27.ª EDICIÓN

Incluye VERSIÓN DIGITAL en inglés

GOLDMAN-CECIL Tratado de MEDICINA INTERNA

LEE GOLDMAN
KATHLEEN A. COONEY

BIBBINS-DOMINGO | CROW | DAVIDSON
DRAZEN | FRASER | GHARAVI
HOLLENBERG | JOHNSTON | RUSTGI

ELSEVIER

Cecil

GOLDMAN-CECIL

TRATADO DE MEDICINA INTERNA

27.ª EDICIÓN

Volumen 1

Directores

LEE GOLDMAN, MD, MPH

Cournand and Richards Professor of Cardiology,
Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons
Professor of Epidemiology, Mailman School of Public Health
Dean Emeritus, Faculties of Health Sciences and Medicine,
Columbia University Irving Medical Center
New York, New York

KATHLEEN A. COONEY, MD

George Barth Geller Distinguished Professor and Chair,
Department of Medicine, Duke University School of Medicine
Durham, North Carolina

ELSEVIER

ELSEVIER

Edificio Torre Tarragona, Tarragona, 161, 15.º, 08014, Barcelona, España

Goldman-Cecil Medicine, 27th edition
Copyright © 2024 by Elsevier, Inc. All rights reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies
Chapter 339: Mayo Foundation of Medical Education and Research retains copyright for illustrations
Previous editions copyrighted 2020, 2016, 2012, 2008, 2004, 2000, 1996, 1991, 1988, 1982, 1979, 1975, 1971, 1963, 1959, 1955, 1951, 1947, 1943, 1940, 1937, 1933, 1930, 1927 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc.
ISBN: 978-0-323-93038-3

This translation of *Goldman-Cecil Medicine,* 27th edition by Lee Goldman and Kathleen A. Cooney was undertaken by Elsevier Espana, S.L.U. and is published by arrangement with Elsevier, Inc.

Esta traducción de *Goldman-Cecil Medicine,* 27th edition, de Lee Goldman y Kathleen A. Cooney, ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. y se publica con el permiso de Elsevier, Inc.

Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna, 27.ª edición, de Lee Goldman y Kathleen A. Cooney
© 2025 Elsevier España, S.L.U., 2021, 2016, 2013, 2009
ISBN (obra completa): 978-84-1382-723-0
ISBN (volumen 1): 978-84-1382-721-6
ISBN (volumen 2): 978-84-1382-722-3
eISBN: 978-84-1382-751-3

Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Nota del editor: Elsevier adopta una posición neutral con respecto a disputas territoriales o reclamaciones jurisdiccionales en su contenido publicado, incluidos los mapas y las afiliaciones institucionales.

Reserva de derechos de libros
Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70/93 272 04 45).

Advertencia
Esta traducción ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. bajo su única responsabilidad. Facultativos e investigadores deben siempre contrastar con su propia experiencia y sus conocimientos el uso de cualquier información, método, compuesto o experimento descritos aquí. Los rápidos avances en medicina requieren que los diagnósticos y las dosis de fármacos recomendadas sean siempre verificados personalmente por el facultativo. Con todo el alcance de la ley, ni Elsevier, ni los autores, los editores o los colaboradores asumen responsabilidad alguna por la traducción ni por los daños que pudieran ocasionarse a personas o propiedades por el uso de productos defectuosos o negligencia, o como consecuencia de la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en esta obra. Con el único fin de hacer la lectura más ágil y en ningún caso con una intención discriminatoria, en esta obra se ha podido utilizar el género gramatical masculino como genérico, remitiéndose con él a cualquier género y no solo al masculino.

Revisión científica:
José M.ª Ladero Quesada, catedrático emérito de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina (España).
Luis Rodríguez Padial, jefe del Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario de Toledo. Presidente de la Sociedad Española de Cardiología.
Alberto García Vadillo, jefe de la Sección de Reumatología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid. Profesor asociado de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.
Manuel L. Fernández Guerrero, jefe del Servicio de Medicina Interna, Fundación Jiménez Díaz, Madrid. Profesor titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.
José Ángel Díaz Pérez, adjunto del Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid. Profesor asociado del Departamento de Patología Médica, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.
M.ª Jesús Fernández Aceñero, jefa de la Sección de Anatomía Patológica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Profesora titular de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.
Manuel Fernández Lorente, especialista en Dermatología Clínica y Estética, Hospital Ramón y Cajal, Madrid. Coordinador médico, Grupo Pedro Jaén, Madrid.
Juan Manuel Igea Aznar, especialista en Alergología e Inmunología Clínica, práctica privada.
Enrique Artozqui Morrás, especialista en Endocrinología y Nutrición, y en Urología, facultativo, Servicio de Urología, Hospital Donostia, San Sebastián.
Ricardo Gayá Moreno, especialista en Oftalmología, facultativo, Servicio de Oftalmología, Hospital Alto Guadalquivir, Andújar, Jaén.
Sofía García-Sanjuán, profesora titular de Universidad, Departamento de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Alicante.

Servicios editoriales: ***Gea* consultoría editorial s.l.**
Depósito legal: B. 15.831-2024
Impreso en Italia

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

VOLUMEN 1

SECCIÓN I: ASPECTOS ÉTICOS Y SOCIALES EN MEDICINA

1 Enfoque de la medicina, el paciente y la profesión médica: la medicina como profesión experta y humana 2
LEE GOLDMAN, KATHLEEN A. COONEY, KIRSTEN BIBBINS-DOMINGO, MARY K. CROW, NANCY E. DAVIDSON, JEFFREY M. DRAZEN, VICTORIA J. FRASER, ALI G. GHARAVI, ANTHONY N. HOLLENBERG, S. CLAIBORNE JOHNSTON Y ANIL K. RUSTGI

2 Bioética en la práctica de la medicina 5
EZEKIEL J. EMANUEL

3 Cuidados paliativos 11
ROBERT M. ARNOLD Y JEAN S. KUTNER

4 Disparidades en la salud y la atención sanitaria 17
JOHN Z. AYANIAN

5 Salud global 21
ALI H. MOKDAD

SECCIÓN II: FUNDAMENTOS DE EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO

6 Anamnesis y exploración física 28
DAVID L. SIMEL

7 Abordaje del paciente con alteración de las constantes vitales 32
DAVID L. SCHRIGER

8 Interpretación estadística de datos para la toma de decisiones clínicas 35
THOMAS H. PAYNE

9 Medición de la salud y la asistencia sanitaria 40
CAROLYN M. CLANCY Y ERNEST MOY

10 Calidad, seguridad y valor 43
ROBERT M. WACHTER Y KAVEH G. SHOJANIA

11 Salud poblacional 47
KIRSTEN BIBBINS-DOMINGO

SECCIÓN III: CUESTIONES PREVENTIVAS Y AMBIENTALES

12 Consulta médica preventiva 52
MARY B. BARTON Y TRACY A. WOLFF

13 Dieta y nutrición 57
DONALD D. HENSRUD

14 Actividad física 61
WILLIAM E. KRAUS

15 Vacunación 64
ANDREW T. KROGER Y WALTER A. ORENSTEIN

16 Principios de medicina del trabajo y ambiental 84
JUDITH GREEN-MCKENZIE

17 Efectos del cambio climático sobre la salud 89
JEREMY HESS Y KRISTIE EBI

18 Lesiones por radiación 91
DAVID J. BRENNER

19 Bioterrorismo 95
MARK G. KORTEPETER Y THEODORE J. CIESLAK

20 Intoxicación crónica: metales y otros oligoelementos 101
LOUISE W. KAO, LAURA TORMOEHLEN Y BLAKE A. FROBERG

SECCIÓN IV: MEDICINA ESPECÍFICA DE EDAD Y GERIÁTRICA

21 Medicina del adolescente 110
DEBRA K. KATZMAN Y S. TODD CALLAHAN

22 Epidemiología del envejecimiento 114
LOUISE ARONSON

23 Evaluación geriátrica 116
C. SETH LANDEFELD

24 Secuelas clínicas frecuentes del envejecimiento 120
JEREMY D. WALSTON

SECCIÓN V: FARMACOLOGÍA CLÍNICA

25 Principios de farmacoterapia 126
ROBERT B. DIASIO

26 Dolor 133
STEVEN P. COHEN

27 Biología de la adicción 142
ERIC J. NESTLER

28 Fármacos inmunomoduladores 144
ANNE R. BASS Y INEZ ROGATSKY

29 Agentes biológicos e inhibidores de la señalización 149
NANCY J. OLSEN Y JOHN J. O'SHEA

30 Medicina complementaria e integrativa 153
FREDERICK M. HECHT

SECCIÓN VI: GENÉTICA

31 Principios de genética 158
BRUCE R. KORF Y NITA A. LIMDI

32 Genómica clínica: estructura y variación del genoma 160
LESLIE G. BIESECKER

33 Aplicaciones de las tecnologías moleculares a la medicina clínica 165
GEOFFREY S. GINSBURG

34 Medicina regenerativa, terapia celular y terapia génica 169
LIOR GEPSTEIN Y KARL SKORECKI

SECCIÓN VII: PRINCIPIOS DE INMUNOLOGÍA E INFLAMACIÓN

35 Sistemas inmunitarios innato y adaptativo 182
MARY K. CROW

36 Lesión y reparación tisular 191
JANE E. SALMON

37 Sistema del complemento en la enfermedad 196
JOHN P. ATKINSON Y V. MICHAEL HOLERS

38 Inmunología del trasplante 203
MEGAN SYKES

SECCIÓN VIII: CARDIOPATÍAS

39 Valoración del paciente con posible enfermedad cardiovascular 210
LEE GOLDMAN

40 Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares 219
DONALD M. LLOYD-JONES

41 Función cardíaca y circulatoria 223
ANDREW R. MARKS

42 Electrocardiografía 228
LEONARD GANZ Y MARK S. LINK

43 Ecocardiografía 235
CATHERINE M. OTTO

44 Pruebas de imagen cardíaca no invasivas 244
CHRISTOPHER M. KRAMER, VASKEN DILSIZIAN Y KLAUS D. HAGSPIEL

45 Insuficiencia cardíaca: epidemiología, biopatología y diagnóstico 254
JOSEPH G. ROGERS Y CHRISTOPHER M. O'CONNOR

46 Insuficiencia cardíaca: tratamiento y pronóstico 262
JOHN J. V. MCMURRAY Y MARC A. PFEFFER

47 Enfermedades del miocardio y el endocardio 279
PERRY M. ELLIOTT Y IACOPO OLIVOTTO

48 Principios de electrofisiología 298
GLENN I. FISHMAN

49 Valoración del paciente con sospecha de arritmia 303
JEFFREY E. OLGIN

50 Parada cardíaca y arritmias potencialmente mortales 312
ROBERT J. MYERBURG Y RACHEL LAMPERT

51 Bradicardias y retrasos en el sistema de conducción 317
PETER ZIMETBAUM Y LEE GOLDMAN

52 Ectopia supraventricular y taquiarritmias 322
PETER ZIMETBAUM Y LEE GOLDMAN

53 Arritmias ventriculares 332
HASAN GARAN

54 Procedimientos electrofisiológicos y cirugía 340
PETER A. SANTUCCI Y DAVID J. WILBER

55 Cardiopatías congénitas en adultos 347
JUDITH THERRIEN Y ARIANE J. MARELLI

56 Angina de pecho y cardiopatía isquémica crónica 356
WILLIAM E. BODEN

57 Síndrome coronario agudo: angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del ST 370
RICHARD A. LANGE Y DEBABRATA MUKHERJEE

58 Infarto agudo de miocardio con elevación del ST y complicaciones del infarto de miocardio 380
FREDERICK G. P. WERT Y JAMES C. FANGA

59 Diagnóstico y tratamiento intervencionistas de la enfermedad arterial coronaria 393
PAUL S. TEIRSTEIN Y AJAY J. KIRTANE

60 Cardiopatía valvular 400
BLASE A. CARABELLO Y SUSHEEL KODALI

61 Endocarditis infecciosa 413
VANCE G. FOWLER JR., ARNOLD S. BAYER Y LARRY M. BADDOUR

62 Enfermedades del pericardio 423
BRIAN D. HOIT Y JAE K. OH

SECCIÓN IX: MEDICINA VASCULAR

63 Enfermedades de la aorta 436
JOSHUA A. BECKMAN

64 Hipertensión arterial 444
JOHN M. FLACK

65 Enfermedad arterial periférica ateroesclerótica 461
CHRISTOPHER J. WHITE

66 Otras enfermedades arteriales periféricas 467
JOHN R. BARTHOLOMEW

67 Trastornos trombóticos: estados hipercoagulables 475
ANDREW I. SCHAFER

68 Trombosis venosa y embolia 482
JEFFREY I. WEITZ Y JOHN W. EIKELBOOM

69 Hipertensión pulmonar 493
MARIUS M. HOEPER Y VALLERIE MCLAUGHLIN

70 Terapia antitrombótica y antiplaquetaria 501
RICHARD C. BECKER Y THOMAS L. ORTEL

SECCIÓN X: ENFERMEDADES DEL APARATO RESPIRATORIO

71 Abordaje del paciente con una enfermedad respiratoria 512
MONICA KRAFT

72 Diagnóstico por imagen en las enfermedades pulmonares 519
PAUL STARK

73 Pruebas y función respiratorias 528
PAUL D. SCANLON Y ALEXANDER S. NIVEN

74 Trastornos del control de la ventilación 534
ATUL MALHOTRA Y FRANK POWELL

75 Asma 537
JEFFREY M. DRAZEN Y ELISABETH H. BEL

76 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 547
JOHN REILLY

77 Fibrosis quística 556
HARTMUT GRASEMANN

78 Bronquiectasias, atelectasias y enfermedades pulmonares cavitarias o quísticas 560
ANNE E. O'DONNELL

79 Trastornos por ocupación alveolar 566
STEPHANIE M. LEVINE

80 Neumopatías intersticiales 570
GANESH RAGHU Y FERNANDO J. MARTINEZ

81 Neumopatías de origen laboral 584
SUSAN M. TARLO Y CARRIE A. REDLICH

82 Lesiones físicas y químicas del pulmón 591
DAVID C. CHRISTIANI Y LISA A. MAIER

83 Sarcoidosis 599
MICHAEL C. IANNUZZI

84 Bronquitis y traqueítis aguda 605
GONZALO M. BEARMAN Y RICHARD P. WENZEL

85 Perspectiva general de la neumonía 606
LINDSEY R. BADEN, MARIE R. GRIFFIN Y MICHAEL KLOMPAS

86 Enfermedades del diafragma, la pared torácica, la pleura y el mediastino 619
F. DENNIS MCCOOL

87 Abordajes intervencionistas y quirúrgicos de las enfermedades pulmonares 630
DAVID J. FELLER-KOPMAN Y MALCOLM M. DECAMP

SECCIÓN XI: MEDICINA INTENSIVA

88 Abordaje del paciente en un entorno de cuidados críticos 636
DEBORAH J. COOK

89 Monitorización respiratoria en cuidados intensivos 639
JAMES K. STOLLER Y NICHOLAS S. HILL

90 Insuficiencia respiratoria aguda 642
MICHAEL A. MATTHAY Y LORRAINE B. WARE

91 Ventilación mecánica 652
LAURENT BROCHARD Y ARTHUR S. SLUTSKY

92 Abordaje del paciente con shock 658
DEREK C. ANGUS

93 Shock cardiógeno 665
STEVEN M. HOLLENBERG Y CLYDE W. YANCY

94 Shocks relacionados con la septicemia 669
ANTHONY C. GORDON Y JAMES A. RUSSELL

95 Trastornos debidos al frío y al calor 678
MICHAEL N. SAWKA Y FRANCIS G. O'CONNOR

96 Intoxicación aguda 682
LEWIS S. NELSON Y DIANE P. CALELLO

97 Aspectos médicos de los traumatismos y las quemaduras 698
ROBERT L. SHERIDAN

98 Envenenamiento, mordeduras y picaduras 704
STEVEN A. SEIFERT†, RICHARD C. DART Y JULIAN WHITE

99 Rabdomiólisis 714
FRANCIS G. O'CONNOR Y PATRICIA A. DUSTER

SECCIÓN XII: ENFERMEDADES RENALES Y GENITOURINARIAS

100 Aproximación al paciente con enfermedad renal 720
ALI G. GHARAVI Y DONALD W. LANDRY

101 Estructura y función de los riñones 729
QAIS AL-AWQATI Y JONATHAN BARASCH

102 Trastornos del sodio y del agua 733
QAIS AL-AWQATI Y JAI RADHAKRISHNAN

103 Trastornos del potasio 745
JULIAN LAWRENCE SEIFTER

104 Trastornos del equilibrio acidobásico 752
JULIAN LAWRENCE SEIFTER

105 Trastornos del magnesio y el fósforo 766
ALAN S. L. YU

106 Lesión renal aguda 770
ANUPAM AGARWAL Y JONATHAN BARASCH

107 Enfermedades glomerulares y síndromes nefróticos 776
JAI RADHAKRISHNAN Y M. BARRY STOKES

108 Nefritis intersticial 790
CYBELE GHOSSEIN Y ERIC G. NEILSON

109 Diabetes y riñón 795
RAYMOND C. HARRIS

110 Vasculopatías renales 799
THOMAS M. COFFMAN Y STEPHEN R. SMITH

111 Nefrolitiasis 803
DAVID A. BUSHINSKY

112 Nefropatías quísticas 808
M. AMIN ARNAOUT

113 Nefropatías hereditarias y anomalías renales/urinarias del desarrollo 815
LISA M. GUAY-WOODFORD

114 Hiperplasia benigna de próstata y prostatitis 821
STEVEN A. KAPLAN

115 Incontinencia urinaria 827
NEIL M. RESNICK Y CATHERINE E. DUBEAU

116 Insuficiencia renal crónica 831
ANDREW S. LEVEY Y MARK J. SARNAK

117 Tratamiento de la insuficiencia renal irreversible 840
DAVID COHEN Y ANTHONY MICHAEL VALERI

SECCIÓN XIII: ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

118 Aproximación al paciente con enfermedad gastrointestinal 850
KENNETH R. MCQUAID

119 Técnicas de imagen diagnóstica en gastroenterología 866
LAURA R. CARUCCI

120 Endoscopia digestiva 875
KENNETH K. WANG

121 Hemorragia digestiva 882
THOMAS O. KOVACS Y DENNIS M. JENSEN

122 Trastornos de la motilidad gastrointestinal 887
MICHAEL CAMILLERI

123 Síndrome del intestino irritable y síndromes digestivos altos funcionales 892
LIN CHANG

124 Enfermedades del esófago 901
GARY W. FALK Y DAVID A. KATZKA

125 Enfermedad péptica ácida 913
ERNST J. KUIPERS

126 Aproximación al paciente con diarrea y malabsorción 923
CAROL E. SEMRAD

127 Enfermedad inflamatoria intestinal 941
GARY R. LICHTENSTEIN

128 Enfermedades inflamatorias y estructurales del intestino, el peritoneo, el mesenterio y el epiplón 951
JOHN F. KUEMMERLE

129 Enfermedades vasculares del tracto gastrointestinal 959
CHARLES J. KAHI

130 Pancreatitis 969
CHRIS E. FORSMARK

131 Enfermedades del recto y el ano 977
ROBERT D. MADOFF Y GENEVIEVE B. MELTON

SECCIÓN XIV: ENFERMEDADES DEL HÍGADO Y EL SISTEMA BILIAR

132 Aproximación al paciente con enfermedad hepática 986
PAUL MARTIN

133 Aproximación al paciente con ictericia o alteraciones en las pruebas hepáticas 993
KEVIN M. KORENBLAT

134 Hepatitis viral aguda 1002
JEAN-MICHEL PAWLOTSKY

135 Hepatitis viral y autoinmunitaria crónica 1009
JEAN-MICHEL PAWLOTSKY

136 Lesión hepática inducida por fármacos 1017
PAUL B. WATKINS

137 Enfermedades hepáticas bacterianas, parasitarias, fúngicas y granulomatosas 1022
K. RAJENDER REDDY

138 Esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica 1031
NAGA P. CHALASANI Y JACQUELYN MAHER

139 La cirrosis y sus secuelas 1035
GUADALUPE GARCIA-TSAO

140 Insuficiencia hepática y trasplante de hígado 1043
ROBERT J. FONTANA

141 Enfermedades de la vesícula y los conductos biliares 1049
EVAN L. FOGEL Y STUART SHERMAN

SECCIÓN XV: ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

142 Hematopoyesis y factores de crecimiento hematopoyéticos 1064
KENNETH KAUSHANSKY

143 Frotis de sangre periférica 1066
BARBARA J. BAIN

144 Aproximación a las anemias 1074
ROBERT T. MEANS JR.

145 Anemias microcíticas e hipocrómicas 1082
THOMAS G. DELOUGHERY

146 Anemias hemolíticas autoinmunitarias e intravasculares 1086
MARC MICHEL

147 Anemias hemolíticas: defectos de la membrana y metabólicos del eritrocito 1093
PATRICK G. GALLAGHER

148 Talasemias 1102
MARIA DOMENICA CAPPELLINI

149 Anemia falciforme y otras hemoglobinopatías 1109
JO HOWARD

150 Anemias megaloblásticas 1117
SALLY P. STABLER

151 Anemia aplásica y estados de insuficiencia de la médula ósea relacionados 1125
AMY E. DEZERN Y ROBERT A. BRODSKY

152 Policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria 1130
JASON GOTLIB

153 Leucocitosis y leucopenia 1140
NANCY BERLINER

154 Aproximación al paciente con linfoadenopatías o esplenomegalia 1148
JANE N. WINTER

155 Histiocitosis 1154
BARRETT J. ROLLINS Y NANCY BERLINER

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

156 Síndromes eosinofílicos 1162
AMY D. KLION

157 Aproximación al paciente con hemorragia o trombosis 1165
ANDREW I. SCHAFER

158 Trombocitopenia 1170
CHARLES S. ABRAMS

159 Enfermedad de von Willebrand y anomalías hemorrágicas de las funciones plaquetaria y vascular 1180
JORGE DI PAOLA Y JAMES S. O'DONNELL

160 Deficiencias de los factores de coagulación 1187
MARGARET V. RAGNI

161 Coagulación intravascular diseminada y hemorragias en la insuficiencia hepática 1195
ANDREW I. SCHAFER

162 Medicina transfusional 1199
BETH H. SHAZ Y CHRISTOPHER D. HILLYER

163 Trasplante de células hematopoyéticas 1206
NELSON J. CHAO Y ARMAND KEATING

SECCIÓN XVI: ONCOLOGÍA

164 Abordaje del paciente con cáncer 1214
JAMES H. DOROSHOW

165 Epidemiología del cáncer 1243
RULLA M. TAMIMI

166 Biología y genética del cáncer 1247
BEN HO PARK

167 Síndromes mielodisplásicos 1252
RICHARD M. STONE

168 Leucemias agudas 1259
ROLAND B. WALTER Y FREDERICK R. APPELBAUM

169 Leucemia linfocítica crónica 1266
JENNIFER R. BROWN

170 Leucemia mieloide crónica 1272
JERALD RADICH

171 Linfomas no hodgkinianos 1278
JULIE M. VOSE Y JAMES O. ARMITAGE

172 Linfoma de Hodgkin 1289
JOSEPH M. CONNORS Y KERRY J. SAVAGE

173 Trastornos de células plasmáticas 1294
S. VINCENT RAJKUMAR

174 Amiloidosis 1305
MORIE A. GERTZ Y ANGELA DISPENZIERI

175 Tumores del sistema nervioso central 1310
INGO K. MELLINGHOFF Y LISA M. DEANGELIS

176 Cáncer de cabeza y cuello 1320
JULIE E. BAUMAN

177 Cáncer de pulmón y otras neoplasias pulmonares 1329
FADLO R. KHURI

178 Neoplasias esofágicas y gástricas 1337
ADAM J. BASS Y ANIL K. RUSTGI

179 Neoplasias de los intestinos delgado y grueso 1343
EDWARD CHU

180 Cáncer de páncreas 1354
DANIEL LAHERU

181 Tumores del hígado y las vías biliares 1357
ROBIN K. KELLEY Y ALAN P. VENOOK

182 Tumores renales, de la vejiga, de los uréteres y de la pelvis renal 1362
DEAN F. BAJORIN

183 Cáncer de mama y trastornos benignos de la mama 1368
NANCY E. DAVIDSON

184 Cánceres ginecológicos 1375
DEBORAH K. ARMSTRONG

185 Cáncer de testículo 1383
LAWRENCE H. EINHORN

186 Cáncer de próstata 1384
KATHLEEN A. COONEY Y ELISABETH I. HEATH

187 Tumores malignos de los huesos, sarcomas y otras neoplasias de tejidos blandos 1388
ROBIN L. JONES

188 Cánceres de piel de tipo melanoma y no melanoma 1391
LYNN M. SCHUCHTER

VOLUMEN 2

SECCIÓN XVII: ENFERMEDADES METABÓLICAS

189 Aproximación a los errores innatos del metabolismo 1398
WILLIAM J. CRAIGEN

190 Trastornos del metabolismo de los lípidos 1404
JENNIFER G. ROBINSON

191 Glucogenosis 1415
PRIYA S. KISHNANI

192 Enfermedades por almacenamiento lisosómico 1418
DONNA M. KRASNEWICH Y ELLEN SIDRANSKY

193 Homocistinuria e hiperhomocisteinemia 1425
MANUEL SCHIFF Y HENK J. BLOM

194 Porfirias 1428
RICHARD J. HIFT

195 Enfermedad de Wilson 1436
MICHAEL L. SCHILSKY

196 Sobrecarga de hierro (hemocromatosis) 1438
KRIS V. KOWDLEY

SECCIÓN XVIII: ENFERMEDADES NUTRICIONALES

197 Malnutrición grave 1444
MARK J. MANARY E INDI TREHAN

198 Malnutrición: evaluación y apoyo 1446
TOMMY E. CEDERHOLM E INGVAR G. BOSAEUS

199 Vitaminas, oligoelementos y otros micronutrientes 1451
JOEL B. MASON Y SARAH L. BOOTH

200 Trastornos de la alimentación 1461
EVELYN ATTIA, MARIAN TANOFSKY-KRAFF Y B. TIMOTHY WALSH

201 Obesidad 1463
MICHAEL D. JENSEN Y DANIEL H. BESSESEN

SECCIÓN XIX: ENDOCRINOPATÍAS

202 Abordaje del paciente con una endocrinopatía 1472
DAVID R. CLEMMONS Y LYNNETTE K. NIEMAN

203 Principios de endocrinología 1473
ALLEN M. SPIEGEL

204 Neuroendocrinología y sistema neuroendocrino 1476
ROY E. WEISS

205 Adenohipófisis 1482
ROY E. WEISS

206 Neurohipófisis 1498
JOSEPH G. VERBALIS

207 Glándula tiroides 1504
ELIZABETH N. PEARCE Y ANTHONY N. HOLLENBERG

208 Corteza suprarrenal 1520
LYNNETTE K. NIEMAN

209 Médula suprarrenal, catecolaminas y feocromocitoma 1529
WILLIAM F. YOUNG JR.

210 Diabetes mellitus 1534
KETAN K. DHATARIYA, GUILLERMO E. UMPIERREZ Y JILL P. CRANDALL

211 Hipoglucemia 1551
KHALID HUSSAIN

212 Trastornos poliglandulares 1558
LYNNETTE K. NIEMAN Y ALLEN M. SPIEGEL

213 Neoplasias neuroendocrinas 1561
EDWARD M. WOLIN Y ROBERT T. JENSEN

214 Desarrollo sexual 1569
PERRIN C. WHITE

215 Medicina transgénero 1577
JOSHUA D. SAFER

216 Testículo e hipogonadismo, infertilidad y disfunción sexual masculinos 1580
RONALD S. SWERDLOFF Y CHRISTINA WANG

217 Ovarios y desarrollo puberal 1591
WILLIAM H. CATHERINO

218 Endocrinología de la reproducción e infertilidad 1595
WILLIAM H. CATHERINO

SECCIÓN XX: SALUD EN LA MUJER

219 Enfoque de la salud de la mujer 1606
KAREN M. FREUND

220 Anticoncepción 1610
BEVERLY WINIKOFF Y DANIEL GROSSMAN

221 Problemas médicos en la gestación 1618
CATHERINE Y. SPONG Y DAVID B. NELSON

222 Menopausia 1628
NANETTE SANTORO Y GENEVIEVE NEAL-PERRY

223 Violencia de pareja 1633
GENE FEDER Y HARRIET L. MACMILLAN

SECCIÓN XXI: ENFERMEDADES DEL METABOLISMO ÓSEO Y MINERAL

224 Abordaje del paciente con enfermedad ósea metabólica 1638
THOMAS J. WEBER

225 Osteoporosis 1639
THOMAS J. WEBER

226 Osteomalacia y raquitismo 1647
ROBERT S. WEINSTEIN

227 Glándulas paratiroides, hipercalcemia e hipocalcemia 1652
RAJESH V. THAKKER

228 Osteopatía de Paget 1662
STUART H. RALSTON

229 Osteonecrosis, osteoesclerosis/hiperostosis y otros trastornos óseos 1665
MICHAEL P. WHYTE Y KATHRYN M. DAHIR

SECCIÓN XXII: ENFERMEDADES ALÉRGICAS E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

230 Abordaje del paciente con enfermedades alérgicas o inmunitarias 1672
KARI C. NADEAU

231 Enfermedades por inmunodeficiencias primarias 1676
CHARLOTTE CUNNINGHAM-RUNDLES

232 Urticaria y angioedema 1687
SARBJIT S. SAINI

233 Anafilaxia 1691
LAWRENCE B. SCHWARTZ Y MARIANA CASTELLS

234 Alergia a los fármacos 1695
MARIANA CASTELLS

235 Mastocitosis 1700
CEM AKIN

SECCIÓN XXIII: ENFERMEDADES REUMÁTICAS

236 Abordaje del paciente con enfermedad reumática 1706
VIVIAN P. BYKERK Y MARY K. CROW

237 Pruebas de laboratorio en las enfermedades reumáticas 1712
KEVIN D. DEANE Y DAVID S. PISETSKY

238 Pruebas de imagen en las enfermedades reumáticas 1717
RONALD S. ADLER

239 Enfermedades hereditarias del tejido conectivo 1724
REED E. PYERITZ

240 Enfermedades autoinflamatorias sistémicas 1730
DANIEL L. KASTNER

241 Artrosis 1737
DAVID J. HUNTER

242 Bursitis, tendinopatías, otros trastornos periarticulares y medicina deportiva 1742
JOSEPH J. BIUNDO Y JUAN J. CANOSO

243 Artritis reumatoide 1749
IAIN B. MCINNES

244 Espondiloartritis 1760
ROBERT D. INMAN Y PROTON RAHMAN

245 Lupus eritematoso sistémico 1767
MARY K. CROW

246 Esclerosis sistémica (esclerodermia) 1775
JOHN VARGA

247 Síndrome de Sjögren 1783
E. WILLIAM ST. CLAIR

248 Miopatías inflamatorias 1787
STEVEN A. GREENBERG

249 Vasculitis sistémicas 1791
JOHN H. STONE

250 Arteritis de células gigantes y polimialgia reumática 1801
ROBERT SPIERA

251 Infecciones de bolsas serosas, articulaciones y huesos 1804
DOUGLAS R. OSMON

252 Enfermedades por depósito de cristales 1810
N. LAWRENCE EDWARDS

253 Fibromialgia 1816
DANIEL J. CLAUW

254 Enfermedades sistémicas que cursan con artritis 1820
STERLING G. WEST Y S. LOUIS BRIDGES JR.

255 Tratamiento quirúrgico de las enfermedades articulares 1826
C. RONALD MACKENZIE Y EDWIN P. SU

SECCIÓN XXIV: ENFERMEDADES INFECCIOSAS

256 Introducción a las enfermedades microbianas: fisiopatología y diagnóstico 1833
ROBIN PATEL Y VICTORIA J. FRASER

257 Microbioma humano 1836
VINCENT B. YOUNG

258 Principios del tratamiento antiinfeccioso 1840
LOUIS B. RICE

259 Abordaje de la fiebre o la sospecha de infección en el huésped sano 1845
MICHAEL T. MELIA

260 Abordaje de la fiebre y la sospecha de infección en el huésped inmunodeprimido 1851
COSTI D. SIFRI

261 Prevención y control de las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria 1862
DAVID P. CALFEE

262 Abordaje del paciente con sospecha de infección entérica 1868
JAMES M. FLECKENSTEIN

263 Abordaje del paciente con infección urinaria 1873
DIMITRI DREKONJA

264 Abordaje del paciente con una infección de transmisión sexual 1878
HEIDI SWYGARD Y MYRON S. COHEN

265 Abordaje del paciente antes y después de los viajes 1885
LIN H. CHEN

266 Quimioterapia antibacteriana 1891
ARNOLD LOUIE

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

267 Infecciones estafilocócicas 1902
CATHERINE LIU, BO SHOPSIN Y HENRY F. CHAMBERS

268 Infecciones pulmonares por *Streptococcus pneumoniae* 1910
THOMAS MCDONALD FILE JR.

269 Infecciones estreptocócicas no neumocócicas y fiebre reumática 1913
DENNIS L. STEVENS, AMY E. BRYANT Y MELISSA M. HAGMAN

270 Infecciones enterocócicas 1920
PATRICE SAVARD Y TRISH M. PERL

271 Infecciones por clostridios y *Clostridioides* 1924
MARK H. WILCOX Y ERIK R. DUBBERKE

272 Infecciones por bacilos grampositivos 1930
ROSE KIM, HEATHER CLAUSS Y ANNETTE C. REBOLI

273 Enfermedades causadas por bacterias anaerobias no formadoras de esporas 1938
ITZHAK BROOK

274 Infecciones por *Neisseria meningitidis* 1941
DAVID S. STEPHENS

275 Infecciones por *Neisseria gonorrhoeae* 1946
JEFFREY D. KLAUSNER Y STEPHANIE N. TAYLOR

276 Chancroide 1950
STANLEY M. SPINOLA

277 Infecciones por *Haemophilus* y *Moraxella* 1952
MONICA M. FARLEY

278 Cólera y otras infecciones por *Vibrio* 1955
EDUARDO GOTUZZO Y CARLOS SEAS

279 Infecciones por *Campylobacter* 1958
BAN MISHU ALLOS

280 Infecciones entéricas por *Escherichia coli* 1960
THEODORE S. STEINER

281 Enterobacterales: infecciones no entéricas y multirresistencia 1964
AMY J. MATHERS

282 Infecciones por *Pseudomonas* y *Burkholderia* 1968
MATTHEW E. FALAGAS Y PETROS I. RAFAILIDIS

283 Enfermedades causadas por *Acinetobacter* y *Stenotrophomonas* 1973
KEITH S. KAYE Y ROBERT A. BONOMO

284 Infecciones por *Salmonella* (incluida la fiebre entérica) 1976
JOHN A. CRUMP

285 Shigelosis 1980
CALMAN A. MACLENNAN

286 Brucelosis 1983
EDSEL MAURICE T. SALVANA

287 Tularemia y otras infecciones por *Francisella* 1985
KAREN C. BLOCH Y FRED A. LÓPEZ

288 Peste y otras infecciones por *Yersinia* 1988
PAUL S. MEAD Y CHRISTINA A. NELSON

289 Tos ferina y otras infecciones por *Bordetella* 1994
CHRISTOPHER J. GILL Y ERIK L. HEWLETT

290 Infecciones por *Legionella* 1996
JONAS MARSCHALL Y VICTORIA J. FRASER

291 Infecciones por *Bartonella* 2000
JEAN-MARC ROLAIN Y DIDIER RAOULT

292 Granuloma inguinal (donovanosis) 2004
WALTER BELDA JR.

293 Infecciones por *Mycoplasma* 2005
DAVID L. GOLDMAN

294 Enfermedades causadas por clamidias 2009
HILARY E. L. RENO Y WILLIAM M. GEISLER

295 Sífilis y treponematosis no sifilíticas 2014
JODIE A. DIONNE Y KHALIL G. GHANEM

296 Enfermedad de Lyme 2022
GARY P. WORMSER

297 Fiebre recurrente y otras infecciones por *Borrelia* 2027
WILLIAM A. PETRI JR.

298 Leptospirosis 2029
DAVID A. HAAKE

299 Tuberculosis 2031
THOMAS C. BAILEY Y JENNIFER A. PHILIPS

300 Micobacterias no tuberculosas 2044
STEVEN M. HOLLAND Y KENNETH N. OLIVIER

301 Lepra (enfermedad de Hansen) 2047
SUNIL DOGRA

302 Infecciones por rickettsias 2054
PIERRE-EDOUARD FOURNIER Y DIDIER RAOULT

303 Zoonosis 2063
MEGAN E. RELLER Y J. STEPHEN DUMLER

304 Actinomicosis 2066
ITZHAK BROOK

305 Enfermedad de Whipple 2069
THOMAS RUDOLF SCHNEIDER

306 Nocardiosis 2072
FREDERICK S. SOUTHWICK

307 Antifúngicos sistémicos 2074
DAVID W. DENNING Y DAVID A. STEVENS

308 Micosis endémicas 2080
GEORGE R. THOMPSON III Y MARISA H. MICELI

309 Criptococosis 2087
SHARON C-A CHEN

310 Candidiasis 2089
PETER G. PAPPAS

311 Aspergilosis 2093
THOMAS J. WALSH Y THOMAS F. PATTERSON

312 Mucormicosis 2098
DIMITRIOS P. KONTOYIANNIS Y LUIS OSTROSKY-ZEICHNER

313 Neumonía por *Pneumocystis* 2101
JOSEPH A. KOVACS

314 Micetoma e infecciones por hongos dematiáceos 2108
PETER G. PAPPAS Y DIMITRIOS P. KONTOYIANNIS

315 Terapia antiparasitaria 2111
PHILIP J. BUDGE Y RICHARD D. PEARSON

316 Paludismo 2118
PHILIP J. ROSENTHAL Y MOSES R. KAMYA

317 Enfermedad del sueño africana 2123
WILLIAM A. PETRI JR.

318 Enfermedad de Chagas 2126
LOUIS V. KIRCHHOFF

319 Leishmaniosis 2130
PIERRE A. BUFFET, SIMON L. CROFT Y MITALI CHATTERJEE

320 Toxoplasmosis 2136
ANITA A. KOSHY

321 Criptosporidiosis 2141
CIRLE A. WARREN Y ALDO A. M. LIMA

322 Giardiasis 2144
DAVID R. HILL

323 Amebiasis 2146
WILLIAM A. PETRI JR.

324 Babesiosis y otras enfermedades protozoarias 2151
SAM R. TELFORD III Y PETER J. KRAUSE

325 Cestodos 2157
A. CLINTON WHITE JR. Y ENRICO BRUNETTI

326 Infecciones por trematodos 2163
LUIS A. MARCOS

327 Infecciones por nematodos 2169
DAVID J. DIEMERT

328 Tratamiento antiviral (excluido el del VIH) 2181
JOHN H. BEIGEL Y SHYAMASUNDARAN KOTTILIL

329 Resfriado común 2192
BRUCE BARRETT

330 Virus respiratorio sincitial y metaneumovirus humano 2194
H. KEIPP TALBOT Y EDWARD E. WALSH

331 Enfermedad por el virus de la parainfluenza 2196
GEOFFREY A. WEINBERG Y KATHRYN M. EDWARDS

332 Gripe 2198
MICHAEL G. ISON Y NELSON LEE

333 Enfermedades por adenovirus 2204
MICHAEL G. ISON

334 Coronavirus antes de 2019 2206
FIONA P. HAVERS, HANNAH KIRKING E IAN D. PLUMB

335 COVID-19: virología y anatomía patológica 2209
VINCENT RACANIELLO

336 COVID-19: epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico, prevención comunitaria y pronóstico 2213
CARLOS DEL RIO, MONICA GANDHI Y MYRON S. COHEN

337 Tratamiento y vacunación para la COVID-19 2216
RAJESH T. GANDHI Y KATHLEEN M. NEUZIL

338 Sarampión 2220
MARTIN G. OTTOLINI

339 Rubéola 2224
GREGORY A. POLAND, INNA G. OVSYANNIKOVA Y RICHARD B. KENNEDY

340 Parotiditis 2225
JENNIFER B. ROSEN Y JANE R. ZUCKER

341 Poliomavirus 2227
HANS H. HIRSCH

342 Parvovirus 2233
NEAL S. YOUNG

343 Viruela, viruela del mono y otras infecciones por poxvirus 2236
BRETT W. PETERSEN E INGER K. DAMON

344 Virus del papiloma 2240
SEAN T. O'LEARY Y JOHN M. DOUGLAS JR.

345 Infecciones por el virus del herpes simple 2244
RICHARD J. WHITLEY Y JOHN W. GNANN JR.

346 Virus de la varicela-zóster (varicela, herpes zóster) 2247
JEFFREY COHEN

347 Citomegalovirus 2250
GUY BOIVIN Y AJIT P. LIMAYE

348 Infección por el virus de Epstein-Barr 2253
ROBERT T. SCHOOLEY Y UPTON D. ALLEN

349 Enterovirus 2256
JOSÉ R. ROMERO

350 Rotavirus, norovirus y otros virus gastrointestinales 2261
MANUEL A. FRANCO Y HARRY B. GREENBERG

351 Fiebres hemorrágicas virales 2264
DANIEL G. BAUSCH Y LAURENT KAISER

352 Arbovirus causantes de fiebre, exantema y síndromes neurológicos 2274
J. DAVID BECKHAM

SECCIÓN XXV: RETROVIRUS

353 Epidemiología y diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida 2286
LARRY W. CHANG Y THOMAS C. QUINN

354 Biopatología de los virus de la inmunodeficiencia humana 2291
JOEL N. BLANKSON, ROBERT F. SILICIANO Y FRANK MALDARELLI

355 Manifestaciones clínicas agudas y diagnóstico del VIH 2295
THOMAS C. QUINN Y LARRY W. CHANG

356 Prevención de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 2298
RAPHAEL J. LANDOVITZ, CARLOS DEL RIO Y MYRON S. COHEN

357 Tratamiento antirretroviral de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 2300
ROY M. GULICK

358 Complicaciones microbianas del VIH/sida 2305
HENRY MASUR

359 Manifestaciones sistémicas del VIH/sida 2312
SAMUEL T. MERRICK Y MARSHALL J. GLESBY

360 Otros retrovirus distintos al virus de la inmunodeficiencia humana 2324
CHARLES R. M. BANGHAM Y LUCY B. M. COOK

SECCIÓN XXVI: MEDICINA DE LA CONDUCTA

361 *Delirium* y alteraciones del estado mental 2330
SHARON K. INOUYE

362 Trastornos psiquiátricos en la práctica médica 2336
JEFFREY M. LYNESS Y HOCHANG B. LEE

363 Nicotina y tabaco 2349
TONY P. GEORGE

364 Trastornos por consumo de alcohol 2353
PATRICK G. O'CONNOR

365 Trastornos por consumo de drogas 2360
ROGER D. WEISS Y JANE M. LIEBSCHUTZ

SECCIÓN XXVII: NEUROLOGÍA

366 Abordaje del paciente con enfermedad neurológica 2368
GABRIELE C. DE LUCA, ROBERT C. GRIGGS Y S. CLAIBORNE JOHNSTON

367 Cefaleas y otros dolores de cabeza 2376
KATHLEEN B. DIGRE

368 Traumatismo craneoencefálico y lesión de la médula espinal 2385
JEFFREY J. BAZARIAN

369 Lesiones mecánicas y de otro tipo de columna, raíces nerviosas y médula espinal 2392
J. D. BARTLESON

370 Disfunción cerebral regional: funciones mentales superiores 2407
DAVID S. KNOPMAN

371 Deterioro cognitivo y demencia 2412
DAVID S. KNOPMAN

372 Epilepsias 2425
SAMUEL WIEBE

373 Coma, trastornos de la conciencia y muerte cerebral 2437
DAVID M. GREER Y JAMES L. BERNAT

374 Trastornos del sueño 2443
BRADLEY V. VAUGHN Y ROBERT C. BASNER

375 Aproximación a las enfermedades cerebrovasculares 2454
LARRY B. GOLDSTEIN

376 Enfermedad cerebrovascular isquémica 2464
LARRY B. GOLDSTEIN

377 Enfermedad cerebrovascular hemorrágica 2474
SEEMANT CHATURVEDI Y MAGDY SELIM

378 Parkinsonismo 2483
JILL L. OSTREM Y MICHAEL S. OKUN

379 Otros trastornos del movimiento 2489
MICHAEL S. OKUN Y JILL L. OSTREM

380 Esclerosis múltiple y afecciones desmielinizantes 2498
PETER A. CALABRESI

381 Meningitis bacteriana, viral y otras 2510
AVINDRA NATH

382 Absceso cerebral e infecciones parameníngeas 2525
AVINDRA NATH Y JOSEPH R. BERGER

383 Encefalitis 2531
ALLEN J. AKSAMIT JR.

384 Trastornos neurológicos nutricionales y relacionados con el alcohol 2537
BARBARA S. KOPPEL, LOUIS H. WEIMER Y MICHAEL DARAS

385 Trastornos del desarrollo y neurocutáneos 2545
E. STEVE ROACH

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

386 Trastornos autónomos 2553
EDUARDO E. BENARROCH Y ROY FREEMAN

387 Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la neurona motora 2561
PAMELA J. SHAW Y MERIT E. CUDKOWICZ

388 Neuropatías periféricas 2566
A. GORDON SMITH Y MICHAEL E. SHY

389 Enfermedades musculares 2580
DUYGU SELCEN

390 Trastornos de la transmisión neuromuscular 2588
HENRY J. KAMINSKI

SECCIÓN XXVIII: ENFERMEDADES DE LOS OJOS, LOS OÍDOS, LA NARIZ Y LA FARINGE

391 Enfermedades del sistema visual 2596
GEORGE A. CIOFFI Y JEFFREY M. LIEBMANN

392 Neurooftalmología 2614
ROBERT W. BALOH Y JOANNA C. JEN

393 Enfermedades de la boca y las glándulas salivales 2620
RICHARD C. JORDAN

394 Abordaje del paciente con enfermedades de la nariz, los senos paranasales y los oídos 2627
ANDREW H. MURR Y STEVEN D. PLETCHER

395 Olfato y gusto 2639
ROBERT W. BALOH Y JOANNA C. JEN

396 Audición y equilibrio 2641
ROBERT W. BALOH Y JOANNA C. JEN

397 Trastornos de la faringe 2648
PAUL W. FLINT

SECCIÓN XXIX: INTERCONSULTA MÉDICA

398 Principios de la interconsulta médica 2656
GERALD W. SMETANA Y BARBARA A. SLAWSKI

399 Evaluación preoperatoria 2659
ANDREW D. AUERBACH

400 Generalidades de la anestesia 2668
JEANINE P. WIENER-KRONISH Y LEE A. FLEISHER

401 Cuidados y complicaciones postoperatorios 2672
DONALD A. REDELMEIER

402 Atención médica a pacientes con enfermedades psiquiátricas 2677
MARSHA N. WITTINK Y S. RYAN GREYSEN

SECCIÓN XXX: ENFERMEDADES DE LA PIEL

403 Abordaje de las enfermedades de la piel 2686
CHRISTINE J. KO

404 Principios de tratamiento de las enfermedades de la piel 2697
VICTORIA P. WERTH Y APRIL W. ARMSTRONG

405 Eccemas, fotodermatosis, enfermedades papuloescamosas (incluidas las fúngicas) y eritemas figurados 2702
HENRY W. LIM Y JOEL M. GELFAND

406 Enfermedades maculares, papulares, purpúricas, vesiculoampollosas y pustulosas 2712
DANIELA KROSHINSKY

407 Urticaria, reacciones cutáneas por hipersensibilidad a fármacos, nódulos y tumores, y enfermedades atróficas 2724
MADELEINE DUVIC Y SUSAN Y. CHON

408 Infecciones, trastornos de la pigmentación, dermatología regional y lesiones propias de la piel negra 2738
JEAN BOLOGNIA Y AMY MCMICHAEL

409 Enfermedades del pelo y las uñas 2747
ANTONELLA TOSTI

APÉNDICE

Intervalos de referencia y valores analíticos e1*
JORGE SEPULVEDA

Índice alfabético Í-1

*Contenido disponible en inglés en Elsevier eBooks+.

ÍNDICE DE VÍDEOS

Este icono aparece a lo largo del libro para indicar los capítulos a los que acompañan vídeos disponibles en Elsevier eBooks+ (contenido en inglés).

CARDIOPATÍAS

Proyecciones ecocardiográficas estándar: plano de imagen de eje largo
Capítulo 43, vídeo 1A. CATHERINE M. OTTO

Proyecciones ecocardiográficas estándar: plano de imagen de eje corto
Capítulo 43, vídeo 1B. CATHERINE M. OTTO

Proyecciones ecocardiográficas estándar: plano de imagen de eje corto
Capítulo 43, vídeo 1C. CATHERINE M. OTTO

Proyecciones ecocardiográficas estándar: plano de imagen de cuatro cavidades
Capítulo 43, vídeo 1D. CATHERINE M. OTTO

Miocardiopatía dilatada: proyección de eje largo
Capítulo 43, vídeo 2A. CATHERINE M. OTTO

Miocardiopatía dilatada: protección de eje corto
Capítulo 43, vídeo 2B. CATHERINE M. OTTO

Miocardiopatía dilatada: proyección apical de cuatro cavidades
Capítulo 43, vídeo 2C. CATHERINE M. OTTO

Ecocardiografía tridimensional
Capítulo 43, vídeo 3. CATHERINE M. OTTO

Ecocardiografía de esfuerzo: reacción normal
Capítulo 43, vídeo 4A. CATHERINE M. OTTO

Ecocardiografía de esfuerzo: estenosis proximal de la arteria coronaria descendente anterior izquierda
Capítulo 43, vídeo 4B. CATHERINE M. OTTO

Derrame pericárdico: eje paraesternal largo
Capítulo 43, vídeo 5A. CATHERINE M. OTTO

Derrame pericárdico: eje paraesternal corto
Capítulo 43, vídeo 5B. CATHERINE M. OTTO

Derrame pericárdico: proyecciones apicales de cuatro cavidades
Capítulo 43, vídeo 5C. CATHERINE M. OTTO

Comunicación interauricular tipo *ostium secundum*
Capítulo 55, vídeo 1. ARIANE J. MARELLI

Comunicación interventricular perimembranosa
Capítulo 55, vídeo 2. ARIANE J. MARELLI

Colocación de endoprótesis coronaria
Capítulo 59, vídeo 1. PAUL S. TEIRSTEIN

Paso de cable guía
Capítulo 59, vídeo 2. PAUL S. TEIRSTEIN

Introducción de la endoprótesis
Capítulo 59, vídeo 3. PAUL S. TEIRSTEIN

Inflado de la endoprótesis
Capítulo 59, vídeo 4. PAUL S. TEIRSTEIN

Resultado final
Capítulo 59, vídeo 5. PAUL S. TEIRSTEIN

ENFERMEDADES DEL APARATO RESPIRATORIO

Sibilancias
Capítulo 75, vídeo 1. RAYMOND MURPHY

Uso de inhalador
Capítulo 75, vídeo 2. LESLIE HENDELES, GENE L. COLICE Y ROBERT J. MEYER

Resección en cuña, VATS
Capítulo 87, vídeo 1. MALCOLM M. DECAMP

MEDICINA INTENSIVA

Ventilación de un pulmón de rata *ex vivo*
Capítulo 91, vídeo 1. ARTHUR S. SLUTSKY, GEORGE VOLGYESI Y TOM WHITEHEAD

ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

Colitis ulcerosa moderadamente grave
Capítulo 127, vídeo 1. GARY R. LICHTENSTEIN

Endoprótesis, isquemia mesentérica crónica
Capítulo 129, vídeo 1. CHARLES J. KAHI

ENFERMEDADES DEL HÍGADO Y EL SISTEMA BILIAR

Ecografía endoscópica de ascariosis biliar, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica de ascariosis biliar y extracción del helminto
Capítulo 137, vídeo 1. K. RAJENDER REDDY

ONCOLOGÍA

Enteroscopia con doble balón asistida por laparoscopia con polipectomía de un adenoma yeyunal, seguida de sobresutura quirúrgica del sitio de polipectomía
Capítulo 179, vídeo 1. SHABANA PASHA

Polipectomía con asa de un adenoma de colon
Capítulo 179, vídeo 2. JONATHAN LEIGHTON

Resección mucosa endoscópica con polipectomía con inyección de solución salina de un adenoma de colon, seguida de cierre del defecto mucoso con clips
Capítulo 179, vídeo 3. WAJEEH SALAH

ENDOCRINOPATÍAS

Cirugía hipofisaria
Capítulo 205, vídeo 1. IVAN CIRIC

MEDICINA DE LA CONDUCTA

Método de valoración de la confusión
Capítulo 361, vídeo 1. SHARON K. INOUYE

NEUROLOGÍA

Trastorno epiléptico focal: epilepsia del lóbulo temporal
Capítulo 366, vídeo 1. GABRIELE C. DE LUCA, ROBERT C. GRIGGS Y S. CLAIBORNE JOHNSTON

Trastorno convulsivo generalizado: epilepsia mioclónica
Capítulo 366, vídeo 2. GABRIELE C. DE LUCA, ROBERT C. GRIGGS Y S. CLAIBORNE JOHNSTON

Desviación del pronador
Capítulo 366, vídeo 3. GABRIELE C. DE LUCA, ROBERT C. GRIGGS Y S. CLAIBORNE JOHNSTON

Enfermedad de Parkinson
Capítulo 366, vídeo 4. GABRIELE C. DE LUCA, ROBERT C. GRIGGS Y S. CLAIBORNE JOHNSTON

Oftalmoplejía internuclear
Capítulo 366, vídeo 5. GABRIELE C. DE LUCA, ROBERT C. GRIGGS Y S. CLAIBORNE JOHNSTON

Marcha atáxico-espástica
Capítulo 366, vídeo 6. GABRIELE C. DE LUCA, ROBERT C. GRIGGS Y S. CLAIBORNE JOHNSTON

Clono mantenido
Capítulo 366, vídeo 7. GABRIELE C. DE LUCA, ROBERT C. GRIGGS Y S. CLAIBORNE JOHNSTON

Fasciculaciones (lengua y extremidad inferior)
Capítulo 366, vídeo 8. GABRIELE C. DE LUCA, ROBERT C. GRIGGS Y S. CLAIBORNE JOHNSTON

Plexopatía braquial
Capítulo 366, vídeo 9. GABRIELE C. DE LUCA, ROBERT C. GRIGGS Y S. CLAIBORNE JOHNSTON

Neuropatía periférica dependiente de la longitud
Capítulo 366, vídeo 10. GABRIELE C. DE LUCA, ROBERT C. GRIGGS Y S. CLAIBORNE JOHNSTON

Ptosis fatigable, disartria y disfonía
Capítulo 366, vídeo 11. GABRIELE C. DE LUCA, ROBERT C. GRIGGS Y S. CLAIBORNE JOHNSTON

Distrofia miotónica
Capítulo 366, vídeo 12. GABRIELE C. DE LUCA, ROBERT C. GRIGGS Y S. CLAIBORNE JOHNSTON

Distrofia muscular facioescapulohumeral
Capítulo 366, vídeo 13. GABRIELE C. DE LUCA, ROBERT C. GRIGGS Y S. CLAIBORNE JOHNSTON

Provocación cervical
Capítulo 369, vídeo 1. J. D. BARTLESON

Maniobra de Spurling
Capítulo 369, vídeo 2. J. D. BARTLESON

Prueba de distracción cervical
Capítulo 369, vídeo 3. J. D. BARTLESON

Elevación de la pierna recta
Capítulo 369, vídeo 4. J. D. BARTLESON

Elevación de la pierna recta contralateral
Capítulo 369, vídeo 5. J. D. BARTLESON

Elevación de la pierna recta en posición sentada
Capítulo 369, vídeo 6. J. D. BARTLESON

Discectomía
Capítulo 369, vídeo 7. J. D. BARTLESON

Crisis de ausencia típica
Capítulo 372, vídeo 1. SAMUEL WIEBE

Crisis rolándica izquierda
Capítulo 372, vídeo 2. SAMUEL WIEBE

Crisis con alteración de la conciencia focal temporal izquierda
Capítulo 372, vídeo 3. SAMUEL WIEBE

Crisis con alteración de la conciencia focal temporal izquierda, confusión postictal
Capítulo 372, vídeo 4. SAMUEL WIEBE

Crisis con alteración de la conciencia focal temporal izquierda
Capítulo 372, vídeo 5. SAMUEL WIEBE

Crisis sensitivo-motora suplementaria
Capítulo 372, vídeo 6. SAMUEL WIEBE

Crisis temporal posterior derecha: semiología hipercinética pronunciada
Capítulo 372, vídeo 7. SAMUEL WIEBE

Crisis hipercinética frontal mesial derecha
Capítulo 372, vídeo 8. SAMUEL WIEBE

Estado epiléptico no convulsivo generalizado
Capítulo 372, vídeo 9. SAMUEL WIEBE

Fase tónica de crisis GTC
Capítulo 372, vídeo 10. SAMUEL WIEBE

Fase clónica de crisis GTC
Capítulo 372, vídeo 11. SAMUEL WIEBE

Crisis facial mioclónica
Capítulo 372, vídeo 12. SAMUEL WIEBE

Crisis tónica de Lennox-Gastaut
Capítulo 372, vídeo 13. SAMUEL WIEBE

Crisis atónica de Lennox-Gastaut
Capítulo 372, vídeo 14. SAMUEL WIEBE

Crisis auditiva refleja
Capítulo 372, vídeo 15. SAMUEL WIEBE

Enfermedad de Parkinson precoz
Capítulo 378, vídeo 1. JILL L. OSTREM Y MICHAEL S. OKUN

Congelación (bloqueo) de la marcha en la enfermedad de Parkinson
Capítulo 378, vídeo 2. JILL L. OSTREM Y MICHAEL S. OKUN

Marcha de pistolero en la parálisis supranuclear progresiva
Capítulo 378, vídeo 3. JILL L. OSTREM Y MICHAEL S. OKUN

Parálisis de la mirada supranuclear en la parálisis supranuclear progresiva
Capítulo 378, vídeo 4. JILL L. OSTREM Y MICHAEL S. OKUN

Signo del aplauso en la parálisis supranuclear progresiva
Capítulo 378, vídeo 5. JILL L. OSTREM Y MICHAEL S. OKUN

Apraxia de la apertura de los párpados en la parálisis supranuclear progresiva
Capítulo 378, vídeo 6. JILL L. OSTREM Y MICHAEL S. OKUN

Distonía craneal en la atrofia multisistémica
Capítulo 378, vídeo 7. JILL L. OSTREM Y MICHAEL S. OKUN

Anterocollis en la atrofia multisistémica
Capítulo 378, vídeo 8. JILL L. OSTREM Y MICHAEL S. OKUN

Estridor en la atrofia multisistémica
Capítulo 378, vídeo 9. JILL L. OSTREM Y MICHAEL S. OKUN

Fenómeno del miembro extraño en el síndrome corticobasal
Capítulo 378, vídeo 10. JILL L. OSTREM Y MICHAEL S. OKUN

Mioclonía en el síndrome corticobasal
Capítulo 378, vídeo 11. JILL L. OSTREM Y MICHAEL S. OKUN

Discinesia inducida por levodopa en la enfermedad de Parkinson
Capítulo 378, vídeo 12. JILL L. OSTREM Y MICHAEL S. OKUN

Temblor esencial
Capítulo 379, vídeo 1. MICHAEL S. OKUN Y JILL L. OSTREM

Enfermedad de Huntington
Capítulo 379, vídeo 2. MICHAEL S. OKUN Y JILL L. OSTREM

Hemibalismo
Capítulo 379, vídeo 3. MICHAEL S. OKUN Y JILL L. OSTREM

Blefaroespasmo
Capítulo 379, vídeo 4. MICHAEL S. OKUN Y JILL L. OSTREM

Distonía oromandibular
Capítulo 379, vídeo 5. MICHAEL S. OKUN Y JILL L. OSTREM

Distonía cervical
Capítulo 379, vídeo 6. MICHAEL S. OKUN Y JILL L. OSTREM

Calambre del escribiente
Capítulo 379, vídeo 7. MICHAEL S. OKUN Y JILL L. OSTREM

Distonía del músico
Capítulo 379, vídeo 8. MICHAEL S. OKUN Y JILL L. OSTREM

Truco sensorial en la distonía cervical
Capítulo 379, vídeo 9. MICHAEL S. OKUN Y JILL L. OSTREM

Distonía generalizada
Capítulo 379, vídeo 1. MICHAEL S. OKUN Y JILL L. OSTREM

Tics
Capítulo 379, vídeo 11. MICHAEL S. OKUN Y JILL L. OSTREM

Discinesia tardía
Capítulo 379, vídeo 12. MICHAEL S. OKUN Y JILL L. OSTREM

Espasmo hemifacial
Capítulo 379, vídeo 13. MICHAEL S. OKUN Y JILL L. OSTREM

Movimientos oculares (nistagmo) de la encefalopatía de Wernicke
Capítulo 384, vídeo 1. BARBARA S. KOPPEL

Movimientos oculares (nistagmo) de la encefalopatía de Wernicke
Capítulo 384, vídeo 2. BARBARA S. KOPPEL

Movimientos oculares (movimientos horizontales desconjugados lentos) del síndrome de desmielinización osmótica
Capítulo 384, vídeo 3. BARBARA S. KOPPEL

Síntomas y signos en las extremidades en la ELA
Capítulo 387, vídeo 1. PAMELA J. SHAW

Síntomas y signos bulbares en la ELA
Capítulo 387, vídeo 2. PAMELA J. SHAW

Videorradioscopia de la deglución normal y de la deglución en un paciente de ELA con disfunción bulbar
Capítulo 387, vídeo 3. PAMELA J. SHAW

Examen y marcha en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth
Capítulo 388, vídeo 1. A. GORDON SMITH Y MICHAEL E. SHY

ENFERMEDADES DE LOS OJOS, LOS OÍDOS, LA NARIZ Y LA FARINGE

Prueba cutánea
Capítulo 394, vídeo 1. LARRY BORISH

Endoscopia nasal
Capítulo 394, vídeo 2. LARRY BORISH

PRÓLOGO

Desde la publicación hace más de noventa y cinco años de la primera edición de *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna,* casi todos nuestros conocimientos en este campo han cambiado. El progreso de la ciencia médica tiene lugar en la actualidad a un ritmo nunca alcanzado previamente y se produce en un contexto de transformaciones de la ciencia biomédica, la práctica clínica y la prestación de asistencia sanitaria, tanto en el ámbito individual como en el social y global. La presente obra incorpora el conocimiento médico más actualizado en distintos formatos para que estudiantes y profesionales escojan la vía de acceso a este contenido en permanente cambio que prefieran.

Sin embargo, aunque la información contenida en *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna* se haya ido transformando, hemos permanecido fieles a la tradición de conformar un texto global y unitario que explique minuciosamente el *porqué* (la genética, la genómica y la biopatología subyacentes a la enfermedad) y el *cómo* (basado en las evidencias recopiladas a partir de ensayos controlados aleatorizados y metaanálisis). Las prácticas descripciones fisiológicas y fisiopatológicas, de gran utilidad para lectores no expertos, incluyen los últimos avances genéticos con el fin de que la atención pueda ser lo más precisa y personalizada posible.

La medicina ha entrado en una época en la que la complejidad de la enfermedad y el poco tiempo disponible para evaluar a los pacientes han reducido la capacidad de los médicos para satisfacer su curiosidad intelectual. Como resultado, la adquisición de información, que hoy en día se logra con bastante facilidad, suele confundirse con el conocimiento. Este libro pretende solucionar este dilema con unos contenidos que no solo informan, sino que también suscitan nuevas preguntas y ofrecen un esbozo de las futuras vías del conocimiento. En el texto se destacan las evidencias de grado A y se referencian al final de los capítulos.

El contenido y el soporte gráfico de *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna* están específicamente organizados para optimizar no solo la comprensión de la lectura, sino también la capacidad de búsqueda y la utilidad de la versión electrónica en inglés, continuamente actualizada para incorporar nueva bibliografía de grado A y nuevas evidencias.

La sección de cada sistema comienza con un capítulo que resume el abordaje de los pacientes con disfunción, sospechada o conocida, del correspondiente sistema orgánico. Como se recoge en la e-tabla 1-1, el texto ofrece de forma específica información clara y concisa sobre cómo los médicos deben enfocar más de 150 síntomas, signos y anomalías de laboratorio frecuentes, por lo general por medio de un algoritmo, una tabla, o ambos, para facilitar la búsqueda. De este modo, *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna* sigue siendo un texto exhaustivo para usar como guía en el diagnóstico y el tratamiento no solo de los pacientes con enfermedades presuntas o conocidas, sino también de aquellos que pueden tener signos o síntomas no diagnosticados y requieren una evaluación inicial.

Al igual que en cada edición, en esta participan autores nuevos. Debemos recordar nuestro agradecimiento a los directores y los autores que nos precedieron. Los directores séniores previos de *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna* formaban un elenco breve pero muy distinguido de líderes de la medicina estadounidense: Russell Cecil, Robert Loeb, Paul Beeson, Walsh McDermott, James Wyngaarden, Lloyd H. Smith Jr., Fred Plum, J. Claude Bennett, Dennis Ausiello y Andrew Schafer. Además de dar la bienvenida a un grupo de destacados nuevos directores —Kathleen A. Cooney, Kirsten Bibbins-Domingo, Victoria J. Fraser, Ali G. Gharavi, Anthony N. Hollenberg y S. Claiborne Johnston—, también queremos expresar nuestra gratitud a Robert C. Griggs, Donald W. Landry, Wendy Levinson, W. Michael Scheld, Allen M. Spiegel y al resto de directores asociados de las ediciones previas, en cuyo trabajo nos hemos apoyado para continuar avanzando. Mary K. Crow, Nancy E. Davidson, Jeffrey M. Drazen y Anil K. Rustgi, que han vuelto a participar como directores asociados, han contribuido de manera fundamental en la selección de autores, y en la revisión y la aprobación de todos los capítulos y sus respectivos apartados.

Según la tradición de *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna,* los capítulos son escritos por expertos reconocidos en cada materia. En total, nuestros 409 capítulos y el apéndice han sido redactados por unos 570 autores. Steven A. Seifert, uno de los autores del capítulo 98, «Envenenamiento, mordeduras y picaduras», falleció después de habernos remitido su capítulo; lamentamos profundamente su pérdida.

Los editores desean expresar el mayor de sus agradecimientos por su extraordinario asesoramiento editorial a Maribel Lim, que con mano experta coordinó un equipo que incluía a Caroline Davidson, Pamela Ehn, Julie Mangoff y Joan Dupont; sin su dedicación, perseverancia y atención a los detalles nunca habría sido posible la consecución de esta obra. En Elsevier, hemos de expresar nuestra gratitud a Dolores Meloni, Laura Schmidt, Daniel Fitzgerald y Maggie Reid, tenaces profesionales cuyas aportaciones han resultado fundamentales para la planificación y la producción de la presente edición.

Esta edición de *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna* incorpora numerosos nuevos autores. Deseamos también expresar nuestro agradecimiento a los autores salientes, que a menudo proporcionaron figuras que están incluidas en esta edición, así como tablas que han permanecido o han sido modificadas en ella. Por otra parte, debido a la estructura uniforme y al exhaustivo trabajo de edición de los textos, características intrínsecas de *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna,* algunos de los nuevos capítulos incorporan principios, conceptos y aspectos organizativos de los capítulos anteriores, con frecuencia revisados a fondo antes de la publicación. Los autores precedentes cuyos capítulos de la 26.ª edición han sido revisados y actualizados por sus coautores son los siguientes: Jeffrey L. Anderson, Gerald B. Appel, David Atkins, Richard L. Barbano, Stephen G. Baum, Hasan Bazari, George A. Beller, Paul D. Berk, Philip J. Bierman, Michael R. Bishop, William A. Blattner, William Bonnez, David M. Buchner, Edgar M. Carvalho, Troy E. Daniels, W. Lawrence Drew, George L. Drusano, David O. Freedman, John N. Galgiani, Jeffrey S. Ginsberg, Colleen Hadigan, Frederick G. Hayden, Douglas C. Heimburger, Edward W. Hook III, Michael R. Jaff, Alain Joffe, Sian Jones, Carol A. Kauffman, Anthony E. Lang, Geoffrey S. F. Ling, Kieren A. Marr, Eric L. Matteson, William J. McKenna, Theodore E. Nash, Lindsay E. Nicolle, David L. Paterson, Srinivasa N. Raja, Daniel E. Rusyniak, George Sakoulas, Robert A. Salata, William Schaffner, W. Michael Scheld, Harry Shamoon, Richard M. Siegel, David P. Steensma, Raymond A. Strikas y Ronald B. Turner. Damos las gracias especialmente a Morton J. Kern, Gary S. Firestein y Stephanie M. Stanford, cuyos excelentes capítulos fueron retirados para ganar espacio, abreviando e incorporando su contenido a otros capítulos. Gracias, asimismo, a otros autores de la 26.ª edición no presentes en esta nueva, muchos de los cuales colaboraron en numerosas ediciones previas: Grover C. Bagby, Thomas P. Bleck, Olaf A. Bodamer, Patrick J. Bosque, Lucy Breakwell, John C. Byrd, Clara Camaschella, Jane A. Cauley, William P. Cheshire Jr., Arun Chockalingam, Steven L. Cohn, David S. Cooper, Joseph Craft, Mark R. Cullen, Stephen C. Dreskin, Thomas D. DuBose Jr., Herbert L. DuPont, George M. Eliopoulos, Jerrold J. Ellner, Joel D. Ernst, Gregory T. Everson, Amelia Evoli, Martyn A. French, Susan I. Gerber, Dale N. Gerding, Matthew R. Golden, Richard M. Gore, Leslie C. Grammer, M. Lindsay Grayson, Lev M. Grinberg, Rajesh Gupta, H. Hunter Handsfield, David J. Hunter, Karen R. Jacobson, Stuart Johnson, Jacqueline Jonklaas, Gerald T. Keusch, Alexander Kratz, Virginia Byers Kraus, Frank A. Lederle, William M. Lee, James E. Leggett, Glenn N. Levine, Marc S. Levine, Bennett Lorber, Daniel R. Lucey, Peter Manu, Xavier Mariette, Thomas J. Marrie, Emeran A. Mayer, Stephan A. Mayer, Graeme Meintjes, Jonathan W. Mink, William E. Mitch, Bruce A. Molitoris, José G. Montoya, Daniel M. Musher, Stanley J. Naides, Anne T. Neff, Anne B. Newman, Gaetane Nocturne, James R. O'Dell, Pablo C. Okhuysen, Pankaj Jay Pasricha, Manisha Patel, Michael A. Pesce, James D. Ralston, Adam J. Ratner, Susan E. Reef, David B. Reuben, Karen Rosene-Montella, Renato M. Santos, Sam Schulman, Wun-Ju Shieh, Michael S. Simberkoff, Eric J. Small, Magdalena E. Sobieszczyk, Roland W. Sutter, Ronald G. Victor, Angela Vincent, Tonia L. Vincent, Edward H. Wagner, John T. Watson, David A. Weinstein, Anita K. M. Zaidi, Sherif Zaki y Thomas Ziegler. Gracias también a Peter S. Aronson, Ghada Hijazi, Alexander Hillel y Jason Pan, quienes participaron en los capítulos «Trastornos del equilibrio acidobásico», «Glucogenosis», «Trastornos de la faringe» e «Insuficiencia hepática y trasplante de hígado», respectivamente. Los capítulos escritos por funcionarios públicos reflejan las recomendaciones y las conclusiones de los autores, y no necesariamente las de la entidad para la que trabajan.

Mi trabajo en esta edición y en las ediciones anteriores no hubiera sido posible sin mentores como Robert Gifford, Eugene Braunwald, P. Roy Vagelos y el ya fallecido Lloyd H. Smith Jr. Me siento especialmente en deuda con Jill y con toda la familia Goldman (Jeff, Abigail, Mira, Samuel, Daniel, Morgan, Quincy, Robyn, Tobin, Dashel y Alden), que no solo han soportado, sino que realmente han inspirado las incontables horas dedicadas a la edición de este libro, que intenta mantener la tradición *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna* y satisfacer las necesidades de los médicos de hoy en día.

LEE GOLDMAN, MD, MPH

DIRECTORES ASOCIADOS

Kirsten Bibbins-Domingo, PhD, MD
Lee Goldman, MD Professor of Medicine and Professor of Epidemiology and Biostatistics, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California
Editor in Chief, Journal of the American Medical Association (JAMA) and the JAMA Network, Chicago, Illinois

Mary K. Crow, MD
Professor of Medicine, Weill Medical College of Cornell University
Mary K. Crow, MD Chair in Immunology and Inflammation Research, Hospital for Special Surgery
New York, New York

Nancy E. Davidson, MD
Professor of Medicine, Raisbeck Endowed Chair, and Chief, Division of Medical Oncology, University of Washington School of Medicine
Executive Vice President, Fred Hutchinson Cancer Center
Seattle, Washington

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

Victoria J. Fraser, MD
Adolphus Busch Professor and Chair, Department of Medicine, Washington University School of Medicine in St. Louis
St. Louis, Missouri

Ali G. Gharavi, MD
Jay Meltzer Professor and Chief, Division of Nephrology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons
New York, New York

Anthony N. Hollenberg, MD
John Wade Professor and Chair, Department of Medicine, Boston University Chobanian & Avedisian School of Medicine
Physician-in-Chief, Boston Medical Center
Boston, Massachusetts

S. Claiborne Johnston, MD, PhD
Adjunct Professor of Neurology, University of California, San Francisco School of Medicine
San Francisco, California

Anil K. Rustgi, MD
Herbert and Florence Irving Professor of Medicine and Director, Herbert Irving Comprehensive Cancer Center, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons
Chief, New York-Presbyterian Hospital/Columbia University Irving Medical Center Cancer Service
New York, New York

COLABORADORES

Charles S. Abrams, MD
Francis C. Wood Professor of Medicine, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Trombocitopenia

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

Anupam Agarwal, MD
Senior Vice President for Medicine and Dean, University of Alabama at Birmingham Heersink School of Medicine, Birmingham, Alabama
Lesión renal aguda

Cem Akin, MD, PhD
Professor of Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan
Mastocitosis

Allen J. Aksamit Jr., MD
Professor of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Encefalitis

Qais Al-Awqati, MB ChB
Robert F. Loeb Professor of Medicine and Professor of Physiology & Cellular Biophysics, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Estructura y función de los riñones; Trastornos del sodio y del agua

Upton D. Allen, MBBS, MSc
Professor of Pediatrics, University of Toronto; Head, Division of Infectious Diseases, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada
Infección por el virus de Epstein-Barr

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

Derek C. Angus, MD, MPH
Distinguished Professor and Mitchell P. Fink Endowed Chair, Department of Critical Care Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania
Abordaje del paciente con shock

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

James O. Armitage, MD
Professor of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center College of Medicine, Omaha, Nebraska
Linfomas no hodgkinianos

April W. Armstrong, MD, MPH
Professor of Dermatology and Associate Dean for Clinical Research, Keck School of Medicine of USC, Los Angeles, California
Principios de tratamiento de las enfermedades de la piel

Deborah K. Armstrong, MD
Professor of Oncology and Professor of Gynecology and Obstetrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Cánceres ginecológicos

M. Amin Arnaout, MD
Professor of Medicine and Chief Emeritus, Division of Nephrology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Nefropatías quísticas

Robert M. Arnold, MD
Distinguished Service Professor of Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine; Chief Medical Officer, UPMC Health System Palliative and Supportive Institute, Pittsburgh, Pennsylvania
Cuidados paliativos

Louise Aronson, MD, MFA
Professor of Geriatrics, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California
Secuelas clínicas frecuentes del envejecimiento

John P. Atkinson, MD
Samuel B. Grant Professor of Medicine, Washington University School of Medicine in St. Louis, St. Louis, Missouri
Sistema del complemento en la enfermedad

Evelyn Attia, MD
Professor of Psychiatry, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons; Director, Eating Disorders Center, Columbia University Irving Medical Center, New York, New York
Trastornos de la alimentación

Andrew D. Auerbach, MD, MPH
Professor of Medicine, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California
Evaluación preoperatoria

John Z. Ayanian, MD, MPP
Alice Hamilton Distinguished University Professor of Medicine and Healthcare Policy; Director, Institute for Healthcare Policy and Innovation, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan
Disparidades en la salud y la atención sanitaria

Larry M. Baddour, MD
Professor Emeritus of Medicine, Departments of Medicine and Cardiovascular Disease, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Endocarditis infecciosa

Lindsey R. Baden, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School, Vice President of Clinical Research, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Perspectiva general de la neumonía

Thomas C. Bailey, MD
Professor of Medicine, Washington University School of Medicine in St. Louis, St. Louis, Missouri
Tuberculosis

Barbara J. Bain, MBBS
Professor of Diagnostic Haematology, St Mary's Hospital Campus of Imperial College London, London, United Kingdom
Frotis de sangre periférica

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

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

Charles R. M. Bangham, BM, PhD, DSc
Professor and Co-Director, Institute of Infection, Imperial College London, London, United Kingdom
Otros retrovirus distintos al virus de la inmunodeficiencia humana

Jonathan Barasch, MD, PhD
Samuel W Lambert Professor of Medicine, Professor of Pathology and Cell Biology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Estructura y función de los riñones; Lesión renal aguda

Bruce Barrett, MD, PhD
Professor of Family Medicine and Community Health, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin
Resfriado común

John R. Bartholomew, MD
Professor of Medicine, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Cleveland, Ohio
Otras enfermedades arteriales periféricas

J. D. Bartleson, MD
Professor Emeritus of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Lesiones mecánicas y de otro tipo de columna, raíces nerviosas y médula espinal

Mary B. Barton, MD, MPP
Former Vice President, Performance Measurement, National Committee for Quality Assurance, Washington, D.C.
Consulta médica preventiva

Robert C. Basner, MD
Professor Emeritus and Special Lecturer in Medicine, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Trastornos del sueño

Adam J. Bass, MD
Irving Professor of Medicine, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Neoplasias esofágicas y gástricas

Anne R. Bass, MD
Professor of Clinical Medicine, Weill Medical College of Cornell University; Attending Physician, Hospital for Special Surgery, New York, New York
Fármacos inmunomoduladores

Julie E. Bauman, MD, MPH
Professor of Medicine, George Washington University School of Medicine and Health Sciences, Washington, D.C.
Cáncer de cabeza y cuello

Daniel G. Bausch, MD, MPH&TM
Professor of Tropical Medicine, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom; Senior Advisor for Global Health Security, FIND, Geneva, Switzerland
Fiebres hemorrágicas virales

Arnold S. Bayer, MD
Distinguished Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California; Senior Investigator, The Lundquist Institute at Harbor-UCLA, Torrance, California
Endocarditis infecciosa

Jeffrey J. Bazarian, MD, MPH
Professor of Emergency Medicine, University of Rochester School of Medicine & Dentistry, Rochester, New York
Traumatismo craneoencefálico y lesión de la médula espinal

Gonzalo M. Bearman, MD, MPH
Richard P. Wenzel Professor of Medicine and Chair, Division of Infectious Diseases, Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, Virginia
Bronquitis y traqueítis aguda

Richard C. Becker, MD
Professor of Medicine and Physician-in-Chief, University of Cincinnati Heart, Lung and Vascular Institute, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio
Terapia antitrombótica y antiplaquetaria

J. David Beckham, MD
Professor of Medicine and Chief, Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, University of Texas Southwestern, Dallas, Texas
Arbovirus causantes de fiebre, exantema y síndromes neurológicos

Joshua A. Beckman, MD
Gayle and Paul Stoffel Distinguished Chair and Director, Vascular Medicine, University of Texas Southwestern, Dallas, Texas
Enfermedades de la aorta

John H. Beigel, MD
Associate Director for Clinical Research, Division of Microbiology and Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Tratamiento antiviral (excluido el del VIH)

Elisabeth H. Bel, MD, PhD
Professor of Respiratory Medicine, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands
Asma

Walter Belda Jr., MD
Professor of Dermatology, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil
Granuloma inguinal (donovanosis)

Eduardo E. Benarroch, MD, DSci
Professor of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Trastornos autónomos

Joseph R. Berger, MD
Professor of Neurology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Absceso cerebral e infecciones parameníngeas

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

James L. Bernat, MD
Emeritus Professor of Neurology, Dartmouth Geisel School of Medicine, Hanover, New Hampshire
Coma, trastornos de la conciencia y muerte cerebral

Daniel H. Bessesen, MD
Professor of Medicine, University of Colorado, School of Medicine, Aurora, Colorado
Obesidad

Kirsten Bibbins-Domingo, PhD, MD
Lee Goldman, MD Professor of Medicine and Professor of Epidemiology and Biostatistics, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California; Editor in Chief, Journal of the American Medical Association (JAMA) and the JAMA Network, Chicago, Illinois
Enfoque de la medicina, el paciente y la profesión médica: la medicina como profesión experta y humana; Salud poblacional

Leslie G. Biesecker, MD
Director, Center for Precision Health Research, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Genómica clínica: estructura y variación del genoma

Joseph J. Biundo, MD
Emeritus Professor of Medicine, Louisiana State University Medical Center, New Orleans, Louisiana
Bursitis, tendinopatías, otros trastornos periarticulares y medicina deportiva

Joel N. Blankson, MD, PhD
Professor of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Biopatología de los virus de la inmunodeficiencia humana

Karen C. Bloch, MD, MPH
Professor of Medicine (Infectious Diseases), Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Tularemia y otras infecciones por Francisella

Henk J. Blom, PhD
Professor, Department of Clinical Genetics, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands
Homocistinuria e hiperhomocisteinemia

William E. Boden, MD
Professor of Medicine, Boston University School of Medicine; Lecturer in Medicine, Harvard Medical School; Scientific Director, Clinical Trials Network, Department of Medicine, VA Boston Healthcare System, Boston, Massachusetts
Angina de pecho y cardiopatía isquémica crónica

Guy Boivin, MD
Professor of Microbiology, Immunology and Infectious Diseases, Laval University and the Centre Hospitalier, Universitaire de Quebec, Quebec City, Quebec, Canada
Citomegalovirus

Jean Bolognia, MD
Professor of Dermatology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut
Infecciones, trastornos de la pigmentación, dermatología regional y lesiones propias de la piel negra

Robert A. Bonomo, MD
Professor of Medicine and Senior Associate Dean for Veterans Affairs, Case Western Reserve University School of Medicine; Associate Chief of Staff for Academic Affairs, Cleveland VA Hospital, Cleveland, Ohio
Enfermedades causadas por Acinetobacter *y* Stenotrophomonas

Sarah L. Booth, PhD
Professor of Biochemical & Molecular Nutrition and Director, U.S.D.A. Human Nutrition Research Center on Aging and Vitamin K Laboratory, Tufts University, Boston, Massachusetts
Vitaminas, oligoelementos y otros micronutrientes

Ingvar G. Bosaeus, MD, PhD
Professor, University of Gothenburg; Senior Consultant, Clinical Nutrition, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden
Malnutrición: evaluación y apoyo

David J. Brenner, PhD, DSc
Higgins Professor of Radiation Biophysics, Center for Radiological Research, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Lesiones por radiación

S. Louis Bridges Jr., MD, PhD
Physician-in-Chief and Chair, Department of Medicine, Franchellie M. Cadwell Professor and Chief of Rheumatology, Hospital for Special Surgery; Chief, Division of Rheumatology, Weill Medical College of Cornell University, New York, New York
Enfermedades sistémicas que cursan con artritis

Laurent Brochard, MD
Keenan Chair in Critical Care and Respiratory Medicine, Keenan Research Centre, St. Michael's Hospital, Unity Health Toronto; Professor of Medicine and Director, Interdepartmental Division for Critical Care, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
Ventilación mecánica

Robert A. Brodsky, MD
Professor of Medicine and Oncology and Director, Division of Hematology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Anemia aplásica y estados de insuficiencia de la médula ósea relacionados

Itzhak Brook, MD
Professor of Pediatrics, Georgetown University School of Medicine, Washington, D.C.
Enfermedades causadas por bacterias anaerobias no formadoras de esporas; Actinomicosis

Jennifer R. Brown, MD, PhD
Director, CLL Center and Institute Physician, Dana-Farber Cancer Institute; Worthington and Margaret Collette Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Leucemia linfocítica crónica

Enrico Brunetti, MD
Associate Professor of Infectious Diseases, Department of Clinical, Surgical, Diagnostic and Pediatric Sciences, University of Pavia; Staff Physician, Division of Infectious Diseases, San Matteo Hospital Foundation, Pavia, Italy
Cestodos

Amy E. Bryant, PhD
Affiliate Research Professor, Department of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, Idaho State University, Meridian, Idaho
Infecciones estreptocócicas no neumocócicas y fiebre reumática

Philip J. Budge, MD, PhD
Associate Professor of Medicine, Washington University School of Medicine in St. Louis, St. Louis, Missouri
Terapia antiparasitaria

Pierre A. Buffet, MD, PhD
Professor of Cell Biology, Faculty of Medicine, Paris University; Consultant Physician, Institut Pasteur Medical Center, Paris, France
Leishmaniosis

David A. Bushinsky, MD
John J. Kuiper Distinguished Professor Emeritus of Medicine and Professor of Pharmacology and Physiology, University of Rochester School of Medicine & Dentistry, Rochester, New York
Nefrolitiasis

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

Peter A. Calabresi, MD
Professor of Neurology, Neuroscience, and Ophthalmology, and Director of the Richard T Johnson Division of Neuroimmunology and Neurological Infections; Director of the Multiple Sclerosis Center, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Esclerosis múltiple y afecciones desmielinizantes

Diane P. Calello, MD
Professor of Emergency Medicine; Executive and Medical Director, New Jersey Poison Information and Education System, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, New Jersey
Intoxicación aguda

David P. Calfee, MD, MS
Professor of Medicine and of Population Health Sciences, Weill Medical College of Cornell University; Chief Hospital Epidemiologist, New York-Presbyterian Hospital/Weill Medical College of Cornell University, New York, New York
Prevención y control de las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria

S. Todd Callahan, MD, MPH
Professor of Pediatrics and Chief, Division of Adolescent and Young Health, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee
Evaluación geriátrica

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

Juan J. Canoso, MD
Emeritus Rheumatologist, ABC Medical Center, Mexico City, Mexico; Adjunct Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts
Bursitis, tendinopatías, otros trastornos periarticulares y medicina deportiva

Maria Domenica Cappellini, MD
Professor of Internal Medicine, Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan; and Ca'Granda Foundation-Policlinico Hospital, Milan, Italy
Talasemias

Blase A. Carabello, MD
Professor of Cardiovascular Sciences and Chief, Division of Cardiology, East Carolina University Brody School of Medicine, Greenville, North Carolina
Cardiopatía valvular

Laura R. Carucci, MD
Professor of Radiology, Virginia Commonwealth University School of Medicine; Section Chief of Abdominal Imaging, Director of CT and MRI Radiology, Virginia Commonwealth University Health System, Richmond, Virginia
Técnicas de imagen diagnóstica en gastroenterología

Mariana Castells, MD, PhD
Professor of Medicine, Harvard Medical School and Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Anafilaxia; Alergia a los fármacos

William H. Catherino, MD, PhD
Professor and Vice Chair-Research, Department of Gynecologic Surgery and Obstetrics, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland
Ovarios y desarrollo puberal; Endocrinología de la reproducción e infertilidad

Tommy E. Cederholm, MD, PhD
Professor Emeritus, Clinical Nutrition and Metabolism, Department of Public Health and Caring Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden; Department of Geriatric Medicine, Theme Inflammation & Aging, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
Malnutrición: evaluación y apoyo

Naga P. Chalasani, MD
David W Crabb Professor, Indiana University School of Medicine; Vice President for Academic Affairs, Indiana University Health, Indianapolis, Indiana
Esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica

Henry F. Chambers, MD
Professor of Medicine, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California
Infecciones estafilocócicas

Larry W. Chang, MD, MPH
Professor of Medicine, Epidemiology, and International Health, Johns Hopkins University School of Medicine and Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland
Epidemiología y diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida; Manifestaciones clínicas agudas y diagnóstico del VIH

Lin Chang, MD
Professor of Medicine and Vice Chief, Vatche and Tamar Manoukian Division of Digestive Diseases, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California
Síndrome del intestino irritable y síndromes digestivos altos funcionales

Nelson J. Chao, MD, MBA
Donald D. and Elizabeth G. Cooke Professor of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina
Trasplante de células hematopoyéticas

Mitali Chatterjee, MD, PhD
Professor of Pharmacology, Institute of Postgraduate Medical Education & Research, Kolkata, West Bengal, India
Leishmaniosis

Seemant Chaturvedi, MD
Stewart J Greenebaum Endowed Professor of Stroke Neurology, University of Maryland School of Medicine; Stroke Program Director, University of Maryland Medical System, Baltimore, Maryland
Enfermedad cerebrovascular hemorrágica

Lin H. Chen, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; Director of the Travel Medicine Center, Division of Infectious Diseases and Travel Medicine, Mount Auburn Hospital, Cambridge, Massachusetts
Abordaje del paciente antes y después de los viajes

Sharon C-A Chen, MB BS, PhD
Clinical Professor of Medicine, The University of Sydney Centre for Infectious Diseases and Microbiology, Westmead Hospital, Westmead, New South Wales, Australia
Criptococosis

Susan Y. Chon, MD
Professor of Dermatology, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas
Urticaria, reacciones cutáneas por hipersensibilidad a fármacos, nódulos y tumores, y enfermedades atróficas

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

Edward Chu, MD, MMS
Carol and Roger Einiger Professor of Cancer Medicine; Director, Montefiore Einstein Cancer Center; Vice-President of Cancer Medicine; Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medicine, Bronx, New York
Neoplasias de los intestinos delgado y grueso

Theodore J. Cieslak, MD, MPH
Adjunct Associate Professor of Epidemiology, College of Public Health, University of Nebraska, Omaha, Nebraska
Bioterrorismo

George A. Cioffi, MD
Edward S. Harkness Professor and Chair, Jean and Richard Deems Professor of Ophthalmology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Enfermedades del sistema visual

Carolyn M. Clancy, MD
Assistant Undersecretary for Health, Discovery, Education and Affiliate Networks, Department of Veterans Affairs; Clinical Associate Professor of Internal Medicine, George Washington University School of Medicine and Health Sciences, Washington, D.C.
Medición de la salud y la asistencia sanitaria

Heather Clauss, MD
Professor of Internal Medicine/Infectious Disease, Lewis Katz School of Medicine at Temple University, Philadelphia, Pennsylvania
Infecciones por bacilos grampositivos

Daniel J. Clauw, MD
Professor of Anesthesiology, Medicine (Rheumatology) and Psychiatry and Director, Chronic Pain and Fatigue Research Center, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan
Fibromialgia

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

Thomas M. Coffman, MD
Professor and Dean, Cardiovascular and Metabolic Disorders Program, Duke-NUS Medical School, Singapore; James R Clapp Professor of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina
Vasculopatías renales

David Cohen, MA, MD
Daniel Midler-John A. Catsimatidis Professor of Nephrology, Professor of Medicine, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Tratamiento de la insuficiencia renal irreversible

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

Myron S. Cohen, MD
Yeargan-Bate Eminent Professor of Medicine, Microbiology and Epidemiology; Associate Vice Chancellor for Global Health; Director, Institute of Global Health and Infectious Diseases, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina
Abordaje del paciente con una infección de transmisión sexual; COVID-19: epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico, prevención comunitaria y pronóstico; Prevención de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

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

Joseph M. Connors, MD
Emeritus Professor, BC Cancer Centre for Lymphoid Cancer and the University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada
Linfoma de Hodgkin

Deborah J. Cook, MD, MSc
Professor of Medicine, Clinical Epidemiology & Biostatistics, McMaster University Michael G. DeGroote School of Medicine, Hamilton, Ontario, Canada
Abordaje del paciente en un entorno de cuidados críticos

Lucy B. M. Cook, MB BS, PhD
Consultant Hematologist, Centre for Haematology, Faculty of Medicine, Imperial College London, London, United Kingdom
Otros retrovirus distintos al virus de la inmunodeficiencia humana

Kathleen A. Cooney, MD
George Barth Geller Distinguished Professor and Chair, Department of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina
Enfoque de la medicina, el paciente y la profesión médica: la medicina como profesión experta y humana; Cáncer de próstata

William J. Craigen, MD, PhD
Professor of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas
Aproximación a los errores innatos del metabolismo

Jill P. Crandall, MD
Jacob and Jeanne Barkey Professor of Medicine and Chief, Division of Endocrinology, Albert Einstein College of Medicine, New York, New York
Diabetes mellitus

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

Mary K. Crow, MD
Professor of Medicine, Weill Medical College of Cornell University; Mary K. Crow, MD Chair in Immunology and Inflammation Research, Hospital for Special Surgery, New York, New York
Enfoque de la medicina, el paciente y la profesión médica: la medicina como profesión experta y humana; Sistemas inmunitarios innato y adaptativo; Abordaje del paciente con enfermedad reumática; Lupus eritematoso sistémico

John A. Crump, MB ChB, MD, DTMH
Professor of Medicine, Pathology, and Global Health, Centre for International Health, University of Otago, Dunedin, Otago, New Zealand
Infecciones por Salmonella *(incluida la fiebre entérica)*

Merit E. Cudkowicz, MD
Julieanne Dorn Professor of Neurology, Harvard Medical School and Chair of Neurology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la neurona motora

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

Kathryn M. Dahir, MD
Professor of Medicine, Director of the Program for Metabolic Bone Disorders at Vanderbilt, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee
Osteonecrosis, osteoesclerosis/hiperostosis y otros trastornos óseos

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

Michael Daras, MD, PhD
Professor of Neurology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Trastornos neurológicos nutricionales y relacionados con el alcohol

Richard C. Dart, MD, PhD
Professor of Emergency Medicine, University of Colorado School of Medicine and Director, Rocky Mountain Poison and Drug Safety, Denver Health and Hospital Authority, Denver, Colorado
Envenenamiento, mordeduras y picaduras

Nancy E. Davidson, MD
Professor of Medicine, Raisbeck Endowed Chair, and Chief, Division of Medical Oncology, University of Washington School of Medicine; Executive Vice President, Fred Hutchinson Cancer Center, Seattle, Washington
Enfoque de la medicina, el paciente y la profesión médica: la medicina como profesión experta y humana; Cáncer de mama y trastornos benignos de la mama

Kevin D. Deane, MD, PhD
Professor of Medicine, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado
Pruebas de laboratorio en las enfermedades reumáticas

Lisa M. DeAngelis, MD
Chief Physician Executive, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York; Professor of Neurology, Weill Medical College of Cornell University, New York, New York
Tumores del sistema nervioso central

Malcolm M. DeCamp, MD
Professor of Surgery and Chair, Division of Cardiothoracic Surgery; K. Craig Kent Chair in Strategic Leadership, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin
Abordajes intervencionistas y quirúrgicos de las enfermedades pulmonares

Thomas G. DeLoughery, MD
Professor of Hematology, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon
Anemias microcíticas e hipocrómicas

Carlos del Rio, MD
Leon L. Haley Jr MD Distinguished Professor of Medicine, Emory University School of Medicine; Professor of Epidemiology and Global Health, Rollins School of Public Health of Emory University, Atlanta, Georgia
COVID-19: epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico, prevención comunitaria y pronóstico; Prevención de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Gabriele C. De Luca, MD, DPhil
Professor of Clinical Neurology and Experimental Neuropathology, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, Oxford, Oxfordshire, United Kingdom
Abordaje del paciente con enfermedad neurológica

David W. Denning, MBBS
Professor of Infectious Diseases in Global Health, The University of Manchester, Manchester, United Kingdom
Antifúngicos sistémicos

Patricia A. Deuster, PhD, MPH
Professor and Executive Director, Consortium for Health and Military Performance, Uniformed Services University, Bethesda, Maryland
Rabdomiólisis

Amy E. DeZern, MD, MHS
Associate Professor of Oncology and Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Anemia aplásica y estados de insuficiencia de la médula ósea relacionados

Ketan K. Dhatariya, MBBS, MSc, MD, MS, PhD
Honorary Professor of Medicine, Norwich Medical School, University of East Anglia; Consultant, Elsie Bertram Diabetes Centre, Norfolk and Norwich University Hospitals NHS Foundation Trust, Norwich, Norfolk, United Kingdom
Diabetes mellitus

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

David J. Diemert, MD
Professor, Departments of Medicine and of Microbiology, Immunology and Tropical Medicine, George Washington University School of Medicine and Health Sciences, Washington, D.C.
Infecciones por nematodos

Kathleen B. Digre, MD
Distinguished Professor of Neurology and Professor of Ophthalmology, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah
Cefaleas y otros dolores de cabeza

Vasken Dilsizian, MD
Professor of Medicine and Radiology, Department of Diagnostic Radiology and Nuclear Medicine, University of Maryland School of Medicine; Chief, Division of Nuclear Medicine, University of Maryland Medical Center, Baltimore, Maryland
Pruebas de imagen cardíaca no invasivas

Jodie A. Dionne, MD
Associate Professor of Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama
Sífilis y treponematosis no sifilíticas

Jorge Di Paola, MD
Professor of Pediatrics and Elizabeth Finney McDonnell Endowed Chair and Director, Division of Pediatric Hematology Oncology, Washington University School of Medicine in St. Louis, St. Louis, Missouri
Enfermedad de von Willebrand y anomalías hemorrágicas de las funciones plaquetaria y vascular

Angela Dispenzieri, MD
Professor of Medicine and of Laboratory Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Amiloidosis

Sunil Dogra, MD, DNB
Professor of Dermatology, Venereology and Leprology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research (PGIMER), Chandigarh, India
Lepra (enfermedad de Hansen)

James H. Doroshow, MD
Deputy Director for Clinical and Translational Research and Director, Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Abordaje del paciente con cáncer

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

Jeffrey M. Drazen, MD
Distinguished Parker B. Francis Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital; Editor, NEJM Group, Boston, Massachusetts
Enfoque de la medicina, el paciente y la profesión médica: la medicina como profesión experta y humana; Asma

Dimitri Drekonja, MD, MS
Associate Professor of Medicine, University of Minnesota; Chief, Infectious Diseases Section, Minneapolis VA Health Care System, Minneapolis, Minnesota
Abordaje del paciente con infección urinaria

Erik R. Dubberke, MD, MSPH
Professor of Medicine, Washington University School of Medicine in St. Louis, St. Louis, Missouri
Infecciones por clostridios y Clostridioides

Catherine E. DuBeau, MD
Professor of Medicine, Geisel School of Medicine at Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire
Incontinencia urinaria

J. Stephen Dumler, MD
Professor and Chairperson, Joint Departments of Pathology, Uniformed Services University, Walter Reed National Military Medical Center, and Joint Pathology Center, Bethesda, Maryland
Zoonosis

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

Kristie Ebi, PhD, MPH
Professor of Global Health, University of Washington Center for Health and the Global Environment (CHanGE), Schools of Medicine and Public Health, University of Washington, Seattle, Washington
Efectos del cambio climático sobre la salud

Kathryn M. Edwards, MD
Sarah H. Sell and Cornelius Vanderbilt Endowed Chair and Professor of Pediatrics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Enfermedad por el virus de la parainfluenza

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

John W. Eikelboom, MBBS, MSc
Professor of Medicine, McMaster University Michael G. DeGroote School of Medicine, Hamilton, Ontario, Canada
Trombosis venosa y embolia

Lawrence H. Einhorn, MD
Distinguished Professor of Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Cáncer de testículo

Perry M. Elliott, MBBS, MD
Professor of Cardiovascular Medicine, Institute of Cardiovascular Science, University College London & St. Bartholomew's Hospital, London, United Kingdom
Enfermedades del miocardio y el endocardio

Ezekiel J. Emanuel, MD, PhD
Diane v.S. Levy & Robert M. Levy Professor and Vice Provost for Global Initiatives, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania
Bioética en la práctica de la medicina

Matthew E. Falagas, MD, MSc, DSc
Director, Alfa Institute of Biomedical Sciences and Director, First Department of Internal Medicine, Hygeia Hospital, Athens, Greece; Adjunct Associate Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts
Infecciones por Pseudomonas *y* Burkholderia

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

James C. Fang, MD
June and John Hartman Presidential Endowed Chair, Professor, and Chief, Division of Cardiovascular Medicine, University of Utah School of Medicine; Executive Director, Cardiovascular Service Line, University of Utah Health Sciences, Salt Lake City, Utah
Infarto agudo de miocardio con elevación del ST y complicaciones del infarto de miocardio

Monica M. Farley, MD
Jonas A. Shulman Professor of Medicine and Director, Division of Infectious Diseases, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia
Infecciones por Haemophilus *y* Moraxella

Gene Feder, MBBS, MD
Professor of Primary Care, Centre for Academic Primary Care, Population Health Sciences, Bristol Medical School, University of Bristol, Bristol, United Kingdom
Violencia de pareja

David J. Feller-Kopman, MD
Professor of Medicine, Geisel School of Medicine; Chief, Pulmonary and Critical Care Medicine, Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire
Abordajes intervencionistas y quirúrgicos de las enfermedades pulmonares

Thomas McDonald File Jr., MD, MSc
Professor of Medicine and Chair, Infectious Disease Section, Northeast Ohio Medical University, Rootstown, Ohio; Chair, Infectious Disease Division, Summa Health, Akron, Ohio
Infecciones pulmonares por Streptococcus pneumoniae

Glenn I. Fishman, MD
William Goldring Professor of Medicine and Director, Leon H. Charney Division of Cardiology, New York University Grossman School of Medicine, New York, New York
Principios de electrofisiología

John M. Flack, MD, MPH
Sergio Rabinovich Endowed Chair of Internal Medicine, Professor and Chair, Department of Medicine, Southern Illinois University, Springfield, Illinois
Hipertensión arterial

James M. Fleckenstein, MD
Professor of Medicine & Molecular Microbiology, Washington University School of Medicine in St. Louis, St. Louis, Missouri
Abordaje del paciente con sospecha de infección entérica

Lee A. Fleisher, MD
Emeritus Professor and Former Chair, Anesthesiology and Critical Care, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Generalidades de la anestesia

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

Evan L. Fogel, MD, MSc
Stuart Sherman Professor of Gastroenterology and Hepatology and Professor of Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Enfermedades de la vesícula y los conductos biliares

Robert J. Fontana, MD
Professor of Medicine, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan
Insuficiencia hepática y trasplante de hígado

Chris E. Forsmark, MD
Professor of Medicine, University of Florida College of Medicine, Gainesville, Florida
Pancreatitis

Pierre-Edouard Fournier, MD, PhD
Professor of Medical Bacteriology-Virology and Hygiene, Aix-Marseille Universite and Institut Hospitalo-Universitaire Mediterranee-Infection, Marseille, France
Infecciones por rickettsias

Vance G. Fowler Jr., MD, MHS
Florence McAlister Distinguished Professor of Medicine and of Molecular Genetics and Microbiology, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina
Endocarditis infecciosa

Manuel A. Franco, MD, PhD
Professor, Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia
Rotavirus, norovirus y otros virus gastrointestinales

Victoria J. Fraser, MD
Adolphus Busch Professor and Chair, Department of Medicine, Washington University School of Medicine in St. Louis, St. Louis, Missouri
Enfoque de la medicina, el paciente y la profesión médica: la medicina como profesión experta y humana; Introducción a las enfermedades microbianas: fisiopatología y diagnóstico; Infecciones por Legionella

Roy Freeman, MD
Professor of Neurology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Trastornos autónomos

Karen M. Freund, MD, MPH
Professor of Medicine and Vice Chair for Faculty Affairs and Quality Improvement, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts
Enfoque de la salud de la mujer

Blake A. Froberg, MD
Associate Professor of Pediatrics and Emergency Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Intoxicación crónica: metales y otros oligoelementos

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

Monica Gandhi, MD
Professor of Medicine and Director of the Ward 86 HIV Clinic, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California
COVID-19: epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico, prevención comunitaria y pronóstico

Rajesh T. Gandhi, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director of HIV Clinical Services and Education, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Tratamiento y vacunación para la COVID-19

Leonard Ganz, MD
Division Vice President, Medical Affairs and Chief Medical Officer, Cardiac Rhythm Management Division Abbott, Beaver, Pennsylvania
Electrocardiografía

Hasan Garan, MD, MS
Dickinson W. Richards Jr. Professor of Medicine, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Arritmias ventriculares

Guadalupe Garcia-Tsao, MD
Professor of Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut and VA-CT Healthcare System, West Haven, Connecticut
La cirrosis y sus secuelas

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

Joel M. Gelfand, MD, MSCE
James J. Leyden Professor of Dermatology and Epidemiology and Vice Chair, Clinical Research, Departments of Dermatology and of Biostatistics, Epidemiology, and Informatics, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Eccemas, fotodermatosis, enfermedades papuloescamosas (incluidas las fúngicas) y eritemas figurados

Tony P. George, MD
Professor of Psychiatry, University of Toronto; Clinician-Scientist, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Ontario, Canada
Nicotina y tabaco

Lior Gepstein, MD, PhD
Sohnis Family Professor in Medicine, Technion - Israel Institute of Technology; Director, Cardiology Department, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel
Medicina regenerativa, terapia celular y terapia génica

Morie A. Gertz, MD
Roland Seidler Jr. Professor of the Art of Medicine and Chair Emeritus, Internal Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Amiloidosis

Khalil G. Ghanem, MD, PhD
Professor of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Sífilis y treponematosis no sifilíticas

Ali G. Gharavi, MD
Jay Meltzer Professor and Chief, Division of Nephrology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Enfoque de la medicina, el paciente y la profesión médica: la medicina como profesión experta y humana; Aproximación al paciente con enfermedad renal

Cybele Ghossein, MD
Professor of Medicine and Vice Chair for Academic and Faculty Affairs, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois
Nefritis intersticial

Christopher J. Gill, MD, MS
Professor of Global Health, Boston University School of Public Health, Boston, Massachusetts
Tos ferina y otras infecciones por Bordetella

Geoffrey S. Ginsburg, MD, PhD
Chief Medical and Scientific Officer, All of Us Research Program, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Aplicaciones de las tecnologías moleculares a la medicina clínica

Marshall J. Glesby, MD, PhD
Professor of Medicine, Weill Medical College of Cornell University, New York, New York
Manifestaciones sistémicas del VIH/sida

John W. Gnann Jr., MD
Professor of Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina
Infecciones por el virus del herpes simple

David L. Goldman, MD
Associate Professor of Pediatrics, Microbiology and Immunology, Children's Hospital at Montefiore/Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York
Infecciones por Mycoplasma

Lee Goldman, MD, MPH
Cournand and Richards Professor of Cardiology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons; Professor of Epidemiology, Mailman School of Public Health; Dean Emeritus, Faculties of Health Sciences and Medicine, Columbia University Irving Medical Center, New York, New York
Enfoque de la medicina, el paciente y la profesión médica: la medicina como profesión experta y humana; Valoración del paciente con posible enfermedad cardiovascular; Bradicardias y retrasos en el sistema de conducción; Ectopia supraventricular y taquiarritmias

Larry B. Goldstein, MD
Ruth L. Works Professor and Chair, Department of Neurology and Associate Dean for Clinical Research, University of Kentucky College of Medicine; Co-Director, Kentucky Neuroscience Institute, Lexington, Kentucky
Aproximación a las enfermedades cerebrovasculares; Enfermedad cerebrovascular isquémica

Anthony C. Gordon, MBBS, MD
Professor of Anesthesia & Critical Care, Imperial College London, London, United Kingdom
Shocks relacionados con la septicemia

Jason Gotlib, MD, MS
Professor of Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford Cancer Institute, Stanford, California
Policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria

Eduardo Gotuzzo, MD
Professor Emeritus, Alexander von Humboldt Tropical Medicine Institute, Universidad Peruana Cayetano Heredia; Principal Professor of Medicine and Tropical Diseases, National Hospital Cayetano Heredia, Lima, Peru
Cólera y otras infecciones por Vibrio

Hartmut Grasemann, MD, PhD
Professor of Pediatrics, The Hospital for Sick Children and University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
Fibrosis quística

Judith Green-McKenzie, MD, MPH
Professor, Division of Occupational & Environmental Medicine, Department of Emergency Medicine, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Principios de medicina del trabajo y ambiental

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

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

David M. Greer, MD, MA
Professor and Chair of Neurology, Boston University Chobanian and Avedisian School of Medicine and Boston Medical Center, Boston, Massachusetts
Coma, trastornos de la conciencia y muerte cerebral

S. Ryan Greysen, MD, MHS
Associate Professor of Medicine and Chief, Section of Hospital Medicine, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Atención médica a pacientes con enfermedades psiquiátricas

Marie R. Griffin, MD, MPH
Professor Emerita of Health Policy, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Perspectiva general de la neumonía

Robert C. Griggs, MD
Professor of Neurology, Medicine, Pediatrics, Pathology & Laboratory Medicine, University of Rochester School of Medicine & Dentistry, Rochester, New York
Abordaje del paciente con enfermedad neurológica

Daniel Grossman, MD
Professor of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California
Anticoncepción

Lisa M. Guay-Woodford, MD
McGehee Joyce Professor of Pediatrics, George Washington University School of Medicine and Health Sciences, Children's National Research Institute, Washington, D.C.
Nefropatías hereditarias y anomalías renales/urinarias del desarrollo

Roy M. Gulick, MD, MPH
Rochelle Belfer Professor of Medicine and Chief, Division of Infectious Diseases, Weill Medical College of Cornell University; Attending Physician, New York-Presbyterian Hospital, New York, New York
Tratamiento antirretroviral de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

David A. Haake, MD
Health Sciences Clinical Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA; Staff Physician, VA Greater Los Angeles Healthcare System, Health Sciences, Los Angeles, California
Leptospirosis

Melissa M. Hagman, MD
Associate Professor of Medicine and Program Director, Internal Medicine Residency-Boise, University of Washington, Boise, Idaho
Infecciones estreptocócicas no neumocócicas y fiebre reumática

Klaus D. Hagspiel, MD
Professor of Radiology, Medicine (Cardiology) and Pediatrics; Chief, Division of Noninvasive Cardiovascular Imaging, Department of Radiology and Medical Imaging, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Pruebas de imagen cardíaca no invasivas

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

Fiona P. Havers, MD, MHS
Medical Epidemiologist, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Coronavirus antes de 2019

Elisabeth I. Heath, MD
Professor of Oncology and Associate Director, Translational Sciences, Department of Oncology, Wayne State University School of Medicine, Karmanos Cancer Institute, Detroit, Michigan
Cáncer de próstata

Frederick M. Hecht, MD
Professor of Medicine, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California
Medicina complementaria e integrativa

Donald D. Hensrud, MD, MPH
Associate Professor of Preventive Medicine and Nutrition, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Dieta y nutrición

Jeremy Hess, MD, MPH
Professor of Emergency Medicine, University of Washington Center for Health and the Global Environment, Schools of Medicine and Public Health, University of Washington, Seattle, Washington
Efectos del cambio climático sobre la salud

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

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

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

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

Christopher D. Hillyer, MD
President and Chief Executive Officer, New York Blood Center; Professor of Medicine, Weill Medical College of Cornell University, New York, New York
Medicina transfusional

Hans H. Hirsch, MD, MSc
Professor and Senior Clinical Consultant, Transplantation & Clinical Virology, Department of Biomedicine, University of Basel; Division of Infectious Diseases & Hospital Epidemiology, Department of Acute Medicine, University Hospital Basel, Basel, Switzerland
Poliomavirus

Marius M. Hoeper, MD
Professor of Respiratory Medicine, Hannover Medical School, Hannover, Germany
Hipertensión pulmonar

Brian D. Hoit, MD
Professor of Medicine, Physiology and Biophysics, Case Western Reserve University School of Medicine; Director of Echocardiography, Harrington Heart & Vascular Center, University Hospital Cleveland Medical Center, Cleveland, Ohio
Enfermedades del pericardio

V. Michael Holers, MD
Professor of Medicine and Immunology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado
Sistema del complemento en la enfermedad

Steven M. Holland, MD
Director, Division of Intramural Research and Chief, Immunopathogenesis Section, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH, Bethesda, Maryland
Micobacterias no tuberculosas

Anthony N. Hollenberg, MD
John Wade Professor and Chair, Department of Medicine, Boston University Chobanian & Avedisian School of Medicine; Physician-in-Chief, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts
Enfoque de la medicina, el paciente y la profesión médica: la medicina como profesión experta y humana; Glándula tiroides

Steven M. Hollenberg, MD
Professor of Medicine, Emory University School of Medicine; Director, Cardiac Intensive Care, Emory Heart & Vascular Center, Atlanta, Georgia
Shock cardiógeno

Jo Howard, MB BChir
Consultant Haematologist and Lead Clinician, Haematology, Guy's and St Thomas' National Health Service Foundation Trust; Honorary Professor, King's College London, London, United Kingdom
Anemia falciforme y otras hemoglobinopatías

David J. Hunter, MBBS, MSc, M SpMed, PhD
Florance and Cope Chair of Rheumatology and Co-Director, Sydney Musculoskeletal Health Flagship, University of Sydney, Sydney, Australia
Artrosis

Khalid Hussain, MB ChB, MD, MSc
Professor of Pediatrics, Weill Medical College of Cornell University-Qatar; Division Chief-Endocrinology, Department of Pediatrics, Sidra Medicine, Doha, Qatar
Hipoglucemia

Michael C. Iannuzzi, MD, MBA
Deputy Dean, Professor, and Chair of the Department of Medical Education, City University of New York School of Medicine, New York
Sarcoidosis

Robert D. Inman, MD
Professor of Medicine and Immunology, University of Toronto and Schroeder Arthritis Institute, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada
Espondiloartritis

Sharon K. Inouye, MD, MPH
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Aging Brain Center, Marcus Institute for Aging Research-Hebrew SeniorLife, Boston, Massachusetts
Delirium *y alteraciones del estado mental*

Michael G. Ison, MD, MS
Chief, Respiratory Diseases Branch, Division of Microbiology and Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Rockville, Maryland
Gripe; Enfermedades por adenovirus

Joanna C. Jen, MD, PhD
Professor of Neurology, Otolaryngology, Neurosurgery, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York
Neurooftalmología; Olfato y gusto; Audición y equilibrio

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

Michael D. Jensen, MD
Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Obesidad

Robert T. Jensen, MD
Chief, Cell Biology Section, Digestive Diseases Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Neoplasias neuroendocrinas

S. Claiborne Johnston, MD, PhD
Adjunct Professor of Neurology, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California
Enfoque de la medicina, el paciente y la profesión médica: la medicina como profesión experta y humana; Abordaje del paciente con enfermedad neurológica

Robin L. Jones, MD, BSc, MB
Professor of Medical Oncology and Head of the Sarcoma Unit, Royal Marsden Hospital and Institute of Cancer Research, London, United Kingdom
Tumores malignos de los huesos, sarcomas y otras neoplasias de tejidos blandos

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

Charles J. Kahi, MD, MS
Professor of Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Enfermedades vasculares del tracto gastrointestinal

Laurent Kaiser, MD
Professor of Medicine and Head of the Infectious Disease Division, Geneva University Hospital (HUG), Geneva, Switzerland
Fiebres hemorrágicas virales

Henry J. Kaminski, MD
Meta A. Neumann Professor of Neurology & Rehabilitation Medicine, George Washington University School of Medicine and Health Sciences, Washington, D.C.
Trastornos de la transmisión neuromuscular

Moses R. Kamya, MBChB, MMed, MPH, PhD
Professor of Medicine, Makerere University, Kampala, Uganda; Executive Director, Infectious Diseases Research Collaboration, Kampala, Uganda
Paludismo

Louise W. Kao, MD
Professor of Clinical Emergency Medicine and Director, Medical Toxicology Fellowship Program, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Intoxicación crónica: metales y otros oligoelementos

Steven A. Kaplan, MD
Professor of Urology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai; Director, Men's Health Program, Mount Sinai Health System, New York, New York
Hiperplasia benigna de próstata y prostatitis

Daniel L. Kastner, MD, PhD
NIH Distinguished Investigator and Scientific Director Emeritus, Division of Intramural Research, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Enfermedades autoinflamatorias sistémicas

David A. Katzka, MD
Professor of Medicine, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Enfermedades del esófago

Debra K. Katzman, MD
Professor of Pediatrics, The Hospital for Sick Children and University of Toronto; Senior Associate Scientist, Research Institute; The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada
Evaluación geriátrica

Kenneth Kaushansky, MD
Professor of Medicine and Dean Emeritus, Renaissance School of Medicine at Stony Brook University, Stony Brook, New York
Hematopoyesis y factores de crecimiento hematopoyéticos

Keith S. Kaye, MD, MPH
Professor of Medicine, Rutgers Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, New Jersey
Enfermedades causadas por Acinetobacter *y* Stenotrophomonas

Armand Keating, MD
Professor of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
Trasplante de células hematopoyéticas

Robin K. Kelley, MD
Professor of Clinical Medicine, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California
Tumores del hígado y las vías biliares

Richard B. Kennedy, PhD
Professor of Medicine and Co-Director, Vaccine Research Group, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Rubéola

Fadlo R. Khuri, MD
President and Professor of Hematology and Medical Oncology, American University of Beirut; Adjunct Professor of Medicine, Pharmacology and Otolaryngology, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia
Cáncer de pulmón y otras neoplasias pulmonares

Rose Kim, MD
Associate Professor of Medicine, Cooper Medical School of Rowan University, Camden, New Jersey
Infecciones por bacilos grampositivos

Louis V. Kirchhoff, MD, MPH
Professor of Internal Medicine (Infectious Diseases), Psychiatry, and Epidemiology, University of Iowa Carver College of Medicine and College of Public Health, Iowa City, Iowa
Enfermedad de Chagas

Hannah Kirking, MD
Medical Epidemiologist, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, US Centers for Disease Control and Prevention; Assistant Professor, Department of Medicine, Emory University, Atlanta, Georgia
Coronavirus antes de 2019

Ajay J. Kirtane, MD
Professor of Medicine, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons; Director, Cardiac Catheterization Laboratories, New York-Presbyterian/Columbia University Irving Medical Center, New York, New York
Diagnóstico y tratamiento intervencionistas de la enfermedad arterial coronaria

Priya S. Kishnani, MD
Chen Family Distinguished Professor, Chief, Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, and Professor of Molecular Genetics and Microbiology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina
Glucogenosis

Jeffrey D. Klausner, MD, MPH
Clinical Professor of Medicine and Population and Public Health Sciences, Keck School of Medicine of USC, Los Angeles, California
Infecciones por Neisseria gonorrhoeae

Amy D. Klion, MD
Senior Clinical Investigator and Head of the Human Eosinophil Section, Deputy Chief of the Laboratory of Parasitic Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Síndromes eosinofílicos

Michael Klompas, MD, MPH
Professor of Medicine and Population Medicine, Department of Population Medicine, Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Healthcare Institute; Hospital Epidemiologist, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts
Perspectiva general de la neumonía

David S. Knopman, MD
Robert H. and Susan M. Rewoldt Professorship in Neurology Honoring Bradley F. Boeve, M.D., Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Disfunción cerebral regional: funciones mentales superiores; Deterioro cognitivo y demencia

Christine J. Ko, MD
Professor of Dermatology and Pathology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut
Abordaje de las enfermedades de la piel

Susheel Kodali, MD
Professor of Medicine, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons; Director, Structural Heart & Valve Center, New York-Presbyterian/Columbia University Medical Center, New York, New York
Cardiopatía valvular

Dimitrios P. Kontoyiannis, MD, ScD
Robert C. Hickey Chair in Clinical Care and Deputy Head, Division of Internal Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas
Mucormicosis; Micetoma e infecciones por hongos dematiáceos

Barbara S. Koppel, MD
Professor of Clinical Neurology (Emeritus), New York Medical College, Valhalla, New York
Trastornos neurológicos nutricionales y relacionados con el alcohol

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

Bruce R. Korf, MD, PhD
Wayne H. and Sara Crews Finley Endowed Chair in Medical Genetics, Distinguished Professor of Genetics, and Associate Dean for Genomic Medicine, University of Alabama at Birmingham Heersink School of Medicine, Birmingham, Alabama
Principios de genética

Mark G. Kortepeter, MD, MPH
Professor of Preventive Medicine and Medicine and Vice President for Research, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland
Bioterrorismo

Anita A. Koshy, MD
Associate Professor of Neurology, University of Arizona, Tucson, Arizona
Toxoplasmosis

Shyamasundaran Kottilil, MD, PhD
Professor of Medicine and Chief of Infectious Diseases, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland
Tratamiento antiviral (excluido el del VIH)

Joseph A. Kovacs, MD
Senior Investigator, Critical Care Medicine Department, National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda, Maryland
Neumonía por Pneumocystis

Thomas O. Kovacs, MD
Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California
Hemorragia digestiva

Kris V. Kowdley, MD
Professor of Medicine, Elson S. Floyd College of Medicine, and Director, Liver Institute Northwest, Washington State University, Seattle, Washington
Sobrecarga de hierro (hemocromatosis)

Monica Kraft, MD
Murray M. Rosenberg Professor and System Chair, Samuel Bronfman Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai and Mount Sinai Health System, New York, New York
Abordaje del paciente con una enfermedad respiratoria

Christopher M. Kramer, MD
George A. Beller MD/Lantheus Medical Imaging Distinguished Professor of Cardiovascular Medicine and Chief, Cardiovascular Division, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Pruebas de imagen cardíaca no invasivas

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

William E. Kraus, MD
Richard and Pat Johnson Distinguished University Professor, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina
Actividad física

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

Andrew T. Kroger, MD, MPH
Medical Officer, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Vacunación

Daniela Kroshinsky, MD, MPH
Professor, Vice Chair of Strategic Initiatives and Faculty Development, and Director of Pediatric Dermatology, Department of Dermatology, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina
Enfermedades maculares, papulares, purpúricas, vesiculoampollosas y pustulosas

John F. Kuemmerle, MD
Professor of Medicine, Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, Virginia
Enfermedades inflamatorias y estructurales del intestino, el peritoneo, el mesenterio y el epiplón

Ernst J. Kuipers, MD, PhD
Professor of Medicine, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, Netherlands
Enfermedad péptica ácida

Jean S. Kutner, MD
Professor of Medicine, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado
Cuidados paliativos

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

Rachel Lampert, MD
Professor of Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut
Parada cardíaca y arritmias potencialmente mortales

C. Seth Landefeld, MD
Professor and Chair of Medicine, University of Alabama at Birmingham Heersink School of Medicine, Birmingham, Alabama
Medicina del adolescente

Raphael J. Landovitz, MD, MSc
Professor of Medicine, Center for Clinical AIDS Research & Education, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California
Prevención de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Donald W. Landry, MD, PhD
Hamilton Southworth Professor and Chair Emeritus, Department of Medicine, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons; Physician-in-Chief, Columbia University Irving Medical Center, New York, New York
Aproximación al paciente con enfermedad renal

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

Hochang B. Lee, MD
John Romano Professor and Chair, Department of Psychiatry, University of Rochester School of Medicine & Dentistry, Rochester, New York
Trastornos psiquiátricos en la práctica médica

Nelson Lee, MD, MBBS
Professor, Institute for Pandemics, Dalla Lana School of Public Health, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
Gripe

Andrew S. Levey, MD
Professor of Medicine and Dr. Gerald J and Dorothy R Friedman Professor Emeritus, Tufts University School of Medicine; Chief Emeritus, Division of Nephrology, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts
Insuficiencia renal crónica

Stephanie M. Levine, MD
Professor of Medicine, University of Texas Health San Antonio, San Antonio, Texas
Trastornos por ocupación alveolar

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

Jeffrey M. Liebmann, MD
Shirlee and Bernard Brown Professor and Vice Chair, Department of Ophthalmology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Enfermedades del sistema visual

Jane M. Liebschutz, MD, MPH
Professor of Medicine, Falk Chair in Ambulatory Medicine, and Chief, Division of General Internal Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, UPMC Health System, Pittsburgh, Pennsylvania
Trastornos por consumo de drogas

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

Aldo A. M. Lima, MD, PhD
Professor, Institute of Biomedicine, Federal University of Ceara, Fortaleza, Ceará, Brazil
Criptosporidiosis

Ajit P. Limaye, MD
Professor of Medicine and Director, Solid Organ Transplant Infectious Disease Program, Departments of Medicine and Laboratory Medicine, Division of Allergy & Infectious Diseases, University of Washington, Seattle, Washington
Citomegalovirus

Nita A. Limdi, PharmD, PhD, MSPH
Ray L Watts Heersink Endowed Chair and Professor, Departments of Neurology and of Epidemiology; Director, Translational Pharmacogenomics Program and Associate Director, Hugh Kaul Precision Medicine Institute, University of Alabama Birmingham Heersink School of Medicine, Birmingham, Alabama
Principios de genética

Mark S. Link, MD
Professor of Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas
Electrocardiografía

Catherine Liu, MD
Professor, Vaccine and Infectious Disease Division, Fred Hutchinson Cancer Center; Professor of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington
Infecciones estafilocócicas

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

Fred A. Lopez, MD
Richard Vial Professor and Vice Chair, Department of Medicine, Louisiana State University Health Sciences Center-New Orleans, New Orleans, Louisiana
Tularemia y otras infecciones por Francisella

Arnold Louie, MD
Professor of Medicine, Molecular Genetics and Microbiology and Associate Director, Institute for Therapeutic Innovation, University of Florida College of Medicine, Orlando, Florida
Quimioterapia antibacteriana

Jeffrey M. Lyness, MD
President and CEO, American Board of Psychiatry & Neurology, Deerfield, Illinois; Professor Emeritus of Psychiatry, University of Rochester School of Medicine & Dentistry, Rochester, New York
Trastornos psiquiátricos en la práctica médica

C. Ronald MacKenzie, MD
C. Ronald MacKenzie Chair in Ethics and Medicine, Hospital for Special Surgery; Professor of Clinical Medicine and Medical Ethics, Weill Medical College of Cornell University, New York, New York
Tratamiento quirúrgico de las enfermedades articulares

Calman A. MacLennan, BM, BCh, DPhil
Senior Program Officer—Bacterial Vaccines, Enteric and Diarrheal Diseases, Global Health, Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, Washington; Jenner Investigator, Jenner Institute, Nuffield Department of Medicine, University of Oxford, Oxford, Oxfordshire, United Kingdom; Professor of Vaccine Immunology and Director of BactiVac, Institute of Immunology and Immunotherapy, University of Birmingham, Birmingham, West Midlands, United Kingdom
Shigelosis

Harriet L. MacMillan, CM, MD, MSc
Chedoke Health Chair in Child Psychiatry and Distinguished University Professor of Psychiatry & Behavioural Neurosciences and of Pediatrics, Offord Centre for Child Studies, McMaster University Michael G. DeGroote School of Medicine, Hamilton, Ontario, Canada
Violencia de pareja

Robert D. Madoff, MD
Professor of Surgery, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota
Enfermedades del recto y el ano

Jacquelyn Maher, MD
William and Mary Ann Rice Distinguished Professor of Medicine and Director of UCSF Liver Center, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California
Esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica

Lisa A. Maier, MD, MSPH
Professor of Medicine, University of Colorado, and Chief, Division of Occupational Environmental Health Sciences, National Jewish Health, Denver, Colorado
Lesiones físicas y químicas del pulmón

Frank Maldarelli, MD, PhD
Head, Clinical Retrovirology Section, HIV Dynamics and Replication Program, NCI-Frederick, Frederick, Maryland
Biopatología de los virus de la inmunodeficiencia humana

Atul Malhotra, MD
Peter C Farrell Presidential Chair and Professor of Medicine, Research Chief of Pulmonary and Critical Care Medicine, and Director of Sleep Medicine, University of California, San Diego, School of Medicine, La Jolla, California
Trastornos del control de la ventilación

Mark J. Manary, MD
Helene B. Roberson Professor of Pediatrics, Washington University, St. Louis, Missouri
Malnutrición grave

Luis A. Marcos, MD, MPH
Associate Professor of Medicine and Director of the Tick-Borne Disease Center, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine; Department of Microbiology and Immunology, Renaissance School of Medicine at Stony Brook University, Stony Brook, New York
Infecciones por trematodos

Ariane J. Marelli, MD, MPH
Professor of Medicine, McGill University Faculty for Medicine and Health Sciences, Director, McGill Adult Unit for Congenital Heart Disease, McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada
Cardiopatías congénitas en adultos

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

Jonas Marschall, MD, MSc, DTM&H
Professor of Medicine, Washington University School of Medicine in St. Louis, St. Louis, Missouri
Infecciones por Legionella

Paul Martin, MD
Mandel Chair in Gastroenterology and Chief, Division of Digestive Health and Liver Diseases, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida
Aproximación al paciente con enfermedad hepática

Fernando J. Martinez, MD, MS
Bruce Webster Professor of Internal Medicine, Weill Medical College of Cornell University; Chief, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Weill Medical College of Cornell University/NY Presbyterian Hospital, New York, New York
Neumopatías intersticiales

Joel B. Mason, MD
Professor of Medicine and Nutrition, Divisions of Gastroenterology and Clinical Nutrition, Tufts University; Director, Vitamins & Carcinogenesis Laboratory, U.S.D.A. Human Nutrition Research Center at Tufts University, Boston, Massachusetts
Vitaminas, oligoelementos y otros micronutrientes

Henry Masur, MD
Chief, Critical Care Medicine Department, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Complicaciones microbianas del VIH/sida

Amy J. Mathers, MD
Associate Professor of Medicine and Pathology, Associate Director of Clinical Microbiology, and Medical Director Antimicrobial Stewardship, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Enterobacterales: infecciones no entéricas y multirresistencia

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

F. Dennis McCool, MD
Professor of Medicine, Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island
Enfermedades del diafragma, la pared torácica, la pleura y el mediastino

Iain B. McInnes, PhD
Vice-Principal and Head of College of Medical, Veterinary and Life Sciences, Muirhead Chair of Medicine/Versus Arthritis Professor of Rheumatology, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom
Artritis reumatoide

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

Amy McMichael, MD
Professor of Dermatology, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina
Infecciones, trastornos de la pigmentación, dermatología regional y lesiones propias de la piel negra

John J. V. McMurray, MB ChB, MD
Professor of Medical Cardiology, British Heart Foundation Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow; Honorary Consultant Cardiologist, Queen Elizabeth University Hospital Glasgow, Glasgow, Scotland, United Kingdom
Insuficiencia cardíaca: tratamiento y pronóstico

Kenneth R. McQuaid, MD
Professor of Clinical Medicine and Vice-Chair, Department of Medicine, University of California, San Francisco School of Medicine; Chief of the Medical Service, San Francisco Veterans Affairs Medical Center, San Francisco, California
Aproximación al paciente con enfermedad gastrointestinal

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

Robert T. Means Jr., MD
Professor of Internal Medicine and Clinical Professor of Pathology, East Tennessee State University James H. Quillen College of Medicine, Johnson City, Tennessee
Aproximación a las anemias

Michael T. Melia, MD
Associate Professor of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Abordaje de la fiebre o la sospecha de infección en el huésped sano

Ingo K. Mellinghoff, MD
Chair, Department of Neurology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Professor of Neurology and of Neuroscience, Weill Medical College of Cornell University, New York, New York
Tumores del sistema nervioso central

Genevieve B. Melton, MD, PhD
Professor of Surgery, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota
Enfermedades del recto y el ano

Samuel T. Merrick, MD
Professor of Clinical Medicine, Weill Medical College of Cornell University, New York, New York
Manifestaciones sistémicas del VIH/sida

Marisa H. Miceli, MD
Clinical Professor of Infectious Diseases and Internal Medicine, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan
Micosis endémicas

Marc Michel, MD, MSc
Professor and Head of the Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, Henri Mondor University Hospital, Assistance Publique Hopitaux de Paris, Université Paris-Est Créteil, Creteil, France
Anemias hemolíticas autoinmunitarias e intravasculares

Ali H. Mokdad, PhD
Chief Strategy Officer, Population Health, and Professor of Health Metrics Sciences, Department of Health Metrics Sciences, Institute of Health Metrics and Evaluation, University of Washington, Seattle, Washington
Salud global

Ernest Moy, MD, MPH
Executive Director, Office of Health Equity, Veterans Health Administration, Washington D.C.
Medición de la salud y la asistencia sanitaria

Debabrata Mukherjee, MD, MS
Professor and Chairman, Department of Internal Medicine, Texas Tech University Health Sciences Center El Paso, El Paso, Texas
Síndrome coronario agudo: angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del ST

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

Robert J. Myerburg, MD
Professor of Medicine, Cardiovascular Genetics, and Physiology, Department of Medicine, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida
Parada cardíaca y arritmias potencialmente mortales

Kari C. Nadeau, MD, PhD
John Rock Professor of Climate and Population Studies and Chair, Department of Environmental Health, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts
Abordaje del paciente con enfermedades alérgicas o inmunitarias

Avindra Nath, MD
Chief, Section of Infections of the Nervous System, National Institutes of Neurological Diseases and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Meningitis bacteriana, viral y otras; Absceso cerebral e infecciones parameníngeas

Genevieve Neal-Perry, MD, PhD
Robert A. Ross Distinguished Professor and Chair, Department of Obstetrics and Gynecology, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina
Menopausia

Eric G. Neilson, MD
Vice President for Medical Affairs, Lewis Landsberg Dean, and Professor of Medicine and of Cell and Developmental Biology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois
Nefritis intersticial

Christina A. Nelson, MD, MPH
Medical Officer, Bacterial Diseases Branch, Division of Vector-Borne Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Fort Collins, Colorado
Peste y otras infecciones por Yersinia

David B. Nelson, MD, FACOG
Gillette Professorship of Obstetrics and Gynecology, Dedman Family Scholar in Clinical Care, Associate Professor of Obstetrics and Gynecology and Chief, Division of Maternal-Fetal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas
Problemas médicos en la gestación

Lewis S. Nelson, MBA, MD
Professor and Chair, Department of Emergency Medicine; Director, Division of Medical Toxicology, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, New Jersey
Intoxicación aguda

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

Kathleen M. Neuzil, MD, MPH
Myron M. Levine Professor of Medicine and Pediatrics and Director, Center for Vaccine Development and Global Health, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland
Tratamiento y vacunación para la COVID-19

Lynnette K. Nieman, MD
Senior Investigator, Diabetes, Endocrinology and Obesity Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Abordaje del paciente con una endocrinopatía; Corteza suprarrenal; Trastornos poliglandulares

Alexander S. Niven, MD
Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Pruebas y función respiratorias

Christopher M. O'Connor, MD
Adjunct Professor of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina; CEO, Inova Heart and Vascular Institute, Fairfax, Virginia
Insuficiencia cardíaca: epidemiología, biopatología y diagnóstico

Francis G. O'Connor, MD, MPH
Professor of Military and Emergency Medicine and Medical Director, Consortium for Health and Military Performance, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland
Trastornos debidos al frío y al calor; Rabdomiólisis

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

Anne E. O'Donnell, MD
The Nehemiah and Naomi Cohen Chair in Pulmonary Disease Research, Georgetown University School of Medicine; Chief, Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Georgetown University Medical Center, Washington, D.C.
Bronquiectasias, atelectasias y enfermedades pulmonares cavitarias o quísticas

James S. O'Donnell, MD, PhD
Professor, Irish Centre for Vascular Biology, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Ireland
Enfermedad de von Willebrand y anomalías hemorrágicas de las funciones plaquetaria y vascular

Jae K. Oh, MD
Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota; Director, Heart Vascular Stroke Institute, Samsung Medical Center, Seoul, Gangnam, South Korea
Enfermedades del pericardio

Michael S. Okun, MD
Professor and Chair of Neurology, Fixel Institute for Neurological Diseases, University of Florida College of Medicine, Gainesville, Florida
Parkinsonismo; Otros trastornos del movimiento

Sean T. O'Leary, MD, MPH
Professor of Pediatrics, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado
Virus del papiloma

Jeffrey E. Olgin, MD
Gallo-Chatterjee Distinguished Professor and Chief of Cardiology, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California
Valoración del paciente con sospecha de arritmia

Kenneth N. Olivier, MD, MPH
Professor of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina
Micobacterias no tuberculosas

Iacopo Olivotto, MD
Professor of Cardiovascular Medicine, Meyer Children's Hospital IRCCS, University of Florence, Florence, Italy
Enfermedades del miocardio y el endocardio

Nancy J. Olsen, MD
Professor of Medicine, Penn State Milton S. Hershey Medical Center, Hershey, Pennsylvania
Agentes biológicos e inhibidores de la señalización

Walter A. Orenstein, MD, DSc
Professor of Medicine, Pediatrics, Epidemiology & Global Health, Emory University School of Medicine; Associate Director, Emory Vaccine Center, Atlanta, Georgia
Vacunación

Thomas L. Ortel, MD, PhD
Professor of Medicine and Pathology and Chief, Division of Hematology, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina
Terapia antitrombótica y antiplaquetaria

John J. O'Shea, MD
Scientific Director, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Agentes biológicos e inhibidores de la señalización

Douglas R. Osmon, MD
Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Infecciones de bolsas serosas, articulaciones y huesos

Jill L. Ostrem, MD
Carlin and Ellen Wiegner Distinguished Professor of Neurology, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California
Parkinsonismo; Otros trastornos del movimiento

Luis Ostrosky-Zeichner, MD
Professor and Division Chief, Division of Infectious Diseases, University of Texas Health Science Center at Houston; Medical Director for Epidemiology, Memorial Hermann Texas Medical Center, Houston, Texas
Mucormicosis

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

Martin G. Ottolini, MD
Professor of Pediatrics and Director, Capstone Student Research Program, Office of the Dean, School of Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland
Sarampión

Inna G. Ovsyannikova, PhD
Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Rubéola

Peter G. Pappas, MD
Professor of Medicine, University of Alabama at Birmingham Heersink School of Medicine, Birmingham, Alabama
Candidiasis; Micetoma e infecciones por hongos dematiáceos

Ben Ho Park, MD, PhD
Benjamin F. Byrd, Jr Chair in Oncology and Professor of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine; Director, Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee
Biología y genética del cáncer

Robin Patel, MD
Elizabeth P. and Robert E. Allen Professor of Individualized Medicine and Professor of Medicine and of Microbiology; Director, Infectious Diseases Research Laboratory; and Vice Chair Education, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Introducción a las enfermedades microbianas: fisiopatología y diagnóstico

Thomas F. Patterson, MD
Professor of Medicine, Long School of Medicine, University of Texas Health Science Center, San Antonio; Chief, Infectious Diseases, UT Health San Antonio, San Antonio, Texas
Aspergilosis

Jean-Michel Pawlotsky, MD, PhD
Professor, Department of Virology, Henri Mondor University Hospital AP-HP, Paris-Est University & INSERM U955, Créteil, France
Hepatitis viral aguda; Hepatitis viral y autoinmunitaria crónica

Thomas H. Payne, MD
Professor of Medicine and Professor of Biomedical Informatics and Medical Education, University of Washington School of Medicine; Adjunct Professor of Health Systems and Population Health, University of Washington School of Public Health, Seattle, Washington
Interpretación estadística de datos para la toma de decisiones clínicas

Elizabeth N. Pearce, MD, MSc
Professor of Medicine, Boston University Chobanian & Avedisian School of Medicine, Boston, Massachusetts
Glándula tiroides

Richard D. Pearson, MD
Professor Emeritus of Medicine, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Terapia antiparasitaria

Trish M. Perl, MD, MSc
Professor of Medicine and H. Ben and Isabelle T. Decherd Chair in Internal Medicine in Honor of Henry M. Winans, Sr., M.D., University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas
Infecciones enterocócicas

Brett W. Petersen, MD, MPH
Deputy Branch Chief, Poxvirus and Rabies Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Viruela, viruela del mono y otras infecciones por poxvirus

William A. Petri Jr., MD, PhD
Wade Hampton Frost Professor of Epidemiology and Vice Chair for Research, Department of Medicine, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Fiebre recurrente y otras infecciones por Borrelia; *Enfermedad del sueño africana; Amebiasis*

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

Jennifer A. Philips, MD, PhD
Theodore and Bertha Bryan Professor of Medicine and Molecular Microbiology and Co-Director, Division of Infectious Diseases, Washington University School of Medicine in St. Louis, St. Louis, Missouri
Tuberculosis

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

Steven D. Pletcher, MD
Professor of Clinical Otolaryngology, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California
Abordaje del paciente con enfermedades de la nariz, los senos paranasales y los oídos

Ian D. Plumb, MBBS, MSc
Epidemiologist, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia
Coronavirus antes de 2019

Gregory A. Poland, MD
Lowell Leary Emeritus Mary Professor of Medicine and Director, Vaccine Research Group, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Rubéola

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

Reed E. Pyeritz, MD, PhD
William Smilow Professor of Medicine and Genetics, Emeritus, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Enfermedades hereditarias del tejido conectivo

Thomas C. Quinn, MD, MSc
Professor of Medicine and Pathology and Director, Center for Global Health, Johns Hopkins University School of Medicine; Associate Director for International Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland
Epidemiología y diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida; Manifestaciones clínicas agudas y diagnóstico del VIH

Vincent Racaniello, PhD
Higgins Professor of Microbiology & Immunology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
COVID-19: virología y anatomía patológica

Jai Radhakrishnan, MD, MS
Professor of Medicine, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons; Clinical Director, Division of Nephrology, Columbia University Irving Medical Center, New York, New York
Trastornos del sodio y del agua; Enfermedades glomerulares y síndromes nefróticos

Jerald Radich, MD
Professor of Medical Oncology, Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Center and University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington
Leucemia mieloide crónica

Petros I. Rafailidis, MD, PhD, MSc
Associate Professor Internal Medicine-Infectious Diseases, Democritus University of Thrace; Second University Department of Internal Medicine, University General Hospital of Greece, Alexandroupolis, Greece; Senior Researcher, Alfa Institute of Biomedical Sciences, Athens, Greece
Infecciones por Pseudomonas *y* Burkholderia

Ganesh Raghu, MD
Professor of Medicine and Laboratory Medicine (adjunct), University of Washington School of Medicine; Director, Center for Interstitial Lung Diseases, and Co-Director, Scleroderma Clinic, University of Washington Medical Center, Seattle, Washington
Neumopatías intersticiales

Margaret V. Ragni, MD, MPH
Professor of Medicine and Clinical Translational Science, University of Pittsburgh School of Medicine; Director, Hemophilia Center of Western Pennsylvania, Pittsburgh, Pennsylvania
Deficiencias de los factores de coagulación

Proton Rahman, MD
University Research Professor of Medicine, Memorial University, St. Johns, Newfoundland, Canada
Espondiloartritis

S. Vincent Rajkumar, MD
Edward W. and Betty Knight Scripps Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Trastornos de células plasmáticas

Stuart H. Ralston, MB ChB, MD
Versus Arthritis Professor of Rheumatology, University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom
Osteopatía de Paget

Didier Raoult, MD, PhD
Emeritus Professor, Aix-Marseille Université and, Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée-Infection, Marseille, France
Infecciones por Bartonella; Infecciones por rickettsias

Annette C. Reboli, MD
Dean and Professor of Medicine, Cooper Medical School of Rowan University, Camden, New Jersey
Infecciones por bacilos grampositivos

K. Rajender Reddy, MD
Founders Professor of Medicine, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Enfermedades hepáticas bacterianas, parasitarias, fúngicas y granulomatosas

Donald A. Redelmeier, MD
Professor of Medicine, University of Toronto; Canada Research Chair, Medical Decision Science; Senior Scientist, Evaluative Clinical Sciences, Sunnybrook Research Institute; Staff Physician, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario, Canada
Cuidados y complicaciones postoperatorios

Carrie A. Redlich, MD, MPH
Professor of Medicine, Pulmonary and Critical Care Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut
Neumopatías de origen laboral

John Reilly, MD
Richard D. Krugman Endowed Chair, Dean, School of Medicine, and Vice Chancellor for Health Affairs, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Megan E. Reller, MD, PhD, MPH
Associate Professor of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina
Zoonosis

Hilary E. L. Reno, MD, PhD
Professor of Medicine, Washington University in St. Louis, St. Louis, Missouri
Enfermedades causadas por clamidias

Neil M. Resnick, MD
Thomas Detre Professor of Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine; Chief, Division of Geriatric Medicine and Gerontology, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania
Incontinencia urinaria

Louis B. Rice, MD
Joukowsky Family Professor and Chair of Medicine, Professor of Molecular Microbiology and Immunology, Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island
Principios del tratamiento antiinfeccioso

E. Steve Roach, MD
Professor of Neurology, University of Texas Dell Medical School, Dell Children's Hospital, Austin, Texas
Trastornos del desarrollo y neurocutáneos

Jennifer G. Robinson, MD, MPH
Professor Emeritus of Epidemiology and Medicine; Director, Prevention Intervention Center, Department of Epidemiology, University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, Iowa
Trastornos del metabolismo de los lípidos

Inez Rogatsky, PhD
Professor of Microbiology and Immunology, Weill Medical College of Cornell University; Senior Scientist, Arthritis and Tissue Degeneration Program, Hospital for Special Surgery, New York, New York
Fármacos inmunomoduladores

Joseph G. Rogers, MD
Adjunct Professor of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina; President and CEO, Texas Heart Institute, Houston, Texas
Insuficiencia cardíaca: epidemiología, biopatología y diagnóstico

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

Barrett J. Rollins, MD, PhD
Linde Family Professor of Medicine, Dana-Farber Cancer Institute, Brigham and Women's Hospital, and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Histiocitosis

José R. Romero, MD
Arkansas Secretary of Health and Director of the Department of Health; Professor of Pediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas
Enterovirus

Jennifer B. Rosen, MD
Director, Epidemiology and Surveillance, Bureau of Immunization, New York City Department of Health and Mental Hygiene, Long Island City, New York
Parotiditis

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

James A. Russell, MD
Professor of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada
Shocks relacionados con la septicemia

Anil K. Rustgi, MD
Herbert and Florence Irving Professor of Medicine and Director, Herbert Irving Comprehensive Cancer Center, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons; Chief, New York-Presbyterian Hospital/Columbia University Irving Medical Center Cancer Service, New York, New York
Enfoque de la medicina, el paciente y la profesión médica: la medicina como profesión experta y humana; Neoplasias esofágicas y gástricas

Joshua D. Safer, MD
Professor of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, and Executive Director, Center for Transgender Medicine and Surgery, Mount Sinai Health System, New York, New York
Medicina transgénero

Sarbjit S. Saini, MD
Professor of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Urticaria y angioedema

Jane E. Salmon, MD
Collette Kean Research Chair, Hospital for Special Surgery; Professor of Medicine, Weill Medical College of Cornell University, New York, New York
Lesión y reparación tisular

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

Nanette Santoro, MD
Professor and E. Stewart Taylor Chair, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado
Menopausia

Peter A. Santucci, MD
Professor of Medicine, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois
Procedimientos electrofisiológicos y cirugía

Mark J. Sarnak, MD, MS
Dr. Gerald J and Dorothy R Friedman Professor of Medicine and Chief, Division of Nephrology, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts
Insuficiencia renal crónica

Kerry J. Savage, MD
Professor of Medicine, University of British Columbia; Medical Oncologist, British Columbia Cancer Agency, Vancouver, British Columbia, Canada
Linfoma de Hodgkin

Patrice Savard, MD, MSc
Associate Clinical Professor of Microbiology, Infectious Diseases and Immunology, Université de Montréal; Chief, Infectious Diseases Division, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Québec, Canada
Infecciones enterocócicas

Michael N. Sawka, PhD
Adjunct Professor, School of Biological Sciences, Georgia Institute of Technology, Atlanta, Georgia
Trastornos debidos al frío y al calor

Paul D. Scanlon, MD
Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Pruebas y función respiratorias

Andrew I. Schafer, MD
Professor of Medicine and Director, Richard T. Silver Center for Myeloproliferative Neoplasms, Weill Medical College of Cornell University, New York, New York
Trastornos trombóticos: estados hipercoagulables; Aproximación al paciente con hemorragia o trombosis; Coagulación intravascular diseminada y hemorragias en la insuficiencia hepática

Manuel Schiff, MD, PhD
Professor of Paediatrics, Reference Center for Inborn Errors of Metabolism, Necker University Hospital, APHP and University of Paris Cité; INSERM UMRS_1163, Institut Imagine, Paris, France
Homocistinuria e hiperhomocisteinemia

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

Thomas Rudolf Schneider, MD, PhD
Professor of Infectious Diseases, Medical Clinic 1, Department of Gastroenterology, Infectious Diseases and Rheumatology, Charite Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany
Enfermedad de Whipple

Robert T. Schooley, MD
Professor of Medicine, University of California, San Diego School of Medicine, San Diego, California
Infección por el virus de Epstein-Barr

David L. Schriger, MD, MPH
Professor Emeritus and Vice Chair of Emergency Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California
Abordaje del paciente con alteración de las constantes vitales

Lynn M. Schuchter, MD
Madlyn and Leonard Abramson Professor of Medicine and Director, Tara Miller Melanoma Center, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania
Cánceres de piel de tipo melanoma y no melanoma

Lawrence B. Schwartz, MD, PhD
Distinguished Professor of Medicine, Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, Virginia
Anafilaxia

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

Steven A. Seifert, MD†
Professor of Emergency Medicine, University of New Mexico School of Medicine Medical Director, New Mexico Poison and Drug Information Center, Albuquerque, New Mexico
Envenenamiento, mordeduras y picaduras

Julian Lawrence Seifter, MD
James G. Haidas Distinguished Chair in Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
Trastornos del potasio; Trastornos del equilibrio acidobásico

Duygu Selcen, MD
Professor of Neurology and Pediatrics, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Enfermedades musculares

Magdy Selim, MD, PhD
Professor of Neurology, Harvard Medical School, and Chief, Division of Stroke and Cerebrovascular Disease, Beth Israel Hospital, Boston, Massachusetts
Enfermedad cerebrovascular hemorrágica

Carol E. Semrad, MD
Professor of Medicine, University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois
Aproximación al paciente con diarrea y malabsorción

Jorge Sepulveda, MD, PhD
Professor of Pathology, George Washington University School of Medicine and Health Sciences, Washington, D.C.
Intervalos de referencia y valores analítico

Pamela J. Shaw, DBE, MBBS, MD
Professor of Neurology, Sheffield Institute for Translational Neuroscience, University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom
Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la neurona motora

Beth H. Shaz, MD
Professor of Pathology and Deputy Director, Marcus Center for Cellular Cures, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina
Medicina transfusional

Robert L. Sheridan, MD
Professor of Surgery, Harvard Medical School and Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Aspectos médicos de los traumatismos y las quemaduras

Stuart Sherman, MD
Glen A. Lehman Professor of Gastroenterology, Professor of Medicine and of Radiology, and Director, Advanced Endoscopy, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana
Enfermedades de la vesícula y los conductos biliares

Kaveh G. Shojania, MD
Professor and Vice Chair (Quality & Innovation), Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
Calidad, seguridad y valor

Bo Shopsin, MD, PhD
Associate Professor, Department of Medicine and Microbiology, New York University Grossman School of Medicine, New York, New York
Infecciones estafilocócicas

Michael E. Shy, MD
Carver College of Medicine Chair in Inherited Neuropathies and Professor of Neurology, Pediatrics, and Molecular Physiology and Biophysics, University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, Iowa
Neuropatías periféricas

†Fallecido.

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

Costi D. Sifri, MD
Professor of Medicine and Medical Director, Immunocompromised Infectious Diseases Program, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Abordaje de la fiebre y la sospecha de infección en el huésped inmunodeprimido

Robert F. Siliciano, MD, PhD
Professor of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine; Investigator, Howard Hughes Medical Institute, Baltimore, Maryland
Biopatología de los virus de la inmunodeficiencia humana

David L. Simel, MD, MHS
Professor of Medicine, Duke University School of Medicine; Chief, Medical Service, Durham Veterans Affairs Medical Center, Durham, North Carolina
Anamnesis y exploración física

Karl Skorecki, MD
Professor, Azrieli Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Safed Gan, Israel
Medicina regenerativa, terapia celular y terapia génica

Barbara A. Slawski, MD, MS
Professor of Medicine and Chief of Hospital Medicine, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin
Principios de la interconsulta médica

Arthur S. Slutsky, CM, MD
Professor of Medicine, Surgery and Biomedical Engineering, University of Toronto; St Michael's Hospital; Keenan Research Centre, Li Ka Shing Knowledge Institute, Unity Health Toronto, Toronto, Ontario, Canada
Ventilación mecánica

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

A. Gordon Smith, MD
Professor and Chair of Neurology, Virginia Commonwealth University School of Medicine, Richmond, Virginia
Neuropatías periféricas

Stephen R. Smith, MD, MHS
Professor of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina
Vasculopatías renales

Frederick S. Southwick, MD
Professor of Medicine, University of Florida College of Medicine, Gainesville, Florida
Nocardiosis

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

Robert Spiera, MD
Professor of Clinical Medicine, Weill Medical College of Cornell University; Director of the Scleroderma, Vasculitis, and Myositis Center, Hospital for Special Surgery, New York, New York
Arteritis de células gigantes y polimialgia reumática

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

Catherine Y. Spong, MD
Professor and Chair, Department of Obstetrics and Gynecology, Paul C. MacDonald Distinguished Chair in Obstetrics and Gynecology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas
Problemas médicos en la gestación

Sally P. Stabler, MD
Professor of Medicine and Cleo Scott & Mitchell Vincent Allen Chair in Hematology Research, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado
Anemias megaloblásticas

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

E. William St. Clair, MD
W. Lester Brooks, Jr. Professor of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina
Síndrome de Sjögren

Theodore S. Steiner, MD
Professor and Head, Division of Infectious Diseases, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada
Infecciones entéricas por Escherichia coli

David S. Stephens, MD
Stephen W. Schwarzmann Distinguished Professor of Medicine and Chair, Department of Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia
Infecciones por Neisseria meningitidis

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

Dennis L. Stevens, MD, PhD
Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington
Infecciones estreptocócicas no neumocócicas y fiebre reumática

M. Barry Stokes, MB BCh
Professor of Pathology and Cell Biology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Enfermedades glomerulares y síndromes nefróticos

James K. Stoller, MD, MS
Jean Wall Bennett Professor of Medicine, Samson Global Leadership Endowed Chair, and Chairman, Education Institute, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio
Monitorización respiratoria en cuidados intensivos

John H. Stone, MD, MPH
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Edward A. Fox Chair in Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Vasculitis sistémicas

Richard M. Stone, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Lunder Family Chair in Leukemia, Chief of the Medical Staff, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts
Síndromes mielodisplásicos

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

Ronald S. Swerdloff, MD
Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California; Chief, Division of Endocrinology, Metabolism and Nutrition, Harbor-UCLA Medical Center; Senior Investigator, The Lundquist Institute, Torrance, California
Testículo e hipogonadismo, infertilidad y disfunción sexual masculinos

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

Megan Sykes, MD
Michael J. Friedlander Professor of Medicine and Director, Columbia Center for Translational Immunology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Inmunología del trasplante

H. Keipp Talbot, MD, MPH
Associate Professor of Medicine and Health Policy, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee
Virus respiratorio sincitial y metaneumovirus humano

Rulla M. Tamimi, ScD
Professor of Population Health Sciences, Weill Medical College of Cornell University, New York, New York
Epidemiología del cáncer

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

Susan M. Tarlo, MBBS
Professor of Medicine, University of Toronto; Respiratory Physician, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada
Neumopatías de origen laboral

Stephanie N. Taylor, MD
Professor of Medicine, Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, Louisiana
Infecciones por Neisseria gonorrhoeae

Paul S. Teirstein, MD
Chief of Cardiology and Director, Interventional Cardiology, Scripps Clinic, La Jolla, California
Diagnóstico y tratamiento intervencionistas de la enfermedad arterial coronaria

Sam R. Telford III, ScD
Professor of Infectious Disease and Global Health, Tufts University School of Veterinary Medicine, North Grafton, Massachusetts
Babesiosis y otras enfermedades protozoarias

Rajesh V. Thakker, MD
May Professor of Medicine, Radcliffe Department of Medicine, University of Oxford, Oxford, United Kingdom
Glándulas paratiroides, hipercalcemia e hipocalcemia

Judith Therrien, MD
Professor of Medicine, McGill University and Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada
Cardiopatías congénitas en adultos

George R. Thompson III, MD
Professor of Medicine, University of California–Davis School of Medicine, Sacramento, California
Micosis endémicas

Laura Tormoehlen, MD
Associate Professor of Clinical Neurology and Emergency Medicine, Department of Neurology and Emergency Medicine, Indiana University, Indianapolis, Indiana
Intoxicación crónica: metales y otros oligoelementos

Antonella Tosti, MD
Fredric Brandt Endowed Professor of Dermatology, Dr. Phillip Frost Department of Dermatology and Cutaneous Surgery, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida
Enfermedades del pelo y las uñas

Indi Trehan, MD, MPH, DTM&H
Associate Professor of Pediatrics and Adjunct Associate Professor of Global Health and of Epidemiology, University of Washington, Seattle, Washington
Malnutrición grave

Guillermo E. Umpierrez, MD
Professor of Medicine, Emory University, Atlanta, Georgia
Diabetes mellitus

Anthony Michael Valeri, MD
Professor of Medicine, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons; Medical Director, Hemodialysis, DaVita-Haven Dialysis Center and DaVita-Highbridge Park Dialysis Center, New York, New York
Tratamiento de la insuficiencia renal irreversible

John Varga, MD
Frederick G. Huetwell Professor and Chief, Division of Rheumatology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan
Esclerosis sistémica (esclerodermia)

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

Alan P. Venook, MD
Professor of Clinical Medicine, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California
Tumores del hígado y las vías biliares

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

Julie M. Vose, MD, MBA
Professor of Medicine and Chief, Hematology/Oncology, University of Nebraska Medical Center College of Medicine, Omaha, Nebraska
Linfomas no hodgkinianos

Robert M. Wachter, MD
Holly Smith Professor and Chairman, Department of Medicine, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California
Calidad, seguridad y valor

B. Timothy Walsh, MD
Ruane Professor of Psychiatry, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons and New York State Psychiatric Institute, New York, New York
Trastornos de la alimentación

Edward E. Walsh, MD
Professor of Medicine, University of Rochester School of Medicine & Dentistry, Rochester, New York
Virus respiratorio sincitial y metaneumovirus humano

Thomas J. Walsh, MD
Formerly Professor of Medicine, Pediatrics, and Microbiology Immunology; Director, Transplantation-Oncology Infectious Diseases, Weill Medical College of Cornell University and New York Presbyterian Hospital, New York, New York
Aspergilosis

Jeremy D. Walston, MD
Raymond and Anna Lublin Professor of Geriatric Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland
Epidemiología del envejecimiento

Roland B. Walter, MD, PhD, MS
Professor, Translational Science and Therapeutics Division, Fred Hutchinson Cancer Center; Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington
Leucemias agudas

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

Kenneth K. Wang, MD
Russ and Kathy Van Cleve Professor of Gastroenterology Research, Mayo Clinic School of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Endoscopia digestiva

Lorraine B. Ware, MD
Professor of Medicine, Pathology, Microbiology, and Immunology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee
Insuficiencia respiratoria aguda

Cirle A. Warren, MD
Professor of Medicine, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia
Criptosporidiosis

Paul B. Watkins, MD
Howard Q Ferguson Distinguished Professor, Division of Pharmacometrics and Experimental Therapeutics, Eshelman School of Pharmacy; Director, Institute for Drug Safety Sciences, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina
Lesión hepática inducida por fármacos

Thomas J. Weber, MD
Professor of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina
Abordaje del paciente con enfermedad ósea metabólica; Osteoporosis

Louis H. Weimer, MD
Professor of Neurology, Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, New York, New York
Trastornos neurológicos nutricionales y relacionados con el alcohol

Geoffrey A. Weinberg, MD
Professor of Pediatrics, University of Rochester School of Medicine & Dentistry; Director, Clinical Pediatric Infectious Diseases & Pediatric HIV Program, Golisano Children's Hospital, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York
Enfermedad por el virus de la parainfluenza

Robert S. Weinstein, MD
Professor of Medicine and Director, Bone Morphometry Laboratory, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas
Osteomalacia y raquitismo

Roger D. Weiss, MD
Professor of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; Chief, Division of Alcohol, Drugs, and Addiction, McLean Hospital, Belmont, Massachusetts
Trastornos por consumo de drogas

Roy E. Weiss, MD, PhD
Kathleen & Stanley Glaser Distinguished Chair and Chairman, Department of Medicine, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida
Neuroendocrinología y sistema neuroendocrino; Adenohipófisis

Jeffrey I. Weitz, MD
Professor of Medicine & Biochemistry, McMaster University Michael G. DeGroote School of Medicine; Executive Director, Thrombosis & Atherosclerosis Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada
Trombosis venosa y embolia

Frederick G. P. Welt, MD
Professor of Medicine, Associate Chief of Cardiovascular Medicine, and Director of the Cardiac Catheterization Laboratory, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah
Infarto agudo de miocardio con elevación del ST y complicaciones del infarto de miocardio

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

Victoria P. Werth, MD
Professor of Dermatology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine; Chief of Dermatology, Corporal Michael J. Crescenz VAMC, Philadelphia, Pennsylvania
Principios de tratamiento de las enfermedades de la piel

Sterling G. West, MD
Professor of Medicine, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado
Enfermedades sistémicas que cursan con artritis

A. Clinton White Jr., MD
Professor of Internal Medicine, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas
Cestodos

Christopher J. White, MD
Chairman and Professor of Medicine and Cardiology, Ochsner Clinical School of the University of Queensland, Ochsner Medical Institutions, New Orleans, Louisiana
Enfermedad arterial periférica ateroesclerótica

Julian White, MBBS, MD
Professor and Head, Toxinology Department, Women's and Children's Hospital, North Adelaide, South Australia, Australia
Envenenamiento, mordeduras y picaduras

Perrin C. White, MD
Audry Newman Rapoport Distinguished Chair, Pediatric Endocrinology, Professor of Pediatrics, University of Texas Southwestern Medical Center; Chief of Endocrinology, Children's Medical Center, Dallas, Texas
Desarrollo sexual

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

Michael P. Whyte, MD
Emeritus Professor of Medicine, Washington University School of Medicine in St. Louis, St. Louis, Missouri
Osteonecrosis, osteoesclerosis/hiperostosis y otros trastornos óseos

Samuel Wiebe, MD, MSc
Professor of Clinical Neurosciences, Community Health Sciences, and Pediatrics; Director, Adult Epilepsy Program and Epilepsy Co-Lead, Hotchkiss Brain Institute, University of Calgary Cumming School of Medicine, Calgary, Alberta, Canada
Epilepsias

Jeanine P. Wiener-Kronish, MD
Distinguished Henry Isaiah Dorr Professor of Research and Teaching in Anaesthesia, Harvard Medical School and Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts
Generalidades de la anestesia

David J. Wilber, MD
George M Eisenberg Professor of Medicine, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine, Maywood, Illinois
Procedimientos electrofisiológicos y cirugía

Mark H. Wilcox, MD
Professor and Head of Medical Microbiology Research & Development, Microbiology, Leeds Teaching Hospitals & University of Leeds, Leeds, United Kingdom
Infecciones por clostridios y Clostridioides

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

Jane N. Winter, MD
Professor of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois
Aproximación al paciente con linfoadenopatías o esplenomegalia

Marsha N. Wittink, MD, MBE
Associate Professor of Psychiatry and Family Medicine and Academic Chief, Division of Medicine in Psychiatry, University of Rochester School of Medicine & Dentistry, Rochester, New York
Atención médica a pacientes con enfermedades psiquiátricas

Tracy A. Wolff, MD, MPH
Scientific Director, US Preventive Services Task Force Program, Center for Evidence and Practice Improvement, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, Maryland
Consulta médica preventiva

Edward M. Wolin, MD
Professor of Medicine, Albert Einstein College of Medicine; Director, Neuroendocrine Tumor Program, Department of Medical Oncology, Montefiore Einstein Center for Cancer Care, Bronx, New York
Neoplasias neuroendocrinas

Gary P. Wormser, MD
Professor of Medicine and of Pathology, Microbiology and Immunology, and Pharmacology; Chief, Division of Infectious Diseases, New York Medical College, Valhalla, New York
Enfermedad de Lyme

Clyde W. Yancy, MD, MSc
Professor of Medicine, Chief of Cardiology, Professor of Medical Social Sciences, and Vice-Dean, Diversity & Inclusion, Northwestern University Feinberg School of Medicine; Associate Director, Bluhm Cardiovascular Institute, Northwestern Medicine, Chicago, Illinois
Shock cardiógeno

Neal S. Young, MD
Chief, Hematology Branch, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Parvovirus

Vincent B. Young, MD, PhD
William Henry Fitzbutler Professor of Internal Medicine/Infectious Diseases, Professor of Microbiology and Immunology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan
Microbioma humano

William F. Young Jr., MD, MSc
Tyson Family Endocrinology Clinical Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota
Médula suprarrenal, catecolaminas y feocromocitoma

Alan S. L. Yu, MB BChir
Harry Statland and Solon Summerfield Professor, University of Kansas Medical Center; Director, The Kidney Institute, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas
Trastornos del magnesio y el fósforo

Peter Zimetbaum, MD
Richard and Susan Smith Professor of Cardiovascular Medicine, Harvard Medical School; Associate Chief and Director of Clinical Cardiology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts
Bradicardias y retrasos en el sistema de conducción; Ectopia supraventricular y taquiarritmias

Jane R. Zucker, MD, MSc
Assistant Commissioner, Bureau of Immunization, New York City Department of Health and Mental Hygiene, Queens, New York
Parotiditis

1

ENFOQUE DE LA MEDICINA, EL PACIENTE Y LA PROFESIÓN MÉDICA: LA MEDICINA COMO PROFESIÓN EXPERTA Y HUMANA

LEE GOLDMAN, KATHLEEN A. COONEY, KIRSTEN BIBBINS-DOMINGO, MARY K. CROW, NANCY E. DAVIDSON, JEFFREY M. DRAZEN, VICTORIA J. FRASER, ALI G. GHARAVI, ANTHONY N. HOLLENBERG, S. CLAIBORNE JOHNSTON Y ANIL K. RUSTGI

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

ENFOQUE DE LA MEDICINA

EVOLUCIÓN HISTÓRICA

La medicina es una profesión que aúna la ciencia y el método científico, y las habilidades inherentes a la condición de ser médico. Los cuidados del enfermo son tan antiguos como la humanidad misma. También en nuestro tiempo, las capacidades de cuidados y confortación del enfermo, guiadas por un sentido común, desarrollado durante milenios, y por un abordaje sistemático, más reciente, de la ética médica (cap. 2), continúan siendo la piedra angular de la medicina. Sin estas cualidades humanísticas, la aplicación de la moderna ciencia médica resulta insuficiente, ineficaz o, incluso, perjudicial.

No obstante, las cualidades humanísticas esenciales propias del cuidado y la confortación de los pacientes solo alcanzan un efecto beneficioso pleno cuando van aparejadas al conocimiento integral del modo en el que la ciencia médica puede y debe aplicarse a todas las personas, con independencia de su raza, sexo, orientación sexual u otras características. Sin dicho conocimiento, cabe la posibilidad de que las pautas de consuelo y confortación resulten inapropiadas o equívocas, y de que la atención sea ineficaz o contraproducente, si priva a la persona de una atención médica apropiada desde el punto de vista científico.

El concepto de *medicina interna,* que comenzó a contemplarse en la Alemania del siglo XIX, se planteó sobre la base de poner de relieve las causas biopatológicas que subyacen a la enfermedad y no solo los patrones o la progresión de las manifestaciones clínicas. La medicina moderna se basa en descubrimientos que, siguiendo este enfoque, se han sucedido de manera cada vez más acelerada en los últimos 150 años, a lo largo de los cuales la esperanza de vida de los humanos, en términos aproximados, se ha duplicado.[1] *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna* se enmarca en esta tradición, mostrando la forma en la que las anomalías biopatológicas pueden dar lugar a manifestaciones clínicas, y poniendo de manifiesto el modo en el que los tratamientos pueden modificar la fisiopatología subyacente y mejorar el bienestar del paciente.

CIENCIA MÉDICA CONTEMPORÁNEA

La práctica contemporánea de la medicina comprende en la actualidad un conocimiento cada vez más detallado de los mecanismos celulares, subcelulares, moleculares, genéticos y epigenéticos de la salud y la enfermedad. Por ejemplo, el estudio de la patogenia microbiana y el de numerosas enfermedades no infecciosas (como las conocemos hoy en día) (cap. 236) se orienta hoy en función del conocimiento detallado del sistema inmunitario y de su respuesta a los antígenos extraños (caps. 35 a 37).

La salud, la enfermedad y la interacción del individuo con el entorno se ven también sustancialmente determinadas por la genética y la epigenética. Además de las implicadas en los trastornos monogénicos, las interacciones complejas que subyacen a los rasgos multigénicos, como la diabetes, el cáncer y otras alteraciones frecuentes, son cada vez mejor conocidas por la ciencia médica (cap. 32). La descodificación del genoma humano hace prever que la atención de salud podrá orientarse cada vez más hacia el ajuste del perfil genético de cada individuo, en términos de cribado y de abordaje de la enfermedad presintomática, así como en términos de uso de medicamentos específicos, de las interacciones complejas específicas y de las pautas de dosificación individualizadas.[2]

El conocimiento de la estructura y de las formas físicas de las proteínas contribuye a explicar anomalías tan diversas como la anemia drepanocítica (cap. 149) y las enfermedades relacionadas con los priones (cap. 371). La proteómica, es decir, el análisis a gran escala de las proteínas producidas por un organismo, también resulta extraordinariamente prometedora ante el desarrollo de dianas farmacológicas que faciliten los tratamientos más específicos y eficaces. También están descifrándose con frecuencia cada vez mayor los efectos de la crianza y el entorno en el que se produce, expresados en modificaciones epigenéticas del ADN o la cromatina, con el consiguiente potencial de futuras intervenciones terapéuticas. Resulta llamativa la progresiva evidencia indicativa de que el microbioma intestinal se configura en el momento del nacimiento durante el parto vaginal. Los avances en nuestro conocimiento del microbioma humano también dejan entrever la posibilidad de que el estudio de las interacciones con los microbios, cuyo número supera al de células en el cuerpo humano en un factor de orden 10, podrá ayuda a comprender trastornos como la enfermedad intestinal inflamatoria (cap. 127) o la obesidad (cap. 201).

MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

Al tiempo que se han registrado estos avances en la biología humana fundamental, ha tenido lugar un drástico cambio en los métodos de evaluación de los avances científicos, a nivel tanto individual como poblacional. El ensayo controlado aleatorizado, a veces estructurado con miles de pacientes de múltiples centros, ha reemplazado al dato anecdótico como método más sólido de medición de los beneficios y usos óptimos de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas (cap. 8). Sin embargo, este planteamiento de la evaluación de los tratamientos y diagnósticos también está sujeto a condicionantes. Con objeto de reducir los costes y de evitar carencias de eficacia, las redundancias y el fracaso final de numerosos ensayos clínicos (en fase III), propios de los ensayos controlados aleatorizados clásicos, los avances tecnológicos están favoreciendo la habilitación de nuevos métodos, herramientas y enfoques, que configuran los ensayos clínicos del siglo XXI. Entre los métodos encuadrados en este ámbito se cuentan la modelización y la simulación de enfermedades, métodos de ensayo alternativos, como los diseños de respuesta adaptada (cap. 8), los ensayos prácticos en el mundo real, los estudios de base poblacional, el uso de la inteligencia artificial y la ciencia de datos, la aplicación de investigación vinculada a la ciencia, las nuevas técnicas de medición de resultados objetivos y la adscripción de «participantes» (en vez de «sujetos humanos»), a fin de ampliar la gama de personas que estén dispuestas a implicarse en la investigación clínica.

A medida que la investigación progresa desde los estudios que revelan un efecto biológico a los que permiten establecer pautas de dosificación y la toxicidad, y, en última instancia, a los ensayos controlados que valoran el auténtico beneficio clínico, la cuantificación de la medición de resultados también ha mejorado, pasando de las impresiones subjetivas de los médicos o los pacientes a un conjunto de medidas fiables y válidas de la morbilidad, la calidad de vida, el estado funcional y otras variables orientadas al paciente (cap. 9). Estas significativas mejoras en la investigación clínica han agilizado la consecución de cambios extraordinarios en la práctica clínica, en áreas como el tratamiento de recanalización para el infarto agudo de miocardio (cap. 58) y el de aspiración de coágulos cerebrovasculares (cap. 377), centrados en eventuales desenlaces importantes, que consideran no solo la muerte del paciente, sino también la función física y la calidad de vida. En la misma medida que los médicos del siglo XXI deben conocer los avances registrados en la biología fundamental, es de una importancia equiparable comprender los fundamentos del diseño del estudio clínico y de su correlación con las intervenciones diagnósticas y terapéuticas.

El conocimiento de la genómica y la genética humanas contribuye asimismo a estratificar y perfeccionar el planteamiento de los ensayos clínicos, ayudando a los investigadores a identificar a un menor número de pacientes con un patrón de enfermedad más homogéneo a fin de estudiar la eficacia de una intervención. Este enfoque ha resultado especialmente significativo en el caso del cáncer, en el que los tumores con ciertas mutaciones genéticas pueden responder a un fármaco específicamente diseñado para ellos, mientras que otros tumores con características histológicas similares, pero patrones moleculares diferentes, no lo hacen. Las pruebas genéticas de línea germinal son actualmente frecuentes en la práctica clínica, y los biomarcadores moleculares tienen una creciente importancia en el cribado, la vigilancia, la detección precoz, la estratificación de riesgos y el tratamiento. La biología de sistemas, que integra todas estas técnicas, facilita el desarrollo de nuevos abordajes de la enfermedad, predictivos, preventivos y personalizados.

CAMBIOS EN LA PRÁCTICA MÉDICA

Esta explosión en el marco del conocimiento médico y la investigación clínica ha generado un grado creciente de especialización y subespecialización, definida inicialmente en correlación con los sistemas orgánicos y, más recientemente, con la localización de actividad principal (en pacientes hospitalizados comparados con pacientes ambulatorios), la dependencia de las habilidades manuales (intervencionistas frente a no intervencionistas) o la participación en la investigación. Diversos análisis informatizados complejos de radiografías[3] e imágenes de tomografía computarizada y resonancia magnética, imágenes retinianas[4] y muestras histopatológicas, están llamados a revolucionar la interpretación de estas pruebas, en la misma medida que la interpretación cardiológica computarizada (cap. 42) modificó la cardiología clínica.

Los registros de salud electrónicos pueden evitar la duplicación de pruebas, asegurar la coordinación de la atención entre los diversos profesionales sanitarios que atienden a cada paciente y aumentar el valor de la atención de salud. El seguimiento electrónico en tiempo real puede emplearse para advertir a los médicos de los casos de pacientes cuyas constantes vitales (cap. 7) requieran evaluación urgente, a fin de evitar una descompensación clínica más grave.[5] Los datos derivados de los registros médicos electrónicos facilitan la detección de patrones de efectos secundarios o interacciones de medicamentos y pueden orientar posteriormente los análisis moleculares que confirmen nuevos riesgos, o incluso enfermedades genéticas.[6]

Aunque aún es pronto para saber si los pacientes se beneficiarán de manera sistemática de la secuenciación y el análisis de su exoma o su genoma completo, esta información es cada vez más accesible y precisa, y potencialmente útil para la identificación de patrones mendelianos de transmisión de enfermedades[7] y la aportación de información para la planificación reproductiva. No obstante, a pesar de las esperanzas depositadas en ella,

la determinación de la huella genética de las secuencias de línea germinal ha tenido una repercusión positiva limitada en la selección y dosificación de fármacos.

NUEVAS TERAPÉUTICAS

La terapia génica está actualmente aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. solo para unas pocas enfermedades, ejemplos de las cuales son la amaurosis congénita de Leber (cap. 391), la distrofia retiniana, la β-talasemia, la hemofilia (cap. 160) y la atrofia muscular espinal (cap. 387), si bien muchas otras terapias génicas están en fase de desarrollo y pruebas clínicas. Hoy en día es posible la aplicación a secuencias de ADN específicas de nucleasas asociadas a repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas (CRISPR), para inactivar genes o para corregir una mutación patógena en una secuencia de referencia. Esta técnica ya ha demostrado que induce beneficios perdurables en pacientes con hemofilia (cap. 160).

La terapia celular está en la actualidad empezando a proporcionar vehículos de inducción de células genéticamente modificadas para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR) particular del paciente.[8] La terapia con células CAR-T está aprobada por la FDA para trastornos como el linfoma no hodgkiniano (cap. 171), la leucemia linfoblástica aguda (cap. 168), el mieloma múltiple (cap. 173), el melanoma (cap. 188) y el cáncer de próstata (cap. 186), y está siendo objeto activo de pruebas para otras dolencias. Aun siendo eficaz en muchos casos, su uso generalizado actual se ve limitado por su coste y sus importantes efectos secundarios, en especial relativos al llamado síndrome de liberación de citocinas.

La medicina regenerativa destinada a sanar órganos lesionados o enfermos, mediante administración de células modificadas que satisfagan las necesidades del paciente, está dando sus primeros pasos. No obstante, hoy en día los condrocitos cultivados cuentan con la aprobación de la FDA para reparar defectos cartilaginosos del cóndilo femoral y la rodilla.

Los inhibidores del punto de control inmunitario han revolucionado el abordaje del tratamiento del cáncer, inicialmente del melanoma (cap. 188),[9] aunque con posterioridad también de una amplia variedad de neoplasias malignas, con perspectivas de potencial eficacia para el tratamiento de enfermedades infecciosas resistentes, enfermedades autoinmunitarias y trastornos alérgicos graves.[10] Las vacunas de ARN mensajero (ARNm), que inducen expresión de ARNm codificante de antígenos en células inmunitarias, en los que estimulan una respuesta inmunitaria adaptativa, han transformado radicalmente el planteamiento de la prevención del síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2; cap. 337), y cada vez se utilizan más para otras infecciones.[11]

IMPLICACIONES SOCIALES

Extraordinarios avances en la ciencia y la práctica de la medicina han transformado la carga global de enfermedad. Por ejemplo, las vacunaciones y otras intervenciones desarrolladas a nivel poblacional, como el cribado y el tratamiento de la hipertensión y la hipercolesterolemia, han reducido sustancialmente la carga de enfermedades infecciosas y cardiovasculares. En muchos países, la esperanza de vida de hombres y mujeres ha venido manteniendo una tendencia ascendente, la mayor proporción de muertes se registra en personas de 70 años o más y es mucho menor la tasa de niños que mueren antes de los 5 años. Sin embargo, en EE. UU., la esperanza de vida global ha disminuido en los últimos años. Las causas de ello no solo incluyen la pandemia, sin precedentes, de infecciones por el SARS-CoV-2 y de la consiguiente enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), sino también las enfermedades relacionadas con la obesidad,[12] así como las llamadas muertes por desesperación, provocadas por consumo del alcohol, sobredosis de drogas o suicidio.[13] La discapacidad por alteraciones debidas a consumo de sustancias intoxicantes, trastornos de salud mental, lesiones, diabetes, enfermedad musculoesquelética y enfermedad respiratoria crónica se ha convertido en un factor de importancia creciente en todos los sistemas sanitarios.

Tanto a nivel global como específicamente en EE. UU., se registran persistentes desigualdades de salud, en virtud de factores como la geografía, la raza, la etnia, el estado socioeconómico y, con frecuencia, la orientación sexual y la identidad de género.[14] Los médicos han de conocer tales disparidades, tanto en términos históricos como en la actualidad, y los determinantes de salud que las definen. Deben hacer lo posible por identificar los eventuales beneficios y las necesidades de las diversas poblaciones y de cada paciente en particular, y han de promover la igualdad, la inclusión, el acceso a la salud y la justicia social, en todos los aspectos relacionados con la medicina y la atención de salud.[15]

ABORDAJE DEL PACIENTE

Los pacientes padecen y refieren generalmente dolencias (síntomas), pero al menos un tercio de tales síntomas no pueden explicarse con facilidad en función de las anomalías detectables en la exploración (signos) o las pruebas de laboratorio. Incluso en la época actual, en la que se dispone de pruebas diagnósticas avanzadas, se estima que la anamnesis y la exploración física aportan al menos el 75% de la información que permite evaluar los síntomas, y los que no hallan explicación en la evaluación general inicial rara vez son manifestaciones de una enfermedad subyacente grave. A la inversa, los pacientes asintomáticos presentan en ocasiones signos o anomalías analíticas, y estas últimas pueden producirse en ausencia de síntomas o signos.

Los síntomas y signos habitualmente definen *síndromes,* que pueden conformar la vía final común de una amplia variedad de alteraciones fisiopatológicas. El principio fundamental de la medicina interna consiste en que el diagnóstico debe dar una explicación fisiopatológica a los síntomas y signos, de modo que el tratamiento pueda mejorar el proceso de fondo, y no solo ataque los síntomas o signos anómalos.

Cuando los pacientes solicitan atención médica, pueden presentar manifestaciones o reagudizaciones de trastornos conocidos, o es posible que muestren síntomas y signos que señalen mal funcionamiento de un determinado sistema orgánico. A veces el patrón de síntomas y signos es altamente indicativo, o incluso patognomónico, de un proceso patológico en particular. Para estas situaciones, en las que el médico se centra en una enfermedad específica, *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna* proporciona enfoques basados en el saber clínico, pero también de índole práctica, referidos a aspectos como epidemiología, biopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento, prevención y pronóstico de entidades como el infarto agudo de miocardio (cap. 58), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 76), la enfermedad intestinal inflamatoria (cap. 127), la colelitiasis (cap. 141), la artritis reumatoide (cap. 243), el hipotiroidismo (cap. 207) y la tuberculosis (cap. 299), así como de trastornos recientemente descritos, como las zoonosis emergentes (cap. 303), las neuropatías de fibras pequeñas (cap. 388), las enfermedades mitocondriales (cap. 389), las enfermedades autoinflamatorias (cap. 240) y los trastornos clonales de potencial indeterminado (cap. 142).

No obstante, numerosos pacientes presentan síntomas, signos o alteraciones analíticas no diagnosticados, que no se correlacionan de forma inmediata con enfermedades o causas específicas. Con independencia de que la manifestación inicial sea el dolor torácico (cap. 39), la diarrea (cap. 126), el dolor de cuello o espalda (cap. 369), o cualquiera de los más de 100 síntomas, signos o anomalías analíticas en él expuestos, *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna* ofrece tablas, figuras y capítulos completos, destinados a orientar el abordaje del diagnóstico y el tratamiento (e-tabla 1-1 [también reproducida al final del volumen 2]). En función de este doble enfoque de las enfermedades conocidas y de las alteraciones no diagnosticadas, el presente texto, siguiendo el modelo definido por la moderna práctica de la medicina, centra su planteamiento directamente en el paciente, con independencia de la forma de sus manifestaciones o del grado de evaluación previo.

RAZONAMIENTO CLÍNICO Y TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS

La interacción paciente-médico pasa por diferentes fases de razonamiento clínico y toma de decisiones clínicas. La interacción comienza con la determinación de los síntomas o problemas, con planteamiento respetuoso y la pertinente conciencia social, seguida de las correspondientes indagaciones o evaluaciones, que permitan abordar los problemas de un modo progresivamente más preciso. El proceso suele requerir una anamnesis o una exploración física detalladas (cap. 6), solicitando las oportunas pruebas diagnósticas, con integración de los hallazgos clínicos y los resultados de dichas pruebas, evaluando los riesgos y beneficios de las posibles opciones de actuación, y con consulta minuciosa al paciente y su familia en cuanto al desarrollo de planes futuros. Cada vez en mayor medida, los médicos pueden recurrir para orientar el proceso a la creciente bibliografía sobre medicina basada en la evidencia, con objeto de optimizar el efecto beneficioso, considerando siempre las variaciones individuales en los diferentes pacientes. *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna* destaca a lo largo de toda su extensión la mejor evidencia actualizada, con referencias de grado A específicas, a la que puede accederse directamente en la versión electrónica.

La creciente disponibilidad de evidencias de ensayos aleatorizados, destinadas a orientar el enfoque del diagnóstico y el tratamiento, no debe equipararse a un modelo de medicina «de manual» o «recetario de cocina». La evidencia, y las directrices de ella derivadas, recogen abordajes de utilidad ya demostrada para pacientes con características específicas. Es necesario un sólido criterio clínico para determinar si la evidencia y las directrices son aplicables a cada paciente individual, así como para saber reconocer las ocasionales excepciones. Un criterio incluso más riguroso se precisa en las situaciones en las que la evidencia está ausente o no es concluyente.[16] El valor de la evidencia ha de relativizarse, adecuándola a las preferencias del paciente, aunque es responsabilidad del médico evitar los juicios preconcebidos y resaltar la importancia de tal evidencia al presentar al paciente las opciones alternativas. Es probable que el cumplimiento de una pauta específica se vea reforzado cuando el paciente comprende en toda su dimensión el razonamiento y la evidencia que avalan la opción recomendada.

Para optimizar la atención médica, es importante que el profesional conozca al paciente como persona. Este precepto fundamental de la actividad médica comprende el conocimiento de la orientación sexual y la identidad del paciente, su entorno cultural, su situación social, su problemática familiar, sus limitaciones económicas, su situación en cuanto a acceso a seguro médico, su grado de confianza en el sistema sanitario y sus preferencias sobre los diferentes tipos de atención médica y de los consiguientes resultados, considerando factores como la prolongación máxima de la vida o la paliación del dolor y el sufrimiento (caps. 2 y 3). Si el médico no tiene en cuenta y aborda estas cuestiones, la ciencia médica no puede aplicarse de forma apropiada, e incluso el profesional más experto fracasará en la consecución de los resultados deseados.

Aun cuando los médicos estén cada vez más al corriente de los nuevos descubrimientos, los pacientes también pueden obtener su propia información al respecto a partir de diversas fuentes, aunque algunas de ellas sean de fiabilidad cuestionable.[17] El aumento del uso de terapias alternativas y complementarias (cap. 30) es un ejemplo de la frecuencia de los casos de insatisfacción de los pacientes ante el tratamiento médico prescrito. Los médicos han de mantener una actitud abierta sobre el recurso a opciones no probadas, si bien deben asesorar cuidadosamente a sus pacientes en caso de que tales opciones comporten cualquier posible riesgo, incluido el de que confíen en ellas hasta el punto de sustituir a los abordajes ya probados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 1-1 GUÍA PARA EL ABORDAJE DE LOS SÍNTOMAS, SIGNOS Y ANOMALÍAS ANALÍTICAS, CRIBADO Y TRATAMIENTOS

	CAPÍTULO	TABLAS O FIGURAS ESPECÍFICAS
SÍNTOMAS		
Generales		
Falta de apetito	118	Tabla 118-1
Fiebre	259, 260	Figuras 260-1, 260-2, 260-3, 260-4; tablas 259-1, 259-2, 259-3, 259-4, 259-5, 259-6, 259-7
Obesidad	201	Figura 201-1; tabla 201-4
Ronquidos, trastornos del sueño	374	Figuras 374-5, 374-6
Pérdida de peso	118, 200	Figura 118-4; tabla 118-4
Cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta		
Cefalea	367	Tablas 367-1, 367-2, 367-3
Pérdida de visión, transitoria	391, 392	Tablas 391-2, 392-1
Dolor de oídos	394	Tabla 394-8
Pérdida de audición	396	Figura 396-1
Zumbido de oídos (acúfenos)	396	Figura 396-2
Vértigo	396	Figura 396-3
Pérdida de olfato o gusto	395	Tabla 395-1
Congestión nasal, rinitis o estornudos	394	Figura 394-5; tablas 394-3, 394-5, 394-7
Boca seca	393	Tabla 393-7
Ronquera	397	
Dolor de garganta	397	Tablas 397-1, 397-2
Cardiopulmonares		
Parada cardíaca	50	Figuras 50-2, 50-3; tabla 50-1
Dolor torácico	39, 123	Tablas 39-2, 123-8, 123-9
Tos	71	Figura 71-1; tablas 71-2, 71-3
Mareos	39, 49, 396	Figura 49-1; tabla 396-1
Hemoptisis	71	Figura 71-3; tablas 71-6, 71-7
Palpitaciones	39, 49	Figura 49-1; tablas 39-4, 49-8
Disnea	39, 71	Figura 71-2; tabla 71-5
Síncope	49	Figura 49-1; tablas 49-1, 49-2, 49-3, 49-4, 49-6, 49-7, 49-8
Gastrointestinales		
Dolor abdominal		
Agudo	118, 128	Figuras 118-1, 118-2; tablas 118-2, 118-3, 128-1
Crónico	118, 123	Figura 118-3; tabla 118-2
Dolor anal	131	
Estreñimiento	122, 123	Figuras 122-3, 123-1; tabla 122-2
Diarrea	123, 126	Figuras 123-1, 126-1, 126-2, 126-3, 126-4
Disfagia, odinofagia	118, 124	Tabla 118-1
Incontinencia fecal	131	Figura 131-5
Pirosis/dispepsia	118, 123, 124, 125	Figuras 118-6, 124-2; tablas 123-3, 123-4, 125-1
Hematemesis	121, 139	Figura 121-3; tabla 121-1
Melena, sangre en heces	121	Figuras 121-3, 121-4, 121-6; tabla 121-4
Náuseas y vómitos	118	Figura 118-5; tabla 118-5
Genitourinarios		
Disuria	263, 264	Tablas 263-3, 263-5, 264-2
Disfunción eréctil	216	Figura 216-4; tabla 216-9
Polaquiuria	263	Tabla 263-3
Úlceras y verrugas genitales	264	Tabla 264-1
Hematuria	100	Figura 100-3
Sofocos	222	Tablas 222-3, 222-4
Incontinencia urinaria	115	Tablas 115-1, 115-2, 115-3
Infertilidad femenina	218, 222	Tabla 218-5
Infertilidad masculina	216	Figuras 216-2, 216-3; tabla 216-7
Irregularidades menstruales	218	Figura 218-3; tablas 218-4, 218-5, 218-6
Poliuria	102	Figura 102-5; tabla 102-10
Cólico nefrítico	111	Figura 111-1
Masa escrotal	185	Figura 185-1
Secreción vaginal	264	

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 1-1 GUÍA PARA EL ABORDAJE DE LOS SÍNTOMAS, SIGNOS Y ANOMALÍAS ANALÍTICAS, CRIBADO Y TRATAMIENTOS *(cont.)*

	CAPÍTULO	TABLAS O FIGURAS ESPECÍFICAS
Musculoesqueléticos		
Dolor de cuello	369	Figuras 369-4, 369-7; tablas 369-3, 369-4
Dolor de espalda	369	Figuras 369-4, 369-5, 369-6; tablas 369-3, 369-5
Dolor articular	236	Figuras 236-1, 236-3; tablas 236-1, 236-3
Extremidades		
Edema		
Bilateral	39	Figura 39-7
Unilateral	68	Figura 68-2; tabla 68-2
Claudicación	65	Tablas 65-3, 65-4
Isquemia de extremidades (aguda)	65	Figura 65-4; tabla 65-2
Neurológicos		
Anomalías de la marcha	366	Tabla 366-2
Pérdida de memoria	371	Figuras 371-1, 371-2; tablas 371-1, 371-2, 371-3, 371-4, 371-5, 371-6, 371-7, 371-8
Convulsiones	372	Tablas 372-1, 372-2, 372-3, 372-4, 372-5, 372-6
Pérdida de sensibilidad	366, 388	Figura 388-1; tablas 388-1, 388-3
Debilidad	366, 388, 389, 390	Tablas 366-1, 388-2, 389-1, 389-2, 389-4
Tegumentarios		
Alopecia	409	Tablas 409-1, 409-3
Anomalías del sangrado	157	Tablas 157-1, 157-2, 157-3
Hirsutismo	409	
Urticaria	232, 407	Figura 232-2; tablas 232-1, 407-1, 407-2
Trastornos de las uñas	409	Tabla 409-4
Anomalías de la pigmentación	408	Tabla 408-2
Exantema	259, 403, 408	Figura 403-1; tablas 259-2, 403-1, 403-2, 403-3, 403-4, 403-5, 403-6, 403-8, 408-5
SIGNOS		
Constantes vitales		
Constantes vitales anómalas	7	Tablas 7-1, 7-2, 7-3
Fiebre	259, 260	Figuras 260-1, 260-2, 260-3, 260-4; tablas 259-1, 259-2, 259-3, 259-4, 259-5, 259-6, 259-7, 260-2
Enfermedad por calor/hipertermia	95	Tablas 95-1, 95-2, 95-3
Hipotermia	7, 95	Tablas 95-4, 95-5, 95-6
Bradicardia	7, 49, 51	Figuras 49-2, 49-3; tablas 51-1, 51-2, 51-3
Taquicardia	7, 49, 52, 53	Figuras 49-2, 49-3; tablas 52-1, 52-2, 52-3, 53-2
Hipertensión	64	Tablas 64-4, 64-5, 64-6, 64-7, 64-8, 64-9, 64-10, 64-11, 64-12
Hipotensión/shock	7, 92	Figuras 92-1, 92-2, 92-3, 93-2, 94-1; tablas 92-1, 93-1, 93-2, 93-3
Alteración de la respiración	7, 74, 90	Tablas 74-1, 74-2, 90-2
Cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta		
Dolor ocular	391	Tabla 391-3
Ictericia	133	Figura 133-1; tablas 133-1, 133-2, 133-3
Nistagmo	392	Tabla 392-4
Papiledema	391, 392	Figura 391-25; tabla 392-2
Dilatación pupilar	392	Figura 392-4
Ojo rojo	391	Tablas 391-4, 391-6
Estrabismo	392	Figura 392-6
Rinitis	394	Tablas 394-1, 394-3
Sinusitis	394	Tablas 394-2, 394-4, 394-5
Úlceras y discromías orales	393	Tablas 393-1, 393-2, 393-3, 393-4
Hipertrofia de glándulas salivales	393	Tabla 393-6
Cuello		
Linfoadenopatía	154	Tablas 154-1, 154-2, 154-3, 154-4
Masa cervical	176	Figura 176-2
Nódulo tiroideo	207	Figura 207-5
Tiromegalia/bocio	207	Figuras 207-1, 207-3
Mama		
Masa en la mama	183	

E-TABLA 1-1 GUÍA PARA EL ABORDAJE DE LOS SÍNTOMAS, SIGNOS Y ANOMALÍAS ANALÍTICAS, CRIBADO Y TRATAMIENTOS *(cont.)*

	CAPÍTULO	TABLAS O FIGURAS ESPECÍFICAS
Pulmones		
Sibilancias	71	Tabla 71-4
Cardíacos		
Anomalías del pulso carotídeo	39	Figura 39-4
Soplo cardíaco o ruidos sobreañadidos	39	Figura 39-5; tablas 39-7, 39-8
Distensión venosa yugular	39	Tabla 39-6
Abdomen		
Hinchazón abdominal/ascitis	128, 139	Tabla 139-3
Abdomen agudo	118, 128	Figura 118-2; tabla 128-1
Hemorroides	131	Figuras 131-1, 131-2; tabla 131-1
Hepatomegalia	132	Figura 132-5
Sangrado rectal/heces positivas	121, 179	Figuras 121-3, 121-4, 121-6; tabla 121-4
Esplenomegalia	154	Tabla 154-5
Musculoesqueléticos/extremidades		
Artritis	236	Figuras 236-1, 236-2; tabla 236-3
Acropaquia	39, 254	Figuras 39-9, 254-1
Cianosis	39, 66	Figuras 39-8, 66-12
Edema	39	Figura 39-7
Fenómeno de Raynaud	66	Figura 66-9
Neurológicos		
Espectro autista	385	Tabla 385-1
Coma	373	Tablas 373-1, 373-2, 373-3, 373-4, 373-5, 373-6
Delirium	361	Figura 361-1; tablas 361-1, 361-2, 361-3
Trastornos del movimiento	378, 379	Tablas 378-1, 378-2, 378-3, 378-4, 379-1, 379-2, 379-3, 379-4, 379-5, 379-6, 379-7, 379-8
Neuropatía	388	Figura 388-1; tablas 388-1, 388-2, 388-3, 388-4
Trastornos psiquiátricos	362	Tablas 362-1, 362-2, 362-3, 362-4, 362-5, 362-6, 362-7, 362-8, 362-9, 362-10, 362-11, 362-12, 362-13, 362-14
Accidente cerebrovascular	376, 377	Figura 376-1; tablas 376-2, 376-5, 376-6, 377-5, 377-6
Piel y uñas		
Mola	188	Tabla 188-1
Enfermedades de las uñas	409	Tabla 409-4
ANOMALÍAS ANALÍTICAS FRECUENTES		
Hematología/análisis de orina		
Anemia	144	Figura 144-3; tablas 144-2, 144-3, 144-4, 144-5, 144-6, 144-7, 144-8, 144-9
Eosinofilia	156	Figura 156-1; tablas 156-1, 156-2
Leucocitosis	153	Figura 153-4; tabla 153-1
Linfocitosis	153	Tabla 153-3
Monocitosis	153	Tabla 153-2
Neutropenia	153	Figura 153-7; tablas 153-4 y 153-5
Neutropenia con fiebre	260	Figuras 260-1, 260-2, 260-3, 260-4
Policitemia	152	Tabla 152-4
Prolongación del TP o el TTP	157	Figura 157-4
Trombocitopenia	158	Figura 158-1; tablas 158-1, 158-3
Trombocitosis	152	Tabla 152-5
Análisis de orina	100, 106	Figura 100-3; tablas 100-2, 106-5
Bioquímica		
Trastornos acidobásicos	104	Figuras 104-1, 104-2, 104-3; tablas 104-1, 104-2, 104-3, 104-4, 104-5, 104-6, 104-7
Elevación de BUN/creatinina		
Aguda	106	Figura 106-1; tablas 106-1, 106-2, 106-3, 106-4, 106-5, 106-6
Crónica	116	Tabla 116-1
Hipercalcemia	227	Figura 227-2; tablas 227-2, 227-3, 227-4
Hiperglucemia	210	Tablas 210-1, 210-2
Hipocalcemia	227	Figura 227-3; tabla 227-6
Hipoglucemia	211	Figura 211-3; tablas 211-1, 211-2
Hipo- e hiperpotasemia	103	Figura 103-3; tablas 103-2, 103-3

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 1-1 GUÍA PARA EL ABORDAJE DE LOS SÍNTOMAS, SIGNOS Y ANOMALÍAS ANALÍTICAS, CRIBADO Y TRATAMIENTOS *(cont.)*

	CAPÍTULO	TABLAS O FIGURAS ESPECÍFICAS
Hipo- e hipernatremia	102	Figura 102-3; tablas 102-5, 102-6, 102-7, 102-8, 102-9
Hipo- e hiperfosfatemia	105	Figuras 105-1, 105-2; tablas 105-2, 105-3
Hipo- e hipertiroidismo	207	Figuras 207-1, 207-3; tablas 207-1, 207-2, 207-3
Enzimas hepáticas	133	Figuras 133-1, 133-2, 133-3; tablas 133-1, 133-3
Deficiencia de magnesio	105	Tabla 105-1
Elevación de PCO_2	74	Figura 74-2
ECG/radiografía de tórax		
Anomalías del ECG	42	Tablas 42-2, 42-3, 42-4, 42-5
Masas incidentales		
Incidentaloma suprarrenal	208	
Masa hepática	132	Figura 132-6
Masa mediastínica	86	Tabla 86-6
Masa renal	182	
Derrame pleural	86	Tablas 86-3, 86-4, 86-5
Nódulo pulmonar solitario	177	Figura 177-2

BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; ECG, electrocardiograma; TP, tiempo de protrombina; TTP, tiempo de tromboplastina parcial.

El principio de autonomía del paciente sostiene que los médicos pueden hacer recomendaciones, pero que corresponde a los pacientes la decisión final (cap. 2). El médico es un asesor experto, que debe informar al paciente y dotarlo de los medios necesarios para tomar decisiones que ajusten los datos científicos a sus preferencias y valores. Corresponde al médico mantener un diálogo abierto con el paciente y la familia en lo que respecta al más amplio espectro de opciones, favoreciendo la toma de decisiones compartida, siempre que resulte apropiado.

El auge de la telemedicina, estimulado en buena medida por el distanciamiento social generado como respuesta a la pandemia de COVID-19, plantea un aumento de la accesibilidad, aun a riesgo de que se produzca un menoscabo de la cercanía personal propia de la relación paciente-médico.[18] Los médicos y la profesión médica tienen la oportunidad de utilizar esta herramienta, indiscutiblemente positiva, para extender la extensión de salud a las poblaciones desatendidas y vulnerables de todo el mundo, aunque han de mantenerse vigilantes, a fin de aprovechar sus virtudes, minimizar sus limitaciones y no agudizar las desigualdades de salud inherentes a las desigualdades relativas a la tecnología digital.[19]

CONFIGURACIÓN DEL ENFOQUE DE LA SALUD PÚBLICA

El médico no es un ente aislado en el vacío, sino que forma parte de un complejo y extenso sistema de atención sanitaria y salud pública. En la época premoderna, e incluso hoy en día en algunos países de recursos limitados, las formas más importantes de promover la salud y aminorar la enfermedad se centraban en el aseguramiento de la higiene básica, el acceso a agua potable y la nutrición adecuada (cap. 11). Tanto en los países de recursos limitados como en los de renta alta, los estilos de vida saludables, incluyendo mejor dieta (cap. 13) y ejercicio adecuado (cap. 14), son claves para reducir las epidemias de obesidad (cap. 201), enfermedad coronaria (cap. 40) y diabetes (cap. 210). Las intervenciones de salud pública, destinadas a promover las vacunaciones (cap. 15) y reducir el consumo de tabaco y las lesiones asociadas (cap. 363), el consumo de drogas (cap. 365) y el consumo excesivo de alcohol (cap. 364), pueden generar colectivamente más beneficios para la salud que cualquier otra intervención sanitaria imaginable. Como se ha constatado a raíz de la pandemia de COVID-19 (caps. 335 al 337), el sistema de salud pública debe desempeñar un papel crucial en la información de la población y en el establecimiento de pautas que se deben seguir, por las personas a nivel individual y por los profesionales sanitarios.

ENFOQUE DE LA PROFESIÓN MÉDICA

La expresión de la profesionalidad médica debe centrarse en tres principios fundamentales: la prioridad del bienestar del paciente, la autonomía de este y la justicia social. Dado que la medicina moderna ofrece una amplia diversidad de opciones diagnósticas y terapéuticas, las interacciones del médico con el paciente y con la sociedad se hacen cada vez más complejas y, en consecuencia, han de afrontar cada vez más dilemas éticos (cap. 2). A los efectos de proporcionar una moral rectora, no solamente enraizada en la tradición, sino también adaptable a los tiempos actuales, la prioridad del bienestar del paciente se constituye en elemento fundamental en el marco de la profesión médica. El altruismo del médico, que genera confianza en el paciente, no debe verse condicionado por los retos sociales, económicos, burocráticos y políticos a los que han de hacer frente tanto médico como paciente (cap. 4).

Para favorecer la aplicación de estos principios básicos, diversas responsabilidades profesionales (tabla 1-1) conforman un conjunto de rasgos prácticos, de aplicación diaria, que benefician a los pacientes del médico y a la sociedad en su conjunto. Los profesionales que emplean estos y otros atributos para mejorar el grado de satisfacción de sus pacientes no solo fomentan la profesionalidad, sino que disminuyen también su riesgo de incurrir en responsabilidades y mala praxis. Los médicos tienen la obligación de mantener actualizado el conocimiento de su campo[20] y de saber identificar los casos en los que los intereses del paciente se verán mejor servidos mediante la derivación a otro médico o profesional sanitario.

EQUIPOS DE TRABAJO, PAUTAS Y RESPONSABILIDAD

Un nuevo e interesante aspecto de la expresión de la profesionalidad es la creciente vinculación con enfoques de la atención médica basada en equipos, ejemplificados por médicos cuyos roles quedan definidos en virtud de la localización y la duración de su actividad, tradicionalmente en la unidad de cuidados intensivos o en el servicio de urgencias y, ahora, también en las plantas de hospitalización general. La atención de calidad requiere coordinación y una comunicación eficaz entre los diferentes servicios hospitalarios y ambulatorios, entre médicos que suelen trabajar con un horario determinado. Esta transición de la dependencia de un médico disponible permanentemente, en urgencias, a la de un equipo, en términos ideales con un coordinador específicamente designado, plantea nuevos retos para los médicos, el sistema de atención de salud y la profesión médica en general. Muchos equipos engloban a profesionales sanitarios con capacidades complementarias entre sí, integrados por médicos, profesionales de enfermería, profesionales de práctica avanzada y farmacéuticos. Este nuevo modelo pone de relieve la importancia de la educación interprofesional, centrada en las competencias básicas, las funciones, las responsabilidades, la comunicación y el equipo de trabajo.[21]

Además, el entorno cambiante de la atención médica hace cada vez mayor hincapié en las pautas, los factores de evaluación y la responsabilidad. A medida que los suscriptores de seguros médicos están más concienciados sobre el valor, y no tanto sobre el coste (cap. 10), factores de evaluación tan diversos como la satisfacción de los pacientes, las tasas de mamografías de cribado (cap. 183) o las tasas de mortalidad por injerto de derivación de arteria coronaria (cap. 59) se han convertido en parámetros en los que fundamentar la elección de opciones racionales. Las directrices clínicas y las rutas críticas, derivadas de los ensayos controlados aleatorizados y de la medicina basada en la evidencia, pueden generar una atención clínica y económicamente más rentable y mejores resultados.

TABLA 1-1 RESPONSABILIDADES PROFESIONALES

Compromiso en cuanto a:
Competencia profesional
Honestidad
Confidencialidad en la relación con el paciente
Mantenimiento de relaciones apropiadas
Mejora de la calidad de la asistencia
Mejora del acceso a la atención
Distribución justa de unos recursos finitos
Conocimiento científico
Mantenimiento de la confianza gestionando los conflictos de intereses
Responsabilidades profesionales

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

JUSTICIA SOCIAL

El reconocimiento de la importancia de la justicia social lleva implícito el del hecho de que la interacción paciente-médico no tiene lugar en el vacío. El médico tiene una responsabilidad para con el paciente individual y, más ampliamente, para con la sociedad, en cuanto a promover el acceso equitativo a la atención de salud, eliminar las disparidades en salud y prestación de asistencia sanitaria, e incorporar la ciencia incluso a las cuestiones políticas más conflictivas. Por ejemplo, la investigación sobre la relación de las armas de fuego con los índices de asesinatos y suicidios[22] puede resultar útil en los campos de la medicina preventiva y las políticas públicas, con independencia de la posición de cada cual en cuanto a verificación de antecedentes o de concesión de licencias de armas. La promoción del uso de mascarillas y de la vacunación para frenar la pandemia de COVID-19 constituyó un ejemplo de cómo la ciencia puede encauzar los comportamientos, incluso en tiempos de incertidumbre.

Las facultades de medicina,[23] la investigación médica,[24] la profesión médica[25] y todas las instituciones médicas deben adoptar los principios de diversidad, igualdad, inclusión y justicia social, en la educación y en el lugar de trabajo. Tales principios optimizan la capacidad de la profesión para constituirse en reflejo de las poblaciones a las que sirve y de su capacidad para abordar las desigualdades y limitaciones en la asistencia.

Estos importantes cambios en numerosos sistemas de atención de salud occidentales comportan diversos riesgos y problemas. Considerando que el concepto de opción limitada entre médicos y profesionales sanitarios se basa en medidas objetivas de la calidad y los resultados, el encauzamiento de los pacientes hacia otros profesionales que puedan proporcionarles una mejor atención podría ser una definición razonable de las nociones de mejor selección y competencia ilustrada. Si la limitación de las opciones se fundamenta mayoritariamente en el coste, más que en las medidas de la calidad, de los resultados y de la satisfacción del paciente, los médicos y sus pacientes quedan en situación de manifiesta desventaja.

Otro riesgo consiste en que la misma información genética que puede conducir a un diagnóstico más rápido, y a una medicina personalizada más eficaz, se use contra la misma población a la que se supone que beneficia, provocando generación de estigmas, que reviertan en aumentos de los costes del seguro sanitario, o incluso haciendo que, para algunos, resulte imposible conseguir seguros de vida o de salud a largo plazo. El enfoque ético de la medicina (cap. 2), la genética (cap. 31) y el asesoramiento genético proporciona medios de protección ante estos potenciales efectos adversos del progreso científico.

EQUILIBRIO DE LAS RESPONSABILIDADES PROFESIONALES

En el mundo moderno, el médico tiene a menudo una doble responsabilidad: en relación con el sistema de atención de salud, como experto que contribuye a establecer pautas, medidas de resultados, directrices clínicas y mecanismos que aseguren una prestación de alta calidad rentable; y con respecto a los pacientes individuales, que le confían su bienestar para que atienda a su mejor interés, dentro de los límites razonables del sistema. Son, pues, numerosos los efectos positivos de un sistema de seguro sanitario que priorice la atención rentable basada en el valor; que asigne a médicos y demás profesionales responsabilidad en cuanto a la salud de la población y a los recursos requeridos para su consecución; que, necesariamente, exista en un entorno competitivo, en el que los pacientes puedan elegir otras alternativas cuando no estén satisfechos con sus prestaciones, y que dé prioridad creciente a la educación y la prevención en el campo de la salud. Sin embargo, en este contexto, los médicos deben estar atentos a las presiones, manifiestas o encubiertas, que les hagan desatender a los pacientes y abdicar de sus responsabilidades profesionales, anteponiendo su retribución económica al bienestar de sus pacientes. La responsabilidad del médico, en lo que respecta a salvaguardar los intereses del paciente y evitar conflictos económicos reduciendo el nivel de prestación,

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Goldman L. Three stages of health encounters over 8000 human generations and how they inform future public health. *Am J Public Health*. 2018;108:60-2.
2. Hull LE, Gold NB, Armstrong KA. Revisiting the roles of primary care clinicians in genetic medicine. *JAMA*. 2020;324:1607-8.
3. Nam JG, Park S, Hwang EJ, et al. Development and validation of deep learning-based automatic detection algorithm for malignant pulmonary nodules on chest radiographs. *Radiology*. 2019;290:218-28.
4. Milea D, Najjar RP, Zhubo J. Artificial intelligence to detect papilledema from ocular fundus photographs. *N Engl J Med*. 2020;382:1687-95.
5. Sim I. Mobile devices and health. *N Engl J Med*. 2019;381:956-68.
6. Wolford BN, Willer CJ, Surakka I. Electronic health records: the next wave of complex disease genetics. *Hum Mol Genet*. 2018;27:R14-21.
7. Bastarache L, Hughey JJ, Hebbring S, et al. Phenotype risk scores identify patients with unrecognized mendelian disease patterns. *Science*. 2018;359:1233-9.
8. Johnson PC, Abramson JS. Engineered T cells: CAR T cell therapy and beyond. *Curr Oncol Rep*. 2022;24:23-31.
9. Shiravand Y, Khodadadi F, Kashani SMA, et al. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Curr Oncol*. 2022;29:3044-60.
10. Sayed N, Allawadhi P, Khurana A, et al. Gene therapy: comprehensive overview and therapeutic applications. *Life Sci*. 2022;294:120375.
11. Hogan MJ, Pardi N. mRNA vaccines in the COVID-19 pandemic and beyond. *Annu Rev Med*. 2022;73:17-39.
12. Sørensen TIA, Martinez AR, Jørgensen TSH. Epidemiology of obesity. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;274:3-27.
13. Olfson M, Cosgrove C, Altekruse S, et al. Deaths of despair: adults at high risk for death by suicide, poisoning, or chronic liver disease in the US. *Health Aff (Millwood)*. 2021;40:505-12.
14. Healthy People 2030. Health Equity in Healthy People 2030. Washington, DC: Office of Disease Prevention and Health Promotion (ODPHP). https://health.gov/healthypeople/priority-areas/health-equity-healthy-people-2030. Accessed March 9, 2023.
15. Daniel H, Bornstein SS, Kane GC, et al. Addressing social determinants to improve patient care and promote health equity: an American College of Physicians position paper. *Ann Intern Med*. 2018;168:577-8.
16. Fanaroff AC, Califf RM, Windecker S. Levels of evidence supporting American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology guidelines, 2008-2018. *JAMA*. 2019;321:1069-80.
17. Suarez-Lledo V, Alvarez-Galvez J. Prevalence of health misinformation on social media: systematic review. *J Med Internet Res*. 2021;23:e17187.
18. Alsabeeha NHM, Atieh MA, Balakrishnan MS. Older adults' satisfaction with telemedicine during the COVID-19 pandemic: a systematic review. *Telemed J E Health*. 2023;29:38-49.
19. Noseworthy J. The future of care—preserving the patient-physician relationship. *N Engl J Med*. 2019;381:2265-9.
20. Santen S, Hemphill R, Pusic M. The responsibility of physicians to maintain competency. *JAMA*. 2020;323:117-8.
21. Brashers V, Haizlip J, Owen JA. The ASPIRE Model: grounding the IPEC core competencies for interprofessional collaborative practice within a foundational framework. *J Interprof Care*. 2020;34:128-32.
22. Studdert DM, Zhang Y, Swanson SA, et al. Handgun ownership and suicide in California. *N Engl J Med*. 2020;382:2220-9.
23. Nora LM. Using accreditation to transform diversity, equity, and inclusion efforts into diversity, equity, and inclusion systems. *Acad Med*. 2022;97:25-9.
24. Boulware LE, Corbie G, Aguilar-Gaxiola S, et al. Combating structural inequities – diversity, equity, and inclusion in clinical and translational research. *N Engl J Med*. 2022;386 210-203.
25. Liu HY, Larson AR, Strong SA, et al. Workforce diversity, equity, and inclusion: a crucial component of professionalism in psychiatry. *Psychiatr Clin North Am*. 2022;45:243-58.
26. Hartzband P, Groopman J. Physician burnout, interrupted. *N Engl J Med*. 2020;382:2485-7.
27. Nadkarni A, Behbahani K, Fromson J. When compromised professional fulfillment compromises professionalism. *JAMA*. 2023; [Epub ahead of print].
28. West CP, Dyrbye LN, Shanafelt TD. Physician burnout: contributors, consequences and solutions. *J Intern Med*. 2018;283:516-29.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en el marco de los nuevos sistemas de atención capitada (de pago fijo por paciente), está sujeta a desafíos específicos diferentes, pero análogos a los del dilema moral que plantea el sistema sanitario estadounidense tradicional, en el que el médico es gratificado económicamente por un nivel de prestación aumentado.

Un reto en curso para una profesión como la médica, que valora la dedicación, la atención al detalle y la entrega desinteresada, es el creciente riesgo de sufrir el llamado síndrome del quemado, caracterizado por el agotamiento emocional y la despersonalización. Por ejemplo, la heroica respuesta de la profesión médica a la COVID-19, a pesar de los riesgos para la salud personal y los significativos desafíos psicológicos que supuso, resultó ciertamente motivadora. Sin embargo, los efectos a largo plazo sobre la resiliencia o capacidad de superación de los médicos supondrán un verdadero reto, tanto para los médicos a nivel individual como para la profesión en su conjunto.[26,27] Resulta esperanzador el hecho de que las modificaciones en el entorno de trabajo, tanto individuales como de índole estructural u organizacional, pueden dar lugar a una significativa disminución del síndrome del quemado de los médicos en el ámbito clínico.

En el presente contexto de la atención de salud, todos los profesionales sanitarios deben hacer cuanto esté en su mano para conservar y expandir su base de conocimiento científico, redoblar su compromiso con los principios de su profesión y preservar su propio bienestar, a fin de prestar servicio a los demás. Con esta determinación, *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna* intenta plantear un abordaje global de la ética, el fundamento y la práctica moderna de la medicina interna.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

2

BIOÉTICA EN LA PRÁCTICA DE LA MEDICINA

EZEKIEL J. EMANUEL

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Habitualmente se afirma que los dilemas bioéticos a los que se enfrentan los médicos en la actualidad se deben sobre todo a los modernos avances de la tecnología médica. El aumento de los trasplantes, las unidades de cuidados intensivos, la genética, los dispositivos implantables y otras tecnologías han generado nuevas cuestiones bioéticas. Sin embargo, las preocupaciones sobre la mayoría de las cuestiones éticas médicas son, en realidad, tan antiguas como la propia medicina. El juramento hipocrático, que data de alrededor del año 400 a. C., refleja la necesidad de asesoramiento de los antiguos médicos griegos sobre el abordaje de los muchos dilemas bioéticos a los que se enfrentaban. En este juramento se abordan cuestiones tales como la confidencialidad, el aborto, la eutanasia, las relaciones sexuales entre médicos y pacientes, las lealtades divididas y, al menos de forma implícita, la asistencia y las intervenciones de beneficencia. Estemos o no de acuerdo con sus indicaciones, la mera existencia del juramento recuerda a los médicos que los dilemas éticos son inherentes a la práctica médica. La tecnología puede hacer que estos problemas sean más comunes y que cambie el contexto en el que se plantean, pero muchos, si no la mayoría, de los problemas bioéticos a los que se enfrentan regularmente los médicos son atemporales.

Muchos médicos aprenden que son cuatro los principios fundamentales a los que puede apelarse al abordar los dilemas bioéticos: autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia. La autonomía es la idea de que las personas deben tener el derecho y la libertad de elegir, perseguir y revisar sus propios planes vitales. La no maleficencia es la idea de que no se debe causar daño o lesión de forma voluntaria a las personas. Este principio se sintetiza en la máxima *primum non nocere,* «lo primero es no hacer daño». La noción de beneficencia se configura por las acciones positivas que un médico debe realizar para fomentar el bienestar de sus pacientes. En la práctica clínica, esta obligación deriva de los compromisos y promesas implícitos y explícitos que son fundamentales en la relación médico-paciente. Por último, el principio de justicia se define como la distribución justa de los beneficios y las cargas derivados de la interacción clínica.

Aunque son útiles como marco de referencia inicial, estos principios resultan demasiado amplios, por lo que su valor es solo limitado. Con frecuencia, tales principios están infradesarrollados y entran en conflicto entre ellos, lo que genera dilemas bioéticos. De hecho, no ofrecen orientación sobre cómo deben equilibrarse entre sí para resolver los dilemas. Dado que se centran en los encuentros médico-paciente, los principios tampoco son útiles cuando se abordan cuestiones bioéticas a nivel estructural o institucional, como la definición de prioridades en la asignación de vacunas cuando estas son escasas. Por último, estos cuatro principios no son exhaustivos y no logran englobar todos los valores fundamentales. Como ha puesto de manifiesto la pandemia del síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), otros principios y valores éticos fundamentales incluyen la atención a la equidad y la prioridad para los más desfavorecidos, los deberes para con las generaciones futuras y la integridad profesional.[1]

No existe ninguna una fórmula mágica que permita solucionar estos dilemas bioéticos.[2] En consecuencia, los profesionales médicos deben seguir un proceso analítico ordenado. En primer lugar, los médicos han de identificar todos los datos pertinentes en cada situación. En segundo lugar, se deben delimitar los aspectos bioéticos fundamentales. Como tercer punto que se debe considerar, es necesario identificar todos los principios y valores fundamentales relacionados con cada caso y que pueden generar conflictos. En cuarto lugar, y dado que muchos dilemas éticos se han analizado previamente y se han sometido a estudios empíricos, los médicos deben analizar la bibliografía idónea para identificar nuevos valores, comprender los principios existentes, reformular el tema que se está valorando y comprobar si existe una resolución común aceptada. En quinto lugar, con toda esta información, es preciso que el médico distinga con claridad las prácticas no éticas de toda una gama de actuaciones éticamente permisibles. Por último, no solo es importante llegar a un acuerdo, sino también exponer con claridad la justificación de las decisiones adoptadas. Aunque las decisiones unánimes son la opción más deseable, la realidad indica que el consenso puede resultar difícil. Por tanto, los médicos juiciosos deben explicar qué principios ponderaron especialmente y en qué interpretaciones se basaron para resolver los dilemas éticos en cada caso.

En la práctica médica se plantean múltiples dilemas bioéticos, que incluyen aspectos vinculados a la genética, la objeción de conciencia por parte de los profesionales y la terminación de la asistencia. En la práctica clínica, las cuestiones más habituales giran en torno al consentimiento informado, la interrupción de los tratamientos para mantener la vida, la eutanasia y el suicidio asistido por médicos, la asignación de recursos limitados (destacada durante la pandemia de SARS-CoV-2 y en los trasplantes) y los conflictos de intereses.

RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE: CONSENTIMIENTO INFORMADO

HISTORIA

La necesidad de obtener un consentimiento informado se remonta a los tiempos de Platón. El primer caso legal registrado sobre este tema se dio en Inglaterra en 1767, cuando un paciente denunció que no había dado su permiso para que dos cirujanos le refracturaran la pierna después de que hubiera consolidado de forma inadecuada. El juez dictaminó finalmente que obtener el consentimiento del paciente antes de una intervención era la «norma de la profesión» y, por tanto, una obligación legal de los cirujanos. El tribunal declaró que la obtención del consentimiento era inexcusable. En tiempos más recientes, una sentencia clave de un tribunal, dictada en 1957 en EE. UU., estableció que los médicos tenían la obligación legal de dar información sobre riesgos, beneficios y tratamientos alternativos a los pacientes. Esta decisión hizo popular el término *consentimiento informado.*

DEFINICIÓN Y JUSTIFICACIÓN

El consentimiento informado es la autorización autónoma de una persona para que el médico u otro profesional sanitario realicen las intervenciones diagnósticas o terapéuticas que necesiten. El paciente comprende que asume la responsabilidad de esta decisión y que autoriza a otra persona, el médico, a aplicarla. Sin embargo, el hecho de estar de acuerdo con un tratamiento médico no necesariamente se considera equivalente a un consentimiento informado.

Las cuatro exigencias fundamentales del consentimiento informado son: capacidad mental, información, comprensión y voluntariedad. En primer lugar, el consentimiento informado asume que las personas tienen capacidad mental para tomar decisiones; la enfermedad, el desarrollo o los medicamentos pueden poner en riesgo la capacidad mental de los pacientes para otorgar el consentimiento informado. Se asume que los adultos tienen competencia legal para adoptar decisiones médicas, y la decisión sobre si un adulto es incompetente para ello le corresponde a un estamento legal. Desde un punto de vista práctico, los médicos suelen decidir si los pacientes son competentes, en función de que comprendan la información que se les transmite, aprecien su significado en su caso concreto, y utilicen procesos lógicos y consecuentes en la toma de decisiones. La falta de competencia para la toma de decisiones médicas no implica que la persona sea incompetente para tomar otros tipos de decisiones ni lo contrario. En segundo lugar, la información crucial relevante para la decisión debe ser compartida, en general por el médico, con el paciente. Por otra parte, el paciente debe comprender la información y las implicaciones que tiene para sus intereses y sus objetivos vitales. Por último, la decisión de los pacientes debe ser voluntaria, es decir, adoptada sin coerción ni manipulación por parte del médico.

Es un error considerar que el consentimiento informado es un episodio centrado en una única acción, como puede ser la firma de un formulario. El consentimiento informado se contempla, más exactamente, como un proceso que evoluciona durante todo el curso del diagnóstico y posterior tratamiento del paciente.

En general, la autonomía del paciente es el valor que se reivindica para justificar el consentimiento informado. También se han invocado otros valores, como la integridad corporal o la beneficencia, sobre todo en las primeras regulaciones legales a este respecto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

DATOS EMPÍRICOS

Una extensa investigación sobre el consentimiento informado muestra que los médicos a menudo no comunican toda la información relevante necesaria para que los pacientes puedan tomar una decisión informada en entornos clínicos. Cuanto más complejas sean las decisiones médicas, más probable será que los médicos obtengan todos los elementos del consentimiento informado.

Es interesante señalar que hay datos que indican que la exposición de la información, tanto en los documentos de consentimiento informado como en las conversaciones, es mejor en los entornos de investigación que en los clínicos, probablemente debido a que, en el contexto de la investigación, es necesario como requisito específico contar con un documento escrito que guíe un proceso supervisado por un comité independiente, como un consejo de revisión o un comité de ética de la investigación.

Los pacientes a menudo no consiguen recordar información crucial compartida durante el proceso de obtención del consentimiento informado, aunque habitualmente piensan que cuentan con información suficiente para tomar una determinada decisión. No está claro si los pacientes no consiguen recordar la información clave porque quedan abrumados por ella o porque consideran que gran parte de esa información no es necesaria para su decisión. Por tanto, el matiz más importante consiste en saber lo que ha comprendido el paciente en el momento de la toma de decisiones, más que lo que recordará luego. En las intervenciones médicas habituales, como la cirugía programada, el consentimiento informado ideal debe incluir los riesgos y los beneficios, cuantificados en estudios controlados aleatorizados, los datos importantes sobre el cirujano, los resultados clínicos del centro para cada intervención y la lista de alternativas aceptables.[3]

Los estudios destinados a mejorar el consentimiento informado en entornos clínicos indican que los medios interactivos, como, por ejemplo, los programas informáticos interactivos y los vídeos, mejoran la comprensión de los pacientes sobre las alternativas que compiten entre sí.[A1] Normalmente, los pacientes que utilizan ayudas para la toma de decisiones tienen mayor conocimiento de las pruebas, se sienten mejor informados sobre lo que les importa, comprenden mejor los riesgos y los beneficios, y participan en mayor medida en el proceso de toma de decisiones. En la actualidad se dispone de ayudas, informáticas y basadas en la web, para la toma de decisiones sobre cientos de afecciones y procedimientos comunes.

Un reto más actual en el marco de la obtención del consentimiento informado es la introducción de métodos electrónicos en el proceso, incluidas las aplicaciones para los teléfonos inteligentes en situaciones graves, como el accidente cerebrovascular isquémico.[A2] Para los pacientes de edad avanzada, los modelos digitales de consentimiento informado no suelen ser fáciles de usar, y la evidencia indica que la mayor parte de las personas no leen los apartados de términos y exposiciones sobre los que tienen que pulsar en los ordenadores y dispositivos móviles. También existen dudas sobre la dificultad que implica obtener una verdadera elección voluntaria sin valorar el lenguaje corporal, el tono y la emoción que se perciben en la interacción interpersonal.

Uno de los resultados más importantes de las investigaciones empíricas sobre el consentimiento informado es la constatación de que existe una diferencia entre el deseo de información y el deseo real de adoptar una decisión. Los estudios indican que, aunque la mayoría de los pacientes desean información, son muchos menos los que realmente quieren tomar decisiones sobre la atención sanitaria que vayan a recibir. Por ejemplo, en un estudio, solo un tercio de los pacientes deseaban tener poder decisorio, y las preferencias en cuanto a toma de decisiones por su parte no se correlacionaban con sus preferencias sobre obtención de información. Las preferencias sobre mayor capacidad decisoria de los pacientes suelen aumentar en paralelo a su nivel educativo y disminuir con la edad. Conviene destacar también que, cuanto más grave es la enfermedad, más probable es que los pacientes prefieran que sean los médicos los que tomen las decisiones. Varios estudios indican que los pacientes menos propensos a tomar sus propias decisiones suelen estar más satisfechos con las que se acaban poniendo en práctica.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

A los médicos que obtienen el consentimiento informado les suele preocupar el grado que debe alcanzar la aportación de información al paciente y cómo proporcionarla para que se entienda bien.[4] Los médicos deben poner en conocimiento de los pacientes al menos seis elementos fundamentales de información (tabla 2-1). Dado que el riesgo suele ser la principal preocupación del médico, este también debe informar sobre: 1) la naturaleza de los riesgos; 2) su magnitud; 3) la probabilidad de que se produzcan, y 4) cuándo podrían presentarse las consecuencias. Cada vez en mayor medida, es necesario que esta información incluya datos derivados de estudios clínicos y referidos al centro y al médico que realizan las pruebas y aplican los tratamientos. En general, todos los riesgos graves, como muerte, parálisis, accidentes cerebrovasculares, infecciones o dolor crónico, se deben mencionar, aunque sean poco frecuentes, al igual que han de mencionarse los riesgos frecuentes.

TABLA 2-1 ELEMENTOS FUNDAMENTALES QUE SE DEBEN NOTIFICAR A LOS PACIENTES

Diagnóstico y pronóstico
Naturaleza de la intervención propuesta
Intervenciones alternativas razonables
Riesgos asociados a cada intervención alternativa
Beneficios asociados a cada intervención alternativa
Resultados probables de cada intervención alternativa

El aspecto clave a la hora de transmitir esta información es hacerlo en un tiempo razonable y sin agobiar al paciente con detalles técnicos innecesarios. Por suerte, las limitaciones de tiempo pueden reducirse en cierta medida utilizando medios electrónicos interactivos, que permitan al paciente consultar la información según su conveniencia, al tiempo que facilitan la comunicación de la información básica.

En EE. UU., la cantidad de información que deben revelar los médicos se determina a nivel estatal. En general, los estados han adoptado una de dos pautas legales divergentes. La norma del *médico* o *profesional habitual razonable,* adaptada a partir de la ley de mala praxis, o negligencia profesional, establece que el médico debe revelar toda la información «que un médico razonable comunicaría en circunstancias iguales o similares». Por el contrario, la norma de la *persona lega (no profesional de la salud) razonable* establece que el médico debe revelar toda la información que «una persona razonable en las circunstancias del paciente consideraría importante» para la decisión médica adoptada. La norma médica está basada en datos o hechos y se puede determinar de forma empírica, mientras que la orientada al paciente, que trata de vincular más estrechamente a médico y paciente, es hipotética. Actualmente, en EE. UU., cada una de estas opciones es empleada por alrededor de la mitad de los estados.

La exigencia de consentimiento informado no reconoce excepciones. En situaciones de urgencia es posible dar por sentado el consentimiento, asumiendo que los intereses de los pacientes son sobrevivir y conservar el máximo nivel de función mental y física, por lo que, en consecuencia, las personas razonables querrían recibir tratamiento. En algunos casos, los médicos pueden considerar que el proceso de consentimiento informado representa una amenaza psicológica grave. En ocasiones infrecuentes, el «privilegio terapéutico» de fomentar el bienestar del paciente predomina sobre la valoración de la autonomía, pero los médicos deben evitar el recurso excesivo a esta situación de excepción.

Si los pacientes son considerados mentalmente incapaces para tomar decisiones médicas, los miembros de la familia –siguiendo el orden cónyuge, hijos, padres, hermanos y, a continuación, otros parientes más lejanos– suelen ser seleccionados como sustitutos o apoderados,[5] aunque pueden generarse problemas asociados a los intereses en conflicto o el conocimiento de los deseos del paciente. En caso de que el paciente haya designado un representante legal, algo relativamente infrecuente, esta persona será la que tenga poder para tomar decisiones.

La norma de *juicio sustitutivo* considera que el representante debe elegir lo que el paciente elegiría si fuera competente. La norma del *mejor interés* afirma que el representante tiene que elegir lo mejor para el paciente. Sin embargo, a menudo no está claro qué habría decidido el paciente, porque la situación no se discutió con él y no dejó una declaración de voluntades anticipadas. También pueden plantearse dudas sobre lo que se considera «mejor» para el paciente, por la necesidad de equilibrar la calidad de vida y la supervivencia en sentido estricto. Estos problemas se complican por la escasa capacidad de muchos representantes delegados de predecir la calidad de vida del paciente. Los representantes tienden también, por otra parte, a infravalorar el futuro estado funcional y el grado de satisfacción del paciente. También se ha observado que las predicciones del representante sobre las preferencias de conservar la vida de un paciente mentalmente incapacitado son, con frecuencia, imprecisas. En los casos en los que el paciente está diagnosticado de demencia, los familiares tienden a coincidir con los pacientes sobre las decisiones vinculadas con la conservación de su vida en dos tercios de los casos, un nivel de acuerdo favorable, aunque no mucho más que el 50% derivado del puro azar. Esta confusión sobre la decisión para los pacientes incapacitados genera en ocasiones conflictos entre los miembros de la familia o entre la familia y los profesionales médicos. En estas circunstancias puede ser útil el asesoramiento ético.

TERMINACIÓN DE LAS INTERVENCIONES MÉDICAS

HISTORIA

Desde los orígenes de la medicina se ha considerado ético no administrar tratamiento médico a los pacientes terminales, sin dejar de proporcionarles cuidados paliativos, permitiendo «que la naturaleza siga su curso». Hipócrates sostenía que los médicos debían «negarse a tratar a los [pacientes] que eran dominados por sus dolencias». En el siglo XIX, destacados médicos estadounidenses abogaron por negar «tratamientos» catárticos y eméticos a los enfermos terminales. En 1900, los editores de *The Lancet* argumentaron que los médicos debían intervenir para aliviar el dolor de la muerte y que no tenían la obligación de prolongar una vida claramente terminal. El debate contemporáneo sobre el final de la atención comenzó en EE. UU. en 1976 con el caso *Quinlan,* en el cual el Tribunal Supremo de Nueva Jersey dictaminó que los pacientes tienen derecho a rechazar las intervenciones orientadas a mantener la vida, basándose en el derecho a la intimidad, y que la familia puede ejercer ese derecho en el caso de un paciente en estado vegetativo persistente.

DEFINICIÓN Y JUSTIFICACIÓN

En general, se acepta que todos los pacientes tienen derecho a rechazar cualquier intervención médica. Desde una perspectiva ética, este principio se basa en el derecho del paciente a la autonomía y queda implícito en la doctrina del consentimiento infor-

mado. A nivel legal, los tribunales han citado el derecho a la privacidad, a la integridad corporal y a la aplicación del derecho consuetudinario para justificar la legitimidad de rechazar un tratamiento médico. En el caso *Cruzan,* de 1990, y en los casos posteriores de suicidio asistido por un médico, el Tribunal Supremo de EE. UU. afirmó que existe un «derecho constitucionalmente protegido a rechazar la hidratación y la nutrición para salvar la vida». El tribunal declaró que «[Un] interés de libertad [basado en la 14.ª enmienda] en rechazar un tratamiento médico no deseado puede inferirse de nuestras decisiones anteriores». Todos los pacientes tienen el derecho, tanto legal como ético, de rechazar intervenciones médicas. Estas reglas fueron la base de una serie de sentencias estatales y federales en el caso *Schiavo* para permitir al marido terminar con la nutrición e hidratación artificial de su mujer en estado vegetativo terminal (cap. 373).

DATOS EMPÍRICOS

Los datos muestran que actualmente interrumpir el tratamiento médico es norma, y la tendencia se ha modificado, con inclinación a la interrupción de las intervenciones médicas en función de las preferencias de los pacientes y los responsables de la toma de decisiones en su nombre. En EE. UU., más de un 85% de la población estadounidense y el 90% de los fallecidos en unidades de cuidados intensivos no reciben reanimación cardiopulmonar. Más de un 85% de los pacientes fallecidos en unidades de cuidados intensivos mueren tras retirarse, o no administrarse, un tratamiento médico, y se estima que la media de intervenciones que se evitan o suspenden es de 2,6 por paciente fallecido.

En EE. UU., a pesar del amplio apoyo público al uso de las voluntades anticipadas, de la aprobación de la Patient Self-Determination Act, que obliga a las instituciones sanitarias a informar a los pacientes de su derecho a cumplimentar dichos documentos, y de la normativa de 2016 que establece pautas de remuneración de los médicos por hablar con los pacientes sobre sus preferencias al final de la vida, menos del 40% de los estadounidenses parecen haber cumplimentado algún tipo de documento escrito sobre sus decisiones al final de la vida. Entre los estadounidenses de 75 años o más, cerca del 20% no han expresado, ni por escrito ni oralmente, sus deseos relativos al tratamiento médico al final de la vida. Los datos indican que, aunque más del 40% de los pacientes tuvieron que realizar una toma de decisiones activa sobre la interrupción de los tratamientos médicos en sus últimos días de vida, más de un 70% carecían de capacidad real para tomar decisiones, lo que pone de manifiesto la importancia de redactar declaraciones de voluntades anticipadas.

Las iniciativas destinadas a mejorar la cumplimentación de las declaraciones de voluntades anticipadas han generado resultados desiguales. Por ejemplo, en el condado de La Crosse, Wisconsin, se consiguió que un 90% de los fallecidos tuvieran algún tipo de voluntad previa redactada cuando las organizaciones sanitarias incorporaron una sección sobre «voluntades anticipadas» a la historia clínica electrónica. Por desgracia, las iniciativas innovadoras de éxito, como la del condado de La Crosse, no se han adoptado de forma generalizada ni se han extendido. Un problema persistente en este contexto ha consistido en que, incluso cuando los pacientes habían realizado una declaración de voluntades anticipadas, esta no se encontraba con frecuencia disponible, los médicos ignoraban su existencia, o se trataba de documentos demasiado generales o vagos para orientar la toma de decisiones. El uso creciente de los registros médicos electrónicos debe permitir que las voluntades anticipadas estén disponibles siempre que el paciente acuda a un profesional sanitario en cualquier lugar. Aunque los historiales médicos electrónicos ayudarán a disponer de las declaraciones de voluntades anticipadas existentes, no resolverán el problema de que no se haya establecido previamente una interlocución entre el médico, el paciente y sus familiares sobre la planificación anticipada de los cuidados. Parece que abordar este tema continúa siendo una barrera persistente.

Igual que se ha demostrado que los representantes son inadecuados a menudo para predecir los deseos de los pacientes, los datos demuestran que los médicos predicen todavía peor sus preferencias sobre los tratamientos destinados a mantener la vida. Por ejemplo, según un estudio, en un 30% de las conversaciones familiares entre profesionales clínicos y representantes no se comentaron las preferencias sobre la toma de decisiones al final de la vida de los pacientes con alto riesgo de muerte. En muchos casos se aplican los tratamientos orientados a mantener la vida, aunque los pacientes o sus representantes desearían suspenderlos. Por otro lado, muchos médicos interrumpen o no inician intervenciones unilaterales sin el consentimiento o conocimiento de los pacientes o sus representantes. Estas discrepancias destacan la importancia de implicar a los pacientes para que expresen sus preferencias terapéuticas en las primeras fases de su asistencia.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

Muchas son las consideraciones prácticas aplicables para permitir que el paciente ejerza su derecho a terminar el tratamiento médico (tabla 2-2). En primer lugar, los pacientes tienen derecho a rechazar alguna o todas las intervenciones médicas. La cuestión de qué intervenciones médicas pueden interrumpirse –o no iniciarse– es un tema recurrente de debate. Los tribunales han dejado claro que cualquier tratamiento prescrito por un médico y administrado por un profesional sanitario puede interrumpirse si resulta más lesivo que beneficioso. No se trata de determinar si el tratamiento es ordinario, extraordinario o trascendente, o si se asocia a una tecnología de alto o de bajo nivel. Los tratamientos que pueden suspenderse no son solo los respiradores, la nutrición artificial y la hidratación, sino también la diálisis, los marcapasos, los dispositivos de soporte ventricular, los antibióticos y cualquier medicación.[6]

TABLA 2-2 CONSIDERACIONES PRÁCTICAS A LA HORA DE INTERRUMPIR LOS TRATAMIENTOS MÉDICOS

PREGUNTA PRÁCTICA	RESPUESTA
¿Hay derecho legal a rechazar intervenciones médicas?	Sí. El Tribunal Supremo de EE. UU. declaró que las personas competentes tienen derecho constitucional a rechazar los tratamientos médicos que no deseen, según se recoge en la 14.ª enmienda
¿Qué intervenciones pueden interrumpirse de forma legal y ética?	Todas las intervenciones (incluidos el uso de respiradores, antibióticos, marcapasos, dispositivos de soporte ventricular, nutrición e hidratación enteral o intravenosa) se pueden interrumpir de forma legal y ética
¿Hay diferencia entre suspender las intervenciones orientadas a preservar la vida y no iniciarlas?	No. El consenso determina que no existen diferencias legales ni éticas significativas entre no iniciar o suspender una intervención médica. Suspender un tratamiento que se ha iniciado es igual de ético que no iniciarlo
¿Qué opinión debe prevalecer a la hora de suspender las intervenciones orientadas a preservar la vida si existe conflicto entre el paciente y su familia?	Prevalece la opinión de un adulto competente. Se trata del cuerpo y la vida del paciente
¿Quién toma las decisiones sobre la interrupción de las intervenciones orientadas a preservar la vida si el paciente es incompetente?	Si el paciente designó un representante o sustituto para la toma de decisiones cuando todavía estaba capacitado para ello, esta persona tiene la capacidad legal de adoptar las decisiones sobre la terminación de la atención. Si no se hubiera designado un representante, existe una jerarquía legal, que suele ser: 1) cónyuge; 2) hijo adulto; 3) padres; 4) hermanos, y 5) familiares disponibles
¿Las voluntades anticipadas son legalmente vinculantes?	Sí. Como expresión clara de los deseos de los pacientes, son un método protegido por la ley mediante el cual los pacientes ejercen su derecho a rechazar tratamientos médicos. En casi todos los estados, las voluntades claras y explícitas expresadas verbalmente se consideran suficientes a nivel ético y legal para adoptar decisiones sobre la suspensión o el rechazo de intervenciones médicas

En segundo lugar, no existen diferencias legales ni éticas entre retrasar una intervención o retirarla. Si se está utilizando un respirador u otro tratamiento, porque los médicos no saben con seguridad si el paciente lo hubiera deseado, siempre podrán suspenderlo más tarde cuando se consiga saber cuáles son sus deseos. Aunque los médicos y profesionales de enfermería pueden considerar más difícil desde un punto de vista psicológico suspender el tratamiento, la suspensión está permitida a nivel ético y legal, e incluso es obligatoria cuando es acorde con la voluntad del paciente.

Como tercer factor que se debe considerar, los pacientes competentes tienen derecho exclusivo sobre las decisiones orientadas a poner fin a su asistencia. Si existe un conflicto entre un paciente competente y sus familiares, se deben seguir los deseos del paciente. Es el paciente quien tiene derecho a rechazar el tratamiento, no la familia. En los pacientes incompetentes desde un punto de vista mental, la situación es más compleja. Si los pacientes dejan claramente indicada su voluntad, de forma oral explícita o mediante una declaración escrita de voluntades anticipadas, se debe seguir lo que esta indique. Los médicos no deben preocuparse en exceso por la forma precisa que utilicen los pacientes para expresar sus deseos; dado que los pacientes tienen el derecho legal de rechazar el tratamiento, lo importante debe ser si los deseos son claros y pertinentes para la situación. Si un paciente considerado incompetente no dejó indicaciones explícitas de sus deseos ni designó a un apoderado, el médico debe identificar a un sustituto para la toma de decisiones y confiar en el criterio de esa persona. Algunos tribunales han limitado el número de tratamientos que pueden suspenderse por indicación de un representante sustituto, lo que obliga a que el paciente no considerado capaz haya dado instrucciones muy específicas sobre los tratamientos concretos que no desea recibir y las condiciones en las que se le debería suspender o no administrar la asistencia. Esta exigencia limita en gran medida la autoridad y la capacidad de tomar decisiones de los representantes.

Un cuarto punto implicado en esta problemática se centra en que el derecho a rechazar el tratamiento médico no se traduce en el derecho a solicitarlo, sobre todo los tratamientos sin una base fisiopatológica, que ya han fracasado o que son claramente perjudiciales. La falta de utilidad de las intervenciones se ha convertido en una justificación que permite a los médicos no iniciar o suspender de forma unilateral tratamientos, aunque la familia lo solicite. En EE. UU., algunos estados, como Texas, han elaborado leyes sobre la falta de utilidad, que establecen pautas mediante las cuales los médicos pueden invocar la falta de utilidad para trasladar a los pacientes o suspender una intervención. Sin embargo, no es fácil aplicar el principio de la falta de utilidad en la práctica médica. Inicialmente, algunos legisladores planteaban considerar una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

intervención inútil cuando la probabilidad de éxito fuera de un 1% o menor. Este umbral parece basarse en datos empíricos, pero es en realidad un juicio de valor encubierto. La falta de utilidad pretende justificar las determinaciones unilaterales de los médicos, por lo que generalmente se ha considerado un argumento inapropiado que socava la comunicación médico-paciente y viola el principio de toma de decisiones compartida. Igual que sucede con la diferenciación entre asistencia ordinaria y extraordinaria, la falta de utilidad cada vez se considera en mayor medida un término confuso que clarificador y, por eso, se emplea con mucha menos frecuencia.

SUICIDIO ASISTIDO Y EUTANASIA

HISTORIA

Incluso en la época de Hipócrates, la eutanasia y el suicidio asistido por un médico eran temas controvertidos. Ya en el siglo XX, en EE. UU. se solicitó en 1905 una modificación de la legislación del estado de Ohio para legalizar la eutanasia, pero fue desestimada. A mediados de los años treinta se plantearon modificaciones similares, que fueron desestimadas en el Parlamento británico y, también, en la legislación del estado de Nebraska. En 1997, el Tribunal Supremo de EE. UU. declaró que no existe un derecho constitucional a la eutanasia o al suicidio asistido por un médico, pero que tampoco existe una prohibición constitucional para que los estados legalicen estas intervenciones. En 2021, nueve estados y el Distrito de Columbia legalizaron el suicidio médicamente asistido, pero ningún estado aprobó la legalidad de la eutanasia. En Montana, el Tribunal Supremo no reconoció el derecho constitucional al suicidio asistido por un médico, pero aprobó una ley que permite terminar los tratamientos que mantienen la vida y que protege a los médicos de ser procesados por ayudar a acelerar la muerte de un paciente terminal que conserve la capacidad de razonar y consienta. Es importante destacar que el American College of Physicians no apoya actualmente la legalización del suicidio médicamente asistido. La eutanasia y el suicidio asistido son ambos legales en muchos otros países, como Países Bajos, Bélgica, Luxemburgo, Canadá, Nueva Zelanda y España, en tanto que el suicidio asistido por sí solo es legal en Suiza y Alemania. Los dos son ilegales según la legislación británica.

DEFINICIÓN Y JUSTIFICACIÓN

Es preciso definir bien los términos *suicidio asistido por un médico* y *eutanasia* (tabla 2-3). Los términos eutanasia pasiva y eutanasia indirecta son erróneos, y no son en realidad formas de eutanasia, sino procedimientos éticos y legales de terminación de la atención.

Contra la autorización de la eutanasia y el suicidio asistido por un médico se esgrimen cuatro argumentaciones generales. En primer lugar, Kant y Mill, los grandes impulsores filosóficos de la autonomía individual, consideraron que la autonomía por sí sola no permite a la persona terminar de forma voluntaria los procesos que los hacen autónomos. En consecuencia, ambos filósofos estaban en contra de la servidumbre voluntaria y el suicidio. Por ello, argumentaron que el ejercicio de la autonomía no puede incluir la terminación de la vida, dado que esta marca el final de la posibilidad de ejercerla. En segundo lugar, muchos pacientes moribundos pueden sufrir dolor y padecimientos por no recibir una asistencia adecuada. Por ello, es posible que una atención adecuada y el abordaje del dolor (cap. 26) alivien el sufrimiento sin necesidad de eutanasia o suicidio asistido por el médico (cap. 3). Aunque algunos pacientes pueden sufrir un dolor incontrolable, a pesar de recibir los mejores cuidados al final de su vida, son pocas las personas que argumentan el dolor como justificación de su solicitud de eutanasia o suicidio asistido por el médico. Como tercer punto que cabe tener en cuenta en este contexto, existe una clara diferencia ética entre terminar de forma intencionada con una vida e interrumpir los tratamientos orientados a mantenerla. Tanto las motivaciones como las actuaciones físicas son diferentes. Inyectar o prescribir un fármaco que puede terminar con la vida no es lo mismo que retirar, o no poner en práctica, una intervención médica invasiva. Por último, permitir la eutanasia y el suicidio asistido por el médico puede tener consecuencias adversas. Por ejemplo, de los Países Bajos y Bélgica han llegado inquietantes informes sobre casos de eutanasia no voluntaria y eutanasia de pacientes deprimidos, y a muchos les preocupa la posible coacción ejercida sobre pacientes cuya atención suponga un coste o una carga de trabajo importantes para que acepten la eutanasia o el suicidio asistido por un médico. Es probable que permitir la eutanasia y el suicidio asistido aumente el grado de intromisión de abogados, jueces y legisladores en la relación médico-paciente.

Se han aducido cuatro argumentos paralelos para permitir la eutanasia y el suicidio asistido por un médico. En primer lugar, se plantea que la autonomía justifica estos dos procesos. Para respetar esa autonomía es preciso permitir que las personas decidan cuándo y cómo consideran que es mejor poner fin a su vida. En segundo lugar, el principio de beneficencia, centrado en mejorar el bienestar de las personas, plantea permitir la eutanasia y el suicidio asistido por el médico. En algunos casos, vivir genera más dolor y sufrimiento que morir; terminar una vida dolorosa alivia más sufrimiento y produce un beneficio neto para el paciente. La mera seguridad de tener la posibilidad de poder optar a una eutanasia o a un suicidio asistido por el médico, aunque no la utilice, puede dar «tranquilidad psicológica» y resultar beneficiosa para las personas. El tercer argumento es el que puntualiza que la eutanasia y el suicidio asistido por el médico no son distintos de la interrupción de los tratamientos orientados a mantener la vida, que se reconocen como justificados a nivel ético. En ambos casos, el paciente consiente en morir, el médico tiene intención de terminar con la vida del paciente y realizar alguna acción orientada en este sentido, y, también, el resultado final es el mismo: el fallecimiento del paciente. Si no existen diferencias en el consentimiento del paciente, la intención del médico ni el resultado final, no pueden establecerse diferencias en la justificación ética. En cuarto y último lugar, es poco probable que una posible legalización de la eutanasia o el suicidio asistido por el médico genere un efecto dominó. El planteamiento de que la legalización pueda socavar la relación médico-paciente o conducir a una eutanasia forzosa es totalmente especulativo y no está avalado por ninguno de los datos disponibles.

TABLA 2-3 DEFINICIONES DE SUICIDIO ASISTIDO Y EUTANASIA

TÉRMINO	DEFINICIÓN
Eutanasia activa voluntaria	Administración intencionada de medicamentos o realización de otras intervenciones para causar la muerte del paciente, contando con su consentimiento informado
Eutanasia activa involuntaria	Administración intencionada de medicamentos o realización de otras intervenciones para causar la muerte del paciente sin que el paciente haya otorgado su consentimiento previamente, cuando estaba capacitado para hacerlo, pero no lo hizo (p. ej., si no se le consultó al respecto)
Eutanasia activa no voluntaria	Administración intencionada de medicamentos o realización de otras intervenciones para causar la muerte del paciente sin que el paciente haya otorgado su consentimiento previamente, por ser incompetente y estar mentalmente incapacitado para hacerlo (p. ej., en el caso del paciente comatoso)
Eutanasia pasiva	Suspensión o no inicio de tratamientos médicos orientados a mantener la vida del paciente para que fallezca (interrupción de los tratamientos orientados a mantener la vida); se trata de un término impreciso que no se debería emplear
Eutanasia indirecta	Administración de opioides u otros fármacos analgésicos con la consecuencia accesoria de producir una depresión respiratoria suficiente para provocar la muerte del paciente
Suicidio asistido por un médico	Un médico proporciona fármacos dispensados solo con receta médica o realiza otras intervenciones a un paciente, sabiendo que este puede usarlas para suicidarse
Muerte asistida por un médico	Eutanasia voluntaria y activa o suicidio asistido por un médico. Este término es el preferido en EE. UU. por los defensores de estas prácticas, pero no se utiliza en Europa

DATOS EMPÍRICOS

Se han analizado ampliamente las actitudes y prácticas vinculadas a la eutanasia y al suicidio asistido por el médico. Dos tercios de los estadounidenses afirman que en algunas situaciones se debería permitir al paciente morir, si bien un 30% de ellos consideran que los profesionales médicos siempre tienen que hacer todo lo posible para salvar la vida al paciente. Aproximadamente un 60% de los adultos consideran que estas intervenciones son morales para personas con una enfermedad incurable, que sufre intensos dolores sin esperanza alguna de mejorar. Sin embargo, el apoyo mayoritario en la opinión pública disminuye drásticamente, hasta menos del 40%, a los pacientes que se declaran dispuestos a morir porque vivir supone una carga para ellos o para sus familias.

Los médicos y las sociedades médicas tienden a dar mucho menor apoyo a la eutanasia y el suicidio asistido que el público en general,[7] y los oncólogos, los médicos de cuidados paliativos y los geriatras son los que menos los apoyan. La mayor parte de los médicos estadounidenses y británicos se oponen a la legalización de estas dos prácticas.

Aproximadamente el 25% de los médicos estadounidenses han recibido peticiones de eutanasia o suicidio asistido por un médico, entre ellos cerca del 50% de los oncólogos y un número creciente de neurólogos.[8] Los estudios también indican que menos de un 5% de los médicos estadounidenses han practicado eutanasias o suicidios asistidos. Las encuestas realizadas a oncólogos indican que aproximadamente un 4% de ellos han realizado eutanasias y un 11% han colaborado en suicidios asistidos durante sus carreras.

Las garantías para la eutanasia y el suicidio asistido por médicos se violan con frecuencia. Por ejemplo, un estudio reveló que alrededor del 55% de las solicitudes de eutanasia procedían de la familia. Aproximadamente en un 40% de los casos de eutanasia y en un 20% de los de suicidio médicamente asistido, el paciente estaba deprimido; solo en la mitad de los casos se repitió la solicitud a pesar del tratamiento.

En los estados de Oregón y Washington, más del 70% de los pacientes que recibieron el suicidio asistido por un médico padecían cáncer. Otras características fuertemente vinculadas a las solicitudes de suicidio asistido por un médico fueron la edad superior a 65 años,[9] la raza blanca, una mayor educación formal y tener seguro médico.

Desde que se legalizó el suicidio asistido por médicos en Oregón hace más de 20 años, menos del 0,7% de todos los pacientes en trance de muerte fallecieron por su aplicación. En los Países Bajos y Bélgica, donde tanto la eutanasia como el suicidio asistido por un médico son legales, menos del 5% del total de muertes se deben a estas intervenciones, y entre un 0,4 y un 1,8% del total de muertes por eutanasia no contaron con el consentimiento del paciente.[10]

En contra de lo que indica la lógica, en todos los ámbitos en los que se ha analizado la cuestión, el dolor no fue el principal motivo para solicitar la eutanasia o el suicidio asistido por médicos. En Oregón, los pacientes citan como motivos predominantes la pérdida de autonomía, la dignidad y el miedo a ser una carga. Además, el sufrimiento psicológico, sobre todo la depresión y la falta de esperanzas, parecen más importantes que el dolor. Las entrevistas con los médicos y pacientes afectados por esclerosis lateral amiotrófica, cáncer o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana indican que el dolor no se asocia al interés por la eutanasia o el suicidio asistido por un médico. Los principales factores predictivos de interés son, en realidad, la depresión y la falta de esperanzas. Estos datos plantean importantes dudas sobre la implicación de los expertos en salud mental para determinar si el tratamiento psiquiátrico podría cambiar las perspectivas de los pacientes.

Por último, los datos obtenidos en los Países Bajos y EE. UU. indican que existen diversos problemas para la práctica de la eutanasia y el suicidio médicamente asistido por un médico. Investigadores neerlandeses informaron de que el suicidio asistido causa complicaciones en el 7% de los casos. Además, en un 15% de los casos los pacientes no fallecieron, despertaron del coma o vomitaron la medicación. En último término, en casi un 20% de los casos de suicidio asistido por un médico, los médicos tuvieron que acabar inyectando al paciente un fármaco para poner fin a su vida, lo que convertía el suicidio asistido en una eutanasia. Estos datos plantean serias dudas sobre cómo dar respuesta a las complicaciones derivadas del suicidio asistido por médicos en lugares donde la eutanasia es ilegal o inaceptable.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

Existe un acuerdo generalizado sobre el hecho de que, cuando se recurre a la eutanasia y al suicidio asistido por médicos, estos solo deben considerarse después de que hayan fracasado todos los intentos razonables de paliación física y psicológica.[11] Por otra parte, se ha llegado a un consenso, con ligeras diferencias, entre los estados de EE. UU. y los países europeos. Los fundamentos de tal consenso comprenden los siguientes: 1) el paciente debe conservar su capacidad mental y debe solicitar la eutanasia o el suicidio médicamente asistido de forma repetida y voluntaria; 2) en los Países Bajos y otros países europeos, el paciente tiene que sufrir un dolor insoportable u otro sufrimiento que no pueda aliviarse con intervenciones paliativas optimizadas; en términos comparativos, en EE. UU. no existe el requisito de un sufrimiento insoportable, pero sí es preciso que el paciente padezca un proceso terminal; 3) es preciso que haya un período de espera para garantizar que los deseos del paciente son estables y sinceros, y 4) el médico debe obtener una segunda opinión de un médico independiente. Aunque ha habido algunas acusaciones procesales en EE. UU., cuando los médicos han participado en eutanasias y suicidios asistidos no ha habido condenas, excepto la del doctor Jack Kevorkian en 1999.

ASIGNACIÓN DE RECURSOS MÉDICOS ESCASOS

HISTORIA

Como ocurre con otras cuestiones de ética médica, las decisiones relativas a la asignación de recursos no son nuevas. En 1792, Dominique Jean Larrey, cirujano jefe de la Guardia Imperial de Napoleón, ideó un plan para clasificar a los soldados heridos para su transporte de emergencia y tratamiento médico en función de la gravedad de sus heridas. Durante la Segunda Guerra Mundial, la penicilina se produjo en última instancia en cantidades importantes, pero bastante limitadas para las acuciantes necesidades. Winston Churchill decidió que debía darse prioridad al tratamiento de los soldados que pudieran volver rápidamente al servicio activo en el frente. En consecuencia, los soldados con enfermedades de transmisión sexual tenían prioridad para recibir penicilina sobre los soldados con heridas graves. Solo una pequeña fracción del suministro de penicilina se destinó a la población civil.

A principios de la década de los sesenta, la diálisis renal crónica se desarrolló por primera vez en Seattle, en el estado de Washington, aunque el número de máquinas disponibles era inicialmente limitado. Para seleccionar qué pacientes con insuficiencia renal crónica recibirían diálisis, un comité utilizó criterios de valor social, como si la persona estaba empleada, tenía personas dependientes a su cargo o asistía a servicios religiosos. Tras la publicación de un artículo en la revista *Life* sobre este llamado «comité de Dios», el proceso y los criterios fueron rotundamente condenados. Finalmente, el Congreso eliminó el problema de la asignación financiando toda la diálisis renal crónica a través del Medicare. Mucho antes de que el SARS-CoV-2 obligara a determinar qué pacientes debían tener prioridad para disponer de respiradores y vacunas,[12] las decisiones más patentes relativas a la asignación de recursos en EE. UU. se han centrado en el campo del trasplante de órganos sólidos, en el que la demanda de órganos ha superado regularmente a la oferta.

DEFINICIÓN Y JUSTIFICACIÓN

El racionamiento de recursos produce situaciones en las que el suministro de alguno de ellos (ya sea un medicamento, una cama de hospital, un equipo de protección o un determinado tiempo de quirófano) es insuficiente para satisfacer las necesidades de todos los pacientes que podrían beneficiarse médicamente de su utilización. La asignación o distribución es el proceso de determinar a qué pacientes se les ha de dar prioridad a la hora de obtener el recurso médico en cuestión.

A veces, la escasez *absoluta* de recursos implica que, con independencia de cuánto dinero se gaste, el suministro de tales recursos no será suficiente. Algunos ejemplos son la limitada disponibilidad de órganos para trasplantes y, al menos en una primera etapa, de vacunas y medios terapéuticos para la COVID. En ciertos casos, el problema es la escasez *relativa,* en la que gastar más dinero puede en último término aumentar la provisión del recurso, pero hasta que eso sucede es necesario continuar tomando decisiones. Un ejemplo lo constituye el suministro de equipos de protección personal o vacunas en los puntos de destino durante la pandemia de SARS-CoV-2. Históricamente, se han utilizado muchos criterios diferentes para asignar los recursos médicos escasos, entre ellos la edad, los ingresos, la utilidad social (p. ej., la condición de ser apto para el combate, en los enfrentamientos armados), el orden de llegada o de solicitud de los recursos, el tiempo en lista de espera y la urgencia médica.

La asignación justa de los recursos médicos limitados se basa en cuatro valores éticos fundamentales: 1) optimización de los beneficios de los recursos; 2) igualdad de trato a las personas; 3) prioridad a los más desfavorecidos, y 4) promoción y recompensa del valor social. Cada una de ellas puede interpretarse y realizarse al menos de dos maneras diferentes (tabla 2-4).

De la aplicación de estos valores y principios éticos a la asignación de los recursos médicos escasos se pueden extraer al menos cuatro conclusiones importantes. En primer lugar, existe un amplio acuerdo en el hecho de que la riqueza de cada individuo no debe condicionar la asignación de los recursos médicos escasos. En segundo lugar, no ha de utilizarse el criterio de orden de llegada o solicitud porque, casi invariablemente, da prioridad a las personas que viven en los lugares más próximos a los centros médicos o que cuentan con mayores medios económicos y están mejor conectadas. En tercer lugar, ningún principio individual es suficiente para sintetizar todos los valores éticos, por lo que es necesario un esquema de asignación basado en múltiples principios. Y, como cuarta deducción que se debe enumerar, la combinación de esos principios debe adaptarse a la situación médica concreta. Por ejemplo, tanto en EE. UU. como en Europa, en la pandemia de SARS-CoV-2 se dio prioridad a las personas mayores para vacunarlas, porque eran las que tenían más probabilidades de enfermar gravemente y morir si se infectaban. En otras enfermedades en las que los niños son los más propensos a morir o a transmitir infecciones, se debe dar prioridad a los más jóvenes.

TABLA 2-4 VALORES ÉTICOS PARA LA ASIGNACIÓN DE RECURSOS MÉDICOS ESCASOS

VALOR	DEFINICIÓN	PRINCIPIOS O FORMAS DIFERENTES DE REALZAR EL VALOR	EJEMPLOS
Optimización del beneficio	Prioridad en la asignación de recursos a las personas que tengan mejores perspectivas de supervivencia, así como a las personas que tengan probabilidades de vivir más años si se les salva	Salvación del mayor número de vidas Pronóstico tras el tratamiento o preservación del mayor número de años de vida	Proporcionar recursos a las personas con más posibilidades de sobrevivir, dar respuesta a las catástrofes Proporcionar recursos a las personas que se prevé que sobrevivan más tiempo
Trato por igual de todas las personas	No discriminación basada en factores irrelevantes, como la raza o la religión. La edad puede ser un factor relevante si influye en el pronóstico u otro valor	Orden de llegada o solicitud Selección aleatoria o azar	Tiempo en lista de espera para trasplante de riñón Selección entre personas igualmente cualificadas (p. ej., reclutamiento)
Prioridad a los más desfavorecidos	Los más desfavorecidos pueden definirse como las personas que están más enfermas ahora o que tienen el menor nivel de un bien esencial, por ejemplo, una mínima esperanza de vida	El más enfermo primero El más joven primero	Cuantificación de la gravedad en el trasplante de hígado Prioridad en la vacuna contra la gripe por su importancia en la cadena de transmisión
Promoción y recompensa del valor social	Provisión de recursos a las personas que más han contribuido o pueden contribuir a mejorar la respuesta médica	Retrospectiva: recompensa a las personas que más contribuyeron en el pasado Prospectiva: recompensa a las personas que probablemente contribuyan más en el futuro	Prioridad a las personas que han donado órganos o que han participado en estudios de investigación médica previos Prioridad a los trabajadores sanitarios

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

DATOS EMPÍRICOS

La necesidad de tomar decisiones sobre la asignación de recursos médicos es habitual y, para cubrirla, se aplican diferentes criterios en distintas circunstancias. En el servicio de urgencias, por ejemplo, la decisión de asignación fundamental es determinar qué pacientes reciben atención inmediata. El principal criterio de asignación se centra en la urgencia médica en vez de en el pronóstico, por lo que el paciente más enfermo suele recibir la mayor atención y prevalece frente a otros pacientes. En el caso del SARS-CoV-2, se dio prioridad tanto a los equipos de protección personal como a las vacunas destinados a los trabajadores sanitarios, que eran socialmente útiles porque podían ayudar a salvar la vida de otras personas, con el fin de seguir el principio de optimización del beneficio. Después de los trabajadores sanitarios, la siguiente prioridad en cuanto a vacunación eran las personas mayores, con el fin, en este caso, de optimizar el beneficio al reducir al máximo la mortalidad.

Los criterios para el trasplante de distintos órganos hacen hincapié en principios diferentes. Por ejemplo, para el trasplante de hígado (cap. 140) se da prioridad a los pacientes más enfermos, concretamente a los que presentan las puntuaciones de gravedad más elevadas. Este enfoque es controvertido, en tanto que minimiza las muertes en lista de espera, pero no optimiza el número de vidas salvadas con el trasplante ni el tiempo de vida ganado tras el trasplante. No obstante, en 2014 se introdujo un nuevo esquema de asignación de trasplantes de riñón (cap. 117), que daba prioridad al principio de mejor pronóstico o más años de vida ganados mediante el trasplante de riñones de «mayor calidad» a pacientes con una mayor supervivencia prevista tras él. Este nuevo enfoque mantenía el principio de orden de llegada o de solicitud, «primero en llegar, primero en ser atendido», pero cambiaba la forma de determinarlo. En este contexto, en lugar de utilizar el tiempo en la lista de espera de trasplantes, el esquema de asignación utiliza el tiempo en diálisis para reducir las disparidades raciales y socioeconómicas, enfatizando así el principio de dar prioridad a los más desfavorecidos. Aunque las desigualdades raciales han disminuido, sobre todo en lo que respecta al acceso a la lista de espera, las disparidades en cuanto a dicho acceso han persistido, en parte porque los pacientes de menor nivel económico y los pertenecientes a minorías pueden presentar barreras relacionadas con la realización de las pruebas preoperatorias necesarias o la obtención de la conformidad en cuanto a la viabilidad económica de la intervención.[13]

En EE. UU., los informes sobre la priorización de las vacunas, cuantitativamente limitadas, contra el SARS-CoV-2 (cap. 337) invocaban en general los principios de utilidad social y optimización de los beneficios mediante la reducción al mínimo de la mortalidad. Las recomendaciones resultantes consistieron en administrar inicialmente las vacunas a los trabajadores sanitarios y a los residentes en centros de cuidados de larga duración, dando prioridad a otros grupos según su riesgo de mortalidad (tabla 2-5). En última instancia, sin embargo, la asignación fue determinada individualmente en cada estado. Por ejemplo, Florida amplió las recomendaciones para incluir a todas las personas de 65 años o más, así como a las personas consideradas por los hospitales como extremadamente vulnerables.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

El proceso de aplicación de cualquier sistema de asignación suele constar de dos etapas. La primera consiste en establecer grupos prioritarios basados en los cuatro valores éticos. La segunda etapa consiste en especificar qué grupo prioritario se aplica a cada persona concreta. En el caso del SARS-CoV-2 se cumplieron ambas etapas. Para el trasplante de órganos, la Organ Procurement and Transplantation Network establece distintos criterios para determinar los grupos prioritarios, aunque, a continuación, los equipos de trasplante de cada centro determinan qué pacientes individuales cumplen los requisitos para recibir los órganos disponibles en función de los criterios de asignación.

TABLA 2-5 RECOMENDACIONES INICIALES DEL ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION POLICY EN LA ASIGNACIÓN DE VACUNAS DE LA COVID-19*

NIVEL O FASE	GRUPOS RECOMENDADOS	TOTAL DE PERSONAS EN CADA GRUPO (MILLONES)
1a	Trabajadores sanitarios	21
	Residentes de centros de cuidados de larga duración	3
1b	Trabajadores esenciales de primera línea (p. ej., trabajadores de supermercados y policía)	30
	Personas mayores de 75 años	19
1c	Personas de 65-74 años	28
	Personas de 16-64 años con enfermedades de alto riesgo	81
	Trabajadores esenciales no recomendados para la vacunación en la fase 1b (p. ej., trabajadores de la construcción y empleados de banca)	20
2	Todas las personas mayores de 16 años no recomendadas previamente	Todos los demás

*https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm695152e2-H.pdf.

Cada uno de estos pasos puede abordarse de forma poco ética. En ocasiones, los grupos prioritarios establecidos no satisfacen los cuatro valores éticos clave. Por ejemplo, la decisión del gobernador de Florida de ampliar la asignación inicial de vacunas contra el SARS-CoV-2 a todas las personas mayores de 65 años, en lugar de a personas más jóvenes de minorías con afectaciones de alto riesgo, se consideró ampliamente una medida motivada por intereses políticos. Otro ejemplo es el hecho de que los pacientes de mayor poder adquisitivo a menudo pueden elegir centros de trasplante de órganos con listas de espera más cortas o pueden estar inscritos en listas de espera de trasplante de varios centros. Esta posibilidad de figurar en varias listas favorece a los más pudientes, que también pueden permitirse la evaluación de su caso en varios centros y desplazarse por avión a ellos cuando se dispone de un órgano adecuado.

CONFLICTOS DE INTERESES ECONÓMICOS

HISTORIA

La preocupación por si las estructuras de pagos y honorarios condicionan la independencia de la toma de decisiones médicas no es nueva. Ya en 1899, un médico comunicó que más del 60% de los cirujanos de Chicago estaban dispuestos a dar una comisión del 50% a los médicos por derivarles casos. Posteriormente indicó que, en ocasiones, el hecho de compartir ingresos daba lugar a intervenciones quirúrgicas innecesarias. Un estudio realizado en 1912 por la American Medical Association confirmó que los honorarios compartidos eran práctica frecuente y la incorporó a la lista de conflictos de intereses económicos de los médicos, que incluía la venta de medicamentos patentados y las patentes de instrumentos quirúrgicos. En la década de los noventa, la ética de las empresas farmacéuticas y de biotecnología que pagaban a investigadores clínicos y médicos volvió a plantear la cuestión de los conflictos de intereses económicos.

DEFINICIÓN Y JUSTIFICACIÓN

Un conflicto de intereses se produce cuando los intereses secundarios del médico, como el de mejorar sus ingresos, condicionan su grado de implicación o reducen el interés principal del médico, que debe centrarse en especial en favorecer el bienestar del paciente. Los médicos no solo tienen varios intereses primarios (tabla 2-6), sino también múltiples intereses secundarios, como obtener ingresos, formar una familia, contribuir a la mejora de la profesión y dedicarse a intereses no profesionales, como sus aficiones. Estos intereses secundarios no son negativos, sino legítimos e incluso encomiables. Un conflicto de intereses se produce cuando uno de estos intereses secundarios afecta al cumplimiento de un interés primario, sobre todo el bienestar del paciente.

Los conflictos de intereses son problemáticos, porque pueden o parecen comprometer la rectitud del juicio de los médicos, el bienestar del paciente o la integridad de la investigación. Los conflictos de intereses llevan a veces a un médico a hacer algo (la práctica indebida de una intervención, la falta de solicitud de una prueba o la distorsión de ciertos datos) que puede no ser lo mejor para el paciente. Estos conflictos pueden socavar la confianza del paciente y del público no solo en un médico individual, sino en la profesión médica en su conjunto.

Algunas personas creen que existe una distinción entre conflictos de intereses reales y potenciales o que solo existe conflicto cuando el criterio de un médico se ve realmente distorsionado o socavado. Esta distinción es errónea.[14] El conflicto de intereses se produce, en realidad, cuando una persona razonable sospecha que el criterio de un médico puede haberse visto alterado por un interés secundario. Las apariencias son con frecuencia engañosas, ya que es difícil para los pacientes y el público determinar qué motivos influyen en la decisión de un médico y, a menudo, es imposible que sepan si realmente se ha distorsionado el criterio. Los conflictos de intereses económicos son motivo especial de preocupación no porque sean peores que otros tipos de conflictos, sino porque son más fáciles de reconocer, identificar y regular. Desde antiguo, la norma ética es clara: la obligación principal del médico es buscar el bienestar del paciente, por lo que el bienestar económico personal del propio médico queda en segundo lugar y nunca debe afectar a su deber.

DATOS EMPÍRICOS

Los conflictos económicos son frecuentes y, a menudo, no se denuncian. Cuantas más pruebas de imagen y derivaciones a especialistas se realicen en una consulta, mayores serán la utilización de servicios médicos y el gasto sanitario, muchas veces sin ningún beneficio para los pacientes. En el estado de Florida, casi un 40% de los médicos tienen consultas independientes a las que pueden derivar a sus pacientes. En un estudio se determinó que los médicos que derivaban a pacientes a sus propias consultas particulares solicitaban entre 4 y 4,5 veces más estudios diagnósticos por imagen que los que los derivaban a radiólogos. Del mismo modo, los urólogos que habían integrado equipos de radiología en sus consultas aumentaron el uso del diagnóstico radiológico en 2,5 veces en comparación con los urólogos que no tenían esos intereses económicos.

TABLA 2-6 INTERESES PRINCIPALES DE LOS MÉDICOS

Promoción de la salud y el bienestar de sus pacientes
Avance del conocimiento biomédico a través de la investigación
Educación de futuros médicos y profesionales sanitarios
Promoción de la salud pública

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Ehni HJ, Wiesing U, Ranisch R. Saving the most lives—a comparison of European triage guidelines in the context of the COVID-19 pandemic. *Bioethics*. 2021;35:125-34.
2. Sulmasy LS, Bledsoe TA. American College of Physicians ethics manual: seventh edition. *Ann Intern Med*. 2019;170:S1-S32.
3. Fernandez Lynch H, Joffe S, Feldman EA. Informed consent and the role of the treating physician. *N Engl J Med*. 2018;378:2433-8.
4. Millum J, Bromwich D. Informed consent: what must be disclosed and what must be understood? *Am J Bioeth*. 2021;21:46-58.
5. van Wijk RPJ, van Dijck JTJM, Timmers M, et al. Informed consent procedures in patients with an acute inability to provide informed consent: policy and practice in the CENTER-TBI study. *J Crit Care*. 2020;59:6-15.
6. Pope TM, Bennett J, Carson SS. Making medical treatment decisions for unrepresented patients in the ICU. An official American Thoracic Society/American Geriatrics Society policy statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1182-92.
7. Barsness JG, Regnier CR, Hook CC, et al. US medical and surgical society position statements on physician-assisted suicide and euthanasia: a review. *BMC Med Ethics*. 2020;21:111.
8. Mazzola MA, Russell JA. Neurology ethics at the end of life. *Handb Clin Neurol*. 2023;191:235-57.
9. Canetto SS, McIntosh JL. A comparison of physician-assisted/Death-With-Dignity-Act death and suicide patterns in older adult women and men. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2022;30:211-20.
10. Preston R. Death on demand? An analysis of physician-administered euthanasia in The Netherlands. *Br Med Bull*. 2018;125:145-55.
11. Kono M, Arai N, Takimoto Y. Identifying practical clinical problems in active euthanasia: a systematic literature review of the findings in countries where euthanasia is legal. *Palliat Support Care*. 2023; [Epub ahead of print.].
12. Ehmann MR, Zink EK, Levin AB, et al. Operational recommendations for scarce resource allocation in a public health crisis. *Chest*. 2021;159:1076-83.
13. Kulkarni S, Ladin K, Haakinson D, et al. Association of racial disparities with access to kidney transplant after the implementation of the new kidney allocation system. *JAMA Surgery*. 2019;154:618-25.
14. Kafaee M, Kheirkhah MT, Balali R, et al. Conflict of interest as a cognitive bias. *Account Res*. 2022;29:379-96.
15. Mitchell AP, Trivedi NU, Gennarelli RL, et al. Are financial payments from the pharmaceutical industry associated with physician prescribing? A systematic review. *Ann Intern Med*. 2021;174:353-61.
16. Taheri C, Kirubarajan A, Li X, et al. Discrepancies in self-reported financial conflicts of interest disclosures by physicians: a systematic review. *BMJ Open*. 2021;11:e045306.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

De modo similar, varios estudios han demostrado que las relaciones de los médicos con los representantes de la industria farmacéutica conducen a la prescripción de nuevos fármacos, a una prescripción sin fundamento y a un menor uso de fármacos genéricos.[15] La financiación por parte de la industria de los viajes a simposios de formación médica continuada aumenta la prescripción del medicamento del patrocinador. Un estudio sobre 1.400 miembros de comités asesores de la FDA demostró que un 13% tenían algún interés económico en una empresa farmacéutica cuyo producto estaba siendo revisado por dicho comité; estos asesores tenían un 63% de probabilidades de votar a favor de su aprobación, y hasta un 84% de probabilidades, si eran parte de los comités asesores de dicha empresa. Otro estudio demostró que un 80% de los oncohematólogos estadounidenses que utilizaban Twitter a menudo para enviar mensajes sobre productos farmacéuticos tenían al menos un conflicto de intereses económicos, con una mediana de pagos en su favor superior a 1.000 dólares.

En cuanto a los conflictos de intereses de los investigadores, los datos disponibles indican que la financiación empresarial no parece afectar al diseño ni a la metodología de la investigación clínica. De hecho, la investigación financiada por empresas comerciales puede ser metodológicamente más rigurosa que la financiada por el gobierno o por fundaciones. Por el contrario, los datos sugieren que los intereses económicos sí distorsionan las interpretaciones de los investigadores y, lo que es más importante, la difusión de los estudios de investigación. Cada vez hay más pruebas que indican la supresión o publicación selectiva de datos que resultan desfavorables para las empresas patrocinadoras y, en cambio, la publicación repetida de resultados favorables.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

En primer lugar, los conflictos de intereses económicos son inherentes a cualquier actividad en la que los profesionales reciben dinero por prestar un servicio. En segundo lugar, los conflictos adoptan formas muy diversas, desde el pago legítimo por los servicios prestados y la propiedad de laboratorios e instalaciones médicas, hasta las cenas con las compañías farmacéuticas, el pago por la asistencia a reuniones farmacéuticas y labores de consultoría con las empresas.

En tercer lugar, a la hora de plantearse cómo manejar estos conflictos, es importante recordar que las personas suelen ser poco objetivas al valorar sus propios conflictos potenciales. Las personas con frecuencia no diferencian las distintas influencias que determinan sus criterios, no consideran que son intrínsecamente malos y no piensan que los pagos modifiquen su criterio. Los médicos tienden a mostrarse a la defensiva sobre las acusaciones de conflictos de intereses. Además, los conflictos tienden a abordarse de forma gradual, cambiando sutilmente los patrones de práctica, para que luego se conviertan en lo que parecen ser normas justificables.

En cuarto lugar, las normas (ya sean leyes, reglamentos o estándares profesionales) que regulan los conflictos de intereses se basan en dos consideraciones: 1) la probabilidad de que el pago u otros intereses secundarios puedan crear un conflicto, ya que un mayor interés económico tiende a aumentar el riesgo de que se modifique el criterio, y 2) la magnitud del daño potencial si el criterio se ve comprometido. Las normas suelen ser de tres tipos: 1) declaración de conflictos; 2) manejo de los conflictos, y 3) prohibición absoluta de ellos. Las leyes federales estadounidenses prohíben ciertos tipos de autoderivación por parte de los médicos dentro del programa de Medicare. La American Medical Association y la Pharmaceutical Research and Manufacturers of America han establecido normas conjuntas que permiten a los médicos aceptar regalos de un valor mínimo, pero «rechazar regalos de valor sustancial de las compañías farmacéuticas, como los costes de viaje, alojamiento u otros gastos personales... para asistir a conferencias o reuniones». Además, la Physician Payment Sunshine Act, que se aprobó en 2010 como parte de la Affordable Care Act y entró en vigor en agosto de 2013, exige que los fabricantes de fármacos y dispositivos informen de todos los pagos y transferencias de valor entregados a los médicos a los centros de servicio del Medicare y el Medicaid, para que dicha información pueda publicarse en un sitio web público en el que se puedan realizar búsquedas.

Como quinta consideración que hay que tener en cuenta, se ha destacado la importancia de la declaración de los conflictos, con la idea implícita de que la claridad es el mejor recurso para resolverlos. Estas declaraciones pueden ser útiles para las publicaciones destinadas a colegas profesionales, pero no está claro si suponen una salvaguarda adecuada en el contexto clínico general. De hecho, la divulgación de los potenciales conflictos puede hacer que los pacientes se preocupen más. Es posible que los pacientes no tengan un contexto en el que situar la revelación o evaluar la recomendación clínica del médico. Además, la declaración realizada por uno mismo en relación con los conflictos suele ser incompleta, aunque sea obligatoria.[16] Las cartas de divulgación que revelan los conflictos de intereses económicos de un médico pueden mejorar significativamente el conocimiento de los pacientes sobre las relaciones financieras de sus médicos con la industria sanitaria, sin afectar negativamente a la confianza de los pacientes ni provocar pérdida de citas.[A3] Los pacientes que no están seguros de los conflictos de intereses de su médico son los que menos confían en él, lo que pone de manifiesto el valor de la transparencia en este marco.

Por último, algunos conflictos pueden ser evitados por las propias acciones de los médicos. Estos pueden rechazar su participación en inversiones o acuerdos que impliquen intereses personales en centros o entidades médicos o negarse a aceptar regalos de las empresas farmacéuticas, con un coste personal relativamente bajo. De no ser así, los conflictos pueden institucionalizarse y solo será posible reducirlos al mínimo modificando la forma en que las organizaciones estructuran los incentivos de reembolso. La capitación, o pago fijo por paciente, hace que los médicos tiendan a reducir el alcance de la prestación de cada servicio, pero, por su propia naturaleza, es más probable que sus efectos potencialmente adversos sean gestionados por normas institucionales, en vez de depender de decisiones personales.

ORIENTACIONES FUTURAS

En un futuro próximo, a medida que la genética se introduzca cada vez más en el ámbito clínico, los médicos en ejercicio se encontrarán con frecuencia con cuestiones éticas en torno a las pruebas, el asesoramiento y el tratamiento genéticos. El uso de pruebas genéticas sin el amplio asesoramiento tan habitual en los estudios de investigación altera la naturaleza de las cuestiones bioéticas asociadas. Dado que estas pruebas tienen graves implicaciones para el paciente y para otras personas, es esencial prestar una atención escrupulosa al consentimiento informado. Los problemas bioéticos que se plantean con las pruebas genéticas en relación con los cambios en las células somáticas, como las pruebas que se suelen emplear en el diagnóstico del cáncer y la estratificación de riesgos, no son distintos de los que genera cualquier prueba analítica o radiológica.

En algunos casos, los servicios de consulta ética pueden ser de ayuda para resolver dilemas bioéticos. Sin embargo, los datos sugieren que los servicios de consulta se utilizan principalmente para problemas que surgen en casos individuales y no se utilizan para problemas más institucionales o políticos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

1A. Stacey D, Légaré F, Lewis K, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4 CD001431.

2A. Haussen DC, Doppelheuer S, Schindler K, et al. Utilization of a smartphone platform for electronic informed consent in acute stroke trials. *Stroke*. 2017;48:3156-60.

3A. Rose SL, Sah S, Dweik R, et al. Patient responses to physician disclosures of industry conflicts of interest: a randomized field experiment. *Organ Behav Hum Decis Process*. 2021;166:27-38.

3 CUIDADOS PALIATIVOS

ROBERT M. ARNOLD Y JEAN S. KUTNER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

En EE. UU., el 20% de la población será mayor de 65 años en 2030, y las personas mayores de 85 constituyen el segmento de población que más rápido crece. Gracias a los avances de la sanidad pública y la medicina, muchas de estas personas vivirán los últimos años de su vida con dolencias crónicas, como cirrosis, enfermedad renal terminal, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y demencia. Incluso el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y muchos tipos de cáncer, antes considerados terminales, se han convertido en enfermedades crónicas. Más recientemente, los cuidados paliativos han asumido un papel importante en la atención a los pacientes hospitalizados con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) (cap. 337), muchos de los cuales cumplen los requisitos para recibir cuidados paliativos debido a afecciones previas subyacentes, a la gravedad de la enfermedad aguda o a ambas.[1]

La carga asociada a estas enfermedades y sus tratamientos es elevada. Los pacientes con enfermedades crónicas presentan múltiples síntomas físicos y psicológicos que deterioran su calidad de vida. Las presiones económicas asociadas a la asistencia médica afectan negativamente al estado socioeconómico de los pacientes y causan estrés familiar, especialmente en los cuidadores, que emplean 20 h semanales o más en ayudar a sus seres queridos.

Los cuidados paliativos, desarrollados para reducir la carga asociada a la enfermedad crónica, ponen el acento en una asistencia, centrada en el paciente y su familia, que optimice la calidad de vida anticipando, previniendo y tratando el sufrimiento. Los cuidados paliativos, en todo el proceso de la enfermedad, se ocupan de las necesidades físicas, psíquicas, emocionales, sociales y espirituales del paciente, facilitando al mismo tiempo su autonomía, su acceso a la información y su elección.

Los cuidados paliativos constituyen tanto una subespecialidad como un componente esencial de la buena práctica médica. Los cuidados paliativos especializados, prestados por un equipo interdisciplinar, pueden aplicarse de manera concurrente o independiente de la asistencia curativa o de prolongación de la vida. Los profesionales sanitarios de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cuidados paliativos y no paliativos deben colaborar y comunicarse en todo lo relativo a las necesidades asistenciales, centrándose en la paz y la dignidad a lo largo de toda la enfermedad, durante el proceso de la muerte y después del fallecimiento.

Dado que la mayoría de los pacientes gravemente enfermos no son atendidos por un subespecialista en cuidados paliativos, todos los profesionales clínicos han de conocer las competencias básicas de esta disciplina. Por ejemplo, todos los médicos de atención primaria deben conocer los principios básicos del tratamiento del dolor (cap. 26), así como la forma de abordar las declaraciones de voluntades anticipadas (cap. 2) y de comunicar «malas» noticias. Las especialidades con alta prevalencia de pacientes gravemente enfermos, como cuidados intensivos, cardiología, neumología, neurología, nefrología y oncología, deben contar con competencias más avanzadas a tal respecto.[2-5] Las intervenciones para promover los cuidados paliativos, tanto especializados como primarios, se asocian a mejoras en la carga de síntomas del paciente y reducciones en la utilización de servicios de cuidados agudos, aunque sus efectos sobre la calidad de vida y sobre los cuidadores son menos uniformes.[A1–A4]

Seis puntos merecen una atención especial. En primer lugar, los cuidados paliativos pueden ofrecerse en cualquier momento durante el curso de una enfermedad y con frecuencia se ponen en práctica al mismo tiempo que el tratamiento enfocado a la enfermedad, destinado a prolongar la vida. Por ejemplo, la mayoría de los pacientes de edad avanzada con enfermedades crónicas incurables, que podrían beneficiarse de los cuidados paliativos, se encuentran en sus últimos 10 años de vida, pero no consideran que se estén muriendo. Además, la determinación del pronóstico no es una ciencia inexacta (e-fig. 3-1). Para que los cuidados paliativos tengan un impacto positivo en la vida de los pacientes, deben integrarse en los planes de tratamiento en una fase temprana de la enfermedad. Los datos más sólidos favorables a la integración temprana de los cuidados paliativos especializados proceden de pacientes que se encuentran en las primeras fases de la enfermedad oncológica.[6,A5] Como segundo punto que hay que tener en cuenta, aunque la especialidad de cuidados paliativos ha crecido exponencialmente en los últimos 25 años, la mayoría de los pacientes con enfermedades graves nunca verán a un especialista en cuidados paliativos, dada la escasez de personal especializado en este campo. Algunas de las carencias se abordan mediante la telesalud,[7] pero los datos sobre los cuidados paliativos prestados de esta forma no son concluyentes.[A6] Todos los profesionales clínicos deben integrar los principios de los cuidados paliativos en su práctica si se quiere mejorar la atención a los enfermos graves. En tercer lugar, los cuidados paliativos se centran principalmente en la carga de la enfermedad, más que en el tratamiento de la enfermedad en sí. Dado que estas cargas son físicas, psicológicas, espirituales o sociales, unos cuidados paliativos de calidad requieren un enfoque transdisciplinar. En cuarto lugar, los cuidados paliativos toman a la unidad familiar como eje central de la atención (independientemente de cómo la defina el paciente). Deben elaborarse planes de tratamiento y abordaje de las situaciones, tanto para el paciente como para la familia. Los datos sobre el trastorno por duelo prolongado hacen patente que el tratamiento debe continuar para la familia tras la muerte del paciente. El quinto punto que se debe tener en cuenta establece que los cuidados paliativos reconocen que los tratamientos médicos no revierten uniformemente la progresión de la enfermedad y que los pacientes mueren. En algún momento de la enfermedad de un paciente, los tratamientos pueden asociarse a más riesgos y causar más cargas que beneficios. Los cuidados paliativos reconocen esta realidad y comienzan a plantearse con un análisis de los objetivos del paciente y el desarrollo de un plan de tratamiento individualizado, coherente con esos objetivos. Por último, las disparidades en los cuidados paliativos reflejan las desigualdades en la atención sanitaria en general.[8] En EE. UU., los pacientes de raza negra suelen presentar un peor manejo de los síntomas, menos análisis de los objetivos de los cuidados y menor acceso a los cuidados paliativos.[A7] Por otra parte, los médicos afroamericanos reciben menos formación en cuidados paliativos y califican su propia formación en cuidados paliativos como de menor calidad que su formación en medicina general.

Muchas personas identifican los cuidados paliativos con los de atención a enfermos terminales, cosa comprensible, dado que estos últimos encarnan la filosofía de los cuidados paliativos. Ambos no son, sin embargo, exactamente iguales. En EE. UU., los servicios de cuidados paliativos y los criterios de elegibilidad se rigen en gran medida por la prestación de cuidados paliativos de Medicare. Aunque existen excepciones, los cuidados paliativos en EE. UU. proporcionan este tipo de atención, principalmente a domicilio, a los pacientes que tienen una esperanza de vida de 6 meses o menos y que están dispuestos a renunciar a los tratamientos para prolongar la vida. Sin embargo, el requisito de que los pacientes tengan una esperanza de vida de 6 meses o menos limita la disponibilidad de los cuidados paliativos en la misma medida que el requisito de que los pacientes renuncien a tratamientos potencialmente prolongadores de la vida. Por otra parte, dado que los médicos no suelen estar dispuestos a suspender estos tratamientos hasta etapas muy tardías de la enfermedad, lo mismo les sucede a la mayoría de los pacientes.

ÁMBITOS DE LOS CUIDADOS PALIATIVOS

Los cuidados paliativos conforman una filosofía y un enfoque de la atención que aborda los ámbitos físico, psicológico, espiritual, existencial, social y ético. Cuando se atiende a pacientes con enfermedades crónicas que limitan la duración de la vida, unos cuidados paliativos adecuados requieren abordar las siguientes preguntas.

¿SE ENCUENTRA EL PACIENTE RAZONABLEMENTE CÓMODO DESDE EL PUNTO DE VISTA FÍSICO?

En muchas enfermedades crónicas, los pacientes presentan numerosos síntomas físicos inadecuadamente tratados (tabla 3-1). Las razones son multifactoriales, y van desde la formación inadecuada del profesional clínico hasta las creencias sociales sobre la inevitabilidad del sufrimiento en las enfermedades crónicas, pasando por la preocupación por los opiáceos y la falta de tratamientos basados en la evidencia en pacientes sin cáncer.

El primer paso para mejorar el manejo de los síntomas es una evaluación exhaustiva. Las herramientas estandarizadas, como el Brief Pain Inventory (fig. 3-1), miden tanto los síntomas de los pacientes como la repercusión de estos en sus vidas. El uso de instrumentos estandarizados (como el sistema de valoración de síntomas de Edmonton; e-fig. 3-2) garantiza que los profesionales clínicos identificarán los síntomas pasados por alto o no referidos y, como resultado, mejorará la satisfacción tanto del paciente como de la familia.

La evidencia sobre el tratamiento de los síntomas en la etapa terminal sigue mejorando. Por ejemplo, los cuidados paliativos pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia cardíaca terminal,[A8] que a menudo requieren este tipo de ayuda.[9] El uso de antiinflamatorios no esteroideos y de opioides puede ser muy efectivo en el manejo del dolor en más del 75% de los pacientes con cáncer. Avances como las bombas intratecales y los bloqueos neurolíticos son útiles en el 25% restante (cap. 26). La marihuana medicinal, aunque de uso cada vez más amplio, tiene escasa repercusión en el dolor del cáncer.[A9] El uso de oxígeno no es útil para la disnea resistente al tratamiento excepto cuando se ha documentado hipoxia, mientras que el uso de medicamentos para la depresión a menudo puede ser útil para tratar la disnea resistente (cap. 362). Datos recientes sugieren también que el bromuro de escopolamina subcutáneo profiláctico disminuye los estertores de los pacientes en trance de muerte.[A10]

¿SUFRE PSICOLÓGICAMENTE EL PACIENTE?

Los pacientes pueden estar razonablemente cómodos en el plano físico, pero padecer sufrimiento de todos modos. Los síntomas psicológicos y los síndromes como la depresión, el *delirium* y la ansiedad son frecuentes en los pacientes con enfermedades crónicas en fase terminal. Puede ser difícil determinar si el aumento de la morbilidad y de la mortalidad está causado por los efectos físicos de la enfermedad o por los efectos psicológicos de la depresión y la ansiedad sobre la energía, el apetito o el sueño. Se ha demostrado que las preguntas centradas en el estado de ánimo (p. ej., «¿se ha sentido triste, deprimido y desesperanzado la mayor parte del tiempo en las últimas 2 semanas?») y en la anhedonia (p. ej., «¿ha encontrado algo que le haya causado placer o alegría en las últimas 2 semanas?») son útiles para el diagnóstico de la depresión en esta población. Cada vez más datos muestran que el tratamiento de la depresión en las enfermedades crónicas es posible y mejora la morbilidad y la mortalidad.

Para los pacientes y las familias que se enfrentan a la muerte, las preocupaciones existenciales y espirituales son frecuentes. Las enfermedades progresivas a menudo plantean cuestiones sobre los afectos, el legado, la pérdida y el significado. La función del médico no consiste en responder a estas preguntas ni ofrecer consuelo, sino en entender las preocupaciones del paciente y la familia, cómo están afrontando la situación y qué recursos podrían ayudarles. La espiritualidad suele ser una fuente de consuelo, y los médicos pueden valorar las creencias del paciente mediante una herramienta sencilla, como es la FICA Spiritual Assessment Tool (tabla 3-2). Una simple pregunta, como «¿se siente usted en paz?», ayuda a identificar a los pacientes que están en una situación espiritual difícil, y da paso a la visita de un capellán o religioso de la fe que proceda.

¿ESTÁ SUFRIENDO LA FAMILIA?

Las familias, definidas en sentido amplio como personas que más se preocupan por el paciente, son una fuente de apoyo importante para la mayoría de los pacientes. Las familias proporcionan una atención informal, a menudo a expensas de su propia salud física, económica y psicológica. Unos cuidados paliativos adecuados requieren una adecuada percepción de cómo la familia está haciendo frente a la situación y una búsqueda de maneras de proporcionar a los miembros de la familia los recursos sociales o clínicos que necesiten para mejorar su bienestar. Las intervenciones globales e individualizadas reducen la carga de quienes acompañan al paciente, aunque los beneficios absolutos son relativamente pequeños.

Dado que los pacientes que reciben cuidados paliativos suelen fallecer, el equipo asistencial debe abordar el duelo y el sufrimiento familiar tras la muerte. Una buena comunicación y folletos informativos sobre cómo recibir cuidados en una unidad de cuidados intensivos atenúan a veces las consecuencias psicológicas adversas de los familiares tras la muerte.[A11] Una carta de condolencia o una llamada de seguimiento a los familiares después de la muerte del paciente son gestos de respeto y ofrecen la oportunidad de aclarar preguntas acerca de los cuidados del paciente. Algunos miembros de la familia sufren un duelo complicado, que recientemente se ha descrito como síndrome asociado con la separación y el estrés traumático, con síntomas que persisten más de 6 meses. Los médicos de atención primaria, que mantienen una relación continua con el ser querido, y los centros de cuidados terminales, que proporcionan servicios de duelo 1 año después de la muerte del paciente, permiten valorar si los síntomas de duelo persisten o empeoran.

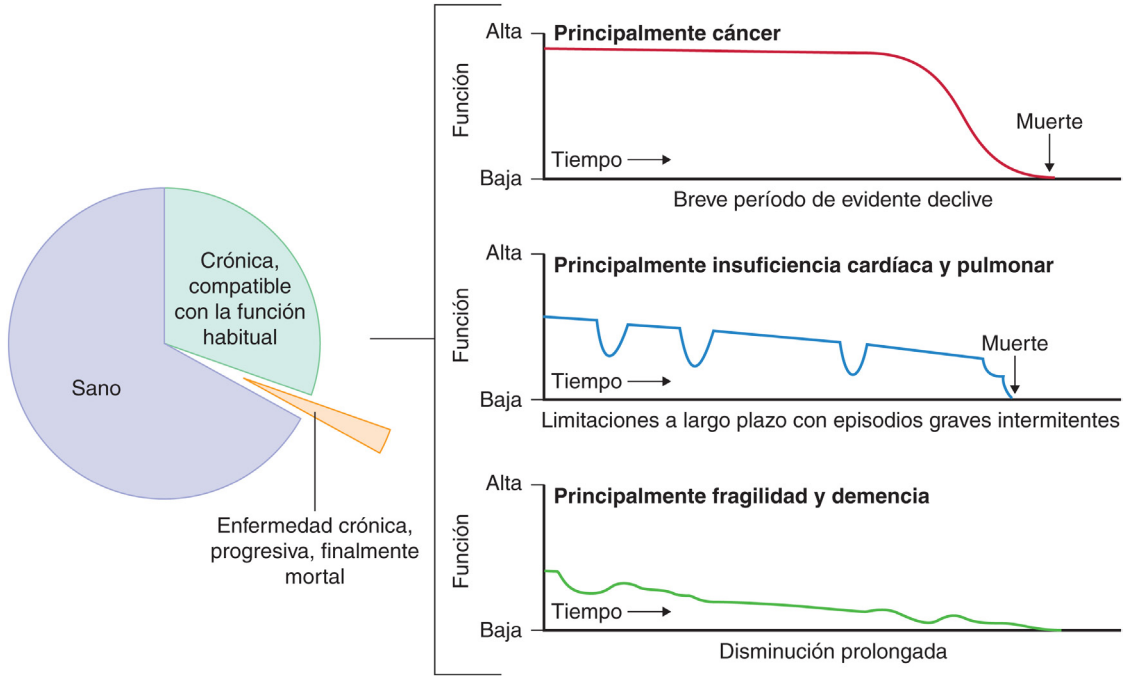

E-FIGURA 3-1. **Diferentes trayectorias para diferentes enfermedades.** (Autorización obtenida de RAND Corporation © Lynn J. Perspectives on care at the close of life. Serving patients who may die soon and their families: the role of hospice and other services. *JAMA*. 2001;285:925-932.)

Fecha: _____ Hora: _____

Marque con un círculo el número que mejor describa su síntoma promedio en las últimas 24 h:

Sin dolor	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	El mayor dolor
Sin fatiga	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	La mayor fatiga
Sin náuseas	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Las mayores náuseas
Sin depresión	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	La mayor depresión
Sin ansiedad	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	La mayor ansiedad
Sin somnolencia	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	La mayor somnolencia
Sin disnea	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	La mayor disnea
Buen apetito	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	La mayor inapetencia
Mejor sensación o sensación de bienestar	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	La mayor sensación de malestar
El mejor sueño	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	El peor sueño

Completado por: ☐ Paciente ☐ Familia

Evaluado por (firma/credencial/n.° de ID/fecha/hora) _____

Nombre y sello: _____

E-FIGURA 3-2. **Sistema de valoración de síntomas de Edmonton.** (Tomado de Hui D, Bruera E. The Edmonton Symptom Assessment System 25 years later: past, present, and future developments. *J Pain Symptom Manage.* 2017;53:630-643.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 3-1 ABORDAJES PARA EL MANEJO DE LOS SÍNTOMAS FÍSICOS Y PSICOLÓGICOS

SÍNTOMA	VALORACIÓN	TRATAMIENTO
Dolor	¿Qué gravedad presenta el síntoma (valorado con instrumentos convalidados) y cómo interfiere en la vida del paciente? ¿Cuál es la etiología del dolor? ¿Se supone que el dolor es neuropático o somático? ¿Qué tratamiento ha recibido el paciente anteriormente (calcule la dosis equianalgésica de los días previos)?	Prescripción de fármacos para administrarlos de manera regular o permanente, si el dolor es frecuente Considere la medicina alternativa, los analgésicos concomitantes y los tratamientos intervencionistas para el dolor, con el fin de minimizar el uso de opiáceos Cuando sea necesario, deben administrarse analgésicos complementarios (p. ej., corticoesteroides, anticonvulsivos, antidepresivos tricíclicos y bisfosfonatos) (sobre todo para el dolor neuropático) Para el dolor leve: paracetamol o un antiinflamatorio no esteroideo Para el dolor moderado: valore los opiáceos de acción corta (v. tabla 26-6) Para el dolor intenso: administre rápidamente opioides de acción corta hasta que mejore el dolor o aparezcan efectos adversos; una vez controlado el dolor, comience a administrar opioides de acción prolongada Dosis de rescate: opioides de liberación inmediata, el 10% de la dosis total de opioide de 24 h, cada hora (vía oral) o cada 30 min (vía parenteral), si es necesario
Estreñimiento	¿Toma el paciente opioides?	Prescriba laxantes a todos los pacientes que tomen opiáceos, empezando por un laxante estimulante Si la medida no es eficaz, añada fármacos de clases alternativas (p. ej., estimulantes, laxantes osmóticos y enemas) Administre metilnaltrexona si continúa el estreñimiento
Disnea	Indique al paciente que valore la gravedad de la dificultad respiratoria ¿Son reversibles las causas del síntoma?	Administre oxígeno para tratar la disnea inducida por hipoxia, pero no si el paciente no está hipóxico La rehabilitación cardiopulmonar disminuye la disnea y mejora la tolerancia al ejercicio Los opiáceos alivian la disnea sin reducciones cuantificables de la frecuencia respiratoria o de la saturación de oxígeno; las dosis eficaces suelen ser menores que las empleadas para tratar el dolor. Los opiáceos en aerosol son ineficaces Los ventiladores o el aire refrigerado disminuyen la disnea Utilice medidas de confortación, la relajación, la distracción, la terapia cognitivo-conductual y la terapia de masaje
Fatiga	¿Está el paciente demasiado cansado para realizar las tareas de la vida diaria? ¿Es la fatiga secundaria a depresión? ¿El síntoma es causado por la evolución de una enfermedad o es secundario a causas reversibles?	Educación cognitiva sobre la conservación de la energía Trate las afecciones subyacentes adecuadamente y de forma coherente con los objetivos y valores del paciente Los psicoestimulantes pueden ayudar en determinadas enfermedades durante períodos de tiempo limitados
Náuseas	¿Qué mecanismo causa el síntoma (p. ej., estimulación de la zona gatillo quimiorreceptora, estimulación gástrica, retraso del vaciamiento gástrico o síndrome del «estómago aplastado», obstrucción intestinal, procesos intracraneales o vértigo vestibular)? ¿El paciente está estreñido?	Trate la causa subyacente con fármacos (cap. 118) Si persiste, administre antieméticos las 24 h Pueden ser necesarios varios fármacos o mecanismos dirigidos a distintos receptores
Anorexia y caquexia	¿El síntoma está causado por la evolución de una enfermedad o es secundario a otros síntomas que pueden tratarse (p. ej., náuseas y estreñimiento)? ¿El paciente está inquieto por el síntoma o la familia está preocupada por lo que significa no comer?	Un nutricionista puede resultar útil para recomendar comidas que puedan ser más apetecibles (cap. 13) Proporcione asesoramiento sobre las implicaciones pronósticas de la anorexia (cap. 200)
Delirium	¿Es la causa reversible? ¿La confusión es aguda, de horas o de días de evolución? ¿Es variable el nivel de conciencia del paciente? ¿Existe un problema de atención? ¿Padece el paciente desorganización del pensamiento? ¿Sufre el paciente alteraciones del nivel de conciencia, bien por agitación, bien por somnolencia?	Identifique las causas subyacentes y trate los síntomas (cap. 361) Se recomiendan terapias conductuales, incluidas la evitación del exceso de estimulación, la reorientación frecuente y la confortación Solicite la presencia de los familiares para explicarles el cuadro de *delirium* Aunque los antipsicóticos se utilizan a menudo, los datos sobre su uso son escasos
Depresión	Durante las últimas 2 semanas, ¿ha experimentado una de las siguiente sensaciones (0) nunca, (1) varios días, (2) más de la mitad de los días, (3) todos los días?: • Poco interés o placer por hacer cosas • Sensación de decaimiento, abatimiento o desesperanza	Sume los puntos de cada respuesta. Con una puntuación > 2 se recomienda una evaluación más detallada, con consideración de psicoterapia de apoyo, abordajes cognitivos, técnicas conductuales, tratamientos farmacológicos (v. tabla 369-5) o una combinación de ellos. Administre psicoestimulantes para el tratamiento rápido de los síntomas (en días) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, que pueden requerir de 3 a 4 semanas para mostrar su efecto; los antidepresivos tricíclicos están relativamente contraindicados, debido a sus efectos adversos
Ansiedad (también aplicable a los miembros de la familia)	Durante las últimas 2 semanas, ¿ha experimentado una de las siguiente sensaciones (0) nunca, (1) varios días, (2) más de la mitad de los días, (3) todos los días?: • Nerviosismo, ansiedad o sensación de no poder más • Incapacidad para frenar o controlar la reocupación	Sume los puntos de cada respuesta. Una puntuación > 2 debe llevar a una evaluación más profunda (cap. 362) y a considerar el asesoramiento de apoyo y las benzodiacepinas o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (v. tabla 362-9).
Sufrimiento espiritual	¿Se siente en paz?	Pregunte si el paciente precisa ayuda espiritual Ofrezca el apoyo de un capellán

Modificado de Morrison RS, Meier DE. Palliative care. *N Engl J Med.* 2004;350:2582-2590.

¿CONCUERDAN LOS CUIDADOS PRESTADOS AL PACIENTE CON SUS DESEOS?

La condición *sine qua non* de los cuidados paliativos es garantizar que el plan de tratamiento sea coherente con los objetivos y valores del paciente. Algunos pacientes prefieren la longevidad a la calidad de vida, pero una gran proporción de pacientes de edad avanzada gravemente enfermos no tienen como prioridad vivir el mayor tiempo posible. Sin embargo, desean percibir una sensación de control, aliviar sus síntomas, mejorar su calidad de vida, evitar ser una carga para sus familias y mantener una relación más estrecha con sus seres queridos.

Garantizar que el tratamiento sea coherente con los objetivos del paciente requiere buenas habilidades de comunicación (tabla 3-3). Los planteamientos orientados a comunicar malas noticias, discutir los objetivos de la atención y hablar del tratamiento de soporte vital tienen estructuras similares.[10] En primer lugar, el paciente necesita comprender los hechos básicos sobre el diagnóstico, los posibles tratamientos y el pronóstico. La habilidad para la comunicación que permite a los médicos transmitir la información se sintetiza en el modelo conocido como *Ask-Tell-Ask* (preguntar-decir-preguntar), por medio del cual se explora lo que el paciente sabe o quiere saber; se explican y contestan preguntas, y, a continuación, se ofrece la oportunidad de que el paciente pueda formular otras preguntas. En el hospital, donde la discontinuidad de la atención y los malentendidos son frecuentes, es importante

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

determinar lo que sabe el paciente antes de proporcionar información, a fin de mantener una buena coordinación entre todos. Cuando se dan noticias de trascendencia grave, saber lo que el paciente ya sabe permite anticipar la reacción del paciente. Por último, el grado de información suministrada debe ajustarse a sus preferencias. Aunque la mayoría de los pacientes quieren saberlo todo sobre su enfermedad, una minoría no lo desea. La única manera para determinar lo que el paciente quiere saber es preguntando.

Cuando se proporciona información a los pacientes, es importante hacerlo poco a poco, sin utilizar jerga médica y confirmando que han comprendido lo que se les ha dicho.[A12] Los médicos deben centrarse en el mensaje clave que el paciente debe oír (el «encabezamiento» de la noticia), en lugar de abrumarle con información biomédica. La notificación de información sigue las mismas pautas que el ajuste de la dosis de la medicación: se da información, se comprueba la comprensión y, a continuación, se comunica más información, basándose en lo que el paciente ha escuchado.

Tras asegurarse de que el médico y el paciente mantienen una comprensión compartida de los datos médicos, los profesionales clínicos deben entablar una conversación abierta sobre los objetivos del paciente a medida que progresa la enfermedad. Esta estrategia requiere consultar al paciente acerca de sus esperanzas y temores. Se podría preguntar: «Dada la situación médica, cuando piensa en el futuro, ¿qué le produce alegría y placer?». «Considerando que su tiempo de vida es limitado, ¿cuáles son las cosas más importantes que desea conseguir?». «¿Cuáles son sus mayores temores o preocupaciones?». «Al pensar en el futuro, ¿qué quiere evitar o que desea que no hagan los médicos?». El médico puede utilizar la comprensión de estos objetivos para

ESTUDIO _____ HOSPITAL _____

NO ESCRIBA SOBRE ESTA LÍNEA

Brief Pain Inventory (forma abreviada)

Fecha ___/___/___ Hora ____

Nombre _____ (Apellido 1) _____ (Apellido 2) _____ (Nombre)

1. A lo largo de nuestras vidas, la mayoría de nosotros ha tenido de vez en cuando dolor (dolores de cabeza leves, esguinces y dolores de muelas). ¿Tiene otro tipo de dolor diariamente en la actualidad?

1. Sí 2. No

2. Marque en el dibujo las zonas donde siente dolor. Ponga una X en la zona donde más duele.

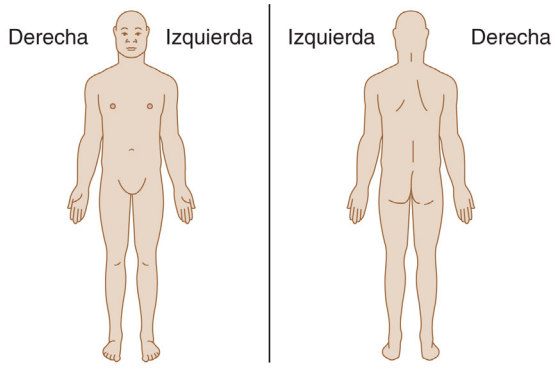

3. Por favor, clasifique su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describe su dolor en su momento más intenso en las últimas 24 h.

0 Sin dolor — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 El peor dolor que pueda imaginar

4. Por favor, clasifique su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describe su dolor en su momento menos intenso en las últimas 24 h.

0 Sin dolor — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 El peor dolor que pueda imaginar

5. Por favor, clasifique su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describe su dolor en promedio.

0 Sin dolor — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 El peor dolor que pueda imaginar

6. Por favor, clasifique su dolor rodeando con un círculo el número que indica la intensidad de dolor que tiene en este momento.

0 Sin dolor — 1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 El peor dolor que pueda imaginar

FIGURA 3-1. Brief Pain Inventory (forma abreviada). (Copyright 1991. Charles S. Cleeland, PhD, Pain Research Group. Todos los derechos reservados.)

7. ¿Qué tratamientos ha recibido para su dolor?

8. En las últimas 24 h, ¿cuánta mejoría le ha proporcionado el tratamiento para el dolor? Por favor, rodee con un círculo el porcentaje que mejor indique la mejoría percibida.

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
Sin dolor										Mejoría total

9. Rodee el número que describe cómo, en las últimas 24 h, el dolor ha interferido en su:

A. Actividad general

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere totalmente

B. Humor

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere totalmente

C. Capacidad para andar

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere totalmente

D. Trabajo habitual (incluye los trabajos dentro y fuera de casa)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere totalmente

E. Relaciones interpersonales

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere totalmente

F. Sueño

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere totalmente

G. Disfrute de la vida

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere totalmente

FIGURA 3-1 *(cont.)*

deducir recomendaciones sobre qué tratamientos proporcionar y cuáles no serían útiles. Como resultado de ello, los cuidados paliativos aportados en una fase temprana de la trayectoria de la enfermedad pueden mejorar la calidad de vida, el estado de ánimo e incluso el tiempo de supervivencia.

Los profesionales clínicos suelen considerar que hablar del pronóstico es especialmente difícil por dos razones: en primer lugar, resulta aventurado predecir el futuro con exactitud, y, en segundo lugar, temen que esta información haga que los pacientes «pierdan toda esperanza». Por ello, los médicos suelen evitar hablar con los pacientes sobre estos temas a menos que se les pregunte específicamente. Aunque algunos pacientes no quieren escuchar información sobre el pronóstico, a otros muchos esta información les ayuda a planificar su vida. A quienes se les comunica que su enfermedad es habitualmente terminal tienen más posibilidades de pasar períodos más prolongados en centros de cuidados terminales y evitar tratamientos agresivos al final de la vida, sin consecuencias psicológicas adversas. Además, sus familias sufren, por lo general, menos problemas psicológicos después del fallecimiento.

Dado que no se puede adivinar cuánta información hay que proporcionar, el profesional puede iniciar estas conversaciones preguntando: «¿Es usted el tipo de persona que quiere oír hablar de lo que puede ocurrir en el futuro con su enfermedad o prefiere ver qué va sucediendo día a día?». Si el paciente se decanta por esta última opción, el médico puede plantear el seguimiento preguntándole si hay alguien más con quien pueda hablar sobre el pronóstico. Por otra parte, antes de dar información sobre el pronóstico, resulta útil preguntar por las preocupaciones del paciente, con objeto de proporcionar información de la manera más apropiada. Por último, cuando se habla de información pronóstica, conviene reconocer la incertidumbre: «El curso de este cáncer puede ser bastante impredecible y no tenemos una bola de cristal. Creo que debe ser consciente de la posibilidad de que su salud puede deteriorarse rápidamente y estar preparado para afrontar esa posibilidad. Probablemente estemos hablando de semanas o meses, aunque algunos pacientes evolucionan mejor que otros. Con el tiempo, la evolución del proceso puede definirse mejor y, si lo desea, podré ser un poco más preciso sobre aquello a lo que nos enfrentamos». En cirugía y nefrología se ha utilizado ampliamente un formato

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 3-2 FICA SPIRITUAL ASSESSMENT TOOL

F: ¿Cuál es su **fe/religión**? ¿Se considera una persona religiosa o espiritual? ¿Qué cree usted que da sentido/importancia a la vida?

I: **Importancia** e **influencia** de la fe. ¿Es importante para usted su fe/religión? ¿De qué manera influyen sus creencias en su autocuidado? ¿Cuáles son sus aspiraciones más importantes? ¿Qué papel juegan sus creencias en la recuperación de su salud? ¿Qué es lo que hace que su vida valga más la pena? ¿Cómo podría esto afectar a su enfermedad?

C: ¿Forma parte de una **comunidad** religiosa o espiritual? ¿Le sirve a usted de apoyo? ¿Cómo? ¿Existe una persona a la que realmente quiera o que sea muy importante para usted? ¿Cómo lleva su familia su enfermedad? ¿Cuáles son sus reacciones/expectativas?

A: ¿Cómo le gustaría que fuera la manera de **abordar** estas cuestiones en su atención sanitaria? ¿Qué quedaría sin hacer si muriese hoy? Dada la gravedad o cronicidad de su enfermedad, ¿qué es lo más importante que desea conseguir? ¿Quiere que hable con alguien acerca de asuntos religiosos/espirituales?

Tomado de Puchalski C, Romer A. Taking a spiritual history. *J Palliat Med.* 2000;3:129-137.

estructurado sobre la base de aportar información mediante folletos y conversación, denominado *Best Case/Worst Case* (mejor/peor de los casos),[11] tanto para hablar del pronóstico como para analizar las alternativas de tratamiento (e-fig. 3-3).

El profesional clínico debe tratar estos temas con empatía. Las conversaciones relativas a cuidados paliativos tratan tanto las emociones como los hechos. Hablar de la progresión de la enfermedad o de la muerte puede suscitar emociones negativas, como ansiedad, tristeza o frustración. Estas emociones disminuyen la calidad de vida del paciente e interfieren en su capacidad para atender a la información objetiva. Las respuestas empáticas fortalecen la relación médico-paciente, aumentan la satisfacción del paciente y hacen que el paciente esté mejor dispuesto a revelar otras preocupaciones. El primer paso es reconocer cuándo el paciente expresa sus emociones. Una vez que el médico reconoce la emoción que se expresa, puede responder con empatía.

También es importante que los profesionales clínicos reconozcan sus propias reacciones emocionales ante estas conversaciones. Las reacciones emocionales del médico enmascaran a veces las impresiones sobre el pronóstico del paciente, lo que dificulta escuchar al paciente y puede influir en que el médico oculte malas noticias. El profesional debe tomar conciencia de sus propias reacciones emocionales para asegurarse de que la conversación se centra en el paciente, en lugar de en sus propias necesidades.

Además de una buena habilidad de comunicación, los cuidados paliativos requieren un conocimiento básico de la ética médica y de la ley. Por ejemplo, los pacientes tienen el derecho moral y legal de rechazar cualquier tratamiento, incluso si este rechazo provoca la muerte. No existe diferencia legal entre no aplicar y retirar un tratamiento de soporte vital. Las diferencias en las leyes relativas a la muerte asistida por un médico (cap. 2), así como el uso de sustancias como la marihuana medicinal o los psicodélicos, exigen que los médicos se mantengan al día respecto a la legislación local. Cuando el médico se enfrenta con áreas de ambigüedad, debe saber cómo realizar una consulta ética o de cuidados paliativos.

Durante los últimos 50 años, un impulso social ha animado a los pacientes a designar a personas delegadas para la atención sanitaria y a crear documentos de planificación anticipada de la asistencia, tipificados por el uso de testamentos vitales.[12] Estos documentos están diseñados para proteger a los pacientes contra tratamientos no deseados y para garantizar que se cumplan sus deseos cuando se estén muriendo. Lamentablemente, hay pocos datos empíricos que demuestren que estos documentos realmente cambian la práctica. Aun así, las conversaciones al respecto con los profesionales sanitarios y los familiares suelen provocar debates importantes sobre las decisiones relativas a los cuidados al final de la vida y pueden ayudar a las familias que se enfrentan a situaciones difíciles a saber que están respetando los deseos de su ser querido.[13]

¿VA A FALLECER EL PACIENTE DONDE DESEA?

La mayoría de los pacientes quieren morir en su casa. Lamentablemente, la mayoría lo hace en centros, ya sean hospitales o residencias. Los molestos traslados reducen la calidad en la asistencia al final de la vida. Unos cuidados paliativos de calidad exigen establecer un sistema regular de comunicación para evitar los errores en la transición. La función de un trabajador social que conozca los recursos de la comunidad es fundamental para el desarrollo de un plan de actuación que respete los objetivos del paciente.

Los programas para terminales son una vía importante para permitir a los pacientes morir en sus casas. En EE. UU., la atención en un *hospice,* nombre que allí reciben los centros para la provisión de cuidados terminales, se integra en un programa específico regulado por el gobierno para los cuidados terminales, disponible en Medicare desde 1982 y adoptado posteriormente por Medicaid y otros muchos sistemas de seguro médico. Los cuidados paliativos suelen prestarse en casa, en una residencia de ancianos o en una unidad especializada de cuidados para pacientes agudos. La atención corre a cargo de un equipo interdisciplinar, que suele incluir un médico, un proveedor de atención avanzada, un profesional de enfermería, un trabajador social, un capellán, voluntarios, un coordinador de duelo y auxiliares sanitarios a domicilio, todos los cuales colaboran con el médico de atención primaria, el paciente y la familia. En este contexto se ofrecen servicios de duelo a la familia durante 1 año tras el fallecimiento del paciente.

TABLA 3-3 HABILIDADES BÁSICAS DE COMUNICACIÓN

HABILIDAD RECOMENDADA	EJEMPLO
A. IDENTIFICACIÓN DE PROBLEMAS Y RECONOCIMIENTO DE SEÑALES	
Identificación de problemas	
Preguntas abiertas	«¿Hay algo de lo que quisiera hablar conmigo hoy?»
Escucha activa	Permita hablar al paciente sin interrumpirlo; permita pausas para alentarle a hablar
Reconocimiento de señales	
Preocupaciones relacionadas con la información	Paciente: «No estoy seguro de las opciones terapéuticas»
Preocupaciones emocionales	Paciente: «Esto me preocupa»
B. RESPUESTA A LAS PREOCUPACIONES RELACIONADAS CON LA INFORMACIÓN	
Ask-Tell-Ask (preguntar-decir-preguntar)	Tema: comunicar información sobre el estadio del cáncer
Preguntar	«¿Alguno de los otros médicos le ha hablado sobre el estadio en que se encuentra el cáncer?»
Decir	«Es correcto, es un cáncer en estadio IV, que también se llama cáncer metastásico...»
Preguntar	«¿Tiene alguna pregunta con relación a la estadificación?»
C. RESPUESTA A LAS PREOCUPACIONES EMOCIONALES	
Empatía no verbal: S-O-L-E-R	
S	**S**itúese frente al paciente
O	Adopte una postura corporal abierta (***O**pen*) y franca
L	Inclínese (***L**ean*) hacia el paciente
E	Mantenga contacto visual (***E**ye*)
R	Mantenga una postura corporal **R**elajada
Empatía verbal: N-U-R-S-E	
N	Ponga nombre (***N**ame*) a la emoción: «Parece preocupado»
U	Comprenda (***U**nderstand*) la emoción: «Comprendo por qué esto le preocupa»
R	**R**espete la emoción: «Ha demostrado tener mucha fuerza»
S	Apoye (***S**upport*) al paciente: «Quiero que sepa que seguiré prestándole la ayuda que pueda tanto si recibe quimioterapia como si no lo hace»
E	**E**xplore la emoción: «Dígame más sobre lo que le preocupa»
D. ANÁLISIS DE LOS OBJETIVOS DE LA ASISTENCIA	
R	**R**eplantee el hecho de que la situación no mejora: «Creo que administrarle más tratamiento le causará más perjuicio que beneficio»
E	Anticípese (***E**xpect*) a las emociones: «Entiendo que no es eso lo que deseaba escuchar»
M	Dimensione (***M**ap*) los valores del paciente: «¿Ha hecho alguna vez un testamento vital?» «Dada la situación médica, ¿qué le aporta alegría y significado?» «Al mirar al futuro, ¿qué quiere evitar?»
A	Vincúlese (***A**lign*) con los valores del paciente: «Entiendo que lo que dice es...»
P	**P**roponga un plan

Adaptado de Back AL, Arnold RM, Tulsky JA. *Discussing Prognosis.* Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology; 2008.

Los centros de cuidados terminales cobran una tarifa diaria y están obligados a cubrir todos los gastos relacionados con la enfermedad terminal del paciente. Debido a ello, y a que su objetivo consiste en ofrecer comodidad y confortación en vez de en prolongar la vida, muchos no cubren los tratamientos costosos, como los fármacos inótropos en la insuficiencia cardíaca o la quimioterapia en el cáncer, incluso si tienen un efecto paliativo. No sorprende, pues, que numerosos centros de este tipo estén experimentando con diferentes modelos de servicio, que no requieren que los pacientes renuncien a tratamientos que puedan prolongar su vida, en un intento de que los pacientes ingresen en los centros antes en el curso de su enfermedad, de manera que aumente el acceso a sus servicios. La Veterans Administration y algunos planes de seguros cubren los servicios de cuidados paliativos simultáneamente con los tratamientos centrados en la enfermedad.

La asistencia de tipo terminal para pacientes ingresados en residencias se asocia a intervenciones menos agresivas cerca del momento de la muerte, pero también a un

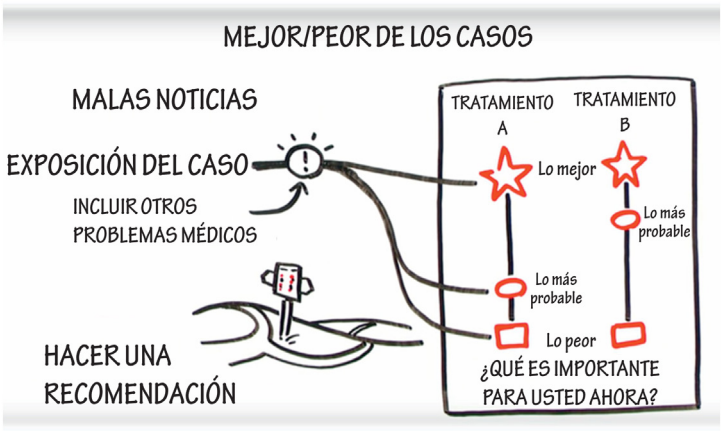

E-FIGURA 3-3. Marco de comunicación mejor/peor de los casos. (Por cortesía de Gretchen Schwarze, MD.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Lopez S, Finuf KD, Marziliano A, et al. Palliative care consultation in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective study of characteristics, outcomes, and unmet needs. *J Pain Symptom Manage*. 2021;62:267-76.
2. Mo L, Urbauer DL, Bruera E, et al. Recommendations for palliative and hospice care in NCCN guidelines for treatment of cancer. *Oncologist*. 2021;26:77-83.
3. Sullivan DR, Iyer AS, Enguidanos S, et al. Palliative care early in the care continuum among patients with serious respiratory illness: an official ATS/AAHPM/HPNA/SWHPN policy statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206:e44-69.
4. Gelfand SL, Mandel EI, Mendu ML, et al. Palliative care in the Advancing American Health Initiative: a call for inclusion in kidney care delivery models. *Am J Kidney Dis*. 2020;76:877-82.
5. Taylor LP, Besbris JM, Graf WD, et al. Ethics, Law, and Humanities Committee, a joint commit tee of the American Academy of Neurology, American Neurological Association, and Child Neu rology Society. Clinical guidance in neuropalliative care: an AAN position statement. *Neurology*. 2022;98: 409-16.
6. Elliott E, Watson T, Singh D, et al. Outcomes of specialty palliative care interventions for patients with hematologic malignancies: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2021;62:863-75.
7. Salem R, El Zakhem A, Gharamti A, et al. Palliative care via telemedicine: a qualitative study of caregiver and provider perceptions. *J Palliat Med*. 2020;23:1594-8.
8. Nelson KE, Wright R, Peeler A, et al. Sociodemographic disparities in access to hospice and palliative care. *Am J Hosp Palliat Care*. 2021;38:1378-90.
9. Bajwah S, Oluyase AO, Yi D, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of hospital-based specialist palliative care for adults with advanced illness and their caregivers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9 CD012780.
10. Rosa WE, Izumi S, Sullivan DR, et al. Advance care planning in serious illness: a narrative review. *J Pain Symptom Manage*. 2023;65:e63-78.
11. Highet A, Cassidy DE, Gomez-Rexrode AE, et al. Introduction to the best-case/worst-case framework within transplantation surgery to improve decision-making for increased risk donor organ offers. *Prog Transplant*. 2020;30:368-71.
12. Gonzalez-Jaramillo V, Fuhrer V, Gonzalez-Jaramillo N, et al. Impact of home-based palliative care on health care costs and hospital use: a systematic review. *Palliat Support Care*. 2020;9:1-14.
13. Perusinghe M, Chen KY, McDermott B. Evidence-based management of depression in palliative care: a systematic review. *J Palliat Med*. 2021;24:767-81.
14. May P, Normand C, Cassel JB, et al. Economics of palliative care for hospitalized adults with serious illness: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178:820-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

aumento general de los gastos de Medicare. En términos comparativos, los cuidados paliativos interdisciplinares para adultos hospitalizados con enfermedades graves pueden reducir los costes.[14]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

1A. Kavalieratos D, Corbelli J, Zhang D, et al. Association between palliative care and patient and caregiver outcomes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:2104-14.
2A. Gaertner J, Siemens W, Meerpohl JJ, et al. Effect of specialist palliative care services on quality of life in adults with advanced incurable illness in hospital, hospice, or community settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2017;357:j2925.
3A. Broese JM, de Heij AH, Janssen DJ, et al. Effectiveness and implementation of palliative care interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Palliat Med*. 2021;35:486-502.
4A. Quinn KL, Shurrab M, Gitau K, et al. Association of receipt of palliative care interventions with health care use, quality of life, and symptom burden among adults with chronic noncancer illness: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2020;324:1439-50.
5A. El-Jawahri A, LeBlanc TW, Kavanaugh A, et al. Effectiveness of integrated palliative and oncology care for patients with acute myeloid leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2021;7:238-45.
6A. Bakitas MA, Dionne-Odom JN, Ejem DB, et al. Effect of an early palliative care telehealth intervention vs usual care on patients with heart failure: the ENABLE CHF-PC randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1203-13.
7A. Jones T, Luth EA, Lin SY, et al. Advance care planning, palliative care, and end-of-life care interventions for racial and ethnic underrepresented groups: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2021;62:e248-60.
8A. Rogers JG, Patel CB, Mentz RJ, et al. Palliative care in heart failure: the PAL-HF randomized, controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:331-41.
9A. Boland EG, Bennett MI, Allgar V, et al. Cannabinoids for adult cancer-related pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care*. 2020;10:14-24.
10A. van Esch HJ, van Zuylen L, Geijteman ECT, et al. Effect of prophylactic subcutaneous scopolamine butylbromide on death rattle in patients at the end of life: the SILENCE randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326:1268-76.
11A. Kentish-Barnes N, Chevret S, Valade S, et al. A three-step support strategy for relatives of patients dying in the intensive care unit: a cluster randomised trial. *Lancet*. 2022;399:656-64.
12A. Gao W, Wilson R, Hepgul N, et al. Effect of short-term integrated palliative care on patient-reported outcomes among patients severely affected with long-term neurological conditions: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2022;3:e2015061.

4

DISPARIDADES EN LA SALUD Y LA ATENCIÓN SANITARIA

JOHN Z. AYANIAN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Las disparidades en la asistencia sanitaria y la salud resultan evidentes en todos los países del mundo. Las disparidades sanitarias reflejan a menudo la historia específica de un país, con ejemplos como, en el caso concreto de EE. UU., el legado de conquista y colonización para los nativos americanos, y de esclavitud, segregación y racismo estructural para los afroamericanos. Las disparidades socioeconómicas en salud derivadas de la pobreza y la falta de educación se producen a nivel global, y pueden reducirse mejorando las oportunidades formativas y económicas y mediante sistemas sanitarios y servicios sociales eficaces.

La mayor parte de los esfuerzos destinados a comprender y reducir las disparidades en materia de salud se han centrado en la raza, el grupo étnico y el nivel socioeconómico, y han tratado de esclarecer la influencia relativa de la asistencia sanitaria, las conductas en salud y los factores biológicos, sociales y del entorno como elementos que contribuyen a estas disparidades. Recientemente, estos esfuerzos se han ampliado, para evaluar una gama más amplia de disparidades en salud, como las que afrontan las minorías sexuales, las personas con discapacidad y las personas que viven en áreas urbanas o rurales desfavorecidas.

DEFINICIONES DE DISPARIDAD Y EQUIDAD EN SALUD

El Department of Health and Human Services de EE. UU. define la disparidad sanitaria como una «diferencia de salud estrechamente vinculada a una desventaja económica, social o medioambiental». Por el contrario, la equidad sanitaria se define como la «consecución del máximo nivel de salud para todas las personas».[1] Estas definiciones se basan en los informes de la National Academy of Medicine de EE. UU., en los que la atención sanitaria equitativa se definía como «la atención que no varía en calidad debido a características personales, como el sexo, el grupo étnico, la ubicación geográfica o el estatus socioeconómico», y en los que se identificaban las disparidades raciales y étnicas en la atención sanitaria como factor importante que contribuye a las disparidades en los resultados sanitarios. Los sistemas fragmentados de atención sanitaria y el racismo estructural, así como los prejuicios y la discriminación por parte de los profesionales sanitarios, pueden contribuir a una recepción diferencial de los servicios de atención de salud, dando lugar así a disparidades sanitarias. Sin embargo, no todas las diferencias en la atención representan disparidades inaceptables relacionadas con la discriminación, en parte porque algunas diferencias en la atención pueden estar relacionadas con la idoneidad clínica o las preferencias de los pacientes.

CAMBIOS DEMOGRÁFICOS EN LA POBLACIÓN ESTADOUNIDENSE

La composición racial y étnica de la población estadounidense ha cambiado sustancialmente en las últimas décadas. La población ha pasado de 193 millones en 1965 a 332 millones en 2022, y casi la mitad de este crecimiento está relacionado con la llegada de poco menos de 60 millones de nuevos inmigrantes. Durante este período, la proporción de blancos no hispanos en la población estadounidense descendió del 84 al 60% y la de afroamericanos aumentó del 11 al 13%. Por el contrario, la proporción de hispanos creció sustancialmente del 4 al 18% y la de asiáticos u originarios de las islas del Pacífico aumentó del 1 al 6%. Se prevé que estas tendencias continúen hasta 2065, cuando las proporciones correspondientes de la población estadounidense serán de un 46% de blancos no hispanos, un 13% de afroamericanos, un 24% de hispanos y un 14% de asiáticos u originarios de las islas del Pacífico si persisten las pautas actuales de inmigración.

DISPARIDADES RACIALES Y ÉTNICAS EN LOS RESULTADOS DE SALUD

Las sustanciales diferencias sustanciales en la esperanza de vida entre los estadounidenses blancos y afroamericanos se han reducido desde 1975, a medida que ha aumentado la esperanza de vida.[2] Cabe destacar que, en 2018, la esperanza de vida era unos 3 años mayor para los hispanos que para los blancos no hispanos. Por el contrario, la esperanza de vida en 2018 fue 4 años menor para personas de raza negra en relación con los blancos (fig. 4-1). En general, la tasa de mortalidad por todas las causas es aproximadamente un 25% superior en los estadounidenses de raza negra. En 2020, la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19; cap. 336) fue la tercera causa de muerte en EE. UU. Las tasas de mortalidad por COVID-19 han sido desproporcionadamente más altas en las poblaciones afroamericana e hispana, sobre todo debido a tasas más altas de infección, más que de letalidad.[3] Como consecuencia de ello, durante la pandemia de COVID-19 en 2020, la esperanza de vida disminuyó con respecto a 2018 en 3,88 años para los hispanos y en 3,25 años para los estadounidenses de raza negra, en comparación con los 1,36 años registrados para los estadounidenses de raza blanca.[4] Estas disparidades subrayan el excesivo efecto que la COVID-19 ha tenido en los adultos hispanos y afroamericanos.

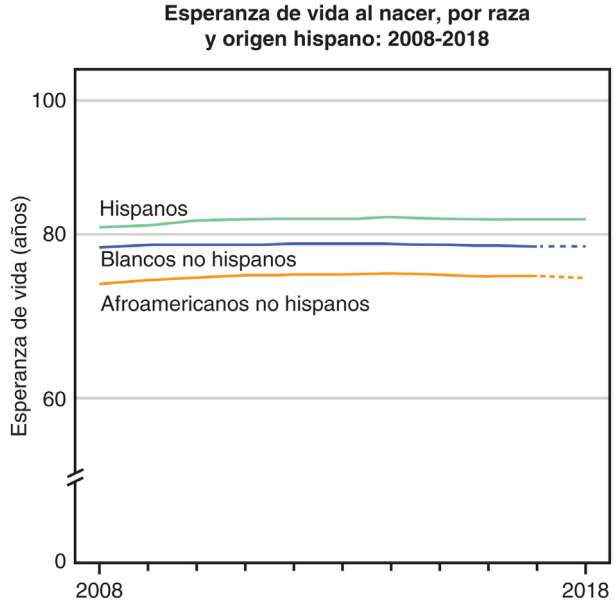

FIGURA 4-1. Esperanza de vida al nacer. Nota: los datos de esperanza de vida para los pacientes de origen hispano están disponibles a partir de 2006 y se corrigieron para evitar posibles errores de clasificación racial y étnica. (Fuente: NCHS, *Health United States*, 2019, Figura 1, del National Vital Statistics System [NVSS].)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 4-1 TASAS DE MORTALIDAD AJUSTADAS POR EDAD DE LAS 10 PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE POR RAZA/ETNIA EN EE. UU., 2018*

	TODAS LAS PERSONAS	BLANCOS NO HISPANOS	AFROAMERICANOS	HISPANOS O LATINOS	ASIÁTICOS U ORIGINARIOS DE LAS ISLAS DEL PACÍFICO	NATIVOS AMERICANOS O NATIVOS DE ALASKA
Todas las causas	723,6	745,7	852,9	524,1	390,6	571,8
Cardiopatía	163,6	167,5	203,7	112,3	85,0	110,8
Cáncer	149,1	154,4	168,7	107,4	92,6	97,2
Enfermedad pulmonar crónica	39,7	45,0	29,6	17,0	11,6	28,3
Enfermedad cerebrovascular	37,1	35,9	50,8	32,0	29,4	24,2
Enfermedad de Alzheimer	30,5	32,2	26,6	25,5	15,8	15,3
Diabetes mellitus	21,4	18,8	37,6	24,6	16,4	31,0
Envenenamiento	19,3	23,6	19,0	11,1	3,3	19,6
Gripe y neumonía	14,9	15,0	15,8	11,7	12,8	13,7
Suicidio	14,2	18,0	7,0	7,4	6,9	13,7
Enfermedad renal	12,9	11,6	24,8	11,6	8,3	11,4

*Por 100.000 habitantes, de *Health, United States,* 2019. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2020. https://www.cdc.gov/nchs/data/hus/2019/005-508.pdf.

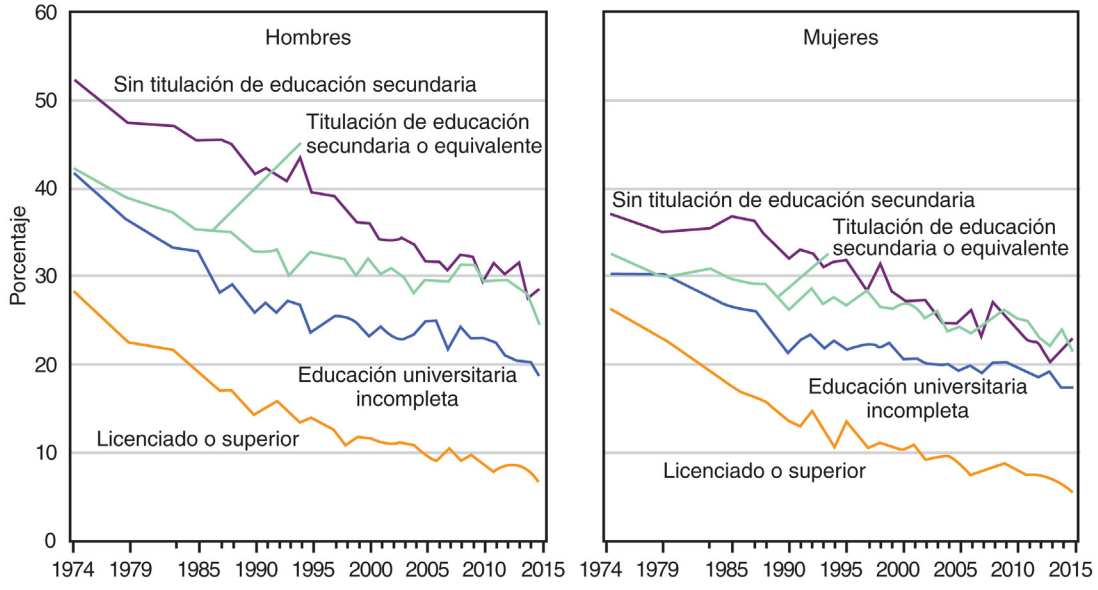

FIGURA 4-2. Tabaquismo actual: adultos de 25 años en adelante. Nota: fumaron 100 cigarrillos a lo largo de la vida y actualmente fuman cada día o algunos días. (Fuente: NCHS, Health, United States, 2016, Figura 10 y Tabla 48. Datos tomados del National Health Interview Survey [NHIS].)

La cardiopatía y el cáncer son las dos principales causas de muerte en los cinco grupos raciales y étnicos reconocidos de forma oficial por el gobierno federal de EE. UU., aunque la mortalidad ajustada por edad, según las causas específicas, varía mucho según la raza y el grupo étnico (tabla 4-1). Los estadounidenses de raza negra tienen las tasas de mortalidad ajustadas por edad más elevadas, tanto generales como debidas específicamente a enfermedades cardíacas[5] y al cáncer, seguidos de los estadounidenses blancos no hispanos. Los estadounidenses de raza negra también registran la máxima mortalidad por enfermedad vascular cerebral, diabetes mellitus y enfermedad renal, mientras que registran una mortalidad inferior a la media por enfermedad pulmonar crónica, envenenamiento y suicidio. Los estadounidenses blancos no hispanos, por el contrario, tienen tasas de mortalidad superiores a la media por estas tres últimas causas.

Los estadounidenses de origen hispano presentan tasas de mortalidad inferiores a la media por todas las causas, excepto por diabetes mellitus (v. tabla 4-1). Los nativos americanos tienen una mortalidad inferior a la media por la mayor parte de causas, salvo por diabetes mellitus y envenenamiento, aunque también registran mortalidades muy elevadas por hepatopatía crónica (27,7 muertes por cada 100.000 personas frente a 11,1 en todos los demás grupos). Los asiáticos y originarios de las islas del Pacífico muestran una mortalidad inferior a la media por las 10 causas principales de muerte, con cifras notablemente bajas de mortalidad por cardiopatía, cáncer, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad de Alzheimer, envenenamiento y suicidio.

Existen notables variaciones en los principales factores de riesgo para la salud implicados en la morbimortalidad de los adultos en función de la raza, el grupo étnico y el nivel educativo.[6] Los adultos afroamericanos tienen la mayor prevalencia de hipertensión ajustada por edad (43%; capítulo 64), lo que contribuye en gran medida a sus elevadas tasas de enfermedades cardíacas, cerebrovasculares y renales, mientras que la prevalencia de la hipertensión es sustancialmente menor entre adultos blancos no hispanos (29%), hispanos (28%) y asiáticos (27%). Por el contrario, la prevalencia de la diabetes mellitus es notablemente mayor entre adultos afroamericanos (18%), mexicano-americanos (18%) y asiáticos (16%) que entre los blancos no hispanos (10%).[7]

La frecuencia de tabaquismo (cap. 363) varía mucho en EE. UU. en función de la raza/etnia y el sexo. Las tasas son más elevadas entre hombres blancos no hispanos (21%), hombres afroamericanos (22%) y hombres nativos americanos (28%) y mujeres nativas americanas (24%). Las tasas de tabaquismo son intermedias entre mujeres blancas no hispanas (19%), mujeres afroamericanas (14%), hombres hispanos (16%) y hombres asiáticos (15%), y son más bajas entre las mujeres hispanas (7%) y asiáticas (5%).[8]

DISPARIDADES SOCIOECONÓMICAS EN LOS RESULTADOS DE SALUD

Los gradientes socioeconómicos en la morbilidad y la mortalidad, que son un componente esencial de las disparidades en salud, han aumentado en EE. UU. en los últimos años. Los adultos con niveles educativos e ingresos más altos han experimentado ganancias sustanciales en la esperanza de vida, relacionadas con menores tasas de tabaquismo y mejor control de la hipertensión, la hiperlipidemia, y otras afecciones crónicas y factores de riesgo. En comparación, los adultos con bajos ingresos experimentaron ganancias mínimas en general antes de la COVID-19.[9] Por ejemplo, el estatus socioeconómico es un correlato independiente de la mortalidad tras un infarto de miocardio.[10] En los adultos blancos no hispanos de mediana edad sin educación postsecundaria, la esperanza de vida en realidad ha disminuido desde 1999, por el aumento de las tasas de mortalidad por enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol, sobredosis de drogas y suicidio, y la esperanza de vida general en EE. UU. ha disminuido desde 2014.[11]

La frecuencia de tabaquismo en EE. UU. ha disminuido de forma notable desde 1974, y la reducción es máxima entre los universitarios (fig. 4-2). Las mayores tasas de tabaquismo en los adultos con menor nivel educativo siguen siendo uno de los principales factores que contribuyen a las disparidades en la morbilidad y la mortalidad

de origen socioeconómico. La mejora temporal de la tasa global de tabaquismo se ha visto contrarrestada por el marcado aumento de la mortalidad ajustada por edad debido a sobredosis de drogas y fármacos, sobre todo en blancos no hispanos, en los que se triplicó entre 1999 y 2015, básicamente por el aumento de las sobredosis de opioides (fig. 4-3).[12]

En EE. UU, la influencia de las disparidades socioeconómicas en la mortalidad varía mucho en función de la región geográfica dentro de EE. UU. Por ejemplo, cuando se analiza la esperanza de vida a los 40 años, los adultos con un nivel de ingresos encuadrado en el cuartil inferior tienen una esperanza de vida de 81 años en la ciudad de Nueva York y distintas ciudades de California, pero solo de 77 años en algunas ciudades de Ohio, Indiana y Míchigan. Estas divergencias se relacionan principalmente con diferencias regionales en la prevalencia de factores de riesgo conductuales y metabólicos, como el tabaquismo, la actividad física limitada, la obesidad, la hipertensión y la diabetes mellitus. Entre las áreas de renta alta, el cáncer se ha convertido en la principal causa de muerte, mientras que las cardiopatías siguen siendo la principal causa en las más pobres.

COBERTURA DE SEGUROS Y ACCESO A LA ASISTENCIA

La cobertura de los seguros de salud contribuye de forma importante a las disparidades raciales, étnicas y socioeconómicas en la atención y los resultados de salud, sobre todo en adultos menores de 65 años y que no tienen una cobertura sanitaria general por medio del Medicare, de la que sí disponen las personas de edad avanzada.[13] Desde la promulgación de la Affordable Care Act en 2010, 38 estados han ampliado el Medicaid a los adultos no ancianos con ingresos anuales inferiores al 138% del nivel federal de pobreza (< 17.775 dólares anuales para un adulto soltero en 2021). En todos los estados, los adultos con ingresos de entre el 100 y el 400% del nivel federal de pobreza (unos 12.900 a 51.500 dólares en 2021) han pasado a tener derecho a un seguro privado subvencionado.

Con esta ampliación de la cobertura, los índices de no asegurados han disminuido sustancialmente para los adultos en situación de pobreza absoluta o relativa de todos los grupos raciales y étnicos desde 2010 (fig. 4-4), aunque siguen siendo sustancialmente más altas en adultos hispanos y afroamericanos (fig. 4-5).

El seguro de salud es un determinante esencial del acceso a la asistencia, dado que reduce las barreras económicas que impiden acceder a servicios de prevención, como el abandono del tabaquismo y la detección selectiva del cáncer, así como al tratamiento eficaz de los trastornos crónicos, como la hipertensión, la diabetes y la cardiopatía. Los adultos sin seguro tienen entre tres y cinco veces más riesgo de sufrir retraso en la asistencia necesaria o de no poder recibir fármacos de venta con receta, por el coste que generan, que los que cuentan con seguro privado o cobertura de Medicaid (fig. 4-6). La ampliación de la cobertura por los seguros mejora el acceso a la asistencia y los resultados de salud, sobre todo en personas de mediana edad con ingresos bajos y trastornos crónicos, como hipertensión o diabetes mellitus. La esperanza de vida también está correlacionada con la disponibilidad local de médicos, sobre todo de atención primaria, pero también, en menor medida, de especialistas.[14]

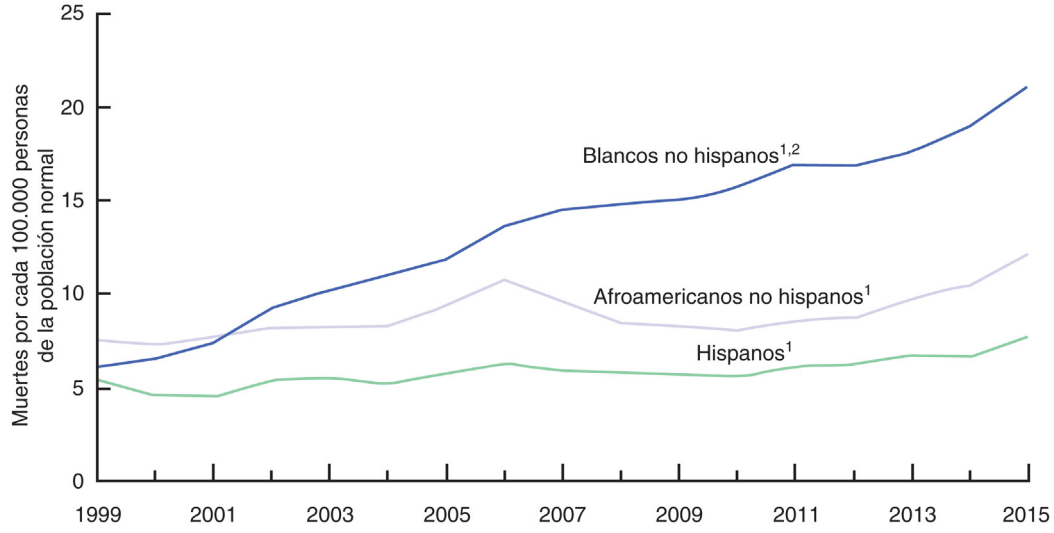

FIGURA 4-3. Mortalidad por sobredosis de drogas ajustada por edad, en función de la raza y el grupo étnico: EE. UU., 1999-2015. [1] Tendencia al aumento significativa, $p < 0{,}005$. [2] La frecuencia para blancos no hispanos fue significativamente superior a la de los afroamericanos no hispanos y los hispanos, $p < 0{,}001$. Notas: las muertes se clasifican según la décima revisión de la *Clasificación Internacional de Enfermedades.* Las muertes por sobredosis de drogas se identificaron usando los códigos de causa de muerte X40-X44, X60-X64, X85 e Y10-Y14. Las muertes de hispanos pueden estar infranotificadas aproximadamente en un 5%. La tabla de los datos de acceso de la figura 3 procede de: https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db273_table.pdf#3. (Fuente: Hedegaard H, Warner M, Miniño AM. *Drug overdose deaths in the United States, 1999–2015.* NCHS data brief, no 273. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2017.)

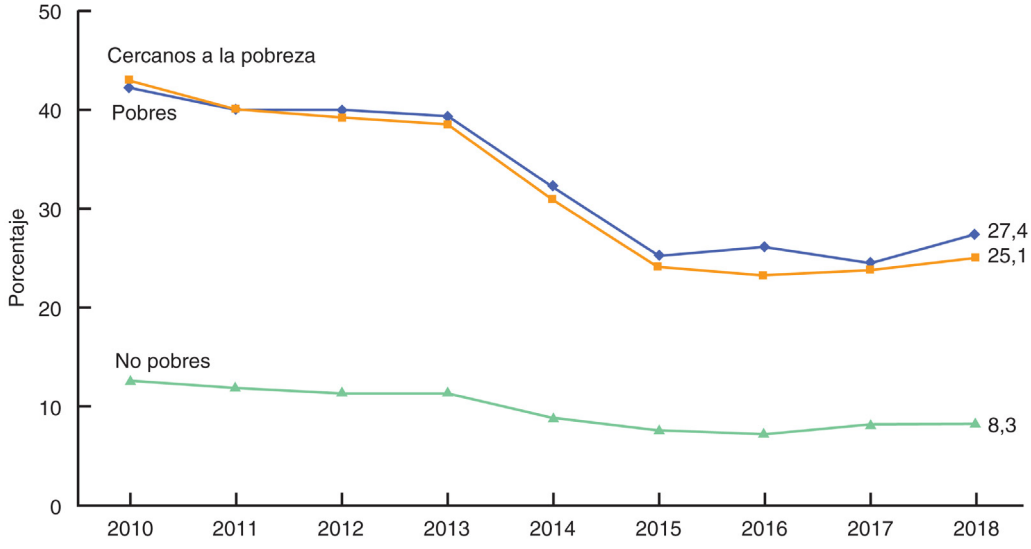

FIGURA 4-4. Porcentaje de adultos de 18 a 64 años que no tenían seguro en el momento de la entrevista, según el nivel de pobreza: EE. UU., 2010-2018. Nota: los datos están basados en entrevistas a domicilio de una muestra de población civil no ingresada en centros sanitarios o residencias. (Fuente: NCHS, National Health Interview Survey, 2010-2018, Family Core Component.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

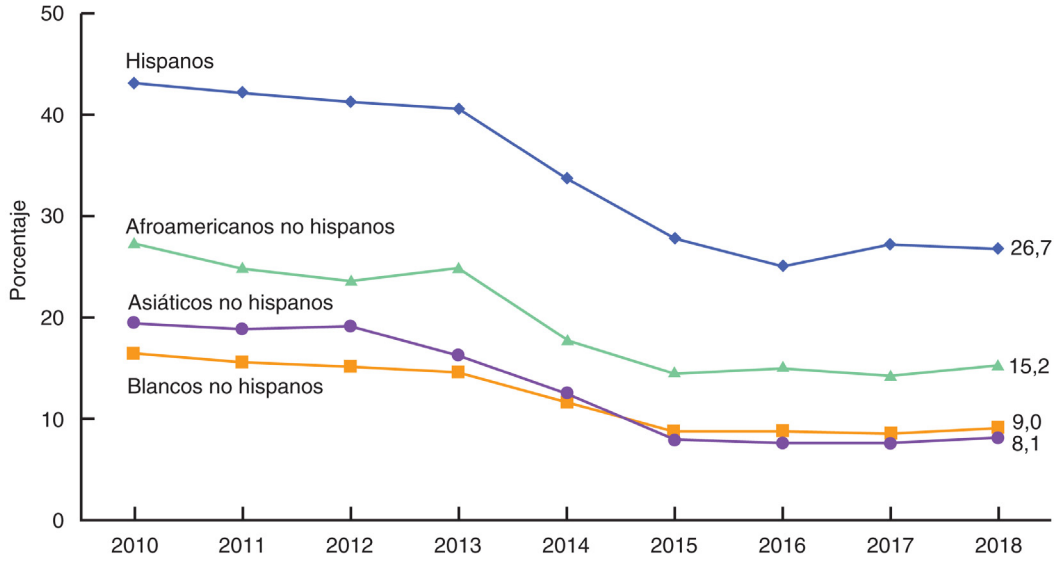

FIGURA 4-5. Porcentaje de adultos de 18 a 64 años que no tenían seguro en el momento de la entrevista, por raza y etnia: EE. UU., 2010-2018. Nota: los datos están basados en entrevistas a domicilio de una muestra de población civil no ingresada en centros sanitarios o residencias. (Fuente: NCHS, National Health Interview Survey, 2010-2018, Family Core Component.)

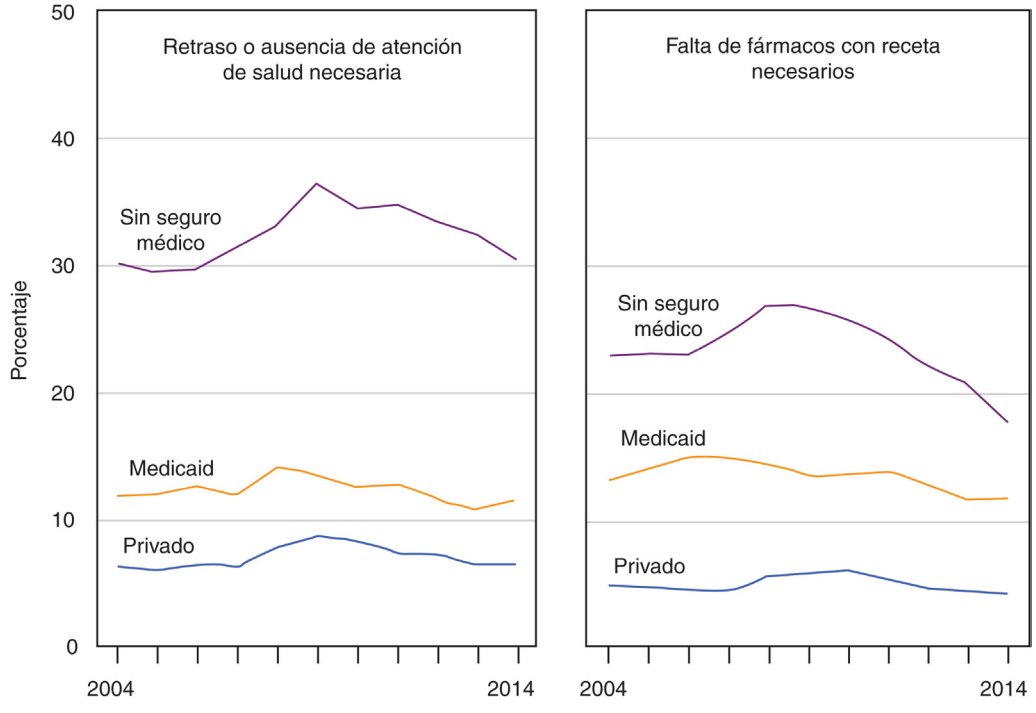

FIGURA 4-6. Dificultad para acceder a la atención de salud: adultos de 18 a 64 años. (Fuente: CDC/NCHS, Health, United States, 2015, Figura 12 y Tabla 63. Datos tomados de National Health Interview Survey [NHIS].)

CALIDAD DE LA ASISTENCIA

Un amplio cuerpo de investigación ha confirmado importantes desigualdades raciales y étnicas en la calidad de la atención de salud que se presta a pacientes con una amplia diversidad de trastornos graves, como cardiopatías, hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad renal, cáncer de mama y cáncer colorrectal. En comparación con los adultos blancos no hispanos, los afroamericanos e hispanos tienen muchas menos probabilidades de mantener un control adecuado de la hipertensión o la diabetes mellitus. Estas disparidades se reducen entre los pacientes cubiertos por el Medicare a nivel nacional y se han eliminado en las organizaciones de mantenimiento de la salud del Medicare en los estados del oeste. Con el tiempo, estas mejoras en el control de la hipertensión y la diabetes mellitus podrán reducir todavía más las desigualdades en la mortalidad cardiovascular de los estadounidenses de raza negra frente a los demás grupos étnicos y raciales.

Se han descrito mejoras parecidas en la calidad de la asistencia hospitalaria a nivel nacional en pacientes de minorías que sufren un infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca o neumonía, en los que actualmente la asistencia hospitalaria presenta un nivel de calidad uniforme, independiente de la raza y el grupo étnico. Es particularmente significativo el alcance de la erradicación de las desigualdades importantes en la puntualidad de las intervenciones coronarias percutáneas (cap. 57) y en las tasas de vacunación antigripal y antineumocócica (cap. 15) de pacientes afroamericanos e hispanos, en comparación con las de los blancos no hispanos.

ABORDAJES CLÍNICOS PARA REDUCIR LA DISPARIDAD

La creciente diversidad de la población estadounidense ha generado nuevos retos y oportunidades para los profesionales y organizaciones sanitarias, que tienen que atender las necesidades de los pacientes de distinto origen, sobre todo inmigrantes. La Federal Office of Minority Health ha elaborado unos estándares nacionales, destinados a proporcionar una atención de salud adecuada al nivel cultural y lingüístico, que incluyen el uso de intérpretes debidamente formados para los pacientes con un conocimiento limitado del inglés. La norma principal es que los profesionales sanitarios deben garantizar una atención y unos servicios de calidad que sean eficaces, equitativos, comprensibles, respetuosos y que respondan a las diversas creencias y prácticas culturales en materia de salud, a los idiomas preferidos por los pacientes, a los conocimientos sobre salud y a otras cuestiones relacionadas con la comunicación. Los médicos y otros integrantes del personal asistencial que han seguido programas educativos en competencias culturales pueden proporcionar una mejor atención a poblaciones diversas. Sin embargo, esta

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Healthy People 2030. Health Equity in Healthy People 2030. Washington, DC: Office of Disease Prevention and Health Promotion (ODPHP). https://health.gov/healthypeople/priority-areas/health-equity-healthy-people-2030. Accessed March 9, 2023
2. GBD US Health Disparities Collaborators. Life expectancy by county, race, and ethnicity in the USA, 2000-19: a systematic analysis of health disparities. *Lancet*. 2022;400:25-38.
3. Mackey K, Ayers CK, Kondo KK, et al. Racial and ethnic disparities in COVID-19 related infections, hospitalizations, and deaths: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2021;174:362-73.
4. Woolf SH, Masters RK, Aron LY. Effect of the covid-19 pandemic in 2020 on life expectancy across populations in the USA and other high income countries: simulations of provisional mortality data. *BMJ*. 2021;373 n1343.
5. Kyalwazi AN, Loccoh EC, Brewer LC, et al. Disparities in cardiovascular mortality between Black and White adults in the United States, 1999 to 2019. *Circulation*. 2022;146:211-28.
6. He J, Zhu Z, Bundy JD, et al. Trends in cardiovascular risk factors in US adults by race and ethnicity and socioeconomic status, 1999-2018. *JAMA*. 2021;326:1286-98.
7. National Center for Health Statistics. Health, United States 2016: With Chartbook on Long- Term Trends in Health. Hyattsville, MD; 2017. https://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus16.pdf. Accessed March 10, 2023.
8. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2015: With Special Feature on Racial and Ethnic Health Disparities. Hyattsville, MD; 2016. https://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus15.pdf. Accessed March 10, 2023
9. Hamad R, Penko J, Kazi DS, et al. Association of low socioeconomic status with premature coronary heart disease in US adults. *JAMA Cardiol*. 2020;5:899-908.
10. Berman AN, Biery DW, Ginder C, et al. Association of socioeconomic disadvantage with long-term mortality after myocardial infarction. *JAMA Cardiol*. 2021;6:880-8.
11. Woolf SH, Schoomaker H. Life expectancy and mortality rates in the United States, 1959-2017. *JAMA*. 2019;322:1996-2016.
12. Hedegaard H, Warner M, Miniño AM. *Drug Overdose Deaths in the United States, 1999-2015. NCHS Data Brief, No 273*. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2017 https:// www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db273.pdf. Accessed March 10, 2023.
13. Wallace J, Jiang K, Goldsmith-Pinkham P, Song Z. Changes in racial and ethnic disparities in access to care and health among US adults at age 65 years. *JAMA Intern Med*. 2021;181:1207-15.
14. Basu S, Berkowitz SA, Phillips RL, et al. Association of primary care physician supply with population mortality in the United States, 2005-2015. *JAMA Intern Med*. 2019;179:506-14.
15. Daniel H, Bornstein SS, Kane GC. Addressing social determinants to improve patient care and promote health equity: an American College of Physicians position paper. *Ann Intern Med*. 2018;168:577-8.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

formación no ha mejorado de modo significativo los resultados específicos de los pacientes, como la reducción de las disparidades en el control de la glucemia, la presión arterial o el colesterol de los adultos afroamericanos con diabetes mellitus.

Las disparidades en la asistencia sanitaria suelen asociarse a la vigencia de unos sistemas de atención fragmentados, sobre todo en trastornos que necesitan servicios complejos, como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad renal terminal y el trasplante de órganos. Cuando la asistencia necesita múltiples especialistas o varios puntos de atención, es posible aminorar las desigualdades utilizando los abordajes centrados en los pacientes, que permiten una asistencia mejor coordinada con un mejor soporte para los pacientes menos favorecidos, como los que carecen de seguro o tienen un nivel educativo limitado o escaso conocimiento del inglés. Este apoyo puede incluir una atención basada en equipos multidisciplinares y un mayor acercamiento a los pacientes y sus familias, a través de coordinadores asistenciales, orientadores de pacientes y profesionales de salud comunitaria.[15]

También es esencial que los responsables de las organizaciones sanitarias apliquen sistemas de información (p. ej., fomento de los registros electrónicos de historias clínicas) que permitan identificar y controlar la desigualdad por motivo de raza, grupo étnico, lengua y factores socioeconómicos. Estos sistemas pueden emplearse para establecer objetivos medibles, orientados a reducir la disparidad de la calidad y los resultados de la asistencia, motivar programas de mejora de la calidad para abordar las disparidades de importancia clínica y evaluar los avances hacia el logro de estos objetivos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

5 SALUD GLOBAL

ALI H. MOKDAD

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Los intentos de mejorar la salud y reducir la mortalidad y la discapacidad en las poblaciones de todo el planeta pasan por conocer de forma exhaustiva los factores que inducen discapacidad y son causantes de muerte en los distintos países, edades, momentos y sexos. Antes de la pandemia del coronavirus (COVID-2019), la esperanza de vida global estaba aumentando a pesar de las notables diferencias existentes entre los países y dentro de cada uno de ellos. Se estima que la pandemia de COVID-19 redujo la esperanza de vida unos 1,7 años en EE. UU. y unos 2,3 años a nivel global, en relación con la existente en 2013. Para abordar de modo integral la salud global es preciso conocer las principales causas de muerte y discapacidad, a fin de orientar los recursos de la forma más eficaz.

ESPERANZA DE VIDA

La esperanza de vida media es muy variable en el planeta (fig. 5-1) y oscila desde 51,8 años en Lesoto a 84,8 en Singapur.[1] Sus parámetros son notablemente inferiores en África que en otras regiones del mundo. Sin embargo, incluso dentro del mismo país, pueden encontrarse notables diferencias. Por ejemplo, en EE. UU., la esperanza de vida global era 78,9 años en 2019, aunque esta cifra oscilaba de 74,9 años en Virginia Occidental a 81,7 años en Hawái. La esperanza de vida, considerada conjuntamente en todos los grupos raciales y étnicos estadounidenses, osciló en 2019 entre 64,5 y 91,7 años.

PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE

La enfermedad cardiovascular y los cánceres han sido las principales causas de muerte en todo el mundo durante las últimas tres décadas (fig. 5-2). En comparación con 1990, las enfermedades no transmisibles han pasado a ser causas de muerte predominantes, mientras que las enfermedades infecciosas lo son menos. En general, a medida que el índice sociodemográfico mejora con el tiempo, la carga de enfermedad no contagiosa aumenta. Sin embargo, estas tendencias globales ocultan las desigualdades en los diferentes países, dado que algunos aún continúan afrontando una importante carga de enfermedades infecciosas, a pesar de haber registrado un aumento de las enfermedades no transmisibles.

Las principales causas de muerte a nivel global dependen de la edad en que se produzca el fallecimiento (fig. 5-3). Antes de la pandemia de COVID-19, las enfermedades infecciosas eran responsables, globalmente, de más muertes en los grupos de menor edad de forma global, con mayor carga de enfermedades no transmisibles a edades avanzadas. La diarrea infecciosa y las infecciones de las vías respiratorias bajas son más frecuentes en pacientes jóvenes, las lesiones y las autolesiones son más habituales en los adultos jóvenes, y la enfermedad cardiovascular y el cáncer son las principales causas de muerte en pacientes de edad avanzada. La reciente disminución de la mortalidad por desnutrición en algunos países se explica por la mejora de la dieta, del saneamiento del agua y del acceso a la asistencia médica. Sin embargo, a pesar de estos avances, la desnutrición sigue siendo la principal causa de muerte en algunos países. La pandemia de COVID-19 redujo la esperanza de vida en unos 1,7 años en EE. UU.[2] y aproximadamente en 2,3 años a nivel mundial.

PRINCIPALES CAUSAS DE DISCAPACIDAD

En las últimas tres décadas, la enfermedad cardiovascular ha continuado siendo la principal causa de discapacidad a escala mundial (evaluada en función de la pérdida de años de vida ajustados por discapacidad [AVAD o DALY]; fig. 5-4).[3] La carga de discapacidad generada por el cáncer ha pasado de ser la cuarta causa a ser la segunda, sobre

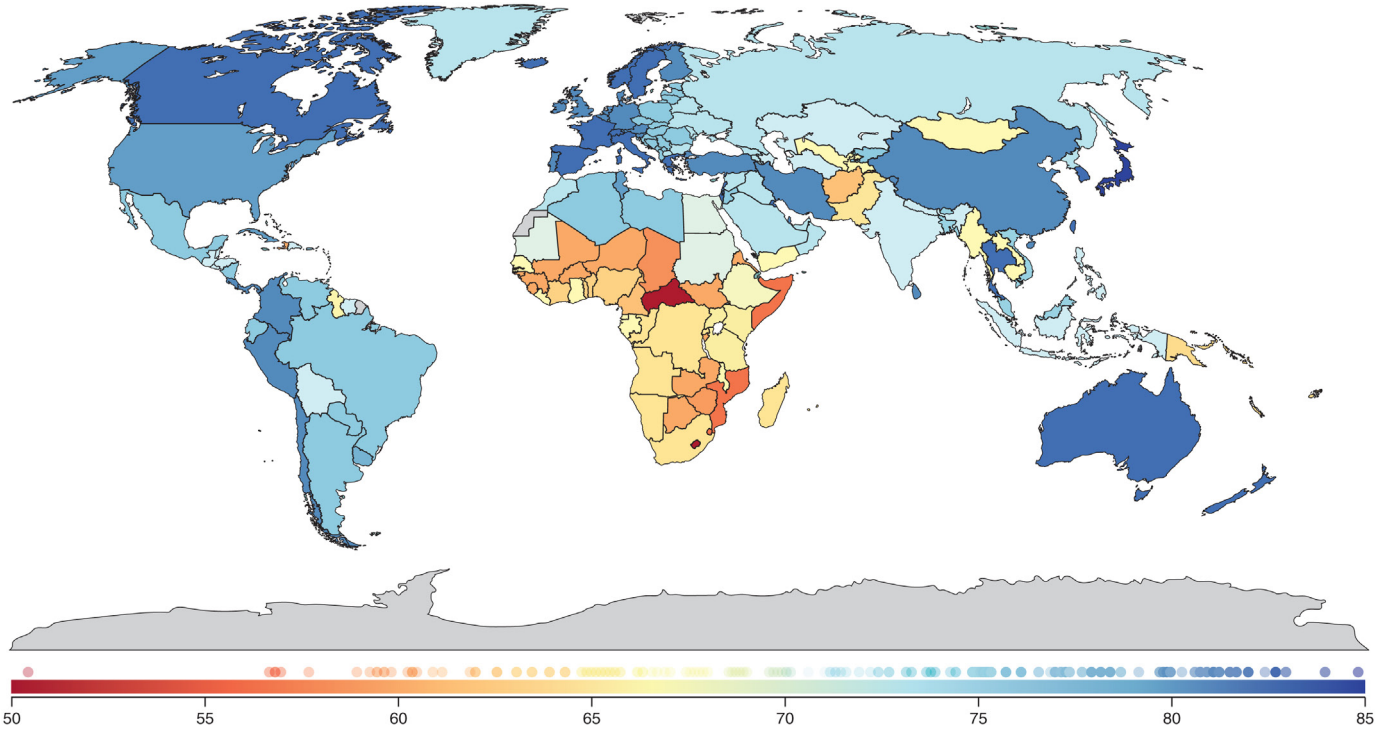

FIGURA 5-1. Esperanza de vida para ambos sexos en 2019. (Disponible en Global Burden of Disease 2019, Institute for Health Metrics and Evaluation. https://www.healthdata.org/data-visualization/gbd-compare. Acceso el 16 de noviembre de 2022.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

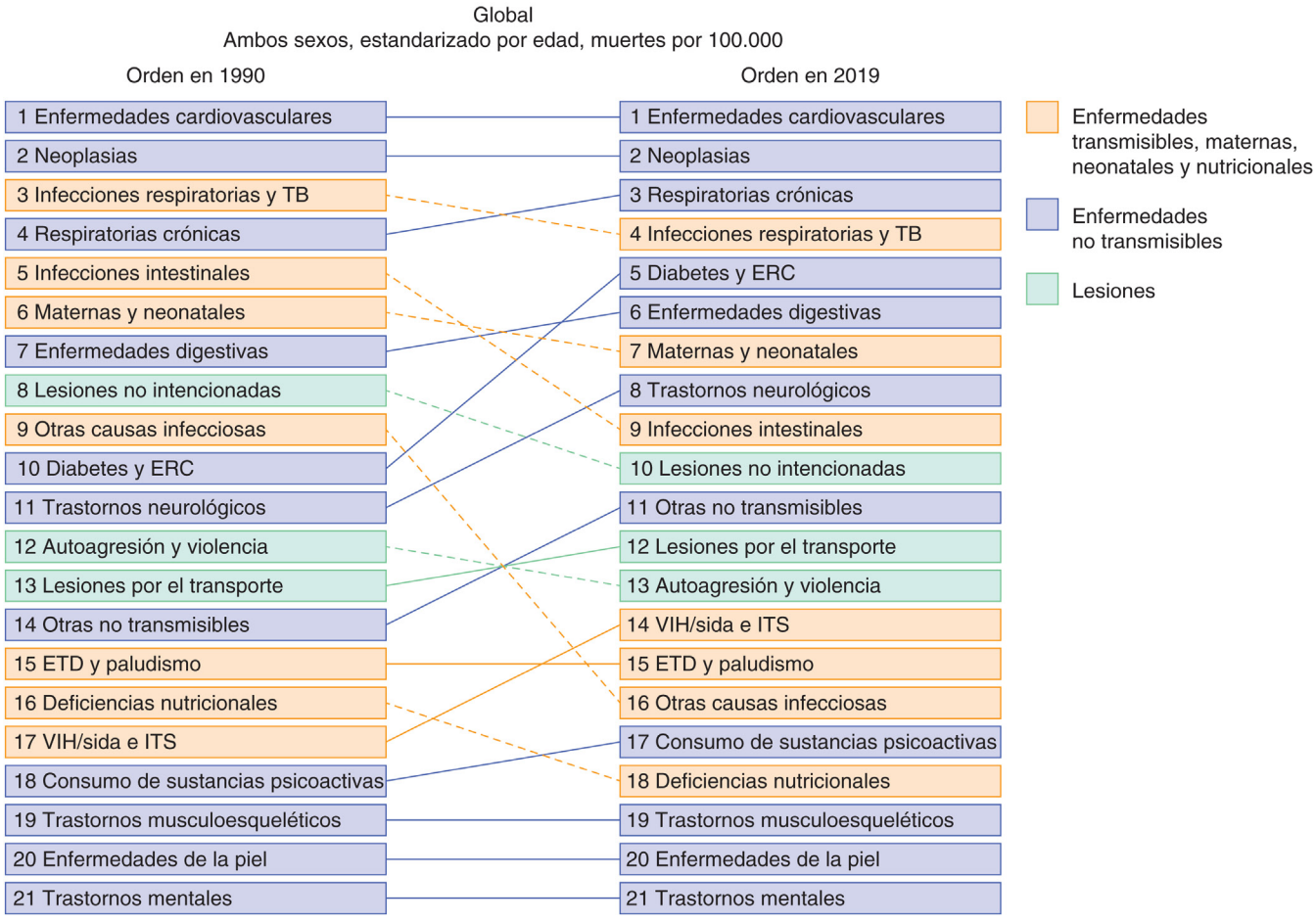

FIGURA 5-2. Principales causas de muerte en 1990 y 2019 para ambos sexos y para todas las edades (estandarizadas por edad). ERC, enfermedad renal crónica; ETD, enfermedades tropicales desatendidas; ITS, infecciones de transmisión sexual; TB, tuberculosis; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. (Disponible en Global Burden of Disease 2019, Institute for Health Metrics and Evaluation. https://www.healthdata.org/data-visualization/gbd-compare. Acceso el 16 de noviembre de 2022.)

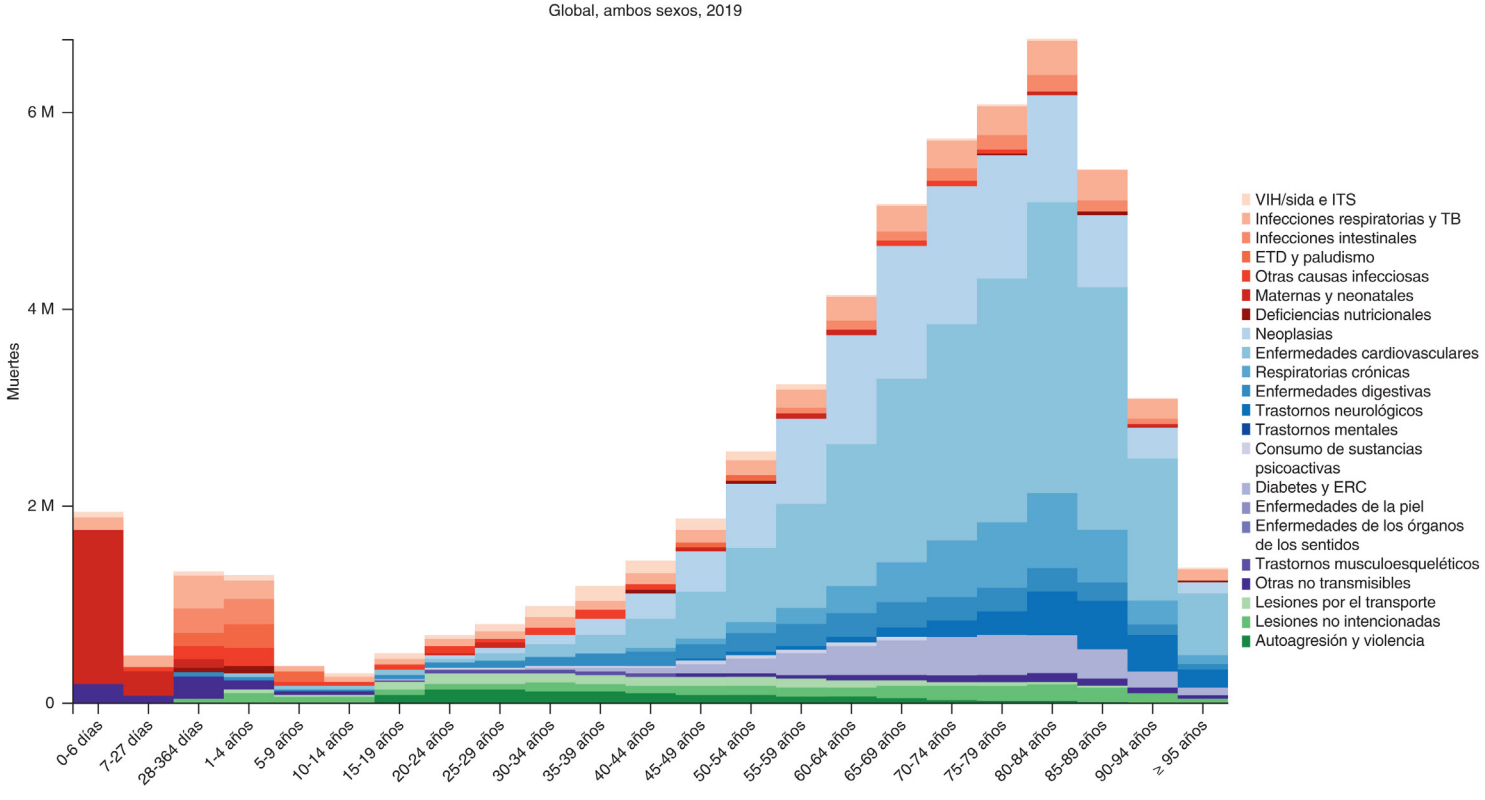

FIGURA 5-3. Causas de muertes globales en 2019 para grupos de edad creciente de 5 en 5 años. ERC, enfermedad renal crónica; ETD, enfermedades tropicales desatendidas; ITS, infecciones de transmisión sexual; M, millones; TB, tuberculosis; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. (Disponible en Global Burden of Disease 2019, Institute for Health Metrics and Evaluation. https://www.healthdata.org/data-visualization/gbd-compare. Acceso el 16 de noviembre de 2022.)

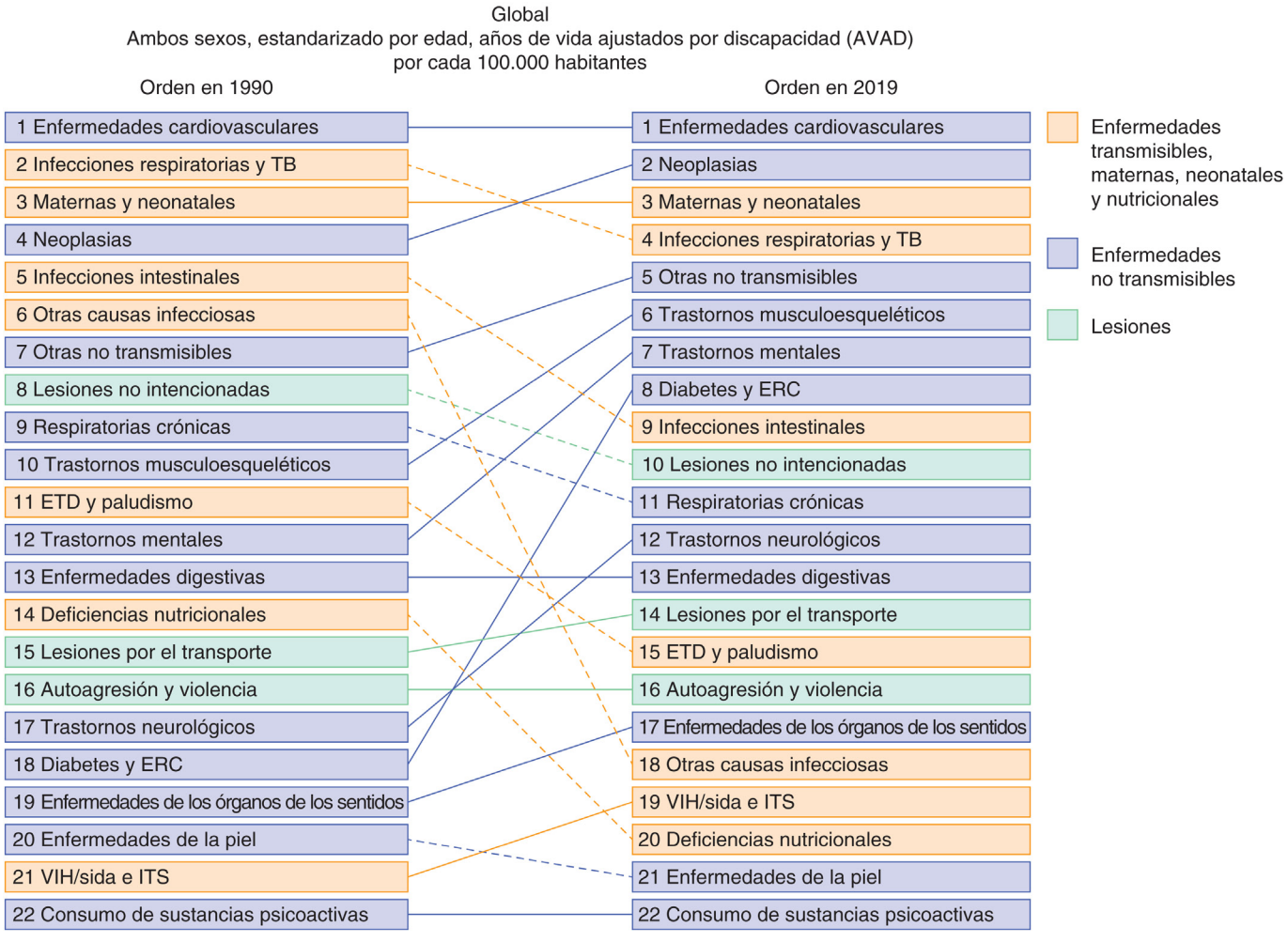

FIGURA 5-4. Principales causas de años de vida perdidos ajustados por discapacidad en 1990 y 2019 (estandarizadas por edad). ERC, enfermedad renal crónica; ETD, enfermedades tropicales desatendidas; ITS, infecciones de transmisión sexual; Tb, tuberculosis; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. (Disponible en Global Burden of Disease 2019, Institute for Health Metrics and Evaluation. https://www.healthdata.org/data-visualization/gbd-compare. Acceso el 16 de noviembre de 2022.)

todo por la mayor esperanza de vida de los pacientes, mientras que las enfermedades maternas y neonatales siguen siendo la tercera causa de AVAD perdidos. La carga asociada a infecciones respiratorias y tuberculosis ha disminuido de forma global, pero es aún importante en muchos países. En los países de bajos ingresos, por ejemplo, las infecciones respiratorias fueron la segunda causa de AVAD perdidos.

Los principales factores que han contribuido a aumentar la pérdida de salud en todo el mundo en los últimos 30 años, valorados en función del máximo incremento absoluto del número de AVAD, han sido seis causas que afectan principalmente a las personas mayores: la cardiopatía isquémica (que aumentó un 50% los AVAD perdidos entre 1990 y 2019), la diabetes (con un aumento próximo al 150%), el accidente cerebral vascular (que se incrementó más del 30%), la enfermedad renal crónica (con un incremento superior al 90%), el cáncer de pulmón (con casi un 70% de aumento) y la pérdida de la audición relacionada con el envejecimiento (aumento superior al 80%). Además, otras cuatro causas de discapacidad, frecuentes desde la adolescencia hasta la edad avanzada, han aumentado también: la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH; con un incremento de casi 130% en las tres últimas décadas), los trastornos musculoesqueléticos (con un incremento aproximado del 130%), la lumbalgia (incrementadas en casi el 50%) y los trastornos depresivos (aproximadamente un 60% más frecuentes).

La pérdida de AVAD estandarizada por edad varía de forma notable en todo el mundo (fig. 5-5).[4] En general, la carga es mucho más importante en África, sobre todo en la República Centroafricana y Lesoto, que en el resto del mundo. Esta carga también es elevada en Afganistán. La epidemia global de obesidad explica también en parte por qué el número de AVAD perdidos por cardiopatía isquémica aumentó más del 400% en Filipinas de 1990 a 2019, y el número de AVAD perdidos por la diabetes lo hizo en más más del 1.000% en los Emiratos Árabes Unidos. En Singapur, Islandia, Noruega, Irlanda, Australia, Nueva Zelanda y Qatar, actualmente más de la mitad de todos los AVAD perdidos se deben a la discapacidad ocasionada por enfermedades no transmisibles y lesiones. Etiopía, Sudán y Bangladés han conseguido una reducción anual del 2% o superior en los AVAD estandarizados por edad.

PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Los cambios en la morbimortalidad reflejan diversas causas de base.[5] Entre los factores de riesgo estandarizados por edad que determinan la pérdida de AVAD, para ambos sexos y todas las edades, la desnutrición materna e infantil sigue siendo el más destacado (fig. 5-6). Una tendencia importante es el aumento de los factores de riesgo de enfermedades no transmisibles, como la hipertensión arterial sistólica, la hiperglucemia en ayunas y el índice de masa corporal elevado. Estos factores de riesgo varían de forma sustancial en función del índice sociodemográfico de los países. En los de índice bajo, los principales factores de riesgo de pérdida de AVAD son la desnutrición infantil y materna, la contaminación atmosférica, la insalubridad del agua, las condiciones higiénicas deficientes y la falta de hábito del lavado de manos. En cambio, los principales factores de riesgo en los países de alto índice sociodemográfico son el consumo de tabaco, el índice de masa corporal alto y la hiperglucemia plasmática en ayunas.

CAMBIOS EN LOS PATRONES DE LA ENFERMEDAD

Aunque la morbilidad y la mortalidad secundarias a la desnutrición y las enfermedades transmisibles se han reducido de forma importante en todo el mundo, sobre todo en niños, algunas regiones de África, Asia y Latinoamérica afrontan no solo una carga mantenida de enfermedades infecciosas persistentes (p. ej., VIH, paludismo, tuberculosis y otras infecciones bacterianas[6]), sino también un aumento de las enfermedades no transmisibles (p. ej., obesidad, diabetes, hipertensión). A medida que aumenta el nivel promedio de envejecimiento de la población mundial, cada vez más personas viven con enfermedades crónicas. En consecuencia, las enfermedades no transmisibles, como la enfermedad cardiovascular y la diabetes, representan en este momento casi dos terceras partes de la carga global de enfermedad, incluso en países de ingresos medios y bajos.

En los países en vías de desarrollo, la desnutrición, sobre todo en regiones más pobres y de ámbito rural, coexiste con la obesidad, predominante en los segmentos urbanos y más ricos de la población.[7] En los países de renta baja, la frecuencia creciente de obesidad (cap. 201), diabetes (cap. 210), tabaquismo (cap. 363) e hipertensión, a menudo no diagnosticada (cap. 64), hace prever un incremento importante de las enfermedades cardiovasculares en el futuro.[8]

EL RETO DE LA SALUD GLOBAL

Muchas de las muertes que se producen a nivel global podrían prevenirse mediante el acceso a una atención de salud de alta calidad. El índice de acceso a la salud y la calidad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

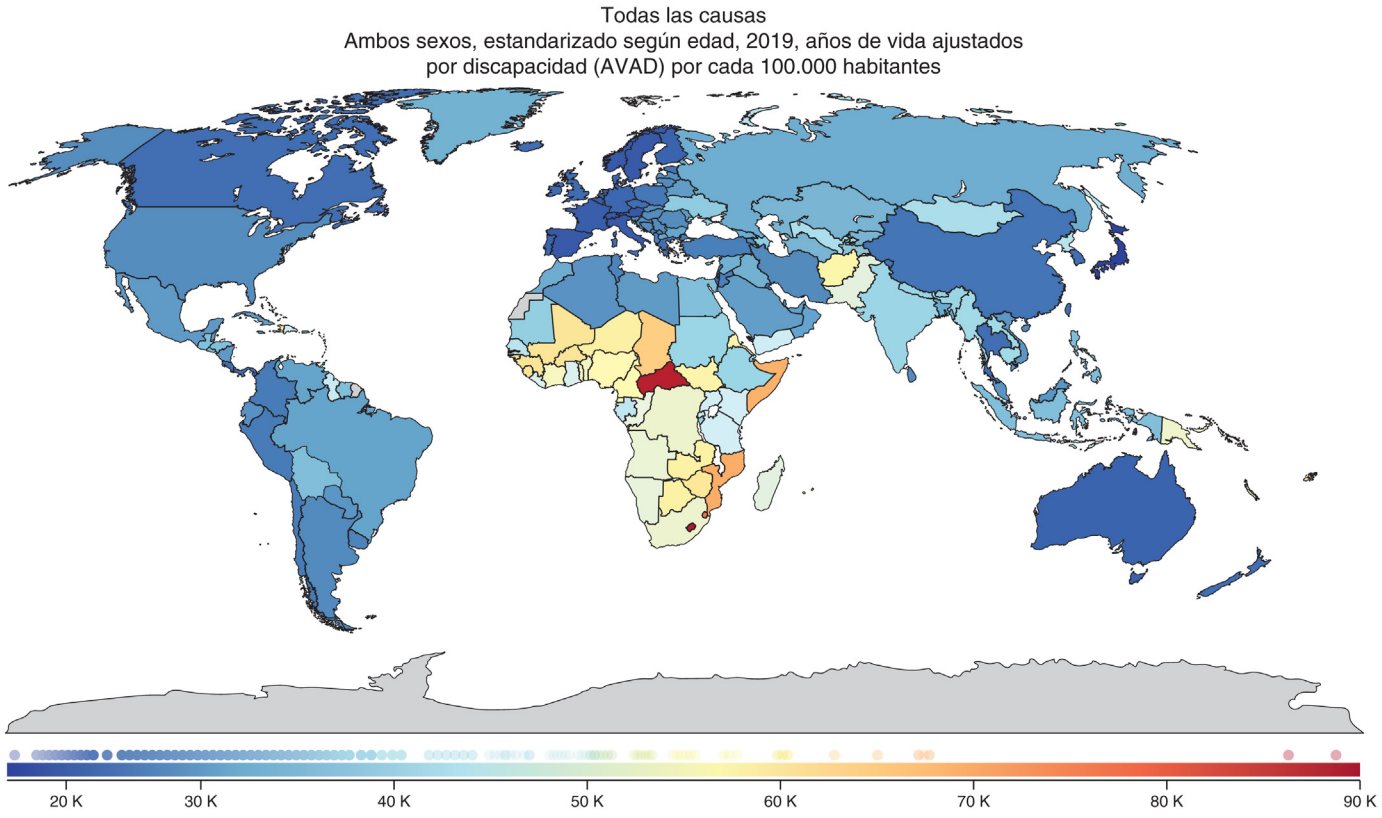

FIGURA 5-5. Pérdida de años de vida ajustados por discapacidad y estandarizados por edad a nivel global. K, miles. (Disponible en Global Burden of Disease 2019, Institute for Health Metrics and Evaluation. https://www.healthdata.org/data-visualization/gbd-compare. Acceso el 16 de noviembre de 2022.)

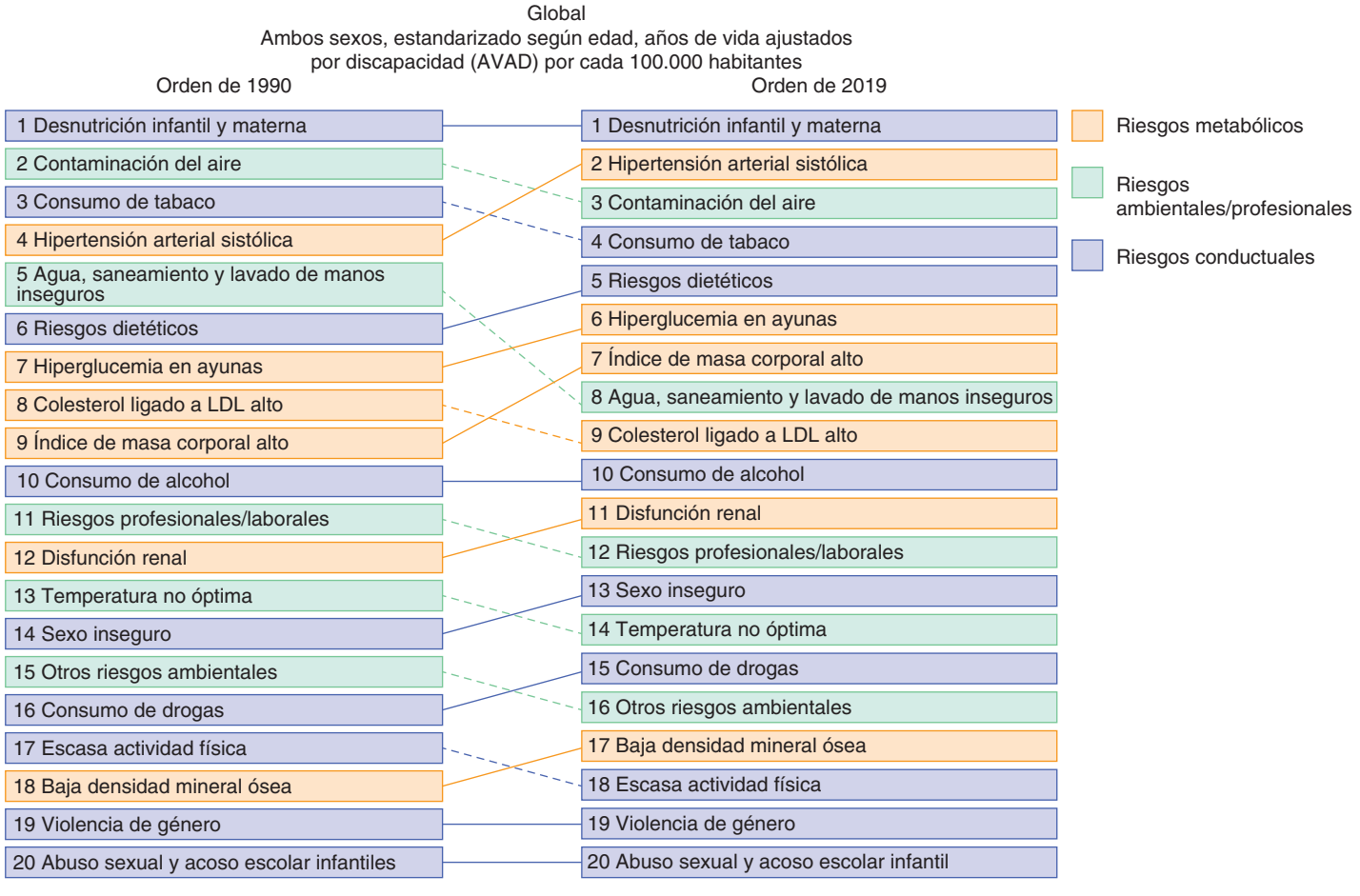

FIGURA 5-6. Principales factores de riesgo para la pérdida de años de vida ajustados por discapacidad estandarizados por edad a nivel global. LDL, lipoproteínas de baja densidad. (Disponible en Global Burden of Disease 2019, Institute for Health Metrics and Evaluation. https://www.healthdata.org/data-visualization/gbd-compare. Acceso el 16 de noviembre de 2022.)

de la asistencia, que se basa en 32 causas de muerte que no deberían producirse si se dispusiera de una asistencia sanitaria eficaz,[9,10] oscila entre un valor alto de 97,1 (100 es el máximo para medir el nivel de acceso y la calidad de la asistencia), en Islandia, y uno bajo de 18,6, en la República Centroafricana. Por otra parte, la salud guarda una estrecha relación con el desarrollo económico. Los países que han conseguido los mayores avances en el índice de capital humano (calculado como el número de años que cabe esperar que una persona pueda trabajar en los años de productividad máxima, considerando la esperanza de vida, la salud funcional, los años de escolarización y el aprendizaje)[11] han experimentado un crecimiento económico per cápita más rápido. Estos datos resaltan la necesidad que tienen los países de invertir en salud y educación para desarrollar su economía mediante la mejora de la productividad de su fuerza laboral.[12] Solo si los gestores que toman las decisiones comprenden el marco del actual gasto en salud podrán asignar de manera adecuada los recursos, la tecnología y la innovación para mejorar el resultado en salud.

La pandemia de COVID-19 agravó las diferencias, que ya eran profundas, en materia de salud, y pusieron en evidencia la debilidad de los sistemas de salud pública en todo el planeta. Las vacunas y las intervenciones para conseguir salvar vidas no llegaron a muchas regiones del planeta. Incluso en los países con abundantes recursos, el alcance de la vacunación resultó con frecuencia decepcionante. El exceso de mortalidad global por COVID-19 era de unos 17 millones a finales de 2021,[13] con un impacto enorme en salud mental[14] y equidad de género.[15] Gran parte de los avances recientes en cuanto a la esperanza de vida se anularon y esta retrocedió hasta los valores de 2013.

Las iniciativas de salud global, orientadas a reducir las enfermedades infecciosas y mejorar la asistencia prenatal, han mejorado de forma notable la salud de los niños menores de 10 años en todo el mundo en las últimas décadas y la carga global de enfermedad se ha reducido aproximadamente en un 55%. Por desgracia, estos avances no se han registrado en otros grupos de edad. Por ejemplo, a pesar de que cada vez se reconoce más la importancia de la salud de los adolescentes, de cara al desarrollo global y la prosperidad económica futura, el mundo no ha conseguido dar respuesta a los riesgos para la salud durante la adolescencia y los primeros años de la edad adulta (10-24 años).[16]

Una respuesta adecuada a los determinantes sociales de la salud podría conseguir importantes beneficios para la salud y económicos. Los programas orientados a mejorar la calidad de la dieta (cap. 13), aumentar la actividad física (cap. 14) y fomentar el abandono del consumo de tabaco (cap. 363) pueden aportar grandes beneficios para la salud. Desafortunadamente, muchos países de recursos bajos o medios invierten en tales programas mucho menos de un 5% de su producto interior bruto, que ya es bajo en comparación en la asistencia sanitaria y, en consecuencia, no pueden dar respuesta a sus necesidades de salud.

Como ha demostrado la pandemia de COVID-19, las enfermedades infecciosas, al igual que el clima (cap. 17), son aspectos importantes a nivel mundial, independientemente de qué país o países sean los responsables iniciales o principales. La pandemia puso de manifiesto la importancia de una infraestructura potente de salud pública y de los modernos centros de atención sanitaria a enfermos agudos. Sin embargo, las amenazas para la salud global no solo exigen recursos e infraestructuras específicos en cada país, sino que pasan también por una colaboración y una respuesta generales. Se debe animar a los países ricos, que, por ejemplo, han dotado a los países de menores recursos de tratamientos para el VIH y la oncocercosis, con bajo coste o de forma gratuita (cap. 327), a que contribuyan a que estos países de recursos limitados mejoren el acceso a la asistencia sanitaria y los programas de salud pública. Compartir la experiencia permite también garantizar que los países puedan asignar los recursos a programas eficaces y utilizar de este modo con sensatez los recursos limitados.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. GBD 2019 Demographics Collaborators. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life 633 expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950-2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1160-203.
2. Chan EYS, Cheng D, Martin J. Impact of COVID-19 on excess mortality, life expectancy, and years of life lost in the United States. *PLoS One*. 2021;16:e0256835.
3. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1859-922.
4. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 640 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1204-22.
5. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1223-49.
6. GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022;400:2221-48.
7. Teufel F, Seiglie JA, Geldsetzer P, et al. Body-mass index and diabetes risk in 57 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative, individual-level data in 685 616 adults. *Lancet*. 2021;398:238-48.
8. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Cardiol*. 2020;76:2982-3021.
9. GBD Compare: Data Visualization. Global Burden of Disease. GBD; 2020. https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/. Accessed January 25, 2023
10. GBD 2016 Healthcare Access and Quality Collaborators. Measuring performance on the Healthcare Access and Quality Index for 195 countries and territories and selected subnational locations: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;391:2236-71.
11. Lim SS, Updike RL, Kaldjian AS, et al. Measuring human capital: a systematic analysis of 195 countries and territories, 1990-2016. *Lancet*. 2018;392:1217-34.
12. Dieleman JL, Micah AE, Murray CJL. Global health spending and development assistance for health. *JAMA*. 2019;321:2073-4.
13. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet*. 2022;399:1513-36.
14. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021;398:1700-12.
15. Flor LS, Friedman J, Spencer CN, et al. Quantifying the effects of the COVID-19 pandemic on gender equality on health, social, and economic indicators: a comprehensive review of data from March, 2020, to September. *2021. Lancet*. 2022;399:2381-97.
16. GBD 2019 Adolescent Mortality Collaborators. Global, regional, and national mortality among young people aged 10-24 years, 1950-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2021;398:1593-618.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

6

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

DAVID L. SIMEL

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

PERSPECTIVA GENERAL

Los médicos tienen múltiples objetivos con grados variables de importancia en sus encuentros con los pacientes. Estos objetivos incluyen, entre otros, la transformación de los síntomas y signos en diagnósticos, la evaluación de la estabilidad o de los cambios de condiciones conocidas, el aporte de información y el asesoramiento sobre prevención futura, y la reafirmación o alteración de las intervenciones terapéuticas. En el caso de un adulto sano sin síntomas ni signos de ningún problema, deben seguirse las directrices de detección específicas para cada edad y riesgo (cap. 12), pero no se recomienda una exploración física anual exhaustiva.

La interacción entre el paciente y el médico representa no solo un encuentro científico, sino también un ritual social, centrado en el locus (o lugar) de control de paciente y médico, y en el cumplimiento de las expectativas de ambos. Los pacientes esperan una valoración competente de sus necesidades de atención sanitaria y preocupaciones. Los médicos, por su parte, necesitan sentir que no se les ha pasado por alto algo importante, deben definir de manera esporádica los límites del tiempo disponible para cada interacción y tienen que mantener la objetividad. Una exploración clínica racional, planteada en función de la experiencia, potencia el ritual social y la probabilidad de conseguir datos relevantes. También optimiza la capacidad de los médicos para comprender los síntomas y preocupaciones del paciente, así como para facilitar el proceso de curación. La exhaustividad de una evaluación clínica depende del tiempo disponible, de si el episodio que es objeto de atención fue motivado por preocupaciones específicas, de si se trata de una evaluación de admisión para establecer una relación a largo plazo con el paciente o de si el entorno es de cuidados intensivos. La pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) hizo avanzar rápidamente el uso de la telemedicina por parte de los médicos, que se vieron obligados a aprender nuevos métodos creativos para la exploración física.

ANAMNESIS

La anamnesis comienza pidiéndole al paciente que describa, con sus propias palabras, la razón por la que requiere atención médica (tabla 6-1). Aunque los pacientes pueden tener muchas razones para acudir a la consulta del médico, se les debe invitar a que citen uno o dos de los problemas de salud más relevantes que les aquejan. Los médicos deben garantizar a los pacientes con varios motivos de preocupación a este respecto que sus otros problemas no van a ser ignorados, recalcando a la vez que es importante comprender a fondo lo que más les inquieta.

ANTECEDENTES DE LA ENFERMEDAD PRESENTE

Las preguntas abiertas facilitan la descripción de los problemas con las propias palabras del paciente. Posteriormente, las preguntas específicas llenan los vacíos en la interacción y ayudan a definir puntos importantes. Sin embargo, los médicos experimentados son conscientes de que, mientras están hablando, no están escuchando. No obstante, cuando el paciente sufre una enfermedad aguda, el médico debe limitar la cantidad de tiempo dedicado a una discusión abierta, y abordar con rapidez las características más importantes que permitan una evaluación y un tratamiento rápidos. En general, los antecedentes del problema comprenden los aspectos siguientes:

- Descripción del inicio y la evolución temporal.
- Localización de los síntomas.
- Características (calidad) de los síntomas.
- Intensidad.
- Factores precipitantes, agravantes y de alivio.
- Indagación sobre si el paciente ha sufrido un problema o problemas similares anteriormente y, en su caso, si se llegó a un diagnóstico.

Con frecuencia es útil indicar a los pacientes que refieran por sí mismos lo que consideran que es la causa del problema o lo que más les preocupa. Este abordaje pone de manifiesto a menudo otros factores pertinentes, y ayuda a precisar el hecho de que el médico está tratando de cubrir las necesidades del paciente.

ANTECEDENTES MÉDICOS Y QUIRÚRGICOS

Un profesional clínico sagaz sabe que los pacientes pueden no referir todos sus problemas anteriores, porque pueden haberlos olvidado, asumir que acontecimientos previos no están relacionados con el problema actual o, simplemente, porque no quieren exponer sucesos pasados. Enunciados abiertos, como «háble me de otras enfermedades médicas de las que no hayamos hablado» y «dígame las intervenciones quirúrgicas a las que se ha sometido», llevan al paciente a considerar otros elementos. El médico debe preguntar al paciente sobre cicatrices quirúrgicas o traumáticas no explicadas.

La lista de la medicación presente debe incluir medicamentos prescritos, medicamentos sin receta, vitaminas y preparados de fitoterapia. Es importante que los pacientes que no recuerdan los nombres de las medicinas traigan a la consulta los envases de todos los medicamentos que están tomando en la siguiente visita. Es posible que no piensen que los fármacos de aplicación tópicas (p. ej., lociones o colirios) son importantes, por lo que debe especificarse este punto.

La información sobre alergias (cap. 234) tiene particular importancia, aunque a veces es difícil precisarla. Los pacientes pueden atribuir las reacciones adversas o las intolerancias a alergias, pero ha que tener en cuenta que muchas supuestas reacciones alérgicas no son realmente alergias farmacológicas. Dilucidar la respuesta real de los pacientes a la medicación facilita la determinación de si la respuesta constituyó una verdadera reacción alérgica.

ANTECEDENTES Y FACTORES DE RIESGO SOCIALES Y LABORALES

Los antecedentes sociales no solo revelan información de interés, sino que también mejoran la comprensión de los valores específicos del paciente, sus sistemas de apoyo y la situación social. En ocasiones es útil pedir al paciente que describa lo que hacía en un día normal reciente cuando se encontraba bien, y que indique si se ha visto afectado por cambios en su salud o su situación social. Los médicos deben procurar que el llamado sesgo inherente a determinados aspectos, como raza, sexo o identidad de género, no afecte a su evaluación del paciente.

Deben obtenerse los datos que influyan en los factores de riesgo de la enfermedad, incluida una evaluación, sin juicios de valor, del abuso de sustancias (cap. 365). Los antecedentes de tabaquismo deben incluir la utilización de cigarrillos, puros y sistemas electrónicos de aporte de nicotina, y de otras formas de consumo minoritarias, como el rapé o el tabaco de mascar (cap. 363). Es necesario determinar cuantitativamente el consumo de alcohol y, también, el efecto que tiene en la vida del paciente (cap. 364). Debe valorarse el uso pasado o presente de fármacos antialérgicos dispensados con receta, sedantes o sustancias ilícitas (cap. 365). Los antecedentes sexuales han de valorar la orientación sexual y la identidad de género, así como la actividad sexual actual y pasada. La mejor forma de abordar la orientación sexual y la identidad de género es a menudo preguntar directamente al paciente si se considera «lesbiana, gay u homosexual, heterosexual, bisexual u otra opción, o si "no lo sabe"».[1] Los antecedentes laborales deben incluir la historia laboral actual y pasada, así como cualquier afición significativa. A todos los pacientes adultos hay que preguntarles si han servido en el ejército. A los veteranos de guerra se les debe preguntar por sus antecedentes en combate, y por los años y lugares de servicio.[2] En pacientes en los que se ha establecido que han estado expuestos a un posible trauma, se puede proceder a cribado del trastorno por estrés postraumático (TEPT; cap. 362) mediante varias preguntas simples (tabla 6-2). El trastorno por estrés postraumático no solo afecta a personas que han estado en enfrentamientos bélicos, por lo que todos los pacientes deben someterse a pruebas de detección de acontecimientos traumáticos previos y de su respuesta actual a los mismos.

Es importante que el médico obtenga información sobre la situación socioeconómica, los seguros, la capacidad de obtener medicamentos o de asumir su coste, y las barreras pasadas o actuales en lo que respecta a la atención sanitaria (cap. 4). El estado civil y la situación de convivencia (p. ej., con quién vive el paciente o qué factores de estrés significativos pueden generarle sus condiciones de vivienda) resultan importantes como factores de riesgo, para la enfermedad y para determinar la mejor atención posible. Deben indagarse el nivel cultural del paciente (cap. 4) y sus valores, incluidos cualquier documento de voluntades anticipadas o el eventual deseo de anularlo (cap. 3).

ANTECEDENTES FAMILIARES

Los antecedentes familiares permiten estratificar el riesgo, lo que afecta a la probabilidad previa a las pruebas para un número creciente de trastornos.[3] Para enfermedades habituales, como las cardiopatías, hay que realizar indagaciones adicionales sobre la edad de aparición o el fallecimiento atribuible a la enfermedad en familiares de primer grado (cap. 40). Los pacientes pueden no disponer de información adecuada sobre la ausencia de enfermedad.

REVISIÓN DE SISTEMAS

La revisión de los sistemas descubre síntomas o signos no contemplados o pasados por alto en la anamnesis de la enfermedad presente, aunque no hay evidencias que indiquen que sea necesaria una revisión completa de los síntomas en cada evaluación del paciente (tabla 6-3).[4] La revisión por sistemas es más eficaz si las preguntas se restringen a un período concreto (p. ej., «cambios recientes en la visión» o «disnea, sibilancias o tos en la última semana»), o si se hace que el paciente cumplimente un cuestionario previo a la consulta.

EXPLORACIÓN FÍSICA

ACOMPAÑANTES

Cuando un conocido o amigo acompaña al paciente, el profesional clínico debe preguntar al paciente si prefiere que su acompañante permanezca en la consulta durante la exploración o que espere fuera de la consulta. A los pacientes hay que ofrecerles en este contexto la opción de la presencia de un acompañante, especialmente cuando médico y paciente son de sexos diferentes y se plantea una exploración exhaustiva. Muchos profe-

TABLA 6-1 ANAMNESIS DEL PACIENTE

Descripción del paciente
Edad, orientación sexual e identidad de género, origen racial y étnico, lengua, ocupación
Motivo principal por el que solicita atención médica
Exposición del propósito de la evaluación (normalmente en palabras del paciente)
Otros médicos implicados en la atención del paciente
Incluya en el historial al profesional clínico que el paciente identifique como su médico habitual o al que lo remitió a su consulta. Registre la información de contacto de todos los médicos que deban recibir información sobre la visita
Antecedentes del motivo de la solicitud de atención médica
Por orden cronológico, determine la evolución de la indicación de la visita y, a continuación, de cada síntoma principal. Es mejor abordar primero la razón del paciente para solicitar atención médica que lo que el médico cree en última instancia que es más importante
Tenga cuidado de evitar una eventual «conclusión prematura» cuando se asuma un diagnóstico antes de recopilar toda la información
Antecedentes médicos y quirúrgicos
Anote otras enfermedades y cirugías previas no relacionadas con el problema actual
Anote todos los medicamentos, dispensados con y sin receta, con las dosis correspondientes; recuerde preguntar por los suplementos vitamínicos y de fitoterapia
Alergias y reacciones adversas
Anote las reacciones alérgicas a medicamentos y alimentos. Registre la reacción específica (p. ej., habones). Distinga las alergias de las reacciones adversas o la intolerancia a la medicación (p. ej., dispepsia por antiinflamatorios no esteroideos)
Antecedentes sociales, laborales y militares (v. tabla 6-2)
Describa la familia actual del paciente y un día típico del paciente
Factores de riesgo/hábitos:
  Actividad física
  Consumo de tabaco, alcohol y drogas
  Factores de riesgo de enfermedades de transmisión sexual (incluidos el virus de la inmunodeficiencia humana y la hepatitis)
Antecedentes familiares
Antecedentes de cualquier enfermedad en familiares de primer grado y listado de los miembros de la familia con cualquier afección que pudiera suponer un factor de riesgo para el paciente (p. ej., enfermedad cardiovascular a edad temprana, neoplasia maligna, trastornos genéticos conocidos, longevidad)
Revisión de sistemas (v. tabla 6-3)

TABLA 6-2 ANTECEDENTES MILITARES Y DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO

- Cuénteme su experiencia militar
- ¿Cuándo y cómo sirve/sirvió en el ejército?
- ¿Qué hace/hizo en el ejército?
- ¿Cómo le afectó su servicio militar?

Si el paciente contesta afirmativamente a alguna de las preguntas que se citan a continuación, pregunte al paciente «¿puede hablarme algo más sobre ello?»

- ¿Estuvo en situaciones de combate, exposición al fuego enemigo o en las que se produjeran bajas?
- ¿Resultó usted o algún compañero herido, lesionado u hospitalizado?
- ¿Estuvo alguna vez enfermo mientras prestaba servicio de armas?
- ¿Fue prisionero de guerra?

Para valorar el trastorno por estrés postraumático, pregunte: «En su vida, ¿ha sufrido alguna vez una experiencia tan horrible, aterradora o de tanto sufrimiento que haya hecho que, en el último mes, usted...»

- ¿Haya tenido pesadillas sobre ello o pensado en ello sin quererlo?
- ¿Haya intentado con fuerza no pensar en ello o inhibirse para evitar situaciones que le recordaran aquello?
- ¿Haya estado constantemente en estado de alerta, vigilante o se haya sobresaltado fácilmente?
- ¿Se haya sentido vacío o aislado de otras personas, de sus actividades o de su entorno?

Tomado de Department of Veterans Affairs. Military Health History Pocket Card for Clinicians. https://www.va.gov/oaa/archive/Military-Health-History-Card-for-print.pdf. Acceso el 6 de abril de 2021.

TABLA 6-3 REVISIÓN DE SISTEMAS*

CENTRE todas las preguntas en un marco temporal específico (p. ej., en el último «mes» o «actualmente») y en elementos no tratados ya durante la exploración clínica:
  Cambios de peso o apetito
  Alteraciones visuales
  Cambios en la audición
  Lesiones cutáneas nuevas o que hayan cambiado
  Molestias torácicas o sensación de latidos ausentes
  Dificultad para respirar, disnea con el ejercicio
  Molestias abdominales, estreñimiento, melena, hematoquecia, diarrea
  Dificultad para la micción
  Cambios menstruales
  Molestias articulares o musculares que no haya mencionado anteriormente
  Problemas con el sueño
  Dificultades de función sexual
  Exposición a drogas o medicamentos usados como drogas no mencionados anteriormente
  Depresión (percepción de sentirse «desanimado, deprimido o sin esperanza»; pérdida de interés o del placer de realizar actividades)
  Sensación de inestabilidad al caminar, al permanecer de pie o al levantarse de una silla

*Hay que comenzar con esta lista básica y adaptar sus elementos considerando factores como la edad, el sexo, los fármacos y los problemas identificados durante la exploración. El proceso se ve facilitado por el desarrollo de un abordaje de rutina personal sobre estas cuestiones, generalmente analizando los sistemas de «la cabeza a los pies».

sionales prefieren la presencia de un acompañante, para superar sus propias ansiedades atribuibles a la diferencia de sexo, o para percibir cierta sensación de protección en caso de que el paciente muestre intranquilidad durante el procedimiento.

CONSTANTES VITALES

Entre las constantes vitales se incluyen la frecuencia y el ritmo del pulso, la presión arterial, la frecuencia respiratoria y la temperatura corporal. Las alteraciones importantes de ellas requieren una evaluación rápida y dirigida, que puede ser prioritaria frente al abordaje estructurado propio del resto de la exploración (cap. 7).

Cuando la presión arterial es anómala (cap. 64), hay que repetir la medición, cerciorándose de que el tamaño del manguito es apropiado. Debido a la variabilidad intrínseca de la presión arterial y a la prevalencia tanto de la hipertensión de bata blanca, por un lado, como de la hipertensión enmascarada, por otro, actualmente se aconseja al profesional clínico que confirme el alcance real de la hipertensión, revisando las mediciones realizadas fuera del entorno clínico.[5]

Hay que valorar la respiración sin que el paciente sea consciente de que se le está midiendo la frecuencia respiratoria. Los patrones anómalos incluyen taquipnea (frecuencia respiratoria rápida) o hipopnea (frecuencia lenta o respiración superficial). La taquipnea no siempre se asocia a hiperventilación, que se define como el incremento de la ventilación alveolar causante de un nivel de dióxido de carbono arterial bajo (cap. 89). La disnea es una sensación subjetiva referida por el paciente,[6] y los pacientes con hipoxemia no siempre se quejan de que les falta el aire. El médico ha de comprobar si el paciente puede completar frases sin tomar aire y si aumenta su trabajo respiratorio al hablar.

La temperatura corporal de los adultos se mide mediante termómetros eléctricos orales. Los termómetros timpánicos presentan una notable variabilidad en sus mediciones en comparación con los orales (de –1,2 a +1,6 °C) para resultar fiables en pacientes hospitalizados, pero pueden resultar útiles cuando es importante el seguimiento continuado.

CABEZA Y CUELLO

Cara

El examinador debe consignar los rasgos faciales asimétricos. Algunos ejemplos de asimetría son las lesiones cutáneas (cap. 403), la parálisis de los nervios (pares) craneales (cap. 366), el agrandamiento de la parótida (cap. 393) o la ptosis del síndrome de Horner (cap. 392). Diversos trastornos causan facies simétrica, pero anómala. Ejemplos de ellos son la acromegalia (cap. 205), el síndrome de Cushing (cap. 208) y la enfermedad de Parkinson (cap. 378).

Oídos

Los médicos pueden no percibir las alteraciones auditivas del paciente (cap. 396), a no ser que realicen una prueba de voz susurrada. La evaluación otoscópica de las membranas timpánicas debe revelar una membrana translúcida, con cono de luz reflejado evidente en el que el tímpano se une con el maléolo (v. fig. 394-12). Los tapones de cerumen son una causa de disminución de la audición de fácil tratamiento.

Región nasal

Los pacientes con síntomas nasales se autodiagnostican, a menudo incorrectamente, de sinusitis bacteriana (cap. 394). El médico debe inspeccionar las fosas nasales en busca de pólipos, que son masas mucosas obstructivas brillantes. La transiluminación en una habitación a oscuras resulta útil para el diagnóstico de sinusitis, especialmente en combinación con la visualización de secreción purulenta, la referencia del paciente de una mala respuesta a descongestivos o antihistamínicos, el dolor dental maxilar y la presencia de rinorrea incolora (cap. 394).

Cavidad oral

La calidad de la dentición del paciente afecta directamente a la nutrición. Las lesiones orales premalignas (p. ej., leucoplasia [v. fig. 393-3; cap. 393], nódulos, úlceras) detectadas por médicos generales suelen ser corroboradas por odontólogos (cap. 393). Los pacientes que utilizan productos de tabaco sin humo tienen un riesgo significativamente aumentado de lesiones orales premalignas y malignas (cap. 363). La palpación bimanual de las mejillas y del suelo de la boca facilita la identificación de lesiones potencialmente malignas (cap. 393).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Ojos

La exploración ocular comienza con la inspección visual simple en busca de simetría de los párpados, los movimientos extraoculares, el tamaño y la reactividad de las pupilas, y la presencia de enrojecimiento (caps. 391 y 392). Los movimientos extraoculares anómalos deben agruparse en no paralíticos (habitualmente crónicos y de comienzo en la infancia) o paralíticos (parálisis de los nervios [pares] craneales tercero, cuarto o sexto). Las alteraciones pupilares pueden ser simétricas o asimétricas (anisocoria). Los ojos rojos deben clasificarse según el patrón de inyección ciliar, la presencia de dolor, los efectos sobre la vista y las alteraciones papilares. Cuando la exploración ocular se aborda de manera sistemática, el médico general puede valorar los ojos rojos en busca de conjuntivitis, epiescleritis o escleritis, iritis y glaucoma agudo.

La determinación rutinaria de la agudeza visual puede confirmar la referencia del paciente de una disminución de la visión, pero no suple la necesidad de una evaluación oftalmológica reglada en pacientes con síntomas visuales (cap. 391). Los examinadores poco experimentados encontrarán que los oftalmoscopios con visión panóptica son más fáciles de utilizar que los oftalmoscopios directos, lo que favorece mejores sensibilidad y especificidad para las alteraciones de la papila óptica. Tras la identificación de la papila óptica con el oftalmoscopio, el explorador debe examinar los límites relativos a su nitidez y color, y el tamaño de la depresión central respecto al diámetro total (habitualmente inferior a la mitad del diámetro del disco). Un observador cuidadoso suele apreciar las pulsaciones venosas espontáneas, que indican una presión intracraneal normal, pero aproximadamente el 10% de los pacientes con presión intracraneal normal no presentarán pulsaciones espontáneas. Las alteraciones de la papila óptica incluyen atrofia óptica (papila blanca), papiledema (v. fig. 391-25; cap. 391) (márgenes borrosos de una papila hiperémica rosada) y glaucoma (una depresión grande pálida, con vasos retinianos que se hunden en ella y que pueden verse desplazados hacia el lado nasal). La exploración del médico general detecta de manera inadecuada cambios glaucomatosos precoces, de manera que los pacientes de alto riesgo deben someterse a exploración oftalmológica sistemática en busca de glaucoma.

Tras inspeccionar la papila, deben examinarse los cuadrantes nasales superior e inferior para detectar la aparición de vasos y la presencia de hemorragias o lesiones retinianas (v. fig. 391-22). Los pacientes con diabetes (cap. 210) deben someterse a valoración rutinaria a cargo de oftalmólogos expertos, debido a que la sensibilidad de una exploración general no resulta adecuada para descartar la retinopatía diabética o controlarla a lo largo del tiempo.

Cuello

Pulsos carotídeos

Hay que palpar los pulsos carotídeos para valorar su perfil y aparición temporal respecto al impulso cardíaco. Las alteraciones en el contorno del pulso carotídeo reflejan alteraciones cardíacas subyacentes (p. ej., estenosis aórtica), aunque generalmente solo se aprecian después de detectar un impulso o un ruido cardíaco anómalos (cap. 39). Muchos médicos buscan ruidos sobre las arterias carótidas, porque los soplos carotídeos asintomáticos se asocian a mayor incidencia de episodios cerebrovasculares y cardíacos en pacientes de edad avanzada (caps. 375 y 376). Desafortunadamente, los estudios clínicos no han aportado datos suficientes para determinar la importancia de la detección de soplos en pacientes asintomáticos.

Venas yugulares

La inspección de las formas de onda venosa puede facilitar la interpretación de la exploración cardíaca en el caso de lesiones valvulares del corazón derecho. Las ondas se pueden resaltar iluminando oblicuamente con una linterna sobre la vena, a la vez que se analizan los cambios dinámicos de las sombras proyectadas sobre la ropa de cama. La exploración de las venas del cuello es un indicador poco fiable de la presión venosa central o de la respuesta a los líquidos en pacientes hemodinámicamente inestables (cap. 39). Un aumento del colapso respiratorio de la vena cava inferior apreciado por ecografía en la cabecera del paciente o un aumento del gasto cardíaco durante la elevación pasiva de las piernas son mejores factores predictivos en relación con la respuesta a los líquidos.

Glándula tiroidea

Del 4 al 7% de la población general asintomática presenta nódulos tiroideos detectados en las exploraciones físicas.[7] La glándula tiroidea se aprecia mejor explorando al paciente de pie, desde detrás de él y utilizando ambas manos para palpar suavemente la glándula tiroidea (cap. 207). La palpación se ve potenciada si el paciente traga sorbos de agua, lo que permite que la glándula se deslice por debajo de los dedos. Cuando se explora de lado, la prominencia lateral de la tiroides, entre el cartílago cricoides y la escotadura supraesternal, indica bocio. El volumen de una glándula tiroidea normal no es mayor que el de la falange distal del pulgar del paciente.

Sistema linfático

Mientras palpa la tiroides, el examinador también puede identificar ganglios linfáticos cervicales (cap. 154). Asimismo, se pueden palpar ganglios en el área supraclavicular, la axila, el área epitroclear y la región inguinofemoral. El agrandamiento simple de ganglios confinado a una región es habitual y no suele representar una patología subyacente importante. El crecimiento macroscópico inesperado de ganglios linfáticos en una única zona o el crecimiento difuso de ganglios linfáticos son más importantes. Los pacientes con enfermedades febriles, neoplasias malignas subyacentes o patologías inflamatorias deben someterse de rutina a exploraciones de cada una de las áreas mencionadas anteriormente en busca de ganglios linfáticos agrandados.

TÓRAX

La inspección de la postura del paciente puede poner de manifiesto curvaturas laterales en la espalda (escoliosis) o cifosis, asociadas a veces a pérdida de la altura vertebral debida a osteoporosis (cap. 225). Cuando los pacientes tienen dolor de espalda, hay que palpar la columna vertebral y la musculatura paravertebral en busca de espasmos y de zonas de aumento de la sensibilidad (cap. 369). Se pueden realizar algunas maniobras para evaluar la pérdida de movilidad asociada a la espondilitis anquilosante (cap. 244), aunque el antecedente de pérdida de movilidad lateral resulta igualmente eficaz en las etapas iniciales de la espondilitis.

PULMONES

El valor de la palpación y la percusión torácicas como apoyo a la historia clínica, a la auscultación y a una eventual radiografía de tórax es desconocido. Los ruidos respiratorios normales, que se aproximan a un índice inspiratorio:espiratorio de 3:1 sin pausa entre la inspiración y la espiración, resultan audibles a través de la mayor parte de la pared torácica posterior normal durante la respiración tranquila. Las sibilancias que se auscultan son ruidos adventicios continuos. Los crepitantes (que antes se denominaban estertores) son sonidos discontinuos que se oyen en las afecciones que aumentan la rigidez pulmonar (insuficiencia cardíaca, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva).[8]

CORAZÓN

El examen cardíaco es un preludio importante para la posible solicitud de otras pruebas diagnósticas cardíacas.[9] Hay que explorar al paciente en posición de sedestación y decúbito (cap. 39). La palpación del impulso apical en posición de decúbito lateral izquierdo ayuda a detectar un impulso apical desplazado y puede poner de manifiesto un galope S_3 palpable. Cuando el impulso apical es lateral a la línea medioclavicular, son más probables la cardiomegalia radiográfica y una fracción de eyección inferior al 50%. La mayoría de los examinadores auscultan secuencialmente los espacios intercostales segundos izquierdo y derecho, el borde esternal izquierdo y, posteriormente, la punta. El examinador debe concentrarse en la aparición temporal, la intensidad y el desdoblamiento de los sonidos con la respiración. Los ruidos cardíacos primero y segundo se aprecian mejor con el diafragma del estetoscopio, al igual que los roces pericárdicos. Los galopes (S_3 y S_4) se oyen mejor con la campana del estetoscopio. Los sonidos muy agudos son más fáciles de apreciar con el diafragma, mientras que los sonidos más graves son más fáciles de oír con la campana y los sonidos medios se perciben igualmente bien con ambos. Se debe anotar la localización, el momento temporal, la intensidad, los patrones de irradiación y la variación respiratoria de los ruidos. Si los resultados de una exploración precordial rutinaria son completamente normales, no son necesarias maniobras especiales durante la auscultación (p. ej., Valsalva, auscultación en sentadilla repentina o en bipedestación).

La presencia de un galope S_3 es útil para detectar la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. La de una vibración sistólica o un soplo holosistólico aumenta la probabilidad de estenosis aórtica, de moderada a grave o de insuficiencia mitral. Los ruidos sistólicos apagados no suelen ser signo de anomalías cardíacas importantes. Un ruido diastólico precoz intenso o un ruido diastólico asociado a S_3 indican insuficiencia aórtica grave.

MAMAS

La exploración física de las mamas por parte de los médicos ya no se recomienda como prueba rutinaria de cribado entre las mujeres con riesgo promedio. Sin embargo, las mujeres pueden acudir a consulta por potenciales problemas identificados durante su autoexploración. Los determinantes más importantes de la precisión de la exploración mamaria son la duración de esta, la posición de la paciente, una cuidadosa evaluación de los límites mamarios, el patrón de la exploración, y la posición, el movimiento y la presión aplicada por los dedos del examinador (cap. 183). Para conseguir la mayor sensibilidad, es necesario que la duración de la exploración mamaria sea de 5-10 min en total, pero pocos médicos generales realizan exploraciones tan prolongadas. Los profesionales clínicos deben reconocer que dicha exploración puede hacerles sentir incómodos (a ellos o a las pacientes): es posible que la presencia de un acompañante ayude a que el médico proceda a una exploración intensiva.

El médico debe palpar la mama con las yemas de los dedos mientras la paciente se encuentra en decúbito supino y mantiene inicialmente la mano sobre la frente (para relajar el borde lateral de la mama) y, posteriormente, sobre su hombro (para relajar el borde medial). El examinador realiza pequeños movimientos circulares con los dedos, desplazándolos arriba y abajo, procediendo en filas paralelas, para abarcar toda la línea entre la mama-clavícula y el sujetador. Las masas mamarias cancerosas son difíciles de diferenciar de los nódulos mamarios benignos, razón por la cual los estudios de imagen mamaria predominan actualmente en las recomendaciones en cuanto a cribado y seguimiento de las alteraciones clínicas.

ABDOMEN

Cuando los pacientes tienen un problema abdominal agudo, la exploración se centra inicialmente en identificar los casos que requieren valoración quirúrgica. La palpación y la percusión del abdomen de pacientes sin síntomas ni factores de riesgo, en busca de un trastorno abdominal, rara vez detectan alteraciones importantes (cap. 118). La palpación puede revelar un ensanchamiento asintomático de la aorta abdominal, lo cual indica un posible aneurisma abdominal en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, en la palpación se puede pasar por alto un porcentaje significativo de aneurismas pequeños o medianos (cap. 63).

La presencia de ruidos intestinales en pacientes con síntomas agudos transmite en ocasiones una falsa sensación de confianza, porque los ruidos pueden estar aumentados en las fases precoces de una obstrucción y, posteriormente, persistir a pesar de la presencia de íleo. En los pacientes sin síntomas gastrointestinales ni alteraciones en la palpación, la auscultación de soplos es muy importante para la detección de soplos renales en pacientes con hipertensión (caps. 64 y 110). En el paciente hipertenso, la presencia de un soplo abdominal, en sístole y en diástole, es altamente indicativa de hipertensión vasculorrenal.

HÍGADO

La detección de una hepatopatía depende sobre todo de los antecedentes y las pruebas de laboratorio (cap. 132). Cuando los signos hepáticos están presentes en la exploración física, el paciente suele presentar ya una hepatopatía avanzada. En la exploración física del hígado, las primeras alteraciones que se asocian a hepatopatía pueden ser extrahepáticas. El profesional clínico debe valorar en el paciente la presencia de ascitis, edemas periféricos, ictericia o esplenomegalia. En pacientes con hepatomegalia, la exploración debe comenzar en el borde del hígado, pero la palpación del borde por debajo del reborde costal solo aumenta ligeramente la probabilidad de hepatomegalia. La percusión permite detectar el borde superior del hígado, y un intervalo inferior a 12 cm reduce la probabilidad de hepatomegalia.

BAZO

La exploración de una esplenomegalia en pacientes sin hallazgos indicativos de trastornos asociados a ella casi nunca revela nada importante (cap. 154). Aproximadamente un 3% de los adolescentes sanos presentan un bazo palpable. La exploración de un bazo agrandado comienza con la percusión de la matidez en el hipocondrio izquierdo. La palpación puede llevarse a cabo con la mano derecha, a la vez que se aplica presión opuesta con la mano izquierda por detrás del bazo. El examinador también puede palpar con una mano, sin presión opuesta, mientras el paciente se encuentra en decúbito lateral derecho. Con el paciente en decúbito supino y el examinador de pie, en situación cefálica respecto al bazo, es posible introducir ligeramente los dedos por debajo del reborde costal inferior izquierdo para notar el bazo mientras el paciente realiza una inspiración profunda.

SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

Los síntomas del paciente orientan la exploración musculoesquelética (caps. 236 y 242). La mayoría de las personas padecen lumbalgia en algún momento de su vida (cap. 369). Los antecedentes del paciente ayudan a evaluar la probabilidad de patología sistémica subyacente (edad, antecedentes de neoplasias malignas sistémicas, pérdidas de peso no explicadas, duración del dolor, respuesta a tratamientos previos, utilización de drogas intravenosas, infecciones urinarias o fiebre). Los hallazgos de la exploración física más importantes para el abordaje de una hernia discal lumbar en pacientes con ciática son el dolor producido por la elevación recta de la pierna ipsilateral, el dolor causado por la elevación recta de la pierna contralateral y la debilidad con la dorsiflexión del tobillo o del dedo gordo del pie. La evaluación del movimiento y el dolor de la cadera durante el movimiento ayuda a detectar la artrosis de cadera.[10]

El médico general debe valorar al paciente adulto con molestias en la rodilla en busca de roturas meniscales o ligamentosas. Varias maniobras permiten valorar el dolor, los chasquidos o los bloqueos a lo largo de la línea articular entre el fémur y la tibia de cara a descartar roturas meniscales. Una rotura de ligamentos elimina el punto final concreto en el que los ligamentos anterior, medial o posterior se encuentran sometidos a tensión. Como sucede con otros trastornos musculoesqueléticos, ningún hallazgo aislado tiene la fiabilidad de la exploración del traumatólogo, lo que influye en la historia clínica y en una amplia variedad de hallazgos clínicos.

La exploración del hombro[11] se centra en determinar la amplitud de movimientos, las maniobras que producen molestias y la evaluación de la incapacidad funcional. La artrosis de cadera se detecta por la evidencia de restricción a la rotación interna y la abducción de la cadera afectada. El grado de dolor e incapacidad sufrido por el paciente puede favorecer la confirmación del diagnóstico y su derivación.

Las manos y los pies[12] pueden mostrar indicios de artrosis (local o como parte de un proceso sistémico) (cap. 241), artritis reumatoide (cap. 243), gota (cap. 252) u otras enfermedades del tejido conectivo. Además de enfermedades musculoesqueléticas regionales, como el síndrome del túnel carpiano, diversas alteraciones médicas y neurológicas pueden requerir la exploración rutinaria de los extremos distales de las extremidades para evitar complicaciones (p. ej., diabetes [neuropatía o úlceras], neuropatía sensitivomotora hereditaria [deformidad en garra del dedo gordo]).

PIEL

La piel debe explorarse con buena luz (cap. 403). Es preferible solicitar al paciente que señale cualquier mancha cutánea que le genere preocupación. La fiabilidad del examinador en relación con algunos de los rasgos más importantes del melanoma (asimetría, irregularidad del color, irregularidad de los márgenes) es de buena a moderada (cap. 188). Es improbable que una lesión simétrica, con bordes regulares, de un solo color, de 6 mm o menor o que no haya aumentado de tamaño, corresponda a un melanoma. Sin embargo, un número creciente de este tipo de hallazgos incrementa sensiblemente la probabilidad de melanoma (cap. 188).

El carcinoma basocelular y el carcinoma epidermoide son más frecuentes que el melanoma (cap. 188). El examinador debe prestar particular atención a las áreas expuestas al sol de nariz, cara, antebrazos y manos.

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

Los detalles completos de la exploración neurológica se presentan en el capítulo 366.

EVALUACIÓN PSIQUIÁTRICA

Durante la exploración general, gran parte de la evaluación psiquiátrica (incluido el estado cognitivo) se lleva a cabo a la vez que se obtiene la anamnesis rutinaria y se revisan los sistemas (cap. 362). La observación de factores como gestos del paciente, afectividad, expresión facial, contenido de pensamiento y comportamiento puede revelar trastornos psiquiátricos subyacentes. El planteamiento de preguntas específicas para detectar síntomas de depresión (v. tabla 362-3) es apropiado para todos los pacientes adultos. El *delirium* (cap. 361) es habitual en pacientes hospitalizados, tanto clínicos como quirúrgicos, y se reconoce por fluctuaciones del estado mental. El eventual *delirium* debe sospecharse cuando el paciente tiene problemas para mantener una conversación normal durante los pases de visita a los pacientes. El profesional de enfermería que atiende al paciente o las personas que visitan al paciente pueden ser quienes lo detecten antes de que el médico lo perciba.

EXPLORACIÓN PÉLVICA

Una exploración completa incluye la descripción de los genitales externos, el aspecto de la vagina y del cuello uterino examinados con un espéculo, y la palpación bimanual del útero y los ovarios (caps. 184 y 219). Sin embargo, las pruebas actuales son insuficientes para evaluar si es necesario un examen pélvico de cribado anual en la mujer adulta asintomática y no embarazada. En un contexto de urgencias, todas las mujeres en edad reproductiva con sangrado vaginal y dolor pélvico deben someterse a una prueba de embarazo y a una ecografía para descartar un posible embarazo ectópico. El diagnóstico de transexualidad e incongruencia de género debe ser establecido por profesionales expertos en la aplicación de estos criterios diagnósticos. Del mismo modo, la atención continuada a pacientes transexuales o con incongruencia de género la prestan mejor los médicos con experiencia en este campo (cap. 215).[13]

GENITALES MASCULINOS

La exploración de los genitales masculinos debe comenzar con una descripción de si el pene está circuncidado y de si existen lesiones cutáneas (p. ej., úlceras o verrugas). Por palpación se debe confirmar la presencia bilateral de testículos en el escroto. Hay que palpar los epidídimos y los testículos en busca de nódulos. La baja incidencia de carcinoma testicular implica que la mayoría de los nódulos son benignos (cap. 185).

En el cribado del carcinoma de próstata, ninguna evidencia apoya la exploración digital rectal en ausencia de un antígeno prostático específico sérico elevado.[14] La exploración digital se realiza con más frecuencia para valorar el aumento de sensibilidad asociado a prostatitis o el crecimiento causante de síntomas del tracto urinario inferior. El tamaño de la próstata se puede expresar en centímetros de anchura y altura.

RECTO

Se puede explorar a los pacientes tumbados de lado, durante una exploración ginecológica bimanual, o estando de pie e inclinados sobre una mesa. La exploración rectal comienza con la inspección del área perianal en busca de lesiones cutáneas. Se introduce un dedo enguantado y bien lubricado en el ano y, mientras se aplica una presión digital suave, el examinador solicita al paciente que apriete como cuando defeca. Esta maniobra facilita la entrada del dedo en el recto. Una respuesta rectal normal incluye el aumento de la tensión del esfínter anal alrededor del dedo. El examinador debe palpar circunferencialmente a lo largo de toda la longitud del dedo insertado en busca de masas. En el cribado del carcinoma colorrectal (cap. 179), el tacto rectal no sustituye a la toma de una muestra de heces recogidas por el paciente.

TELESALUD

El aumento de las consultas de telesalud, especialmente durante la pandemia del síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (cap. 336), ha hecho que se planteen nuevos retos para la exploración física. Con la ayuda de dispositivos digitales (para la frecuencia cardíaca y el electrocardiograma), dispositivos de monitorización domiciliaria (para el peso, la presión arterial y la pulsioximetría) y la intervención de un cuidador (si es necesaria), se puede realizar una exploración física específica de forma virtual.[15]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Centers for Disease Control and Prevention. *Collecting Sexual Orientation and Gender Identity Information: Importance of the Collection and Use of These Data*. Atlanta, GA: CDC; 2020 https://www.cdc.gov/hiv/clinicians/transforming-health/health-care-providers/collecting-sexual-orientation.html. Accessed March 10, 2023.
2. Department of Veterans Affairs. Military Health History Pocket Card for Clinicians. https://www.va.gov/oaa/archive/Military-Health-History-Card-for-print.pdf. Accessed March 10, 2023
3. Ginsburg GS, Wu RR, Orlando LA. Family health history: underused for actionable risk assessment. *Lancet*. 2019;394:596-603.
4. Hendrickson MA, Melton GB, Pitt MB. The review of systems, the electronic health record, and billing. *JAMA*. 2019;322:115-6.
5. US Preventive Services Task Force. Screening for hypertension in adults: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *JAMA*. 2021;325:1650-6.
6. Fukushi I, Pokorski M, Okada Y. Mechanisms underlying the sensation of dyspnea. *Respir Investig*. 2021;59:66-80.
7. Ospina NS, Iñiguez-Ariza NM, Castro MR. Thyroid nodules: diagnostic evaluation based on thyroid cancer risk assessment. *BMJ*. 2020;368:l6670.
8. Abraham RA, Brinker SK. Chronic obstructive pulmonary disease and the physical examination. *Med Clin North Am*. 2022;106:423-35.
9. Wierda E, Bouma BJ, van den Brink RBA. Handheld echocardiography in patients with cardiovascular disease: to use or not to use, that is the question. *Neth Heart J*. 2023;31:47-51.
10. Metcalfe D, Perry DC, Claireaux HA, et al. Does this patient have hip osteoarthritis? The rational clinical examination systematic review. *JAMA*. 2019;322:2323-33.
11. Yang S, Kim TU, Kim DH, et al. Understanding the physical examination of the shoulder: a narrative review. *Ann Palliat Med*. 2021;10:2293-303.
12. James K, Orkaby AR, Schwartz AW. Foot examination for older adults. *Am J Med*. 2021;134:30-5.
13. Caughey AB, Krist AH, Wolff TA, et al. USPSTF approach to addressing sex and gender when making recommendations for clinical preventive services. *JAMA*. 2021;326:1953-61.
14. Halpern JA, Oromendia C, Shoag JE, et al. Use of digital rectal examination as an adjunct to prostate specific antigen in the detection of clinically significant prostate cancer. *J Urol*. 2018;199.
15. Benziger CP, Huffman MD, Sweis RN, et al. The telehealth ten: a guide for a patient-assisted virtual physical examination. *Am J Med*. 2021;134:48-51.
16. Henning RJ. Handheld ultrasound as an adjunct to physical examination in the diagnosis of cardiopulmonary disease. *Future Cardiol*. 2022;18:585-600.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

RESUMEN DE LOS HALLAZGOS PARA EL PACIENTE

El profesional clínico debe resumir al paciente los hallazgos pertinentes, positivos y negativos, y mantener cierto grado de incertidumbre, asumiendo que dicha incertidumbre va acompañada de un plan de acción (p. ej., «volveré a realizarle una exploración en la próxima consulta»). Debe explicarse el fundamento de la solicitud de pruebas de laboratorio, de imagen u otras adicionales. Hay que establecer un plan, destinado a aportarle al paciente retroalimentación e información sobre los resultados, especialmente cuando existe la posibilidad de tener que transmitir malas noticias. Algunos médicos preguntan al paciente si existe «algo más» que deba tratarse. Los pacientes que expresan inquietudes adicionales al final de la consulta pueden haber sentido miedo de abordarlas anteriormente; cuando los problemas no parecen urgentes, es aceptable tranquilizar al paciente y ofrecerle una revaluación mediante una llamada de teléfono de seguimiento o en la próxima consulta.

ORIENTACIONES FUTURAS

La frecuente suposición de que las capacidades de diagnóstico de los médicos se están deteriorando no está avalada por la evidencia. Está demostrado que el abordaje científico destinado a comprender qué es lo que más y lo que menos importa durante la exploración clínica configura un conjunto de capacidades esencial para quienes establecen diagnósticos clínicos. Estas capacidades se han ampliado, incorporando el uso de la ecografía a pie de cama,[16] de utilidad demostrada en algunas situaciones de urgencia (caps. 7 y 97). Dado que los buenos pronósticos de los pacientes, a costes razonables, se consiguen sobre todo en función de la calidad de la información obtenida durante la exploración clínica, la aplicación continuada de los principios científicos a la anamnesis y a la exploración física debe mejorar las capacidades diagnósticas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

7

ABORDAJE DEL PACIENTE CON ALTERACIÓN DE LAS CONSTANTES VITALES

DAVID L. SCHRIGER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

La atención que se presta al paciente está guiada por la integración del síntoma principal y la historia clínica, las constantes vitales y los hallazgos de la exploración (cap. 6). Los médicos deben estar muy atentos a las constantes vitales del paciente, puesto que son marcadores importantes de la estabilidad clínica. Aunque por sí mismas rara vez son el objetivo central de la evaluación clínica, a veces se convierten en el principal foco de atención urgente cuando suponen por sí mismas una amenaza para la vida (caps. 50, 90, 92 y 95).

IMPORTANCIA DE LAS CONSTANTES VITALES

La importancia de las constantes vitales en los cuidados médicos es una difícil cuestión para los defensores de la atención al paciente basada en la evidencia. Ningún médico experimentado estaría dispuesto a atender a sus pacientes sin conocer esos datos básicos, aunque una evaluación formal de la utilidad de las constantes vitales para llegar a un diagnóstico específico concluiría que no son especialmente útiles, porque sus cocientes de probabilidad son demasiado altos para diferenciar a los pacientes con un determinado proceso de otros que no lo padecen (cap. 6). Para enfermedades infrecuentes, su valor predictivo es incluso peor. Por ejemplo, la probabilidad de taquicardia en un paciente con tormenta tiroidea es elevada, aunque la probabilidad de tormenta tiroidea en un paciente con taquicardia aislada es baja. Esta aplicación del teorema de Bayes (cap. 8) demuestra por qué no hay justificación para solicitar pruebas tiroideas a cada uno de los pacientes con taquicardia, y por qué fallan los intentos de establecer pautas uniformes, como «cuando la constante vital *x* está elevada (o disminuida), hay que hacer siempre *y*». Cada una de las constantes vitales puede estar normal o alterada en prácticamente todos los procesos agudos (tabla 7-1) y, por otro lado, las constantes vitales pueden estar transitoriamente alteradas en personas sanas. Cualquier enfoque algorítmico dirigido a la realización de pruebas diagnósticas y al tratamiento como respuesta a la presencia de constantes vitales anómalas sería demasiado vago y complejo para resultar de alguna utilidad.

TABLA 7-1 INTERVALOS NORMALES Y CRÍTICOS PARA CONSTANTES VITALES EN ADULTOS*

	NORMAL	CRÍTICO
Temperatura	36-38 °C	40 °C
Pulso	60-100 latidos/min	< 45 latidos/min, > 130 latidos/min
Frecuencia respiratoria	12-20 respiraciones/min	< 10 respiraciones/min, > 26 respiraciones/min
Saturación de oxígeno	95-100%	< 90%
Presión arterial sistólica	90-130 mmHg	< 80 mmHg, > 200 mmHg
Presión arterial diastólica	60-90 mmHg	< 50 mmHg, > 120 mmHg

*Los valores normales reflejados corresponden a adultos sanos. Los valores fuera de estos intervalos son frecuentes en pacientes que están enfermos o sufren ansiedad por el hecho de ir al médico. Los valores críticos requieren la atención del profesional sanitario en cualquier paciente adulto. Estos valores son específicos (raramente se presentan en pacientes sanos en reposo), pero no sensibles (la mayoría de las constantes vitales de los pacientes enfermos no incluyen valores críticos). Todas las constantes vitales deben interpretarse en el contexto de la situación concreta que presente el paciente (v. texto).

VALOR PREDICTIVO

¿Cómo puede ser que las constantes vitales tengan un escaso valor predictivo del diagnóstico, pero constituyan una parte consustancial de la práctica médica? En primer lugar, aunque las constantes vitales sean insuficientemente predictivas como para ser utilizadas en algoritmos rígidos, estos algoritmos son solo una parte de las diversas técnicas utilizadas por los médicos para diagnosticar y tratar a los pacientes. El patrón de reconocimiento y el modelo hipotético-deductivo son técnicas heurísticas basadas no tanto en la tendencia promedio de un único factor (p. ej., si se observa hipotensión en el *x*% de los casos de shock séptico) o de un pequeño número de factores (p. ej., en el *y*% de los casos de shock séptico se observa hipotensión y taquicardia), sino más bien en la compleja interacción de múltiples factores (representada, por ejemplo, en el siguiente razonamiento: como este paciente es un anciano que parece muy afectado, sufre hipertrofia prostática y antecedentes de infecciones urinarias, presenta taquicardia e hipotensión, tiene campos pulmonares limpios y una próstata aumentada de tamaño, pero no dolorosa en la palpación, y su saturación de oxígeno es del 97%, debe ser tratado por sepsis de origen urinario [cap. 263] a la espera de los resultados del análisis y del cultivo de orina). Así pues, las constantes vitales pueden desempeñar una función importante en la toma de decisiones médicas, incluso aunque sus cocientes de probabilidad sean irrelevantes.

A pesar de su escaso valor predictivo para cualquier diagnóstico individual, las constantes vitales alteradas ayudan a identificar a los pacientes más enfermos.[1] Por ejemplo, en el servicio de urgencias, incluso una sola constante vital anómala aumenta significativamente la probabilidad de resultados adversos en pacientes ancianos aproximadamente en un 50% de los casos. Las constantes vitales anómalas en el momento del alta del servicio de urgencias aumentan la probabilidad de reingreso rápido, y su eventual alteración tras el ingreso conlleva un riesgo 20 veces mayor de deterioro importante posterior. Las constantes vitales alteradas también son un factor predictivo clave para determinar qué pacientes están expuestos a mayor riesgo de fallecer poco después de recibir el alta del servicio de urgencias o después de un ingreso hospitalario.[2]

La utilidad de las constantes vitales también se pone de manifiesto por el hecho de que sus alteraciones más intensas se asocian a un peor pronóstico. Por ejemplo, en pacientes ingresados, una constante vital críticamente anómala conlleva cerca de un 1% de riesgo de fallecimiento del ingresado, mientras que tres constantes vitales alteradas a la vez suponen casi un 25% de riesgo de muerte.

CONSTANTES VITALES COMO SÍNTOMAS

Las constantes vitales anómalas rara vez constituyen el problema fisiopatológico fundamental. En el shock (cap. 92), la hipotensión y la taquicardia son manifestaciones de procesos fisiopatológicos a nivel celular y molecular. Dadas las complejas conexiones entre enfermedad clínica y fisiopatología fundamental, y entre esta y las constantes vitales alteradas, no sorprende que los vínculos entre los estados de enfermedad y las constantes vitales no sean demasiado sólidos. Hasta que las nuevas tecnologías sean capaces de realizar medidas directas del proceso patológico primario, las constantes vitales siguen siendo unas importantes, aunque imperfectas, variables de valoración indirectas.

Las cinco constantes vitales fundamentales son temperatura, pulso, presión arterial, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno (pulsioximetría). La pulsioximetría se incluye porque está ampliamente disponible, no es invasiva, es relativamente barata y proporciona información específica sobre la frecuencia respiratoria. Algunos profesionales abogan por considerar el dolor, el hábito de fumar y el peso como constantes vitales evaluables de manera sistemática; aunque cada una de estas variables tiene sus correspondientes argumentos en su favor, no se considerarán aquí. Los médicos nunca deben olvidar que la constante vital más importante es el aspecto del paciente; el aspecto general es un signo que ofrece una referencia esencial sobre la intensidad y la urgencia de la evaluación.

MEDICIÓN DE LAS CONSTANTES VITALES

Aunque la obtención de las constantes vitales es generalmente sencilla, la validez y la fiabilidad de la medición dependen de la aplicación de técnicas correctas y, en el caso de la presión arterial y de la pulsioximetría, de un equipo de medición en buenas condiciones de mantenimiento adecuado. En una época de creciente auge de la telesalud, en parte debido a la pandemia del síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (cap. 336), las constantes vitales pueden medirse cada vez con mayor frecuencia a través de dispositivos de uso doméstico, incluidos los sensores portátiles (vestibles).[3]

La medición de la temperatura en el recto y en la boca es, por lo general, bastante precisa (cap. 259), aunque las temperaturas orales pueden estar falsamente disminuidas en pacientes que respiran por la boca. La temperatura axilar es poco fiable y no debe usarse. Existe una amplia variabilidad en cuanto a validez y fiabilidad de las medidas realizadas con termómetros óticos. En pacientes con sospecha de hipotermia es preferible utilizar un termómetro específico para la hipotermia, y en pacientes con hipo- o hipertermia grave se debe medir la temperatura central con un sensor esofágico, vesical o rectal (cap. 95).

La presión arterial se tiene que medir con un manguito de tamaño adecuado (cap. 64). Los aparatos automáticos para medir la presión arterial proporcionan algunas veces resultados falsos, por lo que cualquier valor cuestionable debe confirmarse con auscultación manual y repitiendo la medición en otras extremidades. La mejor forma de obtener el pulso es por palpación, ya que esta técnica proporciona la oportunidad de valorar la regularidad y las características de la onda. Es preciso contar los latidos durante un tiempo suficiente que permita obtener una frecuencia precisa (al menos 15 s). Las frecuencias cardíacas elevadas o las arritmias detectadas en la lectura digital de un monitor cardíaco, ya sea observado cerca del paciente, mediante telemetría cardíaca estandarizada fuera de las instalaciones o mediante un dispositivo electrónico portátil,[4] deben confirmarse mediante palpación, puesto que estos monitores pueden contar de forma espuria ondas P grandes, ondas T o picos de marcapasos como ondas R, informando así de una frecuencia cardíaca que duplica la real. Algunos abogan por medir las constantes vitales ortostáticas (la comparación de la presión arterial y del pulso en decúbito supino, en sedestación y en bipedestación), aunque se ha comprobado que son medidas poco sensibles e inespecíficas de la hipovolemia. Cierto grado de hipotensión ortostática también es frecuente en pacientes cuya hipertensión (cap. 64) se trata de forma intensiva, pero ello no debe ser motivo para reducir la pauta del tratamiento, a menos que lo requieran los síntomas del paciente.[5]

Como la frecuencia respiratoria habitual está entre 12 y 20 respiraciones/min, y puesto que existe una considerable variación entre respiraciones, su valor debe medirse durante al menos 30 s, y preferiblemente durante 1 min. Las nuevas tecnologías que presuntamente miden la frecuencia respiratoria no han demostrado ser útiles en clínica. La saturación de oxígeno depende de la tecnología, por lo que es fundamental comprender las peculiaridades del dispositivo que se utilice. Es poco probable que las mediciones sean válidas, a menos que exista una buena correlación entre la lectura del pulso de la máquina y el pulso del paciente, y las lecturas de la pulsioximetría de los teléfonos inteligentes suelen ser poco fiables.[6] La sonda debe colocarse en alguna parte del cuerpo que esté caliente y bien perfundida. Los pulsioxímetros comparan la absorción de la luz en dos longitudes de onda, por lo que las lecturas pueden ser falsamente altas en procesos que cambien el color de la hemoglobina oxigenada o desoxigenada, como la intoxicación por monóxido de carbono (cap. 82), la metahemoglobinemia (cap. 147), algunas de las hemoglobinopatías menos comunes y la pigmentación de la piel. A este respecto, por ejemplo, la pulsioximetría sobrestima ligeramente la saturación de oxígeno en los pacientes de raza negra .[7]

PAPEL DE LAS CONSTANTES VITALES EN EL MANEJO DEL PACIENTE

Las constantes vitales que aparezcan alteradas deben ser medidas de nuevo. Algunas anomalías requieren evaluación inmediata (tabla 7-2). Otras alteraciones de las constantes vitales pueden ser comprobadas de nuevo en el futuro, a menos que ya se conozcan previamente, en cuyo caso es posible iniciar un procedimiento diagnóstico guiado por los antecedentes del paciente y por los hallazgos de la exploración. Es fundamental que los médicos «traten siempre al paciente, no sus constantes vitales».

PACIENTES SIN SÍNTOMAS SISTÉMICOS

En los pacientes que acuden a la consulta para una evaluación rutinaria o presentan síntomas no sistémicos (p. ej., una lesión en la rodilla), una constante vital anómala rara vez es el preludio de una enfermedad aguda. Lo más habitual es que una constante vital alterada corresponda a una lectura errónea o a un hallazgo transitorio debido a variación aleatoria, dolor o ansiedad, que no requieren evaluación ni tratamiento y que pueden volver a comprobarse en el futuro. En ocasiones, la anomalía de una constante vital es la manifestación única o más aparente de una afección crónica o un factor de riesgo. La medición de una presión arterial elevada como indicador diagnóstico de hipertensión es el clásico ejemplo del valor de las constantes vitales en esos enfermos.

PACIENTES QUE REFIEREN ENFERMEDAD SISTÉMICA, PERO NO PARECEN ESTAR MUY ENFERMOS

En pacientes sintomáticos que no parecen encontrarse especialmente enfermos, las constantes vitales desempeñan dos papeles adicionales. En primer lugar, las anomalías de las constantes vitales proporcionan una información que puede sugerir o apoyar un determinado diagnóstico. La presencia de fiebre en un paciente con tos productiva, disnea y estertores localizados y egofonía avalan un diagnóstico de neumonía infecciosa. Las constantes vitales también pueden servir para definir el tratamiento y clasificar al paciente. Por ejemplo, las guías de manejo de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (cap. 85) incorporan formalmente las constantes vitales.

La segunda función de las constantes vitales en el paciente sintomático estable es avisar de que el paciente está más enfermo de lo que parece. Por ejemplo, la presencia de hipotensión en un paciente con buen aspecto, en el que se sospecha una pielonefritis, puede ser una indicación de sepsis o de hipovolemia. Sin embargo, para que las constantes vitales resulten útiles, el médico debe prestarles atención e incorporarlas de forma explícita a un razonamiento que considere los diagnósticos de riesgo asociados con esas constantes vitales anómalas. El médico debe decidir entonces si la probabilidad de cada uno de los potenciales diagnósticos peligrosos es suficientemente alta como para justificar una evaluación específica. Desgraciadamente, no existen reglas rápidas ni de fácil aplicación que distingan las anomalías falsas, que pueden ser ignoradas, de aquellas otras que deben promover la realización de pruebas adicionales o de tratamientos. Lo que sí puede afirmarse es que el médico competente, o que está al corriente de las constantes vitales alteradas y está dispuesto a contemplar un cambio en el tratamiento o el plan de actuación, a veces facilitado por sistemas de alerta automáticos,[8] tiene menos probabilidades de cometer errores.

Merecen especial mención algunos aspectos específicos. En primer lugar, el concepto de «normalidad» es relativo para la mayoría de las constantes vitales. La presión arterial debe interpretarse en el contexto de cada paciente. Por ejemplo, una presión arterial de 88/64 mmHg puede ser razonable para una mujer joven de 50 kg de peso, por lo demás sana, pero es un potencial motivo de preocupación en un hombre de mediana edad de 90 kg de peso. De igual forma, una presión arterial de 128/80 mmHg podría ser correcta en un hombre de 60 años, pero preocupante en una mujer embarazada de 34 semanas. Por otra parte, como las constantes vitales son medidas de enfermedad poco sensibles, unas constantes normales no deben disuadir al médico de considerar diagnósticos potencialmente críticos. Por ejemplo, los adultos jóvenes con buena condición física pueden mantener constantes vitales normales hasta bien avanzado un proceso de shock.

USO DE LAS CONSTANTES VITALES EN PACIENTES QUE PARECEN ESTAR MUY ENFERMOS

A la vista de su aspecto y sus síntomas, es previsible que algunos pacientes presenten constantes vitales alteradas. En pacientes de extrema gravedad, la atención médica debe plantearse de acuerdo con directrices bien establecidas, como las de soporte vital cardíaco avanzado (cap. 50) y soporte vital avanzado para traumatismos, y algoritmos para el tratamiento del shock (caps. 93 y 94). En el caso de los pacientes hospitalizados, unas constantes vitales marcadamente anómalas requieren una evaluación urgente (tabla 7-3), que en algunos entornos puede activar la intervención de un equipo de respuesta rápida.[9] En el caso de estos pacientes de aspecto enfermo, deben producirse dos procesos. En uno, el médico, provisto de todo su conocimiento del diagnóstico diferencial de cada constante vital anómala y con capacidad de obtener una anamnesis exhaustiva y una adecuada exploración, reduce la lista de diagnósticos potenciales y

TABLA 7-2 ALTERACIONES QUE REQUIEREN UNA EVALUACIÓN RÁPIDA EN EL PACIENTE ASINTOMÁTICO

Un pulso rápido e irregularmente irregular (si no se conoce que sea crónico) debería dar lugar a la evaluación del ritmo cardíaco, con el fin de identificar, evaluar y tratar la fibrilación auricular (cap. 52), y de este modo disminuir el riesgo de accidente cerebrovascular
Una frecuencia cardíaca por encima de 130 latidos/min siempre requiere un electrocardiograma, con el fin de determinar el ritmo cardíaco del paciente y considerar el diagnóstico diferencial de taquicardia (hipovolemia, anemia y enfermedad tiroidea en particular)
Una presión arterial diastólica marcadamente elevada (p. ej., > 115 mmHg) debe dar lugar a una evaluación en términos de situación de urgencia hipertensiva (cap. 64). Cabe destacar que la hipertensión en ausencia de signos de daño agudo de un órgano diana no requiere tratamiento agudo, puesto que podría conllevar una reducción de la presión de perfusión intracraneal y causar un accidente cerebrovascular. A los pacientes que presentan presión arterial elevada se les debe proponer la evaluación y, en su caso, el tratamiento de la hipertensión crónica (cap. 64)
Un pulso o una presión arterial marcadamente bajos en pacientes que reciben tratamientos cardioactivos deben conducir a una confirmación de que el paciente realmente es asintomático, a una investigación de las dosis de estos tratamientos y a una reconsideración del régimen de tratamiento
Un pulso marcadamente bajo en pacientes ancianos que no reciben fármacos para el control de la frecuencia cardíaca debe dar lugar a una evaluación del sistema de conducción cardíaca del paciente
Una saturación de oxígeno por debajo del 93% en ausencia de problemas pulmonares conocidos debe dar lugar a una evaluación de la situación pulmonar del paciente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 7-3 CONSTANTES VITALES ANÓMALAS QUE REQUIEREN EVALUACIÓN URGENTE

Frecuencia cardíaca
- Frecuencia cardíaca < 40 latidos/min, especialmente en presencia de síntomas
- Frecuencia cardíaca en reposo > 140 latidos/min

Presión arterial
- Presión arterial sistólica < 90 mmHg o > 30-40 mmHg por debajo de la presión arterial estable habitual del paciente
- Presión arterial sistólica > 200 mmHg durante > 30 min
- Presión arterial diastólica > 110 mmHg con síntomas

Frecuencia respiratoria
- Frecuencia respiratoria < 8 respiraciones/min o > 35 respiraciones/min
- Nueva aparición de disnea marcada, vías respiratorias comprometidas, cianosis

Oxigenación
- Saturación de O_2 < 85% durante > 5 min (excepto pacientes con hipoxemia crónica grave)
- Necesidad de O_2 suplementario al 100% o de una mascarilla de O_2 sin reinhalación

Temperatura
- Temperatura corporal < 35 °C
- Temperatura corporal > 39 °C o asociada a descompensación aguda

decide cuáles tienen la suficiente probabilidad para justificar su evaluación. Simultáneamente, el profesional clínico considera la lista de opciones terapéuticas para todos los diagnósticos asociados a esa constante vital fuera de lo normal y, antes de establecer un diagnóstico definitivo, inicia los tratamientos cuyo beneficio potencial de administración precoz supere a sus potenciales inconvenientes. Por ejemplo, la administración de antibióticos a pacientes febriles con sospecha de infección bacteriana, de hidrocortisona para pacientes hipotensos con riesgo de déficit suprarrenal (cap. 208) y de tiamina en pacientes hipotérmicos con riesgo de encefalopatía de Wernicke (cap. 384), puede mejorar los resultados y es poco probable que sean nocivos incluso si el paciente no tiene la patología sospechada. Aunque los tratamientos empíricos precoces pueden salvar vidas en pacientes seleccionados, no se debe abusar de ellos; los médicos deben evitar actuar de forma automática con respuestas que puedan producir más daños que beneficios. La actual pandemia de COVID-19 (cap. 336) proporciona un ejemplo útil de este principio. Al inicio de la pandemia, los pacientes que presentaban valores bajos de pulsioximetría eran intubados de manera sistemática. Solo más tarde quedó claro que este planteamiento no era óptimo, sino que la ventilación no invasiva y, a veces, la colocación del paciente en decúbito prono eran mejores respuestas (cap. 337).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y OPCIONES DE TRATAMIENTO

Alteración de una única constante vital

Como las constantes vitales están alteradas prácticamente en cualquier enfermedad, ningún diagnóstico diferencial puede definirse de modo generalizado. El médico debe concentrarse inicialmente en las enfermedades habituales y en las que requieren tratamiento específico. El proceso deductivo ha de comenzar con el síntoma principal y la anamnesis, para ir incorporando posteriormente información sobre las constantes vitales y del resto de la exploración física.

Alteración de varias constantes vitales

Es probable que los pacientes con enfermedad aguda presenten varias constantes vitales alteradas. Aunque en algunos procesos específicos (p. ej., hipotensión, taquicardia e hipotermia en las sepsis graves) predominan determinados patrones de constantes vitales anómalas, ninguno puede considerarse patognomónico. El objetivo del médico es poner los medios necesarios para establecer un diagnóstico, a la vez que proporciona un tratamiento cuyos beneficios superen los potenciales daños.

Generalmente, la fiebre va acompañada de taquicardia, con una pauta de aplicación general de aumento de la frecuencia cardíaca de 10 latidos/min por cada 1 °C que aumenta la temperatura. La ausencia de taquicardia en presencia de fiebre se conoce como disociación pulso-temperatura y se ha descrito en cuadros como fiebre tifoidea (cap. 284), legionelosis (cap. 290), babesiosis (cap. 324), fiebre Q (cap. 302), infecciones por *Rickettsia* (cap. 302), paludismo (cap. 316), leptospirosis (cap. 298), neumonía por *Chlamydia* (cap. 294) e infecciones virales como el dengue (cap. 352), la fiebre amarilla (cap. 351) y las fiebres hemorrágicas producidas por virus (cap. 351), aunque se desconoce el valor predictivo de este signo.

La comparación entre la frecuencia respiratoria y la pulsioximetría ofrece mucha información. La hiperventilación en presencia de una elevada saturación de oxígeno apunta a un proceso del sistema nervioso central o una acidosis metabólica, más que a la existencia de afección cardiopulmonar. En presencia de bajos valores de saturación de oxígeno, las frecuencias respiratorias bajas indican hipoventilación central (cap. 74), que puede responder a antagonistas de los opioides.

La presencia de hipertensión y bradicardia en el paciente obnubilado o comatoso se conoce como reflejo de Cushing, signo relativamente tardío de hipertensión intracraneal. El objetivo es conseguir el diagnóstico y tratamiento del paciente antes de que se desarrolle dicho reflejo de Cushing.

ESTRATEGIA ANTE LA PRESENCIA DE CONSTANTES VITALES ESPECÍFICAS ALTERADAS

Temperatura elevada

La temperatura normal se fija a menudo en alrededor de 37° C, si bien existe una considerable variación diurna y entre personas.[10] Además, los datos indican que la temperatura normal del cuerpo humano está ahora más cerca de los 36,1° C;[11] en cualquier caso, 38 °C son actualmente el umbral de fiebre más citado. Si se sospecha que la fiebre es consecuencia de una infección, debe tratarse con antipiréticos y antimicrobianos adecuados (cap. 259). Nunca se insistirá lo suficiente en la importancia de la administración precoz de antibióticos a los pacientes potencialmente sépticos (caps. 259 y 260). La hipertermia (temperatura por encima de 40 °C) debe tratarse con medidas para enfriar al paciente, como bolsas de hielo, rociado de agua fría frente a ventiladores, lavado gástrico con líquidos fríos y, en caso de síndromes relacionados con la medicación, fármacos como el dantroleno (cap. 95). La mayoría de los servicios de anestesia hospitalarios disponen de un equipo para el tratamiento de la hipertermia maligna (cap. 400).

Temperatura baja

El tratamiento de la hipotermia depende fundamentalmente de su causa (cap. 95). La temperatura corporal disminuye cuando la pérdida de calor excede a su producción. Se han considerado todos los posibles mecanismos lógicos relacionados con este fenómeno. La disminución del calor corporal puede ser consecuencia de hipofunción endocrina (p. ej., enfermedad de Addison [cap. 208], hipopituitarismo [cap. 205], hipotiroidismo [cap. 207]) o pérdida de la capacidad para producir escalofríos (p. ej., parálisis neurológica o inducida por fármacos, o trastornos neuromusculares). El mal funcionamiento del sistema regulador hipotalámico obedece a hipoglucemia (cap. 210) o a diversos trastornos del sistema nervioso central (encefalopatía de Wernicke [cap. 384], accidente cerebrovascular [cap. 376], tumores [cap. 175] y traumatismos [cap. 368]).[12] En las sepsis puede producirse un nuevo ajuste del umbral de la temperatura normal. El incremento de la pérdida de calor es consecuencia de exposición al frío, y de trastornos conductuales y físicos que impiden que el paciente perciba el frío y reacciones a él, o bien de trastornos cutáneos que disminuyen su capacidad de retener calor o de vasodilatación (incluida la ingestión de etanol). Una anamnesis y una exploración detalladas deben arrojar luz sobre cuál de estas posibilidades es la más probable.

En este contexto conviene realizar algunas puntualizaciones. La columna vertebral de un paciente con confusión e hipotermia que ha sido «encontrado inconsciente» debe ser protegida y valorada, dado que es posible que la parálisis como consecuencia de una caída haya impedido que el paciente busque refugio y puede tener disminuida su capacidad de producir calor. El médico no debe olvidar la administración de antibióticos a pacientes que puedan estar sépticos (cap. 94), de tiamina a los que puedan tener una encefalopatía de Wernicke (cap. 384), de hidrocortisona a los enfermos que puedan tener insuficiencia suprarrenal (cap. 208) y de hormonas tiroideas a los que puedan estar en coma por mixedema (cap. 207). Los pacientes con hipotermia intensa (cap. 95) deben ser tratados con extremo cuidado, dado que cualquier estímulo puede provocar arritmias ventriculares. Incluso en ausencia de pulsos, las maniobras de reanimación cardiopulmonar solo deben utilizarse en pacientes con fibrilación ventricular o asistolia.

Frecuencia cardíaca elevada

La frecuencia, el ritmo y el electrocardiograma diferencian la taquicardia sinusal de las taquiarritmias (caps. 49, 50, 52 y 53). Estas pueden deberse a afecciones que requieran tratamiento específico (p. ej., sepsis [cap. 94], trastornos electrolíticos [caps. 102 a 104], trastornos endocrinos [cap. 202] y envenenamientos [caps. 20 y 96]) antes de que sea probable que la arritmia se resuelva. En la taquicardia sinusal, el tratamiento de la causa subyacente es siempre de capital importancia. Entre los distintos tratamientos se encuentran antipiréticos (para la fiebre); ansiolíticos; líquidos orales o intravenosos (en las hipovolemias); nitratos, inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina y diuréticos (en la insuficiencia cardíaca y la sobrecarga de líquidos [cap. 46]); oxígeno (en caso de hipoxemia); α-bloqueantes (en las sobredosis de estimulantes); β-bloqueantes (en los síndromes coronarios agudos [caps. 57 y 58] o en la tormenta tiroidea [cap. 207]), y lisis o anticoagulantes (en la embolia pulmonar [cap. 68]). La taquicardia es a menudo una respuesta adecuada a una situación clínica y no se trata de forma sistemática, a menos que ya esté provocando o sea probable que cause problemas secundarios.

Pulso lento

La bradicardia (cap. 51) puede ser fisiológica (en deportistas y en otras personas con aumento del tono vagal) o secundaria a medicamentos cardíacos (p. ej., β-bloqueantes, bloqueantes de los canales del calcio, digoxina), sobredosis (p. ej., colinérgicos, fármacos con cronotropismo negativo), trastorno del sistema de conducción cardíaca, anomalías de los electrólitos (hiperpotasemia intensa) o infarto de miocardio de la cara inferior (caps. 51 y 58). Los pacientes asintomáticos no requieren tratamiento inmediato. El objetivo terapéutico es conseguir una frecuencia cardíaca suficiente para lograr una perfusión tisular idónea y aliviar los síntomas (cap. 50). Las sobredosis deben tratarse con los antídotos específicos (cap. 96). Los trastornos endocrinos se abordan con terapia sustitutiva. En los pacientes con síndrome coronario agudo (cap. 57), el objetivo es restaurar la perfusión y aliviar la isquemia. Los pacientes con bradicardia

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Asiimwe SB, Vittinghoff E, Whooley M. Vital signs data and probability of hospitalization, transfer to another facility, or emergency department death among adults presenting for medical illnesses to the emergency department at a large urban hospital in the United States. *J Emerg Med*. 2020;58:570-80.
2. Jayasundera R, Neilly M, Smith TO, et al. Are early warning scores useful predictors for mortality and morbidity in hospitalised acutely unwell older patients? A systematic review. *J Clin Med*. 2018;7:309.
3. Hamza M, Alsma J, Kellett J, et al. Can vital signs recorded in patients' homes aid decision making in emergency care? A scoping review. *Resusc Plus*. 2021;6:100116.
4. Bayoumy K, Gaber M, Elshafeey A, et al. Smart wearable devices in cardiovascular care: where we are and how to move forward. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18:581-99.
5. Juraschek SP, Hu JR, Cluett JL, et al. Effects of intensive blood pressure treatment on orthostatic hypotension: a systematic review and individual participant-based meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2021;174:58-68.
6. Modi AM, Kiourkas RD, Li J, et al. Reliability of smartphone pulse oximetry in subjects at risk for hypoxemia. *Respir Care*. 2021;66:384-90.
7. Jamali H, Castillo LT, Morgan CC, et al. Racial disparity in oxygen saturation measurements by pulse oximetry: evidence and implications. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19.
8. Escobar GJ, Liu VX, Schuler A, et al. Automated identification of adults at risk for in-hospital clinical deterioration. *N Engl J Med*. 2020;383:1951-60.
9. Fischer CP, Bilimoria KY, Ghaferi AA. Rapid response teams as a patient safety practice for failure to rescue. *JAMA*. 2021;326:179-80.
10. Geneva II, Cuzzo B, Fazili T, et al. Normal body temperature: a systematic review. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6:1-7.
11. Diamond A, Lye CT, Prasad D, et al. One size does not fit all: assuming the same normal body temperature for everyone is not justified. *PLoS One*. 2021;16:e0245257.
12. Oka T. Stress-induced hyperthermia and hypothermia. *Handb Clin Neurol*. 2018;157:599-621.
13. Napolitano JD. The physical examination to assess for anemia and hypovolemia. *Med Clin North Am*. 2022;106:509-18.
14. Haskings EM, Eissa M, Allard RV, et al. Point-of-care ultrasound use in emergencies: what every anaesthetist should know. *Anaesthesia*. 2023;78:105-18.
15. Cooke K, Sharvill R, Sondergaard S, et al. Volume responsiveness assessed by passive leg raising and a fluid challenge: a critical review focused on mean systemic filling pressure. *Anaesthesia*. 2018;73:313-22.
16. Hale ZE, Singhal A, Hsia RY. Causes of shortness of breath in the acute patient: a national study. *Acad Emerg Med*. 2018;25:1227-34.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

o hipotensión profundas en ocasiones requieren fármacos cronótropos para aumentar la perfusión, incluso aunque incrementen las demandas de oxígeno miocárdico. En pacientes normotensos con bradicardia moderada solo se utilizan cronótropos si los síntomas y la isquemia no pueden resolverse por otro medio. La atropina es el principal fármaco utilizado para la bradicardia; el isoproterenol y la colocación de marcapasos cardíacos se reservan para los casos que no respondan a este tratamiento (cap. 51).

Presión arterial elevada

La elevación de la presión arterial no requiere tratamiento agudo en ausencia de síntomas o signos de lesión de los órganos diana (cap. 64). En pacientes con presión arterial muy por encima de los valores basales, la anamnesis y la exploración sirven para valorar las situaciones que se definen como «crisis hipertensivas»: signos de encefalopatía, hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular isquémico, insuficiencia cardíaca, edema pulmonar, síndrome coronario agudo, disección aórtica, insuficiencia renal y preeclampsia. En ausencia de estos procesos, el tratamiento consiste en restaurar o ajustar la medicación de los pacientes con hipertensión conocida y en iniciar un programa de control de la tensión y adecuada evaluación de las personas sin antecedentes previos de hipertensión (cap. 64).

Los pacientes con crisis hipertensivas verdaderas deben ser tratados con fármacos adecuados para cada situación específica. Como los descensos rápidos de la presión arterial pueden ser tan perjudiciales como el propio estado hipertensivo, es preferible utilizar fármacos intravenosos de vida media corta, como nitroprusiato, labetalol, nitroglicerina y esmolol (cap. 64).

Presión arterial baja

La presión arterial baja se evalúa en el contexto de los síntomas del paciente, de su apariencia general y de los signos encontrados en la exploración. El tratamiento depende de ese contexto. Un mismo valor de presión arterial en dos pacientes diferentes puede implicar la necesidad de administrar fármacos intravenosos inótropos en uno de ellos, sin que sea necesario tratar al otro.

En pacientes taquicárdicos hipotensos, el médico debe integrar rápidamente todas las pruebas disponibles para determinar la volemia, la función cardíaca, la capacitancia vascular y la causa primaria de la taquicardia (cap. 92).[13] No todos los pacientes con hipotensión y taquicardia están en shock, ni todos los que presentan shock padecen hipotensión y taquicardia. La ecografía de diagnóstico inmediato (cap. 39)[14] del corazón y de la vena cava inferior puede ser útil para diferenciar la causa del shock.

El tratamiento del shock se basa en la causa, sea este hipovolémico, cardiógeno o distributivo (séptico, neurógeno, anafiláctico) (caps. 92 a 94). Dependiendo de su valor de hemoglobina, los pacientes con hipotensión sintomática que se considere secundaria a una disminución del volumen intravascular deben elevar las piernas y recibir reanimación con líquidos intravenosos y cristaloides o con sangre (cap. 92).[15] En los enfermos con cardiopatía conocida, en los ancianos o personas especialmente débiles y en aquellos cuya volemia sea dudosa, es fundamental administrar los líquidos en pequeños bolos (p. ej., 250 ml de solución salina isotónica), seguidos cada uno de ellos por una nueva valoración, para evitar la aparición de insuficiencia cardíaca yatrógena. El soporte con inótropos se reserva para los enfermos que no respondan a la reposición de líquidos. Se debe tener presente la posibilidad de insuficiencia cardíaca con gasto elevado, en pacientes con posible tormenta tiroidea o con sobredosis de estimulantes.

Frecuencia respiratoria elevada

La taquipnea es una respuesta normal a la hipoxemia (v. más adelante) o a la acidemia (cap. 104).[16] El tratamiento de la taquipnea en ausencia de hipoxemia va dirigido a la causa subyacente, que a menudo es el dolor (cap. 26). La administración de ansiolíticos (p. ej., diacepam, de 5 a 10 mg p.o., i.m. o i.v.; loracepam, de 1 a 2 mg p.o., i.m. o i.v.) o unas palabras tranquilizadoras pueden calmar al paciente con hiperventilación por causas conductuales. Se ha observado que hacer que el paciente respire dentro de una bolsa de papel no es un abordaje eficaz. La embolia pulmonar (cap. 68) no siempre reduce la saturación de oxígeno ni provoca una baja PO_2, y debe considerarse siempre en un paciente de riesgo con taquipnea inexplicada.

Frecuencia respiratoria reducida

Cualquier alteración del centro respiratorio del sistema nervioso central puede deprimir el estímulo respiratorio (cap. 74). Los opioides y otros sedantes, y algunos procesos neurológicos son causas frecuentes de reducción de la frecuencia respiratoria. El tratamiento fundamental de la apnea es la ventilación mecánica (cap. 91), pero se puede intentar la administración de antagonistas de opioides en los pacientes con antecedentes o signos exploratorios de uso o abuso de opioides (miosis, marcas de inyecciones, parches de opioides) indicativos (cap. 365). En los pacientes que no presentan apnea, la ventilación mecánica, no invasiva o invasiva (intubación), está indicada en los que respiran con una frecuencia demasiado baja para mantener una saturación de oxígeno aceptable y en los que retienen dióxido de carbono en cantidad suficiente para deteriorar la función mental. Los pacientes que no sean capaces de proteger las vías respiratorias deben ser intubados. Se administrará oxígeno a todos los casos de hipopnea que presenten hipoxemia (v. anteriormente). Los pacientes con hipoventilación crónica (cap. 74) pueden estar reteniendo HCO_3^- para compensar la elevada PCO_2 y, quizá, dependen de la hipoxia para mantener el impulso respiratorio. En ellos, la administración demasiado agresiva de oxígeno puede aminorar la frecuencia respiratoria, incrementar la PCO_2 y agravar la obnubilación mental (cap. 90).

Saturación de oxígeno reducida

En los pacientes con hipopnea, los esfuerzos iniciales deben ir encaminados a incrementar la frecuencia (v. anteriormente) y el volumen respiratorios. Independientemente de la etiología, la base del abordaje es la administración de oxígeno en cantidad suficiente para restaurar la adecuada saturación de oxígeno (PO_2 > 60 mmHg, saturación de oxígeno > 90%). Cuando el oxígeno no es suficiente por sí solo, es necesario utilizar métodos no invasivos para mejorar la ventilación, o incluso la intubación traqueal (cap. 90). El oxígeno debería elevar la PO_2 en todos los pacientes, excepto en los que presenten una derivación de derecha a izquierda (cap. 55). El tratamiento de procesos que provocan hipoxemia incluye la administración de antibióticos (neumonía), broncodilatadores (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), diuréticos y vasodilatadores (edema pulmonar), anticoagulantes (embolia pulmonar), oxígeno hiperbárico (intoxicación por monóxido de carbono), azul de metileno (metahemoglobinemia, sulfohemoglobinemia) y transfusión (anemia).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

8

INTERPRETACIÓN ESTADÍSTICA DE DATOS PARA LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS

THOMAS H. PAYNE

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Las técnicas estadísticas son claves para la medicina basada en la evidencia. El método científico se basa en la formulación de una hipótesis y el diseño de un experimento para comprobar dicha hipótesis. Este sólido planteamiento ha sido la raíz de los avances en las tareas humanas y, particularmente, en la medicina. Una descripción clara de una pregunta, la formulación de una hipótesis, un cuidadoso diseño del experimento para comprobar la hipótesis, la recopilación de datos sin sesgos y el apropiado análisis de los resultados del experimento permiten determinar si una prueba o tratamiento resultan útiles o no. Si esos pasos no se llevan a cabo de una manera rigurosa, las pruebas estadísticas probablemente producirán resultados inexactos o poco fiables.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La *incidencia* describe el número de sujetos que *contraen* una determinada enfermedad *a lo largo de un período* dividido entre la población en riesgo. La incidencia se suele expresar como una tasa (p. ej., 7 por 1.000 al año), aunque en ocasiones puede indicarse en forma de proporción, como sería el caso de la incidencia registrada durante todo el período vital. La *prevalencia* describe el número de sujetos que *presentan* una enfermedad en *un momento concreto* dividido entre la población en riesgo; siempre se expresa en forma de proporción. En cualquier instante de tiempo, la prevalencia de una enfermedad viene definida por el producto de la incidencia de la enfermedad multiplicada por su duración promedio.

INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS

Los médicos se ven continuamente enfrentados a datos procedentes de muchas fuentes, que incluyen mediciones clínicas (p. ej., de las constantes vitales), pruebas de laboratorio y estudios de imagen. De hecho, el trabajo de un médico de hoy en día es, en muchos sentidos, un trabajo de manejo de la información. Aunque el médico no puede llevar a cabo análisis estadísticos independientes sin ayuda, el conocimiento de los fundamentos del análisis de datos resulta clave para la capacidad de evaluarlos y para determinar cómo integrar la información en la práctica clínica.

Este conocimiento también es esencial para comprender la bibliografía médica e incorporarla a la práctica. Cada año se publican millones de artículos de investigación, y su calidad varía ampliamente. Los artículos publicados en las revistas médicas de primer nivel son sometidos a revisiones estadísticas rigurosas, lo que no sucede en muchas otras publicaciones. Aunque generalmente no es aconsejable basar las decisiones clínicas en un único estudio, los médicos se ven a menudo enfrentados a nueva información y al dilema de cómo abordarla.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Ambas metas, la interpretación de los datos clínicos y la comprensión de la bibliografía médica, requieren estar familiarizado con las leyes de la probabilidad y el campo de la estadística.

DATOS Y SUS CARACTERÍSTICAS

La variabilidad es una constante de la naturaleza. Las técnicas estadísticas se centran en describir los datos y distinguir las diferencias que reflejan las variaciones al azar de aquellas otras que constituyen diferencias reales. En primer lugar, es necesario definir la naturaleza de los datos elementales que se están analizando. Los datos numéricos pueden variar dentro de amplios márgenes, con valores en cualquier posición entre los extremos de un intervalo. La presión arterial, por ejemplo, puede tener valores de 130, 129,3, 75 o cualquier otro valor intermedio. Tales datos se denominan *continuos.* Los datos numéricos que solo pueden presentar un valor íntegro, como el número de hermanos, se denominan *discretos.* Otros datos resultan razonables solo si se encuentran en una de varias categorías, por ejemplo, si alguien está vivo o muerto. Estos datos son *categóricos.* Considerar una prueba como positiva o negativa, lo cual puede depender de un cierto umbral de juicio más que de una valoración continua, es otro ejemplo de dato categórico.

El siguiente paso a la hora de examinar los datos es evaluar cómo se distribuyen. La distribución de los valores dentro de una población (p. ej., las presiones arteriales) se tipifica a menudo como normal (p. ej., gaussiana). Una distribución normal se caracteriza a menudo utilizando medidas de *tendencia central* (p. ej., media, mediana y moda) y medidas de *dispersión* en torno al centro de la distribución (p. ej., desviación estándar). Sin embargo, muchos fenómenos en la medicina producen distribuciones que no son normales (p. ej., distribuciones de Poisson, binomiales, etc.) y su análisis requiere enfoques no paramétricos.[1]

COMPROBACIÓN DE LAS HIPÓTESIS

En la investigación médica, el objetivo es habitualmente determinar si dos grupos difieren de forma significativa, por ejemplo, si el pronóstico de un grupo que recibió un tratamiento concreto difiere del pronóstico de otro grupo que no recibió el tratamiento o que solo tomó placebo. Esta comparación comienza con la formulación de una hipótesis que se considera formalmente como la *hipótesis nula,* y que se confronta con una hipótesis alternativa. Las dos hipótesis son mutuamente excluyentes y exhaustivas. De esta forma, si un estudio compara los cambios en la presión arterial entre un grupo que fue objeto de una intervención y otro que no lo fue (controles), la hipótesis nula sería que la intervención no tuvo efecto sobre la presión arterial y la hipótesis alternativa sería que sí tuvo tal efecto.

Se debería diseñar un estudio para determinar si hay que aceptar o rechazar la hipótesis nula. En el análisis de los datos recopilados en el estudio, el reto consiste en establecer si las diferencias que se aprecian en la distribución de la presión arterial en las personas que recibieron el tratamiento difieren de las de aquellas que no lo recibieron y, si existe diferencia, si tal diferencia se debe al azar. Las técnicas adecuadas para la comprobación de las hipótesis varían en función de la naturaleza de los datos que se recopilan (tabla 8-1).

Como las medidas de la presión arterial varían, cualquier diferencia verdadera entre los sujetos sometidos a intervención y los sujetos control serían difíciles de detectar si el número de sujetos en el estudio fuera pequeño; la natural dispersión biológica de la presión arterial puede ocultar una diferencia real entre los dos grupos. Sin embargo, si el número de sujetos aumenta, la capacidad de detectar una diferencia real también aumenta, y siempre habrá un número que resulte suficiente para detectar una diferencia significativa, si realmente existe. Por debajo de tal número, el estudio puede no detectar una diferencia entre las lecturas de presión arterial del grupo de intervención y los grupos control, incluso aunque exista una diferencia genuina. A ese nivel se le denomina β y representa la probabilidad de un *error de tipo II* (p. ej., fallo a la hora de detectar una diferencia verdadera cuando realmente existe). Cuando el número de sujetos supera el número mínimo, puede haber una mayor confianza en que se apreciará la diferencia si realmente existe. La probabilidad por debajo de la cual la hipótesis nula puede ser rechazada se denomina el nivel α y representa la probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando dicha hipótesis nula es realmente cierta. Se produce un *error de tipo I* cuando se rechaza la hipótesis nula, aunque sea cierta. Para eliminar cualquier posibilidad de error de tipo I resultaría necesario un número infinito de sujetos, de manera que, por convención, se considera aceptable una probabilidad del 5% o menor de este error. Por tanto, con un nivel α de 0,05, una diferencia detectada será cierta el 95% de las veces, pero el 5% de las veces una diferencia debida al azar se clasificará erróneamente como diferencia real.

Como llegar a la conclusión errónea de que existe una diferencia (p. ej., concluir que el tratamiento resulta de ayuda cuando realmente es ineficaz) se considera un error más grave que el contrario (concluir que el tratamiento es ineficaz cuando, de hecho, potencialmente resulta útil), se establecen unos niveles de error β típicamente mucho más bajos que los del nivel α (p. ej., 80%). El *análisis de potencia* es un método destinado a estimar el mínimo tamaño muestral necesario para detectar la mínima diferencia entre grupos, que se define como clínicamente significativa para un nivel α específico (típicamente 0,05) y un nivel β.

TABLA 8-1 TIPOS DE VARIABLES Y MÉTODOS ESTADÍSTICOS DE USO HABITUAL

TIPO DE VARIABLE DE RESULTADOS	EJEMPLOS	*MÉTODOS ESTADÍSTICOS ASOCIADOS* BIVARIABLE	MULTIVARIABLE
Categórica (dicotómica)	Vida; reingreso hospitalario en los primeros 30 días	Tabla 2 × 2, prueba de χ^2	Regresión logística
Categórica (nominal)	Raza; cáncer, tipo tumoral	Prueba de χ^2	Regresión logística nominal
Categórica (ordinal)	Escala del coma de Glasgow	Mann-Whitney-Wilcoxon, Kruskal-Wallis	Regresión logística ordinal
Numérica (continua)	Colesterol; escalas SF-36*	Prueba de la *t*, análisis de la varianza	Regresión lineal
Numérica (contable)	Número de gestaciones; número de visitas al psiquiatra al año	Mann-Whitney-Wilcoxon, Kruskal-Wallis	Regresión de Poisson, modelos lineales
Regresión de tiempo hasta el evento	Tiempo hasta tener cáncer de mama; tiempo transcurrido hasta el rebrote viral en sujetos VIH-positivos	Rango logarítmico	Cox de riesgos proporcionales

*Las puntuaciones numéricas con muchos valores se tratan con frecuencia como si fueran continuas.
SF-36, Short-Form 36-Item Health Survey (formulario corto de encuesta de salud de 36 preguntas); VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.
Por cortesía de Thomas B. Newman, MD, MPH, y Charles E. McCulloch, PhD.

Los valores P, que se expresan a menudo en los estudios médicos, responden la pregunta «si la hipótesis nula fuera cierta, ¿cuál sería la probabilidad de obtener, únicamente por azar, un valor de esta prueba estadística de esta magnitud o mayor?» Para un nivel α fijo, la potencia de una prueba aumenta con el tamaño de la muestra y aumenta con la diferencia verdadera entre la hipótesis nula y la alternativa específica.

En esencia, el fundamento de la comprobación de la hipótesis es determinar si existe una diferencia y si cualquier diferencia puede explicarse en función del azar. Esta determinación está basada en la probabilidad, así como en convenciones relativas a la tolerancia de conclusiones falsamente positivas (considerar una diferencia real cuando de hecho es un efecto del azar) y falsamente negativas (no encontrar una diferencia que es real).

Diseño del estudio

Cuando se analiza la hipótesis de que una intervención es efectiva, pueden aparecer otras razones no relacionadas con la intervención por las cuales las medidas de los resultados podrían haber cambiado. Una *covariable* es otro factor, diferente de la intervención en análisis, que podría influir en los resultados del estudio. Por ejemplo, cuando se está evaluando una medicación para el tratamiento de la hipertensión, los sujetos también podrían haber sido sometidos a una campaña para reducir la ingesta dietética de sal. La reducción en la ingesta de sal, que podría haber contribuido a cualquier cambio observado en la presión arterial, se consideraría una covariable. Resulta esencial ajustar o controlar estas covariables. La forma más directa es asignar la intervención a un grupo, pero también es posible medir los cambios en los resultados en otro grupo *control* por lo demás similar. El diseño de investigación más potente es el *ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego,* en el cual los individuos son asignados al azar para recibir bien la intervención en estudio o bien un sustituto inerte o inactivo. Los sujetos de los grupos de intervención y control se mantienen sin información sobre si están recibiendo la intervención activa o un sustituto, y el investigador que analiza los resultados tampoco es consciente de quién está asignado a cada grupo. Por tanto, ni el sujeto ni la persona que obtiene los resultados saben qué rama de la intervención se está observando, y de esta forma los informes y registros de los resultados son aislados de la confianza en el poder de la intervención. Este abordaje se considera la forma más precisa de evaluar el efecto de una intervención, porque cabe esperar que cualquier efecto de covariables apareciera casi por igual en los grupos de intervención y de control. Es más, cualquier efecto placebo se ve minimizado al enmascarar si el sujeto está recibiendo o no el tratamiento. Las ventajas de los ensayos controlados aleatorizados convierten este diseño en la pauta de referencia para la evaluación de nuevos tratamientos farmacológicos.

Sin embargo, los ensayos clínicos controlados aleatorizados no siempre resultan prácticos, por muchas razones, y gran parte del conocimiento médico se deriva de

diferentes diseños de estudios en los cuales es difícil conocer todas las influencias sobre el resultado. Los estudios no aleatorizados nunca garantizan un control adecuado de todas las covariables, incluso en conjuntos muy extensos de datos de observación.[2] Un ejemplo es la consideración de si las tasas de mortalidad hospitalaria aumentaron o disminuyeron tras un cambio operativo importante, como la instalación de nuevos sistemas informáticos para introducir y comunicar órdenes. Cualquier cambio en las tasas de error podría deberse al nuevo sistema informático, pero también podría explicarse por la mayor concienciación sobre el riesgo de los errores. Los investigadores pueden intentar controlar las covariables conocidas, pero otras covariables pueden ser desconocidas. Por esta razón, los ensayos clínicos aleatorizados aportan la evidencia más potente sobre la causalidad.

Se han aplicado otros diseños de estudios *cuasi experimentales*. Por ejemplo, se podría aplicar una intervención a una práctica completa más que a pacientes individuales. Aunque lo ideal sería asignar la intervención aleatoriamente a las prácticas participantes, tal abordaje podría resultar poco funcional o imposible. Un posible abordaje sería introducir una intervención secuencialmente en las prácticas individuales de manera sistemática, en lo que se denomina diseño *secuencial en cuña*. Si no se puede realizar este abordaje de una manera sistemática, o si la evaluación se está llevando a cabo *a posteriori*, se pueden segmentar retrospectivamente los datos en períodos temporales cortos consecutivos, de forma que el análisis intente diferenciar las tendencias temporales de los efectos reales de la intervención. Este diseño se denomina de *series temporales interrumpidas*.

Cuando se valoran intervenciones sanitarias, resulta a menudo deseable incluir medidas cuantitativas de los resultados (como mortalidad o ingresos hospitalarios) y métodos observacionales o cualitativos, como encuestas o entrevistas estructuradas. Estos datos resultan a menudo complementarios; por ejemplo, si un estudio no logra demostrar que una intervención fue eficaz, la información cualitativa puede revelar si se aplicó de manera adecuada y qué problemas evitaron su puesta en práctica. Los métodos cualitativos también son importantes para comprender las actitudes y reacciones del personal sanitario y de los pacientes.

Datos de tiempo hasta el evento

Un diseño de estudio habitual consiste en seguir una muestra de pacientes que reciben un tratamiento hasta que se haya producido un resultado preespecificado, como el fallecimiento o el ingreso hospitalario. El análisis utiliza el tiempo transcurrido entre la participación del sujeto en el estudio y el resultado. Los resultados a menudo se presentan de manera gráfica, en forma de distribución de la supervivencia. Algunos sujetos aportan datos al estudio, pero no lo completan. El *análisis de Kaplan-Meier* facilita la estimación de la supervivencia, de una forma que permite utilizar datos de pacientes que abandonan el estudio. Un *modelo de riesgos proporcionales de Cox* compara la supervivencia en o entre grupos.[3]

Ensayos clínicos de no inferioridad

En ciertas investigaciones, el objetivo no es encontrar el tratamiento más efectivo, sino el que tiene algunas ventajas, como menores efectos secundarios o menor coste. En estos estudios, denominados *ensayos clínicos de no inferioridad*, el objetivo es evaluar un nuevo tratamiento frente a otro existente, con objeto de demostrar que es al menos tan bueno como otro. Un ejemplo consiste en comparar un nuevo tratamiento con un tratamiento estándar en el que el objetivo no es encontrar el abordaje que es más efectivo, sino encontrar un tratamiento que tenga menor coste o menores efectos secundarios con al menos una eficacia similar a la del tratamiento estándar.[4]

CAUSALIDAD

Existe una importante diferencia entre asociación y causalidad. El canto del gallo está *asociado* con el amanecer, pero no es su causa. La anoxia *causa* la muerte. La opinión de un investigador (y la del público) de que un tratamiento resulta beneficioso es poderosa, y el método científico nos puede ayudar a determinar la diferencia que existe entre creencia y realidad. La creencia puede influir en la biología. El efecto placebo es el concepto de que los efectos pueden deberse a convicciones y no a la propia intervención.

Factores de confusión

Si una covariable está relacionada con el resultado y con la exposición o el factor de riesgo en estudio, y si está distribuida de manera desigual entre los grupos en comparación, se convierte en un *factor de confusión*. Dado que muchos de los resultados de muerte tienen muchas causas contribuyentes, con frecuencia hay muchos posibles factores de confusión. Por ejemplo, en un estudio sobre la asociación entre la obesidad y la cardiopatía, la edad puede ser un factor de confusión. La edad está relacionada con la obesidad y también con la cardiopatía. Si los sujetos obesos son de mayor edad que los no obesos, las diferencias en los resultados relativos a la cardiopatía pueden deberse a la mayor edad de los sujetos obesos, más que a su propia obesidad.

En los estudios de observación en los que la aleatorización no resulta posible, hay que considerar pasos para reducir los riesgos debidos a factores de confusión en el análisis. En un estudio observacional sobre el efecto del tratamiento sobre un resultado de interés, puede ser que el tratamiento se administre a algunos objetos (pacientes) debido a sus características, como la edad o la gravedad de la enfermedad. Se aplican una diversidad de sofisticadas técnicas estadísticas en un esfuerzo para reducir los sesgos en los estudios de observación. Por ejemplo, una *escala de propensión* es la probabilidad de que un sujeto del estudio reciba una exposición o tratamiento de interés en función de las características del sujeto y del medio ambiente clínico.[5] Utilizando la escala de propensión, resulta posible ajustar el efecto de variables de confusión conocidas, de forma que resulte menos probable que las diferencias en el resultado se deban a sesgos de confusión. No obstante, todas las técnicas destinadas a reducir la confusión dependen completamente de los datos sobre covariables relevantes. Si no se dispone de tales datos, el ajuste estadístico no puede conseguir resultados precisos. Una limitación de la escala de propensión a la hora de reducir los sesgos de confusión es que muchos factores de confusión son desconocidos o difíciles o incluso imposibles de medir.[6]

Aprendizaje automático

El aprendizaje automático aborda problemas mediante la asimilación de reglas a partir de datos contrapuestos a los de sistemas expertos. Comenzando con las observaciones a nivel del paciente, los algoritmos navegan a través de un gran número de variables, en busca de combinaciones que puedan predecir de modo fiable los resultados.[7] Este proceso recuerda en algunos sentidos a los modelos de regresión tradicionales: hay resultados, covariables y funciones estadísticas que unen ambos. El aprendizaje automático puede manejar números ingentes de factores predictivos y combinarlos de formas no lineales y altamente interactivas. El optimismo sobre el aprendizaje automático debe atemperarse al comprender que asociación no es lo mismo que causa, y que la inmensa mayoría de los datos biomédicos disponibles para aplicar estas técnicas pueden tener una amplitud insuficiente, al carecer, por ejemplo, de los determinantes sociales de salud o presentar sesgos o una calidad insuficiente, que pueden hacer que los resultados no sean fiables o resulten incluso no válidos.[8] Otra limitación deriva de la dificultad para entender e interpretar los resultados, debido a la complejidad y la opacidad del modelo. Antes de tener un uso clínico, los modelos de aprendizaje automático han de validarse de forma independiente en ensayos clínicos prospectivos, en lugares distintos de aquellos en los que se desarrolló el modelo.[9]

APROXIMACIONES Y RETOS ESTADÍSTICOS

Estadísticos multivariable

En muchos casos, los investigadores están interesados en los efectos de múltiples variables predictivas sobre un resultado. En especial en los estudios observacionales, en los cuales los investigadores no pueden asignar valores de una variable predictiva de forma experimental, es útil estimar los efectos de una variable predictiva de interés, con independencia de los efectos de otras variables.[10] Por ejemplo, al estudiar si la lactancia materna reduce el riesgo para la madre de sufrir posteriormente un cáncer de mama, los investigadores procurarán tener en cuenta diferencias en la edad, la raza o el grupo étnico los antecedentes familiares y el número de partos. El intento de proceder a una estratificación de acuerdo con todas estas variables requiere un conjunto de datos muy extenso. Como alternativa, se utilizan modelos multivariables, con el fin de que la información sobre los factores predictivos individuales se resuma utilizando el conjunto de datos completo.

Comparaciones múltiples

El análisis en el que se llevan a cabo múltiples pruebas estadísticas puede llevar a la conclusión falsa de que una de ellas tiene resultado positivo. Cuantas más pruebas se lleven a cabo, mayor será la probabilidad de que una de ellas sea positiva en virtud únicamente del azar, incluso aunque se establezca el valor de P en 0,05. Una manera de corregir este problema es utilizar la *corrección de Bonferroni*, en la cual se divide el valor P para rechazar la hipótesis nula entre el número de pruebas de hipótesis realizadas.[11]

Metaanálisis

Un *metaanálisis* es un método estadístico destinado que extraer inferencias a partir de una muestra de *estudios*, de cara a deducir una estimación de resumen y un intervalo de confianza para un parámetro medido por los estudios incluidos. El metaanálisis permite obtener una combinación formal de resultados, a la vez que realiza una estimación y acomoda las variaciones producidas, tanto dentro del estudio como entre estudios diferentes.[12,13]

UTILIZACIÓN DE LOS DATOS PARA LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS

Un elemento importante y común en la función del médico es la toma de decisiones.[14] La toma efectiva de decisiones incluye la recopilación de información, la determinación de si la obtención de más información compensa el riesgo y el gasto adicionales, y la interpretación de los resultados. Todas estas áreas dependen de la capacidad del médico a la hora de aprovechar de forma óptima los datos. La recopilación de la información comienza con los datos más importantes: los derivados de una anamnesis cuidadosa y una precisa exploración física del paciente. Sin embargo, la variedad de pruebas de laboratorio y procedimientos diagnósticos disponibles aumenta en gran medida la cantidad de información que puede obtenerse y que debe ordenarse de manera rigurosa e interpretarse correctamente.[15] El uso adecuado de la información clínica puede suponer importantes diferencias en el pronóstico de los pacientes y en los recursos requeridos para optimizarlos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 8-2 PRINCIPIOS DE LA SOLICITUD Y LA INTERPRETACIÓN DE PRUEBAS

La interpretación de los resultados de la prueba depende de lo que ya se conoce sobre el paciente
Ninguna prueba es perfecta; los clínicos deben familiarizarse con su funcionamiento diagnóstico y nunca creer que una prueba «los obliga» a seguir una estrategia de tratamiento específica
Deben solicitarse pruebas si pueden aportar información *adicional* más allá de la ya disponible
Las pruebas deben solicitarse si existe una probabilidad razonable de que los datos influyan en la atención del paciente
No se deben solicitar dos pruebas que proporcionen una información similar
Al elegir entre dos pruebas que obtengan datos similares, se utilizará la que suponga menores costes o produzca menos molestias e inconvenientes al paciente
Los clínicos deben buscar toda la información que proporciona la prueba, no únicamente un resultado anómalo o normal
Hay que considerar el coste-efectividad (rentabilidad) de las estrategias que utilizan pruebas no invasivas de una manera similar al de las estrategias terapéuticas

Por cortesía de Thomas H. Lee, MD.

La evaluación de un paciente que presenta disnea (cap. 71) representa un ejemplo de los principios de toma de decisiones. Una historia clínica detallada y la exploración física establecen las bases, y hay que considerar un espectro de decisiones. ¿Se trata de un problema temporal o es una condición de riesgo vital para la cual hay que recomendar pruebas y tratamientos inmediatos y potencialmente de riesgo? (tabla 8-2). La secuencia en la que se llevan a cabo las pruebas también tiene implicaciones de seguridad y costes. Algunas pruebas son simples y rápidas de realizar y resultan de mayor ayuda cuando los resultados son negativos; otras suponen un riesgo sustancial y mayor gasto, pero pueden alcanzar una respuesta definitiva.

Teorías y principios útiles en la toma de decisiones

Gran parte de la práctica médica incluye riesgo e incertidumbre. Cuando se está valorando la incertidumbre, el concepto de *probabilidad* resulta útil. Probabilidad es el grado de posibilidad de que algo ocurra; una probabilidad de 1,0 significa que algo ocurrirá con certeza, y una probabilidad de 0 supone que nunca ocurrirá. El término inglés *odds* hace referencia al cociente de probabilidad de un evento (p): *odds* = p/(1 − p). Si la probabilidad de un evento es del 50%, o de 1 cada 2, como tirar una moneda al aire, el cociente de probabilidad de un evento es de 1 (o de 1:1). Si la probabilidad es de 1 en 3, o de 0,33, entonces el cociente de probabilidad es de 0,33/0,66 o de un medio (1:2).

Un modelo simple, aunque ilustrativo, de toma de decisiones es una tabla de 2 × 2 (fig. 8-1). Un grupo (o *población*) de pacientes se divide en cuatro celdas. La tabla muestra la presencia o ausencia de enfermedad en la parte superior y los resultados de la prueba a la izquierda. Las celdas de esta tabla de 2 × 2 se etiquetan con letras que comienzan por la a en la parte superior izquierda y acaban en la d en la inferior derecha. La *sensibilidad* de una prueba, que se define como la probabilidad de resultados positivos cuando se sabe que existe la enfermedad, se calcula en la tabla como a/(a + c). La *especificidad* de la prueba, que es la probabilidad de un resultado de la prueba negativo cuando hay ausencia de enfermedad, se calcula como d/(b + d). Sensibilidad y especificidad se conocen como las *características de la prueba,* porque explican cómo funciona la prueba en presencia o ausencia de enfermedad. En la práctica clínica, sin embargo, las pruebas se utilizan habitualmente para establecer si existe o no una enfermedad o alteración, o al menos su probabilidad en función de un resultado determinado de la prueba. En la tabla de 2 × 2, esta probabilidad, que puede calcularse según a/(a + b), se conoce como *valor predictivo positivo.* De manera similar, d/(c + d), que es el *valor negativo de la prueba,* indica la probabilidad de que no existe enfermedad cuando el resultado de la prueba es negativo.

La inspección de esta tabla de 2 × 2 muestra otro hallazgo muy importante: lo frecuente que es la enfermedad en esta población, mostrado según (a + c)/(a + b + c + d). Este cálculo es análogo a la *prevalencia* de la enfermedad de la población.

Una deducción específica de esta sencilla tabla de 2 × 2 es que los valores predictivos positivo y negativo dependen de las características de la prueba, pero también de la prevalencia de la enfermedad en esta población particular de pacientes. Se obtienen diferentes valores predictivos positivo y negativo cuando la misma prueba se utiliza en una población en la que la enfermedad es rara en comparación con cuando se utiliza en una población en la que la enfermedad es frecuente.

Este análisis es la esencia del *teorema de Bayes:* la probabilidad de que exista enfermedad dado un resultado positivo de la prueba depende tanto de las características de la prueba como de la prevalencia de la enfermedad en la población. El teorema de Bayes se expresa con frecuencia con la fórmula $P(A|B) = (P(B|A) * P(A))/P(B)$ (la probabilidad de la enfermedad A dado el resultado B es la probabilidad del resultado B dada la enfermedad A multiplicada por la probabilidad de la enfermedad A dividida entre la probabilidad del resultado B), aunque la esencia del máximo valor del teorema de Bayes para los médicos puede comprenderse a partir de la simple tabla de 2 × 2. El teorema de Bayes implica también que cualquier nueva información, por ejemplo, procedente de un nuevo resultado de investigación, debe interpretarse en el contexto de los conocimientos anteriores.[16]

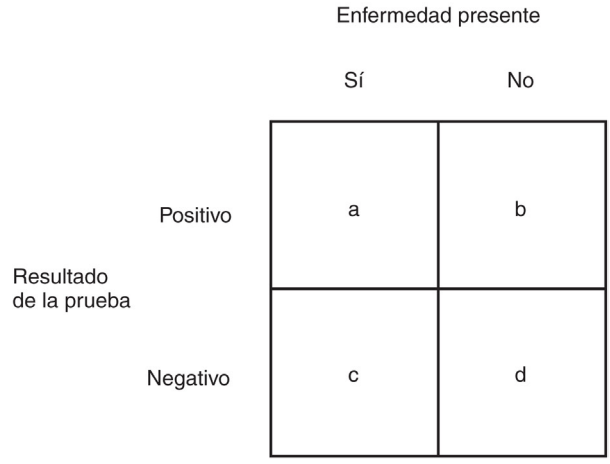

A partir de esos datos también se pueden calcular:

Tasa de riesgo o riesgo relativo (RR)	$\frac{a}{(a+b)} \div \frac{c}{c+d}$
Reducción del riesgo relativo (RRR)	1 – RR
Diferencia de riesgo o reducción del riesgo absoluto (RRA)	$\frac{a}{(a+b)} - \frac{c}{(c+d)}$
Número necesario para tratar (NNT)	$\frac{1}{ARR}$
Cociente de probabilidad (OR, *odds ratio*)	$\frac{ad}{bc}$

FIGURA 8-1. Tabla de 2 × 2 para la evaluación del uso de una prueba de cara a determinar si una enfermedad esta presente. En este modelo, la sensibilidad de la prueba es a/(a + c); la especificidad, d/(b + d), y la prevalencia de la enfermedad, (a + b)/(a + b + c + d). Se pueden calcular a continuación el valor predictivo positivo como a/(a + b) y el valor predictivo negativo como d/(c + d).

Otro concepto útil es la *tasa de probabilidad,* que es la prevalencia de un signo o síntoma (o cualquier resultado de una prueba) en pacientes con el diagnóstico de interés, dividida por la prevalencia del hallazgo idéntico (o el resultado de la prueba) en pacientes sin el diagnóstico objetivo. La tasa de probabilidad positiva se expresa por la fórmula $P(B|A)/P(B|\overline{A})$ (o [sensibilidad] ÷ [1 − especificidad]) (e-tabla 8-1).

Otras medidas frecuentes utilizadas en la toma de decisiones pueden derivarse de los sencillos elementos constitutivos de la tabla de 2 × 2. La *probabilidad pretest,* o *previa a la prueba,* en el modelo de 2 × 2 es la misma que la prevalencia de la enfermedad (lo frecuente que es en la población). Antes de realizar cualquier prueba, la probabilidad de enfermedad es simplemente la prevalencia en la población. Tras realizar la prueba, la probabilidad puede ser diferente –la *probabilidad postest o posterior a la prueba*–, que es el motivo por el cual la prueba puede ser de utilidad.[17]

En el modelo de 2 × 2 se define una prueba como positiva o negativa. Sin embargo, puede no estar claro dónde trazar la línea (o umbral) entre valor positivo y negativo. En la figura 8-2 se muestran tres posibles divisiones entre un resultado de prueba positivo y uno negativo. La línea vertical a la izquierda descarta todos los pacientes que no tienen enfermedad, pero clasifica solo la mitad de los pacientes con enfermedad como positivos. La línea a la derecha tiene como resultado que todos los pacientes con enfermedad tienen un resultado positivo, pero con el coste de incluir a la mitad de los pacientes que no tienen enfermedad entre los resultados positivos. La línea del medio alcanza un compromiso; la mayoría de los pacientes con la enfermedad son definidos con un resultado positivo y la mayoría de los pacientes sin enfermedad son definidos con un resultado negativo. Cuál de las tres líneas escoger depende de cómo se esté utilizando la prueba. Un diagrama de todas las posibles líneas, con sus correspondientes valores de sensibilidad y especificidad, crea una curva que demuestra cómo están relacionadas sensibilidad y especificidad en la prueba: una *curva de característica operativa del receptor (receiver operator characteristic [ROC])* (fig. 8-3) es una forma habitual de presentar esta relación. Una prueba ideal tendría una curva más próxima a la A que a la B (una alta sensibilidad y una elevada especificidad). Las curvas ROC también pueden utilizarse para comparar la capacidad de diferentes pruebas para diferenciar entre la presencia o ausencia de enfermedad. Las pruebas con mayores *áreas bajo la curva* se consideran como pruebas más adecuadas.

E-TABLA 8-1 DEFINICIONES CLAVE EN EL TEOREMA DE BAYES*

Probabilidad	Número entre 0 y 1 que expresa una estimación de la posibilidad de un evento
Cociente de probabilidad *(odds)*	Relación entre [probabilidad de un evento] y [probabilidad de que dicho evento no suceda]
ANÁLISIS BAYESIANO	
Probabilidad pretest (o previa)	Probabilidad de la enfermedad antes de adquirir la información
Probabilidad postest (o posterior)	Probabilidad de la enfermedad una vez adquirida información nueva
Cociente de probabilidad pretest (o previo)	(Probabilidad pretest de la enfermedad)/(1 – probabilidad pretest de la enfermedad)
Tasa de probabilidad	(Probabilidad del resultado en personas enfermas)/(probabilidad del resultado en personas sin enfermedad)

*Enfermedad puede significar una alteración, por ejemplo, una enfermedad arterial coronaria, o un resultado, por ejemplo, complicaciones cardíacas postoperatorias.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

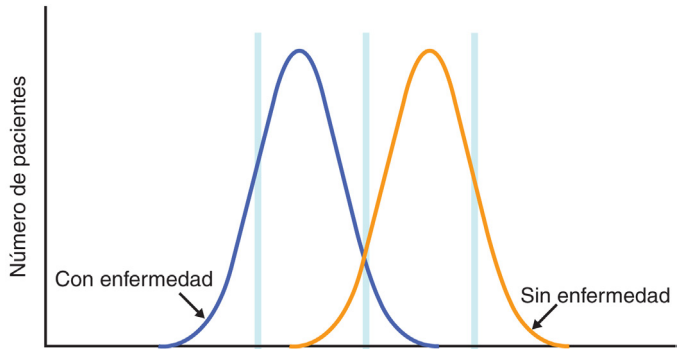

FIGURA 8-2. **Para cada una de las líneas verticales, los resultados a la izquierda indican un resultado positivo, mientras que los resultados a la derecha indican un resultado negativo.**

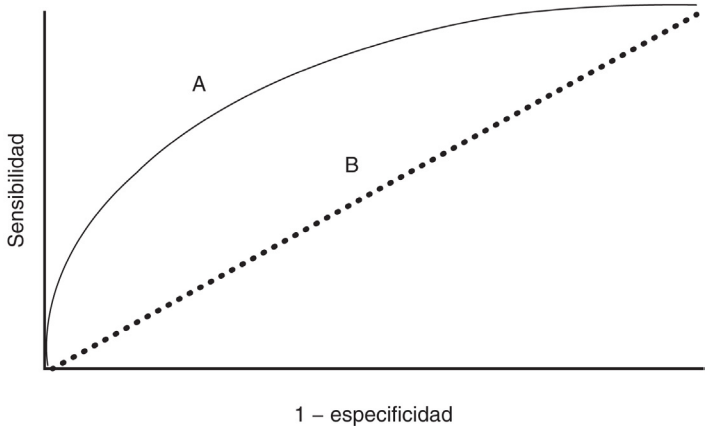

FIGURA 8-3. **Curva de característica operativa del receptor (ROC). Esta curva muestra todos los posibles umbrales de decisión basados en la sensibilidad y la especificidad de una prueba. La mejor prueba tiene muy alta sensibilidad y especificidad. En este ejemplo, A es una prueba mejor que B.**

En la mayoría de los casos, los médicos no se basan en una única prueba para establecer si una alteración o enfermedad está o no presente. En vez de ello, los resultados de varias pruebas y otros datos (que pueden incluir partes de la historia clínica del paciente y hallazgos de la exploración física), así como hallazgos de registros pasados, se incorporan a la valoración. Esta multiplicidad de información subraya una de las limitaciones del teorema de Bayes. Los resultados de múltiples pruebas pueden no ser independientes entre sí, pero el teorema de Bayes asume que lo son. Es también importante ser consciente de que es difícil establecer la precisión de los datos históricos y de la exploración, en particular si no se han obtenido de primera mano, sino que se han obtenido a partir de un registro electrónico de historias médicas, que pueden contener errores. Algunos resultados de laboratorio, relativos a técnicas de imagen y anatomopatológicos, pueden variar en función de la valoración subjetiva de la persona que realiza el informe. Los profesionales experimentados comprenden que los datos pueden ser imprecisos o estar sujetos a interpretaciones diferentes.

¿Cuándo hay que solicitar una prueba? Recopilar información adicional (sea de la historia clínica, de exploraciones repetidas, de pruebas o de técnicas de imagen) puede cambiar la probabilidad de la enfermedad, como se demuestra en la tabla de 2 × 2. En términos generales, hay que obtener datos adicionales solo cuando estos puedan cambiar la probabilidad de una enfermedad o alteración con un coste y un riesgo aceptables, y si tal cambio, en términos de probabilidad, puede afectar a lo que se ha recomendado al paciente. «¿Cambiaría el tratamiento?» es una pregunta habitual que resume está línea de pensamiento: ¿conduciría esta prueba a un diagnóstico que sería tratado de manera diferente? Si no es así, el valor de la prueba es bajo. Algunas veces la elección más importante es diferir la realización de más pruebas y observar al paciente a lo largo del tiempo, en la llamada «prueba del tiempo».

Utilidad

Los resultados del diagnóstico y el tratamiento varían, y también lo hace la importancia o el valor de esos resultados. Por ejemplo, el valor de la supervivencia puede depender de la calidad de vida y de los efectos colaterales sufridos para conseguir dicha supervivencia. Cuantificar este valor es a menudo difícil, pero, al final, la cuantificación más importante es la referida al paciente. El término *utilidad* describe el valor o importancia del resultado juzgada por el paciente o medida de alguna otra forma. En algunos análisis, la duración de la supervivencia es ajustada según una medida de la calidad de vida, lo que se describe como *años de vida ajustados por calidad* o *AVAC*.[18]

ESTRATEGIAS PARA LA TOMA DE DECISIONES

Toma compartida de decisiones

Los médicos toman muchas decisiones, algunas de las cuales son simples, mientras que muchas otras resultan complejas. Un buen médico no toma todas estas decisiones de manera independiente. Especialmente en las decisiones que implican riesgos o preferencias, el médico sensato implica al paciente en la toma de decisiones siempre que sea posible. La toma compartida de decisiones considera la utilidad de los diferentes resultados y de los deseos del paciente, los cuales pueden variar ampliamente de una persona a otra. La toma compartida de decisiones es un elemento importante de la interacción médico-paciente y también mantiene lazos directos con el proceso de toma de decisiones.[19]

Análisis de decisión

Las respuestas a algunas preguntas implican una serie de preguntas y probabilidades que no es práctico contestar con una simple prueba o estudio. Como consecuencia de ello, puede resultar útil un abordaje conocido como *análisis de decisión* (e-fig. 8-1). Este análisis comienza con una pregunta como «¿debería administrar un medicamento?», la cual conduce a ramificaciones que se originan de las respuestas sí y no, cada una de las cuales tiene sus propias ramificaciones a partir de los llamados nodos de decisión. Los nodos de decisión pueden llevar a otras ramas. Cada nodo tiene varias posibilidades que, por definición, deben sumar en total uno. Al final de cada una de las ramas se asigna una utilidad. Para determinar, por ejemplo, si hay que administrar un fármaco, la utilidad de cada rama terminal se multiplica por la probabilidad de finalizar en dicha rama, y este proceso continúa (o se desdobla) en sentido inverso hasta que a cada una de las opciones originales se le asigna una puntuación. Utilizando este modelo, la mejor elección es la opción con la puntuación más elevada. El análisis de decisión puede aplicarse a decisiones en las que los ensayos clínicos prospectivos no resultan prácticos, como decisiones sobre política sanitaria pública o referidas a casos en los que un ensayo clínico aleatorizado controlado no resulta práctico, como durante el desarrollo de una estrategia para el cribado del cáncer de cuello uterino. Como las probabilidades asignadas a algunos de los nodos pueden ser desconocidas y podrían oscilar dentro de un determinado intervalo, se puede utilizar una técnica conocida como *análisis de sensibilidad* para determinar si las conclusiones clave del modelo de análisis de decisión cambiarían a medida que las probabilidades del nodo de decisión cambian dentro de ese rango. La inclusión de beneficios y costes en el análisis de decisión permite un análisis de costes y beneficios (o de rentabilidad)[20] que puede conducir a decisiones informadas sobre qué estrategia o abordaje debe seguirse o sobre si se debe implantar una nueva tecnología o un nuevo tratamiento.

Ayudas en la toma de decisiones

A medida que el volumen de textos, de resultados de pruebas, imágenes y datos genómicos aumenta, con frecuencia se alcanzan unas dimensiones próximas a los límites del conocimiento humano. Por ejemplo, la mayoría de los médicos son capaces de manejar varios conjuntos de datos a la hora de tomar una decisión, pero a menudo conviene valorar las ayudas a la toma de decisiones cuando el número de datos que hay que considerar aumenta hasta una docena o más. Algunas de estas ayudas son simples *reglas de predicción*,[21] que pueden utilizar datos clínicos para estimar la probabilidad pretest de una alteración. En otros casos, sistemas automatizados tan simples como aplicaciones para teléfonos inteligentes y tan complejos como sistemas basados en almacenamiento de datos en «la nube» pueden resultar de ayuda para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas. Con el aumento progresivo de los volúmenes de datos sanitarios y de la potencia informática, el aprendizaje automático, la inteligencia artificial y otras herramientas y técnicas analíticas pueden aportar cada vez más ayuda adicional al clínico a la hora de tomar decisiones. Las modificaciones periódicas en las ayudas a la toma de decisiones y la prueba de las mismas mediante ensayos prospectivos (idealmente, controlados aleatorizados) pueden incrementar su valor.

Para aplicar estos conceptos, considere, por ejemplo, un paciente con disnea. ¿Tiene el paciente una embolia pulmonar u otra alteración distinta? Aunque los datos derivados de la anamnesis y de la exploración física individualmente tienen baja sensibilidad, la probabilidad pretest de embolia pulmonar (cap. 68) puede clasificarse como alta, moderada o baja cuando se utilizan en conjunto para calcular una puntuación de Wells (cap. 68). En pacientes clasificados de esta forma como de bajo riesgo, la prueba del dímero D tiene alta sensibilidad y, por tanto, un alto valor predictivo negativo; como consecuencia de ello, una prueba negativa reduce el riesgo de embolia pulmonar de manera sustancial. La prueba del dímero D comporta un riesgo mínimo para el paciente y su coste es bajo. En función de estas características de la prueba, un resultado negativo del dímero D puede descartar con seguridad una tromboembolia pulmonar y limitar el número de pacientes que requieren evaluaciones adicionales mediante técnicas de imagen. Por el contrario, en un paciente con probabilidad pretest elevada, puede resultar necesaria una prueba de mayor riesgo y coste, como una angiografía pulmonar con tomografía computarizada, la cual tiene alta sensibilidad y alta especificidad. Mediante la ponderación de la probabilidad pretest del paciente, utilizando la regla de predicción, frente a los costes de la prueba, los riesgos y las características de la intervención, se puede desarrollar una estrategia adecuada de toma de decisiones y aplicarla a cada paciente individual.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

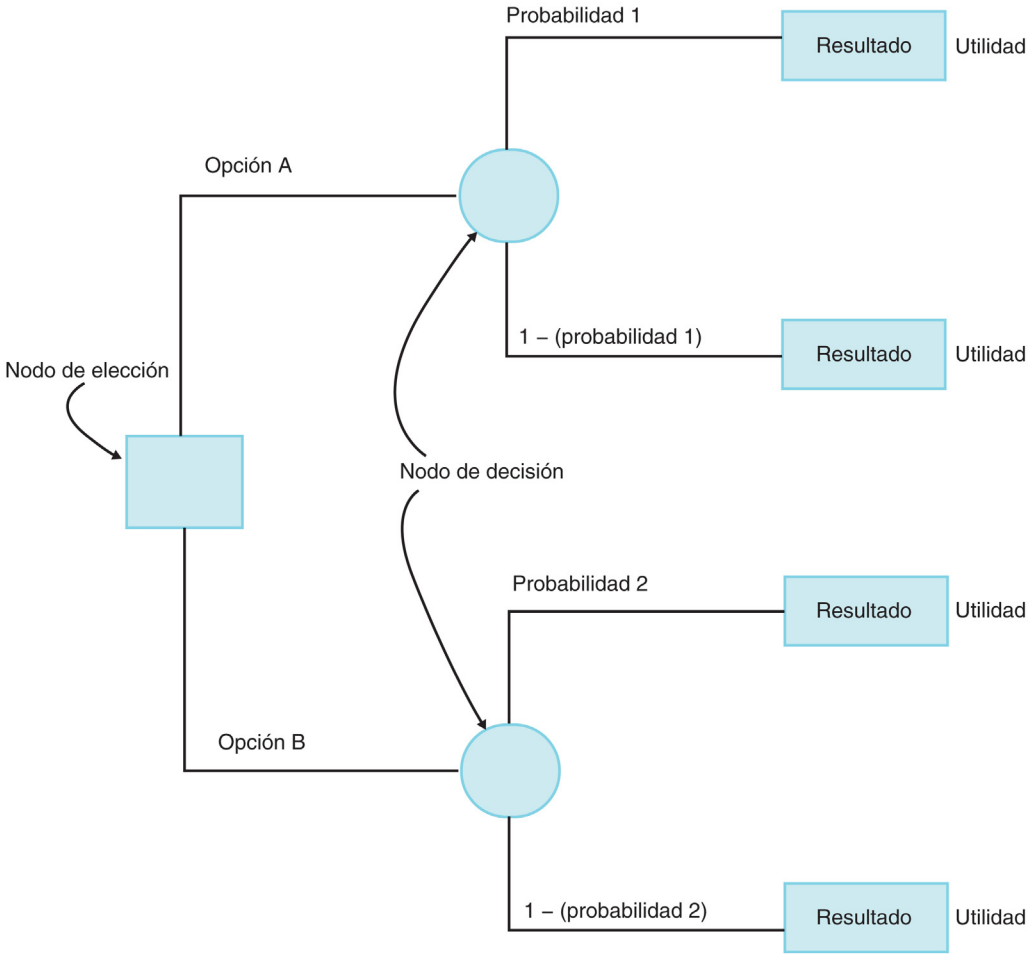

E-FIGURA 8-1. Ejemplo de un análisis de decisión. El modelo comienza con una elección (nodo de elección) que conduce a nodos de decisión. La probabilidad de las ramas de cada nodo de elección suma en conjunto 1. Al final de todas las ramas se encuentra un resultado con un valor de utilidad. Mediante el «despliegue retrógrado» de cada nodo de decisión (añadiendo probabilidad × utilidad sucesivamente) se asigna un valor a ambas opciones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Lachin JM. Nonparametric statistical analysis. *JAMA*. 2020;323.
2. Bonnett LJ, Snell KIE, Collins GS, et al. Guide to presenting clinical prediction models for use in clinical settings. *BMJ*. 2019;365:111-8.
3. Strensrud MJ, Hernan MA. Why test for proportional hazards? *JAMA*. 2020;323:1401-2.
4. Angeli F, Verdecchia P, Vaudo G, et al. Optimal use of the non-inferiority trial design. *Pharmaceut Med*. 2020;34:159-65.
5. Ambroggio L, Cotter JM, Hall M. Methodological progress note: a clinician's guide to propensity scores. *J Hosp Med*. 2022;17:283-6.
6. Forbes SP, Dahabreh IJ. Benchmarking observational analyses against randomized trials: a review of studies assessing propensity score methods. *J Gen Intern Med*. 2020;35:1396-404.
7. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*. 2019;25:44-56.
8. Shamout F, Zhu T, Clifton DA. Machine learning for clinical outcome prediction. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2021;14:116-26.
9. Rajkomer A, Dean J, Kohane I. Machine learning in medicine. *N Engl J Med*. 2019;380.
10. French B, Shotwell MS. Regression models for ordinal outcomes. *JAMA*. 2022;328:772-3.
11. Dmitrienko A, D'Agostino Sr RB. Multiplicity considerations in clinical trials. *N Engl J Med*. 2018;378:1225-2122.
12. Cardo M, Harris J, Pantoja T, et al. Cochrane qualitative and implementation methods group guidance series-paper 4: methods for assessing evidence on intervention implementation. *J Clin Epidemiol*. 2018;97:59-69.
13. Noma H, Nagashima K, Kato S, et al. Meta-analysis using flexible random-effects distribution models. *J Epidemiol*. 2022;32:441-8.
14. Metlay JP, Armstrong KA. *Annals* clinical decision making: weighing evidence to inform clinical decisions. *Ann Intern Med*. 2020;172:599-603.
15. Armstrong KA, Metlay JP. *Annals* clinical decision making: using a diagnostic test. *Ann Intern Med*. 2020;172:604-9.
16. Ringland V, Lewis MA, Dunleavy D. Beyond the p-value: Bayesian statistics and causation. *J Evid Based Soc Work (2019)*. 2021;18:284-307.
17. Morgan DJ, Pineles L, Owczarzak J, et al. Accuracy of practitioner estimates of probability of diagnosis before and after testing. *JAMA Intern Med*. 2021;181:747-55.
18. Rand LZ, Melendez-Torres GJ, Kesselheim AS. Alternatives to the quality-adjusted life year: how well do they address common criticisms? *Health Serv Res*. 2023;58:433-44.
19. Bukstein DA, Guerra Jr DG, Huwe T, et al. A review of shared decision-making: a call to arms for health care professionals. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125:273-9.
20. Sanders GD, Maciejewski ML, Basu A. Overview of cost-effectiveness analysis. *JAMA*. 2019;321:1400-1.
21. Bonnett LJ, Snell KIE, Collins GS, et al. Guide to presenting clinical prediction models for use in clinical settings. *BMJ*. 2019;365:111-8.

9

MEDICIÓN DE LA SALUD Y LA ASISTENCIA SANITARIA

CAROLYN M. CLANCY Y ERNEST MOY

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Los médicos cuantificamos habitualmente distintas medidas de salud, como síntomas, constantes vitales y hallazgos de la exploración física, para mejorar el diagnóstico, el tratamiento y la capacidad de pronóstico. Del mismo modo, se puede y se debe dar prioridad a las medidas de eficacia y calidad de la atención de salud por varias razones.

En primer lugar, la calidad de la asistencia prestada no es a menudo la mejor. Las persistentes variaciones en la práctica para pacientes con un mismo diagnóstico reflejan una combinación de incertidumbre clínica, estilos de práctica individualizados, preferencias y características de los pacientes (edad, raza, grupo étnico, nivel educativo, ingresos económicos) y otros factores. Tanto la asistencia insuficiente como la inconstante para la misma enfermedad socavan el axioma clásico de que la combinación de profesionales sanitarios muy bien formados y centros acreditados basta para garantizar una asistencia de alta calidad constante.

En segundo lugar, un reto importante en la atención de salud actual, atribuible en gran medida a los éxitos de las ciencias biomédicas, es la gestión de las enfermedades crónicas para una población con una esperanza de vida cada vez mayor. En el caso de las enfermedades crónicas, los beneficios para la salud se miden a menudo, y de forma más adecuada, en virtud de las mejoras del estado funcional o de la calidad de vida, en lugar de utilizando simplemente las tasas de mortalidad o la esperanza de vida.

Como tercer factor que se debe considerar, el aumento de los costes de la atención de salud amenaza ahora los presupuestos públicos y las inversiones en otros objetivos sociales, como la educación. Aunque EE. UU. gasta más en asistencia sanitaria per cápita que las demás naciones desarrolladas, los resultados logrados están muy por debajo.

Por último, los avances en las tecnologías de la comunicación e información han motivado a muchas personas a adoptar una actitud activa respecto a su salud y asistencia sanitaria. Estas innovaciones conllevan demandas aceleradas de transparencia y toma de decisiones compartida.

A medida que los seguros de salud y la regulación de la asistencia sanitaria se han expandido, también lo han hecho los requisitos de vigilancia y justificación de los servicios sanitarios. La urgencia creciente de mejorar la calidad de la asistencia, reducir las diferencias, controlar los costes y fomentar la transparencia probablemente llevará a pacientes y aseguradoras a demandar más datos y ligar las medidas de calidad a los pagos por servicios.

Afortunadamente, la tecnología moderna ayuda a satisfacer la demanda de datos. Los pacientes pueden registrar y enviar sus parámetros de salud mediante dispositivos móviles conectados a registros sanitarios personales. Los programas de pago automatizado son capaces de rastrear los servicios sanitarios, y los registros electrónicos evalúan la calidad de la atención médica. En última instancia, los sistemas de información sanitaria plenamente integrados permitirán obtener instantánea y fácilmente la información de pacientes en todo momento allí donde sea necesaria. Por ejemplo, el Department of Veterans Affairs dispone de importantes datos clínicos y demográficos sobre los veteranos de las fuerzas armadas que reciben atención en sus instalaciones. Estos datos permitieron identificar y llegar rápidamente a los grupos de riesgo al principio de la pandemia del síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), de modo que las vacunas pudieran asignarse a los pacientes que las necesitaran, sin desigualdades étnicas, socioeconómicas o geográficas.[1] Además de evaluar la calidad de la asistencia hoy en día, estas herramientas son sumamente prometedoras para el aprendizaje, entendido como rama secundaria de la prestación sanitaria.

¿CÓMO SE MIDEN LA SALUD Y LA ASISTENCIA SANITARIA?

Hay tres tipos de indicadores que evalúan habitualmente la salud y la asistencia sanitaria. Los indicadores de *salud* cuantifican la enfermedad o bienestar de una persona. Los indicadores de *calidad de asistencia sanitaria* cuantifican el grado en el que un paciente recibe la atención necesaria y no recibe asistencia innecesaria. La calidad de la atención se evalúa mediante indicadores de *estructura* (p. ej., formación y acreditación de los clínicos), *proceso* (cumplimiento de los estándares profesionales y recomendaciones basadas en la evidencia) y *resultados* (consecuencia final de la asistencia, incluyendo el modo en el que los pacientes valoran la asistencia recibida, y su estado de salud y funcionalidad). Las medidas de los *recursos sanitarios* cuantifican los recursos utilizados (p. ej., diagnóstico por imagen, cirugía, medicación, cuidados intensivos) para mejorar la salud de un paciente. Todas las medidas pueden recopilarse para la población atendida en una determinada consulta o para toda una comunidad (tabla 9-1).

Los indicadores de salud y asistencia sanitaria se solapan con frecuencia (e-fig. 9-1). Los indicadores que pueden mejorar con atención de salud, como, por ejemplo, la presión arterial o los valores de glucemia, a menudo se usan como medios de evaluación de resultados en cuanto a calidad de la asistencia. La prestación de una asistencia de calidad requiere uso de recursos y generación de costes sanitarios directos, que mejoran (o no) la atención, al margen del gasto. Una salud deteriorada que reduce la capacidad de trabajar y percibir un salario, pero que podría haberse prevenido por la prestación de asistencia sanitaria, contribuye a los costes indirectos de la asistencia. En la intersección entre salud, calidad de la asistencia y recursos asistenciales se sitúan los indicadores de valor de la asistencia sanitaria. Estos comparan los beneficios para la salud de servicios sanitarios específicos con sus costes.

¿POR QUÉ MEDIR LA SALUD Y LA ASISTENCIA SANITARIA?

Los indicadores de salud y atención de salud pueden usarse con muchos fines por las distintas partes implicadas (tabla 9-2). Los pacientes utilizan su propia información

TABLA 9-1 INDICADORES DE SALUD Y ASISTENCIA SANITARIA

INDICADORES DE SALUD

- *Mortalidad:* tasas de fallecimientos, típicamente ajustadas por edad y sexo
- *Morbilidad:* tasas de incidencia y prevalencia de enfermedades y sus secuelas
- *Estado funcional:* valoración de la capacidad de un paciente de realizar distintas acciones, como actividades de la vida diaria o actividades instrumentales de la vida diaria, observadas por un profesional o referidas por el paciente
- *Estado de salud subjetivo:* valoración del paciente de su salud y bienestar

INDICADORES DE CALIDAD DE LA ASISTENCIA SANITARIA

- *Resultados de la asistencia sanitaria:* resultados finales o beneficios de salud derivados de una buena asistencia sanitaria o pérdida de salud atribuible a una mala asistencia sanitaria
- *Procesos de asistencia sanitaria:* evaluación de si se prestó la asistencia debida en el momento oportuno y de forma correcta
- *Infraestructura de la asistencia sanitaria:* disponibilidad de los recursos necesarios para prestar una asistencia sanitaria de alta calidad
- *Percepciones del paciente sobre la asistencia sanitaria:* valoración del paciente acerca de la asistencia sanitaria recibida, haciendo hincapié, por lo general, en la comunicación entre paciente y profesional, y en la toma de decisiones compartida
- *Acceso a la asistencia sanitaria:* capacidad de los pacientes de acceder a la asistencia sanitaria y orientarse hacia los recursos que necesitan

INDICADORES DE RECURSOS ASISTENCIALES

- *Uso de la asistencia sanitaria:* cantidad de servicios de asistencia sanitaria utilizados
- *Costes directos:* costes de profesionales, medios y equipamiento necesarios para prestar la asistencia sanitaria
- *Costes indirectos:* costes de salarios perdidos y reducción de la productividad, debido a enfermedades o lesiones que podrían haberse prevenido con una atención de salud correcta
- *Costes no médicos:* costes de la asistencia sanitaria no relacionados con la prestación de servicios, como administración, publicidad, investigación y beneficios de las compañías sanitarias

TIPO DE INDICADOR	EJEMPLO
SALUD	
Mortalidad	Fallecimientos debidos a cáncer colorrectal por cada 100.000 personas
Morbilidad	Nuevos casos de sida por cada 100.000 personas
Estado funcional	% de personas incapaces de realizar una o más actividades de la vida diaria
Estado de salud subjetivo	% de personas que refieren que su salud global es excelente
CALIDAD DE LA ASISTENCIA SANITARIA	
Resultados de la asistencia sanitaria	Fallecimientos por cada 1.000 ingresos por neumonía
Resultados intermedios	% de adultos con diabetes cuya presión arterial es < 140/80 mmHg
Procesos de asistencia sanitaria	% de niños que recibieron todas las vacunas recomendadas
Infraestructura de la asistencia sanitaria	% de médicos de consultas externas con sistemas informáticos para registrar las anotaciones clínicas
Percepciones del paciente sobre la asistencia sanitaria	% de pacientes que siempre reseñaron una buena comunicación con sus profesionales habituales
Acceso a la asistencia sanitaria	% de pacientes que no pudieron recibir asistencia sanitaria o que sufrieron demoras al recibirla
RECURSOS ASISTENCIALES	
Uso de la asistencia sanitaria	% de personas con una visita al servicio de urgencias en el último año
Costes directos	Gastos por el tratamiento de la depresión
Costes indirectos	Salarios y productividad perdidos durante el cuidado de niños con asma
Costes no médicos	Beneficios de las compañías farmacéuticas



E-FIGURA 9-1. **Tipos de medidas de la salud y la asistencia sanitaria.**

TABLA 9-2 USOS DE LOS INDICADORES DE SALUD Y ASISTENCIA SANITARIA SEGÚN LOS USUARIOS Y UNIDAD DE ANÁLISIS

	USOS DE PROFESIONALES	USOS DE LEGISLADORES	USOS DE PACIENTES
Indicadores relativos a los pacientes	Diagnóstico y pronóstico Seguimiento de la respuesta al tratamiento y del cumplimiento terapéutico	Identificación de sucesos centinela	Seguimiento de la salud y de las necesidades sanitarias Planes de jubilación y planificación patrimonial
Indicadores de práctica de profesionales o planes de salud	Mejora de la calidad Mejora de la eficacia Reducción de las disparidades	Informes públicos Pago por resultados Acreditación de profesionales	Selección de profesionales y planes de salud
Indicadores comunitarios	Elección del lugar donde ejercer	Asignación de recursos Evaluación de políticas	Elección del lugar donde vivir

sanitaria para seguir sus progresos, adaptar el estilo de vida y planificar sus futuras necesidades. Los indicadores relativos a los pacientes son importantes para médicos, hospitales, planes de salud y legisladores, ya se usen con el fin de identificar sucesos centinela que representen defectos de calidad (p. ej., amputar la pierna equivocada o dar a un paciente la medicación incorrecta), ya con el de iniciar análisis de las causas últimas que permita mejorar la calidad de la asistencia sanitaria, o para valorar el modo en el que el resultado de la calidad se relaciona con el factor de coste (cap. 10).

Los hospitales y planes de salud agrupan indicadores en las consultas para identificar oportunidades de aumentar la calidad, mejorar la eficacia y reducir las diferencias en la asistencia. En el caso de los indicadores cuya responsabilidad principal recae en los médicos, estos datos se utilizan para reconocer y gratificar a los médicos más eficientes, seleccionar médicos para incluirlos en comisiones y producir boletines de calificación que sirvan para informar al público. Los pacientes usan estos boletines para elegir los médicos y planes de salud que mejor se adapten a sus necesidades asistenciales. Los responsables de las normativas pueden examinar las medidas para valorar la calificación de la titulación y para identificar a los médicos que pueden beneficiarse de las instrucciones correctoras. Las organizaciones de acreditación establecen medidas que demuestran el mejor rendimiento de los médicos que cumplan sus criterios. Por ejemplo, el National Committee for Quality Assurance mantiene el Healthcare Effectiveness Data and Information Set, ampliamente utilizado para acreditar planes sanitarios, y el American Board of Internal Medicine y otros estamentos especializados establecen medidas de rendimiento práctico, así como medidas de conocimiento médico para el mantenimiento de la certificación. Los indicadores agrupados a nivel comunitario ayudan a los responsables de la política sanitaria a distribuir los recursos sanitarios a las personas más necesitadas y valorar el éxito de las intervenciones.

SELECCIÓN DE INDICADORES BASADOS EN LA EVIDENCIA

Los datos utilizados para medir la estructura, el proceso y los resultados de la atención de salud pueden recopilarse como parte de una investigación basada en hipótesis, como parte de la mejora de la calidad o a partir de fuentes secundarias de datos recogidos inicialmente para la facturación rutinaria de la atención clínica. El rigor y la integridad de los datos son esenciales para la fiabilidad de los análisis realizados con ellos.

Además de la calidad de los propios datos, no obstante, el método del diseño del estudio también es fundamental para la validez de los hallazgos descritos. Los indicadores más sólidos tienen el respaldo de indicios coincidentes, derivados de distintas metodologías de investigación. En los estudios controlados y aleatorizados, la asignación aleatoria a la intervención garantiza que los pacientes que reciben esta asignación y los que no lo hacen son lo más parecidos posible. En los estudios doble ciego, ni el paciente ni su médico conocen el tratamiento asignado. En intervenciones más complejas, como las que conllevan uso de equipos para tratar la depresión, el enmascaramiento no resulta práctico. En todos los casos, los controles reciben generalmente el mejor tratamiento de referencia. En ciertas situaciones, los pacientes intervienen como sus propios controles en estudios aleatorizados de serie cronológica. Los diseños adaptativos incorporan estrategias que asignan más participantes a los grupos de tratamiento de mejor rendimiento y menos a aquellos en los que el rendimiento es peor, e investigan amplios intervalos de dosis para identificar la dosis más eficaz.[2] Los ensayos pragmáticos aportan información para la toma de una decisión clínica o de política sanitaria, determinando la utilidad de una intervención a efectos de la práctica clínica real. Los ensayos de no inferioridad están diseñados para poner a prueba la equivalencia de dos estrategias.[3]

Aunque el estudio aleatorizado es una forma precisa de evaluar los efectos de los tratamientos, la participación suele restringirse a personas seleccionadas que cumplen criterios de inclusión estrictos. Este enfoque potencia la validez interna del estudio, pero limita su capacidad de generalización. Como resultado de ello, los estudios aleatorizados son los mejores para establecer la efectividad de una intervención, que es su beneficio potencial en condiciones óptimas, pero no necesariamente su *eficacia* en la vida real. Los *estudios aleatorizados en conglomerados,* que aleatorizan el nivel del prestador o sistema, representan una estrategia práctica para determinar la eficacia.

Aunque los estudios aleatorizados son esenciales para valorar la efectividad y eficacia, los estudios *observacionales* y de *casos y controles* también son importantes. En un *estudio de cohortes,* se sigue a personas o pacientes, con el fin de determinar sus resultados en función de si poseen o no un atributo determinado, o de si han sido expuestos a una situación o intervención específica. Los estudios de cohortes aportan una estimación directa del riesgo absoluto de un resultado en los pacientes expuestos, pero no establecen si esas diferencias están relacionadas con intervenciones que no fueron asignadas aleatoriamente.[4]

En los *estudios de casos y controles,* los casos se definen en función de que hayan experimentado un resultado no apreciado en los controles (cap. 8). La información recogida de registros o entrevistas determina la proporción de pacientes casos y controles que tuvieron una exposición de interés para el estudio. Los estudios de casos y controles alcanzan la misma potencia estadística, o incluso mayor, que los de cohortes, a pesar de incluir a menos personas, de modo que resultan especialmente atractivos para investigar resultados infrecuentes, como efectos adversos graves a medicamentos cuando estos son demasiado infrecuentes para explorarlos con estudios clínicos o de cohortes. Los estudios de casos y controles están sujetos a sesgos de clasificación errónea y recuerdo, y proporcionan estimaciones del riesgo relativo, pero no del absoluto.

Los *estudios transversales* recogen datos en un único momento. Pueden usarse con el fin de estimar la prevalencia de un trastorno o resultado, pero no para obtener deducciones válidas sobre si un resultado determinado está relacionado con un atributo o episodio causal.

Hay otros aspectos metodológicos, aparte de la credibilidad y la calidad de los datos, para los indicadores de calidad. Cuando se les presentan informes que indican una práctica imperfecta, muchos médicos creen que sus pacientes están más enfermos o es menos probable que sigan las recomendaciones terapéuticas. Con el fin de abordar estos problemas, son fundamentales el ajuste del riesgo en función de la gravedad de la enfermedad, una identificación precisa de las características del paciente y la evaluación de los resultados a lo largo del tiempo. Los métodos de ajuste de mezcla de casos usan habitualmente técnicas estadísticas complejas (cap. 8), en un intento de realizar ajustes de las posibles diferencias y estimar si las diferencias corresponden a poblaciones de pacientes distintas, en vez de a auténticas diferencias en la calidad de la asistencia.[5]

La precisión de indicadores específicos también es un tema candente. Muchos interesados, especialmente estamentos pagadores y de política sanitarias, cada vez están más impacientes y, por lo general, son más partidarios del uso de indicadores que sean solo «más o menos buenos» que los profesionales cuya asistencia está siendo juzgada.

SELECCIÓN DE INDICADORES: ¿QUÉ INDICADORES SON ADECUADOS PARA CADA OBJETIVO?

Crear indicadores es distinto que seleccionar los más importantes y significativos. Numerosas fuentes de acceso público contienen abundante información sobre salud y asistencia sanitaria (e-tabla 9-1). En EE. UU., la organización basada en el consenso más destacada que respalda indicadores es el National Quality Forum, que reúne a grupos de expertos para valorar la calidad de un indicador propuesto basándose en criterios como relevancia, aceptabilidad científica, viabilidad y usabilidad. Los indicadores propuestos se revalúan periódicamente con el fin de garantizar que siguen siendo aplicables y actuales.

El Patient Reported Outcomes Measurement Information System de los National Institutes of Health (http://www.nihpromis.org) es un catálogo de indicadores estandarizados del estado de salud referido por los pacientes y de instrumentos de obtención de datos al respecto. Los dominios que lo componen son los tipos de bienestar físico, mental y social. La Agency for Healthcare Research and Quality National and Quality Measures Clearinghouse (http://www.qualitymeasures.ahrq.gov) es un repertorio de medidas basadas en la evidencia de calidad de la asistencia sanitaria. Sus componentes incluyen calidad clínica, eficiencia y salud poblacional. También pertenecen a este ámbito las National Guidelines Clearinghouse (http://www.guideline.gov) y el Health Care Innovations Exchange (http://www.innovations.ahrq.gov), agrupaciones de directrices clínicas y descripciones de usos eficaces de los indicadores, respectivamente.

Los usuarios potenciales deben examinar los atributos de las medidas específicas para asegurarse de que son apropiadas para su aplicación prevista (tabla 9-3) y pueden medir

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 9-1 EJEMPLOS DE FUENTES DE DISPOSICIÓN PÚBLICA DE DATOS SECUNDARIOS EN EE. UU.

ORGANISMOS FEDERALES

Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ): http://www.ahrq.gov
- Healthcare Cost and Utilization Project: el mayor archivo de datos longitudinales sobre asistencia hospitalaria de EE. UU., con información por nivel de encuentro relativa a todos los pagadores, que empezó a registrarse en 1988: http://www.hcup-us.ahrq.gov/
- Medical Expenditure Panel Survey (MEPS): conjunto de encuestas a gran escala planteadas a familias y personas, profesionales sanitarios y empleadores estadounidenses: http://meps.ahrq.gov/mepsweb
- National CAHPS, base de datos de análisis comparativo: archivo nacional de los datos obtenidos en encuestas de la familia CAHPS: https://cahpsdatabase.ahrq.gov
- National Healthcare Quality and Disparities Reports: base de datos de informes nacionales, que incluye el recurso State Snapshots y la herramienta de consulta del NHQR/DR: http://nhqrnet.ahrq.gov/inhqrdr/

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): https://www.cdc.gov
- CDC Wonder: https://wonder.cdc.gov
- DATA2020: herramienta de datos interactiva de la iniciativa Healthy People 2020, que permite a los usuarios analizar los datos y la información técnica relacionada con los objetivos de Healthy People 2020: https://www.healthypeople.gov/2020/data-search/

Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS): http://www.cms.gov/
- Grupo de páginas web orientadas al consumidor, que proporciona información sobre la calidad de la asistencia prestada en diferentes entornos:
- Dialysis Facility Compare: http://www.medicare.gov/DialysisFacilityCompare/search.html
- Home Health Compare: http://www.medicare.gov/homehealthcompare/search.html
- Hospital Compare: http://www.medicare.gov/hospitalcompare/search.html
- Nursing Home Compare: http://www.medicare.gov/nursinghomecompare/search.html

Indian Health Service: http://www.ihs.gov

Census Bureau American Fact Finder de EE. UU.: http://factfinder2.census.gov/faces/nav/jsf/pages/index.xhtml

Datos sobre cáncer del programa SEER del National Cancer Institute: http://seer.cancer.gov

Departament of Veteran Affairs: ASPIRE es un panel de indicadores en Internet, que documenta los objetivos de calidad y seguridad de todos los hospitales del VA. Estos datos muestran los puntos fuertes y las oportunidades de mejora a nivel hospitalario nacional, regional y local. Los datos se actualizan regularmente
- ASPIRE: http://www.hospitalcompare.va.gov/HOSPITALCOMPARE/aspire/index.asp

ORGANIZACIONES PRIVADAS, SIN ÁNIMO DE LUCRO

Commonwealth Foundation/IPRO Why Not the Best?: medidas la de calidad hospitalaria de las que informan públicamente los Centers for Medicare and Medicaid Services: http://www.whynotthebest.org

National Quality Forum (NQF) Quality Positioning System: repertorio de medidas de la calidad avaladas por el NQF: http://www.qualityforum.org/QPS/QPSTool.aspx

The Joint Commission Quality Check: proporciona datos de calidad específicos de los hospitales procedentes de diversas fuentes, incluidas las medidas básicas de la Joint Commission (ORYX): http://www.qualitycheck.org/consumer/searchQCR.aspx

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 9-3 ATRIBUTOS DE LOS INDICADORES DE SALUD Y ASISTENCIA SANITARIA

ATRIBUTOS DEL INDICADOR	CRITERIOS PARA PROFESIONALES	CRITERIOS PARA LEGISLADORES	CRITERIOS PARA PACIENTES
El indicador es científicamente sólido			
Basado en indicios importantes	¿Está basado en estudios de calidad?		
Válido	¿Mide lo que presupone y contiene elementos clave?		
Fiable	¿Es reproducible por distintos medidores y profesionales?		
Claramente especificado	¿Están definidos el numerador, el denominador, las exclusiones y los ajustes según el riesgo?		
Respaldado por expertos independientes	¿Es bien aceptado por parte de la comunidad médica y científica?		
El trastorno es importante			
Afecta a muchas personas Causa una elevada mortalidad o morbilidad Cuesta mucho Es muy desigual en las poblaciones	¿Es importante para mi ejercicio profesional o la población a la que atiendo?	¿Es importante para la población que se verá afectada por mi decisión ?	¿Es importante para mí?
La recogida de datos es factible			
Ya está hecha Podrían recogerse con un bajo coste respecto al beneficio potencial Verificable	¿Existe para mi ejercicio profesional o la población a la que atiendo?	¿Está disponible antes y después de la aplicación de políticas sanitarias a la población afectada?	¿Está disponible para mí?
Es posible poner en práctica los datos			
Pueden conocerse Pueden mejorarse Se han usado con éxito Tienen pocas consecuencias imprevistas	¿Conozco las acciones que debo modificar para mejorar la calidad? ¿Se han usado en prácticas clínicas como la mía con pocas consecuencias imprevistas?	¿Sé qué políticas debo modificar para mejorar la calidad? ¿Se han usado para políticas como la mía para mejorar la calidad con pocas consecuencias imprevistas?	¿Conozco las acciones que debo emprender para mejorar mi salud? ¿Los han utilizado pacientes como yo para mejorar su salud, con pocas consecuencias imprevistas?
Cuando se usan como parte de un grupo, los indicadores: Son equilibrados Pueden disgregarse	¿Representan de forma correcta múltiples trastornos, entornos asistenciales, poblaciones, tipos de datos (encuestas, datos administrativos, registros médicos), tipos de indicadores (estructura, proceso, resultados) y perspectivas (paciente, profesional, sistema, sociedad)? ¿Se identifican cuáles son los indicadores individuales que pueden mejorarse?		

el cambio de forma fiable y válida.[6] Varias organizaciones han desarrollado escalas o sistemas de calificación que resumen el rendimiento en múltiples dimensiones. Llamados a veces indicadores compuestos (p. ej., la calificación expresada con letras del Leapfrog Group [de la A, mejor, a la F, peor] en cuanto a seguridad hospitalaria), estos sistemas varían su nivel de exhaustividad, y apenas hay consenso sobre cómo deben sopesarse los componentes de una escala resumen. No es infrecuente, así, que un hospital reciba una calificación de «F» por parte de un grupo y sea valorado como «de los mejores» por otro. Así pues, aunque resulten atractivas por su sencillez, sigue sin estar claro el uso óptimo de estas estrategias.

MEDICIÓN DE LA SALUD Y LA ASISTENCIA SANITARIA COMO PARTES DE UN SISTEMA

La medición de la salud y la asistencia sanitaria de manera conjunta es también importante para interpretar el sistema de manera global. Pacientes, profesionales y responsables de las políticas sanitarias están generalmente están de acuerdo en que el principal objetivo del sistema sanitario es mejorar la salud. Sin embargo, a nivel poblacional, es notable la influencia de factores distintos de los de la mera atención de salud. Por ejemplo, la salud de la población se ve afectada tanto por los comportamientos sanitarios –como la dieta, la actividad física, el tabaquismo y el consumo de alcohol y drogas– como por la prestación directa de atención médica. Las características sociales (p. ej., la pobreza, la educación, la delincuencia y la segregación residencial) y los determinantes físicos (p. ej., la vivienda y el entorno natural y edificado) también influyen en la salud de la población en mayor medida que la atención médica (cap. 4). La discriminación y los prejuicios tienen efectos adversos sobre la salud de la población, incluido el racismo estructural en las políticas sociales, como la vivienda y la educación, y los sesgos algorítmicos en las herramientas de apoyo a la toma de decisiones clínicas que pueden favorecer a unos grupos sobre otros.[7] Estas cuestiones deben abordarse de forma local y sistemática para que todos los pacientes obtengan el máximo beneficio de la atención médica y logren la equidad sanitaria. La medición y la gratificación explícita de la atención equitativa conforman uno de los componentes básicos para lograr la excelencia en la atención excelente para todos los pacientes.[8,9]

La consideración de dicha atención como componente de un sistema destinado a fomentar y preservar la salud de la población tiene numerosas repercusiones para los médicos y para otros profesionales sanitarios. En primer lugar, cabe subrayar la importancia de los servicios destinados a favorecer los estilos de vida saludables y evitar el desarrollo de enfermedades. Por ejemplo, las medidas orientadas a prevenir el consumo de tabaco (cap. 363) entre adolescentes (cap. 21) pueden dar lugar a mayores beneficios de salud poblacional que el tratamiento de las complicaciones de la adicción a la nicotina en una etapa posterior de la vida. Como segundo punto que cabe reseñar, la integración de la asistencia en un sistema sirve como recordatorio de que los pacientes que la requieren tienen atributos y recursos muy variables, lo que influye en su capacidad de cumplimiento de las recomendaciones terapéuticas. En consecuencia, puede ser importante considerar la prescripción de medicamentos de bajo coste para pacientes de bajo nivel de renta y simplificar las instrucciones para ajustarlas al nivel de «alfabetización en salud» de cada paciente. Como tercer factor que se debe tener en cuenta, el sistema asistencial reconoce el modo en el que los factores medioambientales que quedan fuera del control de los médicos, a menudo, ejercen un importante efecto sobre la salud de la población. Cuando las mediciones de la asistencia sanitaria se emplean para valorar la calidad, el ajuste de estos factores es crucial a fin de garantizar que las comparaciones no están sesgadas. En cuarto lugar, se ha de señalar la necesidad de contar con una plantilla de profesionales culturalmente competente, diversa e inclusiva. Por ejemplo, en un ensayo controlado aleatorizado, se estableció que los hombres de raza negra tenían más probabilidades de optar por los servicios preventivos indicados tras consultar con un médico varón de su misma raza que con uno de otro grupo racial o étnico.[10]

La pandemia de SARS-CoV-2 ha puesto de relieve la relevancia de la telesalud para la calidad de la atención,[11] especialmente en poblaciones geográficamente dispersas. Sin embargo, la telesalud también tiene el potencial de agravar las disparidades, debido a las diferencias de acceso a y comodidad con los dispositivos adecuados.[12] En el sistema de asistencia del Department of Veterans Affairs, por ejemplo, la atención explícita a la brecha digital permitió sustituir rápidamente la atención presencial por la virtual, con pocas disparidades, de modo que los veteranos del ejército con menos ingresos, mayor discapacidad y más afecciones crónicas tuvieron las mismas probabilidades de recibir atención virtual durante la pandemia.[13]

Otra virtud de la medición conjunta de la salud y la atención de salud es que permite valorar los componentes del sistema de salud, o el propio sistema, en su integridad. Los gastos sanitarios nacionales de EE. UU. aumentaron unas 100 veces, desde los 27.000 millones de dólares en 1960 (el 5,0% del producto interior bruto), hasta los 3,2 billones de dólares en 2015 (el 17,8% del producto interior bruto) (fig. 9-1). Se prevé que lleguen a superar los 5,5 billones de dólares en 2025, lo que supone el 20% del producto interior bruto. Los gastos hospitalarios, por servicios médicos y clínicos, por prescripción de fármacos y por administración de seguros de salud suponen un 70% del total del gasto sanitario nacional. Los pagadores y los empleadores pueden analizar la rentabilidad de los servicios específicos, y promover la utilización de los que proporcionan mayores beneficios de salud por cada dólar invertido. En EE. UU., los procesos de asistencia sanitaria son muy prioritarios en lo que respecta a los resultados de salud, a pesar de contar con el mayor gasto sanitario del mundo. En EE. UU., la diferencia entre el hecho de contar con el mayor gasto per cápita del mundo y el de ocupar tan solo la posición 46 del mundo en cuanto a esperanza de vida se debe, en parte, a que las condiciones sociales, como la pobreza y la falta de seguro médico, pueden impedir que incluso una atención médica excelente logre los mejores resultados sanitarios.[14]

Los médicos también desempeñan un papel esencial en la adecuada asignación de los recursos de salud.[15] Por desgracia, es probable que alrededor de un tercio de los gastos sanitarios estadounidenses no mejoren la salud. Sirva de ejemplo el hecho de que especialistas en medicina intensiva reconocen que alrededor del 10% de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos reciben una asistencia claramente prescindible. En general, los médicos sobrevaloran los beneficios e infravaloran los perjuicios del cribado, las pruebas y los tratamientos. Así, las pruebas e intervenciones innecesarias

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Rentsch CT, Kidwai-Khan F, Tate JP, et al. Patterns of COVID-19 testing and mortality by race and ethnicity among United States veterans: a nationwide cohort study. *PLoS Med*. 2020;17:e1003379.
2. Golchi S. Estimating design operating characteristics in Bayesian adaptive clinical trials. *Can J Stat*. 2022;50.
3. Stefanos R, Graziella D, Giovanni T. Methodological aspects of superiority, equivalence, and non-inferiority trials. *Intern Emerg Med*. 2020;15:1085-91.
4. Gershon AS, Lindenauer PK, Wilson KC, et al. Informing healthcare decisions with observational research assessing causal effect. An official American Thoracic Society research statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:14-23.
5. Sibert NT, Pfaff H, Breidenbach C, et al. Different approaches for case-mix adjustment of patient-reported outcomes to compare healthcare providers-methodological results of a systematic review. *Cancers (Basel)*. 2021;13:3964.
6. Khan MS, Butler J. Stability of changes in health status: next step in comprehensively assessing patient-reported outcomes. *JAMA*. 2022;328:923-4.
7. Rubin EJ. Diagnosing and treating systemic racism. *N Engl J Med*. 2020;383:274-6.
8. Agniel D, Martino SC, Burkhart Q, et al. Incentivizing excellent care to at-risk groups with a health equity summary score. *J Gen Intern Med*. 2021;36:1847-57.
9. Liao JM, Lavizzo-Mourey RJ, Navathe AS. A national goal to advance health equity through value-based payment. *JAMA*. 2021;325:2439-40.
10. Alsan M, Garrick O, Graziani G. Does diversity matter for health? Experimental evidence from Oakland. *Am Econ Rev*. 2019;109:4071-111.
11. Carrillo de Albornoz S, Sia K-L, Harris A. The effectiveness of teleconsultations in primary care: systematic review. *Fam Pract*. 2022;39:168-82.
12. Jaffe DH, Lee L, Huynh S, et al. Health inequalities in the use of telehealth in the United States in the lens of COVID-19. *Popul Health Manag*. 2020;23:368-77.
13. Ferguson JM, Jacobs J, Yefimova M, et al. Virtual care expansion in the Veterans Health Administration during the COVID-19 pandemic: clinical services and patient characteristics associated with utilization. *J Am Med Inform Assoc*. 2021;28:453-62.
14. Schneider EC, Sarnak DO, Squires D, et al. Mirror, mirror 2017: international comparison reflects flaws and opportunities for better U.S. health care. http://www.commonwealthfund.org/interactives/2017/july/mirror-mirror/. Accessed March 10, 2023.
15. Shrank WH, Rogstad TL, Parekh N. Waste in the US health care system: estimated costs and potential for savings. *JAMA*. 2019;322.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

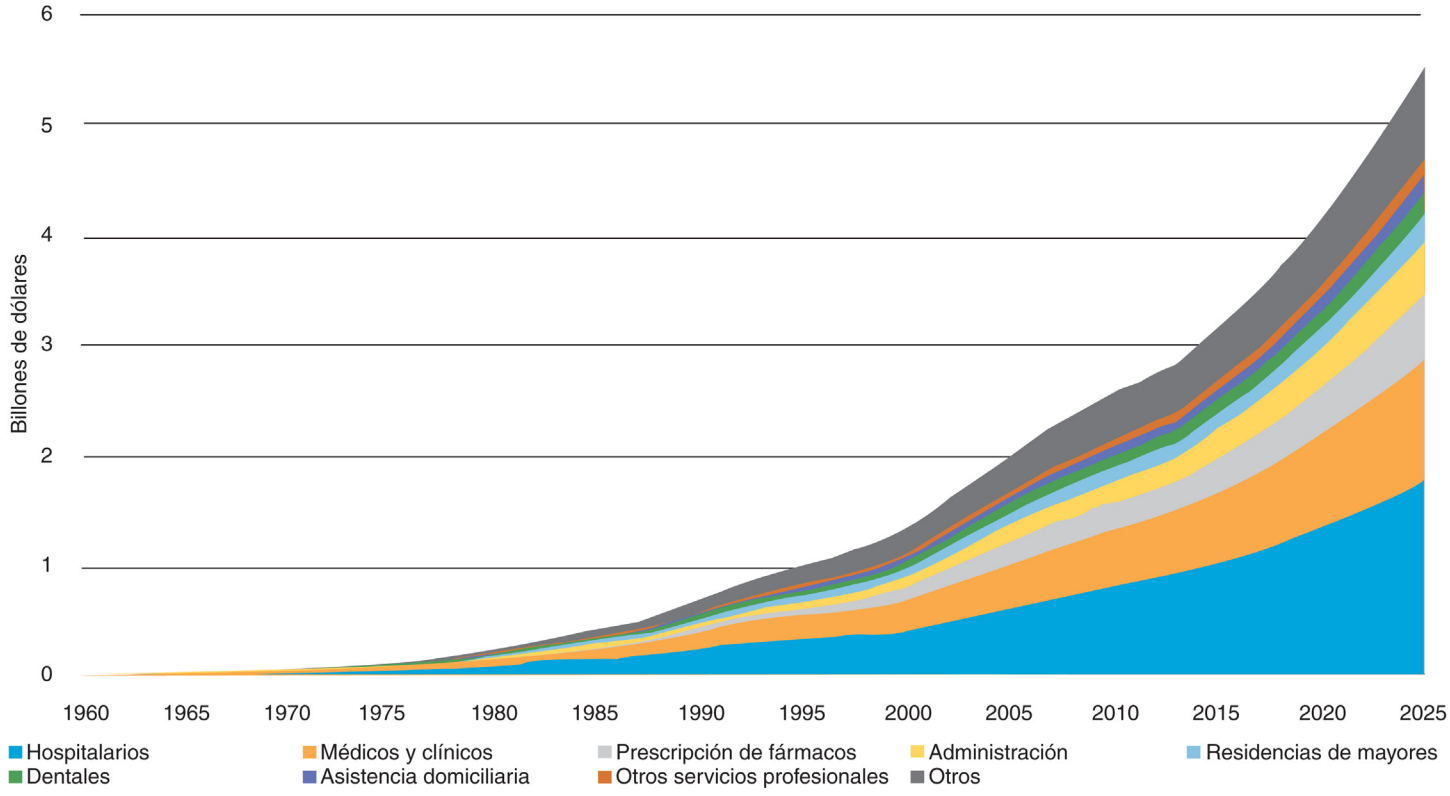

FIGURA 9-1. Gastos sanitarios nacionales en EE. UU. diferenciados por componentes, 1960-2025. Las estimaciones para el intervalo 1960-2015 están basadas en datos históricos; las del período 2016-2025 son proyecciones. Los gastos no están ajustados en función de la inflación. El apartado de administración comprende los gastos de seguro sanitario distintos de los subsidios por enfermedad, así como la administración de los programas gubernamentales. (Fuente: CMS National Health Expenditure Data, https://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Statistics-Trends-and-Reports/NationalHealthExpendData/index.html. Acceso el 10 de mayo de 2019.)

se añaden a los costes y, en ocasiones, aumentan la morbilidad, o incluso la mortalidad. Las iniciativas destinadas a aminorar este tipo de asistencia innecesaria, cuando no perjudicial, deben sopesarse, por supuesto, con la garantía de que no se reducen las intervenciones potencialmente beneficiosas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

10 CALIDAD, SEGURIDAD Y VALOR

ROBERT M. WACHTER Y KAVEH G. SHOJANIA

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Numerosos estudios demuestran que la calidad y la seguridad de la atención sanitaria moderna dejan mucho que desear, a pesar de que la mayoría de los médicos están bien formados y trabajan muy duro. Pruebas innegables documentan claramente sorprendentes variaciones en los patrones de atención, que no están respaldadas por pruebas ni justificadas por los resultados, importantes lagunas entre las pruebas científicas y su aplicación en la práctica clínica, y cifras llamativas de errores médicos graves. El reconocimiento de estos problemas de calidad y seguridad ha catalizado transformaciones sin precedentes en el pensamiento y la práctica, con nuevas tecnologías, regulaciones, modelos de formación, sistemas de incentivos y otros.

Apreciar este problema y abordarlo r equiere conocer la medición y mejora de la calidad, la seguridad de los pacientes y el valor, que es la confluencia de seguridad, calidad y coste.

CALIDAD

DEFINICIÓN

La National Academy of Medicine de EE. UU. ha definido la calidad de la atención como «el grado en el que los servicios sanitarios para personas y poblaciones aumentan la probabilidad de obtener los resultados de salud deseados y son coherentes con los conocimientos profesionales actuales». También ha identificado seis dimensiones distintas de la calidad (tabla 10-1). Las estimaciones de que entre 44.000 y 98.000 estadounidenses mueren cada año por errores médicos –el equivalente a que un avión jumbo se estrellara cada día y medio– hicieron que la seguridad de los pacientes recibiera la mayor parte de la atención inicial,[1] aunque muchas de estas muertes evitables se produzcan en pacientes muy enfermos, con menos de 3 meses de esperanza de vida. Posteriormente se ha prestado atención a otras dimensiones de la eficacia, la eficiencia y la orientación al paciente, con el consiguiente y significativo descenso de los episodios adversos en pacientes hospitalizados.[2] No obstante, tales episodios adversos se registran en el 25% de los ingresos hospitalarios, de los que aproximadamente una cuarta parte son evitables,[3] y en cerca del 2% de las visitas a los servicios de urgencias.[4] La menor atención prestada a la equidad en las dos últimas décadas ha cambiado como consecuencia de la pandemia del síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y del apoyo a los movimientos antirracistas, que han puesto de manifiesto las disparidades existentes desde hace tiempo (cap. 4) en la atención sanitaria y los resultados de salud en función de la raza y otros factores socioeconómicos.[5] La crisis climática (cap. 17) también amenaza con agravar las disparidades existentes.

En términos históricos, la ausencia de indicios clínicos y el modelo de aprendizaje de la formación médica promovían un estilo de práctica idiosincrásico, en el que un profesional clínico experimentado o un centro médico de prestigio determinaban la asistencia de referencia, tradición que ahora se denomina a veces *medicina basada en la eminencia*. Sin descartar el valor de la experiencia y el criterio juicio sensato, el paradigma moderno para determinar la práctica óptima ha cambiado, impulsado por la explosión de la investigación clínica durante los últimos 30 años. Por ejemplo, el número de ensayos clínicos registrados en clinicaltrials.gov pasó de unos 2.000 en el año 2000 a más de 360.000 en 2020. Esta investigación ha ayudado a definir las «prácticas optimizadas» en muchas áreas de la medicina, desde las estrategias preventivas para un paciente ambulatorio sano de 62 años (cap. 12) hasta el tratamiento de otro con infarto agudo de miocardio y shock cardiógeno (caps. 58 y 93).

La tríada de Donabedian, que divide los indicadores de calidad en los ámbitos de *estructura* (cómo se organiza la atención), *proceso* (qué se hace) y *resultados* (qué le ocurre al paciente), sigue siendo el esquema de aplicación más generalizada para la medición de la calidad. Cada elemento de la tríada tiene notables ventajas e inconvenientes (tabla 10-2). Muchos indicadores de la calidad ampliamente utilizados son medidas de procesos para los que la investigación clínica ha establecido un vínculo entre ellos y la mejora de los resultados. Un ejemplo es la proporción de supervivientes a un infarto de miocardio a los que se administra ácido acetilsalicílico o un β-bloqueante antes del alta hospitalaria (cap. 58). No obstante, cuando los procesos son menos relevantes y la ciencia de la clasificación de pacientes se encuentra sustancialmente avanzada (p. ej., en la cirugía de derivación cardíaca; cap. 59), cada vez se usa más la medición de resultados (p. ej., tasa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 10-1 LOS SEIS PROPÓSITOS DE CALIDAD DEL INSTITUTE OF MEDICINE

Seguridad del paciente	Evitar los daños derivados de la atención médica
Centrado en el paciente	Proporcionar una atención que respete y responda a las preferencias, necesidades y valores individuales del paciente
Eficacia	Proporcionar una atención basada en la evidencia
Eficiencia	Evitar el gasto excesivo
Oportunidad	Reducir las esperas y los retrasos perjudiciales
Equidad	Atención que no varíe en calidad por disparidades asociadas a sexo, grupo étnico, ubicación geográfica o estatus socioeconómico

Tomado de Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century.* Washington, DC: National Academy Press; 2001.

de mortalidad ajustada según el riesgo o tasa de reingresos en 30 días). En otras áreas con procesos complejos, los indicadores estructurales se emplean como elementos representativos de la calidad. Algunos ejemplos son la presencia de intensivistas para dotar de personal a las unidades de cuidados intensivos, las unidades de accidente cerebrovascular y los sistemas informáticos de prescripción. No obstante, los resultados siguen siendo la clave para pacientes y entidades y personas responsables de los pagos, por lo que algunos expertos abogan por hacer mayor hincapié en las mediciones basadas en resultados.

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS PROBLEMAS RELACIONADOS CON LA CALIDAD

Actualmente son un hecho contrastado las ingentes variaciones existentes en la asistencia, inaceptables desde el punto de vista clínico, entre regiones o ciudades. Además, la práctica asistencial vigente en EE. UU. solo alcanza los objetivos basados en las directrices para controlar las enfermedades crónicas comunes, como la diabetes y la hipertensión, aproximadamente en el 50% de los pacientes.[6,7]

FACTORES IMPULSORES DEL CAMBIO

Para médicos, responsables de las políticas sanitarias, gestores y pacientes, la evidencia de problemas importantes en la calidad ha llevado al reconocimiento de problemas estructurales que impiden la prestación de una atención de la máxima calidad. Estos problemas abarcan la falta de información referente a la práctica de un profesional o un centro, la ausencia de incentivos destinados a mejora de la calidad, la dificultad de los médicos en ejercicio para mantenerse actualizados en la moderna medicina basada en la evidencia y la ausencia de un sistema de apoyo centrado en las tecnologías de la información para optimizar la calidad.

El primer paso en la mejora de la calidad es la creación de estándares de práctica con los que medir la calidad. Se han publicado múltiples indicadores de este tipo por parte de distintas organizaciones, incluidos pagadores (como los Centers for Medicare and Medicaid Services), estamentos responsables de las acreditaciones (p. ej., la Joint Commission) y sociedades médicas. Estos indicadores han identificado muchas oportunidades de mejora para médicos individuales, centros y hospitales.

Dado el volumen de la nueva bibliografía que se publica cada año, los médicos no pueden mantenerse al día de todos los avances basados en la evidencia en sus respectivos campos. Las *directrices de práctica,* como las dedicadas al tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad (cap. 85) o la profilaxis de la trombosis venosa profunda (cap. 68), aspiran a sintetizar las mejores prácticas basadas en la evidencia en un conjunto de recomendaciones resumidas. Aunque quedan dudas sobre esta «medicina de recetario», hay un consenso creciente de que las mejores prácticas deberían «programarse» siempre que fuera posible. Las dificultades principales se centran en actualizar las directrices a medida que aumentan los conocimientos y reconocer su complejidad cuando los pacientes padecen múltiples enfermedades potencialmente superpuestas. Las *vías clínicas* son similares a las directrices, pero intentan codificar una serie de pasos, por lo general temporales («el día 1 haga lo que sigue; el día 2 proceda así...»), lo que significa que son más útiles para procesos tipificados, como el abordaje postoperatorio de los pacientes tras una artroplastia de cadera. Puesto que cada vez se informatizan más organizaciones dedicadas a la prestación de atención de salud, las vías y directrices suelen dar lugar a la compilación de *conjuntos de órdenes (o prescripciones)* o al establecimiento de *sistemas de apoyo a la decisión clínica* para guiar a los profesionales clínicos en los lugares en los que prestan la asistencia.

Aunque la profesionalidad (cap. 1) debe ser incentivo suficiente para que los médicos presten un servicio de alta calidad, hay que tener en cuenta siempre que son seres humanos. Los lapsus momentáneos de atención pueden hacer que se omita la comprobación de si existen alergias antes de recetar medicamentos o que no se compruebe que el orden de ingreso de un nuevo paciente se introduce en el historial del paciente correcto. Las emociones también pueden desempeñan un papel relevante. Los pacientes conflictivos pueden inducir a los médicos a cometer más errores[A1] y la falta de amabilidad de los colegas puede degradar el rendimiento de equipos enteros.

TABLA 10-2 COMPARACIÓN DE TRES INDICADORES DE CALIDAD CLÍNICOS: TRÍADA DE DONABEDIAN

INDICADOR	DEFINICIÓN SENCILLA	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Estructura	¿Cómo se organizó la asistencia?	Puede ser muy relevante en un sistema sanitario complejo	Es posible que no capte la calidad de la asistencia de médicos individuales Es difícil determinar la estructura de referencia
Proceso	¿Qué se hizo?	Más fácil de medir y de poner en práctica que los resultados Puede no requerir un sistema de clasificación de pacientes No hay desfase temporal: puede medirse cuando se presta la atención Puede reflejar directamente la calidad (si se elige con cuidado)	Un indicador indirecto de los resultados Puede que no todos estén de acuerdo con los procesos de «patrón de referencia» Pueden promover una medicina «de recetario», especialmente si los médicos y los sistemas sanitarios intentan «jugar» con sus resultados
Resultados	¿Qué le sucedió al paciente?	Lo que realmente importa	Pueden tardar años en generarse Pueden reflejar factores relativos al paciente más que a la calidad de la atención Requieren un sistema de clasificación de pacientes y de otro tipo para evitar comparaciones de elementos diferentes entre sí

Modificado de Donabedian A. The quality of care. How can it be assessed? JAMA. 1988;270: 1743-1748; y Shojania KG, Showstack J, Wachter R. Assessing hospital quality: a review for clinicians. *Eff Clin Pract.* 2001;4:82-90.

Como consecuencia de ello, la prestación fiable de una atención de alta calidad depende de la creación de sistemas y culturas organizativas que reduzcan los problemas previsibles en el rendimiento humano. Tales sistemas requieren inversiones significativas en la formación de los médicos, la contratación de gestores de casos o farmacéuticos clínicos, la creación de capacidad digital y el desarrollo de directrices. El modelo histórico de pago en EE. UU., que compensa a médicos y hospitales en función del volumen de casos atendidos y no de la calidad, no ofrece incentivos para realizar las inversiones necesarias, pero esta situación está cambiando.

ENTORNO CAMBIANTE PARA LA CALIDAD

El reconocimiento de las grandes lagunas en la calidad y de la necesidad de un cambio estructural para mejorarla ha dado lugar a diversas iniciativas que encaucen las mejoras. Prácticamente todas conllevan varios pasos: definir indicadores de calidad razonables (indicadores basados en la evidencia; captura de las estructuras, procesos o resultados adecuados), medir el rendimiento de profesionales o sistemas y usar esos resultados para promover cambios. Este último paso genera el mayor grado de incertidumbre y experimentación.

Aunque cabría esperar que el simple aporte de información para un médico acerca de su rendimiento previo genere una mejora significativa, esta estrategia solo logra cambios moderados, en el mejor de los casos. De manera creciente, se está adoptando una estrategia más agresiva y transparente, centrada en aspectos como divulgar los resultados de la medición de la calidad entre las partes interesadas. En algunos casos, la transparencia en sí misma es la estrategia principal: en este caso, el criterio se basa en que los profesionales encontrarán que la exposición de sus faltas de calidad es lo suficientemente preocupante, o vergonzante, como para motivar la mejora. Aunque apenas hay indicios de que los pacientes usen esos datos para elegir médico u hospital, la transparencia en el flujo de información ha originado con frecuencia mejoras espectaculares en algunos indicadores de calidad divulgados públicamente.

Algunos sistemas sanitarios han intentado mejorar la calidad, vinculando los pagos a la consecución de objetivos de rendimiento específicos (pago por rendimiento, o P4P). Sin embargo, estos programas P4P han generado mejoras sorprendentemente modestas, en relación con las mejoras logradas por la simple transparencia.[8] El P4P también suscita diversos interrogantes, como si los datos de calidad capturados actualmente son precisos, si las gratificaciones deben reservarse para los mejores o para los profesionales en los que se hayan identificado mayores mejoras, si los indicadores existentes miden correctamente la calidad en pacientes con enfermedades complejas y si el P4P hace hincapié, indebi-

damente, en ciertas prácticas medibles, ocasionando una relativa desatención de otros procesos importantes que no estén siendo adecuadamente compensados. Otro problema es que el énfasis excesivo en la motivación «extrínseca» (pagos adicionales) en realidad puede perjudicar la motivación «intrínseca» (profesionalidad). La pérdida de mejoras tras la supresión de los pagos por rendimiento reafirma esta preocupación.[9] Una variación del P4P es el programa de Medicare «sin pago por acontecimientos adversos», en el que los pagos a hospitales se retienen en caso de que se produzcan ciertos efectos adversos «evitables», como lesiones por caídas o infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. Al igual que sucede con los P4P en términos más globales, el impacto de esos programas sobre la calidad y la seguridad ha sido sorprendentemente pequeño.

ESTRATEGIAS DE MEJORA DE LA CALIDAD

Con independencia de que la motivación sea la profesionalidad, el temor a las críticas o la retribución económica, la siguiente cuestión estriba en cómo mejorar realmente la calidad de la asistencia. No hay respuestas sencillas para ello; centros y médicos de éxito exitosos han usado distintas estrategias. En general, la mayoría utilizan una variación del ciclo de «planificar, hacer, estudiar, actuar», reconociendo que las actividades de mejora de la calidad deben planificarse y aplicarse cuidadosamente, que es necesario medir su impacto y que los resultados de estas actividades a menudo son insuficientes y requieren un perfeccionamiento continuado.

Los ciclos de «planificar, hacer, estudiar, actuar» también pueden optimizar las intervenciones «de aplicación inmediata», como los sistemas informatizados de apoyo a la toma de decisiones y los boletines de resultados, en los que los datos sobre el rendimiento se transmiten a los profesionales individuales o a los equipos («de verificación y retroalimentación»).[A2] En algunos ensayos aleatorios, tales intervenciones han mostrado mejoras espectaculares,[A3] pero otras han sido decepcionantes.[A4] Como consecuencia de ello, los metaanálisis de los ensayos aleatorios que evalúan estas intervenciones sobre una serie de medidas de calidad muestran solo pequeñas ganancias medias en los porcentajes de pacientes que reciben la atención recomendada.[A5]

Para las prácticas de mejora de la calidad que requieren repeticiones predecibles, las iniciativas destinadas a «programar» la práctica o utilizar otros profesionales dedicados a la actividad suelen resultar beneficiosas. Por ejemplo, la mejor estrategia para aumentar la tasa de vacunación antineumocócica (cap. 15), en pacientes ingresados con neumonía, consiste en incorporar la vacunación en un conjunto de órdenes estándar, ya sea en formato impreso o digital. Otro ejemplo: hacer que una enfermera quite los zapatos a los pacientes antes de la llegada del médico que los trata puede aumentar las tasas de exploraciones del pie diabético en una consulta externa (cap. 210). Ahora que la gran mayoría de los hospitales y consultas cuentan con registros de historias médicas electrónicas, resulta más fácil medir el rendimiento, aportar retroalimentación en tiempo real a los profesionales y «reforzar las conexiones» en las prácticas basadas en la evidencia, encuadrándolas en el flujo de trabajo de los médicos.

No obstante, las historias clínicas electrónicas también producen problemas específicos en el flujo de trabajo, ya que generan hasta 5 h de registro por cada 8 h de tiempo clínico programado.[10] Las alertas electrónicas son a menudo inapropiadas y pueden generar «fatiga de alertas» entre los profesionales.[11] En términos más generales, una lección extraída de las dos últimas décadas es que las intervenciones de mejora pueden causar daño. En un ejemplo digno de mención, el apoyo a la transición y las herramientas de autogestión para pacientes hospitalizados con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se asociaron con un número significativamente mayor de hospitalizaciones y visitas a urgencias relacionadas con la EPOC, sin mejoras en la calidad de vida.[A6]

Las situaciones clínicas más complejas e interdependientes plantean retos aún mayores para la mejora de la calidad. En estas circunstancias, reunir a los equipos para examinar sus prácticas y aprender unos de otros puede aumentar las aplicaciones de herramientas como los ciclos de «planificar, hacer, estudiar, actuar». Muchas organizaciones han adoptado también metodologías más sofisticadas, como las estrategias de mejora Lean o Six Sigma, que consisten en trazar un mapa de todos los pasos de un proceso complejo (p. ej., el alta hospitalaria), en un intento de reducir el gasto excesivo y las imperfecciones de la atención. Para un hospital o una consulta externa, la metodología elegida es, probablemente, menos importante que la decisión de adoptar un enfoque sistemático para analizar procesos complejos e identificar posibles oportunidades de mejora.

SEGURIDAD DEL PACIENTE

EPIDEMIOLOGÍA

La definición de calidad incluye en términos globales la seguridad, pero a veces es importante hacer hincapié en la seguridad en sí misma. La advertencia de que «lo primero es no hacer daño», de tradición milenaria, se suma a la justificación de prestar especial atención a la seguridad.

Este interés ancestral por evitar el daño se ha manifestado históricamente en forma de foros periódicos, como las conferencias sobre morbilidad y mortalidad, para debatir los errores. Ahora, sin embargo, se reconoce la necesidad de enseñar la naturaleza de los errores médicos, invertir en investigación sobre seguridad, regular las normas a este respecto y hacer hincapié en las mejoras de la seguridad.

Este énfasis es impulsado por una sorprendente realidad: entre el 5 y el 10% de los pacientes hospitalizados y entre el 2 y el 3% de los pacientes ambulatorios sufren daños evitables derivados de su atención médica.[12] Estos daños pueden deberse a errores de medicación, defectos en el proceso de alta, problemas de comunicación en las unidades de cuidados intensivos o esponjas retenidas en pacientes quirúrgicos; en resumen, prácticamente todos los aspectos de la atención médica moderna. Además, los indicios clínicos y estadísticos detallados, que apuntan a una seguridad insuficiente, se han visto reforzados por varios errores notorios e inquietantes, en ocasiones relacionados aparentemente con la supervisión incorrecta y el gran número de horas de trabajo de los profesionales en formación. Estos errores incluyen intervenciones quirúrgicas importantes a pacientes equivocados, operaciones de la extremidad contraria, sobredosis de quimioterapia, mastectomías erróneas y otros muchos. En los últimos años han aparecido nuevos tipos de errores debidos a sistemas de información asistencial mal diseñados. Además, cada vez se dedica más atención a temas que anteriormente no la recibían, como los errores diagnósticos. Cabe destacar que el 1% de los médicos es responsable del 32% de los costes abonados por demandas de mala praxis a nivel nacional.

Como los pacientes pueden resultar perjudicados a pesar de recibir una asistencia perfecta (p. ej., por una complicación quirúrgica aceptada o efecto secundario de un fármaco), es importante distinguir entre *acontecimientos adversos* y *errores*. La bibliografía sobre seguridad del paciente suele definir un error como «un acto u omisión que conduce a un resultado imprevisto e indeseable o a una posibilidad alta de tal resultado». Los acontecimientos, episodios o efectos adversos, por el contrario, son lesiones debidas a la gestión médica y no a la enfermedad subyacente del paciente. Esta distinción es esencial. Por ejemplo, cuando un paciente al que se ha prescrito adecuadamente vancomicina, para una infección grave por estafilococos resistentes a la meticilina, desarrolla una lesión renal a pesar de presentar una concentración sérica terapéutica, se produce un efecto adverso, no un error médico. En cambio, si la concentración sérica de antibiótico era supraterapéutica, porque al paciente se le habían administrado simultáneamente otros fármacos nefrotóxicos, en tal caso sí se trata de un error médico.

ENFOQUE MODERNO DE LA SEGURIDAD DEL PACIENTE

El enfoque tradicional de los errores médicos consiste a menudo en responsabilizar al profesional clínico más inmediato: quien realizó la intervención quirúrgica, colgó la bolsa de medicación intravenosa o mezcló la quimioterapia. Actualmente se reconoce que este enfoque no aprecia que la mayoría de los errores los cometen personas adecuadamente formadas y muy entregadas a su trabajo, por lo que es improbable que esos errores se eviten instando a esas personas a ser más cuidadosas o criticándolas y demandándolas. En vez de eso, el enfoque moderno, conocido como *pensamiento en sistemas,* sostiene que los humanos cometemos errores inevitablemente, y que la seguridad depende de crear sistemas que anticipen los errores y los prevengan o atajen antes de que causen daños. Este enfoque ha sido la piedra angular de las mejoras de la calidad en otras industrias de alto riesgo durante cierto tiempo.

El modelo de accidentes conocido como «de queso suizo», creado a partir de un elevado número de investigaciones de accidentes de aviación comercial y en centrales nucleares, por ejemplo, se centra en que los errores únicos de una persona que trabaja en un sistema pendiente de la seguridad casi nunca causan daños. Más bien, esos errores deben penetrar múltiples capas de protección incompletas («lonchas de queso suizo») para causar males de consecuencias importantes. La meta es no centrarse en el inútil objetivo de intentar perfeccionar el comportamiento humano, sino en crear múltiples capas de protección superpuestas para reducir la probabilidad de que los agujeros del «queso suizo» se alineen, permitiendo que se produzca un error.

CÓMO MEJORAR LA SEGURIDAD DEL PACIENTE

A partir de esta tipo de modelos, las concepciones modernas hacen hincapié en las iniciativas dirigidas a diseñar y poner en práctica sistemas para prevenir o detectar errores. Por ejemplo, la mejor forma de evitar errores en acciones rutinarias es construir repeticiones o comprobaciones en forma de listas de verificación, repaso y otros procedimientos de seguridad estandarizados, como contar las gasas en quirófano, marcar el sitio quirúrgico antes de la intervención o preguntar el nombre a los pacientes antes de administrar una medicación. El uso de listas de comprobación para la colocación de vías centrales y para preparar a los pacientes para la cirugía ha producido reducciones notables de la morbilidad y la mortalidad. Sin embargo, incluso esta intervención tan obvia ha mostrado un beneficio irregular según los distintos estudios.[13,14]

Una forma de disminuir los errores en la interconexión entre personas y máquinas es el uso de «funciones obligatorias», soluciones de ingeniería que reducen la probabilidad de error humano. El ejemplo clásico fuera del ámbito de la medicina es la modificación de los sistemas de frenado de los automóviles, para hacer que sea imposible dar marcha atrás cuando el pie del conductor no está en el freno. En la asistencia sanitaria, las funciones obligatorias incluyen cambiar las boquillas y los conectores de las conducciones de gases, de modo que los anestesistas no conecten un gas erróneo, como nitrógeno en vez de oxígeno, y lo administren al paciente. Por la complejidad creciente de la medicina moderna, la generación de esas funciones obligatorias en bombas intravenosas, desfibriladores, respiradores y sistemas de prescripción informatizados será crucial para la seguridad.

Además de obtener mejores sistemas, hay que mejorar la comunicación y el trabajo en equipo. Todos los pilotos comerciales deben seguir cursos de «gestión de recursos de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tripulación», en los que se forman ante emergencias con otros miembros de la tripulación, aprenden a superar las limitaciones impuestas por las jerarquías, que podrían reprimir una comunicación abierta, se comunican claramente con lenguaje llano, y usan listas de verificación y otras estrategias sistemáticas. Las pruebas de que tales intervenciones en la atención médica mejoran la seguridad de los pacientes son concluyentes.[15] El objetivo final es una «cultura de seguridad», es decir, un entorno en el que la norma se configure a partir de trabajo en equipo, comunicación sin barreras y honestidad en relación con los errores, tanto con otros profesionales sanitarios como con los pacientes.

Otro principio clave para garantizar la seguridad de los pacientes es aprender de los errores propios. Los sistemas seguros tienen una cultura en la que los errores se comentan abiertamente, con frecuencia en conferencias sobre morbilidad y mortalidad. Para que resulten más útiles, estas sesiones deben ser interdisciplinares (con médicos y otros profesionales sanitarios), identificar cuándo se produjo el error y destacar el pensamiento en sistemas y las soluciones; no deben en ningún caso ser punitivas. Además de las discusiones abiertas en el curso de las conferencias sobre el tema, las organizaciones seguras crean mecanismos para conocer los errores a través del personal de primera línea, a menudo mediante «sistemas de comunicación de incidentes»; también realizan análisis detallados de «causas últimas» sobre los errores principales o «acontecimientos centinela» en un intento de definir todas las capas del «queso suizo» que deben mejorarse. La importancia de la comunicación abierta se extiende a los pacientes. Actualmente, la Joint Commission estadounidense exige revelar los errores. Los pacientes y sus familias aprecian esa sinceridad, y hay indicios razonablemente sólidos de que la revelación de errores reduce la posibilidad de demandas por mala praxis.

Finalmente, cada vez se valora más la importancia de contar con una fuerza de trabajo preparada y seleccionada, descansada y experimentada,[16] que preste una asistencia segura. Las bajas proporciones de profesionales de enfermería por paciente,[17] la falta de residentes, el escaso volumen de intervenciones y la falta de certificación de la junta directiva están relacionados con los malos resultados para los pacientes. Los sistemas más seguros no pueden crearse si los profesionales están sobrecargados de trabajo, mal preparados o mal supervisados. En EE. UU., el Accreditation Council for Graduate Medical Education asigna horas de servicio limitadas a los residentes y prohibió, en su momento, que los residentes de primer año hicieran turnos de 24 h. Los datos disponibles hasta la fecha confirman que estas normas han mejorado la calidad de vida de los residentes, pero no la seguridad de los pacientes, probablemente debido al aumento concomitante de los traspasos de pacientes en riesgo en las transiciones entre turnos (de hecho, la prohibición de los turnos de 24 h se levantó en 2017 basándose en este tipo de estudios).[A7,A8]

En ausencia de indicios comparativos, y a la vista del alto coste de intervenciones tales como mejora de plantillas, conjuntos de órdenes informatizados y formación en trabajo en equipo, incluso las instituciones comprometidas con la seguridad deben realizar con frecuencia elecciones difíciles. Por ejemplo, la conciliación de medicamentos, o mantenimiento de la actualización de las listas individualizadas de fármacos, es una intervención de seguridad para el paciente ampliamente promocionada. Su versión típica genera pequeñas reducciones en los cambios involuntarios de medicación y reducciones poco definidas de los daños reales.[18] Por el contrario, una versión más intensiva, que implique la participación continuada de los farmacéuticos clínicos tras el alta hospitalaria, puede mejorar los resultados de los pacientes y reducir las visitas al hospital.[A9] Por la tendencia natural a centrarse en prácticas que son medidas, divulgadas públicamente y compensadas, los centros y los médicos suelen dedicarse primero a áreas sujetas a las pautas o las iniciativas con más beneficios potenciales, como la informatización. Por ejemplo, en EE. UU., un programa federal de incentivos promovió la informatización, aportando, entre 2010 y 2015, miles de millones de dólares a hospitales y médicos, que instalaron sistemas informáticos siguiendo ciertos patrones de «uso significativo». En la actualidad, en EE. UU., más del 90% de los hospitales y más del 80% de las consultas utilizan historias médicas electrónicas, con cierta evidencia de mejora concurrente de la seguridad.

Dada la dificultad de medir y regular la mejora de la cultura en este marco, se duda de que esta sea una prioridad tan importante como debería. Además, una cultura segura depende de equilibrar la necesidad de mejorar los sistemas, y la de definir y cumplir las responsabilidades. En el campo de la seguridad se da cada vez mayor importancia a la imposición más activa de normas que se ocupen de ciertos problemas, como las conductas impropias de clínicos y la falta de cumplimiento de las prácticas de seguridad basadas en la evidencia. Las organizaciones con particular capacidad para recuperarse de los errores y garantizar la seguridad se designan como «de alta capacidad». El término «sistema de salud de aprendizaje» se emplea para referirse a las organizaciones que de manera reiterada adquieren enseñanzas, tanto de los éxitos como de los fracasos.

CALIDAD Y SEGURIDAD DURANTE UNA PANDEMIA

La pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) (caps. 335 a 337) creó enormes tensiones en los sistemas de atención sanitaria y de salud pública, y también planteó importantes cuestiones relativas a la calidad y la seguridad. En primer lugar, la pandemia tuvo un impacto desproporcionado en las comunidades de raza negra y en las personas mayores,[19] sobre todo en las personas que vivían en residencias. Aunque algunas de estas disparidades en la atención sanitaria pueden explicarse por los diferentes niveles de exposición al virus, también reflejan disparidades en la calidad y la seguridad de la atención para estas comunidades y en estos entornos (cap. 4). En las zonas geográficas que experimentaron un rápido aumento de casos, la calidad y la seguridad se vieron sin duda comprometidas por un sistema sanitario desbordado, muy probablemente por la insuficiente disponibilidad de recursos, por ejemplo de personal y camas hospitalarias.[20] Además, la pandemia provocó un fuerte aumento del uso de la telemedicina, generándose con ello un debate considerable sobre la calidad y la seguridad de la atención virtual.[21] Este último tema seguirá siendo clave a medida que la atención sanitaria se vuelva cada vez más digital.

VALOR: CONEXIÓN DE LA SEGURIDAD Y LA CALIDAD CON EL COSTE

Fuera de la asistencia sanitaria, la mayoría de las decisiones sobre compras se basan en el valor percibido: calidad ÷ coste. Clásicamente, las decisiones de asistencia sanitaria no se han tomado así, en parte por la capacidad limitada de pacientes y pagadores de establecer juicios racionales sobre la calidad y seguridad de un profesional o sistema determinado, y en parte porque el seguro sanitario aísla a los pacientes del coste completo de la asistencia. En EE. UU., que gasta en atención de salud casi el 20% de su producto interior bruto, y aproximadamente el doble que otros países de renta alta,[22] las presiones políticas se ejercen cada vez más sobre toda la ecuación de valor y, específicamente, sobre la promoción del valor, no del volumen. Tales iniciativas son especialmente oportunas, dada la tendencia a la consolidación de los sistemas hospitalarios estadounidenses mediante fusiones y adquisiciones que, por lo general, tienen repercusiones desiguales en la calidad de la atención y la experiencia del paciente.[23] Por ejemplo, el programa de compras según valor de Medicare modifica los reembolsos hospitalarios en función de los índices de calidad, seguridad y satisfacción del paciente. La iniciativa de reingresos de la organización amenaza con recortes sustanciales en el reembolso a los hospitales con tasas de reingreso a 30 días mayores de las esperadas. Otros programas federales intentan poner de acuerdo a médicos y hospitales para que acepten un pago fijo por encargarse de una población de pacientes (organizaciones de asistencia responsable) o por un episodio de enfermedad (pago por proceso). Aunque estos programas son controvertidos y de éxito variable,[24] reflejan un creciente interés por la calidad, la seguridad, la experiencia del paciente y los costes de la atención. Curiosamente, la atención a los pacientes dependientes del Medicare en los grandes hospitales universitarios se asocia a mejores resultados sin mayores costes.[25]

En los últimos años se han incrementado los esfuerzos para identificar y eliminar la atención de bajo valor –la que añade costes, pero un beneficio nulo o insuficiente–.[26] Muchas de las técnicas descritas anteriormente (auditoría y retroalimentación, «programación» de las mejores prácticas, mejora de la cultura) son aplicables a estas iniciativas. No obstante, el hecho de que los médicos y las organizaciones sanitarias puedan beneficiarse económicamente de dicha atención (como en el caso de las intervenciones innecesarias) o de que los pacientes puedan solicitarla (como en el caso de los antibióticos innecesarios para infecciones virales) hace que los esfuerzos por eliminar la atención de escaso valor adquieran a menudo una dimensión pública, e incluso política. Actualmente, no se sabe si las iniciativas destinadas a dimensionar esta sobreutilización[27] pueden compensar las presiones a nivel nacional.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Schmidt HG, Van Gog T, Schuit SC, et al. Do patients' disruptive behaviours influence the accuracy of a doctor's diagnosis? A randomised experiment. *BMJ Qual Saf*. 2017;26:19-23.

A2. Schwartz KL, Ivers N, Langford BJ, et al. Effect of antibiotic-prescribing feedback to high-volume primary care physicians on number of antibiotic prescriptions: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021;6:e212790.

A3. Dreischulte T, Donnan P, Grant A, et al. Safer prescribing—a trial of education, informatics, and financial incentives. *N Engl J Med*. 2016;374:1053-64.

A4. Finkelstein A, Zhou A, Taubman S, et al. Health care hotspotting—a randomized, controlled trial. *N Engl J Med*. 2020;382:152-62.

A5. Kwan JL, Lo L, Ferguson J, et al. Computerised clinical decision support systems and absolute improvements in care: meta-analysis of controlled clinical trials. *BMJ*. 2020;370:m3216.

A6. Aboumatar H, Naqibuddin M, Chung S, et al. Effect of a hospital-initiated program combining transitional care and long-term self-management support on outcomes of patients hospitalized with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:1371-80.

A7. Bilimoria KY, Chung JW, Hedges LV, et al. National cluster-randomized trial of duty-hour flexibility in surgical training. *N Engl J Med*. 2016;374:713-27.

A8. Landrigan CP, Rahman SA, Sullivan JP, et al. Effect on patient safety of a resident physician schedule without 24-hour shifts. *N Engl J Med*. 2020;382:2514-23.

A9. Ravn-Nielsen LV, Duckert ML, Lund ML, et al. Effect of an in-hospital multifaceted clinical pharmacist intervention on the risk of readmission: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178:375-82.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Berwick DM, Cassel CK. The NAM and the quality of health care—inflecting a field. *N Engl J Med*. 2020;383:505-8.
2. Eldridge N, Wang Y, Metersky M, et al. Trends in adverse event rates in hospitalized patients, 2010-2019. *JAMA*. 2022;328:173-83.
3. Bates DW, Levine DM, Salmasian H, et al. The safety of inpatient health care. *N Engl J Med*. 2023;388:142-53.
4. Newman-Toker DE, Peterson SM, Badihian S, et al. *Diagnostic errors in the emergency department: a systematic review. Comparative Effectiveness Review No. 258. AHRQ Publication No. 22(23)- EHC043*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; December; 2022 https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/related_files/cer-258-diagnostic-errors-summary.pdf. Accessed February 7, 2023.
5. Evans MK. Health equity—are we finally on the edge of a new frontier? *N Engl J Med*. 2020;383:997-9.
6. Muntner P, Hardy ST, Fine LJ, et al. Trends in blood pressure control among US adults with hypertension, 1999-2000 to 2017-2018. *JAMA*. 2020;324:1190-200.
7. Fang M, Wang D, Coresh J, et al. Trends in diabetes treatment and control in U.S. adults, 1999-2018. *N Engl J Med*. 2021;384:2219-28.
8. Mathes T, Pieper D, Morche J, et al. Pay for performance for hospitals. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7 CD011156.
9. Minchin M, Roland M, Richardson J, et al. Quality of care in the United Kingdom after removal of financial incentives. *N Engl J Med*. 2018;379:948-57.
10. Melnick ER, Sinsky CA, Krumholz HM. Implementing measurement science for electronic health record use. *JAMA*. 2021;325.
11. Shah SN, Amato MG, Garlo KG, et al. Renal medication-related clinical decision support (CDS) alerts and overrides in the inpatient setting following implementation of a commercial electronic health record: implications for designing more effective alerts. *J Am Med Inform Assoc*. 2021;28:1081-7.
12. Shojania KG, Marang-van de Mheen PJ. Identifying adverse events: reflections on an imperfect gold standard after 20 years of patient safety research. *BMJ Qual Saf*. 2020;29:265-70.
13. Urbach DR, Dimick JB, Haynes AB, et al. Is WHO's surgical safety checklist being hyped? *BMJ*. 2019;366:l4700.
14. Shojania KG. Beyond CLABSI and CAUTI: broadening our vision of patient safety. *BMJ Qual Saf*. 2020;29:361-4.
15. Linnander E, McNatt Z, Boehmer K, et al. Changing hospital organisational culture for improved patient outcomes: developing and implementing the leadership saves lives intervention. *BMJ Qual Saf*. 2021;30:475-83.
16. Goodwin JS, Salameh H, Zhou J, et al. Association of hospitalist years of experience with mortality in the hospitalized Medicare population. *JAMA Intern Med*. 2018;178:196-203.
17. McHugh MD, Aiken LH, Sloane DM, et al. Effects of nurse-to-patient ratio legislation on nurse staffing and patient mortality, readmissions, and length of stay: a prospective study in a panel of hospitals. *Lancet*. 2021;397:1905-13.
18. Schnipper JL, Reyes Nieva H, et al. Effects of a refined evidence-based toolkit and mentored implementation on medication reconciliation at 18 hospitals: results of the MARQUIS2 study. *BMJ Qual Saf*. 2022;31:278-86.
19. Chen YH, Glymour MM, Catalano R, et al. Excess mortality in California during the coronavirus disease 2019 pandemic, March to August 2020. *JAMA Intern Med*. 2021;181:705-7.
20. Janke AT, Mei H, Rothenberg C, et al. Analysis of hospital resource availability and COVID-19 mortality across the United States. *J Hosp Med*. 2021;16:211-4.
21. Herzer KR, Pronovost PJ. Ensuring quality in the era of virtual care. *JAMA*. 2021;325:429-30.
22. Papanicolas I, Woskie LR, Jha AK. Health care spending in the United States and other high-income countries. *JAMA*. 2018;319:1024-39.
23. Beaulieu ND, Dafny LS, Landon BE, et al. Changes in quality of care after hospital mergers and acquisitions. *N Engl J Med*. 2020;382:51-9.
24. Song Z, Ji Y, Safran DG, et al. Health care spending, utilization, and quality 8 years into global payment. *N Engl J Med*. 2019;381:252-63.
25. Burke LG, Khullar D, Zheng J, et al. Comparison of costs of care for Medicare patients hospitalized in teaching and nonteaching hospitals. *JAMA Netw Open*. 2019;2:1-14.
26. Mafi JN, Reid RO, Baseman LH, et al. Trends in low-value health service use and spending in the US Medicare fee-for-service program, 2014-2018. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2037328.
27. Brownlee SM, Korenstein D. Better understanding the downsides of low value healthcare could reduce harm. *BMJ*. 2021;372 n117.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

11 SALUD POBLACIONAL

KIRSTEN BIBBINS-DOMINGO

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Además de conocer la biología de la salud, la biopatología de la enfermedad y los principios del diagnóstico y el tratamiento individual, los médicos también deben estar familiarizados con el concepto de salud poblacional. Esta puede definirse como la referida a los resultados de salud de un grupo de personas, determinado por su entorno geográfico (cap. 5), grupo étnico o estatus socioeconómico (cap. 4), edad (caps. 21 y 24), género o identidad de género (cap. 214), u otros atributos, como empleo (cap. 16), discapacidad, sinhogarismo o encarcelación. El campo de la salud poblacional engloba resultados de salud, patrones de los determinantes que influyen en la salud, y políticas e intervenciones que vinculan los otros dos componentes.

La salud poblacional es también una prioridad para las organizaciones de atención de salud. En EE. UU., la mejora del sistema sanitario requiere la consecución simultánea de tres objetivos: la mejora de la experiencia de la asistencia percibida por los pacientes, la reducción de los costes per cápita de la atención de salud y la mejora de la salud de las poblaciones.[1] En este contexto, la mejora de la salud poblacional es un elemento central para la consecución de una asistencia sanitaria de alta calidad (cap. 10), potencialmente reforzada por el cambio de la financiación de la atención, tendente a primar la recompensa del valor en vez de la del volumen y, específicamente, a incentivar las mejoras de los resultados de base poblacional. Tales cambios en los modelos de pago han dado lugar a la creación de una infraestructura a la que con frecuencia se denomina de «gestión de la salud poblacional».

GESTIÓN DE LA SALUD POBLACIONAL

La gestión de la salud poblacional describe el modo en el que una organización de atención de salud interesada en la calidad, el valor y las mejoras de la salud poblacional puede desplegar sus recursos para abordar áreas de necesidad en el seno de una población. Las estrategias de gestión de la salud poblacional no solo se centran en la atención que se presta a nivel individual en el curso de una visita ambulatoria o de una hospitalización, sino también en el abordaje de la salud de todos los pacientes con una determinada dolencia y de la de toda la población bajo la responsabilidad de la organización. El ámbito de cobertura de tales estrategias generalmente comprende servicios preventivos ampliados, modelos de atención que detectan signos tempranos de deterioro e intervienen en consecuencia sobre ellos, y programas comunitarios que abordan la atención a procesos complejos fuera de los entornos habituales de atención médica, incluyendo los problemas sociales que a menudo complican el abordaje de los procesos crónicos.

Los datos indican que las estrategias de gestión de la salud poblacional pueden mejorar los resultados de salud. Por ejemplo, considérese la puesta en marcha de una intervención preventiva, por ejemplo, de cribado del cáncer basado en la evidencia, en toda una población cuya salud está bajo la responsabilidad de una organización. Cuando se envían directamente por correo pruebas inmunoquímicas fecales a todos los pacientes que integran el ámbito de cobertura del sistema de atención de salud, las tasas de cribado del cáncer de colon aumentan. No obstante, para que sea eficaz, dicho cribado debe ir acompañado de rigurosos planes de evaluación de aquellos para los que la prueba es positiva.[A1] La identificación de todos los pacientes con un determinado perfil de riesgo (p. ej., por obesidad [cap. 201] o la prediabetes [cap. 210]) permiten una adscripción más eficaz de esos pacientes a las intervenciones de atención preventiva (p. ej., a un programa de prevención de la diabetes). Un programa de gestión de la salud poblacional puede alcanzar tasas de control de la hipertensión del 80 al 90% (cap. 64) en un sistema sanitario, centrándose en algoritmos de tratamiento estructurados, atención en equipo y una gestión activa de los registros de hipertensión. Los medios digitales en línea y la telemedicina facilitan el tratamiento más eficaz de trastornos crónicos, como el asma,[A2] la obesidad[A3] o la diabetes.

Es propia de numerosos modelos de gestión de la salud poblacional la importancia de la atención en equipo, en la que participan no médicos (p. ej., profesionales de enfermería y enfermería practicante, farmacéuticos y trabajadores sociales, entre otros). Los trabajadores sanitarios que actúan fuera de los entornos clínicos tradicionales pueden ser particularmente importantes. Por ejemplo, los trabajadores de salud comunitaria, con formación básica sobre los trastornos clínicos, pueden prestar asesoramiento sobre salud y apoyo psicosocial, aumentar la participación del paciente reforzando las conexiones con la atención ambulatoria, facilitar los procesos de transición en la asistencia (p. ej., del régimen hospitalario al ambulatorio o de la atención primaria a la especializada) e identificar los recursos oportunos para abordar la necesidades sociales no cubiertas (p. ej., alimento, vivienda, transporte). Los modelos ambulatorios que incluyen a trabajadores de salud comunitaria en la atención a pacientes con múltiples trastornos crónicos (p. ej., diabetes, obesidad, dependencia del tabaco e hipertensión) pueden mejorar el control de dichos procesos, el de los parámetros de salud mental y la calidad de la asistencia y, en consecuencia, reducir las hospitalizaciones posteriores.[A4,A5] Enfoques similares dirigidos a los pacientes de alto riesgo en el momento del alta hospitalaria revelan mejoras en el acceso a la atención primaria y disminución de las rehospitalizaciones. Los trabajadores de salud comunitaria también han obtenido resultados prometedores en el marco de trastornos de salud mental como la depresión (cap. 362)[2] y de trastornos geriátricos, como la pérdida de audición.[A6] En EE. UU., los análisis económicos muestran rendimientos positivos de la inversión en los modelos que incorporan a trabajadores de salud comunitaria,[3] si bien su adopción más generalizada se ve limitada por la variabilidad de las tasas de reembolso por servicios sanitarios, la variabilidad de los procesos de formación y titulación, y los limitados estudios sobre la estandarización de este tipo de intervenciones.[A7]

MÁS ALLÁ DE LA GESTIÓN DE LA SALUD POBLACIONAL

La gestión de la salud poblacional se está incorporando a los sistemas sanitarios tradicionales, que intentan mejorar sus niveles de prevención clínica, abordaje de enfermedades clínicas, valor y calidad. Sin embargo, el concepto de expansión de la salud poblacional lleva implícito el reconocimiento de que la asistencia clínica constituye apenas el 20% del conjunto de factores responsables de los resultados de salud. Aun considerando los comportamientos individuales sobre los que se puede influir en el contexto de la atención de salud, otros agentes (con frecuencia designados como determinantes sociales de la salud) son responsables de una parte sustancialmente mayoritaria (fig. 11-1). Estos factores sociales de la salud plantean desafíos específicos para la asistencia. Los pacientes con mayor riesgo de malos resultados clínicos a menudo presentan el mayor grado de necesidad en relación con esos factores, y los médicos con frecuencia se sienten infradotados para a hacer frente a tal necesidad. La naturaleza sistémica de muchos determinantes sociales de la salud se afronta mejor con políticas y programas amplios, que incluyan a otros grupos con carencias similares, en vez de acometer las necesidades de cada paciente en cada momento.[4] Ello ha dado lugar a un creciente interés por el modo en el que los médicos y los sistemas sanitarios pueden trascender los programas de gestión de la salud poblacional, para abordar más directamente los determinantes sociales y estructurales.

Las intervenciones centradas en los determinantes sociales de la salud o el abordaje de las necesidades sociales de los pacientes en el marco de la asistencia sanitaria han tenido un éxito variable. La atención se concentra de modo creciente en el cribado de todos los pacientes con necesidades sociales, para paliar las no cubiertas,[A8] aunque las intervenciones dirigidas a la inseguridad alimentaria, las dificultades económicas y la precariedad de vivienda no han generado patrones reproducibles que orienten su aplicación generalizada.[5] Por ejemplo, un ensayo de transporte compartido para personas con necesidades relativas al transporte no consiguió mejorar la asistencia de los pacientes a las visitas ambulatorias,[A9] lo que sugiere que actuar sobre un único determinante es a veces insuficiente en pacientes con otras necesidades (p. ej., económicas, alimentarias o de alojamiento). El hecho de proporcionar alojamiento de apoyo permanente a personas en condiciones de sinhogarismo crónico, usuarios frecuentes de los servicios sanitarios, puede aumentar el seguimiento de salud mental, reducir las visitas a urgencias psiquiátricas y disminuir el uso de los albergues para personas sin hogar, pero no el número total de visitas a urgencias o de hospitalizaciones de estos pacientes.[A10] En el contexto de la atención de salud, los modelos sostenibles para acometer la cobertura de necesidades sociales, como la vivienda, suelen requerir acuerdos con instituciones centradas en ese ámbito. Análogamente, los datos sobre la inseguridad alimentaria de los pacientes diabéticos en el contexto sanitario avalan el uso de acuerdos con almacenes y proveedores de alimentos.[A11] En cualquier caso, las dificultades inherentes a las necesidades sociales complejas en pacientes de alto riesgo quedan ejemplificadas por el fracaso de una intervención a cargo de un equipo de profesionales de enfermería, trabajadores sociales y trabajadores de salud comunitaria, que intentaba aminorar la rehospitalización de usuarios frecuentes de la atención de salud con problemas médicos y sociales complejos,[A12] a pesar de la elevada implicación de los pacientes en dicha intervención.

Aunque la importancia de abordar los determinantes sociales de la salud es esencial para mejorar la salud poblacional, los medios más eficaces de afrontar los retos inherentes en el contexto de la asistencia sanitaria son inciertos. No obstante, los datos permiten diferenciar cinco tipos de intervenciones como opciones más probables para abordar las necesidades sociales y, en consecuencia, mejorar la salud individual y poblacional (fig. 11-2). Todos los profesionales clínicos y organizaciones de atención de salud han de ser conscientes de los determinantes sociales, manteniéndose *alerta* ante ellos y ante las correspondientes necesidades y recursos de los pacientes. En el ámbito de la atención de salud, los equipos clínicos pueden identificar y abordar las necesidades sociales de un paciente concreto, proporcionándole *asistencia* directa (p. ej., con un abono de transporte o con su asignación a un programa de ayuda alimentaria). Los *ajustes* de la atención también son en ocasiones apropiados para minimizar la carga de necesidad social (p. ej., mediante visitas de telesalud, para pacientes con necesidades de transporte, o una evaluación diagnóstica o un régimen terapéutico de bajo coste, para

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

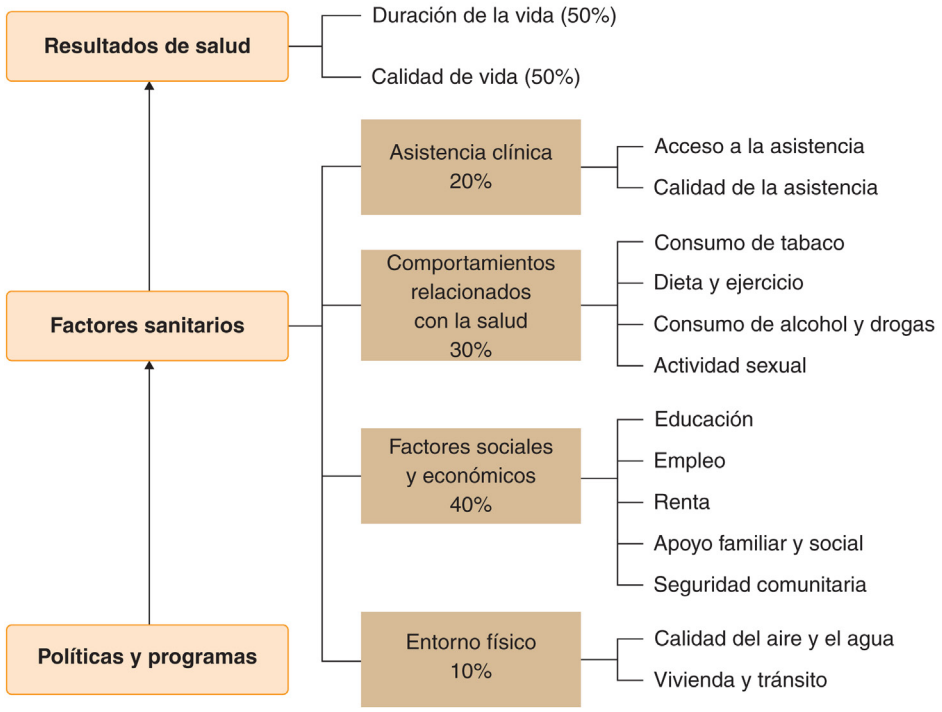

FIGURA 11-1. Contribución relativa de la asistencia clínica, los comportamientos individuales y los determinantes sociales de la salud a los resultados de salud. (Adaptado de National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine Population Health Roundtable Discussion Paper.)

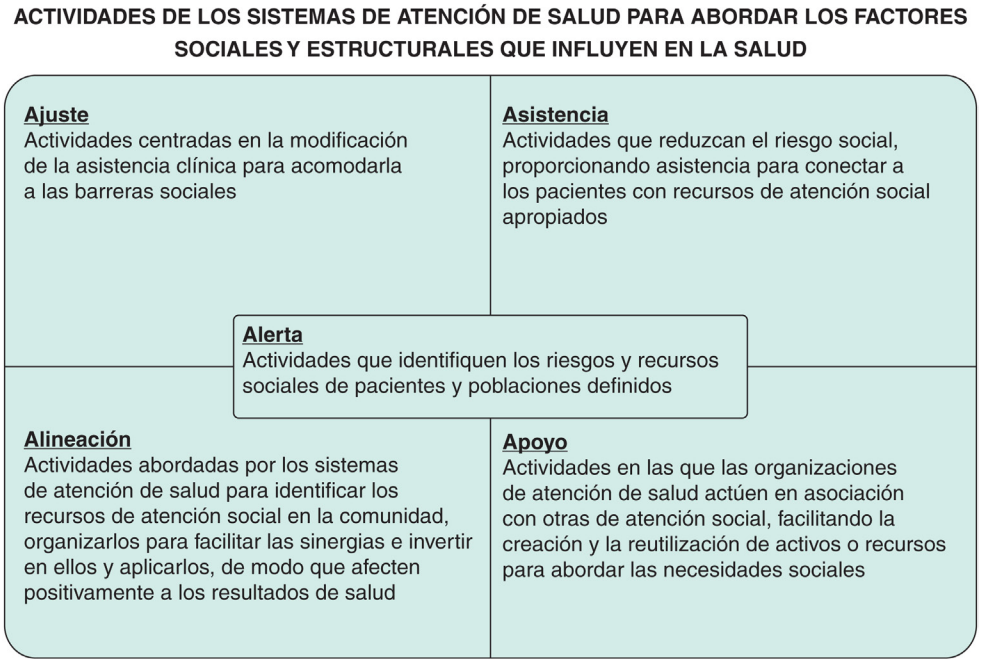

FIGURA 11-2. Las cinco aes: actividades de los sistemas de atención de salud para abordar las necesidades sociales y los determinantes sociales de la salud, con objeto de mejorar la salud poblacional. (Adaptado de National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine report: ***Integrating Social Care into the Delivery of Health Care: Moving Upstream to Improve the Nation's Health.***)

pacientes con recursos limitados). Dado que el abordaje de las necesidades sociales de un paciente cada vez puede no resultar eficaz o rentable, los cambios en los factores estructurales que determinan las necesidades sociales en poblaciones amplias suelen plantearse preferiblemente mediante la *alineación* con otros sectores (p. ej., mediante asociaciones con agencias inmobiliarias y servicios sociales, para desarrollar programas de acceso a un alojamiento permanente después de la hospitalización) o *apoyo* conjunto para la consecución de cambios en las políticas de vivienda.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Issaka RB, Avila P, Whitaker E, et al. Population health interventions to improve colorectal cancer screening by fecal immunochemical tests: a systematic review. *Prev Med*. 2019;118:113-21.

A2. Merchant RK, Inamdar R, Quade RC. Effectiveness of population health management using the propeller health asthma platform: a randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:455-63.

A3. Baer HJ, Rozenblum R, De La Cruz BA, et al. Effect of an online weight management program integrated with population health management on weight change: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:1737-46.

A4. Kangovi S, Mitra N, Grande D, et al. Community health worker support for disadvantaged patients with multiple chronic diseases: a randomized clinical trial. *Am J Public Health*. 2017;107:1660-7.

A5. Kangovi S, Mitra N, Norton L, et al. Effect of community health worker support on clinical outcomes of low-income patients across primary care facilities: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178:1635-43.
A6. Nieman CL, Betz J, Garcia M, et al. Effect of a community health worker–delivered personal sound amplification device on self-perceived communication function in older adults with hearing loss: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;328:2324-33.
A7. Vasan A, Morgan JW, Mitra N, et al. Effects of a standardized community health worker intervention on hospitalization among disadvantaged patients with multiple chronic conditions: a pooled analysis of three clinical trials. *Health Serv Res*. 2020;55:894-901.
A8. Gottlieb LM, Hessler D, Long D, et al. Effects of social needs screening and in-person service navigation on child health: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2016;170:e162521.
A9. Chaiyachati KH, Hubbard RA, Yeager A, et al. Association of rideshare-based transportation services and missed primary care appointments: a clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178:383-9.
A10. Raven MC, Niedzwiecki MJ, Kushel M. A randomized trial of permanent supportive housing for chronically homeless persons with high use of publicly funded services. *Health Serv Res*. 2020;55:797-806.
A11. Seligman HK, Smith M, Rosenmoss S, et al. Comprehensive diabetes self-management support from food banks: a randomized controlled trial. *Am J Public Health*. 2018;108:1227-34.
A12. Finkelstein A, Zhou A, Taubman S, et al. Health care hotspotting—a randomized, controlled trial. *N Engl J Med*. 2020;382:152-62.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Institute of Healthcare Improvement. IHI; 2022. http://www.ihi.org/about/Pages/default.aspx. Accessed January 12, 2023.
2. Carrara BS, Bobbili SJ, Ventura CAA. Community health workers and stigma associated with mental illness: an integrative literature review. *Community Ment Health J*. 2023;59:132-59.
3. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *Integrating Social Care into the Delivery of Health Care: Moving Upstream to Improve the Nation's Health*. Washington, DC: The National Academies Press; 2019. https://doi.org/10.17226/25467. Accessed January 12, 2023.
4. Magnan S. Social determinants of health 101 for health care: five plus five. *NAM Perspectives*. 2017; https://nam.edu/social-determinants-of-health-101-for-health-care-five-plus-five. Accessed January 12, 2023.
5. Elder M, Henninger M, Durbin S, et al. Screening and interventions for social risk factors: technical brief to support the U.S. Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;326:1416-28.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

12

CONSULTA MÉDICA PREVENTIVA

MARY B. BARTON Y TRACY A. WOLFF

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

No se ha demostrado que una revisión médica general en los adultos reduzca la mortalidad, pero se asocia a una identificación y un tratamiento más adecuados de las enfermedades crónicas, así como a mejores resultados comunicados por los pacientes.[1] El valor de la consulta sanitaria periódica aumenta cuando se centra en la prevención primaria y secundaria. Los servicios de prevención pertinentes, entre los que se incluyen el cribado y el asesoramiento sobre el estilo de vida, así como la frecuencia de la prestación, varían en función de la edad, el sexo y los factores de riesgo individuales de cada paciente.

Las recomendaciones de la Preventive Services Task Force de EE. UU. (USPSTF) son utilizadas por los principales grupos de atención primaria, numerosos planes de salud y organizaciones de calidad, y sus recomendaciones A y B guían los servicios de prevención cubiertos por la Affordable Care Act. La USPSTF basa sus recomendaciones en dos factores: el cálculo de los *beneficios netos* (beneficios menos perjuicios) de un servicio y la valoración de la *certeza* de dicho cálculo, basada en el rigor de los estudios que lo apoyan. Las recomendaciones de grado A requieren un alto grado de certeza de un beneficio neto importante, que se desprende con más frecuencia de amplios estudios controlados prospectivos que miden la morbilidad o la mortalidad.[2] Las recomendaciones de grado B tienen una certeza al menos moderada de un beneficio también al menos moderado. Por ello, las recomendaciones de la USPSTF son más conservadoras que las de algunas organizaciones de subespecialidades que pueden dar más peso a la evidencia indirecta, como la detección temprana de la enfermedad, y menos peso a los perjuicios potenciales de las intervenciones. Los profesionales clínicos pueden extraer varias conclusiones generales de un abordaje de la prevención basado en la evidencia: debemos ser selectivos en el empleo de las pruebas de cribado, especialmente en pacientes mayores, e implicar a los pacientes en las decisiones relacionadas con servicios específicos, para los cuales debe sopesarse cualquier pequeña posibilidad de beneficio frente a un posible daño.

ANAMNESIS Y VALORACIÓN DEL RIESGO

La anamnesis y la valoración del riesgo son instrumentos importantes para identificar a los individuos que requieren pruebas adicionales de cribado o vacunaciones que, en general, no se recomiendan en su grupo de edad, o bien que pueden beneficiarse de asesoramiento específico para promover conductas saludables. La evaluación formal de los riesgos de salud debe estar vinculada a un sistema que aporte retroalimentación específica e intervenciones dirigidas. La valoración del riesgo debe abordar los siguientes puntos:

- Consumo de tabaco, alcohol y otras drogas (especialmente drogas inyectables) (caps. 363 a 365).
- Dieta (caps. 13 y 201).
- Actividad física (cap. 14).
- Comportamiento sexual que pueda aumentar el riesgo de enfermedades de transmisión sexual o de embarazos no deseados (caps. 264, 353 y 356).
- Antecedentes familiares de cáncer y cardiopatía.
- Lugar de nacimiento y residencia actual (riesgo comunitario de enfermedades infecciosas).
- Presencia de enfermedades crónicas, como diabetes, y otros factores de riesgo cardiovascular.
- Presencia de factores de riesgo social, como inestabilidad de la vivienda, inseguridad alimentaria o dificultades económicas.

CRIBADO DE ENFERMEDAD PRECOZ O FACTORES DE RIESGO ASINTOMÁTICOS

Cada año aparecen nuevas pruebas de cribado, que se comercializan basándose en su capacidad para detectar enfermedades no reconocidas o factores de riesgo de enfermedad. Sin embargo, para que el uso sistemático de una prueba de cribado esté justificado, han de cumplirse otras condiciones (tabla 12-1). Los beneficios de la detección sistemática deben sopesarse frente a los posibles perjuicios, como los resultados falsos positivos, y los riesgos y costes de las intervenciones de seguimiento o los tratamientos. Aunque las pruebas tengan alta especificidad, la mayoría de los resultados positivos serán falsos positivos si se utilizan para el cribado de trastornos infrecuentes, como el cáncer, en poblaciones sanas (cap. 8). Existe evidencia de que el cribado del cáncer puede conducir a un «sobrediagnóstico» (detección de neoplasias malignas de lento crecimiento que no causarían síntomas clínicos en la vida de un paciente). El exceso de diagnóstico somete a los pacientes a los efectos secundarios del tratamiento, sin ningún beneficio. Un número relativamente pequeño de pruebas de cribado han demostrado ser beneficiosas para la población general (tabla 12-2), pero varias pruebas de cribado están indicadas para poblaciones específicas de riesgo (tabla 12-3). La USPSTF no

TABLA 12-1 REQUISITOS PARA UNA PRUEBA DE CRIBADO EFICAZ

La enfermedad objeto de cribado es una causa importante de morbilidad y mortalidad
El cribado puede detectar la enfermedad en una fase temprana, asintomática
El cribado y el tratamiento de los pacientes con enfermedad precoz o con factores de riesgo da lugar a mejores resultados que el tratamiento de los pacientes que presentan síntomas
La prueba de cribado es aceptable para los pacientes y los profesionales clínicos: segura, práctica y con tasas tolerables de falsos positivos y costes asumibles
Los beneficios de la detección precoz y del tratamiento asintomático son suficientes para justificar los daños potenciales y los costes del cribado

TABLA 12-2 RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN EN LA POBLACIÓN GENERAL TOMADAS DE LA PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE DE EE. UU. Y OTRAS FUENTES

CRIBADO

Estatura, peso y cálculo del índice de masa corporal (IMC): periódicamente
Presión arterial: al menos cada 2 años
Cribado de consumo excesivo de alcohol
Cribado de consumo de drogas
Cribado breve de depresión*
Colesterol sanguíneo total, colesterol LDL y colesterol HDL: cada 5 años para hombres y mujeres ≥ 20 años con factores de riesgo de cardiopatía coronaria y hombres ≥ 35 años sin factores de riesgo de cardiopatía coronaria
Cribado de cáncer colorrectal: edad, 45-75 años
Mamografía: al menos cada 2 años para mujeres de 50-74 años
Cáncer de cuello uterino: prueba de Papanicolaou (Pap) cada 3 años para las mujeres de 21 a 29 años; para las mujeres de 30 a 65 años, prueba de Pap cada 3 años o prueba del virus del papiloma humano (VPH) con o sin Pap cada 5 años
Prueba del VIH: al menos una vez en todos los adultos; repetir en función de actividad sexual de alto riesgo
Cribado de la hepatitis C al menos una vez en personas de 18 a 79 años y repetir en función del riesgo continuado
Clamidiosis y gonorrea: mujeres sexualmente activas ≤ 24 años y mujeres mayores de riesgo
Cribado de bacteriuria en embarazadas
Prueba de densidad mineral ósea: mujeres ≥ 65 años y mujeres < 65 años de alto riesgo

ASESORAMIENTO

Consumo de sustancias
  Abandono del hábito de fumar
  Reducción del consumo de alcohol de riesgo o perjudicial
Dieta y ejercicio
  Limitación de grasas saturadas; mantenimiento del equilibrio calórico; potenciación del consumo de cereales, frutas y verduras†
  Actividad física regular
Conducta sexual
  Embarazo no deseado: anticoncepción
Intervenciones durante el embarazo y después del parto para apoyar la lactancia materna
Salud dental: uso de hilo dental, cepillado de los dientes con pasta fluorada a diario

VACUNAS

Vacuna antineumocócica (dos preparados, administrados con 1 año de intervalo, edad ≥ 65 años)
Vacuna antigripal (anual)
Refuerzos de vacuna contra el tétanos y la difteria (Td) (cada 10 años)
Vacuna contra el sarampión, las parotiditis y la rubéola (SPR) (adultos vulnerables de 19 a 49 años)‡
Varicela (dos dosis, adultos vulnerables nacidos después de 1980)‡
Vacuna contra el herpes zóster, dos dosis después de los 50 años
Vacuna contra el VPH (dos dosis, niños y niñas de 12 a 13 años; tres dosis si se administra a los 15-26 años)
Vacuna contra la COVID-19, con refuerzo con > 5 años de edad

MEDICAMENTOS PREVENTIVOS

Multivitamínicos con ácido fólico (mujeres que podrían quedarse embarazadas o lo planean)

*El cribado es más eficaz cuando existen sistemas adecuados para garantizar un tratamiento eficaz y un seguimiento apropiado.

†El asesoramiento dietético es más eficaz cuando se dirige a grupos de riesgo (con sobrepeso o con factores de riesgo de CC).

‡La inmunidad puede confirmarse mediante pruebas serológicas, antecedentes documentados de enfermedades o vacunaciones.

CC, cardiopatía coronaria; COVID, enfermedad por coronavirus; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VPH, virus del papiloma humano.

Recomendaciones de la USPSTF:
Fuentes: https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/; otras fuentes para las tablas 12-2 y 12-3 incluyen el Department of Health and Human Services de EE. UU. (dieta, actividad física), los Centers for Disease Control and Prevention (prevención de lesiones, vacunas, salud dental) y la Health Resources and Services Administration (anticoncepción).

TABLA 12-3 PRUEBAS DE CRIBADO E INTERVENCIONES RECOMENDADAS PARA POBLACIONES SELECCIONADAS

POSIBLE INTERVENCIÓN	POBLACIÓN
CRIBADO	
Cribado de diabetes	Adultos de 35 a 70 años con sobrepeso u obesidad
Exploración ecográfica para aneurisma aórtico abdominal	Hombres de 65-75 años con antecedentes actuales o previos de tabaquismo
Tomografía computarizada de baja dosis para cáncer de pulmón	Adultos con antecedentes de tabaquismo de al menos 20 paquetes-año (adultos que fuman en la actualidad y los que dejaron de fumar en los últimos 15 años)
Sífilis (RPR/VDRL)	Conducta sexual de alto riesgo; considere la epidemiología local*
Cribado de gonorrea	Conducta sexual de alto riesgo; considere la epidemiología local*
Cribado de Tb	Personas nacidas o residentes en países de alto riesgo, condiciones de hacinamiento, inmunodeprimidos
ASESORAMIENTO	
Ejercicio para prevenir las caídas	Adultos ≥ 65 años que viven en su casa, con mayor riesgo de caídas
Asesoramiento para prevenir las ITS	Adultos de alto riesgo
VACUNAS	
Vacuna de la hepatitis B	Exposición a hemoderivados; consumo de drogas por vía i.v.; conducta sexual de alto riesgo; viajeros a zonas de alto riesgo
Vacuna de la hepatitis A	Personas que viven en zonas de alto riesgo o viajan a ellas; personas internadas en centros y trabajadores de estos centros; pacientes con ciertas enfermedades médicas crónicas
Vacuna meningocócica	Estudiantes de primer año de carrera que viven en residencias; soldados que viven en acuartelamientos; pacientes con asplenia; viajeros a zonas de alto riesgo
Vacuna de la varicela	Adultos nacidos después de 1980 sin evidencia de inmunidad
MEDICAMENTOS PREVENTIVOS	
Estatinas	Personas mayores de 40 años con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular
Medicamentos preventivos de cáncer de mama	Mujeres con aumento del riesgo de cáncer de mama y bajo riesgo de complicaciones tromboembólicas
Profilaxis preexposición al VIH	Adultos con alto riesgo de contraer el VIH

*El cribado sistemático puede estar indicado en comunidades o contextos donde la infección es prevalente.
ITS, infección de transmisión sexual; i.v., intravenoso; RPR, reagina plasmática rápida; Tb, tuberculosis; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 12-4 INTERVENCIONES NO RECOMENDADAS PARA SU EMPLEO SISTEMÁTICO EN ADULTOS ASINTOMÁTICOS DE RIESGO PROMEDIO*

EXPLORACIÓN FÍSICA
Examen oral para detectar cáncer oral (I)
Pruebas breves del estado mental para detectar demencia (I)
Pruebas de visión y audición en personas mayores (I)
Examen testicular de cribado (D)
ANÁLISIS DE SANGRE
Análisis de sangre sistemático para anemia
Nivel sanguíneo de proteína C reactiva para predecir el riesgo coronario (I)
Análisis de sangre para enfermedad celíaca (I)
Serología para herpes (D)
Análisis de sangre para cáncer de ovario (D)
RADIOLOGÍA
Radiografía de tórax para cáncer de pulmón
Ecografía para estenosis asintomática de la arteria carótida (D)
Tomografía computarizada de cuerpo entero
Ecografía para cáncer de ovario
Tomografía computarizada helicoidal para enfermedad coronaria asintomática (I)
OTRAS
Electrocardiografía en reposo o de esfuerzo (D) para enfermedad coronaria asintomática
Pruebas de función pulmonar para enfermedad pulmonar obstructiva crónica (D)
Análisis sistemáticos de orina (para infecciones, cáncer o enfermedad renal crónica) (I)
Suplementos vitamínicos (I, D)

*Estas pruebas no cuentan con evidencia suficiente que respalde su empleo sistemático (I) o cuentan al menos con evidencia razonable de que no aportan beneficio alguno o de que los perjuicios superan los beneficios (D).

recomienda muchas de las pruebas utilizadas habitualmente (tabla 12-4), porque aportan poco beneficio o carecen de evidencia suficiente para probar o refutar su valor. Dado que solo alrededor del 50% de los adultos estadounidenses acuden cada año a un médico de atención primaria,[3] la responsabilidad de prestar servicios preventivos podría recaer cada vez más en otros profesionales clínicos.

DEPRESIÓN

La depresión es frecuente, pero a menudo no se identifica en atención primaria (cap. 362); su detección sistemática se recomienda específicamente en la población adulta general, incluidas las mujeres durante el embarazo y en el posparto. El método de cribado más frecuentemente utilizado, y uno de los más sencillos, es el cuestionario de salud Patient Health Questionnaire (PHQ-9) (tabla 12-5), que tiene nueve componentes, cada uno de los cuales se puntúa de 0 a 3. El PHQ-9 se realiza en 5-10 min.[4] Una puntuación total de 10 indica depresión moderada, mientras que una puntuación de 20 generalmente corresponde a depresión grave. Para mejorar los resultados, no obstante, el cribado de la depresión debe estar vinculado a un sistema organizado con personal de apoyo, para asegurar el seguimiento con valoración diagnóstica y tratamiento.

DETERIORO COGNITIVO

La detección de deterioro cognitivo mediante pruebas sistemáticas de cribado resulta más complicada si se compara con otros trastornos. A pesar de las excelentes herramientas de cribado disponibles (caps. 361 y 371),[5] ninguna intervención específica tiene un impacto sustancial en la progresión del deterioro, por lo que la USPSTF no ha encontrado evidencia suficiente que respalde el cribado sistemático.[A1] No obstante, la identificación de deterioro cognitivo se incluye en las consultas de atención para el bienestar de Medicare y permite orientar a los familiares y a otros profesionales de la atención de salud en beneficio del paciente.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL, HIPERLIPIDEMIA Y OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

El riesgo global de enfermedad cardiovascular (ECV), basado en la edad, el sexo, la presión arterial, las concentraciones de lípidos y la presencia de diabetes y tabaquismo, debe calcularse a intervalos regulares para guiar las decisiones de tratamiento y reducir el riesgo cardiovascular. La presión arterial debe medirse al menos cada 2 años (cap. 64), y se recomienda la medición en casa[6], en lugar de iniciar el tratamiento basándose únicamente en una medición realizada en la consulta.[A2] El valor del cribado de la presión arterial en adolescentes (cap. 21) está menos claro.[A3]

En cuanto a los lípidos, la herramienta de estimación del riesgo más utilizada se basa en mediciones del colesterol total y del colesterol de lipoproteínas de alta y baja densidad (cap. 190), que permiten calcular el riesgo a 10 años de enfermedad coronaria (http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator). A los pacientes que ya padecen una enfermedad cardiovascular ateroesclerótica conocida se les recomiendan estatinas de manera sistemática (cap. 190). Por su parte, la USPSTF, que se centra en la prevención primaria para individuos con riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, recomienda dosis bajas a moderadas de estatinas para adultos de 40 a 75 años que tengan al menos un 10% de riesgo de ECV a 10 años y al menos un factor de riesgo de ECV.[A4] Las recomendaciones de la American Heart Association y del American College of Cardiology se muestran a favor del tratamiento de los pacientes con un riesgo estimado a 10 años tan bajo como de un 7,5%, mientras que la USPSTF recomienda individualizar las decisiones de tratamiento para los adultos con un riesgo de ECV a 10 años del 7,5 al 10%.[7] La USPSTF concluyó que la evidencia era insuficiente para recomendar o desaconsejar el inicio del tratamiento en personas mayores de 75 años sin evidencia de ECV. Aunque factores como la proteína C reactiva, la homocisteína y la calcificación coronaria evaluada mediante tomografía computarizada (TC) se asocian a un mayor riesgo de cardiopatía, la USPSTF no ha encontrado, al menos hasta ahora, evidencia suficiente para recomendar su uso sistemático en la evaluación del riesgo.

ANEURISMA AÓRTICO ABDOMINAL

Entre un 5 y un 9% de los hombres mayores de 65 años padecen un aneurisma aórtico abdominal (cap. 63). El riesgo de aneurisma es más alto en fumadores y considerablemente más bajo en mujeres (1%). La USPSTF recomienda el cribado único mediante ecografía en hombres de 65 a 75 años que sean o hayan sido fumadores,[8] basándose en ensayos que demuestran una tasa de mortalidad por rotura de aneurisma aórtico abdominal hasta un 40% menor en hombres sometidos a detección sistemática mediante cribado, aunque no se observa disminución de la mortalidad por todas las causas.[A5]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 12-5 CUESTIONARIO DE SALUD DEL PACIENTE 9 (PHQ-9)

¿Con qué frecuencia ha estado preocupado por cualquiera de los siguientes problemas en las últimas 2 semanas?

USE UNA «✔» PARA SEÑALAR SU RESPUESTA	NINGÚN DÍA	VARIOS DÍAS	MÁS DE LA MITAD DE LOS DÍAS	CASI TODOS LOS DÍAS
1. Poco interés o placer al hacer las cosas	0	1	2	3
2. Se ha sentido decaído, deprimido o desesperanzado	0	1	2	3
3. Ha tenido dificultad para conciliar el sueño o permanecer dormido, o ha dormido demasiado	0	1	2	3
4. Se ha sentido cansado o con poca energía	0	1	2	3
5. Ha tenido poco apetito o ha comido en exceso	0	1	2	3
6. Se ha sentido mal consigo mismo, se ha considerado un fracasado o se ha decepcionado a sí mismo o a su familia	0	1	2	3
7. Problemas para concentrarse en las cosas, por ejemplo, al leer el periódico o ver la televisión	0	1	2	3
8. Moverse o hablar tan despacio que otras personas podrían haberlo notado. O lo contrario: estar tan inquieto o intranquilo que se ha estado moviendo mucho más de lo habitual	0	1	2	3
9. Pensamientos asociados a la idea de que estaría mejor muerto o a la intención de hacerse daño de alguna manera	0	1	2	3
PARA CODIFICACIÓN EN LA CONSULTA	*0*	+____	+____	+____

= Puntuación total: _____

Desarrollado por los Dres. Robert L. Spitzer, Janet B. W. Williams, Kurt Kroenke et al.

CÁNCER COLORRECTAL

El cribado puede reducir tanto la incidencia como la mortalidad por cáncer colorrectal. Las opciones para la detección sistemática en hombres y mujeres mayores de 45 años son la prueba de sangre oculta en las heces (PSOH), de alta sensibilidad, o la prueba inmunoquímica fecal, ambas anuales, la prueba multidiana de ADN en heces cada 1-3 años, la sigmoidoscopia flexible cada 5 años (o cada 10 años con PSOH anual), la colonografía con TC cada 5 años o la colonoscopia cada 10 años (cap. 179).[A6]

La colonoscopia combina la detección con la oportunidad de realizar biopsias y proceder a la extirpación de lesiones, por lo que, según algunas directrices, es la pauta de elección. Sin embargo, conlleva un coste y un riesgo más altos, y ninguna estrategia aislada ha demostrado ser más eficaz o con mejor relación coste-eficacia que sus alternativas. La USPSTF recomienda el cribado sistemático en adultos de 45 a 75 años y el cribado selectivo en adultos de 75 a 85 años.[9]

CÁNCER DE MAMA

En grandes ensayos, el cribado con mamografía (a intervalos de 1-2 años, con o sin exploración clínica mamaria) reduce la mortalidad por cáncer de mama en un 15-30% (cap. 183). La mayor parte de estos ensayos indican que los beneficios del cribado se extienden a las mujeres de 40 a 49 años, pero que los beneficios son menores y el riesgo de resultados falsos positivos más alto que en mujeres de 50 a 70 años. Si una mujer de 40 a 49 años está sujeta a un riesgo dos veces mayor de padecer cáncer de mama en comparación con la media de su grupo de edad, la relación beneficio-daño de la mamografía de cribado bienal será para ella similar a la de una mujer de riesgo medio de 50 a 74 años. No existen estudios que aporten datos sobre los beneficios de la detección sistemática en mujeres de 75 años o más. En un estudio colaborativo, seis modelos independientes predijeron que, utilizando una mamografía bienal en lugar de anual, podría conseguirse un beneficio promedio del 80%, mientras que los datos nacionales (en EE. UU.) de vigilancia con mamografía indican que los resultados falsos positivos y otros perjuicios del cribado se reducirían a cerca de la mitad si las mujeres se sometieran a detección sistemática cada 2 años en lugar de anualmente. La USPSTF establece que la mamografía de cribado en mujeres de 50 a 74 años debe realizarse cada 2 años, que la decisión de iniciar la detección sistemática mediante mamografía antes de los 50 años debe ser individual, y que la evidencia actual es insuficiente para valorar los beneficios y perjuicios de la mamografía de cribado en mujeres de 75 años o más.

Aunque muchos cánceres son descubiertos por las propias pacientes, la educación de las mujeres para que efectúen la autoexploración mamaria aumenta la probabilidad de que sean sometidas a evaluación adicional por un hallazgo insignificante, pero no mejora los resultados. No se recomienda el cribado generalizado de *BRCA1* o *BRCA2,* mutaciones hereditarias que aumentan el riesgo de cáncer de mama, pero la USPSTF recomienda que los proveedores de atención primaria evalúen el riesgo en las mujeres que tienen familiares con cáncer de mama, ovario o trompas o cáncer peritoneal, utilizando una de las diversas herramientas de evaluación del riesgo de los antecedentes familiares diseñadas para identificar a las mujeres con riesgo de mutaciones potencialmente dañinas. Las mujeres con un resultado positivo en la evaluación del riesgo deben ser remitidas para recibir asesoramiento genético.[10]

CÁNCER DE CUELLO UTERINO

El cribado con la prueba de Papanicolaou (Pap) es sumamente eficaz para prevenir el cáncer de cuello uterino invasivo, pero en EE. UU. se procede a la detección sistemática más a menudo de lo necesario en muchas mujeres de bajo riesgo. La USPSTF, dentro de un programa de colaboración multiespecialidad-sociedad, recomienda iniciar el cribado a los 21 años y, a continuación, realizarlo cada 3 años en mujeres de entre 21 y 30 años, independientemente de sus antecedentes sexuales o de su estado de vacunación contra el VPH (cap. 184). En mujeres de 30 a 65 años, la USPSTF recomienda la prueba de Papanicolaou cada 3 años o la prueba del virus del papiloma humano (VPH) con o sin la prueba de Papanicolaou cada 5 años[11] (caps. 15 y 344).[A7] Aparte de su valor para la realización de la prueba Pap, la evidencia no es la adecuada para recomendar la exploración pélvica en mujeres no gestantes asintomáticas. Las mujeres con antecedentes de cribado adecuados y que, por lo demás, no presenten un riesgo elevado deben ser excluidas de las pruebas de cribado después de los 65 años. La detección sistemática no está indicada en mujeres que han sido sometidas a histerectomía total por enfermedad benigna. Aún no se sabe si las mujeres que han recibido la vacuna contra el VPH (cap. 15) necesitan estrategias de cribado diferentes.

CÁNCER DE PRÓSTATA

El cribado mediante el antígeno prostático específico (PSA) puede aumentar la detección del cáncer de próstata confinado al órgano, pero tres grandes ensayos ofrecieron resultados contradictorios en cuanto a la posibilidad de que el cribado reduzca la morbilidad o la mortalidad por cáncer de próstata (cap. 186). Basándose en el seguimiento a largo plazo de esos ensayos y en estudios de tratamiento precoz del cáncer detectado mediante cribado,[A8] la USPSTF concluyó que los programas de detección basados en el PSA en hombres de 55 a 69 años pueden prevenir hasta una o dos muertes por cáncer de próstata y hasta tres casos de cáncer de próstata metastásico por cada 1.000 hombres sometidos a cribado durante 13 años.[A9] Estos beneficios se ven contrarrestados por los perjuicios del cribado, como es un riesgo aproximado del 1% de hospitalización tras la biopsia. Y, lo que es más importante, se calcula que entre el 20 y el 50% de los cánceres detectados mediante cribado se «sobrediagnostican» (es decir, se somete a las pacientes a los riesgos de un tratamiento innecesario). Los hombres sometidos a prostatectomía tienen una probabilidad de 1 entre 8 de desarrollar incontinencia urinaria a largo plazo, y uno de cada tres hombres experimenta impotencia sexual a largo plazo. Más de uno de cada siete hombres que se someten a radioterapia experimentan disfunción eréctil a largo plazo y aproximadamente hasta un 30% de los hombres manifiestan síntomas intestinales molestos a largo plazo, como tenesmo rectal e incontinencia fecal. Dado el escaso beneficio del cribado mediante PSA y los perjuicios potenciales del sobrediagnóstico y del sobretratamiento, la USPSTF recomienda tomar decisiones individualizadas en lo que respecta a los hombres de 55 a 69 años. La USPSTF se muestra contraria al cribado mediante PSA en hombres de 70 años o más, debido a la falta de beneficio y al aumento de daños.[12]

CÁNCER DE PULMÓN

La USPSTF recomienda el cribado anual con TC de baja dosis en adultos de 50 a 80 años que tengan antecedentes de tabaquismo de al menos 20 paquetes-año y que fumen actualmente o que hayan dejado de fumar en los últimos 15 años, basándose en ensayos que informaron de reducciones relativas de entre un 16 y un 25% para muerte

por cáncer de pulmón y de alrededor de un 7% en cuanto a mortalidad por todas las causas.[A10] El beneficio global del cribado considera que las personas arrojarían alrededor de dos falsos positivos en la TC de cribado a lo largo de toda su vida.[13] Hasta un 40% de las personas sometidas a cribado presentarán otra anomalía en la TC, como una calcificación de las arterias coronarias, una masa en el riñón o la glándula suprarrenal, o un aneurisma aórtico.[14] Estos hallazgos tienen una importancia incierta, pero pueden dar lugar a procedimientos adicionales para evaluarlos.

OSTEOPOROSIS

Las pruebas de densidad mineral ósea pueden identificar a hombres y mujeres con un alto riesgo de fracturas como consecuencia de la osteoporosis y que pueden beneficiarse de medicamentos que han demostrado su eficacia en la reducción del riesgo de fracturas (cap. 225). La USPSTF recomienda el cribado de osteoporosis en mujeres mayores de 65 años, así como en mujeres más jóvenes con factores de riesgo que las exponen en medida comparable. La herramienta de cribado más utilizada para el riesgo de fractura de cadera es la evaluación de la densidad mineral ósea de la cadera mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA), aunque la DXA periférica y la ecografía cuantitativa son aceptables y tienen la ventaja de que se realizan con equipos portátiles. Una herramienta desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (http://www.shef.ac.uk/FRAX/) incorpora la densidad mineral ósea y otros factores de riesgo, como la edad y los antecedentes de fracturas, para orientar las decisiones.

ENFERMEDAD TIROIDEA

Las pruebas tiroideas sistemáticas identifican ocasionalmente a pacientes con hipotiroidismo sintomático, pero no diagnosticado (cap. 207), aunque más a menudo detectan el hipotiroidismo subclínico, que aparece en el 5% de las mujeres y el 3% de los hombres en EE. UU., y se caracteriza por la elevación de la hormona estimulante de la tiroides y por concentraciones normales de tiroxina libre.

Dado que los beneficios del tratamiento del hipotiroidismo subclínico siguen siendo inciertos, la USPSTF no recomienda las pruebas tiroideas sistemáticas en ausencia de síntomas. Los profesionales clínicos deben estar alerta para reconocer posibles signos sutiles de la enfermedad tiroidea y han de manejar un umbral bajo para la realización de pruebas en los pacientes de grupos de alto riesgo, como las mujeres en el posparto y posmenopáusicas.

DIABETES

Aunque el tratamiento de la alteración de la glucosa en ayunas o de la tolerancia a la glucosa puede retrasar la progresión a la diabetes (cap. 210), el cribado de la diabetes de tipo 2 no mejora la tasa de mortalidad después de 10 años de seguimiento.[A11] Algunos grupos aconsejan el cribado sistemático de la diabetes a partir de los 45 años, pero la USPSTF recomienda el cribado para los adultos con obesidad o sobrepeso de entre 35 y 70 años.[15] Los profesionales clínicos deben derivar a los pacientes con una glucemia anómala para intervenciones de asesoramiento conductual intensivo orientadas a reducir el riesgo de ECV. Aunque el control estrecho de la glucosa disminuye la incidencia de enfermedad microvascular, el beneficio de la detección precoz de la diabetes asintomática en lo que respecta a la retinopatía, la neuropatía y la nefropatía clínicamente importantes probablemente sea pequeño.

INFECCIÓN POR EL VIH

La USPSTF y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomiendan el cribado de la infección por el VIH (caps. 356 a 358) en todos los adolescentes y adultos de entre 15 y 65 años,[16] incluidas las mujeres embarazadas.[17] Continuar el cribado a partir de los 65 años depende de si existen factores de riesgo, como nuevas parejas sexuales. El intervalo óptimo de cribado no está claro, pero su realización anual es razonable en personas de riesgo muy alto, como en individuos que están implicados activamente en conductas sexuales de riesgo. En pacientes seronegativos que no han registrado un aumento de riesgo desde el último cribado no es necesario repetirlo.

HEPATITIS B Y C

Los fármacos para la infección crónica por el virus de la hepatitis C o el virus de la hepatitis B (cap. 135) han aumentado la capacidad de lograr la supresión viral y de prevenir las complicaciones de la enfermedad hepática crónica en los individuos infectados.[A12] Por ello, se recomienda el cribado de la hepatitis C en todos los adultos de 18 a 79 años, normalmente en forma de cribado único.[18] En el caso de la hepatitis B, la evidencia de beneficio es menos clara,[A13] aunque se sigue recomendando el cribado en adolescentes y adultos que corren un mayor riesgo de infección,[19] especialmente si han nacido en países con una alta prevalencia de hepatitis B o si tienen antecedentes de consumo de drogas intravenosas en el pasado o en la actualidad.

ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Se recomienda el asesoramiento conductual para prevenir las enfermedades de transmisión sexual en adolescentes y adultos sexualmente activos que presentan un mayor riesgo.[A14,20] El cribado de clamidiosis y gonorrea (cap. 294) está indicado para todas las mujeres de 24 años o menos que sean sexualmente activas y para las mujeres mayores en situación de riesgo.[A15,21] Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para clamidias pueden realizarse en muestras de cuello uterino o urinarias. La detección precoz de clamidias reduce la enfermedad inflamatoria pélvica (cap. 264), un factor de riesgo de infertilidad y embarazo ectópico. Es probable que el cribado de la gonorrea en las mujeres aporte beneficios similares (cap. 275). Las mujeres mayores de 25 años corren un mayor riesgo en función de sus comportamientos sexuales actuales y de los de sus parejas. Las pruebas de sífilis se recomiendan para personas que muestran un aumento del riesgo de infección, como pacientes con el VIH, hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y personas que viven en comunidades con una prevalencia elevada de la enfermedad.

VISIÓN Y AUDICIÓN

Los problemas de la visión (cap. 391) y la audición (cap. 396) no detectados, pero corregibles, son frecuentes en personas mayores y pueden descubrirse preguntando por sus dificultades y efectuando pruebas sencillas de agudeza visual y audición. Lamentablemente, la evidencia es limitada en lo que respecta a la demostración de que el cribado regular conduzca a beneficios mensurables paras las funciones visual y auditiva. Diversas organizaciones recomiendan la realización de pruebas regulares de agudeza visual en personas mayores, pero un ensayo extenso no encontró beneficios duraderos en el cribado, aun detectando numerosas causas corregibles de problemas visuales. La USPSTF concluyó que la evidencia era insuficiente[A16] para recomendar pruebas sistemáticas de detección de problemas de visión o audición.[22,23]

INTERVENCIONES CONDUCTUALES

Los factores asociados al estilo de vida contribuyen a una gran proporción de muertes evitables en EE. UU. Las intervenciones breves son eficaces en lo que respecta a algunas conductas, como el tabaquismo y los excesos con la bebida, pero el cambio de otras conductas habitualmente requiere abordajes más intensivos. El esquema que se ha desarrollado a partir de los estudios de investigación para el abandono del hábito de fumar proporciona un marco útil para el asesoramiento y consta de cinco pasos: preguntar, valorar, aconsejar, ayudar y organizar.

TABAQUISMO

Las intervenciones breves pueden producir aumentos pequeños, pero clínicamente importantes, en las tasas de abandono del tabaco entre las personas que lo consumen. Los efectos aumentan con un asesoramiento y un apoyo más intensivos, que abarcan el empleo de medicación (cap. 363).

CONSUMO DE ALCOHOL Y DROGAS

La USPSTF recomienda realizar un cribado del consumo excesivo de alcohol entre todos los adultos de 18 años o más (cap. 364), utilizando una de estas tres herramientas: el instrumento AUDIT de 10 preguntas, su versión AUDIT-C de 3 preguntas (http://www.integration.samhsa.gov/images/res/tool_auditc.pdf) o una única pregunta, que es «¿Cuántas veces en el último año ha tomado cinco (en el caso de los hombres) o cuatro (en el caso de las mujeres y los personas mayores de 65 años) o más bebidas alcohólicas en 1 día?». Las intervenciones conductuales multicontacto breves reducen con éxito el consumo de alcohol en adultos bebedores de riesgo. La USPSTF también recomienda el cribado del consumo de drogas (cap. 365), basándose principalmente en los beneficios del tratamiento de las personas con trastorno por consumo de opiáceos.[2]

DIETA Y ACTIVIDAD FÍSICA

El asesoramiento para fomentar una dieta saludable (cap. 13) y promover la actividad física (cap. 14) puede reducir la ingesta de grasas saturadas, aumentar el consumo de frutas y verduras, e incrementar la actividad física semanal. Los estudios sobre asesoramiento también demuestran una mejoría pequeña, pero potencialmente importante, de los factores de riesgo de ECV, como presión arterial, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y adiposidad. Los efectos son más constantes con un asesoramiento más intensivo (múltiples sesiones con asesores formados) y en pacientes de más alto riesgo, como los que presentan sobrepeso u obesidad, o factores de riesgo de ECV (caps. 14 y 13).

PREVENCIÓN DE LESIONES

Las lesiones por accidentes de tráfico son la causa principal de pérdida de años de vida potencial antes de los 65 años. En personas mayores, las caídas son la principal causa de lesión no intencionada y pueden reducirse con el ejercicio en ancianos integrados en la comunidad y con intervenciones dirigidas con múltiples componentes en los grupos de mayor riesgo (cap. 24). La USPSTF recomienda el cribado de violencia de género en las mujeres en edad fértil (cap. 223),[25] pero no ha encontrado evidencia suficiente para recomendar una estrategia de detección sistemática de maltrato y abandono para todas las personas de edad avanzada u otros adultos vulnerables.

VACUNAS

Las recomendaciones relacionadas con la vacunación (cap. 15) son actualizadas periódicamente por el Advisory Committee on Immunization Practices de los CDC (http://www.cdc.gov/vaccines).[26]

Se recomienda la vacunación contra la COVID-19 (cap. 337) para todos los adultos y para los niños y adolescentes de 5 a 18 años, incluida una vacuna de refuerzo para los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

adultos. Es probable que estas recomendaciones vayan actualizándose a medida que el virus mute o la inmunidad disminuya.

Se recomienda la vacunación anual contra la gripe para todos los adultos. La vacunación antineumocócica se aconseja para los personas mayores de 65 años y también está indicada para los adultos más jóvenes con enfermedades crónicas de corazón, pulmón o riñón, asma, diabetes, asplenia y otros trastornos inmunitarios, así como para los fumadores. Para todos los adultos nacidos en EE. UU. después de 1980, sin otros datos de inmunidad, se recomiendan dos dosis de vacuna contra la varicela, y para todos los adultos está indicada la administración de dos dosis de vacuna contra el herpes zóster a los 60 años. Los adultos deben revacunarse una vez con la vacuna Tdap (tétanos, difteria, tos ferina acelular) y cada 10 años con la Td; si sus antecedentes vacunales son dudosos, se recomienda una vacunación primaria completa con dos dosis adicionales de Td. En hombres y mujeres jóvenes, desde los 15 hasta los 26 años, está indicada una serie de tres dosis de vacuna contra el VPH (para la vacunación a la edad de 11 a 14 años solo se requieren dos dosis) para reducir el riesgo de cáncer de cuello uterino y verrugas genitales, así como para disminuir la transmisión del virus.

MEDICAMENTOS PREVENTIVOS Y SUPLEMENTOS

El ácido acetilsalicílico, la terapia hormonal sustitutiva posmenopáusica, los medicamentos preventivos del cáncer de mama, la profilaxis preexposición al VIH (PPrE) y los suplementos de vitaminas o minerales conllevan tanto beneficios como riesgos. Las decisiones deben considerar los probables beneficios (los cuales aumentan con el riesgo subyacente de la enfermedad que se pretende prevenir), la probabilidad de perjuicio y las preferencias individuales de cada paciente.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

En hombres y mujeres sin enfermedad vascular conocida, el ácido acetilsalicílico reduce el riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular isquémico no mortales, pero estos beneficios suelen verse contrarrestados por un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal grave y accidente cerebrovascular hemorrágico.[A17] En hombres y mujeres con un riesgo elevado de ECV (riesgo a 10 años de al menos un 10%), los beneficios del ácido acetilsalicílico superan a los riesgos en escasa medida para los adultos de 40 a 59 años. En consecuencia, las decisiones relativas al ácido acetilsalicílico en este rango de edad deben individualizarse basándose en una consideración adicional de los riesgos y los valores de los pacientes.[27] Comparativamente, la USPSTF ha encontrado evidencia de que los daños superan a los beneficios en los personas mayores[A18] y recomienda no iniciar el tratamiento con ácido acetilsalicílico en adultos de 60 años o más (cap. 70).

MEDICAMENTOS PREVENTIVOS PARA EL CÁNCER DE MAMA

El tamoxifeno, el raloxifeno y los inhibidores de la aromatasa reducen la incidencia de cáncer de mama invasivo en las mujeres con mayor riesgo, pero todos estos fármacos tienen ciertos efectos perjudiciales. El tamoxifeno y el raloxifeno aumentan el riesgo de episodios tromboembólicos y empeoran los síntomas menopáusicos, y el tamoxifeno aumenta además el riesgo de cáncer de endometrio (cap. 184). Los inhibidores de la aromatasa empeoran los síntomas de la menopausia y se asocian a síntomas gastrointestinales y dolor musculoesquelético. La USPSTF recomienda a los médicos que sopesen y comenten los efectos beneficiosos y los perjudiciales de estos medicamentos con las mujeres mayores de 35 años que corren un riesgo aumentado de cáncer de mama. Las mujeres con más probabilidades de beneficiarse son las que presentan un riesgo bajo de sufrir los efectos adversos de los medicamentos y cuyo riesgo a 5 años de padecer cáncer de mama invasivo es del 3% o superior. Para valorar este riesgo pueden emplearse varias herramientas disponibles en Internet (http://www.cancer.gov/bcrisktool/).

TRATAMIENTO HORMONAL POSMENOPÁUSICO

La terapia solo de estrógenos en mujeres mayores de 50 años reduce el riesgo de desarrollar diabetes y fracturas a corto plazo, pero también se asocia a un mayor riesgo de enfermedad de la vesícula biliar, accidente cerebrovascular y tromboembolia venosa (cap. 222).[A19] En comparación, la terapia combinada de estrógenos y progestágenos reduce el riesgo de diabetes y fracturas, así como de cáncer colorrectal, pero aumenta el riesgo de cáncer de mama invasivo, cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar, enfermedad de la vesícula biliar, incontinencia urinaria y demencia.[A20] La terapia hormonal es una opción para las mujeres menopáusicas más jóvenes con síntomas menopáusicos persistentes y molestos (cap. 222), pero la USPSTF desaconseja su uso sistemático con fines preventivos.

PROFILAXIS PREEXPOSICIÓN AL VIH

El uso diario de medicamentos a base de tenofovir reduce el riesgo de contraer el VIH aproximadamente en un 50% en las personas con mayor riesgo de infección por el virus (cap. 356).[A21] El cumplimiento de la pauta diaria de medicación es un fuerte factor predictor de beneficio. La USPSTF recomienda la profilaxis preexposición al VIH para las personas con alto riesgo de infección por el VIH, incluidas las personas con parejas serodiscordantes, que utilicen preservativos de forma inconstante con parejas de alto riesgo o que hayan tenido recientemente una infección de transmisión sexual. También se recomienda la profilaxis preexposición para las personas que consumen drogas intravenosas y comparten agujas (cap. 365).[28]

SUPLEMENTOS VITAMÍNICOS Y MINERALES

La USPSTF no recomienda el uso sistemático de suplementos vitamínicos y minerales, porque no existe una evidencia convincente de que los suplementos multivitamínicos ni individuales o dobles (p. ej., vitaminas A, C y D; ácido fólico; selenio; calcio) reduzcan la ECV, el cáncer o la mortalidad por todas las causas en los adultos de riesgo promedio integrados en la comunidad. En el caso de la vitamina E o del β-caroteno, está documentado que los suplementos habituales son perjudiciales. La USPSTF no encontró pruebas suficientes que respaldaran el cribado de la deficiencia de vitamina D en adultos[A22,29] o que sugirieran el uso sistemático de suplementos de calcio y vitamina D para la prevención primaria de fracturas en adultos en consulta externa.

ORIENTACIONES FUTURAS

Las recomendaciones para la atención preventiva a menudo varían en función de las características del paciente, como la edad, el sexo y factores de riesgo clínicos, entre los que se encuentran la conducta y la raza o etnia. Dadas las diferencias epidemiológicas descritas en la prevalencia de las enfermedades y su impacto en la salud, probablemente las directrices de prevención y tratamiento se harán más específicas para determinadas poblaciones cuando exista evidencia suficiente. Las pruebas genómicas tienen el potencial de orientar las recomendaciones personales en materia de detección sistemática y prevención, pero el cribado genómico disponible en la actualidad para individuos de riesgo promedio se ve limitado por el conocimiento incompleto del valor predictivo de genotipos específicos en la población general, por el efecto dudoso de tal información sobre las decisiones clínicas y por la preocupación por los posibles efectos adversos del cribado (p. ej., ansiedad, falsa seguridad o discriminación). En EE. UU., la USPSTF emite un informe anual dirigido al Congreso sobre las prioridades de investigación: los últimos informes se han centrado en la necesidad de disponer de una mayor evidencia sobre la salud mental de adultos y niños, sobre el abuso de sustancias y la violencia de pareja, así como sobre la equidad en la atención sanitaria.[30]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Patnode CD, Perdue LA, Rossom RC. Screening for cognitive impairment in older adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2020;323:764-85.

A2. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Webber EM, et al. Screening for hypertension in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325:1657-69.

A3. Gartlehner G, Vander Schaaf EB, Orr C, et al. Screening for hypertension in children and adolescents: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2020;324:1884-95.

A4. Chou R, Cantor A, Dana T, et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2022;328:754-71.

A5. Guirguis-Blake JM, Beil TL, Senger CA, et al. Primary care screening for abdominal aortic aneurysm: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019;322:2219-38.

A6. Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB, et al. Screening for colorectal cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325:1978-97.

A7. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, et al. Screening for cervical cancer with high-risk human papilloma virus testing: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320:687-705.

A8. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, et al. Prostate-specific antigen–based screening for prostate cancer: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319:1914-31.

A9. Center for Healthcare Policy and Research. Prostate-specific antigen–based screening for prostate cancer: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. (Evidence syntheses, no. 154.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, April 2017. AHRQ Publication No. 17-05229-EF-1.

A10. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325:971-87.

A11. Jonas DE, Crotty K, Yun JDY, et al. Screening for prediabetes and type 2 diabetes: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;326:744-60.

A12. Chou R, Dana T, Fu R, et al. Screening for hepatitis C virus infection in adolescents and adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2020;323:976-91.

A13. Chou R, Blazina I, Bougatsos C, et al. Screening for hepatitis B virus infection in nonpregnant adolescents and adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2020;324:2423-36.

A14. Henderson JT, Senger CA, Henninger M, et al. Behavioral counseling interventions to prevent sexually transmitted infections: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2020;682-99.

A15. Cantor A, Dana T, Griffin JC, et al. Screening for chlamydial and gonococcal infections updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;326:957-66.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Liss DT, Uchida T, Wilkes CL, et al. General health checks in adult primary care: a review. *JAMA*. 2021;325:2294-306.
2. Krist AH, Wolff TA, Jonas DE, et al. Update on the methods of the U.S. Preventive Services Task Force: methods for understanding certainty and net benefit when making recommendations. *Am J Prev Med*. 2018;54:S11-8.
3. Ganguli I, Shi Z, Orav EJ. Declining use of primary care among commercially insured adults in the United States, 2008-2016. *Ann Intern Med*. 2020;172:240-7.
4. Zimmerman M. Using the 9-item patient health questionnaire to screen for and monitor depression. *JAMA*. 2019;322:2125-211.
5. Owens DK, Davidson KW, Krist AH. Screening for cognitive impairment in older adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2020;323:757-63.
6. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for hypertension in adults: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *JAMA*. 2021;325:1650-6.
7. Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2022;328:746-53.
8. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Screening for abdominal aortic aneurysm: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2019;322:2211-8.
9. US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, et al. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2021;325:1965-77.
10. Owens DK. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer: US Preventive Services task force recommendation statement. *JAMA*. 2019;322:652-65.
11. US Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;320:674-86.
12. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;319:1901-13.
13. Meza R, Jeon J, Toumazis I, et al. Evaluation of the benefits and harms of lung cancer screening with low-dose computed tomography: modeling study for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325:988-97.
14. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for lung cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2021;325:962-70.
15. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Screening for prediabetes and type 2 diabetes: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2021;326:736-43.
16. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Screening for HIV infection: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2019;321:2326-36.
17. Selph SS, Bougatsos C, Dana T, et al. Screening for HIV infection in pregnant women: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019;321:2349-60.
18. Owens DK, Davidson KW, Krist AH. Screening for hepatitis C virus infection in adolescents and adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2020;323:970-5.
19. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for hepatitis B virus infection in adolescents and adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2020;324:2415-22.
20. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Behavioral counseling interventions to prevent sexually transmitted infections: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2020;324:674-81.
21. US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, et al. Screening for chlamydia and gonorrhea: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2021;326:949-56.
22. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for hearing loss in older adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2021;325:1196-201.
23. Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, et al. Screening for impaired visual acuity in older adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2022;327:2123-8.
24. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for unhealthy drug use: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2020;323:2301-9.
25. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for intimate partner violence, elder abuse, and abuse of vulnerable adults: US Preventive Services Task Force final recommendation statement. *JAMA*. 2018;320:1678-87.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Adult Immunization Schedule by Vaccine and Age Group. https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html; 2021. Accessed March 30, 2023.
27. US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, et al. Aspirin use to prevent cardiovascular disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2022;327:1577-84.
28. Owens DK. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2019;321:2203-13.
29. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for vitamin D deficiency in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2021;325:1436-42.
30. US Preventive Services Task Force. Annual reports to Congress on high-priority evidence gaps for clinical preventive services. https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/about-uspstf/reports-congress. Accessed March 30, 2023.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A16. Feltner C, Wallace IF, Kistler CE, et al. Screening for hearing loss in older adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325:1202-15.
A17. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2019;321:277-87.
A18. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379:1519-28.
A19. Prentice RL, Aragaki AK, Chlebowski RT, et al. Randomized trial evaluation of the benefits and risks of menopausal hormone therapy among women 50-59 years of age. *Am J Epidemiol*. 2021;190:365-75.
A20. Gartlehner G, Patel SV, Reddy S, et al. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal persons: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2022;328:1747-65.
A21. Chou R, Evans C, Hoverman A, et al. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019;321:2214-30.
A22. Kahwati LC, LeBlanc E, Weber RP, et al. Screening for vitamin D deficiency in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325:1443-63.

TABLA 13-1 NECESIDADES CALÓRICAS DIARIAS APROXIMADAS

		CALORÍAS NECESARIAS PARA CADA NIVEL DE ACTIVIDAD		
SEXO	**EDAD (AÑOS)**	**SEDENTARIO***	**ACTIVIDAD MODERADA†**	**ACTIVO‡**
Femenino	19-30	2.000	2.000-2.200	2.400
	31-50	1.800	2.000	2.200
	51+	1.600	1.800	2.000-2.200
Masculino	19-30	2.400	2.600-2.800	3.000
	31-50	2.200	2.400-2.600	2.800-3.000
	51+	2.000	2.200-2.400	2.400-2.800

*Solo actividad física ligera en un día normal.
†Actividad física igual a caminar de 1,5 a 4,5 km al día a 4,5-6 km/h, más actividad física ligera.
‡Actividad física igual a caminar más de 4,5 km al día a 4,5-6 km/h, más actividad física ligera.

13 DIETA Y NUTRICIÓN

DONALD D. HENSRUD

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

NECESIDADES DIETÉTICAS

Las cantidades dietéticas recomendadas de nutrientes esenciales son el nivel medio diario de consumo que se demuestra suficiente para satisfacer las necesidades de nutrientes de casi todas las personas sanas (entre el 97 y el 98%). En cambio, las ingestas dietéticas de referencia tienen en cuenta la acumulación de evidencias sobre las relaciones entre la dieta y el estado nutricional y enfermedades crónicas como cardiopatías coronarias, cáncer, diabetes y demás causas principales de muerte. Las ingestas dietéticas de referencia recomiendan consumos que no solo prevengan las carencias, sino que puedan promover la salud a largo plazo y prevenir las enfermedades.

De este modo, las directrices dietéticas vigentes en EE. UU. han pasado de centrarse en prevenir deficiencias de nutrientes aislados a prevenir enfermedades crónicas, un objetivo especialmente importante ahora que cerca del 50% del total de estadounidenses adultos padecen una o más enfermedades crónicas evitables, y más del 70% de los adultos tienen sobrepeso o son obesos. Las 2020-2025 Dietary Guidelines for Americans traducen las necesidades calóricas medias (tabla 13-1) en recomendaciones específicas, que pueden reducir la probabilidad de padecer sobrepeso u obesidad.

INFLUENCIA DE LA NUTRICIÓN EN LA MORTALIDAD Y LA MORBILIDAD

EVIDENCIA DE LAS CONEXIONES ENTRE DIETA Y ENFERMEDAD

Los estados carenciales de nutrientes específicos están convenientemente estudiados, pero el establecimiento de relaciones concluyentes entre la dieta y las enfermedades crónicas depende, a menudo, de estudios epidemiológicos que pueden incorporar factores de confusión no identificados y de los cuales no es posible deducir causalidad. No obstante, la totalidad de la evidencia sólida, procedente de grandes estudios poblacionales y ensayos aleatorizados en personas expuestas a riesgo, ha aportado claridad a las características de los patrones dietéticos que promueven una salud óptima.

La dieta no debe considerarse de forma aislada, ya que otros factores relacionados con el estilo de vida también influyen en el riesgo de padecer enfermedades crónicas. Los mayores problemas nutricionales de salud pública en EE. UU., y en muchas otras partes del mundo, son el sobrepeso y la obesidad, con sus enfermedades asociadas. El peso corporal viene determinado en última instancia por el equilibrio entre la ingesta de energía aportada por la dieta y el gasto energético a través de la actividad física (cap. 14). Las recomendaciones para promover la salud y prevenir enfermedades deben incluir la dieta y la actividad física, así como otros factores relacionados con el estilo de vida.

ENFERMEDADES INFLUIDAS POR LA NUTRICIÓN

De las 10 principales causas de muerte en EE. UU. (tabla 13-2),[1] 6 están relacionadas con la dieta, 4 con el consumo excesivo de alcohol (cap. 364) y 6 con la obesidad (cap. 201). Las principales causas de morbilidad que a menudo subyacen a las causas de muerte (p. ej., obesidad, enfermedad hepática crónica e hipertensión) también están directamente relacionadas con la dieta y la nutrición.

TABLA 13-2 PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE (2019) Y MORBILIDAD EN EE. UU. RELACIONADAS CON FACTORES DIETÉTICOS

CAUSA DE LA MUERTE	NÚMERO	%
1. Cardiopatía*,†	659.000	23
2. Cáncer*,†,‡	600.000	21
3. Accidentes†	173.000	6
4. Enfermedades crónicas de vías respiratorias bajas†	157.000	6
5. Enfermedades cerebrovasculares*,†,‡	150.000	5
6. Enfermedad de Alzheimer*,†	121.000	4
7. Diabetes mellitus*,†	88.000	3
8. Enfermedad renal*	52.000	2
9. Neumonía/gripe	50.000	2
10. Suicidio‡	48.000	2
MORBILIDAD		
1. Obesidad*		
2. Enfermedad hepática crónica y cirrosis†,‡		
3. Hipertensión*,†		
4. Enfermedad diverticular y estreñimiento*		
5. Osteoporosis*		

*Relacionada con la dieta y la nutrición.
†Relacionada con la obesidad.
‡Relacionada con el consumo excesivo de alcohol.

Las 2020-2025 Dietary Guidelines for Americans (tabla 13-3)[2] esbozan formas fundamentales para que los profesionales de la salud ayuden a los estadounidenses a tomar decisiones saludables. Aunque las recomendaciones dietéticas definidas por las principales sociedades profesionales para la reducción del riesgo o el tratamiento de las principales enfermedades crónicas varían en cierta medida en sus detalles (e-tabla 13-1),[3-6] su sustancial coincidencia aumenta su credibilidad.

Enfermedades cardiovasculares

De los siete principales factores de riesgo de cardiopatía coronaria, cuatro están relacionados con la dieta: hipercolesterolemia (cap. 190), hipertensión (cap. 64), obesidad (cap. 201) y diabetes (cap. 210). La elevación del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en el plasma es un importante factor de riesgo de cardiopatía coronaria y aumenta con el incremento del consumo de grasas saturadas y grasas *trans* en la dieta. Las grasas *trans* también reducen el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Las grasas saturadas se encuentran en la carne, los productos lácteos enteros y los aceites tropicales. La grasa *trans,* que proviene casi en su totalidad de aceites parcialmente hidrogenados y no tiene beneficios para la salud, fue eliminada de los alimentos procesados en 2018 por la U.S. Food and Drug Administration. En las directrices recientes se hace menos hincapié en limitar el colesterol dietético, por su efecto menor sobre el colesterol LDL que la grasa saturada; de hecho, a menudo, se encuentra en los propios alimentos. Limitar los alimentos que contienen grasas saturadas también limita el colesterol dietético. Las concentraciones de colesterol LDL pueden reducirse, sustituyendo las grasas saturadas por grasas insaturadas más saludables (aceites poliinsaturados o monoinsaturados) o glúcidos (preferiblemente cereales integrales). El colesterol LDL también se aminora moderadamente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 13-1 GUÍAS DIETÉTICAS PUBLICADAS POR ORGANIZACIONES NACIONALES DE EE. UU.*

INDICACIÓN U OBJETIVO	U.S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE AND DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES: DIETARY GUIDELINES FOR AMERICANS (2020-2025)* PROMOCIÓN GENERAL DE LA SALUD Y PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES	2019 ACC/AHA GUIDELINE ON THE PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE: EXECUTIVE SUMMARY† PREVENCIÓN DE CARDIOPATÍAS	AMERICAN CANCER SOCIETY (2020)‡ PREVENCIÓN DEL CÁNCER	AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2019)§ PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA DIABETES
NUTRIENTE/GRUPO DE ALIMENTOS				
Energía total	Ajustarse a las necesidades calóricas en cada etapa de la vida	En personas con sobrepeso y obesidad se recomienda la pérdida de peso Se recomienda asesoramiento e intervenciones integrales sobre el estilo de vida, incluida la restricción calórica, para lograr y mantener la pérdida de peso	Alcanzar y mantener un peso corporal saludable durante toda la vida	Los adultos con sobrepeso/obesidad y prediabetes o diabetes deben incluir un plan de alimentación individualizado en un formato que dé lugar a un déficit energético
Frutas y verduras	Incluir diariamente el equivalente a 1½-2½ tazas de fruta, al menos la mitad de fruta entera en lugar de zumo y el equivalente a 2-4 tazas de verduras variadas de todos los subgrupos, dependiendo del nivel calórico	Hacer hincapié en las verduras y las frutas	Incluir una variedad de verduras –verdes oscuras, rojas y naranjas–, legumbres ricas en fibra (judías y guisantes) y otras; incluir frutas, especialmente enteras y de color variado	
Carnes	Elegir una amplia variedad de alimentos proteicos, incluidos 150-200 g de mariscos, carne magra y aves de corral, huevos, alubias, guisantes, lentejas, frutos secos, semillas y productos de soja	Reducir al mínimo las carnes procesadas	Limitar o no incluir carnes rojas y procesadas	
Productos lácteos	Equivalente a 3 tazas al día de productos lácteos descremados o bajos en grasa, incluidos leche, yogur, queso o bebidas de soja enriquecidas			
Cereales, fibra	Consumir 150-300 g diarios con al menos la mitad en forma de cereales integrales	Destacar los cereales integrales	Incluir cereales integrales Limitar o excluir los productos de grano refinado	Consumir al menos la cantidad de fibra recomendada por las guías alimentarias Obtener la ingesta de fibra preferiblemente a través de los alimentos
Grasa	Incluir 22-44 g diarios de aceites AGP y AGM Limitar las grasas saturadas y las grasas *trans*			La distribución de macronutrientes debe basarse en una evaluación individualizada
Grasas saturadas	Limitarlas a < 10% de las calorías diarias, sustituyéndolas por grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas	Sustituir las grasas saturadas por grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas en la dieta		Sustituir las grasas saturadas por grasas insaturadas
Grasas *trans*	Limitarlas	Evitarlas		Reducirlas al mínimo
Colesterol	Mantenerlo lo más bajo posible	Reducir la ingesta de colesterol		
Glúcidos		Reducir al mínimo los glúcidos refinados		La distribución de macronutrientes debe basarse en una evaluación individualizada Sustituir los glúcidos refinados y los azúcares añadidos por cereales integrales, legumbres, verduras y frutas
Azúcar	< 10% de las calorías	Reducir al mínimo las bebidas azucaradas	Limitar o no incluir bebidas azucaradas	Reducir al mínimo los azúcares añadidos y sustituir las bebidas azucaradas por agua siempre que sea posible
Proteína	Elija alimentos proteicos variados, como huevos, alubias, guisantes, lentejas, productos de soja, frutos secos sin sal y semillas (para más información, v. apartado «Carnes»)	Preferiblemente de pescado, legumbres y frutos secos		La distribución de macronutrientes debe basarse en una evaluación individualizada
Alcohol	Hasta dos bebidas/día en hombres y hasta una bebida/día en mujeres; las personas en circunstancias especiales (p. ej., embarazo, antecedentes de alcoholismo) deben abstenerse		Lo mejor es no beber alcohol Las personas que beban alcohol deben limitar su consumo a no más de una bebida al día en el caso de las mujeres y dos bebidas al día en el caso de los hombres	Los adultos con diabetes o prediabetes que beben alcohol lo deben hacer con moderación (dos bebidas o menos al día en hombres adultos y una bebida o menos al día en mujeres adultas) Controlar la glucosa después de tomar bebidas alcohólicas para reducir el riesgo de hipoglucemia
Alimentos procesados			Limitar o excluir alimentos procesados	Tomar alimentos naturales en vez de alimentos altamente procesados, en la medida de lo posible
Sodio	Reducir el consumo diario de sodio a menos de 2.300 mg	Reducir el consumo de sodio		< 2.300 mg/día

**Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025.* 9th ed. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. Diciembre de 2020. https://www.dietaryguidelines.gov/.
†American Heart Association. https://www.heart.org/; Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1376-1414.
‡American Cancer Society. https://www.cancer.org/; Rock CL, Thomson C, Gansler T, et al. American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:245-271.
§American Diabetes Association. https://diabetes.org/; Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes Care.* 2019;42:731-754.
ACC, American College of Cardiology; AGM, ácidos grasos monoinsaturados; AGP, ácidos grasos poliinsaturados; AHA, American Heart Association.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

aumentando la ingesta de fibra soluble y fitoesteroles procedentes de legumbres, frutas, verduras y semillas de lino, así como consumiendo proteínas e isoflavonas de los alimentos de soja.

TABLA 13-3 DIETARY GUIDELINES FOR AMERICANS, 2020-2025: PRINCIPALES RECOMENDACIONES

1. Seguir una dieta sana en todas las etapas de la vida
   - Durante los primeros 6 meses de vida, alimente a los lactantes exclusivamente con leche materna
   - Aproximadamente a los 6 meses, introduzca alimentos complementarios ricos en nutrientes
   - Desde los 12 meses hasta la edad adulta, siga un patrón dietético saludable
2. Tomar alimentos y bebidas, del gusto de cada cual, ricos en nutrientes, que reflejen las preferencias personales, las tradiciones culturales y las consideraciones presupuestarias
3. Centrarse en satisfacer las necesidades de los distintos grupos de alimentos con alimentos y bebidas ricos en nutrientes, y mantenerse dentro de los límites calóricos
   - Los elementos centrales que componen un patrón dietético saludable son:
     - Verduras de todo tipo –de hoja verde oscuro; rojas y anaranjadas–; judías, guisantes y lentejas; con contenido de almidón, y otras verduras
     - Frutas, especialmente las enteras
     - Cereales, de los que al menos la mitad sean integrales
     - Lácteos, incluidos leche, yogur y queso descremados o semidesnatados y/o versiones sin lactosa, y bebidas y yogur de soja enriquecidos como alternativas
     - Alimentos proteicos, como carnes magras, aves y huevos; marisco; alubias, guisantes y lentejas, y frutos secos, semillas y productos de soja
     - Aceites, incluidos los aceites vegetales y los aceites de los alimentos, como el marisco y los frutos secos
4. Limitar alimentos y bebidas con mayor contenido de azúcares añadidos, grasas saturadas y sodio, y limitar las bebidas alcohólicas
   - Azúcares añadidos: menos del 10% de las calorías diarias a partir de los 2 años. Evite alimentos y bebidas con azúcares añadidos en los menores de 2 años
   - Grasas saturadas: menos del 10% de las calorías diarias a partir de los 2 años
   - Sodio: menos de 2.300 mg al día, e incluso menos en los niños menores de 14 años
   - Bebidas alcohólicas: los adultos con edad legal para beber pueden elegir no beber o beber con moderación limitando el consumo a dos bebidas o menos al día en el caso de los hombres y a una bebida o menos al día en el caso de las mujeres

Adaptado de *Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025*. 9th ed. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. December 2020. https://www.dietaryguidelines.gov/. Acceso el 24 de enero de 2022.

La dieta también influye en el riesgo de cardiopatía coronaria, con independencia del colesterol LDL y de los factores de riesgo tradicionales, como la inflamación, el estrés oxidativo, la función endotelial y la sensibilidad a la insulina, entre otros. Una sólida evidencia, procedente de metaanálisis de grandes estudios de cohortes, ha demostrado una disminución de la mortalidad cardiovascular y total con el aumento del consumo de frutas y verduras, cereales integrales y frutos secos, así como una reducción de la cardiopatía coronaria incidente y de la mortalidad total con el mayor consumo de pescado y aceite de oliva.[7,8] Los ensayos aleatorizados coinciden en general con los estudios de cohortes, y un patrón de dieta mediterránea (fig. 13-1), compuesto por muchos de estos grupos de alimentos, puede afectar favorablemente a los factores de riesgo cardiovascular y a los resultados.[A1-A3] Dietas como la Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) (tabla 13-4) pueden reducir la incidencia de enfermedad cardiovascular en un 30%.[A4] Las dietas ricas en glúcidos también disminuyen el riesgo de enfermedad coronaria en los hombres en un 20%, mientras que las dietas ricas en grasas insaturadas y proteínas pueden reducir el riesgo en un 30%.

El consumo de sodio influye claramente en la presión arterial, aunque ha habido mucha controversia en torno a si reducir el consumo de sodio es realmente beneficioso. En un ensayo aleatorizado por grupos realizado en China, el aporte de un sustituto de la sal, que contenía un 75% de cloruro sódico y un 25% de cloruro potásico, a personas mayores de 60 años o con antecedentes de accidente cerebrovascular redujo los episodios cardiovasculares y la mortalidad entre un 12 y un 13% durante un seguimiento medio de 4,75 años.[A5] Estos datos respaldan las recomendaciones sobre la sal incluidas en la tabla 13-3.[9]

El consumo moderado de alcohol, definido como no más de una bebida diaria en mujeres y dos en hombres, se ha asociado a una reducción del riesgo de enfermedad coronaria, principalmente por el aumento del colesterol HDL, la inhibición de la agregación plaquetaria y la estimulación de la actividad fibrinolítica. Los datos dietéticos nacionales de EE. UU. indican que el azúcar añadido se asocia a mayor mortalidad cardiovascular. Además, el consumo de carne roja y, en particular, de carne procesada se correlaciona con aumento de la mortalidad cardiovascular y total.[10]

Cáncer

Aproximadamente un tercio de los cánceres se deben a hábitos dietéticos[11] y a una actividad física y un control del peso deficientes. Dado que el cáncer consta de muchas afecciones diferentes, que comparten la característica común de una división celular anómala descontrolada, sus factores de riesgo, incluida la dieta, varían para los distintos tipos. Los nutrientes, los componentes no nutritivos de la dieta y el estado nutricional influyen en el riesgo de cáncer a través de muchos mecanismos diferentes, entre ellos la

Dieta mediterránea

Alimento/grupo de alimentos	Ingesta recomendada*	Consejos
Verduras	4 o más raciones al día (una ración diaria de vegetales crudos)	Opte por la variedad de colores y texturas; una ración corresponde a 1 taza de verduras crudas o ½ taza de verduras cocidas
Frutas	3 o más raciones al día	Convierta la fruta en su postre habitual
Cereales	4 o más raciones al día	Elija principalmente cereales integrales. 1 ración = 1 rebanada de pan o ½ taza de avena cocida
Grasas/aceites	Aceite de oliva: 4 cucharadas o más al día	Elija aceite de oliva virgen extra y utilícelo en ensaladas y para cocinar; elija aguacate o mantequilla de cacahuete natural en lugar de mantequilla o margarina
Alubias secas/frutos secos/semillas	Frutos secos/semillas: 3 o más raciones a la semana Judías/legumbres: 3 o más raciones a la semana	30 g o 1 ración = 23 almendras o 14 medias nueces; 1 ración de alubias = ½ taza
Pescado y marisco	2-3 veces por semana	Elija salmón, sardinas y atún, que son ricos en ácidos grasos ω-3
Hierbas y especias	A diario	Condimente los alimentos con hierbas, ajo, cebollas y especias en lugar de sal
Yogur/queso/huevos y carne de aves de corral	De diario a semanal	Elija yogures y quesos desnatados; elija pollo o pavo sin piel en lugar de carne roja
Alcohol/vino	Hombres: 1-2 vasos al día Mujeres: 1 vaso al día	Pregunte siempre a su médico si puede consumir alcohol

FIGURA 13-1. Dieta mediterránea. Elegir una dieta similar a la habitual en los países de la cuenca del Mediterráneo puede reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares y tener otros beneficios para la salud. La dieta se basa principalmente en vegetales, con cantidades importantes de verduras frescas, frutas, frutos secos, legumbres secas, aceite de oliva y pescado. *El tamaño de las raciones tiene que individualizarse para satisfacer las necesidades energéticas y nutritivas. Deben limitarse las carnes rojas, las carnes procesadas y los dulces. (Adaptado de Mediterranean Diet. https://www.nutrition.va.gov/docs/UpdatedPatientEd/Mediterraneandiet.pdf. U.S. Department of Veterans Affairs. Acceso el 24 de enero de 2022.)

TABLA 13-4 DIETARY APPROACHES TO STOP HYPERTENSION (DASH)

GRUPO DE ALIMENTOS	RACIONES DIARIAS 1.600 CALORÍAS	2.000 CALORÍAS	2.600 CALORÍAS	TAMAÑO DE LAS RACIONES	EJEMPLOS Y NOTAS	SIGNIFICACIÓN DE CADA GRUPO DE ALIMENTOS PARA EL PLAN DIETÉTICO DASH
Cereales*	6	6-8	10-11	1 rebanada de pan 30 g de cereal seco† ½ taza de arroz, pasta o cereales cocidos	Pan integral y bollos integrales, pasta integral, panecillos ingleses, pan de pita, *bagel*, cereales, sémola, avena, arroz integral, *pretzels* sin sal y palomitas de maíz	Principales fuentes de energía y fibra
Verduras	3-4	4-5	5-6	1 taza de verduras de hoja crudas ½ taza de verduras crudas o cocidas troceadas ½ taza de zumo de verduras	Brócoli, zanahorias, coles, judías verdes, guisantes, col rizada, habas, patatas, espinacas, calabaza, boniatos y tomates	Fuentes ricas en potasio, magnesio y fibra
Frutas	4	4-5	5-6	1 pieza de fruta mediana ¼ taza de frutas desecadas ½ taza de fruta fresca, congelada o en conserva ½ taza de zumo de fruta	Manzanas, albaricoques, plátanos, dátiles, uvas, naranjas, pomelos, zumo de pomelo, mangos, melones, melocotones, piña, pasas, fresas, mandarinas	Fuentes importantes de potasio, magnesio y fibra
Leche y derivados lácteos desnatados o semidesnatados	2-3	2-3	3	1 taza de leche o yogur 20 g de queso	Leche o suero de leche sin grasa (desnatada) o semidesnatada (1%); queso desnatado, semidesnatado; yogur normal o helado desnatado o semidesnatado	Principales fuentes de calcio y proteínas
Carnes magras, carne de pollo y pescado	3-6	6 o menos	6	30 g de carne, aves de corral o pescado cocidos 1 huevo‡	Seleccione solo carnes magras; elimine la grasa visible; prepárelas a la parrilla, asadas o cocidas; retire la piel de las aves	Fuentes ricas de proteínas y magnesio
Frutos secos, semillas y legumbres	3 a la semana	4-5 a la semana	1	⅓ taza o 20 g de frutos secos 2 cucharadas de mantequilla de cacahuete 2 cucharadas o 15 g de semillas ½ taza de legumbres cocidas (judías secas y guisantes)	Almendras, avellanas, cacahuetes, nueces, pipas de girasol, mezcla de frutos secos, mantequilla de cacahuete, alubias, lentejas, guisantes secos	Fuentes ricas en energía, magnesio, proteínas y fibra
Grasas y aceites§	2	2-3	3	1 cucharadita de margarina blanda 1 cucharadita de aceite vegetal 1 cucharada de mayonesa 2 cucharadas de aliño para ensaladas	Margarina blanda, aceites vegetales (como los de colza, maíz, oliva o cártamo), mayonesa baja en grasa, aliño ligero para ensaladas	En el estudio DASH, el 27% de las calorías eran grasas, incluidas las presentes en los alimentos o añadidas a ellos
Dulces y azúcares añadidos	0	5 o menos a la semana	< 2	1 cucharada de azúcar 1 cucharada de gelatina o mermelada ½ taza de sorbete, gelatina 1 taza de limonada	Gelatina con sabor a fruta, ponche de frutas, caramelos duros, gelatina, jarabe de arce, sorbetes y helados, azúcar	Los dulces deben ser bajos en grasas

*Se recomiendan cereales integrales para la mayoría de las raciones de cereales, como fuente adecuada de fibra y nutrientes.
†El tamaño de las raciones varía entre ½ taza y 1¼ taza, dependiendo del tipo de cereal. Compruebe la etiqueta con la información nutricional del producto.
‡Dado que los huevos tienen mucho colesterol, limite el consumo de yemas a no más de cuatro por semana; dos claras de huevo tienen el mismo contenido proteico que 30 g de carne.
§El contenido de grasa modifica la cantidad de la ración de grasas y aceites. Por ejemplo, una cucharada de aliño normal para ensaladas equivale a una ración; una cucharada de aliño pobre en grasa equivale a media ración; una cucharada de aliño sin grasa equivale a cero raciones.
Adaptado de National Heart, Lung and Blood Institute. In brief: your guide to lowering your blood pressure with DASH. NIH Publication No. 06-5834. https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/public/heart/dash_brief.pdf. Acceso el 24 de enero de 2022.

eliminación de radicales libres y la reparación del ADN. La suplementación con nutrientes individuales ha tenido un éxito limitado en la prevención y el tratamiento del cáncer. Por lo tanto, al igual que en el caso de las cardiopatías, el mejor enfoque nutricional para prevenir el cáncer consiste en centrarse en los alimentos y los patrones dietéticos.

La obesidad (cap. 201) se reconoce en la actualidad como un factor de riesgo importante en al menos 12 cánceres, quizás por elevar las concentraciones séricas de insulina y leptina, inducir resistencia a la insulina y crear un estado inflamatorio crónico (cap. 164). El consumo excesivo de alcohol (cap. 364) también aumenta el riesgo de padecer muchos tipos de cáncer, como el de hígado, el de mama y todos los del tubo digestivo.

Cáncer de pulmón

Aunque el factor causal más importante de cáncer de pulmón (cap. 177), la principal causa de muerte por cáncer, es el consumo de cigarrillos, la ingesta de fruta se asocia inversamente al riesgo de cáncer de pulmón, tanto en fumadores como en no fumadores. Dos grandes ensayos aleatorizados de suplementación con β-caroteno notificaron un aumento de la mortalidad por cáncer de pulmón y por todas las causas, principalmente en fumadores y exfumadores, por lo que debe evitarse el uso de suplementos de β-carotenos.

Cáncer de mama

La segunda causa de muerte por cáncer en mujeres es el cáncer de mama (cap. 183). El cáncer de mama posmenopáusico guarda una relación positiva con la obesidad, en especial cuando el exceso de adiposidad se localiza sobre todo en el abdomen. Paradójicamente, el riesgo de cáncer de mama premenopáusico disminuye con la obesidad. El alcohol aumenta y la lactancia probablemente disminuye el riesgo de ambos tipos de cáncer de mama.

Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (cap. 179) es la tercera causa de mortalidad por cáncer en hombres y mujeres. El riesgo de cáncer colorrectal se correlaciona positivamente con el consumo de carnes rojas y procesadas, la obesidad y el alcohol. La Organización Mundial de la Salud ha clasificado la carne procesada como cancerígena y la carne roja como probablemente cancerígena. Los alimentos que contienen fibra dietética (no la fibra en sí misma), los productos lácteos y el calcio parecen disminuir el riesgo.[12,13]

Cáncer de próstata

Aunque los estudios han evaluado diferentes factores dietéticos sobre el riesgo de cáncer de próstata, el factor de riesgo más importante es la obesidad.

Cáncer de hígado

El principal factor de riesgo del cáncer de hígado es el alcohol, pero la obesidad también aumenta el riesgo, en parte por la esteatosis hepática no alcohólica (cap. 138). Las aflatoxinas son un factor de riesgo importante, principalmente fuera de EE. UU., donde son más frecuentes en el suministro de alimentos. El café parece proteger frente al cáncer de hígado.

Cáncer de páncreas

Existen asociaciones entre el cáncer de páncreas y diversos factores dietéticos, aunque la causalidad no está clara, excepto en el caso de la obesidad, que aumenta el riesgo.

Recomendaciones

Aunque existen diferencias entre los riesgos dietéticos de los distintos tipos de cáncer, las American Cancer Society Guidelines for Cancer Prevention son, en general, similares

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

a otras directrices dietéticas importantes, y se centran en consumir una dieta basada en frutas y verduras, realizar actividad física regular y mantener un peso corporal saludable. El consumo de alcohol es la principal diferencia entre las directrices para prevenir las enfermedades cardíacas, para las que puede ser beneficioso un consumo moderado, y las directrices para prevenir el cáncer, para las que el consumo, incluso a niveles bajos, aumenta el riesgo de algunos tipos, como el cáncer de mama y el de cabeza y cuello. Los ensayos aleatorizados con determinados nutrientes, como los carotenoides, las vitaminas C y E, el ácido fólico, el selenio e incluso la fibra dietética, no han constatado disminución del riesgo de cáncer. Los vegetales integrales contienen cientos de vitaminas, nutrientes y otros fitoquímicos, que pueden reducir en conjunto el riesgo de cáncer más que los nutrientes específicos.

Hipertensión

La presión arterial elevada (cap. 64) es un factor de riesgo importante de accidente cerebrovascular (caps. 376 y 377), cardiopatía coronaria (cap. 40), insuficiencia cardíaca (cap. 45), enfermedad vascular periférica (cap. 65) y enfermedad renal (cap. 116). Cinco factores relacionados con el estilo de vida pueden reducir la presión arterial: la pérdida de peso si se padece sobrepeso u obesidad, la dieta DASH, el aumento de la actividad física, la restricción de sodio y la restricción del consumo de alcohol. La obesidad, especialmente la abdominal, se asocia a hipertensión, y la reducción de peso es el cambio de estilo de vida que más disminuye la presión arterial. La dieta DASH (v. tabla 13-4) puede reducir la presión arterial tanto como el tratamiento farmacológico (11,6/5,3 mmHg) en las personas con hipertensión.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus de tipo 2 (cap. 210) está fuertemente asociada a la obesidad, en especial a la obesidad abdominal, por lo que el mantenimiento de un peso corporal deseable durante toda la vida es de gran importancia, tanto en la prevención como en el tratamiento de la diabetes de tipo 2. El consumo de azúcar no tiene una gran repercusión en el desarrollo de la diabetes, excepto en la medida en que puede favorecer el aumento de peso. Sin embargo, las bebidas azucaradas contribuyen al aumento de peso y a un mayor riesgo de diabetes de tipo 2. Una dieta con alto índice glucémico (medida de la cantidad en la que un alimento aumenta la glucosa en la sangre) también eleva el riesgo. Las carnes rojas y, sobre todo, las procesadas aumentan el riesgo de diabetes de tipo 2. El consumo de café disminuye el riesgo de diabetes en función de la dosis. Un patrón dietético mediterráneo (v. fig. 13-1) más rico en grasas saludables puede mejorar ligeramente el control de la glucosa que una dieta rica en glúcidos. Sin embargo, una dieta rica en glúcidos puede seguir siendo útil, siempre que se controlen las calorías y se dé preferencia a los cereales integrales. Un patrón alimentario saludable ayuda en general a reducir también el riesgo de enfermedades cardiovasculares, que son la principal causa de muerte en los pacientes con diabetes.

Osteoporosis

Un consumo adecuado de calcio, vitamina D y proteínas en la infancia es importante para alcanzar un valor óptimo de masa ósea en la edad adulta y prevenir la osteoporosis (cap. 225) en etapas posteriores de la vida. Los productos lácteos son la principal fuente de calcio para la mayoría de los niños. Los adultos deben intentar alcanzar el aporte dietético recomendado de calcio (1.000 mg/día hasta los 50 años en mujeres y 70 años en hombres y, a continuación, 1.200 mg/día), principalmente a través del calcio dietético, con suplementos del calcio cuando sea necesario. La ingesta y la concentración sanguínea óptimas de vitamina D son objeto de debate. Los adultos deben alcanzar una ingesta de vitamina D que se aproxime a la cantidad dietética recomendada (600 UI/día hasta los 70 años y 800 UI/día después). El consumo de frutas y verduras se asocia a aumento de la densidad ósea por diversos mecanismos. La vitamina K, el magnesio y el cinc intervienen en el metabolismo óseo, pero no se ha demostrado que la administración de sus suplementos sea beneficiosa para la salud ósea. La suplementación excesiva de vitamina A aumenta el riesgo de fractura, al igual que el consumo excesivo de alcohol.

Otras afecciones

Obesidad

La obesidad es el trastorno nutricional de mayor prevalencia en EE. UU. (cap. 201). La prevalencia del síndrome metabólico (que incluye obesidad con gran perímetro de cintura, concentraciones séricas elevadas de glucosa y triglicéridos, hipertensión arterial y concentración reducida de colesterol HDL) es llamativamente alta en EE. UU., y constituye un factor de riesgo importante de cardiopatía coronaria, cáncer, diabetes de tipo 2 e hipertensión (cap. 64). En todo el mundo, incluidas ciertas áreas de EE. UU., la desnutrición (cap. 198) coexiste en estrecha proximidad con el sobrepeso y la obesidad.[14,15]

Enfermedad diverticular intestinal

La baja ingesta de fibra en la dieta provoca estreñimiento (cap. 118) y se cree que es una de las causas de la enfermedad diverticular intestinal (cap. 128).

Demencia

Aunque la actividad física es el factor del estilo de vida que más se asocia a la prevención del deterioro cognitivo, los factores dietéticos también influyen. Los estudios observacionales indican que las dietas mediterránea y DASH contribuyen a preservar la función cognitiva, reduciendo en parte el riesgo de enfermedad cerebrovascular. Datos limitados hacen pensar que puede ser aún más beneficioso destacar la importancia del aumento del consumo de verduras de hoja verde, bayas, pescado, frutos secos y aceite de oliva, así como limitar el de carnes rojas, bollería y dulces.

Defectos congénitos del tubo neural

Se ha demostrado de modo concluyente que un consumo materno inadecuado de ácido fólico (cap. 199) es un factor de riesgo importante de defectos congénitos del tubo neural, como la espina bífida y el mielomeningocele. Por este motivo, los cereales y los productos a base de cereales se han enriquecido con ácido fólico en EE. UU. desde 1998, y se recomienda la administración de suplementos de ácido fólico a todas las mujeres que puedan quedarse embarazadas (cap. 219).

Suplementos dietéticos

Relativamente pocos suplementos dietéticos han demostrado un efecto beneficioso en la prevención de enfermedades. Aunque las concentraciones sanguíneas más elevadas de vitamina C, carotenoides y vitamina E se asocian a una menor mortalidad, este hallazgo parece deberse a que son indicadores de una mejor dieta.[16] Los metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados sobre antioxidantes han referido un aumento de la mortalidad total por vitamina A, vitamina E y β-caroteno. La vitamina D y el calcio son necesarios para una salud ósea adecuada, y la vitamina D puede tener otros beneficios para la salud, aunque las pruebas no son concluyentes. Por ejemplo, los suplementos de vitamina D no mejoran la salud osteomuscular,[A6] ni reducen el riesgo de depresión,[A7] el riesgo de cáncer, la enfermedad cardiovascular ni la mortalidad en los adultos.[A8] Aunque las multivitaminas son uno de los suplementos dietéticos más utilizados –más de un tercio de los estadounidenses los toman–, hay pocas evidencias de que prevengan la enfermedad cardiovascular ni el cáncer. El consumo de pescado se asocia a disminución de las enfermedades cardiovasculares, pero los ensayos aleatorizados no han constatado ningún beneficio de los suplementos de ω-3,[A9] con excepción del icosapento etilo (éster etílico del ácido eicosapentaenoico muy purificado, en dosis de 4 g diarios), que puede reducir los futuros episodios cardiovasculares en un 25%, en pacientes que ya padecen enfermedades cardiovasculares de muy alto riesgo y tienen concentraciones séricas de triglicéridos elevadas (de 135 a 499 mg/dl).[A10] Por su parte, los suplementos dietéticos de vitaminas C y E, el cinc, el cobre, la luteína y la zeaxantina pueden beneficiar a los pacientes con degeneración macular temprana.[A11]

TRANSFORMACIÓN DE LA EVIDENCIA EN CAMBIOS EN LA DIETA

Existen pruebas fehacientes de que los hábitos dietéticos pueden influir en la incidencia y gravedad de muchas enfermedades incapacitantes o mortales.[17-19] No existe ninguna justificación para creer que la modificación de la dieta estadounidense «habitual» sea innecesaria o inútil. La siguiente declaración del informe científico del 2020 Dietary Guidelines Advisory Committee resume de forma concisa el patrón dietético óptimo, basado en las pruebas actuales: «Las características comunes de los patrones dietéticos asociados a resultados positivos para la salud son una mayor ingesta de verduras, frutas, legumbres, cereales integrales, productos lácteos semidesnatados o desnatados, carne magra y aves de corral, mariscos, frutos secos y aceites vegetales no saturados, y un menor consumo de carnes rojas y procesadas, alimentos y bebidas azucarados, y cereales refinados».[20] Varias organizaciones han proporcionado recomendaciones dietéticas generalmente acordes con esta declaración (v. e-tabla 13-1). Los U.S. Departments of Agriculture and of Health and Human Services elaboran y revisan periódicamente las Dietary Guidelines for Americans (v. tabla 13-3). Estas guías enumeran tres patrones dietéticos de alimentación, que son coherentes con otras directrices, y que las personas utilizan como modelo práctico: el estadounidense saludable, el vegetariano saludable y el mediterráneo saludable. Un sistema de orientación alimentaria, actualmente llamado MyPlate (fig. 13-2), forma parte de una iniciativa de comunicación más amplia destinada a ayudar a los consumidores a elegir mejor los alimentos. Los médicos pueden influir en la salud de sus pacientes, animándoles a optimizar sus hábitos dietéticos y proporcionándoles material didáctico, ayuda de dietistas o asesoramiento conductual,[A12] especialmente en casos de sobrepeso, obesidad u otros factores de riesgo cardiovascular.[21]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Heron M, National vital statistics reports. deaths: leading causes for 2019. *Natl Vital Stat Rep*. 2021;70:1-113.
2. *Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025*. 9th ed. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services; December 2020 https://www.dietaryguidelines.gov/. Accessed April 4, 2023.
3. U.S. Department of Agriculture. Food and Human Nutrition. *National Agricultural Library*. https://www.nal.usda.gov/legacy/topics/food-and-human-nutrition. Accessed April 4, 2023.
4. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, American Heart Association, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1376-414.
5. Rock CL, Thomson C, Gansler T, et al. American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. *CA Cancer J Clin*. 2020;70:245-71.
6. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes Care*. 2019;42:731-54.
7. Shan Z, Wang F, Li Y, et al. Healthy eating patterns and risk of total and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med*. 2023;183:142-53.
8. Morze J, Danielewicz A, Hoffmann G, et al. Diet quality as assessed by the Healthy Eating Index, Alternate Healthy Eating Index, Dietary Approaches to Stop Hypertension score, and health outcomes: a second update of a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Acad Nutr Diet*. 2020;120:1998-2031.e15.
9. Mayne ST, McKinnon RA, Woodcock J. Reducing sodium intake in the US: healthier lives, healthier future. *JAMA*. 2021;326:1675-6.
10. van den Brandt PA. Red meat, processed meat, and other dietary protein sources and risk of overall and cause-specific mortality in the Netherlands Cohort Study. *Eur J Epidemiol*. 2019;34:351-69.
11. World Cancer Research Fund. http://www.wcrf.org/. Accessed April 4, 2023.
12. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal cancer and nutrition. *Nutrients*. 2019;11:164.
13. Gaesser GA. Whole grains, refined grains, and cancer risk: a systematic review of meta-analyses of observational studies. *Nutrients*. 2020;12:3756.
14. Popkin BM, Corvalan C, Grummer-Strawn LM. Dynamics of the double burden of malnutrition and the changing nutrition reality. *Lancet*. 2020;395:65-74.
15. Wells JC, Sawaya AL, Wibaek R, et al. The double burden of malnutrition: aetiological pathways and consequences for health. *Lancet*. 2020;395:75-88.
16. Aune D, Keum N, Giovannucci E, et al. Dietary intake and blood concentrations of antioxidants and the risk of cardiovascular disease, total cancer, and all-cause mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2018;108:1069-91.
17. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019;393:1958-72.
18. Juul F, Vaidean G, Lin Y, et al. Ultra-processed foods and incident cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1520-31.
19. Wang DD, Li Y, Bhupathiraju SN, et al. Fruit and vegetable intake and mortality: results from 2 prospective cohort studies of US men and women and a meta-analysis of 26 cohort studies. *Circulation*. 2021;143:1642-54.
20. Dietary Guidelines Advisory Committee. *Scientific Report of the 2020 Dietary Guidelines Advisory Committee: Advisory Report to the Secretary of Agriculture and the Secretary of Health and Human Services*. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Washington, DC. https://www.dietaryguidelines.gov/2020-advisory-committee-report. Accessed April 4, 2023.
21. US Preventive Services Task Force, Mangione CM, Barry MJ, et al. Behavioral counseling interventions to promote a healthy diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults without cardiovascular disease risk factors: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2022;328:367-74.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

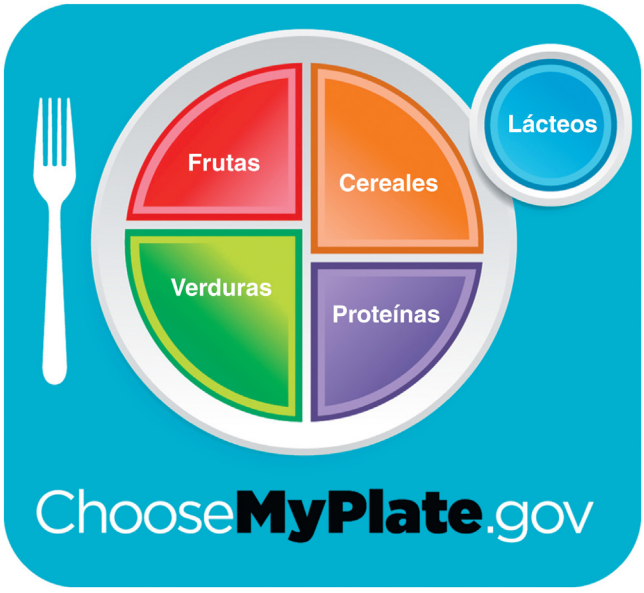

FIGURA 13-2. MyPlate del U.S. Department of Agriculture. El esquema de MyPlate indica que una proporción sustancial del consumo dietético debe provenir de verduras, frutas y cereales, en contraste con la idea, habitual en muchos estadounidenses, de que deben predominar las fuentes de proteínas. Para más información, véase www.ChooseMyPlate.gov.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Rees K, Takeda A, Martin N, et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3:CD009825.
A2. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2018;378:e34.1-e34.14.
A3. Delgado-Lista J, Alcala-Diaz JF, Torres-Peña JD, et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2022;399:1876-85.
A4. Filippou CD, Tsioufis CP, Thomopoulos CG, et al. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet and blood pressure reduction in adults with and without hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Nutr*. 2020;11:1150-60.
A5. Neal B, Wu Y, Feng X, et al. Effect of salt substitution on cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2021;385:1067-77.
A6. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:847-58.
A7. Okereke OI, Reynolds 3rd CF, Mischoulon D, et al. Effect of long-term vitamin D3 supplementation vs placebo on risk of depression or clinically relevant depressive symptoms and on change in mood scores: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:471-80.
A8. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019;380:33-44.
A9. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:23-32.
A10. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11-22.
A11. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7:CD000254.
A12. Patnode CD, Redmond N, Iacocca MO, et al. Behavioral counseling interventions to promote a healthy diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults without known cardiovascular disease risk factors: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2022;328:375-88.

14 ACTIVIDAD FÍSICA

WILLIAM E. KRAUS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIONES

La *actividad física* puede definirse en términos generales como el movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos. El *ejercicio* se refiere al conjunto de actividades físicas que implica un programa estructurado para mejorar la forma física. La *actividad física beneficiosa para la salud* se refiere al conjunto de actividades físicas que producen beneficios para la salud, generalmente actividades que implican grandes grupos musculares del cuerpo y un gasto sustancial de energía. Los dos tipos más importantes de actividad física para mejorar la salud son la actividad física aeróbica de intensidad de moderada a alta y la actividad de fortalecimiento muscular de intensidad de moderada a alta.

TABLA 14-1 EJEMPLOS DE REQUISITOS DE NIVEL DE CUMPLIMIENTO DE MET

ACTIVIDAD FÍSICA	MET	ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA
ACTIVIDADES DE INTENSIDAD LIGERA	**< 3**	**ACTIVIDADES LIGERAS**
Dormir	0,9	Bañarse en la bañera/comer
Ver la televisión	1,0	Escribir, trabajo de oficina, mecanografía
Caminar, 2,7 km/h, sobre terreno llano, paseo, muy lento	2,3	Tareas domésticas ligeras Ducha caliente, permanecer tiempo sentado
Caminar, 4 km/h	2,9	Preparar la comida
ACTIVIDADES DE INTENSIDAD MODERADA	**3 A 6**	**ACTIVIDADES MODERADAS**
Bicicleta estática, 50 W, esfuerzo muy ligero	3,0	Lavar suelos
Caminar, 4,8 km/h	3,3	Ducha caliente, permanecer tiempo de pie
Calistenia (gimnasia ligera), ejercicio en casa, esfuerzo general ligero o moderado	3,5	Hacer la compra/pasar la aspiradora
Caminar, 5,5 km/h	3,6	Cortar el césped, paseo a caballo
Ciclismo, < 15 km/h, para ir al trabajo o por placer	4,0	Jardinería: desherbar y rastrillar Jardinería: cavar
Bicicleta estática, 100 W, esfuerzo ligero	5,5	Quitar nieve con pala
ACTIVIDADES DE INTENSIDAD VIGOROSA	**> 6**	**ACTIVIDADES VIGOROSAS**
Carrera, en general	7,0	Cortar el césped, caminata larga
Calistenia (p. ej., flexiones, abdominales, dominadas, saltos de tijera), esfuerzo intenso y vigoroso	8,0	Cortar leña
Carrera rápida, carrera en tapiz rodante	8,0	Trabajos de carpintería
Salto con comba	10,0	

MET, equivalentes metabólicos.
Datos tomados del St. Mary's General Hospital.

La actividad física regular mejora la *forma física relacionada con la salud,* asociada a los componentes fisiológicos de la forma física que influyen en el riesgo de enfermedad, limitación funcional, discapacidad y mortalidad prematura. Estos componentes comprenden la resistencia cardiorrespiratoria (capacidad aeróbica), la fuerza, la potencia y la resistencia musculoesqueléticas, la composición corporal y la fuerza ósea, el equilibrio, la flexibilidad y el tiempo de reacción.

Los principales atributos de la actividad física son el *tipo* (modo), la *frecuencia,* la *duración* y la *intensidad.* Los tipos de actividad física (p. ej., marcha, natación, levantamientos, estiramientos) se agrupan, de acuerdo con sus principales efectos fisiológicos, en varias categorías bien conocidas: *aeróbica* (o «cardio»), de *fortalecimiento muscular, flexibilidad* y *equilibrio.* La intensidad es el nivel de esfuerzo durante la actividad. Para la actividad aeróbica, la *intensidad absoluta* se mide en equivalentes metabólicos (MET). Un MET es la tasa metabólica en reposo, a la que generalmente se le asigna un valor de 3,5 ml O_2/kg/min en adultos. La *intensidad relativa* se mide como el porcentaje de reserva de captación de oxígeno (capacidad aeróbica) necesario para realizar una actividad (tabla 14-1). En la práctica, la relación, generalmente lineal, entre la frecuencia cardíaca y el consumo de oxígeno hace que sea razonable utilizar la frecuencia cardíaca para controlar la intensidad relativa del ejercicio. Cuando no se controla la frecuencia cardíaca, las opciones para calcular la intensidad relativa (tabla 14-2) son la «prueba de la capacidad para hablar» y la escala de esfuerzo percibido, en la cual 6 equivale a ningún esfuerzo y 20 al esfuerzo máximo.

El *volumen* (o cantidad) de actividad es el producto de la frecuencia, la duración y la intensidad. El volumen puede medirse (p. ej., mediante cuestionarios) en MET-min/semana (la suma de la intensidad de todas las actividades en MET multiplicada por los minutos que se realiza cada actividad). El volumen también se puede valorar usando dispositivos portátiles, como los acelerómetros, que se calibran para traducir el movimiento corporal en medidas de volumen.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 14-2 CRITERIOS PARA EVALUAR LA INTENSIDAD RELATIVA Y ABSOLUTA DE LA ACTIVIDAD AERÓBICA

	INTENSIDAD RELATIVA			INTENSIDAD ABSOLUTA
Intensidad	Porcentaje de reserva de frecuencia cardíaca o de reserva de captación de oxígeno	Escala de esfuerzo percibido	Prueba de capacidad para hablar	Nivel de MET
Conducta sedentaria	< 20*	< 9	Puede cantar	1,0-≤ 1,5
Ligera	20-39*	9-11	Puede cantar	> 1,5-< 3,0
Moderada	40-< 60	12-14	Puede hablar sin una pausa para respirar, pero no puede cantar	3,0-< 6,0
Alta	> 60	14-17	No puede hablar sin una pausa para respirar	≥ 6,0

Nota: el ACSM clasifica > 90-100% de la reserva de frecuencia cardíaca y niveles de esfuerzo percibido de 18-20 como «casi máximos o máximos». La tabla proporciona directrices para que las personas caractericen la intensidad de la actividad física.

*Información de la tabla adaptada de múltiples fuentes, entre ellas las directrices del American College of Sports Medicine (ACSM) (*ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription.* Eleventh Edition. Lippincott Williams & Wilkins: 2022).

MET, equivalentes metabólicos (v. texto para los detalles).

TABLA 14-3 PRINCIPALES DIRECTRICES SOBRE ACTIVIDAD FÍSICA PARA ADULTOS

- Todos los adultos deben evitar la inactividad. Cierta actividad física es siempre mejor que ninguna, y los adultos que realizan alguna obtienen determinados beneficios para la salud
- Para lograr beneficios sustanciales sobre la salud, los adultos deben realizar al menos 150 min (2,5 h)/semana de actividad aeróbica de intensidad moderada o 75 min (1,25 h)/semana de actividad aeróbica de intensidad alta, o una combinación equivalente de actividad aeróbica de intensidad moderada y alta. Sin embargo, la evidencia reciente muestra que los períodos de ejercicio de menos de 10 min de duración también suponen beneficios para la salud
- Para obtener beneficios adicionales y de mayor alcance para la salud, los adultos deben incrementar la actividad a 300 min (5 h)/semana de actividad física aeróbica de intensidad moderada o 150 min (2,5 h)/semana de actividad física aeróbica de intensidad alta, o una combinación equivalente de actividad de intensidad moderada y alta. Los beneficios adicionales para la salud se obtienen involucrándose en actividades físicas más allá de esta cantidad
- Los adultos también deben realizar actividades de fortalecimiento muscular de moderada o alta intensidad, que impliquen a todos los grupos musculares principales 2 días/semana o más, ya que estas actividades aportan beneficios adicionales para la salud

Adaptado de U.S. Department of Health and Human Services. 2018 Physical Activity Guidelines for Americans. https://health.gov/paguidelines/pdf/paguide.pdf. Washington, DC: U.S. Acceso el 4 de enero de 2022.

EPIDEMIOLOGÍA

Niveles de actividad física

Alrededor del 50% de los adultos estadounidenses afirman que cumplen las directrices de salud pública (tabla 14-3) para la actividad física de moderada a vigorosa, en torno al 25% indican que cumplen las de actividad de fortalecimiento muscular y otro 25% manifiestan que cumplen ambos tipos de directrices.[1] Entre los hombres y mujeres estadounidenses de 17 a 42 años, alrededor del 70% declaran que realizan una actividad física considerable, que podría equipararse a la que practica en las fuerzas armadas, pero solo un tercio es a la vez adecuadamente activo y apto según su índice de masa corporal.[2] En EE. UU., los hombres, las personas de raza blanca, los jóvenes, y las personas con mayores ingresos y educación declaran, como promedio, que el nivel de la actividad física que realizan es mayor. Además, aunque el grado de actividad física recreativa se mantenga estable o esté mejorando ligeramente, los estadounidenses han experimentado una disminución sostenida de la actividad física laboral durante las cinco últimas décadas, y es probable que el grado de actividad en el hogar también se haya reducido.

Beneficios preventivos para la salud en adultos

Existen pruebas sólidas de que la actividad física beneficiosa para la salud (v. tabla 14-2) reduce los riesgos de mortalidad prematura y enfermedad arterial coronaria (cap. 59), accidente cerebrovascular (cap. 376), hipertensión arterial (cap. 64), perfil lipídico adverso (cap. 190), diabetes mellitus de tipo 2 (cap. 210), síndrome metabólico, osteoporosis (cap. 225), cáncer de colon (cap. 179), cáncer de mama (cap. 183), obesidad (cap. 201) y depresión (cap. 362).[3,4] La reducción del riesgo es considerable: por ejemplo, cuando se comparan adultos activos e inactivos, la reducción del riesgo es igual o superior al 30% para factores como mortalidad por todas las causas, enfermedad cardiovascular,[5] accidente cerebrovascular, hipertensión, cáncer de colon y diabetes de tipo 2. Los ensayos aleatorizados indican que los programas de ejercicio con componentes múltiples, enfocados con mayor frecuencia al entrenamiento del equilibrio y la actividad de fortalecimiento muscular, reducen el riesgo de caídas y fracturas relacionadas con caídas hasta en un 40%,[A1] y el entrenamiento del equilibrio probablemente mejora la función física en personas de edad avanzada.[A2] Los ensayos aleatorizados muestran que el ejercicio en las personas mayores reduce el riesgo de hospitalización y mortalidad en un 30%.[A3] Las actividades aeróbicas y de fortalecimiento muscular que mejoran la salud también reducen el riesgo de deterioro cognitivo en personas mayores y mejoran la cognición en mayores de 50 años,[A4] en parte porque las concentraciones de glucosilfosfatidilinositol, que se produce en el hígado, aumentan con el ejercicio y mitigan el envejecimiento cerebral.[6] Sin embargo, el ejercicio no ralentiza el deterioro cognitivo en pacientes con demencia de leve a moderada (cap. 371).[A5] También existe cierta evidencia de que la actividad física disminuye el riesgo de trastornos de ansiedad, artrosis, trastornos del sueño y dolor de espalda, así como de muchos tipos de cáncer.

Según algunas estimaciones, el 10% o más de los gastos totales en atención sanitaria de EE. UU. están relacionados con una actividad física inadecuada. Los beneficios de la actividad física son independientes de otros factores de riesgo. Por ejemplo, un fumador obeso sedentario obtiene beneficios para su salud con el ejercicio, aunque siga fumando y siga siendo obeso. Cuando simultáneamente se mantienen una dieta saludable, una actividad regular y la abstinencia de tabaco, los efectos sobre el estilo de vida son espectaculares.

Mecanismos de efecto y dosis-respuesta

Los beneficios de la actividad física para la salud se deben a múltiples efectos fisiológicos que no se conocen con detalle. Por ejemplo, la actividad física reduce la presión arterial en personas con hipertensión (cap. 64).[A6] Los posibles mecanismos consisten en una reducción de la actividad simpática y un incremento del tono vagal, disminuyendo las concentraciones de noradrenalina, liberando vasodilatadores como las endorfinas, reduciendo la resistencia a la insulina y las concentraciones de renina plasmática, y evitando el sobrepeso y la obesidad. En adultos con diabetes de tipo 2, los efectos de la actividad física sobre el músculo esquelético comprenden cambios de las isoformas de las proteínas contráctiles, del volumen mitocondrial y de la capacidad funcional, de la regulación metabólica, de las señales intracelulares y de la función neuromuscular.[A7]

Probablemente, el principal determinante de los beneficios de la actividad física para la salud sea el volumen (la cantidad) semanal total de actividad física de moderada a intensa. Los beneficios esenciales para la salud empiezan a producirse con un volumen de 500-1.000 MET-min/semana. Un adulto puede acumular 500 MET-min caminando a 5 km/h (una actividad de 3,3 MET) 3 días a la semana durante 50 min (3,3 MET × 3 × 50 min ≈ 500 MET-min). Cuando se mide por el gasto calórico, este volumen de la marcha en un adulto de 75 kg consume 430 kcal extra, además de las 190 kcal que habría gastado en reposo.

La relación dosis-respuesta entre el volumen de actividad física de moderada a intensa y los beneficios para la salud es curvilínea. El beneficio marginal de la actividad, incluso en cantidades bajas, es sustancial, y disminuye con mayores cantidades de actividad. Los riesgos de mortalidad descienden un 20% con una actividad mínima, un 30% en las personas que cumplen la recomendación mínima de 7,5 h MET de actividad a la semana y alrededor de un 40% en las personas que realizan más del doble de esa cantidad.

La dosis de actividad física de moderada a intensa refleja tanto el gasto (cantidad) de energía como la intensidad. Por ello, algunos beneficios para la salud deberían manifestarse con un bajo gasto de energía (es decir, dosis bajas de actividad física de moderada a intensa) y a una baja intensidad (es decir, con intensidad ligera). Por ejemplo, 15 min al día (90 min a la semana) de actividad moderada-intensa se asocian con una reducción de la mortalidad cercana al 15%. Incluso con un grado más bajo de actividad de moderada a intensa, el mayor gasto de energía de la actividad de intensidad ligera, según indica el menor tiempo sentado, se asocia a una mortalidad más baja. Sin embargo, una mayor cantidad de actividad física de moderada a vigorosa (p. ej., unos 60 a 75 min al día) puede ser suficiente para eliminar los efectos adversos de estar sentado. La actividad de fortalecimiento muscular también parece estar asociada con un riesgo más bajo de mortalidad por todas las causas, independientemente de la cantidad de actividad aeróbica. Además, una combinación de entrenamiento de fuerza y aeróbico produce mayores beneficios para la salud que cualquiera de los dos por separado para promover la función física en personas mayores, para reducir los niveles de hemoglobina A_{1c} en personas con diabetes (fig. 14-1) y para mejorar la sensibilidad a la insulina en adultos con síndrome metabólico.

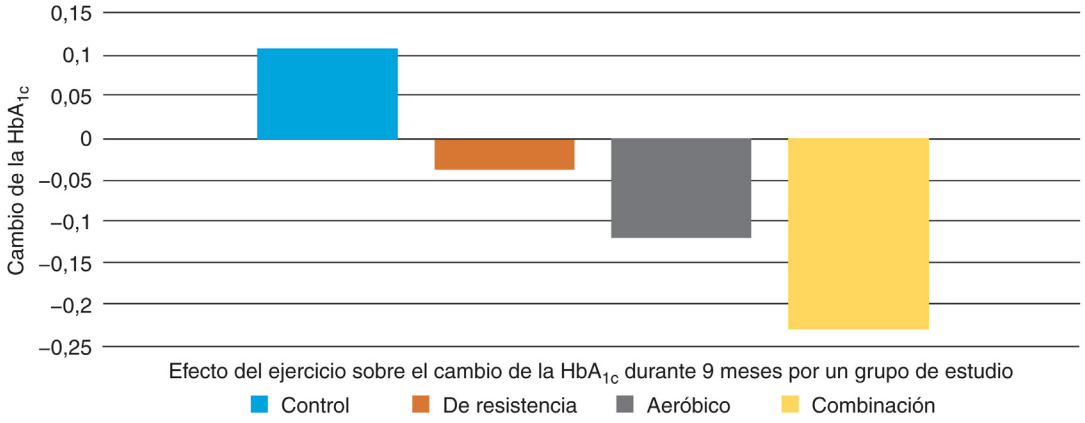

FIGURA 14-1. **Cambios de las concentraciones de hemoglobina A_{1c} en un ensayo aleatorizado a 9 meses en el que se compararon tres intervenciones de ejercicio con un control en adultos con diabetes de tipo 2 (total, N = 262). La mejora más importante de la HbA_{1c} se produjo con la combinación de ejercicio aeróbico y entrenamiento de resistencia (actividad de fortalecimiento muscular). (Datos tomados de Church TS, Blair SN, Cocreham S, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:2253-2262.)**

TRATAMIENTO

Beneficios terapéuticos para la salud en adultos

Las directrices de práctica clínica asignan un papel terapéutico sustancial a la actividad física en pacientes con cardiopatía coronaria, hipertensión arterial (cap. 64), diabetes de tipo 2 (cap. 210), obesidad (cap. 201), osteoporosis (cap. 225), artrosis (cap. 241), claudicación (cap. 65) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 76). La actividad física también desempeña un papel destacado en el tratamiento de la depresión y los trastornos de ansiedad (cap. 362), los niveles elevados de colesterol (cap. 190), el dolor (cap. 26), la insuficiencia cardíaca (cap. 46),[A8] el síncope (cap. 50), el accidente cerebrovascular (cap. 375), el dolor de espalda (cap. 369), la demencia (cap. 371) y el estreñimiento (cap. 123), así como en la profilaxis de la tromboembolia venosa (cap. 68). Aunque existe una mayor evidencia de los efectos terapéuticos del ejercicio aeróbico, el fortalecimiento muscular también tiene efectos terapéuticos, aditivos o sinérgicos con los del ejercicio aeróbico aislado.

Riesgos de la actividad física para la salud

La actividad física y el ejercicio conllevan ciertos riesgos. Las lesiones musculoesqueléticas son, con mucho, el tipo de efecto adverso más frecuente relacionado con la actividad física. El riesgo de lesión depende del tipo y del volumen de la actividad. El volumen semanal de actividad está directamente relacionado con el riesgo de lesiones musculoesqueléticas, pero, cuando se siguen las directrices de salud pública de aproximadamente 500-1.000 MET-min/semana, el riesgo de lesión es bajo. Dicho riesgo de lesión está directamente relacionado con la tasa de aumento de la dosis de actividad y los incrementos más rápidos tienen el riesgo mayor. Las lesiones musculoesqueléticas previas, el exceso de peso y la baja forma física también aumentan el riesgo de lesión.

Por otra parte, la actividad física relativamente enérgica incrementa de manera aguda el riesgo de muerte cardíaca súbita (cap. 50) y de infarto agudo de miocardio (cap. 58). Sin embargo, el riesgo de muerte súbita y de episodios no mortales durante la actividad física e inmediatamente después de ella es extremadamente bajo, bastante inferior a 1 episodio por cada 1.000.000 personas-hora de actividad. Es importante destacar que los adultos físicamente activos están protegidos frente a acontecimientos cardíacos mortales y no mortales, con una reducción de cerca del 70% en su riesgo de muerte súbita. Esta protección se debe a que el tiempo diario dedicado a la actividad vigorosa es relativamente pequeño, por lo que el riesgo de muerte súbita cardíaca secundario a la actividad vigorosa se ve superado con creces por el efecto protector sobre los eventos cardíacos durante el resto del día.

Cantidades recomendadas de actividad aeróbica para la prevención

Para obtener un beneficio sustancial para la salud con la actividad física, los adultos deben realizar al menos 150 min/semana de actividad aeróbica de intensidad moderada o 75 min/semana de actividad de alta intensidad. Los adultos pueden combinar la actividad de intensidad moderada y la vigorosa, utilizando una pauta de equivalencia aproximada, en virtud de la cual 1 min de actividad de intensidad vigorosa equivale a 2 min de intensidad moderada.[7,8] Aunque recomendaciones anteriores se centraban en ciclos de actividad aeróbica de al menos 10 min, los menores de este tiempo también parecen aportar beneficios para la salud.

Cantidades recomendadas de actividad de fortalecimiento muscular para la prevención

Los adultos deben realizar actividades que fortalezcan los grupos musculares principales del cuerpo al menos 2 días a la semana. Los principales grupos musculares son los de las piernas, las caderas, la espalda, el tórax, el abdomen, los hombros y los brazos.

Actividades de flexibilidad

Las actividades de flexibilidad son una parte importante de un régimen completo de actividad física, aunque no hay evidencias suficientes de que aporten beneficios para la salud, ni siquiera para prevenir lesiones. El entrenamiento de la flexibilidad facilita los tipos de actividad física que tienen beneficios para la salud. Si es así, el entrenamiento de la flexibilidad puede ser más importante para personas con flexibilidad reducida, como personas de edad avanzada con alteraciones de la amplitud de movimiento relacionadas con la edad o con enfermedad.

Actividades de equilibrio

El entrenamiento del equilibrio se recomienda en adultos con un aumento del riesgo de caídas, como personas mayores de 65 años con alteraciones de la marcha o del equilibrio o caídas frecuentes. Son ejemplos de ejercicios del equilibrio caminar hacia los lados, caminar hacia atrás, caminar sobre los talones y permanecer de pie sobre una base de apoyo estrecha. El taichí es un método, contrastado en el marco de la medicina basada en la evidencia, que previene las caídas. Los adultos con riesgo de caídas deben entrenar el equilibrio preferiblemente al menos 3 días/semana en el contexto de un programa de prevención de caídas basado en la evidencia.

Conducta sedentaria

Aumentar las actividades de intensidad ligera reduciendo la conducta sedentaria es útil para lograr y mantener un peso saludable y para disminuir los episodios de salud adversos. Por ejemplo, un mayor tiempo de sedentarismo se asocia a un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas, enfermedades cardiovasculares, algunos tipos de cáncer y diabetes de tipo 2.

Directrices para el abordaje del peso

La cantidad de actividad requerida para mantener un peso corporal saludable varía ampliamente en los adultos. Para algunos, la cantidad de actividad física recomendada por las directrices da lugar a un peso corporal estable y saludable. Muchos adultos, sin embargo, necesitan mayores cantidades de actividad para conseguir un peso saludable.[9] Estas personas deben restringir su ingesta calórica y aumentar gradualmente la actividad física semanal, hasta un punto que sea eficaz para lograr y mantener un peso corporal saludable para ellos.

Directrices adicionales para personas de edad avanzada

Además del entrenamiento del equilibrio, se debe animar a los personas mayores a mantenerse tan activas como sea posible.[A9] Por ejemplo, las personas mayores que no pueden realizar 150 min/semana de actividad de intensidad moderada deben ser tan activas como sus capacidades y condiciones se lo permitan. El entrenamiento de resistencia y el taichí son en ocasiones especialmente beneficiosos.[A10] Las personas de edad avanzada deben determinar su grado de actividad física usando la intensidad relativa, no la absoluta. Esta última pauta pretende evitar niveles de esfuerzo inadecuadamente altos en las personas mayores en baja forma física.

Recomendación de actividad física en el contexto clínico

El fomento de la actividad física en el contexto clínico implica esencialmente los mismos pasos que las cinco claves del protocolo para dejar de fumar (cap. 363): pregunte, valore, aconseje, ayude y organice. De acuerdo con este planteamiento, los médicos deben tener en cuenta cuatro aspectos: cómo valorar la actividad física; cómo definir recomendaciones/prescripciones seguras de actividad física tanto en personas sanas como en personas con enfermedades crónicas;[10] cómo emplear intervenciones conductuales eficaces, y cómo involucrarse en su propio estilo de vida activo para el equilibrio profesional y como modelo para los pacientes.

Los profesionales sanitarios deben preguntar y aconsejar a los pacientes sobre la actividad física con regularidad.[A11,11] Una medida de la calidad de la atención valora si se pregunta y aconseja a las personas de edad avanzada al menos una vez al año. Algunos recomiendan que la actividad física se enfoque como una «constante vital», que se valore en cada consulta. Los adultos –especialmente los mayores– identifican a los profesionales sanitarios que los atienden como una fuente importante de asesoramiento sobre la actividad física. En adultos, se recomienda el asesoramiento conductual, aunque no

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e254-743.
2. Webber BJ, Bornstein DB, Deuster PA, et al. BMI and physical activity, military-aged U.S. population 2015-2020. *Am J Prev Med*. 2023;64:66-75.
3. Tucker WJ, Fegers-Wustrow I, Halle M, et al. Exercise for primary and secondary prevention of cardiovascular disease: JACC Focus Seminar 1/4. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:1091-106.
4. Wasfy MM, Lee I-M. Examining the dose–response relationship between physical activity and health outcomes. *NEJM Evid*. 2022;1.
5. Pandey A, Mehta A, Paluch A, et al. Performance of the American Heart Association/American College of Cardiology pooled cohort equations to estimate atherosclerotic cardiovascular disease risk by self-reported physical activity levels. *JAMA Cardiol*. 2021;6:690-6.
6. Horowitz AM, Fan X, Bieri G, et al. Blood factors transfer beneficial effects of exercise on neurogenesis and cognition to the aged brain. *Science*. 2020;369:167-73.
7. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The physical activity guidelines for Americans. *JAMA*. 2018;320:2020-8.
8. Singh R, Pattisapu A, Emery MS. US physical activity guidelines: current state, impact and future directions. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30:407-12.
9. O'Donoghue G, Blake C, Cunningham C, et al. What exercise prescription is optimal to improve body composition and cardiorespiratory fitness in adults living with obesity? A network meta-analysis. *Obes Rev*. 2021;22:e13137.
10. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. 2020 ESC guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021;42:17-96.
11. US Preventive Services Task Force, Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, et al. Behavioral counseling interventions to promote a healthy diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults without cardiovascular disease risk factors: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2022;328:367-74.
12. Saint-Maurice PF, Troiano RP, Bassett DR, et al. Association of daily step count and step intensity with mortality among US adults. *JAMA*. 2020;323:1151-60.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

presenten factores de riesgo cardiovascular. Se aconseja un asesoramiento conductual intensivo para adultos con sobrepeso u obesidad y con factores de riesgo adicionales de enfermedad cardiovascular. Este tipo de asesoramiento debe ser un componente de los programas comunitarios que promueven la actividad física en personas con mayor riesgo de padecer diabetes de tipo 2.

Prescripciones relacionadas con el estilo de vida

Las prescripciones asociadas al estilo de vida hacen referencia a los abordajes que integran la actividad física en la vida diaria. Por ejemplo, en lugar de caminar específicamente para hacer ejercicio, la persona camina para ir al trabajo o por placer, como actividad recreativa. Las formas habituales de integrar la actividad física en la vida diaria son, entre otras, caminar o andar en bicicleta para desplazarse, o hacer trabajos de jardinería. El empleo de dispositivos portátiles, como los podómetros, para controlar la actividad física puede hacer que los pasos por día aumenten hasta en alrededor de 2.000 por encima del valor basal y que se incremente el cumplimiento de las prescripciones relacionadas con el estilo de vida. Un mayor número de pasos totales al día está asociado a una menor mortalidad por todas las causas, mientras que la intensidad de los pasos no lo está, una vez considerados los pasos totales.[12]

Individualización de las recomendaciones

Las recomendaciones deben ajustarse a las capacidades y preferencias individuales, las alteraciones médicas y las técnicas conductuales que mejoran el cumplimiento. Las intervenciones son probablemente más eficaces si comprenden establecimiento mutuo de objetivos, retroalimentación regular, tareas graduales y utilización de equipamiento complementario, por ejemplo, un podómetro.[A12] La mayoría de las personas prefieren los programas domiciliarios, que pueden aportar beneficios para la salud similares a los que se llevan a cabo en otros entornos.[A13]

Un objetivo de nivel de actividad física inferior al de las recomendaciones preventivas resulta apropiado para personas adultas con muy escasa forma física, gran carga de enfermedad crónica (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave) o limitaciones funcionales importantes. El grado y otros detalles de la actividad recomendada para realizar pueden determinarse mediante la valoración de la naturaleza de las limitaciones y de las capacidades y preferencias del individuo. A menudo, la actividad física que se fomenta en estas personas se basa en los recursos de la atención sanitaria y comunitarios diseñados para personas con limitaciones preexistentes, como rehabilitación cardíaca, rehabilitación pulmonar y clases de gimnasia para personas con artritis.

Abordaje del riesgo

Las estrategias para disminuir las lesiones durante la actividad física consisten en incrementarla gradualmente, seleccionar actividades en las que no sea habitual el choque o el contacto con personas u objetos, mejorar la forma física, usar ropa y equipamiento deportivo adecuados (p. ej., casco para la bicicleta), realizar actividades en entornos seguros, y seguir pautas y normas de seguridad básicas. Actividades sencillas, como caminar, andar en bicicleta, nadar y practicar la jardinería, tienen bajo riesgo de lesión. Cuando las personas están en proceso de aumentar su grado de actividad física, deben comenzar con una intensidad relativamente moderada, incrementar primero la duración y la frecuencia, y, por último, la intensidad. En general, añadir 5-15 min de actividad de intensidad moderada por sesión dos a tres veces por semana a las actividades habituales de una persona conlleva un bajo riesgo de lesión musculoesquelética y ningún riesgo conocido de muerte súbita cardíaca.

No hay evidencia de que, para personas sanas de cualquier edad que pretendan aumentar su nivel de actividad física, resulte de alguna utilidad consultar a los médicos o hacer ejercicio supervisado. La U.S. Preventive Services Task Force desaconseja el cribado sistemático de la enfermedad coronaria en adultos con bajo riesgo. Incluso en personas con alto riesgo de enfermedad coronaria, no existe una evidencia suficiente que recomiende o refute el cribado con electrocardiograma en reposo, prueba de esfuerzo, tomografía computarizada con haz de electrones o determinaciones de concentraciones de proteína C reactiva.

Coordinación entre la atención médica y la comunidad

Muchos factores que afectan al grado de actividad física en los estadounidenses son difíciles de modificar en el contexto de la atención médica, como sucede con las características del entorno comunitario (p. ej., parques y centros recreativos) y social (p. ej., delincuencia y apoyo social). Las intervenciones que abordan estas características a nivel comunitario son esenciales para fomentar la actividad física. Las intervenciones comunitarias eficaces comprenden la educación física escolar, las intervenciones de apoyo social, las campañas comunitarias amplias y la mejora del acceso a lugares donde es posible realizar actividad física. La atención médica y los esfuerzos comunitarios deben ser sinérgicos y apoyarse entre sí. Por ejemplo, los planes de salud han de aconsejar intervenciones comunitarias basadas en la evidencia. Los programas comunitarios deben servir de fuente para actividades terapéuticas basadas en la evidencia para adultos seleccionados con enfermedades crónicas, como las clases de gimnasia diseñadas para reducir el riesgo de caídas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Guirguis-Blake JM, Michael YL, Perdue LA, et al. Interventions to prevent falls in older adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319:1705-16.

A2. Sherrington C, Fairhall NJ, Wallbank GK, et al. Exercise for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:CD012424.

A3. de Souto Barreto P, Rolland Y, Vellas B, et al. Association of long-term exercise training with risk of falls, fractures, hospitalizations, and mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2019;179:394-405.

A4. Northey JM, Cherbuin N, Pumpa KL, et al. Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018;52:154-60.

A5. Lamb SE, Sheehan B, Atherton N, et al. Dementia and physical activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *BMJ*. 2018;361:1-11.

A6. Naci H, Salcher-Konrad M, Dias S, et al. How does exercise treatment compare with antihypertensive medications? A network meta-analysis of 391 randomised controlled trials assessing exercise and medication effects on systolic blood pressure. *Br J Sports Med*. 2019;53:859-69.

A7. Sampath Kumar A, Maiya AG, Shastry BA, et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2019;62:98-103.

A8. Taylor RS, Long L, Mordi IR, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure: Cochrane systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *JACC Heart Fail*. 2019;7:691-705.

A9. Lamb SE, Bruce J, Hossain A, et al. Screening and intervention to prevent falls and fractures in older people. *N Engl J Med*. 2020;383:1848-59.

A10. Di Lorito C, Long A, Byrne A, et al. Exercise interventions for older adults: a systematic review of meta-analyses. *J Sport Health Sci*. 2021;10:29-47.

A11. Patnode CD, Redmond N, Iacocca MO, Henninger M. Behavioral counseling interventions to promote a healthy diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults without known cardiovascular disease risk factors: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2022;328:375-88.

A12. Samdal GB, Eide GE, Barth T, et al. Effective behaviour change techniques for physical activity and healthy eating in overweight and obese adults; systematic review and meta-regression analyses. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2017;14:1-14.

A13. Buckingham SA, Taylor RS, Jolly K, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation: abridged Cochrane systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2016;3:1-15.

15

VACUNACIÓN

ANDREW T. KROGER Y WALTER A. ORENSTEIN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS INMUNIZACIONES

La respuesta inmunitaria obtenida a través de la vacunación protege contra la enfermedad o contra sus secuelas, por medio de la administración de un agente inmunobiológico: una vacuna, un toxoide, una preparación de inmunoglobulina o una antitoxina. La protección inducida por inmunización puede ser activa o pasiva (tablas 15-1 y 15-2).

INMUNIZACIÓN ACTIVA

La administración de una vacuna o toxoide hace que el cuerpo genere una respuesta inmunitaria contra los agentes infecciosos o sus toxinas. En general, la inmunización activa da lugar a inmunidad a largo plazo, aunque el inicio de la protección puede retrasarse, porque en ocasiones el cuerpo tarda en responder. Las vacunas consisten en suspensiones de microbios vivos (normalmente atenuados), microbios no vivos o proteínas de microbios. Las vacunas recombinantes no vivas[1] están modificadas genéticamente, por lo que no se consideran inactivadas, porque nunca han estado compuestas por microbios enteros. En comparación, las vacunas no vivas que no se producen mediante ingeniería genética conservan la caracterización «inactivada». Los toxoides son toxinas bacterianas modificadas que conservan propiedades inmunógenas, aunque carecen de toxicidad. Con vacunas vivas atenuadas, pequeñas cantidades de microorganismos vivos se multiplican en el receptor hasta que una respuesta inmunitaria interrumpe la replicación. En la mayoría de los receptores, una sola dosis de la mayor parte de las vacunas vivas induce generalmente una respuesta inmunitaria a largo plazo que evoluciona bastante paralelamente a la infección natural. Se aconsejan dosis adicionales para asegurar tasas elevadas de inmunidad a nivel poblacional.

INMUNIZACIÓN PASIVA

La inmunización pasiva mediante inmunoglobulinas o antitoxinas suministra anticuerpos preformados para proporcionar una rápida inmunidad temporal. Las inmunoglobulinas obtenidas de la sangre humana contienen una amplia variedad de agentes,

TABLA 15-1 INMUNIZACIONES PASIVAS PARA ADULTOS

ENFERMEDAD	NOMBRE DEL MATERIAL*,†,§	OBSERVACIONES Y USO
Botulismo	Para el botulismo no infantil: en EE. UU., antitoxina botulínica equina (BAT) contra los tipos de toxina A, B, C, D, E, F y G Para el botulismo infantil: en EE. UU., inmunoglobulina botulínica tipos A y B; BabyBIG	Antitoxina heptavalente equina para el tratamiento del botulismo no infantil; disponible en los CDC a través del departamento de salud local o estatal; contacte con el número de emergencias del departamento de salud local o estatal Inmunoglobulina humana para el tratamiento del botulismo infantil disponible en el California Department of Health, Infant Botulism Treatment and Prevention Program (510)231-7600
Citomegalovirus	Inmunoglobulina intravenosa contra el citomegalovirus	Profilaxis para receptores de trasplantes de médula ósea y riñón
Difteria	Antitoxina diftérica, equina	Tratamiento de la enfermedad establecida; posibles reacciones alérgicas al suero de origen equino, disponible solo en los CDC
Digoxina, intoxicación	Fab inmune a la digoxina, ovino	
Eritroblastosis fetal	Inmunoglobulina Rho (D), intramuscular Inmunoglobulina Rho (D), intravenosa	Mujeres Rh negativas embarazadas de bebés Rh positivos
Hepatitis A	Inmunoglobulina intramuscular (IgIM)	Profilaxis pre- y postexposición para viajeros y otras personas que necesitan protección antes de que se pueda conseguir la inmunidad con la vacunación contra la hepatitis A
Hepatitis B	Inmunoglobulina contra la hepatitis B	Profilaxis para la punción con aguja o el contacto con mucosas de personas HBsAg-positivas, para parejas sexuales con hepatitis B aguda o portadores de hepatitis B, para lactantes nacidos de madres portadoras de HBsAg y para lactantes cuya madre o responsable principal de su cuidado tiene hepatitis B aguda
Hipogammaglobulinemia	Inmunoglobulina, intravenosa, subcutánea, intramuscular	Tratamiento de mantenimiento
Leucemia linfocítica crónica (LLC)	Inmunoglobulina intravenosa (IgIV)	Para prevenir la infección bacteriana
Mordedura de serpiente, *Crotalidae*	Antiveneno *(Crotalidae)* polivalente, equino *Crotalidae* inmune (ab')2, equino	Eficaz para mordeduras de víboras y crótalos, incluidas las serpientes de cascabel, las de cabeza de cobre y los mocasines
Mordedura de serpiente, serpiente coral	Antiveneno *(Micrurus fulvius)*, equino; antiveneno de serpiente coral norteamericana	Específico de la serpiente de coral norteamericana, *Micrurus fulvius*
Neuropatía motora multifocal	Inmunoglobulina intravenosa (IgIV)	Para mejorar la fuerza muscular
Picadura de araña, viuda negra	Antiveneno *(Latrodectus mactans)*, equino	Específico de la araña viuda negra, *Latrodectus mactans,* y de otras especies del género
Picadura de escorpión	*Centruroides* (escorpión) inmune (ab')2, equino	Específico para escorpiones del género *Centruroides* (p. ej., el escorpión de corteza de Arizona)
Polineuropatía desmielinizante inmunitaria crónica (PDIC)	Inmunoglobulina intravenosa (IgIV)	Para mejorar la capacidad neuromuscular
Púrpura trombocitopénica idiopática	Inmunoglobulina intravenosa (IgIV)	Tratamiento de episodios agudos
Rabia	Inmunoglobulina antirrábica	Profilaxis postexposición de mordeduras de animales
Sarampión	Inmunoglobulina intramuscular (IgIM) Inmunoglobulina intravenosa (IgIV)	Prevención o modificación de la enfermedad en personas expuestas, no para el control de brotes; especialmente indicado para lactantes < 6 meses no vacunados, embarazadas sin evidencia de inmunidad al sarampión y personas gravemente inmunodeprimidas
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)	Inmunoglobulina intravenosa (IgIV)	Para prevenir la infección bacteriana
Tétanos	Inmunoglobulina antitetánica	Tratamiento de las heridas propensas al tétanos en personas sin vacunación activa y tratamiento previos del tétanos
Vacuna	Inmunoglobulina vacuna, intravenosa (IgIV)	Tratamiento del eccema de la vacuna, la vacuna progresiva *(necrosum)* y las inoculaciones inadvertidas graves, como la vacuna ocular tras vacunación antivariólica; disponible solo a través de los CDC
Varicela	Inmunoglobulina de la varicela-zóster	Prevención o modificación de enfermedades en personas expuestas. Indicado para personas con alto riesgo de complicaciones por varicela, que no hayan padecido varicela o vacuna contra la varicela y que estén expuestas a la varicela o al herpes zóster: personas inmunodeprimidas, recién nacidos cuyas madres hayan padecido varicela alrededor del momento del parto (es decir, de 5 días antes a 2 días después), prematuros hospitalizados nacidos con ≥ 28 semanas de gestación cuyas madres no tengan pruebas de inmunidad a la varicela, prematuros hospitalizados nacidos con < 28 semanas de gestación o que pesen ≤ 1.000 g al nacer, independientemente de las pruebas de inmunidad a la varicela de sus madres, embarazadas; debe administrarse lo antes posible tras la exposición y en un plazo de 10 días

*Todos los productos se administran por vía intramuscular, salvo que se indique lo contrario.
†Todos los productos derivados del ser humano, salvo que se especifique lo contrario.
§Revisiones de las tablas proporcionadas por John Grabenstein.
CDC, Centers for Disease Control and Prevention; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 15-2 AGENTES INMUNIZANTES SELECCIONADOS INDICADOS PARA ADULTOS*

ENFERMEDAD	AGENTE INMUNIZANTE	INDICACIONES	PAUTA	PRINCIPALES CONTRAINDICACIONES (C) Y PRECAUCIONES (P)	OBSERVACIONES
Adenovirus	Vacuna oral viva contra los adenovirus de tipo 4 y 7	Militar: para la prevención de la enfermedad respiratoria aguda febril causada por adenovirus de tipo 4 y 7	Una dosis oral (dos comprimidos)	C: embarazo C: reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) a un componente de la vacuna C: incapacidad de tragar comprimidos enteros sin masticar P: inmunocompetencia alterada P: enfermedad aguda moderada o grave	Evite el embarazo durante 6 semanas tras la vacunación El virus puede diseminarse en las heces: tenga precaución durante 28 días después de la vacunación en contacto con niños menores de 7 años, embarazadas o personas inmunodeprimidas
Carbunco	Vacuna contra el carbunco, adsorbida, vacuna inactivada	Profilaxis previa a la exposición de personas con alto riesgo de exposición (p. ej., militares, determinados trabajadores de laboratorio) Considere con antibióticos la profilaxis posterior a la exposición	Dosis de 0,5 ml i.m. a las 0, 4 y 6 semanas, y refuerzos a los 12 y 18 meses, después refuerzos cada 3 años Si se utiliza tras la exposición, tres dosis a las 0, 2 y 4 semanas con 60 días de tratamiento antimicrobiano; los antibióticos deben continuarse durante 14 días después de la tercera dosis	C: reacción alérgica grave a un componente de la vacuna o después de una dosis previa P: enfermedad aguda moderada o grave	Eficacia contra la exposición a aerosoles inferida principalmente de datos de animales Existe una pauta de ahorro de dosis de dos dosis con intervalo de 2-4 semanas si hay escasez de suministro
Cólera	Vacuna anticolérica, vacuna anticolérica oral viva atenuada		Una dosis oral de 100 ml antes del viaje; actualmente no se aconsejan dosis de refuerzo	C: reacción alérgica grave a un componente de la vacuna o tras una dosis previa P: enfermedad aguda moderada o grave Limitación o falta de datos sobre el uso de la vacuna en: • Embarazadas • Personas inmunodeprimidas • Niños y adolescentes < 18 años y adultos de 65 años o más	Todas las personas que viajan a áreas afectadas por cólera deben tomar precauciones relativas a la seguridad de los alimentos y del agua, y han de tomar medidas relativas a las condiciones higiénicas ambientales y la higiene personal, como bases de la prevención del cólera
COVID-19 (tres tipos de vacunas)	1. Vacuna de ARNm (ARN mensajero no vivo que codifica la nueva proteína pico del coronavirus del SRAS-2 [NCoV2])	Vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19: autorizada para edades comprendidas entre los 6 meses y los 11 años, y aprobada para mayores de 12 años Vacuna Moderna COVID-19 aprobada para mayores de 18 años	La información de esta fila/columna es actual solo para ADULTOS: dos marcas (sin preferencia) BNT162b2 dos dosis de 0,3 ml separadas por 3-8 semanas ARNm-1273 dos dosis de 0,5 ml separadas por 4-8 semanas Se recomienda una tercera dosis de vacuna ARNm 28 días tras la serie primaria para las personas de 5 años o más que estén inmunodeprimidas. Se recomienda una dosis de refuerzo de la vacuna ARNm al menos 2 meses tras la serie primaria para las personas de 12 años o más. La dosis debe ser Pfizer-BioNTech para personas de 12 a 17 años. También se recomienda una dosis de refuerzo para las personas de 12 años o más que estaban inmunodeprimidas al recibir la serie primaria y recibieron una dosis adicional. La dosis de refuerzo debe administrarse al menos 2 meses tras la dosis adicional	C: antecedentes de reacción alérgica grave a una dosis previa de vacuna C: antecedentes de alergia conocida a un componente de la vacuna COVID-19 P: antecedentes de reacción alérgica inmediata a cualquier vacuna distinta de la vacuna COVID-19 o a cualquier terapia inyectable (es decir, vacunas o terapias intramusculares, intravenosas o subcutáneas [excluida la inmunoterapia subcutánea para alergias, es decir, «inyecciones antialérgicas»]) P: los antecedentes de una reacción alérgica no grave e inmediata (aparición en menos de 4 h) después de una dosis de un tipo de vacuna COVID-19 (es decir, ARNm o Janssen) son una precaución solo para la vacuna del tipo similar (es decir, si el antecedente es a una vacuna ARNm, esta precaución es para cualquier vacuna ARNm; si el antecedente es a una vacuna vectorial COVID-19, esta precaución es para cualquier vacuna vectorial COVID-19) P: una contraindicación relacionada con la alergia a un tipo de vacuna COVID-19 es una precaución para la vacuna COVID-19 de otro tipo (es decir, si la contraindicación es para la vacuna ARNm, la precaución es para cualquier vacuna vectorial COVID-19; si la contraindicación es para la vacuna vectorial COVID-19, la precaución es para cualquier vacuna ARNm) P: antecedentes de miocarditis o pericarditis después de una dosis de una vacuna ARNm o Novavax COVID-19 P: enfermedad aguda moderada o grave P: antecedentes de síndrome inflamatorio multisistémico	En caso de precaución por alergia, observe al paciente durante 30 min en lugar de solo 15 Mayor riesgo (3,5 casos por 1 millón de dosis) de miocarditis y pericarditis. El mayor riesgo se da en hombres de 12 a 29 años

TABLA 15-2 AGENTES INMUNIZANTES SELECCIONADOS INDICADOS PARA ADULTOS* *(cont.)*

ENFERMEDAD	AGENTE INMUNIZANTE	INDICACIONES	PAUTA	PRINCIPALES CONTRAINDICACIONES (C) Y PRECAUCIONES (P)	OBSERVACIONES
	2. Vacuna con vector de adenovirus no replicante	No autorizada: solo autorización de uso de urgencia para mayores de 18 años	Una dosis de 0,5 ml	C: antecedentes de reacción alérgica grave a una dosis previa de la vacuna C: antecedentes de alergia diagnosticada a un componente de la vacuna COVID-19 C: la trombosis con trombocitopenia tras la recepción de una vacuna anterior de Janssen COVID-19 (u otras vacunas COVID-19 no autorizadas actualmente en EE. UU. que se basan en vectores de adenovirus, p. ej., AstraZeneca) es una contraindicación solo para Janssen COVID-19 P: antecedentes de una reacción alérgica inmediata a cualquier vacuna que no sea la vacuna COVID-19 o a cualquier tratamiento inyectable (es decir, vacunas o tratamientos intramusculares, intravenosos o subcutáneos [excluida la inmunoterapia subcutánea para alergias, es decir, «inyecciones antialérgicas»]) P: antecedentes de una reacción alérgica inmediata no grave (aparición en menos de 4 h) tras una dosis de un tipo de vacuna COVID-19 (es decir, ARNm o Janssen): es una precaución solo para vacunas del mismo tipo (es decir, si el antecedente es para una vacuna ARNm, la precaución es para cualquier vacuna ARNm; si el antecedente es para una vacuna vectorial COVID-19, la precaución es para cualquier vacuna vectorial COVID-19) P: una contraindicación relacionada con la alergia a un tipo de vacuna COVID-19 es una precaución para la vacuna COVID-19 de otro tipo (es decir, si la contraindicación es para la vacuna ARNm, la precaución es para cualquier vacuna vectorial COVID-19; si la contraindicación es para la vacuna vectorial COVID-19, la precaución es para cualquier vacuna ARNm) P: antecedentes de síndrome de Guillain-Barré en las 6 semanas siguientes a la vacuna COVID-19 de Janssen P: enfermedad aguda moderada o grave	En caso de precaución por alergia, observe al paciente durante 30 min en lugar de solo 15 Riesgo aumentado (siete casos por cada millón de dosis en personas de 18 a 49 años y un caso por cada millón de dosis en personas de 50 años o más) de trombosis con trombocitopenia. El riesgo es mayor en las mujeres de 18 a 49 años Mayor riesgo (7,8 casos por millón de dosis) de síndrome de Guillain-Barré, especialmente en hombres de 50 a 64 años

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 15-2 AGENTES INMUNIZANTES SELECCIONADOS INDICADOS PARA ADULTOS* *(cont.)*

ENFERMEDAD	AGENTE INMUNIZANTE	INDICACIONES	PAUTA	PRINCIPALES CONTRAINDICACIONES (C) Y PRECAUCIONES (P)	OBSERVACIONES
	3. Vacuna de subunidades proteicas	Vacuna Novavax COVID-19 autorizada para mayores de 12 años	NVX-CoV2373 dos dosis de 0,5 ml separadas por 3-8 semanas. Se aconseja una dosis de refuerzo al menos 2 meses tras la serie primaria (preferentemente la dosis de refuerzo debe ser una vacuna de ARNm)	C: antecedentes de una reacción alérgica grave a una dosis previa de la vacuna C: antecedentes de una alergia conocida a un componente de la vacuna COVID-19 P: antecedentes de una reacción alérgica inmediata a cualquier vacuna que no sea la vacuna COVID-19 o a cualquier tratamiento inyectable (es decir, vacunas o tratamientos intramusculares, intravenosos o subcutáneos [excluida la inmunoterapia subcutánea para las alergias, es decir, «vacunas antialérgicas»]) P: los antecedentes de una reacción alérgica no grave e inmediata (aparición en menos de 4 h) después de una dosis de un tipo de vacuna COVID-19 (es decir, ARNm o Janssen) son una precaución solo para vacunas del tipo similar (es decir, si los antecedentes son de una vacuna ARNm, esta precaución es para cualquier vacuna ARNm; si los antecedentes son de una vacuna vectorial COVID-19, esta precaución es para cualquier vacuna vectorial COVID-19). Tenga en cuenta que las vacunas Janssen y Novavax contienen polisorbato. Las vacunas ARNm no contienen polisorbato P: una contraindicación relacionada con la alergia a un tipo de vacuna COVID-19 es una precaución para otro tipo de vacuna COVID-19 (es decir, si la contraindicación es para la vacuna ARNm, la precaución es para cualquier vacuna vectorial COVID-19; si la contraindicación es para la vacuna vectorial COVID-19, la precaución es para cualquier vacuna ARNm). Tenga en cuenta que las vacunas Janssen y Novavax contienen polisorbato. Las vacunas ARNm no contienen polisorbato P: antecedentes de miocarditis o pericarditis tras una dosis de una vacuna ARNm o Novavax COVID-19 P: enfermedad aguda moderada o grave P: antecedentes de síndrome inflamatorio multisistémico	

TABLA 15-2 AGENTES INMUNIZANTES SELECCIONADOS INDICADOS PARA ADULTOS* *(cont.)*

ENFERMEDAD	AGENTE INMUNIZANTE	INDICACIONES	PAUTA	PRINCIPALES CONTRAINDICACIONES (C) Y PRECAUCIONES (P)	OBSERVACIONES
Difteria	Toxoides tetánico y diftérico combinados Preparación para adultos de antígenos de tos ferina combinados con toxoides tetánico y diftérico (Tdap)	Todos los adultos	Para los adultos incompletamente inmunizados se necesitan tres dosis i.m. totales de 0,5 ml para la serie primaria: dos dosis i.m. con 4 semanas de intervalo, tercera dosis 6-12 meses tras la segunda dosis; es preferible que la primera dosis sea Tdap, las dosis posteriores pueden ser Tdap o Td Refuerzo (Tdap o Td) cada 10 años No es necesario repetir si se interrumpe el calendario	C: antecedentes de reacción neurológica tras una dosis previa (solo Tdap) C: reacción alérgica grave a un componente de la vacuna o tras una dosis previa P: enfermedad aguda moderada o grave	Toxoides tetánico y diftérico combinados con vacuna acelular contra la tos ferina (Tdap) preferible como dosis única de refuerzo para todas las personas que no hayan recibido previamente la Tdap
Ébola	Vacuna viva, de vector viral recombinante: columna vertebral: virus de la estomatitis vesicular (VSV), con gen que codifica para la glucoproteína de la envoltura del *ebolavirus Z*	Respondedores a un brote de ébola En EE. UU., personal sanitario de los centros de tratamiento del ébola designados por el gobierno federal u otro personal que trabaje en instalaciones de nivel 4 de bioseguridad	Una dosis de 1 ml	C: hipersensibilidad o alergia a un componente de la vacuna P: enfermedad aguda moderada o grave	Evite besarse o compartir cuchillas de afeitar, utensilios para comer, cepillos de dientes, vasos para beber o agujas durante 2 semanas Evite donar sangre o el contacto con personas de alto riesgo, o la exposición del ganado a sangre o fluidos corporales durante 6 semanas Utilice métodos de barrera para la interacción sexual durante 2 meses
Encefalitis japonesa	Vacuna contra la encefalitis japonesa de virus inactivados	Personas que viajan a Asia pasando al menos 1 mes en áreas endémicas durante la temporada de transmisión	Dos dosis de 0,5 ml i.m. los días 0 y 28. La FDA aprobó una pauta alterna los días 0 y 7	C: embarazo P: enfermedad aguda moderada o grave	
Enfermedad meningocócica (dos tipos de vacunas)	1. Vacunas meningocócicas conjugadas que contienen polisacáridos de los serogrupos A, C, W e Y	Todas las personas con deficiencias persistentes de componentes del complemento o uso de inhibidores del complemento, infección por el VIH o asplenia anatómica o funcional Personas que vayan a viajar a zonas donde la infección meningocócica sea hiperendémica o epidémica Microbiólogos expuestos habitualmente a *Neisseria meningitidis* Personas con mayor riesgo durante un brote (p. ej., estudiantes universitarios de primer año no vacunados o subvacunados que vivan en residencias, personal militar) Otras personas con riesgo durante un brote	Se recomienda una serie primaria de dos dosis para personas con deficiencia de componentes del complemento o uso de inhibidores del complemento, infección por el VIH o asplenia anatómica o funcional; los demás deben recibir una dosis única Las personas con un riesgo elevado continuo de enfermedad meningocócica deben recibir una dosis de refuerzo cada 5 años	C: reacciones alérgicas a un componente de la vacuna, incluido el toxoide diftérico o tetánico, o a otras vacunas que contengan toxoide diftérico, CRM197 o toxoide tetánico (según la vacuna) P: enfermedad aguda moderada o grave	

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 15-2 AGENTES INMUNIZANTES SELECCIONADOS INDICADOS PARA ADULTOS* *(cont.)*

ENFERMEDAD	AGENTE INMUNIZANTE	INDICACIONES	PAUTA	PRINCIPALES CONTRAINDICACIONES (C) Y PRECAUCIONES (P)	OBSERVACIONES
	2. Vacunas recombinantes de proteína meningocócica B que contienen dos alelos de una proteína (MenB-FHbp) o tres proteínas, así como una vesícula de membrana externa que contiene proteínas (MenB-4 C) (a partir de 10 años)	Todas las personas con deficiencias persistentes de componentes del complemento o uso de inhibidores del complemento o asplenia anatómica o funcional Ciertos trabajadores de laboratorio Puede ser útil durante brotes localizados Puede administrarse a adultos jóvenes antes de los 24 años para proporcionar protección a corto plazo contra la mayoría de las cepas de la enfermedad meningocócica del serogrupo B	Para las personas sanas que no presentan un riesgo elevado de enfermedad meningocócica, una serie de 2 dosis de MenB-4C a los meses 0 y 1, o una serie de 2 dosis de MenB-FHbp a los 0 y 6 meses (cada dosis de 0,5 ml). Para las personas con mayor riesgo de enfermedad meningocócica, incluso durante los brotes del serogrupo B, MenB-FHbp debe administrarse como una serie de 3 dosis a los 0, 1-2 y 6 meses. Para personas con riesgo aumentado, se mantiene vigente la serie de dos dosis de MenB-4c los meses 0 y 1. Debe utilizarse el mismo producto de vacuna para todas las dosis Se aconseja una dosis de refuerzo 1 año tras la serie primaria y cada 2-3 años a partir de entonces para los que sigan teniendo un riesgo elevado La dosis de refuerzo está indicada en un brote de enfermedad del serogrupo B si han pasado 6 meses o más desde la finalización de la serie primaria	C: reacción alérgica grave a un componente de la vacuna o tras una dosis previa P: sensibilidad al látex (solo MenB-4C) P: enfermedad aguda moderada o grave P: embarazo	Las pruebas apoyan el uso de las vacunas MenB en todas las personas con mayor riesgo de contraer la enfermedad meningocócica del serogrupo B Toma de decisiones clínicas compartidas para adultos jóvenes sin mayor riesgo
Enfermedad neumocócica (tres vacunas)	Vacuna antineumocócica conjugada 15-valente (PCV15) Vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente (PPSV23) Vacuna antineumocócica conjugada 20-valente (PCV20)	Todos los adultos de 65 años o más y los adultos de 19 a 64 años con riesgo de enfermedad neumocócica invasiva (incluyendo asma), diabetes mellitus, trastorno por consumo de alcohol, cirrosis, fugas de líquido cefalorraquídeo, disfunción esplénica o asplenia anatómica, enfermedad de Hodgkin, linfoma, mieloma múltiple, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, inmunodepresión, infección por el VIH, fumadores de cigarrillos a partir de 19 años, que no hayan recibido previamente la PCV13 o cuyo historial de vacunación antineumocócica se desconozca	Elija una de las dos: PCV20 o PCV15 seguida de PPSV23 1 año después (puede considerarse un intervalo de 8 semanas entre PCV15 y PPSV23)	C: reacción alérgica grave a un componente de la vacuna o después de una dosis previa P: enfermedad aguda moderada o grave	Las personas que hayan recibido previamente la PCV13 deben recibir la PPSV23. Si la PPSV23 no está disponible, pueden recibir la PCV20
Fiebre amarilla	Virus vivo atenuado (cepa 17D)	Personas que viven en áreas en las que hay fiebre amarilla o que viajan a ellas	Una dosis de 0,5 ml; refuerzo cada 10 años para personal de laboratorio expuesto a riesgo y para determinadas personas que viajan. Cabe citar, entre ellas, a mujeres embarazadas, receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas antes del trasplante, personas infectadas por el VIH y viajeros expuestos a un entorno de alto riesgo, por la temporada, la localización, las actividades y la duración de su viaje, o quienes prevén pasar un período prolongado en áreas endémicas o los que se desplacen a regiones altamente endémicas, como las zonas rurales de África occidental, durante la temporada de máxima transmisión o en las que hay un brote en curso	C: personas inmunodeprimidas C: antecedentes de alergias anafilácticas al huevo P: en términos teóricos, embarazo, aunque puede administrarse si el riesgo es alto P: enfermedad aguda moderada o grave	En ocasiones infrecuentes se han notificado fiebre, ictericia e insuficiencia sistémica multiorgánica (enfermedad viscerótropa) en personas que reciben por primera vez vacunaciones contra la fiebre amarilla derivadas de la cepa 17D Vacuna solo para personas que viajan a zonas donde la fiebre amarilla sea endémica

TABLA 15-2 AGENTES INMUNIZANTES SELECCIONADOS INDICADOS PARA ADULTOS* *(cont.)*

ENFERMEDAD	AGENTE INMUNIZANTE	INDICACIONES	PAUTA	PRINCIPALES CONTRAINDICACIONES (C) Y PRECAUCIONES (P)	OBSERVACIONES
Fiebre tifoidea	Vacuna de polisacáridos capsulares Vacuna oral viva atenuada Ty21a	Viajeros a zonas donde el riesgo de exposición prolongada a alimentos y agua contaminados es alto Puede considerarse para los contactos familiares e íntimos de portadores y trabajadores de laboratorio que trabajen con *Salmonella typhi*	Vacuna polisacárida Vi: una dosis i.m. 0,5 ml; refuerzos cada 2 años Vacuna oral: cuatro dosis en días alternos; repetición de la serie cada 5 años si continúa el riesgo	C: reacción local o sistémica grave a una dosis anterior C: la vacuna Ty21a no debe administrarse a personas con inmunidad alterada o que reciban agentes antimicrobianos P: enfermedad aguda moderada o grave	Eficacia acumulada a los 2,5 a 3,0 años: Vi polisacárido capsular: 55%, Ty21a: 48% Es esencial tomar precauciones con los alimentos y el agua
Gripe (tres tipos de vacunas: la vacuna de virus inactivados [VII] existe como vacuna antigripal de dosis alta, la vacuna antigripal adyuvada y la vacuna antigripal de dosis estándar)	Vacuna de virus inactivados (VII)	Todos los adultos, con mayor prioridad para aquellos con mayor riesgo de complicaciones por la gripe (p. ej., ≥ 50 años, personas con afecciones médicas subyacentes, embarazadas) o en contacto con aquellos con mayor riesgo (p. ej., trabajadores sanitarios y personas en estrecho contacto con niños < 5 años)	Vacunación anual; consulte la recomendación anual del ACIP El volumen de la dosis varía según la marca y la edad: 0,5 o 0,7 ml	C: reacción alérgica grave a un componente de la vacuna contra la gripe (excepto huevos) o tras una dosis previa P: enfermedad aguda moderada o grave P: síndrome de Guillain-Barré en las 6 semanas posteriores a la dosis previa de la vacuna contra la gripe	El momento óptimo de vacunación para la mayoría de las personas es a finales de octubre. No obstante, la vacunación puede producirse durante toda la temporada de gripe, sobre todo para personas con alto riesgo de complicaciones y para sus contactos que no se hubieran vacunado antes Para adultos se recomienda una sola dosis de vacuna antigripal por temporada
	Vacuna de virus vivos atenuados (VVA)	Adultos hasta 49 años	Administrada por vía intranasal (0,2 ml) Véanse las recomendaciones anuales del ACIP	C: personas < 2 años o ≥ 50 años C: embarazadas C: hipersensibilidad a los componentes de la vacuna (excepto a los huevos) C: asplenia anatómica o funcional (incluida la drepanocitosis) C: implante coclear C: fuga de líquido cefalorraquídeo (LCR) C: uso de antivirales antigripales C: uso de altas dosis de ácido acetilsalicílico o de tratamiento que contenga ácido acetilsalicílico C: contactos cercanos o cuidador de alguien con inmunocompromiso grave (que requiera un entorno protector) P: personas con trastornos subyacentes que les sitúen en alto riesgo de complicaciones de la gripe (incluido el asma) P: tener antecedentes de síndrome de Guillain-Barré en las 6 semanas anteriores a la dosis de la vacuna antigripal P: enfermedad aguda moderada o grave	Puede utilizarse para contactos domésticos y trabajadores sanitarios que atiendan a pacientes inmunodeprimidos si el paciente no requiere un entorno protegido
	Vacuna recombinante contra la gripe (RIV)	Adultos	Vacunación anual (una dosis de 0,5 ml)	C: reacción alérgica grave a cualquier componente de la vacuna P: enfermedad aguda moderada o grave P: síndrome de Guillain-Barré en las 6 semanas siguientes a la dosis previa de la vacuna contra la gripe	
Haemophilus influenzae tipo b	Vacunas conjugadas contra Hib	Adultos que presenten asplenia anatómica o funcional y que no hayan sido vacunados o sean receptores de un trasplante de células hematopoyéticas	Adultos con asplenia funcional y anatómica y que no han sido vacunados: 1 dosis Adultos que han recibido un trasplante de células hematopoyéticas: 3 dosis en intervalos de 1 mes	C: reacción alérgica grave a un componente de la vacuna o después de una dosis previa P: enfermedad aguda moderada o grave	

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 15-2 AGENTES INMUNIZANTES SELECCIONADOS INDICADOS PARA ADULTOS* *(cont.)*

ENFERMEDAD	AGENTE INMUNIZANTE	INDICACIONES	PAUTA	PRINCIPALES CONTRAINDICACIONES (C) Y PRECAUCIONES (P)	OBSERVACIONES
Hepatitis A	Vacuna contra la hepatitis A inactivada	Viajeros a países con endemia alta o intermedia Hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres Personas que consumen drogas ilegales (inyectables y no inyectables) Personas que trabajan con primates infectados por el virus de la hepatitis A o que investigan con el virus Personas con enfermedad hepática crónica Personas sin hogar Personas infectadas por el VIH	Dos dosis de 0,5 ml con un intervalo mínimo de 6 meses para personas de edad ≥ 1 año	C: reacción alérgica grave a un componente de la vacuna o después de una dosis previa P: enfermedad aguda moderada o grave	Debe tenerse en cuenta para el control de brotes Debe administrarse a todos los adultos en entornos donde se atienda a pacientes con indicaciones Los adultos con VIH pueden someterse a pruebas al menos 1 mes después de recibir la vacuna contra la HepA para confirmar la inmunidad. Si es negativa, se puede considerar una dosis de revacunación
Hepatitis B	Tres vacunas inactivadas de subunidades del virus de la hepatitis B que contienen HBsAg; una vacuna que contiene HBsAg y un adyuvante CpG 1018	Todos los adultos de 18 a 59 años Adultos de 60 años o más con alguna de las siguientes condiciones de salud: 1. Trabajadores sanitarios y de salud pública potencialmente expuestos a sangre 2. Ingresados y trabajadores de centros para personas con discapacidad 3. Pacientes en hemodiálisis 4. Hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres 5. Consumidores de drogas ilícitas inyectables 6. Receptores de factores de coagulación 7. Contactos domésticos y sexuales de portadores del VHB 8. Internos a largo plazo en centros penitenciarios 9. Personas tratadas por enfermedades de transmisión sexual o con múltiples parejas sexuales 10. Personas que viajan y mantienen estrecho contacto durante ≥ 6 meses con poblaciones con alta prevalencia de portadores del VHB 11. Personas con hepatopatía crónica 12. Personas infectadas por el VIH 13. Personas con diabetes mellitus 14. Personas encarceladas	Vacuna sin adyuvante CpG: tres dosis IM a los 0, 1 y 6 meses; volumen de la dosis (Recombivax-HB y Engerix-B, de 18 a 19 años: 0,5 ml; 20 años y más: 1 ml; PreHevbrio: mayores de 18 años: 1 ml) Vacuna con adyuvante CpG: dos dosis de 0,5 ml con 1 mes de intervalo	C: reacción alérgica grave a un componente de la vacuna o tras una dosis previa C: hipersensibilidad a la levadura P: enfermedad aguda moderada o grave	El embarazo no es una contraindicación Los trabajadores sanitarios que tengan contacto con pacientes o sangre, los contactos sexuales de personas con infección crónica por el VHB, los pacientes en hemodiálisis y otras personas inmunodeprimidas deben someterse a pruebas 1-2 meses tras la vacunación para determinar la respuesta serológica Considere la vacunación en cualquier adulto de 60 años o más
Herpes zóster	Vacuna recombinante contra el zóster (VRZ), una vacuna de subunidades que contiene la glucoproteína E del virus de la varicela-zóster	Todos los adultos de 50 años o más Adultos inmunodeprimidos de 19 a 49 años	Dos dosis de 0,5 ml i.m. con un intervalo de 2-6 meses	C: alergia a los componentes de la vacuna P: enfermedad aguda moderada o grave P: enfermedad zóster activa	

TABLA 15-2 AGENTES INMUNIZANTES SELECCIONADOS INDICADOS PARA ADULTOS* *(cont.)*

ENFERMEDAD	AGENTE INMUNIZANTE	INDICACIONES	PAUTA	PRINCIPALES CONTRAINDICACIONES (C) Y PRECAUCIONES (P)	OBSERVACIONES
Paperas (parotiditis)	Vacuna de virus vivos (sarampión y rubéola [SPR])	Todos los adultos nacidos después de 1956 sin antecedentes de vacuna viva en o después del primer cumpleaños, confirmación de laboratorio de la enfermedad o anticuerpos detectables contra las paperas Las personas nacidas antes de 1957 generalmente pueden considerarse inmunes	Una dosis de 0,5 ml suficiente para la mayoría de los adultos Dos dosis con un intervalo mínimo de 1 mes indicadas para las personas que entran a trabajar en la universidad o en un centro médico o que viajan al extranjero, o que corren el riesgo de contraer paperas durante los brotes epidémicos	C: inmunidad alterada (p. ej., leucemia, linfoma, enfermedad maligna generalizada, inmunodeficiencia congénita, tratamiento inmunodepresor) C: hipersensibilidad anafiláctica a la neomicina o a la gelatina C: embarazo P: inmunoglobulina u otros productos sanguíneos en los 3 a 11 meses anteriores P: trombocitopenia si se administra con la vacuna del sarampión P: enfermedad aguda moderada o grave	Las personas con alergia anafiláctica al huevo pueden ser vacunadas Las personas vacunadas previamente con dos dosis de una vacuna que contenga paperas y que hayan sido identificadas por salud pública como de mayor riesgo de paperas debido a un brote de paperas deben recibir una tercera dosis de una vacuna que contenga paperas para mejorar la protección contra la enfermedad de las paperas y las complicaciones relacionadas
Poliomielitis	Vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI)	Ciertos adultos que corren un mayor riesgo de exposición al poliovirus natural o derivado de la vacuna que la población general, incluidos los trabajadores de laboratorio, los trabajadores sanitarios y los viajeros a países donde la poliomielitis es epidémica o endémica o a poblaciones específicas con enfermedad causada por el poliovirus	Para adultos no vacunados, dos dosis de 0,5 ml i.m. o s.c. con un intervalo de 4 semanas y una tercera dosis 6-12 meses tras la segunda; si se dispone de < 4 semanas antes de necesitar protección, una dosis única de IPV y asegurarse de que la serie está completa después del viaje Para adultos incompletamente inmunizados, serie primaria completa de tres dosis de IPV o vacuna oral previa contra el poliovirus (OPV); no es necesario reiniciar la serie interrumpida; una serie mixta puede considerarse completa Se puede administrar una dosis única de IPV a los adultos que recibieron previamente una serie primaria, pero que ahora corren un riesgo elevado, como los que viajan a una zona endémica	C: reacción alérgica grave a un componente de la vacuna o tras una dosis previa P: en términos teóricos, las embarazadas no deben recibir la VPI, aunque, si se necesita protección inmediata, puede utilizarse P: enfermedad aguda moderada o grave	
Rabia	Vacuna inactivada, VCDH o VCEPP	Personas de alto riesgo, personas que trabajan con animales, determinados trabajadores de laboratorio y personas que viajan permaneciendo ≥ 1 mes en áreas con alto riesgo de rabia	Profilaxis preexposición: para las personas de 18 años o más, dos dosis de 1 ml i.m. los días 0 y 7 Se recomienda la confirmación de la inmunidad para los trabajadores de laboratorio, los que manipulan murciélagos y los que manipulan animales	C: antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave P: enfermedad aguda moderada o grave	Se necesitan más dosis tras la exposición Las personas que viajen a zonas de alto riesgo deben recibir una dosis de refuerzo entre 1 y 3 años
Rubéola	Vacuna de virus vivos (con paperas y sarampión [SPR])	Adultos, en particular personas en edad fértil, que carecen de antecedentes de vacunación contra la rubéola, confirmación de la enfermedad en laboratorio y anticuerpos específicos de la rubéola detectables en suero Personas en instituciones donde pueden producirse brotes de rubéola, como hospitales, el ejército y universidades Las personas nacidas antes de 1957 generalmente pueden considerarse inmunes	Una dosis s.c. de 0,5 ml	C: embarazo, alteración de la inmunidad (p. ej., leucemia, linfoma, enfermedad maligna generalizada, inmunodeficiencia congénita, tratamiento inmunodepresor) C: hipersensibilidad anafiláctica a la neomicina C: la administración de productos sanguíneos no debe contraindicar la vacunación posparto P: trombocitopenia si se administra con la vacuna del sarampión P: inmunoglobulina u otros productos sanguíneos en los 3-11 meses anteriores P: enfermedad aguda moderada o grave	Se debe aconsejar a las personas que puedan quedarse embarazadas que eviten el embarazo durante 1 mes tras la vacunación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 15-2 AGENTES INMUNIZANTES SELECCIONADOS INDICADOS PARA ADULTOS* *(cont.)*

ENFERMEDAD	AGENTE INMUNIZANTE	INDICACIONES	PAUTA	PRINCIPALES CONTRAINDICACIONES (C) Y PRECAUCIONES (P)	OBSERVACIONES
Sarampión	Vacuna de virus vivos (con paperas y rubéola [SPR])	Todos los adultos nacidos después de 1956 sin antecedentes de vacuna viva en o después del primer cumpleaños, confirmación de laboratorio de la enfermedad o anticuerpos detectables contra el sarampión Las personas nacidas antes de 1957 generalmente pueden considerarse inmunes	Una dosis de 0,5 ml es suficiente para la mayoría de los adultos; dos dosis separadas por al menos 1 mes están indicadas para personas que acceden a la universidad, que trabajan en un centro sanitario, que viajan al extranjero o que están expuestas a riesgo de sarampión durante los brotes	C: inmunidad alterada (p. ej., leucemia, linfoma, enfermedad maligna generalizada, inmunodeficiencia congénita, tratamiento inmunodepresor) C: hipersensibilidad anafiláctica a la neomicina o a la gelatina C: embarazo P: trombocitopenia P: inmunoglobulina u otros productos sanguíneos en los 3-11 meses anteriores P: tuberculosis no tratada P: enfermedad aguda moderada o grave	Las personas con alergia anafiláctica al huevo pueden vacunarse (v. texto) La vacuna debe administrarse a personas con infección por el VIH asintomática y debe considerarse para otros pacientes con infección por el VIH, excepto aquellos con inmunocompromiso grave
Tétanos	Tétanos y toxoides diftéricos combinados (Td) Preparación para adultos de antígenos de tos ferina combinados con tétanos y toxoides diftéricos (Tdap)	Todos los adultos	Para los adultos incompletamente inmunizados se necesitan tres dosis i.m. de 0,5 ml en total para la serie primaria: dos dosis i.m. con 4 semanas de intervalo, tercera dosis 6-12 meses después de la segunda dosis; preferible que la primera dosis sea Tdap, las dosis posteriores pueden ser Tdap o Td Refuerzo (Tdap o Td) cada 10 años No es necesario repetir si se interrumpe el calendario	C: antecedentes de reacción neurológica o alérgica grave tras una dosis previa C: antecedentes de reacción neurológica tras una dosis previa (solo Tdap) P: enfermedad aguda moderada o grave P: síndrome de Guillain-Barré < 6 semanas tras la dosis previa de vacuna que contenga toxoide tetánico	Recomendaciones especiales para el tratamiento de heridas (v. texto) Las personas con síndrome de Guillain-Barré en las primeras 6 semanas tras la vacunación, en particular los adultos que recibieron una serie primaria previa, probablemente no deben ser revacunados en la mayoría de las circunstancias Refuerzo único de Tdap para todos los adultos
Tos ferina	Preparación para adultos de antígenos de tos ferina combinados con toxoides tetánico y diftérico (Tdap)	Vacunación de actualización para todas las personas ≥ 13 años Puede administrarse siempre que esté indicada una vacuna que contenga toxoide tetánico Una dosis por embarazo	Una dosis de 0,5 ml Embarazadas: una dosis durante cada embarazo, preferiblemente al principio del período comprendido entre las semanas 27 y 36 de gestación	C: antecedentes de reacción neurológica tras una dosis previa (solo Tdap) C: reacción alérgica grave a un componente de la vacuna o tras una dosis previa P: enfermedad aguda moderada o grave	Se dispone de dos preparaciones, una autorizada para todas las personas ≥ 10 años y una para personas de entre 10 y 64 años
Varicela (infección primaria; v. herpes zóster para la prevención secundaria)	Cepa viva atenuada Oka del virus de la varicela-zóster (VAR)	Todas las personas sin pruebas de inmunidad a la varicela	Dos dosis de 0,5 ml s.c. con un intervalo de 4-8 semanas para adultos Se recomienda una segunda dosis para todas las personas que hayan recibido previamente una dosis	C: inmunocompromiso C: embarazo C: alergia a los componentes de la vacuna P: inmunoglobulina u otros productos sanguíneos en los 3-11 meses anteriores P: enfermedad aguda moderada o grave	Los adultos nacidos en EE. UU. antes de 1980 (excepto los trabajadores sanitarios, las embarazadas y las personas inmunodeprimidas), o las personas con antecedentes diagnosticados por un médico o verificados de varicela o herpes zóster pueden considerarse inmunes El virus de la vacuna se ha transmitido en raras ocasiones a contactos de vacunados sanos en los que se desarrolló una erupción Las personas que reciban la vacuna no deben quedarse embarazadas durante 1 mes

TABLA 15-2 AGENTES INMUNIZANTES SELECCIONADOS INDICADOS PARA ADULTOS* *(cont.)*

ENFERMEDAD	AGENTE INMUNIZANTE	INDICACIONES	PAUTA	PRINCIPALES CONTRAINDICACIONES (C) Y PRECAUCIONES (P)	OBSERVACIONES
Viruela (dos tipos de vacunas)	Virus de la vacuna *(vaccinia)* vivos	Personas que trabajan con ortopoxvirus	Una dosis de 0,0025 ml por vía intracutánea con una aguja bifurcada Refuerzos cada 10 años y quizás cada 3 años para las personas que trabajan con ortopoxvirus virulentos	C: antecedentes o presencia de eccema u otra afección cutánea aguda, crónica o exfoliativa en el paciente o en un contacto personal o doméstico cercano C: inmunodepresión o embarazo en el paciente o en un contacto personal o doméstico cercano C: lactancia C: alergia a un componente de la vacuna P: antecedentes de cardiopatía P: enfermedad aguda moderada o grave No hay contraindicaciones si se expone a la viruela	Algunas complicaciones de la vacunación son tratables con inmunoglobulina vacuna La vacuna es eficaz 3-4 días después de la exposición a la *variola* y quizás más tiempo para prevenir o modificar la enfermedad Los acontecimientos adversos graves son raros, pero significativos, incluidos el eccema *vaccinatum,* la vacuna progresiva, la miopericarditis, la autoinoculación y la encefalitis La vacuna es transmisible
	Vacuna viva de vector vacuna no replicante	Adultos con riesgo de infección por viruela o viruela del mono	Dos dosis de 0,5 ml s.c., con un intervalo de 4 semanas	P: alergia a un componente de la vacuna (según el prospecto de la FDA) P: inmunocompetencia alterada	
Virus del papiloma humano (VPH)	Vacuna recombinante no infecciosa preparada a partir de partículas purificadas similares al virus de las proteínas de la cápside L1 de los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH (nonavalente; las vacunas bivalente y tetravalente, aunque están autorizadas, ya no están disponibles en EE. UU.)	Vacunación rutinaria de adolescentes con vacunación de actualización para adultos hasta los 26 años. Se aconseja la toma de decisiones clínicas compartidas con respecto a la vacunación contra el VPH para algunos adultos de 27 a 45 años	Dos dosis de 0,5 ml i.m. a los 0 y 6 a 12 meses si la primera dosis se administró antes de los 15 años Tres dosis de 0,5 ml i.m. a los 0, 1-2 y 6 meses si la primera dosis se administró a los 15 años o más Tres dosis de 0,5 ml i.m. a los 0, 1-2 y 6 meses para personas inmunodeprimidas, con una enfermedad autoinmunitaria o con una neoplasia maligna, independientemente de la edad a la que se administró la primera dosis	C: reacción alérgica grave a un componente de la vacuna o a una dosis previa P: enfermedad aguda moderada o grave	La vacuna no protegerá contra las infecciones existentes Dado que las vacunas no protegen contra todos los tipos de VPH, el cribado del cáncer de cuello de útero entre las personas vacunadas debe realizarse igual que en las no vacunadas

*Para más información, consulte el texto y los prospectos de los envases, particularmente en lo que respecta a indicaciones, dosis, administración, efectos secundarios y reacciones adversas, y contraindicaciones.
ACIP, Advisory Committee on Immunization Practices; COVID, enfermedad por coronavirus; FDA, Food and Drug Administration; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; i.m., intramuscular; OPV, vacuna oral viva trivalente, bivalente o monovalente contra el poliovirus; SARS, síndrome respiratorio agudo grave; s.c., subcutáneo; SPR, vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola; VCDH, vacuna antirrábica de células diploides humanas; VCEPP, vacuna antirrábica purificada de cultivo celular de embrión de pollo; VHB, virus de la hepatitis B; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VPH, virus del papiloma humano; VPI, vacuna antipoliomielítica inactivada.

dependiendo de la mezcla de plasmas humanos a partir de la cual se hayan preparado. Las inmunoglobulinas específicas se consiguen a partir del plasma de donantes con altas concentraciones de anticuerpos contra antígenos específicos (como la inmunoglobulina contra el tétanos). La mayoría de las inmunoglobulinas deben inyectarse por vía intramuscular, aunque también se dispone de preparaciones intravenosas y subcutáneas. Las antitoxinas son soluciones de anticuerpos derivadas de animales inmunizados con antígenos específicos (p. ej., la antitoxina de la difteria). La inmunización pasiva suele estar indicada para proteger a las personas inmediatamente antes de una exposición prevista, o bien poco después de una exposición conocida o presunta, a un agente infeccioso (v. tabla 15-1), cuando la inmunización activa no es posible o no ha sido adecuada.

VÍA Y MOMENTO DE LA VACUNACIÓN

Cada factor inmunobiológico tiene una localización y una vía preferidas de administración. En adultos, las vacunas preparadas para inyección deben administrarse preferiblemente en el músculo deltoides. En la mayor parte de las personas adultas, las inyecciones intramusculares se administran con una aguja de calibre 22 a 25 y de 2,5 a 4 cm de longitud. Se desaconseja la inyección en las nalgas, excepto cuando se requieran volúmenes superiores a 4 ml por inyección, debido a la posibilidad de dañar el nervio ciático y a la disminución de la respuesta inmunitaria a algunas vacunas (como la de la hepatitis B), probablemente porque la vacuna se inyecta en la grasa y no en el músculo. Las vacunas subcutáneas suelen administrarse en el área del tríceps. En general, las vacunas inactivadas y los toxoides pueden administrarse en la misma visita, en diferentes localizaciones. Las vacunas vivas e inactivadas habitualmente se administran al mismo tiempo. Por ejemplo, la vacuna contra el sarampión, las paperas (parotiditis) y la rubéola (SPR) puede administrarse al mismo tiempo que la vacuna antipoliomielítica inactivada y la vacuna contra la varicela de virus vivos atenuados. En general, las vacunas de virus vivos inyectadas y las administradas por vía intranasal que no se administren el mismo día deben separarse al menos 4 semanas, para evitar que la primera vacuna interfiera en la replicación viral de la segunda. Si se obstaculiza la replicación viral, se genera una respuesta inmunitaria reducida. Las vacunas vivas por vía oral (como la antitifoidea oral) se administran con cualquier intervalo, antes o después de las vacunas vivas inyectadas o intranasales. La inmunoglobulina interfiere en ocasiones en la replicación de virus de vacunas vivas inyectadas. En términos ideales, la mayoría de las vacunas vivas han de administrarse al menos 2 semanas antes o entre 3 y 11 meses después de recibir la inmunoglobulina. La inmunoglobulina no interfiere en la respuesta a la vacuna contra la fiebre amarilla y no se cree que lo haga en la respuesta a las vacunas de virus vivos orales o intranasales.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Las personas que administran las vacunas han de investigar a los pacientes, para identificar posibles contraindicaciones y precauciones que hay que adoptar antes de cada dosis (v. tabla 15-2). El cribado se facilita mediante el uso sistemático de cuestionarios de cribado, disponibles en algunos programas de vacunación y otras fuentes (p. ej., Immunize.org, https://www.immunize.org). Una contraindicación es una situación o alteración que aumenta el riesgo de reacción adversa grave. Una vacuna no debe administrarse en presencia de una contraindicación. Por ejemplo, la vacuna SPR no puede administrarse a personas con inmunodepresión grave. La única contraindicación aplicable a todas las vacunas son los antecedentes de reacción alérgica grave (anafilaxia) después de una dosis previa de vacuna o de alguno de sus componentes (salvo que el receptor haya sido desensibilizado). Además, las personas gravemente inmunodeprimidas por lo general no deben recibir vacunas vivas. Debido al riesgo teórico para el feto, las mujeres que se sabe que están embarazadas generalmente no deben recibir vacunas vivas atenuadas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Una precaución es una condición que puede aumentar el riesgo de una reacción adversa grave (es decir, una persona puede experimentar una reacción a la vacuna más grave de lo que cabría esperar, aunque el riesgo es menor que el esperado con una contraindicación); puede comprometer la capacidad de la vacuna para producir inmunidad (p. ej., administrar la vacuna contra el sarampión a una persona con inmunidad pasiva al sarampión por una transfusión de sangre), o bien puede interferir en el diagnóstico de otra afección. En la mayoría de los casos, las vacunaciones han de aplazarse cuando existe una precaución. Sin embargo, una vacunación está indicada, aun cuando sea necesario mantener alguna precaución, si el beneficio de la protección de la vacuna supera el riesgo de una reacción adversa. Por ejemplo, debe considerarse una dosis de toxoide tetánico combinado, toxoide diftérico reducido y tos ferina acelular (Tdap) para una persona que forma parte de una comunidad con un brote de tos ferina, incluso si esa persona desarrolló previamente el síndrome de Guillain-Barré (cap. 388) tras una dosis de vacuna que contenía tos ferina. La presencia de una afección aguda moderada o grave, con o sin fiebre, es una precaución para la administración de cualquier vacuna.

La proteína del huevo contenida en las vacunas cultivadas en huevos de gallina (vacunas contra la gripe [excepto la de cultivo celular y la recombinante] y contra la fiebre amarilla) provocan reacciones en personas gravemente alérgicas al huevo. Las personas que solo hayan experimentado urticaria tras la exposición a huevos deben recibir las vacunas contra la gripe según las recomendaciones pertinentes. Las personas cuyas reacciones a los huevos incluyan síntomas distintos a la urticaria, como angioedema, dificultad respiratoria, aturdimiento o vómitos recurrentes, o que hayan necesitado administración de adrenalina u otra intervención médica de urgencia, pueden recibir de forma similar cualquier vacuna antigripal autorizada que sea adecuada para su edad y estado de salud, pero dichas personas deben ser vacunadas en un entorno médico hospitalario o ambulatorio, supervisadas por un proveedor de atención sanitaria capaz de reconocer y tratar las reacciones alérgicas graves.

Cuando una persona padece alergia grave al huevo o presenta una prueba cutánea positiva para la vacuna contra la fiebre amarilla, aunque la vacunación está recomendada cuando se va a realizar un viaje a un destino de riesgo específico, la desensibilización puede efectuarse bajo la supervisión directa de un médico experimentado en el manejo de la anafilaxia. Para quienes reciben vacunas contra la gripe y/o la fiebre amarilla, estas deben administrarse en entornos médicos hospitalarios o ambulatorios (incluidos, aunque no de modo exclusivo, hospitales, dispensarios, centros de salud o consultas médicas), bajo la supervisión de un profesional capacitado para reconocer y tratar los trastornos alérgicos graves. Aunque las vacunas contra el sarampión y las paperas se desarrollan en cultivo tisular de embrión de pollo, el riesgo de anafilaxia que comportan, incluso en personas con alergia grave al huevo, es bajo, por lo que pueden administrarse sin prueba cutánea previa.

Al administrar las vacunas se ha de considerar un tiempo de observación de 15 min para reducir el riesgo de lesión en caso de síncope.

REACCIONES ADVERSAS

Todas las vacunas están asociadas a ciertas reacciones adversas potenciales. Las reacciones adversas que producen se encuadran en tres categorías generales: locales, sistémicas y alérgicas, incluidas las anafilácticas. Las reacciones locales, como el dolor o el enrojecimiento en el lugar de la inyección, suelen ser las más frecuentes, pero las menos graves. Las reacciones adversas sistémicas comprenden fiebre, malestar general, mialgias (dolor muscular), cefalea y pérdida de apetito. Estos síntomas, comunes e inespecíficos, pueden presentarse en personas vacunadas, bien por la vacuna o por algo no relacionado con ella. Los antipiréticos no deben administrarse de forma rutinaria antes o en el momento de la vacunación, porque parecen reducir la respuesta inmunitaria,[A1,A2] pero se emplean en ocasiones para el tratamiento de la fiebre y las molestias locales que pueden aparecer tras la vacunación. Las reacciones alérgicas anafilácticas, que son las menos frecuentes, aunque las más graves, son causadas por el propio antígeno vacunal, por otros componentes de la vacuna, como el material de cultivo celular, el estabilizante (p. ej., gelatina), el conservante o el antibiótico usado para inhibir el crecimiento bacteriano, o el contenido del envase de la vacuna (látex). Las reacciones anafilácticas de riesgo vital se producen con una frecuencia de alrededor de una por cada millón de dosis.

En EE. UU., los presuntos efectos adversos temporalmente relacionados con las vacunaciones han de comunicarse al Vaccine Adverse Event Reporting System (www.vaers.hhs.gov). El National Vaccine Injury Compensation Program fue establecido en los años ochenta para indemnizar a las personas que experimentan ciertas alteraciones de la salud, sobre una base de «no admisión de responsabilidad». Este término implica que a la persona que cursa la reclamación no se le requiere que demuestre negligencia del profesional sanitario o del fabricante para que pueda recibir una indemnización. El programa cubre todas las vacunaciones infantiles recomendadas de manera sistemática, aunque los adultos que reciben una vacuna cubierta por el programa también pueden interponer demandas. Las reclamaciones pueden basarse en la Vaccine Injury Table (v. https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/vaccine-compensation/vaccine-injury-table.pdf), que enumera los acontecimientos adversos asociados a las vacunas y que se actualiza periódicamente.

CONSIDERACIONES GENERALES

El principal grupo de EE. UU. que establece recomendaciones exhaustivas, detalladas y basadas en pruebas sobre la vacunación de adultos es el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los Centers for Disease Control and Prevention, que publica sus indicaciones en el *Morbidity and Mortality Weekly Report* (también disponibles en http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/adult.html). Las vacunaciones para adultos dependen de la edad, el estilo de vida, la ocupación y las alteraciones médicas. Se dispone de dos programas de vacunación, uno basado en los grupos de edad (fig. 15-1 y e-tablas 15-1 y 15-2) y otro basado en el riesgo subyacente (fig. 15-2; v. tabla 15-2). Otras vacunas recomendadas para viajes y para exposiciones a eventuales casos de bioterrorismo no se incluyen en las figuras y tablas indicadas, pero se abordan más adelante.

Todos los adultos que no hayan recibido una serie primaria de vacunas que contengan difteria-tétanos-tos ferina cuando eran niños deben recibir una serie de tres vacunas que contengan toxoide tetánico y diftérico, con la pauta preferida de una dosis de Tdap, seguida de una dosis de Td o Tdap al menos 4 semanas después, y una dosis de Td o Tdap 6-12 meses después.[2-4] Todos los adultos que recibieron una serie de vacunas contra la difteria-tétanos-tos ferina (DTaP) cuando eran niños deben recibir una dosis de Tdap, seguida de dosis decenales de Tdap o Td. En circunstancias en las que se recomiende una vacuna que contenga toxoide tetánico o toxoide diftérico, como en la atención de heridas, pueden administrarse la Tdap o la Td.

En circunstancias en las que se recomiende la Td, es posible administrar tanto la Tdap como la Td. Las personas nacidas en 1957 o después de esa fecha deben presentar evidencia de inmunidad frente al sarampión, las paperas y la rubéola (p. ej., con documentación de la vacunación o presencia de anticuerpos considerados compatibles con la protección). Es necesario administrar la vacuna contra la varicela a los adultos sin pruebas de inmunidad ante la enfermedad (documentación de vacunación adecuada a la edad con dos dosis de una vacuna que contenga varicela [vacuna contra la varicela o SPRV]; pruebas de laboratorio de inmunidad o confirmación de la enfermedad; nacimiento [en EE. UU.] antes de 1980, excepto el personal sanitario o las embarazadas, o diagnóstico o verificación de antecedentes de varicela o enfermedad por herpes zóster por parte de un profesional sanitario). Las personas de 50 años o más deben recibir dos dosis de vacuna de subunidades del herpes zóster recombinante.

Todas las personas menores de 27 años deben recibir una serie de vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH). La vacunación de actualización no se recomienda para todos los adultos; en su lugar, la toma de decisiones clínicas compartidas, que requiere el correspondiente análisis del caso entre el profesional sanitario y el posible receptor de la vacuna, se aconseja para personas de 27 a 45 años.

Todas las personas de 65 años o más, y los adultos de 19 a 64 años que presenten un alto riesgo de enfermedad neumocócica invasiva (v. tabla 15-2), que no hayan recibido la PCV13 o cuyo historial de vacunación neumocócica se desconozca, deben recibir una dosis de PCV20 o una dosis de PCV15 seguida de PPSV23 1 año después (los profesionales pueden considerar un intervalo de 8 semanas entre la PCV15 y la PPSV23).

La vacunación antigripal se recomienda anualmente para todas las personas de 6 meses de edad o más, incluido todo el personal sanitario. Los trabajadores sanitarios expuestos a sangre o hemoderivados deben recibir la vacuna contra la hepatitis B. Los trabajadores sanitarios también deben ser inmunes al sarampión, las paperas, la rubéola, el tétanos, la difteria, la tos ferina y la varicela.

ESTADO DE INMUNIDAD ALTERADO

Los pacientes con alteración del estado inmunitario (también denominados inmunocomprometidos, inmunodeficientes e inmunodeprimidos) incluyen a las personas con enfermedades de inmunodeficiencia, leucemia, linfoma y enfermedad maligna generalizada, y los inmunodeprimidos por tratamiento con corticoesteroides, agentes alquilantes, antimetabolitos y radiación generalmente no deben recibir vacunas vivas (e-tabla 15-3). Existen cualificaciones con un tipo de inmunocompetencia alterada, la infección por el VIH. Se recomiendan dos dosis de la vacuna SPR para todas las personas de 12 meses de edad o más que sufren infección por el VIH, que no presentan evidencia de inmunidad al sarampión, la rubéola y las paperas, y que no están gravemente inmunodeprimidos (porcentaje de CD4 ≥ 15% y recuento de linfocitos $CD4^+ \geq 200$ células/μl durante ≥ 6 meses para personas de edad > 5 años). La vacunación contra la varicela (dos dosis separadas por 3 meses) puede considerarse en personas infectadas por el VIH con recuentos de linfocitos T $CD4^+$ superiores a 200 células/μl. Los pacientes con leucemia en remisión que no han sido tratados con quimioterapia durante al menos 3 meses pueden recibir vacunas de virus vivos. El tratamiento breve (< 2 semanas) con corticoesteroides, en pautas en días alternos con dosis moderadas de corticoesteroides de acción corta, y aplicaciones tópicas o inyecciones en los tendones, no es habitualmente una contraindicación para la administración de vacunas vivas.

Los pacientes inmunodeprimidos pueden recibir vacunas inactivadas y toxoides, aunque la eficacia de estas preparaciones es en ocasiones reducida.[5] Los pacientes

E-TABLA 15-1 NOTAS: CALENDARIO DE VACUNACIÓN RECOMENDADO PARA ADULTOS DE 19 AÑOS O MÁS, EE. UU., 2023

Notas

Para conocer las recomendaciones de vacunación para personas de 18 años o menos, consulte el calendario de vacunación recomendado para niños y adolescentes

Vacunación contra la COVID-19

Vacunación de rutina
- **Serie primaria:** serie de 2 dosis a las 0, 4-8 semanas (Moderna) o serie de 2 dosis a las 0, 3-8 semanas (Novavax, Pfizer-BioNTech)
- **Dosis de refuerzo:** véase www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us.html

Situaciones especiales

Personas moderada o gravemente inmunodeprimidas
- **Serie primaria**
  - Serie de 3 dosis a las 0, 4, 8 semanas (Moderna) o serie de 3 dosis a las 0, 3, 7 semanas (Pfizer-BioNTech)
  - Serie de 2 dosis a las 0, 3 semanas (Novavax)
- **Dosis de refuerzo:** véase www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us.html
- **Se puede considerar la profilaxis previa a la exposición (p. ej., anticuerpos monoclonales)** para complementar la vacunación contra la COVID-19. Consulte www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us.html#immunocompromised

Para los receptores de la vacuna Janssen COVID-19 consulte el calendario de COVID-19 en www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us.html.

Nota: calendario de vacunación actual para la COVID-19 disponible en www.cdc.gov/vaccines/covid-19/downloads/COVID-19-immunization-schedule-ages-6months-older.pdf.

Para más información sobre las indicaciones de la Emergency Use Authorization (EUA) para las vacunas contra la COVID-19, consulte www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-vaccines

Vacunación contra *Haemophilus influenzae* de tipo b

Situaciones especiales
- **Asplenia anatómica o funcional (incluida la drepanocitosis):** 1 dosis si previamente no recibió Hib; en caso de esplenectomía programada, 1 dosis, preferiblemente al menos 14 días antes de la esplenectomía
- **Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH):** serie de 3 dosis con un intervalo de 4 semanas, comenzando 6-12 meses después de un trasplante satisfactorio, independientemente del historial de vacunación contra Hib

Vacunación contra la hepatitis A

Vacunación de rutina
- **No está en riesgo, pero desea protección frente a la hepatitis A** (no se requiere la identificación del factor de riesgo): serie de 2 dosis HepA (Havrix con 6-12 meses de intervalo o Vaqta con 6-18 meses de intervalo [intervalo mínimo: 6 meses]) o serie de 3 dosis HepA-HepB (Twinrix a los 0, 1, 6 meses [intervalos mínimos: dosis 1 a dosis 2: 4 semanas/dosis 2 a dosis 3: 5 meses])

Situaciones especiales
- **En riesgo de infección por el virus de la hepatitis A:** serie de 2 dosis de HepA o serie de 3 dosis de HepA-HepB como en el caso anterior
  - **Enfermedad hepática crónica** (p. ej., personas con hepatitis B, hepatitis C, cirrosis, enfermedad hepática grasa, enfermedad hepática alcohólica, hepatitis autoinmunitaria, concentración de alanina aminotransferasa [ALT] o aspartato aminotransferasa [AST] superior al doble del límite superior de la normalidad)
  - **Infección por el VIH**
  - **Hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres**
  - **Consumo de drogas, inyectables o no**
  - **Personas sin hogar**
  - **Trabajo en contacto con el virus de la hepatitis A,** en un laboratorio de investigación o con primates no humanos con infección por el virus de la hepatitis A
  - **Viajes a países con hepatitis A endémica alta o intermedia** (HepA-HepB [Twinrix] puede administrarse con una pauta acelerada de 3 dosis a los 0, 7 y 21-30 días, seguida de una dosis de refuerzo a los 12 meses)
  - **Contacto estrecho y personal con niños adoptados en otros países** (p. ej., en el hogar o cuidando niños con regularidad) en los primeros 60 días tras la llegada del adoptado desde un país con hepatitis A endémica alta o intermedia (administración de la dosis 1 en cuanto se planifique la adopción, al menos 2 semanas antes de la llegada del adoptado)
  - **Embarazo** si hay riesgo de infección o consecuencias graves de la infección durante el embarazo
  - **Entornos de potencial exposición,** incluidos los entornos sanitarios en los que prestan servicios a consumidores de drogas inyectables o no inyectables, o los hogares comunitarios y centros de día no residenciales para personas con discapacidades del desarrollo (no se requiere detección individual de factores de riesgo)

Vacunación contra la hepatitis B

Vacunación de rutina
- **De 19 a 59 años: serie completa de 2, 3 o 4 dosis**
  - La serie de 2 dosis solo se aplica cuando se utilizan 2 dosis de Heplisav-B* con un intervalo mínimo de 4 semanas entre ellas
  - Serie de 3 dosis Engerix-B, PreHevbrio*, o Recombivax HB a los 0, 1, 6 meses [intervalos mínimos: dosis 1 a dosis 2: 4 semanas/dosis 2 a dosis 3: 8 semanas/dosis 1 a dosis 3: 16 semanas])
  - Serie de 3 dosis de HepA-HepB (Twinrix a los 0, 1, 6 meses [intervalos mínimos: dosis 1 a dosis 2: 4 semanas/dosis 2 a dosis 3: 5 meses])
  - Serie de 4 dosis de HepA-HepB (Twinrix) con pauta acelerada de 3 dosis a los 0, 7 y 21-30 días, seguida de una dosis de refuerzo a los 12 meses

***Nota:** Heplisav-B y PreHevbrio no se aconsejan en el embarazo, debido a la falta de datos de seguridad en embarazadas

- **Los mayores de 60 años con** factores de riesgo conocidos de infección por el virus de la hepatitis B **deben** completar una serie de vacunas HepB
- **Los mayores de 60 años sin** factores de riesgo conocidos de infección por el virus de la hepatitis B **pueden** completar una serie de vacunas HepB
  - **Los factores de riesgo de la infección por el virus de la hepatitis B incluyen:**
    - **Enfermedad hepática crónica** (p. ej., personas con hepatitis C, cirrosis, enfermedad del hígado graso, enfermedad hepática alcohólica, hepatitis autoinmunitaria, nivel de alanina aminotransferasa [ALT] o aspartato aminotransferasa [AST] superior al doble del límite superior de la normalidad)
    - **Infección por el VIH**
    - **Riesgo de exposición sexual** (p. ej., parejas sexuales de personas seropositivas al antígeno de superficie de la hepatitis B [HBsAg]; personas sexualmente activas que no mantienen relaciones monógamas mutuas; personas que buscan evaluación o tratamiento para una infección de transmisión sexual; hombres que tienen relaciones sexuales con hombres)
    - **Consumo actual o reciente de drogas inyectables**
    - **Riesgo percutáneo o mucoso de exposición a la sangre** (p. ej., contactos domésticos de personas seropositivas al HBsAg; residentes y personal de centros para personas con discapacidades del desarrollo; personal sanitario y de seguridad pública con un riesgo razonablemente previsto de exposición a sangre o fluidos corporales contaminados con sangre; personas en diálisis de mantenimiento, incluidas la hemodiálisis en el centro o a domicilio y la diálisis peritoneal, y personas en prediálisis; pacientes con diabetes)
    - **Encarcelamiento**
    - **Viajes a países con hepatitis B endémica alta o intermedia**

Situaciones especiales
- **Pacientes en diálisis:** completar una serie de 3 o 4 dosis
  - Serie de 3 dosis de Recombivax HB a los 0, 1, 6 meses (nota: utilice la formulación para diálisis 1 ml = 40 µg)
  - Serie de 4 dosis de Engerix-B a los 0, 1, 2 y 6 meses (nota: utilice una dosis de 2 ml en lugar de la dosis normal para adultos de 1 ml)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 15-1 NOTAS: CALENDARIO DE VACUNACIÓN RECOMENDADO PARA ADULTOS DE 19 AÑOS O MÁS, EE. UU., 2023 *(cont.)*

Vacunación contra el virus del papiloma humano

Vacunación de rutina

- **Vacunación contra el VPH recomendada para todas las personas hasta los 26 años:** serie de 2 o 3 dosis en función de la edad en el momento de la vacunación inicial o de la afección:
  - **Edad de 15 años o más en el momento de la vacunación inicial:** serie de 3 dosis a los 0, 1-2 meses, 6 meses (intervalos mínimos: dosis 1 a dosis 2: 4 semanas/dosis 2 a dosis 3: 12 semanas/dosis 1 a dosis 3: 5 meses; repetición de la dosis si se administra demasiado pronto)
  - **Edad de 9 a 14 años en el momento de la vacunación inicial y habiendo recibido 1 dosis o 2 dosis con menos de 5 meses de diferencia:** 1 dosis adicional
  - **Edad de 9 a 14 años en el momento de la vacunación inicial y habiendo recibido 2 dosis con un intervalo mínimo de 5 meses:** serie de vacunación contra el VPH completa, no es necesaria una dosis adicional
- **Calendarios interrumpidos:** si se interrumpe el calendario de vacunación, no es necesario reiniciar la serie
- **No se aconseja ninguna dosis adicional cuando se haya completado cualquier serie de vacunas contra el VPH utilizando los intervalos de dosificación recomendados**

Toma de decisiones clínicas compartidas

- **Algunos adultos de 27 a 45 años:** basándose en la toma de decisiones clínicas compartidas, series de 2 o 3 dosis como en el caso anterior

Situaciones especiales

- **Los intervalos de edad recomendados anteriormente para la vacunación sistemática y de actualización o la toma de decisiones clínicas compartidas también se aplican en situaciones especiales**
  - **Afecciones inmunodeprimidas, incluida la infección por el VIH:** serie de 3 dosis, incluso para los que inician la vacunación a una edad comprendida entre 9 y 14 años.
  - **Embarazo:** no es necesario realizar pruebas de embarazo antes de la vacunación; no se recomienda la vacunación contra el VPH hasta después del embarazo; no es necesario intervenir si se vacuna inadvertidamente durante el embarazo

Vacunación contra la gripe

Vacunación de rutina

- **19 años o más:** 1 dosis anual de cualquier vacuna antigripal apropiada para la edad y el estado de salud
- **65 años o más:** se prefieren cualquiera de las vacunas antigripales inactivadas tetravalentes de dosis alta (HD-VII4), la vacuna antigripal recombinante tetravalente (VIR4) o la vacuna antigripal inactivada adyuvada tetravalente (aVII4). Si no se dispone de ninguna de estas tres vacunas, deberá utilizarse cualquier otra vacuna antigripal apropiada para la edad
- Para la temporada 2022-2023, consulte www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/rr/rr7101a1.htm
- Para la temporada 2023-2024, consulte las recomendaciones del ACIP sobre la vacuna antigripal 2023-2024

Situaciones especiales

- **Alergia al huevo, urticaria únicamente:** cualquier vacuna antigripal apropiada para la edad y el estado de salud, con periodicidad anual
- **Alergia al huevo: cualquier síntoma que no sea urticaria** (p. ej., angioedema, dificultad respiratoria o necesidad de administración de adrenalina u otra intervención médica de urgencia): puede administrarse cualquier vacuna antigripal apropiada para la edad y el estado de salud. Si utiliza la VII4 o la VVA4 a base de huevo, adminístrelas en un entorno médico bajo la supervisión de un profesional sanitario que pueda reconocer y tratar las reacciones alérgicas graves
- **Contactos estrechos (p. ej., cuidadores, personal sanitario) de personas gravemente inmunodeprimidas que requieren un entorno protegido:** estas personas no deben recibir VVA4. Si se administra VVA4, debe evitarse el contacto con dichas personas y su cuidado durante los 7 días posteriores a la vacunación
- **Reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) a un componente de la vacuna o a una dosis previa de cualquier vacuna contra la gripe:** véase el apéndice con la lista de contraindicaciones y precauciones
- **Antecedentes de síndrome de Guillain-Barré en las 6 semanas posteriores a la dosis anterior de vacuna antigripal:** en general, no debe vacunarse a menos que los beneficios de la vacunación superen los riesgos para las personas con mayor riesgo de complicaciones graves de la gripe

Vacunación contra el sarampión, las paperas y la rubéola

Vacunación de rutina

- **Sin pruebas de inmunidad al sarampión, las paperas o la rubéola:** 1 dosis
  - **Pruebas de inmunidad:** nacido antes de 1957 (personal sanitario, v. más adelante), documentación de haber recibido la vacuna triple viral, pruebas de laboratorio de inmunidad o enfermedad (el diagnóstico de enfermedad sin confirmación de laboratorio no es prueba de inmunidad)

Situaciones especiales

- **Embarazo sin evidencia de inmunidad a la rubéola:** la triple viral está contraindicada durante el embarazo; después del embarazo (antes del alta del centro sanitario), 1 dosis
- **Personas no embarazadas en edad fértil sin evidencia de inmunidad a la rubéola:** 1 dosis
- **Infección por el VIH con porcentajes de CD4 ≥ 15% y recuento de CD4 ≥ 200 células/mm^3 durante al menos 6 meses y sin evidencia de inmunidad frente al sarampión, las paperas o la rubéola:** serie de 2 dosis con un intervalo de al menos 4 semanas; la triple viral está contraindicada en la infección por el VIH con un porcentaje de CD4 < 15% o un recuento de CD4 < 200 células/mm^3
- **Afecciones inmunodeprimidas graves:** SPR contraindicada
- **Estudiantes de centros de enseñanza postsecundaria, personas que viajan a otros países y contactos domésticos o personales cercanos de personas inmunodeprimidas sin pruebas de inmunidad al sarampión, las paperas o la rubéola:** serie de 2 dosis con un intervalo mínimo de 4 semanas si previamente no recibieron ninguna dosis de triple viral o 1 dosis si previamente recibieron 1 dosis de triple viral
- **En brotes de paperas,** para obtener información sobre dosis adicionales de triple viral (incluida la 3.ª dosis de triple viral), consulte www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6701a7.htm
- **Personal sanitario:**
  - **Nacidos antes de 1957 sin evidencia de inmunidad contra el sarampión, las paperas o la rubéola:** considere una serie de 2 dosis con un intervalo mínimo de 4 semanas para la protección contra el sarampión o las paperas o 1 dosis para la protección contra la rubéola
  - **Nacidos en 1957 o más tarde sin pruebas de inmunidad contra el sarampión, las paperas o la rubéola:** serie de 2 dosis con un intervalo mínimo de 4 semanas para la protección contra el sarampión o las paperas o al menos 1 dosis para la protección contra la rubéola

Vacunación antimeningocócica

Situaciones especiales para MenACWY

- **Asplenia anatómica o funcional (incluida la drepanocitosis), infección por el VIH, deficiencia persistente del componente del complemento, uso de inhibidores del complemento (p. ej., eculizumab, ravulizumab):** serie de 2 dosis de MenACWY-D (Menactra, Menveo o MenQuadfi) con un intervalo mínimo de 8 semanas y revacunar cada 5 años si se mantiene el riesgo
- **Viajes a países con enfermedad meningocócica hiperendémica o epidémica, o microbiólogos expuestos habitualmente a *Neisseria meningitidis:*** 1 dosis de MenACWY (Menactra, Menveo o MenQuadfi) y revacunación cada 5 años si el riesgo persiste
- **Estudiantes universitarios de primer año que vivan en residencias (si no han sido vacunados previamente a partir de los 16 años) o personal militar:** 1 dosis de MenACWY (Menactra, Menveo o MenQuadfi)
- Para las **recomendaciones de dosis de refuerzo** de MenACWY para los grupos enumerados en «Situaciones especiales» y en un entorno de brote (p. ej., en entornos comunitarios u organizativos y entre hombres que tienen relaciones sexuales con hombres) e información adicional sobre la vacunación meningocócica, consulte www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/rr/rr6909a1.htm

Toma de decisiones clínicas compartidas para MenB

- **Adolescentes y adultos jóvenes de 16 a 23 años (preferiblemente de 16 a 18 años) sin riesgo elevado de enfermedad meningocócica:** basándose en una decisión clínica compartida, serie de 2 dosis de MenB-4C (Bexsero) con un intervalo de al menos 1 mes o serie de 2 dosis de MenB-FHbp (Trumenba) a los 0, 6 meses (si la dosis 2 se administró menos de 6 meses después de la dosis 1, administrar la dosis 3 al menos 4 meses después de la dosis 2); MenB-4C y MenB-FHbp no son intercambiables (utilizar el mismo producto para todas las dosis de la serie)

E-TABLA 15-1 NOTAS: CALENDARIO DE VACUNACIÓN RECOMENDADO PARA ADULTOS DE 19 AÑOS O MÁS, EE. UU., 2023 *(cont.)*

Situaciones especiales para MenB

- **Asplenia anatómica o funcional (incluida la drepanocitosis), deficiencia persistente del componente del complemento, inhibidor del complemento (p. ej., eculizumab, ravulizumab), o microbiólogos expuestos rutinariamente a *Neisseria meningitidis:*** serie primaria de 2 dosis MenB-4C (Bexsero) con un intervalo de al menos 1 mes o serie primaria de 3 dosis MenB-FHbp (Trumenba) a los 0, 1-2, 6 meses (si la dosis 2 se administró al menos 6 meses después de la dosis 1, la dosis 3 no es necesaria; si la dosis 3 se administró antes de 4 meses después de la dosis 2, debe administrarse una cuarta dosis al menos 4 meses después de la dosis 3); MenB-4C y MenB-FHbp no son intercambiables (utilice el mismo producto para todas las dosis de la serie); 1 dosis de refuerzo de MenB 1 año tras la serie primaria y revacunar cada 2-3 años si persiste el riesgo
- **Embarazo:** retrasar la MenB hasta después del embarazo a menos que se corra un mayor riesgo y los beneficios de la vacunación superen los riesgos potenciales
- Para las **recomendaciones de dosis de refuerzo** de MenB para los grupos enumerados en «Situaciones especiales» y en un entorno de brote (p. ej., en entornos comunitarios u organizativos y entre hombres que tienen relaciones sexuales con hombres) e información adicional sobre la vacunación meningocócica, consulte www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/rr/rr6909a1.htm

Nota: las vacunas MenB pueden administrarse simultáneamente con las vacunas MenACWY si está indicado, aunque en un lugar anatómico diferente, si es factible

Vacuna antineumocócica

Vacunación de rutina

- **Mayores de 65 años:**
  - **Que no hayan recibido previamente una dosis de PCV13, PCV15 o PCV20, o cuyo historial de vacunación previa se desconozca:** 1 dosis de PCV15 O 1 dosis de PCV20. Si se utiliza la PCV15, esta debe ir seguida de una dosis de PPSV23 administrada al menos 1 año después de la dosis de PCV15. Se puede considerar un intervalo mínimo de 8 semanas entre la PCV15 y la PPSV23 para adultos con una afección inmunodepresora,* implante coclear o fuga de líquido cefalorraquídeo para minimizar el riesgo de enfermedad neumocócica invasiva causada por serotipos exclusivos de la PPSV23 en estos grupos vulnerables
  - **Que anteriormente solo recibieron la PCV7:** siga la recomendación anterior
  - **Que anteriormente solo recibieron PCV13:** 1 dosis PCV20 al menos 1 año después de la dosis PCV13 O complete la serie recomendada PPSV23 como se describe aquí: www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/downloads/pneumo-vaccine-timing.pdf
  - **Que recibieron previamente solo la PPSV23:** 1 dosis de PCV15 O 1 dosis de PCV20 al menos 1 año después de la dosis de PPSV23. Si se utiliza la PCV15, no es necesario que vaya seguida de otra dosis de PPSV23
  - **Que recibieron previamente tanto la PCV13 como la PPSV23, pero NO recibieron la PPSV23 a la edad de 65 años o más:** 1 dosis de PCV20 al menos 5 años después de su última dosis de vacuna neumocócica O complete la serie recomendada de PPSV23 como se describe aquí: www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/downloads/pneumo-vaccine-timing.pdf
  - **Que recibieron previamente tanto la PCV13 como la PPSV23, Y la PPSV23 se recibió a la edad de 65 años o más:** basándose en la toma de decisiones clínicas compartidas, 1 dosis de PCV20 al menos 5 años después de la última dosis de vacuna neumocócica
  - Para obtener orientación sobre cómo determinar qué vacunas antineumocócicas necesita un paciente y cuándo, consulte la aplicación móvil que puede descargarse aquí: www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/pneumoapp.html

Situaciones especiales

- **Edad 19-64 años con ciertas condiciones médicas subyacentes u otros factores de riesgo****
  - **Que no hayan recibido previamente una PCV13, PCV15 o PCV20, o cuyo historial de vacunación previa se desconozca:** 1 dosis de PCV15 O 1 dosis de PCV20. Si se utiliza la PCV15, esta debe ir seguida de una dosis de PPSV23 administrada al menos 1 año después de la dosis de PCV15. Se puede considerar un intervalo mínimo de 8 semanas entre la PCV15 y la PPSV23 para adultos con una afección inmunodepresora,* implante coclear o fuga de líquido cefalorraquídeo
  - **Que anteriormente solo recibieron la PCV7:** siga la recomendación anterior
  - **Que anteriormente solo recibieron PCV13:** 1 dosis PCV20 al menos 1 año después de la dosis PCV13 O complete la serie recomendada PPSV23 como se describe aquí: www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/downloads/pneumo-vaccine-timing.pdf
  - **Que recibieron previamente solo la PPSV23:** 1 dosis de PCV15 O 1 dosis de PCV20 al menos 1 año después de la dosis de PPSV23. Si se utiliza la PCV15, no es necesario que vaya seguida de otra dosis de PPSV23
  - **Que recibieron previamente tanto la PCV13 como la PPSV23, pero no han completado la serie recomendada:** 1 dosis de PCV20 al menos 5 años después de su última dosis de vacuna neumocócica O complete la serie recomendada de PPSV23 como se describe aquí: www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/downloads/pneumo-vaccine-timing.pdf
- Para obtener orientación sobre cómo determinar qué vacunas antineumocócicas necesita un paciente y cuándo, consulte la aplicación móvil que puede descargarse aquí: www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/pneumoapp.html

***Nota:** las afecciones inmunodeprimidas incluyen la insuficiencia renal crónica, el síndrome nefrótico, la inmunodeficiencia, la inmunodepresión yatrógena, la neoplasia maligna generalizada, el virus de la inmunodeficiencia humana, la enfermedad de Hodgkin, la leucemia, el linfoma, el mieloma múltiple, los trasplantes de órganos sólidos, la asplenia congénita o adquirida, la drepanocitosis u otras hemoglobinopatías

****Nota:** entre las afecciones médicas subyacentes u otros factores de riesgo se incluyen el alcoholismo, la enfermedad cardíaca/hepática/pulmonar crónica, la insuficiencia renal crónica, el tabaquismo, el implante coclear, la asplenia congénita o adquirida, la fuga de LCR, la diabetes mellitus, la neoplasia maligna generalizada, el VIH, la enfermedad de Hodgkin, la inmunodeficiencia, la inmunodepresión yatrógena, la leucemia, el linfoma, el mieloma múltiple, el síndrome nefrótico, los trasplantes de órganos sólidos o la drepanocitosis u otras hemoglobinopatías

Vacunación antipoliomielítica

Vacunación de rutina

La vacunación rutinaria contra el poliovirus de los adultos residentes en EE. UU. no es necesaria

Situaciones especiales

- Adultos con mayor riesgo de exposición al poliovirus con uno de los siguientes factores:
  - Sin evidencia de una serie completa de vacunación antipoliomielítica (es decir, al menos 3 dosis): administración de las dosis restantes (1, 2 o 3 dosis) para completar una serie de 3 dosis
  - Pruebas de haber completado la serie de vacunación contra la poliomielitis (es decir, al menos 3 dosis): se puede administrar un refuerzo de VPI de por vida

Para obtener información detallada, consulte: www.cdc.gov/vaccines/vpd/polio/hcp/recommendations.html

Vacunación contra el tétanos, la difteria y la tos ferina (Tdap)

Vacunación de rutina

- **Anteriormente no recibió la Tdap a la edad de 11 años o más tarde:** 1 dosis de Tdap, después Td o Tdap cada 10 años

Situaciones especiales

- **Anteriormente no recibió la serie de vacunación primaria contra el tétanos, la difteria o la tos ferina:** 1 dosis de Tdap seguida de 1 dosis de Td o Tdap al menos 4 semanas después, y una tercera dosis de Td o Tdap 6-12 meses después (Tdap puede sustituirse por cualquier dosis de Td, aunque se prefiere como primera dosis), Td o Tdap cada 10 años a partir de entonces
- **Embarazo:** 1 dosis de Tdap durante cada embarazo, preferiblemente al principio de las semanas 27-36 de gestación
- **Tratamiento de heridas:** personas con 3 o más dosis de vacuna que contenga toxoide tetánico: para heridas limpias y leves, administración de Tdap o Td si han pasado más de 10 años desde la última dosis de vacuna que contenga toxoide tetánico; para todas las demás heridas, administración de Tdap o Td si han pasado más de 5 años desde la última dosis de vacuna que contenga toxoide tetánico. La Tdap es preferible para las personas que no hayan recibido previamente la Tdap o cuyo historial de Tdap sea desconocido. Si se indica una vacuna que contenga toxoide tetánico para una mujer embarazada, utilice la Tdap. Para obtener información detallada, consulte www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6903a5.htm

Vacunación contra la varicela

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 15-1 NOTAS: CALENDARIO DE VACUNACIÓN RECOMENDADO PARA ADULTOS DE 19 AÑOS O MÁS, EE. UU., 2023 *(cont.)*

Vacunación de rutina

- **Sin evidencia de inmunidad a la varicela:** serie de 2 dosis con un intervalo de 4-8 semanas si previamente no recibió la vacuna que contiene varicela (VAR o SPRV [vacuna contra el sarampión, las paperas, la rubéola y la varicela] para niños); si previamente recibió 1 dosis de vacuna que contiene varicela, 1 dosis al menos 4 semanas después de la primera dosis
  - **Pruebas de inmunidad:** nacidos en EE. UU. antes de 1980 (excepto las embarazadas y el personal sanitario [v. más abajo]), documentación de 2 dosis de vacuna que contenga varicela con un intervalo de al menos 4 semanas, diagnóstico o verificación de antecedentes de varicela o herpes zóster por un profesional sanitario, pruebas de laboratorio de inmunidad o enfermedad

Situaciones especiales

- **Embarazo sin evidencia de inmunidad a la varicela:** VAR contraindicada durante el embarazo; después del embarazo (antes del alta del centro sanitario), 1 dosis si previamente recibió 1 dosis de vacuna que contenga varicela o dosis 1 de serie de 2 dosis (dosis 2: 4-8 semanas después) si previamente no recibió ninguna vacuna que contenga varicela, independientemente de si nació en EE. UU. antes de 1980
- **Personal sanitario sin evidencia de inmunidad a la varicela:** 1 dosis si previamente recibió 1 dosis de vacuna que contenga varicela; serie de 2 dosis con 4-8 semanas de intervalo si previamente no recibió ninguna vacuna que contenga varicela, independientemente de si nació en EE. UU. antes de 1980
- **Infección por el VIH con porcentajes de CD4 ≥ 15% y recuento de CD4 ≥ 200 células/mm^3 sin evidencia de inmunidad:** puede considerarse la vacunación (2 dosis con 3 meses de intervalo); VAR contraindicada para la infección por VIH con porcentajes de CD4 < 15% o recuento de CD4 < 200 células/mm^3
- **Afecciones inmunodeprimidas graves:** VAR contraindicada

Vacuna contra el herpes zóster

Vacunación de rutina

- **Edad de 50 años o más:*** serie de 2 dosis de vacuna recombinante contra el zóster (VRZ, Shingrix) con un intervalo de 2 a 6 meses (intervalo mínimo: 4 semanas; repetición de la dosis si se administra demasiado pronto), independientemente de herpes zóster previo o antecedentes de vacunación con vacuna viva contra el zóster (ZVL, Zostavax)

*__Nota:__ la evidencia serológica de varicela previa no es necesaria para la vacunación contra el zóster. Sin embargo, si se dispone de pruebas serológicas de susceptibilidad a la varicela, los profesionales deben seguir primero las directrices del ACIP para la vacunación contra la varicela. La VRZ no está indicada para la prevención de la varicela, y existen datos limitados sobre el uso de la VRZ en personas sin antecedentes de varicela o de vacunación contra la varicela

Situaciones especiales

- **Embarazo:** actualmente no existe ninguna recomendación del ACIP para el uso de la VRZ en el embarazo. Considere retrasar la VRZ hasta después del embarazo
- **Afecciones inmunodeprimidas (incluidas las personas con VIH independientemente del recuento de CD4):**** serie de 2 dosis de vacuna recombinante contra el zóster (VRZ, Shingrix) con un intervalo de 2 a 6 meses (intervalo mínimo: 4 semanas; repetición de la dosis si se administra demasiado pronto). Para obtener información detallada, consulte www.cdc.gov/shingles/vaccination/immunocompromised-adults.html

**__Nota:__ si no hay antecedentes documentados de varicela, vacunación contra varicela o herpes zóster, los profesionales deben consultar las consideraciones clínicas para el uso de la VRZ en adultos inmunodeprimidos ≥ 19 años y las recomendaciones del ACIP sobre la vacuna contra la varicela para obtener más orientación: www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7103a2.htm

E-TABLA 15-2 VACUNAS DEL CALENDARIO DE VACUNACIÓN DE ADULTOS

VACUNAS	ABREVIACIONES	NOMBRES COMERCIALES
Vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b	Hib	ActHIB Hiberix PedvaxHIB
Vacuna contra la hepatitis A	HepA	Havrix Vaqta
Vacuna contra la hepatitis A y la hepatitis B	HepA-HepB	Twinrix
Vacuna contra la hepatitis B	HepB	Engerix-B Recombivax HB Heplisav-B PreHevbrio
Vacuna contra el virus del papiloma humano	VPH	Gardasil 9
Vacuna contra la gripe (inactivada)	VIG	Muchas marcas
Vacuna contra la gripe (viva, atenuada)	VVA4	FluMist tetravalente
Vacuna contra la gripe (recombinante)	VIR4	Flublok tetravalente
Vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola	SPR	M-M-R II Priorix
Vacuna contra los serogrupos meningocócicos A, C, W, Y	MenACWY-D MenACWY-CRM MenACWY-TT	Menactra Menveo MenQuadfi
Vacuna meningocócica del serogrupo B	MenB-4C MenB-FHbp	Bexsero Trumenba
Vacuna antineumocócica conjugada 13-valente	PCV13	Prevnar 13
Vacuna antineumocócica conjugada 15-valente	PCV15	Vaxneuvance
Vacuna antineumocócica 20-valente	PCV20	Prevnar 20
Vacuna neumocócica polisacárida 23-valente	PPSV23	Pneumovax 23
Toxoides tetánico y diftérico	Td	Tenivac Tdvax
Toxoides tetánico y diftérico y vacuna contra la tos ferina acelular	Tdap	Adacel Boostrix
Vacuna contra la varicela	VAR	Varivax
Vacuna contra el zóster, recombinante	VRZ	Shingrix

E-TABLA 15-3 POBLACIONES QUE REQUIEREN CONSIDERACIONES ESPECIALES

- **Embarazadas.** Las embarazadas deben recibir la vacuna contra el tétanos, la difteria y la tos ferina acelular (Tdap) durante cada embarazo, y la vacuna contra la gripe durante o antes del embarazo. Las vacunas de virus vivos (p. ej., contra el sarampión, las paperas y la rubéola [SPR]) están contraindicadas
- **Asplenia.** Los adultos con asplenia anatómica o funcional tienen recomendaciones específicas de vacunación, por su mayor riesgo de infección por bacterias encapsuladas. La asplenia anatómica o funcional comprende la asplenia congénita o adquirida, la disfunción esplénica, la drepanocitosis y otras hemoglobinopatías, y la esplenectomía
- **Inmunocompetencia alterada.** Los adultos con un alto nivel de inmunodepresión deben evitar, en general, las vacunas vivas. Las vacunas inactivadas (p. ej., las vacunas antineumocócicas) suelen ser aceptables. La inmunodepresión de alto grado incluye la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con recuento de linfocitos CD4 < 200 células/µl, la recepción de tratamiento diario con corticoesteroides, con ≥ 20 mg de prednisona o equivalente durante ≥ 14 días, los trastornos de inmunodeficiencia primaria (p. ej., por inmunodeficiencia combinada grave o deficiencia de componentes del complemento) y la recepción de quimioterapia del cáncer. Otras alteraciones y fármacos inmunodepresores que se deben considerar para la vacunación de adultos pueden consultarse en *IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccinationh of the Immunocompromised Host.** Información adicional sobre vacunación de adultos inmunodeprimidos está disponible en *General Best Practice Guidelines for Immunization*†

*Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58:e44-e100.

†Advisory Committee on Immunization Practices. Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html.

Adaptado de https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combinedschedule.pdf.

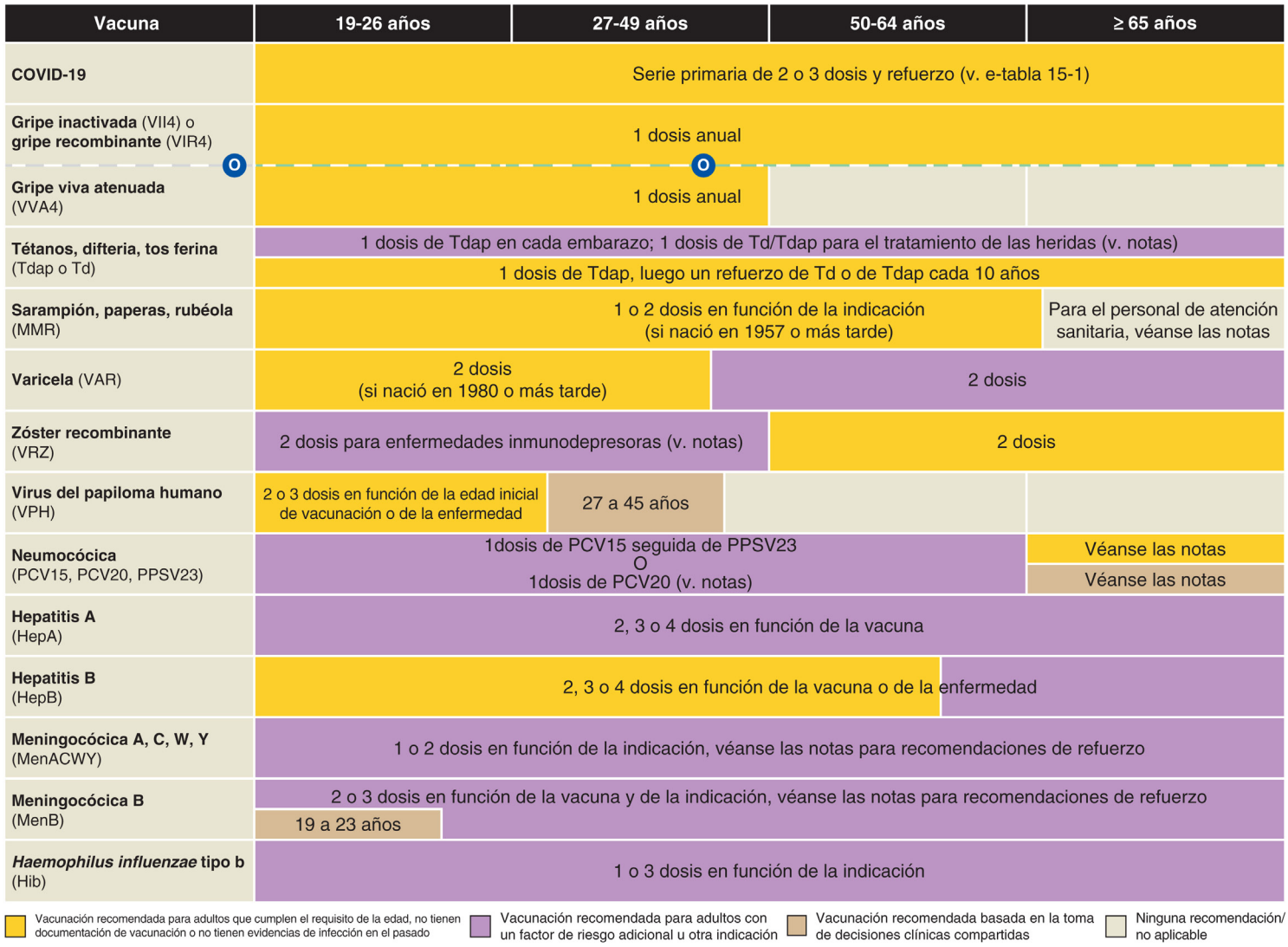

FIGURA 15-1. Calendario de vacunación recomendado para adultos por grupos de edad, EE. UU., 2023. Véanse las notas a pie de página en la e-tabla 15-1. COVID-19, enfermedad por coronavirus 2019. (Adaptado de https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf.)

con infección por el VIH conocida deben recibir la PCV15 con la PPSV23 1 año después (o la PCV20 sin la PPSV23); la vacuna meningocócica del serogrupo ACWY; la vacuna contra la hepatitis A; la vacuna contra la hepatitis B; tres dosis de la vacuna contra el VPH (si no se ha vacunado ya), y la vacunación anual contra la gripe.

EMBARAZO

En general, las vacunas vivas no se administran a embarazadas ante la teórica posibilidad de que las vacunas afecten de manera adversa al feto (v. e-tabla 15-3). No se han documentado acontecimientos adversos significativos atribuibles a la vacunación de embarazadas con vacunas que contengan rubéola o varicela; no obstante, las embarazadas no deben recibir la vacuna triple viral ni la vacuna contra la varicela, y las personas que reciban estas vacunas deben esperar 1 mes antes de quedarse embarazadas. Por lo general, las vacunas contra la poliomielitis y la fiebre amarilla no deben administrarse a mujeres embarazadas, a menos que el riesgo de enfermedad sea considerable. La vacunación con Tdap está indicada para embarazadas en cada embarazo, preferiblemente al principio del período comprendido entre las 27 y las 36 semanas de gestación, a fin de prevenir la tos ferina en los lactantes y en ellas mismas. Todas las embarazadas deben someterse a pruebas de detección del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg). Si el HBsAg es positivo, sus hijos tienen que recibir la vacuna de la hepatitis B y la inmunoglobulina de la hepatitis B en las 12 h siguientes al nacimiento. En el caso de las embarazadas, la vacunación contra el VPH debe retrasarse hasta después del embarazo; sin embargo, no es necesario realizar pruebas de embarazo antes de la vacunación. Las personas en período de lactancia pueden recibir la vacuna contra el VPH. Todas las mujeres que estén o vayan a estar embarazadas durante la temporada de gripe deben recibir la vacuna antigripal inactivada antes o durante el embarazo para protegerse a sí mismas y a sus bebés.

INMUNOBIOLÓGICOS MÁS IMPORTANTES

En los siguientes apartados se tratan los fármacos inmunobiológicos para adultos que carecen de evidencia de infección previa, inmunidad o vacunación documentada, con independencia de que se utilicen en adultos de cierta edad o por la presencia de uno o más factores de riesgo (por trastorno de la salud, estilo de vida, ocupación u otra indicación).

COVID-19

En EE. UU., desde abril de 2022, hay cuatro vacunas intramusculares disponibles para la prevención de la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19; infección por coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 [SARS-CoV-2; cap. 337]). Dos de las vacunas (vacuna COVID-19 de Pfizer BioNTech; vacuna COVID-19 de Moderna) son vacunas de ARN mensajero (ARNm), que consisten en ARNm del SARS-CoV-2. Tras la inyección, el ARNm es traducido por el huésped para generar la proteína de espiga (espícula) del SARS-CoV-2, que actúa como antígeno. Una tercera vacuna (la vacuna Janssen COVID-19 de Johnson&Johnson) es una vacuna de vector no replicante, consistente en un vector de adenovirus no replicante con genes que codifican la proteína de la espiga del coronavirus, que de nuevo es el antígeno que genera la respuesta inmunitaria. Una cuarta vacuna (Novavax) consiste en una nanopartícula de proteína de espiga recombinante.[6] Después de dos dosis con un intervalo de 2 semanas o más, las vacunas Pfizer-BioNTech COVID-19 y Moderna COVID-19 muestran una eficacia del 90 al 95% en la prevención de la enfermedad clínica en personas de 16 años o más (Pfizer-BioNTech) y de 18 años o más (Moderna).[A3-A6] Una dosis de la vacuna

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

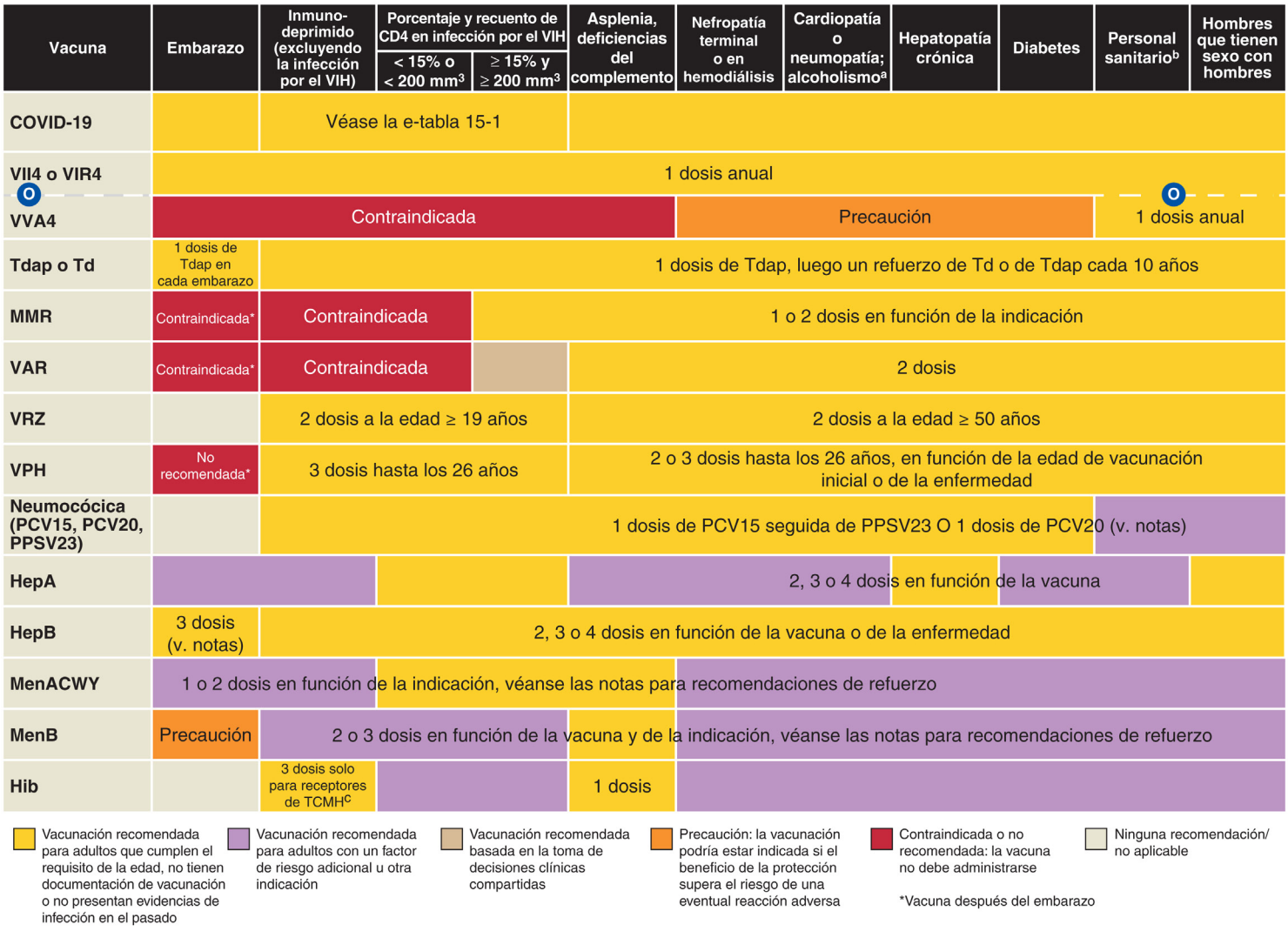

FIGURA 15-2. Calendario de vacunación recomendado para adultos por afección médica u otra indicación, EE. UU., 2023. [a]La precaución para la VVA4 no se aplica al alcoholismo. [b]Véanse las notas para las vacunaciones contra la gripe; la hepatitis B; el sarampión, las paperas y la rubéola, y la varicela. [c]Trasplante de células madre hematopoyéticas. Véanse las notas a pie de página en la e-tabla 15-1. COVID-19, enfermedad por coronavirus 2019. (Adaptado de http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf.)

Janssen tiene una eficacia del 66% en la prevención de la COVID-19, confirmada por laboratorio en personas de 18 años o más. Las tres vacunas son altamente eficaces contra la enfermedad grave y la muerte por COVID-19. Se considera que una persona está completamente vacunada a las 2 semanas o más de haber recibido la serie de dosis recomendadas.

Indicaciones

Las vacunas COVID-19 están aprobadas por la FDA para una serie primaria en personas de 12 años o más (Pfizer-BioNTech) y de 18 años o más (Moderna). Las vacunas COVID-19 también están autorizadas por la FDA para su uso de urgencia como serie primaria en personas de 5 a 15 años (Pfizer-BioNTech), de 12 años en adelante (Novavax) o de 18 años en adelante (Janssen), como dosis adicionales para personas inmunodeprimidas de 12 años en adelante (Pfizer-BioNTech y Moderna) y como dosis de refuerzo (las vacunas COVID-19 de ARNm).[7] Aunque se prefieren las vacunas de ARNm como dosis de refuerzo, Novavax puede utilizarse como tal, aunque solo si las vacunas de ARNm no están disponibles o no se desean. Novavax solo se usa como primera dosis de refuerzo.

La vacuna contra la COVID-19 se recomienda para la prevención de la infección por el SARS-CoV-2. Se prefieren las vacunas de ARNm a la de Janssen.

Las vacunas pueden administrarse simultáneamente o con cualquier intervalo en relación con otras vacunas. Se recomienda una tercera dosis de vacuna ARNm 28 días después de la serie primaria para las personas de 5 años o más que estén inmunodeprimidas.

Debe administrarse una dosis de refuerzo al menos 2 meses después de la dosis adicional.[A7] Se recomienda una dosis de refuerzo de la vacuna ARNm al menos 2 meses después de la serie inicial para las personas de 12 años o más. También se recomienda para las personas de 12 años o más que estaban inmunodeprimidas al recibir la primera serie y que recibieron una dosis adicional. La eficacia actual del refuerzo contra la cepa circulante más común es del 37 al 52% según la edad del adulto.[8]

Reacciones adversas

Tras la vacunación, entre el 35 y el 90% de los vacunados experimentan reacciones locales, y entre el 45 y el 85%, reacciones sistémicas. La mayoría de ellas son leves y autolimitadas. Los acontecimientos adversos graves poco frecuentes (cap. 337) incluyen reacciones anafilácticas (presumiblemente a los componentes de la vacuna polietilenglicol y polisorbato) y linfoadenopatía, parálisis de Bell (todas las vacunas), hinchazón en el lugar de los rellenos dérmicos implantados previamente (Moderna), síndrome de trombosis con trombocitopenia (Janssen), miopericarditis y pericarditis (vacunas de ARNm), y síndrome de Guillain-Barré (Janssen).[9] A excepción del riesgo de anafilaxia, que es bajo y existe con todas las vacunas, la baja tasa de estas reacciones adversas graves hasta la fecha no ha dado lugar a cambios en el uso recomendado de estas vacunas.

VACUNA CONTRA *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIPO B

Las vacunas contra *Haemophilus influenza*e tipo b (Hib) están compuestas por una cápsula de polisacárido conjugada con una proteína. Existen dos vacunas de un solo componente (ActHib y PedvaxHib). ActHib es un polisacárido Hib de tipo b conjugado con una proteína tetánica. PedvaxHib es un polisacárido Hib conjugado con una proteína de la membrana externa de una cepa de *Neisseria meningitidis*. Existen dos vacunas combinadas, ActHib combinada con DTaP e IPV (Pentacel) y PedvaxHib combinada con DTaP, IPV y HepB (Vaxelis).

Indicaciones

La vacuna contra *H. influenzae* tipo b se recomienda para adultos con asplenia anatómica y funcional (p. ej., drepanocitosis) que no hayan recibido la vacuna y adultos que hayan recibido un trasplante de células hematopoyéticas (TCH; cap. 163). Para los adultos no vacunados previamente con asplenia funcional y anatómica, se recomienda una dosis de Hib. Para todos los adultos post-TCH, independientemente de la vacunación previa, se recomiendan tres dosis de Hib con intervalos de 1 mes.

Reacciones adversas

La contraindicación de la vacuna Hib es la reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) tras una dosis previa o a un componente de la vacuna. La precaución ante la vacuna Hib es la enfermedad aguda grave o moderada.

HEPATITIS A

En EE. UU. se dispone de dos vacunas inactivadas contra la hepatitis A (cap. 134). Las tasas de seroconversión tras una sola dosis de cualquiera de ellas en personas de más de 1 año superan el 95%, y se prevé que la protección se mantenga durante 25 años.

Indicaciones

En adultos, la vacuna está indicada principalmente para personas que viajan a países en los que la hepatitis A es endémica a nivel alto o intermedio (generalmente, países en desarrollo), si bien también se recomienda para otros grupos con alto riesgo de infección o de desarrollo de hepatitis grave. Además, la vacuna se aconseja sistemáticamente para los niños de 12 a 23 meses, con una actualización hasta los 18 años. También se recomienda la vacunación a las personas no vacunadas a partir de 1 año de edad para la profilaxis postexposición tras un contacto estrecho con una persona infectada o la exposición a una fuente de agua o alimentos contaminados. Para la profilaxis postexposición, las personas de 40 años o más con estado inmunitario alterado o enfermedad hepática crónica deben recibir inmunoglobulina, además de la vacuna contra la hepatitis A. No se ha demostrado que los trabajadores sanitarios estén expuestos a mayor riesgo de contagio de la hepatitis A que la población general, por lo que no precisan vacunación de rutina. Aunque el riesgo no es tampoco mayor para los manipuladores de alimentos, las consecuencias de la infección, real o presunta, en este grupo, que pueden dar lugar a extensos estudios de salud pública, hacen que la vacunación resulte adecuada en ciertos contextos. Las dosis varían según la edad y el producto. Todos los calendarios vacunales recomiendan una segunda dosis al menos 6 meses después de la primera.

Reacciones adversas

La reacción adversa más frecuente tras la vacunación contra la hepatitis A es el dolor en la palpación en el sitio de inyección. Aunque se han comunicado efectos adversos infrecuentes más graves con asociación temporal a la vacunación, no se han establecido relaciones causales.

HEPATITIS B

La vacuna contra la hepatitis B (cap. 134) fue la primera vacuna con efecto conocido de prevención del cáncer. Asimismo, previene las complicaciones agudas y crónicas de la hepatitis B, entre las cuales se han estimado unas 1.800 muertes anuales en EE. UU., por cáncer de hígado, cirrosis y enfermedad hepática fulminante. Las vacunas producidas actualmente contienen HBsAg, derivado de la inserción del gen del HBsAg en *Saccharomyces cerevisiae.* Cuando se administra en una serie de tres dosis, la vacuna contra la hepatitis B produce respuestas adecuadas de anticuerpos (anti-HBs ≥ 10 mUI/ml) en más del 90% de los adultos sanos menores de 40 años y en más del 95% de los lactantes, niños y adolescentes sanos. Hacia los 60 años, los niveles protectores de anticuerpos se desarrollan solo en el 75% de las personas vacunadas. En 2017 se aprobó una nueva vacuna contra la hepatitis B adyuvada. Esta consiste en HBsAg recombinante producido en células de levadura *(Hansenula polymorpha),* combinado con un nuevo adyuvante inmunoestimulante de óxido desoxinucleótido (ODN) fosforotioato enriquecido con citosina fosfoguanina (CpG) (CpG 1018 adyuvante). Se administra en una serie de dos dosis, separadas por 1 mes. La duración de la inmunidad conferida por la vacuna no se conoce, aunque el seguimiento de las vacunas durante más de 20 años indica persistencia de la protección frente a infecciones clínicamente significativas (con viremia detectable y enfermedad clínica). Las dosis de refuerzo no se recomiendan en la actualidad. La vacuna se inyecta por vía intramuscular en el deltoides.

Indicaciones

La vacuna contra la hepatitis B está indicada para todos los adultos de 18 a 59 años y para los adultos de 60 años o más que tengan un mayor riesgo de infección o de complicaciones derivadas de la infección por hepatitis B (v. fig. 15-1 y e-tabla 15-1), incluidas todas las personas de 19 a 59 años con diabetes. La vacunación de las personas menores de 60 años y sin factores de riesgo se basa en la toma de decisiones clínicas compartidas. El cribado universal del HBsAg se aconseja para todas las embarazadas. Para lactantes de madres con infección crónica o aguda se recomiendan tres dosis de vacuna y una de inmunoglobulina contra la hepatitis B.

Se recomienda realizar pruebas serológicas posvacunación a los trabajadores sanitarios, las personas inmunodeprimidas y los contactos sexuales de personas con infección crónica por hepatitis B. Si la prueba es negativa, debe administrarse una dosis adicional de vacuna y volver a realizar la prueba al individuo. Si esta segunda prueba es negativa, deben administrarse las dosis restantes de la serie. Si el individuo sigue teniendo una serología negativa, se le considera no respondedor. Se aconseja realizar pruebas serológicas posteriores a la vacunación a los pacientes en diálisis, 1 año después de la última dosis de la serie. Si la prueba es negativa, debe administrarse una dosis de refuerzo, con pruebas de seguimiento 1 año después y anualmente a continuación.

Reacciones adversas

La reacción adversa más frecuente es el dolor en el sitio de la inyección. Se han notificado casos infrecuentes de síndrome de Guillain-Barré, leucoencefalitis, neuritis óptica, mielitis transversa, artritis reumatoide, diabetes de tipo 1 y enfermedad autoinmunitaria, si bien las asociaciones causales no se han confirmado para ninguna de las complicaciones inmunitarias sistémicas.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Tres vacunas autorizadas contra el VP (cap. 344) contienen partículas similares al virus de la proteína de la cápside L1 de los tipos 16 y 18 del VPH, responsables de aproximadamente el 66% de los casos de cáncer de cuello de útero en EE. UU. Las vacunas contra el VPH son profilácticas (es decir, previenen nuevas infecciones). Estas vacunas han reducido la incidencia de la infección por el VPH de tipo vacunal,[A8] así como el riesgo de neoplasia intraepitelial cervical.[10] Dos de estas vacunas, la bivalente y la tetravalente, continúan estando autorizadas, aunque ya no están disponibles en EE. UU. La vacuna de nueve valencias (9vHPV) también contiene partículas similares al virus de la proteína de la cápside L1 de los tipos 6 y 11 del VPH, que son las causas más comunes de las verrugas anogenitales. Esta vacuna también contiene proteínas de la cápside L1 de tipos 31, 33, 45, 52 y 58, que causan un 15% adicional de los cánceres de cuello de útero. El VPH de tipo 16 es responsable de la mayoría de los demás cánceres causados por la infección por el VPH. En general, 9vHPV previene más del 90% de los cánceres causados por el VPH.

Indicaciones

Se recomienda la vacunación sistemática de las niñas y los niños de 11 a 12 años, con una pauta de dos dosis a los 0 y 6 a 12 meses para quienes inicien la vacunación antes de los 15 años y en una pauta de tres dosis a los 0, 1 a 2 y 6 meses para quienes inicien la vacunación a los 15 años o más o que estén inmunodeprimidos. La vacuna se administra a partir de los 9 años. Se recomienda la vacunación de actualización para todas las personas hasta los 26 años. Se aconseja la toma de decisiones clínicas compartidas para adultos de 27 a 45 años que no estén adecuadamente vacunados.

Reacciones adversas

Los síntomas locales notificados con mayor frecuencia son dolor, eritema e inflamación en el sitio de inyección. Los síntomas generalizados más comunes son mareo, síncope, náuseas, vómitos, fatiga, cefalea, fiebre y urticaria.

GRIPE

Las vacunas antigripales para la gripe estacional incluyen la vacuna antigripal inactivada intramuscular, la antigripal recombinante, que contiene los mismos cuatro tipos de virus que la vacuna inactivada, y la antigripal viva atenuada intranasal. La vacuna de virus vivos atenuados (VVA), que consta de cuatro virus sensibles a la temperatura, adaptados al frío, uno por cada una de las cepas circulantes previstas, utiliza virus que se han reagrupado con las cepas circulantes, con objeto de contener seis genes internos de los virus y genes de origen para la hemaglutinina y la neuraminidasa de superficie de una variante A(H3N2), una A(H1N1) y dos cepas B.

Indicaciones

La vacunación anual contra la gripe (cap. 332) está indicada para todos los adultos y, especialmente, para las personas con alto riesgo de complicaciones derivadas de la enfermedad: todas las personas de 50 años o más; los adultos con trastornos pulmonares, cardiovasculares, renales, hepáticos, neurológicos, hematológicos o metabólicos crónicos; las personas inmunodeprimidas; las mujeres que estén o vayan a estar embarazadas durante la temporada de gripe; los residentes en centros de cuidados de larga duración; los indios nativos de Norteamérica o Alaska, y las personas con obesidad mórbida. Con objeto de reducir la transmisión de la gripe a pacientes de alto riesgo, el personal sanitario y los contactos en el hogar con dichos pacientes de alto riesgo, incluidos los contactos con niños de menos de 5 años, también deben vacunarse anualmente. Si es posible, la vacuna debe ofrecerse a finales de octubre. Las embarazadas en el tercer trimestre de gestación deben vacunarse en cuanto la vacuna esté disponible. En la mayor parte

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de las poblaciones adultas de EE. UU., los niveles de vacunación son aún bajos y requieren un planteamiento más ambicioso.

La eficacia de la vacuna antigripal inactivada varía en función del estado del huésped y del grado en el que los antígenos de la vacuna se equiparen a los de los virus que circulan durante la temporada de gripe. Una vacuna inactivada de dosis alta consiste en 4 veces la hemaglutinina para cada una de las cuatro cepas en comparación con la vacuna de dosis estándar. Una vacuna adyuvada inactivada contiene dosis estándar de cada una de las cuatro hemaglutininas, pero también contiene MF59 como adyuvante. Tanto la vacuna de dosis alta como la adyuvada se producen en huevo.

En los últimos años, la eficacia de la vacuna ha sido, como promedio, de un 30% para prevenir enfermedades ambulatorias confirmadas por laboratorio en personas de 50 años o más y de un 45% para prevenir enfermedades similares a la gripe en residentes de centros de cuidados de larga duración.[11] La protección suele variar en función del tipo de gripe y es mayor con dosis de vacuna más altas.[12] La vacuna viva atenuada está aprobada para su uso en personas de entre 2 y 49 años, excepto embarazadas, sin enfermedades subyacentes que las expongan a alto riesgo de complicaciones de la gripe. La VVA se administra a contactos de edad apropiada con personas de alto riesgo, aunque no suele recomendarse para contactos con pacientes con inmunodepresión grave, como los trasplantados de médula ósea.

Las vacunas de dosis alta y con adyuvante se recomiendan solo para mayores de 65 años. Aparte de la VVA, que solo está indicada para personas de 2 a 49 años, no hay preferencia por una vacuna sobre otra para la población general. Todas las vacunas contra la gripe pueden utilizarse en todos los adultos, siempre que no tengan contraindicaciones.

La vacunación contra la gripe reduce también los episodios cardiovasculares. Los esfuerzos de vacunación deben comenzar tan pronto como la vacuna esté disponible y deben continuar durante toda la temporada. La actividad máxima de la enfermedad suele recurrir hacia enero o febrero y la temporada se extiende hasta marzo.

Reacciones adversas

El efecto secundario más común de la vacuna inactivada es el dolor en el sitio de inyección. La fiebre, el malestar general y la mialgia pueden aparecer 6-12 h después de la vacunación y persistir durante 1 o 2 días, si bien este tipo de reacciones son más habituales en niños expuestos a la vacuna por primera vez. En adultos, los efectos adversos habituales tras la administración de la vacuna antigripal atenuada son rinorrea, cefalea y dolor de garganta. El síndrome de Guillain-Barré se presenta con una incidencia de en torno a un caso por millón de dosis.

SARAMPIÓN

Indicaciones

Se aconseja la vacunación contra el sarampión (cap. 338) a todas las personas nacidas en 1957 o posteriormente sin pruebas analíticas de inmunidad, confirmación de laboratorio de enfermedad previa o documentación de vacunación previa adecuada. Se considera que la mayor parte de los adultos están adecuadamente vacunados si, en su día, recibieron una dosis de vacuna al cumplir 1 año o más tarde. Sin embargo, los adultos expuestos a riesgo aumentado de exposición al sarampión o transmisión del mismo (p. ej., personal sanitario, universitarios, personas que viajan al extranjero) han de recibir una segunda dosis si no la recibieron en la infancia, salvo que presenten inmunidad documentada serológicamente o confirmación de laboratorio de haber padecido la enfermedad, o que hayan nacido antes de 1957. Quienes viajan al extranjero deben recibir dos dosis de vacuna SPR o presentar evidencia de inmunidad contra el sarampión, como se ha indicado antes. Las personas nacidas antes de 1957 suelen ser inmunes, como consecuencia de la infección natural, y no precisan vacunación, aunque esta no está contraindicada si se cree que pueden ser sensibles a la enfermedad.

Durante los brotes de sarampión en centros educativos, todas las personas que no hayan recibido dos dosis o que carecen de evidencias de inmunidad frente al sarampión deben ser vacunadas. Aunque la vacuna contra el sarampión se administra solo con los componentes de las paperas y la rubéola, como la SPR, las personas ya inmunizadas contra uno o más de los componentes pueden recibir la SPR sin problema.

En términos teóricos, la vacuna contra el sarampión está contraindicada para las mujeres embarazadas, para las personas con estado inmunitario alterado (excepto las infectadas por el VIH que no estén gravemente inmunodeprimidas) y para las personas con antecedentes de reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) a una dosis anterior o a un componente de la vacuna. Los pacientes con reacciones anafilácticas al huevo pueden vacunarse sin prueba cutánea previa.

Reacciones adversas

La vacuna SPR causa fiebre (< 15%), exantema (5%), linfoadenopatía transitoria (20%) o paperas (< 1%). Las reacciones febriles, que habitualmente son por lo demás asintomáticas, se producen entre 7 y 12 días después de la vacunación y persisten durante 1 o 2 días. La vacunación con SPR provoca en ocasiones infrecuentes anafilaxia, convulsiones febriles en niños, púrpura trombocitopénica, artralgia transitoria y encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión en personas con inmunodeficiencias contrastadas.

ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA

Existen tres vacunas meningocócicas tetravalentes contra la enfermedad causada por los serogrupos A, C, W e Y de *Neisseria meningitidis* (cap. 274). Una vacuna conjugada consta de cada uno de los polisacáridos específicos del serogrupo unido covalentemente a 48 µg de toxoide diftérico, y está autorizada para personas de 9 meses a 55 años. La segunda vacuna conjugada consiste en los polisacáridos unidos a CRM_{197} y está autorizada para personas de 2 meses a 55 años. La tercera vacuna conjugada consta de los polisacáridos unidos al toxoide tetánico y está autorizada para personas a partir de 2 años. Los cuatro serogrupos de cada vacuna son responsables de aproximadamente la mitad de los casos de enfermedad meningocócica en EE. UU., incluso en personas de 11 años o más (cap. 274). Las vacunas conjugadas inducen memoria inmunitaria y dan lugar a niveles más altos y duraderos de anticuerpos de alta validez. Se estima que la duración de la inmunidad para la MenACWY es de 3-5 años.

Dos vacunas meningocócicas recombinantes del serogrupo B están autorizadas en EE. UU. para personas de 10 a 25 años. Una de ellas (la MenB-4C) contiene tres proteínas de membrana externa, así como vesículas de membrana externa que contienen proteínas, y la otra (la MenB-FHbp) contiene dos alelos diferentes de la proteína de membrana externa (FHbp). Dada la baja incidencia de la enfermedad meningocócica del serogrupo B, la eficacia de la vacuna se dedujo de la constatación de la respuesta inmunitaria, medida en función de la actividad bactericida sérica utilizando complemento humano, frente al reducido número de cepas del serogrupo B.

Indicaciones

Se recomienda la vacunación rutinaria con MenACWY para todos los adolescentes de 11 a 18 años, con una primera dosis administrada a los 11 o 12 años y la revacunación a los 16 años. Para los adolescentes que reciben una primera dosis entre los 13 y los 15 años, se recomienda una dosis de refuerzo entre los 16 y los 18 años. También se aconseja la vacunación antimeningocócica a los estudiantes universitarios de primer año no vacunados o subvacunados que vayan a vivir en residencias universitarias, a personal militar, a las personas en situación de riesgo durante un brote comunitario atribuible a un serogrupo de la vacuna y a las personas que viajen o vivan en zonas con enfermedad hiperendémica o epidémica (p. ej., el llamado «cinturón de la meningitis» del África subsahariana, que se extiende desde Mauritania hasta Etiopía). Para las personas con un mayor riesgo continuo de enfermedad meningocócica (es decir, microbiólogos con exposición frecuente a *N. meningitidis* en cultivo y personas con deficiencias persistentes de los componentes del complemento, disfunción esplénica, asplenia o infección por el VIH) también se recomienda la vacunación con MenACWY, con revacunación cada 5 años.

Las vacunas MenB se aconsejan para un grupo de personas más reducido con riesgo de enfermedad meningocócica, en comparación con la MenACWY: se trata de personas con deficiencias persistentes de los componentes del complemento (incluidas las hereditarias o crónicas de C3, C5 a C9, properdina, factor D, factor H, o que estén tomando eculizumab o ravulizumab); asplenia anatómica o funcional; microbiólogos expuestos de modo sistemático a cepas aisladas de *N. meningitidis,* y personas con riesgo aumentado por un brote de enfermedad meningocócica del serogrupo B. Las vacunas MenB no están recomendadas sistemáticamente para estudiantes universitarios de primer año alojados en residencias estudiantiles, personal militar o personas que viajan al extranjero. Se pueden administrar una serie de vacunas MenB sobre la base de una toma de decisiones compartida sobre la vacuna a adolescentes y adultos jóvenes de 16 a 23 años para proporcionar protección a corto plazo contra la mayoría de las cepas de la enfermedad meningocócica del serogrupo B. La edad preferida para la vacunación con MenB oscila entre 16 y 18 años.

Tanto MenB-4C como MenB-FHbp se administran en una serie de dos dosis para personas sanas. Para las personas con mayor riesgo de enfermedad meningocócica del serogrupo B, se recomienda una de las vacunas MenB (MenB-FHbp) en una serie de tres dosis. Para personas con riesgo elevado continuado, se aconseja una dosis de refuerzo 1 año después de la finalización de la serie primaria y posteriormente cada 2 o 3 años en función del riesgo continuado. Para las personas en riesgo en un brote que puedan haber recibido dosis previas de la vacuna MenB, es posible administrar una dosis de refuerzo 1 año después de la serie primaria o tan solo 6 meses después de la serie primaria si así lo indican las autoridades de salud pública. Las vacunas MenB no son intercambiables, y debe utilizarse la misma marca de vacuna MenB para todas las dosis de la serie primaria y las dosis de refuerzo. La baja prevalencia actual de la enfermedad, junto con la falta de datos sobre directrices para el uso de las vacunas MenB, ha hecho que el ACIP haya determinado que no hay evidencia suficiente para establecer una recomendación de salud pública sobre la vacunación sistemática de todos los adolescentes con la vacuna

MenB. Dada la gravedad de la enfermedad meningocócica y la disponibilidad de vacunas autorizadas, el ACIP acordó que existen pruebas para fomentar la toma de decisiones clínicas compartidas sobre la vacunación con MenB en adolescentes y adultos jóvenes que no presenten, por lo demás, mayor riesgo de contraer la enfermedad meningocócica del serogrupo B.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más comunes a la MenACWY son las reacciones en el sitio de inyección y síntomas sistémicos, como cefalea y malestar general, que suelen persistir durante 1 o 2 días. Inicialmente se informó de un riesgo excesivo de síndrome de Guillain-Barré tras la vacunación con una de las tres vacunas MenACWY, aunque dicho riesgo aumentado no se ha confirmado en estudios posteriores.

Con las vacunas MenB son frecuentes las reacciones en el sitio de inyección. Las reacciones adversas sistémicas más habituales, 7 días después de recibirlas, son fatiga, cefalea y mialgia.

PAPERAS (PAROTIDITIS)

Indicaciones

La vacuna contra las paperas (parotiditis) (cap. 340) está indicada en todas las personas sin evidencia de inmunidad. En la mayoría de los adultos, dicha evidencia consiste en antecedentes de vacunación en el primer año de vida o en años posteriores, evidencia de laboratorio de inmunidad o confirmación de laboratorio de la enfermedad. Para adultos de alto riesgo, como trabajadores sanitarios, personas que viajan al extranjero y universitarios que viven en residencias estudiantiles, dos dosis de vacuna contra la parotiditis constituyen una evidencia aceptable de inmunidad. La mayoría de las personas nacidas antes de 1957 pueden considerarse inmunes, como consecuencia de la infección natural, aunque la vacunación no está contraindicada si se cree que esas personas son sensibles a la enfermedad. Las personas que fueron vacunadas previamente con dos dosis de una vacuna contra la parotiditis y que fueron identificadas por instituciones de salud pública como de alto riesgo de padecer la enfermedad en el marco de un brote de ella deben recibir una tercera dosis de la vacuna con contenido de parotiditis, con objeto de mejorar la protección frente a la enfermedad y sus potenciales complicaciones.

En el plano teórico, la vacuna contra las paperas está contraindicada para embarazadas, para personas con enfermedades febriles agudas moderadas o graves y para personas con alteración de la función inmunitaria. Cuando se combina con la vacuna contra el sarampión, es posible administrarla a personas con infección por el VIH asintomáticas y puede considerarse para personas con infección sintomática que no estén gravemente inmunodeprimidas. Los pacientes con reacciones anafilácticas al huevo pueden vacunarse sin prueba cutánea.

Reacciones adversas

Con la cepa de la vacuna usada en EE. UU., los efectos adversos, poco frecuentes, comprenden fiebre, paperas y reacciones alérgicas. En raras ocasiones se ha notificado púrpura trombocitopénica tras la triple viral (v. también «Reacciones adversas» en «Sarampión»).

TOS FERINA

Cada una de las dos vacunas autorizadas para reforzar la inmunidad contra la tos ferina (cap. 289) en adultos se combina con los toxoides de tétanos y difteria como Tdap, que tiene un menor contenido de antígenos de tos ferina en comparación con las vacunas infantiles que contienen tos ferina (DTaP). Boostrix, autorizada para adolescentes y adultos a partir de los 10 años, contiene tres antígenos de tos ferina: toxoide pertúsico (PT), hemaglutinina filamentosa (FHA) y pertactina (PRN). Adacel (Sanofi Pasteur), autorizada para edades de 10 a 64 años, contiene cinco antígenos de la tos ferina: PT, FHA, PRN y dos fimbrias. Cuando se administran a adolescentes y adultos vacunados previamente, ambas vacunas inducen respuestas serológicas comparables a las inducidas por la vacunación infantil eficaz.

Indicaciones

Una dosis única de Tdap está indicada para todos los adolescentes a los 11 o 12 años. Todos los adultos que no hayan recibido la Tdap deben recibirla, independientemente del intervalo transcurrido desde su última vacuna antitetánica o que contenga toxoide diftérico. La Tdap se administra con cualquier intervalo después de una Td previa. Todas las embarazadas han de recibir una dosis de vacuna Tdap durante cada embarazo, preferiblemente al principio del período comprendido entre las 27 y las 36 semanas de gestación, a fin de optimizar la respuesta de anticuerpos materna y la transferencia pasiva de anticuerpos al lactante. Las mujeres no vacunadas durante el embarazo deben recibir la Tdap después del parto si nunca se han vacunado previamente con ella. A excepción de las embarazadas, no se aconsejan dosis de refuerzo de la Tdap. Sin embargo, en cualquier circunstancia en la que esté indicada de forma general una vacuna toxoide tetánica, la Tdap puede sustituir a la Td, a menos que exista contraindicación para el componente de tos ferina.

Reacciones adversas

Los acontecimientos adversos, habitualmente reacciones locales, son similares a los de la preparación para adultos de la vacuna Td sola, en comparación con los de la Tdap (v. apartado sobre tétanos y difteria más adelante).

ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA

La vacuna neumocócica polisacárida (PPSV23) consiste en antígenos capsulares polisacáridos purificados de 23 tipos de *Streptococcus pneumoniae* (cap. 268). La mayoría de los adultos, incluidos los ancianos y los afectados por cirrosis alcohólica y diabetes mellitus, presentan una elevación del doble o mayor de los anticuerpos específicos de tipo a las 2 o 3 semanas de la vacunación. La eficacia de la vacunación es del orden del 60% contra la enfermedad neumocócica invasiva, si bien la eficacia contra la neumonía en poblaciones de alto riesgo, como la de pacientes con cirrosis alcohólica o enfermedad de Hodgkin, no está clara.[A9]

Las vacunas antineumocócicas conjugadas (PCV15) contienen antígeno capsular conjugado de los serotipos para los que la PCV13 recomendada anteriormente es protectora, más los serotipos 22F y 33F. La PCV20 contiene antígeno capsular conjugado de los serotipos para los que la PCV13 recomendada anteriormente es protectora, además de los serotipos 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F y 33F.

Actualmente se recomiendan tres vacunas antineumocócicas para todos los mayores de 65 años. Para pacientes que no han recibido la PCV13, los médicos pueden elegir la PCV20 o la PCV15, seguida de la PPSV23 1 año después. Los adultos de 19 a 64 años que padezcan una afección que implique alto riesgo de enfermedad neumocócica invasiva (asma, diabetes mellitus, cirrosis, fugas de líquido cefalorraquídeo, disfunción esplénica o asplenia anatómica, enfermedad de Hodgkin, linfoma, mieloma múltiple, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, inmunodepresión, infección por el VIH, tabaquismo) y que no hayan recibido previamente la PCV13 deben recibir una dosis de PCV20 o PCV15, seguida de la PPSV23 entre 8 semanas y 1 año después.

Indicaciones

La preponderancia de la información avala el uso de vacunas antineumocócicas en poblaciones de alto riesgo, incluidas todas las personas de 65 años o más y las personas de 19 años o más con trastornos (v. tabla 15-2). Debe prestarse especial atención a los pacientes hospitalizados. En torno a dos tercios de los pacientes que son ingresados posteriormente con enfermedad neumocócica fueron hospitalizados por otros motivos en los 5 años precedentes.

Dado que la inmunidad puede disminuir 5 años o más después de la vacunación inicial con PPSV23, debe considerarse una única dosis de refuerzo de esta en ese momento para los adultos expuestos a mayor riesgo de enfermedad (como los pacientes asplénicos) y para los adultos que pierden anticuerpos con rapidez (como los afectados por síndrome nefrótico o insuficiencia renal). Las personas de 65 años o más que recibieron una dosis más de 5 años antes, cuando eran menores de 65 años, también deben revacunarse. Debido a la infrecuencia de las reacciones graves en paciente revacunados, las personas con indicaciones para la vacunación, aunque sin antecedentes conocidos de vacunación previa, tienen también que vacunarse.

Reacciones adversas

Las reacciones locales a la PPSV23 son frecuentes, si bien menos del 3% de los vacunados experimentan reacciones locales o síntomas sistémicos importantes, como fiebre y malestar general. Los episodios graves, como la anafilaxia o las reacciones de tipo Arthus en el sitio de inyección, son inhabituales. Las reacciones a la vacuna PCV13 comprenden dolor, eritema e inflamación en el sitio de inyección, limitación del movimiento del brazo inyectado, cansancio y cefalea.

POLIOMIELITIS

Desde 2000, la vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI) ha sustituido a la vacuna antipoliomielítica oral (VPO) de virus vivos en EE. UU., porque esta causaba de ocho a nueve casos de polio anuales en el país, entre receptores de la vacuna o contactos de vacunados (cap. 349). En todos los países que utilizan la VPO, la VPO trivalente con tipos 1, 2 y 3 ha sido reemplazada por la VPO bivalente, que contiene los tipos 1 y 3. Además, se aconseja que todos los países incluyan al menos una dosis de VPI en sus programas de vacunación.

Indicaciones

No se recomienda la vacunación sistemática de personas de 18 años o más. Si los adultos no vacunados, vacunados de manera incompleta o con estado vacunal desconocido viajan a áreas en las que el poliovirus silvestre o natural es endémico o epidémico, es necesario que reciban una serie de tres dosis: dos de VPI administradas con un intervalo de 4-8 semanas y una tercera administrada 6-12 meses después de la segunda. Si no es posible administrar tres dosis de VPI siguiendo esta pauta, entre las posibles alternativas se cuentan las siguientes: tres dosis de VPI administradas con una separación de 4 semanas o más; si faltan menos de 8 semanas para que sea necesaria la protección, dos dosis de VPI con una separación de 4 semanas o más, y, si quedan menos de 4 semanas para la necesidad de protección, una sola dosis de VPI. Cuando se administran menos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de tres dosis, las dosis restantes para completar una serie de tres han de administrarse siempre que sea posible, con los intervalos recomendados, en especial si la persona continúa estando expuesta a riesgo aumentado de infección por poliovirus.

Como precaución, los adultos (≥ 18 años) que vayan a viajar a áreas en las que se registran casos de poliomielitis y que recibieron en la infancia una serie de rutina, de VPI o de VPO, han de recibir otra dosis de VPI antes de su partida. Los datos disponibles no indican que para los adultos sea precisa más de una dosis de refuerzo de VPI a lo largo de la vida.

Reacciones adversas

Tras la VPI son frecuentes las reacciones locales menores (dolor o eritema). Dado que la VPI contiene cantidades residuales de estreptomicina, polimixina B y neomicina, son posibles reacciones de hipersensibilidad en personas alérgicas a estos antibióticos.

RABIA

En EE. UU. están autorizadas dos vacunas antirrábicas inactivadas. La vacuna de células diploides humanas (VCDH), preparada a partir de la cepa Pitman-Moore del virus de la rabia, contiene pequeñas cantidades de sulfato de neomicina, albúmina e indicador rojo fenol. La vacuna de células de embrión de pollo purificada (VCEPP), preparada a partir de la cepa Flury LEP del virus de la rabia, contiene pequeñas cantidades adicionales de poligelina, albúmina sérica humana, glutamato potásico y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) sódico. Ambas vacunas se administran por vía intramuscular.

Indicaciones

La vacuna antirrábica (cap. 383) está indicada como profilaxis postexposición para casos de alto riesgo, como personas que trabajan con animales, determinados trabajadores de laboratorio y personas que viajan, permaneciendo en ellas más de 1 mes, a áreas en las que la rabia es una amenaza permanente. Para ambas vacunas antirrábicas, el régimen de preexposición consiste en dos inyecciones intramusculares de 1 ml en los días 0 y 7, seguidas de una titulación a intervalos regulares en función del riesgo. Si el título es negativo, debe administrarse una dosis de refuerzo. Los adultos con un riesgo intermedio (veterinarios, viajeros) pueden recibir una tercera dosis de vacuna en lugar de un título, siempre que se administre entre 21 días y 3 años después de la primera dosis.[13] El tratamiento postexposición depende de la exposición previa a la vacuna (cap. 383). A las personas que son tratadas por primera vez se les debe administrar inmunoglobulina antirrábica humana, junto con cuatro dosis de vacuna los días 0, 3, 7 y 14.

Reacciones adversas

Las reacciones locales (p. ej., dolor en el sitio de inyección, eritema, inflamación e induración) son frecuentes tras la administración de ambas vacunas antirrábicas. Se han notificado reacciones alérgicas hasta en el 6% de los casos tras la dosis de refuerzo de la VCDH.

RUBÉOLA

Indicaciones

Una dosis de vacuna contra la rubéola (cap. 339) está indicada para adultos nacidos en 1957 o más tarde, sin evidencia de inmunidad, y para mujeres de cualquier edad que carecen de evidencia de inmunidad y están considerando la posibilidad de embarazo. Los niños sin antecedentes de vacunación al cumplir 1 año o más tarde, sin evidencia de laboratorio de inmunidad o sin confirmación de laboratorio de la enfermedad, deben considerarse carentes de evidencia de inmunidad. La eficacia de una sola dosis de vacuna es del 95% o superior. Muchas personas reciben dos dosis de vacuna contra la rubéola con la pauta de doble dosis de la SPR.

La vacuna contra la rubéola está contraindicada en personas con enfermedades agudas moderadas o graves o con reducción de la inmunocompetencia. Junto con la vacuna contra el sarampión, puede administrarse a personas con infección por el VIH asintomáticas y considerarse en las sintomáticas sin inmunodepresión grave. La vacuna contra la rubéola se desarrolla en células diploides humanas y se administra sin problemas a las personas con alergia al huevo.

Reacciones adversas

El seguimiento de mujeres embarazadas sin evidencia de inmunidad y que recibieron vacunas contra la rubéola dentro de los 3 meses siguientes a la fecha estimada de la concepción no mostró signos de defectos compatibles con el síndrome de rubéola congénita en su descendencia. No obstante, en el plano teórico, la vacuna está contraindicada en embarazadas, y la concepción debe retrasarse 1 mes tras la vacunación contra la rubéola.

Tras la administración de la vacuna contra la rubéola se desarrolla artralgia en alrededor del 25% de las mujeres pospuberales no inmunizadas. Generalmente, los síntomas comienzan 1-3 semanas tras la vacunación, suelen ser leves, persisten unos 2 días y rara vez recidivan. Estos síntomas son menos habituales en varones pospuberales que en mujeres. Otros efectos adversos infrecuentes son neuritis periférica transitoria o dolor en los brazos y las piernas. La púrpura trombocitopénica es infrecuente cuando la vacuna contra la rubéola se administra en forma de SPR.

TÉTANOS Y DIFTERIA

El toxoide tetánico (cap. 271) es uno de los medios de vacunación más eficaces, con una protección superior al 95% tras una serie primaria de tres dosis. En personas de 7 años o más siempre debe emplearse en combinación con el toxoide diftérico (Td) (cap. 272), cuya eficacia en la prevención de la enfermedad es superior al 85%. Las combinaciones que también incluyen los antígenos de la tos ferina (Tdap) son preferibles a la Td para la vacunación sistemática de adolescentes y adultos que aún no han recibido la Tdap, y para las mujeres embarazadas (para las que la Tdap se recomienda en cada embarazo). Las dosis no necesitan repetirse si la pauta se interrumpe. Se aconseja una dosis de refuerzo de Tdap o Td cada 10 años.

Indicaciones

Después de hacerse una herida, las personas con estado de vacunación desconocido o las que han recibido menos de tres dosis de toxoide tetánico han de recibir una dosis de Tdap o Td, con independencia de la gravedad de dicha herida. La vacuna Td también está indicada para personas que han recibido previamente tres o más dosis, en caso de que hayan pasado más de 10 años desde la última dosis, en caso de heridas limpias y menores o, si han pasado 5 años, para todas las demás heridas. Sin embargo, el beneficio de una vacuna de refuerzo contra el tétanos o la difteria para adultos es probablemente ínfimo.[14] Para el tratamiento de heridas, las personas que nunca han recibido una dosis de Tdap deben recibirla, en vez de la dosis de Td. La inmunoglobulina antitetánica se administra de modo simultáneo, en una localización separada, a personas con heridas que no sean limpias y menores, si no han recibido previamente al menos tres dosis de toxoide.

Reacciones adversas

La mayoría de las reacciones a la vacuna Td consisten en inflamación local y febrícula. Las reacciones locales pronunciadas (tipo Arthus), con inflamación dolorosa extensa, a menudo desde el hombro hasta el codo, se refieren ocasionalmente 2-8 h después de haber recibido una vacuna que contenga antígenos de difteria o tétanos, en particular en personas que han recibido dosis frecuentes de toxoide diftérico o tetánico. Reacciones sistémicas graves, como urticaria generalizada, anafilaxia, síndrome de Guillain-Barré y otras complicaciones neurológicas, rara vez se han comunicado tras recibir toxoide tetánico.

VARICELA

Una sola dosis de vacuna contra la varicela de virus vivos atenuados (cepa Oka), que puede combinarse con la vacuna SPR, protege a entre el 70 y el 90% de los receptores frente a cualquier manifestación de la enfermedad, y al 95% de los receptores frente a la enfermedad grave, aunque es preferible una pauta de dos dosis. El hecho de que la inmunidad disminuya al aumentar el tiempo tras la vacunación no está claro. El uso de la vacuna se ha asociado a radicales reducciones de la incidencia de la varicela.

Indicaciones

Las personas de 13 años o más sin evidencia de inmunidad frente a la varicela deben recibir dos dosis con al menos 4 semanas de separación. Las pruebas de inmunidad para adultos incluyen la documentación de dos dosis de vacuna que contenga varicela (varicela o SPRV) con un intervalo de al menos 28 días, pruebas analíticas de inmunidad o confirmación de laboratorio de la enfermedad, nacimiento (en EE. UU.) antes de 1980 o diagnóstico o verificación de antecedentes de varicela o enfermedad por herpes zóster por parte de un profesional sanitario. En determinadas situaciones, el cribado serológico de adultos resulta adecuado, dando por supuesto que los adultos sensibles identificados están vacunados. Las pruebas serológicas no están indicadas tras la vacunación. La vacuna está contraindicada en inmunodeprimidos, personas con alergias anafilácticas a los componentes de la vacuna y embarazadas. La vacunación postexposición en los 3 días siguientes a la exposición reduce la probabilidad de infección sintomática en dos tercios. La formulación de la vacuna contra la varicela comercializada en EE. UU. es sensible a la temperatura, por lo que debe almacenarse entre –50 y –15 °C para conservar su potencia.

Reacciones adversas

El efecto secundario más frecuente es el dolor en el sitio de inyección, referido en el 25-35% de los receptores de 13 años o más. Se han notificado exantemas similares a la varicela en el sitio de inyección (mediana de dos lesiones) en el 3% de los receptores de este grupo de edad tras la primera dosis y en el 1% tras la segunda. Se han descrito exantemas no localizados, con una mediana de cinco lesiones en el 5,5% de los receptores después de la primera dosis y en el 0,9% después de la segunda. Aunque el virus de la vacuna puede producir herpes zóster (culebrilla), en especial en niños, su incidencia es sustancialmente menor que la previsible después de la varicela natural (cap. 346). Los episodios graves relacionados temporalmente con la vacuna se han notificado en ocasiones infrecuentes, si bien no se ha establecido una relación causal. La transmisión del virus de la vacuna a un contacto es extremadamente inusual, y es probable que solo se produzca a partir de vacunados en los que se desarrolla exantema de tipo varicela.

VARICELA-ZÓSTER

La vacuna recombinante contra el herpes zóster (VRZ), vacuna de subunidades que contiene la glucoproteína E del virus de la varicela-zóster con el sistema adyuvante $ASO1_B$, tiene una eficacia de alrededor del 97% para la prevención del herpes zóster en personas de 50 a 69 años, y de alrededor del 91% en personas de 70 años o más.[15] Se trata de la única vacuna contra el zóster disponible en EE. UU.

Indicaciones

La vacuna recombinante de subunidad zóster (VRZ) se recomienda a todos los adultos de 50 años o más y a los adultos de 18 a 49 años inmunodeprimidos. La vacuna es aconsejable incluso en adultos que hayan recibido previamente la vacuna viva contra el zóster o hayan tenido herpes zóster, y no es necesario investigar los antecedentes de varicela ni realizar pruebas de inmunidad frente a la varicela antes de administrar la VRZ. La vacuna se administra por vía intramuscular en dos dosis separadas 2-6 meses.[16]

Reacciones adversas

Las reacciones locales (eritema, dolor o sensibilidad dolorosa en la palpación e inflamación en el sitio de inyección) son frecuentes. Se producen reacciones locales moderadas o graves en alrededor del 10% de los receptores de la vacuna VRZ, y también se producen reacciones sistémicas moderadas o graves en alrededor del 10%. Si un individuo tiene una reacción a la primera dosis, no afecta a su probabilidad de reacción a la segunda dosis.

VACUNAS DESTINADAS PRINCIPALMENTE A PERSONAS QUE VIAJAN AL EXTRANJERO

La evaluación previa al viaje debe incluir una revisión minuciosa y la provisión de las vacunas recomendadas, en función de la edad y de otras características individuales. Las recomendaciones relativas a vacunas específicas relacionadas con los viajes dependen del itinerario, de la duración del viaje y de factores relacionados con el huésped. Pueden consultarse recomendaciones detalladas en www.cdc.gov/travel.[17]

CÓLERA

Indicaciones

La vacuna anticolérica (cap. 278) está indicada para adultos (de 18 a 64 años) que hayan viajado en el último año de EE. UU. y otros países occidentales a áreas del mundo con cólera endémico o epidémico causado por *Vibrio cholerae* O1 (https://wwwnc.cdc.gov/travel/). La vacuna CVD 103-HgR liofilizada (Vaxchora, PaxVax) es una vacuna anticolérica oral de virus atenuados y de dosis única. Su eficacia contra la diarrea grave (definida como producción fecal > 3 l/24 h) tras una dosis de provocación de *V. cholerae* O1 se estima que es del 90% a los 10 días después de la vacunación y del 80% a los 3 meses.[18] Actualmente no hay recomendaciones sobre uso de dosis de refuerzo.

Reacciones adversas

Los datos sobre seguridad disponibles no indican posibles efectos nocivos, excepto un ligero incremento del riesgo de diarrea leve en receptores de la vacuna.

ENCEFALITIS JAPONESA

Indicaciones

La vacuna contra la encefalitis japonesa (cap. 352) está indicada principalmente para personas que viajan a Asia y tienen previsto pasar 1 mes o más en áreas endémicas durante la temporada de transmisión, en especial si el viaje incluye zonas rurales. En cualquier caso, debe advertirse a los viajeros que adopten precauciones personales para reducir la exposición a las picaduras de mosquito. En su momento se comunicó que una antigua vacuna tenía una eficacia del 80-91% en la prevención de la enfermedad clínica, y la actual vacuna de virus enteros inactivados (Ixiaro) fue aprobada sobre la base de una inmunogenicidad comparable. La serie primaria consiste en dos dosis de 0,5 ml por vía intramuscular los días 0 y 28, para pacientes de 2 meses o más, con la segunda dosis administrada al menos 1 semana antes del viaje. Si la serie primaria se administró hace más de 1 año, es posible administrar una dosis de refuerzo antes de una nueva exposición potencial al virus. La FDA ha aprobado un calendario alternativo de 0 y 7 días para las personas mayores de 18 años.

Reacciones adversas

En más del 10% de los vacunados se registran cefalea, mialgia y reacciones locales (dolor y sensibilidad dolorosa en la palpación). No obstante, en un ensayo, las tasas de incidencia de este tipo de episodios fueron similares a las de un grupo de comparación que recibió placebo con hidróxido de aluminio.

FIEBRE TIFOIDEA

Indicaciones

La eficacia acumulada a los 2,5-3,0 años para la vacuna oral Ty21a viva atenuada es del orden del 50%, mientras que la eficacia acumulada a los 2,5-3,0 años para la vacuna de polisacáridos capsulares es aproximadamente del 55%. La vacuna antitifoidea (cap. 284) está indicada sobre todo para quienes viajan a áreas en las que el riesgo de exposición prolongada a alimentos y aguas contaminadas es alto. Dado que la vacuna no siempre es eficaz, las precauciones con los alimentos y el agua siguen siendo esenciales. El uso de la vacuna puede considerarse también para familiares o contactos estrechos de portadores de fiebre tifoidea y para personal de laboratorio que trabaja con *Salmonella typhi*. La vacuna de polisacáridos capsulares está aprobada para personas de 2 años o más. La vacuna oral Ty21a viva atenuada está aprobada para personas a partir de los 6 años. Ambas vacunas pueden usarse en adultos y niños de 6 años o más. La Ty21a se administra en una cápsula gastrorresistente tomada en días alternos hasta un total de cuatro dosis. Como alternativa, se puede administrar una única dosis de vacuna ViCPS. La duración de la protección con Ty21a no se conoce. Para personas de riesgo se recomienda la repetición de la serie primaria cada 5 años. Para la vacuna ViCPS se recomiendan refuerzos cada 2 años si las personas continúan expuestas a riesgo. La vacuna ViCPS puede administrarse a niños a partir de los 2 años.

Reacciones adversas

La vacuna antitifoidea puede provocar fiebre y cefalea. De modo infrecuente se observan dolor de estómago, náuseas y exantema.

FIEBRE AMARILLA

Indicaciones

La fiebre amarilla (cap. 351) solo se da en ciertas áreas de Sudamérica y África. La vacunación con una única dosis de la vacuna de virus vivos atenuados de la cepa 17D confiere protección a casi todos los receptores durante al menos 10 años. Para la mayoría de las personas se recomienda una sola dosis. No obstante, una dosis de refuerzo está indicada cada 10 años para personal de laboratorio expuesto a riesgo y para determinadas personas que viajen previamente vacunadas. Cabe citar entre ellas a mujeres embarazadas antes de viajar a zonas de riesgo, receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas, personas infectadas por el VIH y viajeros que se prevé que se expongan a alto riesgo, por la temporada, la localización, las actividades y la duración de su viaje, por ejemplo, quienes prevén pasar un período prolongado en áreas endémicas o desplazarse a regiones altamente endémicas, como las zonas rurales de África occidental durante la temporada de máxima transmisión o en las que hay un brote en curso.

La vacuna contra la fiebre amarilla no se debe administrar a personas inmunodeprimidas o con alergia anafiláctica al huevo. En términos exclusivamente teóricos, la vacuna está contraindicada para embarazadas, aunque pueden vacunarse las embarazadas que deban viajar a una zona de alto riesgo.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas (fiebre, dolor, eritema o inflamación en el punto de inyección) afectan hasta al 25% de los vacunados. La anafilaxia se ha descrito en 0,8-1,8 personas por cada 100.000 dosis de vacuna distribuidas. Se ha informado de un síndrome poco habitual (0,25 casos por cada 100.000 dosis distribuidas), designado como enfermedad viscerótropa y consistente en insuficiencia sistémica multiorgánica, con elevadas tasas de mortalidad, que afecta principalmente a personas de edad avanzada y a las sometidas a timectomía o con disfunción tímica grave. Se han notificado meningoencefalitis, síndrome de Guillain-Barré, encefalomielitis aguda diseminada y parálisis bulbar en 1 de cada 125.000 dosis, con frecuencia mayor en los vacunados de más edad. En el caso de personas de 60 años o más que vayan a pasar tiempo en zonas endémicas de fiebre amarilla, la vacuna contra la enfermedad ha de administrarse con precaución y solo después de un cuidadoso asesoramiento.

VACUNAS CONTRA POSIBLES AGENTES DE BIOTERRORISMO

CARBUNCO

La vacuna adsorbida contra el carbunco (cap. 272) (VAC) se prepara a partir de un filtrado acelular de una cepa de carbunco no encapsulada y contiene numerosos productos celulares, entre ellos un antígeno protector. Dicho antígeno es responsable de la unión a las células, que permite el transporte de factor letal y factor de edema a las células huésped. Una vacuna con antígeno protector recombinante (rPA) está en fase de ensayos clínicos.

Indicaciones

La profilaxis preexposición consiste en una pauta intramuscular primaria de tres dosis a las 0 y 4 semanas y a los 6 meses, con dosis de refuerzo a los 12 y 18 meses, seguidas de refuerzos cada 3 años a partir de entonces. La eficacia protectora de una forma inicial de vacuna contra el carbunco cutáneo fue del 92,5%. Los modelos animales indican eficacia contra el carbunco por inhalación. La vacunación preexposición se aconseja para personas dedicadas a trabajos que implican exposición a altas concentraciones de *Bacillus anthracis*, o bien a actividades con elevado potencial de producción de aerosoles. La vacuna está indicada, junto con antibióticos, para la profilaxis postexposición a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Fuller DH, Berglund P. Amplifying RNA vaccine development. *N Engl J Med*. 2020;382:2469-71.
2. Murthy N, Wodi AP, Cineas S, et al. Recommended adult immunization schedule, United States. *2023. Ann Intern Med*. 2023;176:367-80.
3. Centers for Disease Control and Prevention. *Adult Immunization Schedule: Recommendations for Adults Ages 19 Years or Older, United States, 2023*. https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html. Accessed April 11, 2023.
4. Murthy N, Wodi AP, McNally V, et al. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72:141-4.
5. Centers for Disease Control and Prevention. *COVID-19 Vaccines for Moderately to Severely Immunocompromised People*. CDC; 2023. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/immuno.html. Accessed April 11, 2023.
6. Twentyman E, Wallace M, Roper LE, et al. Interim recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of the Novavax COVID-19 vaccine in persons aged ≥18 years - United States, July 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:988-92.
7. Rosenblum HG, Wallace M, Godfrey M, et al. Interim recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for the use of bivalent booster doses of COVID-19 vaccines - United States, October 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:1436-41.
8. Link-Gelles R, Ciesla AA, Roper LE, et al. Early estimates of bivalent mRNA booster dose vaccine effectiveness in preventing symptomatic SARS-CoV-2 infection attributable to Omicron BA.5- and XBB/XBB.1.5-related sublineages among immunocompetent adults - increasing community access to testing program, United States, December 2022-January 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72:119-24.
9. Rosenblum HG, Hadler SC, Moulia D, et al. Use of COVID-19 vaccines after reports of adverse events among adult recipients of Janssen (Johnson & Johnson) and mRNA COVID-19 vaccines (Pfizer-BioNTech and Moderna): update from the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:1094-9.
10. Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:1340-8.
11. Centers for Disease Control and Prevention. *Past Seasons Vaccine Effectiveness Estimates*. CDC; 2022. https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/past-seasons-estimates.html. Accessed April 11, 2023.
12. Lee JKH, Lam GKL, Shin T. Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine in older adults by circulating strain and antigenic match: an updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2021;39(Suppl 1):A24-35.
13. Xu C, Lau CL, Clark J, et al. Immunogenicity after pre- and post-exposure rabies vaccination: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Vaccine*. 2021;39:1044-50.
14. Slifka AM, Park B, Gao L, et al. Incidence of tetanus and diphtheria in relation to adult vaccination schedules. *Clin Infect Dis*. 2021;72:285-92.
15. Dooling KL, Guo AG, Patel M, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of herpes zoster vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:103-8.
16. Anderson TC, Masters NB, Guo A, et al. Use of recombinant zoster vaccine in immunocompromised adults aged ≥19 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:80-4.
17. Centers for Disease Control and Prevention. *Traveler's Health*. https://www.cdc.gov/travel. Accessed April 11, 2023.
18. McCarty JM, Gierman EC, Bedell L, et al. Safety and immunogenicity of live oral cholera vaccine CVD 103-HgR in children and adolescents aged 6-17 years. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;102:48-57.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

esporas de *B. anthracis* aerosolizadas. El régimen recomendado es de tres dosis de VAC administradas las semanas 0, 2 y 4, combinadas con al menos 60 días de antibióticos, cuya administración debe prolongarse durante un mínimo de 14 días después de la tercera dosis de vacuna (cap. 272).

Reacciones adversas

Los acontecimientos adversos más frecuentes son reacciones locales, como nódulos subcutáneos, que se cree que se deben a depósito de adyuvante con contenido de aluminio en tejido subcutáneo. Los efectos son menos frecuentes con inyecciones intramusculares que con inyecciones subcutáneas.

VIRUELA

Existen dos vacunas autorizadas para la prevención de la viruela. La vacuna ACAM 2000 utiliza virus de la vacuna vivo, un ortopoxvirus distinto de los virus de la viruela y de la vacuna, y que proporciona protección cruzada frente a la viruela. La vacuna antivariólica se aproxima a la eficacia del 100% cuando se administra adecuadamente con una aguja bifurcada. La piel no suele necesitar preparación especial. Si se emplea alcohol para la limpieza, hay que dejar que la piel seque antes de la vacunación, con objeto de evitar la inactivación de la vacuna. La aguja se sujeta perpendicular a la piel, practicando 15 punciones a todos los vacunados, con rapidez y con la fuerza suficiente para asegurar que un rastro de sangre aparezca a los 15 o 20 s. En un primer abordaje, el sitio de la vacunación queda enrojecido y pruriginoso durante los 3 o 4 días siguientes a ella. A continuación, se forma una vesícula grande con una aréola roja, que se torna pustulosa al cabo de entre 7 y 11 días. La lesión forma costra hacia la tercera semana.

La vacuna Jynneos es una vacuna vectorial de vacuna viva, no replicante, que utiliza la cepa de vacuna Ankara modificada. Está aprobada para personas de 18 años o más para la prevención de la infección por viruela y/o viruela del mono. Su eficacia se infiere mediante la comparación de la inmunogenicidad con la de la vacuna ACAM 2000. Se administra por inyección subcutánea en dos dosis con un intervalo de 4 semanas.

Indicaciones

La vacuna está indicada para personas que trabajan con ortopoxvirus. Para aumentar el nivel de preparación frente a un eventual ataque con viruela, la vacunación es adecuada a menudo para el personal de los equipos de salud pública y de primeros auxilios. La duración de la inmunidad no está clara. La revacunación se recomienda al menos cada 10 años para las personas que continúan expuestas a riesgo. Las contraindicaciones para ambas vacunas incluyen antecedentes de reacciones alérgicas graves (p. ej., anafilaxia) a una dosis previa de la vacuna o a un componente. La inmunodepresión es una contraindicación para la vacuna de virus vivos ACAM 2000. Otras contraindicaciones de la ACAM 2000 son los antecedentes o la presencia de eccema, otras afecciones crónicas o exfoliativas de la piel y el embarazo en la paciente, o en una mujer que esté en estrecho contacto con ella, en el hogar o en otro entorno. Los niños de menos de 1 año, los lactantes o las personas con alergias a los componentes de la vacuna no deben recibirla. Dados los informes de episodios cardíacos posvacunales, la vacunación debe retrasarse en personas con isquemia u otras cardiopatías graves o en personas con alto riesgo de episodios de cardiopatía isquémica (https://www.cdc.gov/smallpox/clinicians/vaccination.htm). En caso de exposición a la viruela, el riesgo de enfermedad supera cualquier contraindicación. En caso de que la viruela se introdujera en una comunidad, la vacunación estaría indicada para todas las personas expuestas y sus contactos próximos, con objeto de prevenir una ulterior diseminación, y las indicaciones relativas a una vacunación más generalizada deben evaluarse caso por caso.

Reacciones adversas

En el caso de la ACAM 2000, la fiebre es el efecto adverso más frecuente. Otras complicaciones más importantes son eccema de la vacuna, que es una infección por vacuna local o diseminada en personas con antecedentes de eccema y otras dermatitis exfoliativas; la *vaccinia necrosum* o vacuna progresiva, que afecta a personas inmunodeprimidas; la autoinoculación, en especial del ojo, que causa queratitis y cicatrización; la vacuna generalizada; la miopericarditis, y la encefalitis. El riesgo de muerte por vacuna *(vaccinia)* es de alrededor de un caso por cada millón de vacunaciones primarias. Los efectos adversos más frecuentes del Jynneos incluyen reacciones locales, mialgia y cefalea.

ÉBOLA

Ervebo es una vacuna viva atenuada con el virus de la estomatitis vesicular como vector con el gen que codifica la glucoproteína del virus del ébola Zaire de la cepa Ébola (cap. 351). Se administra como dosis única intramuscular (i.m.).

Indicaciones

Ervebo está recomendada para personas de 18 años o más que respondan a un brote de ébola o que trabajen en centros de tratamiento del ébola designados por el gobierno federal en EE. UU. Además, se aconseja la vacuna a las personas que trabajan en instalaciones de bioseguridad de nivel 4 en EE. UU.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más comunes incluyen reacciones locales, cefalea y fiebre. También se producen artralgias y artritis, sobre todo en mujeres y personas con antecedentes de artritis. Los antecedentes de reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) a una dosis anterior o a un componente de la vacuna constituyen una contraindicación. Después de recibir una dosis de la vacuna, los receptores deben evitar besarse o compartir cuchillas de afeitar, cubiertos, cepillos de dientes, vasos o agujas durante 2 semanas. Los vacunados deben evitar la donación de sangre, el contacto con personas de alto riesgo o la exposición del ganado a sangre o fluidos corporales durante 6 semanas. En las relaciones sexuales deben usarse métodos de barrera durante 2 meses.

OTROS AGENTES

Otros microorganismos o productos que se consideran potenciales amenazas bioterroristas son la bacteria causante de la peste (cap. 288) y la toxina botulínica (cap. 271). La intoxicación por toxina botulínica puede tratarse con una antitoxina trivalente disponible en los Centers for Disease Control and Prevention (v. https://www.cdc.gov/laboratory/drugservice/formulary.html). Un toxoide botulínico heptavalente experimental puede obtenerse también en los Centers for Disease Control and Prevention para trabajadores con riesgo de exposición a la toxina. La vacunación preexposición no está justificada ni resulta viable para la población general.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Koufoglou E, Kourlaba G, Michos A. Effect of prophylactic administration of antipyretics on the immune response to pneumococcal conjugate vaccines in children: a systematic review. *Pneumonia (Nathan)*. 2021;13:7.

A2. Wysocki J, Center KJ, Brzostek J, et al. A randomized study of fever prophylaxis and the immunogenicity of routine pediatric vaccinations. *Vaccine*. 2017;35:1926-35.

A3. El Sahly HM, Baden LR, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384:403-16.

A4. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, et al. Effectiveness of Covid-19 vaccines in ambulatory and inpatient care settings. *N Engl J Med*. 2021;385:1355-71.

A5. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of Covid-19 vaccines against the B.1.617.2 (delta) variant. *N Engl J Med*. 2021;385:585-94.

A6. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, et al. Prevention and attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines. *N Engl J Med*. 2021;385:320-9.

A7. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection of BNT162b2 vaccine booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med*. 2021;385:1393-400.

A8. D'Addario M, Redmond S, Scott P, et al. Two-dose schedules for human papillomavirus vaccine: systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017;35:2892-901.

A9. Kraicer-Melamed H, O'Donnell S, Quach C. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2016;34:1540-50.

16

PRINCIPIOS DE MEDICINA DEL TRABAJO Y AMBIENTAL

JUDITH GREEN-MCKENZIE

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

La medicina del trabajo y ambiental es un campo multidisciplinar que se centra en el modo de reconocer, diagnosticar, tratar y prevenir lesiones y enfermedades que tienen su origen en la exposición al trabajo y al ambiente, así como en mejorar la salud, el bienestar y la seguridad de los empleados, sus familias y comunidades, local y globalmente.[1] En la medicina del trabajo y ambiental, los médicos colaboran con empleadores, personal de seguridad, higienistas industriales, profesionales de enfermería de salud laboral, expertos en ergonomía, especialistas en recursos humanos, líderes sindicales y otros. También deben ser conocedores del modo en que la exposición ambiental puede provocar enfermedades.

Los médicos que se especializan en medicina del trabajo y ambiental tienen responsabilidad tanto con el empleador como con el trabajador.[2] Todos los médicos que valoran la posibilidad de encontrarse ante una enfermedad o lesión relacionada con el trabajo deben ser conocedores también del marco regulador que afecta a esa actividad laboral.

MARCO REGULADOR DE LA MEDICINA DEL TRABAJO Y AMBIENTAL

La medicina del trabajo y ambiental surgió de la necesidad de ofrecer protección a los trabajadores en el contexto de la creciente concienciación en materia de accidentes y enfermedades por exposición ambiental en la actividad industrial, así como de la responsabilidad de los trabajadores ante enfermedades y lesiones en el lugar de trabajo. Su desarrollo se ha integrado en un marco regulador en evolución y, juntos, han llevado a unos mejores resultados en materia de salud laboral.[3]

INDEMNIZACIÓN AL TRABAJADOR

La indemnización al trabajador es un sistema de reparación «sin culpa» en el que se ofrece al trabajador una compensación económica por los costes médicos y de rehabilitación, así como por los salarios perdidos como consecuencia de enfermedades o lesiones que aparecieron a raíz o durante el desarrollo del empleo, independientemente de la causa. Los empleadores son considerados responsables a efectos de la indemnización y el trabajador lesionado acepta la cantidad estipulada de indemnización permitida. La indemnización al trabajador es actualmente en EE. UU. la tercera mayor fuente de ayuda a trabajadores con incapacidad, después de la Seguridad Social y el Medicare.

INCAPACIDAD RELACIONADA CON EL TRABAJO

Se pedirá a los médicos y demás profesionales de la salud que determinen el grado de incapacidad de su paciente de acuerdo con el sistema de indemnización de trabajadores. En general, la incapacidad es la limitación o imposibilidad para la realización de actividades, funciones y tareas dentro de un entorno físico o social. La incapacidad difiere de la discapacidad, que hace referencia a una anomalía o pérdida anatómica o funcional. Individuos con la misma discapacidad pueden tener distintos grados de incapacidad, que varía dependiendo de factores como demanda económica, factores educacionales, características del trabajo y edad. La indemnización al trabajador contempla cuatro tipos de incapacidad:

- *Incapacidad total temporal:* imposibilidad para trabajar durante un período de tiempo, aunque se espera la recuperación. Mientras se encuentra en situación de incapacidad, el trabajador recibe el pago de una prestación por el salario perdido (indemnización).
- *Incapacidad total permanente:* imposibilidad para realizar un empleo remunerado, cuando el consiguiente tratamiento no va a conducir a la recuperación. El trabajador recibe el pago de una prestación de indemnización.
- *Incapacidad parcial temporal:* el trabajador puede realizar algunas tareas de su trabajo (modificación de funciones) y puede reincorporarse al trabajo si se encuentra un puesto adecuado.
- *Incapacidad parcial permanente:* pérdida permanente de una o varias funciones. El trabajo es posible, pero con una capacidad laboral modificada o en un trabajo diferente.

Se dice que se ha producido *permanencia* o *mejora médica máxima* cuando un trabajador lesionado se ha recuperado tanto como cabía esperar y es probable que haya alcanzado un estado de incapacidad permanente. Aunque es posible que el trastorno mejore con el tiempo, debe tomarse la mejor decisión con toda la información disponible en ese momento.

Si el empleador ofrece un trabajo con modificación de funciones que el empleado es capaz de realizar, esta opción puede reducir el pago de salarios perdidos (costes de indemnización) y reducir, por tanto, el coste global de la indemnización al trabajador. Este enfoque mantiene, además, al empleado en la cultura de trabajo, facilitando así el regreso a la actividad laboral con competencias plenas, si es posible y cuando sea posible. De hecho, la mayoría de los trabajadores que han sufrido una lesión se reincorporan al trabajo con competencias plenas.

ABORDAJE DEL PACIENTE

ASPECTOS DESTACADOS DE LOS ANTECEDENTES EN MEDICINA DEL TRABAJO Y AMBIENTAL

Dos sencillas preguntas iniciales durante la anamnesis –«¿en qué trabaja?» y «¿dónde trabaja?»– ayudarán a los médicos a determinar si es posible que el trabajo influya de algún modo en la enfermedad presente o en los antecedentes médicos del paciente. Si la afección guarda relación con el trabajo, es esencial una anamnesis laboral y ambiental dirigida, a fin de documentar cualquier relación con el trabajo, así como de establecer los antecedentes en previsión de cualquier futura solicitud de indemnización. De no ser así, es decir, si el caso no se presenta de manera clara, es posible que se deniegue al trabajador la indemnización o que se produzca un retraso en la percepción de este tipo de prestación.

Cuando se presenta una solicitud de indemnización al trabajador, el experto que revisa el caso se basa en gran medida en el informe médico inicial del profesional de salud para determinar si acepta la solicitud. El médico y el documento deben plantear el posible mecanismo de lesión o la naturaleza de la exposición para poder valorar cualquier potencial relación con el trabajo. Además de las preguntas habituales para investigar una lesión, en el caso de una reclamación relacionada con el trabajo se debe obtener información adicional:

- Motivo de la visita: dolencia principal, que guiará las futuras preguntas.
- Mecanismo de lesión: ayuda a confirmar la relación con el trabajo.
- Edad: ayuda a estimar el tiempo de recuperación.
- Mano dominante (derecha/izquierda): puede afectar a la tarea modificada asignada por el proveedor.
- Lugar de trabajo: para valorar el tipo de trabajo potencialmente disponible (p. ej., opciones que el trabajador pueda realizar).
- Denominación del puesto: ayuda a determinar si es necesaria una modificación de funciones.
- Descripción de las funciones en el trabajo: ayuda a determinar cómo diseñar un trabajo con modificación de funciones.
- Lesiones previas: ayudan al médico a determinar la duración de la permanencia en el trabajo (p. ej., si el empleado se ha sometido anteriormente a una cirugía similar, el médico puede investigar potenciales medidas de prevención con el empleado y el empleador).
- Si otras personas presentan lesiones similares: es posible proponer medidas de prevención a nivel poblacional.
- Enfermedades concomitantes: influyen en lesiones presentes y futuras, y en las disposiciones sobre reincorporación al trabajo.
- Antecedentes sociales: determinación de las condiciones habitacionales y de si la ayuda en casa o las tareas del hogar pueden influir en la recuperación.
- ¿Trabaja el empleado actualmente?: este dato contribuye a definir la gravedad de la lesión o de la enfermedad, condicionando, en consecuencia, la situación de regreso al trabajo (competencias totales o modificadas).

Además de preguntas precisas orientadas a investigar la exposición, el médico debe obtener información sobre:

- La naturaleza de la exposición: agente y lugar de exposición (trabajo, hogar, comunidad).
- Anamnesis estándar de exposición: como la Exposure Survey creada por la Agency for Toxic Substance y el Disease Registry (e-fig. 16-1).
- Ficha de datos de seguridad: contiene datos físicos, potenciales riesgos y datos sobre medidas de seguridad y manipulación en relación con todas las potenciales toxinas en el trabajo.
- Temporalidad de los síntomas: determinar si los síntomas mejoran lejos del trabajo o en un entorno diferente, como ocurre en el asma ocupacional en comparación con el asma que tiene desencadenantes ambientales (cap. 75).
- Momento de mayor intensidad de los síntomas: ayuda a determinar la temporalidad de los síntomas, si se producen durante el horario laboral.
- Duración de los síntomas: inicio reciente o remoto.
- Sistema orgánico implicado (p. ej., las manifestaciones cutáneas pueden revelar un posible agente responsable por contacto directo).
- Tipo de equipo de protección personal utilizado: determinación de la idoneidad.
- Competencias de trabajo actuales: ayudan a valora el grado de exposición potencial.
- Antecedentes laborales, utilizando una encuesta estándar: (v. e-fig. 16-1): para determinar la exposición en anteriores trabajos (p. ej., sensibilizantes como el diisocianato o el berilio).
- Duración del empleo: potencial de exposición sostenida en el tiempo.
- Síntomas similares en otros empleados: para determinar si la presentación es única.
- Antecedentes de tabaquismo: posible sinergia con un agente respiratorio.
- Antecedentes familiares de alergia: para determinar atopias.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

LESIONES AGUDAS

En EE. UU. se registran anualmente alrededor de 3 millones de lesiones y patologías no mortales en el lugar de trabajo. Más del 50% de estas lesiones requieren modificación de funciones, traslado en el trabajo o tiempo sin trabajar. Las lesiones registradas con mayor frecuencia son esguinces, torceduras y desgarros, molestias o dolor, cortes, laceraciones y punciones, magulladuras, contusiones y fracturas (tabla 16-1).[4] Las fracturas son las lesiones que dan lugar a la pérdida de más días de trabajo: el tratamiento inicial consiste en unos primeros auxilios básicos, seguidos de derivación, si es necesario, a un servicio de urgencias o al especialista adecuado.

Las lesiones oculares son frecuentes y pueden prevenirse mediante el uso de un equipo de protección personal adecuado, como es el caso de la protección ocular para el personal de atención sanitaria que está llevando a cabo un procedimiento en el que es posible que se produzcan salpicaduras de un líquido corporal o el uso de gafas específicas para prevenir la fotoqueratoconjuntivitis en el caso de soldadores.

SÍNDROMES CLÍNICOS

Los riesgos laborales y ambientales afectan de manera especial a personas con enfermedades subyacentes, trastornos de salud crónicos o hábitos que aumentan el riesgo. Por ejemplo, las personas fumadoras corren mayor riesgo de desarrollar formas más graves de enfermedades pulmonares por exposición laboral (cap. 81).

Las enfermedades laborales o ambientales a veces son difícilmente diferenciables de otras enfermedades que cursan con signos o síntomas similares. Para los síndromes agudos, la exposición reciente a toxinas, a menudo con síntomas similares en otras personas, constituye una pista de gran ayuda. Para síntomas más recurrentes, resulta muy útil la constatación de la existencia de un patrón cíclico, en el que los síntomas empeoran los días de trabajo y mejoran los días libres. Para los síntomas crónicos, como disfunción hepática o síntomas neurológicos, debe considerarse una exposición laboral o ambiental más prolongada o una toxina, teniendo en cuenta que este vínculo es más probable cuando hay varias personas afectadas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Obtención de antecedentes de exposición

Formulario de antecedentes de exposición

Fecha:

Parte 1. Estudio de exposición

Nombre: **Domicilio:**

Por favor, seleccione la respuesta adecuada.

Fecha de nacimiento: **Sexo (elija uno):** Hombre Mujer

1. ¿Está actualmente expuesto a alguno de los siguientes elementos?

Metales	no sí
Polvo o fibras	no sí
Compuestos químicos	no sí
Humos o gases	no sí
Radiación	no sí
Agentes biológicos	no sí
Ruido fuerte	no sí
Vibración	no sí
Calor extremo	no sí
Humedad extrema	no sí
Frío extremo	no sí

2. ¿Ha estado expuesto a alguno de los anteriores elementos en el pasado? no sí
3. ¿Algún miembro de su hogar ha estado en contacto con metales, polvo, fibras, productos químicos, humos o gases, radiación o agentes biológicos? no sí

Si respondió *sí* a alguna de las preguntas anteriores, describa su exposición con detalle: ¿cómo estuvo expuesto?, ¿a qué estuvo expuesto?, ¿en qué medida, con qué frecuencia y durante cuánto tiempo?

4. ¿Conoce los nombres de los metales, polvos, fibras, productos químicos, humos o gases, vapores o radiaciones a los que ha estado/está expuesto? no sí
5. ¿Ha estado el material en contacto con su piel o ropa? no sí
6. ¿Lava la ropa de trabajo en casa? no sí
7. ¿Se ducha en el trabajo? no sí
8. ¿Puede oler el material o los productos químicos con los que trabaja? no sí
9. ¿Utiliza equipo de protección, como guantes, mascarilla, respirador o protectores auditivos? no sí
10. ¿Se le ha recomendado que utilice equipo de protección? no sí
11. ¿Se le ha enseñado a utilizar el equipo de protección? no sí

Si ha respondido *sí*, enumérelos

Si ha respondido *sí*, indique el equipo de protección utilizado

E-FIGURA 16-1. **Formulario de antecedentes de exposición.** PBB, bifenilos polibromados; PCB, bifenilos policlorados; MDI, diisocianato de metilendifenilo; TDI, diisocianato de tolueno.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

12. ¿Se lava las manos con disolventes?	○ no	○ sí
13. ¿Fuma en el lugar de trabajo?	○ no	○ sí
¿En casa?	○ no	○ sí
14. ¿Está expuesto de forma pasiva al humo del tabaco en el lugar de trabajo?	○ no	○ sí
¿En casa?	○ no	○ sí
15. ¿Come en el lugar de trabajo?	○ no	○ sí
16. ¿Conoce a algún compañero de trabajo que haya experimentado síntomas similares o inusuales?	○ no	○ sí
17. ¿Algún otro miembro de su familia tiene síntomas similares o inusuales?	○ no	○ sí
18. ¿Se ha producido algún cambio en la salud o el comportamiento de las mascotas de la familia?	○ no	○ sí
19. ¿Sus síntomas parecen agravarse al realizar una actividad concreta?	○ no	○ sí
20. ¿Sus síntomas mejoran o empeoran en el trabajo?	○ no	○ sí
¿En casa?	○ no	○ sí
¿El fin de semana?	○ no	○ sí
¿En vacaciones?	○ no	○ sí
21. ¿Ha cambiado algo en su trabajo en los últimos meses (como funciones, procedimientos, horas extra)?	○ no	○ sí
22. ¿Utiliza algún tipo de medicina alternativa (como fitoterapia o suplementos naturales)?	○ no	○ sí
23. ¿Usted o sus hijos han ingerido alguna vez productos no alimentarios, como pintura, yeso, barro y/o arcilla?	○ no	○ sí
24. ¿Sabe cómo acceder a la ficha de datos de seguridad en su lugar de trabajo?	○ no	○ sí

Si ha respondido *sí* a alguna de estas preguntas, por favor explíquelo.

E-FIGURA 16-1. ***(cont.)***

Obtención de antecedentes de exposición

Parte 2. Antecedentes laborales

A. Perfil laboral

Las siguientes preguntas se refieren a su trabajo actual o más reciente:

Puesto de trabajo:

Sector:

Nombre del empleador:

Fecha de inicio del trabajo:

¿Sigue trabajando en este puesto? ○ sí ○ no

Si ha respondido *no,* fecha de finalización del trabajo:

Describa este trabajo:

Cumplimente la siguiente tabla nombrando todos los trabajos que ha tenido, incluidos empleos de corta duración, de temporada, a tiempo parcial y el servicio militar. Comience por su trabajo más reciente.

Fecha del empleo	Denominación del puesto y descripción del trabajo	Exposiciones*	Equipo de protección

*Nombre los productos químicos, polvos, fibras, humos y vapores, radiaciones, agentes biológicos (p. ej., mohos o virus) y agentes físicos (p. ej., calor extremo, frío, vibración o ruido) a los que estuvo expuesto en este trabajo.

¿Ha trabajado alguna vez en un puesto laboral o ha tenido alguna afición en la que haya estado en contacto con alguno de los siguientes agentes por respiración, tacto o ingesta (tragar)? Si la respuesta es sí, por favor seleccione el nombre en esta lista.

- ☐ Ácidos
- ☐ Álcalis
- ☐ Alcoholes (industriales)
- ☐ Amianto
- ☐ Amoníaco
- ☐ Arsénico
- ☐ Benceno
- ☐ Berilio
- ☐ Cadmio
- ☐ Cetonas
- ☐ Cloroformo
- ☐ Cloropreno
- ☐ Cloruro de metileno
- ☐ Cloruro de vinilo
- ☐ Cromatos
- ☐ Dibromuro de etileno
- ☐ Diclorobenceno
- ☐ Dicloruro de etileno
- ☐ Disolventes
- ☐ Estireno
- ☐ Fenol
- ☐ Fibra de vidrio
- ☐ Fosgeno
- ☐ Halotano
- ☐ Humos de soldadura
- ☐ Isocianatos
- ☐ Mercurio
- ☐ Naftalenos clorados
- ☐ Níquel
- ☐ PBB
- ☐ PCB
- ☐ Percloroetileno
- ☐ Pesticidas
- ☐ Plomo
- ☐ Polvo de carbón
- ☐ Polvo de roca
- ☐ Polvo de sílice
- ☐ Radiación
- ☐ Rayos X
- ☐ Talco
- ☐ TDI o MDI
- ☐ Tetracloruro de carbono
- ☐ Tolueno
- ☐ Tricloroetileno
- ☐ Trinitrotolueno
- ☐ Otros (especificar)

E-FIGURA 16-1. ***(cont.)***

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

B. Cuestionario de exposición laboral *Por favor, seleccione la respuesta apropiada.*

1. ¿Alguna vez se ha ausentado del trabajo más de 1 día por motivos de enfermedad relacionada con el trabajo? ○ no ○ sí
2. ¿Se le ha aconsejado alguna vez que cambiara de empleo o de funciones en el trabajo por cualquier lesión o problema de salud? ○ no ○ sí
3. ¿Ha cambiado recientemente su rutina de trabajo? ○ no ○ sí
4. ¿Hay mala ventilación en su lugar de trabajo? ○ no ○ sí
5. ¿Se ha inundado su lugar de trabajo? ○ no ○ sí
6. ¿Hay humedades en su lugar de trabajo? ○ no ○ sí
7. ¿Realiza su trabajo al aire libre? ○ no ○ sí

Parte 3. Antecedentes ambientales *Por favor, seleccione la respuesta apropiada.*

1. ¿Vive usted al lado o cerca de una planta industrial, un centro comercial, un vertedero o una propiedad no residencial? ○ no ○ sí
2. ¿Cuál de los siguientes sistemas tiene en su casa?
   Por favor, seleccione los que correspondan.
   ☐ Aire acondicionado ☐ Purificador de aire ☐ Calefacción central (○ Gas ○ Gasóleo) ☐ Estufa de gas
   ☐ Estufa eléctrica ☐ Chimenea ☐ Estufa de leña ☐ Humidificador
3. ¿Ha adquirido recientemente alfombras o muebles nuevos, ha restaurado algún mueble o reformado la casa? ○ no ○ sí
4. ¿Ha climatizado su casa recientemente? ○ no ○ sí
5. ¿Se utilizan pesticidas o herbicidas (plaguicidas o herbicidas; aerosoles, collares, polvos o champús para pulgas y garrapatas) en su casa o jardín, o con sus mascotas? ○ no ○ sí
6. ¿Tiene usted (o cualquier miembro de su familia) un pasatiempo o afición artesanal? ○ no ○ sí
7. ¿Utiliza el coche para trabajar? ○ no ○ sí
8. ¿Ha cambiado alguna vez de lugar de residencia por un problema de salud? ○ no ○ sí
9. ¿El agua que bebe procede de un pozo particular? ○ no ○ sí
   ¿Suministro de agua del municipio? ○ no ○ sí
   ¿Tienda de alimentación? ○ no ○ sí
   Otros (especificar) ☐ ○ no ○ sí
10. ¿Aproximadamente en qué año se construyó su casa? ☐
11. ¿Su comida procede de algún otro sitio que no sea una tienda de comestibles? ○ no ○ sí
12. ¿Vive en un área rural? ○ no ○ sí
13. ¿Vive en las afueras de la ciudad? ○ no ○ sí
14. ¿Vive en la ciudad? ○ no ○ sí
15. ¿Se ha inundado su casa? ○ no ○ sí
16. ¿Tiene humedades su casa? ○ no ○ sí

Si ha respondido *sí* a alguna de estas preguntas, por favor, explíquelo.

Guardar datos | Imprimir | Reiniciar formulario | Enviar

E-FIGURA 16-1. ***(cont.)***

TABLA 16-1 LESIONES MUSCULOESQUELÉTICAS DE ORIGEN LABORAL MÁS FRECUENTES

LOCALIZACIÓN ANATÓMICA	LESIÓN
Lesiones de cuello y espalda	Dolor agudo de espalda o cuello Hernia de disco
Hombro	Bursitis subacromial Capsulitis adhesiva Desgarro de manguito de los rotadores Desgarro de rodete Dislocación de hombro Neuropatía del plexo braquial Separación de la articulación acromioclavicular Síndrome de atrapamiento Tendinitis del supraespinoso Tendinosis de manguito de los rotadores
Codo	Atrapamiento del nervio cubital en el codo Atrapamiento en túnel radial Bursitis del olécranon Epicondilitis lateral y medial Fractura de codo Lesión del ligamento colateral cubital Luxación de codo Síndrome del pronador Síndrome interóseo anterior
Mano	Contractura de Dupuytren Dedo en gatillo Dedo en martillo Esguince de muñeca Fractura cubital Fractura de escafoides Fractura de radio Síndrome del túnel carpiano Tenosinovitis de De Quervain
Cadera	Bursitis Desgarro de rodete Tendinitis
Rodilla	Dolor de rodilla Dolor femororrotuliano Lesión de ligamento colateral Lesión de ligamento cruzado anterior Lesión de menisco medial y lateral Lesión del ligamento cruzado posterior
Tobillo	Fractura Inversión o lesión por inversión
Lesión ocular	Abrasión corneal Cataratas Cuerpo extraño Quemadura química o térmica Salpicadura de líquido infeccioso en el ojo Traumatismo
Lesión en el oído	Hipoacusia debida a un traumatismo acústico o físico Hipoacusia neurosensorial inducida por ruido Hipoacusia ototóxica
Infecciones laborales	Exposición a patógenos transmitidos por la sangre Hepatitis B y C Síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 Tuberculosis Virus de la gripe Virus del herpes B Virus de la inmunodeficiencia humana
Manifestaciones cutáneas relacionadas con el trabajo	Agentes infecciosos como el virus del herpes simple Cáncer de piel por arsénico o hidrocarburos aromáticos policíclicos Chinches Dermatitis alérgica por alérgenos como látex y cromato Dermatitis de contacto por limpiadores y disolventes irritantes Sarna

Para la potencial exposición a metales pesados (cap. 20), los valores sanguíneos pueden ser diagnósticos. En caso de exposición a otros agentes, un ensayo de retirada, seguido de reexposición, puede ser de gran ayuda, siempre y cuando se realice de forma segura.

Síndromes clínicos frecuentes

Si bien la exposición ambiental y la exposición laboral pueden causar o reagudizar numerosos cuadros clínicos, ciertos síndromes resultan especialmente frecuentes o problemáticos (tabla 16-2).

TABLA 16-2 TRASTORNOS DE LA SALUD DE ORIGEN LABORAL Y AMBIENTAL MÁS FRECUENTES EN MEDICINA GENERAL

TRASTORNO	ENTORNO DE EXPOSICIÓN	COMENTARIO
Asma	Prácticamente cualquier lugar de trabajo, interior o exterior	Asma de nueva aparición, recrudescente o reagudizada
Trastornos pulmonares intersticiales, parenquimatosos e inflamatorios	Polvo, metales y material orgánico	Todos los trastornos parenquimatosos tienen una o más causas ambientales
Cáncer de vías respiratorias	Amianto, radón, sílice, humos de combustión, alquitranes y algunos metales	Los fumadores tienen mayor probabilidad de verse afectados
Hipoacusia neurosensorial	Ruido, metales y disolventes	Pérdida de frecuencias altas, especialmente en trabajadores jóvenes
Trastornos musculoesqueléticos de tronco y extremidades	Actividades o posturas forzadas o repetitivas	El frío, las vibraciones y el estrés laboral son factores contribuyentes
Irritación de vías respiratorias superiores	Polvo y humos	Más frecuente en fumadores y personas con tendencia a la alergia
Enfermedad inespecífica relacionada con el edificio	Trabajo de oficina	Deben excluirse causas *específicas*
Dermatitis alérgica o irritante	Exposición repetida de piel desprotegida	La exposición laboral y la ambiental se deben considerar en todos los casos
Sensibilidades químicas múltiples	Cualquiera	Complicación de exposición ambiental adversa

Tomado de Cullen MR. Principles of occupational and environmental medicine. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020: Chapter 16.

Asma

Numerosos antígenos presentes en el lugar de trabajo, desde la caspa de animales hasta el látex o ciertas moléculas pequeñas, son responsables hasta de un 20% de los casos de asma iniciada en la edad adulta (cap. 75). Es posible que la relación temporal de los síntomas con la actividad laboral sea su único indicio, y la resolución tras la retirada del ambiente tóxico es la única manera de establecer el diagnóstico.

Enfermedades pulmonares crónicas

La neumoconiosis de los mineros del carbón (cap. 81), la silicosis (cap. 81) y la beriliosis crónica pueden asemejarse a la sarcoidosis (cap. 83) en una radiografía de tórax y todas estas enfermedades reagudizan cualquier enfermedad pulmonar obstructiva crónica subyacente (cap. 76).[5,6] La asbestosis (cap. 81) se parece a la fibrosis pulmonar idiopática (cap. 80), salvo por su afectación pleural. La neumonitis por hipersensibilidad (caps. 80 y 81) se produce en entornos agrícolas, cuando existe contaminación microbiana del material de trabajo. La bronquiolitis obliterante se observa en trabajadores de instalaciones en las que se producen palomitas de maíz para microondas o café, por exposición a diacetilo o a 2,3-pentanodiona. Los compuestos químicos inorgánicos pueden causar alveolitis alérgica.

Cáncer respiratorio

Se ha considerado que la exposición laboral a polvo de carbón, amianto, sílice, hidrocarburos poliaromáticos, gases de escape de motores diésel, alquitrán, asfalto, radón, cromo y formaldehído se asocia a cáncer pulmonar (cap. 177), y los riesgos que tales exposiciones suponen son sinérgicos con el tabaquismo. El amianto es también el principal factor de riesgo de mesotelioma maligno (caps. 86 y 177).

Hipoacusia neurosensorial

El ruido es, tras la edad, la segunda causa de hipoacusia neurosensorial de frecuencias altas (cap. 394).[7] La protección auditiva mitiga o previene la hipoacusia y es necesaria en caso de exposición laboral importante al ruido. La exposición en el trabajo a productos químicos ototóxicos, como los tintes de anilina para tejidos comerciales, también provoca pérdida auditiva.

Trastornos musculoesqueléticos

La lumbalgia (cap. 369) es la afección musculoesquelética más frecuente relacionada con el trabajo. Además de los cuidados habituales, son claves las medidas de prevención laboral.

Otras lesiones musculoesqueléticas crónicas son el síndrome del túnel carpiano (cap. 388), la epicondilitis y la tenosinovitis de De Quervain. La fisioterapia y los medicamentos suelen útiles, si bien la modificación de las actividades de trabajo y ocio potencialmente causales es fundamental.

Trastornos cutáneos

Los eccemas eritematosos suelen deberse a exposiciones laborales o de otro tipo a látex, plásticos, sustancias químicas irritantes, presión de calor o fricción. La identificación y la eliminación del precipitante es esencial. Las pruebas de alergia (cap. 230) a cargo de un médico resultan de ayuda en casos difíciles.

Tipos de exposición frecuentes

Miles de toxinas (tabla 16-3) y otros potenciales riesgos pueden causar o agudizar una amplia variedad de trastornos, aunque ciertos principios básicos y enfoques clínicos sirven para orientar la valoración de su función en la aparición de signos o síntomas en los trabajadores. Los principales determinantes del riesgo de enfermedad clínica son la exposición y la absorción, que en conjunto determinan la dosis de toxina.

Síndrome del edificio enfermo

La ausencia de sistemas seguros y eficaces de calefacción, aire acondicionado e intercambio de aire en interiores puede producir síntomas inespecíficos, como cefalea, fatiga, tos e incluso erupciones cutáneas en varios ocupantes del edificio afectado.[8] Mohos y otros organismos microbianos pueden ser la causa, aunque en ocasiones un irritante específico no se descubre aun realizando numerosas pruebas. La corrección de las causas identificables suele atenuar el problema, si bien en ocasiones es necesaria una limpieza específica o la sustitución de los sistemas.

Metales

La exposición al plomo y al arsénico (cap. 20) es en la actualidad infrecuente en los lugares de trabajo, pero se ha asociado a contaminación del agua potable en EE. UU. y en todo el mundo. El mercurio (cap. 20) está presente en peces marinos grandes. El manganeso (cap. 20) de los humos de soldadura y varias aleaciones causan síntomas extrapiramidales similares a los del párkinson y disfunción del sistema nervioso autónomo. La determinación de las concentraciones suele ser la mejor manera de establecer el diagnóstico.

Disolventes, haluros orgánicos, herbicidas y pesticidas

Los derivados del petróleo, componentes frecuentes de productos utilizados en el lugar de trabajo y en el hogar, son irritantes y, en ocasiones, neurotóxicos y hepatotóxicos (cap. 96). La dioxina, producida por combustión de materiales que contienen cloro, causa sarcomas de tejidos blandos (cap. 187) y, posiblemente, otros tipos de cáncer. El glifosato, utilizado profusamente como herbicida, se asocia a un aumento del riesgo de linfoma no hodgkiniano del orden del 40% (cap. 171). La exposición a insecticidas piretroides se asocia a aumento de la mortalidad.[9]

Partículas en suspensión

La contaminación del aire contribuye de manera sustancial no solo al desarrollo de enfermedades pulmonares y cardiovasculares,[10,11] sino también a la mortalidad por todas las causas.[12] Algunos autores estiman que la contaminación del aire en interiores y exteriores causa entre 6 y 7 millones de muertes al año en todo el mundo, alrededor de dos tercios de las cuales son atribuibles a la contaminación exterior. Los irritantes respiratorios son el dióxido de azufre y las partículas en suspensión de pequeño tamaño potencialmente cargadas de hidrocarburos poliaromáticos proinflamatorios, resultantes de la combustión de madera, carbón o combustible diésel.

Agua

Además de toxinas como plomo y arsénico, más de 800 millones de personas en todo el mundo consumen para beber agua sucia, que puede estar contaminada por bacterias, micobacterias no tuberculosas y protozoos. Esta agua contaminada causa en torno a 3,75 millones de muertes al año en todo el mundo.

Los brotes de enfermedades atribuibles al agua provocan graves enfermedades agudas o crónicas y son causa de muerte, especialmente en inmunodeprimidos. La contaminación del agua no muestra una distribución uniforme. Depende, por ejemplo, de la estacionalidad, de modo que las infecciones entéricas y las enfermedades relacionadas con el agua se producen con mayor frecuencia en temporadas de lluvias abundantes, así como en áreas en las que se registran patrones bimodales de precipitación. Aparte de los fenómenos climáticos, el grado de contaminación depende también del número de patógenos presentes en la fuente de agua, de la antigüedad y buen mantenimiento del sistema, y de si se realizan inspecciones periódicas de la calidad del agua.

Mohos y polvo

Los mohos, con o sin olor detectable, a menudo inducen una respuesta alérgica en las vías respiratorias[13] (cap. 230), en ocasiones como parte de una contaminación más amplia de los sistemas de tratamiento del aire en interiores. El polvo mineral puede ser de sílice,[14] fibra de vidrio, lana mineral y otras fibras sintéticas.

Radiación

La exposición a radiaciones se aborda en el capítulo 18.

Calentamiento global y cambio climático

Véase el capítulo 17.

NORMAS DE SEGURIDAD EN EL TRABAJO

La Occupational Safety and Health Administration (OSHA) publica, promulga y aplica normas para la seguridad y la salud en el trabajo en EE. UU. El National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH), integrado en los Centers for Disease Control and Prevention, no tiene autoridad para expedir normas, pero sus revisiones sobre compuestos químicos, toxicológicos y otros de potencial riesgo aportan evidencias que ayudan a conformar el proceso de establecimiento de normas orientadas a proteger la salud y la seguridad de los trabajadores. Estas normas basadas en la evidencia han sido creadas para proteger a los trabajadores y se aplican mediante de inspecciones de los lugares de trabajo y, con las pertinentes sanciones, en caso de incumplimiento. Cuando se dan situaciones de riesgo para las que no existen normas claras, se exige que el empleador proteja a los trabajadores ante exposiciones potencialmente peligrosas.

VIGILANCIA MÉDICA

La vigilancia médica consiste en el seguimiento sistemático y continuado de trabajadores sometidos a exposición, cierta o potencial, a riesgos en el trabajo. Esta medición y esta valoración determinan luego medidas de prevención secundaria y la posibilidad de evaluar la eficacia de las estrategias preventivas.

JERARQUÍA DE CONTROLES

La jerarquía de los controles de riesgo, desarrollada por el National Institute of Occupational Safety and Health, es un sistema de cinco niveles que describe las medidas –de más a menos contundentes– con las que se puede proteger a los trabajadores de un riesgo. El primer nivel corresponde a la eliminación, con medidas como la prohibición del uso de diclorodifeniltricloroetano (DDT) en la agricultura. El siguiente es el de sustitución, como en el uso de sesquisulfuro en lugar de fósforo blanco en las cerillas, evitando así la necrosis mandibular sufrida por los trabajadores. El tercer nivel es el del uso de controles estructurales para eliminar el riesgo, como en el uso de dispositivos de seguridad para reducir la exposición a pinchazos con aguja entre el personal sanitario. El cuarto nivel es el correspondiente a los controles administrativos, como en el distanciamiento social para reducir la propagación de la infección por coronavirus (COVID-19). En último lugar se encuentra el uso de equipo de protección personal, como en la protección auditiva para reducir la exposición al ruido, cuando no es posible erradicar eliminar el factor de riesgo en sí mismo.

MEDICINA AMBIENTAL

Para comprender y abordar mejor los problemas médicos debidos a la exposición ambiental, se requiere en ocasiones la intervención de médicos y otros profesionales.[15] La labor consiste en evaluar riesgos, abordarlos y comunicarlos, establecer recomendaciones por posibles efectos sobre la salud humana, y evaluar, comprender e interpretar la reglamentación. La gravedad y la urgencia de los problemas ambientales, como las ramificaciones adversas de un clima cambiante (cap. 17) o la justicia ambiental (p. ej., barrios afectados en distinta medida por los residuos tóxicos), pueden variar desde el punto de vista geográfico, pero son, en cualquier caso, retos importantes. La capacidad de obtener antecedentes ambientales detallados ayuda a determinar diagnósticos. Posibles ejemplos son un episodio cardíaco desencadenado por la exposición a contaminación del aire por partículas $< 2{,}5\ \mu$ ($PM_{2,5}$), las enfermedades relacionadas con el calor por trabajar en un ambiente muy caluroso sin climatización o con acceso inadecuado a sombra y/o hidratación, o una enfermedad transmitida por un vector (p. ej., enfermedad de Lyme) en un área en la que previamente no se había aislado el organismo, pero que ha surgido debido al cambio climático.

NORMATIVA EN MATERIA AMBIENTAL

La legislación estadounidense que aborda los peligros ambientales incluye las siguientes leyes:

- Resource Conservation and Recovery Act, que creó el marco legal para el tratamiento adecuado de residuos sólidos, peligrosos y no peligrosos.
- Comprehensive Environmental Response, Compensation, and Liability Act, que en 1980 estableció el programa federal Superfund para limpiar lugares con residuos peligrosos abandonados o incontrolados, y regular las consecuencias de accidentes, vertidos y liberación de otros tipos de contaminantes ambientales que suponen una emergencia.
- Emergency Planning and Community Right-to-Know Act, de 1986, que abordó los riesgos ambientales y de seguridad que planteaban el almacenamiento y la manipulación de productos químicos tóxicos.

BIENESTAR Y RESILIENCIA

El lugar de trabajo debe no solo prevenir y tratar las enfermedades, sino también promover la salud y el bienestar. Bienestar, resiliencia (capacidad de adaptación) y prevención del agotamiento o desgaste profesional *(burnout)* se han convertido en elementos clave de la valoración de la fuerza de trabajo, especialmente en trabajadores sanitarios, algo que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 16-3 ALGUNOS RIESGOS LABORALES Y AMBIENTALES

GRUPO	RIESGO	EFECTO/SÍNTOMAS	TRABAJO/ORIGEN POTENCIAL
Gases nocivos	Argón	Asfixiante simple	Soldadores
	Amoníaco	Irritante pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda	Refrigeración; inyección de amoníaco en el suelo como nutriente vegetal que contiene nitrógeno
	Carbono, monóxido	Asfixiante químico	Mecánico, bombero, altos hornos
	Helio	Asfixiante simple	Fabricación de aviones, componentes electrónicos
	Hidrógeno, cianuro	Asfixiante químico	Trabajadores agrícolas, industria del plástico
	Hidrógeno, fluoruro	Irritante pulmonar, SDRA	Grabado de vidrio
	Nitrógeno	Asfixiante simple, enfermedad de los trabajadores de silos	Soldadores, bomberos
Polvos industriales Neumoconiosis	Amianto	Asbestosis, mesotelioma, cáncer de pulmón, placas pleurales, cáncer de colon, riñón y estómago	Minería
	Carbón	Enfisema, neumoconiosis de los trabajadores del carbón	Minería del carbón, soldadores, gases de escape de diésel
	Sílice	Silicosis	Arenado, fabricación de encimeras de granito
Otros polvos inorgánicos	Estaño	Estannosis	Estaño
	Hierro	Siderosis	Soldadura
Polvos vegetales	Ácido plicático de cedro rojo occidental	Asma ocupacional	Tala forestal, construcción de casas
	Algodón, lino, cáñamo	Bisinosis	Fábricas de hilados y algodón
	Caña de azúcar (hongo)	Bagazosis	Cultivo de caña de azúcar
	Hongos en heno mohoso	Pulmón de granjero	Granjas de animales y agricultura
	Polvo de harina	Asma ocupacional	Panaderos
	Polvos o aerosoles orgánicos	Neumonitis por hipersensibilidad	Cultivos de setas, instalaciones de compostaje, almacenamiento de verduras y hortalizas
Metales	Berilio	Enfermedad del berilio	Fundiciones, fabricantes de metales
	Cadmio	Edema pulmonar	Fabricación de baterías, soldadura de plata
	Cinc	Fiebre por vapores metálicos	Soldadura
	Cobalto	Asma, dermatitis alérgica de contacto, miocardiopatía	Degradación de la prótesis de rodilla/cadera
	Cobre	Fiebre por vapores del metal	Soldadura
	Cromo	Cáncer de pulmón, cáncer de senos nasales, sensibilización	Soldadura sobre acero inoxidable, pintura por pulverización, aplicación de baños de cromado
	Magnesio	Fiebre por vapores del metal	Soldadura blanda y fuerte
	Manganeso	Síndrome parkinsoniano	Soldadura, trituración de minerales, metalurgia
	Mercurio inorgánico	Eretismo, temblor, proteinuria	Personas que trabajan con amalgamas, fabricantes de baterías, fabricantes de lámparas fluorescentes
	Mercurio orgánico	Parestesias, cambios cognitivos, parálisis cerebral	Cadena alimentaria: biometilación del mercurio inorgánico por organismos acuáticos
	Níquel	Sensibilizador, dermatitis, asma, cáncer nasal	Aleaciones para soldar, acero inoxidable, chapado
	Plomo	Intoxicación por plomo, letargo, muñeca caída, línea de plomo, anemia	Plomo ambiental, medicación ayurvédica, fabricación de baterías, esmaltes
	Vanadio, pentóxido	Neumonitis, bronquitis, irritación ocular	Limpieza de calderas y estufas
Compuestos orgánicos	Aromáticos clorados (p. ej., dioxina)	Cloracné	Producción de pulpa y fabricación de pesticidas
	Hidrocarburo alifático n-hexano	Neuropatía, neumonía lipoidea	Uso de disolventes, limpiadores y desengrasantes industriales, uso de lubricantes a base de aceites minerales
	Hidrocarburos aromáticos: benceno	Anemia aplásica, leucemia	Uso de colas para calzado, imprentas, componente de combustible
	Hidrocarburos clorados (p. ej., tricloroetileno)	Cefalea, irritabilidad, depresión del SNC, intolerancia a bebida/alcohol	Limpieza en seco, síntesis química
	Hidrocarburos fluorados (p. ej., perfluoroquímicos)	Posiblemente carcinógenos	Textiles y alfombras resistentes a las manchas, ropa repelente al agua, cera para esquís, fabricación de teflón
	Hidrocarburos halogenados (p. ej., cloroformo)	Nefrotoxicidad, depresión respiratoria	Industria de la construcción, del papel y del cartón
Plásticos	Acrilatos/metacrilatos	Irritante, alérgeno de contacto	Fabricación de plexiglás, uso de masilla selladora
	Cloruro de vinilo	Angiosarcoma hepático	Monómero de cloruro de vinilo, operaciones de polimerización
	Fluoropolímeros (p. ej., teflón)	Fiebre por vapores de polímeros	Fabricación de teflón
Pesticidas	Carbamatos (p. ej., carbarilo)	Inhibición de la acetilcolina esterasa	Fabricación y aplicación de pesticidas, gestión forestal, manejo de plagas
	Fumigantes (p. ej., dibromocloropropano)	Oligospermia	Fumigadores de suelos
	Fungicidas (p. ej., pentaclorofenol)	Anemia aplásica, cloracné	Conservantes de madera (postes telefónicos) y estructuras de muelles y embarcaderos
	Herbicidas (p. ej., paraquat)	Fibrosis pulmonar	Agricultura, silvicultura
	Organofosforados (p. ej., paratión)	Inhibición de la acetilcolinesterasa, parestesias	Pesticidas, agricultura, silvicultura
	Piretrinas (p. ej., permetrina)	Parestesias por contacto con la piel, dermatitis	Silvicultura, agricultura
Peligros físicos	Calor	Enfermedades relacionadas con el calor	Trabajadores al aire libre, deportistas, trabajadores del campo
	Disbarismo	Fatiga, piel moteada, rotura de tímpano	Buceadores profesionales y deportivos
	Frío	Hipotermia, congelación	Trabajadores de la construcción, oficios al aire libre
	Láseres	Quemaduras leves, cataratas	Soldadura, cirugía estética
	Radiación infrarroja	Daño en cristalino, córnea o retina, quemaduras en la piel	Operaciones de fusión, soplado y modelado del vidrio
	Radiación ionizante	Cáncer	Medicina nuclear, técnico en rayos X
	Radiación por radiofrecuencia (ondas de radio y microondas)	Quemaduras	Telecomunicaciones, electrocirugía
	Radiación ultravioleta	Fotoqueratoconjuntivitis o conjuntivitis por destello del soldador, cataratas	Fontaneros, soldadores, instaladores de maquinaria, montadores, fabricantes de herramientas
	Ruido	Pérdida de audición	Construcción, minería, trabajadores en granjas de animales
	Vibración	Dedo blanco por vibración	Martillo neumático, motosierra

SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; SNC, sistema nervioso central.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Green-McKenzie J, Khan A, Redlich C, et al. The future of occupational and environmental medicine. *J Occup Environ Med*. 2022;64:e857-63.
2. ACOEM Committee on Ethical Practice in Occupational and Environmental Medicine. *Code of Ethics*. Elk Grove, IL: ACOEM; 2009 https://acoem.org/about-ACOEM/Governance/Code-of-Ethics. Accessed March 15, 2023.
3. Ringen K, Dement J, Welch L, et al. How much have adverse occupational health outcomes among construction workers improved over time? Evidence from 25 years of medical screening. *Am J Ind Med*. 2023;66:18-29.
4. U.S. Bureau of Labor Statistics. *Survey of Occupational Injuries and Illnesses Data 2020*. Washington, DC: BLS; 2020 https://www.bls.gov/iif/soii-data.htm. Accessed March 15, 2023.
5. Lytras T, Beckmeyer-Borowko A, Kogevinas M, et al. Cumulative occupational exposures and lung-function decline in two large general-population cohorts. *Ann Am Thoracic Soc*. 2021;18:238-46.
6. Blanc PD, Annesi-Maesano I, Balmes JR, et al. The occupational burden of nonmalignant respiratory diseases. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:1312-34.
7. United States Department of Labor. Occupational Safety and Health Administration. *1910.95 - Occupational Noise Exposure*. https://www.osha.gov/laws-regs/regulations/standardnumber/1910/1910.95. Accessed March 15, 2023.
8. González-Martín J, Kraakman NJR, Pérez C, et al. A state-of-the-art review on indoor air pollution and strategies for indoor air pollution control. *Chemosphere*. 2021;262:128376.
9. Bao W, Liu B, Simonsen DW, et al. Association between exposure to pyrethroid insecticides and risk of all-cause and cause-specific mortality in the general U.S. adult population. *JAMA Intern Med*. 2020;180:367-74.
10. Rajagopalan S, Landrigan PJ. Pollution and the heart. *N Engl J Med*. 2021;385:1881-92.
11. Liu C, Cai J, Chen R, et al. Coarse particulate air pollution and daily mortality: a global study in 205 cities. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206:999-1007.
12. Liu C, Chen R, Sera F, et al. Ambient particulate air pollution and daily mortality in 652 cities. *N Engl J Med*. 2019;381:705-15.
13. Castner J, Barnett R, Moskos LH, et al. Home environment allergen exposure scale in older adult cohort with asthma. *Can J Public Health*. 2021;112:97-106.
14. Hoy RF, Chambers DC. Silica-related diseases in the modern world. *Allergy*. 2020;75:2805-17.
15. Rojas-Rueda D, Morales-Zamora E, Alsufyani WA, et al. Environmental risk factors and health: an umbrella review of meta-analyses. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:704.
16. Khan N, Palepu A, Dodek P, et al. Cross-sectional survey on physician burnout during the COVID-19 pandemic in Vancouver, Canada: the role of gender, ethnicity and sexual orientation. *BMJ Open*. 2021;11:e050380.
17. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *Taking Action Against Clinician Burnout: A Systems Approach to Professional Well-Being*. Washington, DC: National Academies Press; 2019.
18. De Simone S, Vargas M, Servillo G. Organizational strategies to reduce physician burnout: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33:883-94.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

puso especialmente de relieve la pandemia de COVID-19.[16] Por ejemplo, la habilitación de opciones de relajación física reduce el estrés de los trabajadores sanitarios.[A1] El fomento de la resiliencia y el bienestar colectivos e individuales es una tarea fructífera en la prevención del desgaste en el trabajo, importante riesgo laboral que afecta a la vida personal y profesional de los empleados y que tiene un importante impacto negativo en pacientes y clientes y en la estabilidad económica de las instituciones. La organización del trabajo es un factor importante que causa y propaga el desgaste profesional, y abordar estas cuestiones requiere vigilancia para identificar la magnitud del problema, una atenta consideración de las potenciales explicaciones clave y un esfuerzo coordinado entre los trabajadores de primera línea, los servicios de salud mental, los líderes institucionales y las partes interesadas pertinentes.[17,18]

PREPARACIÓN PARA EMERGENCIAS Y GESTIÓN DE CATÁSTROFES

Las funciones clave de la medicina del trabajo y ambiental consisten, como quedó patente durante los primeros meses de la pandemia de COVID-19, en la preparación para emergencias, gestión de emergencias, evaluación de la exposición, identificación de riesgos, prevención de enfermedades, vigilancia y salud poblacional. El conocimiento de amenazas concretas (peligros químicos, biológicos, radiológicos y físicos) y de los agentes de bioterrorismo (cap. 19) ayuda a proteger a los trabajadores, sus familias y la población en general. La planificación de la gestión de emergencias pasa por la movilización de recursos, la comunicación, el aprovisionamiento de productos médicos, la financiación y la planificación de contingencias, a menudo en colaboración con instituciones locales, estatales o federales. Es asimismo esencial el abordaje de las necesidades de seguridad y salud mental de los trabajadores y profesionales de emergencias.

PAPEL DEL PROFESIONAL MÉDICO

Los médicos han de estar preparados para afrontar eficazmente los retos que plantea la naturaleza cambiante del trabajo y de nuestro entorno. Deben reconocer que su labor va más allá de la mera asistencia de la dolencia clínica de un trabajador, para tener en cuenta los riesgos del lugar de trabajo que podrían afectar a los empleados. Los médicos han de considerar tanto las causas de enfermedad relacionadas con el trabajo como las no laborales, entendiendo, por ejemplo, que enfermedades ortopédicas o neurológicas pueden predisponer a lesiones en el lugar de trabajo y, viceversa, que una enfermedad pulmonar subyacente puede predisponer a una afección pulmonar ambiental y que un estado preexistente de ansiedad o depresión puede agudizar el desgaste o agotamiento profesional. Cuando el grado de complejidad supera el ámbito de actuación del médico general, está indicada la derivación a un especialista en medicina del trabajo y ambiental, que cuenta con preparación para prevenir, mitigar y controlar los riesgos, y gestionar la fuerzas laborales en el nivel poblacional.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Zhang M, Murphy B, Cabanilla A, et al. Physical relaxation for occupational stress in healthcare workers: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Occup Health*. 2021;63:e12243.

17

EFECTOS DEL CAMBIO CLIMÁTICO SOBRE LA SALUD

JEREMY HESS Y KRISTIE EBI

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

El clima es un importante elemento contextual para la salud y el bienestar de las personas. El cambio climático antropogénico ha demostrado que los supuestos mantenidos durante tanto tiempo acerca de la estacionalidad climática ya no son válidos, y nuestras actividades y nuestros sistemas sanitarios han de ajustarse de manera urgente, en algunos casos de forma primordial, para adaptarse al cambio que está teniendo lugar en los patrones climáticos. La educación y la práctica en atención de la salud también deben cambiar. Para reducir daños, el sector de la salud en su conjunto tiene la obligación de disminuir de forma drástica sus emisiones de gases de efecto invernadero y los médicos deben adquirir unos conocimientos básicos sobre los impulsores del cambio climático y su impacto, y conocer las estrategias prioritarias para reducir y gestionar el riesgo.[1] Los facultativos han de comprender el modo en que el cambio climático afectará a sus pacientes y a las comunidades en las que ejercen, y deben adoptar una actitud resuelta en la mejora de la sostenibilidad de los sistemas y servicios de salud.

CÓMO AFECTA EL CAMBIO CLIMÁTICO A LA SALUD

El clima, que es el promedio de patrones climáticos en una determinada localización durante décadas, es la base de las expectativas a largo plazo, mientras que el tiempo es más variable y conforma las experiencias del día a día. No obstante, el supuesto implícito de que el clima del pasado predice patrones de tiempo del futuro ha dejado de ser válido. El cambio climático antropogénico, impulsado por las emisiones de gases de efecto invernadero a la atmósfera por parte del ser humano, está socavando la hipótesis de estacionalidad.

El clima, que es un factor fundamental de la salud y la enfermedad,[2] determina la ecología de la vida en un lugar determinado, incluidas la ecología social de los asentamientos humanos. A pesar de la habitual variabilidad climática, de la que es un ejemplo el recurrente fenómeno de El Niño-Oscilación del Sur, el clima en la Tierra se ha mantenido bastante estable dentro de un intervalo relativamente estrecho a lo largo de milenios.[3]

Debido a las emisiones a la atmósfera de gases de efecto invernadero generados por el hombre, las expectativas climáticas ya no se basan en la experiencia pasada, lo que tiene implicaciones potencialmente profundas para la salud humana y, en consecuencia, para la salud pública y la práctica médica. El cambio climático afecta a la seguridad en materia de salud, a los determinantes de salud, al riesgo de determinadas enfermedades y al modo en que la infraestructura y la capacidad del sistema sanitario serán capaces de responder a los retos del siglo XXI.

El cambio climático antropogénico se basa en sencillos principios físicos. Como resultado del aumento de las emisiones de gases de efecto invernadero (principalmente dióxido de carbono, pero también metano, hidrofluorocarbonos y muchas otras especies de vida corta), la atmósfera terrestre está reteniendo una fracción mayor de energía solar. Esta energía se transfiere a la tierra, al agua y a la atmósfera. De este modo, al aumentar la energía procedente de océanos más calientes, las tormentas son más fuertes, encierran más precipitaciones y provocan más inundaciones. El aumento del calor atmosférico seca los suelos más rápidamente, y las olas de calor son más intensas y persisten durante más tiempo. El calentamiento derrite la nieve y el hielo sobre la tierra, elevando en consecuencia los niveles del mar. Además, el calentamiento acelera las reacciones fotoquímicas que son responsables de la formación de ozono a nivel del suelo, que es un contaminante del aire. Los niveles de dióxido de carbono en los océanos se equilibran con los niveles en la atmósfera, aumentando, en consecuencia, la concentración de ácido carbónico; este ácido débil disuelve el carbonato cálcico, amenazando con colapsar los ecosistemas marinos basados en poblaciones de animales con caparazón. Estas formas de impacto ya son apreciables en el calentamiento medio global de la superficie de 1,2 °C por encima de las temperaturas preindustriales. Un escenario de altas emisiones durante todo el siglo XXI daría como resultado un calentamiento de 5,7 °C hacia final de siglo. Los extensos y catastróficos efectos se tornan gradualmente más probables con cada unidad adicional de calentamiento. Por ejemplo, se estima que hasta un 90% de los corales de aguas cálidas morirán si se produce un calentamiento de 1,5 °C.

Las implicaciones para la salud y el bienestar del ser humano son importantes. El impacto sobre la salud es consecuencia de una combinación de vulnerabilidad poblacional dependiente de la situación sociodemográfica y del estado de salud, sensibilidad climática de vías responsables de enfermedades relevantes y ausencia de inversiones en medidas de protección que podrían reducir la exposición y promover la pronta recuperación en caso de producirse los efectos adversos esperados.

El impacto ambiental del cambio climático (fig. 17-1) afecta a muy diversas vías. Algunas de ellas son relativamente directas, como la exposición al calor, que causa estrés por calor y golpe de calor (cap. 95), así como exacerbación del esfuerzo al que se ven obligados los sistemas cardiovascular, respiratorio y renal. El calor afecta también a determinantes de salud, al reducir la productividad económica y aumentar la probabilidad de delitos violentos. Los fenómenos meteorológicos extremos, que traen consigo olas de calor, tormentas, inundaciones, incendios forestales y desastres climáticos, como las sequías, tienen un importante impacto sobre la salud, al aumentar las lesiones y exacerbar las enfermedades crónicas, la ansiedad y la depresión.

El cambio climático afecta también a otros muchos aspectos, menos directos, pero que son importantes para la salud humana, desde la contaminación del aire (el calor y la radiación solar afectan al desarrollo de ozono a nivel del suelo y los incendios forestales liberan partículas contaminantes al aire) hasta aeroalérgenos (el inicio y la intensidad de la temporada de pólenes guardan relación con las temperaturas).[4] Las enfermedades infecciosas son especialmente sensibles a las variaciones climáticas, que afectan a los índices de reproducción y distribución geográfica de patógenos (cap. 303), incluyendo los vectores de enfermedades transmitidas por agua o alimentos, como las garrapatas, que pueden ser portadoras de la enfermedad de Lyme (cap. 296), y los mosquitos, que transmiten el dengue, las enfermedades por el virus del Zika o por el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

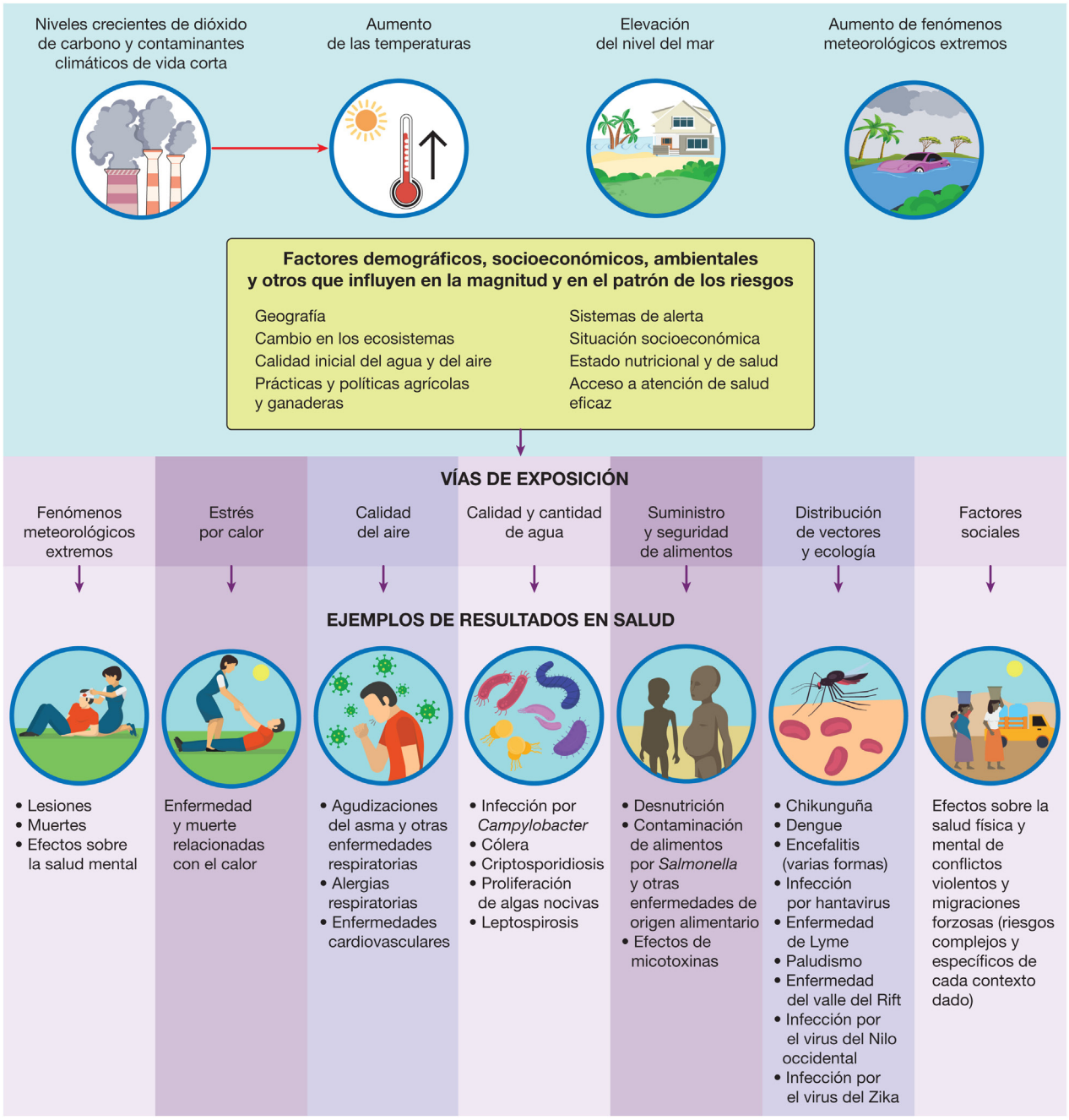

FIGURA 17-1. Principales riesgos para la salud asociados al cambio climático. (Tomado de Haines A, Ebi K. The imperative for climate action to protect health. *N Engl J Med.* 2019;380:263-273. Reproducido con autorización.)

virus del chikunguña, y la fiebre amarilla (caps. 351 y 352), así como infecciones de la piel y los tejidos blandos.[5] El impacto nutricional se produce por distintas vías, como la alteración en la producción de los alimentos por condiciones meteorológicas extremas, la disminución del contenido en proteínas y micronutrientes de las cosechas de alimentos de primera necesidad y el colapso de ecosistemas productivos que son clave para la subsistencia.[6] A nivel planetario, cabe prever que la subidas de los niveles del mar y los factores de estrés ecológico den lugar a amplios desplazamientos y migraciones, que supondrán todo un reto.

EVIDENCIA RECIENTE E IMPACTO PREVISTO DEL CAMBIO CLIMÁTICO SOBRE LA SALUD

Los efectos del cambio climático sobre la salud ya son patentes. Los patrones que así lo anuncian contemplan brotes y episodios centinela (tabla 17-1), cambios en el endemismo, introducción y establecimiento de nuevas enfermedades, y patrones cambiantes de riesgos subyacentes y agentes estresantes que afectan a los determinantes de salud. Por ejemplo, las tasas de mortalidad relacionadas con el calor están aumentando globalmente y el 37% de la mortalidad relacionada con el calor puede ahora atribuirse al cambio climático.[7]

En 2004, en Alaska, un brote de *Vibrio parahaemolyticus* (cap. 278) desplazó el alcance de ese patógeno más de 1.000 km hacia el norte; por otro lado, la enfermedad de Lyme (cap. 296) avanza de manera constante hacia el norte en Norteamérica;[8] la alergia al polen de artemisa (cap. 230), históricamente muy infrecuente en Europa, muestra una prevalencia creciente,[9] y la elevación del nivel del mar está requiriendo la reubicación de diversas comunidades costeras (v. fig. 17-1).[10] Otras desviaciones, como los cambios en el área de distribución de *Aedes albopictus,* que transmite la enfermedad por el virus del Zika, el dengue y la enfermedad por el virus del chikunguña (caps. 351 y 352), y de *Phlebotomus,* transmisor de la leishmaniosis (cap. 319), han surgido impulsadas por el cambio climático y aumentan el riesgo de dichas enfermedades infecciosas.[11]

La magnitud y el momento en que se producirán los efectos más graves dependerán de las múltiples decisiones que habrá de tomar la sociedad en las próximas décadas. Un considerable calentamiento futuro es inevitable, a la vista de las emisiones de gases de efecto invernadero hasta la fecha. En torno a mediados de siglo, las decisiones referentes a medidas de protección sanitarias y sociales, como el grado de inversión de las sociedades en atención básica para la salud física y mental, los sistemas de salud, la educación, la protección económica y una infraestructura con capacidad de adaptación (resiliente) al clima, serán los determinantes principales del impacto climático. A partir de mediados de siglo, los riesgos climáticos y las tensiones asociadas, al superar en muchos lugares las medidas de protección, tendrán un grave impacto, cuyo alcance dependerá del grado de preparación y de la manera en que el mundo sea capaz de reducir con éxito las emisiones de gases de efecto invernadero en las próximas dos décadas.



E-FIGURA 17-1. **Marco operativo de la Organización Mundial de la Salud para sistemas de salud resilientes al clima.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Romanello M, Di N, Drummond P, et al. The 2022 report of the *Lancet* Countdown on health and climate change: health at the mercy of fossil fuels. *Lancet*. 2022;400:1619-54.
2. Ebi KL, Vanos J, Baldwin JW, et al. Extreme weather and climate change: population health and health system implications. *Annu Rev Public Health*. 2021;42:293-315.
3. Krapp M, Beyer RM, Edmundson SL, et al. A statistics-based reconstruction of high-resolution global terrestrial climate for the last 800,000 years. *Sci Data*. 2021;8:228.
4. Xian X, Zhao H, Wang R, et al. Climate change has increased the global threats posed by three ragweeds (*Ambrosia* L.) in the Anthropocene. *Sci Total Environ*. 2023;859:160252.
5. Semenza JC, Rocklov J, Ebi KL. Climate change and cascading risks from infectious diseases. *Infect Dis Ther*. 2022;11:1371-90.
6. Macdiarmid JI, Whybrow S. Nutrition from a climate change perspective. *Proc Nutr Soc*. 2019;78:380-7.
7. Vicedo-Cabrera AM, Scovronick N, Sera F, et al. The burden of heat-related mortality attributable to recent human-induced climate change. *Nat Clim Chang*. 2021;11:492-500.
8. Nelder MP, Wijayasri S, Russell CB, et al. The continued rise of Lyme disease in Ontario, Canada: 2017. *Can Commun Dis Rep*. 2018;44:231-6.
9. Chen K-W, Marusciac L, Tamas PT, et al. Ragweed pollen allergy: burden, characteristics, and management of an imported allergen source in Europe. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;176:163-80.
10. Burkart KG, Brauer M, Aravkin AY, et al. Estimating the cause-specific relative risks of non-optimal temperature on daily mortality: a two-part modelling approach applied to the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2021;398:685-97.
11. Cissé G, McLeman R, Adams H et al Health, Wellbeing, and the Changing Structure of Communities. In: *Climate Change 2022: Impacts, Adaptation and Vulnerability*. Contribution of Working Group II to the Sixth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. https://www.ipcc.ch/report/ar6/wg2/. Accessed March 29, 2023.
12. Haines A, Ebi K. The imperative for climate action to protect health. *N Engl J Med*. 2019;380:263-73.
13. Linares C, Martinez GS, Kendrovski V, et al. A new integrative perspective on early warning systems for health in the context of climate change. *Environ Res*. 2020;187:109623.
14. Lenzen M, Malik A, Li M, et al. The environmental footprint of health care: a global assessment. *Lancet Planet Health*. 2020;4:e271-9.
15. Pichler PP, Jaccard IS, Weisz U, et al. International comparison of health care carbon footprints. *Environ Res Lett*. 2019;14:064004.
16. Malik A, Lenzen M, McAlister S, et al. The carbon footprint of Australian health care. *Lancet Planet Health*. 2018;2:e27-35.
17. Eckelman MJ, Huang K, Lagasse R, et al. Health care pollution and public health damage in the United States: an update. *Health Aff (Millwood)*. 2020;39:2071-9.
18. Ebi KL, Boyer C, Bowen KJ, et al. Monitoring and evaluation indicators for climate change-related health impacts, risks, adaptation, and resilience. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15:1943.
19. Hess JJ, Ranadive N, Boyer C, et al. Guidelines for modeling and reporting health effects of climate change mitigation actions. *Environ Health Perspect*. 2020;128:115001.

PROFESIONALES DE LA SALUD Y CAMBIO CLIMÁTICO

Los médicos deben tener unos conocimientos básicos sobre lo que constituye un sistema sanitario resiliente al clima y sobre el modo en que el cambio climático puede afectar a las poblaciones a las que atienden. Además, deben abogar por reducir las importantes emisiones de gases de efecto invernadero que se generan en el sector sanitario y participar en la construcción de sistemas de salud resilientes al clima (e-fig. 17-1).

Si bien este marco ha sido diseñado fundamentalmente para funcionarios de la salud pública y líderes de los sistemas de salud, tiene una clara relevancia para los médicos de todo el sector de la salud. Hacer énfasis en el liderazgo, por ejemplo, subraya la necesidad de que los médicos hablen públicamente sobre la preparación para el cambio climático y sus efectos, con el fin de priorizar la planificación y políticas, medidas y compromisos dirigidos al público.[12] El énfasis en garantizar el control inteligente de riesgos y la alerta temprana engloba una amplia variedad de actividades, desde la vigilancia de los indicadores de cambio climático (p. ej., episodios de calor extremo y enfermedades relacionadas con el calor; parámetros de temporada de pólenes y enfermedades respiratorias alérgicas) hasta el conocimiento del modo en que los cambios en el clima pueden afectar a la salud individual y comunitaria. Otros aspectos importantes de la adaptación al cambio climático en el sector de la salud son la participación en la planificación y los ejercicios de preparación para catástrofes (anticipándose a episodios más frecuentes y graves de calor extremo, tormentas, incendios forestales y caídas de electricidad), así como el desarrollo y la aplicación de sistemas de alerta temprana[13] para fenómenos extremos y la promoción de la reducción del riesgo de desastres para prevenir y limitar sus efectos adversos sobre la salud.

La reducción de las emisiones de gases de efecto invernadero en el sector de la salud es también una importante prioridad.[14] En efecto, las emisiones de este sector constituyen aproximadamente el 4% del total mundial,[15] por encima de las emisiones globales generadas por los viajes en avión. En EE. UU., el porcentaje es aún más alto –el sector de la salud es responsable de cerca del 10% de las emisiones–.[16] Estas emisiones se asocian con claridad a problemas de salud por la contaminación del aire que suponen. En EE. UU., por ejemplo, la contaminación del aire provocada por la atención de salud causa la pérdida de cerca de 400.000 años de vida ajustados en función de la discapacidad[17] y, a nivel mundial, se registran unos 4,2 millones de muertes prematuras al año en el mundo. Los daños por la contaminación del aire asociados al sector de atención sanitaria en EE. UU. son del mismo orden de magnitud que los asociados a errores médicos.

PRIORIDADES DE INVESTIGACIÓN EN CAMBIO CLIMÁTICO Y SALUD

El sector de la salud debe desarrollar una cada vez mayor evidencia que avale las innovaciones prácticas que serán necesarias para dar respuesta a los retos que plantea el cambio climático.[18,19] Las áreas en las que se ha de hacer más hincapié son las que permitirán profundizar en el conocimiento del modo en que el cambio climático perjudica la salud, en el diagnóstico de los efectos dañinos sobre individuos y poblaciones, en la elaboración, aplicación y evaluación de intervenciones para reducir tales efectos, y en el modo de realizar estimaciones pronósticas más exactas sobre cómo las tendencias actuales y las potenciales actuaciones pueden influir en el futuro.

TABLA 17-1 EJEMPLOS DE EPISODIOS PELIGROSOS RELACIONADOS CON EL CLIMA, VULNERABILIDAD SUBYACENTE Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS RESULTANTES

EPISODIO PELIGROSO	VULNERABILIDAD	BROTES DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS
Huracán Katrina en EE. UU.	Falta de agua, saneamiento e higiene en grandes refugios para evacuados	Gastroenteritis por norovirus
Ciclones Idai y Kenneth en Mozambique	Hacinamiento y falta de agua, saneamiento e higiene en los campamentos para desplazados	Enfermedades diarreicas, paludismo
128 episodios de inundaciones, tormentas y sequías	Desplazamiento	Sarampión, cólera, leishmaniosis cutánea, dengue
Intensas lluvias y temperaturas elevadas en Yemen	Contaminación de aguas superficiales	Cólera
Inundaciones monzónicas en Pakistán	Récord de episodios de inundaciones	Diarrea aguda, leptospirosis, paludismo, leishmaniosis
Lluvias intensas en Europa	Sistemas sobrepasados de distribución y tratamiento de aguas	Enfermedades transmitidas por el agua, como la infección por *Cryptosporidium*
Sequía en África	Escasez de agua e higiene deficiente	Cólera

Modificado de Semenza JC, Rocklov J, Ebi KL. Climate change and cascading risks from infectious diseases. *Infect Dis Ther.* 2022;11:1371-1390; https://doi.org/10.1007/s40121-022-00647-3.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

18 LESIONES POR RADIACIÓN

DAVID J. BRENNER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

RADIACIÓN IONIZANTE

DEFINICIONES

Las radiaciones ionizantes son los rayos X y γ, las partículas α y β e (indirectamente) los neutrones. Al contrario que las radiaciones no ionizantes, como las ondas de radio, las microondas, la luz infrarroja, la luz visible y la radiación ultravioleta (UV), estas radiaciones ionizantes tienen suficiente energía para sacar a los electrones de sus órbitas atómicas o moleculares, rompiendo así, potencialmente, los enlaces químicos de moléculas biológicas clave como las del ADN.

Una diferencia clave entre las diversas radiaciones ionizantes es su capacidad de penetrar en la materia (fig. 18-1). Por ejemplo, las partículas α tienen un rango muy limitado, que se mide en micrómetros. Como las partículas α no pueden atravesar la piel, su relevancia para la salud se encuadra solo en el contexto de la exposición interna por inhalación o ingestión de materiales radiactivos que emitan partículas α. Las partículas β, que tienen rangos intermedios, pueden detenerse habitualmente con una hoja de papel. Por el contrario, los rayos X, los rayos γ y los neutrones son muy penetrantes y difíciles de detener.

Las radiaciones ionizantes las emiten materiales radiactivos, que pueden ser naturales o artificiales, usando máquinas como reactores nucleares. La cantidad de radiación ionizante emitida por un material radiactivo está determinada por su actividad, medida en becquerelios (1 Bq = 1 desintegración radiactiva/segundo) o curios (Ci).

La radiactividad debe distinguirse de la dosis absorbida, que es una medida de cómo una estructura de interés, como una persona o un órgano, absorbe en realidad la energía ionizante. La unidad de medida básica de la dosis absorbida, que es la energía depositada por unidad de masa, es el gray (1 Gy = 1 J/kg). La *dosis equivalente* tiene en cuenta el hecho de que no todos los tipos de radiación tienen la misma eficacia, la *dosis eficaz* tiene en cuenta el hecho de que no todos los órganos del cuerpo tienen la misma sensibilidad a la radiación ionizante y la *dosis colectiva* es una medida de la dosis eficaz liberada sobre toda una población expuesta (tabla 18-1).

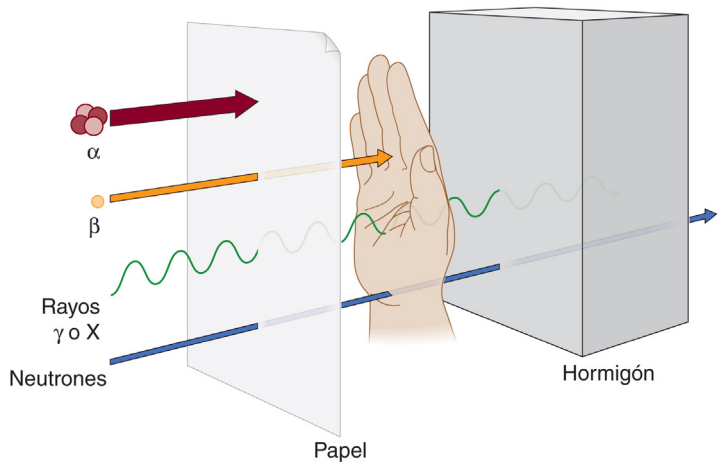

FIGURA 18-1. **Ilustración esquemática de los rangos relativos de las partículas α, los rayos β, los rayos X o los rayos γ y los neutrones en su grado de penetración a través de la materia.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 18-1 CANTIDADES Y UNIDADES ESTÁNDAR ASOCIADAS A LA EXPOSICIÓN A LA RADIACIÓN IONIZANTE

CANTIDAD	DEFINICIÓN	UNIDADES
Dosis absorbida	Energía por unidad de masa	Gray (Gy)
Dosis equivalente	Dosis media por factor de ponderación específico del tipo de radiación	Sievert (Sv)
Dosis eficaz	Suma de dosis equivalentes en todos los órganos expuestos, cada una multiplicada por un factor de sensibilidad relativa del órgano apropiado	Sievert (Sv)
Dosis colectiva	Suma de dosis eficaces en una población de sujetos expuestos	Persona-Sv

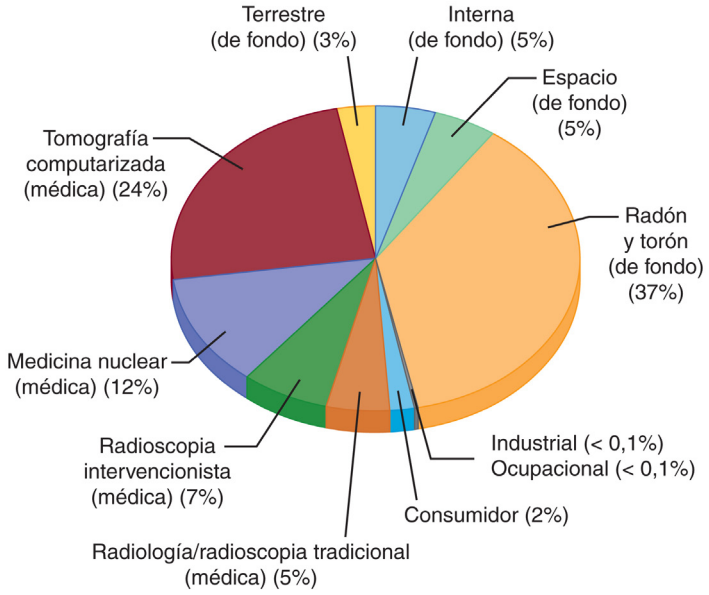

FIGURA 18-2. Principales fuentes de exposición a la radiación en un sujeto medio de EE. UU. (Tomado de Hall EJ, Giaccia AJ. *Radiobiology for the Radiologist.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.)

EPIDEMIOLOGÍA

La exposición a la radiación puede proceder de fuentes naturales, exposiciones médicas terapéuticas o diagnósticas o de exposiciones accidentales de individuos o poblaciones grandes. Las fuentes naturales y las pruebas radiológicas son los principales (y casi iguales) contribuyentes a la dosis colectiva de radiación de la población estadounidense (fig. 18-2).

Fuentes naturales de radiación ionizante

La mayor fuente natural de radiación es la del gas radón, que es un emisor de partículas α. El radón es un componente de todas las rocas, en particular de las del tipo granítico. El radón es miembro de una cadena de elementos radiactivos que comienza con el uranio natural y las desintegraciones radiactivas de un elemento al siguiente; único en esta cadena de elementos, el radón es un gas, que puede salir del suelo y dar lugar a concentraciones altas en los sótanos y los pisos más altos de las casas. La exposición prolongada al gas radón puede provocar cáncer de pulmón porque las partículas α pueden dañar el epitelio bronquial del pulmón. Las tres otras principales fuentes de exposición natural a la radiación son la exposición terrestre (rayos γ emitidos por materiales radiactivos naturales del suelo), a las radiaciones espaciales (sobre todo los rayos cósmicos intergalácticos que atraviesan la atmósfera) y la radiación interna (de elementos radiactivos naturales del cuerpo, como el potasio 40).

Exposiciones médicas

La fuente aislada de exposición médica de mayor tamaño es la tomografía computarizada (TC), que contribuye de media a alrededor de un 25% de la dosis colectiva de la población estadounidense. Esta fuente de exposición es reciente porque la TC solo se ha usado de forma frecuente desde los años ochenta. Pero ahora se realizan unos 70 millones de TC al año en EE. UU. Además de la TC, la medicina nuclear, la radioscopia intervencionista y la radiología tradicional constituyen juntas en torno al 25% de la dosis colectiva global de la población estadounidense.

TABLA 18-2 LIBERACIÓN ESTIMADA DE YODO Y CESIO RADIACTIVOS DE LOS CUATRO MAYORES ACCIDENTES HISTÓRICOS DE PLANTAS NUCLEARES

	^{131}I (TBq)	$^{137/134}$CS (TBq)
Windscale, 1957	750	20
Three Mile Island, 1979	1	0,000001
Chernóbil, 1986	1.800.000	110.000
Fukushima, 2011	~500.000	~20.000

Accidentes radiactivos

Desde la introducción generalizada de las plantas de energía nuclear, los principales accidentes radiactivos se han convertido en una fuente intermitente, aunque infrecuente, de exposición a la radiación. Los accidentes de Chernóbil en 1986 y de Fukushima en 2011 liberaron mucha más radiactividad que cualquier otro accidente (tabla 18-2). Para personas expuestas a dosis de radiación bajas, muchos síntomas comunes referidos como secuelas inmediatas no eran problemas de salud directamente atribuibles a la radiación, sino a efectos psicológicos y psicosociales.[1]

Terrorismo radiactivo

En el sentido más amplio del término existen dos tipos diferentes de tales amenazas: una de un dispositivo nuclear improvisado y la otra de un dispositivo de dispersión radiactiva, lo que a veces se denomina una *bomba sucia*.[2,3] Las dos son muy diferentes en términos de sus posibles consecuencias y también difieren en la probabilidad de que sucedan.

Las consecuencias de la explosión de un dispositivo nuclear improvisado, quizás similar a aquellos detonados en Hiroshima o Nagasaki, aunque con más probabilidades de explotar a nivel del suelo, serían devastadoras en términos de pérdidas de vidas y lesiones importantes. Por ejemplo, la explosión en la superficie durante el día de un dispositivo nuclear improvisado de 20 kT en el centro de Manhattan podría afectar a 2,2 millones de personas, que se expondrían a dosis altas de radiación, y de ellas quizás solo sobrevivirían 1,6 millones.

Por el contrario, las consecuencias de la explosión de un dispositivo de dispersión radiactiva o bomba sucia, que dispersaría cantidades muy pequeñas o muy grandes de material radiactivo, afectaría probablemente a una zona espacial relativamente pequeña en la que los sujetos se verían afectados de forma significativa, así como a una zona mucho mayor en las que los sujetos se expondrían a niveles muy bajos de radiactividad. La importancia de una bomba sucia depende de la cantidad de radiactividad presente en el dispositivo y de la eficiencia con la que la explosión aerosolice y disperse el material radiactivo. Por supuesto, las consecuencias de un dispositivo de dispersión radiactiva van más allá de los efectos sobre la salud y podrían conllevar una ruptura social y económica a gran escala.

BIOPATOLOGÍA

La radiación ionizante puede mutar las células y causar muerte celular. La lesión inicial clave es la rotura de la doble cadena de ADN, aunque son posibles otros tipos de daño. Esta rotura se repara generalmente con rapidez por medio de varios mecanismos, de los que el más importante para la lesión por radiación ionizante es la unión no homóloga de los extremos. La unión imprecisa y no homóloga de los extremos puede dar lugar a pequeñas mutaciones, mientras que la reparación errónea de la rotura de la doble cadena (es decir, la unión de los extremos equivocados de la rotura) puede llevar a translocaciones e inversiones cromosómicas, a fusiones teloméricas y otras alteraciones estructurales cromosómicas a largo plazo.

Aunque las translocaciones e inversiones cromosómicas y las mutaciones puntuales no suelen ser mortales, tales aberraciones cromosómicas inducidas por la radiación pueden ser las primeras lesiones asociadas a la carcinogenia. Por ejemplo, el primer acontecimiento en muchos cánceres hematopoyéticos (caps. 168 y 170) es a menudo la translocación recurrente, que a su vez da lugar a la fusión de genes localizados en los puntos de rotura de la translocación. Las mutaciones puntuales y las eliminaciones inducidas por la radiación también se asocian a menudo a la pérdida de la heterocigosidad en los genes supresores de tumores.

La reparación errónea de las roturas de la doble cadena puede dar lugar también a aberraciones cromosómicas dicéntricas y anillos céntricos (cap. 166), que son generalmente lesiones mortales que producen, asimismo, la muerte de las células reproductivas debido a que pierden su capacidad de dividirse. Un segundo mecanismo muy distinto de muerte celular inducida por la radiación es la apoptosis, o muerte celular programada, que es importante, por ejemplo, tras la exposición a la radiación de las células hematopoyéticas y de las células de las criptas yeyunales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las consecuencias de la exposición a la radiación dependen de la dosis y también de si la exposición se produjo en todo el cuerpo o solo en parte de él. Tras la exposición de todo el cuerpo a dosis altas, las principales consecuencias son los síndromes por radiación aguda, que pueden ser mortales. Tras dosis altas de exposición de una parte del cuerpo, como después de la radioterapia, las consecuencias son muy específicas de los órganos concretos. Estas reacciones tisulares en dosis altas son deterministas, lo que supone que habitualmente hay un umbral por debajo del cual sus efectos no se observan, y su gravedad aumenta a medida que aumenta la dosis. Por el contrario, la principal preocupación de una dosis menor es la de los efectos estocásticos, en los que no hay ningún umbral, y aquí es la probabilidad del efecto la que aumenta con la dosis. El ejemplo más importante de esto es el cáncer inducido por la radiación.

Síndromes agudos por radiación

La dosis de radiación necesaria para matar células que están dividiéndose mediante mitosis es mucho menor que la dosis necesaria para eliminar la capacidad funcional de las células diferenciadas. Como resultado de ello, los síndromes agudos por radiación se relacionan generalmente con la imposibilidad de las células precursoras de restituir a las células funcionales dentro de un órgano, cuando estas últimas necesitan ser restituidas. Los síndromes agudos por radiación suelen progresar a lo largo de cuatro estadios: prodrómico, latencia clínica, enfermedad manifiesta y recuperación o muerte.

Fase prodrómica

Los síntomas prodrómicos (tempranos) se producen poco después de la irradiación, y la dosis de radiación determina la intensidad, la duración y el comienzo. Los síntomas prodrómicos típicos son las náuseas, los vómitos, la anorexia, la astenia, la diarrea, el dolor cólico abdominal y la deshidratación. Con dosis muy altas, estos síntomas pueden aparecer a los pocos minutos de la exposición; pero a dosis algo menores pueden no aparecer durante muchas horas, si es que lo hacen.

Período de latencia

Tras la fase prodrómica, un período de latencia precede habitualmente a la enfermedad manifiesta. Este retraso se produce porque los síndromes posteriores (hematopoyético o digestivo) conllevan la imposibilidad de autorrenovarse a tejidos relevantes, y la enfermedad manifiesta no tiene lugar hasta después de los tiempos de recambio celular típicos de estos tejidos.

Enfermedad manifiesta

El *síndrome hematopoyético* es el resultado de la exposición de todo el cuerpo o de una parte significativa a de 3 a 9 Gy. A estas dosis, la radiación mata las células precursoras hematopoyéticas con actividad mitótica. Surgen entonces los síntomas debidos a la falta de elementos sanguíneos circulantes de unas 4 a 8 semanas después, ya que las células circulantes mueren y no son restituidas. El síndrome hematopoyético puede manifestarse en forma de infecciones y posibles hemorragias, el deterioro de los mecanismos inmunitarios y un posible fallo multiorgánico.

El *síndrome digestivo* se produce habitualmente después de la exposición de todo el cuerpo o de una parte significativa de él a unos 8 Gy o más. Esta dosis conduce a la muerte de las células madre intestinales en las criptas regeneradoras. Los síntomas aparecen entonces cuando las células diferenciadas de las vellosidades se desprenden de forma natural y las células progenitoras son incapaces de producir nuevas células, lo que lleva a una despoblación del recubrimiento epitelial del tubo digestivo. Después de un período de latencia de unos 7 días, la pérdida de las vellosidades, o su acortamiento significativo, en el epitelio intestinal lleva al crecimiento de las bacterias y a un mayor riesgo de septicemia. Los síntomas frecuentes son la anorexia, las náuseas, los vómitos, la diarrea sanguinolenta prolongada, el dolor cólico abdominal, la deshidratación y la pérdida de peso. Si se produce la muerte, esta suele llegar entre 7 y 10 días después.

Con dosis sumamente elevadas de radiación, la muerte suele deberse a un *síndrome cerebrovascular* a los pocos días de la exposición. Se cree que la causa de la muerte son los cambios en la permeabilidad de los vasos sanguíneos pequeños en el encéfalo, que llevan al edema cerebral.

Efectos tardíos sobre órganos específicos después de la radioterapia

Los efectos tardíos yatrógenos sobre órganos específicos son muy predecibles tras una radioterapia que irradia el órgano en cuestión, aunque la intensidad de la respuesta es menos predecible.[4] Estos efectos tisulares pueden dividirse en respuestas orgánicas globales y focales, en las que una parte particular del órgano se irradia de forma diferente (tabla 18-3).

Por ejemplo, la exposición significativa a la radiación del corazón aumenta el riesgo de cardiopatía importante.[5,6] Estos riesgos han sido más notables en las mujeres que han recibido radioterapia por un cáncer de mama situado en el lado izquierdo (cap. 183), en los pacientes tratados con radiación en manto por un linfoma de Hodgkin (cap. 172) y en algunos pacientes tratados de tumores pulmonares adyacentes al corazón. Los efectos de la radiación sobre el corazón pueden ser muy amplios, incluyendo los producidos sobre las arterias coronarias, el miocardio, las válvulas cardíacas y el saco pericárdico. El mayor riesgo, que es proporcional a la dosis cardíaca, empieza a los pocos años de la exposición y continúa durante toda la vida. Estos riesgos de la radiación parecen multiplicar los riesgos cardíacos naturales de fondo, de modo que los pacientes con factores de riesgo cardíaco preexistentes tienen incrementos absolutos de su riesgo de enfermedad cardíaca inducida por la radiación. Los daños por radiación en los pulmones (cap. 82)[7] y en el área colorrectal (cap. 128)[8] también pueden causar una morbilidad importante.

TABLA 18-3 EFECTOS TARDÍOS DETERMINISTAS TÍPICOS ESPECÍFICOS DE UN ÓRGANO DESPUÉS DE UNA DOSIS ALTA DE RADIOTERAPIA

ÓRGANO	CRITERIO DE VALORACIÓN LOCAL	CRITERIO DE VALORACIÓN GLOBAL
Encéfalo, nervios craneales	Debilidad focal, pérdida de visión	Déficit neurocognitivo
Pulmón	Estenosis bronquial	Disnea
Corazón	Estenosis coronaria	Pericarditis, miocardiopatía
Vejiga	Hemorragia	Frecuencia urinaria, diarrea
Intestino	Isquemia, hemorragia	Enteritis

Adaptado de Rubin P, Constine LS, Marks LB, eds. *ALERT—Adverse Late Effects o Cancer Treatment.* Vol. 1: General Concepts and Specific Precepts. Heidelberg: Springer; 2014.

Efectos estocásticos de la radiación

Al contrario que los efectos deterministas de la radiación sobre los órganos, la radiación ionizante también produce efectos estocásticos, en donde la gravedad de la enfermedad no depende de la dosis, pero donde la probabilidad de un efecto aumenta con ella. Estos efectos se deben en gran medida a mutaciones inducidas por la radiación de las células diana, que, a diferencia de la muerte celular, son con diferencia el efecto más importante del efecto cancerígeno de la radiación. Otros posibles efectos estocásticos perjudiciales de la radiación son los defectos génicos inducidos por la radiación en las siguientes generaciones.

Carcinogenia por la radiación

En general, la radiación actúa como un multiplicador de las cifras naturales de fondo del cáncer, aunque hay excepciones: como el cáncer de mama inducido por la radiación, en el que los riesgos de la radiación son en gran medida independientes de las cifras de fondo naturales, y el cáncer de próstata, que no es generalmente un tumor inducido por la radiación. La mayoría de los cánceres inducidos por la radiación se producen muchos años después de la exposición a la radiación, habitualmente en los mismos años de «tendencia al cáncer» (entre los 55 y los 75 años) que los cánceres espontáneos. Entre sus excepciones tenemos los cánceres hematopoyéticos inducidos por la radiación y los cánceres tiroideos inducidos por la radiación, que suelen aparecer a los pocos años de exponerse a la radiación. La sensibilidad del cáncer inducido por la radiación depende de la edad, de modo que las personas expuestas a edades más tempranas tienen riesgos mayores de padecer cáncer a lo largo de la vida.

La mayor parte de lo que se conoce cuantitativamente como riesgos de cáncer inducidos por la radiación procede de estudios realizados en supervivientes de la bomba atómica, que tenían riesgos de cáncer aumentados mensurables: con una dosis de 1 Gy, en un seguimiento de más de 50 años, los supervivientes de la bomba atómica mostraron un aumento del riesgo de cánceres sólidos del 64% en las mujeres y del 20% en los hombres. Aunque se estudiaron a fondo, no se detectaron efectos hereditarios en los hijos de los supervivientes de la bomba.

Los supervivientes a largo plazo de la radioterapia también presentan riesgo aumentado, bajo, pero significativo, de segundos cánceres asociados a radiación.[9] Para dosis bajas, por ejemplo, inferiores a 0,1 Gy, los estudios epidemiológicos son difíciles de realizar e interpretar, por la complejidad de cuantificar incrementos reducidos por encima del riesgo natural de cáncer durante la vida de alrededor del 40%. No obstante, estudios epidemiológicos a gran escala en niños sometidos a TC o que recibieron exposiciones reducidas a yodo radiactivo en Chernóbil mostraron mayor riesgo de cáncer inducido por radiación.

Formación de cataratas por la radiación

La radiación ionizante induce cataratas (cap. 391) con una probabilidad, intensidad y latencia que se relacionan con la dosis de radiación.[10] Los estudios de los supervivientes de la bomba atómica, los trabajadores que limpiaron Chernóbil, los astronautas y los técnicos de rayos X han demostrado una mayor incidencia de cataratas, incluso con dosis de radiación por debajo de 1 Gy. La formación de cataratas debida a la radiación es el resultado de un daño por la radiación a las células en división del cristalino. Como no existe en el cristalino ningún mecanismo para eliminar las células dañadas, las fibras resultantes carentes de transparencia migran hacia el polo posterior del cristalino, donde constituyen el primer estadio de una catarata. Las cataratas subcapsulares posteriores son menos frecuentes que las cataratas nucleares o corticales en la población general, pero son el tipo que suele asociarse a la radiación ionizante.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la lesión por radiación puede considerarse en dos contextos diferentes. El primer contexto se produce cuando se desconoce la dosis de radiación, y el objetivo es calcular la dosis que se emitió con el fin de optimizar el tratamiento. Son ejemplos de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ello los accidentes y los escenarios de terrorismo radiactivo. El segundo contexto se da cuando se conoce la dosis de radiación, en particular después de la radioterapia. Aquí las secuelas (v. tabla 18-3) son predecibles, pero el momento de aparición y gravedad de la lesión lo son menos.

Biodosimetría de la radiación

En un caso de una gran exposición corporal en una dosis de radiación, la primera tarea crítica es estimar la dosis de radiación que el sujeto ha recibido, ya que diferentes síndromes (hematopoyético, gastrointestinal, cerebrovascular) se asocian a distintos intervalos de dosis de radiación. La técnica para estimar la exposición de los sujetos se conoce como *biodosimetría de la radiación*. En este proceso diagnóstico se analiza una pequeña cantidad de un tejido corporal, como sangre u orina, y se miden en la muestra criterios de valoración que dependen de la dosis con el fin de proporcionar la dosis estimada. El criterio de valoración más común de daño del ADN, como, por ejemplo, la presencia de micronúcleos en muestras de sangre, puede evaluarse en la actualidad mediante las técnicas más avanzadas disponibles. Otros criterios de valoración práctica son la expresión génica en la sangre o la inducción de metabolitos en la orina.

Secuelas de la radioterapia

Los síndromes orgánicos determinísticos inducidos por la radiación se observan a intervalos razonablemente predecibles después de la radioterapia. Por ejemplo, la pericarditis por radiación (cap. 62) puede aparecer durante el tratamiento o de meses a años después, al principio con un derrame y posteriormente con un progreso a la constricción pericárdica. La enterocolitis por radiación (cap. 126) puede aparecer de 6 a 12 meses después de una dosis de radiación de 40 a 60 Gy para el cáncer de próstata o las neoplasias malignas ginecológicas. La lesión pulmonar inducida por la radiación puede detectarse en hasta el 50% de los pacientes que reciben radioterapia torácica, pero solo una minoría de ellos presentará síntomas clínicos (cap. 82). Además, la mayoría de los pacientes sometidos a radioterapia experimentará efectos tóxicos cutáneos o mucosos agudos, en particular la dermatitis por radiación, la mucositis oral y la xerostomía.

TRATAMIENTO

Síndromes por la exposición de todo el cuerpo

En las exposiciones inferiores a 2 Gy, no es necesario ningún tratamiento inmediato (fig. 18-3). Para pacientes con potencial síndrome hematopoyético (dosis de entre 2 y 10 Gy), los dos principales abordajes terapéuticos son los antibióticos y los medios de aislamiento, que pueden elevar la DL_{50} (dosis a la que el 50% de los sujetos expuestos mueren) de alrededor de 4 a 8 Gy, y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).[11] Los G-CSF, filgrastim (10 µg/kg/día durante hasta 2 semanas) o pegfilgrastim (2 dosis de 6 mg separadas por 1 semana) están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. para tratar pacientes con mielodepresión inducida por radiación tras un accidente radiológico/nuclear. Las células estromales derivadas de placenta han sido aprobadas por la FDA para el tratamiento de urgencia de la exposición aguda a radiación en un posible episodio nuclear.[12]

El papel del trasplante de médula ósea en el tratamiento de los sujetos con el síndrome hematopoyético es probablemente muy limitado con dosis menores de alrededor de 9 Gy. Después del accidente de Chernóbil, por ejemplo, 13 sujetos se sometieron a trasplantes de médula ósea y 3 muertes se atribuyeron directamente a las secuelas de la intervención en pacientes en los que el grado de exposición no indicaba el trasplante. Los regímenes terapéuticos conservadores, incluidos los antibióticos, el tratamiento citocínico, las transfusiones y los cuidados de enfermería, son claramente eficaces, pero las opciones terapéuticas son muy limitadas por encima de dosis de unos 10 Gy, cuando el síndrome digestivo se convierte en la causa dominante de la muerte.

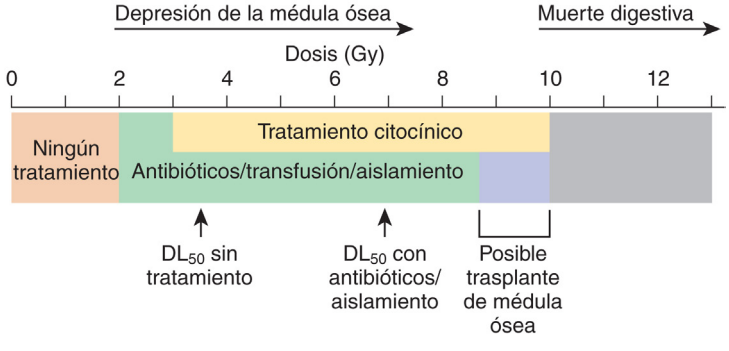

FIGURA 18-3. Tratamiento esquemático recomendado para los síndromes agudos por radiación en función de la dosis estimada que recibió el sujeto. Obsérvese la ventana de dosis muy estrecha en la que podría ser útil el trasplante de médula ósea. DL_{50}, dosis a la que el 50% de las células expuestas mueren en 30 días; Gy, unidades Gray. (Adaptado con cambios de Hall EJ. *Radiobiology for the Radiologist*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.)

Secuelas de la radioterapia

El tratamiento con haces de protones tiene el potencial de reducir los efectos secundarios, en comparación con otras versiones modernas de radioterapia.[A1] Sin embargo, estas ventajas parecen limitarse a situaciones concretas, en particular a casos cáncer de esófago y tumores cerebrales pediátricos localmente avanzados;[13] la relación entre costes y beneficios de la protonterapia resulta incierta. Comparativamente, pocos fármacos han sido aprobados por la FDA para minimizar las secuelas asociadas a la radioterapia. La amifostina (200 mg/m^2/día i.v. antes de cada fracción de radioterapia)[14] está aprobada por la FDA para minimizar la xerostomía asociada a radioterapia, aunque su uso es limitado por su significativa toxicidad, y los datos sobre su eficacia son controvertidos.[15] Diversos fármacos se han diseñado para mitigar o tratar el daño por radioterapia, sobre todo de la barrera mucosa. La palifermina, un factor de crecimiento de queratinocitos humano recombinante, está aprobada por la FDA (60 µg/kg/día en bolo i.v. durante 3 días consecutivos antes de la terapia y durante 3 días consecutivos después de la terapia para la leucemia o el linfoma) con objeto de reducir la mucositis oral grave.[A2] El avasopasem (mimético de la superóxido dismutasa administrado en dosis de 90 mg antes de cada tratamiento) puede reducir la mucositis en pacientes que reciben radioterapia por cáncer de cabeza y cuello.[A3] Se ha constatado que la glutamina[A4] y el cinc[A5] por vía oral aportan cierto beneficio en la reducción de la gravedad de la mucositis oral inducida por la radiación. Sin embargo, no hay fármacos que hayan sido sistemáticamente eficaces contra los efectos secundarios gastrointestinales de la radioterapia pélvica.[A6]

La dermatitis, la mucositis y la xerostomía inducidas por la radioterapia se tratan con fármacos tópicos para la dermatitis (cap. 405), analgésicos para la mucositis y sustitutos de la saliva para la xerostomía. Más allá de la dermatitis, la mucositis y la xerostomía, los efectos tisulares deterministas inducidos por la radiación suelen tratarse de la misma forma que sus correlatos no inducidos por ella. Por ejemplo, el tratamiento de la coronariopatía inducida por la radiación no difiere del de las enfermedades coronarias en general (caps. 56 a 59). Sin embargo, el tratamiento de los síntomas digestivos agudos y crónicos después de la radioterapia requiere un enfoque más especializado debido al riesgo de estenosis local (cap. 128).

PREVENCIÓN

Contramedidas después de accidentes o terrorismo radiactivos

Tres productos farmacéuticos aprobados por la FDA pueden limitar la dosis de radiación causada por exposiciones a radioisótopos específicos: el yoduro de potasio en el caso del yodo radiactivo, el azul de Prusia en el del cesio o el talio radiactivos y el pentaacetato de dietilentriamina (DTPA) en los del plutonio, el americio o el curio. Aunque estas contramedidas farmacéuticas pueden limitar la dosis sobre el órgano y con ello las consecuencias sobre la salud producidas por estos radioisótopos específicos, no pueden usarse para tratar los efectos clínicos adversos causados por ellos.

La administración de yoduro potásico (KI), que contiene yodo no radiactivo, satura el tiroides de yodo no radiactivo y así evita que este absorba la forma radiactiva, la cual puede provocar cáncer tiroideo (cap. 207). Los efectos protectores del KI duran unas 24 h, de modo que debe tomarse diariamente (130 mg en adultos, 65 mg en niños > 3 años, 32 mg en niños de 1 a 3 años, 16 mg en lactantes) mientras haya posibilidades de exposición.

El azul de Prusia (Radiogardase: hexacianoferrato férrico [II]) se une al cesio en el tubo digestivo y limita su reabsorción en el torrente sanguíneo, con lo que reduce la semivida del cesio en el cuerpo de unos 110 días a unos 30 y limita la toxicidad orgánica que produce. La dosis recomendada de azul de Prusia es de 3 g por vía oral tres veces al día en los adultos y de 1 g por vía oral tres veces al día en los niños de 2 a 12 años, durante un mínimo de 30 días.

El DTPA es una sustancia quelante que liga el plutonio, el americio y el curio radiactivos, con lo que reduce su persistencia en el cuerpo. El DTPA se presenta de dos formas: Ca-DTPA y Zn-DTPA; la forma cálcica se considera más eficaz en las primeras 24 h de exposición y la unida al cinc es preferible después, aunque ambas son eficaces a lo largo de varias semanas. Se administran por vía intravenosa (o con un nebulizador), una dosis intravenosa diaria de 1 g en adultos y de 14 mg/kg en niños menores de 12 años.

Varios fármacos empleados como contramedidas se han desarrollado para contrarrestar los síntomas de los síndromes por radiación aguda, se han demostrado eficaces en modelos animales y están en fase de ensayo antes de su aprobación por la FDA.

Pruebas de imagen médicas

La TC es una excelente herramienta diagnóstica y los riesgos individuales asociados a la radiación por TC son bajos. En consecuencia, la gran mayoría de alrededor de 90 millones de TC realizadas anualmente en EE. UU. proporcionan más beneficios que riesgos. Sin embargo, las dosis por órgano de la TC son habitualmente mayores que en las exploraciones radiográficas convencionales, por lo que la TC debe ajustarse a los principios de optimización y justificación. La optimización implica reducir el riesgo de radiación por TC, utilizando protocolos y tecnología mejorados. En términos de

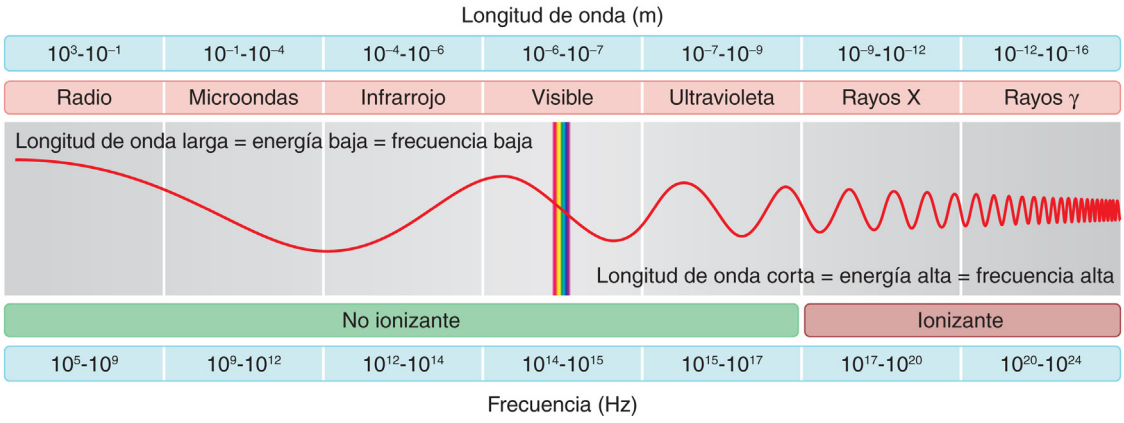

E-FIGURA 18-1. **Espectro electromagnético.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Sato A, Lyamzina Y. Diversity of concerns in recovery after a nuclear accident: a perspective from Fukushima. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15:1-20.
2. Gale RP, Armitage JO. Are we prepared for nuclear terrorism? *N Engl J Med*. 2018;378:1246-54.
3. Socol Y, Gofman Y, Yanovskiy M, et al. Assessment of probable scenarios of radiological emergency and their consequences. *Int J Radiat Biol*. 2020;96:1390-9.
4. Giraud P, Chargari C, Maingon P, et al. Guidelines for external radiotherapy and brachytherapy procedures: 3rd edition. *Cancer Radiother*. 2022;26:2-6.
5. Desai MY, Windecker S, Lancellotti P, et al. Prevention, diagnosis, and management of radiation-associated cardiac disease: JACC scientific expert panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:905-27.
6. Koutroumpakis E, Deswal A, Yusuf SW, et al. Radiation-induced cardiovascular disease: mechanisms, prevention, and treatment. *Curr Oncol Rep*. 2022;24:543-53.
7. Arroyo-Hernández M, Maldonado F, Lozano-Ruiz F, et al. Radiation-induced lung injury: current evidence. *BMC Pulm Med*. 2021;21:9.
8. Dahiya DS, Kichloo A, Tuma F, et al. Radiation proctitis and management strategies. *Clin Endosc*. 2022;55:22-32.
9. Xiang M, Chang DT, Pollom EL. Second cancer risk after primary cancer treatment with three-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiation therapy. *Cancer*. 2020;126:3560-8.
10. Barnard SGR, Hamada N. Individual response of the ocular lens to ionizing radiation. *Int J Radiat Biol*. 2023;99:138-54.
11. Singh VK, Seed TM. Radiation countermeasures for hematopoietic acute radiation syndrome: growth factors, cytokines and beyond. *Int J Radiat Biol*. 2021;97:1526-47.
12. Sher N, Ofir R. Placenta-derived adherent stromal cell therapy for hematopoietic disorders: a case study of PLX-R18. *Cell Transplant*. 2018;27:140-50.
13. Kahalley LS, Peterson R, Ris MD, et al. Superior intellectual outcomes after proton radiotherapy compared with photon radiotherapy for pediatric medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2020;38:454-61.
14. King M, Joseph S, Albert A, et al. Use of amifostine for cytoprotection during radiation therapy: a review. *Oncology*. 2020;98:61-80.
15. Bowen JM, Gibson RJ, Coller JK, et al. Systematic review of agents for the management of cancer treatment-related gastrointestinal mucositis and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019;27:4011-22.
16. Lee KH, Lee S, Park JH, et al. Risk of hematologic malignant neoplasms from abdominopelvic computed tomographic radiation in patients who underwent appendectomy. *JAMA Surg*. 2021;156:343-51.
17. Welch D, Buonanno M, Buchan AG, et al. Inactivation rates for airborne human coronavirus by low doses of 222 nm far-UVC radiation. *Viruses*. 2022;14:684.
18. Villeneuve PJ, Momoli F, Parent M, et al. Cell phone use and the risk of glioma: are case-control study findings consistent with Canadian time trends in cancer incidence? *Environ Res*. 2021;200:111283.
19. Toledano MB, Shaddick G, de Hoogh K, et al. Electric field and air ion exposures near high voltage overhead power lines and adult cancers: a case control study across England and Wales. *Int J Epidemiol*. 2020;49(Suppl 1):i57-66.
20. Carpenter DO. Extremely low frequency electromagnetic fields and cancer: how source of funding affects results. *Environ Res*. 2019;178:108688.

justificación, de asegurarse de que todas las TC están clínicamente justificadas, una sustancial proporción de ellas podría reemplazarse por otras modalidades, como la resonancia magnética para ciertas exploraciones craneales, y por el uso selectivo de la ecografía en el diagnóstico de la apendicitis. Por ejemplo, las TC realizadas en pacientes que se someten a apendicectomía están asociadas a un riesgo aproximadamente un 25% superior de cáncer hematológico posterior.[16] Además, muchas TC podrían evitarse del todo ajustando los criterios de idoneidad.

LESIÓN POR RADIACIÓN NO IONIZANTE

Las radiaciones ionizantes tienen de forma exclusiva la suficiente energía para hacer que la cadena de ADN se rompa, lo que a su vez lleva a la muerte celular y a las mutaciones. Por el contrario, las radiaciones no ionizantes, como las ondas de radio, las microondas, la radiación infrarroja y la luz visible, no tienen la suficiente energía como para romper las cadenas de ADN y ninguna de estas radiaciones se ha asociado a peligros para la salud. Una excepción es la radiación ultravioleta (UV), que es normalmente un mutágeno y un cancerígeno. Una segunda posible excepción es la radiación de la radiofrecuencia, aunque en este caso los indicios epidemiológicos y las consideraciones mecanicistas no proporcionan una prueba sólida de que tenga riesgos sobre la salud.

RADIACIÓN ULTRAVIOLETA

Las radiaciones UV, que forman parte del espectro electromagnético no ionizante, cubren una longitud de onda de unos 150 a 400 nm (intermedio entre la luz visible y los rayos X). A su vez, estas longitudes de onda UV se subclasifican en UVA (de 400 a 320 nm), UVB (de 315 a 280 nm) y UVC (de 280 a 150 nm).

La luz solar es, con diferencia, la mayor fuente de radiación UV para los seres humanos. Debido a la filtración que se produce en la atmósfera, alrededor del 95% del espectro de la UV que alcanza la superficie terrestre es UVA; el resto es casi todo UVB, y una pequeña cantidad de UVC atraviesa la capa de ozono para alcanzar la Tierra. Otras fuentes de exposiciones a la luz UV son las camas y cabinas de rayos UV. Entre las exposiciones industriales están los arcos de soldadura, las antorchas de plasma, las lámparas germicidas y de luz negra, los hornos de arco eléctrico, las operaciones con metales calientes, las lámparas de mercurio-vapor y algunos láseres.

BIOPATOLOGÍA

Las radiaciones UV no penetran con profundidad en los tejidos humanos, de modo que las lesiones que producen ocurren principalmente en la piel y en los ojos. Los efectos biológicos de la radiación UV son atribuibles sobre todo a su absorción por el ADN, donde se producen dímeros de pirimidina y sus productos. Estos productos son eliminados generalmente de forma muy eficiente, sobre todo por medio de la reparación por escisión de nucleótidos, pero también a través de la reparación por escisión de bases, aunque los errores en estos procesos de reparación pueden dar lugar finalmente a mutaciones. Aunque la mayor parte de la radiación UV de la luz solar es UVA, la UVB es mucho mejor absorbida por los ácidos nucleicos, y la mayoría de los efectos biológicos de la luz solar se asocian a la UVB.

Los efectos dañinos de la radiación UV se exacerban en los pacientes que tienen defectos subyacentes en la reparación mediante la escisión de nucleótidos. Por ejemplo, los estudios de los pacientes con la xerodermia pigmentaria han proporcionado pruebas clave del nexo existente entre la luz UV y el cáncer cutáneo. Además, los efectos de la luz UV aumentan a menudo en los pacientes que están tomando medicamentos que contienen sustancias fotodinámicas, como las tetraciclinas, las fluoroquinolonas, los antiinflamatorios no esteroideos, los diuréticos, las estatinas, las fenotiacinas, los tioxantenos y los antimicóticos. Tales reacciones fototóxicas relacionadas con fármacos suelen resolverse después de suspender el fármaco.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los principales efectos agudos de la exposición a la UVB son las quemaduras solares y el eritema, mientras que la exposición a la UVA pocas veces es la causa directa de una quemadura solar. Todas las radiaciones UV son sustancias cancerígenas bien establecidas en la piel (cap. 188). Los carcinomas epidermoides y los carcinomas basales suelen asociarse a múltiples exposiciones o crónicas a la luz del sol, mientras que el melanoma está ligado sobre todo a episodios de quemaduras solares agudas. Los sujetos de piel clara, con piel y ojos con menos melanina, tienden más a presentar todos los efectos de la luz UV porque la melanina actúa como fotoprotector. Las exposiciones agudas del ojo a la UVB (cap. 391) pueden causar el «*flash* del soldador» (fotoqueratitis), y las exposiciones crónicas se asocian a las cataratas, así como al terigión.

PREVENCIÓN

Hay que evitar la exposición excesiva a la luz solar u otras fuentes de radiación UV, especialmente los sujetos de piel clara. Hay que usar lociones y cremas contra la radiación UV y gafas de sol con filtros UV cuando sea preciso.

Durante una exposición significativa a la luz solar, es importante usar una crema solar de espectro amplio que proporcione protección frente a la UVB y la UVA. Las recomendaciones estándar son el uso de una crema solar con un factor de protección solar (SPF) de 30, que debe volver a aplicarse al menos cada 2 h. Además, las gafas de sol deben bloquear el 99 o 100% de la radiación UVB y UVA.

RADIACIÓN UVC LEJANA

Una determinada longitud de onda UV, la UVC lejana (de 207 a 222 nm) es un eficaz agente antibactericida y antiviral, lo que incluye su acción frente al síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (cap. 336).[17] Por su muy limitada penetración, puede ser segura para la exposición humana, a diferencia de la radiación UVC típica.

RADIACIONES DE LA RADIOFRECUENCIA

Las radiaciones de radiofrecuencia forman parte también del espectro electromagnético no ionizante (e-fig. 18-1). Ejemplos son la radiación emitida por los teléfonos móviles (800-2.000 MHz),[18] las líneas del tendido eléctrico (50/60 Hz),[19] los campos magnéticos de baja frecuencia[20] y los escáneres de cuerpo entero de los aeropuertos (24-30 GHz). Los estudios biológicos sobre estas exposiciones a radiofrecuencia de bajo nivel no han detectado en general una genotoxicidad medible.

Numerosos estudios epidemiológicos se han centrado en los efectos de la proximidad a líneas del tendido eléctrico y en el uso de teléfonos móviles. Aunque inicialmente se apuntaron asociaciones positivas entre exposición y perjuicio para la salud, generalmente estos estudios no se han demostrado sistemáticos ni repetibles. Sin embargo, está justificada la realización de ulteriores ensayos, y un estudio europeo en curso está procediendo al seguimiento de 290.000 usuarios adultos de móviles durante 20 años.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Lin SH, Hobbs BP, Verma V, et al. Randomized phase IIB trial of proton beam therapy versus intensity-modulated radiation therapy for locally advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38:1569-79.

A2. Mazhari F, Shirazi AS, Shabzendehdar M. Management of oral mucositis in pediatric patients receiving cancer therapy: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;68:1-9.

A3. Anderson CM, Lee CM, Saunders DP, et al. Phase IIb, randomized, double-blind trial of GC4419 versus placebo to reduce severe oral mucositis due to concurrent radiotherapy and cisplatin for head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37:3256-65.

A4. Peng T-R, Lin H-H, Yang L-J, et al. Effectiveness of glutamine in the management of oral mucositis in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*. 2021;29:4885-92.

A5. de Menêses AG, Normando AGC, Porto de Toledo I, et al. Effects of oral supplementation in the management of oral mucositis in cancer patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Oral Pathol Med*. 2020;49:117-25.

A6. Lawrie TA, Green JT, Beresford M, et al. Interventions to reduce acute and late adverse gastrointestinal effects of pelvic radiotherapy for primary pelvic cancers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1:CD012529.

19 BIOTERRORISMO

MARK G. KORTEPETER Y THEODORE J. CIESLAK

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Los médicos desempeñan un papel fundamental en lo que respecta al acceso al sistema médico y como asesores de los servicios de urgencia, por lo que deben estar familiarizados con los posibles indicios epidemiológicos de que se ha producido un ataque, los aspectos clínicos generales de los agentes considerados como las mayores amenazas y los medios para alertar a las autoridades de salud pública competentes si sospechan un uso intencionado.

INDICIOS EPIDEMIOLÓGICOS

Al igual que con cualquier otro brote, la respuesta a un posible acto de bioterrorismo se basa en fundamentos de salud publica.[1,2] Excepto por la evidencia directa de la liberación de un potencial agente, ninguna otra característica individual puede considerarse prueba definitiva de bioterrorismo, pero múltiples características simultáneas deben hacer sospechar de un episodio no natural (tabla 19-1).

Las víctimas de un ataque con armas químicas o convencionales probablemente enfermen poco tiempo después de la liberación o la explosión, mientras que las víctimas de un ataque con un arma biológica silente es probable que requieran asistencia con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

retraso a diferentes profesionales sanitarios, y de manera dispersa en el espacio y en el tiempo, debido al período de incubación del patógeno. Una forma en la que un ataque bioterrorista podría diferir de un brote natural es la presentación inusual de la enfermedad. Por ejemplo, una enfermedad que suele aparecer en la piel o provocar una enfermedad gastrointestinal podría presentar en cambio características respiratorias (p. ej., en casos como el carbunco o la peste). Otro indicio podría ser el de las enfermedades que no responden a los tratamientos estándar, debido a un perfil de sensibilidad a los antibióticos inusual. También hay que sospechar cuando una enfermedad se detecta fuera de la localización o la estación en que se produce habitualmente.

MICROORGANISMOS QUE SUSCITAN PREOCUPACIÓN

Entre la infinidad de microorganismos patógenos humanos, un número relativamente pequeño posee las propiedades exigidas para considerarse una posible arma causante de enfermedad generalizada, también conocida como arma de destrucción masiva.

TABLA 19-1 INDICIOS EPIDEMIOLÓGICOS DE UN ATAQUE CON ARMA BIOLÓGICA

- Brote importante, especialmente en una población delimitada
- Muchos casos de enfermedad o muertes inexplicables
- Enfermedad más grave de lo esperado para un patógeno específico o falta de respuesta al tratamiento estándar
- Manifestación inusual de la enfermedad, como enfermedad por inhalación de agentes que no suelen causar enfermedad clínica
- Enfermedad inusual para una zona geográfica o temporada de transmisión determinada, especialmente en ausencia de un vector competente
- Múltiples epidemias simultáneas o en serie
- Un solo caso de una enfermedad rara (viruela, algunas fiebres hemorrágicas virales, carbunco por inhalación, peste neumónica)
- Cepas o variantes inusuales de microorganismos, o patrones de resistencia a los antimicrobianos diferentes de los que se sabe que circulan
- Tasas de ataque más altas entre los que se encuentran fuera de una zona protegida, o más bajas entre los que se encuentran dentro de una zona protegida o refugio
- Brotes de la misma enfermedad que se producen simultáneamente en zonas no contiguas
- Enfermedad zoonótica que se da en humanos, pero no en animales
- Pruebas directas o información de una liberación (equipos, municiones, manipulación) u otro vehículo de propagación identificado (dispositivo de pulverización, carta contaminada)
- Patrón de localización de víctimas a favor del viento

Modificado de Stanek SA, Saunders D, Alves DA, et al. *USAMRIID's Medical Management of Biological Casualties Handbook,* 9th ed. September 2020. Disponible en www.usamriid.army.mil under reference materials tab. Acceso el 30 de octubre de 2021.

Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE. UU. han designado seis de ellos como de categoría A, por su capacidad para causar trastornos a gran escala, la necesidad de estar preparados y el temor que su liberación podría suscitar (tabla 19-2)[3] Estos agentes pueden formularse para permanecer estables en estado de aerosol, lo que permite su potencial propagación eficaz por el aire a una gran población.

CARBUNCO

EPIDEMIOLOGÍA

El carbunco, causado por la infección por el bacilo grampositivo *Bacillus anthracis* (cap. 272), supone una amenaza global para los herbívoros. La mayoría de los casos que se han producido en humanos se han dado por contacto laboral directo con animales infectados o sus cueros, pelo o huesos, aunque un brote reciente se dio en consumidores de drogas por vía i.v. en el Reino Unido. Las zonas endémicas son las zonas subdesarrolladas del África subsahariana y del Sudeste Asiático, donde los seres humanos interactúan estrechamente con animales que no han sido vacunados. En EE. UU. se producen casos esporádicos, habitualmente a lo largo de las vías históricas de traslado de ganado a través de las llanuras centrales. Los animales suelen infectarse mientras pastan en zonas contaminadas con esporas de carbunco, que pueden sobrevivir en el suelo durante décadas y con las que es posible preparar formulaciones en polvo desecado estable. Aunque la mayoría de los casos en todo el mundo son cutáneos, la forma esporulada del microorganismo puede triturarse hasta obtener un tamaño de partícula (2-6 µm) adecuado para infectar los pulmones y causar enfermedad por inhalación.

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La exposición a las esporas puede producirse a través de una herida en la piel o del tubo digestivo, o por inhalación. Las esporas son captadas por los macrófagos y se replican en la piel de la zona, o son transportadas a los ganglios linfáticos regionales del tubo digestivo o de los pulmones. Mientras se replican, los bacilos secretan una toxina mortal, que produce una necrosis local, y una toxina inductora de edema, causante de edema local significativo. Una infección no tratada o no reconocida provoca bacteriemia, toxemia sistémica y la muerte.

El carbunco cutáneo puede reconocerlo fácilmente un médico sagaz, basándose en dos manifestaciones clínicas causadas por sus toxinas: una escara negra, de la que el agente del carbunco obtiene su nombre (del griego *anthrakis,* carbón), y un edema a su alrededor, desproporcionado con respecto al tamaño de la lesión. La lesión empieza como una pápula que se convierte en vesícula y, finalmente, presenta una zona central negra y necrosada. Aunque esta forma de la enfermedad es fácil de tratar, puede llevar a una letalidad del 20% si no se reconoce y se trata apropiadamente. El carbunco digestivo, que aparece después de la ingestión de carne infectada poco cocinada, es mucho más difícil de reconocer y alcanza una letalidad del 50% o más. Comunicada por primera

TABLA 19-2 MICROORGANISMOS DE BIOTERRORISMO DE LA CATEGORÍA A DE LOS CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION

ENFERMEDAD (MICROORGANISMO)	ASOCIACIONES DIAGNÓSTICAS	RAZÓN DE SU TRANSFORMACIÓN EN UN ARMA	TRATAMIENTO* (V. DETALLES EN EL TEXTO)
Carbunco (*Bacillus anthracis;* cap. 272)	Mediastinitis hemorrágica	Enfermedad por inhalación muy letal; esporas estables que sobreviven a la desecación; puede formularse en forma de aerosol	**Ciprofloxacino** (400 mg cada 8 h) o a) levofloxacino (750 mg cada 24 h) o moxifloxacino (400 mg cada 24 h), más b) **meropenem** (2 g cada 8 h) o imipenem (1 g cada 6 h) o doripenem (500 mg cada 8 h), más c) **linezolid** (600 mg cada 12 h) o clindamicina (900 mg cada 8 h) o rifampicina (600 mg cada 12 h) o cloranfenicol (1 g cada 6-8 h)†
Viruela (virus variólico; cap. 343)	Exantema síncrono	Viriones estables en el ambiente; población virgen desde el punto de vista inmunitario	Cuidados de apoyo; el brincidofovir y el tecovirimat son ahora tratamientos autorizados
Peste (*Yersinia pestis;* cap. 288)	Hemoptisis	Contagiosa a través de gotículas respiratorias; la «muerte negra» provoca miedo	Gentamicina (5 mg/kg 1 vez al día) o ciprofloxacino (400 mg cada 12), doxiciclina (200 mg × 1, luego 100 mg cada 12 h), o levofloxacino 500 mg cada 24 h o moxifloxacino 400 mg cada 24 h
Tularemia (*Francisella tularensis;* cap. 287)	Enfermedad parecida a la peste	Bacteria estable en el ambiente; dosis infecciosa muy baja	Igual que para la peste‡
Botulismo (toxinas botulínicas; cap. 271)	Parálisis flácida descendente	Toxina muy potente; se presta a uso en alimentos y agua; los casos consumen muchos recursos	Cuidados de apoyo; apoyo con respirador; la antitoxina botulínica puede detener (pero no revertir) la progresión de los síntomas
Fiebres hemorrágicas virales (cap. 351; v. e-tabla 19-1)	Diátesis hemorrágica	El miedo es un factor muy importante; existen pocas contramedidas	Cuidados de apoyo; la ribavirina puede ser beneficiosa en casos seleccionados (p. ej., fiebre de Lassa, arenavirus del Nuevo Mundo, virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, síndrome renal por fiebre hemorrágica) cuando se administra en el marco de un protocolo experimental: 30 mg/kg de carga, luego 16 mg/kg cada 6 h durante 4 días, luego 8 mg/kg cada 8 h durante 6 días; para el virus del Ébola (Zaire), dos terapias aprobadas son REGN-EB3 o mAb114

*Todos los agentes terapéuticos enumerados en esta tabla deben administrarse por vía intravenosa.
†Los tratamientos preferidos aparecen en **negrita.**
‡Debe considerarse que el levofloxacino y el moxifloxacino están actualmente autorizados por la Food and Drug Administration de EE. UU. para el tratamiento de la peste, pero no para la tularemia.

vez en EE. UU. en 2009, cuando se detectó en un parche de tambor de piel animal, la enfermedad produce fiebre, dolor abdominal, diarrea, hematoquecia, hematemesis y ascitis. La paracentesis puede dar lugar a ascitis hemorrágica.

El carbunco por inhalación es el mayor motivo de preocupación tras un ataque bioterrorista con aerosoles. Después de un período de incubación medio de 1 a 6 días, pero que llega a durar hasta 43 días, los pacientes presentan fiebre, sudoración profusa, náuseas, vómitos, diarrea, disnea, tos y dolor torácico. Sin un reconocimiento temprano y un tratamiento adecuado, los pacientes se deterioran rápidamente, con disnea creciente, estridor, cianosis e insuficiencia respiratoria. La congestión y la hemorragia de los ganglios linfáticos mediastínicos, con mediastinitis acompañante, conducen a una característica clínica distintiva de ensanchamiento mediastínico en la radiografía de tórax en alrededor del 60% de los casos. Los pacientes también presentan derrames pleurales hemorrágicos grandes e infiltrados. La diseminación bacteriémica puede provocar una infección metastásica amplia en el tubo digestivo y las meninges.

DIAGNÓSTICO

B. anthracis puede identificarse mediante tinción de Gram o cultivo de tejido o líquidos corporales, incluyendo la biopsia cutánea en la enfermedad cutánea, la sangre periférica, los derrames pleurales y el líquido cefalorraquídeo, pero no el esputo. Una radiografía de tórax proporciona las primeras pistas de la enfermedad por inhalación, con manifestaciones como engrosamiento hiliar o paratraqueal y derrames pleurales. Una tomografía computarizada de tórax confirma las adenopatías mediastínicas. Otras técnicas, como la tinción con anticuerpos fluorescentes o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), proporcionan un diagnóstico más rápido.

TRATAMIENTO

El enfoque del tratamiento de los pacientes[4] infectados o expuestos al carbunco difiere entre los pacientes con meningitis y los pacientes en los que esta se ha descartado. Para pacientes en los que la meningitis está presente o no puede descartarse, se administran tres antibióticos por vía intravenosa (los preferidos se consignan en negrita):

- **Ciprofloxacino** (400 mg cada 8 h) o levofloxacino (750 mg cada 24 h) o moxifloxacino (400 mg cada 24 h) más
- **Meropenem** 2 g cada 8 h o imipenem (1 g cada 6 h) o doripenem (500 mg cada 8 h) más
- **Linezolid** (600 mg cada 12 h) o clindamicina (900 mg cada 8 h) o rifampicina (600 mg cada 12 h) o cloranfenicol (1 g cada 6-8 h).

Si la meningitis se ha descartado, puede usarse una pauta de dos fármacos:

- **Ciprofloxacino** o levofloxacino o moxifloxacino o meropenem o imipenem o doripenem o vancomicina (la penicilina G o la amoxicilina también pueden emplearse si se sabe que la cepa infectante es sensible) más
- **Clindamicina o linezolid** o doxiciclina o rifampicina.

Un anticuerpo monoclonal, el raxibacumab (dosis única de 40 mg/kg i.v. durante 2 h y 15 min, tras premedicación con difenhidramina en dosis de 25-50 mg i.v.), está aprobado como tratamiento adicional del carbunco por inhalación junto con antibióticos, tomando como base datos sobre eficacia obtenidos en animales. La inmunoglobulina intravenosa contra el carbunco, que se ha administrado como terapia complementaria a un pequeño número de pacientes, está aprobada en EE. UU. para su uso conjunto con antibióticos para el carbunco por inhalación. Otro anticuerpo, el obiltoxaximab (16 mg/kg i.v.), también está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para tratar el carbunco por inhalación en combinación con fármacos antibacterianos apropiados, o para prevenirlo, considerando su eficacia en animales y su seguridad en voluntarios humanos sanos.[5]

PREVENCIÓN

La vacuna contra el carbunco,[6] que previene todas las formas de la enfermedad, se ha reservado sobre todo para ganaderos o veterinarios expuestos a riesgo, que mantienen un contacto regular con herbívoros, el personal de investigación de laboratorios y el personal militar. La vacuna se administra en cinco dosis intramusculares durante 18 meses (el día 0, y después a los 1, 6, 12 y 18 meses), con dosis de recuerdo anuales si sigue habiendo riesgo.

Tras una exposición conocida, se recomienda quimioprofilaxis con ciprofloxacino (500 mg p.o. 2 veces al día) o doxiciclina (100 mg p.o. 2 veces al día) durante 60 días, aunque es probable que duraciones menores sean eficaces, especialmente si se combinan con vacunación. Si se dispone de la vacuna, pueden administrarse tres dosis a la vez que los antibióticos, pero no está autorizada con este propósito y debe administrarse en forma de protocolo de investigación. El raxibacumab (en las dosis antes citadas) también está aprobado para la profilaxis si no disponemos de antibióticos.[7]

PRONÓSTICO

Los factores asociados a la supervivencia de pacientes con carbunco incluyen la aplicación de un régimen antibiótico de múltiples fármacos o de antisuero contra el carbunco administrado durante la fase prodrómica, así como el drenaje de líquido pleural. Las tasas de letalidad en pacientes no tratados se aproximan al 100%, aunque el 55% de las víctimas de carbunco por inhalación sobrevivieron en un brote de 2001, probablemente debido al uso de múltiples antibióticos y a los modernos cuidados intensivos.

VIRUELA

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la viruela se declaró erradicada en 1980, existe preocupación por los almacenes no declarados fuera de los depósitos autorizados, existentes en EE. UU. y Rusia. Los recientes descubrimientos de desapariciones de viales de viruela en EE. UU. dan cierta credibilidad a esta posibilidad. Además de la predisposición casi universal, la estabilidad ambiental de las partículas virales de la viruela la convierten en un arma de ingente potencial.[8]

La viruela es causada por el virus variólico, un ortopoxvirus (cap. 343) estrechamente relacionado con la viruela vacuna, la *vaccinia,* la viruela del mono y la viruela de Alaska. El virus de la viruela se propaga generalmente a los contactos domésticos y otros contactos cercanos, aunque puede diseminarse a través de núcleos de gotitas aerosolizadas, así como por contacto directo con secreciones o fómites de pacientes. También corren peligro los profesionales sanitarios que atienden a pacientes o personas que entran en contacto inadvertidamente con objetos contaminados.

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección se produce al principio en la mucosa respiratoria y va seguida de la replicación en los ganglios linfáticos regionales y de viremia primaria asintomática que invade el sistema reticuloendotelial. Alrededor de 1 semana después de la infección (entre 1 y 2 semanas), una viremia secundaria siembra la piel. En ese momento, la enfermedad se manifiesta bruscamente, con fiebre, cefalea, lumbalgia y vómitos. A los 2 o 3 días de este pródromo, y a menudo cuando la temperatura disminuye, se desarrolla un exantema característico con pequeñas pápulas de patrón centrífugo (más en la cara y las extremidades que en el tronco), que progresa durante la siguiente semana a vesículas, pústulas umbilicadas y, finalmente, costras. Las lesiones son de asiento profundo y pueden ser muy dolorosas. Las personas son contagiosas al inicio de la erupción y se consideran libres de contagio solo después de que las costras se hayan separado.

DIAGNÓSTICO

La varicela (cap. 346), que podría confundirse con la viruela temprana o leve, se produce predominantemente en el tronco más que en las extremidades (patrón centrípeto), y las lesiones se producen en brotes sucesivos, por lo que pueden verse simultáneamente máculas, pápulas, pústulas y costras. Además, la varicela es transmisible antes del comienzo del exantema, pero su contagiosidad desaparece cuando todas las lesiones tienen costra. Otras enfermedades en el diagnóstico diferencial de la viruela son la viruela del mono (cap. 343), las infecciones por virus de la viruela de Alaska y otros poxvirus, la *vaccinia* diseminada en un receptor de la vacuna o en un contacto, el herpes zóster diseminado (cap. 346) o el herpes simple (cap. 345), el impétigo (cap. 408), las erupciones por medicamentos (cap. 407), la dermatitis de contacto (cap. 405), el eritema multiforme (cap. 406) y la rickettsiosis (cap. 302).

El reconocimiento clínico del exantema característico (fig. 19-1) debe hacer sospechar viruela. El diagnóstico puede establecerse con PCR o cultivos del virus a partir de la piel o de muestras sanguíneas o con pruebas serológicas, en las fases aguda y de convalecencia.

TRATAMIENTO

El abordaje primario de la viruela sigue siendo el tratamiento de apoyo, aunque el tecovirimat (600 mg por vía oral cada 12 h durante 14 días) está aprobado por la FDA estadounidense para tratar todas las infecciones por poxvirus y forma parte de la reserva nacional estratégica[9] El brincidofovir (4 mg/kg, 1 vez a la semana durante dos dosis, máximo 200 mg), que es un análogo oral del cidofovir, también es un tratamiento aprobado.

PREVENCIÓN

La vacunación usa el virus de la vacuna, un ortopoxvirus relacionado con el de la viruela. En el caso de un brote epidémico, la vacunación posterior a la exposición antes de que pasen 4 días evita o atenúa la enfermedad, y puede aplicarse en un método de vigilancia y contención, como se hizo durante su erradicación global. El gobierno de EE. UU. ha almacenado dosis suficientes para toda la población estadounidense de un producto derivado de cultivos celulares replicantes vivos (ACAM2000) para su uso en caso de emergencia nacional. El método de la vigilancia y contención, o vacunación anular, combina el hallazgo activo de casos con la vacunación de los posibles contactos dentro de un cierto radio en torno a los casos. Debe vacunarse a los profesionales sanitarios y se recomiendan las precauciones respecto

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 19-1. Viruela. A. Muestra la naturaleza centrífuga del exantema. **B.** Se aprecia la confluencia de algunas pústulas. **C.** Evidencia las pústulas umbilicadas. (Tomado de Fenner F, Henderson DA, Arita A, et al. *Smallpox and its Eradication.* Geneva: World Health Organization; 1988.)

al contacto (mascarillas con filtros HEPA, habitaciones con presión negativa, batas, guantes, protección ocular) en el ambiente hospitalario. Dado que el virus de la vacuna es un agente vivo, está contraindicado en inmunodeprimidos y en pacientes con eccema o afecciones cutáneas exfoliativas importantes. Incluso en huéspedes normales, la vacuna se asocia a la inoculación de otras localizaciones en el cuerpo, contagio a contactos cercanos, enfermedad diseminada, encefalitis posvacunal, *vaccinia* progresiva en personas con inmunidad celular defectuosa, eccema *vaccinatum* en personas con eccema previo y pericarditis o miocarditis.[10] En el contexto posterior a la exposición, deben sopesarse los riesgos y los beneficios en cuanto a qué personas con riesgo de complicaciones podrían recibir la vacuna y si la inmunoglobulina *vaccinia* podría administrarse concomitantemente. El tratamiento de primera línea en caso de reacciones significativas a la vacuna es la inmunoglobulina antivariólica. Una nueva vacuna viva, aunque no replicante, a base de *vaccinia,* Jynneos, fue aprobada recientemente por la FDA para la prevención de la viruela, así como de la viruela del mono. Aunque se espera que este producto aminore algunos de los problemas asociados con la vacuna replicante, su requisito de dos dosis complica su uso en un entorno posterior a la exposición.[A1]

PRONÓSTICO

La tasa de letalidad de la forma típica de la viruela, la *variola major,* es aproximadamente del 30%, pero existen grandes variaciones. En una minoría de sujetos que sufren una viruela hemorrágica o una viruela del tipo plano, la letalidad se acerca al 100%. Una cepa de virus diferente, viruela *minor,* tiene una letalidad solo de alrededor del 1%. Los supervivientes de la viruela quedan a menudo con cicatrices permanentes debido a las lesiones. También son complicaciones conocidas la ceguera y las deformidades óseas, especialmente en los niños.

PESTE

EPIDEMIOLOGÍA

La peste, causada por el cocobacilo gramnegativo *Yersinia pestis* (cap. 288), fue responsable de cientos de millones de muertes durante tres pandemias históricas. Los japoneses utilizaron la peste como arma antes de la Segunda Guerra Mundial, cuando liberaron pulgas infectadas en ciudades chinas, y el arsenal de armas biológicas de la antigua Unión Soviética la incluía. La peste es transmisible a través de la vía respiratoria, de forma que la liberación en aerosol podría tener efectos devastadores.

Cada año se comunican en EE. UU. varios casos en humanos, habitualmente en el sudoeste. La mayoría de estos casos son bubónicos, aunque ocasionalmente se ha relacionado la peste neumónica con infecciones en gatos domésticos.

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La peste se manifiesta de tres formas.[11] La peste bubónica, la más común, se produce tras la picadura de una pulga infectada. El microorganismo se propaga a través de los vasos linfáticos locales hasta los regionales. A medida que se produce la replicación, el ganglio linfático o el grupo de ganglios infectado se vuelven tumefactos y sumamente dolorosos. Dado que la mayoría de las picaduras de pulga se producen en las extremidades inferiores, los ganglios linfáticos inguinales y femorales se ven afectados con mayor frecuencia. La peste bubónica no tratada progresa a peste septicémica, después de que los microorganismos accedan al torrente sanguíneo. Además, los pacientes pueden presentar una necrosis en las zonas más frías del cuerpo, como la punta de la nariz, los pabellones auriculares o los dedos, debido a una coagulasa producida por el microorganismo que depende de la temperatura.

La peste septicémica también aparece sin el antecedente del bubón. La meningitis puede aparecer por diseminación a través del torrente sanguíneo.

En la peste neumónica, los pulmones reciben la propagación del agente de forma secundaria, a partir de la bacteriemia en la peste septicémica o de forma primaria cuando una persona inhala gotículas infecciosas. Aunque la peste neumónica adquirida de forma natural es inusual, esta forma de la enfermedad constituye la principal preocupación tras la liberación intencional de un aerosol. En los pacientes con peste neumónica, la enfermedad puede extenderse a otras personas. Una de las características de la enfermedad es la posibilidad de que el esputo purulento se vuelva hemorrágico. Aunque ciertamente la hemoptisis se registra en otras enfermedades (cap. 71), la presentación de grupos de múltiples pacientes con hemoptisis debe hacer pensar al profesional clínico en un posible caso de peste.

DIAGNÓSTICO

Los bacilos de la peste se identifican fácilmente por su aspecto bipolar o por las tinciones de Gram, Wright-Giemsa o Wayson, y pueden cultivarse a partir de esputo o de otro fluido corporal infectado, como sangre, fluido de un bubón o líquido cefalorraquídeo. Otros métodos diagnósticos son la PCR en busca del antígeno F1, la tinción directa con anticuerpos fluorescentes de los líquidos corporales y el estudio serológico con análisis inmunoadsorbente ligado a enzima o hemaglutinación pasiva. Sin embargo, la serología es útil sobre todo *a posteriori,* ya que los pacientes deben ser tratados empíricamente antes de que se produzca una respuesta serológica.

TRATAMIENTO

Las opciones farmacológicas incluyen la estreptomicina (si está disponible, 1 g i.m. 2 veces al día durante 7-10 días o durante 3 días después de que remita la fiebre) o la gentamicina (5 mg/kg i.m. o i.v. al día o una carga de 2 mg/kg seguida de 1,7 mg i.m. o i.v. 3 veces al día también durante 7-10 días). Las opciones alternativas (todas durante 7-10 días o durante 3 días después de que la fiebre y los síntomas se hayan resuelto) incluyen doxiciclina (carga i.v. de 200 mg, luego 100 mg i.v. cada 12 h), ciprofloxacino (400 mg i.v. cada 12 h), levofloxacino (500 a 750 mg i.v. 1 vez al día) y moxifloxacino (400 mg i.v. 1 vez al día) (v. tabla 19-2).[12] El fármaco de elección para la meningitis por peste es el cloranfenicol (carga i.v. de 25 a 30 mg/kg, seguida de 50 a 60 mg/kg/día cada 6 h; en caso de respuesta clínica favorable, la dosis puede reducirse a 25 a 30 mg/kg/día cada 6 h). Los CDC recomiendan ahora la adición de levofloxacino (750 mg 1 vez al día) o moxifloxacino (400 mg 1 vez al día) al cloranfenicol, cuando sea factible.

PREVENCIÓN

El uso de las precauciones estándar es apropiado en la peste bubónica. Las precauciones respecto a las gotículas deben aplicarse a los pacientes con peste neumónica, que incluyen normalmente una habitación privada donde los cuidadores lleven mascarillas, batas, guantes y protección ocular cuando estén a menos de 1 a 2 m de los pacientes. Estas precauciones deben continuarse hasta que el paciente muestre una mejoría y esté recibiendo antibióticos eficaces durante 72 h. Se recomienda el ciprofloxacino oral (500-750 mg 2 veces al día), el levofloxacino (500-750 mg 1 vez al día), la doxiciclina (100 mg 2 veces al día) o el moxifloxacino (400 mg 1 vez al día) para la profilaxis postexposición durante 7 días después del período de exposición en contactos domésticos o sospechosos de exposición en el entorno endémico o de bioterrorismo.[13]

No existe ninguna vacuna autorizada contra la peste en EE. UU. y ya no se encuentra disponible una vacuna con células enteras muertas, autorizada en el pasado. Se están estudiando nuevas vacunas.

PRONÓSTICO

La letalidad es del 50% o más en la peste bubónica no tratada, y casi del 100% en las pestes septicémica y neumónica no tratadas. Esta letalidad puede reducirse significativamente con un reconocimiento temprano y con el tratamiento adecuado.

TULAREMIA

La tularemia (cap. 287) está causada por la infección con el microorganismo cocobacilar gramnegativo, aeróbico no móvil, *Francisella tularensis*.[14] Enfermedad zoonótica de conejos, ardillas de tierra y otros pequeños mamíferos, la tularemia infecta a los humanos, por contacto de la piel o las mucosas con fluidos corporales o tejidos de animales infectados o por la picadura de moscas de los ciervos, mosquitos o garrapatas infectados. La enfermedad pocas veces se produce por la inhalación de polvo contaminado o por la ingestión de alimentos o agua contaminados. En EE. UU., un brote se asoció a jardineros en Martha's Vineyard. Se comunican menos de 150 casos de tularemia humana natural cada año. Sin embargo, la estabilidad ambiental de *F. tularensis,* así como su dosis infecciosa muy baja (tan solo 10 microorganismos), la convierten en una amenaza que puede transformarse en un arma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas de la tularemia dependen de la vía de exposición. Aunque se han descrito seis formas diferentes, la tularemia es quizás más sencilla que la peste, de manera que las formas glandulares son análogas a la peste bubónica, y las formas neumónica y tifoidea presentan un cuadro clínico similar al de las pestes neumónica y septicémica. Sería de esperar un predominio de estas formas tardías después de la liberación intencionada por aerosol. Tras un período de incubación de 2 a 10 días, empiezan los síntomas con fiebre y progresan hasta incluir el agotamiento intenso, el dolor torácico subesternal, la tos seca y la pérdida de peso.

Se puede establecer un diagnóstico aislando el microorganismo de la sangre, el esputo, la piel o las lesiones de las membranas mucosas, pero el cultivo es difícil, debido a los requisitos de crecimiento inusuales y al crecimiento excesivo de microorganismos comensales. Las tecnologías moleculares están disponibles en laboratorios especializados, pero la serología es el método más común de diagnóstico, a menudo *a posteriori.* Debido al riesgo de diseminación al personal del laboratorio de microbiología, es importante notificar al laboratorio que se sospecha una infección por este microorganismo.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de la tularemia es similar al de la peste, con aminoglucósidos durante entre 7 y 10 días; la estreptomicina y la gentamicina se consideran los fármacos de elección, aunque el ciprofloxacino es una nueva y posible alternativa (v. tabla 19-2). La doxiciclina/tetraciclina y el cloranfenicol son fármacos de segunda elección, puesto que su uso se ha asociado a recaídas y a que la duración recomendada del tratamiento es de 14 a 21 días.

La propagación de una persona a otra es inusual y es adecuado adoptar las precauciones estándar en la asistencia de los sujetos afectados. Para las exposiciones conocidas, las recomendaciones consensuadas en un contexto de bioterrorismo son favorables al uso de doxiciclina (100 mg) o ciprofloxacino (500 mg) por vía oral 2 veces al día durante 14 días como profilaxis postexposición. Se ha demostrado la eficacia de una vacuna de microorganismos vivos atenuados en la prevención de la enfermedad debida a exposiciones en el laboratorio y a la exposición al aerosol en voluntarios humanos, pero no está disponible para el público.

La letalidad de las tularemias neumónica y tifoidea no tratadas es del 35%, pero esta cifra puede reducirse a menos del 5% con el tratamiento adecuado.

BOTULISMO

El botulismo se debe a la exposición a una de ocho neurotoxinas relacionadas (de A a H) producidas por cepas de *Clostridium botulinum* (cap. 271), bacilo grampositivo anaerobio formador de esporas y ubicuo. Las toxinas botulínicas, que se encuentran entre las sustancias conocidas más tóxicas, son mortales en dosis de tan solo 0,001 µg/kg. Estas toxinas bloquean la liberación de acetilcolina desde las terminales nerviosas presinápticas, lo que provoca parálisis flácida generalizada con disfunción autónoma. Aunque la mayoría de las toxinas son inestables en el ambiente y por ello constituyen amenazas dudosas como armas, la naturaleza potente de la toxina botulínica, unida a la facilidad con la que podría usarse en alimentos y agua contaminados, la convierte en una preocupación. El botulismo humano natural se limita a los tipos A, B y E, aunque otros serotipos tóxicos pueden producir un síndrome clínico idéntico. Por esta razón, en 2013 se autorizó una antitoxina heptavalente con actividad frente a los serotipos A-G.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El botulismo suele aparecer después de un período de latencia, que va desde horas hasta varios días. Las manifestaciones iniciales implican parálisis bulbares, ptosis, fotofobia, visión borrosa y otros signos de disfunción de los nervios (pares) craneales.[15] Los síntomas progresan craneocaudalmente, lo que conduce a disfonía, disfagia y, en última instancia, una parálisis simétrica descendente. En los casos mortales, la muerte suele deberse a un fallo de los músculos respiratorios.

Aunque el botulismo puede simular otros trastornos neurológicos, como la miastenia grave (cap. 390) y el síndrome de Guillain-Barr (cap. 388), la aparición de un brote con múltiples casos de parálisis flácida descendente y simétrica debe hacer que el diagnóstico de botulismo fuera relativamente sencillo.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Las medidas de cuidados de apoyo, incluida la atención meticulosa al soporte ventilatorio, son el pilar del tratamiento del botulismo. Los pacientes pueden necesitar este apoyo durante varios meses, de modo que el tratamiento de un brote de botulismo a gran escala requeriría muchos recursos. La antitoxina debe administrarse lo antes posible para prevenir la progresión de la enfermedad. El botulismo no es contagioso, de modo que las precauciones estándar son apropiadas. Las primeras víctimas de un brote pueden tener una mayor letalidad por el retraso en su diagnóstico. Los pacientes que se recuperan pueden tener secuelas a largo plazo, como disnea de esfuerzo, fatiga y debilidad.

FIEBRES HEMORRÁGICAS VIRALES

EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre hemorrágica viral (cap. 351) describe un síndrome clínico causado por cuatro familias de virus de ARN: los filovirus (del Ébola y de Marburg), arenavirus (fiebre de Lassa del «Viejo Mundo» y virus sudamericanos del «Nuevo Mundo», Machupo, Junín y otros), los bunyavirus (hantavirus, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y fiebre del valle del Rift) y los flavivirus (fiebre amarilla y dengue) (e-tabla 19-1). Los más preocupantes desde la perspectiva del bioterrorismo son los filovirus y los arenavirus, que son infecciosos por aerosolización, se replican bien en cultivo celular para su producción a gran escala y presentan un síndrome clínico de hemorragia y fiebre que genera temor. El brote masivo de la enfermedad por virus del Ébola en África occidental en 2013-2016 y un brote posterior en el este de la República Democrática del Congo en 2018-2020 demostraron la devastación que puede causar un virus de fiebre hemorrágica en una población, incluso en ausencia de una liberación intencionada, en un entorno propicio para la propagación, que incluye infraestructura médica limitada, poblaciones móviles, desconfianza en el gobierno y un contacto estrecho durante las prácticas funerarias, entre otros factores.[16]

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Una vez que el virus penetra en el organismo a través de la piel, las mucosas o la vía respiratoria, se replica en los macrófagos y en las células dendríticas. Los microorganismos son entonces transportados a los ganglios linfáticos regionales y, finalmente, a través de los vasos linfáticos y el torrente sanguíneo, a los órganos diana, como el hígado y el bazo, donde se produce necrosis local. El cuerpo responde con activación de citocinas y quimiocinas, y la pérdida masiva de linfocitos impide la respuesta inmunitaria adaptativa del huésped. Surge un cuadro parecido a la septicemia, con reducción de la presión arterial media, aumento de la permeabilidad vascular y diátesis hemorrágica.

Las fiebres hemorrágicas se manifiestan de forma aguda con malestar general, dolor faríngeo, fiebre, enrojecimiento cutáneo, inyección conjuntival, postración, mialgias y diarrea no sanguinolenta. Estos virus tienen diferencias significativas en la prominencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 19-1 COMPARACIÓN DE LOS AGENTES DE LA FIEBRE HEMORRÁGICA VIRAL*

FAMILIA	VIRUS	ZONA ENDÉMICA	LETALIDAD	TRANSMISIÓN INTRAHOSPITALARIA	CONTRAMEDIDAS
Filovirus	Ébola	África, Filipinas (Reston)	18,5-90% (Sudán/Zaire)	Sí	Tasas de mortalidad reducidas con tratamiento de apoyo, incluido el manejo de líquidos y electrólitos. Dos tratamientos con anticuerpos monoclonales recientemente autorizados contra el virus del Ébola (Zaire). Las tasas de letalidad fueron menores en los entornos de cuidados intensivos de EE. UU. y Europa que en los entornos endémicos. Vacuna autorizada (Ervebo)
	Marburg	África	23-70%	Sí	
Arenavirus	Lassa	Oeste de África	1-2%	Sí	La ribavirina ha sido eficaz en un ensayo clínico con controles sin asignación aleatoria
	Junín	Pampa argentina	30%	Infrecuente	Plasma inmunizador; informes del beneficio de la ribavirina; Candid#1, vacuna protectora; no está disponible en EE. UU.
	Machupo	Bolivia	25-35%	Infrecuente	Plasma inmunizador; informes del beneficio de la ribavirina
Bunyavirus	Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo	África, sudeste de Europa, Asia central, India	30%	Sí	Éxito ocasional del tratamiento con ribavirina
	Fiebre del valle del Rift	África	< 0,5%	No	Vacunas para el ganado en África; el Department of Defense de EE. UU. tiene dos vacunas experimentales
	Hantavirus	Europa, Asia, Sudamérica (infrecuente)	5% (fiebre hemorrágica asiática con síndrome renal)	No†	Vacunas disponibles en Asia; la ribavirina ha sido eficaz en un ensayo con asignación aleatoria para el síndrome renal de fiebre hemorrágica, pero no está autorizada para esta indicación
Flavivirus	Fiebre amarilla	África, Sudamérica	3-12% (20-50% si surge la segunda fase)	No	Vacuna con virus vivo atenuado 17D
	Selva de Kyasanur	Sur de la India	3-5%	No	Vacuna inactivada con formol en la India
	Omsk	Siberia	0,2-3%	No	Las vacunas contra la encefalitis transmitida por garrapatas (no disponibles en EE. UU.) pueden ofrecer cierta protección cruzada

*Adaptado de Stanek SA, Saunders D, Alves DA, et al. *USAMRIID's Medical Management of Biological Casualties Handbook*, 9th ed. September 2020. Fort Detrick, MD. www.usamriid.army.mil. Acceso el 30 de octubre de 2021.

†La excepción es el virus de los Andes, que causa un síndrome pulmonar por hantavirus (no tratado en este capítulo).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de algunos hallazgos clínicos individuales. Por ejemplo, el dengue, los filovirus y el de Lassa suelen producir más un exantema maculopapular en la primera semana. Los filovirus y los virus sudamericanos suelen provocar obnubilación y encefalitis. Aunque todos estos virus provocan elevaciones modestas de las concentraciones de aminotransferasas, la fiebre amarilla y la fiebre del valle del Rift son conocidas por causar una disfunción hepática significativa, lo que provoca ictericia. Dependiendo de otros factores, como la virulencia, la vía de exposición, el inóculo y otros factores del huésped, la enfermedad puede progresar en la segunda semana a signos claros de hemorragia, como las petequias, la púrpura, las equimosis y la pérdida de sangre por los lugares de venopunción. Durante el brote de ébola de 2013-2016 en África occidental se notificaron anomalías electrolíticas y pérdidas gastrointestinales de gran volumen. La hemorragia masiva es infrecuente, pero, cuando se produce, su origen suele ser digestivo. Varios casos muestran una combinación de anomalías neurológicas y hematológicas.

DIAGNÓSTICO

En el diagnóstico diferencial de una fiebre hemorrágica viral deben tenerse en cuenta numerosas enfermedades comunes, como las infecciones por rickettsias (fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, erliquiosis, anaplasmosis y tifus africano por garrapatas; cap. 302), la leptospirosis (cap. 298), la meningococemia (cap. 274), la fiebre tifoidea (cap. 284) y el paludismo *falciparum* (cap. 316). Sin embargo, hay que considerar una fiebre hemorrágica viral en los pacientes que acuden con un síndrome clínico compatible, especialmente si se observan varios casos.

Las características de laboratorio pueden incluir trombocitopenia, aumento de las concentraciones de aminotransferasas, leucopenia, anemia (aunque puede observarse un hematocrito elevado en los pacientes con una fuga vascular significativa, como ocurre a veces en el dengue y los hantavirus), hematuria y proteinuria.

La PCR, los cultivos de virus, el análisis inmunoadsorbente ligado a enzima de la inmunoglobulina M específica, las pruebas serológicas en las fases aguda y de convalecencia o el estudio inmunohistoquímico de muestras de necropsia permiten establecer el diagnóstico. Las muestras clínicas de rutina y cualquier intento de aislamiento viral requieren un laboratorio de nivel de bioseguridad 3 o 4 con consulta experta de los CDC o del U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases.

TRATAMIENTO

Actualmente existen dos terapias autorizadas contra el virus del Ébola: Inmazeb (un cóctel de tres anticuerpos monoclonales) y Ebanga (un único anticuerpo monoclonal). Ambos mostraron una disminución significativa de las tasas de letalidad en el brote de 2018-2020 en el este de la República Democrática del Congo.[A2] Sin embargo, incluso con este éxito, los cuidados de apoyo siguen siendo el principal medio de tratamiento para todas las fiebres hemorrágicas virales, con una estrecha atención al estado de los fluidos, los electrólitos, la evitación de procedimientos que provoquen hemorragias y de medicamentos que deterioren la función plaquetaria, el uso de productos sanguíneos según sea necesario, el uso de vasopresores para la hipotensión y la diálisis para la insuficiencia renal. Una estrecha atención al estado de los fluidos ha reducido significativamente la mortalidad por dengue y se ha necesitado una reposición agresiva de líquidos para hacer frente a la pérdida significativa de volumen de fluidos, debida a la diarrea, las anomalías electrolíticas y la pérdida proteica/nutricional en las infecciones por el ébola.[17] La ribavirina oral o intravenosa (v. tabla 19-2), según un protocolo experimental aprobado, puede reducir la mortalidad en la fiebre hemorrágica de Lassa y también parece ser beneficiosa contra la fiebre hemorrágica argentina (virus de Junín) y los hantavirus que causan fiebre hemorrágica con síndrome renal. La ribavirina no tiene eficacia aparente contra los filovirus (del Ébola o de Marburg) o los flavivirus (dengue, fiebre amarilla).

PREVENCIÓN

Las vacunas autorizadas por la FDA estadounidense solo están disponibles contra dos agentes específicos, la fiebre amarilla y el ébola.[A3] Existen vacunas experimentales frente al virus de Junín y el virus de la fiebre del valle del Rift, pero se han usado sobre todo para proteger a trabajadores de laboratorio.

Ciertas fiebres hemorrágicas virales (sobre todo las fiebres hemorrágicas de ébola, Marburg, Lassa y Crimea-Congo) originan una viremia alta durante el período de mayor riesgo de hemorragia y producción de líquidos corporales, lo que las hace destacar como causa de brotes epidémicos hospitalarios. Estos brotes se producen en general en ambientes, como el África subsahariana, donde las prácticas básicas de control de la infección son inadecuadas debido a la limitación de recursos (p. ej., falta de batas, guantes y protecciones oculares, así como reutilización de agujas y jeringas sin esterilizar). La propagación de estos virus en el entorno nosocomial puede reducirse significativamente con precauciones estándar que limiten el contacto con la sangre y los fluidos corporales. Al atender a pacientes que puedan contagiar enfermedades, se recomienda el uso de mascarillas, batas, guantes y protección ocular. Muchos casos en EE. UU. y Europa se atienden en unidades de biocontención, diseñadas específicamente para reducir la propagación nosocomial a los cuidadores.[18]

PRONÓSTICO

Los virus hemorrágicos presentan una amplia gama de tasas de mortalidad, que van desde menos del 1% con la fiebre del valle del Rift al 80-90% con el ébola (Zaire) no tratado (v. e-tabla 19-1). A pesar de la notoria capacidad de estos virus de provocar hemorragias, la mayoría de los pacientes no mueren por pérdida de sangre. La muerte se debe, en cambio, al cuadro seudosepticémico (cap. 94), incluidos la pérdida de la hemostasia vascular, la coagulación intravascular diseminada, la hipotensión, la insuficiencia renal, el shock y la muerte. Los cuidados intensivos parecen resultar beneficiosos.

RESPUESTA A UN ATAQUE BIOTERRORISTA

Incluso un ataque bioterrorista relativamente pequeño puede tener graves consecuencias. Después del envío de cartas con esporas de carbunco de 2001 en EE. UU., a miles de personas se les recetó una profilaxis antibiótica y se cerraron los edificios gubernamentales para su descontaminación. Desde aquel episodio, las mejoras significativas realizadas para mejorar las futuras respuestas a un ataque bioterrorista son la autorización previa, la fabricación y almacenamiento de suficiente vacuna contra la viruela para todos los estadounidenses, la producción de antitoxinas contra el carbunco y el botulismo para las reservas estratégicas nacionales, y el desarrollo de protocolos y autoridades competentes para la respuesta.

La detección precoz de la liberación de un agente patógeno sigue siendo un reto importante. En el brote del virus del Ébola de 2013-2016 se detectaron notables limitaciones en cuanto a preparación, que fueron subsanadas en parte por el establecimiento de una red de unidades de biocontención.

Un marco idóneo para la preparación ante una pandemia, que también se aplica a la preparación ante el bioterrorismo,[19] incluye cuatro aspectos principales: garantizar que la comunidad mundial destina los recursos económicos adecuados y supervisa los progresos; reforzar las capacidades y la infraestructura nacionales de salud pública; fortalecer el papel de liderazgo de la Organización Mundial de la Salud, y mejorar el arsenal científico contra las enfermedades infecciosas.

Lamentablemente, la respuesta a la pandemia de coronavirus-2019 (COVID-19) demostró que, a pesar de las lecciones aprendidas tanto de los ataques con carbunco de 2001 como del brote de ébola de 2013-2016, siguen existiendo importantes retos pendientes de afrontar en el grado de preparación de la sanidad pública. Existe una necesidad crítica de revaluar nuestra capacidad de respuesta y nuestra capacidad para la próxima emergencia de salud pública.[20]

En cualquier futuro ataque bioterrorista,[21] los primeros signos de alarma podrían ser los grupos de pacientes con adenopatías mediastínicas o ensanchamientos mediastínicos en las radiografías de tórax, exantema pustulado centrífugo (viruela), neumonía y hemoptisis (peste), parálisis flácida descendente (botulismo) o manifestaciones hemorrágicas y alteraciones de la coagulación (fiebre hemorrágica viral). En caso de que se identifique o sospeche la existencia de cuadros de este tipo, los médicos deben ponerse en contacto con el departamento de salud local, regional, urbano o de distrito, con el departamento de salud estatal y, en EE. UU., con los CDC. Al contrario que un brote epidémico natural, un posible ataque bioterrorista exige una interacción rápida entre las autoridades de salud pública y las de orden público, porque las evidencias obtenidas del paciente y del ambiente constituyen pruebas contra los responsables y deben ser sometidas a cadena de custodia. Los médicos deben estar, además, preparados no solo para protegerse a sí mismos y a sus pacientes, sino también para servir de recurso a la comunidad, independientemente de que el brote sea de origen natural o terrorista.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Pittman PR, Hahn M, Lee HS, et al. Phase 3 trial of modified vaccinia Ankara as a vaccine against smallpox. *N Engl J Med*. 2019;381:1897-908.

A2. Mulangu S, Dodd LE, Davey Jr RT, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med*. 2019;381:2293-303.

A3. Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet*. 2017;389:505-18.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Usoro A, Mehmood A, Rapaport S, et al. A scoping review of the essential components of emergency medical response systems for mass casualty incidents. *Disaster Med Public Health Prep*. 2023; [Epub ahead of print.].
2. Rathjen NA, Shahbodaghi SD. Bioterrorism. *Am Fam Phys*. 2021;104:376-85.
3. Beale SL, Zolnikov TR, Firebaugh CM. A scoping review on Category A agents as bioweapons. *Prehosp Disaster Med*. 2021;36:767-73.
4. Parker CM, Karchmer AW, Fisher MC, et al. Safety of antimicrobials for postexposure prophylaxis and treatment of anthrax: a review. *Clin Infect Dis*. 2022;75:S417-31.
5. Slay RM, Cook R, Hendricks K, et al. Pre- and postlicensure animal efficacy studies comparing anthrax antitoxins. *Clin Infect Dis*. 2022;75:S441-50.
6. Bower WA, Schiffer J, Atmar RL, et al. Use of anthrax vaccine in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2019. *MMWR Recomm Rep*. 2019;68:1-14.
7. Manish M, Verma S, Kandari D, et al. Anthrax prevention through vaccine and post-exposure therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20:1405-25.
8. MacIntyre CR. Reevaluating the risk of smallpox reemergence. *Mil Med*. 2020;185:e952-7.
9. Russo AT, Grosenbach DW, Chinsangaram J, et al. An overview of tecovirimat for smallpox treatment and expanded anti-orthopoxvirus applications. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19:331-4.
10. Decker MD, Garman PM, Hughes H. Enhanced safety surveillance study of ACAM2000 smallpox vaccine among US military service members. *Vaccine*. 2021;39:5541-7.
11. Barbieri R, Signoli M, Chevé D, et al. Yersinia pestis: the natural history of plague. *Clin Microbiol Rev*. 2020;34 e00044-19.
12. Godfred-Cato S, Cooley KM, Fleck-Derderian S, et al. Treatment of human plague: a systematic review of published aggregate data on antimicrobial efficacy, 1939-2019. *Clin Infect Dis*. 2020;70:S11-9.
13. Nelson CA, Meaney-Delman D, Fleck-Derderian S, et al. Antimicrobial treatment and prophylaxis of plague: recommendations for naturally acquired infections and bioterrorism response. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70:1-27.
14. Udurgucu H, Tartar AS, Balin SO, et al. Analyses of tularemia cases and their long-term results. *Trop Biomed*. 2021;38:130-4.
15. Rao AK, Sobel J, Chatham-Stephens K, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of botulism, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2020;70:1-30.
16. Amaral R, Torre C, Rocha J, et al. Ebola outbreaks: a stress test of the preparedness of medicines regulatory systems for public health crises. *Drug Discov Today*. 2021;26:2608-18.
17. Gao Y, Zhao Y, Guyatt G, et al. Effects of therapies for Ebola virus disease: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Microbe*. 2022;3:e683-92.
18. Centers for Disease Control and Prevention. *Guidance on personal protective equipment (PPE) to be used by healthcare workers during management of patients with confirmed Ebola or persons under investigation (PUIs) for Ebola who are clinically unstable or have bleeding, vomiting, or diarrhea in U.S. hospitals, including procedures for donning and doffing PPE*. 2015. https://www.cdc.gov/vhf/ebola/healthcare-us/ppe/guidance.html. Accessed January 12, 2023.
19. Green MS, LeDuc J, Cohen D, et al. Confronting the threat of bioterrorism: realities, challenges, and defensive strategies. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:e2-e13.
20. Gostin LO, Nuzzo JB. Twenty years after the anthrax terrorist attacks of 2001: lessons learned and unlearned for the COVID-19 response. *JAMA*. 2021;326:2009-10.
21. McIsaac J, Gentz BA. Preparing for mass casualty events. *Anesthesiol Clin*. 2020;38:821-37.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

20 INTOXICACIÓN CRÓNICA: METALES Y OTROS OLIGOELEMENTOS

LOUISE W. KAO, LAURA TORMOEHLEN Y BLAKE A. FROBERG

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Alrededor del 80% de los elementos de la tabla periódica son metales o metaloides, y varios metales están en contacto con los seres humanos en el hogar, el lugar de trabajo y el ambiente. Los metales forman parte de varios procesos fisiológicos normales, como el hierro en la hemoglobina, pero también provocan varios efectos adversos tóxicos.[1-3]

TOXICIDAD POR PLOMO

EPIDEMIOLOGÍA

El plomo (Pb) es un metal gris plateado maleable resistente a la corrosión. No tiene ningún uso fisiológico conocido, de modo que cualquier plomo presente en el cuerpo humano debe considerarse una contaminación.

Las fuentes más frecuentes de intoxicación por plomo son las pinturas con plomo, el polvo contaminado con plomo y el suelo contaminado con plomo. Otras fuentes son la fontanería, la soldadura, las baterías, las balas retenidas, los juguetes, las pesas para cortinas, las cadenas con colgantes, los recipientes para alimentos y los cosméticos, incluidos los delineadores nigerianos de ojos. Los adultos con trabajos como la fabricación de baterías, la soldadura, la construcción, la minería, el soplado de vidrio, las labores en campos y galerías de tiro, y la construcción de barcos son los que más se exponen al plomo. Otras vías menos frecuentes pero importantes de exposición son el licor ilegal contaminado con plomo y los remedios de la medicina popular étnica que contienen plomo (p. ej., greta y azarcón en México).

Los niños de zonas socioeconómicas deprimidas son los más expuestos al plomo,[4] y la mayor parte de la literatura científica se refiere a estudios pediátricos. Pero mucho de lo que hemos aprendido puede aplicarse a los adultos.

BIOPATOLOGÍA

Los efectos más devastadores del plomo se producen en el sistema nervioso central (SNC) de los niños. Al romper la unión intracelular del endotelio capilar, el plomo altera la barrera hematoencefálica y aumenta su absorción en el SNC. El plomo también aumenta la fuga capilar, lo que en casos graves puede dar lugar a un edema cerebral.

El plomo inhibe varias enzimas implicadas en la síntesis del hemo: la ácido aminolevulínico sintetasa, la ácido δ-aminolevulínico deshidratasa, la coproporfirinógeno descarboxilasa y la ferroquelatasa. El plomo también inhibe la enzima eritrocítica pirimidina 5-nucleotidasa y, como consecuencia, modifica la degradación del ARN y contribuye a la hemólisis de los eritrocitos. En conjunto, la inhibición de estas enzimas da lugar a un descenso de las concentraciones de hemoglobina y a un acortamiento de la vida de los eritrocitos.

Al depositarse los complejos plomo-proteína en las células tubulares proximales renales, el plomo interfiere en la función mitocondrial normal, lo que reduce la reabsorción de glucosa, aminoácidos y fosfato. Las personas expuestas de forma crónica sufren insuficiencia renal por la atrofia tubular, la fibrosis intersticial y la esclerosis glomerular.

Aunque el plomo no se ha asociado a trastornos óseos específicos, el sistema esquelético sirve de principal reservorio para el plomo; con la exposición crónica, los depósitos óseos de plomo pueden tener una semivida de 5 a 19 años. Debido a ello, los tejidos pueden verse sometidos a una mayor exposición al plomo durante los momentos de recambio óseo acelerado, como durante el crecimiento infantil, después de una fractura de un hueso largo o durante el embarazo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La intoxicación por plomo puede ser sutil y difícil de diagnosticar debido a que sus muchas asociaciones clínicas históricas (p. ej., neuropatía, gota, cólico abdominal) se ven pocas veces en la actualidad. En los niños, las complicaciones a largo plazo más preocupantes de la exposición ambiental al plomo son las deficiencias cognitivas que adquieren durante su desarrollo, especialmente cuando las concentraciones de plomo en los niños pequeños superan los 100 µg/dl. Los problemas neurológicos subagudos son la ataxia, el letargo, las convulsiones y el coma. Los adultos también pueden experimentar síntomas neurológicos acentuados (p. ej., convulsiones y edema cerebral) con saturnismo, pero habitualmente solo cuando las concentraciones de plomo en la sangre completa superan los 150 µg/dl. Las complicaciones neurológicas causadas por el plomo en los adultos suelen manifestarse con problemas de memoria,[5] insomnio, depresión, cambios de personalidad y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.[4] Las concentraciones en sangre superiores en la infancia se asocian también a cambios en las medidas de la estructura encefálica que se observan en la resonancia magnética (RM).[6]

Otros efectos clínicos de la intoxicación por plomo, en niños y adultos, son la anemia normocítica o microcítica, el dolor abdominal, la hepatotoxicidad y la pancreatitis. El hallazgo clásico de una neuropatía periférica con pie caído y muñeca caída está bien descrito en los adultos, pero solo se ve ocasionalmente en los niños. La nefrotoxicidad suele manifestarse en forma de síndrome de Fanconi (cap. 113) con aminoaciduria, glucosuria y fosfaturia. Una consecuencia de esta toxicidad es la alteración en la depuración del ácido úrico y la gota (cap. 252). Las concentraciones altas de plomo pueden aumentar el riesgo de hipertensión.

DIAGNÓSTICO

Las evidencias existentes resultan insuficientes para recomendar un cribado en caso de concentraciones elevadas de plomo en sangre en personas asintomáticas,[7] con lo que el diagnóstico de la intoxicación por plomo exige un nivel alto de sospecha clínica. La mejor prueba inicial es una concentración de plomo en sangre completa recogida en un tubo sin plomo certificado (tabla 20-1). La concentración sanguínea de plomo puede estar falsamente elevada en los sujetos que han recibido tratamiento quelante en los 7 días anteriores. Los valores capilares de plomo pueden aparecer falsamente elevados por la presencia de piel contaminada con plomo.

Las pruebas de imagen radiográficas pueden apoyar el diagnóstico de intoxicación por plomo y a veces detectan un objeto que contiene plomo o una bala retenida. La radioscopia ósea puede estimar las concentraciones óseas de plomo, que pueden reflejar una exposición crónica al plomo, pero esta prueba no suele estar disponible.

TRATAMIENTO

El primer paso en el tratamiento de los pacientes con un aumento de las concentraciones de plomo es la eliminación rápida de la fuente, aunque la eficacia de la limpieza ambiental del hogar y de las iniciativas educativas es decepcionante.[A1,A2] Si el plomo procede de una fuente laboral, hay que contactar con la Occupational Safety and Health Administration. La quelación incrementa la excreción de plomo en una muestra de orina de 24 h y con ello reduce las concentraciones sanguíneas, pero los estudios realizados hasta la fecha con la sustancia quelante succímero (ácido 2,3-dimercaptosuccínico [DMSA]) en los niños no han demostrado ninguna mejora de la función neuropsicológica, a pesar del éxito en la reducción de las concentraciones sanguíneas de plomo. La recomendación actual es que los adultos asintomáticos con concentraciones sanguíneas de plomo menores de 70 µg/dl no precisan quelación, los pacientes con síntomas leves o concentraciones sanguíneas de plomo entre 70 y 100 µg/dl deben recibir quelación por vía oral y los que presentan encefalopatía inducida por el plomo o concentraciones sanguíneas de plomo superiores a los 100 µg/dl deben ser tratados con quelación parenteral. Aunque el DMSA ha sido aprobado por la Food and Drug Administration solo en niños, también se usa con frecuencia en adultos (tabla 20-2).

Hay que considerar la irrigación de todo el intestino con una solución de polietilenglicol-electrólitos si un paciente ha retenido un objeto de plomo en el tubo digestivo. En los pacientes que tienen fragmentos de balas con plomo alojados en las partes blandas o los espacios articulares puede ser necesaria su extracción quirúrgica.

TABLA 20-1 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE METALES: VALORES DE REFERENCIA

METAL	CONCENTRACIÓN SÉRICA	CONCENTRACIÓN EN SANGRE COMPLETA	MUESTRA PUNTUAL DE ORINA	ORINA DE 24 h
Plomo		< 5 µg/dl		
Mercurio		< 10 µg/l	< 20 µg/l	< 5 µg/l de creatinina
Arsénico		< 5 µg/l		< 50 µg/l o < 100 µg/g de creatinina
Cadmio		< 5 µg/l		< 3 µg/g de creatinina
Aluminio	< 2 µg/l	< 12 µg/l		< 4-12 µg/g de creatinina
Bismuto	< 1 µg/dl	< 5 µg/dl	< 20 µg/l	
Cobalto	0,1-1,2 µg/l		0,1-2,2 µg/l	
Manganeso	0,4-0,85 µg/l	4-15 µg/l		< 10 µg/l
Plata	< 0,5 µg/l			< 1 µg/l
Talio		< 2 µg/l		< 5 µg/l
Cinc	109-130 µg/dl	600-1.000 µg/dl		< 500 µg/día

Modificado de Nelson L, Howland M, et al., eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies.* 11th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2019.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 20-2 QUELANTES PARA LA INTOXICACIÓN POR METALES PESADOS EN ADULTOS

SÍNTOMAS	QUELANTE	DOSIS RECOMENDADA[†]	EFECTOS ADVERSOS
PLOMO			
Asintomático, CSPb[*] < 70 µg/dl	Ninguno		
Leve-moderado, CSPb 70-100 µg/dl	DMSA	10 mg/kg tres veces al día p.o. × 5 días, después dos veces al día durante 14 días	Náuseas, vómitos, diarrea; exantema, elevaciones de concentraciones de aminotransferasas, neutropenia
Encefalopatía, CSPb > 100 µg/dl	BAL +	4 mg/kg i.m. profundo cada 4 h × 5 días	Zona de inyección (dolor, enrojecimiento, absceso estéril); náuseas, vómitos, diarrea; ansiedad, hipertensión, taquicardia, fiebre; contraindicada en alergia al cacahuete
	$CaNa_2EDTA$[‡]	1.500 mg/m^2 al día (aproximadamente 50-75 mg/kg al día, máximo 3 g) en infusión continua o en 2-4 dosis i.v. divididas durante 5 días, ajustada para la insuficiencia renal	Toxicidad renal (por quelante del metal), síntomas constitucionales, hipotensión transitoria
MERCURIO			
Aguda (elemental o inorgánico, pero no orgánico) con síntomas moderados/intensos	BAL	5 mg/kg i.m. profundo cada 4 h durante 2 días; después, 2,5 mg/kg cada 6 h durante 2 días; después 2,5 mg/kg dos veces al día durante 7 días o hasta que los síntomas mejoren y el paciente sea capaz de tomar medicación oral, momento en el cual se valorará administrar DMSA	Zona de inyección local (dolor, enrojecimiento, absceso estéril); náuseas, vómitos, diarrea; ansiedad, hipertensión, taquicardia, fiebre; contraindicada en alergia al cacahuete
Crónica (elemental o inorgánico) u orgánico con síntomas	DMSA	10 mg/kg tres veces al día p.o. × 5 días; después, dos veces al día durante 14 días	Náuseas, vómitos, diarrea, elevaciones ligeras de concentraciones de aminotransferasas
ARSÉNICO			
Exposición aguda con síntomas de moderados a intensos	BAL	3 mg/kg i.m. profunda cada 4 h × 2 días; después, dos veces al día durante 7 a 10 días	Zona de inyección (dolor, enrojecimiento, absceso estéril); náuseas, vómitos, diarrea; ansiedad, hipertensión, taquicardia, fiebre; contraindicada en alergia al cacahuete
Exposición crónica con síntomas moderados[§]	DMSA	10 mg/kg tres veces al día p.o. × 5 días; después, dos veces al día durante 14 días	Náuseas, vómitos, diarrea, elevaciones ligeras de concentraciones de aminotransferasas
ALUMINIO			
Exposición aguda o crónica en paciente en diálisis con encefalopatía	Deferoxamina	Véase http://kidneyfoundation.cachefly.net/professionals/KDOQI/guidelines_bone/guide12.htm	Hipotensión, mayor riesgo de septicemia, lesión pulmonar aguda
TALIO			
Intoxicación aguda por talio con síntomas de moderados a intensos	Azul de Prusia	3 g tres veces al día p.o. hasta que la excreción urinaria de talio sea menor de 0,5 mg/día	Estreñimiento, heces azules

*Recomendaciones para adultos.

[†]Las dosis del quelante no están, en general, bien estudiadas ni validadas, con la excepción del plomo en los niños. La posología óptima no está bien establecida, en particular para la BAL. Las dosis presentadas son las recomendadas por el autor.

[‡]Empezar 4 h después de administrar la primera dosis de BAL.

[§]No se han establecido los beneficios en este contexto.

BAL, antilewisita británica, dimercaprol; CSPb, concentración sanguínea de plomo; DMSA, ácido 2,3-dimercaptosuccínico succímero; EDTA, ácido etilendiaminotetraacético; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; p.o., por vía oral.

PRONÓSTICO

A pesar de la controversia sobre la recuperación a largo plazo de las deficiencias cognitivas asociadas al plomo en los niños, los adultos con síntomas neurológicos mejoran eliminando la exposición. Los efectos hematológicos y nefrotóxicos del plomo también son reversibles.

TOXICIDAD POR MERCURIO

EPIDEMIOLOGÍA

El mercurio (Hg) es un metal presente de forma natural en tres formas distintas. Aunque todas las formas son neurotóxicas, el mercurio elemental (Hg^0) también provoca toxicidad pulmonar; el mercurio inorgánico (Hg^+ o Hg^{++}) causa toxicidad digestiva y renal, y el mercurio orgánico (etilo, metilo, alquilo o fenilo) es un teratógeno.

El mercurio elemental se encuentra en las amalgamas dentales, los termómetros, las lámparas fluorescentes, las baterías y algunas pinturas. Las exposiciones ocupacionales pueden producirse en los dentistas y los higienistas dentales, los pintores, los extractores de oro, los bronceadores, los galvanizadores, los metalúrgicos, los fabricantes de pulpa de papel, los mineros, los trabajadores de la cerámica y otros trabajadores que utilizan el mercurio en el procesamiento. Los termómetros de mercurio son cada vez más escasos y muchos países los han prohibido por su posible toxicidad. La toxicidad del mercurio elemental se debe sobre todo a la inhalación de su vapor volatilizado.

El mercurio inorgánico se ha usado en la historia como medicamento, cosmético y antiséptico tópico en las formas de HgCl (calomelano) y $HgCl_2$ (cloruro mercúrico). También se usa en la industria del bronceado, en taxidermia, en la fabricación de fuegos artificiales y en la elaboración de pigmentos. El mercurio inorgánico también puede encontrarse en medicamentos patentados, remedios populares (como el empacho entre los estadounidenses de origen mexicano), cremas blanqueadoras de la piel y hierbas medicinales asiáticas. La toxicidad puede deberse a la ingestión, inhalación o absorción dérmica.[8]

Los compuestos con mercurio orgánico pueden clasificarse en compuestos alquilo de cadena corta (como el metilmercurio) y compuestos alquilo de cadena larga. Los compuestos arilo, como el tiomersal, se comportan como compuestos mercuriales inorgánicos. El metilmercurio ha provocado varias epidemias de intoxicación humana a gran escala.

Los microorganismos del suelo y los marinos metilan el mercurio inorgánico del aire y de los residuos industriales. A través de un proceso conocido como bioamplificación, el metilmercurio se concentra en los tejidos de la vida marina y alcanza las mayores concentraciones en peces predadores grandes como el atún y el tiburón. El consumo de pescado es ahora la vía mayor de exposición al mercurio orgánico en la población general y, en EE. UU., las concentraciones de mercurio orgánico se han incrementado, aunque las de mercurio inorgánico se encuentran en disminución.[9] El mercurio orgánico también se utiliza como fungicida, pesticida, conservante en maderas y antiséptico o conservante medicinal (mercurocromo y tiomersal). La toxicidad suele producirse por ingestión.

BIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la intoxicación por mercurio se relaciona con la ruptura de la fisiología celular al unirse a grupos sulfhidrilo, fosforilo, carboxilo y amida, lo que provoca una disfunción generalizada de los mecanismos celulares normales. Cada tipo de mercurio causa diferentes efectos dependiendo de su vía de exposición, solubilidad y lipofilia.

El mercurio elemental se absorbe poco por ingestión. Pero si hay alguna alteración de la motilidad gastrointestinal o de la integridad de la mucosa, el mercurio elemental puede ionizarse en formas más fáciles de absorber. La toxicidad por mercurio elemental se produce sobre todo por la inhalación del vapor en los alvéolos, desde donde se absorbe bien en la circulación pulmonar y atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica. En el encéfalo interfiere en múltiples procesos celulares, incluida la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos. El mercurio también inhibe a la catecol-*O*-metiltransferasa, lo que eleva las concentraciones circulantes de catecolaminas.

El mercurio inorgánico se absorbe después de la ingestión; al principio se une a la mucosa digestiva y se acumula en los riñones, donde ejerce una lesión oxidativa directa. Aunque no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, puede observarse un efecto tóxico crónico sobre el SNC en las exposiciones crónicas, debido a su eliminación prolongada. Los iones mercúricos no parecen atravesar la barrera placentaria.

Los compuestos con mercurio orgánico se absorben fácilmente después de la ingestión e inhalación y moderadamente después de la exposición dérmica, en particular

si la piel no está intacta. Debido a su elevada liposolubilidad, el mercurio orgánico atraviesa la barrera hematoencefálica y se concentra en el SNC. También puede atravesar la barrera placentaria y concentrarse en el feto. El mercurio orgánico se concentra en los eritrocitos, se distribuye a través del cuerpo y se elimina sobre todo en las heces. Algunas formas de mercurio orgánico se metabolizan en el cuerpo en compuestos de mercurio inorgánico. La toxicidad se debe a su inhibición de sistemas enzimáticos y a la interferencia en la madurez celular, la función de los microtúbulos y la síntesis y captación de neurotransmisores.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Mercurio elemental

Las manifestaciones de la toxicidad por mercurio elemental varían dependiendo de la dosis y la cronicidad de la exposición. La inhalación de concentraciones altas de vapor de mercurio, como puede ocurrir en un marco industrial, puede provocar tos, tiritona, fiebre y disnea. Pueden aparecer náuseas, vómitos y debilidad. Este síndrome puede progresar a una lesión pulmonar grave y a una insuficiencia respiratoria y renal. La exposición crónica a concentraciones bajas de vapor de mercurio produce una tríada clásica de temblor, gingivoestomatitis y trastornos neuropsiquiátricos. El temblor mercurial puede ser estático e intencional. Se han descrito brotes bruscos de temblor, denominado también tétanos mercurial. Las manifestaciones neuropsiquiátricas de la intoxicación por mercurio, también conocidas como eretismo, comprenden la astenia, el insomnio, la alteración de la memoria, el retraimiento social, la timidez y la depresión. Se ha descrito la acrodinia, o enfermedad rosa, después de la exposición al mercurio elemental o inorgánico, sobre todo en niños tras exponerse a polvo para los dientes y pomada para la zona del pañal. Este síndrome se manifiesta en forma de un exantema eritematoso, hiperqueratósico y a menudo descamativo en las palmas, las plantas y la cara junto con un exantema papular. La acrodinia también se asocia a una hipersensibilidad idiosincrásica a los iones de mercurio y a una intoxicación por mercurio, que por sí misma puede aumentar las catecolaminas circulantes y simular un feocromocitoma (cap. 209). Son frecuentes el temblor, la diaforesis, la taquicardia y la hipertensión.

Mercurio inorgánico

La intoxicación por mercurio inorgánico puede producirse después de la absorción dérmica o mucosa de cosméticos y polvo para los dientes que contienen mercurio, así como tras la ingestión accidental o intencionada de antisépticos con cloruro mercúrico. Tras la ingestión aguda suele aparecer una gastroenteritis hemorrágica y después una insuficiencia renal debido a una necrosis tubular aguda. La exposición crónica se asocia al eretismo, la disfunción renal y manifestaciones neurológicas como la neuropatía sensitivomotora, la constricción de los campos visuales, el temblor y el *delirium*.

Mercurio orgánico

La toxicidad humana derivada del mercurio orgánico se reconoció por primera vez cuando el vaciado de los desechos que contenían mercurio en la bahía de Minamata, en Japón, produjo una intoxicación a gran escala en la población, cuya dieta básica era el pescado procedente de la bahía. En lo que ahora conocemos como enfermedad de Minamata, los pacientes presentaron parestesias, ataxia, disartria, temblor y constricción de los campos visuales o «visión en forma de túnel».[10] Estos síntomas pueden ser progresivos y a veces mortales. Los niños nacidos de estas madres expuestas (enfermedad de Minamata congénita) sufrieron retraso mental, deformidades en las extremidades, corea, convulsiones y microcefalia. En un gran estudio coreano, las concentraciones superiores de mercurio se asociaron a depresión en las mujeres, incluso en las que tenían un consumo bajo de pescado. pero no en los hombres.[11] En EE. UU., la exposición a mercurio orgánico del pescado no se ha vinculado de forma significativa con la mortalidad cardiovascular o general.[12] No obstante, en pacientes con enfermedad de Alzheimer se registran valores circulatorios más elevados de mercurio (junto con aluminio y calcio) que en los sujetos de control.

En la toxicidad por mercurio orgánico, los síntomas suelen retrasarse de semanas a meses. Otros síntomas que siguen a la intoxicación por mercurio orgánico son la irritación de las mucosas tras la ingestión y la dermatitis después de la exposición cutánea. Sin embargo, no se ha descrito ningún tipo de efecto tóxico cardiovascular con elevaciones hasta moderadas de las concentraciones sanguíneas de mercurio.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la intoxicación por mercurio debe considerarse al reconocer los signos y síntomas característicos unidos a una exposición conocida o sospechada. Las concentraciones de mercurio en la sangre completa y en la orina pueden confirmar la exposición, pero la correlación entre las concentraciones y los síntomas no es constante. En el marco de la ingestión o inyección de mercurio elemental, las radiografías también pueden ser útiles. En un paciente que no se ha expuesto en el trabajo, la concentración de mercurio en la sangre completa no debe superar los 10 µg/l y la concentración de mercurio en la orina de 24 h no debe superar los 20 µg/l (v. tabla 20-1); la orina debe recogerse en un contenedor lavado con ácido. En general, las concentraciones urinarias son más fiables para medir la exposición y la respuesta al tratamiento, pero se prefiere la concentración en sangre completa en la intoxicación por metilmercurio.

La relación entre el mercurio en los eritrocitos y el plasma puede diferenciar la toxicidad por mercurio orgánico de la toxicidad por mercurio inorgánico, porque este último se concentra significativamente en los eritrocitos. El análisis del cabello no es fiable por la posible contaminación externa. La práctica de obtener las concentraciones urinarias de mercurio después de la quelación no es recomendable porque las cifras obtenidas de esta forma son difíciles de interpretar.

TRATAMIENTO

El tratamiento es sobre todo sintomático y de apoyo, con la eliminación de la fuente de exposición. En los casos de exposición aguda puede ser necesaria la descontaminación. En los casos de exposición ocupacional o ambiental, puede ser necesaria la descontaminación y la vigilancia ambiental por parte de los organismos locales o federales. Después de la inhalación de vapor de mercurio elemental, el apoyo de la función respiratoria es crucial. Después de la ingestión de sales de mercurio inorgánicas es necesaria la administración intensiva de líquidos, habitualmente de solución salina normal, con el fin de corregir la pérdida intravascular de líquido, y puede ser necesaria la diálisis en casos de insuficiencia renal oligúrica. Los compuestos mercuriales se eliminan poco con las medidas de eliminación extracorpórea, como la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.

Si el pescado de la dieta es la probable causa del aumento de la concentración de mercurio, los sujetos afectados deben evitar comer pescado o marisco durante 1 mes, después de lo cual deben volver a medirse las concentraciones urinarias o sanguíneas de mercurio. Si las concentraciones de mercurio han disminuido hasta unos límites normales, como suele ser el caso, puede reintroducirse un pescado pobre en mercurio (gambas, atún en conserva, salmón, abadejo, pez gato) en la dieta con una frecuencia no superior a dos comidas a la semana.

El tratamiento quelante aumentará la eliminación urinaria del mercurio (v. tabla 20-2) y algunos datos clínicos limitados apoyan su uso temprano después de las intoxicaciones agudas. El DMSA por vía oral, que es el quelante de elección, se tolera generalmente bien. Si la administración oral no es posible, puede usarse el dimercaprol (antilewisita británica [BAL]), excepto después de la exposición al metilmercurio, en cuyo caso está contraindicado porque puede desplazar el mercurio al encéfalo.

PRONÓSTICO

La neurotoxicidad que sigue a la intoxicación significativa por todos los tipos de mercurio puede ser irreversible, en particular en el marco de la intoxicación orgánica por mercurio, en cuyo caso el diagnóstico es a menudo tardío. No obstante, 33 de 40 niños sintomáticos afectados por un brote de cereales contaminados en 1971 en Irak mejoraron durante un período de observación de 2 años. La insuficiencia renal aguda tras la intoxicación por mercurio elemental o inorgánico se resuelve a veces. Se han descrito pacientes con acrodinia que se han recuperado completamente después del tratamiento quelante y de la retirada de la exposición.

TOXICIDAD POR ARSÉNICO

EPIDEMIOLOGÍA

El arsénico (As), que se encuentra en el suelo, los minerales, las rocas y las menas de metales, está presente en todos los organismos vivos. Existe en varias formas: elemental, inorgánico (As^{3+} arsenita trivalente y As^{5+} arseniato pentavalente), gaseoso (arsina, AsH^3) y orgánico. El arsénico elemental y el orgánico tienen una baja toxicidad, mientras que el gas arsina y el arsénico inorgánico son muy tóxicos. Las propiedades medicinales del arsénico se reconocieron ya en el 400 a. de C. y se han usado a lo largo de la historia como medicina, así como componente de pigmentos, cosméticos y venenos, este último uso muy conocido.

La exposición humana al arsénico puede producirse a través del aire contaminado, las aguas subterráneas, el suelo y los alimentos, en particular el marisco, el arroz y productos del campo.[13] Los organismos marinos, especialmente el marisco, contienen los arsenicales orgánicos arsenobetaína y arsenocolina, que se encuentran habitualmente elevados en los análisis de laboratorio, pero que no ejercen ningún efecto tóxico conocido.

En Bangladés, la intoxicación continua y epidémica por arsénico a partir de agua subterránea contaminada ha afectado a millones de personas. Taiwán, Chile, la provincia argentina de Córdoba, el oeste de Bengala y otras regiones de la llanura del Ganges también tienen concentraciones elevadas de arsénico natural y casos de intoxicación por arsénico.

La exposición ocupacional al arsénico se produce en la industria de la microelectrónica, donde se utilizan cristales de arseniuro para grabar los circuitos sobre microplacas. El gas arsina se libera cuando el arsénico inorgánico contacta con ácido, como puede ocurrir en trabajos como la fundición de metales, la galvanización y la fabricación de semiconductores. Los compuestos arsenicales también se utilizan en la producción de pinturas, fungicidas, insecticidas, pesticidas, herbicidas, conservantes de madera, cerámica y vidrio, y los empleados de estas industrias pueden estar expuestos.

Todavía pueden encontrarse compuestos arsenicales en remedios populares y especialidades farmacéuticas. Los usos médicos modernos del arsénico son el trióxido

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de arsénico para el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda y otros cánceres hematológicos (cap. 168) y el melarsoprol (que no se comercializa en EE. UU.) para el tratamiento de la tripanosomiasis africana (cap. 317).

BIOPATOLOGÍA

Los compuestos arsenicales con relevancia toxicológica son los inorgánicos (trivalente y pentavalente). El gas arsina, que también es tóxico, produce una hemólisis aguda. Después de su absorción, el arsénico inorgánico se une a la hemoglobina y se distribuye en el hígado, el riñón, el corazón y los pulmones. En el hígado, el arsénico se metila para formar ácido monometilarsónico y dimetilarsínico, que son menos tóxicos. El arsénico se concentra en los tejidos ricos en queratina, como el pelo, la piel y las uñas. Gran parte de la dosis ingerida de arsénico se elimina por la orina. El mecanismo de toxicidad es la unión a grupos sulfhidrilo de enzimas críticas, como las del ciclo de Krebs, lo que altera la gluconeogenia, reduce la fosforilación oxidativa y finalmente agota los depósitos celulares de energía. Los daños en el ADN y el deterioro de su mecanismo de reparación contribuyen a los efectos carcinógenos. El arseniato pentavalente puede sustituir al fosfato en las reacciones bioquímicas y romper la fosforilación oxidativa normal. El arsénico también afecta a la conducción cardíaca al bloquear los canales cardíacos del potasio. El arsénico puede alterar la expresión génica a través de la inducción, la inhibición y potenciación de varios genes implicados en la apoptosis, la transmisión celular de señales y la respuesta a los factores de crecimiento.

La arsina es un gas incoloro no irritante. Tras su inhalación se absorbe con rapidez y se une a los eritrocitos, donde ejerce el estrés oxidativo y provoca una hemólisis intravascular acentuada con una prueba de Coombs negativa. La insuficiencia renal se debe al depósito del pigmento hemoglobina, así como a los efectos tóxicos directos de la arsina sobre las células tubulares renales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las primeras manifestaciones clínicas tras la ingestión aguda de arsénico inorgánico son las náuseas, los vómitos, la diarrea sanguinolenta y el dolor abdominal. Después de exposiciones importantes se han observado manifestaciones graves, como convulsiones, *delirium* y coma. Al cabo de unos días pueden observarse signos hematológicos como la pancitopenia. La prolongación del QT, que puede aparecer de forma aguda o crónica, puede provocar arritmias como *torsades de pointes*. Después de que mejoran los síntomas digestivos se produce una neuropatía periférica simétrica distal, que puede acompañarse de debilidad o encefalopatía.

Las exposiciones crónicas pueden afectar a la médula ósea, la piel y el sistema nervioso periférico.[14] Los efectos cutáneos son la alopecia parcheada o difusa, la hiperpigmentación y la melanosis, así como la hiperqueratosis en las palmas y las plantas. La pigmentación de la intoxicación crónica suele aparecer en un patrón pecoso en «gotas de lluvia» de pigmentación o despigmentación simétricas, que es particularmente pronunciado en el tronco y en las extremidades. Las uñas pueden mostrar bandas blancas transversas, que se llaman líneas de Mees (cap. 409), y reflejan interrupciones del crecimiento durante la intoxicación. Pueden observarse anemia, pancitopenia, neutropenia, trombocitopenia y eosinofilia. La neuropatía, que es una característica de la intoxicación por arsénico, es una neuropatía sensitivomotora dolorosa difusa, simétrica y ascendente, más prominente en una distribución en calcetín y guante. En la intoxicación grave, la debilidad y la parálisis ascendente pueden dar lugar a una insuficiencia respiratoria que simula un síndrome de Guillain-Barré (cap. 388). La exposición al arsénico también provoca una declinación dependiente de la dosis de la función pulmonar.[15] Puede aparecer una enfermedad vascular periférica, incluida la gangrena vascular periférica (enfermedad del pie negro), en los pacientes que se exponen de forma crónica. Incluso la exposición crónica de baja a moderada al arsénico aumenta el riesgo a largo plazo de enfermedad cardiovascular. El arsénico es una sustancia cancerígena humana, y las poblaciones expuestas tienen un mayor riesgo de sufrir neoplasias malignas en el pulmón, la piel y la vejiga.[16]

El gas arsina produce una tríada clínica de dolor abdominal, hemólisis y hematuria que suele aparecer al cabo de varias horas de la exposición. Los pacientes pueden tener al principio cefalea, debilidad, náuseas y vómitos. Varias semanas después de una exposición aguda puede surgir la neuropatía periférica.

DIAGNÓSTICO

Para confirmar la exposición reciente o continua es posible usar el arsénico sanguíneo, el arsénico urinario y los metabolitos urinarios del arsénico. En personas no expuestas, el arsénico en la sangre debe situarse por debajo de 1 µg/l; las concentraciones en el pelo y las uñas serán inferiores a 1 ppm.[17]

Sin embargo, como el arsénico desaparece de la sangre con rapidez, las concentraciones urinarias cobran su mayor utilidad para diagnosticar una exposición crónica o pasada. Las concentraciones de arsénico superiores a los 50 µg en una muestra puntual de orina indican la realización de una prueba en orina de 24 h. La orina se recoge en un recipiente de polietileno sin metal y, si se miden concentraciones superiores a 50 µg o 100 µg/g de creatinina en una muestra de 24 h, será necesaria más investigación (v. tabla 20-1). Los pacientes que han ingerido recientemente marisco pueden tener concentraciones urinarias de arsénico superiores a los 1.500 µg/l, exclusivamente de arsénico orgánico, de modo que a menudo es crucial diferenciar el arsénico inorgánico del orgánico no tóxico. Las concentraciones totales de arsénico en el pelo o las uñas, donde se acumula, son indicadores útiles de exposiciones pasadas.

En los pacientes con una exposición crónica al arsénico, un hemograma completo puede mostrar anemia (normocítica, normocrómica o megaloblástica), leucopenia y trombocitopenia. Un frotis de sangre periférica puede mostrar un punteado basófilo (v. fig. 143-14) o una cariorrexis. También pueden observarse una disfunción renal, una elevación de las enzimas hepáticas y una hiperbilirrubinemia. El electrocardiograma puede mostrar una prolongación del QT y cambios inespecíficos de la onda ST-T. Los estudios de conducción nerviosa muestran habitualmente signos de axonopatía sensitivomotora simétrica distal. Puede observarse una reducción de la velocidad de conducción en la intoxicación grave.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de la toxicidad por arsénico comprende las medidas de apoyo, la reposición de líquidos, la descontaminación si es necesaria y la eliminación de la fuente de exposición. La hemodiálisis puede ser necesaria en los pacientes con una disfunción renal significativa.

En casos de intoxicación aguda grave por arsénico inorgánico, la quelación es beneficiosa si se instituye rápidamente. El dimercaprol (BAL; v. tabla 20-2), que es la sustancia quelante tradicional del arsénico, reduce la morbilidad y la mortalidad si se administra a los minutos u horas de la exposición aguda. El análogo oral al BAL, el ácido dimercaptosuccínico (DMSA, succímero), también es útil en la intoxicación subaguda o crónica por arsénico. Asimismo, se ha utilizado con éxito el ácido 2,3-dimercapto-1-propanosulfónico (DMPS), aunque no ha sido aprobado por la Food and Drug Administration ni está disponible comercialmente en EE. UU. Sin embargo, en la intoxicación crónica por arsénico inorgánico no se ha demostrado ningún beneficio claro derivado del tratamiento quelante.

La hemólisis causada por la intoxicación por el gas arsina debe tratarse con una exanguinotransfusión rápida. La exanguinotransfusión puede restaurar los eritrocitos funcionales, eliminar los pigmentos hemoglobina, eliminar el propio arsénico y retirar los productos tóxicos formados en la reacción de la arsina con la hemoglobina.

PRONÓSTICO

El resultado después de la intoxicación con arsénico depende de la dosis, el tipo de compuesto arsenical y la vía y cronicidad de la exposición. La inhalación aguda de dosis altas del gas arsina con una toxicidad sistémica intensa y rápida puede ser mortal. Pero con un tratamiento apropiado se ha publicado la recuperación. Tras la ingestión aguda de arsénico inorgánico, el diagnóstico y el tratamiento rápidos, incluida la quelación, pueden reducir la mortalidad significativamente. Tras la intoxicación aguda o crónica con arsénico, las anomalías electrocardiográficas y la supresión de la médula ósea son generalmente reversibles después de cesar la exposición, pero la encefalopatía y la neuropatía pueden ser permanentes. Los cambios cutáneos, como la hiperpigmentación y las hiperqueratosis, pueden progresar hacia el cáncer, pero también pueden mejorar si se mitiga la exposición.

TOXICIDAD POR CADMIO

EPIDEMIOLOGÍA

El cadmio (Cd) se encuentra básicamente en las menas de cinc en forma de sulfuro de cadmio. Las exposiciones humanas intensas se producen habitualmente en la industria, lo que incluye la producción de baterías de níquel-cadmio, la galvanoplastia, la soldadura por fusión y la soldadura blanda. Las exposiciones en el lugar de trabajo se producen por la inhalación de polvo con óxidos de cadmio o humos procedentes de la soldadura o el fundido de metales que contienen cadmio.[18] Dependiendo del tamaño de la partícula, más del 50% del cadmio puede absorberse a través de los pulmones, pero se absorbe poco cadmio a través del tubo digestivo. Muchas plantas captan el cadmio del ambiente, pero su escasa biodisponibilidad y las concentraciones relativamente pequeñas en los alimentos convierten la ingestión de alimentos en una fuente significativa improbable de cadmio. Una excepción es cuando se vierten residuos industriales que contienen cadmio en regiones agrícolas, como ocurrió en Japón en los años cincuenta, cuando residuos de minería con cadmio se vertieron en canales que regaban campos de arroz y se produjo un importante brote de osteomalacia, fracturas dolorosas y nefropatías (síndrome de «tai-tai»). En la actualidad, una fuente común de exposición ambiental al cadmio es el tabaco, porque este concentra el cadmio del suelo. Comparados con las personas que no fuman, un fumador medio tiene alrededor del doble de concentración total de cadmio en el cuerpo.

BIOPATOLOGÍA

El cadmio existe habitualmente en forma de ion divalente (Cd^{2+}) en sales como el sulfuro de cadmio y el óxido de cadmio. Como otros metales divalentes, se une a proteínas y enzimas que contienen sulfhidrilo y las inhibe, lo que provoca un estrés oxidativo, una apoptosis de las células o una necrosis. Para sobrevivir en un ambiente donde los metales son ubicuos, los mamíferos han adquirido numerosos sistemas antioxidantes protectores. El mejor estudiado en el caso del cadmio es la proteína metalotioneína, que es una proteína intracelular rica en cisteínas que se encuentra especialmente en el hígado y el riñón, donde es un potente antioxidante protector que se une al cadmio ionizado.[19]

La lenta liberación de cadmio desde el complejo de cadmio-metalotioneína se traduce en una larga semivida biológica, superior a 20 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La manifestación más peligrosa para la vida de la toxicidad por cadmio es la neumonitis química aguda (caps. 81 y 82). En las personas expuestas a concentraciones altas de humos de cadmio (p. ej., soldadores o trabajadores de fundición), la neumonitis por cadmio se manifiesta en forma de fiebre por humos metálicos con fiebre, malestar general, mialgias y leucocitosis que aparecen a las 12 h de la exposición. Al contrario que la fiebre por humos metálicos, que suele resolverse en unos días, la neumonitis por cadmio puede progresar, con síntomas de disnea, hemoptisis, edema pulmonar y dificultad respiratoria, así como con infiltrados alveolares bilaterales difusos en la radiografía de tórax.

La manifestación más problemática de la exposición al cadmio es la insuficiencia renal. Como el plomo, el cadmio puede dañar los túbulos proximales del riñón y provocar un síndrome de Fanconi (cap. 113). El cadmio, unido a la metalotioneína, se acumula en el riñón; una vez que se satura la metalotioneína, puede surgir la toxicidad. Al contrario que las manifestaciones pulmonares agudas, los síntomas renales de toxicidad por cadmio pueden tener una latencia de décadas. Los signos de la enfermedad renal producida por el cadmio no difieren de los de otras causas de enfermedad tubular proximal, en la que la proteinuria es el hallazgo más frecuente. Los pacientes manifestarán a menudo síntomas secundarios de disfunción renal, como osteoporosis, osteomalacia o cálculos ureterales, debido a una alteración del metabolismo del calcio. La hipertensión y la anemia debidas a la exposición al cadmio son también secundarias a su toxicidad renal.

DIAGNÓSTICO

Ninguna prueba de laboratorio puede ayudar a diagnosticar la neumonitis por cadmio, de modo que los médicos deben apoyarse en la sospecha clínica o en los infiltrados alveolares en la radiografía de tórax en un trabajador expuesto al cadmio que acude con síntomas gripales. Los pacientes pueden presentar un cuadro clínico inicialmente benigno que evolucione a insuficiencia respiratoria.

El diagnóstico de la toxicidad renal por la exposición crónica al cadmio se apoya sobre todo en una concentración de cadmio en la orina de 24 h estandarizada a gramos de creatinina en un laboratorio certificado con experiencia en la realización de pruebas de detección de metales pesados (v. tabla 20-1). En los no fumadores no expuestos, los valores del cadmio deben ser de una media de unos 0,08 µg/g de creatinina. En los pacientes con concentraciones de cadmio superiores a los 3 µg/g de creatinina, están indicadas una evaluación médica y unas pruebas renales. En caso de concentraciones de cadmio de 7 µg/g de creatinina o superiores, se hace necesario abandonar el lugar de trabajo. Las concentraciones urinarias de β_2-microglobulina aumentan a medida que empeora la función tubular proximal y pueden servir como marcador temprano útil de toxicidad; las concentraciones de cadmio superiores a los 300 µg/g de creatinina deben hacer sospechar una enfermedad renal temprana.

TRATAMIENTO

Debido a la progresión de síntomas pulmonares potencialmente letales en la neumonitis por cadmio, cualquier paciente que acuda con síntomas gripales después de trabajar con cadmio calentado debe ser ingresado para su observación. Si se desconoce el metal que el paciente estaba fundiendo o cortando, cualquier signo clínico o radiográfico de edema pulmonar no cardiógeno debe llevar al ingreso hospitalario para la administración de oxígeno complementario y el soporte respiratorio.

No hay tratamientos eficaces específicos para la toxicidad renal aguda o crónica causada por el cadmio. No se recomienda el tratamiento quelante. Se aconseja poner fin a la exposición, si bien no es probable que se revierta con ello el daño renal o pulmonar.

PRONÓSTICO

Los pacientes con neumonitis por cadmio pueden sobrevivir con un tratamiento intensivo de soporte, pero los casos graves pueden originar supervivientes muy afectados con una enfermedad pulmonar restrictiva persistente. Debido a su larga semivida en el riñón, la lesión renal causada por el cadmio es gran parte irreversible a no ser que se detecte pronto cuando la carga corporal sea baja (cadmio urinario < 10 µg/g de creatinina).

SÍNDROMES ESPECÍFICOS DEBIDOS A OTROS METALES TÓXICOS

ALUMINIO (DEMENCIA DE LA DIÁLISIS)

En los años setenta, los pacientes que habían padecido insuficiencia renal y estuvieron expuestos a quelantes de fosfato que contenían aluminio o al líquido de diálisis contaminado con aluminio sufrían un deterioro neurológico progresivo y convulsiones. Este síndrome, también conocido como demencia de la diálisis, se desarrollaba durante desde semanas hasta años y a menudo resultaba mortal si no se detectaba. Los quelantes de fosfato y los líquidos de diálisis que contenían aluminio ya no se utilizan en los pacientes con insuficiencia renal, y en los pacientes en diálisis en riesgo se estudia la toxicidad por aluminio. Como consecuencia, este fenómeno ha disminuido con el tiempo,[20] aunque se continúan comunicando brotes ocasionales, debidos habitualmente a la contaminación del líquido de diálisis con aluminio procedente de las bombas eléctricas o de los cilindros.

El aluminio se encuentra en el aire, el suelo y el agua y es un componente de las aleaciones metálicas usadas en casa, como los utensilios de cocina. El aluminio también se encuentra en algunos antiácidos (sucralfato) y como sulfato de potasio y de aluminio (alumbre), que se usa para tratar la cistitis hemorrágica. Otras fuentes yatrógenas adicionales de aluminio son las soluciones de nutrición parenteral total y las vacunas. El aluminio ingerido no es metabolizado por el organismo y se excreta sin modificar por el riñón. En los pacientes que presentan una alteración de la función renal, el aluminio se une a la transferrina y se concentra sobre todo en el hueso. No obstante, se concentran cantidades menores en el corazón, el hígado, el riñón y el encéfalo. Se cree que el aluminio ingerido afecta a varias funciones bioquímicas, como la síntesis, captación y liberación de neurotransmisores. El aluminio también afecta a la eritropoyesis y a la función ósea normal, probablemente y en parte debido a la interferencia en la función paratiroidea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los efectos clínicos en los pacientes con exposiciones crónicas son la anemia, la osteomalacia y los efectos neurológicos incluyendo la pérdida de memoria, el temblor, la dispraxia, la encefalopatía y las convulsiones.[21] Se ha propuesto una relación entre el aluminio y la demencia de Alzheimer, pero las características complejas de la biodisponibilidad del aluminio dificultan el logro de pruebas concluyentes.

Pueden medirse las concentraciones séricas y urinarias de aluminio para estimar la exposición. La concentración sérica de aluminio no debe superar los 2 µg/l y es de esperar que la concentración en la orina de 24 h sea de 4 a 12 µg por gramo de creatinina en un paciente con una exposición de fondo típica al aluminio (v. tabla 20-1).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de la toxicidad por aluminio se centra en la eliminación de la fuente de exposición. El único quelante con un beneficio demostrado es la deferoxamina (v. tabla 20-2), que tiene una elevada afinidad por el aluminio y forma un complejo aluminio-deferoxamina dializable. Si la disfunción neurológica se detecta pronto, se ha descrito el tratamiento exitoso con una recuperación completa con deferoxamina.

BISMUTO (ENCEFALOPATÍA POR BISMUTO)

Las sales de bismuto usadas para tratar los trastornos digestivos son el subgalato de bismuto, el citrato de bismuto, el subnitrato de bismuto y el subsalicilato de bismuto (el ingrediente activo de Pepto-Bismol). El bismuto (Bi) se absorbe mal en el tubo digestivo y aún se utiliza hoy para tratar la enfermedad ulcerosa péptica y la diarrea. También se usa en forma de desodorante oral para los pacientes con colostomías. La toxicidad idiopática por bismuto se asocia casi siempre a la ingestión crónica de preparados farmacéuticos que no precisan receta.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La toxicidad por bismuto se manifiesta sobre todo como una encefalopatía subaguda con ataxia e incoordinación seguida de una pérdida progresiva de la memoria, cambios conductuales, insomnio y calambres musculares. A medida que progresan los síntomas, una manifestación frecuente es la mioclonía de extremidades cuando los pacientes se asustan o se duermen. A medida que los síntomas empeoran, la mioclonía puede progresar hasta afectar a todo el cuerpo, incluida la lengua, y puede aparecer sin ningún estímulo. También pueden producirse convulsiones.

El diagnóstico de la encefalopatía por bismuto puede ser difícil. Las concentraciones sanguíneas y urinarias pueden indicar la exposición al bismuto (v. tabla 20-1), pero no se correlacionan con los síntomas. Además, los hallazgos electroencefalográficos, las pruebas de laboratorio y los estudios de imagen no son específicos. Debido a su comienzo y síntomas parecidos, la encefalopatía por bismuto se confunde a veces con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (cap. 371) u otras encefalopatías progresivas. Por tanto, en cualquier paciente en que se contemplen estos diagnósticos debe descartarse el uso de productos que contengan bismuto. Como el bismuto produce heces negras, el hallazgo de unas heces negras con la prueba de detección de hemo negativa en un paciente con una encefalopatía que progresa rápidamente debe llevar a investigar la toxicidad por bismuto.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de la encefalopatía por bismuto consiste en la suspensión de la sustancia causal. Aunque ha habido casos que dan a entender los beneficios de los quelantes de metales (p. ej., DMSA, BAL y ácido 2,3-dimercapto-1-propanosulfónico; v. tabla 20-2), la rareza del trastorno hace el ensayo clínico imposible. El ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) puede aumentar las concentraciones encefálicas de bismuto y no debe usarse. Aunque se han producido muertes por la encefalopatía por bismuto, la recuperación completa es posible si el fármaco causal se suspende y el paciente recibe un tratamiento de apoyo moderno.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

COBALTO (TOXICIDAD TIROIDEA Y CARDÍACA)

El cobalto (Co) es un oligoelemento esencial que sirve de centro catalítico de la vitamina B_{12}. La toxicidad se asocia a la ingestión crónica de sales de cobalto y más recientemente a las prótesis metálicas que contienen cobalto. Uno de los efectos adversos de la ingestión crónica es la policitemia (cap. 152). Al estabilizar los factores de transcripción inducibles por la hipoxia que responden normalmente a las concentraciones bajas de oxígeno, el cobalto imita a la hipoxia y estimula la producción de eritropoyetina. En los años cincuenta se utilizó el cloruro de cobalto para tratar la anemia ferropénica. Algunos de estos pacientes presentaron hipotiroidismo y bocio debido a la capacidad del cobalto de inhibir la tirosina yodinasa. Además, el cobalto ha causado casos de miocardiopatía dilatada con derrame pericárdico en adultos que consumían grandes cantidades de cerveza a la que se añadían sales de cobalto como estabilizador de la espuma. El cobalto puede provocar neurotoxicidad con síntomas de hipoacusia, deterioro visual y polineuropatía.

La preocupación actual en torno a la toxicidad por cobalto se centra predominantemente en los pacientes con prótesis articulares que contienen cobalto-cromo. El cobalto liberado de las prótesis se ha ligado al hipotiroidismo (cap. 207), la miocardiopatía dilatada (cap. 47) y la neurotoxicidad con artroplastias de metal sobre cerámica y con prótesis de metal sobre metal.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

El diagnóstico en un paciente con una prótesis que contiene cobalto exige síntomas de policitemia, hipotiroidismo, miocardiopatía y neurotoxicidad. En estos pacientes, una concentración sanguínea de cromo por encima de los 7 µg/l debería estimular la remisión para revisar la articulación.

Hay pocas pruebas de que la quelación mejore los resultados en los pacientes intoxicados por el cobalto.

PLATA (ARGIRIA)

La plata (Ag) es un metal precioso que se ha usado durante mucho tiempo para acuñar monedas y por sus propiedades antibacterianas. La plata es un antimicrobiano de espectro amplio que se usa con frecuencia como antimicrobiano tópico en vendas, catéteres y dispositivos médicos. La ingestión de preparados de plata coloidal como complemento «natural» es responsable de la mayoría de los casos recientes de toxicidad significativa.

Cuando se ingiere de manera continua, la plata se deposita en la piel y en el hígado.[22] La toxicidad crónica primaria por plata constituye la argiria, que es una coloración azul grisácea permanente de la piel debida al depósito de plata con el tiempo (fig. 20-1). La argiria puede deberse a la inhalación, ingestión, absorción mucosa o aplicación o exposición de la piel. La argiria puede localizarse en el lugar de exposición, como la argiria corneal, que se veía en el pasado debido a colirios que contenían plata coloidal, o en las zonas de contacto con pendientes o anillos de plata. Pocas veces se ha descrito tras la implantación de dispositivos médicos que contenían plata.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

El diagnóstico de la argiria se basa sobre todo en la anamnesis y la exploración física. La biopsia cutánea localizada, habitualmente para diferenciar la argiria de las lesiones malignas, mostrará los glóbulos negros amarronados característicos que se adhieren a las fibras elásticas dérmicas, los vasos sanguíneos, las membranas basales, los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas con el microscopio óptico; partículas refráctiles con el microscopio de campo oscuro; y la presencia de plata con el microscopio electrónico de barrido con radiografía de energía dispersa.

El tratamiento quelante no es eficaz en la argiria, pero se han descrito buenos resultados con el tratamiento con láser.[23]

TALIO (NEUROPATÍA Y ALOPECIA)

El talio (Tl) no ejerce ninguna acción beneficiosa sobre el cuerpo humano. Sus sales son inodoras, insípidas, se absorben muy bien por el tubo digestivo y son muy tóxicas. Estas características lo convierten en una posible sustancia homicida y a los pacientes con intoxicaciones por talio se les debe considerar siempre posibles víctimas de un crimen. Al interferir en el potasio y con enzimas que contienen grupos sulfhidrilo, el talio interrumpe la producción normal de energía. Aunque es tóxico sobre todos los órganos, el sistema nervioso periférico y el sistema cutáneo son los más sensibles.

El primer signo clínico de la intoxicación por talio es una polineuropatía sensitiva dolorosa de evolución rápida. Al cabo de 2 o 3 días de la exposición, los pacientes describirán parestesias dolorosas en los pies. Estas parestesias pueden progresar hasta las piernas y, con el tiempo, afectar a las manos. Los nervios motores también pueden verse afectados, y una debilidad acentuada, que incluya a los músculos respiratorios, puede confundirse con un síndrome de Guillain-Barré (cap. 388). También se han descrito neuropatías craneales. La toxicidad del talio provoca la pérdida de pelo indolora, que suele empezar de 5 a 14 días después de la exposición y a veces progresa hasta la alopecia corporal total. La piel y las uñas pueden verse también afectadas, con descamación de las palmas, lesiones similares al acné en la cara y líneas de Mees en las uñas. Otros síntomas neurológicos de la intoxicación por talio son las alucinaciones, la alteración del estado mental, el insomnio, la psicosis, la ataxia y el coma. También pueden observarse estreñimiento, mialgias, dolor torácico pleurítico, arritmias e hipotensión.

A menudo se produce una intoxicación sistémica antes de que se pierda el pelo y debido a que no todos los pacientes lo pierden, los médicos deben considerar el talio como una posible causa de cualquier neuropatía dolorosa que progrese con rapidez. En los pacientes intoxicados por talio, un cabello arrancado muestra a menudo un oscurecimiento de su raíz cuando se visualiza con un microscopio óptico a bajo aumento.



FIGURA 20-1. Vistas frontal y lateral de una mujer de 36 años con argiria que muestran el color grisáceo de la cara y del cuello. (Tomado de Jacobs R. "Argyria: my life story," *Clin Dermatol.* Elsevier, 2006;24:66-69. Figura 3.)

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

El diagnóstico de la intoxicación por talio requiere la identificación de concentraciones elevadas de talio en una muestra de orina de 24 h (normal, < 20 µg/muestra). Como el talio sufre una circulación enterohepática y se elimina por las heces, el tratamiento exige la captación del talio en el intestino. El antídoto más eficaz es el azul de Prusia (un complejo de hexacianoferrato de potasio), con dosis recomendadas entre los 3 g por vía oral tres veces al día hasta los 250 mg/kg tres veces al día. Los pacientes con intoxicación por talio han recibido tratamiento de plasmaféresis y sustitución renal continua, si bien se desconoce el beneficio de estas terapias.[24]

CINC (MIELOPATÍA)

El cinc (Zn) es un mineral esencial necesario para el funcionamiento celular normal. Participa en la actividad catalítica de más de 200 enzimas y desempeña un importante papel en el olfato, el gusto, la función inmunitaria, la síntesis de proteínas y la síntesis de ADN. Se encuentra de forma natural en una gran variedad de alimentos y se absorbe en el yeyuno, donde se une a metalotioneínas. Entre los pacientes en riesgo de sufrir deficiencia de cinc se incluyen los sometidos a derivación intestinal, los afectados por enfermedad de Crohn y los que reciben nutrición parenteral total sin un suplemento de cinc adecuado. La deficiencia de cinc se manifiesta en forma de una tríada de dermatitis, diarrea y alopecia, que es reversible después de la reposición del cinc.

En el marco de la sobrecarga de cinc aumentan las metalotioneínas; como el cobre muestra una mayor afinidad por las metalotioneínas, el resultado es una mayor unión al cobre y su consiguiente eliminación. La deficiencia de cobre inducida por el cinc se ha descrito después del consumo excesivo de complementos con cinc, con el uso inadecuado de adhesivos dentales que contienen cinc y debido a la presencia de monedas que contenían cinc, como los peniques.

Las manifestaciones hematológicas de la deficiencia de cobre inducida por el cinc son la anemia sideroblástica, la leucopenia, la neutropenia y el síndrome mielodisplásico, todos los cuales son reversibles suspendiendo solamente el cinc. Además, a la sobrecarga de cinc y la deficiencia de cobre también se asocia un síndrome de mieloneuropatía,[25] caracterizado por una marcha espástica y una ataxia sensitiva, que pueden mejorar con la complementación adecuada de cobre y la suspensión del cinc.[26]

Las pruebas diagnósticas en los pacientes con sospecha de sobrecarga de cinc deben incluir las concentraciones séricas o urinarias de cinc (v. tabla 20-1), las concentraciones séricas de cobre y las concentraciones de ceruloplasmina. En los pacientes con mieloneuropatía, los estudios de conducción nerviosa pueden mostrar una neuropatía sensitiva, y la RM también puede evidenciar un aumento de la señal en T2 en las columnas dorsales de la médula cervical.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la deficiencia de cobre inducida por la sobrecarga de cinc es principalmente la suspensión de la exposición al cinc y la reposición de cobre. Aunque no hay una pauta de dosis estándar, una recomendación frecuente es 2-8 mg/día de cobre elemental oral. Se han descrito varios regímenes quelantes, pero los datos no apoyan de forma suficiente su uso sistemático en el marco de la toxicidad crónica.

MANGANESO (PARKINSONISMO)

El manganeso (Mn) es un elemento esencial para la función de varias enzimas, incluidas la superóxido dismutasa y la glutamina sintetasa. Aunque no hay ningún síndrome claro asociado a la deficiencia de manganeso, a la toxicidad por manganeso se le asocia una constelación bien descrita de síntomas y hallazgos. La toxicidad por manganeso dependiente de la dosis, asociada principalmente a la exposición ocupacional crónica, se debe a la inhalación de concentraciones altas de polvo de manganeso (p. ej., en mineros) o de humos de manganeso (p. ej., la fundición, la molienda y pocas veces la soldadura). También se ha descrito la toxicidad por manganeso en casos de consumo excesivo de suplementos o de metcatinona ilegal, sintetizada con permanganato potásico.

El mecanismo de la neurotoxicidad por exposición a manganeso es probablemente multifactorial, e incluye neuroinflamación, desregulación de la función mitocondrial y la señalización celular, estrés oxidativo, cambios en el metabolismo de los neurotransmisores y alteraciones en los transportadores y la homeostasis del manganeso.[27] El manganeso produce una toxicidad selectiva en el globo pálido, el estriado y la región reticulada de la sustancia negra.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas del manganismo aparecen de forma lenta después de años de exposición. Los pacientes presentan primero cambios en el apetito, debilidad muscular y apatía. En ocasiones, los pacientes mostrarán signos de excitación central y podrán tener lo que se llama psicosis por manganeso. Los síntomas progresan a menudo a la dificultad para la marcha, el habla y la expresión facial.[28] Las anomalías de la marcha consisten en una marcha lenta y descoordinada con una incapacidad para caminar hacia atrás. Los pacientes «se congelan» a menudo cuando se giran y con frecuencia se caen. Los síntomas pueden progresar hasta la hipertonía muscular en extensión y una marcha peculiar en la que los pacientes caminan sobre las almohadillas de los dedos de los pies con los tobillos extendidos. Los pacientes también presentan tartamudez, una cara en máscara, trastornos del sueño y mialgias. Al contrario que la enfermedad de Parkinson idiopática (cap. 378), los pacientes con manganismo no presentan habitualmente temblor en reposo ni demencia en reposo, y normalmente sus síntomas no responden al tratamiento con levodopa.[29]

DIAGNÓSTICO

Aunque no hay ninguna prueba definitiva de la toxicidad por manganeso, la anamnesis de exposición, las pruebas de laboratorio confirmatorias (v. tabla 20-1), los estudios radiográficos y los síntomas clínicos pueden apoyar el diagnóstico. La mejor prueba de laboratorio es una concentración de manganeso en sangre completa (normal, < 15 µg/l), donde los valores elevados indican exposición, pero no se correlacionan necesariamente con los síntomas. Como el manganeso puede concentrarse en el globo pálido, la RM mostrará a menudo una señal intensa ponderada en T1 en los dos globos pálidos. No obstante, la RM es indicativa de la exposición al manganeso, pero no se correlaciona con los síntomas clínicos. Debido a que hay diferencias en las regiones encefálicas afectadas en la toxicidad por manganeso y en la enfermedad de Parkinson, la tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodopa puede ayudar a diferenciar entre estos trastornos: los pacientes con toxicidad por manganeso tendrán normalmente PET normales, mientras que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen exploraciones anómalas.

TRATAMIENTO

El manganismo no suele responder al tratamiento, si bien es importante cesar en la exposición. Aunque la quelación con $CaNa_2EDTA$ se ha asociado a una mayor eliminación urinaria de manganeso, no es previsible que con la quelación mejore el resultado del paciente.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, et al. Household interventions for secondary prevention of domestic lead exposure in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10:CD006047.
A2. Braun JM, Hornung R, Chen A, et al. Effect of residential lead-hazard interventions on childhood blood lead concentrations and neurobehavioral outcomes: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2018;172:934-42.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profiles. http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp; Toxic Substances Portal. http://www.atsdr.cdc.gov/substances/index.asp. Accessed February 27, 2023.
2. Rehman K, Fatima F, Waheed I, et al. Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences. *J Cell Biochem*. 2018;119:157-84.
3. Barlow NL, Bradberry SM. Investigation and monitoring of heavy metal poisoning. *J Clin Pathol*. 2023;76:82-97.
4. Hauptman M, Niles JK, Gudin J, et al. Individual- and community-level factors associated with detectable and elevated blood lead levels in US children: results from a national clinical laboratory. *JAMA Pediatr*. 2021;175:1252-60.
5. Lee H, Lee MW, Warren JR, et al. Childhood lead exposure is associated with lower cognitive functioning at older ages. *Sci Adv*. 2022;8:eabn5164.
6. Reuben A, Elliott ML, Abraham WC, et al. Association of childhood lead exposure with MRI measurements of structural brain integrity in midlife. *JAMA*. 2020;324:1970-9.
7. Cantor AG, Hendrickson R, Blazina I, et al. Screening for elevated blood lead levels in childhood and pregnancy: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019;321:1510-26.
8. Pavithra KG, SundarRajan P, Kumar PS, et al. Mercury sources, contaminations, mercury cycle, detection and treatment techniques: a review. *Chemosphere*. 2023;312.
9. So SCA, Tsoi MF, Cheung AJ, et al. Blood and urine inorganic and organic mercury levels in the United States from 1999 to 2016. *Am J Med*. 2021;134:e20-30.
10. Dolbec K, Dobbs MR, Ibraheem M. Toxin-induced cerebellar disorders. *Neurol Clin*. 2020;38:843-52.
11. Kim KW, Sreeja SR, Kwon M, et al. Association of blood mercury level with the risk of depression according to fish intake level in the general Korean population: findings from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2008-2013. *Nutrients*. 2020;12:189.
12. Sun Y, Liu B, Rong S, et al. Association of seafood consumption and mercury exposure with cardiovascular and all-cause mortality among US adults. *JAMA Netw Open*. 2021;4.
13. Tchounwou PB, Yedjou CG, Udensi UK, et al. State of the science review of the health effects of inorganic arsenic: perspectives for future research. *Environ Toxicol*. 2019;34:188-202.
14. Rahaman MS, Rahman MM, Mise N, et al. Environmental arsenic exposure and its contribution to human diseases, toxicity mechanism and management. *Environ Pollut*. 2021;15:117940.
15. Sanchez TR, Powers M, Perzanowski M, et al. A meta-analysis of arsenic exposure and lung function: is there evidence of restrictive or obstructive lung disease? *Curr Environ Health Rep*. 2018;5:244-54.
16. Choudhury MIM, Shabnam N, Ahsan T, et al. Cutaneous malignancy due to arsenicosis in Bangladesh: 12-year study in tertiary level hospital. *Biomed Res Int*. 2018;2018:4678362.
17. Baker BA, Cassano VA, Murray C, et al. Arsenic exposure, assessment, toxicity, diagnosis, and management: guidance for occupational and environmental physicians. *J Occup Environ Med*. 2018;60:e634-9.
18. Wang M, Chen Z, Song W, et al. A review of cadmium exposure in the population and intervention strategies against cadmium toxicity. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2021;106:65-74.
19. Souza-Arroyo V, Fabián JJ, Bucio-Ortiz L, et al. The mechanism of the cadmium-induced toxicity and cellular response in the liver. *Toxicology*. 2022;480.
20. Schifman RB, Luevano DR. Aluminum toxicity: evaluation of 16-year trend among 14,919 patients and 45,480 results. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142:742-6.
21. Lerner DP, Tadevosyan A, Burns JD. Toxin-induced subacute encephalopathy. *Neurol Clin*. 2020;38:799-824.
22. Hadrup N, Sharma AK, Loeschner K. Toxicity of silver ions, metallic silver, and silver nanoparticle materials after in vivo dermal and mucosal surface exposure: a review. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2018;98:257-67.
23. Mota L, Dinis-Oliveira RJ. Clinical and forensic aspects of the different subtypes of argyria. *J Clin Med*. 2021;10:2086.
24. Lin G, Yuan L, Peng X, et al. Clinical characteristics and treatment of thallium poisoning in patients with delayed admission in China. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e16471.
25. Skalny AV, Aschner M, Tinkov AA. Zinc. *Adv Food Nutr Res*. 2021;251-310.
26. Lorincz MT. Wilson disease and related copper disorders. *Handb Clin Neurol*. 2018;147:279-92.
27. Tinkov AA, Paoliello MMB, Mazilina AN, et al. Molecular targets of manganese-induced neurotoxicity: a five-year update. *Int J Mol Sci*. 2021;22:4646.
28. Dirandeh E, Palizgir A, Kassiri N. An overview of the relationship between occupational manganese exposure and Parkinsonism. *Cureus*. 2022;14.
29. McKnight S, Hack N. Toxin-induced parkinsonism. *Neurol Clin*. 2020;38:853-65.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

21 MEDICINA DEL ADOLESCENTE

DEBRA K. KATZMAN Y S. TODD CALLAHAN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

La adolescencia, período de transición entre la infancia y la edad adulta, está marcada por cambios biológicos, psicológicos, sociales y cognitivos críticos. Durante este período singular del desarrollo se establecen patrones de comportamientos y elecciones del estilo de vida que influyen en la salud actual y futura, y pueden surgir problemas médicos y psicológicos únicos. Los profesionales sanitarios dedicados a los adultos desempeñan una función fundamental para implicar a los jóvenes en su salud y en la provisión de asistencia sanitaria a los adolescentes.

CRECIMIENTO Y DESARROLLO FÍSICO NORMALES

El crecimiento y el desarrollo biológico en los adolescentes quedan indicados por el inicio de la pubertad (cap. 217), variable en el tiempo, lo que explica por qué los adolescentes de una misma edad cronológica pueden tener aspectos físicos muy distintos. El primer signo visible de la pubertad en las niñas habitualmente es la telarquia, o desarrollo de los botones mamarios, que aparece a los 10 años de media en las niñas blancas y 1 año antes en las afroamericanas (cap. 222).

La menarquia tiene lugar 2-4 años después de la aparición inicial de los botones mamarios y el vello púbico. La edad media de la menarquia es de 12,9 años para las niñas estadounidenses blancas y de 12,2 años para las afroamericanas. Los períodos menstruales no siempre son regulares durante los 2 años siguientes a la menarquia. Al principio solo el 20% de los ciclos son ovulatorios; pueden ser necesarios hasta 4 años más para que el 80% sean ovulatorios. El promedio de tiempo para completar la pubertad en las niñas es de 4 años (rango, 1,5-8,0 años).

En los niños, la pubertad comienza cerca de 1 año más tarde que en las niñas. Los primeros signos físicos de la pubertad en los niños, el aumento del tamaño testicular y el adelgazamiento del escroto, aparecen a los 10 años. La adrenarquia comienza por lo general cerca de 6 meses más tarde (cap. 216) y el vello facial aparece en torno a 3 años después de la aparición del vello púbico. La pubertad en los niños se completa en 3 años de media (rango, 2-5 años).

El aumento de peso puberal representa cerca de la mitad del peso corporal ideal del adulto. La ganancia máxima de peso se produce aproximadamente 3-6 meses después del estirón de crecimiento lineal en las adolescentes y en torno a los 3 meses en los adolescentes. El aumento de peso promedio durante la pubertad en las adolescentes es de 7-25 kg (media, 17,5 kg). Globalmente, los varones adolescentes ganan 7-30 kg durante la pubertad (media, 23,7 kg).

La proporción de grasa corporal en los niños disminuye durante la adolescencia y se reduce hasta un 12% de grasa corporal hacia el final de la pubertad. De media, la masa corporal magra de las adolescentes pasa del 80 al 75%, mientras que la proporción media de grasa corporal aumenta del 16 al 27% hacia el final de la adolescencia. Cuando las adolescentes llegan a los 16 años y los muchachos a los 18, ya han acumulado más del 90% de la masa esquelética adulta.

La *escala de madurez sexual* (EMS), también conocida como estadios de Tanner, se emplea para describir la progresión de las características sexuales secundarias que se producen en los adolescentes, independientemente de la edad cronológica. La EMS se basa en el desarrollo de las mamas y la aparición del vello púbico en las niñas (e-fig. 21-1), y en el desarrollo testicular y peniano y la aparición del vello púbico en los niños (e-fig. 21-2). La EMS 1 corresponde a la etapa prepuberal: la pubertad no ha comenzado y no se ha producido el desarrollo sexual. Las EMS 2 a 5 indican la progresión de la pubertad hasta la etapa adulta. Una vez que los jóvenes alcanzan la EMS 5, han desarrollado completamente los caracteres sexuales secundarios. La maduración sexual se correlaciona con el crecimiento en la talla, los cambios del peso y la composición corporal, y las alteraciones hormonales.[1] La maduración sexual supone una confirmación importante de la progresión normal de la pubertad o de la identificación del desarrollo puberal anómalo.

DESARROLLO PSICOSOCIAL NORMAL

La adolescencia suele dividirse en tres fases de desarrollo psicosocial: adolescencia inicial (11-13 años), media (14-16 años) y tardía (17-21 años). En la adolescencia inicial, los adolescentes comienzan a separarse de sus padres y a establecer una identidad individual. A medida que se alejan de los padres en busca de su propia identidad, su grupo de amigos es cada vez más importante.

Al comienzo de la adolescencia, las capacidades cognitivas están regidas por el pensamiento concreto. Los adolescentes de menor edad carecen de capacidad de razonamiento abstracto, de las habilidades de solución de problemas necesarias para superar barreras al cambio de comportamientos y de la capacidad de apreciar cómo sus comportamientos actuales afectarán a su estado de salud futuro.

La adolescencia media se caracteriza por el aumento de la autonomía emocional y la separación progresiva de la familia. Los grupos de amigos de los adolescentes son sumamente importantes, y los adolescentes se implican cada vez más en relaciones con compañeros que conllevan citas, experimentación sexual y comportamientos adversos para la salud, como fumar cigarrillos, beber alcohol, consumir drogas y hacer novillos. Surgen las habilidades de razonamiento abstracto, pero a menudo regresan al pensamiento concreto cuando se enfrentan a situaciones estresantes. Estos adolescentes empiezan a entender la relación entre los comportamientos de salud y su estado de salud futuro, pero la presión de los amigos puede dificultarles enormemente la elección de opciones adecuadas relacionadas con la salud.

En la adolescencia tardía, los jóvenes se vuelven cada vez más independientes emocionalmente. Los valores del grupo se hacen menos importantes y los jóvenes pasan más tiempo en relaciones con una persona. Esta etapa final de la adolescencia se caracteriza por el desarrollo de una identidad personal fuerte. Las habilidades de pensamiento abstracto se expanden y los adolescentes mayores desarrollan capacidades de solución de problemas que les permiten superar obstáculos para el cambio de comportamientos.

ESTADÍSTICA VITAL

La morbilidad y la mortalidad entre las personas de 10 a 19 años suelen ser el resultado de comportamientos de riesgo y factores ambientales (tabla 21-1).[2] La primera causa de muerte en este grupo de edad son las lesiones accidentales. Las neoplasias malignas, el suicidio y el homicidio son las tres causas siguientes. La mayoría de las muertes debidas a lesión voluntaria, es decir, suicidio y homicidio, son teóricamente evitables.

LESIONES ACCIDENTALES Y VOLUNTARIAS

Las lesiones accidentales representan entre un 25 y un 35% de todas las muertes entre los 10 y los 19 años. Las causas principales de lesión accidental son accidentes de tráfico, ahogamientos, incendios, intoxicaciones y caídas. Los factores que contribuyen a las lesiones en adolescentes comprenden factores socioeconómicos (los adolescentes de familias con ingresos bajos son los que corren mayor riesgo de sufrir lesiones), ambientales (peligros como vehículos todoterreno, piscinas privadas, armas de fuego, calentadores de queroseno y actividad de bandas), entorno escolar y factores de desarrollo.

Las tasas de suicidio (cap. 362) han ido en aumento entre las personas de 10 a 19 años desde 1999, y el suicidio ya es la segunda causa de muerte entre las personas de 10 a 14 y de 15 a 19 años. En ambos grupos de edad, los nativos americanos tienen las tasas más altas, seguidos de los jóvenes estadounidenses blancos; los jóvenes afroamericanos y estadounidenses asiáticos presentan tasas notablemente más bajas. La tasa de intentos de suicidio es casi 5 veces mayor en alumnos gais, lesbianas y trans (minorías sexuales) (29%), comparado con los heterosexuales (6,4%).[3] La proporción estimada entre intentos de suicidio y suicidio consumado en adolescentes oscila entre 50:1 y 100:1. Los métodos más usados en los intentos de suicidio son las sustancias y el alcohol, mientras que la asfixia, el ahorcamiento y el uso de armas de fuego se asocian con suicidios consumados. Las tasas de muerte por suicidio causado por arma de fuego son casi 7 veces más altas en los muchachos de 15 a 19 años que en las muchachas de edades comparables.

El homicidio es la tercera causa de muerte entre las personas de 15 a 19 años, y la cuarta en los adolescentes de menos edad. En hombres afroamericanos, sin embargo, es

TABLA 21-1 PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE EN PERSONAS DE 10-19 AÑOS, EE. UU., 2019

10-14 AÑOS		*15-19 AÑOS*	
CAUSA	**NÚMERO (%)**	**CAUSA**	**NÚMERO (%)**
Todas las causas	3.164 (100)	Todas las causas	10.258 (100)
Lesión no intencionada	778 (24,6)	Lesión accidental	3.537 (34,5)
Suicidio	534 (16,9)	Suicidio	2.210 (21,5)
Neoplasias malignas	404 (12,8)	Homicidio	1.877 (18,3)
Homicidio	191 (6,0)	Neoplasias malignas	589 (5,7)
Anomalías congénitas	189 (6,0)	Cardiopatías	288 (2,8)
Cardiopatías	87 (2,7)	Anomalías congénitas	188 (1,8)
Enfermedad respiratoria de las vías bajas crónica	81 (2,6)	Gripe y neumonía	71 (0,7)
Todas las demás	900 (28,4)	Todas las demás	1.498 (14,6)

Datos tomados de Centers for Disease Control and Prevention's Web-based Statistics Query and Reporting System (WISQARS™). DisAvailable at https://wisqars.cdc.gov/data/lcd/home. Acceso el 13 de marzo de 2023.

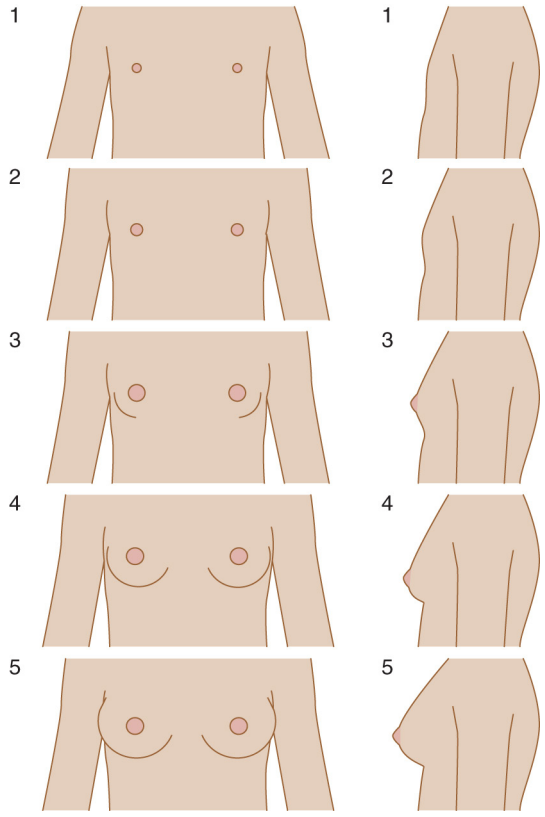

E-FIGURA 21-1. Desarrollo de la mama femenina. *Escala de madurez sexual (EMS) 1*: preadolescente; sin tejido glandular. Aréola y papila: la aréola se ciñe a la línea torácica general. *EMS 2*: aparecen los botones mamarios; la aréola se ensancha ligeramente y sobresale como un pequeño montículo. *EMS 3*: aumento de tamaño de toda la mama con protrusión de la papila o del pezón. La mama y la aréola aumentan de tamaño sin separación de sus contornos. *EMS 4*: aumento de tamaño de la mama y proyección de la aréola y la papila como montículo secundario. *EMS 5*: configuración adulta de la mama con protrusión del pezón; la aréola ya no sobresale separadamente del resto de la mama. (Reproducido a partir de Daniel WA, Paulshock BZ. A physician's guide to sexual maturity rating. *Patient Care.* 1979;30:122. Ilustración original de Paul Singh-Roy.)

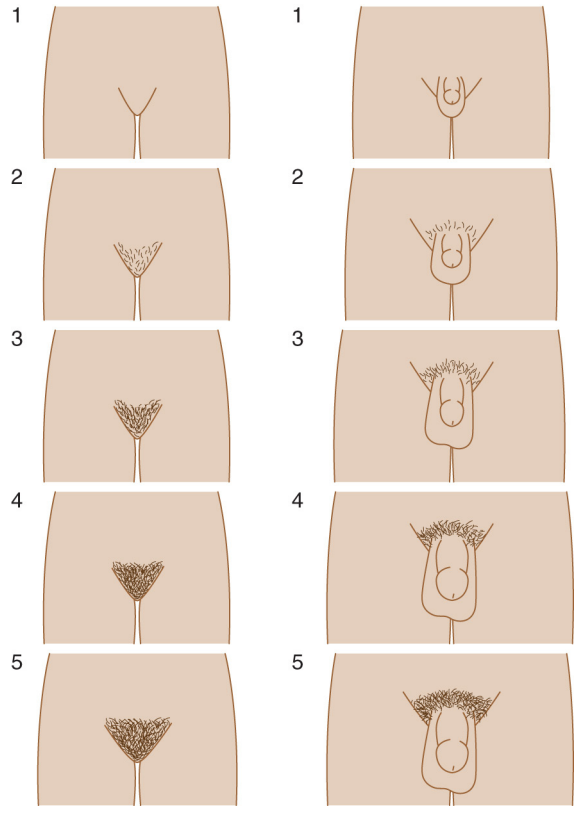

E-FIGURA 21-2. Desarrollo del vello púbico femenino *(izquierda)* y masculino *(derecha)*. *Índice de madurez sexual 1 (EMS) 1:* prepúber; sin vello púbico. *EMS 2*: pequeña cantidad de vello disperso, largo, ligeramente pigmentado a lo largo de la base del escroto y el pene en el hombre, y del borde medial de los labios mayores en las mujeres. *EMS 3:* cantidad escasa, más oscuro y grueso, comienza a rizarse, con extensión lateral. *EMS 4:* grueso y rizado; recuerda al tipo adulto, pero no se extiende hasta la superficie medial de los muslos. *EMS 5:* patrón de tipo adulto, abundante; el vello se extiende a la cara medial de los muslos. *Derecha*, desarrollo de los genitales masculinos. *EMS 1*: pene preadolescente. Volumen testicular, $<$ 4 ml. *EMS 2*: crecimiento ligero o ausente del pene. Comienza el aumento de tamaño de los testículos; volumen testicular, 4-8 ml; piel escrotal enrojecida, más fina. *EMS 3*: el pene aumenta de longitud. Volumen testicular, 10-15 ml. Crecimiento adicional del escroto. *EMS 4*: aumento de anchura del pene, se desarrolla el glande peniano. Testículos y escroto casi adultos; volumen testicular, 12-20 ml. *EMS 5*: pene de tamaño adulto; volumen testicular, $>$ 25 ml. (Reproducido a partir de Daniel WA, Paulshock BZ. A physician's guide to sexual maturity rating. *Patient Care.* 1979;30:122. Ilustración original de Paul Singh-Roy.)

la primera causa de muerte en el grupo de 15 a 19 años (97% relacionadas con armas de fuego) y la segunda en el grupo de 10-14 años (92% relacionadas con armas de fuego).

Aproximadamente 1 de cada 8 alumnos de 9.° a 12.° curso que tuvieron una cita o «salieron con alguien» declaran haber sido víctimas de violencia física o sexual en la cita en los 12 meses previos.[4] La prevalencia de violencia física y en citas es mayor en mujeres que en hombres (9 frente a 7% y 13 frente a 4%, respectivamente). De los alumnos de 9.° a 12.° curso, casi el 16% refieren haber sido acosados en línea y el 20% afirman haber sido acosados en el colegio. Ser víctima de acoso escolar se asocia con numerosos problemas de salud mental. Cuando los acosadores adolescentes se hacen adultos, es más probable que sean violentos o maltraten a sus parejas, cónyuges o hijos.

OTRAS ENFERMEDADES

Si se excluyen las lesiones voluntarias y accidentales, el cáncer es la primera causa de muerte en adolescentes. Los cánceres más importantes en adolescentes son el linfoma de Hodgkin (cap. 172), los tumores de células germinales (cap. 185), los tumores del sistema nervioso central (cap. 175), el linfoma no hodgkiniano (cap. 171), el cáncer de tiroides (cap. 207), el melanoma maligno (cap. 188) y la leucemia linfoblástica aguda (cap. 168).

En los adolescentes, la evolución del síndrome respiratorio agudo grave secundario a la infección por el coronavirus 2 (SARS-CoV-2) tiende a ser mucho más leve que en los adultos, pero pueden producirse una enfermedad grave, el fallecimiento y efectos adversos a largo plazo.[5] Las vacunas contra el SARS-CoV-2 son como mínimo tan eficaces en adolescentes como en adultos jóvenes.[6]

ABORDAJE DEL PACIENTE ADOLESCENTE

En la entrevista a pacientes adolescentes, el profesional clínico debe considerar su estadio de desarrollo físico, cognitivo y psicosocial, su creciente autonomía y función en la toma de responsabilidades para gestionar su propia salud y bienestar, y su progresión individual desde la infancia hacia la vida adulta. La edad cronológica no es una garantía de que todos los adolescentes estén en el mismo estadio del desarrollo. El médico debe ofrecer asistencia sanitaria al adolescente de una manera sensible, flexible y adecuada en cuanto a su desarrollo y cultura.

El médico puede atender primero al adolescente a solas para transmitirle el mensaje de que él o ella es el paciente y que está deseando escuchar lo que tiene que decir. Esto también da ocasión a valorar su capacidad para la toma de decisiones autónoma. O, al contrario, el clínico puede atender conjuntamente al adolescente y sus padres o tutores en la primera parte de la entrevista y luego ver al adolescente a solas; esta estrategia permite al clínico conocer el motivo de consulta desde la perspectiva del adolescente y de sus padres o tutores, y comunicar que la aportación de todos, adolescente y padres o tutores, es muy útil. Esta estrategia también supone una oportunidad para observar la interacción entre el adolescente y los padres o el tutor. El punto final de la entrevista consiste en despedir al adolescente y la familia y solicitar un encuentro a solas con los padres o tutores. Esta cita deja espacio para que los padres o tutores comenten aspectos del adolescente que quizás no se sientan cómodos señalándolos en su presencia. Contar con esta información podría mejorar el centro de atención de la consulta. En este abordaje, el encuentro con los padres o tutores va seguido de una nueva reunión con el adolescente a solas. Con esta estructura de entrevista es importante que el adolescente esté presente desde el momento en que se reúne con el clínico hasta el final de la consulta, para que no perciba una violación de la confidencialidad.

CONFIDENCIALIDAD

Los asuntos del consentimiento y la confidencialidad son fundamentales en la interacción entre clínicos y adolescentes. Cuando se garantiza la confidencialidad, es más probable que los adolescentes busquen la asistencia médica necesaria, revelen información delicada y confíen en el profesional que los atiende. En estas circunstancias, la mayoría de los adolescentes implicarán a sus padres en la asistencia en algún momento. Los padres aprecian la educación sobre el concepto de confidencialidad y reconocen la importancia de permitir que los adolescentes tengan la oportunidad de hablar a solas con el médico. La confidencialidad también es importante para que este determine un diagnóstico preciso y proporcione el tratamiento.

La confidencialidad y la definición de los límites de la misma deben plantearse al adolescente y sus padres o tutores al comienzo de la entrevista. El adolescente y su familia deben saber que el clínico intervendrá si cree que las acciones del adolescente pueden causarle a él o a otra persona un daño importante, o que está en peligro inminente. La revelación de un intento de suicidio u homicidio es un ejemplo de situaciones en las que el médico no mantendría la confidencialidad cuando trata con jóvenes. La definición legal de confidencialidad varía dependiendo del lugar, de modo que los profesionales clínicos deben estar familiarizados con las leyes locales.

Otro objetivo de la entrevista es establecer una buena relación con el adolescente y sus padres o tutores. Los clínicos pueden establecer una buena relación al comienzo de la entrevista creando un entorno que no sea intimidante ni presuponga juicios de valor, sino que transmita apoyo. Es útil animar al adolescente a hablar de sí mismo: amigos, aficiones y colegio. El profesional clínico debe escuchar atentamente las afirmaciones y sentimientos del adolescente. La sensibilidad y la comprensión de la etapa de desarrollo, la orientación sexual, la identidad de género y el entorno cultural del adolescente son importantes a la hora de entrevistar e interpretar las respuestas con precisión. El médico debe respetar la necesidad cada vez mayor del adolescente de ser independiente y su deseo de ser tratado como persona individual. Tomarse el tiempo necesario para establecer una buena relación es clave para que el adolescente haga partícipe al clínico de sus preocupaciones personales en materia de salud.

ASISTENCIA SANITARIA PREVENTIVA

La asistencia sanitaria preventiva en los adolescentes (caps. 12 y 15) debe fomentar la salud física y mental, y el crecimiento y desarrollo físico, psicológico y social saludables. Hay que insistir en comportamientos positivos, como ejercicio (cap. 14) y alimentación nutritiva (cap. 13), y disuadir de conductas de riesgo para la salud, por ejemplo, conducción insegura, actos sexuales de alto riesgo y consumo de tabaco (cap. 363), drogas y alcohol (cap. 364). Puesto que los hábitos de salud a lo largo de la vida se establecen durante la adolescencia, es un momento importante para invertir en promoción de la salud y servicios preventivos.

La Preventive Services Task Force de EE. UU. recomienda el cribado y el asesoramiento de todos los adolescentes sobre depresión[7] y obesidad, y asegurarse de que todos ellos estén al corriente de las vacunas contra tétanos, difteria, tos ferina, varicela, sarampión, parotiditis, rubéola, hepatitis A y B, meningococo (A, C, Y, W-135), gripe, polio y virus del papiloma humano (VPH; cap. 15). Además, los adolescentes de riesgo deben recibir asesoramiento sobre las infecciones de transmisión sexual (p. ej., virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], clamidia, gonorrea y sífilis), y sobre las vacunas contra el neumococo y el meningococo de serotipo B.

COMPONENTES DE LA CONSULTA DE SALUD DEL ADOLESCENTE

Anamnesis

Las preguntas abiertas, sin juicios de valor, adecuadas a la etapa de desarrollo y neutras respecto al sexo ayudan a tranquilizar al adolescente y lograr respuestas informativas (cap. 12). Además de la anamnesis médica estándar, la valoración debe incluir los antecedentes psicosociales del adolescente, bien a través de un cuestionario de cribado o durante la entrevista con él a solas. La siguiente valoración (HEEADSSS), un instrumento de cribado valioso para obtener una historia psicosocial exhaustiva, cubre los siguientes temas:

- **H**ogar: miembros de la familia, tipo de alojamiento, y relaciones.
- **E**ducación/**E**mpleo: logros académicos o profesionales y planes futuros.
- Alimentación *(**E**ating)*: problemas con el peso o la imagen corporal, o actitudes o comportamientos alimentarios alterados; ingesta dietética.
- **A**ctividades: actividades recreativas, citas y relaciones.
- Sustancias *(**D**rugs)*: consumo de tabaco o cigarrillos electrónicos, alcohol, drogas, esteroides anabolizantes, uso extramédico de medicamentos vendidos con receta y conducción bajo los efectos de alcohol o drogas.
- **S**exualidad: orientación sexual, comportamientos sexuales (incluida la abstinencia) y malos tratos sexuales.
- **S**uicidio (salud mental): sentimientos de tristeza, soledad, depresión o ideas suicidas, intentos de suicidio y autolesiones no suicidas.
- **S**eguridad: riesgo de lesiones accidentales o violencia, peleas, llevar armas, cinturón de seguridad al conducir automóviles, casco de bicicleta y equipamiento de protección deportivo.

Exploración física

Por lo general, la exploración física del adolescente debe tener lugar sin la presencia de los padres o tutores. En algunas situaciones se pregunta al adolescente si prefiere que haya un acompañante en la habitación durante la exploración física. El profesional clínico de sexo masculino debe solicitar la presencia de una acompañante femenina durante la exploración de las pacientes, especialmente para la exploración de mamas y genitales. En teoría, durante la exploración genital del paciente varón, la profesional debería solicitar que esté presente un acompañante masculino.

Es importante garantizar la intimidad del adolescente. Se debe proporcionar una bata de exploración que cubra el tronco y la zona genital. Hablar con el adolescente durante la exploración también suele hacerle sentir más cómodo; es útil explicar los pasos y comentar los resultados. La exploración física exhaustiva (cap. 12) debe incluir la medida del peso y la talla del adolescente, calculando su índice de masa corporal, marcando estas medidas en las gráficas de crecimiento estandarizadas y determinando el estadio del adolescente en la EMS.

Los factores de riesgo cardiovascular del adolescente están asociados a los episodios cardiovasculares en la edad adulta.[8] Sin embargo, la Preventive Services Task Force de EE. UU. afirma actualmente que no puede establecer recomendaciones a favor o en contra del cribado de la hipertensión arterial en adolescentes.[9]

Hay que obtener una historia sexual completa para determinar las zonas anatómicas (oral, anal, vaginal, uretral) donde realizar el cribado de infecciones de transmisión sexual. Se recomienda el cribado anual de *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* en los adolescentes sexualmente activos. Para las pruebas en las mujeres

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

es preferible una muestra vaginal recogida por la propia paciente, mientras que en los hombres se prefiere una muestra de la primera orina del día para descartar una infección uretral (también aceptable en las mujeres). En los adolescentes de 13 años o más debe hacerse el cribado de la infección por el VIH al menos una vez. Los intervalos de cribado para todas las infecciones de transmisión sexual dependerán de la actividad sexual del paciente.

No se recomienda el cribado universal del cáncer de cuello uterino en las adolescentes.[10] Sin embargo, el cribado es apropiado en mujeres jóvenes con infección por el VIH, infección por el virus del papiloma humano, inmunodeficiencia o un resultado anormal previo en el cribado del cuello uterino. Las indicaciones de exploración ginecológica en una adolescente comprenden síntomas de infección vaginal o uterina, irregularidades menstruales (p. ej., amenorrea, hemorragia uterina disfuncional, menorragia y dismenorrea grave), dolor abdominal o pélvico sin diagnóstico, dolor al contacto, masas, traumatismos y agresión o malos tratos sexuales.

Conclusión de la consulta de salud

Al finalizar la consulta médica del adolescente, el médico debe revisar los hallazgos con este y comentar los siguientes pasos El adolescente debe tener la oportunidad de hacer preguntas, obtener aclaraciones, hacer comentarios y responder a las indicaciones. Es necesario comentar con el paciente qué información seguirá siendo confidencial. Después, el clínico volverá a reunirse con el adolescente y los padres o tutores (si le han acompañado a la consulta) para revisar los resultados y comentar los asuntos no confidenciales.

SALUD REPRODUCTIVA Y SEXUAL

La asistencia relacionada con la salud sexual y reproductiva incluye cuestiones de desarrollo sexual del adolescente, orientación sexual, comportamientos sexuales, identidad de género (cap. 214), gestación y, si está indicado, anticoncepción. Al obtener un historial sexual, es importante que los clínicos eviten hacer suposiciones sobre la identidad de género, la expresión de género o la atracción sexual del adolescente; hacerlas probablemente impedirá recibir la información correcta.

En EE. UU., el porcentaje de adolescentes que mantienen relaciones sexuales antes de los 13 años es del 3,4%: el 2,0% de las chicas y el 4,8% de los chicos.[11] La proporción de jóvenes que han mantenido relaciones sexuales aumenta a medida que avanza la adolescencia: uno de cada cinco jóvenes de 15 años y dos tercios de los de 18 afirman haber mantenido relaciones sexuales.[12] Alrededor del 40% de los adolescentes de entre 15 y 19 años declararon haber practicado alguna vez coitos peniano-vaginales; el 45%, sexo oral con una pareja de distinto sexo, y el 9%, sexo anal con una pareja de distinto sexo. Entre los adolescentes de 15 a 19 años que habían practicado coitos peniano-vaginales, el 75% de las mujeres y el 48% de los hombres declararon que su primera relación sexual había sido con una pareja estable.[13] Alrededor del 10% de los adolescentes han tenido cuatro o más parejas sexuales a lo largo de su vida, y más del 50% de los alumnos de secundaria sexualmente activos declaran haber utilizado preservativo durante su última relación sexual. Casi el 12% de las adolescentes de entre 9.° y 12.° grado declaran haber sido forzadas a practicar coitos. Las adolescentes refieren practicar sexo oral con más probabilidad que vaginal, porque lo perciben como significativamente menos arriesgado (menores consecuencias para la salud, sociales y emocionales) que el sexo vaginal, aunque las que practican sexo oral también es más frecuente que mantengan relaciones sexuales vaginales.

En 2019 nacieron unos 170.000 hijos de mujeres de 15 a 19 años en EE. UU. Esta tasa de natalidad de 16,7/1.000 mujeres de este grupo de edad representó un mínimo histórico en EE. UU.[14] Aun así, el país tiene la tasa más alta de nacimientos en adolescentes de todos los países desarrollados. La gestación adolescente es más frecuente en las muchachas indias americanas/nativas de Alaska, hispanas y negras, así como en las de familias con bajos ingresos. Las tasas de aborto en este grupo de edad han disminuido casi un 50% desde 1990, bajada atribuible, sobre todo, a la reducción de la actividad sexual y el mayor uso de métodos anticonceptivos eficaces.

ANTICONCEPCIÓN

El uso de métodos anticonceptivos eficaces es la piedra angular de la prevención del embarazo en adolescentes. Las adolescentes sexualmente activas tienen que acceder fácilmente a una asistencia confidencial que ofrezca diversos tipos de anticonceptivos eficaces, seguros y asequibles. El método anticonceptivo más utilizado en adolescentes es el preservativo, seguido del coito interrumpido y los anticonceptivas orales.[15] Los sistemas de administración hormonal, como parches transdérmicos, anillos vaginales y anticonceptivos reversibles de acción prolongada son prácticos y eficaces (cap. 220). En la actualidad se recomiendan los métodos anticonceptivos reversibles de acción prolongada (dispositivos intrauterinos e implantes anticonceptivos) como método de elección en mujeres jóvenes debido a su elevada eficacia. A la hora de elegir un método anticonceptivo debe recomendarse la protección doble contra el VIH y otras infecciones de transmisión sexual. El asesoramiento universal y la provisión anticipada de anticoncepción de urgencia son una parte importante de la estrategia de salud pública para reducir las tasas de embarazo en adolescentes (cap. 220).

INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Los jóvenes de 15 a 24 años representan más de la mitad (55%) de todas las nuevas infecciones de transmisión sexual en EE. UU. (cap. 264). En 2019, los adolescentes de 15 a 19 años sumaron el 25% de los casos declarados de clamidia (cap. 294) y el 15% de los casos de gonorrea (cap. 275) en EE. UU. La prevalencia global de infecciones por *Chlamydia trachomatis* en el grupo de 14-19 años es del 2% aproximadamente, aunque la prevalencia varía y es más alta en las mujeres que en los hombres jóvenes. Los adolescentes contraen la infección por el VIH (cap. 360) principalmente por transmisión sexual, y los jóvenes de 13-24 años comprenden más del 20% de todos los nuevos diagnósticos de infección por el VIH en EE. UU. El VPH (cap. 344), la más prevalente de todas las infecciones de transmisión sexual entre los 15 y 24 años, tiene una prevalencia cercana al 20% en adolescentes del sexo femenino de 14-17 años. El VIH y la sífilis son especialmente preocupantes entre los adolescentes hombres hispanos y afroamericanos con parejas del mismo sexo.

Los adolescentes corren un mayor riesgo de contraer infecciones de transmisión sexual por varias razones, entre ellas las elevadas tasas de las parejas y el poco uso o incorrecto del preservativo. Es posible que los jóvenes de minorías sexuales tengan problemas especiales para acceder a los servicios de salud sexual adecuados. Las adolescentes pueden tener un epitelio cilíndrico persistente en el cuello uterino cervical que es más susceptible que el epitelio epidermoide a la infección por *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis* y VPH, así como concentraciones menores de inmunoglobulina A en su moco del cuello uterino. En muchos adolescentes, el tratamiento se retrasa debido a la imposibilidad de acceder a servicios sanitarios confidenciales, ausencia de seguro médico, estigma, vergüenza, pobreza y consumo de drogas.

Las infecciones por clamidia (cap. 294) son asintomáticas en su inmensa mayoría. Cuando aparecen, los síntomas pueden ser tan leves o duran tan poco que es fácil ignorarlos. De no ser así, la presentación clínica y el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual (cap. 264) en adolescentes son similares a los correspondientes a los adultos.

Para maximizar la probabilidad de éxito del tratamiento de estas infecciones es preferible una sola toma terapéutica observada, si es posible. Además, siempre que sea posible, el tratamiento optimizado de parejas, es decir, el tratamiento de las parejas sexuales sin evaluación clínica ni asesoramiento preventivo previos, reduce el riesgo de infecciones recurrentes de transmisión sexual mejor que el tratamiento estándar y debe realizarse en los primeros 60 días, siempre que lo permitan las leyes estatales. Los profesionales clínicos deben considerar el tratamiento optimizado de las parejas expuestas a hombres y mujeres heterosexuales con infecciones por clamidia o gonorrea, especialmente cuando sea improbable su evaluación y tratamiento en persona (cap. 264).[16] Para la prevención, la Preventive Services Task Force de EE. UU. recomienda el asesoramiento conductual de los adolescentes sexualmente activos.[17]

OBESIDAD

La prevalencia de la obesidad entre los adolescentes de 16 a 19 años es del 20%.[18] Los adolescentes obesos tienen una probabilidad significativamente mayor de obesidad grave en la etapa adulta. Las consecuencias para la salud de la obesidad adolescente son apnea del sueño, diabetes y sus complicaciones,[19] y enfermedades cardiovasculares. Las intervenciones deben centrarse en cambiar el comportamiento, modificar la dieta,[A1] aumentar la actividad física, reducir el tiempo ante pantallas, evaluar los problemas de salud física y mental relacionados con la obesidad, y mejorar los patrones de sueño. La farmacoterapia puede considerarse si un programa formal de modificaciones intensivas del estilo de vida no ha logrado limitar el aumento de peso o mejorar los trastornos concomitantes.[A2] La cirugía bariátrica puede considerarse una opción para los adolescentes con obesidad grave (cap. 201).

SALUD MENTAL

Alrededor del 25% de las adolescentes y cerca del 10% de los adolescentes en EE. UU. padecen depresión.[20] Aproximadamente el 75% de los casos de depresión[21] y ansiedad a lo largo de la vida (cap. 362) comienzan antes de los 24 años. Los trastornos mentales más frecuentes en adolescentes (de 13 a 18 años) en EE. UU. por prevalencia a lo largo de la vida son ansiedad (32%), trastornos de la conducta (19%) y trastornos afectivos (14%). Alrededor del 10% de los adolescentes padecen trastorno por déficit de atención con hiperactividad,[22] de los cuales aproximadamente la mitad toman medicación.[23] Los adolescentes diagnosticados de alguno de estos problemas de salud mental a menudo tienen otros trastornos concomitantes.

Se recomienda el cribado de la ansiedad[24] y la depresión[25] en los adolescentes. Si no se diagnostican y tratan, estos trastornos influyen en el desarrollo, la educación, las relaciones sociales y la participación en el mundo laboral.

TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA

Los trastornos de la conducta alimentaria (cap. 200) suelen comenzar en la adolescencia. La detección precoz y el tratamiento intensivo de los trastornos de la conducta alimentaria de inicio en la adolescencia son fundamentales para obtener resultados eficaces. Las complicaciones médicas de los trastornos alimentarios en adolescentes incluyen fracaso del crecimiento, retraso de la pubertad, baja densidad mineral ósea y

alteraciones de la estructura encefálica y las funciones cognitivas. Estas complicaciones, que aparecen precozmente en la evolución de la enfermedad, quizás no sean totalmente reversibles.

Los objetivos del tratamiento son restablecer la salud física, los patrones de conducta alimentaria normales y la salud mental, y reducir la repercusión del trastorno sobre la calidad de vida. Los adolescentes deben ser tratados en un centro en el que los profesionales sanitarios conozcan los trastornos de la conducta alimentaria y tengan experiencia en el tratamiento de adolescentes. Las estrategias terapéuticas útiles en los adolescentes con estos trastornos son el restablecimiento precoz del estado nutricional y fisiológico normal, la implicación de la familia y la incorporación de un equipo interdisciplinar al tratamiento. La terapia familiar es un tratamiento ambulatorio de elección eficaz en los adolescentes con trastornos de la conducta alimentaria y ayuda a proteger frente a las recaídas.

CONSUMO DE SUSTANCIAS Y TRASTORNOS POR CONSUMO DE SUSTANCIAS

Al terminar la enseñanza secundaria casi la mitad de los adolescentes han consumido alguna droga ilegal (cap. 365). En esa etapa, algo más del 60% de los adolescentes consumen alcohol (cap. 364) y cerca del 40% refieren haberse emborrachado al menos una vez. Los adolescentes que empiezan a consumir alcohol o drogas antes de los 15 años tienen una probabilidad más de 5 veces mayor de desarrollar una adicción posteriormente, comparado con los que consumen alcohol por primera vez a los 21.

Casi el 30% de los alumnos de 12.° curso afirman haber vapeado en los últimos 30 días: el 25% consumieron nicotina, y el 12%, marihuana. Alrededor del 25% de los adolescentes estadounidenses han consumido marihuana en el último año, porcentaje que se ha mantenido relativamente estable durante la última década, con una proporción cada vez mayor que utiliza cigarrillos electrónicos o sistemas de vapeo como dispositivo de administración. Del mismo modo, actualmente es más frecuente que los adolescentes utilicen cigarrillos electrónicos que fumen cigarrillos convencionales (cap. 363); sin embargo, los que usan cigarrillos electrónicos tienen más probabilidades de iniciarse también en los cigarrillos convencionales que los que no son usuarios.[26] En 2004, casi el 10% de los alumnos de 12.° grado declararon un consumo extramédico de opiáceos vendidos con receta (cap. 365), pero esa cifra se redujo al 2% en 2020.[27]

El consumo de drogas en adolescentes obedece a una interacción compleja entre factores de riesgo genéticos, sociales, ambientales y personales. Los chicos tienden a iniciarse en el consumo de drogas y alcohol a edades más tempranas que las chicas, pero, una vez que estas empiezan a experimentar, consumen drogas con la misma frecuencia que ellos. Los chicos tienen más probabilidad de consumir marihuana, esteroides anabolizantes y tabaco no fumado, mientras que las chicas suelen consumir más anfetaminas y metanfetamina.

Los adolescentes con baja autoestima y motivación, así como los que no tienen vinculación con el centro escolar y/o bajo rendimiento académico, presentan una mayor tendencia de consumo de alcohol y drogas, comparado con los que carecen de estas características. Los adolescentes con antecedentes familiares de consumo de alcohol y otras drogas también están expuestos a un riesgo mayor. Es menos probable que cedan a las presiones externas para consumir drogas si mantienen vínculos sólidos con padres que comunican claramente que desaprueban el consumo.

Los signos y síntomas indicativos de trastornos por consumo de sustancias consisten en cambios del aspecto físico, con mala higiene o ropa deteriorada, uso de camisas de manga larga para ocultar las marcas de las zonas de inyección, tos o bronquitis persistente, problemas para dormir, pérdida o aumento súbito de peso, cambios repentinos de personalidad, agresividad, irritabilidad, nerviosismo, aturdimiento, cambio del grupo de amigos, aislamiento cada vez mayor de los amigos o la familia, depresión, pérdida de interés por las actividades favoritas, disminución del rendimiento o la asistencia al colegio o al trabajo, olvidos, secretismo, desaparición de objetos o dinero del hogar, y fármacos vendidos con receta que parecen agotarse demasiado rápido.

En los adolescentes debe utilizarse una herramienta de cribado validada para el consumo de alcohol y sustancias (tabla 21-2).[28] Los que responden sí a una pregunta deben recibir información sobre los efectos adversos del consumo de sustancias. Los que respondan afirmativamente a dos o más preguntas tienen un alto riesgo de sufrir problemas de consumo de sustancias y requieren continuar la evaluación o una derivación (caps. 364 y 365).[A3] Las pruebas de drogas en orina tienen baja sensibilidad para detectar consumo y no hay consenso acerca del lugar que ocupan en el cribado de adolescentes.

El consumo de alcohol y drogas contribuye a más del 40% de las muertes de adolescentes por accidentes de tráfico, a los intentos de suicidio, y al aumento del riesgo posterior de consumo y dependencia y sus problemas relacionados en la etapa adulta. Clásicamente, el tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias en adolescentes y adultos jóvenes se ha basado en la abstinencia. Sin embargo, más recientemente ha ganado aceptación un enfoque de reducción de daños. Los adolescentes dejan de consumir drogas y alcohol sobre todo porque les preocupan sus efectos negativos, y las intervenciones comunitarias resultan eficaces. Las intervenciones individuales parecen tener un mayor efecto que las familiares[A4] para reducir el abuso de alcohol, con un menor alcance del efecto con el tiempo.

TABLA 21-2 HERRAMIENTA DE CRIBADO «CARLOS» PARA EL CONSUMO DE DROGAS Y ALCOHOL EN ADOLESCENTES

Se le indica al adolescente: «Por favor, responde sinceramente a las siguientes preguntas. Tus respuestas serán confidenciales. Durante los últimos 12 meses...»
¿Has bebido alcohol (más de unos sorbos)?
¿Has fumado marihuana o hachís?
¿Has consumido algo para colocarte?

Si el adolescente responde que no a las tres preguntas iniciales, el profesional solo tiene que hacer la primera pregunta, COCHE. Si responde que sí a una o más de las tres preguntas iniciales, el profesional hace las seis preguntas (CARLOS).

C: ¿Alguna vez has ido en un COCHE conducido por alguien (incluido tú mismo/a) que estuviera «colocado» o que hubiera consumido alcohol o drogas?

A: ¿Tu familia o AMIGOS te han dicho alguna vez que dejes de beber o consumir drogas?

R: ¿Has consumido alguna vez alcohol o drogas para RELAJARTE, sentirte mejor contigo mismo/a o integrarte en el grupo?

L: ¿Te has metido en LÍOS por consumir alcohol o drogas?

O: ¿Alguna vez te has OLVIDADO de lo que has hecho habiendo consumido alcohol o drogas?

S: ¿Alguna vez consumes alcohol o drogas a SOLAS?

CARLOS es una regla nemotécnica formada por las primeras letras de palabras clave de las seis preguntas de cribado. Las preguntas se deben formular exactamente tal como están escritas

ENFERMEDAD CRÓNICA Y TRANSICIÓN

La prevalencia de enfermedades crónicas en adolescentes ha aumentado significativamente debido a que los avances en la tecnología médica y los tratamientos han incrementado la supervivencia de los jóvenes con enfermedades infantiles anteriormente consideradas mortales. Cerca del 18% de los adolescentes de EE. UU. padecen una enfermedad crónica. La enfermedad crónica tiene el potencial de afectar al desarrollo del adolescente, o bien ese desarrollo afecta a la enfermedad. Por ejemplo, en ocasiones, la fibrosis quística (cap. 77) retrasa la pubertad y dificulta el desarrollo normal. La pubertad tiene el potencial de agravar la diabetes mellitus (cap. 210). La asunción creciente de riesgos por parte de los adolescentes con diabetes, asma o insuficiencia renal crónica dificulta a menudo el cumplimiento de sus medicamentos.

Los adolescentes en general, y los que tienen necesidades sanitarias especiales en particular, requieren una transición sin sobresaltos, continua, coordinada y adecuada al desarrollo para dar soporte a su vinculación con el sistema sanitario del adulto.[29] El paciente, la familia y los sistemas de asistencia sanitaria pediátrica deben contemplar esta transición como una parte natural del proceso asistencial durante el desarrollo de todos los adolescentes. Los elementos recomendados del plan de transición consisten en planificación y preparación individualizadas del paciente, los familiares y los equipos sanitarios; planes de transición por escrito adaptados a cada caso; coordinación de los médicos que derivan pacientes y los que los reciben; reuniones de presentación para adultos jóvenes con sus nuevos profesionales antes de la derivación; derivación en un momento de estabilidad de la enfermedad, no durante un período de inestabilidad, y presentación de los coordinadores del proceso de transición, que actúan como enlace entre el sistema sanitario pediátrico y el del adulto.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Boff RM, Liboni RPA, Batista IPA, et al. Weight loss interventions for overweight and obese adolescents: a systematic review. *Eat Weight Disord*. 2017;22:211-29.

A2. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, et al. Once-weekly semaglutide in adolescents with obesity. *N Engl J Med*. 2022;387:2245-57.

A3. U.S. Preventative Services Task Force. Screening and behavioral counseling interventions to reduce unhealthy alcohol use in adolescents and adults: updated evidence report and systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320:1910-28.

A4. Tanner-Smith EE, Lipsey MW. Brief alcohol interventions for adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. *J Subst Abuse Treat*. 2015;51:1-18.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Dahl RE, Allen NB, Wilbrecht L, et al. Importance of investing in adolescence from a developmental science perspective. *Nature*. 2018;554:441-50.
2. Centers for Disease Control and Prevention's Web-based Statistics Query and Reporting System (WISQARS™). https://wisqars.cdc.gov/data/lcd/home. Accessed March 13, 2023.
3. Ivey-Stephenson AZ, Demissie Z, Crosby AE, et al. Suicidal ideation and behaviors among high school students—youth risk behavior survey, United States, 2019. *MMWR*. 2020;69:47-55.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 1991-2019 High school youth risk behavior survey data. http://yrbs-explorer.services.cdc.gov/. Accessed on March 13, 2023.
5. Mantovani A, Rinaldi E, Zusi C, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis. *Pediatr Res*. 2021;89:733-7.
6. Frenck Jr RW, Klein NP, Kitchin N, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents. *N Engl J Med*. 2021;385:239-50.
7. Zuckerbrot RA, Cheung A, Jensen PS, et al. Guidelines for adolescent depression in primary care (GLAD-PC): part I. Practice preparation, identification, assessment, and initial management. *Pediatrics*. 2018;141 e20174081.
8. Jacobs Jr DR, Woo JG, Sinaiko AR, et al. Childhood cardiovascular risk factors and adult cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2022;386:1877-88.
9. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for high blood pressure in children and adolescents: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2020;324:1878-83.
10. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;320:674-86.
11. Kann L, McManus T, Harris WA, et al. Youth risk behavior surveillance—United States, 2017. *MMWR Surveill Summ*. 2018;67:1-114.
12. Boyer J. New name, same harm: rebranding of federal abstinence-only programs. *Guttmacher Policy Review*. 2018;21:11-6 https://www.guttmacher.org/gpr/2018/02/new-name-same-harm-rebranding-federal-abstinence-only-programs. Accessed March 13, 2023.
13. Lindberg LD, Mueller J. Adolescent Sexual and Reproductive Health in the United States. September 2019. https://www.guttmacher.org/fact-sheet/american-teens-sexual-and-reproductive-health. Accessed March 13, 2023.
14. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, et al. Births: final data for 2019. *Natl Vital Stat Rep*. 2021;70:1-51.
15. Martinez GM, Abma JC. Sexual activity and contraceptive use among teenagers aged 15-19 in the Unites States, 2015-2017. *NCHS Data Brief*. 2020;336:1-7.
16. Rietmeijer CA. Improving care for sexually transmitted infections. *J Int AIDS Soc*. 2019;22: e25349.
17. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Behavioral counselling interventions to prevent sexually transmitted infections: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2020;324:674-81.
18. Skinner AC, Ravanbakht SN, Skelton JA, et al. Prevalence of obesity and severe obesity in U.S. children, 1999-2016. *Pediatrics*. 2018;141 e20173459.
19. Bjornstad P, Drews KL, TODAY Study Group. et al. Long-term complications in youth-onset type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385:416-26.

19b. Hannon TS, Arslanian SA. Obesity in adolescents. *N Engl J Med*. 2023;389:251-61.

20. Grossberg A, Rice T. Depression and suicidal behavior in adolescents. *Med Clin North Am*. 2023;107:169-82.
21. Miller L, Campo JV. Depression in adolescents. *N Engl J Med*. 2021;385:445-9.
22. Posner J, Polanczyk GV, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2020;395:450-62.
23. Cortese S. Pharmacologic treatment of attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med*. 2020;383:1050-6.
24. Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, et al. Screening for anxiety in children and adolescents: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2022;328:1438-44.
25. Viswanathan M, Wallace IF, Cook Middleton J, et al. Screening for depression and suicide risk in children and adolescents: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2022;328:1543-56.
26. Selph S, Patnode C, Bailey SR, et al. Primary care-relevant interventions for tobacco and nicotine use prevention and cessation in children and adolescents: updated evidence report and systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2020;323:1599-608.
27. Johnston LD, Miech RA, O'Malley PM, et al. *Monitoring the Future National Survey Results on Drug Use 1975-2020: Overview, Key Findings on Adolescent Drug Use*. Ann Arbor: Institute for Social Research. University of Michigan.; 2021 https://eric.ed.gov/?id=ED611736. Accessed March 13, 2023.
28. U.S. Preventative Services Task Force. Screening and behavioral counseling interventions to reduce unhealthy alcohol use in adolescents and adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;320:1899-909.
29. Society for Adolescent Health and Medicine. Transition to adulthood for youth with chronic conditions and special health care needs. Position paper. *J Adolesc Health*. 2020;66:631-4.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

22

EPIDEMIOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO

LOUISE ARONSON

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEMOGRAFÍA

Durante décadas, la población del planeta ha envejecido a una velocidad sin precedentes. El porcentaje y el número absoluto de personas que alcanzan la ancianidad han aumentado. En 2020, 1.000 millones de personas tenían 60 años o más y se espera que para 2050 las personas mayores de 65 años representen una de cada seis personas en todo el mundo. Entre 1990 y 2019, el número de personas mayores de 80 años casi se triplicó y se espera que vuelva a triplicarse antes de 2050, hasta alcanzar los 426 millones. Como consecuencia de estos marcados cambios, la Organización Mundial de la Salud declaró a la década que va de 2020 a 2030 Década del envejecimiento saludable, y las Naciones Unidas han reconocido el envejecimiento como una de las cuatro «megatendencias» en la población global.[1]

En 2021, las personas de 65 años en adelante representaban un 16% de la población en EE. UU., y los mayores de 80, un 4%, aunque se espera que estas cifras se dupliquen y tripliquen respectivamente en 2050.[2] Los denominados *baby-boomers* (es decir, las personas nacidas entre 1946 y 1964, que representan una de las generaciones más extensas de la historia norteamericana) juegan un papel esencial en la forma que adoptan las tendencias demográficas nacionales. Para la década los treinta del siglo XXI, cuando toda esta generación supere los 65 años, los norteamericanos adultos representarán un 21% de la población y en EE. UU. habrá más ancianos que niños. Dado que los milenials (los nacidos entre 1981 y 1995) superan en número a los *baby-boomers,* se espera que esta tendencia se mantenga durante generaciones.

Dentro de esta importante transformación, tres factores demográficos tienen importantes implicaciones para la salud. En primer lugar, las importantes desigualdades en la esperanza de vida que persisten entre los grupos étnicos y raciales (cap. 4), entre las minorías sexuales y entre las distintas regiones geográficas de EE. UU.[3] En segundo lugar, existe una diferencia algo menor, aunque significativa, en la longevidad de los distintos sexos. Por ejemplo, en 2019, la esperanza media de vida a los 65 años era de 18,2 años para los varones y de 20,8 años para las mujeres. En tercer lugar, la curva de longevidad se ha aplanado desde 2010 como consecuencia de la estabilización en la reducción de la mortalidad por enfermedad cardiovascular (cap. 40) a pesar del aumento en las muertes secundarias a sobredosis de drogas (cap. 365), suicidio (cap. 362), obesidad (cap. 201) y enfermedad de Alzheimer (cap. 371), y la aparición del síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2; cap. 336).[4] Los avances en la esperanza de vida pasan por prestar atención a los determinantes sociales de la salud durante toda la vida.

ENFERMEDAD Y DISCAPACIDAD EN ANCIANOS

MORBILIDAD Y MULTIMORBILIDAD

Más de un 85% de los ancianos sufren un trastorno crónico de salud o más (tabla 22-1), entre los que destacan por su frecuencia la hipertensión (cap. 64), la hiperlipidemia (cap. 190), la artrosis (cap. 236), las cardiopatías (cap. 40) y la diabetes (cap. 210). La prevalencia de cada una de las enfermedades varía en función del sexo, la raza y la etnia. Por ejemplo, los ancianos de raza negra presentan hipertensión con más frecuencia que los de raza blanca (aproximadamente un 70 frente a un 55%) y las mujeres sufren más artrosis que los varones (un 60 aproximadamente frente a un 45%). A pesar de todo, más del 82% de los adultos de 65 a 74 años y un 73% de los adultos de 75 años en adelante describen su salud global como buena a excelente. La salud autonotificada empeora no solo por la edad, sino también por la raza. Un 12-14% de los nativos americanos, los pacientes de raza negra y los latinoamericanos describen que su salud es aceptable o mala en contraste con solo un poco más del 8% de los americanos de raza blanca u origen asiático. A partir de los 70 años, casi un 14% de los norteamericanos sufren demencia (cap. 371) y la mayoría tienen alteraciones sensitivas, que incluyen trastornos del equilibrio (75%), la audición (26%) y la vista (15%). El riesgo de desarrollar una demencia a lo largo de la vida aumenta con la edad, es mayor en las mujeres que en los hombres (por la mayor longevidad y por factores ambientales y hormonales) y es casi el doble en los adultos de raza negra que en los de raza blanca.

La multimorbilidad, que se caracteriza por la existencia de múltiples patologías, es la norma con la edad. Aproximadamente un 65% de los mayores de 65 años presentan dos o más trastornos de salud crónicos, casi un 25% sufren cuatro patologías o más y la prevalencia de múltiples trastornos crónicos está aumentando. Tras ajustar en función de otros factores, los adultos de raza negra presentan multimorbilidad con mayor frecuencia y de desarrollo más temprano, mientras que los latinoamericanos desarrollan multimorbilidad con mayor rapidez al envejecer. La calidad de la asistencia de los ancianos se basa en la consideración del riesgo sociodemográfico, la influencia del tratamiento de una enfermedad en las demás, el enmascaramiento de las enfermedades por los síntomas de otras y la carga que supone el tratamiento.

El grado de multimorbilidad predice la discapacidad futura. La población de ancianos con dificultades autopercibidas en las actividades de la vida diaria aumenta de forma escalonada al hacerlo el número de patologías médicas que presentan. La multimorbilidad se asocia también a una peor potencia en las extremidades inferiores y menos equilibrio, ambos factores predictores de la discapacidad, y a una menor velocidad de la marcha, que es un potente predictor de mortalidad en los ancianos. Las enfermedades crónicas múltiples tienen efectos más que aditivos sobre la funcionalidad física y, en consecuencia, la discapacidad.

SÍNDROMES GERIÁTRICOS

Los síndromes geriátricos (cap. 24), que son trastornos frecuentes y muy patógenos en los ancianos, no se relacionan con una única enfermedad o proceso patológico, sino que se producen cuando las alteraciones acumuladas en múltiples dominios ocasionan un único fenómeno reconocible. Por ejemplo, las caídas (cap. 24) ocurren en pacientes con una amplia gama de factores de riesgo: mala visión, problemas con los pies, alteraciones cognitivas, trastornos de la marcha y el equilibrio, temor a caerse, sarcopenia, enfermedades neurológicas, polifarmacia y consumo de fármacos que producen hipotensión ortostática. Otros síndromes geriátricos son la incontinencia urinaria (cap. 115), la fragilidad (cap. 24), las alteraciones del sueño (cap. 374), el *delirium* (cap. 361), las úlceras por presión (cap. 24), los trastornos cognitivos (cap. 371) y la malnutrición (cap. 197). Los síndromes geriátricos afectan al pronóstico en términos de salud y pueden ser causados o agravados por los tratamientos médicos.

ENFERMEDAD SUBCLÍNICA

Los riesgos de discapacidad y la mortalidad de los ancianos aumentan por la enfermedad asintomática o no reconocida. Los síntomas inespecíficos pueden atribuirse de forma errónea al envejecimiento o a una comorbilidad. Por ejemplo, la resonancia magnética puede identificar cambios vasculares subclínicos compatibles con un accidente cerebrovascular previo en un tercio de los pacientes sin antecedentes de haber sufrido uno. Aunque la enfermedad cardiovascular subclínica duplica el riesgo de caídas, fragilidad, demencia y muerte, no está claro cuándo y cómo intervenir para prevenir esta evolución. Las pruebas no invasivas también muestran una frecuencia de trastornos, como el hipotiroidismo (cap. 207), la enfermedad arterial periférica (cap. 65), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 76) y la artrosis (cap. 241), superior a la demostrada en clínica, quizá en parte porque otras limitaciones enmascaran la repercusión subclínica de las mismas.

OBESIDAD

La obesidad (cap. 201) es una causa mayor de pérdida de años de vida prevenible, y la influencia sobre la morbilidad (p. ej., limitaciones físicas, diabetes) y la mortalidad (p. ej., enfermedad cardiovascular, cáncer) aumenta con la edad. Aproximadamente un tercio de los adultos de raza blanca, un 40% de los de origen latino y un 50% de los adultos de raza negra son obesos a partir de los 60 años. La obesidad afecta de forma desproporcionada a las mujeres ancianas, sobre todo a las de raza negra y bajo nivel económico, en las cuales aumenta el riesgo de discapacidad, baja calidad de vida, necesidad de vivir en una residencia y muerte. Sin embargo, la prevalencia de obesidad disminuye a partir de los 75 años, en parte por la supervivencia selectiva y por la creciente prevalencia de comorbilidades graves secundarias al estado proinflamatorio que ocasiona la obesidad.

TABLA 22-1 ADULTOS NORTEAMERICANOS CON ENFERMEDADES CRÓNICAS, MULTIMORBILIDAD, 2018

	AUSENCIA DE ENFERMEDADES CRÓNICAS		*1 ENFERMEDAD CRÓNICA*		*≥ 2 ENFERMEDADES CRÓNICAS*	
EDAD	**% POBLACIÓN**	**N**	**% POBLACIÓN**	**N**	**% POBLACIÓN**	**N**
18-44 años	73%	83.444	21%	23.841	7%	7.723
45-64 años	37%	30.404	30%	25.250	33%	27.383
≥ 65 años	12%	6.382	24%	12.280	64%	32.748

Fuente: National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. https://www.cdc.gov/pcd/issues/2020/20_0130.htm.

DISCAPACIDAD

La discapacidad en los ancianos puede ser lentamente progresiva y crónica (p. ej., artrosis), subaguda y potencialmente reversible (p. ej., tras un ingreso hospitalario) o súbita y catastrófica (p. ej., tras un accidente cerebral vascular). Los niveles de discapacidad oscilan desde dificultades en el trabajo y las actividades sociales o lúdicas, que obligan a adaptarlas o sustituirlas, a una incapacidad completa para tener independencia en las actividades domésticas, con pérdida de la capacidad de autocuidado básico y necesidad de cuidado personal a largo plazo (cap. 23).

Por suerte, la mayor parte de los ancianos no son discapacitados. Aunque es inevitable observar cierto grado de pérdida en la funcionalidad física con el envejecimiento, los efectos de la edad son muy variables, tanto entre los individuos como para cada persona concreta. Por ejemplo, la frecuencia de limitaciones físicas autopercibidas es de aproximadamente un 6,5% a los 45 años, pero aumenta al 17% entre los 46 y 64 años, al 27% a los 65 años y al 45% a los 75 años o más. A partir de los 65 años, la prevalencia de discapacidad física es mayor en las mujeres dentro de cada subgrupo de edad y también en las personas de origen indio americano, los nativos de Alaska, los latinoamericanos, las personas situadas por debajo del umbral de pobreza federal y los que residen en la región del censo sur de EE. UU. Entre los 65 y 74 años, solo un 4% de los norteamericanos necesitan asistencia personal, pero este número aumenta hasta el 21% en los mayores de 85 años.

La discapacidad no catastrófica tiene una fase preclínica durante la cual las personas limitan o modifican su función, pero todavía no tienen discapacidad. La aparición de dicha discapacidad suele ocurrir a través de frecuentes transiciones entre estadios de dependencia e independencia, lo que ofrece múltiples opciones de intervención.[5] Entre los trastornos más discapacitantes se encuentran la artrosis, la enfermedad cardiovascular, la lumbalgia crónica y la demencia. Sin embargo, la enfermedad articular y la cardíaca no siempre son origen de limitaciones en los ancianos, mientras que las alteraciones sensitivas y las caídas influyen de forma notable en la discapacidad.

FRAGILIDAD

La fragilidad (cap. 24) se define como un síndrome relacionado con la edad que cursa con una disminución de la reserva fisiológica, aumento de la vulnerabilidad al estrés y malos resultados en términos de salud. En la descripción de su fenotipo se deben incluir al menos tres de las siguientes: debilidad, fatiga, actividad baja, movimientos lentos y pérdida de peso.[6] La fragilidad se caracteriza también por una mala función física, la acumulación de deficiencias físicas y la carga acumulada de enfermedad. La pérdida de masa muscular, que se denomina sarcopenia, es otro componente esencial de la fragilidad.[7] Los datos experimentales sugieren que las sestrinas, que son reguladores inducidos por el estrés implicados en el metabolismo celular, pueden ser clave para mantener la masa y la potencia muscular.

La prevalencia de fragilidad, que aumenta con la edad, es inferior a un 5% antes de los 70 años, pero aumenta de forma abrupta luego hasta superar el 30% en mayores de 80 años. En todos los grupos de ancianos, la fragilidad es más frecuente en las mujeres que en los varones y más prevalente en poblaciones con las frecuencias más altas de enfermedad crónica y que tienen peor situación sociodemográfica.[8] Es importante recordar que la fragilidad no es estacionaria, sino que se producen frecuentes fases de progresión y reversión, aunque al final se suele convertir en una situación premortal.

En clínica, la fragilidad se puede valorar con un instrumento validado (v. tabla 24-1). La debilidad se puede valorar en consulta con una medida de la potencia de la prensión (< 30 kg en varones y < 20 kg en mujeres). Aunque la fragilidad por sí misma es un factor de riesgo de mal pronóstico y de altos niveles de gasto sanitario, también se asocia a caídas, fracturas, deterioro cognitivo, depresión, baja calidad de vida, soledad, discapacidad, necesidad de ingreso es una residencia y hospitalización.

MORTALIDAD

La mortalidad aumenta con la edad. La mortalidad en EE. UU. es del 1,7% anual entre los 65 y 74 años, y aumenta hasta un 4,3% anual entre los 75 y 84, y un 13,2% anual en los norteamericanos de 85 años en adelante.[9] Antes de la pandemia de coronavirus 2019 (COVID-19), las cinco principales causas de muerte de los norteamericanos de 65 años o más fueron la enfermedad cardiovascular (37%), el cáncer (aproximadamente un 27%), las enfermedades respiratorias bajas crónicas (aproximadamente un 8%), la enfermedad cerebral vascular (aproximadamente un 8%) y la enfermedad de Alzheimer (aproximadamente un 8%). Desde la década de los ochenta, la enfermedad cardiovascular y el cáncer han seguido siendo las principales causas de muerte, mientras que la mortalidad por enfermedad de Alzheimer, diabetes y accidentes no intencionados ha aumentado (v. tabla 22-1). El cáncer fue la principal causa de muerte y la diabetes fue la quinta entre los ancianos más jóvenes de 65 a 74 años, mientras que la enfermedad de Alzheimer y el accidente cerebral vascular lo fueron en las personas de 85 años en adelante. Sin embargo, en 2020, la COVID-19 se convirtió en la tercera causa de muerte más frecuente en todos los subgrupos de ancianos (fig. 22-1),[10] sobre todo en los frágiles.[11]

ENVEJECIMIENTO SALUDABLE

LONGEVIDAD Y ENVEJECIMIENTO SALUDABLE

Se estima que aproximadamente un 15-25% de la longevidad es hereditaria. Otros determinantes clave incluyen la salud de la madre durante el embarazo, la exposición durante la vida a enfermedades infecciosas y riesgos ambientales, el estrés psicosocial, la nutrición (cap. 13), la actividad física (cap. 14), y la abstinencia del tabaco (cap. 363) y del consumo de drogas (cap. 365). Las principales vías moleculares implicadas en

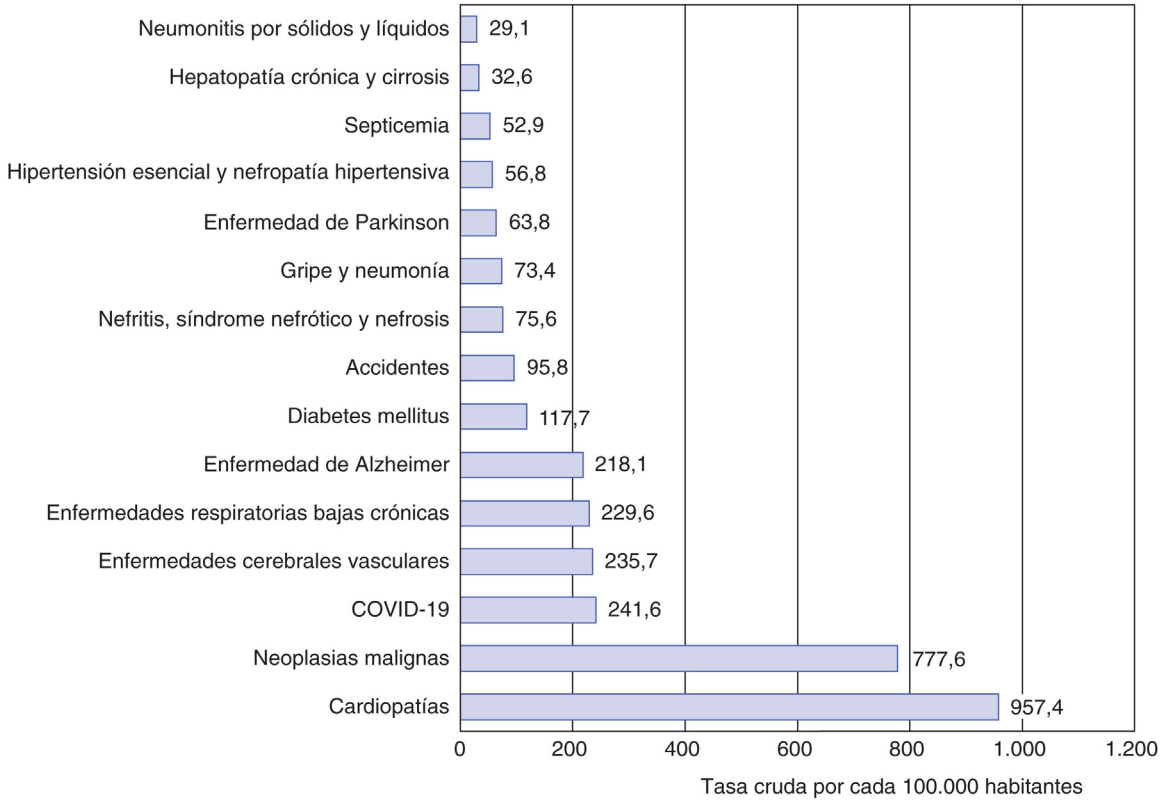

FIGURA 22-1. Causas de muerte en los norteamericanos mayores de 65 años. (Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Provisional Multiple Cause of Death on CDC WONDER Online Database, publicada en 2021. Los datos definitivos se han obtenido de los Multiple Cause of Death Files, 2018-2019, y los datos provisionales de 2020-2021, de las 57 estadísticas vitales Vital Statistics Cooperative Program. Acceso en http://wonder.cdc.gov/mcd-icd10-provisional.html el 20 de diciembre de 2021.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Prospects 2019: Highlights*. New York, NY: UN; 2019. https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Volume-I_Comprehensive-Tables.pdf. Accessed February 27, 2023.
2. World Health Organization. *Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health and Ageing Data Portal: Percentage of Total Population Age 80 Years or Over*. WHO; 2021 https://www.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/indicator-explorer-new/mca/percentage-of-total-population-aged-80-years-or-over. Accessed February 27, 2023.
3. Harper S, Riddell CA, King NB. Declining life expectancy in the United States: missing the trees for the forest. *Annu Rev Public Health*. 2021;42:381-403.
4. Mehta NK, Abrams LR, Mikko M. US life expectancy stalls due to cardiovascular disease, not drug deaths. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117:6998-7000.
5. Varadaraj V, Deal JA, Campanile J, et al. National prevalence of disability and disability types among adults in the US, 2019. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2130358.
6. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, et al. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet*. 2019;394:1365-75.
7. Rodrigues F, Domingos C, Monteiro D, Morouço P. A review on aging, sarcopenia, falls, and resistance training in community-dwelling older adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:874.
8. Ofori-Asenso R, Chin KL, Mazidi M, et al. Global incidence of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2:e198398.
9. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. *Underlying Cause of Death 1999-2019*. CDC; 2020 http://wonder.cdc.gov/ucd-icd10.html. Accessed February 27, 2023.
10. Woolf SH, Chapman DA, Lee JH. COVID-19 as the leading cause of death in the United States. *JAMA*. 2021;325:123-4.
11. Pranata R, Henrina J, Lim MA, et al. Clinical frailty scale and mortality in COVID-19: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021;93:104324.
12. Romashkan S, Chang H, Hadley EC. National Institute on Aging workshop: repurposing drugs or dietary supplements for their senolytic or senomorphic effects: considerations for clinical trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;76:1144-52.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 22-2 ESPERANZA DE VIDA Y DE VIDA SALUDABLE A LOS 60 AÑOS SEGÚN EL SEXO Y LA GEOGRAFÍA

	ESPERANZA DE VIDA (EN AÑOS)		*ESPERANZA DE VIDA SALUDABLE (EN AÑOS)*	
REGIÓN	**HOMBRE**	**MUJER**	**HOMBRE**	**MUJER**
Global	**18,3**	**21,0**	**14,1**	**16,1**
África	16,0	17,6	12,1	13,3
América	19,8	22,9	15,5	17,7
Zona este del Mediterráneo	18,0	19,7	13,4	14,4
Europa	19,7	23,6	15,5	18,3
Sudeste Asiático	17,7	20,1	13,2	14,8
Pacífico occidental	18,5	21,6	14,4	16,6

Fuente: World Health Organization and United States Census Bureau. https://www.census.gov/library/stories/2021/05/long-life-does-not-always-mean-a-healthy-life-in-old-age.html.

el envejecimiento son la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina 1, las sirtuinas, la diana mecanística de la rapamicina (mTOR) y la proteína cinasa activadora de AMP (AMPK). Todos estos mecanismos afectan a la autofagia, el proceso catabólico que permite a las células reciclar el material disfuncional y mantener la homeostasis energética. El metabolismo, la proteostasis, la inflamación, la epigenética, los daños macromoleculares y las células madre son algunos de los factores fundamentales e interrelacionados que se vinculan con un envejecimiento saludable.

La geerociencia emergente sugiere la posibilidad de retrasar la velocidad de envejecimiento biológico con intervenciones nutricionales, conductuales, genéticas y farmacológicas. Los senolíticos son compuestos, como los flavonoides, que se están evaluando como posibles suplementos para retrasar la progresión del envejecimiento.[12] Aunque las concentraciones de muchas hormonas disminuyen con la edad, no se ha demostrado que el aporte de hormonas como los estrógenos (cap. 222), la hormona de crecimiento (cap. 205), la testosterona (cap. 216) y los andrógenos suprarrenales (cap. 208) aporte beneficios en términos de longevidad, y son bien conocidos los daños que provocan.

Un aspecto crítico a la hora de considerar la longevidad es el concepto de «intervalo de salud», que se define por la Organización Mundial de la Salud como el número medio de años que se viven con salud completa. A nivel mundial, la esperanza de vida a los 60 años son 18,3 años para los varones y 21 años para las mujeres, pero la esperanza de vida saludable solo son 14 años para los varones y 16 para las mujeres (tabla 22-2).

Entre 1991 y 2018, el intervalo de salud de los ancianos norteamericanos aumentó y menos ancianos refirieron una salud aceptable o mala. Sin embargo, a pesar de estas ganancias generales, siguen existiendo considerables disparidades que dependen del estado económico, de forma que un 21% de los norteamericanos de 65 años en adelante que viven por debajo del umbral de la pobreza refieren una salud aceptable o mala frente a un 4% de norteamericanos de edad similar que tienen ingresos un 400% superiores al umbral de la pobreza o superiores.

PREVENCIÓN

Un control intensivo de la presión arterial para obtener valores de presión arterial sistólica inferiores a 130 mmHg reduce las complicaciones cardiovasculares en los sujetos de 60-80 años.[A1] Las estatinas reducen de forma eficaz la mortalidad cardiovascular y de todas las causas cuando se administran como prevención primaria, incluso en individuos hasta de 75 años al menos.[A2] En los ancianos sanos, las dosis bajas de ácido acetilsalicílico no solo mejoran la supervivencia libre de discapacidad, sino que también mejoran la mortalidad por todas las causas.[A3] Los fármacos que antagonizan la reabsorción ósea y los anabolizantes pueden reducir la velocidad de progresión de la osteoporosis y reducir el riesgo de fracturas en las mujeres.[A4] No parece que las intervenciones multifactoriales para prevenir las caídas, las fracturas y las lesiones graves por caídas resulten útiles conforme están diseñadas en este momento.[A5,A6] El ejercicio reduce el deterioro funcional en los ancianos que viven en la comunidad.[A7] El taichí sigue siendo el ejercicio más eficaz para la prevención de las caídas en los ancianos que residen en la comunidad, mientras que el entrenamiento en resistencia es útil para reducir el riesgo de discapacidad.[A8] Los abordajes conductuales pueden reducir la discapacidad en los ancianos de bajos recursos.[A9] Los audífonos mejoran de forma significativa la función auditiva, pero no se conocen todavía sus posibles efectos beneficiosos para prevenir la discapacidad o la demencia a largo plazo.[A10]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía grado A

A1. Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. *N Engl J Med*. 2021;385:1268-79.

A2. Gencer B, Marston NA, Im K, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396:1637-43.

A3. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379:1499-508.

A4. Wang QY, Ding N, Dong YH, et al. Pharmacological treatment of osteoporosis in elderly people: a systematic review and meta-analysis. *Gerontology*. 2021;67:639-49.

A5. Lamb SE, Bruce J, Hossain A, et al. Screening and intervention to prevent falls and fractures in older people. *N Engl J Med*. 2020;383:1848-59.

A6. Bhasin S, Gill TM, Reuben DB, et al. A randomized trial of a multifactorial strategy to prevent serious fall injuries. *N Engl J Med*. 2020;383:129-40.

A7. Li P-S, Hsieh C-J, Tallutondok EB, Peng H-J. The dose-response efficacy of physical training on frailty status and physical performance in community-dwelling elderly: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Healthcare (Basel)*. 2022;10:586.

A8. Li F, Harmer P, Fitzgerald K, et al. Effectiveness of a therapeutic tai ji quan intervention vs a multimodal exercise intervention to prevent falls among older adults at high risk of falling: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178:1301-10.

A9. Szanton SL, Leff B, Li Q, et al. CAPABLE program improves disability in multiple randomized trials. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69:3631-40.

A10. Feltner C, Wallace IF, Kistler CE, et al. Screening for hearing loss in older adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325:1202-15.

23 EVALUACIÓN GERIÁTRICA

C. SETH LANDEFELD

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

El objetivo de la evaluación geriátrica es mejorar la calidad de vida, la independencia y la longevidad mediante la identificación de trastornos que se pueden mejorar y orientando las decisiones de los pacientes. En la evaluación geriátrica se recogen dominios específicos que se alteran con frecuencia en los ancianos y reducen la calidad de vida, la capacidad de vida independiente, y la esperanza de vida y el contexto personal y social de los ancianos.

FUNDAMENTOS

La premisa de la evaluación geriátrica es que los ancianos desean «vida, libertad y conseguir la felicidad». La capacidad de cumplir estos deseos depende de la capacidad de los ancianos y su entorno, y del ajuste entre la persona y el entorno, factores que deberían ser todos evaluados y manejados para conseguir los objetivos del anciano.

La evaluación y el manejo geriátrico por parte de un clínico o un equipo multidisciplinar identifica los trastornos que con frecuencia no se detectan y pueden mejorarse; también aportan información sobre el pronóstico y los valores y preferencias de los pacientes.[1] La evaluación geriátrica mejora el pronóstico de los ancianos hospitalizados y de los ancianos con un cáncer avanzado, aunque posiblemente también mejore el de otros.[A1-A5]

FUNCIÓN

La función de todos los sistemas y aparatos orgánicos se deteriora a una velocidad aproximada de un 1% anual a partir de los 30 años. La evaluación geriátrica valora las funciones que afectan de forma directa a la vida diaria de los ancianos en el mundo. Estas funciones dependen generalmente del sistema nervioso central o periférico, pero también se pueden ver afectadas por la disfunción de otros sistemas orgánicos.

OBSERVACIÓN INICIAL

La observación geriátrica comienza observando al paciente y sus acompañantes para poder detectar signos de síndromes geriátricos, como demencia (cap. 371), depresión (cap. 362), alteraciones de la movilidad (cap. 24) o malos tratos. ¿El paciente viene solo o acompañado? ¿Está contento o triste? ¿Bien aseado? ¿Conversa? ¿Está a gusto con su acompañante? ¿Se levanta con facilidad y sin necesidad de ayuda? ¿Es normal la marcha?

ESTADO FUNCIONAL

El estado funcional es la capacidad que tiene un individuo de realizar las actividades necesarias para satisfacer su papel social y comunitario. Estas actividades, que se adquieren durante la infancia, se suelen perder en un orden inverso al ir fallando de forma progresiva el encéfalo y otros órganos. Por ejemplo, los niños aprenden primero a alimentarse por sí solos, luego a vestirse y más tarde a trabajar, mientras que una persona con demencia pierde primero la capacidad de trabajar, luego la de vestirse y por último la de alimentarse.

Las actividades de la vida diaria (AVD) son las que se realizan a diario: alimentarse, mantener la continencia, asearse, desplazarse, bañarse, acicalarse y vestirse. Las personas con una alteración, como dificultad para permanecer de pie, pueden mantener la independencia para las AVD usando un dispositivo, como un retrete elevado y soporte para mantenerse. La dependencia para las AVD, que es la necesidad de contar con la ayuda de otra persona para realizar una actividad, puede deberse a una enfermedad aguda, pero con frecuencia se debe a una enfermedad neurológica, como una enfermedad neurodegenerativa o un accidente cerebral vascular.

Las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) se realizan para vivir en domicilio: elaborar comidas, realizar las tareas domésticas, lavar la ropa, hacer la compra, conducir o usar el transporte público, utilizar el teléfono, y controlar la medicación y la economía doméstica. La dependencia para las AIVD puede deberse a limitaciones físicas derivadas de una enfermedad crónica o de una demencia (cap. 371) y con frecuencia es un signo precoz de una demencia no diagnosticada. La dependencia para las AIVD se puede mejorar, en general, con diversos servicios públicos y privados (p. ej., compartir taxis o vehículos, servicios de lavandería y limpieza, y comida a domicilio).

Las dependencias para las AVD y para las AIVD afectan a un 10 y un 20% de las personas de 75 años o mayores que viven en la comunidad, respectivamente, y son muy frecuentes en los ancianos hospitalizados. Estas dependencias son potentes factores predictores de la institucionalización a largo plazo y la muerte.

Las AVD avanzadas son la capacidad de realizar actividades para la sociedad, la comunidad y la familia. Pueden valorarse preguntando a la persona si realiza una actividad, como tocar un instrumento musical, o la ha realizado previamente. La pérdida de una AVD avanzada puede indicar un deterioro cognitivo leve, una demencia o limitaciones físicas.

CAPACIDAD COGNITIVA Y COMPETENCIA

Una alteración cognitiva leve no interfiere en las AVD independientes. En comparación, la demencia (cap. 371), que es un deterioro cognitivo en uno o más dominios no explicado por un *delirium* (cap. 361) u otro trastorno mental (cap. 362), interfiere en la independencia para las AIVD.

La incidencia de demencia aumenta desde menos del 1% anual a los 65 años al 5% anual a los 85 años. El tratamiento de la hipertensión para conseguir una presión arterial sistólica de 120 mmHg (cap. 64) es la única intervención que reduce de forma demostrada la incidencia de demencia y las alteraciones cognitivas leves.

Aunque no se recomienda realizar una detección selectiva de las alteraciones cognitivas, su detección puede permitir la identificación de trastornos susceptibles de tratamiento (p. ej., efectos secundarios de fármacos, depresión o trastornos auditivos). Los síntomas de deterioro cognitivo, como los olvidos, la desorientación y los cambios de personalidad, obligan a realizar pruebas cognitivas. La desorientación en relación con el año tiene una sensibilidad aproximada del 85%, con una especificidad del 95% para el trastorno cognitivo. La prueba Mini-Cog (v. tabla 361-5) tiene también una elevada sensibilidad y especificidad.

La capacidad de toma de decisiones es específica para cada decisión. Los pacientes se consideran competentes cuando pueden realizar todas las funciones siguientes:

- Realizar y expresar sus preferencias personales.
- Comprender los riesgos y beneficios de la intervención.
- Comprender las implicaciones de sus decisiones.
- Dar motivos racionales para su decisión.

Si el paciente no es competente, la decisión debería ser adoptada por un representante o, cuando no haya designado ninguno, por el médico, según especifiquen las leyes estatales (cap. 2).

ESTADO DE ÁNIMO Y AFECTO

Se recomienda la detección selectiva universal del estado de ánimo y el afecto.[2] Una respuesta positiva a cualquiera de estas dos preguntas tiene una sensibilidad del 95% con una especificidad del 65% para el diagnóstico de un trastorno depresivo mayor:

1. Durante el mes pasado, ¿se ha sentido con frecuencia agobiado por estar triste, deprimido o impotente?
2. Durante el mes pasado, ¿ha sufrido con frecuencia escaso interés o placer por realizar actividades?

Se debería realizar una detección selectiva en todos los pacientes una vez y también después de episodios vitales importantes, como la jubilación o una enfermedad grave, y siempre que el clínico perciba tristeza o aversión al valorar a un paciente.

VISIÓN

Las alteraciones de la agudeza visual se asocian a un deterioro del estado funcional, una peor calidad de vida, caídas, depresión y aislamiento social. La prevalencia de alteraciones de la agudeza visual con corrección de la refracción aumenta desde un 1% a los 65 años a casi un 20% en las personas de 80 años o más.

Aunque no se ha recomendado la detección selectiva en ancianos,[A6] al clínico le ayuda una pregunta sencilla: si el paciente tiene dificultades para conducir, ver la televisión o leer, o realizar cualquier actividad de la vida diaria por su vista, incluso cuando lleva sus gafas graduadas. Las alteraciones de la agudeza visual se valoran con el optotipo de Snellen (v. e-fig. 391-1) y se definen como un valor inferior a 20/40; la definición legal de ceguera es 20/200.

CAPACIDAD AUDITIVA

La hipoacusia (cap. 396) es frecuente y a menudo no se reconoce ni se trata, y está asociada al aislamiento social, el deterioro funcional, síntomas depresivos y alteraciones cognitivas. La presbiacusia afecta inicialmente a las frecuencias altas, y los trastornos del procesamiento auditivo central que se asocian con frecuencia pueden reducir todavía más la capacidad de comprender las palabras sobre un ruido de fondo. No se recomienda la detección selectiva de la hipoacusia,[3] pero las pruebas auditivas se recomiendan si el paciente, el cuidador o el médico identifican una posible pérdida auditiva, porque la amplificación con un audífono, un implante coclear o un dispositivo de ayuda auditiva de otro tipo puede resultar muy útil.[4]

Para detectar la pérdida de audición, el clínico podría preguntar: «¿Percibe que oye menos o tiene dificultad para oír?». La prueba del susurro tiene una elevada sensibilidad y especificidad. El clínico se coloca detrás del paciente, a unos 60 cm, le ocluye una oreja, le frota el trago, susurra una combinación de seis números y letras y le pide que repita la secuencia. La prueba del susurro se considera positiva si se repiten de forma correcta menos de tres letras y números. La hipoacusia se puede detectar también con un otoscopio manual con un audiómetro incorporado, y mediante pruebas en ordenadores personales y teléfonos inteligentes.

Cuando se detecta una hipoacusia, se puede preguntar a los acompañantes del paciente sobre su gravedad y los efectos sobre la funcionalidad. Cuando disminuye la audición, es importante explorar el oído. Si se encuentra abundante cerumen, se debe eliminar, en ocasiones por un especialista, y luego repetir la evaluación de la audición.

NUTRICIÓN

Se debería preguntar al paciente si ha sufrido cambios de peso en el último año y si este cambio ha sido voluntario. Se debería medir el peso y calcular el índice de masa corporal (IMC) en kg/m^2 (cap. 201). Un IMC por debajo de 18,5 es infrapeso, de 18,5-24,9 es normal, de 25-29,9 es sobrepeso, de 30-39,9 es obesidad y de 40 o más es obesidad grave.

La obesidad (cap. 201) afecta a más de un 40% de los norteamericanos ancianos y se asocia a una peor funcionalidad y movilidad, a muchas enfermedades crónicas y a una reducción de la esperanza de vida. La obesidad y sus efectos adversos se reducen mediante intervenciones multicomponente intensivas, que pueden incluir la cirugía bariátrica.

Una pérdida involuntaria de peso (cap. 118) del 5% o más se asocia a un aumento de la mortalidad y obliga a realizar una evaluación de la causa de base para la malnutrición (cap. 198), incluida la depresión, la demencia, la enfermedad dental, el cáncer, la malabsorción, la pobreza y los malos tratos. Los suplementos de proteínas y energía (cap. 198) aumentan la supervivencia de los pacientes hospitalizados que tenían una desnutrición en el momento del ingreso. No se recomienda la detección selectiva de la deficiencia de vitaminas D o B_{12}, porque la evidencia es insuficiente.[5]

MOVILIDAD Y ESPACIO VITAL

La movilidad sin ayuda de otra persona depende del entorno y de los dispositivos de ayuda. Por ejemplo, una persona puede caminar por los pasillos de un supermercado con un carro de la compra, pero no ser capaz de atravesar el aparcamiento sin ayuda. La movilidad en el espacio vital, que es la distancia a través de la cual se desplaza una persona en 1 mes, puede variar desde una sola habitación a viajar fuera de su región.

La velocidad de la marcha predice la supervivencia, aunque menos en los ancianos muy mayores. Por ejemplo, dos hombres de 65 años con una velocidad de la marcha de 1,6 m/s y 0,8 m/s tienen una supervivencia media de 32 y 15 años, respectivamente, mientras que dos hombres de 90 años con dichas velocidades tienen una supervivencia mediana de 8 y 6 años. La velocidad de la marcha también predice la supervivencia en las mujeres y la supervivencia de las mismas suele ser en general un 20% más larga o más que la de los hombres que tienen la misma edad y velocidad de marcha.

La movilidad puede valorarse con dos preguntas:

1. ¿Tiene usted dificultad para subir 10 escalones por motivos físicos o de salud? ¿Y para caminar 500 m?

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

2. ¿Ha modificado su forma de subir 10 escalones o la frecuencia con la que lo hace por motivos físicos o de salud? ¿Y de caminar 500 m?

El clínico debería evaluar los factores de riesgo de los trastornos de la movilidad, incluida una escasa actividad física, la obesidad, los síntomas que limitan la movilidad y las enfermedades crónicas que producen fracaso orgánico. Si se observa la forma de levantarse de la silla del paciente, su marcha y la potencia de los principales grupos musculares, el clínico podría valorar las posibles causas de la escasa movilidad y si puede responder a la fisioterapia u otras intervenciones.

RIESGO DE CAÍDAS

El mal equilibrio se asocia a un aumento de la mortalidad por todas las causas[6] y de las caídas (cap. 24), que son la 11.ª causa más frecuente de muerte en las personas de 75 años en adelante y que matan casi a tantas personas como los cánceres de próstata y mama combinados. Un tercio de las personas mayores de 65 años que viven en la comunidad se caen cada año y el riesgo aumenta con la edad.

Se debería preguntar a los pacientes cada año: «¿Se ha caído este año alguna vez? ¿Tiene miedo a caerse?». Cuando la respuesta a cualquiera de estas preguntas sea afirmativa, el clínico debería medir la presión arterial ortostática, determinar el estado nutricional, valorar la agudeza visual, y explorar los pies y las rodillas (para descartar causas de las alteraciones de la movilidad), la potencia de las piernas y los brazos, la sensibilidad y la propiocepción de los pies, el equilibrio, la marcha y la capacidad cognitiva. El abordaje mediante la medida del tiempo que se tarda en levantar y echar a andar mide cuánto tiempo tarda una persona en levantarse de la silla, caminar 10 pasos, girar, regresar y volver a sentarse; si la secuencia tarda más de 12 s o muestra cualquier alteración en la marcha, el paciente tendrá un aumento del riesgo de caídas.[7]

Cuando sea posible, se debería suspender la administración de todos los fármacos que afecten al equilibrio, el estado de alerta o el juicio. Los ancianos con un mayor riesgo de caídas se benefician de programas de ejercicio.[A7]

CONTINENCIA

La incontinencia urinaria (cap. 115) o fecal (cap. 131) y los síntomas urinarios reducen la calidad de vida, limitan la función social y el espacio vital, y pueden provocar caídas e ingreso en centros de cuidado crónico. La incontinencia urinaria, que se produce en un tercio de las mujeres ancianas, suele mejorar con intervenciones específicas, a menudo sin fármacos o cirugías.[A8,A9] Un 75% de los hombres ancianos sufren frecuencia o urgencia urinaria o nicturia, casi siempre en relación con trastornos prostáticos (cap. 115). La incontinencia fecal con al menos una fuga de heces al mes se describe en un 8% de los hombres y las mujeres de 50 años en adelante.

Se debería preguntar a todos los ancianos: «¿Ha tenido incontinencia urinaria hasta el punto de causarle problemas?». Otras preguntas deberían determinar la frecuencia y gravedad de los síntomas y el patrón (incontinencia por rebosamiento, urgencia, estrés o mixta; cap. 115).

FRAGILIDAD

La fragilidad (v. tabla 24-1) es un deterioro global de la función física asociado a una pérdida de peso involuntaria de 5 kg en el último año, agotamiento autopercibido, baja actividad física, debilidad en la potencia de prensión y velocidad de la marcha lenta.[8] La presencia de tres o más de estas características predice un aumento en 5 veces de la mortalidad, de las fracturas de cadera, del deterioro cognitivo y de una mala evolución tras la cirugía y la asistencia hospitalaria.

SEXUALIDAD

De los ancianos con una salud excelente o muy buena, casi un 80% de los que tienen de 66 a 75 años y casi un 40% de los que tienen de 76 a 85 años mantienen actividad sexual. La actividad sexual se asocia a una mejor salud cardiovascular, mayor autoestima y mayor disfrute vital.[9] A pesar de todo, los problemas sexuales son frecuentes y las infecciones de transmisión sexual han aumentado en ancianos.

Se debería preguntar a todos los ancianos: «¿Practica sexo?». Se debería evaluar el riesgo de infecciones de transmisión sexual (cap. 264) y asesorar sobre su conducta a los pacientes de riesgo.

FALTA DE AUTOCUIDADO Y MALOS TRATOS

Más de un 10% de los ancianos sufren un mal trato, incluido emocional, económico, físico y sexual, además de abandono del autocuidado y abandono por parte de los demás. El abandono del autocuidado es más frecuente en las personas de 75 años o más y en los individuos de menor estado socioeconómico, con alteraciones cognitivas o con discapacidad física.

Para identificar las dificultades que pueden ocasionar un abandono del autocuidado, se debería preguntar a los pacientes cómo manejan su vida diaria: «¿Tiene miedo de alguna persona? ¿Le ha hecho daño alguien? ¿Le han quitado dinero sin su permiso?». Se debería preguntar a los familiares: «¿Superan las necesidades de sus ancianos las que puede manejar? ¿Le preocupa poder llegar a golpear a su anciano? ¿Ha pegado alguna vez a su anciano?».

La mayor parte de los estados tienen leyes que obligan a los clínicos a notificar las sospechas razonables de malos tratos o abandono del autocuidado a los servicios de protección de los adultos.

REVISIÓN DE LA MEDICACIÓN

La polifarmacia es frecuente y puede ocasionar interacciones medicamentosas y otros efectos adversos, como la falta de cumplimiento. Se debería pedir a los pacientes y cuidadores que traigan todos los fármacos de venta con receta y libre en cada consulta. El médico debería registrar todos los fármacos y determinar cuáles pueden producir interacciones medicamentosas o provocar más daños que beneficios. Son útiles los programas de interacciones medicamentosas comercializados (p. ej., Drug Interactions Checker for Drugs, Food and Alcohol: https://www.drugs.com/drug_interactions.html). Es posible mejorar la seguridad de los fármacos con programas dirigidos por objetivos y retirando de forma explícita la prescripción, que es el proceso de retirar fármacos, en general uno cada vez bajo la supervisión de un profesional sanitario para tratar de mejorar el pronóstico y reducir al mínimo los posibles daños causados por la polifarmacia.[10,11]

ENTORNO GENERADO Y SOCIAL

ENTORNO GENERADO

La capacidad de un anciano de vivir de forma segura y acorde a sus deseos depende de la medida en que su entorno y su comunidad se ajustan a sus capacidades y necesidades. La incapacidad de acceder a los servicios necesarios puede llevar a un abandono del autocuidado. Las decisiones sobre la idoneidad del entorno doméstico suelen generar tensiones entre la seguridad y la autonomía. La determinación se puede basar en dos preguntas:

1. ¿Es el domicilio seguro dadas las capacidades cognitivas y funcionales del paciente?
2. ¿Tiene el paciente acceso a los servicios comunitarios que necesite, como almacenes y un banco?

Es posible valorar la seguridad del domicilio para reducir el riesgo de caídas a través de una agencia de asistencia sanitaria a domicilio o también puede hacerlo el propio paciente usado un documento de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (Check for Safety: A Home Fall Prevention Checklist for Older Adults: https://www.cdc.gov/steadi/pdf/check_for_safety_brochure-a.pdf.)

APOYO SOCIAL

Los ancianos que pierden la independencia para las AVD o las AIVD suelen necesitar ayuda para adoptar las decisiones importantes y para las actividades de la vida diaria. El apoyo informal (es decir, sin coste) de la familia y los amigos es una fuente importante de ayuda,[12] pero los clínicos deberían determinar también quién puede ayudar al paciente y quién tiene un poder de representación permanente para asuntos económicos y de salud.

VALORACIÓN ECONÓMICA

No disponer de dinero suficiente para alimentos, casa y asistencia médica aumenta el riesgo de deterioro funcional y muerte. Cuando existan dudas sobre la seguridad económica, se debería preguntar al paciente: «¿Tiene suficiente dinero para pagar verdura? ¿Y las facturas? ¿Y sus fármacos? ¿Y las facturas médicas/dentales? ¿Y pequeños imprevistos? ¿E imprevistos de más magnitud?». Las respuestas permiten seleccionar preguntas adicionales sobre si el paciente es beneficiario de Medicare o Medicaid, si es un veterano, o si cuenta con un seguro de salud privado o a largo plazo. Por ejemplo, los seguros o beneficios de los veteranos permiten pagar ayudas a domicilio y asistencia en centros de día.

PRONÓSTICO

La predicción del estado funcional, la capacidad de vida independiente y la supervivencia condicionan la planificación y toma de decisiones por parte de los ancianos y sus familias. La esperanza de vida, que es la mediana de supervivencia de un grupo de personas, varía en función de la edad, el sexo y la raza (e-tabla 23-1 y https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr69/nvsr69-12-508.pdf). La esperanza de vida puede estimarse de forma más precisa incorporando las características clínicas a una calculadora en línea (p. ej., https://eprognosis.ucsf.edu/calculators/). Por ejemplo, unos pocos criterios, como el sexo masculino (1 punto), la dependencia para las AVD (2 puntos si son dependientes para 1-4 AVD y 5 puntos si lo son para 5 AVD) y cuatro características clínicas (insuficiencia cardíaca, 2 puntos; creatinina sérica > 3 mg/dl, 2 puntos; concentración de albúmina 3,0-3,4 g/dl o < 3,0 g/dl, 1 o 2 puntos, respectivamente, y existencia de un cáncer no metastásico o metastásico, 3 u 8 puntos) permiten clasificar a los ancianos hospitalizados en grupos con una mediana de mortalidad al año del 4% (0 o 1 puntos), el 19% (2 o 3 puntos), el 34% (4-6 puntos) y el 64% (> 6 puntos), respectivamente.

Para las pruebas de detección selectiva y los tratamientos es importante determinar si el «tiempo de beneficio» (que es el tiempo que se tarda en obtener un beneficio a largo plazo para superar el riesgo a corto plazo) supera a la esperanza de vida.[13] Por ejemplo, es poco probable que una intervención en la que el beneficio supere a los riesgos tras 5-10 años (p. ej., detección selectiva del cáncer) beneficie a una persona con una esperanza de vida de 3 años.

OBJETIVOS Y PREFERENCIAS

Los objetivos vitales suelen cambiar con el tiempo y la planificación mediante voluntades anticipadas por desgracia no siempre mejora la asistencia al final de la vida.[14] Todos los años, y después de cualquier episodio vital mayor, se debería preguntar al paciente: «Cuando mira hacia el futuro, ¿qué considera importante para usted?» y «¿Qué

E-TABLA 23-1 ESPERANZA DE VIDA (AÑOS) SEGÚN LA EDAD (EE. UU.), 2018*

	HOMBRES										*MUJERES*								
	HISPANOS			BLANCOS NO HISPANOS			NEGROS NO HISPANOS				HISPANAS			BLANCAS NO HISPANAS			NEGRAS NO HISPANAS		
										PERCENTIL									
EDAD	**25**	**50**	**75**	**25**	**50**	**75**	**25**	**50**	**75**		**25**	**50**	**75**	**25**	**50**	**75**	**25**	**50**	**75**
65	13	20	26	13	20	26	8	16	22		17	23	29	14	21	27	12	20	26
70	10	16	22	9	16	21	6	12	18		13	19	24	11	17	22	9	16	22
75	7	12	17	7	12	17	5	10	15		9	14	19	7	12	17	7	12	17
80	5	9	13	4	8	13	3	7	11		6	11	15	5	9	13	4	9	14
85	3	6	9	3	5	9	2	5	8		3	7	11	3	6	9	3	6	10
90	2	4	6	1	3	6	1	3	6		2	4	7	1	4	6	2	4	7
95	1	2	4	1	2	4	1	2	4		1	3	5	1	2	4	1	3	5

*Las cifras indican el número de años en los que un porcentaje de la cohorte de esa edad, sexo y raza/etnia correspondiente fallece. Por ejemplo, en una cohorte de hombres hispanos de 65 años, un 25% habrán muerto en 13 años; un 50%, en 20, y un 75%, en 26.

Arias E, Xu JQ. United States life tables, 2018. National Vital Statistics Reports; vol 69, no 12. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2020.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 23-1 EVALUACIÓN FUNCIONAL DE LOS ADULTOS MAYORES

	CUESTIONARIO PREVIO A LA VISITA		*ADMINISTRADO MEDIANTE ENTREVISTA*	
ASPECTO QUE SE EVALÚA	**DURACIÓN DEL CRIBADO EN MINUTOS**	**INSTRUMENTOS**	**DURACIÓN DEL CRIBADO EN MINUTOS***	**INSTRUMENTOS**
Estado funcional	< 2	Actividades de la vida diaria* Actividades instrumentales de la vida diaria*		
Testamento vital	< 2	Una sola pregunta sobre si ha otorgado testamento vital		
EVALUACIÓN MÉDICA				
Alteración visual	< 2	Una sola pregunta*	< 2	Optotipo (v. e-fig. 391-1)
Alteración auditiva	< 2	Una sola pregunta*	< 2 (si se necesita)	Prueba del susurro*
Problemas cognitivos	< 2		≥ 5	Mini-Cog (v. tabla 361-5)
Problemas mentales afectivos	≥ 5	PHQ-2* y 9 (v. tabla 12-5)	< 2	
Caídas, movilidad, equilibrio	< 2	Preguntas sencillas	< 2	Prueba de levantarse y caminar cronometrada*
Revisión de la medicación	≥ 5	Inspección de los envases de los fármacos		
Mal nutrición	< 2	Una sola pregunta*	< 2	Peso
Incontinencia urinaria	< 2	Una sola pregunta*	< 2	Forma abreviada del cuestionario modular International Consultation on Incontinence si la pregunta realizada tiene respuesta afirmativa (cap. 115)
Fragilidad	< 2	Preguntas (v. tabla 24-1)	< 2	Velocidad de la marcha, fuerza de la prensión
Servicios preventivos	≥ 5	Preguntas específicas		
OTRAS DIMENSIONES				
Ambientales	≥ 5	Lista para controlar la seguridad en el domicilio		
Apoyo social	< 2	Una sola pregunta		
Situación económica			< 2	Estado de aseguramiento

*Véase el texto.
PHQ, Patient Health Questionnaire (v. texto).
Modificado de Reuben DB. Geriatric Assessment. In: Goldman L, Schafer A, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

podría hacer por usted ahora y en los próximos meses?». Los objetivos pueden incluir la supervivencia a largo plazo, la supervivencia a un episodio que pueda ocurrir en un futuro de forma previsible, vivir en su domicilio, mantener una función y controlar los síntomas (p. ej., dolor o disnea). Los clínicos pueden indicar qué objetivos se pueden conseguir, qué acciones permiten conseguir unos objetivos específicos, y los riesgos de las acciones y sus posibles consecuencias. Un manejo enfocado según los síntomas puede mejorar la supervivencia.[A10]

SERVICIOS PREVENTIVOS

Entre los servicios preventivos que pueden beneficiar a los ancianos se encuentran las vacunas, las pruebas de detección selectiva de algunas enfermedades asintomáticas seleccionadas y el asesoramiento conductual. Las vacunas que recomiendan los CDC para los ancianos (cap. 15) incluyen la vacuna inactivada o recombinante frente a la gripe anual, dos vacunas frente al neumococo que se administran una sola vez (PCV13 y PPSV23, que se administran con 1 año de diferencia), la vacunación recombinante frente al herpes zóster (dos dosis de VRZ) y la vacunación frente a la difteria-tétanos (Td) o la difteria-tétanos-tos ferina (Tdap) cada 10 años.

La Preventive Services Task Force de EE. UU. para los ancianos recomienda los servicios preventivos sobre los que la evidencia actual demuestra un beneficio neto (cap. 12; http://epss.ahrq.gov/ePSS/search.jsp). Se recomienda la detección selectiva del cáncer colorrectal y de mama hasta los 75 años, y de pulmón en los exfumadores y fumadores activos hasta los 80 años. Otras recomendaciones (e-tabla 23-2) en relación con la detección selectiva incluyen la hipertensión (cap. 64), los aneurismas de aorta abdominal (cap. 63), la prediabetes o la diabetes (cap. 210), la osteoporosis (cap. 225), la depresión (cap. 362), el consumo insano de alcohol o drogas (caps. 364 y 365) y algunas infecciones (p. ej., virus de la inmunodeficiencia humana, sífilis, gonorrea y clamidia, hepatitis B, hepatitis y tuberculosis latente). No se recomienda la administración de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria en adultos de 60 años en adelante.[A11]

EVALUACIÓN GERIÁTRICA EN LA PRÁCTICA

La evaluación geriátrica realiza preguntas que puede responder el paciente, el cuidador o el personal de una residencia, además de los clínicos (médicos, enfermeros, trabajadores sociales y/o fisioterapeutas). Las pruebas puede completarlas el personal de una residencia o un clínico (tabla 23-1). La evaluación geriátrica permite identificar síndromes, alteraciones y discapacidades que necesitan un plan dirigido para orientar el manejo por parte del médico responsable o de otros clínicos a lo largo del tiempo.

La evaluación geriátrica tiene especial utilidad en los ancianos hospitalizados, pero es razonable su realización anual en individuos mayores de 75 años, en pacientes con múltiples enfermedades crónicas y en pacientes que han sobrevivido a enfermedades mayores. Muchos de los elementos de la evaluación geriátrica se recogen en la exploración física preventiva inicial de Medicare y la visita de salud anual (v. servicios cubiertos en Medicare Wellness Visits – ICN MLN6775421, febrero de 2021 [https://www.cms.gov]).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía grado A

A1. Ellis G, Gardner M, Tsiachristas A, et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9 CD006211.
A2. Eamer G, Taheri A, Chen SS, et al. Comprehensive geriatric assessment for older people admitted to a surgical service. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1 CD012485.
A3. Shields L, Henderson V, Caslake R. Comprehensive geriatric assessment for prevention of delirium after hip fracture: a systematic review of randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65:1559-67.
A4. Mohile SG, Mohamed MR, Xu H, et al. Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. *Lancet*. 2021;398:1894-904.
A5. Shepperd S, Butler C, Cradduck-Bamford A, et al. Is comprehensive geriatric assessment admission avoidance hospital at home an alternative to hospital admission for older persons? A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2021;174:889-98.
A6. Chou R, Dana T, Bougatsos C, et al. Screening for impaired visual acuity in older adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;315:915-33.
A7. US Preventive Services Task Force. Interventions to prevent falls in community-dwelling older adults. *JAMA*. 2018;319:1696-704.
A8. Burgio KL, Kraus SR, Johnson 2nd TM, et al. Effectiveness of combined behavioral and drug therapy for overactive bladder symptoms in men: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2020;180.
A9. Diokno AC, Newman DK, Low LK, et al. Effect of group-administered behavioral treatment on urinary incontinence in older women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178:1333-41.
A10. Denis F, Basch E, Septans AL, et al. Two-year survival comparing web-based symptom monitoring vs routine surveillance following treatment for lung cancer. *JAMA*. 2019;321:306-7.
A11. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Aspirin use to prevent cardiovascular disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2022;327:1577-84.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 23-2 TODOS LOS SERVICIOS PREVENTIVOS RECOMENDADOS POR LA PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE DE EE. UU. PARA LOS ADULTOS MAYORES SEGÚN EL GRADO DE RECOMENDACIÓN

SERVICIO PREVENTIVO RECOMENDADO*	GRUPO DE ADULTOS MAYORES	GRADO DE RECOMENDACIÓN†
Detección selectiva del cáncer colorrectal	Adultos de 50-75 años Algunos adultos seleccionados de 76-85 años	A C
Detección selectiva de la hipertensión	Todos los adultos	A
Abandono del tabaquismo	Todos los adultos	A
Detección selectiva de la infección sifilítica	Adultos con un aumento del riesgo de infección	A
Detección selectiva de clamidia y gonorrea	Todas las mujeres con un aumento del riesgo de infección	B
Detección selectiva de la prediabetes y la diabetes de tipo 2	Adultos mayores de 70 años o menores si padecen sobrepeso o diabetes	B
Detección selectiva del cáncer de pulmón	Adultos de 50-80 años con antecedentes de consumo tabáquico de 20 cajetillas-año y que hayan seguido fumando en los últimos 15 años	B
Detección selectiva de la infección por el virus de la hepatitis B	Adultos con un aumento del riesgo de infección	B
Dieta saludable y actividad física	Adultos con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular	B
Asesoramiento sobre infecciones de transmisión sexual	Adultos con un aumento del riesgo de infecciones de transmisión sexual	B
Detección selectiva del consumo insano de fármacos	Todos los adultos	B
Detección selectiva de la infección por virus de la hepatitis C	Todos los adultos < 80 años	B
Detección selectiva de los aneurismas de la aorta abdominal	Hombres de 65-75 años que han fumado alguna vez Algunos hombres seleccionados de 65-75 años que nunca han fumado	B C
Fármacos para reducir el riesgo de cáncer de mama	Mujeres con aumento del riesgo de cáncer de mama a partir de los 34 años	B
Detección y asesoramiento del cáncer relacionado con *BRCA*	Mujeres con antecedentes personales o familiares de cáncer de ovario, trompa o peritoneo, o familiares con una mutación del gen *BRCA1/2*	B
Detección selectiva e intervenciones para el consumo insano de alcohol	Todos los adultos	B
Pérdida de peso para prevenir alteraciones asociadas a la obesidad	Adultos con un índice de masa corporal ≥ 30	B
Detección selectiva de la osteoporosis	Mujeres de 65 años en adelante	B
Intervenciones para la prevención de las caídas	Adultos que viven en la comunidad de 65 años en adelante	B
Uso de estatinas	Adultos de 40-75 años sin factores de riesgo cardiovascular, ≥ 1 factor de riesgo cardiovascular y un riesgo de episodios de ECV a los 10 años ≥ 10% Adultos de 40-75 años sin factores de riesgo cardiovascular, ≥ 1 factor de riesgo cardiovascular y un riesgo de episodios de ECV a los 10 años del 7,5-10%	B C
Detección selectiva de la tuberculosis latente	Adultos con aumento del riesgo de infección	B
Detección selectiva de la depresión	Todos los adultos	B
Detección selectiva del cáncer de mama	Mujeres de 50-74 años	B
Detección selectiva del cáncer de próstata	Hombres de 55-69 años	C
Prevención del cáncer de piel	Adultos de piel clara	C
Dieta saludable y actividad física	Adultos no obesos y sin factores de riesgo de enfermedad cardiovascular	C

*Varios servicios preventivos no se recomiendan para los adultos mayores, porque existen evidencias de que no aportan beneficios netos o no existen evidencias suficientes de que lo hagan. La evidencia es insuficiente para recomendar la detección selectiva de lo siguiente: alteraciones de la agudeza visual, glaucoma primario de ángulo abierto, fibrilación auricular, deficiencia de vitamina D, hipoacusia, alteraciones cognitivas, aneurismas de la aorta abdominal en mujeres, malos tratos o abandono, apnea obstructiva del sueño, cáncer de piel, disfunción tiroidea, riesgo de suicidio y cáncer vesical. No se recomienda la detección selectiva de lo siguiente por la evidencia de que no aporta beneficio neto: EPOC, estenosis de la arteria carótida, bacteriuria asintomática en adultos mayores, cáncer de páncreas, cáncer de ovario y cáncer testicular.

†Grado de recomendación: A, existe alta certeza de un importante beneficio neto. B, existe alta certeza de un beneficio neto moderado o moderada certeza de un beneficio neto moderado a importante. C, existe al menos una certeza moderada de que el beneficio neto es pequeño.

Tomado de uspreventiveservicestaskforce.org.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Choi J-Y, Rajaguru V, Shin J. Comprehensive geriatric assessment and multidisciplinary team interventions for hospitalized older adults: a scoping review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2023;104:104831.
2. US Preventive Services Task Force. Screening for depression and suicide risk in adults. https://uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/draft-update-summary/screening-depression-suicide-risk-adults. Accessed March V30, 2023.
3. US Preventive Services Task Force. Screening for hearing loss in older adults. *JAMA*. 2021;325:1196-201.
4. Yeo BSY, Song H.J.J.M.D., Toh EMS, et al. Association of hearing aids and cochlear implants with cognitive decline and dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2023;80:134-41.
5. US Preventive Services Task Force. Screening for vitamin D deficiency in adults. *JAMA*. 2021;325:1436-42.
6. Cao C, Cade WT, Li S, et al. Association of balance function with all-cause and cause-specific mortality among US adults. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;147:460-8.
7. Park SH. Tools for assessing fall risk in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2018;30:1-16.
8. Feenstr M, Oud FMM, Jansen CJ, et al. Reproducibility and responsiveness of the Frailty Index and Frailty Phenotype in older hospitalized patients. *BMC Geriatr*. 2021;21:499.
9. Zhang Y, Liu H. A national longitudinal study of partnered sex, relationship quality, and mental health among older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2020;75:1772-82.
10. Vaughan CP, Hwang U, Vandenberg AE, et al. Early prescribing outcomes after exporting the EQUIP-PED medication safety improvement programme. *BMJ Open Qual*. 2021;10.e001369.
11. Steinman MA, Boyd CM, Spar MJ, et al. Deprescribing and deimplementation: time for transformative change. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69:3693-5.
12. Shah SJ, Fang MC, Wannier SR, et al. Association of social support with functional outcomes in older adults who live alone. *JAMA Intern Med*. 2022;182:26-32.
13. Yourman LC, Cenzer IS, Boscardin WJ, et al. Evaluation of time to benefit of statins for the primary prevention of cardiovascular events in adults aged 50 to 75 years: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2021;181:179-85.
14. Morrison RS, Meier DE, Arnold RM. What's wrong with advance care planning? JAMA. 2021;326:1575-6.

24 SECUELAS CLÍNICAS FRECUENTES DEL ENVEJECIMIENTO

JEREMY D. WALSTON

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

EPIDEMIOLOGÍA

Los ancianos constituyen la mayoría de los pacientes tratados activamente en el sistema sanitario, en gran medida debido a su mayor carga de enfermedades crónicas, pero también por su gran vulnerabilidad a resultados de salud adversos, como deterioro funcional y cognitivo (cap. 361), caídas, *delirium* (cap. 361) y fragilidad. Se cree que esta vulnerabilidad ligada a la edad tiene su base en una biología alterada causante de cambios en tejidos y sistemas fisiológicos, que a su vez podrían contribuir a muchos de estos trastornos y a los estados de enfermedades crónicas presentes con frecuencia en los ancianos. Aún más importante, estos cambios biológicos probablemente son heterogéneos y aparecen en distintas edades cronológicas y en diferentes órganos con velocidades variables (fig. 24-1). Estos complejos cambios biológicos asociados a la edad representan una fuente de vulnerabilidad que prepara el terreno al notable aumento de secuelas clínicas observado en los ancianos.

BIOPATOLOGÍA

Cambios celulares y moleculares asociados a la edad

Los múltiples cambios biológicos del envejecimiento afectan a funciones homeostáticas importantes y dan lugar a alteraciones de la función celular, menor resiliencia de los tejidos y pérdida de células. Aunque aún no se conocen las contribuciones exactas de cada uno de estos cambios biológicos, las mejoras en los enfoques de la medicina de precisión podrían facilitar futuras estrategias de prevención y tratamiento específicas. Por ejemplo, la autofagia, un proceso intracelular responsable del reciclaje de orgánulos y proteínas dañados o redundantes, se vuelve menos eficaz con el envejecimiento.[1] El resultado es la acumulación intracelular de mitocondrias y proteínas disfuncionales, que a su vez son capaces de activar la desregulación celular mediante el aumento de las concentraciones de radicales libres, menor producción mitocondrial de energía y muerte celular programada o apoptosis. Las poblaciones de células senescentes surgen al cumplir años y provocan alteraciones en el funcionamiento de los tejidos y del sistema inmunitario.[2] Por ejemplo, algunos fibroblastos y células adiposas evolucionan hacia un fenotipo celular senescente en el que la reproducción y la muerte celular son menos probables y la supervivencia persiste en un estado alterado y menos funcional. Estas células senescentes segregan citocinas inflamatorias y otras moléculas bioactivas que alteran patológicamente los tejidos circundantes. Las poblaciones de linfocitos T senescentes también cambian con la edad, quizás en relación con infecciones virales al principio de la vida. Los linfocitos T senescentes son menos capaces de responder adecuadamente a las señales inmunógenas, aumentando así la vulnerabilidad a las infecciones. Otro cambio biológico relacionado con la edad es una tendencia creciente a la apoptosis o muerte celular programada. Aunque la apoptosis es un programa celular normal que mata y destruye células dañadas o redundantes en todos los tejidos, se acelera con la edad y probablemente contribuye a la vulnerabilidad a las enfermedades crónicas, como enfermedad de Parkinson (cap. 378), insuficiencia cardíaca (cap. 45) y a la pérdida generalizada de células en muchos tejidos. Por último, los indicios apuntan a que una mayor actividad de las señales del factor de crecimiento transformante β podría ser importante en los cambios fibróticos observadas en corazón, músculo esquelético y tejido pulmonar, y que causan un deterioro funcional al avanzar la edad. Aún más fundamental, estos cambios moleculares y celulares ligados al envejecimiento son heterogéneos y podrían afectar a las personas a distintas edades y en tejidos diferentes. No obstante, los resultados finales son mayor susceptibilidad a los estados de enfermedad crónica, fragilidad, deterioro funcional y cognitivo y, en última instancia, la muerte.

Desregulación de los sistemas fisiológicos y sus consecuencias

La disfunción de múltiples sistemas fisiológicos de respuesta al estrés también participa en la vulnerabilidad de la senectud. Enfermedades crónicas tales como diabetes, enfermedad vascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, depresión e insuficiencia cardíaca activan el sistema inmunitario innato, el sistema nervioso simpático y el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, lo que a su vez incrementa el cortisol y la citocina inflamatoria interleucina 6 (IL-6). Estas respuestas agravan aún más los trastornos clínicos asociados al envejecimiento, como hipertensión y osteoporosis, y aumentan la vulnerabilidad a la fragilidad, el deterioro funcional, los traumatismos accidentales y el empeoramiento de los estados de enfermedad crónica (e-fig. 24-1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Algunas manifestaciones clínicas no están relacionadas con el envejecimiento fisiológico, sino con exposiciones acumuladas como el cáncer de piel asociado al sol (cap. 188) o la expresión demorada de anomalías genéticas, por ejemplo, enfermedad de Huntington (cap. 379) o poliquistosis renal (cap. 112). No obstante, muchos órganos y sistemas pasan a ser menos funcionales con la edad. Por ejemplo, una persona sana de 70 años solo tendrá cerca del 50% de la función pulmonar (cap. 71) y renal (cap. 101) de un adulto joven. La pérdida resultante de capacidad de reserva fisiológica no afecta al funcionamiento cotidiano, pero sí influye enormemente en la recuperación de una enfermedad grave que agote la capacidad de reserva del organismo.

A pesar de que su temperatura basal es normal, los ancianos son más susceptibles a la hipotermia e hipertermia (cap. 95) tras una exposición ambiental, aunque es menos probable que desarrollen fiebre con las infecciones. Por ejemplo, los pacientes con neumonía (cap. 85) pueden presentarse con confusión y deshidratación en vez de fiebre y tos. De las personas de edad avanzada con enfermedad grave, más de la mitad fallecen en 1 mes o experimentan un deterioro funcional significativo a lo largo del año siguiente.

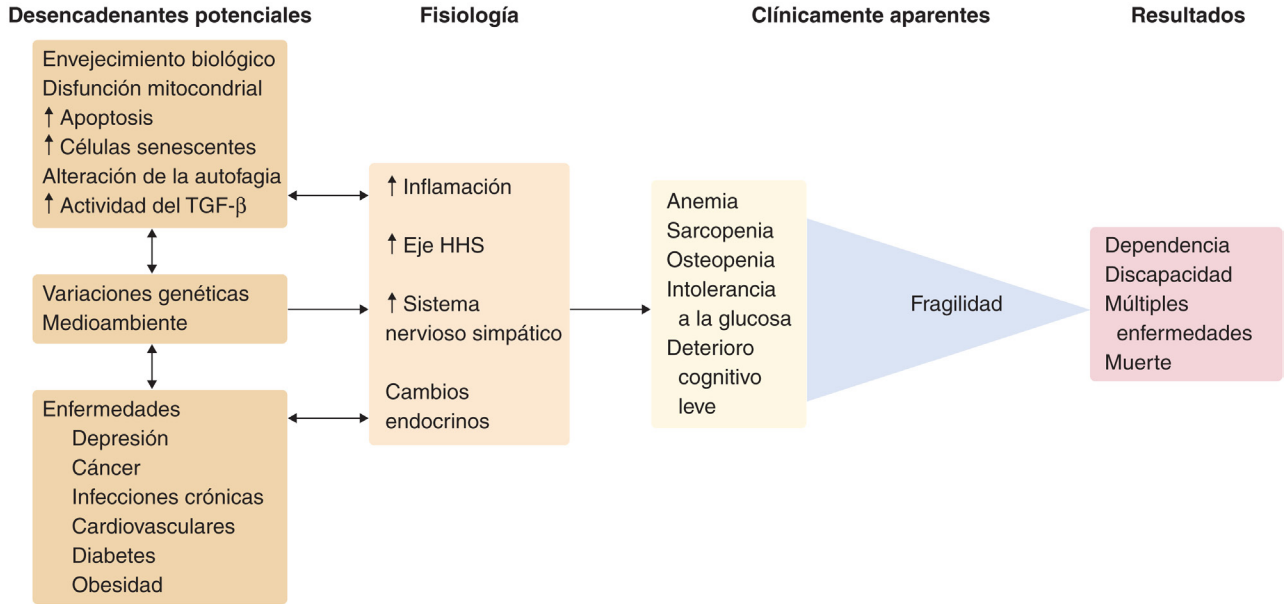

FIGURA 24-1. Vía modelo exhaustiva para la vulnerabilidad biológica a los resultados adversos en el envejecimiento. HHS, hipotalámico-hipofisario-suprarrenal; TGF-β, factor de crecimiento transformante β.

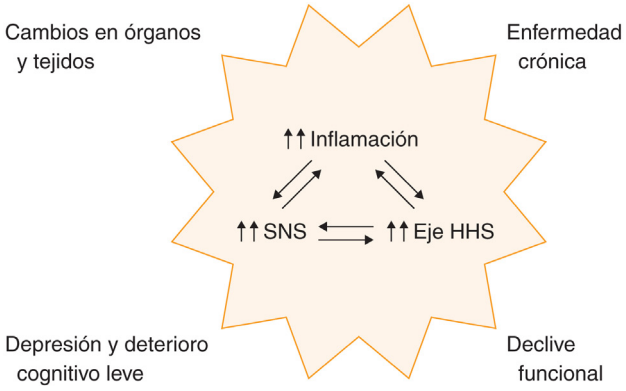

E-FIGURA 24-1. Desregulación de los sistemas de respuesta al estrés e influencia sobre la vulnerabilidad a los resultados adversos. HHS, hipotalámico-hipofisario-suprarrenal; SNS, sistema nervioso simpático.

EFECTOS DEL ENVEJECIMIENTO SOBRE ÓRGANOS Y SISTEMAS

SISTEMA CARDIOVASCULAR

Entre los 20 y los 80 años la función sistólica del ventrículo izquierdo no varía, pero el ventrículo izquierdo se engrosa gradualmente. El resultado es que el llenado de esta cavidad al inicio de la diástole se reduce en un 50% y el llenado ventricular pasa a ser más dependiente de la contracción auricular (cap. 41).[3] Aunque la ateroesclerosis es la causa más importante de cardiopatía sintomática en los ancianos, la rigidez vascular asociada a la edad provoca un incremento ligado a la edad de la insuficiencia cardíaca a pesar de que la función sistólica sea normal (cap. 45). Con la pérdida gradual hasta del 90% de las células marcapaso del nódulo sinusal a los 80 años disminuyen la frecuencia cardíaca en reposo y la máxima con el ejercicio. La disfunción del sistema de conducción contribuye a un incremento de la prevalencia de fibrilación auricular, observada en cerca del 4% de los ancianos residentes en la comunidad (cap. 52), y puede aparecer hasta en un tercio de esta población después de una cirugía (cap. 401). Las válvulas cardíacas se engrosan y se hacen más rígidas, y la prevalencia de estenosis aórtica y calcificación del anillo mitral aumenta (cap. 60), causando a menudo soplos cardíacos.

La rigidez de la aorta provoca un incremento de la presión arterial sistólica, mientras que la diastólica suele mantenerse estable o incluso disminuye (cap. 64). Los pacientes hipertensos de 80 años o más deben tratarse por lo general según las recomendaciones actuales para personas mayores de 65 años, con un objetivo de presión arterial sistólica inferior a 120 mmHg probablemente asociado a una menor mortalidad cardiovascular y por todas las causas en ancianos sin otros problemas de salud.[A1,A2] Sin embargo, es posible que algunos ancianos, especialmente los frágiles, no toleren presiones arteriales sistólicas tan bajas sin efectos secundarios, por lo que el tratamiento debe individualizarse. Para algunos pacientes mayores de 80 años, una ligera reducción de su régimen multimedicamentoso podría mantener las cifras de presión arterial objetivo con menos efectos secundarios.[A3] El control de la presión arterial reduce la incidencia de deterioro cognitivo y demencia (cap. 371) en personas mayores con déficits cognitivos leves,[A4] y la interrupción del tratamiento antihipertensivo no mejora el funcionamiento cognitivo, psicológico ni global de la vida cotidiana.[A5] Sin embargo, existen pocas pruebas de las consecuencias de mantener una presión arterial más baja en las personas mayores de 90 años.

La combinación del llenado ventricular insuficiente con la incapacidad de aumentar la frecuencia cardíaca ante el estrés contribuye a la hipotensión postural observada en el 20% de las personas ancianas (cap. 49), así como su predisposición a sufrir caídas y síncopes ante sobrecargas que individuos de menor edad tolerarían bien. La menor capacidad de los ancianos de tolerar el estrés cardiovascular debe ser reconocida y anticipada siempre que sufran una enfermedad importante. Además, la enfermedad arterial coronaria limita la reserva cardíaca y aumenta el riesgo de que la hipotensión cause un infarto de miocardio secundario.

La hiperlipidemia es frecuente en los ancianos y, en este grupo de edad, las estatinas son eficaces para reducir los episodios de cardiopatía coronaria.[A6,A7] Sin embargo, su perfil de rentabilidad clínica favorable para la prevención primaria en personas mayores de 75 años puede verse contrarrestado por efectos secundarios específicamente geriátricos, incluso menores; es posible suspender con seguridad estos fármacos en un contexto de enfermedad avanzada que limite la vida.[A8] El ácido acetilsalicílico en dosis bajas no es útil en ancianos sanos, porque sus efectos secundarios superan a los beneficios.[A9,A10] Sin embargo, el edoxabán en dosis bajas (15 mg al día) podría ser una opción segura y eficaz para prevenir la embolización sistémica en pacientes ancianos que no sean candidatos seguros a otros tipos de anticoagulación.[A11]

Todos los trastornos cardíacos del adulto aumentan de frecuencia al envejecer. La actividad física puede mejorar la resistencia y disminuir la rigidez cardíaca asociada al envejecimiento.[A12] Las recomendaciones terapéuticas para las anomalías cardíacas específicas deben sopesar el beneficio potencial de las intervenciones dirigidas contra los múltiples trastornos concomitantes propios del envejecimiento.[4]

SISTEMA RESPIRATORIO

La pared torácica se hace más rígida con la edad, y los pulmones pierden elasticidad (cap. 73).[5] La capacidad vital máxima disminuye en cerca de un 40%, pero el intercambio de oxígeno se reduce cerca del 50% por el efecto aditivo de la discordancia progresiva entre ventilación y perfusión (cap. 73). Como resultado, la PO_2 arterial de muchas personas de 80 años está en torno a 70-75 mmHg. Las manifestaciones clínicas frecuentes son disnea progresiva con el esfuerzo (cap. 71) y mayor susceptibilidad a la neumonía comunitaria (cap. 85), o incluso a la neumonía por aspiración.

SISTEMA DIGESTIVO

El gusto y el olfato (cap. 395) disminuyen con la edad avanzada. La comida tiende a percibirse menos dulce y más amarga.

El esfínter esofágico se torna laxo (cap. 124), aumentando así el reflujo gastroesofágico e incluso la aspiración. La gastritis atrófica reduce el riesgo de úlcera duodenal, pero también la absorción de hierro (cap. 145) y vitamina B_{12} (cap. 150). El vaciamiento gástrico retrasado provoca en ocasiones sensación de saciedad precoz y menos apetito.

La reducción gradual del número de hepatocitos disminuye el peso del hígado en cerca de una tercera parte a los 90 años y reduce la capacidad hepática de metabolizar fármacos (cap. 25). La motilidad del colon distal, desde el recto-sigma hasta el canal anal, disminuye y más del 60% de los ancianos desarrollan estreñimiento (cap. 122). Los divertículos (cap. 128) son más frecuentes con la edad y se observan hasta en el 50% de las personas mayores de 80 años.

SISTEMA URINARIO

La filtración glomerular disminuye cerca de un 1% al año y el tamaño del riñón se reduce aproximadamente en un tercio en los ancianos (cap. 101). La capacidad de concentración máxima desciende, y resulta más difícil excretar una sobrecarga de sal o conservar agua en la deshidratación.

La vejiga se hace más irritable según avanza la edad y podría generar menos potencia, lo que resulta especialmente problemático en hombres con hipertrofia de próstata (cap. 114). Por el contrario, la incontinencia urinaria (cap. 115) es más frecuente en las mujeres. El volumen urinario residual de la vejiga aumenta y la nicturia es frecuente. La atrofia de la vagina y la uretra predispone a las mujeres a sufrir infecciones urinarias (cap. 263).

El riñón es más susceptible a los efectos de los fármacos, especialmente antiinflamatorios no esteroideos, que tienen el potencial de provocar retención de sodio y líquidos con la hipertensión consiguiente. En los ancianos, la excreción alterada de ácidos causa acidemia leve, que tal vez contribuya al desarrollo de osteoporosis.

SISTEMA ENDOCRINO

Las concentraciones de hormona del crecimiento descienden con la edad (cap. 205), con la consiguiente reducción de la fuerza muscular, adelgazamiento de huesos y piel, y más grasa central. No obstante, la reposición de hormona del crecimiento no parece aumentar la fuerza muscular. Las concentraciones de hormonas tiroideas no disminuyen con la edad (cap. 207). Sin embargo, las de hormona paratiroidea suelen aumentar, sobre todo en las mujeres, probablemente en respuesta a la menor capacidad del riñón de mantener las concentraciones séricas normales de fósforo y calcio (caps. 184 y 227).

La capacidad del páncreas de segregar insulina disminuye con el envejecimiento (cap. 210), pero la eliminación renal de insulina también se reduce. El resultado neto son concentraciones plasmáticas de insulina mantenidas en ayunas, pero mayor probabilidad de hiperglucemia posprandial o secundaria al estrés. La espectacular reducción de la producción de estrógenos y progesterona precipita la menopausia a los 51 años de media (cap. 222). Las concentraciones de testosterona comienzan a disminuir en los hombres en torno a los 50 años, a menudo con la reducción consiguiente del funcionamiento sexual, no así de la potencia del semen (cap. 216). Los suplementos de testosterona revierten la pérdida muscular y las consecuencias sexuales del descenso de las concentraciones de testosterona, pero su seguridad y su efecto sobre el riesgo de complicaciones cardiovasculares son inciertos.[6,7]

SISTEMA INMUNITARIO

El declive de la capacidad de respuesta del sistema inmunitario explica por qué la incidencia de enfermedades autoinmunitarias, como lupus eritematoso sistémico (cap. 245) y esclerosis múltiple (cap. 380), disminuye en la senectud. Sin embargo, este mismo declive es el responsable de la mayor morbimortalidad por enfermedades infecciosas y el riesgo aumentado de reactivación de infecciones como tuberculosis (cap. 299) y herpes zóster (cap. 346). Estos riesgos resaltan la importancia de las vacunas contra herpes zóster, gripe, neumonía neumocócica y tétanos en los ancianos (cap. 15).

SISTEMA HEMATOPOYÉTICO

La hematopoyesis (cap. 142) se mantiene por lo general con el envejecimiento, excepto en respuesta a un estrés marcado y a la activación de vías inflamatorias. La única excepción es que el hematocrito disminuye ligeramente en los hombres ancianos, presumiblemente por sus menores concentraciones de testosterona. La hematopoyesis clonal, que consiste en la proliferación de una sola célula, resulta más frecuente con el envejecimiento y aumenta el riesgo de cáncer, enfermedades cardiovasculares y mortalidad por todas las causas.[8]

TEGUMENTOS

Con el envejecimiento, la epidermis y la dermis se adhieren menos firmemente y el tejido subcutáneo se adelgaza, haciendo que la piel esté más suelta y con más probabilidades de arrugarse y ulcerarse. Las secuelas clínicas incluyen la púrpura senil (fig. 24-2) en forma de desgarros de pequeñas vénulas tras golpes o abrasiones (cap. 407). La exposición a la luz ultravioleta también predispone al cáncer de piel (cap. 188), la rosácea (cap. 406), la xerosis y la pérdida de pelo (cap. 409). La cicatrización de las heridas también empeora, y la cicatrización completa de la piel puede tardar 5,5 semanas en vez de 3,5 en los mayores de 65 años.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 24-2. La púrpura senil es una alteración frecuente y benigna secundaria a la producción alterada de colágeno y a la fragilidad capilar en algunos ancianos. En ausencia de otros signos de enfermedad no son necesarias pruebas. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine.* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

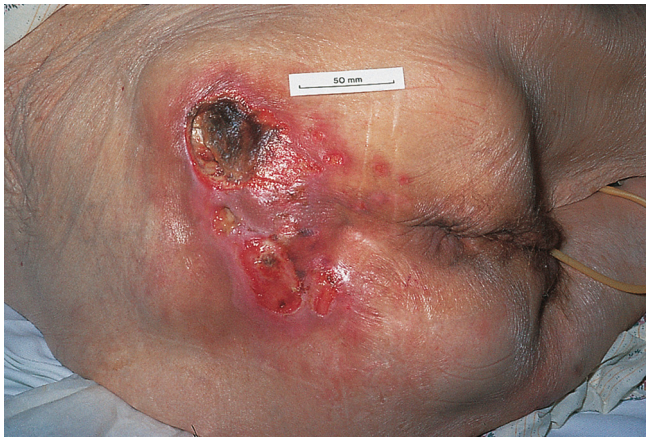

FIGURA 24-3. Úlcera por presión sacra grave, una de las complicaciones graves, aunque evitables, de la inmovilidad. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine.* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Úlceras por presión

Los ancianos son más propensos a sufrir úlceras por presión cuando están encamados. Las úlceras por presión, que son áreas necróticas de músculo, grasa subcutánea y piel, se producen habitualmente entre el hueso subyacente y una superficie dura (o una superficie blanda durante un tiempo prolongado) como resultado de la compresión y la isquemia consiguiente (fig. 24-3). Tan solo es necesario un umbral de presión continua de 30-35 mmHg para causar úlceras por presión, y un colchón normal genera presiones 5 veces más altas. Además de la presión, otros factores contribuyentes son lesiones de cizalladura por el roce constante contra las superficies subyacentes, quemaduras por fricción de las capas superficiales de la piel, y humedad que ablanda la piel, hace que se adhiera a las superficies subyacentes y proporciona un acceso fácil a las infecciones.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

La colocación segura, los giros regulares, evitar la presión directa, las camas reductoras de presiones y los sofisticados colchones o cubiertas estáticos disminuyen la incidencia de las úlceras por presión. No se recomiendan las cubiertas o colchones de aire alternante.[9] Hay que fotografiar todas esas úlceras para establecer la situación basal. La herida debe liberarse de todas las presiones con el fin de prevenir futuras úlceras. Los apósitos de húmedo a seco son el tratamiento fundamental, y los semioclusivos y oclusivos también resultan útiles. Los suplementos de proteínas o aminoácidos enriquecidos con cinc y antioxidantes,[A13] los apósitos de hidrocoloide o espuma y la estimulación eléctrica complementaria podrían ser útiles. Con frecuencia es necesario el desbridamiento quirúrgico o químico. En ocasiones hay que emplear antibióticos tópicos o sistémicos (cap. 261). Las úlceras por presión se resuelven por lo general en 6 meses, pero a veces precisan reparación quirúrgica.

SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

La masa y la densidad ósea se reducen cerca de un 1% anual, pero hasta un 2-3% al año en los 5-10 años siguientes a la menopausia en las mujeres (caps. 222 y 225). En mujeres ancianas con osteopenia, el tratamiento con bisfosfonatos (p. ej., zoledronato, cuatro perfusiones de 5 mg en intervalos de 18 meses)[A14] reduce significativamente el riesgo de fracturas no vertebrales o vertebrales en el plazo de 1 año[A15] y, por tanto, es útil en mujeres con una esperanza de vida superior a 1 año. Tendones y ligamentos pierden elasticidad, contribuyendo así a una mayor incidencia de roturas, especialmente del tendón de Aquiles. La sarcopenia es frecuente en los ancianos.[10] Por ejemplo, la masa muscular disminuye alrededor de un 25% a los 70 años, y entre un 30 y un 40% a los 80, a menos que se compense con ejercicio.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Los ancianos toman una cantidad desproporcionada de todos los medicamentos con receta (cap. 25) y sin receta (cap. 30), y corren un mayor riesgo de interacciones medicamentosas. Dado que los ancianos tienen menos masa muscular y más grasa como proporción del peso corporal total, son más sensibles a los efectos de los fármacos hidrosolubles y presentan efectos prolongados de los fármacos lipófilos. La reducción de la función renal y hepática disminuye la eliminación de la mayoría de los fármacos, aunque los que son conjugados y glucuronidados se eliminan con relativa normalidad. También es más frecuente que los ancianos incumplan los regímenes prescritos debido al número de medicamentos y su coste, deterioro cognitivo y efectos secundarios de la medicación.

FUNCIONES SENSORIALES Y SUEÑO

Además del deterioro cognitivo asociado a la edad (cap. 361), se produce una pérdida auditiva en alrededor del 25% de los mayores de 65 años (cap. 396), con una disminución de la transmisión nerviosa que provoca dificultades para discriminar los sonidos importantes del ruido de fondo. La presbiacusia reduce la capacidad de oír sonidos de alta frecuencia.

El engrosamiento y la mayor rigidez del cristalino disminuyen la capacidad de enfocar objetos cercanos y aumentan los reflejos (cap. 391). La transmisión de la luz a través del cristalino puede reducirse en un 50% o más, de modo que los ancianos requieren más luz ambiente. El desprendimiento del vítreo causa manchas flotantes que también interfieren en la visión. La menor producción de lágrimas provoca sequedad ocular. Todos estos trastornos contribuyen a un declive de la agudeza visual, hasta el punto de que el 40% de los hombres y el 60% de las mujeres mayores de 65 años tienen una agudeza visual de 20/70 o menos.

Los ancianos tienden a sufrir problemas para dormir (cap. 374); aun así, pasan mucho más tiempo en la cama. La apnea del sueño también es más frecuente con la edad (cap. 374).

FRAGILIDAD

EPIDEMIOLOGÍA

La fragilidad en los ancianos es un síndrome geriátrico de debilidad, lentitud y pérdida de peso, debido a un conjunto de trastornos concomitantes. La fragilidad sirve de indicador clínico de qué ancianos corren un alto riesgo de sufrir resultados adversos, como *delirium* (cap. 361), caídas y muerte.[11,12] Las medidas de fragilidad también se utilizan cada vez más para identificar a los ancianos con mayor riesgo de sufrir resultados de salud relacionados con intervenciones o tratamientos médicos, incluidos cuidados intensivos,[13] cirugía general,[14] cirugía de fractura de cadera[15] o infección por coronavirus 2019 (COVID-19).[16]

BIOPATOLOGÍA

La biología que diferencia a los ancianos vulnerables o frágiles de los resilientes o resistentes es compleja y de naturaleza multisistémica. Por ejemplo, la variabilidad reducida de la frecuencia cardíaca, un marcador de fracaso en la regulación del sistema nervioso simpático, se asocia con envejecimiento, fragilidad y arritmias cardíacas. Los ancianos frágiles tienen concentraciones significativamente mayores de cortisol en la saliva durante el período mínimo de la tarde, indicando, por tanto, una actividad crónicamente incrementada del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. Las altas concentraciones de citocinas inflamatorias, especialmente IL-6, receptor 1 del factor de necrosis tumoral (TNFR1) α y proteína C reactiva, se asocian estrechamente con deterioro funcional, fragilidad, enfermedad crónica y mortalidad en los ancianos, probablemente debido al aumento de la grasa, más células senescentes y mayor producción de radicales libres por las mitocondrias alteradas. Es probable que la IL-6 afecte negativamente a las células madre y células satélite, lo que a su vez podría contribuir a la anemia crónica y a la reducción asociada a la edad del músculo esquelético (sarcopenia) y la masa ósea (osteopenia) observadas con frecuencia en los ancianos frágiles. El TNFR1 estimula la apoptosis y la necroptosis, programas celulares que desembocan en la muerte celular, y posiblemente la reducción y la vulnerabilidad de los tejidos en los años siguientes. Además de los sistemas de respuesta al estrés, otros factores endocrinos que mantienen normalmente la masa muscular también participan en la fragilidad. Por ejemplo, el andrógeno suprarrenal sulfato de deshidroepiandrosterona y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 están significativamente reducidos en los

adultos frágiles. Las futuras estrategias preventivas o terapéuticas destinadas a reducir la fragilidad y aumentar la resiliencia podrían dirigirse a algunas de estas respuestas al estrés y los cambios endocrinológicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las herramientas de cribado de la fragilidad validadas (tabla 24-1) permiten a los médicos identificar a los pacientes con mayor riesgo de efectos secundarios, resultados adversos y mortalidad, y poner en marcha intervenciones preventivas que disminuyan los riesgos y mejoren la calidad de vida. Una aproximación consiste en medir parámetros fisiológicos, como fuerza de prensión, velocidad al caminar y pérdida de peso, así como recoger información sobre el nivel de actividad y cansancio. Con esta estrategia, la prevalencia de fragilidad aumenta en paralelo a la edad; cerca del 10% de los adultos mayores de 65 años residentes en la comunidad cumplen estos criterios de fragilidad y tienen, por tanto, un riesgo mayor de deterioro funcional, caídas, ingresos y muerte, incluso tras el ajuste según edad, posición socioeconómica, tabaquismo y múltiples enfermedades frecuentes.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Las intervenciones deben estar dirigidas a las características específicas de la fragilidad del paciente. Aumentar el ejercicio físico es el pilar de la mayoría de los programas.[A16] La prevención centrada en evitar lesiones yatrógenas o ingresos de repetición y el alivio de los síntomas suelen ser necesarios en los ancianos frágiles y vulnerables (fig. 24-4). Actividad física, intervenciones de ejercicio y complementos nutricionales reducen la discapacidad y los síntomas y mejoran la calidad de vida en todo el conjunto de ancianos, desde los fuertes hasta los frágiles. Además, el ejercicio y la pérdida de peso, sumados, mejoran el funcionamiento en ancianos obesos y frágiles. Otras opciones son un enfoque en equipo que cuente con el paciente, sus familiares, los cuidadores, profesionales sanitarios y trabajadores sociales. Los cuidados paliativos clásicos (cap. 3), con el tratamiento adecuado del dolor, planes de tratamiento menos invasivos, ingresos hospitalarios limitados y planes organizados de asistencia domiciliaria, aumentan enormemente la calidad de vida. Si el paciente ha sido ingresado con frecuencia, un programa de asistencia global o un centro médico de día podrían ayudar a prevenir nuevos ingresos y mejorar la calidad de vida. Una vez en el hospital, los ancianos frágiles se beneficiarían del ingreso en una unidad especializada en su asistencia que preste atención a su capacidad funcional, continencia, alteraciones del sueño, *delirium* y aspectos de cuidados paliativos.

TABLA 24-1 CUATRO INSTRUMENTOS EMPLEADOS HABITUALMENTE PARA MEDIR LA FRAGILIDAD EN ANCIANOS, CON LOS DOMINIOS RELEVANTES Y LOS CRITERIOS DE PUNTUACIÓN

INSTRUMENTO	DOMINIOS	PUNTUACIÓN
Fragilidad física (modelo del síndrome biológico)*	Funciones física (lentitud, escasa actividad, debilidad), nutritiva (pérdida de peso) y agotamiento	Intervalo de puntuación: 0-5 Frágil = ≥ 3 criterios presentes Intermedio/prefrágil = 1-2 criterios presentes Fuerte = 0 criterios presentes
Modelo de fragilidad por déficit acumulativo (modelo de enfermedades concomitantes)†	Enfermedades, capacidad en las AVD, actitudes/valores de salud y síntomas/signos en la exploración clínica y neurológica	Número de déficits presentes dividido por el número de déficits considerados Una mayor proporción equivale a un mayor nivel de fragilidad
Encuesta de ancianos vulnerables (VES-13)‡	Función física y discapacidad en las AVD/AIVD	Rango de puntuación: 0-10 Frágil = puntuación ≥ 3
Medida de fragilidad de 1994 (modelo de dominios funcionales)§	Funciones física, nutritiva y cognitiva; problemas sensoriales	Se considera que la persona que obtiene una puntuación de 3 o más en al menos un punto de cualquier dominio tiene un problema o dificultad en ese dominio Frágil = problemas/dificultades en ≥ 2 dominios

*Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146-M156.

†Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:738-743.

‡Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:1691-1699.

§Strawbridge WJ, Shema SJ, Balfour JL, et al. Antecedents of frailty over three decades in an older cohort. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 1998;53:S9-S16.

Los detalles sobre el uso y la aplicación de estas herramientas se encuentran en los artículos reseñados.

AIVD, actividades instrumentales de la vida diaria; AVD, actividades de la vida diaria.

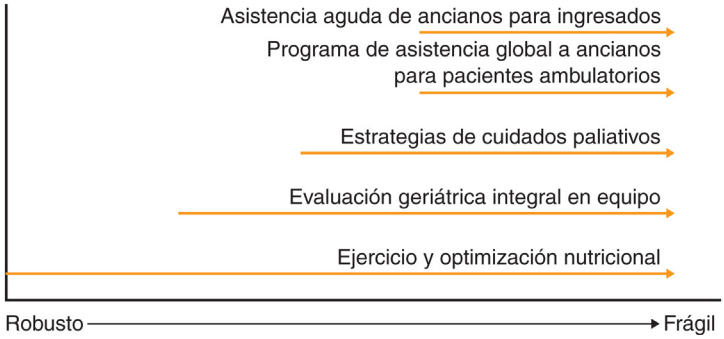

FIGURA 24-4. **Evaluación y tratamientos en ancianos frágiles y vulnerables.**

PRONÓSTICO

La fragilidad aumenta la probabilidad de desarrollar gripe o enfermedad seudogripal en los 6 meses siguientes a la vacunación; la probabilidad de requerir asistencia en un centro con cuidados de enfermería especializados o residencia de crónicos tras el ingreso por cirugía; la probabilidad de malos resultados en pacientes con enfermedad cardiovascular; la mala función del riñón trasplantado y el reingreso precoz en los trasplantes; las caídas, los ingresos y la mortalidad en pacientes en hemodiálisis por insuficiencia renal crónica, y el riesgo de muerte en ancianos consumidores de drogas por vía parenteral. Las diferencias biológicas entre los ancianos frágiles y no frágiles (v. fig. 24-1) explican la notable vulnerabilidad a los resultados adversos observada en las personas frágiles.

CAÍDAS

Las caídas son una manifestación frecuente de fragilidad. Factores contribuyentes son enfermedad cardiopulmonar, visión mala, hipoacusia, alteraciones del equilibrio, debilidad, trastornos del movimiento, neuropatías, escasa capacidad de juicio, depresión, osteoporosis, artritis y alteraciones del pie.[17] El riesgo de caídas también aumenta en los pacientes que toman más fármacos prescritos, especialmente somníferos, relajantes musculares, antihipertensivos, diuréticos y antidepresivos. Los riesgos del entorno son escaleras, objetos no asegurados, alfombras, mala iluminación, zapatos que no sujetan bien, pavimentos irregulares y superficies resbaladizas.

Los pacientes que han sufrido una caída o que temen sufrirla deben someterse a una evaluación específica que incluya medición de la presión arterial ortostática, valoración de la vista, revisión de medicamentos, y pruebas de equilibrio, marcha y fuerza en las extremidades inferiores.[18,19] El ejercicio por sí solo y el ejercicio combinado con otras intervenciones (p. ej., evaluación y tratamiento de la vista; modificación del entorno) reducen el riesgo en comparación con la asistencia habitual,[A17-A19] pero es posible que los planes intensivos, individualizados y dirigidos por profesionales de enfermería no logren más beneficios que una buena asistencia de referencia.[A20,A21] Los datos sobre los suplementos de vitamina D para reducir las caídas no han sido concluyentes, pero hay estudios recientes que no indican ningún beneficio.[A22,A23]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. *N Engl J Med*. 2021;385:1268-79.

A2. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2673-82.

A3. Sheppard JP, Burt J, Lown M, et al. Effect of antihypertensive medication reduction vs usual care on short-term blood pressure control in patients with hypertension aged 80 years and older: the OPTIMISE randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:2039-51.

A4. Hughes D, Judge C, Murphy R, et al. Association of blood pressure lowering with incident dementia or cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2020;323:1934-44.

A5. Moonen JE, Foster-Dingley JC, de Ruijter W, et al. Effect of discontinuation of antihypertensive treatment in elderly people on cognitive functioning—the DANTE study Leiden: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1622-30.

A6. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393:407-15.

A7. Gencer B, Marston NA, Im K, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396:1637-43.

A8. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor Jr DH, et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175:691-700.

A9. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379:1519-28.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A10. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379:1499-508.
A11. Okumura K, Akao M, Yoshida T, et al. Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383:1735-45.
A12. Howden EJ, Sarma S, Lawley JS, et al. Reversing the cardiac effects of sedentary aging in middle age—a randomized controlled trial: implications for heart failure prevention. *Circulation*. 2018;137:1549-60.
A13. Cereda E, Klersy C, Serioli M, et al. A nutritional formula enriched with arginine, zinc, and antioxidants for the healing of pressure ulcers: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162:167-74.
A14. Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *N Engl J Med*. 2018;379:2407-16.
A15. Deardorff WJ, Cenzer I, Nguyen B, et al. Time to benefit of bisphosphonate therapy for the prevention of fractures among postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*. 2022;182:33-41.
A16. Martínez-Velilla N, Casas-Herrero A, Zambom-Ferraresi F, et al. Effect of exercise intervention on functional decline in very elderly patients during acute hospitalization: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2019;179:28-36.
A17. Guirguis-Blake JM, Michael YL, Perdue LA, et al. Interventions to prevent falls in older adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319:1705-16.
A18. Liu-Ambrose T, Davis JC, Best JR, et al. Effect of a home-based exercise program on subsequent falls among community-dwelling high-risk older adults after a fall: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:2092-100.
A19. de Souto Barreto P, Rolland Y, Vellas B, et al. Association of long-term exercise training with risk of falls, fractures, hospitalizations, and mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2019;179:394-405.
A20. Bhasin S, Gill TM, Reuben DB, et al. A randomized trial of a multifactorial strategy to prevent serious fall injuries. *N Engl J Med*. 2020;383:129-40.
A21. Lamb SE, Bruce J, Hossain A, et al. Screening and intervention to prevent falls and fractures in older people. *N Engl J Med*. 2020;383:1848-59.
A22. Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, et al. Effect of vitamin D supplementation, omega-3 fatty acid supplementation, or a strength-training exercise program on clinical outcomes in older adults: the DO-HEALTH randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:1855-68.
A23. Appel LJ, Michos ED, Mitchell CM, et al. The effects of four doses of vitamin D supplements on falls in older adults: a response-adaptive, randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2021;174:145-56.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Kaushik S, Tasset I, Arias E, et al. Autophagy and the hallmarks of aging. *Ageing Res Rev*. 2021;72:101468.
2. Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, et al. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22:75-95.
3. Pandey A, Kraus WE, Brubaker PH, et al. Healthy aging and cardiovascular function: invasive hemodynamics during rest and exercise in 104 healthy volunteers. *JACC Heart Fail*. 2020;8:111-21.
4. Forman DE, Maurer MS, Boyd C, et al. Multimorbidity in older adults with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2149-61.
5. Schneider JL, Rowe JH, Garcia-de-Alba C, et al. The aging lung: physiology, disease, and immunity. *Cell*. 2021;184:1990-2019.
6. Diem SJ, Greer NL, MacDonald R, et al. Efficacy and safety of testosterone treatment in men: an evidence report for a clinical practice guideline by the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2020;172:105-18.
7. Qaseem A, Horwitch CA, Vijan S, et al. Testosterone treatment in adult men with age-related low testosterone: a clinical guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2020;172:126-33.
8. Nachun D, Lu AT, Bick AG, et al. Clonal hematopoiesis associated with epigenetic aging and clinical outcomes. *Aging Cell*. 2021;20:e13366.
9. Källman U, Hommel A, Borgstedt Risberg M, et al. Pressure ulcer prevalence and prevention interventions - a ten-year nationwide survey in Sweden. *Int Wound J*. 2022;19:1736-47.
10. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. 2019;393:2636-46.
11. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, et al. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet*. 2019;394:1365-75.
12. Lee JH, Park YS, Kim MJ, et al. Clinical Frailty Scale as a predictor of short-term mortality: a systematic review and meta-analysis of studies on diagnostic test accuracy. *Acad Emerg Med*. 2022;29:1347-56.
13. Andersen FH, Ariansen Haaland Ø, Klepstad P, et al. Frailty and survival in elderly intensive care patients in Norway. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021;65:1065-72.
14. Kennedy CA, Shipway D, Barry K, et al. Frailty and emergency abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgeon*. 2022;20:e307-14.
15. Loggers SAI, Willems HC, Van Balen R, et al. Evaluation of quality of life after nonoperative or operative management of proximal femoral fractures in frail institutionalized patients: the FRAIL-HIP study. *JAMA Surg*. 2022;157.
16. Subramaniam A, Shekar K, Afroz A, et al. Frailty and mortality associations in patients with COVID- 19: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J*. 2022;52:724-39.
17. Soomar SM, Dhalla Z. Injuries and outcomes resulting due to falls in elderly patients presenting to the Emergency Department of a tertiary care hospital - a cohort study. *BMC Emerg Med*. 2023;23:14.
18. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al. Interventions to prevent falls in community-dwelling older adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;319:1696-704.
19. Ganz DA, Latham NK. Prevention of falls in community-dwelling older adults. *N Engl J Med*. 2020;382:734-43.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

25 PRINCIPIOS DE FARMACOTERAPIA

ROBERT B. DIASIO

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Dependiendo del estado del paciente, un fármaco puede producir diferentes efectos, que van desde la ausencia de efecto alguno hasta un efecto deseable o uno tóxico no deseable. Los médicos deben aprender a elegir la posología correcta de los medicamentos para las distintas enfermedades, con el fin de garantizar la eficacia y la seguridad del tratamiento. Para ello, deben conocer la farmacocinética –el movimiento de un fármaco a lo largo del tiempo a través del organismo– y la farmacodinámica –la relación entre la concentración del fármaco y su efecto (fig. 25-1)–, así como las interacciones farmacológicas y las respuestas adversas a los fármacos. En este contexto, la genómica es cada vez más útil, tanto para individualizar la terapia como para diseñar nuevos fármacos.[1]

PRINCIPIOS FARMACOCINÉTICOS

Administración

El medio más eficaz y directo para administrar un medicamento y que llegue a la circulación sistémica es la inyección intravenosa de un bolo. Por esta vía, la cantidad total del medicamento se libera a la circulación sistémica de manera casi inmediata. También puede administrarse la misma dosis por infusión intravenosa durante un período más prolongado, lo que disminuye la concentración plasmática máxima y a la vez aumenta el tiempo de permanencia del medicamento en la circulación. Es posible usar muchas otras vías de administración, como las vías sublingual, oral, transdérmica, rectal, inhalatoria, subcutánea e intramuscular; cada una de ellas conlleva no solo la posibilidad de un retraso en el tiempo que el medicamento tarda en entrar en la circulación, sino también la de que gran parte del medicamento nunca llegue a la circulación.

Absorción

La absorción consiste en la transferencia de un medicamento desde el lugar de administración hasta la circulación sistémica. Muchos medicamentos atraviesan una barrera de membrana mediante difusión pasiva y entran en la circulación sistémica. Debido a que la difusión pasiva en este ámbito depende de la concentración del soluto en la superficie de la membrana, la velocidad de absorción del medicamento se ve afectada por la concentración de medicamento libre en la superficie de absorción. Los factores que influyen en la disponibilidad del medicamento libre afectan así a su absorción desde el lugar de administración; este efecto puede aprovecharse para diseñar preparados que liberen lentamente un fármaco a la circulación, prolongando su absorción. Con ciertos preparados orales de liberación retardada, la velocidad de disolución del medicamento en el tubo digestivo determina la velocidad a la que se absorbe el medicamento (p. ej., antihistamínicos de liberación controlada). De forma similar, puede obtenerse un efecto farmacológico prolongado mediante el uso de preparados transdérmicos (p. ej., nitroglicerina) o intramusculares de liberación prolongada (p. ej., penicilina benzatina G).

Efecto de primer paso

Algunos medicamentos que se administran por vía oral se absorben con relativa eficacia y pasan a la circulación portal, pero son metabolizados por el hígado antes de llegar a la circulación sistémica. Debido a este efecto de «primer paso» o «presistémico», la vía oral puede ser menos conveniente que otras vías de administración para estos medicamentos. Un buen ejemplo es la nitroglicerina, que se absorbe bien, pero se metaboliza de manera eficaz durante el primer paso por el hígado. Sin embargo, el mismo medicamento alcanza niveles sistémicos suficientes cuando se administra por vía sublingual o transdérmica.

Biodisponibilidad

El grado de absorción de un medicamento y su paso a la circulación sistémica pueden ser incompletos. La biodisponibilidad de un medicamento dado es la fracción (F) de la dosis total que, en última instancia, llega a la circulación sistémica desde el lugar de su administración. Esta fracción se calcula dividiendo la cantidad de dosis del medicamento que llega a la circulación desde el lugar de administración por la cantidad de dosis que entraría en la circulación sistémica después de una inyección intravenosa directa (básicamente la dosis total). La biodisponibilidad varía desde 0 (ninguna fracción de medicamento llega a la circulación sistémica) hasta 1,0 (básicamente se absorbe todo el medicamento). La biodisponibilidad del fármaco puede variar en sus distintas formulaciones, al diferir su absorción global. Esta variabilidad es motivo de preocupación con el creciente uso de preparados genéricos.

Distribución

Tras su liberación a la circulación sistémica directamente mediante inyección intravenosa o tras su absorción, el medicamento es transportado por todo el organismo, inicialmente a tejidos con de buena perfusión y, después, a zonas de menor perfusión. Esta fase de distribución se evalúa mejor trazando un gráfico de representación de la concentración plasmática del fármaco en escala logarítmica frente al tiempo en escala lineal (fig. 25-2). Cuando se trata de un medicamento administrado por vía intravenosa, para el que la absorción no cuenta como factor, la fase inicial (desde inmediatamente después de la administración hasta la disminución rápida de la concentración) representa la fase de distribución, durante la cual el medicamento desaparece rápidamente de la circulación y penetra en los tejidos. Esta fase va seguida de la fase de eliminación (v. más adelante), en la que el medicamento presente en el plasma se equilibra con el medicamento en los tejidos. Durante esta última fase, se piensa que la concentración plasmática del medicamento está relacionada con su efecto farmacológico.

Volumen de distribución

El volumen de distribución (VD) relaciona la cantidad de medicamento en el organismo con su concentración en el plasma. Se calcula dividiendo la dosis que al final llega a la circulación sistémica entre la concentración plasmática en el momento cero (C_{p0}):

$$\text{Volumen de distribución} = \text{dosis}/C_{p0} \quad (1)$$

La C_{p0} puede calcularse extrapolando la fase de eliminación hasta el momento cero (v. fig. 25-2). El volumen de distribución se considera mejor como «volumen aparente de distribución», porque representa el volumen aparente necesario para contener toda la cantidad del fármaco, suponiendo que se distribuye por todo el organismo con la

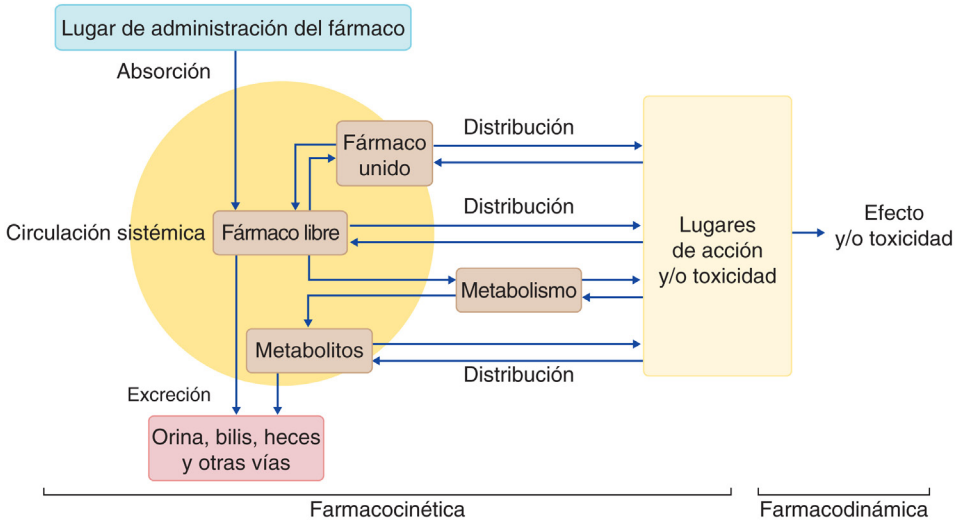

FIGURA 25-1. Esquema del movimiento de un fármaco en el organismo, desde el lugar de administración hasta la producción del efecto del fármaco. Se muestra la relación entre farmacocinética y farmacodinámica.

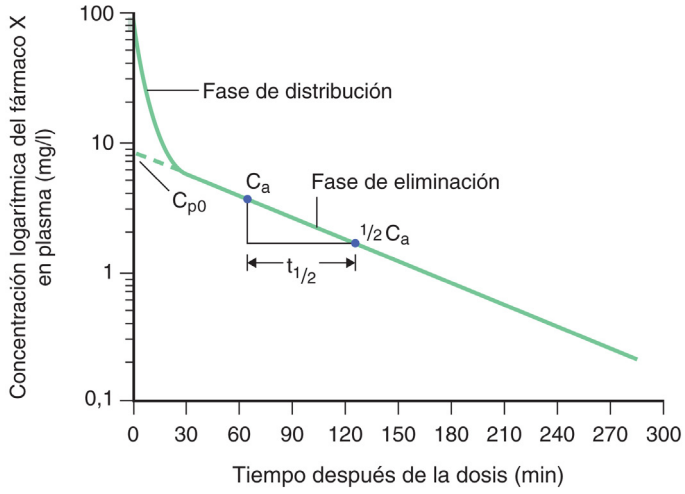

FIGURA 25-2. Gráfico utilizado en los estudios farmacocinéticos y que representa la concentración de un fármaco frente al tiempo. La concentración del fármaco se representa gráficamente mediante una escala logarítmica en las ordenadas, y el tiempo, mediante una escala lineal en las abscisas. La curva resultante tiene dos fases: la fase de distribución, que es la parte inicial de la línea trazada, cuando la concentración del fármaco disminuye rápidamente, y la posterior fase de eliminación, durante la cual hay una desaparición exponencial del fármaco del plasma con el tiempo. La *línea discontinua* extrapolada desde la fase de eliminación hacia atrás, hasta el tiempo cero, se usa para calcular la concentración plasmática en el momento cero (C_{p0}). Durante la fase de eliminación, se puede calcular la semivida ($t_{½}$) como el tiempo que transcurre hasta que la concentración se reduce a la mitad (mostrado aquí como el tiempo necesario para reducir la concentración de C_a a ½ C_a).

misma concentración que en el plasma. El volumen de distribución varía ampliamente para los fármacos de uso común (e-tabla 25-1). El volumen de distribución es útil para calcular una dosis de carga y apreciar cómo diversos cambios pueden afectar a la semivida de un fármaco.

Eliminación

Los medicamentos se eliminan del organismo mediante dos mecanismos principales: eliminación hepática, en la que los medicamentos se metabolizan en el hígado y se excretan por los conductos biliares; y eliminación renal, en la que los medicamentos se eliminan de la circulación por filtración glomerular o secreción tubular. Para la mayoría de los fármacos, las tasas de eliminación hepática y renal son proporcionales a su concentración plasmática, una relación que suele describirse como un proceso de «primer orden». Para evaluar la eliminación se utilizan dos parámetros: el aclaramiento y la semivida.

Aclaramiento

La eficacia de la eliminación puede evaluarse cuantificando la rapidez con la que se elimina el medicamento de la circulación. El aclaramiento de un medicamento es una medida del volumen de plasma del que se ha eliminado el medicamento por unidad de tiempo. Es similar a la determinación clínica utilizada para evaluar la función renal, es decir, el aclaramiento de creatinina, que es el volumen de plasma del que se elimina la creatinina por minuto. El aclaramiento total del medicamento (Cl_{tot}) es la velocidad de eliminación mediante todos los mecanismos (El_{tot}), dividida entre la concentración plasmática del medicamento (C_p):

$$Cl_{tot} = El_{tot} / C_p \quad (2)$$

Los fármacos pueden ser eliminados por varios órganos, pero la eliminación renal y la eliminación hepática son los dos mecanismos principales, por lo que la eliminación total del fármaco (Cl_{tot}) para la mayoría de los fármacos es esencialmente la suma de la eliminación renal y la eliminación hepática:

$$Cl_{tot} = Cl_{Ren} + Cl_{Hep} \quad (3)$$

Algunos fármacos tienen aclaramientos tan bajos como < 3 ml/min, mientras que el ácido acetilsalicílico es eliminado a más de 500 ml/min. Los aminoglucósidos se eliminan de forma casi total por los riñones, mientras que el ácido acetilsalicílico, la carbamacepina y la fenitoína se eliminan en menos de un 5% por vía renal.

El aclaramiento de un fármaco se ve condicionado por varios factores, como la circulación sanguínea por el órgano de aclaramiento, la unión del fármaco a proteínas y la actividad de los procesos de aclaramiento en los órganos de eliminación (p. ej., filtración glomerular y secreción tubular en el riñón, actividad enzimática en el hígado). El aclaramiento del fármaco no se ve afectado por el volumen de distribución del fármaco en el organismo, porque los mecanismos de aclaramiento solo actúan sobre el fármaco en circulación.

Semivida

El tiempo necesario para eliminar un fármaco del organismo depende del aclaramiento y del volumen de distribución. La constante de eliminación de primer orden (K_e) representa la proporción del volumen aparente de distribución que se elimina de fármaco por unidad de tiempo durante la desaparición exponencial del fármaco del plasma a lo largo del tiempo (fase de eliminación):

$$K_e = \text{Cl/volumen de distribución} \quad (4)$$

El valor de esta constante para un fármaco específico puede determinarse representando la concentración del fármaco frente al tiempo en un gráfico logarítmico/lineal (v. fig. 25-2) y midiendo la pendiente de la recta que se obtiene durante la fase exponencial (eliminación).

El tiempo necesario para eliminar el fármaco se describe mejor mediante su semivida ($t_{1/2}$), que es el tiempo necesario, durante la fase de eliminación (v. fig. 25-2), para que la concentración plasmática del fármaco disminuya a la mitad. Matemáticamente, la semivida es igual al logaritmo natural de 2 (que representa una reducción de la concentración del fármaco a la mitad) dividido entre la K_e. Sustituyendo la K_e de la ecuación 4 y calculando el logaritmo natural de 2, la semivida puede representarse mediante la ecuación siguiente:

$$t_{1/2} = 0{,}693 \text{ volumen de distribución/Cl} \quad (5)$$

A partir de esta ecuación se puede predecir que, dado cualquier aclaramiento, a medida que aumenta el volumen de distribución, aumenta la semivida. Del mismo modo, a un volumen de distribución dado, la semivida disminuye a medida que aumenta el aclaramiento. Dado que una enfermedad puede afectar de forma diferente al volumen de distribución y al aclaramiento, la semivida puede aumentar, disminuir o no cambiar mucho.

La semivida es útil para predecir cuánto tarda en eliminarse un fármaco del organismo. Ante cualquier fármaco que tenga una eliminación de primer orden, cabe esperar que, hacia el final de la primera semivida, el fármaco se haya reducido al 50%; hacia el final de la segunda semivida, se haya reducido al 25%; hacia el final de la tercera semivida, al 12,5%; hacia el final de la cuarta semivida, al 6,25%, y hacia el final de la quinta semivida, al 3,125%. En general, un fármaco puede considerarse esencialmente eliminado tras cinco semividas cuando queda menos del 5% de la concentración eficaz.

APLICACIÓN CLÍNICA DE LOS PRINCIPIOS FARMACOCINÉTICOS

Utilización de una dosis de carga

Para alcanzar rápidamente la concentración terapéutica deseada suele usarse una dosis de carga. A la hora de determinar la cantidad de fármaco que debe administrarse, el profesional clínico ha de tener en cuenta el volumen de distribución dentro del organismo en el que se distribuirá el fármaco.

$$\text{Dosis de carga} = \text{concentración deseada} \times \text{volumen de distribución} \quad (6)$$

La administración rápida de la dosis de carga completa puede producir una concentración máxima inicialmente elevada que provoque toxicidad. Este problema puede evitarse administrando la dosis de carga como una dosis dividida, es decir, mediante la administración del fármaco en forma de infusión (con un preparado intravenoso) o aprovechando el acceso más lento a la circulación por otras vías (p. ej., la administración oral). Por ejemplo, la fenitoína puede requerir una dosis de carga para alcanzar rápidamente un nivel terapéutico (10-20 mg/l). Dado que el volumen de distribución de la fenitoína es de aproximadamente 0,6 l/kg, la dosis de carga (v. ecuación 6) es de 420 mg/l para alcanzar un nivel mínimamente terapéutico de 10 a 20 mg/l en un adulto de 70 kg. Sin embargo, la administración de 420 mg de fenitoína en un bolo intravenoso conlleva el riesgo de parada cardíaca y muerte. Aprovechando la reducida biodisponibilidad (F = 0,8) y la lenta absorción de la fenitoína oral, puede administrarse la dosis de carga de forma segura con una dosis oral de 500 mg.

La ecuación de la dosis de carga también se emplea en el cálculo de la dosis que se necesita para «disparar» valores sanguíneos insuficientes del medicamento hasta el intervalo terapéutico deseado. Si la monitorización terapéutica del fármaco (v. más adelante «Monitorización del fármaco como guía para el tratamiento») muestra que la concentración de fenitoína es de 5 mg/l y la concentración deseada es de 15 mg/l, hay que multiplicar la diferencia necesaria para lograr la concentración deseada (15 mg/l) por el volumen de distribución (0,6 l/kg) y determinar así la dosis (en mg/kg) que debe administrarse para alcanzar esta concentración del fármaco. En una persona de 70 kg de peso, se multiplica 0,6 mg/kg por 70 kg para obtener la dosis de carga calculada (420 mg) que puede administrarse de forma segura. Una dosis oral de 500 mg con una biodisponibilidad inferior a 1 (p. ej., F = 0,8) liberaría a la circulación sistémica la cantidad aproximada necesaria y evitaría los riesgos que acompañan a una administración intravenosa rápida.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 25-1 PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE ALGUNOS FÁRMACOS DE USO FRECUENTE

FÁRMACO	VD (l/kg)	UNIÓN A PROTEÍNAS (%)	ACLARAMIENTO TOTAL (ml/min)	% DE ACLARAMIENTO TOTAL COMO ACLARAMIENTO RENAL	SEMIVIDA (h)	INTERVALO TERAPÉUTICO (mg/l)*
Ácido acetilsalicílico	0,14-0,18	80-90	575-725	< 2	0,2-0,3	20-250
Amoxicilina	0,47	17-18	417%	86	1,2	2-8
Carbamacepina	1,2	75-90	50-125	1-3	12-17	4-12
Carbonato de litio	0,7-1	0	20-40	95-99	20-270	0,1-0,4
Fenitoína	0,4-0,8	88-93	167	< 5	7-42	10-20
Vancomicina	0,4-1	52-60	65	85	4-6	5-40

*El rango terapéutico puede variar según la indicación del medicamento. Por ejemplo, el carbonato de litio en el intervalo de 0,4-1,3 mg/l es adecuado para el trastorno esquizofrénico afectivo, mientras que un intervalo de 1,0-1,4 mg/l es adecuado para la manía. NOTA: se indica el intervalo terapéutico, en lugar de un intervalo idealizado del nivel de fármaco terapéutico que debe alcanzarse, para proporcionar una idea de los valores que se observan con frecuencia.

VD, volumen de distribución.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

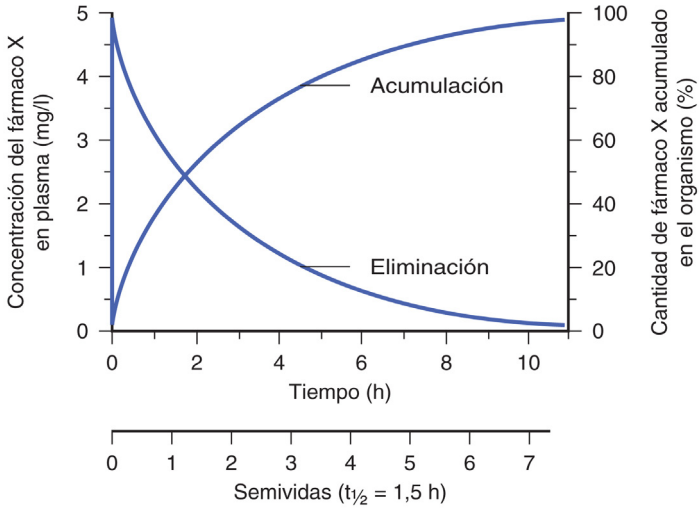

FIGURA 25-3. **Gráfico que representa la relación de imagen especular entre la eliminación del fármaco (tras suspender el fármaco) y la acumulación de este (durante la infusión). El gráfico muestra la concentración en el eje *y* a la izquierda y el tiempo en el eje *x* superior. El eje *x* inferior muestra el tiempo en semividas y el eje *y* a la derecha muestra el porcentaje de fármaco en el organismo. Después de cinco semividas, la eliminación prácticamente se ha completado y la acumulación está fundamentalmente en estado estacionario.**

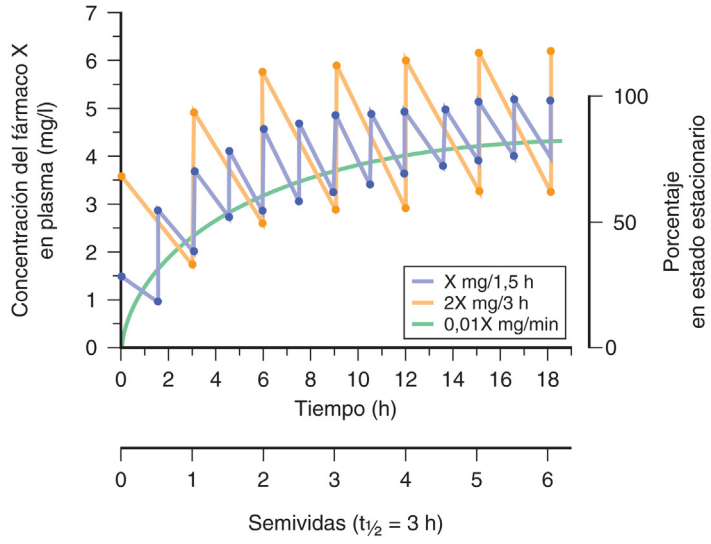

FIGURA 25-4. **Acumulación del fármaco con el tiempo, a medida que se acerca el estado estacionario. Aparecen representados el tiempo en horas (eje *x* superior) y las semividas (eje *x* inferior, que muestra que el estado estacionario se alcanza aproximadamente en cinco semividas). La *línea verde* representa el patrón producido por una infusión de un fármaco teórico a una dosis de 0,01X. La *línea naranja* muestra el patrón resultante de la administración oral de una dosis 2X cada 3 h, y la raya azul representa el patrón producido por la administración oral de una dosis X cada 1,5 h.**

Determinación de la acumulación del fármaco

La administración continuada de un fármaco, ya sea en forma de infusión prolongada o de dosis repetidas, produce una acumulación hasta que el nivel del fármaco alcanza un estado estacionario, en el que los niveles plasmáticos y tisulares permanecen constantes porque la cantidad de fármaco que se administra es igual a la que se elimina. La semivida de eliminación determina no solo la evolución de la eliminación del fármaco, sino también la evolución de la acumulación de este (fig. 25-3). Al igual que en la eliminación de fármacos, cinco semividas es el tiempo aproximado necesario para alcanzar el estado estacionario durante la acumulación de fármacos. Mientras que los fármacos con semividas cortas se acumulan rápidamente, los fármacos con semividas largas tardan más tiempo en acumularse, lo que puede retrasar la consecución de niveles terapéuticos. Cuando se emplean fármacos con semividas prolongadas, puede que se requiera una dosis de carga para obtener una acumulación del fármaco y un efecto terapéutico más rápidos.

Con cada cambio en la dosis del fármaco o en la velocidad de infusión se produce un cambio en el estado estacionario. Aunque no es evidente en el caso de fármacos con semividas breves, los efectos de los ajustes de dosis de fármacos con semividas más largas se retrasan, y el tiempo varía directamente al variar la semivida del fármaco.

Utilización de una dosis de mantenimiento

Una vez alcanzado el estado estacionario aproximadamente en cinco semividas mediante infusión continua o con dosis intermitentes, la velocidad de administración del fármaco iguala la velocidad de eliminación. Para un fármaco intravenoso, la velocidad de administración es la velocidad de infusión (I); para un fármaco administrado por otra vía (p. ej., por vía oral), la velocidad de administración es la dosis por unidad de tiempo (D/t). La ecuación 7 muestra que la velocidad de eliminación (total) es igual al $Cl_{tot} \times C_p$. Cuando se trata de un fármaco administrado por vía intravenosa, puesto que la velocidad de infusión iguala la velocidad de eliminación en el estado estacionario, se deduce que

$$I = Cl_{tot} \times C_p \quad (7)$$

De forma similar, cuando se trata de un fármaco administrado por vía oral, la dosis administrada por unidad de tiempo es igual a la velocidad de eliminación en estado estacionario y, en consecuencia,

$$D/t = Cl_{tot} \times C_p \quad (8)$$

Estas ecuaciones muestran la relación directa entre la dosis y la concentración plasmática resultante en estado estacionario. Esta relación es independiente de la distribución del fármaco. Con el uso de estas ecuaciones es posible determinar la velocidad de infusión o el intervalo y la dosis necesarios para lograr y mantener una determinada concentración plasmática del fármaco.

Cuando un fármaco se administra de forma intermitente, su concentración se aproxima con el tiempo a la concentración en estado estacionario, siguiendo un patrón similar al observado en la infusión continua (fig. 25-4). Con la administración intermitente del fármaco, como ocurre con las dosis orales, la concentración del fármaco fluctúa; la magnitud de la fluctuación entre las concentraciones máxima y mínima depende del intervalo de administración, la semivida del fármaco, las propiedades de absorción y el lugar de administración. A medida que los intervalos disminuyen por debajo de la semivida, la fluctuación disminuye y se acerca a la curva producida por una infusión intravenosa. Con las fórmulas de liberación retardada, los fármacos administrados por vía oral alcanzan el pico de concentración más lentamente, pero persisten más tiempo en el plasma.

Reducción del nivel del fármaco

En ocasiones, puede ser necesario reducir la concentración plasmática de un fármaco a la vez que se mantiene el tratamiento (p. ej., cuando se ponen de manifiesto signos de toxicidad o se observa una concentración del fármaco peligrosamente elevada; v. más adelante). La respuesta más eficaz y rápida consiste en suspender el fármaco; el tiempo durante el cual se mantiene la suspensión del fármaco viene determinada por la semivida calculada del fármaco en el paciente concreto. Tras suspender el fármaco durante un tiempo basado en su semivida, puede usarse el aclaramiento total (Cl_{tot}) del fármaco para determinar qué velocidad de infusión (I, ecuación 7) o qué dosis e intervalo (D/t, ecuación 8) deben usarse para lograr la nueva concentración deseada (C_p).

Efecto del aumento de la dosis en la cinética de eliminación

No todos los fármacos se comportan igual cuando se aumenta la dosis. Para la mayoría de los fármacos, la eliminación sigue una cinética de primer orden o lineal; la cantidad de fármaco eliminada es directamente proporcional a la concentración del fármaco en el plasma (fig. 25-5A). Sin embargo, algunos fármacos tienen un patrón de eliminación diferente. Por ejemplo, el etanol, la fenitoína y el ácido acetilsalicílico muestran una cinética de saturación no lineal dependiente de la dosis. A medida que aumenta la dosis del fármaco y aumenta su concentración plasmática, disminuye la cantidad relativa de fármaco que se elimina (es decir, disminuye el aclaramiento), hasta que la velocidad de metabolismo del fármaco alcanza su máximo. En este punto, se dice que la eliminación del fármaco es de orden cero, y la concentración del fármaco en el plasma comienza a aumentar en medida mucho mayor (ya no de forma lineal) con cada aumento posterior de la dosis (fig. 25-5B).

MONITORIZACIÓN DEL FÁRMACO COMO GUÍA PARA EL TRATAMIENTO

Aunque los datos farmacocinéticos publicados (normalmente medias poblacionales) son útiles para determinar la dosis inicial del fármaco, puede ser necesario modificar la dosis en un paciente concreto. En lo que respecta a ciertos fármacos (p. ej., algunos antihipertensivos o anticoagulantes), los efectos terapéuticos (p. ej., presión arterial o coagulación) pueden cuantificarse fácilmente en un intervalo de concentraciones, lo que permite un ajuste adecuado del fármaco. Para muchos otros fármacos (p. ej., algunos antiarrítmicos o anticonvulsivos), los efectos terapéuticos no se detectan enseguida en un intervalo de concentraciones. Cuando se trata de estos fármacos, la concentración plasmática puede servir de orientación para mejorar al máximo el tratamiento si refleja la concentración en el lugar de acción y los efectos del fármaco son reversibles. Un tercer grupo de fármacos, mucho más reducido, producen efectos irreversibles (p. ej., inhibición de la agregación plaquetaria por el ácido acetilsalicílico). La concentración plasmática de estos fármacos no está relacionada con el efecto farmacológico, de modo que la monitorización del fármaco no tiene ninguna utilidad.

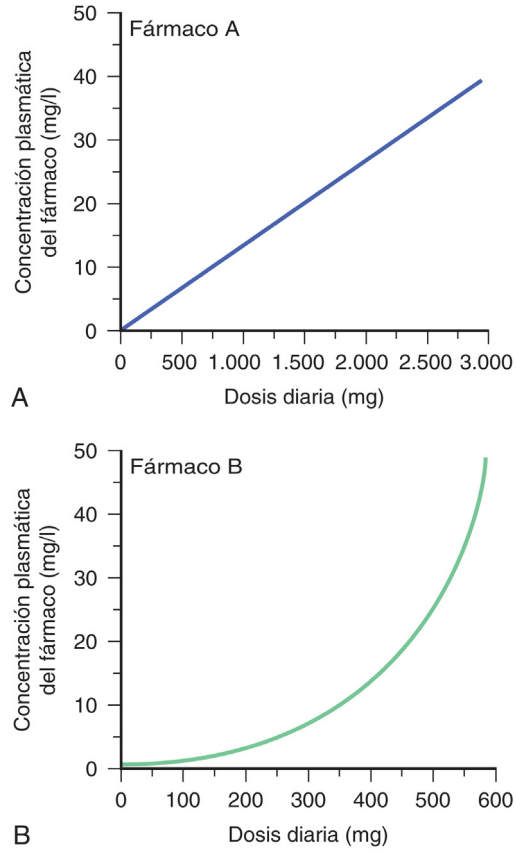

FIGURA 25-5. **Efecto del aumento de la dosis de un fármaco sobre su concentración sérica. A. El fármaco A sigue una cinética de primer orden o lineal. B. El fármaco B sigue una cinética de orden cero o no lineal (o saturable).**

Para utilizar la concentración del fármaco como guía para la terapia, el intervalo de concentraciones eficaces, pero seguras, o *ventana terapéutica,* suele determinarse a partir de una curva dosis-respuesta generada a partir de una población de pacientes a los que se ha examinado detenidamente en busca de efectos terapéuticos y tóxicos (fig. 25-6). El *índice terapéutico,* que es una medida útil de la toxicidad del fármaco, se calcula dividiendo el valor del 50% de la curva de toxicidad por el valor del 50% de la curva de eficacia. Puesto que estas curvas se obtienen a partir de datos de poblaciones, puede que los valores no sean aplicables a todas las personas.

La monitorización terapéutica de fármacos resulta especialmente útil cuando un medicamento se utiliza para tratar una enfermedad grave o potencialmente mortal y es esencial evitar dosis insuficientes (porque, a menudo, el efecto terapéutico es crucial), así como dosis excesivas (por el riesgo de toxicidad). Por el contrario, no es necesario analizar las concentraciones de fármacos utilizadas para tratar enfermedades no críticas (cuando un tratamiento insuficiente no constituye un problema grave) o en las que el índice terapéutico sea amplio (cuando no es probable que el relativo sobretratamiento provoque toxicidad).

Problemas con la interpretación de la concentración de fármaco

El momento de la extracción de sangre, quizá más que cualquier otro factor, contribuye a una interpretación incorrecta de las concentraciones del fármaco. Si la toma de muestras se realiza demasiado pronto, cuando el fármaco aún se encuentra en la fase de distribución, el nivel de fármaco puede ser elevado y no reflejar su concentración en el lugar de acción. Por tanto, es importante tomar las muestras después de la fase de distribución.

En el caso de muchos fármacos administrados de forma intermitente, como los antibióticos intravenosos (p. ej., la vancomicina), la concentración valle, que se registra inmediatamente antes de la administración de la siguiente dosis, es la más útil para tomar decisiones sobre los ajustes de dosis. Por cuanto respecta a los fármacos administrados por infusión o de forma intermitente a intervalos cortos, el mejor momento para extraer sangre es el que coincide con el estado estacionario.

La unión a proteínas es otro factor importante que contribuye a la interpretación incorrecta de las concentraciones de los fármacos. El fármaco libre (no unido a proteínas y capaz de equilibrarse con los tejidos e interactuar con el lugar de acción) es la concentración del fármaco esencial a la hora de adoptar decisiones sobre un tratamiento. Sin embargo, diversos fármacos muestran una fuerte unión a las proteínas plasmáticas. Muchos fármacos de uso común (p. ej., el ácido acetilsalicílico, la carbamacepina y la fenitoína), presentan una unión a proteínas superior al 75%, por lo que la evaluación del nivel total del fármaco puede no ser útil. Por desgracia, la evaluación de la «verdadera»

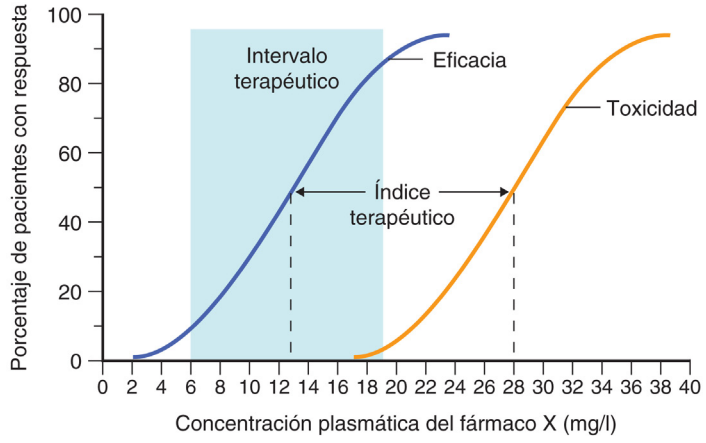

FIGURA 25-6. **Patrón producido en un estudio poblacional de dosis-respuesta en el que se determinan el efecto y la toxicidad. Se muestra la ventana terapéutica como el intervalo de concentraciones terapéuticamente eficaces, que incluye la mayor parte de la curva de eficacia y menos del 10% de la curva de toxicidad. El índice terapéutico se calcula dividiendo el valor del 50% en la curva de toxicidad por el valor del 50% en la curva de eficacia.**

concentración de fármaco libre también puede ser inexacta, sobre todo si varía la fracción de fármaco unido a proteínas. Además, la unión del fármaco puede disminuir por una enfermedad o por efecto de otros fármacos, lo que provoca un aumento de las concentraciones del fármaco no unido, que altera la interpretación de las concentraciones del fármaco medidas. Las enfermedades renales y hepáticas modifican la unión de ciertos fármacos (p. ej., fenitoína) a las proteínas por una reducción de estas (p. ej., reducción de la albúmina, como en el síndrome nefrótico o la enfermedad hepática) o como consecuencia de la competencia por la unión a las proteínas de sustancias de producción endógena (p. ej., uremia en enfermedad renal, hiperbilirrubinemia en enfermedad hepática). De forma similar, otros fármacos administrados pueden competir por la unión a proteínas. Un importante problema secundario a estos cambios en la unión a las proteínas es que, en muchos de los análisis farmacológicos habituales usados por los laboratorios clínicos, no suele medirse el fármaco libre. Por último, los cambios en la unión del fármaco a las proteínas pueden afectar a la farmacocinética del fármaco; el volumen de distribución aumenta a medida que disminuye la unión a las proteínas.

La utilidad de un análisis farmacológico también se ve limitada por cambios fisiológicos que pueden alterar la respuesta a una concentración concreta del fármaco. Un ejemplo es la respuesta producida por el aumento de los niveles de fenitoína en presencia de una reducción de la unión a proteínas (p. ej., con hipoalbuminemia o insuficiencia renal), donde los cambios en la concentración sanguínea de fenitoína serán exagerados.

La tolerancia, que es una respuesta reducida a una concentración dada de fármaco con el uso continuado, se observa comúnmente con el uso continuado de opiáceos (p. ej., en pacientes con cáncer terminal). Tras una administración prolongada, la misma concentración de fármaco ya no produce el mismo alivio del dolor. También se asocian a muchos fármacos efectos positivos (placebo) o negativos (nocebo) que pueden imitar beneficios o toxicidades conocidos del medicamento.[2]

AJUSTE DE LA DOSIS DEL FÁRMACO SEGÚN LA ENFERMEDAD

Enfermedad renal

Las principales preguntas a las que hay que responder para determinar si es necesario ajustar la dosis de un fármaco en el contexto de una enfermedad renal son: ¿se excreta el fármaco principalmente por los riñones? y ¿es probable que el aumento de los niveles del fármaco se asocie a toxicidad? Si la respuesta a ambas preguntas es afirmativa, es probable que un fármaco se acumule y se vuelva tóxico a medida que disminuye el aclaramiento renal, a menos que se reduzca la dosis.

Para obtener la concentración deseada a lo largo del tiempo en presencia de una disminución del aclaramiento, pueden realizarse ajustes reduciendo la dosis mientras se mantiene el intervalo entre dosis, manteniendo la dosis al tiempo que se aumenta el intervalo entre dosis o aplicando una combinación de ambas pautas (e-tabla 25-2). Con estos ajustes es posible conseguir una concentración media similar a la que se obtiene cuando la función renal es normal; sin embargo, pueden producirse notables cambios simultáneos en la magnitud de los valores máximos y mínimos. Al elegir el tipo de ajuste del fármaco, el médico no solo debe considerar el índice terapéutico del fármaco, sino también si la concentración eficaz debe alcanzarse rápidamente y mantenerse dentro de un intervalo estrecho (es decir, mantener una concentración media del fármaco y evitar concentraciones mínimas a las que el fármaco no sea eficaz) y si la toxicidad se asocia a concentraciones elevadas del fármaco (es decir, máximas).

El aclaramiento renal del fármaco se correlaciona con el aclaramiento de creatinina (si el fármaco utiliza la filtración glomerular o la secreción tubular), por lo que cualquier ajuste de la dosis del fármaco en la enfermedad renal puede servirse del aclaramiento de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 25-2 EJEMPLOS DE AJUSTES DE LAS DOSIS DE FÁRMACOS EN LA INSUFICIENCIA RENAL

		SEMIVIDA (h)			*AJUSTE EN LA INSUFICIENCIA RENAL*			
FÁRMACO	**TIPO DE ELIMINACIÓN**	**NORMAL**	**ENFERMEDAD RENAL TERMINAL**	**MÉTODO***	**FG > 50 ml/min**	**FG 10-50 ml/min**	**FG < 10 ml/min**	**ELIMINADO POR DIÁLISIS†**
Amikacina	Renal	2-3	30	DD II	60-90% 12 h	30-70% 12-18 h	20-30% 24 h	Sí
Ácido acetilsalicílico	Hepática (renal)	2-19	No modificada	II	4 h	4-6 h	Evitar	Sí
Carbamacepina	Hepática (renal)	35	¿?	DD	No modificada	No modificada	75%	No
Carbonato de litio	Renal	14-28	Prolongada	DD	No modificada	50-75%	25-50%	Sí
Fenitoína	Hepática (renal)	24	8	DD	No modificada	No modificada	No modificada	No
Tobramicina	Renal	2,5	56	DD II	60-90% 8-12 h	30-70% 12 h	20-30% 24 h	Sí
Vancomicina	Renal	6-8	200-250	II	24-72 h	72-240 h	240 h	No

*DD (solo), disminución de la dosis (manteniendo el mismo intervalo); II (solo), aumento del intervalo entre dosis (manteniendo la dosis); DD y II (juntos), combinación de ambas pautas.
†Diálisis se refiere a hemodiálisis.
FG, filtración glomerular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

creatinina para estimar la dosis necesaria. El aclaramiento de creatinina (Cl_{Cr}), que se utiliza como un valor estimado de filtración glomerular, puede calcularse directamente a partir de la concentración sérica de creatinina mediante la ecuación siguiente:

$$Cl_{Cr} = [(140 - \text{edad}) \times \text{peso}(\text{kg})]/[72 \times \text{creatinina sérica}(\text{mg/dl})] \quad (9)$$

El aclaramiento de creatinina calculado debe multiplicarse por 0,85 para las mujeres cuando la concentración de creatinina sérica sea inferior a 5 mg/dl y la función renal no cambie rápidamente.

Uso del aclaramiento para el ajuste de la dosis

La dosis de un fármaco que se utiliza en condiciones de insuficiencia renal ($dosis_{D\text{-}RI}$) es proporcional a la dosis utilizada con una función renal normal ($dosis_D$), en la misma relación que el aclaramiento del fármaco en condiciones de insuficiencia renal ($Cl_{D\text{-}RI}$) y el aclaramiento con función renal normal (Cl_D). Reordenando, la $dosis_{D\text{-}RI}$ se define como:

$$Dosis_{D\text{-}RI} = dosis_D \times [Cl_{D\text{-}RI}/Cl_D] \quad (10)$$

El $Cl_{D\text{-}RI}$ puede estimarse multiplicando el Cl_D por el cociente de aclaramiento de creatinina en la insuficiencia renal ($Cl_{D\text{-}RI}$)/aclaramiento de creatinina (Cl_{cr}) con función renal normal:

$$Cl_{D\text{-}RI} = Cl_D \times [Cl_{Cr\text{-}RI}/Cl_{Cr}] \quad (11)$$

Como se muestra en la ecuación 3, el aclaramiento total es la suma del aclaramiento por mecanismos renales y no renales (típicamente hepáticos). Se supone que cualquier aclaramiento no renal se mantiene dentro de la normalidad y solo se ajusta el aclaramiento renal, de manera que el aclaramiento total solo disminuye en la medida en que se reduce el aclaramiento renal. La dosis podrá calcularse a partir del aclaramiento total (ajustado) y la concentración plasmática deseada a partir de la ecuación 7 o la ecuación 8.

Sin embargo, la dosis calculada es solo una guía inicial de la dosis necesaria. Mediante el control de la respuesta al fármaco o de la concentración plasmática del fármaco en distintos momentos después de la dosis inicial, pueden efectuarse otros ajustes de la dosis según sea necesario. Desde un punto de vista práctico, la mayoría de los ajustes clínicos de las dosis en presencia de alteración de la función renal pueden realizarse siguiendo como guía las tablas publicadas, que se basan en los cambios de la filtración glomerular y la eficacia de la diálisis en la eliminación del fármaco. Los sistemas informáticos para el apoyo de decisiones son especialmente eficaces a la hora de orientar la posología de la medicación en pacientes hospitalizados con insuficiencia renal.

Dosis de carga en la insuficiencia renal

Cuando se trata de fármacos que suelen administrarse mediante una dosis de carga, en pacientes con insuficiencia renal puede utilizarse el mismo enfoque que se adopta en pacientes con función renal normal, con el fin de garantizar que se alcance rápidamente la concentración deseada. Cuando se emplean fármacos que suelen administrarse sin dosis de carga, la prolongación de la semivida que resulta de la insuficiencia renal puede retrasar el momento en que se alcanza el estado estacionario. En este contexto, una dosis de carga (igual a la cantidad necesaria para alcanzar el estado estacionario en caso de función renal normal) debe ir seguida de dosis de mantenimiento más bajas o menos frecuentes.

Enfermedad hepática

Aunque muchos fármacos se biotransforman en el hígado, ninguna prueba de laboratorio sirve para guiar los ajustes de dosis. Si la capacidad del hígado para producir proteínas (reflejada por una baja concentración de albúmina y un tiempo de protrombina prolongado) disminuye significativamente, es probable que también disminuya el aclaramiento de los fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P-450.

Una situación especial que puede desarrollarse en caso de enfermedad hepática crónica y que es posible que requiera un ajuste de la dosis es la hipertensión portal con derivación portocava (cap. 139). En esta situación, la circulación sanguínea hepática disminuye y el aclaramiento hepático también, lo que reduce el efecto de primer paso y da lugar a concentraciones más elevadas del fármaco a su llegada a la circulación sistémica. Los fármacos con una gran extracción hepática que suelen administrarse por vía oral (p. ej., el propranolol para reducir la presión de la vena porta) pueden aparecer en la circulación sistémica en concentraciones más elevadas y potencialmente tóxicas.

Trastornos hemodinámicos

La reducción del gasto cardíaco y los trastornos caracterizados por hipotensión provocan una disminución de la perfusión de los órganos, incluidos los responsables de la eliminación de los fármacos. La dosis del fármaco puede ajustarse en función de la disminución de la perfusión renal utilizando el valor del aclaramiento de creatinina. El efecto de la reducción de la circulación sanguínea del hígado sobre la farmacocinética resulta más difícil de evaluar. Cuando se utilizan fármacos con una extracción hepática elevada (p. ej., lidocaína), una disminución de la circulación sanguínea en el hígado señala la necesidad de una reducción de la dosis.

La alteración de la hemodinámica también puede influir en la distribución de determinados fármacos. Los fármacos que tienen un volumen de distribución relativamente grande (p. ej., la lidocaína) pueden verse afectados por trastornos que conducen a la hipotensión, como el shock, lo que provoca una disminución del volumen aparente de distribución y la necesidad de reducir la dosis de carga para evitar niveles potencialmente tóxicos del fármaco.

En general, en el contexto de una hemodinámica gravemente afectada, es aconsejable adoptar una actitud conservadora, y evitar dosis de carga y de mantenimiento potencialmente tóxicas. Debe realizarse un control estrecho de la situación clínica y de los niveles de los fármacos, ajustando las dosis cuando sea necesario.

TABLA 25-1 RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL USO DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

- El aclaramiento de fármacos eliminados por los riñones puede reducirse en un 50%
- Los fármacos eliminados principalmente por el hígado no suelen precisar un ajuste de la dosis por la edad, salvo los fármacos con aclaramiento hepático elevado, que pueden verse afectados por la reducción de la circulación sanguínea hepática relacionada con la edad
- Debido a la posibilidad de un aumento de la sensibilidad del órgano diana en ancianos, solo debe usarse la dosis mínima eficaz
- Debe revisarse con frecuencia la historia clínica y farmacéutica del paciente, incluidos tanto los medicamentos con receta como los medicamentos sin receta, teniendo en cuenta el aumento del posible riesgo de interacciones farmacológicas y respuestas adversas a los fármacos

ESTRATEGIA EN CASO DE SOBREDOSIS DE FÁRMACOS

Los principios farmacocinéticos comentados anteriormente pueden utilizarse para determinar el mejor enfoque para la eliminación del fármaco en el contexto de una sobredosis (cap. 96), particularmente si la hemodiálisis o la hemoperfusión eliminan una fracción sustancial de la carga corporal total del fármaco. En el caso de fármacos con un gran volumen de distribución (p. ej., la warfarina), solo puede eliminarse una pequeña cantidad, porque el aclaramiento afecta únicamente a la cantidad de fármaco presente en el plasma y una gran parte del fármaco se encuentra fuera del compartimento plasmático. Del mismo modo, para un fármaco con un alto valor de aclaramiento (p. ej., la metformina), la hemoperfusión puede aumentar el aclaramiento global solo mínimamente y no está indicada.

USO DE MEDICAMENTOS EN ADULTOS MAYORES

La administración de fármacos a pacientes de edad avanzada (cap. 24) quizá sea el aspecto más problemático de la terapéutica en adultos, debido a diversos factores: la mayor posibilidad de enfermedades múltiples, a menudo con afectación multisistémica; la necesidad de que estos pacientes tomen muchos fármacos (a menudo recetados por distintos médicos), y la creciente probabilidad de alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. Estos factores contribuyen de manera conjunta a un aumento importante de la frecuencia de interacciones farmacológicas y de reacciones adversas a medicamentos en este grupo de pacientes (tabla 25-1).

Cambios farmacocinéticos con la edad

Los cambios farmacocinéticos pueden ser secundarios a los efectos fisiológicos generales del envejecimiento, como la alteración de la composición corporal, o a cambios específicos en órganos importantes desde el punto de vista de la farmacocinética (p. ej., riñones, hígado). La distribución de los fármacos tiende a cambiar de forma llamativa con la edad, principalmente debido a los cambios en la composición del organismo. El cambio más característico es el aumento de la grasa corporal total, con la disminución asociada de la masa corporal magra y del agua total del organismo. La concentración de proteínas plasmáticas también puede cambiar; en concreto, el nivel de albúmina disminuye a medida que el hígado envejece. En lo que respecta a los fármacos hidrosolubles, que no se unen a las proteínas plasmáticas, el volumen aparente de distribución se reduce; por el contrario, cuando se trata de fármacos liposolubles, el volumen de distribución aumenta. El envejecimiento se produce también acompañado de cambios en el metabolismo, que, sin embargo, por sí solos, no suelen explicar la alteración de la farmacocinética.

En los ancianos, el aclaramiento de muchos fármacos disminuye, porque caen el gasto cardíaco y la circulación sanguínea hacia riñones e hígado. La filtración glomerular también puede disminuir en un 50%. La eliminación hepática de los fármacos se ve menos afectada, excepto en el caso de fármacos con un aclaramiento hepático elevado (p. ej., lidocaína). La semivida de eliminación de muchos fármacos aumenta con el envejecimiento como consecuencia de un mayor volumen aparente de distribución y una disminución del aclaramiento hepático o renal (v. ecuación 5).

Cambios farmacodinámicos con la edad

Los cambios farmacodinámicos son el resultado de variaciones en la capacidad de respuesta del órgano diana. Los ancianos suelen requerir dosis más bajas del fármaco, aunque la farmacocinética se modifique poco. Por ejemplo, los ansiolíticos y los fármacos de la clase de los sedantes-hipnóticos pueden producir una mayor depresión del sistema nervioso central en pacientes ancianos cuando se utilizan concentraciones que son bien toleradas en adultos más jóvenes.

INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS

Debido a que, hoy en día, se suele tratar con múltiples fármacos a los pacientes, incluso para una sola enfermedad, las posibilidades de interacciones farmacológicas son elevadas. Muchas de estas interacciones son clínicamente importantes y suelen deberse a fármacos con un bajo índice terapéutico (p. ej., warfarina) y un efecto farmacológico fácilmente detectable (p. ej., hemorragia), de forma que un pequeño aumento de la cantidad de fármaco produce un efecto significativo (toxicidad).

Resulta difícil evaluar la prevalencia de interacciones farmacológicas tanto en el ámbito ambulatorio como en el hospitalario, especialmente porque no se dispone de ningún mecanismo de vigilancia reglamentado y completo. Sin embargo, el riesgo de interacciones farmacológicas parece ir en aumento, sobre todo en pacientes hospitalizados en estado crítico, que toman con frecuencia más de 10 medicamentos.[3]

Se producen principalmente dos tipos de interacciones farmacológicas: interacciones farmacocinéticas, provocadas por un cambio en la cantidad de fármaco o metabolito activo en el lugar de acción; e interacciones farmacodinámicas (sin cambios en la farmacocinética), provocadas por un cambio en el efecto del fármaco.

Interacciones farmacocinéticas entre fármacos

Menos fármaco en el lugar de acción

Reducción de la absorción

La luz gastrointestinal es quizá el mejor ejemplo de una zona en la que las interacciones farmacológicas pueden provocar una reducción de la absorción del fármaco. Algunos fármacos de uso habitual ilustran este tipo de interacción. En muchos casos, una interacción fisicoquímica es lo que evita que el fármaco se absorba. Por ejemplo, los iones metálicos (como el aluminio, el calcio y el magnesio de los antiácidos, y el hierro de los suplementos para tratar la deficiencia de hierro) forman complejos insolubles con las tetraciclinas y pueden actuar como agentes quelantes. Otros medicamentos de uso frecuente que disminuyen la absorción son las suspensiones de caolín-pectina, que se utilizan para tratar la diarrea y que pueden inhibir significativamente la absorción de los fármacos coadministrados.

Los fármacos que son especialmente sensibles a los cambios de pH pueden experimentar una reducción de su absorción cuando se administran junto con fármacos que afectan a la acidez gástrica o que alteran el grado de exposición a un pH bajo. Los inhibidores de la bomba de protones o los antagonistas del receptor de histamina 2 pueden elevar el pH gástrico, lo que inhibe la disolución y la posterior absorción de fármacos que son bases débiles (p. ej., ketoconazol). Los medicamentos que retrasan el vaciado gástrico (p. ej., alcaloides de belladona) aumentan la posibilidad de degradación de un fármaco lábil en un medio ácido administrado conjuntamente (p. ej., levodopa), lo que provoca una disminución de la absorción.

Alteración de la distribución

Los fármacos que usan el mismo mecanismo de transporte activo para llegar a su lugar de acción compiten a veces por ese transporte, lo que hace que lleguen concentraciones inferiores del fármaco al lugar de acción. Un ejemplo de este fenómeno es la interacción de las fenotiacinas (p. ej., la clorpromacina) con los antidepresivos tricíclicos (p. ej., la amitriptilina).

Aumento del metabolismo

Muchos fármacos (p. ej., la fenitoína, el etanol, la griseofulvina, la rifampicina) y compuestos tóxicos (p. ej., el humo del tabaco, ciertos hidrocarburos clorados) aumentan el metabolismo hepático de otros fármacos (p. ej., corticoesteroides, ciclofosfamida, ciclosporina, ciertos bloqueantes β-adrenérgicos, teofilina, warfarina), al inducir la actividad de la superfamilia de enzimas monooxigenasas del citocromo P-450 (para más información, consulte medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/).

Más fármaco en el lugar de acción

Aumento de la absorción

Cualquier fármaco que aumenta la velocidad de vaciado gástrico (p. ej., metoclopramida) aumenta potencialmente la absorción de los fármacos inestables en medio ácido. Asimismo, los fármacos que disminuyen la motilidad intestinal (p. ej., los anticolinérgicos) aumentan la absorción de los fármacos que se absorben relativamente mal (p. ej., la metformina), al alargar el tiempo de contacto del fármaco con la superficie de absorción.

Alteración de la distribución

Los fármacos que se unen a las proteínas tienen una distribución limitada (especialmente en el lugar de acción) y no están disponibles para metabolismo ni excreción. Los fármacos pueden competir entre sí por la unión a proteínas plasmáticas, provocando interacciones farmacológicas. Tanto la fenitoína como la warfarina se encuentran unidas a proteínas en más de un 90%. En caso de coadministración, la fenitoína puede desplazar a la warfarina, lo que provoca un aumento del efecto anticoagulante y una posible hemorragia.

Reducción del metabolismo

Una de las interacciones farmacológicas más llamativas se produce cuando un fármaco inhibe el metabolismo de otro, lo que ocasiona la acumulación del segundo fármaco y un riesgo importante de toxicidad. Un ejemplo de este tipo de interacción se produce cuando la 6-mercaptopurina, un agente antileucémico con un índice terapéutico bajo, se utiliza junto con alopurinol, administrado a menudo para controlar la hiperuricemia. La interacción puede provocar una toxicidad potencialmente mortal.

Algunos fármacos inhiben el metabolismo de muchos otros, porque numerosos agentes comparten la misma vía metabólica. Esta consideración tiene especial relevancia para los fármacos que comparten vías del CYP-450. Se calcula que el CYP2D6 es responsable del metabolismo de aproximadamente el 25% de todos los fármacos prescritos actualmente, entre ellos antidepresivos, neurolépticos, β-bloqueantes, opiáceos, antieméticos, antiarrítmicos e incluso algunos fármacos de quimioterapia contra el cáncer. Ciertos medicamentos de uso frecuente, como la cimetidina, inhiben el metabolismo de fármacos de diferentes clases, como el diacepam, la imipramina, la lidocaína, el propranolol, la teofilina y la warfarina. Agentes como la amiodarona inhiben el metabolismo de los bloqueantes de los canales de calcio, la fenitoína y la warfarina. En lo que respecta a la amiodarona, tiene especial importancia su semivida de 1 a 2 meses, pues continúa inhibiendo el metabolismo de los fármacos durante varios meses tras la suspensión de su administración.

Otros fármacos destacan debido a que su metabolismo queda inhibido por distintos fármacos. El metabolismo de la warfarina es inhibido no solo por la cimetidina y la amiodarona, sino también por muchos otros fármacos, como el alcohol, el alopurinol, el disulfiram, el metronidazol, la fenilbutazona, la sulfinpirazona y el trimetoprim-sulfametoxazol. Del mismo modo, el metabolismo de la fenitoína resulta inhibido por el cloranfenicol, el clofibrato, el disulfiram, la isoniacida (acetiladores lentos; v. tabla 25-3), la fenilbutazona y el ácido valproico.

Aunque en la mayoría de estos ejemplos intervienen enzimas que metabolizan el fármaco en el hígado, las enzimas metabolizantes de los fármacos fuera del hígado también pueden verse afectadas por ciertos medicamentos. Quizá el ejemplo más conocido es la monoaminooxidasa, que resulta afectada por inhibidores de la monoaminooxidasa inespecíficos, lo que provoca la acumulación de catecolaminas en múltiples lugares después de su liberación en respuesta a la ingesta de alimentos que contienen tiramina, como queso curado, carnes maduradas o curadas y cualquier carne, ave o pescado en mal estado.

Reducción de la excreción

Los fármacos compiten por los transportadores activos presentes en el riñón. En la mayoría de estas interacciones intervienen los transportadores de ácidos. La interacción más conocida es la inhibición del transporte de penicilina por parte del probenecid, lo que conduce a una disminución del aclaramiento de la penicilina y, por tanto, a niveles plasmáticos más elevados, una interacción que resultaba útil cuando la penicilina escaseaba. Los salicilatos, la fenilbutazona y el probenecid pueden tener un efecto inhibitorio similar sobre la excreción renal de metotrexato. El transporte activo de fármacos básicos (p. ej., la metformina y la dofetilida) también puede verse inhibido por otros fármacos (p. ej., la cimetidina).

Interacciones farmacodinámicas entre fármacos

Por cuanto respecta a las interacciones farmacodinámicas, los fármacos interactúan a nivel del receptor (diana) o producen efectos aditivos actuando en lugares separados de las células. Un ejemplo del primer caso es la interacción de un β-bloqueante con la adrenalina, que bloquea los receptores β-adrenérgicos; como resultado de ello, los efectos α-adrenérgicos de la adrenalina quedan sin oposición. Esta interacción no deseada puede provocar una hipertensión grave. Los efectos aditivos de los fármacos tienen dos buenos ejemplos en el ácido acetilsalicílico, que aumenta el tiempo de hemorragia al actuar sobre las plaquetas, y en los anticoagulantes orales de acción directa, que afectan a la coagulación (cap. 70). El resultado es un aumento del riesgo de hemorragia. Del mismo modo, los bloqueantes β-adrenérgicos y los bloqueantes de los canales de calcio tienen efectos inótropos negativos aditivos cuando se administran conjuntamente.

DIAGNÓSTICO Y PREVENCIÓN DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Para que se reconozca una interacción farmacológica, el índice de sospecha debe ser alto, sobre todo cuando se utilizan conjuntamente distintos fármacos. Existen varios contextos clínicos que deben despertar preocupación por la posibilidad de interacciones farmacológicas y alertar al médico para que pueda evitarlas (tabla 25-2). Debido a la lista cada vez mayor de interacciones farmacológicas conocidas y supuestas, es imposible que el profesional clínico recuerde todas o muchas de las posibles interacciones, por lo que lo mejor es consultar una de las numerosas páginas web (p. ej., www.drugs.com/drug_interactions.html y reference.medscape.com/drug-interactionchecker) que mantienen actualizada la información sobre interacciones farmacológicas.

Otro tipo de interacción farmacológica es la que se produce entre componentes de alimentos (p. ej., el zumo de pomelo) o productos naturales (p. ej., las hierbas) y fármacos. Al inhibir el sistema enzimático del citocromo P-450 3A4 intestinal, el zumo de pomelo incrementa las concentraciones de los fármacos metabolizados por esta vía (p. ej., saquinavir, ciclosporina, verapamilo) y provoca toxicidad o efectos adversos de medicamentos. Ahora se sabe que una serie de alimentos y hierbas afectan a las enzimas que metabolizan los fármacos, como las del sistema CYP-450 (v. medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/).

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Una respuesta adversa a un medicamento (RAM) es un efecto no deseado producido por un fármaco administrado en dosis habituales y suele requerir la reducción o la suspensión del fármaco sospechoso y, en ocasiones, el tratamiento del efecto perjudicial producido. En caso de continuar con la administración del fármaco o de tratamiento futuro, pueden aparecer más daños.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 25-2 SITUACIONES DE ALTO RIESGO QUE SUSCITAN PREOCUPACIÓN POR POSIBLES INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS Y CÓMO PREVENIRLAS

SITUACIONES DE ALTO RIESGO

- Uso de cualquier fármaco con un índice terapéutico bajo (p. ej., agentes anticoagulantes, agentes antiarrítmicos, agentes anticonvulsivos, carbonato de litio, agentes hipoglucemiantes orales)
- A medida que aumenta el número de fármacos que se utilizan simultáneamente, el riesgo de interacciones farmacológicas aumenta de forma desproporcionada, sobre todo con más de 10 fármacos
- Pacientes en estado crítico que padezcan una enfermedad multisistémica con afectación de la función renal, hepática, cardíaca o pulmonar
- Pacientes que padezcan el síndrome de inmunodeficiencia adquirida o presenten un estado inmunodeprimido
- Pacientes con diversos trastornos conductuales y psiquiátricos (p. ej., pacientes que toman muchos medicamentos con receta, así como drogas y alcohol)

MEDIDAS QUE PUEDEN TOMARSE PARA PREVENIR LAS INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS

- Cuando realice la anamnesis, documente todos los fármacos que toma el paciente (y que ha tomado recientemente), incluidos los que requieren receta, los de venta libre y otros fármacos adictivos
- Reduzca al mínimo el número de fármacos que toma el paciente, revisando con frecuencia la lista de medicamentos para asegurarse de que cada uno de ellos sigue siendo necesario
- Mantenga un alto grado de sospecha cuando se utilicen medicamentos con un bajo índice terapéutico y un alto riesgo de interacciones farmacológicas
- Esté especialmente alerta en entornos clínicos de alto riesgo, como ocurre con los pacientes en estado crítico
- Considere las interacciones adversas de los medicamentos en el diagnóstico diferencial siempre que se produzca algún cambio en la evolución de un paciente

EPIDEMIOLOGÍA

El impacto económico de las reacciones adversas a los medicamentos se estima en más de 100.000 millones de dólares al año. La incidencia real de las reacciones adversas a los medicamentos resulta difícil de cuantificar, porque muchos casos no se reconocen o no se notifican. La incidencia se acerca al 20% en pacientes ambulatorios (incluso mayor en pacientes que toman más de 15 fármacos) y es del 2 al 7% en pacientes hospitalizados. La incidencia de respuestas adversas aumenta exponencialmente con más de cuatro fármacos. Los metaanálisis de varios estudios prospectivos indican que las reacciones adversas a los medicamentos representan actualmente la cuarta causa de muerte en pacientes hospitalizados. En EE. UU. se estima que, cada año, los efectos adversos de los medicamentos causan cuatro visitas a urgencias por cada 1.000 personas, con unas 100.000 hospitalizaciones de urgencia relacionadas con medicamentos solo en pacientes mayores de 65 años. Las clases de fármacos responsables con mayor frecuencia son anticoagulantes, antibióticos, fármacos para la diabetes y analgésicos opioides.[4] Es probable que la incidencia de reacciones adversas a los fármacos aumente debido al mayor uso de medicamentos, tanto de venta libre como con receta. La historia clínica electrónica ofrece la posibilidad de predecir los acontecimientos adversos de los medicamentos y cabe esperar que también de prevenirlos.[5,6]

BIOPATOLOGÍA

La mayoría de las respuestas adversas a los fármacos aparecen causadas por un efecto farmacológico exagerado (pero previsible) del fármaco o por un efecto tóxico o inmunitario del fármaco o de un metabolito (que no suele esperarse).

Respuestas tóxicas previsibles a los fármacos

Las reacciones exageradas a los fármacos que causan efectos adversos pueden deberse a cualquier trastorno que altere la farmacocinética o la farmacodinámica, incluidos factores genéticos.[7] Los cambios moleculares en los genes que codifican las enzimas metabolizadoras de fármacos consisten en polimorfismos autosómicos recesivos de debrisoquina-esparteína, *N*-acetilación o mefenitoína (tabla 25-3) asociados a distintos tipos o clases de fármacos. Las personas con genes recesivos autosómicos suelen «metabolizar mal» y pueden sufrir una alteración de la farmacocinética que provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas del fármaco, con posible inducción de toxicidad. Por ejemplo, ahora se entiende que la variabilidad de la respuesta a la warfarina (cap. 70) se debe a polimorfismos de un solo nucleótido en los genes del citocromo P-450 2C9 *(CYP2C9)* y de la vitamina K epóxido reductasa *(VKOR)*.

Un ejemplo especialmente impactante es el de ciertos agentes quimioterápicos utilizados para el cáncer que tienen un margen terapéutico relativamente estrecho y el potencial de provocar una citotoxicidad grave (p. ej., una deficiencia en la actividad de la dihidropirimidina deshidrogenasa puede provocar una toxicidad potencialmente mortal tras la administración de 5-fluorouracilo). Estos defectos no suelen reconocerse hasta que el paciente recibe el fármaco. Suelen describirse como síndromes «farmacogenéticos».

Otros trastornos genéticos no afectan de manera específica al metabolismo y no provocan una serie de cambios cuantitativos. Estas alteraciones dan lugar a defectos «cualitativos» que suelen estar relacionados con defectos estructurales. El ejemplo clásico es la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Las personas con deficiencia de esta enzima no toleran el estrés oxidativo producido por algunos fármacos, lo que conduce a hemólisis (cap. 147). Entre los fármacos que dan lugar a este cuadro clínico se encuentran el ácido acetilsalicílico, la nitrofurantoína, la primaquina, el probenecid, la quinina, las sulfonamidas, las sulfonas y la vitamina K. Otro defecto similar es la deficiencia de metahemoglobina reductasa, que provoca incapacidad para mantener el hierro de la hemoglobina en estado ferroso, causando metahemoglobinemia (cap. 144) tras la exposición a fármacos oxidantes, como los nitritos, las sulfonamidas y las sulfonas.

Respuestas tóxicas imprevisibles a los fármacos

Otras reacciones adversas tóxicas o inmunitarias a los fármacos no son predecibles y, de manera evidente, no se deben a un aumento de la concentración del fármaco (farmacocinética) o de su efecto (farmacodinámica). Las reacciones tóxicas impredecibles incluyen las interacciones directas entre un fármaco y un órgano específico (p. ej., fármacos que contienen platino, como cisplatino, pueden provocar una toxicidad directa en el riñón y en el octavo nervio craneal, mientras que un amplio espectro de fármacos pueden causar lesión hepática [cap. 136]). Por cuanto respecta a otros fármacos, en primer lugar ha de producirse un paso metabólico que dé lugar a un producto intermedio activo. Con una dosis estándar de paracetamol no se producen efectos no deseados, porque la cantidad relativamente pequeña del metabolito reactivo formado por metabolismo oxidativo es rápidamente eliminada por el glutatión reducido. En caso de sobredosis (cap. 96), el glutatión se agota y el metabolito reactivo restante puede dañar el hígado.

En general, las reacciones inmunitarias a los fármacos aparecen provocadas no solamente por el fármaco. De forma similar a otros compuestos de bajo peso molecular (< 1.000 Da), no suelen ser antigénicos en sí mismos. Cuando un fármaco o un metabolito reactivo se combinan con una proteína para formar un complejo de proteína y fármaco, puede tornarse antigénico y desencadenar una respuesta inmunitaria.

Quizá la forma más llamativa de alergia a los medicamentos (cap. 234) sea la anafilaxia (cap. 233), que se debe a una hipersensibilidad mediada por la inmunoglobulina E. Se ha demostrado que muchos fármacos de distintas clases provocan este tipo de alergia a los medicamentos. El ejemplo más conocido es la respuesta anafiláctica producida por la penicilina, que puede producirse tras su administración por cualquier vía. Las pruebas cutáneas con penicilina G, ácido peniciloico o peniciloilpolilisina permiten identificar a pacientes de riesgo y deben realizarse en los pacientes con supuesta alergia a la penicilina que precisan tratamiento con este antibiótico. Si el resultado de la prueba cutánea es positivo, el paciente debe someterse a un protocolo de desensibilización antes de recibir penicilina. Si el resultado de la prueba cutánea es negativo, la penicilina puede administrarse con precaución.

TABLA 25-3 POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE ENZIMAS METABOLIZADORAS DE FÁRMACOS

TIPO	EJEMPLOS DE FÁRMACOS PRINCIPALES	OTROS FÁRMACOS QUE SON SUSTRATOS	INCIDENCIA DE «METABOLIZADORES LENTOS» (%)	ENZIMA IMPLICADA
Polimorfismo de debrisoquina/esparteína	Amitriptilina, codeína, tamoxifeno	Antidepresivos, antiarrítmicos, bloqueantes de los receptores β-adrenérgicos, codeína, dextrometorfano, neurolépticos	5-10 (blancos)	Citocromo P-450 IID6 (CYP2D6)
Polimorfismo de mefenitoína	Mefenitoína	Mefobarbital, hexobarbital, diacepam, omeprazol	4 (japoneses, chinos, 15-20)	Citocromo P-450 IIC (CYP2C)
Polimorfismo de *N*-acetilación	Isoniacida, sulfadiacina	Hidralacina, fenelcina, procainamida, dapsona, sulfametacina, sulfapiridina, aminoglutetimida, ácido aminosalicílico, sulfasalacina	40-70 (japoneses, 10-20)	*N*-acetiltransferasa (NAT2)
Polimorfismo de conjugación de metilo	Catecolaminas	L-dopa, metildopa	25-30 (blancos)	Catecol-O-metiltransferasa (COMT)

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Roden DM, McLeod HL, Relling MV, et al. Pharmacogenomics. *Lancet*. 2019;394:521-32.
2. Colloca L, Barsky AJ. Placebo and nocebo effects. *N Engl J Med*. 2020;382:554-61.
3. Krishnan S, Ramsden D, Ferguson D, et al. Challenges and opportunities for improved drug-drug interaction predictions for renal OCT2 and MATE1/2-K transporters. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;112:562-72.
4. Geller AI, Lovegrove MC, Shehab N, et al. National estimates of emergency department visits for antibiotic adverse events among adults—United States, 2011-2015. *J Gen Intern Med*. 2018;33:1060-8.
5. Lee J, Noh Y, Lee S. Evaluation of preventable adverse drug reactions by implementation of the nationwide network of prospective drug utilization review program in Korea. *PLoS ONE*. 2018;13:1-10.
6. Lavertu A, Vora B, Giacomini KM, et al. A new era in pharmacovigilance: toward real-world data and digital monitoring. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109:1197-202.
7. Micaglio E, Locati ET, Monasky MM, et al. Role of pharmacogenetics in adverse drug reactions: an update towards personalized medicine. *Front Pharmacol*. 2021;12:651720.
8. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, et al. Antibiotic allergy. *Lancet*. 2019;393:183-98.
9. Zheng NS, Stone CA, Jiang L, et al. High-throughput framework for genetic analyses of adverse drug reactions using electronic health records. *PLoS Genet*. 2021;17:e1009593.
10. Baker EH, Gnjidic D, Kirkpatrick CMJ, et al. A call for the appropriate application of clinical pharmacological principles in the search for safe and efficacious COVID-19 (SARS-COV-2) treatments. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87:707-11.
11. Strickler JH, Satake H, George TJ, et al. Sotorasib in KRAS p.12C-mutated advanced pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2023;388:33-43.
12. Castrichini M, Luzum JA, Pereira N. Pharmacogenetics of antiplatelet therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2023;63:211-29.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

DIAGNÓSTICO Y PREVENCIÓN DE RESPUESTAS ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS

Aunque muchos de los efectos adversos conocidos de los medicamentos se deben a un grupo relativamente pequeño de fármacos, todos los medicamentos tienen el potencial de causar una reacción adversa. El médico debe considerar siempre la posibilidad de una reacción adversa a un fármaco en el diagnóstico diferencial, aunque no figure ninguna notificación previa de una respuesta de este tipo para el fármaco en cuestión en alguna de las páginas web que proporcionan información actualizada sobre reacciones adversas a medicamentos (p. ej., www.fdable.com). Se anima a los profesionales sanitarios a informar de cualquier episodio adverso o problema con el producto en un formulario disponible, que puede enviarse por correo, fax o correo electrónico a la Food and Drug Administration de EE. UU. (https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/medwatch-forms-fda-safety-reporting).

En muchos casos, resulta evidente que un determinado fármaco ha producido una reacción adversa, como la aparición de una erupción en un paciente por lo demás sano al que se le ha recetado recientemente un único fármaco (p. ej., penicilina).[8] En otros casos, el efecto provocado por el fármaco puede ser difícil de distinguir de otros trastornos. Y, en otros casos, el efecto adverso puede imitar la enfermedad tratada (p. ej., desarrollo de una arritmia en un paciente tratado con un antiarrítmico).

En cada cita médica, se debe revisar la lista de fármacos de venta con receta que toma el paciente y es necesario valorar las posibles interacciones con medicamentos expedidos sin receta. Las herramientas de cribado[9] que identifican las prescripciones potencialmente inapropiadas o innecesarias de fármacos también reducen el riesgo de reacciones farmacológicas adversas.[A1,A2]

La reciente pandemia del síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (caps. 335 a 337) dio lugar a presiones externas para la rápida comercialización de nuevos medicamentos. Sin embargo, esta crisis de salud pública también puso de relieve la necesidad de aplicar cuidadosamente los principios básicos de la farmacología clínica en el desarrollo de fármacos.[10]

UTILIDAD DE LOS DATOS GENÓMICOS

Además de ser útiles para evitar los efectos adversos de los fármacos (v. anteriormente), los datos genómicos (p. ej., la presencia de una variante genética específica) también ayudan al profesional clínico a decidir cuál es el fármaco más adecuado o la dosis óptima para un paciente concreto. En lo que respecta a los fármacos utilizados en oncología, los datos genómicos del tumor de un paciente concreto a menudo ayudan a tomar una decisión terapéutica específica (v. www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling) (cap. 164). Un ejemplo es el vemurafenib, que es un inhibidor de molécula pequeña, biodisponible por vía oral y competitivo con el trifosfato de adenosina (ATP). El vemurafenib actúa inhibiendo la cinasa BRAF(V600E) y es eficaz contra el melanoma y potencialmente contra otras neoplasias[A3] que se asocian a una mutación específica en el gen *BRAF*. Se trata de una mutación de valina a ácido glutámico en el residuo 600 (V600E), que da lugar al producto proteico del oncogén, la cinasa BRAF(V600E), que eleva notablemente la actividad en la vía de señalización MAPK.

El conocimiento de la genética tumoral es útil también para orientar el desarrollo de nuevos fármacos. Por ejemplo, la observación de que la supervivencia global de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado o cáncer colorrectal es aproximadamente de 1 a 2 años en los pacientes que tienen una mutación p.G12C en su gen *KRAS* condujo a la búsqueda de un fármaco dirigido a *KRAS*. El sotorasib, que es un inhibidor covalente de molécula pequeña que se dirige de forma irreversible al residuo de cisteína del codón 12 de *KRAS*, bloqueando así la proteína en un estado inactivo, ha mostrado actividad potencial en el tratamiento de varios cánceres en los que se identifica esta mutación.[11] Por el contrario, la selección de un inhibidor oral de P2Y12 guiada por el genotipo, en comparación con el tratamiento convencional con clopidogrel sin análisis rápido de genotipado, no redujo el criterio de valoración compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, trombosis de *stent* o isquemia recurrente grave.[A4,12]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Hill-Taylor B, Walsh KA, Stewart S, et al. Effectiveness of the STOPP/START (screening tool of older persons' potentially inappropriate prescriptions/screening tool to alert doctors to the right treatment) criteria: systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41:158-69.

A2. O'Connor MN, O'Sullivan D, Gallagher PF, et al. Prevention of hospital-acquired adverse drug reactions in older people using screening tool of older persons' prescriptions and screening tool to alert to right treatment criteria: a cluster randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64:1558-66.

A3. Chapman PB, Robert C, Larkin J, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol*. 2017;28:2581-87.

A4. Pereira NL, Farkouh ME, So D, et al. Effect of genotype-guided oral P2Y12 inhibitor selection vs conventional clopidogrel therapy on ischemic outcomes after percutaneous coronary intervention: the TAILOR-PCI randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:761-71.

26 DOLOR

STEVEN P. COHEN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

En 2020, la International Association for the Study of Pain redefinió el dolor como «experiencia sensorial y emocional desagradable asociada, o similar a la asociada, con daño tisular real o potencial».[1] Esta definición elimina la conexión entre la percepción del dolor y su estímulo, y también reconoce que el dolor puede producirse en ausencia de daño tisular en curso, como en la fibromialgia o el dolor de miembro fantasma.[2] Una implicación de este planteamiento es que el dolor es siempre subjetivo. Por ello, la notificación de dolor por parte de un paciente siempre ha de ser aceptada al pie de la letra, en ausencia de evidencia que indique lo contrario, si bien ciertos tratamientos pueden ajustarse en función de las evidencias objetivas.

EPIDEMIOLOGÍA

El dolor es ubicuo en la vida y generalmente sirve como signo de advertencia de lesión inminente o presente en el organismo. Se trata de un fenómeno más antiguo que el propio género humano, remontándose a nuestros más primitivos ancestros. El dolor es también un diagnóstico vital para los médicos. Es el principal síntoma por el que los pacientes solicitan atención médica, y 3 de sus 10 principales motivos desencadenantes son la artrosis (cap. 241), el dolor de espalda (cap. 369) y las cefaleas (cap. 367).

Datos recientes de EE. UU. estiman una prevalencia puntual del dolor de un 20%, porcentaje que comprende un 8% de personas que refieren dolor crónico de alto impacto.[3] En el Reino Unido, se ha estimado que la prevalencia del dolor crónico es de entre el 40 y el 45%, con un grado de afectación de dolor incapacitante de moderado a grave comprendido entre el 10,4 y el 14,3% de las personas.

Entre las poblaciones expuestas a alto riesgo de dolor crónico se cuentan ancianos, personas que viven en áreas rurales, las pertenecientes a minorías, personal militar y veteranos de guerra, y personas con enfermedades concomitantes físicas y psicológicas. Los motivos de estas disparidades comprenden aspectos culturales, de acceso a la asistencia y el tratamiento diferenciado. Muchos cuadros que cursan con dolor, como las cefaleas, el dolor abdominal y los trastornos de dolor generalizado, son más comunes en mujeres.

BIOPATOLOGÍA

El modelo biopsicosocial presupone que diversos factores biológicos, psicológicos y sociales están implicados en el dolor crónico (fig. 26-1). La relación entre psicopatología y dolor es bidireccional, y son numerosos los trastornos fuertemente asociados a la persistencia de dolor tras una lesión aguda. Entre los factores sociales que afectan negativamente al tratamiento cabe citar la baja satisfacción en el trabajo, el tabaquismo, el estilo de vida sedentario y la ganancia secundaria. La imagen funcional ha demostrado que el cerebro de los pacientes con dolor crónico es diferente del de las personas sanas y que, como consecuencia de dicho dolor, el cerebro sufre alteraciones morfológicas, como disminuciones, generales y específicas de cada enfermedad, del volumen de la materia gris.

La nocicepción es la activación fisiológica de receptores periféricos especializados *(nociceptores)* por estímulos potencialmente dañinos para los tejidos (p. ej., mecánicos [crecimiento tumoral, incisión], térmicos o químicos [isquemia o infección]). Además de los nociceptores que responden a estímulos específicos, hay también nociceptores polimodales, que responden a múltiples modalidades de estímulos.

Sin embargo, el dolor es una experiencia consciente, no solo resultante de la activación de las vías nociceptivas (componente sensorial-discriminativo), sino influido también por el procesamiento somatosensitivo posterior a la lesión tisular, y a factores psicosociales (componente afectivo-motivacional), a la experiencia pasada y a las expectativas (componente cognitivo-evaluativo). Una vez detectado un estímulo, se convierte en una señal nerviosa eléctrica, mediante activación de los canales de transducción (p. ej., canales de potencial receptor transitorio), expresados en la membrana axónica *(transducción)*. Estos potenciales de acción son transportados a lo largo de los axones de fibras nerviosas no mielinizadas (C) o finamente mielinizadas (A-δ) a través de vías específicas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

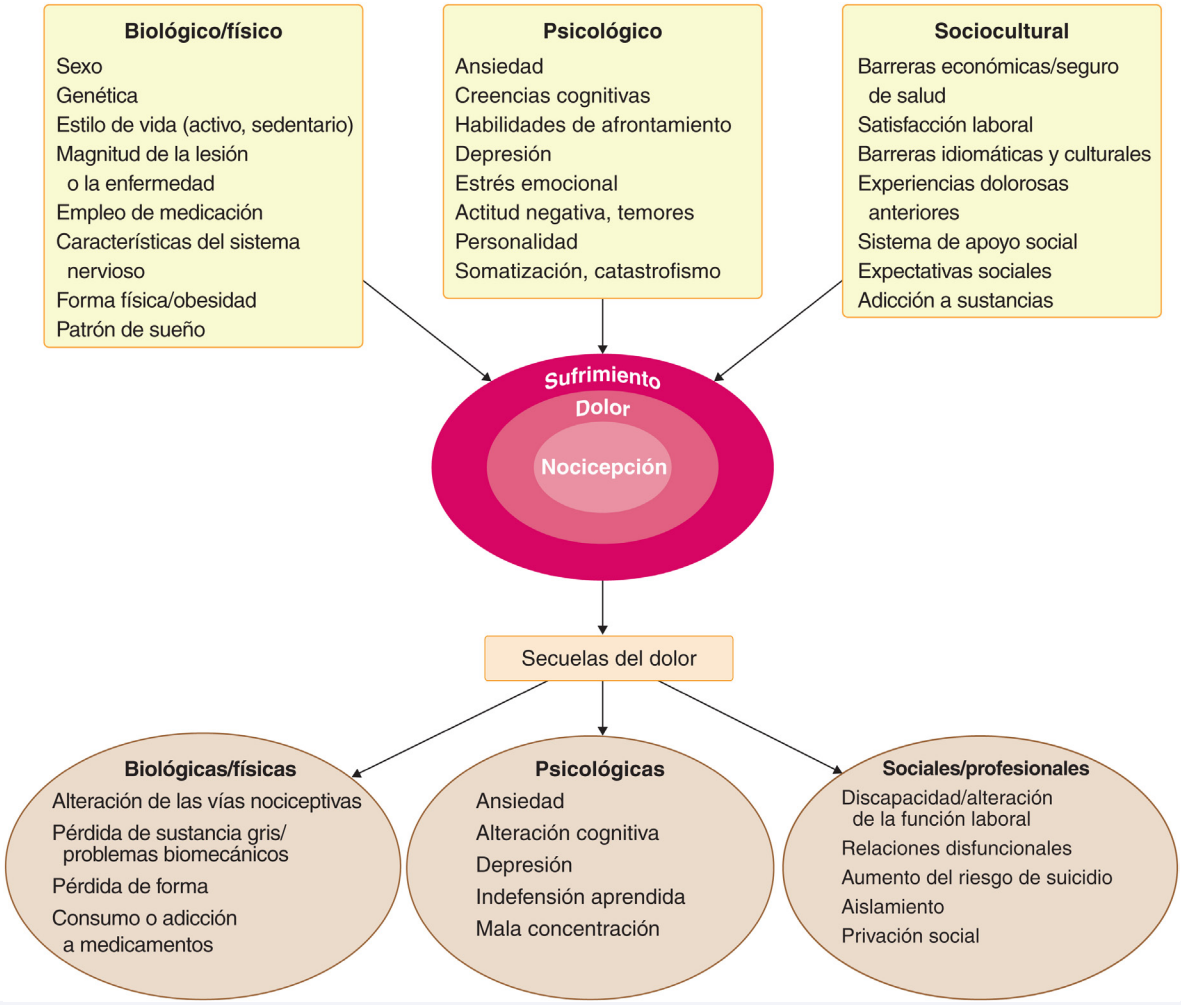

FIGURA 26-1. **Modelo biopsicosocial del dolor.**

(transmisión). La modulación se refiere a la atenuación (o amplificación) de las señales dolorosas, mediante una actividad inhibidora intrínseca en los sistemas nerviosos periférico y central (p. ej., de neuronas cerebrales y espinales intrínsecas que liberan gran profusión de neurotransmisores), antes de que dichas señales sean percibidas como desagradables *(percepción)*, aunque en ciertos casos las señales dolorosas pueden potenciarse durante este proceso (p. ej., en la irritación). El dolor patológico se produce cuando la lesión o los cambios inducidos por la enfermedad en los sistemas nerviosos periférico y/o central provocan una intensificación de la señalización del dolor. Un ejemplo es la *sensibilización periférica,* caracterizada por actividad ectópica espontánea en los nervios y las células de los ganglios de las raíces dorsales lesionados, y por una mayor sensibilidad a los estímulos.

La activación prolongada y repetida de las fibras aferentes nociceptivas produce *sensibilización central,* un estado de hiperexcitabilidad de las neuronas de sensibilización del dolor central, con activación de receptores del *N*-metil-D-aspartato (NMDA) por el glutamato. La pérdida de interneuronas inhibidoras y el equilibrio alterado entre los mecanismos moduladores inhibidores y excitadores desempeñan un papel clave en el mantenimiento del dolor. Otros cambios neuroplásticos centrales que contribuyen al dolor neuropático son la hiperactividad por desaferenciación tras lesiones de la médula espinal o de avulsión, la pérdida de inhibición de fibras grandes y la reorganización de las conexiones centrales de las fibras aferentes primarias. Las sensibilizaciones central y periférica se consideran las principales responsables del dolor inducido por estímulos inocuos (alodinia) y del dolor aumentado ante estímulos nocivos normales (hiperalgesia), ambas observadas con frecuencia en el dolor neuropático. En algunos pacientes, este proceso nociplástico actúa como mecanismo primario (p. ej., en la fibromialgia).

¿El dolor nace o se hace?

El dolor crónico es un ejemplo prototípico de la interacción entre los genes y el entorno. Se estima que la heredabilidad es responsable de entre el 30 y el 60% de la variación en la respuesta al dolor, y está implicada tanto en la percepción del dolor agudo como en la transición al dolor crónico.

Un síndrome de dolor puede deberse a una mutación en un solo gen con alta penetrancia (p. ej., en la eritromelalgia primaria; cap. 66), si bien las anomalías multigénicas son las que suelen promover la predisposición al dolor, que requiere un episodio desencadenante posterior. Por ejemplo, el dolor de espalda, a pesar de la importante influencia de los factores ambientales y psicosociales que registra, se estima que tiene una heredabilidad de entre el 21 y el 67%. El dolor crónico en los padres y los factores cognitivos relacionados con los padres se asocian al dolor en la primera adolescencia, antes de que, habitualmente, se produzcan procesos degenerativos, y ese dolor crónico puede tener una explicación tanto genética como ambiental.

Dolor neuropático, nociceptivo, nociplástico y mixto

Desde el punto de vista etiológico, el dolor puede clasificarse como neuropático, nociceptivo, nociplástico o mixto (tablas 26-1 y 26-2). Esta distinción es importante, puesto que afecta a la toma de decisiones en todos los niveles de la asistencia (p. ej., si es oportuno obtener una resonancia magnética [RM] para el dolor espinal subagudo, qué tipo de medicamentos se deben prescribir o cuál es el pronóstico).

El dolor nociceptivo, el tipo más frecuente, es consecuencia de una lesión o enfermedad que afecta a estructuras somáticas, y es propio de procesos como la artritis y dolor espinal mecánico.[4] El dolor nociceptivo puede diferenciarse en dolor somático, que afecta a la piel, los músculos y las articulaciones, y dolor visceral, provocado por patologías que afectan a órganos internos (p. ej., pancreatitis, angina, cálculos renales). A diferencia del dolor somático, el visceral suele estar poco localizado, ser referido a regiones somáticas (p. ej., en la isquemia miocárdica que irradia al brazo) y con tendencia a asociarse a un mayor componente afectivo-motivacional que el dolor somático. Las razones de estas diferencias incluyen una menor densidad de nociceptores, los diferentes tipos de ellos, y la convergencia con las vías aferentes de la médula espinal.

El dolor neuropático,[5] responsable de entre el 15 y el 25% del dolor crónico, está causado por una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensitivo. Este tipo de dolor se asocia a una mayor disminución de la calidad de vida que el dolor nociceptivo en grados equiparables. Un subtipo de dolor neuropático es el dolor central, manifestado con una constelación de síntomas sensitivos, motores y, a veces, autónomos, después de una lesión o enfermedad que afecta al sistema nervioso central.

El dolor nociplástico[6] se origina por una nocicepción alterada, presente aunque no haya evidencia clara de certeza o amenaza de daño tisular, ni biomarcadores, ni indicios de enfermedad o lesiones que afecten al sistema somatosensitivo. Antes conocidos como «síndromes de dolor funcional», los cuadros clínicos caracterizados por este tipo de dolor comprenden la fibromialgia (cap. 253), el síndrome del intestino irritable

TABLA 26-1 CLASIFICACIÓN Y PREVALENCIA DE LOS PROCESOS DOLOROSOS COMUNES

NEUROPÁTICOS		*NOCICEPTIVOS*		*NOCIPLÁSTICOS*[1]	*MIXTOS*
PERIFÉRICOS[2]	**CENTRALES**	**SOMÁTICOS**	**VISCERALES**		
Neuropatía periférica (1-3%) Neuralgia postherpética (incidencia anual, 0,1-0,2%), inferior con vacuna contra el virus de la varicela-zóster Dolor posquirúrgico crónico (2-10% tras cirugía) Dolor de miembro fantasma (30-60%) Neuralgia del trigémino (0,01%) Radiculopatía/estenosis del conducto vertebral (3-10%) Síndromes de atrapamiento nervioso (p. ej., túnel carpiano, abertura torácica superior, meralgia parestésica; 5-10% colectivamente)	Dolor central posterior a accidente cerebrovascular (8%) Lesión de la médula espinal (30-50%) Esclerosis múltiple (25%) Enfermedad de Parkinson (10%) Trastorno convulsivo (1-3%)	Artritis (25-40% en personas > 40 años) Dolor miofascial (5-10%) Trastornos del tejido conectivo (0,2-0,5%) Dolor por quemaduras[3] (incidencia anual de quemaduras que requieren hospitalización 0,01%)	Endometriosis (10% en mujeres en edad reproductiva) Cistitis intersticial[1,4] (0,2-1% de las mujeres) Úlceras/gastritis/esofagitis (3-9%) Colecistitis/apendicitis (el 10-20% de las personas tienen cálculos biliares y hasta un tercio desarrollan colecistitis)	Síndrome del intestino irritable (5-15%) Fibromialgia[1] (3-6%), dolor difuso generalizado (7-13%) Síndrome de dolor regional complejo tipo I[1] (0,006-0,05%, 3-20% tras cirugía ortopédica) Trastorno temporomandibular (5-12%)[1]	Cefalea[1] (15% para migrañas, 20-30% para tipo tensional) Cáncer[5] (prevalencia de vida, 30-40%) Dolor lumbar[6] (tasa de prevalencia anual, 15-45%) Dolor de cuello[6] (tasa de prevalencia anual, 15-40%) Dolor isquémico[7] (5-10% de prevalencia de enfermedad vascular periférica)

[1]Fuerte predominio femenino.
[2]Las tasas de prevalencia representan la proporción de la población que sufre el proceso, excepto en el caso del dolor de miembro fantasma, en el que la prevalencia se basa en las personas a las que se ha amputado una extremidad.
[3]Las quemaduras de tercer grado pueden asociarse a dolor neuropático.
[4]En ocasiones considerada también dolor nociplástico (síndrome de vejiga dolorosa).
[5]El dolor neuropático está presente en el 20-50% de los casos y puede ser secundario a invasión tumoral, cirugía, quimioterapia y radioterapia.
[6]El dolor neuropático predomina o acompaña al nociceptivo en un 20-50% de los casos.
[7]Generalmente nociceptivo, aunque el dolor a largo plazo puede provocar neuropatía isquémica.

TABLA 26-2 CATEGORIZACIÓN DE LOS ESTADOS DE DOLOR

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	DOLOR NEUROPÁTICO	DOLOR NOCICEPTIVO	DOLOR NOCIPLÁSTICO
Etiología	Enfermedad o lesión que afecta al sistema nervioso	Daño tisular real o potencial	Cambios inadaptados que afectan al procesamiento nociceptivo
Términos descriptivos	Lancinante, fulgurante, de tipo eléctrico	Pulsátil, sordo, de tipo presionante	Similar el dolor neuropático; el dolor visceral (síndrome del intestino irritable, síndrome de vejiga dolorosa) puede ser difuso, sordo, corrosivo o punzante
Déficits sensitivos	Frecuentes (p. ej., entumecimiento, hormigueo, ardor)	Infrecuente y en distribución no dermatomérica o no nerviosa	Común, en distribución no dermatomérica o no nerviosa
Déficits motores	Puede haber debilidad neurológica	Puede haber debilidad inducida por dolor	Fatiga generalizada común; debilidad por desacondicionamiento
Hipersensibilidad	Dolor evocado con frecuencia por estímulos no dolorosos (alodinia)	Infrecuente, excepto en la hipersensibilidad en el área inmediata a una lesión aguda	Muy común y difusa
Patrón de dolor	Radiación distal común	Radiación distal menos común; radiación no dermatomérica proximal frecuente en torno a la estructura anatómica	Diseminación difusa que no sigue un patrón de extensión anatómica
Paroxismos	Reagudizaciones comunes e impredecibles	Reagudizaciones menos comunes y asociadas a la actividad	Comunes, a menudo relacionados con factores psicosociales
Signos autónomos	Pueden registrarse en ⅓-½ de los pacientes	Infrecuentes	Hiperactividad del sistema nervioso simpático común

(cap. 123) y ciertas formas de cefalea crónica. Las alteraciones concomitantes pueden incluir procesamiento sensorial aumentado (p. ej., en la fotofobia), vías inhibidoras disminuidas y una mayor coprevalencia de los trastornos del estado de ánimo y el sueño. Por ejemplo, más del 50% de los pacientes con dolor crónico muestran alguna forma de trastorno del sueño (cap. 374), y esa prevalencia es incluso mayor en los estados de dolor nociplástico.

Los trastornos de dolor mixto[7] tienen componentes de dolor neuropático, nociceptivo y, a veces, nociplástico (p. ej., el dolor lumbar inespecífico). Un ejemplo es el dolor relacionado con el cáncer, que puede deberse a invasión de tejidos o ser consecuencia del tratamiento (p. ej., cirugía, quimioterapia y radioterapia), puede afectar a los nervios sensitivos, y es agudizado por la ansiedad y los trastornos del sueño. En algunos estudios, los procesos que cursan con dolor mixto son responsables de más del 50% de los casos de dolor crónico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Numerosos sistemas de clasificación describen el dolor en función de su duración, su origen anatómico y sus mecanismos. El dolor agudo se debe a lesión o inflamación, tiene valor de supervivencia y está vinculado a la curación, en tanto que previene la repetición de la lesión. En cambio, el dolor crónico es mejor interpretado como una «enfermedad», sin un objetivo útil. Aunque no hay un límite claro que defina el momento en el que el dolor agudo se hace patológico, se acepta generalmente que un dolor que persiste más allá del período de curación esperado, o que se prolonga más de 3 meses, es crónico.

Anamnesis

La evaluación del dolor comienza con una anamnesis detallada. Dado que no hay pruebas ni biomarcadores que identifiquen de modo fiable el dolor, los síntomas referidos por el paciente siempre han de ser tomados en serio, en ausencia de una evidencia objetiva que indique lo contrario.

Una anamnesis completa debe incluir la localización del dolor, su calidad, el episodio o los episodios desencadenantes, los factores de agudización y alivio, los síntomas y signos asociados (p. ej., entumecimiento), su magnitud, el grado de interferencia en otras actividades y la respuesta a tratamientos previos. La intensidad del dolor generalmente se evalúa con una escala de analogía visual de 0 a 10, como leve (1-3), moderado (4-7) o grave (> 7 en la escala de 0-10). Dado que existen sutiles diferencias entre las escalas de dolor, lo más idóneo es emplear el mismo instrumento para calibrar las repeticiones de las valoraciones o de las respuestas al tratamiento. Para pacientes mentalmente discapacitados, es posible usar escalas o expresiones faciales sustitutivas, adecuadas a cada edad. En la evaluación de la respuesta al tratamiento, una reducción del 30% o superior es un nivel de mejora significativo. No obstante, el dolor también puede considerarse

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en un contexto de capacidad funcional, bienestar psicológico y emocional, estado de sueño y capacidad para trabajar.

El *dolor neuropático* se caracteriza por síntomas positivos y negativos. Los positivos reflejan la excitabilidad normal del sistema nervioso, mientras que los negativos, por ejemplo, la pérdida de sensibilidad, suelen deberse a pérdida de axones/neuronas. Las parestesias y otros síntomas de disfunción sensitiva son indicativos de dolor neuropático, especialmente cuando se producen en una distribución dermatomérica o nerviosa. Dolores calificados como «fulgurantes» y «eléctricos» son más acordes con la asociación al patrón neuropático. Otros síntomas positivos observados en los estados de dolor son el dolor causado por estímulos habitualmente inocuos (alodinia) y una respuesta al dolor exagerada o prolongada a los estímulos nocivos (hiperalgesia/hiperpatía).

Es característico que el *dolor nociceptivo* esté agravado por los movimientos que fuerzan la estructura anatómica (p. ej., caminar en el caso de la artritis o mover la cabeza en el del dolor de cuello). Los calificativos de «punzante» o «sordo y constante» tienden a identificarse con estados de dolor nociceptivo, como el de la artritis.

El *dolor nociplástico* se caracteriza habitualmente por síntomas difusos (p. ej., dolor generalizado, procesos nociplásticos coexistentes o localizaciones dolorosas múltiples). A menudo va acompañado de síntomas concomitantes, entre ellos fatiga, insomnio, hipersensibilidad química múltiple, leve deterioro cognitivo (p. ej., dificultades de memoria), y sensibilidad a la luz y/o el ruido. Los *síndromes de dolor mixto,* en enfermedades como el cáncer, se caracterizan por más de un tipo de dolor.

La evaluación de un paciente con dolor debe incluir también una anamnesis psicosocial. Entre la mitad y dos tercios de los pacientes con dolor crónico sufren depresión (cap. 362), trastornos de ansiedad, trastornos somatomorfos o trastorno de abuso de sustancias psicoactivas (caps. 364 y 365).

Exploración física

Dado que el dolor es una manifestación frecuente de una enfermedad sistémica, la exploración del paciente que lo sufre ha de englobar todos los sistemas corporales. Aunque un hallazgo en esa exploración no es casi nunca patognomónico, a menudo sirve para orientar las pruebas diagnósticas o el tratamiento. A diferencia del dolor agudo, el crónico no suele asociarse a activación autónoma y constantes vitales alteradas. El entumecimiento en la distribución de un nervio o una raíz nerviosa indica dolor neuropático, aunque los cambios sensitivos no dermatoméricos también acompañan a los dolores nociplástico y nociceptivo. La alodinia y la hiperalgesia focales son distintivas del dolor neuropático. Las formas más comunes de neuropatía se relacionan con déficits sensitivos con distribución en guante y calcetín, si bien pueden darse otros patrones (cap. 388).

Al evaluar la fuerza muscular, es preciso distinguir la debilidad inducida por el dolor de la neurológica (cap. 366), y a menudo se registra esta última junto con atrofia muscular o reflejos asimétricos. Los datos de la exploración física generalizados, como la sensibilidad dolorosa a la palpación difusa o los patrones de dolor no anatómico, son en ocasiones indicio de sensibilización central, hiperalgesia inducida por opioides, un trastorno de síntomas somáticos u otras dolencias psiquiátricas (p. ej., depresión de nuevo desarrollo).

Valoración psicológica

La prevalencia de vida de la enfermedad psiquiátrica concomitante en pacientes con dolor crónico oscila entre el 50 y más del 80%, y entre el 30 y el 60% de quienes sufren dolor crónico experimentan síntomas de depresión, ansiedad o estrés postraumático (cap. 362). Estos trastornos psiquiátricos son importantes factores predictivos del desarrollo de dolor crónico tras un episodio de dolor agudo y se correlacionan con peor resultado del tratamiento. El profesional clínico ha de someter a todos los pacientes a cribado de los procesos psicológicos que puedan afectar adversamente al tratamiento (tabla 26-3), entre ellos las conductas inadaptadas y ciertos diagnósticos secundarios, como los trastornos de síntomas somáticos y las bajas capacidades de afrontamiento.

Pruebas diagnósticas

Las pruebas de imagen pueden servir para diagnosticar la causa del dolor, pero carecen de especificidad. Por ejemplo, la correlación entre los hallazgos en la RM y la intensidad del dolor espinal es en el mejor de los casos escasa, con más de un 50% de personas asintomáticas que presentan anomalías en las pruebas lumbares, dorsales y cervicales (cap. 369). Las pruebas de imagen musculoesqueléticas han de reservarse para pacientes con déficits graves o progresivos o «signos de advertencia», como posible neoplasia maligna, infección o fracturas.[8] Para los trastornos de dolor crónico, como las cefaleas primarias o el dolor abdominal o pélvico, conviene que las pruebas de imagen se reserven para síntomas de nueva aparición o para cambios sintomáticos significativos.

La electromiografía y los estudios de conducción nerviosa (cap. 366) permiten diagnosticar las lesiones de fibras nerviosas grandes, aunque se asocian a resultados falsos, tanto negativos como positivos, y no son sensibles para la detección del deterioro de las fibras nerviosas pequeñas. Para las neuropatías de fibras pequeñas, resulta fiable en ocasiones una biopsia cutánea en la que se detecta disminución de la densidad de fibras nerviosas.

TABLA 26-3 FACTORES PSICOSOCIALES ASOCIADOS A DOLOR CRÓNICO

Múltiples síntomas dolorosos
Escasa satisfacción/baja remuneración en el trabajo
Capacidades de afrontamiento inadecuadas, catastrofización
Comportamiento de miedo-evitación
Trabajo manual/físico generador de estrés
Obesidad
Somatización
Tabaquismo
Baja resiliencia
Niveles de actividad basal bajos
Ganancia secundaria (p. ej., compensación del trabajador, litigio en curso)
Edad avanzada
Bajo nivel educativo
Alta carga de enfermedad (p. ej., intensidad del dolor/discapacidad, uso de opioides)
Uso inadecuado de sustancias, incluidos los opioides
Síntomas neurológicos
Ansiedad
Estado de ánimo deprimido
Sufrimiento emocional

TRATAMIENTO

En el abordaje del dolor es preciso establecer objetivos realistas y pautas terapéuticas ajustadas individualmente y abocadas a la consecución de esos fines. Un objetivo esencial es el alivio del sufrimiento, posiblemente consecuencia de pérdida de función física, aislamiento social, tensión familiar o sentimiento de incompetencia o inutilidad.

Los programas interdisciplinares para el dolor pueden ser más eficaces que los enfoques unidimensionales y, si se administran correctamente, rentables clínica y económicamente. El modelo de atención escalonada recomienda iniciar el tratamiento con los servicios menos intensivos en cuanto a recursos, progresando hacia la atención especializada en un marco de valoración psicosocial. Siguiendo este paradigma, el autocuidado puede incluir la pérdida de peso, si procede; un estilo de vida saludable, que incluya ejercicio[A1] y una higiene del sueño apropiada; dejar de fumar, e incorporar modificaciones ergonómicas, cuando estén indicadas (fig. 26-2). Siempre que sea posible se prefieren las opciones no opioides.[9]

Tratamientos farmacológicos

Analgésicos antipiréticos

El ácido acetilsalicílico, el paracetamol y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) conforman uno de los pilares de la farmacoterapia del dolor (tabla 26-4). Estos analgésicos antipiréticos ejercen sus efectos inhibiendo la ciclooxigenasa, la enzima limitante de la velocidad en la producción de prostaglandinas, que sensibilizan los nociceptores y regulan la inflamación. Mientras que el ácido acetilsalicílico y los AINE actúan tanto central como periféricamente, haciendo de ellos eficaces agentes tópicos para procesos inflamatorios, el paracetamol es un analgésico débil que actúa principalmente sobre el sistema nervioso central (y posiblemente también a través de receptores cannabinoides 1 y receptores del miembro 1 de la subfamilia V del canal receptor de catión de potencial transitorio) y carece en gran medida de efectos antiinflamatorios.

El principal inconveniente de estos analgésicos no opioides es su eficacia terapéutica relativamente limitada. El paracetamol resulta a menudo ineficaz para el dolor espinal y, en general, solo proporciona mínimo beneficio a corto plazo para la artrosis de rodilla o cadera.[A2] Los AINE generalmente aportan un beneficio limitado para el dolor espinal y la artrosis, en comparación con el placebo.[A3]

Un importante problema de los antipiréticos lo constituyen sus efectos secundarios. Para los AINE, estos comprenden hemorragia, úlcera gastrointestinal, toxicidad renal y riesgo aumentado de episodios cardiovasculares. Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, como el celecoxib, o la adición de un inhibidor de la bomba de protones (v. tabla 124-1) atenúan el riesgo de hemorragia digestiva, pero la incidencia de episodios renales o cardiovasculares adversos se mantiene aumentada, especialmente en pacientes ancianos, con múltiples enfermedades concomitantes o que toman muchos medicamentos. En estas y en otras situaciones, los AINE tópicos (p. ej., diclofenaco) son a veces útiles para los trastornos reumatológicos focales, y registran menos efectos secundarios.[A4]

Analgésicos adyuvantes

Para el tratamiento del dolor neuropático (tabla 26-5), los antidepresivos y anticonvulsivos (gabapentina y pregabalina) deben ser las dos clases de medicamentos de primera línea.[A5] Dependiendo del medicamento y el trastorno, estos fármacos pueden proporcionar un alivio significativo, superior al observado con

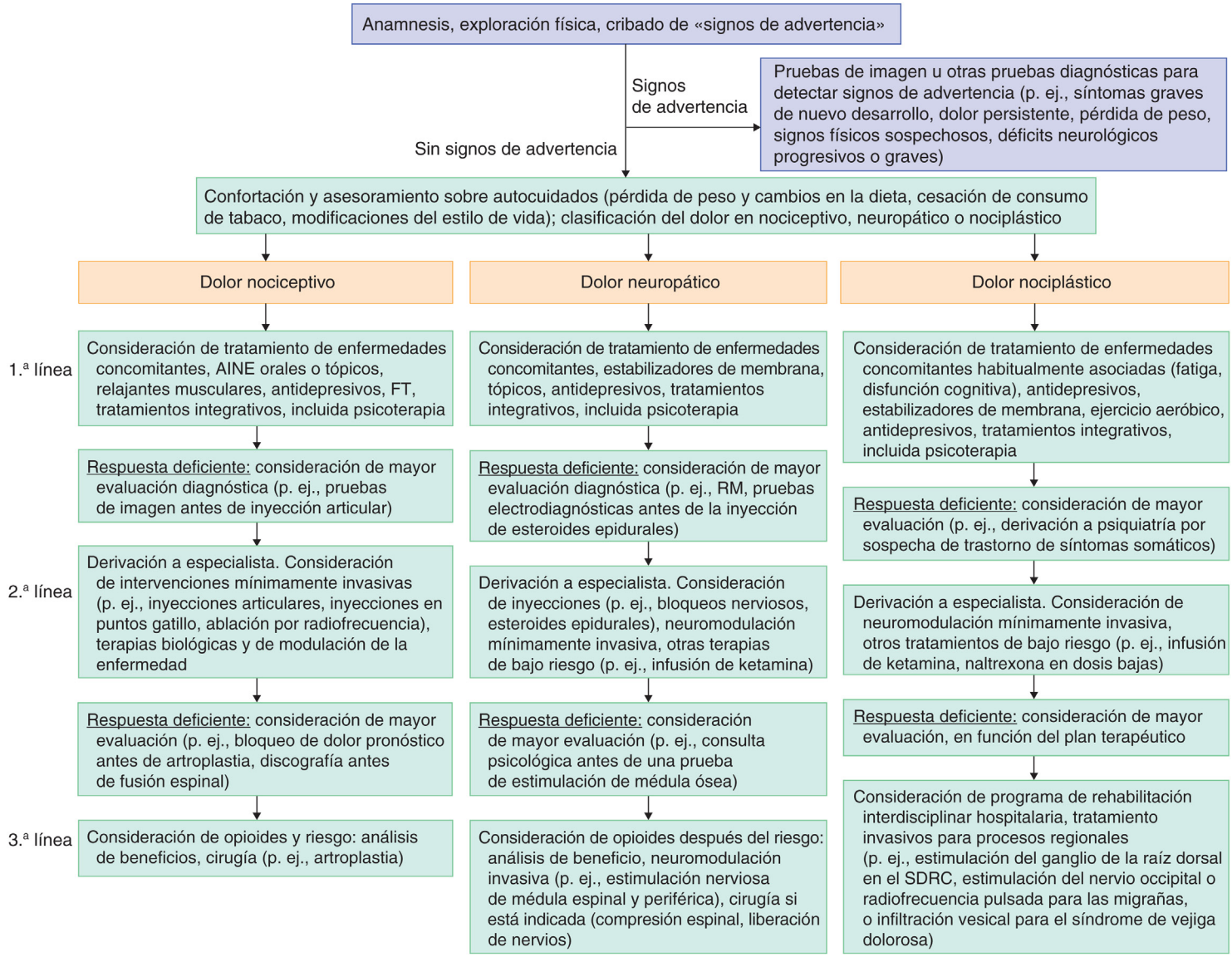

FIGURA 26-2. **Abordaje del paciente con dolor crónico.** AINE, antiinflamatorios no esteroideos; FT, terapia física; RM, resonancia magnética; SDRC, síndrome de dolor regional complejo.

placebo, en el 15-30% de los pacientes con dolor neuropático, y aportan efectos preventivos antes de la cirugía. En términos de eficacia, los antidepresivos tricíclicos son superiores a los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina, más eficaces a su vez que los inhibidores de la recaptación específica de la serotonina. La nortriptilina y la imipramina tienen menos efectos secundarios que la amitriptilina y son preferibles como primera opción para el dolor neuropático. Los antidepresivos también resultan eficaces para las cefaleas (cap. 367), el dolor nociplástico y los trastornos musculoesqueléticos.

Aunque los antidepresivos son más versátiles, por haber demostrado efectos beneficiosos en multitud de procesos dolorosos, la gabapentina y la pregabalina pueden resultar mejores que ellos para el dolor neuropático «de tipo lancinante» prototípico. La gabapentina y la pregabalina también tienen acción aditiva con los antidepresivos y los opioides.[10]

Cuando la gabapentina y la pregabalina resultan ineficaces o intolerables, es posible probar otros anticonvulsivos que actúan con mecanismos diferentes. Para la neuralgia del trigémino (cap. 367), la carbamacepina continúa siendo el tratamiento de elección, a pesar de que efectos adversos, como la agranulocitosis, limitan su utilidad. Otros adyuvantes potencialmente útiles en determinados contextos comprenden fármacos de uso tópico, como lidocaína y capsaicina,[A6] antagonistas del NMDA (p. ej., ketamina) y relajantes/antiespásticos musculoesqueléticos (p. ej., baclofeno).

Los cannabinoides tratan el dolor crónico uniéndose a dos receptores: el CB1, expresado en altas concentraciones en el sistema nervioso central (y responsable de la mayor parte de su efecto euforizante) y a lo largo de las vías del dolor, y el CB2, hallado principalmente en inmunocitos de tejido periférico y que tiene propiedades antiinflamatorias.[11] Los cannabinoides aprobados por la FDA son dronabinol, nabilona y cannabidiol, ninguno de los cuales está actualmente autorizado contra el dolor. Desafortunadamente, diversos ensayos controlados han determinado que los cannabinoides tienen un efecto limitado para el dolor crónico y una elevada tasa de efectos adversos.[A7] Sin embargo, algunos pacientes pueden beneficiarse de sus propiedades antieméticas y estimulantes del apetito, y de sus efectos de mejora del sueño y la ansiedad. Potenciales efectos secundarios de los cannabinoides incluyen deterioro cognitivo y motivacional y efectos psicológicos, como delirios, alucinaciones, trastornos de pánico, depresión y adicción.

Analgésicos opioides

Los analgésicos opioides (tabla 26-6) constituyen un pilar del tratamiento del dolor por cáncer, pero ya no se consideran opciones de primera línea para ningún dolor no canceroso, dada su escasa evidencia de que mejoren la calidad de vida en comparación con los analgésicos no opioides y teniendo en cuenta su potencial adictivo.[A8] Para el dolor nociplástico, los opioides pueden ser menos eficaces que para otras categorías de dolor, y existe cierta evidencia que avala de hecho la eficacia de los antagonistas de los opioides (p. ej., naltrexona en dosis bajas) para este tipo de dolor.

La optimización del tratamiento con analgésicos opioides requiere un cuidadoso balance de los efectos beneficiosos y los no deseables (tabla 26-7), que incluya no solo la adicción, sino también factores como náuseas, estreñimiento, sedación, picor, depresión respiratoria y deficiencia endocrina, causante de disfunción sexual y osteoporosis acelerada.[12] Los opioides que son eliminados predominantemente por los riñones, como la morfina, deben usarse con precaución en pacientes con disfunción renal; en esta situación, las alternativas comprenden el fentanilo y la metadona.

El creciente uso de opioides de prescripción para el dolor crónico se ha asociado a un drástico aumento de las muertes relacionadas con opioides, tendencia que se amplificó a raíz de la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) (cap. 365). El uso prolongado de opioides puede relacionarse con tolerancia, hiperalgesia, dependencia física y adicción. Las tasas de abuso y adicción, sustancialmente variables según los estudios, dependen en buena medida de la población seleccionada, la vigilancia y las diferencias en la aplicación de las definiciones. Las tasas de uso indebido se estiman comprendidas entre el 20 y el 30%, y la incidencia de la adicción es inferior al 8% en poblaciones cuidadosamente seleccionadas (e-fig. 26-1). En ocasiones, la única

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

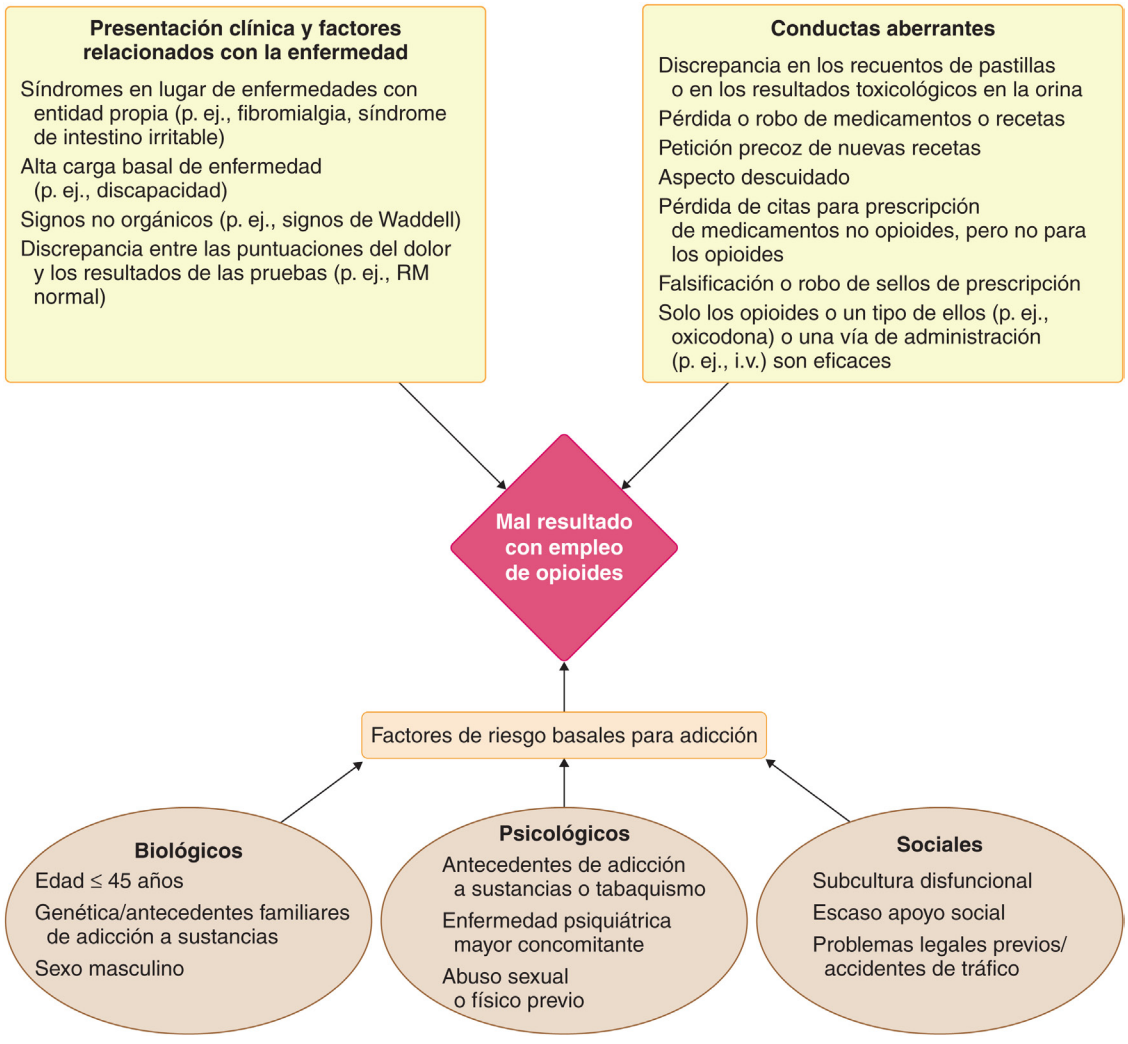

E-FIGURA 26-1. Factores asociados al abuso de opioides y/o el fracaso del tratamiento. i.v., intravenoso; RM, resonancia magnética.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 26-4 ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE) UTILIZADOS CON FRECUENCIA

SUSTANCIA FARMACOLÓGICA	DOSIS HABITUAL
SIN RECETA	
Ácido acetilsalicílico	325-650 mg p.o. cada 4-6 h
Ibuprofeno	200-800 p.o. cada 6-8 h (200 mg, disponibles sin receta) 400-800 mg cada 6 h i.v. cuando sea necesario
Naproxeno	220-550 mg p.o. cada 12 h (220 mg, disponibles sin receta); liberación prolongada: 750-1.000 mg p.o. cada 24 h; 1.500 mg p.o. pueden administrarse si se toleran bien
Paracetamol	325-650 mg p.o. cada 4-6 h 650 mg cada 4 h cuando sea necesario i.v., o hasta 1.000 mg cada 6 h cuando sea necesario i.v.
PRESCRIPCIÓN ORAL	
Ácido mefenámico	Dosis inicial 500 mg p.o.; a continuación, 250 mg p.o. cada 6 h, hasta 1 semana
Celecoxib (selectivo de COX-2)	100-200 mg p.o. cada 12-24 h
Diclofenaco	50 mg p.o. cada 8 h 75 mg cada 24 h i.m.
Diflunisal	Dosis inicial 500-1.000 mg p.o.; a continuación, 250-500 mg p.o. cada 8-12 h
Etodolaco (selectivo de COX-2)	300 mg p.o. cada 8-12 h o 400-500 mg p.o. cada 12 h; liberación prolongada, 400-1.000 mg p.o. cada 24 h
Etoricoxib (selectivo de COX-2; no disponible en EE. UU.)	30-90 mg/día p.o.
Indometacina	25-50 mg p.o. cada 6-8 h; liberación prolongada, 75 mg p.o. cada 12-24 h
Ketoprofeno	25-50 mg p.o. cada 6-12 h; liberación prolongada, 100-200 mg/día p.o.
Ketorolaco	Dosis inicial 20 mg p.o.; a continuación, 10 mg p.o. cada 4-6 h 10-30 mg cada 4-6 h i.m. o i.v.
Meloxicam (selectivo de COX-2)	5-15 mg p.o., 1 o 2 veces/día 30 mg/día i.v.
Nabumetona (selectivo de COX-2)	1.000-2.000 mg/día p.o.
Oxaprocina	600-1.200 mg/día p.o.
Piroxicam	Dosis inicial, 40 mg p.o.; a continuación, 20 mg/día p.o.
Sulindaco	150-200 mg p.o. cada 12 h
CREMA TÓPICA	
Diclofenaco	Aplicar hasta 4 g cada 6 h, según sea necesario; disponible sin receta en EE. UU.
Ketoprofeno	Aplicar 2-4 g cada 6-12 h; no disponible en EE. UU.

i.m., intramuscular; i.v., intravenoso.

forma de distinguir entre la tolerancia y la hiperalgesia inducida por opioides es el descanso farmacológico a largo plazo. La tolerancia cruzada entre opioides es incompleta, y una estrategia que se emplea a menudo para combatir la tolerancia es la rotación de opioides, que induce una reducción del 30-50% en la dosis equianalgésica.

El tramadol y el tapentadol constituyen una clase de analgésicos con doble mecanismo de acción. El tramadol es un agonista débil que inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina. Junto con los efectos secundarios típicos de los opioides, se han notificado convulsiones con su uso. El tapentadol, unas dos veces más fuerte que el tramadol, actúa como agonista opioide μ con efecto techo y como inhibidor de la recaptación de la noradrenalina.

El butorfanol, la nalbufina y la pentazocina son agonistas-antagonistas opioides. Estos fármacos han de usarse con precaución, particularmente en pacientes que están siendo tratados con otros agonistas opioides, porque pueden precipitar la abstinencia o reducir la eficacia de los agonistas opioides puros. La buprenorfina, agonista parcial de acción prolongada en el receptor opioide μ y antagonista en otros receptores opioides, está disponible en varias formulaciones, como analgésico de uso único o en combinación con naloxona, para tratar la adicción a opioides.

Farmacoterapias de combinación

Las directrices indican que cuando la monoterapia es ineficaz, es posible combinar varios fármacos que actúen sobre diferentes localizaciones y, en términos ideales, tengan efectos adversos antagonistas (e-fig. 26-2). Ensayos controlados

TABLA 26-5 RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL DOLOR NEUROPÁTICO CRÓNICO

FÁRMACOS/CLASES FARMACOLÓGICAS DE PRIMERA LÍNEA	DOSIS DIARIAS TOTALES Y PAUTAS CARACTERÍSTICAS
Gabapentina	1.200-3.600 mg, en tres dosis divididas
Gabapentina de liberación prolongada	1.200-3.600 mg, en una o dos dosis divididas
Pregabalina	300-600 mg, en dos dosis divididas
Duloxetina	60-120 mg, en una o dos dosis divididas
Antidepresivos tricíclicos (p. ej., nortriptilina, amitriptilina)	25-150 mg, generalmente 1 vez/día
FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA	
Parches de capsaicina al 8% (para el dolor neuropático periférico)	1-4 parches en el área de dolor durante 10-60 min, 1 vez cada 3 meses
Parches de lidocaína (para el dolor neuropático periférico)	1-3 parches en la región de dolor, 1 vez/día hasta 12 h
FÁRMACOS DE TERCERA LÍNEA Y RECOMENDADOS EN CIRCUNSTANCIAS ESPECÍFICAS	
Toxina botulínica A (subcutánea)	50-200 unidades en el área de dolor 1 vez cada 3 meses
Lamotrigina	200-400 mg en dos dosis divididas
Carbamacepina	400-1.200 mg en dos dosis divididas
Oxcarbacepina	1.200-2.400 mg en dos dosis divididas
Venlafaxina	150-225 mg en dos o tres dosis divididas
Ketamina (infusión)	No hay tratamiento estándar para el dolor crónico en términos de tasa o número de tratamientos; las dosis acumuladas mayores (p. ej., > 400 mg) parecen más eficaces
Baclofeno (intratecal, oral)	15-80 mg en tres o cuatro dosis divididas. Relación de oral a intratecal 100:1
Tramadol, tapentadol, y agonistas opioides μ puros	Véase la tabla 26-6

Todas las medicaciones son orales, salvo que se indique lo contrario.
Recomendaciones basadas en Schlereth T. Guideline "diagnosis and non interventional therapy of neuropathic pain" of the German Society of Neurology (Deutsche Gesellschaft für Neurologie). *Neurol Res Pract.* 2020;2:16.

han determinado que las combinaciones de gabapentina más nortriptilina, gabapentina más morfina, nortriptilina más morfina y mirtazapina más pregabalina aportan un beneficio mayor que los fármacos solos por separado para el dolor neuropático.[A9]

Tratamiento psicológico

Las técnicas de relajación, como la biorretroalimentación y las imágenes guiadas, son eficaces para una amplia variedad de trastornos que cursan con dolor agudo y crónico, y pueden resultar especialmente útiles para personas con altos niveles de ansiedad. La terapia cognitivo-conductual, una forma estructurada de psicoterapia fundada en la sustitución de patrones de pensamiento negativos por otros más constructivos, potencia las señales de dolor inhibidoras y es idónea también para síntomas asociados, como fatiga e insomnio.[A10,A11] Los candidatos ideales para ella comprenden los pacientes motivados en los que el pensamiento distorsionado (p. ej., de catastrofización) y las conductas contraproducentes (p. ej., miedo-evitación) amplifican el dolor. En pacientes con trastornos de la personalidad y conductas inadaptadas arraigadas, que también predisponen al dolor y a la discapacidad relacionada con el dolor, es a veces necesaria psicoterapia a largo plazo.

Tratamientos físicos

El uso de tratamientos físicos para proporcionar alivio del dolor y reforzar la funcionalidad es uno de los pilares del tratamiento integrativo. Los fisioterapeutas evalúan, educan y proporcionan intervenciones sobre intervenciones mínimamente invasivas, con objeto de prevenir y aliviar el dolor y la disfunción. Estas intervenciones incluyen abordaje de las causas del dolor (p. ej., corrección de las anomalías de la marcha) y aplicación de tratamientos (p. ej., compresas frías y calientes o manipulación articular).

El ejercicio es eficaz para muchas formas de dolor crónico y, asimismo, sirve como medio de prevención de la lesión. Reduce la sensibilidad al dolor, si bien es más eficaz para mejorar la función que para aliviar el dolor, y más para el dolor musculoesquelético y difuso que para el neuropático.[A12]

Terapias intervencionistas

Inyecciones y bloqueos nerviosos locales

Las inyecciones de lidocaína pueden probarse a efectos diagnósticos, terapéuticos y pronósticos. En pacientes apropiados (en especial con inyecciones

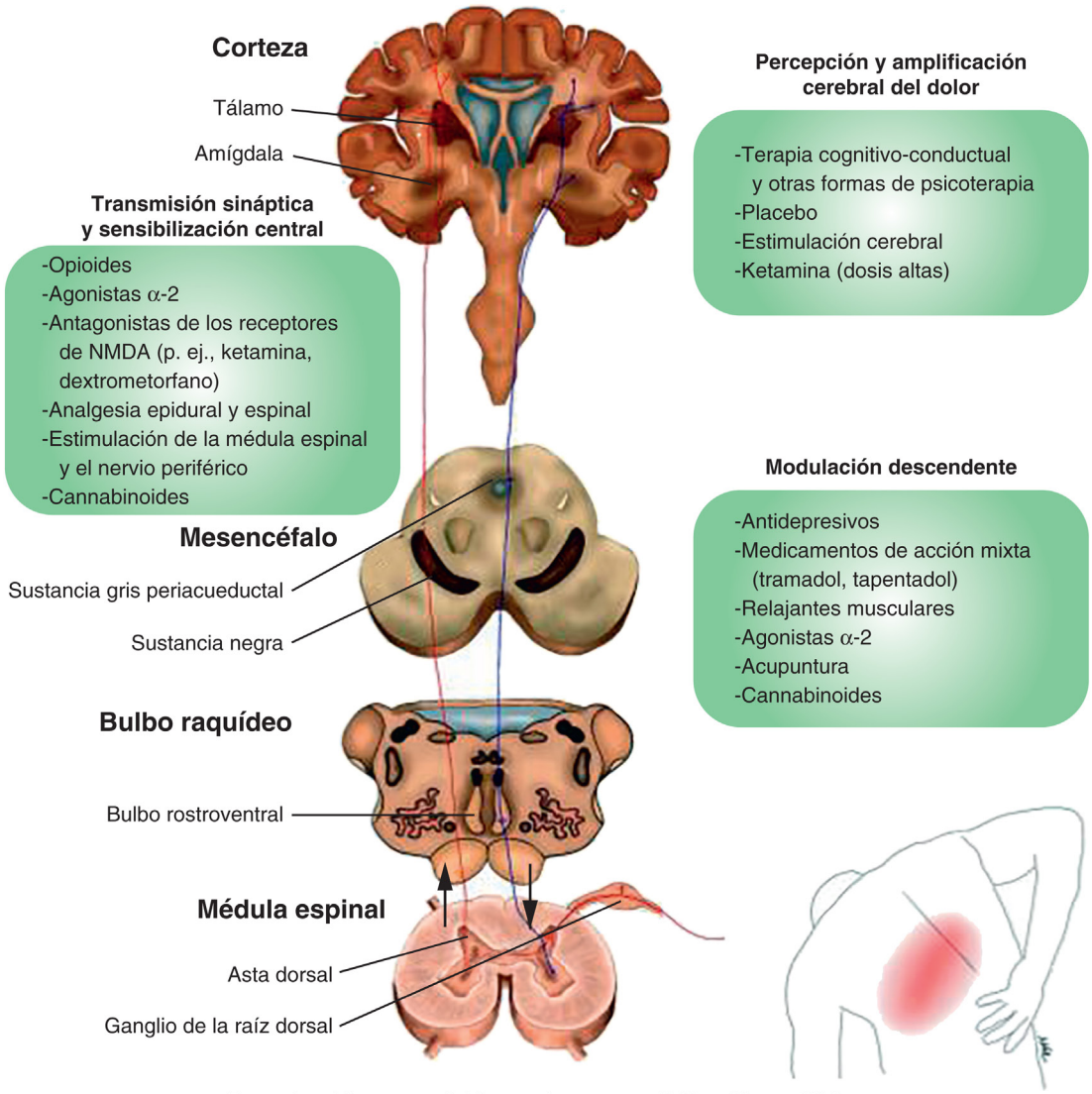

E-FIGURA 26-2. La elección racional de los tratamientos farmacológicos del dolor debe basarse en los mecanismos de acción de los fármacos. Los fármacos de combinación con sitios de acción dispares pueden tener efectos analgésicos aditivos o sinérgicos y minimizar los efectos adversos. NMDA, *N*-metil-D-aspartato. (Dibujos por cortesía de Seffrah Cohen.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 26-6 FORMULACIONES, DOSIS E INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA SOBRE OPIOIDES DE PRESCRIPCIÓN COMÚN

AGONISTAS OPIOIDES PUROS

FÁRMACO	DOSIS EQUIANALGÉSICA (ORAL, SALVO SI SE ESPECIFICA OTRA)	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN MÁS COMUNES	DURACIÓN DE LA ACCIÓN	COMENTARIOS
Morfina	30 mg	i.v., i.m., p.o., p.r.; formulación de LP	3-6 h para acción corta, 8-12 h para LP	Patrón de referencia para todos los opioides. Metabolito activo excretado por vía renal
Oxicodona	20 mg	p.o., p.r.; formulación de LP	3-6 h para acción corta, 8-12 h para LP	Ampliamente disponible combinada con analgésicos no opioides. Mayor efecto euforizante que la morfina. Utilizada como estupefaciente
Hidromorfona	3-6 mg	p.o., p.r., i.v., i.m., formulación de LP	3-6 h, 18-24 h para LP	Mayor tasa de conversión p.o.:i.v. que otros opioides. La formulación de LP se reserva para pacientes con tolerancia a los opioides, y el fármaco está contraindicado en pacientes con uso reciente de inhibidores de la monoaminooxidasa
Hidrocodona	30-60 mg	p.o., formulación de LP	3-6 h, 12-24 h para LP	Amplia variación en cuanto a dosis equivalentes a morfina. Es el opioide más recetado en EE. UU. Suele usarse en formulación combinada con paracetamol, un analgésico no opioide. En EE. UU., los productos que contienen < 15 mg de hidrocodona están encuadrados en la categoría III. Hay una formulación de LP sin paracetamol
Oximorfona	10 mg	p.o., i.v., i.m., p.r.; formulación de LP	4-8 h, 8-12 h para LP	La coingestión de alcohol con una formulación de LP puede producir rápido aumento de las concentraciones plasmáticas y sobredosis. Biodisponibilidad oral muy lenta (10%)
Metadona	2-10 mg (v. comentarios)	p.o., p.r., i.v.	6-12 h para dolor	La conversión morfina:metadona varía en función de la dosis y duración del uso de opio, entre 3:1 y > 20:1 en pacientes con dosis muy altas. En EE. UU., cualquier médico que cuente con una licencia de la DEA de categoría II puede prescribir este fármaco contra el dolor. Por su alta semivida, es posible que tarde 5-7 días en alcanzar el estado de equilibrios. Con dosis altas, se recomienda seguimiento ECG. Otras características, como el antagonismo de los receptores NMDA y la inhibición de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina, pueden retardar la tolerancia y aumentar la eficacia en el neuropático
Levorfanol	3 mg	p.o., i.m., i.v.	4-10 h	Tasa de conversión de oral a i.v. 2:1. Agonista de los receptores μ, κ y δ. Múltiples mecanismos de acción, incluidos inhibición de la serotonina y recaptación de la noradrenalina, antagonismo de receptores NMDA y agonismo de receptores σ. Semivida prolongada, solo superada por la de la metadona
Fentanilo	12,5 μg/h (t.d.) = 30 miliequivalentes de morfina/día Dosis de 100-1.200 μg para t.m. La potencia para formulaciones t.m. varía de 1/8 de morfina, para comprimidos o pastillas bucales o sublinguales, a un 1/5, para películas o espráis orales	t.d., t.m.	72 h para t.d.; 1,5-3 h para t.m.	Las formulaciones t.d. y t.m. pueden ser útiles en pacientes con función intestinal deficiente. Sistema t.d. iontoforético de inicio rápido (< 10 min) disponible para dolores postoperatorios t.d.: amplia variación de las tasas de conversión y las dosis, según la vía. El sistema de administración puede relacionarse con menos efectos secundarios gastrointestinales, y comprende las vías bucal, sublingual e intranasal La administración t.m. se asocia a inicio de acción más rápido (10 min) que el de los opioides orales de liberación inmediata. Aprobado por la FDA para el dolor intercurrente por cáncer en pacientes con tolerancia a los opioides
Sufentanilo	15-30 μg (~7,5 veces más potente que el fentanilo)	t.m.	1-3 h	Inicio de acción rápido, amplia variación en la tasa de conversión. Solo se emplea en contextos de atención médica y medicina de combate. En Europa y EE. UU. están aprobadas dosis de 15 y 30 μg. No aprobado para uso doméstico ni para utilizarse durante más de 72 h
Propoxifeno	200 mg	p.o., p.r.	3-6 h	Retirado del mercado en EE. UU. Amplia variación de dosis equivalentes de morfina. A menudo empleado en combinación con analgésicos no opioides. Su metabolismo tóxico puede acumularse con un uso excesivo, sobre todo en ancianos. Antagonista débil de receptores NMDA
Petidina	300 mg	p.o., p.r., i.m., i.v.	2-4 h	Su metabolismo tóxico puede acumularse con un uso excesivo, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Asociado a taquicardia e hipertensión. Su uso concomitante con inhibidores de la monoaminooxidasa puede provocar reacciones de efectos mortales. En ocasiones provoca estados de «euforia» superiores a los de otros opioides. Absorción i.m. desigual

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 26-6 FORMULACIONES, DOSIS E INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA SOBRE OPIOIDES DE PRESCRIPCIÓN COMÚN *(cont.)*

FÁRMACO	DOSIS EQUIANALGÉSICA (ORAL, SALVO SI SE ESPECIFICA OTRA)	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN MÁS COMUNES	DURACIÓN DE LA ACCIÓN	COMENTARIOS
AGONISTAS-ANTAGONISTAS, AGONISTAS PARCIALES				
Buprenorfina Buprenorfina/naloxona (relación 4:1 en cuanto a adicción a opioides)	0,3-24 mg s.l. 5-70 µg/h (t.d.) 2-24 mg/día (comprimidos y películas orales unas 30 veces más potentes que la morfina; parche t.d. 10-15 veces más potente)	t.m., p.r., i.v., t.d.	8-12 h para t.m., 7 días para LP, 1 vez/día para la combinación buprenorfina/naloxona estable	Agonista µ parcial y antagonista κ que, en dosis altas, puede precipitar la abstinencia en pacientes dependientes de los opioides. Bajo potencial adictivo y menores efectos secundarios que los agonistas puros. No es revertida con facilidad por la naloxona. Encuadrada en la categoría III de potencial adictivo en EE. UU. Usada principalmente en combinación con naloxona, en comprimidos o películas sublinguales o bucales, para la dependencia de opioides. Puede prolongar el intervalo QT
Butorfanol	1 mg/espray, repitiendo a los 60-90 min (i.n.) 1-2 mg (i.v./i.m.) (~7 veces más potente que la morfina)	i.n., i.m., i.v., p.o.	3-5 h	Agonista-antagonista mixto de receptores µ y antagonista de receptores κ. Usado con frecuencia en espray nasal para tratar la cefalea migrañosa y, menos habitualmente, el dolor de parto. Significativo potencial adictivo
Nalbufina	1:1 en cuanto a relación de potencia analgésica parenteral respecto a la morfina (~0,8:1 veces más potente que la morfina [equianalgésica])	s.c., i.m., i.v.	3-6 h	Agonista-antagonista mixto, empleado a menudo en el parto. En ocasiones se usa para tratar el prurito inducido por opioides resistente
Pentazocina Pentazocina/naloxona (relación de pentazocina a naloxona 100:1)	90 mg (~3 veces más potente que la morfina)	p.o., s.c., i.m., i.v.	3-4 h parenteral, 3-8 h p.o.	Agonista-antagonista mixto. El enantiómero (–) es agonista κ. La naloxona se añadió en los años setenta para prevenir su uso como estupefaciente. Habitualmente prescrita como preparación con paracetamol
AGONISTAS OPIOIDES DÉBILES DE ACCIÓN DOBLE				
Tramadol	50-100 mg, hasta 400 mg/día (potencia equivalente a 1/10 de la de la morfina)	p.o.	4-6 h, 24 h para LP	La acción doble implica inhibición de la serotonina y recaptación de la noradrenalina. La afinidad por receptores opioides µ es 6.000 veces inferior a la de la morfina. Análogo de la codeína, en el que las diferencias de metabolismo pueden influir en los efectos farmacológicos. Disponible en formulación combinada con paracetamol. Dosis máxima recomendada de 400 mg/día. Debe evitarse el uso concomitante con inhibidores de la monoaminooxidasa. Recientemente transferido a la categoría IV de la FDA en EE. UU.
Tapentadol	50-100 mg, hasta 600 mg/día (potencia de ⅓ a 2/5 la de la morfina)	p.o.	4-6 h, 12 h para LP	La acción doble implica inhibición de la recaptación de la noradrenalina. Puede presentar menores niveles de algunos de los efectos secundarios de la morfina, como los gastrointestinales y la depresión respiratoria. Dosis máxima de 600 mg/día. Debe evitarse el uso concomitante con inhibidores de la monoaminooxidasa. Categoría II de la FDA en EE. UU. Aprobado para la neuropatía diabética

DEA, Drug Enforcement Administration; ECG, electrocardiograma; FDA, Food and Drug Administration de EE. UU.; i.m., intramuscular; i.n., intranasal; i.v., intravenoso; LI, liberación inmediata; LP, liberación prolongada; NMDA, *N*-metil-D-aspartato; p.o., oral; p.r., rectal; s.l., sublingual; t.d., transdérmico; t.m., transmucoso.

en puntos gatillo para el dolor miofascial, inyecciones intraarticulares para la artrosis y bloqueos nerviosos con corticoesteroides para síndromes de atrapamiento nervioso), las inyecciones aportan alivio del dolor a medio plazo, facilitan la rehabilitación y mejoran la calidad de vida. En el dolor radicular de pierna, las inyecciones proporcionan un efecto beneficioso limitado.[A13] El beneficio de estas intervenciones es improbable en pacientes con problemas psicosociales concomitantes (p. ej., ganancia secundaria, depresión no tratada) o con carga de enfermedad importante, que están tomando opioides o que presentan discordancia entre los síntomas y los datos recabados de la exploración física o las pruebas de imagen. Aunque entre las ventajas de añadir un corticoesteroide a la lidocaína se cuenta el bloqueo de la cascada inflamatoria (suprimiendo en consecuencia las descargas ectópicas de los nervios lesionados e inhibiendo la síntesis de prostaglandinas), el beneficio incremental de la adición de corticoesteroides a un anestésico local para los bloqueos nerviosos o a las inyecciones epidurales o intraarticulares es escaso.[A14] En pacientes que se benefician de las inyecciones locales, la conversión del alivio temporal en mejora a largo plazo hace necesario el abordaje de la causa subyacente, lo que a menudo requiere rehabilitación y psicoterapia.

Terapias biológicas, como el concentrado de médula ósea y el plasma rico en plaquetas, han mostrado resultados irregulares en el tratamiento de los trastornos musculoesqueléticos y las lesiones de los nervios periféricos.[A15] En pacientes con dolor lumbar de origen facetario, dolor de la articulación sacroilíaca o artrosis de rodilla, la evidencia que avala la desnervación por radiofrecuencia es desigual.[13] En pacientes con dolor por cáncer, las técnicas neurolíticas dirigidas al plexo celíaco, para el dolor abdominal superior, y al plexo hipogástrico superior, para el dolor pélvico, pueden aportar un alivio significativo, prolongado varios meses.

Estimulación eléctrica

La forma más común de estimulación eléctrica[14] es la electroestimulación nerviosa transcutánea. La evidencia que avala la eficacia de esta técnica para tratar el dolor crónico está entremezclada con la de los datos de beneficio limitado a corto plazo para el dolor neuropático,[A16] aunque no para el dolor de espalda. La estimulación de la médula espinal es una técnica en la que un electrodo es insertado epiduralmente para estimular la columna dorsal. Las estimulaciones convencional, de alta frecuencia y de ráfagas se han demostrado eficaces en el dolor crónico, y es desigual la evidencia en favor de una modalidad sobre otra. La evidencia más sólida en apoyo de la estimulación de la médula espinal es la favorable al tratamiento del síndrome de dolor regional complejo, el dolor isquémico y el dolor de espalda con componente predominantemente radicular, tras una cirugía de espalda insatisfactoria.

La estimulación de nervios periféricos se utiliza para pacientes con dolor neuropático en la distribución de uno o dos nervios y para las cefaleas (cap. 367), con un alivio a veces persistente durante más de 1 año del dolor neuropático, pero con evidencia desigual en cuanto a la eficacia en las cefaleas migrañosas.[15] En pacientes con dolor crónico resistente que no responde a las medidas conservadoras, puede considerarse la estimulación cerebral profunda y de la corteza motora, y en este caso resulta más fuerte la evidencia para su aplicación al dolor neuropático.

Cirugía

Las intervenciones quirúrgicas se proponen con frecuencia para pacientes en los que han fracasado las medidas conservadoras. El neuroma traumático es una consecuencia inexorable del corte o la quemadura de un nervio, que se forma por regeneración del nervio descontrolada y desorganizada. Se ha constatado

TABLA 26-7 DIRECTRICES PARA EL TRATAMIENTO CON OPIOIDES

1. El tratamiento no farmacológico y farmacológico sin opioides se prefiere para el dolor subagudo o crónico y ha de instaurarse antes de iniciar el uso de opioides. Para el dolor agudo, solo se considera el tratamiento con opioides si se prevé que los beneficios sean mayores que los riesgos
2. Antes de iniciar el tratamiento con opioides es preciso establecer objetivos realistas y analizar el modo de suspenderlo
3. Antes y durante el tratamiento con opioides han de evaluarse los factores de riesgo y, en pacientes expuestos a riesgo de sobredosis, deben incorporarse al plan las estrategias para atenuarlos (p. ej., proponer el uso de naloxona)
4. Inicio del tratamiento con opioides de liberación inmediata
5. Comienzo con la dosis eficaz más baja; cuidadosa revaluación de riesgos y beneficios cuando se aumenta la dosis. Han de evitarse los incrementos hasta concentraciones que, probablemente, reducirán los beneficios en relación con los riesgos
6. Para pacientes que ya reciben dosis altas de opioides, los médicos deben sopesar atentamente los beneficios y riesgos, prestando la debida atención cuando de reducen o se mantienen las dosis de opioides. Si los riesgos superan a los beneficios de continuar el tratamiento con opioides, es necesario dar prioridad a otros posibles abordajes, manteniendo una estrecha colaboración con los pacientes, para aminorar gradualmente las dosis o, si procede, disminuirlas apropiadamente y suspenderlas. En ausencia de potenciales amenazas para la vida o de circunstancias eximentes, el tratamiento con opioides no debe plantearse con una reducción brusca o rápida de las dosis
7. Para el tratamiento del dolor agudo, los médicos no deben prescribir cantidades mayores de las necesarias, para la duración prevista del dolor lo suficientemente intenso como para requerir opioides
8. Evaluación del paciente de 1 a 4 semanas después del inicio de los opioides, y revaluación de beneficios y perjuicios en 3 meses, o más a menudo si está indicado
9. Al prescribir opioides para el dolor agudo, subagudo o crónico, ha de revisarse el historial del paciente en cuanto a sustancias uso de uso regulado, en el marco de un programa de seguimiento de uso de fármacos dispensados con receta
10. Cuando se prescriben opioides para el dolor subagudo o crónico, debe considerarse el uso de pruebas toxicológicas para valorar el uso de medicamentos dispensados con receta y otras sustancias de uso regulado no prescritas
11. Los médicos deben extremar las precauciones al recetar opioides y benzodiacepinas conjuntamente, considerando que el potencial beneficio supere a los riesgos siempre que se prescriben opioides junto con otros depresores del nervioso central
12. Para pacientes con trastorno por uso de opioides (cap. 365), se debe proponer o adaptar un plan con medicamentos específicos (p. ej., buprenorfina o metadona)

Adaptado de Dowell D, Ragan KR, Jones CM, Baldwin GT, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids—United States, 2022. Disponible en https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/rr/pdfs/rr7103a1-H.pdf.

que los neuromas activan señales dolorosas ectópicas causantes con frecuencia de un dolor bastante intenso. En consecuencia, las técnicas neurolíticas rara vez resultan satisfactorias en el tratamiento a largo plazo del dolor neuropático. La artroplastia total (cap. 255) es cada vez más frecuente como tratamiento de la artrosis de rodilla o cadera, aunque hasta el 40% de los casos experimentan dolor significativo después de ella. La cirugía efectuada exclusivamente para extirpar una parte dolorosa del cuerpo (p. ej., orquiectomía, amputación de extremidades) rara vez produce beneficio a largo plazo.

Terapias complementarias y alternativas

El dolor es la indicación más común de los tratamientos de medicina complementaria y alternativa (cap. 30), con tasas de utilización próximas al 40%. Algunas de las modalidades más empleadas son la acupuntura, la quiropraxia, los productos nutracéuticos, el taichí y el yoga, todos los cuales resultan útiles en ciertos contextos. No obstante, el alcance del beneficio tiende a ser modesto, y es escasa la evidencia que avala la superioridad de una modalidad sobre las otras o frente a los tratamientos médicos convencionales. Entre los suplementos empleados para tratar el dolor crónico se cuentan los ácidos grasos poliinsaturados ω-3, la membrana de cáscara de huevo natural, la cúrcuma, el jengibre, el magnesio y la vitamina B_{12}.

Dolor de espalda

En muchas poblaciones, el dolor de espalda es la principal causa de dolor a nivel mundial. Para él se requiere una cuidadosa valoración diagnóstica. En el dolor con una clara causa anatómica y que no responde a los medicamentos, la fisioterapia, las inyecciones y la cirugía son todas ellas opciones que se deben considerar (cap. 369).[A17]

Abordaje del dolor en poblaciones vulnerables

Entre las personas particularmente expuestas a alto riesgo de dolor crónico se incluyen las que padecen discapacidades intelectuales, las de edad avanzada, los indigentes y los supervivientes de torturas.[16] Para estas poblaciones vulnerables, la atención debe centrarse en la utilización de herramientas destinadas a valorar el dolor y controlar la aplicación de un tratamiento que tenga en cuenta las capacidades cognitivas, la adaptación a las necesidades individuales, las diferencias en la farmacocinética de los medicamentos relacionadas con la edad, y el favorecimiento de la autonomía y la dignidad.

Los adultos de más edad tienen umbrales de dolor más altos, pero menor tolerancia al dolor. Es más probable que refieran dolor, a menudo por múltiples procesos concomitantes, que los adultos más jóvenes. El mayor riesgo de efectos adversos relacionados con los fármacos en esta población es la base de la recomendación de «empezar con dosis bajas y aumentarlas lentamente» en el ajuste de la posología. Los factores fisiológicos relacionados con la edad que hacen disminuir la dosis terapéutica de analgésicos opioides y no opioides comprenden cambios en el volumen de distribución y en el nivel de unión a proteínas, metabolismo reducido, excreción reducida y aumento de la sensibilidad a los fármacos. En consecuencia, en pacientes apropiados, es importante considerar factores como modificaciones ergonómicas, fisioterapia y programas de ejercicio personalizados, consulta nutricional, abordajes psicoconductuales e inyecciones.[17]

ORIENTACIONES FUTURAS

La investigación se está dirigiendo hacia la genotipificación y la fenotipificación de los pacientes con dolor crónico, para identificar a las personas con alto riesgo de cronificación del dolor y para orientar el tratamiento. Las pruebas de neuroimagen y los biomarcadores moleculares podrán servir en el futuro para ayudar a medir la nocicepción y el dolor, y para disponer de indicadores objetivos de la respuesta al tratamiento.

Las terapias regenerativas (cap. 34) se dirigen a reforzar la capacidad del cuerpo para reparar, reemplazar, restaurar o regenerar los estados de enfermedad o los tejidos dañados. Algunos tratamientos, como el plasma rico en plaquetas, suelen aplicarse para tratar trastornos musculoesqueléticos, con resultados desiguales. Otros, como la terapia con células madre, también se están investigando para lesiones nerviosas y procesos degenerativos. El abordaje del dolor ha de tener en cuenta las realidades del vertiginoso aumento de los costes sanitarios y de la adicción a los opioides (cap. 365).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Ferro Moura Franco K, Lenoir D, Dos Santos Franco YR, et al. Prescription of exercises for the treatment of chronic pain along the continuum of nociplastic pain: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Pain*. 2021;25:51-70.

A2. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2015;350:h1225.

A3. Machado GC, Abdel-Shaheed C, Underwood M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for musculoskeletal pain. *BMJ*. 2021;372:n104.

A4. Maloney J, Pew S, Wie C, et al. Comprehensive review of topical analgesics for chronic pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2021;25:7.

A5. Mathieson S, Maher CG, McLachlan AJ, et al. Trial of pregabalin for acute and chronic sciatica. *N Engl J Med*. 2017;376:1111-20.

A6. Derry S, Rice AS, Cole P, et al. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1 CD007393.

A7. Stockings E, Campbell G, Hall WD, et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain*. 2018;159:1932-54.

A8. Thornton JD, Goyat R, Dwibedi N, et al. Health-related quality of life in patients receiving long-term opioid therapy: a systematic review with meta-analysis. *Qual Life Res*. 2017;26:1955-67.

A9. Gilron I, Tu D, Holden RR, et al. Combination of morphine with nortriptyline for neuropathic pain. *Pain*. 2015;156:1440-8.

A10. Cherkin DC, Anderson ML, Sherman KJ, et al. Two-year follow-up of a randomized clinical trial of mindfulness-based stress reduction vs cognitive behavioral therapy or usual care for chronic low back pain. *JAMA*. 2017;317:642-3.

A11. Pei JH, Ma T, Nan RL, et al. Mindfulness-based cognitive therapy for treating chronic pain a systematic review and meta-analysis. *Psychol Health Med*. 2021;26:333-46.

A12. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, et al. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4 CD011279.

A13. Oliveira CB, Maher CG, Ferreira ML, et al. Epidural corticosteroid injections for lumbosacral radicular pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4 CD013577.

A14. Shanthanna H, Busse J, Wang L, et al. Addition of corticosteroids to local anaesthetics for chronic non-cancer pain injections: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Anaesth*. 2020;125:779-801.

A15. Belk JW, Kraeutler MJ, Houck DA, et al. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Sports Med*. 2021;49:249-60.

A16. Johnson MI, Paley CA, Jones G, et al. Efficacy and safety of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for acute and chronic pain in adults: a systematic review and meta-analysis of 381 studies (the meta-TENS study). *BMJ Open*. 2022;12:e051073.

A17. Zaina F, Tomkins-Lane C, Carragee E, et al. Surgical versus non-surgical treatment for lumbar spinal stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016 CD010264.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and recent advances. *Lancet*. 2021;397:2082-97.
2. Wang VC, Mullally WJ. Pain neurology. *Am J Med*. 2020;133:273-80.
3. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, et al. Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults—United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:1001-6.
4. Dunne FJ, Getachew H, Cullenbrooke F, et al. Pain and pain syndromes. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2018;79:449-53.
5. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. *Physiol Rev*. 2021;101:259-301.
6. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, et al. Nociplastic pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*. 2021;397:2098-110.
7. Freynhagen R, Parada HA, Calderon-Ospina CA, et al. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. *Curr Med Res Opin*. 2019;35:1011-8.
8. Wáng YXJ, Wu AM, Ruiz Santiago F, et al. Informed appropriate imaging for low back pain management: a narrative review. *J Orthop Translat*. 2018;15:21-34.
9. Finnerup NB. Nonnarcotic methods of pain management. *N Engl J Med*. 2019;380:2440-8.
10. Schlereth T. Guideline "diagnosis and noninterventional therapy or neuropathic pain" of the German Society of Neurology (Deutsche Gesellschaft für Neurologie). *Neurol Res Pract*. 2020;2:16.
11. McDonagh MS, Morasco BJ, Wagner J, et al. Cannabis-based products for chronic pain: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2022;175:1143-53.
12. Dowell D, Ragan KR, Jones CM, et al. CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain—United States, 2022. *MMWR Recomm Rep*. 2022;71:1-95.
13. Knezevic NN, Candido KD, Vlaeyen JWS, et al. Low back pain. *Lancet*. 2021;398:78-92.
14. Knotkova H, Hamani C, Sivanesan E, et al. Neuromodulation for chronic pain. *Lancet*. 2021;397:2111-24.
15. Erosa SC, Moheimani RS, Oswald JC, et al. Peripheral nerve stimulation for chronic pain and migraine: a review. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2022;33:379-407.
16. International Association for the Study of Pain. *Guidelines for the management of pain in vulnerable populations*. 2021. https://www.iasp-pain.org/resources/fact-sheets/guidelines-for-the-management-of-pain-in-vulnerable-populations/. Accessed March 27, 2023.
17. Ong T, Thiam CN. Special consideration for pain management in the older person. *Clin Med (Lond)*. 2022;22:295-7.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

27 BIOLOGÍA DE LA ADICCIÓN

ERIC J. NESTLER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La drogadicción implica el consumo compulsivo de ciertas sustancias, a pesar de sus graves consecuencias negativas. El consumo de drogas y la adicción son factores que contribuyen de manera significativa a la morbilidad y la mortalidad, sea directamente, como resultado de los efectos tóxicos de las drogas consumidas, o indirectamente, por accidentes, violencia, uso de agujas no estériles, tabaquismo y otros riesgos. Las sustancias que contribuyen en mayor medida cuantitativa, con gran diferencia, a la enfermedad y la muerte son las drogas legales de amplio consumo, es decir, tabaco (cap. 363) y alcohol (cap. 364), aunque las drogas ilegales adictivas y los fármacos con receta consumidos abusivamente también hacen estragos. Se espera un incremento cada vez mayor de los cannabinoides a medida que se rebajen las restricciones legales contra estas drogas y aumente su consumo. Además, la adicción supone una ingente carga para la sociedad, pues impide que la persona adicta realice múltiples actividades, lo cual implica un grave trastorno para su familia y su comunidad, y aboca a la delincuencia.

El consumo compulsivo, característica primordial de la adicción, supone que la persona afectada no controla el uso de la sustancia en cuestión durante un período de tiempo importante, a pesar de tener poderosas razones para hacerlo, como problemas de salud relacionados con las drogas, detenciones asociadas al consumo o amenaza de perder el empleo o la pareja.[1] En la práctica clínica ambulatoria, el tratamiento de la adicción es a menudo muy frustrante: la búsqueda y la administración de la droga son aparentemente conductas voluntarias que la persona, por lo demás consciente de sus actos, no parece dispuesta a controlar. Incluso cuando, con gran esfuerzo, se consigue que un paciente adicto reciba tratamiento, las recaídas son frecuentes, aun mucho después de que el último síntoma de abstinencia desaparezca. Las recaídas suelen ser precipitadas por estrés, recordatorios del consumo de drogas (señales) procedentes de contextos asociados previamente al consumo (como fumar después de comer), interacción con amigos que consumen, olor a marihuana o del humo del tabaco, así como por sensaciones corporales asociadas anteriormente a la búsqueda de la droga (denominadas señales interoceptivas).

El drogadicto puede consumir drogas repetidamente para percibir placer o escapar de sensaciones negativas, incluida la sensación de aversión que puede presentarse al no consumir.[2,3] Como resultado de la administración repetida de la droga a lo largo del tiempo, la proteína diana inicial de la droga y sus vías de señalización en sentido anterógrado (tabla 27-1) resultan estimuladas en exceso y sufren adaptaciones homeostáticas. Estas adaptaciones pueden producir tolerancia (necesidad de incrementar la dosis de droga para alcanzar los efectos deseados) o dependencia (manifestada con síntomas de abstinencia entre dosis o al abandonar el consumo). Tanto la tolerancia como la dependencia contribuyen a la drogadicción en curso y al incremento de la dosis; sin embargo, ni la tolerancia ni la dependencia explican por sí solas el consumo compulsivo. En primer lugar, la tolerancia y la dependencia se presentan no solo con el consumo repetido de muchas drogas adictivas (p. ej., heroína, alcohol), sino también con muchos fármacos no adictivos (p. ej., antagonistas β-adrenérgicos, agentes antihipertensivos agonistas α_2-adrenérgicos, nitratos, antidepresivos inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina). En segundo lugar, algunas drogas altamente adictivas, como la cocaína, producen escasa dependencia física y poco síndrome de abstinencia en ciertas personas que, sin embargo, tienden al consumo compulsivo. Por último, si la dependencia y la abstinencia fueran factores necesarios para la adicción, el fenómeno de recaída tardía posdesintoxicación no sería el importante problema clínico que es en realidad. Aunque estas formas de adaptación homeostática desempeñan su papel en la adicción, existen otros tipos de plasticidad en el sistema nervioso que son más importantes.

FACTORES DE RIESGO DE ADICCIÓN

Solo una minoría de los individuos que consumen drogas se convierten en drogadictos. Los factores de riesgo que han quedado más firmemente consolidados en la adicción son el sexo masculino y los antecedentes familiares. En todos los países y culturas, los hombres están expuestos a mayor riesgo tanto de consumo de drogas duras como de adicción, con cocientes de riesgo en un intervalo de 1,4:1 a 2:1, si bien las diferencias entre sexos se han reducido en muchos países, especialmente en lo concerniente al tabaco y al alcohol. Por otro lado, las mujeres que caen en la adicción tienden a hacerlo más rápidamente después de exposiciones iniciales a la droga, y el consumo de drogas durante el embarazo tiene efectos muy nocivos sobre el feto.[4]

Los genes desempeñan un papel importante en el riesgo familiar, tal como ponen de manifiesto estudios en gemelos y adoptados. Los estudios en gemelos revelan índices más altos de concordancia para consumo de drogas duras y adicción en parejas de gemelos monocigotos que en parejas de gemelos dicigotos. Los estudios sobre adopción muestran que las personas adoptadas a corta edad tienden a parecerse más a sus padres biológicos que a los adoptivos en lo referente a los patrones de consumo de alcohol. Amplios estudios genéticos poblacionales indican que el riesgo heredado de adicción a cualquier sustancia, entre ellas opioides, estimulantes, nicotina, alcohol y marihuana, es aproximadamente el mismo, y varía entre un 30 y un 60% dependiendo del estudio. Los acontecimientos vitales adversos (p. ej., estrés, traumas) constituyen importantes factores no hereditarios, que también determinan el riesgo de adicción del individuo.

Aunque es evidente que los genes desempeñan un papel importante en la vulnerabilidad ante la adicción, solo se ha identificado con seguridad una pequeña porción (< 10%) de las variantes genéticas específicas que confieren riesgo. Como todos los trastornos neuropsiquiátricos comunes, el riesgo de adicción es genéticamente muy complejo; estudios de ligamiento y asociación han proporcionado datos sobre la contribución de centenares de variantes genéticas, cada una con un efecto muy pequeño.[5-7] Los factores de riesgo más potentes identificados hasta la fecha son las variantes en los genes que codifican las dianas de drogas, como las subunidades de receptores colinérgicos nicotínicos, aunque cada uno contribuye solo en una muy pequeña proporción al riesgo heredable total. No obstante, la tarea de identificación es complicada, debido a los retos que plantea la definición del fenotipo. No existen pruebas médicas objetivas que permitan establecer un diagnóstico, y existen factores de riesgo no genéticos y genéticos independientes para los diferentes estadios de los trastornos ligados al consumo de sustancias, como la experimentación con las drogas, la adicción y la respuesta al tratamiento. Por otro lado, los estudios en gemelos y familias indican que hay factores genéticos de riesgo compartidos y no compartidos, así como cambios epigenéticos,[8] subyacentes a las adicciones a diferentes drogas. Y, como en otros trastornos genéticos complejos, cabe esperar que, con la identificación de las numerosas variantes que confieren riesgo, sea posible identificar las vías bioquímicas clave implicadas en la patogenia de la adicción, que orientarán en consecuencia hacia los potenciales objetivos de tratamientos nuevos y más eficaces.

CIRCUITO DE RECOMPENSA: EL SUSTRATO NEURONAL DE LA ADICCIÓN

La supervivencia y la perpetuación de las especies requieren que los animales, incluido el ser humano, aprendan a identificar las amenazas y reconocer las circunstancias en las que pueden obtener «recompensas», como alimento, agua, cobijo y oportunidades de

TABLA 27-1 PROPIEDADES DE LAS DROGAS ADICTIVAS

DROGA	NEUROTRANSMISOR	DIANA DE LA DROGA	EFECTO TRAS LA UNIÓN
Opioides (morfina, heroína, oxicodona, fentanilo)	Endorfinas; encefalinas	Receptores opioides μ y δ (agonista)	Activan G_i/G_o; activan los canales de K^+
Psicoestimulantes (cocaína, anfetaminas)	Dopamina (DA)	Transportador de dopamina (DAT)* (antagonista)	Incrementan la DA sináptica; estimulan los receptores de DA pre- y postsinápticos
Nicotina	Acetilcolina	Receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) (agonista)	Estimula el canal catiónico (puede desensibilizar)
Alcohol†	Ácido γ-aminobutírico (GABA) Glutamato	Receptor de $GABA_A$ (agonista) Receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) (antagonista)	Activa el canal de Cl^- Inhibe la entrada de Na^+/Ca^{2+}
Marihuana (Δ^9-tetrahidrocannabinol)	Anandamida; 2-araquidonoilglicerol	Cannabinoide CB_1 (agonista)	Activa G_i/G_o; activa los canales de K^+
Fenciclidina, ketamina	Glutamato	Receptor de NMDA (antagonista)	Inhibe la entrada de Na^+/Ca^{2+}

*Los psicoestimulantes también interactúan con los transportadores de noradrenalina y serotonina, pero en condiciones normales el DAT es esencial en lo concerniente a recompensa y propiedades adictivas. A diferencia de la cocaína, las anfetaminas entran en los terminales nerviosos de dopamina a través del DAT e interactúan con un segundo objetivo, el transportador vesicular de monoaminas (VMAT), para liberar DA en el citoplasma y de allí, a través del DAT, liberarla a la sinapsis.

†El alcohol se une a otras muchas dianas proteicas (p. ej., varios tipos de canales iónicos), e influye en ellas, por lo que puede contribuir también a sus acciones globales.

Modificado de Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:565-598.

apareamiento. Una definición operativa sencilla de recompensa es la de un estímulo que desencadena conductas de aproximación y consumación. Diversos circuitos neuronales interconectados, bien conservados a lo largo de la evolución, controlan las respuestas del individuo a estímulos de recompensa y aversión (e-fig. 27-1). Las neuronas dopaminérgicas del área tegmentaria ventral del mesencéfalo y su principal objetivo, las neuronas del núcleo *accumbens* en el cuerpo estriado ventral, actúan como un reóstato que detecta y dirige las respuestas ante recompensas y amenazas. La amígdala y el hipocampo son esenciales para formar recuerdos relacionados con la recompensa y el miedo. El cuerpo estriado dorsal (núcleo caudado y putamen) interviene en comportamientos y hábitos aprendidos. Por último, varias regiones de la corteza prefrontal ejercen control sobre estos sistemas subcorticales. La adicción supone un funcionamiento anómalo de todo este circuito.[9,10]

El neurotransmisor dopamina, liberado a partir de las terminaciones nerviosas del área tegmentaria ventral en el núcleo *accumbens*, desempeña un papel clave (no exclusivo) en la conexión entre recompensas y señales asociadas a la recompensa, por un lado, y respuestas adaptativas de búsqueda de recompensa, por otro. En los animales, la implantación de electrodos permite registrar la activación de neuronas liberadoras de dopamina; es posible utilizar catéteres de microdiálisis y métodos electroquímicos para detectar la dopamina liberada por las terminaciones presinápticas. En el ser humano, la tomografía por emisión de positrones (PET) permite realizar mediciones indirectas de la liberación de dopamina mediante la observación del desplazamiento de un ligando del receptor de dopamina D_2 emisor de positrones, previamente unido a receptores tras un estímulo o tras la administración de un fármaco. Estos métodos muestran que las recompensas naturales causan activación de las neuronas en el área tegmentaria ventral y liberación de dopamina en el núcleo *accumbens* y otras regiones del prosencéfalo. Cuando la acción de la dopamina no tiene lugar debido a lesiones en las neuronas dopaminérgicas, bloqueo de los receptores postsinápticos de dopamina o inhibición de la síntesis de esta, las recompensas dejan de motivar las conductas necesarias para obtenerlas.

La función de la dopamina se ha determinado en pacientes con enfermedad de Parkinson (cap. 378), que es el resultado de la muerte de neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo; no obstante, las neuronas en el seno de la sustancia negra, que se proyectan hacia el cuerpo estriado dorsal, resultan más gravemente afectadas que las neuronas dentro del área tegmentaria ventral. Los pacientes suelen recibir tratamiento con L-dopa, un precursor de la dopamina, pero al avanzar la enfermedad se hacen necesarios otros fármacos, entre ellos agonistas del receptor selectivo D_2 de dopamina. Una minoría de pacientes tratados con estos agonistas del receptor D_2 de dopamina desarrollan nuevas conductas de riesgo orientadas a un objetivo, como ludopatía o compra compulsiva. Estas conductas cesan en general cuando se retira el agonista del receptor D_2 de dopamina, supuestamente porque estos agentes pueden combinarse con la dopamina endógena de las neuronas conservadas del área tegmentaria ventral para sobreestimular el núcleo *accumbens* y otros componentes del circuito de recompensa. Estas observaciones no solo subrayan la función de la dopamina en la motivación y la búsqueda de recompensa, sino que indican que las adicciones conductuales comparten sustratos neurales con la drogadicción.[11,12]

El patrón exacto de activación de las neuronas dopaminérgicas y la liberación sináptica resultante de dopamina en los circuitos del prosencéfalo modelan la conducta para potenciar al máximo la futura recompensa. En estado basal, las neuronas dopaminérgicas muestran un patrón tónico lento de activación. Cuando se presenta una recompensa que es nueva, inesperada o mayor de la esperada, un estallido fásico de activación de las neuronas dopaminérgicas origina un incremento transitorio de la dopamina sináptica. Cuando, a partir de señales conocidas, se prevé una recompensa y esta es exactamente como se esperaba, el cambio respecto del patrón tónico de activación es menor, es decir, existe solo una pequeña liberación adicional de dopamina. Cuando una recompensa prevista es ignorada o menor de la esperada, las neuronas dopaminérgicas detienen su activación en niveles situados por debajo de su índice tónico. Los incrementos fásicos de la dopamina sináptica indican que la situación es mejor de lo que se esperaba, facilitan el aprendizaje de nueva información predictiva y conectan las señales predictivas que se acaban de conocer con una acción.

La dopamina no es el único neurotransmisor que señala una recompensa. Otros neurotransmisores, como la acetilcolina, los péptidos opioides endógenos (p. ej., encefalina y endorfina) y las sustancias lipídicas endógenas denominadas endocannabinoides (porque las drogas cannabinoides como la marihuana son agonistas de sus receptores), son liberados también en el circuito de recompensa en respuesta a recompensas naturales.

PROPIEDADES DE LAS DROGAS ADICTIVAS

Las drogas adictivas son químicamente diferentes entre sí e interactúan con distintas moléculas diana en el sistema nervioso (v. tabla 27-1). También muestran importantes diferencias en cuanto a muchos de sus efectos fisiológicos y conductuales.[13-15] Por ejemplo, la cocaína y las anfetaminas son estimulantes que aumentan la agitación, pueden causar ansiedad y, en dosis bajas, potencian el rendimiento cognitivo. El alcohol, que es un depresor, es ansiolítico en dosis bajas y degrada el rendimiento cognitivo. La heroína y otros opioides, que son analgésicos, causan somnolencia, estreñimiento y contracción pupilar. El efecto conductual compartido de todas las drogas adictivas es la posibilidad, en personas vulnerables, de provocar consumo compulsivo. La propiedad farmacológica compartida que es un mediador importante en la adicción es la capacidad de aumento de los niveles de dopamina sináptica en el núcleo *accumbens* y otras regiones del prosencéfalo. Por ejemplo, la cocaína bloquea el transportador de dopamina, que normalmente limpia las sinapsis de dopamina. Las anfetaminas pueden causar transporte inverso de dopamina a las sinapsis a través del transportador de dopamina. Los opioides, la nicotina, los cannabinoides y el alcohol inducen liberación de dopamina y, a través de diferentes mecanismos iniciales, estimulan las neuronas dopaminérgicas del área tegmentaria ventral o las liberan del control inhibidor en reposo. Las tres primeras de estas sustancias inducen una recompensa a través de mecanismos no ligados a la dopamina (es decir, por activación de receptores colinérgicos, opioides o cannabinoides). En comparación, el alcohol afecta directamente a los receptores del ácido γ-aminobutírico y el glutamato dentro del circuito de recompensa (v. tabla 27-1).

Recompensas naturales, como el alimento o las oportunidades sexuales, regulan la activación de las neuronas dopaminérgicas a través de información sensitiva muy procesada, tanto externa como interoceptiva. Las drogas adictivas se saltan este tipo de procesado de la información, actuando directamente sobre las proteínas que controlan la dopamina y otras señales del circuito de recompensa. Actuando a través de estos mecanismos farmacológicos directos, las drogas adictivas producen normalmente mayores cantidades de dopamina sináptica y otros neurotransmisores relacionados con la recompensa durante períodos de tiempo más prolongados que las recompensas naturales. Además, las drogas adictivas generan una señal patológica de aprendizaje, al obstaculizar las pausas en la activación de las neuronas dopaminérgicas y otras neuronas, incluso cuando el consumo de la droga resulta menos agradable de lo esperado o incluso aversivo. Por ejemplo, cuando la inhalación de humo provoca en el fumador tos dolorosa, cabría esperar que el cerebro señalara esa experiencia, que es peor de lo que se esperaba, con disminución en la tasa de activación de las neuronas del área tegmentaria ventral. Sin embargo, dado que la nicotina causa liberación de dopamina, independiente de la experiencia real del fumador, los circuitos de recompensa, no accesibles a la introspección consciente, siguen recibiendo un mensaje positivo que refuerza el deseo y el consumo de nicotina. En resumen, las drogas adictivas, en virtud de sus efectos sobre la dopamina y neurotransmisores relacionados, siempre indican que la experiencia es «mejor de lo esperado».

PLASTICIDAD NEURONAL INDUCIDA POR DROGAS EN LA ADICCIÓN

La investigación neurobiológica sobre la adicción se ha centrado significativamente en los aspectos compulsivos del consumo de drogas, en la capacidad de señales específicas para activar el deseo y la búsqueda de la droga, en su consumo compulsivo y en la prolongada persistencia de estrés y de riesgo de recaída dependiente de la señal. Como se ha descrito, el consumo compulsivo de drogas y la fuerza de las señales asociadas a la droga reflejan el asalto al circuito de recompensa del cerebro por parte de la droga. La persistencia de la adicción refleja cambios a largo plazo en las neuronas y las sinapsis, así como en los circuitos en los que interactúan. Estas alteraciones de larga duración en la expresión de genes pueden atribuirse a mecanismos epigenéticos inducidos por drogas, como modificaciones de la cromatina.[16]

Los cambios a largo plazo en la expresión génica pueden hacer que la persona adicta se torne propensa al estrés y pueden derivar en modificaciones persistentes en el estado hedónico y en la regulación del estado de ánimo que motiva el consumo de drogas. No obstante, los cambios en la expresión génica no explican por sí mismos la capacidad de señales muy específicas para activar la búsqueda de droga o, si la búsqueda se ve impedida, un intenso deseo subjetivo de droga. La capacidad de señales específicas para activar el deseo y la búsqueda de droga se basa en recuerdos asociativos a largo plazo, consolidados bajo la influencia de la dopamina y otras señales de recompensa, en parte a través de cambios en la expresión génica.[17,18] La formación de la memoria a largo plazo es quizás uno de los cambios más persistentes en la función cerebral que se producen en la vida adulta. Los sustratos neuronales de la memoria son propensos a incluir alteraciones del peso sináptico, como potenciación a largo plazo o depresión a largo plazo, y remodelado físico de espinas dendríticas.

Las señales que pueden reiniciar el consumo de drogas son estímulos ambientales (p. ej., contacto con personas con las que se han consumido drogas, parafernalia que rodea al consumo) y sensaciones corporales. Dado que las drogas adictivas incrementan la dopamina sináptica y otros neurotransmisores relacionados con la recompensa como resultado de sus acciones farmacológicas directas –de hecho, producen señales de recompensa excesivas y distorsionadas–, el cerebro recibe un poderoso impulso para conectar las circunstancias en las que se ha consumido la droga con la motivación para consumirla de nuevo. Las sustancias adictivas activan también factores de transcripción, como la proteína de unión al elemento de respuesta de monofosfato de adenosina cíclico, y alteran la composición de los complejos de la proteína activadora 1 en los circuitos de recompensa del encéfalo.[19] La cocaína, los opioides y otras sustancias adictivas regulan en dirección 3' muchos genes de estos y otros factores de transcripción. Incluso si la droga ya ha dejado de producir placer, estas señales siguen reforzando el deseo y la búsqueda de la misma. Por otro lado, la autenticidad y la magnitud de estas señales confieren a las drogas una marcada ventaja sobre recompensas naturales y otros objetivos aprendidos, como las actividades prosociales.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

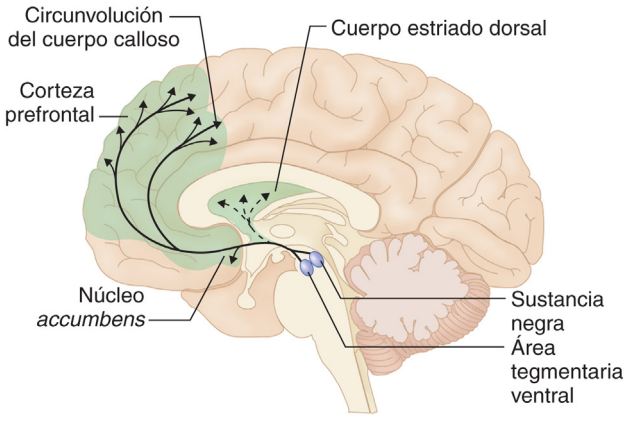

E-FIGURA 27-1. Circuitos de recompensa en el cerebro. Las principales proyecciones dopaminérgicas hacia el prosencéfalo que subyacen a la recompensa cerebral aparecen superpuestas en este esquema del cerebro humano: proyecciones desde el área tegmentaria ventral hacia el núcleo *accumbens,* la amígdala (no mostrada), el hipocampo (no mostrado) y la corteza cerebral prefrontal. Se muestran también proyecciones desde la sustancia negra hacia el cuerpo estriado dorsal (núcleo caudado, putamen y estructuras relacionadas) que intervienen en la creación del hábito y el consumo de drogas. (Tomado de Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:565-598.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Lüscher C, Robbins TW, Everitt BJ. The transition to compulsion in addiction. *Nat Rev Neurosci*. 2020;21:247-63.
2. Welsch L, Bailly J, Darcq E, Kieffer BL. The negative affect of protracted opioid abstinence: progress and perspectives from rodent models. *Biol Psychiatry*. 2020;87:54-63.
3. Koob GF. Drug addiction: hyperkatifeia/negative reinforcement as a framework for medications development. *Pharmacol Rev*. 2021;73:163-201.
4. Quigley JA, Logsdon MK, Turner CA, Gonzalez IL, Leonardo NB, Becker JB. Sex differences in vulnerability to addiction. *Neuropharmacology*. 2021;187:108491.
5. Bogdan R, Hatoum AS, Johnson EC, et al. The genetically informed neurobiology of addiction (GINA) model. *Nat Rev Neurosci*. 2023;24:40-57.
6. Johnson EC, Demontis D, Thorgeirsson TE, et al. A large-scale genome-wide association study meta-analysis of cannabis use disorder. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:1032-45.
7. Sherva R, Zhu C, Wetherill L, et al. Genome-wide association study of phenotypes measuring progression from first cocaine or opioid use to dependence reveals novel risk genes. *Explor Med*. 2021;2:60-73.
8. Farris SP, Mayfield RD. Epigenetic and non-coding regulation of alcohol abuse and addiction. *Int Rev Neurobiol*. 2021;156:63-86.
9. Nestler EJ, Lüscher C. The molecular basis of drug addiction: linking epigenetic to synaptic and circuit mechanisms. *Neuron*. 2019;102:48-59.
10. Nall RW, Heinsbroek JA, Nentwig TB, Kalivas PW, Bobadilla AC. Circuit selectivity in drug versus natural reward seeking behaviors. *J Neurochem*. 2021;157:1450-72.
11. Antons S, Brand M, Potenza MN. Neurobiology of cue-reactivity, craving, and inhibitory control in non-substance addictive behaviors. *J Neurol Sci*. 2020;415:116952.
12. Yao YW, Zhang JT, Fang XY, Liu L, Potenza MN. Reward-related decision-making deficits in internet gaming disorder: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2022;117:19-32.
13. Ferland JN, Hurd YL. Deconstructing the neurobiology of cannabis use disorder. *Nat Neurosci*. 2020;23:600-10.
14. Volkow ND, Blanco C. The changing opioid crisis: development, challenges and opportunities. *Mol Psychiatry*. 2021;26:218-33.
15. Picciotto MR, Kenny PJ. Mechanisms of nicotine addiction. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2021;11:a039610.
16. Lepack AE, Werner CT, Stewart AF, et al. Dopaminylation of histone H3 in ventral tegmental area regulates cocaine seeking. *Science*. 2020;368:197-201.
17. Lewis M. Brain change in addiction as learning, not disease. *N Engl J Med*. 2018;379:1551-60.
18. Zinsmaier AK, Dong Y, Huang YH. Cocaine-induced projection-specific and cell type-specific adaptations in the nucleus accumbens. *Mol Psychiatry*. 2022;27:669-86.
19. Teague CD, Nestler EJ. Key transcription factors mediating cocaine-induced plasticity in the nucleus accumbens. *Mol Psychiatry*. 2022;27:687-709.

28 FÁRMACOS INMUNOMODULADORES

ANNE R. BASS Y INEZ ROGATSKY

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

A pesar de la disponibilidad de tratamientos biológicos específicos (cap. 29), los fármacos inmunomoduladores siguen siendo la base del tratamiento de muchas enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, la artritis inflamatoria juvenil, la artritis psoriásica y el lupus eritematoso sistémico (tabla 28-1). Cuando se utilizan para las enfermedades reumáticas, estos agentes suelen denominarse fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Estos fármacos, de biodisponibilidad oral y relativamente económicos, se dirigen hacia procesos intracelulares importantes para la supervivencia y/o la función de las células inmunitarias. Muchos de ellos, aunque no todos, son inmunodepresores, es decir, predisponen a los pacientes a la infección. Con excepción de los glucocorticoides, los fármacos inmunomoduladores sintéticos son de acción lenta y generalmente tardan 2-3 meses en ejercer su efecto terapéutico. Algunos inmunomoduladores sintéticos han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. para un grupo reducido de enfermedades, pero se utilizan más extensamente en la práctica clínica. Por ejemplo, la FDA ha aprobado el micofenolato mofetilo para la prevención del rechazo del trasplante, pero a menudo se emplea para tratar el lupus eritematoso sistémico.

GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides, introducidos por primera vez en la práctica clínica a comienzos de los años cincuenta, siguen siendo uno de los tipos de medicamentos más recetados en todo el mundo, sobre todo por sus propiedades inmunodepresoras y antiinflamatorias, extremadamente potentes, y por su muy bajo coste. A pesar de su eficacia, los graves efectos secundarios asociados al uso de glucocorticoides impulsaron la carrera en busca de compuestos «selectivos», menos tóxicos, similares a los glucocorticoides; sin embargo, todavía no se dispone de glucocorticoides de nueva generación de este tipo. Una diferencia fundamental que distingue a los glucocorticoides de otros antiinflamatorios es que están inspirados en hormonas esteroideas endógenas que desempeñan numerosas funciones en la fisiología normal de los mamíferos. De ahí que los «efectos adversos» de su administración no sean «inesperados», sino que reflejan respuestas esperadas de los sistemas biológicos que reciben estas hormonas por encima de sus concentraciones fisiológicas e independientemente del ciclo circadiano normal de secreción. Los glucocorticoides endógenos se forman a partir del colesterol en la corteza suprarrenal junto con los mineralocorticoides, de estructura muy similar (el término unificador *corticoesteroides* se refiere a ambos tipos de moléculas). Estas hormonas actúan a través de los receptores de glucocorticoides y de mineralocorticoides, respectivamente; sin embargo, el principal glucocorticoide endógeno, el cortisol, puede unirse a ambos receptores. La mayoría de los glucocorticoides sintéticos utilizados en clínica tienen una afinidad mucho mayor por los receptores de glucocorticoides.[1]

RECEPTOR DE GLUCOCORTICOIDES

El gen del receptor humano de glucocorticoides *(NR3C1)* codifica la proteína principal GRα de 795 aminoácidos, que es responsable de la mayoría de las actividades de los glucocorticoides, y una variante de corte y empalme GRβ, que difiere de GRα en su único C-terminal más allá del aminoácido 728 y que no se une a la hormona. La importancia fisiológica de la isoforma β ha sido objeto de debate, y probablemente difiere entre los tipos celulares dependiendo de la medida en que se exprese dicha isoforma; se ha comunicado que actúa como un inhibidor dominante negativo de GRα en ciertas situaciones. Además, los sitios alternativos de inicio de la traducción de GRα pueden dar lugar a diferentes combinaciones de isoformas, presentes en distintos tejidos. La proteína GRα es miembro de la familia de los receptores nucleares, la mayor familia de factores de transcripción en los mamíferos. Tras la activación por su ligando hormonal endógeno o sintético, la proteína GRα unida a la proteína de choque térmico citoplásmica sufre cambios estructurales y translocación al núcleo celular, donde se une directamente al ADN (generalmente, a una secuencia palindrómica específica conocida como elemento de respuesta a glucocorticoides), o bien se fija al ADN mediante interacciones proteicas con otros reguladores unidos al ADN, en particular de las familias de la proteína activadora 1 (AP1) y del factor nuclear κB (NF-κB) (fig. 28-1). En ambos casos, la GRα puede activar o inhibir la transcripción. Sin embargo, por lo general, la unión de GRα a los elementos palindrómicos de respuesta a los glucocorticoides conduce a la activación de los genes asociados, mientras que la unión al AP1/NF-κB reprime la transcripción de sus genes diana (v. fig. 28-1). Las propiedades antiinflamatorias e inmunodepresoras de los glucocorticoides resultan tanto de la activación directa de los antiinflamatorios (interleucina [IL] 10, fosfatasa 1 de doble especificidad [Dusp1], leucina-zipper [Gilz] inducible por glucocorticoides, TNFAIP3/A20 y otros) como de la represión de los genes proinflamatorios impulsados por AP1- y/o NF-κB.

Las consecuencias, extremadamente amplias, de las acciones de los glucocorticoides se derivan del hecho de que la proteína GRα se expresa esencialmente en todas las células del organismo. En cada tipo de célula, el receptor de glucocorticoides activa y reprime cientos de genes, dando lugar a efectos fisiológicos específicos. Recientes análisis del genoma completo de la unión de GRα y de los transcriptomas regulados por glucocorticoides revelaron un sorprendente nivel de especificidad en las acciones del receptor de glucocorticoides, de tal modo que incluso en tipos celulares estrechamente relacionados (p. ej., diferentes tipos de leucocitos), los genes regulados por el receptor de glucocorticoides muestran un solapamiento de apenas el 15%. Este hallazgo indica que las variables específicas de la célula (p. ej., el empaquetamiento de la cromatina y la accesibilidad a la unión del factor de transcripción), la composición de las proteínas accesorias que interactúan con GRα (p. ej., coactivadores y correpresores que se asocian con GRα de forma específica para la célula y el sitio de unión) y el estado fisiológico de la célula desempeñan papeles importantes en la especificación de la función glucocorticoide (v. fig. 28-1).

TABLA 28-1 PAUTAS RECOMENDADAS DE REDUCCIÓN PROGRESIVA DE LA DOSIS DE GLUCOCORTICOIDES SUJETAS A VARIABILIDAD INDIVIDUAL Y QUE REQUIEREN EL CONTROL DE LA RESPUESTA CLÍNICA DE LOS PACIENTES*

DOSIS DE INICIO DE PREDNISONA (O SU EQUIVALENTE)	REDUCCIÓN PROGRESIVA DE LA DOSIS DIARIA
> 40 mg/día	5-10 mg/día cada 1-2 semanas
20-40 mg/día	5 mg/día cada 1-2 semanas
10-19 mg/día	2,5 mg/día cada 2-3 semanas
5-9 mg/día	1 mg/día cada 2-4 semanas
< 5 mg/día	0,5 mg/día cada 2-4 semanas

*Las pautas recomendadas pueden modificarse en cada paciente concreto, dependiendo de la enfermedad y de la duración del tratamiento con glucocorticoides.
Adaptado de Guerrero Pérez F, Marengo AP, Villabona Artero CV. The unresolved riddle of glucocorticoid withdrawal. *J Endocrinol Invest.* 2017;40:1175-1181.

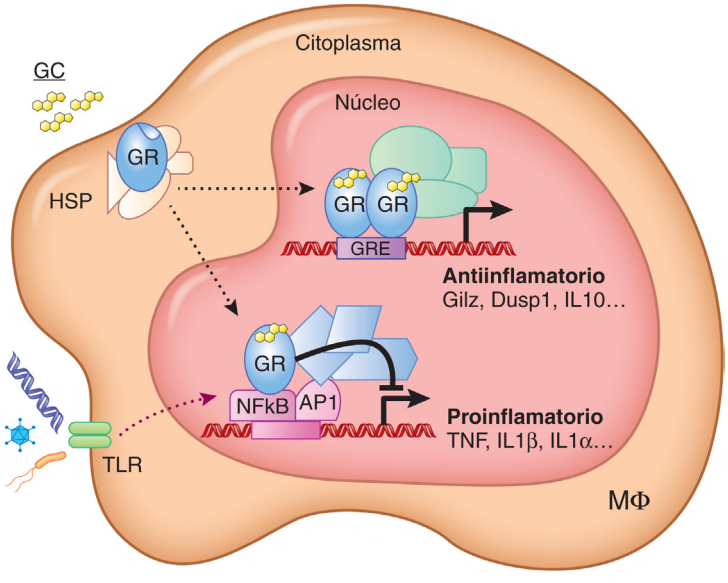

FIGURA 28-1. Vía de señalización del receptor de glucocorticoides (GR). El GR no unido a ligando es citoplásmico y forma complejos con proteínas de choque térmico (HSP) que mantienen su competencia para la unión del ligando glucocorticoide (GC). Cuando se une al GC, el GR experimenta un cambio estructural, con translocación al núcleo, y se asocia con elementos genómicos específicos de respuesta a los glucocorticoides (GRE) (dos semisitios hexaméricos cabeza-cola [invertidos] separados por tres pares de bases) o se une al ADN mediante interacciones proteína:proteína con AP1 y NF-κB, los factores de transcripción proinflamatorios efectores secuencia abajo (en dirección 3′) de los receptores de tipo *toll* (TLR). En cada uno de estos casos existen una serie de proteínas coactivadoras y correpresoras que se asocian a GR de manera específica para cada sitio de unión. Se enumeran algunas proteínas codificadas por genes activados y reprimidos por el GR en un macrófago (MΦ) mediante unión directa al ADN y fijación, respectivamente. AP1, proteína activadora 1; IL, interleucina; NF-κB, potenciador de la cadena ligera del factor nuclear κ de los linfocitos B activados; TNF, factor de necrosis tumoral.

EFECTOS FISIOLÓGICOS Y FARMACOLÓGICOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN DIFERENTES TEJIDOS

Glucocorticoides e inflamación

Uno de los efectos más conocidos que subyace al uso generalizado de los glucocorticoides es la supresión de la inflamación. Este efecto se deriva de la drástica reducción de la transcripción de genes que codifican citocinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral [TNF], IL-1α, IL-1β, IL-12p40, IL-6), quimiocinas (Cxcl10, Ccl2, Ccl3, Ccl4, Ccl5) y moléculas de adhesión celular (ICAM, ELAM), junto con otros mediadores de la inflamación (como los producidos a través de la actividad de la ciclooxigenasa 2 y la fosfolipasa A2: prostaglandinas, leucotrienos y metabolitos del ácido araquidónico) producidos por macrófagos, células endoteliales, fibroblastos y otros tipos de células. Estos cambios proporcionan un entorno menos inflamatorio, lo que reduce la circulación y el número de leucocitos y linfocitos, debido a la disminución de la proliferación y al aumento de la apoptosis de ciertos subgrupos de células. Cabe señalar que la apoptosis mediada por los receptores de glucocorticoides, concretamente la de los linfocitos inmaduros y transformados, convierte a los glucocorticoides en el fármaco de elección para numerosas neoplasias malignas hematológicas.

Desde el punto de vista fisiológico, la producción de glucocorticoides en condiciones inflamatorias se desencadena a través de la activación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS) por la señalización de citocinas inflamatorias cuando fallan los mecanismos locales de control de la inflamación. Este efecto es transitorio y autolimitado, debido al circuito de retroalimentación negativa hacia el hipotálamo, que inhibe la actividad excesiva del eje HHS.[2] Desde el punto de vista farmacológico, la administración prolongada o en dosis elevadas de glucocorticoides no es susceptible de inhibición mediada por el eje HHS y puede provocar inmunodepresión y una mayor propensión a las infecciones. Es importante señalar que el efecto de los glucocorticoides sobre los tipos de células inmunitarias no es depresor de manera indiscriminada, sino modulador y, en general, favorece las respuestas de los linfocitos T de tipo Th2, a la vez que deprime las de Th1; del mismo modo, los glucocorticoides inhiben la función de los macrófagos inflamatorios a la vez que promueven el compromiso de los macrófagos con el fenotipo homeostático antiinflamatorio.

Glucocorticoides y metabolismo en el hígado, el tejido adiposo y el músculo

Como su nombre indica, los glucocorticoides endógenos son mediadores fundamentales en el metabolismo de la glucosa, así como de lípidos y proteínas. En el hígado, los glucocorticoides son esenciales para mantener concentraciones normales de glucosa sanguínea en ayunas, al despertar y en los períodos de estrés, en parte aumentando la capacidad de respuesta hepática al glucagón. Ello se produce a través de la estimulación de la gluconeogenia (de hecho, el GR activa los genes que codifican enzimas limitantes de velocidad de la gluconeogenia, como *PEPCK*). Se ha considerado también la intervención de los glucocorticoides en la regulación del metabolismo de los ácidos grasos en el hígado. En el tejido adiposo, los glucocorticoides aumentan la diferenciación de los adipocitos y disminuyen la lipólisis tras una exposición crónica; el resultado es el favorecimiento de la acumulación de grasa visceral. Por último, en el músculo esquelético, los glucocorticoides inhiben la síntesis de proteínas a la vez que promueven la proteólisis para proporcionar aminoácidos destinados a la gluconeogenia.

Los efectos sistémicos compuestos del exceso de glucocorticoides en los tejidos metabólicos clave –el hígado, el tejido adiposo y el músculo– resultan quizá más patentes en los pacientes con síndrome de Cushing (cap. 208) resultante de adenomas hipofisarios o corticosuprarrenales o de la administración a largo plazo de medicamentos glucocorticoides. Estos efectos consisten en intolerancia a la glucosa debido al aumento de la gluconeogenia hepática y al antagonismo de los efectos de la insulina sobre la utilización periférica de la glucosa, hiperglucemia basal y posprandial, y reducción de la sensibilidad a la insulina,[3] signos característicos de la diabetes de tipo 2 y del síndrome metabólico (cap. 210). Los pacientes con síndrome de Cushing a menudo presentan dislipidemia debido tanto al incremento de las concentraciones de triglicéridos y colesterol total como a la diferenciación de los adipocitos en el tejido adiposo visceral, lo que finalmente provoca adiposidad centrípeta. Por último, los efectos catabólicos de concentraciones elevadas de glucocorticoides circulantes en el músculo provocan atrofia y debilidad del músculo esquelético.

Glucocorticoides y sistema cardiovascular

Los glucocorticoides son necesarios para mantener el volumen sanguíneo y la presión arterial, así como el tono arteriolar y el gasto cardíaco normales. En consecuencia, la exposición sostenida a dosis elevadas de glucocorticoides provoca un aumento de la presión arterial, un efecto observado tanto en pacientes con síndrome de Cushing como en personas tratadas con glucocorticoides. Cabe destacar que, en el síndrome de Cushing, una parte de este efecto es consecuencia del aumento de la retención de agua y sodio por los riñones, una acción de los receptores de mineralocorticoides, en lugar de los receptores de glucocorticoides, activados por el cortisol endógeno. Sin embargo, los glucocorticoides sintéticos que carecen de cualquier actividad de unión a los receptores de mineralocorticoides tienen un efecto independiente mediado por el receptor de glucocorticoides sobre la presión arterial, al inhibir la producción de vasodilatadores (p. ej., prostaglandinas y óxido nítrico endotelial), al tiempo que estimulan la capacidad de respuesta a los vasoconstrictores (p. ej., vasopresina y catecolaminas) y aumentan la expresión de los receptores de angiotensina II, incrementando en última instancia la resistencia vascular periférica (cap. 64).

Glucocorticoides y huesos

Dos de los efectos adversos más debilitantes del tratamiento con glucocorticoides son la osteoporosis (cap. 225)[4] y la osteonecrosis (cap. 229). Los glucocorticoides tienen todo un espectro de funciones en la fisiología ósea normal, al actuar sobre los dos tipos de células clave: los osteoblastos y los osteoclastos (cap. 225). Los glucocorticoides son necesarios para el crecimiento y el remodelado normales del hueso; estimulan la osteoclastogenia, en parte, mediante la activación de la expresión del ligando de RANK, un factor de crecimiento fundamental para la maduración del osteoclasto, al tiempo que inhiben la expresión de su receptor señuelo, la osteoprotegerina, en los osteoblastos y las células estromales circundantes, lo que provoca finalmente resorción ósea. Al mismo tiempo, los glucocorticoides inhiben la proliferación y diferenciación de los osteoblastos (al cambiar la diferenciación de las células estromales de osteoblastos a adipocitos) y promueven su apoptosis. Clínicamente, estas actividades pueden provocar una pérdida ósea significativa y un mayor riesgo de fracturas, especialmente con el uso prolongado (> 3 meses) de corticoesteroides orales o altas dosis acumuladas de potentes corticoesteroides tópicos.[5] Afortunadamente, sin embargo, estos efectos pueden atenuarse mediante la administración conjunta de bisfosfonatos, denosumab (un inhibidor del ligando de RANK, en dosis de 60 mg por vía subcutánea cada 6 meses) o teriparatida (una hormona paratiroidea recombinante, administrada en dosis de 20 µg diarios por vía subcutánea).[A1]

Glucocorticoides y sistema nervioso central

Se sabe desde hace tiempo que, en concentraciones normales, los glucocorticoides son fundamentales en el hipocampo, donde facilitan la memoria y el aprendizaje. También existen numerosas pruebas de que un exceso de glucocorticoides (incluidos los glucocorticoides endógenos durante un período sostenido de estrés) se asocia con disminución de la celularidad del hipocampo, deterioro de la memoria y cambios en el estado de ánimo, la cognición y el razonamiento. Del mismo modo, aunque unos niveles adecuados de glucocorticoides son protectores frente al estrés traumático agudo, el tratamiento repetido con altas dosis de glucocorticoides imita el estrés crónico e induce el alargamiento dendrítico en la amígdala basolateral, una región responsable del desarrollo del miedo, la ansiedad y la agresividad. En particular, las pruebas experimentales también muestran que la exposición del cerebro a mayores cantidades de glucocorticoides en los primeros años de vida, o incluso en el útero, puede tener consecuencias duraderas para el eje HHS y los procesos regulados por glucocorticoides, como el metabolismo y la función cardiovascular.

En general, mientras que la secreción de glucocorticoides fisiológica, diurna o inducida por estrés agudo es esencial para las funciones cerebrales normales y la protección frente al daño inducido por el estrés, los niveles elevados sostenidos de glucocorticoides causan un espectro de patologías del sistema nervioso central cuya gravedad depende de la dosis, la duración y el momento de la exposición, así como de los factores genéticos, epigenómicos y ambientales en juego.

Uso clínico

Los glucocorticoides han sido aprobados para su uso en una amplia variedad de afecciones inflamatorias, dentro de unos límites de dosis y duraciones. Se utilizan para el tratamiento a corto plazo de brotes de enfermedades, como en pacientes con asma, gota, artritis reumatoide, artritis inflamatoria juvenil o artritis psoriásica, y en pacientes que experimentan reacciones alérgicas agudas. Un ciclo corto de corticoesteroides también mejora los resultados en pacientes con enfermedades por coronavirus 2019 (cap. 337) sometidos a ventilación mecánica. Otras afecciones requieren un uso sostenido de glucocorticoides para mantener la remisión de la enfermedad, como la sarcoidosis, la colitis ulcerosa, el eccema, la glomerulonefritis con cambios mínimos, el lupus eritematoso sistémico, la dermatomiositis, la arteritis temporal y la polimialgia reumática. Las dosis bajas (≤ 10 mg) suelen ser adecuadas para la artritis reumatoide y la polimialgia reumática, mientras que las dosis altas (p. ej., prednisona 1 mg/kg) son necesarias para el tratamiento agudo de la arteritis de células gigantes, la nefritis lúpica y la dermatomiositis. Los glucocorticoides inhalados se utilizan para el tratamiento del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, mientras que los glucocorticoides intraarticulares se emplean para controlar los síntomas articulares localizados en pacientes con artritis inflamatoria y artrosis. Sin embargo, las inyecciones intraarticulares repetidas de glucocorticoides pueden asociarse a una pérdida más rápida de cartílago en pacientes con artrosis. Por último, los glucocorticoides se administran por vía tópica para el tratamiento de la psoriasis, el eccema y otras afecciones cutáneas.

El manejo de los glucocorticoides en el período perioperatorio de pacientes en tratamiento esteroideo crónico se ha basado tradicionalmente en el supuesto de que siempre se requiere un incremento de la dosis suprafisiológica, para evitar el desarrollo de insuficiencia suprarrenal. Esta práctica debe reservarse para situaciones especiales, basándose en los resultados negativos de un pequeño número de ensayos aleatorizados destinados a probar esta suposición y en la experiencia clínica más reciente, así como

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en los riesgos de hipertensión, retención de líquidos, hiperglucemia e infección que aparecen con el empleo sistemático de altas dosis de glucocorticoides adicionales. En caso de: 1) intervenciones de cirugía mayor; 2) presencia de hipotensión refractaria al volumen, o 3) pacientes que requieren terapia de sustitución fisiológica crónica por insuficiencia suprarrenal, se ha recomendado que los pacientes reciban su dosis de esteroides hasta el momento justo de la cirugía, seguida de la administración de 50 a 100 mg de hidrocortisona por vía intravenosa iniciada antes de la cirugía, para seguir luego en el postoperatorio con una infusión continua de 200 mg durante 24 h o de 50 a 100 mg repetidos cada 8 h, durante un máximo de 48 a 72 (considerando la tasa de secreción normal conocida de cortisol de 75 a 150 mg diarios durante la anestesia y la cirugía mayor).[6] Cualquiera de estos regímenes debe ir seguido inmediatamente por la sustitución con la terapia oral de glucocorticoides del paciente. Por el contrario, los glucocorticoides suplementarios perioperatorios no están indicados para intervenciones quirúrgicas menores o de intensidad intermedia, para pacientes que estén tomando prednisona (o equivalente) de forma crónica en dosis de 10 mg o menos al día, para pacientes que tomen esteroides cada 2 días o para pacientes que solo utilicen esteroides de administración tópica. En todos estos casos, los médicos deben reaccionar inmediatamente, administrando glucocorticoides exógenos en caso de hipotensión postoperatoria inesperada u otras manifestaciones de insuficiencia corticosuprarrenal. Las recomendaciones para retirar el tratamiento esteroideo suprafisiológico perioperatorio en los escenarios arriba descritos no son aplicables a pacientes en tratamiento sustitutivo crónico con glucocorticoides por insuficiencia suprarrenal ni, en general, ante cualquier tipo de cirugía en niños tratados con glucocorticoides de forma crónica.

Toxicidad y control

La toxicidad de los glucocorticoides depende de la dosis y de la duración. Incluso los glucocorticoides inhalados para el asma (cap. 75) tienen efectos secundarios metabólicos,[7] y un ciclo breve de tratamiento con glucocorticoides orales en dosis elevadas multiplica aproximadamente por tres el riesgo a corto plazo de hemorragia gastrointestinal, insuficiencia cardíaca y sepsis.[8] Los efectos tóxicos más frecuentes comprenden aumento de peso, síndrome de Cushing, osteoporosis, osteonecrosis, diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, cataratas subcapsulares posteriores, aumento de la presión intraocular, fragilidad cutánea, mala cicatrización de las heridas, hemorragia y perforación digestivas, cambios del estado de ánimo, miopatía y predisposición a la infección, incluidas las infecciones oportunistas. Los glucocorticoides administrados a los niños también pueden provocar un retraso del crecimiento. Se debe aconsejar a los pacientes que inician tratamiento con glucocorticoides que tomen suplementos de calcio y vitamina D; los tratamientos adicionales para prevenir la osteoporosis dependen de la dosis y de la duración previstas del tratamiento con glucocorticoides, así como de la edad del paciente y del riesgo basal de osteoporosis.

Dado que los pacientes que reciben glucocorticoides exógenos pueden desarrollar una insuficiencia suprarrenal secundaria, la dosis de glucocorticoides debe reducirse gradualmente para adaptarse a una lenta recuperación de la función suprarrenal (v. tabla 28-1). Los distintos regímenes de disminución progresiva de los glucocorticoides en diferentes enfermedades se basan en pruebas de muy baja calidad. Teniendo en cuenta la considerable variación individual en la respuesta a la reducción progresiva, es poco probable que en un futuro próximo se establezca un programa seguro y uniforme de reducción progresiva de los glucocorticoides aplicable a todos los pacientes, como se ha reseñado recientemente. Una revisión sistemática de amplia base estimó que el riesgo de insuficiencia suprarrenal clínica o subclínica tras la retirada de los glucocorticoides era de aproximadamente el 30% tras el uso de diversos tipos de glucocorticoides en varias enfermedades subyacentes. El problema de esta tasa aparentemente elevada de insuficiencia suprarrenal se agrava por la dificultad que entraña su reconocimiento, porque, en general, los síntomas y signos son inespecíficos (p. ej., náuseas, vómitos, dolor abdominal, cólico, fatiga) y de inicio progresivo. La dosis, la duración del tratamiento, la vía de administración, la edad, la vulnerabilidad, la enfermedad subyacente e incluso las pruebas analíticas de concentración del cortisol sérico no tienen una utilidad absoluta para predecir la insuficiencia suprarrenal. Con todo, cabe proponer algunas generalizaciones con respecto a la retirada de los glucocorticoides:[9]

1. La inhibición del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS) se produce, sobre todo, tras un tratamiento con glucocorticoides orales o parenterales que conduce a niveles sistémicos más elevados de glucocorticoides, pero también puede aparecer con la administración cutánea, ototópica u oftálmica.
2. La inhibición del HHS es improbable en pacientes que han recibido tratamiento con glucocorticoides durante menos de 3 semanas.
3. La inhibición del HHS es improbable en pacientes que han recibido prednisona en dosis menores de 5 mg al día (o su equivalente) o prednisona en dosis menores de 10 mg en días alternos (o su equivalente).
4. El seguimiento bioquímico repetido para la insuficiencia suprarrenal en la retirada de glucocorticoides es poco práctico. Si es necesario, puede ser útil una primera valoración para determinar la concentración sérica matutina de cortisol (entre las 8:00 y las 9:00 h), pero en la mayoría de los casos no es concluyente. Entre las pruebas clásicas de estimulación para diagnosticar insuficiencia suprarrenal, la prueba de tolerancia a la insulina se considera la prueba de referencia, pero requiere supervisión médica, debido a su riesgo, y está contraindicada en varias poblaciones. Es posible que la prueba análoga de corticotropina con dosis estándar sea más fiable y precisa que la concentración de cortisol matutina, pero es incómoda.
5. Los pacientes que presentan insuficiencia suprarrenal tras la retirada de los glucocorticoides suelen responder sintomáticamente a la reinstauración del tratamiento con glucocorticoides.
6. Durante el año posterior a la interrupción de los glucocorticoides, los pacientes deben estar bien informados sobre los riesgos de la insuficiencia suprarrenal[10] y saber que pueden necesitar glucocorticoides en situaciones de estrés (como una intervención quirúrgica o una enfermedad médica importante) para compensar la reducción de la producción de glucocorticoides suprarrenales.

A pesar de las complejas variables que determinan la eficacia y la seguridad de la reducción progresiva de los glucocorticoides, entre las que también se incluyen determinantes genéticos, un ejemplo de esquema general de retirada progresiva podría ser una reducción estable del 10 al 20%, con seguimiento de la respuesta clínica del paciente (v. tabla 28-1).

El uso de glucocorticoides en el embarazo se asocia a bebés con bajo peso al nacer y aumenta ligeramente el riesgo de paladar hendido, pero los glucocorticoides se utilizan habitualmente en el embarazo cuando la madre los necesita (cap. 221). La prednisona y la prednisolona se metabolizan a una forma inactiva por acción de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa placentaria y no llegan al feto. En cambio, glucocorticoides fluorados como la dexametasona y la betametasona sí atraviesan la placenta y se utilizan antes del parto para tratar al feto e inducir la maduración pulmonar fetal.

FÁRMACOS INMUNOMODULADORES

Hidroxicloroquina

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la hidroxicloroquina no se conoce del todo, pero se sabe que el fármaco reduce la actividad lisosómica y la autofagia (proceso en el que orgánulos y proteínas quedan secuestrados dentro de vesículas, que se fusionan con los lisosomas y son descompuestos y utilizados como combustible para otras necesidades celulares). La hidroxicloroquina también reduce la presentación de autoantígenos del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, así como la señalización a través de los receptores de tipo *toll* 7 y 9. La hidroxicloroquina se administra como dosis oral una o dos veces al día; se absorbe fácilmente y tiene una semivida larga, debido a su amplia captación tisular.

Uso clínico

La hidroxicloroquina se desarrolló para tratar el paludismo, pero también está aprobada para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (cap. 245) y la artritis reumatoide (cap. 243). Ayuda a controlar la afectación cutánea, la artritis, la serositis y las anomalías hematológicas leves del lupus, y su retirada aumenta el riesgo de brotes de lupus. La hidroxicloroquina no se utiliza como tratamiento primario de la nefritis lúpica, pero reduce el riesgo de nefropatía terminal en los pacientes afectados por ella. También disminuye el riesgo de diabetes de tipo 2 y tromboembolia venosa, reduce las concentraciones de colesterol y mejora la supervivencia global en el lupus. En pacientes con artritis reumatoide, la hidroxicloroquina es un componente de la «terapia triple» (junto con la sulfasalacina y el metotrexato), que es tan eficaz como el metotrexato más un inhibidor del TNF. También se emplea en algunas enfermedades cutáneas inflamatorias y reumáticas, principalmente como fármaco ahorrador de esteroides.

Toxicidad y control

La hidroxicloroquina puede causar retinopatía, que guarda relación con la dosis y con la duración del tratamiento. El riesgo de retinopatía puede reducirse al mínimo si se utiliza una dosis de 5 mg/kg o menor y se deriva al paciente para cribado oftalmológico. La hidroxicloroquina también puede asociarse a prurito, zonas de pigmentación cutánea azul-gris «tipo hematoma», sobre todo en las extremidades inferiores, miocardiopatía, prolongación del intervalo QT, miopatía proximal y neuropatía periférica. La hidroxicloroquina no se asocia a malformaciones fetales y suele mantenerse su administración durante el embarazo en pacientes con lupus para prevenir los brotes de la enfermedad.

Sulfasalacina

Mecanismo de acción

La sulfasalacina es metabolizada por las bacterias intestinales a sulfapiridina y ácido 5-aminosalicílico (5-ASA). La sulfapiridina se absorbe bien, mientras que la mayor parte del 5-ASA permanece en el intestino. El 5-ASA parece ser responsable del efecto terapéutico de la sulfasalacina en la colitis ulcerosa (cap. 127), a través de un mecanismo desconocido. Debe señalarse que el 5-ASA es un inhibidor débil de la ciclooxigenasa 1 y 2 y que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos tradicionales, que inhiben intensamente la ciclooxigenasa, en realidad empeoran la colitis. La sulfasalacina mejora la artritis reumatoide, pero no se conoce cómo actúa. La dosis de sulfasalacina varía entre 2 y 4 g diarios, repartida en varias tomas al día.

Uso clínico

La sulfasalacina se ha aprobado para el tratamiento de la colitis ulcerosa (cap. 127), así como para la artritis inflamatoria juvenil poliarticular y la artritis reumatoide. En la artri-

tis reumatoide forma parte del «triple tratamiento» (junto con la hidroxicloroquina y el metotrexato), que ha demostrado ser tan eficaz como el metotrexato más un inhibidor del TNF. También se utiliza en el tratamiento de la artritis psoriásica.

Toxicidad y control

La sulfasalacina puede producir reacciones de hipersensibilidad graves y nunca debe administrarse a pacientes alérgicos a las sulfamidas o el ácido acetilsalicílico. En ocasiones también causa agranulocitosis (cap. 153) y anemia aplásica (cap. 151). Los efectos secundarios más frecuentes de la sulfasalacina son molestias digestivas, cefalea y disfunción hepática.

La sulfasalacina no se ha relacionado con anomalías fetales; sin embargo, puesto que puede inhibir la absorción de folato, los suplementos de ácido fólico son especialmente importantes en mujeres gestantes que toman el fármaco. Por otro lado, puede causar oligospermia reversible, por lo que en hombres que tienen intención de tener hijos debe considerarse otro tratamiento.

FÁRMACOS INMUNODEPRESORES

Metotrexato

Mecanismo de acción

El metotrexato inhibe la ácido dihidrofólico reductasa, lo que da lugar a efectos antiproliferativos a través de una reducción de la síntesis de purinas, pirimidinas y poliaminas. Los poliglutamatos de metotrexato (metabolitos) también inhiben la aminoimidazol carboxamida ribonucleótido transformilasa, un inhibidor de la adenosina desaminasa. Ello da lugar a concentraciones intracelulares elevadas de adenosina que, cuando se liberan, pueden tener efectos antiinflamatorios sobre los neutrófilos, macrófagos y linfocitos. La absorción oral del metotrexato es dependiente de la dosis y varía entre los individuos. La administración subcutánea se utiliza para garantizar su biodisponibilidad y ayuda a reducir los efectos secundarios digestivos. El metotrexato se excreta en gran medida por filtración glomerular y secreción tubular activa, por lo que en pacientes con insuficiencia renal es importante reducir la dosis, así como en personas de edad avanzada. Se administra con frecuencia semanal, en una dosis única o en tres dosis con 12 h de separación durante un período de 24 h. Aunque el metotrexato en dosis altas (25-30 mg/semana) tiene mayor eficacia que en dosis más bajas (5-15 mg/semana), generalmente la dosificación se incrementa a medida que se controla la toxicidad dependiente de la dosis.

Uso clínico

Junto con la ciclosporina y la acitretina, el metotrexato se aprobó para el tratamiento inmunomodulador sistémico convencional de la psoriasis (cap. 405). Desde entonces han surgido varios fármacos biológicos para el tratamiento de la psoriasis moderada o grave. La FDA aprobó el metotrexato para el tratamiento de la artritis reumatoide,[11] la artritis inflamatoria juvenil poliarticular y la artritis psoriásica. Se recomienda la monoterapia con metotrexato como tratamiento de primera línea en pacientes con artritis reumatoide temprana, con o sin terapia con glucocorticoides (cap. 243). Si la actividad de la enfermedad sigue siendo elevada, puede combinarse el metotrexato con hidroxicloroquina y/o sulfasalacina o combinarse con un FARME biológico, generalmente un inhibidor del TNF o un inhibidor de la cinasa Janus. En pacientes con artritis psoriásica (cap. 244), el metotrexato es eficaz para tratar la artritis periférica y la psoriasis, pero no la entesitis, la dactilitis o la afectación ungueal o vertebral.

Toxicidad y control

Además de predisponer a los pacientes a la infección, el metotrexato puede causar toxicidad hepática e inhibición de la médula ósea.[12] En el inicio del tratamiento (y después de hacer modificaciones de dosis) deben obtenerse hemogramas completos y realizarse pruebas de función hepática mensuales durante 3 meses, y posteriormente cada 3-4 meses. La función renal también debe controlarse, debido a que una disminución de la filtración glomerular reduce el aclaramiento del metotrexato. Los pacientes en tratamiento deben evitar el alcohol y no se prescribirá el fármaco a personas con hepatopatía subyacente. Los pacientes con psoriasis (cap. 405), en particular los que padecen diabetes o son obesos, parecen tener un mayor riesgo de toxicidad hepática que los pacientes con artritis reumatoide. La biopsia hepática se recomienda en ocasiones para pacientes psoriásicos que hayan recibido una dosis acumulada de metotrexato de entre 1,5 y 4 g, dependiendo de su nivel de riesgo. Se ha comunicado linfoma no hodgkiniano en pacientes tratados con metotrexato (cap. 171), incluidos algunos casos en los que el proceso revirtió al retirar el fármaco, sin tratamiento adicional. También se ha asociado a neumonitis aguda o fibrosis pulmonar, y los fumadores tienen un mayor riesgo de toxicidad pulmonar. A veces, en pacientes con artritis reumatoide, la lesión pulmonar inducida por el metotrexato resulta difícil de distinguir de la enfermedad pulmonar reumatoide. Otros efectos secundarios relativamente frecuentes del metotrexato son estomatitis, náuseas, malestar general y fatiga. Es posible reducir la toxicidad mediante la administración de 1 mg diario de ácido fólico o 5 mg semanales de ácido folínico, 12-24 h después de cada dosis de metotrexato.

El metotrexato es teratógeno y también puede causar muerte fetal. Está contraindicado en mujeres embarazadas y madres lactantes, y no debe utilizarse durante al menos 3 meses antes de la concepción planificada, tanto en hombres como en mujeres.

INHIBIDORES DE PURINAS Y PIRIMIDINAS

Leflunomida

Mecanismo de acción

La leflunomida inhibe la dihidroorotato deshidrogenasa y, por tanto, provoca una disminución de la síntesis de pirimidina y tiene efectos antiproliferativos. La leflunomida se administra en dosis de 20 mg al día. Tiene una semivida larga (≈2 semanas) debido a su reutilización biliar, y el empleo de una dosis de carga (100 mg al día × 3 días) en el inicio del tratamiento induce una respuesta clínica más rápida. La leflunomida tiene eliminación tanto renal (precoz) como fecal (tardía) y, en casos de toxicidad grave, el fármaco puede eliminarse rápidamente con un lavado con colestiramina (8 g tres veces al día × 11 días). Sin el lavado, los metabolitos de leflunomida siguen siendo detectables en sangre durante 2 años.

Uso clínico

La leflunomida fue aprobada por la FDA para el tratamiento de la artritis reumatoide (cap. 243), ya que mejora los signos y síntomas de la enfermedad y previene los daños estructurales. También se utiliza en el tratamiento de la artritis psoriásica periférica.

Toxicidad y control

La leflunomida puede causar lesión hepática grave, incluida una insuficiencia hepática mortal. También puede producir depresión de médula ósea y predisponer a los pacientes a la infección. Deben realizarse pruebas de función hepática y hemogramas completos mensuales durante 3-6 meses al empezar el tratamiento y cada 2-3 meses después. Si los niveles de aminotransferasa se triplican, se debe suspender la leflunomida y utilizar un lavado con colestiramina. Al igual que en el caso del metotrexato, existen notificaciones de neumopatía intersticial asociada a leflunomida. Frecuentemente, el fármaco causa diarrea y alopecia leve. Los efectos secundarios menores se resuelven con la reducción de la dosis. Aunque no existen datos que relacionen específicamente la leflunomida con el desarrollo de neoplasia maligna, en cualquier paciente con tratamiento inmunodepresor el riesgo de linfoma es más alto.

La leflunomida es teratógena y también puede causar muerte fetal; está contraindicada en mujeres gestantes y madres lactantes, y no debe utilizarse en mujeres en edad fértil que no estén usando anticonceptivos. Las mujeres que estén planeando la concepción deben suprimir el tratamiento con leflunomida y someterse a lavado con colestiramina. El embarazo no debe intentarse hasta que la concentración sanguínea del metabolito M1 de leflunomida sea menor de 0,02 mg/l en dos determinaciones realizadas con un intervalo de al menos 2 semanas.

Micofenolato mofetilo

Mecanismo de acción

El micofenolato mofetilo se metaboliza rápidamente en ácido micofenólico, el metabolito activo.[13] El ácido micofenólico bloquea la función de la inosina monofosfato deshidrogenasa e inhibe así la vía *de novo* de síntesis de guanosina. Dado que los linfocitos T y B carecen de vías de rescate para sintetizar purinas, el micofenolato mofetilo actúa preferentemente sobre los linfocitos. Además de estos efectos antiproliferativos, el micofenolato mofetilo reduce la formación de anticuerpos por parte de los linfocitos B. Se administra por vía oral dos veces al día, con reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

Uso clínico

El micofenolato mofetilo fue aprobado para su uso en receptores de trasplantes de riñón, hígado y corazón (cap. 38), en combinación con ciclosporina y glucocorticoides. Además, ha demostrado ser tan eficaz como la ciclofosfamida para inducir la remisión de la nefritis lúpica y superior a la azatioprina para mantener dicha remisión (cap. 245). El micofenolato mofetilo tiene una eficacia equiparable a la de la ciclofosfamida en el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial relacionada con la esclerodermia.

Toxicidad y control

El micofenolato mofetilo puede causar neutropenia y otras citopenias. Las náuseas y la diarrea son frecuentes. El fármaco aumenta además el riesgo de infección y también puede aumentar el riesgo de linfoma.

El micofenolato mofetilo es un fármaco de categoría D en cuanto a riesgo para el embarazo, pues se ha asociado a malformaciones congénitas y abortos espontáneos, de modo que está contraindicado en el embarazo. Las mujeres en edad fértil que tomen micofenolato mofetilo deben utilizar métodos anticonceptivos fiables, y estos deben continuar durante al menos 6 semanas después de dejar de tomar el medicamento. También debe evitarse la lactancia en las madres que toman micofenolato mofetilo.

Azatioprina y 6-mercaptopurina

Mecanismo de acción

La azatioprina es un derivado de la 6-mercaptopurina (6-MP) y sus efectos son similares. Ambos fármacos son activados por la hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT) para formar nucleótidos de 6-tioguanina, los cuales pueden incorporarse

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

al ADN, causando citotoxicidad. Otros metabolitos del fármaco inhiben la enzima glutamina-5-fosforribosilpirofosfato amidotransferasa, necesaria para la síntesis *de novo* de las purinas. Ambos fármacos dan lugar a una inhibición dependiente de la dosis de la hipersensibilidad y la citotoxicidad de tipo retardado. La azatioprina y la 6-MP se metabolizan en el hígado y en los eritrocitos a través de dos vías, una que utiliza tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) y otra que usa xantina oxidasa. El 10% de la población es heterocigota para un alelo de la TPMT no funcional y el 0,3% es homocigota para dicho alelo, lo que da lugar, respectivamente, a concentraciones intermedias y bajas o ausentes de TPMT. Los pacientes con TPMT baja o ausente pueden presentar mielodepresión mortal cuando se les administra azatioprina, mientras que los que tienen concentraciones intermedias se benefician de dosis más bajas de estos fármacos. Las pruebas de TPMT (concentraciones o genotipo) permiten identificar a los individuos con mayor riesgo de mielotoxicidad, pero, como esta puede aparecer incluso en presencia de concentraciones normales de la enzima, todos los pacientes requieren un control estrecho mediante hemogramas completos, en particular al inicio del tratamiento y con cualquier cambio de dosis. La segunda vía de inactivación de la azatioprina y la 6-MP, a través de la xantina oxidasa, se puede frenar con los inhibidores de la xantina oxidasa, como alopurinol o febuxostat, utilizados en el tratamiento de la gota. Cuando se emplea alguno de estos fármacos, debe reducirse la dosis de azatioprina o 6-MP. Ambas se administran en una dosis única o dividida. La dosis diaria de azatioprina en pacientes con enfermedades autoinmunitarias y como mantenimiento para prevenir el rechazo de trasplante es de 1-3 mg/kg.

Uso clínico

La azatioprina está aprobada para el tratamiento de la artritis reumatoide, aunque rara vez se utiliza para esta indicación, y como terapia coadyuvante en la prevención del rechazo de trasplante renal (cap. 117). La 6-MP está aprobada para el tratamiento de la leucemia linfática aguda como parte de un régimen combinado. La azatioprina y la 6-MP ayudan a mantener la remisión en la colitis ulcerosa[14] y a veces se utilizan como agentes ahorradores de esteroides en la enfermedad de Crohn (cap. 127). La azatioprina se utiliza con mayor frecuencia como agente economizador de esteroides en el lupus eritematoso sistémico (cap. 245).

Toxicidad y control

En los pacientes que reciben azatioprina o 6-MP es frecuente la mielodepresión, que está relacionada con la dosis y puede dar lugar a leucopenia, anemia y trombocitopenia. Son frecuentes los efectos secundarios digestivos, que consisten en náuseas, vómitos, diarrea y aumento de las enzimas hepáticas, y la azatioprina también pueden causar pancreatitis. Deben obtenerse hemogramas completos, con determinación de las enzimas hepáticas cada 1-2 semanas durante el primer mes de tratamiento y con cualquier cambio de dosis, cada 2 semanas durante 2 meses más, y después cada 3 meses. La azatioprina y la 6-MP se asocian a aumento del riesgo de infecciones, linfoma y cáncer de piel. Se han comunicado casos infrecuentes de linfoma de linfocitos T hepatoesplénico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con azatioprina.

La azatioprina y la 6-MP se clasifican como fármacos del grupo D en el embarazo, porque se asocian con prematuridad, bajo peso al nacer, leucopenia neonatal, hipoplasia del timo e hipogammaglobulinemia. Sin embargo, los efectos inmunitarios en el feto generalmente se normalizan en el primer año y la azatioprina no se asocia a malformaciones fetales. Por esta razón, suele mantenerse el tratamiento en pacientes gestantes con lupus, en especial si tienen antecedentes de nefritis reciente.

FÁRMACOS QUE SE UNEN A LA INMUNOFILINA, COMO LOS INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

Ciclosporina

Mecanismo de acción

La ciclosporina se une a la ciclofilina A, la inmunofilina predominante en los linfocitos T, y esta unión refuerza la inhibición de la calcineurina por la ciclofilina. Durante la activación de los linfocitos T, la calcineurina resulta estimulada y activa el factor nuclear de los linfocitos T activados (NFAT), lo que, a su vez, conduce a la producción de IL-2 y otras citocinas importantes para la respuesta inmunitaria. La calcineurina también refuerza indirectamente la activación de NF-κB, fundamental para la función y la supervivencia de los linfocitos T. La ciclosporina tiene además efectos inhibidores independientes de la calcineurina sobre la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK). La ciclosporina se metaboliza en el hígado por acción del citocromo P-450 3A (CYP3A) y el 95% de su excreción es biliar. La eliminación del fármaco resulta también intensamente estimulada por la expresión de la glucoproteína P en los enterocitos intestinales. La ciclosporina se administra dos veces al día por vía oral. Las dosis diarias para pacientes con enfermedades reumáticas son inferiores a las dosis de mantenimiento utilizadas para prevenir el rechazo del trasplante (2-4 mg/kg frente a 7-9 mg/kg, respectivamente). Para determinar la dosis terapéutica óptima se deben medir las concentraciones mínimas del fármaco, especialmente en pacientes trasplantados. Las concentraciones terapéuticas del fármaco difieren según la técnica de medición, el centro, la indicación y el protocolo. Se registran interacciones farmacológicas cuando se administra ciclosporina junto con inhibidores o inductores del CYP3A o la glucoproteína P. Los fármacos antifúngicos de tipo azólico, los antibióticos macrólidos y los antagonistas del calcio incrementan las concentraciones de ciclosporina, mientras que muchos anticonvulsivos y el hipérico las reducen.

Uso clínico

La ciclosporina ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la psoriasis grave en placas (cap. 405) y para prevenir el rechazo de trasplante alógeno de riñón, corazón e hígado (cap. 38). También se ha aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa, pero no suele utilizarse con frecuencia para esta indicación. En los pacientes con psoriasis, generalmente se emplea de manera intermitente y durante menos de 12 semanas para evitar la toxicidad acumulativa. La ciclosporina constituye asimismo un tratamiento de primera línea para la aplasia pura de eritrocitos (cap. 151). La voclosporina, un análogo de la ciclosporina, está aprobada para el tratamiento de la nefritis lúpica activa en pacientes en tratamiento de fondo con micofenolato mofetilo.

Toxicidad y control

La ciclosporina causa hipertensión, insuficiencia renal, hiperpotasemia e hiperuricemia. En pacientes con artritis reumatoide y psoriasis deben controlarse la presión arterial y las concentraciones de creatinina cada 2 semanas al iniciar el tratamiento y cada 1-3 meses durante el uso a largo plazo. Si las concentraciones de creatinina ascienden un 25% por encima de las basales, deben repetirse las pruebas analíticas, y se reducirá la dosis un 25-50% si no hay mejoría. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) deben evitarse en personas que toman ciclosporina. Los pacientes con psoriasis en tratamiento con ciclosporina que han sido tratados previamente con PUVA o metotrexato tienen un mayor riesgo de cáncer de piel. La ciclosporina también aumenta el riesgo de linfoma y predispone a los pacientes a la infección. Los efectos secundarios más frecuentes son hipertricosis, hiperplasia gingival y temblor.

La ciclosporina es un fármaco del grupo C en cuanto a riesgo para el embarazo. La experiencia limitada en gestantes receptoras de trasplantes indica que no se asocia a malformaciones fetales, pero sí a bajo peso al nacer. La lactancia materna debe evitarse en las mujeres en tratamiento con ciclosporina.

Tacrolimús

Mecanismo de acción

El tacrolimús se une a la proteína 12 de fijación a la inmunofilina FK (FKBP-12) del linfocito T, y este complejo inhibe la activación de la calcineurina (v. «Mecanismo de acción», en «Ciclosporina»). Al igual que la ciclosporina, el tacrolimús también tiene efectos inhibidores independientes de la calcineurina sobre la vía MAPK. Se metaboliza en el hígado por el CYP3A, y más del 90% se excreta en las heces. Aparecen interacciones farmacológicas cuando el tacrolimús se administra junto con inhibidores o inductores del CYP3A. El tacrolimús se administra dos veces al día como dosis oral dividida, y se ajusta la dosis según las concentraciones mínimas.

Uso clínico

El tacrolimús se ha aprobado para la prevención del rechazo de trasplante alógeno de riñón, corazón e hígado, y la supervivencia del injerto es similar a la que se logra con las pautas de tratamiento basadas en la ciclosporina. En receptores de trasplantes de corazón y riñón debe utilizarse en combinación con azatioprina o micofenolato mofetilo.

Toxicidad y control

El tacrolimús, en particular en dosis altas, puede causar nefrotoxicidad e hipertensión y no debe utilizarse en combinación con ciclosporina. Al igual que esta, también produce hiperpotasemia, cefalea y temblor, y se relaciona con un aumento del riesgo de infecciones, linfoma y cáncer cutáneo. El tacrolimús se asocia a la diabetes de tipo 2 *de novo* aproximadamente en el 20% de los receptores de trasplantes, pero revierte en cerca de un tercio de ellos en torno a 1 año después del trasplante. También se ha relacionado con hipertrofia cardíaca, que es reversible mediante la reducción de las dosis o la retirada del fármaco. El tacrolimús administrado por vía parenteral puede asociarse con anafilaxia, probablemente debido a los derivados de aceite de ricino que contiene el preparado i.v., de modo que debe evitarse a menos que la administración oral sea imposible.

El tacrolimús no se ha asociado con malformaciones fetales, pero sí con parto pretérmino, así como con hiperpotasemia y afectación renal durante el embarazo. Las mujeres en tratamiento con tacrolimús deben evitar la lactancia materna.

Sirolimús

Mecanismo de acción

El sirolimús, al igual que el tacrolimús, se une a la inmunofilina FKBP-12. Sin embargo, a diferencia del tacrolimús, el complejo sirolimús/FKBP-12 inhibe la activación de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) y no tiene ningún efecto sobre la calcineurina. La inhibición de mTOR bloquea la proliferación de linfocitos T impulsada por antígenos y citocinas, y también inhibe la producción de anticuerpos. La proteína mTOR también

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Quatrini L, Ugolini S. New insights into the cell- and tissue-specificity of glucocorticoid actions. *Cell Mol Immunol*. 2020;18:269-78.
2. Vandewalle J, Libert C. Glucocorticoids in sepsis: to be or not to be. *Front Immunol*. 2020;11:1318.
3. Seal SV, Turner JD. The 'Jekyll and Hyde' of gluconeogenesis: early life adversity, later life stress, and metabolic disturbances. *Int J Mol Sci*. 2021;22:3344.
4. Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2018;379:2547-56.
5. Egeberg A, Schwarz P, Harsløf T, et al. Association of potent and very potent topical corticosteroids and the risk of osteoporosis and major osteoporotic fractures. *JAMA Dermatol*. 2021;157:275-82.
6. Prete A, Taylor AE, Bancos I, et al. Prevention of adrenal crisis: cortisol responses to major stress compared to stress dose hydrocortisone delivery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:2262-74.
7. Kachroo P, Stewart ID, Kelly RS, et al. Metabolomic profiling reveals extensive adrenal suppression due to inhaled corticosteroid therapy in asthma. *Nat Med*. 2022;28:814-22.
8. Yao TC, Huang YW, Chang SM, et al. Association between oral corticosteroid bursts and severe adverse events: a nationwide population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173:325-30.
9. Borresen SW, Klose M, Glintborg D, et al. Approach to the patient with glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107:2065-76.
10. Ahmet A, Gupta A, Malcolm J, et al. Approach to the patient: preventing adrenal crisis through patient and clinician education. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108:1797-805.
11. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:685-99.
12. Hamed KM, Dighriri IM, Baomar AF, et al. Overview of methotrexate toxicity: a comprehensive literature review. *Cureus*. 2022;14:e29518.
13. Broen JCA, van Laar JM. Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: mechanisms in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:167-78.
14. Hanauer SB, Sandborn WJ, Lichtenstein GR. Evolving considerations for thiopurine therapy for inflammatory bowel diseases—a clinical practice update: commentary. *Gastroenterology*. 2019;156:36-42.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

es un importante modulador del envejecimiento y de las enfermedades relacionadas con la edad. Los inhibidores de mTOR tienen actividad anticancerígena en muchos tipos de neoplasias malignas. El sirolimús se administra una vez al día por vía oral, y un 90% se excreta en las heces. Tiene una semivida larga, y las dosis deben ajustarse con una frecuencia no superior a 7-14 días, guiadas por las concentraciones mínimas. Una dosis de carga consigue concentraciones terapéuticas más rápidamente, tanto al iniciar el tratamiento con sirolimús como al ajustar las dosis. Al igual que la ciclosporina, el sirolimús es sustrato del CYP3A4 y de la glucoproteína P, y su empleo concomitante con inductores o inhibidores potentes de estos debe evitarse siempre que sea posible. Cuando se administra junto con ciclosporina, el sirolimús debe pautarse 4 h después de la ciclosporina para reducir al mínimo posible su interacción. A menudo, es necesario aumentar la dosis de sirolimús después de retirar la ciclosporina.

Uso clínico

El sirolimús ha sido aprobado para la prevención del rechazo de trasplante renal alógeno y se utiliza en combinación con ciclosporina y glucocorticoides a partir del momento del trasplante (cap. 117). La ciclosporina puede retirarse a los 3-12 meses del trasplante, dependiendo del riesgo de rechazo. El sirolimús también está aprobado para el tratamiento de pacientes con linfangioleiomiomatosis (cap. 80).

Toxicidad y control

Los pacientes que toman sirolimús corren mayor riesgo de linfoma e infección. El fármaco puede producir angioedema (en particular cuando se usa junto con inhibidores de la ECA), acumulación de líquidos y retraso en la cicatrización de las heridas. El sirolimús puede asociarse a insuficiencia renal, particularmente en combinación con ciclosporina, y a proteinuria *de novo*. Los pacientes en tratamiento desarrollan en ocasiones hiperlipidemia y corren riesgo de rabdomiólisis cuando se les administran inhibidores de la HMG-CoA reductasa, sobre todo si están recibiendo al mismo tiempo ciclosporina.

El sirolimús está contraindicado en el embarazo, debido a sus efectos antiproliferativos. Las mujeres que lo toman deben también evitar la lactancia materna.

FÁRMACOS ALQUILANTES

Ciclofosfamida

Mecanismo de acción

La ciclofosfamida es un profármaco metabolizado en el hígado por las enzimas del CYP450 a moléculas alquilantes, que causan entrecruzamiento en el ADN. Ello tiene lugar preferentemente en células de proliferación rápida, como las células tumorales y hematopoyéticas.

Uso clínico

La ciclofosfamida está aprobada para el tratamiento de diversas neoplasias malignas, así como del síndrome nefrótico con cambios mínimos, pero también se utiliza en el tratamiento de la nefritis lúpica y la vasculitis asociada a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Sin embargo, el uso de la ciclofosfamida para estas afecciones ha disminuido, ya que terapias menos tóxicas, como el micofenolato mofetilo para la nefritis lúpica y el rituximab para la vasculitis asociada a ANCA, han demostrado ser igual de eficaces.

Toxicidad y control

La ciclofosfamida causa mielodepresión y predispone a los pacientes a infecciones (como las oportunistas), y sus metabolitos pueden producir cistitis hemorrágica. También se observa toxicidad cardíaca. La ciclofosfamida aumenta el riesgo de neoplasias malignas secundarias y de cáncer vesical, incluso en pacientes que no sufren cistitis hemorrágica durante el tratamiento. Frecuentemente causa náuseas y alopecia. No debe emplearse junto con inhibidores del TNF, debido al mayor riesgo de tumores sólidos con esta combinación.

La ciclofosfamida puede producir infertilidad, con riesgo más alto cuanto mayor sea el paciente y mayor la dosis acumulativa. El tratamiento con un agonista de GnRH antes de cada dosis de ciclofosfamida contribuye a proteger la función gonadal. La ciclofosfamida es causa de malformaciones fetales y abortos, y no debe utilizarse durante el embarazo ni la lactancia.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Ding L, Hu J, Wang D, et al. Efficacy and safety of first- and second-line drugs to prevent glucocorticoid-induced fractures. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:600-13.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

29

AGENTES BIOLÓGICOS E INHIBIDORES DE LA SEÑALIZACIÓN

NANCY J. OLSEN Y JOHN J. O'SHEA

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Muchos de los fármacos utilizados por los médicos, aunque sean eficaces y seguros, se descubrieron de forma empírica, lo que significa que no necesariamente se conocía de antemano su diana molecular. En comparación, los agentes terapéuticos derivados de moléculas biológicas y otras terapias dirigidas han transformado muchas áreas de la medicina en las dos últimas décadas. Un avance significativo de este nuevo tipo de fármacos es la posibilidad de actuar sobre moléculas específicas, directamente implicadas en la patogenia de enfermedades. El concepto de «agentes dirigidos» conlleva la condición inherente de toxicidad reducida, en comparación con los agentes generados empíricamente. Aunque esta condición puede no haberse cumplido en su totalidad, la mayoría de los agentes dirigidos presentan márgenes de seguridad relativamente buenos, y su utilización en muchas áreas de la medicina ha ido en continuo aumento. La eficacia de los tratamientos dirigidos o la ausencia de ella también han contribuido a la comprensión de los mecanismos patológicos.

Los agentes dirigidos pueden clasificarse de manera amplia como «agentes biológicos», lo que significa que se producen a partir de fuentes naturales o de organismos vivos. Sin embargo, en este capítulo nos centraremos en medicamentos diseñados para ser producidos por células mediante métodos biotecnológicos. En general, se trata de grandes moléculas que se administran por vía intravenosa o subcutánea. Sin embargo, las nuevas incorporaciones a este grupo son pequeñas moléculas biológicas sintetizadas y diseñadas para objetivos específicos. El planteamiento del uso de vías de señalización específicas como objetivo de los nuevos agentes supuso todo un reto, dadas las similitudes entre algunas de estas moléculas, como las cinasas, que intervienen en numerosos procesos intracelulares. No obstante, muchos de estos obstáculos han sido superados con éxito, con lo que se ha conseguido un grupo de nuevos agentes terapéuticos.

Las terapias dirigidas, como las de agentes biológicos e inhibidores de la señalización, tienen aplicaciones en muchos campos de la medicina, como el cáncer y las enfermedades inmunomediadas dermatológicas, reumatológicas, infecciosas, neurológicas, hematológicas y cardiovasculares. La cantidad de indicaciones posibles y aprobadas es casi infinita y seguirá configurando un área de intensa investigación y desarrollo.

AGENTES BIOLÓGICOS

Se han empleado varios tipos de agentes biológicos como terapias dirigidas (tabla 29-1 y fig. 29-1). Una clase de fármacos ampliamente utilizada es la integrada por las proteínas recombinantes, entre las que se incluyen citocinas, interferones, factores de crecimiento y factores estimulantes de colonias. Algunos ejemplos son el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF; filgrastim, lenograstim), utilizado para tratar la neutropenia, y la interleucina (IL) 2 (aldesleucina), aprobada para el tratamiento del melanoma y del carcinoma de células renales. Los mediadores endocrinos clásicos que se unen a receptores y activan vías de señalización intracelular, como la hormona del crecimiento, también pueden considerarse incluidos en esta categoría (cap. 205).

Además de las citocinas, los seres humanos producen antagonistas endógenos de las citocinas. Un ejemplo de ellos es la anakinra, que es una versión recombinante de la proteína natural, un antagonista del receptor de la IL-1. El fármaco, como la proteína natural, bloquea la unión de la IL-1 a su receptor, con lo que impide la señalización. Difiere de la proteína nativa humana en la adición de un aminoácido terminal. Está

TABLA 29-1 CLASES DE BIOTERAPÉUTICOS

CLASE	TIPOS	EJEMPLOS
Proteínas recombinantes	Citocinas Factores de crecimiento Antagonistas del receptor de la IL-1	Aldesleucina (IL-2) Filgrastim Anakinra
Anticuerpos monoclonales	Murinos Quiméricos Humanizados	OKT3 Infliximab Adalimumab
Conjugados anticuerpo-fármaco	Citotóxicos tumorales	Brentuximab vedotina
Proteínas de fusión	Receptores señuelo Inmunotoxinas	Etanercept Denileucina diftitox
Células creadas por ingeniería	Células CAR-T	Tisagenlecleucel

aprobada para tratar la artritis reumatoide (cap. 243) y algunos síndromes inflamatorios infantiles.

Muchos de los agentes biológicos de uso habitual son anticuerpos monoclonales, que se obtuvieron inicialmente a partir de ratones utilizando tecnología de hibridomas. En cambio, las inmunoglobulinas quiméricas están diseñadas mediante bioingeniería para tener regiones variables murinas de las cadenas ligeras y pesadas, unidas a regiones constantes humanas. Un ejemplo es el infliximab, dirigido contra la citocina factor de necrosis tumoral α (TNF-α). Sin embargo, algunos pacientes tratados desarrollan anticuerpos antiquiméricos, que pueden bloquear su eficacia. Mejoras posteriores alcanzadas gracias al uso de técnicas de visualización de fagos condujeron al desarrollo de inmunoglobulinas G (IgG) monoclonales completamente humanizadas; el producto dirigido al TNF-α, el adalimumab, fue uno de los primeros ejemplos. En la actualidad se han aprobado más de 100 anticuerpos monoclonales para diversas indicaciones.[1]

Una variación de la terapia con anticuerpos monoclonales es la creación de conjugados anticuerpo-fármaco, lo que significa que otras fracciones, incluidas pequeñas moléculas, se unen químicamente a los anticuerpos; algunos ejemplos son el brentuximab vedotina y el trastuzumab emtansina. El primero de ellos se utiliza en el linfoma de Hodgkin (cap. 172) y está dirigido contra CD30, mediante un anticuerpo acoplado a auristatina monometilo E para destruir las células. El segundo de ellos se dirige contra *HER2* de las células cancerosas por mediación del anticuerpo y destruye las células con su «cabeza de combate».

Otro enfoque dentro del desarrollo de agentes biológicos terapéuticos consiste en la fusión con proteínas. Muchos de estos agentes son receptores fusionados a otras proteínas humanas, como la porción Fc de inmunoglobulinas. Estos fármacos pueden dirigirse contra moléculas solubles o unidas a células, como las citocinas, al actuar como receptores señuelo que impiden la unión del mediador a su receptor. La primera gran aplicación terapéutica de esta tecnología fue el etanercept, que combina el receptor del TNF-α humano con una porción Fc humana de la molécula de IgG. Una estrategia alternativa consiste en injertar péptidos biológicamente activos en el dominio Fc de la IgG, como es el caso del romiplostim, un agonista del receptor de la trombopoyetina aprobado para el tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria (cap. 158). También pueden crearse moléculas de fusión de citocinas. Un ejemplo es la IL-2 unida a un péptido de toxina diftérica, que se aprobó para el tratamiento del linfoma cutáneo de linfocitos T, pero que posteriormente se retiró del mercado debido a sus efectos tóxicos, especialmente pérdida de visión.

Una clase de agentes biológicos desarrollada más recientemente es la integrada por células creadas por ingeniería genética. Quizá el ejemplo más interesante de este tratamiento sea la unión de linfocitos T a un receptor de antígeno quimérico (CAR).[2,3] Estas células son un ejemplo notable de terapia génica, en la cual los linfocitos T son dirigidos hacia las células tumorales mediante transducción con receptores antigénicos creados por ingeniería. Entre los tratamientos aprobados que se basan en las células CAR-T se encuentran el tisagenlecleucel, el axicabtagene ciloleucel y el lisocabtagén maraleucel, todos ellos dirigidos contra linfocitos B malignos y que representan los primeros ejemplos de células vivas manipuladas que han sido aprobadas.

TIPOS ESPECÍFICOS DE AGENTES BIOLÓGICOS

Los agentes biológicos también pueden clasificarse en grupos, definidos por sus correspondientes dianas. Algunos ejemplos son los mediadores solubles (p. ej., las citocinas, las proteínas del complemento, los anticuerpos y los factores de crecimiento), los virus[4] y las células (incluidas las células neoplásicas malignas y las células normales, especialmente los linfocitos T y B).

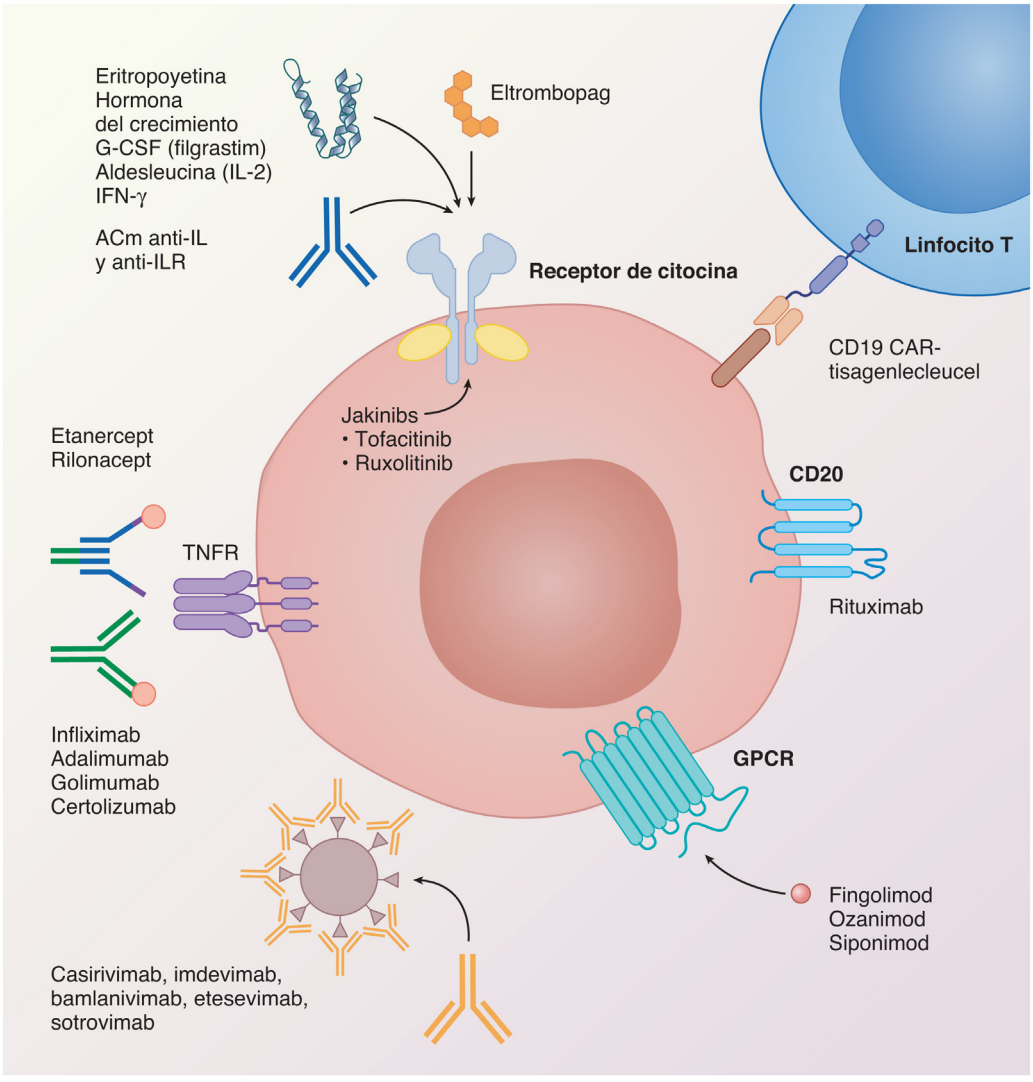

FIGURA 29-1. Los agentes biológicos e inhibidores de la señalización con aplicaciones clínicas en terapia dirigida tienen muchas formas. Las citocinas recombinantes y los factores de crecimiento, los anticuerpos monoclonales y las proteínas de fusión pueden dirigirse a moléculas pequeñas o a células. Entre los nuevos abordajes se incluyen células creadas por ingeniería para dirigirse a tumores e inhibidores de cinasas de bajo peso molecular que bloquean las vías de señalización intracelulares. Las aplicaciones clínicas de estos tratamientos son numerosas y abarcan desde neoplasias malignas hasta enfermedades autoinmunitarias. CAR, receptor de antígeno quimérico de linfocitos T; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; GPCR, receptor acoplado a proteína G; IFN, interferón; IL, interleucina; ILR, receptor de interleucina; TNFR, receptor del factor de necrosis tumoral.

AGENTES BIOLÓGICOS DIRIGIDOS A PROTEÍNAS SOLUBLES

Citocinas

La citocina TNF-α se une a dos receptores (TNFR55 y TNFR75), donde contribuye a las respuestas del huésped frente a la infección. Cuando la producción de TNF-α es incontrolada, la inflamación crónica puede causar los consiguientes daños tisulares en enfermedades como la artritis reumatoide (cap. 243). Tanto los anticuerpos monoclonales como las moléculas solubles del receptor de TNF-α son eficaces para inhibir la actividad de TNF-α (tabla 29-2). Todos estos productos biológicos neutralizan el TNF-α soluble, pero los anticuerpos monoclonales son más eficaces a la hora de unirse también a las formas transmembrana de la citocina e impedir su señalización. La eficacia de estos productos biológicos aprobados para la artritis reumatoide y otras afecciones, en combinación con metotrexato o en monoterapia, quedó demostrada en amplios ensayos aleatorizados controlados con placebo.[A1,A2] Sin embargo, estos agentes no son completamente intercambiables,[5] como demuestra la falta de utilidad del etanercept en el tratamiento de enfermedades granulomatosas como la enfermedad de Crohn (cap. 127), para la que, en cambio, es eficaz el infliximab.[A3] Entre los efectos adversos del bloqueo del TNF se incluye un mayor riesgo de infección, especialmente de reactivación de tuberculosis latente, por lo que se requieren pruebas de detección para excluir la tuberculosis antes de su uso.

El RANKL, que es otro miembro de la superfamilia TNF, promueve la diferenciación de los osteoclastos y la resorción ósea. El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante dirigido contra el RANKL, que interfiere en la diferenciación, la activación y la supervivencia de los osteoclastos. Está indicado para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica (cap. 225), y en hombres y mujeres con alto riesgo de pérdida ósea tras el tratamiento con terapia de privación de andrógenos o inhibidores de la aromatasa, respectivamente. Por el contrario, la esclerostina, que es un producto de los osteocitos, inhibe la formación ósea; el romosozumab se dirige a la esclerostina y está aprobado para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.

El factor activador de los linfocitos B (BAFF, alias Blys, CD257) también pertenece a la familia del TNF. El belimumab es un anticuerpo monoclonal anti-BAFF aprobado para tratar a adultos con lupus eritematoso sistémico activo (cap. 245). Se está investigando una proteína de fusión dirigida al CD257, el blisibimod, como tratamiento de la nefropatía por IgA (cap. 107).

La IL-1 es un motor importante de la fiebre y de la inducción de la síntesis de proteínas de fase aguda. Se dispone actualmente de tres agentes terapéuticos aprobados para el bloqueo de la IL-1 (v. tabla 29-2): un antagonista recombinante humano del receptor de IL-1 (anakinra), una molécula de fusión (rilonacept) que muestra tanto el receptor de IL-1 como la proteína accesoria del receptor de IL-1 y un anticuerpo monoclonal completamente humano contra la IL-1β (canakinumab). La eficacia de la anakinra en la artritis reumatoide del adulto resultó ser algo decepcionante, pero estudios posteriores en niños con artritis inflamatoria mostraron importantes efectos terapéuticos. Se ha establecido claramente que la IL-1β es el mediador inflamatorio clave de los síndromes autoinflamatorios (cap. 240), y se ha aprobado el bloqueo de la IL-1 mediante estos agentes para el tratamiento de dichos trastornos. Una ventaja del bloqueo de la IL-1 es un menor riesgo de infecciones que con los inhibidores del TNF-α. También se ha demostrado que el canakinumab previene los episodios cardiovasculares recurrentes en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio y que presentan niveles elevados de proteína C reactiva (CRP) (cap. 58).

El daclizumab, una IgG1 monoclonal humanizada que se dirige al receptor de IL-2 de alta afinidad, uniéndose a la cadena α del IL-2R, fue aprobado para la prevención del rechazo agudo de trasplante renal, pero se suspendió en 2009. En 2016 se aprobó para las formas recidivantes de la esclerosis múltiple (cap. 380).

El dupilumab se une a la subunidad de la cadena α que comparten los receptores de la IL-4 y la IL-13, e inhibe la señalización de ambas citocinas de tipo 2. Está aprobado para el tratamiento de la dermatitis atópica, el asma y la rinosinusitis con pólipos.

La IL-5 es importante para la maduración y activación de los eosinófilos. Tres anticuerpos monoclonales anti-IL-5, el mepolizumab, el reslizumab y el benralizumab, han sido aprobados para el tratamiento del asma (cap. 75) y la eosinofilia (cap. 156).

Al igual que la IL-1, la IL-6 es una citocina inflamatoria prototípica, que impulsa la producción de TNF-α, IL-1 e IL-17.[6] El bloqueo terapéutico del IL-6R con tocilizumab y sarilumab está aprobado para el tratamiento de afecciones articulares inflamatorias en adultos y niños (v. tabla 29-2). El tocilizumab subcutáneo está aprobado para el tratamiento de la arteritis de células gigantes (cap. 250). El uso de tocilizumab se asocia a un mayor riesgo de infección por el virus de la varicela-zóster, así como a anomalías hepáticas y del colesterol. El satralizumab es un anticuerpo monoclonal contra IL-6R aprobado para la neuromielitis óptica (cap. 392), mientras que el siltuximab es un anticuerpo contra la IL-6 aprobado para la enfermedad de Castleman multicéntrica (cap. 171).

La IL-12 y la IL-23 son citocinas diméricas que comparten una subunidad (p40). El ustekinumab se dirige a esta cadena p40 común, impidiendo la unión de ambas citocinas a sus receptores correspondientes, que se expresan principalmente en los linfocitos T activados. El ustekinumab es un tratamiento aprobado para la psoriasis (cap. 405), la artritis psoriásica (cap. 244) y la enfermedad de Crohn (cap. 127). Los agentes dirigidos contra la subunidad p19 de la IL-23, como el guselkumab, el tildrakizumab y el risankizumab, están aprobados para el tratamiento de la psoriasis y la artritis psoriásica.

TABLA 29-2 BIOTERAPÉUTICOS DIRIGIDOS AL TNF-α, A LA INTERLEUCINA 1 Y A LA INTERLEUCINA 6 DE USO APROBADO

OBJETIVO	AGENTE TERAPÉUTICO	DESCRIPCIÓN	INDICACIONES APROBADAS
TNF-α	Infliximab	ACm quimérico	Artritis reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn
	Etanercept	Molécula de fusión de receptor	Artritis reumatoide, artritis psoriásica, psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis idiopática juvenil poliarticular
	Adalimumab	ACm humanizado	Artritis reumatoide, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn del adulto y pediátrica, espondilitis anquilosante, artritis idiopática juvenil poliarticular
	Golimumab	ACm IgG1 humano	Artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa
	Certolizumab pegol	Fragmento pegilado Fab' de un ACm	Artritis reumatoide, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn
IL-1	Anakinra	Antagonista recombinante del receptor de la IL-1 humana	Artritis reumatoide, síndromes periódicos asociados a la criopirina
	Rilonacept	Molécula recombinante de fusión de receptores	Síndromes periódicos asociados a la criopirina
	Canakinumab	ACm IgG1 humano	Artritis idiopática juvenil sistémica, fiebre mediterránea familiar del adulto y pediátrica, síndrome periódico asociado al receptor de TNF, síndrome de hiper-IgD
IL-6	Tocilizumab	ACm recombinante humanizado	Artritis reumatoide, arteritis de células gigantes, artritis idiopática juvenil sistémica, artritis idiopática juvenil poliarticular
	Sarilumab	ACm IgG1 humano	Artritis reumatoide

ACm, anticuerpo monoclonal; IgD, inmunoglobulina D; IgG, inmunoglobulina G; IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral.

La familia IL-17 incluye seis miembros, de los cuales la IL-17A y la IL-17F comparten similitudes de secuencia y tienen el máximo papel en el desarrollo de la autoinmunidad. Los anticuerpos neutralizantes de la IL-17A (secukinumab e ixekizumab) y la IL-17R (brodalumab) han sido aprobados por la Food and Drug Administration de EE. UU. para tratar la espondilitis anquilosante, la psoriasis y la artritis psoriásica.[A4,7]

Los interferones son importantes para la defensa del huésped, especialmente contra los virus, pero se sobreexpresan en las enfermedades autoinmunitarias, en particular en el lupus eritematoso sistémico. El anifrolumab se une al receptor 1 del IFN-α (IFNAR1) y bloquea así el IFN-α y el IFN-β. En ensayos de fase III, el anifrolumab redujo la actividad de la enfermedad lúpica, mejoró la erupción cutánea y la artritis, y redujo el uso de corticoesteroides. Actualmente está aprobado para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico moderado o grave.[A5] El emapalumab se dirige al IFN-γ y se aprobó su uso para la linfohistiocitosis hematofagocítica (cap. 155).[8]

La linfopoyetina del estroma tímico (TSLP) es una citocina derivada del epitelio que interviene en la enfermedad alérgica, regula al alza otras citocinas y muestra niveles elevados en las vías respiratorias de los pacientes con asma. Un reciente ensayo de fase II demostró la eficacia de un anticuerpo monoclonal anti-TSLP, el tezepelumab, en pacientes con asma no eosinofílica.

Anticuerpos

Los anticuerpos IgE median en las enfermedades alérgicas, al unirse a través de la porción Fc de su molécula a receptores específicos, FcεRI y CD23/FcεRII. El omalizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado aprobado que se une a la IgE libre e

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

impide la unión y la señalización del receptor. Las indicaciones para el tratamiento con omalizumab incluyen asma alérgica que no responde a otros tratamientos y urticaria espontánea crónica (cap. 232). Debido al elevado riesgo de reacciones alérgicas, las inyecciones subcutáneas de este fármaco deben administrarse en una consulta médica, y no en casa.

Complemento

El daño tisular en trastornos alérgicos e inmunitarios suele producirse mediado por proteínas del complemento, por lo que actuar sobre estas moléculas como objetivo constituye un abordaje terapéutico útil. El eculizumab y el ravulizumab son anticuerpos monoclonales anti-C5 que impiden la formación del complejo de ataque de membrana y bloquean la actividad quimiotáctica del C5a. Cuentan con aprobación para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna (cap. 146) y están disponibles en algunos países para el tratamiento del síndrome urémico hemolítico atípico. Entre sus aplicaciones en investigación se incluye la degeneración macular asociada a la edad. Se encuentra en fase de investigación un inhibidor de C5a, el avacopán, para el tratamiento de la vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).[A6]

AGENTES BIOLÓGICOS DIRIGIDOS CONTRA CÉLULAS

Linfocitos B

El brazo humoral de la respuesta inmunitaria media en muchas enfermedades autoinmunitarias a través de la producción de autoanticuerpos. Por ello, el bloqueo o la eliminación selectiva de los linfocitos B y la inhibición de las citocinas derivadas de las células B se han utilizado terapéuticamente en enfermedades como el lupus eritematoso sistémico (cap. 245) y la artritis reumatoide.[9] El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se dirige a los linfocitos B CD20 para su eliminación. Se utilizó por primera vez para el tratamiento de los linfomas de linfocitos (cap. 171) y ahora también está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide. Los documentos de consenso también sugieren que el rituximab puede ser útil como tratamiento para el lupus eritematoso sistémico que daña órganos y en el que han fracasado otras terapias. El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige contra el epítopo solapado a CD20 y es un tratamiento aprobado por la FDA para la esclerosis múltiple (cap. 380). El obinutuzumab y el ofatumumab son anticuerpos monoclonales anti-CD20 aprobados para el linfoma y se encuentran en fase de estudio para la enfermedad autoinmunitaria. Un abordaje alternativo consiste en tomar como objetivo CD19 en vez de CD20, debido a la posibilidad de eliminar células plasmáticas de vida larga y linfocitos B precoces no positivos para CD20, mientras que a la vez se respetan los linfocitos B reguladores. Actualmente se están realizando ensayos de aplicación de anticuerpos anti-CD19 en enfermedades autoinmunitarias y neoplasias malignas. El blinatumomab es un agente biespecífico que se dirige al CD3 de los linfocitos T y al CD19 de los linfocitos B, y está aprobado para la leucemia linfoblástica aguda (cap. 168).

Linfocitos T

El papel central de los linfocitos T en la respuesta inmunitaria hace de este subconjunto celular una diana atractiva para los tratamientos de las enfermedades autoinmunitarias y del rechazo de injertos, así como para la inmunoterapia del cáncer. Las terapias dirigidas al marcador de superficie CD3 de los linfocitos T están disponibles desde hace varias décadas y su uso se limita aún al tratamiento del rechazo de trasplantes. El primer anticuerpo monoclonal terapéutico humanizado fue el alemtuzumab, dirigido contra la molécula CD52 de los linfocitos T y B. Una consecuencia inesperada y aún sin explicar de este tratamiento era una linfopenia de larga duración, lo que limita su uso. El ibalizumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD4 para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Moléculas coestimuladoras y de punto de control

Otro enfoque de la terapia dirigida contra células es el que se centra en la inhibición de las señales coestimuladoras necesarias para la activación completa de los linfocitos T. El mejor ejemplo es la proteína de fusión abatacept, para cuya obtención se acopla la porción extracelular del antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) a la porción extracelular de la IgG1 humana. Esta molécula, que inhibe las señales coestimuladoras entre CD28 y CD80/86, fue aprobada por la FDA para el tratamiento de la artritis reumatoide (cap. 243). Sin embargo, la adición de abatacept a la ciclofosfamida no mejoró el pronóstico de la nefritis lúpica en un estudio. En general, las complicaciones infecciosas asociadas con el abatacept son inferiores a las de los fármacos que bloquean el TNF-α. Desde el punto de vista fisiológico, el antígeno CTLA-4 se une a CD80/CD86 y produce una señal que inhibe la activación de los linfocitos T. Los anticuerpos dirigidos a CTLA-4 y otros reguladores negativos de la activación de los linfocitos T (PD1, PDL1) representan una nueva clase de fármacos, los inhibidores del punto de control, que se usan actualmente para el tratamiento de varios cánceres (cap. 164).[10] Algunos ejemplos son ipilimumab, nivolumab, atezolizumab, pembrolizumab, cemiplimab, avelumab y durvalumab. Los inhibidores de los puntos de control pueden inducir efectos adversos relacionados con la inmunidad y exacerbar enfermedades autoinmunitarias.[11]

Moléculas de adhesión

Otra forma de manipulación de los linfocitos T en la respuesta inmunitaria consiste en el bloqueo de su migración a los lugares de inflamación. El natalizumab, que es un anticuerpo monoclonal humano contra la α_4-integrina, consigue este efecto y está autorizado para el tratamiento de las formas remitentes/recidivantes de la esclerosis múltiple. Un problema de seguridad del natalizumab es el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (cap. 341), un trastorno mortal que se asocia a la reactivación del virus JC en individuos inmunodeprimidos. El vedolizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la integrina $\alpha4\beta7$, y su uso está aprobado para la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.[A7]

Receptores de factores de crecimiento

Los receptores de factores de crecimiento, también conocidos como receptores tirosina cinasa, son reguladores clave de la función celular normal, pero también desempeñan papeles importantes en el cáncer. Han sido aprobados múltiples anticuerpos monoclonales dirigidos contra los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), como el trastuzumab y el pertuzumab (cáncer de mama; cap. 183), el cetuximab y el panitumumab (cáncer colorrectal; cap. 179), y el necitumumab (carcinoma microcítico de pulmón).

La familia de factores de crecimiento a la que pertenece el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) interviene en la angiogenia y se ha reconocido su papel en la patogenia de enfermedades malignas, en el desarrollo de metástasis y en ciertas formas de retinopatía. El bevacizumab y el ramucirumab son productos biológicos dirigidos contra el VEGF para el tratamiento de neoplasias malignas, incluido el cáncer de colon metastásico (cap. 179). Los inhibidores del VEGF ramucirumab, brolucizumab y ranibizumab están aprobados para el tratamiento de la degeneración macular (cap. 391). Otro abordaje que tiene como objetivo el VEGF es el que utiliza la proteína de fusión recombinante aflibercept, compuesta de dominios de unión para los dos receptores humanos de VEGF fusionados a la Fc de la IgG-1 humana.

Otras dianas terapéuticas abordadas por los anticuerpos monoclonales

Aparte del cáncer y de las enfermedades alérgicas y autoinmunitarias, los agentes biológicos se utilizan en el tratamiento de una amplia variedad de trastornos adicionales. Por ejemplo, la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) se une a los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y facilita su degradación. Los anticuerpos monoclonales PSCK9 alirocumab y evolocumab promueven el reciclaje de los receptores LDL y están aprobados para el tratamiento de la hipercolesterolemia (cap. 190). El caplacizumab es un anticuerpo monoclonal que se dirige al factor de von Willebrand y se utiliza para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica adquirida (cap. 158). El crizanlizumab, dirigido contra la P-selectina, está aprobado para la crisis vasooclusiva en la anemia drepanocítica, y el lanadelumab, dirigido contra la calicreína, se utiliza en el tratamiento del angioedema hereditario (cap. 232). El litifilimab, un anticuerpo monoclonal contra el antígeno 2 de las células dendríticas sanguíneas (BDCA2), ha mostrado potencial para el tratamiento del lupus eritematoso cutáneo.[A8]

El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) es un potente vasodilatador implicado en la fisiopatología de la migraña (cap. 367). El galcanezumab y el fremanezumab se dirigen al CGRP, y el erenumab actúa sobre el receptor del CGRP para la prevención de la migraña. El aducanumab se une al amiloide β agregado y está aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, aunque sigue habiendo controversia sobre su eficacia y rentabilidad (cap. 371).

Los productos biológicos también se utilizan en el tratamiento de enfermedades infecciosas. El raxibacumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el componente del antígeno protector de la toxina letal de *Bacillus anthracis* (cap. 272). El palivizumab es un anticuerpo monoclonal que se une a la proteína F del virus respiratorio sincitial (cap. 330) y se utiliza para prevenir la enfermedad grave. Para la prevención y el tratamiento del síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 se han utilizado anticuerpos monoclonales contra la proteína S *(spike)*, como casirivimab, imdevimab, bamlanivimab, etesevimab y sotrovimab (cap. 337).

TRATAMIENTOS DIRIGIDOS CON MOLÉCULAS PEQUEÑAS

Además de las citocinas recombinantes, se han producido pequeñas moléculas agonistas de los receptores de citocinas. El eltrombopag es una molécula pequeña agonista del receptor de trombopoyetina que ha sido aprobada para el tratamiento de casos de trombocitopenia inmunitaria (TPI) resistentes a otros tratamientos. Tiene la ventaja de su administración oral (cap. 158). La aprobación original para la TPI se amplió posteriormente con la extensión a la anemia aplásica grave (cap. 151), en la que la eficacia se debe a acciones sobre las células madre que dan lugar a la producción de otras líneas celulares. Este interesante precedente sugiere que muchas otras moléculas pequeñas agonistas y antagonistas de los receptores de citocinas podrían ser opciones terapéuticas útiles.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Schmid AS, Neri D. Advances in antibody engineering for rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15:197-207.
2. June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med*. 2018;379:64-73.
3. Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. 2022;28:2124-32.
4. Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:229-37.
5. Baumgart DC, Le Berre C. Newer biologic and small-molecule therapies for inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2021;385:1302-15.
6. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, et al. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:335-45.
7. Monin L, Gaffen SL. Interleukin 17 family cytokines: signaling mechanisms, biological activities, and therapeutic implications. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10:1-20.
8. Locatelli F, Jordan MB, Allen C, et al. Emapalumab in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *N Engl J Med*. 2020;382:1811-22.
9. Merino-Vico A, Frazzei G, van Hamburg JP, et al. Targeting B cells and plasma cells in autoimmune diseases: from established treatments to novel therapeutic approaches. *Eur J Immunol*. 2023;53:e2149675.
10. Sharp AH, Pauken KE. The diverse functions of the PD1 pathway. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:153-67.
11. Tison A, Quere G, Misery L, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with cancer and preexisting autoimmune disease: a nationwide, multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:2100-11.
12. McGinley MP, Cohen JA. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis and other conditions. *Lancet*. 2021;398:1184-94.
13. Bharadwaj U, Kasembeli MM, Robinson P, et al. Targeting Janus kinases and signal transducer and activator of transcription 3 to treat inflammation, fibrosis, and cancer: rationale, progress, and caution. *Pharmacol Rev*. 2020;72:486-526.
14. Liu C, Kieltyka J, Fleischmann R, et al. A decade of jakinibs: what have we learned and what may be the future. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:2166-78.
15. Veale DJ, McGonagle D, McInnes IB, et al. The rationale for Janus kinase inhibitors for the treatment of spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:197-205.
16. Yan D, Fan H, Chen M, et al. The efficacy and safety of JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Front Pharmacol*. 2022;950450.
17. McCay J, Gribben JG. The role of BTK inhibitors on the tumor microenvironment in CLL. *Leuk Lymphoma*. 2022;63:2023-32.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los receptores transmembrana de siete dominios, entre los que se incluyen los receptores de las quimiocinas, son objetivos «adecuados para fármacos». Un ejemplo de fármaco dirigido contra los receptores de las quimiocinas es el maraviroc, una molécula pequeña disponible por vía oral que se dirige al receptor de las quimiocinas CCR5. Este receptor es un cofactor esencial para la entrada del VIH en la célula, y en ello se basan los efectos antirretrovirales del agente. El fingolimod, el ozanimod y el siponimod son moduladores de receptores de moléculas pequeñas que se dirigen al receptor de esfingosina-1-fosfato (S1PR1), que es fundamental para el tráfico de linfocitos y la integridad vascular. Estos agentes están aprobados para la esclerosis múltiple, y el ozanimod ha sido aprobado además para el tratamiento de la colitis ulcerosa.[12]

INHIBIDORES DE LA SEÑALIZACIÓN

Una alternativa a las terapias dirigidas contra las citocinas extracelulares es el uso de moléculas pequeñas que bloquean vías de señalización intracelulares activadas por la unión de las citocinas a sus receptores específicos. Una ventaja de este abordaje es que los fármacos se administran por vía oral. Debido a que, en última instancia, los agentes siguen dirigiéndose de forma similar a las citocinas al final de la secuencia, un principio básico de seguridad es que, en general, no se recomienda utilizar agentes biológicos en combinación con inhibidores de la señalización. Las cinasas Janus (JAK) son esenciales para la señalización de una gran familia de citocinas, lo que representa una diana terapéutica especialmente atractiva.[13,14] Los inhibidores de JAK de primera generación, conocidos como jakinibs, inhiben múltiples JAK y, por tanto, un gran número de citocinas (tabla 29-3). Los jakinibs han sido aprobados para el tratamiento de la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la artritis juvenil y la colitis ulcerosa, y se están investigando para el tratamiento de otras diversas afecciones autoinmunitarias y dermatológicas.[15,16] La policitemia vera y neoplasias mieloproliferativas relacionadas con ella se deben a mutaciones de *JAK2* con ganancia de función. El ruxolitinib inhibe la JAK1 y la JAK2 y está aprobado para el tratamiento de las neoplasias mieloproliferativas (cap. 152) y la enfermedad aguda del injerto contra el huésped. Los jakinibs de primera generación inhiben la JAK2, que actúa como mediadora en la señalización de muchas citocinas, como la hormona del crecimiento, la eritropoyetina, la trombopoyetina, la IL-11, el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM)-CSF; como resultado, los pacientes tratados pueden desarrollar anemia y otras citopenias. Aunque estos efectos no suelen ser lo suficientemente graves como para provocar la interrupción del tratamiento, se están desarrollando nuevos jakinibs selectivos que prescinden de la JAK2.

La tirosina cinasa de Bruton tiene un papel fundamental en la función de los linfocitos B.[17] Los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton ibrutinib, acalabrutinib y zanubrutinib han sido aprobados por la FDA para tratar la leucemia linfocítica crónica (cap. 169), la macroglobulinemia de Waldenström y el linfoma. En total, se han aprobado más de 35 inhibidores de cinasas para múltiples indicaciones, incluyendo muchos cánceres.

CONCLUSIÓN

La utilización de agentes biológicos y de inhibidores de la señalización ha conducido a grandes mejoras en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades, que comprenden desde alteraciones autoinmunitarias a neoplasias malignas. Estos tratamientos dirigidos han permitido, asimismo, conocer mejor los mecanismos básicos de la patogenia de muchos de estos trastornos. La investigación futura probablemente se centrará en la mejora de los objetivos, con una mayor selectividad por los procesos patológicos, a la vez que se respetan las vías normales, reduciendo de esta manera los efectos secundarios. También resulta probable la expansión a otras áreas de la medicina con agentes tomados de otros campos, modificados o completamente nuevos.

TABLA 29-3 INHIBIDORES DE LA CINASA JANUS APROBADOS

FÁRMACO	OBJETIVO	INDICACIÓN
Ruxolitinib	JAK1/JAK2	NMP, EICH aguda
Tofacitinib	JAK1/JAK2/JAK3	AR, APs, CU, AIJ poliarticular
Baricitinib	JAK1/JAK2	AR, COVID-19 (UE)
Upadacitinib	JAK1	AR
Filgotinib	JAK1	AR (aprobado en la UE, Japón)
Peficitinib	JAK múltiples	AR (aprobado en Japón, Corea)
Fedratinib	JAK2/FLT3/RET/BRD4	NMP

AIJ, artritis idiopática juvenil; APs, artritis psoriásica; AR, artritis reumatoide; COVID, enfermedad por coronavirus; CU, colitis ulcerosa; EICH, enfermedad del injerto contra el huésped; NMP, neoplasias mieloproliferativas; UE, Unión Europea.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Donahue KE, Gartlehner G, Schulman ER, et al. *AHRQ comparative effectiveness reviews. Drug therapy for early rheumatoid arthritis: a systematic review update*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018.

A2. Emery P, Pope JE, Kruger K, et al. Efficacy of monotherapy with biologics and JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Adv Ther*. 2018;35:1535-63.

A3. Fukushima K, Sugita A, Futami K, et al. Postoperative therapy with infliximab for Crohn's disease: a 2-year prospective randomized multicenter study in Japan. *Surg Today*. 2018;48:584-90.

A4. Deodhar A, Blanco R, Dokoupilová E, et al. Improvement of signs and symptoms of nonradiographic axial spondyloarthritis in patients treated with secukinumab: primary results of a randomized, placebo-controlled phase III study. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:110-20.

A5. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2020;382:211-21.

A6. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2021;384:599-609.

A7. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, et al. Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation in a randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2020;158:562-72.

A8. Werth VP, Furie RA, Romero-Diaz J, et al. Trial of anti-BDCA2 antibody litifilimab for cutaneous lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2022;387:321-31.

30 MEDICINA COMPLEMENTARIA E INTEGRATIVA

FREDERICK M. HECHT

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Además de los tratamientos farmacológicos y quirúrgicos que han desempeñado un papel primordial en el avance de la atención médica, un alto porcentaje de personas en todo el mundo utiliza también tratamientos encuadrados fuera del ámbito de la atención médica convencional. El National Center for Complementary and Integrative Health de los National Institutes of Health estadounidenses ha definido la atención de salud complementaria como el conjunto de «abordajes de atención de salud desarrollados fuera de los cauces establecidos de la medicina occidental, o convencional», cuando se emplea junto con la propia medicina convencional, y como medicina alternativa, cuando se usa en lugar de aquella. La medicina integrativa es un planteamiento de la práctica médica que comprende tratamientos médicos convencionales y terapias no farmacológicas y no quirúrgicas tradicionales, que no siempre han estado incorporados a la medicina convencional ni han sobresalido en ellas, pero para cuya utilización existe hoy cierta base de evidencia. Generalmente este planteamiento incluye pautas de estilo de vida, prácticas de mente-cuerpo o productos naturales. Ya que estas terapias son objeto de escasa o nula atención en la educación médica, y dadas las conflictivas discrepancias y limitaciones de la calidad de la evidencia existente, el asesoramiento de los pacientes sobre estas terapias puede plantear dificultades.

USO DE TRATAMIENTOS INTEGRATIVOS Y COMPLEMENTARIOS

Se estima que un tercio de los estadounidenses de más de 18 años han utilizado alguna modalidad de medicina integrativa en los últimos 12 meses y, según parece, esa proporción tiende a aumentar. Entre las prácticas más utilizadas se cuentan productos naturales, yoga y taichí, respiración profunda, meditación, manipulación quiropráctica y osteopática, y masaje. Las técnicas de medicina integrativa también se han convertido en componente habitual del tratamiento del dolor en pacientes con cáncer.[1]

PRÁCTICAS DE MENTE Y CUERPO

MEDITACIÓN

La meditación y las prácticas contemplativas relacionadas comprenden diversas técnicas de autorregulación de la atención. A menudo derivada de diferentes tradiciones espirituales, la meditación se ha empleado durante siglos para alcanzar estados de calma mental y emocional, aumento de la conciencia de las sensaciones físicas y los estados

emocionales, y mejora de la atención. Más recientemente, las prácticas de meditación han pasado a emplearse con frecuencia creciente, ya desprovistas de carácter espiritual, en entornos de atención de salud, para ayudar a manejar el estrés, mejorar las capacidades de regulación emocional y afrontar otras alteraciones mentales y físicas.

Entre las diferentes modalidades de meditación, los dos tipos generales que han sido objeto de mayor estudio son la meditación basada en la *atención plena (mindfulness)* y la meditación de *concentración-mantra*. La meditación de atención plena comprende prácticas orientadas a «prestar atención, de una manera particular: a propósito, en el momento presente y sin juzgar». Por ejemplo, el Mindfulness-based Stress Reduction Program y otros programas afines existentes en la atención de salud se orientan a la mejora de la capacidad de los pacientes para afrontar el dolor crónico. Este planteamiento es al menos tan eficaz como otros, como la terapia cognitivo-conductual, para el tratamiento del dolor lumbar crónico (cap. 369), y ambos resultan más eficaces que el tratamiento médico habitual por sí solo.[A1] En pacientes tratados con opiáceos para el dolor crónico, las terapias de mente-cuerpo permiten reducir la intensidad del dolor y las dosis de opiáceos, y las técnicas de meditación son las que mayor efecto producen.[A2]

Otra importante aplicación de los abordajes basados en la atención plena ha sido la centrada en la modulación del control del estado de ánimo, particularmente en trastornos como la depresión (cap. 362). En pacientes con al menos un episodio previo de depresión significativa, la terapia cognitiva basada en la atención plena, que combina elementos de la terapia cognitivo-conductual con prácticas de atención plena, permite disminuir las tasas de recidiva en al menos un 20%, en relación con el uso continuado de medicamentos antidepresivos por sí solo,[A3] sin incremento del coste. Como consecuencia de ello, la terapia cognitivo-conductual basada en la atención plena se recomienda como uno de los patrones de abordaje estándar para prevenir la recidiva de la depresión en el Reino Unido. Las intervenciones basadas en la atención plena también están integrándose de manera creciente en el entorno de trabajo, de diversas formas, como los programas aplicados a través de la web y las clases de yoga o meditación.

Una modalidad frecuente de meditación basada en los mantras es la meditación transcendental. Otra, más general, es la meditación con mantras, que puede inducir una respuesta de relajación. Hay evidencias limitadas que indican que este planteamiento facilita la reducción de la presión arterial y mejora los síntomas depresivos.

YOGA Y TAICHÍ

Aunque el yoga, el taichí y el qigong se practican con diferentes propósitos y con una amplia diversidad de estilos, su objetivo común es la consecución de beneficios de salud que vayan más allá de la mejora de la forma física general. La atención focalizada durante las prácticas de movimiento puede interpretarse como forma de meditación en movimiento.

El taichí puede mejorar el equilibrio y reduce el riesgo de caídas en ancianos en un 50%.[A4] Además, su práctica regular mejora significativamente los criterios de valoración psicológica, reduciendo el estrés[A5] y la depresión. El yoga es asimismo eficaz para el dolor lumbar, y de hecho se ha incorporado a las directrices para su tratamiento.[A6] Se ha notificado que, en pacientes con hipertensión, disminuye la presión sistólica en hasta 10 mmHg,[A7] si bien el grado de calidad de estas comunicaciones es bajo.

El yoga puede practicarse de diferentes formas, y el conocimiento de las que se practican actualmente es importante al sugerir la posibilidad de utilizar yoga a los pacientes. Por ejemplo, el yoga que es eficaz para el dolor lumbar se ha ajustado específicamente a esta zona de la espalda, y se trata de una modalidad suave, para evitar posturas que puedan agudizar el dolor, y centrándose en posturas y métodos eventualmente útiles. Los programas de yoga diseñados para dolencias como la lumbalgia están disponibles en algunos centros médicos y de yoga. En caso de que no dispongan de clases específicamente personalizadas, numerosos centros de yoga ofrecen clases de yoga restaurativo, modalidad que es menos probable que incorpore posturas y movimientos potencialmente causantes de agudización del dolor lumbar y, en cambio, pueden incluir un enfoque específico en el movimiento con atención plena y la conciencia corporal.

TERAPIAS MANUALES

Las terapias manuales incluyen una amplia diversidad de tratamientos físicos habitualmente empleados por fisioterapeutas, terapeutas de masaje, quiroprácticos y osteópatas. Estas terapias suelen comprender masaje y manipulación muscular, así como técnicas destinadas a movilizar las articulaciones.

La terapia de masaje es eficaz para cuadros como el dolor de cuello y hombros,[2] y el masaje suele emplearse también para lesiones deportivas, mialgia de desarrollo tardío tras ejercicio intenso y otras causas de dolor muscular. Los mecanismos a través de los cuales actúa la terapia de masaje no se conocen del todo. Sin embargo, hay estudios de biopsias musculares obtenidas tras una lesión muscular por ejercicio que muestran que el masaje disminuye la producción de citocinas inflamatorias y aumenta los indicadores de reparación celular, como la biogenia mitocondrial. Se ha constatado, asimismo, que la terapia de masaje reduce la ansiedad y la presión arterial. Un importante factor que deben conocer los profesionales clínicos es el constituido por la amplia variedad de las técnicas de masaje y los diferentes tipos de especialidad y grados de experiencia de los terapeutas de masaje. Algunas formas, como el masaje sueco, se centran primordialmente en la relajación. Otras, como el masaje deportivo y el de tejidos profundos, tienden a ejercer mayor presión y a utilizar técnicas específicamente orientadas a la recuperación de lesiones musculares. Cuando se deriva a un paciente a tratamiento de masaje, por procesos como las lesiones deportivas, en ocasiones es conveniente asegurarse de que el terapeuta tiene formación y experiencia apropiadas en el campo de las lesiones musculares.

La manipulación vertebral, que conlleva aplicación de fuerza controlada sobre una articulación de la espalda, es generalmente efectuada por quiroprácticos u osteópatas, aunque también la realizan fisioterapeutas y algunos médicos generales. Aunque la manipulación vertebral ha suscitado en ocasiones desconfianza en el marco de la medicina convencional, es cada vez mayor el conjunto de evidencias que avala su uso para alteraciones específicas.[3] Por ejemplo, la terapia de manipulación vertebral resulta en cierta medida eficaz para atenuar el dolor lumbar agudo,[A8,A9] y actualmente está incluida en las recomendaciones del American College of Physicians para tratar ese dolor. Aunque los efectos adversos graves tras la manipulación vertebral, como la disección arterial vertebral, parecer ser muy infrecuentes, esta institución destaca la importancia de contar con profesionales experimentados adecuadamente formados en este campo.[4]

ACUPUNTURA Y MEDICINA CHINA TRADICIONAL

La acupuntura,[5] practicada en China durante miles de años, consiste en insertar agujas en localizaciones específicas, los puntos de acupuntura, que a menudo resultan estimulados de diferentes formas, por ejemplo, girando la aguja. Hay controversia sobre si los beneficios de la acupuntura se deben a efecto placebo o a efecto real de la inserción de las agujas. Datos deducidos de metaanálisis indican que alrededor del 50% de sus efectos beneficiosos apuntan a un efecto placebo, si bien el hecho es que en ellos se registra mejora del dolor en comparación con un tratamiento simulado, por ejemplo, estimulando un punto de acupuntura sin penetración de la aguja en la piel.[A10,A11] Es asimismo sustancial la evidencia que indica que la acupuntura puede reducir la duración del íleo postoperatorio,[A12] al igual que la de las náuseas y vómitos subsiguientes a quimioterapia o cirugía.[6]

Otros componentes de la medicina china tradicional incluyen la valoración de los potenciales desequilibrios o bloqueos en la circulación del *qi,* o energía vital, a través del cuerpo; el uso de fitoterapia y las recomendaciones en cuanto a dieta y ejercicio (incluyendo el qigong). La evidencia relativa a estos elementos más amplios de la medicina china tradicional es todavía limitada. Igualmente son limitados los datos sobre el auténtico beneficio del ayurveda (medicina tradicional del subcontinente indio), que comprende algunos elementos del yoga y otros equiparables a los de la medicina china tradicional.

PRODUCTOS NATURALES

Entre los productos naturales se cuentan vitaminas, minerales, plantas medicinales (o extractos naturales) y probióticos, todos los cuales se comercializan con frecuencia como suplementos dietéticos. Aunque muchos de estos productos han sido avalados por estudios anecdóticos, la evidencia sobre su eficacia es limitada para la mayoría de ellos.[7] En EE. UU., según la Dietary Supplement Health and Education Act de 1994, los suplementos dietéticos se consideran alimentos, por lo que los fabricantes no deben obtener autorización de la Food and Drug Administration (FDA) antes de comercializar cualquier suplemento que ya estuviera disponible antes de 1994 («estado de derechos adquiridos»), en comparación con los nuevos ingredientes dietéticos introducidos después de 1994, a los que se les exige una razonable evidencia de seguridad, que debe ser revisada antes de su comercialización.

Algunos suplementos dietéticos pueden causar efectos adversos importantes, en parte debidos a impurezas o concentraciones excesivas de determinados ingredientes activos[8] y, en conjunto, los efectos de tales suplementos constituyen la segunda causa más común de enfermedad hepática inducida por fármacos (cap. 136). La Dietary Supplement and Nonprescription Drug Consumer Protection Act de 2006 obliga a que los médicos de los hospitales comuniquen cualquier episodio adverso asociado a un suplemento dietético (utilizando un formulario disponible en la página web de la FDA: MedWatch Form 3500 A). El estado actualizado de los diferentes productos naturales disponibles en EE. UU. puede consultarse en la página web del National Center for Complementary and Integrative Healthebsite (https://nccih.nih.gov/health/herbsataglance.htm), y la National Institutes of Health Office of Dietary Supplements dispone de información adicional sobre el estado actual de los diferentes suplementos dietéticos (https://ods.od.nih.gov/factsheets/list-all/).

Aunque la investigación más rigurosa no ha conseguido hallar evidencias que avalen claramente el uso de muchos suplementos nutricionales, existen interesantes excepciones. Un ejemplo de ellas es la cúrcuma (empleada en medicina tradicional en el subcontinente indio), con un alto contenido de curcumina, un curcuminoide de notables propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Los datos indican que un preparado de curcuminoides puede ser más eficaz que el placebo para reducir el dolor y mejorar la recuperación después del ejercicio.[9]

Potenciales interacciones con los tratamientos farmacológicos

Uno de los motivos por los que los profesionales sanitarios han de estar informados sobre los suplementos dietéticos que toman sus pacientes es que algunos tienen potenciales interacciones con otros fármacos. Un ejemplo es el hipérico, o hierba de San Juan,

que puede mejorar la depresión, si bien no ha sido posible demostrar en estudios adecuadamente diseñados que sea más eficaz que el placebo a estos efectos. El hipérico induce varias isoenzimas del citocromo P-450 y genera significativas interacciones con varios medicamentos que son metabolizados a través de este sistema, como warfarina, ciclosporina, anticonceptivos orales, ciertos antirretrovirales e inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina. Otros suplementos de fitoterapia con significativo potencial de interacciones farmacológicas son los de equinácea y ginseng.

SUPLEMENTOS DE VITAMINAS Y MINERALES

Los suplementos de vitaminas y minerales son populares y de uso generalizado. Hay estudios de observación que han vinculado el consumo de diversos micronutrientes, o la medición de tales micronutrientes en sangre, con un menor riesgo de padecer determinadas enfermedades. No obstante, la suplementación con vitaminas y minerales para la población general ha resultado desalentadora, y son numerosos los ensayos aleatorizados sobre uso de suplementos de nutrientes que no solo no han hallado evidencias de efectos beneficiosos, sino que de hecho han detectado efectos perjudiciales (cap. 199).

En conjunto, estas consideraciones apuntan a que los médicos deben centrarse en que sus pacientes sigan un patrón general de alimentación saludable (cap. 13), con baja utilización de alimentos procesados y con alimentos ricos en nutrientes, en vez de depender de los suplementos dietéticos. La dieta mediterránea (v. fig. 13-1), por ejemplo, puede reducir el riesgo cardiovascular y debería aportar un nivel de micronutrientes adecuado a la mayor parte de los pacientes. Los casos especiales en los que la evidencia indica efecto beneficioso de los suplementos de micronutrientes son el embarazo (cap. 221) y trastornos como la pancreatitis crónica con insuficiencia pancreática (cap. 130).

Probióticos y prebióticos

Es creciente la evidencia que muestra que el microbioma intestinal humano (cap. 257) ejerce una amplia diversidad de influencias importantes sobre la salud. Los probióticos, microorganismos vivos que se cree que son beneficiosos para el intestino humano, están presentes de manera natural en el yogur y otros alimentos fermentados o pueden ingerirse como suplementos dietéticos. Los prebióticos, componentes alimentarios no digeribles que promueven el crecimiento de microorganismos saludables, constituyen otro potencial medio de mejorar el microbioma intestinal.

La evidencia más llamativa del modo en el que el cambio del microbioma intestinal puede tratar una alteración médica deriva de estudios en los que se han utilizado trasplantes fecales de personas sanas para tratar la colitis recurrente asociada a *Clostridioides difficile* (caps. 261 y 271).[A13] Los probióticos también pueden aminorar la incidencia de la diarrea inducida por antibióticos.[A14] Para el síndrome del intestino irritable, hay datos que han determinado que los probióticos mejoran los síntomas globales en un 20%,[10] aunque los resultados globales son variables, al igual que lo son las recomendaciones de las sociedades profesionales al respecto. En ensayos que muestran beneficio, las cepas más frecuentes han sido las de *Lactobacillus acidophilus*, seguidas de las de *Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium breve* y *Bifidobacterium longum.*

PERSPECTIVA GENERAL

Aunque en muchos frentes es necesario disponer de más evidencias, las terapias de salud integrativa basadas en la evidencia están incorporándose con frecuencia creciente a la práctica médica. Cuando se emplean apropiadamente, estos abordajes pueden ampliar las herramientas a disposición de los profesionales de la atención de salud y las opciones para recomendar a sus pacientes. De hecho, muchos de estos pacientes aprecian las opciones distintas a las farmacológicas en diversos procesos. En algunos, como el dolor, el uso de tratamientos no farmacológicos reduce en ocasiones el riesgo de perjuicio inducido por tratamientos convencionales, por ejemplo, por consumo excesivo de opiáceos. El yoga, el taichí, la meditación basada en la atención plena, el automasaje y la acupresión también pueden incorporarse al ámbito de la telemedicina.[11]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Referencias de grado A

A1. Cherkin DC, Sherman KJ, Balderson BH, et al. Effect of mindfulness-based stress reduction vs cognitive behavioral therapy or usual care on back pain and functional limitations in adults with chronic low back pain: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1240-9.

A2. Garland EL, Brintz CE, Hanley AW, et al. Mind-body therapies for opioid-treated pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2020;180:91-105.

A3. Kuyken W, Warren FC, Taylor RS, et al. Efficacy of mindfulness-based cognitive therapy in prevention of depressive relapse: an individual patient data meta-analysis from randomized trials. *JAMA Psychiatry*. 2016;73:565-74.

A4. Huang ZG, Feng YH, Li YH, et al. Systematic review and meta-analysis: Tai Chi for preventing falls in older adults. *BMJ Open*. 2017;7:1-8.

A5. Zou L, Sasaki JE, Wei GX, et al. Effects of mind-body exercises (Tai Chi/yoga) on heart rate variability parameters and perceived stress: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med*. 2018;7:404.

A6. Zhu F, Zhang M, Wang D, et al. Yoga compared to non-exercise or physical therapy exercise on pain, disability, and quality of life for patients with chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2020;15:e0238544.

A7. Park SH, Han KS. Blood pressure response to meditation and yoga: a systematic review and meta-analysis. *J Altern Complement Med*. 2017;23:685-95.

A8. Paige NM, Miake-Lye IM, Booth MS, et al. association of spinal manipulative therapy with clinical benefit and harm for acute low back pain: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;317:1451-60.

A9. Nguyen C, Boutron I, Zegarra-Parodi R, et al. Effect of osteopathic manipulative treatment vs sham treatment on activity limitations in patients with nonspecific subacute and chronic low back pain: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181:620-30.

A10. Nielsen A, Dusek JA, Taylor-Swanson L, et al. Acupuncture therapy as an evidence-based nonpharmacologic strategy for comprehensive acute pain care: the academic consortium pain task force white paper update. *Pain Med*. 2022;23:1582-612.

A11. Vickers AJ, Vertosick EA, Lewith G, et al. Acupuncture for chronic pain: update of an individual patient data meta-analysis. *J Pain*. 2018;19:455-74.

A12. Wang Y, Yang J-W, Yan S-Y, et al. Electroacupuncture vs sham electroacupuncture in the treatment of postoperative ileus after laparoscopic surgery for colorectal cancer: a multicenter, randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2023;158:20-7.

A13. Hui W, Li T, Liu W, et al. Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent *C. difficile* infection: an updated randomized controlled trial meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14 e0210016.

A14. Liao W, Chen C, Wen T, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adults: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55:469-80.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Mao JJ, Ismaila N, Bao T, et al. Integrative medicine for pain management in oncology: Society for Integrative Oncology-ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2022;40:3998-4024.
2. Snyder MJ, Hawks MK, Moss DA, et al. Integrative medicine: manual therapy. *FP Essent*. 2021;505:11-7.
3. Gevers-Montoro C, Provencher B, Descarreaux M, et al. Neurophysiological mechanisms of chiropractic spinal manipulation for spine pain. *Eur J Pain*. 2021;25:1429-48.
4. Hartnett DA, Milner JD, Kleinhenz DT, et al. Malpractice litigation involving chiropractic spinal manipulation. *World Neurosurg*. 2021;149:e108-15.
5. Crawford 3rd PF, Moss DA, Hawks MK, et al. Integrative medicine: acupuncture. *FP Essent*. 2021;505:18-22.
6. Morehead A, Salmon G. Efficacy of acupuncture/acupressure in the prevention and treatment of nausea and vomiting across multiple patient populations: implications for practice. *Nurs Clin North Am*. 2020;55:571-80.
7. Hawks MK, Crawford 3rd PF, Moss DA, et al. Integrative medicine: herbal supplements. *FP Essent*. 2021;505:23-7.
8. Chen W, Luo H, Zhong Z, et al. The safety of Chinese medicine: a systematic review of endogenous substances and exogenous residues. *Phytomedicine*. 2023;108:154534.
9. Campbell MS, Carlini NA, Fleenor BS. Influence of curcumin on performance and post-exercise recovery. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61:1152-62.
10. Su GL, Ko CW, Bercik P, et al. AGA clinical practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2020;159:697-705.
11. Mullur RS, Cheema SPK, Alano RE, et al. Tele-integrative medicine to support rehabilitative care. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2021;32:393-403.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

31 PRINCIPIOS DE GENÉTICA

BRUCE R. KORF Y NITA A. LIMDI

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

La definición de la estructura y la función del genoma es uno de los grandes triunfos de la ciencia moderna. La relevancia de la herencia en todo lo relacionado con la salud y la enfermedad probablemente se ha reconocido a lo largo de la Historia, aunque ahora están saliendo a la luz las reglas que la determinan, y los mecanismos por medio de los cuales se almacena y se utiliza la información genética. Hasta la fecha, la aplicación de este conocimiento a la práctica médica se ha enfocado hacia los trastornos monogénicos y cromosómicos raros. En estas áreas se han realizado importantes contribuciones a los campos de las pruebas genéticas, el asesoramiento genético, el diagnóstico prenatal, el cribado de recién nacidos, el cribado de portadores y, cada vez en mayor medida, el tratamiento de enfermedades. La era de la medicina genómica[1] configura toda una serie de nuevos y potentes enfoques para el tratamiento de trastornos, tanto raros como frecuentes.

ARQUITECTURA GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD

Puede decirse que ningún trastorno está completamente determinado por factores genéticos o no genéticos. Incluso las enfermedades monogénicas, como la fenilcetonuria, sufren modificaciones en función del ambiente, en este caso concreto por la ingestión de fenilalanina en la dieta. Se sabe que los factores del huésped determinados genéticamente modifican la predisposición a la infección o a otros elementos del entorno. Incluso las personas que son víctimas de un trauma pueden encontrarse en situación de riesgo, en parte debido a rasgos genéticos que afectan al comportamiento o a la capacidad de percibir o eludir el peligro.

El número de variantes genéticas que contribuyen al fenotipo de una enfermedad, el grado en que contribuye cada una de ellas y la frecuencia de estas variantes en la población conforman la llamada arquitectura genética de la enfermedad (fig. 31-1).[2] Las afecciones pueden ser determinadas en gran medida por un único gen, desempeñando otros genes un papel menor en la modificación del fenotipo, o bien pueden ser consecuencia de la acumulación de pequeños efectos de muchos genes. Desde una perspectiva médica, es útil dividir la contribución genética a la enfermedad en tres categorías: 1) trastornos de alta penetrancia monogénicos o cromosómicos; 2) versiones monogénicas de trastornos comunes, y 3) trastornos multifactoriales complejos. Cada una de tales categorías afecta a la práctica médica de distintas formas.

TRASTORNOS MONOGÉNICOS O CROMOSÓMICOS DE ALTA PENETRANCIA

Los trastornos monogénicos o cromosómicos de alta penetrancia son lo que la mayoría de los profesionales clínicos consideran «enfermedades genéticas». Incluyen trastornos monogénicos poco frecuentes, pero familiares, como la neurofibromatosis, el síndrome de Marfan y la fibrosis quística, y anomalías cromosómicas, como la trisomía 21 (síndrome de Down). En la actualidad se han descrito varios miles de trastornos genéticos humanos distintos que han sido catalogados en la base de datos Mendelian Inheritance in Man (disponible en www.omim.org). Estos trastornos incluyen trastornos dominantes, recesivos y ligados al sexo, así como afecciones debidas a variantes dentro del genoma mitocondrial de 16,6 kb. Estos trastornos también incluyen los síndromes cromosómicos asociados a la duplicación o deleción de pequeñas regiones del genoma y que dan lugar a síndromes específicos, como el síndrome de Williams (deleción de locus contiguos de una región del cromosoma 7), la discapacidad intelectual o el trastorno del espectro autista.

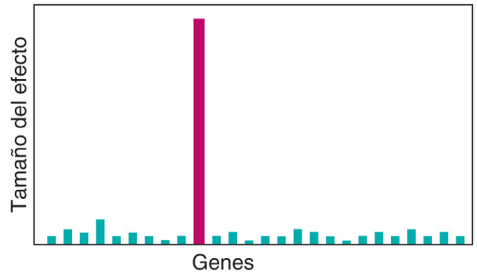

FIGURA 31-1. Diagrama que ilustra el concepto de arquitectura genética. Los diferentes genes se indican en el eje *x* y su tamaño del efecto (el grado en que un gen concreto contribuye al fenotipo) se muestra en el eje *y*. Un trastorno asociado a variantes en un único gen registra un gran tamaño del efecto de ese único gen *(rojo)*. Muchos otros genes *(azul)* con tamaños de efecto menores pueden modificar el fenotipo, aunque el gen principal es por sí solo suficiente para causar el fenotipo.

FUNCIÓN DEL NO ESPECIALISTA EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS GENÉTICOS RAROS

La mayoría de los médicos tienen una experiencia limitada en lo relativo a los trastornos genéticos raros específicos, y es probable que tengan que remitir a estos pacientes a un especialista para que les ayude con el diagnóstico y el tratamiento. No obstante, el no especialista desempeña un papel importante en el cuidado de estos pacientes. Este papel comienza con la toma de conciencia de que el paciente puede padecer un trastorno de este tipo y la planificación de una evaluación diagnóstica. Muchos trastornos genéticos producen signos o síntomas obvios, que deben inducir a derivar al paciente, incluso aunque no apunten a un diagnóstico inmediato. Otros pueden ser más sutiles, aunque con consecuencias significativas si no se diagnostican. Un ejemplo es el síndrome de Marfan (cap. 239). El médico tiene que prestar atención a las características físicas de los pacientes con síndrome de Marfan, porque en ellos puede evitarse una disección aórtica potencialmente mortal mediante una vigilancia y un tratamiento adecuados.

El tratamiento de los pacientes con trastornos genéticos raros requiere con frecuencia la asistencia de un especialista, pero es probable que el no especialista sea el primer contacto clínico cuando un individuo afectado enferma. El médico de atención primaria debe estar familiarizado con el trastorno y las principales complicaciones potenciales. Por ejemplo, los pacientes que padecen neurofibromatosis de tipo 1 (cap. 385) y que sufren dolor de espalda crónico requieren una evaluación más a fondo de lo habitual para personas sin dolor de espalda, ya que pueden estar presentando un tumor maligno de la vaina nerviosa periférica. Una buena relación de trabajo entre el especialista y el no especialista es crucial para la prestación de una atención eficaz.

El no especialista también desempeña una función básica de apoyo al paciente y contribuye a explicar las opciones de tratamiento que se le pueden ofrecer. Esto incluye la ayuda a los pacientes con trastornos que no pueden ser tratados, y ante el impacto emocional que implica el conocimiento de que un trastorno puede transmitirse a su descendencia o ser común a otros familiares. La mayoría de los pacientes saben muy poco de los mecanismos de la genética y de la enfermedad genética. Aunque la responsabilidad de explicar estos problemas puede recaer a menudo en los especialistas y los asesores, el médico de atención primaria realiza una importante función de apoyo.

ABORDAJES GENÓMICOS DE TRASTORNOS RAROS

La identificación de los genes que subyacen a los trastornos poco frecuentes permite realizar pruebas de diagnóstico molecular para detectar variantes patógenas. Puede consultarse una base de datos de laboratorios que realizan este tipo de pruebas en www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/. El análisis de micromatrices citogenómicas puede revelar pequeñas deleciones o duplicaciones en afecciones como el trastorno del espectro autista, para las que el análisis cromosómico estándar no es esclarecedor. La secuenciación completa de la región codificante del genoma (secuenciación del exoma) o de todo el genoma (secuenciación del genoma) se aplica actualmente en clínica.[3] El cribado del estado portador para trastornos autosómicos recesivos se ha venido efectuando desde hace muchos años, y a grupos de ascendencia específicos se les ofrecen pruebas para afecciones con alta prevalencia en ellos. Los enfoques genómicos permiten actualmente aumentar el número de enfermedades analizadas, lo que posibilita un cribado exhaustivo de decenas, o incluso cientos, de genes, independientemente de la ascendencia.[4] El cribado prenatal de la trisomía y de algunas alteraciones patológicas del número de copias puede ofrecerse de forma no invasiva, mediante el análisis del ADN fetal en sangre materna.[5] El cribado neonatal se está extendiendo más allá de metabolopatías congénitas, como la fenilcetonuria y la galactosemia, con la llegada de la espectrometría de masas en tándem y la disponibilidad de baterías de análisis estandarizadas.[6] La secuenciación del genoma también es eficaz para identificar trastornos genéticos en recién nacidos atendidos en unidades de cuidados intensivos neonatales, proporcionando información que puede orientar el abordaje de cada caso.[7] La secuenciación del genoma también se ha evaluado como herramienta de cribado neonatal,[8,A1] aunque los retos por afrontar en este marco incluyen la incapacidad para detectar todas las variantes patológicas asociadas a enfermedades neonatales tratables y la preocupación por la identificación de trastornos actualmente no tratables o de aparición más tardía.

Finalmente, se está haciendo viable el tratamiento de algunos trastornos monogénicos. Para ello se están usando o probando para muchas enfermedades abordajes novedosos, que utilizan fármacos o estrategias de reemplazamiento de genes o enzimas. Los principios de la gestión de los trastornos genéticos evolucionan rápidamente, y la atención a los pacientes requiere cada vez más una colaboración activa entre especialistas, médicos de atención primaria y defensores del paciente. Además, las personas con ciertas enfermedades congénitas, como el síndrome de Down, sobreviven por lo general hasta la edad adulta y necesitan médicos de atención primaria familiarizados con sus necesidades especiales.

VERSIONES MONOGÉNICAS DE ENFERMEDADES COMUNES

No todos los trastornos monogénicos producen fenotipos poco frecuentes, ni todos los trastornos comunes se deben a causas multifactoriales complejas. Algunos trastornos comunes se dan en familias como rasgos monogénicos, la mayoría con herencia autosómica dominante. La edad de aparición es variable y la penetrancia suele ser incompleta (es decir, que no todas las personas portadoras de una variante patógena se vuelven sintomáticas). Algunos ejemplos de ello son varios síndromes de predisposición al cáncer (p. ej., el cáncer de mama y de ovario hereditario, el síndrome de Lynch, la poliposis adenomatosa familiar, el síndrome de Li-Fraumeni y diversos síndromes de neoplasia endocrina múltiple), formas hereditarias de miocardiopatía, el síndrome del QT largo y la diabetes del adulto de inicio en la juventud.[9]

PRUEBAS GENÉTICAS PARA TRASTORNOS MONOGÉNICOS COMUNES

En la actualidad se dispone de pruebas genéticas para trastornos asociados a formas hereditarias de trastornos comunes, integradas normalmente en baterías de pruebas que analizan variantes en múltiples genes, de los que se sabe que están asociados a trastornos específicos. Como en cualquier otra prueba médica, el médico debe considerar la utilidad clínica de la prueba en cuestión antes de solicitarla. Por ejemplo, hay evidencias convincentes que respaldan el valor del diagnóstico precoz de la hemocromatosis, ya que sus complicaciones pueden prevenirse, aunque no revertirse, mediante una flebotomía y el control posterior de las reservas de hierro. A las personas con riesgo de cáncer de colon se les puede ofrecer seguimiento mediante colonoscopia o resección quirúrgica del colon para reducir el riesgo de cáncer. Asimismo, a las personas expuestas a riesgo de cáncer de mama o de ovario se les puede ofrecer seguimiento, quimioprofilaxis o cirugía.

También deben tenerse en cuenta los riesgos potenciales de las pruebas genéticas, como la culpabilidad o la estigmatización. En EE. UU., la Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA), de 2008,[10] protege a las personas del uso de su información genética como base para determinar su elegibilidad para el empleo o el seguro médico en la mayoría de las situaciones. Sin embargo, la protección no se extiende al seguro de vida ni al seguro de invalidez. Algunos estados tienen leyes de no discriminación genética que superan el nivel de protección de la GINA.

FUNCIÓN DEL NO ESPECIALISTA EN EL TRATAMIENTO

El papel del médico ante los trastornos monogénicos incluye el reconocimiento de las personas en riesgo y la participación en la elaboración del plan de cuidados.[11] El recurso más valioso para el cribado son los antecedentes familiares. El interrogatorio dirigido sobre antecedentes familiares de trastornos monogénicos (especialmente cáncer de mama, ovario y colon, así como hipercolesterolemia, hipertensión, miocardiopatía, arritmia, trombosis venosa profunda, cirrosis, enfermedad renal y diabetes) contribuye a identificar los casos esporádicos de pacientes con segregación mendeliana de estas afecciones. Incluso si la información es de fiabilidad incierta, la determinación de los antecedentes familiares contribuye en ocasiones a derivar al paciente para una evaluación adicional, documentar sus antecedentes familiares y considerar las pruebas genéticas.

La introducción de la secuenciación del exoma o el genoma para el diagnóstico de enfermedades raras ha abierto la posibilidad de identificar a personas de riesgo en función de hallazgos secundarios. El American College of Medical Genetics and Genomics ha recomendado que los laboratorios evalúen una lista de genes para los que la identificación de una variante patógena puede determinar un abordaje destinado a reducir el riesgo si el paciente o sus progenitores optan por recibir esta información.[12] Dicha información se compartiría incluso si la persona a la que se le realiza la secuenciación es un niño, ya que la alteración puede influir, con el tiempo, en la salud del niño, así como en la de sus progenitores u otros familiares.

TRASTORNOS MULTIFACTORIALES COMPLEJOS

El conocimiento detallado de la genética de los trastornos frecuentes es uno de los grandes retos de la medicina moderna, en la medida en que augura potenciales avances significativos en lo referente a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento. La etiología de estos trastornos es compleja, en el sentido de que son el resultado de una interacción de genes, ambiente y estilos de vida individuales.

ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN DEL GENOMA COMPLETO

La subdivisión de la contribución genética a la enfermedad común no puede lograrse mediante el estudio de variantes raras o estudios de ligamiento de base familiar. La mayoría de los esfuerzos se han centrado en el estudio de grandes cohortes de pacientes, comparando la asociación de variantes genéticas en los casos afectados con los sujetos de control. La capacidad de analizar rápidamente millones de variantes genéticas en todo el genoma ha permitido que los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) identifiquen variantes asociadas a trastornos comunes. Se han encontrado cientos de asociaciones de este tipo, ya sea porque las propias variantes genéticas contribuyen al riesgo o porque están estrechamente relacionadas con otras implicadas en el trastorno (desequilibrio de ligamiento).

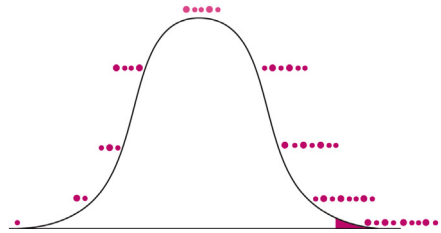

FIGURA 31-2. Concepto de puntuación de riesgo poligénico. Las variantes individuales se indican con *puntos rojos,* y el tamaño del efecto se dimensiona en función del tamaño del punto. Se indica que el fenotipo muestra una distribución normal en la población, con las personas menos afectadas a la izquierda y las más afectadas a la derecha. Hay un gradiente de número de variantes genómicas a lo largo de la distribución, y los más gravemente afectados, indicados por el *área roja* bajo la curva de la derecha, son los que tienen la puntuación de riesgo poligénico más alta (es decir, la suma de todas las variantes genéticas asociadas ponderada por su tamaño de efecto). En realidad, el número de variantes incorporadas a una puntuación de riesgo poligénico es mucho mayor que el que se muestra aquí.

EVALUACIÓN DEL RIESGO GENÉTICO

El objetivo de la evaluación del riesgo genético es la identificación de las personas con riesgo de padecer una enfermedad, antes de la aparición de signos o síntomas. En principio, los factores genéticos pueden identificarse en cualquier momento de la vida analizando una muestra de ADN. A las personas en situación de riesgo se les ofrece tratamiento antes de la aparición de la enfermedad, para evitar complicaciones, o se les aconseja que modifiquen su estilo de vida para evitar la exposición a factores dietéticos o medioambientales que aumenten el riesgo de enfermedad.

Puntuaciones de riesgo poligénico

La contribución al incremento del riesgo de enfermedad multifactorial de cualquier variante genética es demasiado escasa para ser clínicamente útil, pero el riesgo es acumulable, considerando el efecto de múltiples variantes. Al sumar el número de variantes asociadas al riesgo, cada una ponderada en virtud de la dimensión de su efecto (es decir, la razón de probabilidades de enfermedad en portadores de un alelo específico comparada con la de los no portadores), se obtiene una puntuación de riesgo poligénico (fig. 31-2).[13] Las personas situadas en el tramo superior de la distribución de una puntuación de riesgo poligénico, para un rasgo concreto, pueden tener un riesgo comparable al de las personas con un rasgo mendeliano de un solo gen, y a ellas también se les puede ofrecer un tratamiento para mitigar ese riesgo. Se están realizando estudios para probar la utilidad clínica de las puntuaciones de riesgo poligénico y determinar cómo pueden integrarse en la atención clínica.[14,15] Los alelos de riesgo específicos y los tamaños de los efectos difieren a menudo en poblaciones de distinta ascendencia, lo que limita la transferibilidad de las puntuaciones poligénicas entre poblaciones. Hasta la fecha, la mayoría de los estudios GWAS se han realizado en poblaciones de ascendencia europea, por lo que se requiere una importante labor de incorporación a tales estudios de las poblaciones históricamente infrarrepresentadas en la investigación genética, a fin de permitir la aplicación de las puntuaciones poligénicas en poblaciones diversas y evitar la acentuación de las disparidades sanitarias.[16]

CRIBADO POBLACIONAL

La posibilidad de identificar precozmente a las personas con riesgo de enfermedad plantea la cuestión de la utilidad del cribado de poblaciones. Se han instituido algunos programas de cribado poblacional basados en la investigación, que emplean listas de variantes genómicas procesables (variantes que son altamente predictivas de enfermedades para las que el tratamiento es beneficioso antes de la aparición de los síntomas). Los Centers for Disease Control and Prevention han identificado una lista de «afecciones de nivel 1» (en concreto, el cáncer de mama y de ovario hereditario, el síndrome de Lynch y la hipercolesterolemia) para las que el cribado poblacional puede ser beneficioso. El genotipado de bajo coste también ha generado todo un sector de fabricación de pruebas de diagnóstico rápido autoaplicadas por el usuario, para un repertorio limitado de pruebas, sujetas a la aprobación de la Food and Drug Administration.

PRUEBAS FARMACOGENÉTICAS

La respuesta a los medicamentos, la principal modalidad de tratamiento para las enfermedades agudas y crónicas, es muy variable e incluye inconvenientes como una eficacia inadecuada o reacciones adversas a los fármacos. Las variaciones en los genes asociados con la farmacodinámica y la farmacocinética de los fármacos (absorción, distribución, metabolismo y excreción) tienen un efecto significativo sobre la respuesta y los requisitos de dosificación (tabla 31-1). El Clinical Pharmacogenetic Implementation Consortium (https://cpicpgx.org/guidelines/) y la Food and Drug Administration (https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations) proporcionan orientación clínica relativa al uso de la información genotípica para optimizar las pautas de medicación. Con entre un 15 y un 30% de la variabilidad de la respuesta relacionada con variantes genéticas, la farmacogenética se ha convertido en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Stark Z, Dolman L, Manolio T, et al. Integrating genomics into healthcare: a global responsibility. *Am J Hum Genet*. 2019;104:13-20.
2. Timpson NJ, Greenwood CMT, Soranzo N, et al. Genetic architecture: the shape of the genetic contribution to human traits and disease. *Nat Rev Genet*. 2018;19:110-1241.
3. Lappalainen T, Scott AJ, Brandt M, Hall IM. Genomic analysis in the age of human genome sequencing. *Cell*. 2019;177:70-84.
4. Gregg AR, Aarabi M, Klugman S, et al. Screening for autosomal recessive and X-linked conditions during pregnancy and preconception: a practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2021;23:1793-806.
5. Carbone L, Cariati F, Sarno L, et al. Non-invasive prenatal testing: current perspectives and future challenges. *Genes (Basel)*. 2020;12:15.
6. Fabie NAV, Pappas KB, Feldman GL. The current state of newborn screening in the United States. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66:369-86.
7. Bowling KM, Thompson ML, Finnila CR, et al. Genome sequencing as a first-line diagnostic test for hospitalized infants. *Genet Med*. 2022;24:851-61.
8. Roman TS, Crowley SB, Roche MI, et al. Genomic sequencing for newborn screening: results of the NC NEXUS project. *Am J Hum Genet*. 2020;107:596-611.
9. Momozawa Y, Mizukami K. Unique roles of rare variants in the genetics of complex diseases in humans. *J Hum Genet*. 2021;66:11-23.
10. Rothstein MA. GINA at ten and the future of genetic nondiscrimination law. *Hastings Cent Rep*. May 2018;48:5-7.
11. Manolio TA, Rowley R, Williams MS, et al. Opportunities, resources, and techniques for implementing genomics in clinical care. *Lancet*. 2019;394:511-20.
12. Miller DT, Lee K, Chung WK, et al. ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2021;23:1381-90.
13. O'Sullivan JW, Raghavan S, Marquez-Luna C, et al. Polygenic risk scores for cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146:e93-e118.
14. Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet*. 2018;19:581-90.
15. Linder JE, Allworth A, Bland ST, et al. Returning integrated genomic risk and clinical recommendations: the eMERGE study. *Genet Med*. 2023;25:100006.
16. Duncan L, Shen H, Gelaye B, et al. Analysis of polygenic risk score usage and performance in diverse human populations. *Nat Commun*. 2019;10:3328.
17. Aquilante CL, Kao DP, Trinkley KE, et al. Clinical implementation of pharmacogenomics via a health system-wide research biobank: the University of Colorado experience. *Pharmacogenomics*. 2020;21:375-86.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 31-1 GENES EN LOS QUE POLIMORFISMOS COMUNES AFECTAN A LA VELOCIDAD DE METABOLISMO O DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS

GEN	EJEMPLOS DE FÁRMACOS AFECTADOS
CYP2B6	Efavirenz
CYP2C19	Amitriptilina, clopidogrel, citalopram, escitalopram Omeprazol, rabeprazol, lansoprazol, pantoprazol Voriconazol
CYP2C9	Lornoxicam, meloxicam, fenitoína, piroxicam, tenoxicam Fosfenitoína, fenitoína Warfarina
CYP2D6	Doxepina, clomipramina, amitriptilina, nortriptilina, desipramina, metoprolol, imipramina Atomoxetina, codeína, fluvoxamina, ondansetrón, oxicodona, paroxetina, tamoxifeno, tramadol, tropisetrón
CYP3A5	Tacrolimús
CYP4F2	Warfarina
DPYD	Capecitabina, fluorouracilo
G6PD	Rasburicasa, tafenoquina
HLA-A	Carbamacepina, oxcarbacepina
HLA-B	Abacavir Alopurinol Fenitoína, carbamacepina, oxcarbacepina
IFNL3	Peginterferón α-2a/2b
NUDT15	Azatioprina, tioguanina, mercaptopurina
SLCO1B1	Simvastatina
TPMT	Azatioprina, tioguanina, mercaptopurina
UGT1A1	Atazanavir, irinotecán
VKORC1	Warfarina

una valiosa herramienta para optimizar la selección y dosificación de medicamentos, y está llamada a desempeñar un papel cada vez más importante en la atención clínica.[17] Entre sus beneficios se incluyen la personalización de la selección de pacientes y la dosificación de los fármacos, el aumento de la probabilidad de obtener un beneficio terapéutico sin un prolongado período de prueba y error, y la mejora de la seguridad y la rentabilidad clínica y económica.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A **Referencia de grado A**

A1. Pereira S, Smith HS, Frankel LA, et al. Psychosocial effect of newborn genomic sequencing on families in the babyseq project: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2021;175:1132-41.

32 GENÓMICA CLÍNICA: ESTRUCTURA Y VARIACIÓN DEL GENOMA

LESLIE G. BIESECKER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

GENÓMICA CLÍNICA

La genómica es una disciplina biomédica que aborda la estructura, función, evolución, mapeo y edición de la totalidad del ADN de un organismo. También abarca un conjunto, amplio y rápidamente cambiante, de tecnologías que utilizan ensayos de alto rendimiento para evaluar la base molecular de las enfermedades hereditarias.[1]

El crecimiento de la medicina genómica queda ejemplificado por los más de 3 millones de personas que ya han sido evaluadas mediante la secuenciación del genoma y muchas otras mediante la secuenciación del exoma. Al menos 1 de cada 25 pacientes padece un trastorno genético mendeliano, y muchos más presentan trastornos poligénicos. Esta simple aritmética indica que es probable que los profesionales clínicos en ejercicio tengan pacientes secuenciados en sus consultas, y deban aprender a reconocer y tratar a personas con enfermedades hereditarias.

Un genoma es el ADN nuclear incluido en 23 pares de cromosomas: 22 autosomas y 2 cromosomas sexuales (XX en las mujeres y XY en los hombres). El genoma diploide (2n) comprende dos copias haploides, cada una de las cuales tiene aproximadamente 3.000 millones de pares de bases (pb). Dos genomas haploides se reconstruyen en el embrión fecundado constituyendo un genoma diploide, para un total de 6.000 millones de nucleótidos. Las secuencias genéticas codificantes de proteínas incluyen unos 23.000 genes y comprenden una parte minoritaria (alrededor del 2%) del genoma humano. Las otras secuencias biológicamente relevantes incluyen los ARN no codificantes y los elementos reguladores conservados. A pesar de esta complejidad biológica, los médicos pueden centrarse en el 2% del genoma que codifica genes, puesto que esos genes albergan las variaciones que actualmente se conocen mejor por su importancia en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes.

GENES

Los genes, que son las unidades de la herencia, son la base biológica de la transmisión de los rasgos genéticos y las enfermedades. Comprenden segmentos de ADN que codifican la información de la que cada gen es portador. Mapear con precisión el gen en los nucleótidos del genoma es todo un reto, ya que, en ocasiones, es difícil apreciar todos los elementos dispares del ADN, como los potenciadores y promotores, que contribuyen a la regulación y la función del gen.

El ADN genómico está configurado en una macromolécula de doble hélice bicatenaria. Cada cadena de ADN está formada por millones de combinaciones de únicamente cuatro nucleótidos: dos bases de purina, la adenina (A) y la guanina (G), y dos bases de pirimidina, la timina (T) y la citosina (C). Dos hebras de este tipo, en orientación opuesta y con un elegante giro, componen la doble hélice. Tres nucleótidos consecutivos (triplete o codón) de ADN codificante especifican un aminoácido. Los 64 codones diferentes posibles codifican solo 20 aminoácidos, por lo que más de un triplete de codones pueden codificar un único aminoácido. La información que codifica las proteínas en la mayoría de los genes codificantes de proteínas se divide en varios segmentos, denominados exones, que están separados por intrones, no codificantes (fig. 32-1). El gen completo (constituido por exones e intrones) es transcrito en ARN mensajero (ARNm) por acción de la ARN polimerasa. En el proceso de división posterior se eliminan los intrones participantes; a continuación, el ARNm maduro y dividido se traduce en un polipéptido. Al final del marco de lectura abierto del gen, los polipéptidos se terminan con uno de los tres posibles codones de terminación.

PATRONES DE HERENCIA

HERENCIA MENDELIANA

Muchos rasgos hereditarios en humanos son atribuibles a la variación de un único gen (monogénicos) y se segregan siguiendo un patrón de herencia mendeliano:[2] autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado al sexo. La comprensión de la herencia comienza con la comprensión del genotipo, que es el estado (normal o variante) de un par dado de alelos de genes en una persona. Para las mujeres, esto es sencillo, porque tienen 23 pares de cromosomas homólogos (22 pares de autosomas y 1 par de cromosomas X), mientras que en los hombres hay 22 pares de autosomas, pero solo un cromosoma X y uno Y. Por lo tanto, en las mujeres, el estado de todos los genes es homocigoto normal (ambos normales), homocigoto variante (ambos variantes), heterocigoto (uno de cada) o heterocigoto compuesto (dos diferentes, pero ambos variantes). En cambio, los genes del cromosoma X de los varones pueden ser hemicigotos normales o hemicigotos variantes, lo que denota el hecho de que solo tienen un cromosoma X. Solo unos pocos genes tienen alelos en el cromosoma X y en el cromosoma Y.

La herencia autosómica dominante es el patrón resultante de un trastorno en el que el gen está localizado en un autosoma (es decir, en un cromosoma no sexual) y alberga una sola copia de un alelo anormal (heterocigoto), suficiente para generar el fenotipo (fig. 32-2A). El fenotipo de una persona que alberga dos alelos anormales idénticos (homocigoto) o dos alelos anormales diferentes (heterocigoto compuesto) también es anómalo. El genotipo heterocigoto es mucho más común que el genotipo homocigoto o heterocigoto compuesto. Si uno de los progenitores es heterocigoto, la variante solo está presente en uno de sus dos alelos y hay un 50% de probabilidades de transmisión a cada descendiente. En el análisis del árbol genealógico, la herencia autosómica dominante se reconoce como transmisión vertical del rasgo, es decir, de padres a hijos. Sin embargo, existe un matiz en la herencia dominante. Un rasgo se denomina formalmente autosómico dominante solo cuando el fenotipo del heterocigoto es el mismo que el de la variante homocigota (v. fig. 32-2A). En realidad, esta relación es cierta en un número muy escaso de trastornos humanos, y la enfermedad

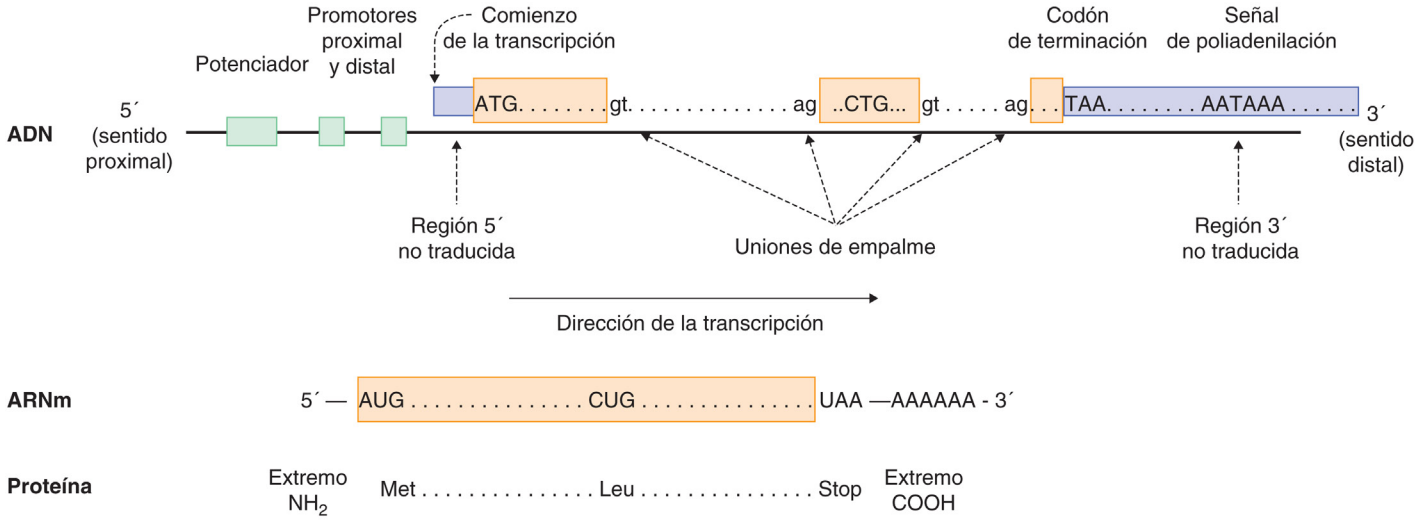

FIGURA 32-1. Estructura genética. Ilustración de la estructura general de un gen. Se representan tres exones como rectángulos, los cuales contienen secuencias que codifican proteínas *(en naranja)* o que no las codifican *(en azul)*. Obsérvese que la traducción comienza habitualmente con un triplete ATG, que codifica el aminoácido metionina. La porción en dirección 5′ de un gen se corresponde con el extremo NH_2, mientras que la porción en dirección 3′ codifica el extremo COOH de la proteína codificada. Los potenciadores y promotores se muestran como rectángulos *verdes*. A, adenina; C, citosina; G, guanina; T, timina; U, uracilo.

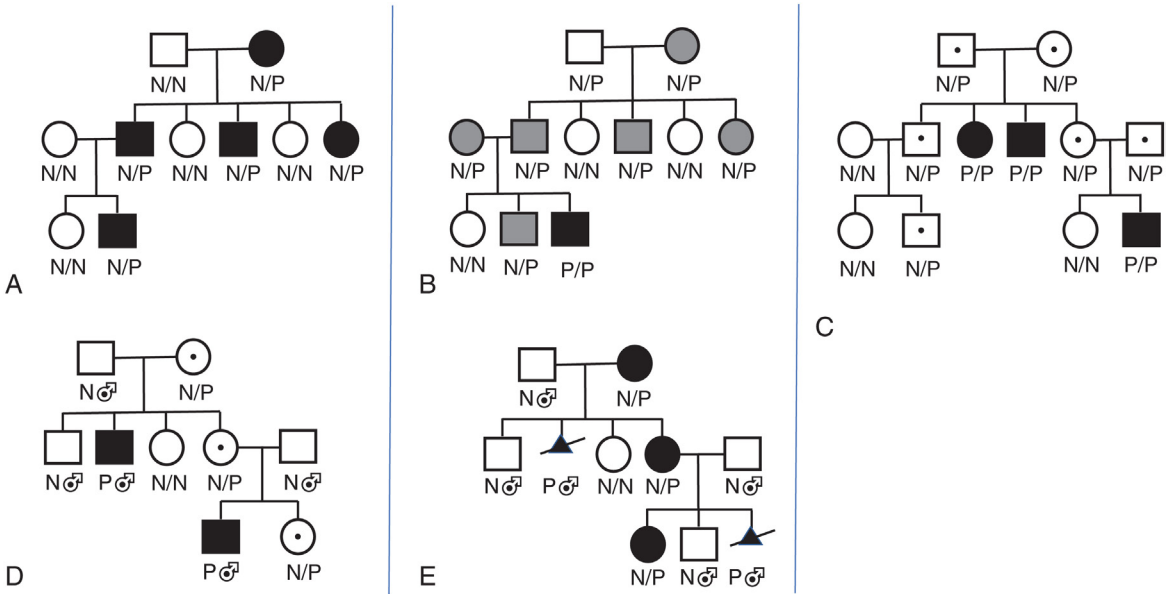

FIGURA 32-2. Modos de herencia. En los modelos mendelianos clásicos de herencia, el patrón hereditario que se observa en las familias viene determinado por los efectos biológicos de las variantes en el gen. En la herencia autosómica dominante (A), el patrón refleja el hecho de que el alelo variante anómalo causa un fenotipo cuando solo está presente una copia y anula el alelo normal. Dos copias de la variante pueden causar la misma gravedad que una o pueden dar lugar a un cuadro más grave (B). En la herencia semidominante (B), los efectos de las variantes anómalas son aditivos, es decir, dos copias de la variante son más graves que una. En la herencia autosómica recesiva (C), una copia de la variante anómala produce una alteración escasa o nula, de forma que solo las personas con los dos alelos variantes presentan la enfermedad. Los patrones de herencia ligada al sexo (D, E) conllevan las mismas pautas que los patrones autosómicos, con la salvedad de que los hombres solo tienen una copia del gen, por lo que muestran menos combinaciones de alelos. Cuadrados, hombre; círculos, mujer; símbolos negros, personas afectadas; símbolos con un punto en el centro, portadores; símbolos blancos, personas no afectadas; símbolos grises, personas afectadas con fenotipo de gravedad intermedia; triángulo negro tachado, embarazo interrumpido.

de Huntington es uno de ellos. Para la mayoría de los trastornos que se describen como de herencia autosómica dominante, el fenotipo del heterocigoto es de un grado de gravedad intermedio entre el de los dos estados homocigotos (normal y variante) (fig. 32-2B). El ejemplo clásico es la hipercolesterolemia familiar, en la que el fenotipo heterocigoto presenta una hipercolesterolemia moderada (concentraciones de colesterol de baja densidad de 190 a 500 mg/dl), mientras que el fenotipo variante homocigoto (o heterocigoto compuesto) es mucho más grave (concentraciones > 500 mg/dl). El término formal para esta característica es herencia semidominante (o incompletamente dominante). En los humanos, la mayoría de las variantes patógenas de este tipo son lo suficientemente raras como para que haya muy pocos apareamientos en los que ambos progenitores sean heterocigotos para variantes patógenas en el mismo gen, por lo que la homocigosidad no suele observarse en su descendencia. En la práctica habitual, todos los rasgos humanos que siguen los patrones autosómico dominante «verdadero» o semidominante se denominan autosómicos dominantes. Un tipo final de herencia dominante es la codominante, que se conoce mejor como patrón hereditario del sistema de grupos sanguíneos ABO, en el que ambos alelos se expresan de manera independiente y ninguno es dominante sobre el otro.

La herencia autosómica recesiva es el patrón resultante de las variantes en las que el fenotipo del heterocigoto (denominado «portador») no se ve afectado (fig. 32-2C). Esta característica es la principal distinción entre la herencia autosómica recesiva y la herencia autosómica dominante. En aquella, los afectados presentan dos variantes patógenas en un mismo locus, una en cada cromosoma. Estas variantes pueden ser las mismas (homocigoto) o distintas (heterocigoto compuesto). Normalmente, ambas variantes patógenas se heredan, una de cada, de un progenitor portador no afectado. Como existe una probabilidad de 1 entre 2 de transmisión de la variante patógena de cada progenitor, hay una probabilidad de 1 entre 4 de que un hijo herede las variantes patógenas de ambos padres (½ × ½). La herencia autosómica recesiva se observa como una aparición horizontal del rasgo, es decir, múltiples hermanos afectados, aunque sin transmisión de padres a hijos, porque los padres portadores no están afectados. En ocasiones, los heterocigotos manifiestan un fenotipo leve, que corresponde realmente a la misma situación descrita anteriormente, para lo que se denominó herencia semidominante. Sin embargo, si el fenotipo heterocigoto es muy leve, o solo es detectable con técnicas de fenotipificación altamente complejas y sensibles, se considera que el rasgo tiene un patrón de herencia autosómico recesivo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En la herencia ligada al sexo, el gen se encuentra en el cromosoma X (a veces el patrón se denomina de herencia ligada al cromosoma X). La transmisión de padre a hijo no se observa, porque, si un padre está afectado, alberga la variante patógena en su único cromosoma X; puede transmitir este cromosoma X con la variante patógena (en cuyo caso la descendencia debe ser femenina) o puede transmitir su cromosoma Y, que no contiene la variante patógena (en cuyo caso la descendencia es masculina). Los varones solo tienen un cromosoma X, por lo que, cuando albergan un alelo anormal, se dice que su genotipo es hemicigoto. Por lo tanto, todas las hijas de padres afectados son heterocigotas para la variante patógena. Las manifestaciones clínicas de los trastornos hereditarios ligados al sexo se complican por la inactivación del cromosoma X. Este proceso de inactivación del X implica cierto grado de similitud en la expresión de los genes entre los sexos: los hombres solo tienen un cromosoma X, de manera que la dosis de gen es 1,0. El proceso de inactivación del X equilibra la expresión entre hombres y mujeres por el silenciamiento aleatorio de la expresión de la mayoría de los genes en el X de uno de los dos cromosomas, lo que lleva a una dosificación funcional del gen de 1,0.

Teniendo en cuenta la inactivación del X, y las diversas combinaciones de genotipo y fenotipo que se pueden manifestar en los trastornos ligados al sexo, se diferencian dos patrones clásicos. El patrón hereditario recesivo ligado al sexo (fig. 32-2D) se suele asociar a pérdida parcial del alelo funcional, lo que reduce, aunque no elimina por completo, la función del gen, y no resulta mortal para las células. Ese patrón de herencia habitualmente solo se manifiesta en los hombres afectados. Las mujeres heterocigotas, al tener un alelo normal del gen, no se ven afectadas, puesto que el 50% de la dotación resulta suficiente para que su función sea normal. Este planteamiento supone una inactivación aleatoria del cromosoma X. Sin embargo, las mujeres con inactivación incompleta del cromosoma X pueden manifestar el fenotipo de lo que suele ser un trastorno de patrón hereditario recesivo ligado al sexo. En la herencia recesiva ligada al sexo, las mujeres heterocigotas (portadoras) tienen una probabilidad de 1 entre 2 de que cada descendiente masculino se vea afectado y una probabilidad de 1 entre 2 de que cada descendiente femenina sea una portadora heterocigota. Si el trastorno es del tipo que los hombres afectados pueden reproducir, no afectará a ninguno de sus descendientes masculinos y todas las descendientes femeninas serán portadoras heterocigotas. La descripción clásica de la herencia dominante ligada al sexo (fig. 32-2E) se asocia normalmente a los alelos más graves, que son letales para las células. Esta letalidad determina la no viabilidad de los embriones masculinos, por lo que la variante patógena no se observa en varones. Las mujeres heterocigotas se ven afectadas y tiene una probabilidad de 1 entre 2 de que cada descendiente femenina se vea también afectada, aunque existe una probabilidad de 1 entre 2 de que un varón reciba la variante, y todos los varones afectados fallecen en fases tempranas del desarrollo.

Formalmente, los términos autosómico dominante, autosómico recesivo y ligado al sexo designan patrones de herencia, no genes, enfermedades, alelos o variantes. Aunque el planteamiento puede parecer insólito, es importante, ya que se puede confundir el elemento descriptivo del patrón de herencia con el que describe la base celular de la enfermedad. Ello resulta más evidente en el caso de los rasgos de predisposición al cáncer causados por variantes en los genes supresores tumorales (cap. 166). El patrón hereditario del rasgo clínico, que es la mayor exposición al riesgo de cáncer, es autosómico dominante. Biológicamente, sin embargo, las enfermedades se describen a menudo como recesivas celulares, en tanto que el fenotipo de cáncer solo se manifiesta tras una variante secundaria somática en el gen, que hace que las células sean homocigotas o heterocigotas compuestas para variantes del gen. De la misma forma, es mejor asociar enfermedades o fenotipos anómalos a variantes patógenas del gen, no al propio gen. En este sentido, se debería describir a un paciente como «portador de una variante patógena en un gen del síndrome de Lynch», en lugar de decir que la persona «tiene el gen del síndrome de Lynch». De hecho, afirmar que un paciente «tiene el gen del síndrome de Lynch» carece de sentido, desde el momento en que, en esencia, todos los humanos tienen dos copias de esos genes. Además, es incorrecto decir que el cáncer de colon está «causado por el gen del síndrome de Lynch». Los genes no causan enfermedades, sino que «causan» las fisiologías normal y anómala.

HERENCIA NO MENDELIANA

Los trastornos genéticos pueden presentarse produciendo varios casos en una familia (múltiples) o como casos individuales (simples). Los casos simples o aislados de enfermedad pueden explicarse por un patrón de herencia autosómico recesivo mendeliano clásico, recesivo ligado al cromosoma X o autosómico dominante. En el caso del patrón autosómico recesivo, este puede deberse simplemente al azar en la familia; en el caso del patrón recesivo ligado al cromosoma X, es posible que se haya heredado de forma silente a través de las mujeres en generaciones anteriores, y, en cualquiera de los dos casos, puede desarrollarse a través de una mutación *de novo* (nueva). Sin embargo, las enfermedades de aparición aislada también pueden deberse a procesos de herencia no mendeliana, como impresión genómica, disomía uniparental, herencia digénica, mosaicismo y variantes de ADN mitocondrial. Por estas razones, el profesional clínico debe estar alerta ante familias en las que solo una persona esté aparentemente afectada. Otros modos atípicos de herencia que no se tratan aquí son la herencia mitocondrial, la impronta, la herencia digénica y la disomía uniparental.

Mosaicismo

Una excepción importante a la herencia mendeliana es el mosaicismo,[3] definido como la presencia de dos o más líneas celulares originadas a partir del mismo cigoto, pero con complementos cromosómicos o variantes genéticas distintas. Una quimera se produce cuando las células se originan a partir de cigotos diferentes, como en el caso de una persona que recibe tejido trasplantado. Algunos trastornos causados por mosaicismo manifiestan anomalías pigmentarias parcheadas que siguen las líneas de Blaschko. El mosaicismo es común en una serie de trastornos conocidos, como las queratosis seborreicas de la piel, debidas a variantes somáticas en *PIK3CA* o *FGFR3*, y la hemoglobinuria paroxística nocturna, asociada a variantes somáticas en *PIGA*. El mosaicismo es también la base genómica del cáncer, en este caso por un clon de células con extensas variantes originadas a partir de una célula normal de una persona (cap. 166). El desarrollo de mosaicismo es asimismo posible en el linaje hematopoyético con la edad. Este proceso ha cobrado importancia en medicina interna en el fenómeno de la hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP). Esta alteración provoca un riesgo elevado de afecciones mielodisplásicas, enfermedad vascular y otros trastornos, más habituales en personas mayores.[4,5]

El mosaicismo afecta igualmente al riesgo de recidiva de las enfermedades genéticas. Un progenitor puede tener dos o más líneas celulares en las gónadas (mosaicismo en la línea germinal) o en las células somáticas. El grado de mosaicismo en las células somáticas puede ser lo suficientemente bajo o estar limitado a tejidos u órganos no críticos, de tal forma que el progenitor no parece afectado o presenta una afectación «parcheada» (fig. 32-3). Se debe sospechar mosaicismo cuando dos o más niños de progenitores sanos desarrollan una enfermedad que se hereda habitualmente siguiendo un patrón autosómico dominante.

VARIANTES GENÓMICAS EN SERES HUMANOS

Las variantes en el genoma son la base biológica fundamental de todos los rasgos y enfermedades hereditarios.[6] El espectro de variación genómica abarca desde un par de bases (una variante de nucleótido único [SNV]) hasta 3×10^9 pares de bases (triploidía, que corresponde a tres copias de un genoma, en lugar de las dos normales), y todo lo comprendido entre esos límites. Las categorías de variantes genómicas que se describen a continuación representan porciones del espectro de variación y resultan útiles para agrupar por categorías dicha variación (del mismo modo que los colores rojo, naranja, amarillo, verde, cian, azul y violeta son porciones útiles, aunque arbitrarias, del espectro electromagnético visible). Otra dimensión del espectro, amplio y continuo, de variantes genómicas es su relación con la salud y la enfermedad. Una determinada variante de un solo nucleótido puede resultar devastadora, hasta el punto de ser letal al 100% en una fase temprana del desarrollo embrionario. En el otro extremo, cada uno de nosotros tiene más de un millón de variantes de un solo nucleótido que no tienen consecuencias biológicas conocidas.

MUTACIÓN Y VARIANTES

El proceso de cambiar un genoma de un estado a otro se denomina mutación. La mutación es un proceso, no un estado. Se define como el proceso de un cambio en la secuencia de nucleótidos debido a errores de replicación, recombinación o reparación del ADN, radiación, o acción de mutágenos químicos o transposones. Una variante es el estado de un genoma en el que uno o más nucleótidos difieren de los de la secuencia de referencia. A primera vista, ello puede parecer arbitrario y no satisfactorio, parece que elude la cuestión de si una variante es normal o anormal, está asociada a una patología o es benigna. Sin embargo, este abordaje tiene su utilidad y su valor, puesto que no es sencillo determinar que en una posición concreta una adenina sea normal y una citosina, guanina o timina no lo sean. La variación genética es en ocasiones compleja y sutil, por lo que la nueva formulación consiste simplemente en definir una secuencia de referencia, aunque sin considerarla necesariamente normal o anormal. Dado que la referencia se basa en secuencias de seres humanos reales, se trata de una mezcla de ambas. En consecuencia, una variante se describe solo como diferente o igual a la referencia. Las variantes genómicas pueden heredarse de uno de los progenitores (variantes hereditarias, constitucionales o de la línea germinal; v. fig. 32-2A-D) y, por tanto, estar presentes en todas las células, o bien pueden adquirirse solo en algunos tejidos durante el desarrollo o en cualquier momento de la vida (variantes somáticas o en mosaico) (v. fig. 32-3).

VARIANTES DE UN SOLO NUCLEÓTIDO Y OTRAS VARIANTES MENORES

Las variantes de un solo nucleótido se definen como el cambio de un nucleótido en una posición determinada. Las variantes no sinónimas son cambios en los genes que pueden dar lugar a un cambio de un solo aminoácido (de sentido erróneo); alterar el marco de lectura y, por tanto, provocar una alteración en la estructura de la proteína en dirección 3' (del marco de lectura), o introducir un codón de parada (de codón de terminación prematura) que trunca la proteína prematuramente (sin sentido), o abolir el sitio específico en el que tiene lugar el empalme de un intrón durante el procesamiento del ARNm precursor en ARNm maduro (de sitio de corte y empalme). La mayoría de los ARNm con variantes sin sentido son inactivados y eliminados de las células, por un

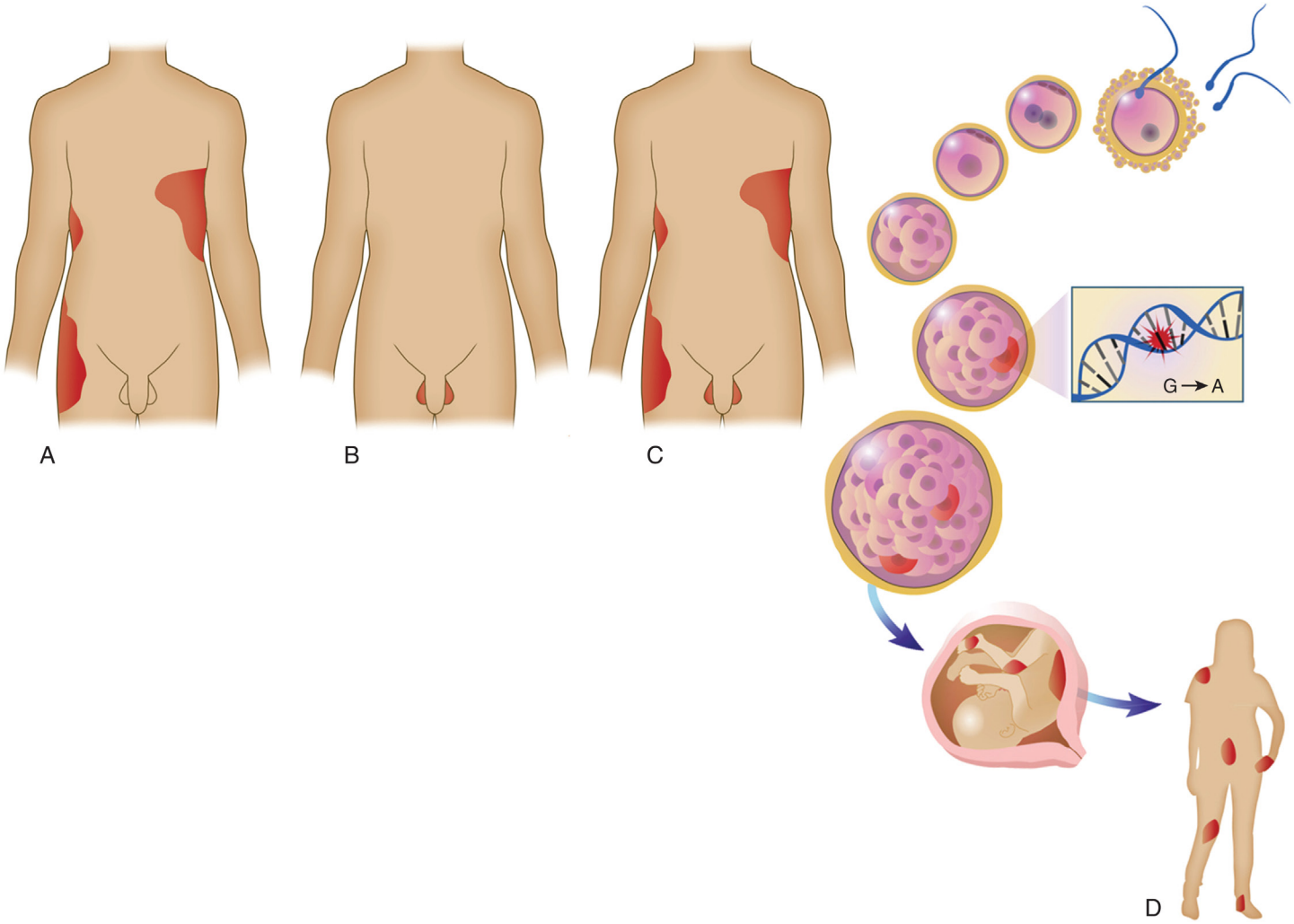

FIGURA 32-3. Tipos de mosaicismo. El mosaicismo se clasifica como en línea germinal y somático. Una determinada persona puede albergar una variante mosaico en una de las dos categorías generales de células: células de la línea germinal o células no germinales (somáticas). Por lo tanto, una persona puede albergarlo en cualquiera de estos compartimentos (A o B) o en ambos (C). En D se ilustra el modo en el que se genera un mosaicismo. Tras la fecundación, en un embrión multicelular, una célula sufre una mutación y todas las células que derivan de ella albergan la variante. (Tomado de Spinner N, Biesecker LG. Mosaicism in human disease. *Nat Rev Genet.* 2013;14:307-320.)

mecanismo de vigilancia denominado desintegración mediada sin sentido. La mutación más común, de citosina a timina, es unas 10 veces más frecuente que otros cambios de base y se produce en el dinucleótido CpG metilado (una secuencia de citosina-guanina), porque la citosina metilada puede desaminarse y convertirse en timina.

Dos seres humanos cualesquiera no emparentados difieren de media en unos 3,5 millones de variantes de nucleótido único (≈0,1% de los 3.000 millones de pb del genoma haploide de referencia). Mientras que la mayoría de estas variantes de un solo nucleótido se encuentran fuera de los exones, en las regiones codificantes se producen de media unas 20.000 variantes de un solo nucleótido, De ellas, entre 7.000 y 10.000 son no sinónimas (es decir, que cambian el aminoácido codificado). Las variantes de un solo nucleótido situadas fuera de las regiones codificantes de proteínas aún pueden tener efectos fenotípicos, por ejemplo, modificando los elementos reguladores de los genes, alterando los sitios de unión de los factores de transcripción, generando variantes de empalme o afectando a los ARN no codificantes. El término anterior, polimorfismo de nucleótido único (SNP), se definía inicialmente como una variación del ADN presente en más del 1% de la población, aunque ahora se desaconseja este término, porque «polimorfismo» conlleva una connotación de «benignidad», lo que es claramente falso para un número sustancial de polimorfismos de nucleótido único.

Las variantes se diferencian en sustituciones, inserciones y deleciones. Las variantes en la secuencia codificadora de proteínas que cambian la estructura de la proteína se denominan no sinónimas, mientras que las que no provocan cambios se designan como sinónimas. Las variantes sinónimas pueden tener consecuencias funcionales, por ejemplo, generando un nuevo sitio de empalme (anómalo) o un potenciador de empalme de exón, o afectando a elementos reguladores. Un conjunto de variantes consecutivas de un solo nucleótido (u otras) que se encuentran en un único cromosoma se define como haplotipo. Por su parte, una asociación no aleatoria de marcadores en una población no interrumpida por recombinación meiótica (entrecruzamiento) se designa como desequilibrio de ligamiento. Se ha demostrado que más de 100.000 variantes de un solo nucleótido causan trastornos mendelianos. Muchos de ellos están catalogados en bases de datos específicas del locus (http://www.hgvs.org/locus-specific-mutation-databases), en la Human Gene Mutation Database (http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php) y en la ClinVar (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/).

DELECIONES, INSERCIONES E INDELS (INSERCIONES-DELECIONES)

Estas variaciones son menos comunes que las variantes de un solo nucleótido. Comprenden pequeñas alteraciones de los nucleótidos, incluidas deleciones de uno a un número relativamente reducido de nucleótidos, inserciones de uno a un número relativamente reducido de nucleótidos (correspondientes a una duplicación del ADN adyacente o a nucleótidos de cualquier lugar del genoma), y variantes que comprenden tanto una deleción en uno o más de los nucleótidos como una inserción en uno o más de los nucleótidos. Muchas de estas variantes están catalogadas en las mismas citadas bases de datos para las variantes de un solo nucleótido.

REPETICIONES EN TÁNDEM

El genoma contiene un gran número de elementos repetitivos, los más importantes de los cuales desde el punto de vista clínico son las repeticiones cortas en tándem (p. ej., dinucleótidos, trinucleótidos y tetranucleótidos –$[GT]_n$, $[CAA]_n$ o $GATA]_n$–, denominados microsatélites). Estas repeticiones altamente polimorfas pueden tener una amplia diversidad de número de copias de sus subunidades de repetición.[7] Varios de estos marcadores se usan para obtener un patrón casi único de genotipos para cada persona, como el utilizado en la identificación para el análisis forense criminal y en las pruebas de paternidad (https://www.fbi.gov/services/laboratory/biometric-analysis/codis).

La inestabilidad de estas repeticiones hace que sean cambiantes (dinámicas) en las distintas personas; los humanos pueden ser mosaicos complejos para una amplia diversidad de longitudes de repetición entre sus células. La expansión dinámica patógena de secuencias repetidas de trinucleótidos, tetranucleótidos y pentanucleótidos causa enfermedades, con independencia de que se localicen en regiones codificantes (p. ej., el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

triplete $[CAG]_n$ en la enfermedad de Huntington relacionada con *HTT*), en intrones no codificantes (p. ej., $[GAA]_n$ en la ataxia de Friedreich relacionada con *FXN*), en la parte no codificante en dirección 5' del gen (p. ej., $[CGG]_n$ en el síndrome X frágil relacionado con *FMR1*) o en la parte no codificante en dirección 3' del gen (p. ej., $[CTG]_n$ en la distrofia miotónica). Estas variantes pueden causar enfermedad con un patrón autosómico dominante (p. ej., la distrofia miotónica relacionada con *DMPK*), autosómico recesivo (p. ej., la ataxia de Friedreich relacionada con *FXN*) o ligado al sexo (p. ej., el síndrome X frágil relacionado con *FMR1*), debido a una ganancia o pérdida de función de la proteína codificada que se ve alterada por la mutación repetida. Para cada una de las enfermedades de repetición inestable existe un umbral de número de repeticiones por encima del cual se manifiesta la enfermedad. El número de repeticiones inferior a ese umbral, pero superior al normal, se denomina premutación. Sin embargo, en algunos de estos genes, las premutaciones también se asocian a un fenotipo más leve, de aparición más tardía y, en ocasiones, distinto (p. ej., en la insuficiencia ovárica en las mujeres y en trastornos neurológicos de aparición tardía en hombres con premutaciones en el síndrome X frágil relacionado con *FMR1*). El número de repeticiones tiende a aumentar en las generaciones posteriores, en un fenómeno denominado anticipación, que suele producirse de forma específica para cada sexo.

VARIANTES ESTRUCTURALES Y VARIANTES EN EL NÚMERO DE COPIAS

Se sabe desde hace tiempo que los genomas presentan variaciones a gran escala en la cantidad o en la disposición del ADN, según se ha determinado mediante análisis cromosómico microscópico. Los recientes avances tecnológicos (cap. 33) han mejorado la capacidad para identificar y tipificar estas variaciones. El análisis de alta resolución de la secuencia del genoma humano ha identificado características estructurales, tanto moderadas como de orden superior, con potencial para producir inestabilidad genómica y extensas variaciones estructurales submicroscópicas. Variaciones en el número de copias (CNV) es el término que se utiliza para describir una ganancia o pérdida a gran escala de ADN en un cromosoma, distinto de los procesos de inserción, deleción o indel antes descritos. También en este contexto, todas estas categorías se definen de manera arbitraria, y alguna de ellas refleja más el modo en el que se detectan que una subcategorización que obedezca a un criterio biológico. Por término medio, cada persona alberga unas 1.000 variantes del número de copias, con tamaños que oscilan entre 500 pb y 1,2 Mb (millones de pares de bases). Estas variaciones estructurales consisten en ganancias o pérdidas del número de copias, incluidas deleciones, inserciones, duplicaciones y triplicaciones, así como reordenamientos equilibrados, como inversiones genómicas y translocaciones equilibradas. La frecuencia de las variantes de menor número de copias (< 1 kb, kilopar de bases) y de los indels (inserción o deleción de bases < 100 pb) es mayor que la de los reordenamientos de mayor tamaño, porque son biológicamente mejor toleradas. El número de variantes del número de copias es mucho menor que el de variantes de un solo nucleótido, aunque, si se cuentan los pares de bases anómalos, en cualquier persona hay más pares de bases en las variantes del número de copias que en las variantes de un solo nucleótido.

Las variantes en el número de copias están asociadas a enfermedades mendelianas, rasgos no mendelianos (p. ej., enfermedades complejas) y rasgos comunes (incluidos los neuroconductuales),[8] aunque también pueden ser benignas. Las variantes del número de copias causan trastornos al alterar la estructura del gen o al cambiar el número de copias de genes sensibles a la dosis. Sin embargo, las variantes del número de copias que implican secuencias no genéticas y dejan intacto un gen también ejercen efectos de largo alcance al cambiar la expresión de genes vecinos. La Toronto Database of Genomic Variants (http://projects.tcag.ca/variation) resume las variantes del número de copias, y numerosas variantes del número de copias clínicamente relevantes también están incluidas en la Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources (DECIPHER) (https://www.deciphergenomics.org/).

ABERRACIONES CROMOSÓMICAS

Las aberraciones cromosómicas son el tipo de variación genómica que produce la mayor perturbación del ADN. Tales aberraciones, que se diferencian en numéricas o estructurales, aparecen aproximadamente en 1 de cada 160 nacidos vivos. Aunque muchos de los fenotipos asociados a ellas son infrecuentes, es probable que el médico general atienda en su consulta a personas con trastornos de este tipo más comunes.

La mayoría de las aberraciones cromosómicas numéricas provocan letalidad prenatal. Se clasifican como poliploidías (el número de cromosomas que se encuentra es múltiplo del conjunto haploide de 23 cromosomas) o aneuploidías (con cromosomas adicionales o eliminados y no múltiplos del conjunto haploide). Un complemento cromosómico femenino normal es 46,XX, y el masculino es 46,XY. Las poliploidías, por ejemplo las triploidías (69,XXX, 69,XXY y 69,XYY), se producen por fecundación anómala del ovocito por dos espermatozoides, mientras que las tetraploidías (92,XXYY o 92,XXXX) se deben a un fallo en la división del cigoto. Entre las aneuploidías cromosómicas *viables*, las trisomías y las monosomías más frecuentes afectan a los cromosomas X, Y, 21, 18 y 13, y son consecuencia de ausencia de divisiones meióticas. Estas aneuploidías son las más frecuentes, porque estos cuatro cromosomas tienen el número más pequeño de genes transcritos bialélicamente. Las únicas trisomías autosómicas compatibles con la vida son el síndrome de Down (trisomía 21, 1 de cada 670 recién nacidos) (e-fig. 32-1A),[9,10] el síndrome de Edwards (trisomía 18, 1 de cada 7.500 recién nacidos) y el síndrome de Patau (trisomía 13, 1 de cada 22.700 recién nacidos). A diferencia de las trisomías, todas las monosomías son letales.

Las aneuploidías de los cromosomas sexuales se dan en 1 de cada 440 recién nacidos. La monosomía X (45,X) en mujeres provoca síndrome de Turner (cap. 214), que se da en 1 de cada 4.000 recién nacidas. Sin embargo, esta tasa observada al nacer corresponde solo al 1% de todos los fetos 45,X, dado que en más del 99% de los casos se produce un aborto espontáneo. En la mayoría de las pacientes vivas, la línea celular 45,X se encuentra en mosaico con otra línea celular, que tiene un cariotipo normal o una redistribución estructural del cromosoma X (p. ej., deleción del brazo corto, cromosoma anular o isocromosoma de los brazos largo o corto). Alrededor de 1 de cada 1.000 varones es 47,XXY, con el síndrome de Klinefelter (cap. 214), o 47,XYY, habitualmente con, como mucho, manifestaciones fenotípicas.

ABERRACIONES ESTRUCTURALES

Las deleciones y duplicaciones cromosómicas se han clasificado como microscópicamente visibles o submicroscópicas, como terminales o intersticiales y como recurrentes o no recurrentes. Las translocaciones recíprocas equilibradas, que se deben a un intercambio de material de ADN entre dos cromosomas, se registran en alrededor de 1 de cada 600 personas. Durante la meiosis, los cromosomas de translocación se segregan y dan lugar a transmisión de productos, equilibrados o desequilibrados, a la descendencia. Los productos desequilibrados suelen provocar aborto espontáneo o nacimiento de un niño con consecuencias clínicas generalmente graves. Cuando un fragmento de un cromosoma es translocado internamente al brazo de otro cromosoma, a esta aberración se la denomina translocación de inserción o insercional. Las translocaciones insercionales se producen con una frecuencia superior en más de 100 veces a la reconocida originalmente. El portador de una translocación equilibrada tiene hasta un 50% de probabilidades de tener una descendencia anormal. Otras anomalías cromosómicas estructurales menos habituales son las inversiones, los cromosomas anulares, los isocromosomas, los reordenamientos cromosómicos complejos y las variantes de heterocromatina.

ANÁLISIS DE LA VARIACIÓN GENÉTICA

Los ensayos genómicos varían en función del tamaño de la aberración a la que se dirigen. Se pueden detectar aberraciones cromosómicas de más de 5 Mb, mediante microscopia óptica (citogenética), tras una tinción específica que genera un patrón en bandas característico (p. ej., análisis de cariotipo en bandas G). Los reordenamientos submicroscópicos, como como microdeleciones o microduplicaciones (de 30 kb a 5 Mb), pueden analizarse mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH).[11] En general, las técnicas de microscopia óptica están disminuyendo su implantación, en favor de los ensayos moleculares, aunque siguen siendo necesarias para detectar reordenamientos equilibrados.

El desarrollo de la hibridación genómica comparativa basada en matrices (aCGH) o de las pruebas basadas en chips de polimorfismos de nucleótido único permite determinar los desequilibrios cromosómicos y las variantes en el número de copias, con un grado de resolución dependiente del número, el tamaño y la distancia entre las sondas de interrogación de la matriz. En un portaobjetos de vidrio es posible sintetizar millones de estas sondas de oligonucleótidos. También se utilizan sondas de oligonucleótidos en matrices de polimorfismo de nucleótido único que, a diferencia de la CGH basada en micromatrices, pueden generar estudios de asociación o detectar disomías uniparentales. El uso diagnóstico generalizado de aCGH y chips de polimorfismo de un solo nucleótido no solo ha aumentado la sensibilidad para detectar enfermedades asociadas a variantes en el número de copias, sino que ha llevado al descubrimiento de muchos trastornos adicionales asociados a variantes en el número de copias. Para detectar desequilibrios genómicos, otra posible alternativa es una técnica cuantitativa basada en la reacción en cadena de la polimerasa, denominada amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA). La MLPA es un método simple, rápido y sensible para detectar alteraciones de dosis en regiones genómicas seleccionadas.

Más recientemente, varias técnicas de secuenciación de última generación han permitido la secuenciación simultánea y masivamente paralela de ADN (cap. 33). Estas técnicas facilitan las pruebas en grupos (análisis simultáneo de múltiples genes implicados en un fenotipo particular), la secuenciación de exomas (las regiones codificantes del genoma) y la secuenciación del genoma. Los métodos de secuenciación de nueva generación generan cantidades mucho mayores de datos, con menor gasto. Sin embargo, los datos de secuencias en bruto que se generan a partir de secuencias individuales de plantillas de ADN amplificadas tienen longitudes de lectura más cortas, lo que dificulta su mapeo a posiciones únicas en el genoma. Así pues, ni la secuenciación del exoma ni la del genoma corresponden realmente a las nociones de «exoma completo» o «genoma completo». No obstante, la secuenciación de nueva generación del genoma de un paciente (p. ej., una cobertura de 30 veces con respecto a la secuencia del genoma humano haploide de referencia) puede generar una evaluación genómica individual sólida y precisa. Estas tecnologías de secuenciación de nueva generación han provocado un extraordinario desarrollo del descubrimiento de nuevos genes y una mayor comprensión de las bases mecanicistas de los trastornos genéticos. La secuenciación aislada del exoma tiene actualmente un rendimiento diagnóstico clínico del orden del 25% en pacientes con síndromes fenotípicos de causa desconocida, lo que supone una mejora sustancial en relación con las modalidades diagnósticas disponibles anteriormente.

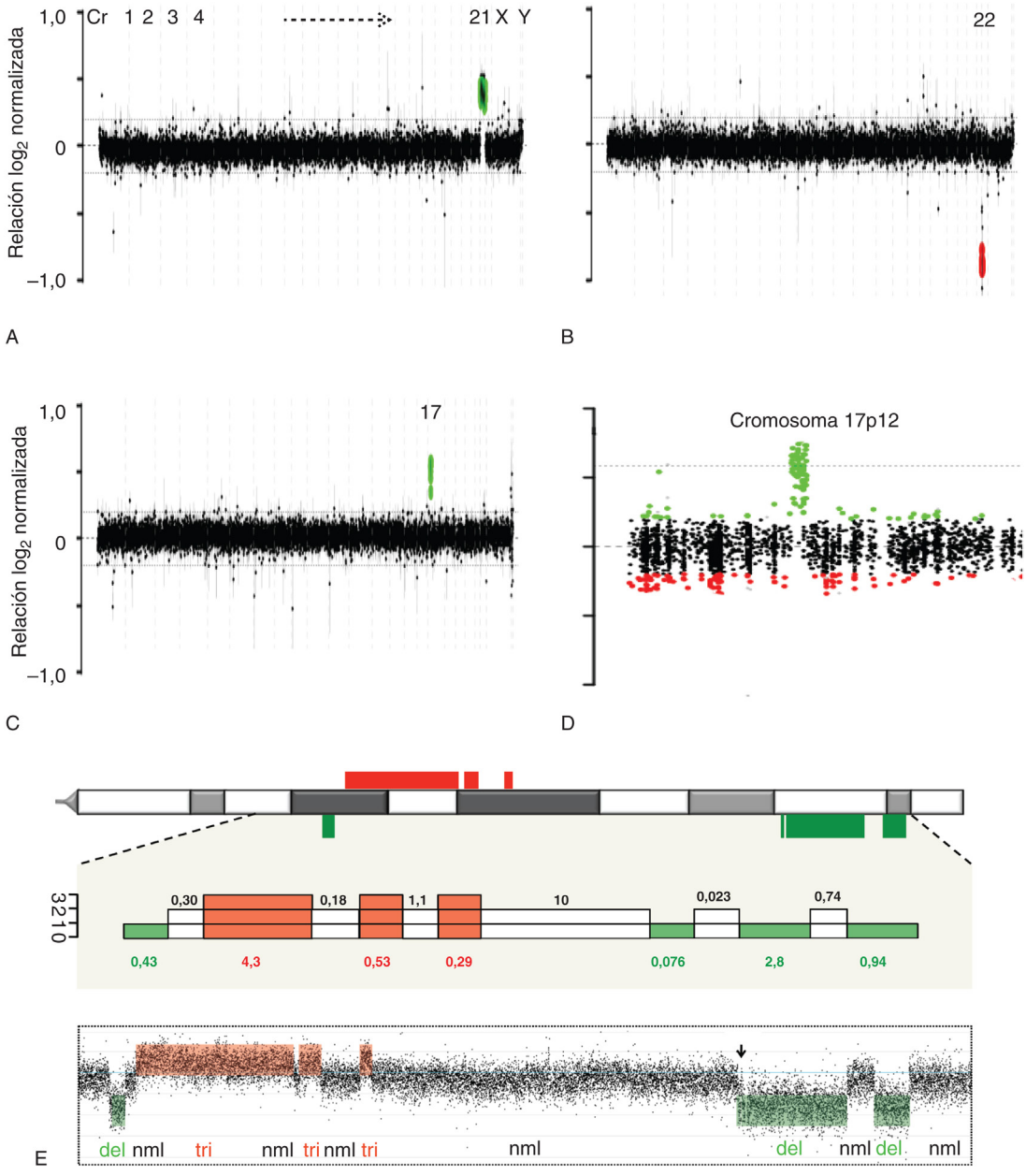

E-FIGURA 32-1. Ensayo de variantes del número de copias (CNV). Gráficos de hibridación genómica comparativa basada en matrices, a partir de pacientes con reordenamientos genómicos. Cada «punto» del gráfico representa un oligonucleótido que analiza regiones específicas del genoma humano desde el cromosoma 1 *(a la izquierda)* hasta los cromosomas sexuales *(a la derecha)*. La ganancia en el número de copias se representa en *verde* y la pérdida del número de copias se representa en *rojo*. **A.** Paciente con síndrome de Down que muestra ganancia (tres copias) del cromosoma 21. **B.** Paciente con cardiopatía congénita y síndrome velocardiofacial con una deleción de 3 Mb en el cromosoma 22q11.2. **C.** Paciente con neuropatía sensoriomotora autosómica dominante (CMT1A) con ganancia de número de copias (duplicación) en el cromosoma 17p12. **D.** Imagen ampliada de la duplicación 17p12 que se muestra en **C. E.** Reordenamiento genómico complejo en un paciente pediátrico con epilepsia e hipotonía que presenta múltiples roturas en un único cromosoma. Los recuadros rectangulares bajo el ideograma del cromosoma muestran el número de copias de los segmentos genómicos, y los números representan el tamaño de las variantes del número de copias en Mb. del, deleción; nml, normal; tri, triplicación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Shendure J, Findlay GM, Snyder MW. Genomic medicine-progress, pitfalls, and promise. *Cell*. 2019;177:45-57.
2. Prohaska A, Racimo F, Schork AJ, et al. Human disease variation in the light of population genomics. *Cell*. 2019;177:115-31.
3. Mefford HC. Mosaicism in clinical genetics. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2021;7 a006162.
4. Evans MA, Walsh K. Clonal hematopoiesis, somatic mosaicism, and age-associated disease. *Physiol Rev*. 2023;103:649-716.
5. Amancherla K, Wells 4th JA, Bick AG. Clonal hematopoiesis and vascular disease. *Semin Immunopathol*. 2022;44:303-8.
6. Eichler EE. Genetic variation, comparative genomics, and the diagnosis of disease. *N Engl J Med*. 2019;381:64-74.
7. Hannan AJ. Tandem repeats mediating genetic plasticity in health and disease. *Nat Rev Genet*. 2018;19:286-98.
8. Takumi T, Tamada K. CNV biology in neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Neurobiol*. 2018;48:183-92.
9. Bull MJ. Down syndrome. *N Engl J Med*. 2020;382:2344-52.
10. Tsou AY, Bulova P, Capone G, et al. Medical care of adults with Down syndrome: a clinical guideline. *JAMA*. 2020;324:1543-56.
11. Yoshimoto M, Ludkovski O, Good J, et al. Use of multicolor fluorescence in situ hybridization to detect deletions in clinical tissue sections. *Lab Invest*. 2018;98:403-13.
12. Harrison SM, Biesecker LG, Rehm HL. Overview of specifications to the ACMG/AMP variant interpretation guidelines. *Curr Protoc Hum Genet*. 2019;103:e93.
13. Dragojlovic N, Kopac N, Borle K, et al. Utilization and uptake of clinical genetics services in high-income countries: a scoping review. *Health Policy*. 2021;125:877-87.
14. Halbert CH. Equity in genomic medicine. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2022;23:613-25.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los avances recientes y el uso relativamente generalizado de las tecnologías de aCGH, chips de polimorfismo de nucleótido único y secuenciación de nueva generación han transformado el conocimiento y el diagnóstico de las enfermedades humanas (cap. 33). A medida que la secuenciación se haga más barata y accesible, nuestros conocimientos de la evolución humana, la enfermedad y los tratamientos avanzarán con creciente rapidez.

INFORMES SOBRE PRUEBAS GENÉTICAS

Mientras que antes los cambios en los genes se denominaban «polimorfismos», si eran benignos, y «mutaciones», si estaban asociados a enfermedades o rasgos genéticos, estos términos han sido sustituidos. En su lugar, un estado del gen diferente al de referencia se denomina variante, y el término variante se modifica con un adjetivo como «benigno», «probablemente benigno», de «significado desconocido», «probablemente patógeno» o «patógeno».[12] Los profesionales clínicos encontrarán cada vez más informes de pruebas genéticas con términos descriptivos como «variante probablemente patógena», «variante benigna» o «variante de significado desconocido». La participación de asesores genéticos puede mejorar en gran medida la transmisión de la información genética a los pacientes y sus familias.[13]

Como ocurre con todas las pruebas médicas, los resultados de las pruebas genéticas son probabilísticos. Algunos, como el hallazgo de trisomía 21 no asociada a mosaicismo, suponen una probabilidad extremadamente elevada (a efectos prácticos, del 100%) de alteración fenotípica en el paciente. Otras, como una nueva variante sin sentido en pacientes con sospecha de predisposición hereditaria al cáncer de mama y ovario relacionada con *BRCA1,* pueden notificarse como probablemente patógenas.

Las distintas variantes de un gen originan un mismo fenotipo (heterogeneidad alélica) o fenotipos distintos (heterogeneidad fenotípica). Por el contrario, el mismo fenotipo clínico anómalo puede ser causado por variantes en diferentes genes (heterogeneidad genética o de locus). Esta complejidad ha llevado a proponer la designación de las enfermedades humanas monogénicas mediante una descripción dual de gen-fenotipo. Por ejemplo, el síndrome de Lynch relacionado con *MSH2.*

Basándose en las consecuencias funcionales, las variantes también se clasifican por sus consecuencias en variantes de pérdida de función o de ganancia de función. La primera, también conocida como pérdida de función (pérdida completa) hipomorfa (pérdida parcial) o amorfa (anulación), afecta a genes sensibles a dosis o haploinsuficientes, en los que la disminución de la producción de una proteína no es suficiente para un funcionamiento normal. Las variantes con ganancia de función aumentan la función o añaden una nueva función para la proteína (neomorfas), mientras que las variantes negativas dominantes codifican una proteína que interactúa de manera antagonista con el producto normal del otro alelo (antimorfas).

Cada vez es más probable que los profesionales de la medicina de adultos se encuentren con resultados de pruebas genéticas en sus consultas, ya sea en un entorno de diagnóstico (p. ej., un caso de cáncer de aparición temprana), en uno de hallazgos secundarios (p. ej., los padres de un niño al que se le ha secuenciado el autismo y se ha descubierto que padece hipertermia maligna) o en uno de pruebas genéticas directas al consumidor (p. ej., un resultado imprevisto de predisposición al cáncer de mama y ovario a partir de una prueba de ascendencia genética). La familiarización con los resultados de las pruebas genéticas y genómicas permitirá a los médicos integrarlas en la práctica habitual en sus consultas y utilizarlas para mejorar la atención a sus pacientes.

GENÓMICA Y GENÉTICA COMO INTEGRANTES NORMALES DE LA MEDICINA

Los no genetistas se sienten a veces intimidados o preocupados por la utilización de diagnósticos genéticos en su práctica clínica, y esta inquietud tiene cierta base de carácter histórico. La genética clínica está ligada a un trágico legado asociado a la noción de eugenesia, un concepto muy desacreditado según el cual nuestra especie debe ser «mejorada» mediante la prevención de la reproducción de las personas consideradas genéticamente inadecuadas o poco aptas. La práctica clínica moderna de la genética busca mejorar la salud y la esperanza de vida de las personas con trastornos genéticos, aumentando teóricamente la frecuencia de variantes patógenas en la población, en la medida en que las personas tratadas con éxito pueden vivir más tiempo y reproducirse.[14] En este contexto, el calificativo teórico es importante, porque, a gran escala, este efecto sobre la población es mucho más pequeño que el de las tasas de mutaciones naturales. No obstante, la genética reproductiva aún puede suscitar inquietud ante su eventual orientación eugenésica. Aunque en la actualidad no persisten leyes ni prácticas médicas abiertamente eugenésicas, sí persiste, en cambio, la preocupación de que la propia disponibilidad de las pruebas prenatales y la interrupción selectiva del embarazo, junto con las presiones sociales y económicas contra la enfermedad y la discapacidad, den un sutil sesgo eugenésico a la medicina reproductiva.

La importante «moraleja» de este planteamiento histórico y sociológico de la genética es que los profesionales de la medicina para adultos que trabajen para mejorar la salud de sus pacientes no deben dudar en utilizar el diagnóstico genético y genómico y los tratamientos dirigidos, rechazando cualquier posible temor relacionado con la historia eugenésica en este ámbito. En este sentido, la genética es como cualquier otro componente tecnológicamente avanzado de la medicina moderna. Puede comportar dilemas bioéticos (cap. 2), en ocasiones diferentes de los de otras especialidades, pero estas cuestiones no son, en general, de mayor alcance ni más preocupantes que las de otras disciplinas. Los médicos deben ignorar las protestas en el sentido de que la genética y la genómica son, en cierto sentido, excepcionales con respecto a otros campos de la medicina, o de que, de un modo u otro, deben evitarse o desaconsejarse. Una prueba genética o genómica utilizada para el diagnóstico y el tratamiento de un adulto con una cardiopatía no es diferente de un cateterismo, una ecografía o una determinación de la concentración de troponina. No es más que otra arma del moderno arsenal biomédico, con un ingente potencial para mejorar la salud y aumentar la longevidad.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

33

APLICACIONES DE LAS TECNOLOGÍAS MOLECULARES A LA MEDICINA CLÍNICA

GEOFFREY S. GINSBURG

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

El Proyecto Genoma Humano, impulsor de la exploración sistemática de las bases moleculares de la enfermedad, ha generado expectativas de que estos conocimientos conduzcan a una transformación de la práctica médica. Sin embargo, la mayoría de las enfermedades se siguen definiendo por su localización anatómica y sus síntomas clínicos, y se tratan con abordajes estandarizados, que no tienen en cuenta el trasfondo biológico singular y propio de la persona y de los tejidos afectados. Las tecnologías basadas en el genoma pueden explorar la arquitectura molecular de las enfermedades y los antecedentes genéticos de las personas que las padecen para mejorar las posibilidades de consecución de diagnósticos y estrategias terapéuticas más precisos.[1] El Proyecto Genoma Humano (https://www.genome.gov/human-genome-project) sentó las bases de la medicina de precisión, junto con los avances en las tecnologías de genotipado y secuenciación, la bioinformática, la biología de sistemas y la biología computacional. En este momento, la medicina de precisión trata de crecer sobre esta base y transferir sus descubrimientos a la práctica clínica, con el objetivo último de mejorar la salud y la asistencia de personas y poblaciones.

TECNOLOGÍAS MOLECULARES EN EL ESPECTRO CONTINUO SALUD-ENFERMEDAD

En 2015, EE. UU. se embarcó en una iniciativa de medicina de precisión que tenía el objetivo de reclutar a más de 1 millón de personas en lo que actualmente se conoce como programa de investigación «All of Us» (https://allofus.nih.gov/). En este contexto, los datos compartidos procedentes de la secuenciación, las historias clínicas electrónicas (HCE), la información personal notificada y las tecnologías sanitarias digitales proporcionan una plataforma para evaluar la biología de la enfermedad, así como un paradigma que permitirá tomar decisiones mejor informadas a lo largo del espectro continuo que va de la salud a la enfermedad (fig. 33-1). La atención sanitaria de precisión se utiliza actualmente en la práctica clínica a lo largo de toda la vida de los pacientes (tabla 33-1). Las pruebas de ADN permiten el asesoramiento reproductivo en parejas que desean un embarazo y la realización de pruebas prenatales mediante secuenciación de ADN fetal en la circulación materna para valorar trastornos mendelianos y causantes de malformaciones. La secuenciación en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCI) es cada vez más habitual en el diagnóstico y la determinación de las opciones de tratamiento de los bebés gravemente enfermos. La secuenciación también se está utilizando para poner fin a la odisea diagnóstica de muchos niños (y algunos adultos) que padecen enfermedades raras y aún sin diagnosticar. Para valorar de forma precoz el riesgo de enfermedad, los antecedentes familiares siguen siendo la herramienta más poderosa. No obstante, a fin de complementar los antecedentes familiares, para ciertas enfermedades crónicas se están definiendo una serie de puntuaciones de riesgo genómico. Aunque van a la zaga del espectacular descenso de los costes y el aumento del rendimiento de la secuenciación del ADN, las plataformas tecnológicas que miden el «genoma expresado» (ARN, proteínas, metabolitos) se utilizan cada vez más para definir estados fisiológicos en respuesta al entorno, clasificar estados patológicos, diagnosticar enfermedades actuales y predecir resultados clínicos futuros. Estos enfoques, que constituyen la base de una nueva clasificación y taxonomía molecular de la enfermedad y el diagnóstico, pueden proporcionar formas más precisas de cribado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

y detección de la enfermedad en sus manifestaciones moleculares más tempranas, a menudo preclínicas. Además, la selección de ciertos fármacos se orienta cada vez en mayor medida en función de la estructura genética del paciente y los rasgos moleculares de la enfermedad. Dado que la enfermedad del paciente a menudo evoluciona a partir de un riesgo basal medido a lo largo de muchos años (v. fig. 33-1), la determinación periódica de perfiles moleculares y digitales define una nueva forma de atención de salud, centrada en la evaluación de la salud y la prevención de la enfermedad, con un tratamiento anticipativo que se contrapone al paradigma actual de la intervención aguda y el tratamiento de la crisis.

GENOMAS, ENFERMEDAD Y TRATAMIENTO

Un aspecto clave en medicina es la definición de hasta qué punto las variaciones genéticas influyen en la probabilidad de que aparezca una enfermedad, afectan a su evolución natural combinada con el entorno y los factores sociales, o aportan pistas importantes para tratarla. La secuenciación del genoma está proporcionando nuevos enfoques para el diagnóstico, el estudio y el tratamiento de las enfermedades.

CRIBADO NEONATAL, DIAGNÓSTICO PRENATAL Y ESTUDIOS DE PORTADORES PREVIOS A LA CONCEPCIÓN

Una consecuencia lógica de la identificación de los genes de las enfermedades mendelianas raras (cap. 32) es la aplicación de estos datos a la detección precoz, al nacer (cribado neonatal), intrauterina (diagnóstico prenatal) o previa a la concepción (estudio de portadores). El cribado neonatal, que es un programa de salud pública obligatorio de financiación estatal en EE. UU., destinado a proteger a los recién nacidos mediante la detección de trastornos poco frecuentes y tratables (y, por lo tanto, evitables), ha aumentado de forma progresiva desde una media de 5 trastornos en 1995 a un conjunto de 35 enfermedades que actualmente recomienda el Department of Health and Human Services.[2] La secuenciación rápida del genoma (unas 19,5 h desde la prueba hasta el resultado) se ha utilizado para tratar a pacientes con trastornos no diagnosticados y potencialmente mortales en la UCI neonatal.[3] Dado que el número de afecciones consideradas para el cribado neonatal aumentará sin duda, la secuenciación rápida puede ampliar y acortar potencialmente el diagnóstico diferencial, lo que se traducirá en un menor número de tratamientos empíricos, así como en una progresión más rápida hacia el asesoramiento genético y pronóstico.[4,5]

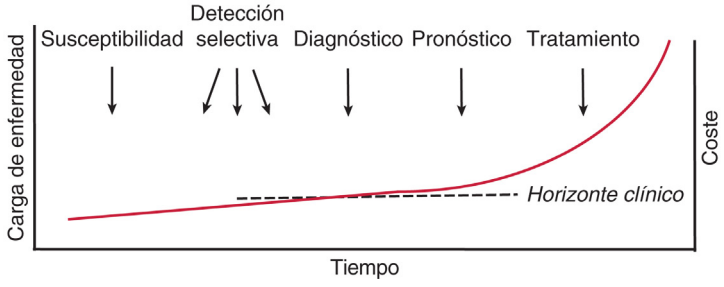

FIGURA 33-1. Uso de las tecnologías moleculares en el espectro continuo salud-enfermedad. Actualmente pueden emplearse diversas tecnologías moleculares para complementar el abordaje tradicional de la valoración de la salud y la enfermedad a lo largo de la vida. La *curva roja* indica la evolución de una enfermedad crónica en el tiempo. La *línea discontinua* indica cuándo se manifiestan los síntomas clínicos. En general, el objetivo es desplazar el paradigma de detección y tratamiento hacia la izquierda. (Adaptado de Ginsburg GS, Willard H. eds. *Genomic and Personalized Medicine.* 3rd ed. Academic Press; 2016.)

El ADN fetal libre de células que circula en la sangre materna puede analizarse mediante tecnologías de secuenciación de nueva generación para identificar la aneuploidía fetal a partir del ADN fetal libre de células del plasma materno. Las pruebas prenatales no invasivas de la trisomía 21 eliminan la necesidad de procedimientos invasivos, al tiempo que amplían enormemente el número de variantes genéticas que anteriormente solían detectarse de forma intrauterina.

Antes de la concepción, el cribado de portadores permite a las parejas evaluar su riesgo de tener un hijo con un trastorno mendeliano recesivo (cap. 32) y utilizar esta información para orientar sus decisiones reproductivas. Existen más de 1.000 trastornos mendelianos *recesivos* infrecuentes de los que se conoce la mutación genética de base. Aunque individualmente raras, estas mutaciones tienen una repercusión considerable en la salud pública, si se tiene en cuenta que se calcula que cada persona es portadora de una media de 2,8 mutaciones[6] para trastornos recesivos graves conocidos.

SECUENCIACIÓN: ELEMENTO CONDUCTOR DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han identificado más de 275.000 asociaciones específicas de rasgos de variantes de un solo nucleótido a partir de grandes cohortes de pacientes y controles de numerosas enfermedades (https://www.ebi.ac.uk/gwas/). Los GWAS han representado un abordaje transformador para la identificación de variaciones genéticas comunes presentes en todo el genoma humano, de una forma no sesgada, y han supuesto una oportunidad sin precedentes para descubrir nuevas vías biológicas de la enfermedad. Las tecnologías de edición de genes, con el uso de las repeticiones palindrómicas cortas agregadas separadas de forma regular (CRISPR), y las nucleasas efectoras tipo activador de transcripción (TALEN) están modificando la forma de definir la biología de las variantes genéticas descubiertas mediante GWAS y secuenciación.[7,8]

Desde 2001, el coste de secuenciar un genoma humano ha bajado de más de 3.000 millones de dólares por genoma a 500 dólares. Gracias a la tecnología de secuenciación

TABLA 33-1 APLICACIÓN DEL DIAGNÓSTICO MOLECULAR EN EL ESPECTRO CONTINUO SALUD-ENFERMEDAD

MOMENTO DE LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS	*CÁNCER*		*ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR*	
	PRUEBA	**INDICACIÓN**	**PRUEBA**	**INDICACIÓN**
Riesgo/predisposición	*BRCA1, BRCA2* *HNPCC* *TP53, PTEN*	Mama, ovario Colon Sarcomas	*9p21*, GeneSeq, varias puntuaciones de riesgo poligénico LongQTNext/RhythmNext	EAC SQTL
Cribado	Genotipos del VPH	Cervical	*APOB, LDLR, LDLRAP1, PCSK9*	Hipercolesterolemia familiar
Diagnóstico	Origen del cáncer OVA1	Cáncer de origen desconocido Masa ovárica maligna	*ABCC9, AKAP9, ANK2, CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, CALM1, CALM2, CALM3, CASQ2, CAV3, DES, DSC2, DSG2, DSP, GPD1L, HCN4, JUP, KCND3, KCNE1, KCNE1L, KCNE2, KCNE3, KCNH2, KCNJ2, KCNJ5, KCNJ8, KCNQ1, LMNA, NKX2-5, PKP2, PLN, RANGRF, RYR2, SCN10A, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4B, SCN5A, SNTA1, TGFB3, TMEM43, TRDN, TRPM4, TTN*	SQTL
			TnI, BNP, CRP	SCA
Pronóstico	Oncotipo DX (determinación de 21 genes) MammaPrint (determinación de 70 genes) HER2/neu, RE, RP	Mama	En desarrollo	
Respuesta a fármacos*	*BCR-ABL* *EML4-ALK*	Imatinib (LMC) Crizotinib (CNCPP)	*CYP2C19* *CYP2C9, VKORC1*	Clopidogrel Warfarina
Control	CTC	Recidiva o progresión tumoral	AlloMap	Rechazo de trasplante

*Pueden hallarse pares fármaco-gen adicionales en la e-tabla 33-1.

BNP, péptido natriurético cerebral; CRP, proteína C reactiva; CTC, células tumorales circulantes; EAC, enfermedad arterial coronaria; RE, receptor de estrógenos; RP, receptor de progesterona; SCA, síndromes coronarios agudos; SQTL, síndrome del QT largo; TnI, troponina I; VPH, virus del papiloma humano.

Datos tomados de Ginsburg GS, Willard H. eds. *Genomic and Personalized Medicine.* 3rd ed. Academic Press; 2016.

de nueva generación, un laboratorio de secuenciación puede secuenciar más de 60 genomas al día, lo que permite medir directamente no solo las variantes comunes, sino también, en teoría, toda la variación que presenta un genoma. Se estima que la frecuencia poblacional de variantes en la línea germinal es de aproximadamente 1 de cada 1.000 de los 3.200 millones de posiciones de nucleótidos, lo que se traduce en unos 3 millones de variantes en un genoma humano concreto. El reto reside en determinar el significado de las variantes, muchas de las cuales se producen en regiones no codificantes del genoma, cuya función y cuyo potencial para causar enfermedades se desconocen en gran medida. La importancia de las variantes no codificantes sigue siendo poco conocida. En consecuencia, la atención clínica se ha centrado en la secuenciación del exoma (que determina la variación en las secuencias codificantes que constituyen entre el 1 y el 2% del genoma), en las que las mutaciones pueden tener efectos predecibles sobre la estructura de las proteínas a favor de corriente (en dirección 3'). La interpretación del genoma es un elemento crucial para la aplicación generalizada de la secuenciación a la medicina clínica.[9] Ante las crecientes iniciativas enfocadas a fomentar el intercambio de datos y la creación de bases de datos interoperables, los diagnósticos definitivos a partir de datos genómicos deberían ser cada vez más comunes.[10] Cabe destacar que el American College of Medical Genetics and Genomics define 73 variantes accionables en el genoma humano (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/acmg/), que, cuando aparecen, deben analizarse con el paciente portador.

PREDICCIÓN DEL RIESGO DE ENFERMEDADES COMPLEJAS FRECUENTES

A pesar de las fuertes asociaciones estadísticas que relacionan las variantes genéticas con enfermedades complejas en los GWAS, el bajo riesgo relativo del alelo de la enfermedad (generalmente < 2) limita su uso para la evaluación del riesgo. Entre las excepciones notables se incluyen las variaciones genéticas subyacentes a los síndromes hereditarios de cáncer de mama, el síndrome de Lynch y la hipercolesterolemia familiar, para los que algunas variantes han permitido el tratamiento preventivo o el cribado de familiares, así como su consideración como parte de los programas de cribado poblacional.

A pesar de los avances habidos en el ámbito de las pruebas genéticas, un simple historial familiar sigue siendo una de las mejores herramientas para identificar los riesgos de enfermedades comunes.[11] De hecho, en trastornos muy propensos a ser heredados, como la enfermedad cardiovascular, los antecedentes familiares son un factor predictivo mucho más potente que cualquier marcador genético/genómico, aislado o combinado. En un modelo se ha propuesto que ni los antecedentes familiares ni las pruebas genéticas se empleen de forma aislada, y que la verdadera capacidad de predecir la enfermedad, evaluar el riesgo y establecer el diagnóstico diferencial debe derivar del uso combinado. Recientemente, se han obtenido puntuaciones de riesgo poligénico a partir de datos de GWAS y de secuenciación para mejorar la predicción de la predisposición genética de las personas a las enfermedades. Las puntuaciones individuales de riesgo poligénico se calculan como recuentos ponderados de miles de variantes de riesgo de las que la persona es portadora. En tales cálculos, las variantes de riesgo y sus ponderaciones se han identificado en GWAS. La cuestión de si las puntuaciones de riesgo poligénico están preparadas para su uso clínico es objeto de debate, ya que muchas de ellas se han obtenido a partir de datos de personas de ascendencia europea y pueden no ser aplicables a otros grupos ancestrales. Además, la utilidad de las puntuaciones de riesgo poligénico no siempre se ha contrastado con los resultados obtenidos como métodos de cálculo de riesgo más tradicionales o con los antecedentes familiares, por lo que no está claro si los valores de riesgo poligénico son superiores a otras herramientas de evaluación del riesgo disponibles clínicamente.

SECUENCIACIÓN CLÍNICA PARA ENFERMEDADES RARAS Y DILEMAS DIAGNÓSTICOS

Cerca de 7.000 trastornos mendelianos tienen una base molecular conocida (http://omim.org/). Sin embargo, es casi igual el número de rasgos con posible herencia mendeliana en los que todavía no se ha identificado la base molecular. La posibilidad de emplear la secuenciación clínica para descubrir la causa de base e identificar las opciones terapéuticas en estas enfermedades raras, en ocasiones debilitantes, ha dado lugar a la formación de varios consorcios sobre enfermedades raras nacionales e internacionales de grandes dimensiones. En algunos centros clínicos especializados, y a través de programas como el National Human Genome Research Institute's Undiagnosed Diseases Program de EE. UU. (http://www.genome.gov/27544402), se está ofreciendo la secuenciación clínica a pacientes con sospechas de enfermedades genéticas, los llamados «dilemas diagnósticos». Hasta la fecha, alrededor del 30% de los más de 1.500 participantes han recibido un diagnóstico basado en los datos de su secuenciación genómica.[12,13]

FARMACOGENÓMICA: VARIANTES GENÉTICAS EN LA LÍNEA GERMINAL Y RESPUESTA A FÁRMACOS

Durante la pasada década se han descrito y recomendado para uso clínico un gran número de marcadores genómicos aplicables a la eficacia, los efectos adversos y la dosificación de los tratamientos (e-tabla 33-1), pero la incorporación a la práctica clínica ha sido variable a pesar de su evidente viabilidad. En algunos casos, como el del genotipo *HLA-B**5701 para el fármaco abacavir, en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y el de *HLA-B**1502 para el fármaco anticonvulsivo carbamacepina, los portadores de estos genotipos deben evitar por completo el fármaco en cuestión para eliminar un acontecimiento adverso grave específico. En otros casos, como el de *TPMT* para la mercaptopurina o *CYP2C9/VKORC1* para la warfarina, determinar la dosis del fármaco en función del genotipo permite evitar la toxicidad y aumentar la eficacia. La viabilidad no es suficiente para garantizar el uso de las pruebas de farmacogenómica, como se aprecia en el caso del antiagregante clopidogrel, en el que, a pesar de tener en su prospecto una «advertencia de riesgo» de la FDA sobre su eficacia en portadores de la variante genética *CYP2C19,* no hay un claro consenso médico sobre su uso. Los marcadores genéticos que predicen una menor eficacia terapéutica pueden tener que hacer frente a muchos obstáculos en el caso de fármacos establecidos, salvo que existan evidencias sólidas sobre la validez y la utilidad clínica de la prueba.

Uno de esos obstáculos para la implantación de las pruebas farmacogenéticas en la práctica clínica es la dificultad para traducir los resultados de las pruebas genéticas de laboratorio en decisiones procesables relativas a la prescripción de los medicamentos afectados. El Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium se formó para abordar esta barrera a la aplicación clínica de las pruebas farmacogenéticas, creando, curando y publicando guías de práctica clínica (https://cpicpgx.org/) de libre acceso, revisadas por expertos, basadas en pruebas, actualizables y detalladas, sobre genes y fármacos. Estas directrices siguen formatos estandarizados, incluyen una clasificación sistemática de las pruebas y recomendaciones clínicas, utilizan terminología normalizada y son revisadas por expertos.

FARMACOGENÓMICA DEL CÁNCER: SECUENCIACIÓN SOMÁTICA DEL ADN TUMORAL PARA LOS TRATAMIENTOS DIRIGIDOS

El cáncer aparece como consecuencia de mutaciones somáticas del ADN que confieren una ventaja de crecimiento a las células en las que se han producido, dando lugar así a tumores (cap. 166). La comparación de los perfiles genéticos de los tumores y el tejido normal que los circunda puede mostrar variaciones adquiridas en el ADN, que controlan el crecimiento y pueden convertirse en dianas de tratamiento. La idea de emparejar medicamentos con marcadores tumorales específicos de forma selectiva se demostró por primera vez cuando estudios moleculares detallados de los tumores de mama condujeron al descubrimiento del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2), un biomarcador sobreexpresado aproximadamente en el 30% de los tumores de mama y asociado a resultados adversos. Posteriormente se desarrolló el trastuzumab, anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el HER-2, que demostró una mayor eficacia en las pacientes cuyos tumores dieron positivo. La prueba HER-2 forma parte en la actualidad de la evaluación y el tratamiento estándar del cáncer de mama (cap. 183). En la pasada década se registraron otros ejemplos de tratamientos del cáncer, con sus correspondientes herramientas diagnósticas (https://www.mycancergenome.org/). Por ejemplo, la determinación de la mutación de EGFR ha mejorado notablemente la eficacia del gefitinib y el erlotinib, fármacos de molécula pequeña para el tratamiento de los carcinomas de pulmón no microcíticos (cap. 177) dirigidos contra *EGFR*. En el cáncer colorrectal metastásico (cap. 179), los tumores con mutaciones de KRAS suelen ser resistentes al tratamiento con cetuximab y panitumumab, lo que llevó a la American Society of Clinical Oncologists y a la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. a recomendar la no utilización de estos fármacos en estos casos. La secuenciación de nueva generación permite una evaluación exhaustiva de los marcadores tumorales procesables que indican el potencial de eficacia de una terapia específica en un tumor determinado (https://www.mycancergenome.org/). En 2011, la FDA aprobó con celeridad dos fármacos oncológicos para usarlos con una prueba diagnóstica asociada: el crizotinib, para tratar a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico (cap. 177), con su correspondiente prueba diagnóstica diseñada para la detección del gen de fusión *EML4-ALK*, y el vemurafenib, para tratar a los pacientes con melanoma metastásico o no resecable con mutaciones en *BRAF V600E* (cap. 188). El International Cancer Genome Consortium (https://www.icgc.org/icgc) y el Cancer Genome Atlas (http://cancergenome.nih.gov/) son iniciativas internacionales de colaboración destinadas a definir el espectro de las mutaciones presentes en los tumores, mapeando el espectro genómico del cáncer. Estos proyectos proporcionan una base a partir de la cual desarrollar nuevas estrategias terapéuticas frente a nuevas dianas. Sin embargo, aun teniendo buenos resultados, estos serán de corta duración por la aparición de resistencias terapéuticas. A pesar de lo prometedor de la secuenciación de nueva generación, se necesita un enfoque interdisciplinar integrado que seleccione la mejor opción terapéutica para cada paciente. Los comités de tumores moleculares se han convertido en una poderosa plataforma para fomentar el debate, las discusiones y, en general, la comunicación y la toma de decisiones para el uso de los datos de la secuenciación de próxima generación para seleccionar el tratamiento.[14]

SECUENCIACIÓN MICROBIANA PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

En las enfermedades infecciosas, el diagnóstico de patógenos mediante la secuenciación de próxima generación puede suplantar la necesidad de hacer crecer primero los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 33-1 PARES FÁRMACO-GEN PARA ORIENTAR LAS PRUEBAS FARMACOGENÓMICAS

GEN	FÁRMACO	GEN	FÁRMACO
HLA-B	Abacavir	*SLCO1B1*	Cerivastatina
HLA-B	Alopurinol	*G6PD*	Cloranfenicol
CYP2C19	Amitriptilina	*G6PD*	Cloroquina
CYP2D6	Amitriptilina	*G6PD*	Clorpropamida
UGT1A1	Atazanavir	*G6PD*	Ciprofloxacino
TPMT	Azatioprina	*CYP2C19*	Clomipramina
DPYD	Capecitabina	*CYP2D6*	Clomipramina
HLA-A	Carbamacepina	*G6PD*	Dapsona
HLA-B	Carbamacepina	*CYP2D6*	Desipramina
CYP2C19	Clopidogrel	*CYP2C19*	Dexlansoprazol
CYP2D6	Codeína	*G6PD*	Dimercaprol
CACNA1S	Desflurano	*POLG*	Divalproex sódico
RYR1	Desflurano	*CYP2C19*	Doxepina
DPYD	Fluorouracilo	*CYP2D6*	Doxepina
CYP2D6	Fluvoxamina	*CYP2B6*	Efavirenz
UGT1A1	Irinotecán	*CYP2D6*	Eliglustat
CACNA1S	Isoflurano	*CYP2C19*	Esomeprazol
RYR1	Isoflurano	*G6PD*	Glibenclamida
CFTR	Ivacaftor	*G6PD*	Glimepirida
TPMT	Mercaptopurina	*G6PD*	Glipicida
CYP2D6	Nortriptilina	*G6PD*	Hidroxicloroquina
CYP2D6	Ondansetrón	*CYP2C19*	Imipramina
CYP2D6	Oxicodona	*CYP2D6*	Imipramina
CYP2D6	Paroxetina	*CYP2C19*	Lansoprazol
CYP2C9	Fenitoína	*G6PD*	Levofloxacino
HLA-B	Fenitoína	*G6PD*	Mafenida
G6PD	Rasburicasa	*G6PD*	Mefloquina
CACNA1S	Sevoflurano	*G6PD*	Mesalacina
RYR1	Sevoflurano	*CYP2B6*	Metadona
SLCO1B1	Simvastatina	*G6PD*	Azul de metileno
CACNA1S	Suxametonio	*CYP2D6*	Metilfenidato
CYP3A5	Tacrolimús	*CYP2D6*	Mirtazapina
CYP2D6	Tamoxifeno	*G6PD*	Moxifloxacino
DPYD	Tegafur	*HPRT1*	Ácido micofenólico
TPMT	Tioguanina	*G6PD*	Ácido nalidíxico
CYP2D6	Tramadol	*CYP2B6*	Nevirapina
CYP2D6	Tropisetrón	*G6PD*	Nitrofurantoína
CYP2C19	Voriconazol	*G6PD*	Norfloxacino
CYP2C9	Warfarina	*CYP2C19*	Omeprazol
CYP4F2	Warfarina	*HLA-B*	Oxcarbacepina
VKORC1	Warfarina	*CYP2C19*	Pantoprazol
CYP2C19	Citalopram	*G6PD*	Pegloticasa
CYP2C19	Escitalopram	*G6PD*	Fenazopiridina
IFNL3	Interferón pegilado α-2a	*CYP4F2*	Fenprocumón
IFNL3	Interferón pegilado α-2b	*SCN1A*	Fenitoína
IFNL3	Ribavirina	*CYP2D6*	Pimocida
CYP2C9	Acenocumarol	*G6PD*	Primaquina
CYP4F2	Acenocumarol	*G6PD*	Probenecid
HLA-A	Alopurinol	*CYP2D6*	Protriptilina
CYP2D6	Aripiprazol	*G6PD*	Quinina
CYP2D6	Atomoxetina	*CYP2C19*	Rabeprazol
UGT1A1	Belinostat	*CYP2D6*	Risperidona
CYP2D6	Brexpiprazol	*CYP2C19*	Sertralina
SCN1A	Carbamacepina	*CYP2D6*	Sertralina
NAGS	Ácido carglúmico	*G6PD*	Nitrito sódico
CYP2C9	Celecoxib	*RYR1*	Suxametonio

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 33-1 PARES FÁRMACO-GEN PARA ORIENTAR LAS PRUEBAS FARMACOGENÓMICAS *(cont.)*

GEN	FÁRMACO	GEN	FÁRMACO
G6PD	Sulfacetamida	*SERPINC1*	Eltrombopag
G6PD	Sulfadiacina	*CYP2D6*	Fesoterodina
G6PD	Trimetoprim-sulfametoxazol	*CYP2D6*	Flecainida
G6PD	Sulfasalacina	*CYP2C19*	Flibanserina
CYP2C19	Trimipramina	*CYP2C9*	Flibanserina
CYP2D6	Trimipramina	*CYP2D6*	Flibanserina
ABL2	Ácido valproico	*MTHFR*	Fluorouracilo
ASL	Ácido valproico	*CYP2D6*	Fluoxetina
ASS1	Ácido valproico	*CYP2D6*	Haloperidol
CPS1	Ácido valproico	*F5*	Anticonceptivos hormonales de uso sistémico
NAGS	Ácido valproico	*NAT2*	Isoniacida
OTC	Ácido valproico	*HLA-DQA1*	Lapatinib
POLG	Ácido valproico	*CYP2C9*	Lesinurad
GBA	Velaglucerasa α	*MTHFR*	Leucovorina
CYP2D6	Venlafaxina	*HLA-B*	Metazolamida
CYP2D6	Vortioxetina	*HLA-C*	Metazolamida
CYP4F2	Warfarina	*HLA-B*	Metimazol
CYP2D6	Dextrometorfano	*MTHFR*	Metotrexato
CYP2D6	Quinidina	*SLCO1B1*	Metotrexato
G6PD	Eritromicina	*CYP2D6*	Metoprolol
G6PD	Sulfisoxazol	*CYP3A5*	Midazolam
CYP2C19	Brivaracetam	*CYP2D6*	Modafinilo
CYP2C19	Carisoprodol	*HLA-B*	Nevirapina
SLC6A4	Citalopram	*HLA-DRB1*	Nevirapina
G6PD	Dabrafenib	*UGT1A1*	Nilotinib
UGT1A1	Dolutegravir	*CYP2D6*	Olanzapina
CYP2D6	Donepecilo	*MTHFR*	Oxaliplatino
SLC6A4	Escitalopram	*CYP2D6*	Palonosetrón
CYP2C9	Flurbiprofeno	*SLCO1B1*	Pravastatina
CYP2D6	Iloperidona	*CYP2D6*	Propafenona
G6PD	Lidocaína	*CYP2D6*	Propranolol
UGT1A1	Pazopanib	*HLA-B*	Propiltiouracilo
CYP2D6	Perfenacina	*CYP2D6*	Quinina
HLA-C	Alopurinol	*DRD2*	Risperidona
MT-RNR1	Antibacterianos aminoglucósidos	*SLCO1B1*	Rosuvastatina
MC4R	Antipsicóticos	*COMT*	Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina
HLA-DPB1	Ácido acetilsalicílico	*CYP3A5*	Sirolimús
CFTR	Atalureno	*CYP3A4*	Tacrolimús
CYP3A5	Atazanavir	*CYP2D6*	Tamsulosina
MTHFR	Capecitabina	*CYP2D6*	Terbinafina
HLA-B	Carbimazol	*CYP2D6*	Tetrabenacina
MTHFR	Carboplatino	*CYP2D6*	Tioridacina
CYP2D6	Carvedilol	*CYP2D6*	Timolol
CYP2D6	Cevimelina	*CYP2D6*	Tiotropio
XPC	Cisplatino	*CYP2D6*	Tolterodina
CYP2C19	Clobazam	*TNF*	Inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNF-α)
CYP2D6	Clozapina	*G6PD*	Vitamina C
MTHFR	Ciclofosfamida	*CYP2D6*	Zuclopentixol
CYP3A5	Ciclosporina	*OPRM1*	Alfentanilo
HLA-B	Dapsona	*COMT*	Cisplatino
CYP2D6	Darifenacina	*CES1*	Clopidogrel
CYP2C19	Diacepam	*GSTP1*	Ciclofosfamida
CYP2C9	Diclofenaco	*ABCB1*	Digoxina
CYP2D6	Dolasetrón	*CYP2A7P1*	Efavirenz
CYP2D6	Duloxetina	*GSTP1*	Epirubicina
F5	Eltrombopag	*OPRM1*	Etanol

E-TABLA 33-1 PARES FÁRMACO-GEN PARA ORIENTAR LAS PRUEBAS FARMACOGENÓMICAS *(cont.)*

GEN	FÁRMACO
ABCB1	Fentanilo
OPRM1	Fentanilo
GSTP1	Fluorouracilo
ITPA	Interferón α-2b, recombinante
ABCB1	Metadona
OPRM1	Metadona
ABCB1	Metotrexato
ABCB1	Morfina
OPRM1	Morfina
OPRM1	Naloxona
OPRM1	Naltrexona
ABCB1	Nevirapina
CYP2A7P1	Nevirapina
COMT	Nicotina
ABCB1	Ondansetrón
GSTP1	Oxaliplatino
ABCB1	Oxicodona
GSTP1	Derivados del platino
CYP2C8	Rosiglitazona
ADRB2	Salbutamol
ADRB2	Salmeterol
ABCB1	Simvastatina
BCHE	Suxametonio
ABCB1	Sunitinib
ABCB1	Tramadol
OPRM1	Tramadol
KCNIP4	Inhibidores de la ECA, simples
NQO1	Fármacos alquilantes
CBR3	Antraciclinas y sustancias relacionadas
HAS3	Antraciclinas y sustancias relacionadas
NQO1	Antraciclinas y sustancias relacionadas
SLC28A3	Antraciclinas y sustancias relacionadas
FKBP5	Antidepresivos
GRIK4	Antidepresivos
HTR2A	Antidepresivos
ANKK1	Antipsicóticos
GP1BA	Ácido acetilsalicílico
LTC4S	Ácido acetilsalicílico
PTGS1	Ácido acetilsalicílico
APOE	Atorvastatina
COQ2	Atorvastatina
KIF6	Atorvastatina
LDLR	Atorvastatina
FDPS	Bisfosfonatos
CRHR1	Budesonida
ANKK1	Bupropión
ADORA2A	Cafeína
TYMS	Capecitabina
ACE	Captopril
EPHX1	Carbamacepina
FLOT1	Carbamacepina
EGF	Cetuximab
FCGR3A	Cetuximab
GSTM1	Cisplatino
TMEM43	Cisplatino
TP53	Cisplatino
GRIK4	Citalopram
HTR2A	Citalopram
HTR2C	Clozapina
SOD2	Ciclofosfamida
TP53	Ciclofosfamida
ANKK1	Etanol
DYNC2H1	Etopósido
NQO1	Fluorouracilo
TYMS	Fluorouracilo
UMPS	Fluorouracilo
CRHR1	Fluticasona propionato
CRHR1	Fluticasona/salmeterol
ADD1	Furosemida
CYP2D6	Galantamina
NT5C2	Gemcitabina
CETP	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa
HMGCR	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa
LPA	Inhibidores de la HMG-CoA reductasa
NEDD4L	Hidroclorotiacida
PRKCA	Hidroclorotiacida
YEATS4	Hidroclorotiacida
C8orf34	Irinotecán
SEMA3C	Irinotecán
UGT1A4	Lamotrigina
PTGFR	Latanoprost
C11orf65	Metformina
SLC47A2	Metformina
ATIC	Metotrexato
MTRR	Metotrexato
CYB5R1	Metoclopramida
CYB5R2	Metoclopramida
CYB5R3	Metoclopramida
CYB5R4	Metoclopramida
CCHCR1	Nevirapina
CHRNA3	Nicotina
HTR2C	Olanzapina
GSTM1	Oxaliplatino
UGT2B15	Oxacepam
HTR1A	Paroxetina
VDR	Interferón pegilado α-2b
XRCC1	Platino
DYNC2H1	Derivados del platino
ERCC1	Derivados del platino
NQO1	Derivados del platino
KIF6	Pravastatina
TANC1	Radioterapia
VDR	Ribavirina
HTR2C	Risperidona
FCGR3A	Rituximab
ABCG2	Rosuvastatina
COQ2	Rosuvastatina
COL22A1	Salbutamol
CRHR2	Salbutamol
TXNRD2	Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina
GNB3	Sildenafilo
ADD1	Espironolactona

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 33-1 PARES FÁRMACO-GEN PARA ORIENTAR LAS PRUEBAS FARMACOGENÓMICAS *(cont.)*

GEN	FÁRMACO	GEN	FÁRMACO
TCF7L2	Sulfamidas	*NAT2*	Hidralacina
ABCC4	Tenofovir	*NAT1*	Dinitrato de isosorbida
CRHR1	Triamcinolona	*NAT2*	Dinitrato de isosorbida
CALU	Warfarina	*IFNL4*	Interferón pegilado α-2a
GGCX	Warfarina	*IFNL4*	Interferón pegilado α-2b
PROC	Warfarina	*ABCB1*	Antidepresivos
PROS1	Warfarina	*NUDT15*	Azatioprina
NAT1	Hidralacina	*NUDT15*	Mercaptopurina

Adapted from https://cpicpgx.org/.

microorganismos en cultivo, lo que antes suponía un gran impedimento para la identificación de patógenos. Por ejemplo, en 2003, la secuenciación de muestras de pacientes infectados por el síndrome respiratorio agudo grave (SARS) permitió identificar que la causa era un coronavirus. La comparación de secuencias de múltiples aislados de un microorganismo procedentes de una única epidemia ofrece una imagen de la evolución del microorganismo, lo que permite deducir dónde comenzó el brote y cómo se propagó la infección.[15] La secuenciación ha sido clave para el diagnóstico, el desarrollo rápido de vacunas y la vigilancia sanitaria de la población durante la pandemia de SARS por coronavirus 2 (SARS-CoV-2).[16] La aplicación clínica de la secuenciación de nueva generación a las enfermedades infecciosas también se puso de relieve cuando se identificó la fuente de un brote de *Klebsiella pneumoniae* resistente a los carbapenémicos en los National Institutes of Health Clinical Center, mediante la secuenciación de aislados de la bacteria en tiempo real y el rastreo de la fuente hasta una persona que había sido dado de alta 3 semanas antes.

GENOMA EXPRESADO

PRUEBAS GENÓMICAS COMPLEJAS CON MÚLTIPLES MARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO Y EL PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

Más allá de la secuencia del ADN, se están usando medidas de los cambios en la expresión de los genes, las proteínas y los metabolitos y los cambios epigenéticos para generar perfiles exhaustivos de los sistemas biológicos en la salud y la enfermedad. Se están resolviendo, así, muchos de los retos informáticos que plantea el análisis de estos grandes y complejos conjuntos de datos para obtener biomarcadores de nueva generación que sean capaces de procesar múltiples analitos, con capacidad diagnóstica, pronóstica y predictiva. Un número creciente de pruebas comercializadas miden actualmente las concentraciones de proteínas o ARN, a menudo mediante algoritmos complejos, que permiten el diagnóstico y el pronóstico. A modo de ejemplo, uno de ellos analiza la expresión de 21 genes en el tejido tumoral para determinar la probabilidad de recidiva de la enfermedad en mujeres con cáncer de mama en fase inicial con receptores de estrógenos hormonales positivos. La prueba analiza los grados de expresión y los transforma en una escala de riesgo de recidiva, que ayuda a orientar el tratamiento de las pacientes, reduce de forma global los costes sanitarios y mejora el pronóstico, y su coste está actualmente cubierto por muchas aseguradoras importantes. Otros ejemplos son MammaPrint, que analiza la expresión de 70 genes para determinar si las pacientes tienen un riesgo alto o bajo de recidiva del cáncer de mama, y AlloMap, una firma de ARN de 11 genes sanguíneos para controlar el rechazo tras un trasplante cardíaco.

Algunos de los ensayos comercializados de diagnóstico *in vitro* de índices multianalitos, aunque no todos, han demostrado su validez analítica y clínica, si bien las pruebas de su utilidad clínica suelen tardar en adquirir vigencia Además, la propia naturaleza de estas pruebas plantea retos a las compañías aseguradoras, que se enfrentan no solo a la escasez de datos sobre su utilidad clínica, sino también a la forma de reembolsar el coste de unas pruebas que tienen tanto un componente de investigación de laboratorio como uno asociado al algoritmo que se utiliza para puntuar el riesgo, siendo esta última parte integral para hacer realidad el valor de la prueba.

PERFIL METABÓLICO Y PROTEICO

Los endofenotipos son los distintos dominios moleculares que existen en niveles intermedios de organización entre el genotipo y el fenotipo, incluidas la metabolómica y la proteómica.[17] Un perfil metabólico es muy similar a algunos de los perfiles dirigidos tradicionales, como el lipídico, aunque más exhaustivo. La metabolómica mide cambios en el medio ambiente metabólico o químico, derivados de las alteraciones genómicas o proteómicas. Se calcula que los seres humanos contienen unos 5.000 metabolitos discretos de moléculas pequeñas, y la identificación de huellas metabólicas para enfermedades específicas puede tener una utilidad práctica especial para el desarrollo de terapias, ya que los cambios metabólicos indican inmediatamente dianas farmacológicas enzimáticas. Igual que la genómica y la proteómica, la metabolómica es útil para diagnosticar enfermedades, definir el pronóstico y diseñar fármacos. En concreto, la metabolómica puede ser una herramienta útil para valorar la toxicidad de los fármacos. Estas herramientas se están aplicando a distintas áreas, como diabetes, obesidad, enfermedad cardiovascular, cáncer y trastornos mentales.

El estudio a gran escala de las proteínas, encuadrado en la llamada proteómica, permite la identificación de proteínas y de su expresión diferencial entre dos estados fisiológicos (p. ej., la salud y una enfermedad específica). La proteómica cuantitativa, en la que se miden diferencias globales en la cantidad de proteínas, sigue siendo un área prioritaria para el descubrimiento de biomarcadores y para la medicina molecular. Este ámbito ha estado dominado por los enfoques basados en isótopos estables, aunque los métodos cuantitativos recientes que no utilizan etiquetas se basan en la intensidad medida de un ion peptídico y comparan esta intensidad con la de otras muestras. Los métodos sin marcado aportan la ventaja de su mayor rendimiento y de la necesidad de menos pasos en la manipulación de la muestra. El control de péptidos específicos, en reacciones múltiples o seleccionadas en los biolíquidos, permite cuantificar la presencia absoluta de proteínas en las muestras clínicas. Aunque esta tecnología está relativamente poco desarrollada en lo que respecta a sus aplicaciones a la salud y la enfermedad humanas, en comparación con los perfiles de ARN y metabólicos, se prevé que estos métodos, combinados con el desarrollo de la tecnología de espectroscopia de masas, harán avanzar la proteómica hacia un uso más sistemático en el diagnóstico, el pronóstico y la farmacogenómica en los próximos años.[18]

APLICACIÓN DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

A pesar del progreso y el impulso en el descubrimiento de información genómica con gran potencial para afectar a la atención sanitaria, importantes retos y barreras han limitado la generalización del uso de la genómica en la práctica clínica (tabla 33-2).[19]

GENERACIÓN DE EVIDENCIAS

La adopción de la medicina genómica se ve obstaculizada de forma significativa por las lagunas en las pruebas de su utilidad clínica o su repercusión en los resultados sanitarios y económicos. Se necesitan evidencias que demuestren que los abordajes genómicos permiten mejorar los resultados en salud de forma rentable y asequible. Conforme evolucionen las tecnologías basadas en el genoma a nivel científico, se deben poner en marcha mecanismos para garantizar una evaluación continua y la generación de evidencias sobre su valor para los pacientes, los profesionales y los sistemas sanitarios. El ritmo de los descubrimientos supera con creces la capacidad de evaluar el valor de cada tecnología mediante enfoques tradicionales, como los ensayos clínicos controlados aleatorizados. Es probable que la mejor forma de avanzar en este campo sea recurrir a una serie de fuentes de pruebas, como ensayos aleatorizados, ensayos clínicos pragmáticos, estudios observacionales y obtención de datos de las historias clínicas electrónicas (HCE).[20]

Una estrategia adecuada para desarrollar una base de evidencias significativa es la recogida continua de datos en distintas poblaciones tras la comercialización de un fármaco o una prueba diagnóstica. Un marco que guíe la aplicación y garantice la generación continua de pruebas, ya sea después de que estos productos hayan sido aprobados por los organismos reguladores y hayan entrado en el mercado, o a través de una red dedicada a la aplicación de la medicina genómica, podría mejorar en última instancia el ritmo de adopción. La recopilación de datos posteriores a la comercialización y el desarrollo de pruebas es una pauta que se ha infrautilizado de manera sustancial, pero que podría utilizarse para evaluar el impacto económico de los enfoques de la medicina genómica.

TABLA 33-2 RETOS Y SOLUCIONES PARA FAVORECER LA PRÁCTICA DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN

RETO	POSIBLES SOLUCIONES
Generación de evidencias	• Equilibrar el uso de la evidencia derivada de estudios controlados aleatorizados, el análisis de bases de datos amplias y los estudios observacionales • Infraestructura que garantice la generación sostenida de evidencias cuando los productos hayan sido aprobados por los organismos reguladores y hayan accedido al mercado • Aprobación reguladora y de pago final dependiente de la inclusión de un análisis económico de salud
Aplicación y educación	• Datos estructurados estandarizados y elementos de datos comunes en las historias clínicas electrónicas • Herramienta médica genómica global centralizada para incorporar herramientas de soporte de toma de decisiones optimizadas • Aumento de las inversiones en la aplicación de la ciencia y la difusión de la investigación, y también en los datos de resultados y la repercusión sobre la salud pública • Incentivos para fomentar la adopción de prácticas optimizadas de medicina de precisión por los profesionales clínicos y los sistemas sanitarios • Programas modulares de formación en medicina genómica para profesionales clínicos • Integración de la genómica en los planes de estudio básicos de la formación • Los programas formativos, que deben comenzar en estadios tempranos, deben hacer hincapié en la precisión y los conceptos relacionados
Propiedad, privacidad y compartición de los datos	• Incentivos al público, la industria privada, los centros académicos y el gobierno • Infraestructuras para el control y la propiedad de los datos • Medidas para la abordar la privacidad y los riesgos asociados a las fugas de datos
Diversidad, compromiso y confianza de los participantes	• Agenda de investigación para comprender las preferencias, creencias, derechos y valores de los participantes en las investigaciones sobre medicina de precisión y asistencia clínica • Los programas deben llegar a las poblaciones desatendidas e implicarlas en ellos • Asesores y representantes de la comunidad

Adaptado de Ginsburg GS, Finkelman E, Balatbat C, et al. *Precision Medicine: A Global Action Plan for Impact.* Doha, Qatar: World Innovation Summit for Health; 2016.

E-TABLA 33-2 RECURSOS ADICIONALES

PÁGINA WEB	URL	DESCRIPCIÓN
CPIC	http://www.pharmgkb.org/page/cpic	Directrices para la práctica clínica disponibles de forma gratuita, revisadas por expertos, actualizables y detalladas sobre genes y fármacos
EGAPP	https://www.cdc.gov/egappreviews	Síntesis de la evidencia científica y recomendaciones sobre el uso adecuado de las pruebas genéticas en la práctica clínica
FDA Biomarkers	https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling	Lista de los biomarcadores farmacogenómicos presentes en los prospectos de los fármacos (se incluyen enlaces a los prospectos correspondientes)
Genetic Testing Registry	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/	Localización central para el envío voluntario de información sobre pruebas genéticas por parte de los profesionales; incluye información acerca de la metodología y la validez de las pruebas, evidencia sobre la utilidad, y contactos y credenciales de los laboratorios
PharmGKB	http://www.pharmgkb.org	Información sobre asociaciones gen-fármaco con potencial clínico y relaciones genotipo-fenotipo
IGNITE	https://gmkb.org/	Herramienta para aplicar la genómica en diversas situaciones prácticas

CPIC, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; EGAPP, Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention; FDA, Food and Drug Administration; IGNITE, Implementing GeNomics In pracTicE.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Manolio TA, Rowley R, Williams MS, et al. Opportunities, resources, and techniques for implementing genomics in clinical care. *Lancet*. 2019;394:511-20.
2. Health Resources & Services Administration Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children. *Recommended Uniform Screening Panel*. https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/index.html. Accessed January 31, 2023.
3. Sisson, P. Rady Children's Institute sets Guinness world record. *The San Diego Union-Tribune*. February 12, 2018. https://www.sandiegouniontribune.com/news/health/sd-no-rady-record-20180209-story.html#:~:text=A%20pediatric%20genetics%20nonprofit%20in,record%20time%20of%2019.5%20hours. Accessed January 31, 2023.
4. Eichler EE. Genetic variation, comparative genomics, and the diagnosis of disease. *N Engl J Med*. 2019;381:64-74.
5. Wise AL, Manolio TA, Mensah GA, et al. Genomic medicine for undiagnosed diseases. *Lancet*. 2019;394:533-40.
6. Fridman H, Yntema HG, Magi R, et al. The landscape of autosomal-recessive pathogenic variants in European populations reveals phenotype-specific effects. *Am J Hum Genet*. 2021;108:608-19.
7. Foss DV, Hochstrasser ML, Wilson RC. Clinical applications of CRISPR-based genome editing and diagnostics. *Transfusion*. 2019;59:1389-99.
8. Urnov FD. Prime time for genome editing? *New Engl J Med*. 2020;382:481-4.
9. Burke W, Parens E, Chung WK, et al. The challenge of genetic variants of uncertain clinical significance: a narrative review. *Ann Intern Med*. 2022;175:994-1000.
10. Farnaes L, Hildreth A, Sweeney NM, et al. Rapid whole-genome sequencing decreases infant morbidity and cost of hospitalization. *NPJ Genom Med*. 2018;3:1-8.
11. Ginsburg GS, Wu RR, Orlando LA. Family health history: underused for actionable risk assessment. *Lancet*. 2019;394:596-603.
12. Mainali A, Athey T, Bahl S, et al. Diagnostic yield of clinical exome sequencing in adulthood in medical genetics clinics. *Am J Med Genet A*. 2023;191:510-7.
13. Undiagnosed Diseases Network. Solving medical mysteries through team science. https://undiagnosed.hms.harvard.edu/. Accessed January 31, 2023.
14. Luchini C, Lawlor RT, Milella M, et al. Molecular tumor boards in clinical practice. *Trends in Cancer*. 2020;6:738-44.
15. Kan B, Zhou H, Du P, et al. Transforming bacterial disease surveillance and investigation using whole-genome sequence to probe the trace. *Front Med*. 2018;12:23-33.
16. World Health Organization. Genomic sequencing of SARS-CoV-2: a guide to implementation for maximum impact on public health. January 8, 2021. https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1326052/retrieve. Accessed January 31, 2023.
17. Vistain LF, Tay S. Single-cell proteomics. *Trends Biochem Sci*. 2021;46:661-72.
18. Suhre K, McCarthy MI, Schwenk JM. Genetics meets proteomics: perspectives for large population-based studies. *Nat Rev Genet*. 2021;22:19-37.
19. Adams DR, Eng CM. Next-generation sequencing to diagnose suspected genetic disorders. *N Engl J Med*. 2018;379:1353-62.
20. Ginsburg GS, Cavallari LH, Chakraborty H, et al. Establishing the value of genomics in medicine: the IGNITE Pragmatic Trials Network. *Genet Med*. 2021;23:1185-91.
21. Ratcliff CL, Kaphingst KA, Jensen JD. When personal feels invasive: foreseeing challenges in precision medicine communication. *J Health Commun*. 2018;23:144-52.
22. U.S. Equal Employment Opportunity Commission. The genetic information nondiscrimination act of 2008. https://www.eeoc.gov/laws/statutes/gina.cfm. Accessed January 31, 2023.
23. Dzau V, Ginsburg GS, Finkelman E, et al. Precision medicine: a global action plan for impact. https://www.wish.org.qa/reports/precision-medicine-a-global-action-plan-for-impact/. Accessed January 31, 2023.
24. Genomics England. A major new dialogue has found the public are enthusiastic and optimistic about the potential for genomic medicine but have clear red lines on use of data. April 25, 2019. https://www.genomicsengland.co.uk/public-dialogue-report-published/. Accessed January 31, 2023.

APLICACIÓN DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN EN LOS SISTEMAS SANITARIOS

Para generar una base de evidencias adecuada a la medicina de precisión, es necesario superar numerosos retos prácticos y logísticos, como la ausencia de infraestructura de tecnología de la información (TI) de soporte, de estándares e interoperatividad de los datos, de tecnología de apoyo en las decisiones, y de fondos para la aplicación y la investigación aplicada. Las HCE permiten la vinculación entre la información genética y otra información sanitaria para producir nuevos conocimientos sobre la salud y la enfermedad. Se ha señalado que las HCE son una posible solución para proporcionar información genómica práctica a los profesionales. Sin embargo, incluso cuando se dispone de HCE, los profesionales suelen estar en buena medida poco preparados para manejar la información genómica. Este problema se ve agravado por la falta de normas sobre cómo deben almacenarse los datos. Este reto se relaciona con la noción de interoperabilidad, o capacidad de los programas informáticos para comunicarse con otros sistemas, tanto en lo que respecta a los datos y códigos que contienen como a los sistemas operativos que utilizan. Además, se deben desarrollar estándares para datos estructurados o elementos de datos comunes, que se han de obtener en las HCE. Disponer de estos datos estructurados permitirá agregar conjuntos de datos de los distintos sistemas sanitarios y crear cohortes de investigación de diversos centros. Un ejemplo de trabajo que se está realizando para posibilitar la integración de la información genómica es la DIGITizE Action Collaborative de las National Academies of Science, Medicine and Engineering (http://www.nationalacademies.org/hmd/Activities/Research/GenomicBasedResearch/Innovation-Collaboratives/EHR.aspx).

El apoyo a la toma de decisiones clínicas está adquiriendo creciente importancia, porque el volumen real de información que los profesionales han de tener «a tiempo» aumenta y, también, porque los trastornos clínicos se siguen subdividiendo y tratando de forma distinta. El apoyo a la toma de decisiones clínicas permite emplear la información genética para orientar esa toma de decisiones, reducir la carga cognitiva y, potencialmente, limitar los errores de medicación. Este apoyo a la toma de decisiones clínicas, reforzado por una robusta infraestructura de TI, configura un importante abordaje para garantizar el cumplimiento de la medicina de precisión basada en la evidencia en la práctica clínica, además de constituir una plataforma en la cual compartir el éxito clínico y la información, que aumenta la rentabilidad.

La educación de los principales grupos interesados en este campo es una necesidad crítica para la aplicación y adopción de las tecnologías de medicina genómica. La mayoría de los programas educativos para profesionales sanitarios carecen de la información práctica necesaria para comprender el uso de las pruebas de medicina genómica, la interpretación de los resultados y cómo asesorar a los pacientes. Estas carencias deben solventarse tanto para la mano de obra que ejerce actualmente como para la del futuro.

PROPIEDAD, PRIVACIDAD Y COMPARTICIÓN DE LOS DATOS

La compartición de los datos entre los sistemas sanitarios, la industria, los investigadores, los profesionales clínicos y los pacientes resulta clave para generar evidencias y avanzar en nuestros conocimientos sobre la salud y la enfermedad. Se están desarrollando prototipos para compartir datos clínicos y genómicos en una plataforma centralizada (e-tabla 33-2), aunque los costes inherentes a la TI impiden que algunos sistemas sanitarios participen en este uso compartido de los datos. Como consecuencia de ello, las poblaciones desatendidas pueden estar infrarrepresentadas, o ser completamente ignoradas, en los conjuntos de datos compartidos. Establecer conjuntos de datos más amplios y diversos, y poder compartirlos con entornos sanitarios menores o de recursos limitados, serán aspectos clave para incluirlos en las estrategias de medicina de precisión del futuro.

Las normas políticas y reguladoras deben atender a los problemas de las partes implicadas, en relación con la protección y la privacidad de los datos. Dada la naturaleza intrínsecamente identificable de los datos genómicos, los pacientes están preocupados por su privacidad y sus derechos.[21] Dado que obtener el consentimiento de los participantes es un primer paso necesario para poder obtener datos de investigación, el proceso de consentimiento informado se debe hacer más estandarizado y homogéneo a nivel global, incluyendo la aplicación y estandarización de herramientas de consentimiento electrónicas no tradicionales para facilitar el proceso a los investigadores y los pacientes.

Las leyes orientadas a prohibir la discriminación basada en la información genética, como la Genetic Information Nondiscrimination Act de 2008[22] de EE. UU., son un paso importante para conseguir vencer el temor del público al posible uso de sus datos (genómicos). El proceso de consentimiento informado se facilita mediante una infraestructura que: 1) valore los riesgos y preocupaciones de los pacientes y el público en general; 2) aporte información sobre las protecciones de la privacidad actualmente vigentes, y 3) aporte información sobre en qué medida resulta bueno para el público compartir los datos.

COMPROMISO Y CONFIANZA DE LOS PARTICIPANTES

Los participantes son los elementos clave para favorecer la medicina de precisión. Su información genómica y personal contribuye a la investigación y, en último término, a generar evidencias. Sus deseos de compartir datos contribuirán a la aplicación de la genómica a la atención de salud. Su confianza en el uso eficaz y ético de los datos personales permitirá que estos sean compartidos. Las iniciativas orientadas a conseguir un compromiso más profundo entre los participantes y las diferentes partes implicadas en la asistencia clínica, y la investigación de los distintos sistemas sanitarios permitirán que este campo progrese. El compromiso se está viendo reforzado por distintas vías, entre las que se cuentan abordajes tradicionales de tipo educativo (para los profesionales, los pacientes y el público en general), y organizaciones de defensa de la salud y de los pacientes.

Dada la naturaleza longitudinal de la generación de evidencias en medicina de precisión, es necesario hacer continuos esfuerzos para conseguir involucrar a los participantes, y mantener actualizado su conocimiento de los riesgos y beneficios existentes o posibles de la participación en la investigación en medicina de precisión, a fin de ayudar a garantizar una colaboración mantenida con los participantes y sus familias. Las estrategias de implicación de los participantes deben prestar atención a la diversidad de la capacidad de la población para comprender la información teórica y cuantitativa sobre la salud (lo que permite, por ejemplo, comprender la información relativa a los riesgos). El grado de implicación de los pacientes en la investigación y la atención de salud depende de su capacidad de acceder a la información sanitaria y comprenderla, junto con la de los documentos de consentimiento importantes y la posible repercusión que las pruebas y tratamientos pueden tener sobre su pronóstico clínico. Son necesarias iniciativas no solo orientadas a garantizar que se proporciona información a los participantes (quizás a través de portales de pacientes conectados a HCE habilitados para medicinade precisión), sino también a asegurar que dichos materiales son sensibles al contexto y culturalmente apropiados. La medicina genómica y de precisión puede agravar las disparidades existentes en materia de salud; por lo tanto, serán precisas medidas adicionales para garantizar la información, la implicación y la representación de los distintos grupos étnicos y culturales, para conseguir de este modo que la medicina de precisión tenga una repercusión máxima en la mejora de la salud.[23] Un marco reciente establecido en el Reino Unido para generar un contrato social entre investigadores y participantes en el ámbito de la medicina genómica puede ser un modelo útil, tanto para los investigadores como para los profesionales clínicos.[24]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

34

MEDICINA REGENERATIVA, TERAPIA CELULAR Y TERAPIA GÉNICA

LIOR GEPSTEIN Y KARL SKORECKI

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

TERAPIA CELULAR

DEFINICIÓN

Es notable la necesidad clínica de desarrollo de métodos orientados a facilitar la regeneración de tejidos y órganos dañados o enfermos. Esta necesidad deriva de la prevalencia constante de traumatismos, trastornos congénitos y procesos isquémicos y degenerativos, y se hace cada día más urgente a medida que la población mundial aumenta y envejece. El cáncer también está ligado a este ámbito, tanto de forma directa (en el reemplazo de la función de un órgano vital, que puede haberse perdido como resultado de la invasión del cáncer o de distintos tratamientos, o las terapias génicas o inmunitarias de base celular para el cáncer) como indirectamente (p. ej., por el papel de las células madre en la patogenia del cáncer y el riesgo oncógeno en las terapias basadas en células madre). Los avances recientes en biología de células madre, intervenciones moleculares, biopolímeros y otras disciplinas relacionadas de bioingeniería y biología han abierto el camino a una investigación emergente y a la consolidación de la disciplina clínica de la medicina regenerativa.

MEDICINA REGENERATIVA

La medicina regenerativa pretende hacer uso de los métodos de sustitución o reparación de células, tejidos u órganos disfuncionales, a fin de restablecer la función normal. Por lo tanto, recurre a abordajes basados en los tres pilares convencionales de la terapéutica médica (productos farmacéuticos, productos biológicos y productos sanitarios), así como en las plataformas tecnológicas más recientes, a saber, la terapia celular, la ingeniería de tejidos y las terapias moleculares. El objetivo a largo plazo de la medicina regenerativa es sustituir las funciones perdidas de tejidos y órganos, y, en consecuencia, desarrollar estrategias curativas para necesidades clínicas no cubiertas, en cuadros como

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

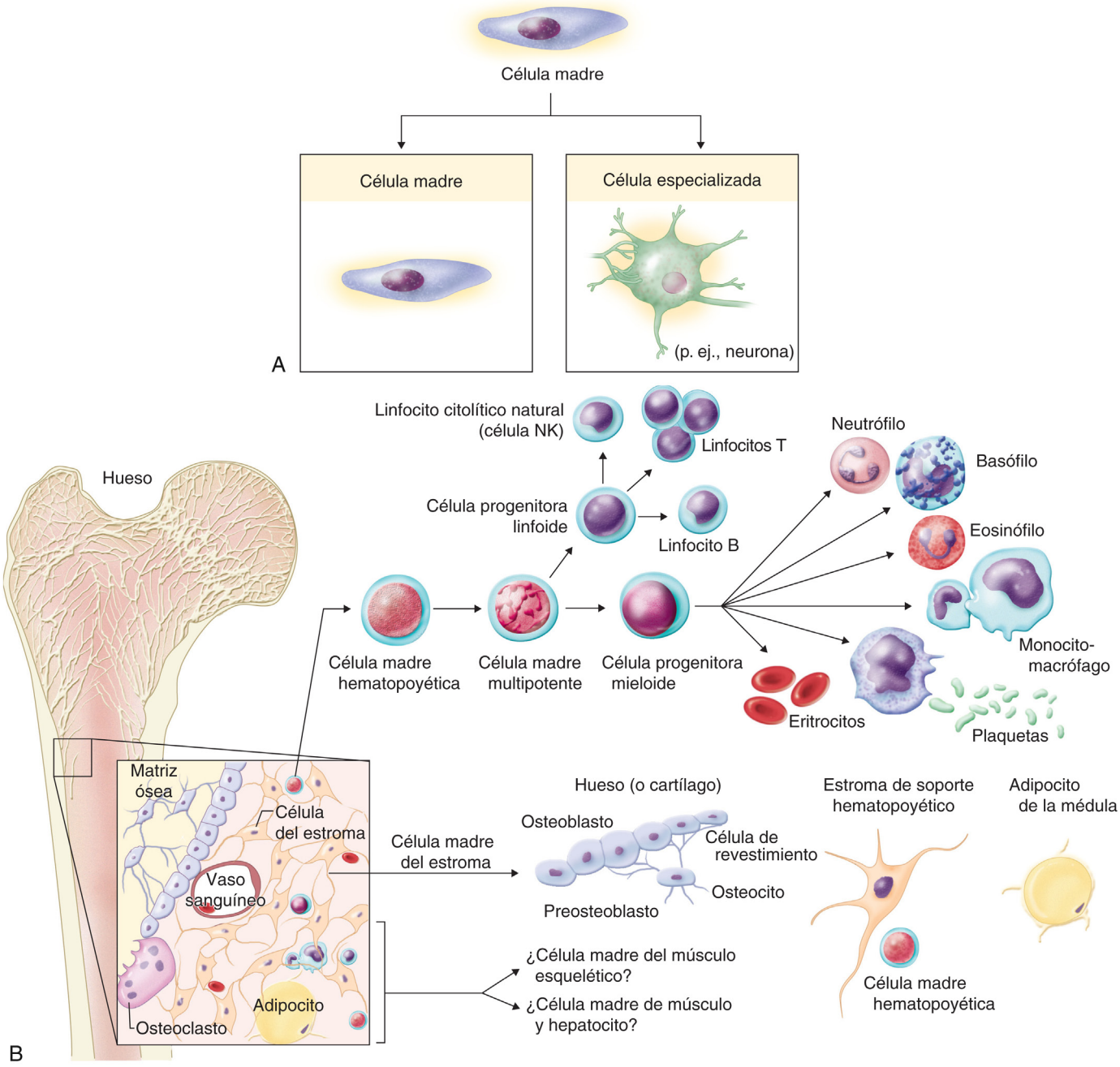

FIGURA 34-1. **A. División celular asimétrica. Aunque esta propiedad se consideró una característica necesaria para las células madre basada en su descripción original en el sistema hematopoyético adulto, no todos los tipos celulares denominados en la actualidad células madre muestran necesariamente esta propiedad. Por ejemplo, las células madre embrionarias humanas se dividen por división celular simétrica. B. Células madre adultas. Las células madre del adulto pueden ser multipotentes y tienen capacidad para diferenciarse en un número limitado de tipos celulares distintos, a menudo restringidos a un determinado tejido o sistema orgánico, como en el caso de las células madre epidérmicas o hematopoyéticas del adulto. Se han aislado dos tipos de células madre de la médula ósea adulta: la célula madre hematopoyética (CMH), que puede dar lugar a todos los tipos de células sanguíneas, y la célula estromal (CME) mesenquimatosa de soporte. Las CME tienen efectos inmunomoduladores y pueden dar lugar a algunos tipos de células diferenciadas.**

la diabetes, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad renal crónica, la pérdida traumática e isquémica de tejidos, y los trastornos neurodegenerativos, entre otros.

Terapias celulares

Las terapias celulares implican aplicación de células para lograr un beneficio terapéutico. Aunque conseguir la regeneración de tejidos y órganos mediante el reemplazo celular representa un objetivo importante de la terapia celular, podrían obtenerse beneficios terapéuticos adicionales mediante efectos inmunomoduladores (p. ej., para la prevención de la enfermedad del injerto contra el huésped), actuando como vehículo para la administración de genes o productos génicos, y mediante la ingeniería genética de células inmunitarias (p. ej., en terapias basadas en células T con receptores de antígenos quiméricos [CAR]).

Células madre

Las células madre poseen dos propiedades que las definen: 1) capacidad de autorrenovación, y 2) capacidad para diferenciarse en tipos de células con funciones especializadas (fig. 34-1A). Ello puede ocurrir a nivel de la célula madre individual, a través del proceso de división celular asimétrica, o a nivel de la población celular, en el que un subconjunto de células se diferencian y el resto de las células madre permanecen latentes, o se replican ellas mismas como células madre. Después de la división celular asimétrica, las células no derivadas de células madre pueden generar una reserva de células amplificadoras de tránsito y restringidas a un sistema orgánico, con capacidad proliferativa aumentada, o pueden seguir diferenciándose mediante cambios de perfil de expresión génica y epigénica, hasta alcanzar el estado de diferenciación final. Por ejemplo, las células de la médula ósea son capaces de reconstituir el sistema hematopoyético adulto (fig. 34-1B). Estas células madre hematopoyéticas constituyen la base del trasplante de células madre hematopoyéticas, la única forma de terapia con células madre que se realiza de forma sistemática en la práctica clínica (cap. 163).

Los distintos tipos de células madre se clasifican en función de la proteína o los factores de transcripción que expresan, pero también según su capacidad replicativa (limitada o ilimitada), el alcance o la potencia de la diferenciación (p. ej., pluripotentes, multipotentes, oligopotentes, unipotentes) y su lugar en la historia vital del organismo (de desarrollo o posdesarrollo).

Células madre del adulto (posnatales). Después del nacimiento, se considera que muchos tejidos contienen una subpoblación de células con capacidad de autorrenovación ampliada, además de capacidad para diferenciarse en tipos de células más maduras y con funciones especializadas (v. fig. 34-1). Las células madre

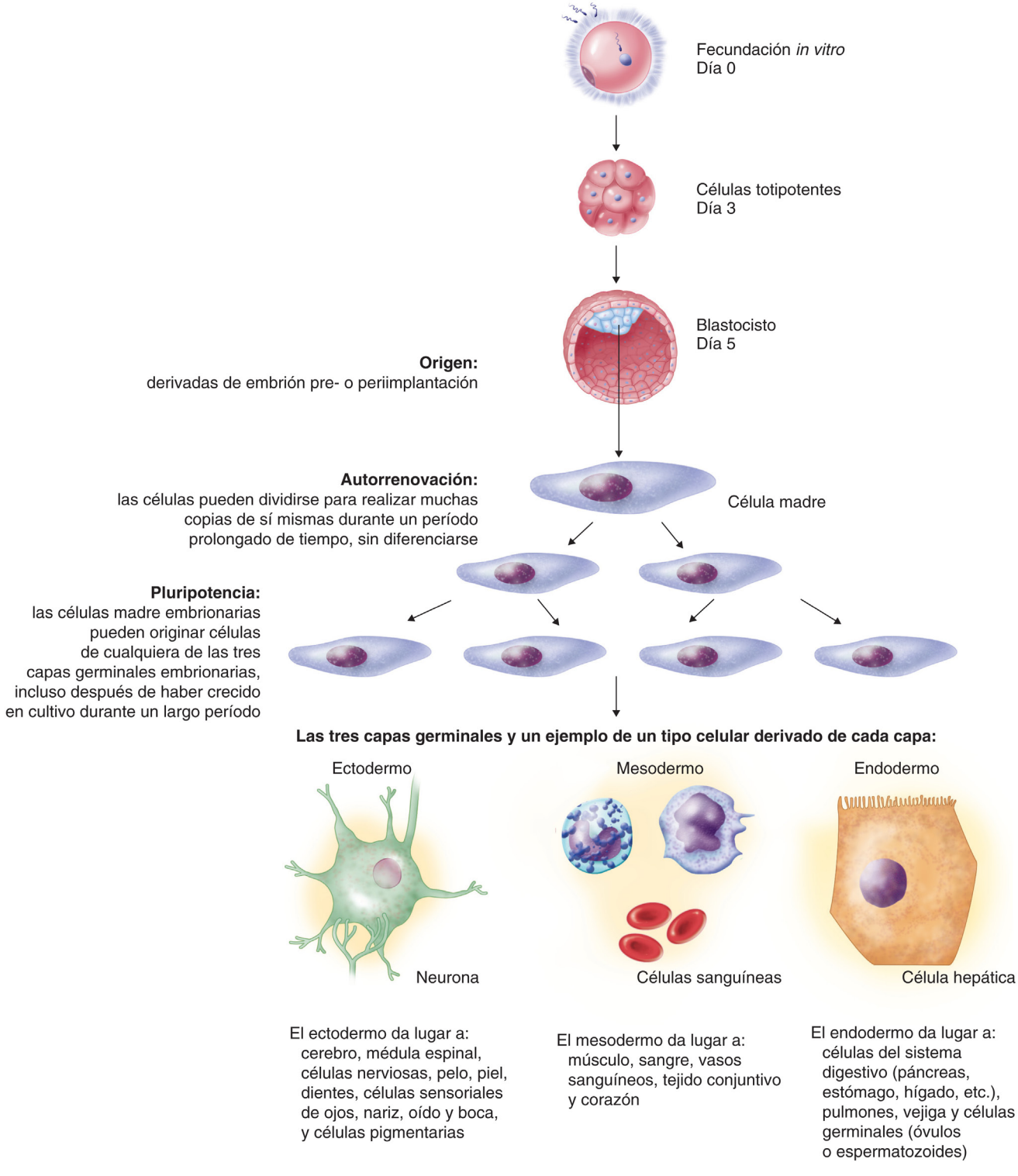

FIGURA 34-2. Células madre embrionarias. El término totipotencia se refiere a la capacidad de diferenciación en todos los tipos celulares de un organismo, incluidos tejidos extraembrionarios, placenta y cordón umbilical, una propiedad única del óvulo fecundado y que poseen también las células derivadas de las primeras divisiones celulares después de la fecundación. La pluripotencia hace referencia a la capacidad de diferenciarse en todos los tipos celulares especializados derivados de las tres capas germinales (ectodermo, mesodermo, endodermo) del embrión en desarrollo y es una característica distintiva de las células madre embrionarias, derivadas de la masa celular interna del blastocisto de preimplantación.

adultas, que se cree que representan menos del 0,01% del número total de células, se localizan en compartimentos de apoyo especializados y responden a las señales de su microentorno local. Los tejidos adultos de los que se ha informado que contienen supuestas células madre incluyen la médula ósea (compartimentos hematopoyético y mesenquimatoso), el endotelio de los vasos sanguíneos, la pulpa dental, los epitelios de la piel, el tejido adiposo, el aparato digestivo, la córnea, la retina, los testículos y el hígado. También se informó de la presencia de células madre/progenitoras similares en órganos y sistemas que, tradicionalmente, no se creía que contuvieran tales células, como el sistema nervioso central. No está del todo claro si las células madre del adulto son remanentes de células madre en desarrollo, que persisten en la edad adulta con fines de mantenimiento y reparación de órganos, o si son un tipo celular diferente, destinado a este último propósito. Es importante destacar que, en muchos órganos, a pesar de la presencia de estas células madre específicas de tejidos, su capacidad de regeneración es insuficiente para hacer frente a una pérdida celular masiva, como ocurre después de una lesión cerebral isquémica.

CÉLULAS MADRE EMBRIONARIAS Y PLURIPOTENTES INDUCIDAS. A diferencia de las células madre adultas que tienen un potencial de diferenciación relativamente limitado, las células del embrión preimplantado en desarrollo conservan la capacidad de diferenciarse en todos los tejidos del organismo. Por consiguiente, las células madre embrionarias humanas, que se aíslan de la masa celular interna de los blastocistos humanos generados para la fecundación *in vitro,* pueden propagarse indefinidamente en estado indiferenciado utilizando condiciones de cultivo especiales, al tiempo que conservan la capacidad de diferenciarse en derivados celulares de las tres capas germinales (ectodermo, mesodermo y endodermo) (fig. 34-2). Utilizando combinaciones de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

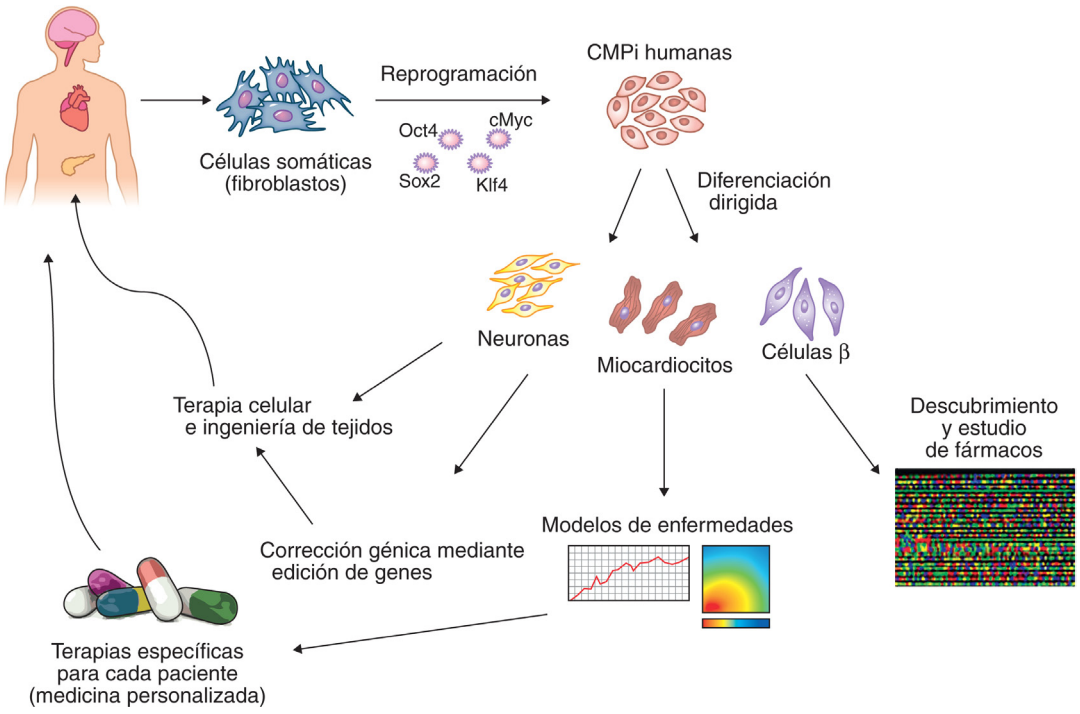

FIGURA 34-3. Aplicaciones potenciales de las células madre pluripotentes inducidas humanas (CMPih). Las CMPih específicas de cada paciente pueden generarse reprogramando células somáticas adultas (p. ej., fibroblastos) con un conjunto de factores de transcripción y, a continuación, coaccionándolas para que se diferencien en una amplia variedad de linajes celulares. Los derivados celulares CMPih específicos del paciente pueden trasplantarse después al paciente de forma autóloga para aplicaciones de medicina regenerativa. De forma similar, pueden generarse modelos de trastornos hereditarios basados en CMPih específicas de enfermedad/paciente («modelos de enfermedad en un plato» o «en una placa») y utilizarse para mejorar la comprensión de los trastornos genéticos, desarrollar fármacos y optimizar las terapias específicas para cada paciente. Las técnicas de edición genética pueden utilizarse para corregir mutaciones y para el trasplante de células sanas.

diferentes factores de crecimiento, es posible inducir a las células madre embrionarias humanas a diferenciarse en varios tipos celulares, como neuronas y glía, miocardiocitos, células endoteliales vasculares y de músculo liso, células β pancreáticas, hepatocitos y células sanguíneas (p. ej., plaquetas, eritrocitos).

Una de las limitaciones de la utilización de células madre embrionarias humanas es la imposibilidad de obtener dichas células de individuos adultos, lo que impide su utilización específica para cada paciente. Esta limitación se superó con la introducción de la tecnología de células madre pluripotentes inducidas humanas. Este enfoque permite reprogramar células somáticas adultas (como fibroblastos o células sanguíneas), transformándolas en células madre pluripotentes mediante la expresión transitoria de un conjunto de factores de transcripción relacionados con la pluripotencia. Las células madre pluripotentes inducidas humanas generadas pueden ser estimuladas para que se diferencien en una amplia variedad de tipos celulares. Es importante destacar que, dado que las CMPih pueden generarse de forma específica para cada paciente, la tecnología se emplea para desarrollar estrategias de sustitución celular autóloga que eviten el rechazo inmunitario, para generar modelos de trastornos genéticos específicos de cada paciente/enfermedad y para establecer pautas de cribado para el ensayo y el descubrimiento de fármacos (fig. 34-3).

Enfoques conceptuales de la terapia celular para la medicina regenerativa

Históricamente, el campo de la terapia celular se remonta a la transfusión de sangre y hemoderivados, el trasplante de órganos sólidos, la fecundación *in vitro* y el trasplante de médula ósea. No obstante, más allá de estos abordajes y de la reciente aparición de la terapia con células T CAR para las neoplasias hematológicas, otros planteamientos de la terapia celular se consideran en la actualidad experimentales, y se encuentran aún en diferentes fases de desarrollo preclínico y clínico (fig. 34-4).[1]

Células madre/progenitoras derivadas de la médula ósea y células estromales mesenquimatosas. Los estudios sobre las células madre hematopoyéticas o mesenquimatosas derivadas de la médula ósea se basaron, inicialmente, en la suposición de que estas células madre adultas podrían mostrar cierto grado de plasticidad, lo que les permitiría transdiferenciarse en los tipos celulares pertinentes (como células cardíacas, nerviosas y hepáticas), tras su injerto en el entorno tisular adecuado. Aunque cada vez hay más pruebas que sugieren que dicha transdiferenciación probablemente no se produzca en un grado significativo, muchos de los estudios al respecto informaron de diversos grados de mejora funcional en diferentes órganos. En la actualidad, parece que el beneficio clínico está relacionado con los factores de crecimiento que segregan las células injertadas («hipótesis paracrina»), y que aumentan la reparación tisular endógena, mejoran la vascularización tisular, modulan la inflamación y protegen los tejidos expuestos a riesgo. Sin embargo, a pesar de los numerosos ensayos realizados para distintas indicaciones, actualmente no hay ninguna terapia con células estromales mesenquimatosas aprobada por la FDA en EE. UU.

Administración de vesículas extracelulares. Las vesículas extracelulares son mediadores intrínsecos de la comunicación intercelular y permiten la transferencia funcional de biomoléculas (lípidos, proteínas, ADN, ARNm y micro-ARN) entre diversas localizaciones.[2] Las vesículas extracelulares conforman un concepto colectivo para las vesículas que son secretadas o vertidas por las células y pueden clasificarse en grupos, ya sea por su tamaño o por sus mecanismos de formación y liberación. Algunos ejemplos son los cuerpos apoptósicos (de 1 a 5 μm), las micropartículas (de 100 a 1.000 nm) y los exosomas (< 100 nm). Las vesículas extracelulares han suscitado un gran interés como posibles biomarcadores de enfermedades y como agentes terapéuticos.

Muchas células madre pueden ejercer su efecto beneficioso en la reparación/regeneración tisular mediante un efecto paracrino, actuando como potenciales mediadores de la transferencia de moléculas biológicamente activas a través de vesículas extracelulares. La administración de vesículas extracelulares presenta varias ventajas frente a la terapia con células madre, como coste reducido, fabricación y administración más sencillas, e inmunogenicidad limitada. Las vesículas extracelulares también se emplean como novedoso método de administración de fármacos, mediante la ingeniería de las células a partir de las que se crean, para conferirles propiedades adaptadas a aplicaciones específicas.

Administración o activación de células madre específicas de tejido o inducción de proliferación celular. En contraste con el dogma convencional, pruebas recientes sugieren que varios órganos que se creía que carecían de capacidad regenerativa (como el cerebro, el páncreas y el riñón) sí la poseen, aunque con capacidad limitada. El hecho de que esta capacidad se deba a la presencia de células madre/progenitoras específicas del tejido o a la posibilidad de replicación de las células diferenciadas en fase terminal sigue siendo objeto de debate.

En los últimos años se han llevado a cabo importantes trabajos orientados a aislar tales células madre/progenitoras potenciales, específicas de los tejidos, sobre la base de la expresión de marcadores de células madre generales o específicos, o en función de sus propiedades en cultivo. Los intentos actuales para aplicar estos hallazgos en medicina regenerativa se centran en el aislamiento, la expansión *ex vivo* y el trasplante de estas aparentes células madre/progenitoras de nuevo a sus respectivos órganos de origen, o en el aumento de su potencial reparador endógeno *in vivo*.

Las estrategias definitivas tienen como objetivo impulsar la reparación endógena de órganos mediante la replicación de células diferenciadas finales de tejidos específicos. Estas estrategias pueden aumentar la capacidad fisiológica intrínseca de un órgano determinado (p. ej., los secretagogos de insulina para las células β pancreáticas) o intentar inducir la replicación en células que ya se han retirado del ciclo celular, como en el caso de los miocardiocitos. Dichas estrategias de regeneración en el corazón, por ejemplo, se centran en reproducir las vías moleculares y celulares implicadas en la capacidad de regeneración transitoria de la que se tiene constancia en el corazón neonatal de mamífero,[3] o mediante abordajes genéticos que promuevan que los miocardiocitos adultos vuelvan a entrar en el ciclo celular.

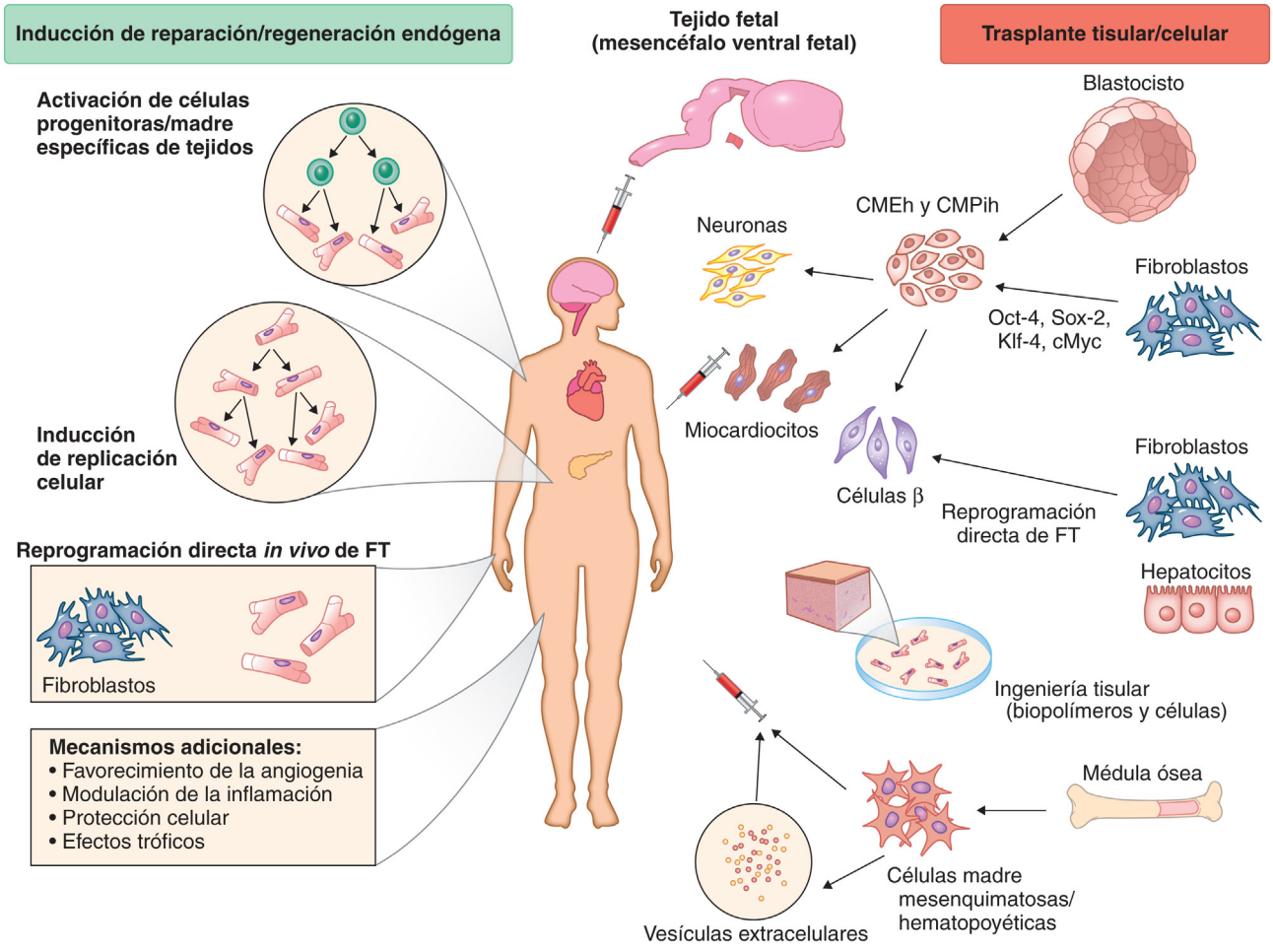

FIGURA 34-4. Marco conceptual de los enfoques de la medicina regenerativa. En este contexto, las estrategias se pueden dividir entre las que tratan de aumentar la regeneración endógena y las que se centran en el trasplante de células. El primer objetivo podría lograrse mediante activación de supuestas células madre/progenitoras específicas de tejidos, mediante inducción de la replicación celular, por reprogramación directa *in vivo* basada en el factor de transcripción (FT) (convirtiendo directamente un tipo de célula somática, como un fibroblasto, en otro) y por otros medios indirectos (p. ej., modulación de la inflamación, inducción de angiogenia, efecto trófico, protección de tejido en riesgo). Entre las fuentes celulares que se pueden utilizar para el trasplante de células están los tejidos fetales (p. ej., mesencéfalo fetal ventral rico en células dopaminérgicas, para la enfermedad de Parkinson), linajes celulares derivados de células madre pluripotentes (CMEh y CMPih) y células somáticas que pueden generarse *ex vivo* mediante reprogramación directa de fibroblastos basada en el factor de transcripción. Más recientemente, la administración de vesículas extracelulares (VE) derivadas de dichas fuentes celulares se propuso como una posible alternativa a la terapia celular. Por último, las fuentes celulares mencionadas pueden combinarse con biopolímeros como estrategia de ingeniería tisular. CMEh, célula madre embrionaria humana; CMPih, célula madre pluripotente inducida humana.

Injerto de tejidos fetales humanos o xenotrasplante a partir de animales genéticamente modificados. El planeamiento más sencillo para la reparación de órganos consistiría en sustituir las células/tejidos/órganos que faltan por homólogos idénticos. Durante el desarrollo humano prenatal, las células de origen fetal muestran a menudo una mayor capacidad proliferativa, así como posibilidad de diferenciarse en más de un tipo de células maduras especializadas. Además, los estudios en animales han demostrado que el trasplante de tejidos obtenidos de órganos en desarrollo puede dar lugar a órganos completos en funcionamiento, como riñones, pulmones y páncreas. No obstante, hasta la fecha, las únicas células derivadas del feto que se han utilizado en aplicaciones clínicas humanas son las células dopaminérgicas derivadas del sistema nervioso fetal en desarrollo, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, con evidencias contradictorias en lo que respecta a su éxito (cap. 378).

Una alternativa al uso de donantes de tejidos y órganos humanos puede ser el xenotrasplante, centrado en el uso de cerdos transgénicos como especies de origen para el trasplante de órganos. Se han generado varias líneas porcinas modificadas genéticamente (las más recientes mediante el sistema de edición del genoma CRISPR/Cas9), con objeto de superar los principales obstáculos del rechazo inmunitario de los xenoinjertos, las incompatibilidades fisiológicas y la transmisión de patógenos zoonóticos. Estos avances han permitido la implantación, a modo de prueba de validación, de riñones derivados de estos cerdos genéticamente modificados en dos personas declaradas legalmente muertas, sin función cerebral perceptible.[4] Más recientemente, se implantó un corazón de un cerdo genéticamente modificado en un paciente que padecía insuficiencia cardíaca terminal y no era candidato a un trasplante de corazón convencional.[5] Los cerdos fueron modificados genéticamente para eliminar tres genes porcinos endógenos e introducir seis genes humanos, reduciendo así riesgo de rechazo inmunitario de los xenoinjertos y, en particular, el rechazo hiperagudo asociado a la presencia de derivados de glucoproteínas altamente inmunógenas en la vasculatura de los órganos del cerdo.

Trasplante de células madre pluripotentes humanas diferenciadas *ex vivo*. Numerosos estudios preclínicos han demostrado la capacidad de los derivados de células madre embrionarias humanas para ser injertadas, sobrevivir y mejorar el rendimiento de los órganos, en un amplio espectro de modelos animales de enfermedades relevantes (p. ej., la insuficiencia cardíaca, la enfermedad de Parkinson y la diabetes). No obstante, la incapacidad de crear células madre embrionarias humanas específicas para cada paciente a partir de adultos, las cuestiones éticas derivadas del uso destructivo de embriones humanos y el rechazo inmunitario previsto asociado a este tipo de trasplante celular alógeno pueden dificultar su utilización clínica. La tecnología de células madre pluripotentes inducidas humanas es una posible solución a estos retos, ya que genera células específicas del paciente que podrían ser estimuladas para diferenciarse en una amplia variedad de linajes y ser posteriormente trasplantadas de forma autóloga o alógena.

Numerosos ensayos clínicos con células madre embrionarias humanas o linajes de células madre pluripotentes inducidas humanas[6] se han centrado en la retina (trasplante de células epiteliales pigmentadas de la retina para el tratamiento de la degeneración macular) y de otros trastornos oftalmológicos (retinosis pigmentaria y trastornos de la córnea),[7] en lesiones de la médula espinal (utilizando oligodendrocitos progenitores) y en trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Parkinson (utilizando neuronas dopaminérgicas) y la esclerosis lateral amiotrófica. Otras patologías objetivo de este tipo de ensayos son la insuficiencia cardíaca, la diabetes pancreática de tipo 1, los defectos de cartílagos y el cáncer. Los primeros ensayos clínicos indican que estos procedimientos son seguros y bien tolerados, pero aún quedan por resolver muchos problemas técnicos, normativos y conceptuales.

Reprogramación directa. A diferencia de los abordajes con células madre pluripotentes inducidas humanas, que buscan reprogramar inicialmente las células somáticas para generar en ellas un estado pluripotente, seguido de la diferenciación en linajes celulares específicos, la reprogramación directa pretende convertir el fenotipo de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

un tipo celular maduro directamente en otro. El prototipo de esta estrategia fue la demostración de que el gen *MyoD,* regulador principal de la formación de músculo esquelético, puede convertir fibroblastos directamente en músculo esquelético. Basándose en un enfoque experimental utilizado para identificar la combinación de factores de transcripción capaces de reprogramar células somáticas en células madre pluripotentes inducidas humanas, los investigadores identificaron una combinación de factores de transcripción de desarrollo específicos de cada linaje, que pueden convertir fibroblastos diferenciados terminalmente u otras células somáticas en células neuronales, células β, diferentes linajes de células hematopoyéticas y células similares a los miocardiocitos. A pesar del singular potencial de estas estrategias, la reprogramación directa aún no ha llegado a la fase de ensayos clínicos y, en muchos casos, las células transdiferenciadas no pueden englobar en toda su extensión las propiedades fenotípicas de las células nativas.

Ingeniería de tejidos

La ingeniería de tejidos es una tecnología interdisciplinar que combina principios de las ciencias de la vida y la ingeniería con el objetivo de desarrollar sustitutos funcionales de tejidos y órganos dañados. Independientemente de su aplicación clínica específica, las estrategias de ingeniería tisular suelen implicar utilización de combinaciones de biomateriales (para generar soportes tridimensionales), células y factores biológicamente activos. Los soportes sirven para múltiples propósitos, como controlar la forma y el tamaño del tejido injertado, proporcionar señales biológicas y sostén biomecánico adecuado para las células, inducir la vascularización del injerto y proteger las células del daño físico. Los soportes utilizados en las técnicas de ingeniería de tejidos se dividen habitualmente en dos categorías generales: soportes celulares, en los que se siembran células *ex vivo* antes del trasplante *in vivo,* y soportes acelulares, que dependen de las células del receptor para su repoblación, con la subsiguiente reconstitución. Estos trabajos se han centrado principalmente en el sistema musculoesquelético (reparación de cartílago y hueso), aunque también se han dirigido a otros órganos, como el corazón, y a estructuras orgánicas complejas, como el esófago, la tráquea y la vejiga urinaria. Más recientemente, los avances en las metodologías de descelularización/recelularización de órganos y la bioimpresión tridimensional han permitido generar tejidos y órganos con métodos de ingeniería clínicamente adecuados y anatómicamente precisos.

Aplicaciones de la terapia celular a enfermedades específicas

Aunque un número creciente de terapias celulares experimentales se encuentran en distintas fases de estudio clínico, hasta ahora ninguna de ellas ha sido reconocida como tratamiento establecido o aprobado, con las excepciones ya mencionadas de las células madre hematopoyéticas, las células T CAR y el trasplante de órganos sólidos. No obstante, es posible que en un futuro, más o menos inmediato, se vislumbren avances significativos en este contexto.

Trastornos neurodegenerativos. El sistema nervioso central tiene una capacidad limitada para regenerar el tejido perdido, tanto en las afecciones neurológicas degenerativas de progresión lenta (p. ej., la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer o la esclerosis lateral amiotrófica) como en las lesiones agudas que provocan una pérdida rápida de células (p. ej., el accidente cerebrovascular isquémico o la lesión traumática de la médula espinal). Los tratamientos basados en células madre están siendo estudiados como posibles nuevos modelos terapéuticos para trastornos neurodegenerativos agudos y crónicos. Estos procedimientos podrían actuar potencialmente a través de los siguientes mecanismos: 1) sustitución celular, mediante la cual se trasplantan células (preasignadas a un linaje neuronal o glial específico) para reemplazar los subtipos específicos de células que se perdieron (es decir, neuronas dopaminérgicas en la enfermedad de Parkinson, motoneuronas en la esclerosis lateral amiotrófica o una mezcla de diferentes subtipos neuronales y gliales en otros trastornos); 2) apoyo trófico, por el que las células injertadas se utilizan para promover la supervivencia de las neuronas o células gliales afectadas o estimular la reparación endógena del cerebro enfermo mediante la secreción de factores neurótrofos, y 3) modulación del proceso inflamatorio, que se cree que contribuye a la patogenia de muchos procesos neurodegenerativos.

En la enfermedad de Parkinson (cap. 378), la terapia de sustitución celular mostró una mejora significativa de la función motora tras la implantación intraestriada de tejido fetal mesencefálico rico en dopamina, obtenido de fetos humanos abortados de entre 6 y 9 semanas. No obstante, los nuevos avances se han visto limitados por la falta de tejido suficiente para tratar a un número elevado de pacientes, por la variabilidad de los resultados funcionales, por las graves discinesias referidas en un subconjunto de pacientes tratados y por consideraciones de tipo ético.

Dadas estas limitaciones, los derivados de células madre pueden ofrecer una alternativa viable, sustituyendo las neuronas dopaminérgicas o ralentizando el proceso de degeneración y restaurando la integridad de la vía nigroestriada, mediante la liberación de factores tróficos. Estudios preclínicos de injerto demostraron que estas células podían sobrevivir en modelos animales de la enfermedad de Parkinson y tener efectos funcionales beneficiosos después de la maduración celular. Se han iniciado los primeros ensayos clínicos con células madre pluripotentes humanas. El programa que más ha avanzado ha sido el trasplante de epitelio pigmentario de la retina, derivado de células madre embrionarias humanas y células madre pluripotentes inducidas humanas, para el tratamiento de la degeneración macular (cap. 391).

Diabetes mellitus. El éxito del trasplante pancreático y la mejora de los protocolos sin glucocorticoides para el trasplante de islotes de Langerhans no solo permiten restablecer el control de la glucosa en pacientes con diabetes mellitus, sino que también pueden prevenir, o incluso revertir, algunas de las complicaciones de la enfermedad (cap. 210).[8] Sin embargo, los enfoques de trasplante basados en órganos enteros o islotes se ven limitados, tanto por el rechazo inmunitario como por la fuente disponible de tejidos trasplantables. Estos inconvenientes han dado lugar a la búsqueda de tipos celulares que sustituyan o aumenten la función deficiente de las células β.

La diferenciación de células madre embrionarias humanas y células madre pluripotentes inducidas humanas en células β precursoras, o en fase inicial, es una potencial alternativa. El injerto de progenitores de células β (que se espera que se desarrollen y maduren *in vivo*), o de células β más maduras/tejidos similares a los islotes a veces normaliza los valores de glucosa en los pacientes tratados.

Uno de los problemas de la utilización de células β para la terapia de sustitución celular es que la destrucción autoinmunitaria de las células β endógenas, inherente a la patogenia de la diabetes de tipo 1, probablemente también provoca destrucción de células β humanas derivadas de células madre pluripotentes inducidas. Para superar esta dificultad, se está intentando manipular genéticamente las células trasplantadas o desarrollar biotecnologías de encapsulación para administrar las células en un entorno inmunoprotector.

Más allá de la derivación de nuevas células β a partir de células madre pluripotentes, se han registrado también avances en la reprogramación de tipos celulares estrechamente relacionados en células β, por sobreexpresión de factores de transcripción reguladores maestros. Otra estrategia regenerativa se centra en aumentar la masa de células β pancreáticas induciendo su replicación. Este enfoque terapéutico se dirigiría principalmente a los pacientes diabéticos de tipo 2, al disminuir la carga de las células β presentes, pero sobrecargadas.

Por último, varios ensayos clínicos han explorado la eficacia de las células madre mesenquimatosas, como células de soporte para proteger las células β existentes o como fuente de células β de nueva generación. Existe cierta evidencia que indica que el trasplante de células madre mesenquimatosas puede ser hasta cierto punto eficaz en la diabetes de tipo 2, aunque su eficacia en la diabetes de tipo 1 es controvertida.

Plataformas derivadas de células madre para crear modelos de enfermedades, para la medicina personalizada y para el desarrollo de nuevos fármacos. Además de la generación de células para aplicaciones regenerativas, la capacidad de desarrollar una gran variedad de tipos celulares especializados de origen humano en cultivo (en combinación con los avances en las tecnologías de órgano en un chip, de ingeniería tisular y de bioimpresión tridimensional) ofrece oportunidades sin precedentes para la modelización de enfermedades, el descubrimiento de genes y fármacos, y el ensayo de medicamentos. La llegada de la tecnología de células madre pluripotentes inducidas humanas ha revolucionado aún más este campo. Diferentes tipos de neuronas, miocardiocitos, células de músculo esquelético, células sanguíneas, hepatocitos y otros tipos celulares derivados de células madre pluripotentes inducidas humanas específicas de pacientes y propagadas en cultivo celular recapitulan fenotipos relevantes para la enfermedad de una amplia gama de trastornos genéticos. Los conocimientos mecanicistas derivados de este enfoque han permitido realizar pruebas predictivas de las terapias existentes, de forma específica para cada paciente (medicina personalizada), así como el desarrollo y las pruebas preclínicas de terapias en evolución.

TERAPIA GÉNICA

La terapia génica se define en términos generales como transferencia de material genético a células para restaurar o corregir una disfunción celular o para proporcionar una nueva función celular en un intento de curar una enfermedad o de mejorar el estado clínico de un paciente. Los éxitos clínicos recientes incluyen iniciativas totalmente novedosas en el tratamiento de síndromes de inmunodeficiencia primaria,[9] trastornos sanguíneos[10,11] y leucodistrofias; la mejora de la visión en pacientes con enfermedades de la retina;[12] enfoques innovadores dirigidos a infecciones virales crónicas y agudas, y resultados muy alentadores en el tratamiento del cáncer.[13]

Los medios de terapia génica aprobados para su uso clínico incluyen el fomivirsén, para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus, la administración con vectores virales del gen de la lipoproteína lipasa *(LPL)* para el tratamiento de la deficiencia de LPL, el voretigén neparvovec-rzyl para el tratamiento de la distrofia retiniana de Leber y el onasemnogén abeparvovec para el tratamiento de la atrofia muscular espinal. Una alternativa al enfoque de administración directa de genes *in vivo* es la ingeniería genética *ex vivo* de células que luego se injertan en el paciente.[14] La primera aprobación clínica de esta estrategia se centraba en la modificación genética *ex vivo* de células madre hematopoyéticas obtenidas con objeto de que expresaran un producto funcional del gen de la adenosina desaminasa, para el tratamiento de la inmunodeficiencia combinada grave. Un punto de inflexión en este campo fue el desarrollo de las células T CAR,[15] que son la base de una inmunoterapia celular modificada genéticamente, que permite el abordaje de rescate de pacientes que padecen neoplasias hematológicas (y recientemente también ciertos tumores sólidos) y que han fracasado en tratamientos convencionales previos.

Clasificaciones y mecanismos de acción

En general, las aplicaciones de la terapia génica somática se diferencian en las destinadas a corregir o tratar trastornos genéticos y las dirigidas a enfermedades no genéticas, mediante la alteración de la función de células, tejidos y órganos. Los abordajes tradicionales de terapia génica destinados a trastornos hereditarios se han centrado, principalmente, en la expresión exógena de genes que codifican las proteínas ausentes o anómalas. Se espera que las iniciativas actuales y futuras en este contexto cambien el enfoque, pasando de la sobreexpresión incontrolada de la proteína ausente a la corrección de la mutación a nivel del ADN (estrategias de edición de genes). En el caso de los trastornos no genéticos, los trabajos se dirigen a sobreexpresar diversas proteínas, en un intento de alterar la función celular (p. ej., para aumentar la contractilidad en la insuficiencia cardíaca mediante la expresión de proteínas relacionadas con el manejo del calcio), para proteger el tejido en riesgo (p. ej., en la lesión renal aguda), para ejercer efectos paracrinos a través de la secreción local de proteínas específicas por las células manipuladas (p. ej., para promover la angiogenia en tejidos isquémicos o inducir efectos neurótrofos en trastornos neurodegenerativos), e incluso para secretar determinadas proteínas y hormonas (p. ej., para corregir trastornos hemorrágicos mediante la secreción de factores de coagulación o para tratar la anemia mediante la secreción de eritropoyetina). Por último, los principales esfuerzos se han centrado en el uso de herramientas de terapia génica para las inmunoterapias contra el cáncer.

Los estudios de terapia génica pueden dividirse en estrategias *ex vivo* y estrategias directas *in vivo*. Las primeras implican la extracción inicial de células de un paciente, seguida de su modificación genética, selección y amplificación en el laboratorio y, finalmente, la entrega de las células modificadas de nuevo al paciente para lograr el efecto terapéutico deseado. Esta estrategia resulta adecuada para la modificación genética de células madre u otros tipos de células que podrían reconstituir tejidos y órganos tras un trasplante. Algunos ejemplos destacados son la modificación genética de células madre hematopoyéticas para el tratamiento de trastornos hematopoyéticos y diversas estrategias de células T CAR. Por último, se espera que las estrategias terapéuticas de próxima generación utilicen células modificadas genéticamente. también para transportar fármacos y virus oncolíticos, con el fin de tratar tumores intratables y modular varios procesos tisulares mediante la secreción de moléculas angiógenas, neurótropas y antiinflamatorias.

El enfoque de la terapia génica *in vivo* implica la administración del transgén correspondiente (mediante diferentes vectores) directamente en el tejido objetivo. La expresión estable o transitoria del transgén solo en las células/tejidos pertinentes puede lograrse combinando la administración localizada, el tropismo del vector utilizado por el tejido de interés y la expresión del transgén bajo control de un promotor específico de la célula/tejido.

Métodos de administración de terapia génica

Los agentes de terapia génica suelen estar compuestos por dos elementos: el propio material genético (es decir, el casete de expresión de ADN, el ARN de interferencia corta o una molécula no codificante) y el sistema de administración del vector. Este último suele ser el componente más complejo y limitante. Por lo tanto, es importante adaptar el tipo de vector específico a cada aplicación de terapia génica, con el fin de permitir la administración más eficaz con los mínimos efectos adversos. Los vectores utilizados para la terapia génica se diferencian en vectores no virales o virales.

La terapia génica mediada por vectores no virales se denomina transfección y consiste en la administración directa de ADN desnudo, mediante inyección o en combinación con liposomas (lípidos catiónicos mezclados con ácidos nucleicos), nanopartículas y otros medios. Aunque los vectores no virales son menos tóxicos e inmunógenos, y pueden producirse en grandes cantidades, su eficacia es en ocasiones transitoria e insuficiente. La eficacia de la administración de vectores no virales podría mejorarse mediante distintos métodos físicos, como la electroporación (para músculo, piel y tumores), la pistola de genes (para la vacunación con ADN) y la administración asistida por ultrasonidos (para aplicaciones cardiovasculares y tumorales).

La terapia génica mediada por vectores virales se denomina transducción y se ha convertido en el enfoque de administración clínica predominante. La idea básica del procedimiento es aprovechar la capacidad innata de los virus para introducir material genético en la célula infectada. Los virus utilizados en terapia génica han sido modificados para mejorar la seguridad, aumentar la captación específica y potenciar la eficacia. Los vectores virales derivan de virus con genoma de ARN (retrovirus y lentivirus) o de ADN (adenovirus, virus adenoasociado [VAA], virus del herpes simple [VHS] y virus de la viruela [virus de la vacuna]). Los vectores virales también pueden ser integradores, al insertarse en el genoma del receptor, o no integradores, al formar un elemento genético extracromosómico. Los vectores integradores, como los vectores γ-retrovirales y los vectores lentivirales, se utilizan generalmente para transfectar células en división activa. Sin embargo, los vectores integradores conllevan en ocasiones riesgo de mutagenia por inserción, y se han descrito transformaciones oncógenas clínicas en el caso de los retrovirus. Los vectores no integradores, como los vectores adenovirales y los vectores de virus adenoasociados, pueden utilizarse para transducir células quiescentes o que se dividen lentamente, pero se pierden rápidamente (en el caso de los vectores adenovirales) de las células que se dividen con rapidez.

Los vectores adenovirales y retrovirales ocuparon un lugar destacado en los primeros ensayos de terapia génica. Sin embargo, se ha producido un alejamiento de ambos debido a una muerte relacionada con la toxicidad del vector adenoviral y a la transformación leucémica asociada al vector retroviral. Estos vectores han sido sustituidos por vectores de virus adenoasociados y lentivirales. Otros vectores virales son adaptables a entornos específicos. Por ejemplo, en las terapias génicas para el tratamiento del dolor se utiliza un vector del virus del herpes simple con replicación defectuosa, debido a su tropismo por los nervios, mientras que en oncología se utilizan diferentes virus oncolíticos, debido a su tropismo por las células cancerosas.

Enfermedades tratadas mediante terapia génica

Terapia génica basada en células madre humanas. Las células madre humanas son la diana preferida para la terapia génica *ex vivo,* ya que su modificación genética garantiza un suministro constante de su progenie genéticamente corregida en el organismo. En consecuencia, su uso tiene el potencial de tratar afecciones en las que los linajes hematopoyéticos maduros no logran desarrollarse o funcionar correctamente. El proceso de la terapia génica basada en células madre hematopoyéticas implica aislamiento inicial de estos progenitores, a partir de la médula ósea o la sangre periférica, utilizando anticuerpos dirigidos al marcador de superficie CD34, seguido de la modificación genética *ex vivo* (utilizando vectores lentivirales o técnicas de edición génica), para la expresión del transgén corrector. Antes de que las células modificadas vuelvan a ser incorporadas al paciente, el receptor suele ser tratado con un ciclo de quimioterapia de preacondicionamiento para reducir las células progenitoras endógenas y favorecer el injerto de las células con genes corregidos.

A pesar de la convincente mejora clínica observada en las terapias génicas de inmunodeficiencia basadas en células madre humanas de primera generación, las consecuencias adversas derivadas de la integración aleatoria de retrovirus han estancado los avances en este campo durante muchos años. El reciente cambio hacia el uso de vectores lentivirales, y de herramientas de edición génica más eficaces y seguras, ha renovado el interés por este enfoque. En consecuencia, las terapias génicas basadas en células madre humanas se han probado con éxito en enfermedades hereditarias graves del sistema inmunitario (síndrome de Wiskott-Aldrich e inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X) y en enfermedades de la sangre (β-talasemia) y del sistema nervioso (adrenoleucodistrofia y leucodistrofia metacromática).

Hígado. Un llamativo éxito de la terapia génica ha sido la inducción en el hígado de capacidad para producir factores de coagulación para el tratamiento de coagulopatías, como la hemofilia B (cap. 160). En esta, la elevación de las concentraciones circulantes de factor de coagulación < 1% (en personas afectadas) a valores del orden del 5% puede ser suficiente como tratamiento eficaz.

Enfermedad cardiovascular. El sistema cardiovascular se perfila como una diana atractiva para las terapias basadas en ácidos nucleicos.[16] Este tipo de investigaciones se han centrado en enfoques novedosos de reducción de lípidos, en lograr una angiogenia terapéutica para la cardiopatía isquémica crónica y la isquemia crítica de las extremidades, en mejorar la función cardíaca en la insuficiencia cardíaca y en corregir las enfermedades cardiovasculares monogénicas.

El uso de estrategias tradicionales de terapia génica y de terapias emergentes de edición del ARN y del genoma ha conducido al desarrollo de programas clínicos para la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares ateroescleróticas, dirigiéndose al metabolismo de los lípidos. Entre tales programas se cuentan los ensayos clínicos en fase inicial que emplean administración génica dirigida al hígado del receptor de LDL humano (LDLR) por el virus adenoasociado recombinante (rAAV) para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota. El papel emergente de las terapias basadas en el ARN dio lugar al desarrollo de oligonucleótidos no codificantes o estrategias de ARN de interferencia corta para reducir la apolipoproteína (a), la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9, la *apoCIII* y el *ANGPTL3*. Estas estrategias, de gran éxito, para alterar los lípidos han alcanzado la fase de ensayo clínico avanzado o ya han sido aprobadas para su uso clínico (caso, por ejemplo, del inclisirán, en una terapia basada en ARNpi dirigida contra la PCSK9 (cap. 190).[A1]

El uso de genes para promover la angiogenia, con el fin de aumentar la perfusión del miocardio isquémico o tratar la isquemia crítica de las extremidades, ha sido durante dos décadas objeto de una investigación preclínica, en la que se han utilizado diversos mediadores angiógenos. En general, estos enfoques de terapia génica tuvieron mucho éxito en varios modelos animales, pero los ensayos en humanos ofrecieron resultados poco uniformes. Otro objetivo importante de la terapia génica lo han constituido la insuficiencia cardíaca y diversas miocardiopatías. Una línea de investigación que alcanzó ensayos clínicos avanzados fue la expresión de la ATPasa del calcio del retículo sarcoplásmico (SERCA2a), que condujo al restablecimiento de los canales transitorios anómalos de calcio y a la mejora de la contractilidad cardíaca en modelos animales con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, los ensayos en humanos no lograron demostrar beneficios clínicos, muy probablemente por la ineficaz expresión miocárdica del transgén, a pesar de lo cual, se están realizando otros estudios centrados en objetivos adicionales.

Cáncer (v. también cap. 164). Una de las aplicaciones más interesantes de la terapia génica es la centrada en el cáncer. Las estrategias de terapia génica dirigidas al

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cáncer incluyen el uso de virus, naturales o modificados, para inducir efectos citotóxicos o inhibidores del crecimiento en las células cancerosas, las terapias génicas destinadas a potenciar la respuesta inmunitaria a los antígenos tumorales y las vacunas antitumorales de ARNm.

Citotoxicidad antitumoral e inhibición del crecimiento. Los virus oncolíticos son virus anticancerígenos de utilidad terapéutica, que infectan y atacan preferentemente los tejidos malignos, sin causar daño a los sanos. La selectividad del cáncer aprovecha las deficiencias que caracterizan a muchos tipos de tumores, como los mecanismos de respuesta antiviral innata deficientes, la sensibilidad a los medios de lesión celular (p. ej., las especies reactivas del oxígeno), los supresores tumorales deficientes y el restablecimiento de vías de muerte celular defectuosas, como la apoptosis. Varios virus, como el de la enfermedad de Newcastle (que activa la respuesta inmunitaria innata o adaptativa), el reovirus (que activa las proteínas cinasas del huésped para detener la producción de proteínas) y el virus de las paperas se dirigen preferentemente a las células cancerosas, provocando la muerte celular y la regresión del tumor. Otros virus oncolíticos incluyen versiones modificadas de los virus de Coxsackie, herpes, *vaccinia,* adenovirus, rabdovirus y sarampión.

Aunque los abordajes anteriores tienen una actividad anticancerígena intrínseca, virus como el poliovirus de la estomatitis vesicular pueden modificarse genéticamente para inducir actividad oncolítica. Más allá del efecto citopático viral directo, pueden diseñarse vectores virales para administrar genes a las células cancerosas que provoquen la muerte de las células tumorales. La selectividad de las células tumorales para la activación de dichos genes se logra utilizando promotores que se activan solo en las células cancerosas (p. ej., la telomerasa humana o la survivina) o en tipos específicos de tumores (p. ej., la probasina en el cáncer de próstata, la ceruloplasmina en el cáncer de ovario o el HER2 en el cáncer de mama). La terapia con genes suicidas consiste en la introducción de una enzima activadora de un profármaco (gen suicida) que convierte profármacos no tóxicos en metabolitos citotóxicos.

Oncorine, que es un virus oncolítico recombinante que se replica selectivamente en tumores deficientes en p53, se utiliza en China para pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello o de esófago. Por su parte, el talimogén laherparepvec es un virus recombinante del herpes simple humano modificado que optimiza la propagación local y la elaboración del factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos humanos. Este agente es un virus oncolítico aprobado por la FDA para el tratamiento del melanoma cutáneo localmente avanzado o metastásico, y está en estudio para el tratamiento de tumores hepatocelulares, pancreáticos y otros tumores sólidos.

Terapias génicas destinadas a potenciar la respuesta inmunitaria frente a los antígenos tumorales. Los abordajes inmunoterapéuticos están emergiendo rápidamente como el «quinto pilar» (junto con la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia y las terapias dirigidas a la vía del factor de crecimiento) en el tratamiento del cáncer. Entre estos abordajes, la terapia anticáncer con células T CAR puede considerarse una forma de terapia génica y celular combinada. El planteamiento se basa en la ingeniería genética *ex vivo* de las células T del paciente con cáncer (fig. 34-5). La terapia con células T CAR requiere la extracción de sangre del paciente, la separación de los linfocitos T y la manipulación genética de estos linfocitos T *ex vivo*, para que expresen los CAR de superficie y después se expandan *in vitro*. Los CAR son moléculas sintéticas que permiten a los linfocitos T modificados reconocer una proteína específica, o antígeno específico, de las células tumorales, y unirse a ella. Tras un ciclo de inmunodepresión inducida por quimioterapia, las células T CAR son infundidas al paciente. Las células T CAR infundidas se multiplican en el paciente, e identifican, atacan y destruyen las células que expresan el antígeno de superficie correspondiente al CAR manipulado genéticamente. Este proceso genera una amplia respuesta de liberación masiva de citocinas, que es un efecto adverso «sobre el objetivo», cuyo tratamiento clínico mediante corticoesteroides y fármacos antiinterleucina 6, junto con el tratamiento de otros efectos adversos (p. ej., la neurotoxicidad), es una condición *sine qua non* para el éxito global de este novedoso enfoque terapéutico contra el cáncer.

Las terapias con células T CAR, que han sido estudiadas a fondo y aprobadas para su uso clínico, se dirigen al antígeno de superficie CD19 de los linfocitos B y son eficaces para las neoplasias malignas de células B, como la leucemia linfocítica aguda infantil y los linfomas difusos de células B. El notable éxito de la terapia con células T CAR para lograr remisiones duraderas, incluso en enfermedades recidivantes o de mal pronóstico, ha llevado a ampliarla satisfactoriamente a los abordajes dirigidos a los antígenos CD22 y CD123, en las leucemias, y a la proteína BCMA, en el mieloma.[A2]

Terapéutica basada en el ARN

Los recientes avances en la generación, purificación y administración celular del ARN han permitido el desarrollo de varios tipos de terapias basadas en el ARN.[17] Estas incluyen abordajes que: 1) inhiben la generación de proteínas, promoviendo la degradación del ARN y/o la inhibición de la traducción de proteínas (oligonucleótidos no codificantes, pequeños ARN de interferencia o micro-ARN); 2) se unen a receptores e inhiben la transducción de señales (aptámeros), o 3) inducen la expresión de proteínas (terapias de ARNm) (fig. 34-6).

Oligonucleótidos no codificantes, ARN pequeño de interferencia y micro-ARN

Oligonucleótidos no codificantes. Los oligonucleótidos no codificantes son oligonucleótidos cortos monocatenarios, que pueden emparejarse con secuencias complementarias en transcritos endógenos de ARN mensajero (ARNm), alterando su procesamiento y afectando en última instancia a la traducción de proteínas específicas (v. fig. 34-6).[18] Al unirse a sus dianas, los oligonucleótidos no codificantes modulan el empalme de los ARNpre-m (permitiendo la omisión o la inclusión de un exón diana), inducen degradación de los ARNm diana (mediante el proceso de degradación mediado por la RNasa H) o bloquean la traducción de los ARNm a proteínas (mediante el impedimento estérico de la actividad ribosómica).

Varios fármacos oligonucleótidos no codificantes ya han recibido la aprobación clínica y varios otros se encuentran en ensayos clínicos avanzados. El eteplirsén es un representante de un grupo de morfolino-oligonucleótidos aprobados para tratar la distrofia muscular de Duchenne (cap. 389), que está causada por mutaciones que producen un codón de parada prematuro y una proteína distrofina no funcional (más comúnmente en el exón 51 del gen *DMD*). El eteplirsén reconoce el exón 51 del gen de la distrofina y se hibrida con él, modulando así el proceso de corte y empalme del ARN premensajero, para excluir el exón 51 del ARNm maduro. Este proceso restaura el marco de lectura y conduce a la traducción de una proteína distrofina acortada, pero funcional. Del mismo modo, el nusinersén se utiliza para tratar la atrofia muscular espinal (cap. 387), al unirse al ARNpre-m del gen *SMN2,* induciendo la inclusión del exón 7 y, en consecuencia, la estabilidad de la proteína traducida como alternativa a la proteína SMN1 mutada.[A3] El mipomersén induce degradación de los ARNm de la apolipoproteína B para tratar la hipercolesterolemia familiar (cap. 190), mientras que el inotersén se utiliza para tratar la polineuropatía amiloide familiar (cap. 174) causada por mutaciones en el gen de la transtiretina *(TTR)*.[A4]

ARN pequeño de interferencia (ARNpi). El ARN de interferencia (ARNi) regula la expresión génica a través de un mecanismo altamente preciso de silenciamiento génico dirigido por secuencia, mediante la degradación específica del ARNm. Mientras que las técnicas de oligonucleótidos no codificantes se basan en el ARN monocatenario, la molécula utilizada en la vía del ARNi es el ARN pequeño de interferencia (ARNpi), un ARN bicatenario corto (v. fig. 34-6). Tras cargarse en el

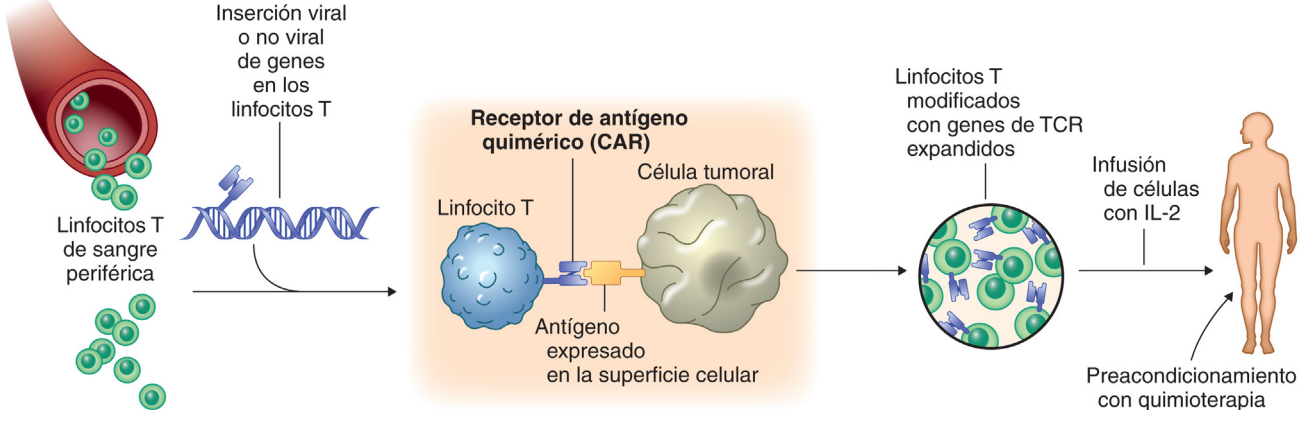

FIGURA 34-5. Terapia anticancerosa con células T CAR. Las células T CAR son manipuladas genéticamente *ex vivo* para producir receptores antigénicos quiméricos (CAR) en sus superficies. A continuación, son expandidas en laboratorio y reinfundidas al paciente. IL, interleucina; TCR, receptor de células T. (Adaptado de una publicación del National Cancer Institute en https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells.)

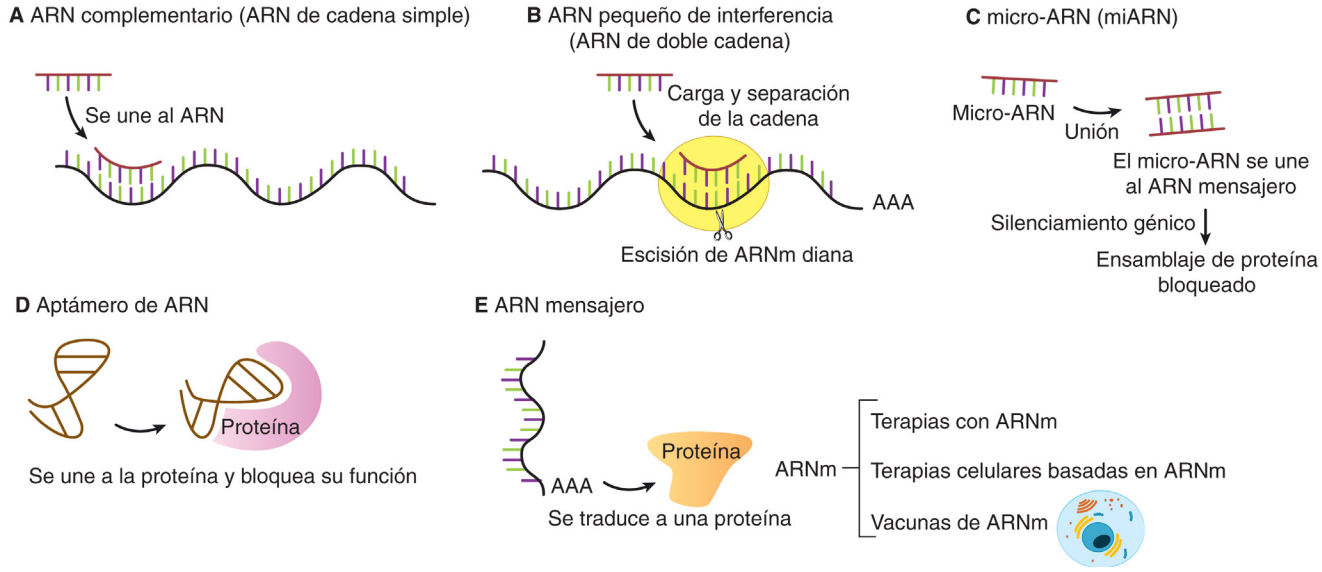

FIGURA 34-6. Terapias con ARN. A. ARN no codificante. El ARN no codificante monocatenario se hibrida con el ARNm diana. Tras su unión, modula el corte y empalme del ARNpre-m y/o induce la degradación del ARNm y/o inhibe la traducción del ARNm en proteína. B. ARN pequeño de interferencia (ARNpi). Los ARNpi son moléculas de ARN de doble cadena cortas (20 a 25 nucleótidos) que utilizan la vía del ARNi para degradar específicamente un ARNm diana para la secuencia. Tras la carga en el complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), se elimina una cadena después de la separación de cadenas. A continuación, la cadena guía orienta al RISC hacia el ARNm diana, que es reconocido y escindido. C. micro-ARN (miARN). Los miARN son pequeñas moléculas de ARN no codificantes que regulan la expresión de múltiples ARNm, bloqueando la traducción o promoviendo la degradación de los ARNm diana. D. Aptámeros de ARN. El aptámero de ARN puede unirse a una proteína específica y bloquear su función. E. ARN mensajero sintético. Una vez introducido el ARN mensajero (ARNm) en las células, la maquinaria celular, incluidos los ribosomas, traduce su información en una proteína, el producto final, que puede funcionar como enzima o como antígeno. Las terapias basadas en ARNm se diferencian en tres grupos conceptuales: 1) terapia de sustitución (terapéutica de ARNm); 2) vacunas basadas en ARNm, y 3) terapia celular basada en ARNm. ARNm, ARN mensajero.

complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC) de la célula, las cadenas dobles de ARNpi se separan y una de ellas se desecha. La cadena de ARN restante se une específicamente a la secuencia de ARNm diana y la maquinaria RISC induce su degradación.

El uso del ARNi para aplicaciones terapéuticas se basa en reprimir la función de proteínas implicadas en varios estados patológicos, como el cáncer, la degeneración macular asociada a la edad y la amiloidosis. Además, el silenciamiento específico de alelos basado en ARNpi (que da lugar a una expresión reducida del alelo «tóxico» mutado) puede utilizarse para tratar una amplia variedad de trastornos genéticos dominantes-negativos, como la enfermedad de Huntington (cap. 379).

En la actualidad, varias terapias basadas en ARNpi han recibido la aprobación de la FDA. El primer fármaco de ARNpi aprobado, el patisirán, ejerce su efecto dirigiéndose a la región no traducida en dirección 3' del ARNm de la transtiretina en el hígado. Al suprimir la expresión de TTR, el patisirán previene el depósito sistémico de agregados amiloides y está indicado para tratar a pacientes adultos con polineuropatía debida a amiloidosis hereditaria por TTR (cap. 174).[A5] El givosirán, destinado al tratamiento de la porfiria hepática aguda (cap. 194),[A6] se dirige al ARNm de la aminolevulinato sintasa 1 en el hígado y reduce las concentraciones de proteínas intermedias neurotóxicas causantes de la enfermedad. El inclisirán se une a la secuencia de ARNm de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), la escinde e interfiere así en el reciclaje del receptor de LDL en el hígado, y reduce las concentraciones de LDL durante más de 6 meses (cap. 190). Del mismo modo, se demostró que el olpasirán reduce las concentraciones de lipoproteína(a), otro factor de riesgo cardiovascular.[A7] El lumasirán, dirigido contra la glucolato oxidasa,[19] reduce la producción hepática de oxalato para el tratamiento de la hiperoxaluria primaria de tipo 1 (cap. 189).

Miméticos e inhibidores de los micro-ARN (miARN). Los micro-ARN son pequeñas moléculas de ARN no codificantes que regulan la expresión de múltiples ARNm bloqueando su traducción o induciendo su degradación. Las terapias basadas en miARN se distinguen en miméticas o inhibidoras de los miARN (v. fig. 34-6). Las primeras son mediadas por moléculas de ARN bicatenario que imitan la función de los miARN endógenos, mientras que las segundas corresponden a oligonucleótidos de ARN monocatenario, diseñados para interferir con miARN endógenos específicos. Aunque en la actualidad no hay ningún fármaco basado en miARN aprobado, entre los candidatos que han resultado prometedores en ensayos clínicos se incluyen los inhibidores de miARN dirigidos a miARN específicos, que se cree que desempeñan un papel destacado en las neoplasias hematológicas, en tumores sólidos como el glioblastoma multiforme, en la hepatitis C crónica y en la reparación de tejidos. Entre las posibles dianas terapéuticas de los miméticos de los miARN se cuentan la fibrosis queloide y patológica, así como la modulación del microambiente tumoral de diferentes cánceres sólidos.

Aptámeros. Los aptámeros son ácidos nucleicos cortos monocatenarios que pueden unirse a una amplia variedad de proteínas, péptidos, hidratos de carbono y otras moléculas, en virtud de su estructura terciaria (v. fig. 34-6). En consecuencia, los aptámeros sirven como agonistas, antagonistas, agentes con actividad biespecífica e, incluso, como portadores de otros fármacos. En este sentido, los aptámeros tienen el potencial de sustituir a las terapias basadas en anticuerpos monoclonales. El pegaptanib, el primer fármaco aptámero de ARN, se desarrolló para tratar el tipo húmedo de la degeneración macular asociada a la edad (cap. 391). Actúa uniéndose al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), e impidiendo así la formación de vasos sanguíneos anómalos y permeables. Otros aptámeros se encuentran actualmente en fase de ensayo clínico para indicaciones que van desde la nefropatía diabética a múltiples tipos de cáncer (pulmón, páncreas y glioblastoma), pasando por trastornos de la coagulación.

Terapéutica basada en el ARN mensajero. Los ARNm sirven de intermediarios entre el ADN genómico codificante y las proteínas codificadas. El ARNm sintético está diseñado para imitar al ARNm natural, con el fin de evitar que sea reconocido como material biológico extraño y destruido por el sistema inmunitario. Uno de los abordajes más avanzados en este campo consiste en encapsular el ARNm en nanopartículas lipídicas. Sin embargo, la actividad de los ARNm sintéticos sigue siendo transitoria, y oscila entre días y semanas.

Terapia de sustitución. En la terapia de sustitución se administra ARN modificado para sustituir o compensar un gen o una proteína defectuosos, o para suministrar proteínas terapéuticas. Muchas enfermedades genéticas raras se abordan de este modo. En la fibrosis quística (cap. 77), por ejemplo, el ARNm que codifica el CFTR, un canal de cloruro defectuoso propio de esta enfermedad, se administra a las células epiteliales pulmonares mediante nebulización. Se están desarrollando otras aplicaciones terapéuticas basadas en el ARNm para diferentes enfermedades metabólicas, infecciosas y cardíacas. El mayor número de aplicaciones basadas en el ARNm se registra en el ámbito del cáncer, y se centran principalmente en aplicaciones inmunooncológicas.

Vacunas basadas en ARNm. Los ARNm sintéticos que codifican antígenos específicos pueden utilizarse como agentes de vacunación para inducir inmunidad contra las infecciones (vacunas profilácticas) o para aprovechar el sistema inmunitario con objeto de combatir tipos específicos de cáncer (vacunas terapéuticas). Por cuanto se refiere a la primera de estas dos aplicaciones, la pandemia de SARS-CoV-2 reveló el potencial de la tecnología del ARN modificado para la vacunación profiláctica (cap. 337).[A8,A9]

Vacunas antitumorales de ARNm. Una vez en el organismo, el ARNm administrado lleva a las células que lo captan (como las células dendríticas) a producir proteínas, que pueden estimular una respuesta inmunitaria contra las proteínas diana presentes en las células tumorales. Tras captar y traducir el ARNm, las células dendríticas presentan las proteínas resultantes, o antígenos, a células inmunitarias como las células T, iniciando la respuesta inmunitaria. Como en el caso de la terapia con células T CAR, la personalización de la vacuna para los antígenos relevantes para un determinado tumor del paciente o el desarrollo de bancos de vacunas aplicables a neoantígenos tumorales caracterizados serán probablemente la forma en que las vacunas antitumorales de ARNm se unan en el futuro al repertorio de la terapia génica y celular para la enfermedad maligna.

Terapia celular. La terapia celular puede mejorarse con uso del ARNm mediante generación de células sometidas a procesos de ingeniería celular, con propiedades únicas adaptadas a aplicaciones específicas. Las células pueden obtenerse de forma autóloga,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

a partir de células madre pluripotentes o de un banco de células. Posteriormente, las células candidatas se modifican terapéuticamente *ex vivo* con ARNm que codifica las proteínas deseadas (como CAR o factores de reprogramación o transdiferenciación) y se administran al paciente. A diferencia de las células modificadas genéticamente con plásmidos de ADN, los efectos conseguidos mediante la expresión de ARNm son temporales.

EDICIÓN DEL GENOMA

El centro de atención de la terapia génica puede estarse desplazando actualmente de la adición de un gen terapéutico con estrategias de terapia génica convencionales a la edición del genoma, en la que una mutación patógena se corrige en su localización natural en el genoma mediante nucleasas programables. Entre estas nucleasas programables cabe citar las nucleasas de dedos de cinc (ZFN), las nucleasas efectoras de tipo activador de transcripción (TALEN) o las más recientemente descritas repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas asociadas a la nucleasa CAS9 (CRISPR-Cas 9).[20] Estas metodologías de edición del genoma pueden utilizarse no solo para corregir mutaciones, sino también para inactivar (o eliminar) mutaciones perjudiciales en células enfermas, para alterar el ADN viral y para añadir transgenes terapéuticos. Estas terapias de edición del genoma ya se han sometido a pruebas preclínicas y clínicas avanzadas para diversas indicaciones.[21]

Mecanismos de acción de la edición del genoma

Las nucleasas programables actúan como «tijeras moleculares» de alta especificidad, y están diseñadas para dirigirse a una secuencia concreta del genoma e introducir una rotura de doble cadena (DSB) en el ADN proximal al sitio de destino (fig. 34-7). La vía celular predominante para reparar las roturas de doble cadena del ADN es la unión de extremos no homólogos, que une dos extremos de rotura de la doble cadena por ligadura directa, con escasa o nula homología entre los extremos unidos. Como consecuencia de ello, la unión de extremos no homólogos se asocia a una alta probabilidad de error, al dar lugar a la inserción o deleción de unos pocos nucleótidos en el lugar de rotura. Por lo tanto, las mutaciones de inserción-deleción (indels) resultantes pueden aprovecharse para inactivar genes de forma selectiva (v. fig. 34-7A) y, en concreto, los genes responsables del fenotipo clínico anormal.

El mismo planteamiento lógico es aplicable a la protección frente a las infecciones o las enfermedades genéticas, con inactivación de los genes de tipo natural que favorecen los procesos patológicos. Algunos ejemplos son la inducción de mutaciones de pérdida de función en el receptor de células T CCR5 para tratar la infección por el VIH, en el gen *PCSK9* para tratar la hipercolesterolemia y en el gen *TTR* para tratar la polineuropatía relacionada con la amiloidosis ATTR.[22] El primer ensayo clínico aprobado de edición genética consistió en el uso de nucleasas de dedos de cinc para dirigir el locus *CCR5* en células T $CD4^+$ autólogas *ex vivo* mediante vectores adenovirales para el tratamiento de la infección por el VIH. El seguimiento clínico reveló que la transferencia a los pacientes de las células T editadas genéticamente fue bien tolerada y que las células inactivadas para CCR5 *(CCR5-knockout)* estaban protegidas hasta cierto punto de la infección por el VIH con tropismo CCR5. Del mismo modo, las nucleasas programables también se utilizan contra ADN extraño, como el de los genomas virales, dirigiéndose así específicamente a genes determinados del virus e inactivándolos sin afectar al ADN específico humano del huésped. Un enfoque de este tipo se observa en ensayos clínicos dirigidos contra el virus del papiloma humano (VPH). Por último, la orientación de dos nucleasas para realizar dos roturas de doble cadena alrededor de una inserción (v. fig. 34-7B) puede ser útil para el tratamiento de trastornos de expansión de nucleótidos, como la ataxia espinocerebelosa y la enfermedad de Huntington.

Un mecanismo alternativo para resolver la escisión del ADN es la reparación dirigida por homología entre el ADN endógeno y un fragmento donante introducido de forma exógena, que contiene la secuencia de nucleótidos normal (v. fig. 34-7C). De este modo, la mutación patógena se corrige permanentemente, volviendo a la secuencia normal. Este abordaje de corrección de mutaciones conserva la arquitectura del genoma y mantiene el control de los genes bajo los elementos reguladores celulares normales, por lo que puede utilizarse para abordar una amplia gama de trastornos genéticos.

Por último, las nucleasas de sitio específico también aportan un valor particular, al permitir la inserción de transgenes terapéuticos (v. fig. 34-7D) en lugares específicos de sitio seguro en el genoma humano, asegurando así la expresión a largo plazo del transgén,

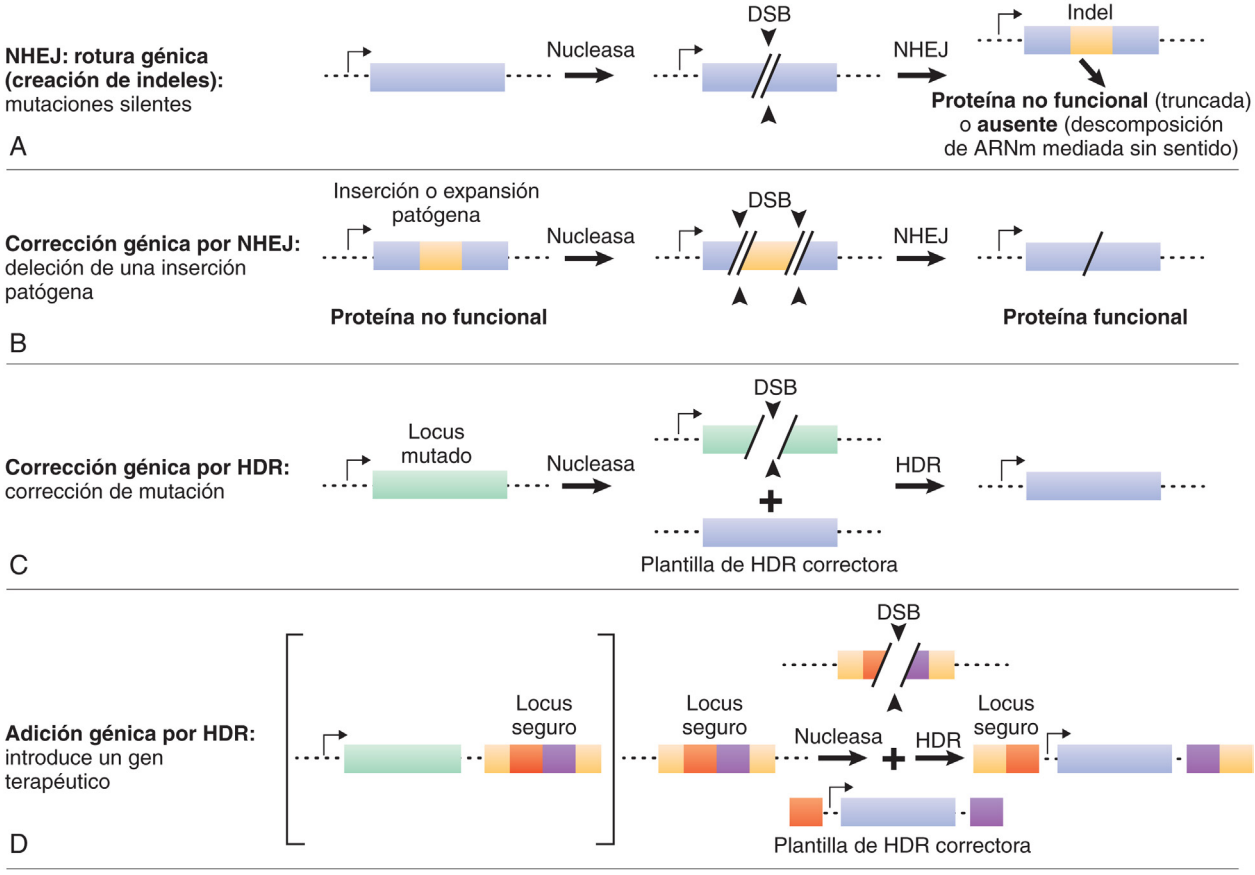

FIGURA 34-7. Modificaciones terapéuticas conceptuales de la edición del genoma. El tipo específico de estrategia terapéutica de edición genómica depende de la naturaleza de la mutación/enfermedad. **A.** Interrupción del gen de unión final no homóloga (NHEJ). Para la disrupción génica, la expresión de la proteína patológica se suprime introduciendo una rotura de doble cadena (DSB) en el locus génico deseado. Los mecanismos de reparación por NHEJ ineficaces dan lugar a formación de indels en el gen de interés, que a menudo generan mutaciones con desplazamiento del marco de lectura que crean codones de parada prematuros y un producto proteico no funcional (proteína truncada) o degradación de transcritos mediada sin sentido (sin proteína). **B.** Corrección del gen NHEJ. Dos DSB dirigidas a ambos lados de una expansión o inserción patógena pueden resolverse mediante NHEJ, provocando una deleción de las secuencias intermedias para mediar en la terapia. **C.** Corrección génica por reparación dirigida por homología (HDR). Para la corrección de mutaciones se utiliza el mecanismo de corrección génica HDR. Una DSB se induce cerca del sitio de la mutación. La reparación por HDR del sitio de rotura se consigue con una plantilla exógena, que corrige la mutación y restablece la función génica normal. **D.** Edición de genes. Este abordaje introduce un transgén terapéutico en el locus nativo o en uno no nativo (sitio seguro) del genoma. Se induce una DSB en el locus deseado y se introduce en el núcleo una plantilla HDR, que contiene el transgén correspondiente y los elementos de control de la transcripción asociados. ARNm, ARN mensajero.

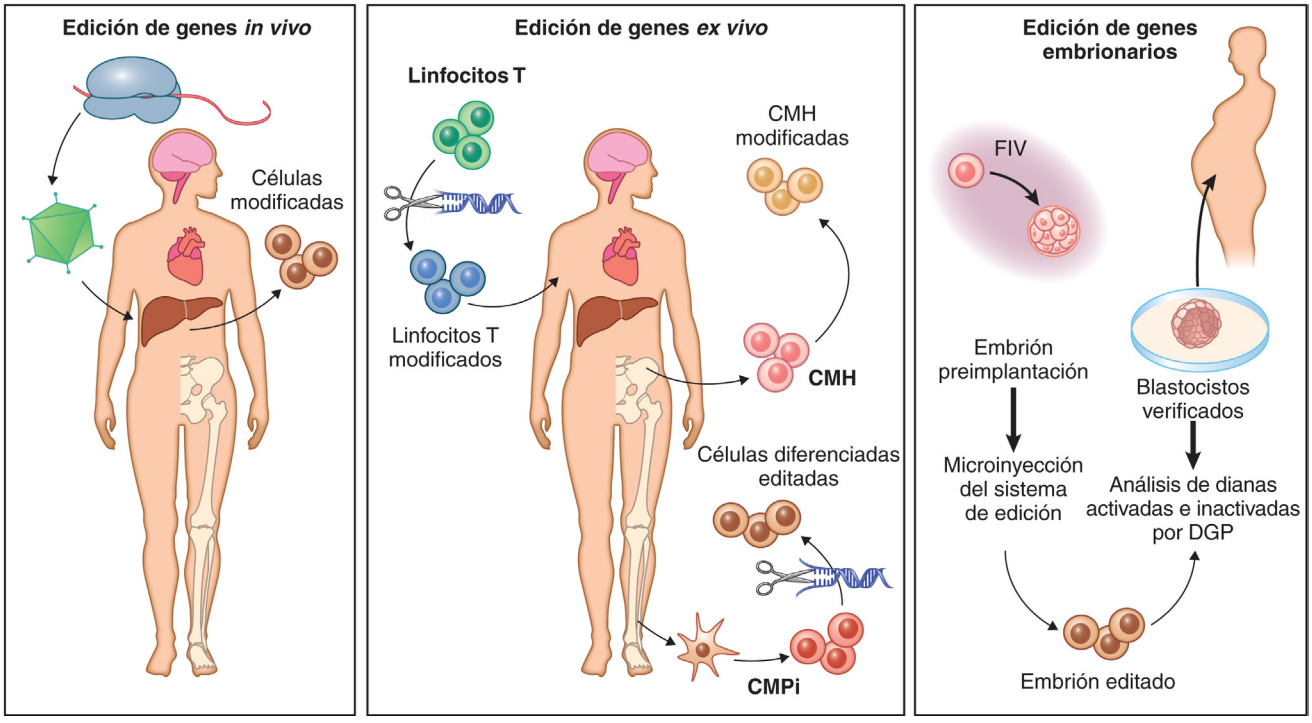

FIGURA 34-8. Estrategias de terapia genómica terapéutica *ex vivo* frente a *in vivo*. En la terapia de edición *ex vivo*, las células son extraídas de un paciente, se someten a edición genómica, se expanden y son reinjertadas en el paciente para repoblar con células sanas los órganos/tejidos enfermos. Candidatas específicas para este abordaje son las CMH, que pueden ser reintroducidas por trasplante de médula ósea. Otras candidatas son las CMPi específicas de cada paciente, que pueden generarse a partir de un individuo enfermo, modificarse genéticamente, forzarse para diferenciar la línea celular deseada (p. ej., células cardíacas, nerviosas, hepáticas, etc.) y trasplantarse de nuevo al mismo paciente. La terapia *in vivo* implica edición genómica de células *in situ*. La administración es sistémica o localizada, y los órganos candidatos más adecuados son el hígado, el músculo, el cerebro y el ojo. Para la corrección embrionaria, el embrión en fase temprana formado durante la fecundación *in vitro* se somete a edición génica, con posterior reintroducción en la madre del blastocisto corregido. CMH, células madre hematopoyéticas; CMPi, células madre pluripotentes inducidas; DGP, diagnóstico preimplantacional; FIV, fecundación *in vitro*.

logrando un mejor control sobre el número de copias y los niveles de expresión del transgén, y reduciendo el potencial de mutagenia insercional aleatoria. La inserción de genes puede usarse para secretar ciertos factores o para alterar de manera favorable el fenotipo de la célula genéticamente modificada.

Las estrategias antes mencionadas para las modificaciones genéticas pueden utilizarse mediante un abordaje directo *in vivo*, para modificar las células existentes (p. ej., dirigiéndose a las células hepáticas) o, alternativamente, mediante un paso inicial de modificación celular *ex vivo* seguido de un trasplante *in vivo* de células modificadas genéticamente (fig. 34-8).

Los primeros ensayos clínicos con CRISPR/Cas9 en China y, posteriormente, en EE. UU. consistieron en la interrupción *ex vivo* del gen de muerte programada 1 (PD-1) en células T extraídas, que luego se reinyectaron a los pacientes para generar inmunoterapias contra el cáncer más eficaces destinadas a tratar el mieloma múltiple, los cánceres de páncreas y de pulmón o el glioblastoma. Más de 100 ensayos clínicos en curso de edición genética CRISPR/Cas, y otras tecnologías de edición genética, en diferentes tipos de enfermedades, han confirmado la seguridad y viabilidad de la técnica para la terapia genética humana. Estos ensayos se centran principalmente en cinco campos clínicos: trastornos sanguíneos, cáncer, trastornos oftalmológicos, infecciones crónicas y trastornos del plegamiento de proteínas.

Las investigaciones en el campo del abordaje de los trastornos sanguíneos se han centrado en el desarrollo de tratamientos basados en CRISPR para la anemia falciforme (cap. 149) y la β-talasemia (cap. 148).[23] En teoría, ambas hemoglobinopatías podrían curarse aislando células madre hematopoyéticas de los pacientes y utilizando la edición del genoma para corregir la mutación causante de la enfermedad en la β-globina o para activar la expresión de γ-globina, una forma fetal de hemoglobina que puede sustituir a la β-globina defectuosa. A continuación, las células madre editadas se trasplantan de nuevo al paciente. Todos los pacientes tratados hasta ahora mostraban valores de hemoglobina normales o casi normales. El principal desafío en este campo consiste en conseguir una modificación genética eficaz, sólida y específica de las células madre hematopoyéticas *ex vivo*, ya que no pueden someterse a una expansión clonal eficaz. Las CRISPR/Cas9 también pueden utilizarse para mejorar las inmunoterapias celulares, como las células T CAR de nueva generación, que son más seguras, controlables y eficaces.

En casos en los que los abordajes somáticos no parecen prometedores, los investigadores están evaluando un tercer planteamiento, basado en la introducción de cambios permanentes en el genoma de los embriones humanos. Desde una perspectiva médica, este enfoque tiene la ventaja de que la corrección genética será permanente, por lo que ni la persona tratada ni ninguno de sus descendientes serán portadores del alelo de la enfermedad. En principio, el método requiere manipulación de los embriones en una fase muy temprana, junto con fecundación *in vitro* (v. fig. 34-8). En un estudio de validación se corrigió una mutación genética en el gen *MYBPC3* (causante de la miocardiopatía hipertrófica) en embriones humanos viables de preimplantación. En este y otros estudios, los embriones no se implantaron, pero se demostró la viabilidad de este controvertido planteamiento.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et al. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1182-93.
A2. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, et al. Ide-cel or standard regimens in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2023;388:1002-14.
A3. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378:625-35.
A4. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:22-31.
A5. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:11-21.
A6. Balwani M, Sardh E, Ventura P, et al. Phase 3 trial of RNAi therapeutic givosiran for acute intermittent porphyria. *N Engl J Med*. 2020;382:2289-301.
A7. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, et al. Small interfering RNA to reduce lipoprotein(a) in cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2022;387:1855-64.
A8. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report. *N Engl J Med*. 2020;383:1920-31.
A9. Walsh EE, Frenck Jr RW, Falsey AR, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *N Engl J Med*. 2020;383:2439-50.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Wang LL, Janes ME, Kumbhojkar N, et al. Cell therapies in the clinic. *Bioeng Transl Med*. 2021;6:e10214.
2. Wiklande OPB, Brennan MA, Lotvall J, et al. Advances in therapeutic applications of extracellular vesicles. *Sci Transl Med*. 2019;11 eaav8521.
3. Deinsberger J, Reisinger D, Weber B. Global trends in clinical trials involving pluripotent stem cells: a systematic multi-database analysis. *NPJ Regen Med*. 2020;5:15.
4. Montgomery RA, Stern JM, Lonze BE, et al. Results of two cases of pig-to-human kidney xenotransplantation. *N Engl J Med*. 2022;386:1889-98.
5. Griffith BP, Goerlich CE, Singh AK, et al. Genetically modified porcine-to-human cardiac xenotransplantation. *N Engl J Med*. 2022;387:35-44.
6. Kim JY, Nam Y, Rim YA, et al. Review of the current trends in clinical trials involving induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Rev Rep*. 2022;18:142-54.
7. Voisin A, Pénaguin A, Gaillard A, et al. Stem cell therapy in retinal diseases. *Neural Regen Res*. 2023;18:1478-85.
8. de Klerk E, Hebrok M. Stem cell-based clinical trials for diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:631463.
9. Houghton BC, Booth C. Gene therapy for primary immunodeficiency. *Hemasphere*. 2021;5:e509.
10. Batty P, Lillicrap D. Hemophilia gene therapy: approaching the first licensed product. *Hemasphere*. 2021;5:e540.
11. Ozelo MC, Mahlangu J, Pasi KJ, et al. Valoctocogene roxaparvovec gene therapy for hemophilia A. *N Engl J Med*. 2022;386:1013-25.
12. Crane R, Conley SM, Al-Ubaidi MR, et al. Gene therapy to the retina and the cochlea. *Front Neurosci*. 2021;15:652215.
13. Belete TM. The current status of gene therapy for the treatment of cancer. *Biologics*. 2021;15:67-77.
14. Arabi F, Mansouri V, Ahmadbeigi N. Gene therapy clinical trials, where do we go? An overview. *Biomed Pharmacother*. 2022;153:113324.
15. Amini L, Silbert SK, Maude SL, et al. Preparing for CAR T cell therapy: patient selection, bridging therapies and lymphodepletion. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19:342-55.
16. Landmesser U, Poller W, Tsimikas S, et al. From traditional pharmacological towards nucleic acid-based therapies for cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2020;41:3884-99.
17. Damase TR, Sukhovershin R, Boada C, et al. The limitless future of RNA therapeutics. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:628137.
18. Crooke ST, Baker BF, Crooke RM, et al. Antisense technology: an overview and prospectus. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20:427-53.
19. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, et al. Lumasiran, an RNAi therapeutic for primary hyperoxaluria type 1. *N Engl J Med*. 2021;384:1216-26.
20. Kan MJ, Doudna JA. Treatment of genetic diseases with CRISPR genome editing. *JAMA*. 2022;328:980-1.
21. Doudna JA. The promise and challenge of therapeutic genome editing. *Nature*. 2020;578:229-36.
22. Gillmore JD, Gane E, Taubel J, et al. Crispr-cas9 in vivo gene editing for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021;385:493-502.
23. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, et al. Crispr-Cas9 gene editing for sickle cell disease and beta-thalassemia. *N Engl J Med*. 2021;384:252-60.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

35

SISTEMAS INMUNITARIOS INNATO Y ADAPTATIVO

MARY K. CROW

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

EL SISTEMA INMUNITARIO EN LA DEFENSA DEL HUÉSPED

El sistema inmunitario, formado por las células, las moléculas que producen y los órganos que organizan esos componentes, evolucionó a lo largo de millones de años en respuesta a las infecciones provocadas por los microorganismos patógenos. Su papel esencial en el mantenimiento de la salud se basa en el reconocimiento y la eliminación o el control de esos microbios extraños. Un aspecto central de su eficacia es su capacidad para distinguir a los invasores extraños y peligrosos de los componentes propios.[1] Además de la defensa del linfocito B, el sistema inmunitario participa en la prevención de las neoplasias malignas mediante la vigilancia y el reconocimiento de las células propias que expresan antígenos nuevos,[2] así como en la resolución y reparación del daño tisular.

El sistema inmunitario incluye un *sistema inmunitario innato* y un *sistema inmunitario adaptativo*. El primero proporciona la primera y rápida línea de defensa ante un estímulo extraño.[3] El segundo, que depende de la activación de las células del sistema inmunitario innato, desarrolla una respuesta más específica dirigida contra el microorganismo agresor y genera una memoria de ese estímulo que puede activarse rápidamente si se encuentra al microorganismo en una ocasión posterior.[4]

Las células del sistema inmunitario derivan de células precursoras del linaje hematopoyético de la médula ósea (cap. 142) y pueblan órganos linfáticos diferenciados, como los ganglios linfáticos, el bazo y el timo, así como la piel y el intestino. Las células del sistema inmunitario innato actúan como centinelas en lugares en los que es probable que se encuentren microorganismos extraños y, tras su activación, suelen desplazarse a un órgano linfático local. La inducción de la respuesta inmunitaria adaptativa se produce en el contexto de agregados estructurados de células inmunitarias innatas y adaptativas en los órganos linfáticos. Una vez activadas y diferenciadas para producir moléculas efectoras, las células del sistema inmunitario pueden detectarse en la sangre cuando se desplazan a los focos de infección o daño tisular. Allí interactúan directamente con las células diana para mediar en la muerte celular. Además, proporcionan señales activadoras para expandir o regular una respuesta o segregan cantidades locales altas de proteínas inmunomoduladoras llamadas citocinas. Las citocinas se comunican entre las células del sistema inmunitario o entre las células del sistema inmunitario y las células de otros tejidos.[5]

Ahora se conocen importantes avances en la caracterización de la superficie celular y los receptores intracelulares de reconocimiento de patrones, en particular la familia de receptores de tipo *toll* (TLR) y las vías transmisoras de señales utilizadas por las células inmunitarias innatas para ejecutar una respuesta defensiva, que tienen una especificidad relativa frente a patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos que son característicos de categorías de microbios.[6] A diferencia de los sistemas receptores que inician una respuesta inmunitaria innata, los productos proteicos que la ponen en práctica, ya sea para expandir la reacción, promover el tráfico celular hacia el lugar más relevante o dar forma a los programas de diferenciación de las células del sistema inmunitario adaptativo, no muestran especificidad en función del estímulo desencadenante inicial. Los productos del sistema inmunitario innato pueden ser muy eficaces para abatir o limitar la extensión de la infección y pueden generar un programa de reparación tisular que restablezca satisfactoriamente el episodio de infección.

A diferencia del reconocimiento de patrones estructurales comunes en el mundo microbiano por parte de las células del sistema inmunitario innato, el sistema inmunitario adaptativo está diseñado para responder a todo el espectro de antígenos.[7] Este objetivo se consigue mediante dos tipos principales de receptores de reconocimiento de antígenos: los receptores de los linfocitos T y los anticuerpos. Los receptores de los linfocitos T α/β, que son la clase más abundante de receptores de los linfocitos T, interactúan específicamente con epítopos formados por un pequeño péptido lineal incrustado en las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) en la superficie de las células presentadoras de antígenos. Los anticuerpos, o inmunoglobulinas, se expresan como receptores de la superficie celular en los linfocitos B o son secretados, y ambos tienen la misma especificidad frente al antígeno al reconocer estructuras tridimensionales formadas por la configuración terciaria de las proteínas.

Las células y los productos del sistema inmunitario funcionan como un sistema complejo muy bien regulado. Las variaciones heredadas en cientos de genes han evolucionado, bajo la presión de la exposición microbiana, para garantizar una defensa adecuada contra los microorganismos patógenos en toda la población humana. Sin embargo, en cualquier individuo, el perfil génico compuesto puede generar vulnerabilidad a la infección o, por otro lado, una enfermedad autoinmunitaria o inflamatoria.

ELEMENTOS CELULARES DEL SISTEMA INMUNITARIO INNATO

Monocitos y macrófagos

Los monocitos circulan en la sangre periférica con una semivida de 1 a 3 días. Los macrófagos se forman a partir de monocitos circulantes que han migrado fuera de la circulación, y han proliferado y se han diferenciado en el tejido. Los macrófagos residentes en el tejido pueden representar un linaje celular separado derivado del saco vitelino, en cuya diferenciación influyen factores tisulares específicos, e incluyen los macrófagos alveolares en el pulmón, las células de Kupffer en el hígado, los osteoclastos en el hueso, la microglía en el sistema nervioso central y los sinoviocitos de tipo A en la membrana sinovial.[8] Los macrófagos secretan una miríada de productos, como enzimas hidrolíticas, especies reactivas del oxígeno, citocinas y quimiocinas. Los macrófagos engullen microorganismos y partículas extrañas directamente, y pueden ser activados por complejos proteicos que contienen anticuerpos que se unen a receptores de la superficie celular para la porción Fc de las moléculas de inmunoglobulina (receptores para Fc o FcR). Estos encuentros activan vías transmisoras de señales intracelulares que inducen la transcripción de genes diana, principalmente los que codifican mediadores que promueven la inflamación o la muerte del microbio mediada por enzimas. Las citocinas de otras células del sistema inmunitario, como el interferón (IFN) γ o la interleucina (IL) 4, pueden impulsar la diferenciación de los macrófagos hacia la producción de mediadores principalmente proinflamatorios o hacia un perfil funcional de curación de las heridas. Los investigadores han caracterizado esos fenotipos funcionales como M1 o M2, aunque se reconoce que el contexto de una respuesta inmunitaria innata determinará la respuesta funcional, y son frecuentes los perfiles compuestos. Además de responder a microbios extraños,[9] los macrófagos contribuyen a eliminar células senescentes o apoptósicas mediante un proceso denominado eferocitosis y de una forma que evita la inducción de una respuesta inflamatoria.[10] Los macrófagos también interactúan con otros tipos celulares a través de receptores de la adhesión o coestimuladores de la superficie celular complementarios. Tras captar el antígeno, pueden funcionar como células presentadoras de antígeno para los linfocitos T y pueden interactuar con células que no pertenecen al sistema inmunitario, como las células endoteliales o los fibroblastos.

Células dendríticas

Las células dendríticas constituyen una compleja familia de células que desempeñan funciones esenciales en la respuesta inmunitaria innata y sirven de puente para la activación de una respuesta inmunitaria adaptativa. Las células dendríticas mielocíticas incorporan antígenos derivados de microbios invasores, viajan a los ganglios linfáticos cercanos y presentan péptidos antigénicos procesados a los linfocitos T en forma de complejos de péptidos-moléculas del MHC. Son las células presentadoras de antígenos más eficaces[11] debido a que expresan moléculas coestimuladoras en la superficie celular y producen citocinas, entre ellas la IL-12 y la IL-23, tras interaccionar con los patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos (PAMP). De este modo, contribuyen a configurar el programa de diferenciación de los linfocitos T para generar funciones de células efectoras. Las células dendríticas plasmocitoides son productoras muy eficientes de IFN de tipo I, un mediador clave de la defensa de los linfocitos B contra las infecciones virales, tras la interacción de los ácidos nucleicos con sus receptores endosómicos de tipo *toll*.

Células citolíticas naturales

Las células citolíticas naturales (NK) y los linfocitos T NK proporcionan una defensa temprana contra las infecciones virales y otros microorganismos patógenos intracelulares mientras se desarrollan las respuestas adaptativas. Las células NK están sensibilizadas por las citocinas, incluidos los IFN de tipo I, liberados por las células dendríticas plasmocitoides y los macrófagos, y secretan abundante IFN-γ, que activa a los macrófagos y a otras células. También están preparadas para destruir a células infectadas por virus mediante la inyección de enzimas formadoras de poros y granzimas. La activación de las células NK se inhibe mediante la interacción con moléculas propias del MHC de clase I en las células diana. Cuando esos antígenos de histocompatibilidad propios no están presentes, se pone en marcha la lisis mediada por las células NK. Las células NK son importantes en la vigilancia de los tumores, porque pueden eliminar a las células tumorales deficientes en el MHC de clase I que ya no son sensibles a las respuestas inmunitarias adaptativas. Además de las células NK, las células linfocíticas innatas, un tipo de linfocito que participa en las primeras fases de la respuesta inmunitaria innata, pero que no expresa receptores reordenados, son objeto de estudio en la actualidad y son especialmente importantes en la respuesta inmunitaria intestinal.[12]

Neutrófilos

Los neutrófilos son los leucocitos circulantes más abundantes. Se reclutan rápidamente en los focos inflamatorios, y pueden fagocitar y digerir microbios (cap. 153). La activación de los neutrófilos y la fagocitosis se facilitan mediante la activación de los FcR o de receptores para el complemento. Los fagosomas que contienen microbios se

fusionan con los lisosomas, que contienen enzimas, proteínas y péptidos que inactivan y digieren a los microbios. Más allá de su capacidad fagocítica, los neutrófilos producen varios productos tóxicos en el estallido respiratorio, que es un proceso que se acompaña de un aumento del consumo de oxígeno. Durante el estallido respiratorio, las oxidasas del fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH) generan radicales de oxígeno. Los neutrófilos también contribuyen a la defensa de los linfocitos B mediante la extrusión de ADN y proteínas asociadas en forma de trampas extracelulares del neutrófilo a las que pueden adherirse las bacterias, lo que facilita su eliminación. A pesar de su eficaz contribución a la respuesta inmunitaria innata y a la defensa microbiana de los linfocitos B, los neutrófilos pueden generar daños colaterales considerables. Las trampas extracelulares de los neutrófilos tienen la capacidad de inducir la producción de citocinas por parte de las células dendríticas plasmocitoides y pueden dañar a las células endoteliales vasculares.[13] La secreción del contenido de los gránulos de neutrófilos, en particular sus enzimas (mieloperoxidasa, elastasa, colagenasa y lisozima), causa lesiones celulares directas y daña a las macromoléculas en los lugares inflamados.

Eosinófilos

A diferencia de los macrófagos y los neutrófilos, los eosinófilos solo son débilmente fagocíticos, pero son células efectoras citotóxicas potentes contra los parásitos. Su principal mecanismo efector es la secreción de proteínas catiónicas (proteína principal básica, proteína catiónica del eosinófilo y neurotoxina derivada del eosinófilo). Estas proteínas se liberan al espacio extracelular, donde destruyen directamente el microorganismo invasor, pero también pueden dañar al tejido del huésped (cap. 156).

Basófilos y mastocitos

Los basófilos y los mastocitos tisulares secretan mediadores inflamatorios como la histamina, las prostaglandinas, los leucotrienos y algunas citocinas. La liberación de estas sustancias se desencadena cuando los receptores para inmunoglobulina E (IgE) de la superficie celular encuentran IgE monomérica. Intervienen en la alergia atópica, en la que los alérgenos se unen a la inmunoglobulina (IgE) y entrecruzan los FcεR. Se han observado mastocitos en el tejido sinovial de la artritis reumatoide y se han implicado en las respuestas inflamatorias locales (cap. 235). Al igual que las células dendríticas plasmocitoides y los macrófagos, los mastocitos expresan receptores de tipo *toll* y FcR, y producen citocinas tras encontrar inmunocomplejos compuestos de ligandos de receptores de tipo *toll*.

PRINCIPIOS DE LA ACTIVACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO INNATO: RECONOCIMIENTO DE ESTÍMULOS INMUNITARIOS Y GENERACIÓN DE FUNCIONES EFECTORAS

Receptores de reconocimiento y desencadenantes de una respuesta inmunitaria innata

Receptores de tipo toll

El sistema inmunitario innato utiliza receptores de reconocimiento de patrones tanto intracelulares como de la superficie celular para reconocer estructuras conservadas en los microbios (PAMP). Ejemplos de PAMP son los lipopolisacáridos bacterianos, los peptidoglucanos, los mananos, el ADN bacteriano, el ARN bicatenario y los glucanos. El descubrimiento y la caracterización de la familia de receptores de tipo *toll* (TLR) y sus ligandos correspondientes han centrado la atención en los mecanismos que permiten que una respuesta inmunitaria innata configure la naturaleza de los programas inflamatorios o de reparación resultantes, así como las funciones efectoras de los linfocitos T que siguen al reconocimiento de los antígenos del microorganismo patógeno correspondiente. Los receptores de tipo *toll* tienen en común dominios ricos en leucina y se unen a PAMP frecuentes en clases de microorganismos patógenos. Por ejemplo, el TLR-4, un receptor de reconocimiento de patrones expresado en la superficie celular, se une al lipopolisacárido de las bacterias gramnegativas, y el TLR-2 reconoce peptidoglucanos y lipoproteínas bacterianas, a menudo basándose en su dimerización con otros miembros de la familia de receptores de tipo *toll*. Tras la caracterización de los receptores endosómicos de tipo *toll* con especificidad relativa frente al ARN monocatenario (TLR-7 y TLR-8), el ADN enriquecido con 5'-citosina-fosfato-guanina-3' (CpG) desmetilado (TLR-9) y el ARN bicatenario (TLR-3, que tiene formas tanto de la superficie celular como endosómicas), se ha avanzado mucho en la comprensión de las enfermedades autoinmunitarias sistémicas. La distribución de determinados receptores de tipo *toll* entre las células del sistema inmunitario innato varía, lo que contribuye a las distintas funciones que desempeñan esas células en las respuestas inmunitarias. Los receptores de tipo *toll* alertan al sistema inmunitario de que un microbio, normalmente una bacteria en el caso de TLR-2 y TLR-4 o un virus en el caso de TLR-3, TLR-7, TLR-8 y TLR-9, amenaza a los linfocitos B. Pero en algunos casos, cuando un complejo inmunitario con ácido nucleico propio accede a un receptor endosómico de tipo *toll*, puede iniciarse o amplificarse una respuesta inmunitaria innata dirigida contra lo propio.[14]

Sensores citoplásmicos de ácidos nucleicos

Tras la descripción de la familia de receptores de tipo *toll* y su capacidad para reconocer ácidos nucleicos microbianos y propios, se definió una segunda categoría de receptores intracelulares del sistema inmunitario innato que reconocen el ARN o el ADN de los microbios, principalmente los virus, que acceden al citoplasma celular. La familia de helicasas DExD/H-box incluye el gen I inducible por el ácido retinoico (RIG-I) y la proteína 5 asociada a la diferenciación del melanoma (MDA5), descritos como miembros de la familia de receptores de tipo RIG-I (RLR), que reconocen ARN virales con características estructurales particulares que los distinguen de la mayoría de los ARN de los linfocitos B (fig. 35-1). También se han definido receptores para el ADN citoplásmico, y se ha identificado a la sintasa de monofosfato de guanosina-monofosfato de citosina cíclico (cGAS) como un importante sensor de ADN citoplásmico que desencadena una respuesta inmunitaria innata tras interactuar con el estimulador de genes IFN (STING). Tanto si es el ARN como el ADN el que activa a estos sensores citoplásmicos, los resultados son la transcripción y producción de IFN-β y otras citocinas proinflamatorias que orquestan la fase inicial de una respuesta inmunitaria antiviral. El receptor para hidrocarburo arilo es un receptor citosólico adicional al que pueden activar varios ligandos y muestra una interacción cruzada con otras vías intracelulares.[15]

Receptores de tipo NOD

La familia de receptores similares al dominio de oligomerización ligador de nucleótidos (NOD) comprende componentes de una estructura intracelular denominada inflamasoma, una plataforma transmisora de señales que organiza la activación del sistema inmunitario innato en respuesta a algunos estímulos.[16] El inflamasoma puede activar a la caspasa 1, una enzima importante para la maduración de las citocinas proinflamatorias IL-1β e IL-18. El inflamasoma que contiene NLRP3 se ha estudiado mejor y se le ha implicado en la respuesta inflamatoria a los cristales de urato monosódico, los desencadenantes de las crisis de gota (cap. 252). Las mutaciones en el gen *NLRP3* son la base de los síndromes autoinflamatorios crónicos que se asocian a una producción exagerada de IL-1 (revisado en cap. 240).

Receptores de lectina de tipo C

Los miembros de la familia de receptores de lectina de tipo C tienen un dominio de reconocimiento de glúcidos y un dominio ligador de calcio que promueve las señales tras la interacción con microbios que expresan glúcidos, así como con moléculas propias. El ligador no integrínico de la molécula de adhesión intracelular 3 específico de la célula dendrítica *(dendritic cell-SIGN)* es un ejemplo de miembro de la familia que reconoce estructuras ricas en manosa en antígenos extraños y favorece la activación de las células dendríticas. Los receptores para manosa de los macrófagos, las células dendríticas y otros tipos de células, como las células mesangiales renales, participan en la eliminación de microbios y en el atrapamiento de antígenos para su presentación a las células del sistema inmunitario adaptativo. La familia de las proteínas selectinas tiene un dominio lectina, se une a ligandos glucídicos y media en los primeros pasos de la migración leucocítica. La selectina L está presente en prácticamente todos los leucocitos; la selectina P y la selectina E se expresan en las células endoteliales activadas, y la selectina P también se almacena en las plaquetas. Las selectinas capturan los leucocitos flotantes, e inician su fijación y laminación en las células endoteliales activadas.

Receptores basurero

Los receptores basurero comprenden una familia diversa de receptores con el papel funcional común de unirse a varios ligandos y transportar o eliminar objetivos ajenos o propios alterados. Pueden participar en la eliminación de microorganismos y el transporte de colesterol, pero también contribuyen al desarrollo de enfermedades. Por ejemplo, entre los receptores basurero se encuentra el receptor para las lipoproteínas de baja densidad oxidadas, que pueden promover la generación de macrófagos cargados de lípidos y la ateroesclerosis cuando se acumulan en exceso, y los receptores para sustancias relativamente inertes, como el silicio, que impulsan una respuesta inflamatoria una vez captadas por las células fagocíticas. Los receptores basurero también participan en la activación del inflamasoma, como puede ocurrir tras la unión de la proteína amiloide A sérica.

Receptores que contienen dominios similares a las inmunoglobulinas

La familia del receptor inmunoglobulínico de la célula citolítica natural (KIR) similar a las inmunoglobulinas participa en la distinción entre las células propias y las células de origen extraño o las células tumorales que expresan moléculas propias modificadas. Las células NK están preparadas para producir sus mediadores tóxicos, pero son contenidas por receptores inhibidores que reconocen a las moléculas del MHC de clase I o similares al MHC de clase I. La observación de que las células NK matan a las células diana que carecen de moléculas del MHC de clase I reconocidas como propias dio lugar a la hipótesis del yo ausente. Al buscar en la superficie de las células la expresión de moléculas del MHC de clase I, el sistema inmunitario innato recopila información sobre la integridad de los tejidos, lo que subraya el papel crucial de las moléculas del MHC de clase I como marcadores de la integridad tisular. La familia de receptores de la superficie celular llamados receptores desencadenantes expresados por las células mielocíticas (TREM) se ha revelado como un importante regulador de la inflamación.[17] TREM-1 actúa en sinergia con otros receptores de reconocimiento de microorganismos patógenos en las respuestas antivirales y TREM-2 participa en la inmunidad innata en la enfermedad de Alzheimer.[18]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

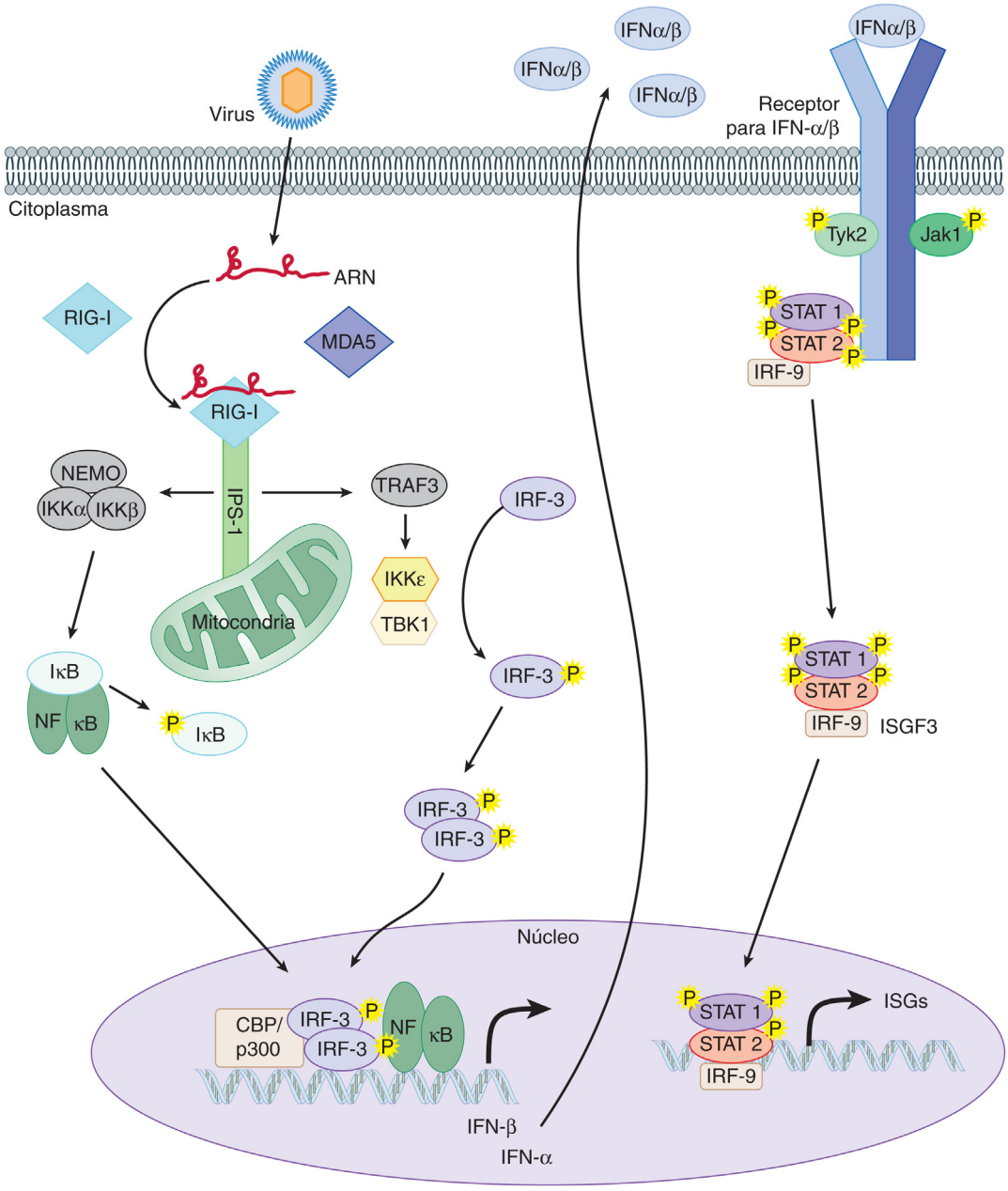

FIGURA 35-1. Inducción de una respuesta antiviral de interferón (IFN) de tipo I. Los sensores citoplásmicos de ARN, incluidos el gen 1 inducible por ácido retinoico (RIG-I) y la proteína 5 asociada a la diferenciación del melanoma (MDA5), desencadenan una cascada de señales que da lugar a la translocación del factor regulador del interferón 3 (IRF-3) al núcleo y a la transcripción de interferones. Estas citocinas promueven una respuesta inmunitaria antiviral tras unirse a su receptor y activar la vía de la cinasa Janus (JAK)-transductor de la señal y activador de la transcripción (STAT). ARN, ácido ribonucleico; CBP/p300, proteína ligadora de CREB; IFN, interferón; IκB, inhibidor de κB; IKK, subunidad inhibidora de la cinasa del factor nuclear κB; IPS-1, estimulador 1 del promotor del interferón β; IRF, factor regulador del interferón; ISG, gen estimulado por interferón; ISGF3, factor 3 del gen estimulado por interferón; NEMO, modulador esencial del factor nuclear κB; NF-κB, factor nuclear κB; P, fosfato; RIG-1, gen 1 inducible por ácido retinoico; STAT, transductor de la señal y activador de la transcripción; TBK1, cinasa 1 ligadora de TANK; TRAF3, factor asociado al receptor para el TNF (factor de necrosis tumoral); Tyk, tirosina cinasa. (Tomado de Wilkins C, Gale M Jr. Recognition of viruses by cytoplasmic sensors. *Curr Opin Immunol.* 2010;22:41-47.)

Receptores para el Fc y para el complemento

La mayoría de las células del sistema inmunitario innato poseen FcR que interactúan específicamente con la región constante (porción Fc) de las inmunoglobulinas y pueden ligar anticuerpos unidos a antígenos. El isotipo del anticuerpo determina qué tipo de célula se activa en una respuesta dada. La activación de la mayoría de los FcR transmite señales activadoras; sin embargo, los FcR inhibidores de los linfocitos B y los macrófagos pueden limitar las respuestas. La unión de su ligando a un FcγR en los macrófagos o los neutrófilos desencadena la fagocitosis del antígeno, la activación del estallido respiratorio y la inducción de la citotoxicidad. En las células NK, los FcγR inician la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Los FcR de las células dendríticas plasmocitoides son importantes para llevar los inmunocomplejos a los endosomas que contienen receptores de tipo *toll*. Los FcR de los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos activados se unen a la IgE monomérica con una afinidad sumamente alta. La reticulación de la IgE unida de forma constitutiva a la superficie celular induce la activación celular y la liberación de gránulos citoplásmicos. Algunos isotipos de inmunoglobulina fijan el complemento, y los receptores para el complemento en los monocitos amplifican la activación celular inducida por los inmunocomplejos antígeno-anticuerpo-complemento (cap. 37). El receptor para el complemento 1 (CR1) fija C3b y C4b, productos de degradación iniciales de la activación del complemento, y cuando se activa promueve la fagocitosis de un inmunocomplejo portador del complemento. CR3 y CR4 son integrinas β_2 y se unen al producto de degradación iC3b.

Receptores para citocinas y quimiocinas

Las células del sistema inmunitario innato expresan receptores para muchas citocinas, glucoproteínas solubles de masa molecular baja que proceden de muchas fuentes celulares. La unión del IFN-γ, producida por las células NK o por los linfocitos T cooperadores de tipo 1 (linfocitos T_H1), a su receptor en los monocitos activa un programa de diferenciación que expande una respuesta inflamatoria. Los receptores para la IL-4 en los monocitos inducen un programa de transcripción génica más favorable a un programa de curación y reparación de las heridas. El factor de necrosis tumoral α (TNF-α) es un producto de los macrófagos activados, pero también se une a esas mismas células a través de su receptor específico, lo que amplía una respuesta inflamatoria. Las células inmunitarias innatas también expresan receptores para la IL-6, que induce reactantes de fase aguda, y para el IFN de tipo I. Estos mediadores orquestan un amplio programa de defensa de los linfocitos B en respuesta a la infección viral (fig. 35-2). Los receptores para quimiocinas incluyen muchos miembros de la familia que se distribuyen de forma

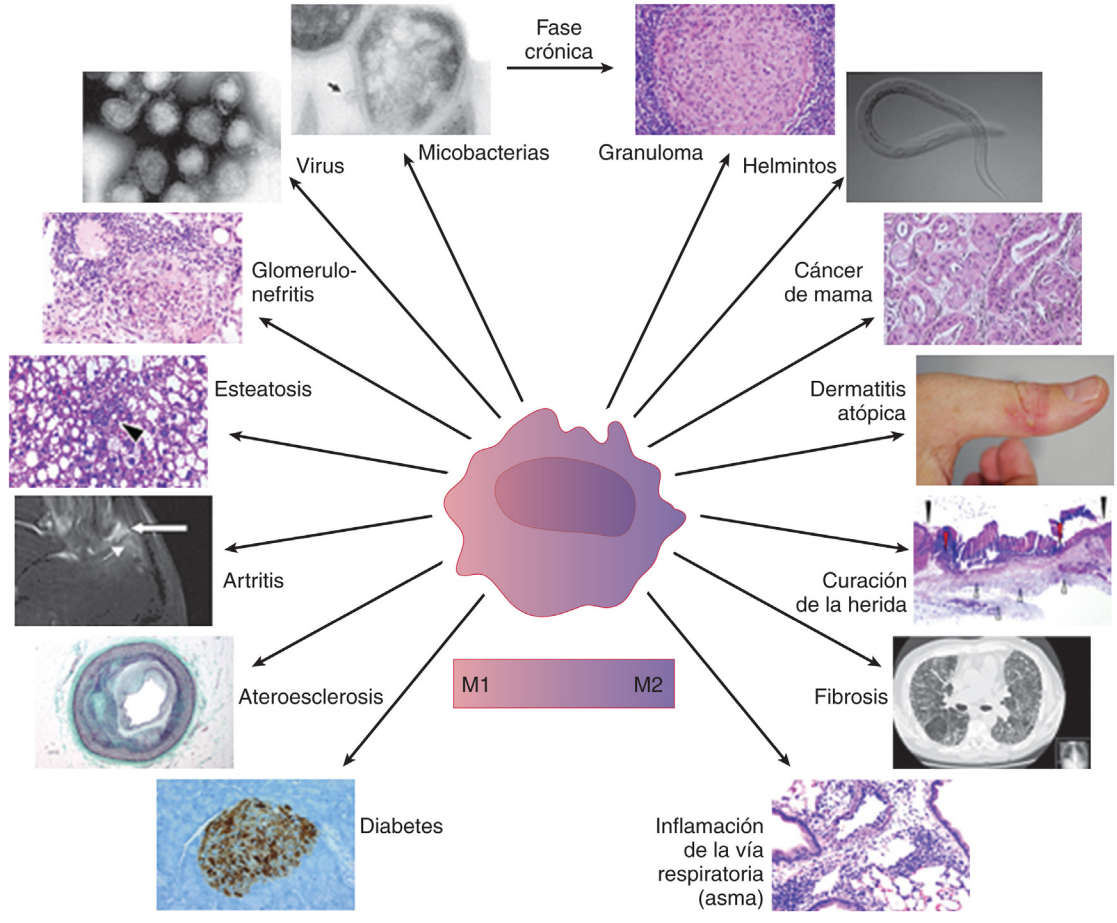

FIGURA 35-2. Representación esquemática de la plasticidad y polarización de los macrófagos en la enfermedad. Se producen cambios dinámicos a lo largo del tiempo con la evolución de la enfermedad: un cambio de la polarización de macrófagos M1 (proinflamatorios/activados por la vía clásica) a M2 (antiinflamatorios/activados por la vía alternativa) caracteriza la transición de las fases tempranas a las crónicas de la infección. Además, pueden coexistir fenotipos mixtos o poblaciones con fenotipos diferentes. (Tomado de Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest.* 2012;122:787-795.)

diferente entre las células del sistema inmunitario y perciben el gradiente generado por las quimiocinas solubles, lo que da lugar a la atracción de células a sitios donde se necesitan para ejecutar funciones inflamatorias o inmunitarias.

Vías transmisoras de señales, diferenciación celular y mediadores efectores del sistema inmunitario innato

Cada familia de receptores del sistema inmunitario innato utiliza una compleja red de moléculas para transmitir información desde la superficie celular o su citoplasma hasta el núcleo, lo que da lugar a la inducción de un amplio programa de transcripción de genes y síntesis de proteínas que pone en marcha la siguiente fase de la respuesta. Las contribuciones de cada una de las vías de transducción de señales a la respuesta inmunitaria innata global dependerán de las proteínas producidas y determinarán si los productos celulares resultantes se centran en abatir los efectos dañinos de la infección viral en los linfocitos B, limitar la inflamación y el daño tisular que siguen a una infección bacteriana o fúngica, o curar una herida tisular mediante la producción de tejido cicatricial.

Vías transmisoras de señales mediadas por receptores

Muchas células y sistemas de receptores utilizan ciertos sistemas transmisores de señales celulares frecuentes. Podría decirse que el más importante es la vía del factor nuclear κ potenciador de cadenas ligeras de los linfocitos B activados (NF-κB). El NF-κB es un factor de transcripción de acción rápida, porque se preforma en las células del sistema inmunitario innato y no requiere una nueva síntesis para entrar en acción. Su actividad la induce la unión de los receptores de tipo *toll* a sus ligandos y de muchos receptores para citocinas a sus citocinas. Los factores de transcripción que lo componen se translocan al núcleo celular tras la degradación de un componente inhibidor, el inhibidor de κB (IκB), y se unen a regiones promotoras de genes que codifican mediadores de la inflamación y la proliferación celular. Otras vías importantes están mediadas por la familia de factores reguladores del IFN (IRF), que incluye factores de transcripción que son activados por receptores endosómicos de tipo *toll* o por sensores de ácidos nucleicos citoplásmicos en respuesta a la unión del ADN o del ARN, generalmente de origen viral. El IRF-3 es especialmente importante para promover la transcripción del IFN-β, que suele producirse al principio de una respuesta inmunitaria innata antiviral. El IRF-7 apoya especialmente la producción de IFN-α inducida por los receptores endosómicos de tipo *toll* y está presente de forma constitutiva en las células dendríticas plasmocitoides, que son las productoras más activas de IFN-α.

La vía cinasa Janus (JAK)-transductor de la señal y activador de la transcripción (STAT) es utilizada por muchos receptores para citocinas e implica reacciones enzimáticas secuenciales por parte de cinasas que acaban en la translocación de proteínas STAT al núcleo, donde se unen a promotores génicos e inducen la transcripción y síntesis de productos importantes en la ejecución de la regulación inmunitaria y la inflamación.[19]

Los miembros de la familia de receptores para el TNF activan una compleja vía transmisora de señales en la que intervienen proteínas denominadas proteínas de dominio mortal asociadas al receptor para el TNF (TRADD) y factores asociados al receptor para el TNF (TRAF), que en última instancia activan las vías del NF-κB y de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAP).

El receptor para el TGF-β es un receptor cinasa de serina/treonina que fosforila proteínas citoplásmicas de la familia SMAD, que actúan como factores de transcripción tras la activación del receptor para el TGF-β. Las señales del TGF-β pueden desempeñar un papel importante en la terminación de una respuesta inmunitaria innata y en el inicio de un programa de curación de heridas o de reparación tisular.

Es evidente que muchos de los sistemas de receptores que activan y regulan al sistema inmunitario innato utilizan estrategias de transmisión de señales intracelulares comunes, en las que la participación del ligando-receptor desencadena la activación de las cinasas que fosforilan a las proteínas situadas a continuación y dan lugar a la translocación de importantes factores de transcripción del citoplasma al núcleo, donde tiene lugar la transcripción de genes nuevos.

Productos solubles de la respuesta inmunitaria innata

Las células del sistema inmunitario innato son las principales productoras de muchas citocinas proinflamatorias y reguladoras ya mencionadas y también son sus dianas. Además de las citocinas descritas, las células del sistema inmunitario innato producen quimiocinas que atraen a las células del sistema inmunitario a los lugares de daño tisular o infección, y producen factores de supervivencia y diferenciación celular que ayudan a desarrollar una respuesta inmunitaria adaptativa. Los macrófagos y las células dendríticas producen IL-12 e IL-23 para favorecer el desarrollo de programas de linfocitos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

T efectores, y producen el factor activador de los linfocitos B (BAFF), un miembro soluble de la familia del TNF.[20] El BAFF favorece la supervivencia de los linfocitos B y puede proporcionar señales coestimuladoras a los linfocitos B que han recibido señales de activación específicas del antígeno a través de sus receptores para el antígeno de la superficie de los linfocitos B, lo que promueve su diferenciación a células plasmáticas productoras de anticuerpos.

Los componentes del sistema del complemento, un grupo de enzimas plasmáticas y proteínas reguladoras que se convierten de proenzimas inactivas a enzimas activas en una cascada controlada y sistemática, son cruciales para vincular el reconocimiento microbiano a la función efectora celular (cap. 37). La lectina ligadora de manosa circula en el plasma, funciona como opsonina y participa en la activación de la vía del complemento. La proteína C reactiva, una proteína de fase aguda, participa en la opsonización al unirse a los fosfolípidos bacterianos. Los macrófagos y los neutrófilos son importantes en la fase de inicio de una respuesta inmunitaria innata a través de su producción de defensinas antimicrobianas, proteínas catiónicas ricas en cisteína y péptidos de catelicidina, como el LL37. Ambas categorías de mediadores pueden contribuir a eliminar microbios en los fagosomas. Los neutrófilos extruyen ADN estimulante en forma de trampas extracelulares de neutrófilos o liberan ADN mitocondrial, junto con proteínas asociadas al ADN, como la secuencia 1 del grupo de alta movilidad (HMGB1), que amplifica las respuestas del receptor de tipo *toll* en las células dendríticas plasmocitoides o en los macrófagos.

Papel del sistema inmunitario innato en la localización, expansión y resolución de la respuesta inmunitaria

Localización de las células del sistema inmunitario innato

La mayoría de las células de la respuesta inmunitaria innata son elementos libres que se desplazan por la sangre o la linfa en tránsito de un sitio a otro. La movilidad de esas células es necesaria para el inicio eficaz de una respuesta frente a los microbios invasores. Las células utilizan un proceso en múltiples pasos de adhesión y activación. Al principio, los leucocitos ruedan sobre las células endoteliales activadas, activan los receptores para quimiocinas, aumentan la adhesividad y, finalmente, migran a través de la capa endotelial a lo largo de un gradiente de quimiocinas. La familia de proteínas selectina media en los primeros pasos de la migración de los leucocitos. La selectina P y la selectina E se expresan en las células endoteliales activadas, y la selectina P también se almacena en las plaquetas. Las selectinas capturan a los leucocitos flotantes, e inician su adhesión y laminación en las células endoteliales activadas. Para transformar la adhesión y la rodadura en una adhesión firme es necesaria la acción concertada de quimiocinas, receptores para quimiocinas e integrinas. Las integrinas son heterodímeros formados por muchas cadenas α y cadenas β diferentes; las distintas combinaciones α/β se expresan en distintos subconjuntos celulares. Las integrinas solo pueden interactuar con los ligandos de las células endoteliales tras su activación. La activación implica la modificación del dominio citoplásmico de la cadena β, lo que conduce a un cambio estructural de los dominios extracelulares. Este proceso se denomina *señales de dentro afuera*. El último paso del alojamiento es la migración transendotelial. Aquí, los leucocitos firmemente adheridos migran a través de la monocapa de células endoteliales y la membrana basal de la pared vascular.

Transición a una respuesta inmunitaria adaptativa

El movimiento de las células del sistema inmunitario innato también es necesario para que la respuesta del huésped pase de depender principalmente de las células del sistema inmunitario innato a implicar a los linfocitos T y B. Las células dendríticas residentes en la piel y el intestino actúan como centinelas y primera línea de defensa contra los microorganismos invasores. Cuando las células dendríticas se activan después de que los receptores de reconocimiento de patrones detectan a los PAMP y captan los componentes microbianos, estas células migran a los ganglios linfáticos locales, donde los linfocitos T pueden tomar muestras de su contenido. Como se ha señalado, los macrófagos activados, las células dendríticas y las células dendríticas plasmocitoides producen citocinas que conforman el programa de diferenciación de los linfocitos T. Además, las moléculas coestimuladoras de la superficie celular inducidas tras la activación mediada por el receptor de tipo *toll,* como CD80 y CD86, proporcionan señales de activación accesorias esenciales para los linfocitos T, que garantizan su activación eficaz. Los macrófagos y las células dendríticas también contribuyen al desarrollo de una respuesta inmunitaria adaptativa mediante la producción de factores de supervivencia y diferenciación.

Función de las células del sistema inmunitario innato en la resolución de una respuesta inmunitaria y la reparación de las heridas

Los macrófagos son especialmente importantes en la resolución de una respuesta inmunitaria y en la organización de la reparación del tejido dañado. Es probable que un paradigma clásico que describe macrófagos proinflamatorios/activados de la forma clásica (M1) y antiinflamatorios/activados de la forma alternativa (M2) (v. apartado «Monocitos y macrófagos») sea demasiado simplista. Sin embargo, está claro que en el curso de una infección crónica, los macrófagos pueden cambiar su perfil funcional de M1 a M2, en algunos casos promovidos por las citocinas de los linfocitos T IL-4 e IL-13, para desarrollar un programa de expresión génica que incluye la producción de TGF-β, de apoyo a una respuesta fibrótica, e IL-10, una citocina que inhibe la función de las células presentadoras de antígenos. Aunque un perfil tipo M1 impulsado por el IFN-γ es muy productivo para lograr el control inicial sobre un microbio invasor patógeno y los mediadores derivados de M2 promueven la curación de las heridas, debe reconocerse que cualquiera de los fenotipos de los macrófagos, y los complejos perfiles intermedios, también pueden asociarse a estados patológicos (v. fig. 35-2). Una familia de mediadores del sistema inmunitario innato derivados de ácidos grasos polinsaturados (AGPI, PUFA), denominados mediadores a favor de la resolución especializados, son lipoxinas, resolvinas, protectinas y maresinas.[21] Estos mediadores estimulan la limpieza de los focos inflamatorios, limitan la inflamación posterior y ayudan a restablecer la homeostasis tras un episodio de activación del sistema inmunitario. En la actualidad se investigan los mecanismos inmunitarios innatos que explican enfermedades tan diversas como la ateroesclerosis (cap. 65), que se considera asociada a los macrófagos M1, y la fibrosis pulmonar idiopática (cap. 80), en la que posiblemente intervienen macrófagos de tipo M2, así como el papel de las resolvinas en lugares de inflamación crónica como el tejido sinovial reumatoide.

ELEMENTOS CELULARES DEL SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO

Linfocitos T

Las células precursoras T derivan de progenitores hematopoyéticos que migran al timo, un tejido linfático primario, donde se producen todas las etapas posteriores de la maduración de los linfocitos T (fig. 35-3). Los prelinfocitos T expresan dos enzimas, la recombinasa RAG y la desoxinucleotidiltransferasa terminal, que les permiten recombinar los genes del receptor de los linfocitos T. Primero se recombina la cadena β del receptor del linfocito T y se expresa junto con una cadena α del receptor del prelinfocito T. Las señales del complejo receptor del linfocito T inmaduro inducen la

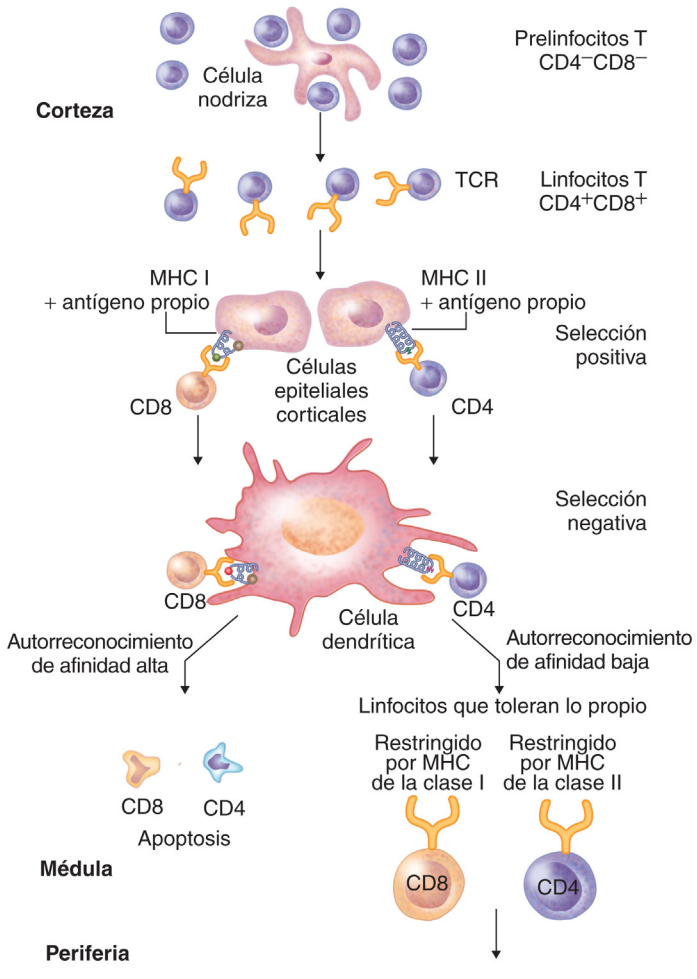

FIGURA 35-3. Maduración de los linfocitos T en el timo. Los precursores comprometidos en el linaje de linfocitos T llegan al timo y comienzan a reorganizar sus genes de receptores del linfocito T (TCR). Los linfocitos T inmaduros con receptores que se unen al complejo principal de histocompatibilidad (MHC) propio de las células epiteliales corticales reciben señales de supervivencia (selección positiva). En la unión corticomedular, los linfocitos T supervivientes sondean los antígenos propios presentados por las células dendríticas y los macrófagos. Los linfocitos T que reaccionan fuertemente a los antígenos propios se eliminan por apoptosis (selección negativa). Los linfocitos T liberados en la periferia toleran lo propio y reconocen antígenos extraños en el contexto del MHC propio.

proliferación de timocitos y la expresión de moléculas CD4 y CD8, los denominados timocitos doblemente positivos. Posteriormente, la cadena α del receptor del linfocito T se recombina, con la formación de un receptor del linfocito T maduro. A partir de aquí, el timocito se somete a etapas de diferenciación y selección moduladas por el microambiente tímico, lo que da lugar a la formación de un linfocito T que puede migrar a tejidos linfáticos secundarios y está preparado para reconocer a péptidos antigénicos.

Los timocitos en su fase inicial residen en la corteza tímica, donde interactúan principalmente con las células epiteliales. A continuación, migran hacia la médula, y se encuentran con células dendríticas y macrófagos en la unión corticomedular. Las células estromales tímicas regulan la proliferación del linfocito T mediante la secreción de factores de crecimiento linfopoyéticos, como la IL-7. Las interacciones del receptor del linfocito T con las moléculas del MHC expresadas en las células epiteliales y en las células dendríticas o los macrófagos determinan el destino del timocito. El reconocimiento con baja validez de los complejos péptido-MHC en las células corticales tímicas por parte del receptor del linfocito T da lugar a una selección positiva, que rescata a las células de una muerte celular apoptósica. Tras la selección positiva, los timocitos migran hacia las células epiteliales medulares tímicas, que expresan y presentan selectivamente antígenos de tejidos periféricos para mediar en la selección negativa de los linfocitos T autorreactivos. Los timocitos que expresan un receptor que no se ajusta a ningún complejo de antígenos del MHC mueren por negligencia. La interacción de alta afinidad entre el receptor del linfocito T y el complejo péptido-MHC induce la muerte apoptósica del linfocito T reconocedor. Este proceso de selección negativa elimina a los linfocitos T con especificidad frente a antígenos propios y es responsable de la tolerancia central a muchos antígenos propios. Mientras se someten a la selección, los linfocitos T continúan diferenciándose. Los timocitos doblemente positivos que expresan tanto CD4 como CD8 se unen al MHC-I o al MHC-II con receptores del linfocito T de afinidad baja-moderada, lo que da lugar a la diferenciación a linfocitos T de una sola positividad CD8 o CD4, respectivamente. Estas células de una sola positividad ya están maduras y preparadas para salir y migrar a los órganos linfáticos secundarios, como el bazo, los ganglios linfáticos y los tejidos linfáticos de las mucosas, siguiendo señales de quimiocinas y utilizando moléculas de adhesión para entrar. Existen en estos tejidos como células vírgenes quiescentes hasta que reciben la señal antigénica apropiada para su activación y el desarrollo de la función efectora subsiguiente.

Linfocitos B

Las células troncales linfocíticas se diferencian en células del linaje B en la médula ósea, con el apoyo de un microambiente especializado de células estromales no linfocíticas que suministran las quimiocinas necesarias, incluido el factor 1 derivado de células estromales (CXCL12) y citocinas (IL-7). Los linfocitos B precursores sufren reordenamientos secuenciales de los genes de inmunoglobulina de cadena pesada y de cadena ligera. En los prelinfocitos B, la cadena μ de la membrana se asocia a un sustituto de cadena ligera para formar un receptor del prelinfocito B. Las señales proporcionadas a través de este receptor inducen la proliferación de la progenie que posteriormente reorganiza diferentes segmentos de genes de cadena ligera.

Los linfocitos B inmaduros que expresan receptores dirigidos contra antígenos propios se pierden por selección negativa y eliminación clonal. La reticulación de la IgM de la superficie por antígenos propios multivalentes provoca la muerte de los linfocitos B inmaduros. Estos linfocitos B autorreactivos pueden salvarse de la muerte sustituyendo la cadena ligera por una nueva cadena ligera reorganizada que ya no sea autorreactiva, un proceso denominado *edición del receptor*. Al madurar, los linfocitos B comienzan a expresar, además, IgD de superficie. Los linfocitos B que expresan IgD e IgM son exportados desde la médula ósea y migran a los tejidos linfáticos periféricos siguiendo un gradiente de quimiocinas (fig. 35-4). La localización conjunta de linfocitos T y B en los tejidos linfáticos secundarios facilita su interacción tras exponerse a un microorganismo patógeno. Esta respuesta permite que los linfocitos B reciban ayuda de los linfocitos T para su activación y diferenciación con el fin de generar linfocitos memoria, y permite la secreción de anticuerpos que se requiere para las respuestas a los antígenos proteicos.

PRINCIPIOS DE LA ACTIVACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO: RECONOCIMIENTO DEL ANTÍGENO Y GENERACIÓN DE LA FUNCIÓN EFECTORA

Linfocitos y tejido linfático

El sistema inmunitario utiliza microestructuras linfáticas especializadas para llevar los antígenos al lugar de tráfico y la acumulación de los linfocitos. Los órganos linfáticos secundarios son el bazo para los antígenos transportados por la sangre, los ganglios linfáticos para los antígenos que se encuentran en los tejidos periféricos y los tejidos linfáticos asociados a las mucosas, los bronquios y el intestino, donde se recogen los antígenos de las superficies epiteliales. Los linfocitos circulan por los órganos linfáticos secundarios, buscando constantemente su antígeno.[22] Su llegada a los ganglios linfáticos se ve facilitada por microvasos especializados, denominados vénulas de endotelio alto, que proporcionan la estructura adecuada para que abandonen la circulación y entren en el tejido. Los tejidos linfáticos secundarios han desarrollado varias

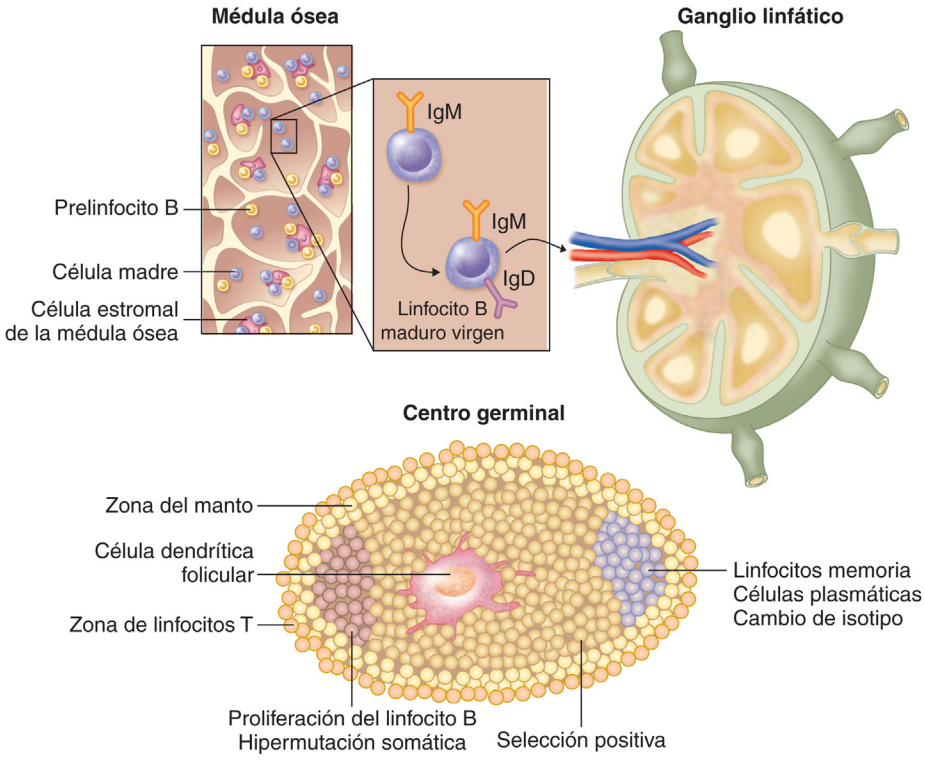

FIGURA 35-4. Desarrollo y diferenciación de los linfocitos B. Las primeras etapas del desarrollo de los linfocitos B se producen en la médula ósea, con células que progresan a través de un programa de desarrollo determinado por el reordenamiento y la expresión de los genes de inmunoglobulinas (Ig). Los linfocitos B inmaduros con receptores frente a antígenos multivalentes propios mueren en la médula ósea. Los linfocitos B supervivientes coexpresan receptores de superficie IgD e IgM. Se siembran en los órganos linfáticos periféricos, donde reciben señales para sobrevivir. Los linfocitos B que ligan antígenos y los linfocitos B presentadores de antígenos que reciben la ayuda de los linfocitos T específicos frente al antígeno se activan a través de moléculas unidas a la membrana y secretadas. Los linfocitos B activados migran a los folículos, forman centros germinales y sufren una hipermutación somática de los genes de las inmunoglobulinas. A las células con afinidad alta por los antígenos presentes en la superficie de las células dendríticas foliculares se las selecciona para diferenciarse en células plasmáticas secretoras de anticuerpos de vida larga que migran a la médula ósea. Las células que se diferencian en linfocitos B memoria de vida larga tienen una gama de afinidades antigénicas, lo que permite respuestas más diversas en caso de reinfección por microorganismos patógenos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

estrategias para secuestrar al antígeno relevante. Los antígenos de los tejidos periféricos son encontrados en primer lugar por las células dendríticas, que, tras su activación, se movilizan para transportar los antígenos a los ganglios linfáticos locales a través de la linfa que drena. Estas células dendríticas portadoras de antígenos entran en los ganglios linfáticos a través del vaso linfático aferente y se asientan en las zonas ricas en linfocitos T para presentar antígenos procesados a los linfocitos T. El resultado neto de este proceso es una acumulación y concentración del antígeno en un entorno que pueden examinar fácilmente los infrecuentes linfocitos T específicos frente al antígeno.

Los linfocitos B se segregan de los linfocitos T en los ganglios linfáticos y se localizan en folículos. Los linfocitos B vírgenes pueden captar el antígeno mientras circulan por los tejidos linfáticos secundarios, por ejemplo, cuando se los presentan células dendríticas migratorias o macrófagos en la región subcapsular de los ganglios linfáticos. Si, al entrar en contacto con el antígeno, los linfocitos B encuentran a sus linfocitos T cooperadores (afines) en los límites de las zonas ricas en linfocitos T y el folículo, ambos reciben señales para entrar en los centros germinales y envían señales similares a sus linfocitos T cooperadores foliculares afines. Los centros germinales contienen una red de células dendríticas foliculares que capturan antígenos particulados o inmunocomplejos en la superficie celular. Este antígeno sin procesar es captado por linfocitos B específicos frente al antígeno, procesado y presentado, y reconocido por linfocitos T_{FH} específicos frente al antígeno. Los centros germinales son esenciales para generar células plasmáticas secretoras de anticuerpos de vida larga y linfocitos B memoria.

Procesamiento y presentación del antígeno

Los linfocitos T portadores de receptores del linfocito T α/β reconocen fragmentos peptídicos que se muestran en el contexto de moléculas del MHC de clase I y de clase II a través de un proceso denominado presentación de antígenos. Las dos clases de moléculas del MHC son utilizadas como elementos de restricción por dos subconjuntos diferentes de linfocitos T. Los linfocitos T $CD4^+$ reconocen péptidos antigénicos incrustados en moléculas del MHC de clase II, mientras que los linfocitos T $CD8^+$ se unen a péptidos que forman complejos con moléculas del MHC de clase I. Por lo general, las moléculas del MHC de clase II solo se expresan en células presentadoras de antígenos especializadas, denominadas profesionales, como las células dendríticas, los monocitos, los macrófagos y los linfocitos B, mientras que las proteínas de clase I las muestran prácticamente todas las células nucleadas, lo que facilita el reconocimiento por parte de los linfocitos T $CD8^+$ de péptidos procedentes de virus que suelen tener una amplia gama de tejidos diana. Los péptidos unidos a las moléculas del MHC de clase II proceden normalmente de antígenos extracelulares que son capturados e interiorizados en endosomas para ser digeridos por proteinasas, especialmente la catepsina. En ocasiones, sin embargo, las proteínas intracelulares o las proteínas de la membrana también se canalizan en esta vía. Las moléculas del MHC de clase II se ensamblan en el retículo endoplásmico asociadas a una proteína llamada cadena invariante (fig. 35-5). Las moléculas se transportan al endosoma, donde la cadena invariante se retira de la hendidura ligadora de los péptidos, lo que hace que la hendidura sea accesible a péptidos derivados de proteínas extracelulares. Las moléculas del MHC de clase II, estabilizadas por péptidos de 10 a 30 aminoácidos de longitud, se despliegan en la superficie celular, donde son reconocidas por los linfocitos T $CD4^+$.

Los péptidos asociados al MHC de clase I los genera en el citosol el proteosoma, un gran complejo enzimático citoplásmico multiproteico (v. fig. 35-5), lo que permite a los linfocitos T $CD8^+$ citolíticos reconocer a los péptidos microbianos producidos dentro de las células infectadas. Las proteínas transportadoras especializadas, denominadas transportadores en el procesamiento de antígenos (TAP), facilitan la translocación de los péptidos desde el proteosoma citosólico al retículo endoplásmico. Allí, los péptidos se unen a moléculas del MHC de clase I recién formadas y son transportados a la superficie celular, donde son reconocidos por linfocitos T $CD8^+$ específicos frente al antígeno. Los péptidos asociados al MHC de clase I también pueden originarse en el entorno extracelular y ser presentados a los linfocitos T a través de la vía de presentación cruzada. Esta vía permite a los linfocitos T $CD8^+$ reconocer péptidos extraños (p. ej., de virus) derivados de células infectadas y moribundas que son ingeridos por células mielocíticas y luego presentados por moléculas del MHC de clase I.

Estructura de los receptores específicos para los antígenos

Receptores del linfocito T

Los receptores del linfocito T son dímeros de cadenas α y cadenas β o de cadenas γ y cadenas δ, cada uno de los cuales contiene tres sitios de unión que determinan la complementariedad en el dominio N terminal. Estos sitios determinantes de la complementariedad definen la especificidad del receptor del linfocito T. La mayoría de los receptores del linfocito T α/β reconocen fragmentos peptídicos en el contexto de moléculas del MHC, aunque algunos se unen a antígenos glucolípidos, por ejemplo, de micobacterias, mostrados por moléculas con similitud estructural al MHC. Los receptores del linfocito T γ/δ son más variables y pueden reconocer péptidos o ciertos antígenos glucolípidos en el contexto de moléculas parecidas al MHC, o incluso antígenos no procesados.

Anticuerpos

Los anticuerpos constan de dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas, unidas de forma covalente por enlaces disulfuro. El dominio amino terminal (N) de cada cadena es variable y representa la estructura de reconocimiento que interactúa con el antígeno. Cada anticuerpo tiene dos brazos de unión de idéntica especificidad. Los extremos carboxilo (C) terminal de las cadenas pesada y ligera forman la región constante, que define la subclase del anticuerpo (κ o λ para las cadenas ligeras; IgM, IgA, IgD, IgE o IgG para las cadenas pesadas). Pueden distinguirse subclases adicionales en la IgG y la IgA. La región constante de los anticuerpos incluye la región Fc. Las regiones Fc pueden polimerizarse (IgA) o pentamerizarse (IgM), ambas en presencia de una cadena J (de unión). Las regiones Fc son también el ligando de los receptores para el Fc (FcR) en las células del sistema inmunitario innato.

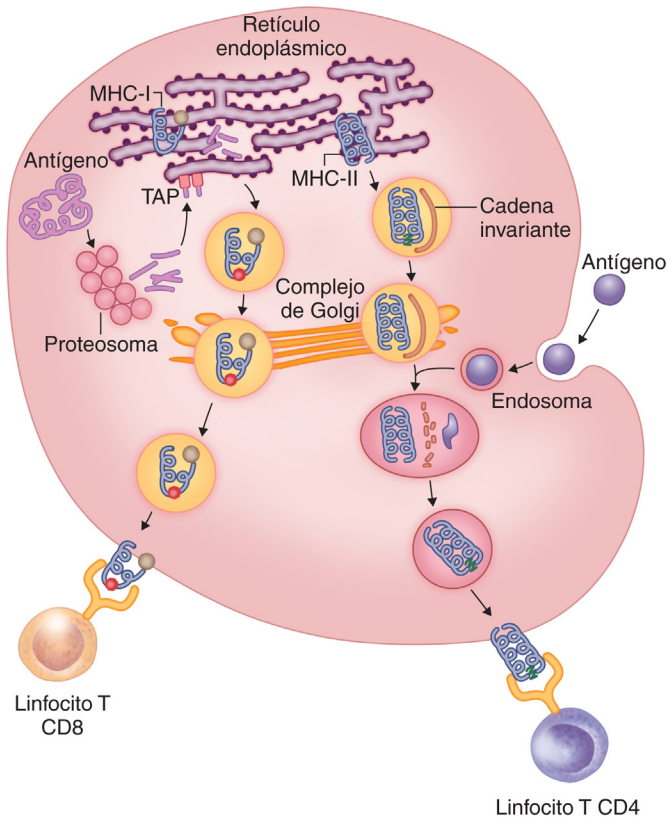

FIGURA 35-5. Vías de procesamiento y entrega de antígenos a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Las proteínas citosólicas son descompuestas por el proteosoma para generar fragmentos peptídicos, que son transportados al retículo endoplásmico por transportadores peptídicos especializados (TAP). Una vez que los péptidos se unen a las moléculas del MHC de clase I, los complejos MHC-péptido se liberan del retículo endoplásmico y viajan a la superficie celular, donde son ligandos para los receptores de los linfocitos T $CD8^+$ (TCR). Los antígenos extraños extracelulares se introducen en vesículas intracelulares, denominadas endosomas, y se activan proteasas que digieren los antígenos en fragmentos peptídicos. Tras fusionarse con vesículas que contienen moléculas del MHC de clase II, los péptidos antigénicos se colocan en el surco de unión al antígeno. Los complejos péptido-MHC de clase II cargados son transportados a la superficie celular, donde son reconocidos por los TCR de los linfocitos T $CD4^+$.

Especificidades de los receptores del linfocito T y los anticuerpos

Los repertorios, o número total de especificidades, de los receptores del linfocito T y de los anticuerpos son sumamente diversos y se ha calculado que el ser humano tiene hasta 10^{18} o más y 10^{11} combinaciones, respectivamente. Esta enorme diversidad refleja la naturaleza anticipatoria de los receptores inmunitarios adaptativos y debe adquirirse; no puede codificarse con genes, a diferencia de la de los receptores innatos. Las cadenas β y δ de los receptores del linfocito T se ensamblan mediante la recombinación de segmentos variables, de diversidad, de unión y de región constante de los genes de los receptores de linfocitos T. Las cadenas pesadas de inmunoglobulina se forman a partir de cuatro segmentos génicos: los segmentos génicos variables, de diversidad, de unión y de región constante. Asimismo, las cadenas ligeras de inmunoglobulina y las cadenas α y γ del receptor del linfocito T carecen del segmento de diversidad y están compuestas por tres segmentos génicos. Durante el reordenamiento de los receptores del linfocito T o de los anticuerpos, las nucleasas cortan los segmentos génicos y los recombinan a nivel del ADN para formar unidades lineales de codificación para cada gen receptor. Se genera una enorme diversidad de receptores, ya que cada receptor o anticuerpo utiliza una combinación diferente de segmentos génicos; el proceso de recombinación y reparación es impreciso, lo que introduce variaciones de nucleótidos en las uniones de diversidad variable, unión de diversidad y unión variable; y una enzima, la desoxirribonucleotidiltransferasa terminal, puede insertar nucleótidos aleatorios en la región de unión.

Una vez generadas, las secuencias de los receptores del linfocito T permanecen inalteradas. Esta regla no se aplica a las inmunoglobulinas, que sufren modificaciones, incluida la sustitución de toda una región variable, o la edición del receptor, para modificar los receptores que se unen de forma inadvertida a antígenos propios; el cambio de clase, en el que la unidad de unión de diversidad variable se combina con diferentes genes de región constante, o la hipermutación somática, en la que las zonas de contacto con el antígeno del anticuerpo sufren mutaciones para mejorar la afinidad. Estos dos últimos fenómenos se producen en los tejidos linfáticos secundarios, como el bazo, los ganglios linfáticos y el tejido linfático de las mucosas, donde se inician las respuestas inmunitarias a los antígenos.

Estimulación de los linfocitos T y moléculas accesorias

El reconocimiento del péptido-MHC por el receptor del linfocito T, la primera señal para la activación de los linfocitos T, conduce a la agrupación del receptor y a la fosforilación de la porción intracelular del complejo proteico CD3, el componente generador de señales del receptor, por tirosina cinasas asociadas al receptor. Estos acontecimientos transmiten señales al núcleo e inician la activación del linfocito T. Los correceptores CD4 y CD8, a través de su interacción con las moléculas del MHC de las clases II y I, respectivamente, apoyan las señales mediadas por el CD3. Esta primera señal de activación emitida por el receptor del linfocito T y los correceptores debe complementarse con la interacción de moléculas accesorias en el linfocito T y sus ligandos en la célula presentadora de antígeno. Se ha identificado un espectro de moléculas accesorias, de las cuales la más conocida es CD28, que es captada por CD80 y CD86 en las células presentadoras de antígenos. El acoplamiento de CD28 proporciona a los linfocitos T una segunda señal, o coestimuladora, que garantiza la supervivencia y la expansión de los linfocitos T. Las señales mediadas por CD28 son obligatorias para la expresión de muchos marcadores de activación en los linfocitos T que responden y, en particular, para la secreción de IL-2. Sin esta segunda señal, los linfocitos T dejan de responder y se vuelven anérgicos o sufren apoptosis. Además, las moléculas de adhesión (integrinas) estabilizan las interacciones entre los linfocitos T y las células presentadoras de antígenos. Las señales del receptor del linfocito T dan lugar a la activación de muchos genes y a la entrada del linfocito T en el ciclo celular.

Tres variables principales determinan el resultado de la estimulación del receptor del linfocito T: la duración y la afinidad de la interacción antígeno-receptor del linfocito T, la fase de maduración del linfocito T que responde y la naturaleza de la célula presentadora de antígeno. Las células presentadoras de antígenos son los guardianes del inicio de la respuesta de los linfocitos T. Pueden aumentar la expresión de moléculas accesorias que proporcionan señales coestimuladoras. Los complejos MHC-péptido son especialmente densos en las células dendríticas, lo que les permite activar a los linfocitos T vírgenes. En cambio, las células efectoras y memoria tienen un umbral de activación más bajo y pueden reaccionar a antígenos presentes en células de los tejidos periféricos.

Otro grupo de moléculas accesorias puede limitar la activación de los linfocitos T y se han identificado como dianas terapéuticas, y disponemos de inhibidores que promueven la activación y expansión de los linfocitos T con potencial para inhibir o eliminar a las células tumorales.[23] CTLA-4 y PD-1 se expresan en los linfocitos T tras la activación celular y limitan su expansión cuando están unidos a CD80 o CD86 o PD-L1, respectivamente, pero los denominados inhibidores de los puntos de control inmunitario bloquean esas moléculas accesorias, con el objetivo de revertir la tolerancia periférica a los antígenos tumorales.

Estimulación de los linfocitos B y moléculas accesorias

Los linfocitos B maduros, pero vírgenes, de los órganos linfáticos secundarios se activan mediante antígenos solubles y unidos a células para convertirse en células efectoras secretoras de anticuerpos. Los linfocitos B responden a una gran variedad de antígenos, como proteínas, polisacáridos y lípidos. La unión del antígeno a las moléculas IgM de la superficie celular induce la agrupación de los receptores del linfocito B, el paso inicial en la activación de los linfocitos B. Además de la inmunoglobulina que se une al antígeno, el receptor del linfocito B comprende dos proteínas, Ig-α e Ig-β. El heterodímero Ig-α/Ig-β transduce una señal e inicia la cascada de señales intracelulares, de forma análoga a la molécula CD3 del receptor del linfocito T. Así pues, la composición del receptor del linfocito B, con unidades de unión al ligando y de transducción de señales, y las señales que conducen a la inducción de genes son similares a las del receptor del linfocito T. Ambos receptores están potenciados por correceptores. El complejo receptor-correceptor del linfocito B está compuesto por CD81, CD19 y CD21, análogos a los correceptores CD4 y CD8 de los receptores de linfocitos T. El CD21 se une a fragmentos del complemento y el CD21 se une a fragmentos del complemento en antígenos opsonizados que están unidos al receptor del linfocito B, lo que provoca la fosforilación de la cola intracelular de CD19 por tirosina cinasas y el aumento de la señal mediada por el receptor del linfocito B.

Al igual que los linfocitos T vírgenes, los linfocitos B vírgenes precisan señales accesorias, además de la activación de su receptor al unirse al antígeno. Reciben segundas señales de los linfocitos T cooperadores foliculares o de antígenos independientes del timo, como los polisacáridos bacterianos, que pueden inducir la producción de anticuerpos sin linfocitos T cooperadores.[24] En cambio, en el caso de los antígenos proteicos, que dependen del timo o de los linfocitos T, la estimulación inicial del receptor de los linfocitos B prepara a la célula para la interacción posterior con los linfocitos T cooperadores foliculares. Estos linfocitos B activados empiezan a entrar en el ciclo celular; aumentan moléculas de la superficie celular, como CD80 y CD86, que proporcionan señales coestimuladoras a los linfocitos T, y aumentan ciertos receptores para citocinas. De este modo, estos linfocitos B están preparados para activar a los linfocitos T cooperadores y para responder a las citocinas secretadas por tales linfocitos T, pero no pueden diferenciarse en células productoras de anticuerpos sin la ayuda de los linfocitos T. Los factores de supervivencia y diferenciación producidos por las células mielocíticas, como el factor activador de los linfocitos B, también estimulan a los linfocitos B y ayudan a mantener la reserva de linfocitos B.

Vías transmisoras de señales, diferenciación celular y mediadores efectores del sistema inmunitario adaptativo

Diferenciación de los linfocitos T

La activación de los linfocitos T induce su proliferación, con el objetivo de seleccionar y expandir de forma clonal a los linfocitos T específicos frente al antígeno. Los linfocitos T $CD8^+$ específicos frente al antígeno se multiplican por varios miles; los linfocitos T $CD4^+$ se multiplican algo menos. Durante la fase de crecimiento rápido, los linfocitos T se diferencian de linfocitos T vírgenes que carecen esencialmente de funciones efectoras en linfocitos T efectores que son necesarios para la eliminación de microorganismos infecciosos o patógenos. La transición a células efectoras se asocia a un cambio fundamental en los perfiles funcionales. En primer lugar, los linfocitos T efectores no necesitan ninguna coestimulación para funcionar y pueden explorar tejidos que carecen de células presentadoras de antígenos profesionales. En segundo lugar, cambian la expresión de receptores para quimiocinas y de moléculas de adhesión para acceder a los tejidos periféricos. Por último, adquieren funciones efectoras.

La principal función efectora de los linfocitos T $CD8^+$ consiste en lisar células diana infectadas y portadoras de antígenos. Al activarse, los linfocitos T $CD8^+$ adquieren funciones citotóxicas y, utilizando diversos receptores y moléculas de adhesión, pueden emigrar de los órganos linfáticos secundarios a los tejidos periféricos en busca de células infectadas por virus o bacterias intracelulares que presenten péptidos derivados de microorganismos patógenos en moléculas del MHC de clase I. Al reconocer el complejo apropiado péptido-MHC de clase I, los linfocitos T $CD8^+$ inducen la apoptosis de las células diana mediante gránulos líticos especializados. Se libera una proteína formadora de poros, la perforina, de los gránulos líticos y se inserta en la membrana de la célula diana. Las proteasas (granzimas) se inyectan en las células diana para iniciar el proceso apoptósico mediante la activación de cascadas enzimáticas. Los linfocitos T $CD4^+$ también pueden inducir la apoptosis, pero mediante un mecanismo diferente. Al activarse, expresan moléculas en la superficie celular, como el ligando de Fas (CD178) y TRAIL, que inician la cascada apoptósica selectivamente en las células que expresan los respectivos ligandos Fas (CD95) o los receptores mortales DR4 y DR5.

En comparación con los linfocitos T $CD8^+$, el espectro de opciones de los linfocitos T $CD4^+$ es mayor. Generalmente se caracterizan como linfocitos T cooperadores, o T_H, porque producen citocinas y expresan moléculas de superficie celular que promueven la función efectora de otros linfocitos y fagocitos. En el momento de la activación, pueden distinguirse distintos subconjuntos de linfocitos T efectores $CD4^+$ en función de la producción preferente de determinadas citocinas (e-tabla 35-1). Los linfocitos T_H1 producen predominantemente IFN-γ y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), y participan en la inmunidad celular, como las reacciones de hipersensibilidad retardada. Estas citocinas, entre otras acciones, promueven la activación de los macrófagos, que es fundamental para las respuestas protectoras frente a microorganismos patógenos intracelulares, como las micobacterias y la listeria. Los linfocitos T_H2 producen preferentemente IL-4, IL-5 e IL-13, citocinas que promueven el mantenimiento, la expansión y la acumulación tisular de eosinófilos, así como la función del macrófago; todas ellas son importantes para la protección de los linfocitos B tras la infección por helmintos, como los esquistosomas y otros gusanos. Los linfocitos T_H17 producen IL-17, fundamental para la expansión y la función de los neutrófilos, con la eliminación de bacterias extracelulares, como los estreptococos, y de hongos patógenos. Estas células también pueden producir IL-22, que promueve la función protectora de los linfocitos B en las superficies de barrera, como la piel y el intestino. Los linfocitos T cooperadores foliculares (T_{FH}) se alojan en los folículos linfáticos, donde se congregan los linfocitos B y expresan el ligando de CD40 (CD154) y otras proteínas de superficie junto con citocinas, como la IL-21, la IL-4 y el IFN-γ, que son fundamentales para la maduración de los linfocitos B en células plasmáticas y linfocitos B memoria. La decisión sobre qué vía de diferenciación seguir se toma durante las primeras fases de la activación de los linfocitos T vírgenes por las células presentadoras de antígenos en los órganos linfáticos secundarios. La diferenciación de la vía depende de varios factores, entre ellos: 1) las citocinas producidas por la célula presentadora de antígeno activadora y otras células innatas del microentorno; 2) la naturaleza de las señales coestimuladoras, y 3) la avidez de la interacción entre el antígeno del receptor del linfocito T y el MHC. El desarrollo de subconjuntos o linajes de linfocitos T $CD4^+$ suele estar correlacionado con la expresión de factores de transcripción específicos (T-bet para T_H1, GATA3 para T_H2, RORγt para T_H17 y Bcl6 para T_{FH}). Sin embargo, el compromiso de linaje entre los linfocitos T $CD4^+$ diferenciados no es absoluto, y es posible la transición entre distintos tipos de efectores.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 35-1 CITOCINAS Y SU FUNCIÓN

CITOCINAS	PRINCIPALES CÉLULAS PRODUCTORAS	ACCIÓN PRINCIPAL
FAMILIA DE LA HEMATOPOYETINA		
IL-2	Linfocitos T	Proliferación de linfocitos T, linfocitos B y células NK
IL-3	Linfocitos T	Hematopoyesis temprana
IL-4	Linfocitos T, mastocitos	Activación de linfocitos B, cambio de IgE, inhibición de linfocitos T_H1
IL-5	Linfocitos T, mastocitos	Crecimiento y diferenciación de los eosinófilos
IL-6	Macrófagos, células endoteliales	Crecimiento y diferenciación de linfocitos T y B, inducción de proteínas de fase aguda
IL-7	Médula ósea, epitelio tímico	Crecimiento de prelinfocitos B y T
IL-9	Linfocitos T	Estimulación de mastocitos y linfocitos T_H2
IL-11	Fibroblastos estromales	Hematopoyesis
IL-13	Linfocitos T	Crecimiento y diferenciación de linfocitos B, inhibición de linfocitos T_H1 y macrófagos
G-CSF	Fibroblastos y monocitos	Desarrollo y diferenciación de neutrófilos
IL-15	Células no T	Crecimiento de linfocitos T y células NK
GM-CSF	Macrófagos, linfocitos T	Crecimiento y diferenciación de las células del linaje mielomonocítico
FAMILIA DEL INTERFERÓN		
IFN-α	Células dendríticas plasmocitoides, otros leucocitos	Antiviral, inducción de respuesta transcripcional génica coordinada estimulada por interferón
IFN-β	Fibroblastos	Antiviral, inducción de respuesta transcripcional génica coordinada estimulada por interferón
IFN-γ	Linfocitos T, células NK	Activación de macrófagos, aumento de la expresión de moléculas del MHC, cambio de clase de Ig, inhibición de linfocitos T_H2
FAMILIA DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL		
TNF-α	Macrófagos, células NK, linfocitos T	Inducción de citocinas proinflamatorias, activación de células endoteliales, apoptosis
TNF-β (LT-α)	Linfocitos T, linfocitos B	Muerte celular, activación endotelial, desarrollo de órganos linfáticos
LT-β	Linfocitos T, linfocitos B	Muerte celular, desarrollo de órganos linfáticos
OTRAS		
TGF-β	Monocitos, linfocitos T	Antiinflamatorio, inhibe el crecimiento celular, induce la secreción de IgA
IL-1α, IL-1β	Macrófagos, células endoteliales	Respuesta de fase aguda, fiebre, activación de macrófagos, coestimulación
IL-10	Linfocitos T, macrófagos	Supresión de las funciones de los macrófagos
IL-12	Macrófagos, células dendríticas	Activación de células NK, diferenciación de linfocitos T_H1
IL-16	Linfocitos T, mastocitos, eosinófilos	Quimiotáctico para linfocitos T CD4, monocitos y eosinófilos
IL-17	Linfocitos T CD4	Producción de citocinas por epitelios, células endoteliales y fibroblastos
IL-18	Macrófagos	Producción de IFN-γ por linfocitos T y células NK
IL-23	Macrófagos, células dendríticas	Diferenciación de linfocitos T_H17

CD, grupo de diferenciación; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; IFN, interferón; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; LT, linfotoxina; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; NK, citolítico natural; TGF, factor de crecimiento transformante; T_H, linfocito T cooperador; TNF, factor de necrosis tumoral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Linfocitos T reguladores

Dependiendo de su perfil de citocinas, los linfocitos T $CD4^+$ tienen la capacidad de regularse mutuamente, influir en la diferenciación de los linfocitos T y suprimir la actividad efectora de los linfocitos T. Los linfocitos T con actividad reguladora generados durante la respuesta inmunitaria normal son células productoras de IL-10 y factor de crecimiento transformante β (TGF-β). Además, los subconjuntos especializados de linfocitos T reguladores (Treg) se caracterizan por la expresión del factor de transcripción cabeza de horquilla P3 (Foxp3).[25] Los linfocitos Treg $Foxp3^+$ naturales se generan durante el desarrollo de los linfocitos T en el timo y reconocen a antígenos propios. Los linfocitos Treg $Foxp3^+$ también pueden surgir de linfocitos T $CD4^+$ tradicionales en la periferia. Los linfocitos Treg son importantes en la tolerancia periférica, ya que controlan la expansión de los linfocitos T autorreactivos. También intervienen en la respuesta inmunitaria a los microorganismos patógenos gracias a su capacidad para suprimir la función efectora de los linfocitos T y, en consecuencia, reducir la respuesta inflamatoria provocada por los primeros, una consecuencia natural de la eliminación de los microorganismos patógenos. Los linfocitos Treg también pueden especializarse en función de su entorno tisular, por ejemplo, para regular selectivamente la inflamación promovida por los linfocitos T_H1, T_H2 y T_H17, respectivamente, y para regular a los linfocitos T_{FH} que impulsan la producción de autoanticuerpos por los linfocitos B en las enfermedades autoinmunitarias. Una diferencia principal entre los linfocitos Treg naturales y los inducidos es que estos últimos exploran en gran medida las mucosas y otras superficies expuestas al ambiente.

Además de secretar IL-10 y TGF-β, que pueden amortiguar las respuestas inflamatorias, y de funcionar como sumidero de citocinas proinflamatorias como la IL-2, los Treg también pueden expresar la molécula antígeno citotóxico del linfocito T (CTLA) 4 (CD152), que, al igual que CD28, se une a CD80 y CD86 en las células presentadoras de antígenos. A diferencia de CD28, que recibe una señal positiva de CD80 y CD86, la unión de estas moléculas en las células presentadoras de antígenos al CTLA-4 en los Treg suprime la capacidad de las células presentadoras de antígenos para activar a los linfocitos T vírgenes.

Homeostasis de los linfocitos T

La inmunidad efectiva depende de la capacidad del sistema inmunitario para generar rápidamente un gran número de linfocitos T específicos frente a los antígenos; sin embargo, el espacio en el compartimento de los linfocitos T es limitado. Para evitar la competencia por espacio y recursos, y para prevenir la perturbación de la diversidad de linfocitos T debido a la exposición de por vida a los antígenos, el sistema inmunitario adaptativo emplea varios mecanismos de contrapeso. En las etapas posteriores del proceso de activación, una señal negativa fuerte proviene de la interacción de CTLA-4 con CD80/CD86 en las células presentadoras de antígenos. Además, los linfocitos T experimentan la muerte celular inducida por la activación. Los linfocitos T $CD4^+$ activados comienzan a secretar el ligando de Fas y adquieren sensibilidad a la muerte mediada por Fas, que induce el suicidio apoptósico y el fratricidio en los linfocitos T vecinos. Estos mecanismos imponen limitaciones en las etapas iniciales de la respuesta de los linfocitos T al antígeno. Otros mecanismos controlan la rápida disminución de los linfocitos T específicos frente al antígeno expandidos cuando se ha logrado eliminar el antígeno. La eliminación del antígeno impulsor provoca una privación de citocinas y moléculas coestimuladoras, y los linfocitos T privados de factores de crecimiento mueren por apoptosis. Se estima que solo el 5% de la población expandida por el antígeno sobrevive después de su eliminación, convirtiéndose en células memoria preparadas para responder si el linfocito B se vuelve a exponer al mismo microorganismo patógeno ofensor.

Diferenciación de los linfocitos B

La diferenciación de los linfocitos B activados por antígenos proteicos depende de la interacción con linfocitos T cooperadores. Los linfocitos B utilizan su receptor para el antígeno no solo para reconocer antígenos, sino también para interiorizarlos. Después de procesar los antígenos endocitados, aparecen complejos MHC de clase II-péptido en la superficie celular, donde los linfocitos T $CD4^+$ específicos frente a los antígenos los detectan. Además, los linfocitos B expresan moléculas coestimuladoras y proporcionan condiciones óptimas para la activación de los linfocitos T. Tras la activación, los linfocitos T $CD4^+$ expresan en su superficie CD154, también conocido como ligando de CD40, y pueden estimular la molécula CD40 en su linfocito B compañero. La interacción CD40-CD154 es esencial para la posterior proliferación y diferenciación de los linfocitos B. Las citocinas secretadas por los linfocitos T cooperadores actúan en conjunto con CD154 para amplificar la diferenciación de los linfocitos B y determinar el tipo de anticuerpo mediante el control del cambio de isotipo. Las citocinas inducen el cambio de isotipo estimulando las regiones de cambio de activación transcripcional en sentido 5' a los genes de la región constante de la cadena pesada y facilitando en última instancia la escisión del gen de la cadena pesada IgM y la recombinación de los segmentos VDJ con una de las regiones constantes situadas en sentido 3', IgG, IgA o IgE. Una población de linfocitos B que es prominente en el envejecimiento, en enfermedades autoinmunitarias y después de infecciones virales o de la vacunación, denominada linfocitos B asociados al envejecimiento (ABC), parece requerir señales a través del TLR-7 endosómico, junto con señales del receptor del linfocito B y citocinas, para diferenciarse en células secretoras de autoanticuerpos.[26]

La diferenciación y maduración de los linfocitos B dependientes de los linfocitos T tiene lugar en los centros germinales, zonas especializadas de los tejidos linfáticos secundarios donde los linfocitos B proliferan rápidamente y mutan la parte variable, o que se une al antígeno, de sus receptores de inmunoglobulina de superficie. Se selecciona a los linfocitos B portadores de receptores con mutaciones que les confieren la mayor afinidad por el antígeno para que sobrevivan con la ayuda de las señales específicas emitidas por los linfocitos T cooperadores foliculares, mientras que los que presentan mutaciones que les confieren menor afinidad mueren por apoptosis. Este proceso permite la maduración por afinidad de los linfocitos B que se unen más eficazmente al antígeno y, por tanto, facilitan la eliminación del antígeno y del microorganismo patógeno.

Generación de memoria y tolerancia

Memoria

Una consecuencia importante de la inmunidad adaptativa es la generación de memoria inmunitaria, la base de la protección prolongada tras una infección primaria. La inducción de memoria mediante vacunación es uno de los éxitos más importantes de la medicina. La memoria inmunitaria se define como la capacidad de responder más rápida y eficazmente a microorganismos patógenos con los que ya se ha estado en contacto. Como resultado directo de la expansión clonal y la selección en las respuestas impulsadas por los antígenos, las frecuencias de los linfocitos B memoria y de los linfocitos T memoria específicos frente al antígeno se multiplican entre 10 y 1.000 veces en comparación con los repertorios vírgenes. Además del aumento de las frecuencias, los linfocitos T y B con memoria son diferentes desde un punto de vista funcional de sus homólogos vírgenes. Las células con memoria son longevas y sobreviven en presencia de determinadas citocinas sin necesidad de una estimulación antigénica continua, lo que garantiza la memoria inmunitaria durante toda la esperanza de vida de la célula individual. Los linfocitos B memoria producen predominantemente anticuerpos IgG e IgA con signos de hipermutación somática y afinidad alta por el antígeno. También se producen anticuerpos IgE de afinidad alta tras la exposición a ciertos microorganismos patógenos, como los helmintos, y a los alérgenos. La expresión de anticuerpos de afinidad alta en la superficie celular permite una captación más eficaz del antígeno, lo que mejora la interacción crucial con los linfocitos T. En el encuentro con el antígeno, los linfocitos B memoria se transforman en células plasmáticas secretoras de anticuerpos o vuelven a entrar en el centro germinal, donde la afinidad alta de su receptor inmunoglobulina les da una ventaja competitiva sobre los linfocitos B vírgenes en la unión al antígeno, lo que conduce a la maduración de la afinidad de las moléculas de anticuerpos que han sufrido una mutación somática.

Dado que el receptor de los linfocitos T no experimenta ningún cambio de isotipo ni de maduración de la afinidad, los linfocitos T memoria son más difíciles de distinguir de los linfocitos T vírgenes o efectores. Los linfocitos T memoria carecen de marcadores de activación y necesitan la estimulación de antígenos para reanudar sus funciones efectoras. A diferencia de los linfocitos T vírgenes, los linfocitos T memoria tienen un umbral de activación más bajo y dependen menos de las señales coestimuladoras. En esencia, sus necesidades de estimulación antigénica son menores y su tamaño clonal es mayor, lo que permite respuestas rápidas y eficientes frente a encuentros secundarios con antígenos.

Tolerancia

La falta de respuesta a lo propio es una propiedad fundamental del sistema inmunitario y es necesaria para mantener la integridad tisular del huésped. Debido a la extraordinaria complejidad y variabilidad de los repertorios de receptores para los antígenos de los linfocitos T y B, los mecanismos de discriminación de lo propio frente a lo ajeno son especialmente aplicables al sistema inmunitario adaptativo. En el caso de los linfocitos T y B, los receptores específicos para los antígenos se generan de manera aleatoria y puede reconocerse todo el espectro de antígenos. Se utilizan varios mecanismos diferentes, denominados en conjunto *tolerancia*.[27] La tolerancia en el sistema inmunitario adaptativo es específica del antígeno, y el fallo de la autotolerancia da lugar a respuestas inmunitarias contra los antígenos propios. En la tolerancia central, los linfocitos autorreactivos se eliminan durante el desarrollo. En la médula ósea, los linfocitos B que expresan receptores dirigidos contra antígenos propios se eliminan mediante eliminación clonal. El proceso de selección negativa es especialmente importante para los linfocitos T, y las mutaciones en un gen denominado *AIRE* se asocian a un fallo en la eliminación eficaz de las células autorreactivas en el timo.[28] Incluso en el entorno sano, no todos los linfocitos T autorreactivos se eliminan del repertorio de forma centralizada, y todos los linfocitos T tienen cierto grado de autorreactividad, que es necesaria para la selección positiva en el timo y la supervivencia periférica. Los mecanismos de tolerancia de los linfocitos T periféricos son: 1) la anergia; 2) la eliminación periférica; 3) la ignorancia clonal, y 4) la supresión de las respuestas inmunitarias por parte de los linfocitos T reguladores. La anergia de los linfocitos T es transitoria y se mantiene de forma activa. La presentación de péptido-MHC a los linfocitos T por parte de células presentadoras de antígenos inmaduras o inactivadas en reposo o en células distintas de las células presentadoras de antígenos periféricas provoca anergia debido a la falta de expresión de moléculas coestimuladoras. La eliminación periférica

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Marx A, Yamada Y, Simon-Keller K, et al. Thymus and autoimmunity. *Semin Immunopathol*. 2021;43:45-64.
2. Stephen B, Hajjar J. Immune system in action. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1342:1-43.
3. Hillion S, Arleevskaya MI, Blanco P, et al. The innate part of the adaptive immune system. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;58:151-4.
4. Germain RN. The cellular determinants of adaptive immunity. *N Engl J Med*. 2019;381:1083-5.
5. Kondo N, Kuroda T, Kobayashi D. Cytokine networks in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2021;22:10922.
6. Lind NA, Rael VE, Pestal K, et al. Regulation of the nucleic acid-sensing Toll-like receptors. *Nat Rev Immunol*. 2022;22:224-35.
7. Fu J, Khosravi-Maharlooei M, Sykes M. High throughput human T cell receptor sequencing: a new window into repertoire establishment and alloreactivity. *Front Immunol*. 2021;12:777756.
8. Meizlish ML, Franklin RA, Zhou X, et al. Tissue homeostasis and inflammation. *Annu Rev Immunol*. 2021;39:557-81.
9. Sherwood ER, Burelbach KR, McBride MA, et al. Innate immune memory and the host response to infection. *J Immunol*. 2022;208:785-92.
10. Doran AC, Yurdagul Jr A, Tabas I. Efferocytosis in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:254-67.
11. Pishesha N, Harmand TJ, Ploegh HL. A guide to antigen processing and presentation. *Nat Rev Immunol*. 2022;22:751-64.
12. Bernareggi D, Pouyanfard S, Kaufman DS. Development of innate immune cells from human pluripotent stem cells. *Exp Hematol*. 2019;71:13-23.
13. O'Neil LJ, Kaplan MJ. Neutrophils in rheumatoid arthritis: breaking immune tolerance and fueling disease. *Trends Mol Med*. 2019;25:215-27.
14. Crow MK, Olferiev M, Kirou KA. Type I interferons in autoimmune disease. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:369-93.
15. Li S, Bostick JW, Zhou L. Regulation of innate lymphoid cells by aryl hydrocarbon receptor. *Front Immunol*. 2018;8:1909.
16. Raneros AB, Bernet CR, Flórez AB, et al. An epigenetic insight into NLRP3 inflammasome activation in inflammation-related processes. *Biomedicines*. 2021;9:1614.
17. Natale G, Biagioni F, Busceti CL, et al. TREM receptors connecting bowel inflammation to neurodegenerative disorders. *Cells*. 2019;8:1124.
18. Jain N, Lewis CA, Ulrich JD, et al. Chronic TREM2 activation exacerbates Aβ-associated tau seeding and spreading. *J Exp Med*. 2023;220 e20220654.
19. Luo Y, Alexander M, Gadina M, et al. JAK-STAT signaling in human disease: from genetic syndromes to clinical inhibition. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148:911-25.
20. Mantovani A, Garlanda C. Humoral innate immunity and acute-phase proteins. *N Engl J Med*. 2023;388:439-52.
21. Panigrahy D, Gilligan MM, Serhan CN, et al. Resolution of inflammation: an organizing principle in biology and medicine. *Pharmacol Ther*. 2021;227:107879.
22. Wiendl M, Becker E, Müller TM, et al. Targeting immune cell trafficking—insights from research models and implications for future IBD therapy. *Front Immunol*. 2021;12:656452.
23. Carlino MS, Larkin J, Long GV. Immune checkpoint inhibitors in melanoma. *Lancet*. 2021;398:1002-14.
24. Daly CA, Spurrier MA, Jennings-Gee JE, et al. B cell subsets differentially contribute to the T cell-independent memory pool. *J Immunol*. 2020;205:2362-74.
25. Grover P, Goel PN, Greene MI. Regulatory T cells: regulation of identity and function. *Front Immunol*. 2021;12:750542.
26. Maul RW, Catalina MD, Kumar V, et al. Transcriptome and IgH repertoire analyses show that CD11Chi B cells are a distinct population with similarity to B cells arising in autoimmunity and infection. *Front Immunol*. 2021;12:649458.
27. Divangahi M, Aaby P, Khader SA, et al. Trained immunity, tolerance, priming and differentiation: distinct immunological processes. *Nat Immunol*. 2021;22:2-6.
28. Garelli S, Dalla Costa M, Sabbadin C, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an Italian survey on 158 patients. *J Endocrinol Invest*. 2021;44:2493-510.
29. Meyts I, Casanova JL. Viral infections in humans and mice with genetic deficiencies of the type I IFN response pathway. *Eur J Immunol*. 2021;51:1039-61.
30. van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, et al. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19. *JAMA*. 2020;324:663-73.
31. Becart S, Whittington KB, Prislovsky A, et al. The role of posttranslational modifications in generating neo-epitopes that bind to rheumatoid arthritis-associated HLA-DR alleles and promote autoimmune T cell responses. *PLoS One*. 2021;16:e0245541.
32. Lin B, Goldbach-Mansky R. Pathogenic insights from genetic causes of autoinflammatory inflammasomopathies and interferonopathies. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149:819-32.
33. Nayak RR. Fanning the flames of autoimmunity: the microbiome in rheumatic disease. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:549-52.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

se induce como consecuencia de la hiperestimulación. La hiperestimulación de los linfocitos T (p. ej., mediante dosis altas de antígeno y concentraciones elevadas de IL-2) activa preferentemente las vías proapoptósicas y provoca la eliminación de los linfocitos T específicos que responden. La ignorancia clonal se define como la presencia de linfocitos autorreactivos que no reconocen ni responden a antígenos periféricos. Estas células siguen respondiendo al desafío antigénico si se administra en el entorno adecuado. Un ejemplo de ignorancia clonal es la falta de respuesta a antígenos secuestrados que no son accesibles al sistema inmunitario. Los linfocitos Treg desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la tolerancia periférica. Aprovechar las frecuencias y la función de los linfocitos T $CD4^+$ Foxp3 podría ser un enfoque prometedor para restaurar la tolerancia periférica en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias o facilitar la tolerancia al trasplante.

Un mecanismo con una importancia crítica de la tolerancia B periférica es la ausencia de ayuda de los linfocitos T. Los linfocitos B que reconocen antígenos propios en la periferia sin la ayuda de los linfocitos T se vuelven anérgicos o son incapaces de entrar en los folículos linfáticos, donde podrían recibir la ayuda de los linfocitos T, lo que los excluye eficazmente de las respuestas inmunitarias.

CONTRIBUCIÓN DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS INNATA Y ADAPTATIVA A LA PATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES

Inmunodeficiencia y autoinmunidad

La caracterización de los polimorfismos génicos y de las mutaciones en los genes del sistema inmunitario asociados a una aparente vulnerabilidad a la infección o a una autorreactividad y autoinmunidad inapropiadas ha aportado importantes conocimientos sobre los mecanismos inmunitarios esenciales para la defensa del huésped y el mantenimiento de la tolerancia inmunitaria. Las mutaciones en los componentes de las vías de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo que reconocen, responden o regulan la respuesta a virus o bacterias caracterizan inmunodeficiencias que pueden poner en peligro la vida (cap. 231).[29] En algunos casos, estas vulnerabilidades solo se revelan en el contexto de una infección por un microorganismo no conocido antes. Por ejemplo, informes recientes describen a hombres previamente sanos que sufrieron una enfermedad grave en el contexto de una infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2) y que presentaban mutaciones en el gen *TLR7*, lo que afectaba a la respuesta del IFN de tipo I.[30]

Las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias afectan aproximadamente al 5% de la población general. Los mecanismos que explican la generación de linfocitos T autorreactivos, las respuestas dirigidas a antígenos propios modificados y las asociaciones bien establecidas de ciertos alelos del MHC a enfermedades autoinmunitarias son áreas de investigación activa.[31] Aunque muchas enfermedades autoinmunitarias pueden ser el resultado de un fallo de los mecanismos de tolerancia o de una disfunción de las vías reguladoras que controlan las respuestas inmunitarias adaptativas, la activación excesiva de una respuesta inmunitaria innata puede preparar el terreno para una respuesta autorreactiva de los linfocitos T o B. Los polimorfismos en los genes que codifican los componentes de las vías transmisoras de señales de la inmunidad innata pueden amplificar una respuesta inmunitaria, y dar lugar a una producción mayor y sostenida de IFN de tipo I, IL-1 o TNF-α. Los ligandos endógenos con potencial para activar a los receptores de tipo *toll* pueden actuar como estímulos inmunitarios eficaces en el marco de un entorno proinflamatorio asociado a un daño celular oxidativo o apoptósico. Las alteraciones en la degradación del ARN y el ADN endógenos debidas a mutaciones unigénicas pueden provocar la activación de los sensores citosólicos de los ácidos nucleicos, la producción sostenida de IFN de tipo I, lesiones cutáneas y la afectación del sistema nervioso central en enfermedades denominadas interferonopatías de tipo I.[32] El inflamasoma y sus componentes proteicos, incluidos los receptores de tipo NOD, se consideran mediadores de las respuestas inflamatorias inducidas en algunos síndromes autoinflamatorios (cap. 240).

Muchos modelos de autoinmunidad se basan en la hipótesis de que se rompe la anergia periférica. La infección microbiana o los componentes bacterianos del microbioma intestinal (cap. 257) pueden desencadenar una respuesta inmunitaria que prepare al sistema inmunitario para una respuesta exagerada y autodirigida a un desencadenante posterior a través de modificaciones epigénicas.[33] Los linfocitos B autorreactivos que reconocen al antígeno propio formando un complejo con un antígeno extraño pueden dar lugar a la activación de linfocitos T específicos frente al antígeno extraño, que, a continuación, proporcionan ayuda a los linfocitos B específicos frente al antígeno propio. Los mecanismos de tolerancia de la anergia o la ignorancia clonal pueden fallar si un antígeno extraño es lo suficientemente diferente de un antígeno propio como para iniciar una respuesta inmunitaria, pero lo suficientemente similar como para que los linfocitos T activados provoquen funciones efectoras de los linfocitos T y B (mimetismo molecular).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

36

LESIÓN Y REPARACIÓN TISULAR

JANE E. SALMON

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

RESPUESTA INFLAMATORIA: MECANISMOS INMUNITARIOS INNATOS

La inflamación es una respuesta fisiológica vital desencadenada por elementos nocivos que ponen en peligro la homeostasis del organismo. El sistema inmunitario innato proporciona el primer nivel de defensa contra las señales de peligro, incluidos los microorganismos patógenos y las incursiones estériles, como los traumatismos, el cáncer, la isquemia y las perturbaciones metabólicas. Los mecanismos de defensa del huésped generan una rápida respuesta protectora, neutralizan a los microorganismos patógenos y reparan el tejido dañado. Estas respuestas muy bien controladas protegen normalmente frente a nuevas lesiones, pero puede desencadenarse una inflamación patológica de forma inapropiada o controlarse inadecuadamente y, en algunos casos, conducir a una destrucción acentuada de la matriz extracelular, así como a la disfunción de los órganos.

Los microorganismos patógenos invasores o el estrés ambiental estimulan a las células residentes en los tejidos mediante receptores que activan la inmunidad innata. Las respuestas inmunitarias innatas también son necesarias para iniciar respuestas inmunitarias adaptativas específicas. Diseñada para dar respuestas rápidas (de minutos a horas), la inmunidad innata se basa en la capacidad del organismo para reconocer características conservadas que están presentes en los microorganismos patógenos, pero no en el huésped no infectado. Los motivos comunes desencadenan respuestas inmunitarias innatas, en contraste con la exquisita especificidad de los antígenos y la precisión de las respuestas adaptativas, que tardan en desarrollarse (de días a semanas; cap. 35).

Cuando los mecanismos innatos no consiguen contener al microorganismo patógeno o la lesión, es esencial una respuesta inmunitaria adaptativa para la protección del huésped.

INICIADORES Y EFECTORES

Los desencadenantes de una respuesta inflamatoria innata pueden clasificarse en patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos (PAMP), motivos moleculares conservados de microorganismos infecciosos y patrones moleculares asociados al daño (DAMP), que son señales de sufrimiento celular del huésped. Diversos receptores de reconocimiento de patrones y células de la inmunidad innata y adaptativa detectan a los PAMP y los DAMP. Los receptores para los PAMP, como las proteínas del receptor de tipo *toll* (TLR), que se expresan en la superficie celular o en la cara interna de las vesículas citoplásmicas, actúan como centinelas que activan rápidamente las respuestas inmunitarias innatas, protegiendo así al huésped de la infección. Los receptores de reconocimiento de DAMP dentro del citoplasma detectan señales de «peligro» originadas por el estrés, ya sea tóxico ambiental (p. ej., urato) o celular (p. ej., trifosfato de adenosina [ATP]), y responden al daño microambiental. La lesión tisular inducida por traumatismos o estímulos nocivos activa a los receptores DAMP, que inician respuestas inflamatorias, lo que conduce al daño microvascular, la extravasación de leucocitos y la fuga de proteínas plasmáticas al tejido (fig. 36-1).

Al encontrarse con un microorganismo patógeno o una lesión tisular, el sistema inmunitario innato se enfrenta al reto de integrar múltiples señales para iniciar una respuesta protectora adecuada. Los inflamasomas son complejos citoplásmicos multiproteicos que comprenden una proteína sensora, caspasas inflamatorias y, en algunos casos, una proteína adaptadora que conecta a ambas. Los inflamasomas (cap. 35) constituyen unidades de procesamiento fundamentales que contribuyen a la detección de los PAMP y los DAMP, y coordinan las señales posteriores. Los inflamasomas se activan por una serie de estímulos endógenos y exógenos, lo que conduce a la activación enzimática de una caspasa y da lugar a la secreción de interleucina 1β (IL-1β) e IL-18, así como a la muerte celular apoptósica y piroptósica.

Las células tisulares residentes, principalmente los macrófagos, las células dendríticas, los eosinófilos y los mastocitos activados por receptores de reconocimiento de patrones, son los iniciadores de la inflamación aguda. Estas células expresan receptores de reconocimiento de patrones superficiales o citoplásmicos y, al inicio de una infección u otra lesión, se activan y liberan mediadores inflamatorios que son responsables de los signos clínicos de la inflamación y el daño tisular (v. fig. 36-1). Los factores químicos producidos durante la inflamación, como la histamina, la bradicinina, la serotonina, los leucotrienos y las prostaglandinas, sensibilizan a los receptores del dolor, provocan una vasodilatación local y atraen a los fagocitos, especialmente a los neutrófilos. Los neutrófilos ayudan a eliminar microbios, pero también pueden dañar a los tejidos debido a la fagocitosis, la generación de especies reactivas del oxígeno y la desgranulación, que libera proteasas. Los neutrófilos también extruyen fibras de cromatina que

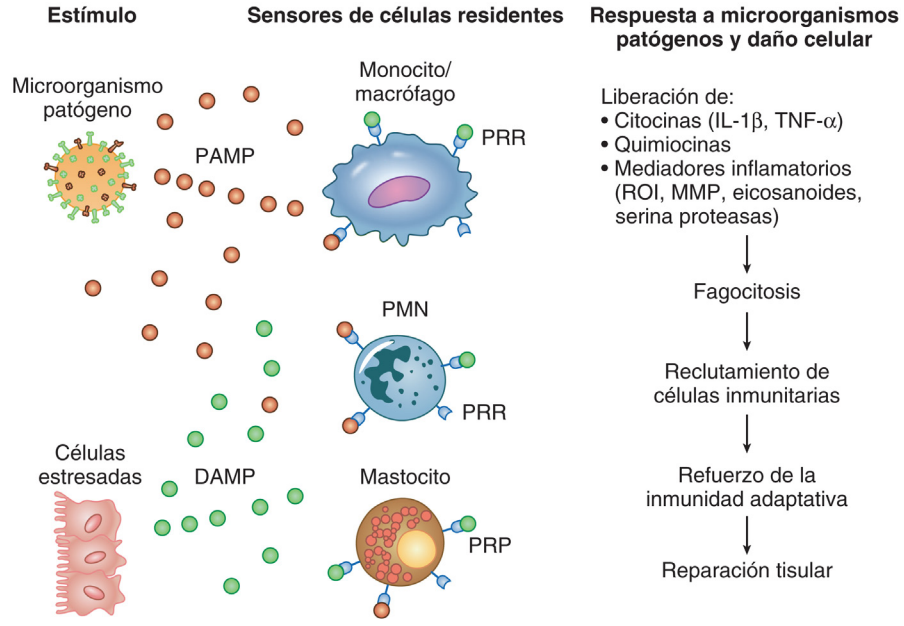

FIGURA 36-1. **Los microorganismos patógenos liberan PAMP, y las células estresadas y lesionadas liberan DAMP, que se unen al receptor de reconocimiento de patrones en las células inmunitarias y estimulan una respuesta inmunitaria innata que se acompaña de inflamación, activación de la inmunidad adaptativa y, finalmente, procesos para resolver la lesión por la infección y permitir la reparación tisular. DAMP, patrón molecular asociado al daño; IL-1β, interleucina 1β; MMP, metaloproteinasa de la matriz; PAMP, patrón molecular asociado a microorganismos patógenos; PMN, leucocitos polimorfonucleares; PRR, receptor de reconocimiento de patrones; ROI, intermediario de oxígeno reactivo; TNF-α, factor de necrosis tumoral α.**

contienen péptidos y enzimas antimicrobianos, denominadas trampas extracelulares de los neutrófilos (NET)[1], y que inmovilizan y eliminan a los microorganismos invasores. Las NET también pueden contribuir a la autoinmunidad uniéndose a autoantígenos extracelulares y presentándolos, o estimulando la formación de trombos. Los neutrófilos activan a otras partes del sistema inmunitario y liberan factores que convocan a otros leucocitos y linfocitos.

La activación local de la respuesta inmunitaria innata desencadena rápidamente varias señales que reclutan a otras células inflamatorias (v. fig. 36-1). Las células endoteliales vasculares residentes, los mastocitos, las células dendríticas y los fibroblastos intersticiales también liberan mediadores solubles, como los eicosanoides, las quimiocinas y las citocinas proinflamatorias. Los miembros proinflamatorios de la familia de la IL-1 (IL-1α, IL-1β, IL-18 e IL-33) y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) tienen actividades pleótropas; potencian la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, inducen la proliferación de células endógenas, estimulan la presentación de antígenos y amplifican la respuesta inflamatoria. Las células inflamatorias recién llegadas y las estimuladas en la zona también producen intermediarios tóxicos reactivos además de varias proteasas (p. ej., metaloproteinasas de la matriz, serina proteasas y cisteína proteasas). Las enzimas que degradan la matriz extracelular regulan el recambio tisular inflamatorio, con lo que dañan el tejido, liberan factores de crecimiento y citocinas ligados a la matriz, y favorecen la retención de las células recién reclutadas. En la mayoría de las situaciones, la respuesta fisiológica normal es un programa exquisitamente coordinado que utiliza enzimas proteolíticas para reestructurar la matriz extracelular y promover un entorno favorable para la cicatrización de la herida en lugar de dañar el tejido.

RESPUESTA INFLAMATORIA: MECANISMOS INMUNITARIOS ADAPTATIVOS

La respuesta inmunitaria adaptativa es un componente crucial de la defensa del huésped contra la infección, pero, a diferencia de la respuesta innata, se aprende en lugar de ser intrínseca. Su característica distintiva y única es la capacidad de reconocer microorganismos patógenos de forma específica, basándose en la selección clonal de linfocitos portadores de receptores específicos frente al antígeno. Los mecanismos efectores que eliminan a los microorganismos patógenos en las respuestas inmunitarias adaptativas son esencialmente idénticos a los de la inmunidad innata. La característica del reconocimiento específico de los antígenos de la respuesta inmunitaria adaptativa parece haberse añadido al sistema de defensa innato preexistente. Como resultado, las células y moléculas inflamatorias del sistema inmunitario innato son esenciales para las funciones efectoras de los linfocitos B y T.

Además de iniciar respuestas protectoras, los antígenos que no se asocian a los microorganismos infecciosos también pueden provocar respuestas inmunitarias adaptativas. Muchas enfermedades clínicas importantes se caracterizan por respuestas inmunitarias normales dirigidas contra un antígeno inapropiado, normalmente sin ninguna infección. Se producen respuestas inmunitarias dirigidas a antígenos no infecciosos en la alergia y la hipersensibilidad, en las que el antígeno es una sustancia extraña inocua, y en la autoinmunidad, en la que la respuesta es a un autoantígeno. Las respuestas inmunitarias adaptativas median la lesión tisular en la alergia, la hipersensibilidad y la autoinmunidad.

INICIADORES Y EFECTORES

Las acciones efectoras de los anticuerpos dependen del reclutamiento de células y moléculas del sistema inmunitario innato. Los anticuerpos son adaptadores que unen antígenos a células inflamatorias inespecíficas y dirigen sus respuestas efectoras destructivas. Los anticuerpos también activan al sistema del complemento (cap. 37), que potencia la opsonización de los antígenos, recluta células fagocíticas y amplifica (o «complementa») el daño desencadenado por los anticuerpos. El isotipo o clase de anticuerpos producidos determina qué mecanismos efectores se activan.

Los receptores celulares para las inmunoglobulina (Ig) constituyen el vínculo entre los aspectos humorales y celulares de la cascada inmunitaria y desempeñan un papel integral en el proceso por el que se identifica y destruye el material opsonizado extraño y endógeno. Estos lugares de unión celular para los anticuerpos, denominados *receptores para el Fc,* interactúan con la región constante (porción Fc) de la cadena pesada de inmunoglobulina de una clase particular de anticuerpo, independientemente de su especificidad antigénica. Las células accesorias que carecen de especificidad intrínseca, como los neutrófilos, los macrófagos y los mastocitos, son reclutadas para participar en las respuestas inflamatorias mediante la interacción de sus receptores para el Fc con anticuerpos específicos frente al antígeno. Se expresan distintos receptores para diferentes isotipos de inmunoglobulinas en distintas células efectoras.

Los receptores para la IgG (FcγR) son un grupo diverso de receptores expresados como moléculas de la superficie de las células hematopoyéticas en los fagocitos (macrófagos, monocitos, neutrófilos), las plaquetas, los mastocitos, los eosinófilos y las células citolíticas naturales (NK).[2] Los FcγR se expresan a menudo como parejas de estimuladores e inhibidores. La activación de los FcγR estimuladores inicia una serie de acontecimientos, como la fagocitosis, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, la secreción de gránulos y la liberación de mediadores inflamatorios, como las citocinas, los oxidantes reactivos y las proteasas. La gran diversidad estructural entre los miembros de la familia de FcγR da lugar a diferencias en la capacidad de unión, las vías de transducción de señales y los patrones de expresión específicos de cada tipo celular. La estructura del dominio Fc de la IgG dicta las interacciones con los FcγR y puede dar lugar a respuestas proinflamatorias o antiinflamatorias. La fuerza de las interacciones entre los inmunocomplejos y los distintos FcγR está determinada por la diversidad estructural dentro de las subclases de IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) y las modificaciones posteriores a la traducción de sus dominios Fc.[3] Esta diversidad permite a los complejos con IgG activar un amplio programa de funciones celulares relevantes para la inflamación, la defensa del huésped y la autoinmunidad. La activación de los fagocitos está desencadenada por los FcγR estimuladores, que facilitan el reconocimiento, la captación y la destrucción de las dianas recubiertas de anticuerpos, mientras que la unión multivalente de la IgG a los FcγR de las plaquetas conduce a la agregación plaquetaria y la trombosis, y la unión a los FcγR de las células NK media la citotoxicidad de las dianas recubiertas de anticuerpos.

La IgE se une a los FcεR de afinidad alta en los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos activados.[4] A diferencia de los FcγR, que son de afinidad baja y se unen a IgG multivalentes en lugar de a moléculas de IgG individuales circulantes, los FcεR pueden unirse a IgE monomérica. Un solo mastocito puede estar armado con moléculas de IgE específicas frente a diferentes antígenos, todas ellas unidas a los FcεR de la superficie. Los mastocitos, localizados bajo la mucosa de las vías gastrointestinal y respiratoria y la dermis de la piel, esperan la exposición a antígenos multivalentes, que entrecruzan la IgE de la superficie unida a los FcεR y provocan la liberación de gránulos que contienen histamina y la generación de citocinas y otros mediadores inflamatorios (cap. 235). La activación mediada por la IgE de los eosinófilos, que normalmente están presentes en el tejido conectivo del epitelio respiratorio, urogenital e intestinal subyacente, conduce a la liberación de proteínas de los gránulos muy tóxicas, radicales libres y mediadores químicos como las prostaglandinas, las citocinas y las quimiocinas (cap. 156). Estos mediadores amplifican las respuestas inflamatorias locales al activar a las células endoteliales, y reclutar y activar a más eosinófilos y leucocitos. Los gránulos preenvasados y los FcεR de afinidad alta que se unen a la IgE monomérica libre permiten una respuesta inmediata a los microorganismos patógenos o alérgenos en el primer sitio de entrada, un lugar donde residen las células portadoras de FcεR.

Los FcγR inhibidores, que modulan los umbrales de activación y ponen fin a las señales estimuladoras, son elementos clave en la regulación de la función efectora. Dado que los receptores para el Fc inhibidores y estimuladores suelen expresarse a la vez en las mismas células, la respuesta efectora a un estímulo específico en una célula concreta representa el equilibrio entre las señales estimuladoras e inhibidoras. Los FcγR inhibidores pueden amortiguar las respuestas desencadenadas por los FcεR en los mastocitos y la inflamación mediada por los FcγR en los lugares de depósito de los inmunocomplejos.

Las actividades efectoras dirigidas por la IgG y la IgM también pueden estar mediadas por componentes del sistema del complemento (cap. 37). La inmunoglobulina multimérica unida al antígeno puede iniciar la activación de la vía clásica del complemento y provocar una mayor fagocitosis de los complejos antígeno-anticuerpo, un aumento de la permeabilidad vascular local, y el reclutamiento y activación de células inflamatorias. El objetivo de la lesión viene especificado por el anticuerpo, y el alcance del daño viene determinado por las actividades sinérgicas de la inmunoglobulina y el complemento.

Los linfocitos T efectores específicos frente al antígeno también pueden iniciar la lesión tisular. Tras la exposición a un antígeno apropiado, los linfocitos T memoria son estimulados para liberar citocinas y quimiocinas que activan a las células endoteliales locales, y reclutan y activan a los macrófagos y otras células inflamatorias. Las células efectoras dirigidas por las citocinas derivadas de los linfocitos T, o los propios linfocitos T citolíticos, median el daño tisular. Los linfocitos T cooperadores 1 (T_H1) producen interferón γ (IFN-γ) y activan a los macrófagos para causar lesiones, mientras que las células T_H2 producen IL-4, IL-5 y eotaxina (una quimiocina específica de los eosinófilos), y desencadenan respuestas inflamatorias en las que predominan los eosinófilos. Los linfocitos T_H17 secretan varias moléculas efectoras, incluida la IL-17, que actúan tanto en las células inmunitarias como en las no inmunitarias para desencadenar la diferenciación; la liberación de moléculas antimicrobianas, citocinas y quimiocinas, y el reclutamiento en los focos de inflamación.[5] Los subconjuntos efectores T_H, identificados de forma más reciente, son los linfocitos T cooperadores foliculares (T_{FH}), que proporcionan ayuda a los linfocitos B en los centros germinales y, por lo tanto, son reguladores clave de las respuestas humorales y la producción de anticuerpos.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

En sujetos predispuestos, antígenos ambientales inocuos pueden estimular una respuesta inmunitaria adaptativa, la memoria inmunitaria y, en una exposición posterior al antígeno, la inflamación. El daño de las superficies epiteliales está en el origen de diversas manifestaciones de la enfermedad alérgica. El epitelio de los pulmones, el intestino y la piel son sensores de estímulos ambientales, y las alteraciones de sus superficies epiteliales impulsan una respuesta inmunitaria de tipo 2 que subyace a las enfermedades atópicas.[6] Estas «reacciones exageradas» del sistema inmunitario frente a antígenos ambientales inocuos (alérgenos), denominadas *reacciones de hipersensibilidad* o *alérgicas* (cap. 230), producen lesiones tisulares y pueden causar enfermedades graves. Las reacciones de hipersensibilidad se agrupan en cuatro tipos según los mecanismos efectores por los que se producen (tabla 36-1). Los efectores de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, II y III son moléculas de anticuerpos, mientras que las reacciones de tipo IV están mediadas por linfocitos T efectores específicos frente al antígeno.

Las enfermedades autoinmunitarias se caracterizan por la presencia de anticuerpos y linfocitos T específicos frente a antígenos propios expresados en tejidos diana. Los mecanismos de reconocimiento del antígeno y la función efectora que conducen al daño tisular en la enfermedad autoinmunitaria son parecidos a los mecanismos provocados en respuesta a los microorganismos patógenos y los antígenos ambientales. Estos mecanismos se asemejan a ciertas reacciones de hipersensibilidad y pueden clasificarse en consecuencia. La enfermedad autoinmunitaria causada por anticuerpos dirigidos contra antígenos de la superficie celular o de la matriz extracelular corresponde a reacciones de hipersensibilidad de tipo II; la enfermedad causada por la formación de inmunocomplejos solubles que posteriormente se depositan en el tejido corresponde a la hipersensibilidad de tipo III, y la enfermedad causada por linfocitos T efectores corresponde a la hipersensibilidad de tipo IV. Normalmente, varios de estos mecanismos patógenos operan en la enfermedad autoinmunitaria. Sin embargo, las respuestas IgE no se asocian al daño en la autoinmunidad.

Reacciones de hipersensibilidad de tipo I

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo I (fig. 36-2) se desencadenan por la interacción del antígeno con la IgE específica frente al antígeno unida a los FcεR de los mastocitos, lo que provoca su activación. Las enzimas proteolíticas y los mediadores tóxicos, como la histamina, se liberan inmediatamente de los gránulos preformados, y tras la activación se sintetizan quimiocinas, citocinas y leucotrienos. En conjunto, estos mediadores aumentan la permeabilidad vascular, descomponen las proteínas de la matriz tisular, promueven la producción y activación de los eosinófilos (IL-3, IL-5 y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos [GM-CSF]), y provocan la afluencia de leucocitos efectores (TNF-α, factor activador de plaquetas y proteína inflamatoria de los macrófagos [MIP-1]), la constricción del músculo liso, la estimulación de la secreción de moco y la amplificación de las respuestas de los linfocitos T_H2 (IL-4 e IL-13). Los eosinófilos y los basófilos, que se activan a través de los FcεR de la superficie celular, liberan rápidamente proteínas granulares muy tóxicas (proteína principal básica, peroxidasa del eosinófilo y colagenasa) y, durante un período más prolongado, producen citocinas (IL-3, IL-5 y GM-CSF), quimiocinas (IL-8), prostaglandinas y leucotrienos que activan a las células epiteliales, los leucocitos y los eosinófilos para aumentar la inflamación local y el daño tisular.

Los efectores portadores de FcεR actúan de forma coordinada. La reacción inflamatoria alérgica inmediata iniciada por los mastocitos va seguida de una respuesta de fase

TABLA 36-1 CUATRO TIPOS PRINCIPALES DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD DE MECANISMO INMUNITARIO*

ESPECIFICIDAD INMUNITARIA	TIPO I (ANTICUERPO IgE)	TIPO II (ANTICUERPO IgG)	TIPO III (ANTICUERPO IgG)	TIPO IV (LINFOCITOS T)			
				LINFOCITOS T_H1	LINFOCITOS T_H2	LINFOCITOS T_H17	LINFOCITOS T
Antígeno	Antígeno soluble alérgeno	Antígeno asociado a células o matrices	Antígeno soluble	Antígeno soluble	Antígeno soluble	Antígeno soluble	Antígeno asociado a célula
Mecanismo efector	Activación de mastocitos dependiente de FcεRI o FcγRIII, con liberación de mediadores/citocinas	Células $FcγR^+$ (fagocitos, células NK), complemento	Células $FcγR^+$, complemento	Activación del macrófago	Activación del eosinófilo	Activación de macrófagos, activación de neutrófilos	Citotoxicidad directa
Ejemplos	Anafilaxia sistémica, asma, rinitis alérgica, urticaria, angioedema	Ciertas reacciones a medicamentos y a transfusiones de sangre incompatibles	Reacción de Arthus y otras reacciones mediadas por inmunocomplejos (p. ej., enfermedad del suero, endocarditis bacteriana subaguda)	Dermatitis de contacto, reacción a la tuberculina	Inflamación alérgica crónica (p. ej., asma crónica, rinitis alérgica crónica)	Dermatitis de contacto, dermatitis atópica, asma, artritis reumatoide	Dermatitis de contacto (p. ej., hiedra venenosa), reacciones a ciertas células infectadas por virus, algunos casos de rechazo del injerto

*Las reacciones de hipersensibilidad fueron clasificadas en cuatro tipos por Coombs y Gell (1963) y modificadas por Janeway et al. (2001).
FcγR, receptor para Fc de la inmunoglobulina G; FcεR, receptor para Fc de la inmunoglobulina E; Ig, inmunoglobulina; NK, citolítica natural.
Tomado de Coombs RRA, Gell PGH. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PGH, Coombs RA, eds. *Clinical Aspects of Immunology.* Oxford, UK: Blackwell; 1963; y Janeway C, Travers P, Walport M, Shlomchick M. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease.* 5th ed. New York: Garland Publishing; 2001.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

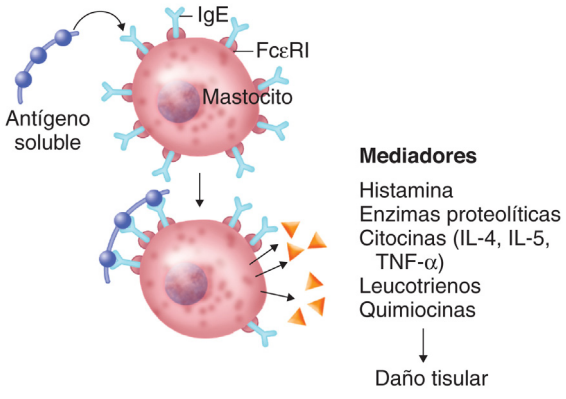

FIGURA 36-2. Hipersensibilidad de tipo I. Las respuestas de tipo I están mediadas por la inmunoglobulina E (IgE), que induce la activación de los mastocitos. La reticulación del receptor para el Fc de la IgE (FcεR) en los mastocitos, desencadenada por la interacción del antígeno multivalente con la IgE específica frente al antígeno unida al FcεR, provoca la liberación de gránulos preformados que contienen histamina y proteasas. Tras la activación celular se sintetizan citocinas, quimiocinas y mediadores lipídicos. IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral.

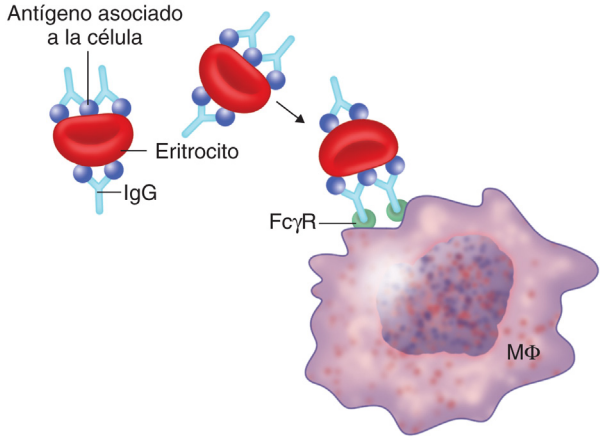

FIGURA 36-3. Hipersensibilidad de tipo II. Las respuestas de tipo II están mediadas por la inmunoglobulina G (IgG) dirigida contra antígenos de la superficie celular o de la matriz, que inicia respuestas efectoras a través del receptor para el Fc de la IgG (FcγR) y el complemento. Las contribuciones relativas de estas vías varían según la subclase de IgG y la naturaleza del antígeno. En esta figura solo se representa la fagocitosis mediada por el FcγR por los macrófagos (MΦ). La activación de los componentes del complemento daría lugar a la unión del C3b a la membrana de los eritrocitos, lo que los haría sensibles a la fagocitosis y conduciría a la formación del complejo de ataque de la membrana y a la lisis celular.

tardía que implica el reclutamiento y la activación de eosinófilos, basófilos y linfocitos T_H2. Las manifestaciones de las reacciones mediadas por la IgE dependen del lugar de activación de los mastocitos. Los mastocitos residen en el tejido vascular y epitelial de todo el organismo. En un huésped sensibilizado (un sujeto con respuestas IgE a los antígenos), la reexposición al antígeno provoca respuestas de hipersensibilidad de tipo I solo en los mastocitos expuestos al antígeno. La inhalación de antígenos produce una broncoconstricción y un aumento de la secreción de moco (asma y rinitis alérgica); la ingestión de antígenos provoca un aumento del peristaltismo y la secreción (diarrea y vómitos), y la presencia de antígenos subcutáneos inicia un aumento de la permeabilidad vascular y la inflamación (urticaria y angioedema). Los antígenos transportados por la sangre provocan una activación sistémica de los mastocitos, un aumento de la permeabilidad capilar, una hipotensión, una inflamación tisular y una contracción del músculo liso, que son las características de la anafilaxia sistémica.[7]

Reacciones de hipersensibilidad de tipo II

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo II (fig. 36-3) se deben a la modificación química de antígenos de la superficie celular o asociados a la matriz que genera epítopos «extraños» que el sistema inmunitario no tolera. Los linfocitos B responden a este desafío antigénico produciendo IgG, que se une a estas células modificadas y las hace sensibles al efecto destructivo de la activación del complemento, la fagocitosis y la citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Este fenómeno se observa en la clínica cuando los fármacos interactúan con los constituyentes sanguíneos y alteran sus antígenos celulares. La anemia hemolítica causada por la destrucción inmunitaria de los eritrocitos (cap. 146) y la trombocitopenia causada por la destrucción de las plaquetas (cap. 158), ambas reacciones de hipersensibilidad de tipo II, son efectos adversos de ciertos fármacos. Las moléculas farmacológicas con reactividad química se unen de forma covalente a la superficie de los eritrocitos o las plaquetas y crean nuevos epítopos que en un pequeño subconjunto de sujetos son reconocidos como antígenos extraños por el sistema inmunitario y estimulan la producción de anticuerpos IgM e IgG reactivos con el conjugado del fármaco y la proteína de la superficie celular. La IgG específica frente a la penicilina se une a las proteínas modificadas por la penicilina en los eritrocitos y desencadena la activación de la cascada del complemento. La activación de los componentes del complemento C1 a C3 da lugar a la unión covalente del C3b a la membrana de los eritrocitos y hace que los eritrocitos circulantes sean fagocitados por macrófagos portadores de receptores para el complemento en el bazo o el hígado a través del FcγR. La activación de los componentes del complemento C1 a C9 y la formación del complejo de ataque a la membrana provocan la lisis intravascular de los eritrocitos. Se desconocen los factores que predisponen solo a algunas personas a las reacciones de hipersensibilidad de tipo II inducidas por los fármacos. La penicilina, la quinidina y la metildopa se han asociado a la anemia hemolítica y la trombocitopenia a través de este mecanismo. Otro ejemplo es la trombocitopenia o trombosis inducida por la heparina, una complicación grave y potencialmente mortal que se produce en el 1-3% de los pacientes expuestos a la heparina (cap. 158). En la patogenia de esta enfermedad intervienen las interacciones entre la heparina, el factor 4 plaquetario humano, los anticuerpos contra el complejo factor 4 plaquetario humano-heparina, el FcγRIIA plaquetario y los FcγR esplénicos (que eliminan las plaquetas opsonizadas).

Los autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la superficie celular o la matriz extracelular causan un daño tisular por mecanismos análogos a las reacciones de hipersensibilidad de tipo II. Los anticuerpos IgG o IgM contra los eritrocitos provocan la destrucción celular en la anemia hemolítica autoinmunitaria, porque las células opsonizadas (recubiertas de IgG o IgM y complemento) son eliminadas de la circulación por los fagocitos del hígado y el bazo o son lisadas por la formación del complejo de ataque de membrana. La destrucción de las plaquetas en la púrpura trombocitopénica autoinmunitaria se produce mediante un proceso parecido. Dado que las células nucleadas expresan proteínas reguladoras del complemento unidas a la membrana, son menos sensibles a la lisis mediante el complejo de ataque de membrana, pero, cuando se recubren con anticuerpos, se convierten en dianas para la fagocitosis o la citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Este mecanismo es responsable de la neutropenia autoinmunitaria y aloinmunitaria (cap. 153).

Los anticuerpos IgM e IgG que reconocen antígenos dentro del tejido o se unen a antígenos extracelulares causan un daño inflamatorio local a través de los mecanismos del FcγR y del complemento.[8] El pénfigo vulgar (cap. 406) es una enfermedad ampollosa grave debida a una pérdida de la adhesión entre los queratinocitos causada por autoanticuerpos contra las porciones extracelulares de la desmogleína 3, una estructura de adhesión intercelular de los queratinocitos epidérmicos. Otro ejemplo de reacción de hipersensibilidad de tipo II es la enfermedad de Goodpasture (cap. 79), en la que se depositan anticuerpos contra la cadena α_3 del colágeno de tipo IV (el colágeno de las membranas basales) en la membrana basal glomerular y pulmonar. Los autoanticuerpos unidos al tejido activan a los monocitos, los neutrófilos y los basófilos a través de los FcγR, lo que inicia la liberación de proteasas, oxidantes reactivos, citocinas y prostaglandinas. La activación local del complemento, en particular C5a, recluta y activa a las células inflamatorias y amplifica la lesión tisular. Las células vecinas son lisadas por el ensamblaje del complejo de ataque de la membrana o por la citotoxicidad dependiente de anticuerpos iniciada por el FcγR.

Los autoanticuerpos contra los receptores de la superficie celular producen enfermedad al estimular o bloquear la función del receptor. En la miastenia grave (cap. 390), los autoanticuerpos contra los receptores para la acetilcolina de las células musculares esqueléticas se unen al receptor e inducen su interiorización y degradación en los lisosomas, lo que reduce la eficacia de la transmisión neuromuscular y causa una debilidad muscular progresiva. Por el contrario, la enfermedad de Graves (cap. 207) se caracteriza por autoanticuerpos que actúan como agonistas. Los autoanticuerpos contra los receptores para la hormona estimulante de la tiroides se unen al receptor, imitando al ligando natural, lo que induce la sobreproducción de hormona tiroidea, que altera la regulación por retroalimentación y causa un hipertiroidismo.

Reacciones de hipersensibilidad de tipo III

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo III (fig. 36-4) se deben al depósito tisular de pequeños inmunocomplejos solubles que contienen antígenos y anticuerpos IgG de afinidad alta dirigidos contra estos antígenos. El depósito localizado de inmunocomplejos activa a los mastocitos y los fagocitos portadores de FcγR, e inicia la cascada del complemento, todos ellos efectores del daño tisular.

En todas las respuestas de anticuerpos se generan inmunocomplejos. La formación y el destino de los inmunocomplejos dependen de las propiedades biofísicas e inmunitarias del antígeno y el anticuerpo. Los agregados más grandes fijan el complemento de forma más eficaz, presentan un conjunto multivalente más amplio de ligandos para la unión del complemento y los FcγR, y son absorbidos más fácilmente por los fagocitos mononucleares del hígado y el bazo, con lo que se eliminan de la circulación. Los

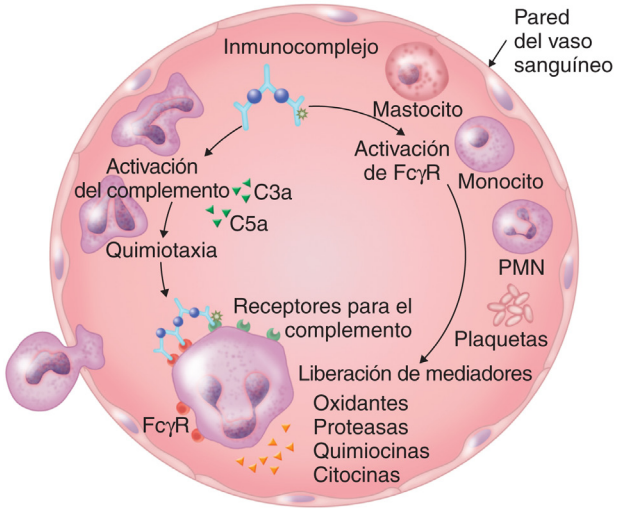

FIGURA 36-4. Hipersensibilidad de tipo III. Las respuestas de tipo III están mediadas por la inmunoglobulina G (IgG) dirigida contra antígenos solubles. El depósito localizado de inmunocomplejos activa a los mastocitos, los monocitos, los neutrófilos y las plaquetas portadores del receptor para el Fc de la IgG (FcγR), e inicia la cascada del complemento, todos ellos efectores de daño tisular. La generación de los productos de activación del complemento C3a y C5a recluta y estimula a las células inflamatorias y amplifica las funciones efectoras. PMN, leucocito polimorfonuclear (también llamado *neutrófilo*).

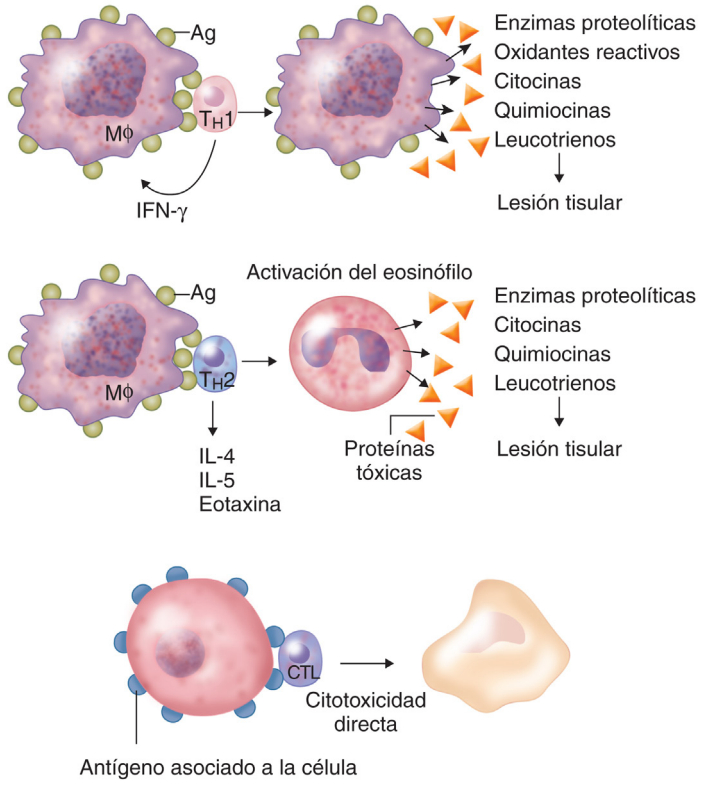

FIGURA 36-5. Hipersensibilidad de tipo IV. Las respuestas de tipo IV están mediadas por linfocitos T a través de tres vías diferentes. En la primera, los linfocitos T cooperadores de tipo 1 (T_H1) reconocen antígenos solubles (Ag) y liberan interferón γ (IFN-γ) para activar a las células efectoras, en este caso los macrófagos (MΦ), y causar una lesión tisular. En las respuestas mediadas por T_H2 predominan los eosinófilos. Los linfocitos T_H2 producen citocinas para reclutar y activar a los eosinófilos, lo que provoca su desgranulación y lesiones tisulares. En la tercera vía, el daño lo causan directamente los linfocitos T citolíticos (CTL). IL, interleucina.

inmunocomplejos más pequeños, que se forman en el exceso de antígeno –como ocurre al principio de una respuesta inmunitaria–, circulan por la sangre y se depositan en los vasos sanguíneos, donde inician reacciones inflamatorias y daños tisulares mediante interacciones con los FcγR y los receptores para el complemento.

La enfermedad del suero (cap. 230)[9] es una reacción de hipersensibilidad sistémica de tipo III, que se describió en un principio en pacientes a los que se inyectaba un antisuero terapéutico de caballo para el tratamiento de las infecciones bacterianas. En general, la enfermedad del suero se produce tras la inyección de grandes cantidades de un antígeno soluble. Entre sus características clínicas se encuentran los escalofríos, la fiebre, la erupción cutánea, la urticaria, la artritis y la glomerulonefritis. Las manifestaciones de la enfermedad se hacen evidentes entre 7 y 10 días después de la exposición al antígeno, cuando se generan anticuerpos contra la proteína extraña y forman inmunocomplejos con estos antígenos circulantes. Los inmunocomplejos se depositan en los vasos sanguíneos, donde activan a los fagocitos y al complemento, lo que produce lesiones tisulares generalizadas y síntomas clínicos. Sin embargo, los efectos son transitorios y desaparecen cuando se elimina el antígeno.

En las infecciones crónicas se produce un síndrome similar a la enfermedad del suero, en el que los microorganismos patógenos persisten frente a una respuesta inmunitaria continua. En la endocarditis bacteriana subaguda (cap. 61), la producción de anticuerpos continúa, pero no consigue eliminar los microbios infectantes. A medida que los microorganismos patógenos se multiplican, generando nuevos antígenos, se forman inmunocomplejos en la circulación que se depositan en pequeños vasos sanguíneos, donde provocan lesiones inflamatorias de la piel, los riñones y los nervios. La infección por el virus de la hepatitis B (caps. 134 y 135) puede asociarse al depósito de inmunocomplejos al principio de su curso, durante un período de exceso de antígenos, porque la producción de anticuerpos en respuesta al antígeno de superficie de la hepatitis B es todavía relativamente insuficiente; algunos pacientes anictéricos pueden presentar una artritis aguda. La crioglobulinemia esencial mixta, que puede asociarse a la infección por el virus de la hepatitis C (caps. 134 y 135), es una vasculitis mediada por inmunocomplejos en la que el depósito de complejos que contienen IgG, IgM y antígenos de la hepatitis C causa una inflamación en los nervios periféricos, los riñones y la piel. La enfermedad del suero también puede producirse en receptores de trasplantes tratados con anticuerpos monoclonales de ratón específicos frente a linfocitos T humanos para prevenir el rechazo, y en pacientes con un infarto de miocardio tratados con la enzima bacteriana estreptocinasa para efectuar la trombólisis.

El lupus eritematoso sistémico (cap. 245), la enfermedad autoinmunitaria mediada por inmunocomplejos prototípica, se caracteriza por IgG circulantes dirigidas contra constituyentes celulares frecuentes, normalmente ADN y proteínas unidas al ADN. Los inmunocomplejos pequeños se depositan en la piel, las articulaciones y los glomérulos, e inician el daño tisular local.

Reacciones de hipersensibilidad de tipo IV

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV (fig. 36-5), también conocidas como *reacciones de hipersensibilidad retardada,* están mediadas por linfocitos T efectores específicos frente al antígeno.[10] Estas reacciones se distinguen de otras reacciones de hipersensibilidad por el tiempo que transcurre desde la exposición al antígeno hasta que la respuesta es evidente (de 1 a 3 días). El antígeno es captado, procesado y presentado por los macrófagos o las células dendríticas. Los linfocitos efectores T_H1 que reconocen al antígeno específico (son escasos y tardan en llegar) son estimulados para liberar quimiocinas, que reclutan macrófagos en la zona y liberan citocinas que median la lesión tisular y factores de crecimiento que estimulan la producción de monocitos. El IFN-γ activa a los macrófagos y aumenta su liberación de mediadores inflamatorios, mientras que el TNF-α y el TNF-β activan a las células endoteliales, aumentan la permeabilidad vascular y dañan el tejido local. La reacción de hipersensibilidad de tipo IV prototípica es la prueba de la tuberculina, pero pueden producirse reacciones análogas tras el contacto con antígenos sensibilizadores (p. ej., hiedra venenosa, ciertos metales) y dar lugar a reacciones epidérmicas caracterizadas por un eritema, una infiltración celular y vesículas. Los linfocitos T $CD8^+$ también pueden mediar el daño por toxicidad directa.

A diferencia de las reacciones de hipersensibilidad mediadas por T_H1, en las que los efectores son macrófagos, predominan los eosinófilos en las respuestas mediadas por T_H2. Los linfocitos T_H2 efectores se asocian al daño tisular en el asma crónica (cap. 75). Los linfocitos T_H2 producen citocinas para reclutar y activar a los eosinófilos (IL-5 y eotaxina), lo que conduce a la desgranulación, una mayor lesión tisular y daño crónico e irreversible de las vías respiratorias.

Otras células efectoras T_H, como los linfocitos T_H17, median el daño tisular. Los linfocitos T_H17 producen citocinas de la familia de la IL-17, así como IL-21, IL-22 y GM-CSF, que regulan los efectores innatos y orquestan la inflamación local induciendo la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, la proliferación y activación de células efectoras y otras células diana, el reclutamiento de neutrófilos y el aumento de la inflamación mediada por T_H2, todo lo cual amplifica las respuestas alérgicas y autoinmunitarias. Se ha implicado a los linfocitos T_H17 en los trastornos alérgicos (dermatitis atópica, asma) y las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias (psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple), así como en el rechazo crónico de los trasplantes.

En algunas enfermedades autoinmunitarias, los linfocitos T efectores reconocen específicamente antígenos propios y causan daños tisulares, ya sea por citotoxicidad directa o por respuestas inflamatorias mediadas por los macrófagos activados. En la diabetes mellitus insulinodependiente de tipo 1, los linfocitos T median la destrucción de las células β de los islotes pancreáticos. A los linfocitos T productores de IFN-γ específicos frente a las proteínas básicas de la mielina se les ha implicado en la esclerosis múltiple. La artritis reumatoide (cap. 243) es otra enfermedad autoinmunitaria causada, al menos en parte, por linfocitos T_H1 activados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Mutua V, Gershwin LJ. A review of neutrophil extracellular traps (NETs) in disease: potential anti-NETs therapeutics. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61:194-211.
2. Singbartl K, Formeck CL, Kellum JA. Kidney-immune system crosstalk in AKI. *Semin Nephrol*. 2019;39:96-106.
3. Chakraborty S, Gonzalez J, Edwards K, et al. Proinflammatory IgG Fc structures in patients with severe COVID-19. *Nat Immunol*. 2021;22:67-73.
4. Charles N. Autoimmunity, IgE and FcεRI-bearing cells. *Curr Opin Immunol*. 2021;72:43-50.
5. Solimando AG, Desantis V, Ribatti D. Mast cells and interleukins. *Int J Mol Sci*. 2022;23:14004.
6. Krempski JW, Dant C, Nadeau KC. The origins of allergy from a systems approach. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125:507-16.
7. Worm M, Francuzik W, Renaudin JM, et al. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: an analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy*. 2018;73:1322-30.
8. Hassoun D, Malard O, Barbarot S, et al. Type 2 immunity-driven diseases: towards a multidisciplinary approach. *Clin Exp Allergy*. 2021;51:1538-52.
9. Yorulmaz A, Akin F, Sert A, et al. Demographic and clinical characteristics of patients with serum sickness-like reaction. *Clin Rheumatol*. 2018;37:1389-94.
10. Wang CW, Divito SJ, Chung W-H, et al. Advances in the pathomechanisms of delayed drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2022;42:357-73.
11. Brunet A, Goodell MA, Rando TA. Ageing and rejuvenation of tissue stem cells and their niches. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2023;24:45-62.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

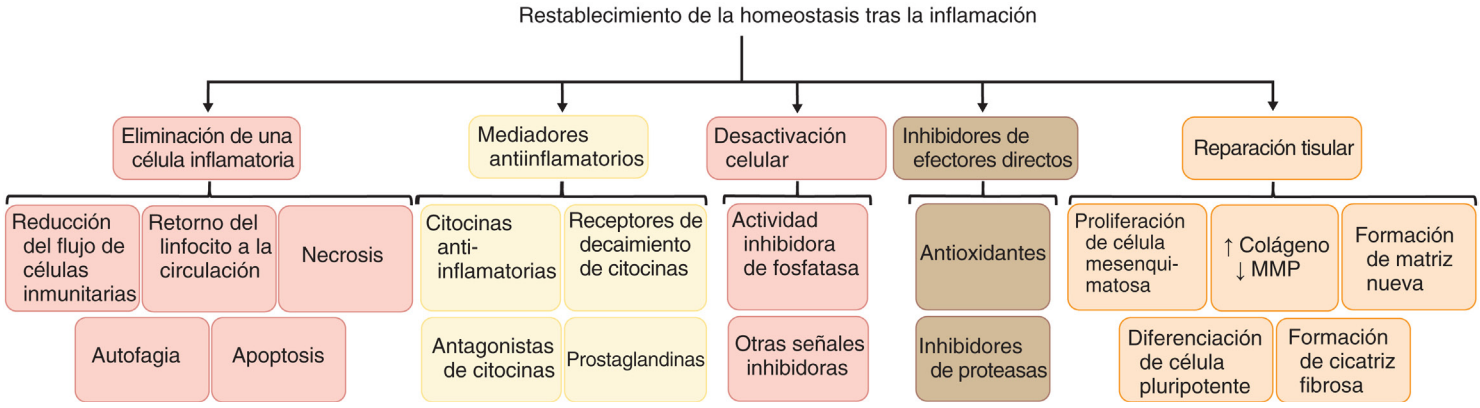

FIGURA 36-6. Mecanismos que resuelven la inflamación y conducen a la reparación de la matriz extracelular. MMP, metaloproteinasas de la matriz.

REPARACIÓN TISULAR Y RESOLUCIÓN DE LA INFLAMACIÓN

La inflamación transitoria es una respuesta fisiológica normal, pero, cuando persiste la inflamación sin disminuir, se producen lesiones graves. Una vez iniciada la respuesta inflamatoria, debe restablecerse la homeostasis eliminando o desactivando los mediadores y las células efectoras, lo que permite reparar los tejidos dañados. Este proceso de resolución requiere respuestas celulares, como la apoptosis y la necrosis, la generación de citocinas antiinflamatorias y antioxidantes, y la producción de inhibidores de la proteasa (fig. 36-6).

RESPUESTAS CELULARES

La eliminación de células inflamatorias se consigue suprimiendo la producción de factores quimiotácticos y la expresión de moléculas de adhesión vascular, lo que libera a las células (en particular a los linfocitos) de los tejidos para que puedan volver a la circulación a través del sistema linfático o provoca directamente la muerte celular mediante necrosis, apoptosis o autofagia. Sin embargo, la liberación del contenido celular por parte de las células moribundas puede ser perjudicial, y una apoptosis defectuosa o la persistencia de células apoptósicas pueden contribuir a la inflamación crónica y a las enfermedades autoinmunitarias.

Algunas células inmunitarias desaparecen durante la fase de resolución, mientras que otras se expanden.[11] Por ejemplo, las células mesenquimatosas, como los fibroblastos, suelen proliferar para producir matriz nueva, que a su vez se contrae para formar tejido cicatricial fibrótico. La síntesis de ADN en estas células estromales la inducen factores de crecimiento producidos en la misma zona, como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas. El TGF-β estimula la proliferación de los fibroblastos y cambia su fenotipo hacia la cicatrización, impulsando la formación de matriz mediante el aumento de la producción de colágeno y la supresión de la expresión de metaloproteinasas de la matriz. Las células troncales mesenquimatosas también pueden diferenciarse en linajes específicos de órganos y, en el entorno apropiado, convertirse en células óseas, condrocitos, adipocitos u otras células estromales totalmente diferenciadas.

MEDIADORES SOLUBLES E INHIBIDORES DE EFECTORES DAÑINOS

Las células residentes e infiltrantes liberan citocinas antiinflamatorias. Los macrófagos, los fibroblastos intersticiales o los linfocitos T producen TGF-β e IL-10. Las citocinas de los linfocitos T (p. ej., IL-4, IL-10 e IL-13) suprimen la expresión de metaloproteinasas de la matriz por las células estimuladas con la IL-1 o el TNF. El TGF-β suprime la producción de colagenasa, aumenta el depósito de colágeno e induce la producción tisular de inhibidores de las metaloproteinasas, lo que disminuye la actividad de las metaloproteinasas de la matriz.

Además, los mecanismos de seguridad intracelulares regulan las vías transmisoras de señales inflamatorias para garantizar la autolimitación del proceso. Por ejemplo, las cinasas de los receptores para el factor de crecimiento y otras vías intracelulares activadas por las citocinas proinflamatorias requieren la fosforilación para que se amplifique la actividad enzimática, pero las fosfatasas eliminan estos fosfatos para que las cinasas vuelvan a su forma inactiva en reposo.

La catalasa y la superóxido dismutasa, que son enzimas antioxidantes, inactivan a los intermediarios tóxicos reactivos del oxígeno liberados por los fagocitos. Las glutatión peroxidasas y la glutatión reductasa facilitan la eliminación de los metabolitos tóxicos.

Los inhibidores de las proteasas se producen para regular las proteasas endógenas y reducir así la probabilidad de que se produzcan daños tisulares colaterales. Por ejemplo, los inhibidores de la serina proteasa (p. ej., la antitrombina III, los inhibidores 1 y 2 del activador del plasminógeno, y la α_1-antitripsina) atenúan la inflamación y resuelven los coágulos sanguíneos. Los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas se unen a las metaloproteinasas de la matriz activadas y bloquean de manera irreversible sus sitios catalíticos para inhibir la función enzimática. Algunos ejemplos de estados patológicos caracterizados por un equilibrio desfavorable entre los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas y las metaloproteinasas de la matriz son la pérdida de cartílago en la artritis y la progresión de las metástasis tumorales. La inhibición de las citocinas proinflamatorias y de los factores de crecimiento se asocia a un aumento de la producción de proteínas de la matriz y a una disminución de la actividad de las metaloproteinasas de la matriz.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

37 SISTEMA DEL COMPLEMENTO EN LA ENFERMEDAD

JOHN P. ATKINSON Y V. MICHAEL HOLERS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

El sistema del complemento consiste en proteínas del plasma y membranarias que participan en la defensa del huésped frente a las infecciones y en la eliminación de los restos celulares y extracelulares, así como en una amplia variedad de estados autoinmunitarios e inflamatorios (fig. 37-1).[1-3] El complemento es esencial en la inmunidad innata y un potente brazo efector de la inmunidad adaptativa (humoral). Es un *primer* respondedor, especialmente en la sangre, a la invasión bacteriana y viral (tabla 37-1). Al depositar en segundos sus fragmentos opsonizadores y perturbadores de la membrana sobre la superficie del microorganismo patógeno, ayuda a mantener la esterilidad («guardián del espacio intravascular»). Una segunda actividad importante del complemento es promover la respuesta inflamatoria por medio de la liberación de fragmentos solubles *(anafilotoxinas)* que actúan tanto en los sitios extracelulares como en los intracelulares. Estos fragmentos se unen a sus receptores, lo que conduce a la activación celular, incluida la quimiocinesia y la quimiotaxia de las células fagocíticas, y refuerza la protección frente a las infecciones. Además, el depósito de fragmentos del complemento sobre los inmunocomplejos impide que precipiten y promueve su adherencia a los eritrocitos para que sean manejados por los monocitos y las células dendríticas en el hígado y el bazo.

Mediante estas interacciones, el complemento también instruye a la respuesta inmunitaria adaptativa. Los antígenos decorados con las proteínas del complemento son captados de manera más eficiente o mantenidos en su lugar para su presentación por los monocitos, las células dendríticas foliculares y los linfocitos B, así como por otras células presentadoras de antígeno, lo que da lugar a una respuesta inmunitaria adaptativa (cap. 35). Por ejemplo, la activación del complemento es necesaria para una respuesta de anticuerpos óptima frente a la mayoría de los antígenos extraños. De este modo, el sistema de complemento recibe a menudo el nombre de «adyuvante de la naturaleza». Los sujetos que carecen de un sistema del complemento funcional están predispuestos a las infecciones bacterianas, sobre todo por microorganismos encapsulados, incluidos estreptococos, estafilococos, especies de *Haemophilus* y especies de *Neisseria*. Resulta sorprendente que una deficiencia completa de C1q, que es un componente temprano de la vía clásica del complemento, predisponga intensamente

a las enfermedades autoinmunitarias, particularmente al lupus eritematoso sistémico (LES).[4] Esta asociación indica que el complemento no solo es necesario para la defensa del huésped frente a sustancias extrañas sino también para identificar y eliminar con seguridad materiales propios (retirada de los restos), particularmente especies de ARN y de ADN[5] en afecciones como la rabdomiólisis.[6]

Una característica notable del sistema del complemento es que reacciona en segundos (tabla 37-2). En menos de 2 min puede cubrir una bacteria grampositiva encapsulada con varios millones de fragmentos C3b opsónicos y lisar bacterias gramnegativas mediante la inserción de sus últimos componentes (complejo de ataque a la membrana). Actúa incluso de forma más rápida si es dirigido por la unión de inmunoglobulina M (IgM) o IgG a un antígeno situado en una membrana microbiana para activar y enfocar la cascada. Los anticuerpos y las lectinas dirigen el proceso de activación a la superficie del microorganismo patógeno. De forma global, la cascada del complemento está diseñada para engarzarse en la superficie de un microorganismo patógeno, particularmente bacterias. Los *reguladores de la activación del complemento* plasmáticos y membranarios inhiben su formación sobre las células «propias» normales.

Muchos de los trastornos mediados por el complemento se resuelven alrededor del asa de amplificación de la vía alternativa (VA). Esta asa es clave en el desencadenamiento de la activación en las primeras fases de una respuesta inmunitaria; sin embargo, debe regularse de forma rigurosa para evitar la activación sobre lo propio normal y una activación excesiva sobre lo propio dañado.[7] Alrededor de la mitad de las proteínas asociadas al sistema del complemento están dedicadas al control de su activación y de sus funciones efectoras, especialmente para mantener la homeostasis del asa de amplificación de la vía alternativa.

En la medicina clínica, el sistema del complemento participa en tres procesos patológicos: 1) una reducción heredada de la actividad funcional que conduce a una mayor predisposición a las infecciones bacterianas y a la autoinmunidad; 2) la lesión tisular indeseable tras la activación por autoanticuerpos e inmunocomplejos, y 3) una activación excesiva en los lugares de lesión tisular en los sujetos portadores de variantes génicas en los reguladores (tablas 37-3 y 37-4).

El conocimiento de cómo se activa el complemento y cómo puede controlarse genera oportunidades para desarrollar sustancias terapéuticas como el tratamiento con el anticuerpo monoclonal (Acm) anti-C5, que ha sido aprobado para tratar los trastornos autoinmunitarios y hemolíticos dependientes del complemento.

ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO

VÍA CLÁSICA

La unión de la IgM o la IgG a un antígeno diana activa esta vía excepcionalmente poderosa y de acción rápida destinada a destruir los microbios (figs. 37-2 y 37-3). La cascada de la vía clásica está diseñada para opsonizar y perturbar la membrana de los microorganismos. Por supuesto, los autoanticuerpos también activan esta vía clásica de forma muy eficiente. La acción del complemento mediada por los inmunocomplejos puede conducir entonces a la lesión celular y tisular. Ejemplos instructivos de autoanticuerpos y enfermedades mediadas por el complemento son las anemias inmunitarias hemolíticas, la miastenia grave y el penfigoide ampolloso. El problema básico o el defecto patológico en este tipo de enfermedad humana es la formación del autoanticuerpo. Una identificación errónea de lo propio se produce por una brecha en la tolerancia. En esta situación patológica, el sistema del complemento está actuando a petición del autoanticuerpo.

TABLA 37-1 SISTEMA DEL COMPLEMENTO EN LA DEFENSA DEL HUÉSPED CONTRA BACTERIAS Y VIRUS

ACTIVIDAD	ACTORES
Opsonización	(C3b > C4b, C1q, MBL)*
Perturbación de la membrana, incluida la lisis (complejo de ataque a la membrana)	(C5b-C9)
Proinflamatoria a través de la activación celular (las anafilotoxinas y sus receptores)	(C3a, C4a, C5a)

*El C3b es la principal opsonina del sistema del complemento. El C1q y la MBL (lectina ligadora de manosa o manano) participan en la activación de las vías clásica y de la lectina, respectivamente, pero también se unen a sus receptores específicos tras unirse a una diana.

TABLA 37-2 CARACTERÍSTICAS SOBRESALIENTES DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Sistema innato antiguo de la inmunidad que se encuentra sobre todo en la sangre («guardián del espacio intravascular»)
Capaz de opsonizar y lisar con rapidez bacterias y virus (pueden depositarse millones de fragmentos activos en una diana)
¡Actúa en segundos!
La mayoría de sus proteínas se sintetizan en el hígado, aunque para los resultados es importante también la producción local
Activación constante (la proteína C3 de la VA se «activa» con una intensidad del 1 al 2%/h)
La VA también cuenta con un asa de retroalimentación o amplificación, que exige un control estrecho
Brazo efector del sistema inmunitario humoral (IgM, IgG e IgA)
Crucial para la eliminación de restos propios (recogida de la basura)
Tras las inmunoglobulinas y la albúmina, las proteínas del complemento se encuentran entre las más abundantes en la sangre
Adyuvante de la naturaleza (casi todos los antígenos extraños están cubiertos de fragmentos del complemento); instruye a la respuesta inmunitaria adaptativa
Una deficiencia de un activador lleva a las infecciones bacterianas o a la autoinmunidad (LES)
Una deficiencia de un regulador lleva a una lesión celular y tisular indeseable en los lugares de lesión o degeneración (activación excesiva): síndrome urémico hemolítico atípico y degeneración macular senil

Ig, inmunoglobulina; LES, lupus eritematoso sistémico; VA, vía alternativa.

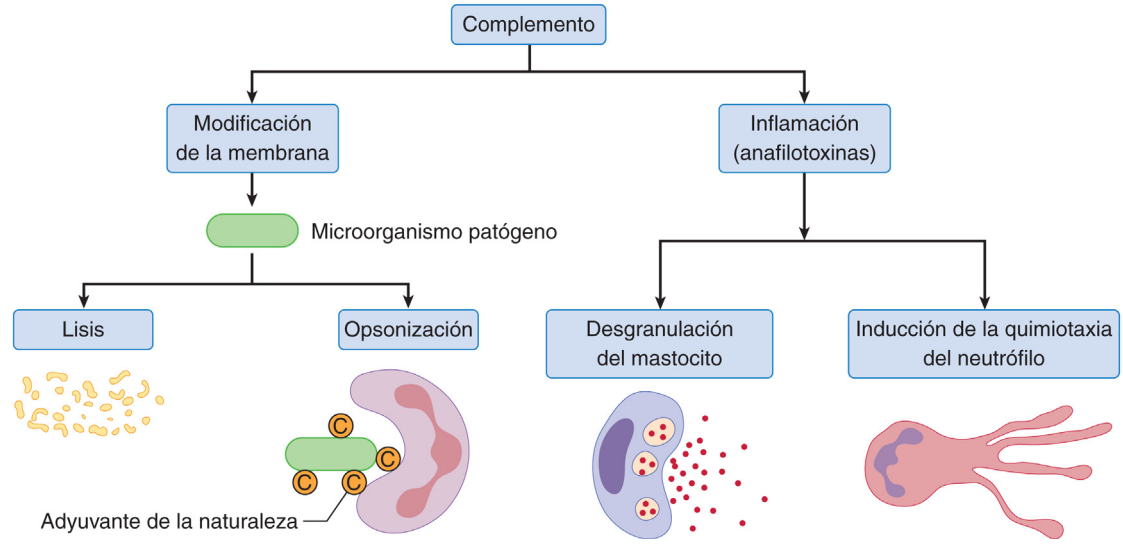

FIGURA 37-1. Función del sistema del complemento. La función más importante del sistema del complemento es alterar la membrana del microorganismo patógeno cubriendo su superficie con grupos de fragmentos de activación. En un caso, facilitan el proceso clave de la opsonización, en la que el C4b y el C3b interaccionan con los receptores para el complemento. En el otro caso, como con ciertas bacterias gramnegativas y virus, el complejo de ataque a la membrana lisa el microorganismo. La segunda función crítica del complemento es activar las células y así promover respuestas inflamatorias e inmunitarias. Los fragmentos del complemento C3a y C5a (conocidos como anafilotoxinas) estimulan a muchos tipos de células, como los mastocitos, para que liberen su contenido e inciten a las células fagocíticas a migrar a los lugares de inflamación (quimiotaxia), y los linfocitos T, para que modulen el metabolismo y promuevan la polarización. A través de estos fenómenos de opsonización y activación celular, el complemento sirve de adyuvante de la naturaleza para preparar, facilitar e instruir la respuesta inmunitaria adaptativa del huésped. Como el complemento extracelular se activa en unos segundos, este sistema inmunitario innato se une al principio a la mayoría de los microorganismos patógenos, especialmente a aquellos que intentan entrar en el espacio vascular. Como se ilustrará, estas funciones básicas también son necesarias para manejar los inmunocomplejos y evitar la autoinmunidad. (Modificado de Arthritis Foundation. *Primer on the Rheumatic Diseases,* 12th ed. Atlanta, GA: Arthritis Foundation; 2001.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La vía clásica también se activa por medio de la formación de inmunocomplejos portadores de IgM e IgG. El amiloide β en las placas neuríticas de los pacientes con enfermedad de Alzheimer se involucra directamente en la vía clásica por medio de la interacción con C1q (tabla 37-5). Además, la proteína C reactiva (CRP) y la proteína amiloide sérica se unen a la cromatina y a otros complejos ribonucleoproteicos liberados de las células apoptósicas, y estos tipos de complejos activan la vía clásica. La vía clásica desempeña también una función clave en la opsonización y eliminación de restos nucleares. Aproximadamente el 80% de los pacientes con deficiencia hereditaria de C1q o C4 sufren LES. Se han demostrado depósitos de CRP y de C1 activado en tejido isquémico como el miocardio humano infartado. Estas observaciones indican que la activación de la vía clásica a través de estos medios independientes de los anticuerpos es crucial para proteger frente a respuestas autoinmunitarias al facilitar la eliminación de los restos.

La regulación de la activación de la vía clásica se produce en dos niveles. Primero, el *in*hibidor de *ser*ina *p*roteasa (serpina) conocido como inhibidor de C1 (C1-INH) bloquea la actividad de muchas proteasas, incluidos el factor XIIa, la calicreína y el factor XIa del sistema de la coagulación, así como de C1r, C1s y MASP2 del sistema del complemento. La importancia de C1-INH se manifiesta en su papel en el angioedema hereditario (tabla 37-6). En esta enfermedad de herencia dominante, una deficiencia de C1-INH permite una proteólisis descontrolada de C4 y C2 y la generación de bradicinina, lo que provoca episodios recurrentes de tumefacción. Esta serpina impide la activación crónica de la cascada de la vía clásica y, tras unos minutos, ayuda a cerrar el sistema. La activación de la vía clásica también está regulada por múltiples inhibidores en el paso clave de la activación del C3. Estas proteínas plasmáticas y membranarias inhiben la formación de la C3 convertasa sobre lo propio sano. Los reguladores membranarios se expresan en gran cantidad en la mayoría de los tipos de células, donde impiden la activación sobre lo propio normal y la activación exuberante excesiva sobre lo propio alterado.

TABLA 37-3 PARTICIPACIÓN DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO EN LAS ENFERMEDADES HUMANAS

Activación por autoanticuerpo (formación de inmunocomplejos)
Unión a lo propio modificado (eliminación de restos o basura): • Procesos degenerativos (enfermedades del envejecimiento, como la degeneración macular senil) • Lesión celular o tisular (lesión por isquemia-reperfusión; síndrome hemolítico urémico atípico)

TABLA 37-4 TRASTORNOS PATOLÓGICOS ASOCIADOS A LA ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO

Ejemplos de enfermedades en las que la activación del complemento contribuye al trastorno inmunopatológico:
Síndrome hemolítico urémico atípico*,†
Hemoglobinuria paroxística nocturna†
Degeneración macular senil*,†
Glomerulonefritis membranoproliferativa (tipos 1, 2 y 3)†,‡
Miastenia grave‡
Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica
Penfigoide ampolloso‡
Lupus eritematoso sistémico/síndrome antifosfolipídico‡
Artritis reumatoide‡
Anemias hemolíticas inmunitarias‡
Vasculitis inmunitarias (síndromes con ANCA)†
Lesión por isquemia-reperfusión*,†
Alotrasplante‡
Esclerosis lateral amiotrófica‡
Rechazo de trasplante†
Enfermedad del suero‡
Exposición a materiales extraños (p. ej., membranas, nanopartículas, virus para genoterapia)*

*La lesión, la isquemia, el traumatismo, la degeneración o el cuerpo extraño son el desencadenante (activación inmunitaria innata).
†La falta de una regulación adecuada contribuye a la patogenia de la enfermedad.
‡Activación dependiente de anticuerpos del sistema del complemento (activación inmunitaria humoral adaptativa).
ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.

VÍA DE LA LECTINA

La proteína lectina ligadora de manosa (MBL) es un miembro de la familia de las colectinas que también incluye los surfactantes pulmonares A y D. La MBL tiene una estructura similar al C1q, dado que consta de varias subunidades; sobre todo, un dominio globular frontal de reconocimiento de glúcidos y una cola similar al colágeno que interacciona con serina proteasas. En el caso de la MBL, el dominio globular es una lectina (proteína) que se une a repeticiones de manosas y a residuos *N*-acetilglucosamina en la superficie de los microorganismos patógenos (v. figs. 37-2 y 37-3). Muchos microorganismos son reconocidos por la MBL, como las bacterias grampositivas y las gramnegativas, las micobacterias, los hongos, los parásitos y los virus (incluido el virus de la inmunodeficiencia humana 1 [VIH-1]). En general, como era de esperar, las glucoproteínas y glucolípidos de los mamíferos no son reconocidos fácilmente por la MBL ni por lectinas relacionadas (ficolina y colectinas) que activan a la vía de la lectina.

Tres serina proteasas, MASP-1, MASP-2 y MASP-3, se asocian a la MBL (y a las ficolinas y colectinas) a través del dominio de tipo colágeno. Esto es análogo a la asociación de C1r y C1s a C1q. La activación de MASP-2, con alguna ayuda de MASP-1, da lugar a la escisión de C2 y C4, lo que conduce a la formación de la C3 convertasa de la vía clásica y de la lectina (C4b2a).

Las variaciones génicas en las porciones estructural y reguladora del gen de la MBL llevan a amplias diferencias en las concentraciones séricas. Una concentración baja de MBL se asocia a infecciones recurrentes en niños y adultos y es un factor de riesgo de LES. Más llamativa es la asociación de las concentraciones bajas de MBL a las infecciones en el marco del tratamiento del LES. Por ejemplo, la deficiencia heterocigota de MBL se ha asociado a un incremento de 4 veces en el riesgo de neumonía bacteriana, y la deficiencia homocigota se ha relacionado con un incremento mayor de 100 veces.[8]

VÍA ALTERNATIVA

La vía alternativa aprovecha el hecho de que el C3 sufre una activación crónica espontánea de bajo grado (fig. 37-4; v. también figs. 37-2 y 37-3). Este C3b puede unirse de forma covalente a cualquier célula; sin embargo, en lo propio normal, la amplificación de la cascada se bloquea con inhibidores. Por el contrario, el depósito sobre los polisacáridos de las membranas bacterianas y otros objetivos, como la endotoxina y las células infectadas por virus, lleva a la activación rápida de esta vía. Estos lugares, como los inmunocomplejos y casi cualquier tipo de material biológico (membranas de circulación extracorpórea y de hemodiálisis, nanopartículas y otros), carecen de reguladores, de modo que puede producirse una activación masiva y rápida. La IgA puede también promover la activación de la vía alternativa.

Durante la activación espontánea, llamada *activación basal,* se generan continuamente pequeñas cantidades de C3 activado (el C3 se elimina de la sangre a una velocidad del 1-2%/h). Puede dar inicio a un asa de retroalimentación y escindir más C3 en C3b. Además, el C3b inicial puede derivar de la vía clásica o de la lectina. De este modo, la activación del complemento por cualquiera de estas tres vías puede amplificarse rápidamente. La C3 convertasa de la vía alternativa se reduce (para mantener la homeostasis) en la fase líquida y en las células del huésped mediante dos proteínas plasmáticas abundantes y dos proteínas membranarias que se expresan ampliamente.[9]

El papel central de la vía alternativa como amplificadora de la activación del complemento viene dado por su asociación a varios estados clínico-patológicos en el marco de una regulación deficiente (tabla 37-7; v. también 37-6). Por ejemplo, múltiples formas



FIGURA 37-2. Las tres vías de activación del complemento. El sistema está diseñado para ser más eficiente en la superficie de la membrana. Sin embargo, también se produce la activación del complemento en la fase líquida, como, por ejemplo, en la enfermedad del suero. Además, la vía alternativa se encuentra continuamente a un nivel bajo de activación (ralentí) en la fase líquida (v. fig. 37-3).

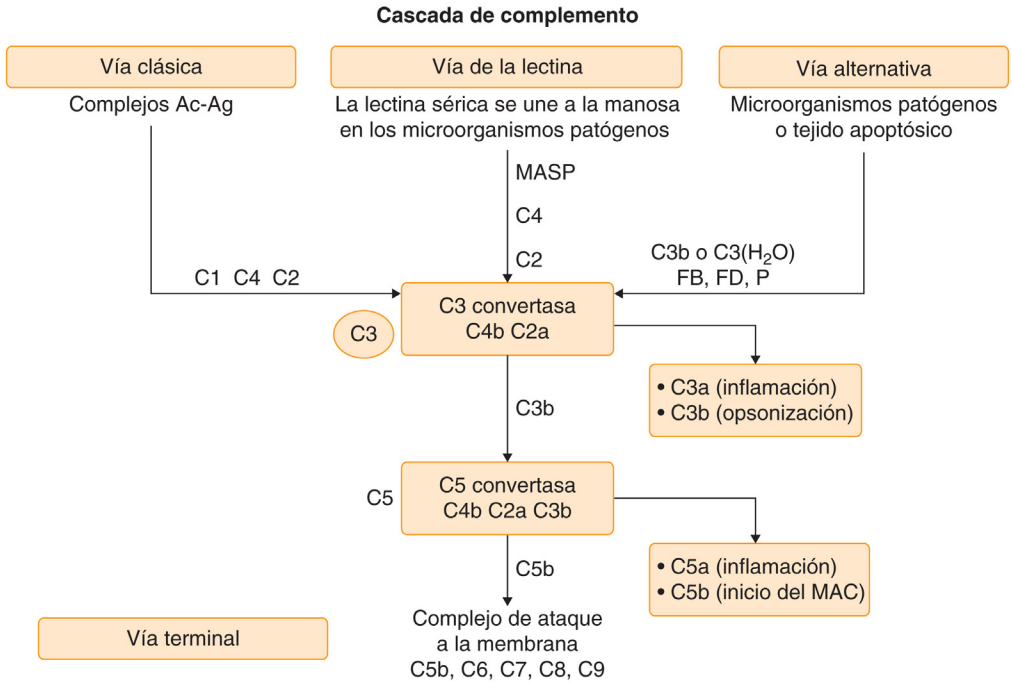

FIGURA 37-3. **Activación de las vías clásica y de la lectina.** Ac, anticuerpo; Ag, antígeno; FB, factor de proenzima; MAC, complejo de ataque a la membrana; MASP, serina proteasa asociada al manano; P, factor del complemento P.

TABLA 37-5 LESIÓN O DEGENERACIÓN TISULAR Y ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO*

Degeneración macular senil
Artrosis (enfermedad articular degenerativa)
Accidente cerebrovascular isquémico
Infarto de miocardio
Lesión traumática (p. ej., encéfalo, hígado, riñón, intestino)
Lesión por isquemia-reperfusión
Quemaduras
Síndrome de dificultad respiratoria aguda
Choque séptico
Síndromes con fallo multiorgánico
Enfermedad de Alzheimer

*En estos trastornos, la activación del complemento lleva al depósito de fragmentos en el lugar de la lesión; sin embargo, se desconoce qué parte de la lesión tisular se debe al sistema del complemento. En muchos casos, modelos animales apoyan la función patológica del sistema del complemento. Solo para la degeneración macular senil disponemos de pruebas genéticas poderosas para su aplicación en el ser humano que indican la participación clave del sistema del complemento.

de glomerulonefritis membranoproliferativa (cap. 107) se asocian a un depósito excesivo de fragmentos de C3 en el riñón debido a la presencia de autoanticuerpos (factores nefríticos C3 o C4) que estabilizan a las C3 convertasas o a una deficiencia génica de la proteína reguladora del complemento (factor H o I). Además, el síndrome hemolítico urémico atípico[10] (es decir, el que no se asocia a una infección enteropática previa en la que intervenga una toxina de tipo *Shiga;* cap. 158) aparece en sujetos que albergan mutaciones de cambio de aminoácido en los factores H, proteína cofactor de membrana (MCP) o I o tienen mutaciones con ganancia de función en el factor B o en C3. Los estudios de asociación pangenómicos y de secuenciación profunda dirigida también han ligado la degeneración macular senil y retinopatía diabética[11] (cap. 391) a mutaciones codificadoras funcionales en los factores H e I y menos al factor B y a C3. Finalmente, los modelos de roedores de artritis reumatoide, LES y síndromes vasculíticos asociados a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)[12] se reducen si se interrumpe la vía alternativa.

C3 CONVERTASA Y C5 CONVERTASA

Las tres vías de activación convergen en el C3. Una característica notable del C3 es la presencia de un enlace tioéster. Enterrado dentro de la estructura tridimensional de la proteína C3, hay un grupo γ-carboxilo de un ácido glutámico reactivo ligado a una cisteína en un «tioéster interno». Tras su escisión, durante unos milisegundos, puede producirse una unión covalente a través de un enlace éster o amida a cualquier grupo hidroxilo o amino cercano. La mayoría de los enlaces tioéster escindidos se hidrolizan con agua para producir una forma de C3 (conocida como C3 [H_2O]); sin embargo, un porcentaje sustancial forma un enlace amida o éster con grupos amino o glúcidos, uniendo así de forma covalente el C3b a la superficie de la diana. Además, la adición de un C3b al C4b2a (C3 convertasa de las vías clásica/de la lectina) o a un C3bBb (C3 convertasa de la vía alternativa) forma entonces una C5 convertasa (C3bBbC3b para la vía alternativa y C4bC2aC3b para las vías clásica/de la lectina).

REGULADORES DE LA ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO EN LOS PASOS DEL C3 Y EL C5

Los reguladores de la activación del complemento (v. tabla 37-6) limitan la producción de C3b, sobre todo por medio de la C3 convertasa de la vía alternativa. Como la adición de C3b a una C3 convertasa la convierte en una C5 convertasa, se une así la regulación de los dos complejos enzimáticos. La modulación de su actividad en las células del huésped limita la destrucción tisular y la producción de mediadores inflamatorios.

Las proteínas reguladoras de la activación del complemento controlan esta activación mediante dos procesos. La *actividad aceleradora de la degradación* se refiere a la unión transitoria del inhibidor al C3b o el C4b en la convertasa y la disociación de los otros miembros del complejo, lo que inactiva su actividad enzimática (ya que el componente liberado es el dominio catalítico de la proteasa). El segundo proceso es la actividad de cofactor, que requiere el reconocimiento del C3b o del C4b por una proteína cofactor plasmático. Tras esta interacción, la proteasa, el factor I, escinde el C3b o el C4b. La escisión del C3b por el factor I inactiva de forma irreversible a la convertasa (genera iC3b, que no participa en la formación de la convertasa).

COMPLEJO DE ATAQUE A LA MEMBRANA

La escisión del C5 genera C5a, la más potente de las anafilotoxinas del complemento, y C5b. El C5b se asocia al C6 y al C7 para crear un trímero lipófilo como parte inicial del complejo de ataque a la membrana (e-fig. 37-1). El trímero C5b67 se inserta en la bicapa lipídica y sirve de lugar de unión para el C8 y el C9. El C9 se autopolimeriza, lo que conduce a 12-18 moléculas de C9 a formar una estructura anular, lo que completa el complejo de ataque a la membrana. El complejo de ataque a la membrana se parece a una rosquilla con un poro de 10 nm en su centro. Este poro permite al agua y a los iones entrar en las células, lo que finalmente provoca una lisis osmótica. Muchos microorganismos patógenos como las bacterias grampositivas poseen una cápsula que les hace resistentes a la lisis. La opsonización que provoca la fagocitosis es así el principal medio de eliminar tales microorganismos.

El complejo de ataque a la membrana parece esencial solo para la eliminación de las especies de *Neisseria*. Los sujetos con una deficiencia completa de C5, C6, C7, C8 o C9 solo tienen un mayor riesgo de sufrir infecciones por meningococos y gonococos (caps. 274 y 275). La deficiencia de C9 es una inmunodeficiencia frecuente en Japón, con una frecuencia heterocigota del 3-5%. De este modo, la deficiencia heterocigota no parece perjudicial para la población en general, pero podría tener una ventaja selectiva.

La activación extensa del complemento durante una respuesta inflamatoria puede dar lugar a un depósito suficiente de complejo de ataque a la membrana como para producir una lisis en la célula del huésped. Las células del huésped tienen, sin embargo, mecanismos para resistir los cambios osmóticos causados por el complejo de ataque a la membrana y bloquear su ensamblaje a medida que se forma (la proteína se deno-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

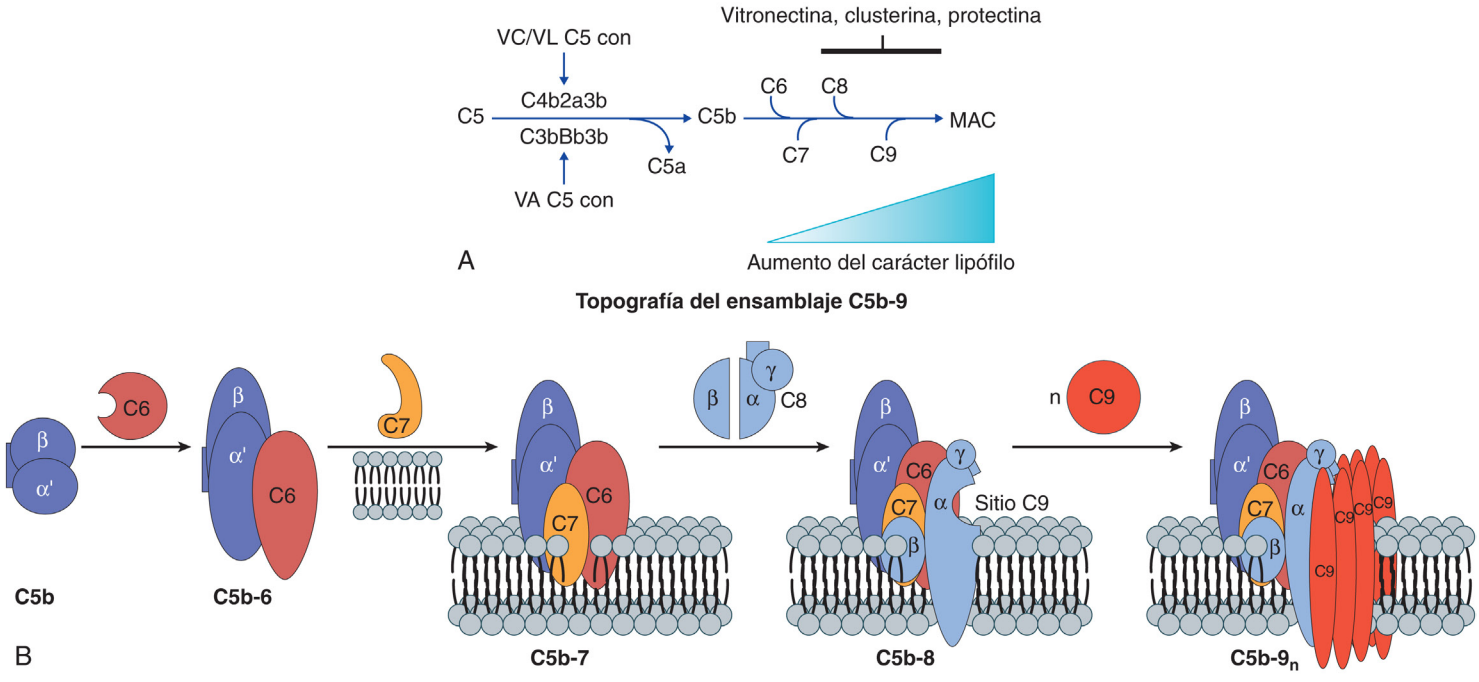

E-FIGURA 37-1. **Activación del C5 y del complejo de ataque a la membrana (MAC). A.** Las C5 convertasas («con») son las mismas que las C3 convertasas, excepto en que se ha unido un C3b al C4bC2a o un segundo C3b en el caso de la vía alternativa (VA). **B.** Representación esquemática del ensamblaje del MAC sobre la membrana celular. El C5b (compuesto de dos cadenas) se une al C6 y después al C7. El complejo C5b-7 puede insertarse en una membrana y después unirse al C8 (compuesto de tres cadenas) y múltiples C9 para formar un poro o conducto en la membrana. La falta total de C5, C6, C7, C8 o C9 predispone al sujeto a infecciones por *Neisseria,* especialmente por el meningococo (cap. 274), pero no a otros trastornos infecciosos o inmunitarios. No se muestra (pero v. fig. 37-4) que la properdina estabiliza a las dos convertasas del C5 y que suele ser necesaria para una actividad eficiente de las convertasas del C3 y del C5. VC, vía clásica; VL, vía de la lectina. (Modificado de Liszewski MK, Atkinson JP. Regulatory proteins of complement. In: Volanakis JE, Frank MM, eds. *The Human Complement System in Health and Disease.* New York: Marcel Dekker; 1998.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 37-6 FACTORES SOLUBLES Y DE MEMBRANA QUE REGULAN EL COMPLEMENTO

FACTORES SOLUBLES QUE REGULAN EL COMPLEMENTO

NOMBRE	LIGANDO O FACTOR LIGADOR	ACTIVIDAD FUNCIONAL	TRASTORNO, SI ES DEFICIENTE
C1-INH	C1r, C1s, serina proteasa asociada a lectina de unión a manano (MASP-2)	Se une y desplaza a C1r y C1s de C1q y a serina proteasa asociada a lectina de unión a manano (MASP-2) desde lectina ligadora de manano o manosa (MBL)	Angioedema hereditario
C4bp* (proteína ligadora de C4)	C4b, glucosaminoglucanos	Desplaza a C2a (actividad aceleradora de la degradación); cofactor para escisión de C4b por factor I (actividad de cofactor)	Sin síndrome clínico claramente definido
CPN-1 (carboxipeptidasa-N)	C3a, C5a	Inactiva a C3a y a C5a	Urticaria y angioedema
Factor H*,†	C3b, C3d, glucosaminoglucanos	Desplaza a Bb de la C3 convertasa y de la C5 convertasa de la vía alternativa (actividad aceleradora de la degradación) y es un cofactor para que el factor I escinda a C3b (actividad de cofactor)	Degeneración macular senil, síndrome hemolítico urémico atípico, glomerulopatías por C3, infecciones bacterianas secundarias a C3 bajo
Factor I†	C3b, C4b	Serina proteasa; escinde el C3b y el C4b, requiere una proteína cofactor (actividad de cofactor)	Degeneración macular senil, síndrome hemolítico urémico atípico; infecciones bacterianas secundarias a C3 bajo
Proteína S (vitronectina)	C5b67	Inhibe la unión a la membrana de C5b67	Ninguno definido

FACTORES UNIDOS A LA MEMBRANA QUE REGULAN EL COMPLEMENTO

NOMBRE	LIGANDO O FACTOR LIGADOR	ACTIVIDAD FUNCIONAL	ENFERMEDAD, SI ES DEFICIENTE
Factor acelerador de la degradación (CD55)	C3 convertasa y C5 convertasa	Previene la unión y desplaza a Bb de convertasa de vía alternativa y a C2a de convertasas de VC o VL, respectivamente	Hemoglobinuria paroxística nocturna Síndromes de polineuropatía Deficiencia de CD55 con hiperactivación de complemento, trombosis angiopática y enteropatía de pérdida de proteínas (síndrome CHAPLE)
Proteína cofactor de membrana (MCP, CD46)	C3b, C4b	Cofactor para factor I (actividad de cofactor)	Síndrome hemolítico urémico atípico, inmunodeficiencia
Protectina (CD59)	C8, C9	Inhibe la formación e inserción de MAC	Hemoglobinuria paroxística nocturna
Receptor para el complemento de tipo 1 (CD35) (adherencia inmunitaria o receptor para C4b/C3b)	C3b, C4b, C3 convertasa y C5 convertasa	Cofactor para factor I para escindir C4b y C3b (actividad de cofactor); desplaza Bb de C3b y C2a de C4b para inhibir las convertasas (actividad aceleradora de la degradación)	Ninguna deficiencia completa descrita; concentraciones reducidas en enfermedades mediadas por inmunocomplejos, como el lupus
Receptor para el complemento de la superfamilia de las inmunoglobulinas (CRIg)	C3b, iC3b, C3c	Inhibe la activación de vía alternativa	Ninguno definido

*Los factores H y C4bp también se unen a las superficies, particularmente en las zonas de lesión tisular y celular, donde ejercen una actividad reguladora.
†Si es una deficiencia heterocigota, el sujeto está predispuesto a la degeneración macular senil y al síndrome hemolítico urémico atípico. Si la deficiencia es homocigota, la vía alternativa se activa en exceso, lo que daña el riñón (glomerulopatías por C3) y provoca infecciones bacterianas (secundarias a un C3 muy bajo).
C3bC4bC2a, C5 convertasa de las vías clásica y de lectina; C4bC2a, C3 convertasa de las vías clásica y de la lectina; MAC, complejo de ataque a la membrana.

mina protectina o CD59). En cambio, es más probable que los efectos no mortales del depósito sublítico de complejo de ataque a la membrana contribuyan a la enfermedad. En la mayoría de las células, esto se produce por una activación general de múltiples vías transmisoras de señales celulares.

La respuesta al depósito de complejo de ataque a la membrana en los lugares de activación del complemento depende del tipo celular (tabla 37-8). En las células fagocíticas, como los neutrófilos o los macrófagos, la inserción sublítica del complejo de ataque a la membrana lleva a la producción de especies reactivas del oxígeno (p. ej., superóxido, peróxido de hidrógeno), así como a la liberación de prostaglandina y leucotrienos. Las plaquetas sometidas a una «inserción del complejo de ataque de la membrana» exponen la fosfatidilserina en su membrana exterior, lo que facilita el ensamblaje de complejos de enzimas de la coagulación sanguínea en su superficie con un efecto potencialmente procoagulante. En las células endoteliales, el depósito de complejo de ataque a la membrana induce la síntesis de interleucina 1α (IL-1α), que conduce a una activación endotelial autocrina y paracrina adicional. Esto estimula un estado procoagulante mediante: 1) la alteración de la composición fosfolipídica de la membrana endotelial; 2) la inducción de la síntesis del factor tisular y el aumento de la síntesis del inhibidor del activador del plasminógeno; 3) el aumento de la expresión de moléculas de adhesión, incluidas la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y la selectina E, y 4) la estimulación de las células endoteliales, para que proliferen a través de la producción del factor de crecimiento. En resumen, aunque no suele producirse la muerte celular, el depósito de cantidades sublíticas de complejo de ataque a la membrana conduce a una situación potencialmente peligrosa, con aumento de la inflamación, un estado procoagulante y una proliferación celular. Por supuesto, parte de esta respuesta es necesaria en los lugares de lesión para eliminar los microorganismos patógenos y los restos y facilitar la reparación de la herida. La corta duración de la activación del complemento y la presencia de inhibidores ayudan a mantener la homeostasis.

La regulación de la formación del complejo de ataque a la membrana es importante en la clínica (fig. 37-5). Dos proteínas plasmáticas, la proteína S (vitronectina) y, posiblemente, la clusterina se unen al complejo C5b-7 e impiden su asociación a la membrana lipídica. El C8 y múltiples moléculas de C9 se adhieren a este complejo soluble, denominado *C5b-9 soluble,* que no suele tener actividad lítica. El CD59 (protectina) es un inhibidor membranario de la formación del complejo de ataque a la membrana. Esta pequeña glucoproteína está unida a la membrana celular a través de una cola de glucosilfosfatidilinositol (anclaje GPI). Se une al C5b-8, insertado en la membrana celular, para impedir la unión y polimerización del C9. La expresión del CD59 es defectuosa en los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (cap. 146), debido a que no se sintetiza el anclaje GPI usado por este y por muchas otras proteínas de la membrana (incluido el factor acelerador de la degradación [DAF]) para insertarse en la célula. Las manifestaciones clínicas de la hemoglobinuria paroxística nocturna son sobre todo la hemólisis crónica y la trombosis intermitente. La hemólisis se debe a la activación del complemento en los eritrocitos como consecuencia de la falta de DAF y, particularmente, de CD59. La trombosis (cap. 67) es probablemente secundaria a la activación intravascular del complemento, lo que lleva a la activación de la célula endotelial. El defecto primario es una mutación en la célula troncal hematopoyética somática adquirida de un gen situado en el cromosoma X responsable de la codificación de la primera enzima en la vía de síntesis del anclaje GPI.

ANAFILOTOXINAS

Las anafilotoxinas realizan una función temprana clave en el inicio de las respuestas inflamatorias locales, ya que activan las vías para preparar a una célula a enfrentarse a microorganismos patógenos o a la lesión (tabla 37-9). Como el complejo de ataque a la membrana, las anafilotoxinas son otra fuente importante de posible daño patológico de lo propio que da lugar a la activación del complemento. Estos péptidos, C3a y C5a, son escindidos de sus respectivas proteínas durante la activación del complemento. Tienen

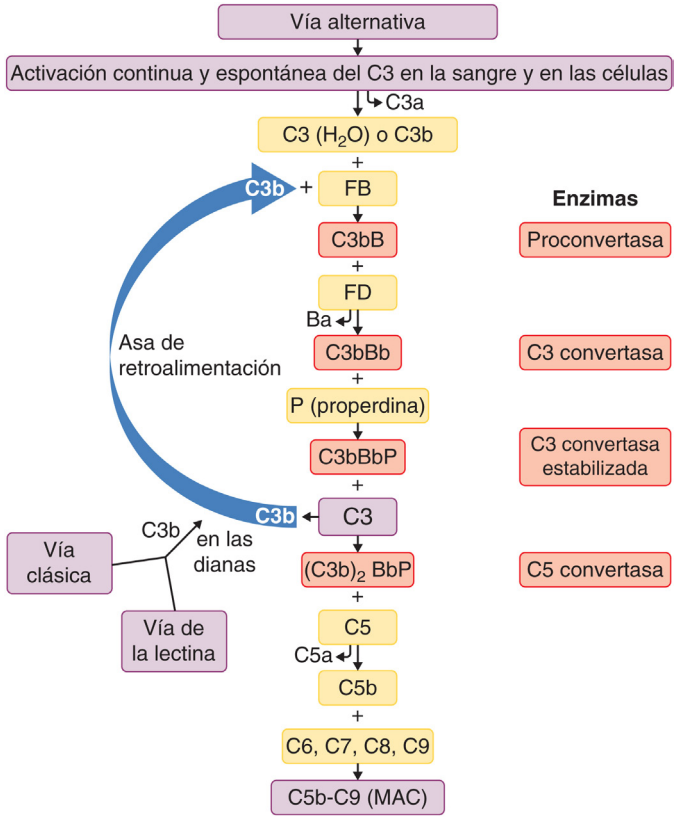

FIGURA 37-4. Vías de activación del complemento. En la cascada mostrada, el C3b o el C3 (H_2O) se unen a la proenzima factor B (FB), y el complejo C3bB o C3 (H_2O)B es después escindido por la proteasa factor D (FD). La FD es generada por la escisión de pro-FD inactiva en FD activa por la proteasa MASP-3. La adición de properdina (P) al complejo enzimático aumenta la semivida del complejo enzimático unas 10 veces. Aunque la fuente de C3b puede ser la activación espontánea o la activación de las vías de la lectina (VL) y clásica (VC), el asa de retroalimentación de la vía alternativa (VA) asume el control para generar la mayor parte del C3b que se une a la diana. La vía alternativa se activa continuamente. Si el C3b activado o el C3 (H_2O) permanecen en la fase líquida, es rápidamente inhibido por los reguladores plasmáticos factor H y factor I. Si el C3b activado se une a lo propio normal o sano, se evita que forme una convertasa gracias a la proteína cofactor que se expresa de forma ubicua en la membrana (MCP [CD46]) y al factor acelerador de la degradación (DAF [CD55]) (no mostrado). El DAF impide que B se una al C3b y «echa» al dominio catalítico Bb (una parada temporal), pero la mayor parte del MCP es una parada permanente porque, tras su unión, el C3b es escindido mediante proteólisis en C3b inactivo (iC3b) por la serina proteasa factor I. El asa de retroalimentación es un sistema de amplificación poderoso. ¡Un solo organismo *Escherichia coli* en la sangre puede cubrirse de varios millones de C3b en un par de minutos!

77 (C3a) o 74 (C5a) aminoácidos de longitud y contienen una arginina carboxilo (C) terminal clave. Interaccionan con los receptores para las anafilotoxinas. En el plasma, la arginina C terminal es escindida por la carboxipeptidasa-N de las anafilotoxinas no unidas a sus receptores. Dependiendo de la respuesta estudiada, esta escisión inactiva totalmente a la anafilotoxina o reduce su potencia unas 1.000 veces.

El receptor para C5a (C5aR [CD88]) es una proteína con siete tramos transmembrana que acoplan la unión del ligando a proteínas G transmisoras de señales. Expresado en las células mielocíticas, particularmente en los neutrófilos y los eosinófilos, media la potente propiedad quimiotáctica del C5a sobre estos tipos de células. Las señales producidas a través del CD88 llevan a la secreción rápida del contenido de todos los gránulos. En él se encuentran lipasas y proteasas, así como la lactoferrina de los neutrófilos y la peroxidasa, la proteína principal básica y la proteína catiónica de los eosinófilos. El C5a también induce la liberación de citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), la IL-1, la IL-6, la IL-8 y otras moléculas de adhesión, que promueven la respuesta inflamatoria. El C5aR se expresa en numerosos tejidos,

TABLA 37-8 RESPUESTAS A LA ACTIVACIÓN SUBLÍTICA DEL COMPLEJO DE ATAQUE A LA MEMBRANA

TIPO CELULAR	EFECTOS
La mayoría de las células	Aumento de entrada intracelular de calcio Activación de proteínas G Activación de cinasas de proteínas Activación de factores de transcripción Proliferación
Neutrófilos y macrófagos	Liberación de especies reactivas del oxígeno Activación de fosfolipasa A_2 Liberación de prostaglandinas, tromboxano y leucotrienos
Plaquetas	Liberación de trifosfato de adenosina Aumento de la expresión de selectina P Cambios procoagulantes en la membrana
Células endoteliales	Aumento de la síntesis de interleucina 1α Mayor liberación de factor tisular Mayor liberación de factor de von Willebrand Mayor síntesis de factores de crecimiento básicos derivados del fibroblasto y de las plaquetas
Sinoviocitos	Mayor síntesis de prostaglandinas Mayor síntesis de interleucina 6 Mayor producción de metaloproteinasa de la matriz
Epitelio glomerular	Activación de la fosfolipasa A_2 Síntesis de prostaglandinas Mayor síntesis de colágeno y fibronectina
Oligodendrocitos	Mayor síntesis de proteína básica de la mielina y proteolípidos Aumento de la proliferación

TABLA 37-7 EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO MEDIA EL PROCESO MORBOSO Y CON SU INHIBICIÓN SE TRATA EL TRASTORNO

ENFERMEDAD	FISIOPATOLOGÍA	ETIOLOGÍA	TRATAMIENTO	APROBADO POR LA FDA
Hemoglobinuria paroxística nocturna (cap. 146)	Lisa eritrocitos	Mutación adquirida de célula troncal hematopoyética en gen necesario para la síntesis del glucosilfosfatidilinositol (GPI) de anclaje	Anticuerpo monoclonal frente a C5 Inhibidor de la C3 convertasa peptídica	Sí Sí
Síndrome hemolítico urémico atípico (cap. 158)	Daña células endoteliales	Pérdida heredada de variantes de función en reguladores de la vía alternativa o de ganancia de función en variantes de activadores de la vía alternativa	Anticuerpo monoclonal frente a C5	Sí
Angioedema hereditario (cap. 232)	Generación de bradicinina	Variantes autosómicas dominantes en el gen del C1-inhibidor	Restitución del C1-inhibidor Bloqueo del receptor para bradicinina Inhibidores de calicreína	Sí Sí Sí
Degeneración macular senil (cap. 391)	Degeneración de la retina	Variantes heredadas en un regulador (factor H o factor I) o ganancia de función en un componente de la vía alternativa (C3 o factor B)	Ensayos clínicos en progreso	No
Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (cap. 392)	Daño en la médula espinal y el nervio óptico	Normalmente se encuentran autoanticuerpos que fijan el complemento frente a la acuaporina 4	Anticuerpo monoclonal frente a C5	Sí
Miastenia grave (cap. 390)	Degeneración de la unión neuromuscular	Autoanticuerpos que fijan el complemento frente al receptor para la acetilcolina	Anticuerpo monoclonal frente a C5	Sí

FDA, Food and Drug Administration.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

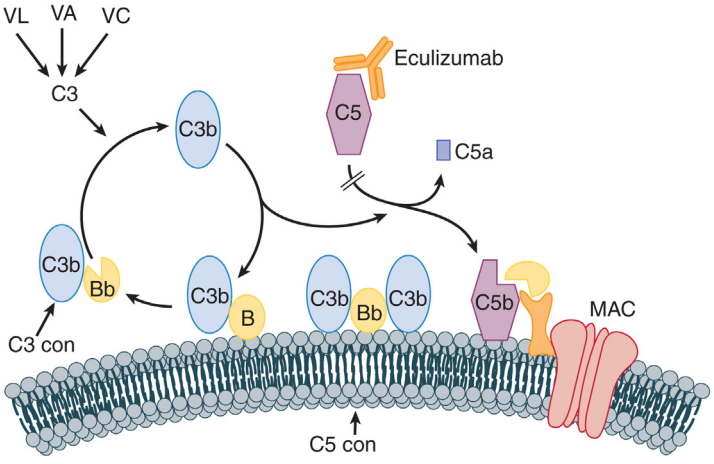

FIGURA 37-5. Activación del complemento y mecanismo de acción del eculizumab (anticuerpo monoclonal [ACM] frente a C5). La vía alternativa (VA) sufre una constante «activación basal», pero también puede verse potenciada por la vía clásica (VC) y la vía de la lectina (VL). El C3b que se forma interacciona con el factor B (B), que después es escindido por el factor D para formar la C3 convertasa (C3Bb). A medida que se genera más C3b, una fracción se une a la C3 convertasa para formar la C5 convertasa. El anticuerpo monoclonal frente al C5 (eculizumab) impide la escisión del C5 por la C5 convertasa. No se muestra la properdina, que se une a la C3 convertasa y a la C5 convertasa para aumentar sus semividas unas 5 a 10 veces (de ≈30 s a varios minutos). (Modificado de Wong EK, Goodship TH, Kavanagh D. Complement therapy in atypical haemolytic uraemic syndrome [aHUS]. *Mol Immunol.* 2013;56:199-212.)

TABLA 37-9 DISTRIBUCIÓN DE LOS RECEPTORES PARA LAS ANAFILOTOXINAS Y SUS RESPUESTAS CELULARES

TIPO CELULAR	RESPUESTAS
C5AR (CD88)	
Neutrófilos	Quimiotaxia
Eosinófilos	Liberación de enzimas
Basófilos	Generación de especies reactivas del oxígeno
Mastocitos	Aumento de moléculas de adhesión
Monocitos	Aumento de la síntesis de interleucina 1, interleucina 6 e interleucina 8
	Síntesis de prostaglandinas y leucotrienos
Hepatocitos	Aumento de la síntesis de reactantes de la fase aguda
Epitelio pulmonar	Aumento de interleucina 8
Células neuronales	Activación celular
Células endoteliales	Mayor expresión de selectina P
Células epiteliales/mesangiales renales	Proliferación y síntesis de factores de crecimiento
C3AR	
Eosinófilos	Quimiotaxia
Mastocitos	Liberación de enzimas
Plaquetas	Generación de especies reactivas del oxígeno
	Aumento de moléculas de adhesión
Epitelial, endotelial, etc.	Activación celular

como los hepatocitos, el epitelio bronquial y alveolar, el endotelio vascular, las células mesangiales y epiteliales tubulares renales, y las células neuronales encefálicas. Estas células se activan tras la unión del ligando a su receptor, lo que lleva a la producción y liberación de citocinas, quimiocinas y prostaglandinas y a la proliferación celular.

El receptor para el C3a es también una proteína con siete tramos transmembrana. Se expresa en casi todas las células mielocíticas, incluidos los mastocitos, donde media la liberación de los mediadores de la alergia. El C3aR también se ha detectado en muchos tejidos, como el encéfalo y el pulmón.

Las anafilotoxinas tienen múltiples efectos biológicos. En general, producen la contracción del músculo liso y el reclutamiento de granulocitos, monocitos y mastocitos. En teoría, pueden contribuir a la fisiopatología de cualquier trastorno inflamatorio. En modelos de enfermedad se ha demostrado que el C3a y el C5a intervienen en enfermedades como el síndrome de la dificultad respiratoria aguda (SDRA), el fallo orgánico multisistémico, el choque séptico, la lesión miocárdica por isquemia-reperfusión, la vasculitis asociada a ANCA, el asma, la artritis reumatoide, el LES y la enfermedad inflamatoria intestinal. Los péptidos anafilotoxinas son responsables del síndrome «de salida de bomba» que se observa en los pacientes sometidos a circulación extracorpórea o hemodiálisis. La exposición de la sangre a las membranas de diálisis o de perfusión conduce a la activación del complemento. A los pocos minutos de empezar la circulación, se produce un rápido incremento de las concentraciones de C3a y C5a en el circuito extracorpóreo que vuelve al paciente. Este incremento puede asociarse a dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar y edema pulmonar. Se ha demostrado que el tiempo necesario para que los pacientes permanezcan en el respirador tras una cirugía con circulación extracorpórea se correlaciona con la concentración de C3a generada durante la reperfusión.

Al C3a y al C5a se les ha implicado en el inicio y la prolongación del SDRA (cap. 90) y del fallo orgánico multisistémico. Tras un traumatismo grave, se han medido concentraciones de C3a que hacen pensar en la activación de toda la reserva circulante de C3. Esta activación conduce a la broncoconstricción, el aumento de la permeabilidad vascular, la hipotensión y la formación de tapones vasculares de leucocitos. La activación de los leucocitos continúa el ciclo de la lesión tisular con mayor activación del complemento. La elevación continua de C3a en el choque o el SDRA es un mal signo pronóstico. El C3a y el C5a también parecen intervenir en la patogenia del asma (cap. 75).

RECEPTORES PARA EL COMPLEMENTO

La opsonización del objetivo con C4b y C3b impide las infecciones porque estos dos fragmentos del complemento (y sus productos de escisión en el caso del C3b) son ligandos de receptores para el complemento (e-fig. 37-2). Tras la unión covalente del C4b y del C3b, se produce la adhesión inmunitaria entre el microbio opsonizado y las células inmunitarias, predominantemente neutrófilos, monocitos y macrófagos. Las opsoninas del complemento son mediadores muy eficaces de la adherencia inmunitaria. En las células fagocíticas, este es el preludio de la ingestión y destrucción del antígeno diana. En los eritrocitos, la adherencia inmunitaria se sigue de la transferencia de la carga cubierta de C4b/C3b a los monocitos y los macrófagos en el hígado y el bazo. El CR1 es particularmente eficiente en la adherencia inmunitaria. La modificación proteolítica del C3b lleva al iC3b, que es un ligando del CR3 y CR4 muy fagocítico. Una mayor degradación del iC3b en C3d lleva a una interacción con CR2 para reducir el umbral de activación del linfocito B. Globalmente, el proceso está diseñado con dos objetivos: 1) destruir por fagocitosis el microbio, y 2) cubrir los antígenos microbianos para una respuesta inmunitaria adaptativa.

Por ejemplo, las células dendríticas foliculares y los B linfocitos expresan CR1, CR2, CR3 y CR4, que favorecen la unión a antígenos cubiertos de complemento, su interiorización y su presentación a otras células inmunitarias. El CR3 y el CR4 facilitan la fagocitosis, y el CR2 situado en las células dendríticas foliculares posibilita la generación de memoria inmunitaria.

INHIBIDORES DEL COMPLEMENTO

Dados los muchos estados morbosos en los que el complemento es un mediador central del trastorno, no es sorprendente que los inhibidores del complemento estén en desarrollo preclínico o clínico para el tratamiento de las enfermedades humanas (v. tabla 37-2 y e-fig. 37-2). Estos inhibidores toman varias formas diferentes. Mientras que algunas son variaciones de inhibidores fisiológicos, otras son los productos de búsquedas biológicas moleculares en busca de nuevos compuestos.[13,14]

Es importante considerar en qué lugar de la vía del complemento actuará el inhibidor diseñado. La inhibición de las vías de activación limita la producción de péptidos con actividad biológica. La inhibición de la activación del C3 no solo evita la generación de la anafilotoxina C3a, sino que también puede dejar al paciente predispuesto a la infección al limitar el depósito de C3b sobre las dianas como opsonina. La inhibición del depósito de C3b reduciría la capacidad del paciente de eliminar los inmunocomplejos, lo que podría dar lugar a lesiones renales, pulmonares y vasculares. También podría promover el desarrollo de anticuerpos frente a antígenos propios.

La inhibición de las C5 convertasas es un objetivo atractivo porque impediría la generación de la anafilotoxina C5a y del complejo de ataque a la membrana (v. fig. 37-5). Esta estrategia inhibiría la activación del complemento sin limitar el depósito de C3b. Los inhibidores basados en esta idea han tenido éxito; el anticuerpo monoclonal frente al C5 está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. para tratar la hemoglobinuria paroxística nocturna y el síndrome hemolítico urémico atípico (cap. 158), así como el trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (cap. 392) y la miastenia grave (cap. 390).

Otras preocupaciones relacionadas con la inhibición del complemento son si se produce a corto o largo plazo y si es sistémica o local. La inhibición prolongada del complemento, en particular en uno de los primeros pasos, probablemente predisponga a la infección y a la autoinmunidad. Es improbable que la inhibición corta (de horas a días) de cualquier paso produzca problemas. Dado que la inflamación suele ser un fenómeno local, se están estudiando varios mecanismos contra los inhibidores del complemento

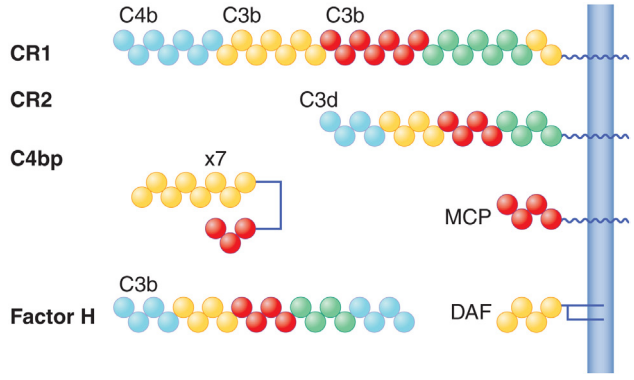

E-FIGURA 37-2. Modelo de los reguladores del complemento necesarios para inhibir la activación del complemento sobre lo propio en los pasos de escisión del C3 y del C5. Los *círculos* representan repeticiones de control del complemento individuales (~60 aminoácidos cada uno), y el *sombreado* indica las unidades organizativas superiores compuestas de varias repeticiones. Se indican las localizaciones aproximadas de los fragmentos C3b y C4b. El factor H y el C4bp son proteínas plasmáticas. C4bp, proteína ligadora de C4; CR, receptor para el complemento; DAF, factor acelerador de la degradación; MCP, proteína cofactor de membrana.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Reis ES, Mastellos DC, Hajishengallis G, Lambris JD. New insights into the immune functions of complement. *Nat Rev Immunol*. 2019;19:503-16.
2. Killick J, Morisse G, Sieger D, Astier AL. Complement as a regulator of adaptive immunity. *Semin Immunopathol*. 2018;40:37-48.
3. López-Lera A, Corvillo F, Nozal P, et al. Complement as a diagnostic tool in immunopathology. *Semin Cell Dev Biol*. 2019;85:86-97.
4. Sharma M, Vignesh P, Tiewsoh K, Rawat A. Revisiting the complement system in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16:397-408.
5. Coss SL, Zhou D, Chua GT, et al. The complement system and human autoimmune diseases. *J Autoimmun*. 2023;137:102979.
6. Boudhabhay I, Poillerat V, Grunenwald A, et al. Complement activation is a crucial driver of acute kidney injury in rhabdomyolysis. *Kidney Int*. 2021;99:581-97.
7. Harrison RA. The properdin pathway: an "alternative activation pathway" or a "critical amplification loop" for C3 and C5 activation? *Semin Immunopathol*. 2018;40:15-35.
8. Swierzko AS, Cedzynski M. The influence of the lectin pathway of complement activation on infections of the respiratory system. *Front Immunol*. 2020;11:585243.
9. Jourde-Chiche N, Fakhouri F, Dou L, et al. Endothelium structure and function in kidney health and disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:87-108.
10. Schmidt CQ, Schrezenmeier H, Kavanagh D. Complement and the prothrombotic state. *Blood*. 2022;139:1954-72.
11. de Jong S, Tang J, Clark SJ. Age-related macular degeneration: a disease of extracellular complement amplification. *Immunol Rev*. 2023;313:279-97.
12. Mazzariol M, Manenti L, Vaglio A, et al. The complement system in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: pathogenic player and therapeutic target. *Curr Opin Rheumatol*. 2023;35:31-6.
13. Smith JM, Mandava N, Tirado-Gonzalez V, et al. Correlation of complement activation in aqueous and vitreous in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Transl Vis Sci Technol*. 2022;11:13.
14. Mastellos DC, Ricklin D, Lambris JD. Clinical promise of next-generation complement therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18:707-29.
15. Ricklin D, Mastellos DC, Reis ES, Lambris JD. The renaissance of complement therapeutics. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:26-47.
16. Tenner AJ, Stevens B, Woodruff TM. New tricks for an ancient system: physiological and pathological roles of complement in the CNS. *Mol Immunol*. 2018;102:3-13.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en estos lugares. De esta forma, pueden conseguirse mayores grados de inhibición allí donde es necesario y con menores dosis de inhibidor.

INHIBIDORES NATURALES DEL COMPLEMENTO

Entre los compuestos naturales que controlan la activación del complemento están los productos o extractos de plantas, hongos, insectos, bacterias, virus y venenos. Se conoce el mecanismo de inhibición del complemento de algunos de estos productos naturales y tiene importancia clínica y experimental. En particular, para protegerse del sistema del complemento del huésped, los poxvirus, los virus del herpes y los flavivirus producen imitadores de los reguladores humanos que en algún momento piratearon a sus huéspedes o proteínas que se unen a reguladores de los huéspedes, como la proteína plasmática factor H. Las bacterias también expresan una amplia variedad de inhibidores del sistema del complemento humano. *Staphylococcus aureus,* por ejemplo, sintetiza hasta 10 proteínas diferentes que inhiben casi cualquier paso de la cascada del complemento.

El factor del veneno de cobra (CVF) es una forma modificada del C3b de la cobra secretado por las glándulas del veneno de la cavidad oral. Es una glucoproteína de 144.000 Da que forma una convertasa de la vía alternativa asociada al factor B del huésped. Tras su inyección, el CVF lleva a una activación masiva de la vía alternativa, lo que provoca el choque y una lesión microvascular pulmonar en animales experimentales. Es resistente a los inhibidores del huésped porque el lugar para esa interacción está alterado en el CVF. Quizás el inhibidor natural más usado de la activación del complemento es la heparina. Reduce la activación de las vías clásica y alternativa. En la práctica clínica, el efecto contra el complemento de la heparina se ha usado para evitar la activación del complemento durante la circulación extracorpórea. La medida de los productos de la activación del complemento como el C3a o el C5b-9 soluble después de la circulación extracorpórea mostró un descenso del 35 al 70% en pacientes adultos y pediátricos cuando se usaron circuitos extracorpóreos cubiertos de heparina. Aunque numerosos estudios han examinado la reducción de la activación del complemento en los circuitos de la circulación extracorpórea cubiertos de heparina, se han realizado pocos intentos de correlacionarlo con el resultado clínico.

ANTI-C5

El inhibidor del complemento que ha captado la más amplia atención como sustancia terapéutica para detener la activación del complemento es un anticuerpo monoclonal que se dirige al C5 e impide su escisión en C5a (anafilotoxina potente) y el C5b (iniciador del complejo de ataque a la membrana) (v. fig. 37-5). Aún se generan C3b y C4b, lo que permite la opsonización de microorganismos patógenos y la formación de inmunocomplejos. Como la activación de los primeros componentes del complemento también es importante para mantener la tolerancia frente a los antígenos propios, la inhibición de la activación del C5 es menos preocupante que la inhibición de la activación del C3.

La única consecuencia de la deficiencia del C5 en los seres humanos es el mayor riesgo de infecciones por *Neisseria* (caps. 274 y 275), que puede, en gran medida, mitigarse mediante la vacunación. El anticuerpo monoclonal anti-C5 eculizumab se ha aprobado en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome hemolítico urémico atípico, neuromielitis óptica y miastenia grave. Otros inhibidores que se dirigen a la C3 convertasa, los receptores para el complemento específicos y los mecanismos de activación temprana específicos de la vía se encuentran en fase de desarrollo activo y ensayos clínicos.

El sistema del complemento está disfrutando de un renacimiento. Hay varias razones, pero probablemente la más importante sea el descubrimiento de las mutaciones de los reguladores del complemento que conducen al síndrome hemolítico urémico atípico y a la degeneración macular senil. La segunda es el éxito terapéutico de un anticuerpo monoclonal frente al C5 en el tratamiento del síndrome hemolítico urémico atípico y de la hemoglobinuria paroxística nocturna. La tercera es la introducción del C1-INH purificado, los inhibidores de la calicreína y un antagonista del receptor para la bradicinina para evitar y tratar las crisis de tumefacción en el angioedema hereditario. Por último, datos recientes misteriosos implican al sistema del complemento en la fisiopatología de múltiples trastornos, incluidos la degeneración macular senil, la lesión por isquemia-reperfusión, la regeneración de órganos, el desarrollo del encéfalo (poda de sinapsis indeseables), los procesos de polarización y metabolómica intracelulares, la obesidad, el asma, los fenómenos de activación del linfocito T asociados a las enfermedades alérgicas y reumáticas,[15,16] y otros más.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

38

INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE

MEGAN SYKES

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

El trasplante clínico engloba el trasplante de órganos y el de islotes de Langerhans con células β productoras de insulina, en los que es necesario superar la respuesta inmunitaria del huésped contra el injerto (HCI) con el fin de evitar el rechazo, así como el trasplante de células hematopoyéticas (cap. 163), en el que es necesario enfrentarse no solo al HCI sino también a la respuesta inmunitaria del injerto contra el huésped (ICH). Como los preparados de médula ósea o de células madre de la sangre periférica movilizadas contienen linfocitos T maduros, su administración a receptores acondicionados, y en consecuencia inmunodeprimidos, se asocia a un riesgo de enfermedad del ICH (EICH). Entre los órganos y tejidos trasplantados están la córnea, los riñones, el hígado, el corazón, los pulmones, el intestino delgado, el páncreas, las manos y la cara. Los de útero, pene y laringe son trasplantes de tejidos compuestos que han sido posibles en tiempos muy recientes, por lo que el número realizado de ellos es bastante bajo.

Los trasplantes procedentes de un miembro de la misma especie se denominan *alotrasplantes.* Sin embargo, muchos creen que los trasplantes procedentes de otras especies, denominados *xenoinjertos,* proporcionan una solución prometedora al suministro muy inadecuado de órganos y tejidos alógenos, y podrían usarse en el futuro. Los trasplantes de tejidos o células procedentes del receptor, procesando las células de un órgano del propio receptor (p. ej., islotes de Langerhans tras pancreatectomía para la pancreatitis crónica) o de poblaciones celulares (p. ej., células progenitoras hematopoyéticas $CD34^+$ y células madre obtenidas de leucaféresis tras la movilización de la médula ósea antes de la administración de dosis altas de radiación o quimioterapia para el cáncer), se denominan *autógenos.* En el futuro, estos trasplantes pueden incluir células autógenas derivadas de células madre usadas con fines terapéuticos.

ANTÍGENOS EN EL TRASPLANTE

Los principales antígenos reconocidos durante el rechazo del injerto y los tipos celulares que los reconocen se resumen en la tabla 38-1.

ANTÍGENOS PRINCIPALES DE HISTOCOMPATIBILIDAD

El complejo principal de histocompatibilidad (MHC; antígenos leucocíticos humanos [HLA] en los seres humanos) controla las respuestas inmunitarias adaptativas y algunas innatas y tiene una relevancia crucial en muchas enfermedades inmunitarias. El MHC también constituye el obstáculo inmunitario más fuerte a todos los tipos de aloinjertos. Las moléculas del HLA comprenden dos isoformas principales, llamadas clases I y II, y están codificadas por el complejo MHC del cromosoma 6. Aunque todas las moléculas del HLA tienen una estructura general parecida, las moléculas de las clases I y II muestran diferentes patrones de expresión, de modo que la clase I del MHC se expresa en la mayoría de las células del cuerpo, mientras que los antígenos de la clase II se expresan sobre todo en poblaciones de células presentadoras de antígenos, como las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B, y de células epiteliales tímicas implicadas en la selección de los linfocitos T. La clase II del MHC también puede expresarse en las células endoteliales vasculares humanas y en los linfocitos T activados.

La función de ambas clases de moléculas del MHC es presentar los antígenos peptídicos a los receptores del linfocito T, lo que permite que tengan lugar las respuestas inmunitarias adaptativas (cap. 35). Normalmente, las moléculas I presentan péptidos de ocho a nueve aminoácidos derivados de proteínas citosólicas (p. ej., proteínas virales) que son transportadas al retículo endoplásmico, donde son procesadas y cargadas en moléculas de la clase I. Las moléculas CD8 interactúan con el dominio α_3 de la cadena pesada de la clase I, lo que fortalece la interacción de los linfocitos T $CD8^+$, que reconocen los complejos clase I-péptido. Los péptidos presentados por las moléculas de la clase II del MHC son, por otra parte, en su mayoría de 10 a 20 aminoácidos derivados de proteínas exógenas (p. ej., bacterias fagocitadas) que son procesadas a través de la vía endosómica, y son reconocidos por los receptores de los linfocitos T, cuyas moléculas CD4 fortalecen la interacción global entre el linfocito T y la célula presentadora de antígenos. La vía de presentación de la clase I tiene una importancia particular en la destrucción de células infectadas por virus, lo que es compatible con la expresión de la clase I del MHC en casi todos los tipos celulares del cuerpo. Se produce una excepción cuando las moléculas de la clase I presentan péptidos de antígenos exógenos, lo que da lugar a una presentación cruzada y al acondicionamiento de los linfocitos T. La presentación en la clase II del MHC de antígenos exógenos tiene lugar sobre todo en las células presentadoras de antígenos profesionales y en los linfocitos B, en consonancia con el papel de los linfocitos T $CD4^+$ en el inicio de las respuestas

TABLA 38-1 LINFOCITOS IMPLICADOS EN EL RECHAZO DEL INJERTO

TIPO CELULAR	ANTÍGENOS RECONOCIDOS	FUNCIÓN	RELEVANCIA
Linfocitos T $CD4^+$	Clase II del MHC alógeno (+ péptido) Clase II del MHC propio + péptido del donante	Activación de célula presentadora de antígeno Ayuda (citocinas y coestimulación) Producción de citocinas proinflamatorias Citotoxicidad Función reguladora	Aloinjertos de órganos Aloinjertos celulares Xenoinjertos EICH
Linfocitos T $CD8^+$	Clase I del MHC alógeno (+ péptido) Clase I del MHC propio + péptido del donante	Citotoxicidad Producción de citocinas Función reguladora	Aloinjertos de órganos Aloinjertos celulares Xenoinjertos EICH
Linfocitos NK	Clase I del MHC (activa o inhibe la función del linfocito NK) Otros ligandos activadores	Citotoxicidad Producción de citocinas	Aloinjertos de órganos Aloinjertos celulares Xenoinjertos
Linfocitos B	Clases I y II del MHC Antígenos del grupo sanguíneo Hidratos de carbono xenógenos	Rechazo mediado por anticuerpos (rechazo hiperagudo, humoral agudo y crónico)	Aloinjertos de órganos y células hematopoyéticas Aloinjertos celulares Xenoinjertos EICH

EICH, enfermedad del injerto contra el huésped; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; NK, citolítico natural.

inmunitarias al activar a las células presentadoras de antígenos, lo que proporciona una «ayuda» directa e indirecta (a través de células presentadoras de antígenos activadas que también presentan péptidos en moléculas de la clase I) a los linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ y a los linfocitos B productores de anticuerpos. Los linfocitos B pueden concentrar los antígenos reconocidos por sus receptores inmunoglobulínicos específicos de su superficie ligándolos e interiorizándolos, que entran en la vía de procesamiento endosómica del antígeno y son presentados por las moléculas de la clase II del linfocito B. Esta capacidad de los linfocitos B de presentar de forma preferente péptidos derivados de sus antígenos afines a los linfocitos T CD4 que reconocen estos aloantígenos es muy importante para dirigir la producción de aloanticuerpos.

Varias moléculas del MHC se han cristalizado, solas y con los receptores de los linfocitos T que las reconocen. La estructura de las moléculas de las clases I y II del MHC es parecida en general y comprende la hendidura ligadora del péptido, compuesta por una lámina plegada en β y dos hélices α que forman los lados de la hendidura (e-fig. 38-1). Sin embargo, las moléculas de la clase I y II del MHC también tienen diferencias estructurales significativas, como se resume en la e-tabla 38-1. Los receptores de los linfocitos T interaccionan físicamente con las dos hélices α de las moléculas del MHC y con las cadenas laterales del péptido que está unido al surco, lo que constituye una interacción trimolecular MHC-péptido-receptor del linfocito T (v. e-fig. 38-1). La porción más variable («hipervariable») del receptor del linfocito, producida por reordenamientos somáticos V-D (para TCR β)-J e inserciones N en las cadenas α y β del receptor del linfocito T, lo que se conoce como región determinante de la complementariedad 3 (CDR3), reconoce complejos MHC-péptido específicos.

Las moléculas del HLA están codificadas por una región de 3,6 millones de pares de bases que codifica más de 200 genes, incluidos los genes del complemento y del factor de necrosis tumoral (TNF) y muchos otros, además del MHC, que tienen funciones inmunitarias. La organización de la región del HLA se ilustra en la e-figura 38-2. La región de la clase II contiene genes de las dos cadenas α y β, de los que solo uno es funcional, para cada HLA-DQ y DP. Sin embargo, el locus DR contiene diferente número de cadenas β para diferentes alelos del HLA. Algunas de estas cadenas β del DR son seudogenes, pero varios alelos del HLA-DR contienen uno o dos genes funcionales de la cadena β.

Una de las características más llamativas de las moléculas del HLA (y del MHC de la mayoría de las especies de mamíferos) es su extenso polimorfismo.[1] Las regiones de la clase I y la clase II contienen miles de alelos del HLA. Debido a que la principal función de la presentación del antígeno a los linfocitos T es permitir su respuesta y la eliminación de los microorganismos patógenos, este polimorfismo puede haber evolucionado para mantener la diversidad de la reactividad inmunitaria frente a varios microorganismos patógenos dentro de una población, con lo que se evita la aniquilación de esa población por un solo microorganismo que podría no ser presentado bien por ningún MHC particular. De acuerdo con la nomenclatura adoptada más recientemente, los alelos del HLA se identifican por el locus (p. ej., HLA-A), seguido de un asterisco, y después de un número único con hasta cuatro grupos de dígitos separados por dos puntos.[2] El primer grupo describe el grupo del alelo (p. ej., HLA-A*02), que suele corresponder con un antígeno definido por métodos serológicos, y el segundo grupo indica el alelo específico (p. ej., HLA-A*02:101). Los grupos de dígitos tercero y cuarto tienen una menor importancia práctica porque identifican sustituciones silentes de nucleótidos en diferentes alelos y variaciones en las regiones no traducidas del gen, respectivamente.

En ciertas poblaciones, el grado de diversidad dentro de grupos de alelos puede ser bastante limitado debido al origen génico común del alelo. Por ejemplo, para el grupo alélico HLA-DR3 definido en un principio con técnicas serológicas, hay escasa diversidad entre los europeos septentrionales, de forma que la mayoría son portadores del alelo DRB1*0301. De este modo, para esta población, es razonable referirse al tipo serológico HLA-DR3 como definidor de este alelo. Algunos alelos predominan dentro de grupos raciales. Por ejemplo, tan solo cinco alelos del DRB1 predominan entre los europeos septentrionales, y cada alelo constituye entre el 10 y el 30% de esta población (e-tabla 38-2).

La mayoría de los trasplantes de órganos se realizan entre disparidades del HLA, y los fuertes regímenes inmunodepresores usados en los receptores de trasplantes pretenden impedir el rechazo por esta respuesta inmunitaria excepcionalmente fuerte. Al contrario que las respuestas del linfocito T a antígenos peptídicos derivados de proteínas extrañas, que son reconocidos por una fracción muy pequeña de los linfocitos T vírgenes (en torno a 1 de cada 10^5), una proporción muy alta, estimada en el 1 al 10% del repertorio de los linfocitos T, reconoce aloantígenos del MHC. La aplicación de la secuenciación de alto rendimiento de las regiones hipervariables de los receptores de los linfocitos T que proliferan frente al MHC alógeno ha demostrado directamente el gran número de clones de linfocitos T que contribuyen a esta respuesta.[3] La fuerte inmunogenicidad de las moléculas alógenas del MHC se relaciona con la forma en que se selecciona a los linfocitos T en el timo; los timocitos en desarrollo no sobreviven a no ser que puedan reconocer débilmente un complejo MHC/péptido propio en una célula estromal tímica. Este proceso se denomina *selección positiva.* Los timocitos cuyos receptores tienen una elevada afinidad por los complejos péptido/MHC propio son eliminados, de modo que los linfocitos T muy autorreactivos pocas veces llegan a formar parte de la reserva periférica de linfocitos T. Los antígenos alógenos no forman parte de este proceso de *selección negativa.* El resultado neto de estos dos pasos de selección y de la reactividad cruzada inherente de los receptores de los linfocitos T es que el «repertorio» de linfocitos T reconoce las moléculas del MHC alógenas, proporcionando una barrera al trasplante de órganos y de células hematopoyéticas. En el caso de los trasplantes de órganos, en los que se utiliza una farmacoterapia prolongada con fármacos inmunodepresores potentes en un esfuerzo por prevenir el rechazo del injerto, esto puede traducirse en mejores resultados cuando se usan órganos con un HLA compatible. A pesar de la desventaja de la isquemia fría prolongada asociada al transporte de un injerto de un donante fallecido, un estudio de trasplante renal pediátrico ha mostrado resultados superiores con riñones de donantes fallecidos con buena compatibilidad que con trasplantes de donantes vivos incompatibles.[4] Debido a la elevada frecuencia de pérdidas tardías del injerto asociadas a la formación *de novo* de anticuerpos anti-HLA, los esfuerzos se han dirigido a reducir este resultado identificando las disparidades en el HLA que tienen menos probabilidades de inducir estos aloanticuerpos.

En el trasplantes de células hematopoyéticas (cap. 163), los riesgos de EICH y de fracaso medular se amplifican mucho en presencia de diferencias extensas en el HLA, de modo que tales trasplantes se han evitado en gran medida en el pasado. Las disparidades en las moléculas muy polimórficas de las clases I y II predisponen a la EICH. El riesgo de padecer la EICH aumenta por una discordancia en el HLA-DPB1, a pesar de su menor polimorfismo, especialmente cuando la variante de la región reguladora rs9277534 es un alelo muy expresado en los receptores, pero poco en los donantes. Si no se dispone de un donante emparentado y suficientemente compatible, normalmente se realiza una búsqueda a través de grandes registros que contienen millones de donantes voluntarios no emparentados. Debido a su extenso polimorfismo, puede ser difícil encontrar donantes no emparentados con un MHC verdaderamente idéntico en la población humana en su conjunto. En los sujetos con genotipos HLA frecuentes, la probabilidad de encontrar un donante no emparentado compatible es mucho mayor que en los sujetos con genotipos

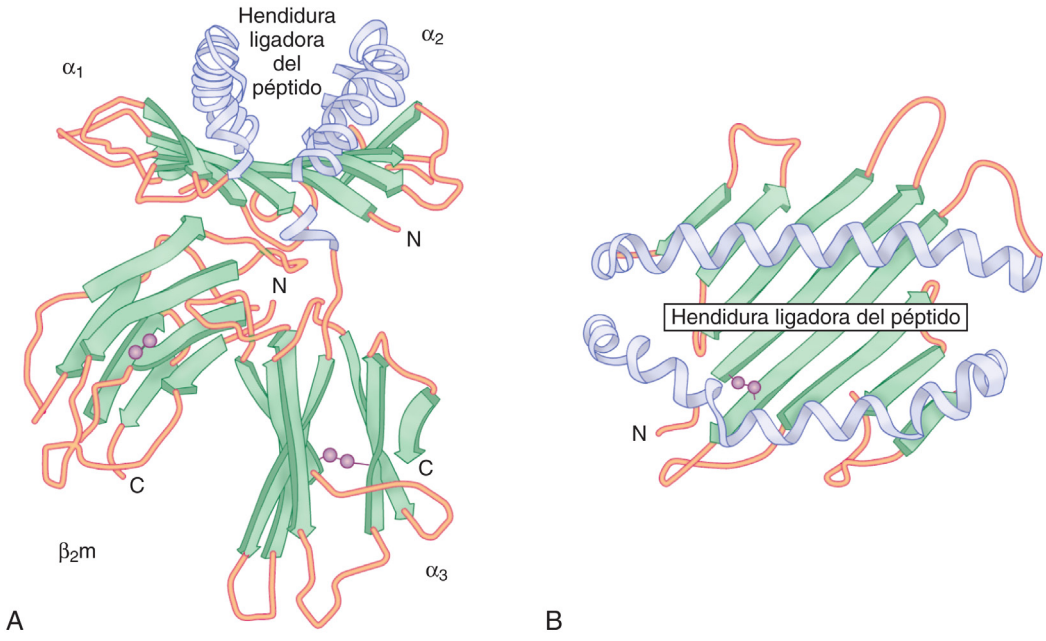

E-FIGURA 38-1. Dos vistas de una molécula del HLA de la clase I. A. Diagrama de cintas que muestra la estructura cristalográfica de rayos X de una molécula del HLA de la clase I (vista lateral). Las estructuras de las cadenas β se indican con *flechas verdes gruesas* (orientadas en dirección amino a carboxilo), mientras que las asas de conexión se indican con *líneas finas*. Las hélices α se muestran flanqueando una hendidura ligadora del péptido en la parte superior (porción distal de la membrana) de la molécula. La base (porción proximal de la membrana) de la molécula está formada por la asociación no covalente entre el dominio α_3 de la cadena α de la clase I y la β_2-microglobulina (β_2m). **B.** Vista desde la parte superior de la molécula, en la que se destaca que la base de la hendidura ligadora del péptido consiste en láminas plegadas en β flanqueadas por estructuras α helicoidales. C, terminal C; N, terminal N. (Adaptado de Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoi B, et al. Structure of the class I histocompatibility antigen HLA-A2. *Nature.* 1987;329:506-512.)

E-TABLA 38-1 COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES DE LOS ISOTIPOS DE LAS CLASES I Y II DEL MHC

CARACTERÍSTICA	HLA DE LA CLASE I	HLA DE LA CLASE II
Estructura catenaria del heterodímero	Cadena α de 45 kDa β_2-microglobulina de 12 kDa	Cadena α de 34 kDa Cadena β de 28 kDa
Distribución tisular	Todas las células nucleadas	Células presentadoras de antígenos (monocitos, linfocitos B, células dendríticas, células de Langerhans), epitelio tímico y algunos linfocitos T; inducibles en otros tipos de células por el interferón γ
Tamaño del péptido unido	8-9 aminoácidos	10-20 aminoácidos
Origen de los péptidos	Citosólico	Endosómico
Funciones	Presentación de péptidos antigénicos a los linfocitos T $CD8^+$; ligandos de receptores de linfocito citolítico natural	Presentación de péptidos antigénicos a linfocitos T $CD4^+$

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

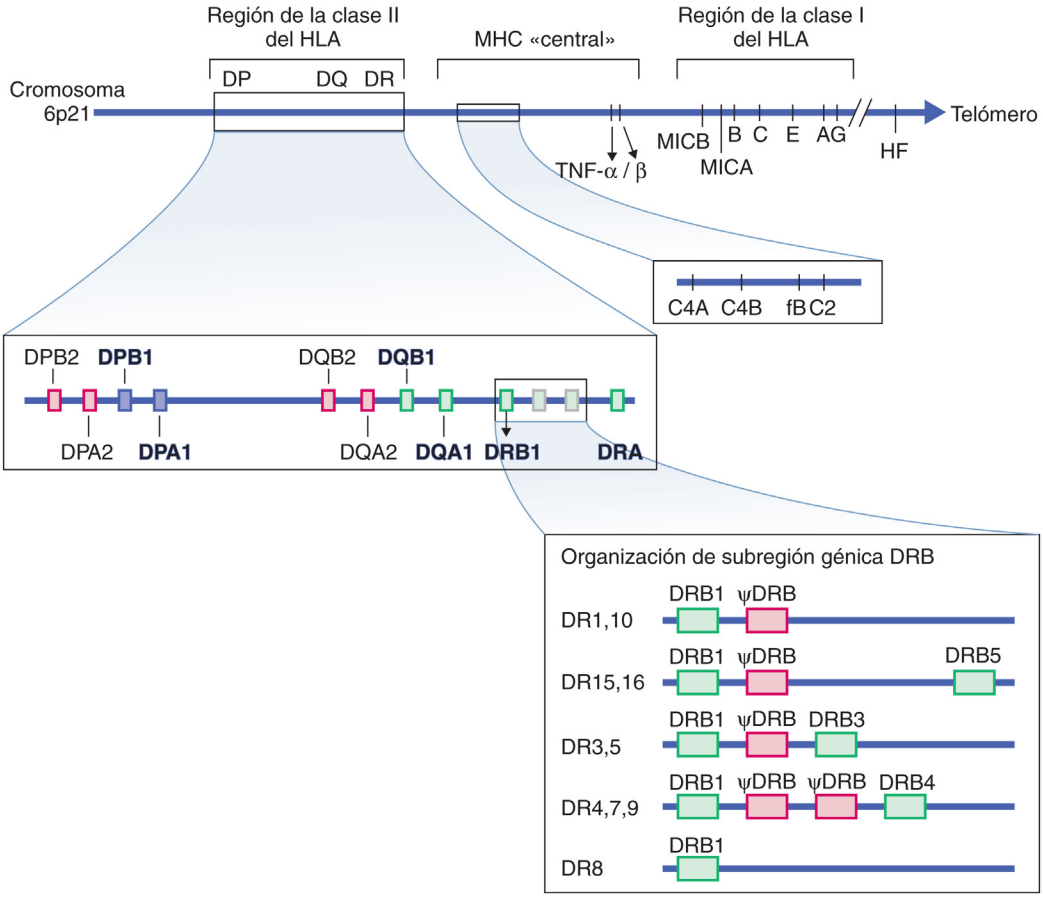

E-FIGURA 38-2. **Mapa del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) humano que abarca aproximadamente 3,5 millones de pares de bases en el brazo corto del cromosoma 6.** Las moléculas del HLA de las clases I y II están codificadas en distintas regiones del MHC. La región de la clase II del HLA contiene tres subregiones: DR, DQ y DP. Cada una de estas subregiones contiene un número variable de genes de cadenas α y β. Los locus de la clase II del HLA con productos de proteínas funcionales conocidas están etiquetados en negrita. En el caso de DR, hay diferentes números de genes DRB en diferentes haplotipos, algunos de los cuales son seudogenes no funcionales (ψ). En el *recuadro* se muestra un resumen de los más frecuentes. Las subregiones DQ y DP contienen cada una un par de genes funcionales de cadenas α y β. La región del HLA de la clase I contiene los tres genes «clásicos» de la clase I –HLA-A, HLA-B y HLA-C–, así como otras moléculas «no clásicas» de la clase I relacionadas, como MICA, MICB, HLA-E y HLA-G. El gen de la hemocromatosis familiar (HF) se encuentra telomérico a la región del HLA de la clase I, a unos 3 millones de pares de bases del HLA-A. El MHC «central» también contiene una serie de genes relacionados con la función inmunitaria, como componentes del complemento (C4A, C4B, C2 y el factor B), así como el factor de necrosis tumoral (TNF) α y β. En la figura no se muestran más de 100 genes adicionales, muchos de los cuales se encuentran en el MHC central. (Puede encontrarse una lista completa de los genes codificados en el MHC en Horton R, Wilming L, Rand V, et al. Gene map of the extended human MHC. *Nat Rev Genet.* 2004;5:889-899.)

E-TABLA 38-2 RESUMEN DE LOS PRINCIPALES GRUPOS ALÉLICOS EN EL LOCUS DRB1 Y SU RELACIÓN CON LOS ALELOS FRECUENTES DE DRB1 DEFINIDOS A NIVEL DE SECUENCIA

GRUPOS ALÉLICOS (TIPIFICACIÓN SEROLÓGICA)		EJEMPLOS DE ALELOS FRECUENTES (SUJETOS BLANCOS DEL NORTE DE EUROPA) DEFINIDOS POR LA SECUENCIA*
PRINCIPALES GRUPOS	**«DIVISIONES» SEROLÓGICAS**	
DR1		DRB1* **0101**, 0102, 0103
DR2	DR15	DRB1* **1501**, 1502
	DR16	DRB1* 1601
DR3		DRB1* **0301**
DR4		DRB1* **0401**, 0402, 0403, 0404, 0405, 0406, 0407, 0408
DR5	DR11	DRB1* 1101, 1102, 1103, 1104
	DR12	DRB1* 1201
DR6	DR13	DRB1* 1301, 1302, 1303
	DR14	DRB1* 1401
DR7		DRB1* **0701**
DR8		DRB1* 0801, 0802, 0803, 0804, 0806
DR9		DRB1* 0901
DR10		DRB1* 1001

*Los alelos en negrita se encuentran al menos en el 10% de los sujetos de la población.
Tomado de Williams F, Meenagh A, Single R, et al. High resolution HLA-DRB1 identification of a Caucasian population. *Hum Immunol.* 2004;65:66-77.

infrecuentes. Esta situación se relaciona en parte con el fenómeno del *desequilibrio de ligamiento,* por el que alelos situados en locus cercanos se encuentran juntos en el mismo segmento cromosómico, o *haplotipo,* con mayor frecuencia de lo que podría esperarse por azar. El patrón de desequilibrio de ligamiento es diferente en distintos grupos raciales, de modo que la probabilidad de encontrar un haplotipo realmente idéntico es mayor dentro de la misma población.

Los avances en la capacidad de realizar trasplantes de donantes alternativos han aumentado la disponibilidad de trasplantes de células hematopoyéticas en personas que carecen de un donante emparentado con un HLA idéntico (cap. 163). Los avances en la prevención de la EICH en el trasplante de células hematopoyéticas de donantes emparentados haploidénticos han aumentado la seguridad de los trasplantes de células hematopoyéticas con un HLA incompatible, lo que consigue resultados que pueden ser superiores a los de los donantes compatibles no emparentados en algunos casos y comparables a los resultados de los donantes que son hermanos compatibles.

ANTÍGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD SECUNDARIOS

Los antígenos de histocompatibilidad «secundarios» son péptidos derivados de proteínas polimórficas presentadas por una molécula del MHC. Incluso los hermanos con un genotipo de HLA idéntico tienen muchos antígenos de histocompatibilidad secundarios diferentes que son suficientes para inducir el rechazo del injerto si no se utiliza un tratamiento farmacológico inmunodepresor. Además, una EICH significativa complica con frecuencia (en alrededor del 30-50% de las veces) el trasplante de células hematopoyéticas entre hermanos con un HLA idéntico, incluso con el uso de inmunoprofilaxis farmacológica. Los antígenos de histocompatibilidad secundarios, que pueden proceder de polimorfismos génicos en las regiones de codificación de proteínas o de variantes de pérdida de función homocigotas en donantes de trasplantes de células hematopoyéticas o receptores de trasplantes de órganos, hacen que los órganos de los receptores y los donantes sean más sensibles a la EICH y al rechazo, respectivamente. Un ejemplo del segundo caso es el locus *LIMS1,* que codifica una proteína de la superficie celular a la cual se le asocia una variante de pérdida de función homocigota con anticuerpos IgG2 e IgG3 anti-LIMS1 y un mayor riesgo de rechazo de aloinjerto de riñón. Otro ejemplo es el de genes codificados del cromosoma Y, que dan lugar a tasas de rechazo del injerto significativamente mayores y a EICH en trasplantes de órganos masculino-femenino y femenino-masculino, y de células hematopoyéticas, respectivamente.

OTROS ANTÍGENOS

Los antígenos del grupo sanguíneo principales (ABO) pueden ser los objetivos del proceso de rechazo «hiperagudo» llamativo que se produce cuando se trasplantan injertos vascularizados incompatibles. El reconocimiento de los antígenos del grupo sanguíneo en la superficie endotelial de los vasos del injerto por los anticuerpos «naturales» del receptor (anticuerpos que están presentes sin sensibilización conocida a los antígenos) activa las cascadas del complemento y de la coagulación, lo que da lugar a una trombosis e isquemia rápidas del injerto. Puede producirse un resultado similar después del trasplante en un sujeto con anticuerpos preformados contra el HLA del donante debido a una presensibilización por trasplantes, transfusiones o embarazos previos. Los anticuerpos contra otros antígenos polimórficos, como la cadena A relacionada con el MHC de la clase I (MICA), se han asociado al rechazo del injerto. En el pasado, el trasplante no podía realizarse con éxito en presencia de una prueba cruzada positiva contra el donante. Sin embargo, se ha obtenido un éxito considerable en el trasplante de riñones, hígado y corazón con un ABO distinto (estos últimos solo en el período neonatal) y en el trasplante de riñones en pacientes muy sensibilizados previamente. En el caso del trasplante de riñón e hígado, la eliminación inicial de los anticuerpos, incluso la eliminación de los linfocitos B, y la infusión de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) han procurado este éxito.[5] Entre otras sustancias adicionales en fase de investigación se encuentran los inhibidores del proteosoma, los bloqueantes de la interleucina 6, los inhibidores del complemento y las enzimas de degradación de IgG.[6] El trasplante cardíaco neonatal con un ABO diferente ha tenido éxito porque los trasplantes se realizan antes de que el receptor haya adquirido concentraciones altas de anticuerpos contra los antígenos del grupo sanguíneo, y parece que el proceso del trasplante vuelve a los linfocitos B tolerantes al antígeno del grupo sanguíneo del donante. El reconocimiento de los antígenos del grupo sanguíneo también puede tener relevancia en el trasplante de células hematopoyéticas, donde se cruzan habitualmente las barreras del ABO en ambas direcciones. Esto puede provocar una hemólisis de los eritrocitos del receptor si la disparidad está en la dirección del ICH, aunque esta complicación puede evitarse lavando el producto celular antes de la infusión. La disparidad en la dirección del ICH puede provocar problemas más persistentes debido a la destrucción continua de células eritropoyéticas del donante, lo que provoca una aplasia de eritrocitos pura. No obstante, lo más frecuente es que se establezca con éxito una eritropoyesis del donante y que las aglutininas contra el donante desaparezcan de la circulación. Con la creciente aplicación del trasplante de células hematopoyéticas de donantes con un HLA incompatible, se ha reconocido recientemente la importancia de los aloanticuerpos frente al HLA en el fracaso de los injertos, y esto puede exigir técnicas de desensibilización similares a las utilizadas en los receptores de aloinjertos de órganos sensibilizados.[7]

Los antígenos A y B del grupo sanguíneo son la consecuencia de la presencia o ausencia en diferentes sujetos de enzimas específicas para la glucosilación. Además, una especificidad antigénica de máxima importancia en el xenotrasplante es el epítopo de hidrato de carbono, Galα1-3Galβ1-4GlcNAc (αGal), que produce una galactosiltransferasa específica. Los seres humanos y los monos del viejo mundo carecen de una αGal transferasa funcional y producen cantidades elevadas de anticuerpos naturales contra el epítopo ubicuo αGal. Como los animales de interés como fuentes de xenoinjertos (p. ej., cerdos) expresan αGal en cantidades altas en su endotelio vascular, el trasplante de órganos vascularizados procedentes de cerdos da lugar a un rechazo hiperagudo. Por lo tanto, el desarrollo de cerdos con el gen de αGal anulado fue un hito importante que hizo avanzar el campo de los xenotrasplantes. El reconocimiento más reciente de objetivos de anticuerpos naturales frente a glúcidos distintos a αGal en células de cerdos con el gen de αGal anulado ha dado lugar a nuevas modificaciones génicas de estos animales que podrían servir de fuentes de órganos, técnica que se ha visto facilitada en gran medida por las actuales técnicas de edición génica.

En otro tipo de reacción al trasplante, el reconocimiento como extraño no se debe a la presencia de un antígeno, sino paradójicamente a la ausencia de una molécula del MHC propia. Los linfocitos citolíticos naturales (NK) expresan una serie de receptores de superficie inhibidores y activadores que, en conjunto, determinan si el linfocito NK mata o no a una posible célula diana. Los ligandos de los receptores inhibidores son moléculas del MHC de la clase I, y los receptores reconocen grupos específicos de alelos. Un linfocito NK puede matar a una diana alógena que carece de un ligando inhibitorio MHC propio. Este fenómeno puede dar lugar a un rápido rechazo de la médula ósea en los modelos animales y puede ser importante en el caso de un trasplante de células hematopoyéticas con el HLA incompatible. El posible papel de los linfocitos NK en el rechazo de aloinjertos de órganos es polémico, pero se cree que son importantes en el xenotrasplante de órganos. Los linfocitos NK desempeñan claramente un papel fuerte en el rechazo de células hematopoyéticas xenógenas, una observación que es relevante para un método de inducción de tolerancia (v. más adelante).

MECANISMOS DEL RECHAZO Y DE LA ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL HUÉSPED

MEDIADORES CELULARES

Muchos tipos celulares diferentes participan en las respuestas de rechazo, y existe una considerable redundancia. Los linfocitos T son actores clave en la mayoría de las formas de rechazo, con la excepción del inducido por los anticuerpos sin la ayuda del linfocito T, como el rechazo vascular hiperagudo y agudo inducido por los anticuerpos naturales. Varios estudios han señalado un papel dominante de los linfocitos T memoria en el rechazo, pero es difícil distinguir si los linfocitos T de «memoria» detectados después de un trasplante procedían de linfocitos T vírgenes antes o después del trasplante.

ALORRECONOCIMIENTO DIRECTO, SEMIDIRECTO E INDIRECTO

Las respuestas de los linfocitos T son inducidas por células presentadoras de antígenos que presentan aloantígenos. El reconocimiento de aloantígenos puede clasificarse en *directo, semidirecto* e *indirecto* (fig. 38-1). El alorreconocimiento directo denota el reconocimiento de antígenos del donante en las células presentadoras de antígenos del donante proporcionadas por el injerto. La frecuencia extraordinariamente alta de linfocitos T alorreactivos se debe al reconocimiento directo del MHC alógeno. Sin embargo, linfocitos T con estas especificidades también pueden detectar sus ligandos en células presentadoras de antígenos del receptor, ya que estas pueden captar complejos intactos de péptidos-MHC del donante transferidos en exosomas. Esta vía «semidirecta» puede ser importante para mantener una fuerte respuesta directa mucho tiempo después de que las células presentadoras de antígenos del donante en un órgano injertado hayan

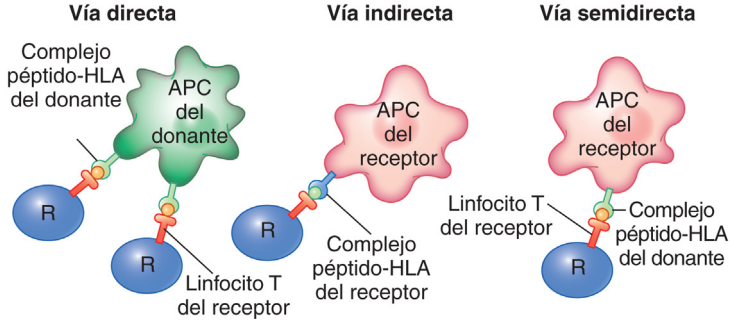

FIGURA 38-1. Alorreconocimiento directo e indirecto. El alorreconocimiento directo implica el reconocimiento por un receptor del linfocito T de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) (con o sin un péptido) en una célula presentadora de antígeno del donante. El alorreconocimiento indirecto implica el reconocimiento por el receptor del linfocito T de un péptido del donante presentado en una célula presentadora de antígeno del receptor que ha captado y procesado antígenos del donante.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sido sustituidas por las del receptor. El reconocimiento indirecto es el reconocimiento de antígenos del donante que son captados, procesados y presentados en moléculas del MHC del receptor por las células presentadoras de antígenos del receptor. La respuesta indirecta es más parecida a las respuestas «normales» del linfocito T, en las que células presentadoras de antígenos profesionales presentan antígenos peptídicos a los linfocitos T que están presentes con una frecuencia relativamente baja en el repertorio virgen. La respuesta indirecta, como la semidirecta, puede mantenerse con la reserva constantemente renovada de células presentadoras de antígenos del receptor. La respuesta indirecta tiene particular importancia en la inducción de respuestas de anticuerpos.

MECANISMOS EFECTORES DEL RECHAZO

Los linfocitos T pueden promover el rechazo del injerto a través de varios mecanismos efectores. Uno es el de los procesos dependientes de anticuerpos que ya se han expuesto. Los linfocitos T CD4 proporcionan una ayuda afín a los linfocitos B cuando sus receptores de los linfocitos T (TCR) reconocen complejos del MHC propio con antígenos peptídicos derivados del MHC del donante producidos por linfocitos B cuyos receptores Ig de superficie reconocen y captan el antígeno del MHC del donante. Los anticuerpos contra el donante pueden conducir al cuadro anatomopatológico del rechazo humoral agudo y también pueden participar en un proceso más lento de rechazo crónico. El rechazo crónico de los aloinjertos de riñón y corazón se caracteriza por lesiones vasculares únicas con engrosamiento de la íntima y pérdida del espacio vascular. El rechazo crónico de los aloinjertos de pulmón se denomina bronquiolitis obliterante. No se comprenden bien los mecanismos que subyacen a estas lesiones de rechazo crónico, y varios procesos inmunitarios diferentes pueden, de hecho, inducir lesiones similares. En varias formas de rechazo crónico se ha implicado a las respuestas inducidas frente a autoantígenos expuestos por el tejido del injerto lesionado.

Otra vía efectora importante que conduce al rechazo del injerto es la de los linfocitos T citotóxicos, que son predominantemente $CD8^+$, pero también incluyen linfocitos $CD4^+$. Varios mecanismos efectores conducen a la muerte de las células diana por los linfocitos T citotóxicos, como las vías mediadas por granzimas/perforina y Fas/ligando de Fas (FasL) y otros miembros de la familia del TNF/receptor para el TNF. Como los linfocitos $CD8^+$ reconocen las moléculas de la clase I del MHC, que se expresan ampliamente, no es difícil prever una destrucción del injerto por los linfocitos T citotóxicos $CD8^+$. Los linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ pueden ser activados por medio de una célula presentadora de antígenos que sea estimulada inicialmente por medio del contacto con un linfocito $CD4^+$ alorreactivo. Esta es una forma de «ayuda» del CD4 para los linfocitos $CD8^+$. Además, los linfocitos $CD8^+$ pueden depender de citocinas como la interleucina 2 (IL-2) producida por los linfocitos $CD4^+$ para su expansión y diferenciación citotóxica. Sin embargo, hay también muchos ejemplos de rechazo mediado por linfocitos $CD8^+$ que son independientes de la «ayuda» de los linfocitos $CD4^+$. La clase II del MHC, que es reconocida por los linfocitos T $CD4^+$, se expresa menos ampliamente en los tejidos del injerto que la clase I del MHC, aunque puede inducirse en las células endoteliales y parenquimatosas del injerto en presencia de citocinas inflamatorias como el interferón γ (IFN-γ).

Además de los mecanismos citotóxicos debidos al alorreconocimiento directo, los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ con especificidad indirecta parecen capaces de destruir el injerto en ciertas circunstancias. A citocinas como el IFN-γ y el TNF-α, así como a los mediadores celulares innatos, se les ha implicado en algunos casos pero, en general, no se conocen bien las vías de la destrucción indirecta del injerto.

PAPEL DEL TRÁFICO DE LOS LINFOCITOS T

Los procesos de rechazo exigen el tráfico de linfocitos T hacia el injerto que ocurre después de la activación inicial de los linfocitos T vírgenes en los tejidos linfáticos. Los linfocitos T vírgenes pueden migrar a los ganglios linfáticos debido a que expresan el receptor para quimiocinas CCR7 y a la molécula de adhesión selectina L. A estos linfocitos T les activan las células presentadoras de antígenos migratorias del injerto, que también entran en los ganglios linfáticos. La activación del linfocito T se asocia a una pérdida de la expresión de CCR7 y de selectina L, así como a la adquisición de un grupo nuevo de receptores para quimiocinas y moléculas de adhesión que permiten la rodadura y adhesión sobre el endotelio del injerto y la entrada en el parénquima del injerto. La inflamación en el injerto, tanto la inducida por la lesión por isquemia-reperfusión y la intervención para el trasplante como la inducida por los linfocitos T que responden al principio, se asocia a un aumento de ligandos para quimiocinas y de adhesión que promueven la entrada de los linfocitos en el injerto. No obstante, injertos bien cicatrizados pueden ser rechazados lentamente por linfocitos T memoria transferidos de forma adoptiva, lo que demuestra que la lesión aguda del injerto y la inflamación no son esenciales para el rechazo en presencia de una respuesta establecida de linfocitos T memoria. El rechazo de injertos de células hematopoyéticas puede mostrar muchos de los mecanismos expuestos para los órganos sólidos, aunque en esta área se ha trabajado con menor detalle.

MECANISMOS DE LA ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL HUÉSPED

El comienzo de la EICH (cap. 163) requiere que los linfocitos T del donante reconozcan aloantígenos del huésped. Los linfocitos T del donante infiltran varios tejidos epiteliales del receptor, sobre todo la piel, el intestino y el hígado. Los modelos animales han demostrado claramente los papeles de los linfocitos $CD4^+$ y $CD8^+$ en el inicio de la EICH, y cada subgrupo es capaz de hacerlo de forma independiente del otro. Entre los mecanismos de la EICH están la activación de los linfocitos T alorreactivos del donante por las células presentadoras de antígenos del receptor dentro de los tejidos linfáticos del receptor, lo que lleva a la diferenciación en células efectoras con actividad citotóxica directa y a la producción de citocinas en respuesta a los antígenos del huésped. Un papel destacado lo desempeña el TNF-α, cuya producción la induce en parte la translocación de bacterias a través de la pared intestinal, lo que promueve la activación del sistema inmunitario innato por medio de los receptores de tipo *toll* (cap. 35). La combinación de la lesión tisular inducida por el acondicionamiento y la rotura de las barreras mucosas, la activación por las bacterias del sistema inmunitario innato y la alorrespuesta del ICH produce un ambiente intensamente proinflamatorio. Ahora se aprecia el papel importante del microambiente inflamado en los tejidos diana en la promoción del tráfico de linfocitos T reactivos en el ICH hacia estos tejidos.

ESTRATEGIAS PARA EVITAR LA ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL HUÉSPED

En vista del papel crucial de los linfocitos T del donante en la inducción de la EICH, una estrategia obvia para evitar esta complicación es eliminar los linfocitos T maduros del injerto medular. De hecho, se ha demostrado que este método evita en modelos animales y clínicos la EICH de una forma eficaz. Sin embargo, este método tiene varias desventajas. Una es que los humanos adultos, particularmente aquellos que se han sometido antes a quimioterapia y radioterapia, tienen poco tejido tímico restante y, por tanto, muestran una recuperación perezosa de los linfocitos T, lo que provoca infecciones oportunistas graves. Por ejemplo, la inclusión de inmunoglobulinas contra los linfocitos T humanos en un régimen de acondicionamiento eliminador medular en pacientes con leucemia aguda reduce significativamente la cifra de EICH crónica, pero no mejora significativamente la supervivencia.[A1]

El agotamiento de los linfocitos T de los injertos de células hematopoyéticas utilizadas para tratar las neoplasias hematológicas puede estar asociado a un aumento de la cifra de recaídas debido a la pérdida del efecto del injerto contra el tumor (ICT), que está mediado en gran parte por la alorreactividad del ICH. La separación de la EICH de los efectos del ICT es un objetivo importante de la investigación de los trasplantes de células hematopoyéticas, y se están explorando algunas estrategias prometedoras (e-tabla 38-3).[8] Por ejemplo, los inhibidores de la cinasa Janus resultan prometedores para la prevención de la EICH[9] y para el tratamiento de la EICH resistente a los esteroides después de un trasplante de células hematopoyéticas (cap. 163).[A2,A3] Los ensayos con dosis bajas de IL-2 han mostrado su eficacia en la prevención de la EICH crónica, debido aparentemente a la expansión de los linfocitos T reguladores. La infusión de linfocitos T reguladores expandidos también ha entrado en ensayos clínicos,[10] y la infusión de células estromales mesenquimatosas se ha mostrado beneficiosa en el tratamiento de la enfermedad resistente de la EICH.[11] La prevención del tráfico de linfocitos T a los tejidos epiteliales diana de la de la EICH es un abordaje particularmente prometedor debido a la conservación teórica de los efectos del injerto contra el tumor en los tejidos linfohematopoyéticos. El bloqueo de los receptores para quimiocinas es un abordaje prometedor para lograr este objetivo.

Una tercera desventaja del agotamiento de los linfocitos T es que elimina el efecto promotor de integración del injerto que confieren los linfocitos T alorreactivos, lo que da lugar a un aumento de las cifras de fracaso de los aloinjertos, especialmente en el marco de los trasplantes con un HLA incompatible. El reconocimiento del linfocito NK en la dirección del ICH resultante de la ausencia en el receptor de un ligando de la clase I del MHC (e-fig. 38-3) que pueda activar un receptor inhibidor del linfocito NK (KIR) del donante puede promover la integración de las células hematopoyéticas del donante y los efectos antitumorales contra las leucemias mielocíticas agudas en el marco de un trasplante de células hematopoyéticas con agotamiento de linfocitos T e incompatibilidad del HLA. El papel de la falta de coincidencia entre el donante y el receptor en el KIR y de los polimorfismos en el genotipo y la expresión del KIR en los efectos antitumorales, la EICH y la inmunidad infecciosa en el trasplante de células hematopoyéticas es complejo y puede variar con diferentes enfermedades y tipos de acondicionamiento del trasplante, además de los diferentes tipos de incompatibilidad entre el donante y el receptor.

En la clínica suele utilizarse una profilaxis farmacológica inmunodepresora en al menos los primeros 6 meses posteriores al trasplante de células hematopoyéticas para minimizar la complicación de la EICH. La ciclofosfamida después del trasplante reduce significativamente el riesgo de EICH, aunque no aumenta la supervivencia global.[A4] Además, se eligen, siempre que es posible, donantes con un HLA compatible o casi porque la EICH aumenta en frecuencia y gravedad a medida que se transgreden las barreras del HLA. Estas medidas, no obstante, son insuficientes, y la EICH sigue siendo una complicación importante del trasplante de células hematopoyéticas. Por tanto, se están investigando muchas de las nuevas estrategias para el trasplante de órganos y en otros campos para prevenir la EICH en modelos experimentales. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que la tolerancia de los linfocitos T del donante hacia los aloantígenos del receptor (v. exposición más adelante) podría no ser completamente

E-TABLA 38-3 ESTRATEGIAS EXPERIMENTALES PARA PREVENIR LA ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL HUÉSPED

ESTRATEGIA	VENTAJAS	LIMITACIONES
Polarización hacia linfocitos T_H2 en donante (p. ej., acondicionamiento con GAT e ILT; estimulación *in vitro* con exposición a citocinas)	Puede conservar efecto ICL	Puede limitar ICL; los T_H2 pueden contribuir a una EICH aguda y crónica
Inducción de tolerancia de linfocitos T del donante (p. ej., bloqueo de coestimulación; inhibidores de vías de activación)	Algunas estrategias pueden inducir de forma selectiva tolerancia en linfocitos T reactivos al ICH (p. ej., exposición a antígeno *in vitro* con bloqueo coestimulador)	La inmunodepresión global puede limitar el ICL y la inmunidad contra las infecciones; la tolerancia (es decir, la protección del ICH) puede ser incompleta
Infusión o inducción de linfocitos reguladores (p. ej., dosis bajas de IL-2)	Pueden conservarse la ICL y la inmunidad contra infecciones. No afecta a la integración del injerto	El ICL puede verse menoscabado por una reducción de la alorreactividad
Eliminación de linfocitos T vírgenes del donante	Puede conservar el ICL y las respuestas de memoria a la infección	Protección incompleta de la EICH
Eliminación de linfocitos T del donante e infusión de linfocitos NK con trasplante con incompatibilidad de la clase I	Los linfocitos NK no producen EICH, pero pueden mediar efectos antitumorales; los linfocitos NK del donante pueden eliminar las APC del huésped que desencadenan una EICH	Efecto antitumoral solo contra ciertos tipos de neoplasias; requiere una incompatibilidad apropiada del MHC y la expresión de receptores polimórficos de linfocitos NK; insuficiente inmunidad de los linfocitos T a la infección
Eliminación de linfocitos T del donante seguida de infusión tardía de linfocitos del donante (ILD)	Conserva un nivel alto de ICL debido a la reactividad del ICH. No se produce EICH si la inflamación del huésped por el acondicionamiento ha desaparecido y el TCH estaba desprovisto de linfocitos T del donante	Efecto antitumoral retrasado hasta el momento de ILD; más aplicable en tumores linfohematopoyéticos de baja actividad. La EICH es más difícil de controlar en los seres humanos que en los modelos animales, probablemente debido a una infección oculta o patente debida a la deficiencia de linfocitos T antes de la ILD
Eliminación de linfocitos T del donante que reconocen aloantígenos del huésped mediante activación/eliminación *in vitro* o *in vivo* (es decir, «aloeliminación»)	Conserva la inmunidad contra las infecciones y las respuestas específicas frente a antígenos tumorales mientras limita la EICH	La pérdida de la reactividad del ICH limitará la ICL y la integración del injerto; aún no se dispone de métodos muy eficientes de aloeliminación. Los linfocitos T residuales pueden causar una EICH
Eliminación de linfocitos T del donante con la infusión de linfocitos T expandidos específicos frente a linfocitos T (p. ej., específicos frente a CMV o VEB)	Reduce una posible EICH mientras protege frente a microorganismos infecciosos significativos	Falta de efecto ICL; falta de inmunidad amplia contra infecciones; caro e ineficiente en expansión *in vitro* de linfocitos T; pérdida de supervivencia/potencial de alojamiento de linfocitos T cultivados
Eliminación de linfocitos T del donante con infusión de linfocitos T específicos frente al antígeno del tumor expandidos (expandidos del repertorio natural o a los que se ha transfectado un receptor del linfocito T o un receptor para el antígeno quimérico)	ICL sin EICH	Falta de inmunidad contra infecciones; caro e ineficiente en expansión *in vitro* de linfocitos T; pérdida de supervivencia/potencial de alojamiento de linfocitos T cultivados
Inserción de un gen suicida (p. ej., timidina cinasa) en los linfocitos T del donante	Gen insertado objetivo de fármaco (p. ej., ganciclovir) mata a los linfocitos T del donante para tratar la EICH tras el inicio de ICL	Gasto e ineficiencia de la transducción *in vitro* de linfocitos T; pérdida de la función/supervivencia/potencial de alojamiento de los linfocitos T cultivados; riesgo de EICH si la transducción es incompleta; reducción de la EICH cuando los linfocitos T del donante mueren *in vivo*
Bloqueo del tráfico de linfocitos T hacia los tejidos diana de la EICH epitelial (p. ej., bloqueo de moléculas de adhesión o quimiocinas, agonistas de 1 fosfato de esfingosina)	Permite que se produzcan reacciones del ICH linfohematopoyéticas, con los efectos asociados de ICL. Conserva la inmunidad contra las infecciones	La redundancia de las vías de tráfico en un entorno inflamatorio puede limitar la eficacia; no son objetivo los tumores de fuera del sistema linfohematopoyético
Bloqueo de la lesión/promoción de la reparación en los tejidos epiteliales objetivo (p. ej., el factor de crecimiento de los queratinocitos)	Permite que se produzcan reacciones del ICH linfohematopoyéticas, con los efectos asociados de ICL. Conserva la inmunidad contra las infecciones	La eficacia puede ser limitada

APC, célula presentadora de antígeno; CMV, citomegalovirus; EICH, enfermedad del injerto contra el huésped; GAT, globulina antitimocítica; ICL, efecto del injerto contra la leucemia; ILD, infusión de linfocitos del donante; ILT, irradiación linfática total; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; NK, citolítico natural; TCH, trasplante de células hematopoyéticas; T_H2, linfocito T cooperador del tipo 2; VEB, virus de Epstein-Barr.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

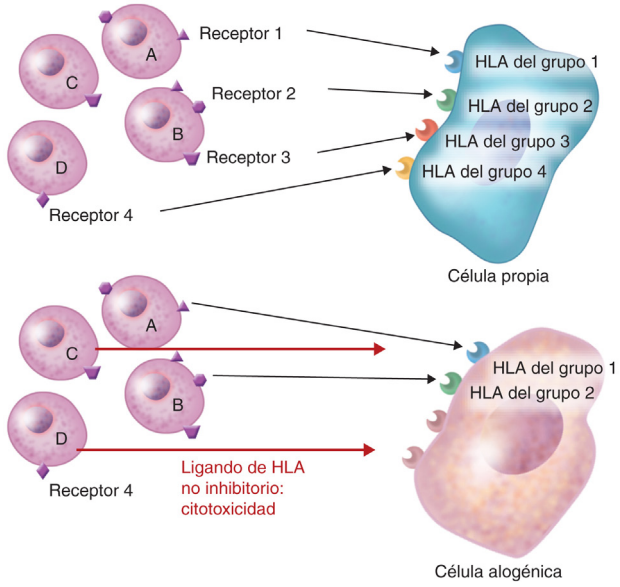

E-FIGURA 38-3. Eliminación de objetivos alógenos por los linfocitos citolíticos naturales (NK) debido a la «ausencia de lo propio». Los linfocitos NK expresan receptores inhibidores de distribución clonal (KIR) específicos frente a diferentes grupos de alelos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de la clase I, denominados en la figura grupos 1, 2, 3 y 4 del antígeno leucocítico humano (HLA). Se muestran cuatro linfocitos NK diferentes (A, B, C y D), cada uno con un conjunto diferente de KIR (denominados receptores 1, 2, 3 y 4). Ejemplos de grupos de alelos del HLA en el ser humano son los grupos HLA-Cw4, HLA-Cw3 y HLA-Bw4; ejemplos de KIR son los ligandos de estos grupos de alelos, es decir, KIR2DL1, KIR2DL2/3 y KIR3DL1, respectivamente. Cada linfocito NK funcional tiene uno o más receptores inhibidores que reconocen a una molécula del HLA «propia» (autógena). Aunque algunos de los linfocitos NK (p. ej., los linfocitos A y B de la figura) también encontrarán un ligando del HLA al que se unen sus receptores en las células alógenas, otros (p. ej., los linfocitos C y D) no lo harán. Por lo tanto, estos últimos linfocitos no recibirán señales inhibidoras de las células alógenas y las matarán debido al reconocimiento de ligandos por parte de otros receptores (activadores).

beneficiosa en el marco del trasplante de células hematopoyéticas para el tratamiento de las enfermedades malignas, porque es probable que la pérdida de la alorreactividad del ICH se acompañe de una pérdida de los efectos antitumorales.

ESTRATEGIAS PARA PREVENIR EL RECHAZO DEL ALOINJERTO

INMUNODEPRESIÓN INESPECÍFICA

Los fármacos inmunodepresores son la piedra angular del trasplante clínico de órganos, y las mejoras en estos fármacos que han seguido al descubrimiento de la ciclosporina se han extendido al trasplante de órganos hasta incluir corazones, pulmones, páncreas, hígados y otros órganos y tejidos en los últimos 40 años. Los mecanismos de acción de estos fármacos, que incluyen normalmente un inhibidor de la calcineurina, un fármaco antiproliferativo y corticoesteroides, se exponen en el capítulo 28. Sin embargo, es notable que, a pesar de estas mejoras y de su enorme repercusión en la supervivencia temprana del injerto, estos fármacos hayan atenuado peor la pérdida tardía del injerto. Como los procesos inmunitarios crónicos del rechazo y los efectos adversos de los fármacos inmunodepresores son en sí mismos responsables de gran parte de la pérdida tardía del injerto, la mejora de estos fármacos y la inducción de la tolerancia inmunitaria (v. exposición más adelante) son objetivos importantes en el trasplante.

BLOQUEO DE LA COESTIMULACIÓN

A medida que el conocimiento de las respuestas inmunitarias se ha incrementado, los últimos años han sido testigos de numerosas sustancias biológicas, incluidos anticuerpos y pequeñas moléculas dirigidas contra receptores del sistema inmunitario, así como de tratamientos celulares,[12] destinadas a mejorar la supervivencia del aloinjerto. Debido al papel central desempeñado por los linfocitos T en la respuesta inmunitaria, se ha prestado una atención considerable a los bloqueantes de la coestimulación del linfocito T. Cuando un linfocito T virgen reconoce a un antígeno a través de su TCR único, son necesarias señales «coestimuladoras» adicionales para su completa activación, expansión y diferenciación. Estas señales las proporcionan las células presentadoras de antígenos en forma de ligandos (p. ej., B7-1, B7-2) para receptores coestimuladores (p. ej., CD28) situados en el linfocito T. La interferencia entre el linfocito T y la célula presentadora de antígenos (p. ej., debido a la activación del CD40 por el aumento en la expresión del CD154 en el linfocito T activado) amplifica más la actividad coestimuladora de dicha célula presentadora de antígenos, lo que le permite activar eficazmente también a otros linfocitos T. La interacción CD154 (linfocito T)-CD40 (linfocito B) también promueve el cambio de clase de Ig y la función de los linfocitos B como células presentadoras de antígenos. El bloqueo de estos procesos (p. ej., con CTLA4Ig y anticuerpos monoclonales [Acm] anti-CD154 o CD40) ha prolongado mucho la supervivencia del aloinjerto en modelos exigentes de roedores y animales mayores. Se ha conseguido una tolerancia sólida y sistémica a los antígenos del donante recibiendo un trasplante de médula ósea con bloqueo coestimulador y poco o ningún acondicionamiento adicional. Algunos de estos fármacos se han unido al arsenal de fármacos inmunodepresores en ensayos clínicos del trasplante y enfermedades autoinmunitarias. Si bien el protocolo óptimo para su empleo se encuentra todavía en desarrollo, el CTLA4Ig ha permitido evitar los inhibidores nefrotóxicos de la calcineurina, mejorando la supervivencia a largo plazo de los pacientes y de los aloinjertos renales.[13] Aunque los anticuerpos anti-CD154 se han asociado a complicaciones tromboembólicas, que excluyen su evaluación en ensayos de trasplantes, los anticuerpos anti-CD40 y anti-CD154 no trombógenos recientemente desarrollados se han mostrado prometedores en estudios preclínicos y han entrado en la fase de los ensayos clínicos.[14] Se han descrito numerosas vías coestimuladoras e inhibidoras adicionales que influyen en las respuestas del linfocito T, y constituyen posibles dianas para la manipulación de la alorrespuesta.

TOLERANCIA INMUNITARIA

La *tolerancia inmunitaria* denota un estado en el que el sistema inmunitario es arreactivo de un modo específico al injerto del donante (o del receptor en el caso de la reactividad del ICH), mientras que permanece normalmente reactivo a otros antígenos.[15] La tolerancia es distinta al estado producido por los fármacos inmunodepresores inespecíficos, que aumenta los riesgos de infección y neoplasias malignas. Se han descrito varios abordajes para inducir tolerancia en modelos de roedores, debido en gran medida a la fuerte tolerogenicidad de los injertos ya vascularizados de corazón, hígado y riñón en estos animales. Esos injertos son menos tolerógenos en los seres humanos, y pocas de esas estrategias se han aplicado con eficacia en la práctica clínica hasta la fecha. Dado que la prueba de la tolerancia es la aceptación del injerto sin un tratamiento inmunodepresor continuo (es decir, sin el tratamiento de referencia), los protocolos de tolerancia que se evalúan en el ámbito clínico deben demostrar primero su eficacia en los modelos animales estrictos, incluidos los injertos muy inmunógenos, como la piel con incompatibilidad del MHC en los roedores y los modelos de injertos de órganos vascularizados en animales grandes.

Los tres principales mecanismos de la tolerancia del linfocito T son la eliminación, la anergia y la supresión (denominada a menudo «regulación»). La *eliminación* denota la destrucción de los linfocitos T con los receptores que reconocen a los antígenos del donante; puede conseguirse durante el desarrollo del linfocito T en el timo, por ejemplo, mediante la inducción de un quimerismo mixto de huésped desprovistos de linfocitos T. La eliminación también puede aplicarse a los linfocitos T maduros en la periferia, por ejemplo, mediante el trasplante de un órgano o médula tolerógeno combinado con el bloqueo de moléculas coestimuladoras. La *anergia* denota la incapacidad de los linfocitos T de responder completamente a los antígenos que reconocen, y puede inducirse mediante la presentación del antígeno sin coestimulación. La *supresión* ha atraído un interés considerable desde el descubrimiento de que los linfocitos T $CD25^+$ del subgrupo constitutivo $CD4^+$ tienen actividad supresora que depende de la expresión del factor de transcripción cabeza de horquilla P3 (Foxp3). A estos y a otros tipos de linfocitos T supresores (p. ej., linfocitos NKT, linfocitos $CD8^+$ reguladores y linfocitos B, células supresoras de origen mielocítico, monocitos reguladores y células dendríticas) se les ha implicado en modelos de tolerancia al trasplante en roedores y en la prevención de la autoinmunidad. El uso de células reguladoras expandidas ha entrado recientemente en ensayos clínicos tanto en trasplantes como en enfermedades autoinmunitarias, incluido el tratamiento celular regulador tanto específico frente a antígenos como inespecífico («policlonal»),[16] así como Treg con receptor quimérico para el antígeno (CAR).[17] Otros tipos de células reguladoras, como los monocitos y las células dendríticas tolerógenos, se han mostrado seguros en los primeros ensayos clínicos.[18] Sin embargo, a falta de estudios en animales de gran tamaño que demuestren la eficacia de estos tratamientos celulares para lograr la tolerancia y sin biomarcadores validados de la tolerancia, la retirada rápida de la inmunodepresión para probar la inducción de la tolerancia no es el objetivo de estos estudios. También hay interés en las estrategias para activar o expandir linfocitos T reguladores en vivo, lo que favorece la respuesta inmunitaria supresora sobre la aloinmunidad destructiva.

El desarrollo de modelos animales y el conocimiento de los mecanismos inmunitarios descritos aquí han impulsado los esfuerzos destinados a alcanzar la tolerancia inmunitaria en el trasplante clínico. Todo centro de trasplante posee casos anecdóticos de pacientes que han abandonado por su cuenta la inmunodepresión crónica sin sufrir el rechazo del injerto. Sin embargo, por cada uno de estos pacientes hay docenas que han sufrido rechazo al reducir la dosis o suspender los fármacos inmunodepresores. Los ensayos sobre la retirada lenta del tratamiento inmunodepresor inespecífico han tenido muy poco éxito en los receptores de aloinjertos renales y mayores cifras de éxito en un grupo muy seleccionado de receptores de aloinjertos hepáticos, especialmente niños con supervivencia de injertos sin rechazo a largo plazo.[A5,19] La aplicación de este abordaje a un subconjunto mayor de pacientes dependerá de los futuros avances en la capacidad de identificar biomarcadores que sean predictivos del éxito. Todavía no se han identificado «firmas de la tolerancia» con suficiente valor predictivo como para permitir acometer esta retirada con seguridad.

Un método desarrollado en modelos animales se ha aplicado con éxito a la inducción de tolerancia inmunitaria en un pequeño grupo de pacientes que recibieron aloinjertos renales. Este método, en el que se trasplantaba médula ósea tras un acondicionamiento sin mieloeliminación, que es menos tóxico que el acondicionamiento estándar para el trasplante de células hematopoyéticas, resultó eficaz en los modelos de roedores y animales grandes más exigentes antes de evaluarse en la clínica. El éxito inicial derivado del uso de trasplantes combinados de riñón y médula ósea en pacientes con insuficiencia renal debida al mieloma múltiple condujo a la realización de estudios piloto en pacientes con insuficiencia renal sin enfermedades malignas, con resultados alentadores. Este protocolo implicaba la inducción de un quimerismo transitorio combinado con un aloinjerto de riñón de donantes emparentados con un HLA incompatible y estuvo libre de la complicación de enfermedad del ICH. Los estudios sobre el mecanismo, entre ellos un enfoque basado en la secuenciación de alto rendimiento para identificar y rastrear los clones de linfocitos T reactivos del donante, apuntaban a una función temprana de los linfocitos T reguladores seguida de la eliminación clonal en la tolerancia a largo plazo.[20] Otro enfoque que no eliminó la médula ha logrado un quimerismo y una tolerancia más duraderos, pero solo en el entorno de trasplantes entre hermanos con el mismo HLA,[21] y un tercer enfoque ha llevado al quimerismo completo del donante a través de extensas barreras en el HLA, pero con una toxicidad significativa, incluida la EICH.[22] Con el perfeccionamiento de este enfoque y la prueba de su eficacia en modelos animales grandes, se espera que pueda llevarse a cabo el trasplante de todos los tipos de órganos en última instancia de forma sistemática sin necesidad de un tratamiento inmunodepresor crónico, con las complicaciones que conlleva y la capacidad limitada para controlar el rechazo crónico. Dado que las enfermedades autoinmunitarias son las principales contribuyentes a la enfermedad renal en fase terminal, a la pérdida de células β en la diabetes de tipo 1 y a otros tipos de insuficiencia orgánica, la posibilidad de aplicar estrategias de tolerancia para invertir la autoinmunidad e inducir la tolerancia a los aloinjertos es también motivo de esperanza. Todos estos métodos deben realizarse, sin embargo, con precaución, dado que los regímenes satisfactorios podrían conducir también a la tolerancia inmunitaria frente a microorganismos infecciosos activos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía de grado A

A1. Kroger N, Solano C, Wolschke C, et al. Antilymphocyte globulin for prevention of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2016;374:43-53.

A2. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2021;385:228-38.

A3. Jagasia M, Perales MA, Schroeder MA, et al. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial. *Blood*. 2020;135:1739-49.

A4. Broers AEC, de Jong CN, Bakunina K, et al. Posttransplant cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease: results of the prospective randomized HOVON-96 trial. *Blood Adv*. 2022;6:3378-85.

A5. Shaked A, DesMarais MR, Kopetskie H, et al. Outcomes of immunosuppression minimization and withdrawal early after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2019;19:1397-409.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Baxter-Lowe L. Defining and characterizing HLA diversity. *Hum Immunol*. 2021;82:455-6.
2. Hurley CK. Naming HLA diversity: a review of HLA nomenclature. *Hum Immunol*. 2021;82:457-65.
3. DeWolf S, Grinshpun B, Savage T, et al. Quantifying size and diversity of the human T cell alloresponse. *JCI Insight*. 2018;3:e121256.
4. Tambur AR, Kosmoliaptsis V, Claas FHJ, et al. Significance of HLA-DQ in kidney transplantation: time to reevaluate human leukocyte antigen-matching priorities to improve transplant outcomes? An expert review and recommendations. *Kidney Int*. 2021;100:1012-22.
5. Schinstock C, Tambur A, Stegall M. Current approaches to desensitization in solid organ transplantation. *Front Immunol*. 2021;12:686271.
6. Kuppachi S, Axelrod DA. Desensitization strategies: is it worth it? *Transpl Int*. 2020;33:251-9.
7. Bailen R, Vicario JL, Solan L, et al. Management of donor-specific antibodies in haploidentical transplant: multicenter experience from the Madrid Group of Hematopoietic Transplant. Multicenter Study. *Front Immunol*. 2021;12:674658.
8. Rimando J, McCurdy SR, Luznik L. How I prevent GVHD in high-risk patients: posttransplant cyclophosphamide and beyond. *Blood*. 2023;141:49-59.
9. Pidala J, Walton K, Elmariah H, et al. Pacritinib combined with sirolimus and low-dose tacrolimus for GVHD prevention after allogeneic hematopoietic cell transplantation: preclinical and phase I trial results. *Clin Cancer Res*. 2021;27:2712-22.
10. Hill GR, Betts BC, Tkachev V, et al. Current concepts and advances in graft-versus-host disease immunology. *Annu Rev Immunol*. 2021;39:19-49.
11. Ringdén O, Moll G, Sadeghi B, et al. Mesenchymal stromal cells for enhancing hematopoietic engraftment and treatment of graft-versus-host disease, hemorrhages and acute respiratory distress syndrome. *Front Immunol*. 2022;13:839844.
12. Arjomandnejad M, Kopec AL, Keeler AM. CAR-T regulatory (CAR-Treg) cells: engineering and applications. *Biomedicines*. 2022;10:287.
13. Kirk AD, Adams AB, Durrbach A, et al. Optimization of de novo belatacept-based immunosuppression administered to renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2021;21:1691-8.
14. Vincenti F, Klintmalm G, Yang H, et al. A randomized, phase 1b study of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of bleselumab, a fully human, anti-CD40 monoclonal antibody, in kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2020;20:172-80.
15. Bluestone JA, Anderson M. Tolerance in the age of immunotherapy. *N Engl J Med*. 2020;383:1156-66.
16. Raffin C, Vo LT, Bluestone JA. Treg cell-based therapies: challenges and perspectives. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:158-72.
17. Kaljanac M, Abken H. Do Treg speed up with CARs? Chimeric antigen receptor Treg engineered to induce transplant tolerance. *Transplantation*. 2023;107:74-85.
18. Sawitzki B, Harden PN, Reinke P, et al. Regulatory cell therapy in kidney transplantation (The ONE Study): a harmonised design and analysis of seven non-randomised, single-arm, phase 1/2A trials. *Lancet*. 2020;395:1627-39.
19. Feng S, Bucuvalas JC, Mazariegos GV, et al. Efficacy and safety of immunosuppression withdrawal in pediatric liver transplant recipients: moving toward personalized management. *Hepatology*. 2021;73:1985-2004.
20. Sykes M. Immune monitoring of transplant patients in transient mixed chimerism tolerance trials. *Hum Immunol*. 2018;79:334-42.
21. Scandling JD, Busque S, Lowsky R, et al. Macrochimerism and clinical transplant tolerance. *Hum Immunol*. 2018;79:266-71.
22. Leventhal JR, Ildstad ST. Tolerance induction in HLA disparate living donor kidney transplantation by facilitating cell-enriched donor stem cell Infusion: the importance of durable chimerism. *Hum Immunol*. 2018;79:272-6.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

39 VALORACIÓN DEL PACIENTE CON POSIBLE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

LEE GOLDMAN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares pueden presentar una gran variedad de síntomas y signos, que pueden deberse también a causas no cardiovasculares. Por otro lado, un paciente con enfermedad cardiovascular importante puede permanecer asintomático. Debido a que estas enfermedades constituyen la principal causa de muerte en EE. UU. y en otros países desarrollados, resulta crucial evaluar detenidamente al paciente para detectarlas en su fase inicial, estudiar en detalle los signos o síntomas propios de dichas enfermedades e instaurar tratamientos adecuados.

En la evaluación de un paciente con cardiopatía conocida o sospechada, el médico debe determinar con rapidez si existe algún trastorno que amenace la vida del paciente. En estas situaciones, la evaluación debe centrarse en el motivo de urgencia concreto, y acompañarse de la realización rápida de las pruebas adicionales dirigidas correspondientes. Algunos ejemplos de situaciones de compromiso vital son el infarto de miocardio (IM) (cap. 58), la angina inestable (cap. 57), la sospecha de disección aórtica (cap. 63), el edema pulmonar (cap. 46) y la embolia pulmonar (cap. 68).

USO DE LA HISTORIA CLÍNICA EN LA DETECCIÓN DE SÍNTOMAS CARDIOVASCULARES

Los pacientes pueden referir espontáneamente diversos síntomas cardiovasculares (tabla 39-1), pero a veces estos síntomas solo salen a la luz mediante una historia clínica detallada y completa. En los pacientes con sospecha o certeza de enfermedad cardiovascular, las preguntas acerca de síntomas cardiovasculares son claves en la historia de la enfermedad actual; en otros pacientes, estas mismas preguntas son parte fundamental de la anamnesis por aparatos.

DOLOR TORÁCICO

Las molestias o el dolor torácicos son la manifestación cardinal de la isquemia miocárdica debida a enfermedad coronaria o a otro trastorno que causa isquemia miocárdica por desequilibrio entre la demanda miocárdica de oxígeno y el aporte del mismo (cap. 56). Puede ser menos probable que las mujeres[1] y las personas mayores se quejen de dolor anginoso a pesar de padecer una enfermedad coronaria equivalente o incluso más avanzada.

Un dolor agudo, nuevo, y, a menudo, constante puede deberse a un infarto agudo de miocardio, a una angina inestable o a una disección aórtica; tener un origen pulmonar, como la embolia de pulmón o la irritación pleural; deberse a un trastorno musculoesquelético de la pared torácica, del tórax o del hombro; o deberse a alteraciones gastrointestinales como el reflujo o el espasmo gastroesofágicos, una úlcera péptica o una colecistitis (tabla 39-2). La molestia torácica del síndrome coronario agudo (cap. 57) o de un infarto de miocardio suele presentarse sin una causa clínica precipitante obvia o inmediata y aumentan en intensidad a lo largo de varios minutos; la sensación puede variar desde una simple molestia hasta un dolor intenso (cap. 58).[2,3] Aunque los pacientes pueden emplear una gran variedad de adjetivos para describir la sensación, el médico debe sospechar de cualquier molestia, especialmente si se irradia al cuello, al hombro o a los brazos.

La molestia torácica de la angina inestable es clínicamente indistinguible de la de un infarto agudo de miocardio, excepto en que la primera puede haber sido precipitada claramente por la actividad física y en el hecho de que la respuesta al tratamiento antianginoso es más rápida (cap. 57). La disección aórtica (cap. 63) se presenta clásicamente como dolor torácico intenso de inicio súbito irradiado a la espalda; la localización del dolor habitualmente proporciona una orientación sobre la localización de la disección. Las disecciones de la aorta ascendente suelen presentarse con malestar torácico irradiado a la espalda, mientras que las disecciones de la aorta descendente se presentan con dolor de espalda irradiado hacia el abdomen. La presencia de dolor de espalda o el antecedente de hipertensión u otros factores predisponentes, como el síndrome de Marfan, deben dar lugar a la evaluación minuciosa de los pulsos periféricos para determinar si los grandes vasos están afectados por la disección, y a la obtención de una radiografía de tórax para determinar el tamaño de la aorta. Si tras esta evaluación inicial la sospecha sigue siendo alta, se procede a la realización de pruebas como la ecocardiografía transesofágica, la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM). El dolor debido a pericarditis (cap. 62) puede parecerse al del infarto agudo de miocardio, puede ser principalmente pleurítico o puede ser continuo; el signo fundamental en la exploración física es el roce pericárdico. El dolor de la embolia pulmonar (cap. 68) es habitualmente pleurítico y se asocia a disnea; también puede haber hemoptisis. La hipertensión pulmonar (cap. 69) de cualquier origen puede asociarse a molestias torácicas desencadenadas por el esfuerzo; suele asociarse a disnea intensa y a menudo se asocia a cianosis.

El dolor torácico recurrente y episódico puede deberse a angina de pecho y a muchas causas cardíacas y no cardíacas (cap. 56). Se pueden utilizar diversas pruebas de esfuerzo (tabla 39-3) para provocar isquemia miocárdica reversible en individuos susceptibles y para ayudar a determinar si la isquemia es la explicación fisiopatológica de la molestia torácica (cap. 56).

TABLA 39-1 SÍNTOMAS CARDINALES DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Dolor o molestia torácica
Disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, sibilancias
Palpitaciones, mareo, síncope
Tos, hemoptisis
Cansancio, debilidad
Dolor en las extremidades con el esfuerzo (claudicación)

DISNEA

La disnea, que es la sensación subjetiva desagradable de falta de aire, con frecuencia se debe a enfermedades cardiovasculares o pulmonares. Una evaluación sistemática (v. fig. 71-2) con pruebas seleccionadas prácticamente siempre revela la causa. La disnea aguda puede ser secundaria a isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca, hipertensión grave, taponamiento pericárdico, embolia pulmonar, neumotórax, obstrucción de la vía respiratoria superior, bronquitis aguda o neumonía, o a algunas intoxicaciones farmacológicas (p. ej., salicilatos). La disnea subaguda o crónica también es un síntoma frecuente en la enfermedad pulmonar (cap. 71), como presentación o como acompañamiento. La disnea también puede deberse a anemia grave (cap. 144) y puede confundirse con el cansancio que con frecuencia se aprecia en pacientes con enfermedades sistémicas y neurológicas (caps. 236 y 366).

En la insuficiencia cardíaca, la disnea típicamente se percibe como un ansia de aire y una necesidad o urgencia para respirar. La sensación de que se precisa un aumento del esfuerzo para respirar es más típica de la obstrucción de la vía respiratoria o de las enfermedades neuromusculares. La sensación de opresión o constricción torácicas durante la respiración es típica de la broncoconstricción, que se debe habitualmente a la obstrucción de la vía respiratoria (caps. 75 y 76), pero que también puede observarse en el edema de pulmón. La sensación de respiración pesada o de respiración rápida, o la necesidad de respirar más, se asocian clásicamente a la mala forma física.

En las enfermedades cardiovasculares, la disnea crónica suele deberse a aumentos de la presión venosa pulmonar por fallo ventricular izquierdo (caps. 45 y 46) o por enfermedad valvular (cap. 60). La ortopnea, que es el aumento de la disnea cuando el paciente se tumba, se debe a un aumento del trabajo respiratorio por el aumento del retorno venoso a la vasculatura pulmonar o por la pérdida de asistencia gravitacional en el esfuerzo diafragmático. La disnea paroxística nocturna es una disnea grave que despierta al paciente por la noche y le fuerza a sentarse o a ponerse de pie para conseguir una redistribución gravitacional de los líquidos. Cabe reseñar que la diuresis aguda alivia la disnea, si bien el grado del alivio no siempre se relaciona directamente con la magnitud de la diuresis.

PALPITACIONES

Las palpitaciones (cap. 49) describen la sensación subjetiva de latido irregular o anómalo. Estas pueden estar causadas por cualquier arritmia (caps. 52 y 53), con o sin cardiopatía estructural subyacente importante. Las palpitaciones se definen por la duración y la frecuencia de los episodios; los factores precipitantes y relacionados; y por cualquier síntoma asociado, como dolor torácico, disnea, mareo o síncope. La historia clínica puede determinar si las palpitaciones se deben a un ritmo irregular o regular. Debe diferenciarse la sensación que se asocia a las contracciones auriculares y ventriculares prematuras, con frecuencia descritas como «falta de un latido» o «baile del corazón», del ritmo irregular de la fibrilación auricular o del ritmo rápido pero regular de la taquicardia supraventricular. La presencia de síntomas asociados como dolor torácico, disnea, mareo o diaforesis sugiere un efecto importante sobre el gasto cardíaco y obliga a ampliar el estudio. En general, la evaluación comienza con un electrocardiograma en régimen ambulatorio (ECG; tabla 39-4), que siempre está indicado en pacientes con palpitaciones en presencia de enfermedad coronaria, cardiopatía estructural o síntomas asociados importantes.[5] En dichos pacientes es preciso realizar también una evaluación más detallada (v. fig. 49-3).

El *mareo* o *síncope* (cap. 49) puede estar causado por cualquier trastorno que disminuya el gasto cardíaco (p. ej., bradiarritmia, taquiarritmia, obstrucción del flujo de entrada o de salida de los ventrículos izquierdo o derecho, taponamiento cardíaco, disección aórtica, o fallo grave del bombeo), por inestabilidad vasomotora neurome-

TABLA 39-2 CAUSAS DE DOLOR TORÁCICO

TRASTORNO	LOCALIZACIÓN	CALIDAD	DURACIÓN	FACTORES QUE LO AGRAVAN O MEJORAN	SÍNTOMAS O SIGNOS ASOCIADOS
CAUSAS CARDIOVASCULARES					
Angina	Retroesternal; se irradia o a veces se localiza de forma aislada en el cuello, la mandíbula, el epigastrio, el hombro o los brazos (izquierdo habitualmente)	Opresión, ardor, constricción, pesadez, indigestión	< 2-10 min	Se desencadena por el ejercicio, el frío o el estrés emocional; se alivia con reposo o con nitroglicerina; la angina atípica (Prinzmetal) puede no guardar relación con la actividad, con frecuencia por la mañana temprano	S_3 o soplo de disfunción del músculo papilar durante el dolor
Angina en reposo o inestable	Igual que la angina	Igual que la angina, pero más intenso	Generalmente < 20 min	Igual que la angina, pero con menos tolerancia al esfuerzo, o incluso en reposo	Similar a la angina estable, pero más pronunciado; puede producir insuficiencia cardíaca transitoria
Infarto de miocardio	Subesternal y con la misma irradiación que la angina	Opresión, pesadez, ardor, constricción	≥ 30 min, pero variable	No se calma con el reposo ni con la nitroglicerina	Disnea, sudoración, debilidad, náuseas, vómitos
Pericarditis	Suele comenzar sobre el esternón o hacia el ápex cardíaco e irradiarse al cuello o al hombro izquierdo; suele estar más localizado que el dolor de la isquemia miocárdica	Agudo, punzante, en puñalada	Dura entre muchas horas y varios días; puede aumentar y disminuir	Se intensifica con la respiración profunda, la rotación del tórax o la posición en supino; se calma con la sedestación y con la inclinación del tronco hacia delante	Roce de fricción pericárdica
Disección aórtica	Tórax anterior; puede irradiarse a la espalda	Desgarrante, disecante, punzante	Inicio súbito, no cede	Suele producirse en el contexto de la hipertensión o en caso de predisposición, como en el síndrome de Marfan	Soplo de insuficiencia aórtica, asimetría de los pulsos o de la presión arterial; déficit neurológico
Embolia pulmonar (es frecuente que no haya dolor torácico)	Subesternal o sobre región de infarto pulmonar	Pleurítico (con infarto pulmonar) o anginoide	Inicio súbito; min a < 1 h	Puede intensificarse con la respiración	Disnea, taquipnea, taquicardia; hipotensión, signos de insuficiencia ventricular derecha aguda, e hipertensión pulmonar con émbolos grandes; crepitantes, roce por fricción pleural, hemoptisis con infarto pulmonar
Hipertensión pulmonar	Subesternal	Presión, opresivo	Similar a la de la angina	Se intensifica con el esfuerzo	El dolor suele asociarse a disnea; signos de hipertensión pulmonar
CAUSAS NO CARDÍACAS					
Neumonía con pleuresía	Localizado sobre el área afectada	Pleurítico, localizado	Breve o prolongado	Respiración dolorosa	Disnea, tos, fiebre, percusión mate, ruidos bronquiales, crepitantes, roce por fricción pleural
Neumotórax espontáneo	Unilateral	Agudo, muy localizado	Inicio súbito, dura varias horas	Respiración dolorosa	Disnea; hiperresonancia y disminución de los ruidos respiratorios y de las vibraciones vocales en el pulmón afectado
Trastornos musculoesqueléticos	Variable	Molestia generalizada	Breve o prolongado	Se intensifica con el movimiento; antecedentes de ejercicio o lesión muscular	Dolor con la presión o con el movimiento
Herpes zóster	Distribución en dermatomas	Quemazón, picor	Prolongado	Ninguno	Erupción vesicular en la zona afectada
Reflujo gastroesofágico	Subesternal, epigástrico	Ardor, molestia visceral	10-60 min	Se intensifica con comidas pesadas y con el decúbito posprandial; se calma con antiácidos	Reflujo líquido
Úlcera péptica	Epigástrico, subesternal	Ardor visceral, dolor	Prolongado	Cede con los alimentos y los antiácidos	
Vesícula biliar	Epigástrico, cuadrante superior izquierdo	Visceral	Prolongado	Puede ser espontáneo o comenzar tras las comidas	Dolor por palpación del cuadrante superior derecho
Ansiedad	Con frecuencia de localización precordial	Variable; suele desplazarse	Varía; a menudo es inconstante	Depende de la situación	Respiración superficial, con frecuencia dolor al palpar la pared torácica

Modificado de Andreoli TE, Carpenter CCJ, Griggs RC, et al. Evaluation of the patient with cardiovascular disease. In: *Cecil Essentials of Medicine,* 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004:34-35.

diada (p. ej., vasovagal, situacional, o síncope del seno carotídeo) o por hipotensión ortostática (v. tabla 49-1). Las enfermedades neurológicas también pueden causar una pérdida transitoria de la conciencia (p. ej., migrañas, accidentes isquémicos transitorios o crisis comiciales). A menudo la historia clínica, la exploración física y el ECG pueden proporcionar el diagnóstico de la causa del síncope (v. tabla 49-2). El síncope causado por una arritmia cardíaca suele producirse con poco aviso. El síncope del esfuerzo o inmediatamente después del esfuerzo es típico de la estenosis aórtica y de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva. En muchos pacientes hacen falta más pruebas para documentar las enfermedades del sistema nervioso central, la causa de la reducción del gasto cardíaco o el síncope del seno carotídeo. Cuando ni la anamnesis, ni la exploración ni el ECG proporcionan información diagnóstica para orientar acerca del origen del síncope, es obligatorio que los pacientes con enfermedad cardíaca o ECG anómalo se sometan a una monitorización ECG continua en régimen ambulatorio para detectar una posible arritmia; en algunos pacientes pueden estar indicadas pruebas electrofisiológicas formales (cap. 49). En pacientes sin enfermedad cardíaca evidente, la prueba de basculación *(tilt-test)* (cap. 49) puede ayudar a detectar inestabilidad vasomotora mediada por reflejos.

OTROS SÍNTOMAS

La *tos* no productiva (cap. 71), especialmente si es persistente (v. fig. 71-1), puede ser una manifestación precoz de elevación de la presión venosa pulmonar y de insuficiencia cardíaca no sospechada. El *cansancio* y la *debilidad* acompañan con frecuencia a la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 39-3 PROTOCOLOS HABITUALES DE LAS PRUEBAS DE ESFUERZO*

PROTOCOLO	FASE	DURACIÓN (min)	GRADO (%)	VELOCIDAD (km/h)	EQUIVALENTES METABÓLICOS AL TERMINAR	CLASE FUNCIONAL
Protocolo de Bruce modificado†	1	3	0	2,7	2,5	III
	2	3	10	2,7	5	II
	3	3	12	4	7	I
	4	3	14	5,5	10	I
	5	3	16	6,5	13	I
Protocolo de Naughton‡	0	2	0	3,2	2	III
	1	2	3,5	3,2	3	III
	2	2	7	3,2	4	III
	3	2	10,5	3,2	5	II
	4	2	14	3,2	6	II
	5	2	17,5	3,2	7	I

*También son de utilidad los protocolos en rampas en los que se va aumentando gradualmente la carga de trabajo en función de la capacidad funcional estimada del paciente para lograr el esfuerzo máximo en aproximadamente 10 min.
†Habitualmente en pacientes ambulatorios.
‡Habitualmente en pacientes con infarto de miocardio reciente, angina inestable u otros trastornos que puedan limitar el ejercicio.
Modificado de Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003.

TABLA 39-4 INDICACIONES PARA SEGUIMIENTO ELECTROCARDIOGRÁFICO AMBULATORIO

- Anamnesis, exploración física o electrocardiograma de 12 derivaciones que apuntan a una posible arritmia
- Coronariopatía o cardiopatía estructural conocidas o antecedentes familiares de arritmia genética o muerte súbita cardíaca
- Los síntomas justifican un tratamiento dirigido que depende del diagnóstico de la arritmia específica
- Es preciso tranquilizar al paciente u obtener un diagnóstico concreto por la ansiedad que presenta o por otros motivos

enfermedad cardíaca avanzada y se manifiestan como una incapacidad para realizar las actividades cotidianas. Se han utilizado varias clasificaciones de la gravedad de las limitaciones cardíacas, variando desde la clase I (limitación escasa o nula) hasta la clase IV (limitación importante) (tabla 39-5). La *hemoptisis* (cap. 71) es una presentación clásica en el paciente con embolia pulmonar, pero también es frecuente en pacientes que presentan estenosis mitral, edema pulmonar, infecciones pulmonares y neoplasias malignas (v. tabla 71-6). La *claudicación,* que es el dolor en las extremidades con el esfuerzo, debe alertar al médico sobre una posible enfermedad arterial periférica (caps. 65 y 66).

HISTORIA CLÍNICA COMPLETA

En la historia clínica completa se debe incluir un repaso exhaustivo por aparatos y antecedentes familiares, sociales y personales (cap. 12). La anamnesis por aparatos puede descubrir otros síntomas que apunten a que el origen de los problemas cardiovasculares es una enfermedad sistémica. La historia familiar debe centrarse en la ateroesclerosis prematura o en la demostración de anomalías familiares, como las que pueden producir síndrome del QT largo (cap. 53) o miocardiopatía hipertrófica (cap. 47).

Los antecedentes sociales deben referirse específicamente al consumo de tabaco, alcohol y otras drogas. Los antecedentes personales pueden poner de manifiesto enfermedades previas o uso de fármacos que sugieran la presencia de una enfermedad sistémica, desde la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que explicaría la disnea, hasta la hemocromatosis, que puede causar miocardiopatía restrictiva. Resulta crucial interrogar sobre manipulaciones dentales u otros procedimientos recientes si la endocarditis bacteriana forma parte del diagnóstico diferencial.

EXPLORACIÓN FÍSICA EN LA DETECCIÓN DE SIGNOS DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La exploración física cardiovascular, que forma parte de la exploración física general (cap. 6), proporciona datos importantes del diagnóstico de las enfermedades cardíacas sintomáticas y no sintomáticas, y puede revelar manifestaciones cardiovasculares de enfermedades no cardiovasculares. La exploración física cardiovascular comienza con la medición cuidadosa del pulso y la presión arterial (cap. 7). Si se está considerando la posibilidad de una disección aórtica (cap. 63) se debe tomar la presión arterial en ambos brazos y, preferiblemente, en al menos una pierna. Cuando se sospecha coartación aórtica (cap. 55), la presión arterial debe medirse en al menos una pierna y en ambos brazos. Las discrepancias en la presión arterial entre ambos brazos también pueden deberse a ateroesclerosis de los grandes vasos. El pulso paradójico, que es un descenso de la presión sistólica superior a los habituales 10 mmHg durante la inspiración, es típico del taponamiento pericárdico (cap. 62).

ESTADO GENERAL

En pacientes con insuficiencia cardíaca, la frecuencia respiratoria puede estar aumentada. Habitualmente, los pacientes con edema de pulmón están notoriamente taquipneicos y les cuesta trabajo respirar. Los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada pueden presentar respiración de Cheyne-Stokes.

Las enfermedades sistémicas, como el hipertiroidismo (cap. 207), el hipotiroidismo (cap. 207), la artritis reumatoide (cap. 243), la esclerodermia (cap. 246) y la hemocromatosis (cap. 196) pueden sospecharse por el aspecto general del paciente. Los síndromes de Marfan (cap. 239), de Turner (cap. 217), de Down (cap. 32) y diversas anomalías congénitas pueden también ser evidentes por el aspecto general del paciente.

EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

El fondo de ojo puede mostrar retinopatía diabética (v. fig. 391-22) o hipertensiva (v. fig. 391-24), o manchas de Roth (v. fig. 391-26) típicas de la endocarditis infecciosa. El aspecto arrosariado de las arterias retinianas es típico de la hipercolesterolemia grave. La osteogenia imperfecta, que se asocia a escleróticas azuladas, también se asocia a dilatación aórtica y a prolapso de la válvula mitral. La oclusión de la arteria retiniana (v. fig. 391-27) puede deberse a un émbolo desde la aurícula izquierda o el ventrículo izquierdo, a un mixoma de la aurícula izquierda o a residuos ateroescleróticos de los grandes vasos. El hipertiroidismo se puede presentar como exoftalmos y mirada típica (v. fig. 391-5), mientras que la distrofia miotónica, que se asocia a bloqueo auriculoventricular y a arritmias, se acompaña con frecuencia de ptosis y de facies inexpresiva (v. fig. 389-2).

VENAS YUGULARES

Las venas yugulares externas ayudan a evaluar la presión media de la aurícula derecha, que normalmente varía entre 5 y 10 cmH_2O; la altura (en centímetros) de la presión venosa central se obtiene añadiendo 5 cm a la altura de la distensión yugular observada por encima del ángulo esternal de Louis (fig. 39-1). El pulso venoso yugular normal, que se aprecia óptimamente en la vena yugular interna (y que no se ve en la vena yugular externa, salvo que exista una insuficiencia de las válvulas venosas), incluye la onda *a,* causada por la contracción auricular; la onda *c,* que refleja el pulso carotídeo; el descenso *x;* la onda *v,* que se corresponde con la contracción ventricular derecha isovolumétrica y es más marcada en presencia de insuficiencia tricuspídea; y el descenso *y,* que se produce cuando se abre la válvula tricúspide y comienza el llenado ventricular (fig. 39-2). Las alteraciones en la presión venosa yugular (fig. 39-3) detectadas en la exploración física o en la ecografía realizada en el punto de asistencia[6] son útiles para detectar insuficiencia cardíaca y guardan una buena correlación con las concentraciones de péptido natriurético (cap. 45) y con la evidencia ecocardiográfica de presión arterial pulmonar elevada (cap. 43). La presión venosa yugular también contribuye al diagnóstico de enfermedad pericárdica, enfermedad vascular tricuspídea e hipertensión pulmonar (tabla 39-6).

PULSO CAROTÍDEO

Deben examinarse el volumen y el contorno del pulso carotídeo (fig. 39-4), que puede estar aumentado en frecuencia y ser más intenso de lo normal en pacientes con un mayor volumen de latido secundario a insuficiencia aórtica, fístula arteriovenosa, hipertiroidismo, fiebre o anemia. En la insuficiencia aórtica o en la fístula arteriovenosa el pulso puede ser doble *(bisferiens).* El latido carotídeo está retrasado en los pacientes con estenosis aórtica (cap. 60) y tiene un contorno normal pero con amplitud disminuida ante cualquier causa de reducción del volumen sistólico.

TABLA 39-5 COMPARACIÓN DE TRES MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE LA DISCAPACIDAD CARDIOVASCULAR

CLASE	CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LA NEW YORK HEART ASSOCIATION	CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LA CANADIAN CARDIOVASCULAR SOCIETY	SPECIFIC ACTIVITY SCALE
I	Pacientes con cardiopatía, pero sin limitaciones en la actividad física La actividad física habitual no causa cansancio, palpitaciones, disnea ni dolor anginoso	La actividad física habitual, como caminar o subir escaleras, no causa angina La actividad enérgica, rápida o prolongada en el trabajo o en el ocio causa angina	Los pacientes pueden completar actividades que precisen ≥ 7 equivalentes metabólicos, por ejemplo, subir 8 escalones cargando con 10 kg; transportar objetos de 36 kg; trabajar al aire libre (quitar la nieve con una pala, cavar); realizar actividades recreativas (esquí, baloncesto, *squash*, balonmano, correr o caminar a 8 km/h)
II	Pacientes con cardiopatía con ligera limitación de la actividad física Cómodos en reposo La actividad física habitual origina cansancio, palpitaciones, disnea o dolor anginoso	Ligera limitación de la actividad física habitual Caminar o subir escaleras rápido, caminar cuesta arriba, caminar o subir escaleras después de las comidas, con frío, con viento o con problemas emocionales, o solo en las horas siguientes al despertar Caminar > 2 manzanas sin cuestas y subir > 1 tramo de escaleras normales a paso normal y en condiciones normales	El paciente puede completar actividades que precisen ≥ 5 equivalentes metabólicos, pero no las que precisen ≥ 7 equivalentes metabólicos, por ejemplo, mantener relaciones sexuales sin pausas, jardinería, rastrillado, siembra, patinaje, bailar foxtrot, caminar a 6 km/h en llano
III	Pacientes con cardiopatía con notable limitación de la actividad física Cómodos en reposo Una actividad física inferior a la habitual origina cansancio, palpitaciones, disnea o dolor anginoso	Notable limitación de la actividad física habitual Caminar 1 o 2 manzanas sin cuestas y subir > 1 tramo de escaleras en condiciones normales	El paciente puede completar actividades que precisen ≥ 2 equivalentes metabólicos, pero no las que precisen ≥ 5 equivalentes metabólicos, por ejemplo, ducha sin pausas, estirar y hacer la cama, limpiar ventanas, caminar a 4 km/h, jugar a los bolos, jugar al golf, vestirse sin pausas
IV	Pacientes con cardiopatía incapaces de realizar cualquier actividad física sin molestias Pueden presentar síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso incluso en reposo Al realizar cualquier actividad física la molestia aumenta	Incapacidad de realizar cualquier actividad física sin molestia; puede haber síndrome anginoso en reposo	El paciente no puede completar actividades que precisen ≥ 2 equivalentes metabólicos; no puede realizar las actividades que se han descrito arriba (clase III de la Specific Activity Scale)

Tomado de Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, et al. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation.* 1981;64:1227-1234. Reproducido con autorización de la American Heart Association.

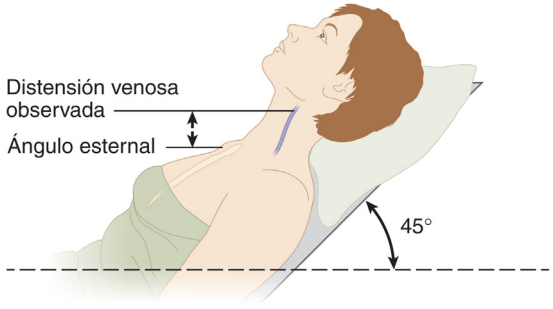

FIGURA 39-1. La distensión venosa yugular se define como la ingurgitación de la vena yugular interna más de 5 cm por encima del ángulo esternal, con el paciente inclinado formando un ángulo de 45°. La presión venosa central es la distensión venosa que se observa por encima del ángulo esternal más 5 cm.

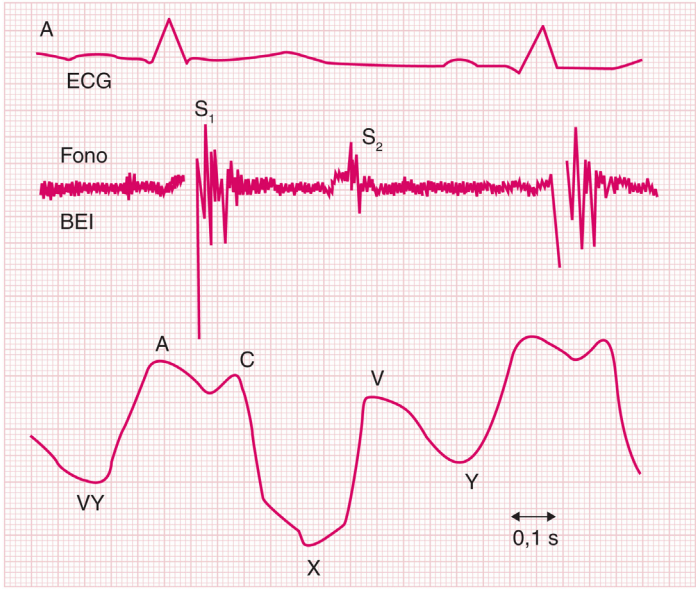

FIGURA 39-2. Pulso venoso yugular normal. BEI, borde esternal izquierdo; ECG, electrocardiograma; fono, fonocardiograma; S_1, primer sonido cardíaco; S_2, segundo sonido cardíaco; VY, vena yugular.

INSPECCIÓN Y PALPACIÓN CARDÍACAS

La inspección del precordio puede poner de manifiesto la hiperinsuflación de la enfermedad pulmonar obstructiva o una asimetría del tórax izquierdo por hipertrofia ventricular derecha antes de la pubertad. La palpación se realiza con el paciente en posición de decúbito supino o de decúbito lateral izquierdo; esta última posición acerca el ápex ventricular izquierdo a la pared torácica y aumenta la posibilidad de palpar el punto de máximo impulso y otros fenómenos. Los fenómenos de baja frecuencia, como las elevaciones o «saltos» sistólicos del ventrículo izquierdo (en el ápex cardíaco) o del ventrículo derecho (paraesternal en el tercer o cuarto espacio intercostal), se notan mejor con el talón de la mano. Con el paciente en la posición de decúbito lateral izquierdo, esta técnica permite también palpar el galope S_3 en los casos de insuficiencia cardíaca avanzada o el galope S_4 en los casos de mala distensibilidad ventricular izquierda durante la diástole. En pacientes con cardiopatía avanzada, el ápex ventricular izquierdo es más difuso y a veces es claramente discinético. Los frémitos *(thrill)*, el equivalente táctil de los soplos cardíacos, se palpan mejor con la parte distal de la palma de la mano. Por definición, un frémito denota un soplo de grado 4/6 o mayor. Los fenómenos de alta frecuencia se palpan mejor con la punta de los dedos; un ejemplo es el chasquido de apertura de la estenosis mitral o el segundo sonido pulmonar alto en la hipertensión pulmonar.

AUSCULTACIÓN

El primer sonido cardíaco (fig. 39-5), producido en gran parte por el cierre de la válvula mitral y, en menor medida, por el de la tricúspide, puede ser más intenso en pacientes con estenosis de la válvula mitral con movimiento de los velos valvulares intacto, y menos audible en pacientes con mal cierre debido a insuficiencia mitral (cap. 60). El segundo sonido cardíaco se debe principalmente al cierre de la válvula aórtica, pero es habitual que también se oiga el cierre de la pulmonar. En sujetos normales, el cierre aórtico, más fuerte, se produce primero, seguido del cierre pulmonar. Con la espiración, ambos sonidos prácticamente se superponen. Con la inspiración, por el contrario, el aumento del volumen sistólico del ventrículo derecho suele originar un desdoblamiento claro del segundo ruido, que puede ser fijo en pacientes con comunicación interauricular (cap. 55) o con bloqueo de rama derecha. El desdoblamiento puede ser paradójico en pacientes con bloqueo de rama izquierda u otras causas de retraso en la eyección ventricular izquierda. El componente aórtico del segundo ruido aumenta en intensidad con la presencia de hipertensión sistémica y disminuye en intensidad en pacientes con estenosis aórtica. El segundo ruido pulmonar aumenta en presencia de hipertensión pulmonar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 39-3. Ingurgitación típica de la vena yugular interna. (Tomado de http://courses.cvcc.vccs.edu/WisemanD/jugular_vein_distention.htm.)

TABLA 39-6 ALTERACIONES DE LA PRESIÓN Y EL PULSO VENOSOS, Y SU SIGNIFICADO CLÍNICO

Reflujo hepatoyugular positivo	Sospecha de insuficiencia cardíaca, especialmente disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (ecocardiograma recomendado)
Elevación de la presión venosa sistémica sin descenso *x* o *y* obvio, precordio silencioso y pulso paradójico	Sospecha de taponamiento cardíaco (ecocardiograma recomendado)
Elevación de la presión venosa sistémica con descenso *y* agudo, signo de Kussmaul y precordio silencioso	Sospecha de pericarditis constrictiva (se recomienda cateterismo cardíaco y RM o TC)
Elevación de la presión venosa sistémica con descenso *y* agudo y breve, signo de Kussmaul y datos de hipertensión pulmonar e insuficiencia tricuspídea	Sospecha de miocardiopatía restrictiva (se recomienda cateterismo cardíaco y RM o TC)
Onda *a* prominente con o sin elevación de la presión venosa sistémica media	Descartar estenosis tricuspídea, hipertrofia de ventrículo derecho por estenosis pulmonar e hipertensión pulmonar (se recomienda eco-Doppler)
Onda *v* prominente con descenso *y* agudo	Sospecha de insuficiencia tricuspídea (eco-Doppler o cateterismo cardíaco para determinar la etiología)

RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.
Tomado de Braunwald E, ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997.

Los sonidos de eyección precoces se relacionan con aperturas forzadas de las válvulas aórtica o pulmonar. Son frecuentes en la estenosis aórtica congénita, con válvula móvil; en la hipertensión, con apertura forzada de la válvula aórtica; y en individuos sanos jóvenes, especialmente cuando se incrementa el gasto cardíaco. En la mayor parte de los casos, los clics meso- o telesistólicos se deben a prolapso de la válvula mitral (cap. 60). Los clics son sonidos de frecuencia relativamente alta y se escuchan mejor con el diafragma del estetoscopio.

El S_3 se corresponde con un llenado ventricular rápido al principio de la diástole. Puede escucharse en niños y adultos jóvenes normales, especialmente si está aumentado el volumen sistólico. No obstante, después de los 40 años de edad, un sonido S_3 debe considerarse anómalo; lo originan las situaciones que aumentan el volumen de llenado ventricular durante la diástole temprana (p. ej., la insuficiencia mitral) o que aumentan la presión en la diástole temprana (p. ej., la insuficiencia cardíaca avanzada).[7] El galope ventricular izquierdo S_3 se escucha mejor en el ápex, mientras que el galope ventricular derecho S_3 se escucha mejor en el cuarto espacio intercostal en el borde paraesternal izquierdo; ambos se escuchan mejor con la campana del estetoscopio. Es raro escuchar el S_4 en jóvenes, pero es común en adultos mayores de 40 o 50 años porque la distensibilidad ventricular durante la contracción auricular está reducida; se trata de un hallazgo generalizado en pacientes con hipertensión, insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica.

El chasquido de apertura de la estenosis de la válvula mitral y, menos frecuentemente, de la tricúspide (cap. 60) se produce al inicio de la diástole mecánica, antes del inicio de la fase rápida de llenado ventricular. El sonido del chasquido es de alta frecuencia, por lo que se escucha mejor con el diafragma; esta diferencia de frecuencia debe ayudar a distinguir en la exploración física entre un chasquido de apertura y un S_3. El chasquido de apertura habitualmente puede distinguirse de un componente pulmonar alto del segundo sonido cardíaco por la diferente localización (chasquido de apertura mitral en el ápex, chasquido de apertura tricuspídea en el tercer o cuarto espacio intercostal izquierdo, segundo sonido pulmonar en el segundo espacio intercostal izquierdo) y porque el intervalo entre S_2 y el chasquido de apertura es mayor.

Los soplos cardíacos pueden clasificarse en sistólicos, diastólicos o continuos (tabla 39-7).[8] Se ordenan por intensidad en una escala de 1 a 6. El grado 1 es leve y se aprecia únicamente con una auscultación cuidadosa; el grado 2 es claramente audible; el grado 3, moderadamente alto; el grado 4, alto y asociado a frémito palpable; el grado 5, alto y audible con el estetoscopio solo parcialmente colocado sobre el tórax, y el grado 6, suficientemente alto como para escucharse sin poner el estetoscopio sobre el tórax. Los soplos de eyección sistólicos suelen tener su pico entre el principio y la mitad de la sístole, cuando la eyección desde el ventrículo izquierdo es máxima; son ejemplos la estenosis aórtica fija valvular, supravalvular o infravalvular, y la estenosis pulmonar. El soplo de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva tiene una calidad de eyección similar, pero su pico puede ser más tardío en la sístole cuando la obstrucción dinámica es máxima (cap. 47). Los soplos pansistólicos son típicos de la insuficiencia mitral o tricúspide o de los cortocircuitos izquierda-derecha en situaciones de comunicación interventricular (del ventrículo izquierdo al ventrículo derecho). El soplo sistólico tardío es característico del prolapso de la válvula mitral (cap. 60) o de la disfunción isquémica de los músculos papilares. En personas con válvulas normales, pero con aumento de flujo también se pueden escuchar soplos con calidad de eyectivos, como es el caso en la anemia grave, en la fiebre, o en la bradicardia secundaria a bloqueo cardíaco completo congénito; también pueden escucharse en una válvula distal a una zona de alto flujo por cortocircuito intracardíaco. Maniobras como la inspiración, la espiración, la sedestación, la postura de cuclillas y la prensión con las manos pueden ser de utilidad en el diagnóstico diferencial de un soplo; sin embargo, se suele acabar requiriendo de un estudio ecocardiográfico para el diagnóstico definitivo de la causa y de su gravedad (tabla 39-8).

Los soplos diastólicos precoces, que son de alta frecuencia, son típicos de la insuficiencia aórtica y pulmonar de causas diversas. Los soplos de las estenosis mitral y tricúspide empiezan en la parte inicial o media de la diástole, y después tienden a disminuir en intensidad si la contracción auricular no es eficaz, pero tienden a aumentar en intensidad al final de la diástole si la contracción auricular sí es eficaz.

Los soplos continuos pueden deberse a cualquier alteración que se asocie a un gradiente de presión en sístole y diástole. Ejemplo de ello son el conducto arterioso persistente, la rotura de los senos de un aneurisma de Valsalva, la fístula arteriovenosa (de arteria coronaria, pulmonar o torácica) y el soplo mamario. En algunas situaciones, los soplos de dos trastornos coexistentes (p. ej., estenosis e insuficiencia aórticas; comunicación interauricular con gran cortocircuito que produce soplos de estenosis mitral y pulmonar relativas) pueden simular un soplo continuo.

Aunque los profesionales experimentados pueden diagnosticar con precisión las cardiopatías valvulares significativas por auscultación, la mayoría de los médicos no son tan precisos, aun después de la debida instrucción. Como consecuencia de ello, la ecocardiografía (cap. 43) es fundamental para la evaluación de pacientes con sospecha de cardiopatía estructural.

ABDOMEN

La causa más frecuente de hepatomegalia en pacientes con cardiopatía es la congestión hepática por elevación de las presiones derechas, asociadas a fallo ventricular derecho de cualquier causa. El reflujo hepatoyugular se demuestra presionando sobre el hígado y observando un aumento de la presión venosa yugular; indica fallo ventricular derecho avanzado u obstrucción del llenado del ventrículo derecho. La exploración del abdomen también puede poner de manifiesto la existencia de un hígado aumentado de tamaño por una enfermedad sistémica, como la hemocromatosis (cap. 196) o la sarcoidosis (cap. 83), que también pueden afectar al corazón. En los casos más graves, también se aprecian esplenomegalia y ascitis. A menudo, los riñones grandes, palpables y poliquísticos (cap. 112) se asocian a hipertensión. Un soplo sistólico indicativo de estenosis de arteria renal (cap. 110) o una aorta abdominal distendida (cap. 63) son datos clave de ateroesclerosis.

EXTREMIDADES

En las extremidades se deben evaluar los pulsos periféricos y la presencia de edema, cianosis y acropaquias. La disminución de los pulsos periféricos indica enfermedad arterial periférica (caps. 65 y 66). El retraso del pulso en las extremidades inferiores es compatible con la coartación de la aorta, y se aprecia tras la disección aórtica.

El edema (fig. 39-6) es una manifestación cardinal de fallo cardíaco derecho. Cuando se debe a insuficiencia cardíaca, a enfermedad pericárdica o a hipertensión pulmonar, el edema suele ser simétrico y progresa de forma ascendente desde los tobillos; cada una de estas causas de edema cardíaco suele asociarse a ingurgitación yugular y frecuentemente a congestión hepática.[9] El edema unilateral denota tromboflebitis u obstrucción venosa o linfática proximales (fig. 39-7).[10] En ausencia de datos de fallo derecho o izquierdo, el edema debe hacer pensar en enfermedad renal, hipoalbuminemia, mixedema u otras causas no cardíacas. En pacientes no seleccionados con edema bilateral, aproximadamente un 40% tiene cardiopatía subyacente, un 40% tiene elevación de la presión pulmonar,

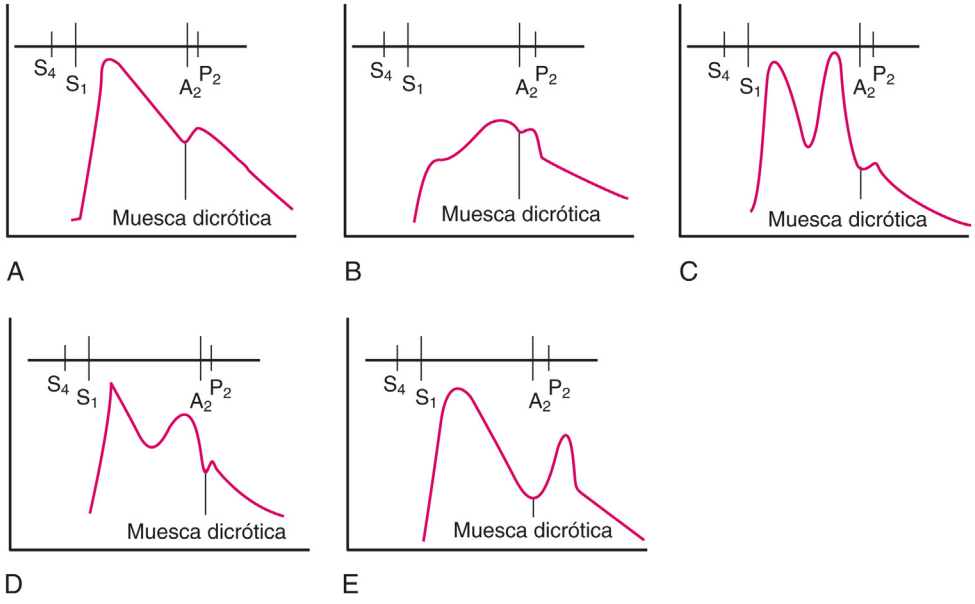

FIGURA 39-4. Esquemas de los cambios de configuración del pulso carotídeo y su diagnóstico diferencial. También se muestran los sonidos cardíacos. **A.** Normal. **B.** Pulso anacrótico con elevación inicial lenta. El pico se encuentra próximo al segundo sonido cardíaco. Estas características sugieren obstrucción fija de la salida del ventrículo izquierdo, como en la estenosis aórtica. **C.** Pulso doble *(bisferiens),* con percusión y oleadas durante la sístole. La mayor parte de las veces, este tipo de contorno del pulso carotídeo se observa en pacientes con insuficiencia aórtica hemodinámicamente significativa o combinada con estenosis con predominio de la insuficiencia. Rara vez se observa en pacientes con prolapso de la válvula mitral o en individuos normales. **D.** Pulso doble *(bisferiens)* en la miocardiopatía hipertrófica obstructiva. Este signo no se suele apreciar por palpación. **E.** Pulso dicrótico, resultado de una onda dicrótica acentuada y que tiende a presentarse en la sepsis, la insuficiencia cardíaca grave, el shock hipovolémico y el taponamiento cardíaco, y tras la cirugía de sustitución valvular aórtica. A_2, componente aórtico del segundo sonido cardíaco; P_2, componente pulmonar del segundo sonido cardíaco; S_1, primer sonido cardíaco; S_4, sonidos auriculares. (Tomado de Chatterjee K. Bedside evaluation of the heart: the physical examination. In: Chatterjee K, Chetlin MD, Karliner J, et al, eds. *Cardiology: An Illustrated Text/Reference.* Philadelphia: JB Lippincott; 1991:3.11-3.51.)

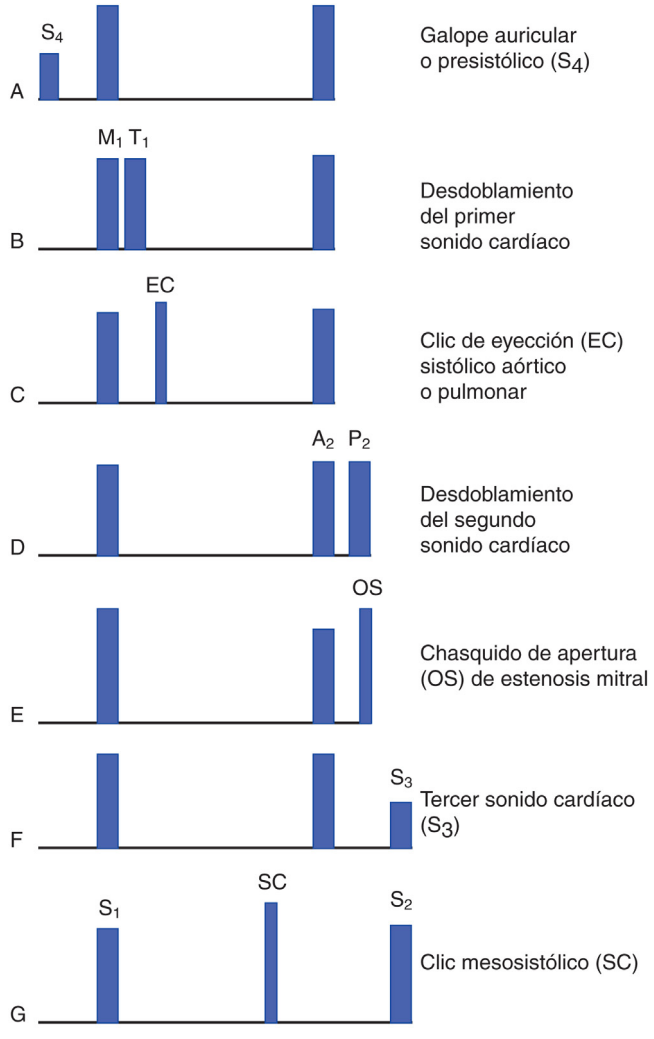

FIGURA 39-5. Cronología de los distintos sonidos cardíacos y de los sonidos añadidos. (Modificado de Wood P. *Diseases of the Heart and Circulation.* 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1968.)

un 20% tiene enfermedad venosa bilateral, un 20% tiene enfermedad renal y un 25% tiene edema idiopático. En pacientes que presentan edema crónico en las piernas con celulitis recurrente, el tratamiento de compresión de la pierna puede reducir el riesgo de celulitis ulterior.[A1]

La cianosis (fig. 39-8) es la coloración azulada que se observa cuando la hemoglobina reducida supera los 5 g/dl (aproximadamente) en el lecho capilar. Se observa cianosis central en pacientes con escasa saturación de oxígeno debido a una reducción en la concentración de oxígeno inspirado o por incapacidad de oxigenar la sangre que circula por los pulmones (p. ej., como resultado de enfermedad pulmonar avanzada, edema pulmonar, fístula arteriovenosa pulmonar o cortocircuito derecha-izquierda); también puede verse en pacientes con marcada eritrocitosis. La metahemoglobinemia (cap. 144) también puede presentarse con cianosis. La cianosis periférica puede deberse a una reducción del flujo sanguíneo a las extremidades secundaria a vasoconstricción, insuficiencia cardíaca o shock.

Las acropaquias (fig. 39-9), que consisten en la pérdida de la concavidad normal de la uña según nace de la falange distal, se observan en pacientes con cardiopatías congénitas cianóticas (cap. 55), aunque en adultos suelen estar relacionadas con anomalías pulmonares como el cáncer pulmonar (cap. 177).[11]

EXPLORACIÓN CUTÁNEA

La exploración cutánea puede poner de manifiesto la pigmentación broncínea típica de la hemocromatosis (cap. 196); la ictericia (v. fig. 132-1) característica del fallo cardíaco derecho grave o de la hemocromatosis; o los hemangiomas capilares típicos de la telangiectasia hemorrágica hereditaria (v. fig. 159-3), que también se asocian a fístulas arteriovenosas pulmonares y a cianosis. La endocarditis infecciosa puede presentarse con hemorragias en astilla (fig. 39-10),[12] nódulos de Osler (v. fig. 61-2) o lesiones de Janeway (cap. 61). Los xantomas (e-fig. 39-1) son depósitos subcutáneos de colesterol que se observan en las superficies extensoras de las extremidades o en las palmas y pliegues digitales; se encuentran en pacientes con hipercolesterolemia grave.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Todos los pacientes con cardiopatía conocida o sospechada deben hacerse un ECG. El ECG (cap. 42) ayuda a identificar la frecuencia cardíaca, el ritmo, las alteraciones en la conducción y posibles zonas isquémicas o infarto de miocardio. Los análisis de sangre en pacientes con sospecha o certeza de cardiopatía deben centrarse en los trastornos en cuestión. En general, las pruebas habituales son el hemograma, la medición de las hormonas tiroideas y el perfil lipídico. El cribado genético ha adquirido cada vez mayor utilidad en sujetos con antecedentes familiares de miocardiopatía, arritmias o muerte súbita.[13]

La radiografía de tórax (cap. 44) aporta información importante sobre hipertrofia de las cámaras cardíacas, la vasculatura pulmonar y los grandes vasos. La ecografía de diagnóstico inmediato se utiliza cada vez más en los centros de cuidados agudos para

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



E-FIGURA 39-1. Xantomas eruptivos en las superficies extensoras de las extremidades inferiores. Este paciente sufría hipertrigliceridemia grave. (Tomado de Massengale WT, Nesbitt LT Jr. Xanthomas. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology.* Philadelphia: Mosby; 2003:1449.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 39-7 CAUSAS HABITUALES DE SOPLOS CARDÍACOS*

	LOCALIZACIÓN HABITUAL	HALLAZGOS QUE SE SUELEN ASOCIAR
SISTÓLICOS		
Holosistólico		
Insuficiencia mitral	Ápex → axila	↑ con la prensión; S_3 en caso de insuficiencia mitral notable; es frecuente la dilatación ventricular izquierda
Insuficiencia tricuspídea	BEII	↑ con la inspiración; es frecuente la dilatación ventricular derecha
Comunicación interventricular	BEII → BEDI	A menudo con frémito
Sistólico precoz-medio		
Estenosis valvular aórtica	BEDS	Clic de eyección si la válvula se mueve; A_2 suave o ausente si la válvula no se mueve; pico tardío asociado a estenosis más grave
Supravalvular o subvalvular fijos	BEDS	
Infravalvular dinámico	BEII → ápex + axila	Miocardiopatía obstructiva hipertrófica; soplo más audible si disminuye el volumen ventricular izquierdo o si aumenta la contractilidad, menos audible si aumenta el volumen ventricular izquierdo†; puede ser más tardío en la sístole si la obstrucción está retrasada
Estenosis valvular pulmonar	BEIS	↑ con la inspiración
Infravalvular (infundibular)	BEIS	↑ con la inspiración
Supravalvular	BEIS	↑ con la inspiración
«Soplos de flujo»	BEIS	Anemia, fiebre, aumento del flujo por cualquier causa‡
Sistólico medio-tardío		
Prolapso de la válvula mitral	BEII o ápex → axila	Precedido de clic; el soplo se alarga con las maniobras que reducen el volumen ventricular izquierdo†
Disfunción de músculos papilares	Ápex → axila	Cardiopatía isquémica
DIASTÓLICOS		
Diástole temprana		
Insuficiencia aórtica	BEDS, BEIS	De alta frecuencia, soplante; endocarditis, enfermedades de la aorta, estenosis aórtica asociada; signos de disminución de la resistencia vascular periférica
Insuficiencia pulmonar	BEIS	Hipertensión pulmonar como factor causante
Diastólico medio-tardío		
Estenosis mitral, estenosis tricuspídea	Ápex, BEII	De baja frecuencia; en la cardiopatía reumática el soplo suele ir precedido por un chasquido de apertura; puede deberse al aumento del flujo a través de una válvula normal‡
Mixomas auriculares	Ápex (izq.), BEII (der.)	«Bamboleo tumoral»
Continuo		
Ruido venoso	Sobre vena yugular o hepática o sobre la mama	
Conducto arterioso persistente	BEIS	
Fístula arteriovenosa		
Coronaria	BEIS	
Pulmonar, bronquial, de la pared torácica	Sobre la fístula	
Rotura de aneurisma del seno de Valsalva	BEDS	Inicio súbito

*Véanse también los capítulos 55 y 60.
†El volumen ventricular izquierdo disminuye con la bipedestación o con la espiración forzada y prolongada contra la glotis cerrada (maniobra de Valsalva); aumenta en cuclillas o elevando las piernas; la contractilidad aumenta con la estimulación adrenérgica o en el latido tras una extrasístole.
‡Como en caso de cortocircuito izquierda-derecha a través de una comunicación interauricular en los soplos tricuspídeos o pulmonares, y de una comunicación interventricular en los soplos pulmonares o mitrales.
BEDI, borde esternal derecho inferior (4.° espacio intercostal); BEDS, borde esternal derecho superior (2.°-3.er espacios intercostales); BEII, borde esternal izquierdo inferior (4.° espacio intercostal); BEIS, borde esternal izquierdo superior (2.°-3.er espacios intercostales).

TABLA 39-8 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LAS MANIOBRAS EXPLORATORIAS EN LA IDENTIFICACIÓN DE SOPLOS SISTÓLICOS

MANIOBRA	RESPUESTA	SOPLO	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)
Inspiración	↑	D	100	88
Espiración	↓	D	100	88
Maniobra de Valsalva	↑	MCH	65	96
Paso de cuclillas a bipedestación	↑	MCH	95	84
Paso de bipedestación a cuclillas	↓	MCH	95	85
Elevación de piernas	↓	MCH	85	91
Apretar los puños	↓	MCH	85	75
Apretar los puños	↑	IMit y CIV	68	92
Oclusión arterial transitoria	↑	IMit y CIV	78	100

CIV, comunicación interventricular; D, derecho; IMit, insuficiencia mitral; MCH, miocardiopatía hipertrófica.
Modificado con autorización de Lembo NJ, Dell'Italia IJ, Crawford MH, et al. Bedside diagnosis of systolic murmurs. *N Engl J Med.* 1988;318:1572-1578. Copyright 1988 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.

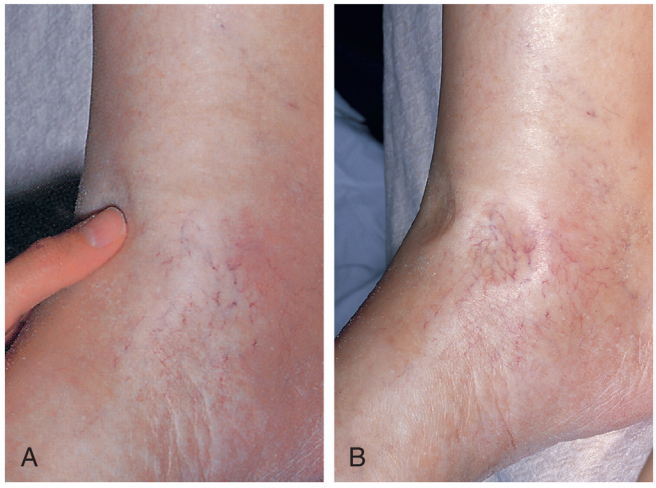

FIGURA 39-6. A y B. Edema con fóvea en un paciente con insuficiencia cardíaca. Tras aplicar presión con los dedos, queda una depresión («fóvea») en el edema durante unos minutos. (Tomado de Forbes CD, Jackson WD. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

distinguir la insuficiencia cardíaca de las causas pulmonares de disnea,[14] diagnosticar valvulopatías graves y evaluar sospechas de taponamiento pericárdico.[15]

En pacientes que presentan dolor torácico agudo u otros síntomas que pudieran apuntar a una isquemia miocárdica aguda es posible estimar la probabilidad de sufrir un infarto agudo de miocardio integrando la información recabada de la anamnesis, la exploración física y el ECG. Si en el ECG se observan evidencias de cambios en el segmento ST o la onda T que sean compatibles con isquemia miocárdica y para los que se sepa que no son antiguos, es imperativo el ingreso hospitalario, y a menudo se requieren intervenciones agudas (caps. 57 y 58). En otros pacientes con síntomas de sospecha, pero sin ECG diagnóstico, para guiar las decisiones de triaje resulta de gran utilidad proceder a una prueba rápida con un ensayo de troponina de alta sensibilidad (cap. 57). Una concentración de troponina de alta sensibilidad indetectable en la presentación reduce la probabilidad de dicho IM o un evento coronario agudo a menos del 1%.[16] Un protocolo en el que el ECG y la concentración de troponina se repiten en 2 h es tan adecuado como los períodos de observación más largos para evaluar a pacientes con dolor torácico agudo y sospecha de infarto de miocardio. Sin embargo, la aparición de los estudios de troponina de alta sensibilidad también ha incrementado sensiblemente el riesgo de diagnóstico falso positivo de infarto de miocardio, en especial por las elevaciones de troponina crónicas en diversos trastornos cardíacos y en algunos pacientes ancianos (cap. 57). En esta situación aguda, una angiografía por TC temprana no mejora el resultado clínico comparada con una angiografía coronaria invasiva (cap. 57).[A2]

En pacientes que presentan disnea u otros síntomas o signos de posible insuficiencia cardíaca, para su evaluación de urgencia resulta muy útil conocer el valor de péptidos

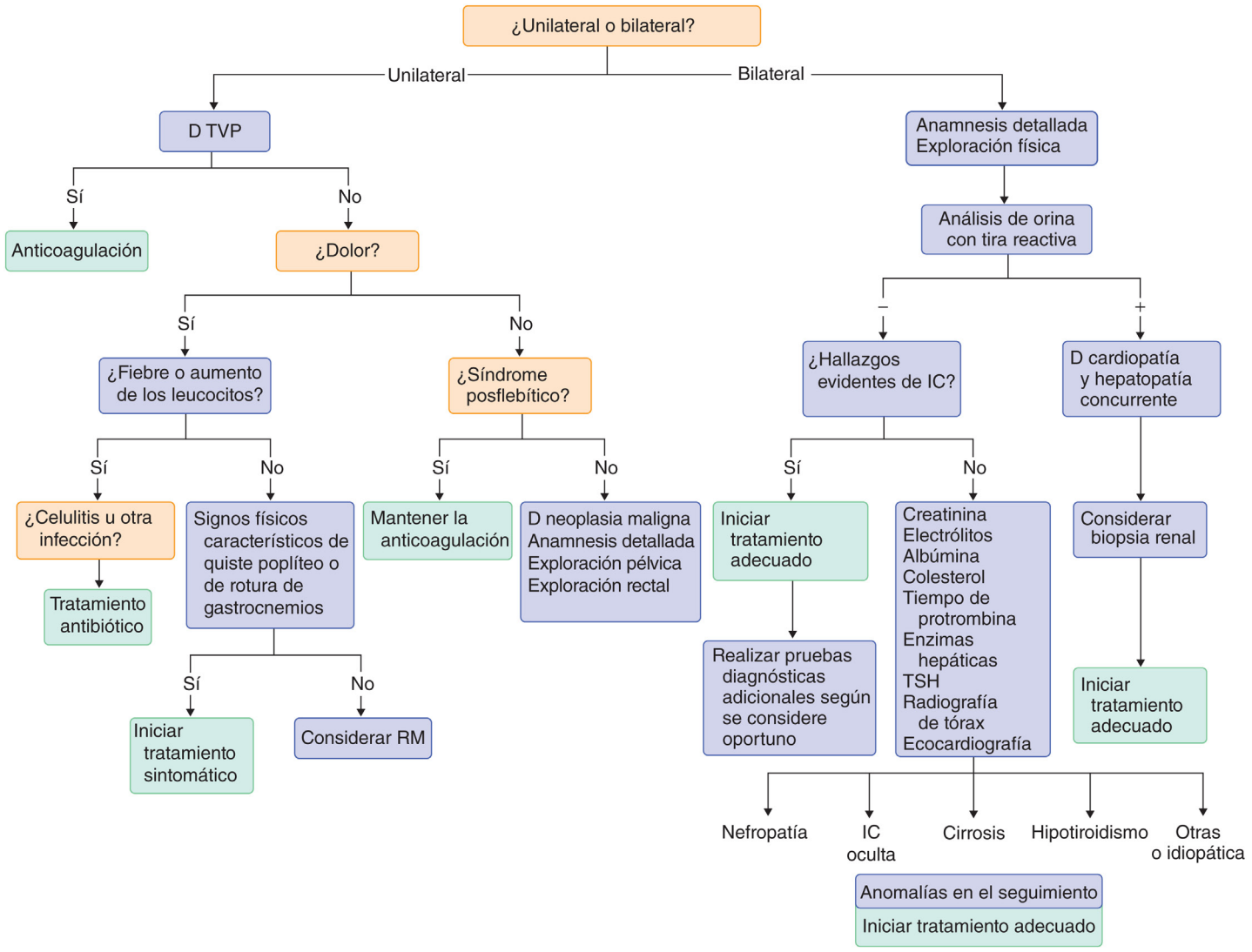

FIGURA 39-7. Algoritmo diagnóstico en el paciente con edema. D, descartar; IC, insuficiencia cardíaca; L, leucocitos; RM, resonancia magnética; TSH, tirotropina; TVP, trombosis venosa profunda. (Tomado de Chertow G. Approach to the patient with edema. In: Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 39-8. Embolia arterial que causa isquemia aguda y cianosis de la pierna. Palidez inicial seguida de cianosis de la pierna y el pie. (Tomado de Forbes CD, Jackson WD. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine.* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)



FIGURA 39-9. Acropaquias notables en un paciente con cardiopatía congénita cianótica. (Tomado de Forbes CD, Jackson WD. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine.* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

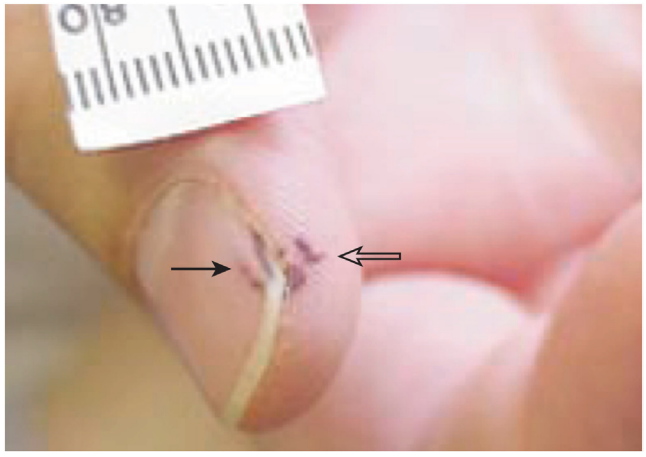

FIGURA 39-10. Hemorragia en astilla *(flecha negra)* y lesiones de Janeway *(flecha transparente).* Estos hallazgos obligan a descartar una endocarditis. (Por cortesía de Daniel L. Stulberg, MD.)

natriuréticos de tipo pro-B (cap. 45). Si dicho valor es < 300 pg/ml, se excluye prácticamente el diagnóstico de insuficiencia cardíaca.[17]

La ecocardiografía (cap. 43) es la prueba más útil para analizar la función valvular y ventricular. Utilizando métodos de flujo Doppler se pueden cuantificar las lesiones estenóticas y las insuficiencias. Los médicos de cabecera pueden servirse de ecógrafos portátiles para mejorar la evaluación de la función del ventrículo izquierdo, la cardiomegalia y el derrame pericárdico. El método de elección para descartar una disección aórtica e identificar trombos en las cavidades cardíacas es el ecocardiograma transesofágico. Los estudios con radioisótopos (cap. 44) permiten medir la función del ventrículo izquierdo, evaluar la isquemia miocárdica y determinar si un miocardio isquémico es viable. La TC permite detectar el calcio en las coronarias, que es un factor de riesgo de las enfermedades coronarias sintomáticas (cap. 44).[18]

Una TC con múltiples cortes permite diagnosticar las enfermedades coronarias. En un ensayo aleatorizado de pacientes con riesgo bajo o intermedio de posible síndrome coronario agudo atendidos en urgencias, la angiografía por TC coronaria determinó una mayor tasa de altas del servicio de urgencias (50 frente a 23%), una menor duración del ingreso (mediana, 18 frente a 24,8 h) y un mayor índice de detección de enfermedad coronaria (9 frente a 3,5%), sin cambios en la incidencia de efectos adversos graves. No obstante, en un estudio aleatorizado posterior de pacientes del servicio de urgencias con síntomas indicativos de síndrome coronario agudo, pero sin cambios isquémicos en el ECG o con prueba de troponina inicialmente positiva, la incorporación de la TC coronaria a la estrategia de triaje no aumentó los costes globales de la asistencia.

Las pruebas de provocación (con ejercicio o con fármacos) sirven para precipitar la isquemia miocárdica, que puede detectarse por las alteraciones en el ECG, las alteraciones de la perfusión en los estudios con isótopos o las alteraciones transitorias de la movilidad de la pared en la ecocardiografía. Con frecuencia estas pruebas son cruciales para el diagnóstico de una posible isquemia miocárdica (v. figs. 56-1 a 56-3) y para entender el pronóstico en pacientes con cardiopatía isquémica conocida.

En pacientes sintomáticos con enfermedad coronaria sospechada, las estrategias de angiografía por TC coronaria inicial y las pruebas funcionales con electrocardiografía o ecografía de esfuerzo y las pruebas nucleares de esfuerzo o la ecocardiografía de esfuerzo ofrecen resultados equivalentes para una mediana de seguimiento de 2 años,[A3] aunque la angiografía por TC puede ser preferible cuando el seguimiento se extiende a 5 años.[A4] En pacientes cuyo dolor torácico presagia un riesgo intermedio de enfermedad arterial coronaria estable subyacente, la angiografía coronaria por TC es equivalente a la angiografía coronaria invasiva en términos de tratamiento de guiado durante al menos 3,5 años.[A5] Sin embargo, en la actualidad no se recomienda ninguna de estas pruebas en personas asintomáticas, ya sea de forma sistemática o antes de participar en deportes u otras actividades físicas.

El cateterismo cardíaco (cap. 59) permite medir con precisión los gradientes a través de las válvulas estenóticas, determinar la gravedad de los cortocircuitos intracardíacos y medir las presiones intracardíacas. La angiografía coronaria proporciona el diagnóstico definitivo de la enfermedad coronaria y es necesario realizarla antes de la revascularización percutánea o de la cirugía de derivación coronaria (cap. 59).

La monitorización ECG continua en régimen ambulatorio puede ayudar en el diagnóstico de las arritmias. Diversas tecnologías nuevas permiten la monitorización a largo plazo en pacientes con síntomas importantes, pero poco frecuentes (cap. 49). En el diagnóstico de las taquicardias ventriculares o supraventriculares de complejo ancho pueden ser útiles los estudios electrofisiológicos invasivos formales, y son cruciales para guiar muchas de las nuevas terapias electrofisiológicas invasivas (cap. 54).

ENFOQUE DEL TRATAMIENTO

La anamnesis, la exploración física y las pruebas complementarias de laboratorio pueden ayudar al médico a establecer la causa del problema cardiovascular; a identificar y cuantificar alteraciones anatómicas; a determinar el estado fisiológico de las válvulas, del miocardio y del sistema de conducción; a determinar la capacidad funcional; a estimar el pronóstico, y a proporcionar prevención primaria o secundaria. Las mejoras en el diagnóstico, el tratamiento y la prevención han contribuido a una disminución de aproximadamente el 70% en las tasas de muerte cardiovascular ajustadas por la edad en EE. UU. desde los años sesenta. Las estrategias preventivas fundamentales, que deben formar parte del consejo al paciente, con o sin cardiopatía, incluyen la modificación de la dieta (cap. 13), el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión (cap. 64) y la hiperlipidemia (cap. 190), el abandono del tabaco (cap. 363) y el ejercicio físico adecuado (cap. 14).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Webb E, Neeman T, Bowden FJ, et al. Compression therapy to prevent recurrent cellulitis of the leg. *N Engl J Med*. 2020;383:630-9.

A2. Gray AJ, Roobottom C, Smith JE, et al. Early computed tomography coronary angiography in patients with suspected acute coronary syndrome: randomised controlled trial. *BMJ*. 2021;374:n2106.

A3. Foy AJ, Dhruva SS, Peterson B, et al. Coronary computed tomography angiography vs functional stress testing for patients with suspected coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177:1623-31.

A4. Singh T, Bing R, Dweck MR, et al. Exercise electrocardiography and computed tomography coronary angiography for patients with suspected stable angina pectoris: a post hoc analysis of the randomized SCOT-HEART trial. *JAMA Cardiol*. 2020;5:920-8.

A5. Maurovich-Horvat P, Bosserdt M, DISCHARGE Trial Group. et al. CT or invasive coronary angiography in stable chest pain. N Engl J Med. 2022;386:1591-602.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Nussbaum SS, Henry S, Yong CM, et al. Sex-specific considerations in the presentation, diagnosis, and management of ischemic heart disease. JACC focus seminar 2/7. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:1398-406.
2. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:2218-61.
3. Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and treatment of acute coronary syndromes: a review. *JAMA*. 2022;327:662-75.
4. Budhwar N, Syed Z. Chronic dyspnea: diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*. 2020;101:542-8.
5. Weinstock C, Wagner H, Snuckel M, et al. Evidence-based approach to palpitation. *Med Clin North Am*. 2021;105:93-106.
6. Wang L, Harrison J, Dranow E, et al. Accuracy of ultrasound jugular venous pressure height in predicting central venous congestion. *Ann Intern Med*. 2022;175:344-51.
7. Calò L, Capucci A, Santini L, et al. ICD-measured heart sounds and their correlation with echocardiographic indexes of systolic and diastolic function. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;58:95-101.
8. Landefeld J, Tran-Reina M, Henderson M. Approach to the patient with a murmur. *Med Clin North Am*. 2022;106:545-55.
9. Gasparis AP, Kim PS, Dean SM, et al. Diagnostic approach to lower limb edema. *Phlebology*. 2020;35:650-5.
10. Torgbenu E, Luckett T, Buhagiar MA, et al. Guidelines relevant to diagnosis, assessment, and management of lymphedema: a systematic review. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2023;12:15-27.
11. Essouma M, Nkeck JR, Agbor VN, et al. Epidemiology of digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2022;28:104-10.
12. Schwiebert R, Baig W, Wu J, et al. Diagnostic accuracy of splinter haemorrhages in patients referred for suspected infective endocarditis. *Heart*. 2022;108:1986-90.
13. Dellefave-Castillo LM, Cirino AL, Callis TE, et al. Assessment of the diagnostic yield of combined cardiomyopathy and arrhythmia genetic testing. *JAMA Cardiol*. 2022;7:966-74.
14. Gartlehner G, Wagner G, Affengruber L, et al. Point-of-care ultrasonography in patients with acute dyspnea: an evidence report for a clinical practice guideline by the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2021;174:967-76.
15. Díaz-Gómez JL, Mayo PH, Koenig SJ. Point-of-care ultrasonography. *N Engl J Med*. 2021;385:1593-602.
16. Sandoval Y, Apple FS, Mahler SA, et al. High-sensitivity cardiac troponin and the 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guidelines for the evaluation and diagnosis of acute chest pain. *Circulation*. 2022;146:569-81.
17. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2022;27:625-43.
18. Greenland P, Lloyd-Jones DM. Role of coronary artery calcium testing for risk assessment in primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: a review. JAMA Cardiol. 2022;7:219-24.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

40 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

DONALD M. LLOYD-JONES

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte, discapacidad y gasto médico en todo el mundo, y probablemente lo seguirán siendo en un futuro próximo. Las enfermedades cardiovasculares se manifiestan de diferentes maneras, entre ellas: malformaciones cardíacas y vasculares congénitas (cap. 55); cardiopatías coronarias (caps. 56, 57, 58 y 59); insuficiencia cardíaca (cap. 46); miocardiopatías (cap. 47); valvulopatías (cap. 60); disritmias (caps. 49, 50, 51, 52 y 53); enfermedades pericárdicas (cap. 62); enfermedades aórticas (cap. 63), periféricas (cap. 65) y cerebrovasculares (cap. 375); hipertensión sistémica (cap. 64); vasculitis (cap. 249); enfermedad tromboembólica venosa (cap. 68), e hipertensión vascular pulmonar (cap. 69). De todas estas enfermedades, la cardiopatía coronaria, el accidente cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca, que comparten numerosos factores de riesgo, son las que tienen, con mucha diferencia, mayor impacto sobre la población en términos de incidencia, prevalencia, calidad de vida y coste médico.

CARGA DE ENFERMEDAD EN EE. UU.

Las enfermedades cardiovasculares han sido la principal causa de muerte en EE. UU. todos los años del siglo XX y de lo que llevamos del XXI, salvo en 1918, año en el que fueron superadas por la gran pandemia de gripe de esa fecha. Incluso durante la pandemia del coronavirus 2 de la enfermedad respiratoria aguda grave (SARS-CoV-2) (cap. 336), las enfermedades cardiovasculares siguieron siendo la principal causa de muerte. Las enfermedades cardiovasculares son responsables de una de cada tres muertes anuales en EE. UU., es decir, de más de 850.000 fallecimientos, de los cuales unos 420.000 corresponden a mujeres y algo más a hombres. La tasa anual global ajustada por edad de muerte por enfermedad cardiovascular en EE. UU. es de unas 219 por cada 100.000 personas, con tasas más altas en hombres que en mujeres y en negros que en blancos, hispanos o asiático-americanos.[1] Debido a las tendencias seculares de los factores de riesgo y al desarrollo de tratamientos eficaces en los últimos 50 años, las tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares se redujeron aproximadamente un 70% desde su pico en la década de los sesenta, pero las tasas se han mantenido constantes desde 2011.[2]

Las enfermedades cardiovasculares son también la primera causa de hospitalización y el principal gasto médico en EE. UU. Cada año, cerca de 5 millones de estadounidenses son hospitalizados por enfermedades cardiovasculares, de los cuales más de 1 millón se deben a cardiopatías coronarias y aproximadamente 1 millón más a insuficiencias cardíacas y derrames cerebrales. EE. UU. gasta aproximadamente 360.000 millones de dólares al año en cubrir los costes directos que suponen las enfermedades cardiovasculares y se prevé que, para el año 2030, el coste total supere los 800.000 millones de dólares anuales.

En EE. UU., unos 20,1 millones de adultos (7,2%) padecen una enfermedad coronaria, de los cuales el 45% han sufrido un infarto de miocardio. Todos los años, los estadounidenses sufren más de 1 millón de infartos de miocardio, nuevos y recurrentes, y se registran cerca de 365.000 fallecimientos por cardiopatía coronaria, de los cuales un amplio porcentaje son muertes súbitas por causas cardíacas. Hay 7,6 millones de supervivientes de ictus (2,7%) en EE. UU., con una proporción 2 veces mayor en los estadounidenses negros que en los blancos, y cada año se producen 795.000 ictus nuevos o recurrentes. Las tasas de ictus son especialmente altas en el llamado «cinturón de ictus» del sureste de EE. UU. En la actualidad, 6 millones de estadounidenses (2,1%) padecen insuficiencia cardíaca crónica, con una prevalencia un 50% mayor en hombres que en mujeres y en individuos que se identifican como negros. Con el envejecimiento, los riesgos de ictus e insuficiencia cardíaca tienden a aumentar en edades más tempranas en las mujeres y los estadounidenses de raza negra que en los hombres blancos, cuyo riesgo coronario aumenta antes.

CARGA GLOBAL

Las enfermedades cardiovasculares, entre ellas las cardiopatías coronarias y los accidentes cerebrovasculares, se convirtieron en la primera causa de muerte y discapacidad en todo el mundo a principios del siglo XXI (e-fig. 40-1). En torno al 80% de los episodios cardiovasculares y de los fallecimientos por esta causa se producen actualmente en los países con rentas medias y bajas, y el inicio de la enfermedad cardiovascular tiende a producirse a una edad más temprana en estos países.[3] Por ejemplo, en la India, alrededor del 50% de las muertes por causas coronarias se producen antes de los 70 años, mientras que en los países de rentas elevadas solo un 25% se registran a esa edad.[4] Las tendencias globales desfavorables en materia de patrones de alimentación, los altos índices de tabaquismo y la creciente incidencia de obesidad, diabetes e hipertensión están alimentando la carga de las enfermedades cardiovasculares. Durante décadas, el accidente cerebrovascular fue la causa predominante de muerte y discapacidad en los países del este de Asia debido a la elevada ingesta de sodio y a la hipertensión resultante, pero cambios recientes en la dieta, en los niveles de actividad física y en el hábito tabáquico han convertido las cardiopatías coronarias en una carga sanitaria equivalente o aún mayor en esa área geográfica.

FACTORES DE RIESGO PARA LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

FACTORES DE RIESGO CONFIRMADOS

Se han identificado para las enfermedades cardiovasculares diversos factores causales sobre la base de la fuerza y la consistencia de las asociaciones, la especificidad, la temporalidad y la plausibilidad biológica. Por otro lado, estos factores de riesgo establecidos explican en su mayoría el riesgo de un primer infarto de miocardio. Estudios de cohortes longitudinales demuestran que el 90% de las personas que sufren un infarto de miocardio presentaban al menos un factor de riesgo clínico establecido antes de su primer episodio, y que niveles adversos de nueve factores y conductas de riesgo son responsables, en conjunto, del 90% o más del riesgo de infarto de miocardio en hombres y mujeres, en personas más jóvenes y más ancianas, y en todas las regiones del mundo. Estos nueve factores de riesgo y comportamientos incluyen el tabaquismo (cap. 363), la elevada proporción de apolipoproteína B/apolipoproteína A1 (cap. 190), la hipertensión (cap. 64), la diabetes (cap. 210), la obesidad abdominal (cap. 201), los factores psicosociales, el menor consumo de frutas y verduras (cap. 13), la ingesta de alcohol (cap. 364) y la inactividad física (cap. 14). Muchos de los factores de riesgo confirmados tienden a agruparse en el síndrome metabólico, que se caracteriza por adiposidad abdominal, resistencia a la insulina, hiperglucemia, presión arterial elevada, niveles altos de triglicéridos y niveles bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL). Esta agregación de los factores de riesgo cardiovascular puede derivar en aumentos sinérgicos del riesgo de episodios.

La *edad* es el factor de riesgo más potente para el desarrollo de la mayoría de las enfermedades cardiovasculares, especialmente el ictus (cap. 376), la insuficiencia cardíaca (caps. 45 y 46) y la fibrilación auricular (cap. 52). La edad cronológica integra la exposición agregada de una persona a múltiples factores fisiológicos y ambientales sobre el sistema cardiovascular. En el adulto, la incidencia de enfermedades cardiovasculares se duplica, como poco, con cada década adicional de edad, hasta edades avanzadas, cuando la pesada carga de causas concurrentes de mortalidad (cap. 22) limita la progresión. Los nuevos métodos de evaluación de la edad biológica, en comparación con la edad cronológica, pueden conducir a una mejor evaluación del riesgo cardiovascular.[5]

La influencia del *sexo* de la persona sobre las enfermedades cardiovasculares es importante. Las mujeres tienden a desarrollar factores de riesgo más tarde en la vida que los hombres, y las tasas de incidencia de las enfermedades cardiovasculares en las mujeres van aproximadamente 10 años por detrás de las de los hombres. No se conoce con certeza la influencia exacta de las hormonas sexuales sobre estas tendencias debidas a la edad, pero se ha observado que, durante la transición menopáusica y después de ella, muchas mujeres desarrollan un empeoramiento de los niveles de factores de riesgo, especialmente en lo referente a lípidos, presión arterial, peso y resistencia a la insulina (cap. 222). El embarazo es una prueba de esfuerzo cardiovascular, y los resultados adversos del embarazo son marcadores de riesgo de futuras enfermedades cardiometabólicas.[6]

Se observan grandes disparidades en las enfermedades cardiovasculares según la *raza* o etnia *autoidentificada*, pero los factores de riesgo causales establecidos tienen efectos ampliamente similares en todos los grupos raciales y étnicos. La hipertensión tiende a mostrar una prevalencia más alta en personas con antepasados de origen africano, especialmente en entornos con ingesta elevada de sodio, y a mostrar una asociación algo más fuerte con episodios cardiovasculares, especialmente con insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular. En comparación con los blancos, los individuos de ascendencia asiática oriental y meridional tienen un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico, resistencia a la insulina y diabetes, con un índice de masa corporal general más bajo. Una proporción sustancial de las diferencias en los riesgos y resultados cardiovasculares observados entre razas y grupos étnicos puede atribuirse a las diferencias en los determinantes sociales de la salud (educación, posición socioeconómica, acceso a la atención sanitaria; cap. 4),[7] pero las diferencias raciales siguen existiendo después de considerar estos factores.[8]

Los niveles de *lípidos en sangre* (cap. 190), incluido el nivel total de colesterol sérico y sus subfracciones, en particular el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), tienen asociaciones significativas, continuas y graduadas con el riesgo de enfermedad coronaria. La exposición acumulada es más predictiva que cualquier medición aislada, los niveles elevados en etapas tempranas de la vida se asocian a un mayor riesgo[9] y una reducción más temprana de los niveles de lípidos tendrá un mayor beneficio absoluto.[10] En comparación, la asociación independiente y directa de lípidos sanguíneos con el accidente cerebrovascular y episodios de insuficiencia cardíaca es mucho más débil. Las partículas que contienen apolipoproteína B componen la subpoblación de partículas que contienen colesterol circulante, que representan la fracción de lipoproteínas aterógenas. Estas partículas se consideran elementos centrales en el inicio y el favorecimiento de la aterogenia, sobre la base de un volumen considerable de datos científicos, clínicos y epidemiológicos. Entre los adultos estadounidenses de 20 años o más, el 38,1% (o unos 94 millones) tienen niveles de colesterol total por encima del rango deseable

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

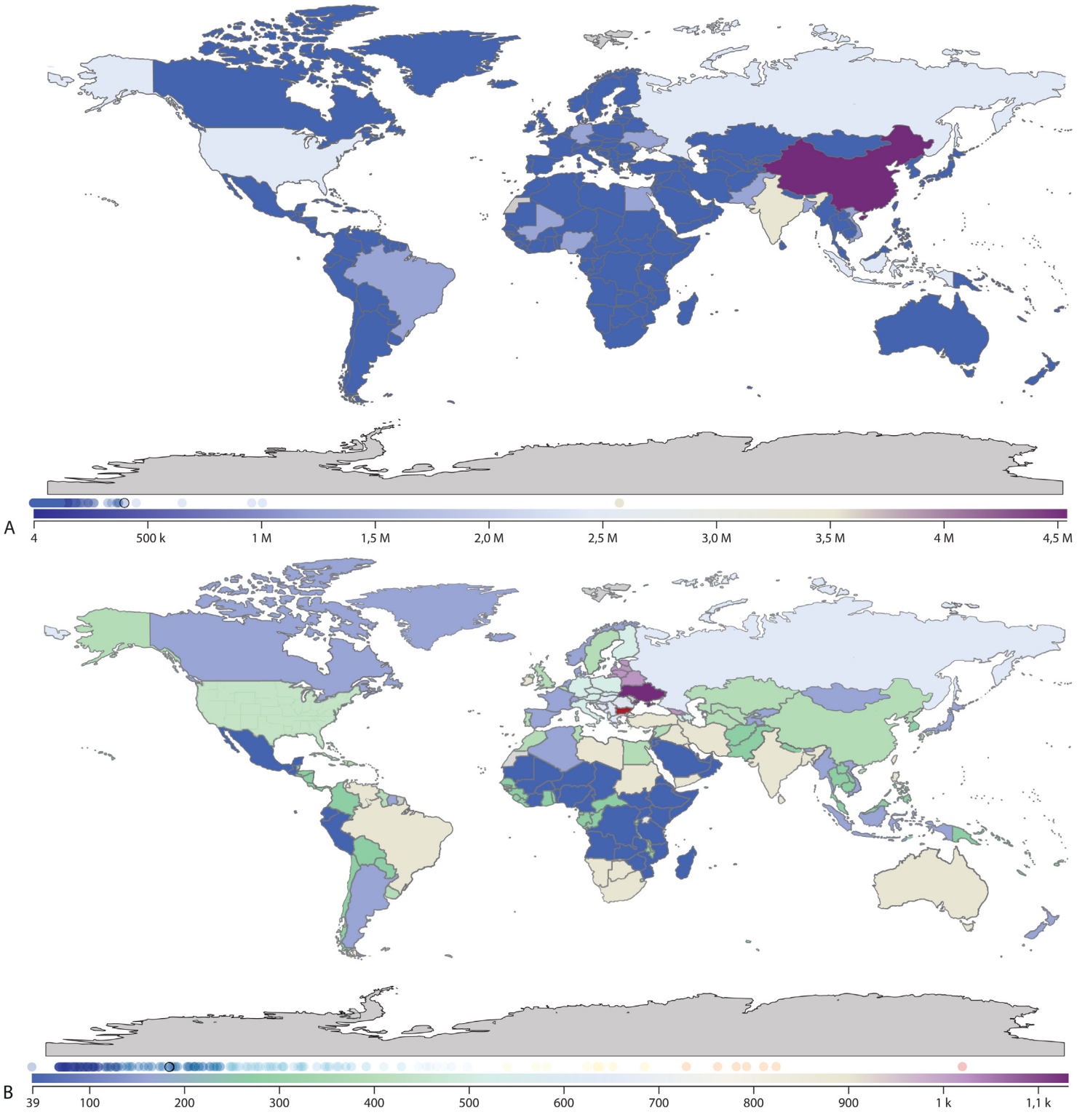

E-FIGURA 40-1. **Carga mundial de muertes por enfermedades cardiovasculares en 2019 en términos de muertes totales (A) y tasas de mortalidad por 100.000 habitantes (B).** (Datos y visualización tomados de Global Burden of Disease Study, https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/.)

de menos de 200 mg/dl y el 11,5% (28 millones) tienen niveles elevados iguales o superiores a 240 mg/dl. Los valores medios de colesterol total han caído de forma pronunciada en décadas recientes, debido a cambios en la composición de la dieta, pero también por el uso más extendido de medicamentos reductores de los niveles de lípidos. En los años setenta, las concentraciones medias de colesterol total eran de aproximadamente 220 mg/dl, mientras que en la actualidad se encuentran por debajo de los 200 mg/dl. Esta mejoría ha contribuido de manera importante a la caída de las tasas de muerte por causas coronarias en ese mismo período. Ensayos clínicos aleatorizados han tipificado inequívocamente al colesterol LDL (y a sus partículas portadoras) como agente causal de la cardiopatía coronaria, y los tratamientos reductores del colesterol LDL (cap. 190) son eficaces para reducir de manera significativa las tasas de cardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular.[A1,11]

La *presión arterial* (cap. 64) tiene una relación fuerte, continua e independiente con la aparición de la cardiopatía coronaria, el accidente cerebrovascular y episodios de insuficiencia cardíaca. En estudios llevados a cabo en todo el mundo en cerca de 1 millón de personas, el riesgo a cualquier edad y para todos los tipos de muerte por enfermedad cardiovascular se duplicaba por cada 20 mmHg que aumentaba la presión arterial sistólica y por cada 10 mmHg que aumentaba la presión arterial diastólica, comenzando por una presión arterial de 115/75 mmHg. En 2017, las directrices estadounidenses sobre la presión arterial rebajaron la definición de hipertensión a 130 mmHg sistólica o superior, u 80 mmHg diastólica o superior; según esta definición, casi la mitad de los adultos estadounidenses padecen hipertensión, y su prevalencia ha ido en aumento debido a la epidemia de obesidad. En EE. UU., las tasas de tratamiento y control estaban aumentando gradualmente antes de la pandemia de SARS-CoV-2, que provocó un descenso significativo.[12] La hipertensión presenta asociaciones relativas más fuertes con el accidente cerebrovascular y la insuficiencia cardíaca que con la cardiopatía coronaria, en parte debido a sus efectos sobre el remodelado miocárdico y cerebrovascular. El tratamiento eficaz de la hipertensión reduce el riesgo de accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y episodios de cardiopatía coronaria. Los datos actuales indican que un objetivo de menos de 120 mmHg sistólicos (con una presión sistólica promedio de 120-124 mmHg) reduce los episodios cardiovasculares y la mortalidad por todas las causas en relación con un objetivo inferior a 140 mmHg sistólicos, en pacientes sin insuficiencia cardíaca preexistente o diabetes.[13] Para los pacientes con diabetes, un objetivo inferior a 130 mmHg es razonable.[14]

El *tabaquismo* (cap. 363) es uno de los factores de riesgo más potentes de enfermedad cardiovascular. Tras el ajuste por otros factores de riesgo, el tabaquismo supone un riesgo 2 o 3 veces mayor para todas las manifestaciones de enfermedad cardiovascular, especialmente para cardiopatía coronaria y arteriopatía periférica. Por fortuna, la importante intervención de la sanidad pública en EE. UU. ha reducido la prevalencia del tabaquismo desde alrededor de un 45% en los años sesenta hasta algo menos de un 15% en la actualidad. La prevalencia del tabaquismo sigue siendo más alta en muchos países europeos y asiáticos, y su incremento continuado en algunas partes del mundo conduce a tendencias desfavorables en cuanto a morbilidad y mortalidad. Un extenso volumen de datos indica que la exposición ambiental al humo del tabaco en los no fumadores («fumadores pasivos») también aumenta considerablemente el riesgo de episodios cardiovasculares (cap. 363) y contribuye a la carga de enfermedad en la población. Asimismo, numerosos datos avalan los efectos beneficiosos del abandono del hábito tabáquico para reducir el riesgo de episodios coronarios y muerte.[15,16]

El *sobrepeso* y la *obesidad* han ido aumentando en EE. UU. y en todo el mundo. Antes de 1985, menos del 10% de los estadounidenses presentaban obesidad, definida por un índice de masa corporal de 30 kg/m^2 o superior. Ahora, sin embargo, aproximadamente el 70% (170 millones) de los adultos estadounidenses tienen sobrepeso o son obesos, con un 40% de obesos (cap. 201). El 35% (26 millones) de los niños estadounidenses de 2 a 19 años tienen sobrepeso o son obesos (cap. 201), con aproximadamente la mitad en cada estrato. Los importantes cambios sociales en cuanto a disponibilidad de alimento y contenido de la dieta, asociados a la disminución de la actividad física, han dado lugar a esta epidemia sin precedentes. Aunque el sobrepeso y la obesidad, en sí mismos, son en general débiles factores independientes predictivos de episodios cardiovasculares a corto plazo, son, sin embargo, importantes elementos favorecedores de presión arterial elevada, niveles altos de glucosa en sangre y perfiles adversos de lípidos, que contribuyen de forma importante a la incidencia de enfermedades cardiovasculares a corto y largo plazo. La existencia de una «paradoja de la obesidad», por la que algunas personas diagnosticadas de enfermedad cardiovascular con sobrepeso u obesidad viven más que las de peso normal, parece obedecer a un inicio más temprano de la enfermedad cardiovascular por el exceso de peso, con menor longevidad total y más tiempo transcurrido con la enfermedad.[17]

La *glucosa sanguínea* (cap. 210) y su marcador en sangre para niveles crónicos, la hemoglobina A_{1c}, muestran una asociación continua e independiente con episodios cardiovasculares.[18] Las personas con diabetes, diagnosticadas o no, corren un riesgo ajustado 2 o 3 veces mayor de sufrir episodios cardiovasculares que las personas sin diabetes, y presentan asimismo un riesgo considerablemente más alto de desarrollar enfermedad renal crónica (cap. 116). Mientras que la diabetes era relativamente infrecuente antes de la década de los ochenta, la epidemia de obesidad ha provocado un aumento espectacular de la prevalencia de la diabetes de tipo 2 y de los niveles alterados de glucosa en ayunas, denominados *prediabetes,* con un empeoramiento del control glucémico en EE. UU. en los últimos 20 años aproximadamente.[19] En la actualidad, en EE. UU., 26 millones de personas, que representan el 9,8% de todos los adultos, tienen diabetes diagnosticada, y otros 9,4 millones (alrededor del 3,7% de los adultos) padecen diabetes sin diagnosticar. En la actualidad, 92 millones de adultos más, es decir, cerca del 38% de los adultos, padecen prediabetes. La diabetes afecta de forma desproporcionada a grupos raciales y étnicos no blancos, como los indios americanos, los negros americanos, los asiáticos del sur, los asiáticos del este y los latinos, que parecen tener una mayor probabilidad de resistencia a la insulina con un índice de masa corporal más bajo, en proporciones mucho mayores que los blancos. Por desgracia, el estricto control de los niveles de glucosa en personas con diabetes no se ha asociado de forma consistente a reducciones importantes del riesgo de enfermedad cardiovascular macrovascular (cap. 210). Sin embargo, el tratamiento de la diabetes de tipo 2 con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 o agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón puede reducir el riesgo de episodios cardiovasculares (cap. 210).[A2,20]

Una *dieta inadecuada* (cap. 13) contribuye en gran medida a la obesidad, la diabetes, la hipertensión y la dislipidemia. Patrones saludables de alimentación hacen hincapié en una ingesta calórica más baja y se centran en el consumo de frutas y verduras, grasas saludables procedentes de frutos secos y del aceite de oliva, fuentes magras de proteína, como el pescado, y cereales integrales; en una ingesta reducida de sodio, y en un consumo limitado de alimentos procesados, grasas poco saludables y azúcares simples.[21] Este patrón alimentario es típico de la dieta mediterránea (v. fig. 13-1), que ha demostrado estar asociada a una menor incidencia de enfermedades cardiovasculares,[A3,A4] y del patrón alimentario similar DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) (v. tabla 13-4). El consumo de más sodio y menos potasio se asocia a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular,[22] y el uso de un sustituto de la sal (75% de cloruro sódico, 25% de cloruro potásico) en pacientes con antecedentes de ictus o mayores de 60 años e hipertensos puede reducir los episodios cardiovasculares y la muerte por cualquier causa.[A5] En comparación, no se ha demostrado de manera concluyente que los suplementos de vitaminas, minerales y ácidos grasos n-3, con independencia de la pauta alimentaria, reduzcan el riesgo cardiovascular,[A6,A7] incluso en diabéticos o pacientes con cardiopatía preexistente.[A8-A10]

La asociación entre el *alcohol* (cap. 364) y los episodios cardiovasculares es compleja. El consumo moderado de una ración de alcohol al día se asocia a un riesgo modestamente menor de enfermedad cardiovascular, pero es poco probable que esta asociación sea causal.[23] Sin embargo, a niveles más altos de ingesta, los riesgos de mortalidad total, hipertensión, ictus e insuficiencia cardíaca aumentan claramente. Aunque el consumo importante de alcohol y los patrones compulsivos relacionados se asocian a insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, la asociación del alcohol con la enfermedad cardiovascular ateroesclerótica está menos clara.

La *inactividad física* (cap. 14) y un *estilo de vida sedentario* son factores de riesgo significativos para las enfermedades cardiovasculares.[24] Las personas que no realizan ninguna actividad física corren mayor riesgo de sufrir episodios cardiovasculares. El riesgo es significativamente menor para las personas que realizan incluso una actividad física mínima, y los riesgos disminuyen aún más con mayores niveles de actividad, sobre todo en la medida en que contribuyen a una mayor forma física objetiva. La biología y los riesgos de una vida sedentaria pueden ir más allá de la mera ausencia de actividad física, porque un estilo de vida sedentario, valorado en función de las horas que pasa la persona frente al televisor o el ordenador, parece tener un efecto adverso independiente del tiempo que destina a la realización de actividad física.

Los *antecedentes familiares* constituyen, evidentemente, un importante factor de riesgo cardiovascular, independiente de otros factores de riesgo mensurables. Las variantes genéticas que influyen en los factores de riesgo cardiovascular a lo largo de la vida, como la presión arterial y los niveles de lípidos, afectan al riesgo a lo largo de la vida incluso más de lo que estimarían los estudios epidemiológicos o de intervención en adultos. No obstante, los niveles ideales de salud cardiovascular no parecen estar programados genéticamente. La heredabilidad de la salud cardiovascular ideal es inferior al 20%, lo que sugiere fuertes influencias ambientales y conductuales en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

NUEVOS MARCADORES DE RIESGO

Los *marcadores sanguíneos de inflamación* y *daño de órganos diana,* como la proteína C reactiva, la troponina de alta sensibilidad o los niveles de péptidos natriuréticos, han demostrado asociaciones significativas con los episodios cardiovasculares incidentes y recurrentes, independientemente de los factores de riesgo establecidos. Sin embargo, los marcadores inflamatorios han aportado muy poca utilidad adicional para la identificación de pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular. Las medidas del daño miocárdico en individuos aparentemente sanos parecen tener más utilidad clínica potencial.

Las *pruebas e imágenes cardíacas no invasivas* han demostrado su capacidad para detectar la enfermedad preclínica y guiar las decisiones farmacoterapéuticas preventivas apropiadas para los individuos de mayor riesgo o evitar la farmacoterapia en individuos que se cree que están en riesgo, pero no tienen pruebas de enfermedad preclínica. Por ejemplo, la evidencia electrocardiográfica de hipertrofia ventricular izquierda confiere un significativo exceso de riesgo de cardiopatía coronaria, muy por encima de la presencia de hipertensión y otros factores de riesgo. Niveles altos de calcificación coronaria en las pruebas de tomografía computarizada (TC) de corazón (cap. 44) o un mayor grosor íntima-media de la carótida medido mediante ecografía en modo B en dichas arterias predicen un riesgo más alto de futuros episodios cardiovasculares. Dado que estos marcadores por imagen detectan evidencia de verdaderas enfermedades de interés

subyacentes (es decir, hipertrofia ventricular izquierda o ateroesclerosis), en lugar de factores de riesgo inespecíficos, son más eficaces para la identificación de personas con alto riesgo de presentar nuevos episodios clínicos, como insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. De las modalidades disponibles, el cribado mediante TC de la calcificación de las arterias coronarias es el medio preferido y ampliamente disponible para detectar a los individuos con riesgo a corto plazo. Por ejemplo, personas asintomáticas con puntuaciones de calcio en la arteria coronaria de más de 100 unidades Agatston corren un riesgo relativo de episodio coronario entre 7 y 10 veces más alto que las personas sin calcificación coronaria, incluso después del ajuste para los principales factores de riesgo establecidos. La puntuación correspondiente al calcio coronario es la forma más eficaz y fiable de reclasificación del riesgo después de una valoración cuantitativa utilizando los factores de riesgo confirmados,[25] con la capacidad de reclasificar correctamente a las personas de bajo riesgo que, no obstante, padecerán un episodio cardiovascular, así como a las de alto riesgo que no lo harán.

Las *puntuaciones de riesgo poligénico,* que pueden cuantificar la variación genética en todo el genoma, han sido examinadas por su capacidad para predecir el riesgo por encima y más allá de los factores de riesgo clínicos tradicionales, medidos rutinariamente. Hasta la fecha, dichas puntuaciones han demostrado una capacidad estadísticamente significativa, pero clínicamente modesta, para añadir valor a la estratificación del riesgo cardiovascular en individuos de mediana y avanzada edad.[26,27]

VALORACIÓN DEL RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Estimación del riesgo a corto plazo

Niveles adversos de cualquier factor de riesgo o marcador de riesgo aislados se asocian a un riesgo elevado de sufrir nuevos episodios cardiovasculares. Por otro lado, los factores de riesgo adversos, al combinarse, se suman y en ocasiones son sinérgicos, incrementando el riesgo. Para mejorar la predicción de episodios cardiovasculares y proporcionar una valoración cuantitativa del riesgo se han desarrollado diversas puntuaciones o ecuaciones multivariables de riesgo, como las Pooled Cohort Equations.[28] La gran mayoría de las puntuaciones de riesgo disponibles se han centrado en la predicción del riesgo absoluto a 10 años; todas ellas incluyen esencialmente edad, sexo, hábito tabáquico, colesterol y presión arterial, y algunas de ellas consideran también la diabetes, los antecedentes familiares, el índice de masa corporal, el nivel socioeconómico o los nuevos biomarcadores. Los criterios de valoración de las distintas ecuaciones de riesgo han variado mucho, desde la predicción de muerte cardiovascular solamente hasta la predicción de episodios coronarios mayores, mortales o no, episodios ateroescleróticos importantes (coronariopatía y accidente cerebrovascular) o una amplia serie de episodios cardiovasculares (entre ellos, la insuficiencia cardíaca, la revascularización coronaria, la angina o la claudicación). Por ejemplo, el riesgo a 10 años para la enfermedad cardiovascular ateroesclerótica puede predecirse en hombres y mujeres de 50 años de acuerdo con el sexo, la raza y diferentes niveles de factores de riesgo (e-fig. 40-2), y los riesgos son llamativamente más altos al aumentar la carga del factor de riesgo.

Estimación del riesgo a lo largo de la vida

A pesar del uso extendido de las estimaciones de riesgo a 10 años para orientar las estrategias de prevención, este enfoque tiene importantes limitaciones. Por ejemplo, una consecuencia del peso sustancial de la edad en las ecuaciones de riesgo a 10 años es que los hombres y las mujeres más jóvenes, incluso con una importante carga de factores de riesgo, no tienden a correr un riesgo alto a corto plazo. Cuando se aplican los umbrales de tratamiento a estimaciones de riesgo cuantitativas para establecer directrices clínicas, los hombres menores de 50 años y las mujeres menores de 60 no suelen superar esos umbrales. Por consiguiente, recientes directrices han considerado horizontes de riesgo más amplios, como son 30 años del resto de la vida de la persona. Los factores de riesgo establecidos se asocian a los riesgos de enfermedad cardiovascular a lo largo de la vida del individuo, aunque la naturaleza de las relaciones difiere en ocasiones de las asociaciones a corto plazo, debido a riesgos concurrentes. Por ejemplo, el tabaquismo es un fuerte factor de riesgo de episodios cardiovasculares a corto plazo, pero es un factor discriminante más débil de riesgo de episodios cardiovasculares a lo largo de toda la vida, debido al riesgo simultáneo e importante de muerte por cáncer, que limita el riesgo de enfermedad cardiovascular entre los fumadores cuando se tiene en cuenta toda la vida de la persona. En consecuencia, las estimaciones del riesgo a lo largo de la vida pueden mejorar la comunicación para los pacientes individuales, pero es menos seguro cómo deben utilizarse en la toma de decisiones relativas a la instauración de un tratamiento farmacológico preventivo en individuos más jóvenes.

PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Dado que los pacientes con enfermedades cardiovasculares prevalentes son los de mayor riesgo, las intervenciones preventivas, como las modificaciones del estilo de vida y la terapia farmacológica para reducir el riesgo, son más eficaces y rentables cuando se utilizan como terapia para la prevención secundaria de eventos recurrentes o de complicaciones como la insuficiencia cardíaca. Algunos ejemplos de modificación intensiva del estilo de vida y de terapias de eficacia probada son la rehabilitación cardíaca, la terapia antiagregante plaquetaria, la terapia para reducir el colesterol LDL, los medicamentos antihipertensivos, los antagonistas de los receptores mineralocorticoides y ciertas clases de medicamentos para la diabetes, así como los dispositivos implantables que pueden prevenir complicaciones como las arritmias ventriculares mortales (cap. 54).

En lo referente a la prevención primaria, los casos asintomáticos pueden encontrarse en situación de riesgo por antecedentes familiares heredados de enfermedad cardiovascular prematura, por uno o más factores de riesgo considerablemente alto o por múltiples factores de riesgo moderadamente alto. El ácido acetilsalicílico no tiene ningún beneficio neto sobre el placebo en los ancianos sanos, en los que de hecho reduce la supervivencia sin discapacidad y la supervivencia global,[A11,A12,29] sin reducir significativamente el riesgo de enfermedad cardiovascular.[A13] Incluso en pacientes con diabetes o riesgo moderado de enfermedad cardiovascular, los eventuales beneficios en la prevención de futuros episodios cardiovasculares son neutralizados por los efectos secundarios del ácido acetilsalicílico.[A14-A16]

El actual paradigma de prevención primaria consiste en adaptar los esfuerzos de prevención al riesgo absoluto del paciente.[A17] Se recomiendan para todas las personas las pertinentes intervenciones sobre el estilo de vida (p. ej., abandono del hábito tabáquico, pérdida de peso, modificación de la dieta), mientras que la terapia farmacológica está recomendada solo en casos en los que cabe esperar que los efectos beneficiosos absolutos superen cualquier posible efecto farmacológico adverso y en los que la relación coste-beneficio sea favorable. En entornos desatendidos o con recursos limitados, las fórmulas de polipíldoras que contienen una estatina más varios medicamentos hipotensores en una sola píldora, con o sin ácido acetilsalicílico, han resultado eficaces para reducir los niveles de lípidos, la presión arterial[A18] e incluso los principales acontecimientos cardiovasculares[A19-A21] en comparación con el placebo o la atención habitual. Sin embargo, el tratamiento que restablece niveles óptimos de factores de riesgo no implica que el caso tratado vaya a tener las bajas tasas de incidencia observadas en las personas que han mantenido factores de riesgo óptimos siendo adultos jóvenes y ya en la mediana edad. En consecuencia, un concepto cada vez más importante es la *prevención primordial,* que es la prevención, en primer lugar, del desarrollo de factores de riesgo. La prevención primordial requiere centrarse en conductas de salud que previenen el desarrollo de dislipidemia, diabetes e hipertensión, así como en estrategias dirigidas a la población y orientadas a crear un ambiente propicio para conductas saludables. Las aplicaciones de móviles pueden ayudar en el automanejo, crítico en este contexto.[29]

SALUD CARDIOVASCULAR: UN NUEVO PARADIGMA

Además de reanudar el descenso de las tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares e ictus en EE. UU., un objetivo más reciente es promover la salud cardiovascular en los individuos y la población, vigilarla a lo largo del tiempo y mejorarla mediante una acción concertada. Dentro del concepto de salud cardiovascular es esencial la observación de niveles óptimos de siete conductas y factores (tabla 40-1) que se asocian a la salud cardiovascular ideal. A pesar de que alrededor del 40% de los estadounidenses adultos consideran que gozan de una salud cardiovascular ideal, menos del 1% mantienen esos siete parámetros en niveles ideales, principalmente debido a una dieta de mala calidad. Las personas que se mantienen en niveles altos de salud cardiovascular desde la juventud hasta la mediana edad muestran resultados muy favorables desde la mediana edad hasta edades avanzadas,[30] consistentes en longevidad considerablemente mayor; mejor calidad de vida; incidencia sustancialmente más baja de episodios de enfermedad cardiovascular, de desenlace mortal o no; menor incidencia de otras enfermedades crónicas del envejecimiento, entre ellas cáncer, demencia y tromboembolia venosa; menor carga de ateroesclerosis subclínica (p. ej., grosor íntima-media de la carótida, calcificación de arteria coronaria); niveles más altos de función cognitiva a edades medias y avanzadas, y reducción de los costes de atención médica. Estos resultados se observan en todos los segmentos de la población, así como en todas las edades y en ambos sexos.

Las personas que siguen un estilo de vida saludable desde que son adultos jóvenes hasta la mediana edad conservarán la salud cardiovascular ideal con una probabilidad mucho mayor que las personas sin ningún propósito a este respecto: el 60% del primer grupo frente al 3% del segundo mantuvieron factores de salud cardiovascular ideal en la mediana edad. La promoción de la salud cardiovascular representa, así pues, un paradigma de primera importancia y una gran oportunidad en las iniciativas de salud pública. Si incluso el 50% de los adultos estadounidenses pudieran conservar una salud cardiovascular ideal hasta la mediana edad, se evitarían unos 900.000 episodios al año.[31]

FUTURO DE LA EPIDEMIOLOGÍA CARDIOVASCULAR

Décadas de éxitos de investigación en epidemiología observacional siguen proporcionando nuevos datos referentes a marcadores de riesgo y tendencias en el terreno de las enfermedades cardiovasculares, así como en relación con la influencia de la exposición en el útero materno y en las primeras etapas de la vida sobre el curso vital de las enfermedades cardiovasculares. Entre las nuevas técnicas utilizadas para valorar la exposición ambiental y comportamental, la fisiología, el estado de salud y los precursores de enfermedad se encuentran la epigenética, la proteómica, la metabolómica y las técnicas de imagen de alta resolución. Con estos recursos, la investigación epidemiológica ha avanzado, mejorando la tipificación del ciclo vital de las enfermedades cardiovasculares, en personas y poblaciones vivas, y el conocimiento de la compleja interacción de genes y entorno. Por ejemplo, los estudios de los genotipos de los individuos situados en los extremos de la distribución de los niveles de colesterol LDL condujeron al descubrimiento de polimorfismos en el gen de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 *(PCSK9)*. Aunque estos polimorfismos son poco frecuentes, las mutaciones específicas *missense* y *nonsense* en hombres y mujeres blancos y negros se asocian a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

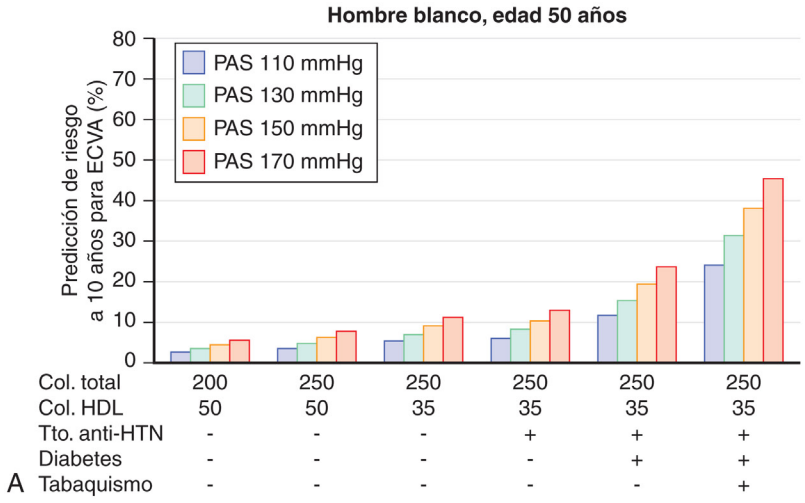

A

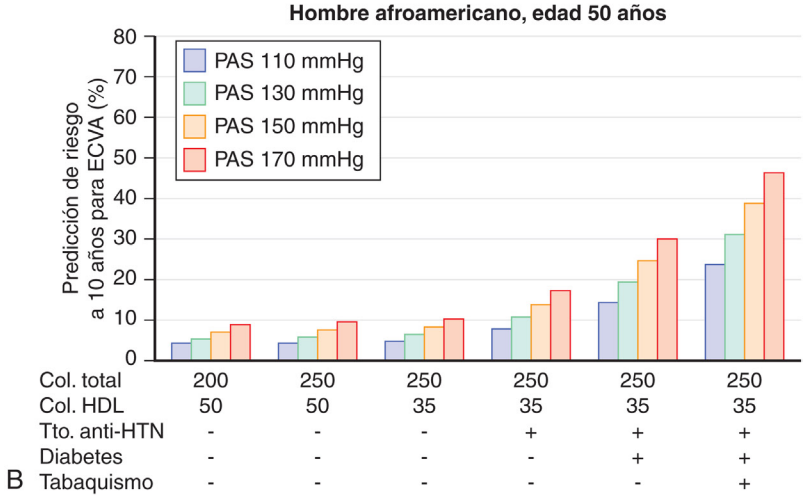

B

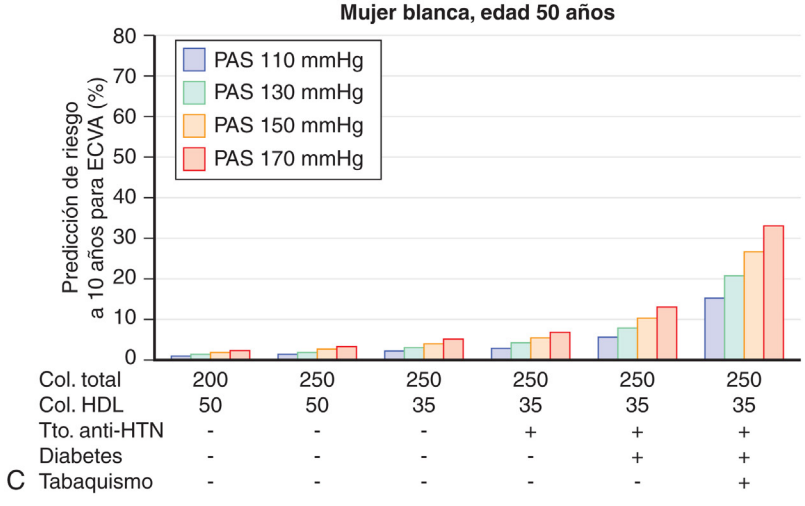

C

E-FIGURA 40-2. **Predicción del riesgo a 10 años para enfermedades cardiovasculares ateroescleróticas, entre ellas cardiopatía coronaria mortal, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular, mortal o no, en función de los niveles del factor de riesgo elegido en un hombre afroamericano de 50 años (A), un hombre blanco (B), una mujer blanca (C) o una mujer afroamericana (D).** (Los riesgos previstos se derivan de las ecuaciones de cohortes agrupadas utilizadas en Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC /AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2019;140:e596-e646.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

D

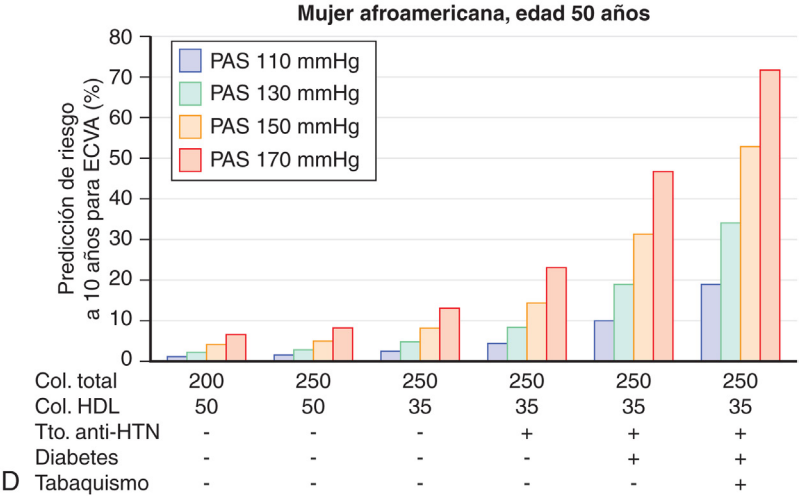

E-FIGURA 40-2. ***(cont.)***

TABLA 40-1 DEFINICIONES DE SALUD CARDIOVASCULAR DEFICIENTE, INTERMEDIA E IDEAL PARA SIETE PARÁMETROS EN ADULTOS Y NIÑOS

PARÁMETRO	DEFICIENTE	INTERMEDIA	IDEAL
TABAQUISMO ACTUAL			
Adultos	Sí	Anterior ≤ 12 meses	Nunca o lo dejó > 12 meses
Niños	Probado en los últimos 30 días	–	Nunca lo intentó; nunca fumó un cigarrillo entero
ÍNDICE DE MASA CORPORAL			
Adultos	30 kg/m^2	25-29,9 kg/m^2	< 25 kg/m^2
Niños	> 95 percentil	85-95 percentil	< 85 percentil
ACTIVIDAD FÍSICA			
Adultos	Ninguno	1-149 min de actividad moderada o 1-74 min de actividad vigorosa a la semana	≥ 150 min de actividad moderada o ≥ 75 min de actividad vigorosa a la semana
Niños	Ninguno	1-59 min de actividad moderada o vigorosa al día	≥ 60 min de actividad moderada o vigorosa al día
PUNTUACIÓN DE UNA DIETA SANA*			
Adultos	Cumple 0-1 componentes	Cumple 2-3 componentes	Cumple 4-5 componentes
Niños	Cumple 0-1 componentes	Cumple 2-3 componentes	Cumple 4-5 componentes
COLESTEROL TOTAL			
Adultos	≥ 240 mg/dl	200-239 mg/dl o tratado hasta el objetivo	< 200 mg/dl sin tratar
Niños	≥ 200 mg/dl	170-199 mg/dl	< 170 mg/dl sin tratar
PRESIÓN ARTERIAL			
Adultos	PAS ≥ 140 o PAD ≥ 90 mmHg	PAS 120-139 o PAD 80-89 mmHg o tratados hasta el objetivo	< 120/< 80 mmHg sin tratar
Niños	> percentil 95	Percentil 90-95 o PAS ≥ 120 o PAD ≥ 80 mmHg	< percentil 90 sin tratar
GLUCOSA EN AYUNAS			
Adultos	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl o tratado hasta el objetivo	< 100 mg/dl sin tratar
Niños	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl o tratado hasta el objetivo	< 100 mg/dl sin tratar

*La puntuación de una dieta sana consta de cinco componentes, que incluyen baja ingesta de sodio, bajo consumo de bebidas con edulcorantes y alto consumo de frutas/verduras, pescado y cereales integrales.
PAD, presión arterial diastólica; PAS, presión arterial sistólica.
Adaptado de Coorey GM, Neubeck L, Mulley J, et al. Effectiveness, acceptability and usefulness of mobile applications for cardiovascular disease self-management: systematic review with meta-synthesis of quantitative and qualitative data. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25:505-521.

niveles significativamente más bajos de colesterol LDL a lo largo de la vida y a riesgos sustancialmente menores de enfermedad coronaria a lo largo de la vida. Desde entonces, la *PCSK9* se ha convertido en una diana terapéutica establecida para reducir el riesgo cardiovascular ateroesclerótico. Otros genes descubiertos a través de investigaciones de epidemiología genética, como el gen similar a la angiopoyetina 3 *(ANGPTL3)*, también se están convirtiendo rápidamente en dianas terapéuticas.[A22]

Un segundo foco emergente en la investigación epidemiológica cardiovascular ha sido el estudio de los efectos de las actuaciones de salud pública y política social sobre las poblaciones. Por ejemplo, diversos estudios han demostrado importantes reducciones del número de hospitalizaciones por infarto agudo de miocardio registradas después del inicio de la prohibición de fumar en sitios cerrados. Estudios de modelos han recogido datos de numerosas fuentes epidemiológicas y han puesto de manifiesto que entre un 50 y un 75% de las reducciones en las tasas de mortalidad por causas coronarias en países occidentales son atribuibles a cambios en los niveles de factores de riesgo en la población, a pesar de que dicha tendencia está viéndose contrarrestada por un reciente empeoramiento de la prevalencia de obesidad y diabetes; el porcentaje restante es atribuible probablemente a avances en los tratamientos médicos y quirúrgicos. La disponibilidad generalizada de historias clínicas electrónicas y las tecnologías de dispositivos portátiles ofrecen un futuro prometedor para los estudios de epidemiología cardiovascular en segmentos cada vez más amplios y definidos de la población.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Sabatine MS, Wiviott SD, Kyung AI, et al. Efficacy and safety of further lowering of low-density lipoprotein cholesterol in patients starting with very low levels: a meta-analysis. *JAMA Cardiology*. 2018;3:823-8.
A2. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021;372 m4573.
A3. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med*. 2018;378:e1-e14.
A4. Delgado-Lista J, Alcala-Diaz JF, Torres-Peña JD, et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2022;399:1876-85.
A5. Neal B, Wu Y, Feng X, et al. Effect of salt substitution on cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2021;385:1067-77.
A6. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019;380:33-44.
A7. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:23-32.
A8. Aung T, Halsey J, Kromhout D, et al. Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: meta-analysis of 10 trials involving 77917 individuals. *JAMA Cardiol*. 2018;3:225-34.
A9. Kalstad AA, Myhre PL, Laake K, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in elderly patients after myocardial infarction: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2021;143:528-39.
A10. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:2268-80.
A11. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379:1499-508.
A12. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379:1519-28.
A13. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379:1509-18.
A14. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Perdue LA, et al. Aspirin use to prevent cardiovascular disease and colorectal cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2022;327:1585-97.
A15. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379:1529-39.
A16. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392:1036-46.
A17. O'Connor EA, Evans CV, Rushkin MC, et al. Behavioral counseling to promote a healthy diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults with cardiovascular risk factors: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2020;324:2076-94.
A18. Muñoz D, Uzoije P, Reynolds C, et al. Polypill for cardiovascular disease prevention in an underserved population. *N Engl J Med*. 2019;381:1114-23.
A19. Roshandel G, Khoshnia M, Poustchi H, et al. Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): a pragmatic, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2019;394:672-83.
A20. Yusuf S, Joseph P, Dans A, et al. Polypill with or without aspirin in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2021;384:216-28.
A21. Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet*. 2021;398:1133-46.
A22. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383:711-20.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart disease and stroke statistics—2022 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145:e153-639.
2. Shah NS, Lloyd-Jones DM, O'Flaherty M, et al. Trends in cardiometabolic mortality in the United States, 1999-2017. *JAMA*. 2019;322:780-2.
3. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2982-3021.
4. Zou Z, Cini K, Dong B, et al. Time trends in cardiovascular disease mortality across the BRICS: an age-period-cohort analysis of key nations with emerging economies using the Global Burden of Disease Study 2017. *Circulation*. 2020;141:790-9.
5. Hamczyk MR, Nevado RM, Barettino A, et al. Biological versus chronological aging: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:919-30.
6. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, et al. Adverse pregnancy outcomes and cardiovascular disease risk: unique opportunities for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation*. 2021;143:e902-16.
7. Khan SU, Javed Z, Lone AN, et al. Social vulnerability and premature cardiovascular mortality among US counties, 2014 to 2018. *Circulation*. 2021;144:1272-9.
8. He J, Zhu Z, Bundy JD, et al. Trends in cardiovascular risk factors in US adults by race and ethnicity and socioeconomic status, 1999-2018. *JAMA*. 2021;326:1286-98.
9. Domanski MJ, Tian X, Wu CO, et al. Time course of LDL cholesterol exposure and cardiovascular disease event risk. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1507-16.
10. Pencina MJ, Pencina KM, Lloyd-Jones D, et al. The expected 30-year benefits of early versus delayed primary prevention of cardiovascular disease by lipid lowering. *Circulation*. 2020;142:827-37.
11. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139:e1082-143.
12. Chamberlain AM, Cooper-deHoff RM, Fontil V, et al. Disruption in blood pressure control with the COVID-19 pandemic: a study of 24 US health systems in the PCORnet Blood Pressure Control Laboratory. November 13, 2021. https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9349/presentation/18154. Accessed March 29, 2023.
13. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2199-269.
14. de Boer IH, Bakris G, Cannon CP. Individualizing blood pressure targets for people with diabetes and hypertension: comparing the ADA and the ACC/AHA recommendations. *JAMA*. 2018;319:1319-20.
15. Jeong S-M, Jeon KH, Shin DW, et al. Smoking cessation, but not reduction, reduces cardiovascular disease incidence. *Eur Heart J*. 2021;42:4141-53.
16. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140:e596-646.
17. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol*. 2018;3:280-7.
18. Jenkins DJA, Dehghan M, Mente A, et al. Glycemic index, glycemic load, and cardiovascular disease and mortality. *N Engl J Med*. 2021;384:1312-22.
19. Fang M, Wang D, Coresh J, et al. Trends in diabetes treatment and control in U.S. adults, 1999-2018. *N Engl J Med*. 2021;384:2219-28.
20. Kalyani RR. Glucose-lowering drugs to reduce cardiovascular risk in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;384:1248-60.
21. Lichtenstein AH, Appel LJ, Vadiveloo M, et al. 2021 Dietary Guidance to Improve Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144:e472-87.
22. Ma Y, He FJ, Sun Q, et al. 24-Hour urinary sodium and potassium excretion and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2022;386:252-63.
23. Biddinger KJ, Emdin CA, Haas ME, et al. Association of habitual alcohol intake with risk of cardiovascular disease. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e223849.
24. Tucker WJ, Fegers-Wustrow I, Halle M, et al. Exercise for primary and secondary prevention of cardiovascular disease: JACC focus seminar 1/4. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:1091-106.
25. Erbel R, Lehmann N, Schramm S, et al. Diagnostic cardiac CT for the improvement of cardiovascular event prediction—twenty-year results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Dtsch Arztebl Int*. 2023;120:25-32.
26. Elliott J, Bodinier B, Bond TA, et al. Predictive accuracy of a polygenic risk score-enhanced prediction model vs a clinical risk score for coronary artery disease. *JAMA*. 2020;323:636-45.
27. Christiansen MK, Nyegaard M, Jensen HK. Polygenic risk scores in coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol*. 2023;38:39-46.
28. American College of Cardiology. ASCVD risk estimator plus. http://tools.acc.org/ascvd-risk-estimator-plus/#!/calculate/estimate/. Accessed March 29, 2023.
29. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Aspirin use to prevent cardiovascular disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2022;327:1577-84.
30. Perak AM, Ning H, Khan SS, et al. Associations of late adolescent or young adult cardiovascular health with premature cardiovascular disease and mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2695-707.
31. Bundy JD, Zhu Z, Ning H, et al. Estimated impact of achieving optimal cardiovascular health among US adults on cardiovascular disease events. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e019681.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

41 FUNCIÓN CARDÍACA Y CIRCULATORIA

ANDREW R. MARKS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

El corazón tiene la gigantesca tarea de bombear cantidades suficientes de sangre para satisfacer sus propias demandas metabólicas y las de los demás órganos. Es el único órgano que causa la muerte si deja de funcionar durante solo unos minutos. El corazón cumple continuamente con su función fisiológica mediante diversas funciones eléctricas, contráctiles y estructurales que controlan el flujo de sangre a los órganos.

ESTRUCTURA DEL CORAZÓN

DESARROLLO CARDÍACO

En los seres humanos se forma un tubo cardíaco lineal a partir de la cresta cardíaca primaria, entre los días 21 y 23 de la gestación. El tubo cardíaco se pliega y se forman las trabéculas del ventrículo el día 26 de la gestación (e-fig. 41-1). En la semana 6 se cierra la comunicación interventricular del embrión, seguido de un engrosamiento y remodelado de las paredes ventriculares en el primer trimestre. Al final de la semana 7 la parte esencial del desarrollo cardíaco ha concluido, aunque el corazón sigue aumentando de tamaño durante toda la gestación.

CÉLULAS ELÉCTRICAS

El corazón es una bomba muscular controlada por descargas eléctricas periódicas de miocitos especializados del sistema de conducción (cap. 48). La base molecular de la actividad eléctrica del corazón es la activación de canales de conducción de iones específicos (fig. 41-1). La activación e inactivación coordinadas de los canales iónicos cardíacos regulan el potencial de membrana de las células cardíacas, lo que origina una secuencia de despolarización rápida, seguida por repolarización. Esta actividad eléctrica, que se manifiesta en la superficie del cuerpo en el electrocardiograma (ECG), se conoce como potencial de acción, y es responsable de la activación de la contracción del músculo cardíaco. A la frecuencia cardíaca habitual de 70 latidos/min, el corazón late aproximadamente 100.000 veces al día, o 37 millones de veces al año, lo que corresponde a 3.000 millones de latidos en una vida de 80 años de duración. Si la señal no se propaga por el corazón (p. ej., bloqueo cardíaco) o si adopta ritmos anómalos (arritmias) demasiado lentos (bradicardia) o demasiado rápidos (taquicardia), se puede producir la muerte (cap. 49). Hay estudios que indican que las arritmias cardíacas pueden ser generadas por escape de calcio en los miocardiocitos, lo que indica un posible nuevo objetivo terapéutico para una nueva generación de antiarrítmicos.

CANALES IÓNICOS

Los canales de sodio, potasio y calcio determinan la actividad eléctrica del corazón abriéndose y cerrándose con una elaborada coreografía que determina el potencial de acción del corazón. La regulación eléctrica del corazón, que se refleja en las concentraciones relativas de los iones dentro y fuera de los miocitos cardíacos, determina las cinco fases del potencial de acción (cap. 48). El potencial de acción se inicia cuando la apertura de los canales de sodio permite la entrada rápida de sodio (fase 0) en el sentido de su gradiente de concentración (≈145 mmol fuera de la célula del músculo cardíaco y ≈10 mmol dentro). Tras un breve período de repolarización temprana debido a la activación de los canales de potasio (fase 1), la entrada rápida de sodio despolariza la célula, lo que activa los canales de calcio y la entrada de calcio (fase 2) en el sentido de su gradiente de concentración (≈3 mmol fuera, ≈100 nmol dentro). Esta entrada de calcio desencadena el par de excitación-contracción, cuyo resultado es el bombeo por el corazón. Entonces se abren los canales de potasio y se produce la repolarización (fase 3), al salir el potasio de la célula en el sentido de su gradiente de concentración (≈4 mmol fuera, ≈135 mmol dentro). El potencial de membrana recupera el nivel de reposo de unos −90 mV (fase 4). La mutación en los genes que codifican los canales iónicos se ha asociado a formas hereditarias de arritmias ventriculares y auriculares (caps. 52 y 53).

SISTEMA DE CONDUCCIÓN

Las células marcapaso especializadas del nódulo sinoauricular (fig. 41-2) tienen potenciales de reposo ligeramente superiores (menos negativos) y se despolarizan gradualmente durante la fase 5, debido a la actividad de los canales de potasio y de calcio y de los canales modulados por nucleótidos cíclicos y activados por la hiperpolarización, que son responsables de una pequeña corriente de entrada (despolarizante). En el corazón normal, las células marcapaso son las primeras que se despolarizan, y desencadenan la ulterior despolarización de las células de las fibras de conducción especializada que propagan la señal eléctrica por todo el músculo cardíaco de forma muy uniforme e integrada. La activación eléctrica (despolarización) que se disemina por la aurícula hasta el nódulo auriculoventricular (AV) se refleja en la onda P del ECG (cap. 42). La ralentización de la conducción en el nódulo AV es responsable del intervalo PR del ECG. Después de atravesar el nódulo AV, la señal de despolarización entra en el haz de His, en el que la conducción es rápida. El haz de His se divide en sus ramas derecha e izquierda, que transportan las señales de despolarización a los ventrículos y son responsables del complejo QRS en el ECG. La repolarización se representa mediante el segmento ST y las ondas T y U del ECG.

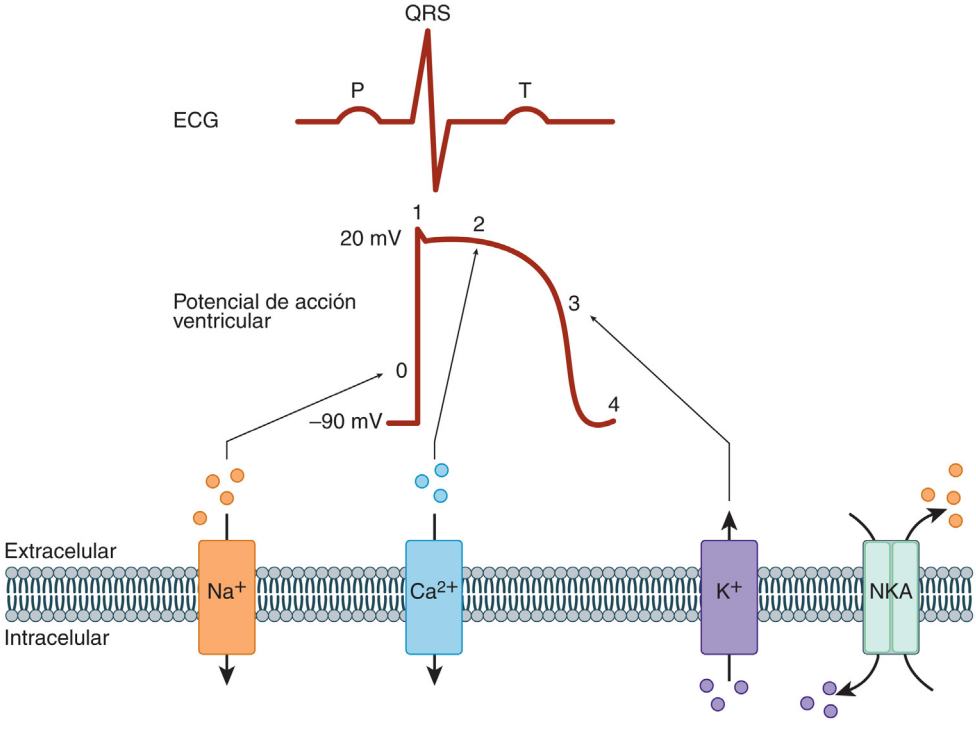

FIGURA 41-1. Potencial de acción cardíaco y canales iónicos. La contracción del miocardio comienza cuando se abren los canales de sodio y los iones de sodio, que tienen carga positiva, entran en la célula y producen la despolarización de la membrana (fase 0). En las fases 1, 2 y 3 los iones de calcio entran en la célula por los canales de calcio de tipo L, mientras que el potasio sale de la célula por los canales de potasio dependientes del voltaje. Estas tres fases corresponden a la contracción del miocardio, que a su vez se corresponde con el complejo QRS en el electrocardiograma de superficie (ECG). La trifosfatasa de adenosina de sodio y potasio (NKA) colabora para que el sistema recupere el estado de reposo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

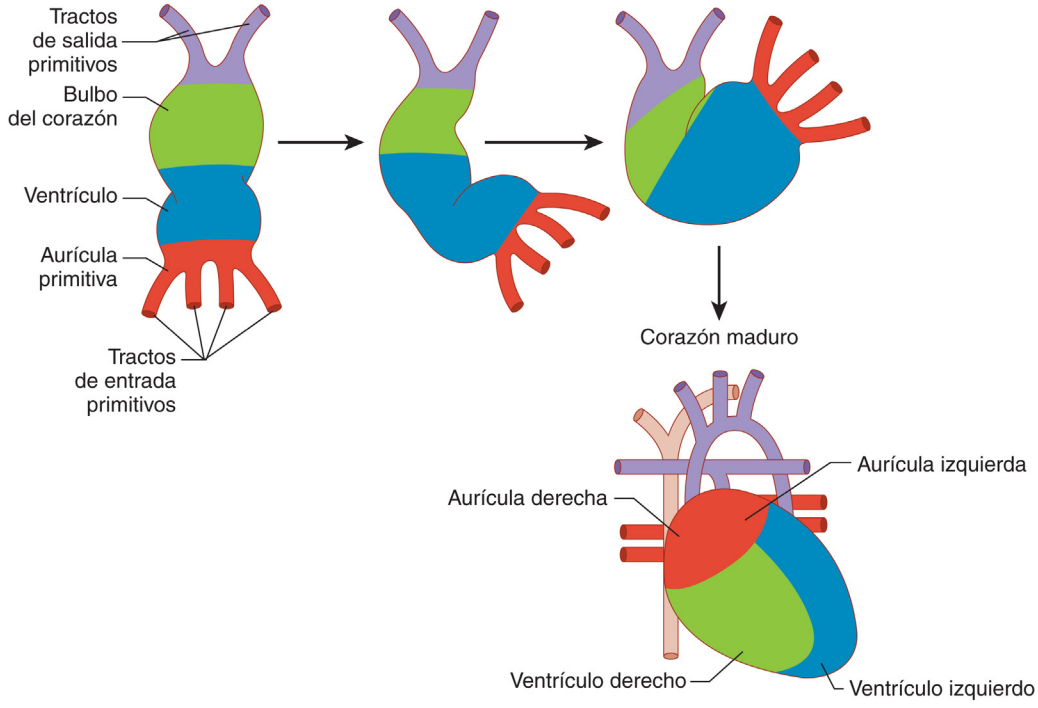

E-FIGURA 41-1. Plegado del tubo cardíaco durante el desarrollo. Los tractos de salida primitivos se desarrollan en la arteria pulmonar y la aorta. Las aurículas izquierda y derecha, junto con las venas pulmonares y la vena cava superior e inferior, surgen de los tractos de entrada primitivos. El área cubierta por el bulbo del corazón y el ventrículo contribuye al desarrollo de los ventrículos izquierdo y derecho.

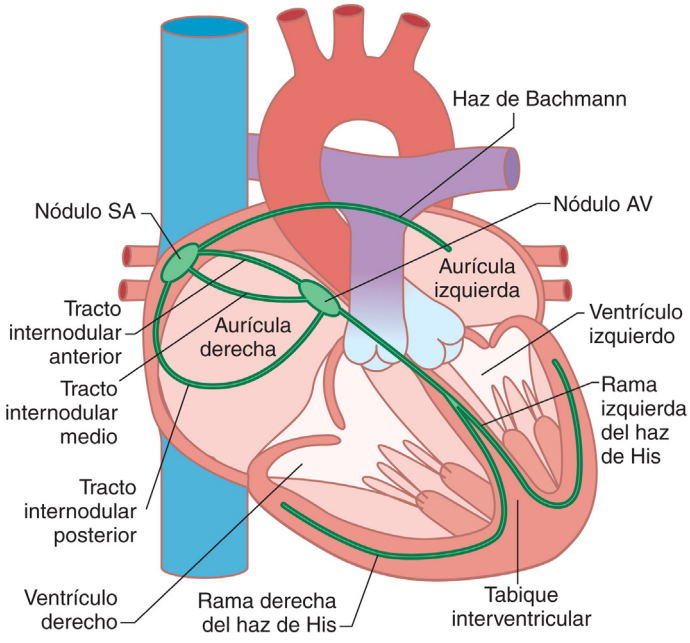

FIGURA 41-2. Anatomía del corazón. La anatomía del corazón comprende componentes eléctricos y estructurales. El impulso eléctrico que dirige la contracción cardíaca se origina en el nódulo sinoauricular (SA) y se transmite rápidamente por la aurícula, por medio de vías de conducción especializadas. Los impulsos convergen en el nódulo auriculoventricular (AV) donde, tras una breve pausa, se transmiten rápidamente a los ventrículos por medio del haz de His, que está formado por células de Purkinje especializadas. La sangre pasa de las aurículas a los ventrículos a través de las válvulas tricúspide y mitral durante la diástole. En la sístole, la sangre de los ventrículos se bombea a la arteria pulmonar y a la aorta, a través de las válvulas pulmonar y aórtica, respectivamente.

CÉLULAS CONTRÁCTILES

El músculo cardíaco se compone de miles de millones de células individuales, que se denominan miocardiocitos y que contienen la elaborada maquinaria que se precisa para la contracción coordinada que bombea la sangre. Cada miocardiocito está conectado con sus vecinos por medio de uniones especializadas que les permiten actuar como una sola unidad contráctil.

Los miocardiocitos están llenos de proteínas contráctiles especializadas dispuestas en unidades altamente reguladas, denominadas sarcómeros, que aportan a los músculos patrones característicos llamados estrías (e-fig. 41-2). En consecuencia, al igual que le sucede al músculo esquelético, el músculo cardíaco se denomina estriado, para diferenciarlo del músculo liso, constituyente de la vasculatura y de otros órganos como vejiga, útero y estómago. Los miocardiocitos también cuentan con mitocondrias, que proporcionan la energía (trifosfato de adenosina [ATP]) necesaria para alimentar las contracciones (sístoles) y las relajaciones (diástoles).

ULTRAESTRUCTURA

La unidad básica del sistema de contracción es el sarcómero, que se define desde el punto de vista anatómico como la distancia entre dos líneas Z, en las que se anclan filamentos delgados compuestos por actina, tropomiosina y troponina. Estos filamentos se deslizan sobre los filamentos gruesos (compuestos por miosina y titina) para acortar la longitud del sarcómero, proceso en el que interviene el calcio. Las mutaciones en los genes que codifican las proteínas contráctiles se han relacionado con miocardiopatías dilatadas e hipertróficas (cap. 47).[1,2] Las proteínas contráctiles están rodeadas por una membrana rellena de calcio, que se denomina retículo sarcoplásmico. El retículo sarcoplásmico forma asociaciones especializadas con los túbulos transversos, que son invaginaciones de la membrana plasmática que contienen canales de calcio sincronizados con el voltaje. Cuando el músculo se activa por la despolarización de su membrana, su señal eléctrica viaja a la profundidad del músculo a través de los túbulos transversos. En el interior del músculo, la señal de despolarización eléctrica activa los canales sincronizados con el voltaje, que se abren para permitir que entre una pequeña cantidad de calcio en los miocitos. Esta entrada de calcio activa a su vez el receptor de rianodina de tipo 2 (RyR2) (canales de liberación de calcio) del retículo sarcoplásmico. Los canales RyR2 se abren y liberan calcio del retículo sarcoplásmico suficiente para multiplicar por 10 su concentración en el mioplasma. Como resultado, el calcio se une a la troponina C de los filamentos delgados e induce un cambio de conformación que permite el entrecruzamiento entre la actina y la miosina, lo que produce el deslizamiento de los filamentos, el acortamiento del sarcómero y la contracción del músculo. La hidrólisis del ATP proporciona la energía necesaria para generar la fuerza de la interacción entre la actina y la miosina. La conversión de la energía eléctrica (despolarización de la membrana celular) en energía mecánica se conoce como acoplamiento excitación-contracción. El músculo cardíaco se relaja cuando la ATPasa del retículo sarcoendoplásmico vuelve a bombear calcio al retículo sarcoplásmico.

Señales que regulan la contracción

Se puede aumentar la fuerza de la contracción durante una situación estresante mediante la activación de la vía β-adrenérgica, que aumenta la cantidad de calcio liberado y la tasa de captación del calcio por el retículo sarcoplásmico (e-fig. 41-3). Los β-agonistas (p. ej., adrenalina o noradrenalina) se unen a los receptores β-adrenérgicos para activar la adenilil ciclasa, que genera monofosfato de adenosina cíclico y activa la proteína cinasa A. Esta fosforila el fosfolambán, el canal del calcio regulado por voltaje, el receptor de rianodina/canal de liberación de calcio y las proteínas reguladoras del sarcómero, lo que da lugar a un incremento de la liberación de calcio a partir del retículo sarcoplásmico y potencia la contractilidad del corazón.

Células no musculares

Aunque el corazón es una bomba muscular, el 60-70% de sus células son fibroblastos cardíacos, no miocitos. Estos fibroblastos proporcionan componentes fundamentales de la matriz extracelular, que determinan la estructura del corazón. El colágeno, producido por los fibroblastos cardíacos, es un componente destacado de la matriz extracelular, donde forma una red que rodea los miocardiocitos y crea tejido capaz de soportar la sobrecarga que supone el bombeo constante. En ciertas patologías, tales como hipertensión, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca, los fibroblastos del corazón responden a la sobrecarga generando un exceso de matriz extracelular, que produce fibrosis, lo cual puede alterar la función cardíaca.[3] Diversos tratamientos, como los hipolipidemiantes con estatinas o fibratos, o los antihipertensivos con inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina, β-bloqueantes y antagonistas del receptor de angiotensina, ejercen parte de sus efectos beneficiosos sobre los fibroblastos cardíacos reduciendo la fibrosis, lo que determina un remodelado «inverso» del corazón favorable. Linajes de fibroblastos residentes median la fibrosis cardíaca inducida por sobrecarga de presión.

ANATOMÍA DEL CORAZÓN

La principal cavidad del corazón en la que se bombea sangre es el ventrículo izquierdo, que tiene una pared gruesa y está formado por miles de millones de miocardiocitos conectados entre sí por uniones comunicantes. El ventrículo derecho, cuya pared es más delgada, está separado del ventrículo izquierdo por el *tabique interventricular.* Sobre los ventrículos están las aurículas derecha e izquierda, que son cámaras con paredes delgadas que reciben la sangre venosa, que circula a baja presión; están separadas de los ventrículos por la *válvula tricúspide* en el lado derecho y por la *válvula mitral* en el lado izquierdo. Estas válvulas están conectadas con los *músculos papilares* (que nacen de las paredes ventriculares) por medio de *cuerdas tendinosas.* El gradiente de presión que existe entre los ventrículos y las aurículas abre las válvulas AV. Los músculos papilares ayudan a fijar las posiciones de las valvas de las válvulas e impiden que la sangre retroceda durante la contracción. Las *válvulas aórtica y pulmonar* separan los ventrículos izquierdo y derecho de sus conexiones arteriales y permiten la salida de la sangre de los ventrículos.

FLUJO SANGUÍNEO CORONARIO

Las arterias coronarias reciben la sangre de la aorta, directamente por encima de la válvula aórtica, y recorren el epicardio que rodea al corazón para suministrar sangre al músculo cardíaco (v. fig. 59-1). La presión diastólica en la aorta ascendente inmediatamente por encima de la válvula aórtica determina la mayor parte del flujo sanguíneo en las coronarias normales (no estenosadas) cuando el corazón se encuentra en fase de relajación. En la sístole, el flujo coronario depende de la presión intracavitaria del ventrículo izquierdo, que iguala a la presión en el interior de la pared miocárdica interna, en la que las arterias coronarias quedan comprimidas durante la sístole. La sangre de las coronarias fluye hacia el epicardio durante la sístole y la diástole, pero al endocardio fluye principalmente en la diástole.

REGULACIÓN DEL METABOLISMO DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

El músculo cardíaco precisa un aporte constante de oxígeno y de otros metabolitos. El aumento del consumo de energía debido al aumento de la contractilidad que se precisa cuando aumentan la presión o la frecuencia cardíaca (p. ej., al hacer ejercicio) solo se puede atender aumentando el flujo sanguíneo coronario. Las señales que aumentan el flujo sanguíneo coronario (hasta sextuplicarlo) son el óxido nítrico, la adenosina, las bradicininas, las prostaglandinas y el dióxido de carbono. La degradación del ATP es la fuente de la adenosina, mientras que el óxido nítrico se produce por la acción de las sintasas del óxido nítrico, que metabolizan el aminoácido L-arginina. Los mecanismos de autorregulación, como la constricción en respuesta al aumento de las presiones luminales y la dilatación en respuesta a la reducción de la presión, también desempeñan un papel en la determinación del flujo sanguíneo coronario. Otros factores metabólicos que causan vasoconstricción son los péptidos de la endotelina, la serotonina, la 5-hidroxitriptamina, el tromboxano, la angiotensina II y la estimulación β_1-adrenérgica.

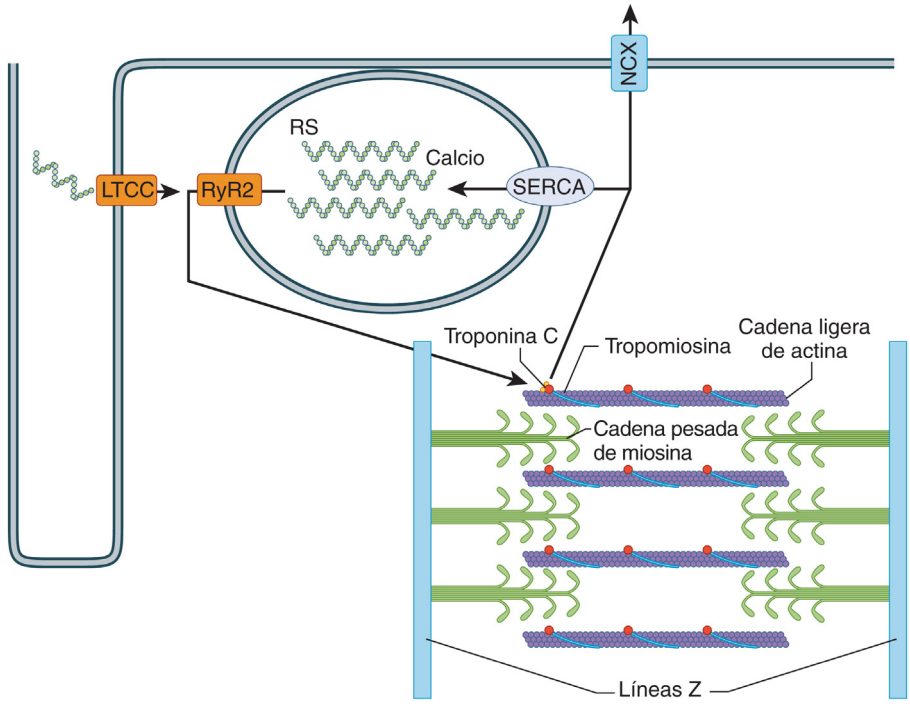

E-FIGURA 41-2. Sarcómero y acoplamiento de excitación-contracción. La despolarización de la membrana celular da lugar a flujo de entrada de calcio a través de los canales del calcio de tipo L (LTCC), que activa los receptores de rianodina (RyR2) para liberar los grandes depósitos de calcio del retículo sarcoplásmico (RS). El calcio se une a la troponina C e induce un cambio conformacional en la tropomiosina, que permite que las cabezas de miosina interactúen con los filamentos de actina y provoquen contracción. Durante la relajación, el calcio es bombeado de nuevo al retículo sarcoplásmico a través de la ATPasa de calcio del retículo sarco-/endoplásmico (SERCA) y fuera de la célula por medio del intercambiador sodio-calcio (NCX).

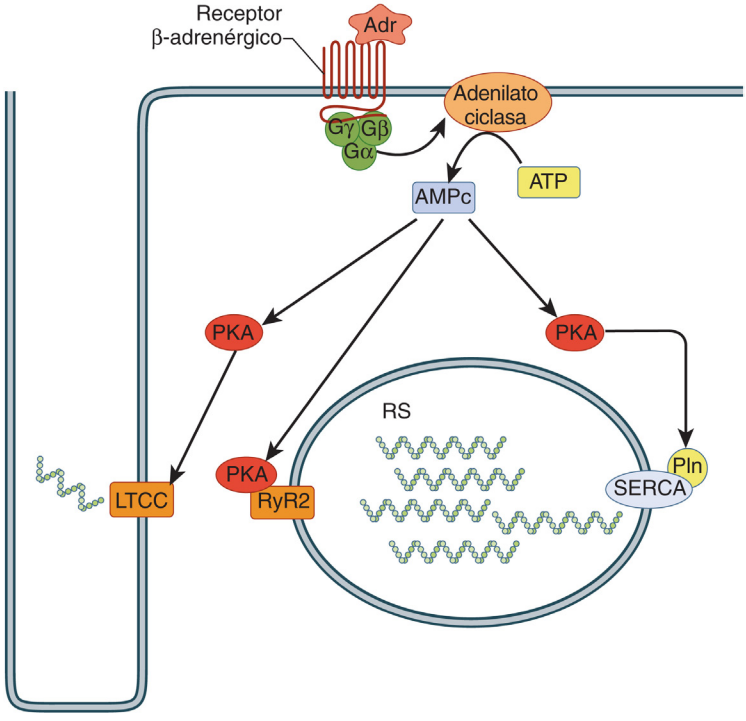

E-FIGURA 41-3. Señalización de miocardiocitos. La unión de catecolaminas (adrenalina, noradrenalina) al receptor β-adrenérgico, un receptor de proteínas acoplado a G, induce activación de la adenilato ciclasa, que convierte el trifosfato de adenosina (ATP) en monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). El AMPc activa la proteína cinasa A (PKA), que fosforila múltiples proteínas de manejo del calcio, como los canales del calcio de tipo L (LTCC), los receptores de rianodina (RyR2) y el fosfolambán (Pln), aumentando su actividad general y su contractilidad. Adr, adrenalina; RS, retículo sarcoplásmico; SERCA, ATPasa de calcio del retículo sarcoendoplásmico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las vías simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo y el sistema renina-angiotensina ejercen potentes efectos de regulación de la función cardiovascular. El sistema nervioso simpático interpreta el papel principal en la respuesta a las situaciones estresantes (p. ej., respuesta de enfrentamiento o huida) al aumentar la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica y reducir el tono vascular. En la regulación de la función cardiovascular por el sistema nervioso simpático intervienen la noradrenalina, que se libera en las terminaciones nerviosas, y la adrenalina, que es liberada por las suprarrenales. La adrenalina interviene en la transmisión de señales β-adrenérgicas: aumenta la frecuencia cardíaca y produce la vasodilatación del lecho arterial central, de forma que disminuye la poscarga, lo que a su vez ayuda a aumentar el gasto cardíaco.

Los nódulos sinoauricular y AV son regulados por inervación parasimpática que ralentiza la frecuencia de activación del marcapasos y la conducción a través del nódulo AV mediante la liberación de acetilcolina. La vasoconstricción del sistema venoso es mediada por el sistema nervioso simpático, que limita la pérdida de líquidos y sangre tras un traumatismo.

El sistema renina-angiotensina también regula la presión arterial, la vasoconstricción periférica y la contractilidad, en coordinación con el sistema simpático. Ambos sistemas son activados crónicamente en la insuficiencia cardíaca (cap. 45), cuya progresión se ve favorecida por el consiguiente remodelado inadaptado del sistema cardiovascular. La reducción de la perfusión renal y de la liberación de sodio a la mácula densa, o el incremento de la actividad simpática, inducen liberación de la hormona renina a partir de la mácula densa en el aparato yuxtaglomerular del riñón. La renina favorece la producción de angiotensina II, potente vasoconstrictor de las arterias periféricas y coronarias. Por su parte, la angiotensina II facilita la producción de la hormona conservadora de sodio aldosterona por la glándula suprarrenal (cap. 208). En conjunto, estas señales producen retención de sodio y elevación de la presión arterial.

FISIOLOGÍA DEL CORAZÓN Y CONTROL DE LA CIRCULACIÓN

ENERGÍA DEL CORAZÓN

La principal fuente inmediata de energía en el corazón es la oxidación de ácidos grasos y de glucosa. Cuando el aporte de oxígeno disminuye, se favorece el metabolismo de la glucosa porque genera más ATP por oxígeno consumido. El corazón apenas puede hacer metabolismo anaerobio (es decir, glucólisis), por lo que depende del oxígeno para su funcionamiento. Por ejemplo, en condiciones de hipoxia, de isquemia y de intoxicación por monóxido de carbono, la función cardíaca se deteriora de inmediato.

El metabolismo basal, el trabajo mecánico total realizado por el corazón, la contractilidad y la frecuencia cardíaca determinan el consumo de oxígeno y de energía del corazón. En el acoplamiento excitación-contracción hay dos pasos clave que precisan consumo de energía (hidrólisis del ATP): la liberación de la interacción entre la cabeza de la miosina y la actina, y la recaptación de calcio por el retículo sarcoplásmico.

El trabajo mecánico del corazón viene determinado por la *superficie de presión-volumen* total, que está relacionada con el número de entrecruzamientos de actina y miosina formados durante la contracción. Es la suma del trabajo externo realizado por el corazón para bombear la sangre del ventrículo a la aorta (que se representa por la superficie abarcada por la curva de presión-volumen) más la energía almacenada en el miocardio al final de la contracción. El aumento de la contractilidad precisa de un aumento del consumo de oxígeno, puesto que el aumento de la cantidad de calcio liberado del retículo sarcoplásmico precisa de un aumento del ATP y del consumo de oxígeno a fin de devolver al retículo sarcoplásmico el calcio liberado, por medio de la ATPasa del retículo sarcoplásmico. Según estos principios, para aumentar la frecuencia cardíaca es preciso incrementar el consumo de oxígeno. Si la frecuencia cardíaca aumenta de 70 a 140 latidos/min durante el ejercicio o las situaciones estresantes, el consumo de oxígeno prácticamente se duplica con respecto al valor basal.

CONTRACTILIDAD Y RELAJACIÓN

Ciclo cardíaco

En los seres humanos en reposo, el corazón late aproximadamente una vez por segundo. En cada latido el corazón pasa por una serie de cuatro acontecimientos hemodinámicos, manifestados por variaciones de las presiones y los volúmenes (e-fig. 41-4) y de la actividad eléctrica, que se representa por el ECG. Cuando el músculo cardíaco se encuentra relajado al final de la diástole, la presión ventricular se encuentra en su nivel de reposo *(presión telediastólica)* y los volúmenes ventriculares son máximos *(volumen telediastólico)*. La presión aórtica disminuye según va saliendo por la aorta hacia la circulación periférica, la sangre bombeada en la contracción ventricular previa. La contracción auricular aporta un refuerzo final al volumen ventricular inmediatamente antes de la sístole ventricular. La contracción ventricular hace que aumente la presión en el ventrículo; cuando esta presión supera a la de la aurícula, la válvula mitral se cierra. Pero como la presión ventricular sigue siendo menor que la aórtica, la válvula aórtica permanece cerrada, y no entra ni sale sangre del ventrículo en esta primera fase del ciclo cardíaco, la fase de *contracción isovolumétrica*. Durante la sístole, la presión ventricular termina por superar a la aórtica, y en ese momento se abre la válvula aórtica, sale la sangre por la aorta y el volumen ventricular disminuye durante la fase de *eyección* del ciclo. Al final de la sístole, cuando la contracción es máxima, finaliza la eyección, y los volúmenes ventriculares alcanzan sus valores mínimos *(volumen telesistólico)*. El volumen de sangre expulsada, que se denomina volumen sistólico (VS), se define como la diferencia entre los volúmenes telediastólico y telesistólico. La fracción de eyección (FE), que se define como el porcentaje del volumen telediastólico (VTD) que se expulsa en una contracción (FE = 100 × VS/VTD), es un índice de la función cardíaca. La siguiente fase del ciclo tiene lugar cuando el músculo cardíaco se relaja, las presiones ventriculares son menores que la presión de la aorta y la válvula aórtica se cierra. Durante esta fase de *relajación isovolumétrica,* los volúmenes ventriculares permanecen constantes porque, de nuevo, las válvulas mitral y aórtica están cerradas. Cuando la presión ventricular cae por debajo de las presiones auriculares, las válvulas mitral y tricúspide se abren, y la sangre pasa de las aurículas a los ventrículos en la fase de *llenado.*

Estas cuatro fases del ciclo cardíaco se pueden representar con un *diagrama de presión y volumen* (e-fig. 41-5), en el que se indica la presión ventricular instantánea frente al volumen, a fin de calcular la *curva de presión y volumen*. Similares efectos se producen en los lados derecho e izquierdo del corazón, pero con mayores presiones en el lado izquierdo (tabla 41-1).

Relaciones entre la presión y el volumen

El volumen de la cavidad ventricular se correlaciona con la longitud de sus músculos y de sus sarcómeros. En el ventrículo izquierdo, con su sección circular, la ley de Laplace define la relación entre la presión en el interior de la cavidad (P), la tensión muscular (T, fuerza/unidad de superficie de la sección del músculo), el grosor de la pared ventricular (h) y el radio interno de la cavidad (R): $P \approx 2\ T \cdot h/R$. El calcio y la longitud del músculo cardíaco determinan la fuerza (fig. 41-3). Cada músculo está compuesto por una alineación de haces de sarcómeros. La fuerza máxima se logra cuando la longitud del sarcómero es de aproximadamente 2,2 a 2,3 µm, con lo que se logra la superposición óptima de los filamentos gruesos y los delgados. Cuando la longitud del sarcómero es inferior a 2,0 µm, los extremos de los filamentos delgados contactan entre sí, lo que ocasiona una reducción de la fuerza. Por el contrario, cuando los sarcómeros se estiran más de 2,3 µm, la fuerza disminuye debido a la reducción de la superposición entre las cabezas de la miosina y la actina.

Las relaciones entre fuerza y longitud, que se determinan midiendo la fuerza desarrollada por diferentes longitudes del músculo impidiendo que el músculo se acorte (contracciones isométricas), caracterizan las propiedades contráctiles sistólicas y diastólicas del músculo cardíaco. Al aumentar la longitud del músculo, la fuerza telesistólica aumenta en mayor medida que la fuerza telediastólica. La diferencia en la fuerza al final de la diástole con respecto al final de la sístole aumenta al hacerlo la longitud del músculo, porque el músculo estirado desarrolla más fuerza. Esta relación entre fuerza y longitud se conoce como ley de Frank-Starling del corazón.

Trabajo del corazón

El rendimiento cardiovascular se refleja en la presión arterial y en el gasto cardíaco (flujo sanguíneo arterial medio), que a su vez depende de cuatro factores: la precarga, la poscarga, la contractilidad ventricular y la frecuencia cardíaca.

La *precarga,* que hace referencia al grado de distensión de los sarcómeros inmediatamente antes de la sístole, se define como la presión o el volumen telediastólicos. La ley de Frank-Starling del corazón determina que la presión ventricular y el gasto cardíaco varían con la precarga, de forma que una disminución de esta reduce el volumen y la presión telediastólicos, la presión máxima y el volumen latido. A la inversa, el aumento de la precarga eleva la presión y el gasto ventriculares, hasta donde se puede aumentar

TABLA 41-1 INTERVALOS DE VALORES HEMODINÁMICOS EN REPOSO NORMALES

PRESIÓN
Venosa central (media): 0-5 mmHg
Aurícula derecha (media): 0-5 mmHg
Ventrículo derecho (sistólica/diastólica): 20-30/0-5 mmHg
Arteria pulmonar (sistólica/diastólica): 20-30/8-12 mmHg
Aurícula izquierda (media): 8-12 mmHg
Ventrículo izquierdo (sistólica/diastólica): 100-150/8-12 mmHg
Aórtica (sistólica/diastólica): 100-150/70-90 mmHg
MEDICIONES RELACIONADAS CON EL VOLUMEN
Volumen telediastólico del ventrículo derecho: 70-100 ml
Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo: 70-100 ml
Volumen latido: 40-70 ml
Índice cardíaco: 2,5-4 l/min/m^2
Fracción de eyección: 55-70%
RESISTENCIA ARTERIAL
Resistencia vascular sistémica: 10-20 mmHg • min/l
Resistencia vascular pulmonar: 0,5-1,5 mmHg • min/l

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

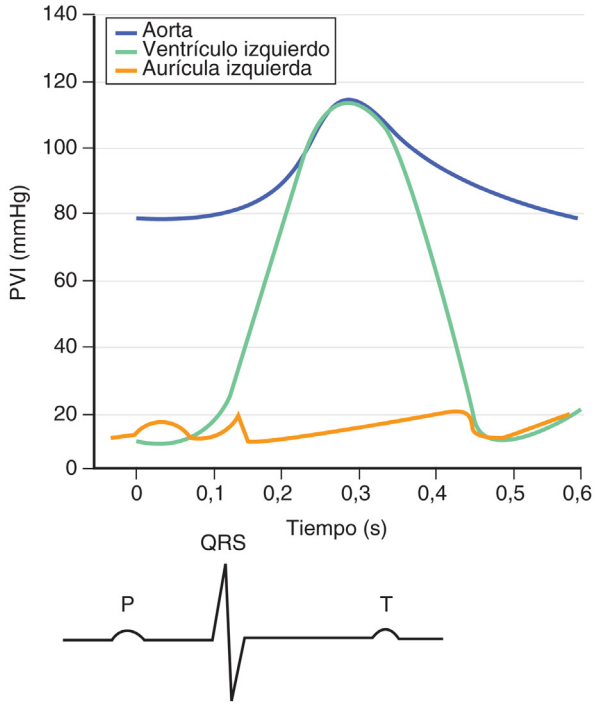

E-FIGURA 41-4. **Diagrama de Wiggers.** Representación gráfica de las variaciones de las presiones en la aorta, en el ventrículo izquierdo y en la aurícula izquierda en función del tiempo, con la correspondiente señal de cada una en el electrocardiograma. PVI, presión en el ventrículo izquierdo.

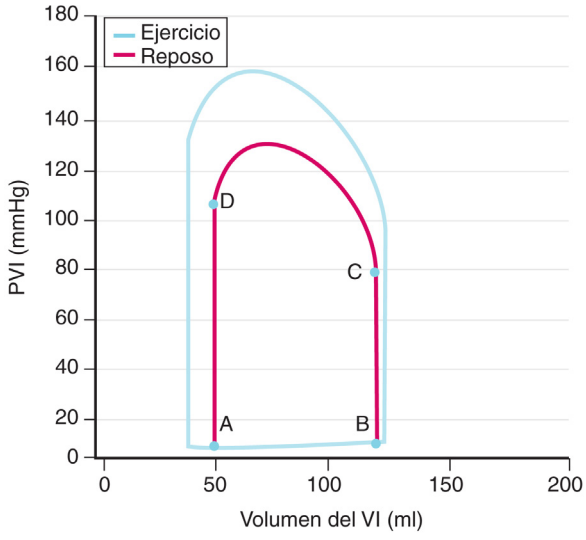

E-FIGURA 41-5. **Curva de presión y volumen.** El ventrículo izquierdo (VI) empieza a llenarse cuando la presión en su interior cae por debajo de la presión en la aurícula izquierda, y se abre la válvula mitral (punto A). La presión en el ventrículo aumenta lentamente, según se van distendiendo las fibras musculares por el aumento de volumen. Cuando se contrae el miocardio (punto B) aumenta la presión en el ventrículo izquierdo, lo que cierra la válvula mitral y atrapa la sangre en el interior de la cavidad (contracción isovolumétrica). Cuando la presión en el ventrículo izquierdo supera a la de la aorta, se abre la válvula aórtica (punto C) y se expulsa la sangre del ventrículo izquierdo. Cuando cesa la contracción del ventrículo izquierdo, la presión en la aorta supera a la del ventrículo izquierdo, y se cierra la válvula aórtica (punto D). Durante este período de relajación isovolumétrica, el ventrículo se relaja rápidamente, hasta que empieza a llenarse de nuevo. Durante el ejercicio, la liberación de noradrenalina por los terminales simpáticos da lugar a un aumento de la contractilidad miocárdica. El resultado es que el ventrículo izquierdo genera presiones elevadas y expulsa un volumen de sangre mayor con cada latido. PVI, presión en el ventrículo izquierdo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

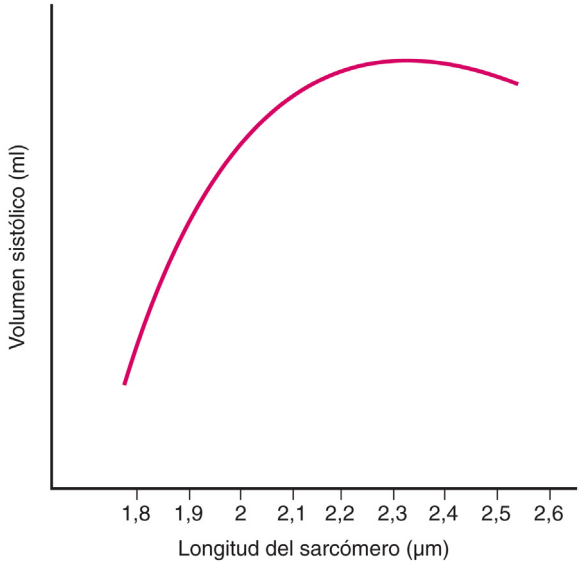

FIGURA 41-3. Ley de Starling. El gasto cardíaco, representado por el volumen sistólico (volumen telesistólico menos volumen telediastólico) en función de la distensión inicial del sarcómero. Cuanto mayor sea la distensión inicial de las fibras durante la diástole, lo que se conoce como precarga, más fuerza se genera en la sístole.

la precarga. Con presiones telediastólicas del ventrículo izquierdo de 20 a 25 mmHg y superiores se produce una exudación de líquido en los alvéolos y edema pulmonar (cap. 45).

La *poscarga* se refiere a la oposición que el ventrículo debe superar para expulsar la sangre. La presión arterial máxima refleja la carga máxima que se impone a los miocardiocitos, según la ley de Laplace (que ya hemos mencionado: $P \approx 2\ T \cdot h/R$). Si no hay obstrucción a la salida del ventrículo izquierdo, la presión arterial refleja la poscarga de los miocitos, igual que la *resistencia periférica total* (RPT), que corresponde al tono de los vasos de resistencia. La RPT es el cociente entre la caída media de la presión en el sistema arterial (presión arterial media [PAM] menos presión venosa central [PVC] media) y el gasto cardíaco (GC): RPT = (PAM − PVC)/GC. Cuando aumenta la RPT, la relación entre la presión y el volumen varía, de forma que la presión máxima aumenta mientras que el volumen sistólico y la fracción de eyección disminuyen.

La *contractilidad* del músculo cardíaco *(contractilidad miocárdica)* o de un ventrículo *(contractilidad ventricular)* es la capacidad intrínseca de generar fuerza con independencia de la precarga o de la poscarga. Cuando aumenta la contractilidad ventricular, se modifica la relación entre presión y volumen, de forma que la presión, el volumen sistólico y la fracción de eyección aumentan con un volumen de precarga y una resistencia arterial constantes. En comparación, la contractilidad ventricular está reducida en la miocardiopatía dilatada (cap. 47) y la auricular lo está por la miopatía auricular que puede preceder, lo que habitualmente sucede, a la fibrilación auricular.[3]

El gasto cardíaco se mide en litros por minuto y es igual a la cantidad de sangre expulsada con cada latido (volumen sistólico en litros por latido) multiplicada por el número de latidos/min. Como resultado, la *frecuencia cardíaca* es un determinante fundamental del rendimiento cardíaco. El gasto cardíaco y la presión arterial media se pueden relacionar con la precarga, la poscarga, la contractilidad y la frecuencia cardíaca por medio de las curvas de Frank-Starling, que representan la presión telediastólica frente al gasto cardíaco o la presión arterial media, para ofrecer una imagen completa de la función del ventrículo izquierdo.

RESPUESTAS CARDIOVASCULARES A FACTORES ESTRESANTES

EJERCICIO

El ejercicio precisa de aumentos espectaculares de la función cardíaca combinados con un remodelado de la circulación periférica, a fin de atender el aumento de la demanda metabólica por parte de órganos fundamentales, y redirigir el flujo sanguíneo a dichos órganos. De hecho, durante el ejercicio el consumo de oxígeno puede llegar a multiplicarse por 18. Aproximadamente un tercio del aumento del oxígeno necesario se satisface mejorando la extracción de oxígeno de la sangre en los músculos (reduciendo la saturación venosa del 75 al 25% aproximadamente), y el resto se logra multiplicando el gasto cardíaco hasta por seis. Se logra aumentar la función cardíaca en gran parte por medio de la estimulación simpática y la reducción del tono vagal, que se combinan para aumentar la frecuencia cardíaca, la contractilidad, la fracción de eyección, las tasas de llenado y la presión arterial sistólica, y para reducir la impedancia aórtica. En personas jóvenes y sanas, la frecuencia cardíaca puede aumentar desde una cifra basal de 60-70 latidos/min en reposo hasta 170-200 latidos/min con el ejercicio. Para aumentar el gasto cardíaco con estas frecuencias tan elevadas, que pueden limitar el llenado ventricular y el volumen latido, también debe aumentar la contractilidad, mediante un fenómeno que se conoce como relación positiva entre fuerza y frecuencia, o fenómeno de Bowditch. Junto con el aumento de la contractilidad cardíaca, la vasodilatación de la aorta y de otras grandes arterias reduce la resistencia al flujo sanguíneo. El aumento de la contractilidad cardíaca y la vasodilatación arterial se desencadenan por las mismas señales del sistema nervioso simpático. Cuando aumenta el flujo de salida del corazón también debe aumentar el retorno venoso para poder mantener la precarga lo mejor posible a fin de mejorar la función cardíaca por el mecanismo de Frank-Starling. En respuesta al ejercicio repetido (p. ej., en deportistas entrenados), el corazón experimenta en ocasiones una hipertrofia fisiológica, que ha de distinguirse de la patológica, inducida por hipertensión, infarto de miocardio y activación crónica de las vías neurohormonales (p. ej., el sistema renina-angiotensina) (e-fig. 41-6).

INSUFICIENCIA CARDÍACA

La insuficiencia cardíaca puede definirse como la incapacidad de corazón de aportar un flujo sanguíneo suficiente para satisfacer las demandas metabólicas de los órganos (cap. 45). La insuficiencia cardíaca puede deberse a disfunción sistólica con sobrecarga de volumen, casi siempre a consecuencia de una cardiopatía isquémica (infarto de miocardio) o como consecuencia final de la hipertensión. La insuficiencia cardíaca sistólica se caracteriza por aumentos del tamaño de las diversas cavidades de corazón (desviación a la derecha de la relación entre presión y volumen al final de la diástole). En otra forma de insuficiencia cardíaca, que se conoce como *insuficiencia cardíaca diastólica,* el corazón no tiene necesariamente que encontrarse aumentado de tamaño y la función sistólica se encuentra preservada.[4] Datos crecientes implican la regulación alterada del calcio por el miocardiocito en la patogenia de la debilidad cardíaca y esquelética propia de la insuficiencia cardíaca, así como de la fibrilación auricular,[5] que es la arritmia más común asociada con la insuficiencia cardíaca.

ENVEJECIMIENTO

La prolongación de los tiempos de contracción y relajación, que son anomalías habituales en personas mayores, puede estar relacionada con la hipertrofia cardíaca, a consecuencia del aumento de la prevalencia de la hipertensión con la edad (cap. 64). El progresivo «endurecimiento» de las grandes arterias con la edad aumenta la resistencia, aunque no se conoce el mecanismo por el que esto ocurre. Se reducen las respuestas de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad a las señales simpáticas, lo que ocasiona una reducción de la capacidad de responder a situaciones de sobrecarga aguda, como el aumento de la presión arterial o un infarto de miocardio.

REGENERACIÓN CARDÍACA

Ciertos animales, como el pez cebra, regeneran porciones sustanciales de su corazón después de que este se lesione, a veces mediante reclutamiento de miocitos auriculares que reemplazan los miocitos ventriculares dañados. En cambio, en los mamíferos, los miocitos dejan de proliferar después del nacimiento. Cualquier aumento ulterior del tamaño del corazón en respuesta a estrés (p. ej., hipertensión) o pérdida de miocardio (p. ej., infarto de miocardio) se limita a la hipertrofia de los miocardiocitos existentes. No obstante, ciertos estudios demuestran que los micro-ARN (miARN) activan la proliferación y reparación de miocardiocitos, haciendo que los diferenciados terminalmente se reincorporen al ciclo celular y proliferen. Estos miARN son secuencias breves de ARN no codificante que regulan a la baja el ARN mensajero diana, uniéndose a secuencias parcialmente complementarias y reduciendo la expresión de las proteínas codificadas. En ratones, los miARN inducen regeneración cardíaca y evitan la pérdida de función cardíaca tras un infarto de miocardio, lo que incrementa la posibilidad de mejorar el conocimiento y el tratamiento de las cardiopatías. No obstante, hasta la fecha, la terapia con células madre ha resultado desalentadora para la insuficiencia cardíaca[AT] y el infarto agudo de miocardio.[6]

FUNCIÓN CIRCULATORIA ALTERADA: ATEROESCLEROSIS

La ateroesclerosis, proceso de daño progresivo de los vasos arteriales dependiente de la edad, puede alterar el flujo sanguíneo coronario y provoca isquemia (cap. 56) e infarto (caps. 57 y 58). La ateroesclerosis se relaciona con factores de riesgo cardíaco, como valores elevados de colesterol, hipertensión, consumo de tabaco, obesidad, genética (antecedentes familiares positivos) y diabetes. La ateroesclerosis produce bloqueos parciales o completos, por formación de placas ateroescleróticas constituidas por lipoproteínas, células inflamatorias y tejido conectivo. Las placas ateroescleróticas

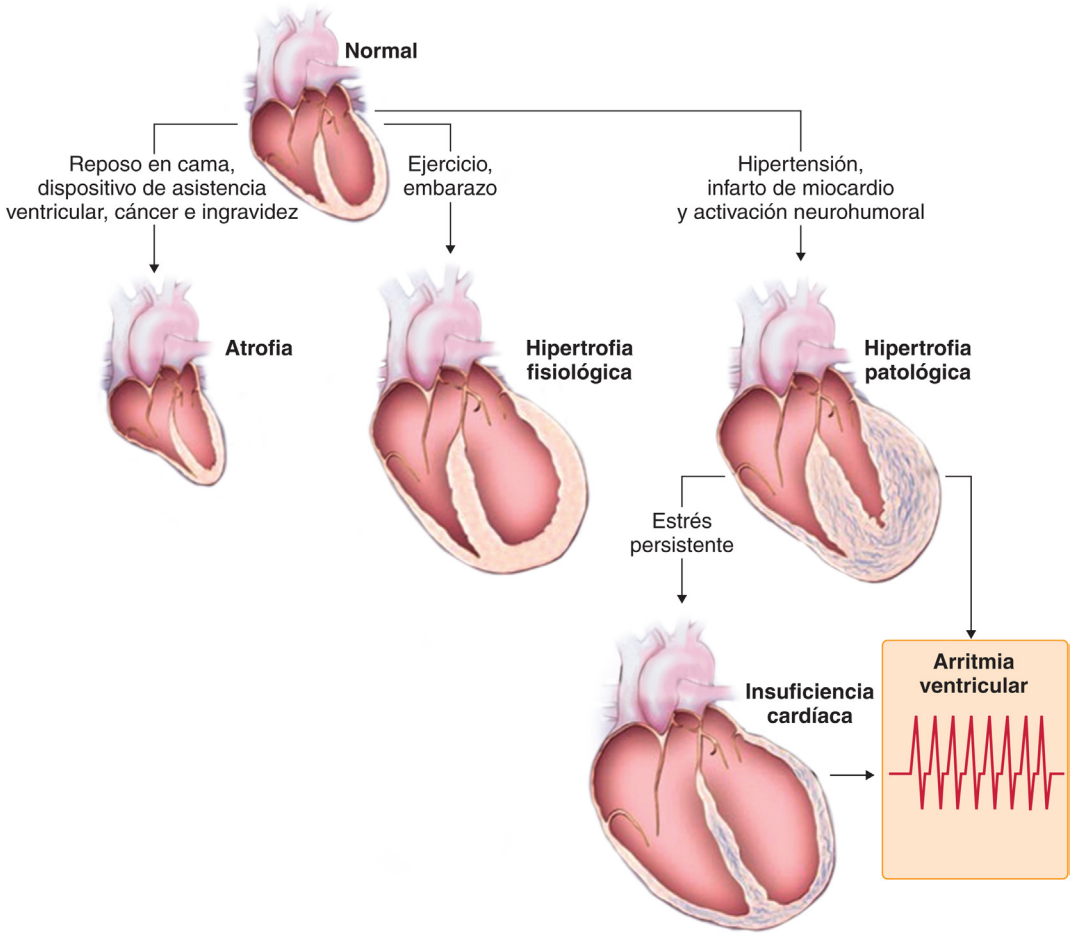

E-FIGURA 41-6. Remodelado del corazón en respuesta al estrés. El corazón puede experimentar remodelado fisiológico en respuesta al estrés normal (ejercicio repetido) o bien experimentar remodelado fisiopatológico tras un infarto de miocardio o en respuesta a la hipertensión crónica. La atrofia, o encogimiento, del corazón se registra en microgravedad (viajes espaciales) o con pérdida de peso, cáncer, caquexia y otras alteraciones en las que el bombeo del corazón está reducido. (Tomado de Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. *N Engl J Med.* 2008;358:1370-1380.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pueden romperse, provocando trombosis y oclusiones arteriales, causantes de infarto de miocardio (caps. 57 y 58), accidente cerebrovascular isquémico (cap. 376) y enfermedad arterial periférica (cap. 65). Los ataques isquémicos repetidos inducidos por ateroesclerosis pueden derivar en miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca (cap. 45). Se estima que la ateroesclerosis causa un 90% de los casos de infarto de miocardio (cap. 58), el 60% de los accidentes cerebrovasculares (cap. 376), la mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca (cap. 45) y hasta un tercio de los de demencia (cap. 371).

FACTORES DE RIESGO DE ATEROESCLEROSIS

Los principales factores de riesgo que fomentan la aparición de ateroesclerosis son la elevación de la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) (cap. 190), el tabaquismo (cap. 363), la diabetes (cap. 210), la hipertensión (cap. 64) y los antecedentes familiares de coronariopatía, accidente cerebrovascular isquémico o arteriopatía periférica. Otros trastornos que aumentan el riesgo de enfermedad o episodios ateroescleróticos son la concentración baja de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (cap. 190), la obesidad, la hipertrigliceridemia, la elevación de las concentraciones plasmáticas de lipoproteína(a), la hiperfibrinogenemia, la homocistinuria y la inactividad física (cap. 40).

Un fenotipo lipoproteico aterógeno (caracterizado por predominio de partículas de LDL pequeñas y densas, hipertrigliceridemia y reducción de la concentración plasmática de colesterol HDL) con el síndrome metabólico se asocian a factores de riesgo aterógeno y trombótico, como la elevación de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno, del inhibidor del activador del plasminógeno 1 y del factor de la coagulación VII, así como a hiperactividad plaquetaria. El biomarcador inflamatorio proteína C reactiva no provoca ateroesclerosis, pero refleja inflamación en curso, que puede acelerar el proceso ateroesclerótico.[7]

FISIOPATOLOGÍA DE LA ATEROESCLEROSIS

Cuando las LDL se acumulan en la pared interna de las arterias (íntima), se oxidan, lo que produce liberación de quimiocinas y moléculas de adhesión, que fomentan la inflamación, principalmente caracterizada por reclutamiento de monocitos, que se transforman en macrófagos (e-fig. 41-7). Los macrófagos acumulan colesterol y se convierten en células espumosas cargadas de colesterol. Otros macrófagos producen mediadores proinflamatorios, como factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina 1, eicosanoides proinflamatorios, radicales libres de oxígeno y nitrógeno, y factores protrombóticos.

ACTIVACIÓN DE LA PLACA, TROMBOSIS E INFARTO

Habitualmente, el proceso ateroesclerótico no da síntomas durante meses, años e incluso décadas, y es posible que nunca genere manifestaciones clínicas.[8] No obstante, si la superficie de la placa resulta dañada, puede producirse una oclusión trombótica de la arteria (fig. 41-4). Los agregados de plaquetas que se forman en las superficies expuestas se estabilizan con una red de fibrina. El factor tisular, que se expresa en los miocitos lisos vasculares y en los macrófagos de la placa ateroesclerótica, es el principal iniciador celular de la cascada de la coagulación, que conduce a la formación de fibrina. Los trombos ateromatosos aumentan de tamaño rápidamente y pueden ocupar la luz en el plazo de minutos, lo que ocasiona isquemia e infarto.

Las metaloproteinasas de matriz y las cisteína proteinasas, producidas por macrófagos, se hallan en localizaciones de rotura de placa y se han relacionado con la rotura, aunque sus efectos sobre la composición y el tamaño de las lesiones son complejos. La muerte celular puede ser un importante desencadenante de la rotura. Las células apoptósicas de la placa suelen ser eliminadas por esferocitosis. Si este proceso fracasa, se produce necrosis secundaria y, consecuentemente, disminución de la integridad mecánica y acumulación de material protrombótico procedente de células muertas.

TRATAMIENTO ANTIATEROESCLERÓTICO

El actual tratamiento de la ateroesclerosis se centra en la reducción de los factores de riesgo, con medidas como dejar de fumar o reducción dietética y farmacológica del colesterol LDL (cap. 190), manejo de la presión arterial (cap. 64), tratamiento de la hiperglucemia (cap. 210), la hipertrigliceridemia (cap. 190), la obesidad (cap. 201) y el abordaje de la inactividad física (cap. 14).

Las estatinas hipocolesterolemiantes,[A2] la ezetimiba[A3] y los anticuerpos antiproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9)[A4] pueden reducir las lesiones ateroescleróticas, inhibir su progresión, y reducir la tasa de episodios coronarios subsiguiente y la mortalidad por cualquier causa. Más recientemente, la inhibición de la síntesis hepática de PCSK9 con una sola inyección subcutánea de inclisirán ha dado lugar a reducciones en el colesterol de LDL del 50%, aproximadamente, durante 18 meses.[A5,A6]

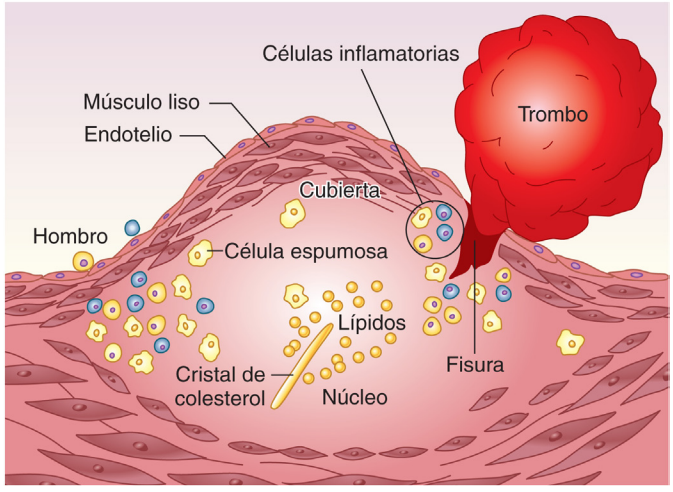

FIGURA 41-4. Rotura de placa y aterotrombosis. La placa ateroesclerótica avanzada tiene un núcleo central con lípidos (especialmente colesterol), células vivas y muertas, material necrótico de células espumosas muertas y sales de calcio. La placa presenta una cubierta fibrosa integrada por células de músculo liso y colágeno (producido por las células musculares), a su vez recubierta por una capa intacta de células endoteliales. Las células inflamatorias (macrófagos, linfocitos T, mastocitos, células dendríticas y ocasionales linfocitos B) están entremezcladas con estos componentes y son particularmente abundantes en las regiones hombro de las placas, en las que las fisuras (también llamadas roturas) pueden exponer el material nuclear trombógeno (p. ej., lípidos, colágeno, factor tisular) a los componentes sanguíneos. Este episodio desencadena la agregación plaquetaria y la coagulación humoral, produciendo la formación de trombo en el lugar de la fisura. Los trombos pueden expandirse localmente, obstruyendo el flujo sanguíneo, o desprenderse, causando embolización.

El ácido acetilsalicílico[A7] y otros inhibidores de la agregación plaquetaria,[9] los bloqueantes de los receptores β-adrenérgicos y los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina o los antagonistas de la angiotensina II forman parte también de la prevención secundaria de rutina de la cardiopatía coronaria (caps. 56, 57 y 58). Los inhibidores de la agregación plaquetaria son muy utilizados en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular ateroesclerótica. El ácido acetilsalicílico inhibe la formación de prostaglandinas proagregantes, mientras que otros inhibidores modulan la expresión de las moléculas de adhesión plaquetaria. Además de los tratamientos médicos, los abordajes intervencionistas, como la colocación de endoprótesis y la cirugía de derivación de las arterias coronarias (cap. 59), también han tenido un notable impacto sobre la carga de ateroesclerosis.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Tripathi A, Khan MS, Khan AR, et al. Cell therapy for nonischemic dilated cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem Cells Transl Med*. 2021;10:1394-405.

A2. Chou R, Dana T, Blazina I, et al. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;316:2008-24.

A3. Zhan S, Tang M, Liu F. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11 CD012502.

A4. Schmidt AF, Carter JL, Pearce LS, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10 CD011748.

A5. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382:1507-19.

A6. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;382:1520-30.

A7. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2016;164:804-13.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

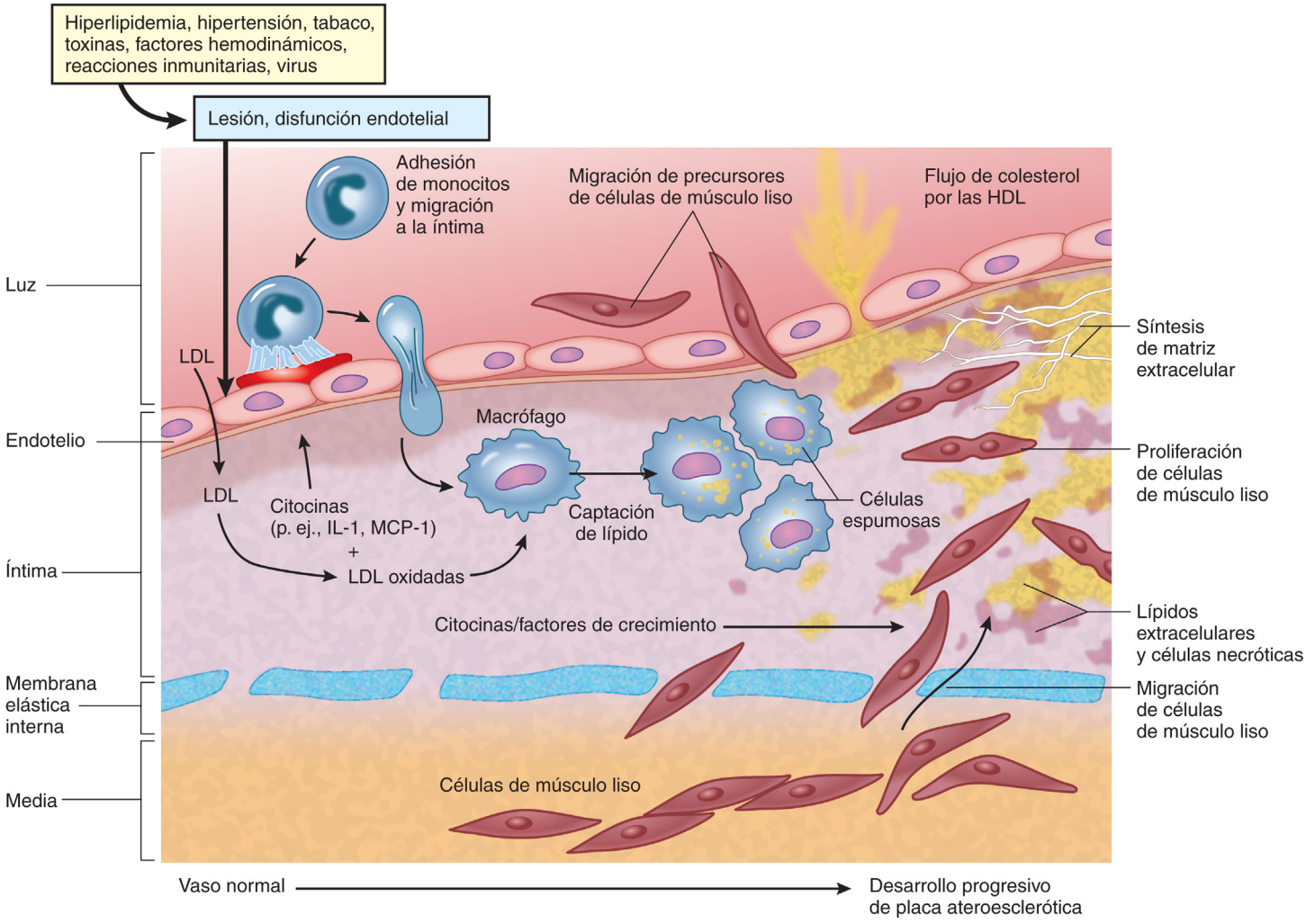

E-FIGURA 41-7. Formación de placas ateroescleróticas. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) transitan del torrente circulatorio a la íntima arterial y se acumulan bajo la capa de células endoteliales. Las partículas de LDL experimentan modificación oxidativa en la íntima (denotada por espículas en las partículas de LDL) y dan paso a su unión a receptores depuradores y a captación de macrófagos, que acumulan colesterol y se desarrollan transformándose en células espumosas. El flujo de salida de colesterol a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) contrarresta la tendencia a la formación de células espumosas. Las moléculas liberadas por las LDL modificadas oxidativamente activan las células endoteliales para que expresen moléculas de adhesión a leucocitos, que fomentan la unión de los monocitos y los linfocitos T a la superficie de la arteria. Las quimiocinas estimulan los monocitos y los linfocitos T para que migren a la íntima, donde los monocitos se diferencian en macrófagos y las citocinas fomentan la proliferación de células de músculo liso vascular. Algunos macrófagos se activan, induciendo liberación de citocinas proinflamatorias, eicosanoides, radicales y proteasas. Los linfocitos T, que penetran con mecanismos similares a los de los monocitos, pueden reconocer antígenos locales, como los componentes de las LDL, presentados por células presentadoras de antígeno (células dendríticas y macrófagos), que expresan moléculas de antígeno leucocítico humano (HLA). Los linfocitos T cuyos receptores reconocen antígenos locales son activados, induciendo liberación de numerosas citocinas que pueden activar los macrófagos y potenciar la inflamación vascular. Partículas remanentes de lipoproteínas ricas en triglicéridos, de efectos adversos sobre la función endotelial, penetran en el espacio subendotelial de la íntima normal y forman placas ateroescleróticas. Al contrario, partículas de HDL antiaterógenas median el flujo de colesterol desde las células, actuando como aceptadores del colesterol liberado desde proteínas de transporte específicas designadas A1 y G1 del casete de unión al trifosfato de adenosina (ABC). (Tomado de Kumar et al. *Robbins Basic Pathology,* 8e.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. McKenna WJ, Judge DP. Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18:22-36.
2. Jordan E, Hershberger RE. Considering complexity in the genetic evaluation of dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2021;107:106-12.
3. Ding J-F, Zhou Y, Xu S-S, et al. Epigenetic control of LncRNA NEAT1 enables cardiac fibroblast pyroptosis and cardiac fibrosis. *Eur J Pharmacol*. 2023;938:175398.
4. Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21:531-40.
5. Dridi H, Kushnir A, Zalk R, et al. Intracellular calcium leak in heart failure and atrial fibrillation: a unifying mechanism and therapeutic target. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:732-47.
6. Rudman J, Frishman WH. Stem cell therapy for acute myocardial infarctions: a systematic review. *Cardiol Rev*. 2020;28:140-7.
7. Zhao TX, Mallat Z. Targeting the immune system in atherosclerosis: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1691-706.
8. Stone PH, Libby P, Boden WE. Fundamental pathobiology of coronary atherosclerosis and clinical implications for chronic ischemic heart disease management—the plaque hypothesis: a narrative review. *JAMA Cardiol*. 2023;8:192-201.
9. Kamran H, Jneid H. Oral antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: a review. *JAMA*. 2021;325:1545-55.

42 ELECTROCARDIOGRAFÍA

LEONARD GANZ Y MARK S. LINK

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

La electrocardiografía, que en sí misma, sorprendentemente, ha cambiado muy poco desde su introducción por Einthoven a principios del siglo XX, permite el registro simultáneo de la activación miocárdica desde múltiples puntos en la superficie del cuerpo, y hace posible el análisis de la activación eléctrica en distintas regiones miocárdicas. La electrocardiografía de superficie puede complementarse con registros intracardíacos, que resultan de especial utilidad para el diagnóstico y el tratamiento de las arritmias cardíacas (cap. 49). Con la aparición de las lecturas informatizadas y la inteligencia artificial, las interpretaciones de los electrocardiogramas se están haciendo cada vez más precisas y con un valor diagnóstico potencialmente mayor de ciertas enfermedades.

FUNCIÓN NORMAL Y ELECTROCARDIOGRAMA

ACTIVACIÓN CARDÍACA NORMAL

La activación eléctrica del corazón depende de la propagación del frente de onda de despolarización desde las células del nódulo sinoauricular y a través del músculo cardíaco, así como a través de tejidos de conducción especializados (fig. 42-1). En circunstancias normales, las células del complejo nodular sinoauricular (SA) en localización epicárdica lateral alta de la aurícula derecha cerca de la vena cava superior se despolarizan de manera espontánea a la velocidad más alta y constituyen, en consecuencia, el «marcapasos» cardíaco dominante (cap. 48). Este frente de onda eléctrica se propaga a través de las aurículas derecha e izquierda; vías de conducción especializadas que componen el llamado haz de Bachmann impulsan el frente de onda de despolarización hacia la aurícula izquierda. La activación eléctrica auricular desencadena la contracción muscular auricular, lo que impulsa la sangre a través de las válvulas tricúspide y mitral hasta los ventrículos derecho e izquierdo. Normalmente, el nódulo auriculoventricular (AV), donde el retraso en la conducción es fisiológico, actúa como única conexión eléctrica entre aurículas y ventrículos; los anillos de las válvulas AV proporcionan aislamiento a las corrientes. El frente de onda de despolarización sale del nódulo AV hacia el haz de His, un tejido de conducción especializado capaz de una rápida conducción. El haz de His se bifurca en ramas derecha e izquierda, y esta última se divide a su vez en fascículos anterior izquierdo y posterior izquierdo. Las ramas del haz y sus ramificaciones más distales de tejido de conducción especializado componen el sistema de Purkinje. Desde estos tejidos de conducción especializados, el frente de onda de despolarización entra en el músculo ventricular y después se desplaza a través de él. Como en las aurículas, la despolarización eléctrica ventricular inicia contracción muscular, que bombea sangre a través de las válvulas semilunares a las circulaciones pulmonar y sistémica.

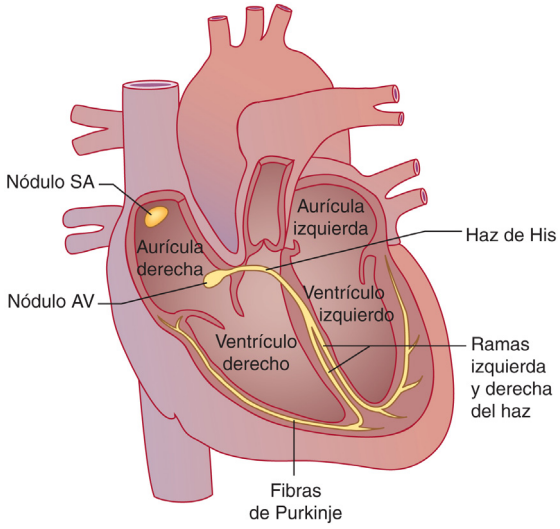

FIGURA 42-1. Sistema de conducción del corazón. El sistema normal de conducción consiste en las células marcapasos del complejo nodular sinoauricular (SA), las vías especializadas en la conducción intraauricular (como el haz de Bachmann), el nódulo auriculoventricular (AV), el sistema His-Purkinje, y el miocardio auricular y ventricular en funcionamiento.

Tras la despolarización eléctrica es necesario un período de recuperación eléctrica, o repolarización, antes de que pueda repetirse la despolarización.

A nivel celular, una compleja configuración de apertura y cierre de canales iónicos determina el potencial de membrana durante todo este proceso. El flujo de iones de entrada y salida de las células miocárdicas define un potencial de acción que refleja despolarización y repolarización, así como la despolarización espontánea de las células del nódulo sinoauricular (cap. 48).

ONDAS ELECTROCARDIOGRÁFICAS

Nombradas por orden alfabético comenzando por la P, las ondas básicas del electrocardiograma (ECG) corresponden a los episodios eléctricos descritos (fig. 42-2). La onda P representa la despolarización muscular auricular. La morfología de la onda P es un reflejo de la estructura auricular. En circunstancias normales, el intervalo PR, que es el segmento existente desde el inicio de la onda P hasta el del complejo QRS, representa el retraso existente entre la despolarización auricular y la ventricular. El complejo QRS representa la despolarización muscular ventricular; la disparidad entre las masas musculares ventricular y auricular produce de forma característica un complejo QRS mucho mayor en amplitud de voltaje que la onda P. Registrado desde múltiples puntos, el complejo QRS proporciona muchísima información sobre la estructura y la función del tejido ventricular. El segmento ST y la onda T (y ocasionalmente la onda U) reflejan la repolarización ventricular, un proceso de recuperación eléctrica que debe tener lugar antes de que el ventrículo pueda despolarizarse de nuevo. El punto J (unión) denota el final del complejo QRS y el comienzo del segmento ST. El músculo auricular requiere también repolarización antes del siguiente frente de onda de despolarización. Dado que la masa ventricular excede con mucho la masa muscular auricular, la onda de repolarización auricular de baja amplitud queda enterrada bajo el complejo QRS y, por lo tanto, no se manifiesta en el ECG.

Un hallazgo pocas veces observado en el ECG, la onda J (de Osborn), rompe con la convención alfabética de las demás ondas electrocardiográficas. Definida como una desviación positiva en el tramo descendente del QRS o en el punto J, la onda J se observa habitualmente en la hipotermia (fig. 42-3). Se ha descrito asimismo en la hipercalcemia y en la lesión cerebral, y puede implicar riesgo de fibrilación ventricular idiopática (v. más adelante).

PATRONES DE ELECTROCARDIOGRAFÍA

El ECG estándar se registra en papel milimetrado (y con frecuencia digitalmente) con casillas de 1 mm (cuadrados «pequeños») y de 5 mm (cuadrados «grandes») (v. fig. 42-2). La amplitud del voltaje se mide en el eje vertical (10 mm equivalen a 1 mV) y el tiempo en el eje horizontal. Dado que la velocidad habitual de registro es de 25 mm/s, cada línea de cuadrícula de 1 mm (cuadrado pequeño) representa 0,04 s (40 ms) y cada línea de cuadrícula de 5 mm (cuadrado grande) equivale a 0,2 s (200 ms). Estos parámetros, que aparecen impresos en el ECG para facilitar la interpretación, son

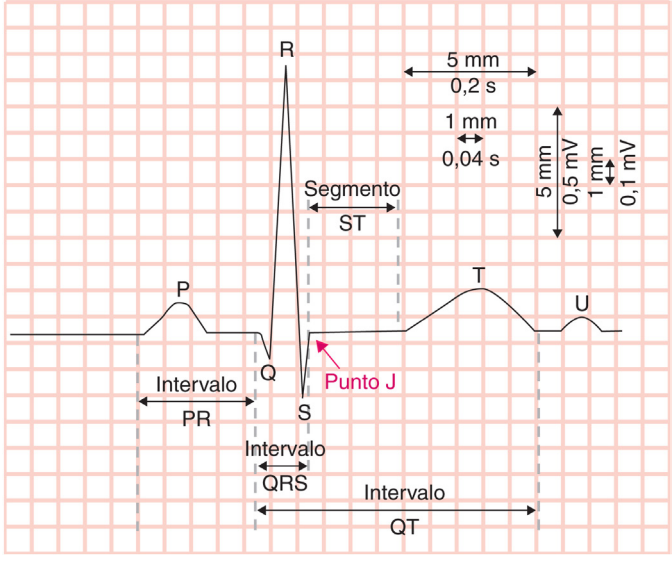

FIGURA 42-2. Trazado de un electrocardiograma (ECG) normal. La despolarización del nódulo sinoauricular no es visible en el ECG de superficie; la onda P corresponde a la despolarización muscular auricular. El intervalo PR denota conducción a través del músculo auricular, del nódulo auriculoventricular y del sistema His-Purkinje. El complejo QRS refleja la despolarización del músculo ventricular. El segmento ST y la onda T corresponden a la repolarización ventricular. El punto J se encuentra en la unión del final del complejo QRS con el inicio del segmento ST. El intervalo QT se mide desde el inicio del QRS hasta la desviación de la onda T. Obsérvese la cuadrícula. En el eje horizontal, cada línea de 1 mm (cuadrado «pequeño») corresponde a 0,04 s (40 ms); un cuadrado «grande» equivale a 0,2 s (200 ms). En el eje vertical, 1 mm (cuadrado pequeño) corresponde a 0,1 mV; en consecuencia, 10 mm (dos cuadrados grandes) corresponden a 1 mV.

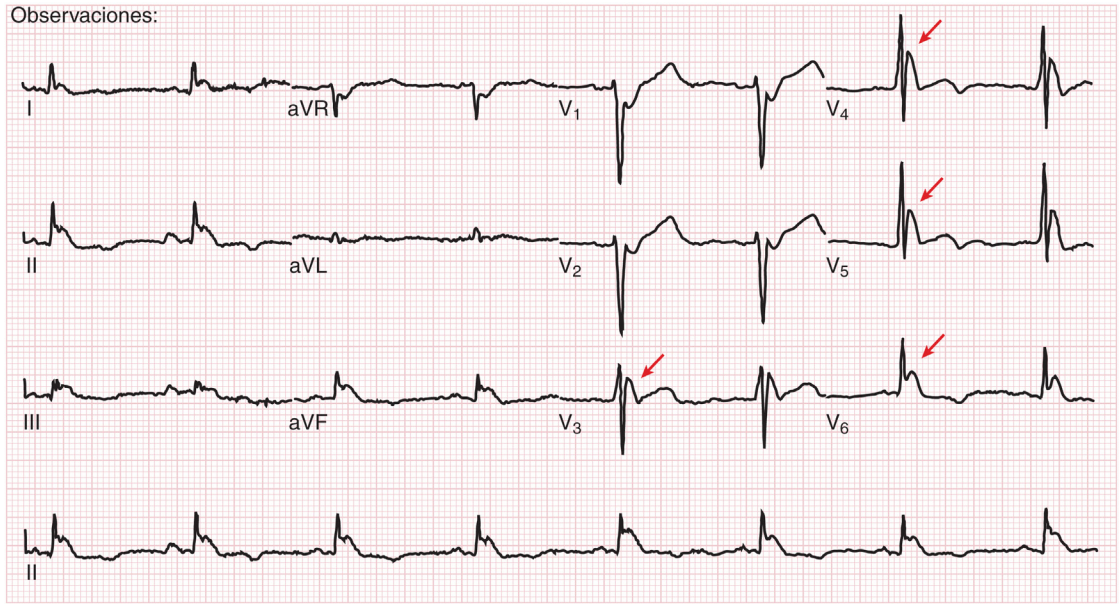

FIGURA 42-3. **Onda J (de Osborn). Este ECG se registró en una mujer diabética de 40 años con hipotermia profunda (26,6 °C), cetoacidosis diabética e hipopotasemia. Obsérvense las ondas J considerables en las derivaciones V_3-V_6 y las ondas J más pequeñas en las derivaciones I, II, III y aVF. Otros hallazgos notables son bradicardia sinusal y prolongación del intervalo QT.**

los elementos habituales de calibración o estandarización, aunque pueden modificarse en circunstancias inhabituales.

Un ECG estándar se registra durante un período de 10 s, aunque, si es necesario, puede registrarse una tira de ritmo o de monitorización durante bastante más tiempo. Habitualmente se registran múltiples derivaciones al mismo tiempo, desde el extremo superior de la página hasta el inferior. Los agrupamientos habituales de derivaciones son los siguientes: I, II y III; aVR, aVL y aVF; V_1, V_2 y V_3, y V_4, V_5 y V_6 (v. más adelante). Cada grupo de derivaciones se registra durante 2,5 s. Durante los 10 s se registra en la parte de abajo una tira de ritmo de una sola derivación (o de múltiples derivaciones). De este modo, como el ECG se lee de izquierda a derecha, se observan 10 s de actividad cardíaca, con cada complejo registrado al mismo tiempo en múltiples derivaciones.

INTERVALOS NORMALES

Cada uno de los distintos intervalos y ondas del ECG se encuentran dentro de márgenes normales, definidos por numerosos registros electrocardiográficos obtenidos en sujetos (presumiblemente) sanos (tabla 42-1; v. fig. 42-2).

El intervalo RR (idéntico al intervalo PP en el ritmo sinusal), que es la medida desde una onda R hasta otra onda R (o de onda P a onda P), permite el cálculo de la frecuencia cardíaca. Dado que 1 min tiene 60.000 ms, es posible calcular fácilmente la frecuencia cardíaca (FC) en latidos/min a partir del intervalo RR o PP en milisegundos.

$$FC = \frac{60.000}{RR}$$

Si bien tradicionalmente la frecuencia cardíaca normal de un adulto en reposo se ha definido como de 60 a 100 latidos/min, en realidad puede considerarse que un margen de 50 a 90 latidos/min en reposo refleja mejor la fisiología normal. Varios generadores de estrés (ejercicio, dolor, fiebre, anemia, etc.) elevan la frecuencia cardíaca. Dicha frecuencia es menor después de comer y durante el sueño. Las frecuencias cardíacas en reposo tienden a disminuir con la edad. Cuando la frecuencia cardíaca es irregular de manera evidente, como en la fibrilación auricular (cap. 52), puede calcularse la media del intervalo RR a partir de diversos ciclos cardíacos para estimar la frecuencia cardíaca. Dado que un ECG estándar registra 10 s cada vez, la frecuencia cardíaca (latidos/minuto) equivaldrá al número de latidos registrados en un ECG estándar, multiplicado por 6. Otra posibilidad, en un ritmo regular, consiste en estimar la frecuencia cardíaca contando el número de cuadrados grandes entre ondas P o complejos QRS consecutivos (es decir, 2 cuadrados grandes = 150 latidos/min, 3 cuadrados grandes = 100 latidos/min, 4 cuadrados grandes = 75 latidos/min, 5 cuadrados grandes = 60 latidos/min, y así sucesivamente).

TABLA 42-1 INTERVALOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS NORMALES

Frecuencia cardíaca	50-100 latidos/min
Duración de la onda P	< 0,12 s (120 ms)
Intervalo PR	0,09-0,20 s (90-200 ms)
Duración del QRS	0,075-0,11 s (75-110 ms)
QTc	Hombres: 0,39-0,45 s (390-450 ms); mujeres: 0,39-0,46 s (390-460 ms)
Eje del QRS	De −30 a +90°

Duración de la onda P

La duración de la onda P, de principio a fin, es habitualmente inferior a 0,12 s (120 ms, tres cuadrados pequeños). Una onda P más ancha refleja un retraso en la conducción intraauricular y/o interauricular. Anomalías de amplitud, morfología o eje de la onda P pueden reflejar un aumento del tamaño auricular.

Intervalo PR

El intervalo PR, medido desde el inicio de la onda P hasta el inicio del complejo QRS, dura normalmente entre 0,09 y 0,2 s (de 90 a 200 ms). La conducción AV con un intervalo PR mayor de 0,2 s se ha denominado tradicionalmente *bloqueo AV de primer grado,* si bien *conducción AV retardada* podría ser una denominación más apropiada. La conducción a través del tejido auricular, el nódulo AV y el sistema His-Purkinje contribuyen al intervalo PR. Cuando el intervalo PR es largo, suele existir retraso en el nódulo AV, aunque son posibles otros lugares de retraso. Un intervalo PR corto puede ser reflejo de preexcitación ventricular (síndrome de Wolff-Parkinson-White), ritmo de la unión o conducción nodular AV acentuada (caps. 49 y 52).

Complejo QRS

El complejo QRS, que refleja la activación eléctrica muscular ventricular, proporciona importante información en pacientes con enfermedad arterial coronaria, miocardiopatía, anomalías metabólicas y otros trastornos. Las letras mayúsculas (Q, R, S) denotan desviaciones de gran amplitud (≥ 5 mm o 0,5 mV), mientras que las letras minúsculas (q, r, s) indican desviaciones de baja amplitud (< 5 mm o 0,5 mV). Las ondas Q, q, S y s son oscilaciones negativas a partir de la línea isoeléctrica basal, mientras que las ondas R y r son desviaciones positivas. Las ondas Q y q son desviaciones negativas iniciales, y las ondas S y s son desviaciones negativas que siguen a una desviación positiva (onda R o r); un complejo QS es una desviación totalmente negativa. Las ondas Q pueden reflejar un infarto previo (caps. 56-58). Una onda R' o r' se refiere a una segunda desviación positiva después de una onda S (o s). La duración del complejo QRS refleja el tiempo necesario para la despolarización ventricular. La activación ventricular suele requerir al menos 0,075 s (75 ms, cerca de dos cuadrados pequeños). Existe cierto debate en torno al límite superior del rango normal de duración del QRS; en un documento de consenso reciente se especifica que son 0,11 s (110 ms, cerca de tres cuadrados pequeños). Si la duración del QRS se prolonga, existe un retraso de conducción interventricular y/o intraventricular. Los patrones particulares de retraso en la conducción interventricular responden a la denominación de bloqueo de rama (v. más adelante).

Intervalo QT

El intervalo QT se mide desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T. Aunque el intervalo QT generalmente refleja la repolarización ventricular, también comprende el tiempo requerido para la despolarización ventricular (duración del QRS).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El intervalo QT se mide en general en las derivaciones II, V_5 y V_6 (v. más adelante), y se refiere como el intervalo más largo de los tres, calculándose la media a partir de tres a cinco ciclos. Si no es posible medir debidamente el intervalo QT en estas derivaciones, pueden usarse otras. El intervalo QT debe corregirse para poder comparar sus valores a diferentes frecuencias cardíacas. El enfoque más utilizado, la fórmula de Bazett, define el intervalo QT corregido (QTc) como:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

La fórmula de Bazett funciona razonablemente bien con frecuencias cardíacas dentro del rango normal, pero corrige al alza con frecuencias altas y a la baja con frecuencias bajas. Los ritmos irregulares (cabe destacar la fibrilación auricular) complican el cálculo del intervalo QTc. Algunos investigadores recomiendan medir al menos tres intervalos QT para obtener una media y después utilizar el intervalo RR medio de 10 ciclos en la fórmula de Bazett. Se han desarrollado fórmulas de regresión más complejas para corregir el intervalo QT a diferentes frecuencias cardíacas. Por ejemplo, la fórmula de Fridericia:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$$

puede ser más precisa que la fórmula de Bazett en la fibrilación auricular y mejor para predecir los efectos adversos, aunque su uso clínico no se ha generalizado.

La presencia de una onda U complica la medición del intervalo QT (y en consecuencia la del QTc); puede no estar claro dónde termina la onda T y dónde empieza la onda U. En general, la onda U no debería incluirse como parte del intervalo QT; en su lugar, se extrapolará la pendiente de la onda T con respecto a la línea de base (antes de la onda P) para determinar el intervalo QT verdadero. En un paciente dado, el intervalo QTc puede variar en cierta medida a lo largo del día y es ligeramente más largo en las mujeres jóvenes y de mediana edad que en los hombres. El límite superior de un intervalo QTc normal es en cierta medida discutible, aunque en general se admite un valor máximo de 0,45 s (450 ms) en los hombres y de 0,46 s (460 ms) en las mujeres. La repolarización y, por tanto, el intervalo QT son sensibles a los efectos de fármacos, así como a las alteraciones en los electrólitos, la isquemia coronaria y los episodios producidos en el sistema nervioso central. Los pacientes con complejos QRS anchos presentan con frecuencia intervalos QT y QTc prolongados. En estos pacientes, el intervalo JT (desde el punto J hasta el final de la onda T) puede ser un indicador más preciso de repolarización, si bien no se han establecido estándares normales. No obstante, un factor de corrección razonable consiste en restar el exceso del intervalo QRS (es decir, el QRS medido – 80) del intervalo QT. Los pacientes con un QTc prolongado, ya sea congénito o adquirido, pueden encontrarse en riesgo de taquicardia ventricular en *torsades de pointes* (cap. 53). Un intervalo QTc muy corto (< 320 a 340 ms) es muy infrecuente y el paciente que lo presenta, aunque es insólito, también corre el riesgo de sufrir arritmias ventriculares malignas.

DERIVACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS

El registro de una sola derivación electrocardiográfica permite el cálculo de la frecuencia cardíaca y, con frecuencia, un diagnóstico preciso del ritmo cardíaco. Cuando se registra el ECG desde múltiples derivaciones cutáneas simultáneamente, es posible deducir la dirección (o vector) de activación al desplazarse el frente de onda eléctrica a través del corazón. Si bien existen diferentes sistemas de derivaciones (de hecho, algunos se utilizan en el ámbito de la investigación), la electrocardiografía estándar utiliza 12 puntos (es decir, derivaciones), con 10 electrodos, 6 en la pared torácica y 4 en las extremidades. En realidad, solo se utilizan tres derivaciones en las extremidades para generar registros, pues la derivación de la pierna derecha actúa como polo de tierra. Las derivaciones de las extremidades, denominadas derivaciones del plano frontal, generan registros bipolares y unipolares aumentados. Los electrodos del tórax, o precordiales, recogen registros unipolares. Las derivaciones bipolares registran la diferencia de potencial entre dos electrodos en la piel. En registros unipolares, la derivación de interés, el electrodo explorador, se compara con un electrodo de referencia. Por convención, se registra una desviación positiva si el frente de onda eléctrica se desplaza hacia el electrodo positivo en un par bipolar o hacia el electrodo explorador en una derivación unipolar.

Las derivaciones bipolares de las extremidades miden las diferencias de potencial entre los electrodos situados por pares en las extremidades, y se asemejan mucho a los registros del galvanómetro de tira original de Einthoven. La derivación I compara el brazo derecho (negativo) con el brazo izquierdo (positivo); la derivación II, el brazo derecho (negativo) con la pierna izquierda (positivo), y la derivación III, el brazo izquierdo (negativo) y la pierna izquierda (positivo) (e-fig. 42-1). Dado que la dirección de despolarización tanto auricular como ventricular se aleja del brazo derecho y se dirige hacia el brazo izquierdo, en la derivación I se registran generalmente una onda P y un complejo QRS positivos. De manera similar, en un ritmo sinusal normal la onda P y los complejos QRS son positivos en las derivaciones II y III, porque la activación ventricular y auricular avanza en sentido craneocaudal.

Las derivaciones aVR, aVL y aVF son derivaciones unipolares aumentadas, en las que el potencial en cada extremidad se compara con un electrodo de referencia. Para la derivación aVR, el potencial del brazo derecho se compara con una referencia compuesta por los electrodos del brazo y la pierna izquierdos; la derivación aVL compara el potencial del brazo izquierdo con una referencia combinada del brazo derecho y la pierna izquierda, y la derivación aVF compara la pierna izquierda con una referencia de los brazos derecho e izquierdo. Dado que normalmente la activación auricular y ventricular se desplaza de derecha a izquierda y en sentido craneocaudal, la onda P y el complejo QRS son negativos en la derivación aVR, pero positivos en la derivación aVF. En la derivación aVL, las ondas P y los complejos QRS son en general positivos, aunque puede registrarse un complejo rS, especialmente en pacientes jóvenes.

Los electrodos precordiales se colocan en puntos concretos de la pared torácica (e-fig. 42-2A). Estas derivaciones unipolares comparan el potencial eléctrico entre el electrodo torácico y un electrodo de referencia llamado terminal central de Wilson. Este último combina los potenciales del brazo derecho, el brazo izquierdo y la pierna izquierda a través de resistencias de 5.000 Ω. Las seis derivaciones precordiales definen la activación auricular y ventricular con respecto a un plano transversal que atraviesa la pared torácica (e-fig. 42-2B). En este plano, la activación auricular se desplaza de derecha a izquierda. La activación ventricular inicial que afecta al tabique se dirige de izquierda a derecha; la despolarización ventricular izquierda, que domina la despolarización ventricular derecha por el diferencial de masa miocárdica, se desplaza después en sentido apical y lateral. En la derivación V_1, a la derecha del esternón, la onda P es bifásica (refleja la activación auricular derecha y después la izquierda). La activación ventricular inicial del tabique describe una onda r, mientras que la subsiguiente activación lejos de la derivación V_1 registra una onda S dominante. En la derivación V_6, la onda P es positiva y la despolarización inicial del tabique ventricular traza una diminuta onda q «septal» (generalmente ≤ 0,02 s). La subsiguiente despolarización ventricular da lugar a una onda R dominante.

Si se sospechan anomalías del ventrículo derecho, deben registrarse las derivaciones torácicas del lado derecho. La RV_3, reflejo de la derivación V_3 en el tórax derecho, se registra sistemáticamente en pacientes pediátricos, por la posibilidad de cardiopatía congénita. En los adultos, la elevación del segmento ST en la derivación RV_3 es bastante específica de infarto ventricular derecho agudo en los pacientes evaluados por infarto agudo de miocardio en la pared inferior.

EJE

Un eje de activación eléctrica queda definido, en el eje del plano frontal, por la combinación de las derivaciones bipolares y unipolares aumentadas de las extremidades (e-fig. 42-3A). Por convención, el eje paralelo a la derivación I, hacia la izquierda, corresponde a 0°. Un eje de plano frontal entre –30 y +90° se considera norma; otros ejes son anómalos (e-fig. 42-4). La desviación leve del eje hacia la derecha, más allá de +90° es una variante normal en niños y adolescentes. El eje del plano frontal puede estimarse por identificación de la derivación de la extremidad en la que el complejo QRS está más próximo a ser isoeléctrico (una amplitud similar de desviaciones positivas y negativas); el eje es perpendicular a esta derivación (e-fig. 42-3B). Dado que es posible trazar dos líneas que forman un ángulo de 180° perpendiculares a una línea dada, la exploración de las otras derivaciones de las extremidades define la dirección del eje. Si el complejo QRS es positivo en una derivación dada de las extremidades, el eje estará orientado hacia esa derivación de las extremidades, no en sentido contrario. Como alternativa, se considera que el eje se encuentra dentro del rango normal si los complejos QRS son fundamentalmente positivos en ambas derivaciones I y II.

En las derivaciones precordiales no se define un eje. En lugar de ello, y dado que la progresión típica desde las derivaciones V_1 a V_6 es de un complejo QRS predominantemente negativo a uno positivo, el punto de transición suele definirse como aquel en el que la amplitud de la onda R supera en primer lugar la amplitud de la onda S. La rotación en sentido horario (zona de transición en V_4 o más tarde) puede predecir un riesgo más alto de futuros episodios coronarios, y la rotación en sentido antihorario (zona de transición en V_3 o antes) predice un riesgo más bajo de tales episodios.

MÉTODO PARA LA INTERPRETACIÓN DEL ELECTROCARDIOGRAMA

Las deficiencias de los médicos en la interpretación del ECG[1] pueden reducirse aplicando un acercamiento gradual que facilite no pasar por alto ningún elemento del trazado (tabla 42-2).[2]

ELECTROCARDIOGRAMA NORMAL

La figura 42-4 es un ejemplo de ECG normal. El ritmo sinusal es de alrededor de 78 latidos/min, con variaciones menores en los intervalos RR (arritmia sinusal). El intervalo PR y la duración del QRS y el QTc son normales. El complejo QRS está más cerca de ser isoeléctrico en la derivación aVL, de modo que el eje del QRS será perpendicular a la derivación aVL. Dado que la derivación aVL apunta a –30°, el eje del QRS debe estar aproximadamente a –120 o +60°. Dado que el complejo QRS es positivo en las

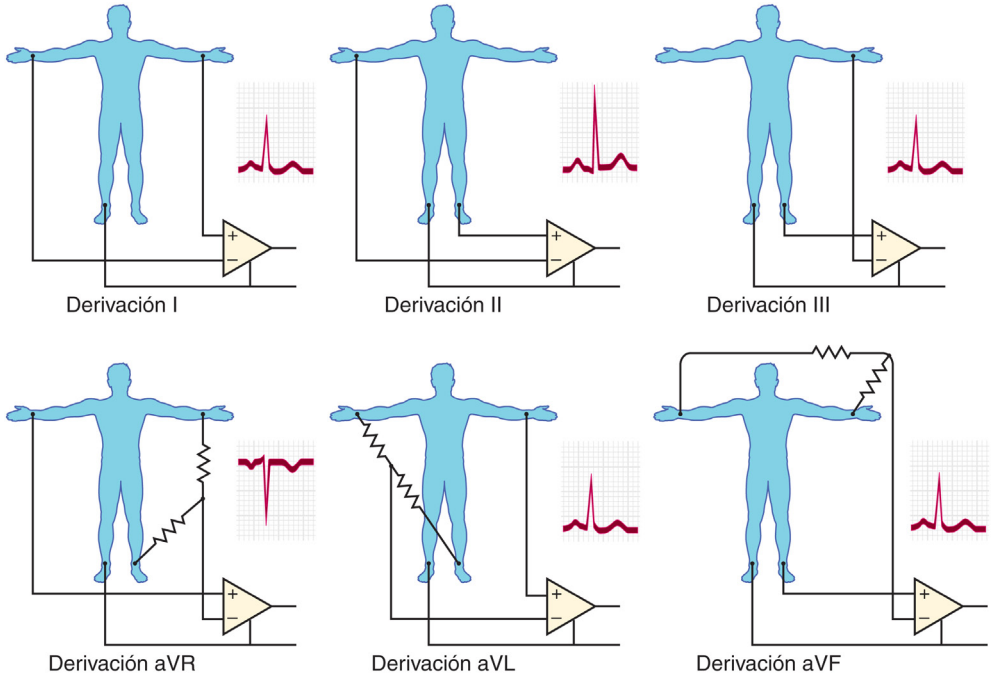

E-FIGURA 42-1. Activación cardíaca normal según se manifiesta en las derivaciones de las extremidades. En circunstancias normales, las ondas P y el complejo QRS suelen ser positivos en las derivaciones I, II, III y aVF, e invertidos en aVR. En aVL, las ondas P suelen ser positivas, mientras que los complejos QRS pueden ser positivos o invertidos. El electrodo de la pierna derecha sirve como toma de tierra del sistema.

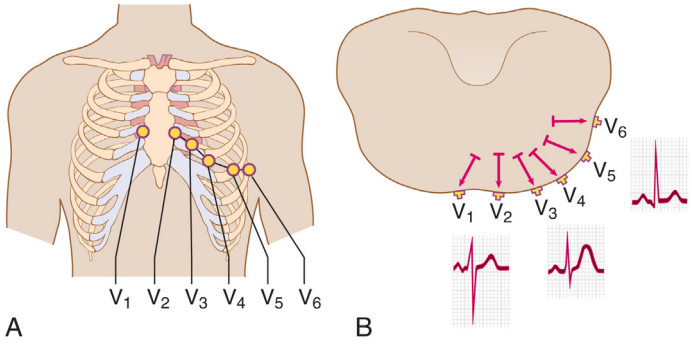

E-FIGURA 42-2. Derivaciones precordiales. A. Colocación de los electrodos precordiales en la pared torácica. **B.** Activación cardíaca normal manifestada en las derivaciones precordiales. Se observan una onda r pequeña y una onda S profunda en la derivación V_1, transición en torno a V_3 o V_4, y una onda q «septal» y una onda R grande en la derivación V_6.

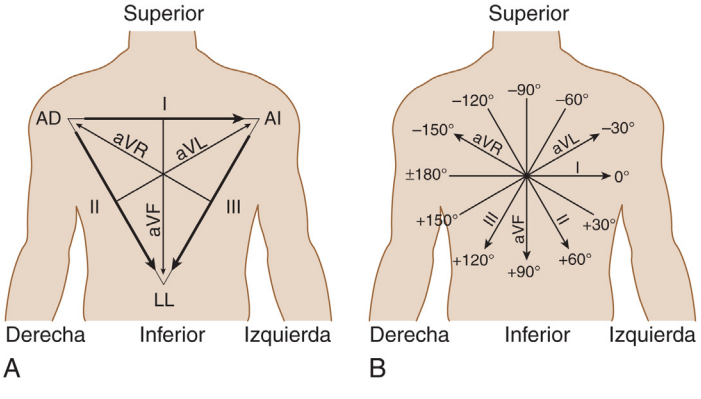

E-FIGURA 42-3. Eje de activación eléctrica. A. Vectores de las derivaciones de las extremidades en el plano frontal. **B.** Referencia hexaaxial para determinar el eje del plano frontal. Obsérvese que los vectores de las derivaciones I, II y III tienen la misma dirección que en **A**, pero ahora, como derivaciones aumentadas, estos vectores estándar se han desplazado, por lo que nacen del centro de la figura.

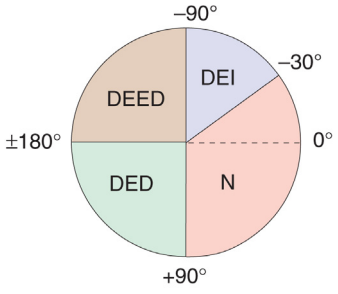

E-FIGURA 42-4. Diagrama de ejes de plano frontal. Normal (N), de –30 a +90°; desviación del eje a la izquierda (DEI), de –30 a –90° (moderada, de –30 a –45°; marcada, de –45 a –90°); desviación del eje a la derecha (DED), de +90 a +180° (moderada, de +90 a +120°; marcada, de +120 a +180°); desviación extrema de eje a la derecha (DEED), de –90 a ±180°. Una ligera DED se considera normal en niños, adolescentes y adultos jóvenes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 42-2 APROXIMACIÓN POR PASOS A LA INTERPRETACIÓN DEL ELECTROCARDIOGRAMA

Estime la frecuencia cardíaca
Defina el ritmo cardíaco como regular o irregular
  Observe la relación de las ondas P con los complejos QRS
  Identifique posibles pausas o extrasístoles
  Si existe una arritmia no sostenida, observe su frecuencia, su inicio (gradual o agudo) y su terminación
Mida los intervalos (PR, duración del QRS, QT)
Calcule/estime el QTc
Estime el eje del QRS
Examine la morfología, la duración y el eje de la onda P
Examine la progresión y la transición del QRS en las derivaciones precordiales
Examine los complejos QRS en agrupamientos regionales (derivaciones septales [V_1, V_2], derivaciones anteriores [V_2, V_3, V_4], derivaciones laterales [I, aVL, V_5, V_6], derivaciones inferiores y posteriores [II, III, aVF, V_1, V_2])
Examine los segmentos ST en agrupamientos regionales
Examine las ondas T en agrupamientos regionales

derivaciones I y II (ondas R grandes), su eje se encuentra aproximadamente a +60°. La transición en las derivaciones precordiales se encuentra de forma característica en las derivaciones V_3 o V_4. La onda P es bifásica en la derivación V_1 y después positiva en las demás derivaciones precordiales. En las derivaciones V_5 y V_6 existen ondas q septales, que no reflejan ningún infarto lateral, sino más bien despolarización temprana normal del tabique. Las ondas q pequeñas en las derivaciones inferiores constituyen una variante normal.

ELECTROCARDIOGRAMA ANÓMALO

Se realiza una revisión de los aspectos electrocardiográficos para pacientes con enfermedad arterial coronaria en los capítulos 56 a 58 y para pacientes con arritmias en los capítulos 48 a 54.

Anomalías de la conducción y desviación del eje

Las anomalías del sistema especializado de conducción (es decir, del sistema de Purkinje) reflejan una conducción lenta o ausente en una estructura en particular (tabla 42-3 y fig. 42-5). El bloqueo fascicular posterior o anterior izquierdo no prolonga la duración del QRS más allá de 120 ms. Un bloqueo incompleto de rama da lugar a patrones del QRS morfológicamente similares al bloqueo de rama derecha o izquierda, pero con una duración de menos de 0,12 s (120 ms). Un retraso en la conducción interventricular se define, en general, como una duración del QRS de más de 0,11 s (110 ms). Cuando el QRS tiene una duración de al menos 0,12 s (120 ms), a menudo presenta la configuración de un bloqueo de rama específico. Un bloqueo de rama izquierda aislado, en una persona por lo demás sana, se asocia a un riesgo 2 veces mayor de desarrollo de episodio cardiovascular o de muerte por causa cardiovascular. En consecuencia, este hallazgo justifica una evaluación por posible cardiopatía. En comparación, un bloqueo completo de rama derecha no se ha asociado, tradicionalmente, a un incremento del riesgo, si bien un estudio ha indicado un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular de hasta un 30%.

Hipertrofia de cavidades

Se han propuesto diversos criterios para definir la hipertrofia ventricular izquierda (HVI; fig. 42-6) y la hipertrofia ventricular derecha (HVD). Todos los criterios para HVI adolecen de escasa sensibilidad (entre un 30 y un 50%), si bien su especificidad es razonable (de un 85 a un 95%). El criterio de voltaje de Cornell, desarrollado con un estándar electrocardiográfico para la HVI, simplemente añade la amplitud de la onda

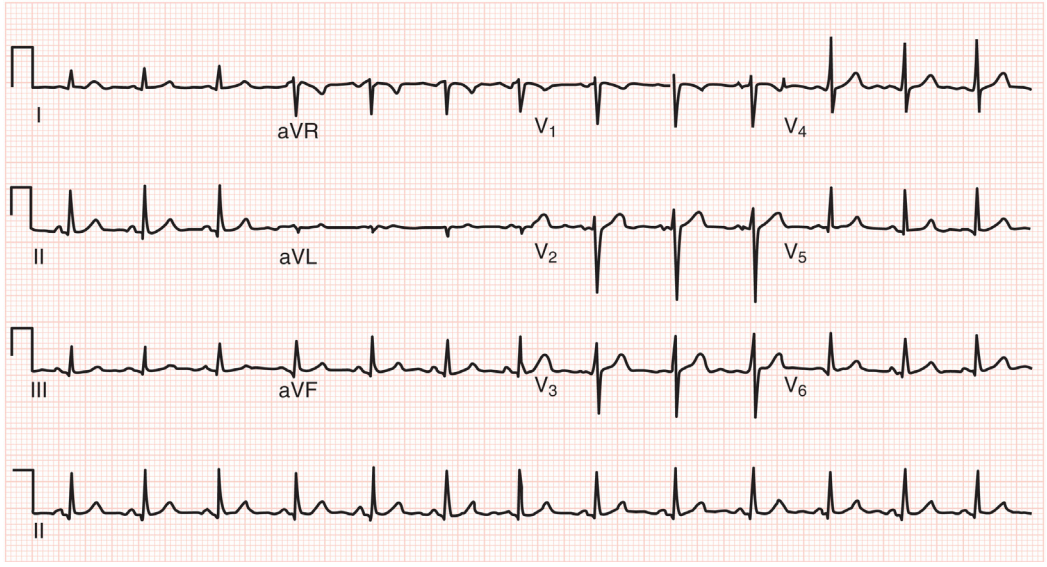

FIGURA 42-4. Electrocardiograma normal. La frecuencia cardíaca es de alrededor de 78 latidos/min, con una irregularidad menor. Existe arritmia sinusal. El eje se encuentra aproximadamente a +60°. Los intervalos PR, QRS y QT son aproximadamente de 140, 90 y 360 ms, respectivamente. La morfología, la duración y el eje de la onda P son normales. La transición se encuentra en la derivación V_4. No existen ondas Q anómalas. Los segmentos ST son isoeléctricos y las ondas T son concordantes con los complejos QRS.

TABLA 42-3 BLOQUEOS FASCICULARES Y DE RAMA

	DURACIÓN DEL QRS	EJE	MORFOLOGÍA DEL QRS	SEGMENTOS ST Y ONDAS T
HAI	< 0,12 s (120 ms)	De –45 a –90°	Transición retardada en el precordio qR aVL	Normal
HPI	< 0,12 s (120 ms)	De +90 a +180°	Transición retardada en el precordio rS I, aVL qR en III, aVF	Normal
BRD	≥ 0,12 s (120 ms)	Normal	rsr′, rsR′, rSR′ en V_1 (y generalmente en V_2); S ancha en V_6 e I	Discordante en V_1 y V_2
BRD con HAI	≥ 0,12 s (120 ms)	De –45 a –90°	rsr′, rsR′, rSR′ en V_1 (y generalmente en V_2); S ancha en V_6 e I	Discordante en V_1 y V_2
BRD con HPI	≥ 0,12 s (120 ms)	De +90 a +180°	rsr′, rsR′, rSR′ en V_1 (y generalmente en V_2); S ancha en V_6 e I	Discordante en V_1 y V_2
BRI	≥ 0,12 s (120 ms)	Variable	rS o QS en V_1 (S ancha y escotada); R ancha y escotada sin q en V_5, V_6 e I R ancha y escotada con o sin q pequeña en aVL	Discordante en V_1 a V_6

BRD, bloqueo de rama derecha; BRI, bloqueo de rama izquierda; DEI, desviación de eje a la izquierda; HAI, hemibloqueo anterior izquierdo; HPI, hemibloqueo posterior izquierdo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

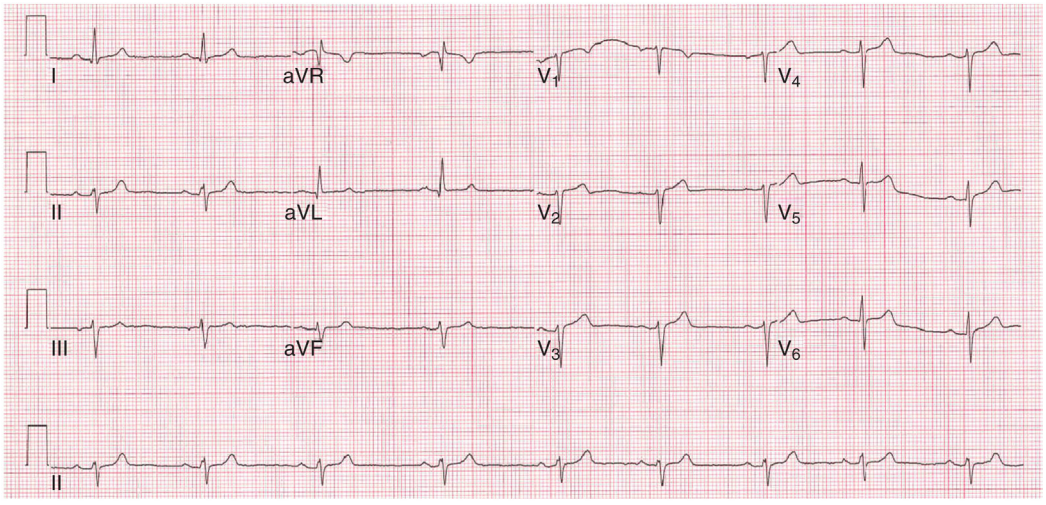

A

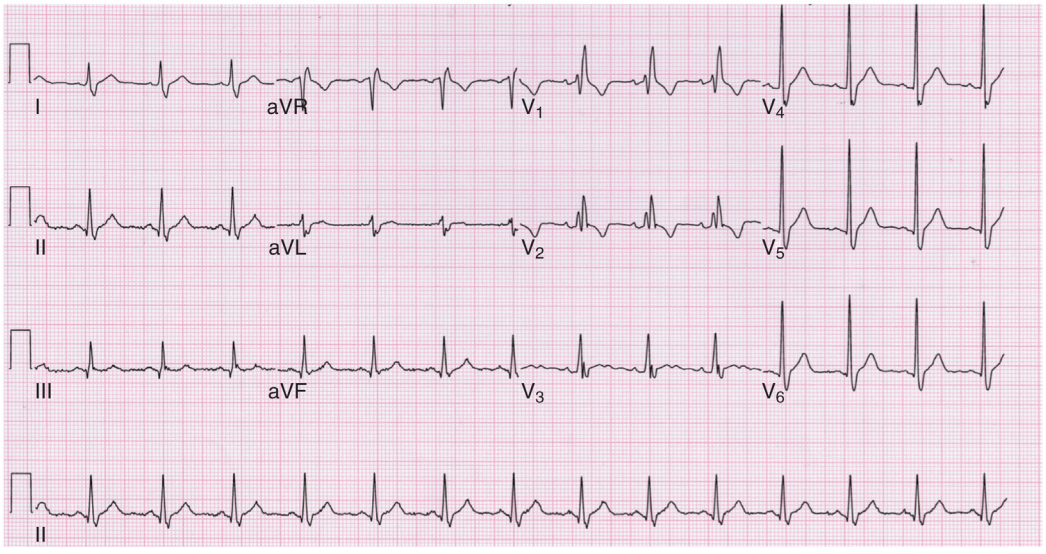

B

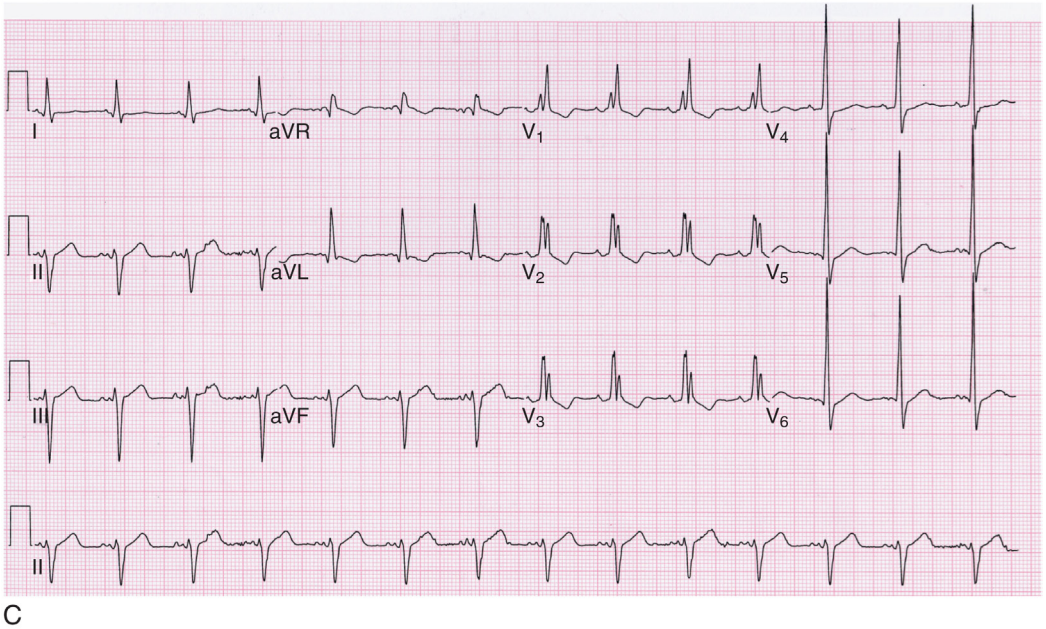

C

FIGURA 42-5. **Bloqueos fasciculares y de rama. A.** Bloqueo fascicular anterior izquierdo o hemibloqueo anterior izquierdo (HAI). Existe desviación del eje a la izquierda; el eje se encuentra aproximadamente a –60°. La duración del QRS es normal y existe retraso en la progresión de la onda R a través de las derivaciones precordiales (transición tardía). Existen ondas q pequeñas en las derivaciones I y aVL, y ondas r pequeñas en las derivaciones II, III y aVF. **B.** Bloqueo de rama derecha (BRD) del haz de His. El QRS se muestra ensanchado, con un patrón de rsR' en la derivación V_1 y una onda S terminal ancha en la derivación V_6. Los segmentos ST son descendentes y las ondas T son discordantes con el complejo QRS en las derivaciones precordiales derechas. El eje es normal y existen signos de activación septal normal (ondas q en la derivación V_6). **C.** BRD y HAI. Además de las características diagnósticas de BRD, existe un eje a –60°.

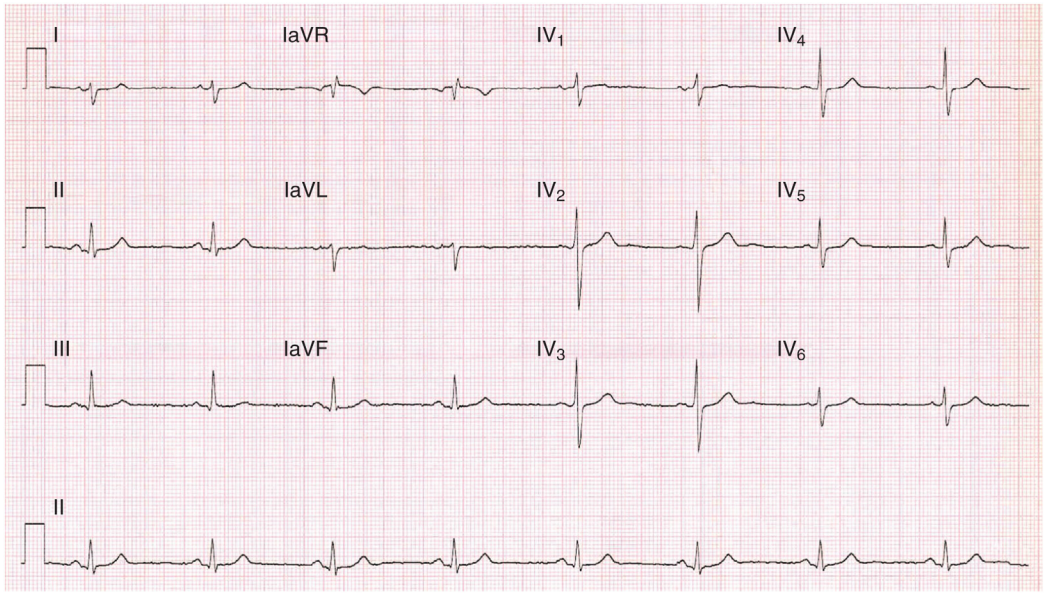

D

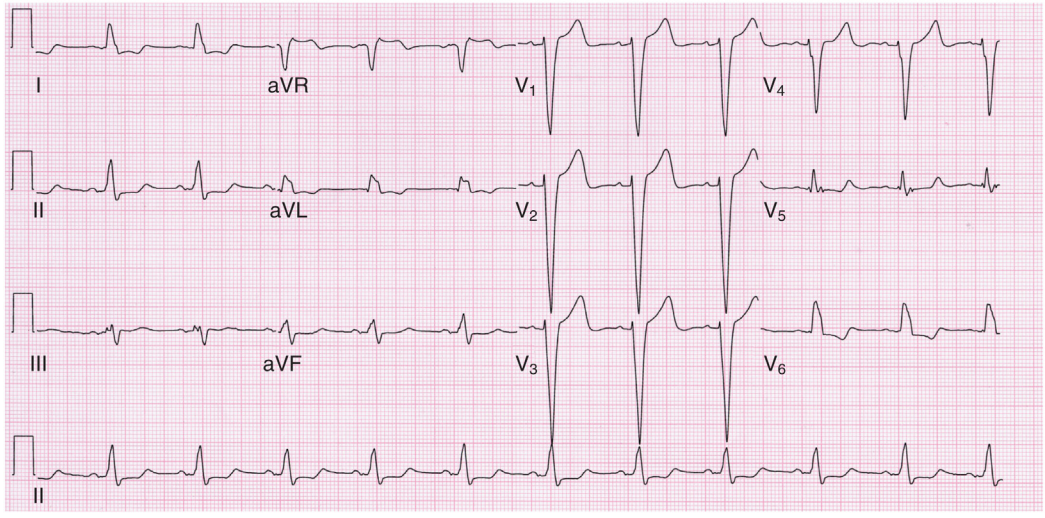

E

FIGURA 42-5 *(cont.)* **D. Bloqueo fascicular posterior izquierdo o hemibloqueo posterior izquierdo (HPI). Existe desviación del eje a la derecha (+120°). La duración del QRS es normal y la progresión de la onda R a través de las derivaciones precordiales está retrasada. Las derivaciones I y aVL tienen complejos rS, y las derivaciones inferiores tienen ondas q irrelevantes. E. Bloqueo de rama izquierda (BRI) El QRS aparece ensanchado, con un complejo ancho con escotadura en las derivaciones I, aVL y en las derivaciones precordiales izquierdas. Existen ondas r pequeñas y ondas S anchas y profundas en las derivaciones precordiales derechas. Con BRI, el eje suele ser normal o estar desviado a la izquierda. Los segmentos ST y las ondas T son discordantes con el complejo QRS en todo el precordio.**

S en V_3 y la amplitud de la onda R en aVL; un total de más de 2,0 mV en las mujeres y 2,8 mV en los hombres supone HVI. En muchos ámbitos clínicos, el criterio de Cornell ha sustituido a los más complicados criterios de Romhilt-Estes, que asignan puntos a la amplitud del QRS, a las anomalías de repolarización (patrón de «sobrecarga»), a la desviación del eje a la izquierda y a otros aspectos electrocardiográficos. Estos criterios ajustados para el peso corporal parecen constituir también el método preferido para detectar HVI en personas con obesidad. La HVD es mucho menos frecuente que la HVI. Los criterios electrocardiográficos para el diagnóstico de HVD tienen incluso menor sensibilidad (de un 10 a un 20%) que en el caso de la HVI, aunque su especificidad es similar. El criterio de Sokolow-Lyon para la HVD añade la amplitud de la onda R en la derivación V_1 a la amplitud de la onda S en las derivaciones V_5 o V_6: una suma de 1,05 mV o superior indica HVD.

Bajo voltaje del QRS

Se define como bajo voltaje del QRS el voltaje de derivación de extremidad de menos de 5 mm (0,5 mV) en todas las derivaciones, o un voltaje precordial de menos de 10 mm (1 mV) en todas las derivaciones. El diagnóstico diferencial es amplio (tabla 42-4) y para muchos pacientes no se encuentra una explicación subyacente clínicamente clara.

Anomalías de repolarización

Las anomalías del segmento ST o de las ondas T, o ambas, son muy frecuentes (tabla 42-5). Las ondas T pueden presentar la misma dirección (concordantes) que el complejo QRS, o ser discordantes. Las anomalías electrolíticas y metabólicas, los efectos farmacológicos (particularmente de la digoxina y de los fármacos antiarrítmicos) y los efectos secundarios causados por la HVI, el bloqueo de rama o la electroestimulación cardíaca son habitualmente los factores responsables. Los patrones anómalos de despolarización generan con frecuencia repolarización anómala.

La repolarización precoz, que es un patrón de elevación del ST relativamente frecuente y que antes se consideraba benigno, es más común en pacientes que presentan fibrilación auricular idiopática que en controles, y se ha asociado también a mayor riesgo relativo de mortalidad cardíaca. El riesgo absoluto de muerte súbita en pacientes aparentemente sanos con patrón de repolarización precoz es, en cualquier caso, bastante bajo. No está claro si el «síndrome de repolarización precoz» es un síndrome arrítmico diferenciado o un factor predisponente en pacientes con otro(s) sustrato(s) de arritmia.

LECTURAS ELECTROCARDIOGRÁFICAS DIGITALES

Las interpretaciones automatizadas de ECG digitales son, en general, exactas en el cálculo de frecuencias cardíacas, ejes e intervalos, aunque en la mayoría de los casos,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

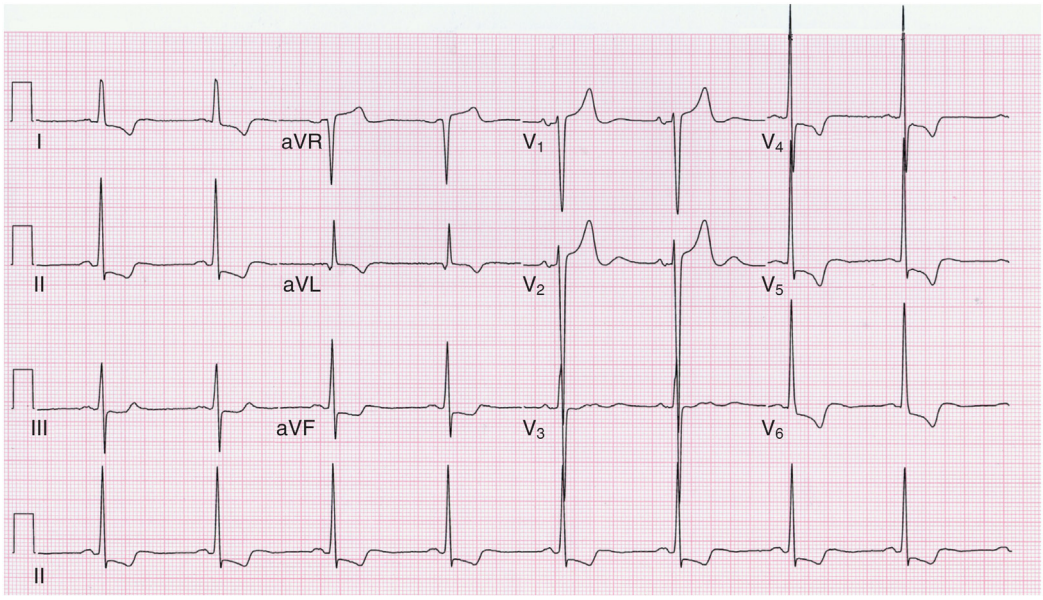

FIGURA 42-6. Hipertrofia ventricular izquierda. Obsérvense la llamativa amplitud de la onda S en las derivaciones precordiales derechas y la amplitud de la onda R en las derivaciones precordiales izquierdas. Existen anomalías de repolarización en las derivaciones precordiales izquierdas, así como en las derivaciones de las extremidades. La amplitud de la onda S en V_3 (2,4 mV) más la amplitud de la onda R en aVL (1,0 mV) alcanzan un total de 3,4 mV, con lo que se cumplen fácilmente los criterios de voltaje de Cornell en este hombre hipertenso de 76 años. Existe también bradicardia sinusal (50 latidos/min).

TABLA 42-4 CAUSAS DE BAJO VOLTAJE DEL QRS

Variante normal
Derrame pericárdico
Infarto miocárdico
Miocardiopatía
Hipotiroidismo
Obesidad
Sarcoidosis
Amiloidosis
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Anasarca

TABLA 42-5 CAUSAS DE ANOMALÍAS DE REPOLARIZACIÓN

Corazón de deportista
Repolarización temprana (variante normal)
Isquemia/lesión miocárdica
Pericarditis
Anomalías electrolíticas
Hipertrofia ventricular izquierda
Retraso de conducción intraventricular/bloqueo de rama
Efectos farmacológicos (digital, fármacos antiarrítmicos, etc.)
Síndrome del QT largo
Accidente cerebrovascular/catástrofe neurológica

si no todos, se requiere una revisión por un médico, que se encargará también de comparar el ECG actual con los anteriores. En un gran estudio de pacientes con ECG prehospitalario, la interpretación automática del IM con elevación del ST presentó una sensibilidad y una especificidad de aproximadamente el 93 y el 99%, respectivamente. Las interpretaciones falsas positivas se debieron mayoritariamente a causas artefactuales y no isquémicas de la elevación del ST. Los falsos negativos fueron inusuales, y debidos principalmente a limitaciones del algoritmo. Otro estudio que comparó tres algoritmos automatizados registró sensibilidades y especificidades muy inferiores. Sin embargo, las lecturas informatizadas no son fiables para el diagnóstico de trastornos del ritmo,[3] y la revisión por parte de un médico sigue siendo obligatoria para confirmar el ritmo cardíaco.

TABLA 42-6 HALLAZGOS GENERALMENTE BENIGNOS EN LOS ECG DE LOS DEPORTISTAS

Arritmia sinusal, bradicardia sinusal, ritmo auricular errático, ritmo de la unión
Bloqueo AV de primer grado
Bloqueo AV de segundo grado de tipo Mobitz I (Wenckebach)
BRD incompleto
Criterios de voltaje aislados de HVI (sin anomalías de repolarización, desvío de eje a la izquierda, anomalía auricular izquierda u ondas Q patológicas, etc.)
Patrón de repolarización temprana

A pesar de estas limitaciones actuales, los sistemas emergentes de inteligencia artificial son más precisos que los cardiólogos en la interpretación de una serie de características del ECG, como los intervalos de tiempo, la morfología de la onda P, la morfología del QRS y la hipertrofia ventricular izquierda.[4,5] Por ejemplo, los análisis de ECG mediante inteligencia artificial pueden diagnosticar una disfunción sistólica ventricular izquierda en pacientes que presentan disnea,[6] predecir qué pacientes tienen riesgo de desarrollar fibrilación auricular o accidente isquémico[7,8] y diagnosticar una miocardiopatía hipertrófica. Probablemente, estas y otras mejoras revolucionarán en el futuro las lecturas del ECG.

ELECTROCARDIOGRAMAS EN DEPORTISTAS

Una preparación física intensa conduce a adaptaciones estructurales, electrofisiológicas y neurovegetativas que pueden dar lugar a lecturas de ECG aparentemente anómalas si no se dispone de la información necesaria.[9] Entre los más importantes se encuentran ritmos que sugieren hipervagotonía, repolarización temprana y aumento de tamaño de cámara (tabla 42-6 y fig. 42-7). La diferenciación entre adaptaciones fisiológicas al ejercicio y anomalías potencialmente mortales puede resultar difícil y requiere a menudo la consulta a un experto. El patrón de repolarización precoz se observa con frecuencia en deportistas y no implica necesariamente riesgo elevado en ese contexto.

ELECTROCARDIOGRAMAS EN LA ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS 19

Los pacientes con enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19; cap. 336) pueden presentar diversas taquiarritmias relacionadas con fiebre, hipoxia y afectación miocárdica. La fibrilación auricular de nueva aparición (cap. 52), la prolongación del intervalo QT, los cambios en el segmento ST y la onda T, y las arritmias ventriculares (cap. 53) se asocian con un peor pronóstico, aunque probablemente son marcadores de este mal pronóstico y no mediadores del mismo.[10,11]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Cook DA, Oh SY, Pusic MV. Accuracy of physicians' electrocardiogram interpretations: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1461-71.
2. Ajmal M, Marcus F. Standardization in performing and interpreting electrocardiograms. *Am J Med*. 2021;134:430-4.
3. Hughes JW, Olgin JE, Avram R, et al. Performance of a convolutional neural network and explainability technique for 12-lead electrocardiogram interpretation. *JAMA Cardiol*. 2021;6:1285-95.
4. Snelder SM, van de Poll SWE, de Groot-de Laat LE, et al. Optimized electrocardiographic criteria for the detection of left ventricular hypertrophy in obesity patients. *Clin Cardiol*. 2020;43:483-90.
5. Ko WY, Siontis KC, Attia ZI, et al. Detection of hypertrophic cardiomyopathy using a convolutional neural network-enabled electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:722-33.
6. Adedinsewo D, Carter RE, Attia Z, et al. Artificial intelligence-enabled ECG algorithm to identify patients with left ventricular systolic dysfunction presenting to the emergency department with dyspnea. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13:e008437.
7. Raghunath S, Pfeifer JM, Ulloa-Cerna AE, et al. Deep neural networks can predict new-onset atrial fibrillation from the 12-lead ECG and help identify those at risk of atrial fibrillation-related stroke. *Circulation*. 2021;143:1287-98.
8. Duffy G, Cheng PP, Yuan N, et al. High-throughput precision phenotyping of left ventricular hypertrophy with cardiovascular deep learning. *JAMA Cardiol*. 2022;7:386-95.
9. Petek BJ, Drezner JA, Churchill TW. The international criteria for electrocardiogram interpretation in athletes: common pitfalls and future directions. *Cardiol Clin*. 2023;41:35-49.
10. Long B, Brady WJ, Bridwell RE, et al. Electrocardiographic manifestations of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021;41:96-103.
11. Rosenblatt AG, Ayers CR, Rao A, et al. New-onset atrial fibrillation in patients hospitalized with COVID-19: results from the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15:e010666.
12. Curry SJ, Krist AH, US Preventive Services Task Force. et al. Screening for cardiovascular disease risk with electrocardiography: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;319:2308-14.
13. American College of Cardiology. Five things physicians and patients should question. Released April 4, 2012; recommendations #1-5 updated January 11, 2019. http://www.choosingwisely.org/societies/american-college-of-cardiology/. Accessed April 23, 2023.
14. Johri AM, Poirier P, Dorian P, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society joint position statement on the cardiovascular screening of competitive athletes. *Can J Cardiol*. 2019;35:1-11.
15. Magee C, Haigney MC. Cardiovascular screening in the U.S. military: time to reconsider the electrocardiogram. *Mil Med*. 2020;185:e1039-45.
16. Ikeda T. Current use and future needs of noninvasive ambulatory electrocardiogram monitoring. *Intern Med*. 2021;60:9-14.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

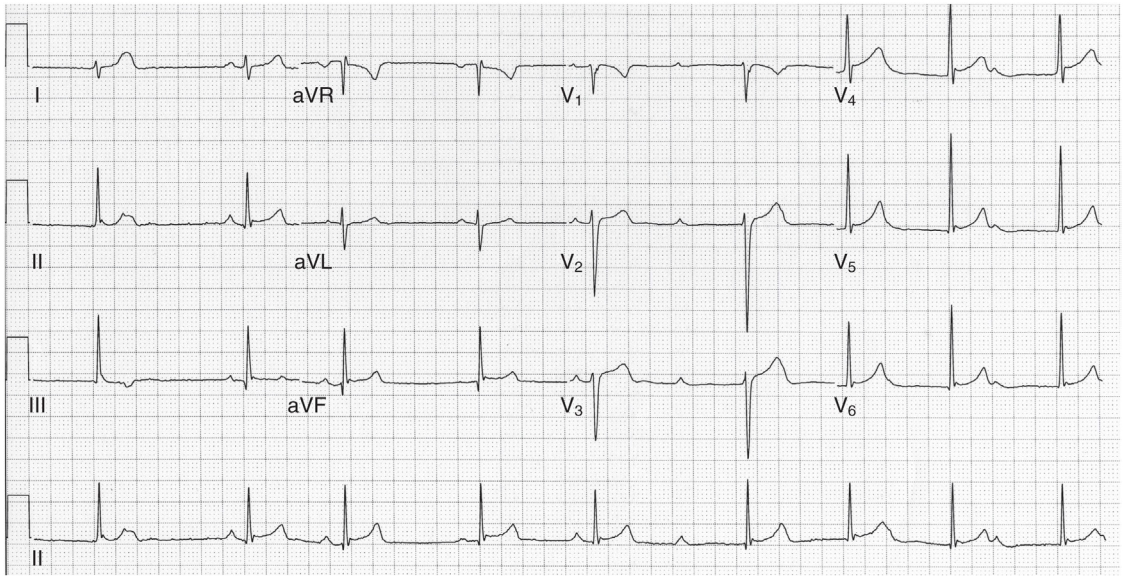

FIGURA 42-7. Corazón de deportista. La bradicardia, la morfología variable de la onda P, el bloqueo AV de segundo grado de tipo Mobitz I (Wenckebach) y los latidos de escape de la unión auriculoventricular reflejan la hipervagotonía en este deportista de 18 años de constitución delgada. Existe una ligera desviación del eje a la derecha, que no es infrecuente en adolescentes y adultos jóvenes. En las derivaciones V_2 y V_3 existen ondas S pronunciadas, aunque no se dan criterios de voltaje propios de HVI. Obsérvense las ondas P del seno bloqueado que siguen a los latidos de la unión; no es una fisiología anómala.

ELECTROCARDIOGRAMAS DE CRIBADO

Recomendados con frecuencia por cardiólogos y médicos de atención primaria, los ECG de cribado y los ECG de esfuerzo (es decir, la prueba de esfuerzo) no han mostrado que mejoren los resultados en adultos asintomáticos. La Preventive Services Task Force de EE. UU. recomienda prescindir del ECG de cribado en reposo o de esfuerzo en adultos asintomáticos con bajo riesgo de episodios de cardiopatía coronaria (cap. 12).[A1,12] Para adultos asintomáticos con riesgo medio o alto, los datos disponibles son insuficientes para realizar una recomendación. El American College of Cardiology recomienda específicamente prescindir del cribado ECG previo a las intervenciones en pacientes asintomáticos de bajo riesgo (cap. 399).[13] El cribado electrocardiográfico en deportistas de competición previo a la participación continúa siendo controvertido,[14] mientras que, en el personal militar, se plantea si una mejora en la interpretación del ECG debería llevar a reconsiderar la realización de un ECG de cribado.[15]

ELECTROCARDIOGRAFÍA AMBULATORIA

La electrocardiografía ambulatoria (cap. 49) se usa principalmente para correlacionar síntomas como palpitaciones y mareo con las arritmias cardíacas intermitentes. Los dispositivos llevables, como los relojes inteligentes, para percibir arritmias, en especial fibrilación auricular, pueden aumentar la capacidad de detectar episodios asintomáticos en un factor de aproximadamente 10 veces, así como orientar hacia la institución de un tratamiento profiláctico con anticoagulantes, lo que aporta en torno al 1% de beneficio absoluto neto en personas de 75 años después de un seguimiento de 7 años.[A2] La fiabilidad y la validez de los dispositivos llevables en la detección de isquemia miocárdica está menos probada.[16]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Jonas DE, Reddy S, Middleton JC, et al. Screening for cardiovascular disease risk with resting or exercise electrocardiography: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319:2315-28.

A2. Svennberg E, Friberg L, Frykman V, et al. Clinical outcomes in systematic screening for atrial fibrillation (STROKESTOP): a multicentre, parallel group, unmasked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;398:1498-506.

43 ECOCARDIOGRAFÍA

CATHERINE M. OTTO

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

La ecocardiografía es la prueba clínica de referencia para la evaluación de la función cardíaca en pacientes con cardiopatía conocida o probable.[1] En este capítulo se revisan los principios básicos de la ecocardiografía, los métodos estándar de las pruebas de imagen, las mediciones cuantitativas y las indicaciones clínicas.[2,3] Las indicaciones específicas de ecocardiografía e imágenes ecocardiográficas adicionales se presentan en otros capítulos sobre tipos concretos de enfermedades cardiovasculares.

PRUEBAS DE IMAGEN ECOCARDIOGRÁFICAS

PRINCIPIOS

La ecocardiografía se basa en el uso de un cristal piezoeléctrico que convierte la energía eléctrica en mecánica, y viceversa, permitiendo la transmisión y la recepción de una señal de ultrasonidos. La frecuencia de las ondas de ultrasonidos utilizada para la obtención diagnóstica de imágenes está comprendida entre 2 y 10 MHz, de modo que las frecuencias más bajas ofrecen mayor penetración en los tejidos y las más altas una mejor resolución de imagen. Cada transductor consiste en un complejo conjunto de cristales piezoeléctricos dispuestos de tal manera que proporcionan imágenes bidimensionales o tridimensionales en abanico, en las que la parte superior y más estrecha del sector indica el origen de la señal ecográfica. Los transductores incluyen, asimismo, una lente acústica que determina la profundidad focal, la altura y la amplitud del haz de ultrasonidos.

Las imágenes se generan sobre la base del reflejo del ultrasonido en interfaces acústicas, como por ejemplo el límite entre la sangre y el miocardio en el ventrículo izquierdo. El retraso temporal entre transmisión y recepción se utiliza para determinar la profundidad del origen del ultrasonido reflejado. Las distintas profundidades de las señales reflejadas desde múltiples haces de ultrasonidos se combinan para generar una imagen. La velocidad del análisis de la señal permite tomar imágenes en dos dimensiones con una frecuencia más baja. Los ultrasonidos resultan muy atenuados por el tejido óseo y el aire, de modo que la imagen ecocardiográfica depende de «ventanas» acústicas por las que el ultrasonido puede entrar hasta el corazón, evitando las costillas y los pulmones. En

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la toma de imágenes transtorácicas, se coloca al paciente de manera que las estructuras cardíacas queden pegadas a la pared torácica, generalmente en posición de decúbito lateral izquierdo, y se sitúa el transductor sobre el tórax, utilizando gel para conseguir una buena adaptación acústica entre transductor y piel. Las ventanas acústicas transtorácicas estandarizadas son la paraesternal, la apical, la subcostal y la escotadura supraesternal.

PLANOS DE REFERENCIA

Desde la ventana paraesternal, el profesional ajusta manualmente el plano de imagen para obtener proyecciones de los ejes menor y mayor. Los planos de referencia de las imágenes cardíacas están alineados con el eje del corazón, y el eje mayor queda definido por el plano que atraviesa la punta del corazón y la válvula aórtica por la mitad. Las proyecciones del eje menor son perpendiculares a este eje mayor, y los planos de referencia se encuentran a la altura de la base del corazón (nivel de la válvula aórtica), de la válvula mitral y de los ventrículos. Desde la ventana apical, se rota el transductor para obtener tres proyecciones con una orientación de 60° desde cada una de ellas, lo que da lugar a una proyección de cuatro cavidades, de dos cavidades y del eje mayor (fig. 43-1; vídeo 43-1). Estos planos de imágenes también pueden obtenerse mediante transductores de ecografía tridimensional, que permiten ver las estructuras en una vista anatómica tridimensional en corte o en planos bidimensionales estandarizados reconstruidos.

MEDICIONES

La ecocardiografía proporciona medidas y volúmenes cardíacos precisos a partir de registros 3D y 2D. Las medidas ofrecidas habitualmente son las dimensiones telesistólicas y telediastólicas, el grosor de la pared ventricular izquierda, el volumen o diámetro de la aurícula izquierda y el diámetro del seno aórtico. La fracción de eyección (FE) ventricular izquierda se determina mediante conjuntos de datos tridimensionales o vistas bidimensionales en dos proyecciones ortogonales (figs. 43-2 y 43-3; vídeo 43-2). Los volúmenes ventriculares telediastólico y telesistólico (VTD y VTS, respectivamente) se calculan mediante fórmulas reconocidas, y la FE se determina de la siguiente manera:

$$FE = (VTD - VTS)/VTD$$

LIMITACIONES

La ecocardiografía es una técnica exacta, ampliamente accesible en el diagnóstico por imagen. En algunos pacientes, la calidad de las imágenes puede ser insuficiente debido a una escasa penetración en los tejidos (p. ej., tejido adiposo excesivo, situación de los pulmones con respecto al corazón), pero las imágenes no son diagnósticas en menos de un 5% de los pacientes. Los reflejos son más intensos cuando la interfaz es perpendicular al eje del ultrasonido, de modo que las estructuras paralelas al haz pueden no ser visibles, artefacto denominado *pérdida de eco*. Esta potencial limitación se evita usando múltiples posiciones del transductor y planos de imagen. Los artefactos ecográficos, como ancho del haz, sombras y reverberaciones, pueden ser malinterpretados por observadores sin experiencia.

ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER

PRINCIPIOS

La energía ultrasónica que se retrodispersa a partir de los eritrocitos pasa a una frecuencia más alta cuando la sangre se mueve hacia el transductor y a una frecuencia más baja cuando se aleja de él. La magnitud de este cambio de frecuencia, o efecto Doppler, corresponde a la velocidad del flujo sanguíneo.

MODALIDADES

El *Doppler pulsado* permite medir la velocidad de flujo en un punto intracardíaco concreto, con la ventaja de una elevada resolución espacial y temporal. Sin embargo, la localización espacial se basa en un muestreo intermitente, a intervalos de tiempo correspondientes a la profundidad de interés. La frecuencia de muestreo, que depende de la profundidad, limita la velocidad máxima detectable debido a un fenómeno de *saturación de señal (aliasing)*. Habitualmente las velocidades normales de flujo intracardíaco pueden registrarse mediante Doppler pulsado y son de alrededor de 1 m/s.

El *Doppler de onda continua* permite la medición de velocidades altas en toda la longitud del haz de ultrasonidos, si bien el origen de la señal de alta velocidad debe deducirse de las imágenes en dos dimensiones. Con válvulas que presentan estenosis e insuficiencia, las velocidades del flujo sanguíneo pueden alcanzar los 5-6 m/s, lo cual requiere el uso de la modalidad Doppler de onda continua. Tanto en el Doppler pulsado como en el de onda continua, las velocidades se representan en una gráfica de velocidad frente a tiempo, en la que la densidad de la imagen espectral se corresponde con la intensidad de la señal.

La *técnica de flujo de Doppler en color* es una modificación del Doppler pulsado en la que la velocidad de flujo se muestra en una imagen bidimensional o tridimensional con una escala de color para indicar dirección y velocidad. La ventaja es una imagen visualmente atractiva de los patrones de flujo cardíaco. Los inconvenientes son una baja resolución temporal (frecuencias de imágenes de 10 a 30 por segundo) y una mala resolución de velocidad debido al fenómeno de *aliasing*.

El *Doppler tisular* utiliza el principio del efecto Doppler para registrar la velocidad de movimiento de la pared miocárdica. Los registros del miocardio adyacente al anillo mitral mediante Doppler tisular se utilizan para valorar la función ventricular diastólica. Las imágenes de deformación por rastreo de puntos permiten orientar la valoración de la mecánica miocárdica (e-fig. 43-1).

MEDICIONES

Un estudio ecocardiográfico estándar incluye la medición de las velocidades de flujo anterógrado (transmitral y transaórtico) mediante Doppler pulsado, la evaluación de

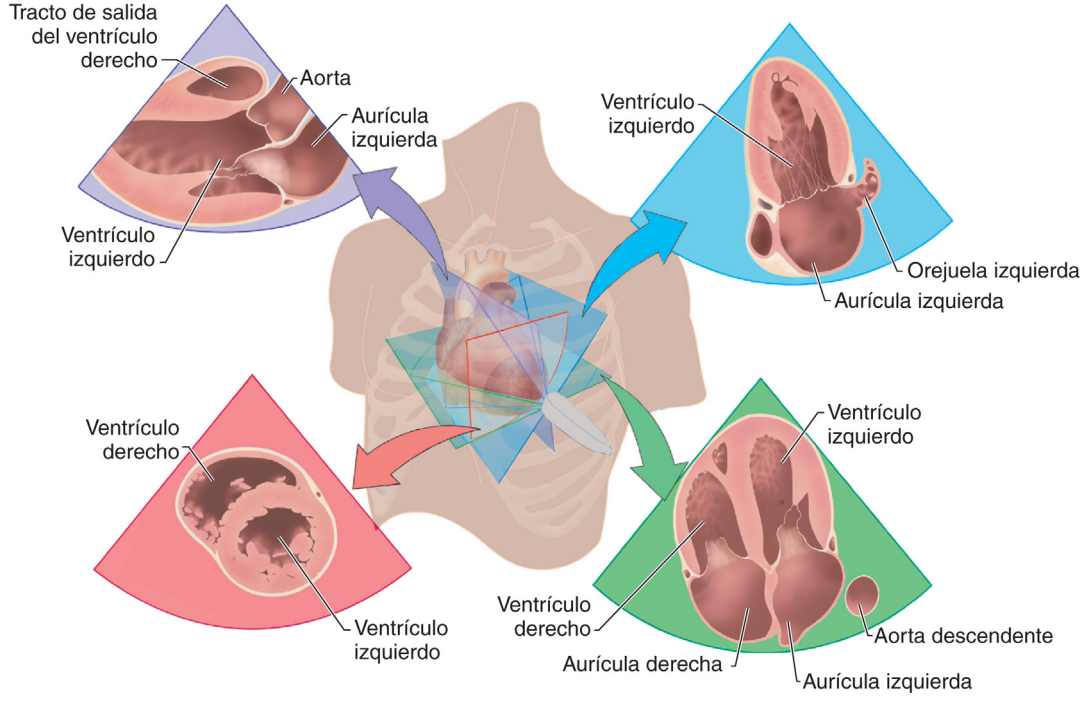

FIGURA 43-1. Los cuatro planos básicos de imagen que se utilizan en la ecocardiografía transtorácica. Para obtener proyecciones de los ejes mayor y menor se coloca el transductor en situación (o «ventana») paraesternal. La proyección del eje mayor *(sector morado)* se extiende desde la punta del ventrículo izquierdo y a través del plano de la válvula aórtica. La proyección del eje menor es perpendicular a la proyección del eje mayor y da lugar a una proyección circular del ventrículo izquierdo *(sector rojo)*. El transductor se coloca en la punta ventricular para obtener las proyecciones de dos cavidades *(sector azul)* y de cuatro cavidades *(sector verde)*, cada una de ellas con una rotación de unos 60° con respecto al eje mayor y perpendicular a la proyección del eje menor. La proyección de cuatro cavidades incluye ambos ventrículos y ambas aurículas. La proyección bicameral incluye el ventrículo y la aurícula izquierdos; en ocasiones se visualiza la orejuela. Véase el vídeo 43-1. (Tomado de Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.)

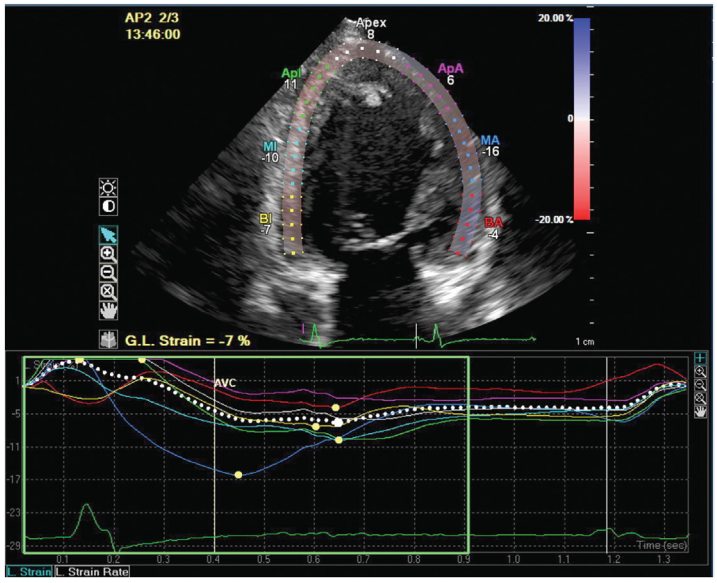

E-FIGURA 43-1. Imagen de deformación con rastreo de puntos. En una proyección apical de cuatro cavidades, la deformación miocárdica se calcula según el cambio en la distancia (dividido por la distancia original) entre los puntos miocárdicos ecógenos de cada segmento, representados por puntos coloreados. La relación del tiempo (eje *x*) con la deformación (eje *y*) se indica con los colores que corresponden a la imagen bidimensional, y la deformación longitudinal se muestra en blanco. Esta imagen es del mismo paciente que el de las figuras 43-2 y 43-3, y muestra una deformación longitudinal global reducida (solo en un 7%; lo normal es de −16 a −22%).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

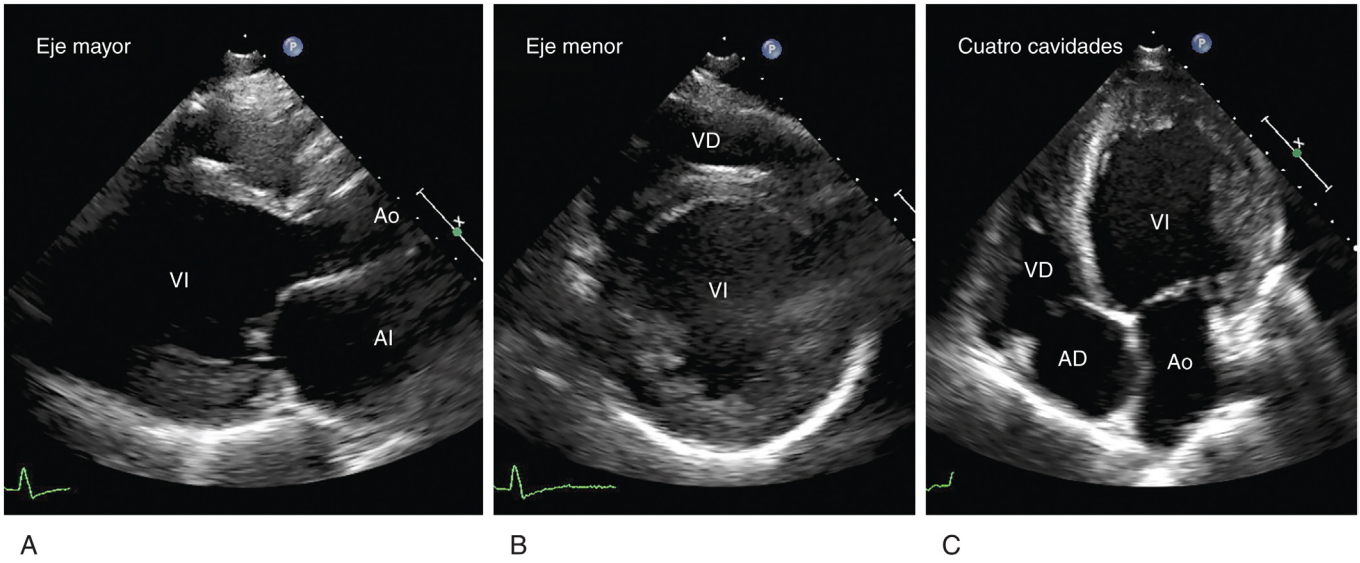

FIGURA 43-2. Miocardiopatía con dilatación en una ecocardiografía. Este ejemplo muestra una grave dilatación del ventrículo izquierdo y disfunción sistólica en planos estándar **(A)** paraesternal de eje mayor *(izquierda),* **(B)** paraesternal de eje menor *(centro)* y **(C)** apical de cuatro cavidades *(derecha)*. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo. Véase el vídeo 43-2.

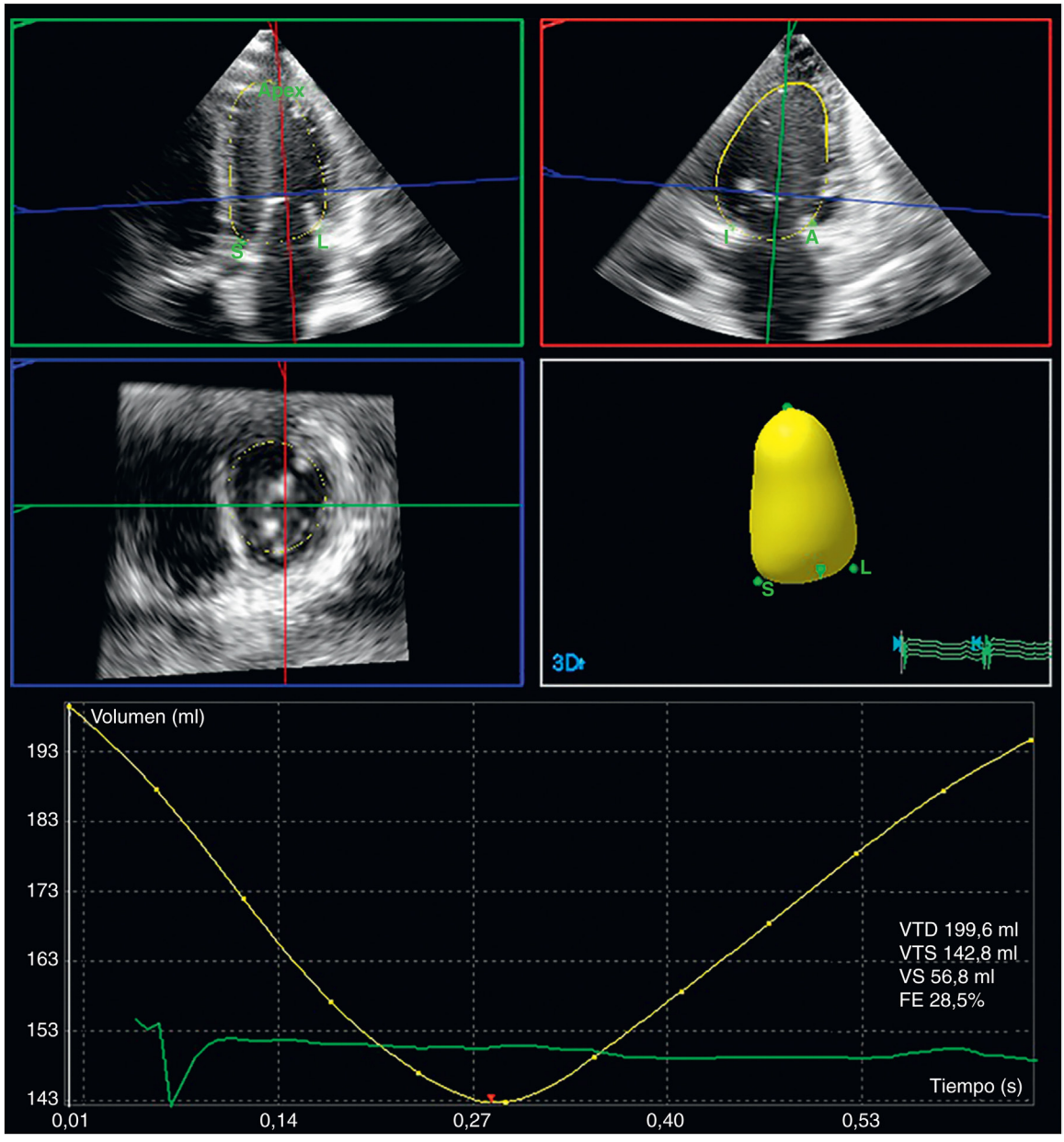

FIGURA 43-3. Medición de los volúmenes y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por ecocardiografía tridimensional. Se muestra el ventrículo en proyecciones de cuatro cavidades *(arriba a la izquierda),* dos cavidades *(arriba a la derecha)* y eje menor *(abajo a la izquierda),* tomadas de imágenes tridimensionales. La cavidad ventricular izquierda aparece reconstruida en la imagen inferior derecha. La fracción de eyección es del 28,5%.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la regurgitación valvular mediante las modalidades de Doppler color y de onda, y la estimación de la presión sistólica pulmonar basada en la velocidad de la insuficiencia tricuspídea. Otras mediciones con Doppler dependen de la indicación clínica concreta.

Las mediciones cuantitativas utilizando datos de Doppler se basan en dos conceptos básicos: la tasa de flujo de volumen y la relación presión-velocidad. El volumen sistólico o volumen por latido (VL, en centímetros cúbicos) se calcula como el volumen de un cilindro, cuya base es el área de sección transversal (AST, en centímetros cuadrados) de flujo, determinada como el área de un círculo a partir de la medición bidimensional de un diámetro. La altura del cilindro es la distancia media que recorren los eritrocitos en un ciclo cardíaco, que a su vez es la integral velocidad-tiempo (IVT, en centímetros) de flujo. En consecuencia,

$$VL\,(cm^3) = AST\,(cm^2) \times IVT\,(cm)$$

Este planteamiento ha sido validado para medir el flujo transaórtico, transmitral y transpulmonar. La medición de la velocidad de flujo en dos puntos intracardíacos diferentes permite cuantificar las comunicaciones intracardíacas y la insuficiencia valvular.

La relación entre el gradiente de presión (ΔP) a través de un estrechamiento y la velocidad (v) del flujo sanguíneo queda definida por la ecuación de Bernoulli simplificada

$$\Delta P = 4v^2$$

Esta ecuación calcula los gradientes máximo y medio a través de válvulas estenóticas, estima la presión sistólica pulmonar y evalúa la hemodinámica intracardíaca con insuficiencia valvular.

TÉCNICAS ECOCARDIOGRÁFICAS

La *ecocardiografía transtorácica* es la técnica clínica de referencia en la mayoría de los pacientes con cardiopatía conocida o supuesta (tabla 43-1). Sus ventajas son que no es invasiva, que no tiene efectos adversos conocidos y que proporciona datos precisos sobre la anatomía y la fisiología cardíacas. Las limitaciones son una deficiente calidad de la imagen en algunos pacientes, una limitada visualización de las estructuras situadas a cierta distancia del transductor (p. ej., tabique auricular, orejuela izquierda) y la imposibilidad de visualizar estructuras distales a válvulas cardíacas protésicas debido a las sombras acústicas.

La *ecocardiografía transesofágica* ofrece una calidad de imagen superior debido a una distancia más corta entre el transductor y el corazón, a la ausencia de interposición de hueso o pulmón y al uso de un transductor de frecuencia más alta (tabla 43-2). La ecocardiografía transesofágica suele ser bien tolerada, pero entraña cierto riesgo, debido a que la mayoría de los médicos llevan a cabo este procedimiento con el paciente en estado de sedación moderada. La ecocardiografía transesofágica es mucho más sensible que la modalidad transtorácica para la detección de trombo auricular izquierdo (95 frente a 50%), vegetaciones valvulares (99 frente a 60%) e insuficiencia de válvula mitral protésica (fig. 43-4).

La *ecografía diagnóstica en el punto de asistencia* utiliza sistemas de ultrasonidos de menor tamaño, menos costosos transportados por el médico para realizar exploraciones rápidas, aunque ciertamente limitadas, en el servicio de urgencias, a la cabecera del paciente o en consulta externa (tabla 43-3).[4] Las unidades de ecocardiografía en el punto de asistencia pueden ser de bolsillo o alcanzar incluso el tamaño de un ordenador portátil. Algunos son muy sencillos, con imágenes solamente bidimensionales y controles limitados; otros sistemas ofrecen imágenes de calidad y todas las modalidades de Doppler. La ecografía diagnóstica inmediata no sustituye a un ecocardiograma completo, pero sirve como complemento a la exploración física, especialmente en el marco de la asistencia de casos agudos, como por ejemplo para distinguir una dilatación ventricular de un derrame pericárdico, para estimar el rendimiento sistólico ventricular o para detectar una estenosis aórtica.

La *ecocardiografía de contraste* puede realizarse mediante inyección intravenosa de suero fisiológico agitado para opacificar las cavidades del corazón. Estas microburbujas son relativamente grandes y no pasan por los capilares pulmonares. Por consiguiente, el aspecto del material de contraste en la aurícula izquierda durante uno o dos latidos después de la opacificación del lado derecho del corazón es compatible con una comunicación intracardíaca. Aunque el flujo sanguíneo cursa predominantemente de la aurícula izquierda a la derecha para la mayoría de las comunicaciones de las aurículas, también se produce una pequeña cantidad de comunicaciones de derecha a izquierda, y en ello se basa esta técnica.

La ecocardiografía de contraste también puede realizarse con microburbujas comercializadas, de un tamaño comprendido entre 1 y 5 µm. Dado que estas microburbujas son más pequeñas que los capilares pulmonares, la opacificación de las cavidades derechas del corazón se presenta seguida de opacificación del ventrículo izquierdo, lo cual favorece la evaluación de la función sistólica cuando la calidad de la imagen es insuficiente, especialmente durante la ecocardiografía de esfuerzo (fig. 43-5).

La *ecocardiografía tridimensional* se recomienda para cuantificar la función ventricular izquierda y para evaluar las cardiopatías estructurales complejas. También es esencial para dirigir intervenciones transcatéter complejas (fig. 43-6; vídeo 43-3).

TABLA 43-1 INDICACIONES PARA LA ECOCARDIOGRAFÍA TRANSTORÁCICA EN PACIENTES CON SIGNOS O SÍNTOMAS CARDÍACOS Y EN CASOS AGUDOS

SIGNOS Y SÍNTOMAS CARDÍACOS

- Síntomas cardíacos: dolor de pecho, acortamiento de la respiración, palpitaciones, síncope/presíncope, AIT, accidente cerebrovascular o episodio embólico periférico
- Soplo cardíaco anómalo (cualquier soplo diastólico o sistólico de grado 3 o más alto)
- Fibrilación auricular, TSV, TV, EV frecuentes o inducidas por el ejercicio
- Evaluación de hipertensión pulmonar
- Supuesta endocarditis infecciosa (válvula original o protésica) con cultivos de sangre positivos o nuevo soplo

CASOS AGUDOS

- Hipotensión o inestabilidad hemodinámica de presunta etiología cardíaca
- Dolor agudo en el pecho con presunto IM, pero ECG no diagnóstico
- Biomarcadores cardíacos elevados, sin otras características de SCA
- Posibles complicaciones de IM agudo
- Evaluación de la función ventricular después de SCA
- Insuficiencia respiratoria de etiología incierta
- Guía del tratamiento con embolia pulmonar aguda

AIT, ataque isquémico transitorio; ECG, electrocardiograma; EV, extrasístoles ventriculares; IM, infarto de miocardio; SCA, síndrome coronario agudo; TSV, taquicardia supraventricular; TV, taquicardia ventricular.
Modificado a partir de Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

TABLA 43-2 INDICACIONES PARA LA ECOCARDIOGRAFÍA TRANSESOFÁGICA COMO PRUEBA INICIAL O COMPLEMENTARIA

- Posible endocarditis, con probabilidad moderada o alta antes de la prueba (p. ej., bacteriemia estafilocócica, fungemia, válvula cardíaca protésica o dispositivo intracardíaco)
- Posibles complicaciones de endocarditis (p. ej., absceso, fístula)
- Suposición de disfunción de una válvula mitral protésica
- Evaluación de estructura posterior (p. ej., colectores auriculares) en pacientes con cardiopatía congénita
- Evaluación de pacientes con fibrilación o aleteo auricular para favorecer la toma de decisiones clínicas con respecto a la anticoagulación, la cardioversión o la ablación con radiofrecuencia
- Evaluación de fuente cardíaca de un émbolo de origen no identificado en la ETT
- Evaluación de la estructura y la función de la válvula para valorar la pertinencia de intervenciones valvulares quirúrgicas o transcatéter
- Sospecha de enfermedad aórtica aguda, como disección o sección transversal (aunque para esta indicación se prefiere la TC)
- Guía de intervenciones transcatéter en caso de cardiopatía estructural, como cierre del foramen oval permeable o comunicación interauricular, o reparación transcatéter de borde a borde en caso de insuficiencia valvular
- Revaluación de variaciones de intervalo en comparación con una ETE previa cuando se prevé un cambio en el tratamiento

ETE, ecocardiografía transesofágica; ETT, ecocardiografía transtorácica; FOP/CIA, foramen oval permeable/comunicación interauricular.
Modificado a partir de Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

La *ecocardiografía de esfuerzo* es una técnica de referencia para la evaluación de pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida o supuesta; tiene una sensibilidad (85-95%) y una especificidad (80-90%).[5] Aunque el infarto de miocardio da lugar a adelgazamiento y acinesia de la pared afectada, la función miocárdica en reposo es normal en ausencia de infarto, incluso cuando existe enfermedad coronaria epicárdica grave. El aumento de demanda del miocardio asociada al ejercicio o a sobrecarga farmacológica conduce a isquemia miocárdica, que da lugar a una anomalía regional del movimiento de la pared, a menudo antes del inicio del dolor en el pecho o de los cambios electrocardiográficos (fig. 43-7; vídeo 43-4).

En pacientes que pueden realizar ejercicio, las proyecciones de referencia del ventrículo izquierdo se registran en el momento inicial e inmediatamente después del ejercicio máximo en cinta continua o bicicleta, y se comparan las imágenes en reposo y durante el ejercicio en un formato de lado a lado. Existe isquemia miocárdica si el movimiento de la pared en reposo es normal, pero se observan hipocinesia o acinesia después del ejercicio. El patrón de movimiento de la pared regional identifica con precisión el área del miocardio en riesgo y resulta razonablemente fiable para la identificación de la arteria coronaria afectada. Si, en lugar de una anomalía del movimiento de la pared regional, existe coronariopatía de tres vasos, la única pista en las imágenes puede ser la ausencia de la esperada disminución del tamaño de la cavidad en el pico de ejercicio, debido a isquemia difusa. La interpretación de una ecocardiografía de esfuerzo tiene en cuenta la duración del ejercicio, la respuesta hemodinámica, los síntomas y los cambios electrocardiográficos, además de las imágenes ecocardiográficas.

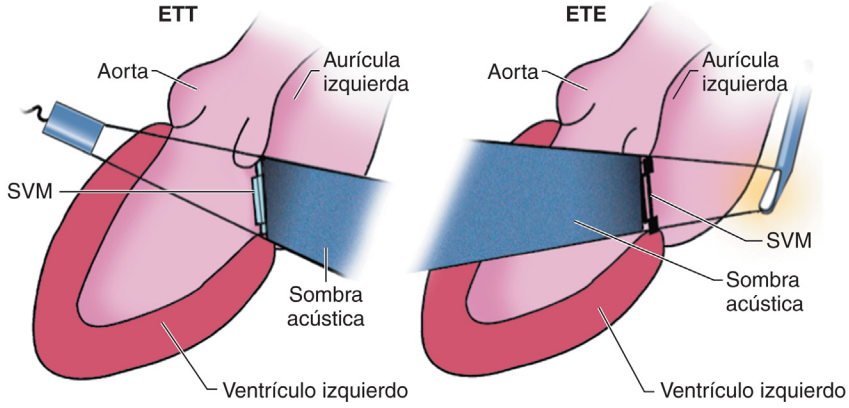

FIGURA 43-4. **El problema de la sombra acústica en la sustitución protésica de la válvula mitral (SVM).** ***Izquierda.*** **Mediante ecocardiografía transtorácica (ETT), la sombra acústica dorsal a la válvula protésica oscurece la aurícula izquierda, limitando la valoración de la insuficiencia valvular por técnicas Doppler.** ***Derecha.*** **Aquí, mediante ecocardiografía transesofágica (ETE), es posible evaluar la aurícula izquierda en busca de insuficiencia valvular. No obstante, ahora la sombra acústica oscurece el ventrículo izquierdo. (Tomado de Otto CM.** ***Textbook of Clinical Echocardiography.*** **5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.)**

TABLA 43-3 INDICACIONES PARA LA ECOCARDIOGRAFÍA EN EL PUNTO DE ASISTENCIA

Evaluación clínica urgente (servicio de urgencias o unidad de cuidados intensivos)
- Tamaño (estado de volumen) y función sistólica del ventrículo izquierdo
- Tamaño y función sistólica del ventrículo derecho
- Derrame/taponamiento pericárdico

Cribado de poblaciones de riesgo (deportistas, cardiopatía reumática, etc.)
Exámenes seriados frecuentes de una anomalía conocida (p. ej., respuesta al tratamiento de la insuficiencia cardíaca)

En pacientes que no pueden realizar ejercicio, la prueba de estrés puede llevarse a cabo mediante infusión intravenosa graduada de dobutamina, comenzando por 5-10 µg/kg/min y aumentando gradualmente hasta una dosis máxima de 40 µg/kg/min. Si es necesario, se utiliza atropina hasta alcanzar el 85% de la frecuencia cardíaca máxima predicha. Además de la evaluación de la isquemia miocárdica, la viabilidad del miocardio se evidencia por una mejora en el movimiento endocárdico desde el inicio hasta dosis bajas de dobutamina, con el subsiguiente empeoramiento de la función con dosis más altas –respuesta «bifásica»–.

La *ecocardiografía intracardíaca* se realiza mediante una sonda de ultrasonidos montada en un catéter que se inserta en el lado derecho del corazón a través de la vena femoral. Se utiliza en el cateterismo cardíaco para guiar el cierre percutáneo del foramen oval permeable (FOP) y otros procedimientos. En electrofisiología, la ecocardiografía intracardíaca puede ayudar a guiar la colocación del catéter y a identificar complicaciones.

MEDICIONES DE LA FUNCIÓN CARDÍACA

Además de las descripciones cuantitativas de la anatomía y la fisiología cardíacas, la ecocardiografía proporciona una cuantificación precisa y detallada de la función cardíaca (incluida la función ventricular sistólica y diastólica), una valoración de la gravedad de la estenosis y de la insuficiencia valvulares y una estimación no invasiva de las presiones pulmonares.[6]

FUNCIÓN VENTRICULAR SISTÓLICA

Los volúmenes y las fracciones de eyección del ventrículo izquierdo se miden de forma sistemática mediante técnicas de imagen tridimensionales o en un biplano bidimensional. Cuando no es posible obtener mediciones reales, en conjunto la función sistólica global del ventrículo izquierdo se valora por estimación visual, con la siguiente correspondencia aproximada con la FE: normal (FE > 55%), ligeramente reducida (FE del 40 al 55%), moderadamente reducida (FE del 20 al 40%) y gravemente reducida (FE < 20%). Los cálculos del gasto cardíaco no son sistemáticos, pero pueden ser de ayuda en el seguimiento no invasivo del tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca. Dado que las mediciones de la FE resultan afectadas por la precarga y la poscarga, a la hora de tomar decisiones en situaciones como la programación de una intervención quirúrgica por insuficiencia valvular crónica son preferibles, en general, medidas que dependan menos de las condiciones de carga, como las dimensiones o el volumen telesistólico.

La imagen de deformación medida por rastreo de puntos es menos dependiente de la carga que la imagen estándar, y permite evaluar la función ventricular global y la regional. Una reducción de la deformación longitudinal global puede observarse antes de que haya una reducción detectable en la fracción de eyección, en pacientes con miocardiopatías hereditarias o tras tratamiento con quimioterapia cardiotóxica.[7]

La evaluación cuantitativa de la función ventricular derecha mediante ecocardiografía resulta difícil debido a la complejidad de la forma de la cavidad. Entre las mediciones de utilidad se encuentran el diámetro basal, la excursión sistólica del plano anular tricuspídeo y la velocidad sistólica mediante Doppler tisular. La técnica de resonancia magnética del corazón proporciona una valoración cuantitativa más exacta de la función y del volumen ventricular derecho cuando resulta clínicamente necesario.

FUNCIÓN VENTRICULAR DIASTÓLICA

La evaluación de la función ventricular diastólica resulta difícil debido a que los patrones de llenado ventricular se ven afectados por la precarga, la frecuencia cardíaca y la coexistencia de insuficiencia valvular, además de por las propiedades diastólicas del ventrículo. Sin embargo, la ecocardiografía permite clasificar la función diastólica sobre la base de la combinación del flujo de entrada al ventrículo izquierdo, el flujo venoso pulmonar, las velocidades medidas mediante Doppler tisular y el tiempo de relajación isovolumétrica. Tales mediciones permiten también estimar la presión de llenado del ventrículo izquierdo (es decir, la presión ventricular izquierda telediastólica).

ESTENOSIS VALVULAR

La ecocardiografía es la técnica de referencia en clínica para la evaluación de pacientes con sospecha o constatación de valvulopatía y es bastante más precisa para el diagnóstico que la auscultación cardíaca.[8] Cuando se sospecha la presencia de una posible estenosis valvular, pero la ecocardiografía no tiene valor diagnóstico o parece discrepar del resto de la información clínica, puede resultar útil medir la calcificación valvular mediante tomografía computarizada (cap. 44) o los valores séricos de la proteína natriurética encefálica. En la práctica actual rara vez se realiza un cateterismo para diagnosticar la gravedad de la estenosis valvular, aunque podría estar indicada una arteriografía coronaria antes de una intervención quirúrgica valvular al objeto de evaluar la anatomía coronaria y de determinar si podría estar indicada una revascularización miocárdica concomitante (cap. 56).

En pacientes con estenosis aórtica, el parámetro más directo para medir la gravedad de la estenosis es la velocidad anterógrada a través de la válvula, que indica obstrucción valvular leve (< 3 m/s), moderada (de 3 a 3,9 m/s) o grave (≥ 4 m/s). Los gradientes de presión transaórtica máxima y media pueden calcularse también a partir de la ecuación de Bernoulli. La precisión de la evaluación depende de que el técnico especializado en ecocardiografía sea capaz de realizar una cuidadosa exploración.

El área de la válvula aórtica (AVA) se calcula mediante la ecuación de continuidad, basada en el concepto de que la velocidad de flujo proximal al orificio estenosado y dentro del mismo es igual a:

$$AVA \times IVT_{EA} = AST_{TSVI} \times IVT_{TSVI}$$

o

$$AVA = (AST_{TSVI} \times AST_{TSVI}) / IVT_{EA}$$

donde TSVI es el tracto de salida del ventrículo izquierdo, IVT es la integral velocidad-tiempo, AST es el área de sección transversal y EA es la estenosis aórtica (fig. 43-8). Resulta especialmente importante calcular el AVA cuando la valvulopatía aórtica cursa acompañada de disfunción sistólica ventricular izquierda. En algunos pacientes, la ecocardiografía de esfuerzo con dobutamina en dosis bajas resulta útil para ayudar a distinguir la disfunción ventricular causada por grave estenosis aórtica de una miocardiopatía primaria con moderada estenosis concurrente.

La evaluación de la estenosis mitral (v. fig. 60-4) se centra en el cálculo del área valvular, tanto por planimetría directa de la superficie del orificio en imágenes tri- o bidimensionales como a partir de la pendiente de desaceleración de la curva Doppler (método del tiempo de hemipresión). El gradiente transmitral medio, que depende de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

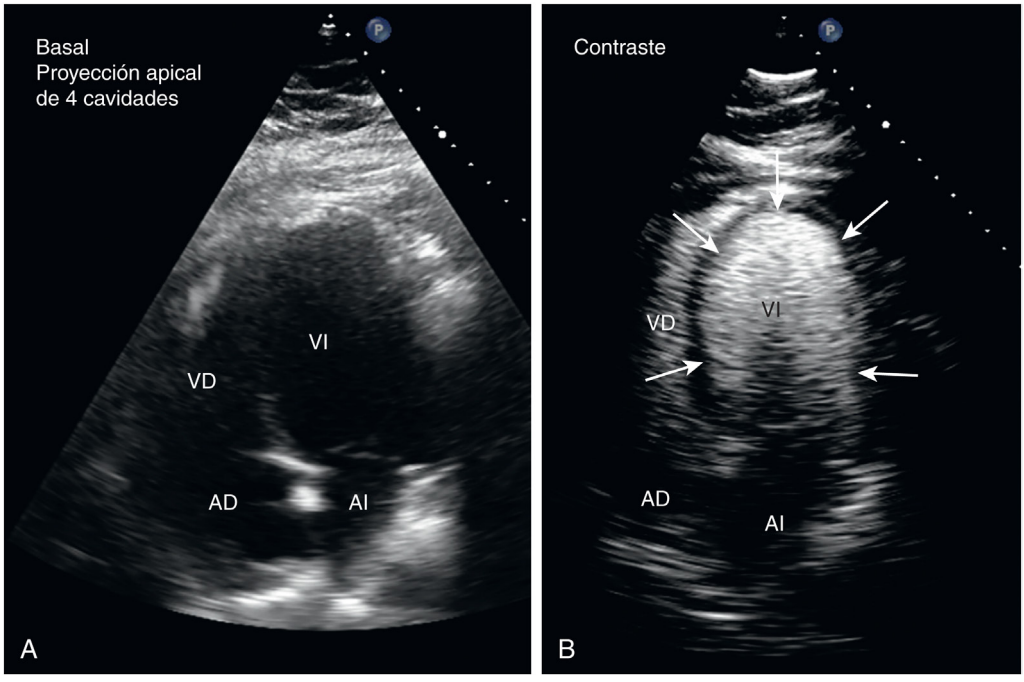

FIGURA 43-5. **Proyección apical de mala calidad (A) con definición muy mejorada de la cavidad ventricular izquierda después de opacificación mediante ecocardiografía de contraste (B).** Las *flechas* indican una mejor identificación del borde endocárdico ventricular izquierdo para el cálculo de la fracción de eyección. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

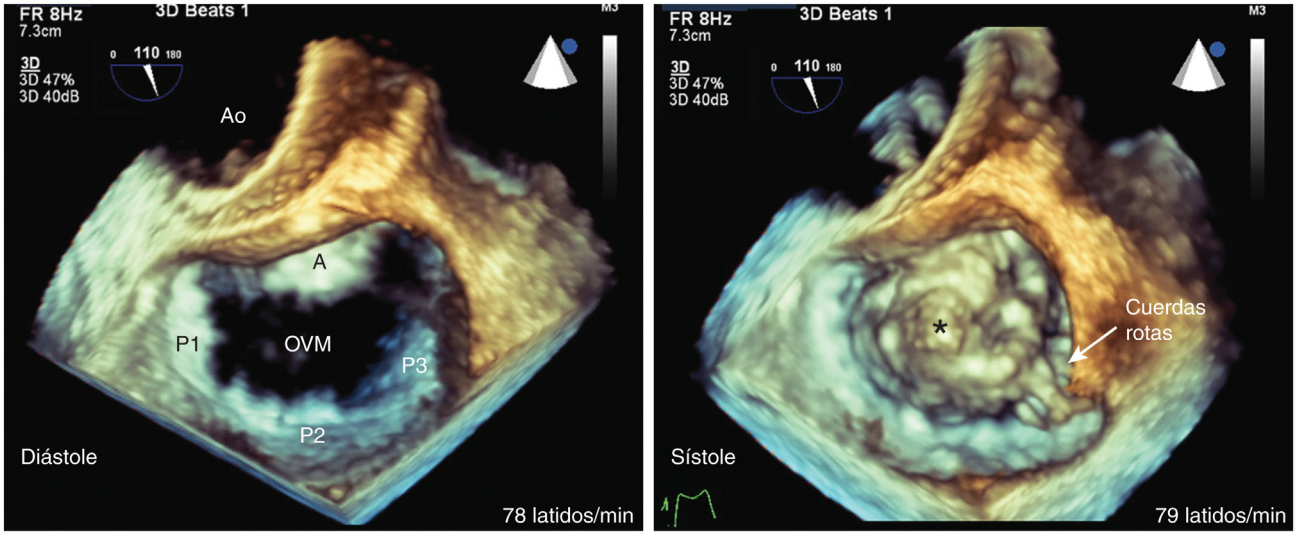

FIGURA 43-6. **Proyección tridimensional del cirujano de la válvula mitral desde el lado auricular izquierdo de la válvula, donde se distingue la válvula aórtica en la parte superior de la imagen.** En la diástole, la valva anterior (A) y la valva posterior (con festones P1, P2 y P3) se observan en posición abierta, con el orificio de la válvula mitral (OVM) normal. En la sístole (B), se observa un intenso prolapso de la valva anterior, concretamente un sector abombado *(asterisco)*, y se distingue bien un segmento inestable con dos pequeñas cuerdas rotas *(flecha)*. Estas anomalías causan una grave insuficiencia mitral dirigida hacia atrás. Ao, aorta. Véase el vídeo 43-3. (Tomado de Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.)

la frecuencia cardíaca y de la velocidad de flujo de volumen, así como de la gravedad de la estenosis, no está recomendado para definir la importancia de la estenosis mitral.

INSUFICIENCIA VALVULAR

El procedimiento actualmente utilizado para la evaluación de la insuficiencia valvular (v. figs. 60-5 y 60-8) se basa en la geometría proximal del chorro de regurgitación, junto con la medición de la anchura del chorro en el segmento más estrecho *(vena contracta)*. Cuando se hace necesaria una valoración cuantitativa más precisa, se calculan el volumen, la fracción y el orificio de regurgitación. Si bien la visualización del color en el trastorno de flujo puede servir para detectar la insuficiencia y para conocer el mecanismo de la disfunción valvular, este procedimiento no debe utilizarse para evaluar la gravedad.

En la insuficiencia aórtica, una *vena contracta* estrecha (< 3 mm) indica insuficiencia leve, mientras que una *vena contracta* ancha (> 6 mm) indica insuficiencia grave. Otra evaluación de la gravedad de la insuficiencia aórtica se basa en la presencia de flujo holodiastólico retrógrado en la aorta abdominal, y en la densidad y la pendiente de la curva de velocidad con Doppler de onda continua. El procedimiento para evaluar la insuficiencia mitral (v. fig. 60-5) es similar, comenzando por la medición de la *vena contracta*. Además del cálculo basado en las velocidades de flujo transaórtico frente a transmitral, la aceleración proximal del flujo por el orificio de regurgitación permite la evaluación con chorros de regurgitación centrales, basándose en el método del área de isovelocidad proximal.

PRESIONES PULMONARES

La estimación de la presión sistólica en la arteria pulmonar (PAP) es un componente típico de cualquier estudio ecocardiográfico. La diferencia de presión sistólica entre las aurículas derecha e izquierda se calcula a partir de la velocidad máxima del chorro de regurgitación tricuspídea (V_{RT}) en la ecuación de Bernoulli. A continuación, se estima la presión en la aurícula derecha (PAD) a partir del tamaño y de la imagen de la vena cava inferior. Dado que las presiones sistólicas en la arteria pulmonar y en el ventrículo derecho son iguales (en ausencia de estenosis pulmonar),

$$PAP = 4(V_{RT})^2 + PAD$$

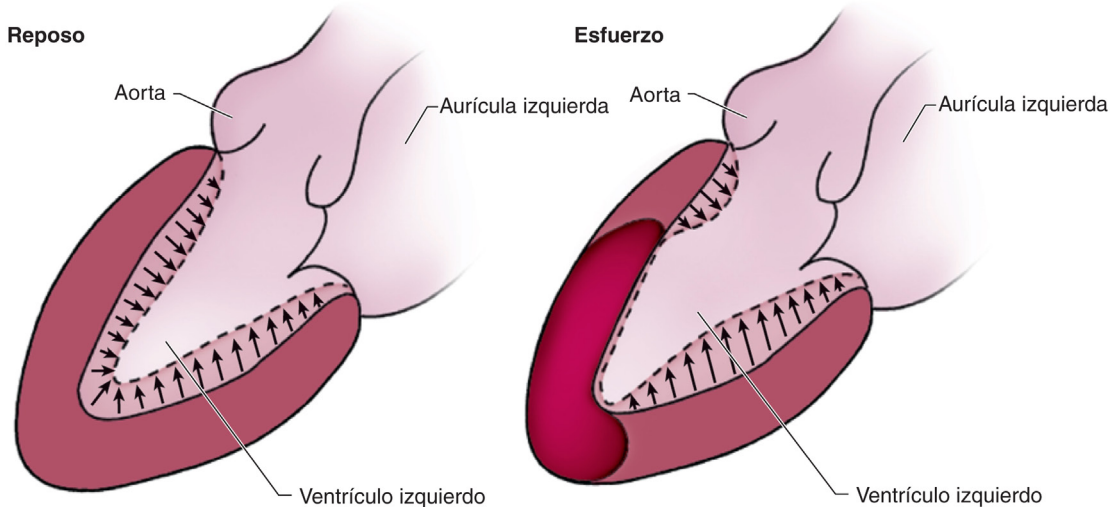

FIGURA 43-7. **Esquema de la ecocardiografía de esfuerzo en un paciente con estenosis del 70% en el tercio proximal de la arteria coronaria descendente anterior izquierda. En reposo (A), el movimiento endocárdico y el grosor de la pared son normales. Después del esfuerzo (B), ya sea por ejercicio o por sobrecarga de fármacos, los segmentos medio y apical de la pared anterior se tornan isquémicos, y muestran reducción del movimiento y engrosamiento de la pared endocárdica. Si la arteria coronaria descendente anterior izquierda se extiende por la punta del corazón, el segmento apical de la pared posterior también resultará afectado, como se muestra aquí. El segmento normal de la pared posterior muestra hipercinesia compensadora. Véase el vídeo 43-4. (Tomado de Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.)**

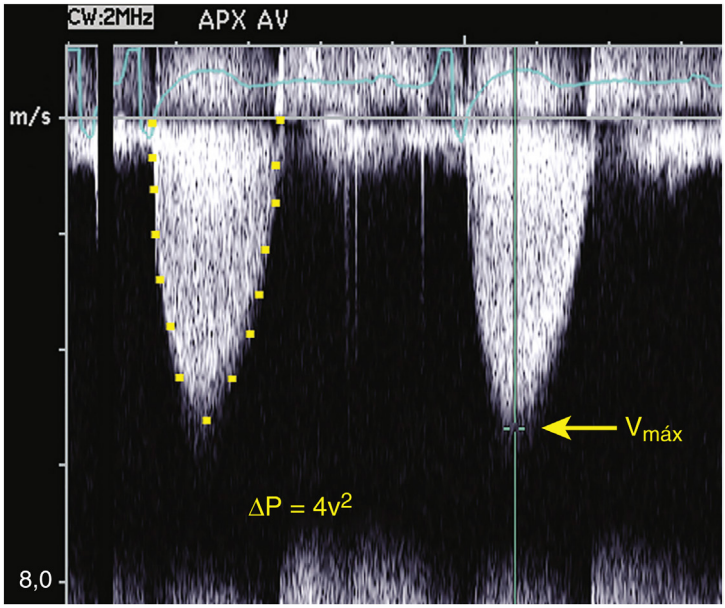

FIGURA 43-8. **En un paciente con estenosis aórtica, la velocidad del chorro aórtico queda registrada mediante Doppler de onda continua desde la ventana que produce la señal de mayor velocidad. La velocidad máxima ($V_{máx}$) se utiliza para calcular el gradiente sistólico máximo. Tal y como se muestra, la curva Doppler se traza para calcular el gradiente sistólico medio a partir de la ecuación de Bernoulli, según la cual el gradiente de presión (ΔP) es igual a 4 veces el cuadrado de la velocidad.**

La mayoría de los pacientes presentan, en pequeña medida, cierta insuficiencia tricuspídea, de modo que, en más del 90% de los casos, las presiones pulmonares pueden estimarse mediante este procedimiento. Dado que este método mide solo la presión sistólica pulmonar, no la resistencia vascular pulmonar, en ciertas situaciones clínicas puede seguir siendo necesaria una evaluación invasiva (cap. 69).

EXPLORACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA

INDICACIONES CLÍNICAS

En la actualidad, en los países desarrollados no se recomienda la ecocardiografía para el cribado de la población general, si bien constituye un abordaje eficaz para la evaluación inicial de numerosos signos y síntomas cardíacos (tabla 43-4),[9] con una mejor sensibilidad que la evaluación clínica para detectar disfunción ventricular izquierda y valvulopatías. El cribado puede ser eficaz también en entornos con recursos escasos y alta prevalencia de cardiopatía reumática.[10] Inicialmente, en la mayoría de los pacientes resulta apropiada una exploración transtorácica, aunque en algunos diagnósticos se precisa una técnica de imagen transesofágica, como sucede en caso de sospecha de absceso paravalvular en pacientes con endocarditis infectada y para excluir una trombosis auricular izquierda antes de la cardioversión (cap. 52). La ecocardiografía en reposo no resulta de ayuda en el diagnóstico de arteriopatías coronarias; si se sospecha este diagnóstico, se hace necesaria una ecocardiografía de esfuerzo (cap. 56). En pacientes con cardiopatía conocida, la ecocardiografía se utiliza para evaluar la gravedad y los resultados de las intervenciones médicas y quirúrgicas, y para guiar los procedimientos. La ecografía en el punto de asistencia permite un cribado rápido, para evaluar la función ventricular izquierda global y para detectar derrame pericárdico (fig. 43-9; vídeo 43-5).[11-13]

HALLAZGOS NORMALES

Una insuficiencia valvular mínima o leve se considera «fisiológica» y se observa en el 70-80% de las válvulas mitrales, en el 80-90% de las válvulas tricúspides y en el 70-80% de las válvulas pulmonares en adultos normales. La prevalencia de insuficiencia aórtica aumenta con la edad, pero se observa en apenas un 5% de los adultos jóvenes normales; la presencia de insuficiencia aórtica incrementa la probabilidad de anomalías de la raíz o de la válvula aórtica que pasan desapercibidas.

Entre un 25 y un 35% de los individuos normales presentan foramen oval permeable (cap. 55), que puede identificarse mediante Doppler color o mediante ecocardiografía de contraste. La maniobra de Valsalva potencia la identificación de foramen oval permeable porque la ligera elevación de la presión en la aurícula derecha puede dar lugar a una breve comunicación izquierda-derecha. La importancia de un foramen oval permeable en pacientes sin episodios clínicos no está clara. Otras variantes anatómicas frecuentes que se observan en la ecocardiografía son cuerdas aberrantes (o «redes») en el ventrículo izquierdo; ecos móviles, pequeños y lineales asociados a las válvulas (excrecencias de Lambl), y crestas normales en las aurículas izquierda y derecha.

También pueden darse hallazgos anómalos en estudios solicitados para otras indicaciones. Entre un 1 y un 2% de la población presenta válvula aórtica bicúspide; la mayoría de estos pacientes son asintomáticos hasta etapas tardías de la vida, de modo que muchos casos se diagnostican de manera «accidental» al realizar una ecocardiografía. La esclerosis de la válvula aórtica, que es un frecuente diagnóstico ecocardiográfico inesperado, constituye un marcador de enfermedad cardiovascular y aumenta el riesgo de infarto de miocardio incluso si la función valvular es normal.

INTEGRACIÓN DE DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS Y CLÍNICOS

La petición de una ecocardiografía debe indicar la razón concreta del estudio, así como cualquier síntoma o signo importante. El estudio ecocardiográfico puede entonces dirigirse a responder la cuestión clínica.

Los resultados del examen ecocardiográfico han de ser interpretados en combinación con otros datos clínicos. Si los datos de la ecocardiografía parecen discrepar de los datos clínicos, el médico solicitante deberá revisar las imágenes junto con el especialista en ecocardiografía para identificar áreas dudosas y para determinar el paso siguiente más apropiado para el diagnóstico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 43-4 INDICACIONES PARA LA ECOCARDIOGRAFÍA TRANSTORÁCICA (ETT) POR DIAGNÓSTICO CONOCIDO

DIAGNÓSTICO CLÍNICO	HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS CLAVE	LIMITACIONES DE LA ECOCARDIOGRAFÍA	PROCEDIMIENTOS ALTERNATIVOS
CARDIOPATÍA VALVULAR (CAP. 60)			
Estenosis valvular	Causa de estenosis, anatomía de la válvula ΔP transvalvular, área de la válvula Agrandamiento e hipertrofia de la cavidad Función sistólica del VI y el VD Insuficiencia valvular asociada	Posible subestimación de la gravedad de la estenosis Posible arteriopatía coronaria coexistente	Cateterismo cardíaco; RMC
Insuficiencia de válvula	Mecanismo y causa de la insuficiencia Gravedad de la insuficiencia Agrandamiento de la cavidad Función sistólica del VD y el VI Estimación de la presión en la AP	La ETE puede ser necesaria para evaluar la gravedad de la insuficiencia mitral y la anatomía valvular (especialmente antes de la reparación de la VM)	Cateterismo cardíaco; RMC
Función de válvula protésica	Evidencia de estenosis Detección de insuficiencia Agrandamiento de la cavidad Función ventricular Estimación de la presión en la AP	La ETT se ve limitada por las sombras y reverberaciones La ETE es necesaria por posible IMi protésica debida a «enmascaramiento» de la AI en la ETT	Cateterismo cardíaco; radioscopia
Endocarditis (cap. 61)	Detección de vegetaciones (sensibilidad de la ETT, 70-85%) Presencia y grado de disfunción de la válvula Agrandamiento y función de la cavidad Detección de un absceso Posibles implicaciones en el pronóstico	La ETE es más sensible para la detección de vegetaciones (> 90%) Un diagnóstico definido de endocarditis depende también de criterios bacteriológicos La ETE es más sensible para la detección de abscesos	Los cultivos de sangre y los hallazgos clínicos también son criterios diagnósticos de endocarditis
ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA			
Infarto agudo de miocardio (caps. 57 y 58)	La anomalía de movimiento segmentario de la pared refleja «miocardio en riesgo» Función del VI global (FE) Complicaciones: IMi aguda frente a CIV Pericarditis Trombo, aneurisma o rotura del VI Infarto del VD	La anatomía de la arteria coronaria no se visualiza directamente	Angiografía coronaria (por cateterismo o TC) Gammagrafía o PET para perfusión miocárdica
Angina (cap. 56)	Función sistólica del VI global y segmentaria Excluir otras causas de angina (p. ej., EA, MCH)	El movimiento de la pared en reposo puede ser normal a pesar de EAC importante Es necesaria una ecocardiografía de esfuerzo para inducir isquemia y anomalía del movimiento de la pared	Angiografía coronaria Gammagrafía o PET PEC
Prerrevascularización/posrevascularización (cap. 59)	Valorar el engrosamiento de la pared y el movimiento endocárdico iniciales Mejorar la función segmentaria después del procedimiento	Es necesaria una ecocardiografía de contraste o con dobutamina para detectar el miocardio viable pero no en funcionamiento	RMC Angiografía coronaria Gammagrafía o PET Ecocardiografía de contraste
Enfermedad isquémica terminal	Función sistólica global del VI (FE) Presiones AP IMi asociada Trombo en el VI Función sistólica del VD	—	Angiografía coronaria (por cateterismo o TC) Gammagrafía o PET RMC para viabilidad miocárdica
MIOCARDIOPATÍA (CAPS. 45-47)			
Dilatada	Dilatación de las cavidades (las cuatro) Función sistólica del VD y el VI (cualitativa y FE) Insuficiencia coexistente de válvula auriculoventricular Presión sistólica en la AP Trombo en el VI	Mediciones indirectas de PTDVI Una FE precisa puede ser difícil si la calidad de la imagen es mala	RMC para determinar el tamaño y la función del VI y fibrosis miocárdica Angiografía del VI con hemodinámica cardíaca izquierda y derecha
Restrictiva	Grosor de pared del VI Función sistólica del VI Función diastólica del VI Presión sistólica en la AP	Debe distinguirse de la pericarditis constrictiva	Cateterismo cardíaco con medición simultánea y directa de la presión en el VD y el VI después de una carga de volumen RMC
Hipertrófica	Patrón y extensión de la hipertrofia del VI Obstrucción dinámica del TSVI (ecografía y Doppler) IMi coexistente Disfunción diastólica del VI	Ecografía de esfuerzo para detectar obstrucción de la vía de salida del VI inducible	RMC Estudio de deformación y tasa de deformación
HIPERTENSIÓN (CAP. 64)			
	Grosor de la pared del VI y dimensiones de la cavidad Hipertrofia del VI Disfunción diastólica del VI Función sistólica del VI Esclerosis de válvula aórtica Calcificación del anillo mitral	La disfunción diastólica precede a la disfunción sistólica, aunque la detección es difícil por la edad y otros factores	Rastreo de puntos; estudio por imagen de deformación y tasa de deformación Giro y torsión del VI
ENFERMEDADES DEL PERICARDIO (CAP. 62)			
	Engrosamiento pericárdico Detección, tamaño y localización de un DP Signos bidimensionales de fisiología de taponamiento Signos Doppler de fisiología de taponamiento	El diagnóstico de taponamiento es un diagnóstico hemodinámico y clínico La pericarditis constrictiva constituye un diagnóstico difícil No todos los pacientes con pericarditis presentan derrame	Mediciones de presión intracardíaca para valorar taponamiento o constricción RMC o TC para detectar engrosamiento pericárdico

TABLA 43-4 INDICACIONES PARA LA ECOCARDIOGRAFÍA TRANSTORÁCICA (ETT) POR DIAGNÓSTICO CONOCIDO *(cont.)*

DIAGNÓSTICO CLÍNICO	HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS CLAVE	LIMITACIONES DE LA ECOCARDIOGRAFÍA	PROCEDIMIENTOS ALTERNATIVOS
ENFERMEDADES DE LA AORTA (CAP. 63)			
Dilatación de raíz aórtica	Causa de dilatación aórtica Mediciones cuidadosas del diámetro de la raíz aórtica Anatomía de los senos de Valsalva (especialmente el síndrome de Marfan) Insuficiencia aórtica asociada	En la mayoría de los pacientes la aorta ascendente solo se visualiza parcialmente en la ETT	TC RMC ETE
Disección aórtica	Imágenes bidimensionales de la aorta ascendente, el cayado aórtico, la aorta abdominal proximal y la torácica descendente Imágenes de «colgajo» de disección Insuficiencia aórtica asociada Función ventricular	La ETE es más sensible (97%) y más específica (100%) No se pueden valorar los lechos vasculares distales	Aortografía TC RMC ETE
MASAS CARDÍACAS (CAP. 47)			
Trombo en el VI	Altas sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de trombo en el VI Sospecha en caso de movimiento anormal de pared apical o disfunción sistólica difusa del VI	Los artefactos técnicos pueden confundir Son necesarios un transductor con una frecuencia de 5 MHz o superior y proyecciones apicales en ángulo	El trombo en el VI puede no ser identificado mediante gammagrafía o angiografía de contraste
Trombo en la AI	Baja sensibilidad para detección de trombo en la AI, aunque la especificidad es alta Sospecha en caso de agrandamiento de la AI, patología de la VM	La ETE es necesaria para detectar el trombo en la AI de manera fiable	ETE
Tumores cardíacos	Tamaño, localización y consecuencias fisiológicas de la masa tumoral	No se ve bien la implicación extracardíaca No es posible distinguir un tumor benigno de uno maligno, ni un tumor de un trombo	ETE TC RMC (con sincronización cardíaca) Ecocardiografía intracardíaca
HIPERTENSIÓN PULMONAR (CAP. 69)			
	Estimación de la presión en la AP Evidencia de cardiopatía de lado izquierdo que explique el aumento de presión en la AP Tamaño del VD y función sistólica *(cor pulmonale)* IT asociada	Medición indirecta de la presión en la AP Dificultad para determinar con precisión la resistencia vascular pulmonar	Cateterismo cardíaco
CARDIOPATÍA CONGÉNITA (CAP. 55)			
	Detección y valoración de anomalías anatómicas Cuantificación de anomalías fisiológicas Agrandamiento de las cavidades Función ventricular	No se realizan mediciones intracardíacas directas de la presión Puede ser difícil evaluar la complicada anatomía si la calidad de imagen es mala (la ETE resulta útil)	RMC con reconstrucción tridimensional Cateterismo cardíaco ETE Ecocardiografía tridimensional

AI, aurícula izquierda; AP, arteria pulmonar; CIV, comunicación interventricular; DP, derrame pericárdico; EA, estenosis aórtica; EAC, enfermedad arterial coronaria; ETE, ecocardiografía transesofágica; ETT, ecocardiografía transtorácica; FE, fracción de eyección; IMi, insuficiencia mitral; IT, insuficiencia tricuspídea; MCH, miocardiopatía hipertrófica; ΔP, gradiente de presión; PEC, prueba de esfuerzo en cinta continua; PET, tomografía por emisión de positrones; PTDVI, presión telediastólica del ventrículo izquierdo; RMC, resonancia magnética cardíaca; TC, tomografía computarizada; TSVI, tracto de salida del ventrículo izquierdo; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo; VM, válvula mitral.
Tomado de Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

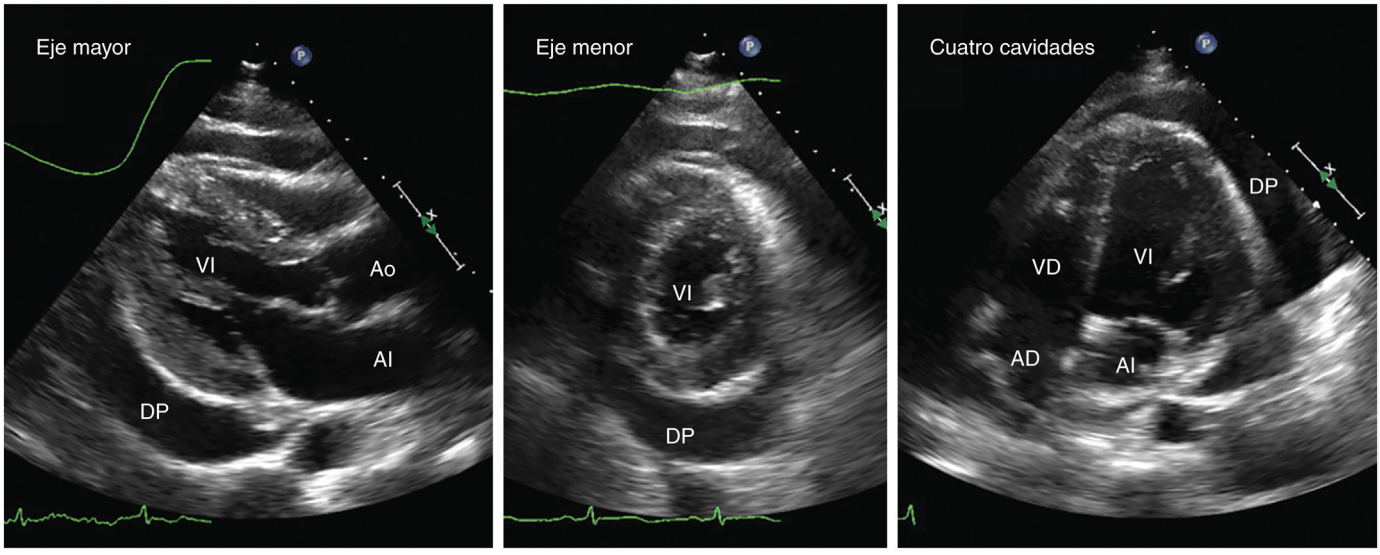

A B C

FIGURA 43-9. Derrame pericárdico. Se observa un amplio espacio libre de eco, en situación anterior y posterior a la estructura cardíaca, **(A)** en la proyección paraesternal de eje mayor *(izquierda)*, **(B)** de eje menor *(centro)*, y **(C)** en la proyección apical de cuatro cavidades *(derecha)*, compatible con un derrame pericárdico (DP). AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo. Véase el vídeo 43-5.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
2. Doherty JU, Kort S, Mehran R, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2017 appropriate use criteria for multimodality imaging in valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31:381-404.
3. Doherty JU, Kort S, Mehran R, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/HRS/SCAI/SCCT/ SCMR/STS 2019 appropriate use criteria for multimodality imaging in the assessment of cardiac structure and function in nonvalvular heart disease: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32:553-79.
4. Díaz-Gómez JL, Mayo PH, Koenig SJ. Point-of-care ultrasonography. *N Engl J Med*. 2021;385:1593-602.
5. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, et al. Guidelines for performance, interpretation, and application of stress echocardiography in ischemic heart disease: from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33:1-41.
6. Marbach JA, Almufleh A, Di Santo P, et al. Comparative accuracy of focused cardiac ultrasonography and clinical examination for left ventricular dysfunction and valvular heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2019;171:264-72.
7. Halliday BP, Senior R, Pennell DJ. Assessing left ventricular systolic function: from ejection fraction to strain analysis. *Eur Heart J*. 2021;42:789-97.
8. Gardezi SKM, Myerson SG, Chambers J, et al. Cardiac auscultation poorly predicts the presence of valvular heart disease in asymptomatic primary care patients. *Heart*. 2018;104:1832-5.
9. McClelland I, Mor-Avi V, Lang RM, et al. Prevalence of clinically important abnormalities found on transthoracic echocardiography ordered for indication of heart murmur found on physical examination. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33:900-1.
10. Ubels J, Sable C, Beaton AZ, et al. Cost-effectiveness of rheumatic heart disease echocardiographic screening in Brazil: data from the PROVAR+ study: cost-effectiveness of RHD screening in Brazil. *Glob Heart*. 2020;15:18.
11. Sattin M, Burhani Z, Jaidka A, et al. Stroke volume determination by echocardiography. *Chest*. 2022;161:1598-605.
12. Mohsin M, Farooq MU, Akhtar W, et al. Echocardiography in a critical care unit: a contemporary review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2022;20:55-63.
13. Iskander J, Kelada P, Rashad L, et al. Advanced echocardiography techniques: the future stethoscope of systemic diseases. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47:100847.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

44

PRUEBAS DE IMAGEN CARDÍACA NO INVASIVAS

CHRISTOPHER M. KRAMER, VASKEN DILSIZIAN Y KLAUS D. HAGSPIEL

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

RADIOGRAFÍA DEL CORAZÓN

La radiografía de tórax es una modalidad de obtención de imágenes diagnósticas ampliamente accesible, rápida y de coste relativamente bajo, con una dosis media de radiación eficaz de 0,03 a 0,1 mSv. El corazón se evalúa mejor en radiografías posteroanteriores (PA) y laterales, con el órgano lo más próximo posible al detector de imagen.

En la radiografía de tórax, el corazón aparece como una sombra homogénea rodeada de los pulmones, de modo que la valoración diagnóstica del corazón y de los grandes vasos no se basa en la visualización directa de su anatomía interna, sino en el tamaño y en la forma de la silueta cardíaca. En cualquier caso, el tamaño y la forma del corazón, y sus cambios en el tiempo, junto con la imagen de los vasos sanguíneos pulmonares, contribuyen al diagnóstico de las cardiopatías. La imagen radiográfica del corazón también se ve condicionada por la técnica radiográfica, la proyección, la constitución corporal, el grado de inspiración y la posición en decúbito supino o erguida del paciente durante el examen.

En la proyección PA, el corazón normal se localiza en el mediastino medio, y alrededor de dos tercios del mismo se extienden hacia la izquierda de la zona media esternal (fig. 44-1). El segmento superior del borde derecho del corazón es una línea más o menos recta, formada por la vena cava superior y la vena braquiocefálica derecha. El segmento inferior es convexo y está formado por la aurícula derecha. El borde izquierdo del corazón queda definido por tres segmentos: el cayado aórtico por arriba, la arteria pulmonar principal en el medio y el ventrículo izquierdo por abajo. La orejuela izquierda está situada en la unión entre los segmentos inferior y medio; si está agrandada, puede aparecer como un segmento separado y prominente. En ocasiones, el borde inferior del corazón no se diferencia bien del diafragma (v. fig. 44-1).

En las imágenes laterales del tórax, el ventrículo derecho y su tracto de salida forman el borde anterior del corazón, con el ventrículo derecho en contacto con el tercio inferior del esternón. El pulmón situado entre el esternón y el ventrículo derecho curvado hacia atrás y su tracto de salida forma el espacio libre retroesternal. El borde posterior del corazón, que se ve entre la carina y el diafragma en las imágenes laterales, está formado por la aurícula izquierda superiormente y el ventrículo izquierdo inferiormente. La vena cava inferior discurre en dirección oblicua hacia arriba antes de unirse a la aurícula derecha. La aorta ascendente, el cayado aórtico y la aorta torácica descendente proximal suelen visualizarse bien en imágenes laterales (v. fig. 44-1).

Las alteraciones del contorno del corazón suelen deberse a dilatación de aurículas, ventrículos o vasos sanguíneos. Las imágenes torácicas no son sensibles en lo referente a la detección de hipertrofia cardíaca, salvo si es grave.

El análisis cardiovascular completo de las radiografías de tórax requiere la evaluación del tamaño y de la morfología del corazón y los grandes vasos, de los vasos pulmonares, y de la presencia y la situación de cualquier calcificación o dispositivo implantado, como válvulas, marcapasos y desfibriladores.

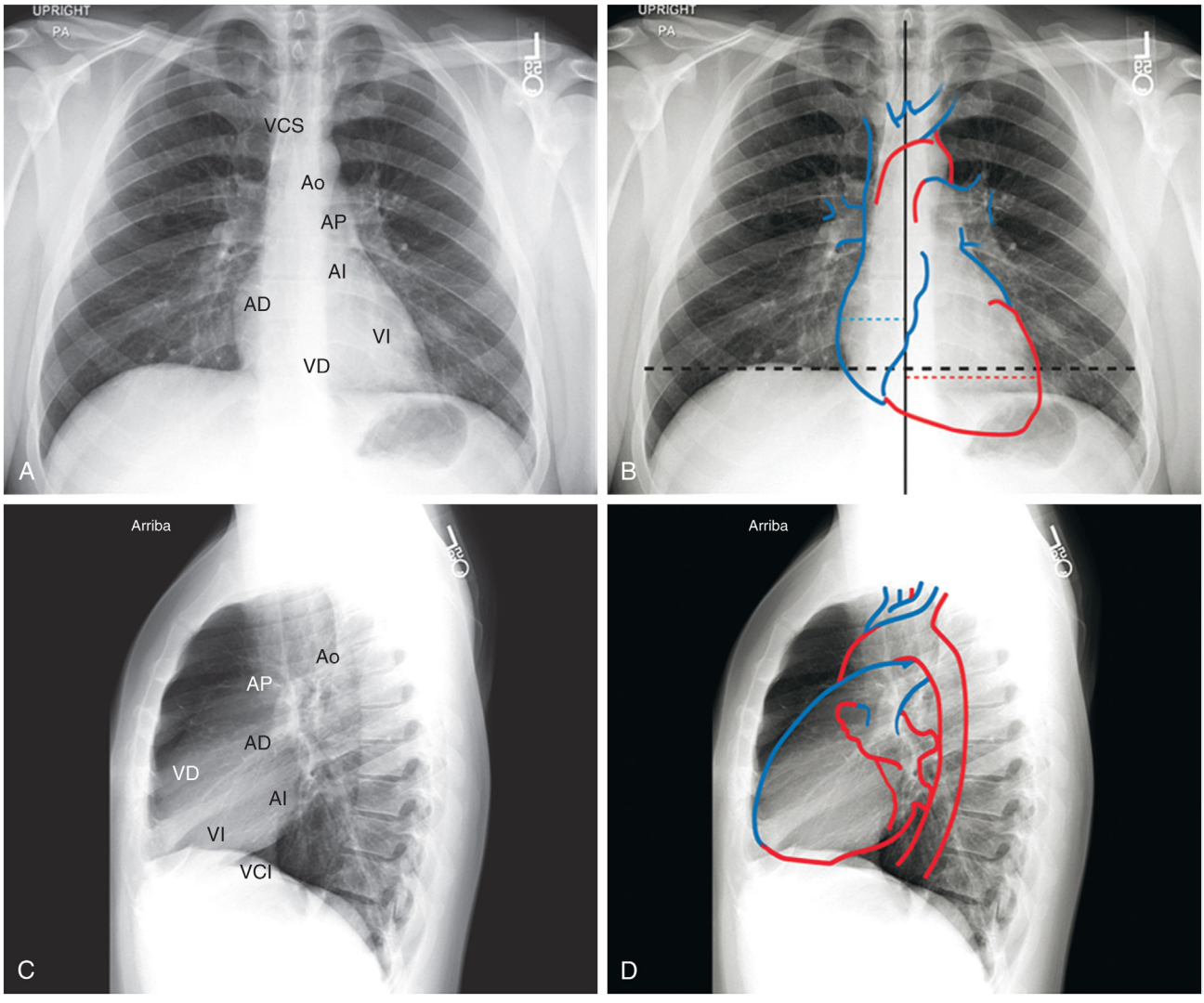

FIGURA 44-1. Anatomía normal. Proyecciones radiográficas de tórax posteroanterior (A) y lateral (B) en un hombre sano de 28 años. Las cavidades cardíacas y los grandes vasos aparecen marcados en las correspondientes imágenes (B, D). El índice cardiotorácico (C) se calcula dividiendo el diámetro transversal máximo de la silueta cardíaca (*línea azul:* mayor distancia entre el borde derecho del corazón y el punto medio de la columna; *línea roja:* mayor distancia entre el borde izquierdo del corazón y el punto medio de la columna) por la distancia entre los márgenes internos de las costillas, medida en la parte superior derecha del diafragma *(línea negra)*. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; AP, arteria pulmonar; VCI, vena cava inferior; VCS, vena cava superior; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

VALORACIÓN RADIOGRÁFICA DEL TAMAÑO DEL CORAZÓN

El índice cardiotorácico (v. fig. 44-1) estima el tamaño del corazón. Un valor inferior a 0,5 se considera normal en una radiografía tomada durante la inspiración profunda. Las deformidades de tórax en embudo (cap. 86) y las almohadillas de grasa epicárdica pueden dar lugar a un índice cardiotorácico anormalmente alto a pesar del tamaño normal del corazón. La dilatación del ventrículo izquierdo, que aumenta el índice cardiotorácico, aparece como un borde cardíaco medio izquierdo cóncavo y un alargamiento de todo el borde cardíaco izquierdo, con un vértice dirigido hacia abajo que se proyecta por debajo del diafragma en las vistas PA (fig. 44-2). La extensión del margen posterior del ventrículo izquierdo más de 2 cm por detrás de la vena cava inferior en la proyección lateral se considera un signo de hipertrofia ventricular izquierda. El agrandamiento ventricular izquierdo localizado, más que global, suele indicar la presencia de aneurismas ventriculares (cap. 58). La hipertrofia ventricular izquierda sin dilatación no suele ser detectable en las radiografías de tórax.

La causa más común del agrandamiento de la aurícula izquierda es secundaria a la disfunción ventricular izquierda, especialmente a la dilatación ventricular izquierda. El aumento aislado de tamaño de la aurícula izquierda suele ser una secuela de anomalías de la válvula mitral o de fibrilación auricular. El agrandamiento de la aurícula izquierda también puede producirse con hipertrofia ventricular izquierda sin dilatación en pacientes con estenosis aórtica (cap. 60) o miocardiopatía hipertrófica (cap. 47). El enderezamiento del borde izquierdo del corazón entre la arteria pulmonar y el ventrículo izquierdo, justo por debajo del bronquio principal izquierdo, debido a un aumento de tamaño de la orejuela izquierda, es uno de primeros signos de hipertrofia de la aurícula izquierda; al aumentar de tamaño, este segmento se torna convexo. Un doble contorno en el borde cardíaco derecho (signo de doble densidad), la separación de la carina y la elevación del bronquio principal derecho son signos menos frecuentes (fig. 44-3).

Normalmente, el ventrículo derecho no forma parte del borde del corazón en las radiografías PA, pero un agrandamiento significativo del ventrículo derecho puede provocar una convexidad anormal del borde izquierdo del corazón, con elevación y desplazamiento hacia la izquierda del ápex cardíaco. La mejor indicación radiográfica del agrandamiento del ventrículo derecho es la obliteración del espacio libre retroesternal en la vista lateral debido a la dilatación del tracto de salida del ventrículo derecho (fig. 44-4).

La dilatación de la aurícula derecha da lugar a que el segmento inferior del borde derecho del corazón se torne más prominente y redondeado. En casos graves, todo el borde derecho del corazón está aumentado y, en casos extremos, la aurícula derecha puede formar el borde en la proyección lateral (v. fig. 44-3).

DERRAME PERICÁRDICO

Los derrames pericárdicos importantes provocan un considerable aumento de tamaño de la silueta cardíaca a pesar de la existencia de un mediastino superior normal, es el llamado signo de la garrafa. El líquido presente en el saco pericárdico enmascara los vasos del hilio en la placa de tórax PA (fig. 44-5), a diferencia de lo que ocurre en la cardiomegalia sin derrame, en la que las estructuras hiliares son a menudo relativamente

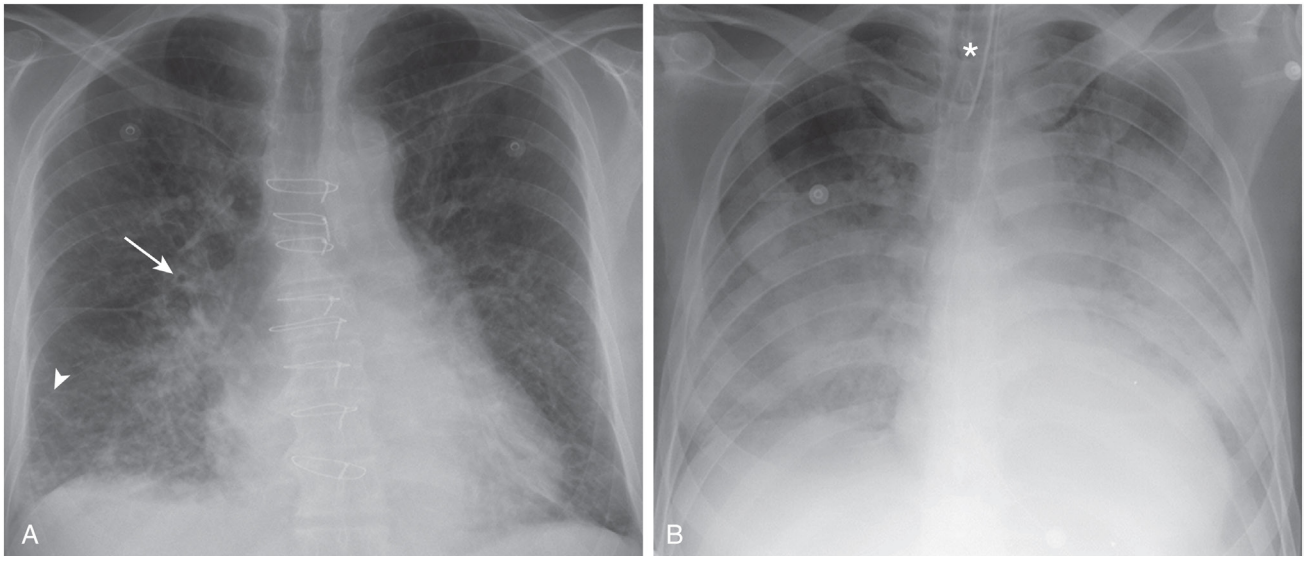

FIGURA 44-2. Agrandamiento ventricular izquierdo y edema pulmonar en dos pacientes diferentes. La imagen de la izquierda **(A)** se obtuvo en un paciente con infarto agudo de miocardio, sometido previamente a revascularización aórtica (pueden verse los alambres de la esternotomía y los clips de la revascularización). El edema intersticial es evidente por la presencia de redistribución vascular, líneas B de Kerley *(punta de flecha)* y manguito peribronquial *(flecha)*. La imagen de la derecha **(B)** se obtuvo en un paciente con edema alveolar cardiógeno. El ventrículo izquierdo presenta un importante aumento de tamaño y se observa una extensa consolidación de espacio aéreo bilateral con broncograma aéreo. Obsérvese la posición normal de un tubo endotraqueal *(asterisco)* y de una sonda nasogástrica.

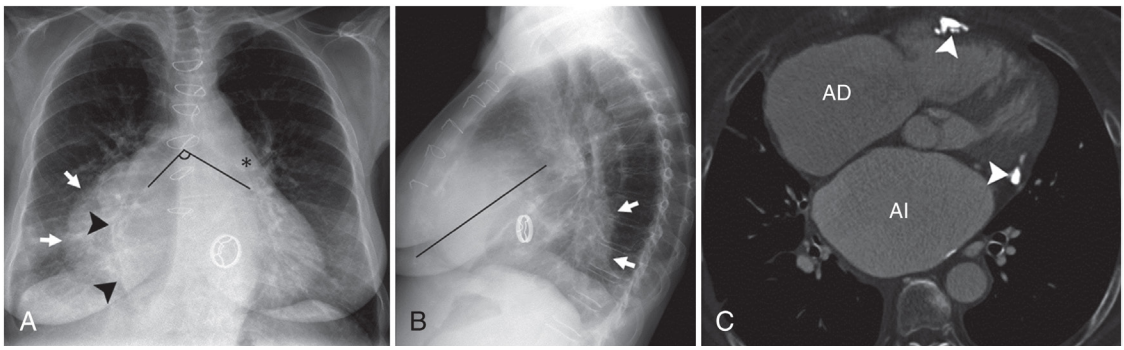

FIGURA 44-3. Agrandamiento biauricular en una paciente sometida a una reparación de la válvula mitral. La radiografía torácica posteroanterior **(A)** muestra una orejuela izquierda notoria *(asterisco)*, el signo de doble densidad *(puntas de flecha)* y separación de la carina. También existe aumento de tamaño de la aurícula derecha, tal y como ponen de manifiesto la prominencia y la forma redondeada del borde del lado derecho en la proyección posteroanterior *(flechas)*. En la proyección lateral **(B)** se observa abombamiento posterior del corazón *(flechas)* debido al aumento de tamaño biauricular. Existe edema pulmonar intersticial. La localización de las válvulas cardíacas se valora mejor en una proyección lateral **(B)** trazando una línea desde la carina hasta el seno costodiafragmático anterior *(línea negra)*. Las válvulas pulmonar y aórtica suelen situarse por encima de esta línea, y las válvulas tricúspide y mitral, por debajo de ella. Una imagen de tomografía computarizada **(C)** también demuestra un agrandamiento biauricular, así como calcificaciones pericárdicas *(puntas de flecha)*. **AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

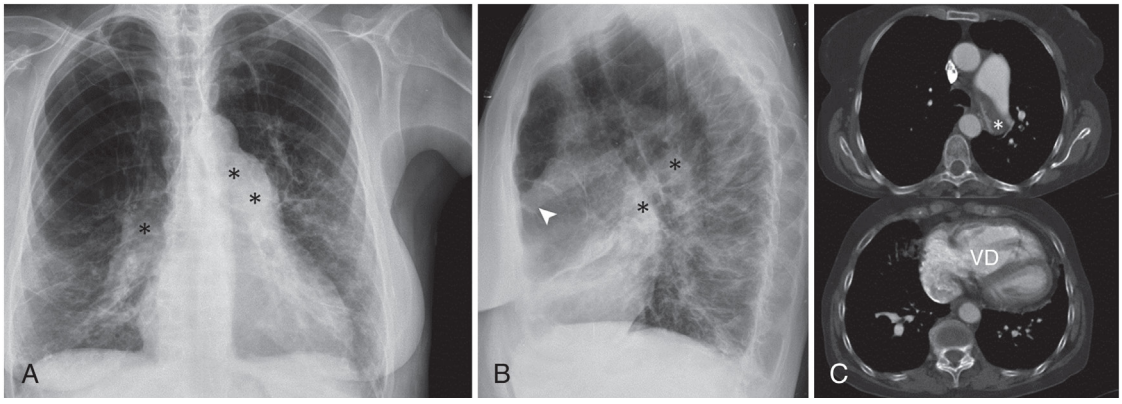

FIGURA 44-4. Hipertensión arterial pulmonar en una paciente con enfisema pulmonar grave y embolia pulmonar crónica. En las proyecciones posteroanterior (A) y lateral (B) pueden observarse aumento de tamaño de las arterias pulmonares centrales *(asteriscos)* y el signo del árbol podado. Existe hipertransparencia en ambos lóbulos superiores debido a un enfisema pulmonar extenso. El aumento de tamaño del ventrículo derecho ha obliterado el espacio libre retroesternal en la proyección lateral *(punta de flecha)* (B). La imagen de tomografía computarizada (C) muestra dilatación de las arterias pulmonares centrales con émbolo pulmonar crónico pegado a la pared *(asterisco)*, así como dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho (VD).

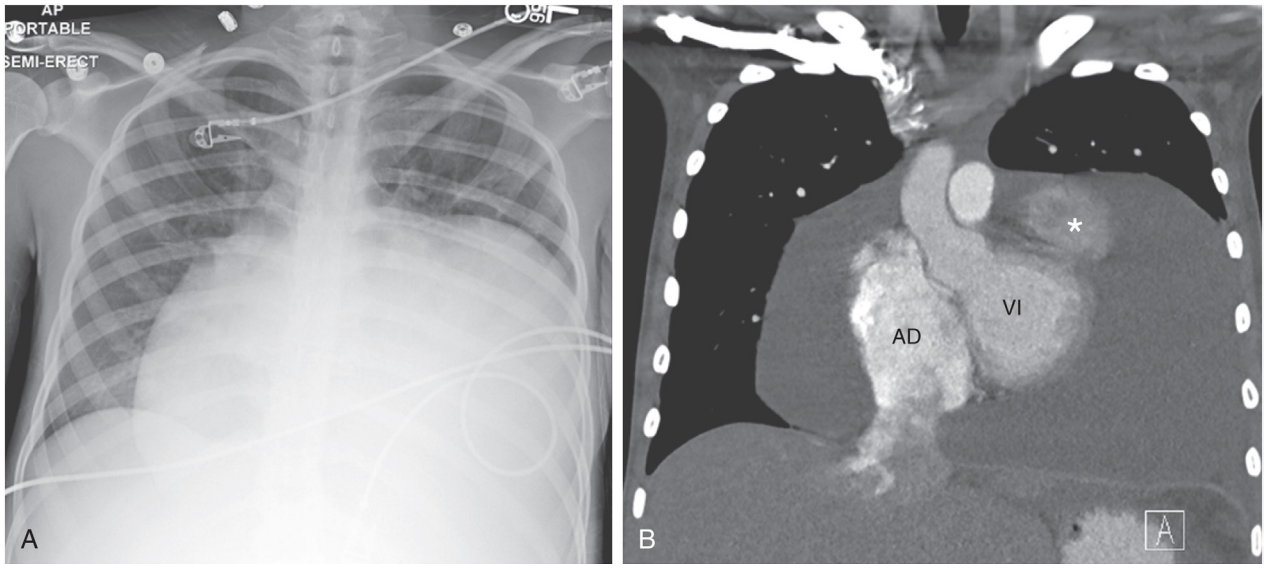

FIGURA 44-5. Niña de 17 años que presenta un derrame pericárdico masivo. La radiografía posteroanterior (A) muestra el signo de la garrafa; los vasos hiliares están enmascarados. Una imagen frontal por tomografía computarizada reformateada (B) muestra líquido en el saco pericárdico, así como dilatación de la aurícula derecha y de la orejuela izquierda *(asterisco)*. AD, aurícula derecha; VI, ventrículo izquierdo.

evidentes. El desplazamiento posterior de la línea de grasa pericárdica en imágenes laterales también es un valioso dato para la detección de derrames pericárdicos.

VASOS SANGUÍNEOS PULMONARES

Las arterias y venas pulmonares de tamaño mediano y grande pueden verse en las radiografías como sombras lineales, y su tamaño y aspecto guardan relación con el flujo sanguíneo pulmonar y con la presión venosa pulmonar. Los vasos de las zonas pulmonares inferiores suelen ser más grandes que los de las zonas superiores, como resultado de la normal distribución del flujo sanguíneo pulmonar (v. fig. 44-1). En pacientes con derivaciones cardíacas de derecha a izquierda (cap. 55), los vasos sanguíneos pulmonares son de menor calibre. En cambio, en las derivaciones de izquierda a derecha son de mayor tamaño, y se muestran nítidamente perfilados si el paciente no presenta insuficiencia cardíaca (fig. 44-6). Con el aumento de la presión venosa pulmonar, como se observa en la insuficiencia cardíaca (caps. 45 y 46), los vasos de la zona superior se agrandan en la radiografía de tórax. Al aumentar la presión en los vasos sanguíneos pulmonares, el líquido se extravasa al intersticio pulmonar y los vasos pierden su definición nítida. Las líneas horizontales en la periferia de los pulmones (Kerley B) y las líneas verticales en los lóbulos superiores (Kerley A) representan tabiques interlobulillares engrosados. El líquido intersticial de las paredes bronquiales da lugar a engrosamiento o imagen de manguito peribronquial (v. fig. 44-2). En casos más avanzados, los pulmones muestran un aspecto difuso de vidrio esmerilado que enmascara las estructuras vasculares y finalmente se desarrolla edema pulmonar (v. fig. 44-2). La hipertensión arterial pulmonar prolongada da lugar a dilatación de las arterias pulmonares centrales, con cambio brusco del calibre en lugar de la típica disminución gradual del diámetro. El tamaño y el número de las ramas arteriales periféricas disminuye, dando lugar a un aspecto de árbol podado (v. fig. 44-4).

CALCIFICACIONES

En las radiografías de tórax se observan con frecuencia calcificaciones. En el corazón, las calcificaciones afectan sobre todo a las válvulas y al anillo mitral (cap. 60). La mayoría de las calcificaciones valvulares son degenerativas por naturaleza y se producen en válvulas por lo demás normales, aunque su incidencia es más alta en la válvula bicúspide o en pacientes que han tenido fiebre reumática. La calcificación del anillo mitral es frecuente y suele ser un hallazgo asintomático. Las calcificaciones de la arteria coronaria también son frecuentes, pero pocas veces se distinguen en las radiografías de tórax. Las calcificaciones de los ventrículos se observan la mayoría de las veces en pacientes con infarto de miocardio previo o aneurismas ventriculares (fig. 44-7). Las calcificaciones pericárdicas tienden a ser más gruesas que las calcificaciones en el miocardio y, en casos graves, pueden rodear por completo el corazón (v. fig. 44-3).

DISPOSITIVOS IMPLANTADOS

En las radiografías de tórax se ven un gran número de dispositivos y es importante estar familiarizado con su aspecto para poder valorar su correcta colocación y su integridad. La evaluación precisa de la posición del dispositivo puede requerir ocasionalmente imágenes transversales (v. figs. 44-2, 44-3 y 44-7).

IMAGEN CARACTERÍSTICA DE LA SILUETA CARDÍACA

Ciertos conjuntos de hallazgos en las radiografías torácicas pueden ser característicos de trastornos concretos. Por ejemplo, en la estenosis mitral, el aumento de tamaño de la aurícula izquierda, la hipertensión venosa pulmonar, un pequeño botón aórtico y un aumento de tamaño de la arteria pulmonar principal son hallazgos

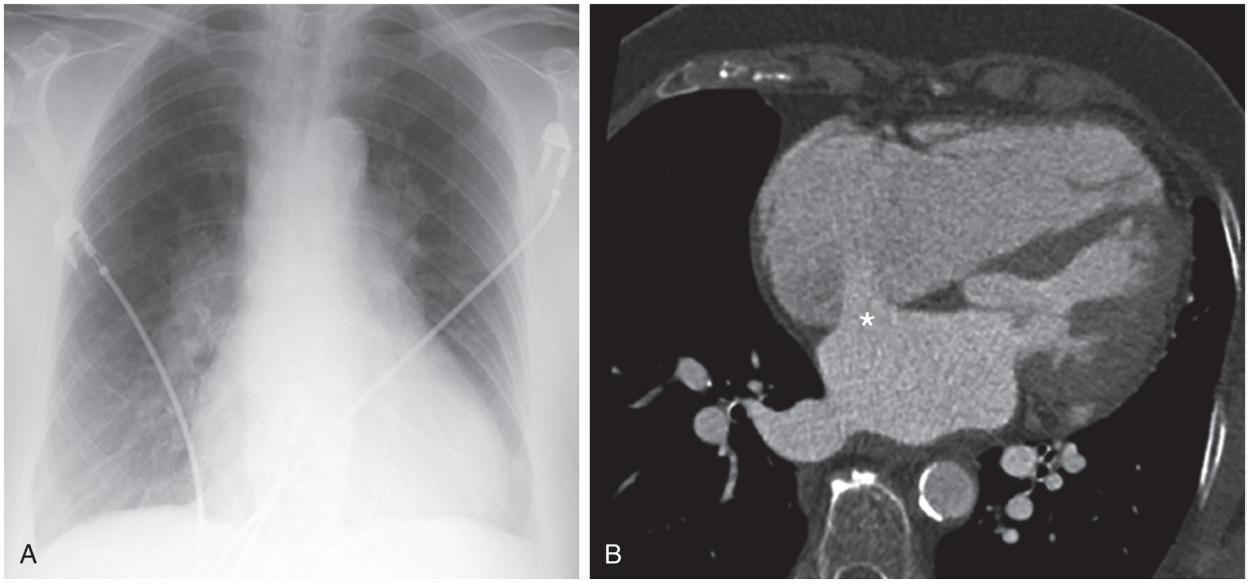

FIGURA 44-6. Mujer con comunicación interauricular de tipo *secundum* conocida. La radiografía posteroanterior (A) muestra aumento de tamaño de las arterias pulmonares, vasos característicos de comunicación y agrandamiento del borde derecho del corazón. La imagen de tomografía computarizada (B) muestra el defecto del tabique *(asterisco)* con comunicación de izquierda a derecha. También se observa aumento de tamaño del corazón derecho.

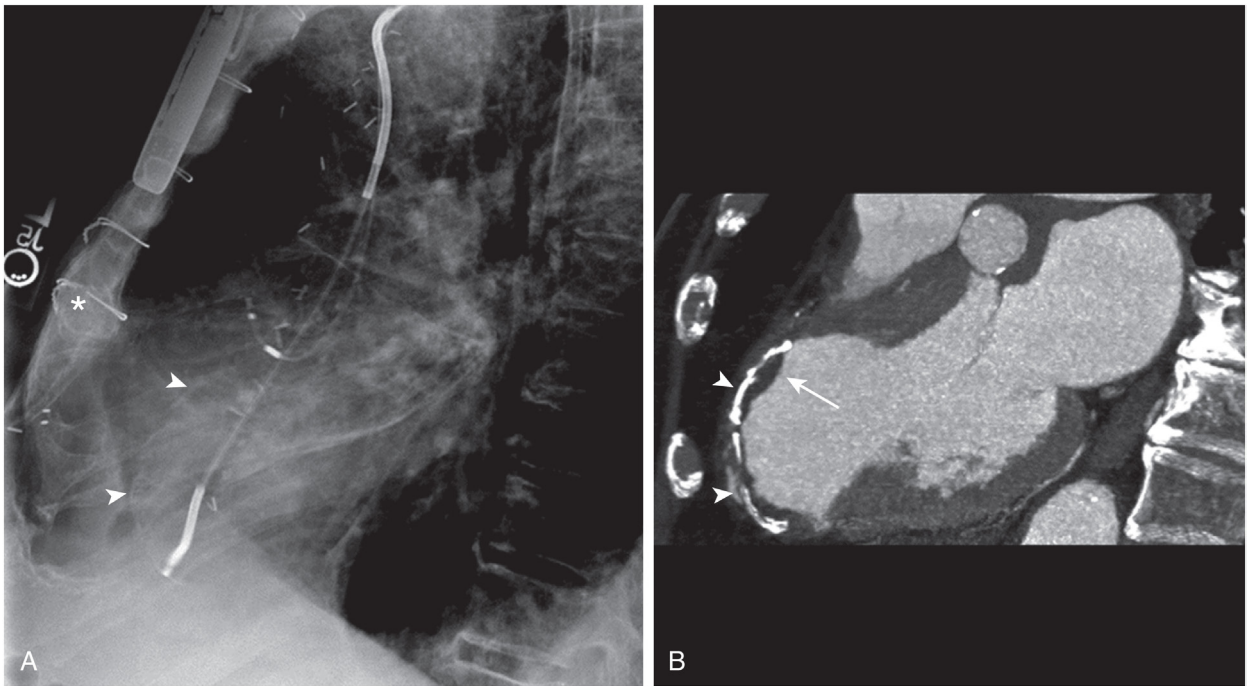

FIGURA 44-7. Infarto de miocardio crónico calcificado. La radiografía lateral (A) muestra diminutas calcificaciones curvilíneas *(puntas de flecha)* en la región de la punta ventricular izquierda. Una imagen de tomografía computarizada reformateada del corazón (B) muestra dilatación aneurismática y adelgazamiento de la punta, calcificaciones curvilíneas y trombo *(flecha)*. En la radiografía lateral (A) se observan asimismo cables de marcapasos bicameral, clips de revascularización aórtica y rotura del alambre inferior de esternotomía *(asterisco)*.

características. En la estenosis aórtica suelen estar presentes el agrandamiento del ventrículo izquierdo, las calcificaciones de la válvula aórtica y la dilatación de la aorta ascendente. En la estenosis de la válvula pulmonar, el agrandamiento del tronco pulmonar es el signo radiográfico más frecuente, con o sin signos de agrandamiento del ventrículo derecho. En los defectos auriculares, el corazón suele ser de tamaño normal, con vasos sanguíneos pulmonares evidentes (vasos característicos de una comunicación). En los defectos septales ventriculares, la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo son prominentes y existe vascularización en derivación. En los pacientes con cardiopatías congénitas más complejas se han descrito diversos signos torácicos radiográficos (cap. 55). Entre ellos se incluyen el signo del corazón en forma de huevo colgado de una cuerda que se observa en la transposición de grandes arterias, el signo de cuello de cisne en los defectos de la almohadilla endocárdica, el corazón en forma de bota en la tetralogía de Fallot (e-fig. 44-1), los signos del número 3 y de número 3 invertido en la coartación de la aorta, el corazón con forma de caja en la anomalía de Ebstein, el signo del muñeco de nieve en la anomalía total del retorno venoso pulmonar y el signo de la cimitarra en las anomalías parciales del retorno venoso. Debido al diagnóstico precoz y el tratamiento de la cardiopatía congénita, el papel diagnóstico actual de la radiografía de tórax es limitado para estas enfermedades, aunque continúa siendo útil para el seguimiento y la respuesta al tratamiento.

CARDIOLOGÍA NUCLEAR

Las técnicas de la cardiología nuclear permiten obtener imágenes no invasivas de la perfusión, la función, el metabolismo y la inervación del miocardio mediante el uso de agentes de imagen de radionúclidos y cámaras γ o de positrones con procesamiento informático asociado.[1,2] Todas estas técnicas se basan en la adquisición de imágenes de la radiactividad que emana de los marcadores localizados en el músculo cardíaco o en las bolsas de sangre de los ventrículos izquierdo y derecho. La imagen de perfusión miocárdica es la técnica de cardiología nuclear más utilizada, generalmente en unión con una prueba de esfuerzo o de provocación con fármacos, cuyo objetivo es generar heterogeneidad de flujo entre regiones miocárdicas relativamente hipoperfundidas y regiones de perfusión normal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

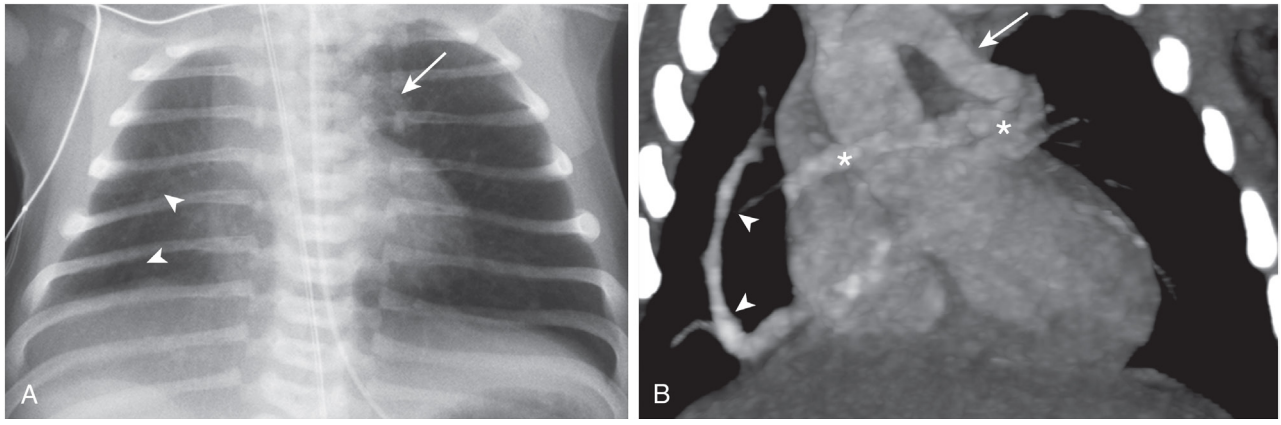

E-FIGURA 44-1. Niño con tetralogía de Fallot, atresia pulmonar y anomalía parcial del retorno venoso pulmonar. La radiografía anteroposterior **(A)** muestra el clásico corazón en forma de bota de la tetralogía de Fallot, el signo de la cimitarra originado por el drenaje anómalo de la vena pulmonar derecha a la vena cava inferior *(puntas de flecha)* y densidad mediastínica anómala en el lado paraesternal superior izquierdo causada por el drenaje de la vena pulmonar superior izquierda a la vena braquiocefálica izquierda *(flecha)*. La tomografía computarizada reformateada frontal **(B)** confirma estos hallazgos. Las arterias pulmonares son diminutas *(asteriscos)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PRUEBAS DE IMAGEN DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA

AGENTES Y TÉCNICAS

Para la evaluación de la perfusión miocárdica mediante la tecnología de tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) se utilizan agentes de perfusión marcados con ^{99m}Tc o talio 201 (^{201}Tl) para la obtención de imágenes de perfusión en ejercicio o de estrés farmacológico para evaluar a pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) sospechada o conocida. Entre los diversos productos marcados con ^{99m}Tc, el ^{99m}Tc-sestamibi y el ^{99m}Tc-tetrofosmina son los más habituales. Estos agentes ^{99m}Tc permiten la evaluación simultánea de la función y los volúmenes ventriculares izquierdos regionales y globales con la tecnología SPECT activada por ECG. Las ventajas de las imágenes de perfusión miocárdica por tomografía por emisión de positrones (PET) en comparación con la SPECT incluyen una mayor sensibilidad y especificidad para la detección de la enfermedad arterial coronaria con una dosis de radiación más baja, un tiempo de adquisición de imágenes reducido (menor probabilidad de movimiento del paciente), imágenes de mayor resolución y una mejor atenuación de los tejidos blandos (como en el caso de la mama y el diafragma), con información añadida sobre el flujo sanguíneo miocárdico hiperémico cuantitativo absoluto y el flujo de reserva (cap. 59).

En pacientes con dolor torácico o dificultad respiratoria, las imágenes de perfusión miocárdica suelen realizarse con ejercicio para inducir la hiperemia coronaria y relacionar los síntomas durante el ejercicio con la localización, extensión y gravedad de los patrones de perfusión anormales. En los pacientes que no pueden o no son capaces de hacer ejercicio a más del 85% de la frecuencia cardíaca máxima prevista para su edad, puede utilizarse una prueba de esfuerzo farmacológica con un vasodilatador para inducir la hiperemia coronaria.

El estrés vasodilatador suele provocar un modesto aumento de la frecuencia cardíaca y un descenso de la presión arterial. Las opciones incluyen dipiridamol, adenosina, el agonista selectivo del receptor de adenosina A_{2A} regadenosón o el agente inótropo/cronótropo dobutamina. La provocación con dobutamina se prefiere en pacientes que presentan broncoespasmo, con antecedentes de asma o que han consumido cafeína, antagonista del receptor de adenosina, en las 12 h previas a la prueba. Los pacientes con efectos secundarios, como hipotensión y dolor torácico, durante la infusión del vasodilatador deben tratarse por vía intravenosa con aminofilina, que es un antagonista de la adenosina. Sin embargo, a diferencia del estrés por ejercicio, el defecto de perfusión inducido con el estrés vasodilatador farmacológico puede representar simplemente la heterogeneidad en el flujo coronario y no una verdadera isquemia miocárdica.

Las imágenes de perfusión miocárdica de ejercicio o de estrés farmacológico se comparan con las imágenes adquiridas en reposo. Las anomalías de perfusión inducidas por el estrés en regiones que muestran una perfusión normal en reposo se denominan defectos de perfusión reversibles, y tales regiones representan miocardio isquémico viable con una reserva de flujo sanguíneo coronario disminuida (fig. 44-8). Por el contrario, las anomalías de perfusión que se observan tanto en las imágenes de perfusión miocárdica de estrés como en las de reposo se denominan defectos fijos o irreversibles y suelen sugerir una zona de infarto de miocardio previo, sobre todo si el defecto es grave.

APLICACIONES CLÍNICAS

Las principales indicaciones de las imágenes de perfusión miocárdica con estrés y en reposo son el diagnóstico de la cardiopatía coronaria, la evaluación del pronóstico y la detección de la viabilidad miocárdica.

Detección de cardiopatías coronarias

Las imágenes de perfusión miocárdica de ejercicio o de estrés farmacológico en pacientes con dolor torácico arrojan una sensibilidad para la detección de cardiopatía coronaria del 88% para la SPECT y del 93% para la PET. La especificidad para excluir la cardiopatía coronaria es del 76% para la SPECT y del 81% para la PET. Las pruebas de imagen de perfusión con SPECT, de esfuerzo o de provocación con fármacos, presentan sensibilidades y especificidades superiores a las de la electrocardiografía (ECG) de esfuerzo por sí solo.

Las cámaras SPECT y PET pueden ayudar combinadas con un escáner de tomografía computarizada (TC), lo que permite obtener imágenes híbridas multimodales de la anatomía y la fisiología. La imagen de perfusión miocárdica puede añadirse a la angiografía coronaria por TC (v. más adelante) si esta última muestra una estenosis coronaria intermedia del 50 al 70% de diámetro. A la inversa, la angiografía por TC se efectúa tras un estudio de SPECT o PET equívoco, a fin de distinguir los defectos de perfusión positivos verdaderos y falsos. La imagen híbrida también permite la determinación de calcio arterial combinada con perfusión miocárdica.

Valoración del pronóstico

La imagen de perfusión miocárdica de estrés no parece añadir ninguna información pronóstica útil sobre la prueba de ECG de ejercicio sola en pacientes que alcanzan 10 equivalentes metabólicos o más de carga de trabajo (cap. 39) sin depresión isquémica del segmento ST en el ECG de ejercicio o en mujeres de bajo riesgo con buena capacidad física. En otras situaciones, sin embargo, la extensión de los defectos fijos y reversibles en la imagen de perfusión SPECT y PET puede proporcionar información pronóstica incremental importante cuando se añade a las características clínicas, la fracción de eyección ventricular izquierda en reposo y las variables de la prueba de esfuerzo ECG de ejercicio. Por ejemplo, los pacientes no diabéticos con dolor torácico y una gammagrafía de perfusión miocárdica de esfuerzo normal tienen una tasa inferior al 1% anual de muerte cardíaca o infarto de miocardio posteriores y son, en general, candidatos apropiados para una terapia médica (cap. 56) o incluso una evaluación diagnóstica adicional para buscar una causa no cardíaca del dolor torácico (caps. 39 y 123). Por el contrario, los pacientes con resultados de alto riesgo en las imágenes de esfuerzo, como la dilatación isquémica transitoria de la cavidad ventricular izquierda en las imágenes de esfuerzo (e-fig. 44-2), pueden beneficiarse de una derivación precoz para una angiografía coronaria y una posible revascularización coronaria (cap. 59), incluso si los síntomas son leves.

Una limitación significativa de las imágenes de perfusión miocárdica SPECT es su incapacidad para identificar la enfermedad coronaria multivaso y del tronco principal izquierdo en algunos pacientes que presentan isquemia equilibrada, en la que la captación del agente de imagen en el pico de estrés está homogéneamente disminuida en todo el miocardio ventricular izquierdo debido a la reducción difusa del flujo en las regiones irrigadas por las tres arterias coronarias principales. Las imágenes de perfusión miocárdica PET cuantitativas identificarán a estos pacientes al demostrar una reducción

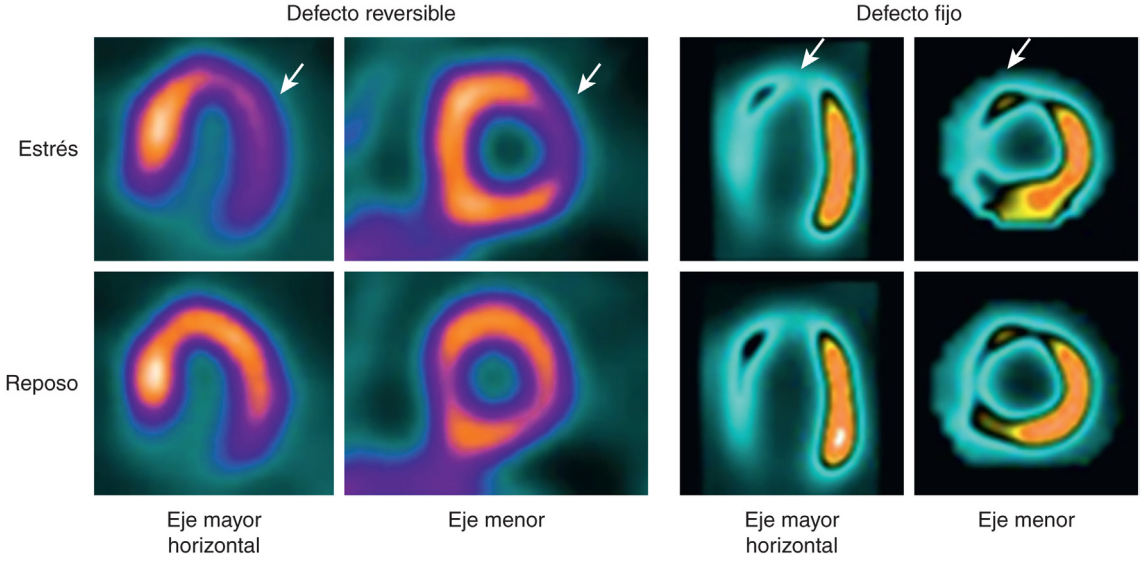

FIGURA 44-8. Ejemplos de defectos de perfusión miocárdica reversibles y fijos. A. Las imágenes de esfuerzo y reposo emparejadas muestran un defecto reversible en la región lateral, lo que indica una isquemia miocárdica relacionada con el territorio de la arteria coronaria circunfleja izquierda. **B.** Defectos fijos en el tabique anterior, apical e interventricular, que representan un infarto de miocardio transmural previo relacionado con la arteria coronaria descendente anterior izquierda.

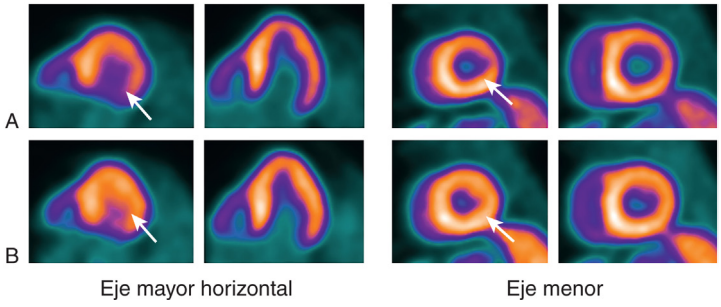

E-FIGURA 44-2. Imágenes de perfusión miocárdica en ejercicio (A) y en reposo (B). Obsérvese la dilatación isquémica transitoria de la cavidad ventricular izquierda inducida por el estrés (v. *flechas* en los paneles de ejercicio) asociada a una extensa isquemia miocárdica multivaso.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

regional y/o global del flujo sanguíneo miocárdico hiperémico absoluto y una reserva de flujo coronario anormal.[3]

Determinación de la viabilidad miocárdica

En algunos pacientes, los defectos de perfusión fijos pueden no representar un miocardio infartado de forma permanente, sino más bien un miocardio viable aturdido o en hibernación que tiene potencial para recuperar la función tras la revascularización coronaria. La viabilidad miocárdica suele evaluarse mediante la tecnología PET, con 2-desoxiglucosa (FDG) marcada con flúor 18 para evaluar el metabolismo miocárdico regional y con nitrógeno 13 (^{13}N) amonio o rubidio 82 (^{82}Rb) para evaluar la perfusión miocárdica regional. La FDG es un análogo de la glucosa que es captado inicialmente por las células del miocardio y es atrapado por conversión en FDG-6-fosfato. En las regiones miocárdicas disfuncionales, el aumento de la actividad de la FDG en las imágenes de PET clínicas en zonas de flujo sanguíneo regional disminuido (denominado defecto de desajuste) es indicativo de un miocardio hibernante, pero viable. Tras la revascularización coronaria, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo puede mejorar en unos 10 puntos porcentuales en estos pacientes. Sin embargo, esta mejora de la fracción de eyección tras la intervención no predice qué pacientes con miocardiopatía isquémica tendrán una mejor supervivencia tras la revascularización coronaria.[A1,A2] Por el contrario, la disminución (o ausencia) de la utilización de glucosa en regiones miocárdicas disfuncionales con reducción concomitante del flujo sanguíneo (denominado defecto de concordancia) es indicativo de un miocardio infartado y cicatrizado de forma permanente.

MIOCARDIOPATÍAS INFILTRATIVAS

SARCOIDOSIS CARDÍACA

La combinación de imágenes de perfusión PET con FDG puede diagnosticar la inflamación de la sarcoidosis cardíaca (e-fig. 44-3) y monitorizar su respuesta a la terapia (caps. 47 y 83).[4] La elevada captación celular de FDG en la sarcoidosis está relacionada con los infiltrados de células inflamatorias, que tienen una elevada actividad glucolítica para satisfacer sus grandes demandas energéticas.

AMILOIDOSIS CARDÍACA

La amiloidosis cardíaca por transtiretina (caps. 47 y 174) puede diagnosticarse con la gammagrafía con ^{99m}Tc-pirofosfato (^{99m}Tc-PYP). En un paciente con características típicas de amiloide cardíaco en la ecocardiografía o la resonancia magnética (RM) cardíaca, la captación de grado 2 o 3 de ^{99m}Tc-PYP en ausencia de un proceso clonal de células plasmáticas (cap. 173) es diagnóstica de amiloidosis cardíaca por transtiretina (e-fig. 44-4).[5]

PRUEBAS DE IMAGEN DE FUNCIÓN VENTRICULAR

Aunque la ecocardiografía (cap. 43) es la herramienta no invasiva dominante para medir la función ventricular, también puede medirse con angiografía con radionúclidos utilizando eritrocitos marcados con tecnecio 99m (^{99m}Tc) u otros agentes marcados con ^{99m}Tc que se inyectan por vía intravenosa. Dado que el ^{99m}Tc permanece en la mezcla de sangre, pueden adquirirse imágenes seriadas durante varias horas. La adquisición de imágenes se sincroniza con el complejo QRS del ECG por medio de un enfoque *multigated,* en el que el ciclo cardíaco se divide en varias imágenes. Una disminución uniforme de la función sistólica ventricular izquierda sin anomalías regionales del movimiento de la pared sugiere una miocardiopatía dilatada no isquémica (cap. 47), mientras que una función global deprimida asociada a anomalías regionales del movimiento de la pared sugiere una cardiopatía isquémica. La función ventricular izquierda también puede evaluarse mediante imágenes de perfusión miocárdica *gated*-SPECT.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CARDÍACA

En la TC, la obtención de imágenes de alta resolución espacial y temporal, y la sincronización con el ECG con la respiración contenida proporcionan instantáneas del corazón reconstruidas a partir de la misma fase del ciclo cardíaco.[6] La angiografía coronaria por TC permite capturar una imagen tridimensional del corazón en uno o dos latidos en los escáneres de última generación, además de aportar una referencia del calcio arterial coronario, sin utilizar contraste y con escasa radiación. La angiografía coronaria por TC requiere de 60 a 80 ml de contraste yodado. Con los escáneres de última generación se pueden alcanzar dosis de radiación de 1 a 2 mSv, aunque la radiación puede ser todavía del orden de 5 a 20 mSv en los escáneres antiguos de 64 detectores. A menudo se utiliza β-bloqueante para conseguir una frecuencia cardíaca de 60 latidos/min o menos para optimizar la obtención de imágenes, y los ritmos irregulares, como la fibrilación auricular, pueden disminuir la calidad de la imagen.

PUNTUACIÓN DE CALCIO ARTERIAL CORONARIO

El calcio coronario es un indicador de la carga de placa ateroesclerótica, aunque no existe correlación entre la cantidad de calcio coronario local y la significación fisiológica o anatómica de una eventual estenosis coronaria subyacente. Los valores de calcio suelen calcularse en forma de puntuación de Agatston, que corresponde a cada área de calcio de la lesión, multiplicada por el valor de la atenuación máxima de la TC de la lesión, sumándole a continuación el resultado de todo el árbol coronario (fig. 44-9). Las puntuaciones elevadas implican aumento del riesgo de futuros episodios cardíacos y muerte, con tasas de mortalidad globales a 15 años en pacientes asintomáticos del 3 al 28%, con puntuaciones de calcificación arterial coronaria de 0 a 1.000 o más.[7] Las puntuaciones de calcio dependen de la edad, el sexo y la raza, pero predicen los episodios de cardiopatía coronaria independientemente de los factores de riesgo estándar. La utilidad de la puntuación del calcio es máxima en los pacientes que presentan un riesgo intermedio de enfermedad coronaria, según los datos de riesgo de Framingham (cap. 40). Comparativamente, una puntuación de calcio baja o intermedia rara vez modifica el tratamiento, mientras que las puntuaciones muy elevadas en ocasiones llevan a realizar pruebas de esfuerzo cardíacas.

ANGIOGRAFÍA CORONARIA POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La angiografía coronaria por TC es un excelente medio para diagnosticar la anatomía anómala de las arterias coronarias en adultos (e-fig. 44-5). Para la detección de enfermedad arterial coronaria, los valores predictivos positivos se sitúan en un intervalo de entre el 64 y el 91%, mientras que los negativos se aproximan al 99%. Así pues, la técnica es una forma excelente de excluir (fig. 44-10) o detectar una enfermedad coronaria significativa en los tres vasos coronarios principales (fig. 44-11). Sin embargo, una de sus limitaciones es su baja especificidad en vasos altamente calcificados, frecuentes en pacientes ancianos. Su exactitud en la detección de estenosis en injertos

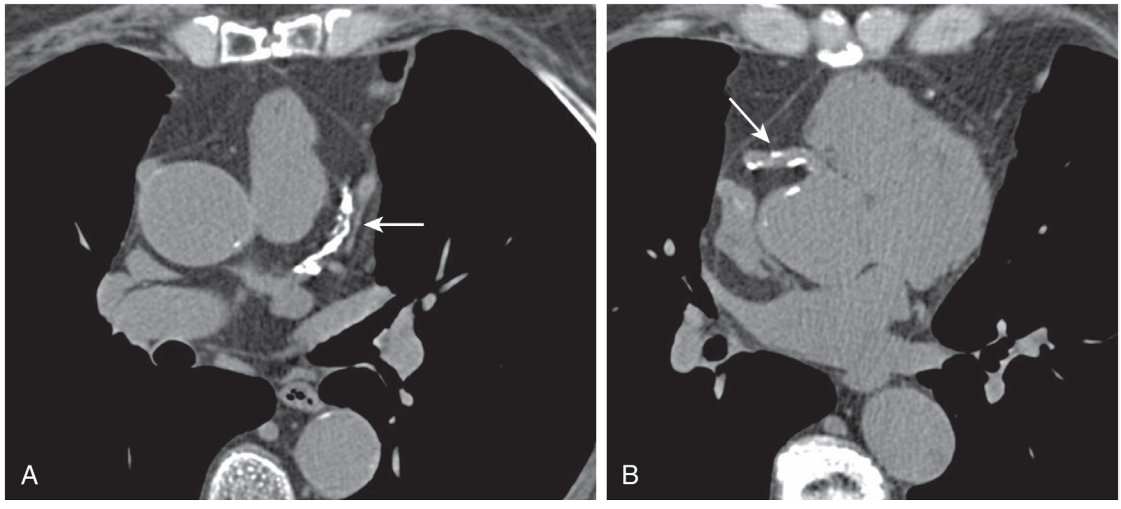

FIGURA 44-9. **Cortes axiales de tomografía computarizada no realzada con contraste en dos localizaciones del corazón para la determinación de la puntuación de calcio como evaluación del riesgo en un paciente asintomático. A.** El corte comprende la arteria descendente anterior izquierda, con calcificación extensa en su porción proximal *(flecha)*. **B.** El corte comprende la arteria coronaria derecha, con calcificación punteada proximal *(flecha)*. La puntuación de calcio del paciente fue de 457, lo que lo situaba en un grupo de mayor riesgo, con independencia de la puntuación de riesgo de Framingham.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Estadios	Patrones de perfusión/FDG			
	Defecto de perfusión		Captación de FDG	
Normal	Ninguno	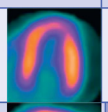	No/ baja	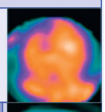
Temprano	Ninguno	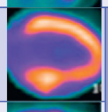	Alta captación de FDG	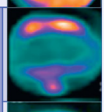
Progresivo	Leve	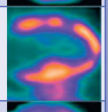		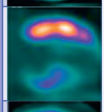
Pico activo	Moderado	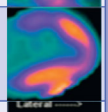		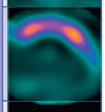
Deterioro miocárdico progresivo	Grave	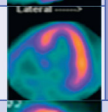		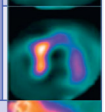
Fibrosis	Grave	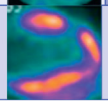	Baja	

E-FIGURA 44-3. Sarcoidosis cardíaca. Diversos estadios de sarcoidosis cardíaca con patrones asociados de defectos de perfusión y metabolismo de la 2-desoxiglucosa (FDG) marcada con flúor 18. En el estadio normal, no se aprecia ningún defecto de perfusión regional con FDG en el *pool* sanguíneo cardíaco. A medida que la enfermedad progresa, se observan combinaciones variables de patrones regionales de perfusión y metabólicos. En el estadio de fibrosis/escarificado, un defecto de perfusión focal representa un granuloma no caseificante sin una señal metabólica FDG inflamatoria correspondiente en el miocardio. (Adaptado de Skali H, Schulman AR, Dorbala S. 18F-FDG PET/CT for the assessment of myocardial sarcoidosis. *Curr Cardiol Rep*. 2013;15:352.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

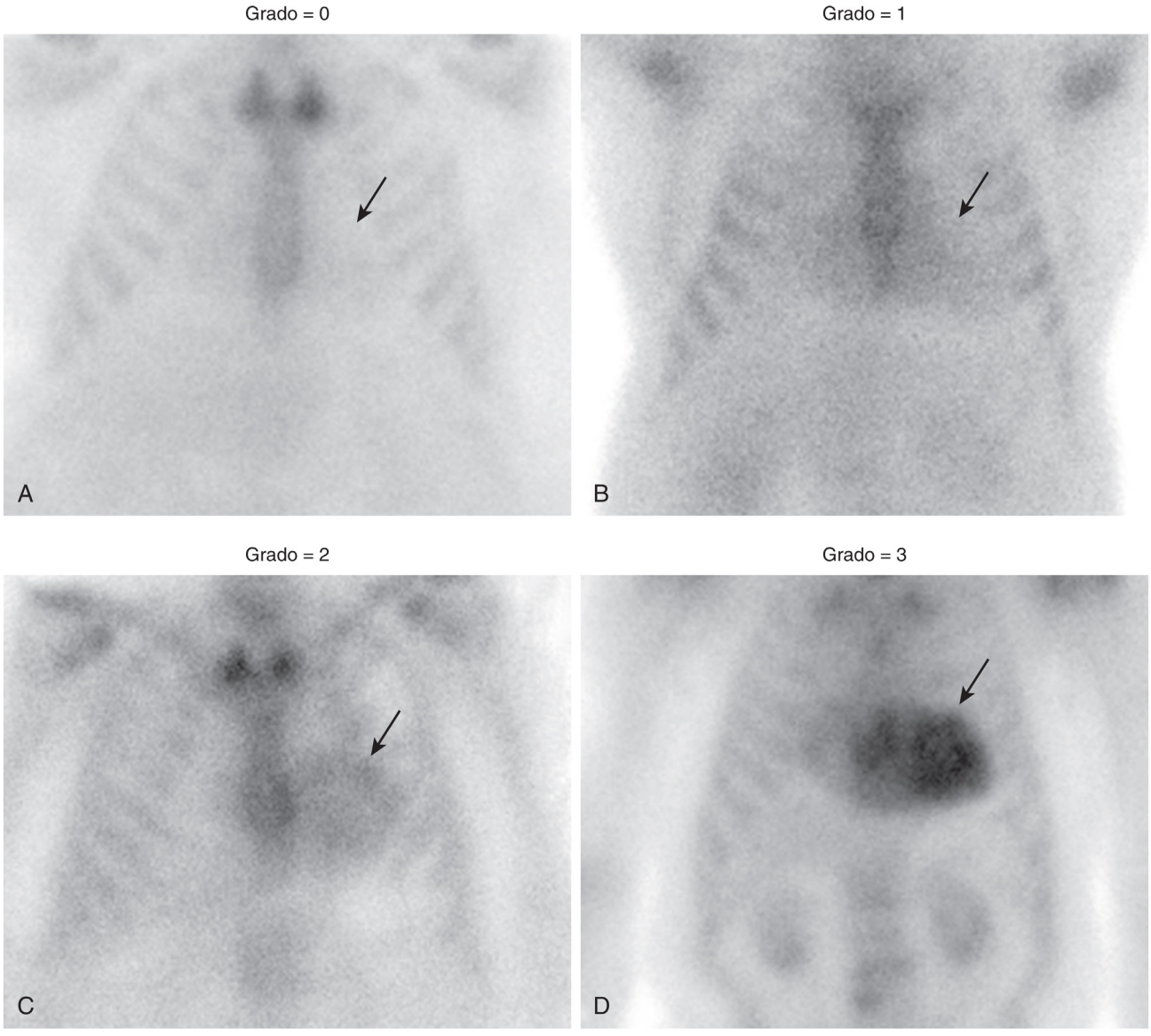

E-FIGURA 44-4. Amiloidosis cardíaca. Imágenes representativas de la captación de ^{99m}Tc-pirofosfato en la amiloidosis cardíaca por transtiretina. **A.** Sin captación, grado = 0. **B.** Captación leve *(flecha)* inferior al hueso, grado = 1. **C,** Captación moderada *(flecha)* igual al hueso, grado = 2. **D.** Captación alta *(flecha)* mayor que el hueso, grado = 3. (Adaptado de Chen W, Ton VK, Dilsizian V. Clinical phenotyping of transthyretin cardiac amyloidosis with bone seeking radiotracers in heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Cardiol Rep.* 2018; 8;20:23.)

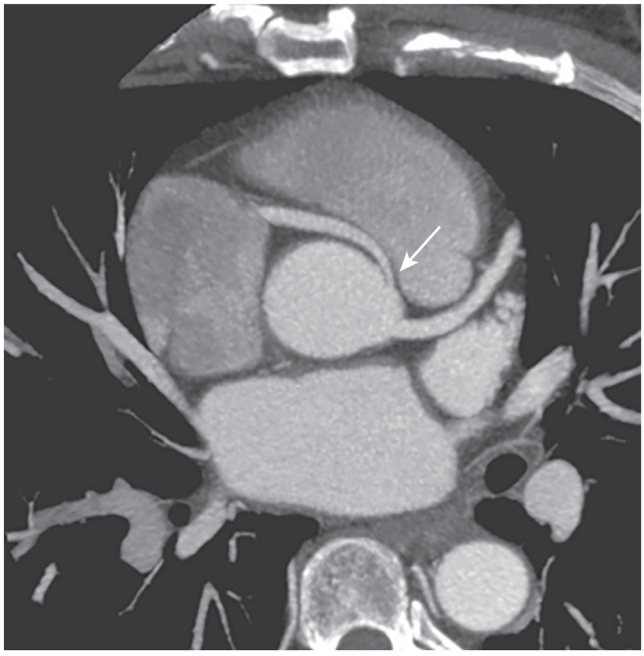

E-FIGURA 44-5. Angiografía por tomografía computarizada realzada con contraste de un paciente joven con dolor torácico y arteria coronaria derecha (CD) anómala. La CD parte de un origen a modo de hendidura de la valva coronaria izquierda *(flecha)* y pasa por delante entre la aorta y el infundíbulo del ventrículo derecho. La arteria coronaria principal izquierda se origina normalmente a partir de la valva izquierda.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de derivación es bastante alta, aunque la evaluación de la enfermedad coronaria de vasos nativos es limitada en pacientes con estos injertos, debido a la extensa calcificación y al menor tamaño de los vasos. La adquisición de imágenes en el interior de la mayoría de las endoprótesis coronarias ha resultado difícil. La medición de la reserva de flujo fraccional específico de las arterias coronarias mediante dinámica de flujo computacional puede mejorar la precisión (especialmente la especificidad) de la angiografía (e-fig. 44-6).

La angiografía coronaria por TC no se recomienda como prueba de detección sistemática en pacientes asintomáticos, incluso en los que tienen diabetes. Sin embargo, es especialmente útil en situaciones seleccionadas, como en pacientes de riesgo bajo o bajo-intermedio con dolor torácico, pacientes que acuden al servicio de urgencias con dolor torácico, pero sin cambios en el ECG ni elevaciones de los biomarcadores cardíacos (caps. 39 y 57), o pacientes con pruebas de esfuerzo equívocas o no diagnósticas. Algunas directrices recomiendan la angiografía por TC como prueba inicial para diagnosticar enfermedades coronarias en pacientes sintomáticos.[8,9] En los pacientes que presentan un IM agudo sin elevación del ST, la angiografía por TC tiene un alto valor predictivo positivo y negativo en comparación con la angiografía invasiva, y puede ser una alternativa en los pacientes de menor riesgo con esta presentación clínica.[10]

En pacientes sintomáticos con sospecha de enfermedad coronaria, las estrategias de angiografía con TC coronaria y pruebas funcionales con electrocardiografía de esfuerzo, pruebas nucleares de esfuerzo o ecocardiografía de esfuerzo, proporcionan resultados clínicos similares con un coste equivalente, para una mediana de seguimiento de 2 años.[A3,A4] La angiografía por TC se asocia a resultados similares y a menos complicaciones o revascularizaciones en comparación con la angiografía invasiva en pacientes que presentan dolor torácico de riesgo intermedio.[A5] No obstante, la angiografía con TC puede mejorar los resultados en comparación con la asistencia estándar en pacientes con dolor torácico estable, fomentando el uso de tratamientos médicos más agresivos, sin aumentar las tasas de angiografía o revascularización coronarias.[A6] La extensión y la gravedad de la enfermedad coronaria hallada en la angiografía por TC se correlacionan con la posterior mortalidad por todas las causas de forma similar a la angiografía coronaria por catéter. La placa no calcificada de baja atenuación es el factor predictivo más potente de infarto de miocardio futuro,[11] mientras que la progresión de la calcificación se asocia a un riesgo ligeramente mayor de eventos futuros tras ajustar otros factores de riesgo.[12] Sin embargo, en pacientes asintomáticos, la angiografía por TC no mejora la estratificación del riesgo en comparación con la puntuación de riesgo.

OTRAS APLICACIONES CARDÍACAS

Los mismos datos adquiridos mediante angiografía coronaria por TC pueden ser reformateados y utilizados en pruebas de imagen cardíacas funcionales, como la medida de los volúmenes, la fracción de eyección, y el grosor y la movilidad global y segmentaria de la pared del ventrículo izquierdo. La angiografía por TC complementa a la ecocardiografía en la evaluación anatómica de pacientes con cardiopatía congénita. La TC permite evaluar el grosor pericárdico y la calcificación en pacientes con sospecha de pericarditis constrictiva (v. fig. 62-9), así como evaluar las estructuras valvulares nativas y protésicas (e-fig. 44-7), y las masas cardíacas, cuando otras modalidades de imagen son inadecuadas.

La angiografía por TC se utiliza a menudo para obtener imágenes de la aurícula izquierda y la anatomía venosa pulmonar, y para excluir trombos auriculares izquierdos antes de la cardioversión eléctrica o la ablación de venas pulmonares para la fibrilación auricular (cap. 54). La TC es una herramienta importante para la planificación periprocedimiento en pacientes a los que se plantea una sustitución valvular transcatéter (cap. 60).



FIGURA 44-11. Angiografía por tomografía computarizada realzada con contraste de la arteria descendente anterior izquierda (DA) en un hombre de 54 años que acude a urgencias con factores de riesgo y dolor torácico atípico. La DA media muestra una placa obstructiva mixta con componentes calcificados y no calcificados.

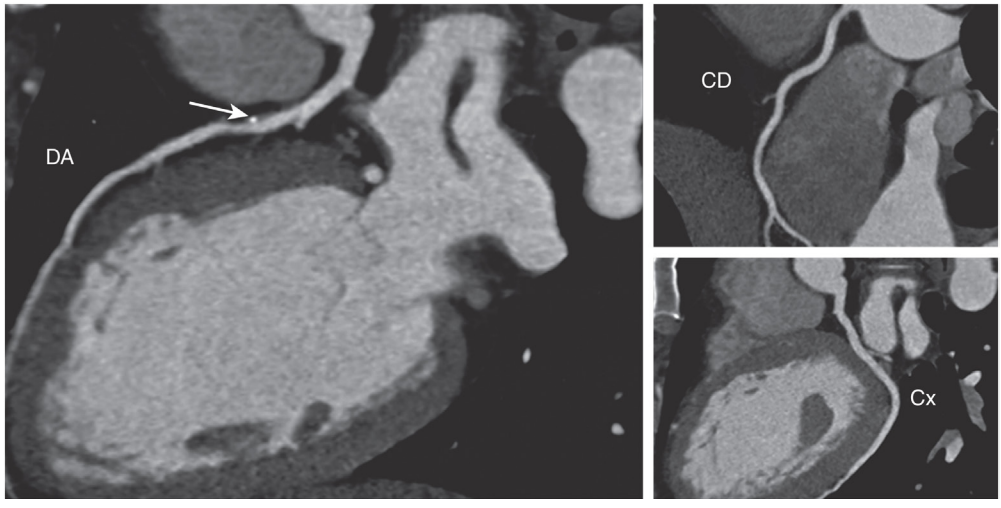

FIGURA 44-10. Angiografía por tomografía computarizada realzada con contraste obtenida de un escáner dual de 64 detectores en un paciente con dolor torácico atípico. La arteria descendente anterior izquierda (DA) presenta una lesión no obstructiva *(flecha)* que contiene tanto placa no calcificada (blanda), que aparece oscura, como un área focal de calcificación. La arteria coronaria derecha (CD) y la arteria coronaria circunfleja (Cx) izquierda son normales.

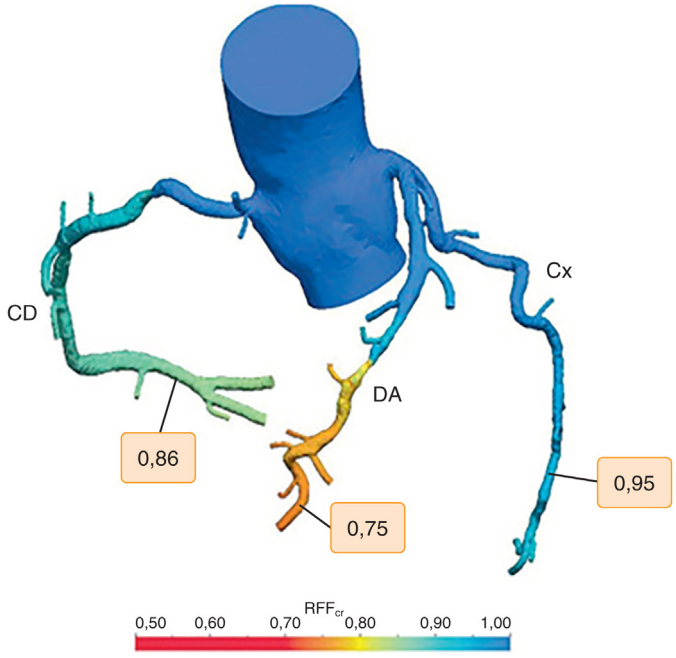

E-FIGURA 44-6. Datos de la reserva fraccional de flujo (RFF) calculados a partir de una angiografía coronaria por tomografía computarizada típica. Un valor de RFF de 0,8 o superior se considera normal. Así, la arteria coronaria descendente anterior izquierda (DA) muestra una RFF reducida a 0,75 y, por tanto, se considera que presenta una estenosis significativa, mientras que la arteria coronaria derecha (CD) y la arteria coronaria circunfleja izquierda (Cx) no.

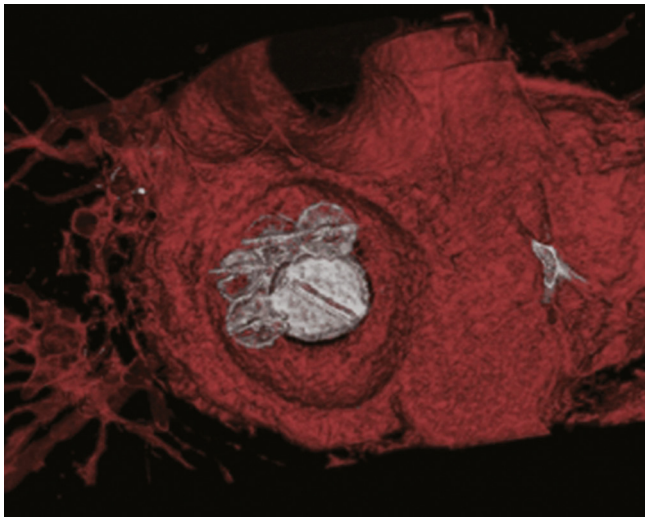

E-FIGURA 44-7. Reconstrucción tridimensional de una angiografía por tomografía computarizada en un paciente con válvula mitral mecánica St. Jude, con fuga paravalvular que se ha cerrado con cuatro dispositivos Amplatzer.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIOVASCULAR

INDICACIONES, CONTRAINDICACIONES Y SECUENCIAS DE PULSO

La RM cardíaca es una modalidad de imagen versátil y flexible que se aplica a varias alteraciones cardiovasculares, utilizando escáneres de 1,5 o 3 teslas (T). Entre las ventajas de la RM cardíaca cabe reseñar la ausencia de radiación ionizante, la variedad de tejidos analizables y la capacidad de obtener imágenes cardíacas en un plano arbitrario. Las imágenes suelen obtenerse sincronizadas con el ECG y secuencias en apnea.

Aunque algunos dispositivos metálicos están contraindicados para la RM cardíaca, en pacientes con nuevos marcapasos y desfibriladores la técnica puede emplearse, siguiendo cuidadosamente las instrucciones del fabricante. Además, en algunos pacientes no dependientes de marcapasos con modelos de marcapasos y desfibriladores antiguos se puede aplicar con seguridad, mediante pruebas y estrecho seguimiento, así como reprogramando el dispositivo tras la intervención. La RM cardíaca es segura para todas las válvulas cardíacas protésicas y *stents* intracoronarios. Los agentes de contraste a base de gadolinio pueden asociarse a fibrosis sistémica nefrógena en pacientes con una filtración glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m^2, pero este riesgo es muy bajo con los agentes de contraste cíclicos actuales.

Un estudio completo de RM cardíaca incluye la evaluación de la estructura cardíaca, la función, las características tisulares (T1, T2, T2* y volumen extracelular [VEC]), la cartografía, la perfusión y la cicatrización o fibrosis. La RM cardíaca es muy precisa para la evaluación cuantitativa no invasiva de los volúmenes ventriculares y la fracción de eyección. Los componentes de la exploración se ajustan al diagnóstico en cuestión.

APLICACIONES CLÍNICAS ESPECÍFICAS

ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

En la detección de isquemia miocárdica, el estudio de perfusión de primer paso de gadolinio, con provocación con adenosina o regadenosón, muestra defectos, generalmente en el subendocardio, que persisten durante al menos cinco latidos durante el primer paso del contraste en pacientes con CI (fig. 44-12). A menudo la exploración se repite en reposo, aproximadamente a los 10 min, para verificar que cualquier posible defecto observado con provocación no era un artefacto ni se debía a un infarto (este último se descarta en combinación con realce tardío del gadolinio). La prueba de esfuerzo con RM cardíaca es más precisa que la SPECT, es un fuerte predictor de eventos cardíacos y supervivencia, y es rentable en la evaluación de pacientes con dolor torácico.[13] En pacientes con sospecha de angina, la RM cardíaca puede reducir la angiografía innecesaria en 12 meses, en comparación con la asistencia clínica de rutina, pero no en comparación con la gammagrafía de perfusión miocárdica.[A7] La perfusión cardíaca por RM puede utilizarse para evaluar el flujo coronario. En pacientes con angina estable, la perfusión cardíaca por RM es tan buena como la medición de la reserva fraccional de flujo mediante angiografía invasiva para predecir futuros acontecimientos coronarios y puede reducir la remisión a revascularización coronaria.[A8] La angiografía coronaria por TC presenta una resolución espacial y una exactitud mayores que las de la RM cardíaca en la visualización de las arterias coronarias, aunque la RM cardíaca es útil en el diagnóstico de las arterias coronarias anómalas.

La RM cardíaca con realce tardío de gadolinio es la técnica de referencia para la evaluación de la cicatriz provocada por un infarto de miocardio, con mayor exactitud que los abordajes de medicina nuclear, especialmente para pequeños infartos sin onda Q (fig. 44-13). En el infarto agudo de miocardio, las técnicas de RM cardíaca ponderadas en T2 pueden evaluar el miocardio expuesto a riesgo y estimar la extensión del miocardio rescatado debido a la reperfusión. Las áreas de baja señal en el centro subendocárdico del infarto corresponden a las regiones de obstrucción microvascular con destrucción importante de capilares, y constituyen indicadores de ulterior remodelado del ventrículo izquierdo y de mal pronóstico. Para evaluar la viabilidad miocárdica en pacientes con cardiopatía coronaria crónica, la RM cardíaca con realce tardío de gadolinio tiene la mejor sensibilidad para la recuperación de la función con la revascularización, pero la reserva contráctil con dosis bajas de dobutamina tiene mejor especificidad.

MIOCARDIOPATÍAS

La RM cardíaca no debe realizarse de forma rutinaria en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca de nueva aparición,[A9] pero es muy útil para identificar patrones de cicatriz o fibrosis que tipifiquen causas específicas de miocardiopatía (cap. 57). Las mediciones de la RM cardíaca de la masa ventricular izquierda y el volumen auricular izquierdo pueden utilizarse para estimar las presiones de llenado ventricular izquierdo y predecir la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca.[14] En la miocardiopatía dilatada no isquémica, el realce tardío del gadolinio se asocia a un pronóstico adverso,[15] independientemente de la fracción de eyección ventricular izquierda. En pacientes que presentan dolor torácico, niveles elevados de troponina, pero una arteriografía coronaria negativa, la RM cardíaca es ideal para identificar la miocarditis o causas inusuales de infarto de miocardio[16] (fig. 44-14; cap. 47). En casos de miocardiopatía hipertrófica (cap. 47), la RM cardíaca es más sensible que la ecocardiografía para identificar el aumento del grosor de la pared regional y puede mostrar realce tardío de

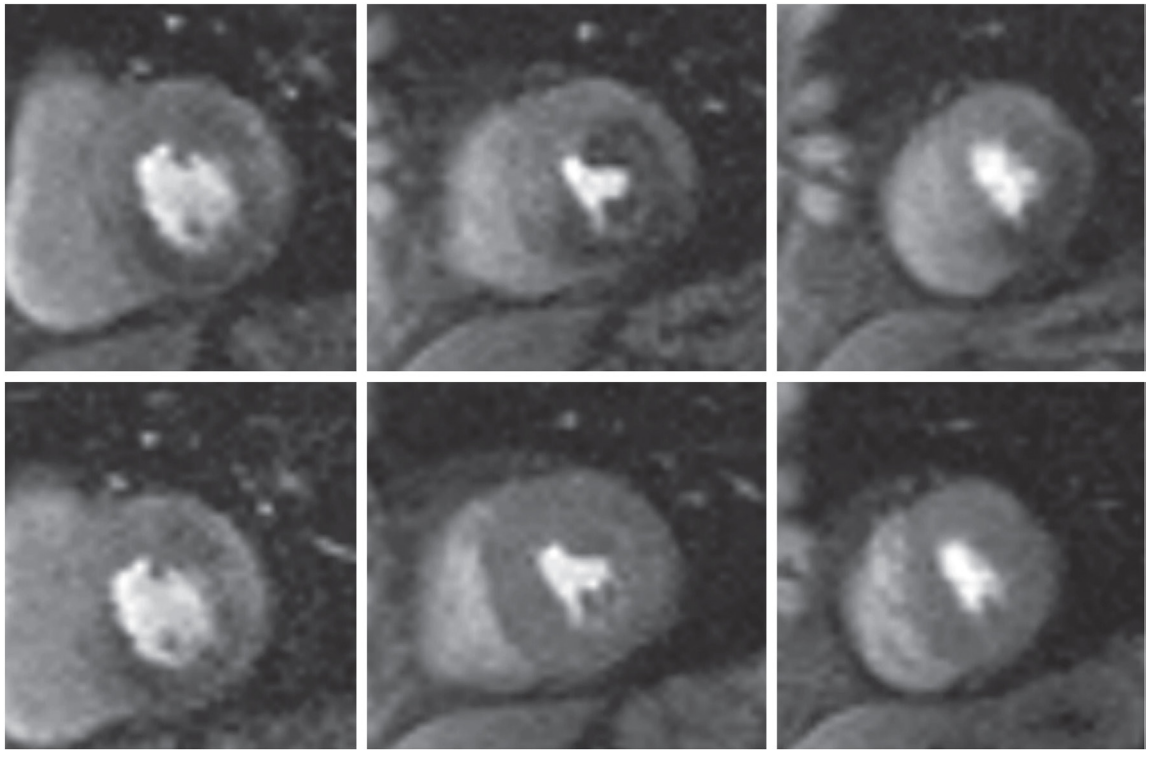

FIGURA 44-12. **Conjunto de imágenes de perfusión con resonancia magnética realzada con primer paso de gadolinio, con provocación con adenosina *(fila superior)* y en reposo *(fila inferior)*, en la base *(izquierda)*, la zona ventricular media *(centro)* y la punta *(derecha)*.** Las imágenes con provocación muestran una notable carencia de perfusión en las paredes (de la 1 a las 7, en referencias horarias), especialmente en la zona ventricular media y la punta, mientras que las mismas regiones aparecen normales en reposo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

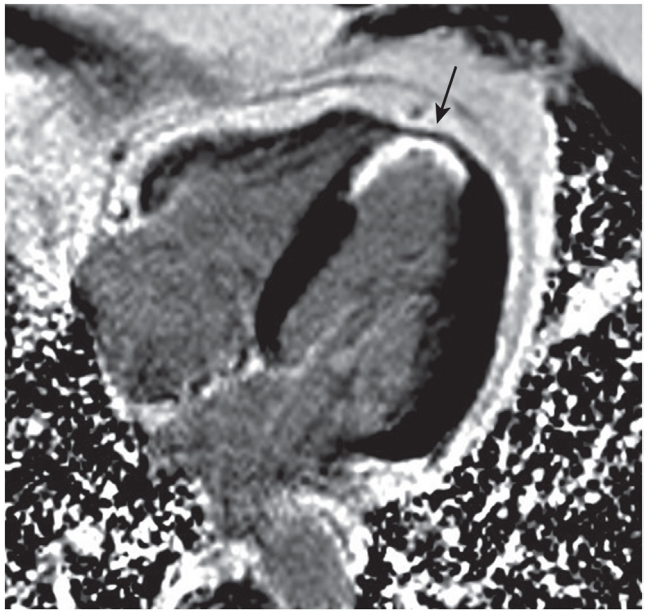

FIGURA 44-13. Imagen del eje mayor de cuatro cavidades con realce tardío de gadolinio en un paciente con una cicatriz *(flecha)* de un infarto de miocardio anterior previo.

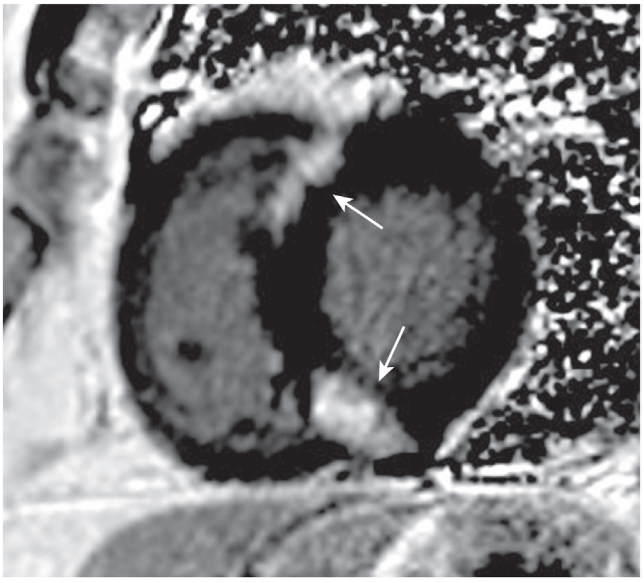

FIGURA 44-15. Imagen del eje menor de resonancia magnética con realce tardío de gadolinio, de un hombre de 35 años con miocardiopatía hipertrófica, que muestra un clásico patrón de realce donde se identifica fibrosis *(flechas)* en los lugares de inserción ventricular derecha.

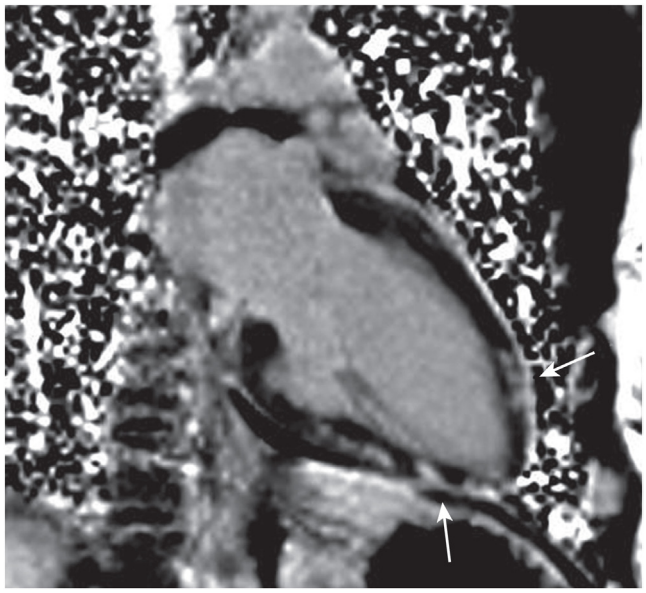

FIGURA 44-14. Imagen realzada con gadolinio, en un hombre de 22 años, que muestra realce subepicárdico parcheado *(flechas)*, característico de la miocarditis aguda.

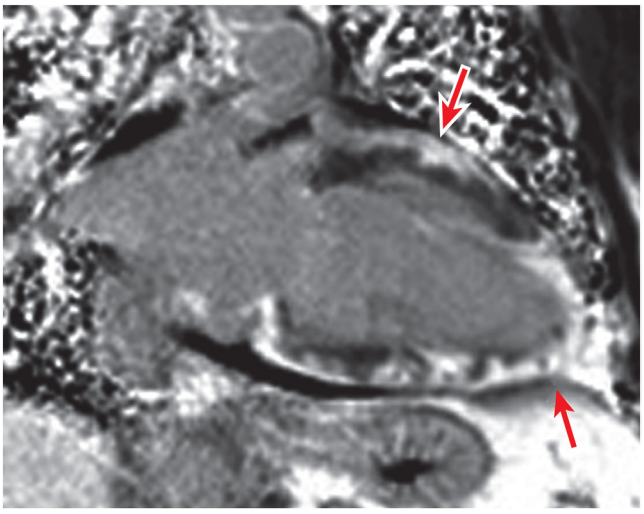

FIGURA 44-16. Resonancia magnética con realce tardío de gadolinio en un hombre de 47 años con insuficiencia cardíaca, bloqueo cardíaco y adenopatía hiliar, que muestra realce tardío de gadolinio parcheado con distribución no coronaria, con realce de la pared anterior subepicárdica *(flecha superior)* y realce apical casi transmural *(flecha inferior)* compatible con sarcoidosis miocárdica.

gadolinio (fig. 44-15), cuya extensión se correlaciona con el riesgo de muerte súbita. La amiloidosis cardíaca (caps. 47 y 174) puede observarse como un realce tardío del gadolinio difuso subendocárdico, transmural o parcheado. En la sarcoidosis cardíaca (caps. 47 y 83; fig. 44-16), la fibrosis parcheada de la pared media y/o subepicárdica se identifica fácilmente, es complementaria a la PET (v. anteriormente) y es más sensible que la biopsia endomiocárdica. La RM cardíaca también es útil para diagnosticar la miocarditis asociada a la enfermedad por coronavirus 2019 (cap. 336).[17]

La RM cardíaca se utiliza a menudo para diagnosticar la miocardiopatía ventricular arritmógena (fig. 44-17; caps. 47 y 53), que se caracteriza por una dilatación global del ventrículo derecho y acinesia o discinesia regional. En afecciones de sobrecarga de hierro como la talasemia (cap. 148), las imágenes de T2* pueden identificar la extensión de la sobrecarga de hierro y pueden utilizarse para seguir los efectos de la terapia de quelación. Las causas más raras de miocardiopatía, como la no compactación ventricular y la enfermedad de Chagas (caps. 47 y 318), también presentan hallazgos característicos en la RM cardíaca.

ENFERMEDAD AÓRTICA, ENFERMEDAD PERICÁRDICA Y MASAS

La RM cardíaca es una prueba excelente para obtener imágenes de aneurismas, pero es una prueba de segunda línea para detectar una disección aórtica aguda o un hematoma aórtico intraluminal (v. fig. 63-5) en pacientes estables. También es idónea para la evaluación de la enfermedad pericárdica crónica (fig. 44-18), ya que identifica con exactitud el grosor pericárdico y la adhesión del pericardio al epicardio en la pericarditis constrictiva. La imagen en tiempo real puede poner de manifiesto interdependencia ventricular, característica de esta enfermedad. La RM cardíaca también es una herramienta ideal para diagnosticar masas intracardíacas (fig. 44-19) y extracardíacas, como mixomas, trombos y tumores (cap. 47), debido a su alta resolución espacial y a su capacidad para caracterizar los tejidos.

CARDIOPATÍA CONGÉNITA

La RM cardíaca es útil para la evaluación de cardiopatías congénitas simples y complejas, y suele utilizarse como complemento de la ecocardiografía (cap. 55). Por ejemplo, la RM cardíaca con ajuste de velocidad de fase cuantifica fácilmente el flujo sanguíneo en los vasos mayores y favorece la evaluación exacta de la relación entre sangre pulmonar y sistémica en presencia de derivaciones. La técnica es particularmente valiosa en la valoración de anomalías de los grandes vasos, como la coartación aórtica (fig. 44-20), de la anatomía extracardíaca o del drenaje venoso pulmonar anómalo, y en pacientes con cardiopatías congénitas complejas sometidos a cirugía de derivación correctora o paliativa previa, como en casos de tetralogía de Fallot o síndrome del corazón izquierdo hipoplásico. La RM cardíaca es singularmente idónea para medir con exactitud volúmenes ventriculares derechos, cuya determinación es a menudo importante en este contexto.

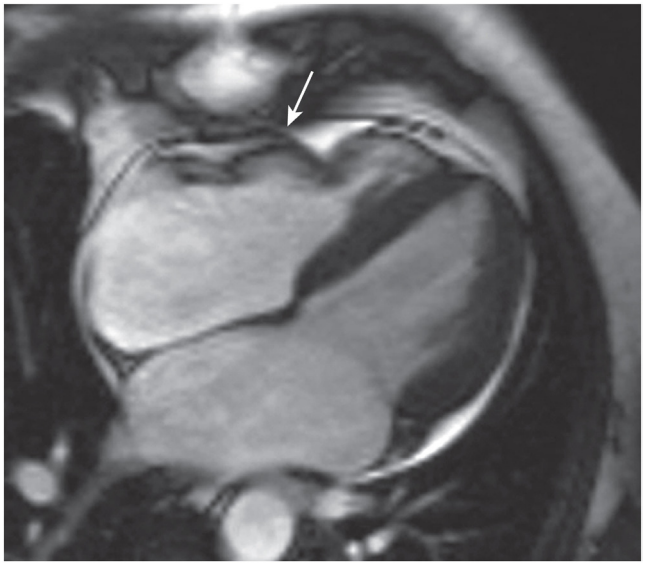

FIGURA 44-17. **Resonancia magnética en una mujer de 27 años con miocardiopatía ventricular derecha que muestra disfunción sistólica del ventrículo derecho (VD), característica de la enfermedad.** La *flecha* apunta a la región de discinesia del VD en la telesístole y el VD aparece como un acordeón en esa fase.

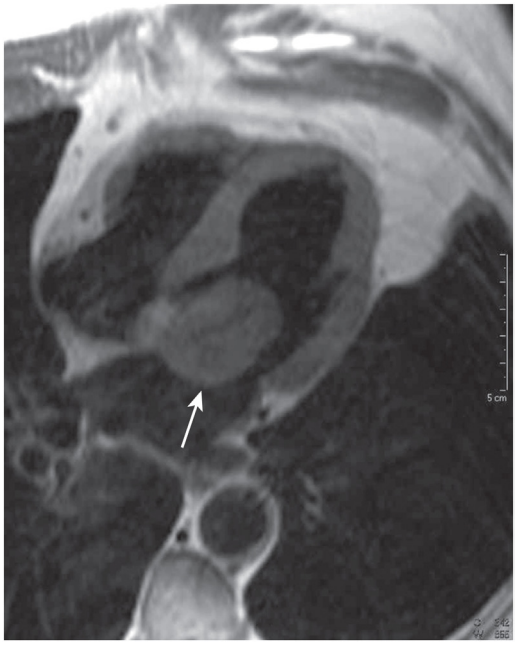

FIGURA 44-19. **Resonancia magnética de un mixoma auricular izquierdo grande *(flecha),* que muestra que está unido al tabique interauricular y prolapsa a través de la válvula mitral.**



FIGURA 44-18. **Resonancia magnética de un hombre de 35 años con disnea, muchos años después de haber sido sometido a radiación en manto por un linfoma de Hodgkin, que muestra un pericardio engrosado *(flechas)* circunferencialmente en torno a los ventrículos izquierdo y derecho.**

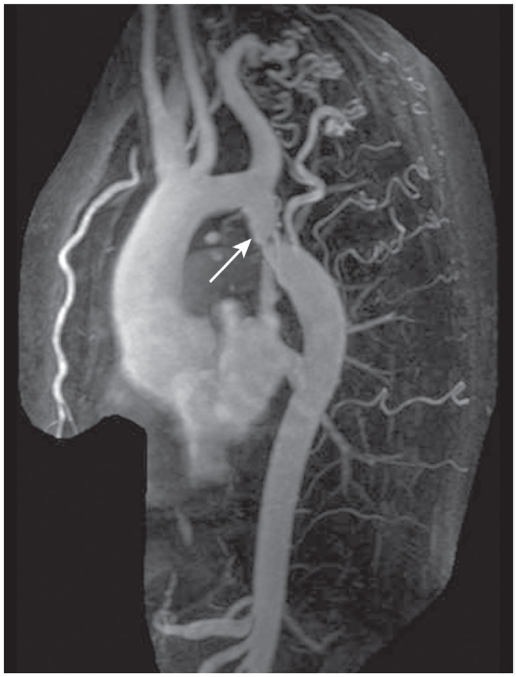

FIGURA 44-20. **Angiografía por resonancia magnética tridimensional realzada con contraste en un paciente con coartación aórtica *(flecha).***

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. Coronary artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374:1511-20.

A2. Panza JA, Ellis AM, Al-Khalidi HR, et al. Myocardial viability and long-term outcomes in ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2019;381:739-48.

A3. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1291-300.

A4. Foy AJ, Dhruva SS, Peterson B, et al. Coronary computed tomography angiography vs functional stress testing for patients with suspected coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177:1623-31.

A5. Maurovich-Horvat P, Bosserdt M, DISCHARGE Trial Group. et al. CT or invasive coronary angiography in stable chest pain. *N Engl J Med*. 2022;386:1591-602.

A6. Newby DE, Adamson PD, Berry C, et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2018;379:924-33.

A7. Greenwood JP, Ripley DP, Berry C, et al. Effect of care guided by cardiovascular magnetic resonance, myocardial perfusion scintigraphy, or NICE guidelines on subsequent unnecessary angiography rates: the CE-MARC 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:1051-60.

A8. Nagel E, Greenwood JP, McCann GP, et al. Magnetic resonance perfusion or fractional flow reserve in coronary disease. *N Engl J Med*. 2019;380:2418-28.

A9. Paterson DI, Wells G, Erthal F, et al. OUTSMART HF: a randomized controlled trial of routine versus selective cardiac magnetic resonance for patients with nonischemic heart failure (IMAGE-HF 1B). *Circulation*. 2020;141:818-27.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Schofield R, Menezes L, Underwood SR. Nuclear cardiology: state of the art. *Heart*. 2021;107:954-61.
2. Edvardsen T, Asch FM, Davidson B, et al. Non-invasive imaging in coronary syndromes: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography, in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23:e6-e33.
3. Schindler TH, Fearon WF, Pelletier-Galarneau M, et al. Myocardial perfusion PET for detection and reporting of coronary microvascular dysfunction: a consensus expert panel statement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023; [Epub ahead of print.].
4. Tuominen H, Haaral A, Tikkakoski A, et al. FDG-PET in possible cardiac sarcoidosis: right ventricular uptake and high total cardiac metabolic activity predict cardiovascular events. *J Nucl Cardiol*. 2021;28:199-205.
5. Jurcuț R, Onciul S, Adam R, et al. Multimodality imaging in cardiac amyloidosis: a primer for cardiologists. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;833-44.
6. Scholtz JE, Hedgire S, Ghoshhajra BB. Technical aspects, interpretation, and body of evidence for coronary computed tomography angiography. *Radiol Clin North Am*. 2019;57:13-23.
7. Greenland P, Lloyd-Jones DM. Role of coronary artery calcium testing for risk assessment in primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: a review. *JAMA Cardiol*. 2022;7:219-24.
8. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407-77.
9. Gulati M, Levy PD, Writing Committee Members. et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:e187-285.
10. Linde JJ, Kelbæk H, Hansen TF, et al. Coronary CT angiography in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:453-63.
11. Williams MC, Kwiecinski J, Doris M, et al. Low-attenuation noncalcified plaque on coronary computed tomography angiography predicts myocardial infarction: results from the multi-center SCOT-HEART Trial. *Circulation*. 2020;141:1452-62.
12. Lehmann N, Erbel R, Mahabadi AA, et al. Value of progression of coronary artery calcification for risk prediction of coronary and cardiovascular events: result of the HNR study (Heinz Nixdorf Recall). *Circulation*. 2018;137:665-79.
13. Kwong RY, Ge Y, Steel K, et al. Cardiac magnetic resonance stress perfusion imaging for evaluation of patients with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1741-55.
14. Garg P, Gosling R, Swoboda P, et al. Cardiac magnetic resonance identifies raised left ventricular filling pressure: prognostic implications. *Eur Heart J*. 2022;43:2511-22.
15. Di Marco A, Brown PF, Bradley J, et al. Improved risk stratification for ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:2890-905.
16. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:3158-76.
17. Petersen S, Friedrich M, Leiner T, et al. Cardiovascular magnetic resonance for patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15:685-99.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

45

INSUFICIENCIA CARDÍACA: EPIDEMIOLOGÍA, BIOPATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

JOSEPH G. ROGERS Y CHRISTOPHER M. O'CONNOR

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico que se produce cuando anomalías en la estructura y la función del miocardio alteran el gasto cardíaco o reducen el llenado de los ventrículos. Las características clínicas del síndrome de insuficiencia cardíaca son disnea, fatiga, rendimiento deficiente en el ejercicio y edema. La congestión es una característica frecuente, aunque no universal, de modo que el término *insuficiencia cardíaca congestiva* ha dejado de utilizarse.

EPIDEMIOLOGÍA

Las estimaciones actuales señalan que más de 64 millones de personas en el mundo padecen insuficiencia cardíaca.[1] La mayoría de los estudios calculan una prevalencia de insuficiencia cardíaca del 1-2% de la población adulta total, con un riesgo a lo largo de la vida comprendido entre el 20 y el 45%, según la edad, la raza y la ubicación geográfica. Aunque la prevalencia global de la enfermedad parece haberse estabilizado o estar en disminución, se encuentra en crecimiento en las personas jóvenes y en las más mayores, así como en las que presentan una fracción de eyección preservada. La insuficiencia cardíaca es la principal causa de hospitalización en mayores de 65 años y una vez que el paciente ha sido ingresado por insuficiencia cardíaca, el riesgo de nueva hospitalización en 30 días es del 25% y el riesgo de mortalidad en 30 días tras el alta es del 10%. A pesar del aumento de la supervivencia, las tasas de mortalidad absoluta por insuficiencia cardíaca siguen siendo, aproximadamente, de un 50% en los 5 años posteriores al diagnóstico.

Cerca de la mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen conservada la fracción de eyección. Estos pacientes tienden a tener más edad y a ser mujeres con antecedentes de hipertensión y diabetes, en comparación con los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección baja. La tasa de mortalidad de los pacientes que presentan una insuficiencia cardíaca con la fracción de eyección preservada es similar a la correspondiente a aquellos que tienen disminución de dicha fracción.[2] Las tasas de hospitalización y rehospitalización son comparables en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca, independientemente de la fracción de eyección que presenten.

Disparidades

En EE. UU., el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca es mayor en la población afroamericana que en la blanca, y entre la primera son también más frecuentes las hospitalizaciones. Los pacientes afroamericanos con insuficiencia cardíaca presentan, asimismo, tasas de mortalidad más elevadas que la población blanca. Entre las razones de estas disparidades se incluyen las diferencias raciales en los factores de riesgo, las causas de la insuficiencia cardíaca, el acceso a la atención sanitaria y la respuesta a los tratamientos. No obstante, cada vez es más extensa la bibliografía que apoya la existencia de desigualdades sistémicas según la raza y apunta incluso al racismo como una explicación subyacente de interés.[3] Los hispanos representan una población creciente de pacientes con insuficiencia cardíaca en EE. UU., con una tasa de incidencia intermedia entre los afroamericanos y la población blanca.

Clasificación

La clasificación de la insuficiencia cardíaca tiene en cuenta el estado y la progresión de la enfermedad, el grado de intolerancia al ejercicio (cap. 39), la medición de la fracción de eyección ventricular izquierda y su causa subyacente.[4] Según el primero de estos criterios, la insuficiencia cardíaca se clasifica por su progresión a través de cuatro estadios, desde la preenfermedad hasta los síntomas avanzados (fig. 45-1). Aplicando el segundo de los criterios, se evalúa el estado funcional, utilizando para ello sistemas de clasificación estandarizados como los de la New York Heart Association, la Canadian Cardiovascular Society, u otras medidas validadas de tolerancia al ejercicio (v. tabla 39-5). La valoración del estado funcional es la manera más apropiada de conocer las limitaciones del paciente y el impacto de la insuficiencia cardíaca sobre la calidad de vida. También guarda relación con el pronóstico y a menudo se utiliza como criterio secundario de valoración en ensayos clínicos. Un tercer enfoque consiste en describir la insuficiencia en términos de fracción de eyección. Este método estratifica los pacientes en función de que tengan fracción de eyección reducida (< 40%), intermedia (40-50%) o preservada (> 50%). Este planteamiento ayuda a conocer el proceso fisiopatológico subyacente y a guiar las decisiones terapéuticas. La clasificación basada en la etiología, que distingue entre insuficiencia cardíaca isquémica y no isquémica (cap. 47), resulta de utilidad para guiar la evaluación diagnóstica y la adaptación del tratamiento.

Causas de insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca obedece a numerosas causas (tabla 45-1). En los países desarrollados, la enfermedad arterial coronaria, habitualmente con infarto de miocardio previo, provoca casi el 70% de los casos de insuficiencia cardíaca (cap. 58). Enfermedades concomitantes, como hipertensión (cap. 64),[5] diabetes (cap. 210)[6] y obesidad (cap. 201),[7] suelen asociarse a insuficiencia cardíaca. Las enfermedades del miocardio (cap. 47), de las válvulas (cap. 60) y del pericardio (cap. 62), así como las endocrinopatías, las anomalías metabólicas y los trastornos genéticos,[8] también pueden ser causa de insuficiencia cardíaca. La quimioterapia (p. ej., antraciclinas y trastuzumab; cap. 164) y la radioterapia de tórax (cap. 18) dañan en ocasiones el miocardio. La disfunción miocárdica reversible por exposición a toxinas (p. ej.,

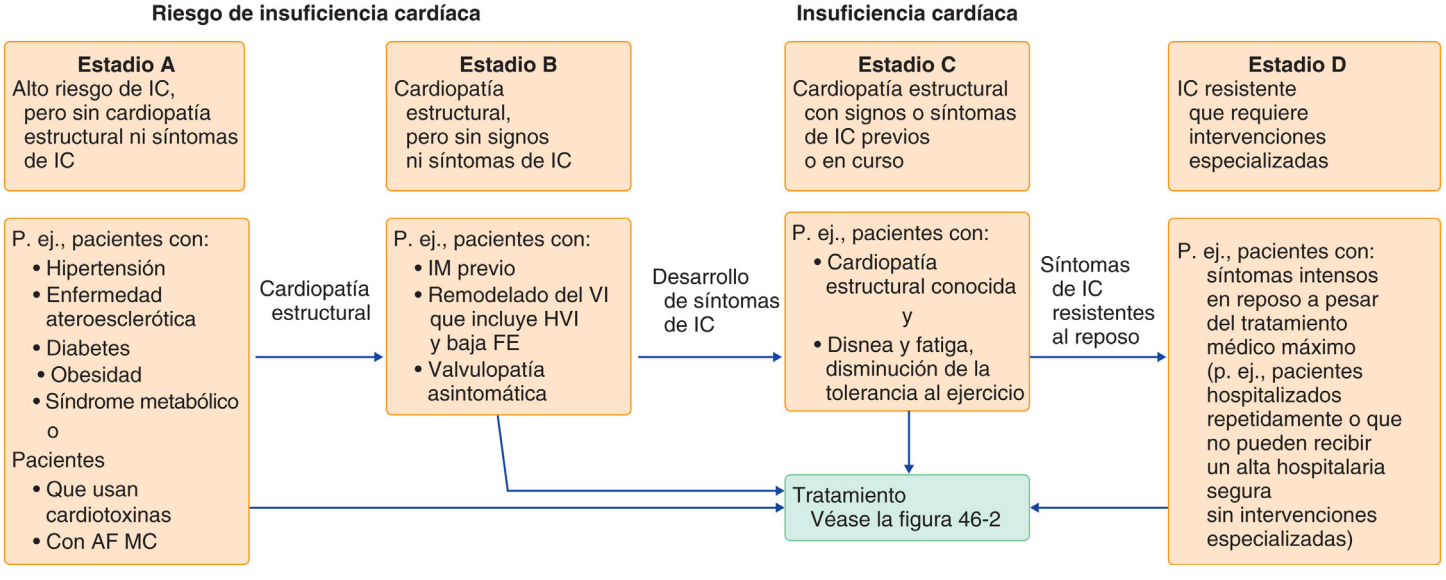

FIGURA 45-1. Estadios de la insuficiencia cardíaca. AF MC, antecedentes familiares de miocardiopatía; FE, fracción de eyección; HVI, hipertrofia del ventrículo izquierdo; IC, insuficiencia cardíaca; IM, infarto de miocardio; VI, ventrículo izquierdo. (Modificado a partir de Heidenreich PA. 2022 AHA/ACC /HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145:e895-e1032.)

TABLA 45-1 CAUSAS DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

Enfermedad arterial coronaria, o infarto de miocardio o lesión isquémica previos
Hipertensión
Trastornos familiares o genéticos, entre ellos miocardiopatías dilatadas, miocardiopatías hipertróficas, tesaurismosis y distrofias musculares
Enfermedad valvular: estenosis o insuficiencia valvular
Lesión inducida por tóxico/fármaco, incluida quimioterapia previa
Procesos infiltrantes, como sarcoidosis, amiloidosis y hemocromatosis (miocardiopatía restrictiva)
Disfunción relacionada con arritmia, incluida miocardiopatía inducida por extrasístole ventricular y disfunción relacionada con taquiarritmia auricular
Miocardiopatía ventricular derecha arritmógena
Cardiopatía pulmonar, incluido *cor pulmonale*
Agentes infecciosos, entre ellos infecciones por virus y enfermedad de Chagas
Lesión miocárdica con intervención del sistema inmunitario
Comunicación intra- y extracardíaca
Pericarditis constrictiva (es decir, procesos no miocárdicos)
Trastornos nutricionales, como el beriberi
Cardiopatía inflamatoria, como el lupus eritematoso sistémico
Estados de gasto elevado, como anemia crónica y tirotoxicosis

TABLA 45-2 FACTORES QUE PUEDEN PRECIPITAR LA DESCOMPENSACIÓN AGUDA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA

Isquemia o infarto de miocardio
Arritmias
Empeoramiento de la hipertensión
Empeoramiento de la insuficiencia mitral o tricuspídea
Inicio de medicamentos que empeoran la insuficiencia cardíaca (antagonistas del calcio, β-bloqueantes, antiinflamatorios no esteroideos, antiarrítmicos, quimioterápicos, antidiabéticos)
Falta de cumplimiento del tratamiento dirigido por guías
Descuido en la dieta
Sobrecarga yatrógena de volumen (transfusión, administración de líquido)
Consumo de alcohol
Fiebre o infección
Anemia
Anomalías tiroideas
Exposición a toxinas ambientales
Exposición a grandes altitudes
Embarazo

cocaína [cap. 365] y alcoholismo [cap. 364]), la taquicardia persistente (caps. 52 y 53) y una intensa tensión mental/emocional (p. ej., miocardiopatía de *takotsubo* [cap. 47]) pueden causar disfunción ventricular, que normalmente se resuelve al subsanar la etiología desencadenante. La insuficiencia cardíaca del lado derecho se debe casi siempre a una insuficiencia cardíaca del lado izquierdo, aunque también puede producirse a consecuencia de una enfermedad tromboembólica pulmonar (cap. 68), una enfermedad pulmonar crónica (caps. 76 y 80) e hipertensión arterial pulmonar (cap. 69).[9]

Las causas subyacentes de la insuficiencia cardíaca varían según la región. Por ejemplo, la miocardiopatía de Chagas (cap. 47) es prevalente en América Central y del Sur. La enfermedad valvular reumática es una causa frecuente de insuficiencia cardíaca en países en desarrollo, pero en cambio es muy poco frecuente en los desarrollados.

La descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca se relaciona en ocasiones con agravamiento de la causa primaria, o con una nueva patología cardíaca o pulmonar, la influencia de otros estados de enfermedad que requieren gasto cardíaco aumentado, el cumplimiento inadecuado de los tratamientos médicos o la incorporación de medicamentos usados para tratar otras enfermedades (tabla 45-2). Por consiguiente, es esencial un enfoque sistemático de la evaluación clínica. Algunos pacientes tendrán una insuficiencia cardíaca descompensada que requiera hospitalización, mientras que otros presentarán una insuficiencia cardíaca como enfermedad concomitante durante la hospitalización por otro problema.

BIOPATOLOGÍA

Distintos factores contribuyen al desarrollo y a la progresión de la insuficiencia cardíaca (tabla 45-3). La implicación relativa de estos mecanismos en las manifestaciones fisiopatológicas de la insuficiencia cardíaca (e-fig. 45-1) varía de un paciente a otro.

TABLA 45-3 MECANISMOS BIOPATOLÓGICOS DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Hemodinámica
Neurohormonas
Interacciones cardiorrenales
Ciclo anómalo del calcio
Muerte celular
Genética miocárdica

Insuficiencia cardíaca con disminución de la fracción de eyección

Un principio esencial en la insuficiencia cardíaca es que la función miocárdica limita la capacidad del corazón de bombear sangre a un ritmo proporcional a las necesidades de los tejidos metabolizadores, o que pueda hacerlo solo en el marco de presiones cardíacas de llenado elevadas. En corazones con insuficiencia, la biopatología induce regulación inadaptada de numerosas vías neurohormonales que reducen la contractilidad intrínseca cardíaca y causan remodelado ventricular prototípico (cap. 41). Las alteraciones en la matriz extracelular del corazón y la fibrosis de sustitución incrementan el contenido de tejido conectivo y deterioran la función sistólica y diastólica (cap. 41). Varias vías neurohormonales regulan la fibrosis miocárdica, entre ellas la aldosterona, las metaloproteinasas de matriz, los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP), el TNF-α y el ST2.

La activación del sistema nervioso adrenérgico desempeña un papel esencial en el desarrollo y la progresión de la disfunción ventricular izquierda. La disminución de la presión del pulso activa los barorreceptores arteriales y estimula la actividad del sistema nervioso simpático, las concentraciones elevadas de noradrenalina circulante y el aumento de la liberación de noradrenalina por diversos órganos, entre ellos el corazón. La exposición de los miocitos cardíacos a concentraciones crónicamente elevadas de noradrenalina reduce la densidad de sus receptores β-adrenérgicos, regulando a la baja las vías de señalización, y es directamente tóxica para las células. El sistema renina-angiotensina-aldosterona, que se activa también en una fase relativamente temprana en la insuficiencia cardíaca, causa vasoconstricción y retención de sodio. Los supuestos mecanismos de inducción son hipoperfusión renal, estimulación del sistema β-adrenérgico e hiponatremia. La activación del sistema adrenérgico y del de renina-angiotensina-aldosterona da lugar a la estimulación del corazón debilitado, al tiempo que mejora la circulación a corto plazo. Sin embargo, con el tiempo, la activación prolongada de estos sistemas provoca remodelado del ventrículo izquierdo inadaptado y, a la larga, disfunción ventricular. Además, el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona están corregulados, de modo que esa actividad aumentada de una vía estimula el incremento simultáneo de la otra.

Los péptidos natriuréticos pueden contrarrestar las acciones de vasoconstricción y retención de sodio del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático, al causar vasodilatación arterial y venosa, así como aumento de la natriuresis y la diuresis. El grado de activación de la vía natriurética es un marcador de la gravedad de la enfermedad y se asocia a consecuencias adversas, como riesgo de hospitalización y muerte.

Muchos pacientes con insuficiencia cardíaca presentan concentraciones elevadas de endotelina y de arginina vasopresina. Esta última induce vasoconstricción a través de un receptor vascular (V_1) y reduce el aclaramiento de agua libre a través de un receptor tubular renal (V_2). La endotelina causa vasoconstricción prolongada, reducciones en la filtración glomerular y constricción de las arteriolas pulmonares.

Las interacciones cardiorrenales resaltan el papel esencial de la disfunción renal en el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, contribuyendo ambos órganos a la retención de sodio y agua. En la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, los riñones tienen una anatomía y una estructura normales, aunque la congestión venosa pasiva y una disminución de la perfusión renal conducen al empeoramiento de la función renal y a un círculo vicioso de progresiva disfunción de ambos sistemas orgánicos. La insuficiencia renal puede limitar la capacidad de utilización de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona para tratar la insuficiencia cardíaca.

El ciclo anómalo del calcio reduce el contenido de dicho elemento en el retículo sarcoplásmico cardíaco, debido a fuga diastólica a través de receptores de rianodina alterados. La disminución del contenido de calcio del retículo sarcoplásmico modifica las interacciones de contracción entre la miosina cardíaca y los miofilamentos de actina. Además, la pérdida de función de las bombas cardíacas SERCA2a (ATPasa 2a de transporte del calcio del retículo sarcoplásmico), que son responsables de la eliminación del calcio citoplásmico, afecta a la relajación ventricular y causa disfunción diastólica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



E-FIGURA 45-1. Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. Factores que contribuyen al proceso fisiopatológico de la insuficiencia cardíaca y lo agravan.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En todas las formas de insuficiencia cardíaca, diversos estímulos (p. ej., concentraciones altas de neurohormonas, activación adrenérgica, mecanismos inflamatorios y exposición a toxinas) aceleran la muerte celular. Concentraciones séricas elevadas de citocinas proinflamatorias (como el factor de necrosis tumoral α, la interleucina 1β y la interleucina 6) inducen disfunción contráctil, fibrosis miocárdica y necrosis de miocitos, quizá por mediación de algunas de las respuestas dañinas a las catecolaminas y a la angiotensina II.

La taquicardia persistente (p. ej., fibrilación auricular con rápida respuesta ventricular) también da lugar a insuficiencia cardíaca, relacionada posiblemente con estimulación hiperadrenérgica crónica.[10] En algunos pacientes, la respuesta de taquicardia a la insuficiencia cardíaca puede en sí misma contribuir al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Estas formas de insuficiencia cardíaca a veces son reversibles, dependiendo de la contribución relativa de la taquicardia a la disfunción miocárdica subyacente.

Cada día se identifican más mutaciones genéticas como importantes mediadores en el desarrollo de anomalías cardíacas estructurales y funcionales ligadas a la insuficiencia cardíaca sintomática (v. e-tabla 47-1). La mayoría de las miocardiopatías familiares (cap. 47), casi todas ellas heredadas según un modelo de herencia autosómica dominante, guardan relación con defectos del citoesqueleto o de proteínas nucleares. Las miocardiopatías heredadas se asocian asimismo a distrofias musculares, enfermedades infiltrantes como la hemocromatosis y trastornos mitocondriales. Una baja concentración plasmática de transtiretina es un marcador de la inestabilidad del tetrámero de transtiretina asociado con un riesgo más alto de insuficiencia cardíaca en la población general incluso en ausencia de amiloidosis.[11]

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

El mecanismo fisiopatológico de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada es complejo e incluye alteraciones de la estructura y la función cardíacas, anomalías vasculares, disfunción de órgano final y enfermedades concomitantes interrelacionadas (tabla 45-4).[12] En principio, en la insuficiencia cardíaca con mantenimiento de la fracción de eyección, la disfunción diastólica es consecuencia del aumento de la rigidez ventricular por hipertrofia y fibrosis intersticial, así como de la relajación anómala del ventrículo por disfunción del ciclo del calcio. Aunque existen muchas causas potenciales de insuficiencia cardíaca con mantenimiento de la fracción de eyección, la mayoría de los pacientes presentan hipertensión en curso o pasada; la hipertrofia y la fibrosis del ventrículo izquierdo resultantes son responsables del aumento de la rigidez de la cavidad. La cardiopatía isquémica también puede contribuir a la insuficiencia cardíaca con mantenimiento de la fracción de eyección, pero debido a fibrosis subendocárdica o como resultado de disfunción isquémica intermitente. La edad en sí misma es un factor predisponente crucial porque causa pérdida de miocitos (apoptosis), aumento de la fibrosis con desvíos hacia formas más rígidas de colágeno y pérdida de distensibilidad vascular.

La relajación miocárdica es un proceso dependiente de la energía. Los procesos que interfieren en el metabolismo energético del miocardio, como la isquemia, afectan a la relajación miocárdica. Estos cambios reducen la distensibilidad ventricular y aumentan las presiones de llenado. Estas últimas, al ser altas, incrementan la presión en los capilares pulmonares y contribuyen a la sensación de disnea. La disfunción diastólica puede mantenerse asintomática durante años, aunque, al aumentar la edad, la disfunción renal, la hipertensión y la progresiva disfunción ventricular izquierda se asocian a desarrollo de insuficiencia cardíaca sintomática. El perfil hemodinámico en reposo en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada es a menudo normal, pero alteraciones fisiológicas como la taquicardia o el ejercicio físico dan lugar a incrementos exagerados de las presiones de llenado. Este fenómeno es responsable de las limitaciones para el ejercicio que se observa en este síndrome.[13] Además, dado que la contracción auricular es responsable de una sustancial proporción del llenado diastólico ventricular en un ventrículo no distensible, la fibrilación auricular puede agudizar los síntomas. Las anomalías de relajación ventricular y rigidez miocárdica limitan el llenado ventricular, de modo que es posible que los pacientes cuenten con un estrecho margen de volumen óptimo de líquido. Una modesta sobrecarga de volumen agrava considerablemente los síntomas de disnea, y la diuresis puede precipitar la hipotensión sintomática por escaso llenado ventricular. Aunque es posible la disfunción diastólica aislada, la mayoría de los pacientes con disfunción ventricular presentan componentes tanto sistólicos como diastólicos. Como resultado de ello, es preferible clasificar a los pacientes como afectados por insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada o por insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, que como afectados por una insuficiencia cardíaca sistólica o diastólica.

TABLA 45-4 CIRCUNSTANCIAS QUE CONTRIBUYEN A LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA

Hipertrofia ventricular izquierda
Hipertensión
Fibrosis miocárdica
Fibrosis subendocárdica (por isquemia intermitente, especialmente con diabetes)
Rigidez arterial
Disfunción endotelial
Inflamación

La *insuficiencia cardíaca de alto gasto* se registra en la anemia y el hipertiroidismo graves (cap. 207). También se da en pacientes con estados vasodilatadores, como obesidad (cap. 201), hepatopatía tardía (cap. 140), fístulas arteriovenosas, enfermedad pulmonar hipóxico-hipercápnica y trastornos mieloproliferativos/mielofibróticos con hematopoyesis extramedular (cap. 152).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico de insuficiencia cardíaca es evidente cuando los pacientes presentan los síntomas clásicos de disnea, en combinación con una exploración clínica que indica sobrecarga de volumen. Antecedentes de infarto de miocardio o de hipertensión mal controlada deben suscitar la sospecha del médico sobre el diagnóstico. Por el contrario, este puede no establecerse o retrasarse en pacientes que presentan una evolución más gradual, con síntomas imprecisos, como fatiga e intolerancia al ejercicio. El uso de biomarcadores como los péptidos natriuréticos ha mejorado notablemente la precisión diagnóstica en los últimos años.

La evaluación de un paciente con supuesta insuficiencia cardíaca debe llevarse a cabo de modo atento y organizado (fig. 45-2 y tabla 45-5).

Síntomas

Disnea

La disnea (cap. 71) es el síntoma más frecuente de insuficiencia cardíaca, pero también el más inespecífico, y los pacientes con enfermedad pulmonar predominante o anemia presentan a menudo síntomas similares. En la mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca, la disnea se presenta solo con la actividad. Es el motivo más frecuente por el que los pacientes solicitan atención por insuficiencia cardíaca, ya sea durante el estado crónico o en la insuficiencia cardíaca aguda descompensada. La causa más importante de disnea es la congestión pulmonar, que aumenta la acumulación de líquido intersticial o intraalveolar, reduce la distensibilidad pulmonar e incrementa el trabajo respiratorio (e-fig. 45-2). El alivio de la disnea es un objetivo terapéutico de primer orden, por su repercusión sobre la calidad de vida y su asociación a peores resultados intrahospitalarios y posteriores al alta.

La disnea que se experimenta en posición tumbada se denomina *ortopnea*. La ortopnea es consecuencia de un incremento del retorno venoso desde las extremidades y la circulación esplácnica hacia la circulación central al cambiar de postura. El incremento de la precarga ventricular eleva las presiones hidrostáticas de capilares y venas pulmonares. La ortopnea se tipifica clínicamente por el número de almohadas que un paciente necesita para dormir cómodamente sin dificultades respiratorias. Los pacientes con ortopnea pueden referir incapacidad para dormir en la cama, y se ven obligados a dormir sentados. La ortopnea es un síntoma específico de insuficiencia cardíaca y guarda relación con la gravedad de la congestión pulmonar.

La *bendopnea* se define como una disnea que se siente al inclinarse el paciente hacia delante. El mecanismo por el que se produce este fenómeno no ha sido claramente definido, pero parece guardar relación con incrementos de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo durante la flexión del cuerpo en pacientes con elevación inicial de la presión de enclavamiento capilar pulmonar. Parece existir una asociación entre bendopnea y discordancia inicial entre presiones de llenado de los lados derecho e izquierdo (es decir, presión de enclavamiento elevada y desproporcionada en relación con la presión en la aurícula derecha). El espectro clínico de este síntoma y su relación con los resultados no se conocen bien, aunque datos recientes sugieren que este síntoma podría ser más común de lo que se pensaba.

La *disnea paroxística nocturna* es aguda y consiste en una intensa dificultad respiratoria, que despierta al paciente cuando duerme. La disnea nocturna paroxística suele presentarse en torno a 1 h después de que un paciente esté tumbado, y remite al sentarse o ponerse en pie. Se debe a un aumento del retorno venoso y a la movilización de líquido intersticial a partir de la circulación esplácnica y de las extremidades inferiores, con edema alveolar. Es relativamente infrecuente, pero casi siempre se relaciona con insuficiencia cardíaca grave y parece estar asociada a un aumento de la mortalidad.

Fatiga

La fatiga aparece en más del 90% de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Aunque inespecífica y difícil de cuantificar, puede ser una manifestación oculta y problemática de la insuficiencia.

Dolor torácico

El dolor torácico (cap. 39) puede ser mediado por isquemia miocárdica por enfermedad arterial coronaria subyacente o por aumento de la tensión parietal proporcional al grado de dilatación ventricular izquierda. La hipertrofia ventricular izquierda puede causar dolor en el pecho por discordancia entre la demanda y el aporte de oxígeno. Los pacientes con cardiopatía amiloidea pueden presentar dolor torácico por isquemia

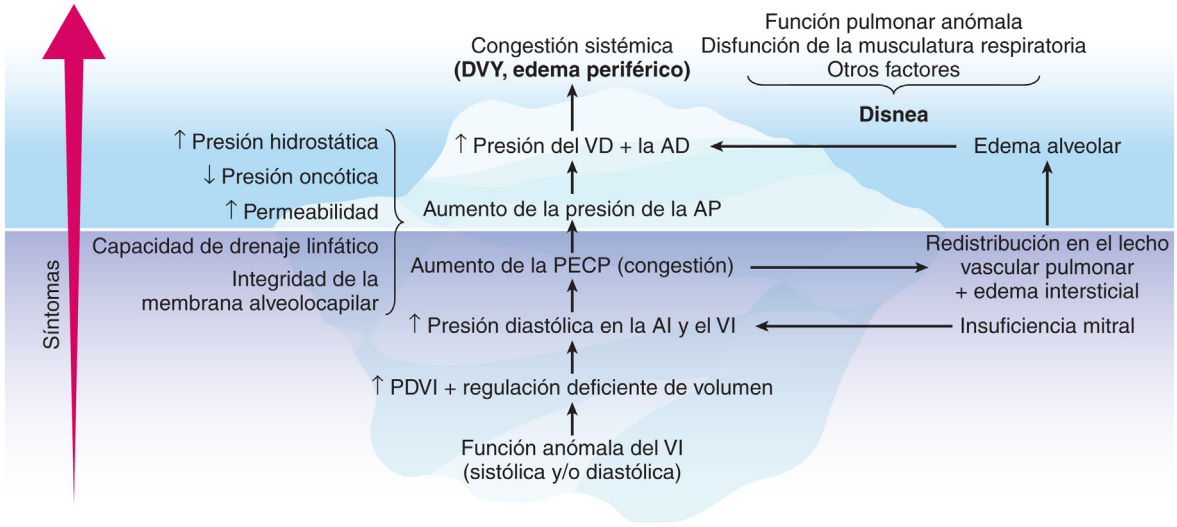

E-FIGURA 45-2. Papel de la congestión en la insuficiencia cardíaca. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; AP, arteria pulmonar; DVY, distensión venosa yugular; PDVI, presión diastólica del ventrículo izquierdo; PECP, presión de enclavamiento capilar pulmonar; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo. (Tomado de Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:423-433.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

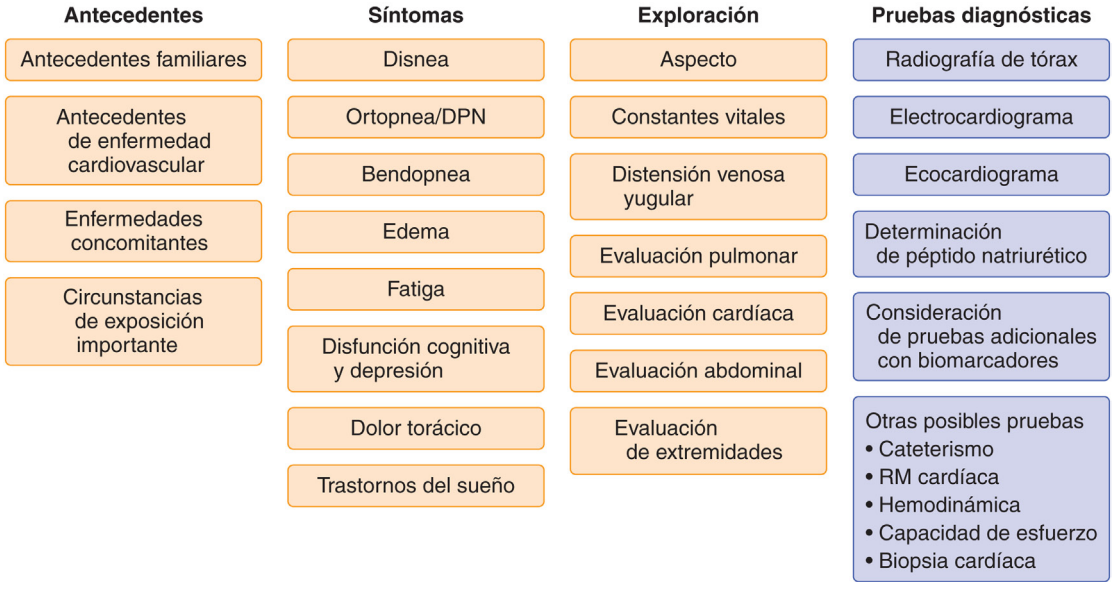

FIGURA 45-2. Evaluación diagnóstica de la insuficiencia cardíaca. Se presentan los distintos componentes de la evaluación diagnóstica de pacientes con insuficiencia cardíaca, desde antecedentes, síntomas y exploración hasta las pruebas diagnósticas. DPN, disnea paroxística nocturna; RM, resonancia magnética.

TABLA 45-5 ENFOQUE DEL DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

Obtención de la anamnesis y exploración física para identificar trastornos o conductas que podrían causar o agravar la insuficiencia cardíaca
Obtención de los antecedentes familiares para facilitar el diagnóstico de las causas hereditarias de insuficiencia cardíaca
Valoración del estado de volumen y las constantes vitales en cada consulta
Los pacientes con supuesta insuficiencia cardíaca aguda o de comienzo reciente deben someterse a una radiografía de tórax para valorar el tamaño del corazón y la congestión pulmonar, y para detectar otras enfermedades que podrían causar los síntomas del paciente o contribuir a ellos
Todos los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca han de someterse a una electrocardiografía de 12 derivaciones
En la evaluación inicial de pacientes con insuficiencia cardíaca debe realizarse una ecocardiografía para valorar la función ventricular y la función valvular
Se recomienda la determinación de péptidos natriuréticos en los siguientes casos: Para corroborar el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en pacientes ambulatorios con disnea, así como en pacientes con posible insuficiencia cardíaca aguda, especialmente en caso de diagnóstico incierto Para establecer el pronóstico o la gravedad de la enfermedad en la insuficiencia cardíaca
La evaluación inicial de pacientes que presentan insuficiencia cardíaca debe incluir hemograma completo, análisis de orina, pruebas de función renal, electrólitos séricos, valores de glucosa y lípidos, pruebas de función hepática y tirotropina
Se recomienda el seguimiento hemodinámico para dirigir el tratamiento en pacientes con dificultad respiratoria o evidencia clínica de perfusión deficiente, en los que las presiones intracardíacas de llenado, correctas o excesivas, no pueden determinarse a partir de la valoración clínica

Modificado de Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:e147-e239.

transitoria debida a depósito de proteína amiloide en la capa media de las arteriolas miocárdicas.

Caquexia cardíaca

A medida que la insuficiencia cardíaca progresa, los pacientes desarrollan síntomas inespecíficos, entre ellos náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal y atrofia muscular. El desarrollo de caquexia cardíaca se asocia con un mal pronóstico.[14] En muchos pacientes, estos síntomas provienen de una insuficiencia cardíaca del lado derecho, con o sin insuficiencia tricuspídea concomitante, y de la consiguiente congestión venosa pasiva en el sistema vascular abdominal o en el hígado. En pacientes con congestión hepática significativa, es posible que el dolor abdominal se desarrolle en el cuadrante superior derecho y que se observe ictericia, que puede ser difícil de distinguir clínicamente de una afectación de la vesícula biliar u otra enfermedad abdominal (cap. 141). En pacientes con shock cardiógeno avanzado (cap. 93), el dolor abdominal intenso es a veces signo de mal pronóstico de isquemia abdominal (cap. 129).

Disfunción cognitiva y trastornos del estado de ánimo

La disfunción cognitiva (cap. 371) es frecuente, sobre todo en pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardíaca. La confusión puede ser una manifestación de un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca relacionada con la hipotensión relativa o provocada por los medicamentos que se emplean precisamente para tratar la insuficiencia cardíaca. Aunque en la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca la función cerebral intrínseca no se encuentra afectada en sí misma, la hipoperfusión cerebral de la insuficiencia cardíaca avanzada causa deterioro de la memoria, reducción de la capacidad de concentración y alteración de la función mental.

En el 25% de los pacientes con insuficiencia cardíaca se registran síntomas de depresión (cap. 362). Los síntomas depresivos se detectan mediante sencillas preguntas, como las del módulo de depresión del Patient Health Questionnaire (cap. 23), que tiene un valor predictivo del 80% para la depresión y se asocia a peores resultados en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Trastornos del sueño

Los trastornos respiratorios durante el sueño se observan en más del 70% de los pacientes con insuficiencia cardíaca, y se asocian a un aumento de la morbilidad y la mortalidad. Los patrones de los trastornos respiratorios del sueño son la apnea del sueño y la apnea del sueño central/respiración de Cheyne-Stokes (cap. 74). Un mismo paciente puede sufrir ambos tipos y la proporción relativa de cada uno varía en función de la gravedad de la insuficiencia cardíaca y de su tratamiento. El movimiento nocturno de líquido en sentido cefálico desde las extremidades inferiores en pacientes con insuficiencia cardíaca puede empeorar la apnea obstructiva. La apnea del sueño central se debe en parte a la inestabilidad de los sistemas de control de la ventilación que se registra en la insuficiencia cardíaca.

Los trastornos respiratorios crónicos durante el sueño causan también una serie de alteraciones que precipitan o agravan la insuficiencia cardíaca. Dichos trastornos incrementan la presión arterial y el riesgo de arritmias.

Los síntomas de los trastornos respiratorios durante el sueño (cap. 374) son hipersomnolencia, ahogo o jadeo durante el sueño, repetidos despertares, sueño no reparador, fatiga durante el día, dificultad de concentración y deterioro de la memoria. Los síntomas pueden resultar difíciles de distinguir de otros propios de la insuficiencia cardíaca, entre ellos el sueño no reparador debido a ortopnea y la disnea paroxística nocturna. El tratamiento del trastorno respiratorio del sueño mediante ventilación con presión positiva continua mejora la calidad de vida y la fracción de eyección ventricular izquierda, aunque estos efectos se atenúan al cabo de 3 meses.[A1] El uso de servoventilación adaptativa aumenta la mortalidad y debe evitarse en esta población de pacientes.[A2]

Exploración física

Una exploración física detenida es esencial para realizar un correcto diagnóstico, valorar trastornos asociados, conocer el estado hemodinámico subyacente del paciente y estimar el pronóstico.[15]

Observación general y constantes vitales

El aspecto general del paciente proporciona detalles relativos a la agudeza y la gravedad de la insuficiencia cardíaca. Los pacientes con síntomas graves pueden mostrarse pálidos o diaforéticos, e incapaces de comunicarse con frases completas. En circunstancias extremas, no pueden tenderse en la cama debido a grave disnea. La frecuencia cardíaca

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

a veces es elevada (> 100 latidos/min) y son habituales las extrasístoles ventriculares o las arritmias auriculares. Alrededor del 30% de los pacientes de insuficiencia cardíaca presentan fibrilación auricular (cap. 52). El pulso alternante (amplitud alternante de latidos sucesivos) es un síntoma poco frecuente, pero en teoría es un signo diagnóstico de insuficiencia cardíaca avanzada. La presión arterial suele ser normal o estar elevada, aunque también puede estar baja (presión arterial sistólica < 90 mmHg) en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada con bajo gasto. La presión sanguínea ha sido reconocida como un importante marcador de pronóstico (es decir, la presión arterial más elevada se asocia a mejores resultados a largo plazo), pero estos datos asociados pueden no ser aplicables a todos los subgrupos de pacientes, especialmente al de pacientes de avanzada edad. Un estrecho margen de presión diferencial (p. ej., < 30-35 mmHg) indica insuficiencia cardíaca más grave. El peso ha de ser valorado y comparado con el peso seco del paciente o con la evolución reciente de su peso. La valoración del peso no solo ayuda al médico a valorar la gravedad de la sobrecarga de volumen, sino que también sirve para cuantificar el grado de caquexia cardíaca. Debe determinarse la frecuencia respiratoria. En la insuficiencia cardíaca se registran frecuencias tanto elevadas como bajas. De igual modo, tanto la hipotermia como la hipertermia son indicativas de shock inminente o causas secundarias de insuficiencia cardíaca.

Venas yugulares

La exploración de las venas yugulares valora la presión auricular derecha (v. fig. 39-2), que puede estimarse midiendo la altura del pulso yugular en centímetros por encima del ángulo esternal y añadiendo 5 cmH_2O (valor normal = 8 cmH_2O; v. fig. 39-3). Una alternativa es valorar la altura de las venas en relación con la clavícula. Las pulsaciones yugulares se pueden distinguir de las pulsaciones carotídeas por su localización más lateral, el hecho de que no puedan palparse y una doble pulsación visible en la forma de la onda. También es útil comparar la secuencia temporal del pulso carotídeo o radial contralateral. Si la pulsación yugular no se aprecia en el cuello, es posible que la presión auricular derecha sea muy alta o baja. La presencia de reflujo abdominoyugular, que es un signo de presiones de llenado en el lado derecho anormalmente altas, debe valorarse ejerciendo una presión sostenida sobre el cuadrante superior derecho del abdomen durante 30 s; un hallazgo positivo es un ascenso de al menos 1 cm en la presión yugular, que después disminuye lentamente cuando se deja de ejercer la presión. En el 80% de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada se han referido tanto presión venosa yugular elevada como reflujo yugular abdominal anómalo.

Otro dato importante que se percibe en el cuello es la evidencia de insuficiencia tricuspídea, que se visualiza como una onda *cv* grande (v. fig. 39-3). Este hallazgo halla confirmación a menudo en la observación de pulsaciones hepáticas, que pueden detectarse durante la exploración abdominal. La dificultad para palpar los pulsos carotídeos puede indicar bajo gasto cardíaco por insuficiencia cardíaca, estenosis aórtica o enfermedad de la arteria carótida (v. fig. 39-4).

Exploración pulmonar

A pesar de las elevadas presiones ventriculares izquierdas de llenado, que se transmiten hacia atrás a la aurícula izquierda y a la circulación pulmonar, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca no manifiestan evidencias de congestión pulmonar en la exploración física. Los pulmones de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica pasan por cambios adaptativos y presentan un fuerte drenaje linfático para compensar las elevadas presiones de llenado. No obstante, un subgrupo de pacientes desarrolla acumulación de líquido alveolar, que se aprecia en forma de estertores (cap. 71) y que constituye un factor de predicción independiente del pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca y una fracción de eyección reducida.[16] Estos hallazgos son más frecuentes en pacientes con edema pulmonar agudo debido a descompensación súbita por un episodio provocador.

El líquido también puede acumularse en el espacio pleural en relación con un aumento de la trasudación y un deficiente drenaje linfático en el marco de una elevación de las presiones venosas sistémicas (cap. 86). El médico debe explorar al paciente mediante auscultación y percusión para detectar la posible presencia de derrames pleurales (cap. 86), que tienden a lateralizar hacia el lado derecho debido a la mayor área superficial de los pulmones y a la situación del diafragma.[17] El diagnóstico de un derrame pleural moderado o grande es esencial, pues su drenaje puede mejorar la disnea.

Exploración cardíaca

La exploración cardíaca es la piedra angular de la evaluación del paciente con insuficiencia cardíaca. La inspección visual y la palpación pueden revelar impulso ventricular derecho, lo que sugiere disfunción ventricular derecha e hipertensión pulmonar subyacente. La localización, el tamaño y la duración del punto de máximo impulso contra la pared torácica proporciona detalles relativos al grado de dilatación ventricular izquierda; el impulso se desplaza lateralmente de forma característica en el marco del agrandamiento ventricular izquierdo y a veces es sostenido en la hipertrofia ventricular izquierda.

La auscultación de los ruidos cardíacos proporciona información importante relativa al ritmo y la frecuencia de latidos ectópicos. La auscultación de un P2 alto o la capacidad de percibir un P2 más allá del área de auscultación pulmonar son indicativas de hipertensión pulmonar. La presencia (o el empeoramiento) de trastornos valvulares (cap. 60) se caracteriza por su potencial contribución a la disfunción cardíaca. Un ruido de galope apical S_3 (v. fig. 39-5) es frecuente en la disfunción grave del VI, y su presencia se relaciona con una elevada presión ventricular izquierda al final de la diástole y con mal pronóstico. Un ruido de galope S_4 es habitual en pacientes con cardiopatía isquémica e hipertensión, y es probablemente más indicativo de disfunción diastólica. Los derrames pericárdicos (cap. 62) pueden también producirse ocasionalmente en un contexto de insuficiencia cardíaca, en particular en miocardiopatías inflamatorias.

Abdomen

La exploración física debe estimar el tamaño del bazo y el hígado, y la presencia de ascitis (cap. 132). La congestión venosa abdominal puede causar hipertensión venosa renal y la consiguiente disfunción renal. En individuos con presiones cardíacas derechas notablemente elevadas y en pacientes con importante insuficiencia tricuspídea se observa un hígado pulsátil y de tamaño incrementado. En el ámbito de la enfermedad hepática irreversible (es decir, cirrosis cardíaca), los pacientes con insuficiencia cardíaca corren un riesgo considerablemente más alto durante las intervenciones quirúrgicas. Así pues, una exploración abdominal completa es un componente esencial en la evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Extremidades

El edema (cap. 39) se debe a una retención de sodio por bajo gasto cardíaco y reducción de las presiones de perfusión renal, lo cual en última instancia da lugar a elevación de las presiones de llenado del lado derecho, aumento de las presiones hidrostáticas en la circulación venosa y trasudación de líquido a espacios intersticiales en áreas declives, especialmente tobillos o extremidades inferiores. El edema suele medirse en una escala de 0 a 3+, aunque este sistema muestra una marcada variación entre observadores. El edema periférico es un hallazgo inespecífico y el edema debido a insuficiencia cardíaca debe distinguirse del edema relacionado con uso de medicamentos (p. ej., antagonistas del calcio, tiazolidinadionas o antiinflamatorios no esteroideos), insuficiencia venosa o hipoproteinemia.

También ha de valorarse la temperatura de las extremidades. Unas extremidades frías sugieren escaso gasto cardíaco o enfermedad arterial periférica concomitante (cap. 65).

DIAGNÓSTICO

Patrones de presentación

La presentación inicial oscila entre hallazgos imprecisos en el paciente ambulatorio hasta descompensación aguda que requiere hospitalización (figs. 45-3 y 45-4). En pacientes críticos con afectación respiratoria, la distinción entre el edema pulmonar cardíaco y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 90) puede ser compleja.[18]

Una presentación inicial de la insuficiencia cardíaca puede corresponder a la progresión gradual de una insuficiencia cardíaca (en estadio A o B) conocida pero antes asintomática, o bien ser el primer indicio de una alteración de la función cardíaca. En pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardíaca, han de tenerse en cuenta factores precipitantes, como infarto agudo de miocardio (cap. 58), taquiarritmias (caps. 52 y 53), anomalías valvulares nuevas o no identificadas con anterioridad (cap. 60), daño tóxico (incluido el alcoholismo) o miocarditis aguda (cap. 47).

Cuando pacientes con insuficiencia cardíaca en estadio C o D presentan empeoramiento de los síntomas, también es posible que los factores precipitantes de la isquemia miocárdica sean arritmias o un empeoramiento de la función valvular (v. tabla 45-2). Otras patologías comprenden anemia, infección, anomalías tiroideas y cualquier proceso que acompañe al gasto cardíaco o pueda requerir aumento de él. No obstante, en muchos pacientes, el agravamiento es gradual, apuntado por signos y síntomas sutiles (fig. 45-5).

Electrocardiografía

En todos los pacientes que presenten una posible insuficiencia cardíaca hay que obtener un electrocardiograma de 12 derivaciones (cap. 42) para evaluar el ritmo cardíaco, identificar isquemia en curso o infarto de miocardio previo, y detectar evidencia de hipertrofia ventricular izquierda. Las anomalías del ritmo son responsables del desarrollo o del agravamiento de la disfunción cardíaca subyacente. Por ejemplo, una taquiarritmia subyacente puede conducir al desarrollo de disfunción sistólica ventricular izquierda, que es reversible mediante la adecuada intervención. Las ondas Q son indicativas de enfermedad arterial coronaria como probable factor que contribuye a la disfunción ventricular. Los criterios de voltaje para hipertrofia ventricular izquierda señalan un diagnóstico de cardiopatía hipertensiva, que incluye insuficiencia cardíaca con preservación de la fracción de eyección. Las anomalías de conducción subyacentes, como el retraso en la conducción ventricular (es decir, morfología de bloqueo de rama), determinan los criterios de elegibilidad para el tratamiento de resincronización cardíaca en pacientes apropiados (caps. 46 y 54) y tienen importantes implicaciones en cuanto al pronóstico. La monitorización con Holter resulta en ocasiones de utilidad para determinar la carga de arritmias ventriculares o latidos ectópicos, porque las miocardiopatías que cursan con taquicardia pueden ser reversibles mediante tratamiento médico o de ablación.

Radiografía de tórax

Los pacientes con posible insuficiencia cardíaca de comienzo reciente o en fase de empeoramiento deben someterse a una radiografía de tórax para valorar el tamaño del

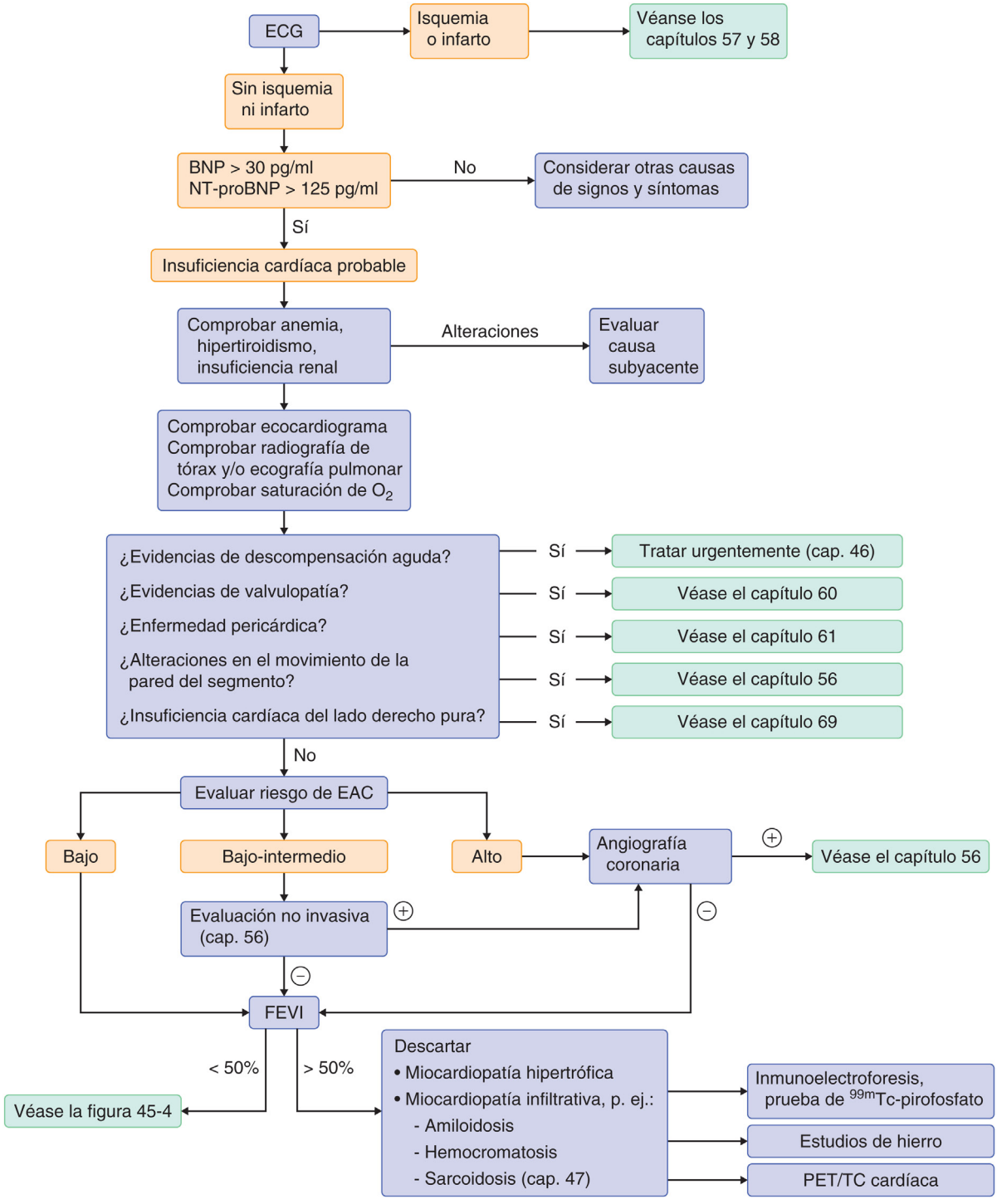

FIGURA 45-3. **Enfoque del diagnóstico en un paciente con sospecha de insuficiencia cardíaca.** BNP, péptido natriurético cerebral; EAC, enfermedad arterial coronaria ECG, electrocardiograma; FEVI, fracción de eyección ventricular izquierda; NT-proBNP, péptico natriurético de tipo pro-B en terminal N; PET, tomografía por emisión de positrones, TC, tomografía computarizada.

corazón y la congestión pulmonar, así como para detectar otras enfermedades que causen o contribuyan a los síntomas. Muchos pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, pero solo una minoría de los que sufren insuficiencia cardíaca crónica, muestran evidencia clara de hipertensión venosa pulmonar (redistribución vascular del lóbulo superior, venas pulmonares de tamaño aumentado) o edema pulmonar (infiltrados periféricos dispersos o perihiliares; v. fig. 44-2). En la radiografía de tórax se identifican asimismo derrames pleurales, generalmente a la derecha si son unilaterales, aunque con frecuencia son bilaterales (v. fig. 86-3). La radiografía también sirve para precisar la localización de cables de dispositivos intracardíacos, como marcapasos biventriculares. Es posible que, en pacientes con empeoramiento de los síntomas de insuficiencia cardíaca, se observe una localización inadecuada de los cables.

Pruebas de laboratorio

La evaluación inicial de los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca debe incluir: un hemograma completo para detectar anemia y enfermedades sistémicas con manifestaciones hematológicas; análisis de orina y pruebas de función renal para valorar enfermedad renal subyacente; valores séricos de electrólitos para identificar anomalías que requieren tratamiento y ofrecer un punto de partida para el posterior plan terapéutico; valores de glucosa y perfil lipídico para diagnosticar diabetes y dislipidemia, que deben ser atentamente abordadas en pacientes con insuficiencia cardíaca, y concentración de tirotropina. También deben medirse los marcadores de congestión hepática, como los valores altos de aminotransferasa sérica y bilirrubina (cap. 133), ya que son importantes para el pronóstico. Las pruebas de cribado para hemocromatosis (cap. 196) o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) resultan razonables en ciertos pacientes con insuficiencia cardíaca. Las pruebas diagnósticas para enfermedades reumáticas (cap. 236), amiloidosis (cap. 174) o feocromocitoma (cap. 209) no están indicadas de modo sistemático, sino que deben ir dirigidas a pacientes con otros signos indicadores de tales enfermedades. Los valores de anticuerpos virales ofrecen información adicional relativamente escasa, y rara vez están indicados en la evaluación de la insuficiencia cardíaca.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

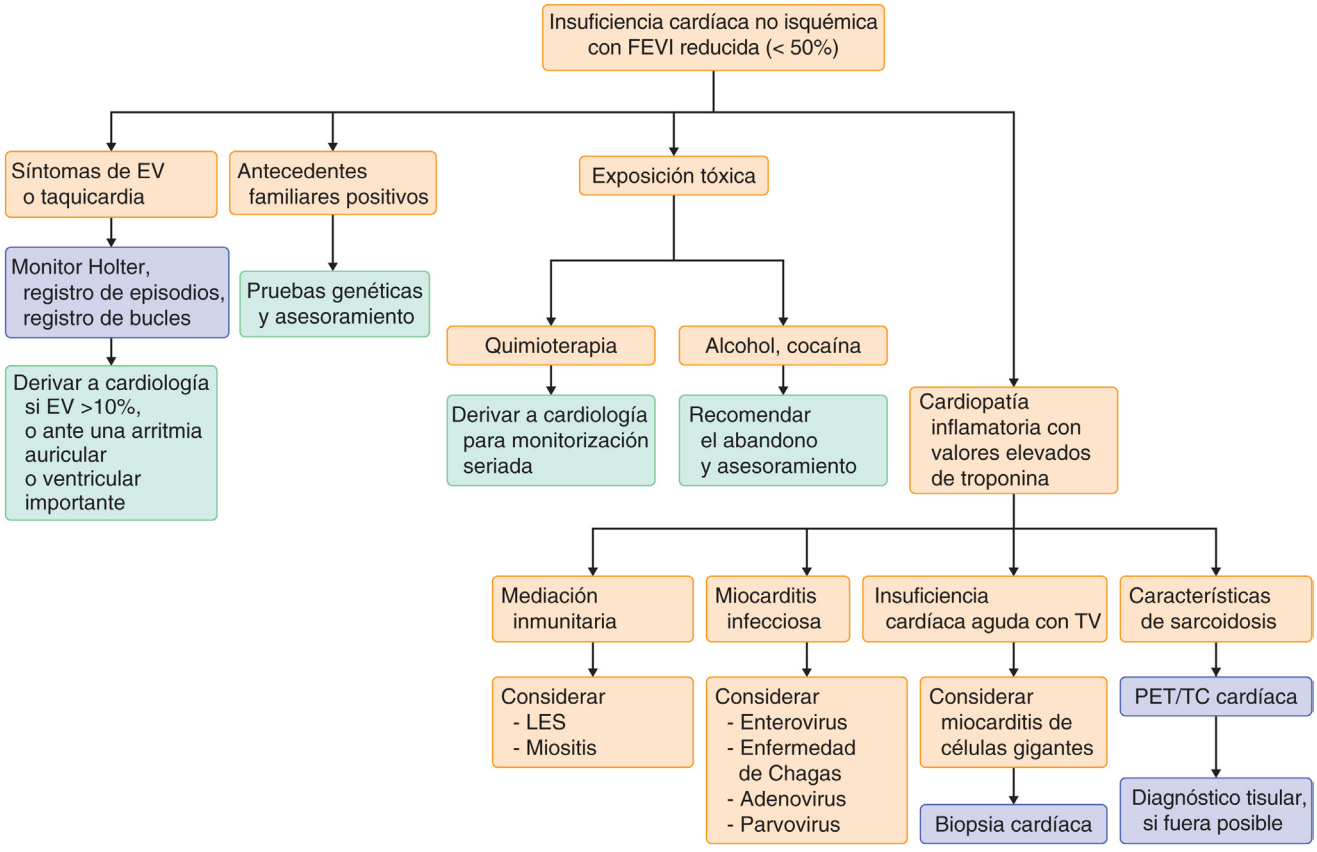

FIGURA 45-4. **Enfoque del diagnóstico en un paciente con insuficiencia cardíaca no isquémica y fracción de eyección ventricular izquierda reducida.** EV, extrasístole ventricular; FEVI, fracción de eyección ventricular izquierda; LES, lupus eritematoso sistémico; PET, tomografía por emisión de positrones; TC, tomografía computarizada; TV, taquicardia ventricular.

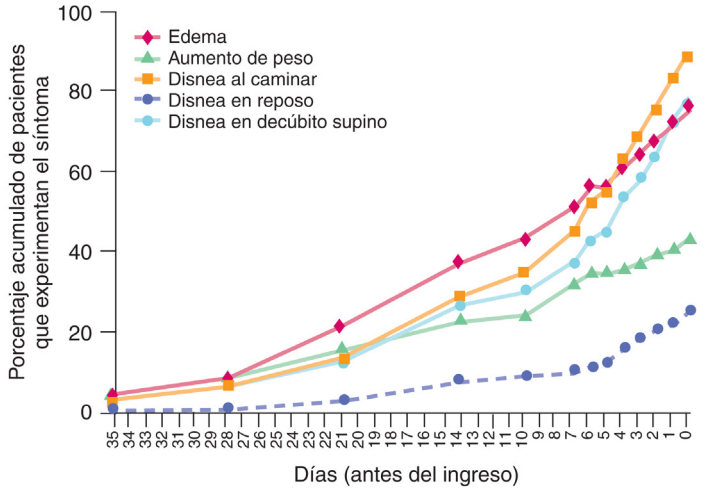

FIGURA 45-5. **Número de días desde el inicio del empeoramiento de determinados síntomas de insuficiencia cardíaca hasta el ingreso en el hospital: porcentaje acumulado de pacientes.** (Tomado de Schiff GD, Fung S, Speroff T, et al. Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors. *Am J Med.* 2003;114:625-630.)

Péptidos natriuréticos

El péptido natriurético cerebral (BNP) y su fragmento amino-terminal (NT-proBNP) proporcionan información pronóstica y diagnóstica gradual más allá de la exploración física y de la historia clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca. La concentración de un péptido natriurético debe medirse para avalar el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en pacientes ambulatorios con disnea, así como en pacientes con posible insuficiencia cardíaca aguda, especialmente en el marco de un diagnóstico incierto. También es útil para estimar la gravedad de la insuficiencia cardíaca y su pronóstico.

Las concentraciones de BNP son indicadores relativamente sensibles (95-99%), pero poco específicos (50-60%) para el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca clínicamente confirmada. Los niveles circulantes se ven condicionados por patologías concomitantes. Por ejemplo, la obesidad reduce las concentraciones de BNP, mientras que la edad avanzada y la disfunción renal se asocian a valores más altos. La mayoría de las terapias para la insuficiencia cardíaca aminoran las concentraciones de BNP, pero la utilidad del tratamiento de la insuficiencia cardíaca guiada por BNP no ha quedado establecida.[A3,A4]

Troponina

Debido al aumento de la sensibilidad de las pruebas de troponina actualmente disponibles, la mayoría de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda presentan elevaciones de troponina circulante, incluso sin isquemia miocárdica evidente. Estas elevaciones, indicativas de lesión o necrosis miocítica en curso, se asocian a peores desenlaces clínicos y mayor mortalidad.[19]

Otros biomarcadores: galectina 3 y ST2

Otros biomarcadores son característicos de inflamación, lesión miocítica, regulación neurohormonal al alza y recambio de la matriz extracelular en pacientes con insuficiencia cardíaca (e-tabla 45-1). En el futuro, es posible que se utilicen estrategias que combinan múltiples biomarcadores en el marco de un modelo de estratificación del riesgo.

Ecocardiografía

En la evaluación inicial del paciente con insuficiencia cardíaca debe realizarse una ecocardiografía para valorar la función ventricular y valvular. Asimismo, la repetición de las ecocardiografías está indicada cuando los pacientes presentan un cambio importante en su estado clínico o reciben tratamiento que puede haber tenido un efecto importante sobre la función cardíaca. Por el contrario, no deben realizarse de forma sistemática mediciones repetidas de la función ventricular izquierda en ausencia de un cambio en el estado clínico o en el tratamiento.

La ecocardiografía (cap. 43) permite la valoración de la función sistólica y diastólica ventricular izquierda (v. figs. 43-2 y 43-3). El grosor de la pared, el tamaño de la cavidad y las anomalías del movimiento de la pared regional proporcionan datos sobre la etiología subyacente de la insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección reducida o preservada.[20] La ecocardiografía también valora la disfunción valvular (cap. 60), que puede ser el resultado o la causa del empeoramiento de la función o los síntomas ventriculares. Las mediciones cuantitativas de presión arterial pulmonar y de presión venosa central ayudan a determinar el grado de hipertensión pulmonar y orientan los tratamientos diuréticos, en circunstancias en las que resulta difícil visualizar las venas yugulares. La detección de trombos ventriculares o auriculares requiere anticoagulación. Nuevos métodos en los que se utilizan el análisis de la tensión ventricular y la ecocardiografía tridimensional proporcionan información adicional sobre el rendimiento miocárdico.

E-TABLA 45-1 BIOMARCADORES EMERGENTES EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA

BIOMARCADOR	FISIOPATOLOGÍA PROPUESTA	POTENCIAL FUNCIÓN EN PACIENTES CON IC CRÓNICA
Copeptina	Sustituto del plasma estable para la vasopresina, liberado del hipotálamo en respuesta a los cambios de la osmolaridad plasmática y al gasto cardíaco reducido Las concentraciones elevadas de vasopresina contribuyen al desarrollo de hiponatremia, vasoconstricción y remodelado cardíaco adverso	Función independiente como marcador pronóstico en pacientes con IC crónica Potencial función como marcador molecular para tratamientos individualizados con antagonismo de la vasopresina
Cistatina C	Inhibidor de las cisteína proteasas más sensible y específico que la creatinina a los cambios de la FG Producida a ritmo constante por todas las células nucleadas del cuerpo	Predictor independiente de mortalidad en pacientes con IC crónica Identifica el mal pronóstico incluso en pacientes con concentración de creatinina normal, y apunta a una función como marcador del SCR
Endotelina 1	Producida por el endotelio en respuesta a ATII, inflamación y tensión de cizallamiento vascular Causa vasoconstricción y remodelado cardíaco adverso	Predictor independiente de mortalidad en pacientes con IC crónica Su aplicación clínica requiere medición del precursor más estable (CT-pro-ET-1) No está claro si los pacientes con concentraciones elevadas de CT-pro-ET-1 se beneficiarían del antagonismo de la endotelina 1
Galectina 3	Lectina unida a β-galactósido producida por varios tejidos Promueve la proliferación de fibroblastos cardíacos y la síntesis de colágeno (remodelado inadaptado)	Predice la mortalidad independiente de los péptidos natriuréticos en pacientes con IC crónica No parece que sea modificada por el tratamiento Potencial diana terapéutica
GDF-15	Miembro de la familia de las citocinas TGF-β Expresado en la mayoría de los tejidos La expresión en miocitos es inducida por isquemia, alargamiento, inflamación y activación neurohormonal Puede proteger a los miocitos de la apoptosis y la hipertrofia	Predictor de mortalidad en pacientes con IC crónica independiente del biomarcador establecido Los cambios seriados se asocian con el pronóstico Puede favorecer el desarrollo de tratamientos específicos para pacientes con IC crónica
hs-cTn	Proteínas implicadas en la regulación de la contracción del músculo cardíaco y esquelético Liberado tras pérdida de miocitos por necrosis, apoptosis o lesión reversible con permeabilidad de la membrana aumentada	Predictor de mortalidad por IC crónica en pacientes sin CI conocida Predictor independiente de mortalidad en pacientes con IC crónica No se conocen el efecto de los cambios seriados en las concentraciones de hs-cTn sobre el pronóstico ni el modo en el que el tratamiento debe modificarse sobre la base del aumento de tales concentraciones
MR-pro-ADM	Producido por varios tejidos en el sistema cardiovascular en respuesta a la tensión hemodinámica Efectos favorables sobre el inotropismo positivo y la vasodilatación de la vasculatura	Puede añadir valor pronóstico a los modelos predictivos para pacientes con IC crónica, más allá de los aportados por los péptidos natriuréticos y los factores de riesgo clínico tradicionales
Neurregulina 1	Pertenece a la familia de los factores de crecimiento, con una importante función en el desarrollo cardíaco y la patogenia de la IC crónica Importante papel en el crecimiento de los miocardiocitos y en la función y regulación de la respuesta al estrés	Estudios preliminares muestran asociaciones independientes con la gravedad de la enfermedad y el riesgo de resultados adversos en pacientes con IC crónica Función prometedora como diana de tratamientos farmacológicos Ya están en curso ensayos con neurregulina recombinante; un ensayo en fase II ha demostrado mejora de la estructura y la función cardíacas
NGAL	Pequeña glucoproteína liberada por múltiples tipos celulares durante la inflamación y la lesión Implicado en la supervivencia celular, la inflamación y la degeneración de la matriz Marcador inicial de daño tubular renal Concentraciones elevadas en pacientes con IC crónica	Detección precoz de lesión renal en pacientes con IC crónica Marcador del SCR más eficaz que la creatinina Predictor independiente de mortalidad en pacientes con IC crónica
sST2	Miembro de la familia de receptores de IL-1 secretado por miocitos durante la tensión biomecánica Posible mediador de la hipertrofia y la fibrosis miocárdica, al afectar a los efectos favorables de la señalización de IL-33/ST2	Predictor independiente de morbimortalidad en pacientes con IC crónica Posible función como nueva diana terapéutica

ATII, angiotensina II; CI, cardiopatía isquémica; CT-pro-ET-1, proendotelina 1 C-terminal; FG, filtración glomerular; GDF, factor de diferenciación el crecimiento; hs-cTn, troponinas cardíacas medidas con pruebas de alta sensibilidad; IC, insuficiencia cardíaca; IL, interleucina; MR-proA-DM, proadrenomedulina mediorregional; NGAL, lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos; SCR, síndrome cardiorrenal; TGF, factor de crecimiento transformante.

Tomado de Ahmad T, Fiuzat M, Felker GM, et al. Novel biomarkers in chronic heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9:347-359.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Ecografía en el punto de asistencia

La ecografía en el punto de asistencia (ecocardioscopia) ha adquirido una creciente aceptación como herramienta no invasiva para detectar y cuantificar la distensión venosa yugular[21] y la congestión pulmonar[22] en pacientes en régimen ambulatorio y hospitalizados con posible insuficiencia cardíaca. No obstante, aún no se ha demostrado que añadir la ecografía a la evaluación clínica estandarizada reduzca las tasas de ingreso hospitalario o la mortalidad, aunque puede reducir las visitas futuras a urgencias en caso de empeoramiento de los síntomas.[A5]

Cardiología nuclear y angiografía coronaria

En los adultos con insuficiencia cardíaca es frecuente la existencia de una enfermedad coronaria importante, por lo que se debe iniciar una evaluación detenida de una posible isquemia, que no solo es frecuente en los pacientes con insuficiencia cardíaca y una fracción de eyección reducida, sino que se encuentra también (ya sea como estenosis epicárdica o como disfunción microvascular) aproximadamente en el 90% de los pacientes con una fracción de eyección preservada[23] (caps. 39, 43, 44 y 56). Cuando es posible que la isquemia miocárdica esté contribuyendo a la insuficiencia cardíaca, la arteriografía coronaria (cap. 59) es una opción razonable para valorar la idoneidad de la revascularización.

Los elementos predictores de pronóstico más poderosos en pacientes con miocardiopatía isquémica son los antecedentes de infarto de miocardio, la estenosis del 75% o más de la arteria coronaria izquierda principal y de la arteria descendente anterior izquierda proximal, la estenosis mayor del 75% de dos o más vasos epicárdicos y la gravedad de la función ventricular. La angiografía coronaria por tomografía computarizada (cap. 44) es una modalidad no invasiva de valoración de la enfermedad coronaria que se debe considerar en pacientes debidamente elegidos.

Las técnicas de imagen no invasivas (cap. 44) para detectar la isquemia y la viabilidad miocárdicas son una opción razonable en pacientes que presentan insuficiencia cardíaca de comienzo reciente, y en pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida y sin angina, aunque no son candidatos a revascularización. La valoración de la viabilidad es una opción razonable en determinadas situaciones de planificación de la revascularización en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad arterial coronaria.[24] No obstante, las pruebas de esfuerzo para valorar la viabilidad miocárdica no han podido identificar a los pacientes que se beneficiarían de la revascularización en comparación con el tratamiento médico aislado.

Ante la sospecha de una amiloidosis cardíaca por transtiretina (caps. 47 y 174), que es responsable aproximadamente del 6% de los casos de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada,[25] una prueba con ^{99m}Tc-pirofosfato posee una alta sensibilidad y especificidad. Los hallazgos típicos evitan la necesidad de una biopsia de confirmación.[26]

El marcador *m*-yodobencilguanidina (mIBG) de tomografía computarizada por emisión monofotónica ha sido ampliamente utilizado para estudiar las causas y los efectos de la hiperactividad simpática cardíaca. Las pruebas de imagen de la actividad simpática cardíaca con mIBG son una herramienta no invasiva que contribuye a la estratificación del riesgo en pacientes con insuficiencia cardíaca. Mediante las técnicas con mIBG, es posible valorar y cuantificar visualmente la captación y la distribución miocárdicas calculando la relación corazón-mediastino. Este enfoque proporciona un índice de actividad simpática cardíaca de elevada reproducibilidad. Se hacen necesarios más estudios para determinar el papel de esta modalidad de imagen en la estratificación del riesgo de insuficiencia cardíaca y en la atención clínica.

Resonancia magnética cardíaca

La resonancia magnética cardíaca (cap. 44) proporciona mediciones precisas del volumen y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, resulta de utilidad cuando la ecocardiografía no es adecuada. También ayuda a valorar posibles miocardiopatías infiltrantes si no está clara la causa de la insuficiencia cardíaca, especialmente si se trata de insuficiencia cardíaca con preservación de la fracción de eyección. El realce tardío con gadolinio (v. fig. 44-16) ofrece importante información sobre el pronóstico en relación con los riesgos de arritmias ventriculares y de mortalidad.

Biopsia miocárdica

Las directrices generales indican que la biopsia endomiocárdica no debe llevarse a cabo en la evaluación sistemática de pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, resulta útil en pacientes que presentan insuficiencia cardíaca cuando la sospecha de un diagnóstico concreto puede influir en el tratamiento. Por ejemplo, en pacientes con miocarditis aguda o miocarditis de células gigantes y en pacientes con miocardiopatía sarcoidea o amiloidea (cap. 47), un diagnóstico patológico apropiado ofrecerá información sobre el pronóstico y las recomendaciones terapéuticas. En determinadas circunstancias, puede llevarse a cabo la biopsia junto con pruebas genéticas (es decir, mutación del gen de la transtiretina) para guiar las decisiones sobre el tratamiento y el asesoramiento a la familia.

Valoración de la capacidad de esfuerzo

La capacidad de esfuerzo de un paciente con insuficiencia cardíaca se cuantifica mediante diversas pruebas, entre ellas la prueba de marcha de 6 min y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (cap. 73). Aunque no se recomienda la realización sistemática de estas pruebas, resultan de utilidad para determinar la contribución de las causas cardíacas en comparación con las pulmonares en la limitación funcional. Los resultados de las pruebas pulmonares de esfuerzo son esenciales para determinar la idoneidad de los pacientes como candidatos para trasplante de corazón o colocación de un dispositivo de asistencia ventricular (cap. 46). Un consumo máximo de oxígeno por debajo de 14 ml/kg/min se asocia a un pronóstico lo suficientemente desfavorable como para que estén justificados el trasplante o el implante de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda. La prueba de esfuerzo cardiopulmonar seriada, o la prueba de marcha de 6 min, también ayudan al seguimiento del curso de la enfermedad, en pacientes concretos y de modo objetivo.

Monitorización hemodinámica y métodos diagnósticos invasivos

Los métodos invasivos de seguimiento resultan de utilidad en ciertos pacientes que presentan insuficiencia cardíaca aguda y síntomas persistentes a pesar del ajuste de tratamientos de referencia y de los que no se conoce con certeza el estado de líquidos o la perfusión. No obstante, se debe desaconsejar el uso sistemático de catéteres de arteria pulmonar.

Hasta un 30% de los pacientes con insuficiencia cardíaca y disminución de la fracción de eyección tienen implantado un dispositivo que detecta arritmias y proporciona una valoración hemodinámica. Las mediciones indirectas, como cambios de impedancia o variabilidad de la frecuencia cardíaca, ofrecen datos indicativos de empeoramiento de los síntomas de insuficiencia cardíaca. La Food and Drug Administration de EE. UU. ha aprobado dispositivos hemodinámicos de uso continuo (es decir, que ofrecen mediciones directas de las presiones pulmonares y del ventrículo derecho), que actualmente se hallan disponibles para la medición seriada de sustitutos de la presión de llenado del ventrículo izquierdo. El uso de estos dispositivos puede convertirse en parte del seguimiento diagnóstico sistemático para guiar el tratamiento[27] en pacientes con dificultad respiratoria o evidencia clínica de perfusión deficiente, y en los que no sea posible determinar mediante valoración clínica la idoneidad o el exceso de las presiones intracardíacas.

CONSECUENCIAS DE UN DIAGNÓSTICO EQUIVOCADO

El diagnóstico de insuficiencia cardíaca puede ser directo en un paciente con disnea, signos de congestión y valores de BNP elevados. Por el contrario, muchos pacientes presentan múltiples patologías concomitantes que convierten la valoración de la disnea en un dilema diagnóstico. Trastornos pulmonares como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 76) constituyen el motivo más frecuente de diagnóstico erróneo. La concentración de BNP y la ecocardiografía proporcionan información útil para establecer esta distinción. Otras causas potenciales de edema o de sobrecarga de volumen son la insuficiencia renal (cap. 117), la trombosis venosa (cap. 68) y la insuficiencia venosa. Si la función ventricular izquierda es normal, a veces resulta difícil llegar a una conclusión determinante sobre el papel relativo de la insuficiencia cardíaca en el mantenimiento de la fracción de eyección, en comparación con otras enfermedades concomitantes, como constricción pericárdica, obesidad grave, pérdida de forma física, anemia crónica u otras enfermedades sistémicas. Las concentraciones de BNP son útiles en determinadas circunstancias. En otras, es posible que sean necesarias pruebas de esfuerzo o pruebas hemodinámicas invasivas para establecer el diagnóstico adecuado. Un diagnóstico erróneo puede dar lugar a pruebas diagnósticas innecesarias o excesivas, costes más altos, y aumento de la morbilidad y la mortalidad por uso inapropiado o inexistente de tratamientos para la insuficiencia cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Voigt J, Emani S, Gupta S, et al. Meta-analysis comparing outcomes of therapies for patients with central sleep apnea and heart failure with reduced ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2020;127:73-83.

A2. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2015;373:1095-105.

A3. McLellan J, Bankhead CR, Oke JL, et al. Natriuretic peptide-guided treatment for heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. 2020;25:33-7.

A4. Stienen S, Salah K, Moons AH, et al. NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide)-guided therapy in acute decompensated heart failure: PRIMA II randomized controlled trial (can NT-proBNP-guided therapy during hospital admission for acute decompensated heart failure reduce mortality and readmissions?). *Circulation*. 2018;137:1671-83.

A5. Mhanna M, Beran A, Nazir S, et al. Lung ultrasound-guided management to reduce hospitalization in chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2022;27:821-6.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1342-56.
2. Trullàs JC, Pérez-Calvo JI, Conde-Martel A, et al. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction: results from the RICA registry. *Med Clin (Barc)*. 2021;157:1-9.
3. Roger VL. Epidemiology of heart failure: a contemporary perspective. *Circ Research*. 2021;128:1421-34.
4. Tsutsui H, Ide T, Ito H, et al. JCS/JHFS 2021 guideline focused update on diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *J Card Fail*. 2021;27:1404-44.
5. Slivnick J, Lampert BC. Hypertension and heart failure. *Heart Fail Clin*. 2019;15:531-41.
6. Arnold SV, Jones PG, Beasley M, et al. Heart failure documentation in outpatients with diabetes and volume overload: an observational cohort study from the Diabetes Collaborative Registry. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19:212.
7. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, et al. The impact of obesity on the cardiovascular system. *J Diabetes Res*. 2018;2018:3407306.
8. Rosenbaum AN, Agre KE, Pereira NL. Genetics of dilated cardiomyopathy: practical implications for heart failure management. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:286-97.
9. Padang R, Chandrashekar N, Indrabhinduwat M, et al. Aetiology and outcomes of severe right ventricular dysfunction. *Eur Heart J*. 2020;41:1273-82.
10. Huizar JF, Ellenbogen KA, Tan AY, et al. Arrhythmia-induced cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2328-44.
11. Greve AM, Christoffersen M, Frikke-Schmidt R, et al. Association of low plasma transthyretin concentration with risk of heart failure in the general population. *JAMA Cardiol*. 2021;6:258-66.
12. Zhou Y, Zhu Y, Zeng J. Research update on the pathophysiological mechanisms of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Mol Med*. 2023;23:54-62.
13. La Gerche A, Howden EJ, Haykowsky MJ, et al. Heart failure with preserved ejection fraction as an exercise deficiency syndrome: JACC focus seminar 2/4. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:1177-91.
14. Valentova M, Anker SD, von Haehling S. Cardiac cachexia revisited: the role of wasting in heart failure. *Heart Fail Clinic*. 2020;16:61-9.
15. Chen J, Aronowitz P. Congestive heart failure. *Med Clin North Am*. 2022;106:447-58.
16. Selvaraj S, Claggett B, Pozzi A, et al. Prognostic implications of congestion on physical examination among contemporary patients with heart failure and reduced ejection fraction: PARADIGM-HF. *Circulation*. 2019;140:1369-79.
17. Morales-Rull JL, Bielsa S, Conde-Martel A, et al. Pleural effusions in acute decompensated heart failure: prevalence and prognostic implications. *Eur J Intern Med*. 2018;45:49-53.
18. La Franca E, Manno G, Ajello L, et al. Physiopathology and diagnosis of congestive heart failure: consolidated certainties and new perspectives. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46:100691.
19. Berezin AE, Berezin AA. Biomarkers in heart failure: from research to clinical practice. *Ann Lab Med*. 2023;43:225-36.
20. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40:3297-317.
21. Deschamps J, Denault A, Galarza L, et al. Venous Doppler to assess congestion: a comprehensive review of current evidence and nomenclature. *Ultrasound Med Biol*. 2023;49:3-17.
22. Díaz-Gómez JL, Mayo PH, Koenig SJ. Point-of-care ultrasonography. *N Engl J Med*. 2021;385:1593-602.
23. Rush CJ, Berry C, Oldroyd KG, et al. Prevalence of coronary artery disease and coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2021;6:1130-43.
24. O'Connor KD, Brophy T, Fonarow GC, et al. Testing for coronary artery disease in older patients with new-onset heart failure: findings from Get With The Guidelines—Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2020;13:e006963.
25. AbouEzzeddine OF, Davies DR, Scott CG, et al. Prevalence of transthyretin amyloid cardiomyopathy in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2021;6:1267-74.
26. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, et al. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management; a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142:e7-e22.
27. Abraham J, Bharmi R, Jonsson O, et al. Association of ambulatory hemodynamic monitoring of heart failure with clinical outcomes in a concurrent matched cohort analysis. *JAMA Cardiol*. 2019;4:556-63.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

46 INSUFICIENCIA CARDÍACA: TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

JOHN J. V. MCMURRAY Y MARC A. PFEFFER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

EVALUACIÓN Y ABORDAJE DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Insuficiencia cardíaca es un término general para un síndrome (es decir, una constelación de signos y síntomas) que engloba un vasto espectro de trastornos cardiovasculares y se asocia con un elevado riesgo de muerte, así como eventos adversos cardiovasculares no fatales (cap. 45). El tratamiento está dirigido inicialmente a la prevención de la lesión cardíaca (p. ej., debido a hipertensión o infarto miocárdico) o a limitar la progresión estructural si ya ha tenido lugar el daño cardíaco (p. ej., remodelado ventricular izquierdo con disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda) y retrasar el desarrollo de insuficiencia cardíaca sintomática. Cuando los síntomas se han desarrollado, los tratamientos también están dirigidos a mejorar el estado funcional, así como el pronóstico.

Al menos uno de cada cinco adultos desarrollará insuficiencia cardíaca. En EE. UU., 6,5 millones de personas padecen insuficiencia cardíaca y 1,25 millones de pacientes son dados de alta anualmente de los hospitales estadounidenses con un diagnóstico primario de insuficiencia cardíaca.[1] El coste estimado de la insuficiencia cardíaca en EE. UU. supera los 30.000 millones de dólares al año. Ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) proveen el marco de referencia para cuantificar qué diferentes abordajes terapéuticos pueden ofrecer. Incluso cuando estos no son definitivos, los ECCA solo generan información respecto a riesgos y beneficios promedio de la opción terapéutica evaluada en una cohorte seleccionada. Debido a que las respuestas individuales de un paciente solo pueden inferirse por las respuestas globales estimadas del grupo, los ECCA no pueden dirigir de manera definitiva el abordaje de cada paciente o responder las innumerables preguntas que enfrenta el médico respecto a las circunstancias específicas del paciente. Otra limitación mayor de los ECCA es el relativamente estrecho marco de tiempo de observación, generalmente solo meses a varios años, comparado con experiencias epidemiológicas durante décadas. A pesar de estas limitaciones, los ECCA son la principal herramienta de medicina basada en la evidencia, y el campo de la insuficiencia cardíaca afortunadamente ha sido el foco de ECCA de calidad relativamente alta que ha provisto fuerte evidencia para mejorar el cuidado clínico y el pronóstico (tabla 46-1). De hecho, la implementación de evidencia a partir de ECCA en la práctica clínica ha dado lugar a impresionantes mejorías temporales en supervivencia después del alta de una primera admisión hospitalaria por insuficiencia cardíaca. Además, la edad a la cual la insuficiencia cardíaca se vuelve evidente por primera vez ha aumentado. A pesar de estos avances tangibles, la insuficiencia cardíaca continúa siendo una causa principal de morbilidad y mortalidad en la población anciana.

ESTADIOS DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Las directrices para la evaluación y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica utilizan una clasificación por etapas para subrayar la evolución y progresión de la gravedad de la insuficiencia cardíaca (fig. 46-1).[2,3] Esta clasificación enfatiza el uso de diferentes estrategias y opciones terapéuticas a lo largo del espectro completo del síndrome, desde la prevención de la insuficiencia cardíaca hasta la paliación de pacientes con enfermedad en estadio terminal.

TABLA 46-1 TRATAMIENTOS DE PROBADO BENEFICIO EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina
Bloqueantes de los receptores de angiotensina
β-bloqueantes
Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides
Sacubitril-valsartán
Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2
Hidralacina-dinitrato de isosorbida
Ivabradina
Digitálicos
Vericiguat
Terapia de resincronización cardíaca
Desfibrilador automático
Dispositivo de asistencia ventricular
Trasplante cardíaco
Entrenamiento con ejercicio

PERSONAS CON RIESGO DE DESARROLLAR INSUFICIENCIA CARDÍACA (ESTADIO A)

El estadio A designa a pacientes en riesgo de desarrollo de insuficiencia cardíaca con enfermedades cardiovasculares concomitantes, como hipertensión, enfermedad arterial coronaria y diabetes mellitus. También en el estadio A están incluidas las personas con exposición previa a fármacos cardiotóxicos, como doxorubicina (cap. 164), y las que tienen antecedentes familiares de miocardiopatía (cap. 47). Aunque estos factores predisponentes técnicamente por sí mismos no constituyen el síndrome de insuficiencia cardíaca, las directrices resaltan la importancia de identificar individuos con factores modificables, debido a que esto representa una oportunidad importante para reducir el reservorio de pacientes en riesgo.

Los abordajes preventivos dirigidos a la población pueden reducir la incidencia de la insuficiencia cardíaca. Por ejemplo, programas de salud pública que apuntan a la erradicación del insecto vector para *Trypanosoma cruzi* (cap. 318) han reducido la incidencia de miocardiopatía chagásica (cap. 47) en regiones endémicas de América del Sur y América Central.

Otros abordajes poblacionales para reducir la incidencia de insuficiencia cardíaca requieren esfuerzos específicos de monitorización para identificar a individuos con factores de riesgo modificables. El factor de riesgo más importante, aunque desafortunadamente no modificable, para el desarrollo de insuficiencia cardíaca es la edad avanzada; la incidencia de insuficiencia cardíaca aumenta bruscamente por década después de los 45 años (cap. 45). Para cada década después de los 45 años, la incidencia de insuficiencia cardíaca se duplica, y la insuficiencia cardíaca es el diagnóstico que lidera la lista en pacientes mayores de 65 años en EE. UU.

HIPERTENSIÓN

De los factores modificables, la hipertensión (cap. 64) indudablemente contribuye de manera muy importante en la población al desarrollo de insuficiencia cardíaca. En otras palabras, aunque el riesgo incrementado de insuficiencia cardíaca en una persona con hipertensión sea modesto, la elevada prevalencia de hipertensión en la población general significa que, a nivel poblacional, la hipertensión es la mayor causa de insuficiencia cardíaca.

La contribución de la hipertensión al riesgo de insuficiencia cardíaca fue un hallazgo sistemático en todos los mayores estudios epidemiológicos cardiovasculares, y los primeros ECCA de terapia antihipertensiva mostraron una reducción inequívoca del riesgo de insuficiencia cardíaca. De los componentes de la presión arterial, la presión sistólica elevada tiene mayor influencia en la incidencia de insuficiencia cardíaca que la presión diastólica. De hecho, el envejecimiento se asocia con un incremento progresivo de la presión arterial sistólica y caída de la presión diastólica a medida que la distensibilidad del árbol arterial disminuye (cap. 64). En estudios basados en la comunidad, la hipertensión sistólica aislada y la elevada presión de pulso han sido las mediciones de presión arterial más predictivas para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. El tratamiento antihipertensivo con una presión arterial sistólica objetivo de 130 mmHg parece reducir el riesgo de insuficiencia cardíaca.[A1] Una reducción por debajo de 120 mmHg de sistólica aporta un beneficio adicional en la reducción de eventos cardiovasculares no fatales y mortalidad por cualquier causa en pacientes sin diabetes o insuficiencia cardíaca previa,[A2] pero al coste de más hipotensión, alteraciones electrolíticas y disfunción renal. La meta actual de presión arterial es menor de 120 mmHg para pacientes seleccionados con alto riesgo cardiovascular sin diabetes o insuficiencia cardíaca previa y menor de 130 mmHg en el resto (cap. 64).

DIABETES

Las personas con diabetes (cap. 210) también presentan un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular precoz, incluida la insuficiencia cardíaca. La diabetes de tipo 2 frecuentemente se agrupa con hipertensión, obesidad y un estilo de vida sedentario, y exacerba los riesgos asociados a cada patología. Sin embargo, el nivel de glucosa es un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares, incluida la insuficiencia cardíaca. A diferencia de la hipertensión, en la que la terapia farmacológica ha tenido un impacto generalmente favorable en la reducción de riesgo de insuficiencia cardíaca, históricamente no se ha demostrado que la terapia para disminuir la glucosa reduzca el riesgo. Sin embargo, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) (p. ej., dapagliflocina 10 mg diarios; cap. 210) reducen el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes de tipo 2 y factores de riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular preexistente o enfermedad renal crónica (cap. 116) con o sin diabetes de tipo 2.[A3] Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) también pueden reducir el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca,[A4] pero no en la medida observada con los inhibidores del SGLT2.[A5] El inhibidor de la α-glucosidasa acarbosa, la insulina y la meglitinida nateglinida no aumentan el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca en pacientes con intolerancia a la glucosa, diabetes o ambas.[A6] Se ha notificado un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca con saxa-

	Ensayos			
Terapia	**Etapa A**	**Etapa B**	**Etapa C**	**Etapa D**
Agentes antihipertensivos	✓	✓	✓	
Estatinas	✓	✓	(✓)	(✓)
β-bloqueantes		✓	✓	✓
Inhibidores de la ECA	✓	✓	✓	✓
Bloqueantes del receptor de angiotensina II (BRA)		✓	✓	✓
Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2i)	✓	✓	✓	
Hidralacina/nitratos			✓	✓
IRAN			✓	✓
Digoxina			✓	✓
Ivabradina			✓	✓
Antagonistas mineralocorticoides			✓	✓
Desfibrilador automático implantable (DAI)		✓	✓	(✓)
Terapia de resincronización cardíaca (TRC)			✓	✓
Dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI)				✓
	Etapa A Alto riesgo de IC sin cardiopatía estructural o síntomas de IC	**Etapa B** Cardiopatía estructural, pero sin signos ni síntomas de IC	**Etapa C** Cardiopatía estructural con síntomas previos o actuales de IC	**Etapa D** IC refractaria que requiere intervenciones especializadas
	Pacientes con • Hipertensión • Ateroesclerosis • Diabetes • Obesidad • Síndrome metabólico o • Pacientes que usan cardiotoxinas con antecedentes familiares de miocardiopatía (HFxC)	Pacientes con • IM previo • Remodelado del VI que incluye HVI y baja FE • Valvulopatía asintomática	Pacientes con • Cardiopatía estructural conocida • Disnea y astenia, reducida tolerancia al ejercicio	Pacientes con síntomas marcados en reposo a pesar de la terapia médica máxima (p. ej., los que están hospitalizados de manera recurrente o que no pueden recibir el alta hospitalaria de manera segura sin intervenciones especializadas)
	TERAPIA **Objetivos** • Tratar la hipertensión • Fomentar el abandono del tabaquismo • Tratar los trastornos lipídicos • Fomentar el ejercicio habitual • Desaconsejar el consumo de alcohol y de sustancias ilegales • Controlar el síndrome metabólico **Fármacos** • IECA o ARA según sea apropiado para pacientes con vasculopatía o diabetes • SGLT2i en pacientes con diabetes de tipo 2	**TERAPIA** **Objetivos** • Tratar la hipertensión • Fomentar el abandono del tabaquismo • Tratar los trastornos lipídicos • Fomentar el ejercicio habitual • Desaconsejar el consumo de alcohol y de sustancias ilegales • Controlar el síndrome metabólico **Fármacos** • IECA o ARA según sea apropiado para pacientes con vasculopatía o diabetes • β-bloqueantes en pacientes apropiados • SGLT2i en pacientes con diabetes de tipo 2 **Dispositivos en pacientes seleccionados** • Desfibriladores implantables	**TERAPIA** **Objetivos** • Tratar la hipertensión • Fomentar el abandono del tabaquismo • Tratar los trastornos lipídicos • Fomentar el ejercicio habitual • Desaconsejar el consumo de alcohol y de sustancias ilegales • Controlar el síndrome metabólico • Restringir la sal en la dieta **Fármacos para uso habitual** • Diuréticos para la retención de líquidos • IECA o IRAN • β-bloqueantes • Antagonistas mineralocorticoides • SGLT2i **Fármacos en pacientes seleccionados** • ARA • Digital • Hidralacina/nitratos • Ivabradina **Dispositivo en pacientes seleccionados** • Estimulación biventricular (TRC) • Desfibriladores implantables	**TERAPIA** **Objetivos** • Medidas apropiadas en las etapas A, B y C • Toma de decisiones: nivel de atención apropiado **Opciones** • Cuidados humanitarios/ paliativos en etapa terminal • Medidas extraordinarias • Trasplante de corazón • Inótropos crónicos • Soporte mecánico permanente • Cirugía o fármacos experimentales

FIGURA 46-1. Etapas de la insuficiencia cardíaca (IC) y terapias en las distintas fases. Las marcas de verificación indican terapias probadas beneficiosas en ensayos aleatorizados; las marcas de verificación entre paréntesis indican beneficios inciertos. ARA, antagonista del receptor de la angiotensina; FE, fracción de eyección; HFxC, antecedentes familiares de miocardiopatía; HVI, hipertrofia ventricular izquierda; IC, insuficiencia cardíaca; IECA, inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina; IM, infarto de miocardio; IRAN, inhibidor del receptor de la angiotensina/neprilisina; SGLT2i, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa; TRC, terapia de resincronización cardíaca; VI, ventrículo izquierdo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

gliptina, aunque este aumento del riesgo no se ha observado con otros inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4).[4]

Por comparación, las tiazolidinadionas causan retención de sodio y agua y no deben utilizarse en pacientes con riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca.

OTROS FACTORES DE RIESGO

El tratamiento de factores de riesgo ateroescleróticos, como la hipercolesterolemia (cap. 190), y la promoción de medidas que promueven estilos de vida más saludables, como el abandono del hábito tabáquico (cap. 363), el control del peso (cap. 201), la adopción de una dieta mediterránea (cap. 13) y el ejercicio aeróbico (cap. 14), también deberían reducir el número de personas que progresarán de estadio A a estadio B (cardiopatía estructural, pero sin síntomas de insuficiencia cardíaca). Los inhibidores de la ECA y los inhibidores del SGLT2 protegen contra el desarrollo de insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes mellitus o con indicios de ateroesclerosis. Valores elevados de péptido natriurético y de troponina pueden ayudar a identificar a pacientes con riesgo elevado de desarrollar insuficiencia cardíaca.

Muchos fármacos contra el cáncer pueden causar daños miocárdicos e insuficiencia cardíaca, al igual que la radioterapia mediastínica. La constricción pericárdica puede ser resultado de una radioterapia previa, y la afectación pericárdica maligna puede causar derrame y taponamiento (cap. 62).

PREINSUFICIENCIA CARDÍACA (ESTADIO B): CARDIOPATÍA ESTRUCTURAL O FUNCIONAL ASINTOMÁTICA

El estadio B identifica a pacientes asintomáticos (clase I de la New York Heart Association o la Canadian Cardiovascular Society; cap. 45) que tienen una cardiopatía estructural o funcional (p. ej., hipertrofia, dilatación o disfunción ventricular izquierda y alteraciones valvulares), pero no presentan signos o síntomas, como disnea y fatiga, del síndrome de insuficiencia cardíaca. Además de los antecedentes, el examen físico y el electrocardiograma (cap. 42), se requiere frecuentemente un cribado más extenso con ecocardiografía (cap. 43) u otras modalidades de técnicas de imagen (cap. 44) para detectar pacientes con anomalías cardíacas estructurales asintomáticas.

Un paciente que sufre un infarto agudo de miocardio no complicado por una insuficiencia cardíaca precoz es un ejemplo obvio de alguien que transita del estadio A al estadio B. La reperfusión coronaria mecánica o farmacológica rápida es uno de los objetivos inmediatos de la terapia, con el fin de limitar la extensión de la lesión miocárdica y reducir el riesgo de muerte y de desarrollo futuro de insuficiencia cardíaca (caps. 57 y 58). Los supervivientes a la fase aguda del infarto de miocardio, una cohorte en estadio B bien estudiada, se encuentran en riesgo particularmente alto de desarrollar en el futuro una insuficiencia cardíaca, con una incidencia anual global del 2% por año, mayor en pacientes más ancianos, que tienen una menor fracción de eyección ventricular izquierda, que no realizan de manera rutinaria ejercicio al menos moderado, o que presentan hipertensión o diabetes mellitus concomitante. Por ejemplo, un paciente asintomático y clínicamente estable que se ha recuperado de un infarto de miocardio, pero que es mayor de 60 años, con una fracción de eyección ventricular izquierda menor del 50% y con antecedente de diabetes e hipertensión, tiene una probabilidad estimada del 30% a los 5 años de tener muerte o insuficiencia cardíaca; sin diabetes o hipertensión, la tasa estimada a los 5 años es del 12%. En comparación, un superviviente de infarto miocárdico más joven que tiene una fracción de eyección ventricular izquierda por encima del 50% y no tiene hipertensión o diabetes tendría una tasa de insuficiencia cardíaca o muerte a los 5 años de solo el 3%. Mediciones de la función ventricular derecha y biomarcadores como péptidos natriuréticos y troponina aportan predicción incremental independiente adicional para el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Con el continuo progreso en el cuidado del paciente con infarto agudo de miocárdico (caps. 57 y 58) y el uso del desfibrilador automático implantable (DAI) después de un infarto de miocardio en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda reducida, este grupo de pacientes en estadio B, que representan un reservorio para la nueva aparición de insuficiencia cardíaca, sigue creciendo. Se recomienda un DAI en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda del 30% o menos y que han sobrevivido al menos 40 días después de un infarto agudo de miocardio para reducir el riesgo de muerte (cap. 58).

La alteración ventricular izquierda, habitualmente debida a infarto de miocardio previo, puede sufrir dilatación progresiva de la cámara. Este proceso, también llamado remodelado ventricular izquierdo, describe las alteraciones estructurales dependientes del tiempo y frecuentemente insidiosas del ventrículo izquierdo alterado, por lo cual la relación del volumen de la cavidad ventricular se incrementa de manera desproporcionada con respecto a la masa, la geometría ventricular global se distorsiona y habitualmente se hace más esférica. La distorsión de la geometría ventricular izquierda con frecuencia lleva a insuficiencia mitral. Estos cambios estructurales producen incrementos regionales y globales del estrés parietal miocárdico, el cual puede promover mayor remodelado y contribuye al deterioro progresivo de la función y la estructura cardíaca frecuentemente asociado con los últimos estadios de la insuficiencia cardíaca sintomática.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca se guía por el estadio de los síntomas y signos (v. fig. 46-1), así como por una sólida bibliografía sobre terapias que han demostrado ser beneficiosas mediante ensayos aleatorizados (fig. 46-2).[5]

Inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina

Diferentes ensayos han confirmado que los IECA inhiben la dilatación ventricular izquierda progresiva al reducir el estrés parietal durante todo el ciclo cardíaco, así como por la mayor inhibición de las vías de señalización intracelular implicadas en la hipertrofia miocárdica y la fibrosis intersticial. Esta atenuación del remodelado ventricular por los IECA reduce el desarrollo de insuficiencia cardíaca sintomática o muerte, incluidas muertes súbitas o inesperadas, en pacientes en estadio B asintomáticos con disfunción ventricular, en alrededor del 20%.

Varios IECA son efectivos como terapia profiláctica en pacientes en estadio B de alto riesgo, y está establecida la dosis objetivo de cada fármaco (tabla 46-2). Por lo tanto, los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca o ambas como complicación de un infarto agudo de miocardio deberían recibir un IECA para reducir el riesgo de insuficiencia cardíaca crónica, reinfarto, ictus y muerte. El antagonista del receptor de la angiotensina (ARA) valsartán es tan efectivo como el captopril en la reducción del riesgo de muerte cardiovascular y otros eventos cardiovasculares no fatales, y así provee una clase de fármacos farmacológicos alternativa para pacientes que no toleran los IECA debido a tos o angioedema. Es muy importante, sin embargo, que, en pacientes con disfunción ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca aguda en el contexto de un infarto miocárdico, la combinación de un IECA con un ARA no es mejor que cualquiera de ellos solos, por lo que la terapia combinada no está recomendada en este escenario clínico. Al contrario que en la insuficiencia cardíaca en estadio C, el sacubitril/valsartán no es claramente superior a un inhibidor de la ECA.[A7]

β-bloqueantes

Se conoce desde hace ya tiempo que los bloqueantes del receptor β-adrenérgico (β-bloqueantes) reducen la muerte y el infarto miocárdico recurrente cuando se administran durante la fase aguda del infarto de miocardio en pacientes sin congestión pulmonar (cap. 58). Sin embargo, el carvedilol (tabla 46-3) también mejora la supervivencia, reduce los subsiguientes infartos miocárdicos no fatales y tiene una tendencia favorable en la reducción de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en pacientes con infarto miocárdico reciente y fracción de eyección ventricular izquierda deprimida (≤ 40%) cuando se añade a un IECA, y debería considerarse en dichos pacientes. En cuanto a los pacientes en estadio B cuya disfunción ventricular izquierda no sea de etiología isquémica, la evidencia para los β-bloqueantes es menos firme.

Tratamiento de arritmias

Los problemas funcionales y estructurales pueden llevar al desarrollo de insuficiencia cardíaca. Por ejemplo, una frecuencia ventricular persistentemente rápida en pacientes con fibrilación ventricular puede causar miocardiopatía relacionada con la frecuencia cardíaca (taquimiocardiopatía) (cap. 52). El adecuado control farmacológico de la frecuencia ventricular o intervenciones para restaurar el ritmo sinusal o para ablacionar vías de reentrada (cap. 54) pueden reducir el riesgo de insuficiencia cardíaca.

Otras terapias

Cualquier tratamiento que controle la hipertensión o reduzca el riesgo de infarto de miocardio beneficiará a los pacientes en estadio B. Algunos ejemplos incluyen estatinas, fármacos antiagregantes y cese del tabaquismo. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) también reducen el riesgo de que los pacientes con diabetes de tipo 2, enfermedad cardiovascular establecida o enfermedad renal crónica desarrollen insuficiencia cardíaca.

INSUFICIENCIA CARDÍACA SINTOMÁTICA (ESTADIOS C Y D)

El desarrollo de síntomas y signos del síndrome de insuficiencia cardíaca define la transición de pacientes en estadios asintomáticos «de riesgo» (A y B) a los que completan el diagnóstico clínico de insuficiencia cardíaca sintomática (cap. 45). Esta transición a la fase sintomática resalta la naturaleza progresiva de la insuficiencia cardíaca y anuncia un importante declive del pronóstico. En un estudio, por ejemplo, la tasa de mortalidad a 2 años fue del 27% en pacientes sintomáticos comparado con el 10% en pacientes asintomáticos a pesar de una similar reducción en la fracción de eyección ventricular izquierda y comorbilidades.

FENOTIPOS DE INSUFICIENCIA CARDÍACA BASADOS EN LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

Los pacientes con insuficiencia cardíaca se dividen en tres categorías principales definidas por su fracción de eyección del ventrículo izquierdo: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr, ≤ 40%),[6] fracción de eyección ligeramente reducida (IC-FElr, 41 a 49%)[7] o fracción de eyección preservada (IC-FEc, ≥ 50%).[8] Algunos pacientes con una fracción de eyección ≤ 40% tienen una medición de segui-

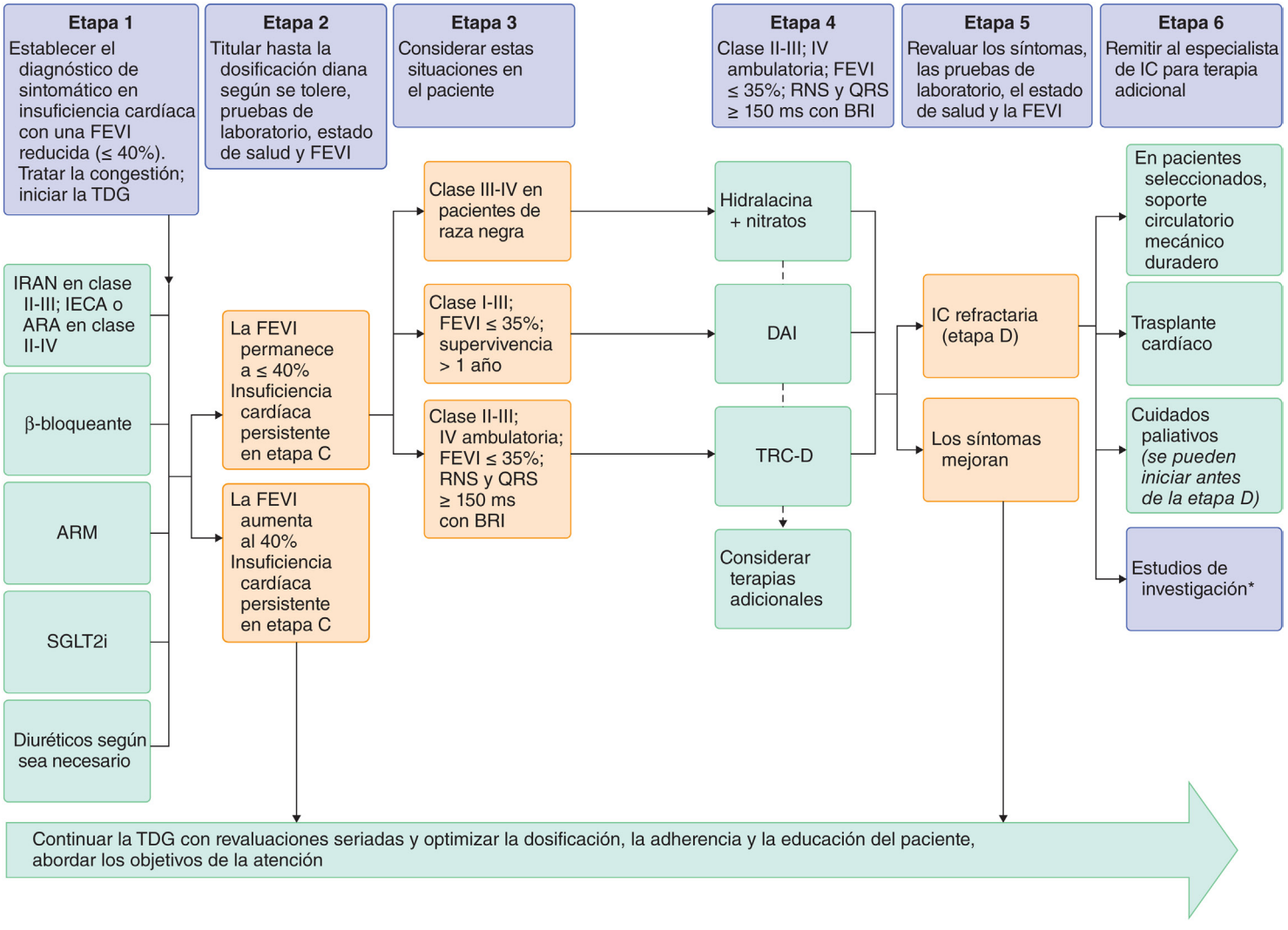

FIGURA 46-2. Enfoque general de la insuficiencia cardíaca en estadio C con fracción de eyección reducida. *La participación en estudios de investigación es apropiada para la insuficiencia cardíaca (IC) en estadio C, clase II y III de la NYHA. ARA, bloqueante de los receptores de la angiotensina; ARM, antagonista del receptor mineralocorticoide; BRI, bloqueo de rama izquierda; DAI, desfibrilador automático implantable; FC, frecuencia cardíaca; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FGe, filtración glomerular estimada; IECA, inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina; IRAN, inhibidor de los receptores de la angiotensina-neprilisina; RNS, ritmo sinusal normal; SGLT2i, inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2; TDG, terapia médica dirigida por directrices; TRC-D, terapia de resincronización cardíaca con desfibrilador. (Tomado de Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:e895-e1032.)**

miento > 40%, a menudo como resultado del tratamiento. Se dice que este cuarto grupo de pacientes padece insuficiencia cardíaca con fracción de eyección mejorada (IC-FEm). Existen pruebas sólidas que ayudan a orientar el tratamiento de los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección reducida, pero se dispone de pruebas menos sólidas para los demás subtipos de insuficiencia cardíaca.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca en estadio C y estadio D son el alivio de los síntomas, evitar el ingreso hospitalario u otras manifestaciones de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y prevenir la muerte prematura. En general, las medidas preventivas que son de mayor valor durante los estadios A y B deberían mantenerse en pacientes con insuficiencia cardíaca en estadios C y D.

Insuficiencia cardíaca con reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Tratamiento farmacológico

Los fármacos son el pilar terapéutico en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática basados en la experiencia acumulada a partir de ECCA, particularmente para pacientes con reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda.[9] Sin embargo, dispositivos y cirugía tienen un papel importante y en ascenso en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática avanzada (estadios C y D; v. fig. 46-1). El ejercicio mejora claramente el bienestar y los resultados clínicos, pero la base de evidencia para otras intervenciones es menos sólida. La organización y distribución de la atención también puede tener un impacto sustancial en los resultados.

Aunque los diuréticos son necesarios para controlar la retención de líquidos en la mayoría de los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca sintomática con una fracción de eyección reducida, deben prescribirse otras cuatro terapias fundamentales para salvar la vida de todos los pacientes, en cualquier orden y siempre que sea posible: un inhibidor de la neprilisina del receptor de angiotensina, un β-bloqueante, un antagonista del receptor de mineralocorticoides y un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2). Los principios clave que guían el uso de estas terapias son que todas deben iniciarse lo antes posible, normalmente comenzando con dosis bajas, y aumentarlas hasta alcanzar el objetivo basado en la evidencia (v. más adelante).

Diuréticos

Mecanismo de acción. Los diuréticos convencionales (v. tabla 102-4) actúan bloqueando la reabsorción de sodio en el asa de Henle y en el túbulo distal renal, incrementando así la excreción urinaria de sodio y agua.

Beneficios clínicos. Aunque no han demostrado mejorar la mortalidad y morbilidad en los grandes ensayos, los diuréticos se requieren en prácticamente todos los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática (estadios C y D) para aliviar la disnea y los signos de retención de sodio y agua («congestión»), es decir, el edema periférico y pulmonar.[10] Ningún otro tratamiento alivia los síntomas y signos de la sobrecarga de sodio y agua tan rápida y efectivamente. Una vez que un paciente requiere un diurético, el tratamiento habitualmente es necesario para el resto de su vida, aunque la dosis y el tipo de diurético pueden variar.

Uso práctico. El principio fundamental es prescribir la menor dosis de diurético necesaria para mantener un estado libre de edema («peso seco»). El uso excesivo puede llevar a alteraciones en el equilibrio electrolítico, como hiponatremia, hipopotasemia (y riesgo de toxicidad digital), hiperuricemia (y riesgo de gota) y uremia. El riesgo de disfunción renal se incrementa con el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La hipovolemia inducida por diuréticos también puede causar hipotensión sintomática y azoemia prerrenal. La restricción de la ingesta de sodio en la dieta puede

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 46-2 GUÍAS PRÁCTICAS SOBRE EL USO DE INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERSORA DE LA ANGIOTENSINA Y ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA ANGIOTENSINA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA DEBIDA A DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA SISTÓLICA

¿POR QUÉ?

Ensayos aleatorizados han demostrado concluyentemente que los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (IECA) incrementan la supervivencia, reducen los ingresos hospitalarios y mejoran la clase de la New York Heart Association (NYHA) y la calidad de vida en pacientes con *todos* los grados de insuficiencia cardíaca sintomática. Otros ensayos aleatorizados en pacientes con disfunción sistólica posterior a un infarto agudo de miocardio mostraron que los IECA incrementan la supervivencia. En pacientes con insuficiencia cardíaca, el parámetro de eficacia compuesto de muerte u hospitalización se reduce con altas dosis de IECA comparado con dosis bajas. Los IECA también retrasan o previenen el desarrollo de insuficiencia cardíaca sintomática en pacientes con disfunción ventricular izquierda sistólica *asintomática*

En pacientes que son intolerantes a un IECA está indicado un antagonista del receptor de la angiotensina (ARA). Por ejemplo, el candesartán reduce el riesgo compuesto de muerte u hospitalización por insuficiencia cardíaca, reduce el riesgo de ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca y mejora la clase funcional. El valsartán es tan efectivo como el IECA captopril en la reducción de la mortalidad y la morbilidad cardiovascular en pacientes con disfunción ventricular izquierda sistólica, insuficiencia cardíaca o ambas como complicación de un infarto agudo de miocardio

¿EN QUIÉNES Y CUÁNDO?

IECA/ARA

Indicaciones
- Potencialmente todos los pacientes con insuficiencia cardíaca y una fracción de eyección reducida, aunque normalmente un inhibidor del receptor de la angiotensina-neprilisina (IRAN) es el tratamiento preferido (v. más adelante)
- Tratamiento de primera línea (junto con un β-bloqueante, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides [ARM] y un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 [SGLT2]) en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II a IV de la NYHA; empezar lo antes posible en el curso de la enfermedad. Los IECA (y probablemente los ARA) también son beneficiosos en pacientes con disfunción ventricular izquierda sistólica asintomática (NYHA clase I)

Contraindicaciones
- Solo los IECA: antecedente de angioedema
- Estenosis bilateral de la arteria renal conocida
- Combinación con un inhibidor del receptor de la angiotensina y la neprilisina (valsartán/sacubitril): riesgo de angioedema si se combina con un IECA (y disfunción renal e hiperpotasemia cuando se combina con un IECA o un ARA)

Precaución/consulta con un especialista
- Hiperpotasemia significativa ($K^+ > 5$ mmol/l)
- Disfunción renal significativa (creatinina > 221 µmol/l o 2,5 mg/dl)
- Hipotensión sintomática o grave asintomática (presión arterial sistólica < 90 mmHg)

Posibles interacciones farmacológicas de especial interés
- Suplementos de K^+/diuréticos ahorradores de K^+ (p. ej., amilorida y triamtereno [precaución con los preparados combinados con furosemida])
- Antagonistas del receptor mineralocorticoide (espironolactona y eplerenona), ARA, AINE*
- Sustitutos «bajos en sal» con alto contenido de K^+
- Bloqueante de los receptores de angiotensina-inhibidor de la neprilisina (sacubitril/valsartán): véase anteriormente (contraindicado)

¿DÓNDE?

En la comunidad para la mayoría de los pacientes
Excepciones: véase «Precaución/consulta con un especialista»

¿QUÉ IECA Y QUÉ DOSIS ORAL?

	DOSIS INICIAL	DOSIS OBJETIVO
Captopril	6,25 mg 3 veces al día	50 mg 3 veces al día
Enalapril	2,5 mg 2 veces al día	10-20 mg 2 veces al día
Lisinopril	2,5-5,0 mg 1 vez al día	20-35 mg 1 vez al día
Ramipril	2,5 mg 1 vez al día	5 mg 2 veces al día o 10 mg 1 vez al día
Trandolapril	0,5 mg 1 vez al día	4 mg 1 vez al día

¿QUÉ ARA Y QUÉ DOSIS ORAL?

	DOSIS INICIAL	DOSIS OBJETIVO
Candesartán	4 u 8 mg 1 vez al día	32 mg 1 vez al día
Valsartán	40 mg 2 veces al día	160 mg 2 veces al día
Losartán	50 mg 1 vez al día	150 mg diarios

¿CÓMO SE UTILIZA?

Iniciar con una dosis baja (v. dosis en columna previa)
Dosis doble normalmente a intervalos de 2 semanas
Apuntar a la dosis objetivo (v. dosis en columna previa) o, en caso de fracasar, la dosis más alta tolerada
Recordar: un *poco* de IECA/ARA es mejor que *nada* de IECA/ARA
Seguimiento de la presión arterial y química sanguínea (urea/nitrógeno ureico en la sangre, creatinina y K^+)
Comprobar la química sanguínea 1-2 semanas después de iniciar y 1-2 semanas del último ajuste de dosis
Cuándo detener el ajuste de la dosis, reducir la dosis o suspender el tratamiento: véase «Resolución de problemas»
Una enfermera especialista en insuficiencia cardíaca o un farmacéutico pueden ayudar con la educación del paciente, el seguimiento (en persona o por teléfono), el control bioquímico y el ajuste de la dosis

CONSEJOS PARA EL PACIENTE

Explicar los beneficios esperados: véase «¿Por qué?»
El tratamiento se administra para mejorar los síntomas, prevenir el empeoramiento de la insuficiencia que lleve a hospitalizaciones y aumentar la supervivencia
Los síntomas mejoran en el transcurso de unas semanas a unos meses desde el inicio del tratamiento
Aconsejar a los pacientes que reporten los principales efectos adversos (p. ej., mareos/hipotensión sintomática, tos): véase «Resolución de problemas»
Aconsejar a los pacientes que eviten los AINE* no prescritos por un médico (comprados por cuenta propia sin prescripción) y sustitutos de sal altos en K^+: véase «Resolución de problemas»

RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Presión arterial baja asintomática
- Habitualmente no requiere ningún cambio en el tratamiento

Hipotensión sintomática
- En caso de mareos, aturdimiento o confusión y baja presión arterial, reconsiderar la necesidad de nitratos, bloqueantes de los canales de calcio† y otros vasodilatadores
- En ausencia de signos o síntomas de congestión, considerar reducir la dosis del diurético
- Si estas medidas no resuelven el problema, derivar al especialista

Tos
- La tos es frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca, muchos de los cuales padecen patología pulmonar relacionada con el tabaquismo
- La tos también es un síntoma de edema pulmonar, el cual debe descartarse cuando se desarrolla un cuadro de tos nueva o empeoramiento de la tos previa
- Raramente la tos inducida por IECA no requiere la interrupción del tratamiento
- Cuando se desarrolla un cuadro de tos problemático (p. ej., tos que impide dormir al paciente) y puede demostrarse que se debe a un IECA (p. ej., recurre después de haber retirado y reanudado el IECA), debería considerarse la sustitución por un ARA

Empeoramiento de la función renal
- Un aumento de la urea (nitrógeno ureico en la sangre), creatinina y potasio es esperable después del inicio de un IECA/ARA; si el incremento es pequeño y asintomático, no es necesario hacer cambios
- Un incremento de la creatinina hasta del 50% por encima de los valores basales, o 266 µmol/l (3 mg/dl), cualquiera de los dos que sea menor, es aceptable
- Un incremento del potasio ≤ 5,5 mmol/l es aceptable, pero debe ser revaluado
- Si la urea, la creatinina o el potasio aumentan excesivamente, considerar suspender fármacos nefrotóxicos concomitantes (p. ej., AINE*) y otros suplementos de potasio o fármacos retenedores (triamtereno, amilorida, espironolactona-eplerenona) y, en ausencia de signos de congestión, reducir la dosis de diurético
- Si incrementos de creatinina y potasio mayores que los mencionados anteriormente persisten a pesar del ajuste en medicaciones concomitantes, la dosis del IECA debe disminuirse a la mitad y revaluarse una química sanguínea en 1-2 semanas; si aún persiste una respuesta no satisfactoria, debe consultarse a un especialista
- Si el potasio aumenta > 5,5 mmol/l o la creatinina aumenta > 100% o por encima de 310 µmol/l (3,5 mg/dl), el IECA/ARA debe suspenderse y consultar a un especialista. El uso concomitante de un aglutinante del K^+ (p. ej., patiromer; cap. 103) puede permitir continuar con un IECA/ARA (o IRAN) en pacientes que desarrollen hiperpotasemia
- La química sanguínea debe controlarse frecuentemente y de manera seriada hasta que los niveles de potasio y creatinina se estabilicen

Nota: rara vez suele ser necesario suspender un IECA/ARA, y el deterioro clínico es probable si se retira el tratamiento. Idealmente, debería derivarse al especialista antes de suspender el tratamiento.
*Evite antiinflamatorios no esteroideos (AINE), a menos que sean esenciales.
†Los bloqueantes de los canales de calcio deben suspenderse a menos que sean absolutamente esenciales (p. ej., por angina o hipertensión).
Modificado de McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, β-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:710-721.

TABLA 46-3 GUÍA PRÁCTICA PARA EL USO DE β-BLOQUEANTES EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA SECUNDARIA A DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA SISTÓLICA

¿POR QUÉ?

Múltiples ensayos clínicos aleatorizados han demostrado, concluyentemente, que ciertos β-bloqueantes aumentan la supervivencia, reducen las hospitalizaciones y mejoran la clase de la New York Heart Association (NYHA) y la calidad de vida cuando se añaden a la terapia estándar (diuréticos, e inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina [IECA]) en pacientes con insuficiencia cardíaca. El carvedilol es sustancialmente más efectivo que una dosis baja de metoprolol de acción corta*

¿EN QUIÉNES Y CUÁNDO?

Indicaciones
- Potencialmente *todos* los pacientes con insuficiencia cardíaca *euvolémica* con síntomas de leves a moderados; los pacientes con insuficiencia cardíaca grave deben ser remitidos a un especialista
- Tratamiento de primera línea (junto con un inhibidor de los receptores de la angiotensina-neprilisina [IRAN] o un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina [ARA], antagonistas de los receptores de mineralocorticoides [ARM] e inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 [SGLT2]) en pacientes con insuficiencia cardíaca *euvolémica* de clase II a III de la NYHA; empezar lo antes posible en el curso de la enfermedad

Contraindicaciones
- Asma
- Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado

Precaución/consulte con un especialista
- Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA)
- Exacerbación actual o reciente (< 4 semanas) de insuficiencia cardíaca (p. ej., hospitalización con empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, bloqueo cardíaco o frecuencia cardíaca < 60 latidos/min)
- Signos persistentes de congestión, hipotensión/baja presión arterial (sistólica < 90 mmHg), presión venosa yugular elevada, ascitis, edema periférico importante

Posibles interacciones farmacológicas de especial interés
- Verapamilo, diltiacem (deberían interrumpirse)†
- Digoxina, amiodarona

¿DÓNDE?

En la comunidad en pacientes estables (clase IV de la NYHA/los pacientes con insuficiencia cardíaca grave deben ser remitidos para consejo de un especialista)
No en pacientes inestables hospitalizados con empeoramiento de la insuficiencia cardíaca
Otras excepciones: véase «Precaución/consulte con un especialista»

¿QUÉ β-BLOQUEANTE Y QUÉ DOSIS ORAL?

	DOSIS INICIAL	DOSIS OBJETIVO
Bisoprolol	1,25 mg 1 vez al día	10 mg 1 vez al día
Carvedilol	3,125 mg 2 veces al día	25-50 mg 2 veces al día
Metoprolol CR/XL	12,5-25 mg 1 vez al día	200 mg 1 vez al día*
Nebivolol	1,25 mg 1 vez al día	10 mg 1 vez al día

¿CÓMO SE UTILIZA?

Iniciar con una dosis baja (v. dosis en columna previa)
Duplicar la dosis en intervalos *no menores de* 2 semanas
Apuntar a la dosis objetivo (v. dosis en columna previa) o, en caso de fracasar, la dosis más alta tolerada
Recordar: un *poco* de β-bloqueante es mejor que *nada* de β-bloqueante
Monitorizar la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el estado clínico (síntomas, signos –especialmente signos de congestión–, aumento del peso corporal)
Comprobar la química sanguínea 1-2 semanas después de iniciar y 1-2 semanas del último ajuste de dosis
Cuándo detener el ajuste de la dosis, reducir la dosis o suspender el tratamiento: véase «Resolución de problemas»
Una enfermera especialista en insuficiencia cardíaca puede ayudar con la educación del paciente, el seguimiento (en persona o por teléfono) y el ajuste de la dosis

CONSEJOS PARA EL PACIENTE

Explicar los beneficios esperados (v. «¿Por qué?»)
El tratamiento se administra para mejorar los síntomas, prevenir el empeoramiento de la insuficiencia que lleve a hospitalizaciones y aumentar la supervivencia
La mejoría sintomática puede desarrollarse lentamente tras iniciar el tratamiento, y puede ser necesario un tratamiento de 3 a 6 meses o más antes de que se observen todos los efectos sobre el tamaño y la función del ventrículo izquierdo
Un deterioro *temporario* sintomático *puede* ocurrir durante la fase de inicio o de ajuste de la dosis; a largo plazo, los β-bloqueantes mejoran el bienestar
Aconsejar al paciente reportar deterioro (v. «Resolución de problemas») y que ese deterioro (cansancio, fatiga, falta de aire) puede ser fácilmente tratado con ajustes de otras medicaciones; deben aconsejarse a los pacientes a no abandonar el tratamiento con β-bloqueantes sin consultar con el médico
Con el fin de detectar y tratar precozmente el deterioro, debe alentarse a los pacientes a pesarse a diario (después de despertarse, antes de vestirse, después ir al baño y antes de comer) y aumentar su dosis de diuréticos en caso de aumento de su peso, persistentemente (> 2 días), > 1,5-2,0 kg‡

RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Empeoramiento de los síntomas o signos (p. ej., incremento de la disnea, fatiga, edema o aumento de peso)
- Si la congestión aumenta, aumentar la dosis del diurético o disminuir la dosis del β-bloqueante a la mitad (si el aumento del diurético no funciona)
- En caso de fatiga importante (o bradicardia; v. más adelante), disminuir a la mitad la dosis del β-bloqueante (rara vez es necesario); revisar al paciente en 1-2 semanas; si no ha mejorado, derivar al especialista
- En caso de grave deterioro, disminuir a la mitad la dosis del β-bloqueante o suspender el tratamiento (rara vez necesario); derivar al especialista

Frecuencia cardíaca baja
- Si es < 50 latidos/min y hay empeoramiento de los síntomas, disminuir a la mitad la dosis del β-bloqueante o, en caso de deterioro grave, suspender el β-bloqueante (rara vez necesario)
- Revisar la necesidad de otros fármacos para el control de la frecuencia cardíaca (p. ej., digoxina, amiodarona, diltiacem o verapamilo†)
- Realizar un electrocardiograma para descartar un bloqueo cardíaco
- Derivar al especialista

Presión arterial baja asintomática
- Habitualmente no requiere ningún cambio en el tratamiento

Hipotensión sintomática
- En caso de mareos, aturdimiento o confusión y baja presión arterial, reconsiderar la necesidad de nitratos, bloqueantes de los canales de calcio† y otros vasodilatadores
- En ausencia de signos o síntomas de congestión, considerar reducir la dosis del diurético
- Si estas medidas no resuelven el problema, derivar al especialista

Nota: los β-bloqueantes no deben suspenderse súbitamente a menos que sea absolutamente necesario (existe el riesgo de un incremento en la isquemia miocárdica, infarto y arritmias de «rebote»). Idealmente, debería derivarse al especialista antes de suspender el tratamiento.

*El tartrato de metoprolol no debería utilizarse primando la elección de un β-bloqueante basado en la evidencia en la insuficiencia cardíaca.

†Los bloqueantes de los canales de calcio deben suspenderse a menos que sean absolutamente necesarios, y el diltiacem y el verapamilo generalmente están contraindicados en la insuficiencia cardíaca.

‡En general, es un buen consejo para todos los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Modificado de McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, β-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:710-721.

ayudar a reducir, pero no elimina, la necesidad de diuréticos. La dosificación del diurético debería ser flexible, con incrementos temporales frente a evidencia de retención de líquidos (p. ej., incremento de síntomas, ganancia de peso o edema) y decrementos frente a evidencia de hipovolemia (p. ej., como consecuencia del aumento de la pérdida de electrólitos debido a gastroenteritis, disminución de la ingesta de líquidos o ambas).

En algunos pacientes con síntomas más leves de insuficiencia cardíaca y función renal preservada (estadio C), un diurético tiacídico como la clortalidona puede ser suficiente. En insuficiencias cardíacas más avanzadas (estadio D) o en pacientes con disfunción renal concomitante, habitualmente es necesario un diurético de asa, como la furosemida. Los diuréticos del asa causan la aparición rápida de una intensa, aunque relativamente corta, diuresis, comparada con el efecto de mayor duración, aunque más suave, de un diurético tiacídico. El momento de administración de un diurético del asa, que debe ingerirse a primera hora de la mañana, puede ajustarse de acuerdo con las actividades sociales del paciente. La dosis puede ser pospuesta o incluso omitida temporalmente si el paciente debe viajar o tiene otra actividad que pueda estar afectada por la rápida acción del diurético. En la insuficiencia cardíaca grave (estadio D), los efectos de la administración a largo plazo de un diurético del asa pueden verse mermados por el incremento de la reabsorción de sodio en el túbulo distal. Este problema puede ser compensado con el uso de una combinación de un diurético de asa y un diurético tiacídico o tipo tiacida (p. ej., hidroclorotiacida o metolazona), los cuales actúan en sinergia con un diurético de asa al bloquear la reabsorción de sodio en diferentes segmentos de la nefrona.[A8] Esta combinación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

requiere una monitorización más frecuente de electrólitos y función renal por la hiponatremia, las alteraciones en los niveles séricos de potasio y la azoemia prerrenal inducidas por diuréticos. La combinación de un diurético de asa con el inhibidor de la anhidrasa carbónica de acción proximal acetazolamida puede aumentar la descongestión en el contexto agudo.[A9]

Puede requerirse un diurético de asa intravenoso, administrado ya sea en bolos o por infusión continua, en un contexto ambulatorio o de ingreso en pacientes que se vuelven resistentes al efecto de los diuréticos orales. El porqué del desarrollo de esta resistencia es incierto, pero los factores que se creen importantes incluyen la absorción alterada de los diuréticos orales debido a edema intestinal, hipotensión, reducción del flujo sanguíneo renal, congestión venosa renal y cambios adaptativos en la nefrona. En casos de sobrecarga de volumen grave resistente, puede considerarse la eliminación mecánica de líquidos por ultrafiltración.

Los pacientes que reciben una combinación de diuréticos requieren una cuidadosa monitorización de la química de la sangre y el estado clínico.

Aunque son altamente efectivos en el alivio de síntomas y signos, los diuréticos por sí solos no son suficientes para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. La adición de otros tratamientos que modifiquen la enfermedad enlentece la progresión estructural, mejora el mantenimiento de la estabilidad clínica y reduce el riesgo de ingreso hospitalario y muerte prematura.

IECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA)

Mecanismo de acción. Los IECA inhiben la enzima que convierte el decapéptido inactivo angiotensina I en el octapéptido activo angiotensina II (y que también destruye la bradicinina). En pacientes con insuficiencia cardíaca, se cree que el exceso de angiotensina II ejerce numerosas acciones dañinas mediadas por la estimulación del receptor subtipo 1 de la angiotensina II (AT1R), incluidos vasoconstricción (la cual incrementa la poscarga ventricular), crecimiento excesivo de miocitos y matriz extracelular (que contribuye al remodelado ventricular izquierdo inadaptado), activación del sistema nervioso simpático, acciones protrombóticas, y aumento de la liberación de arginina vasopresina y la retención de sodio (ambas directamente y a través de la estimulación de la secreción de aldosterona, la cual activa el receptor del mineralocorticoide). Los ARA bloquean selectivamente la acción de la angiotensina II en el receptor AT1. Aunque farmacológicamente diferentes de los IECA, sus efectos clínicos son similares.

Los IECA también reducen la degradación de la bradicinina. La acumulación de bradicinina es directa o indirectamente responsable de dos de los efectos adversos específicos de los IECA: tos y angioedema. Los ARA no inhiben la cininasa II o la eliminación de bradicinina, por lo que no causan la tos y se asocian con tasas menores de angioedema que los IECA. Esta diferencia entre ARA e IECA explica por qué la combinación de neprilisina (la cual también degrada la bradicinina y puede causar angioedema por sí sola) y un ARA es segura (y por qué la combinación de un IECA y un inhibidor de neprilisina plantea un riesgo significativo de angioedema y no está recomendada).

Beneficios clínicos. Se ha demostrado en ensayos clínicos que el tratamiento con un IECA, cuando se utiliza solo o junto con diuréticos y digoxina, disminuye el tamaño ventricular izquierdo, mejora la fracción de eyección, reduce los síntomas y los ingresos hospitalarios, y prolonga la supervivencia. Estos fármacos también reducen el riesgo de desarrollar infarto miocárdico y, posiblemente, diabetes y fibrilación auricular. Consecuentemente, el tratamiento con un IECA está recomendado para todos los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda, independientemente de los síntomas o la etiología. Los IECA no son sustitutos de un diurético, pero mitigan la hipopotasemia inducida por diuréticos.

Cuando se utilizan como único fármaco en la insuficiencia cardíaca, los ARA producen beneficios similares a los de los IECA. Un ARA puede utilizarse como sustituto en pacientes que tienen tos o angioedema con un IECA. Cuando se utilizan en dosis clínicamente efectivas, otros efectos adversos, como hipotensión, disfunción renal e hiperpotasemia, se hallan con la misma frecuencia que con un IECA.

Uso práctico. Tan pronto como sea posible en el tratamiento de un paciente, se prefiere la combinación de un ARA con un inhibidor de la neprilisina (es decir, sacubitril/valsartán) debido al beneficio adicional de la inhibición de la neprilisina. Si no se tolera la combinación, puede utilizarse un inhibidor de la ECA o un ARA. Las únicas contraindicaciones son antecedentes de angioedema (para un IECA), hipotensión sintomática actualmente y estenosis bilateral de la arteria renal (cap. 110); esta última se asocia habitualmente con un rápido y marcado incremento en los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico en la sangre y creatinina cuando la perfusión renal se reduce precipitadamente por inhibición de la producción y acción de la angiotensina II. El uso combinado de un IECA con un ARA está contraindicado, debido a que provoca un incremento de los efectos adversos sin un incremento en la eficacia.

El tratamiento debería iniciarse en una dosis baja (v. tabla 46-2), con incremento gradual de la dosis hasta una dosis objetivo que haya mostrado beneficio en un ensayo clínico. El paciente debería ser evaluado en busca de hipotensión sintomática, uremia e hiperpotasemia después de cada incremento de dosis; estos efectos adversos son poco frecuentes y habitualmente pueden resolverse con la reducción de la dosis del diurético (si el paciente se encuentra libre de edema), o medicación hipotensora o nefrotóxica concomitante (p. ej., nitratos, bloqueantes de los canales de calcio o AINE). Una tos seca no productiva tiene lugar aproximadamente en el 5% de los pacientes tratados con un IECA y, en caso de ser problemática, se recomienda la sustitución por un ARA. En los raros casos de angioedema (cap. 232), el IECA debería suspenderse y no volver a utilizarse; un ARA puede sustituirlo con precaución (v. más adelante).

Inhibición de la neprilisina

La neprilisina es una enzima que elimina péptidos natriuréticos y otras sustancias vasoactivas, incluidas la adrenomedulina y la bradicinina. La inhibición de la neprilisina aumenta las concentraciones de estas sustancias, las cuales tienen acción vasodilatadora y natriurética, y también inhibe el crecimiento patológico, incluidas la hipertrofia y la fibrosis. Debido a que la neprilisina también degrada la angiotensina II, un inhibidor de la neprilisina debe combinarse con un fármaco que bloquee el sistema renina-angiotensina. Debido a que la enzima conversora de la angiotensina y la neprilisina degradan la bradicinina, inhibir las dos enzimas lleva a un incremento significativo del riesgo de angioedema. En consecuencia, se prefiere un ARA (valsartán) combinado con un inhibidor de la neprilisina (sacubitril), denominado inhibidor de la neprilisina del receptor de angiotensina (IRAN). Cuando se añade a un β-bloqueante y a un antagonista de los receptores mineralocorticoides, el sacubitril/valsartán (97/103 mg dos veces al día) reduce la hospitalización por insuficiencia cardíaca, la mortalidad cardiovascular, la muerte por todas las causas y otras medidas de empeoramiento progresivo de la insuficiencia cardíaca en comparación con la adición de enalapril (10 mg dos veces al día).[A10] Comparado con el enalapril, el sacubitril/valsartán causa más hipotensión y ligeramente más angioedema, pero menos disfunción renal e hiperpotasemia. La inhibición de la neprilisina incrementa los niveles de péptido natriurético de tipo B, pero no de propéptido natriurético NT de tipo B.

Uso práctico. El sacubitril/valsartán, que se recomienda como terapia inicial de primera línea en lugar de un inhibidor de la ECA o un ARA, puede iniciarse en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca descompensada.[A11] El cambio a sacubitril/valsartán debería considerarse en pacientes con síntomas persistentes a pesar de tolerancia al tratamiento con IECA o ARA (tabla 46-4). Debido a que la inhibición de la neprilisina con sacubitril incrementa la bradicinina, los antecedentes de angioedema son una contraindicación para el sacubitril/valsartán. El sacubitril/valsartán nunca debería combinarse con un IECA, y se requiere un período de «lavado» de 36 h entre la suspensión de un IECA y el inicio de IRAN. Debido a que la inhibición de la neprilisina incrementa un número de péptidos vasodilatadores, la hipotensión es más frecuente con sacubitril/valsartán que con un IECA o un ARA, y el cambio no está recomendado en un paciente cuya presión arterial sistólica es inferior a 95 mmHg.

β-bloqueantes

Mecanismo de acción. La insuficiencia cardíaca se caracteriza por una excesiva activación del sistema nervioso simpático, la cual causa vasoconstricción y retención de sodio, incrementando así la precarga y la poscarga cardíacas, y con frecuencia induce isquemia o arritmias. Además, la noradrenalina puede provocar la hipertrofia de los miocitos y aumentar su apoptosis. Los β-bloqueantes contrarrestan muchos de estos efectos nocivos de la hiperactividad del sistema nervioso simpático. Una frecuencia cardíaca rápida es un importante factor pronóstico de la insuficiencia cardíaca en pacientes en ritmo sinusal, y los β-bloqueantes reducen la frecuencia cardíaca.

Beneficios clínicos. La adición a largo plazo de un β-bloqueante a un IRAN, un inhibidor del SGLT2, un diurético y un antagonista de los receptores mineralocorticoides mejora aún más la función sistólica ventricular izquierda y los síntomas, reduce los ingresos hospitalarios y mejora notablemente la supervivencia. En consecuencia, se recomienda un β-bloqueante para todos los pacientes con disfunción sistólica sintomática, independientemente de la etiología y la gravedad, y la combinación de un β-bloqueante con un IRAN (o un inhibidor de la ECA o un ARA) es una piedra angular del tratamiento de la insuficiencia cardíaca sintomática (v. fig. 46-1). El tratamiento con un β-bloqueante, sumado a un IRAN (o inhibidor de la ECA o ARA), un antagonista de los receptores mineralocorticoides y un inhibidor del SGLT2, suele recomendarse para todos los pacientes con síntomas (clases funcionales II a IV) y disfunción sistólica ventricular izquierda, independientemente de la etiología.

En un análisis retrospectivo de datos almacenados de 11 ensayos aleatorizados en pacientes con insuficiencia cardíaca, los β-bloqueantes mejoraron la fracción de eyección ventricular izquierda, pero no parecen reducir la mortalidad por todas las causas en pacientes con fibrilación auricular, mientras que redujeron la mortalidad un 27% en pacientes que se encontraban en ritmo sinusal.[A12] Aunque la interpretación de estos resultados es controvertida, los β-bloqueantes continúan siendo el tratamiento de elección para el control de la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección reducida, debido a su excelente perfil de seguridad.

Uso práctico. Las principales contraindicaciones para el uso de un β-bloqueante son el asma (aunque es importante destacar que la disnea causada por congestión pulmonar puede confundirse con enfermedad reactiva de las vías aéreas) y el bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado. El inicio del tratamiento durante un episodio agudo de insuficiencia cardíaca descompensada también debería evitarse hasta que el paciente se estabilice. Además, se aconseja cautela en pacientes con una frecuencia cardíaca por debajo de 60 latidos/min o presión arterial sistólica por debajo de 90 mmHg. Se recomienda el uso de un β-bloqueante que haya demostrado beneficios en un ensayo aleatorizado.

Al igual que con un IRAN (o un inhibidor de la ECA o un ARA), un antagonista de los receptores de mineralocorticoides y un inhibidor del SGLT2, los β-bloqueantes deben introducirse lo antes posible en el tratamiento de un paciente, iniciarse en una dosis baja (v. tabla 46-3) y aumentarse gradualmente hacia una dosis objetivo utilizada en un ensayo clínico (el enfoque «empezar poco a poco»). El paciente debe ser evaluado en busca de hipotensión sintomática y bradicardia excesiva posterior a cada incremento de dosis, pero ambos efectos adversos no son frecuentes y la hipotensión habitualmente puede resolverse

TABLA 46-4 GUÍA PRÁCTICA PARA EL USO COMBINADO DE UN INHIBIDOR DEL RECEPTOR DE LA ANGIOTENSINA Y LA NEPRILISINA (SACUBITRIL/VALSARTÁN) EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA SECUNDARIA A DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA SISTÓLICA

¿POR QUÉ?
En un ensayo aleatorizado de grandes dimensiones, los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática previamente tratados con un inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor de la angiotensina (ARA) fueron aleatorizados a un ARA más un inhibidor de la neprilisina (IRAN) sacubitril/valsartán o al IECA enalapril, añadido a la terapia farmacológica estándar (diuréticos, β-bloqueantes, antagonistas del receptor mineralocorticoide [ARM] y digoxina). Los pacientes tratados con sacubitril/valsartán tuvieron mayor supervivencia, menos hospitalizaciones y mejoría en la clase de la New York Heart Association (NYHA) y la calidad de vida comparados con los pacientes que fueron tratados con enalapril
¿EN QUIÉNES Y CUÁNDO?
Indicaciones Potencialmente en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección baja Tratamiento de primera línea (junto con un β-bloqueante, un ARM y un inhibidor del SGLT2) en pacientes con insuficiencia cardíaca de clase funcional II a IV como alternativa preferente a un IECA o un ARA Contraindicaciones Antecedente de angioedema Estenosis bilateral de la arteria renal conocida Combinación con un IECA o ARA –riesgo de angioedema si se combina con un IECA– (y disfunción renal e hiperpotasemia cuando se combina con un IECA o un ARA) Precaución/consulta con un especialista Hiperpotasemia significativa ($K^+ > 5,0$ mmol/l) Disfunción renal significativa (creatinina > 221 µmol/l o 2,5 mg/dl) Hipotensión sintomática o asintomática (presión arterial sistólica < 95 mmHg) Posibles interacciones farmacológicas de especial interés Suplementos de K^+/diuréticos ahorradores de K^+ (p. ej., amilorida y triamtereno [cuidado con los preparados combinados con furosemida]) Antagonistas del receptor mineralocorticoide (espironolactona y eplerenona), AINE* Sustitutos «bajos en sal» con alto contenido en K^+ Inhibidor de la ECA/ARA: véase anteriormente (contraindicado)
¿DÓNDE?
En la comunidad para la mayoría de los pacientes Excepciones: véase «Precaución/consulta con un especialista»
¿QUÉ DOSIS ORAL?
DOSIS DE INICIO: generalmente sacubitril/valsartán 49 mg/51 mg 2 veces al día si se cambia de inhibidor de la ECA/ARA (24 mg/26 mg 2 veces al día si se empieza *de novo*) DOSIS OBJETIVO: sacubitril/valsartán 97/103 mg 2 veces al día
¿CÓMO SE UTILIZA?
En cuanto a los inhibidores de la ECA/ARA El tratamiento con inhibidores de la ECA debe interrumpirse durante 36 h antes de iniciar el tratamiento con sacubitril/valsartán (para minimizar el riesgo de angioedema)
CONSEJOS PARA EL PACIENTE
Como IECA/ARA
RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS
Como los IECA/ARA (tratar la tos relacionada con la inhibición de la neprilisina del mismo modo que la tos inducida por el IECA)

*Evitar antiinflamatorios no esteroideos (AINE), a menos que sean esenciales.
SGLT2, cotransportador de sodio-glucosa 2.

con reducción de la dosis de otros medicamentos hipotensores no esenciales (p. ej., nitratos y bloqueantes de los canales de calcio). La bradicardia es más probable en pacientes que también están tomando digoxina o amiodarona, y el uso simultáneo de estos fármacos debe revisarse en caso de que ocurra bradicardia excesiva. En ocasiones, el empeoramiento sintomático y la retención de líquidos (p. ej., ganancia de peso o edema) puede ocurrir después de iniciar un β-bloqueante o durante el aumento de la dosis; estos efectos adversos habitualmente pueden ser resueltos con un incremento temporal en la dosis de diurético sin necesidad de discontinuar el β-bloqueante.

El tratamiento con un β-bloqueante debe administrarse de por vida, aunque puede que se necesite reducir la dosis (o, raramente, discontinuar el tratamiento) temporalmente durante episodios de descompensación aguda si el paciente muestra signos de hipoperfusión o congestión refractaria.

Antagonistas del receptor mineralocorticoide (aldosterona) (AA)

Mecanismo de acción. La aldosterona, la segunda hormona efectora en la cascada renina-angiotensina-aldosterona, posee acciones perjudiciales a nivel vascular, renal, autónomo y cardíaco cuando se produce en exceso en pacientes con insuficiencia cardíaca. El exceso de aldosterona promueve la retención de sodio e hipopotasemia, y se cree que contribuye a la fibrosis miocárdica, todo lo cual predispone a arritmias. La aldosterona media sus efectos por activación del receptor mineralocorticoide, el cual también lo estimulan otros corticoesteroides endógenos. Los antagonistas del receptor mineralocorticoide bloquean estas acciones no deseadas y, en dosis altas, también actúan como diuréticos ahorradores de potasio.

Beneficios clínicos. La espironolactona, antagonista del receptor mineralocorticoide, mejora los síntomas, reduce los ingresos hospitalarios e incrementa la supervivencia cuando se añade a un IECA (y a diuréticos y digoxina) en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda reducida e insuficiencia cardíaca gravemente sintomática. La eplerenona, otro antagonista del receptor mineralocorticoide, reduce la mortalidad y la morbilidad si se añade a un IECA y un β-bloqueante en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda reducida e insuficiencia cardíaca con síntomas leves (clase II de la NYHA). En consecuencia, debe considerarse un antagonista de los receptores mineralocorticoides en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática (de clase II a IV) y fracción de eyección reducida, además de un IRAN (o inhibidor de la ECA o ARA), un β-bloqueante y un inhibidor del SGLT2.[A13] Una vez iniciado, el antagonista del receptor mineralocorticoide debe administrarse indefinidamente.

Uso práctico. El tratamiento con un antagonista del receptor mineralocorticoide debe iniciarse con una dosis baja (tabla 46-5) con estrecha monitorización de los electrólitos plasmáticos y la función renal. La hiperpotasemia y la uremia son los efectos adversos de mayor interés (como con los IECA, los ARA o un IRAN), y un antagonista del receptor mineralocorticoide no debe administrarse a pacientes con concentraciones plasmáticas de potasio superiores a 5,0 mmol/l, concentración de creatinina plasmática por encima de 2,5 mg/dl (> 221 µmol/l) u otra evidencia de marcada alteración en la función renal. La importancia de la selección de pacientes y dosis destaca en reportes la inquietante incidencia de hiperpotasemia grave en el contexto de la práctica clínica comunitaria. La espironolactona puede tener efectos antiandrogénicos, especialmente ginecomastia dolorosa, en hombres; debido a que la eplerenona presenta menos actividad en el receptor andrógeno, es un sustituto razonable en pacientes que han experimentado este efecto adverso.

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2)

Mecanismo de acción. El SGLT2 se encuentra en el túbulo proximal renal, donde es responsable de la reabsorción de la glucosa filtrada en el glomérulo. La inhibición del SGLT2 provoca un aumento de la excreción urinaria de glucosa y sodio, junto con una diuresis osmótica. Se desconoce si esta acción explica total o parcialmente el beneficio de estos fármacos en pacientes con insuficiencia cardíaca (y enfermedad renal crónica). Además del aumento de la glucosuria y la consiguiente reducción de la glucemia, los otros efectos constantes de los inhibidores del SGLT2 son un aumento del hematocrito, una reducción de la tasa de disminución a largo plazo de la filtración glomerular (tras un descenso inicial de esta medida) y una modesta disminución de la presión arterial.[11] Se han especulado muchas otras acciones del SGLT2, pero no se han confirmado, en humanos.

Beneficios clínicos. Los ensayos clínicos han demostrado que añadir un inhibidor del SGLT2 a un bloqueante del sistema renina-angiotensina (o IRAN), un β-bloqueante y un antagonista de los receptores mineralocorticoides disminuye el tamaño del ventrículo izquierdo, mejora la fracción de eyección, reduce los síntomas y los ingresos hospitalarios, y prolonga la supervivencia en hombres y mujeres, independientemente de si tienen o no diabetes de tipo 2, enfermedad renal crónica o un empeoramiento reciente de su insuficiencia cardíaca.[A14-A17] Estos fármacos también reducen el riesgo de empeoramiento de la función renal[A18] y posiblemente de desarrollar diabetes. En consecuencia, se recomienda el tratamiento con un inhibidor del SGLT2 a todos los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática y una fracción de eyección reducida, independientemente de su estado diabético. Los inhibidores del SGLT2 mitigan la hiperpotasemia inducida por ARM.

Uso práctico. Al igual que con un IRAN (o un inhibidor de la ECA o un ARA), un β-bloqueante y un antagonista de los receptores mineralocorticoides, un inhibidor del SGLT2 debe introducirse lo antes posible en el tratamiento de un paciente. Las únicas contraindicaciones son la diabetes de tipo 1, antecedentes de cetoacidosis diabética y disfunción renal grave (filtración glomerular estimada < 20 ml/min/1,73 m^2). En pacientes con diabetes de tipo 2 (cap. 210) puede ser necesario ajustar otro tratamiento hipoglucemiante, especialmente si hay antecedentes recientes de hipoglucemia. La dosis de insulina no debe reducirse más de un 25%, y es prudente comentar los cambios en la dosis de insulina con un endocrinólogo antes de empezar a tomar un inhibidor del SGLT2.

A diferencia de otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca, los inhibidores del SGLT2 se prescriben en una dosis única y no es necesario un ajuste al alza (tabla 46-6). El tratamiento puede dar lugar a una modesta diuresis inicial, pero de corta duración, y a un pequeño descenso de la filtración glomerular estimada, aunque ninguno de ellos suele constituir un problema clínico. Es aconsejable comprobar la función renal al mes de iniciar el tratamiento, especialmente en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada basal muy baja. Es raro que se produzca un cambio clínicamente significativo en la presión arterial. Las infecciones cutáneas genitales por hongos pueden darse en un 5-10% de los pacientes, rara vez son molestas y normalmente pueden tratarse con una crema antifúngica. En los raros casos de cetoacidosis (cap. 210), el inhibidor del SGLT2 debe suspenderse inmediatamente. Los pacientes con mayor riesgo de cetoacidosis son los que toman insulina simultáneamente o los que pueden

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 46-5 GUÍA PRÁCTICA PARA EL USO DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR MINERALOCORTICOIDE (ARM) EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA SECUNDARIA A DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA SISTÓLICA

¿POR QUÉ?

El tratamiento con un ARM (espironolactona o eplerenona) aumenta la supervivencia, reduce las hospitalizaciones y mejora la clase de la New York Heart Association (NYHA) cuando se añade a la terapia estándar (diurético, digoxina, IECA/ARA y β-bloqueante) en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática (clases II a IV de la NYHA). La eplerenona también aumenta la supervivencia y reduce las hospitalizaciones por causas cardíacas en pacientes con disfunción ventricular izquierda sistólica e insuficiencia cardíaca (o diabetes) como complicación de infarto agudo de miocardio

¿EN QUIÉNES Y CUÁNDO?

Indicaciones
- Potencialmente a todos los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática (clases II a IV de la NYHA)
- Terapia de primera línea (junto con un inhibidor del receptor de la angiotensina-neprilisina [IRAN], un inhibidor de la ECA o un ARA, más un β-bloqueante y un inhibidor del SGLT2) en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática (clase II a IV de la NYHA) y una FEVI ≤ 40%

Precaución/consulta con un especialista
- Hiperpotasemia significativa ($K^+ > 5{,}0$ mmol/l)†
- Disfunción renal significativa (creatinina > 221 µmol/l o 2,5 mg/dl)†

Posibles interacciones farmacológicas de especial interés
- Suplementos de K^+/diuréticos ahorradores de K^+ (p. ej., amilorida y triamtereno; cuidado de combinar preparados con furosemida)
- IECA, ARA, IRAN, AINE‡
- Sustitutos «bajos en sal» con alto contenido de K^+

¿DÓNDE?

En la comunidad o en el hospital
Excepciones: véase «Precaución/consulta con un especialista»

¿QUÉ DOSIS ORAL?†

	DOSIS INICIAL	DOSIS OBJETIVO
Espironolactona	25 mg 1 vez al día o días alternos	25-50 mg 1 vez al día
Eplerenona	25 mg 1 vez al día	50 mg 1 vez al día

¿CÓMO SE UTILIZA?

Iniciar con una dosis baja (v. dosis en columna previa)
Control de química sanguínea a las 1, 4, 8 y 12 semanas; 6, 9 y 12 meses; cada 6 meses en adelante
Si el K^+ aumenta por encima de 5,5 mmol/l o la creatinina aumenta a 221 µmol/l (2,5 mg/dl), reducir la dosis a 25 mg días alternos y vigilar estrechamente la química sanguínea
Si el K^+ aumenta > 6,0 mmol/l o la creatinina > 310 µmol/l (3,5 mg/dl), suspender el ARM inmediatamente y derivar a un especialista
Una enfermera especialista en insuficiencia cardíaca puede ayudar con la educación del paciente, el seguimiento (en persona o por teléfono), el control bioquímico y el ajuste de la dosis

CONSEJOS PARA EL PACIENTE

Explicar los beneficios esperados (v. «¿Por qué?»)
El tratamiento se administra para mejorar los síntomas, prevenir el empeoramiento de la insuficiencia que lleve a hospitalizaciones y aumentar la supervivencia
La mejoría de los síntomas ocurre de unas semanas a unos meses de iniciado el tratamiento
Evitar AINE‡ no prescritos por un médico (comprados por cuenta propia sin prescripción) y sustitutos de sal altos en K^+
En caso de diarrea o vómitos, los pacientes deberían suspender el ARM y contactar con el médico

RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Empeoramiento de la función renal/hiperpotasemia
- Véase «¿Cómo se utiliza?»
- Una preocupación importante es la hiperpotasemia (> 6 mmol/l)
- Por el contrario, valores normales-altos se desean en pacientes con insuficiencia cardíaca, especialmente si están consumiendo digoxina
- Es importante evitar otros fármacos que retengan K^+ (p. ej., diuréticos ahorradores de K^+ como la amilorida y el triamtereno) y fármacos nefrotóxicos (p. ej., AINE‡)

El uso concomitante de un aglutinante del K^+ (p. ej., patiromer [cap. 103] puede permitir continuar con un ARM en pacientes que desarrollen hiperpotasemia con un ARM)
Algunos sustitutos «bajos en sal» tienen alto contenido de K^+
Los hombres tratados con espironolactona pueden desarrollar molestias pectorales o ginecomastia (estos problemas son significativamente menos frecuentes con eplerenona)

†Es extremadamente importante atenerse a estas precauciones y dosis en vista de la reciente evidencia de hiperpotasemia grave con espironolactona en la práctica clínica habitual en Ontario.
‡Evitar fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a menos que sean esenciales.
AINE, antiinflamatorio no esteroideo; ARA, antagonista del receptor de la angiotensina; ARM, antagonista del receptor de mineralocorticoides; ECA, enzima conversora de la angiotensina; IRAN, inhibidor del receptor de la angiotensina/neprilisina; SGLT2, cotransportador de sodio-glucosa 2.
Modificado de McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, β-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:710-721.

ser deficientes en insulina (p. ej., como resultado de una pancreatitis previa). Los inhibidores del SGLT2 deben suspenderse temporalmente en situaciones que puedan desencadenar una cetoacidosis (es decir, una enfermedad que provoque una disminución de la ingesta de alimentos y líquidos o la interrupción o reducción de la dosis de insulina), incluida la cirugía electiva, para la que los inhibidores del SGLT2 deben suspenderse 3 días antes de la operación.

Tratamientos de segunda línea para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida

Existen varios fármacos secundarios para pacientes seleccionados con insuficiencia cardíaca (fig. 46-3).

Inhibidores del nódulo sinusal: ivabradina

Mecanismo de acción. La ivabradina es el primero de una nueva clase de fármacos desarrollados para inhibir el canal o la corriente mixta de sodio-potasio (también conocido como canal raro *[funny],* abreviado I_f o I_{kf}) en el nódulo sinoauricular y, al hacerlo, reducir la frecuencia cardíaca. La reducción de la frecuencia cardíaca es la única acción cardíaca conocida de la ivabradina, la cual tiene este efecto solo en pacientes en ritmo sinusal.

Beneficios clínicos. En pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática (clase II a IV de la NYHA), una fracción de eyección reducida (≤ 35%) y un ritmo sinusal con una frecuencia de 70 latidos/min o superior, la ivabradina mejora los síntomas y la fracción de eyección, y reduce el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (pero no la mortalidad) cuando se añade a un IECA (o un ARA o, presumiblemente, un IRAN), un β-bloqueante y un antagonista del receptor mineralocorticoide.[A19]

Uso práctico. La ivabradina debería considerarse en pacientes con síntomas persistentes (clase II a IV de la NYHA) a pesar del tratamiento con un diurético y otras terapias que modifiquen la enfermedad (p. ej., IECA [o ARA o IRAN], un β-bloqueante y un antagonista del receptor mineralocorticoide), y que se encuentren en ritmo sinusal con una frecuencia cardíaca de 70 latidos/min o más. La ivabradina no es un sustituto para un β-bloqueante y no es efectivo en la fibrilación auricular. El tratamiento debería iniciarse con 5 mg dos veces al día, incrementarse a 7,5 mg dos veces al día después de 14 días a menos que la frecuencia cardíaca sea 60 latidos/min o menos, y reducirse habitualmente a 2,5 mg dos veces al día si la frecuencia cardíaca es menor de 50 latidos/min. La bradicardia sintomática y las alteraciones visuales (fosfenos) no son frecuentes, pero requieren que se reduzca la dosis o se suspenda la ivabradina. La ivabradina también puede incrementar el riesgo de desarrollar fibrilación auricular, lo cual debe motivar su interrupción. La ivabradina no debe utilizarse en combinación con fármacos que prolonguen el intervalo QT (p. ej., amiodarona) y debe utilizarse cautelosamente con inhibidores (incluido el zumo de pomelo) o inductores del CYP3A4.

Estimulador de la guanilato ciclasa soluble: vericiguat

Mecanismo de acción. El vericiguat estimula la guanilato ciclasa soluble, convirtiendo así el trifosfato de guanosina en monofosfato de guanosina cíclico y aumentando los niveles de fosfocinasa G. Los niveles de fosfocinasa G provocan la relajación del músculo vascular y cardíaco. La estimulación de esta vía también puede prevenir la fibrosis patológica y la hipertrofia muscular, que contribuyen al remodelado vascular y cardíaco adverso.

Beneficios clínicos. En pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, una fracción de eyección reducida (< 45%) y un ingreso hospitalario reciente (o diurético intravenoso) por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, el vericiguat reduce el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (pero no la mortalidad) cuando se añade a un inhibidor de la ECA (o ARA o IRAN), un β-bloqueante y un antagonista de los receptores de mineralocorticoides.[A20]

Uso práctico. Se puede considerar el uso de vericiguat en pacientes que presenten síntomas persistentes (clase funcional II a IV) a pesar del tratamiento con un diurético y otras terapias modificadoras de la enfermedad (es decir, un IRAN [o inhibidor de la ECA o ARA], un β-bloqueante, un antagonista del receptor de mineralocorticoides y un inhibidor del SGLT2) tras una hospitalización por insuficiencia cardíaca o necesidad de diuréticos intravenosos ambulatorios. El tratamiento debe iniciarse con 2,5 mg por vía oral una vez al día con alimentos, y la dosis debe duplicarse aproximadamente cada 2 semanas según se tolere hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de 10 mg una vez al día. La hipotensión es el efecto secundario más frecuente. El vericiguat también aumenta el riesgo de anemia. No se recomienda el uso concomitante de vericiguat con un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 debido al potencial de hipotensión.

Digoxina

Mecanismo de acción. Los glucósidos digitálicos inhiben la bomba Na^+,K^+-ATPasa de la membrana celular, incrementando así el calcio intracelular y la

TABLA 46-6 ORIENTACIÓN PRÁCTICA SOBRE EL USO DE INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR DE SODIO-GLUCOSA 2 (SGLT2) EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA DEBIDA A DISFUNCIÓN SISTÓLICA VENTRICULAR IZQUIERDA

¿POR QUÉ?

El tratamiento con inhibidores del SGLT2 (dapagliflocina o empagliflocina) aumenta la supervivencia, reduce los ingresos hospitalarios y mejora la clase de síntomas/calidad de vida cuando se añade a la terapia estándar (diurético, un bloqueante de los receptores de angiotensina-inhibidor de la neprilisina [IRAN] o inhibidor de la ECA/ARA], un β-bloqueante y un ARM) en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática (clase II a IV de la NYHA). Los inhibidores del SGLT2 también ralentizan el ritmo de descenso de la filtración glomerular estimada a lo largo del tiempo

¿EN QUIÉNES Y CUÁNDO?

Indicaciones
- Potencialmente en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática (clases II a IV de la NYHA)
- Terapia de primera línea (junto con IRAN [o inhibidor de la ECA/ARA], β-bloqueante y ARM) en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática (clase II a IV de la NYHA) y una FEVI ≤ 40%

Contraindicaciones
- Cetoacidosis diabética previa
- Filtración glomerular estimada < 20 ml/min/1,73 m^2

Precaución/consultar a un especialista
- Disfunción renal significativa (filtración glomerular estimada < 30 ml/min/1,73 m^2)
- Hipoglucemia recurrente
- Tratamiento con insulina si hay hipoglucemia o si el control glucémico es «estricto» (es decir, hemoglobina glucosilada < 7%)
- Posible insuficiencia pancreática (p. ej., debida a una pancreatitis previa)
- Antecedentes de infección genital por hongos
- Posibilidad de que el consumo excesivo de alcohol y las dietas cetógenas bajas en hidratos de carbono aumenten el riesgo de cetoacidosis (o causen confusión diagnóstica)

Posibles interacciones farmacológicas de especial interés
- Terapia reductora de la glucosa, especialmente insulina o secretagogos de insulina (como las sulfonilureas), debido al pequeño riesgo de hipoglucemia si el control glucémico es «estricto» (es decir, hemoglobina glucosilada < 7%)

¿DÓNDE?

En la comunidad o en el hospital
Excepciones: véase «Precaución/consulta con un especialista»

¿QUÉ DOSIS ORAL?

	DOSIS INICIAL	DOSIS OBJETIVO
Dapagliflocina	10 mg 1 vez al día	10 mg 1 vez al día
Empagliflocina	10 mg 1 vez al día	10 mg 1 vez al día

¿CÓMO SE UTILIZA?

Comience con la dosis indicada anteriormente
Compruebe la función renal a las 4-8 semanas; antes si la filtración glomerular estimada basal es < 30 ml/min/1,73 m^2. No es necesario un seguimiento regular a menos que se trate de un descenso inicial de la función renal (poco frecuente)
Una enfermera especializada en insuficiencia cardíaca puede ayudar con la educación del paciente, el seguimiento (en persona o por teléfono) y el control bioquímico

CONSEJOS PARA EL PACIENTE

Explicar los beneficios esperados (v. «¿Por qué?»)
El tratamiento se administra para mejorar los síntomas, prevenir el empeoramiento de la insuficiencia que lleve a hospitalizaciones y aumentar la supervivencia
La mejoría sintomática se produce entre unas semanas y unos meses después de iniciar el tratamiento
Advierta del pequeño riesgo (5-10%) de infección cutánea genital por hongos, más frecuente en mujeres y en hombres no circuncidados. Probablemente, menos frecuente en personas sin diabetes. La higiene de la piel genital es importante
Advierta del pequeño riesgo (< 5%) de hipoglucemia solo en pacientes con diabetes de tipo 2 y probablemente solo en los tratados con insulina o secretagogos de insulina. Más probable en individuos con un control glucémico «estricto» (es decir, hemoglobina glucosilada < 7%)
Aconsejar la suspensión temporal del inhibidor del SGLT2 y/o la interrupción/reducción de la dosis de insulina en situaciones que puedan desencadenar una cetoacidosis diabética (p. ej., una enfermedad que provoque una disminución de la ingesta de alimentos y líquidos). Por ejemplo, suspenda los inhibidores del SGLT2 3 días antes de la operación. No se ha observado cetoacidosis en pacientes sin diabetes de tipo 2, y el mayor riesgo se da en pacientes tratados con insulina o secretagogos de insulina

RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

El problema más frecuente es la infección cutánea genital por hongos
- Normalmente puede tratarse con una crema antimicótica y no suele requerir la interrupción del tratamiento; la terapia antimicótica oral es una alternativa

La mayor preocupación es la cetoacidosis, que es rara, pero grave
- El diagnóstico puede retrasarse porque la glucosa en sangre puede no estar elevada (o estar muy elevada)
- Los síntomas y signos que deben suscitar preocupación son dolor abdominal, vómitos, confusión, aliento a «pera caída/afrutado»
- Otros problemas típicos (p. ej., falta de aliento, sed) no son útiles en pacientes con insuficiencia cardíaca
- Es frecuente cierto aumento de las cetonas con los inhibidores de SGLT2 (hasta 1 mmol/l)

ARA, antagonista del receptor de angiotensina; ARM, antagonista del receptor mineralocorticoide; ECA, enzima conversora de la angiotensina; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IRAN, inhibidor del receptor de angiotensina/neprilisina; SGLT2, cotransportador de sodio-glucosa 2.

contractilidad miocárdica. Además, se piensa que la digoxina aumenta la actividad nerviosa parasimpática y reduce la simpática, e inhibe la liberación de renina.

Beneficios clínicos. En el único ECCA de grandes dimensiones que examinó los efectos de iniciar (opuesto a retirar) digoxina, esta no redujo la mortalidad, pero sí redujo el riesgo de admisión hospitalaria por empeoramiento de insuficiencia cardíaca y mejoró la calidad de vida cuando se añadía a un diurético y un IECA. En los pacientes en ritmo sinusal, puede considerarse la adición de digoxina si la insuficiencia cardíaca sigue siendo sintomática a pesar del tratamiento estándar con un diurético y los principales fármacos modificadores de la enfermedad (es decir, un IRAN [o inhibidor de la ECA o ARA], un β-bloqueante, un antagonista del receptor mineralocorticoide y un inhibidor del SGLT2). Sin embargo, la digoxina no se ha estudiado suficientemente y puede que no sea tan segura como la ivabradina cuando se utiliza en conjunto con las terapias actuales. En pacientes con fibrilación auricular, la digoxina puede utilizarse en una etapa previa si un β-bloqueante fracasa en controlar la frecuencia ventricular durante el ejercicio (cap. 52). La digoxina también puede utilizarse para el control de la frecuencia ventricular cuando se está iniciando o ajustando el tratamiento con β-bloqueantes.

Si se requiere el efecto de la digoxina con carácter urgente, puede utilizarse una carga con 10-15 μg/kg de peso corporal magro, administrado en tres dosis repartidas cada 6 h. La dosis de mantenimiento debería ser un tercio de la dosis de carga. Deberían utilizarse dosis de mantenimiento menores (p. ej., un cuarto de la dosis de carga y no más de 62,5 μg/día) en pacientes ancianos y en pacientes con función renal reducida, así como en pacientes con baja masa corporal. Se recomienda el seguimiento de la concentración plasmática de digoxina debido a su estrecho margen terapéutico. Se alcanza un estado de estabilidad 7-10 días después del inicio del tratamiento; la muestra de sangre debería obtenerse al menos 6 h (e idealmente 8-24 h) después de la última dosis. El rango terapéutico recomendado en la actualidad es 0,5-1,0 ng/ml.

La digoxina puede causar anorexia, náuseas, arritmias, confusión y alteraciones visuales, especialmente si la concentración sérica está por encima de 2,0 ng/ml. La hipopotasemia incrementa la susceptibilidad a los efectos adversos. La dosis de digoxina debería reducirse en pacientes ancianos y en pacientes con disfunción renal. Ciertos fármacos incrementan la concentración plasmática de digoxina, incluida la amiodarona.

Hidralacina y dinitrato de isosorbida

Mecanismo de acción. La hidralacina es un poderoso vasodilatador arterial de acción directa. Su mecanismo de acción no se entiende completamente, aunque puede inhibir la producción enzimática de superóxido, el cual neutraliza el óxido nítrico y puede inducir tolerancia a nitratos. Los nitratos dilatan tanto venas como arterias, por lo que reducen la precarga y la poscarga por estimulación de la vía del óxido nítrico e incrementan el monofosfato de guanosina cíclico en el músculo liso vascular. Ningún fármaco por sí mismo ni otros vasodilatadores de acción directa han demostrado ser beneficiosos en la insuficiencia cardíaca.

Beneficios clínicos. La adición de hidralacina y dinitrato de isosorbida reduce la mortalidad, los ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca y los síntomas de insuficiencia cardíaca cuando se añade a los fármacos modificadores de la enfermedad estándar (es decir, un inhibidor de la ECA [o presumiblemente un ARA o IRAN, un β-bloqueante, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides y un inhibidor del SGLT2]) en pacientes de raza negra con síntomas de clase funcional III o IV y una fracción de eyección del 45% o inferior. La dosis es una combinación fija de 37,5 mg de hidralacina y 20 mg de dinitrato de isosorbida; si se tolera un comprimido, se administra un segundo 12 h más tarde. Después, el comprimido se administra tres veces al día durante 3-5 días, y, llegado este punto, la dosis se incrementa para alcanzar el objetivo de mantenimiento de dos comprimidos tres veces al día (p. ej., una dosis diaria de 225 mg de hidralacina y 120 mg de dinitrato de isosorbida). Es incierto si es efectivo añadir hidralacina/dinitrato de isosorbida a la terapia estándar en pacientes no afroamericanos.

Uso práctico. Aparte de para los pacientes de raza negra, la principal indicación de la hidralacina y el dinitrato de isosorbida es como sustituto en pacientes que no toleran un IRAN (o un inhibidor de la ECA o un ARA), principalmente por disfunción renal. Sin embargo, muchos pacientes que no toleran estos tres fármacos debido a la hipotensión tampoco toleran la hidralacina y el dinitrato de isosorbida. La hidralacina y el dinitrato de isosorbida también pueden utilizarse como tratamiento adicional en no afroamericanos que permanecen sintomáticos con otras terapias probadas. Los principales efectos adversos que limitan la dosis de hidralacina y dinitrato de isosorbida son cefalea y mareos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

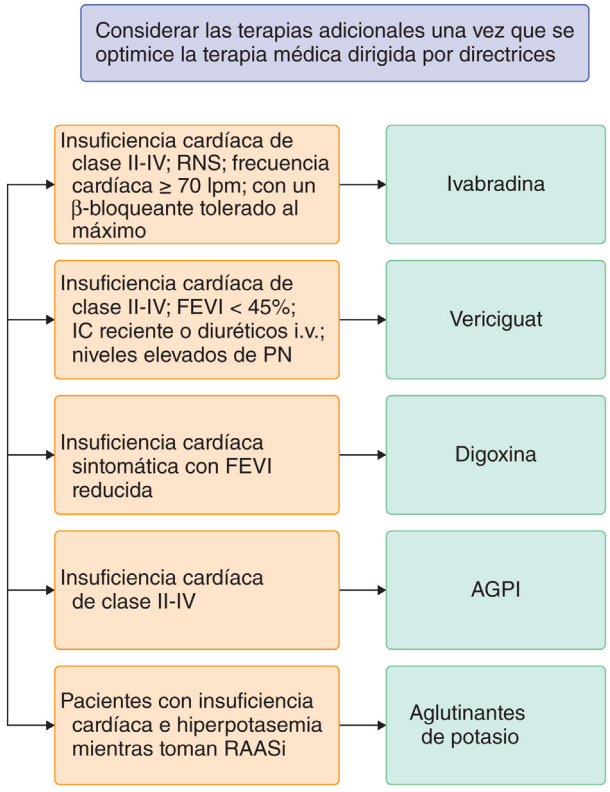

FIGURA 46-3. Tratamientos de segunda línea para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida. AGPI, ácidos grasos poliinsaturados; FC, frecuencia cardíaca; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; i.v., intravenoso; lpm, latidos por minuto; PN, péptido natriurético; RAASi, inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona; RNS, ritmo sinusal normal. (Traducido del inglés con autorización ©2022 American Heart Association, Inc. La American Heart Association no se responsabiliza de la fidelidad de la traducción.)

Un raro efecto adverso de dosis más altas de hidralacina, especialmente en acetiladores lentos, es un síndrome similar al lupus eritematoso sistémico (cap. 245).

Ácidos grasos poliinsaturados ω-3

En un ensayo, 1 g de AGPI n-3 (850-852 mg de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico como etilésteres en una proporción media de 1:1,2) por día llevó a una pequeña reducción en la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardíaca. Aunque este fármaco puede tener efectos beneficiosos antiinflamatorios y antiarrítmicos, su papel actual en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca es incierto, especialmente debido a que los ensayos en supervivientes de infarto agudo de miocardio no han mostrado beneficio (cap. 58).

Otros fármacos

El activador selectivo de la miosina cardíaca omecamtiv mecarbil ha mostrado efectos inconsistentes y no está aprobado por la Food and Drug Administration de EE. UU. para tratar la insuficiencia cardíaca. Se han evaluado otros tratamientos en ensayos aleatorizados y han mostrado un efecto neutral (p. ej., amlodipino) o incierto (p. ej., bosentán y etanercept) en la mortalidad y la morbilidad o el incremento de la mortalidad (p. ej., dronedarona, milrinona, flosequinán, vesnarinona y moxonidina). El inhibidor directo de renina aliskirén es inferior a un IECA y no se recomienda como alternativa a un IECA (o ARA o IRAN) en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida. El papel potencial de la terapia con células madre cardíacas sigue siendo incierto.[12]

Otros problemas farmacológicos

Algunas terapias probabas de valor para patologías cardiovasculares que subyacen o están asociadas con insuficiencia cardíaca poseen un beneficio incierto (tratamiento antiagregante; cap. 70) o no mejoran los resultados (estatinas; cap. 190) en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática persistente. Los nuevos anticoagulantes orales directos o la warfarina están indicados en pacientes con fibrilación auricular para reducir el riesgo de tromboembolia, a menos que los pacientes presenten contraindicaciones para su uso (cap. 52). Los anticoagulantes también pueden utilizarse en pacientes con evidencia de trombo intracardíaco (p. ej., detectado durante una valoración ecocardiográfica) o tromboembolia sistémica, pero, de lo contrario, no están indicados en pacientes que no se encuentren en fibrilación auricular.[A21] Las múltiples interacciones de la warfarina con otros fármacos, incluidas algunas estatinas y la amiodarona (cap. 70), siempre deben tenerse en consideración. La heparina profiláctica (cap. 70) para trombosis venosa profunda está indicada cuando pacientes con insuficiencia cardíaca se encuentran postrados en cama, como

TABLA 46-7 ALGUNAS CAUSAS PRECIPITANTES FRECUENTES DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

Isquemia o infarto de miocardio
Fibrilación auricular u otras taquicardias supraventriculares
Hipertensión no controlada
Enfermedad valvular
Taquicardia ventricular
Embolia pulmonar embolia
Enfermedad pericárdica
Sepsis
Anemia
Mala adherencia dietética o médica
Efectos adversos de los medicamentos
Hipertiroidismo o hipotiroidismo
Desconocido/inexplicado*

*Frecuentemente, no se identifica un claro precipitante.
Adaptado de Kimmelstiel CD, DeNofrio D, Konstam MA. Heart failure. In: Wachter RM, Goldman L, Hollander H, eds. *Hospital Medicine,* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:360.

es durante un ingreso hospitalario. Se aconseja la vacunación contra la gripe, la infección[A22] neumocócica y el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2) (cap. 15) en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca, porque estas infecciones pueden provocar un deterioro clínico grave.

Insuficiencia cardíaca refractaria y edema pulmonar

Entre los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca aguda se incluye a los que desarrollan insuficiencia cardíaca *de novo* como consecuencia de otro evento cardíaco, habitualmente infarto de miocardio,[13] y a los que se presentan por primera vez con descompensación de una disfunción cardíaca previamente asintomática y frecuentemente no conocida (pacientes con preinsuficiencia cardíaca [estadio B], una transición con importantes implicaciones pronósticas). Sin embargo, debido a las frecuentes recurrencias, la mayoría de los episodios de descompensación ocurren en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica establecida que ha empeorado como resultado de la inevitable progresión natural del síndrome, con un acontecimiento cardíaco (p. ej., arritmia) o no cardíaco (p. ej., neumonía) intercurrente, o como una consecuencia de una razón evitable, como falta de adherencia al tratamiento o utilización de un fármaco que pueda alterar la función renal. Aunque no siempre se consiga identificarlo, es un aspecto importante del plan terapéutico buscar un precipitante reversible (tabla 46-7). Muchos pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada experimentan un empeoramiento durante un período de días o semanas antes de acudir al médico, período durante el cual puede detectarse un aumento de la presión arterial pulmonar mediante un sensor de presión implantable.

La mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada requieren ser ingresados en el hospital, especialmente en presencia de edema pulmonar. En contraste con el escenario ambulatorio, generalmente no hay información disponible de los ECCA para una guía terapéutica efectiva del empeoramiento de la insuficiencia cardíaca crónica o de la insuficiencia cardíaca aguda de reciente comienzo.[14] Los objetivos principales del abordaje de este grupo heterogéneo de pacientes son alivio de los síntomas, de los cuales el más importante es la disnea extrema, y mantener o restaurar la perfusión vital de los órganos. Es importante destacar que utilizar el período de ingreso agudo como una oportunidad para iniciar una terapia basada en la evidencia y ajustarla rápidamente tras el alta supone una reducción significativa del riesgo de reingreso y muerte.[A23]

La administración precoz de un bolo o infusión intravenosa de un diurético de asa y, en pacientes hipoxémicos, oxígeno, son los tratamientos claves de primera línea. Un pequeño ECCA sugirió que altas dosis de diurético (más de 2,5 veces la dosis oral previa) dio lugar a un mayor alivio de los síntomas de disnea y congestión comparado con dosis bajas de diuréticos (misma dosis intravenosa a la oral previa), aunque a expensas de una mayor, aunque transitoria, disfunción renal. La torasemida y la furosemida son igualmente eficaces.[A24] Una infusión continua de furosemida puede aumentar la diuresis en comparación con los bolos intermitentes, pero no se ha demostrado que reduzca la mortalidad. También puede utilizarse con precaución un opiáceo intravenoso en pacientes seleccionados para aliviar la ansiedad y la angustia, pero con el riesgo de reducir el impulso ventilatorio.

La ventilación no invasiva utilizando una mascarilla para aportar ventilación con presión positiva reduce el distrés respiratorio y las alteraciones metabólicas más rápido que la terapia estándar con oxígeno, pero no ha reducido la mortalidad a corto plazo. La infusión intravenosa de un nitrato (p. ej., infusión intravenosa continua de 20-200 µg/mm de nitroglicerina, ajustada de acuerdo con la respuesta sintomática y mediciones hemodinámicas, en particular, la presión arterial) puede también ser valiosa en pacientes con hipertensión e isquemia miocárdica (fig. 46-4).

La nesiritida intravenosa puede reducir la presión capilar pulmonar de enclavamiento más rápidamente que la nitroglicerina intravenosa, pero tiene un efecto mínimo sobre la disnea y no mejora otros resultados clínicos, y la terapia ventilatoria intensiva temprana no es mejor que los cuidados habituales. En pacientes con insuficiencia cardíaca y sobrecarga de volumen que no responde

a diuréticos, la ultrafiltración es una opción en centros especializados, si bien no fue mejor que el tratamiento farmacológico intensificado en un ensayo reciente.

En pacientes con hipotensión u otra evidencia de hipoperfusión de órganos deberían considerarse un fármaco inótropo, como la dobutamina (infusión intravenosa continua de 2,5-25 µg/kg/min, ajustado de acuerdo con la respuesta hemodinámica y la frecuencia cardíaca y con la inducción de arritmias o la isquemia miocárdica) o un inhibidor de la fosfodiesterasa (p. ej., milrinona), aunque ningún tratamiento jamás ha demostrado reducir la mortalidad intrahospitalaria. En algunos países, el sensibilizador de calcio levosimendán también está disponible para su uso en estos pacientes. En general, los fármacos inótropos potentes deberían utilizarse en un contexto de monitorización cardíaca en la menor dosis clínicamente efectiva y durante la menor duración posible (cap. 93). Aunque la dopamina en dosis baja (infusión intravenosa de 2,5 µg/kg/mm) se administra habitualmente en un intento de mejorar la diuresis y la función renal, dichos beneficios no han sido confirmados en ECCA.

Dispositivos y cirugía

En pacientes críticos (cap. 93) también puede considerarse la asistencia circulatoria mecánica percutánea temporal guiada por mediciones hemodinámicas invasivas. El objetivo del tratamiento es dar soporte a la circulación del paciente y la función de órganos vitales hasta que el corazón del paciente se recupere o hasta que se pueda realizar un procedimiento quirúrgico definitivo (p. ej., intervención coronaria percutánea, implante de un dispositivo de asistencia ventricular o trasplante cardíaco).

Desfibriladores automáticos implantables

Alrededor de la mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca mueren súbitamente, principalmente como resultado de una arritmia ventricular. El riesgo relativo para muerte súbita, en contraste con el de muerte por progresión de la insuficiencia cardíaca, es mayor en pacientes con síntomas leves. En pacientes con insuficiencia cardíaca más avanzada, las muertes por un fracaso de bomba progresivo son relativamente más frecuentes. Los fármacos antiarrítmicos no mejoran la supervivencia en la insuficiencia cardíaca. Los DAI (cap. 54), sin embargo, reducen el riesgo de muerte en pacientes seleccionados después de un infarto miocárdico (cap. 58) y, en un ECCA de grandes dimensiones, mejoraron la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca de clases II a III y disfunción sistólica que por lo demás eran tratados con lo que se consideraba tratamiento médico óptimo en aquel entonces. Recientemente, sin embargo,

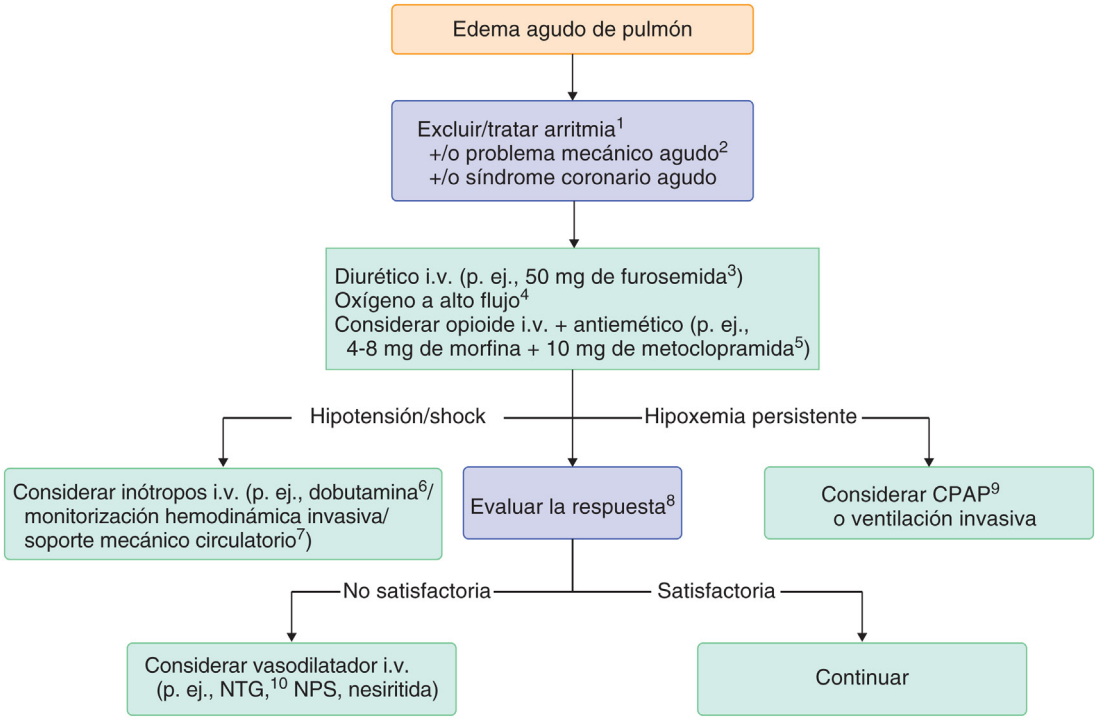

[1] Arritmia ocasional (p. ej., taquicardia ventricular). Puede ser difícil de determinar si una fibrilación auricular puede ser el desencadenante de un edema agudo de pulmón o si es secundaria a él. Un ECG es una herramienta diagnóstica esencial.

[2] Los problemas mecánicos agudos incluyen la rotura ventricular septal o la rotura de los músculos papilares de la válvula mitral. Se deben considerar el soporte mecánico (p. ej., con balón de contrapulsación intraaórtico) y la cirugía urgente. Se debe hacer un ecocardiograma tan pronto como sea posible, especialmente en pacientes sin diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca/otra cardiopatía relevante (p. ej., infarto de miocardio previo o valvulopatía).

[3] Las dosis de diuréticos dependen del uso previo de los mismos y la función renal –una dosis baja puede ser suficiente si la función renal está conservada o si no se han usado diuréticos antes–.

[4] El oxígeno causa un aumento de la resistencia vascular pulmonar y una reducción de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, y se debe administrar solo en pacientes con hipoxemia.

[5] Se debe considerar si el paciente está agitado/inquieto/con dolor; puede causar depresión respiratoria y las dosis deben reducirse en los muy ancianos.

[6] La infusión intravenosa de dobutamina debe comenzarse con dosis de 2,5 µg/kg/min, doblándola cada 15 min de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad (la titulación de dosis está limitada generalmente por una taquicardia excesiva, arritmias o isquemia). Dosis superiores a 20 µg/kg/min no suelen ser necesarias.

[7] Por ejemplo, un balón de contrapulsacion intraaórtico.

[8] La mejoría de los síntomas y de la perfusión periférica, así como de la diuresis adecuada del paciente, se debe monitorizar estrechamente, y la respuesta suele apreciarse en los primeros 30 min. El sondaje vesical puede ser de ayuda para monitorizar la diuresis.

[9] Una presión continua positiva de la vía respiratoria es valiosa en el edema pulmonar grave, especialmente si se asocia a hipoxemia. La intubación endotraqueal y la ventilación mecánica invasiva deberían considerarse en pacientes con hipoxemia persistente y fatiga extrema de la mecánica ventilatoria.

[10] Si la presión arterial sistólica es adecuada (> 100 mmHg), se debe considerar la infusión intravenosa de nitroglicerina (NTG). La dosis de inicio es de 10 µg/min y se dobla cada 10 min de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad (generalmente la titulación con dosis más altas está limitada por la hipotensión). Una dosis mayor de 100 µg/min suele ser inusual.

FIGURA 46-4. Abordaje del paciente con edema pulmonar agudo. i.v., intravenoso; NTG, nitroglicerina; SNP, nitroprusiato de sodio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

un ECCA de grandes dimensiones con seguimiento más extenso no halló reducción en mortalidad por todas las causas cuando se añadía DAI a la excelente terapia farmacológica contemporánea y la terapia con dispositivos en pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca no isquémica.[A25] En la actualidad, además de su papel en pacientes con una etiología isquémica, el balance de las pruebas también favorece el uso de un DAI en pacientes que tienen una insuficiencia cardíaca no isquémica,[A26] una comorbilidad limitada (es decir, un riesgo bajo de muerte no cardiovascular), una supervivencia prevista de al menos 1 año y una fracción de eyección ventricular izquierda que se mantenga en el 35% o menos a pesar de al menos 3 meses de tratamiento con terapia modificadora de la enfermedad (es decir, un IRAN [o inhibidor de la ECA o ARA], un β-bloqueante, un antagonista del receptor mineralocorticoide y un inhibidor del SGLT2).

Tratamiento de resincronización cardíaca

Alrededor del 30% de los pacientes con insuficiencia cardíaca y una fracción de eyección reducida presentan una prolongación sustancial en la duración del QRS en el electrocardiograma de superficie, lo cual constituye un marcador de activación eléctrica anormal del ventrículo izquierdo y causa contracción disincrónica, vaciado ventricular menos eficiente y, habitualmente, insuficiencia mitral. El acoplamiento auriculoventricular también puede ser anormal, como se ve reflejado por un intervalo PR prolongado, así como la sincronía interventricular. La terapia de resincronización cardíaca (TRC) con estimulación auriculobiventricular o multipunto optimiza la sincronización de la contracción cardíaca. En pacientes sintomáticos (clases II a IV de la NYHA) que se encuentran en ritmo sinusal, presentan marcada disfunción sistólica (fracción de eyección ventricular izquierda ≤ 35%) y un QRS ancho, añadir TRC al tratamiento médico óptimo y un DAI mejora la función de bomba, reduce la insuficiencia mitral, alivia los síntomas y prolonga significativamente la capacidad de ejercicio. La TRC también reduce sustancialmente el riesgo de muerte e ingresos hospitalarios por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en dichos pacientes.[15] Muchas otras mediciones de resultados, incluida la calidad de vida, también mejoran. Se desconoce si la TRC es beneficiosa en pacientes con fibrilación auricular o con QRS ancho sin bloqueo de rama izquierda (BRI) completo. Todos los pacientes en ritmo sinusal con síntomas persistentes (clase II a IV de la NYHA) y una fracción de eyección del 35% o inferior a pesar de una terapia médica modificadora de la enfermedad óptima (IRAN [o inhibidor de la ECA o ARA], β-bloqueante, antagonista del receptor mineralocorticoide y un inhibidor del SGLT2) deben ser considerados para TRC si tienen una duración del QRS de 130 ms o superior, especialmente si tienen morfología de BRI, y el mayor beneficio se observa en pacientes con una duración del QRS de 150 ms o superior. Por el contrario, los pacientes con una duración del QRS inferior a 130 ms pueden verse perjudicados por la TRC. El valor de los nuevos modos de estimulación, como la estimulación de la rama izquierda del haz o[A27] del haz de His,[A28] también se está explorando en la insuficiencia cardíaca.

Cirugía

Con la excepción del trasplante cardíaco y los dispositivos de asistencia ventricular, no existen criterios de aceptación general para la intervención quirúrgica. El uso de procedimientos quirúrgicos es variable entre los centros y depende en gran medida de la experiencia y la pericia locales. Se requieren habitualmente expertos en imágenes y valoraciones hemodinámicas y funcionales detalladas cuando cualquier paciente con insuficiencia cardíaca se considera para cirugía, y es esencial una estrecha coordinación entre los expertos en estas áreas. La experiencia colectiva de los centros quirúrgicos se utiliza a menudo para tomar decisiones muy individualizadas sobre si se debe operar y qué procedimientos se intentarán. Los tratamientos quirúrgicos «establecidos» para los pacientes con insuficiencia cardíaca incluyen el *bypass* aortocoronario, la cirugía, las intervenciones quirúrgicas o percutáneas para la estenosis de la válvula aórtica y la incompetencia de la válvula mitral (cap. 60), la implantación de dispositivos de asistencia ventricular[16] y el trasplante cardíaco.

Intervención coronaria percutánea o cirugía de revascularización miocárdica (*bypass*). Una intervención coronaria percutánea o una cirugía de revascularización miocárdica *(bypass)* (cap. 59), según corresponda, están indicadas para mejorar la angina. La extensión de la isquemia y la viabilidad miocárdica residual pueden determinarse con evaluaciones no invasivas, como ecocardiografía con dobutamina (cap. 43), resonancia magnética cardíaca (cap. 44) y tomografía por emisión de positrones (cap. 44), en pacientes con deterioro de la fracción de eyección ventricular izquierda. El injerto de derivación aortocoronaria reduce el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización cardiovascular (incluida la hospitalización por insuficiencia cardíaca) en pacientes con miocardiopatía isquémica, una fracción de eyección del 35% o inferior y enfermedad arterial coronaria susceptible de injerto de derivación aortocoronaria.[A29] El beneficio neto no es evidente hasta aproximadamente 2 años después de la aleatorización debido a la mortalidad perioperatoria relacionada con la cirugía. Por lo tanto, se recomienda cirugía de revascularización miocárdica *(bypass)* en dichos pacientes que, por lo demás, son aptos para cirugía y tienen una expectativa de vida anticipada de 2 años o más. No se ha demostrado que la revascularización coronaria percutánea tenga beneficios similares en esta situación.[A30]

Trasplante cardíaco. El trasplante cardíaco sigue siendo la intervención quirúrgica más aceptada (tabla 46-8) en la insuficiencia cardíaca terminal.[17] Los criterios de selección habitualmente se enfocan en pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria, es decir, los que tienen síntomas graves y limitaciones funcionales (consumo pico de oxígeno menor de 12 ml/kg por minuto), así como un curso y pronóstico particularmente preocupante atribuido a su enfermedad cardíaca. Estos pacientes habitualmente son dependientes de fármacos inótropos intravenosos y soporte mecánico.

En EE. UU. se realizan más de 3.800 trasplantes de corazón al año. La principal limitación es la escasez de órganos de donantes, aunque la creciente aceptación de la donación de corazón tras la muerte circulatoria ha contribuido a aliviar este problema. El xenotrasplante cardíaco es experimental, pero constituye una vía adicional potencialmente prometedora para hacer frente a esta escasez.[18] Entre los criterios absolutos y relativos de exclusión para trasplante cardíaco (tabla 46-9) se incluyen edad avanzada, comorbilidades graves y resistencia vascular pulmonar no reversible de más de 6 unidades Wood.

Para diagnosticar rechazo del aloinjerto, el cual puede ser mediado por anticuerpo o por célula, habitualmente se realizan biopsias endomiocárdicas transyugulares semanalmente durante 1 mes, cada 2 semanas durante 2 meses, y después cada 1-2 meses durante el primer año. En pacientes asintomáticos con bajas dosis de corticoesteroides, un perfil de expresión genética de sangre periférica[19] puede aportar resultados clínicos equivalentes con menor cantidad de biopsias.[A31] El rechazo celular habitualmente se trata fácilmente con corticoesteroides en altas dosis, pero el rechazo humoral puede requerir inmunosupresión más agresiva (cap. 38).

TABLA 46-8 INDICACIONES PARA EL TRASPLANTE DE CORAZÓN

Indicaciones para la derivación de pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca crónica

1. Pacientes que presentan síntomas limitantes al esfuerzo a pesar de una terapia médica óptima
2. Pacientes que requieren ingresos hospitalarios frecuentes (dos o más en 12 meses) a pesar de una terapia y adherencia adecuadas
3. Deterioro de la función renal o incapacidad para eliminar la congestión sin afectar negativamente a la función renal
4. Necesidad de disminuir la dosis o interrumpir la medicación beneficiosa para el pronóstico debido a síntomas (a menudo hipotensión) o efectos secundarios como la disfunción renal
5. Empeoramiento de la función ventricular derecha o aumento de la presión arterial pulmonar
6. Niveles de péptido natriurético elevados o en aumento a pesar de una terapia óptima
7. Episodios frecuentes de arritmias ventriculares a pesar de un tratamiento farmacológico y electrofisiológico óptimo
8. Anemia, pérdida de peso, hiponatremia o disfunción hepática atribuible a la insuficiencia cardíaca

Indicaciones para una derivación hospitalaria urgente

1. Incapacidad para desconectar la terapia inótropa intravenosa
2. Necesidad de soporte circulatorio mecánico percutáneo para tratar a un paciente en shock cardiógeno
3. Asistencia ventilatoria con uso de presión positiva en las vías respiratorias para el edema pulmonar intratable
4. Arritmias ventriculares refractarias

Tomado de Bhagra SK, Pettit S, Parameshwar J. Cardiac transplantation: indications, eligibility and current outcomes. *Heart*. 2019;105:252-260.

TABLA 46-9 CONTRAINDICACIONES PARA EL TRASPLANTE CARDÍACO

1. Infección activa (los pacientes con infección viral crónica como la hepatitis B, la hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana pueden considerarse si los títulos virales son indetectables en el tratamiento o tras el tratamiento sin evidencia de daños en otros órganos)
2. Enfermedad vascular cerebral o periférica sintomática
3. Diabetes mellitus con daños en los órganos terminales (p. ej., nefropatía, neuropatía, retinopatía proliferativa). La diabetes mal controlada con hemoglobina glucosilada persistente > 7,5% o 58 mmol/ml es una contraindicación relativa
4. Neoplasia actual o reciente: el riesgo de recidiva debe comentarse con el oncólogo
5. Enfermedad pulmonar grave: VEM_1 y CVF < 50% predicho o evidencia de enfermedad pulmonar parenquimatosa
6. Disfunción renal irreversible con filtración glomerular estimada < 30 ml/min/1,73 m^2
7. Disfunción hepática irreversible (p. ej., cirrosis)
8. Tromboembolia pulmonar reciente (generalmente, en los últimos 3 meses)
9. Hipertensión pulmonar con presión sistólica de la arteria pulmonar > 60 mmHg, gradiente transpulmonar ≥ 15 mmHg y/o resistencia vascular pulmonar > 5 unidades Wood. Si es irreversible tanto con manipulación farmacológica como con descarga mecánica del ventrículo izquierdo, es una contraindicación absoluta para el trasplante cardíaco aislado
10. Factores psicosociales, como antecedentes de incumplimiento de la medicación, apoyo social inadecuado, trastorno por consumo de fármacos o alcohol actual o reciente, fumador actual
11. Obesidad (índice de masa corporal > 35 kg/m^2 o peso > 140% del peso corporal ideal)
12. Otra enfermedad multisistémica con escasa supervivencia a largo plazo

CVF, capacidad vital forzada; VEM_1, volumen espiratorio máximo en el primer segundo.
Tomado de Bhagra SK, Pettit S, Parameshwar J. Cardiac transplantation: indication, eligibility and current outcomes. *Heart*. 2019;105:252-260.

Otra forma de rechazo crónico es la vasculopatía del injerto, la cual ocurre a una tasa anual del 5-10%. Los pacientes son más propensos a presentar fatiga, infarto de miocardio, arritmia ventricular o muerte súbita que angina de esfuerzo. La selección de los pacientes se realiza cada año, normalmente con una angiografía coronaria, una ecocardiografía de estrés o una tomografía por emisión de positrones. El tratamiento hace hincapié en las dosis altas de estatinas (v. tabla 190-2) y los inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimús o everolimús), pero puede ser necesario repetir el trasplante.

La tasa de supervivencia después de un trasplante cardíaco en la actualidad es alrededor del 85-90% a 1 año, del 70-75% a 5 años y del 20% a 20 años. La vasculopatía del injerto y malignidades dan cuenta de alrededor de un tercio de las muertes entre los pacientes que sobreviven 10 años o más.

Soporte circulatorio mecánico. Dada la escasez de donantes de órganos, el soporte circulatorio mecánico duradero utilizando un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI) (o biventricular) puede utilizarse como «puente al trasplante» o, en algunos centros, como alternativa permanente y definitiva al trasplante («terapia de destino»).[20] El soporte circulatorio mecánico también puede utilizarse como «puente hasta la candidatura» (p. ej., para tratar de mejorar el estado clínico del paciente lo suficiente como para volverlo elegible para trasplante). Un dispositivo de flujo continuo axial puede aportar un 65% de supervivencia a 2 años libre de repetir una cirugía de dispositivo o de ictus invalidante. Una nueva bomba ventricular de flujo centrífugo levitada magnéticamente puede proporcionar mejores resultados a corto plazo y a los 2 años que la bomba de flujo axial.[A32]

Debido a que no todos los hospitales pueden o se debe esperar que ofrezcan todos estos tipos de niveles de soporte para pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, existe un reconocimiento general de que tales servicios deberían concentrarse en un número limitado de centros terciarios. Los centros que implantan estos dispositivos emplean criterios como síntomas graves persistentes (> 2 meses) a pesar del tratamiento farmacológico óptimo y terapia con dispositivo y otras características que sitúan a los pacientes en alto riesgo de muerte (p. ej., fracción de eyección ventricular izquierda < 25%, tres o más hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en los 12 meses previos, consumo pico de oxígeno < 12 ml/kg/min, dependencia de terapia inótropa intravenosa, disfunción progresiva de órgano blanco y deterioro de la función ventricular derecha) para decidir quién debe considerarse para soporte circulatorio mecánico.

Organización de la atención y monitorización remota

Múltiples estudios han demostrado que la atención organizada, guiada por enfermería y multidisciplinar puede mejorar los resultados en pacientes con insuficiencia cardíaca, particularmente al reducir la recurrencia de hospitalizaciones. Por lo tanto, se recomienda que todos los pacientes con insuficiencia cardíaca se apunten a un programa de tratamiento de la enfermedad. El abordaje más exitoso para el tratamiento de la enfermedad parece incluir educación de los pacientes, sus familias y cuidadores sobre la insuficiencia cardíaca y su tratamiento (incluida la dosificación flexible de diuréticos y reforzando la importancia de la adherencia), reconocer (y actuar sobre) signos precoces de deterioro (disnea, ganancia súbita de peso, edema) y optimizar los tratamientos farmacológicos probados. Tanto los enfoques basados en el hogar como en la consulta son eficaces. Incluso el seguimiento telefónico es valioso. Nuevas tecnologías que permiten la telemonitorización no invasiva de mediciones fisiológicas desde el domicilio (p. ej., frecuencia cardíaca y ritmo, presión arterial, temperatura, frecuencia respiratoria, peso y contenido de agua corporal estimado) y dispositivos implantados, los cuales colectan datos similares y pueden ser interrogados remotamente, también están evaluándose como asistencia para la monitorización y el tratamiento, pero los ensayos hasta ahora no han arrojado resultados consistentes. Una alerta integrada en la historia clínica electrónica puede proporcionar a los pacientes ambulatorios recomendaciones personalizadas para aumentar el uso de las terapias médicas pautadas.[A33] A pesar de la utilidad del péptido natriurético cerebral (BNP) en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca y como una medida pronóstica, no ha demostrado en ensayos aleatorizados que el tratamiento guiado por valores de BNP sea sistemáticamente mejor que el tratamiento habitual, la atención basada en la evidencia.[A34] Por el contrario, el tratamiento basado en los datos hemodinámicos transmitidos por un sensor implantable de presión arterial pulmonar puede reducir las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en un período de 6 a 12 meses.[A35]

Educación

La educación del paciente, la familia y los cuidadores es valiosa (tabla 46-10). La autodetección de signos y síntomas precoces de deterioro permite una intervención precoz. El asesoramiento sobre el uso apropiado de las terapias, con énfasis en la adherencia, es fundamental.

Existe material útil orientado al paciente en varias fuentes fiables: la Heart Failure Society of America (https://hfsa.org/patient-hub/heart-failure-facts-information), la American Heart Association (http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/Heart-Failure_UCM_002019_SubHomePage.jsp), el National Heart, Lung and Blood Institute (http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/Hf/HF_WhatIs.html), la Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (https://www.heartfailurematters.org/) y otras organizaciones.

Asesoramiento sobre el uso de medicación

Cuando corresponda, se debe enseñar al paciente cómo ajustar la dosis de diuréticos dentro de los límites individualizados. La dosis debe incrementarse (o añadir un diurético suplementario) si existe evidencia de retención de líquidos (síntomas de congestión) y disminuirse si existe evidencia de hipovolemia (p. ej., incremento de la sed asociado con pérdida de peso o mareos posturales, especialmente durante estaciones calurosas o una enfermedad que cause disminución de la ingesta de líquidos o pérdida de sodio y agua). Si la hipovolemia es más marcada, las dosis de otras medicaciones también deberán reducirse.

Los efectos esperados, beneficiales y adversos, de otros fármacos también deben explicarse detalladamente (p. ej., posible asociación de tos con los IECA). Es de utilidad informar a los pacientes de que la mejoría con muchos fármacos es gradual y puede volverse completamente aparente solo después de varias semanas o incluso meses de tratamiento. También es importante explicar la necesidad de subir la dosis de un IRAN (o inhibidor de la ECA o ARA), un β-bloqueante, un antagonista del receptor mineralocorticoide y un inhibidor del SGLT2 hasta el nivel objetivo basado en la evidencia, un objetivo que de nuevo puede requerir semanas o incluso meses para conseguirse. Se debe aconsejar a los pacientes no consumir AINE sin consultar previamente y ser cuidadosos respecto al uso de preparados herbales u otros no patentados (cap. 30).

Cumplimiento terapéutico

La educación y el asesoramiento del paciente, el cuidador y la familia promueven el cumplimiento, el cual se asocia con mejores resultados. El cumplimiento terapéutico también puede conseguirse con visitas domiciliares, programas de seguimiento especializado y ayudas farmacéuticas, como cajas con dosis asignadas (de organización de píldoras).

Modificación del estilo de vida

Ejercicio

El ejercicio aeróbico a medida, estructurado y supervisado es seguro, y mejora la capacidad funcional y la calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardíaca.[A36] Una apropiada prescripción de ejercicio también puede reducir las hospitalizaciones y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca. De estar disponible, se recomiendan la actividad física o el entrenamiento habitual a todos los pacientes con insuficiencia cardíaca que sean capaces de participar.

TABLA 46-10 TEMAS QUE DEBEN TRATARSE CON UN PACIENTE CON INSUFICIENCIA CARDÍACA Y CON SU FAMILIA Y CUIDADORES

CONSEJOS GENERALES
Explicar qué es la insuficiencia cardíaca y por qué ocurren los síntomas
Causas de insuficiencia cardíaca
Cómo reconocer los síntomas
Qué hacer si aparecen los síntomas
Pesarse (para identificar la retención de líquidos)
RAZÓN FUNDAMENTAL DE LOS TRATAMIENTOS
Importancia de cumplir con los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos (p. ej., la dieta)
Consejos sobre el tabaco
Pronóstico
ASESORAMIENTO SOBRE FÁRMACOS
Justificación (es decir, beneficios de cada fármaco)
Dosis y momento de administración
Posibles efectos adversos (y qué medidas tomar, en su caso)
Qué hacer en caso de omitir una dosis o de saltársela
Autocontrol (p. ej., dosificación flexible de diuréticos)
REPOSO Y EJERCICIO
Descanso
Ejercicio y actividades relacionadas con el trabajo
Actividad física diaria
Actividad sexual
Rehabilitación
ASPECTOS PSICOSOCIALES
Depresión
Función cognitiva
Apoyo social
VACUNACIONES E INMUNIZACIONES
Gripe
Neumocócica
OTRAS
Viajar
Conducir
Hábitos alimentarios y sociales
Control de la ingesta de sodio cuando sea necesario (p. ej., algunos pacientes con insuficiencia cardíaca grave)
Evitar líquidos en exceso en la insuficiencia cardíaca grave
Evitar la ingesta excesiva de alcohol y sustancias ilícitas

Modificado de McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33:1787-1847.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Dieta, nutrición y alcohol

La mayoría de las directrices abogan por evitar los alimentos con un contenido relativamente alto de sal en la creencia de que hacerlo puede reducir la necesidad de terapia diurética, aunque los beneficios de una restricción severa de sodio a menos de 1 g de sodio al día no están demostrados.[A37] Esta recomendación se basa en la experiencia clínica, la cual sugiere que la ingesta excesiva de sodio puede ser un precipitante de descompensación clínica. Algunos sustitutos de sal presentan alto contenido de potasio, lo cual puede llevar a hiperpotasemia.

La restricción en la ingesta de líquidos está indicada solo durante episodios de descompensación asociados con edema periférico o hiponatremia. En estas situaciones, la ingesta diaria debería restringirse a 1,5-2,0 l para ayudar a facilitar la reducción del volumen de líquido extracelular y para evitar la hiponatremia.

La reducción del peso excesivo reducirá el trabajo del corazón y puede disminuir la presión arterial (cap. 64). Por el contrario, la malnutrición es frecuente en la insuficiencia cardíaca grave, y el desarrollo de caquexia cardíaca es un signo ominoso. La reducción en la ingesta de comida en ocasiones está causada por náuseas (p. ej., relacionado con el uso de digoxina o por congestión hepatoesplénica) o hinchazón abdominal (p. ej., debida a ascitis). En estos casos, comidas pequeñas y frecuentes, y líquidos ricos en proteínas y calorías pueden ser de utilidad. En la insuficiencia cardíaca grave descompensada, alimentarse e inclinarse hacia delante puede ser dificultoso debido a la disnea –también llamada «bendopnea»–.

Se piensa que la ingesta moderada de alcohol no es dañina en la insuficiencia cardíaca, aunque la ingesta excesiva puede causar miocardiopatía y arritmias auriculares en individuos susceptibles. En pacientes con sospecha de miocardiopatía alcohólica, la abstinencia etílica puede mejorar la función cardíaca.

Tabaquismo

Fumar tabaco causa vasoconstricción periférica, lo cual es perjudicial en la insuficiencia cardíaca. Se piensa que la terapia de reemplazo de nicotina (cap. 363) es segura en la insuficiencia cardíaca. La seguridad del bupropión en la insuficiencia cardíaca es incierta, especialmente debido a que se conoce que incrementa la presión arterial, y la vareniclina puede incrementar el riesgo cardiovascular.

Actividad sexual

No es necesario restringir la actividad sexual en pacientes con insuficiencia cardíaca compensada, aunque la disnea puede ser limitante. En el varón con disfunción eréctil (cap. 216), el tratamiento con un inhibidor de fosfodiesterasa de tipo 5 de monofosfato de guanosina cíclico puede ser útil, pero estos fármacos no pueden ingerirse dentro de las 24 h posteriores al uso de nitratos, y estos no deben reiniciarse hasta 24 h después. Se debe tener precaución cuando se utiliza sildenafilo u otro inhibidor de la fosfodiesterasa 5 junto con sacubitril/valsartán y vericiguat debido al riesgo de hipotensión.

Conducir

Los pacientes con insuficiencia cardíaca pueden continuar conduciendo, siempre que su enfermedad no induzca disnea indebida, fatiga u otros síntomas incapacitantes. A los pacientes con historia reciente de síncope, cirugía cardíaca, intervención coronaria percutánea o implante de dispositivo debería restringírseles conducir, al menos temporalmente, de acuerdo con las regulaciones locales. Los pacientes con una licencia ocupacional o comercial también pueden ser objeto de restricciones adicionales.

Viajar

Es poco probable que vuelos cortos causen problemas a un paciente con insuficiencia cardíaca compensada. Para pacientes con un DAVI, el viaje debería planearse con antelación junto con el equipo de insuficiencia cardíaca.[21] La presión en cabina se mantiene para aportar un nivel de oxígeno no menor al equivalente a 1.830 m sobre el nivel del mar, que debería tolerarse bien en pacientes con enfermedad pulmonar grave o hipertensión pulmonar. Viajes más largos pueden causar edema en las extremidades y deshidratación, debido a la pérdida insensible de líquido, agravado por bebidas con cafeína y alcohol, y, por lo tanto, predisponen a la trombosis venosa. Evitar la deshidratación es especialmente importante en pacientes con un DAVI, debido a que el funcionamiento de estos dispositivos es sensible al volumen sanguíneo. El ajuste de las dosis de diuréticos y otros tratamientos debe comentarse con el paciente que desea viajar a un clima cálido o a un país donde el riesgo de gastroenteritis es elevado. También se aconseja a pacientes con insuficiencia cardíaca que lleven una lista de los medicamentos que ingieren e información de contacto de su centro de atención y las tarjetas de dispositivos para la seguridad aeroportuaria. En los pacientes que tienen un DAVI, puede ser recomendable el contacto con el centro de atención del lugar de destino del paciente.

Comorbilidad

Afecciones asociadas, las cuales son frecuentes e importantes en pacientes con insuficiencia cardíaca, pueden deberse a la enfermedad cardiovascular subyacente que causó o contribuyó a la insuficiencia cardíaca (p. ej., hipertensión, enfermedad arterial coronaria, diabetes mellitus), pueden surgir como complicaciones de insuficiencia cardíaca (p. ej., arritmias) o pueden resultar de un efecto adverso del tratamiento administrado para la insuficiencia cardíaca (p. ej., gota). Las causas exactas de otras comorbilidades de la insuficiencia cardíaca, como la diabetes (cap. 210), la depresión (cap. 362), la apnea del sueño (cap. 374), la disfunción renal (cap. 116) y la anemia (cap. 144), son complejas e inciertas. Estas y otras afecciones comórbidas, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma, son importantes debido a que son un determinante mayor de pronóstico y pueden limitar el uso de ciertos tratamientos para la insuficiencia cardíaca (p. ej., disfunción renal que limite el uso de IECA o asma que limite el uso de β-bloqueantes), y porque el tratamiento de las comorbilidades puede afectar a la estabilidad de la insuficiencia cardíaca (p. ej., AINE necesarios para afecciones reumáticas pueden causar retención de sal y agua y disfunción renal). Tanto la prevención (p. ej., diabetes mellitus) como el tratamiento (p. ej., anemia) de las comorbilidades están siendo evaluados como potenciales nuevos objetivos terapéuticos en la insuficiencia cardíaca.

Angina e isquemia

Los β-bloqueantes son beneficiosos tanto para el tratamiento de la angina (cap. 56) como para la insuficiencia cardíaca. De manera similar, la ivabradina, la cual reduce la frecuencia cardíaca por inhibición de la corriente I_f en el nódulo sinusal, también es beneficiosa tanto en la angina como en la insuficiencia cardíaca. Los nitratos alivian la angina, pero no han demostrado ser importantes en la insuficiencia cardíaca crónica por sí mismos. Por regla general, los bloqueantes de los canales de calcio deberían evitarse en la insuficiencia cardíaca debido a que poseen una acción inótropa negativa y causan edema periférico; solo el amlodipino no tiene efectos adversos en la supervivencia, pero puede incrementar el riesgo de edema pulmonar. La trimetacidina, la ranolacina y el nicorandil son fármacos antianginosos que están disponibles en ciertos países; se desconoce su seguridad en pacientes con insuficiencia cardíaca. La revascularización percutánea y quirúrgica (cap. 59) es también importante para el alivio de la angina en pacientes seleccionados con insuficiencia cardíaca (v. más adelante). La cirugía de revascularización miocárdica *(bypass)* puede reducir el riesgo de muerte por causas cardiovasculares y hospitalización cardiovascular (incluida la hospitalización por insuficiencia cardíaca) en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca con angina y fracción de eyección reducida.

Fibrilación auricular

La fibrilación auricular (cap. 52) puede ser la causa o una consecuencia de insuficiencia cardíaca en un paciente que se presenta con fibrilación y una respuesta ventricular rápida, y distinguirla puede ser dificultoso, especialmente debido a que la fibrilación auricular prolongada puede llevar a una miocardiopatía relacionada con la frecuencia cardíaca. Deben excluirse la tirotoxicosis (cap. 207) y la enfermedad de la válvula mitral (cap. 60), especialmente la estenosis. Debe considerarse también el abuso de alcohol. Los β-bloqueantes y la digoxina se administran para controlar la frecuencia ventricular. El paciente debe ser estrictamente supervisado después del inicio de estos tratamientos, ya que una disfunción subyacente del nódulo sinusal puede incrementar el riesgo de bradicardia. Si el paciente se presenta de urgencia con insuficiencia cardíaca grave o isquemia miocárdica, debe considerarse cardioversión eléctrica o farmacológica urgente (cap. 54). La ablación con catéter (cap. 52) puede reducir las hospitalizaciones y la mortalidad en pacientes seleccionados con insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular,[A38] incluso si la fracción de eyección ventricular izquierda es normal,[A39] mientras que una estrategia de mantenimiento del ritmo sinusal con terapia farmacológica antiarrítmica sola no es superior al control de la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca. Si la terapia farmacológica no consigue controlar la frecuencia ventricular y la ablación con catéter está contraindicada o no tiene éxito, puede ser necesaria la ablación del nódulo auriculoventricular y el marcapasos (cap. 54).[22] Existe una gran indicación para profilaxis de tromboembolia con un anticoagulante directo o warfarina en pacientes con insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular paroxística, persistente o permanente (cap. 52).

Asma y obstrucción reversible de la vía aérea

El asma es una contraindicación para el uso de un β-bloqueante, pero la mayoría de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 76) toleran estos fármacos. La congestión pulmonar puede imitar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La administración sistémica de un corticoesteroide para tratar una obstrucción reversible de la vía aérea puede causar retención de sodio y agua, y exacerbar la insuficiencia cardíaca, mientras que la terapia inhalatoria se tolera mejor.

Diabetes mellitus

La prevalencia y la incidencia de la diabetes mellitus son elevadas en la insuficiencia cardíaca. El tratamiento con β-bloqueantes no está contraindicado y es beneficioso en pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca. En los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca y diabetes de tipo 2, los inhibidores del SGLT2 son los fármacos antidiabéticos preferidos.[23] El uso de sacubitril/valsartán reduce el nivel de hemoglobina glucosilada y la necesidad de instaurar un tratamiento con insulina en comparación con el uso de un inhibidor de la ECA.

Ni la insulina ni los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) (GP-1 Ras) incrementan el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca y ambos se consideran seguros en pacientes con insuficiencia cardíaca. En comparación, varios fármacos no están recomendados en pacientes con insuficiencia cardíaca grave. Las tiazolidinadionas provocan retención de sodio y agua, la metformina puede causar acidosis láctica en pacientes con insuficiencia cardíaca grave y la saxagliptina, la cual incrementa el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, debería evitarse. Aunque no existe evidencia de un riesgo similar con otros inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4, tampoco se recomienda este grupo de fármacos.

Función tiroidea anómala

Tanto la tirotoxicosis como el hipotiroidismo pueden causar insuficiencia cardíaca (y la tirotoxicosis puede causar fibrilación auricular, la cual puede precipitar insuficiencia cardíaca). La amiodarona también puede inducir tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo, y este último es particularmente difícil de diagnosticar. El riesgo de disfunción tiroidea puede ser menor con el fármaco antiarrítmico relacionado dronedarona, pero esta incrementa la mortalidad en la insuficiencia cardíaca grave y debe evitarse en pacientes con insuficiencia cardíaca en estadios C o D o insuficiencia cardíaca descompensada reciente.

Gota e hiperuricemia

La hiperuricemia y la gota (cap. 252) son frecuentes en la insuficiencia cardíaca y pueden estar causadas o agravadas por el tratamiento diurético. La combinación sacubitril/valsartán y los inhibidores SGLT2 reducen los niveles séricos de ácido úrico. Los ataques agudos de gota se tratan mejor con colchicina, esteroides orales o esteroides intraarticulares más que con AINE. El alopurinol puede prevenir los ataques de gota con mayor seguridad que el febuxostat.[A40]

Disfunción renal

La mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan una tasa de filtrado glomerular reducida. Los IECA, los ARA, el sacubitril/valsartán, los antagonistas del receptor mineralocorticoide y los inhibidores del SGLT2 habitualmente causan una reducción precoz, aunque pequeña, en la tasa de filtrado glomerular y elevación de los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico en la sangre y creatinina, que, en caso de ser limitadas, no debería llevar a la interrupción del tratamiento. Sin embargo, marcados incrementos de nitrógeno ureico en la sangre y creatinina deberían sugerir considerar una estenosis de la arteria renal subyacente (cap. 110). La disfunción renal también puede estar causada por depleción de sodio y agua (p. ej., debido a diuresis excesiva, diarrea y vómitos), que lleva a hipovolemia relativa e hipotensión. Por el contrario, la congestión venosa renal contribuye al deterioro renal en pacientes con una sobrecarga de volumen importante. Los fármacos nefrotóxicos, como los AINE, también son una causa frecuente de disfunción renal en la insuficiencia cardíaca.

Obstrucción prostática

En la enfermedad prostática (cap. 114), un inhibidor de la 5α-reductasa puede ser preferible a un antagonista α-adrenorreceptor, que puede causar hipotensión, y retención de sal y agua.

Carencia de hierro y anemia

La carencia de hierro es muy frecuente en la insuficiencia cardíaca, por razones que son inciertas, y puede estar presente sin anemia concomitante. Varios ensayos han demostrado que la carboximaltosa férrica intravenosa o la derisomaltosa férrica (cap. 145) mejoran los síntomas, la calidad de vida y la capacidad funcional cuando se administran a pacientes que tienen un nivel de ferritina sérica < 100 ng/ml o una ferritina sérica de 100 a 299 ng/ml con una saturación de transferrina $< 20\%$. En pacientes con insuficiencia cardíaca, este tratamiento puede reducir sustancialmente el riesgo de reingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca.[A41,A42]

Una anemia normocítica normocrómica (cap. 144) también es frecuente en la insuficiencia cardíaca, en parte debido a la elevada prevalencia de disfunción renal. La desnutrición, la pérdida de sangre y la deficiencia de hierro subyacente pueden ser factores contribuyentes. Los inhibidores del SGLT2 aumentan el hematocrito y la hemoglobina, y a menudo corrigen la anemia, posiblemente reduciendo el volumen plasmático y aumentando la eritropoyesis. El fármaco estimulador de la eritropoyesis darbepoetina no es beneficioso en pacientes insuficientes cardíacos con anemia.

Depresión

La depresión (cap. 362) es frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca, quizás en parte debido a la alteración del eje hipotalámico-hipofisario y otras vías neuroquímicas, pero también como resultado del aislamiento social y la adaptación a la enfermedad crónica. La depresión se asocia a un peor estado funcional, disminución del cumplimiento terapéutico y malos resultados clínicos. Tanto la intervención psicosocial como el tratamiento farmacológico son de utilidad. Se cree que los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina son el fármaco mejor tolerado, mientras que los antidepresivos tricíclicos deberían evitarse debido a sus acciones anticolinérgicas y su potencial de causar arritmias.

Apnea del sueño

La respiración alterada del sueño, incluida la apnea obstructiva y la apnea central del sueño (cap. 374), son frecuentes en pacientes con insuficiencia cardíaca. La presión positiva continua en la vía aérea puede mejorar los síntomas de apnea obstructiva del sueño en pacientes seleccionados (cap. 374), pero la servoventilación adaptativa incrementa el riesgo de muerte en pacientes con insuficiencia cardíaca y apnea central del sueño.

Fármacos que se deben utilizar con precaución en la insuficiencia cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca, especialmente si es grave, habitualmente presentan disfunción renal y hepática, por lo que cualquier fármaco excretado predominantemente por los riñones o metabolizado por el hígado puede acumularse (cap. 25). De igual modo, debido a su extensa comorbilidad, los pacientes con insuficiencia cardíaca inevitablemente se tratan con varios fármacos, lo que incrementa el riesgo de interacciones farmacológicas.

Los fármacos que deben evitarse, de ser posible, en la insuficiencia cardíaca incluyen la mayoría de los fármacos antiarrítmicos (incluida la dronedarona, aunque pueden utilizarse la amiodarona y la dofetilida), la mayoría de los bloqueantes de los canales de calcio (con la posible excepción del amlodipino, aunque este fármaco puede incrementar el riesgo de edema pulmonar), corticoesteroides, AINE, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, tiazolidinadionas, saxagliptina, metformina, muchos antipsicóticos (p. ej., clozapina) y antihistamínicos. La Food and Drug Administration de EE. UU. recientemente planteó la preocupación de que el agonista de dopamina pramipexol utilizado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (cap. 378) también puede incrementar el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Algunos sustitutos de la sal contienen cantidades sustanciales de potasio y deben utilizarse con cautela. Otros componentes de la dieta (p. ej., el zumo de pomelo y arándanos) y suplementos como la hierba de San Juan pueden interactuar con los fármacos que toman los pacientes con insuficiencia cardíaca, especialmente la warfarina y la digoxina. Los antagonistas de los α-adrenoceptores, administrados habitualmente para los síntomas prostáticos (cap. 114), pueden causar hipotensión y retención de líquidos. Una serie de fármacos oncológicos, incluido el trastuzumab, pueden agravar la insuficiencia cardíaca (v. tabla 164-2).

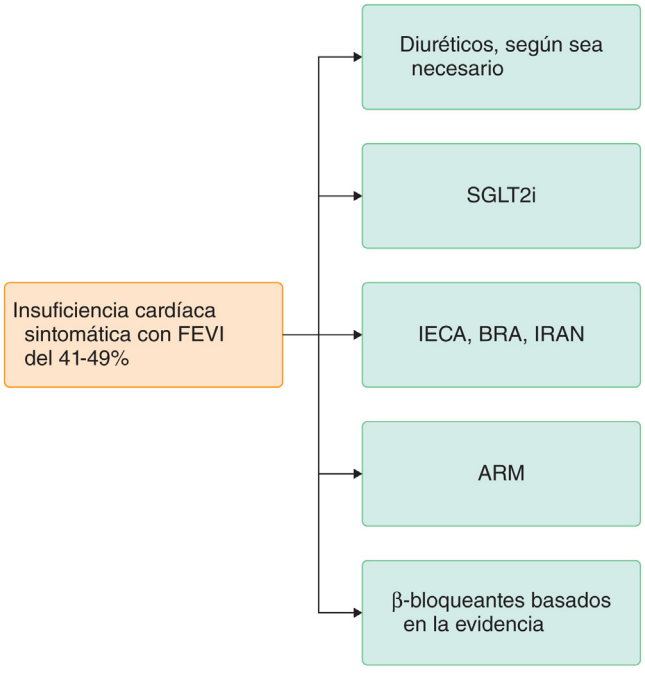

FIGURA 46-5. Tratamientos para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo ligeramente reducida. ARA, antagonista del receptor de angiotensina; ARM, antagonista del receptor de mineralocorticoides; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA, inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina; IRAN, inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina; SGLT2i, inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2. (Traducido del inglés con autorización ©2022 American Heart Association, Inc. La American Heart Association no se responsabiliza de la fidelidad de la traducción.)

Otros subtipos de insuficiencia cardíaca

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo ligeramente reducida

En pacientes con insuficiencia cardíaca y una fracción de eyección ventricular izquierda $> 40\%$, los inhibidores del SGLT2 dapagliflocina y empagliflocina (cada uno 10 mg una vez al día)[24] reducen sustancialmente el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y también mejoran los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud.[A43,A44] Además, los análisis retrospectivos de varios ensayos sugieren que los pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda en el rango del 41 al 49% responden favorablemente a otros tratamientos (p. ej., un IRAN [o inhibidor de la ECA o ARA], un β-bloqueante y un antagonista del receptor mineralocorticoide) que han demostrado ser eficaces en pacientes con insuficiencia cardíaca y una fracción de eyección reducida. Estas terapias pueden utilizarse para tratar a pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección ligeramente reducida, junto con diuréticos según sea necesario para controlar la retención de líquidos (fig. 46-5).

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada

En los pacientes con insuficiencia cardíaca y una fracción de eyección ventricular izquierda $\geq 50\%$, los inhibidores del SGLT2 (p. ej., dapagliflocina 10 mg una vez al día o empagliflocina 10 mg una vez al día) reducen el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, y mejoran los síntomas y la calidad de vida relacionada con la salud. Los diuréticos también son valiosos cuando son necesarios para controlar la retención de líquidos. Sin embargo, no existe un consenso internacional respecto a otras terapias farmacológicas (fig. 46-6). El tratamiento del trastorno subyacente, cardiovascular u otros, que contribuye a la insuficiencia cardíaca sintomática en estadio C y en estadio D con fracción de eyección ventricular izquierda preservada, como hipertensión, isquemia miocárdica y diabetes, es fundamental, así como para los estadios A y B (v. anteriormente). En los pacientes con fibrilación auricular, el restablecimiento del ritmo sinusal o el control de la frecuencia ventricular con un β-bloqueante o un bloqueante de los canales de calcio limitador de la frecuencia pueden ayudar a controlar los síntomas, aunque un control excesivo de la frecuencia de la fibrilación auricular o del ritmo sinusal puede hacer que estos pacientes empeoren en lugar de mejorar (cap. 52). En pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada, la ivabradina no mostró beneficios en la capacidad de ejercicio, y el tratamiento con mononitrato de isosorbida tiende a empeorar los niveles de actividad. Las miocardiopatías infiltrativas, como la amiloidosis, responden a terapias específicas de la enfermedad (cap. 47).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

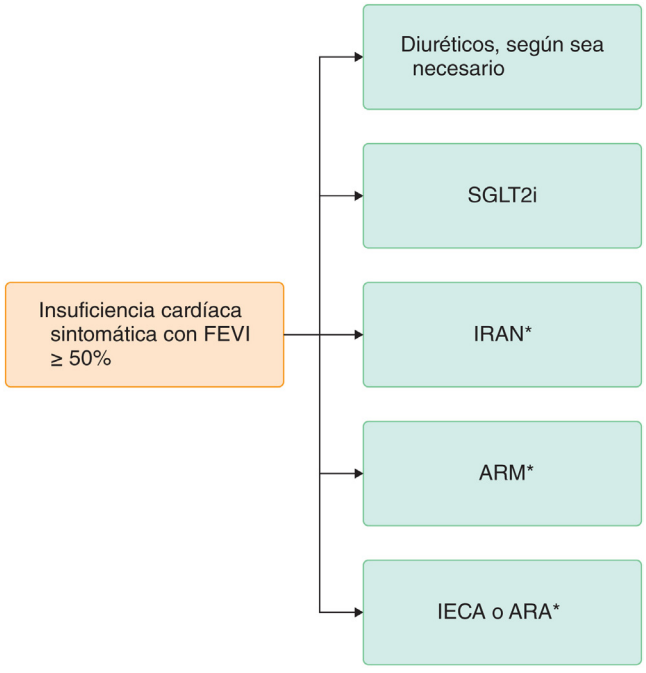

*Mayor beneficio en pacientes con FEVI cercana al 50%

FIGURA 46-6. Tratamientos para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierda preservada. ARA, antagonista del receptor de angiotensina; ARM, antagonista del receptor de mineralocorticoides; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA, inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina; IRAN, inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina; SGLT2i, inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2. (Traducido del inglés con autorización ©2022 American Heart Association, Inc. La American Heart Association no se responsabiliza de la fidelidad de la traducción.)

Insuficiencia cardíaca secundaria a valvulopatía

La insuficiencia cardíaca también puede surgir como resultado de una valvulopatía insuficiente o estenótica (cap. 60). A veces puede ser difícil determinar si la insuficiencia mitral es primaria o secundaria en un paciente con insuficiencia cardíaca y dilatación ventricular izquierda, aunque el antecedente de valvulopatía previa o fiebre reumática puede sugerir un problema valvular primario. El objetivo del tratamiento de la valvulopatía primaria es la prevención de insuficiencia cardíaca con reparación o reemplazo quirúrgico de la válvula o válvulas enfermas (cap. 60). El desarrollo de insuficiencia cardíaca evidente es un signo ominoso, que en ocasiones requiere reemplazo valvular de emergencia (p. ej., estenosis aórtica), pero a veces la indicación de dicho reemplazo valvular puede que no sea posible (p. ej., debido a hipertensión pulmonar grave).

Estenosis aórtica

La evaluación de la válvula aórtica (cap. 60) puede ser difícil en pacientes con deterioro de la función sistólica ventricular izquierda. Tales pacientes pueden presentar un gasto cardíaco insuficiente para generar un alto gradiente incluso a través de una válvula gravemente estenótica. Por el contrario, una válvula aórtica calcificada y degenerada, pero no estenótica, puede parecer estenosada simplemente debido a que no abre normalmente en pacientes con muy bajo gasto cardíaco. Un área valvular calculada aporta una mejor valoración de la gravedad de la estenosis aórtica en estos pacientes. La ecocardiografía de estrés (cap. 43) ayuda a valorar la recuperación ventricular potencial cuando se resuelve la estenosis aórtica. El reemplazo valvular transcatéter es una técnica valiosa en pacientes con estenosis aórtica, pero que presentan un riesgo muy elevado para reemplazo valvular a cielo abierto.

Insuficiencia mitral y tricúspidea

La insuficiencia mitral puede ser una causa primaria (orgánica) o una manifestación secundaria (funcional) en un paciente con insuficiencia cardíaca y dilatación ventricular izquierda (cap. 60). En la insuficiencia mitral primaria, la cirugía en ocasiones dará lugar a una mejoría clínica, pero algunos pacientes con disfunción ventricular izquierda avanzada no alcanzarán un beneficio sustancial (p. ej., cirugía de válvula mitral en un paciente con insuficiencia mitral grave de larga data). La reparación es preferible al reemplazo, aunque no se ha demostrado que ningún procedimiento mejore la supervivencia. Generalmente, se prefiere el tratamiento médico y con dispositivos (p. ej., TRC) sobre la cirugía valvular aislada en la insuficiencia secundaria. El papel de la reparación transcatéter de la válvula mitral sigue evolucionando. Dos ensayos recientes han informado de resultados contradictorios, pero uno de ellos sugirió que este enfoque podría proporcionar una reducción duradera del riesgo de muerte y hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes cuidadosamente seleccionados.[A45] La reparación concomitante de la válvula tricúspide también puede aportar algún beneficio en pacientes que padecen insuficiencia cardíaca con regurgitación tanto de la válvula mitral como de la tricúspide,[A46] pero serán necesarios más datos antes de que pueda recomendarse de forma rutinaria.

Insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatía dilatada no isquémica

Los pacientes con insuficiencia cardíaca y arterias coronarias normales deben ser evaluados en busca de causas reversibles. La hipertensión no tratada hoy en día es una causa inusual de miocardiopatía dilatada en EE. UU., pero alguna vez fue la principal causa en EE. UU. y sigue siendo una consideración mayor en muchas partes del mundo. Hay algunas terapias específicas recomendadas para las miocardiopatías infiltrativas (p. ej., hemocromatosis, amiloidosis o sarcoidosis) y las arteritis (caps. 47, 83, 174 y 196). La enfermedad de Chagas (cap. 318) debe considerarse en pacientes provenientes de regiones endémicas. El alcohol y otras toxinas (p. ej., fármacos quimioterápicos) son otra causa reconocida de miocardiopatía dilatada. La miocardiopatía dilatada también puede desarrollarse en el período periparto. La mayoría de los casos de miocardiopatía dilatada no isquémica habitualmente se etiquetan como «idiopáticos» (es decir, no se puede determinar ninguna etiología específica), aunque muchos pueden tener un origen genético, especialmente en presencia de antecedentes familiares. En muchos centros se realizan pruebas genéticas rutinarias en pacientes jóvenes con miocardiopatía dilatada inexplicada, especialmente en personas con antecedentes familiares de insuficiencia cardíaca o muerte súbita y en los que tienen enfermedad del sistema de conducción (p. ej., bloqueo completo de rama). Los familiares de primer grado de pacientes con miocardiopatías genéticas deben ser asesorados y sometidos a pruebas de detección. Independientemente de la etiología, la miocardiopatía dilatada no isquémica debería tratarse del mismo modo que la miocardiopatía dilatada isquémica.

Insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatía hipertrófica

La insuficiencia cardíaca puede manifestarse en pacientes con miocardiopatía hipertrófica debido a disfunción diastólica predominante, asociado a insuficiencia mitral, o desarrollo de disfunción sistólica. El abordaje de la miocardiopatía hipertrófica y sus complicaciones es habitualmente muy diferente del tratamiento de la miocardiopatía dilatada (cap. 47), por lo que se remarca la importancia de la ecocardiografía en la evaluación del paciente con insuficiencia cardíaca.

Seguimiento del paciente ambulatorio

En los pacientes enviados a su casa desde el hospital, son importantes el plan del alta y el tratamiento subsiguiente para reducir el riesgo de reingreso. Idealmente, debe haberse identificado un régimen diurético oral efectivo, y debe haberse alcanzado una estabilidad bioquímica y de volumen. Esta optimización del estado de volumen y el desarrollo de un régimen oral estable previo al alta están pensados para reducir el riesgo de reingreso precoz. El tratamiento con un IRAN (o un inhibidor de la ECA o un ARA), un β-bloqueante, un antagonista de los receptores mineralocorticoides y un inhibidor del SGLT2 debe iniciarse en el paciente estabilizado antes del alta. El seguimiento al alta del paciente debe ser pautado para asegurar que cualquiera de estos tratamientos que no se han iniciado antes del alta se inicien, y que la dosis de cada fármaco se incremente y se tolere hasta el objetivo apropiado.

La clave para el seguimiento exitoso es el cuidadoso rastreo de síntomas clínicos y el peso del paciente, el cual frecuentemente implica interrogar no solo al paciente, sino a los miembros de la familia, quienes pueden estar más atentos a cambios en el estado del paciente que el paciente mismo. El tratamiento de la insuficiencia cardíaca establecida basado en valores del péptido natriurético no parece mejorar los resultados comparado con el mejor cuidado de referencia. La continuidad de la atención y transiciones sin fisuras del paciente de un contexto hospitalario a uno domiciliario son aspectos cruciales del abordaje óptimo. Los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada y los pacientes que requieren hospitalización frecuente precisan especial atención. Los programas que permiten el rastreo telefónico del peso y de los síntomas diarios pueden detectar el deterioro a tiempo de intervenir antes de que la hospitalización sea necesaria, y el implante de un monitor de presión arterial pulmonar puede ser útil en pacientes seleccionados. Aunque estos programas pueden ser costosos, varias evaluaciones los han hallado rentables. Debido a que la atención de estos pacientes requiere experiencia y pericia considerables, se han desarrollado programas y centros especializados en el tratamiento de la enfermedad que pueden aportar un beneficio adicional en comparación con la atención tradicional.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca ha mejorado con los avances en el tratamiento. Aunque es difícil predecir un pronóstico individualizado, hasta hace poco la tasa anual de mortalidad de los pacientes con síntomas en reposo (clase IV de la NYHA) era del 30-50%, del 10-20% en los pacientes sintomáticos con actividad leve (clase III) y del 5-10% en los pacientes con síntomas solo con actividad moderada (clase II). Las tasas de mortalidad son más altas en pacientes ancianos, hombres, pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda reducida[25] o enfermedad arterial coronaria subyacente, y pacientes con niveles plasmáticos más elevados de ciertos biomarcadores (p. ej., péptidos natriuréticos y troponina de alta sensibilidad).[26]

Consideraciones al final de la vida

Aunque predecir la trayectoria de la enfermedad en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada es particularmente dificultoso, habitualmente es aparente cuando un paciente

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart disease and stroke statistics-2022 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145:e153-639.
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2022;145:e876-94.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-726.
4. Seferovic´ PM, Coats AJS, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:196-213.
5. Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, et al. Heart failure drug treatment. *Lancet*. 2019;393:1034-44.
6. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi Jr JL. Heart failure with reduced ejection fraction: a review. *JAMA*. 2020;324:488-504.
7. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Baseline characteristics of patients with HF with mildly reduced and preserved ejection fraction: DELIVER trial. *JACC Heart Fail*. 2022;10:184-97.
8. Omote K, Verbrugge FH, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and treatment strategies. *Annu Rev Med*. 2022;73:321-37.
9. McMurray JJV, Packer M. How should we sequence the treatments for heart failure and a reduced ejection fraction? A redefinition of evidence-based medicine. *Circulation*. 2021;143:875-7.
10. Reis T, Ronco F, Ostermann M. Diuretics and ultrafiltration in heart failure. *Cardiorenal Med*. 2023;13:56-65.
11. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:761-72.
12. Epstein JA, Rosenthal N, Feldman AM. Teasing the immune system to repair the heart. *N Engl J Med*. 2020;382:1660-2.
13. Bahit MC, Kochar A, Granger CB. Post-myocardial infarction heart failure. *JACC Heart Fail*. 2018;6:179-86.
14. Hollenberg SM, Warner Stevenson L, et al. 2019 ACC expert consensus decision pathway on risk assessment, management, and clinical trajectory of patients hospitalized with heart failure: a report of the American College of Cardiology solution set oversight committee. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1966-2011.
15. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021;42:3427-520.
16. Fudim M, Abraham WT, von Bardeleben RS, et al. Device therapy in chronic heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:931-56.
17. Coniglio AC, Patel CB, Kittleson M, et al. Innovations in heart transplantation: a review. *J Card Fail*. 2022;28:467-76.
18. Reichart B, Cooper DKC, Längin M, et al. Cardiac xenotransplantation: from concept to clinic. *Cardiovasc Res*. 2023;18:3499-516.
19. Halloran KM, Parkes MD, Chang J, et al. Molecular assessment of rejection and injury in lung transplant biopsies. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38:504-13.
20. Frigerio M. Left ventricular assist device: indication, timing, and management. *Heart Fail Clin*. 2021;17:619-34.
21. von Haehling S, Birner C, Dworatzek E, et al. Travelling with heart failure: risk assessment and practical recommendations. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19:302-13.
22. Bernard ML, Benn F, Williams CM, et al. The role of atrial fibrillation catheter ablation in patients with heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2021;66:80-5.
23. Braunwald E. Gliflozins in the management of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2022;386:2024-34.
24. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, et al. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19:100-16.
25. Lam CSP, Gamble GD, Ling LH, et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur Heart J*. 2018;39:1770-80.
26. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, et al. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2022;27:625-43.
27. Chang YK, Allen Jr LA, McClung JA, et al. Criteria for referral of patients with advanced heart failure for specialized palliative care. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:332-44.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ha progresado a insuficiencia cardíaca de estado final, comúnmente asociada con insuficiencia renal concomitante. En estas circunstancias, los expertos del equipo de cuidados paliativos puede ser de especial utilidad (cap. 3).[27] Existen páginas web útiles con información sobre cuidados paliativos relevantes para la insuficiencia cardíaca (https://getpalliativecare.org/whatis/disease-types/congestive-heart-failure-palliative-care/, http://www.goldstandardsframework.org.uk/, y http://www.palliativecarescotland.org.uk/content/links, https://www.hospiceuk.org/what-we-offer/clinical-and-care-support/heart-failure-and-hospice-care). Medicaciones como opioides parenterales (con un antiemético) y benzodiacepinas pueden ser de particular utilidad para aliviar la disnea, la ansiedad y el dolor producto de la ascitis, la congestión hepática, el edema de los miembros inferiores y los puntos de presión. En esta etapa de la enfermedad del paciente puede ser apropiado comentar la posibilidad de retirar el tratamiento convencional, la desactivación de un DAI y evitar descargas eléctricas no deseadas y no placenteras, y una orden de no reanimar si el paciente y otros involucrados en el cuidado del paciente están de acuerdo con que el tratamiento de confort es apropiado. El cuidado en un centro de pacientes terminales puede ser una elección para algunos casos, llegados a este punto.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet*. 2021;397:1625-36.

A2. The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet*. 2021;398:1053-64.

A3. Zou X, Shi Q, Vandvik PO, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2022;175:851-61.

A4. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:653-62.

A5. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;139:2022-31.

A6. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:877-86.

A7. Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, et al. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2021;385:1845-55.

A8. Trulls JC, Morales-Rull JL, Casado J, et al. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J*. 2023;44:411-21.

A9. Mullens W, Dauw J, Martens P, et al. Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload. *N Engl J Med*. 2022;387:1185-95.

A10. Charuel E, Menini T, Bedhomme S, et al. Benefits and adverse effects of sacubitril/valsartan in patients with chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9:e00844.

A11. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2019;380:539-48.

A12. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39:26-35.

A13. Burnett H, Earley A, Voors AA, et al. Thirty years of evidence on the efficacy of drug treatments for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *Circ Heart Fail*. 2017;10:1-12.

A14. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022;400:757-67.

A15. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.

A16. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2021;384:117-28.

A17. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*. 2022;28:568-74.

A18. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet*. 2022;400:1788-801.

A19. Bryan Richard S, Huang B, Liu G, et al. Impact of ivabradine on the cardiac function of chronic heart failure reduced ejection fraction: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Cardiol*. 2021;44:463-71.

A20. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2020;382:1883-93.

A21. Zannad F, Anker SD, Byra WM, et al. Rivaroxaban in patients with heart failure, sinus rhythm, and coronary disease. *N Engl J Med*. 2018;379:1332-42.

A22. Loeb M, Roy A, Dokainish H, et al. Influenza vaccine to reduce adverse vascular events in patients with heart failure: a multinational randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2022;10:e1835-44.

A23. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet*. 2022;400:1938-52.

A24. Mentz RJ, Anstrom KJ, Eisenstein EL, et al. Effect of torsemide vs furosemide after discharge on all-cause mortality in patients hospitalized with heart failure: the TRANSFORM-HF randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;329:214-23.

A25. Butt JH, Yafasova A, Elming MB, et al. NT-proBNP and ICD in nonischemic systolic heart failure: extended follow-up of the DANISH trial. *JACC Heart Fail*. 2022;10:161-71.

A26. Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, et al. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. *Heart*. 2018;104:144-50.

A27. Wang Y, Zhu H, Hou X, et al. Randomized trial of left bundle branch vs biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:1205-16.

A28. Whinnett ZI, Shun-Shin MJ, Tanner M, et al. Effects of haemodynamically atrio-ventricular optimized His bundle pacing on heart failure symptoms and exercise capacity: the His Optimized Pacing Evaluated for Heart Failure (HOPE-HF) randomized, double-blind, cross-over trial. *Eur J Heart Fail*. 2023;25:274-83.

A29. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374:1511-20.

A30. Perera D, Clayton T, O'Kane PD, et al. Percutaneous revascularization for ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2022;387:1351-60.

A31. Kobashigawa J, Patel J, Azarbal B, et al. Randomized pilot trial of gene expression profiling versus heart biopsy in the first year after heart transplant: early invasive monitoring attenuation through gene expression trial. *Circ Heart Fail*. 2015;8:557-64.

A32. Mehra MR, Goldstein DJ, Cleveland JC, et al. Five-year outcomes in patients with fully magnetically levitated vs axial-flow left ventricular assist devices in the MOMENTUM 3 randomized trial. *JAMA*. 2022;328:1233-42.

A33. Ghazi L, Yamamoto Y, Riello RJ, et al. Electronic alerts to improve heart failure therapy in outpatient practice: a cluster randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:2203-13.

A34. Pufulete M, Maishman R, Dabner L, et al. B-type natriuretic peptide-guided therapy for heart failure (HF): a systematic review and meta-analysis of individual participant data (IPD) and aggregate data. *Syst Rev*. 2018;7:112.

A35. Lindenfeld J, Zile MR, Desai AS, et al. Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;398:991-1001.

A36. Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan P, et al. Physical rehabilitation for older patients hospitalized for heart failure. *N Engl J Med*. 2021;385:203-16.

A37. Ezekowitz JA, Colin-Ramirez E, Ross H, et al. Reduction of dietary sodium to less than 100 mmol in heart failure (SODIUM-HF): an international, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2022;399:1391-400.

A38. Parkash R, Wells GA, Rouleau J, et al. Randomized ablation-based rhythm-control versus rate-control trial in patients with heart failure and atrial fibrillation: results from the RAFT-AF trial. *Circulation*. 2022;145:1693-704.

A39. Gu G, Wu J, Gao X, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2022;45:786-93.

A40. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018;378:1200-10.

A41. Graham FJ, Pellicori P, Kalra PR, et al. Intravenous iron in patients with heart failure and iron deficiency: an updated meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2023; [Epub ahead of print.].

A42. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet*. 2022;400:2199-209.

A43. Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-preserved trial. *Circulation*. 2021;144:1284-94.

A44. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2022;387:1089-98.

A45. Sorajja P, Whisenant B, Hamid N, et al. Transcatheter repair for patients with tricuspid regurgitation. *N Engl J Med*. 2023;388:1833-42.

A46. Gammie JS, Chu MWA, Falk V, et al. Concomitant tricuspid repair in patients with degenerative mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2022;386:327-39.

47 ENFERMEDADES DEL MIOCARDIO Y EL ENDOCARDIO

PERRY M. ELLIOTT Y IACOPO OLIVOTTO

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

MIOCARDIOPATÍAS

Una minoría importante de los casos de insuficiencia cardíaca se debe a alteraciones, familiares (genéticas) o no (adquiridas), que pueden confinarse al corazón o ser trastornos multisistémicos. El término *miocardiopatía* se refiere a los trastornos del miocardio en los que el músculo cardíaco presenta alguna anomalía estructural y funcional, en ausencia de enfermedad coronaria (cap. 58), hipertensión (cap. 64), valvulopatías (cap. 60) o cardiopatías congénitas (cap. 55) que expliquen la anomalía miocárdica observada. Las miocardiopatías se clasifican en cuatro tipos principales en función de la morfología y de la fisiopatología ventriculares: miocardiopatía dilatada,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía restrictiva y miocardiopatía arritmógena (fig. 47-1 y tabla 47-1). Las enfermedades que no entran en estos grupos (como la fibroelastosis endocárdica y la ausencia de compactación del ventrículo izquierdo) se denominan miocardiopatías sin clasificar. Puede haber fenotipos mixtos; por ejemplo, es frecuente que los pacientes con miocardiopatías hipertrófica y dilatada tengan fisiología ventricular izquierda restrictiva, o que presenten dilatación ventricular.

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La miocardiopatía hipertrófica se define como una hipertrofia ventricular izquierda no explicada, sin alteraciones de la carga (valvulopatía, hipertensión, defectos cardíacos congénitos) que expliquen la magnitud de la hipertrofia. La enfermedad se da en todo el mundo y en todos los grupos raciales, con una prevalencia de entre el 0,2 y el 0,5%.

BIOPATOLOGÍA

La miocardiopatía hipertrófica suele ser familiar, con herencia autosómica dominante. Las mutaciones en los genes de las proteínas contráctiles sarcoméricas (e-tabla 47-1) representan aproximadamente entre el 50 y el 60% de los casos.[1] Se han identificado más de 1.400 mutaciones diferentes, con notables variaciones en la penetración de la enfermedad y en su expresión clínica. Los genes implicados más frecuentes son *MYH7*, que codifica la cadena pesada β-miosina cardíaca, y *MYBPC3*, que codifica la proteína C de unión a la miosina. Se observa un fenotipo clínico similar en asociación con otros trastornos genéticos poco frecuentes, como el síndrome de Noonan (cap. 55), la ataxia de Friedreich (cap. 389), la neurofibromatosis (cap. 385), la esferocitosis hereditaria (cap. 147), los trastornos de la cadena respiratoria, las enfermedades por almacenamiento de glucógeno (cap. 191) y los trastornos por almacenamiento lisosómico (cap. 192), especialmente las enfermedades de Fabry y Danon.

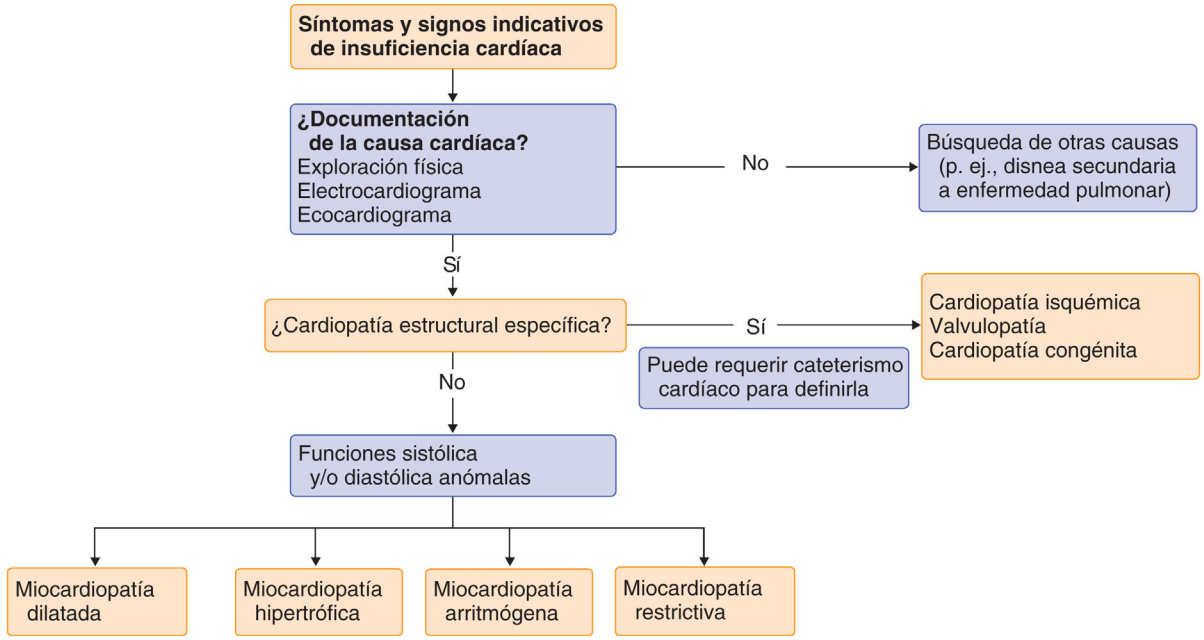

FIGURA 47-1. Aproximación inicial a la clasificación de la miocardiopatía. La evaluación de los síntomas o signos compatibles con insuficiencia cardíaca incluye la confirmación de que pueden atribuirse a una causa cardíaca. Aunque esta conclusión suele desprenderse de la exploración física rutinaria y la electrocardiografía, la ecocardiografía sirve para confirmar la enfermedad cardíaca y proporciona pistas sobre la presencia de otras enfermedades cardíacas, como valvulopatías o cardiopatías congénitas. Una vez excluidos estos cuadros, se considera que la miocardiopatía es dilatada, restrictiva o hipertrófica, tal como se muestra en la tabla 47-1. A veces, en los pacientes con estructura y contractilidad cardíaca aparentemente normales se encuentran patrones de flujo intracardíaco anómalos compatibles con disfunción diastólica, pero también hay que analizar con cuidado otras causas de sus síntomas. La mayoría de los pacientes con la llamada disfunción diastólica tienen también criterios, al menos limítrofes, de hipertrofia ventricular izquierda en el marco de hipertensión crónica y diabetes. Una fracción de eyección moderadamente disminuida sin dilatación marcada o un patrón de miocardiopatía restrictiva puede representar una entidad distinta o una transición entre la enfermedad aguda y la crónica.

TABLA 47-1 PERFILES DE LA ENFERMEDAD MIOCÁRDICA

	HIPERTRÓFICA	DILATADA	RESTRICTIVA	ARRITMÓGENA
Causas	Genética (v. e-tabla 47-1) Enfermedad infiltrativa o de almacenamiento	Miocarditis (v. tabla 47-3) Metabólicas/endocrinas Genética (v. e-tabla 47-1)	Enfermedades infiltrativas o de almacenamiento (v. tabla 47-7) Endomiocárdicas (p. ej., de Löffler o carcinoide) Genética (v. e-tabla 47-1)	Genética (v. e-tabla 47-1)
Fracción de eyección del VI	Aumento o normalidad	Reducida	Normal o reducido	VI y VD normales o levemente reducidos hasta el estadio final
Dimensión telediastólica del VI	Habitualmente reducido	Aumentado	Normal	VI y VD normales o levemente aumentados hasta el estadio final
Grosor de la pared del VI	Aumentado	Normal	Normal o levemente aumentado	Normal
Tamaño de las aurículas	Aumentado	Aumentado	Aumentado: puede ser masivo	Aurícula normal hasta el estadio final
Valvulopatía	Insuficiencia mitral (SAM)	Mitral (funcional); insuficiencia tricuspídea en las fases finales	Insuficiencia mitral y tricuspídea, rara vez graves	
Síntomas habituales	Disnea; dolor torácico, síncope, palpitaciones, cansancio Más adelante: ortopnea, DPN	Disnea, cansancio Más adelante: ortopnea, DPN	Disnea Más adelante: ortopnea, DPN, insuficiencia cardíaca derecha	Palpitaciones, síncope Estadio final: insuficiencia cardíaca derecha y/o izquierda
Arritmia	Fibrilación auricular, taquicardia ventricular; bloqueo de la conducción en *PRKAG2*, mitocondrial; enfermedad de Fabry	Taquiarritmias ventriculares; bloqueo cardíaco en la enfermedad de Chagas, miocarditis de células gigantes, laminopatías	Fibrilación auricular; bloqueo de la conducción en sarcoidosis, amiloidosis, desminopatía	Ectopia biventricular y taquicardia

DPN, disnea paroxística nocturna; *PRKAG2*, mutación de la subunidad no catalítica de la proteína cinasa activada por AMP γ 2; SAM, movimiento anterior sistólico de la válvula mitral; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

E-TABLA 47-1 ALGUNAS CAUSAS GENÉTICAS DE MIOCARDIOPATÍA

NOMBRE DE LA PROTEÍNA	SÍMBOLO GENÉTICO	HERENCIA	FENOTIPO	FRECUENCIA ESTIMADA
PROTEÍNAS DEL SARCÓMERO				
Cadena pesada de la β-miosina cardíaca	MYH7	AD	MCH; MCD; VINC; MCR; miopatía distal de Laing	MCH 30-40%; MCD 4-6%
Proteína transportadora de la miosina cardíaca C	MYBPC3	AD	MCH; MCD; VINC	MCH 30-40%; MCD ~1%
Troponina cardíaca T	TNNT2	AD	MCH, MCD, MCR	MCH 10-15%; MCD 3-5%
Troponina cardíaca I	TNNI3	MCH: AD; MCD: AD, AR	MCH; MCR; MCD	MCH 2-5%; MCR frecuente; MCD < 1%
α-tropomiosina	TPM1	AD	MCH; MCD	MCH ~1-2%; MCD < 1%
Cadena ligera de la miosina reguladora	MYL2	AD	MCH; MCD	MCH < 1%; MCD infrecuente
Actina cardíaca	ACTC1	AD	VINC; MCD; MCH; CC	MCD ~1%; MCH ~1%
Cadena ligera de la miosina esencial	MYL3	AD	MCH; MCD	Infrecuente
Troponina cardíaca C	TNNC1	AD	MCH; MCD	MCH < 1
Actina, α1, músculo esquelético	ACTA1	AD	MCH, MCD, miopatía esquelética/nemalínica	Infrecuente
PROTEÍNAS DEL SARCÓMERO Y RELACIONADAS CON EL DISCO Z				
Titina	TTN	AD	MCD; VINC; miopatía esquelética	MCD 15-25
Atanogén 3 asociado a BCL2	BAG3	AD	MCD; miopatía esquelética	2-4%
Proteína 3 que contiene el dominio FH1/FH2	FHOD3	AD	MCH	MCH 1-2
Titina-cap o teletonina	TCAP	AD	MCH; MCD; miopatía esquelética	Infrecuente
Proteína 3 rica en cisteína y glicina (proteína LIM cardíaca)	CSRP3	AD, AR	MCH; MCD	Infrecuente
Proteína 1 LIM cuatro y medio	FHL1	XL	MCH, distrofia muscular	Infrecuente
Miocenina 2	MYOZ2	AD	MCH	Infrecuente
PROTEÍNAS DEL CITOESQUELETO				
Desmina	DES	AD, AR	MCD; MCR; MCA; miopatía esquelética; ECC	MCD < 1%
Filamina C	FLNC	AD	MCA; MCD; MCR; miopatía esquelética	MCD 1%; MCA ~5%
Distrofina	DMD	XL	MCD; miopatía esquelética	MCD < 1%
Caveolina 3	CAV3	AD	MCH; MCD; miopatía esquelética	Infrecuente
α-cristalina B	CRYAB	AD	MCD; miopatía esquelética	Infrecuente
Sarcoglucanos α, β, γ y δ	SGCA, SGCB, SGCG, SGCD	AR; SGCD: AD	MCD; distrofia muscular	Infrecuente
Proteína cinasa de expresión preferente del músculo estriado	SPEG	AR	MCD; miopatía esquelética	Infrecuente
PROTEÍNAS NUCLEARES				
Lamina A/C	LMNA	AD	MCD; miopatía esquelética; MCD; MCA	MCD 4-8%
Emerina	EMD	XL recesiva	MCD; miopatía esquelética; ECC	MCD < 1%
Distrobrevina α	DTNA	AD	MCD; VINC	Infrecuente
Deficiencia de α-cinasa 3	ALPK3	AR/AD	MCH; MCD	MCH 1-2
Proteína 16 con contenido de dominio PR	PRDM16	AD	VINC; MCD	Infrecuente
Proteína transmembrana 43	TMEM43	AD	MCA; MCD; miopatía esquelética	Infrecuente
CANALES IÓNICOS Y AFINES				
Canal del sodio cardíaco	SCN5A	AD	MCD; ECC; síndrome de Brugada, SQTL	MCD < 1%
Canal 4 activado por nucleótidos cíclicos e hiperpolarización de potasio/sodio	HCN4	AD	VINC; ECC; síndrome de Brugada	Infrecuente
Subunidad SUR2A reguladora del canal de K(ATP) cardíaco	ABCC9	AD	MCD; MCH en el síndrome de Cantú	Infrecuente
Anoctamina 5	ANO5	AR	MCD; miopatía esquelética	Infrecuente
Subunidad α-1C del canal de calcio de tipo L dependiente del voltaje	CACNA1C	AD	MCH en el síndrome de Timothy; SQTL	Infrecuente
PROTEÍNAS DESMOSÓMICAS				
Placofilina 2	PKP2	AD, AR	MCAVD, MCD	AD 30-40%; AR infrecuente
Desmogleína 2	DSG2	AD	MCAVD; MCA; MCD	12-40%
Desmoplaquina	DSP	MCAVD: AD; síndrome de Carvajal: AR	MCAVD; MCD en el síndrome de Carvajal	MCAVD 6-39%

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 47-1 ALGUNAS CAUSAS GENÉTICAS DE MIOCARDIOPATÍA *(cont.)*

NOMBRE DE LA PROTEÍNA	SÍMBOLO GENÉTICO	HERENCIA	FENOTIPO	FRECUENCIA ESTIMADA
Desmocolina 2	DSC2	AD	MCAVD	Infrecuente
Placoglobina de unión	JUP	MCAVD: enfermedad de Naxos: AR	MCAVD en la enfermedad de Naxos	Infrecuente
Fosfolambán	PLN	AD	MCA; MCD; MCH	Efecto fundador de MCD en Holanda; por lo demás, infrecuente
Junctofilina 2	JPH2	AD	MCH	Infrecuente
PROTEÍNAS METABÓLICAS				
Amilo-1,6-glucosidasa	AGL	AR	MCH en la enfermedad de Forbes	Infrecuente
α-1,4-glucosidasa ácida	GAA	AR	MCH, MCD en la enfermedad de Pompe	Infrecuente
α-galactosidasa A	GLA	XL dominante	MCH en la enfermedad de Anderson-Fabry	Infrecuente
Proteína de membrana asociada a lisosomas 2	LAMP2	XL dominante	MCH, MCD en la enfermedad de Danon	Infrecuente
Proteína cinasa activada por AMP, subunidad no catalítica γ_2	PRKAG2	AD	MCH; síndrome de Wolff-Parkinson-White	Infrecuente
Frataxina	FXN	AR	MCH en la ataxia de Friedreich	Infrecuente
Hemocromatosis hereditaria	HFE	AR	MCD y MCR en la hemocromatosis hereditaria	Infrecuente
Genes mitocondriales que codifican componentes mitocondriales	MT-TG, MT-TY, MT-ND5, otros	Materna	MCH en los síndromes MELAS, MERRF	Infrecuente
Dolicol cinasa	DOLK	AR	MCD	Infrecuente
Tafacina	TAZ	XL recesiva	MCD; VINC en el síndrome de Barth	Infrecuente
1-acil-sn-glicerol-3-fosfato aciltransferasa β	AGPAT2	AR	MCH en el síndrome de Berardinelli-Seip	Infrecuente
Fumarilacetoacetasa	FAH	AR	MCH	Infrecuente
β-galactosidasa	GLB1	AR	MCH en el síndrome de Morquio A	Infrecuente
β-glucuronidasa	GUSB	AR	MCH en la mucopolisacaridosis VII	Infrecuente
Glucogenina 1	GYG1	AR	MCH; MCD; miopatía esquelética	Infrecuente
Malonil-CoA descarboxilasa, mitocondrial	MLYCD	AR	MCH; VINC; MCD	Infrecuente
Fosfopantotenato-cisteína ligasa	PPCS	AR	MCD	Infrecuente
Familia 22 de transportadores de solutos miembro 5	SLC22A5	AR	MCH, MCD QT largo y corto en la deficiencia sistémica primaria de carnitina	Infrecuente
Alanina-ARNt ligasa, mitocondrial	AARS2	AR	MCH, MCD en deficiencia combinada de fosforilación oxidativa 8	Infrecuente
Miembro 9 de la familia de la acil-CoA deshidrogenasa, mitocondrial	ACAD9	AR	MCH/MCD en la deficiencia del complejo I mitocondrial	Infrecuente
Acil-CoA deshidrogenasa específica de cadena muy larga, mitocondrial	ACADVL	AR	MCH/MCH en la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga	Infrecuente
Acilglicerol cinasa, mitocondrial	AGK	AR	MCH en el síndrome de Sengers	Infrecuente
Factor 2 de ensamblaje del complejo F1 mitocondrial de la ATP sintasa	ATPAF2	AR	MCH sindrómica	Infrecuente
Factor 5 de ensamblaje de la citocromo c oxidasa	COA5	AR	MCH sindrómica	Infrecuente
Homólogo del factor 6 de ensamblaje de la citocromo c oxidasa	COA6	AR	MCH sindrómica	Infrecuente
4-hidroxibenzoato polipreniltransferasa, mitocondrial	COQ2	AR	MCH sindrómica	Infrecuente
Proteína de ensamblaje de la citocromo c oxidasa homóloga a la COX15	COX15	AR	MCH sindrómica	Infrecuente
Citocromo c oxidasa subunidad 6B1	COX6B1	AR	MCH sindrómica	Infrecuente
Dihidrolipoildeshidrogenasa, mitocondrial	DLD	AR	MCH sindrómica	Infrecuente
Subunidad translocasa de la membrana interna de importación mitocondrial TIM14	DNAJC19	AR	MCD sindrómica; VINC	Infrecuente
Cinc fosfodiesterasa proteína ELAC 2	ELAC2	AR	MCH sindrómica; MCD	Infrecuente

E-TABLA 47-1 ALGUNAS CAUSAS GENÉTICAS DE MIOCARDIOPATÍA *(cont.)*

NOMBRE DE LA PROTEÍNA	SÍMBOLO GENÉTICO	HERENCIA	FENOTIPO	FRECUENCIA ESTIMADA
Proteína 1 que contiene un dominio de oxidorreductasa dependiente de FAD	FOXRED1	AR	MCH sindrómica	Infrecuente
Factor de elongación G, mitocondrial	GFM1	AR	MCD sindrómica; MCH; CC	Infrecuente
Lipoilsintasa, mitocondrial	LIAS	AR	MCH en el síndrome de Leigh	Infrecuente
39 S proteína ribosómica L3, mitocondrial	MRPL3	AR	MCH sindrómica	Infrecuente
39 S proteína ribosómica L44, mitocondrial	MRPL44	AR	MCH sindrómica	Infrecuente
28 S proteína ribosómica S22, mitocondrial	MRPS22	AR	MCH sindrómica	Infrecuente
Proteína homóloga a la MTO1, mitocondrial	MTO1	AR	MCH sindrómica	Infrecuente
Pirofosfatasa inorgánica 2, mitocondrial	PPA2	AR	MCD sindrómica	Infrecuente
Glutamil-ARNt(Gln) amidotransferasa subunidad A, mitocondrial	QRSL1	AR	MCH sindrómica	Infrecuente
Proteína homóloga de SCO2, mitocondrial	SCO2	AR/AD	MCH sindrómica	Infrecuente
Subunidad de la flavoproteína succinato deshidrogenasa [ubiquinona], mitocondrial	SDHA	AR	VINC; MCD; MCH en el síndrome de Leigh	Infrecuente
Proteína transportadora de fosfato, mitocondrial	SLC25A3	AR	MCH sindrómica	Infrecuente
Proteína 1 del locus de sobrecarga	SURF1	AR	MCD, MCH en el síndrome de Leigh	Infrecuente
Proteína transmembrana 70, mitocondrial	TMEM70	AR	MCH sindrómica	Infrecuente
ADP/ATP translocasa 1	SLC25A4	AR/AD	MCH sindrómica; encefalopatía	Infrecuente
Subunidad α del componente E1 de la piruvato deshidrogenasa, forma somática, mitocondrial	PDHA1	XL dominante	MCH, ECC	Infrecuente
Subunidad reguladora de la fosforilasa b cinasa α, isoforma del músculo esquelético	PHKA1	XL	MCH	Infrecuente
Seipina	BSCL2	AR	MCH en el síndrome de Berardinelli-Seip	Infrecuente
Fosfomanomutasa 2	PMM2	AR	MCH sindrómica	Infrecuente
OTROS GENES				
Proteína 20 de unión a ARN	RBM20	AD	MCD; VINC	3-5%
Proteína *homeobox* Nkx-2.5	NKX2-5	AD	VINC; CC	< 1%
Músculo RING Finger 1 (MuRF1)	TRIM63	AR	MCH; miopatía esquelética	Infrecuente
Factor de transcripción TBX20	TBX20	AD	MCD; VINC; CC	< 1%
Amiloidosis hereditaria	TTR	AD	MCH y MCR en amiloidosis hereditaria	Infrecuente
Proteína 1 del síndrome de Alström	ALMS1	AR	MCD en el síndrome de Alström	Infrecuente
Eye absent 4	EYA4	AD	MCD	Infrecuente
Proteína relacionada con la fukutina	FKRP	AD, AR	MCD; miopatía esquelética	Infrecuente
Fukutina	FKTN	AD, AR	MCD; miopatía esquelética	Infrecuente
Proteína de caja F 32	FBXO32	AR	MCD	Infrecuente
Laminina α2	LAMA2	AR	MCD; miopatía esquelética	Infrecuente
Factor de transcripción GATA-4	GATA4	AD	MCD; CC	Infrecuente
Factor de transcripción GATA-6	GATA6	AD	MCD; CC	Infrecuente
Proteína 24 similar a Kelch	KLHL24	AD/AR	MCD en la epidermólisis bullosa	Infrecuente
Cardiotrofina 1	CTF1	AD	MCD	Infrecuente
αT-catenina	CTNNA3	AD	MCAVD, MCA	Infrecuente
Vía RAS-MAPK	PTPN11, RAF1, SOS1, KRAS, HRAS, BRAF, NRAS, MEK1-2, RIT1, SHOC2, SOS2, SPRY1, otros	AD *de novo*	MCH en los síndromes de Noonan, LEOPARD, Costello y CFC	Infrecuente
Regulador transcripcional tipo cremallera de leucina 1	LZTR1	AR	MCH en el síndrome de Noonan	Infrecuente
Proteína cinasa activada por mitógenos de doble especificidad cinasa 1	MAP2K1	AD	MCH en el síndrome CFC	Infrecuente
Proteína cinasa activada por mitógenos de doble especificidad cinasa 2	MAP2K2	AD	MCH en el síndrome CFC	Infrecuente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 47-1 ALGUNAS CAUSAS GENÉTICAS DE MIOCARDIOPATÍA *(cont.)*

NOMBRE DE LA PROTEÍNA	SÍMBOLO GENÉTICO	HERENCIA	FENOTIPO	FRECUENCIA ESTIMADA
E3 ubicuitina-proteína ligasa CBL	CBL	AD	MCH en el síndrome de Noonan-*like*	Infrecuente
Proteína de unión a octámeros que no contiene dominio POU	NONO	XL dominante	VINC; CC	Infrecuente
Dominio de homología a pleckstrina	PLEKHM2	AR	MCD; VINC	Infrecuente

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; CC, cardiopatía congénita; CFC, cardiofaciocutánea; ECC, enfermedad de la conducción cardíaca; MCA, miocardiopatía arritmógena; MCAVD, miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho; MCD, miocardiopatía dilatada; MCH, miocardiopatía hipertrófica; MCR, miocardiopatía restrictiva; MELAS, encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de taquicardia; MERRF, epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; SGCD, sarcoglucano δ; SQTL, síndrome del QT largo; VINC, no compactación ventricular izquierda; XL, ligada al cromosoma X.

Anatomía patológica

En su forma clásica original, la miocardiopatía hipertrófica provoca una hipertrofia miocárdica asimétrica que afecta preferentemente a la pared anteroseptal. Sin embargo, en la actualidad se reconoce un amplio espectro de patrones, incluidos el concéntrico, el medioventricular y el apical. Los individuos de edad avanzada suelen presentar una hipertrofia limitada a la porción basal del tabique sigmoide, con frecuencia en el contexto de una enfermedad esporádica de genotipo negativo. La pared libre del ventrículo derecho y los músculos papilares suelen estar afectados. Los músculos papilares suelen estar hipertrofiados, desplazados anteriormente, pueden ser bífidos y, en ocasiones, se implantan directamente en la valva mitral, con cuerdas poco desarrolladas o ausentes. Las valvas mitrales son sistemáticamente alargadas, independientemente del grado de hipertrofia, y son propensas a desarrollar movimiento anterior sistólico y obstrucción dinámica del flujo de salida. Las criptas miocárdicas, la hipertrabeculación apical y los haces miocárdicos apical-septales constituyen rasgos fenotípicos auxiliares, que pueden encontrarse también en individuos con genotipo positivo que carecen de hipertrofia miocárdica. Pueden desarrollarse aneurismas apicales, sobre todo en pacientes con hipertrofia apical media y obstrucción ventricular media.

A nivel histológico, la miocardiopatía hipertrófica se caracteriza por la hipertrofia de los miocardiocitos, zonas de desorganización miocítica y fibrosis intersticial. La desorganización de los miocitos se refiere a la arquitectura del miocardio; los miocitos adyacentes se alinean de forma oblicua o perpendicular entre sí, con aumento del colágeno intersticial. La arquitectura miofibrilar en el seno del miocito también se desorganiza. La microcirculación coronaria se ve afectada, con hiperplasia de la media e íntima que puede obliterar la luz del vaso y perjudicar la vasodilatación.

Fisiopatología

Las mutaciones genéticas asociadas a la miocardiopatía hipertrófica pueden provocar una ganancia global de función del sarcómero, lo que conduce a un metabolismo celular anormal y a una utilización ineficaz de la energía. La hipertrofia miocárdica, que es un mecanismo compensatorio a este estado metabólico alterado, contribuye a la disfunción diastólica. La fibrosis miocárdica es frecuente y contribuye a la disfunción sistólica progresiva.

Alrededor del 50% de los pacientes desarrollan una obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo en reposo o con el ejercicio debido al movimiento sistólico anterior de las valvas de la válvula mitral. La obstrucción también puede producirse a nivel ventricular medio en pacientes que presentan hipertrofia distal debido a la obliteración sistólica de la cámara ventricular con la interposición de un músculo papilar anormalmente posicionado; este tipo de obstrucción se asocia al desarrollo de aneurismas apicales. La aparición y la gravedad de la obstrucción suelen variar con el tiempo en cada paciente y se ven exacerbadas por la deshidratación, la bipedestación, el aumento de los estados adrenérgicos, los vasodilatadores, y la ingestión de alimentos y alcohol.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes son asintomáticos o solo presentan síntomas leves o intermitentes, y el diagnóstico suele realizarse como resultado de un cribado familiar o de la detección incidental de un soplo cardíaco o una anomalía electrocardiográfica (ECG). Sin embargo, la ausencia de síntomas puede reflejar la adaptación a largo plazo del paciente a la disminución del ejercicio. Los síntomas pueden desarrollarse a cualquier edad, incluso muchos años después de la aparición de manifestaciones ECG o ecocardiográficas de hipertrofia ventricular izquierda. En ocasiones, la muerte súbita o el síncope pueden ser la presentación inicial.

La progresión sintomática suele ser lenta y estar asociada a un deterioro gradual de la función ventricular izquierda a lo largo de décadas, a menudo asociado al desarrollo de fibrilación auricular. Menos del 5% de los pacientes presentan un deterioro sintomático rápido y a menudo desarrollan una insuficiencia cardíaca refractaria debido a una evolución hipocinética y/o restrictiva.

Aproximadamente entre el 20 y el 30% de los adultos desarrollan dolor torácico (caps. 39 y 56), que puede aparecer al realizar un esfuerzo, en reposo o por la noche. La angina posprandial asociada a un esfuerzo leve es típica. La disnea de esfuerzo de leve a moderada es relativamente frecuente. Ocasionalmente, los pacientes pueden desarrollar disnea paroxística nocturna, a menudo debida a arritmias paroxísticas, como la fibrilación auricular. Aproximadamente el 20% de los pacientes experimenta un síncope (caps. 39 y 49),[2] y una proporción similar se queja de presíncope. La angina y el síncope son más frecuentes en pacientes que presentan una obstrucción dinámica del flujo de salida del ventrículo izquierdo. Las palpitaciones (cap. 49) son frecuentes y suelen atribuirse a ectopia supraventricular o ventricular.

DIAGNÓSTICO

La evaluación diagnóstica inicial debe incluir una historia clínica completa centrada en los síntomas cardiovasculares, una historia familiar centrada en la enfermedad o muerte cardíaca prematura, un examen físico cuidadoso, un ECG de 12 derivaciones y un ecocardiograma bidimensional.[3] Debe obtenerse la historia familiar de hasta tres o cuatro generaciones en todos los diagnósticos nuevos de miocardiopatía, porque ayuda a determinar la probabilidad de que se trate de una enfermedad familiar y el tipo de herencia.

La exploración física del aparato cardiovascular suele ser normal. En presencia de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, el pulso arterial con ascenso y descenso rápidos (a veces tipo bisferiens), el latido de la punta es sostenido o doble (reflejo de un impulso auricular palpable, seguido por la contracción del ventrículo izquierdo), y en la auscultación se escuchará un soplo sistólico de eyección, de máxima intensidad en el borde esternal izquierdo, y que se irradia al borde esternal superior derecho y al ápex (cap. 39). La mayoría de los pacientes con obstrucción del flujo del tracto de salida del ventrículo izquierdo presentan también un soplo de insuficiencia mitral funcional, que se debe a que las valvas de la válvula mitral no coaptan debido al desplazamiento anterior de la válvula mitral en sístole. Las maniobras fisiológicas y farmacológicas que reducen la poscarga o el retorno venoso (p. ej., ponerse de pie, la maniobra de Valsalva o la inhalación de nitrito de amilo) o que aumentan la contractilidad (p. ej., un latido después de una extrasístole) aumentarán la intensidad del soplo, mientras que las maniobras que aumentan la precarga y el retorno venoso (p. ej., ponerse en cuclillas o apretar los puños) la reducirán (v. tabla 39-8). Por el contrario, en la mayoría de los pacientes que no presentan obstrucción del flujo del tracto de salida ventricular, los signos físicos son limitados, y reflejan la contracción hiperdinámica (pulso de ascenso rápido) y la escasa distensibilidad de los ventrículos derecho (onda *a* prominente en la presión yugular venosa) e izquierdo (galope S_4, doble latido del ápex) (cap. 39).

La evaluación general debe incluir siempre una visión general de las posibles manifestaciones extracardíacas, que pueden ayudar a distinguir la enfermedad clásica de los genotipos raros que tienen una biopatología, un curso clínico y unas estrategias terapéuticas radicalmente diferentes. Estas enfermedades incluyen las de almacenamiento lisosómico, como las enfermedades de Fabry, Danon y Pompe (cap. 191); síndromes como los de Noonan y LEOPARD; y enfermedades mitocondriales. El síndrome de Noonan se caracteriza por baja estatura, retraso en el desarrollo, anomalías cutáneas, hipertelorismo, ptosis, orejas de implantación baja rotadas posteriormente y cuello alado o *pterygium colli*. Estas características se comparten con el síndrome LEOPARD (síndrome de Noonan con lentigos múltiples [NSML]), menos frecuente. Los angioqueratomas, la anhidrosis, los síntomas de tipo Raynaud con neuropatía, la córnea verticilada, la dilatación vascular retiniana, los acúfenos, la diarrea y la proteinuria son datos típicos de la enfermedad de Fabry (cap. 192). Los pacientes con enfermedades mitocondriales, como la encefalomiopatía mitocondrial, la acidosis láctica y episodios similares al ictus *(strokelike)* (MELAS), tienen un patrón de herencia matrilineal y presentan baja estatura, acidosis láctica, intolerancia grave al ejercicio, sordera neurosensorial, diabetes de inicio juvenil y episodios similares al ictus.

Evaluación diagnóstica

Más del 95% de los pacientes presentan anomalías en el ECG, pero no son específicas de la enfermedad. Las alteraciones más habituales son el aumento del voltaje del QRS compatible con hipertrofia del ventrículo izquierdo, desviación del eje a la izquierda (15-20%), ondas Q anómalas (25-30%, casi siempre en las derivaciones inferolaterales) y alteraciones del segmento ST o de la onda T (> 50%). En la miocardiopatía hipertrófica es raro observar un aumento aislado del voltaje del QRS sin alteraciones del segmento ST o inversión de la onda T. La presencia de engrosamiento predominantemente distal o apical se asocia a ondas T gigantes negativas invertidas en el ECG, que son máximas en las derivaciones V_3 y V_4.

La ecocardiografía bidimensional (cap. 43), que es el pilar del diagnóstico por imagen, puede complementarse con la resonancia magnética (RM; cap. 44) y la tomografía computarizada (TC; cap. 44) para una definición más precisa de la extensión y distribución de la hipertrofia, y otras características fenotípicas relevantes. La hipertrofia suele ser asimétrica y afecta al tabique intraventricular anterior y posterior (fig. 47-2). La hipertrofia, sin embargo, puede ser más generalizada y afectar a la pared libre del ventrículo izquierdo, o puede estar localizada y confinada a zonas distintas del tabique, como el ápex (e-fig. 47-1), la pared lateral o la pared posterior del ventrículo izquierdo. La hipertrofia puede obliterar completamente el tracto de salida del ventrículo izquierdo (e-fig. 47-2). El movimiento sistólico anterior de la válvula mitral impide la coaptación normal de las valvas mitrales y da lugar a la regurgitación mitral (e-fig. 47-3).

El ecocardiograma también permite medir el grado de obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, tanto en reposo como después de practicar maniobras de provocación. Se considera que los pacientes con un gradiente del tracto de salida de 30 mmHg o más tienen enfermedad obstructiva, y la obstrucción grave se define como un gradiente ≥ 50 mmHg. La ecocardiografía de ejercicio es esencial para evaluar la gravedad de la obstrucción dinámica al esfuerzo, sobre todo en individuos físicamente activos, ya que los valores en reposo pueden ser falsamente tranquilizadores.

La mayoría de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica presentan dilatación de la aurícula izquierda y datos ecocardiográficos de disfunción diastólica. La resonancia magnética proporciona una caracterización precisa del tejido, y permite identificar el edema y la fibrosis de sustitución (e-fig. 47-4), al tiempo que ayuda a excluir miméticos raros de la miocardiopatía hipertrófica, como la amiloidosis (cap. 174). En una fase tardía de la enfermedad, los pacientes suelen desarrollar dilatación ventricular izquierda (e-fig. 47-5).

Cuando está disponible, la prueba de esfuerzo cardiopulmonar con mediciones del intercambio metabólico de gases proporciona una evaluación precisa y reproducible de la capacidad de ejercicio, que puede seguirse de forma seriada, y es más útil en pacientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

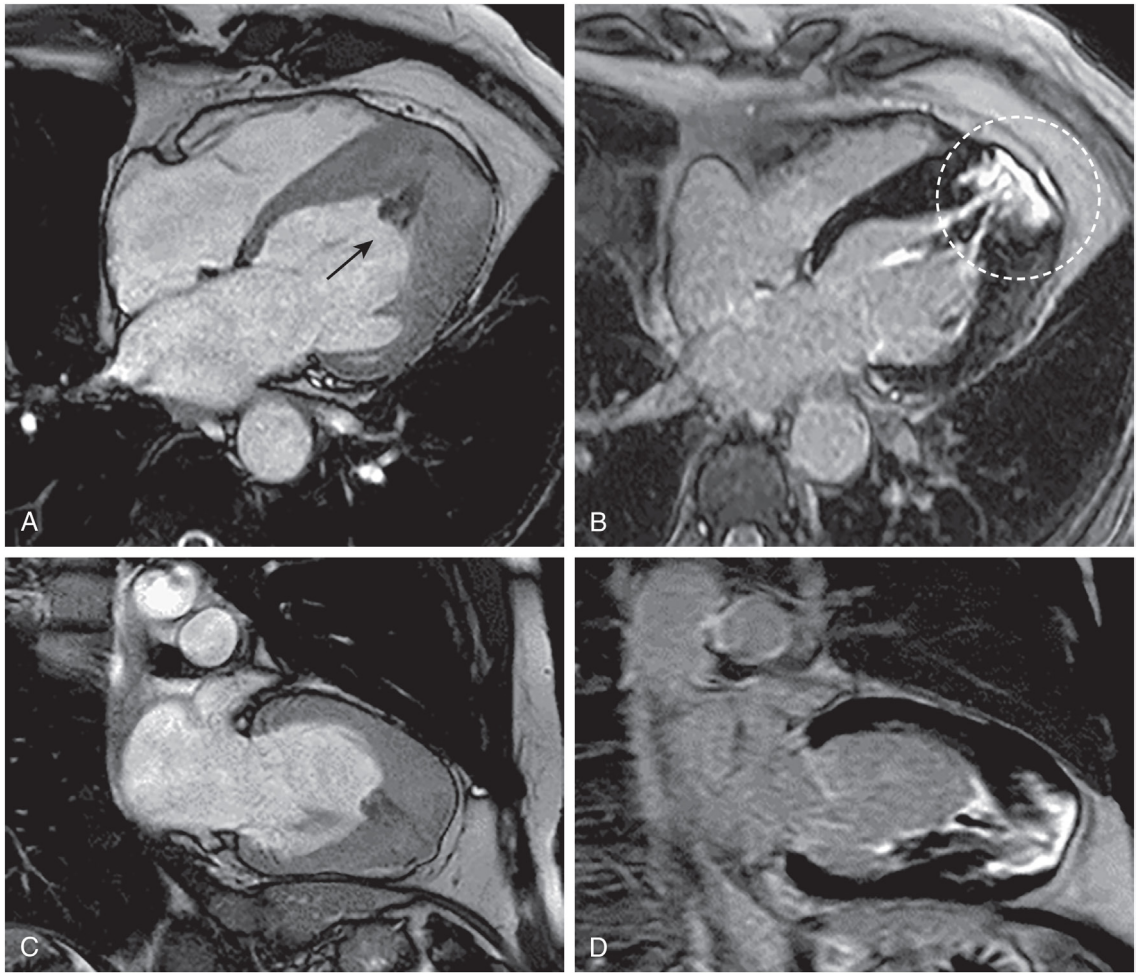

E-FIGURA 47-1. Miocardiopatía hipertrófica apical. La resonancia magnética muestra hipertrofia apical con trombosis *(flecha)* y fibrosis *(círculo discontinuo)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

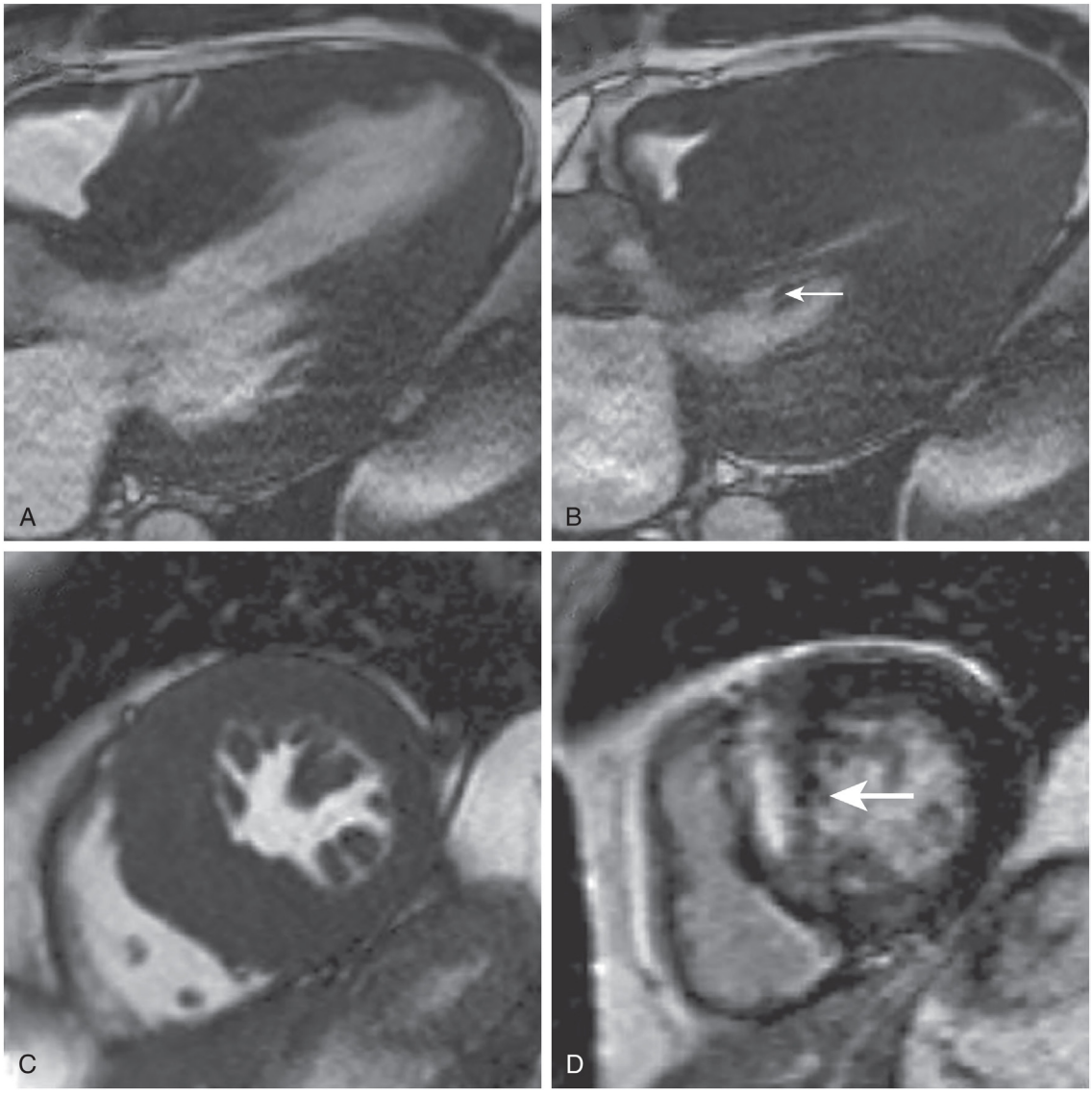

E-FIGURA 47-2. Imagen de resonancia magnética cardíaca en un hombre de 40 años con miocardiopatía hipertrófica. Secuencia cine de tres cámaras en diástole (**A**) y sístole (**B**). Hay obliteración de la cámara media y obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo con movimiento anterior sistólico completo de la válvula mitral *(flecha pequeña)*. La secuencia cine en eje menor basal (**C**) en diástole mide 30 mm y hay cicatriz miocárdica media, visualizada como realce tardío del gadolinio *(flecha grande)* (**D**).

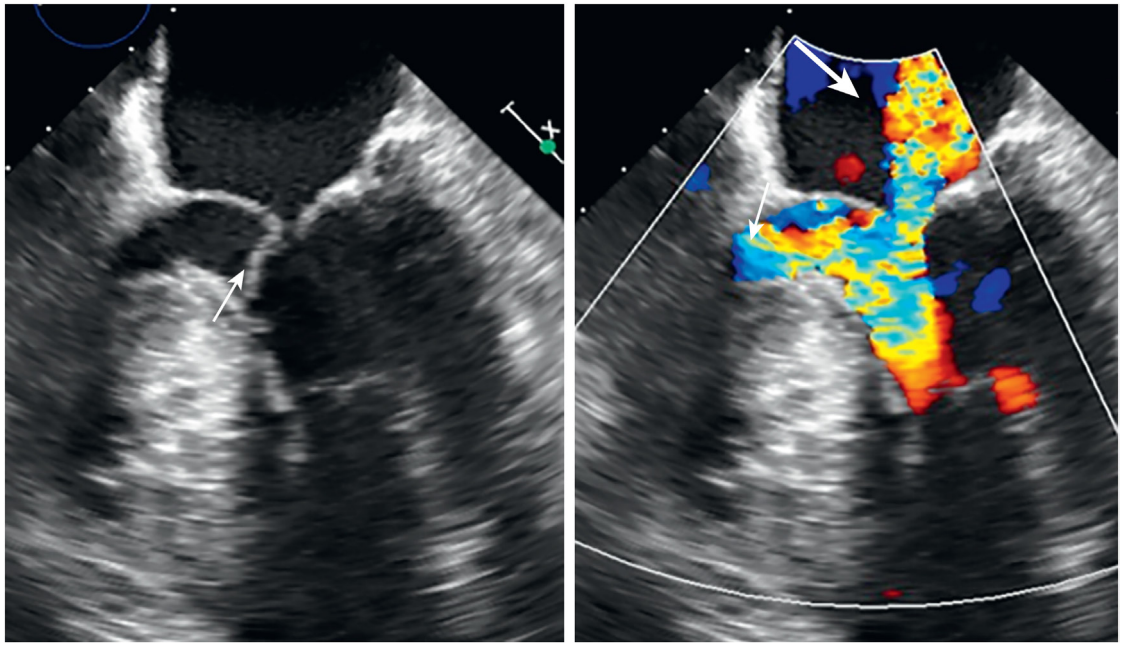

E-FIGURA 47-3. Ecocardiograma transesofágico en un paciente con miocardiopatía hipertrófica. El movimiento sistólico anterior de la válvula mitral *(flecha pequeña)* impide la coaptación normal y provoca una regurgitación mitral funcional *(flecha grande)*.

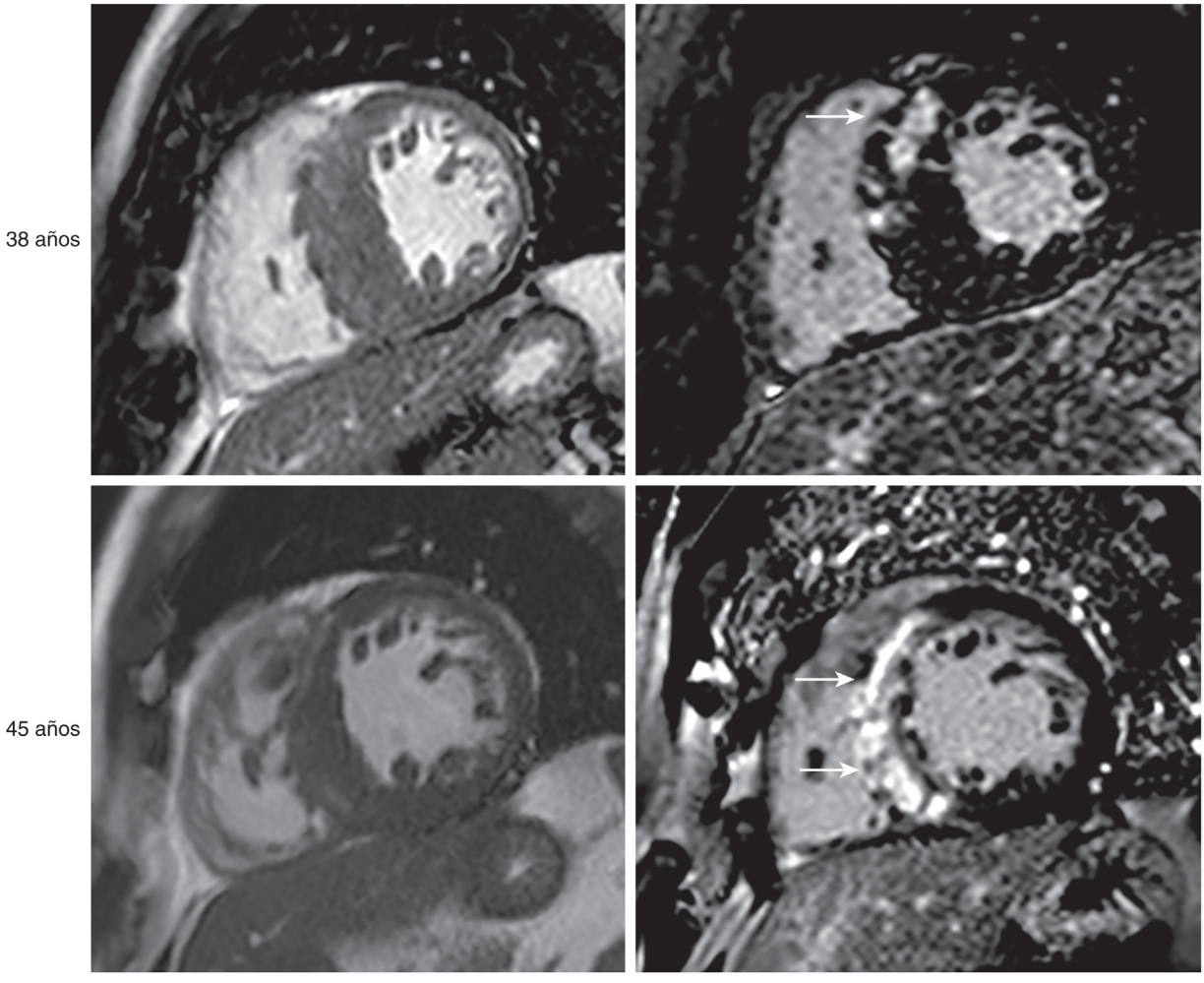

E-FIGURA 47-4. Progresión de la fibrosis miocárdica de los 38 a los 45 años. La fibrosis septal difusa progresó en esta paciente, como muestra el realce tardío del gadolinio en la resonancia magnética cardíaca *(flechas)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

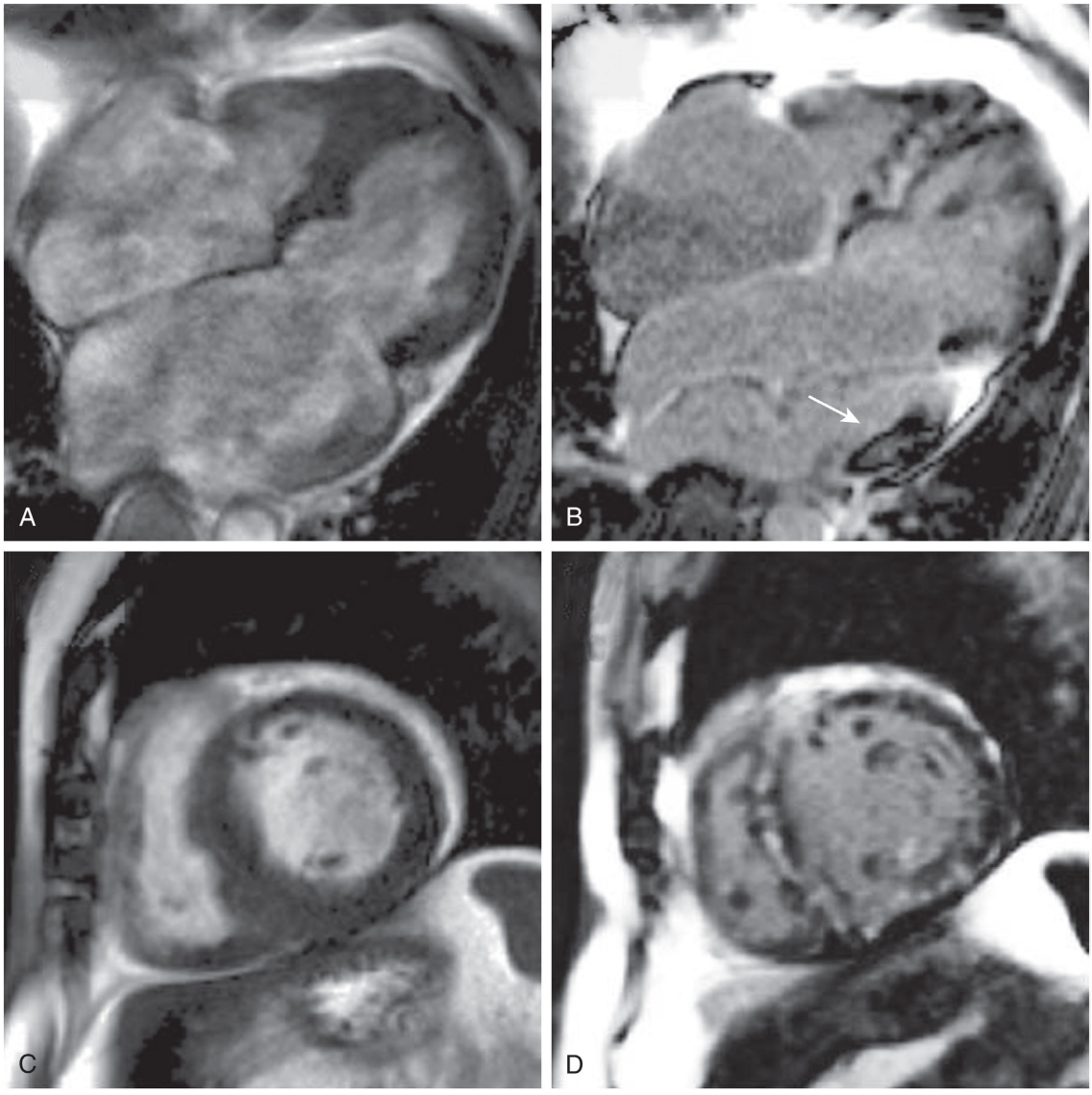

E-FIGURA 47-5. Hombre de 50 años con miocardiopatía hipertrófica en fase de enfermedad progresiva (dilatada). La fracción de eyección del ventrículo izquierdo es del 35%. Hay dilatación ventricular izquierda, particular de la miocardiopatía hipertrófica, y dilatación auricular grave (**A,** fotograma diastólico). Se sabe que el espesor de la pared máximo se ha reducido durante el reciente seguimiento (**C,** era de 23 mm, ahora es de 18 mm). Una extensa cicatriz miocárdica no isquémica comprende un 40% estimado del miocardio (**B, D**) y trombo auricular izquierdo *(flecha,* **B**).

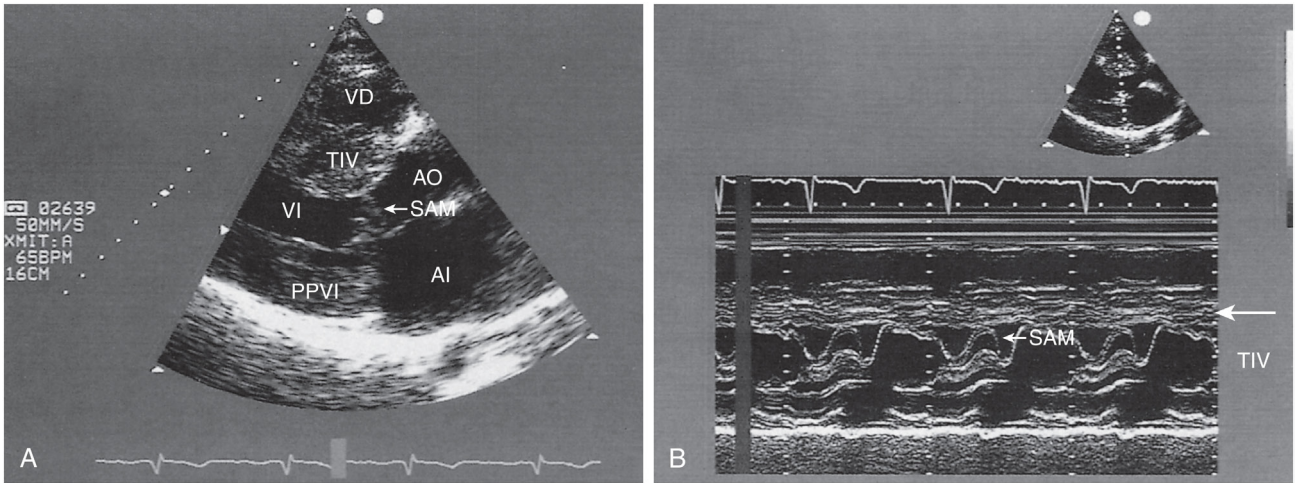

FIGURA 47-2. Miocardiopatía hipertrófica obstructiva. A. La proyección bidimensional en el eje mayor muestra las cámaras del corazón. La pared posterior del ventrículo izquierdo (PPVI) está engrosada, y la anomalía más llamativa es la hipertrofia del tabique interventricular (TIV). En el 25% de los pacientes, el movimiento anterior sistólico de la válvula mitral (SAM) provoca una obstrucción dinámica del flujo de salida del ventrículo izquierdo. **B.** Este fenómeno se observa con mayor claridad en la imagen paraesternal de eje mayor del ecocardiograma en modo M. El engrosamiento grave del tabique es también evidente en la imagen en modo M (TIV). AI, aurícula izquierda; AO, aorta; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

que presentan indicios de fibrosis miocárdica e insuficiencia cardíaca progresiva. Rara vez se precisa un cateterismo cardíaco para el diagnóstico o el tratamiento, pero puede estar indicado si es preciso medir las presiones intracardíacas para orientar las decisiones terapéuticas (p. ej., en pacientes con insuficiencia mitral grave) y para descartar enfermedad coronaria concomitante en pacientes con dolor torácico.

Criterios diagnósticos

La miocardiopatía hipertrófica se define por un valor máximo del grosor de la pared ventricular izquierda igual o superior a 15 mm. Un valor de 13 mm se considera diagnóstico en familiares de probandos con un diagnóstico inequívoco, sobre todo si tienen un genotipo definido. En los niños, un grosor de la pared de más de 2 desviaciones estándar por encima de la media, corregido en función de la edad y el tamaño corporal, suele aceptarse como diagnóstico. En presencia de otras causas de hipertrofia del ventrículo izquierdo, como la hipertensión sistémica de larga evolución o la estenosis aórtica, el diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica puede ser problemático. Sin embargo, la hipertrofia secundaria rara vez supera los 15 mm, tiende a ser concéntrica y suele carecer de las anomalías valvulares y subvalvulares mitrales típicas de la miocardiopatía hipertrófica. La hipertrofia en el atleta altamente entrenado es leve, rara en mujeres y suele producirse en asociación con un aumento de las dimensiones del ventrículo izquierdo y del volumen sistólico. Un ECG con ondas Q o alteraciones de la repolarización inferolateral en deportistas apunta al diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica.

TRATAMIENTO

Ningún tratamiento médico ha demostrado ser beneficioso para modificar la biopatología subyacente de la miocardiopatía hipertrófica ni para ralentizar la progresión a largo plazo de la enfermedad. Como resultado, el tratamiento médico se dirige al control de los síntomas, la obstrucción del flujo de salida y las arritmias (fig. 47-3).[4,5] Las excepciones incluyen terapias específicas para enfermedades de almacenamiento lisosómico, como la enfermedad de Pompe (cap. 191) y la enfermedad de Fabry (e-fig. 47-6; cap. 192), y para la ataxia de Friedreich (cap. 389). El tratamiento de los demás pacientes con miocardiopatía hipertrófica se centra en el asesoramiento de los familiares, el tratamiento de los síntomas, consejos de estilo de vida relacionados con el ejercicio[A1] y la prevención de las complicaciones relacionadas con la enfermedad.

Pruebas genéticas y cribado familiar

Debe ofrecerse asesoramiento genético a todos los pacientes recién diagnosticados de miocardiopatía hipertrófica. Las pruebas genéticas mediante paneles de secuenciación de nueva generación o secuenciación del exoma completo pueden excluir genotipos raros y guiar el cribado en cascada en familias en las que se identifique una variante patógena o probablemente patógena. Sin embargo, tales variantes se encuentran en menos del 50% de los probandos, y una prueba negativa no excluye el diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica. Cuando se identifica una variante patógena o probablemente patógena, se pueden realizar pruebas a los miembros de la familia. Sin embargo, las pruebas genéticas siguen siendo controvertidas en menores en ausencia de anomalías clínicas, y los pros y los contras del genotipado precoz (frente al seguimiento clínico) deben considerarse cuidadosamente de forma individual. Los individuos que dan positivo deben ser seguidos a intervalos regulares, incluso cuando la evaluación clínica es negativa, porque se ha descrito la aparición tardía de la enfermedad. Los familiares sanos en los que se excluya la variante genética pueden estar tranquilos y evitar estas evaluaciones de seguimiento.

El cribado con un electrocardiograma de 12 derivaciones y un ecocardiograma se realiza a intervalos de 12 a 18 meses, normalmente a partir de los 12 años (a menos que existan antecedentes familiares de muerte súbita prematura, el niño sea sintomático o un atleta de competición, o exista una sospecha clínica de hipertrofia ventricular izquierda), hasta alcanzar el crecimiento y la maduración completos (normalmente entre los 18 y los 21 años). Posteriormente, si no hay signos de expresión de la enfermedad, se aconseja hacer un seguimiento cada pocos años, porque, en algunas familias, puede que la hipertrofia del ventrículo izquierdo no debute hasta bien entrada la edad adulta. En los criterios diagnósticos modificados (tabla 47-2) se tiene en cuenta la elevada probabilidad de que los hallazgos ECG y ecocardiográficos en parientes de primer grado que no se expliquen por otra causa sean en realidad una expresión incompleta de la enfermedad.

Tratamiento sintomático

Tratamiento médico

En pacientes con miocardiopatía no obstructiva, el β-bloqueo puede mejorar el dolor torácico y la disnea. La dosis (comenzando con una dosis equivalente a 150 mg/día de metoprolol o 120 mg/día de propranolol) debe titularse para alcanzar una frecuencia cardíaca objetivo de 50 a 70 latidos por minuto en reposo y de 130 a 140 latidos por minuto en ejercicio máximo. Los antagonistas del calcio no dihidropiridinas, como el verapamilo (con una dosis inicial de 120 mg/día) y el diltiacem (con una dosis inicial de 180 mg/día), son alternativas útiles, sobre todo en pacientes con dolor torácico resistente, pero pueden precisar dosis elevadas (p. ej., verapamilo > 480 mg/día, diltiacem > 360 mg/día).

En pacientes con síntomas causados por la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, el principal objetivo del tratamiento es reducir los gradientes intraventriculares. Aproximadamente del 60 al 70% de los pacientes mejoran con β-bloqueantes,[A2] aunque a menudo se precisan dosis elevadas (equivalente a 480 mg de propranolol), y los efectos secundarios suelen ser limitantes. Cuando el β-bloqueo por sí solo es ineficaz, la disopiramida (un agente antiarrítmico inótropo negativo), titulada a la dosis máxima tolerada (normalmente entre 400 y 600 mg/día), puede ser eficaz hasta en dos tercios de los pacientes, pero los efectos secundarios relacionados con los efectos anticolinérgicos (p. ej., sequedad de ojos y boca, retención urinaria) limitan su uso. La disopiramida debe administrarse concomitantemente con un β-bloqueante (p. ej., propranolol 120-240 mg/día), que ralentizará la frecuencia cardíaca y también embotará la conducción nodular auriculoventricular rápida en caso de que se desarrollen arritmias supraventriculares. En pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo y que estén tomando un β-bloqueante y disopiramida, deben evitarse otros fármacos que prolonguen el QT (p. ej., sotalol o amiodarona) debido al potencial efecto proarrítmico. En pacientes con gradiente en el tracto de salida, el verapamilo puede ser eficaz, pero hay que tener cuidado en pacientes con obstrucción grave o con elevación de las presiones pulmonares.

Los inhibidores alostéricos de la miosina cardíaca, como el mavacamtén (en dosis tan bajas como 5 mg diarios por vía oral), pueden reducir la obstrucción y mejorar tanto la capacidad de ejercicio como la calidad de vida.[A3-A5] Los datos sugieren un beneficio también en pacientes con miocardiopatía hipertrófica no obstructiva.[6]

Los diuréticos (p. ej., la furosemida, de 20 a 40 mg por vía oral, seguidos de 20 mg/día) rara vez son necesarios; si se necesitan en pacientes que tienen congestión pulmonar causada por presiones pulmonares elevadas debidas a disfunción ventricular izquierda, la dosis y la duración del tratamiento diurético deben reducirse al mínimo, porque el uso imprudente de estos fármacos puede ser peligroso, sobre todo en pacientes que tienen deterioro diastólico grave u obstrucción lábil.

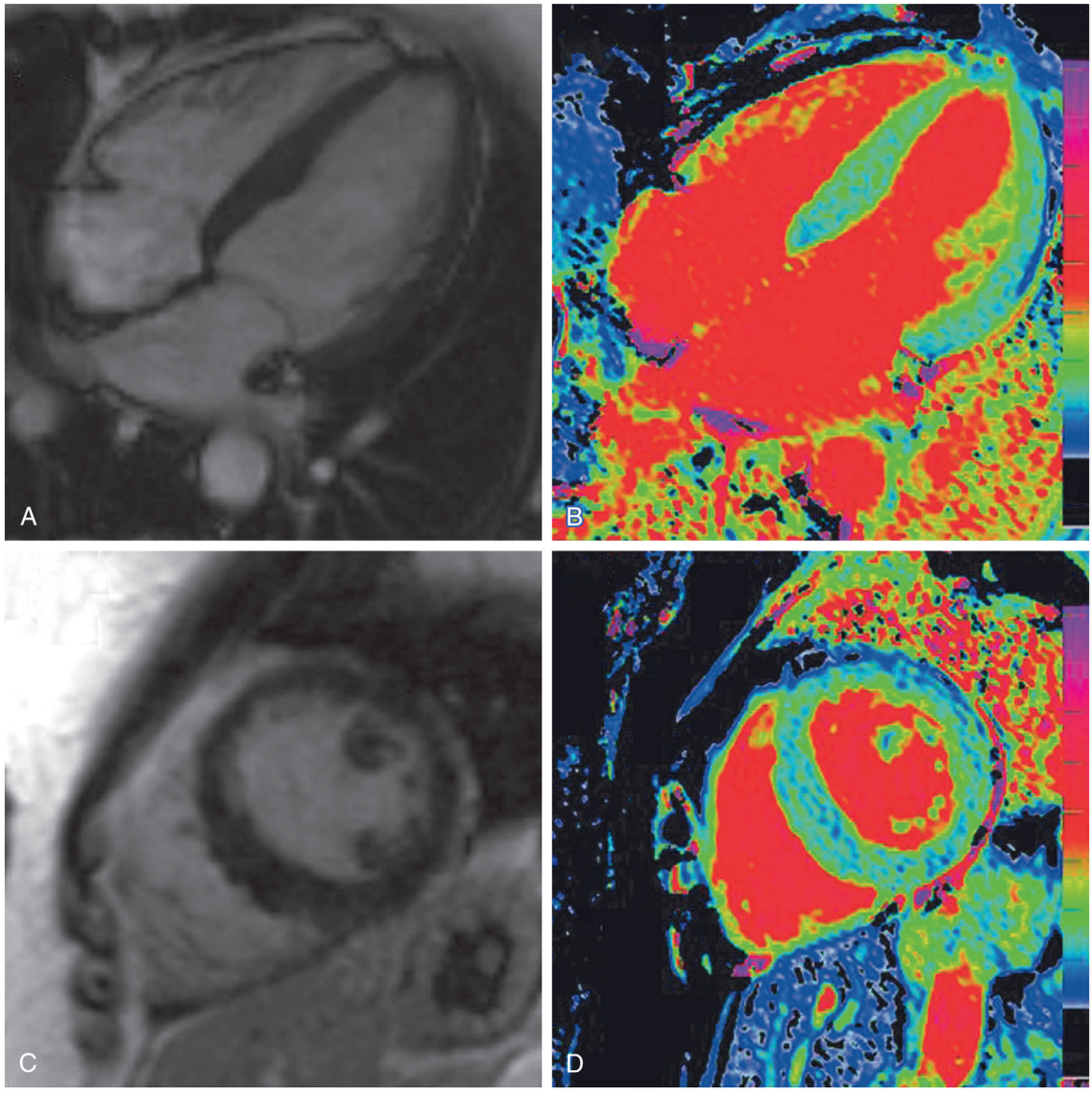

E-FIGURA 47-6. Hombre de 38 años con enfermedad de Fabry y afectación cardíaca. La imagen de resonancia magnética cardíaca muestra una leve hipertrofia en la cuarta cámara **(A)** y proyecciones telediastólicas en el eje menor **(C)**. El mapa en T1 no realzado con contraste muestra áreas azules (reducción de T1) presentes circunferencialmente en los segmentos basales **(B, D)**. Este hallazgo es acorde con la acumulación de glucoesfingolípidos en los miocitos. Este caso no presenta T1 elevada en la pared inferolateral basal (en muchos de estos pacientes se aprecia una señal roja indicativa de fibrosis en esta escala de color, en un área que corresponde a la cicatrización tras el realce con contraste).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

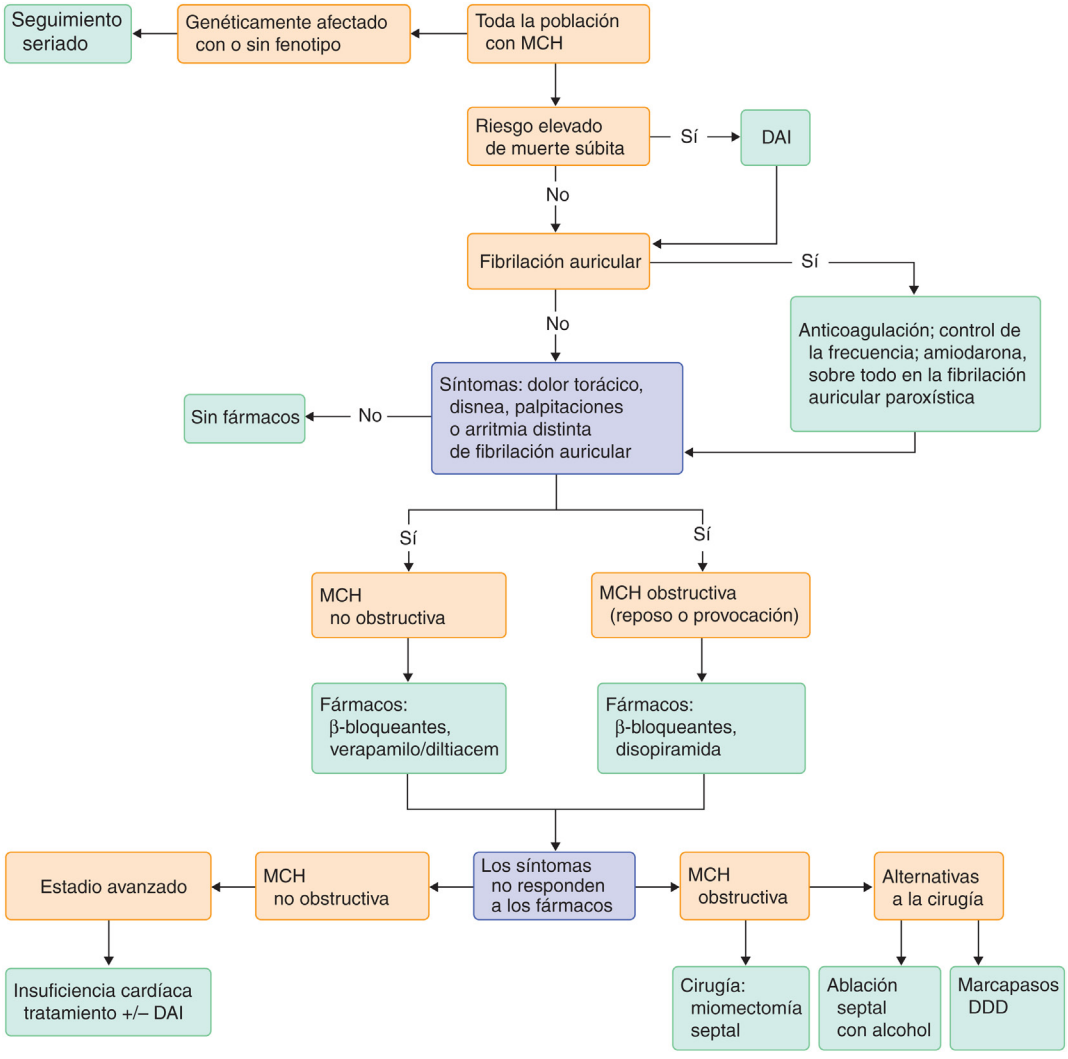

FIGURA 47-3. Enfoque del tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica (MCH). DAI, desfibrilador automático implantable; DDD, cámara dual. (Modificado de Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1687-1713.)

El losartán (100 mg/día) y el valsartán (320 mg/día) son seguros y pueden mejorar algo la estructura y la función cardíacas, pero no tienen ningún beneficio en cuanto a ralentizar la progresión de la enfermedad.[A6,A7] De modo similar, la ranolacina (1.000 mg dos veces al día) es segura en la reducción de la ectopia ventricular, pero no modifica la capacidad de ejercicio, las concentraciones plasmáticas de la prohormona péptido natriurético cerebral, la función diastólica o la calidad de vida.[A8]

Tratamiento intervencionista

La miectomía quirúrgica o la ablación septal percutánea con alcohol están indicadas en pacientes que presentan una obstrucción del flujo de salida sintomática y refractaria (gradiente > 50 mmHg) a pesar de una terapia médica optimizada o que no la toleran, y los datos sugieren que puede ser preferible la ablación septal con alcohol.[7] Ambos procedimientos son seguros y eficaces en manos expertas, aunque la cirugía es más eficaz para aliviar los gradientes. Es aconsejable una evaluación multidisciplinar por parte de un equipo de expertos para determinar la estrategia terapéutica más adecuada para cada paciente.

La intervención quirúrgica más frecuente, la miomectomía del tabique ventricular, anula o reduce de manera significativa el gradiente en el 95% de los casos, reduce la insuficiencia mitral, y mejora la capacidad de ejercicio y los síntomas. La intervención debe practicarse en un centro con experiencia, donde la mortalidad debe ser inferior al 1% para la miectomía aislada. Las principales complicaciones (bloqueo auriculoventricular o comunicaciones interventriculares) son infrecuentes (2-5%). Cuando son necesarias técnicas concomitantes (p. ej., reparación o sustitución de la válvula mitral o injerto de derivación de arteria coronaria) o en presencia de otras alteraciones concurrentes, las tasas de mortalidad perioperatoria son mayores (4-5%).

En centros experimentados, la inyección selectiva de alcohol en una rama perforante septal de la arteria coronaria descendente anterior izquierda para crear una cicatriz septal localizada tiene beneficios y riesgos comparables a la cirugía. La complicación no mortal más importante es el bloqueo auriculoventricular, que obliga a colocar un marcapasos en el 5-20% de los pacientes.

En presencia de una enfermedad terminal con fibrosis miocárdica extensa y síntomas refractarios, el trasplante de corazón es la única opción terapéutica. Por el contrario, un dispositivo de asistencia ventricular izquierda es técnicamente difícil de implantar y rara vez se utiliza, debido al pequeño tamaño del ventrículo izquierdo.

Fibrilación auricular

La fibrilación auricular, que es una de las complicaciones más frecuentes de la miocardiopatía hipertrófica, se produce aproximadamente en el 25% de los pacientes. En general, los principios del tratamiento de la fibrilación auricular en pacientes con miocardiopatía hipertrófica son similares a los de otras afecciones (cap. 52), incluido el uso de anticoagulación debido al importante riesgo de embolización sistémica. El tratamiento con dosis bajas de amiodarona, de 1.000 a 1.400 mg/semana, es eficaz para mantener el ritmo sinusal y controlar la respuesta ventricular durante los episodios de rotura, pero suele evitarse en pacientes jóvenes debido a su toxicidad. La disopiramida, la dofetilida o el sotalol (v. tabla 52-2) son seguros, pero menos eficaces. En pacientes con fibrilación auricular permanente, suele ser necesario un β-bloqueante, verapamilo o diltiacem para el control de la frecuencia (cap. 52). La ablación transcatéter puede considerarse en pacientes seleccionados, pero su eficacia a largo plazo es inferior al 50% y a menudo son necesarios procedimientos repetidos. Una gran dilatación de la aurícula izquierda, la edad avanzada y un peor estado sintomático predicen el fracaso en el mantenimiento del ritmo sinusal tras la ablación.

Prevención de la muerte súbita

El riesgo general de muerte súbita en niños y adultos con miocardiopatía hipertrófica es aproximadamente del 0,5 al 1% anual, pero una minoría de individuos tienen un riesgo mucho mayor de sufrir una arritmia ventricular potencialmente mortal. Debe aconsejarse a todos los pacientes con miocardiopatía hipertrófica que eviten los deportes de competición y los esfuerzos físicos intensos, que son precipitantes típicos de la muerte súbita.

En la miocardiopatía hipertrófica, el factor de predicción de muerte súbita de origen cardíaco más potente es un antecedente de paro cardíaco. Estos pacientes deben recibir un desfibrilador automático implantable (DAI; cap. 54).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 47-2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA EN PARIENTES DE PRIMER GRADO DE PACIENTES AFECTADOS*

CRITERIOS PRINCIPALES	CRITERIOS MENORES
ECOCARDIOGRAFÍA	
Grosor de la pared del VI ≥ 13 mm en la parte anterior del tabique o en la pared posterior, o ≥ 15 mm en la parte posterior del tabique o en la pared libre	Grosor de la pared del VI de 12 mm en la parte anterior del tabique o en la pared posterior, o de 14 mm en la parte posterior del tabique o en la pared libre
SAM importante en la válvula mitral (contacto tabique-valva)	SAM moderado en la válvula mitral (sin contacto tabique-valva) Valvas mitrales redundantes
ELECTROCARDIOGRAFÍA	
Hipertrofia del ventrículo izquierdo con cambios en la repolarización (Romhilt y Estes)	Bloqueo de rama completo o trastornos menores de la conducción interventricular (en las derivaciones ventriculares izquierdas)
Inversión de la onda T en las derivaciones I y aVL (≥ 3 mm con diferencia en el eje de la onda QRS-T ≥ 30°), V_3-V_6 (≥ 3 mm) o II y III y aVF (≥ 5 mm)	Trastornos de la repolarización menores en las derivaciones ventriculares izquierdas Onda S profunda en la derivación V_2 (> 25 mm)
Ondas Q anómalas (> 40 ms o > 25% de la onda R) en al menos dos derivaciones de II, III, aVF (en ausencia de hemibloqueo anterior izquierdo), y V_1-V_4; o I, aVL, V_5-V_6	Dolor torácico, disnea o síncope no explicados

*El diagnóstico de MCH en los parientes de primer grado de los pacientes que la padecen se basa en la presencia de un criterio principal o dos criterios ecocardiográficos secundarios, o de un criterio ecocardiográfico principal y dos criterios electrocardiográficos secundarios.

aVF, derivación unipolar de voltaje aumentado del pie izquierdo; aVL, derivación unipolar de voltaje aumentado del brazo izquierdo; SAM, movimiento sistólico anterior.

Tomado de McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, et al. Experience in clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 1997;77:130-132.

En pacientes sin tales antecedentes, la identificación de pacientes de alto riesgo puede ser un reto. Los predictores más útiles del riesgo de muerte súbita (https://doc2do.com/hcm/webHCM.html) son los antecedentes familiares de muerte cardíaca súbita prematura (< 40 años), el síncope inexplicable (no relacionado con mecanismos neurocardiógenos), la respuesta de presión arterial plana o hipotensa al ejercicio en posición vertical, la taquicardia ventricular no sostenida en la monitorización ambulatoria del ECG o durante el ejercicio y la hipertrofia ventricular izquierda grave en la ecocardiografía (definida como un grosor máximo de la pared ventricular izquierda de 30 mm o más). Los pacientes que no presentan factores de riesgo no precisan DAI. Si tienen un factor de riesgo, la decisión sobre el DAI se tomará teniendo en cuenta la edad del paciente, la gravedad de la enfermedad y el nivel de riesgo aceptable.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica evolucionan de forma estable y benigna con bajo riesgo de acontecimientos adversos y una supervivencia similar a la de la población normal ajustada en cuanto a edad y sexo, pero muchos presentan síntomas progresivos causados por arritmias auriculares y por el deterioro progresivo de la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo (e-fig. 47-7). Con la terapia moderna, las muertes relacionadas con la insuficiencia cardíaca se han vuelto más frecuentes que las muertes súbitas. La tasa de mortalidad relacionada específicamente con la miocardiopatía hipertrófica es del 0,53% anual, con unas tasas de supervivencia relacionadas con la miocardiopatía a 5 y 10 años del 98 y el 94%, respectivamente. La incidencia anual del ictus varía entre el 0,56 y el 0,8%, llega al 1,9% en pacientes mayores de 60 años, y el 23% de los ictus son mortales. La aparición de insuficiencia cardíaca sistólica grave se asocia a mal pronóstico, con una tasa de mortalidad global de hasta el 11% al año. La incidencia de endocarditis infecciosa es de 1,4 por 1.000 personas-año, pero alcanza los 3,8 por 1.000 personas-año en pacientes con obstrucción.

MIOCARDITIS

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Las miocarditis son procesos inflamatorios que afectan al miocardio, pueden deberse a infecciones, a lesión inmunitaria o a toxinas (tabla 47-3).[8] Es difícil estimar su incidencia y prevalencia, porque la presentación clínica va de las alteraciones asintomáticas del ECG al colapso hemodinámico y la muerte súbita. Las estimaciones de la prevalencia de la miocarditis en la población van de 1 por 100.000 a 1 por 10.000, mientras que en las autopsias se observa miocarditis hasta en el 12% de las víctimas jóvenes de muerte súbita de origen cardíaco. La miocarditis también puede ser la presentación clínica de la fase inflamatoria de una miocardiopatía arritmógena.

TABLA 47-3 CAUSAS DE MIOCARDITIS

INFECCIÓN
Viral
Virus de Coxsackie, virus de la inmunodeficiencia humana, ecovirus, síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2, adenovirus, gripe, sarampión, paperas, parvovirus, poliovirus, rubéola, virus de la varicela-zóster, virus del herpes simple, citomegalovirus, virus de la hepatitis C, virus de la rabia, virus sincitial respiratorio, virus vacuna, virus del dengue, virus de la fiebre amarilla
Protozoaria
Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii
Bacteriana
Brucella, Corynebacterium diphtheriae, Salmonella, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Neisseria meningitidis (meningococo), *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus, Mycobacterium, Neisseria gonorrhoeae* (gonococo), *Vibrio cholerae*
Por espiroquetas
Treponema pallidum, Borrelia, Leptospira
Por hongos
Aspergillus, Candida, Cryptococcus, Actinomyces, Blastomyces, Histoplasma, Coccidioides
Por rickettsias
Coxiella burnetii, Rickettsia rickettsii, Rickettsia tsutsugamushi
Por parásitos
Trichinella spiralis, Echinococcus granulosus, Taenia solium
TRASTORNOS MEDIADOS POR LA INMUNIDAD
Aloantígenos
Rechazo del trasplante cardíaco
Autoantígenos
Granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (anteriormente síndrome de Churg-Strauss), enfermedad celíaca, enfermedad de Whipple, miocarditis de células gigantes, enfermedad de Kawasaki, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, sarcoidosis, esclerodermia, polimiositis, púrpura trombocitopénica
Alérgenos (fármacos)
Penicilina, sulfamidas, tetraciclina, metildopa, estreptomicina, antidepresivos tricíclicos, diuréticos tiacídicos, dobutamina, indometacina
CAUSAS TÓXICAS
Fármacos
Antraciclinas, catecolaminas, anfetaminas, cocaína, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, trastuzumab, interferón, interleucina 2, inhibidores de puntos de control, clozapina
Agentes físicos
Shock eléctrico, radiación, hiperpirexia
Metales pesados
Cobre, hierro, plomo
Otras
Arsénico, picadura de serpiente, de escorpión, de avispa y de araña, fósforo, monóxido de carbono
TRASTORNOS GENÉTICOS
Miocardiopatías hereditarias con patogenia mediada por el sistema inmunitario (miocardiopatía dilatada y del ventrículo derecho)

En todo el mundo, la miocarditis infecciosa más frecuente es la enfermedad de Chagas, causada por *Trypanosoma cruzi*, un protozoo endémico en zonas rurales de América Central y del Sur (cap. 318).[9] En el mundo occidental, la causa más frecuente de cardiopatía inflamatoria son los virus. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (cap. 353) se asocia a miocarditis linfocítica y es un importante factor de predicción de mal pronóstico. La vacunación contra la viruela (cap. 15) produce miopericarditis; se ha informado de que la incidencia es de 7,8 casos por 100.000 vacunas administradas. Otras miocarditis raras son la miocarditis de células gigantes, la miocarditis que complica los trastornos autoinmunitarios, como el lupus eritematoso sistémico (cap. 245), la debida al abuso de la cocaína (cap. 365) y como complicación del tratamiento combinado con inhibidores del punto de control inmunitario (cap. 164).

BIOPATOLOGÍA

Desde el punto de vista histológico, la miocarditis se define por la presencia de lesión de los miocitos, con degeneración o necrosis, y un infiltrado inflamatorio que no se debe a isquemia. Se observan cuatro patrones: *miocarditis activa,* con degeneración o necrosis de los miocitos y un infiltrado celular evidente, con o sin fibrosis; *miocarditis*

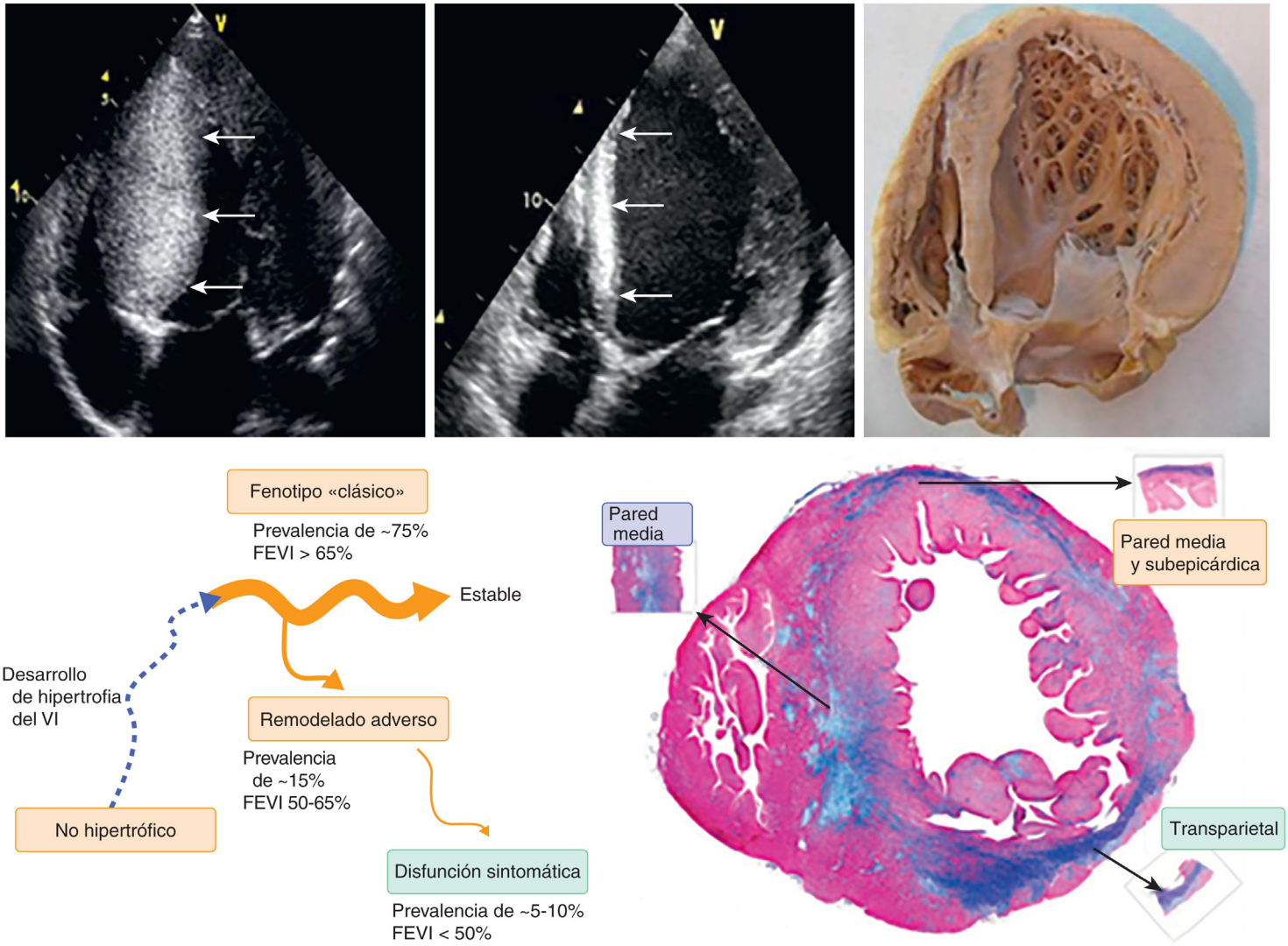

E-FIGURA 47-7. Progresión a miocardiopatía hipertrófica terminal. FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VI, ventrículo izquierdo. (Tomado de Pasqualucci D, Fornaro A, Castelli G, et al. Clinical spectrum, therapeutic options, and outcome of advanced heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2015;8:1014-1021; Olivotto I, Cecchi F, Poggesi C, et al. Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2012;5:535-546; Galati G, Leone O, Pasquale F, et al. Histological and histometric characterization of myocardial fibrosis in end-stage hypertrophic cardiomyopathy: a clinical-pathological study of 30 explanted hearts. *Circ Heart Fail.* 2016;9:e003090.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

límite, con un infiltrado celular evidente sin indicios de lesión de las células del miocardio; *miocarditis persistente,* con miocarditis activa al repetir la biopsia, y *miocarditis en resolución o resuelta,* que se caracteriza por la reducción o la ausencia de infiltrado con datos de cicatrización por tejido conectivo al repetir la biopsia. Aunque se utilizan mucho, los criterios de Dallas tienen poca especificidad y sensibilidad, por lo que en algunas series el rendimiento diagnóstico es solo del 10-20%. Por eso, junto con la microscopia convencional, se utilizan técnicas de virología más modernas, como la reacción en cadena de la polimerasa anidada o la reacción en cadena de la polimerasa de la transcriptasa inversa de ARN y ADN extraídos de muestras de biopsia endocárdica, así como la tinción inmunohistoquímica de los subtipos de linfocitos infiltrantes y la expresión anómala de moléculas de adhesión celular en células intersticiales o endoteliales.

MIOCARDITIS VIRAL

La mayor parte de los datos de la anatomía patológica de la miocarditis viral proceden de modelos de múridos. Inicialmente se produce una invasión directa del miocardio por virus cardiótropos, que entran en el miocardiocito por endocitosis mediada por receptores. El genoma del virus, que en el interior de las células se traduce para producir las proteínas virales, o que se incorpora al genoma de la célula huésped, puede contribuir a la disfunción del miocito mediante la escisión de la distrofina. En la segunda fase, la activación del sistema inmunitario del huésped, con reclutamiento de linfocitos citolíticos y de macrófagos, aumenta la expresión de citocinas proinflamatorias, como la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral. La activación de los linfocitos T $CD4^+$ fomenta la expansión clónica de los linfocitos B, lo que aumenta la lesión de los miocardiocitos, la inflamación y la producción de anticuerpos circulantes contra el corazón dirigidos contra las proteínas contráctiles, estructurales y mitocondriales. Esta respuesta autoinmunitaria puede originar un remodelado ventricular a largo plazo debido a los efectos directos sobre los componentes estructurales del miocardio o a las alteraciones de la matriz extracelular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Algunos pacientes refieren síntomas prodrómicos de viremia, como fiebre, mialgia, síntomas de coriza o gastroenteritis, pero muchas personas con miocarditis no presentan síntomas y solo se observan anomalías transitorias del ECG, como alteraciones inespecíficas del segmento ST y de la onda T, ondas Q patológicas y voltaje del QRS bajo. Otras presentaciones menos frecuentes son el infarto de miocardio agudo con arterias coronarias normales en la angiografía (cap. 58), el bloqueo auriculoventricular (cap. 52) y las arritmias ventriculares (cap. 53). Los pacientes con alteración de la función ventricular izquierda pueden presentar signos y síntomas de shock cardiógeno fulminante (cap. 93) con colapso cardiovascular agudo. En algunos casos, la primera señal es la muerte súbita de origen cardíaco.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de miocarditis precisa un alto índice de sospecha, porque puede parecerse a otros trastornos frecuentes.[10] No hay rasgos típicos en la ecocardiografía, aunque puede haber deterioro de la función sistólica ventricular izquierda o derecha (con dilatación ventricular o sin ella), anomalías regionales de la motilidad de la pared, trombo ventricular izquierdo (o derecho), alteración diastólica y derrames pericárdicos. La resonancia magnética cardíaca permite detectar la inflamación miocárdica y la lesión de los miocitos, con edema pericelular y celular.

Los análisis de sangre habituales, como el hemograma completo y la velocidad de sedimentación, suelen ser inútiles. Los marcadores séricos de lesión miocárdica, como las troponinas T e I, pueden estar elevados, aunque la miocarditis ha de confirmarse mediante biopsia, aun en ausencia de elevación de troponinas. Las concentraciones aumentadas de autoanticuerpos contra las proteínas del miocardio (como la miosina y la proteína translocadora del nucleótido adenina) son biomarcadores de miocarditis autoinmunitaria y se correlacionan con un empeoramiento progresivo de la función ventricular. Un micro-ARN designado como has-miR-Chr8:96 se observa en la miocarditis, pero raramente en el infarto de miocardio.[11]

La resonancia magnética realzada con gadolinio puede revelar evidencias de miocarditis (fig. 47-4), aunque el cateterismo cardíaco con biopsia endomiocárdica del ventrículo derecho sigue siendo la prueba diagnóstica de referencia para la miocarditis. En EE. UU. se reserva para pacientes con insuficiencia cardíaca resistente al tratamiento convencional, con datos sugerentes de enfermedad sistémica (p. ej., conectivopatías [cap. 239], amiloidosis [cap. 174], hemocromatosis [cap. 196], sarcoidosis [cap. 83]) o sospecha de miocarditis de células gigantes al presentar un primer episodio de insuficiencia cardíaca asociada a taquiarritmias o a trastornos de la conducción. En comparación, una declaración de consenso europea recomienda la biopsia endomiocárdica para lograr un diagnóstico etiológico y orientar posibles opciones de tratamiento novedosas en pacientes con «sospecha clínica de miocarditis».

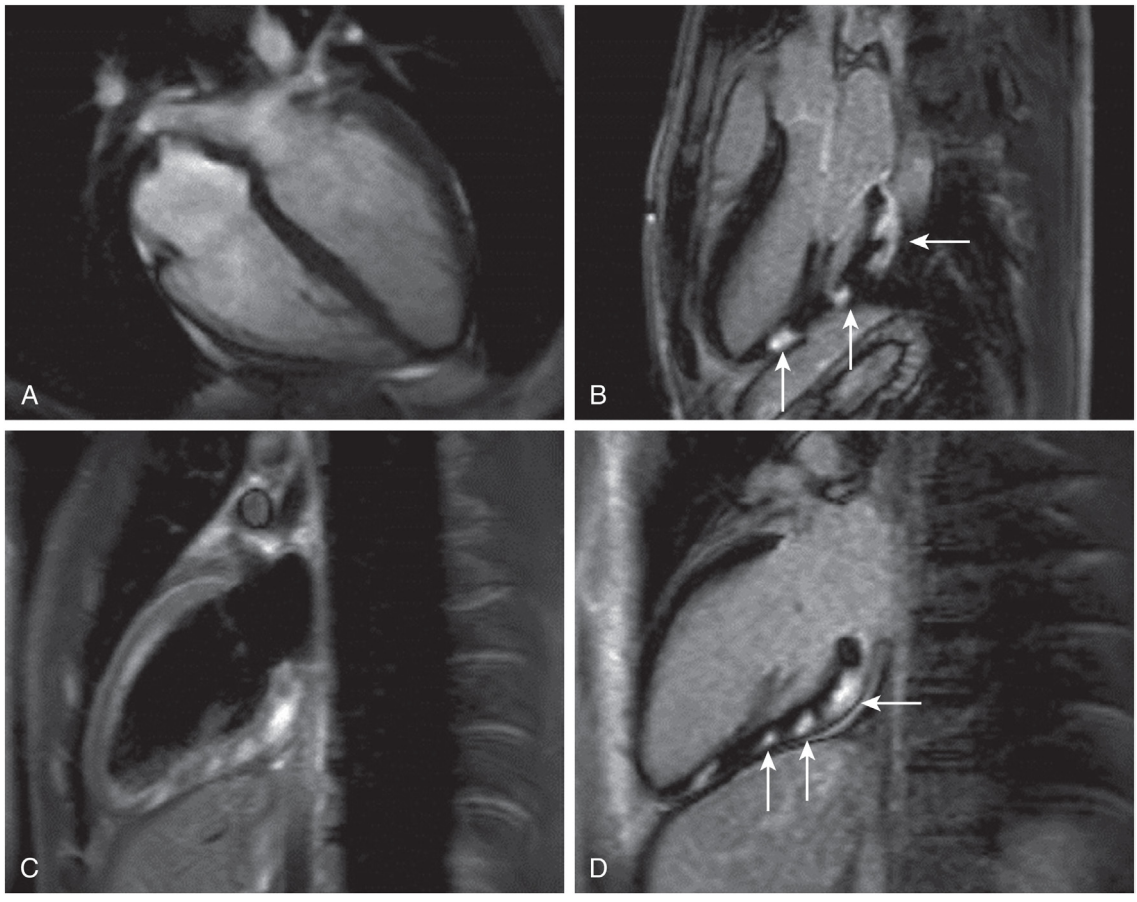

FIGURA 47-4. Hombre de 17 años que presenta una aparente miopericarditis aguda. La proyección telediastólica de cuatro cámaras (**A**) muestra un ventrículo izquierdo levemente dilatado. Hay realce parcheado tardío con gadolinio en las paredes inferior y lateral (**B, D,** *flechas*). En la imagen en T1 (**C**) se aprecia edema con realce tardío extenso. El diagnóstico diferencial de este cuadro incluye también las miocarditis sarcoide y de células gigantes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Causas específicas

Las miocarditis virales se pueden sospechar si existe un cuadro clínico reciente de enfermedad con fiebre, a menudo con mialgias prominentes, seguidas por dolor torácico de tipo anginoso, disnea o arritmias. La elevación de las concentraciones de troponina apoya el diagnóstico, y el aumento del título de anticuerpos (frente a virus de Coxsackie, ecovirus, adenovirus o virus de la gripe) confirma que la infección es reciente. La correlación con la miocarditis demostrada mediante biopsia es mayor en la infección por el VIH y en la enfermedad de Lyme. Se observa miocardiopatía clínica en el 10-40% de los pacientes infectados por el VIH, por el propio VIH o por una infección simultánea por citomegalovirus.

Miocarditis de células gigantes

La miocarditis de células gigantes, que representa el 10-20% de los casos de miocarditis que dan positivo en la biopsia, debuta con dolor torácico de inicio rápido, fiebre y compromiso hemodinámico, a menudo con taquicardia ventricular o bloqueo auriculoventricular. Cuando las taquiarritmias ventriculares o la insuficiencia cardíaca progresiva son componentes destacados de una miocarditis sospechada clínicamente, en especial en personas jóvenes, se recomienda realizar una biopsia endomiocárdica para determinar la eventual presencia de miocarditis de células gigantes.

Enfermedad de Lyme y toxoplasmosis

La presentación clásica de la carditis de Lyme (cap. 296)[12] cursa con anomalías del sistema de conducción debidas a la infección por *Borrelia burgdorferi,* que se diagnostica por medios serológicos. La miocarditis por *Toxoplasma* (cap. 320), que se debe a la rotura intermitente de quistes en el miocardio, puede causar dolor torácico atípico, arritmias, pericarditis e insuficiencia cardíaca sintomática. El diagnóstico se establece con los títulos de anticuerpos.

Síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2

La miocarditis es una complicación poco frecuente de la infección por SARS-CoV-2 (cap. 336), con una tasa de incidencia aparente de 40 eventos extra por millón de personas.[13] El riesgo de miocarditis también parece aumentar (de 1 a 10 por millón de personas) a la semana de recibir la primera dosis de las vacunas tanto contra el adenovirus como contra el ARNm, con un mayor aumento del riesgo tras la segunda dosis de las vacunas ARNm (cap. 337). El riesgo de miocarditis asociada a la vacuna tras la vacunación parece ser mayor en personas menores de 40 años.

Miocarditis inmunomediada

Muchas enfermedades inmunomediadas sistémicas pueden presentarse como miocarditis con infiltrados miocárdicos linfocíticos, eosinofílicos y granulomatosos.[14] Entre los trastornos específicos se incluyen la sarcoidosis (cap. 83), el lupus eritematoso sistémico (cap. 245), la esclerosis sistémica (cap. 246), el síndrome antifosfolipídico (cap. 160), la dermatopolimiositis (cap. 248), la granulomatosis eosinofílica con polivasculitis y otros síndromes de vasculitis (cap. 249). La miocarditis también puede producirse en algunas enfermedades inmunomediadas específicas de órgano, como las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas (cap. 127). Las reacciones de hipersensibilidad, especialmente a los fármacos (cap. 234), pueden causar miocarditis, que a menudo se asocia a eosinofilia periférica y que se puede confirmar por biopsia endomiocárdica.

TRATAMIENTO

El tratamiento de primera línea de la miocarditis es de soporte, con reducción de la poscarga y diuresis (cap. 46). Los pacientes con miocarditis aguda fulminante pueden precisar soporte inótropo, dispositivos de asistencia mecánica u oxigenación extracorpórea con membrana (cap. 93). Una vez estabilizados, los pacientes que presenten síntomas y signos de insuficiencia cardíaca deben recibir inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (IECA), diuréticos, β-bloqueantes y anticoagulantes, de conformidad con las directrices habituales (cap. 46). Los pacientes con insuficiencia cardíaca que no responde al tratamiento y empeora pueden precisar un trasplante cardíaco (cap. 46).

No está claro el papel de la inmunosupresión. En un ensayo aleatorizado y controlado con placebo en el que participaron 111 adultos con miocarditis demostrada por biopsia, no hubo diferencia en cuanto a la mortalidad ni a la mejora de la función del ventrículo izquierdo en pacientes tratados con prednisolona más ciclosporina o azatioprina. Por otro lado, en un ensayo aleatorizado de pacientes con expresión del complejo principal de histocompatibilidad en muestras de biopsia de endomiocardio que fueron aleatorizados al tratamiento con prednisolona (1 mg/kg/día, con reducción gradual de la dosis hasta una dosis de mantenimiento de 0,2 mg/kg/día durante 90 días en total) y azatioprina (1 mg/kg/día durante 100 días en total) en comparación con placebo, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mejoró en el grupo inmunodeprimido, pero no hubo diferencias en cuanto a la mortalidad ni en cuanto a las tasas de trasplante ni de rehospitalización durante 2 años de seguimiento. La inmunodepresión parece ser beneficiosa para pacientes con miocarditis de células gigantes y recomendaciones recientes la hacen extensiva a otras formas de miocarditis inmunomediadas, negativas para infección y contrastadas mediante biopsia, como la miocarditis eosinofílica, la sarcoidosis cardíaca y la miocarditis linfocítica resistente al tratamiento convencional de la insuficiencia cardíaca.[A9] Las mejores pautas aún están por determinar y el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas no resulta útil.

PRONÓSTICO

Los pacientes con una miocarditis aguda con insuficiencia cardíaca leve o con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica o de infarto suelen mejorar en el plazo de semanas sin secuelas. Una presentación aguda de miocarditis con insuficiencia cardíaca avanzada (fracción de eyección < 35%) puede resolverse, pero también puede causar disfunción crónica del ventrículo izquierdo (miocardiopatía dilatada), evolucionar a muerte o necesitar un trasplante cardíaco. No obstante, los pacientes que presentan miocarditis fulminante aguda tienen un pronóstico excelente, con tasas de supervivencia superiores al 90%. En conjunto, la miocarditis viral demostrada mediante biopsia se asocia a una mortalidad a largo plazo de casi el 20% a 4,7 años, y la existencia de disfunción biventricular al inicio de la enfermedad es el mejor factor predictivo de mortalidad por cualquier causa. La miocarditis de células gigantes suele ser mortal si el paciente no recibe un trasplante de corazón, aunque puede estabilizarse con un diagnóstico precoz e introducción temprana de la inmunodepresión.[15]

MIOCARDIOPATÍA DILATADA

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La miocardiopatía dilatada es un trastorno del músculo cardíaco que se define por la dilatación y la alteración de la función sistólica del ventrículo izquierdo o de ambos ventrículos, en ausencia de coronariopatía, valvulopatía o enfermedad del pericardio. En adultos, la prevalencia estimada es de 1 de cada 250.[16] En niños, la miocardiopatía dilatada es la miocardiopatía más frecuente, responsable hasta del 58% de los casos. En conjunto, hombres y mujeres se ven afectados por igual, excepto por la miocardiopatía dilatada asociada a trastornos neuromusculares o a errores congénitos del metabolismo, que afecta más a los hombres, porque algunos de ellos se heredan ligados al cromosoma X.

BIOPATOLOGÍA

Algunos trastornos se asocian a miocardiopatía dilatada, como trastornos neuromusculares, alteraciones congénitas del metabolismo y síndromes malformativos. Cuando no se encuentra una causa identificable, la enfermedad se denomina miocardiopatía dilatada idiopática.

Miocardiopatía dilatada genética

Entre el 20 y el 50% de las personas con miocardiopatía dilatada presentan indicios de enfermedad familiar (v. e-tabla 47-1).[17] La herencia autosómica dominante, presente en la mayoría de los casos familiares, adopta dos formas principales: miocardiopatía dilatada aislada, que se manifiesta con un cuadro clínico de insuficiencia cardíaca, y miocardiopatía dilatada, en la que la arritmia asociada (p. ej., fibrilación auricular, enfermedad del sistema de conducción, taquicardia ventricular o fibrilación) suele ser la manifestación inicial. Esta última miocardiopatía también puede provocar insuficiencia cardíaca o estar asociada a una miopatía esquelética. Los genes implicados en la miocardiopatía dilatada no sindrómica incluyen genes de proteínas citoesqueléticas y sarcoméricas. Las mutaciones truncantes en *TTN,* el gen que codifica la proteína del sarcómero titina, están presentes aproximadamente en el 25% de los casos familiares de miocardiopatía dilatada y en el 18% de los esporádicos. Los genes implicados en las formas arritmógenas de la miocardiopatía dilatada incluyen genes desmosómicos, de filamentos intermedios, de la envoltura nuclear y de canales iónicos. Las mutaciones en el gen de la lamina A/C, que codifica una proteína de la cubierta nuclear, produce arritmias auriculares y ventriculares, y enfermedad progresiva de la conducción auriculoventricular, que precede a la aparición de la miocardiopatía dilatada. El truncamiento en el gen de la filamina C, que codifica una importante proteína de filamentos intermedios, provoca un fenotipo mixto de miocardiopatía arritmógena y dilatada, típicamente con arritmias ventriculares letales en adolescentes y adultos jóvenes, y con insuficiencia cardíaca posterior en los supervivientes.

La herencia ligada al cromosoma X es responsable del 2-5% de los casos familiares de miocardiopatía dilatada. Los trastornos neuromusculares lo son del 26% de los casos, y el 90% de estos últimos son distrofias musculares de Duchenne, de Becker y de Emery-Dreifuss (cap. 389). La miocardiopatía dilatada ligada al cromosoma X aislada, que también se debe a mutaciones del gen de la distrofina, se caracteriza por la elevación de las isoformas de la creatina cinasa muscular, pero no produce signos ni síntomas de distrofia de la musculatura esquelética.

Miocardiopatía dilatada adquirida

Entre las causas adquiridas frecuentes de miocardiopatía dilatada se incluyen la miocarditis infecciosa, la quimioterapia (cap. 164), la radioterapia (cap. 18), el alcohol (cap. 364), la cocaína (cap. 365), las deficiencias nutricionales (cap. 197), la sobrecarga de hierro (cap. 196), los trastornos inflamatorios y autoinmunitarios (caps. 245 y 249), las endocrinopatías (cap. 207) y el embarazo (cap. 221). La miocardiopatía mediada por taquicardia (taquimiocardiopatía) es infrecuente y suele resolverse cuando se controla la taquicardia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos que se asocian a la miocardiopatía dilatada dependen de la edad del paciente y del grado de la disfunción ventricular izquierda. Aunque la primera presentación puede ser una muerte súbita o un episodio tromboembólico, la mayoría de los pacientes presentan síntomas de elevación de la presión venosa pulmonar o bajo gasto cardíaco (cap. 45), que pueden ser agudos, en ocasiones precipitados por una enfermedad o una arritmia intercurrentes, o crónicos. Cada vez se diagnostican más miocardiopatías dilatadas en personas asintomáticas, en el curso de un cribado familiar.

Inicialmente, los adultos presentan disminución de la tolerancia al ejercicio y disnea de esfuerzo. A medida que empeora la función del ventrículo izquierdo, los pacientes pueden presentar disnea en reposo, ortopnea, disnea paroxística nocturna, edema periférico y ascitis. Pueden predominar síntomas relacionados con isquemia mesentérica, como dolor abdominal después de las comidas, náuseas, vómitos y anorexia, especialmente en niños. Puede haber síntomas de arritmia (palpitaciones, presíncope y síncope) a cualquier edad.

En casos avanzados, los signos de bajo gasto cardíaco son taquicardia sinusal, pulsos periféricos débiles e hipotensión. Puede aumentar la presión venosa yugular y desplazarse el impulso apical. El edema periférico, la hepatomegalia y la ascitis son frecuentes en pacientes con insuficiencia cardíaca. Habitualmente, en la auscultación pulmonar se oyen estertores basales. La auscultación del corazón puede poner de manifiesto un tercer ruido (y, en ocasiones, también un cuarto). En pacientes con insuficiencia mitral funcional puede oírse un soplo pansistólico en el ápex que se irradia a la axila, pero a menudo no se oyen soplos, ni aunque haya insuficiencia mitral, especialmente si el gasto cardíaco es bajo.

DIAGNÓSTICO

El electrocardiograma puede ser normal, pero lo más habitual es que se observen taquicardia sinusal, cambios inespecíficos del segmento ST y de la onda T (casi siempre en las derivaciones inferiores y laterales), dilatación auricular y criterios de voltaje indicativos de hipertrofia ventricular. El bloqueo auriculoventricular plantea la posibilidad de mutaciones en el gen de lamina A/C o desmina. Las arritmias supraventriculares y ventriculares son frecuentes, sobre todo en pacientes que presentan variantes patógenas en *TTN, DSP, RBM20, LMNA* y *FLNC*. La radiografía de tórax suele ser anormal, con un aumento del índice cardiotorácico (> 0,5) que refleja la dilatación del ventrículo y la aurícula izquierdos. Los pacientes con edema pulmonar presentan un aumento de la trama vascular pulmonar y derrame pleural.

En la ecocardiografía, la presencia de dimensiones telediastólicas ventriculares de más de 2 desviaciones estándar por encima de las medias corregidas en función de la superficie corporal (o por encima del 112% de la dimensión prevista) o de una fracción de acortamiento inferior al 25% son suficientes para hacer el diagnóstico. Otros datos frecuentes son la insuficiencia mitral y tricuspídea funcional, y las anomalías de la función diastólica del ventrículo izquierdo. La resonancia magnética cardíaca puede mostrar zonas de fibrosis miocárdica (e-fig. 47-8).

Otros estudios recomendados (tabla 47-4) son el hemograma completo y las pruebas de función renal, tiroidea y hepática. En todos los pacientes con miocardiopatía dilatada deben medirse las concentraciones de creatina cinasa sérica, porque puede aportar pistas importantes con respecto a la etiología. Por ejemplo, la miocardiopatía dilatada vinculada a distrofina se ha diagnosticado hasta en el 8% de los hombres con miocardiopatía dilatada, y debe considerarse en hombres con concentraciones séricas elevadas de creatina cinasa y antecedentes familiares de casos ligados al cromosoma X. Pueden estar elevados otros biomarcadores cardíacos, como las troponinas I y T. Las concentraciones plasmáticas de péptido natriurético de tipo B predicen la supervivencia, las tasas de hospitalización y la inclusión en lista de trasplante cardíaco. La prueba de esfuerzo limitada por síntomas, con medida del intercambio gaseoso, es una técnica útil para evaluar la limitación funcional y la progresión de la enfermedad en pacientes con miocardiopatía dilatada estable.

Rara vez se precisa un cateterismo cardíaco, excepto quizá para descartar una enfermedad coronaria grave o para obtener información más precisa sobre posibles valvulopatías. La biopsia endomiocárdica puede ser diagnóstica de miocarditis y de algunos trastornos metabólicos y mitocondriales, pero rara vez se aconseja. Puede ser necesaria una evaluación hemodinámica de las presiones telediastólica ventricular y de la arteria pulmonar antes del trasplante.

TABLA 47-4 EVALUACIÓN DE LABORATORIO DE LA MIOCARDIOPATÍA

EVALUACIÓN CLÍNICA
Historial y exploración física para identificar trastornos cardíacos y no cardíacos*
Evaluación de la capacidad para realizar actividades rutinarias y deseadas*
Evaluación del estado de volumen*
EVALUACIÓN DE LABORATORIO
Electrocardiograma*
Radiografía torácica*
Monitorización electrocardiográfica ambulatoria
Ecocardiograma bidimensional y Doppler*
Química
Concentración sérica de sodio,* potasio,* glucosa, creatinina,* nitrógeno ureico en sangre,* calcio,* magnesio*
Albúmina,* proteínas totales,* pruebas de función hepática,* hierro sérico, ferritina, creatina cinasa, hormona estimulante de la tiroides,* péptido natriurético cerebral, nivel de troponina
Análisis de orina
Hematología
Hemoglobina/hematocrito*
Recuento de leucocitos con fórmula,* incluidos los eosinófilos
Velocidad de sedimentación globular
EVALUACIÓN INICIAL, SOLO EN DETERMINADOS PACIENTES
Títulos para confirmar la sospecha de infección
Títulos virales agudos
Virus de la inmunodeficiencia humana, virus de Epstein-Barr
Enfermedad de Lyme, toxoplasmosis
Enfermedad de Chagas
Cateterismo con angiografía coronaria en pacientes con angina candidatos a intervención*
Estudios serológicos para enfermedad reumatológica activa
Biopsia endomiocárdica

*Recomendaciones de nivel I.

Adaptado de Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation*. 2005;112:e154-e235.

TRATAMIENTO

El tratamiento de apoyo consiste en limitar la ingesta de sodio y de líquidos, evitar el alcohol y otras toxinas, y utilizar los medicamentos convencionales para la insuficiencia cardíaca (cap. 46). El reposo y la evitación del ejercicio solo deben recomendarse a los pacientes que padezcan miocarditis, miocardiopatía periparto o mutaciones desmosómicas o de la lamina A/C. Para otros pacientes, un régimen de ejercicio submáximo es deseable para mantener la movilidad, evitar el desacondicionamiento, y conservar la salud física y psicológica. Los pacientes con fibrilación auricular o con evidencia ecocardiográfica de una trombosis mural auricular izquierda o ventricular izquierda deben ser anticoagulados, preferiblemente con un anticoagulante de acción directa (v. tabla 70-6) o con warfarina, hasta una tasa internacional normalizada de 2,0 a 3,0 (v. tabla 70-4). Se prefiere un DAI a la medicación para la prevención primaria contra la muerte súbita cardíaca por arritmia ventricular,[A10] y algunos pacientes requieren tratamiento para la insuficiencia cardíaca avanzada (cap. 46) con terapia de resincronización cardíaca, medicación inótropa, dispositivos de asistencia ventricular y trasplante cardíaco (cap. 46).

Cribado familiar

Cuando se ha identificado una variante genética patógena en un probando, debe considerarse la realización de pruebas genéticas en cascada en los familiares de primer grado.[18] La detección precoz de la enfermedad en un miembro de la familia ofrece la oportunidad de iniciar un tratamiento, normalmente con un inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina (p. ej., ramipril o perindopril 5 mg diarios) o un β-bloqueante (p. ej., bisoprolol 5 mg diarios o carvedilol 12,5 o 25 mg dos veces al día), aunque la eficacia de esta terapia aún está por demostrar. Aún quedan por determinar algoritmos precisos para guiar el intervalo de la evaluación en serie. Incluso en ausencia de una prueba genética positiva, debe considerarse la evaluación de los familiares de primer grado mediante la historia clínica, la exploración física, un ECG de 12 derivaciones y un ecocardiograma bidimensional.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la miocardiopatía dilatada idiopática y de causa genética está relacionado con la etiología, la gravedad de la enfermedad en el momento de la presentación y la respuesta al tratamiento. La mayoría de los pacientes mejoran con el tratamiento, pero la supervivencia a los 5 años es menor del 50% en los pacientes que presentan enfermedad grave (p. ej., fracción de eyección < 25%, dimensión telediastólica del ventrículo izquierdo > 65 mm y consumo máximo de oxígeno < 12 ml/kg/min).

Causas específicas de miocardiopatía dilatada

Miocardiopatía alcohólica

En EE. UU., el consumo excesivo de alcohol (cap. 364) contribuye a más del 10% de los casos de insuficiencia cardíaca.[19] El alcohol y su metabolito, el acetaldehído, son toxinas cardíacas. Al principio, la depresión miocárdica es reversible, pero, si se mantiene el consumo de alcohol, puede causar vacuolización de los miocitos, alteraciones mitocondriales y fibrosis miocárdica. Pero incluso en estadios crónicos, la insuficiencia cardíaca representa una suma de disfunción miocárdica reversible e

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

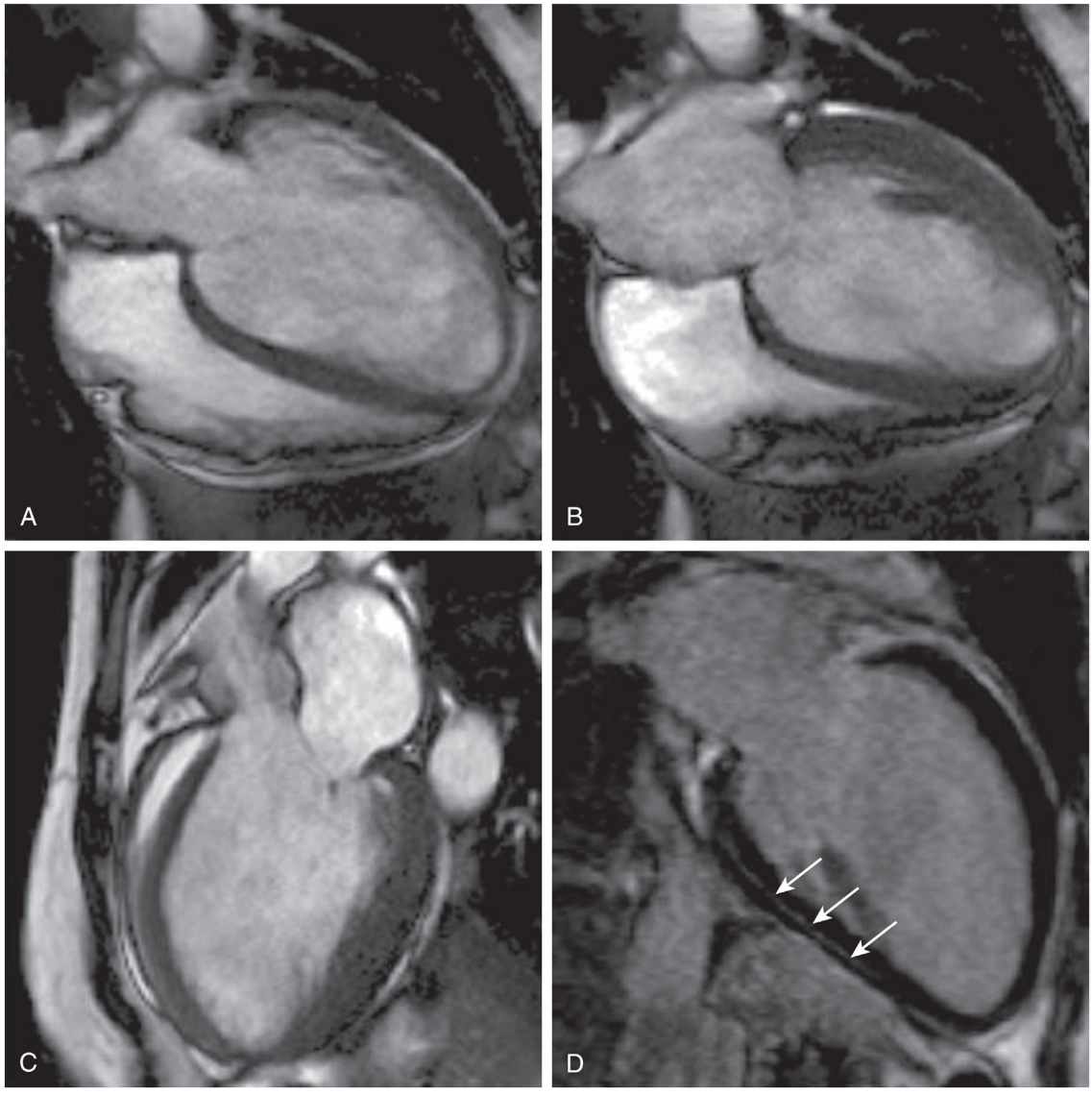

E-FIGURA 47-8. Mujer de 45 años con miocardiopatía dilatada, bloqueo de rama izquierda e insuficiencia cardíaca. La fracción de eyección ventricular izquierda es del 27%, y el ventrículo izquierdo está intensamente dilatado (volumen diastólico de 288 ml; **A,** imagen diastólica; **B, C,** imágenes sistólicas). Hay un reborde mediomiocárdico de realce tardío de gadolinio en la pared inferior (*flechas,* **D**).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

irreversible. Se desconoce la cantidad de alcohol que se necesita para producir una miocardiopatía sintomática en personas susceptibles, pero se ha calculado que es de seis bebidas (~118 ml de etanol puro) al día durante 5-10 años. También basta con emborracharse a menudo, aunque el consumo diario no sea elevado. Puede verse una miocardiopatía alcohólica en pacientes que no presenten indicios sociales de tener un problema con el alcohol. La abstinencia logra una mejoría al menos en el 50% de los pacientes con síntomas intensos; en algunos llega a normalizarse la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Los pacientes con insuficiencia cardíaca por otras causas también deben moderar el consumo de alcohol.

Quimioterapia

La toxicidad cardíaca por antraciclinas (doxorubicina, daunorubicina y epirubicina) (cap. 164) causa alteraciones histológicas características en la biopsia endomiocárdica, con insuficiencia cardíaca manifiesta en el 5-10% de los pacientes que reciben dosis de 450 mg/m^2 de superficie corporal o superiores. La mayor parte de la cardiotoxicidad se produce en el primer año, y se asocia a una mayor dosis de antraciclina y a una menor fracción de eyección ventricular izquierda. Los pacientes que han recibido antraciclinas en el período prepuberal sin cardiotoxicidad aparente pueden presentar insuficiencia cardíaca al principio de la edad adulta. El riesgo es mayor en pacientes con fracción de eyección basal baja, o que reciben radioterapia concomitante o dosis de antraciclinas más elevadas. La ciclofosfamida y la ifosfamida pueden causar insuficiencia cardíaca aguda grave y arritmias ventriculares malignas. Algunos inhibidores de la tirosina cinasa (p. ej., sunitinib) deprimen la función sistólica, especialmente en presencia de enfermedad coronaria, pero responden bien a la retirada del tratamiento y al tratamiento médico convencional (cap. 164). El 5-fluorouracilo puede producir espasmo coronario y depresión de la contractilidad del ventrículo izquierdo. Hasta el 11% de los pacientes que reciben trastuzumab (cap. 183), un anticuerpo monoclonal recombinante que se une al factor de crecimiento epidérmico humano de tipo 2, presentan miocardiopatía dilatada, reversible tras la retirada del tratamiento y la administración de tratamiento convencional. El riesgo de cardiotoxicidad aumenta si el paciente ha recibido antraciclinas y radioterapia previamente. El interferón α puede asociarse a hipotensión y arritmias hasta en el 10% de los pacientes, y la interleucina 2 rara vez se ha asociado a cardiotoxicidad. Los inhibidores de los puntos de control inmunitarios, que activan los linfocitos T antitumorales que luego atacan a las células cancerosas, pueden provocar efectos no deseados, como miocarditis, insuficiencia cardíaca y shock cardiógeno.

El uso de β-bloqueantes (p. ej., carvedilol, comenzando con 6,25 mg dos veces al día y aumentando a 25 mg dos veces al día en ausencia de insuficiencia cardíaca, bradicardia o bloqueo auriculoventricular)[A11] o bloqueantes del sistema renina-angiotensina (p. ej., enalapril, empezando con 1,25 mg o 2,5 mg dos veces al día, aumentando a 10 mg dos veces al día según se tolere con una presión arterial sistólica > 90 mmHg) con quimioterapia se ha asociado a una mejor función ventricular izquierda futura. Sin embargo, el pequeño tamaño de las muestras y el posible sesgo de publicación limitan la interpretabilidad clínica de estos resultados.

Enfermedades metabólicas y endocrinas

El exceso de catecolaminas, como ocurre en el feocromocitoma (cap. 209), puede lesionar el corazón por alterar la microcirculación coronaria o por efectos tóxicos directos en los miocitos. La *cocaína* (cap. 365) aumenta las concentraciones sinápticas de las catecolaminas por inhibición de la recaptación en los terminales nerviosos; el resultado puede ser un síndrome coronario agudo o una miocardiopatía crónica.

La carencia de tiamina por problemas de nutrición o por alcoholismo (cap. 199) puede causar la cardiopatía del beriberi, con vasodilatación y elevación del gasto cardíaco, que posteriormente se reduce. La carencia de calcio (cap. 227) resultante de un hipoparatiroidismo, de anomalías gastrointestinales o de la quelación compromete directamente la contractilidad miocárdica.

La hipofosfatemia (cap. 105), que puede verse en el alcoholismo, en la recuperación de la malnutrición y en el exceso de alimentación, también reduce la contractilidad miocárdica. Los pacientes con depleción de magnesio (cap. 105) debida a una absorción deficiente o a una excreción renal aumentada (cap. 105) también pueden presentar disfunción ventricular izquierda.

El hipotiroidismo (cap. 207) deprime la contractilidad y la conducción, y puede causar derrames pericárdicos, mientras que el *hipertiroidismo* incrementa el gasto cardíaco, puede empeorar una insuficiencia cardíaca subyacente y, en casos excepcionales, puede ser la única causa de la insuficiencia cardíaca. La diabetes (cap. 210) puede presentarse con miocardiopatía, especialmente con disfunción diastólica, con independencia de la ateroesclerosis coronaria epicárdica, de la que es un factor de riesgo importante. La obesidad (cap. 201) puede causar miocardiopatía con aumento de la masa ventricular y depresión de la contractilidad, que mejoran si se pierde peso, o que pueden agravar la insuficiencia cardíaca subyacente debida a otras causas.

Miocardiopatía periparto

La miocardiopatía periparto aparece en el último mes del embarazo o en los primeros 5 meses después del parto en ausencia de otra enfermedad cardíaca preexistente (cap. 221).[20] Se calcula que su incidencia es de 1 por cada 3.000 a 15.000 partos, y el riesgo es mayor en las madres mayores, los embarazos gemelares, la malnutrición, el tratamiento con tocolíticos, la toxemia o la hipertensión. La miocarditis linfocítica que se encuentra en el 30-50% de las biopsias apunta a un componente inmunitario, quizá una reactividad cruzada entre las proteínas de los miocitos cardíacos y uterinos o una mayor susceptibilidad a la miocarditis viral. El aumento del estrés oxidativo desencadena la activación de la catepsina D, que es una enzima lisosómica ubicua que escinde la prolactina sérica en su forma antiangiógena y proapoptósica de 16 kDa, y que parece promover la inflamación endotelial y perjudicar el metabolismo y la contracción de los miocardiocitos. En torno al 15% de los pacientes tienen mutaciones truncantes en los mismos genes que se han implicado en la miocardiopatía dilatada, en especial en *TTN*. Suele comenzar con ortopnea y disnea de mínimos esfuerzos, sobre todo en las primeras semanas después del parto, cuando el exceso de volumen del embarazo debería normalmente eliminarse. Hay que excluir una cardiopatía preexistente.

TRATAMIENTO

Los diuréticos facilitan la diuresis posparto y los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina mejoran los síntomas (cap. 46).[21] La bromocriptina oral (2,5 mg dos veces al día durante 2 semanas y posteriormente una vez al día durante 6 semanas) puede mejorar significativamente la función ventricular izquierda y reducir las muertes.[A12] El pronóstico es de mejoría hasta recuperar la fracción de eyección normal (o casi) en los siguientes 6 meses en más del 50% de las pacientes. Aproximadamente el 4% precisan trasplante cardíaco y el 9% fallecen repentinamente o por complicaciones del trasplante.

Superposición con la miocardiopatía restrictiva

En ocasiones, las enfermedades causantes de miocardiopatías principalmente restrictivas pueden superponerse formando un cuadro compatible con la miocardiopatía dilatada. Por ejemplo, la hemocromatosis (cap. 196) y la sarcoidosis (cap. 83) deben tenerse en cuenta al evaluar a cualquier paciente con una miocardiopatía. La amiloidosis (cap. 174) se confunde menos con la miocardiopatía dilatada que con la hipertrófica, pero debe tenerse en cuenta en un paciente que presente un ventrículo de paredes gruesas con una función contráctil deprimida.

MIOCARDIOPATÍA ARRITMÓGENA DEL VENTRÍCULO DERECHO

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho (MCAVD; cap. 53) es un tipo de miocardiopatía determinada genéticamente que se caracteriza histológicamente por la pérdida de miocardiocitos con sustitución por tejido fibroso o fibroadiposo en el miocardio del ventrículo derecho; clínicamente por arritmias ventriculares, insuficiencia cardíaca y muerte súbita cardíaca, e histológicamente por la pérdida y sustitución de miocardiocitos. La enfermedad afecta a pacientes de ascendencia europea, africana y asiática, con una prevalencia en los adultos que se calcula en 1 por cada 1.000-5.000 personas.

BIOPATOLOGÍA

La miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho es una enfermedad hereditaria que se transmite de forma autosómica dominante, en general con una penetrancia incompleta, aunque se han descrito formas recesivas con manifestaciones cutáneas (v. e-tabla 47-1). La mayor parte de los casos se deben a mutaciones heterocigotas de genes que codifican componentes de las uniones desmosómicas de los miocardiocitos. Las más frecuentes se dan en la placofilina 2, la desmocolina 2, la desmoplaquina y la desmogleína 2. Las mutaciones homocigotas en la placoglobina y la desmoplaquina son responsables de las formas autosómicas recesivas poco frecuentes (enfermedad de Naxos y síndrome de Carvajal, respectivamente). En familias de Terranova se ha descrito una mutación de alta penetrancia y mortalidad en la proteína citoplásmica transmembrana 43 (TMEM43). Otros genes que raramente causan miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho son la desmina *(DES)*, el fosfolambán *(PLN)* y la lamina *(LMNA)*.

Anatomía patológica

La principal característica anatomopatológica es la pérdida progresiva de miocardio ventricular derecho, sustituido por tejido adiposo y fibroso. Estas alteraciones comienzan en las regiones de los tractos de entrada, de salida y apical del ventrículo derecho. Es típica la formación de aneurismas en estas zonas. La afectación progresiva del miocardio puede acabar en una dilatación global del ventrículo derecho. La enfermedad ventricular derecha avanzada suele asociarse a sustitución fibroadiposa del miocardio ventricular izquierdo, con afectación preferente de la pared posterolateral.

Las mutaciones en los genes de las proteínas desmosómicas pueden aumentar la susceptibilidad del miocardio a los efectos dañinos del estrés mecánico. La fase aguda del daño miocárdico puede ir acompañada de inflamación. La predilección por el ventrículo derecho se ha explicado por su pared delgada y por su mayor distensibilidad. Como las proteínas desmosómicas interactúan con muchas otras

proteínas, como los componentes del citoesqueleto celular y los filamentos intermedios, es posible que se produzca disfunción ventricular como resultado de la disminución de la integridad del citoesqueleto y de la alteración de la transmisión de fuerzas. Algunas proteínas desmosómicas, en particular la placoglobina, también son importantes moléculas de transducción de señales que regulan la transcripción de muchos otros genes.

Los infiltrados inflamatorios están presentes en cerca del 70% de los pacientes en las series de autopsias. Las personas con miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho también presentan niveles elevados de citocinas y anticuerpos anti-DSG2 (desmogleína).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se ha convenido en dividir la historia natural de la miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho en fases, pero no todos los pacientes tienen que pasar por todas ellas. En la primera, los pacientes suelen estar asintomáticos, aunque las manifestaciones iniciales pueden ser una parada cardíaca o una muerte súbita reanimada, sobre todo en adolescentes y en adultos jóvenes. La fase de arritmias francas ocurre sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes, y en ella los pacientes presentan palpitaciones o síncopes. Las arritmias sostenidas sintomáticas suelen ir acompañadas de anomalías ECG, morfológicas y funcionales del ventrículo derecho, suficientes para cumplir los criterios diagnósticos de miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho. Una reducida proporción de pacientes evoluciona a una fase más avanzada, caracterizada por afectación difusa del ventrículo derecho o izquierdo, que requiere tratamiento convencional para la insuficiencia cardíaca (cap. 46). La sarcoidosis cardíaca (cap. 83; v. más adelante) tiene muchas similitudes con la miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho en cuanto a presentación y características clínicas, y a veces es clínicamente indistinguible.

DIAGNÓSTICO

La evaluación clínica consta de un interrogatorio sobre los síntomas de arritmia (síncope, presíncope, palpitaciones mantenidas); los antecedentes familiares de síntomas cardíacos y muerte súbita prematuros; registros ECG de 12 derivaciones, de 24 h y de esfuerzo máximo, y un ecocardiograma bidimensional con imágenes específicas del ventrículo derecho. Para obtener una mejor definición endocárdica del miocardio del ventrículo derecho y del ápex del ventrículo izquierdo puede ser necesaria una ecocardiografía de contraste. La resonancia magnética (cap. 44) proporciona una evaluación precisa de los volúmenes ventriculares, así como una caracterización no invasiva del tejido fibroso y la grasa característicos que establecen el diagnóstico y proporcionan información pronóstica (fig. 47-5; v. fig. 44-17).[22]

Son características las arritmias ventriculares con morfología de bloqueo de rama izquierda, compatibles con un origen ventricular derecho. Sin embargo, el ECG y las manifestaciones arrítmicas son inespecíficas de la miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho y se superponen a muchas otras enfermedades, por lo que para hacer el diagnóstico se recomienda seguir los criterios establecidos (tabla 47-5). Como estos criterios son muy específicos, pero carecen de sensibilidad para detectar la enfermedad inicial, para el diagnóstico en los parientes de primer grado de los casos conocidos se aconseja utilizar criterios más sensibles (tabla 47-6). El diagnóstico en un probando obliga a realizar un estudio genético de mutaciones en la familia con objeto de identificar a los que están en situación de riesgo y necesitan estudios periódicos, así como a los que no necesitan ningún tipo de seguimiento.

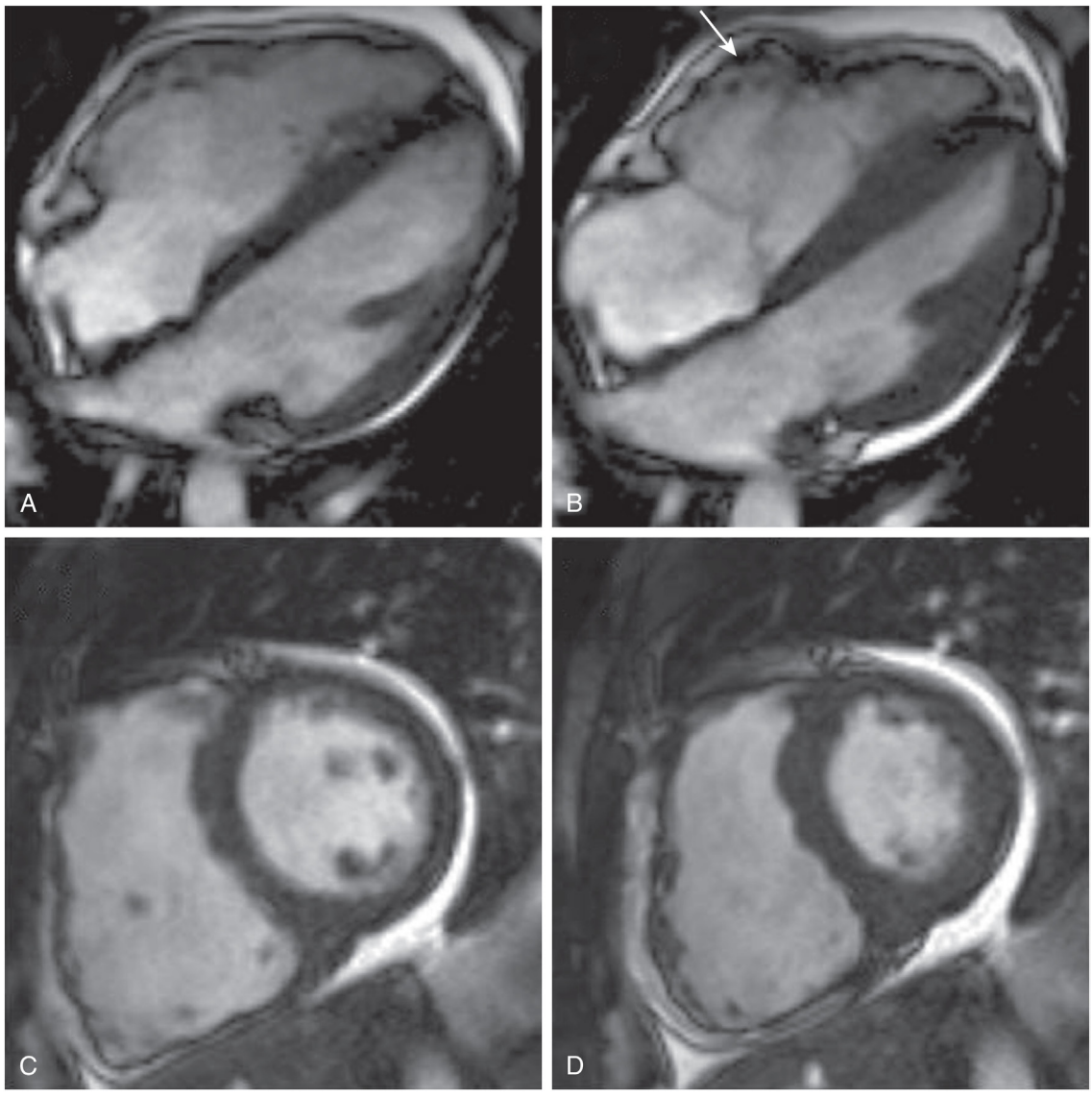

FIGURA 47-5. Hombre de 21 años con miocardiopatía ventricular derecha arritmógena. Imágenes telediastólica (A) y telesistólica (B) de una proyección de cuatro cámaras, con ventrículo derecho dilatado y afectado por una anomalía de la motilidad basal de la pared *(flecha),* confirmada en proyecciones del eje menor telediastólicas (C) y telesistólicas (D). Este paciente no presentaba cicatriz en el ventrículo izquierdo y mantenía una función sistólica bien preservada; la imagen de cicatriz en el ventrículo derecho delgado (con grasa adyacente y pequeño derrame) era equívoca.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 47-5 CRITERIOS REVISADOS DEL GRUPO DE TRABAJO DE LA MIOCARDIOPATÍA ARRITMÓGENA DEL VENTRÍCULO DERECHO EN PROBANDOS*

CRITERIOS	
MAYORES	**MENORES**
I. DISFUNCIÓN GLOBAL O REGIONAL Y ALTERACIONES ESTRUCTURALES*	
Por ecografía bidimensional • Acinesia, discinesia o aneurisma regional en el VD • *Y* uno de los siguientes (telediástole): PLAX TSVD ≥ 32 mm (corregido en función del tamaño corporal [PLAX/BSA] ≥ 19 mm/m^2) PSAX TSVD ≥ 36 mm (corregido en función del tamaño corporal [PLAX/BSA] ≥ 21 mm/m^2) *O* variación fraccional del área ≤ 33%	**Por ecografía bidimensional** • Acinesia o discinesia regional en el VD • *Y* uno de los siguientes (telediástole): PLAX TSVD ≥ 29 a < 32 mm (corregido en función del tamaño corporal [PLAX/BSA] ≥ 16 a < 19 mm/m^2) PSAX TSVD ≥ 32 a < 36 mm (corregido en función del tamaño corporal [PSAX/BSA] ≥ 18 a < 21 mm/m^2) *O* variación fraccional del área > 33% a ≤ 40%
Por RM • Acinesia o discinesia regional del VD o contracción asincrónica del VD • *Y* uno de los siguientes: Volumen telediastólico del VD en relación con la SC ≥ 110 ml/m^2 (hombres) o ≥ 100 ml/m^2 (mujeres) *O* fracción de eyección del VD ≤ 40%	**Por RM** • Acinesia o discinesia regional del VD o contracción asincrónica del VD • *Y* uno de los siguientes: Volumen telediastólico del VD en relación con SC ≥ 100 a < 110 ml/m^2 (hombres) o ≥ 90 a < 100 ml/m^2 (mujeres) *O* fracción de eyección del VD > 40% a ≤ 45%
Por angiografía del VD • Acinesia, discinesia o aneurisma regional en el VD	
II. CARACTERIZACIÓN TISULAR DE LA PARED	
• Miocitos residuales < 60% por análisis morfométrico (o < 50% si se estima), con sustitución fibrosa del miocardio de la pared libre del VD en ≥ 1 muestra, con o sin sustitución por grasa en la biopsia de endomiocardio	• Miocitos residuales, 60-75%, por análisis morfométrico (o 50-65% si se estima), con sustitución fibrosa del miocardio de la pared libre del VD en ≥ 1 muestra, con o sin sustitución por grasa en la biopsia de endomiocardio
III. ANOMALÍAS DE LA REPOLARIZACIÓN	
• Ondas T invertidas en las derivaciones precordiales derechas (V_1, V_2 y V_3) o más allá en personas > 14 años (en ausencia de bloqueo completo de rama derecha con QRS ≥ 120 ms)	• Ondas T invertidas en las derivaciones V_1 y V_2 en personas > 14 años (en ausencia de bloqueo completo de rama derecha) o en V_4, V_5 o V_6 • Ondas T invertidas en las derivaciones V_1, V_2, V_3 y V_4 en personas > 14 años
IV. ANOMALÍAS DE DESPOLARIZACIÓN/CONDUCCIÓN	
• Onda ε (señales de baja amplitud reproducibles entre el final del complejo QRS y el inicio de la onda T) en las derivaciones precordiales derechas (de V_1 a V_3)	• Potenciales tardíos por SAECG en ≥ 1 de 3 parámetros, en ausencia de una duración del QRS ≥ 110 ms en el ECG convencional • Duración del QRS filtrado (fQRS) ≥ 114 ms • Duración del QRS terminal < 40 μV (duración de la señal de baja amplitud) ≥ 38 ms • Voltaje en la raíz cuadrada media de los últimos 40 ms ≥ 20 μV • Duración de la activación terminal del QRS ≥ 55 ms medidos al final del QRS, incluida R', en V_1, V_2 o V_3, en ausencia de bloqueo completo de rama derecha
V. ARRITMIAS	
• Taquicardia ventricular, sostenida o no, con morfología de bloqueo de rama izquierda con eje superior (QRS negativo o indeterminado en las derivaciones II, III y aVF y positivo en la derivación aVL)	• Taquicardia ventricular, sostenida o no, con configuración de tracto de salida del VD, morfología de bloqueo de rama izquierda con eje inferior (QRS positivo en las derivaciones II, III y aVF y negativo en la derivación aVL) o de eje indeterminado • > 500 extrasístoles ventriculares en 24 h (Holter)
VI. ANTECEDENTES FAMILIARES	
• MCAVD confirmada en un pariente de primer grado que cumple los criterios vigentes del grupo de trabajo • MCAVD confirmada por anatomía patológica en la autopsia o en cirugía en un pariente de primer grado • Identificación de una mutación patógena† categorizada como asociada o probablemente asociada a MCAVD en el paciente evaluado	• Antecedentes de MCAVD en un pariente de primer grado en quien no es posible o práctico determinar si cumple los criterios vigentes del grupo de trabajo • Muerte súbita prematura (< 35 años) por MCAVD (sospechada) en un pariente de primer grado

Terminología del diagnóstico de los criterios originales: este diagnóstico se obtiene si se cumplen 2 criterios mayores, 1 mayor y 2 menores, o 4 menores en grupos diferentes. Terminología del diagnóstico de los criterios revisados: diagnóstico definitivo: 2 criterios mayores, 1 mayor y 2 menores, o 4 menores en categorías diferentes; en el límite: 1 principal y 1 secundario, o 3 secundarios en categorías diferentes; posible: 1 mayor o 2 menores en categorías diferentes.

*La hipocinesia no se incluye en esta ni en ulteriores definiciones de las alteraciones de la motilidad regional de la pared del VD en los criterios modificados propuestos.

†Una mutación patógena es una alteración del ADN asociada a la MCAVD que altera o se prevé que altere la proteína codificada, no se observa o es rara en una población de control de grandes dimensiones y sin MCAVD, y altera o se prevé que altere la estructura o la función de la proteína, o se ha demostrado que está ligada al fenotipo de la enfermedad en un pedigrí concluyente.

aVF, derivación unipolar de voltaje aumentado del pie izquierdo; aVL, derivación unipolar de voltaje aumentado del brazo izquierdo; BSA, superficie corporal; ECG, electrocardiograma; MCAVD, miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho; PLAX, proyección del eje mayor paraesternal; PSAX, proyección del eje menor paraesternal; RM, resonancia magnética; SAECG, electrocardiograma de señal promediada; SC, superficie corporal; TSVD, tracto de salida del ventrículo derecho.

Tomado de Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*. 2010;121: 1533-1541.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial abarca otras miocardiopatías hereditarias, arritmias hereditarias (síndrome del QT largo, síndrome de Brugada y taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica; cap. 53) y las causas de dilatación del ventrículo derecho, como los cortocircuitos intra- o extracardíacos (cap. 55). El diagnóstico diferencial con la conocida como taquicardia benigna del tracto de salida del ventrículo derecho puede ser difícil, aunque es típico que el ECG de 12 derivaciones y los estudios de imagen del ventrículo derecho sean normales, además de que no es una enfermedad familiar. Algunos pacientes con mutaciones en el gen de la proteína desmosómica muestran afectación ventricular izquierda al principio de la enfermedad (p. ej., las variantes truncantes en la desmoplaquina), mientras que los supervivientes pueden desarrollar un fenotipo de miocardiopatía dilatada ventricular izquierda predominante con riesgo de arritmias letales.

TRATAMIENTO

El tratamiento farmacológico es el tratamiento de primera línea para pacientes con arritmias ventriculares bien toleradas y sin riesgo vital, como las extrasístoles ventriculares frecuentes. El tratamiento de los pacientes con arritmias ventriculares sintomáticas se hace con un DAI,[23] complementado con sotalol (160 a 240 mg/día) o incluso amiodarona (dosis de mantenimiento de 200 mg/día). La ablación con catéter (cap. 54) está indicada en pacientes con arritmias ventriculares incesantes y resistentes a los fármacos, o con recurrencias frecuentes de taquicardia ventricular tras la implantación de un DAI, aunque la recurrencia es frecuente.

El análisis retrospectivo de series clínicas y anatomopatológicas ha permitido identificar algunos posibles factores de predicción de resultados adversos en

TABLA 47-6 MIOCARDIOPATÍA ARRITMÓGENA DEL VENTRÍCULO DERECHO: CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE PARIENTES DE PRIMER GRADO QUE CUMPLEN LOS CRITERIOS COMO PROBANDOS*

MCAVD en un pariente de primer grado más uno de los siguientes:	
ECG	Inversión de la onda T en las derivaciones precordiales derechas (V_2 y V_3)
ECG con señal promediada	Potenciales tardíos en el ECG de señal promediada
Arritmia	Taquicardia ventricular con morfología de bloqueo de rama izquierda en el ECG, monitorización Holter, o durante la prueba de esfuerzo; > 200 extrasístoles en 24 h
Anomalía estructural o funcional del ventrículo derecho	Leve dilatación ventricular global del VD o reducción de la fracción de eyección con VI normal; leve dilatación segmentaria del VD; hipocinesia regional del VD

*Cualquiera de estos criterios basta para el diagnóstico.
ECG, electrocardiograma; MCAVD, miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho.
Tomado de Hamid MS, Norman M, Quraishi A, et al: Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy reveals a need to broaden diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1445-1450.

TABLA 47-7 CAUSAS DE LAS MIOCARDIOPATÍAS RESTRICTIVAS

TRASTORNOS INFILTRANTES
Amiloidosis
Sarcoidosis
TRASTORNOS POR DEPÓSITO
Hemocromatosis
Enfermedad de Fabry
Enfermedades por almacenamiento de glucógeno
TRASTORNOS FIBRÓTICOS
Radiación
Esclerodermia
Fármacos (p. ej., doxorubicina, serotonina o ergotamina)
TRASTORNOS METABÓLICOS
Deficiencia de carnitina
Defectos en el metabolismo de los ácidos grasos
TRASTORNOS ENDOMIOCÁRDICOS
Fibrosis endomiocárdica
Síndrome hipereosinofílico (endocarditis de Löffler)
CAUSAS VARIAS
Síndrome carcinoide

los probandos, como el inicio de los síntomas a edad temprana; la práctica de deportes de competición; la dilatación grave del ventrículo derecho; la afectación del ventrículo izquierdo; el síncope; los episodios de arritmias ventriculares complejas o de taquicardia ventricular, y el aumento de la dispersión del QRS en el electrocardiograma de 12 derivaciones. Se recomienda la implantación de un DAI para la prevención de la muerte súbita de origen cardíaco en pacientes con demostración de taquicardias ventriculares sostenidas o de fibrilación ventricular, y una previsión razonable de supervivencia con buena clase funcional de más de 1 año. La implantación de un DAI también puede ser adecuada en pacientes con enfermedad extensa, incluidos los que presentan afectación del ventrículo izquierdo o síncope no diagnosticado, cuando no se puede descartar una taquicardia ventricular o fibrilación ventricular como causa.

En pacientes con miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho que ha progresado a insuficiencia cardíaca grave o a disfunción sistólica biventricular está indicado el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca con diuréticos, IECA y β-bloqueantes (cap. 46). Hay que considerar la posibilidad de la anticoagulación si el paciente presenta fibrilación auricular (cap. 52), dilatación ventricular notable o aneurismas ventriculares. En pacientes con insuficiencia cardíaca resistente puede considerarse el trasplante cardíaco (cap. 46).

PRONÓSTICO

La mayor parte de los datos sobre el pronóstico proceden de poblaciones pequeñas y con riesgo elevado. Hacia los 40 años, la supervivencia libre de acontecimientos es del 50-60% en pacientes con enfermedad de Naxos y en algunas formas dominantes autosómicas. Aproximadamente el 75% de los pacientes con síncope o con arritmias ventriculares sostenidas que reciben un DAI no precisan un tratamiento de descarga adecuada en los 48 meses siguientes a la implantación, y el 96% de los pacientes siguen vivos. Los factores de riesgo de muerte súbita cardíaca incluyen el genotipo,[24] la enfermedad grave del ventrículo derecho, la afectación del ventrículo izquierdo y los antecedentes de síncope inexplicado.

MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Las miocardiopatías restrictivas (tabla 47-7) se caracterizan por rigidez, alteración del llenado, aumento de las presiones diastólicas del ventrículo izquierdo y disminución del volumen diastólico del ventrículo izquierdo o derecho, a pesar de que la función sistólica y el grosor de la pared son normales o casi normales.[25] Las formas primarias (idiopáticas) son muy poco frecuentes, y las secundarias, en las que el corazón se ve afectado dentro del marco de un trastorno multisistémico, suelen manifestarse en un estadio avanzado de una enfermedad infiltrativa (p. ej., amiloidosis o sarcoidosis) o de una enfermedad de depósito (p. ej., hemocromatosis). La miocardiopatía restrictiva idiopática afecta a hombres y a mujeres, y puede manifestarse en niños y adultos jóvenes.

BIOPATOLOGÍA

Aproximadamente el 30% de los pacientes con miocardiopatía restrictiva idiopática tienen la enfermedad familiar, y la mayoría de estos pacientes presentarán mutaciones en los genes de las proteínas del sarcómero cardíaco, en particular *TNNI3* y *MYH7*. Estos individuos pueden presentar fenotipos que se solapan con la miocardiopatía hipertrófica (fig. 47-6). Las mutaciones en el gen *(DES)* que codifica la desmina, que es un filamento intermedio, causan una miocardiopatía restrictiva asociada a una miopatía esquelética y a anomalías del sistema de conducción cardíaco. La amiloidosis cardíaca de tipo salvaje relacionada con la transtiretina (cap. 174) es la forma más prevalente de miocardiopatía restrictiva y aumenta su frecuencia en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, la restricción solo está presente en las últimas fases de la enfermedad, cuando los pacientes presentan una extensa infiltración amiloide del intersticio miocárdico.

La miocardiopatía restrictiva se observa en la hemocromatosis (cap. 196) y la sarcoidosis (cap. 83), y también se ve cada vez más en supervivientes de cáncer como consecuencia de la fibrosis biventricular difusa, casi siempre con un patrón no isquémico, causada por la quimioterapia (especialmente las dosis altas de antraciclinas) y la radioterapia torácica (cap. 18).

Los datos macroscópicos de la miocardiopatía restrictiva son la dilatación biauricular y las cámaras ventriculares pequeñas. En muchos corazones hay trombos en las orejuelas y fibrosis endocárdica en placas. Las características histológicas de la miocardiopatía restrictiva varían en función de la causa, pero puede observarse fibrosis intersticial parcheada y desorganización de los miocitos en pacientes con miocardiopatía restrictiva pura. La amiloidosis, la hemocromatosis y la sarcoidosis son algunas de las enfermedades sistémicas que causan miocardiopatía restrictiva (v. más adelante).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes presentan síntomas y signos de insuficiencia cardíaca y arritmias supraventriculares, incluida la fibrilación auricular (cap. 52) y el bloqueo cardíaco (cap. 51). Los síntomas habituales son disnea de esfuerzo, infecciones recurrentes de las vías respiratorias, cansancio general y astenia. Los síntomas pueden evolucionar rápidamente a disnea de reposo, ortopnea, disnea paroxística nocturna y molestias abdominales por congestión hepática. Muchos pacientes presentan dolor torácico y palpitaciones. En ocasiones excepcionales, la muerte súbita es la manifestación inicial de la enfermedad.

Habitualmente, la exploración física pone de manifiesto un aumento de la presión venosa yugular, con un descenso prominente y que no se altera (ni aumenta) con la inspiración (signo de Kussmaul). En la auscultación cardíaca, el componente pulmonar del segundo ruido cardíaco puede ser prominente si la resistencia vascular pulmonar está elevada. Un tercer ruido, y a veces un cuarto, suelen producir un ritmo de galope. Son frecuentes el edema periférico, la ascitis y la hepatomegalia.

DIAGNÓSTICO

Ningún hallazgo del ECG es diagnóstico, pero las anomalías más frecuentes del ECG incluyen *P. mitrale* y *P. pulmonale,* anomalías inespecíficas del segmento ST y de la onda T, depresión del segmento ST e inversión de la onda T, normalmente en las derivaciones inferolaterales. Los criterios de tensión para la hipertrofia ventricular izquierda y derecha pueden estar presentes. Algunos pacientes con amiloidosis presentan complejos QRS de bajo voltaje. Las anomalías de la conducción pueden consistir en retraso de la conducción intraventricular y ondas Q patológicas.

En las pruebas de imagen cardíacas, ambas aurículas aparecen notablemente dilatadas, lo que puede hacer parecer pequeños los ventrículos en pacientes con función sistólica global normal y ventrículo izquierdo no hipertrofiado ni dilatado. Habitualmente, las velocidades del Doppler pulsado muestran un aumento de la velocidad de llenado protodiastólica, aumento de la relación entre el llenado protodiastólico y el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

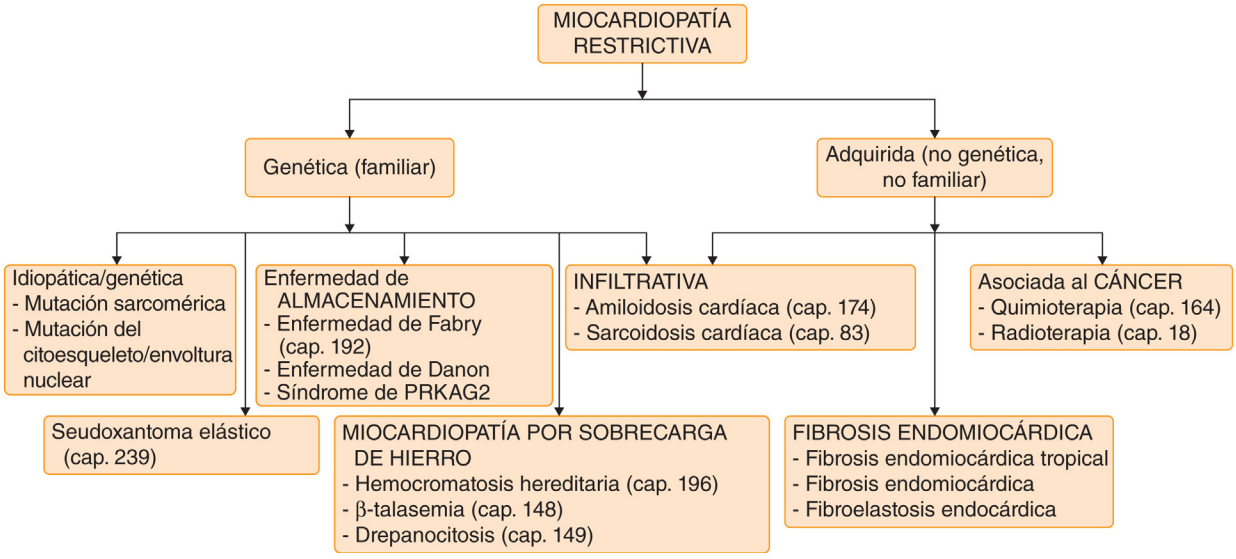

FIGURA 47-6. Clasificación de las miocardiopatías restrictivas. (Adaptado de Ditaranto R, Caponetti AG, Ferrara V, et al. Pediatric restrictive cardiomyopathies. *Front Pediatr.* 2022;9:745365.)

llenado auricular, acortamiento del tiempo de desaceleración de la onda E y acortamiento del tiempo de relajación isovolumétrica. En el Doppler pulsado de las venas pulmonares y hepáticas se observa que la velocidad es mayor en diástole que en sístole, que aumentan las velocidades auriculares retrógradas y que la duración de la onda auricular retrógrada es mayor que la del llenado auricular mitral. La imagen del Doppler tisular suele presentar reducción de las velocidades anulares diastólicas y un aumento del cociente entre la velocidad anular por Doppler tisular al principio de la diástole y la velocidad de llenado mitral al principio de la diástole, reflejo del aumento de las presiones telediastólicas en el ventrículo izquierdo.

El rasgo hemodinámico característico en el cateterismo cardíaco es un profundo y rápido descenso temprano de la presión ventricular al inicio de la diástole (e-fig. 47-9; v. tabla 62-6), con un rápido ascenso hasta una meseta en la diástole temprana («*dip-and-plateau*» o «signo de la raíz cuadrada») (fig. 47-7). Las presiones telediastólicas del ventrículo izquierdo, de la aurícula izquierda y de enclavamiento capilar pulmonar se encuentran muy elevadas, al menos 5 mmHg o más que las presiones en la aurícula derecha y telediastólica del ventrículo derecho. La sobrecarga de volumen y el ejercicio acentúan la diferencia entre las presiones de los lados izquierdo y derecho.

La evaluación diagnóstica tiene por objeto excluir afecciones potencialmente reversibles y distinguir la miocardiopatía restrictiva de la pericarditis constrictiva (cap. 62). El diagnóstico etiológico definitivo depende de la demostración de características específicas de la enfermedad, como la proteína amiloide en la amiloidosis (cap. 174), los granulomas no caseificantes en la sarcoidosis (cap. 83), los estudios anormales del hierro en la hemocromatosis (cap. 196) o la reducción de los niveles de α-galactosidasa A en la enfermedad de Fabry (cap. 192). Rara vez se precisa una biopsia endomiocárdica para hacer estos diagnósticos.

TRATAMIENTO

Los diuréticos son el principal tratamiento para los síntomas de insuficiencia cardíaca (cap. 46), pero deben administrarse con precaución para no reducir las presiones de llenado del ventrículo izquierdo hasta el punto de producir hipotensión. Los fármacos que suelen recomendarse son los IECA y los β-bloqueantes, a pesar de que los datos sobre su efectividad son escasos. Sin embargo, todos los agentes bloqueantes auriculoventriculares, incluidos los β-bloqueantes, deben utilizarse con precaución, ya que un aumento de la frecuencia cardíaca es el único mecanismo para aumentar el gasto cardíaco ante un aumento de las necesidades de oxígeno (p. ej., durante la actividad física). En pacientes con miocardiopatías restrictivas secundarias está indicado el tratamiento específico de la enfermedad sistémica subyacente siempre que sea posible (v. más adelante). La derivación para una evaluación con vistas a un posible trasplante de corazón debe considerarse precozmente, antes de que pueda desarrollarse una hipertensión pulmonar refractaria.

PRONÓSTICO

En adultos con miocardiopatía restrictiva, la evolución clínica suele ser lenta y prolongada. La supervivencia desde el momento del diagnóstico suele ser de 10 años o más, salvo en el caso de la amiloidosis AL, que progresa de forma mucho más rápida. Los síntomas de insuficiencia cardíaca suelen ser progresivos y responden mal al tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

SÍNDROMES CLÍNICOS ESPECÍFICOS

SARCOIDOSIS

Es difícil determinar la frecuencia de la afectación miocárdica en pacientes con sarcoidosis (cap. 83), porque a menudo es subclínica y parcheada. En las autopsias se observa que el corazón está afectado al menos en el 25% de los pacientes, pero se observa afectación cardíaca clínica en menos del 10%. Las manifestaciones clínicas de la disfunción ventricular incluyen insuficiencia cardíaca, anomalías de la conducción, arritmias auriculares y ventriculares, derrame pericárdico, disfunción valvular y, en raras ocasiones, muerte cardíaca súbita. Puede haber insuficiencia cardíaca derecha secundaria a hipertensión pulmonar en pacientes con neumopatía fibrótica masiva. La infiltración del miocardio por los granulomas sarcoideos produce miocardiopatía restrictiva o dilatada. La localización más habitual es la pared lateral del ventrículo izquierdo. La afectación de los músculos papilares es responsable de la valvulopatía más frecuente, la insuficiencia mitral. La formación de granulomas en la base del tabique interventricular puede causar anomalías de la conducción. Las arritmias ventriculares, normalmente taquicardia ventricular monomórfica, son frecuentes y pueden poner en peligro la vida.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la sarcoidosis cardíaca puede ser difícil, dada su afectación parcheada del corazón.[26] La resonancia magnética identifica zonas de edema y fibrosis (esta última evidente como zonas parcheadas de realce tardío del gadolinio; v. fig. 44-16), mientras que la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada con ^{18F}-fluorodesoxiglucosa puede demostrar inflamación cardíaca en la fase activa de la enfermedad (v. e-fig. 44-3). En pacientes con estos hallazgos no invasivos, la confirmación histológica puede obtenerse entonces mediante una biopsia de otros órganos afectados, como los ganglios linfáticos mediastínicos o el hígado.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La terapia con corticoesteroides (cap. 83) puede mejorar las arritmias. Sin embargo, la insuficiencia cardíaca puede empeorar a pesar de dicha terapia, por lo que pueden ser necesarios inmunosupresores como el micofenolato mofetilo, el metotrexato o la azatioprina. Un DAI está generalmente indicado para las arritmias ventriculares. Las estimaciones sobre supervivencia cardíaca libre de trasplante a 1, 5 y 10 años son del 97, el 90 y el 83%, respectivamente, si bien la insuficiencia cardíaca en la presentación es predictiva de mal pronóstico, con una supervivencia cardíaca libre de trasplante a 10 años de solo el 53%.

AMILOIDOSIS

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La amiloidosis puede dar lugar al depósito de proteína amiloide en las aurículas, los ventrículos, los vasos coronarios, el sistema de conducción y las válvulas. El grado de afectación cardíaca varía entre los subtipos. Los trastornos hematológicos (cap. 173) asociados a una producción excesiva de inmunoglobulina de cadena ligera (AL) son una causa frecuente de amiloide cardíaco. La afectación cardíaca en las formas familiares causadas por acumulación de proteínas mutantes (transtiretina o apolipoproteína A) (cap. 174) es variable. La amiloidosis secundaria debida al depósito de proteína amiloide

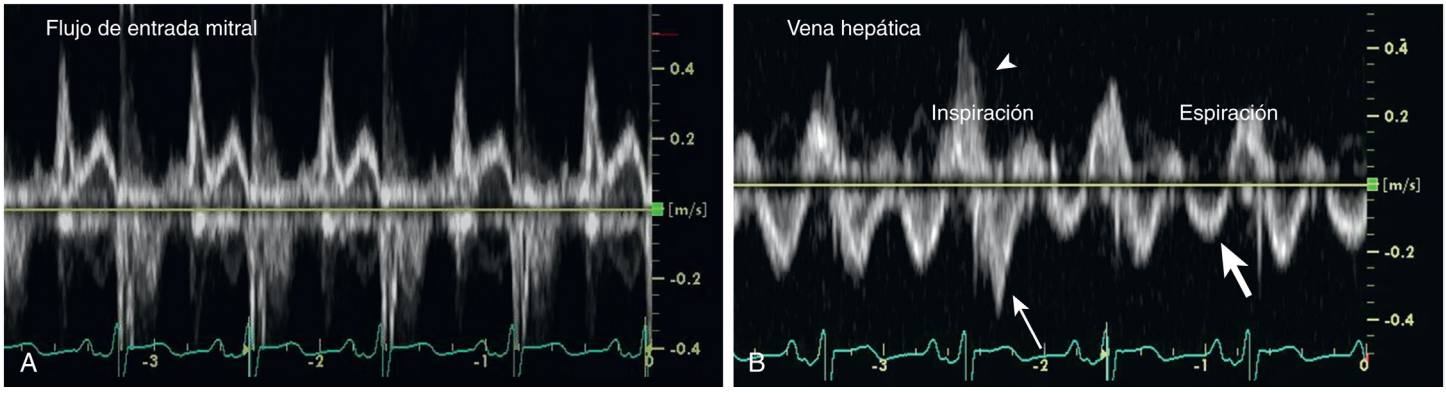

E-FIGURA 47-9. **Diferenciación entre pericarditis constrictiva y miocardiopatía restrictiva. A.** El Doppler de onda pulsada del flujo de entrada mitral muestra un patrón restrictivo, con una velocidad Doppler diastólica temprana del flujo de entrada mitral mayor que la velocidad tardía y un tiempo de desaceleración corto. **B.** El Doppler de onda pulsada de la vena hepática muestra un aumento de las velocidades inspiratorias hacia delante *(flecha),* inversiones del flujo diastólico inspiratorio *(punta de flecha)* e inversiones mínimas del flujo diastólico espiratorio *(flecha gruesa)*. (Tomado de Geske JB, Anavekar NS, Nishimura RA, et al. Differentiation of constriction and restriction: complex cardiovascular hemodynamics. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2329-2347.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

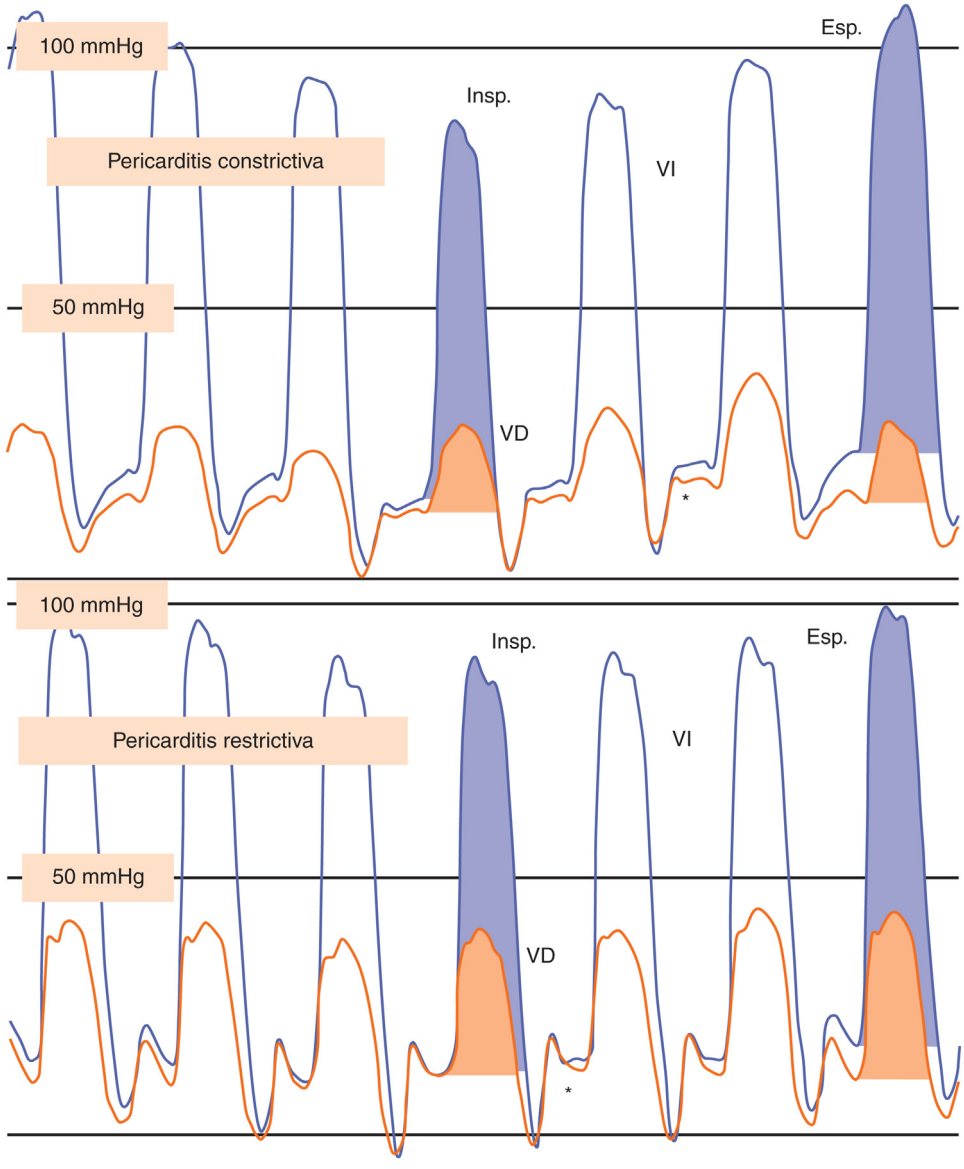

FIGURA 47-7. Evaluación hemodinámica simultánea del VD y el VI en la pericarditis constrictiva y la miocardiopatía restrictiva. ***Arriba,*** **trazados de presión hemodinámica del ventrículo izquierdo (VI)** ***(azul)*** **y del ventrículo derecho (VD)** ***(naranja)*** **en la pericarditis constrictiva. Las presiones de llenado telediastólico están elevadas y en ambos trazados de presión aparece un signo de «raíz cuadrada»** ***(asterisco)*****. Existe una mayor interdependencia ventricular, demostrada por la visualización del índice de área sistólica; se muestran las áreas bajo la curva del VD** ***(gris)*** **y del VI** ***(gris oscuro)*** **tanto para la inspiración (Insp.) como para la espiración (Esp.). Durante la inspiración, se produce un aumento del área de la curva de presión del VD y una disminución del área de la curva de presión del VI.** ***Abajo,*** **trazados de presión del VI y el VD en la miocardiopatía restrictiva. Aunque las presiones de llenado telediastólico están elevadas y existe un signo de raíz cuadrada** ***(asterisco),*** **no hay pruebas de una mayor interdependencia ventricular, con cambios paralelos en las áreas de las curvas de presión del VI y el VD. (Adaptado de Geske JB, Anavekar NS, Nishimura RA, et al. Differentiation of constriction and restriction: complex cardiovascular hemodynamics.** ***J Am Coll Cardiol.*** **2016;68:2329-2347.)**

A sérica en las enfermedades inflamatorias crónicas rara vez afecta al corazón. En la amiloidosis sistémica de aparición tardía, la miocardiopatía está causada por el depósito de transtiretina (TTR) normal de tipo salvaje; esta enfermedad afecta casi siempre a personas de edad avanzada (> 70 años), con un curso clínico considerablemente más lento que con otros tipos de amiloide.

DIAGNÓSTICO

Si se sospecha amiloidosis cardíaca, debe analizarse la sangre y la orina en busca de evidencia de una discrasia de células plasmáticas (caps. 173 y 174). En la mayor parte de las amiloidosis cardíacas es característico observar en el ECG una disminución del voltaje, a pesar del aumento del grosor de la pared en la ecocardiografía. Los hallazgos característicos de la amiloidosis cardíaca avanzada en la ecocardiografía de dos dimensiones son hipertrofia biventricular, engrosamiento de las válvulas y del tabique interauricular, dilatación auricular y un pequeño derrame pericárdico. El miocardio tiene una textura granular hiperreflectante (fig. 47-8), que se aprecia mejor en el análisis digital de imágenes.[27] Si la enfermedad está avanzada, la eco-Doppler muestra un patrón de llenado del ventrículo izquierdo restrictivo. La resonancia magnética cardíaca puede mostrar un realce tardío del gadolinio subendocárdico con una cinética del gadolinio anormal, pero tiene una tasa de falsos negativos y falsos positivos del 10 al 20%.

La amiloidosis cardíaca relacionada con la transtiretina es particularmente ávida para los marcadores óseos de ^{99m}Tc-fosfato (v. e-fig. 44-4). En el caso de una gammagrafía positiva con ^{99m}Tc-fosfato sin evidencia de un clon plasmático en los análisis de sangre y orina, puede realizarse un diagnóstico de miocardiopatía por transtiretina sin necesidad de una biopsia. Si tanto la gammagrafía de fosfato como los análisis de sangre son negativos, la amiloidosis cardíaca es muy poco probable. Para los pacientes con indicios de una discrasia de células plasmáticas sigue siendo necesario un diagnóstico histológico, porque la presencia de captación en una gammagrafía con ^{99m}Tc-fosfato no es 100% específica de la miocardiopatía amiloide por transtiretina.

Para lograr un diagnóstico definitivo de amiloidosis se precisa una biopsia de tejido, que se puede obtener de otros puntos. Por ejemplo, la aspiración con aguja fina de la grasa abdominal permite observar depósitos de amiloide en más del 80% de los pacientes con amiloidosis AL, pero es menos sensible para diagnosticar otras formas de amiloide. Pero, si no se encuentran, la biopsia endomiocárdica es muy sensible.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Siempre que sea posible deben utilizarse tratamientos específicos que impidan la producción de la proteína precursora y la formación de fibrillas (cap. 174).[28] El tafamidis (20-80 mg diarios) puede reducir la tasa de deterioro funcional y la mortalidad por todas las causas en la miocardiopatía amiloide por transtiretina, pero el beneficio para la supervivencia puede no ser evidente hasta después de 2 años de tratamiento.[A13,A14] El patisirán (0,3 mg/kg por vía intravenosa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

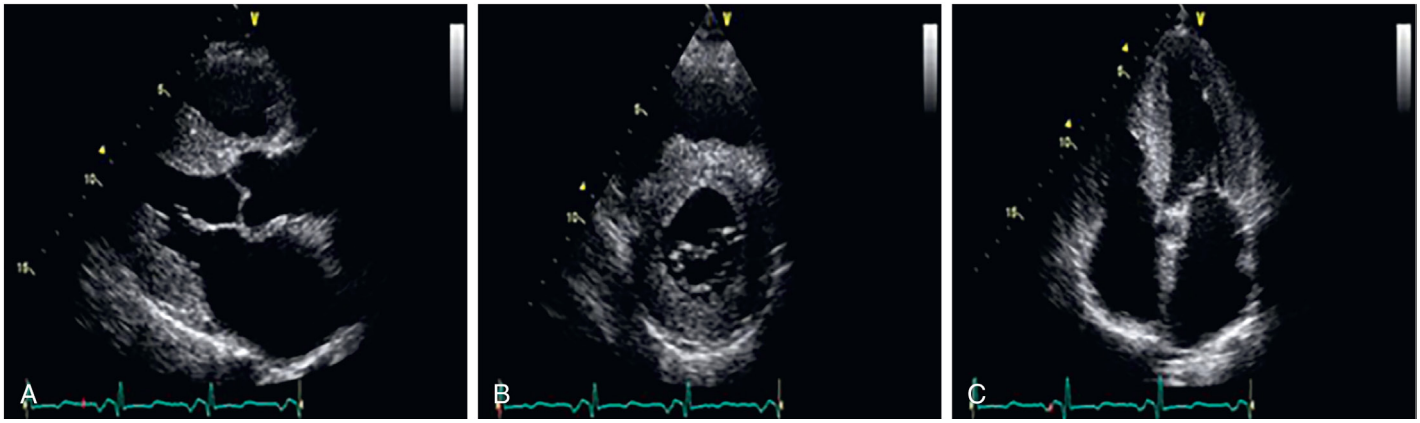

FIGURA 47-8. **Características ecocardiográficas típicas de la amiloidosis cardíaca. A.** Eje mayor paraesternal que muestra hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, miocardio brillante y dilatación de la aurícula izquierda. **B.** Eje menor paraesternal que muestra hipertrofia ventricular izquierda concéntrica y miocardio brillante. **C.** Vista apical de cuatro cámaras que muestra hipertrofia ventricular izquierda concéntrica y dilatación biauricular. (Imágenes por cortesía del Professor Elliott.)

cada 3 semanas) puede reducir el deterioro funcional y los resultados cardíacos adversos.[A15] Todos los pacientes con fibrilación auricular (cap. 52) deben recibir anticoagulación (cap. 70) debido al elevado riesgo intrínseco de tromboembolia.

Para la insuficiencia cardíaca (cap. 46), los diuréticos, a menudo en dosis altas (p. ej., furosemida, 40-80 mg diarios), son el pilar del régimen paliativo de la insuficiencia cardíaca. Los β-bloqueantes, los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina y los bloqueantes de los receptores de angiotensina II deben utilizarse con precaución, porque suelen tolerarse mal y su eficacia no está demostrada en la amiloidosis cardíaca. Los inhibidores de la aldosterona pueden ser útiles en casos avanzados. Los pacientes pueden ser hipersensibles a la digoxina, al verse favorecida la unión del fármaco a las fibrillas de amiloide. Persiste la controversia sobre el trasplante cardíaco, aunque se ha empleado (cap. 46) en combinación con quimioterapia en dosis elevadas y trasplante de células madre (cap. 163) en pacientes con amiloidosis AL.

Los enfermos de amiloidosis con insuficiencia cardíaca presentan una mediana de supervivencia de menos de 1 año y una tasa de supervivencia a los 5 años de menos del 5%, aunque los nuevos tratamientos, como el tafamidis, han reducido la mortalidad en alrededor de un 30%. La mayor parte de las muertes son repentinas. Los pacientes con amiloidosis familiar tienen un curso más lento que los pacientes con una gammapatía monoclonal.

HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

La hemocromatosis hereditaria (cap. 196) es un trastorno autosómico recesivo causado por un excesivo depósito de hierro en varios órganos, como el hígado, el bazo, el páncreas, las glándulas endocrinas y el corazón. En pacientes de raza blanca, su prevalencia es de entre 1 por 200 y 1 por 500, con una prevalencia aún mayor en los irlandeses. La forma más habitual se debe a las mutaciones del gen *HFE;* dos mutaciones sin sentido son responsables de la mayor parte de los casos (*C282Y* y *H63D*).

La mayoría de los pacientes con la enfermedad clásica tienen entre 40 y 60 años y presentan hiperpigmentación, diabetes mellitus y hepatomegalia. Hasta el 35% de los pacientes con hemocromatosis presentan insuficiencia cardíaca y el 36% presentan arritmias.[29] Al principio de la enfermedad domina un patrón de fisiología restrictiva, seguido de dilatación ventricular.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico suele hacerse a partir del cuadro clínico, de la elevación de la concentración sérica de hierro y de la saturación de la transferrina. Dado que la ferritina paramagnética y la hemosiderina interactúan con los núcleos de hidrógeno cercanos en el agua tisular, las secuencias de RM apropiadas que evalúan el tiempo de relajación T2* son muy sensibles para detectar la deposición de hierro en el miocardio. Las pruebas genéticas son esenciales y el diagnóstico puede confirmarse mediante una biopsia endomiocárdica.

TRATAMIENTO

La flebotomía y la quelación del hierro con deferoxamina (cap. 196) pueden mejorar la función cardíaca antes de que la lesión celular se haga irreversible. Se suele recomendar el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca (cap. 46). La muerte en la hemocromatosis es más frecuente por cirrosis y carcinoma hepático que por la enfermedad cardíaca.

MIOCARDIOPATÍAS SIN CLASIFICAR

AUSENCIA DE COMPACTACIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

La no compactación ventricular izquierda (VINC) se refiere a una morfología ventricular anormal que se caracteriza por una fina capa externa de miocardio normal o compactado con una capa interna no compactada formada por trabéculas musculares prominentes y recesos intratrabeculares que comunican con la cámara ventricular. Las pruebas actuales sugieren que la pared compacta crece por proliferación intrínseca y no por compactación de la capa trabecular preexistente. Por este motivo, se está utilizando el término trabeculación excesiva para describir el fenómeno.

La no compactación ventricular izquierda puede estar causada por variantes genéticas, más frecuentemente en las proteínas sarcoméricas cardíacas *MYH7, MYBPC* y *TTN,*[30] en aproximadamente un tercio de los pacientes. Sin embargo, también se ha descrito la no compactación ventricular izquierda en atletas, controles sanos y mujeres embarazadas, y es más frecuente en individuos de raza negra.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Cuando hay zonas extensas afectadas, el rendimiento sistólico ventricular puede verse afectado y provocar un mayor riesgo de arritmias ventriculares y embolias sistémicas. Se han propuesto varios criterios de diagnóstico por imagen, y la RM (fig. 47-9) es más sensible que la ecocardiografía. La trabeculación excesiva puede observarse de forma aislada o asociada a anomalías cardíacas congénitas, miocardiopatías e incluso en condiciones fisiológicas como el embarazo y los atletas muy entrenados. Como resultado, es necesaria una precaución extrema al diagnosticar la no compactación ventricular izquierda, particularmente en situaciones en las que el remodelado fisiológico del ventrículo da lugar a trabéculas ventriculares prominentes.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento, cuando es necesario, es para la insuficiencia cardíaca asociada (cap. 46), las arritmias (caps. 50 y 53) y el riesgo de émbolos (cap. 70). No se conocen con exactitud la evolución natural ni el pronóstico del cuadro.

SÍNDROME DE *TAKOTSUBO*

El síndrome de *takotsubo* cursa con una disfunción apical transitoria del ventrículo izquierdo que imita el infarto de miocardio (cap. 58).[31] Alrededor del 90% de los pacientes afectados son mujeres, sobre todo posmenopáusicas.

Las catecolaminas desempeñan un papel central en la fisiopatología, y los episodios agudos suelen desencadenarse por un estrés repentino e inesperado o por una enfermedad física importante o un traumatismo. Muchos pacientes presentan anomalías tanto en la estructura como en la actividad de áreas cerebrales relacionadas tanto con las emociones como con el sistema nervioso simpático. La disfunción microvascular y la reactividad vasomotora anormal son hallazgos frecuentes, pero no está claro si estos hallazgos son la causa o la consecuencia de un episodio agudo. La inflamación miocárdica, que se produce durante la fase aguda, puede persistir en la fase crónica y contribuir a la morbilidad a largo plazo.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

En torno al 35% de los episodios son desencadenados por alteraciones emocionales y alrededor del 30% se producen por episodios físicos, mientras que en el resto de los pacientes no hay desencadenantes evidentes. La presentación clínica suele ser similar a la del infarto agudo de miocardio (cap. 58), con dolor torácico, disnea, elevación o depresión del segmento ST e inversión de la onda T en el ECG en reposo, así como elevación de

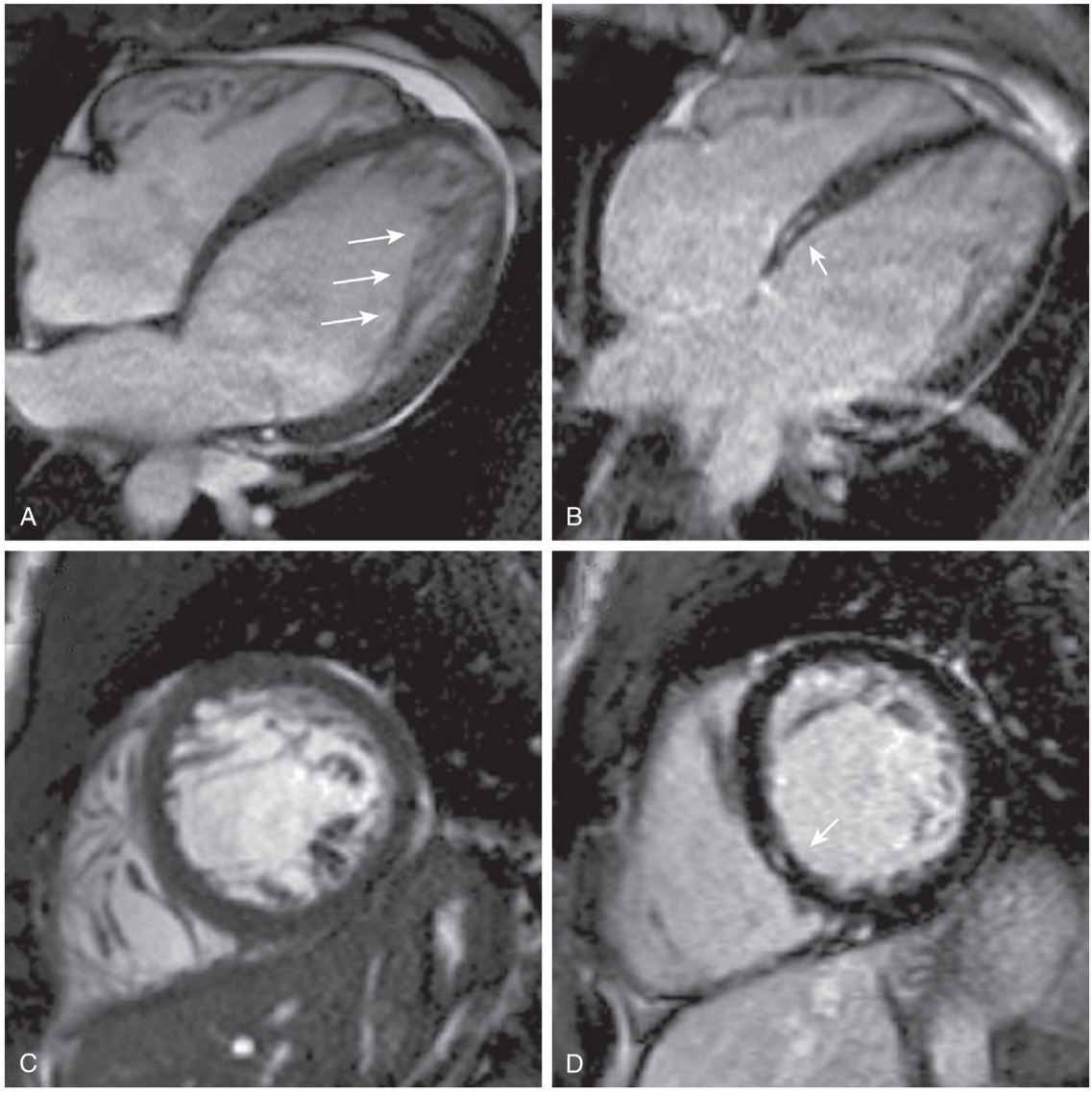

FIGURA 47-9. Hombre blanco de 23 años con ausencia de compactación ventricular izquierda. Proyecciones de cuatro cámaras telediastólica **(A)** y del eje menor **(C)** que muestran dilatación ventricular izquierda, trabéculas prominentes *(flechas largas)* y músculos papilares escasamente formados. La fracción de eyección era del 55%. Se observa realce de gadolinio tardío septal limitado mesomiocárdico **(B, D,** *flechas cortas***)**.

los niveles séricos de troponina cardíaca. La arteriografía coronaria, que revela vasos epicárdicos normales, diferencia el síndrome de *takotsubo* del infarto agudo de miocardio.

TRATAMIENTO

El tratamiento conservador con rehidratación y eliminación de los factores de estrés suele lograr una rápida resolución de los síntomas, de las alteraciones ECG y de las anomalías de la motilidad parietal.[32] Los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección < 40%) deben ser tratados con inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina y β-bloqueantes, como en los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio con elevación del ST (cap. 58). Se puede retirar la medicación a los pacientes una vez que se haya recuperado la función ventricular izquierda si no presentan otras complicaciones, como taquiarritmias o hipertensión.

PRONÓSTICO

El síndrome de *takotsubo* tiene una mortalidad intrahospitalaria del 4 al 5% relacionada con el shock cardiógeno y la parada cardíaca. A largo plazo, los supervivientes pueden experimentar problemas de salud cardíacos y no cardíacos, con un aumento de la mortalidad.

ENFERMEDADES DEL ENDOCARDIO

La fibrosis, la fibroelastosis y la trombosis endocárdicas se subclasifican en enfermedades endomiocárdicas con hipereosinofilia (síndromes hipereosinofílicos) y sin hipereosinofilia (p. ej., la fibrosis endomiocárdica) (v. tabla 47-7).

SÍNDROMES HIPEREOSINOFÍLICOS

Los síndromes hipereosinofílicos son un grupo de trastornos raros y heterogéneos que se definen por eosinofilia ($> 1{,}5 \times 10^9$/l) en sangre durante más de 6 meses consecutivos, asociada a la demostración de lesión orgánica inducida por los eosinófilos en ausencia de causas de hipereosinofilia, como reacciones alérgicas a medicamentos, parasitarias y malignas (cap. 156). Los mecanismos patógenos incluyen mutaciones de células madre que dan lugar a la expresión de genes de fusión que contienen PDGFRA, principalmente el gen de fusión *FIP1L1-PDGFRA*, que tiene actividad de tirosina cinasa de forma constitutiva, y la producción excesiva y continua de interleucina 5 por subgrupos de linfocitos T activados. Desde el punto de vista clínico, el síndrome hipereosinofílico puede clasificarse en la leucemia eosinofílica crónica, el síndrome hipereosinofílico linfocítico, el síndrome hipereosinofílico mieloproliferativo y el síndrome hipereosinofílico idiopático. El término enfermedad eosinofílica restringida a un órgano, como la gastroenteritis, la dermatitis o la neumonía eosinofílicas, se utiliza cuando un órgano o un tejido específico es el objetivo exclusivo de la infiltración y la lesión eosinofílica. El término endocarditis fibroplásica de Löffler con eosinofilia se ha utilizado para describir la lesión cardíaca causada por la toxicidad directa de los eosinófilos circulantes en pacientes con hipereosinofilia persistente, pero en la actualidad no se aconseja su uso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El síndrome hipereosinofílico es una enfermedad rara que tiende a darse en pacientes de 20 a 50 años, pero que afecta a todos los grupos de edad. La afectación cardíaca suele evolucionar en tres fases: una fase inicial necrótica que afecta al endomiocardio, que suele ser asintomática, pero que puede presentarse como insuficiencia cardíaca aguda; una fase trombótica, en la que se forman trombos en el endocardio ventricular, en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ocasiones causando embolias periféricas, y la fase fibrótica final, la fibrosis endomiocárdica, que causa miocardiopatía restrictiva y lesión de las válvulas auriculoventriculares.[33] Los síntomas habituales son dolor torácico, tos, disnea u ortopnea y edema de las extremidades inferiores. Algunos pacientes pueden presentar arritmias.

Los hallazgos habituales en la ecocardiografía bidimensional son engrosamiento endocárdico, obliteración apical de uno o ambos ventrículos por un material ecógeno, contracción hiperdinámica de las paredes ventriculares no afectadas con dilatación de ambas aurículas y patrón restrictivo en la ecografía Doppler. La biopsia endomiocárdica, que debe considerarse cuando se sospecha una afectación miocárdica y que sigue siendo el patrón de referencia para el diagnóstico, muestra eosinófilos y/o sus productos granulares en el tejido cardíaco.

TRATAMIENTO

Los pacientes deben ser tratados como para el síndrome hipereosinofílico (cap. 156). La insuficiencia cardíaca (cap. 46) y las arritmias cardíacas (caps. 52 y 53) deben tratarse de acuerdo con las directrices consensuadas. La anticoagulación oral crónica (cap. 70) está indicada en pacientes que presentan un trombo intracavitario y/o eventos tromboembólicos recurrentes.

FIBROSIS ENDOMIOCÁRDICA TROPICAL

Probablemente, la fibrosis endomiocárdica tropical es el tipo más habitual de miocardiopatía restrictiva en todo el mundo.[34] Se presenta principalmente en los trópicos y afecta casi siempre a niños y adolescentes, habitualmente de clases socioeconómicas bajas. Se desconoce su causa, pero pueden contribuir las infecciones, la autoinmunidad, la predisposición genética, la raza, la dieta, el clima y la pobreza.

Se observa hipereosinofilia grave en algunos pacientes al principio de la enfermedad; se caracteriza por fiebre, pancarditis, hinchazón orbitaria y periorbitaria, prurito, urticaria y síntomas neurológicos. Esta fase va seguida por trombosis ventricular que afecta al ápex y al aparato subvalvular, y que posteriormente evoluciona a fibrosis endocárdica. La fase final se caracteriza por fisiología restrictiva, insuficiencia de las válvulas auriculoventriculares y notable dilatación auricular. La muerte se produce por complicaciones de la insuficiencia cardíaca crónica, pero puede ser repentina por tromboembolia o por arritmias.

Es frecuente la presentación con fibrilación auricular. En la enfermedad avanzada, el electrocardiograma muestra complejos QRS de bajo voltaje, cambios inespecíficos del ST y la onda T, y alteraciones de la conducción. En la ecocardiografía se observa obliteración apical, reducción del tamaño de la cámara ventricular y limitación de la movilidad o retracción de los velos mitrales o tricuspídeos. No hay análisis de laboratorio específicos y solo se observa hipereosinofilia al principio de la enfermedad.

No existe tratamiento específico de la fibrosis endomiocárdica. El tratamiento médico se utiliza para controlar la insuficiencia cardíaca (cap. 46) y las arritmias (caps. 52 y 53). La resección endocárdica quirúrgica, combinada con la reparación o la sustitución de la válvula, tiene una mortalidad posquirúrgica precoz del 15-30%. El pronóstico general es malo, con una tasa de mortalidad de alrededor del 45% al año, que aumenta hasta casi el 90% a los 3 años.

SÍNDROME CARCINOIDE

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Los tumores carcinoides son neoplasias neuroendocrinas malignas raras (1 por 100.000) que se originan principalmente en las células enterocromafines del aparato digestivo (cap. 213). El síndrome carcinoide con rubefacción, diarrea y broncoespasmo se produce cuando las células tumorales metastatizan al hígado y las sustancias vasoactivas que producen los tumores entran en la circulación sistémica por la vena hepática. El carcinoide cardíaco se da hasta en el 70% de los casos de síndrome carcinoide.

La lesión carcinoide típica es la placa carcinoide, que está compuesta por miocitos lisos, miofibroblastos y tejido elástico que forma una capa fibrosa en la superficie del endocardio del ventrículo y la aurícula derechos, los velos de la válvula y el aparato subvalvular, afectando a las cuerdas y a los músculos papilares. Las placas de la válvula tricúspide tienden a formarse en el lado ventricular de los velos, donde se adhieren al endocardio mural y producen insuficiencia valvular. En la válvula pulmonar, la lesión predominante es la estenosis. En los pacientes con conducto arterioso persistente se pueden ver afectadas las válvulas izquierdas. Ocasionalmente, los pacientes pueden presentar metástasis miocárdicas concomitantes y derrame pericárdico por invasión tumoral directa.

La presentación más habitual es la disnea con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca derecha. El electrocardiograma y la radiografía son inespecíficos. La ecocardiografía muestra engrosamiento de la válvula tricúspide, del aparato subvalvular y de la válvula pulmonar. En casos graves, los velos de la tricúspide se retraen y se fijan, y se pierde la coaptación normal. Pueden observarse hallazgos similares en la resonancia magnética cardíaca.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento del carcinoide subyacente con un análogo de la somatostatina puede mejorar los síntomas sistémicos (cap. 213).[35] En la actualidad, la sustitución valvular tiene una mortalidad quirúrgica inferior al 10% (cap. 213). Sin tratamiento, la esperanza de vida media de los pacientes con cardiopatía carcinoide es de 1,6 años, pero la cirugía valvular se asocia a un mejor pronóstico.[36]

ENDOCARDITIS TROMBÓTICA NO BACTERIANA (MARÁNTICA)

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

En alrededor del 20% de los pacientes con tumores malignos, sobre todo adenocarcinomas productores de mucina, melanomas, leucemias y linfomas, se observan masas de fibrina y plaquetas adheridas a las válvulas mitral, aórtica o ambas. Estas lesiones son estériles, habitualmente verrugosas y sin inflamación asociada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La endocarditis trombótica no bacteriana es asintomática en la práctica totalidad de los casos, aunque en ocasiones es una fuente de embolias sistémicas. Debido al pequeño tamaño de muchos de estos émbolos, la primera manifestación suelen ser síntomas cerebrales. Las lesiones de mayor tamaño se pueden detectar por ecocardiografía, pero ni siquiera la ecocardiografía transesofágica es suficientemente sensible para identificar lesiones que se pueden encontrar en una autopsia y que pueden ser la fuente de las embolias sistémicas.

TRATAMIENTO

Ningún tratamiento ha demostrado su eficacia. Sin embargo, a menudo se intenta una anticoagulación sistémica similar a la utilizada en pacientes con trombosis venosa profunda asociada a tumores (caps. 68 y 157).

TUMORES CARDÍACOS

Los tumores cardíacos pueden afectar a cualquier parte del corazón (fig. 47-10).

TUMORES DEL MIOCARDIO

La mayoría de los tumores cardíacos primarios (tabla 47-8) son benignos. Sin embargo, todos los tumores que infiltran el corazón desde otros tejidos son malignos, como sucede con las metástasis.[37]

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Los tumores primarios del corazón son poco frecuentes, con una prevalencia de 1 por 2.000 a 1 por 4.000 en las series de autopsias. Casi todos los tumores primarios son mixomas benignos, aunque también pueden encontrarse fibromas, lipomas y fibroelastomas. Los rabdomiomas son tumores infantiles que se asocian sobre todo a la esclerosis tuberosa (cap. 385). Los raros tumores malignos primarios del corazón son sarcomas, sobre todo angiosarcomas (v. tabla 47-8). De manera excepcional, puede encontrarse un mesotelioma o un linfoma primario del corazón.

Hasta un 20% de los cánceres avanzados afectan al pericardio, al epicardio o a las cámaras cardíacas, bien por extensión directa del tumor primario o por una metástasis. La extensión directa se observa sobre todo en los cánceres de pulmón, mama, esófago o mediastino. Los cánceres de riñón, suprarrenales y de hígado pueden extenderse, a través de la vena cava inferior, hasta la aurícula derecha e incluso al ventrículo derecho. La propagación metastásica es más frecuente en melanomas y linfomas.

TUMORES DEL PERICARDIO

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los tumores pericárdicos casi siempre corresponden a extensiones directas de neoplasias, sobre todo de pulmón y mama, que producen un derrame pericárdico que puede progresar a un taponamiento cardíaco (cap. 62). Es típico que los pacientes permanezcan asintomáticos o con síntomas mínimos en lo que se refiere a la afectación cardíaca hasta que el derrame es muy grande, aunque a menudo estén muy enfermos debido a la progresión del tumor en otros lugares.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico suele sospecharse en los pacientes con una enfermedad maligna avanzada que presentan signos de insuficiencia cardíaca, hipertensión o arritmias, y se confirma con la ecocardiografía. La diferenciación entre la afectación pericárdica por un tumor y la pericarditis posradiación depende de la pericardiocentesis, a menudo controlada con ecocardiografía, y del estudio citológico.

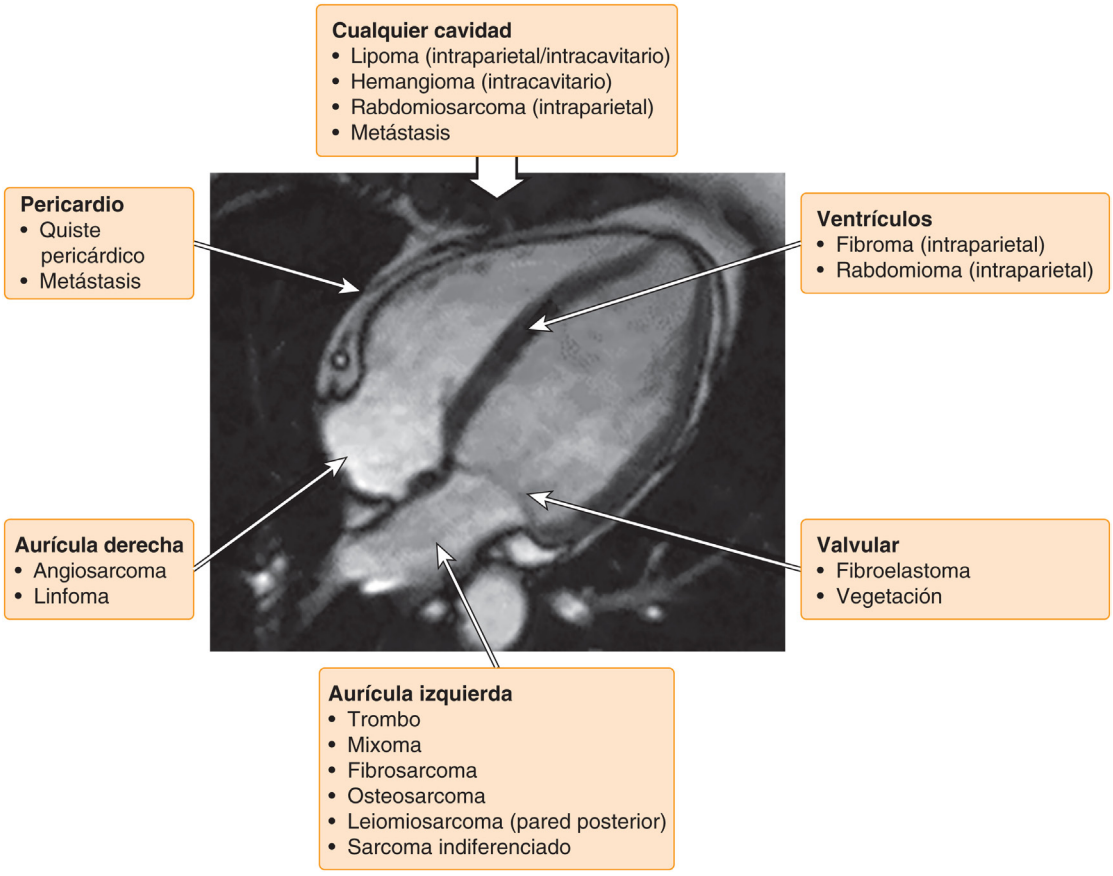

FIGURA 47-10. Localización típica de los tumores cardíacos más frecuentes. Téngase en cuenta, sin embargo, que la localización de las distintas afecciones puede variar y que muchos tumores cardíacos pueden aparecer en cualquier cámara. (Tomado de Motwani M, Kidambi A, Herzog BA, et al. MR imaging of cardiac tumors and masses: a review of methods and clinical applications. *Radiology*. 2013;268:26-43.)

TABLA 47-8 TUMORES CARDÍACOS

PRIMARIOS
Benignos
Mixoma
Lipoma
Fibroma
Rabdomioma
Fibroelastoma
Malignos
Sarcoma
Mesotelioma
Linfoma
SECUNDARIOS
Extensión directa
Cáncer de pulmón
Cáncer de mama
Tumores mediastínicos
Tumores metastásicos
Melanoma maligno
Leucemia
Linfoma
Extensión venosa
Cáncer de células renales
Cáncer suprarrenal
Cáncer de hígado

TRATAMIENTO

El taponamiento cardíaco debe tratarse con pericardiocentesis urgente, preferiblemente con control ecocardiográfico o radiológico (cap. 62). Aunque esta intervención puede salvar la vida del paciente y proporcionarle un alivio parcial inmediato o a corto plazo, el control del derrame suele requerir un drenaje prolongado, la administración de fármacos quimioterapéuticos intrapericárdicos o una pericardiectomía limitada (cap. 62). Algunos pacientes con tumores pericárdicos pueden responder a una quimioterapia sistémica agresiva, pero la acumulación recidivante de líquido es tan probable que, antes de darles de alta del hospital, debe considerarse la posibilidad de practicarles una ventana pericárdica.

PRONÓSTICO

En muchos casos, los tumores que producen una pericarditis se extienden o acabarán extendiéndose por el espacio pericárdico al miocardio, por lo que no es probable que ningún tratamiento sea satisfactorio. El pronóstico es muy malo, salvo en los casos poco frecuentes en los que el tratamiento sistémico logra una respuesta espectacular.

TUMORES INTRACAVITARIOS

MIXOMA

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Un mixoma es una neoplasia polipoide benigna que se origina en las células del endocardio y que se fija en el tabique interauricular, sobresaliendo en general hacia la aurícula izquierda, aunque a veces lo hace hacia la aurícula derecha y, con menos frecuencia, hacia los ventrículos. Los mixomas son más frecuentes en la mujer, sobre todo entre los 30 y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Kawana M, Spudich JA, Ruppel KM. Hypertrophic cardiomyopathy: mutations to mechanisms to therapies. *Front Physiol*. 2022;13:975076.
2. Brignole M, Cecchi F, Anastasakis A, et al. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy (part II): an expert consensus statement on the diagnosis and management. *Int J Cardiol*. 2023;370:330-7.
3. Maron BJ, Desai MY, Nisimura RA, et al. Diagnosis and evaluation of hypertrophic cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:372-89.
4. Bayonas-Ruiz A, Muñoz-Franco FM, Sabater-Molina M, et al. Current therapies for hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis of the literature. *ESC Heart Fail*. 2023;10:8-23.
5. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2020;142:e533-57.
6. Ho CY, Mealiffe ME, Bach RG, et al. Evaluation of mavacamten in symptomatic patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2649-60.
7. Cui H, Schaff HV, Wang S, et al. Survival following alcohol septal ablation or septal myectomy for patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:1647-55.
8. Ammirati E, Veronese G, Bottiroli M, et al. Update on acute myocarditis. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31:370-9.
9. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet*. 2018;391:82-94.
10. Basso C. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2022;387:1488-500.
11. Blanco-Domínguez R, Sánchez-Díaz R, de la Fuente H, et al. A novel circulating microRNA for the detection of acute myocarditis. *N Engl J Med*. 2021;384:2014-27.
12. Yeung C, Baranchuk A. Diagnosis and treatment of Lyme carditis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:717-26.
13. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2022;28:410-22.
14. Cheng CY, Baritussio A, Giordani AS, et al. Myocarditis in systemic immune-mediated diseases: prevalence, characteristics and prognosis. A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2022;21:103037.
15. Bang V, Ganatra S, Shah SP, et al. Management of patients with giant cell myocarditis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1122-34.
16. McKenna WJ, Judge DP. Epidemiology of the inherited cardiomyopathies. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18:22-36.
17. Tayal U, Ware JS, Lakdawala NK, et al. Understanding the genetics of adult-onset dilated cardiomyopathy: what a clinician needs to know. *Eur Heart J*. 2021;42:2384-96.
18. Arbustini E, Behr ER, Carrier L, et al. Interpretation and actionability of genetic variants in cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Council on cardiovascular genomics. *Eur Heart J*. 2022;43:1901-16.
19. Fernández-Solà J. The effects of ethanol on the heart: alcoholic cardiomyopathy. *Nutrients*. 2020;12:572.
20. Davis MB, Arany Z, McNamara DM, et al. Peripartum cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:207-21.
21. Sliwa K, Petrie MC, van der Meer P, et al. Clinical presentation, management, and 6-month outcomes in women with peripartum cardiomyopathy: an ESC EORP registry. *Eur Heart J*. 2020;41:3787-97.
22. Molitor N, Duru F. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and differential diagnosis with diseases mimicking its phenotypes. *J Clin Med*. 2022;11:1230.
23. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy: executive summary. *Heart Rhythm*. 2019;16:e373-407.
24. Protonotarios A, Bariani R, Cappelletto C, et al. Importance of genotype for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using the 2019 ARVC risk calculator. *Eur Heart J*. 2022;43:3053-67.
25. Rapezzi C, Aimo A, Barison A, et al. Restrictive cardiomyopathy: definition and diagnosis. *Eur Heart J*. 2022;43:4679-93.
26. Kouranos V, Sharma R. Cardiac sarcoidosis: state-of-the-art review. *Heart*. 2021;107:1591-9.
27. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42:1554-68.
28. Di Lisi D, Di Stefano V, Brighina F, et al. Therapy of ATTR cardiac amyloidosis: current indications. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48:101487.
29. Joshi PK, Patel SC, Shreya D, et al. Hereditary hemochromatosis: a cardiac perspective. *Cureus*. 2021;13:e20009.
30. Cannie D, Elliott P. The genetics of left ventricular noncompaction. *Curr Opin Cardiol*. 2021;36:301-8.
31. Lyon AR, Citro R, Schneider B, et al. Pathophysiology of Takotsubo syndrome: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:902-21.
32. Matta A, Delmas C, Campelo-Parada F, et al. Takotsubo cardiomyopathy. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23:38.
33. Sheikh H, Siddiqui M, Uddin SMM, et al. The clinicopathological profile of eosinophilic myocarditis. *Cureus*. 2018;10:e3677.
34. Duraes AR, de Souza Lima Bitar Y, Roever L, et al. Endomyocardial fibrosis: past, present, and future. *Heart Fail Rev*. 2020;25:725-30.
35. Oleinikov K, Korach A, Planer D, et al. Update in carcinoid heart disease: the heart of the matter. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22:553-61.
36. Baron E, Szymanski C, Hergault H, et al. Progression of carcinoid heart disease in the modern management era. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e020475.
37. Sultan I, Bianco V, Habertheuer A, et al. Long-term outcomes of primary cardiac malignancies: multi-institutional results from the National Cancer Database. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2338-47.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los 60 años de vida. Estos tumores pueden ser familiares y en raras ocasiones se asocian a otras alteraciones sistémicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los mixomas son tumores de crecimiento lento que no suelen producir síntomas o signos hasta que aumentan de tamaño. La presentación típica es una embolia tumoral que se produce cuando partes del tumor se desprenden y producen una embolia única o una siembra de émbolos. Sin embargo, una embolia grande procedente de un mixoma puede tener el tamaño suficiente para obstruir una arteria de mediano calibre. Algunos pacientes tienen síntomas sistémicos, como fiebre, malestar y artralgias, como parte de un síndrome clínico que puede confundirse con una endocarditis bacteriana (cap. 61) o con una enfermedad del colágeno. Los mixomas de gran tamaño pueden prolapsar a través del orificio de la válvula mitral durante la diástole u obstruir el flujo sanguíneo desde la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo y simular una estenosis mitral reumática.

DIAGNÓSTICO

Un mixoma de tamaño suficiente como para obstruir el orificio mitral puede producir un «plop» tumoral audible cuando prolapsa y obstruye el flujo sanguíneo durante la diástole, que se oye al mismo tiempo que el chasquido de apertura de la estenosis mitral. Si la obstrucción es incompleta, el «plop» tumoral puede ir seguido de un retumbo diastólico. Cuando la obstrucción se hace mayor, el gasto cardíaco puede desplomarse. La ecocardiografía (cap. 43) suele ser definitiva; en estos casos, la ecocardiografía transesofágica es más sensible que la transtorácica y la resonancia magnética puede ser útil.

TRATAMIENTO

La extirpación quirúrgica suele ser curativa, aunque los mixomas pueden ser múltiples y recidivan en el 5% de los casos. Por lo general, se recomienda realizar una ecocardiografía postoperatoria de seguimiento. Sin embargo, la frecuencia y la duración óptimas de los cribados de seguimiento son inciertas.

OTROS TUMORES INTRACAVITARIOS PRIMARIOS

Los fibroelastomas papilares son tumores raros, típicamente foliáceos, que pueden originarse en una válvula cardíaca, a menudo en la mitral, y suelen detectarse de forma incidental en una ecocardiografía. Sin embargo, como los mixomas, pueden manifestarse con embolias sistémicas o incluso coronarias. La extirpación quirúrgica suele ser eficaz.

Los *angiosarcomas,* que son más frecuentes en los hombres que en las mujeres, afectan sobre todo al pericardio y a la aurícula derecha. Producen obstrucción con signos clínicos y síntomas de insuficiencia cardíaca derecha. Estos sarcomas no suelen responder al tratamiento.

EXTENSIÓN DE TUMORES A LAS CÁMARAS CARDÍACAS

Los carcinomas renales, y con menos frecuencia los suprarrenales y los hepáticos, pueden extenderse por la vena cava inferior hasta la aurícula derecha. En algunos casos, la extensión del tumor va acompañada de un coágulo adherido y tanto el tumor como el coágulo pueden provocar una obstrucción o una embolia pulmonar (cap. 68). El tratamiento no suele ser eficaz y el pronóstico es nefasto.

TUMORES INTRAMIOCÁRDICOS

Los tumores intracardíacos malignos primarios son infrecuentes, con una incidencia de unos 35 casos por cada 100 millones. Los tumores más frecuentes son los sarcomas (cap. 187), los linfomas (caps. 171 y 172) y los mesoteliomas (caps. 86 y 177). Las tasas actuales de supervivencia global de estos tumores a los 5 años son de aproximadamente el 10, el 35 y el 25%, respectivamente.

Los tumores benignos del miocardio son lipomas, fibromas y rabdomiomas. Los tumores malignos primarios incluyen sarcomas, linfomas y mesoteliomas. Los tumores metastásicos incluyen melanomas, linfomas y leucemias. Estos tumores pueden no dar manifestaciones clínicas o pueden producir arritmias, o incluso afectan a las arterias coronarias, dando lugar a síndromes isquémicos. Los tumores de gran tamaño sobresalen hacia la cámara cardíaca y provocan obstrucción. El tratamiento no es eficaz, salvo en algunos pacientes cuyos tumores metastásicos responden a la quimioterapia sistémica o en los que los tumores primarios se han curado con un trasplante de corazón.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A **Bibliografía de grado A**

A1. Saberi S, Wheeler M, Bragg-Gresham J, et al. Effect of moderate-intensity exercise training on peak oxygen consumption in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:1349-57.

A2. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, et al. Randomized trial of metoprolol in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:2505-17.

A3. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396:759-69.

A4. Ismayl M, Abbasi MA, Marar R, et al. Mavacamten treatment for hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48:101429.

A5. Spertus JA, Fine JT, Elliott P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): health status analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397:2467-75.

A6. Ismayl M, Abbasi MA, Marar R, et al. Mavacamten treatment for hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48:101429.

A7. Ho CY, Day SM, Axelsson A, et al. Valsartan in early-stage hypertrophic cardiomyopathy: a randomized phase 2 trial. *Nat Med*. 2021;27:1818-24.

A8. Olivotto I, Camici PG, Merlini PA, et al. Efficacy of ranolazine in patients with symptomatic hypertrophic cardiomyopathy: the RESTYLE-HCM randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e004124.

A9. Lu C, Qin F, Yan Y, et al. Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17:631-7.

A10. Alba AC, Foroutan F, Duero Posada J, et al. Implantable cardiac defibrillator and mortality in non-ischaemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Heart*. 2018;104:230-6.

A11. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley Jr MR, et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2281-90.

A12. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J*. 2017;38:2671-9.

A13. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379:1007-16.

A14. Elliot P, Drachman BM, Gottlieb SS, et al. Long-term survival with tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2022;15:e008193.

A15. Solomon SD, Adams D, Kristen A, et al. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis: an analysis of the APOLLO study. *Circulation*. 2019;139:431-43.

48 PRINCIPIOS DE ELECTROFISIOLOGÍA

GLENN I. FISHMAN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Los latidos rítmicos del corazón son un reflejo de la actividad integrada y regulada de manera precisa por numerosos complejos proteicos que controlan el flujo de iones a través de las membranas celulares, como son los canales, los transportadores, los intercambiadores y los canales de unión comunicante *(gap junction)*.[1] El corazón humano late alrededor de 3.000 millones de veces durante toda una vida y los períodos de disfunción, aunque sean breves, pueden tener consecuencias mortales. La tasa de fallo del ritmo cardíaco es excepcionalmente baja. Con todo, síndromes heredados y cardiopatías adquiridas le afectan y dan lugar a una morbilidad y una mortalidad considerables, por ejemplo, por muerte cardíaca súbita (cap. 50). Este capítulo aborda los determinantes moleculares, celulares y orgánicos del ritmo cardíaco y relaciona estos principios con los mecanismos fundamentales responsables de las arritmias de importancia clínica.

CONCEPTOS BÁSICOS

La función del corazón como bomba dinámica se halla íntimamente ligada a la activación eléctrica regulada con precisión de sus miocardiocitos constituyentes. En cada ciclo cardíaco, un impulso eléctrico conocido como *potencial de acción* parte del nódulo sinoauricular, generado de manera espontánea por un número relativamente pequeño de células marcapasos, con dicho nódulo sinoauricular situado en la unión de la aurícula derecha con la vena cava superior. Seguidamente, el impulso se propaga a través de las aurículas derecha e izquierda, lo que aparece representado por la onda P en el electrocardiograma (ECG; cap. 42). Después de la despolarización de las aurículas, el impulso entra en el nódulo auriculoventricular (AV), que se encuentra situado en la región inferior del tabique de la aurícula derecha, donde se produce un retraso. Este retraso da tiempo a que las aurículas se contraigan y a que los ventrículos se llenen. El retraso en el nódulo AV constituye la mayoría de la parte isoeléctrica del intervalo PR en el ECG (v. fig. 42-2). La duración habitual de la activación auricular, incluido el retraso en el nódulo AV, es de hasta 140 ms y puede medirse directamente con el intervalo de His auricular. A continuación, el impulso se desplaza al sistema de conducción intranodular especializado, que está compuesto por el haz de His, las ramas derecha e izquierda, y la red de Purkinje. Esta red de Purkinje, que se extiende por todo el endocardio ventricular, conduce rápidamente los impulsos, con lo que permite la activación casi simultánea de los ventrículos. Una vez fuera de la red de Purkinje, el impulso prosigue con relativa lentitud desde la superficie endocárdica a la epicárdica de los ventrículos. El complejo QRS en el ECG representa la despolarización de las ramas del haz y el miocardio ventricular.

Las subpoblaciones de miocitos del corazón tienen propiedades eléctricas únicas que reflejan especialización regional. Los miocitos de los nódulos sinoauricular y AV producen potenciales de acción espontáneos derivados de su función ritmógena. Las células de la red de His-Purkinje están optimizadas para producir rápidamente una corriente de excitación dirigida a la gran masa del miocardio ventricular, mientras que los miocitos ventriculares presentan potenciales de acción optimizados para facilitar el acoplamiento excitación-contracción, esto es, para desencadenar la liberación de iones de calcio a partir del retículo sarcoplásmico y para promover la formación de los puentes de actomiosina que subyacen a la contracción cardíaca (cap. 41). Las anomalías de la electrofisiología cardíaca, debidas a trastornos mendelianos, síndromes oligogénicos o generadores de estrés ambientales causantes de cardiopatías adquiridas, conducen a trastornos en el inicio, la propagación o la conducción de los impulsos eléctricos y, como resultado de ello, a una amplia variedad de síndromes arrítmicos.

BASES IÓNICAS DE LA ELECTROFISIOLOGÍA CARDÍACA

POTENCIAL DE ACCIÓN CARDÍACO

El potencial de acción cardíaco (fig. 48-1) es el registro de un potencial de membrana celular, V_m, frente al tiempo. En cada ciclo cardíaco, los iones se mueven hacia delante y hacia atrás a través de la membrana celular, cambiando en consecuencia el V_m. El potencial de acción cardíaco, que refleja el comportamiento integral de numerosas corrientes iónicas individuales, se halla gobernado por el movimiento de iones Na^+, Ca^{2+} y K^+. Estos iones atraviesan la membrana celular por poros selectivos para los distintos iones, formados por el ensamblaje de proteínas integrales transmembrana y proteínas accesorias. El comportamiento de estas vías iónicas está muy regulado y el paso de iones específicos se halla condicionado por múltiples factores; de ellos, los más importantes son los cambios en el potencial de membrana (es decir, regulación por voltaje), la unión de un ligando, los segundos mensajeros, como el monofosfato de adenosina, cíclico y la modificación postraduccional. La función de canal y, por extensión, el comportamiento del potencial de acción se ajustan de manera dinámica en respuesta a factores fisiológicos normales, especialmente la frecuencia cardíaca. No obstante, diversos factores patológicos influyen en la actividad de los canales, entre ellos los síndromes adquiridos que se asocian a hipertrofia e insuficiencia cardíaca, así como un número creciente de enfermedades congénitas. Independientemente de la patología subyacente, los efectos sobre el comportamiento del potencial de acción pueden desencadenar actividad arrítmica.

El potencial de acción cardíaco se divide en fases, cada una de las cuales refleja los principales movimientos iónicos que tienen lugar. En los miocardiocitos en funcionamiento, como los miocitos ventriculares y auriculares, el *potencial de membrana en reposo* durante la diástole, o fase 4 del potencial de acción cardíaco, se determina en función de los gradientes iónicos iniciales y de los gradientes de carga que se producen en la membrana sarcolémica. Estos gradientes son generados por transportadores y bombas; en este sentido, la más importante es la Na^+,K^+-ATPasa. Esta bomba electrógena que requiere energía y que es el principal objetivo de compuestos similares a la ouabaína, como la digoxina, expulsa tres iones Na^+ a partir del compartimento intracelular a cambio de dos iones K^+, lo que da lugar a gradientes, en sentidos opuestos, de iones Na^+ (fuera > dentro) e iones K^+ (dentro > fuera). En condiciones de reposo, un subgrupo de canales de membrana muy permeables al K^+ están abiertos, pero aquellos que permiten el paso de otros iones como el Na^+ o el Ca^{2+} son solo mínimamente permeables. Como consecuencia de ello, el gradiente de concentración favorece el movimiento de iones potasio desde el interior hacia el exterior de la célula, hasta que el exceso resultante de carga negativa dentro de la célula equilibra las fuerzas de difusión y se establece un equilibrio electrolítico. El potencial de equilibrio para un ion dado se calcula a partir de la *ecuación de Nernst,* en la que E_{eq} es el equilibrio potencial, R es la constante universal de los gases, T es la temperatura absoluta, z es la valencia de la especie iónica y F es la constante de Faraday:

$$E_{eq} = \frac{RT}{zF} \ln\left(\frac{[X]_{fuera}}{[X]_{dentro}}\right)$$

Si la membrana celular fuera *solo* permeable a los iones K^+, a concentraciones medidas de K^+ extracelular e intracelular, el potencial de membrana en reposo sería aproximadamente de –100 mV. No obstante, debido a la ligera pero mensurable permeabilidad a otras especies iónicas que tienen potenciales de Nernst menos negativos que el del K^+, el potencial real de membrana en reposo en un miocardiocito ventricular típico se encuentra más próximo a –85 mV.

Cuando la célula cardíaca se despolariza hasta su umbral de excitación, se desencadena un potencial de acción a través de una serie de cambios de conductancia iónica dependientes del tiempo y muy regulados (v. fig. 48-1B). La corriente rápida de sodio se activa y la membrana se despolariza de inmediato en la fase 0 del potencial de acción. La corriente de sodio se inactiva en el pico de la despolarización, que se produce aproximadamente a +40 mV. El incremento de V_m durante la fase 0 activa

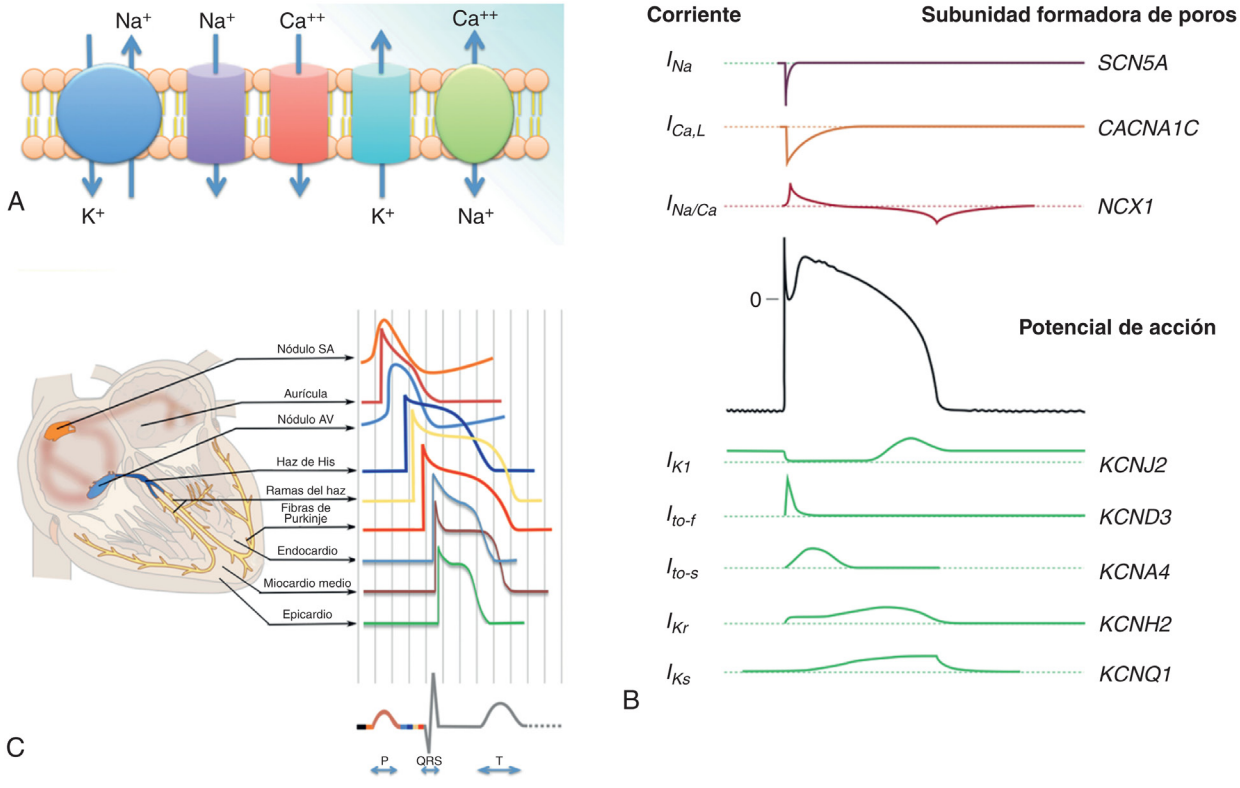

FIGURA 48-1. Canales iónicos y potencial de acción cardíaco. A. Canales clave que intervienen en la excitabilidad cardíaca y en la generación del potencial de acción cardíaco. Las corrientes de entrada son soportadas por canales de Na^+ *(morado)* y canales de Ca^{2+} *(rojo)*. Las corrientes de repolarización son soportadas fundamentalmente por canales de K^+ *(azul)*. La bomba N^+,K^+-ATPasa es un intercambiador que requiere energía y que bombea Na^+ al exterior de la célula, intercambiándolo por K^+, y es esencial para establecer gradientes iónicos en reposo y el potencial de membrana en reposo. **B.** Tiempo y magnitud relativa de las corrientes iónicas activas durante el potencial de acción cardíaco. Las corrientes de entrada se hallan representadas por desviaciones hacia abajo, y las corrientes de salida, por desviaciones hacia arriba. **C.** Aparecen indicados los potenciales de acción procedentes de diferentes regiones del corazón y su relación con el electrocardiograma de superficie. (Adaptado de Marbán E. Cardiac channelopathies. *Nature.* 2002;415:213-218.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

varias corrientes adicionales dependientes del voltaje. Una corriente transitoria de potasio hacia fuera, o I_{to}, repolariza parcialmente la célula, y produce en consecuencia una pequeña muesca en el potencial de acción, o fase 1. El incremento de V_m durante la fase 0 activa también, aunque más lentamente, la corriente de calcio de tipo L hacia dentro, o $I_{Ca\text{-}L}$. Este desencadenante de Ca^{2+} es el responsable de la liberación inducida por Ca^{2+} a partir del retículo sarcoplásmico y forma parte del proceso de acoplamiento excitación-contracción (cap. 41). La corriente de Ca^{2+} hacia dentro se ve contrarrestada por varias corrientes de repolarización hacia fuera, incluido el componente rápido de la corriente rectificadora retardada de potasio, I_{Kr}; el componente lento de la corriente rectificadora retardada de potasio, I_{Ks}, y el intercambiador electrógeno Na^+-Ca^{2+}, todo lo cual da lugar a una meseta en el potencial de acción, conocida como fase 2. Cuando las corrientes de potasio hacia fuera aumentan y la corriente de calcio disminuye al final de la fase 2, el potencial de acción avanza hacia la fase 3, que es la fase de repolarización rápida. La corriente rectificadora de potasio hacia dentro, I_{K1}, contribuye de manera importante a esta fase final de repolarización y lleva al potencial de acción de vuelta a su potencial de membrana en reposo, o fase 4, punto en el que la célula queda preparada para otro potencial de acción.

Los registros de potencial de acción en miocardiocitos y células del sistema His-Purkinje son cualitativamente similares a los descritos anteriormente, pero con algunas diferencias notables que reflejan fundamentalmente la expresión diferencial de corrientes de potasio repolarizadoras que tienden a abreviar (en el caso de las células auriculares) o a alargar (para las células de Purkinje) la duración del potencial de acción (v. fig. 48-1C).

Las poblaciones relativamente pequeñas de células del nódulo sinoauricular (NSA) y del nódulo auriculoventricular (NAV) expresan complementos únicos de corrientes iónicas que son responsables de la despolarización espontánea durante la fase 4 y del desencadenamiento de potenciales de acción. Las células marcapasos expresan menos I_{K1} en comparación con los miocitos ventriculares y, en consecuencia, su V_m mínima es de –65 mV y no repolarizan en la misma medida que los miocardiocitos ventriculares en funcionamiento. Además, las células marcapasos muestran un tipo de corriente denominada en inglés *funny*, I_f, activada por *hiper*polarización y vehiculada por el sodio. La activación de I_f durante la fase 4 despolariza lentamente la membrana celular. Por otro lado, un regulador de calcio subsarcolémico contribuye a la despolarización diastólica a través de la liberación rítmica espontánea de Ca^{2+} a partir del retículo sarcoplásmico, un proceso que está ligado al regulador de voltaje a través de la actividad de la corriente de intercambio sodio-calcio, I_{NCX}. Dado que existe una mínima entrada rápida, I_{Na}, de expresión en las células nodulares, el potencial de acción desencadenado por la despolarización espontánea de la fase 4 se debe a la activación de corrientes de calcio vehiculadas por $I_{Ca,L}$ e $I_{Ca,T}$. La magnitud de I_f e I_{Ca}, y por consiguiente la pendiente de despolarización de la fase 4, así como la velocidad del impulso ascendente del potencial de acción en las células marcapasos, resulta incrementada por estimulación adrenérgica, que produce una respuesta cronótropa.

Debido a la considerable heterogeneidad regional en cuanto a la densidad de las distintas corrientes iónicas, incluso dentro de un mismo compartimento del corazón como puede ser el miocardio ventricular, no todos los potenciales de acción ventriculares son idénticos (v. fig. 48-1C). Gran parte de esta heterogeneidad se debe a diferencias en la magnitud de las corrientes de K^+ repolarizadoras. Por ejemplo, aunque el acoplamiento electrotónico a través de los canales de unión comunicante mitiga esta heterogeneidad intrínseca, los potenciales de acción registrados en las células epicárdicas, endocárdicas y del miocardio medio muestran importantes diferencias en cuanto a morfología, tanto en reposo como en respuesta a estímulos provocadores como cambios de frecuencia o agentes farmacológicos. Además, la morfología del potencial de acción no es estática, varía en respuesta a cambios en el estado fisiológico. La *adaptación de la duración del potencial de acción*, que refleja el acortamiento normal del potencial de acción observado durante el aumento de la frecuencia cardíaca, ofrece un mecanismo que permite preservar tiempo para el llenado ventricular durante la diástole. El acortamiento de la duración del potencial de acción en este marco se debe a un incremento neto de las corrientes de repolarización, fundamentalmente por incremento de I_{Ks} y de I_{NaCa} en modo inverso. Esta adaptación se halla regulada, al menos en parte, por la cinética de activación e inactivación de los canales que son responsables de tales corrientes, así como por su modulación a partir de diversas cascadas de señalización, como las reguladas por el sistema nervioso autónomo. No obstante, la regulación inadaptada de las corrientes iónicas es una manifestación frecuente de formas adquiridas de cardiopatía y este remodelado eléctrico patológico puede amplificar la heterogeneidad intrínseca en la electrofisiología cardíaca y formar un sustrato que favorezca la conducta arrítmica.

PROPAGACIÓN DEL IMPULSO

En el corazón sano, los potenciales de acción no solo deben generarse, sino que también deben propagarse de una célula a otra en forma de onda de excitación a través del miocardio auricular y ventricular. Para una buena propagación, la célula estimulada en sentido ascendente debe proporcionar carga suficiente para que el potencial de membrana V_m de las células en sentido descendente llegue al umbral de excitación. Las uniones comunicantes, que comprenden series de canales intercelulares, proporcionan la base estructural para este flujo electrotónico de corriente de una célula a otra. Para que la propagación tenga éxito, la relación entre carga generada y carga consumida durante el ciclo de excitación, conocida como factor de seguridad, debe ser mayor de 1.

A diferencia de lo que sucede en los nervios, la duración del potencial de acción de los miocardiocitos humanos es bastante larga, del orden de 200 ms. Esta mayor duración del potencial de acción es necesaria para que cada miocito tenga tiempo suficiente para contraerse y relajarse antes del siguiente latido cardíaco. Los impulsos que llegan demasiado pronto en el ciclo cardíaco no producirán potenciales de acción normales. Si el impulso se produce durante el impulso ascendente o la fase de meseta (fases de 0 a 2), los canales de sodio no habrán tenido tiempo suficiente para recuperarse de una rápida inactivación y la célula mostrará *resistencia absoluta.* Cuando el impulso tiene lugar algo más tarde, en la fase 3 del potencial de acción, se precisa un estímulo mayor de lo normal para superar las corrientes de potasio que se mantienen activas durante la porción terminal de dicho potencial, en un fenómeno conocido como *resistencia relativa.* Por otro lado, dado que no todos los canales de sodio se habrán recuperado de la inactivación, puede existir disminución del ritmo de ascenso del voltaje en la fase 0 del latido prematuro.

BASE MOLECULAR DE LA ELECTROFISIOLOGÍA CARDÍACA

Las distintas corrientes responsables de la excitabilidad cardíaca reflejan el comportamiento integral de varios complejos proteicos que se encuentran ensamblados en transportadores, intercambiadores y canales específicos de iones.[2,3] En el ámbito molecular, los canales iónicos comprenden glucoproteínas con múltiples subunidades, incluida una subunidad principal formadora de poros, o subunidad α, y una o varias proteínas accesorias (e-fig. 48-1). Estas últimas influyen en una serie de propiedades de los canales, como el tráfico de la subunidad principal hasta la membrana sarcolémica y la regulación de las propiedades biofísicas de los canales, esto es, la apertura y el cierre del canal en respuesta a diversos factores, como voltaje de membrana, ligandos, estímulos mecánicos, segundos mensajeros o modificación postraduccional.

CANALES DE SODIO

Los canales de sodio regulados por voltaje son responsables de la activación y la propagación del potencial de acción cardíaco. No sorprende que los síndromes adquiridos y heredados que afectan a la función de los canales de sodio regulados por voltaje del corazón sean responsables de una amplia serie de fenotipos de arritmia. Los canales de sodio cardíacos se activan muy rápidamente, en menos de 1 ms, y se inactivan casi completamente en unos milisegundos. La proporción muy reducida de canales que permanecen activos durante varios centenares de milisegundos da lugar a la corriente de Na^+ persistente o tardía, I_{NaL}.

El canal de sodio más abundante en el corazón comprende una subunidad α formadora de poros conocida como $Na_v1.5$, y varias subunidades accesorias más pequeñas, o subunidades β, designadas como $NA_v\beta1$ hasta 4. La subunidad α es una proteína de aproximadamente 260 kDa que consiste en cuatro dominios homólogos, cada uno de los cuales comprende seis segmentos transmembrana.[4] Gracias a un importante trabajo experimental se han identificado las regiones clave de la proteína que regulan las propiedades del canal, que son la dependencia del voltaje, la activación y la inactivación, así como los sitios de unión para agentes farmacológicos, como anestésicos locales, fármacos antiarrítmicos y neurotoxinas. Las subunidades β son proteínas transmembrana individuales que se asocian a $Na_v1.5$ mediante sus dominios extracelulares de tipo inmunoglobulina. Sirven para incrementar la presentación de la subunidad α a la membrana sarcolémica y para influir en la función del canal. Las subunidades β también potencian la localización subcelular del canal y sus interacciones con diversos adaptadores, moléculas de señalización y proteínas citoesqueléticas. Además de la $Na_v1.5$, diversas subunidades α «neuronales» hallan expresión a bajos niveles en el corazón y contribuyen probablemente a la heterogeneidad regional de la función de los canales de sodio. Las mutaciones de $Na_v1.5$, en subunidades β específicas, y de varias proteínas que intervienen en el andamiaje y la regulación influyen en el comportamiento de la corriente de sodio en el corazón y, en consecuencia, producen una serie de síndromes arrítmicos, entre ellos el síndrome del QT largo de tipo 3 (LQT3) y el síndrome de Brugada (cap. 53).[5]

La corriente I_f contribuye a la despolarización de la fase 4 en las células marcapasos y refleja la actividad del nucleótido cíclico activado por hiperpolarización, o canales *HCN.* Los canales completos están compuestos por dímeros de proteínas de *HCN,* cada uno de los cuales tiene seis dominios transmembrana. *HCN4* y *HCN1* son las isoformas predominantes presentes en los nódulos, mientras que *HCN2* está presente por todo el sistema de conducción. La unión del monofosfato de adenosina cíclico, un segundo mensajero clave en la cascada de señalización adrenérgica, en el extremo carboxilo del canal desvía la activación en sentido positivo, e incrementa en consecuencia la pendiente de despolarización de la fase 4 y vincula el tono del sistema autónomo con la frecuencia cardíaca.

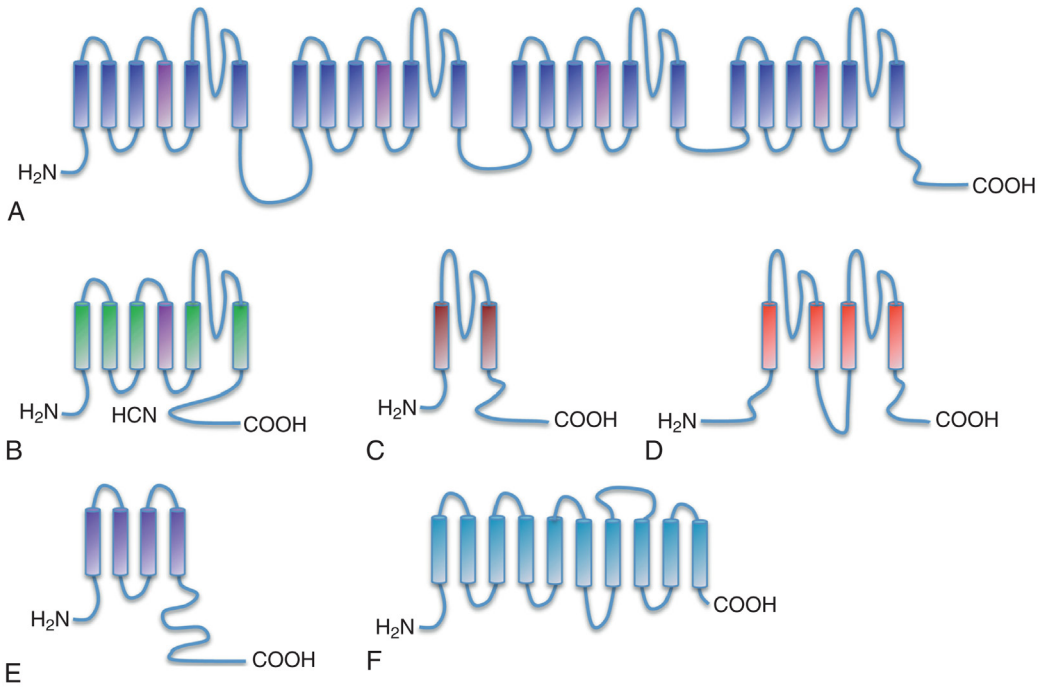

E-FIGURA 48-1. Estructura de las subunidades formadoras de poros de los canales iónicos expresados en el corazón. Los cilindros individuales representan los dominios transmembrana. En todos los casos, los dominios amino- y carboxiterminales residen en el compartimento citoplásmico. **A.** Canales de sodio y calcio regulados por voltaje. **B.** Canal de potasio regulado por voltaje. **C.** Canal rectificador de potasio hacia dentro. **D.** Canal de potasio de dominio de dos poros. **E.** Canal de unión comunicante. **F.** adenosina trifosfatasa de sodio-potasio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CANALES DE CALCIO

Los canales de calcio regulados por voltaje son importantes para generar el potencial de acción en los nódulos sinoauricular y auriculoventricular, y para el acoplamiento excitación-contracción en prácticamente todos los miocardiocitos contráctiles.[6] Las formas dominantes que se expresan en el corazón son los canales de calcio de tipo L (grandes y de larga duración) y de tipo T (pequeños y transitorios), que incluyen ambos subunidades α formadoras de poros, similares en su estructura global a las de los canales de sodio regulados por voltaje.

Los canales de Ca^{2+} de tipo L incluyen una subunidad α_1, una subunidad β accesoria ligada de forma no covalente ($Ca_v\beta$1-4) y una subunidad α_2-δ de empalme alterativo que es procesada de manera postraduccional a través de la escisión y la formación de enlaces disulfuro. La subunidad α_1 dominante en el corazón es la Ca_v1.2, mientras que la Ca_v1.3 se halla restringida fundamentalmente a las células nodulares y auriculares. Ambas subunidades α_1 presentan empalme alternativo para producir variantes reguladas de manera única.

Los mencionados canales de calcio de tipo T están presentes también en el corazón, pero muestran propiedades biofísicas distintas en comparación con los canales de Ca^{2+} de tipo L; se activan a voltajes más negativos (–70 mV) y se inactivan más rápidamente. La principal isoforma que se expresa en el corazón es Ca_v3.1 y, en menor medida, Ca_v3.2. Estos canales se encuentran normalmente solo en los nódulos, las células de Purkinje y los miocitos auriculares. En las células marcapasos, las corrientes de tipo T contribuyen a la despolarización de la fase 4. Las mutaciones en las subunidades del canal de Ca^{2+} también son responsables de diversos síndromes arrítmicos, entre ellos el síndrome de Timothy (LQT8) y un subgrupo de casos de síndrome de Brugada.

CANALES DE POTASIO

En el corazón hallan expresión numerosas clases de canales de potasio, que contribuyen a la repolarización y al mantenimiento del potencial de membrana en reposo.[7] La expresión heterogénea de los canales de potasio en diferentes regiones y tipos celulares es en gran medida responsable de las variadas morfologías del potencial de acción. Al igual que los canales de sodio y calcio, los canales de potasio están formados por el ensamblado de subunidades formadoras de poros con diversas subunidades β accesorias. No obstante, las subunidades α de los canales de potasio incluyen entre dos y seis dominios transmembrana, y el canal completo se forma como un dímero o un tetrámero, en función de la subfamilia específica. Los trastornos en la regulación de la expresión y la función de los canales de potasio son bastante frecuentes en muchas formas adquiridas de cardiopatía. La pérdida resultante de corrientes de repolarización conduce a una prolongación del potencial de acción y a síndrome del QT largo adquirido. Además, las mutaciones heredadas que reducen las corrientes de potasio son responsables de diversas formas de síndrome heredado del QT largo, mientras que las mutaciones de ganancia de función pueden producir síndrome del QT corto.

Los canales de potasio regulados por voltaje, o canales *Kv*, se activan por despolarización de membrana. Se han identificado en el corazón numerosas clases de canales *Kv*. Las subunidades α son seis proteínas de dominio transmembrana. A diferencia de los canales de sodio y calcio, los canales funcionales de potasio están formados por el ensamblaje de cuatro de estas subunidades y varias subunidades β. La corriente transitoria hacia fuera está integrada por dos componentes, $I_{to,fast}$ e $I_{to,slow}$; ambos se activan rápidamente y contribuyen a la fase 1 del potencial de acción cardíaco, pero su cinética de recuperación es distinta. $I_{to,fast}$ es particularmente notable en el estrato epicárdico de los ventrículos, sobre todo en el ventrículo derecho. Se piensa que esta diferencia de expresión contribuye a la patología de los síndromes de la onda J, incluido el síndrome de Brugada.

La otra clase principal de canales de potasio regulados por voltaje en el corazón es la responsable de las corrientes rectificadoras retardadas, que se clasifican como corrientes I_K.[8] Estos canales son el I_{Kur}, de activación ultrarrápida y restringido a los miocitos auriculares, y las corrientes rectificadoras retardadas I_{Kr} e I_{Ks}, que contribuyen a la repolarización de fase 3 del potencial de acción cardíaco. I_{Kr} se activa e inactiva rápidamente, y muestra una potente rectificación de entrada; es decir, la corriente se mueve más fácilmente (aunque no de modo exclusivo) en la dirección de entrada que en la de salida, aunque es la corriente de salida la fisiológicamente más importante. El I_{Ks} se activa lentamente y no muestra rectificación de entrada. Asimismo, ambas corrientes muestran una marcada heterogeneidad regional. Numerosos medicamentos cardíacos y no cardíacos, así como síndromes hereditarios que reducen la magnitud de estas corrientes (particularmente de I_{Kr}), dan lugar a la prolongación de la duración del potencial de acción y al síndrome del QT largo adquirido o heredado.

La segunda clase principal de corrientes de potasio es la integrada por las corrientes K_{ir}, constituidas por canales de potasio rectificadores de entrada. El I_{K1} se observa en los miocardiocitos auriculares y ventriculares. La conductancia a través de estos canales es alta con potenciales de membrana negativos, de modo que esta corriente es esencial para la repolarización terminal (fase 3) y para establecer el potencial de membrana en reposo (fase 4). Otra corriente de potasio rectificadora de entrada es la integrada por los canales $I_{K\text{-}ATP}$. Los canales completos incluyen no solo la subunidad formadora de poros, sino también las subunidades auxiliares *SUR*, que son la diana de la clase de fármacos de la sulfonilurea para la inhibición del canal. Dado que las corrientes $I_{K\text{-}ATP}$ resultan inhibidas por el trifosfato de adenosina, se activan en el marco de la isquemia. El aumento de la corriente de salida acorta la duración del potencial de acción y abrevia la sístole, con lo que reduce los requerimientos de energía. Así, los canales $I_{K\text{-}ATP}$ proporcionan un vínculo entre estado metabólico y excitabilidad de membrana. Es importante destacar que el acortamiento resultante de la duración del potencial de acción reduce la refractariedad, que puede potenciar el riesgo de arritmias reentrantes. La última clase principal de rectificadores de entrada es la de los canales de potasio activados por acetilcolina y adenosina, codificados por K_{ir}3.1 y K_{ir}3.4. Estos canales, presentes en los miocitos cardíacos nodulares y auriculares, resultan activados cuando los ligandos se unen a los receptores muscarínicos o purinérgicos acoplados a la proteína G, que facilitan el desacoplamiento de $G_{\beta\gamma}$ a partir de G_α y la activación de los canales K_{ir} por la $G_{\beta\gamma}$ liberada.

CANALES DE UNIÓN COMUNICANTE

Los canales de unión comunicante, responsables del acoplamiento electrotónico de los miocitos cardíacos, son esenciales para la propagación normal del impulso a través del miocardio. Los canales se forman por ensamblaje hexamérico de monómeros de conexina, cada uno de los cuales es una proteína transmembrana. La conexina 43[9] es la isoforma dominante con expresión en el miocardio ventricular y auricular, mientras que la conexina 40 halla expresión también abundantemente en la aurícula. En los nódulos se expresan cantidades variables de conexina 45 y conexina 30.2, y en las ramas del haz y las fibras de Purkinje hallan expresión niveles importantes de conexina 40. Las uniones comunicantes del nódulo integran el ritmo de latido intrínseco de cada célula nodular en una sola unidad funcional. En numerosas formas adquiridas de cardiopatía se observan, en el miocardio auricular y ventricular, anomalías de la expresión y la función de la conexina, proceso conocido como remodelado patológico de la unión comunicante. El remodelado contribuye a la propagación del impulso aberrante y predispone a la conducta arrítmica. Además, las mutaciones somáticas o de línea germinal en los genes de la conexina cardíaca se asocian a síndromes arrítmicos, especialmente fibrilación auricular.

MECANISMOS DE ARRITMOGENIA

Las arritmias cardíacas, que son trastornos de la frecuencia del ritmo de latido, reflejan una anomalía en la formación o la conducción del impulso. Dado que los miocitos cardíacos se encuentran dentro de un complejo medio multicelular y están electrotónicamente acopladas mediante canales de unión comunicante, los síndromes arrítmicos son siempre el reflejo de una compleja interacción de propiedades individuales o *autónomas celulares* dentro de una red multicelular. La mayoría de las arritmias clínicamente importantes aparecen en el marco de una cardiopatía adquirida, en la que un *remodelado eléctrico* patológico, resultado de un trastorno en la regulación de la expresión o la función de los canales iónicos, acompaña a un *remodelado estructural*. No obstante, numerosos síndromes arrítmicos, incluidos los inducidos por fármacos, son el resultado de variaciones genéticas o se ven exacerbados por ellas, como alteraciones causantes de enfermedad en las regiones codificadoras que afectan directamente a la función de las proteínas reguladoras de la electrofisiología cardíaca, así como variantes de la secuencia en regiones genómicas reguladoras o no codificadoras, que modulan el comportamiento transcripcional y postranscripcional.

TRASTORNOS DE LA FORMACIÓN DEL IMPULSO

En el corazón sano, el nódulo sinusal, que se localiza en la unión de la aurícula derecha y la vena cava superior, es el marcapasos natural dominante. Los marcapasos secundarios, con ritmos de estimulación intrínsecamente más lentos, se encuentran más adelante en el sistema especializado de conducción, tanto en el nódulo auriculoventricular como en el sistema His-Purkinje. El ritmo de activación de las células marcapasos se halla regulado fundamentalmente por el tono del sistema nervioso autónomo: la estimulación simpática incrementa la pendiente de despolarización de la fase 4, mientras que la estimulación parasimpática reduce la pendiente al aumentar las corrientes de repolarización. La supresión nodular puede ser el resultado de agentes farmacológicos, como bloqueantes β-adrenérgicos, antagonistas del calcio o digitálicos, así como de enfermedades fibróticas. Por otro lado, las mutaciones de distintos genes que afectan a la regulación del voltaje (*SCN5A* y *HCN4*) o del calcio (*RYR2* y *CASQ2*), o a ambas *(ANKB),* pueden causar disfunción familiar de nódulo sinusal.

En condiciones patológicas, las células miocárdicas fuera del sistema de conducción especializado pueden mostrar actividad espontánea, conocida como *automaticidad anómala*. Este fenómeno se observa sobre todo con isquemia o reperfusión, en la que los potenciales diastólicos máximos descienden aproximadamente a –60 o –50 mV, un nivel en el que los canales de Na^+ o Ca^{2+} pueden alcanzar su umbral de activación y desencadenar potenciales de acción.

POSDESPOLARIZACIONES Y ACTIVIDAD DESENCADENADA

Durante la repolarización cardíaca, están activas diversas corrientes de entrada y salida, y pequeños cambios en la conductancia de ciertos canales pueden afectar intensamente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

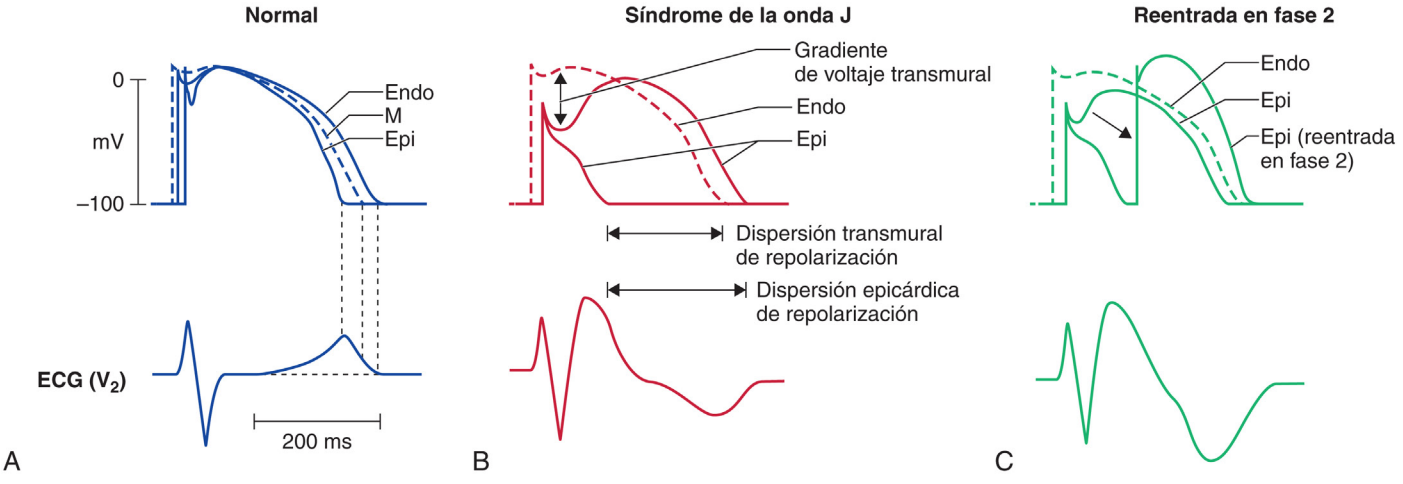

FIGURA 48-2. Base celular de los síndromes de la onda J y de reentrada en fase 2. En condiciones normales, el segmento ST es isoeléctrico por la ausencia de gradientes de voltaje transmural en la meseta del potencial de acción. La acentuación de la muesca de la fase I en condiciones fisiopatológicas, como pérdida de función de I_{Na} o aumento de función de I_{to}, conduce a pérdida de la cúpula del potencial de acción en unos sitios epicárdicos, pero no en otros, lo que da lugar a los cambios en las ondas ST y T observados de manera característica en el síndrome de Brugada. La pérdida de la cúpula del potencial de acción en el epicardio, pero no en el endocardio, da lugar al desarrollo de una marcada dispersión transmural de la repolarización y la conducción de la cúpula del potencial de acción, desde sitios en los que se mantiene hasta sitios en los que se pierde, y causa en consecuencia reexcitación local a través de un mecanismo de reentrada en la fase 2. (Modificado de Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, et al. Brugada syndrome: from cell to bedside. *Curr Probl Cardiol.* 2005;30:9-54.)

a la trayectoria de la repolarización. Las *posdespolarizaciones,* que son oscilaciones anómalas del potencial de membrana, se producen bien durante un potencial de acción (posdespolarizaciones tempranas), bien después de él (posdespolarizaciones tardías).[10] Las posdespolarizaciones de magnitud suficiente para provocar un potencial de acción dan lugar a actividad desencadenada. Las posdespolarizaciones se observan casi siempre en el marco de una prolongación anómala de la duración del potencial de acción, que ofrece tiempo suficiente para la *re*activación de los canales de Ca^{2+} de tipo L durante la fase de meseta del potencial de acción. Así pues, los síndromes congénitos, así como la bradicardia, la hipopotasemia, la hipomagnesemia, la medicación antiarrítmica y muchos fármacos no cardíacos, se asocian a prolongación del intervalo QT y favorecen las posdespolarizaciones tempranas. Al contrario, una generación rápida del impulso eléctrico y los fármacos que acortan la duración del potencial de acción tienden a suprimir las posdespolarizaciones tempranas. Estas, en el marco de la prolongación del potencial de acción, desencadenan a menudo *torsades de pointes* (cap. 53), una taquicardia ventricular polimorfa, especialmente cuando existe aumento de la dispersión de la repolarización. Por el contrario, las posdespolarizaciones tardías suelen ser el resultado de sobrecarga de Ca^{2+} intracelular y se observan de forma característica en el marco de un exceso de catecolaminas, isquemia, concentraciones tóxicas de agentes similares a los digitálicos y ciertos síndromes congénitos, como la taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica. La carga excesiva de Ca^{2+} activa el intercambiador electrógeno Na^{+}-Ca^{2+}, lo que da lugar a una corriente de despolarización transitoria de entrada, o I_{TI}.

TRASTORNOS DE LA CONDUCCIÓN DEL IMPULSO

En cada ciclo cardíaco, los impulsos deben generarse en células marcapasos dentro del nódulo sinusal y la onda de excitación debe propagarse a través de las aurículas, viajar por el sistema de conducción especializado (nódulo auriculoventricular y red de His-Purkinje) y después activar el miocardio ventricular. Los procesos que reducen el acoplamiento intercelular, como la fibrosis o la calcificación del sistema de conducción especializado, reducen el factor de seguridad en relación con la conducción y producen grados variables de bloqueo cardíaco. Se han observado defectos hereditarios de la conducción relacionados con mutaciones en los genes *SCN5A* y *SCN1B,* que codifican las subunidades de los canales de sodio y que afectan a la fase 0 del potencial de acción cardíaco, y en el gen *KCNJ2,* que afecta a la repolarización terminal y al potencial de membrana en reposo, así como en diversos trastornos del desarrollo que afectan al sistema de conducción cardíaco, como el síndrome de Holt-Oram, la distrofia muscular de Emery-Dreifuss y la distrofia miotónica de tipo 1. También se observa bloqueo de la conducción en el remodelado eléctrico secundario que se asocia a cardiopatía estructural y a numerosos fármacos cardioactivos.

REENTRADA

La reentrada se considera el mecanismo más común responsable de arritmias cardíacas clínicamente importantes, como los trastornos supraventriculares y ventriculares. La reentrada consiste fundamentalmente en la aparición de ondas de excitación autoperpetuadoras que circulan en torno a un obstáculo inexcitable. Dependiendo del número de ondas reentrantes en un tejido (una o varias), de su tamaño y de su estabilidad espacial, el ECG de superficie puede revelar un ritmo relativamente ordenado, como aleteo auricular o taquicardia ventricular monomorfa, o bien un ritmo aparentemente desordenado, como fibrilación auricular o taquicardia ventricular polimorfa. En general, el fenómeno de reentrada requiere la presencia de bloqueo unidireccional dentro de una vía de conducción «rápida» en torno al obstáculo, combinado con recirculación del impulso desde una segunda vía «lenta» en dirección retrógrada, como podría ser la unión Purkinje-ventricular o en torno al tejido cicatricial de un infarto de miocardio curado (e-fig. 48-2). No obstante, el «obstáculo» también puede ser un miocardio viable que resulta inexcitable debido a sus propiedades electrofisiológicas intrínsecas, como refractariedad o falta de acoplamiento celular, fenómeno conocido como *bloqueo funcional.* Dado que la refractariedad depende esencialmente de la duración del potencial de acción, áreas del miocardio con prolongación del potencial de acción pueden formar un sustrato apropiado para la reentrada funcional.

La heterogeneidad de la duración del potencial de acción y la *dispersión de refractariedad* concomitante también desempeñan papeles cruciales en el mantenimiento del comportamiento arrítmico, especialmente en virtud de un fenómeno conocido como *reentrada en fase 2.* Este término se refiere al flujo de corriente durante la fase 2 del potencial de acción cardíaco, desde una célula despolarizada hasta las células vecinas, repolarizadas de forma más completa y no refractarias a la reexcitación. Este principio se ve mejor representado en los síndromes de la onda J,[11] especialmente en el síndrome de Brugada, en el que la pérdida de función de las corrientes de entrada (I_{Na} o I_{Ca}) o el aumento de función de las corrientes de salida (I_{to}, $I_{K\text{-}ATP}$) causa pérdida de la cúpula del potencial de acción durante la fase 2 y una duración acortada del potencial de acción en un subgrupo de miocitos cardíacos. La corriente puede fluir entonces al interior de estas células desde células vecinas en las que se mantiene la cúpula del potencial de acción, y causar en consecuencia reexcitación local, una extrasístole estrechamente acoplada y el inicio de la reentrada. En el síndrome de Brugada, se piensa que este proceso comienza en el infundíbulo del ventrículo derecho, donde la densidad de la corriente transitoria de salida es considerablemente mayor en el epicardio que en el endocardio (fig. 48-2).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

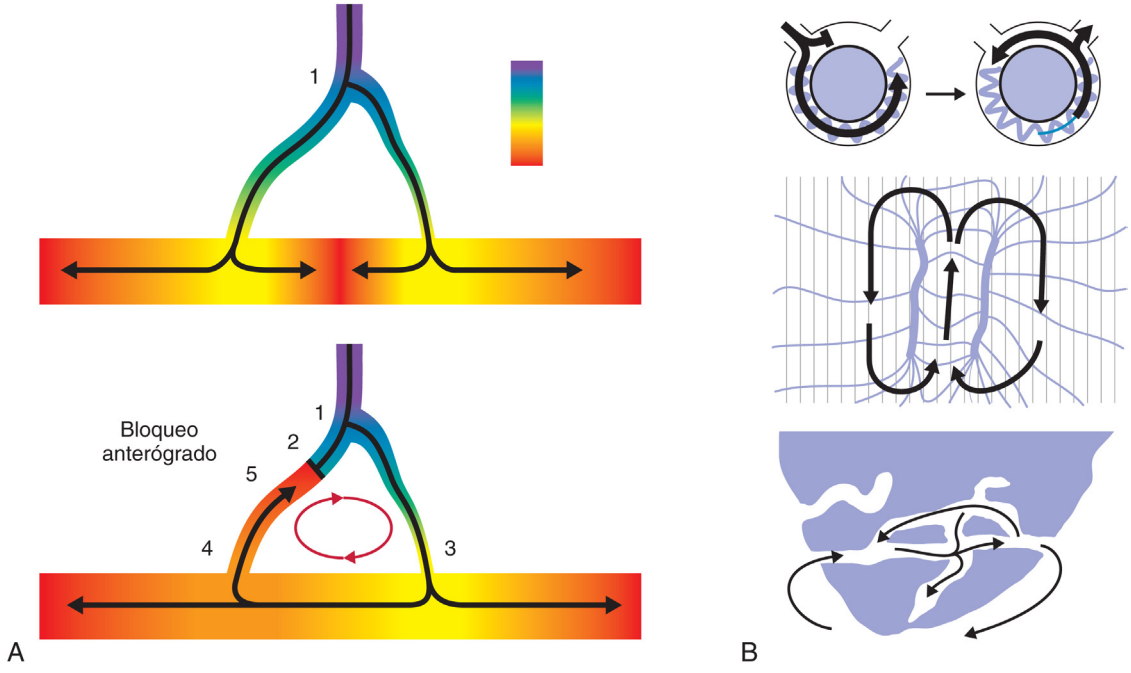

E-FIGURA 48-2. **Arritmias cardíacas de reentrada. A.** Reentrada en la unión Purkinje-ventricular. *Panel superior:* normalmente un impulso se propaga a lo largo de la fibra de Purkinje y se divide en dos vías (1), que juntas activan el miocardio ventricular subyacente. *Panel inferior:* el impulso se propaga a lo largo de la vía derecha (3) pero queda bloqueado en la vía izquierda (2). El impulso original viaja por el miocardio ventricular, vuelve a entrar por la vía izquierda en dirección retrógrada (4) y se propaga con éxito por el área con bloqueo (5). La propagación continuada a través de este circuito *(círculo rojo)* produciría taquicardia ventricular de reentrada. **B.** Reentrada asociada a cicatriz del miocardio. *Panel superior:* diagrama que representa un circuito de reentrada que comienza con bloqueo unidireccional. La longitud del circuito debe ser mayor que el período refractario más largo en el circuito. *Panel medio:* figura en forma de 8, en la que se produce reentrada debido a dispersión de la refractariedad durante la taquicardia. *Panel inferior:* circuito laberíntico anatómico creado por vetas de miocardio viable dentro de la cicatriz, con posibilidad de múltiples circuitos de reentrada. (**B,** reproducido a partir de Benito B, Josephson ME. Ventricular tachycardia in coronary artery disease. *Rev Esp Cardiol [Engl Ed].* 2012;65:939-955.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Li J, Li H, Rao P, et al. Shining light on cardiac electrophysiology: from detection to intervention, from basic research to translational applications. Life Sci. 2021;274:119357.
2. Carmeliet E. Pacemaking in cardiac tissue. From IK2 to a coupled-clock system. Physiol Rep. 2019;7: 1-11.
3. Mellor GJ, Behr ER. Cardiac channelopathies: diagnosis and contemporary management. Heart. 2021;107:1092-9.
4. Noreng S, Li T, Payandeh J. Structural pharmacology of voltage-gated sodium channels. J Mol Biol. 2021;433:166967.
5. Varró A, Tomek J, Nagy N, et al. Cardiac transmembrane ion channels and action potentials: cellular physiology and arrhythmogenic behavior. Physiol Rev. 2021;101:1083-176.
6. Keefe JA, Moore OM, Ho KS, Wehrens XHT. Role of Ca^{2+} in healthy and pathologic cardiac function: from normal excitation-contraction coupling to mutations that cause inherited arrhythmia. Arch Toxicol. 2023;97:73-92.
7. Crotti L, Odening KE, Sanguinetti MC. Heritable arrhythmias associated with abnormal function of cardiac potassium channels. Cardiovasc Res. 2020;116:1542-56.
8. Wu X, Larsson HP. Insights into cardiac IKs (KCNQ1/KCNE1) channels regulation. Int J Mol Sci. 2020;21:9440.
9. Andelova K, Egan Benova T, Szeiffova, Bacova B, et al. Cardiac connexin-43 hemichannels and pannexin1 channels: provocative antiarrhythmic targets. Int J Mol Sci. 2020;22:260.
10. Wit AL. Afterdepolarizations and triggered activity as a mechanism for clinical arrhythmias. Pacing Clin Electrophysiol. 2018;41:883-96.
11. Di Diego JM, Antzelevitch C. J wave syndromes as a cause of malignant cardiac arrhythmias. Pacing Clin Electrophysiol. 2018;41:684-99.

49 VALORACIÓN DEL PACIENTE CON SOSPECHA DE ARRITMIA

JEFFREY E. OLGIN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones que presentan los pacientes en quienes se sospecha una arritmia pueden ser muy variadas. Los síntomas típicos son palpitaciones, síncope y presíncope (mareo). A veces las arritmias pueden manifestarse de forma más sutil, como intolerancia al ejercicio, letargo o malestar, e incluso pueden no producir ningún síntoma. Sin embargo, otras veces las arritmias se manifiestan como una muerte súbita cardíaca abortada (parada cardíaca) (cap. 50). El diagnóstico diferencial, el pronóstico y el tratamiento de estos síntomas dependen de su gravedad (es decir, si producen o no un síncope) y de si el paciente tiene una anomalía cardíaca estructural subyacente. En general, las probabilidades de que se produzca una arritmia potencialmente mortal, como una taquicardia o una fibrilación ventricular, en un paciente con síntomas de palpitaciones o síncope son significativamente mayores si el paciente tiene una cardiopatía estructural. Por tanto, determinar si un paciente con sospecha de arritmia tiene una cardiopatía estructural es clave para su diagnóstico y su pronóstico. La excepción a esta regla general se da en pacientes con significativos antecedentes familiares de síndrome de arritmia hereditaria (p. ej., síndrome del QT largo, síndrome de Brugada), en los que los antecedentes familiares de síncope y/o muerte súbita cardíaca requieren derivación a un electrofisiólogo cardíaco.

Palpitaciones

Las palpitaciones, que se definen como la conciencia de un latido cardíaco irregular o rápido, se deben en la mayor parte de las ocasiones a latidos ectópicos, es decir a extrasístoles auriculares (cap. 52) y ventriculares (cap. 53) o a taquiarritmias. A menudo, una anamnesis cuidadosa permite diferenciar las palpitaciones benignas de las que necesitan un estudio más detallado. Puede ser útil pedir al paciente que golpetee con un dedo cuando sienta la palpitación. Un patrón irregularmente irregular indica una fibrilación auricular, mientras que un patrón más rápido y regular indica una taquicardia mantenida. Un síntoma fiable de que las palpitaciones se deben a una taquiarritmia, en concreto a una de tipo supraventricular, es la sensación de latido regular y rápido en el cuello. Por otra parte, los pacientes que se quejan de síntomas de extrasístoles auriculares o ventriculares suelen ser conscientes de la pausa posterior a la extrasístole o de que el gasto del latido posterior a la extrasístole es mayor que el de la propia extrasístole. La mayoría de los pacientes con síntomas indicativos de extrasístoles, pero que no tienen una taquicardia continua, no necesitan más estudios si no tienen otros síntomas ni datos de una cardiopatía estructural, es decir, si sus antecedentes cardíacos, su exploración física y su electrocardiograma (ECG) son normales (v. tabla 39-4). Sin embargo, si los síntomas no se deben a una extrasístole aislada ocasional o van acompañados de presíncope o de síncope, necesitan un estudio más detallado (fig. 49-1). El tratamiento antiarrítmico no suele ser necesario para tratar las extrasístoles auriculares o ventriculares a menos que los síntomas sean frecuentes o graves. Los β-bloqueantes (p. ej., metoprolol, 25 mg/día, o atenolol, 25 mg/día) son el tratamiento de primera línea en los pacientes muy sintomáticos con extrasístoles auriculares o ventriculares. Datos recientes indican que los pacientes en los que las extrasístoles ventriculares exceden el 24% de los latidos durante una monitorización de 24 h pueden tener mayor riesgo de miocardiopatía inducida por estas extrasístoles.[1]

La presentación más frecuente de las taquiarritmias son las palpitaciones, mientras que las bradiarritmias en raras ocasiones se manifiestan como palpaciones. La mayor parte de las taquiarritmias en los pacientes sin cardiopatía estructural se debe a taquicardias supraventriculares (cap. 52) que ceden de forma espontánea en algunos segundos. Cuando la taquiarritmia es más prolongada, suele resolverse con medidas simples que aumentan la influencia vagal (sistema nervioso parasimpático) en el corazón (en general, el nódulo auriculoventricular [AV]). El paciente puede toser varias veces, realizar la maniobra de Valsalva, espirar forzadamente con la glotis cerrada durante varios segundos, sumergir la cara en agua con hielo o incluso frotarse suavemente los globos oculares. El médico puede usar el masaje del seno carotídeo (cap. 52), presionando y frotando el lugar del pulso carotídeo inmediatamente por debajo del ángulo de la mandíbula durante 5-15 s. Esta maniobra debe evitarse en los ancianos y en los pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular, estenosis de la arteria carótida o soplo carotídeo a la auscultación. En los enfermos con una cardiopatía estructural, las palpitaciones pueden corresponder a una taquicardia ventricular (cap. 53), sobre todo si van acompañadas de síncope o de presíncope. Un paciente ocasional sin cardiopatía estructural puede presentar taquicardia ventricular idiopática (habitualmente originada en los infundíbulos ventriculares; cap. 53), si bien este tipo de pacientes generalmente

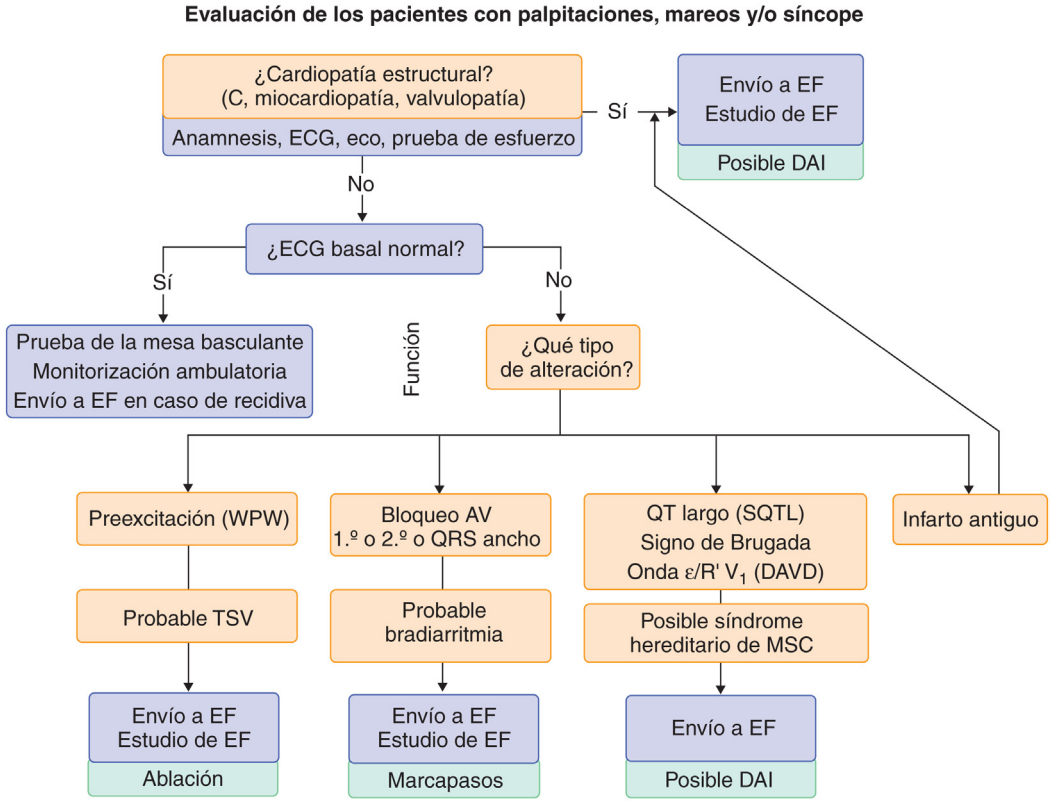

FIGURA 49-1. Algoritmo para la evaluación de los pacientes con síntomas de palpitaciones, mareos o síncope. AV, auriculoventricular; C, coronariopatía; DAI, desfibrilador automático implantable; DAVD, displasia arritmógena ventricular derecha; ECG, electrocardiografía; Eco, ecocardiografía; EF, electrofisiología; MSC, muerte súbita de origen cardíaco; SQTL, síndrome del QT largo; TSV, taquicardia supraventricular; WPW, síndrome de Wolff-Parkinson-White.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 49-1 CAUSAS DE SÍNCOPE Y SU PREVALENCIA

CAUSAS NEUROCARDIÓGENAS
Vasovagal (8-41% de los pacientes)
Situacional (1-8% de los pacientes)
Micción
Defecación
Deglución
Tos
Síncope del seno carotídeo (0,4% de los pacientes)
Neuralgias
Trastornos psiquiátricos
Medicamentos, ejercicio
HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA (4-10% DE LOS PACIENTES)
DISMINUCIÓN DEL GASTO CARDÍACO
Obstrucción del flujo (1-8% de los pacientes)
Obstrucción del flujo de salida o de entrada del ventrículo izquierdo: estenosis aórtica, miocardiopatía obstructiva hipertrófica, estenosis mitral, mixoma
Obstrucción del flujo de salida o de entrada del ventrículo derecho: estenosis pulmonar, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, mixoma
Otras cardiopatías
Fallo de la bomba, infarto de miocardio, coronariopatía, espasmo coronario, taponamiento, disección aórtica
ARRITMIAS (4-38% DE LOS PACIENTES)
Bradiarritmias: enfermedad del nódulo sinusal, bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado, avería del marcapasos, bradiarritmias inducidas por fármacos
Taquiarritmias: taquicardia ventricular, *torsades de pointes* (p. ej., asociadas a síndrome del QT largo congénito o a prolongación del QT adquirida), taquicardia supraventricular
ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS Y PSIQUIÁTRICAS (3-32% DE LOS PACIENTES)
Migraña
Ataques isquémicos transitorios
DESCONOCIDAS (13-41% DE LOS PACIENTES)

Adaptado de Kapoor W. Approach to the patient with syncope. In: Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology,* 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2003.

TABLA 49-2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS INDICATIVAS DE CAUSAS ESPECÍFICAS

CONSIDERACIÓN DIAGNÓSTICA
Neurocardiógena
Síntomas tras permanecer de pie mucho tiempo sin moverse, dolor súbito inesperado, temor, o visión, sonido u olor desagradables
Síncope en un deportista bien entrenado (sin cardiopatía) tras el esfuerzo
Síncope situacional durante micción, tos, deglución o defecación, o inmediatamente después
Síncope con dolor de garganta o facial (neuralgia del glosofaríngeo o el trigémino)
Cardiopatía orgánica (p. ej., coronariopatía, estenosis aórtica, arritmia primaria, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, hipertensión pulmonar)
Breve pérdida de conciencia, sin pródromos, con antecedentes de cardiopatía
Síncope con esfuerzo
Antecedentes familiares de muerte súbita
Neurológica
Convulsiones: confusión durante > 5 min tras recuperar la conciencia
Ataque isquémico transitorio, robo de la subclavia, migraña basilar: síncope asociado a vértigo, disartria, diplopía, ejercicio con los brazos
Migraña: síncope asociado a cefaleas previas
Otras consideraciones vasculares
Seno carotídeo: síncope con rotación de la cabeza o presión sobre el seno carotídeo (tumores, afeitado, collares apretados)
Hipotensión ortostática: síncope inmediatamente después de ponerse de pie
Robo de la subclavia o disección aórtica: diferencias de presión arterial o pulso en los brazos
Inducida por fármacos
El paciente toma un fármaco que puede producir síndrome del QT largo, hipotensión ortostática o bradicardia
Enfermedad psiquiátrica
Síncope frecuente, molestias somáticas, sin cardiopatía, circunstancias inconstantes de episodios

Adaptado de Kapoor WN. Syncope. *N Engl J Med.* 2000;343:1856-1862.

experimentan una evolución más benigna que los que presentan cardiopatía estructural, y son fácilmente curables mediante ablación (cap. 54).

Presíncope y síncope

El síncope, que se define como una pérdida brusca de conciencia, y el presíncope, que es una sensación de mareo, se deben al deterioro global del flujo sanguíneo hacia el cerebro (tabla 49-1). El síncope puede ser una manifestación de taquiarritmias, bradiarritmias o síndrome neurocardiógeno, o puede no estar relacionado con ninguna arritmia. Para excluir otras causas cardíacas (p. ej., isquemia aguda o estenosis aórtica) o neurológicas es necesario realizar una anamnesis y una exploración física cuidadosas. Los datos importantes de la anamnesis que indican una causa arrítmica del síncope son la asociación a palpitaciones y la ausencia de cualquier déficit neurológico previo o posterior al episodio. La obstrucción del infundíbulo ventricular izquierdo, por estenosis aórtica (cap. 60) o por miocardiopatía obstructiva (cap. 47), puede presentarse en forma de síncope, a menudo durante el ejercicio o inmediatamente después de él.

Los diagnósticos diferenciales importantes son los distintos cuadros que el paciente puede calificar de mareo. El vértigo (cap. 396), una sensación de desequilibrio o de que la «habitación gira», y la ataxia (cap. 379) pueden descartarse casi siempre mediante la anamnesis y la exploración física. También hay que evaluar la posibilidad de que haya convulsiones (cap. 372); el síncope secundario a una arritmia o el síncope neurocardiógeno suelen producir una actividad de tipo convulsivo, y las convulsiones pueden confundirse a veces con un síncope. La característica distintiva más importante es la ausencia de síntomas postictales, una característica esencial de los trastornos convulsivos, cuando el síncope se debe a una arritmia o a un episodio neurocardiógeno. Los pacientes con síncope por una arritmia suelen despertarse sin secuelas neurológicas, a menos que hayan tenido una parada cardíaca con hipoxia prolongada y hayan necesitado reanimación. Entre pacientes con un primer episodio de síncope, y en los que la embolia pulmonar no puede descartarse por una baja puntuación de Wells (v. tabla 68-3) y una prueba de dímero D negativa, la embolia pulmonar puede hallarse en el 25% de los pacientes que no presentan otra causa evidente de síncope, y en el 13% de los que presentan una explicación alternativa para el síncope. En comparación, entre todos los pacientes que acuden al servicio de urgencias con un síncope, tan solo en torno al 1,5% parecen tener un trombo pulmonar.[2]

Dado que la mayor parte de los episodios de pérdida de conciencia no se producen bajo observación médica, la historia es la parte más importante de la evaluación (tabla 49-2).[3] Todos los episodios de síncope deben estudiarse con detalle, con especial atención a los síntomas que los hayan precedido, a lo ocurrido durante la pérdida de conciencia, y a los síntomas y a la evolución cronológica de la recuperación de la conciencia y después, para lo cual puede ser esencial la información de un testigo. Aproximadamente el 20% de los episodios de síncope están asociados con una lesión producida como consecuencia del mismo, aunque en los de naturaleza neurocardiógena recurrente es menos probable que tal lesión se produzca.[4]

Para el diagnóstico es importante saber qué estaba haciendo el paciente antes de los síntomas y en qué postura se encontraba, así como los síntomas que presentó cuando dio comienzo el episodio sincopal. Puede haber convulsiones o arritmias cardíacas en cualquier postura del organismo, pero los pacientes recostados rara vez presentan síncope neurocardiógeno (vasovagal) y nunca presentan hipotensión ortostática. Los pródromos de desvanecimiento, mareo (rara vez con vértigo), acúfenos bilaterales, náuseas, debilidad difusa y oscurecimiento de la visión son síntomas de hipoperfusión cerebral y apoyan el diagnóstico de síncope, que puede ser de causa cardíaca, ortostática o neurocardiógena. La pérdida de conciencia puede ser tan rápida que no se acompañe de pródromos como en el caso de las convulsiones y de determinadas arritmias cardíacas como la asistolia, en la que la pérdida de conciencia suele tardar de 4 a 8 s si el paciente estaba de pie, pero que suele tardar de 12 a 15 s si estaba recostado. Las palpitaciones durante los pródromos son indicativas de taquiarritmia. La actividad del paciente inmediatamente antes del inicio de los síntomas también puede aportar pistas. El síncope asociado a la finalización de un esfuerzo, o que se asocia a ansiedad o a dolor, indica el origen neurocardiógeno, mientras que los síntomas asociados al esfuerzo apuntan hacia una arritmia o una obstrucción del flujo de salida ventricular izquierdo debido a estenosis aórtica (cap. 60) o a miocardiopatía obstructiva hipertrófica (cap. 47). El síncope asociado a un cambio de postura corresponde a causas ortostáticas, mientras que el asociado al esfuerzo para orinar señala a un síncope neurocardiógeno secundario a una situación.

Es muy útil la descripción por un testigo de lo ocurrido durante el episodio de pérdida de la conciencia. Aunque las convulsiones generalizadas producen rigidez corporal y agitación de las extremidades, estos movimientos pueden deberse a hipoperfusión cerebral, especialmente si no se restaura la perfusión rápidamente. Es frecuente que tal agitación muscular sea multifocal, y puede ser sincrónica o asincrónica. Al contrario que las convulsiones epilépticas, que suelen producir actividad tónico-clónica durante 1-2 min como mínimo, en el síncope, la agitación muscular rara vez dura más de 30 s. Si persiste una arritmia o si el paciente se mantiene erguido, puede haber una rigidez tónica del organismo, seguida por agitación de las extremidades. En ocasiones se observan movimientos idénticos a una convulsión tónico-clónica, y

se puede diagnosticar epilepsia erróneamente. A menudo la incontinencia urinaria durante el episodio se utiliza para respaldar o refutar el diagnóstico de epilepsia; pero si una persona con la vejiga llena se desmaya puede presentar incontinencia, cosa que no ocurre cuando hay convulsiones con la vejiga vacía. Morderse la lengua es más indicativo de convulsiones.

Probablemente el dato más importante para diferenciar las convulsiones del síncope sea el tiempo empleado para recuperar la conciencia y la orientación. Después de un síncope neurocardiógeno la orientación se recupera unos segundos después que la conciencia. Después de un síncope asociado a una arritmia que revierte sola, la orientación suele recuperarse con rapidez (0-10 s). Las arritmias con peligro para la vida (p. ej., asistolia o fibrilación ventricular prolongadas) no suelen resolverse sin reanimación, y la confusión posterior a la recuperación de la conciencia puede ser permanente, debido a una lesión encefálica isquémica (cap. 50). En comparación, la confusión después de las convulsiones, que a menudo se acompañan de agitación, dura de 2 a 20 min después de que se recupera la conciencia.

DIAGNÓSTICO

La probabilidad de una causa arrítmica de síncope es mayor en pacientes con cardiopatía subyacente, presión arterial sistólica inferior a 90 o superior a 180 mmHg, duración del QRS > 130 ms o intervalo QTc > 480 ms. Las arritmias se dividen en general en bradiarritmias (frecuencias cardíacas lentas; cap. 51), taquiarritmias (frecuencias cardíacas rápidas; caps. 52 y 53) y extrasístoles (latidos únicos de origen auricular [v. fig. 52-1] o ventricular [v. fig. 53-1], respectivamente) (v. tabla 49-1). Aunque no es una arritmia primaria, el síncope neurocardiógeno, también conocido como síncope vasovagal, es un diagnóstico relacionado con ellas y su tratamiento es similar porque sus síntomas suelen ser parecidos y porque provoca una bradicardia secundaria (v. más adelante). Un abordaje sistemático permite optimizar la probabilidad de identificar la causa de la pérdida de conciencia transitoria (tabla 49-3).[5]

Bradiarritmias

Las bradiarritmias (cap. 51) pueden deberse a una disfunción del nódulo sinusal, del nódulo AV o del sistema de His-Purkinje (posterior al nódulo AV). La bradicardia sinusal se manifiesta como una frecuencia auricular (sinusal) lenta que puede aparecer en reposo o con un ritmo inadecuadamente lento durante el ejercicio (incompetencia cronótropa). La parada sinusal puede ser intermitente cuando una pérdida transitoria de la actividad sinusal (pérdida de la onda P en el ECG) produce breves pausas sinusales, o persistente cuando la pérdida de la activación auricular se prolonga. El ritmo sinusal, e incluso la presencia de pausas sinusales, dependen del tono vegetativo. Por tanto, las personas sanas, sobre todo los jóvenes y los deportistas de élite (con tono vagal alto), tienen a veces ritmos sinusales lentos, sobre todo durante el sueño. Una pausa sinusal de más de 3 s se considera patológica si se asocia a síntomas mientras el paciente está despierto. La bradicardia sinusal y la parada sinusal pueden deberse también a fármacos, sobre todo a β-bloqueantes o a antagonistas del calcio. Cuando no son «fisiológicas» ni se deben a fármacos, las bradicardias y las paradas sinusales son consecuencia de alteraciones intrínsecas del sistema de conducción. La bradicardia sinusal, en concreto si es intermitente, puede indicar también una enfermedad de la arteria coronaria derecha.

Las bradiarritmias por enfermedad del nódulo AV se deben a la falta de conducción del impulso desde la aurícula al ventrículo. Como sucede con el nódulo sinusal, el tono vegetativo ejerce una gran influencia en el nódulo AV. El bloqueo AV de segundo grado de Mobitz de tipo I (bloqueo de Wenckebach; v. fig. 51-6) puede encontrarse en períodos de tono vagal elevado (p. ej., durante el sueño) y no es necesariamente patológico; por ejemplo, no progresa a un bloqueo cardíaco completo ni se asocia a ampliación del complejo QRS. Muchos fármacos, entre ellos los β-bloqueantes y los antagonistas del calcio, suelen producir un bloqueo AV de primer grado, por lo que deben considerarse como una causa posible de un bloqueo AV de cualquier grado. El bloqueo de Mobitz de tipo II (v. fig. 51-7) indica que el lugar del bloqueo AV se encuentra por debajo del nódulo AV en el sistema de His-Purkinje, una zona insensible al tono vegetativo; el QRS resultante es ancho y las probabilidades de progresión a un bloqueo cardíaco completo son altas (bloqueo AV de tercer grado; v. figs. 51-8 y 51-9). El bloqueo AV paroxístico idiopático, detectado mediante control ECG continuo, también produce síncope. El bloqueo cardíaco completo intermitente, que puede dar lugar a caídas o ataques de Stokes-Adams, suele ir precedido de signos anómalos en los ECG previos como son un bloqueo de rama o un bloqueo AV de segundo grado.

Taquiarritmias

Las taquiarritmias pueden originarse en la aurícula o en el nódulo AV (taquicardias supraventriculares), o bien en el ventrículo (taquicardias ventriculares). Las taquiarritmias supraventriculares que pueden asociarse a palpitaciones, presíncope o síncope son la taquicardia auricular (v. fig. 52-11), la taquicardia de reentrada en el nódulo AV (v. fig. 52-8), la taquicardia de la unión AV (v. fig. 52-9), el aleteo auricular (v. fig. 52-12), la fibrilación auricular (v. fig. 52-13) o a veces se asocian a vías de conducción accesorias que facilitan la reentrada necesaria para mantener la arritmia (taquicardia recíproca AV). Las taquiarritmias ventriculares incluyen varias formas de taquicardia ventricular (v. figs. 53-1 a 53-6).

TABLA 49-3 RESUMEN DE RECOMENDACIONES CLÍNICAS PARA LA PÉRDIDA DE CONCIENCIA TRANSITORIA

ASPECTO	RECOMENDACIONES
Valoración inicial	Anamnesis detallada, especialmente de testigos Exploración clínica completa ECG de 12 derivaciones
Desmayos no complicados	Los aspectos que considerar comprenden: Postura: desmayo en bipedestación prolongada o episodios previos evitados tumbándose Factores provocadores, como dolor o técnica médica Síntomas prodrómicos, como sudoración o sensación de calor antes de una PCT No se requieren ulteriores investigaciones ni derivación al especialista
Epilepsia	Posibles indicadores son lengua mordida, giro de la cabeza hacia un lado durante la PCT; ausencia de recuerdo de comportamiento anómalo antes, durante o después de la PCT; postura inusual; sacudidas prolongadas de las extremidades (la actividad seudoconvulsiva se produce a veces durante el síncope o los desmayos no complicados); confusión tras el episodio o sensación prodrómica de *déjà vu* o *jamais vu* En presencia de signos de epilepsia debe remitirse de inmediato al paciente a un especialista No se debe obtener un EEG antes de la valoración neurológica Ha de considerarse que la actividad seudoconvulsiva breve a menudo coincide con el síncope o el desmayo no complicado No se debe sospechar epilepsia si no hay signos indicativos. Cuando la causa de la PCT es incierta, ha de procederse a una ulterior valoración cardiovascular
Derivación urgente al especialista	Tratar de inmediato los problemas de urgencia clínica (p. ej., bloqueo AV completo o hemorragia grave) Organizar una valoración cardiovascular urgente por un especialista para pacientes con riesgo de episodios adversos graves (p. ej., intervalo QT largo, arritmia cardíaca o cardiopatía estructural)
Ulterior valoración cardiovascular	Abordar los trastornos específicos que pueden causar PCT, como hipotensión ortostática, síndrome del seno carotídeo, cardiopatía estructural o arritmia cardíaca La valoración ha de incluir repetición de la anamnesis, la exploración clínica y el ECG de 12 derivaciones En caso de sospecha de arritmia cardíaca o PCT, debe procederse a un ECG ambulatorio para una mejor evaluación: Episodios muy frecuentes: monitorización Holter de 24-48 h Episodios moderadamente frecuentes: monitorización de episodios externa Episodios infrecuentes: registrador de episodios implantable En pacientes enfermos o con un estado lo suficientemente preocupante para considerar su ingreso hospitalario y que no presentan ni una baja puntuación de Wells (cap. 68) ni una prueba de dímero D negativa, es necesario evaluar una posible embolia pulmonar (mediante angiografía pulmonar con tomografía computarizada o gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión)

AV, auriculoventricular; ECG, electrocardiograma; EEG, electroencefalograma; PCT, pérdida de conciencia transitoria.
Adaptado de Cooper PN, et al. Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline for management of transient loss of consciousness. *Ann Intern Med.* 2011;155:543-549.

Síncope neurocardiógeno y síndromes relacionados

El síndrome neurocardiógeno consiste en la aparición brusca de un mareo o de una pérdida de conciencia debido a reflejos vegetativos; es más frecuente en pacientes jóvenes (adolescencia hasta el tercer decenio de la vida). A veces se denomina episodio vasovagal, desmayo común o síncope situacional, si está claro que se debe a una actividad concreta (como hacer fuerza para orinar). Algunas familias presentan síncope vasovagal autosómico dominante, genéticamente heterogéneo pero que parece asociarse al cromosoma 15q26.

En el síncope neurocardiógeno, el aumento de los impulsos parasimpáticos, bien por una estimulación directa (p. ej., la micción, la defecación, el dolor abdominal u otros cuadros gastrointestinales) o como un reflejo en respuesta a la estimulación simpática (p. ej., la visión de la sangre, la interrupción brusca de un ejercicio), produce una dilatación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

arterial (respuesta vasodilatadora) y una inhibición de la actividad de los nódulos del seno y AV (respuesta cardioinhibidora). La consecuencia es una disminución transitoria de la presión arterial que suele manifestarse como un mareo o un síncope. Como se asocian a descargas parasimpáticas (vagales), los episodios van acompañados a menudo de náuseas, diaforesis y salivación. Los análisis gemelares aportan sólidas evidencias de factores genéticos implicados en el síncope vasovagal.

En raras ocasiones, el síncope situacional se asocia a la deglución o a la tos. La deglución puede desencadenar reflejos del tronco del encéfalo que ocasionan bradiarritmias inducidas por vía vagal, con el consiguiente síncope. Este fenómeno puede asociarse a dolor intenso en el pilar de las amígdalas e irradiarse al oído (es decir, neuralgia glosofaríngea; cap. 367). El síncope puede estar relacionado con la tos si esta es intensa y repetida; aumentan la presión torácica y el tono vagal, o disminuye transitoriamente el flujo de salida de las venas intracraneales, seguido por un aumento transitorio de la presión intracraneal y una alteración del flujo sanguíneo.

Otra causa de síncope relacionada con este mecanismo es la hipersensibilidad del cuerpo carotídeo, en la que la estimulación directa de este órgano aumenta el tono vagal. El cuadro suele verse en pacientes de edad avanzada (sobre todo en hombres mayores de 60 años de edad) en los que los episodios se asocian a una estimulación mecánica del cuello (p. ej., giro de la cabeza, afeitado, collares o corbatas apretados). El uso de β-bloqueantes, antagonistas del calcio y digital puede exacerbar o predisponer a este trastorno. Esta forma de síncope se diagnostica documentando pausas mayores de 3 s en respuesta al masaje del seno carotídeo.

La hipotensión postural u ortostática puede causar síncope recurrente. La anamnesis confirma que el paciente se encuentra erguido durante los ataques, que los síntomas prodrómicos son de hipoperfusión cerebral, y que disminuyen al tumbar al paciente. El diagnóstico se confirma por una reducción de 30 mmHg o más de la presión arterial sistólica o de 10 mmHg en la diastólica entre las posiciones de bipedestación y decúbito. Entre las numerosas causas están los fármacos, las polineuropatías (cap. 388), el síndrome de taquicardia ortostática postural (un aumento de ≥ 30 latidos/min en la frecuencia cardíaca en bipedestación)[6] y los trastornos neurodegenerativos (cap. 378).

El síncope cerebrovascular se debe a la hipoperfusión cerebral causada por fenómenos vasculares, al contrario que la hipotensión generalizada causada por arritmias o por reflejos neurocardiógenos. La pérdida de conciencia puede ser un componente de un ataque isquémico transitorio de la arteria basilar, pero casi siempre la pérdida de conciencia se acompaña o se ve precedida por otros síntomas del tronco del encéfalo. El vértigo es el más habitual, pero también son frecuentes la diplopía o los trastornos del campo visual, el entumecimiento hemifacial o peribucal, y la disartria o ataxia. El paciente puede tardar de 30 a 60 min en recuperar la conciencia. Aunque los antecedentes y la presentación clínica sugieren el diagnóstico, puede ser útil obtener imágenes para confirmarlo. Los estudios Doppler de la carótida pueden mostrar diversos grados de estenosis, especialmente en personas mayores. Sin embargo, para perder la conciencia deben afectarse los dos hemisferios; es decir, la estenosis de una sola carótida no causa el síncope. Los estudios transcraneales con Doppler o la angiografía de la arteria basilar con resonancia magnética solo están indicados si hay síntomas de isquemia del tronco del encéfalo sumados a la pérdida de conciencia; son frecuentes los resultados positivos falsos, especialmente con el envejecimiento.

Otros síndromes que pueden causar síncope son la estenosis de la arteria subclavia, que puede dar lugar a un flujo sanguíneo anterógrado desde la arteria vertebral hasta un brazo, con la consiguiente hipoperfusión del tronco del encéfalo (es decir, síndrome del robo de la subclavia). Casi siempre se encuentra asimetría en la presión sistólica en las extremidades superiores, que por término medio suele ser de 45 mmHg. Los síntomas del tronco del encéfalo son similares a los de los ataques isquémicos transitorios de la basilar, incluida la pérdida de la conciencia, pero es infrecuente que se produzca un ictus ulterior por robo de la subclavia. También puede haber síncope en hasta el 10% de los pacientes con migraña de la arteria basilar (cap. 367). Puede tener una manifestación postural (ortostática) o asociarse a otros síntomas de la arteria basilar.

El síncope neuropsiquiátrico es un diagnóstico de exclusión, pero apuntan hacia él la juventud, la elevada frecuencia de los episodios, los síntomas múltiples (p. ej., mareo, vértigo, desvanecimiento, entumecimiento) y la replicación de los síntomas del paciente mediante hiperventilación con la boca abierta durante 2 o 3 min. Si el paciente tiene los ojos abiertos cuando le sobrevienen el síncope o las convulsiones, a menudo con desviación de la mirada, es frecuente que los episodios psicógenos empiecen al cerrar los ojos.

Las convulsiones (cap. 372) pueden causar pérdida de conciencia y en ocasiones aparecen clínicamente como síncope. Pero la presentación de las convulsiones suele ser característica e incluyen una fase postictal, mientras que la mayoría de los pacientes que presentan un episodio de síncope recuperan la conciencia enseguida, salvo que la perfusión cerebral esté tan comprometida que cause una convulsión secundaria o anoxia persistente y lesión cerebral.

Pruebas diagnósticas

Electrocardiografía

El ECG inicial es esencial en la evaluación de un paciente con palpitaciones o síncope. La presencia de preexcitación ventricular, que se manifiesta con un intervalo PR corto y una onda δ (v. fig. 52-10), establece el diagnóstico probable de síndrome de Wolff-Parkinson-White en un paciente con palpitaciones y taquicardia AV con reciprocidad (cap. 52); también puede usarse un ECG de 12 derivaciones para determinar la localización de la vía accesoria responsable. El ECG basal proporciona información predictiva útil sobre la probabilidad de que las bradiarritmias sean responsables de las alteraciones del sistema de conducción (p. ej., la bradicardia sinusal indica una disfunción del nódulo sinusal, una prolongación del intervalo PR apunta a una alteración del nódulo AV y la ampliación del QRS es un signo de alteración por debajo del nódulo AV). El ECG también es útil para diagnosticar un infarto de miocardio previo (p. ej., ondas Q patológicas), lo que hace pensar en la posibilidad de una taquicardia ventricular como posible causa del síncope o de las palpitaciones. Alteraciones como la prolongación del intervalo QT en un paciente con síncope y antecedentes familiares de síncope o de muerte súbita apuntan a uno de los síndromes congénitos del QT largo (cap. 50). Un bloqueo incompleto de rama derecha con elevación combada del segmento ST en las derivaciones V_1 o V_2 del ECG en un paciente con síncope o palpitaciones apoyan un síndrome de Brugada, mientras que una onda ε, un bloqueo incompleto de rama derecha y ondas T invertidas en V_1 apuntan a una displasia ventricular derecha (cap. 47). En todos estos síndromes existe un aumento del riesgo de recidiva del síncope y de muerte súbita si no se tratan (caps. 50 y 53). El síndrome del QT corto (QTc ≤ 330 ms o QTc ≤ 360 ms más antecedentes familiares de muerte súbita) también predispone a arritmias ventriculares. Dado que algunos de estos hallazgos de ECG (especialmente los que apuntan a un síndrome de Brugada e incluso a un síndrome del QT largo) pueden ser transitorios o episódicos, en pacientes con síncope o importantes antecedentes familiares la ausencia de tales hallazgos no excluye los síndromes.

En un estudio, el cribado electrocardiográfico durante 14 días aumentó la detección de fibrilación auricular en adultos mayores y condujo a una pequeña reducción en los episodios adversos.[A1] Sin embargo, la Preventive Services Task Force de EE. UU. encontró que las evidencias para recomendar dicho cribado eran insuficientes.[7]

El ECG realizado durante el episodio de palpitaciones es extraordinariamente útil para el diagnóstico definitivo. En las taquicardias con complejos QRS estrechos, a menudo puede establecerse cuál es la taquicardia supraventricular específica si durante los síntomas se hace un ECG de 12 derivaciones (fig. 49-2). Además, en las taquicardias con complejos QRS anchos, el ECG de 12 derivaciones ayuda a distinguir una taquicardia supraventricular (con aberración) de una ventricular (fig. 49-3). La presencia de latidos de fusión o de disociación AV durante una taquicardia con complejos QRS anchos conduce al diagnóstico de taquicardia ventricular. En las taquicardias ventriculares, la morfología del complejo QRS ayuda a determinar la localización del foco ectópico y a identificar la taquicardia ventricular idiopática (infundíbulo de salida del ventrículo derecho o fascicular) cuya evolución es mucho más benigna que la de la taquicardia ventricular asociada a cardiopatía isquémica (cap. 53).

El efecto del masaje del seno carotídeo, de las maniobras vagales o de la adenosina (administrada en una inyección i.v. rápida de 6 mg que puede repetirse con una dosis de 12 mg si la primera es ineficaz) sobre la taquicardia ventricular también ayuda a limitar el diagnóstico diferencial. Estas maniobras reducen la velocidad de la conducción a través del nódulo AV, por lo que es probable que en las taquicardias que se interrumpen con cualquiera de ellas, este nódulo sea un componente esencial del circuito de reentrada (taquicardia reentrante del nódulo AV o taquicardia reentrante AV). Si la maniobra produce un bloqueo AV, pero no interrumpe inmediatamente la arritmia, las causas probables son la fibrilación auricular, el aleteo auricular y las taquicardias auriculares (o a veces la taquicardia ventricular si el QRS es amplio). En raras ocasiones, las taquicardias auriculares y algunas taquicardias ventriculares idiopáticas pueden interrumpirse cuando se administra adenosina (aunque, por lo común, no exactamente al mismo tiempo que el bloqueo AV). En el momento del inicio y la terminación de la taquicardia pueden obtenerse pistas importantes sobre su mecanismo específico, por lo que resulta muy útil obtener un registro electrocardiográfico continuo de 12 derivaciones mientras se hace el masaje carotídeo o se administra la adenosina.

En las bradicardias, el ECG ayuda a determinar el punto del sistema de conducción (nódulo sinusal, nódulo AV o fascículo de His) responsable del trastorno del ritmo. La bradicardia sinusal se diagnostica cuando una frecuencia auricular (onda P) lenta (< 50 latidos/min en reposo) pasa al ventrículo. La parada sinusal o las pausas sinusales se diagnostican por ausencia o caída de las ondas P. El bloqueo AV de primer grado (v. fig. 51-5) es definido por prolongación del intervalo PR (> 200 ms), y el bloqueo de segundo grado por falta de conducción de algunas ondas P al ventrículo (onda P sin el correspondiente complejo QRS); el bloqueo AV de segundo grado de Mobitz de tipo I (también conocido como bloqueo de Wenckebach; v. fig. 51-6) se caracteriza por el alargamiento progresivo del intervalo PR hasta que una onda P no es conducida al ventrículo. Esta forma de bloqueo AV suele verse en pacientes jóvenes, suele ser benigno y es raro que progrese a un bloqueo AV de tercer grado. El bloqueo AV de segundo grado de Mobitz de tipo II (v. fig. 51-7), que se caracteriza por una pérdida brusca e inesperada de la conducción de una onda P al ventrículo (pérdida del QRS), indica una enfermedad del sistema de His-Purkinje y, a menudo, progresa a un bloqueo cardíaco completo. El bloqueo cardíaco completo o bloqueo AV de tercer grado (v. figs. 51-8 y 51-9) se diagnostica por la disociación entre las ondas P y los complejos QRS, con una frecuencia auricular mayor que la ventricular.

Monitorización ambulatoria

Cuando los síntomas son intermitentes, como sucede con las palpitaciones, los mareos o el síncope, suele ser difícil obtener un ECG de 12 derivaciones durante los episodios.

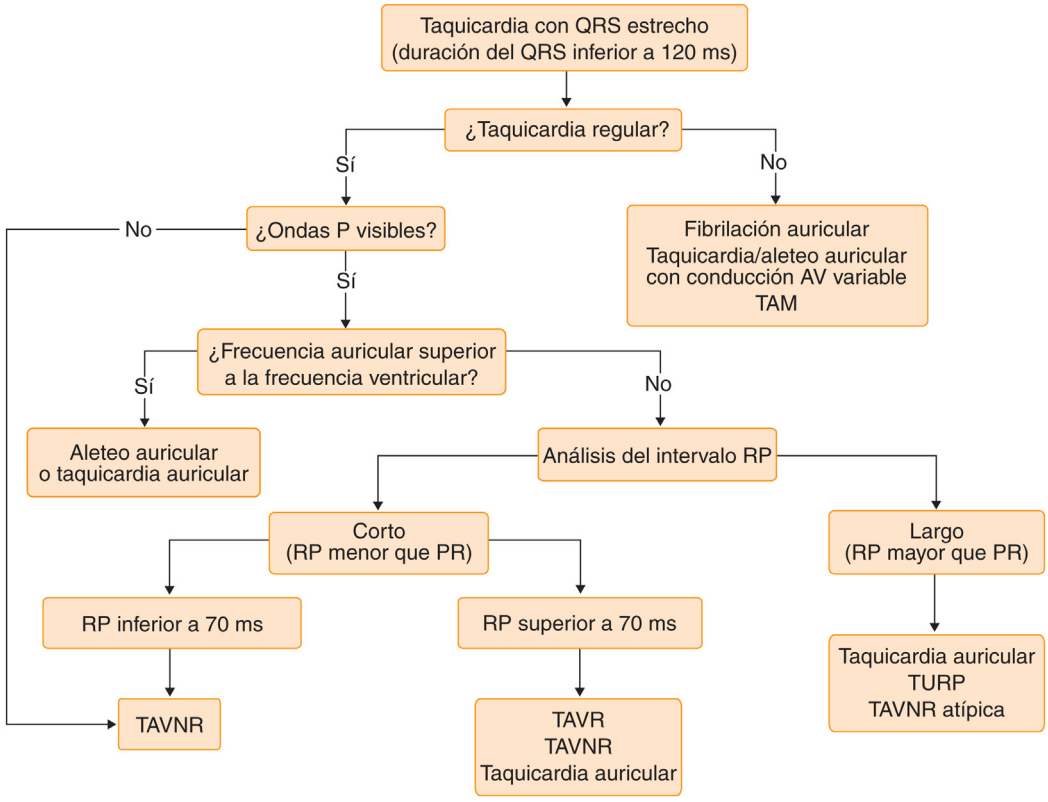

FIGURA 49-2. Algoritmo ECG para el diagnóstico de las taquicardias con complejo estrecho. TAM, taquicardia auricular multifocal; TAVNR, taquicardia auriculoventricular nodular reciprocante; TAVR, taquicardia auriculoventricular reciprocante; TURP, forma permanente de taquicardia de la unión reciprocante. (Tomado de Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary. *Circulation.* 2003;108:1871-1909.)

Por tanto, la monitorización ambulatoria, que permite registrar el ECG durante períodos largos, es una herramienta vital para el diagnóstico de estos casos. En la actualidad existen cuatro tipos generales de monitorización ambulatoria: los monitores Holter, que registran el ECG de forma continua durante 24-48 h (o monitores extendidos con capacidad de registro continuo durante más tiempo); los monitores de episodios, que son aparatos que solo registran episodios concretos (cuando el paciente los activa porque nota los síntomas o cuando el aparato detecta una frecuencia cardíaca por encima o por debajo de un umbral preestablecido) y que pueden llevarse durante 1 mes o más, telemetría ambulatoria cardíaca móvil, que actúa de manera similar a los registradores de episodios externos, pero que transmite datos en tiempo real mediante una red inalámbrica a un control central, y que puede llevarse durante 1 mes, y registradores de bucle implantables, que funcionan de manera parecida a los registradores de episodios, pero que pueden utilizarse hasta 3 años. Más recientemente, los ECG con teléfonos inteligentes dirigidos al consumidor se conectan al móvil para obtener a demanda una tira de ritmo ECG de una derivación o pueden utilizar fotopletismografía de detección de luz para percibir ritmos cardíacos irregulares (como en la fibrilación auricular) y frecuencias cardíacas también irregulares. La elección entre las distintas opciones de monitorización ambulatoria depende en gran parte de la frecuencia y de la gravedad de los síntomas y de la probabilidad de capturar un episodio en un período de monitorización determinado.

La monitorización ambulatoria solo es diagnóstica si existen anomalías durante los síntomas o si el paciente tiene síntomas típicos sin anomalías concurrentes. Un registro «normal» no es diagnóstico si el paciente no tiene síntomas durante el período en cuestión.

Monitores Holter

Los monitores Holter utilizan una cinta (en los aparatos antiguos) o un medio digital (en los modernos) para efectuar un registro continuo del ECG de superficie de 3, 5 o 12 derivaciones, generalmente durante entre 24 y 48 h, aunque pueden hacerlo durante 3 semanas o más, cuando proceda. El procesamiento, la impresión y el análisis de los registros se efectúan a continuación mediante un sistema comercial. Además del registro del ritmo, pueden automatizarse la variabilidad de la frecuencia cardíaca, los cambios del segmento ST y los recuentos exactos de las extrasístoles auriculares y ventriculares. Algunos sistemas permiten la extrapolación para producir un registro «virtual» de 12 derivaciones en cualquier momento durante el período de monitorización. La monitorización Holter es útil para detectar síntomas frecuentes (que se producen varias veces al día) y para el diagnóstico de la disfunción del nódulo sinusal (parada del nódulo sinusal, síndrome del seno enfermo) y de un bloqueo AV intermitente. También puede ser útil para valorar la idoneidad del control de la frecuencia ventricular en un paciente con fibrilación auricular o con carga de extrasístoles ventriculares. Nuevos factores de forma permiten usar monitores más cómodos y de aplicación más prolongada (como los de parche autocontenido), que facilitan la obtención de registros durante varias semanas.

Los monitores Holter tradicionales han sido sustituidos en gran medida por monitores extendidos que resultan más cómodos y de mayor duración mediante el uso de una sola derivación. No obstante, los Holter tradicionales siguen siendo útiles en situaciones en las que resulta útil contar con más de una derivación simultánea, por ejemplo, para diferenciar la taquicardia supraventricular (TSV) con aberración de la taquicardia ventricular (TV) o para localizar el origen de una extrasístole ventricular o una TV.

Monitores de episodios

Los monitores de episodios, también conocidos como registradores de bucle, están diseñados para registrar episodios intermitentes a lo largo de períodos de tiempo dilatados (semanas o meses) y son útiles en pacientes en los que los síntomas son poco frecuentes. El sistema registra el ECG en un sistema de bucle que se actualiza y se reescribe de forma continua. La duración de la memoria varía de algunos segundos a pocos minutos y suele ser programable. Cuando se activa, la información se «cierra» en la memoria y continúa registrando hacia delante durante un intervalo temporal preprogramado. Los sistemas más modernos permiten la activación tanto por el paciente (cuando nota los síntomas) como por los episodios (cuando la frecuencia cardíaca se sitúa por encima o por debajo de un umbral preprogramado).[8] Algunos aparatos tienen algoritmos para detectar y registrar automáticamente la fibrilación auricular, con independencia de cuál sea la frecuencia cardíaca. Una vez registrado el episodio, el paciente transmite el registro por teléfono a una recepción central. Algunos monitores de episodios requieren electrodos similares a los de los monitores Holter, mientras que otros se llevan en la muñeca o se encuentran en pequeños aparatos del tamaño de una pequeña tarjeta de crédito que se colocan en el pecho durante los síntomas. Este último modelo solo es útil en los pacientes cuyos síntomas duran varios minutos y que no tienen síncope.

Telemetría cardíaca ambulatoria móvil

Las unidades de telemetría cardíaca ambulatoria móvil son similares a los registradores de episodios externos, excepto por el hecho de que en ellas los datos son transmitidos de forma inalámbrica en tiempo real a un centro de control. Estos dispositivos son útiles para pacientes en los que los síntomas intermitentes son graves o en los que el diagnóstico diferencial incluye arritmias potencialmente peligrosas que deben diagnosticarse de forma expeditiva, Por ejemplo, un sensor de ECG portátil puede acelerar el diagnóstico de fibrilación auricular en pacientes con alto riesgo de padecerla.[A2] El centro de control también permite enviar servicios de urgencia cuando es necesario.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

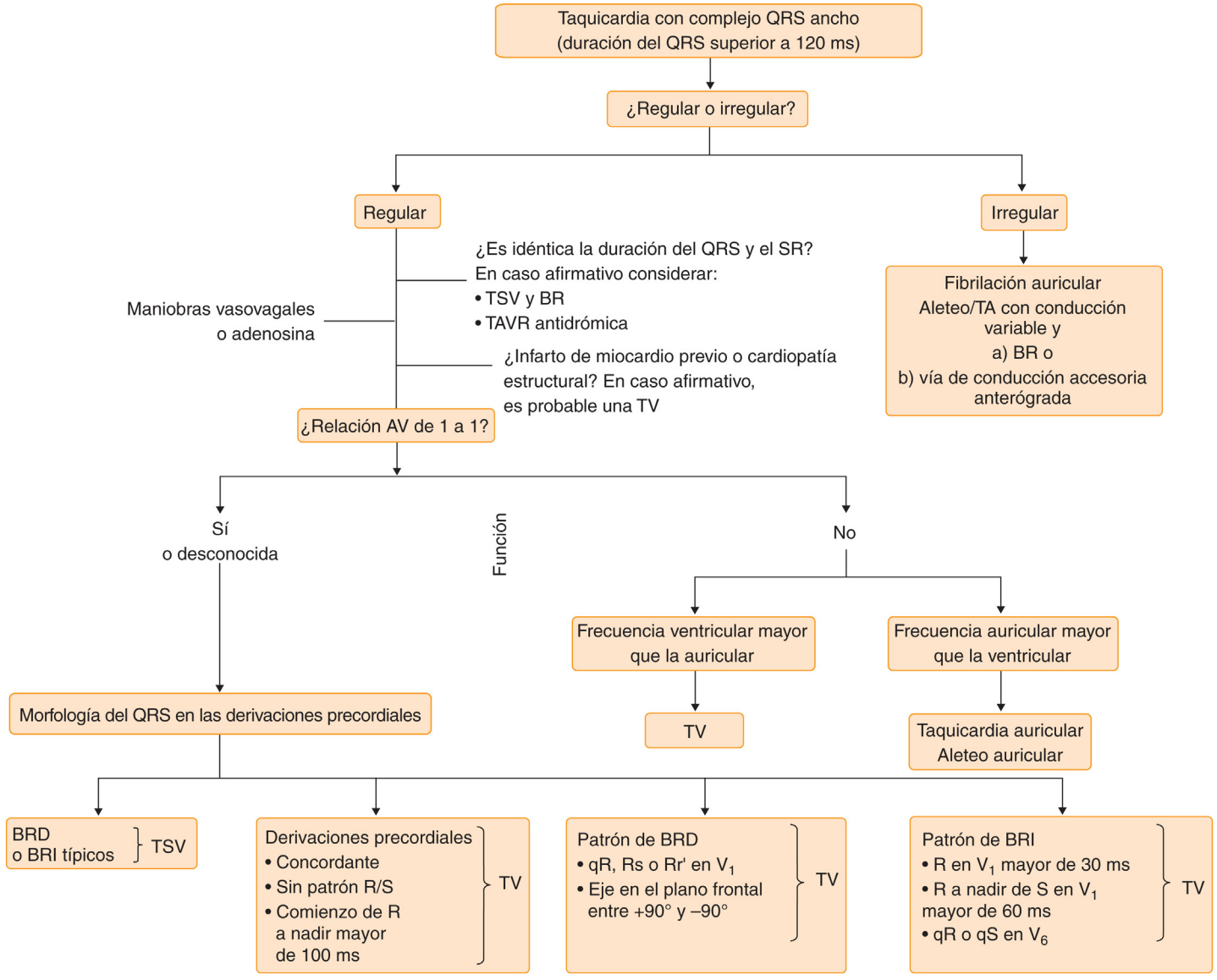

FIGURA 49-3. Algoritmo ECG para el diagnóstico de las taquicardias con complejo ancho. AV, auriculoventricular; BR, bloqueo de rama; BRD, bloqueo de rama derecha; BRI, bloqueo de rama izquierda; FV, fibrilación ventricular; RS, ritmo sinusal; TA, taquicardia auricular; TAR, taquicardia auriculoventricular con reciprocidad; TSV, taquicardia supraventricular; TV, taquicardia ventricular. (Tomado de Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary. *Circulation.* 2003;108:1871-1909.)

Monitores de bucle implantables

Los monitores de bucle implantables son pequeños aparatos con electrodos integrados que se colocan en una pequeña bolsa subcutánea mediante una intervención sencilla, habitualmente en el laboratorio de electrofisiología. En lo que se refiere al registro del ECG, su función es similar a la de los monitores de episodios. Los pacientes pueden activar el aparato con un pequeño transmisor, o el aparato se dispara automáticamente ante frecuencias cardíacas preprogramadas. De la misma forma que se interroga a los marcapasos, una computadora interroga a estos monitores para programar sus parámetros y obtener los ECG que se hayan registrado. Nuevos dispositivos pueden comunicarse de manera inalámbrica con una estación base conectada telefónicamente en el domicilio, para subir los datos después de un episodio. En pacientes con síncope recurrente y difícil de diagnosticar, un monitor de bucle implantable es mejor que la combinación de mesa basculante, monitor de bucle externo y pruebas electrofisiológicas para establecer un diagnóstico de arritmia. En pacientes de 70 a 79 años o con antecedentes de accidente cerebrovascular isquémico, los monitores de bucle implantables tienen una probabilidad significativamente mayor que la monitorización externa prolongada de detectar una fibrilación paroxística auricular,[A3-A5] si bien los beneficios clínicos de un mejor diagnóstico parecen insignificantes.

Monitores del ritmo basados en el usuario

Con el auge de los teléfonos inteligentes y de los dispositivos llevables, los pacientes pueden adquirir aparatos a escala del consumidor que les permitan monitorizar su frecuencia y su ritmo cardíacos. Estos dispositivos utilizan uno de dos enfoques generales:[9,10] el empleo de un sensor luminoso en la parte posterior de un reloj inteligente para medir la frecuencia del *pulso* y el ritmo mediante fotopletismografía o de dispositivos de ECG de una derivación que están conectados con un teléfono inteligente o integrados en un reloj inteligente. Ambos dispositivos hacen uso de algoritmos internos para proporcionar al usuario interpretaciones sencillas automatizadas del ritmo (p. ej., estado normal, posible fibrilación auricular o indeterminado) y de la frecuencia cardíacos. Los dispositivos de ECG también registran un ECG de una derivación, lo cual puede servir al médico para identificar posibles arritmias. En la actualidad, estos dispositivos están diseñados y han sido aprobados para detectar la fibrilación auricular, aunque no otros ritmos anómalos. En términos generales, no deben entenderse como sustitutos de tipos más establecidos de monitorización ambulatoria para el diagnóstico de pacientes con sospecha de arritmias, con la posible excepción del cribado de fibrilación auricular.

Prueba de la mesa basculante

La prueba de la mesa basculante se usa para confirmar el diagnóstico de síndrome neurocardiógeno.[11] Consiste en una monitorización continua de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial con el paciente con la cabeza levantada. Tras una medición basal en posición supina, se inclina al paciente subiendo la cabeza de 60 a 80° durante 60 min. En algunos laboratorios se utiliza isoproterenol o nitroglicerina como provocación adicional. El resultado positivo es una caída brusca e importante de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, con síntomas asociados reproducibles (síncope). Como la proporción de falsos positivos es apreciable, lo mejor es utilizar esta prueba como método de confirmación en los pacientes con antecedentes indicativos de síncope neurocardiógeno o en los pacientes con síncope en los que se han excluido una cardiopatía estructural y las demás causas de síncope.

Estudios electrofisiológicos

Los estudios electrofisiológicos consisten en la colocación de varios catéteres intravenosos en el corazón para efectuar mediciones temporales de electrocardiogramas intracardíacos y colocar un marcapasos. Los estudios electrofisiológicos ayudan a identificar el mecanismo preciso de las taquiarritmias y son un paso previo necesario en la ablación curativa

(cap. 54). Durante los estudios electrofisiológicos es fácil inducir la mayoría de las arritmias, sobre todo las de mecanismo reentrante, así como valorar la existencia y las características de las vías AV accesorias (es decir, las responsables del síndrome de Wolff-Parkinson-White y otras taquiarritmias reentrantes). En los pacientes con un infarto de miocardio previo, los estudios electrofisiológicos permiten determinar la existencia de un sustrato para las arritmias ventriculares (cap. 53), que pueden tratarse con ablación o con desfibriladores automáticos implantables (cap. 54). Además, son útiles para determinar la integridad del sistema de conducción y el mecanismo preciso de las bradiarritmias que pueden provocar un síncope. Por tanto, los estudios electrofisiológicos pueden estar indicados en los pacientes con taquiarritmias presuntas o confirmadas, como paso previo a la ablación curativa, en caso de taquicardia supraventricular o ventricular idiopática documentada o sospechada, en los pacientes con un infarto de miocardio previo (pero con fracción de eyección ventricular izquierda > 30-35%) y síncope, presíncope o palpitaciones para excluir una taquicardia ventricular, y en los pacientes con síntomas graves o prolongados en los que la anamnesis o la monitorización ambulatoria no proporcionan un diagnóstico, si el ECG es anómalo. No obstante, con la introducción de los registradores de bucle implantables capaces de efectuar un control electrocardiográfico prolongado, y con el conocido beneficio de los desfibriladores automáticos implantables en muchos pacientes con función ventricular izquierda deprimida, el papel de los estudios electrofisiológicos cardíacos diagnósticos invasivos se ha reducido sustancialmente en pacientes con síncope idiopático y función reducida en el ventrículo izquierdo.

Otras pruebas

Ecocardiografía

La ecocardiografía (cap. 43) puede ser útil para confirmar que un paciente no tiene una cardiopatía estructural, lo que puede ser un factor pronóstico importante en la taquicardia ventricular y en el síncope. Debe hacerse una ecocardiografía a todos los pacientes con síncopes o casi síncopes que no son claramente neurocardiógenos, para confirmar que no hay una causa valvular o miocárdica.

Pruebas de esfuerzo

Las pruebas de esfuerzo (caps. 39 y 56) pueden ayudar a evaluar las arritmias (sobre todo en los pacientes cuyos síntomas están relacionados con el ejercicio), son útiles para el diagnóstico de la incompetencia cronótropa en los pacientes con bradiarritmia y pueden diferenciar el bloqueo AV debido a un tono vegetativo (mejora con el ejercicio) del causado por una alteración intrínseca de la conducción (suele empeorar cuando aumenta la frecuencia cardíaca).

Pruebas neurológicas

No es útil practicar un electroencefalograma de manera sistemática (cap. 366) porque uno solo puede ser normal hasta en pacientes epilépticos. Es raro que las enfermedades encefálicas estructurales causen pérdida episódica de la conciencia; los estudios de visualización encefálica solo están indicados en pacientes que presenten hallazgos neurológicos focales. Los estudios carotídeos con Doppler (cap. 376) pueden demostrar una estenosis, pero en caso de pérdida de la conciencia hay que estudiar los dos lados. El Doppler transcraneal o la angiografía con resonancia magnética de la arteria basilar solo están indicados en pacientes con síntomas indicativos de isquemia del tronco del encéfalo.

TABLA 49-4 CANADIAN SYNCOPE RISK SCORE

	PUNTOS
Anamnesis y exploración física	
Características vasovagales*	−1
Antecedentes de cardiopatías†	1
Presión arterial sistólica < 90 mmHg o > 180 mmHg‡	2
Pruebas complementarias	
Concentración elevada de troponina	2
Eje QRS < −30° o > 100°	1
Duración QRS > 130 ms	1
Intervalo QT corregido > 480 ms	2
Diagnóstico clínico en el servicio de urgencias	
Síncope vasovagal	−2
Síncope cardíaco	2
Puntuación total (−3 a 11)	

*Activado por bipedestación prolongada, miedo, emoción, dolor o por estar en un lugar cálido y lleno de gente.

†Coronariopatía o valvulopatía, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, antecedentes de arritmias ventriculares o auriculares o dispositivo de ritmo cardíaco.

‡En cualquier momento desde la presentación hasta el alta en el servicio de urgencias.

Thiruganasambandamoorthy V, Kwong K, Wells GA, et al. Development of the Canadian Syncope Risk Score to predict serious adverse events after emergency department assessment of syncope. *CMAJ*. 2016;188:E289-E298.

TABLA 49-5 RESULTADOS DE GRAVEDAD A 30 DÍAS BASADOS EN LA CANADIAN SYNCOPE RISK SCORE

RIESGO	N.° DE PUNTOS	RESULTADOS DE GRAVEDAD*	MUERTES
Muy bajo	−3 a −2	0,2%	0
Bajo	−1 a 0	0,7%	0
Medio	1 a 3	8%	0,1%
Alto	4 a 5	19%	3%
Muy alto	6 a 11	51%	9%

*Arritmia grave (p. ej., marcapasos/desfibrilador, cardioversión para tratar una arritmia) o problemas no arrítmicos graves, como infarto de miocardio, nueva cardiopatía estructural grave, disección aórtica, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar grave, hemorragia importante, hemorragia subaracnoidea, o cualquier otra afección grave que provoque síncope o muerte.

Tomado de Thiruganasambandamoorthy V, Kwong K, Wells GA, et al. Development of the Canadian Syncope Risk Score to predict serious adverse events after emergency department assessment of syncope. *CMAJ*. 2016;188:E289-E298.

TRATAMIENTO

El tratamiento del síncope depende de la causa subyacente (caps. 52 y 53),[12,13] así como del riesgo de recurrencia. Como enfoque de la estratificación del riesgo cabe citar la Canadian Syncope Risk Score (tablas 49-4 y 49-5).[14] Se recomienda el ingreso inmediato (p. ej., para observación en una unidad de dolor torácico, en una unidad de síncope o en sus equivalentes) cuando el paciente presenta un valor en la Canadian Syncope Risk Score mayor que 3 o tiene características de alto riesgo (tabla 49-6), cuando no está clara la causa del síncope (especialmente en ancianos, en pacientes frágiles o preocupantes por cualquier otro motivo), cuando el síncope deriva en lesión significativa, cuando se sospecha una causa cardíaca o cerebrovascular o si el paciente cumple los criterios establecidos por las asociaciones profesionales (tabla 49-7). Los pacientes de máximo riesgo son los que presentan una presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg, antecedentes de infarto de miocardio o de insuficiencia cardíaca, o dificultad respiratoria, con ECG inicial anómalo o hematocrito inferior al 30%.

Hasta que se determine y se trate la causa del síncope, se indicará a los pacientes que deben evitar las situaciones en las que puedan lesionarse si tienen otro síncope, especialmente si los episodios se producen sin pródromos y son frecuentes. Hay que tener muy en cuenta las limitaciones para la conducción (que en determinados sitios puede estar prohibida por la ley) para desempeñar trabajos peligrosos (p. ej., pilotos, operarios de maquinaria pesada, conductores de autobús) hasta que reciban el tratamiento definitivo.

Síncope cardíaco

En pacientes con síncope de causa cardíaca, los tratamientos consisten en la sustitución valvular en caso de estenosis aórtica (cap. 60); medicamentos para la hipertrofia cardíaca (cap. 47); un marcapasos para bradiarritmias (caps. 52 y 54) y para la hipersensibilidad del cuerpo carotídeo; cardioversión, desfibriladores automáticos implantables, ablación o medicamentos para las taquiarritmias (tabla 49-8; caps. 50 a 53); y reposición de líquidos en caso de hipotensión ortostática. Incluso cuando se implanta un marcapasos en un paciente con síncope atribuido a bradicardia, la incidencia a 5 años de síncope recurrente es próxima al 20%.[15]

Síncope neurocardiógeno

En pacientes con síndrome neurocardiógeno, los tratamientos más eficaces son los conductuales, con evitación de desencadenantes, uso de medias compresivas y mantenimiento de una hidratación y una ingesta de sal adecuadas. Permanecer tumbado con los pies elevados y los ejercicios de manos isométricos pueden abortar un episodio agudo. De manera específica, se debe indicar a los pacientes que tensen los brazos y las piernas y que cierren los puños cuando se presenten síntomas prodrómicos, para aumentar la resistencia periférica y la presión arterial sistémica.

Si el síndrome neurocardiógeno recidiva a pesar de las pertinentes indicaciones y de los cambios en el estilo de vida, la fludrocortisona (0,1 mg/día como dosis inicial, aumentando a 0,2 mg/día, si se tolera, o disminuyendo a 0,05 mg/día, si no) puede expandir el volumen intravascular y reducir los episodios sincopales,[A6] aunque no ha demostrado de forma concluyente que prevenga el síncope. La midodrina (habitualmente 5-10 mg tres veces al día), un agonista de los receptores α_1 y vasoconstrictor, ha mostrado un beneficio,[A7] a diferencia de otros α-agonistas. La fluoxetina (10-40 mg al día) puede ser útil en pacientes con síndrome neurocardiógeno recurrente generado por ansiedad.[A8] Los β-bloqueantes (p. ej., pindolol, de 5 mg dos veces al día) puede aportar un beneficio limitado. La ingesta con alto contenido de sodio en la dieta es útil para reducir el cambio en la frecuencia cardíaca en el síndrome de taquicardia postural.[A9]

Los marcapasos reducen el síndrome neurocardiógeno recurrente en determinados pacientes, con un componente cardioinhibidor o con síncope mediado neuralmente asistólico grave. Por ejemplo, en pacientes de más de 40 años con frecuentes episodios sincopales (al menos 3 en 2 años) y: a) bradicardia demostrada (asistolia o bloqueo AV) durante un episodio (≥ 3 s durante un episodio sincopal o ≥ 6 s durante uno presincopal), o b) una prueba de inclinación positiva, la electroestimulación de doble cavidad reduce el síncope subsiguiente de manera significativa.[A10,A11]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 49-6 CARACTERÍSTICAS DEL SÍNCOPE DE ALTO RIESGO, QUE GENERALMENTE REQUIERE SEGUIMIENTO, HOSPITALIZACIÓN Y/O CONSULTA CON UN ESPECIALISTA

ANAMNESIS
Durante el ejercicio
En posición supina
Molestia torácica de nuevo desarrollo
Palpitaciones antes del síncope
Antecedentes familiares de muerte súbita
Insuficiencia cardíaca o fracción de eyección ventricular izquierda < 35%
Estenosis aórtica y obstrucción del infundíbulo ventricular izquierdo
Miocardiopatía (dilatada o hipertrófica)
Miocardiopatía ventricular derecha arritmógena
Arritmia ventricular previamente documentada
Enfermedad arterial coronaria
Cardiopatía congénita
Hipertensión pulmonar
Implantación previa de un DAI
EXPLORACIÓN FÍSICA
Presión arterial sistólica más baja < 90 mmHg
Bradicardia sinusal (< 40 lpm)
Sospecha de cardiopatía valvular
EVALUACIÓN DE LABORATORIO
Anemia (hemoglobina < 9 g/dl)
Hipoxia
ELECTROCARDIOGRAMA
Cambios isquémicos nuevos (o antes desconocidos), bloqueo de rama izquierda o ritmo no sinusal
Bloqueo bifascicular
QTc prolongado (> 450 ms)
Patrón de Brugada

Adaptado de Costantino G, Sun BC, Barbic F, et al. Syncope clinical management in the emergency department: a consensus from the first international workshop on syncope risk stratification in the emergency department. *Eur Heart J.* 2016;37:1493-1498.

TABLA 49-7 INDICACIONES PARA LA OBSERVACIÓN INICIAL Y LA EVALUACIÓN RÁPIDA DEL SÍNCOPE

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY*	CANADIAN CARDIOVASCULAR SOCIETY†
Cardiopatía coronaria o estructural conocida, insuficiencia cardíaca o arritmia previa	Insuficiencia cardíaca o antecedentes de enfermedad cardíaca isquémica, arrítmica, obstructiva o valvular
ECG que muestra taquicardia ventricular no sostenida, bloqueo bifascicular, bradicardia sinusal < 50 latidos/min, bloqueo sinoauricular, preexcitación o evidencia de enfermedad hereditaria	ECG anómalo: arritmia, enfermedad de la conducción, nueva isquemia o evidencia de infarto de miocardio previo
Síncope durante el esfuerzo o en decúbito supino, palpitaciones previas a síncope, antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca	Presión arterial sistólica < 90 mmHg
Enfermedades concomitantes importantes (p. ej., anemia grave, trastornos electrolíticos)	Enfermedades concomitantes: edad > 60 años, disnea, hematocrito < 30%, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca antes de los 50 años, síncope en decúbito supino, síncope durante el ejercicio, síncope sin síntomas prodrómicos

*Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): the Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2009;30:2631-2671.

†Sanatani S, Chau V, Fournier A, et al. Canadian Cardiovascular Society and Canadian Pediatric Cardiology Association Position Statement on the Approach to Syncope in the Pediatric Patient. *Can J Cardiol.* 2017;33:189-198.

ECG, electrocardiograma.

TABLA 49-8 CAUSAS ARRÍTMICAS DE PALPITACIONES Y SÍNCOPE

ETIOLOGÍA	ARRITMIA ESPECÍFICA	*SÍNTOMAS* PALPITACIONES	MAREO	SÍNCOPE	TRATAMIENTO	OBSERVACIONES
BRADIARRITMIAS						
Disfunción del nódulo sinusal	Bradicardia sinusal	No	Ocasional	Rara	Marcapasos (si hay síntomas)	Puede verse asociada a síncope neurocardiógeno
	Paro sinusal	Ocasional	Sí	Ocasional	Marcapasos	Pausa > 3 s
	Síndrome del seno enfermo	Ocasional	Sí	Ocasional	Marcapasos	
Enfermedad del nódulo AV	Bloqueo AV de primer grado	No	No	No	Ninguno	
	Bloqueo AV de segundo grado de tipo I	Ocasional	No	No	Ninguno	Puede verse asociada a síncope neurocardiógeno
	Bloqueo AV de segundo grado de tipo II	Ocasional	Rara	No	Marcapasos si es grave	Puede evolucionar a bloqueo cardíaco completo
	Bloqueo AV de tercer grado	Sí	Sí	Sí	Marcapasos	
Síndrome de taquicardia-bradicardia		Sí	Sí	Ocasional	Tratar la taquicardia si es posible Marcapasos	También puede ser una manifestación del síndrome del seno enfermo

TABLA 49-8 CAUSAS ARRÍTMICAS DE PALPITACIONES Y SÍNCOPE *(cont.)*

ETIOLOGÍA	ARRITMIA ESPECÍFICA	SÍNTOMAS			TRATAMIENTO	OBSERVACIONES
		PALPITACIONES	MAREO	SÍNCOPE		
TAQUIARRITMIAS						
TSV	Taquicardia auricular	Sí	Ocasional	Rara	Ablación β-bloqueantes (p. ej., metoprolol, atenolol)* Antagonistas del calcio (p. ej., diltiacem)*	
	Aleteo auricular	Sí	Ocasional	Rara	Ablación Antiarrítmicos (p. ej., amiodarona)* Cardioversión (episodio agudo)	Suele ser difícil controlar la frecuencia
	Fibrilación auricular	Sí	Ocasional	Rara	Control de la frecuencia ventricular Warfarina Antiarrítmicos (p. ej., amiodarona)* Cardioversión (episodio agudo) Ablación	
	Taquicardia por reentrada en el nódulo AV	Sí	Sí	Rara	Ablación β-bloqueantes (p. ej., metoprolol, atenolol)* Antagonistas del calcio (p. ej., diltiacem)*	
	Taquicardia por reentrada AV (WPW)	Sí	Sí	Rara	Ablación Antiarrítmicos*	
TV	Idiopática (tracto de salida del VD, fascicular)	Sí	Sí	Ocasional	Ablación	Ausencia de cardiopatía estructural Bajo riesgo de muerte súbita
	TV secundaria a coronariopatía, miocardiopatía	Sí	Sí	Sí	DAI Amiodarona (400 mg/día)* Ablación	Aumento de la incidencia de muerte súbita
	Reentrada en el haz	Sí	Sí	Sí	Ablación	Habitualmente en el contexto de disfunción del VI y retraso de la conducción intraventricular basal
	Síndromes genéticos (p. ej., síndrome del QT largo, síndrome de Brugada, displasia arritmógena ventricular derecha)	Ocasional	Sí	Sí	DAI	No siempre hay antecedentes familiares claros Aumento de la incidencia de muerte súbita
Ectopia	EA	Ocasional	No	No	Ninguno β-bloqueantes (p. ej., atenolol, metoprolol) si hay síntomas*	
	EV	Ocasional	No	No	Ninguno β-bloqueantes (p. ej., atenolol, metoprolol) si hay síntomas*	Benigna en ausencia de cardiopatía estructural
SÍNCOPE NEUROCARDIÓGENO		No	Sí	Sí	Conductual (hidratación, evitar los desencadenantes, abortar los episodios) Midodrina (10 mg tres veces al día)	

*Véanse las dosis en la tabla 52-2.
AV, auriculoventricular; DAI, desfibrilador automático implantable; EA, extrasístoles auriculares; EV, extrasístoles ventriculares; TSV, taquicardia supraventricular; TV, taquicardia ventricular; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo; WPW, síndrome de Wolff-Parkinson-White.

En la neuralgia glosofaríngea relacionada con síncope (cap. 367), el dolor puede evitarse habitualmente con carbamacepina (400-1.000 mg al día totales, en dosis divididas en dos o tres veces al día por vía oral). En casos resistentes, pueden añadirse 300 mg al día en dosis divididas de una a cuatro veces al día de fenitoína.

Síncope neurológico

Los pacientes expuestos a riesgo de infarto de la arteria basilar deben tratarse con ácido acetilsalicílico y en ellos pueden considerarse otras opciones (p. ej., cirugía, colocación de endoprótesis), apropiadas para sus síntomas y su anatomía (cap. 376). En la estenosis subclavia, la reparación de la estenosis es el tratamiento de elección. Para otros pacientes con enfermedad cerebrovascular, el potencial valor del tratamiento antitrombótico y las técnicas de revascularización cerebral ha de considerarse de acuerdo con los criterios estándar (cap. 376). Las convulsiones requieren medicamentos antiepilépticos (cap. 372). La migraña de la arteria basilar requiere un cuidadoso tratamiento médico (cap. 367).

PRONÓSTICO

Un episodio de síncope aumenta sustancialmente el riesgo del siguiente. Aunque no parece que los antecedentes del síncope en sí aumenten el riesgo de sufrir un accidente de tráfico,[16] la mortalidad en pacientes con causas cardíacas o cerebrovasculares es mayor que en pacientes con causas no cardíacas definibles o sin causas definibles. En personas por lo demás sanas a las que se les da el alta con diagnóstico primario de síncope, el posterior riesgo de mortalidad por cualquier causa aumenta en un 6%, el de accidente cerebrovascular en un 35% y el de hospitalización por causas cardiovasculares en un 75%. En los pacientes que acuden a urgencias, la tasa de mortalidad global a 1 año, que es del 7,5% aproximadamente. En pacientes con arritmias hereditarias, como el síndrome del QT largo (cap. 53), el síncope empeora el pronóstico. En comparación con otros pacientes con taquicardia supraventricular, el síncope no aumenta la mortalidad por sí mismo, aunque eleva la probabilidad de necesitar tratamiento médico o ablación (cap. 54).

En pacientes con arritmias, un aspecto fundamental es si se les puede permitir conducir vehículos de motor. Las recomendaciones de consenso varían según el tipo de arritmia y su tratamiento (tabla 49-9).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Latchamsetty R, Bogun F. Premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5:537-50.
2. Badertscher P, du Fay de Lavallaz J, Hammerer-Lercher A, et al. Prevalence of pulmonary embolism in patients with syncope. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:744-54.
3. Albassam OT, Redelmeier RJ, Shadowitz S, et al. Did this patient have cardiac syncope? The rational clinical examination systematic review. *JAMA*. 2019;321:2448-57.
4. Tajdini M, Tavolinejad H, Aminorroaya A, et al. Clinical associations of injuries caused by vasovagal syncope: a cohort study from a tertiary syncope unit. *J Am Heart Assoc*. 2023;12:e027272.
5. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39:1883-948.
6. Bryarly M, Phillips LT, Fu Q, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1207-28.
7. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Screening for atrial fibrillation: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2022;327:360-7.
8. Sana F, Isselbacher EM, Singh JP, et al. Wearable devices for ambulatory cardiac monitoring: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1582-92.
9. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, et al. Large-scale assessment of a smartwatch to identify atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;381:1909-17.
10. Avram R, Ramsis M, Cristal AD, et al. Validation of an algorithm for continuous monitoring of atrial fibrillation using a consumer smartwatch. *Heart Rhythm*. 2021;18:1482-90.
11. Sutton R, Fedorowski A, Olshansky B, et al. Tilt testing remains a valuable asset. *Eur Heart J*. 2021;42:1654-60.
12. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, et al. 2018 ESC guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39:1883-948.
13. Goldberger ZD, Petek BJ, Brignole M, et al. ACC/AHA/HRS versus ESC guidelines for the diagnosis and management of syncope: JACC guideline comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2410-23.
14. Thiruganasambandamoorthy V, Sivilotti MLA, Le Sage N, et al. Multicenter emergency department validation of the Canadian Syncope Risk Score. *JAMA Intern Med*. 2020;180:737-44.
15. Davidsen JM, Skals R, Dalgaard F, et al. Recurrent syncope in patients with a pacemaker and bradyarrhythmia. *Scand Cardiovasc J*. 2023;57:1-7.
16. Staples JA, Erdelyi S, Merchant K, et al. Syncope and the risk of subsequent motor vehicle crash: a population-based retrospective cohort study. *JAMA Intern Med*. 2022;182:934-42.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 49-9 CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS POR PACIENTES CON ARRITMIAS

TRASTORNO CARDIOVASCULAR	RESTRICCIÓN DE LA CONDUCCIÓN
TSV: fibrilación auricular, aleteo auricular, TSV de complejo estrecho, TSV de complejo ancho	No conducir si hay síntomas El paciente puede conducir si se mantiene asintomático durante 1 mes (3-6 meses con TSV de complejo ancho)
TV, FV	No conducir durante 6 meses
Bradiarritmias	Sin restricciones en pacientes asintomáticos; no conducir en caso de síncope
Tras ablación con catéter satisfactoria	Se puede conducir tras recuperarse de la intervención
Tras implantación de marcapasos	No conducir durante 1 semana (4 semanas para conductores comerciales)
Tras implantación de DAI	No conducir durante 6 meses (conducción prohibida para conductores comerciales)

DAI, desfibrilador automático implantable; FV, fibrilación ventricular; TSV, taquicardia supraventricular; TV, taquicardia ventricular.
Adaptado de Banning AS, Ng GA. Driving and arrhythmia: a review of scientific basis for international guidelines. *Eur Heart J*. 2013;34:236-244.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ en https://ebooks.health.elsevier.com.

Bibliografía de grado A

A1. Kahwati LC, Asher GN, Kadro ZO, et al. Screening for atrial fibrillation: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2022;327:368-83.
A2. Steinhubl SR, Waalen J, Edwards AM, et al. Effect of a home-based wearable continuous ECG monitoring patch on detection of undiagnosed atrial fibrillation: the mSToPS randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320:146-55.
A3. Bernstein RA, Kamel H, Granger CB, et al. Effect of long-term continuous cardiac monitoring vs usual care on detection of atrial fibrillation in patients with stroke attributed to large- or small-vessel disease: the STROKE-AF randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:2169-77.
A4. Buck BH, Hill MD, Quinn FR, et al. Effect of implantable vs prolonged external electrocardiographic monitoring on atrial fibrillation detection in patients with ischemic stroke: the PER DIEM randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:2160-8.
A5. Svendsen JH, Diederichsen SZ, Højberg S, et al. Implantable loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke (The LOOP Study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;398:1507-16.
A6. Sheldon R, Raj SR, Rose MS, et al. Fludrocortisone for the prevention of vasovagal syncope: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1-9.
A7. Lei LY, Raj SR, Sheldon RS. Midodrine for the prevention of vasovagal syncope: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2022;24:1171-8.
A8. Flevari P, Leftheriotis D, Repasos E, et al. Fluoxetine vs. placebo for the treatment of recurrent vasovagal syncope with anxiety sensitivity. *Europace*. 2017;19:127-31.
A9. Garland EM, Gamboa A, Nwazue VC, et al. Effect of high dietary sodium intake in patients with postural tachycardia syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:2174-84.
A10. Baron-Esquivias G, Morillo CA, Moya-Mitjans A, et al. Dual-chamber pacing with closed loop stimulation in recurrent reflex vasovagal syncope: the SPAIN Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1720-8.
A11. Bignole M, Russo V, Arabia F, et al. Cardiac pacing in severe recurrent reflect syncope and tilt-induced asystole. *Eur Heart J*. 2021;42:508-16.

50 PARADA CARDÍACA Y ARRITMIAS POTENCIALMENTE MORTALES

ROBERT J. MYERBURG Y RACHEL LAMPERT

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

La parada cardíaca súbita se caracteriza por una brusca pérdida de conocimiento debida a ausencia de flujo sanguíneo cerebral por pérdida de bombeo cardíaco. Si no se trata a tiempo, provocará lesiones en el sistema nervioso central en cuestión de minutos y un aumento progresivo del riesgo de muerte. La parada cardíaca súbita se percibe a menudo de modo anticipado en forma de cambio en el estado cardiovascular, como denota la aparición o el empeoramiento de síntomas relacionados con arritmias transitorias, como palpitaciones, mareo, síncope o estado cercano al síncope (cap. 49). Otros signos son dolor torácico, de comienzo reciente o empeorado, disnea o debilidad. En pacientes individuales, sin embargo, estos síntomas de alerta tienen una sensibilidad y un poder predictivo limitados para la parada cardíaca súbita, porque también predicen los síndromes coronarios agudos (cap. 57) y el infarto agudo de miocardio (IM) (cap. 58) en ausencia de arritmia expresa. Además, la parada cardíaca súbita es a menudo la primera manifestación de una enfermedad cardíaca.

EPIDEMIOLOGÍA

La carga poblacional de la parada cardíaca súbita que conduce a la muerte súbita cardíaca se describe mediante la regla del 50 –específicamente, la muerte súbita cardíaca representa alrededor del 50% de todas las muertes cardiovasculares, de las que aproximadamente el 50% son primeros eventos cardíacos en individuos aparentemente sanos con una enfermedad no reconocida, y que provocan el 50% de la pérdida de años de productividad debida a enfermedades cardiovasculares.[1] La incidencia en la población general de más de 35 años es de 1-2 casos por cada 1.000 personas/año. En adolescentes y adultos jóvenes es de 1 por cada 100.000 personas/año. La mayoría de las paradas cardíacas súbitas ocurren fuera del hospital (> 375.000 al año en EE. UU., con una tasa media de supervivencia del 10%), y otras 200.000 aproximadamente ocurren en el hospital, con una tasa de supervivencia de alrededor del 25%.

La enfermedad arterial coronaria es la causa más común de parada cardíaca súbita, bien en episodios agudos o bien por una enfermedad crónica. Los pacientes con miocardiopatías isquémicas y no isquémicas avanzadas (cap. 47) y con insuficiencia cardíaca (caps. 45 y 46) presentan mayor riesgo, aunque la incidencia de la insuficiencia cardíaca parece estar disminuyendo, debido a la mejora de los tratamientos a largo plazo. Los pacientes con síndromes arrítmicos adquiridos y hereditarios, ya sean frecuentes o raros (caps. 52 y 53), también corren un mayor riesgo de sufrir una parada cardíaca súbita. Además, tanto los atletas de competición como las personas que participan en actividades atléticas recreativas de alta intensidad tienen un aumento bajo, pero finito, del riesgo de sufrir una parada cardíaca súbita. El riesgo es más elevado en hombres y en deportes específicos, como baloncesto y fútbol americano en EE. UU., y ciclismo, *running* y fútbol en Europa. En los adolescentes y adultos jóvenes de EE. UU., la miocardiopatía hipertrófica (cap. 47) es la causa estructural más comúnmente identificada en los atletas de competición.[2] En individuos menores de 35 años, el 40% de los pacientes no presentan anomalías cardíacas estructurales en la autopsia («muerte súbita inexplicada»), entre los cuales alrededor del 25% presentan una variante clínicamente relevante en las pruebas genéticas *post mortem*.[3] Más allá de los 30 o 35 años, la enfermedad arterial coronaria es más frecuente (cap. 58). Los descendientes de familias en las que una parada cardíaca súbita ha sido la manifestación inicial de la cardiopatía también corren un mayor riesgo de que la parada sea la primera manifestación de una cardiopatía, lo cual destaca la importancia de una cuidada recopilación de antecedentes familiares en la evaluación del riesgo.[4]

BIOPATOLOGÍA

En el pasado, la fibrilación ventricular (FV) y la taquicardia ventricular (TV) sin pulso eran los mecanismos eléctricos de parada cardíaca súbita más frecuentes identificados inicialmente (cap. 53), asociadas en gran medida a IM agudo. Sin embargo, la asistolia y la actividad eléctrica sin pulso son en la actualidad el primer dato registrado en la mayoría de los casos hospitalarios y extrahospitalarios. La asistolia puede ser primaria u obedecer a deterioro o terminación activa de FV mediante cardioversión eléctrica. La actividad eléctrica sin pulso se define como primaria cuando es el ritmo inicial observado en pacientes con trastornos cardíacos predisponentes, y como secundaria cuando se produce en el marco de factores predisponentes no cardíacos, como hipoxemia, trastornos metabólicos, embolia pulmonar masiva o hemorragia.

Las extrasístoles ventriculares (EV) y series cortas de TV no sostenida pueden ser indicio de riesgo a largo plazo de parada cardíaca súbita, sobre todo asociados a cardiopatía estructural avanzada, aunque no existe evidencia de que la supresión de las EV crónicas sea protectora. Por el contrario, las taquicardias con QRS ancho sostenidas son más preocupantes y deben considerarse de origen ventricular, debido al riesgo inmediato y potencialmente elevado que entrañan, hasta que se determine otra cosa (cap. 49).

Es importante tener en cuenta que no todas las muertes súbitas extrahospitalarias son de origen cardíaco. Otras causas son la embolia pulmonar (cap. 68), la rotura de un aneurisma aórtico (cap. 63), la disección aórtica (cap. 63) y los acontecimientos neurológicos agudos, como la hemorragia intracerebral o subaracnoidea (cap. 377).[5,6]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La ausencia de pulso, junto con la ausencia de esfuerzos respiratorios o solo respiraciones jadeantes o agónicas y la ausencia de capacidad de respuesta, es diagnóstica de parada cardíaca. Aunque la ausencia de pulso carotídeo o femoral es un criterio diagnóstico fundamental para el profesional de atención sanitaria, la palpación del pulso no se recomienda en la actualidad cuando la persona que presta asistencia carece de formación médica. La

ausencia de esfuerzos respiratorios o el estridor grave con persistencia de pulso indican parada respiratoria primaria, potencialmente inductora de parada cardíaca en poco tiempo.

En el ámbito extrahospitalario, el ritmo puede diagnosticarse mediante un desfibrilador externo automático cuando esté disponible. En el ámbito hospitalario, debe iniciarse inmediatamente la monitorización electrocardiográfica. La arritmia subyacente puede ser FV, TV, taquicardia supraventricular, bradicardia, asistolia o actividad eléctrica sin pulso, y esta última implica una actividad eléctrica durante la cual no se genera pulso (fig. 50-1). La FV se reconoce por la actividad eléctrica desorganizada sin QRS reconocible. Si el electrocardiograma (ECG) revela una actividad eléctrica sin pulso, las causas potencialmente tratables incluyen la hipovolemia (cap. 102), la hipoxia (cap. 90), el taponamiento cardíaco (cap. 62), el neumotórax a tensión (cap. 86), la sobredosis de fármacos (cap. 96), la hipotermia (cap. 95) y la hiperpotasemia (cap. 103). En el caso de una taquicardia de complejo amplio, diferenciar la TV de una taquicardia supraventricular puede resultar más difícil (v. fig. 49-3 y tabla 53-2).

Para al menos el 50% de los supervivientes de una parada cardíaca, esta representa la primera manifestación de una enfermedad cardíaca, y diagnosticar la causa subyacente es fundamental para tratarla y evitar que se repita. Las principales causas de parada cardíaca extrahospitalaria son la cardiopatía isquémica, la cardiopatía estructural y las arritmias primarias (tabla 50-1), pero diversas afecciones no cardíacas graves también pueden ser responsables y son más frecuentes cuando un paciente sufre una parada en un hospital.

Las pruebas clínicas sistemáticas deben comenzar con un ECG, análisis de sangre para electrólitos y toxicología, ecocardiografía y pruebas de imagen para detectar enfermedad arterial coronaria o anomalías de las arterias coronarias. La resonancia magnética cardíaca (cap. 44) es más sensible que la ecocardiografía y también debe realizarse si el diagnóstico sigue siendo evasivo. Si el diagnóstico subyacente sigue sin estar claro tras las pruebas iniciales, las pruebas de esfuerzo provocativas pueden revelar síndromes arrítmicos, como la taquicardia ventricular catecolaminérgica (cap. 53) o una miocardiopatía arritmógena subclínica, y las pruebas farmacológicas pueden desenmascarar otros síndromes arrítmicos poco frecuentes. Las pruebas genéticas pueden revelar una anomalía subyacente en alrededor del 10 al 30% de los pacientes cuyas otras pruebas no han sido reveladoras.[6]

TRATAMIENTO

El manejo de un paciente durante una parada cardíaca hace hincapié en las acciones encaminadas a mantener el flujo sanguíneo para preservar la viabilidad del sistema nervioso central, el corazón y otros órganos vitales, al tiempo que se intenta restablecer la circulación espontánea lo antes posible. Estos objetivos se consiguen valorando al paciente y contactando con los servicios de urgencias médicas (SUM), continuando de inmediato con soporte vital básico (SVB), desfibrilación precoz para pacientes con FV o TV sin pulso, reanimación cardiopulmonar avanzada (RCPA), según necesidad, y atención posterior a la parada cardíaca.

TABLA 50-1 CAUSAS DE PARADA CARDÍACA EXTRAHOSPITALARIA

CAUSAS CARDÍACAS
- Cardiopatía isquémica con o sin infarto agudo de miocardio
- Miocardiopatía (p. ej., miocarditis, hipertrófica, infiltrativa, dilatada), miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho
- Cardiopatía valvular
- Taponamiento pericárdico
- Cardiopatías congénitas, incluidas las anomalías de las arterias coronarias
- Arritmia sin cardiopatía isquémica o estructural (p. ej., síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome del QT largo, síndrome de Brugada, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica)

CAUSAS NO CARDÍACAS
- Hemorragia traumática o no traumática
- Accidente cerebrovascular
- Disección o rotura aórtica
- Hipoxia (p. ej., embolia pulmonar, neumonía, intoxicación por monóxido de carbono, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica)
- Sobredosis de fármacos
- Hipoglucemia
- Hipotermia o hipertermia
- Epilepsia
- Neumotórax a tensión
- Shock séptico
- Anomalías electrolíticas
- Deshidratación grave

La reanimación cardiopulmonar (RCP) realizada por transeúntes en la comunidad o en eventos deportivos antes de la llegada de los SEM se asocia a una tasa de supervivencia a los 30 días más del doble que la asociada a la ausencia de RCP antes de la llegada de los SEM.[7,8] Un sistema de comunicación por móvil de voluntarios no profesionales con formación en RCP, en un entorno de menos de 1 km de la víctima, puede aumentar la tasa de respuesta de esos voluntarios en alrededor de un 40%.[A1] En EE. UU., sin embargo, las personas negras e hispanas tienen entre un 20 y un 35% menos de probabilidades de recibir RCP por parte de un transeúnte, independientemente del lugar de su detención.[9]

Reanimación cardiopulmonar básica

Tras una evaluación inicial de la respuesta a la voz o a la estimulación táctil, la observación de los movimientos respiratorios y el color de la piel, y la palpación

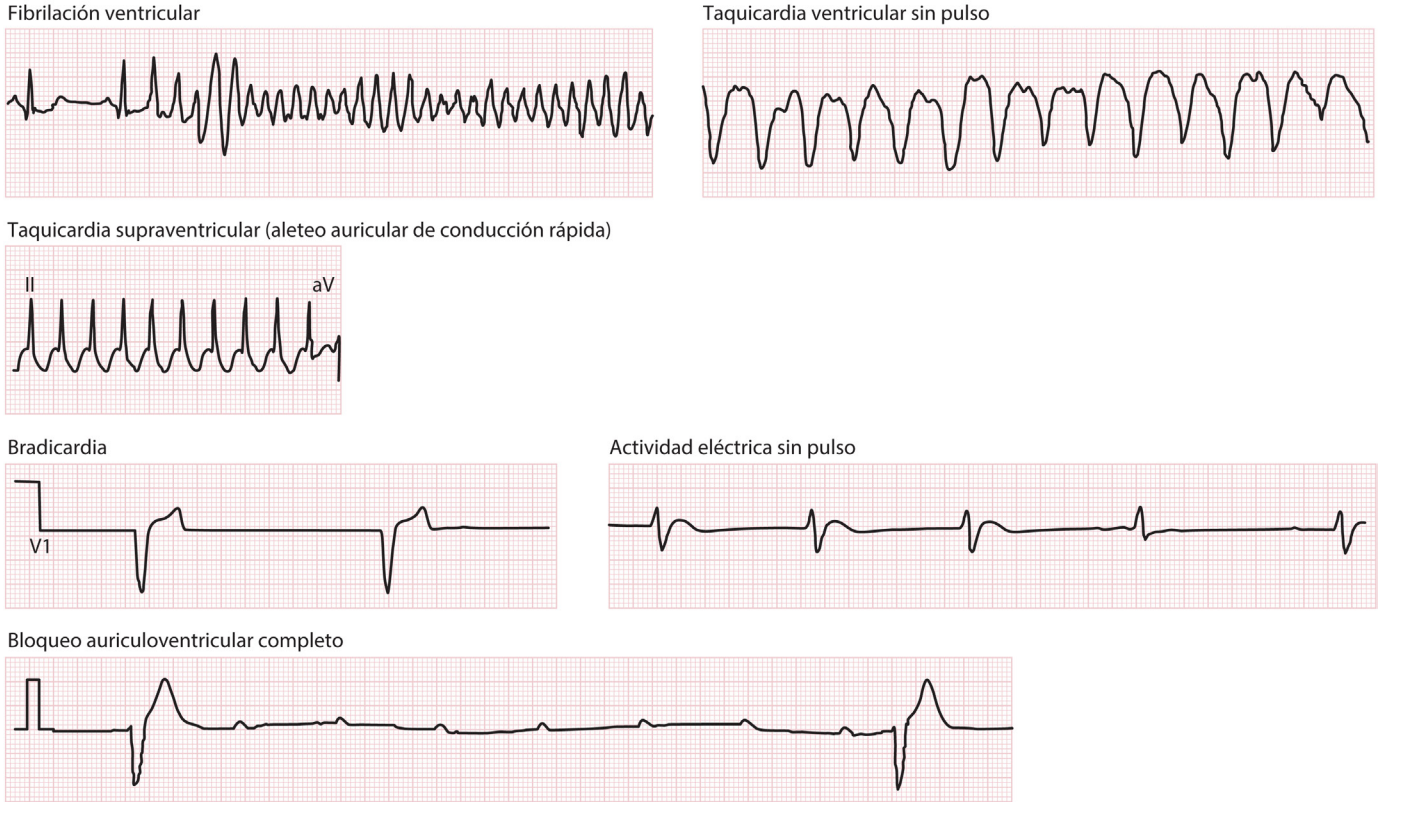

FIGURA 50-1. Mecanismos eléctricos asociados a la parada cardíaca. Los mecanismos desfibrilables incluyen la fibrilación ventricular y la taquicardia ventricular sin pulso. La actividad eléctrica sin pulso (a diferencia de la taquicardia ventricular sin pulso) es un trastorno mecánico más que eléctrico, y las descargas no están indicadas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

simultánea de las arterias principales para detectar la presencia de pulso, la determinación de que se está produciendo un incidente que pone en peligro la vida debe provocar el contacto inmediato con el SME.

Cuando se confirma una parada cardíaca, el objetivo del SVB es establecer la perfusión lo antes posible utilizando la RCP o el concepto de reanimación cardiocerebral (v. más adelante). El algoritmo del SVB es compresión-vía aérea-respiración, basado en el reconocimiento de que la compresión sola es la maniobra principal, porque el paciente está mejor perfundido al minimizar las interrupciones entre compresiones y puede resultar perjudicado por una ventilación excesiva.

El golpe precordial se usa como parte de las maniobras iniciales si la persona que presta la atención de urgencia cuenta con la preparación adecuada, aunque su efecto beneficioso adicional es cuestionable. La técnica consiste en la aplicación de uno o dos golpes firmes en la unión entre los tercios medio e inferior del esternón, desde una altura de 20-25 cm. El golpe precordial no debe utilizarse en pacientes con taquicardia rápida perceptible y no monitorizados o sin pérdida completa de conocimiento, debido a la probabilidad de conversión de la actividad eléctrica organizada en FV.

El pronto inicio de la RCP, que puede correr a cargo de personal profesional y paraprofesional, de técnicos de urgencias médicas o de cualquier persona con la preparación adecuada, es el elemento clave para el éxito de la reanimación. La demora entre el diagnóstico y el inicio de la RCP debe ser mínima. Si solo está presente una persona, la única acción que debe preceder a la RCP básica debe ser la llamada telefónica a los SUM. El testigo presencial no formado puede recibir instrucciones sobre cómo realizar la RCP mediante el sistema de telecomunicación del servicio de urgencias.

Las acciones para despejar las vías respiratorias consisten en inclinar la cabeza del paciente hacia atrás y levantarle la barbilla, además de explorar la vía respiratoria en busca de cuerpos extraños –incluida dentadura–, que, si existen, deben ser extraídos. La maniobra de Heimlich, que consiste en rodear a la víctima con los brazos por la espalda y dar un fuerte golpe en la parte superior del abdomen con el puño cerrado, debe realizarse si hay motivos para sospechar que hay un cuerpo extraño alojado en la orofaringe, como sugiere el estridor respiratorio grave, en contraste con las respiraciones lentas agónicas o la apnea, especialmente en un paciente que está comiendo en el momento de la parada. Cuando la persona que presencia el episodio no tiene la fuerza suficiente para realizar la maniobra, en ocasiones es posible conseguir la expulsión mecánica del cuerpo extraño mediante compresiones abdominales, mientras el paciente permanece inconsciente y en decúbito supino. Si se sospecha que una parada respiratoria precipitó la parada cardíaca, sobre todo en presencia de obstrucción mecánica de las vías respiratorias, se debe aplicar un segundo golpe precordial una vez despejadas dichas vías.

Con la cabeza en la posición correcta y la orofaringe despejada, se puede iniciar la respiración boca a boca. Con la excepción de la maniobra de Heimlich, los métodos de ventilación mecánica se reservan actualmente para los SUM y profesionales médicos, no para los testigos circunstanciales que prestan auxilio. Los dispositivos utilizados para el establecimiento de ventilación son tubos orofaríngeos de plástico, obturadores esofágicos para el establecimiento de ventilación, una mascarilla con bolsa ambú y tubos endotraqueales. La intubación es el procedimiento de elección, aunque no a expensas del tiempo, ni tan siquiera en el entorno hospitalario, si hay que esperar la llegada de un tubo endotraqueal o de una persona capacitada para insertarlo. La asistencia transitoria mediante ventilación con ambú es el método habitual en hospitales hasta que es posible llevar a cabo la intubación endotraqueal. Cuando la reanimación de urgencia tiene lugar fuera del entorno hospitalario, deben realizarse 2 insuflaciones consecutivas de los pulmones después de 30 compresiones torácicas seguidas.

La asistencia circulatoria, que es el elemento principal del SVB, tiene por objeto mantener el flujo sanguíneo hasta que puedan tomarse medidas definitivas para restablecer unas contracciones cardíacas eficaces. La explicación se basa en la hipótesis según la cual la compresión del pecho mantiene desde el exterior una función de bombeo, al llenar y vaciar de manera secuencial las cavidades cardíacas, siempre y cuando existan válvulas válidas que favorezcan el flujo anterógrado. Se coloca la palma de una mano sobre la parte inferior del esternón y se posa la eminencia tenar de la otra mano sobre el dorso de la primera. A continuación, la persona que está prestando auxilio deprime el esternón, manteniendo los brazos rectos por los codos para que la fuerza ejercida por la espalda y los hombros sea más intensa y genere menos cansancio. Con esta técnica, se debe aplicar una fuerza suficiente para deprimir el esternón al menos 5 cm, con relajación brusca. El ciclo se lleva a cabo a una velocidad de aproximadamente 100 compresiones/min. La RCP solo con compresión es tan eficaz –incluso algo más– como la compresión más respiración de rescate, en parte porque puede tener un mejor rendimiento que las secuencias de compresión-ventilación, fomenta la RCP por parte de la persona no formada, o formada a distancia, que carece de confianza, y atenúa la inquietud por la práctica de la respiración boca a boca a víctimas desconocidas, en ausencia de dispositivos para las vías respiratorias.[A2,A3] Una alternativa es una relación compresión-ventilación de 30:2, si es una sola persona la que presta auxilio a la víctima, de edad adulta, o si son dos personas las que prestan auxilio a un adulto. Para la RCP con dos reanimadores en bebés y niños, la relación compresión-ventilación recomendada es de 15:2. Otra modificación sugerida recientemente es la técnica «manos a la obra» (solo cardíaca, solo compresiones), que utiliza 200 compresiones sucesivas sin interrupción. En el entorno prehospitalario, la hipotermia terapéutica no es beneficiosa.[A4]

Reanimación cardiopulmonar intermedia: desfibriladores externos automáticos

A pesar de los beneficios del SVB, el tiempo hasta la desfibrilación es el principal determinante de la supervivencia de las víctimas en FV o TV sin pulso. Debido a que las estrategias de RCPA suelen correr a cargo de personal hospitalario o de SUM extrahospitalarios, una estrategia intermedia está destinada a que personal de asistencia de urgencia no convencional pueda utilizar desfibriladores externos automáticos. Estos dispositivos llevan al usuario a administrar una descarga de desfibrilación que será aplicada cuando el sistema computarizado de detección de ritmo integrado en el dispositivo lo considere oportuno. Los operadores pueden ser agentes de policía instruidos al efecto, guardias de seguridad, personal de líneas aéreas o personas de cualquier ámbito debidamente preparadas o sin preparación (tabla 50-2). Diversos estudios han apuntado mejores tasas de supervivencia cuando estas estrategias se aplican en sitios públicos,[A5] si bien un estudio inicial de una estrategia desarrollada en domicilios resultó desalentador en este sentido. Está justificado un estudio más a fondo, ya que el 70-80% de las paradas cardíacas que suceden fuera del hospital se producen en el domicilio, con tasas de supervivencia inferiores al 6%. Los desfibriladores externos automáticos, como complemento intermedio entre la secuencia de reanimación básica y la avanzada, se plantean como medio de desfibrilación precoz, mientras se espera la llegada del personal de urgencias formado en reanimación avanzada.

Reanimación cardiopulmonar avanzada

Salvo los relacionados directamente con el control de las taquiarritmias, los métodos de RCPA responden a protocolos completos para ayudar a la persona que presta auxilio en una amplia serie de circunstancias clínicas y de mecanismos de parada cardíaca, desde episodios clínicos transitorios hasta enfermedades multisistémicas en fase terminal. Los objetivos principales de la RCPA son restablecer un ritmo cardíaco hemodinámicamente eficaz, optimizar la ventilación, y mantener y apoyar la circulación restablecida. Durante la RCPA, la primera prioridad es la cardioversión o desfibrilación rápidas de la TV o la FV sin pulso persistentes, si se dispone inmediatamente del equipo adecuado. Si la parada cardíaca se ha producido entre 4 y 5 min antes de disponer de un desfibrilador, un corto período de tiempo de compresiones cardíacas inmediatamente antes de la desfibrilación incrementa la probabilidad de supervivencia. La administración de adrenalina en este contexto a todos los pacientes puede aumentar la supervivencia global a 30 días, pero no la supervivencia con un pronóstico neurológico favorable.[A6] En el entorno intrahospitalario, la vasopresina (20 UI) más metilprednisolona (40 mg) puede aumentar de forma similar la

TABLA 50-2 ESTRATEGIAS DE USO DE DESFIBRILADOR EXTERNO AUTOMÁTICO EN RESPUESTA RÁPIDA A PARADAS CARDÍACAS CAUSADAS POR FIBRILACIÓN VENTRICULAR

UBICACIÓN DEL DISPOSITIVO	EJEMPLOS	PERSONAL DE RESCATE	VENTAJAS	LIMITACIONES
Vehículos de urgencias	Coches de policía Coches de bomberos Ambulancias	Personal de urgencias con preparación	Usuarios experimentados Amplio despliegue Objetividad	Tiempo de despliegue Retrasos en la llegada Variaciones comunitarias
Lugares de acceso público	Edificios públicos Estadios, centros comerciales Aeropuertos Aviones de pasajeros	Personal de seguridad Rescatadores designados Personas legas al azar	Densidad de población Retrasos más cortos Acceso del personal de tendidos y emergencias	Bajos índices de eventos Usuarios inexpertos Pánico y confusión
Edificios de viviendas multifamiliares	Apartamentos Condominios Hoteles	Personal de seguridad Socorristas designados Familiares	Lugares conocidos Personal definido Retrasos más cortos	Uso poco frecuente Tasas de eventos bajas Factores geográficos
Viviendas unifamiliares	Viviendas particulares Apartamentos Vecindario «vigilante del corazón»	Familiares	Acceso inmediato Entorno familiar	Aceptación La víctima puede estar sola Usuario único; pánico

probabilidad de un retorno a la circulación espontánea, pero no de un resultado neurológico favorable.[A7] Si el intento inicial de restablecer la circulación no tiene éxito, puede ser preferible continuar la reanimación en el lugar de los hechos que el traslado inmediato a un hospital.[10] En los pacientes que no responden a la desfibrilación estándar, es preferible aplicar descargas secuenciales rápidas de dos desfibriladores o cambiar los electrodos a una posición anteroposterior en lugar de descargas estándar repetidas.[A8]

Después del intento inicial de restablecimiento de un ritmo hemodinámicamente eficaz, se procederá a intubar y a oxigenar al paciente, si es necesario. Si existe bradiarritmia o asistolia grave, se debe intentar la estimulación eléctrica del corazón (cap. 54). Se establecerá una vía intravenosa para la administración de medicamentos. Tras la intubación, el objetivo de la ventilación es revertir la hipoxemia, y no solo alcanzar una PO_2 alveolar elevada. Cuando esté disponible, se utilizará oxígeno en lugar de aire ambiental para la ventilación asistida del paciente y, cuando sea posible, se procederá a controlar la saturación de O_2 arterial. En el marco extrahospitalario suele utilizarse un tubo endotraqueal con mascarilla facial o bolsa ambú.

Abordaje de arritmias específicas

Parada cardíaca taquiarrítmica

Las TV monomórficas lentas y bien toleradas, especialmente en ausencia de cardiopatía estructural, pueden tratarse normalmente con fármacos antiarrítmicos o agentes bloqueantes β-adrenérgicos en algunas circunstancias (v. tablas 52-2 y 52-3). Por el contrario, cuando se identifica una FV o TV rápida en un monitor o por telemetría, debe procederse de inmediato a la cardioversión o a la desfibrilación (fig. 50-2). Cuando una causa reversible, como un síndrome isquémico agudo o una alteración electrolítica, es el mecanismo aparente, se puede restablecer con éxito el ritmo normal hasta en el 90% de las víctimas de fibrilación ventricular de hasta 90 kg de peso con una descarga bifásica de corriente continua (CC) de hasta 200 J administrada en 2 o 3 min o, si no se dispone de dicho equipo, con una descarga monofásica de hasta 360 J. El hecho de que la descarga inicial no restablezca un ritmo eficaz es signo de mal pronóstico.

Después de una única descarga, el paciente debe ser evaluado de inmediato para detectar el posible restablecimiento de pulso espontáneo; se debe continuar con la RCP durante cinco ciclos si sigue sin haber pulso. Posteriormente, se aplica una segunda descarga, seguida de adrenalina, 1 mg por vía intravenosa (i.v.). Si todavía no existe pulso, se repite la RCP durante cinco ciclos antes de la siguiente descarga. Se puede repetir la administración de adrenalina a intervalos de 3 a 5 min con descargas intermedias de desfibrilador, aunque no parece que dosis altas de adrenalina supongan un beneficio añadido. La vasopresina (40 U administradas i.v. una vez) es una alternativa igual de buena que la adrenalina,[A8] pero la combinación no parece ser mejor que ninguna de las dos por separado.

Las TSV pueden precipitar una parada cardíaca en dos circunstancias. Una de ellas se da en pacientes con enfermedad arterial coronaria de alto grado, en los que la frecuencia cardíaca rápida puede causar isquemia miocárdica debido a que el flujo sanguíneo coronario depende del intervalo diastólico. En este contexto, la arritmia debe tratarse urgentemente restableciendo el ritmo sinusal o ralentizando la frecuencia cardíaca, ya sea mediante terapia médica (p. ej., adenosina intravenosa, β-bloqueantes o bloqueantes de los canales de calcio) (cap. 52) o mediante cardioversión eléctrica por corriente continua (cap. 54). El segundo mecanismo preocupante es la fibrilación auricular en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White, que pueden tener frecuencias ventriculares superiores a 240 latidos/min cuando la vía accesoria tiene un período refractario corto (v. fig. 52-10). Esta anomalía, que puede desencadenar una fibrilación ventricular o provocar una taquicardia ventricular hipotensiva, requiere una rápida ralentización o interrupción de la taquicardia supraventricular (cap. 52).

Farmacoterapia para arritmias resistentes

En un paciente que continúa en FV o TV sin pulso a pesar de múltiples intentos de cardioversión mediante CD después de la administración de adrenalina o que presenta episodios recurrentes de FV o TV después de la cardioversión, la probabilidad del restablecimiento de la circulación espontánea y la supervivencia a la hospitalización pueden aumentarse mediante la administración de agentes antiarrítmicos intravenosos mientras se prosigue con las maniobras de reanimación (v. fig. 50-2). La amiodarona y la lidocaína son equivalentes entre sí y mejores que el placebo cuando la parada cardíaca es presenciada por los transeúntes o el SEM, pero ninguna es mejor que el placebo en los pacientes que sufren paradas no presenciadas.[A9]

La amiodarona se administra en bolo i.v. de 150 mg durante un período de 10 min, seguidos de 1 mg/min durante un máximo de 6 h y, posteriormente, 0,5 mg/min. Si con el bolo inicial no se alcanza el objetivo, se puede probar la administración de un bolo adicional, hasta un máximo de 500 mg. La dosis de lidocaína es de 1,0-1,5 mg/kg en bolo i.v., con repetición de la dosis a los 2 min. La administración de cualquiera de los dos fármacos no tiene por qué ser sistemática en personas que responden a la desfibrilación inicial con un ritmo estable persistente. Para pacientes que permanecen eléctricamente inestables o presentan episodios recurrentes de TV o FV después de desfibrilación inicial y oxigenación, está indicado el tratamiento antiarrítmico continuado.

Si existe evidencia clínica suficiente de que la parada cardíaca fue asociada a la aparición de un síndrome coronario agudo o de que las arritmias recurrentes son precipitadas por isquemia, se puede utilizar lidocaína en lugar de amiodarona. En otras circunstancias, la amiodarona intravenosa puede ser el fármaco inicial de elección. En todas las circunstancias, el fármaco alternativo puede probarse si la opción inicial falla. En la actualidad, la procainamida intravenosa (infusión de carga de 100 mg/5 min con dosis total de 500 a 800 mg, seguida de infusión continua de 2 a 5 mg/min) se utiliza muy poco, pero puede contemplarse en los pacientes con arritmias hemodinámicamente inestables y persistentes.

En pacientes con hiperpotasemia aguda como episodio desencadenante de FV resistente, hipocalcemia o parada causada posiblemente por exceso de dosis de antagonistas del calcio, puede resultar útil la administración de gluconato cálcico al 10% (5-20 ml infundidos a 2-4 ml/min). De lo contrario, el calcio no debe utilizarse de manera sistemática en la reanimación, aun cuando los valores de Ca^{2+} ionizado sean bajos durante la reanimación de parada cardíaca.

Formas resistentes de TV polimorfa *(torsades de pointes)*, TV monomorfa rápida, aleteo (flúter) ventricular (frecuencia > 260 latidos/min) o FV resistente responden al sulfato de magnesio ($MgSO_4$) (1-2 g i.v. administrados durante un período de 1-2 min) o al tratamiento con β-bloqueantes (propranolol, bolos de 1 mg i.v. en dosis total de 15-20 mg; o metoprolol, 5 mg i.v., hasta 20 mg). El $MgSO_4$ está indicado específicamente para TV polimorfa debida a patrones del QT largo, heredada o adquirida (inducida por fármacos) (cap. 53). Este patrón de taquicardia ventricular también se produce con hipopotasemia marcada. El cloruro potásico (20 mEq/h i.v.) debe incluirse en el tratamiento de los pacientes con estas arritmias si su nivel sérico de potasio es inferior a 3 mEq/L. Sin embargo, la hipopotasemia también puede seguir a los cambios acidobásicos

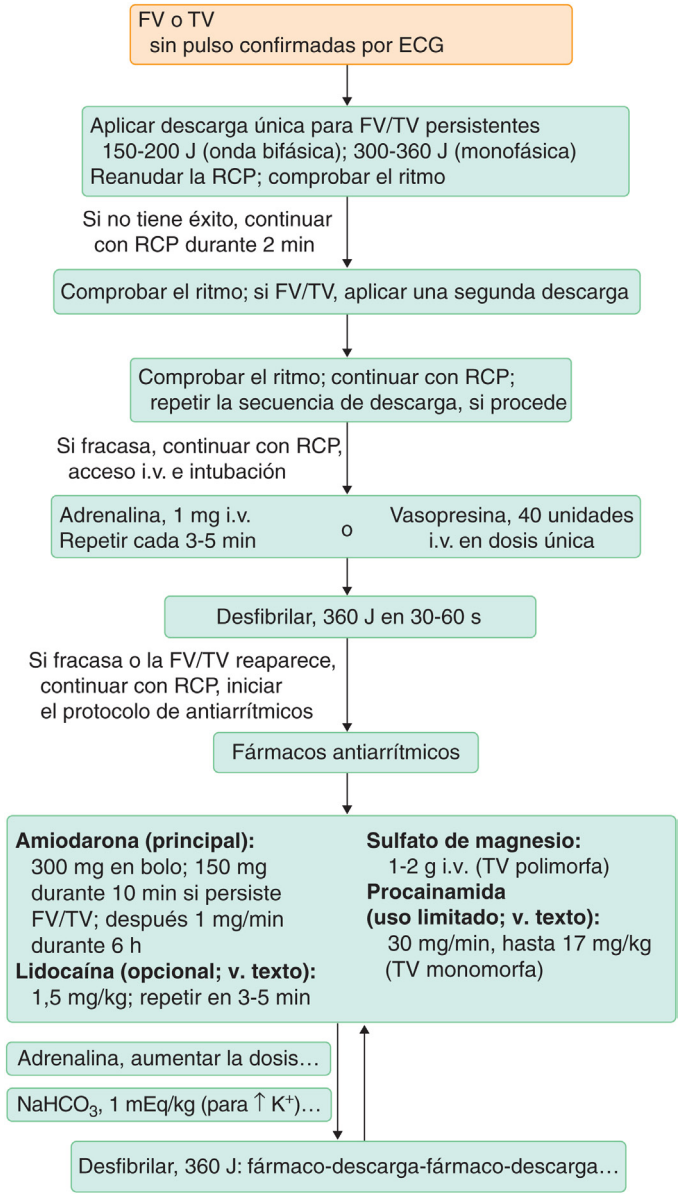

FIGURA 50-2. Algoritmo general de reanimación cardiopulmonar (RCP) avanzada en respuesta a fibrilación ventricular (FV) o taquicardia ventricular (TV) sin pulso. Para más detalles, véanse las instrucciones de RCP avanzada en «Bibliografía de grado A». *Nota:* en un informe de 2008 se propusieron 200 secuencias de compresiones solas como alternativa a los ciclos de reanimación cardiopulmonar (RCP) estándar entre descargas, y este enfoque se está considerando para futuras directrices. ECG, electrocardiograma; i.v., intravenoso; K^+, potasio; $NaHCO_3$, bicarbonato de sodio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

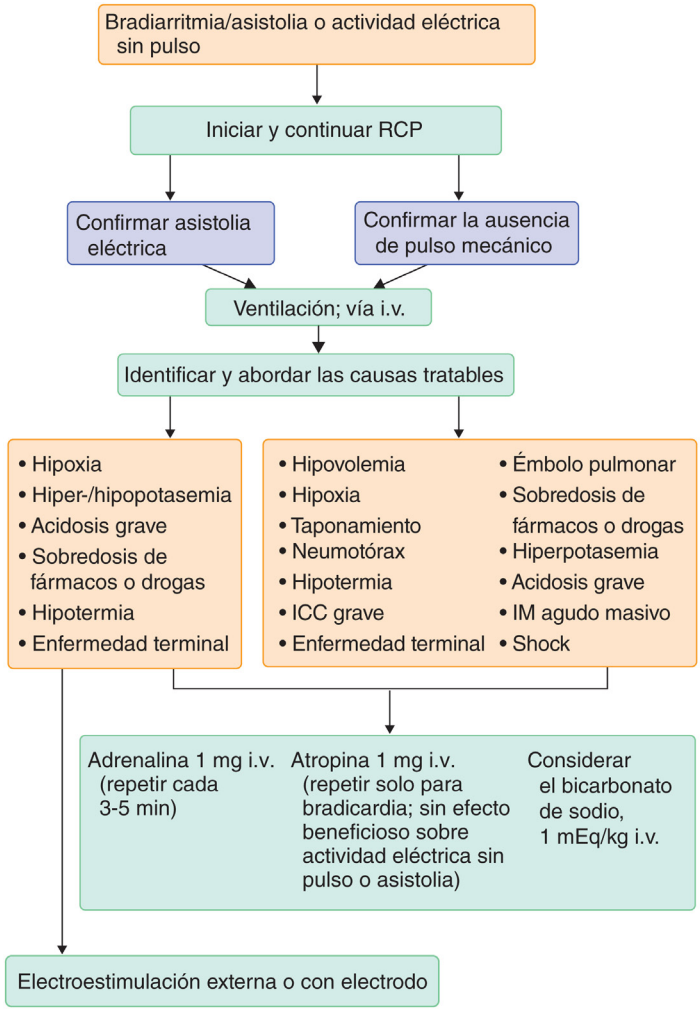

FIGURA 50-3. Algoritmo general de reanimación cardiopulmonar (RCP) avanzada en respuesta a parada cardíaca bradicárdica o asistólica, o a actividad eléctrica sin pulso. **Para más detalles, véase «Bibliografía de grado A». ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; IM, infarto de miocardio; i.v., intravenoso.**

y electrolíticos asociados a las paradas prolongadas y no debe considerarse una causa primaria de la parada cardíaca en esa circunstancia.

Asistolia, bradiarritmia y actividad eléctrica sin pulso

El abordaje de un paciente con bradiarritmia sintomática, parada asistólica o actividad eléctrica sin pulso difiere del abordaje de los pacientes con eventos taquiarrítmicos (TV o FV sin pulso). Es fundamental una RCP eficaz, porque ninguna estrategia eléctrica consigue restablecer la circulación. Tan pronto como se reconozca este mecanismo de parada cardíaca, los esfuerzos deben centrarse en continuar con la RCP, la intubación y el establecimiento de una vía intravenosa. Las posibles causas reversibles, como hipovolemia, hipoxia, taponamiento cardíaco, neumotórax a tensión, acidosis preexistente, sobredosis de fármacos o drogas, hipotermia e hiperpotasemia, han de ser identificadas y tratadas de inmediato (fig. 50-3). Las causas respiratorias de actividad eléctrica sin pulso o asistolia, así como el taponamiento y las causas hipovolémicas, responden con prontitud a las intervenciones apropiadas. La adrenalina (1 mg i.v. cada 3-5 min) o el isoproterenol (hasta 15-20 µg/min i.v.), que se utilizan habitualmente para intentar inducir actividad eléctrica espontánea o aumentar la velocidad de una bradicardia tienen solo un éxito limitado. Sin embargo, un ensayo aleatorizado de pacientes con parada cardíaca que precisaron vasopresores demostró que la combinación de vasopresina-adrenalina más metilprednisolona durante la reanimación cardiopulmonar y dosis de estrés de hidrocortisona en el shock posterior a la reanimación mejoraba la supervivencia hasta el alta hospitalaria con un estado neurológico favorable en comparación con el placebo de adrenalina-salino. En ausencia de una vía intravenosa, puede administrarse adrenalina (1 mg, es decir, 10 ml de una solución 1:10.000) por vía intracardíaca, a pesar del peligro de laceración de la arteria coronaria o del miocardio. El bicarbonato sódico, 1 mEq/kg, se tendrá en cuenta en caso de hiperpotasemia preexistente conocida o muy posible, o de acidosis sensible al bicarbonato, aunque en la actualidad ya no se recomienda su uso sistemático. Tampoco se aconseja ya la atropina para el tratamiento de las paradas bradiarrítmicas, debido a su falta de eficacia.

Debe intentarse la estimulación externa (cap. 54) en las paradas cardíacas bradicárdicas o asistólicas extrahospitalarias, aunque los datos existentes sugieren un escaso efecto sobre el resultado. En el ámbito hospitalario, la estimulación eléctrica externa se utiliza generalmente durante la atención inicial de una parada bradicárdica o asistólica, aunque debe ser sustituida por electroestimulación intravenosa si la parada se prolonga, si se hace necesaria una estimulación eléctrica continuada o si el dispositivo externo falla en la generación de estímulos. Por desgracia, un paciente en asistolia continúa teniendo muy mal pronóstico.

Atención posterior a la reanimación

Tras el retorno de la circulación espontánea, sobre todo después de una reanimación prolongada, la atención pasa a centrarse en los elementos de lesión causados por la parada cardíaca. Los cuatro componentes del síndrome posparada cardíaca son lesión cerebral,[11] disfunción miocárdica, respuestas sistémicas de isquemia-reperfusión y control de factores precipitantes persistentes. El objetivo terapéutico es mantener una situación de estabilidad eléctrica y hemodinámica, así como del sistema nervioso central. El tratamiento específico se determina según las circunstancias clínicas. La cuestión más apremiante es la presencia de encefalopatía anóxica, que es un fuerte predictor de muerte en el hospital y de discapacidad posterior a la parada cardíaca. Para prevenir la encefalopatía posretención, el enfriamiento terapéutico para prevenir la hipertermia mejora los resultados neurológicos, pero un objetivo de 36 °C parece ser tan bueno como la hipotermia dirigida.[A10,A11] Tras 24 a 48 h de enfriamiento, los pacientes deben ser recalentados gradualmente hasta 37 °C. Para los pacientes que sufren una parada cardíaca intrahospitalaria, la hipotermia terapéutica no parece ser beneficiosa.

Durante el tratamiento orientado al restablecimiento de un ritmo cardíaco eléctricamente estable, o después de él, se debe abordar el estado metabólico general del paciente, para mejorar la oxigenación y combatir la acidosis. Se recomienda la administración de bicarbonato sódico intravenoso (1 mEq/kg), con la posibilidad de repetir hasta un 50% de esta dosis cada 10-15 min durante el curso de la RCP, en pacientes con causas de acidosis preexistentes sensibles al bicarbonato, conocidas o supuestas; en sobredosis de ciertos fármacos y drogas (cap. 96), y después de intentos prolongados y fallidos de reanimación. No obstante, es necesario tener precaución, pues cantidades excesivas de bicarbonato sódico son perjudiciales, al causar alcalosis, hipernatremia e hiperosmolalidad. Además, la optimización de la oxigenación dirigida a objetivos no mejora los resultados neurológicos.[A12] Cuando sea posible, durante la reanimación deben controlarse el pH arterial, la PO_2 y la PCO_2. La lesión miocárdica (cap. 58) y la disfunción hemodinámica (cap. 93) se tratan con técnicas estándar, y un objetivo de presión arterial media de 63 mmHg es tan bueno como un objetivo de 77 mgHg.[A13]

Paralelamente al soporte terapéutico posterior a la parada, también están indicadas acciones diagnósticas, en especial cuando se sospecha que la parada puede deberse a un síndrome coronario agudo (cap. 57). La más apremiante es el cateterismo cardíaco seguido de intervenciones coronarias (cap. 59) para ayudar a controlar los ritmos inestables asociados a la isquemia persistente y preservar el miocardio en los supervivientes.[12] Sin embargo, en pacientes sin elevación del ST, la angiografía inmediata no es mejor que retrasarla hasta después de la recuperación neurológica.[A14,A15] Estas actividades requieren transporte en vehículos de servicio de urgencia a hospitales con capacidad para prestar asistencia avanzada permanente. Un tiempo de transporte añadido de menos de 15 min hasta conseguir acceso a asistencia de nivel avanzado se ha sugerido como un valor medio apropiado. Un ciclo de 2 días de amoxicilina-clavulánico (1 g, 200 mg) puede reducir el riesgo de neumonía asociada a la ventilación mecánica, pero no la mortalidad a los 28 días.[A16]

PREVENCIÓN

La prevención de la parada cardíaca súbita debe centrarse en prevenir las enfermedades subyacentes siempre que sea posible. Dado que la enfermedad arterial coronaria es la causa más común de parada cardíaca súbita, el tratamiento de los factores de riesgo modificables de la ateroesclerosis (p. ej., los lípidos séricos, la presión arterial, el tabaquismo y el ejercicio; cap. 40) es la piedra angular de la prevención. Además, los pacientes que tienen enfermedades cardíacas conocidas, como los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca, y características clínicas indicativas de un alto riesgo de arritmias ventriculares, pueden beneficiarse de la inserción de un desfibrilador automático implantable (caps. 46 y 53). Se recomienda el cribado de los deportistas de alta competición y profesionales con un historial y un examen físico para detectar enfermedades cardíacas no diagnosticadas, y un ECG añade más sensibilidad diagnóstica.[13]

Las iniciativas de salud pública pueden mejorar la supervivencia tras una parada cardíaca aumentando el número de personas formadas en RCP y en cómo utilizar los desfibriladores externos automáticos, así como incrementando la disponibilidad de desfibriladores en lugares públicos. Las estrategias innovadoras, como el uso de drones para suministrar desfibriladores externos automáticos cuando sea necesario, pueden mejorar aún más la supervivencia.

PRONÓSTICO

La probabilidad de supervivencia tras una pronta intervención es de un 25-30% para la FV/TV sin pulso, de alrededor de un 10-15% para la actividad eléctrica sin pulso y de menos de un 5% para la asistolia. En el hospital, la probabilidad de supervivencia se determina en función de la categoría específica del paciente (mejor pronóstico en síndromes agudos que en enfermedades en fase terminal), del mecanismo de parada cardíaca (mejor para taquiarritmias que para bradiarritmias, asistolia o actividad eléctrica sin pulso) y del servicio del hospital (mejor en unidades de cuidados intensivos

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Wong CX, Brown A, Lau DH, et al. Epidemiology of sudden cardiac death: global and regional perspectives. *Heart Lung Circ*. 2019;28:6-14.
2. Peterson DF, Kucera K, Thomas LC, et al. Aetiology and incidence of sudden cardiac arrest and death in young competitive athletes in the USA: a 4-year prospective study. *Br J Sports Med*. 2021;55:1196-203.
3. Isbister JC, Nowak N, Butters A, et al. "Concealed cardiomyopathy" as a cause of previously unexplained cardiac arrest. *Int J Cardiol*. 2021;324:96-101.
4. Stiles MK, Wilde AAM, Abrams DJ, et al. 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. *Heart Rhythm*. 2021;18:e1-e50.
5. Tseng Z, Olgin J, Vittinghoff E, et al. Prospective countywide surveillance and autopsy characterization of sudden cardiac death: the San Francisco postmortem systematic investigation of sudden cardiac death (POSTSCD) study. *Circulation*. 2018;137:2689-700.
6. Grondin S, Davies B, Cadrin-Tourigny J, et al. Importance of genetic testing in unexplained cardiac arrest. *Eur Heart J*. 2022;43:3071-81.
7. Ong MEH, Perkins GD, Cariou A. Out-of-hospital cardiac arrest: prehospital management. *Lancet*. 2018;391:980-8.
8. Michelland L, Murad MH, Bougouin W, et al. Association between basic life support and survival in sports-related sudden cardiac arrest: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2023;44:180-92.
9. Garcia RA, Spertus JA, Girotra S, et al. Racial and ethnic differences in bystander CPR for witnessed cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2022;387:1569-78.
10. Grunau B, Kime N, Leroux B, et al. Association of intra-arrest transport vs continued on-scene resuscitation with survival to hospital discharge among patients with out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2020;324:1058-67.
11. Perkins GD, Callaway CW, Haywood K, et al. Brain injury after cardiac arrest. *Lancet*. 2021;398:1269-78.
12. Hassager C, Nagao K, Hildick-Smith D. Out-of-hospital cardiac arrest: in-hospital intervention strategies. *Lancet*. 2018;391:989-98.
13. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021;42:17-96.
14. Ricceri S, Salazar JW, Vu AA, et al. Factors predisposing to survival after resuscitation for sudden cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:2353-62.
15. Amacher SA, Bohren C, Blatter R, et al. Long-term survival after out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2022;7:633-43.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

u otros entornos supervisados que en planta, sin supervisión).[14] La desfibrilación inmediata en entornos protegidos, como una unidad de cateterismo cardíaco donde tiempos de respuesta inferiores a 60 s son la norma, se asocia a una tasa de supervivencia mayor del 90% para FV en ausencia de alteraciones fisiopatológicas que tiendan a perpetuar arritmias potencialmente mortales. En muchos entornos de cuidados agudos, incluidos los pacientes con síndromes coronarios agudos (caps. 57 y 58), los resultados también pueden ser excelentes. En otros ámbitos hospitalarios y en la mayoría de los extrahospitalarios, el número absoluto y la proporción de supervivientes siguen siendo bajos.

El factor determinante más importante de la supervivencia tras una parada cardíaca súbita es el tiempo transcurrido hasta la RCP y la desfibrilación. Algunos entornos públicos dispuestos para lograr tiempos de respuesta muy rápidos consiguen tasas de supervivencia del 50% o mayores. Sin embargo, si han transcurrido 3 o 4 min desde el inicio de una parada cardíaca repentina hasta el intento de desfibrilación, la tasa de supervivencia cae por debajo del 50% en la mayor parte de los ámbitos, hospitalarios o extrahospitalarios. Las tasas de supervivencia disminuyen rápidamente a partir de ese momento, hasta un 25% o menos en 4-6 min y hasta menos del 10% en 10 min. Aunque la desfibrilación inmediata es preferible en los primeros minutos tras la parada cardíaca, un breve período de RCP mejora la supervivencia cuando el tiempo hasta la desfibrilación excede los 4 o 5 min.

La supervivencia a 10 años entre los pacientes que son dados de alta con vida es aproximadamente del 60%.[15] El pronóstico a largo plazo tras el alta depende de una serie de factores, entre ellos la función ventricular antes del episodio, los antecedentes de insuficiencia cardíaca y la gravedad de la lesión neurológica residual. La reanimación y la desfibrilación a cargo de testigos presenciales no solo mejoran la supervivencia, sino que reducen las tasas de lesión cerebral y de ingreso en residencias.

En general, alrededor del 40% de los pacientes que sobreviven a una parada cardíaca extrahospitalaria tienen una buena calidad de vida y un buen estado funcional. Los pacientes cuyas paradas cardíacas súbitas se deben a una arritmia transitoria, que tienen una función ventricular izquierda preservada y que presentan defectos neurológicos mínimos, si es que tienen alguno, tienen un buen pronóstico. En cambio, los afectados por enfermedad cardíaca avanzada registran tasas de mortalidad anual de entre un 10 y un 50%. La mayoría de los pacientes que sobreviven, pero que no tienen una causa previsiblemente reversible, recibirán un desfibrilador automático implantable para la prevención secundaria (cap. 54). Los supervivientes que reciben un desfibrilador implantable después de una parada cardíaca no debida a factores transitorios (cap. 54) consiguen una reducción del riesgo relativo del 25-30%, con disminución del riesgo absoluto del 21-25% al 15-18% durante un seguimiento de 2 años.[A17]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Ringh M, Rosenqvist M, Hollenberg J, et al. Mobile-phone dispatch of laypersons for CPR in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2015;372:2316-25.
A2. Nichol G, Leroux B, Wang H, et al. Trial of continuous or interrupted chest compressions during CPR. *N Engl J Med*. 2015;373:2203-14.
A3. Zhan L, Yang LJ, Huang Y, et al. Continuous chest compression versus interrupted chest compression for cardiopulmonary resuscitation of non-asphyxial out-of-hospital cardiac arrest. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3 CD010134.
A4. Szarpak L, Filipiak KJ, Mosteller L, et al. Survival, neurological and safety outcomes after out of hospital cardiac arrests treated by using prehospital therapeutic hypothermia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021;42:168-77.
A5. Holmberg MJ, Vognsen M, Andersen MS, et al. Bystander automated external defibrillator use and clinical outcomes after out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2017;120:77-87.
A6. Perkins GD, Ji C, Deakin CD, et al. A randomized trial of epinephrine in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2018;379:711-21.
A7. Andersen LW, Isbye D, Kjærgaard J, et al. Effect of vasopressin and methylprednisolone vs placebo on return of spontaneous circulation in patients with in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326:1586-94.
A8. Cheskes S, Verbeek PR, Drennan IR, et al. Defibrillation strategies for refractory ventricular fibrillation. *N Engl J Med*. 2022;387:1947-56.
A9. Kudenchuk PJ, Brown SP, Daya M, et al. Amiodarone, lidocaine, or placebo in out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2016;374:1711-22.
A10. Holgersson J, Meyer MAS, Dankiewicz J, et al. Hypothermic versus normothermic temperature control after cardiac arrest. *NEJM Evidence*. 2022;1.
A11. Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, et al. Hypothermia versus normothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2021;384:2283-94.
A12. Schmidt H, Kjaergaard J, Hassager C, et al. Oxygen targets in comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2022;387:1467-76.
A13. Kjaergaard J, Møller JE, Schmidt H, et al. Blood-pressure targets in comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2022;387:1456-66.
A14. Desch S, Freund A, Akin I, et al. Angiography after out-of-hospital cardiac arrest without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2021;385:2544-53.
A15. Nikolaou NI, Netherton S, Welsford M, et al. A systematic review and meta-analysis of the effect of routine early angiography in patients with return of spontaneous circulation after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2021;163:28-48.
A16. François B, Cariou A, Clere-Jehl R, et al. Prevention of early ventilator-associated pneumonia after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2019;381:1831-42.
A17. Kolodziejczak M, Andreotti F, Kowalewski M, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention in patients with ischemic or nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167:103-11.

51 BRADICARDIAS Y RETRASOS EN EL SISTEMA DE CONDUCCIÓN

PETER ZIMETBAUM Y LEE GOLDMAN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

BRADICARDIAS

DEFINICIÓN

La frecuencia cardíaca normal del ser humano está comprendida entre 60 y 100 latidos/min, de manera que frecuencias inferiores a 60 latidos/min definen una situación de bradicardia. Las bradicardias obedecen a disfunción del nódulo sinusal o a bloqueo auriculoventricular (AV) (tabla 51-1). No obstante, muchas personas presentan una frecuencia cardíaca por debajo de 60 en reposo, especialmente durante el sueño, sin presentar síntomas ni signos de hipoperfusión. Una bradiarritmia se define mejor como una frecuencia cardíaca menor de 60 latidos/min, asociada a signos o síntomas, o como una frecuencia de ritmo no sinusal por debajo de 60, estando la persona despierta y aunque no existan síntomas.

EPIDEMIOLOGÍA

La bradicardia (frecuencia cardíaca inferior a 60 latidos/min) es muy frecuente, con una prevalencia estimada de alrededor del 15% en hombres adultos y del 7% en mujeres adultas.[1] Es incluso más frecuente (prevalencia del 50 al 80%) en deportistas de resistencia.[2] En realidad, la prevalencia de la bradicardia disminuye con la edad, presumiblemente debido a que la actividad parasimpática decae con los años. Durante el sueño, la bradicardia es incluso más frecuente y, en este sentido, diversos estudios llevados a cabo en adultos sanos han revelado una bradicardia sinusal inferior a 40 latidos/min en el 20-25% de las personas, pausas sinusales de 2 s o superiores en el 5-10%, bloqueo AV de primer grado en el 8-12% y bloqueo de Wenckebach de segundo grado en el 5-10%.

Sin embargo, una gran mayoría de las bradicardias son asintomáticas en quienes son capaces de elevar su frecuencia cardíaca para hacer frente a un aumento de la demanda cardíaca cuando es necesario. En consecuencia, en EE. UU. solo un porcentaje estimado del 0,26% de los adultos tienen implantado un marcapasos por cualquier indicación, incluida la bradicardia.

BIOPATOLOGÍA

El impulso cardíaco normal comienza en el complejo del nódulo sinusal, localizado en la unión de la aurícula derecha y la vena cava superior. Después transita a través de

TABLA 51-1 BRADICARDIAS

DISFUNCIÓN DEL NÓDULO SINUSAL
Bradicardia sinusal < 45 latidos/min
Bloqueo de salida sinoauricular
Primer grado
Segundo grado
Tercer grado
Parada sinusal
Síndrome de bradicardia-taquicardia
BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR
Primer grado
Segundo grado
Mobitz tipo I (fenómeno de Wenckebach)
Mobitz tipo II
Grado más alto (p. ej., 2:1, 3:1)
Tercer grado
Nódulo auriculoventricular
Sistema de His-Purkinje

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la aurícula derecha y activa fundamentalmente la aurícula izquierda a través del seno coronario. El tiempo que tardan en activarse las aurículas queda representado por la onda P en el electrocardiograma (ECG). Tras la despolarización de las aurículas, el impulso entra en el nódulo AV, que se localiza en la región inferior del tabique en la aurícula derecha, donde se produce un retraso. Este retraso permite que las aurículas se contraigan y los ventrículos se llenen. En la mayoría de las personas, el impulso viaja a través del nódulo auriculoventricular, por una vía o ruta funcional uniforme. Algunas personas cuentan con dos o más vías funcionales, llamadas dobles vías nodulares AV (vías rápida y lenta). El retraso en el nódulo AV representa la mayor parte de la porción isoeléctrica del intervalo PR en el ECG (e-fig. 51-1). La duración habitual de la activación auricular, incluido el retraso en el nódulo AV, es de hasta 140 ms y puede medirse directamente como intervalo aurícula-His. El impulso continúa luego hasta el sistema de conducción infranodular especializado, es decir, a través del haz de His, y después a las ramas derecha e izquierda del haz de His y a la red de Purkinje. Esta se extiende por todo el endocardio ventricular. Los impulsos son conducidos rápidamente a través de la red de Purkinje, permitiendo así la activación casi simultánea de los ventrículos. Una pequeña porción del segmento isoeléctrico del intervalo PR representa la conducción infranodular. Esta conducción infranodular a través del sistema His-Purkinje (SHP) también puede medirse directamente (intervalo His-ventrículo), y debe tardar entre 40 y 60 ms. Una vez fuera de la red de Purkinje, el impulso avanza con relativa lentitud desde la superficie endocárdica a la epicárdica de los ventrículos. El complejo QRS del ECG representa la despolarización de las ramas del haz de His y del miocardio ventricular.

La frecuencia cardíaca normal es la generada por tejidos o células marcapasos con automatismo intrínseco. Las células del nódulo sinusal producen la frecuencia más alta (de 60 a 100 latidos/min) de automatismo e inhiben otros tejidos potencialmente automáticos (unión AV, 40-55 latidos/min; células His-Purkinje, 15-40 latidos/min) con velocidades de despolarización más bajas. Los sistemas nerviosos parasimpático (vagal) y simpático (adrenérgico) influyen notablemente en el nódulo sinusal y el nódulo AV. En reposo, el sistema parasimpático controla el automatismo del nódulo sinusal. Con el esfuerzo y el estrés físico o emocional, la disminución del tono parasimpático y el incremento de la frecuencia cardíaca, luego perpetuada por el tono simpático, incrementan aún más la frecuencia cardíaca. La arritmia sinusal es una variación normal de la frecuencia cardíaca con la inspiración y la espiración. Con la inspiración, la disminución del tono eleva la frecuencia cardíaca; en comparación, la espiración se asocia a una caída de la frecuencia cardíaca (fig. 51-1). Durante el sueño, la dominancia del tono vagal reduce la frecuencia cardíaca.

La mayoría de las bradiarritmias tienen su causa en una degeneración fibrocálcica idiopática intrínseca del sistema de conducción cardíaco (tabla 51-2). Algunos pacientes presentan bloqueo cardíaco congénito,[3] y puede producirse bradicardia familiar. El sistema de conducción también puede resultar dañado por isquemia e infarto de miocardio, especialmente por debajo del nódulo AV. Enfermedades infiltrativas, como la amiloidosis (cap. 174), la sarcoidosis (cap. 83)[4] y enfermedades vasculares del colágeno, como la esclerodermia (cap. 246) o la artritis reumatoide avanzada (cap. 243), pueden afectar a cualquier parte del sistema de conducción. El hipotiroidismo (cap. 207) también se asocia con frecuencia a bradicardia sinusal.

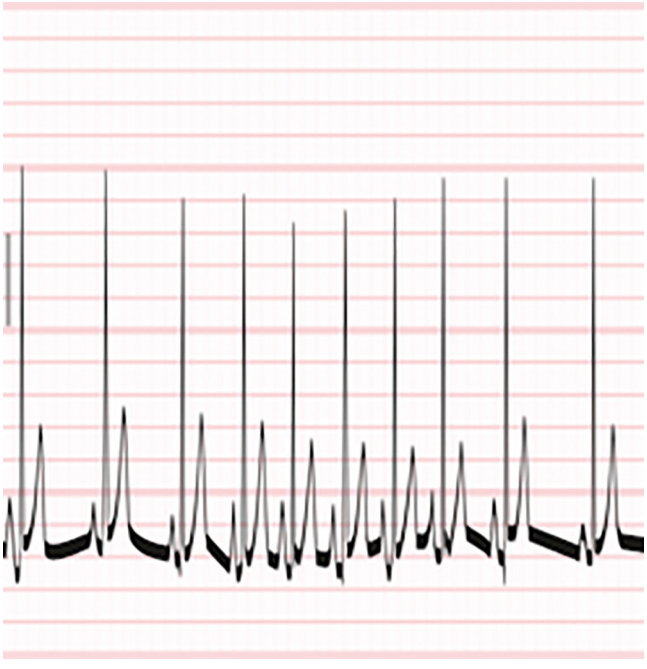

FIGURA 51-1. Arritmia sinusal. Obsérvese la variación en las frecuencias sinusales, que fluctúan con las variaciones normales del tono del sistema nervioso autónomo.

Infecciones sistémicas, como la enfermedad de Lyme (cap. 296), afectan en ocasiones al sistema de conducción cardíaco. Un absceso miocárdico en la endocarditis bacteriana (cap. 61) puede presentarse con retrasos agudos en la conducción. Entre las causas yatrógenas se cuentan medicamentos (tabla 51-3),[5] cirugía de sustitución de válvulas (abierta o por catéter) e intervenciones intracardíacas.[6] Incluso la inserción percutánea de un catéter en la arteria pulmonar puede precipitar un bloqueo cardíaco transitorio.

BRADIARRITMIAS

Las bradiarritmias se deben a una disfunción del nódulo sinusal, del nódulo AV o del sistema His-Purkinje (v. tabla 51-1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La bradicardia sinusal y los bloqueos AV de distintos grados pueden producirse de forma asintomática durante el sueño en personas sanas. El bloqueo AV de primer y de segundo grado asintomático, especialmente cuando es parcial o completamente reversible con el ejercicio, suele ser benigno. Un bloqueo AV de segundo o tercer grado persistente es anómalo y a menudo se asocia a mareo, fatiga, disnea de esfuerzo, empeoramiento de insuficiencia cardíaca, presíncope o síncope. El bloqueo AV de tercer grado con mecanismo de escape de la unión adecuado que se acelera durante el ejercicio, como el observado a menudo en pacientes con bloqueo AV congénito, se mantiene en ocasiones asintomático. Los pacientes con bloqueo cardíaco congénito pueden no ser conscientes de su potencial para un estilo de vida más activo, por falta de un modelo de referencia, pero a menudo se sienten mucho mejor cuando, después de tratamiento con marcapasos, alcanzan una aceleración de la frecuencia cardíaca apropiada.

DIAGNÓSTICO

Las bradicardias suelen diagnosticarse en un ECG. En pacientes con síntomas indicativos de bradiarritmia, habitualmente una monitorización Holter de 24 h o una monitori-

TABLA 51-2 ENFERMEDADES ASOCIADAS A BRADICARDIA Y TRASTORNOS DE LA CONDUCCIÓN

FIBROSIS DEGENERATIVA
ISQUEMIA/INFARTO
MIOCARDIOPATÍA/MIOCARDITIS
TRASTORNOS INFILTRATIVOS
Amiloidosis
Hemocromatosis
Linfoma
Sarcoidosis
INFECCIÓN
Enfermedad de Chagas
Difteria
Endocarditis infecciosa
Enfermedad de Lyme
Toxoplasmosis
ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS
Artritis reumatoide
Esclerodermia
Lupus eritematoso sistémico
ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES
Distrofia miotónica
Síndrome de Emery-Dreifuss
INTERVENCIONES CARDÍACAS
Cirugía valvular (abierta o percutánea)
Inserción de un catéter arterial pulmonar
TRASTORNOS CONGÉNITOS
Lesiones anatómicas congénitas
Mutaciones arrítmicas*
EPISODIOS NEUROCARDIÓGENOS
Tono vagal aumentado
Hipersensibilidad del seno carotídeo
Entrenamiento físico
ENDOCRINOS/METABÓLICOS
Hipotiroidismo
Acidosis
Hiperpotasemia o hipopotasemia
Hipotermia
Hipoxia

*Por ejemplo, *HCN4, KCNQ1, SCN5A*.
Fuente: American Heart Association, Inc.

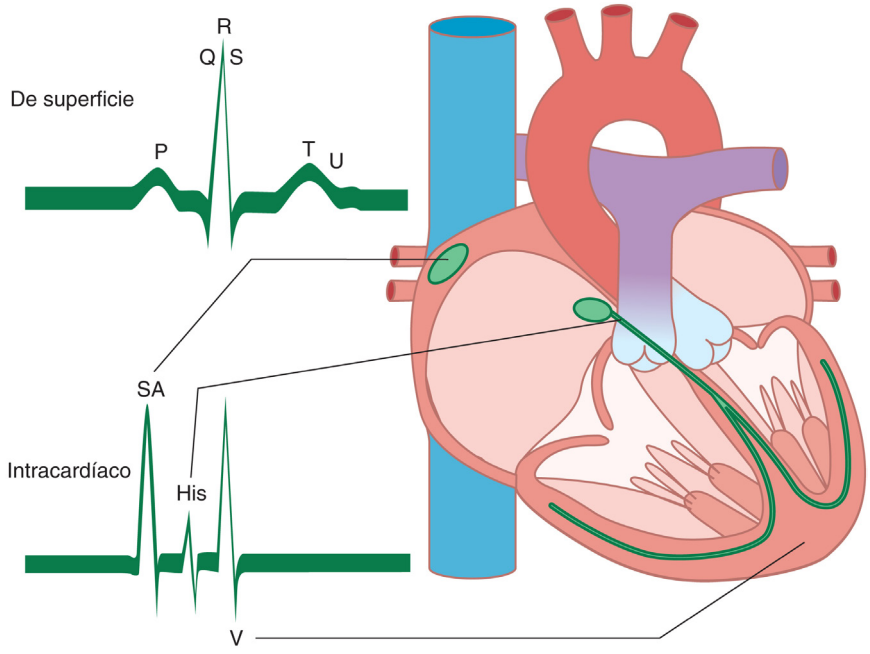

E-FIGURA 51-1. Esquema de electrocardiograma de superficie (ondas P, QRS, T y U) y de electrogramas intracardíacos relacionados (SA, His y V). El electrograma auricular (SA) representa la conducción intraauricular. El electrograma del haz de His (His) representa el registro del potencial de His y el electrograma ventricular (V) representa la activación de los ventrículos. El intervalo SA-His se corresponde con la conducción intraauricular y el retraso en el nódulo auriculoventricular. El intervalo His-V representa la conducción entre el haz de His y los ventrículos (conducción infranodular).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 51-3 MEDICAMENTOS DE USO HABITUAL QUE PUEDEN PRECIPITAR O DESENMASCARAR UNA BRADICARDIA SINUSAL O ANOMALÍAS DEL NÓDULO AURICULOVENTRICULAR

FÁRMACOS CARDÍACOS
β-bloqueantes (incluidos colirios de β-bloqueantes para el glaucoma)
Bloqueantes no dihidropiridínicos de los canales de calcio (p. ej., diltiacem, verapamilo)
FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS
Sotalol
Propafenona
Amiodarona
Dronedarona
Flecainida
FÁRMACOS PSICOACTIVOS
Analgésicos opioides
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
Antidepresivos tricíclicos
Litio
Fenotiacina
Fenitoína
Cannabis
Inhibidores de la colinesterasa (p. ej., donepecilo)
OTROS
Agentes de uso inhabitual, como clonidina, digoxina, ivabradina, metildopa, propofol, reserpina y remdesivir

Fuente: American Heart Association, Inc.

zación prolongada en bucle prolongada sirven para establecer el diagnóstico, aunque algunos pacientes requieren pruebas electrofisiológicas preestablecidas (cap. 49). Cualquier bradicardia, incluidos el bloqueo del nódulo AV y la disfunción del nódulo sinusal, puede deberse, al menos en parte, a influencias vagales, como episodios vasovagales, vómitos, cirugía abdominal, e intervenciones invasivas gastrointestinales superiores e inferiores. El resultado puede ser de síncope, a veces causado por la bradicardia y, otras veces, por vasodepresión con hipotensión (caps. 39 y 49). Deben considerarse los medicamentos, las enfermedades infiltrativas, la degeneración fibrocalcificada y otras causas. La enfermedad de Lyme también es motivo frecuente de bloqueo cardíaco completo reversible, generalmente localizado en el nódulo AV.

La evaluación debe incluir asimismo una ecocardiografía (cap. 43), para evaluar una posible enfermedad cardíaca estructural y la función cardíaca. Si se sospecha isquemia miocárdica, debe realizarse una prueba de esfuerzo (caps. 44 y 56). Cuando parecen posibles una endocarditis subyacente (cap. 61), una miocardiopatía infiltrativa o inflamatoria (cap. 47) o una cardiopatía congénita del adulto (cap. 55), debe realizarse una tomografía computarizada del corazón o una resonancia magnética cardíaca (cap. 44).

BRADIARRITMIAS ESPECÍFICAS

BRADICARDIA SINUSAL Y DISFUNCIÓN DEL NÓDULO SINUSAL

La bradicardia sinusal (fig. 51-2) se define, en general, como frecuencia sinusal inferior a 60 latidos/min. Cabe señalar, no obstante, que ritmos sinusales de apenas 40-50 latidos/min, especialmente en reposo, pueden ser fisiológicamente normales. La disfunción del nódulo sinusal[7] engloba un grupo de trastornos, como la bradicardia sinusal, el bloqueo de salida sinoauricular, la parada sinusal (pausa > 2-3 s) durante el ritmo sinusal, la incompetencia cronótropa y el síndrome de taquicardia-bradicardia (taqui-bradi).[8] La disfunción del nódulo sinusal, en combinación con síntomas como fatiga, mareo, presíncope o síncope completo (caps. 39 y 49), o empeoramiento de una insuficiencia cardíaca (cap. 45), recibe el nombre de síndrome del seno enfermo. El síndrome de taquicardia-bradicardia se suele identificar por retraso prolongado en la recuperación del nódulo sinusal después de terminar la fibrilación auricular (FA) (fig. 51-3). El bloqueo de salida sinoauricular es el fenómeno electrofisiológico de activación del nódulo sinusal, con retraso o bloqueo del impulso en el trayecto del nódulo sinusal al tejido auricular circundante (fig. 51-4). El bloqueo de salida sinoauricular puede ser de primer, segundo (tipo 1 o 2) o tercer grado. El bloqueo sinoauricular de primer grado resulta difícil de diagnosticar a partir de un ECG de superficie. El bloqueo de salida sinoauricular de segundo grado de tipo 1 se manifiesta por un progresivo acortamiento del PP que precede a la pausa sinusal. El intervalo PP que sigue a la pausa debe ser mayor que el doble del intervalo PP que precede a la pausa. El bloqueo de salida sinoauricular de segundo grado de tipo 2 se caracteriza por una pausa equivalente a un múltiplo exacto de la frecuencia sinusal (es decir, intervalo PP constante antes y después de la pausa). Un bloqueo de salida sinoauricular de alto grado se debe a la ausencia de múltiples ondas P, con una pausa correspondiente a un múltiplo absoluto de los intervalos PP subyacentes, y un bloqueo AV de tercer grado da lugar a una ausencia completa de ondas P sinusales.

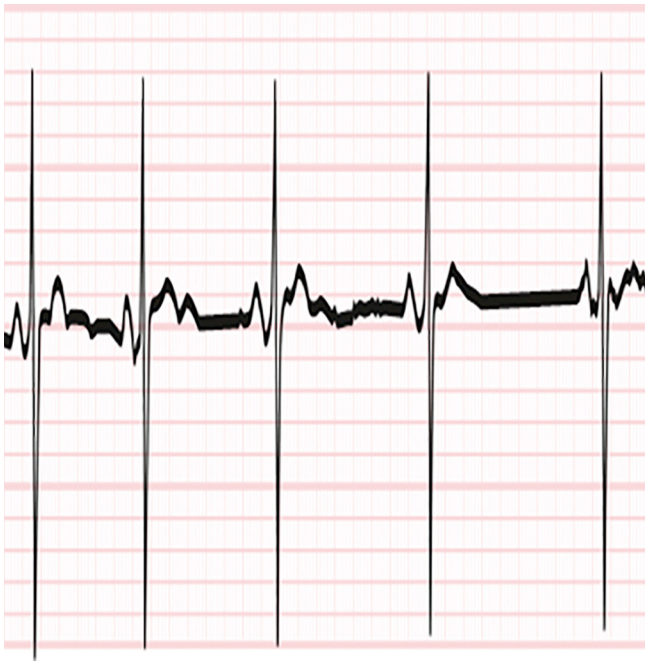

FIGURA 51-2. Bradicardia sinusal. Bradicardia sinusal progresiva, en este caso relacionada con aumento del tono vagal durante el sueño.

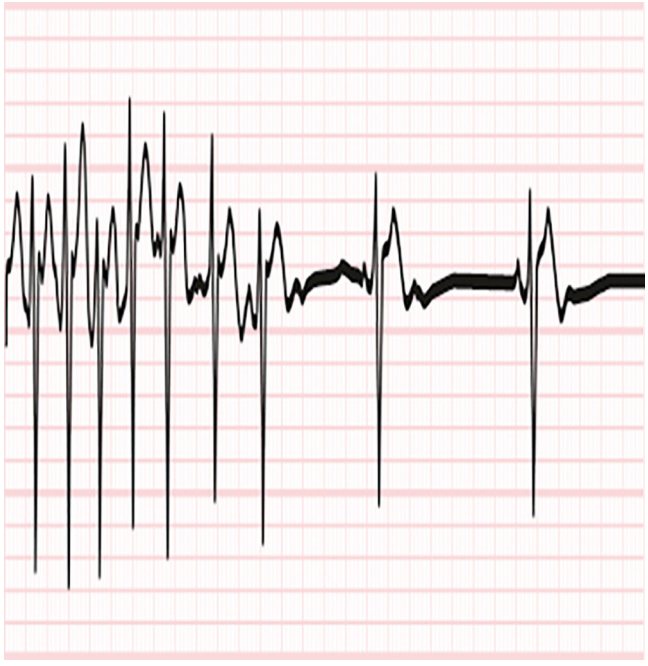

FIGURA 51-3. Evidencia electrocardiográfica de síndrome de taquicardia-bradicardia. Fibrilación auricular con respuesta ventricular taquicárdica, seguida de conversión a bradicardia sinusal.

La incompetencia cronótropa es la incapacidad para aumentar la frecuencia sinusal de forma adecuada en respuesta al ejercicio u otra demanda fisiológica. En la mayoría de los pacientes, la incompetencia cronótropa se manifiesta por una frecuencia cardíaca máxima de menos de 100 latidos/min.

TRASTORNOS DE LA CONDUCCIÓN AURICULOVENTRICULAR

Los trastornos de la conducción auriculoventricular consisten en una anomalía de conducción en el nódulo AV o en el SHP por debajo del nódulo AV. La transmisión eléctrica a través del sistema de conducción AV está limitada fundamentalmente por el nódulo AV, que conduce de forma decreciente para evitar una conducción excesivamente rápida a los ventrículos. Un nódulo AV normal pocas veces conduce a una velocidad superior a 200 latidos/min, ritmo que se ralentiza con la edad. El tono del sistema nervioso autónomo influye notablemente en el nódulo AV, que puede conducir más de latidos/min en presencia de un aumento del tono simpático y una disminución del tono parasimpático. La conducción a través del SHP es más rápida y no decreciente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

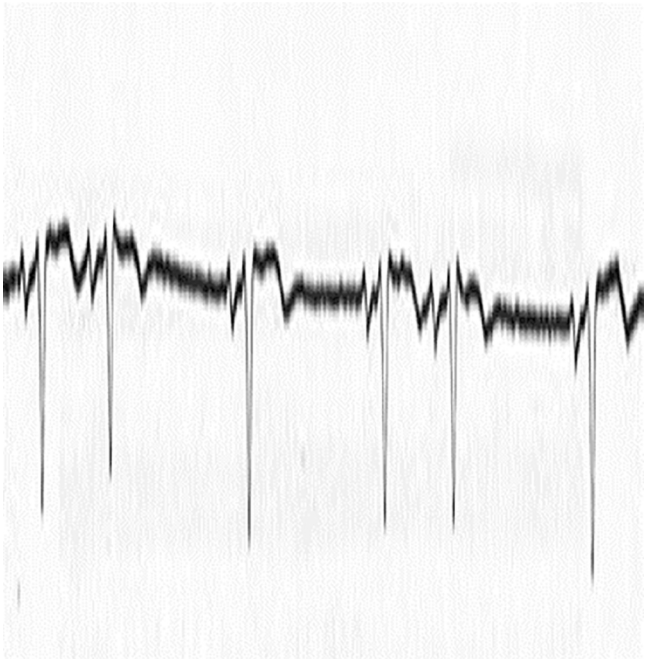

FIGURA 51-4. Bloqueo sinoauricular. Bloqueo de salida sinoauricular, probablemente de tipo 2, caracterizado por una pausa equivalente a un múltiplo exacto de la frecuencia sinusal.

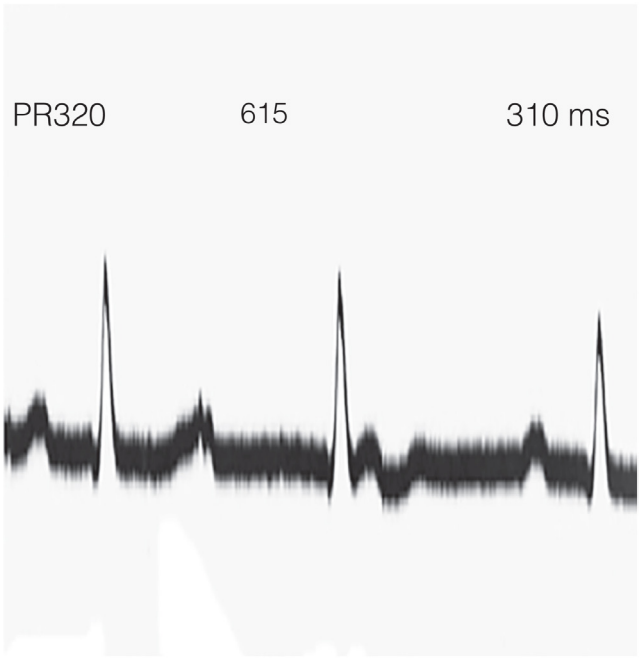

FIGURA 51-6. Bloqueo Mobitz I. Prolongación progresiva del intervalo PR de 320 a 615 ms, seguida de un bloqueo de onda P. El siguiente intervalo PR conducido es menor que el intervalo PR previo a la onda P caída.

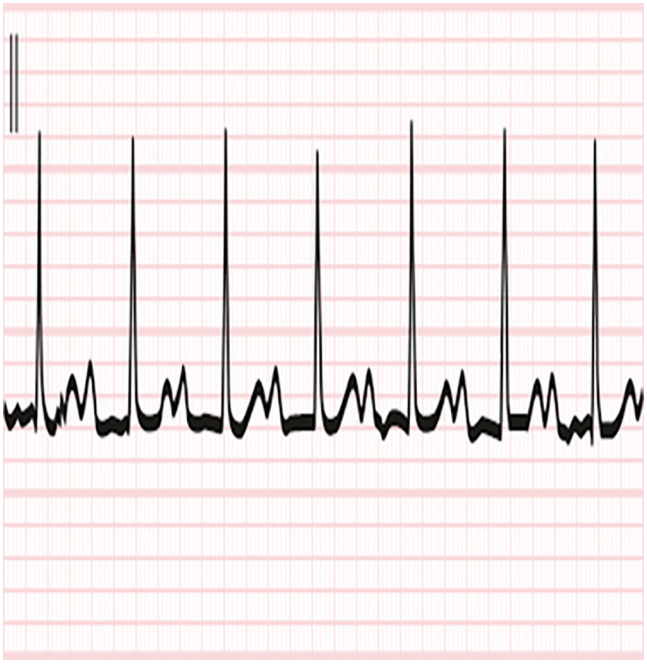

FIGURA 51-5. Bloqueo auriculoventricular (AV) de primer grado. Obsérvese la conducción AV prolongada (> 200 ms).

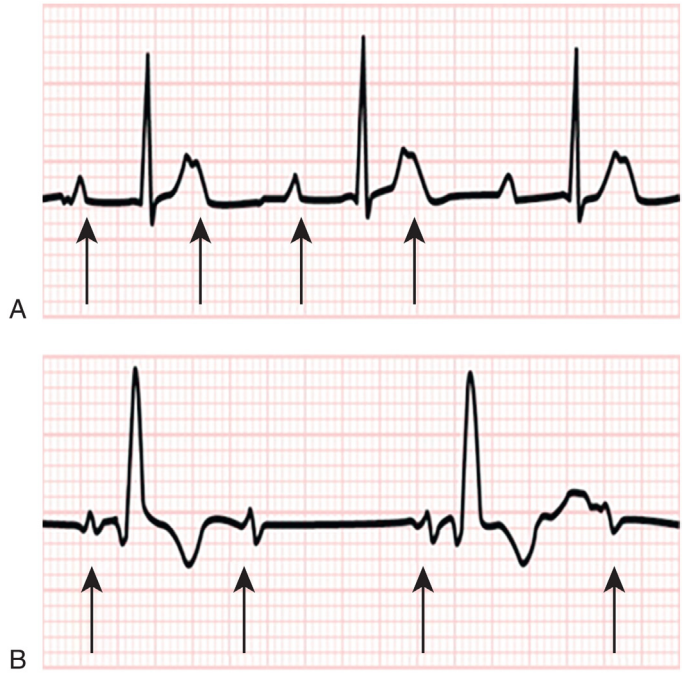

FIGURA 51-7. Conducción «dos a uno» en el nódulo auriculoventricular (AV) y por debajo del nódulo AV. A. Conducción 2:1, en la que los latidos conducidos ponen de manifiesto un intervalo PR prolongado (> 300 ms) y un QRS estrecho, indicativo de bloqueo Mobitz I en el nódulo AV. **B.** Intervalo PR conducido de duración normal y QRS amplio, lo que favorece un bloqueo Mobitz II en una localización infranodular.

Los bloqueos AV se clasifican en bloqueos de primer, segundo y tercer grado.[9] El bloqueo AV de primer grado tiene una denominación equívoca, porque, en realidad, nada está bloqueado; existe, por contra, un retraso, generalmente en el nódulo AV, que se manifiesta por un intervalo PR prolongado (fig. 51-5). No obstante, el 50% o más de los pacientes que tienen un bloqueo AV de primer grado presentan, en una monitorización prolongada, bloqueo AV de grado mayor detectable, o bien desarrollan un bloqueo de grado más alto aproximadamente en el plazo de 1 año después de la detección del bloqueo AV de primer grado asintomático.[10] El bloqueo AV de segundo grado se diferencia en Mobitz de tipo I (Wenckebach) y Mobitz de tipo II. El bloqueo de Mobitz de tipo I se identifica por una prolongación progresiva de PR, finalmente con bloqueo después de la onda P (fig. 51-6). La prolongación inicial de PR es mayor, los subsiguientes intervalos RR se acortan y el intervalo PR después de la onda P bloqueada es más corto que el último intervalo PR conducido antes de la onda P bloqueada. El bloqueo de Mobitz de tipo I suele producirse en el nódulo AV. El Mobitz de tipo II, que se caracteriza por el repentino fracaso de conducción después de la onda P sin prolongación previa de PR, suele representar un trastorno de la conducción por debajo del nódulo AV. En pacientes con bloqueo 2:1 (dos ondas P por cada QRS) puede resultar difícil determinar si el bloqueo es Mobitz I en el nódulo AV o Mobitz II por debajo del nódulo AV. Las pistas que guían hacia un trastorno de la conducción en el nódulo AV son un intervalo PR prolongado (es decir, > 300 ms) y un estrechamiento de la duración del QRS. Las pistas que guían hacia un trastorno de la conducción por debajo del nódulo AV son un intervalo PR normal, pero con bloqueo de rama (fig. 51-7).

Con frecuencia se produce la repetición o persistencia de un bloqueo AV de alto grado o avanzado, que es una forma de bloqueo de segundo grado con múltiples o sucesivas ondas P no conducidas, o ambas (fig. 51-8). El bloqueo de tercer grado (o bloqueo cardíaco completo) es un ritmo cardíaco en el que la actividad auricular y la ventricular son independientes y la velocidad auricular suele ser superior a la velocidad ventricular.[11] Se puede observar bloqueo cardíaco de tercer grado con ritmo sinusal o cualquier



FIGURA 51-8. Bloqueo auriculoventricular de alto grado. Períodos de bloqueo cardíaco completo con tres ondas P no conducidas (la primera de las cuales está enterrada en el primer complejo QRS), seguidas de dos ondas P, la segunda de las cuales es conducida al ventrículo, con un intervalo PR largo. Las tres ondas P siguientes no son conducidas y la última onda P está enterrada en el último complejo QRS.

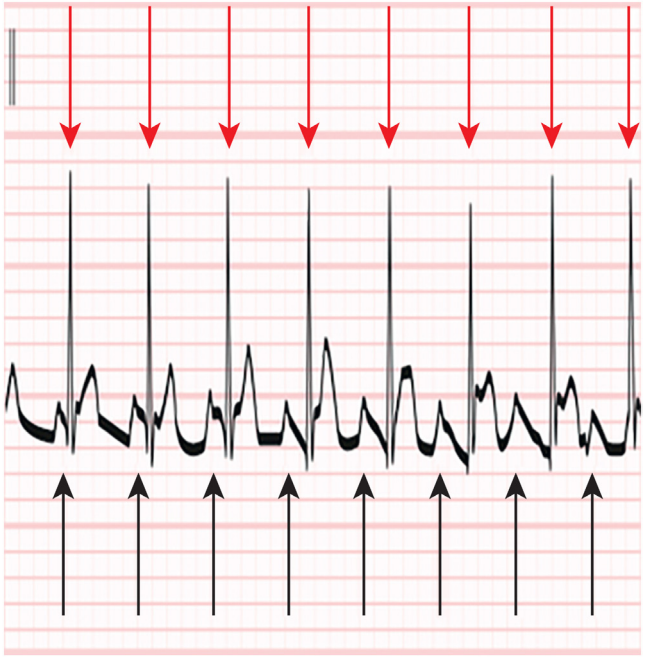

FIGURA 51-9. Bloqueo cardíaco completo, con los latidos auriculares *(flechas negras)* disociados de los latidos ventriculares *(flechas rojas)*. Obsérvese la elevación del ST en las derivaciones III y aVF, lo que indica infarto agudo de miocardio inferior como causa del bloqueo cardíaco completo.

taquiarritmia auricular con un ritmo de escape regular en la unión AV o por debajo de ella (fig. 51-9). A veces, no existe ritmo de escape y el bloqueo cardíaco produce asistolia. El bloqueo cardíaco completo, especialmente cuando es agudo y va acompañado de ritmo de escape, puede asociarse a marcada prolongación del QT, lo que supone riesgo de *torsades de pointes* (cap. 53). Por esta razón, en pacientes sometidos a ablación del nódulo AV se establece una frecuencia de marcapasos de 80 latidos/min durante al menos 6 semanas después de la intervención, con objeto de prevenir la prolongación del QT y la *torsades de pointes*. Con el tiempo, se puede reducir la frecuencia de marcapasos hasta niveles más fisiológicos, sin el riesgo continuo de arritmia ventricular. El bloqueo cardíaco completo y otros tipos de bradiarritmias graves pueden presentarse con síncope si se produce una pausa prolongada antes de que se desarrolle un ritmo de escape. Más a menudo, estos ritmos se presentan con fatiga y disnea. Con frecuencia, la presión arterial es alta, debido a vasoconstricción periférica, y puede existir insuficiencia renal secundaria a reducción del gasto cardíaco.

El término disociación AV se refiere a cualquier ritmo en el que aurículas y ventrículos laten de forma independiente entre sí. Si la frecuencia auricular es mayor que la frecuencia ventricular, se habla de bloqueo cardíaco completo o bloqueo AV de tercer grado. La disociación AV con una frecuencia auricular menor que la del marcapasos subsidiario suele observarse en taquicardias ventriculares o de la unión.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la disfunción del nódulo sinusal y de los bloqueos AV consiste, en primer lugar, en retirar cualquier medicación que pudiera precipitar la disfunción (v. tabla 51-3).[12] Aunque algunos pacientes recuperarán una conducción normal, la sensibilidad a los medicamentos suele ser indicativa de una anomalía de conducción subyacente que puede empeorar con el tiempo. Por ejemplo, la bradicardia sinusal asintomática (< 50 latidos/min) en adultos de mediana edad o ancianos no parece asociarse a una nueva enfermedad cardiovascular ni a mortalidad, salvo en pacientes que toman fármacos modificadores de la frecuencia cardíaca.

La disfunción asintomática del nódulo sinusal no requiere tratamiento. El bloqueo asintomático del nódulo AV, especialmente si el complejo de escape QRS es estrecho, puede también abordarse sin intervención, salvo si el intervalo QT es marcadamente prolongado, en cuyo caso debe considerarse la implantación de un marcapasos.

Para la disfunción sintomática aguda del nódulo sinusal y el bloqueo AV de segundo y tercer grado, el tratamiento urgente consiste en la administración intravenosa de atropina (1 mg) o de isoproterenol (generalmente en infusión de 1 a 2 µg/min) para aumentar la frecuencia cardíaca. Puede ser necesario un marcapasos cardíaco temporal (cap. 54). Si la disfunción del nódulo sinusal y el bloqueo AV se deben a anomalías transitorias, como síndromes isquémicos agudos o inducidos por fármacos, un marcapasos temporal suele ser suficiente; no obstante, cuando se sospecha la existencia de un bloqueo intra-His o infra-His (p. ej., bloqueo AV inducido por el ejercicio o bloqueo de Mobitz de tipo II asintomático) y es posible documentar el sitio mediante registro del haz de His, un marcapasos permanente (v. tablas 54-1 y 54-2) es la única terapia eficaz a largo plazo y las recomendaciones consensuadas para la implantación de marcapasos deben guiar su uso (cap. 54).

Para todas las formas de disfunción sintomática y persistente del nódulo sinusal o de bloqueo AV de segundo o tercer grado, la implantación de un marcapasos permanente es la terapia de elección (cap. 54). No obstante, aun con marcapasos, se registra síncope recurrente en alrededor del 20% de los pacientes en los 5 años siguientes.[13] En pacientes con síndrome de taquicardia-bradicardia, si se requiere medicación para tratar la taquicardia, suele ser necesario un marcapasos permanente para prevenir una bradicardia sintomática (cap. 52).[14] En pacientes con bloqueo AV y disfunción sistólica es preferible un marcapasos biventricular. La única excepción viene dada por la enfermedad de Lyme, circunstancia en la que, en la mayoría de los casos, el bloqueo cardíaco se resuelve en 1 semana con antibioterapia (cap. 296). Una forma novedosa de marcapasos fisiológico estimula el haz de His o la región de la rama izquierda (cap. 54). Este tipo de marcapasos estimula el sistema de conducción natural y da lugar a una contracción más sincrónica de los ventrículos derecho e izquierdo de la que puede producirse con la implantación de un marcapasos en el vértice o en la pared del ventrículo derecho. La neuroablación cardíaca supone un intento de mejorar la conducción del nódulo AV y del nódulo sinusal mediante la eliminación de los ganglios parasimpáticos que inervan los nódulos AV y sinusal. Este abordaje se ha utilizado para tratar el síncope neurocardiógeno (cap. 49) y está siendo estudiado también en pacientes con disfunción del nódulo sinusal y bloqueo del nódulo AV de distintos grados.

BLOQUEOS INTRAVENTRICULARES

Dada la anatomía del sistema de conducción cardíaco intraventricular, los pacientes pueden presentar bloqueos o retrasos en la conducción en uno de los dos fascículos (anterior o posterior) de la rama izquierda del haz, un retraso o bloqueo en la rama derecha del haz o alguna combinación de estas tres posibilidades. Siempre que una de las tres vías conduzca de forma adecuada, el ECG del paciente mostrará los retrasos en la otra o las otras vías: bloqueo fascicular anterior izquierdo (v. fig. 42-5A), con un eje de −45° o más negativo; bloqueo fascicular posterior izquierdo (v. fig. 42-5D), con un eje de +120° o más positivo; bloqueo completo de rama izquierda del haz de His (v. fig. 42-5E), o bloqueo de rama derecha del haz de His (v. fig. 42-5B). El bloqueo de rama derecha tiene lugar también en combinación con bloqueo fascicular izquierdo posterior o anterior (v. fig. 42-5C). Si todas las vías presentan retraso, pero al menos una conduce, el paciente presentará también bloqueo de Mobitz de tipo II, como ya se ha descrito. Si las tres vías están bloqueadas, el paciente tendrá un bloqueo cardíaco completo (como ya se ha descrito). Estos retrasos o bloqueos en la conducción intraventricular pueden deberse a una de las causas estructurales (no neurógenas, de origen no medicamentoso) de bloqueo AV. No obstante, las causas más frecuentes, con mucha diferencia, son una cardiopatía isquémica, especialmente en el caso del fascículo izquierdo, y los cambios degenerativos intrínsecos.

En conjunto, en torno al 1% de las personas presentan un bloqueo de rama a los 50 años, si bien la prevalencia aumenta hasta cerca del 17% a la edad de 80 años. El bloqueo fascicular posterior izquierdo[15] es infrecuente y casi siempre se asocia a bloqueo de rama derecha; debe distinguirse de causas mucho más comunes de desviación del eje a la derecha, como hipertrofia ventricular derecha, embolia pulmonar e infarto

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines, and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:932-87.
2. Doyen B, Matelot D, Carré F. Asymptomatic bradycardia amongst endurance athletes. *Phys Sportsmed*. 2019;47:249-52.
3. Sabzwari SRA, Tzou WS. Systemic diseases and heart block. *Card Electrophysiol Clin*. 2021;13:721-40.
4. Steinberg L. Congenital heart block. *Card Electrophysiol Clin*. 2021;13:691-702.
5. Griffiths C, Ioannou A, Dickinson B, et al. Drug-related bradycardia precipitating hospital admission in older adults: an ongoing problem. *Eur J Hosp Pharm*. 2022;29:336-9.
6. Cheung CC, Mori S, Gerstenfeld EP. Iatrogenic atrioventricular block. *Card Electrophysiol Clin*. 2021;13:711-20.
7. Sathnur N, Ebin E, Benditt DG. Sinus node dysfunction. *Card Electrophysiol Clin*. 2021;13:641-59.
8. De Ponti R, Marazzato J, Bagliani G, et al. Sick sinus syndrome. *Card Electrophysiol Clin*. 2018;10:183-95.
9. Clark BA, Prystowsky EN. Electrocardiography of atrioventricular block. *Card Electrophysiol Clin*. 2021;13:599-605.
10. Lewalter T, Pürerfellner H, Ungar A, et al. First-degree AV block-a benign entity?" Insertable cardiac monitor in patients with 1st-degree AV block reveals presence or progression to higher grade block or bradycardia requiring pacemaker implant. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018;52:303-6.
11. Bhasin D, Roy A. Complete heart block. *Circulation*. 2019;140:516-9.
12. Sidhu S, Marine JE. Evaluating and managing bradycardia. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30:265-72.
13. Davidsen JM, Skals R, Dalgaard F, et al. Recurrent syncope in patients with a pacemaker and bradyarrhythmia. *Scand Cardiovasc J*. 2023;57:1-7.
14. Amir T, Ilan M, Fishman E, et al. Preventive" pacing in patients with tachy-brady syndrome (TBS): confirming a common practice. *Int J Clin Pract*. 2020;74:e13583.
15. Elizari MV. Fascicular blocks: update 2019. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17:31-40.
16. Tan NY, Witt CM, Oh JK, et al. Left bundle branch block: current and future perspectives. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13:e008239.
17. Ikeda T. Right bundle branch block: current considerations. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17:24-30.
18. Pujol-López M, Tolosana JM, Upadhyay GA, et al. Left bundle branch block: characterization, definitions, and recent insights into conduction system physiology. *Card Electrophysiol Clin*. 2021;13:671-84.
19. Neira V, Enriquez A, Sheldon R, et al. Impact of bundle branch block morphology on outcomes of patients with syncope and bifascicular block: a SPRITELY (POST 3) substudy. *Heart Rhythm*. 2023;20:31-6.
20. Zegard A, Okafor O, de Bono J, et al. Prognosis of incidental left bundle branch block. *Europace*. 2020;22:956-63.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de miocardio de pared lateral. El bloqueo fascicular anterior izquierdo, definido por un eje de −45 a −90°, se observa en alrededor del 1% de adultos por lo demás sanos. No obstante, puede asociarse a enfermedad degenerativa del sistema de conducción, fibrosis miocárdica, enfermedad arterial coronaria y cardiopatías estructurales.

El bloqueo de rama izquierda completo[16] se registra en menos del 0,1-0,5% de las personas sanas, pero hasta en el 25% de los pacientes con insuficiencia cardíaca. En torno al 50-60% de los pacientes tienen una enfermedad cardíaca estructural o coronaria subyacente.

Se observa bloqueo de rama derecha aproximadamente en el 0,5-1% de la población adulta sana.[17] Las potenciales causas subyacentes son cardiopatías degenerativas, infiltrativas o inflamatorias, infarto de miocardio previo o enfermedad pulmonar grave. El bloqueo transitorio de rama derecha puede presentarse desencadenado por la inserción de un catéter en la arteria pulmonar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los retrasos en la conducción intraventricular suelen ser, en sí mismos, asintomáticos. Sin embargo, el bloqueo de rama izquierda causa desincronización ventricular, de modo que el ventrículo derecho se contrae antes que el izquierdo. En algunos pacientes, esta falta de sincronía provoca además insuficiencia mitral. El resultado puede ser la precipitación o el agravamiento de la insuficiencia cardíaca.

La evaluación se centra en la determinación del riesgo de progresión a bloqueo cardíaco completo y en la identificación de la causa, especialmente de cardiopatías isquémicas no diagnosticadas. Cuando en un ECG se observa un retraso en la conducción intraventricular, lo primero que hay que hacer es buscar cualquier ECG anterior para determinar si la anomalía es nueva, si se asocia o no a una cardiopatía subyacente no diagnosticada hasta la fecha.[18] En pacientes que presentan una posible isquemia miocárdica, un nuevo bloqueo de rama izquierda equivale a cambios isquémicos en el ECG y justifica una adecuada evaluación en busca de un posible infarto de miocardio agudo (caps. 57 y 58). En el marco de una posible embolia pulmonar (cap. 68), un nuevo bloqueo de rama derecha indica sobrecarga ventricular derecha e hipertensión pulmonar grave. Síntomas de presíncope o síncope indican que los bloqueos intraventriculares pueden estar asociados a un bloqueo cardíaco de alto grado.

Una evaluación sistemática debe incluir una ecocardiografía y una prueba de esfuerzo (utilizando ecocardiografía o radionúclidos). Si existe alguna sospecha de miocardiopatía infiltrativa, se recomienda una resonancia magnética cardíaca. La monitorización del ritmo (cap. 49) está indicada si la anomalía de conducción intraventricular se asocia a prolongación del intervalo PR, evidencia de alternancia de bloqueos interventriculares derecho e izquierdo o cualquier síntoma de ligero mareo o presíncope.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los retrasos de conducción intraventricular se dirige a cualquier posible causa subyacente. No obstante, en ocasiones están indicados tratamientos específicos para el ritmo. En pacientes con insuficiencia cardíaca (cap. 46), por ejemplo, el bloqueo de rama izquierda a menudo es una indicación para uso de marcapasos biventricular (cap. 54). En pacientes con bloqueo bifascicular y síncope, es preferible la implantación de un marcapasos a un monitor cardíaco implantable,[A1] con independencia de la morfología del bloqueo o del intervalo PR.[19] En pacientes con bloqueo bifascicular nuevo (ya sea bloqueo únicamente de rama izquierda o bloqueo de rama derecha más bloqueo de rama izquierda), en combinación con prolongación de PR, a menudo se implanta un marcapasos de manera profiláctica, debido al alto riesgo de progresión a bloqueo cardíaco completo, especialmente en el contexto de un infarto agudo de miocardio (cap. 47).

PRONÓSTICO

El riesgo de mortalidad por todas las causas se multiplica por dos o por tres en personas con bloqueo de rama izquierda, se multiplica aproximadamente por seis en presencia de cardiopatía subyacente y aumenta probablemente en ínfima medida si la prueba de esfuerzo y la resonancia magnética no muestran evidencia de cardiopatía subyacente.[20] En el bloqueo de rama derecha, la mortalidad aumenta en presencia de cardiopatía subyacente; en los casos idiopáticos, el riesgo de mortalidad no se eleva, pero el riesgo a largo plazo de requerir un marcapasos cardíaco puede ser más alto. La combinación de bloqueo de rama derecha con bloqueo fascicular izquierdo anterior o posterior supone un riesgo elevado de necesidad de implantación de un marcapasos, si bien la estimulación profiláctica mediante un marcapasos no está indicada en ausencia de síntomas como el síncope.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Sheldon R, Talajic M, Tang A, et al. Randomized pragmatic trial of pacemaker versus implantable cardiac monitor in syncope and bifascicular block. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022;8:239-248.

52

ECTOPIA SUPRAVENTRICULAR Y TAQUIARRITMIAS

PETER ZIMETBAUM Y LEE GOLDMAN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

ARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES CON FRECUENCIA NORMAL

Las extrasístoles auriculares (EA) pueden proceder de las aurículas derecha o izquierda, o de las venas pulmonares. La onda P, que es diferente de la onda P del ritmo sinusal salvo que la EA se origine cerca del nódulo sinusal, siempre precede al complejo QRS (fig. 52-1). Pero, si se bloquea la onda P, no hay complejo QRS. Una contracción auricular prematura bloqueada puede confundirse con un bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado, a menos que se reconozca su prematuridad, o con una disfunción del nódulo sinusal, si es poco visible. La alteración del aspecto del segmento ST-T suele dar una pista de la presencia de una onda P. Un complejo QRS prematuro con la morfología del ritmo sinusal subyacente en ausencia de onda P prematura representa un latido de la unión AV (fig. 52-2).

Un ritmo auricular ectópico es un ritmo auricular no sinusal procedente de un solo foco, con una morfología de onda P única (fig. 52-3). Un marcapasos auricular errante es un ritmo auricular ectópico con al menos tres morfologías distintas de la onda P, con una frecuencia de 50 a 100 latidos/min (fig. 52-4).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las EA casi siempre son asintomáticas, pero a veces pueden notarse palpitaciones (cap. 49). También los ritmos auriculares ectópicos, incluido el marcapasos auricular errante, son casi siempre asintomáticos. En raras ocasiones, un ritmo auricular ectópico puede ser muy lento y asociarse a síntomas de cansancio.



FIGURA 52-1. Extrasístole auricular. Ritmo sinusal con una extrasístole auricular como tercer complejo en la tira de ritmo. La onda P está oculta en la onda T precedente.

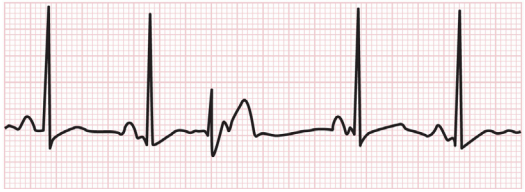

FIGURA 52-2. Latido de la unión prematuro. La extrasístole es estrecha, pero de morfología ligeramente distinta de la de los latidos sinusales que la rodean. La extrasístole procede de la unión auriculoventricular o de un punto de los fascículos ligeramente más distal. La onda P invertida que sigue al QRS representa la activación retrógrada de las aurículas.

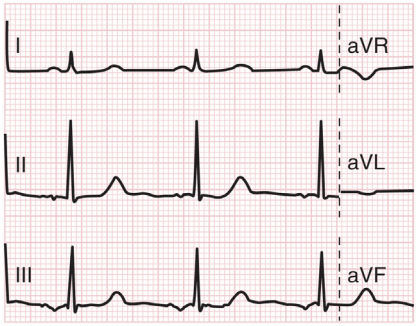

FIGURA 52-3. Ritmo auricular ectópico. Las ondas P invertidas en las derivaciones II, III y aVF indican que se trata de una onda P no sinusal que se origina en la aurícula derecha baja.

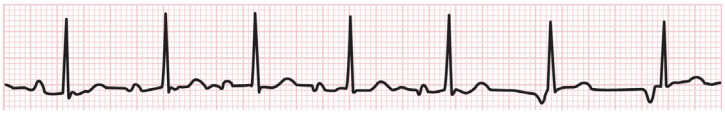

FIGURA 52-4. Marcapasos auricular errante. Ritmo con ondas P con tres morfologías distintas.

DIAGNÓSTICO

Los diagnósticos de EA, ritmos auriculares ectópicos y marcapasos auricular errante se realizan mediante un electrocardiograma (ECG), un monitor Holter ambulatorio o un registrador de eventos (cap. 49).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Por lo general, las extrasístoles auriculares no precisan tratamiento, salvo que se asocien a síntomas importantes. El tratamiento consiste principalmente en β-bloqueantes (p. ej., metoprolol XL, de 25 a 100 mg diarios) o bloqueantes de los canales del calcio (p. ej., diltiacem de acción prolongada, de 180 a 300 mg diarios). Los ritmos auriculares ectópicos y el marcapasos auricular errante rara vez son sintomáticos y no se tratan con medicamentos. En raras ocasiones es posible tratar un ritmo ectópico lento asociado a cansancio con un marcapasos auricular a una frecuencia superior que el ritmo auricular ectópico. Las contracciones auriculares prematuras muy frecuentes pueden presagiar un mayor riesgo de fibrilación auricular (FA)[1] y otras arritmias auriculares graves, y se asocian a un mayor riesgo a largo plazo de ictus y enfermedad cardiovascular sintomática.

TAQUIARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES

Las taquicardias supraventriculares (TSV) se definen como arritmias con tres o más latidos a una frecuencia de más de 100 latidos/min (tabla 52-1). En EE. UU., la incidencia y la prevalencia de las taquicardias supraventriculares paroxísticas se estiman en unas 93 por cada 100.000 personas y 480 por cada 100.000 personas, respectivamente.[2]

Los latidos, que pueden ser regulares o irregulares, suelen ser complejos estrechos, pero pueden ser anchos cuando se asocian a bloqueo de rama (aberrancia) o a conducción por una vía accesoria. La dilatación auricular, la insuficiencia cardíaca aguda o crónica, la embolia pulmonar, los estados inflamatorios agudos o crónicos o las cicatrices de una intervención quirúrgica previa que afecte al miocardio auricular o al pericardio son algunas de las causas de las taquiarritmias auriculares.

Los indicios más importantes para el diagnóstico del tipo de TSV comprenden la frecuencia de respuesta ventricular, la regularidad y, si se conoce, lo repentino del inicio de la taquicardia. El complejo QRS es regular con taquicardia sinusal, aleteo auricular, taquicardia por reentrada nodular AV, taquicardia AV por reentrada y taquicardia auricular; es regular con FA, aleteo auricular con bloqueo AV variable, múltiples extrasístoles auriculares y taquicardia auricular multifocal. El comienzo y la terminación repentinos son indicativos de FA aguda, aleteo auricular, taquicardia por reentrada nodular AV, taquicardia recíproca AV y taquicardia auricular. El inicio gradual y la recesión son más sugestivos de taquicardia sinusal, taquicardia de la unión no paroxística y algunas formas de taquicardia auricular. El complejo QRS durante la TSV suele ser estrecho, pero puede ser ancho en caso de conducción aberrante a través de los ventrículos debido a su ritmo muy rápido en presencia de enfermedad coexistente en las ramas del haz.[3]

Las TSV pueden producir síntomas relacionados específicamente con el propio ritmo como cansancio, palpitaciones (cap. 49), mareo, dificultad respiratoria, molestia torácica, presíncope y síncope. En la mayor parte de los casos, estos síntomas están relacionados con la rapidez de la respuesta ventricular y alcanzan su máxima prevalencia al comienzo de la arritmia. Al contrario que otras formas de TSV, los episodios de FA asintomáticos son frecuentes en pacientes que además tienen FA sintomática.

Las TSV incesantes y las frecuencias ventriculares no controladas pueden causar miocardiopatía con taquicardia (cap. 45), que es reversible si se controlan estas arritmias. Pero en algunas situaciones la presentación clínica puede estar dominada por el trastorno subyacente que precipita la arritmia, como la fiebre, la tensión física, la hipovolemia, la insuficiencia cardíaca (cap. 45), la hipoxia, los medicamentos simpaticomiméticos o parasimpaticolíticos, la tirotoxicosis (cap. 207) y el feocromocitoma (cap. 209).

El principio fundamental para el diagnóstico de una taquicardia supraventricular es la identificación del ritmo en un ECG de 12 derivaciones, en un monitor de ECG continuo o en un dispositivo portátil como un reloj inteligente con capacidad para ECG (cap. 49). Estos dos últimos métodos también determinarán cualquier correlación entre una arritmia identificada y los síntomas del paciente. Los dispositivos implantados de forma crónica, como los marcapasos y un desfibrilador automático implantable (DAI), también permiten identificar las TSV.

TAQUICARDIA SINUSAL

La taquicardia sinusal (fig. 52-5) es una arritmia que casi siempre corresponde a una respuesta fisiológica a una tensión emocional o física como la ansiedad, el ejercicio, la anemia, la hipotensión, la hipoxemia, la fiebre, la tirotoxicosis o la insuficiencia cardíaca. Se caracteriza por el aumento y disminución graduales de la frecuencia cardíaca, que rara vez supera los 180 latidos/min. En casos excepcionales puede tratarse de un trastorno no fisiológico, que se denomina taquicardia sinusal inapropiada, que se caracteriza por una taquicardia sinusal que aparece en respuesta a una tensión mínima y que persiste cuando la respuesta normal ya se ha ralentizado.

La reentrada en el nódulo sinusal es una forma rara de TSV causada por reentrada en el nódulo sinusal. A diferencia de la taquicardia sinusal fisiológica, la reentrada del

TABLA 52-1 TAQUICARDIAS SUPRAVENTRICULARES

	REGULARIDAD R-R	MORFOLOGÍA DE LA ONDA P
TAQUICARDIAS AURICULARES		
Taquicardia sinusal	Regular	Positiva en II, III, aVF; negativa en aVR
Reentrada en el nódulo sinusal	Regular	Positiva en II, III, aVF; negativa en aVR
Taquicardia auricular, unifocal	Regular	P diferente a la del seno
Taquicardia auricular, multifocal	Irregular	Ondas P de tres o más formas diferentes
Aleteo auricular, típico: En sentido antihorario	Regular; irregular si hay bloqueo AV variable	Ondas de aleteo en dientes de sierra; forma regular de las ondas; negativa en II, III, aVF; positiva en V_1; negativa en V_6
En sentido horario		Positiva en II, III, aVF; negativa V_1; positiva en V_6
Aleteo auricular: infrecuente	Regular; irregular si hay bloqueo AV variable	Patrón diferente al del aleteo auricular típico (en sentido horario o antihorario)
Fibrilación auricular	Irregularmente irregular	Ondas de fibrilación irregular
TAQUICARDIAS DE LA UNIÓN AV		
Reentrada AV (por vías accesorias)		
Ortodrómicas	Regular	P retrógrada en la onda ST-T
Antidrómicas	Preexcitación regular, excepto en la fibrilación auricular preexcitada irregular	P retrógrada, RP corto
Conducción lenta	Regular	P retrógrada al final de la onda T o antes (RP largo)
Auriculofascicular (antidrómica)	Preexcitación regular	P retrógrada, RP corto
Reentrada en el nódulo AV		
Frecuente (lenta-rápida)	Regular	P retrógrada oscurecida por el QRS o que altera el final del QRS (RP corto)
Infrecuente (rápida-lenta)	Regular	P retrógrada al final de la onda T o antes (RP largo)
Otras (lenta-lenta)	Regular	PR y RP aproximadamente iguales
Taquicardia no paroxística de la unión*	Regular, frecuencia lenta	Disociación AV
Taquicardia automática de la unión*	Regular	Disociación AV

*Foco de origen habitualmente infranodular.
AV, auriculoventricular.



FIGURA 52-5. Taquicardia sinusal a 120 latidos/min.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nódulo sinusal comienza bruscamente, a menudo es desencadenada por un latido auricular prematuro y termina de forma abrupta. La morfología de la onda P es idéntica a la del ritmo sinusal.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La taquicardia sinusal rara vez debe tratarse directamente. En su lugar, el tratamiento debe centrarse en identificar y tratar cualquier afección subyacente precipitante, especialmente la insuficiencia cardíaca (cap. 46), la enfermedad pulmonar (caps. 75 y 76), la fiebre, la anemia, la enfermedad tiroidea (cap. 207) o el feocromocitoma (cap. 209). En los pacientes ocasionales que requieren tratamiento para los síntomas asociados a una taquicardia sinusal inapropiada, los β-bloqueantes (p. ej., succinato de metoprolol comenzando con 25 mg diarios y ajustando la dosis al alza según sea necesario) se eligen generalmente como terapia de primera línea. Alternativamente, la ivabradina (5 mg dos veces al día) proporciona una mejoría significativa y puede eliminar completamente los síntomas aproximadamente en el 50% de los pacientes.[4] En raras ocasiones, puede realizarse una modificación del nódulo sinusal con catéter cuando los medicamentos son ineficaces y los síntomas son intratables. El pronóstico es poco conocido y probablemente muy variable.

TAQUICARDIA AURICULAR

El término taquicardia auricular se refiere a un grupo de TSV que se originan en focos anatómicos de la aurícula y se propagan de forma centrífuga (fig. 52-6). Estos focos son las venas pulmonares, la cresta terminal de la aurícula derecha, los anillos tricuspídeo o mitral, el seno coronario, los tabiques interauriculares, la orejuela auricular izquierda, la continuidad mitroaórtica o las zonas de tejido cicatricial secuela de intervenciones quirúrgicas anteriores. Las taquicardias auriculares, que suelen ser ritmos regulares que rara vez superan los 200 latidos/min, pueden aparecer en la juventud, pero suelen hacerlo más tarde. Las taquicardias auriculares pueden deberse a un mecanismo de reentrada, de actividad desencadenada o automático.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Algunas formas de taquicardia auricular son paroxísticas y pueden remitir espontáneamente sin tratamiento. Cuando no lo hacen, el mapeo eléctrico y la ablación (cap. 54) de la taquicardia auricular son muy eficaces y se ofrecen cada vez más como terapia de primera línea.[5] Como alternativa, las taquicardias auriculares pueden tratarse con medicamentos como los β-bloqueantes (p. ej., metoprolol a partir de 25 mg dos veces al día), los bloqueantes de los canales del calcio (p. ej., diltiacem a partir de 180 mg diarios de acción prolongada) u otros fármacos antiarrítmicos (tabla 52-2). Algunas formas de taquicardia auricular son incesantes y pueden predisponer al desarrollo de una miocardiopatía relacionada con la taquicardia (cap. 47).

TAQUICARDIA AURICULAR MULTIFOCAL

La taquicardia auricular multifocal (fig. 52-7), que es una forma única de taquicardia auricular que se caracteriza por tres o más morfologías de la onda P, se distingue del marcapasos auricular errante porque este tiene una frecuencia de 100 latidos/min o mayor en lugar de menos de 100 latidos/min. Es un ritmo irregular que se observa casi exclusivamente en pacientes con neumopatías avanzadas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La taquicardia auricular multifocal apenas responde al tratamiento médico; la ablación es muy difícil y lo mejor es tratar la enfermedad pulmonar o cardíaca subyacente. Si es absolutamente necesario para los síntomas agudos, las opciones incluyen diltiacem intravenoso, verapamilo o metoprolol (v. tabla 52-2). La cardioversión puede restablecer el ritmo sinusal normal, pero la taquicardia auricular multifocal suele reaparecer rápidamente. El pronóstico viene determinado en gran medida por la enfermedad pulmonar subyacente.

TAQUICARDIA POR REENTRADA EN EL NÓDULO AURICULOVENTRICULAR

La taquicardia por reentrada del nódulo AV (también denominada TRNAV) es una forma frecuente de TSV en todos los grupos de edad, pero se presenta con mayor frecuencia en la edad adulta joven y suele producirse tras un cambio de posición. Es más frecuente en las mujeres que en los hombres y puede aparecer o exacerbarse en el embarazo o en determinadas fases del ciclo menstrual. Los pacientes con taquicardia reentrante del nódulo AV tienen dos vías nodulares AV funcionales (vías duales). Lo habitual es que una EA bloquee una de las vías (la rápida) y se conduzca lentamente por la otra (la lenta). Si este latido se conduce retrógradamente por la vía rápida y vuelve a entrar en la lenta, se produce reentrada en el nódulo AV (fig. 52-8). Este circuito de reentrada se limita al nódulo AV, y el resultado es que las aurículas y los ventrículos se activan casi a la vez. Puede que las ondas P no se vean en el ECG, enterradas en el complejo QRS. Cuando hay ondas P, suelen verse inmediatamente después del QRS y pueden tener un eje negativo o superior (negativo en las derivaciones II, III y aVF; taquicardia con RP corto) (v. fig. 52-6). La taquicardia reentrante atípica del nódulo AV es poco frecuente y se produce con conducción por la vía rápida y por la vía lenta, con un intervalo largo entre la onda R precedente y la onda P negativa siguiente (p. ej., taquicardia con RP largo).

Los síntomas asociados a la taquicardia reentrante del nódulo AV incluyen con mayor frecuencia palpitaciones, ocasionalmente una sensación de plenitud en el cuello y pueden incluir una distensión latido a latido de las venas del cuello, conocida como «signo de la rana» y asociada a la contracción de las aurículas mientras las válvulas tricúspide y mitral están cerradas (ondas a cañón; cap. 39).

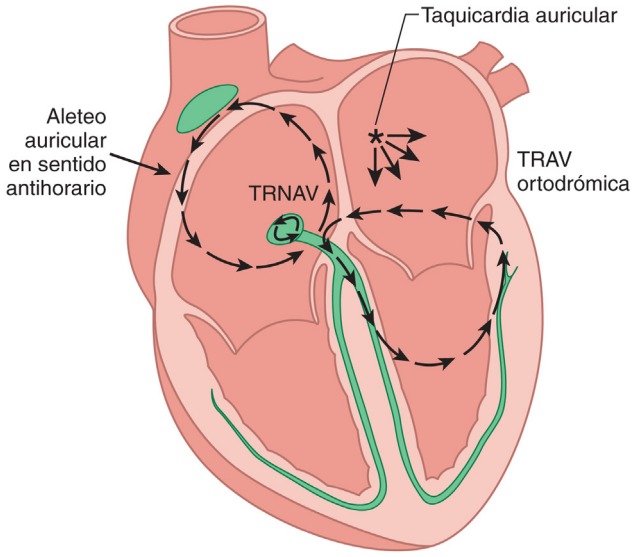

FIGURA 52-6. Diagrama del lugar y el mecanismo de las formas frecuentes de taquicardia supraventricular. TRAV, taquicardia por reentrada auriculoventricular; TRNAV, taquicardia por reentrada nodular auriculoventricular.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El masaje del seno carotídeo, que tiene un efecto vagal sobre el nódulo AV, puede poner fin a las TSV, como la taquicardia reentrante del nódulo AV, que dependen del nódulo AV como parte del circuito. En el caso de episodios intermitentes documentados de taquicardia auricular, también se puede indicar al paciente que intente una maniobra de Valsalva para poner fin a la arritmia, con mayores tasas de respuesta si se realiza en posición semiacostada, y se combina con un reposicionamiento en decúbito supino y una elevación de la pierna recta inmediatamente después.[A1] El tratamiento farmacológico preventivo a largo plazo suele incluir una terapia diaria con β-bloqueantes o bloqueantes de los canales del calcio (v. tabla 52-2). Desgraciadamente, el uso de estos fármacos una vez iniciada la arritmia suele ser infructuoso. La ablación por radiofrecuencia es el método definitivo para tratar la taquicardia reentrante del nódulo AV y puede curar más del 95% de los casos, pero con un riesgo aproximado del 0,5 al 1% de provocar un bloqueo cardíaco completo que requerirá un marcapasos.

TAQUICARDIA DE LA UNIÓN

La taquicardia de la unión primaria se refiere a una taquicardia focal (no reentrante) originada en la unión AV (fig. 52-9). Las diferentes formas de taquicardia de la unión tienen patrones clínicos diferentes. La toxicidad digitálica era una de las principales causas cuando era un fármaco de prescripción habitual.

La taquicardia de la unión no paroxística es una arritmia benigna que rara vez supera los 120 latidos/min y que habitualmente muestra un patrón de «calentamiento» y «enfriamiento». En adultos jóvenes se observa una forma de taquicardia de la unión paroxística más rápida, que a menudo se asocia al ejercicio. La taquicardia ectópica de la unión congénita, que se da en niños, se asocia a frecuencias muy rápidas y a riesgo de miocardiopatía por taquicardia.

TABLA 52-2 FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS: DOSIS Y EFECTOS SECUNDARIOS

ANTIARRÍTMICO Y USO HABITUAL	DOSIS/METABOLISMO	EFECTOS SECUNDARIOS Y CONTROL QUE PRECISA	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS MÁS IMPORTANTES
CONTROL DE FRECUENCIA			
β-bloqueantes (más importantes)	Hepático, renal Solo renal (atenolol, nadolol) i.v.: esmolol, 250-500 µg en 1 min, luego 50-300 µg/kg/min en 4 min; metoprolol, 2,5 a 5 mg en bolo durante 2 min, hasta 3 dosis separadas 10 min Oral: acebutolol, 200-600 mg 2 veces/día; atenolol, 25-100 mg 1 vez/día; carvedilol, 3,125-50 mg 2 veces/día; metoprolol, 25-150 mg 2 veces/día; nadolol, 20-120 mg 1 vez/día; nebivolol, 5-40 mg 1 vez/día; propranolol, 10-120 mg 2 veces/día	Cansancio, depresión, broncoespasmo, impotencia	Mínimas, excepto para el carvedilol y el metoprolol, cuyas concentraciones pueden ser aumentadas por la amiodarona, la propafenona, la quinidina, la fluoxetina, el haloperidol, la paroxetina y la cimetidina
Antagonista del calcio (no dihidropiridínico)	Hepática Inhibe el CYP 3A4 i.v.: diltiacem, bolo de 20 mg en 2 min, luego infusión de mantenimiento de 5-15 mg/h; verapamilo, bolo de 5 a 10 mg en 2 min (si no hay respuesta, 10 mg adicionales después de 30 min y luego una infusión de 0,005 mg/kg/min) Oral: verapamilo de acción prolongada 120-480 mg 1 vez/día Diltiacem de acción prolongada 180-300 mg 1 vez/día	Estreñimiento, exantema, edema periférico	Inhibe el CYP 3A4; aumenta las concentraciones de alprazolam, carbamacepina, dihidropiridina, ciclosporina, inhibidores de la HMG-CoA. El verapamilo (no el diltiacem) aumenta las concentraciones de digoxina
Digoxina	Renal, hepática, gastrointestinal, 0,125-375 mg/día por vía oral	Anorexia, náuseas, fatiga, confusión, visión alterada con halos amarillo-verdosos	Niveles de o sensibilidad a la digoxina aumentados por hipopotasemia, quinidina, verapamilo, amiodarona, propafenona, insuficiencia renal, hipoxia, disminución de la masa muscular Niveles de o sensibilidad a la digoxina disminuidos por malabsorción, hiperpotasemia, hipocalcemia
CONTROL DEL RITMO			
Adenosina	Eritrocitos, células endoteliales 6 mg en bolo i.v., seguidos si es necesario por 12 mg después de 1-2 min	Náuseas, cefalea, rubefacción, dolor torácico, broncoespasmo (contraindicada con asma)	Las metilxantinas compiten por los receptores de adenosina con la adenosina El dipiridamol reduce el metabolismo de la adenosina
Amiodarona	Vida media hepática de 50 días Carga p.o. 10 g en 7-10 días, luego 400 mg durante 3 semanas, luego 200 mg/día para fibrilación auricular Dosis de mantenimiento de 400 mg/día para la TV Reducir dosis de carga para bradicardia o prolongación QT i.v.: bolo de 150 a 300 mg, luego infusión de 1 mg/min durante 6 h, seguido de 0,5 mg/min a partir de entonces	Pulmonar (neumonitis aguda por hipersensibilidad, infiltrados intersticiales crónicos), hepatitis Tiroides (hipotiroidismo o hipertiroidismo) Fotosensibilidad, coloración azul grisácea con dosis altas crónicas, náuseas, ataxia, temblor, alopecia Evitar si se identifica nódulo tiroideo PFH 2-3 veces al año, PFT 2 veces al año, PFP y RxT al inicio y RxT anualmente a partir de entonces Se espera prolongación del QT; reducir la dosis si supera los 500 ms	Inhibe las enzimas del CYP 450; aumenta las concentraciones de warfarina, digoxina, ciclosporina, alprazolam, carbamacepina, inhibidores de la HMG-CoA, fenitoína y quinidina
Sotalol	Renal: 80-120 mg 2 veces/día vía oral Dosis máxima, 240 mg 2 veces/día vía oral	Broncoespasmo Prolongación del QT/*torsades de pointes*	Sin interacciones significativas
Ibutilida	CYP 3A4 hepático 1 mg i.v. durante 10 min; repetir a los 10 min si es necesario	Náuseas Prolongación del QT y *torsades de pointes* Debe monitorizarse durante 4 h tras el inicio del fármaco	Ninguna
Propafenona	Hepática 150-300 mg cada 8 h o liberación sostenida 225-425 mg 2 veces/día vía oral	Sabor metálico, mareo, SIADH Aleteo auricular, taquicardia ventricular	Puede reducir el metabolismo de la warfarina Aumenta las concentraciones de digoxina
Flecainida	Renal, hepática CYP 2D6 50-100 mg 2 veces/día vía oral; dosis máxima, 300-400 mg/día	Mareo, dolor de cabeza, visión borrosa Aleteo auricular, taquicardia ventricular	Puede aumentar los niveles de digoxina Los niveles de flecainida aumentan con la amiodarona, el haloperidol, la quinidina, la cimetidina y la fluoxetina
Disopiramida	Renal, hepática (CYP 3A4) Dosis: 100-400 mg cada 8-12 h por vía oral; dosis máxima, 800 mg/24 h Reducir la dosis en caso de disfunción renal o hepática	Anticolinérgicos (contraindicada en el glaucoma de ángulo cerrado): boca seca, retención de orina, estreñimiento, visión borrosa Prolongación del QT/*torsades de pointes*	Ninguna
Procainamida	La mayoría de los acetiladores hepáticos-rápidos producen más NAPA; la NAPA se elimina renalmente Dosis p.o.: 50 mg/kg/24 h Dosis i.v.: 1 g en 25 min, luego infusión de 20-60 µg/kg/min Reducir la dosis en caso de disfunción renal o bajo gasto cardíaco	Erupción cutánea, fiebre, artralgias, lupus inducido por fármacos, sobre todo en acetiladores lentos Agranulocitosis Prolongación del QT/*torsades de pointes*	Aclaramiento de procainamida reducido por el trimetoprim, la cimetidina y la ranitidina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 52-2 FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS: DOSIS Y EFECTOS SECUNDARIOS *(cont.)*

ANTIARRÍTMICO Y USO HABITUAL	DOSIS/METABOLISMO	EFECTOS SECUNDARIOS Y CONTROL QUE PRECISA	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS MÁS IMPORTANTES
Quinidina	CYP 3A4 hepático (70%), renal (30%) Dosis: sulfato –600 mg 3 veces/día por vía oral, gluconato– 324-648 mg cada 8 h por vía oral Dosis reducida en caso de insuficiencia renal	Trombocitopenia, cinchonismo Prurito, erupción Prolongación del QT/*torsades de pointes*	↑ Concentraciones de digoxina y amiodarona La quinidina inhibe el CYP 2D6 y puede aumentar los fármacos metabolizados por esta enzima (p. ej., ↑ efecto de los antidepresivos tricíclicos, haloperidol, algunos β-bloqueantes, fluoxetina, opioides) Metabolismo de la quinidina inhibido por la cimetidina Metabolismo de la quinidina aumentado por el fenobarbital, la fenitoína y la rifampicina
Dofetilida	Renal, hepática CYP 3A4 CrCl > 60 ml/min (500 µg 2 veces/día oral), CrCl 40-60 (250 µg 2 veces/día oral), CrCl 20-39 mL/min (125 µg 2 veces/día oral)	Prolongación del QT y *torsades de pointes* Se requieren 3 días de monitorización intrahospitalaria durante el inicio del fármaco	Contraindicado con verapamilo, ketoconazol, cimetidina, megestrol, proclorperacina y trimetoprim La hidroclorotiacida aumenta los niveles de dofetilida Debe interrumpir la amiodarona al menos 3 meses antes de iniciar la dofetilida
Ivabradina	2,5 mg dosis inicial, 5 mg 2 veces/día vía oral durante 1 mes seguido de un aumento a 7,5 2 veces/día si es necesario	Bradicardia sinusal Dolores de cabeza Brillo visual	Antifúngicos azólicos, antibióticos macrólidos, nefazodona nelfinavir, ritonavir
Dronedarona	Vida media de CYP 3A4 hepática: 30 h p.o. 400 mg 2 veces/día oral Absorción mejorada con los alimentos	Reduce la secreción de creatinina sin reducción de la FG Insuficiencia hepática Evitar en la insuficiencia cardíaca	Aumenta los niveles de digoxina (reduzca la dosis a la mitad) Puede aumentar la miositis con simvastatina Evitar el pomelo

CrCl, aclaramiento de creatinina; CYP, citocromo P-450; FG, filtración glomerular; HMG-CoA, 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; i.v., administración intravenosa; NAPA, *N*-acetilprocainamida; PFH, prueba de función hepática; PFP, prueba de función pulmonar; p.o., vía oral; PFT, prueba de función tiroidea; RxT, radiografía de tórax; SIADH, síndrome de hormona diurética inapropiada; TV, taquicardia ventricular.



FIGURA 52-7. Taquicardia auricular multifocal. Taquicardia auricular con ondas P de tres morfologías diferentes.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Cuando la taquicardia de la unión no es una arritmia reentrante, el tratamiento es médico, con amiodarona o ivabradina (v. tabla 52-2),[A2] o con ablación por catéter de radiofrecuencia. Las eficacias comunicadas se sitúan en el rango del 90%.

TAQUICARDIAS POR VÍAS ACCESORIAS

Las taquicardias asociadas a una vía accesoria o a un tracto de derivación se denominan taquicardias por reentrada AV (también llamadas TRAV). Lo más frecuente es que estas taquicardias desciendan por el sistema de conducción AV normal y vuelvan a ascender por la vía accesoria (taquicardia por reentrada AV ortodrómica) (v. fig. 52-6). La taquicardia antidrómica es rara, y representa una conducción anterógrada por la vía accesoria y retrógrada por el sistema de conducción normal o, menos frecuentemente, por una segunda vía accesoria. El síndrome de Wolff-Parkinson-White se define por la presencia de ondas δ o preexcitación en el ECG en ritmo sinusal (fig. 52-10), en combinación con antecedentes de taquicardia AV reentrante. Sin embargo, es importante reconocer que muchos pacientes con preexcitación ventricular nunca llegan a tener taquicardia por reentrada AV. Además, hasta el 40% de los pacientes con vías accesorias tienen FA. Como quiera que el tejido de las vías accesorias, al contrario que el del nódulo AV, no presenta conducción decreciente, una vía accesoria con conducción rápida puede permitir que la FA pase a los ventrículos a frecuencias excesivas, precipitando una fibrilación ventricular. Los fármacos como la digoxina, que aceleran la conducción de la vía accesoria, deben evitarse en estos pacientes.

El ECG durante la taquicardia por reentrada AV ortodrómica puede tener un complejo estrecho, pero se observará un complejo QRS ancho si hay aberración de un bloqueo de rama del haz, especialmente con frecuencias más rápidas. La onda P retrógrada es negativa en las derivaciones I y aVL si se conduce por una vía accesoria lateral izquierda, y es negativa en las derivaciones II, III y aVF si se conduce por una vía accesoria septal o posteroseptal (fig. 52-11). La onda P se produce más tarde (después de la onda R precedente) en comparación con la taquicardia por reentrada del nódulo AV, porque en la taquicardia por reentrada AV, el impulso debe conducir más allá del nódulo AV y hacia el ventrículo antes de regresar a las aurículas por una vía accesoria. En la taquicardia por reentrada AV antidrómica, el complejo QRS es ancho, con una carrera ascendente arrastrada, y se asemeja al observado en la taquicardia ventricular en contraposición a un bloqueo de rama del haz. La conducción antidrómica con FA suele ser rápida, amplia e irregular (v. fig. 52-10).

Las palpitaciones son los síntomas más frecuentes. Si la FA con conducción rápida se produce sobre la vía accesoria (FA preexcitada), pueden aparecer síntomas más importantes, como mareo, síncope o incluso parada cardíaca.

TRATAMIENTO

El tratamiento agudo de la taquicardia por reentrada AV, sobre todo si hay indicios de preexcitación, es la adenosina intravenosa (6 mg i.v., seguidos de otros 12 mg al cabo de 1 o 2 min si es necesario). La procainamida intravenosa (1 g en 25 min es una alternativa), pero la cardioversión eléctrica directa es una opción segura, eficaz y generalmente preferida si la adenosina no tiene éxito. Potencialmente pueden utilizarse bloqueantes de los canales de calcio y β-bloqueantes intravenosos (v. tabla 52-2), pero el riesgo de vasodilatación e hipotensión asociados con una respuesta adrenérgica refleja resultante puede provocar una aceleración peligrosa de la conducción por la vía accesoria, por lo que requieren mucha precaución y solo deben utilizarse bajo supervisión experta.

El tratamiento a más largo plazo de la taquicardia por reentrada AV se consigue mejor con un estudio electrofisiológico y la ablación de la vía accesoria (cap. 54). Si no se dispone de un abordaje invasivo o si el paciente lo prefiere, o si la vía accesoria se encuentra en un lugar de difícil acceso o asociado a un alto riesgo de daño del sistema de conducción (es decir, riesgo de bloqueo cardíaco completo), puede considerarse la medicación oral, incluidos los β-bloqueantes (p. ej., metoprolol 25-50 mg diarios) o los fármacos antiarrítmicos (p. ej., flecainida 100-150 mg dos veces al día).

ALETEO AURICULAR

El aleteo (flúter) auricular es una arritmia con una frecuencia auricular de unos 300 latidos/min y una respuesta ventricular de 150 (2:1), 100 (3:1) o múltiplos menores. El aleteo auricular típico es un macrocircuito de reentrada que se establece en la aurícula derecha, en sentido horario o antihorario (fig. 52-12). La parte inferior del circuito del

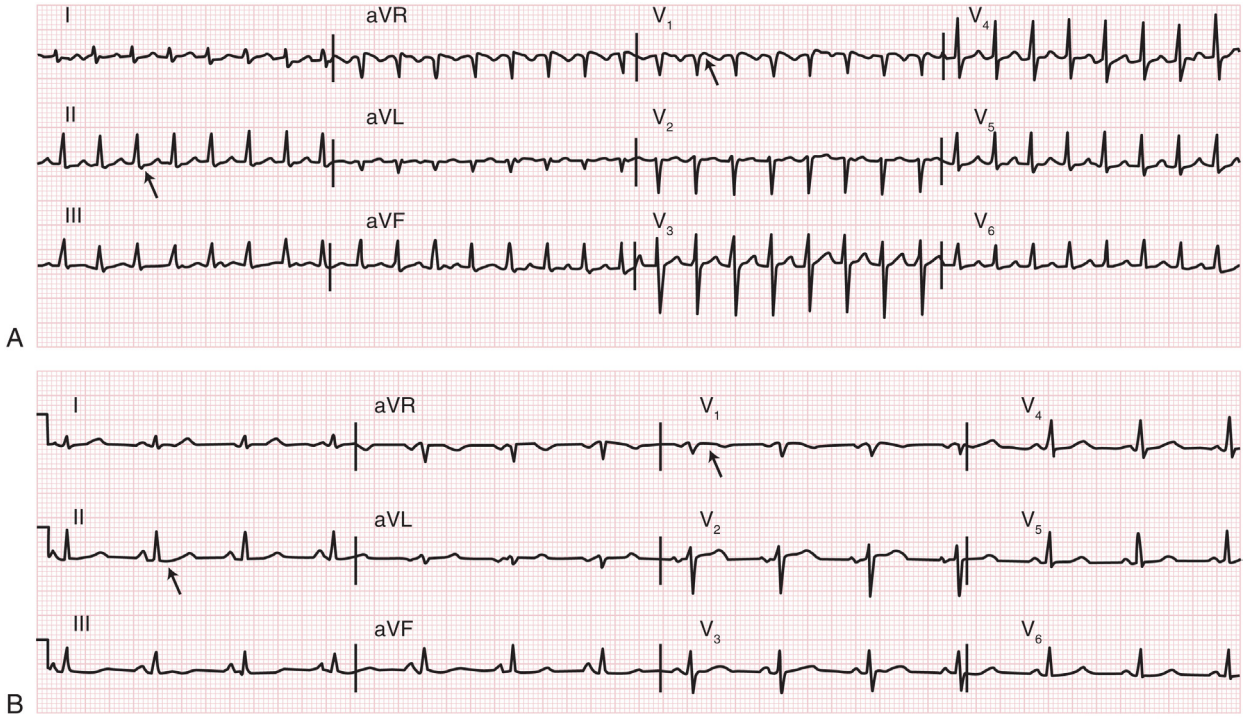

FIGURA 52-8. Electrocardiogramas que muestran diferentes ritmos en el mismo paciente. A. Taquicardia por reentrada nodular auriculoventricular, en la que las *flechas* indican ondas P retrógradas (negativas en la derivación II, positivas en V_1). **B.** El mismo paciente, en ritmo sinusal. La ausencia de deflexión negativa al final del QRS en la derivación II y la deflexión positiva en V_1 confirman que los hallazgos del panel **A** eran ondas P retrógradas.

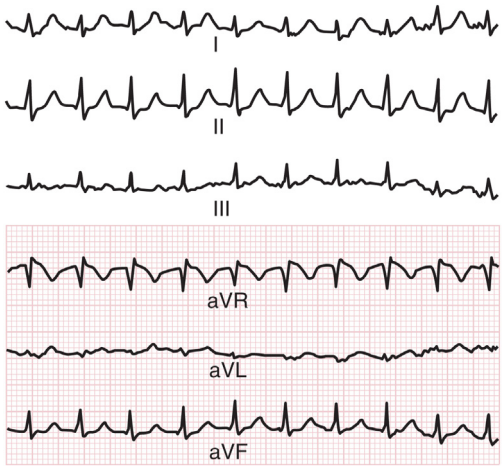

FIGURA 52-9. Taquicardia de la unión. Taquicardia sin ondas P evidentes. Las deflexiones negativas al final de las derivaciones II, III y aVF representan ondas P retrógradas. Es imposible distinguir este ritmo de la taquicardia por reentrada nodular auriculoventricular en el electrocardiograma de superficie.

aleteo típico transcurre por la región estrecha que se encuentra entre la vena cava inferior y el anillo tricuspídeo, un istmo fundamental para la conducción. El aleteo auricular típico se ve casi siempre en pacientes con enfermedades cardiovasculares o pulmonares subyacentes. También puede presentarse en pacientes que reciben antiarrítmicos (p. ej., antagonistas del calcio) para la FA. El aleteo auricular atípico consiste en macrocircuitos de reentrada auriculares que no utilizan el istmo cavotricuspídeo. Estas formas atípicas de aleteo auricular suelen darse en la aurícula izquierda tras una intervención quirúrgica en la válvula mitral o tras la ablación con catéter de la FA. El aleteo auricular típico puede reconocerse por una morfología de la onda P en «dientes de sierra», que es predominantemente negativa en las derivaciones II, III y aVF, y positiva en V_1 (aleteo auricular en sentido antihorario), o positiva en las derivaciones II, III y aVF, y negativa en V_1 (aleteo auricular en sentido horario).

Si la frecuencia del aleteo auricular está bien controlada por un bloqueo auriculoventricular eficaz, los pacientes pueden ser asintomáticos. Las frecuencias ventriculares más rápidas se asocian a palpitaciones, aturdimiento, síncope o dificultad respiratoria. El aleteo auricular también puede precipitar la insuficiencia cardíaca o la isquemia miocárdica en pacientes con una enfermedad cardíaca subyacente. Si se desarrolla un bloqueo auriculoventricular de alto grado, puede observarse mareo e incluso síncope, como ocurre con otras bradicardias (cap. 51).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Puede ser muy difícil controlar la frecuencia ventricular del aleteo auricular agudo, que generalmente debe tratarse restableciendo el ritmo sinusal. En algunos casos, el tratamiento exitoso de los problemas precipitantes, como la hipoxia, la fiebre y las anomalías electrolíticas, conducirá a la conversión espontánea, y dicho tratamiento suele ser necesario para mantener el ritmo sinusal una vez que se ha conseguido.

La ibutilida intravenosa (1 g en 10 min, repetida a los 10 min si es necesario) tiene una eficacia aproximada del 60% para convertir el aleteo auricular en ritmo sinusal, pero la cardioversión eléctrica con corriente directa (cap. 54) es el método preferido y tiene una eficacia elevada (> 95%) para restablecer el ritmo sinusal. Al igual que en el caso de la FA (v. más adelante), la cardioversión eléctrica o farmacológica no debe realizarse a menos que se crea que el episodio de aleteo auricular tiene una duración inferior a 48 h, que un ecocardiograma transesofágico haya excluido la presencia de coágulos en la orejuela auricular izquierda o que el riesgo de ictus se haya minimizado logrando un nivel terapéutico de anticoagulación, preferiblemente con un anticoagulante oral de acción directa (p. ej., dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán; v. tabla 70-6) o con un índice normalizado internacional (INR) terapéutico de 2 a 3 con warfarina (v. tabla 70-4) durante las 4 semanas previas. Dado que la frecuencia ventricular efectiva en el aleteo auricular depende del grado de bloqueo auriculoventricular, un β-bloqueante (p. ej., metoprolol, comenzando con 25-50 mg diarios) o un bloqueante de los canales de calcio (p. ej., diltiacem, comenzando con 180-240 mg diarios) con las dosis personalizadas permiten el control temporal de la frecuencia mientras se espera la cardioversión. Sin embargo, un seguimiento muy cuidadoso es fundamental debido al reto que supone equilibrar el grado de bloqueo auriculoventricular.

Al igual que ocurre con la FA, el aleteo auricular rara vez es un hecho aislado y cabe esperar que reaparezca. Incluso si los pacientes son mínimamente sintomáticos porque el bloqueo auriculoventricular da lugar a una frecuencia cardíaca fisiológica, es probable que los pacientes presenten un bloqueo variable y, por tanto, una frecuencia cardíaca inestable, con el paso del tiempo. Por estas razones, la ablación por radiofrecuencia del istmo cavotricuspídeo es curativa en un 95% para la forma típica de aleteo auricular y es la opción preferida para la mayoría de los pacientes (cap. 54). La terapia de primera línea para el aleteo auricular atípico también suele ser la ablación con catéter, pero la probabilidad de éxito es menor,[6] por lo que la terapia con fármacos antiarrítmicos o simplemente la cardioversión recurrente para las recurrencias infrecuentes también son enfoques razonables. Dado que los pacientes con aleteo auricular tienen un riesgo de tromboembolia del 3% anual, los pacientes con riesgo de recurrencia también deben recibir anticoagulación a largo plazo similar a la recomendada para la FA (v. más adelante). Si es eficaz la ablación del aleteo, el riesgo de recurrencia es muy pequeño y no se precisa anticoagulación a largo plazo. El pronóstico suele estar relacionado con cualquier afección asociada subyacente que pueda haber precipitado el aleteo auricular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

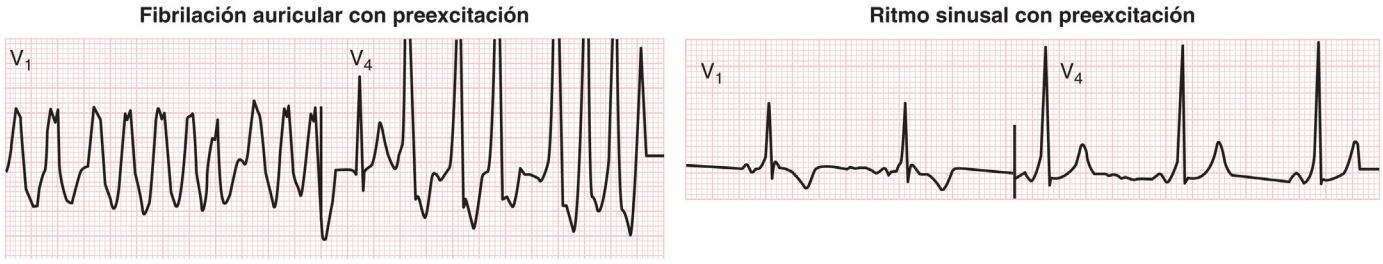

FIGURA 52-10. Dos paneles del mismo paciente con preexcitación ventricular. El ritmo de la izquierda es rápido, ancho e irregular, lo que indica fibrilación auricular con conducción por una vía accesoria. El ritmo de la derecha es sinusal con conducción por una vía accesoria.

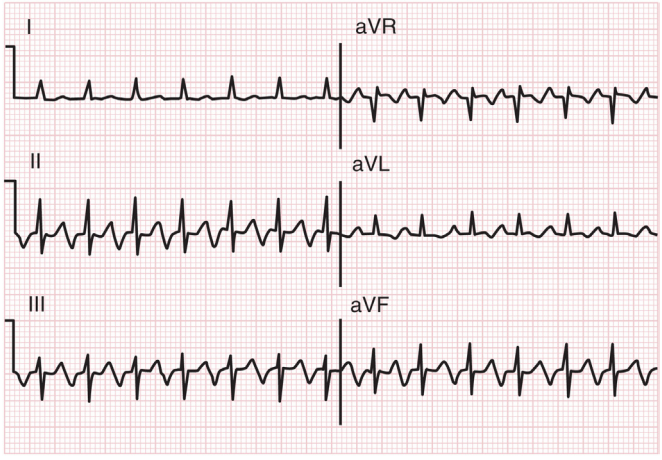

FIGURA 52-11. Taquicardia por reentrada auriculoventricular. Se observan ondas P negativas en las derivaciones II, III y aVF, que indican conducción retrógrada a la aurícula por una vía accesoria septal.

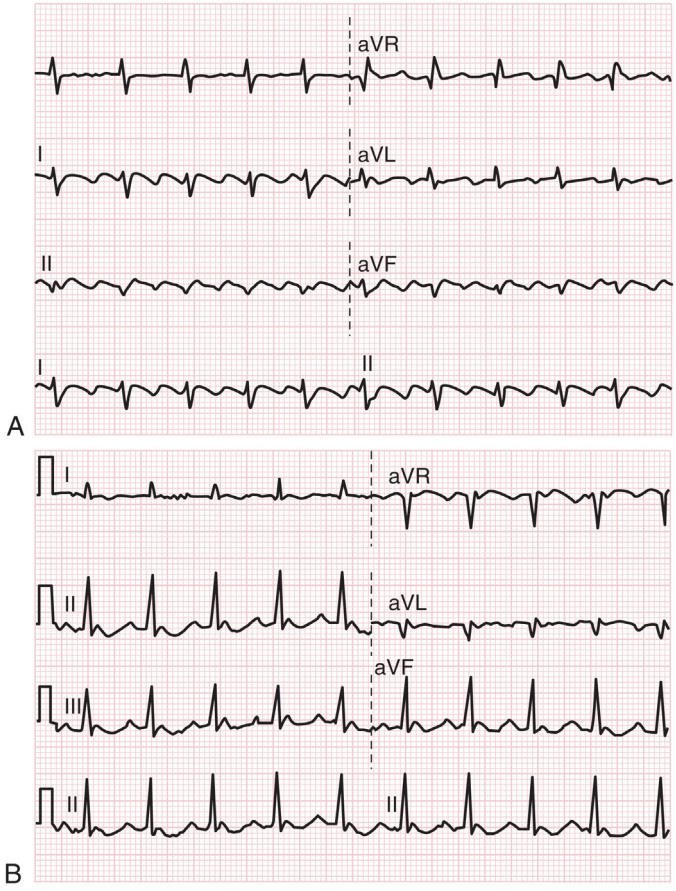

FIGURA 52-12. Dos ejemplos de aleteo auricular. A. Aleteo típico de la AD con sentido antihorario con las clásicas ondas de aleteo en diente de sierra en las derivaciones II, III y aVF. **B.** Aleteo en la AD con sentido horario.

FIBRILACIÓN AURICULAR

La FA se identifica por la ausencia de ondas P y por la presencia de una frecuencia ventricular irregular. El término FA de onda gruesa describe la presencia de actividad auricular residual en el ECG, que suele verse en la derivación V_1, sin actividad de tipo onda P en otras derivaciones (fig. 52-13). Puede haber FA con una frecuencia ventricular regular cuando existe una disociación AV concomitante (p. ej., bloqueo cardíaco completo o taquicardia ventricular).

La FA, que es el tipo de arritmia más frecuente en la práctica clínica,[7] afecta a más de 2 millones de estadounidenses. La probabilidad de desarrollar FA aumenta con la edad, y se prevé que la prevalencia se triplicará a medida que la población estadounidense envejezca en los próximos 20 años. La FA es casi siempre un trastorno recurrente, con la posible excepción de la FA que aparece asociada al hipertiroidismo (cap. 207) y a la cirugía (cap. 401). La FA puede ser paroxística (cesa de manera espontánea) o persistente (persiste al menos 7 días o hasta ser cardiovertida).

Además de su asociación con el envejecimiento, la FA se da con frecuencia en asociación con la hipertensión (cap. 64) u otras afecciones comórbidas, como la diabetes mellitus (cap. 210), la tirotoxicosis (cap. 207), la insuficiencia cardíaca (cap. 45), la enfermedad arterial coronaria (cap. 56), la cardiopatía valvular (cap. 60) o enfermedades pulmonares como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 76)[8] o la apnea obstructiva del sueño (cap. 374). Alrededor del 20% de los pacientes no tienen ninguna comorbilidad asociada. Algunos pacientes desarrollan FA tras atracones de consumo de alcohol («corazón de fiesta»)[9] o tras sobrecargas parasimpáticas, como las que se producen tras un ejercicio vigoroso o una comida copiosa (FA inducida vagalmente). Un consumo importante de alcohol a largo plazo también puede provocar un mayor riesgo de FA. A menudo se cita el consumo excesivo de cafeína, pero rara vez es la causa de una FA.

La FA precisa un desencadenante en forma de despolarizaciones auriculares prematuras, que se suelen originar en las venas pulmonares y que, en la persona susceptible, producen FA. La susceptibilidad a la FA puede estar relacionada con cambios en la función eléctrica de la aurícula izquierda. Los períodos prolongados de FA ocasionan un remodelado eléctrico y estructural de las aurículas, y promueven la perpetuación de la FA.

La FA ocasiona la pérdida de la contribución auricular al llenado ventricular. Las personas normales, en quienes solo el 15% del llenado ventricular se debe a la contracción auricular, suelen tolerar bien esta denominada pérdida de la patada auricular. Sin embargo, en pacientes con ventrículos rígidos y no distensibles (p. ej., pacientes con estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica o restrictiva, o hipertensión de larga duración), puede que hasta el 40% del llenado ventricular esté relacionado con la contracción auricular, por lo que pueden presentar una disminución apreciable del volumen latido.



FIGURA 52-13. Fibrilación auricular gruesa. La línea basal ondulada es indicativa de actividad auricular y se puede confundir con ondas P o con ondas de aleteo. La irregularidad de los complejos QRS indica que se trata de fibrilación auricular.

La FA silente o asintomática puede identificarse en un dispositivo colocado de forma permanente, como un marcapasos o un desfibrilador implantable, o en un dispositivo llevable.[A3] Por convención, al menos 2 min de una arritmia sostenida consistente con FA deben estar presentes para hacer el diagnóstico de FA. Actualmente, la Preventive Services Task Force de EE. UU. concluye que las pruebas son insuficientes para determinar si debe recomendarse el cribado de la FA.[10]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas más frecuentes asociados a la FA incluyen palpitaciones, disnea, dolor torácico y fatiga.[11] La mayoría de los pacientes presentan síntomas con la nueva aparición de la FA, pero es habitual que estos síntomas se disipen con el tiempo con la FA recurrente o persistente, especialmente si la frecuencia cardíaca se encuentra en el rango fisiológico. El síncope (cap. 49) se presenta ocasionalmente y suele ser consecuencia de una pausa de conversión que se produce cuando finaliza la FA y se produce un retraso antes de la reanudación del ritmo sinusal.

La principal alteración que se asocia a la FA es la tromboembolia. La tromboembolia en pacientes con FA no valvular suele ser el resultado de un trombo que se forma en la orejuela auricular izquierda y posteriormente se desprende de ella. El riesgo de tromboembolia se relaciona con presencia de enfermedad vascular subyacente, pero no con el patrón de FA (paroxística o persistente). Por ejemplo, incluso la FA subclínica («silente») se asocia a un aumento de 2,5 veces el riesgo de accidente cerebrovascular o embolia sistémica. Sin embargo, el riesgo de embolia se incrementa en las 3-4 semanas siguientes a una cardioversión, cuando la recuperación gradual de la función mecánica de la aurícula puede suponer un riesgo de tromboembolia particularmente alto. El riesgo de tromboembolia en la FA aumenta con la edad, la diabetes mellitus, la hipertensión, los episodios embólicos previos, la enfermedad vascular y la insuficiencia cardíaca. La incidencia es mínima (< 1% al año) en pacientes menores de 65 años con FA aislada. La FA se asocia a una elevación de 1,4 veces el riesgo de deterioro cognitivo y demencia, con antecedentes de accidente cerebrovascular clínico o sin ellos. En torno al 12% de los episodios embólicos clínicos son extracraneales; el 70% de ellos afectan a las extremidades, y la mayor parte del resto, a la circulación mesentérica visceral.

La FA con una respuesta ventricular rápida también puede provocar una disfunción biventricular, denominada miocardiopatía inducida por taquicardia (cap. 45). Esta complicación se asocia generalmente a frecuencias ventriculares superiores a 120 latidos/min durante al menos unas semanas. En muchos casos, los pacientes con esta complicación son relativamente asintomáticos mientras están en FA y, como tales, no buscan atención médica hasta que aparecen evidencias de insuficiencia cardíaca.

La evaluación diagnóstica inicial de la FA debe incluir análisis de sangre (hematocrito y niveles sanguíneos de potasio, creatinina y hormona estimulante de la tiroides, como mínimo), así como un ecocardiograma para evaluar una posible disfunción ventricular subyacente o una valvulopatía. No es necesario realizar una prueba de esfuerzo para excluir la isquemia como parte rutinaria de la evaluación, a menos que el paciente presente otros indicios clínicos de ateroesclerosis o enfermedad arterial coronaria a partir de la historia clínica, la exploración física, el ECG o el ecocardiograma.

TRATAMIENTO

Fibrilación auricular de inicio reciente

En presencia de hipotensión, isquemia miocárdica aguda o insuficiencia cardíaca nueva o que empeora, suele estar indicada una cardioversión rápida. Sin embargo, las condiciones precipitantes, como la hipoxia, la fiebre y las anomalías electrolíticas, también deben tratarse para aumentar la probabilidad de que la cardioversión tenga éxito y el paciente permanezca en ritmo sinusal.

Para la FA aguda sin hipotensión, compromiso hemodinámico o isquemia aguda, casi siempre está justificado al menos un intento de restablecer el ritmo sinusal normal. Sin embargo, un período corto de control de la frecuencia es apropiado porque alrededor del 50% de los pacientes con FA de inicio agudo revertirán espontáneamente a ritmo sinusal en las primeras 48-96 h. Por lo tanto, incluso en pacientes con FA de inicio reciente ligeramente sintomática, un enfoque de «esperar y ver» con cardioversión retardada si la FA no se resuelve en 48 h es tan bueno como la cardioversión precoz para lograr un retorno al ritmo sinusal al cabo de 1 mes.[A4] El control de la frecuencia es crucial y puede lograrse con esmolol, metoprolol, verapamilo o diltiacem (v. tabla 52-2); la digoxina suele ser un fármaco de tercera línea (fig. 52-14).

Sin embargo, antes de la cardioversión, ya sea farmacológica o eléctrica (cap. 54), debe mitigarse el riesgo de formación de coágulos en todos los pacientes con FA de más de 48 h de duración.[12] Por lo general, el primer paso consiste en realizar una ecocardiografía transesofágica (cap. 43). Si el ecocardiograma transesofágico no muestra indicios de coágulo en la aurícula izquierda, la cardioversión puede llevarse a cabo sin anticoagulación sistémica. Sin embargo, si el paciente presenta factores de riesgo de ictus asociados a la FA, la mayoría de los médicos administran anticoagulación durante la cardioversión y durante las 4 semanas siguientes. Si el ecocardiograma transesofágico muestra indicios de coágulo, se requieren 4 semanas consecutivas de anticoagulación previa a la cardioversión, preferentemente con dosis terapéuticas de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán (v. tabla 70-6), en lugar de con heparina y warfarina. Si se utiliza warfarina (v. tabla 70-4), se requiere un índice normalizado internacional (INR) de al menos 2,0.

En un primer episodio de FA aguda (< 48 h de duración) puede intentarse la cardioversión mediante cardioversión eléctrica (cap. 54) o medicamentos. La cardioversión eléctrica, que se realiza con un mínimo de 200 J, tiene éxito en más del 90% de los casos.[A5] Las opciones médicas incluyen la procainamida (15 mg/kg i.v. durante 30 min), la ibutilida (1 mg i.v. durante 10 min, repetida a los 10 min si es necesario), o una dosis única de propafenona (600 mg) o flecainida (300 mg). Para la FA de inicio reciente de menos de 48 h de duración, la tasa de éxito es aproximadamente del 50%. Se requieren aproximadamente 3 h de monitorización postadministración cuando se utilizan estos fármacos antiarrítmicos, debido a un riesgo de proarritmia, incluyendo, pero no limitado, a la prolongación del QT y *torsades de pointes.* Esta limitación a menudo hace que esta opción sea poco práctica en comparación con el tratamiento con cardioversión inmediata.

Fibrilación auricular de duración incierta

Dado que la duración de la FA puede ser difícil de identificar de forma definitiva, es prudente suponer que la duración de la FA ha sido superior a 48 h cuando se contemple una estrategia de cardioversión (v. fig. 52-14), a menos que exista una certeza absoluta del momento de aparición. En este contexto, debe realizarse un ecocardiograma transesofágico para evaluar un posible coágulo en la aurícula izquierda. Si es negativa, la cardioversión (médica o eléctrica) es como para la FA de reciente aparición. Sin embargo, si se observa un coágulo, el paciente debe ser anticoagulado durante 1 mes, a menos que los síntomas justifiquen realmente una cardioversión urgente. La anticoagulación también debe mantenerse durante al menos 3 o 4 semanas después de una cardioversión exitosa. Incluso en ausencia de coágulo, suele recomendarse la anticoagulación a largo plazo para los pacientes con FA paroxística o recurrente.

Terapia de ritmo y frecuencia crónicos

Ablación con catéter

Tras el tratamiento y, con suerte, la resolución de un primer episodio de FA y el mes obligatorio de anticoagulación, la estrategia de control del ritmo durante el primer año con ablación por catéter para aislar eléctricamente las venas pulmonares del resto de la aurícula (cap. 54) y/o con un fármaco antiarrítmico confiere aproximadamente un tercio menos de tasa de mortalidad (1,0 frente a 1,3 muertes/100 persona-años),[A6] debido a la seguridad y eficacia de la ablación con catéter,[13] que es significativamente superior a los medicamentos antiarrítmicos,[A7-A10] y al uso generalizado de anticoagulantes orales de acción directa. El control precoz del ritmo con ablación por catéter es especialmente beneficioso en pacientes que padecen insuficiencia cardíaca.[A11-A13]

Control del ritmo médico

El control del ritmo solo con medicación no es superior al control de la frecuencia en cuanto a acontecimientos adversos importantes, pero puede elegirse para los síntomas molestos. Si no se opta por la ablación con catéter, se puede intentar repetir la cardioversión eléctrica o farmacológica con los mismos medicamentos utilizados para un episodio inicial o con amiodarona oral (normalmente una dosis de carga de 10 g administrada en cantidades diarias iguales durante 1-2 semanas, seguida de 400-600 mg al día durante el resto de 1 mes).

Para prevenir la FA recurrente, las opciones farmacológicas actúan bloqueando los canales de sodio, los canales de potasio o una combinación de canales iónicos, ralentizando así la conducción cardíaca (canales de sodio) y/o prolongando la repolarización cardíaca (canales de potasio), además de modular el sistema nervioso autónomo. La elección del fármaco antiarrítmico se basa en el estado clínico subyacente del paciente (tabla 52-3).[14]

La amiodarona (normalmente 200 mg diarios), que es la medicación más utilizada para la prevención de la FA recurrente, tiene una eficacia del 60 al 70% a 1 año y es significativamente más eficaz que la propafenona, la flecainida, la dofetilida o el sotalol, que son las alternativas recomendadas. Presenta diversas interacciones, entre las que destacan la warfarina y la digoxina. Su riesgo asociado de toxicidades tiroideas, hepáticas y pulmonares, relacionadas en parte con los elementos yodados de este compuesto, requiere una vigilancia cuidadosa. La dronedarona (400 mg dos veces al día), relacionada con la amiodarona, pero sin yodo y con una semivida más corta de 15 h, se tolera bien en cuanto a efectos secundarios no cardiovasculares, pero conlleva un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, ictus y muerte en pacientes con FA permanente. Por ello, debe interrumpirse en pacientes cuyo ritmo sinusal no se mantiene correctamente.

La quinidina, la procainamida y la disopiramida son bloqueantes de los canales de sodio predominantemente, que también bloquean los canales de potasio con frecuencias cardíacas lentas. Su eficacia es moderada en la FA: aproximadamente el 50% de los pacientes tratados presentan ritmo sinusal al cabo de 1 año, pero todos ellos tienen también toxicidad no cardiovascular, que puede limitar significativamente su utilidad (v. tabla 52-2). La propafenona y la flecainida son bloqueantes de los canales de sodio que también se emplean para mantener el ritmo sinusal. Son fármacos de eficacia moderada, con una tasa de ritmo sinusal del 50% al cabo de 1 año, y por lo general se toleran bien, pero deben evitarse en pacientes con cardiopatías estructurales, sobre todo si tienen antecedentes de infarto de miocardio previo y alteración de la función ventricular, por el elevado riesgo de arritmias ventriculares inducidas por estos fármacos. La dofetilida es un bloqueante de los canales de potasio que resulta moderadamente eficaz para suprimir la FA, pero que comporta un riesgo de prolongación del QT y de *torsades de pointes* relacionado con la dosis.

Control de la frecuencia

Si se opta por controlar la frecuencia, es importante confirmar una frecuencia cardíaca de 70 a 100 latidos/min en reposo e inferior a 140 latidos/min con ejercicio, preferiblemente mediante monitorización de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio en un tapiz rodante o con un Holter en régimen ambulatorio. No es beneficioso un control más estricto de la frecuencia. Si no se asegura el control de la frecuencia, se puede producir una taquimiocardiopatía. La terapia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

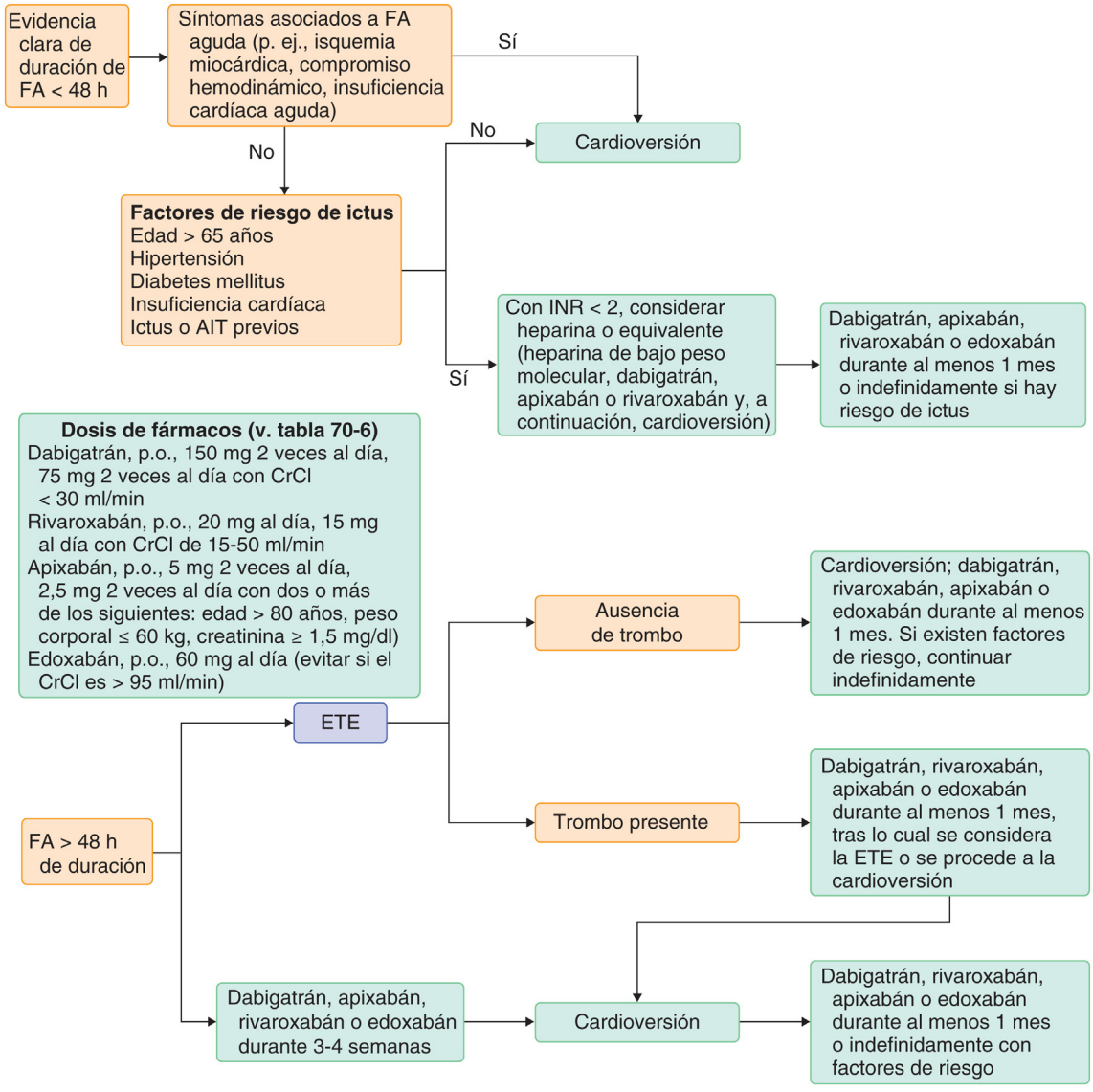

FIGURA 52-14. Tratamiento de la fibrilación auricular (FA) de inicio reciente. AIT, accidente isquémico transitorio; CrCl, aclaramiento de creatinina; ETE, ecocardiografía transesofágica; INR, índice normalizado internacional.

TABLA 52-3 SELECCIÓN DE FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE	ELECCIÓN DE ANTIARRÍTMICOS
Sin cardiopatía estructural	*Primera línea:* flecainida, propafenona, dronedarona, sotalol *Segunda línea:* amiodarona, dofetilida
Descenso de la fracción de eyección del VI con insuficiencia cardíaca	*Primera línea:* amiodarona, dofetilida *Evitar:* dronedarona, flecainida, propafenona
Enfermedad arterial coronaria sin insuficiencia cardíaca	*Primera línea:* sotalol, dronedarona, dofetilida, amiodarona *Evitar:* flecainida, propafenona
Miocardiopatía hipertrófica	*Primera línea:* amiodarona, sotalol *Segunda línea:* disopiramida

de primera línea para el control de la frecuencia incluye los β-bloqueantes (p. ej., metoprolol 25-50 mg diarios) o los bloqueantes de los canales de calcio sin dihidropiridina (p. ej., diltiacem 180-240 mg diarios); también puede utilizarse digoxina (normalmente, 0,125-0,25 mg diarios), pero suele tolerarse peor.[A14] Es interesante destacar que los β-bloqueantes no parecen reducir la mortalidad por todas las causas cuando se administran a pacientes cuya FA es complicada por insuficiencia cardíaca, aunque no está claro si la digoxina es preferible en este contexto. Desde una perspectiva práctica, los pacientes suelen necesitar una combinación de medicamentos (p. ej., metoprolol más diltiacem) para alcanzar las frecuencias cardíacas objetivo. En algunos pacientes, el control de la tasa es difícil de conseguir, debido a la ineficacia o la intolerancia de la terapia médica. En estos pacientes, la ablación de la unión AV puede realizarse con la colocación de un marcapasos unicameral o biventricular.[A15]

FA crónica persistente

En pacientes con FA crónica existente, la ablación con catéter es ahora la terapia de primera línea recomendada por su eficacia de alrededor del 70% para prevenir la FA recurrente con un excelente perfil de seguridad.[A16] Cuando está disponible, los beneficios de la ablación con catéter sobre la terapia médica son aún más sorprendentes en pacientes que padecen insuficiencia cardíaca, en los que proporciona una ventaja de supervivencia muy clara (cap. 46). Una segunda intervención suele proponerse a pacientes con FA recurrente tras una primera intervención con catéter. Cabe reseñar que la continuación del tratamiento tras la ablación con antiarrítmicos previamente ineficaces puede reducir el riesgo de FA recurrente.[A17]

El procedimiento del laberinto quirúrgico se reserva casi siempre a los pacientes que tienen un motivo concomitante para someterse a una intervención a corazón abierto (p. ej., un injerto de derivación coronaria y/o una operación de válvulas). El procedimiento de laberinto se realiza desde un abordaje endocárdico o epicárdico con el mismo objetivo fundamental de aislamiento eléctrico de las venas pulmonares. Además, un procedimiento quirúrgico de laberinto incluye el recorte o la resección de la orejuela auricular izquierda. La tasa de éxito del procedimiento es comparable o ligeramente mejor que la del aislamiento de venas pulmonares con catéter.

FA paroxística

La FA paroxística se refiere a episodios recurrentes de FA que se resuelven espontáneamente o con tratamiento médico. La FA paroxística puede manifestarse como una arritmia disruptiva en pacientes que siguen un tratamiento médico crónico para suprimir la FA o en pacientes que no siguen ningún tratamiento o que

pueden estar tomando una medicación (como un β-bloqueante o diltiacem) para ralentizar el ritmo de cualquier episodio futuro de FA. Por desgracia, la mayoría de los esfuerzos conductuales para limitar la recurrencia de la FA han resultado, en gran medida, ineficaces. Una excepción se da en los bebedores habituales de alcohol, en quienes la abstinencia de alcohol puede reducir la probabilidad de FA paroxística recurrente aproximadamente en un tercio.[A18] Puede intentarse un control profiláctico del ritmo, pero los resultados no son tan buenos como con la ablación,[A19] y los efectos secundarios de la medicación suelen ser limitantes.

En el caso de la FA paroxística se prefiere la ablación con catéter, porque reduce significativamente el riesgo de arritmias auriculares recurrentes y de hospitalizaciones, mejora notablemente la calidad de vida[A20] y también da lugar a una reducción de aproximadamente un tercio del riesgo de acontecimientos adversos graves.[A21] La tasa de éxito mejora si se realiza antes de que los pacientes con FA paroxística desarrollen una FA persistente.

La otra opción es el control profiláctico de la frecuencia, normalmente con metoprolol en dosis bajas (25-50 mg diarios, con la opción de una dosis adicional al inicio de la FA y de nuevo 6 h después si se desarrolla una FA rápida) o diltiacem (180-240 mg diarios). Otra opción es la denominada terapia de pastilla en el bolsillo con una dosis única de propafenona (600 mg) o flecainida (300 mg) cuando se produce el episodio de FA paroxística (v. fig. 52-14).

Profilaxis tromboembólica

La terapia anticoagulante a largo plazo (fig. 52-15) se recomienda generalmente en todos los pacientes que tienen FA persistente o paroxística y una puntuación CHADS VASC de 2 o más (tabla 52-4). Cuando la FA paroxística se detecta por cribado en individuos asintomáticos mediante electrocardiogramas intermitentes o un registrador de bucle implantable, la anticoagulación profiláctica tiene un valor escaso o limitado en la prevención de complicaciones mayores.[A22,A23]

Para los pacientes con un único factor de riesgo de ictus asociado a FA, la decisión de anticoagular puede ser a preferencia del paciente y del médico.[15,16] Para la profilaxis tromboembólica en pacientes que padecen FA con una válvula protésica mecánica o cardiopatía reumática, la anticoagulación con warfarina (v. tabla 70-4) es el método de elección.[A24] Para otros pacientes, sin embargo, los medicamentos anticoagulantes orales de acción directa (v. tabla 70-6) han sustituido a la warfarina por su facilidad de uso, su eficacia superior o equivalente y su excelente perfil de seguridad.[A25] Las opciones son rivaroxabán (inhibidor del factor Xa oral a 20 mg/día), apixabán (inhibidor del factor Xa oral a 5 mg dos veces al día), dabigatrán (inhibidor directo de la trombina a 150 mg dos veces al día) y edoxabán (30 o 60 mg una vez al día). Los cuatro fármacos son eliminados por el riñón (el apixabán en un 25%, el edoxabán en un 50%, el rivaroxabán en un 65% y el dabigatrán en un 85%), por lo que su uso no se recomienda en pacientes con disfunción renal sustancial, y las correspondientes dosis han de ajustarse en pacientes con disfunción renal moderada (cap. 70).[17] Incluso en pacientes mayores de 75 años, estos fármacos parecen ser al menos tan eficaces como la warfarina con un menor riesgo de hemorragias potencialmente mortales.[18] En pacientes muy ancianos que no se consideran candidatos a la anticoagulación en dosis completas, el edoxabán en dosis bajas (15 mg diarios) es seguro y eficaz.[A26] En pacientes que no pueden tomar estos fármacos debido a insuficiencia renal, está indicada la warfarina ajustada hasta un INR de 2,0 (cap. 70).

El idarucizumab (4-5 g i.v.) revierte rápidamente la acción del dabigatrán[19] y el andexanet α (400-800 mg en bolo a lo largo de entre 15 y 30 min, seguidos de entre 400 y 960 mg en infusión) puede revertir la del rivaroxabán o el apixabán, alcanzando una hemostasia de buena a excelente aproximadamente en el 75% de los pacientes hemorrágicos en un plazo de 12 h (cap. 70).[20]

En pacientes con FA y enfermedad coronaria estable (cap. 59), el rivaroxabán (10 mg una vez al día para pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 49 ml/min o 15 mg una vez al día para pacientes con un aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min) solo es más seguro y tan eficaz como combinarlo con un antiagregante plaquetario.[A27] En pacientes con FA tras un síndrome coronario agudo (cap. 57) o un *stent* coronario, el apixabán en dosis estándar (5 mg dos veces al día o 2,5 mg dos veces al día para pacientes que cumplan dos o más de los siguientes criterios de reducción de dosis: tener al menos 80 años, pesar no más de 60 kg o tener un nivel de creatinina sérica de 1,5 mg/dl o superior)

TABLA 52-4 RECOMENDACIONES ACTUALES PARA LA PROFILAXIS DE LA TROMBOEMBOLIA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR EN FUNCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO DE ACV

FACTORES DE RIESGO*	RECOMENDACIONES
Insuficiencia cardíaca (1 punto) Hipertensión (1 punto) Edad ≥ 65 (1 punto), ≥ 75 (2 puntos) Diabetes (1 punto) Accidente ACV/AIT (2 puntos) Enfermedad vascular (1 punto) Sexo femenino (1 punto)	2 puntos o más: anticoagulación con warfarina o un anticoagulante oral directo 1 punto: anticoagulación o ninguna terapia según la preferencia del paciente y del médico tratante 0 puntos: ninguna terapia

*Basados en el sistema de puntuación de estratificación de riesgos CHA_2DS_2-VASc.
ACV, accidente cerebrovascular; AIT, ataque isquémico transitorio.
Datos tomados de January CT, Wann S, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:e1-e76.

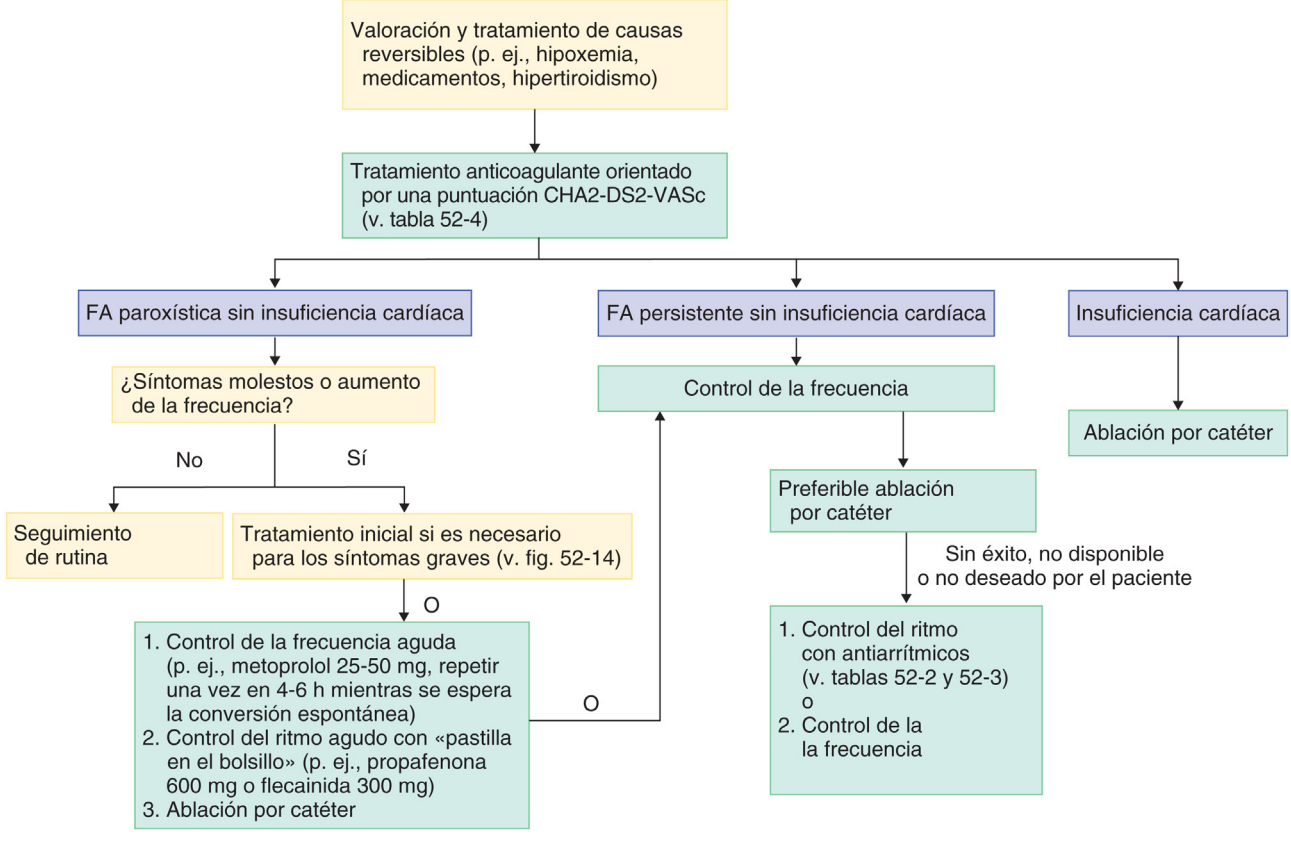

FIGURA 52-15. Tratamiento de la fibrilación auricular (FA) paroxística o crónica persistente recurrente. Los anticoagulantes orales directos son muy preferibles a la warfarina. Si se emplea warfarina, el objetivo de índice normalizado internacional suele ser de 2-3. (Adaptado de Prystowsky EN, Padanilam BJ, Fogal RI. Treatment of atrial fibrillation. *JAMA*. 2015;314:278-288.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Sasaki K, Nakajima I, Higuma T, et al. Revisit to the prognostic value of premature atrial contraction burden in 24-h Holter electrocardiography for predicting undiagnosed atrial fibrillation: a propensity score-matched study. *Circ J*. 2021;85:1265-72.
2. Rehorn M, Sacks NC, Emden MR, et al. Prevalence and incidence of patients with paroxysmal supraventricular tachycardia in the United States. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32:2199-206.
3. Abedin Z. Differential diagnosis of wide QRS tachycardia: a review. *J Arrhythm*. 2021;37:1162-72.
4. Ahmed A, Pothineni NVK, Charate R, et al. Inappropriate sinus tachycardia: etiology, pathophysiology, and management: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:2450-62.
5. Katritsis DG, Boriani G, Cosio FG, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardiaca y Electrofisiologia (SOLAECE). *Eur Heart J*. 2018;39:1442-5.
6. Ko Ko NL, Sriramoju A, Khetarpal BK, et al. Atypical atrial flutter: review of mechanisms, advances in mapping and ablation outcomes. *Curr Opin Cardiol*. 2022;37:36-45.
7. Bizhanov KA, Abzaliyev KB, Baimbetov AK, et al. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical complications (literature review). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2023;34:153-65.
8. Romiti GF, Corica B, Pipitone E, et al. Prevalence, management and impact of chronic obstructive pulmonary disease in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 4,200,000 patients. *Eur Heart J*. 2021;42:3541-54.
9. Marcus GM, Vittinghoff E, Whitman IR, et al. Acute consumption of alcohol and discrete atrial fibrillation events. *Ann Intern Med*. 2021;174:1503-9.
10. Davidson KW, Barry MJ, US Preventive Services Task Force. et al. Screening for atrial fibrillation: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2022;327:360-7.
11. Michaud GF, Stevenson WG. Atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384:353-61.
12. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42:373-498.
13. Camm AJ, Naccarelli GV, Mittal S, et al. The increasing role of rhythm control in patients with atrial fibrillation: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:1932-48.
14. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:104-32.
15. Escudero-Martínez I, Morales-Caba L, Segura T. Atrial fibrillation and stroke: a review and new insights. *Trends Cardiovasc Med*. 2023;33:23-9.
16. Imberti JF, Mei DA, Vitolo M, et al. Comparing atrial fibrillation guidelines: focus on stroke prevention, bleeding risk assessment and oral anticoagulant recommendations. *Eur J Intern Med*. 2022;101:1-7.
17. Fanaroff AC, Ohman EM, Non-vitamin K. antagonist oral anticoagulants in the treatment of atrial fibrillation. *Annu Rev Med*. 2019;70:61-75.
18. Fralick M, Colacci M, Schneeweiss S, et al. Effectiveness and safety of apixaban compared with rivaroxaban for patients with atrial fibrillation in routine practice: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;172:463-73.
19. Brennan Y, Favaloro EJ, Pasalic L, et al. Lessons learnt from local real-life experience with idarucizumab for the reversal of dabigatran. *Intern Med J*. 2019;49:59-65.
20. Nalezinski S. Methods to correct drug-induced coagulopathy in bleeding emergencies: a comparative review. *Lab Med*. 2022;53:336-43.
21. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: an American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. *Chest*. 2022;162:e207-43.
22. Freeman JV, Varosy P, Price MJ, et al. The NCDR Left Atrial Appendage Occlusion Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1503-18.
23. Singer DE, Ziegler PD, Koehler JL, et al. Temporal association between episodes of atrial fibrillation and risk of ischemic stroke. *JAMA Cardiol*. 2021;6:1364-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

más un inhibidor de la $P2Y_{12}$ como el clopidogrel (75 mg una vez al día) es más seguro y tan eficaz como los dos fármacos más el ácido acetilsalicílico.[A28] Otra opción eficaz para los pacientes con *stent* es la terapia dual con dabigatrán (110 o 150 mg dos veces al día) más clopidogrel (75 mg una vez al día) o ticagrelor (180 mg una vez al día).[A29] La adición de dabigatrán, rivaroxabán o apixabán al ácido acetilsalicílico bajo supervisión experta es preferible a la adición de warfarina.[A30] En el momento de un procedimiento invasivo (cap. 399), la anticoagulación puente no es mejor que la anticoagulación interrumpida,[A31] excepto quizás para los pacientes de riesgo muy alto.[21]

Para los pacientes con válvulas mecánicas, debe utilizarse warfarina. Sin embargo, el rivaroxabán (20 mg diarios) es más seguro y eficaz para los pacientes con FA y una válvula bioprotésica.[A32] El edoxabán no es inferior a la warfarina en pacientes con fibrilación auricular tras una sustitución valvular aórtica transcatéter.[A33] La inhibición oral del factor XIa es una alternativa prometedora a la inhibición del factor X.[A34]

Para los pacientes con un riesgo muy alto de hemorragia o con hemorragias graves con anticoagulación, la extirpación quirúrgica de la orejuela auricular izquierda o la exclusión de la orejuela auricular izquierda con un dispositivo implantado es una alternativa no inferior a la anticoagulación.[A35,A36] La exclusión quirúrgica de la orejuela auricular izquierda se realiza cada vez más cuando los pacientes con FA se someten a cirugía de injerto de derivación de arteria coronaria, y en esta situación se asocia a una reducción del riesgo de ictus y hemorragia posteriores.[A37] Con este procedimiento se producen complicaciones graves aproximadamente en el 2% de los pacientes, y los beneficios netos derivados de la reducción de la hemorragia pueden aumentar con el tiempo.[22]

PRONÓSTICO

La FA paroxística puede darse como arritmia que remite sola durante decenios o puede progresar a FA permanente. Los pacientes con FA persistente suelen evolucionar a FA permanente a menos que se restablezca el ritmo sinusal.

Los principales riesgos a largo plazo de la FA son el ictus, que se produce a una tasa de alrededor del 4% anual en ausencia de anticoagulación, pero solo de alrededor del 0,5% anual con anticoagulación, con riesgos individuales influidos por la presencia de factores de riesgo específicos (v. tabla 52-4). El riesgo es aproximadamente la mitad en la FA paroxística que en la persistente, pero incluso un solo episodio de FA paroxística está claramente relacionado con un mayor riesgo de ictus.[23] La FA persistente también aumenta la probabilidad de una insuficiencia cardíaca nueva o que empeora, especialmente en pacientes que tienen un ventrículo izquierdo poco distensible, debido a la ausencia de contracción auricular. Un mal control de la frecuencia puede provocar una disfunción ventricular izquierda inducida por taquiarritmias. El pronóstico también está ligado a cualquier afección comórbida subyacente que pueda precipitar la FA o contribuir a una respuesta ventricular rápida.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Appelboam A, Reuben A, Mann C, et al. Postural modification to the standard Valsalva manoeuvre for emergency treatment of supraventricular tachycardias (REVERT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:1747-53.
A2. Arvind B, Kothari SS, Juneja R, et al. Ivabradine versus amiodarone in the management of postoperative junctional ectopic tachycardia: a randomized, open-label, noninferiority study. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7:1052-60.
A3. Gladstone DJ, Wachter R, Schmalstieg-Bahr K, et al. Screening for atrial fibrillation in the older population: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2021;6:558-67.
A4. Pluymaekers N, Dudink E, Luermans J, et al. Early or delayed cardioversion in recent-onset atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380:1499-508.
A5. Stiell IG, Sivilotti MLA, Taljaard M, et al. Electrical versus pharmacological cardioversion for emergency department patients with acute atrial fibrillation (RAFF2): a partial factorial randomised trial. *Lancet*. 2020;395:339-49.
A6. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383:1305-16.
A7. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, et al. Cryoballoon ablation as initial therapy for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384:316-24.
A8. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al. Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384:305-15.
A9. Turagam MK, Musikantow D, Whang W, et al. Assessment of catheter ablation or antiarrhythmic drugs for first-line therapy of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Cardiol*. 2021;6:697-705.
A10. Kuniss M, Pavlovic N, Velagic V, et al. Cryoballoon ablation vs. antiarrhythmic drugs: first-line therapy for patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2021;23:1033-41.
A11. Rillig A, Magnussen C, Ozga AK, et al. Early rhythm control therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Circulation*. 2021;144:845-58.
A12. Parkash R, Wells GA, Rouleau J, et al. Randomized ablation-based rhythm-control versus rate-control trial in patients with heart failure and atrial fibrillation: results from the RAFT-AF trial. *Circulation*. 2022;145:1693-704.
A13. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, et al. Ablation versus drug therapy for atrial fibrillation in heart failure: results from the CABANA trial. *Circulation*. 2021;143:1377-90.
A14. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, et al. Effect of digoxin vs bisoprolol for heart rate control in atrial fibrillation on patient-reported quality of life: the RATE-AF randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:2497-508.
A15. Brignole M, Pentimalli F, Palmisano P, et al. AV junction ablation and cardiac resynchronization for patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS: the APAF-CRT mortality trial. *Eur Heart J*. 2021;42:4731-9.
A16. Chen C, Zhou X, Zhu M, et al. Catheter ablation versus medical therapy for patients with persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized controlled trials. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018;52:9-18.
A17. Duytschaever M, Demolder A, Phlips T, et al. Pulmonary vein isolation with vs. without continued antiarrhythmic drug treatment in subjects with recurrent atrial fibrillation (POWDER AF): results from a multicentre randomized trial. *Eur Heart J*. 2018;39:1429-37.
A18. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, et al. Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;382:20-8.
A19. Andrade JG, Deyell MW, Macle L, et al. Progression of atrial fibrillation after cryoablation or drug therapy. *N Engl J Med*. 2023;388:105-16.
A20. Blomström-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic medication on quality of life in patients with atrial fibrillation: the CAPTAF randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:1059-68.
A21. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:1261-74.
A22. Svendsen JH, Diederichsen SZ, Højberg S, et al. Implantable loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke (the LOOP study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;398:1507-16.
A23. Svennberg E, Friberg L, Frykman V, et al. Clinical outcomes in systematic screening for atrial fibrillation (STROKESTOP): a multicentre, parallel group, unmasked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;398:1498-506.
A24. Connolly SJ, Karthikeyan G, Ntsekhe M, et al. Rivaroxaban in rheumatic heart disease–associated atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2022;387:978-88.
A25. Carnicelli AP, Hong H, Connolly SJ, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation: patient-level network meta-analyses of randomized clinical trials with interaction testing by age and sex. *Circulation*. 2022;145:242-55.
A26. Okumura K, Akao M, Yoshida T, et al. Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383:1735-45.
A27. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2019;381:1103-13.
A28. Khan SU, Osman M, Khan MU, et al. Dual versus triple therapy for atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2020;172:474-83.
A29. Harskamp RE, Fanaroff AC, Lopes RD, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation after acute coronary syndromes or percutaneous intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:417-27.
A30. Bennaghmouch N, de Veer A, Bode K, et al. Efficacy and safety of the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation and concomitant aspirin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *Circulation*. 2018;137:1117-29.
A31. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373:823-33.
A32. Guimarães HP, Lopes RD, de Barros E, et al. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve. *N Engl J Med*. 2020;383:2117-26.
A33. Van Mieghem NM, Unverdorben M, Hengstenberg C, et al. Edoxaban versus vitamin K antagonist for atrial fibrillation after TAVR. *N Engl J Med*. 2021;385:2150-60.
A34. Piccini JP, Caso V, Connolly SJ, et al. Safety of the oral factor XIa inhibitor asundexian compared with apixaban in patients with atrial fibrillation (PACIFIC-AF): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, dose-finding phase 2 study. *Lancet*. 2022;399:1383-90.
A35. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al. 4-Year outcomes after left atrial appendage closure versus nonwarfarin oral anticoagulation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:1-14.
A36. Lakkireddy D, Thaler D, Ellis CR, et al. Amplatzer Amulet left atrial appendage occluder versus Watchman Device for stroke prophylaxis (Amulet IDE): a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2021;144:1543-52.
A37. Whitlock RP, Belley-Cote EP, Paparella D, et al. Left atrial appendage occlusion during cardiac surgery to prevent stroke. *N Engl J Med*. 2021;384:2081-91.

53 ARRITMIAS VENTRICULARES

HASAN GARAN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIONES

Las arritmias ventriculares son ritmos cardíacos que se generan en el miocardio ventricular o en el tejido de His-Purkinje. Comprenden un amplio espectro de arritmias, incluidas las extrasístoles ventriculares (EV) (fig. 53-1A), la taquicardia ventricular no sostenida (fig. 53-1B), la taquicardia ventricular sostenida (fig. 53-1C) y la fibrilación ventricular (FV) con amenaza de muerte inmediata (fig. 53-2).



FIGURA 53-1. **Arritmias ventriculares. A.** Extrasístoles ventriculares multifocales. **B.** Taquicardia ventricular (TV) monomorfa no sostenida. Obsérvense las ondas P disociadas, indicadas por *flechas*. **C.** TV monomorfa sostenida. Las ondas P disociadas están indicadas por *flechas* y el octavo latido en el trazado es un latido de fusión.

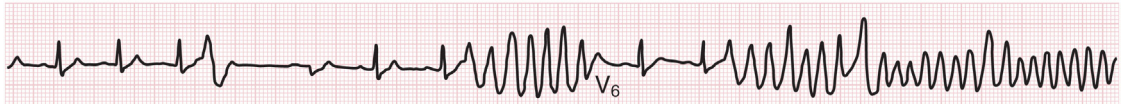

FIGURA 53-2. **Este electrocardiograma de un paciente con fibrilación ventricular (FV) idiopática muestra extrasístoles ventriculares (EV) estrechamente acopladas recurrentes e inicio de la FV por una EV.**

La *taquicardia ventricular* (TV) se designa arbitrariamente como tres o más contracciones ventriculares consecutivas con frecuencia superior a 100 latidos/min (v. fig. 53-1B). La definición de TV *sostenida* –ritmo ventricular continuo con una frecuencia mayor de 100 latidos/min, sin interrupción durante 30 s o más– también es arbitraria. Sin embargo, la mayoría de las TV sostenidas son mucho más rápidas que 100 latidos/min (v. fig. 53-1C), persisten durante más de 30 s, y causan una notable disminución de la función ventricular y del gasto cardíaco, especialmente en pacientes con cardiopatía orgánica subyacente, lo que da lugar a insuficiencia cardíaca aguda, hipotensión, síncope o incluso colapso circulatorio.

La TV monomorfa se define desde el punto de vista electrocardiográfico como una taquicardia de complejo ancho sin ningún cambio en la configuración del complejo QRS, del eje frontal ni del eje horizontal entre un latido y el siguiente (fig. 53-3A). La TV polimorfa se caracteriza por cambios de un latido a otro en la morfología del QRS y del eje y en ocasiones resulta difícil distinguir una TV polimorfa muy rápida de la *fibrilación ventricular* (FV) (fig. 53-3B). La FV, que es un ritmo ventricular irregular de frecuencia en general superior a 300 latidos/min, aparece como actividad eléctrica de baja amplitud en la superficie del electrocardiograma (ECG) y no genera gasto cardíaco. Las *torsades de pointes* y la TV polimorfa bidireccional son dos subtipos distintos de TV polimorfa. La TV *pleomorfa* describe el fenómeno de múltiples TV monomorfas clínicas, cada una de ellas con configuraciones diferentes del QRS y del eje, observadas en diferentes momentos en el mismo paciente.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de las EV varía en función del método y la duración de muestreo, y puede observarse en el 50% de las personas aparentemente sanas si el tiempo de seguimiento es de 24 h o más. Las EV asintomáticas pueden, no obstante, ser un indicador de una cardiopatía subyacente más grave.

La TV no sostenida se registra hasta en el 3% de las personas aparentemente sanas, sin cardiopatía identificable. La prevalencia de las EV y la TV no sostenida no solo aumenta con la edad, sino también con la presencia y gravedad de una enfermedad cardíaca subyacente. En consecuencia, el hallazgo de una TV no sostenida conduce a menudo a una evaluación cardíaca para excluir una cardiopatía orgánica, incluso si se descubre por casualidad en un paciente asintomático. La prevalencia de TV no sostenida se eleva al 7-12% en la fase tardía de infarto de miocardio (IM) y llega al 80% en pacientes con insuficiencia cardíaca debida a miocardiopatía dilatada avanzada (cap. 47).

Aproximadamente el 10% de los pacientes con TV sostenida y documentada no padecen cardiopatía identificable, en cuyo caso se diagnostica TV idiopática. La prevalencia de TV idiopática se estima en apenas 15,5 por cada 100.000 en hombres y 12,3 por cada 100.000 en mujeres.

Según las estimaciones, la TV o la FV en pacientes con cardiopatía orgánica avanzada suponen el 50% de las muertes anuales de origen cardiovascular en EE. UU. La naturaleza de la cardiopatía subyacente en pacientes que mueren por TV o FV depende de la edad. Antes de los 30 años de edad, las cardiopatías que se asocian a TV y FV con mayor frecuencia son las miocardiopatías hereditarias genéticamente o las canalopatías (cap. 47), mientras que el IM agudo y la miocardiopatía isquémica (ya sea isquémica o no isquémica dilatada) son las enfermedades del corazón subyacentes más comunes en personas mayores de 40 años. En aproximadamente el 15% de los casos de muerte súbita cardíaca sin cardiopatía orgánica subyacente manifiesta identificable en la autopsia, los análisis genéticos de necropsia pueden encontrar una mutación patológica clínicamente accionable en un canal iónico que predispone a TV y FV.

BIOPATOLOGÍA

Sobre la base de los mecanismos subyacentes, las arritmias ventriculares se clasifican como reentrantes, desencadenadas o automáticas (cap. 48). La reentrada, habitualmente resultado de la activación en circuitos adyacentes que comparten una vía común, designada como istmo, se inicia por la presencia simultánea de bloqueo de la conducción en una vía y conducción anormalmente lenta en una vía adyacente, y permite de este modo la recuperación de la excitabilidad en la primera (e-fig. 53-1A). Un tipo de actividad desencadenada es el resultado de posdespolarizaciones tempranas, que son despolarizaciones rápidamente repetitivas que se producen durante la fase tardía del potencial de acción en el contexto del proceso de repolarización retardada de forma anómala (e-fig. 53-1B). Otro tipo de actividad desencadenada es el resultado de posdespolarizaciones tardías, que alcanzan el umbral de despolarización y provocan potenciales de acción repetitivos en el marco de concentraciones de calcio intracelular elevadas (v. e-fig. 53-1B). Las arritmias automáticas surgen de la actividad de marcapasos acelerada (e-fig. 53-1C).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

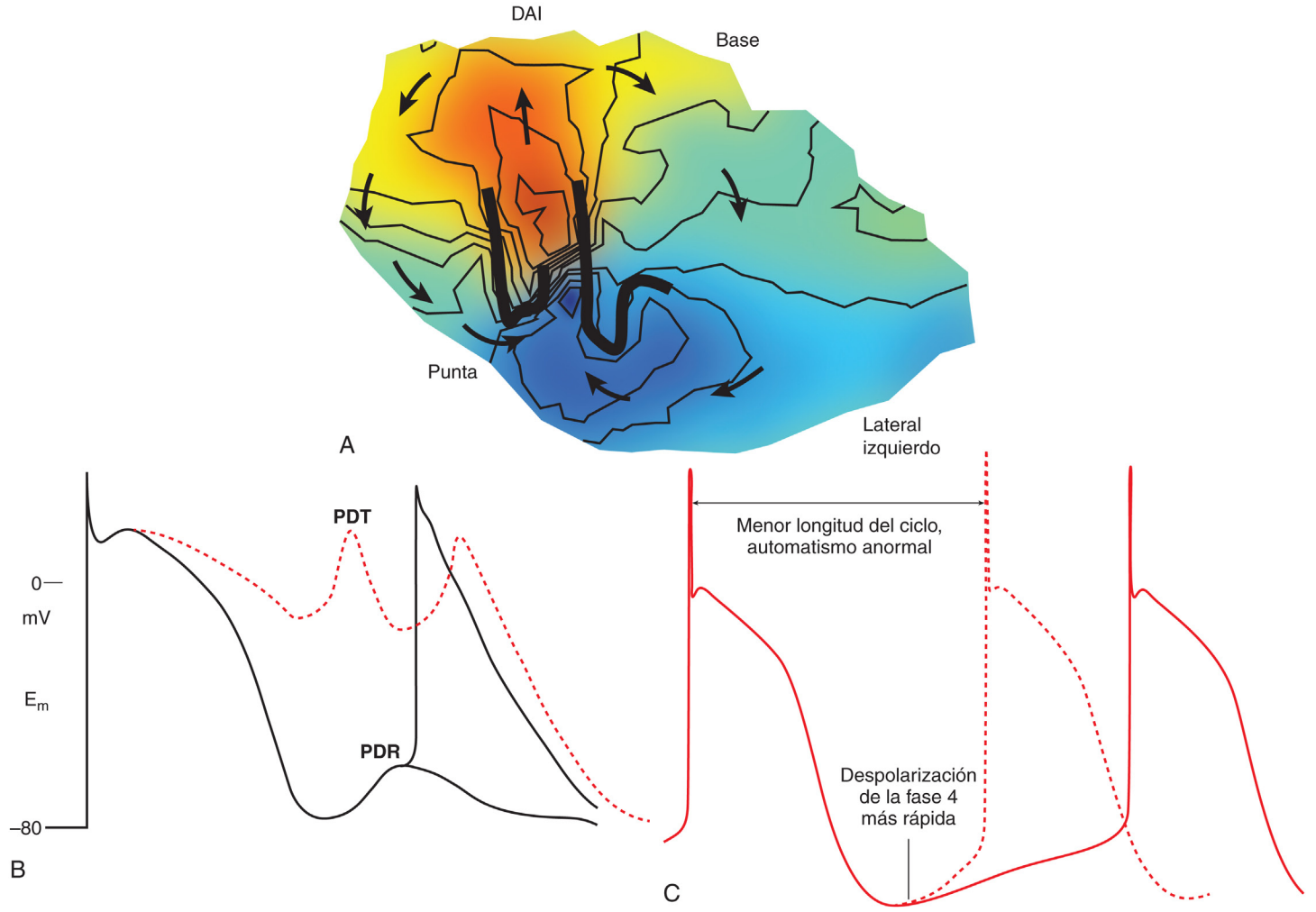

E-FIGURA 53-1. **A.** Reentrada en la zona de infarto de miocardio en un modelo canino experimental de taquicardia ventricular (TV). La región central de conducción anómala lenta, habitualmente designada como istmo, se caracteriza por isócronas densamente acumuladas, flanqueadas por arcos de bloqueo de conducción bidireccional, marcadas con *líneas oscuras,* aislando el istmo y favoreciendo el mantenimiento de la reentrada. Las *flechas* indican la extensión de la onda de despolarización fuera del istmo central, con forma de ocho, con la zona roja como avance inicial de la activación y el área azul como activación tardía en el ciclo de TV, que es también el punto de reentrada al istmo. DAI, descendente anterior izquierda. **B.** Representación esquemática del potencial de acción cardíaco, con posdespolarizaciones tempranas (PDT) durante la fase 3 de un potencial de acción prolongado *(líneas discontinuas)* y posdespolarizaciones retardadas (PDR), que alcanzan el umbral y determinan un potencial de acción prematuro al final de la fase 3 y al principio de la fase 4. E_m, potencial de membrana. **C.** Representación esquemática del potencial de acción con un aumento de la pendiente de despolarización hacia el umbral durante la fase 4, en un sitio de taquicardia automática.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

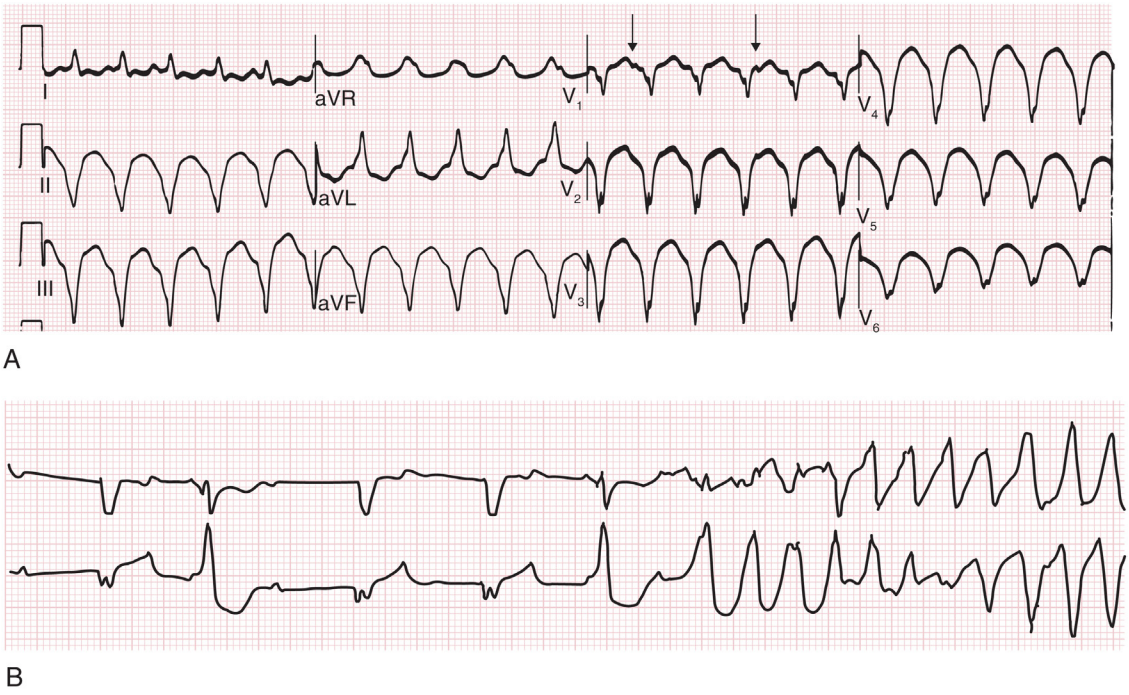

FIGURA 53-3. **A. Taquicardia ventricular (TV) monomorfa en un paciente con infarto de miocardio previo. Las *flechas* identifican las ondas P en la derivación V_1, lo que muestra disociación auriculoventricular. En ninguna de las derivaciones precordiales de V_1 a V_6 se registran ondas R durante la TV. B. TV polimorfa en un paciente con miocardiopatía isquémica crónica y significativo bloqueo auriculoventricular de primer grado. No hay prolongación del QT antes del comienzo de la TV polimorfa.**

La activación reentrante sostenida en el miocardio enfermo es la causa más común de TV monomorfa y suele producirse cuando la cicatrización (que puede ser subendocárdica, transmural o subepicárdica), resultante de una lesión isquémica previa, crea un sustrato electrofisiológicamente anómalo. Otras situaciones patológicas generadoras de un sustrato propicio para la reentrada son inflamación (p. ej., miocarditis), granuloma (p. ej., sarcoidosis cardíaca), infiltración fibroadiposa (p. ej., miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho), desorganización sarcomérica de origen genético (p. ej., miocardiopatía hipertrófica), infiltración (p. ej., amiloidosis, hemocromatosis) y cicatriz yatrógena (p. ej., reparación quirúrgica de tetralogía de Fallot). Estos sustratos también dan lugar a TV polimorfa y FV por un mecanismo de reentrada similar.

Según se cree, la actividad desencadenada, resultante de las posdespolarizaciones tardías, es el mecanismo subyacente de la mayoría de las TV monomorfas idiopáticas que tienen un sitio de origen focal en el infundíbulo ventricular derecho o izquierdo, en uno de los senos de Valsalva, en el área de continuidad aortomitral o en el segmento miocárdico denominado punta ventricular izquierda. La TV idiopática por reentrada en los fascículos de la rama izquierda tiene un complejo QRS relativamente estrecho, que se asemeja al bloqueo de rama derecha (BRD) y al bloqueo fascicular anterior o posterior. Las TV fasciculares idiopáticas pueden ser difíciles de distinguir por medios electrocardiográficos de las TV idiopáticas del músculo papilar. En el síndrome de Brugada, la causa primaria es una conducción anómala adquirida genéticamente en el epicardio del infundíbulo ventricular derecho.

La *torsades de pointes,* un tipo específico de TV polimórfica que debe su nombre a la rotación del eje QRS, tiene su causa en posdespolarizaciones que surgen durante un proceso de repolarización tardía en el contexto de síndromes del QT largo genético o del QT largo adquirido en el curso del tratamiento con fármacos que prolongan el QT. La causa puede ser una disminución de las corrientes de salida de repolarización de potasio, la potenciación de las corrientes de entrada de sodio debida a una inactivación incompleta del canal del sodio o el aumento de las corrientes de flujo de entrada de calcio. Aunque muchos episodios remiten espontáneamente, los valores de frecuencia suelen ser muy altos y un episodio de *torsades* puede transformarse en FV sostenida.

La reentrada de rama, que incorpora las ramas izquierda y derecha, unidas distalmente por el miocardio del tabique, de conducción lenta, puede causar en un corazón normal uno o dos latidos ventriculares no sostenidos. Sin embargo, la reentrada de rama sostenida se produce cuando la enfermedad miocárdica causa agrandamiento cavitario y elongación de la rama, y/o cuando un trastorno en el sistema de conducción da lugar a una conducción anormalmente lenta, creando así el entorno propicio para la reentrada de rama sostenida. El tipo más frecuente de reentrada de rama presenta activación anterógrada sobre la rama derecha y uso de la rama izquierda en sentido retrógrado, lo cual da lugar a un patrón de bloqueo de rama izquierda (BRI) en el ECG de superficie. No obstante, en ocasiones se da la dirección inversa, con patrón de BRD.

En situaciones tales como inflamación transitoria, niveles excesivos de digoxina, carga de calcio intracelular, desequilibrio electrolítico y reperfusión coronaria tras oclusión puede producirse actividad de marcapasos acelerada en una localización ectópica, con frecuencias superiores a la del ritmo sinusal subyacente. Se cree que la TV bidireccional se debe a sobrecarga de calcio de los miocitos, por función anómala hereditaria de los receptores de rianodina y de la calsecuestrina, o por toxicidad digitálica, y puede transformarse en TV o FV polimorfas más malignas.

Por último, no hay consenso en cuanto a los mecanismos causantes de la FV. En teoría, la FV puede iniciarse cuando una extrasístole queda en el período vulnerable del potencial de acción, precipitando una onda de reentrada que se descompone en pequeñas ondas hermanas y con generación de actividad eléctrica de alta frecuencia. De hecho, la FV es considerada una etapa final de diversas anomalías electrofisiológicas graves que dan lugar a activación caótica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las arritmias ventriculares pueden presentarse en diversos entornos clínicos (tabla 53-1). Pueden ser asintomáticas y detectarse solo por el pulso irregular en una exploración física, en un ECG de rutina o en una prueba de esfuerzo. Las arritmias ventriculares sintomáticas se presentan como palpitaciones, mareo, síncope (caps. 39 y 49), disnea o parada cardíaca súbita (cap. 50). El diagnóstico puede confirmarse con monitorización ECG (cap. 49), aunque a veces es necesario un seguimiento más amplio con un registrador de bucle para detectar arritmias que puedan ser infrecuentes e intermitentes. Asimismo, el control ambulatorio ayuda a relacionar las arritmias con cualquier síntoma que pudieran causar. En ciertos casos es útil la prueba de esfuerzo.

Infarto agudo de miocardio

La TV y la FV pueden surgir desde minutos hasta horas después de la aparición de los síntomas durante una trombosis coronaria, y la TV y la FV prehospitalarias durante el IM agudo son responsables de gran parte de los casos de muerte súbita cardíaca extrahospitalaria (cap. 50). La incidencia de FV periinfarto ha disminuido en las últimas dos décadas, tal vez relacionadas con la aplicación generalizada de la revascularización coronaria temprana satisfactoria (cap. 59) durante el IM agudo. En la actualidad, de los pacientes con IM con elevación del ST que llegan al hospital, entre un 3 y un 4% desarrollan TV, sobre todo durante la fase aguda. La incidencia de TV en pacientes de IM sin elevación del ST (cap. 57) es menor, de alrededor del 1%. El ritmo idioventricular acelerado (RIVA) es un ritmo ventricular automático más rápido que la frecuencia sinusal, pero por lo general inferior a 120 latidos/min. Puede producirse inmediatamente después de la reperfusión coronaria tras un IM agudo, y normalmente termina de manera espontánea.

TABLA 53-1 TAQUICARDIA VENTRICULAR Y DIAGNÓSTICO CARDÍACO

CARDIOPATÍA ESTRUCTURAL
Cardiopatía adquirida
Infarto agudo de miocardio
Infarto de miocardio previo, cardiopatía isquémica
Miocardiopatía dilatada no isquémica
Cardiopatía hipertensiva
Cardiopatía valvular
Sarcoidosis cardíaca
Amiloidosis cardíaca
Otras enfermedades infiltrantes (p. ej., enfermedad de Chagas)
Tumores cardíacos
Cardiopatía congénita
Miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho
Miocardiopatía hipertrófica
Miocardiopatías dilatadas genéticas
Yatrógena
Cardiopatía congénita reparada quirúrgicamente
Dispositivos de asistencia ventricular izquierda
CARDIOPATÍA NO ESTRUCTURAL
Taquicardia ventricular idiopática
Taquicardias de los infundíbulos ventriculares derecho e izquierdo
Reentrada intrafascicular izquierda
Taquicardias del músculo papilar
Mutaciones en los canales iónicos/receptor de la rianodina
Síndromes del QT largo
Taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica
Síndrome del QT corto
Etiología mixta
Síndrome de Brugada
Fibrilación ventricular idiopática

TABLA 53-2 DISTINCIÓN DE LA TAQUICARDIA VENTRICULAR Y LA TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR CON CONDUCCIÓN ABERRANTE

TAQUICARDIA VENTRICULAR	TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR
Disociación AV	Misma morfología del QRS que en el bloqueo de rama preexistente en ritmo sinusal
aVR: R inicial > S o R inicial o Q > 40 ms	V_1: rsR′
Ausencia de ondas R en V_1-V_6	
V_1-V_6: inicio de R a S > 100 ms en cualquier derivación	
Duración del QRS > 160 ms	
Onda R inicial en aVR	

AV, auriculoventricular.

DIAGNÓSTICO

No todas las taquicardias de complejo ancho son TV (v. fig. 49-3). El diagnóstico es directo cuando un electrograma de haz de His se registra durante una taquicardia de complejo ancho en el laboratorio de electrofisiología cardíaca, si bien el diagnóstico a partir de un ECG de 12 derivaciones estándar es a menudo complejo (tabla 53-2). El diagnóstico diferencial de taquicardia sostenida de complejo ancho y frecuencia regular incluye cualquier tipo de taquicardia supraventricular con conducción aberrante (cap. 52), la taquicardia supraventricular con preexcitación ventricular, la reentrada de rama y la TV miocárdica. El contexto clínico y los antecedentes del paciente (p. ej., antecedentes de IM previo o miocardiopatía) desempeñan un papel importante en el establecimiento de un diagnóstico exacto. La taquicardia de complejo ancho en un individuo joven y por lo demás sano, sin cardiopatía estructural, será más probablemente una taquicardia supraventricular (TSV) conducida con aberración o con preexcitación, pero también puede ser una TV idiopática. Resulta fundamental establecer un diagnóstico definitivo.

La observación electrocardiográfica más fiable que indica TV es la evidencia de disociación auriculoventricular (AV), es decir, la ausencia de cualquier relación entre frecuencia auricular y ventricular, siendo la frecuencia ventricular más alta que la auricular (v. fig. 53-1C), o bien una taquicardia regular de complejo ancho con fibrilación auricular. Tales hallazgos excluyen de inmediato la TSV con aberración o preexcitación, excepto en casos extraordinariamente infrecuentes de taquicardia de la unión con conducción aberrante o taquicardia reentrante nodulofascicular/noduloventricular. Sin embargo, la ausencia de disociación AV no excluye la TV, porque aproximadamente en el 50% de las TV existe conducción ventriculoauricular 1:1 y puede observarse en el ECG de 12 derivaciones en el 25% de los casos. Los latidos de fusión (que se producen cuando un latido sinusal ocasional se transmite a través del nódulo AV y alcanza el sistema His-Purkinje, al mismo tiempo que la fuente de TV activa el miocardio, dando lugar a un ritmo con una morfología híbrida entre complejo QRS conducido y complejo de TV; v. fig. 53-1C) también confirman la disociación AV, aunque se observan solo cuando la frecuencia de la TV es relativamente baja.

Otro enfoque consiste en utilizar la derivación aVR del ECG, en la que la presencia de una onda R inicial, una muesca en el tramo descendente inicial de un complejo QRS predominantemente negativo y la anchura de una onda r u onda q inicial > 40 ms apuntan con fuerza a una TV. Otro signo indicador de TV es una duración del QRS mayor de 160 ms, o de más de 140 ms con patrón de BRD. La ausencia de un complejo RS en todas las derivaciones ECG precordiales o la existencia de un intervalo de más de 100 ms desde el inicio de R hasta el nadir de la onda S son datos indicativos de TV (fig. 53-4; v. fig. 53-3A). La ausencia de ondas R en los complejos QRS en las seis derivaciones precordiales (v. fig. 53-3A), descrita como *concordancia negativa,* es un fuerte indicador de TV, pero no es común. La observación de ondas R marcadas en las seis derivaciones precordiales del ECG, denominada *concordancia positiva,* puede darse en la TSV con preexcitación ventricular izquierda en pacientes sin cardiopatía estructural pero, por lo demás, también es indicativa de TV con localización basal de origen. Una taquicardia de complejo ancho, con morfología del QRS idéntica a la del ritmo sinusal de conducción aberrante propios del bloqueo de rama en un ECG previamente registrado en el mismo paciente, debe suscitar sospecha de TV con reentrada de rama si el ECG muestra disociación AV, que descarta la taquicardia ventricular conducida de modo aberrante 1:1.

Si no es así, el diagnóstico diferencial incluye TSV con conducción aberrante, si bien en un paciente con patrón de BRI y ratio AV 1:1 también ha de considerarse el nada habitual trastorno de preexcitación con vía auriculofascicular accesoria. Una taquicardia monomorfa de complejo ancho y frecuencia irregular, manifestada por una diferencia de más de 60 ms en la duración del ciclo entre un latido y el siguiente, es probable que corresponda a fibrilación auricular (FA) o a aleteo auricular, con bloqueo AV variable y conducción aberrante o con preexcitación. Es importante destacar que los desequilibrios electrolíticos graves o el uso de fármacos antiarrítmicos reducen la precisión predictiva de todas estas indicaciones diagnósticas.

La taquicardia polimorfa sostenida de complejo ancho con marcadas variaciones en la morfología del QRS entre latido y latido es bien una fibrilación auricular con grados variables de preexcitación de un latido al siguiente, bien una taquicardia ventricular que termina espontáneamente o se transforma en FV. Las *torsades de pointes* dependen con frecuencia de la pausa, comenzando de forma característica cuando una extrasístole cae sobre la onda T del latido tras un largo intervalo RR (fig. 53-5). Por último, en la intoxicación digitálica o en el síndrome de TV polimorfa catecolaminérgica congénita puede producirse TV bidireccional, con una característica específica de alternancia de eje entre latido y latido.

Sobre la base de las configuraciones de los complejos QRS, se utilizan diversos algoritmos que muestran elevada sensibilidad, alta especificidad y una aceptable exactitud de predicción a la hora de diferenciar la TV epicárdica de la TV endocárdica (tabla 53-3). Si la localización de origen es epicárdica, el sistema His-Purkinje de rápida conducción no está disponible inmediatamente y el retraso en la conducción intramiocárdica genera un componente inicial empastado en el complejo QRS, conocido también como *onda seudo-δ,* que se manifiesta como un lento aumento del voltaje antes de alcanzar la deflexión intrinsecoide (fig. 53-6). El reconocimiento temprano de los indicadores ECG que sugieren el origen epicárdico de la TV es importante para la planificación y la preparación del paciente antes de un procedimiento de ablación con catéter (cap. 54), ya que el abordaje epicárdico requiere una técnica especial en el laboratorio de electrofisiología cardíaca.

Las pruebas diagnósticas de electrofisiología cardíaca (cap. 49) pueden estar indicadas en pacientes con cardiopatía orgánica y síncope recurrente, cuando los antecedentes, la exploración física, el electrocardiograma, el ecocardiograma y la monitorización ambulatoria del ritmo cardíaco no permiten aclarar la causa, especialmente si el paciente presenta antecedentes de IM o miocardiopatía, pues ambas patologías aumentan la probabilidad de que la TV sea causa de síncope.

Identificación de la causa subyacente a las arritmias ventriculares

En pacientes con arritmia ventricular, el primer paso consiste en llevar a cabo una cuidadosa evaluación para descartar cualquier cardiopatía estructural subyacente. Esta evaluación debe incluir anamnesis completa y exploración física (cap. 39), electrocardiografía, ecocardiografía (cap. 43), monitorización extendida del ritmo cardíaco (cap. 49) y pruebas de esfuerzo (cap. 56). Los antecedentes familiares proporcionan pistas sobre la presencia de una miocardiopatía hereditaria (cap. 47) o canalopatía. La resonancia magnética cardíaca (cap. 44) está indicada en pacientes en los que se sospecha una sarcoidosis o una miocardiopatía ventricular derecha arritmógena, así como para la estratificación de riesgos en pacientes con miocardiopatía. Otras pruebas que deben valorarse son estudio con pirofosfato de tecnecio 99m en pacientes con sospecha de amiloidosis cardíaca por transtiretina (caps. 47 y 174) y tomografía por emisión de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

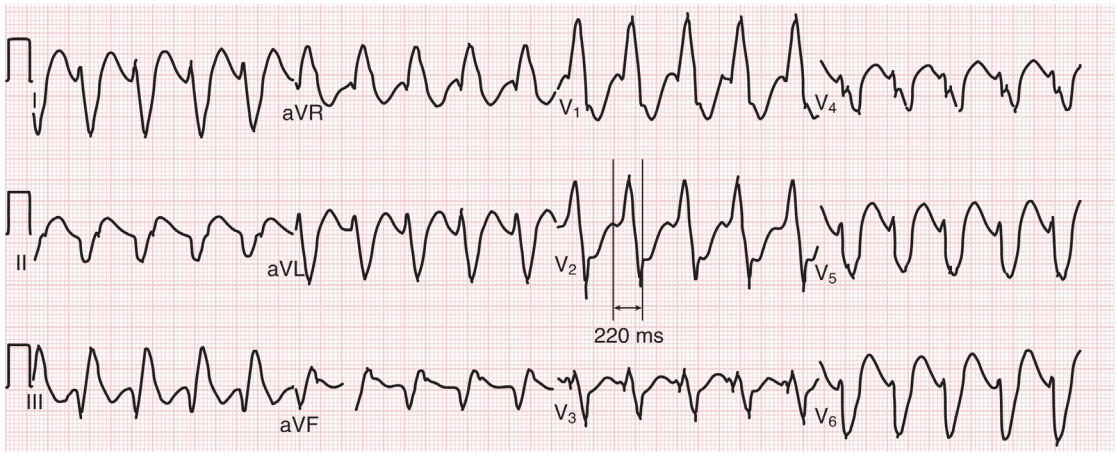

FIGURA 53-4. Taquicardia ventricular monomorfa en un paciente con miocardiopatía isquémica crónica. En la derivación V_2, la duración desde el inicio de la onda R al nadir de la onda S es de 220 ms. Véase el texto para obtener una explicación más completa.



FIGURA 53-5. *Torsades de pointes* (TP) en un paciente con intervalo QT marcadamente prolongado. Una extrasístole ventricular inmediatamente después del pico de la onda T inicia la TP. A medida que la taquicardia progresa, la rotación o el «giro» del eje QRS se observa con claridad en la derivación V_1, con la polaridad de la señal cambiando gradualmente de negativa a positiva.

TABLA 53-3 PARÁMETROS ELECTROCARDIOGRÁFICOS PARA AYUDAR A PREDECIR EL ORIGEN EPICÁRDICO DE UNA TAQUICARDIA VENTRICULAR

PARÁMETRO	CRITERIOS
Onda seudo-δ	> 75 ms favorecen la localización epicárdica
Tiempo de deflexión intrinsecoide	> 85 ms favorecen la localización epicárdica
Inicio de R a nadir de S en derivaciones precordiales	> 120 ms favorecen la localización epicárdica
Duración del QRS	Epicárdica más larga
Ondas Q durante la TV en la derivación I	Favorecen la localización epicárdica
Ondas Q durante la TV en II, III, aVF	Favorecen la localización endocárdica
Relación de amplitud aVR/aVL	Epicárdica mayor

TV, taquicardia ventricular.

positrones para detectar una inflamación miocárdica activa (cap. 44), unas afecciones que predisponen a taquiarritmias ventriculares.

A pesar de realizar una evaluación completa, entre un 10 y un 15% de los pacientes tendrán TV sin causa estructural o genética identificable. La mayoría de las TV monomorfas idiopáticas se encuentran en una de las dos categorías diferenciadas por la morfología del ECG. Las TV originadas en el infundíbulo del ventrículo derecho o izquierdo muestran de manera característica un eje frontal dirigido hacia abajo (e-fig. 53-2); las configuraciones del QRS y la polaridad observada en las derivaciones precordiales derechas (V_1 y V_2) permiten discriminar aún en mayor medida las localizaciones de origen, como el infundíbulo ventricular derecho o izquierdo, o uno de los senos de Valsalva. La TV originada en el seno de Valsalva derecho se asemeja notablemente a la originada en el infundíbulo ventricular derecho. En la TV originada en el seno de Valsalva izquierdo, la duración de la onda R y la relación de amplitud de las ondas R/S en las derivaciones V_1 y V_2 están significativamente aumentadas, en comparación con la TV generada en el ventrículo derecho. En comparación, la taquicardia ventricular izquierda idiopática resultante de la reentrada intrafascicular se manifiesta en BRD y desviación del eje izquierdo. Es característico que los complejos QRS no sean muy anchos, porque la región implicada es de tejido de His-Purkinje adyacente al tabique interventricular. La TV idiopática originada en uno de los músculos papilares del ventrículo izquierdo presenta complejos QRS similares a los de la reentrada intrafascicular (e-fig. 53-3). Alguno de estos patrones típicos en un paciente sin cardiopatía estructural apunta a una TV idiopática. Por el contrario, la TV sostenida que no responde a ninguna de estas dos grandes categorías siempre debe plantear un alto índice de sospecha de existencia de cardiopatía orgánica.

Cardiopatía isquémica crónica y taquicardia ventricular postinfarto de miocardio

En supervivientes de IM con elevación del ST (cap. 58), el riesgo de muerte súbita cardíaca es 10 veces superior durante el primer mes que en fases posteriores de la recuperación. La prevalencia de TV sostenida a las 6 semanas es de aproximadamente un 1%, y puede producirse TV hasta 15 o 20 años después del IM agudo, sin ningún episodio intermedio. Habitualmente, aunque no siempre, la TV refleja mala función ventricular izquierda. El sustrato electrofisiológico es el tejido superviviente pero electrofisiológicamente anómalo incluido en la zona infartada, que crea las condiciones responsables de la reentrada. Las áreas que albergan vías subyacentes a la reentrada pueden identificarse en el laboratorio de electrofisiología cardíaca, mediante electrogramas endocárdicos fraccionados de baja amplitud, registrados en la sístole tardía durante el ritmo sinusal o en mitad de la diástole durante una TV. En la cardiopatía isquémica, hasta el 16% de las TV son de origen epicárdico. El mismo sustrato patológico causa FV y TV polimorfa que, a diferencia de la *torsade de pointes,* no dependen de un intervalo QT largo.

Miocardiopatía dilatada no isquémica

La causa más común de TV monomorfa sostenida en la miocardiopatía no isquémica (cap. 47) también es la reentrada dentro del miocardio, pero se diferencia de la TV postinfarto de la cardiopatía isquémica crónica. Los sustratos patológicos tienden a localizarse en las áreas basal, lateral y, a menudo, ventricular izquierda perivalvular, que pueden guardar relación con la localización de cicatrices intramiocárdicas o subepicárdicas identificadas mediante estudios de imagen. La proporción de TV monomorfas debidas a reentrada de rama es más alta en la miocardiopatía dilatada no isquémica que en la cardiopatía isquémica crónica.[1] Además, es más probable que la TV de la miocardiopatía dilatada no isquémica tenga origen epicárdico, hasta del 35% en total y que alcanza el 70% de los casos en la enfermedad de Chagas.

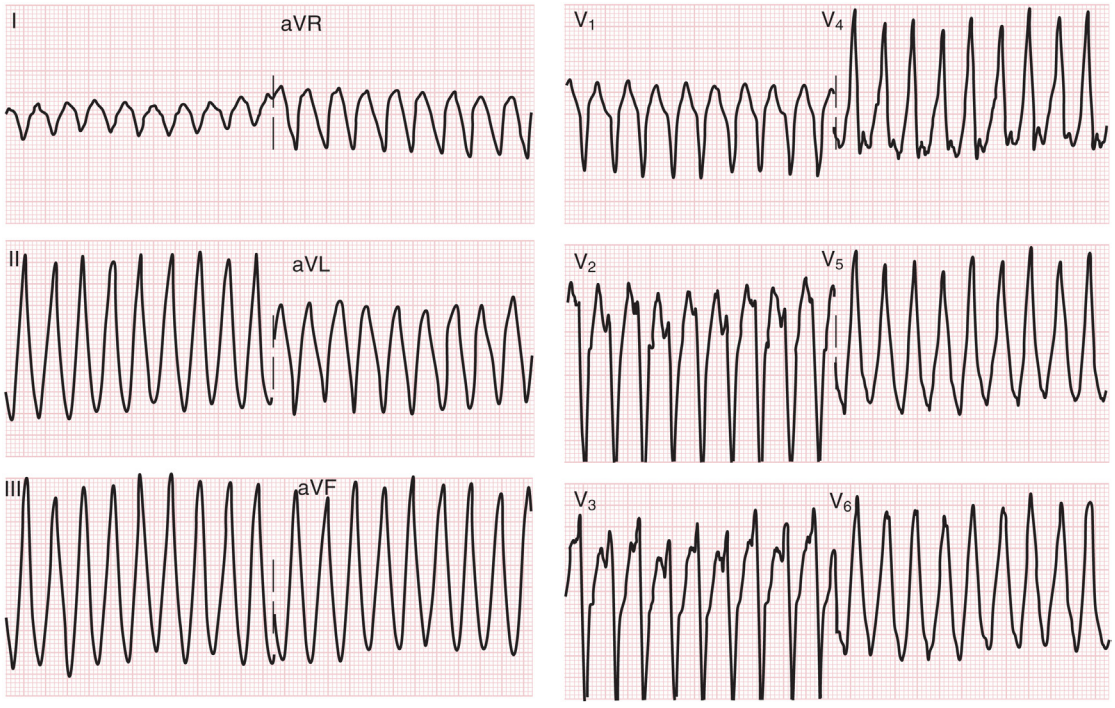

E-FIGURA 53-2. **Electrocardiograma registrado durante una taquicardia ventricular idiopática originada en el tracto de salida del ventrículo derecho y que manifiesta un claro mimetismo con el eje frontal anterior y el bloqueo de rama derecha en las derivaciones precordiales.**

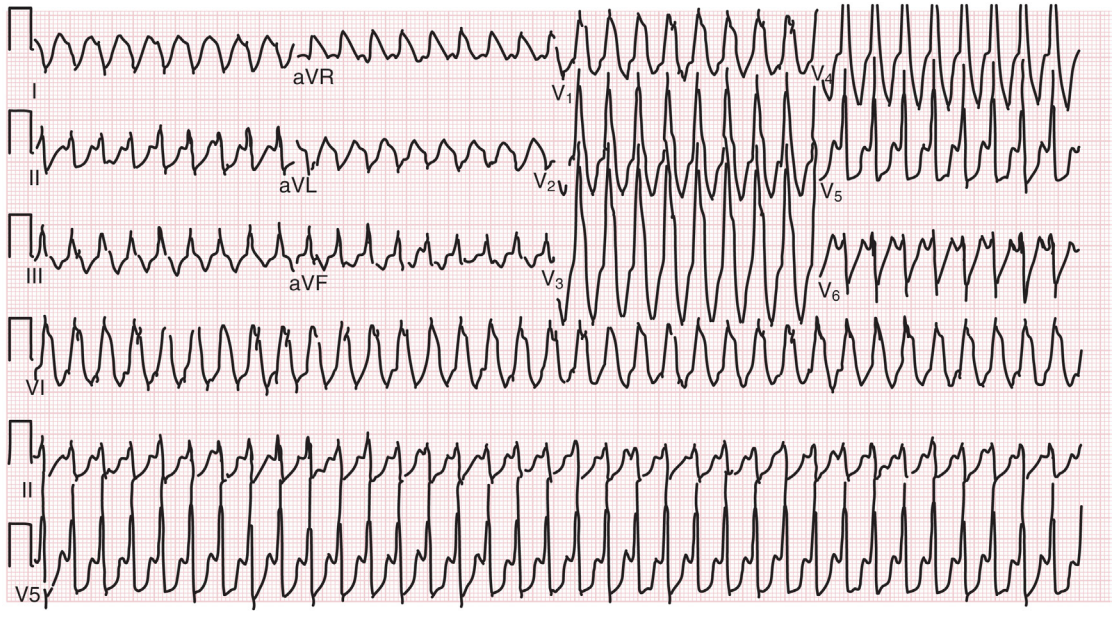

E-FIGURA 53-3. **Taquicardia ventricular (TV) originada en el músculo papilar anterolateral.** Se aprecia mimetismo con el bloqueo de rama derecha del QRS y desviación del eje a la derecha, similar a la configuración electrocardiográfica de una TV reentrante interfascicular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

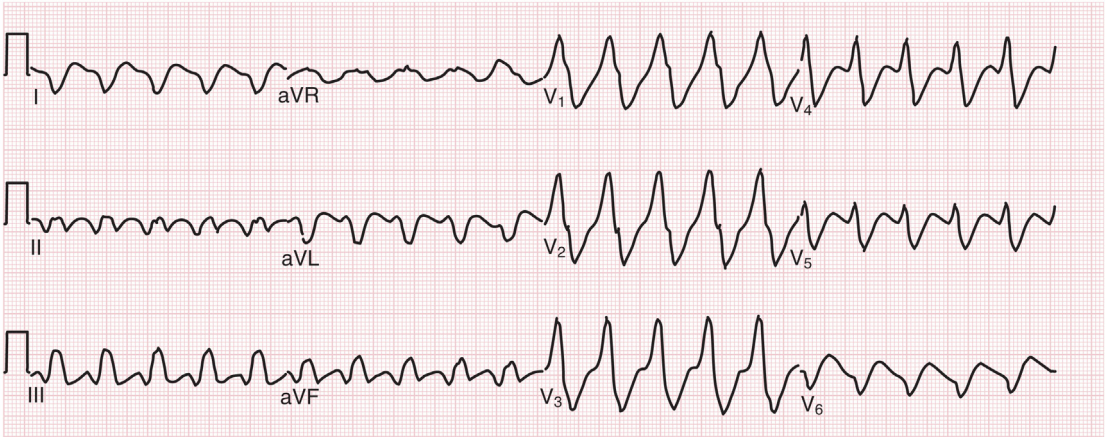

FIGURA 53-6. Taquicardia ventricular epicárdica monomorfa en un paciente con miocardiopatía dilatada no isquémica. La onda seudo-δ de polaridad positiva es prominente en las derivaciones precordiales derechas, mientras que la onda seudo-δ de polaridad negativa lo es en las derivaciones de las extremidades inferiores.

Miocardiopatía rápidamente reversible

Los pacientes con miocardiopatía inducida por estrés (cap. 47) se recuperan en días o semanas, y los pacientes con miocarditis viral también pueden recuperarse con relativa rapidez. A pesar de la recuperación de la función sistólica ventricular, algunos subgrupos de pacientes con antecedentes de miocarditis presentan una mayor incidencia de TV subsiguiente y mortalidad que los controles sanos.

Insuficiencia cardíaca

El corazón con insuficiencia por una causa subyacente (cap. 45) es muy vulnerable a las arritmias ventriculares. La proporción de muertes arrítmicas súbitas depende de la clase de insuficiencia cardíaca, que puede ser hasta del 60% en las insuficiencias de clases II o III. Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia de clase IV, la arritmia fatal es con mayor frecuencia una bradiarritmia agonística. La TV de reentrada es frecuente, especialmente en pacientes cuya insuficiencia cardíaca se debe a cardiopatía isquémica avanzada, aunque la actividad desencadenada como consecuencia de alteraciones de la homeostasis del calcio también desempeña un papel destacado. Además, factores hormonales, alteraciones electrolíticas y cambios en la actividad del sistema nervioso autónomo aumentan la vulnerabilidad del corazón con insuficiencia a las arritmias ventriculares.

Enfermedad inflamatoria e infiltrante

Entre un 40 y un 50% de los pacientes con sarcoidosis (cap. 83) presentan afectación cardíaca, que se manifiesta en primer lugar con bloqueo AV progresivo, TV o ambos. Aunque no se conoce la verdadera prevalencia de la TV en la sarcoidosis, en pacientes receptores de desfibriladores automáticos implantables (DAI) por diagnóstico de sarcoidosis cardíaca mediante biopsia endomiocárdica, resonancia magnética cardíaca o tomografía por emisión de positrones cardíaca, alrededor del 15% al año presentan descargas del DAI apropiadas por TV sostenida. Los pacientes con otras cardiopatías infiltrantes, como la amiloidosis (cap. 174), enfermedad de Fabry (cap. 192) y hemocromatosis (cap. 196) también corren riesgo elevado de TV y arritmias ventriculares potencialmente mortales.

Cardiopatías congénitas del adulto

La TV puede registrarse en el marco de cualquier cardiopatía congénita del adulto con una cicatriz o parche quirúrgicos ventriculares, como se observa tras la reparación de la tetralogía de Fallot y del cierre de un defecto septal ventricular. También puede producirse en un ventrículo derecho sistémico disfuncional (cap. 55). En pacientes con tetralogía de Fallot reparada quirúrgicamente, el infundíbulo ventricular derecho, con material de cicatrización y artificial material, se constituye en el medio ideal para la reentrada y la TV. En estos pacientes, la prevalencia de la TV es de entre el 5 y el 10%, y en torno al 2% de los casos sufren muerte súbita cardíaca.

Miocardiopatías hereditarias

La miocardiopatía hipertrófica (cap. 47) es responsable de más de un tercio de los casos de muerte súbita cardíaca en menores de 25 años de edad (cap. 50) y la mortalidad en pacientes jóvenes con esta miocardiopatía se debe casi exclusivamente a TV y FV. Ni las pruebas genéticas ni el estudio electrofisiológico cardíaco sirven para identificar de manera definitiva a los pacientes con alto riesgo de TV y FV, y la determinación del riesgo se basa en los datos disponibles, como antecedentes de síncope, TV no sostenida documentada, especialmente en pacientes jóvenes, marcado engrosamiento del tabique interventricular (> 3 cm) y disminución paradójica de la presión arterial durante el ejercicio. Estudios recientes indican que la extensión del realce tardío con gadolinio en la resonancia magnética puede ser un factor predictivo fiable de arritmias ventriculares importantes en pacientes con miocardiopatía hipertrófica.

La miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho[2] es una miocardiopatía congénita (cap. 47) que responde en general a un patrón de herencia autosómica dominante. La infiltración fibroadiposa del miocardio del ventrículo derecho, que también afecta al tabique interventricular y al ventrículo izquierdo, se traduce en progresivas anomalías electrofisiológicas que pueden manifestarse en el ECG de superficie en forma de onda ε (fig. 53-7). Las características de conducción intensamente alteradas predisponen a la reentrada. La incidencia de la TV en las miocardiopatías arritmógenas del ventrículo derecho guarda relación con la gravedad de los cambios patológicos de miocardio y oscila entre un 25 y un 100%, dependiendo de la penetrancia y la expresividad de la enfermedad. La TV suele comenzar con el ejercicio e imita un BRI en las derivaciones precordiales del ECG. No obstante, a diferencia de la TV del infundíbulo del ventrículo derecho idiopática, el eje frontal puede no estar dirigido en dirección inferior, y existen múltiples sitios de origen endocárdico y epicárdico en alrededor del 60% de los casos. El ejercicio intenso puede acelerar la progresión de la miocardiopatía y aumentar la incidencia de arritmia ventricular.

Arritmias ventriculares hereditarias

Diversos síndromes de origen genético, como el síndrome del QT largo, el síndrome de Brugada y la TV polimorfa catecolaminérgica, aumentan el riesgo de muerte súbita por taquiarritmias ventriculares. A pesar de la notable heterogeneidad genética del síndrome del QT largo, la mayoría de los casos corresponden a LQT1, LQT2 y LQT3, lo que da lugar a mutaciones de pérdida de función en los genes *KCNQ1* y *KCNH2*, que codifican dos canales de potasio diferentes o mutaciones de ganancia de función en el gen *SCN5A*, que codifica el canal de sodio.[3] Las demás mutaciones genéticas son extremadamente inusuales. La TV del síndrome del QT largo es una *torsade de pointes* y tanto la bradicardia como las pausas incrementan su probabilidad en pacientes con predisposición. La incidencia de *torsades de pointes* está sujeta a múltiples factores, como edad, sexo, mutación genética concreta y magnitud de la prolongación del intervalo QT (fig. 53-8A).

El signo electrocardiográfico distintivo del síndrome de Brugada, que también predispone a taquiarritmias ventriculares y muerte súbita cardíaca, son las elevaciones convexas del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas (fig. 53-8B). En algunos casos, este patrón no se presenta salvo si el paciente está febril. La herencia es autosómica dominante, aunque la genética es compleja. Una variante patógena del gen *SCN5A* está presente en menos del 20% de los casos. La TV polimorfa catecolaminérgica es una enfermedad genética infrecuente debida a homeostasis anómala del calcio. Se caracteriza por taquicardia de complejo ancho inducida por ejercicio, que se manifiesta con ejes ECG alternos de un latido al siguiente. Esta enfermedad también predispone al paciente a FV inducida por el ejercicio. Además, se ha descrito un haplotipo cromosómico que causa sobreexpresión de la proteína 6 similar a la dipeptidilpeptidasa en un tipo de FV idiopática familiar,[4] que es un subgrupo de síndromes arrítmicos heredados muy inusuales, pero que suponen todo un reto y que causan muerte súbita cardíaca.

Fibrilación ventricular y taquicardia ventricular yatrógenas

Los fármacos que prolongan el QT, entre ellos los antiarrítmicos de clase III (v. www.torsades.org), pueden precipitar *torsades de pointes* y FV en personas genéticamente predispuestas, incluso si el QTc basal es normal o límite.[5] Los antiarrítmicos de clase IC inducen TV potencialmente mortal en pacientes con cardiopatía isquémica o cualquier

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

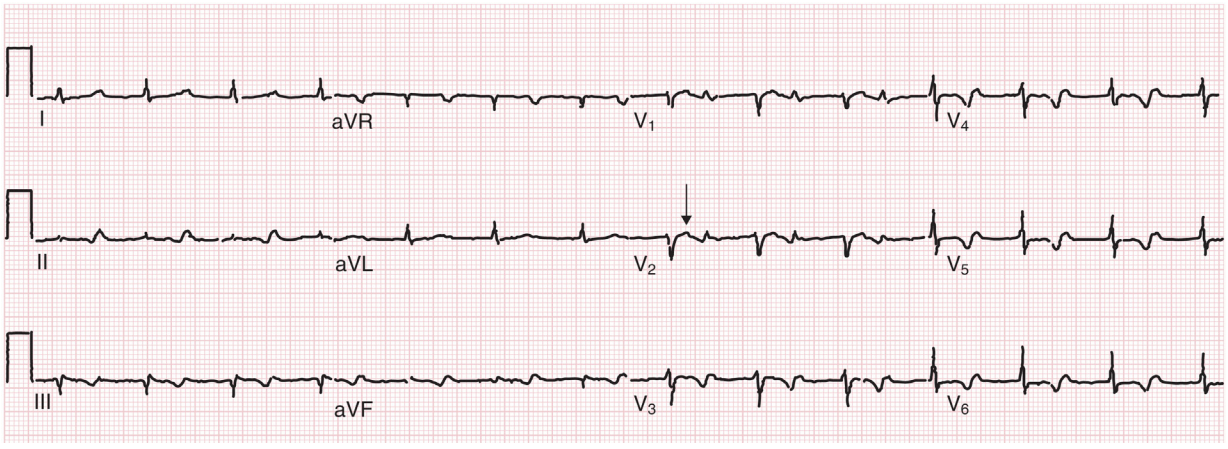

FIGURA 53-7. **Este electrocardiograma fue obtenido en un paciente con miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho, marcado bloqueo cardíaco de primer grado y taquicardia ventricular recurrente.** Las ondas ε, señaladas por la *flecha,* son visibles en las derivaciones precordiales derechas.

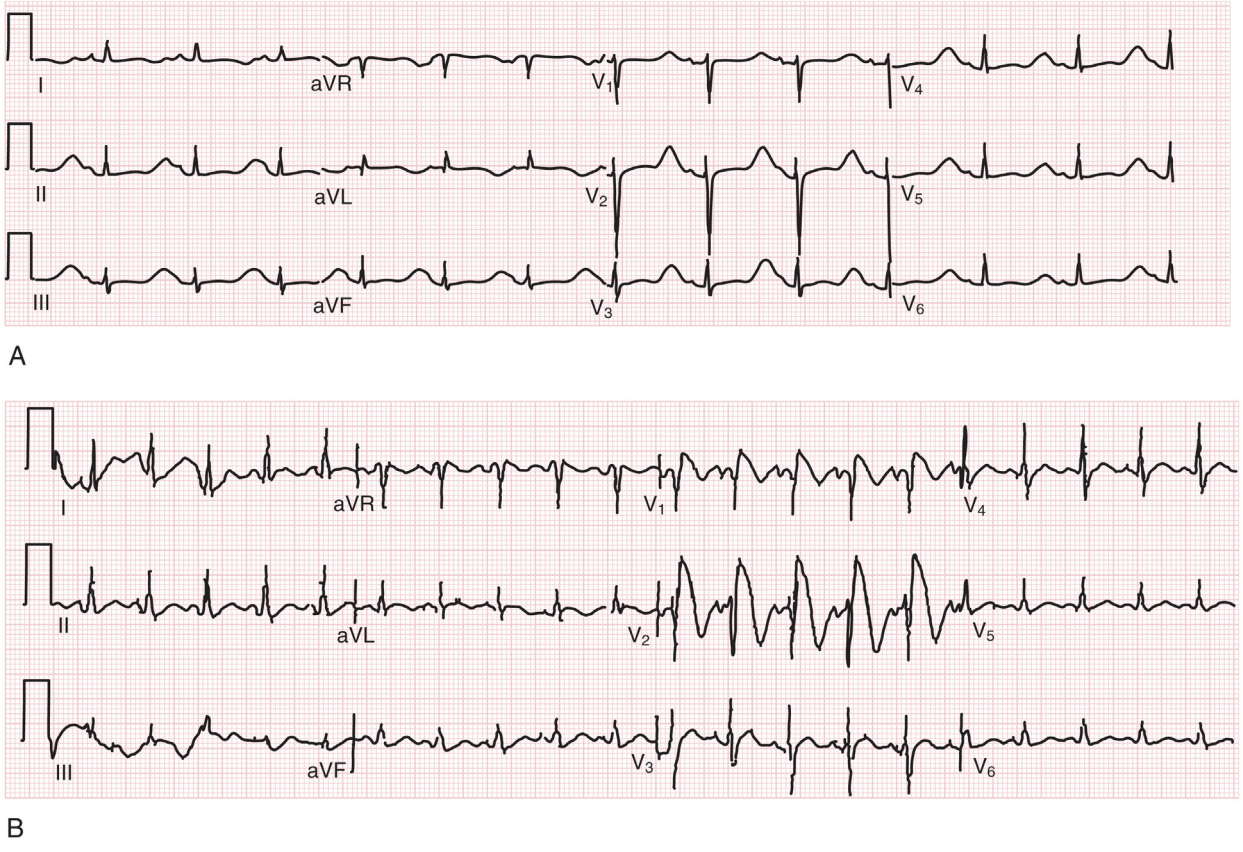

FIGURA 53-8. **A. Electrocardiograma que muestra un intervalo QT de 640 ms en una mujer con síndrome del LQT1, con la porción terminal de la onda Q fundiéndose con la onda P. B. Electrocardiograma de un hombre con síndrome de Brugada que muestra la típica elevación «convexa» en la derivación V_1.**

otra cardiopatía orgánica y en pacientes con síndrome de Brugada. Se considera que las siguientes circunstancias pueden dar lugar a un sustrato propicio para la reentrada y la TV: cicatrices ventriculares debidas a aneurismectomía, reparación de la tetralogía de Fallot, reparación de comunicaciones interventriculares, ablación del tabique interventricular con alcohol para aliviar la obstrucción dinámica del infundíbulo en la miocardiopatía hipertrófica, e implantación de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda.

TRATAMIENTO

Tratamiento agudo de la taquicardia y la fibrilación ventriculares

El tratamiento de la TV hemodinámicamente inestable y FV ha de adecuarse a las directrices sobre soporte vital cardíaco avanzado (cap. 50), con especial hincapié en la desfibrilación inmediata. Para pacientes con TV e hipotensión leve y estado mental normal, puede probarse el tratamiento intravenoso con lidocaína (administrada en bolo de 50 mg), procainamida (10 mg/kg o un total de 1.000 mg durante 20 min) o amiodarona (150 mg en infusión intravenosa durante 10 min). En un ensayo aleatorizado, la procainamida fue superior a la amiodarona en la terminación pronta de la taquicardia de complejo ancho, con menos efectos adversos.[A1] La lidocaína, que es más eficaz en frecuencias cardíacas más rápidas, tiene eficacia para poner fin a la TV, pero no para prevenir las recurrencias, salvo en el caso de isquemia aguda. En comparación, la amiodarona es más eficaz a frecuencias cardíacas inferiores y, por tanto, es preferible para evitar la TV recurrente tras el restablecimiento del ritmo sinusal. El tratamiento intravenoso con antagonistas del calcio no se debe administrar, a no ser que se sepa con certeza que el mecanismo implicado es la taquicardia ventricular izquierda idiopática sensible a verapamilo en un paciente que no presenta cardiopatía orgánica.

Los factores más importantes en la prevención de la recidiva temprana son la pronta identificación e inversión de las causas precipitantes. Ejemplos de estas son la hipopotasemia y otros desequilibrios electrolíticos, la baja saturación de oxígeno, los β-agonistas intravenosos o milrinona, la insuficiencia cardíaca aguda (cap. 46) o la isquemia miocárdica (caps. 57 y 58). La insuficiencia cardíaca debe tratarse de manera rigurosa (cap. 46), con sospecha de isquemia miocárdica residual si la FV es recurrente.

Tratamiento de la tormenta eléctrica

Tormenta eléctrica describe la TV o la FV que recurren con frecuencia y que requieren descargas repetidas de un desfibrilador automático implantable (DAI) o desfibrilaciones externas. Rara vez se produce en caso de miocardiopatía no isquémica o en arritmias ventriculares genéticamente adquiridas. Cuando este trastorno se registra en la instauración de una cardiopatía isquémica, el alivio de la isquemia es de importancia capital. Si la tormenta eléctrica persiste incluso después de la reperfusión coronaria, pueden considerarse la inserción de una bomba de balón intraaórtico y el tratamiento con un β-bloqueante intravenoso, preferiblemente de semivida corta (p. ej., 500 µg/kg de carga durante 1 min de esmolol, después 50-200 µg/kg/min en infusión intravenosa). La lidocaína (de 2 a 4 mg/min) o la amiodarona (de 0,5 a 1,0 mg/min), ambas intravenosas también son útiles. La ablación con catéter, si es posible, puede reducir la tasa de recidiva y mejorar la supervivencia.[6] En caso de arritmias ventriculares recurrentes refractarias a los tratamientos tradicionales puede ser eficaz una radioablación no invasiva (v. más adelante) o una desnervación simpática cardíaca izquierda o bilateral. Otra opción posible es la desnervación renal.[7]

Tratamiento de las EV y la taquicardia ventricular idiopática

En ausencia de cardiopatía estructural, no hay evidencia convincente de que la actividad ectópica ventricular influya en la supervivencia. En consecuencia, las EV no necesitan tratamiento en pacientes asintomáticos.[8] Si la ectopia ventricular genera síntomas que reducen sustancialmente la calidad de vida, un β-bloqueante cardioselectivo (p. ej., metoprolol 50 mg dos veces al día o atenolol 50 mg una vez al día) es un tratamiento de primera opción seguro, aunque no muy eficaz.

Sin embargo, si la frecuencia de EV y TV no sostenidas alcanza un nivel crítico, y la arritmia en sí puede producir una disminución de la función ventricular sistólica incluso en ausencia de cualquier otra causa de miocardiopatía. Estos pacientes deben ser tratados agresivamente, incluyendo mapeo y ablación con catéter (cap. 54), con objeto de evitar la miocardiopatía progresiva y la insuficiencia cardíaca sin someter al paciente a los posibles efectos adversos de los fármacos antiarrítmicos.

Aunque la parada cardíaca por transformación de la TV idiopática en FV es muy poco frecuente, la TV sostenida con frecuencia superior a 200 latidos/min suele producir síntomas cardiopulmonares y puede causar síncope (cap. 49), incluso en ausencia de cardiopatía estructural. La TV idiopática originada en el infundíbulo puede responder al tratamiento con β-bloqueantes (p. ej., metoprolol, 50 mg cada 12 h, o atenolol, 50 mg al día), y unos pocos casos responden a una prueba con antagonistas del calcio (p. ej., de 120 a 240 mg al día de diltiacem de liberación prolongada o de verapamilo de liberación prolongada). No obstante, las tasas de éxito son bajas, y oscilan entre el 25 y el 50%. La llamada taquicardia ventricular idiopática debida a reentrada fascicular izquierda responde al verapamilo (p. ej., de liberación prolongada, de 180 a 360 mg al día), aunque la TV del músculo papilar puede no hacerlo.

El tratamiento de ablación con catéter (cap. 54) puede curar el 80-90% de los casos de arritmia ventricular idiopática con un riesgo bajo (< 1%) y debe considerarse como alternativa preferible a los antiarrítmicos a largo plazo.[9] Si un mapeo minucioso por catéter en el infundíbulo ventricular izquierdo no produce un resultado adecuado, el infundíbulo ventricular izquierdo, el seno de Valsalva derecho o izquierdo o la continuidad aortomitral pueden constituir el lugar de origen. Las insuficiencias suelen deberse a una incapacidad para inducir la arritmia de forma fiable con pruebas electrofisiológicas o TV con origen en puntos epicárdicos más allá del acceso seguro para un catéter de ablación (p. ej., estrecha proximidad a una arteria coronaria).

En comparación con el pronóstico relativamente benigno de la TV idiopática sostenida, la FV idiopática es responsable del 5 al 10% del total de casos de muerte súbita cardíaca (cap. 50) en pacientes sin cardiopatía orgánica. El tratamiento adecuado para los supervivientes de la FV idiopática no es distinto del de cualquier otro superviviente de FV (implantación de DAI), aunque algunos pacientes presentan en las pruebas electrofisiológicas signos propicios para el abordaje con ablación con catéter, que disminuye el riesgo de recidiva, pero no evita la necesidad de protección con DAI.

Tratamiento de la taquicardia y la fibrilación ventriculares en la cardiopatía estructural

Tratamiento con desfibrilador automático implantable y fármacos antiarrítmicos

La TV o la FV sostenidas en pacientes con cardiopatía orgánica es una indicación principal del tratamiento con DAI.[10,11,A2] En pacientes sin indicación de marcapasos, un DAI subcutáneo es tan seguro y eficaz como un DAI transvenoso.[A3]

Después de un IM agudo, un DAI implantado como medio de prevención primaria reduce la mortalidad en pacientes que han sobrevivido más de 40 días y tienen una fracción de eyección ventricular izquierda del 30% o menos.[A4] En pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II o III, independientemente de la etiología de su cardiopatía orgánica, y con fracción de eyección ventricular izquierda de menos del 35%, un DAI también reduce de modo significativo la muerte súbita cardíaca, aunque puede no prolongar la vida en pacientes con insuficiencia cardíaca no isquémica, debido a la elevada carga de muerte por otras causas.[A5] En términos comparativos, los DAI no disminuyen la mortalidad cuando se implantan de modo sistemático, poco después de un IM o cuando se han sometido recientemente a una revascularización arterial coronaria.

En pacientes con cardiopatía isquémica y fracción de eyección inferior al 30% deprimida de forma crónica, la inserción de un DAI reduce la tasa de mortalidad en un 20%, del 36 al 29%, en los 5 años siguientes. En comparación, la amiodarona (v. tabla 52-3) disminuye el riesgo de muerte arrítmica súbita, pero no mejora la supervivencia. En pacientes con cardiopatía orgánica avanzada, la presencia de EV o TV no sostenida presagia un mal pronóstico, que se ve, no obstante, mejorado con la supresión de la actividad ectópica ventricular mediante fármacos antiarrítmicos; de hecho, la supresión de EV con antiarrítmicos de clase IC en pacientes con IM previo aumenta la mortalidad. Por tanto, en la actualidad, los antiarrítmicos sirven como tratamiento paliativo para modificar el curso de la TV en pacientes con un DAI y no como un abordaje definitivo. Para este tratamiento paliativo de TV, la amiodarona (100-400 mg diarios) es más satisfactoria que los β-bloqueantes o el sotalol.[A6]

En pacientes clínicamente inestables por TV incesante, es necesario rastrear posibles factores precipitantes que, si se identifican, han de corregirse con prontitud. Los β-bloqueantes intravenosos (p. ej., esmolol, de 50 a 200 µg/kg/min) y la amiodarona (de 0,5 a 1,0 mg/min) son las opciones de primera línea. Puede añadirse lidocaína intravenosa (p. ej., de 2 a 4 mg/min), especialmente en presencia de isquemia miocárdica, y también es creciente en este contexto la consideración de la ablación con catéter.

Ablación con catéter

La ablación con catéter suele ser también un tratamiento más paliativo que definitivo para la TV en pacientes con una cardiopatía estructural, aunque puede reducir significativamente la frecuencia de la TV recurrente, la descarga del DAI y los episodios cardíacos adversos.[A7,A8] La ablación con catéter es más satisfactoria cuando la TV clínica puede reproducirse en el laboratorio de electrofisiología cardíaca y se tolera durante un período suficiente para permitir un mapeo detallado. Esta ablación puede realizarse de forma segura en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. Sin embargo, antes de la implantación de un DAI, la ablación con catéter preventiva no ofrece resultados claramente mejores que la ablación de reserva en los pacientes que la necesitan como tratamiento complementario.[A9]

Radioablación

La aplicación de radiación corporal estereotáctica es un método no invasivo en investigación para el tratamiento de TV recurrente,[12] en especial en caso de tormenta de TV.[13] La localización precisa del objetivo exige una síntesis de los datos anatómicos y electrofisiológicos mediante el empleo de resonancia magnética (RM) cardíaca, tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) cardíaca, un ECG de 12 derivaciones registrado durante la TV e información electrofisiológica de estudios de imagen. Se suministra una fracción única de 25 Gy al sustrato de TV a la vez que se evita el tejido sano. Entre las complicaciones tardías posteriores a la intervención se incluyen agravamiento de la insuficiencia cardíaca y pericarditis.

Torsades de pointes y TV polimórfica catecolinérgica

En un entorno agudo con *torsades de pointes* frecuentemente recurrentes puede resultar eficaz el sulfato de magnesio (1 a 2 g por infusión intravenosa durante 10 a 30 min). Se considerará la posibilidad de implantar un marcapasos temporal si el paciente muestra una bradicardia excesiva o pausas prolongadas.

Se recomienda un DAI en pacientes que presenten parada cardíaca abortada. En caso contrario, el tratamiento de primera línea para las *torsades de pointes* en pacientes con síndrome del QT largo son los β-bloqueantes (p. ej., metoprolol, de 50 a 100 mg/día; atenolol, 50 mg/día, o nadolol, 40 mg/día, ajustando la dosis en función de la tolerancia al medicamento), si bien su éxito depende del tipo y la magnitud de la prolongación del QT, así como del genotipo específico. Sin embargo, aproximadamente el 25% de los pacientes seguirán experimentando arritmias ventriculares con dosis completas de tratamiento con β-bloqueantes y necesitarán un DAI. La desnervación simpática cardíaca izquierda puede reducir sustancialmente la incidencia de la *torsade de pointes* y el síncope en pacientes de alto riesgo, así como disminuir la frecuencia de descargas en pacientes con un DAI.

Los β-bloqueantes (v. tabla 52-3) también son los fármacos de elección para la TV polimorfa catecolaminérgica, mientras que el tratamiento con DAI está recomendado para pacientes con síncope recurrente o TV documentada mientras reciben tratamiento β-bloqueante. La flecainida (v. tabla 52-3) puede ser un complemento eficaz en estos pacientes.

Tratamiento de la taquicardia y la fibrilación ventriculares adquiridas genéticamente

La mayor parte de las TV observadas en pacientes con miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho pueden inducirse de modo reproducible mediante estimulación cardíaca programada y son tratables por ablación con catéter. Casi la mitad de estas TV se originan en una localización epicárdica, y la cartografía y la ablación con catéter endocárdica y epicárdica simultáneas pueden constituir el método terapéutico más eficaz. Sin embargo, no es posible que la ablación con catéter sustituya al tratamiento concomitante con DAI. En pacientes con miocardiopatía hipertrófica, este último se recomienda especialmente de forma sistemática para pacientes jóvenes de alto riesgo (cap. 47), y la amiodarona a veces resulta útil.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Laws JL, Lancaster MC, Shoemaker MB, et al. Arrhythmias as presentation of genetic cardiomyopathy. *Circ Res*. 2022;130:1698-722.
2. Bosman LP, Te Riele ASJM. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a focused update on diagnosis and risk stratification. *Heart*. 2022;108:90-7.
3. Mazzanti A, Maragna R, Vacanti G, et al. Interplay between genetic substrate, QTc duration, and arrhythmia risk in patients with long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1663-71.
4. Ding DB, Fan LL, Xiao Z, et al. A novel mutation of dipeptidyl aminopeptidase-like protein-6 in a family with suspicious idiopathic ventricular fibrillation. *QJM*. 2018;111:373-7.
5. Tisdale JE, Chung MK, Campbell KB, et al. Drug-induced arrhythmias: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142:e214-33.
6. Kataoka N, Imamura T, Uchida K, et al. Urgent catheter ablation in Japanese patients with mechanical circulatory supports suffering from refractory ventricular electrical storm. *J Cardiol*. 2023;81:229-35.
7. Hawson J, Harmer JA, Cowan M, et al. Renal denervation for the management of refractory ventricular arrhythmias: a systematic review. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7:100-8.
8. Marcus GM. Evaluation and management of premature ventricular complexes. *Circulation*. 2020;141:1404-18.
9. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43:3997-4126.
10. Nakahara S. Catheter ablation of ventricular tachycardia associated with structural heart disease: current status and perspectives. *J Cardiol*. 2023;81:57-62.
11. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2019;17:e2-e154.
12. Van der Ree MH, Blanck O, Limpens J, et al. Cardiac radioablation—a systematic review. *Heart Rhythm*. 2020;17:1381-92.
13. Robinson CG, Samson PP, Moore KMS, et al. Phase I/II trial of electrophysiology-guided noninvasive cardiac radioablation for ventricular tachycardia. *Circulation*. 2019;139:313-21.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Para el síndrome de Brugada, la ablación con catéter del sustrato electrofisiológicamente anómalo del epicardio del infundíbulo ventricular derecho puede dar lugar, en última instancia, a la desaparición en el ECG de la elevación del ST patognomónica. La quinidina (de 600 a 900 mg al día divididos en 3 o 4 dosis) es el único fármaco antiarrítmico que parece útil en este síndrome. Sin embargo, los períodos de seguimiento no son suficientemente largos para saber si la ablación con catéter o la quinidina pueden eliminar la necesidad de un DAI en los pacientes de riesgo alto, con patrón de Brugada no provocado en el ECG en reposo y con antecedentes de síncope.

Taquicardia ventricular yatrógena

Para la TV monomorfa sostenida en pacientes con cardiopatía congénita reparada quirúrgicamente, se recomiendan la cartografía y la ablación con catéter, similares a las empleadas en la ablación con catéter de la TV isquémica. Aunque la TV o la FV sostenidas en el curso del tratamiento con dispositivo de asistencia del ventrículo izquierdo suelen tolerarse bien de forma aguda, la TV o la FV recurrentes intratables derivan en ocasiones en insuficiencia cardíaca derecha y descargas frecuentes del DAI, cuadros ambos que comportan una morbilidad significativa. La amiodarona (de 200 a 400 mg al día) y el tratamiento con β-bloqueantes (p. ej., metoprolol, de 100 a 200 mg al día) pueden ser eficaces, al menos para hacer que la TV deje de ser incesante; la ablación con catéter se ha probado ocasionalmente en la TV resistente, con un éxito modesto.

PRONÓSTICO

No se ha constatado que la TV o la FV en los primeros minutos u horas sucesivos a un IM agudo afecten al pronóstico a largo plazo de los pacientes que sobreviven al alta hospitalaria. La TV monomorfa sostenida que se produce después de la fase hiperaguda, pero en los días inmediatamente siguientes a un IM de la pared anterior, augura un mal pronóstico, con un incremento de 7 veces en la mortalidad ulterior, ya que suele sobrevenir tras la necrosis de una parte extensa del miocardio.

Actualmente, es posible que la evolución natural de la TV y la FV no tratadas sea mejor valorada en estudios prospectivos de pacientes bajo tratamiento con DAI. En casos con TV sostenida documentada, el tratamiento apropiado de la TV o la FV con DAI se produce en el 70% de los pacientes a 2 años, y en el 85% a 3 años. Para supervivientes de una parada cardíaca, el porcentaje es del 70% a 3 años. Estas cifras ponen de relieve la elevada tasa de recidivas de la TV y la FV en pacientes con cardiopatía orgánica y arritmias ventriculares sostenidas.

El pronóstico de pacientes con EV o TV no sostenida es menos conocido, aunque depende decisivamente de la cardiopatía subyacente. Hasta la fecha, ningún estudio ha demostrado beneficios en cuanto a supervivencia del tratamiento de las EV o la TV no sostenida, en pacientes que no presentan cardiopatía orgánica de fondo y que no desarrollan miocardiopatía como consecuencia de la actividad ectópica ventricular. En pacientes de alto riesgo con cardiopatía isquémica, fracción de eyección ventricular izquierda menor del 40% y TV sostenida inducida eléctricamente, la incidencia de parada cardíaca o muerte por arritmia ventricular a 2 años es superior al 30%.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Ortiz M, Martín A, Arribas F, et al. Randomized comparison of intravenous procainamide vs. intravenous amiodarone for the acute treatment of tolerated wide QRS tachycardia: the PROCAMIO study. *Eur Heart J*. 2017;38:1329-35.

A2. Alba AC, Foroutan F, Duero Posada J, et al. Implantable cardiac defibrillator and mortality in non-ischaemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Heart*. 2018;104:230-6.

A3. Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy PHM, et al. Subcutaneous or transvenous defibrillator therapy. *N Engl J Med*. 2020;383:526-36.

A4. Kolodziejczak M, Andreotti F, Kowalewski M, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention in patients with ischemic or nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167:103-11.

A5. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2016;375:1221-30.

A6. Claro JC, Candia R, Rada G, et al. Amiodarone versus other pharmacological interventions for prevention of sudden cardiac death. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12.

A7. Arenal Á, Ávila P, Jiménez-Candil J, et al. Substrate ablation vs antiarrhythmic drug therapy for symptomatic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:1441-53.

A8. Tung R, Xue Y, Chen M, et al. First-line catheter ablation of monomorphic ventricular tachycardia in cardiomyopathy concurrent with defibrillator implantation: the PAUSE-SCD randomized trial. *Circulation*. 2022;145:1839-49.

A9. Willems S, Tilz RR, Steven D, et al. Preventive or deferred ablation of ventricular tachycardia in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable defibrillator (BERLIN VT): a multicenter randomized trial. *Circulation*. 2020;141:1057-67.

54

PROCEDIMIENTOS ELECTROFISIOLÓGICOS Y CIRUGÍA

PETER A. SANTUCCI Y DAVID J. WILBER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

CARDIOVERSIÓN Y DESFIBRILACIÓN TRANSTORÁCICAS

La desfibrilación transtorácica, que administra con rapidez una carga almacenada sobre el corazón a través de dos almohadillas de superficie o electrodos, se emplea de forma urgente para las taquicardias que ponen en riesgo la vida (cap. 50). La cardioversión, que consiste en la administración de una descarga sincronizada con el complejo QRS, se recomienda en pacientes con arritmias supraventriculares (cap. 52) o taquicardia ventricular (TV) (cap. 53), porque una descarga no sincronizada coincidente con el período vulnerable de la onda T podría precipitar una fibrilación ventricular (FV). La descarga extingue las taquiarritmias despolarizando simultáneamente grandes porciones de las aurículas y/o los ventrículos. La desfibrilación se emplea para ritmos desorganizados en los que la sincronización con el complejo QRS no es adecuada, como la FV o la TV polimorfa rápida. En estas situaciones de urgencia, los intentos de sincronización pueden retrasar la administración de la descarga.

El éxito de la cardioversión o la desfibrilación viene afectado por la forma de la onda de descarga y la potencia de la misma. Se recomiendan ondas de descarga bifásicas, porque resultan significativamente más eficaces que las monofásicas a energías equivalentes. Las energías de descarga varían según la indicación y entre las unidades desfibriladoras, pero suelen oscilar entre 50 y 360 J. Otras variables dependientes de la técnica que maximizan la energía suministrada al corazón son el aumento de la presión de las palas, la administración de la descarga durante la espiración y las descargas repetitivas. Los factores relacionados con el paciente que pueden reducir la probabilidad de tener éxito con la cardioversión y la desfibrilación son las alteraciones metabólicas, las arritmias más prolongadas, la hipertrofia cardíaca, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el tórax en barril y un peso corporal elevado. La cardioversión programada se realiza en ayunas, habitualmente tras administrar un anestésico de corta duración.

PRECAUCIONES Y COMPLICACIONES

La cardioversión de la fibrilación auricular (FA) y el aleteo (flúter) auricular (cap. 52) puede complicarse con tromboembolia, pero este riesgo puede minimizarse excluyendo la presencia de un trombo auricular en un ecocardiograma transesofágico o mediante anticoagulación terapéutica con un anticoagulante de acción directa durante al menos 3 semanas antes de la cardioversión electiva (v. fig. 52-14 y caps. 52 y 70). Todos los pacientes deberían estar anticoagulados durante 1 mes tras la cardioversión si la FA o el aleteo auricular llevaban más de 48 h de evolución.

En raras ocasiones puede aparecer una FV, aunque se sincronicen las descargas con el complejo QRS. El riesgo aumenta con los trastornos electrolíticos y la toxicidad por digital, de forma que en estos pacientes se debería retrasar la cardioversión programada. Aunque los pacientes pueden sufrir leves incrementos de las concentraciones de troponina sérica tras la cardioversión, en ocasiones con una elevación transitoria del segmento ST, la disfunción miocárdica clínica es infrecuente. En ocasiones, la bradicardia o la asistolia necesitan atropina (0,5-3,0 mg intravenosos) o un marcapasos transcutáneo de urgencia después de la descarga. Si un paciente lleva un marcapasos o un desfibrilador automático implantable (DAI), los electrodos de descarga deben colocarse lo más lejos posible del generador y en ángulo recto con respecto a los cables del marcapasos, si es posible. Tanto el generador como el umbral de estimulación deben comprobarse después del procedimiento.

DISPOSITIVOS ELECTRÓNICOS CARDÍACOS IMPLANTABLES

Los marcapasos se implantan para eliminar las bradicardias y los DAI ofrecen una protección muy eficaz para las taquiarritmias ventriculares con riesgo vital (cap. 53). La estimulación de resincronización cardíaca es una herramienta esencial para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (cap. 46) y está disponible en dispositivos con o sin capacidad de desfibrilación. Los registradores de bucle implantables, que son el método preferido para detectar arritmias paroxísticas ocultas, infrecuentes y de corta duración (cap. 49), son especialmente útiles para los pacientes que sufren síncopes o que pueden tener una FA oculta como causa de un ictus.

Los dispositivos modernos son muy programables y aportan una gran cantidad de información diagnóstica que el médico emplea para diagnosticar los trastornos y ajustar el tratamiento. Los datos de diagnóstico relativos al funcionamiento del dispositivo y

a la presencia de arritmias pueden transmitirse de forma rutinaria directamente desde casa al proveedor de asistencia sanitaria correspondiente.

Una cuestión importante es el uso de la resonancia magnética (RM) en pacientes con un dispositivo cardíaco implantado. Históricamente, estos dispositivos se consideraban una contraindicación para la RM, pero la mayoría de los dispositivos y cables más nuevos están ahora diseñados para ser clasificados como «condicionales para la RM». Estos pacientes pueden someterse con seguridad a la RM con un manejo adecuado. Incluso los pacientes con dispositivos de RM no condicionales más modernos pueden someterse a menudo a una RM con seguridad tanto para indicaciones torácicas como no torácicas,[1] siempre que los pacientes sean examinados adecuadamente y que sus dispositivos se reprogramen según los protocolos estándar.[A1]

MARCAPASOS TEMPORALES

Los marcapasos temporales se emplean en pacientes que no necesitan marcapasos a largo plazo y en situaciones de urgencia, como una parada cardíaca en asistolia (cap. 50). Los marcapasos transcutáneos con almohadillas electrodo aplicados sobre la pared torácica pueden ser la opción más rápida y salvar la vida, pero son incómodos y se deben usar en pocos casos. Sin embargo, en general, el tiempo permite colocar por vía percutánea unos cables de marcapasos temporales, normalmente a través de una vena yugular interna o subclavia e introducirlos con suavidad en la punta del ventrículo derecho, idealmente bajo seguimiento de radioscopia. Otra indicación para el marcapasos temporal es mantener una frecuencia cardíaca más alta (normalmente de 85 a 100 latidos/min) para suprimir las *torsades de pointes* (cap. 53) hasta que se haya eliminado el factor causante, como un fármaco agresor. La estimulación temporal profiláctica se utiliza en pacientes que presentan un bloqueo auriculoventricular (AV) de alto grado en el contexto de un infarto agudo de miocardio (cap. 58) y en pacientes que presentan un alto riesgo de desarrollar bradicardia sintomática durante un procedimiento cardíaco intervencionista o quirúrgico (p. ej., durante la sustitución percutánea de la válvula aórtica; cap. 60).

La complicación más frecuente de un marcapasos temporal es la infección. El riesgo se puede reducir con una técnica estéril adecuada, limitando el uso del marcapasos a 48 h o sustituyendo el cable en ese momento en condiciones estériles óptimas.

MARCAPASOS PERMANENTES

Indicaciones de marcapasos permanentes para las bradicardias

Los marcapasos se implantan para aliviar los síntomas causados por la bradicardia o para prevenir síntomas graves en pacientes en los que es probable que se desarrolle una bradicardia sintomática (tablas 54-1 y 54-2).[2] Los síntomas más comunes inducidos por la bradicardia son mareos o aturdimiento, síncope o casi síncope (caps. 39 y 49), cansancio e insuficiencia cardíaca. La intolerancia al ejercicio causada por una mala respuesta de la frecuencia cardíaca al esfuerzo (incompetencia cronótropa) es otra indicación frecuente. Dada la falta de especificidad de estos síntomas, se debería confirmar la asociación entre los mismos y la bradicardia siempre que sea posible antes de recomendar un marcapasos.[3] En algunos pacientes puede ser suficiente con un simple electrocardiograma (ECG) para demostrar la necesidad del marcapasos. Si la bradicardia es intermitente, pueden necesitarse otras pruebas diagnósticas, como la monitorización ambulatoria durante 24 h, un registro en bucle implantable o externo continuo, un monitor de episodios implantable o una prueba electrofisiológica (cap. 49), para confirmar la asociación entre síntomas y bradicardia.

Se deberían descartar causas corregibles de bradicardia (cap. 51). Algunos ejemplos son el hipotiroidismo (cap. 207), las alteraciones electrolíticas y medicamentos como los bloqueantes β-adrenérgicos, los bloqueantes de los canales de calcio, los digitálicos y los antiarrítmicos (caps. 51 y 52). Otras causas temporales de bradicardia que pueden no necesitar un marcapasos permanente incluyen isquemia o infarto agudo, bradicardia perioperatoria tras una cirugía cardíaca y causas neurocardiógenas. Los pacientes con bradicardia relacionada con el sueño o pausas transitorias no suelen justificar un marcapasos permanente. En ocasiones, es necesario un marcapasos para permitir la continuación del tratamiento con un medicamento responsable de la bradicardia, como un medicamento antiarrítmico o un agente bloqueante del nódulo AV necesario para la FA con una respuesta ventricular rápida.

Sistemas de marcapasos

Los sistemas de marcapasos permanentes suelen incluir un generador de pulsos conectado a uno o tres cables implantados en el corazón para percibir la actividad intrínseca y administrar pulsos de marcapasos cuando sea preciso. Los cables del marcapasos se insertan por vía percutánea a través de la vena axilar o subclavia o con una sección en la vena cefálica. Con menos frecuencia, los cables se ponen a nivel epicárdico durante la cirugía cardíaca. Los cables auriculares se suelen poner en la orejuela derecha, aunque pueden colocarse en distintas localizaciones, en parte según las medidas de los umbrales eléctricos locales. Los cables ventriculares se colocan normalmente en el ápex ventricular derecho, el tabique ventricular derecho o el tracto de salida, y suelen fijarse en su sitio con un tornillo helicoidal, conocido como «fijación activa», para la estimulación biventricular (fig. 54-1).

TABLA 54-1 INDICACIONES DE CLASE I* PARA LA IMPLANTACIÓN DE UN MARCAPASOS PERMANENTE

DISFUNCIÓN DEL NÓDULO SINUSAL
Bradicardia sinusal sintomática
Incompetencia cronótropa sintomática
Bradicardia sinusal sintomática resultante del tratamiento farmacológico requerido
BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR
Bloqueo AV de tercer grado y de segundo grado avanzado asociado a bradicardia sintomática
Bloqueo AV de tercer grado y de segundo grado avanzado en un paciente despierto con asistolia > 3 s o un ritmo de escape < 40 latidos/min o con un ritmo de escape infranodular
Fibrilación auricular con una pausa ≥ 5 s
Bloqueo AV de tercer grado y de segundo grado avanzado debido a un bloqueo AV postoperatorio que no se espera que se resuelva
Bloqueo AV de tercer grado y de segundo grado avanzado con enfermedades neuromusculares como la distrofia muscular miotónica, síndrome de Kearns-Sayre y distrofia de Erb
Bloqueo AV de tercer grado asintomático si hay cardiomegalia o disfunción ventricular izquierda, o si el bloqueo está por debajo del nódulo AV
BLOQUEO BIFASCICULAR CRÓNICO
Bloqueo AV avanzado de segundo grado o intermitente de tercer grado
Bloqueo AV de segundo grado de tipo II
Bloqueo alterno de rama del haz de His
TRAS LA FASE AGUDA DE UN INFARTO DE MIOCARDIO
Bloqueo AV infranodular de segundo grado con bloqueo de rama del haz alternante
Bloqueo AV infranodular de tercer grado
Bloqueo AV infranodular transitorio avanzado de segundo o tercer grado y bloqueo de rama del haz asociado
Bloqueo AV sintomático persistente de segundo o tercer grado
SÍNDROME DEL SENO CAROTÍDEO
Síncope de repetición causado por la estimulación espontánea del seno carotídeo o la presión sobre el seno carotídeo que induce una asistolia > 3 s de duración

*Las indicaciones de clase I son situaciones en las que está indicado el marcapasos.
AV, auriculoventricular.
Adaptado de Gillis AM, Russo AM, Ellenbogen KA, et al. HRS/ACCF expert consensus statement on pacemaker device and mode selection. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:682-703.

TABLA 54-2 INDICACIONES DE CLASE IIA* PARA LA IMPLANTACIÓN DE UN MARCAPASOS PERMANENTE

DISFUNCIÓN DEL NÓDULO SINUSAL
Frecuencia cardíaca < 40 latidos/min cuando no se haya demostrado una asociación clara entre los síntomas compatibles con bradicardia y la presencia real de bradicardia
Síncope de etiología poco clara cuando se demuestre una disfunción del nódulo sinusal mediante pruebas electrofisiológicas
BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR
Bloqueo AV de tercer grado persistente con una frecuencia de escape > 40 latidos/min en un adulto asintomático sin cardiomegalia
Bloqueo AV infranodular de segundo grado asintomático
Bloqueo AV de primer o segundo grado asociado a síntomas similares al síndrome del marcapasos
Bloqueo AV de segundo grado tipo II asintomático con un QRS estrecho
BLOQUEO BIFASCICULAR CRÓNICO
Síncope cuando se han excluido otras causas potenciales de síncope
Intervalo HV ≥ 100 ms
Bloqueo AV infranodular inducido por marcapasos patológico durante una prueba electrofisiológica
SÍNDROME DEL SENO CAROTÍDEO
Síncope sin un claro episodio que lo provoque y con asistolia > 3 s durante la presión del seno carotídeo

*Las indicaciones de clase IIA son aquellas en las que un marcapasos es razonable.
AV, auriculoventricular; HV, His-ventrículo.
Adaptado de Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1297-1313.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

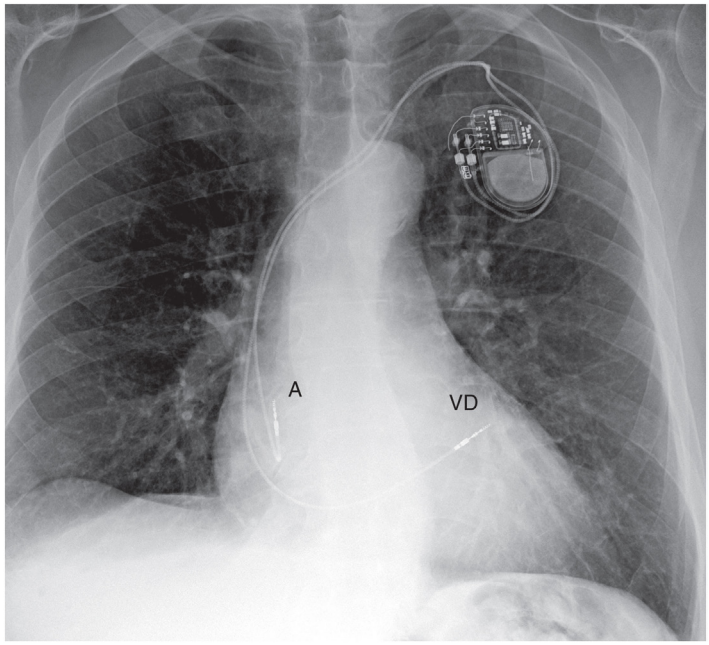

FIGURA 54-1. Radiografía de tórax de un paciente con un marcapasos bicameral (auricular y ventricular derecho).

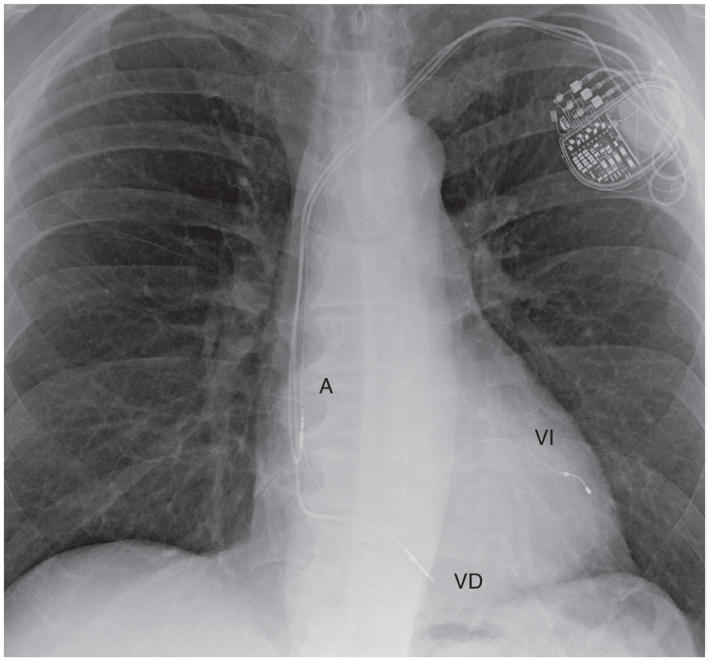

FIGURA 54-3. Radiografía torácica de un paciente con marcapasos auricular y biventricular.

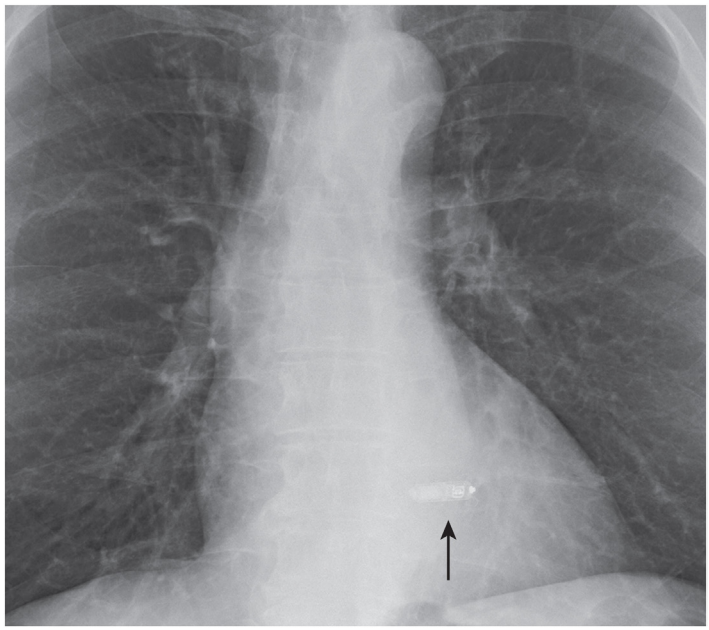

FIGURA 54-2. Radiografía torácica de un marcapasos sin cables *(flecha)* colocado en el ventrículo derecho.

Puede implantarse un sistema de estimulación sin cables,[4] con un generador miniaturizado y un sistema de administración combinados en una sola unidad, normalmente en el ventrículo derecho (fig. 54-2). Estos marcapasos sin electrodo se utilizan habitualmente en pacientes que padecen FA permanente y bloqueo AV. Sin embargo, también pueden detectar y seguir con frecuencia la actividad mecánica auricular para estimular el ventrículo manteniendo la sincronía AV en pacientes con bloqueo AV y, a veces, se utilizan en pacientes que están en ritmo sinusal con bloqueo AV.

En los sistemas tradicionales, los generadores de pulsos se alimentan con pilas de marcapasos de litio, con una duración de 8-12 años (o más) y que pueden pesar menos de 30 g. Estos generadores se implantan por vía subcutánea en la región infraclavicular. La capacidad de programación de muchos parámetros distintos se ha convertido en la norma, igual que la capacidad del marcapasos de obtener datos diagnósticos y telemétricos.

La estimulación biventricular sincrónica puede preservar la sincronía ventricular que se pierde cuando solo se estimula un ventrículo y se retrasa la activación del otro. La opción habitual es la estimulación biventricular con un electrodo en el ventrículo derecho y otro en el sistema venoso coronario para estimular el ventrículo izquierdo lateral (fig. 54-3), normalmente con un electrodo auricular en pacientes que no están en fibrilación auricular permanente. La estimulación permanente con haz de His también se utiliza cada vez más para mantener el sistema de conducción intrínseco del paciente, evitando así la disincronía ventricular.[5] Otra opción emergente para la estimulación fisiológica es la estimulación del área de la rama izquierda del haz, que puede producir umbrales de estimulación más bajos y estables en algunos pacientes.[A2] Cada latido estimulado tendrá una configuración que dependerá del emplazamiento del cable de estimulación (v. fig. 54-3).

Modos de ritmo y programación

Los modos del marcapasos se describen con un código sencillo. La primera letra representa la cámara que es estimulada por el marcapasos (A, aurícula; V, ventrículo; D, doble cámara). La segunda letra identifica la cámara cuyas despolarizaciones detecta el marcapasos (A, V, D o 0 [cero], cuando no detecta). La tercera letra indica si el marcapasos funciona en modo inhibido (I), en modo seguimiento (T), en ambos modos (D) o de forma asincrónica (O). La cuarta letra alude a si el marcapasos es capaz de modular la velocidad de estimulación, en general aumentando la velocidad cuando se realiza actividad física (R).

El modo de estimulación más apropiado debe determinarse para cada individuo y puede cambiar con el estado del paciente. Con gran diferencia, los modos de marcapasos permanentes más empleados en EE. UU. en este momento son DDD y DDDR. Los modos VVI y VVIR se emplean en pacientes con una FA crónica que tienen pausas o bradicardia sintomáticas. Los marcapasos capaces de cambiar de modo pueden emitir en modo DDD durante el ritmo sinusal y cambiar de forma automática a un marcapasos ventricular con respuesta al ritmo (VVIR) durante una FA paroxística u otras arritmias supraventriculares. El cambio automático del modo de AAI(R) a DDD(R) también puede emplearse en pacientes con una disfunción del nódulo sinusal y bloqueo AV intermitente.

Muchos dispositivos están programados de forma que se reduzca al mínimo la carga de estimulación ventricular derecha no solo para conservar la pila, sino también para reducir la disincronía ventricular inducida por el marcapasos, que en ocasiones puede alterar la función ventricular. Este posible efecto secundario resulta especialmente preocupante en pacientes con un QRS intrínseco de duración normal a los que se pone un marcapasos ventricular derecho monocameral. Sin embargo, en los pacientes que requieren terapia de resincronización, el objetivo es un porcentaje muy elevado de estimulación ventricular.

En los pacientes con una disfunción del nódulo sinusal, el marcapasos auricular o de doble cámara reduce de forma significativa el riesgo de FA y mejora la calidad de vida comparado con el marcapasos ventricular. Como estos pacientes tienen un riesgo notable de bloqueo AV sintomático, habitualmente se emplea primero el marcapasos de doble cámara, aunque el marcapasos auricular exclusivo es una opción en pacientes seleccionados con una conducción AV normal. Dado que la incompetencia cronótropa es frecuente en esta población de pacientes, habitualmente se recomienda un modo con respuesta a la frecuencia (AAIR o DDDR). En los pacientes con un bloqueo AV, el marcapasos de doble cámara mejora la calidad de vida, reduce el riesgo de sufrir

una FA y evita el riesgo en un 7-25% de desarrollar un síndrome por marcapasos, que consiste en debilidad, mareo, intolerancia al ejercicio o palpitaciones por la falta de sincronía AV durante el uso de marcapasos ventricular monocameral. Por este motivo, las recomendaciones de consenso actuales incluyen el uso de marcapasos bicamerales en la mayor parte de los pacientes con disfunción del nódulo sinusal o bloqueo AV.

Se prefiere la estimulación biventricular sincrónica o la estimulación de haz de His en pacientes bradicárdicos que tienen una fracción de eyección ventricular izquierda del 50% o inferior y que se espera que necesiten estimulación durante más del 40% de sus latidos. Con la estimulación auricular, esta sincronía puede simular una función cardíaca normal. En los pacientes que requieren estimulación permanente, el riesgo de futuras arritmias ventriculares orienta la necesidad de insertar simultáneamente un desfibrilador automático implantable.

El electrocardiograma de los pacientes estimulados depende del lugar y la frecuencia de la estimulación (fig. 54-4).

COMPLICACIONES DE LOS MARCAPASOS

Las complicaciones pueden ser agudas o tardías. Aproximadamente entre el 1 y el 2% de los pacientes desarrollan complicaciones agudas derivadas del propio procedimiento de implantación, como infección,[6] neumotórax, taponamiento cardíaco por pericarditis o perforación de la aurícula o el ventrículo, desprendimiento del electrodo, trombosis de la vena subclavia y complicaciones de la bolsa. El bolsillo subcutáneo puede presentar hematomas, seromas, dehiscencia o infección local. Los hematomas del bolsillo pueden ser dolorosos y aumentan el riesgo de infección. Es posible reducir su aparición mediante una técnica quirúrgica y una asistencia postoperatoria meticulosas, y también suspendiendo la anticoagulación cuando sea posible. En los pacientes que requieren una anticoagulación ininterrumpida, una estrategia de tratamiento anticoagulante oral continuado en el momento de la implantación de un marcapasos o un DAI reduce notablemente la incidencia de hematomas en la bolsa del dispositivo clínicamente significativos en comparación con la terapia puente con heparina.

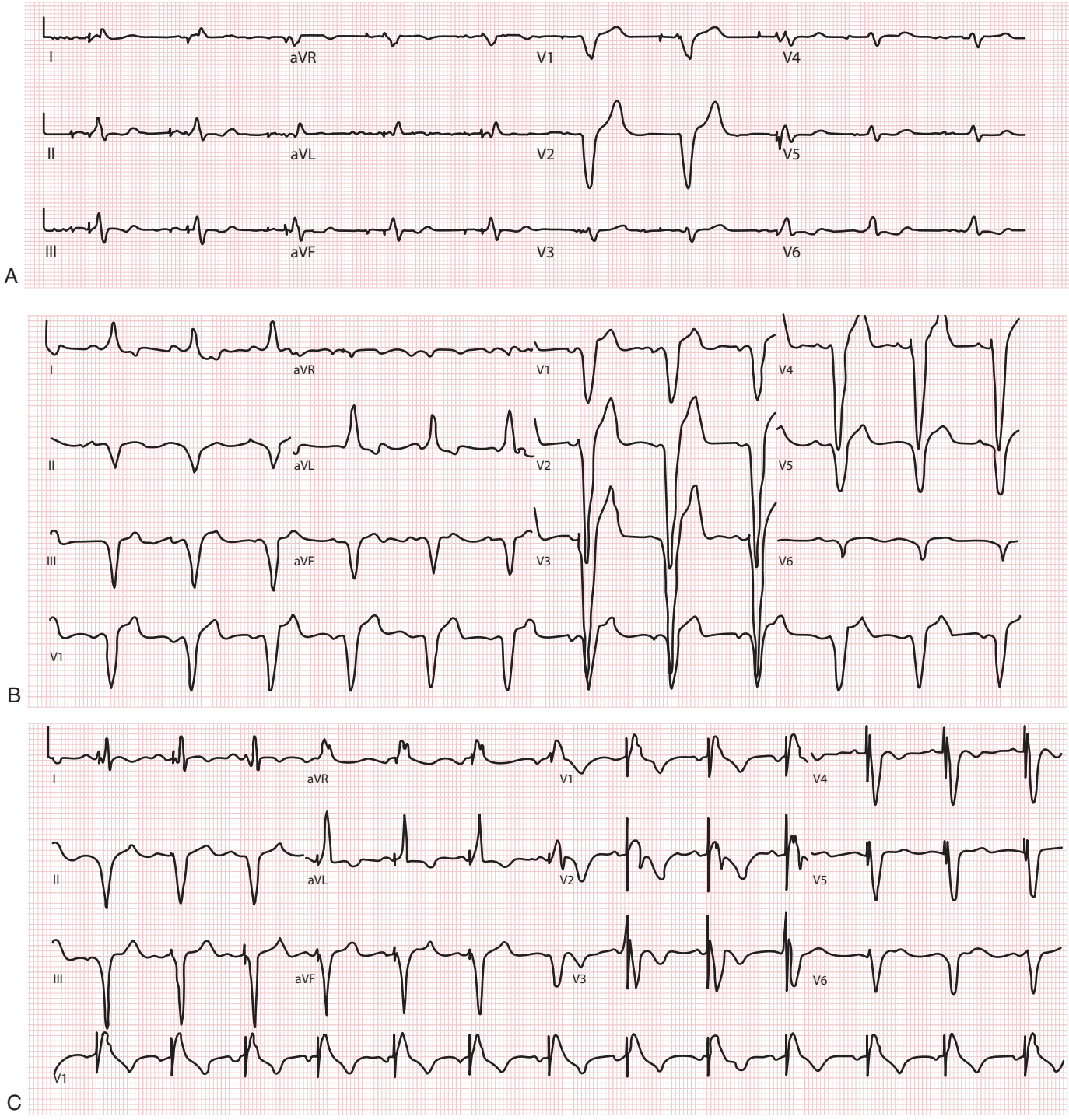

FIGURA 54-4. Electrocardiogramas de pacientes con marcapasos. A. Estimulación auricular y ventricular derecha de doble cámara. **B.** Estimulación ventricular derecha. En este trazado, la estimulación está siguiendo las ondas P sinusales que se detectan con un cable auricular (con un marcapasos ventricular unicameral, las ondas P estarían disociadas). **C.** El mismo paciente tras ser actualizado a un marcapasos biventricular. Obsérvense los cambios en las derivaciones V_1 y V_2 y el estrechamiento parcial del QRS que suelen observarse al añadir la estimulación simultánea del ventrículo izquierdo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las complicaciones tardías incluyen la trombosis u obstrucción venosa (incluido el síndrome de la vena cava superior; v. fig. 86-8), el síndrome del marcapasos, la disincronía ventricular inducida por el marcapasos, que puede causar insuficiencia cardíaca, infección y diversas formas de mal funcionamiento del marcapasos. Entre estas últimas se incluyen la ausencia de señales del marcapasos, la falta de captura y alteraciones del sensor, que suelen ser consecuencia de alteraciones de los cables (fracturas del conductor, rotura del aislamiento o cambios en la superficie de contacto entre el cable y el tejido). Las infecciones del marcapasos afectan normalmente al bolsillo subcutáneo del mismo, pero, para que se resuelva de forma prolongada, en general es preciso extirpar el generador de pulsos y los cables, además de administrar antibioterapia prolongada (cap. 61). Casi un 40% de los pacientes presentan afectación valvular simultánea, sobre todo infección de la válvula tricúspide (cap. 61), con una mortalidad que llega al 15% en el hospital y un 20-25% a 1 año. Con menos frecuencia se produce un mal funcionamiento del generador de impulsos, como agotamiento prematuro de las pilas. Los problemas a largo plazo también pueden ser consecuencia de una programación inadecuada. El uso emergente de la estimulación sin electrodos elimina muchos de los riesgos de los sistemas de estimulación convencionales y es cada vez más común a medida que aumenta la experiencia y avanza la tecnología.

DESFIBRILADORES AUTOMÁTICOS IMPLANTABLES Y TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA

Una activación ventricular anormal y prolongada, indicada por una duración del QRS superior a 120 ms, puede causar una activación disincrónica del ventrículo izquierdo y, como consecuencia, una disminución de la función sistólica. El marcapasos ventricular derecho, sobre todo en la punta, se asocia también a una secuencia de activación retrasada y, en consecuencia, una asincronía mecánica inter- e intraventricular. La terapia de resincronización cardíaca requiere la estimulación sincronizada de ambos ventrículos o la estimulación fisiológica mediante estimulación del haz de His o de la rama izquierda del haz.[7]

Desfibriladores automáticos implantables

Indicaciones

Los DAI son un método muy eficaz para detectar y poner fin a las arritmias ventriculares potencialmente mortales (cap. 53). Se utilizan tanto para la prevención secundaria tras un episodio de taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular como para la prevención primaria en individuos con alto riesgo de muerte súbita cardíaca (tabla 54-3). Algunos ejemplos son los pacientes con miocardiopatía dilatada isquémica o no isquémica con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 35% o inferior e insuficiencia cardíaca de clase II o III,[A3] así como pacientes seleccionados con afecciones como la miocardiopatía hipertrófica, el síndrome de Brugada y el síndrome del QT largo (caps. 47, 53 y 58).[8]

TABLA 54-3 INDICACIONES PARA LA IMPLANTACIÓN DE UN DESFIBRILADOR AUTOMÁTICO IMPLANTABLE

CLASE I:* PREVENCIÓN SECUNDARIA
Superviviente de parada cardíaca (FV o TV sostenida inestable no asociada a una causa completamente reversible)
TV sostenida espontánea (independientemente de la estabilidad) y cardiopatía estructural
Síncope de origen desconocido asociado a TV sostenida clínicamente relevante y hemodinámicamente significativa o TV inducida en las pruebas electrofisiológicas
CLASE I:* PREVENCIÓN PRIMARIA
Infarto de miocardio previo (≥ 40 días), FEVI < 35%, clase II o III de la NYHA
Infarto de miocardio previo (≥ 40 días), FEVI < 30%, clase I de la NYHA
Miocardiopatía dilatada no isquémica, FEVI ≤ 35%, clase II o III de la NYHA
Infarto de miocardio previo, FEVI < 40%, TVNS espontánea, TV sostenida inducible o FV en la prueba electrofisiológica
CLASE IIA†
Miocardiopatía dilatada no isquémica, disfunción significativa del VI y síncope
TV sostenida y función ventricular normal o casi normal
Miocardiopatía hipertrófica y uno o más factores de riesgo de muerte súbita
Miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho y uno o más factores de riesgo de muerte súbita
Síndrome del QT largo con síncope o TV a pesar del tratamiento con β-bloqueantes
Pacientes no hospitalizados en espera de trasplante cardíaco
Síndrome de Brugada y síncope o TV
TV polimórfica catecolaminérgica y síncope o TV con terapia con β-bloqueantes
Sarcoidosis cardíaca, miocarditis de células gigantes o enfermedad de Chagas

*Las indicaciones de clase I son aquellas en las que es adecuado un desfibrilador automático implantable.
†Las indicaciones de clase IIA son aquellas en las que es razonable un desfibrilador automático.
FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FV, fibrilación ventricular; NYHA, New York Heart Association; TV, taquicardia ventricular; TVNS, taquicardia ventricular no sostenida.
Adaptado de Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1297-1313.

Generadores de impulsos y cables del DAI

Los procedimientos para implantar DAI intravenosos son análogos a los utilizados para los marcapasos permanentes. Los generadores de impulsos, aunque algo más grandes todavía que los marcapasos (algunos modelos actuales miden < 1 cm de grosor, tienen un volumen < 28 ml y pesan unos 60 g), administran descargas bifásicas a energías programables al tiempo que recogen el electrocardiograma durante la arritmia y su tratamiento (e-fig. 54-1). También sirven como marcapasos antitaquicardia o como marcapasos bicameral para una bradicardia, o para el tratamiento de resincronización cardíaca con marcapasos.

La implantación del DAI y la configuración de los cables (fig. 54-5) tratan de administrar suficiente energía al miocardio ventricular como para asegurar una desfibrilación fiable. La forma más frecuente de administrar esta energía es desde un generador de pulsos implantado en el pectoral a un electrodo en alambre en la parte distal del cable intravenoso colocado en el ventrículo derecho (e-fig. 54-2). La mayor parte de los generadores de pulsos de DAI intravenosos pueden administrar hasta 30-40 J, que supera el típico umbral de energía de desfibrilación de 10-15 J y por eso permite un margen de seguridad notable para la desfibrilación.

Una alternativa al DAI intravenoso es el DAI subcutáneo.[9] Sin embargo, los sistemas subcutáneos tienen actualmente un generador de impulsos más grande, una longevidad de la batería algo menor y no proporcionan la terapia de estimulación bradicárdica, antitaquicárdica o de resincronización habitual. El generador de impulsos debe suministrar una mayor energía almacenada (80 J) en comparación con la desfibrilación intravenosa para garantizar un margen de seguridad adecuado para la desfibrilación, pero los datos muestran que la eficacia del dispositivo para detectar y terminar la fibrilación ventricular es comparable a la de los sistemas transvenosos.[A4] Se trata de una opción atractiva para los pacientes que hayan sufrido complicaciones previas por sistemas intravenosos (p. ej., trombosis venosa, infección) o que tengan dificultades de acceso intravenoso, así como para la prevención primaria en pacientes en los que no cabe esperar que se necesiten descargas frecuentes o la necesidad de estimulación. Sin embargo, la selección del sistema de DAI debe individualizarse en función de las necesidades globales del paciente.

Programación de los DAI

Los objetivos de la programación de un DAI son la detección adecuada de todas las arritmias, la discriminación de los ritmos ventriculares de los supraventriculares y la estimulación antitaquicardia adecuada, y realizar descargas solo cuando sean necesarias para arritmias sostenidas. Las descargas están programadas para proporcionar un margen de seguridad adecuado para una cardioversión y una desfibrilación fiables. Además, la terapia de estimulación bradicárdica debe optimizarse para proporcionar una res-

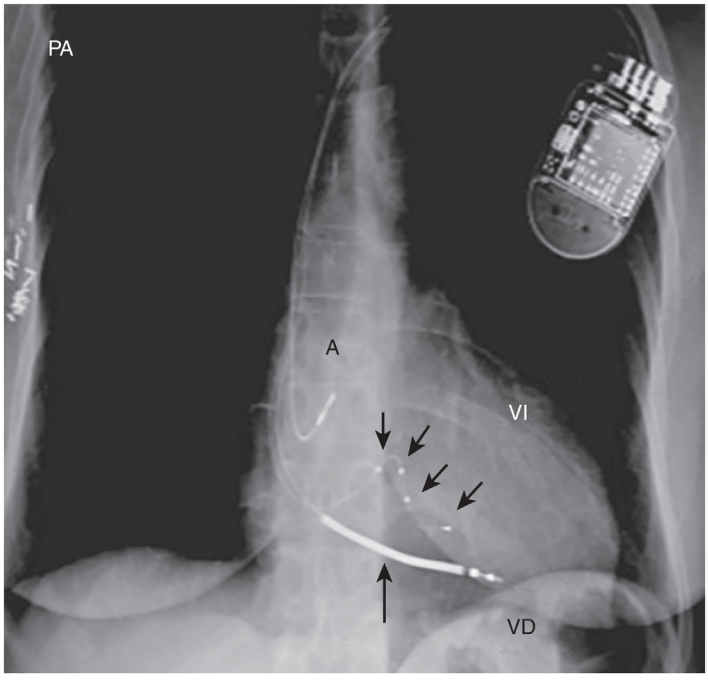

FIGURA 54-5. Posición típica del electrodo de estimulación del ventrículo izquierdo (VI) *(flechas cortas)* con cuatro polos, en una rama posterolateral del seno coronario en un paciente con un dispositivo de resincronización cardíaca. Los cables del desfibrilador automático implantable auricular (A) y ventricular derecho (VD) también están presentes en ubicaciones típicas. Obsérvese la presencia de un alambre del desfibrilador en la parte distal del cable del ventrículo derecho *(flecha larga)*, lo que indica que el dispositivo también puede realizar desfibrilación. PA, posteroanterior.

1: Detección automática *(autogain)* de A (3,3 mm/mV)
2: Detección automática *(autogain)* de V (0,6 mm/mV)
3: Detección automática *(autogain)* de discriminación (1,6 mm/mV)
4: Marcadores

Velocidad de barrido: 25 mm/s

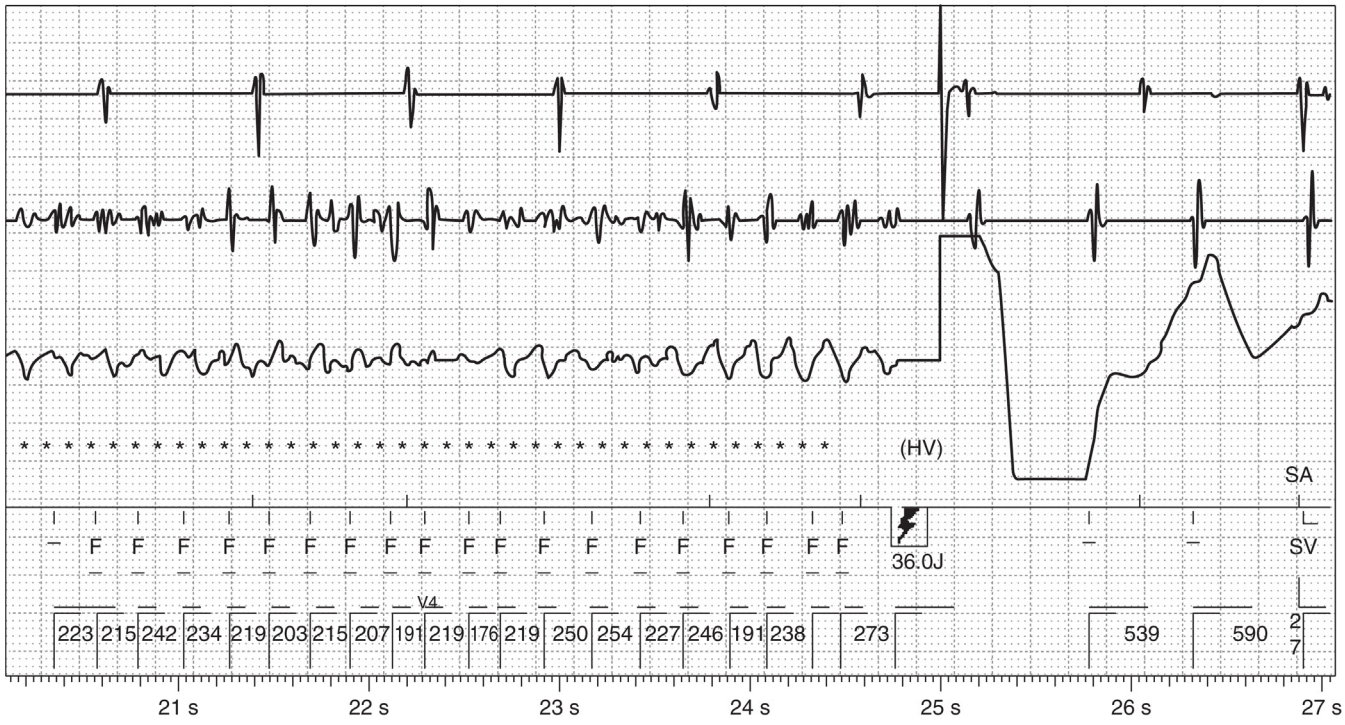

E-FIGURA 54-1. Electrogramas intracardíacos almacenados (auricular [A], ventricular [V] y canales marcadores) de una descarga de desfibrilador automático implantable que termina una fibrilación ventricular. La fibrilación ventricular se detecta adecuadamente y se termina con una descarga de 36 J.

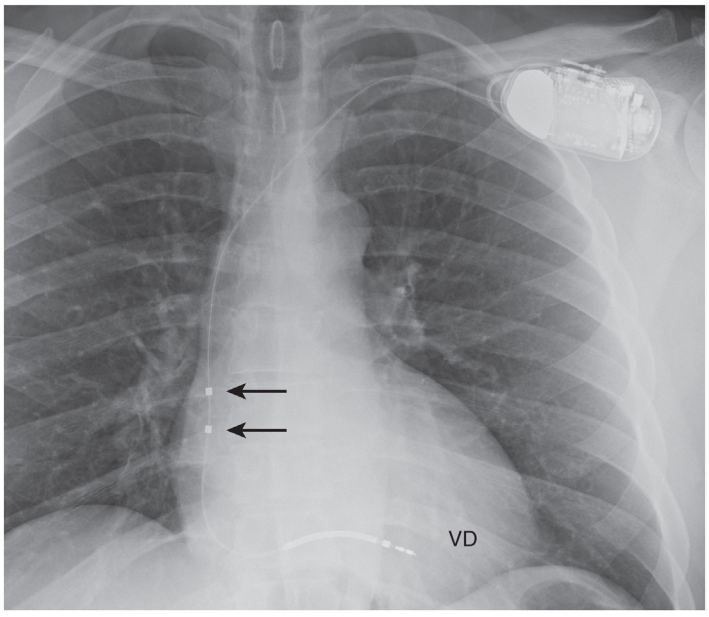

E-FIGURA 54-2. Desfibrilador automático implantable monocameral con electrodo en el ventrículo derecho (VD). Las *flechas* muestran los polos de detección auricular incorporados al cable único en este modelo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

puesta adecuada de la frecuencia cardíaca al esfuerzo, minimizando al mismo tiempo la estimulación ventricular derecha. Por el contrario, lo ideal es que los ventrículos sean estimulados durante todos los latidos en los pacientes en los que es necesaria la resincronización cardíaca (v. más adelante).

Los receptores de DAI pueden presentar una TV monomórfica sostenida que puede interrumpirse sin dolor mediante un marcapasos antitaquicardia de sobreestimulación adecuadamente programado. Las descargas de DAI son incómodas y no están pensadas para la conversión rutinaria de taquicardias más benignas. Una estimulación antitaquicardia óptima puede terminar con éxito la taquicardia ventricular sin una descarga, al tiempo que minimiza el riesgo de que se acelere a fibrilación ventricular.

Los DAI incorporan diversos algoritmos de discriminación programables para evitar tratamientos innecesarios durante los episodios breves de arritmia supraventricular rápida, sobre todo taquicardia sinusal o FA. Además, muchas arritmias ventriculares se autoterminan en cuestión de segundos, por lo que los algoritmos diseñados para retrasar la terapia durante un breve período de tiempo pueden reducir las descargas innecesarias. Una programación óptima reduce las molestias del paciente, aumenta al máximo la vida de la pila del generador de impulsos y reduce los posibles efectos adversos de las descargas innecesarias. La incorporación de un umbral de frecuencia más alto, el retraso en la detección, los discriminadores del ritmo y los marcapasos frente a la taquicardia pueden reducir en un 50% las descargas inadecuadas del dispositivo y la mortalidad en un 30% frente a los DAI con una programación convencional, sin aumentar de forma significativa el riesgo de síncope. Muchos atletas con un DAI pueden participar en deportes de competición enérgicos sin sufrir lesiones físicas ni dificultad para terminar una arritmia.

Indicaciones de la terapia de resincronización cardíaca

La terapia de resincronización promueve una contracción ventricular más sincrónica y produce un «remodelado inverso» con una reducción de los volúmenes ventriculares, una mejora de la función sistólica y una mejoría clínica de la insuficiencia cardíaca (cap. 46). En ensayos clínicos de pacientes con función sistólica reducida, duración del QRS superior a 120 ms e insuficiencia cardíaca de clase III o clase IV ambulatoria, la adición de la terapia de resincronización cardíaca al tratamiento médico dirigido por las directrices se asocia a una reducción aproximadamente del 30% de las hospitalizaciones y de entre el 24 y el 36% de la mortalidad total. La mejora funcional de los síntomas de insuficiencia cardíaca y de la calidad de vida se produce en la mayor parte de los pacientes, aunque un 30-40% no muestran una mejora sintomática. Los mejores resultados se asocian a duraciones del QRS más largas (> 150 ms) y a una configuración del QRS de bloqueo de rama izquierda, mientras que los pacientes con disincronía mecánica identificada por imagen únicamente, en ausencia de prolongación del QRS, no mejoran.

Los ensayos clínicos también han establecido que el beneficio de la terapia de resincronización cardíaca se extiende a pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca menos graves (clase I o II), en los que parece retrasar la aparición de insuficiencia cardíaca sintomática y reducir significativamente los episodios de insuficiencia cardíaca en los siguientes 1 a 7 años si la fracción de eyección es del 30% o inferior y la duración del QRS es superior a 130 ms, especialmente en pacientes con bloqueo de rama izquierda del haz de His. Como se ha indicado anteriormente, la terapia de resincronización cardíaca también se recomienda para el tratamiento de la bradicardia en pacientes que tienen una fracción de eyección ventricular izquierda del 50% o inferior y que probablemente tendrán más de un 40% de latidos estimulados. El papel de la estimulación fisiológica del haz de His y de la rama izquierda del haz sigue evolucionando. Las pruebas sugieren que los resultados clínicos igualan o superan a los del marcapasos biventricular.[10] El uso aceptado actualmente sigue, en gran medida, las indicaciones de la terapia de resincronización cardíaca (tabla 54-4).

Terapia combinada de resincronización y desfibrilador automático implantable

En los pacientes que cumplen los criterios tanto para la terapia de resincronización cardíaca como para un DAI, la implantación de un dispositivo con ambas funciones (TRC-D) puede proporcionar un beneficio adicional sobre la mortalidad. La carga de comorbilidad no parece comprometer los beneficios clínicos de la terapia de resincronización cardíaca más un DAI en comparación con un DAI solo.[A5] Sin embargo, la terapia de resincronización cardíaca sola puede ser apropiada para algunos pacientes con insuficiencia cardíaca más avanzada, comorbilidad extensa y esperanza de vida limitada cuando el objetivo primario es la mejoría sintomática y el valor añadido de la desfibrilación no se desea o es menos claro.[A6]

Complicaciones

Muchas de las complicaciones relacionadas con los DAI y la terapia de resincronización cardíaca son similares a las asociadas a los marcapasos. En general, se producen complicaciones mayores en un 2-3% de los nuevos DAI implantados y son más frecuentes cuando se sustituye el generador de pulsos (5-6%). El uso de una envoltura absorbible con antibiótico puede reducir significativamente el riesgo de infección mayor y debe considerarse en pacientes de alto riesgo.[A7]

Las complicaciones a largo plazo se relacionan fundamentalmente con infecciones tardías y fallo de los cables. Dado su mayor tamaño y complejidad, el riesgo de fallo de los cables del DAI es superior (1-4% anual) al de los marcapasos (< 0,5% anual).

TABLA 54-4 INDICACIONES PARA LA IMPLANTACIÓN DE UN DISPOSITIVO DE TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA (TRC)

INDICACIONES DE CLASE I*
FEVI ≤ 35%, ritmo sinusal, BRI (≥ 150 ms), clase II, III o IV ambulatoria en tratamiento médico orientado por objetivos de la NYHA
INDICACIONES DE CLASE IIA†
FEVI ≤ 35%, ritmo sinusal, BRI (120-149 ms), clase II, III o clase IV ambulatoria en tratamiento médico dirigido por directrices de la NYHA
FEVI < 35%, ritmo sinusal, no BRI (≥ 150 ms), clase III o clase IV ambulatoria en tratamiento médico dirigido por directrices de la NYHA
FEVI ≤ 35%, fibrilación auricular, en tratamiento médico dirigido por directrices, y ambos: • Necesidad de marcapasos ventricular o cumplimiento de los criterios de TRC por otras causas • Posibilidad de conseguir marcapasos casi al 100% con TRC mediante ablación del nódulo auriculoventricular o control de la frecuencia con fármacos
FEVI ≤ 35% en tratamiento médico dirigido por las guías y sometido a la implantación de un dispositivo nuevo o de sustitución con necesidad prevista de estimulación ventricular significativa (> 40%)
En los pacientes que presentan bloqueo auriculoventricular, una indicación de estimulación permanente, una fracción de eyección ventricular izquierda entre el 36 y el 50%, y que se prevé que necesitarán estimulación ventricular más del 40% del tiempo, es razonable elegir métodos de estimulación que mantengan la activación ventricular fisiológica (p. ej., terapia de resincronización cardíaca o estimulación del haz de His) en lugar de la estimulación ventricular derecha

*Las indicaciones de clase I son aquellas en las que es adecuada la TRC.
†Las indicaciones de clase IIA son aquellas en las que es razonable la TRC.
BRI, bloqueo de rama izquierda; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NYHA, New York Heart Association (clase funcional).
Adaptado de Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J.* 2013;34:2281-2329; Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1297-1313; Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines, and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:932-987.

El fracaso de los cables se suele deber a un error en el aislamiento o la fractura de los alambres conductores. Los dispositivos de terapia de resincronización cardíaca tienen la mayor probabilidad de complicaciones relacionadas con el procedimiento o con el desprendimiento del electrodo, predominantemente debido al desprendimiento del electrodo del seno coronario. La estimulación del nervio frénico, que puede producirse con la estimulación ventricular izquierda, se manifiesta como una sensación de golpeteo en el lado izquierdo que suele ser palpable; a menudo puede corregirse con ajustes de la programación. En los países desatendidos, se puede implantar un marcapasos o desfibrilador reesterilizado con unas tasas de infección y fracaso similares a las de los dispositivos nuevos.[11]

Aunque las descargas ocasionales terapéuticas del DAI son frecuentes, las salvas de descargas deben evaluarse de forma urgente para determinar la causa. Estas pueden ir desde las salvas de TV o FV, que pueden deberse a un precipitante corregible (p. ej., desequilibrio electrolítico, toxicidad de fármacos), a una FA o a otro tipo de taquicardia supraventricular (TSV) con respuesta ventricular rápida, fractura del cable o fallo en su aislamiento. Una consideración importante es el posible impacto psicológico de las descargas de DAI, y algunos pacientes pueden necesitar ayuda psiquiátrica para controlar la ansiedad tras recibir una o más descargas. En algunos casos, el tratamiento con fármacos antiarrítmicos (v. tablas 52-2 y 52-3), la ablación con catéter o ambos pueden reducir o eliminar las arritmias asociadas a las descargas frecuentes (cap. 53).

ABLACIÓN CON CATÉTER

La ablación con catéter es un método habitual y a menudo preferido para tratar diversas formas de taquicardia. En las arritmias adecuadas, la ablación se suele asociar a una frecuencia de buenos resultados superior y es más definitiva que el tratamiento médico. Además, el tratamiento puede ser curativo en algunas arritmias y evita la necesidad de administrar fármacos de forma crónica o realizar intervenciones de urgencia en el futuro. La ablación se utiliza para las arritmias que dependen de un lugar anatómico crítico, región o regiones de tejido miocárdico que pueden necrosarse selectivamente para eliminar la arritmia. Dependiendo de la arritmia, los puntos diana para la ablación pueden seleccionarse en función de la localización, por el sustrato, por un electrograma local durante un estudio electrofisiológico de diagnóstico (cap. 49), por diversas técnicas de mapeo o por la respuesta a las maniobras durante un episodio de taquicardia sostenida. Para algunas arritmias, la reproducción de la arritmia clínica durante las pruebas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

electrofisiológicas diagnósticas (cap. 49) es crítica y puede facilitarse mediante el uso juicioso de la sedación y la infusión intravenosa de catecolaminas u otros agentes. El mapeo electroanatómico ha facilitado la ablación de muchas formas de taquiarritmia, ha reducido de forma importante la necesidad de radioscopia y ha posibilitado la ablación de arritmias complejas con buena tasa de éxitos (e-fig. 54-3).

EFECTOS SOBRE EL TEJIDO DE LA ENERGÍA APLICADA

La ablación con catéter se realiza por varios medios, como la energía de radiofrecuencia, la crioablación y la ablación con láser. La forma más común utiliza energía de radiofrecuencia, normalmente en el rango de 300 a 750 kHz, aplicada de forma unipolar entre un pequeño electrodo de punta de catéter en contacto con el miocardio objetivo y un gran electrodo de parche cutáneo dispersivo. La lesión irreversible de los miocitos se produce con una temperatura tisular superior a 50 °C, con una destrucción tisular visualmente aparente a más de 60 °C. La irrigación salina del electrodo reduce el calentamiento en la interfaz tejido-electrodo, permite una mayor administración de energía cuando es necesario, desplaza la zona de calentamiento máximo más profundamente en el tejido y, por tanto, puede permitir lesiones más grandes y profundas con menos riesgo de carbonización superficial y coagulación. Dentro de las demás fuentes de energía, la crioablación es la más empleada, mientras que las del láser, las microondas y los ultrasonidos tienen aplicaciones limitadas en este momento. La ablación por campo pulsado, que aún está en fase de investigación, utiliza campos eléctricos no térmicos que son rápidos y selectivos para los tejidos, con lo que se reduce potencialmente el riesgo de lesiones colaterales.[12]

La complicación grave más frecuente de la ablación es el taponamiento cardíaco, debido a la perforación mecánica del corazón por el catéter electrodo. En raras ocasiones, puede producirse un bloqueo AV de alto grado cuando el objetivo está cerca del nódulo AV. La estenosis de la vena pulmonar es una complicación poco frecuente de la ablación de la FA. Además, dependiendo del tipo de ablación, pueden producirse lesiones colaterales en el nervio frénico, el esófago u otros tejidos cercanos. Cuando se realiza una ablación epicárdica, normalmente a través de un acceso pericárdico subxifoideo percutáneo, las arterias coronarias podrían resultar lesionadas si la ablación se realiza demasiado cerca.

ABLACIÓN CON CATÉTER DE TAQUICARDIAS SUPRAVENTRICULARES

La ablación con catéter es el tratamiento de primera línea recomendado para la TSV paroxística, el síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) o el aleteo (flúter) auricular típico que sea lo suficientemente sintomático como para justificar la terapia (cap. 52). La ablación se está empleando cada vez más para los aleteos auriculares atípicos, dado que la frecuencia de éxito se aproxima ya a la obtenida en el aleteo típico. La ablación se recomienda raras veces en una taquicardia sinusal inadecuada, porque el resultado es menos predecible, a menudo parcial, y puede desembocar en la disfunción no deseada del nódulo sinusal.

La taquicardia por reentrada en el nódulo AV (cap. 52), que es el tipo más frecuente de TSV paroxística, se elimina con éxito en un 98% de los casos (con un riesgo de bloqueo AV de mayor grado < 1%), normalmente mediante radiofrecuencia de la rama «lenta» del circuito de reentrada, sobre todo en la cara posteroseptal de la aurícula derecha.

Las vías accesorias son la siguiente causa más frecuente de TSV paroxística y pueden deberse a una vía accesoria manifiesta con preexcitación (síndrome de WPW) o a vías ocultas que solo conducen de forma retrógrada (sin preexcitación en el ECG). Las vías accesorias del lado izquierdo se pueden ablacionar con un abordaje aórtico o transeptal retrógrado, mientras que las lesiones del lado derecho o del tabique se ablacionan por vía venosa. La cartografía detallada es esencial para identificar el lugar óptimo para la ablación de la vía accesoria, normalmente en la cara auricular o ventricular del anillo mitral o tricúspide. La frecuencia de éxito de la ablación de una vía accesoria es del 90-98%, con una frecuencia global de complicaciones del 2-3% y un riesgo de complicación mortal inferior al 0,1%.

Las taquicardias auriculares suelen surgir en la aurícula derecha y se cartografían mediante un abordaje venoso, pero las taquicardias auriculares izquierdas requieren un abordaje transeptal. Aproximadamente un 10-20% de los pacientes con una taquicardia auricular presentan más de un foco y pueden tener asociadas otras formas de TSV, sobre todo una taquicardia por reentrada en el nódulo AV. Si la taquicardia auricular se origina en un foco único, la ablación tiene éxito en un 90% de los casos y las complicaciones son infrecuentes. La frecuencia de éxito a largo plazo disminuye cuando los pacientes tienen una taquicardia auricular con varios orígenes.

El aleteo auricular típico (cap. 52), que se origina en la aurícula derecha, puede eliminarse mediante ablación dirigida en un istmo crítico localizado en la parte inferior de la aurícula derecha, entre el anillo de la tricúspide y la vena cava inferior. La frecuencia de éxitos a largo plazo supera un 90%, con un riesgo inferior al 1% de complicaciones graves.

ABLACIÓN PARA LA FIBRILACIÓN AURICULAR

El objetivo principal de la ablación de la FA es reducir la carga de episodios repetidos de FA en pacientes sintomáticos, mejorando así la calidad de vida. La ablación con catéter de la FA ha tenido éxito en el tratamiento de la FA paroxística, persistente y persistente prolongada (> 1 año). El abordaje óptimo de la ablación de la FA (cap. 52) es un área de investigación activa, pero el aislamiento de la vena pulmonar sigue siendo la piedra angular de la mayor parte de las intervenciones para ablacionar una FA. En los pacientes con una FA paroxística recidivante, un responsable fundamental de la arritmia son fuentes focales en las regiones que rodean a las porciones proximales de la vena pulmonar y en ocasiones otras venas torácicas, cuando entran en el miocardio auricular. Las arritmias desencadenadas de forma focal pueden originarse en otros puntos de la aurícula derecha o izquierda en un 10-20% de los pacientes.

En los pacientes con FA paroxística sintomática recurrente a pesar de haber probado al menos un fármaco antiarrítmico, la ablación con catéter reduce significativamente el riesgo de arritmias auriculares recurrentes entre un 50 y un 70%, y mejora notablemente la calidad de vida en comparación con los intentos continuados de controlar la arritmia con un tratamiento farmacológico alternativo.[13,14] La estrategia de intervención precoz para mantener el ritmo sinusal (incluida la ablación y/o los fármacos antiarrítmicos) puede reducir la mortalidad y el ictus en comparación con los cuidados médicos estándar[A8] (cap. 52). La terapia de ablación de primera línea, sin el requisito de un fallo previo de fármacos antiarrítmicos, produce mejoras similares y puede dar lugar a tasas más bajas de recurrencias.[A9-A11] Para los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, y especialmente para los pacientes que requieren un DAI o una terapia de resincronización cardíaca, la ablación con catéter es claramente la terapia inicial preferida, porque reduce la mortalidad por todas las causas.[A12-A14]

Sin embargo, dado que la FA es una enfermedad progresiva, la ventana de oportunidad de una intervención que prevenga el paso de una FA paroxística a permanente o evite el accidente cerebral vascular, la insuficiencia cardíaca o la muerte es limitada. En pacientes con FA persistente, el aislamiento de las venas pulmonares también suele realizarse poco después del diagnóstico, ya que tiene menos éxito en pacientes con FA persistente de más de 1 año de duración.[15]

Dadas las limitadas respuestas al aislamiento exclusivo de la vena pulmonar, se han probado otra serie de dianas adicionales para la ablación con resultados variables, a menudo desalentadores. Sin embargo, la ablación guiada por miocardio de bajo voltaje puede ser útil en pacientes seleccionados.[A15]

En general, la frecuencia de éxitos de la ablación con catéter al año es un 75-85% para la FA paroxística y un 60-75% para la FA persistente. Las complicaciones más graves de la ablación de la FA son la perforación auricular, la tromboembolia y la fístula auriculoesofágica, con un riesgo global aproximado del 2%. Otras complicaciones son las lesiones del nervio frénico, la estenosis de la vena pulmonar o los aspectos vinculados al acceso vascular. Las arritmias por macrorreentrada en la aurícula izquierda, que pueden ser una secuela de la ablación de una FA, pueden obligar a realizar una ablación adicional.

En los pacientes con una FA refractaria asociada a una frecuencia ventricular incontrolada a pesar del bloqueo farmacológico del nódulo AV es posible mejorar los síntomas, la capacidad funcional y la función del ventrículo izquierdo mediante la ablación del nódulo AV. En la ablación del nódulo AV se induce de forma intencional un bloqueo AV de tercer grado con una frecuencia de éxito próxima al 100%. Cuando las lesiones por ablación se realizan lo bastante proximales en la unión AV, en general se puede conservar un ritmo de escape de la unión. Todos los pacientes necesitan un marcapasos permanente para conseguir una respuesta de ritmo adecuada ante la actividad física.

ABLACIÓN DE LAS ARRITMIAS VENTRICULARES

La ablación para tratar las arritmias ventriculares se utiliza con mayor frecuencia para la taquicardia ventricular sostenida, la taquicardia ventricular monomórfica idiopática y la taquicardia ventricular asociada a cardiopatías estructurales, como la miocardiopatía isquémica, la miocardiopatía dilatada no isquémica, la miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho, la sarcoidosis, las cardiopatías congénitas y el síndrome de Brugada.[16] Sin embargo, también puede utilizarse en pacientes seleccionados con fibrilación ventricular o contracciones ventriculares prematuras frecuentes.

La ablación para el tratamiento de la TV idiopática conlleva una tasa de éxito elevada (del 85 al 100%) (cap. 53), tanto si se origina en el tracto de salida del ventrículo derecho como si procede de otros lugares, incluidos los anillos de la válvula AV, los senos de Valsalva, el tabique ventricular izquierdo o los músculos papilares. Dados estos resultados, la ablación se recomienda en pacientes sintomáticos, bien tras el fracaso de la terapia farmacológica inicial o como terapia de primera línea, dependiendo, en parte, de la preferencia del paciente. Las complicaciones son raras, y los pacientes pueden evitar normalmente los medicamentos o un DAI.

En comparación, la TV en pacientes con enfermedad arterial coronaria y otras variantes de cardiopatía estructural suele originarse en el tejido enfermo de cualquiera de los ventrículos. En los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, la ablación se suele realizar en el endocardio adyacente o en la propia zona del infarto previo en el ventrículo izquierdo (v. e-fig. 54-3). En los pacientes con una TV recidivante a pesar del tratamiento farmacológico antiarrítmico, la ablación de la TV resulta más eficaz que la escalada del tratamiento farmacológico.[A16]

En otras formas de enfermedad estructural puede ser necesaria la ablación epicárdica percutánea. La ablación no siempre es curativa, pero puede disminuir notablemente la frecuencia de los episodios de taquicardia ventricular y reducir las descargas de un DAI. La frecuencia de éxito oscila entre un 65 y un 95%, y se producen complicaciones graves aproximadamente en un 5% de los pacientes.

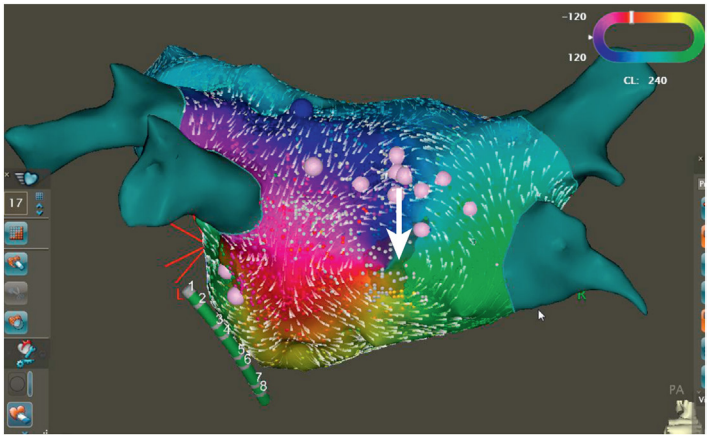

E-FIGURA 54-3. Mapa electroanatómico de un aleteo auricular atípico alrededor de una cicatriz (flecha) en la aurícula izquierda posterior. La ablación con catéter restableció el ritmo sinusal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

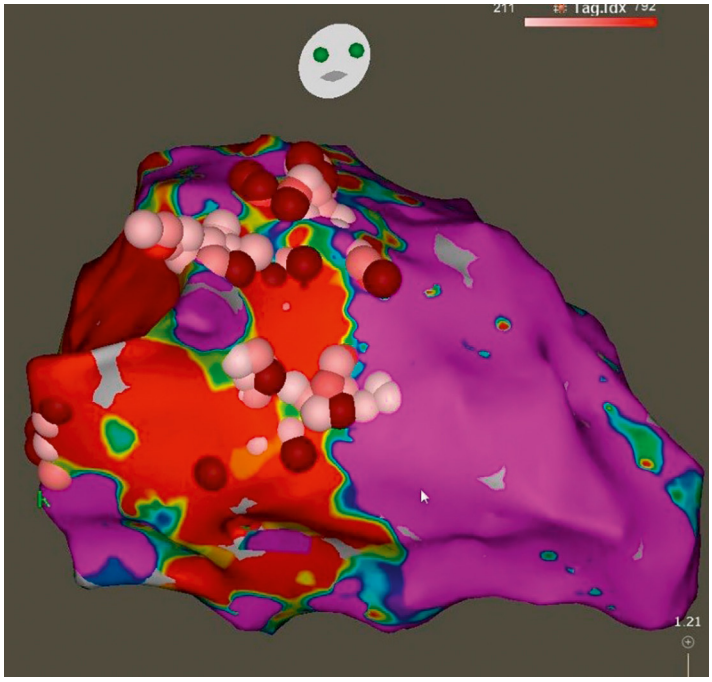

E-FIGURA 54-4. Mapa de voltaje del ventrículo izquierdo en un paciente con miocardiopatía isquémica y taquicardias ventriculares múltiples. Fue necesaria la ablación de canales *(etiquetas redondas)* dentro de la porción anterior de una gran cicatriz anteroseptal (*zonas rojas* de bajo voltaje) para eliminar múltiples taquicardias ventriculares.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Bhuva AN, Moralee R, Brunker T, et al. Evidence to support magnetic resonance conditional labelling of all pacemaker and defibrillator leads in patients with cardiac implantable electronic devices. *Eur Heart J*. 2022;43:2469-78.
2. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021;42:3427-520.
3. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines, and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:932-87.
4. El-Chami MF, Bockstedt L, Longacre C, et al. Leadless vs. transvenous single-chamber ventricular pacing in the Micra CED study: 2-year follow-up. *Eur Heart J*. 2022;43:1207-15.
5. Togashi I, Sato T. Conduction system pacing: current status and prospects. *J Cardiol*. 2023;81:413-9.
6. Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections-endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID), and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;41:2012-32.
7. Vijayaraman P, Ponnusamy S, Cano Ó, et al. Left bundle branch area pacing for cardiac resynchronization therapy: results from the International LBBAP Collaborative Study Group. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7:135-47.
8. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43:3997-4126.
9. Friedman P, Murgatroyd F, Boersma LVA, et al. Efficacy and safety of an extravascular implantable cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med*. 2022;387:1292-302.
10. Vijayaraman P, Zalavadia D, Haseeb A, et al. Clinical outcomes of conduction system pacing compared to biventricular pacing in patients requiring cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2022;19:1263-71.
11. Khairy TF, Lupien MA, Nava S, et al. Infections associated with resterilized pacemakers and defibrillators. *N Engl J Med*. 2020;382:1823-31.
12. Gunawardene MA, Schaeffer BN, Jularic M, et al. Pulsed-field ablation combined with ultrahigh-density mapping in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation: practical and electrophysiological considerations. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2022;33:345-56.
13. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2020;42:373-498.
14. Arbelo E, Dagres N. The 2020 ESC atrial fibrillation guidelines for atrial fibrillation catheter ablation, CABANA, and EAST. *Europace*. 2022;24:ii3-7.
15. Lin YJ, Lin CY, Chen SA. Ablation of persistent atrial fibrillation and beyond. *Curr Opin Cardiol*. 2019;34:16-22.
16. Kanagaratnam A, Virk SA, Pham T, et al. Catheter ablation for ventricular tachycardia in ischaemic versus non-ischaemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ*. 2022;31:1064-74.
17. Cronin EM, Bogun FM, Paury P, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2020;12:e2-e154.

Aunque la ablación con catéter de radiofrecuencia es el método más común, a veces se utilizan otras formas de ablación. Una opción no invasiva emergente es la ablación mediante radioterapia corporal estereotáctica guiada por electrofisiología.[17]

CIRUGÍA DE LAS ARRITMIAS

FIBRILACIÓN AURICULAR

La ablación quirúrgica de la FA puede implicar el aislamiento de la vena pulmonar o una intervención de laberinto biauricular completo, en el que una serie de incisiones o lesiones lineales creadas mediante crioablación o ablación por radiofrecuencia subdividen las aurículas en segmentos más pequeños con pocas probabilidades de mantener la FA. La indicación actual más frecuente de la intervención de laberinto es el tratamiento de la FA sintomática en pacientes sometidos a otras intervenciones quirúrgicas cardíacas, como la revascularización coronaria o el recambio o la reparación valvular. La cirugía de FA añadida a la cirugía sobre la válvula mitral reduce de forma significativa la reaparición de la FA en pacientes con FA persistente o de larga evolución. Se han desarrollado diversos procedimientos quirúrgicos más sencillos e incluso mínimamente invasivos para la FA, pero su eficacia a largo plazo y su papel en el tratamiento de la FA aún están por definir.

TAQUICARDIA VENTRICULAR

El tratamiento quirúrgico mediante resección subendocárdica o crioablación del tejido cicatricial (cap. 53) en pacientes con un infarto de miocardio previo puede eliminar la TV en pacientes seleccionados (e-fig. 54-4), con una tasa de éxito del 85 al 90%, pero conlleva una tasa de mortalidad operatoria del 5 al 15% incluso en centros experimentados. Dada esta alta mortalidad y el desarrollo de técnicas basadas en catéter, esta intervención se suele limitar a pacientes con una TV refractaria o con una TV recidivante y otras indicaciones de cirugía cardíaca, como aneurismas grandes asociados a insuficiencia cardíaca o necesidad de implantar un dispositivo de soporte ventricular izquierdo.

CIERRE DE LA OREJUELA AURICULAR IZQUIERDA

La orejuela auricular izquierda, donde la sangre tiende a estancarse, es con mucho el lugar de origen más frecuente de la tromboembolia en pacientes con FA. La oclusión, la extirpación o el aislamiento de la orejuela auricular izquierda pueden proteger a los pacientes del ictus y los episodios tromboembólicos. En los pacientes que no son candidatos adecuados para la anticoagulación a largo plazo (normalmente debido a una propensión a las hemorragias o a una mala adherencia), la oclusión de la orejuela auricular izquierda es al menos tan eficaz y segura como persistir con la anticoagulación.[A17] La técnica más utilizada despliega un dispositivo de oclusión endocárdica, insertado percutáneamente mediante punción transeptal hasta el *ostium* de la orejuela auricular izquierda. Tras la endotelización de la superficie luminal, estos dispositivos no suelen requerir anticoagulación a largo plazo. Los riesgos incluyen el desprendimiento, las fugas residuales y los trombos relacionados con el dispositivo. En pacientes que padecen FA y se someten a cirugía cardíaca por otra indicación, el cierre epicárdico de la orejuela auricular izquierda (amputación, grapado o clip) puede reducir significativamente el riesgo de ictus isquémico o embolia sistémica en comparación con la anticoagulación sola durante un seguimiento medio de casi 4 años.[A18]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Nazarian S, Hansford R, Rahsepar AA, et al. Safety of magnetic resonance imaging in patients with cardiac devices. *N Engl J Med*. 2017;377:2555-64.
A2. Wang Y, Zhu Jr H, Hou X, et al. Randomized trial of left bundle branch vs biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:1205-16.
A3. Kolodziejczak M, Andreotti F, Kowalewski M, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention in patients with ischemic or nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167:103-11.
A4. Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy PHM, et al. Subcutaneous or transvenous defibrillator therapy. *N Engl J Med*. 2020;383:526-36.
A5. Zeitler EP, Friedman DJ, Daubert JP, et al. Multiple comorbidities and response to cardiac resynchronization therapy: MADIT-CRT long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2369-79.
A6. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2016;375:1221-30.
A7. Tarakji KG, Mittal S, Kennergren C, et al. Antibacterial envelope to prevent cardiac implantable device infection. *N Engl J Med*. 2019;380:1895-905.
A8. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;283:1305-16.
A9. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al. Cryoablation or drug therapy for initial treatment of atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384:305-15.
A10. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, et al. Cryoballoon ablation as initial therapy for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384:316-24.
A11. Andrade JG, Deyell MW, Macle L, et al. Progression of atrial fibrillation after cryoablation or drug therapy. *N Engl J Med*. 2023;388:105-16.
A12. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;378:417-27.
A13. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, et al. Ablation versus drug therapy for atrial fibrillation in heart failure: results from the CABANA trial. *Circulation*. 2021;143:1377-90.
A14. Turagam MK, Garg J, Whang W, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med*. 2019;170:41-50.
A15. Huo Y, Gaspar T, Schönbauer R, et al. Low-voltage myocardium-guided ablation trial of persistent atrial fibrillation. *NEJM Evid*. 2022;1 EVIDoa2200141..
A16. Sapp JL, Wells GA, Parkash R, et al. Ventricular tachycardia ablation versus escalation of antiarrhythmic drugs. *N Engl J Med*. 2016;375:111-21.
A17. Brouwer TF, Whang W, Kuroki K, et al. Net clinical benefit of left atrial appendage closure versus warfarin in patients with atrial fibrillation: a pooled analysis of the randomized PROTECT-AF and PREVAIL studies. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e013525.
A18. Whitlock RP, Belley-Cote EP, Paparella D, et al. Left atrial appendage occlusion during cardiac surgery to prevent stroke. *New Engl J Med*. 2021;384:2081-91.

55 CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS EN ADULTOS

JUDITH THERRIEN Y ARIANE J. MARELLI

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

La convergencia de un mayor progreso en medicina, pediatría y cirugía cardiovascular ha dado lugar a una mejor supervivencia de un creciente número de pacientes adultos con cardiopatías congénitas. Actualmente se estima que 2,4 millones de personas viven con cardiopatías congénitas en EE. UU., dos tercios de los cuales son adultos. El personal sanitario de adultos se está volviendo cada vez más responsable de estos pacientes, habitualmente de manera conjunta con un cardiólogo y un centro de atención de nivel terciario.

EPIDEMIOLOGÍA

Las cardiopatías congénitas se diagnostican aproximadamente en un 1% de los nacimientos en EE. UU. Se ha documentado una prevalencia global de 3-4 por cada 1.000 adultos. La edad promedio de los pacientes con lesiones *graves* se ha incrementado de la infancia a la adolescencia tardía. Los avances en la terapia médica y quirúrgica han incrementado la supervivencia de pacientes con cardiopatías congénitas. Se estima que casi 300.000 personas en EE. UU. padecen cardiopatías congénitas graves, definidas como una combinación al menos de dos o más anomalías, típicamente asociadas con cianosis en el nacimiento.

La incidencia de válvula aórtica bicúspide es de alrededor del 2% de la población general, y es la cardiopatía congénita más comúnmente hallada en poblaciones de pacientes adultos, suponiendo hasta casi la mitad de los casos de estenosis aórtica quirúrgica en adultos (cap. 60). Las comunicaciones interauriculares (CIA) constituyen el 30-40% de los casos de cardiopatías congénitas en adultos, y la CIA de tipo *ostium secundum* es el 7% de todas las lesiones congénitas. Una comunicación interventricular (CIV) aislada representa el 15-20% de todas las lesiones congénitas y es la lesión que se observa más comúnmente en los niños; su elevada tasa de cierre espontáneo explica la menor prevalencia en adultos. El ductus arterioso persistente (DAP) supone el 5-10% de todas las lesiones cardíacas congénitas en lactantes con peso normal al nacer. La estenosis pulmonar y la coartación de la aorta representan el 3-10% de todas las lesiones congénitas.

La tetralogía de Fallot es la anomalía congénita cianótica más común observada en adultos. Junto con la transposición completa de los grandes vasos, estas lesiones son el 5-12% de las cardiopatías congénitas en lactantes. Lesiones más complejas, como la atresia tricuspídea, el corazón univentricular, la transposición congénitamente corregida de los grandes vasos, la anomalía de Ebstein y la doble salida del ventrículo derecho, son el 2,5% o menos de todas las cardiopatías congénitas.

BIOPATOLOGÍA

Determinantes genéticos

Alrededor del 20% de las cardiopatías congénitas están asociadas a un síndrome o anomalía cromosómica, y la anomalía cromosómica más común es el síndrome de Down (trisomía 21), en la cual alrededor del 50% de los pacientes presentan defectos de los cojines endocárdicos y el tabique ventricular. Las CIV también ocurren en el 90% de los pacientes con trisomía 13 y trisomía 18. Los defectos más frecuentemente observados en pacientes con síndrome de Turner (45,X) son coartación de la aorta,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

estenosis aórtica y comunicación interauricular. Alrededor del 15% de los pacientes con tetralogía de Fallot presentan una deleción en el cromosoma 22q11; la prevalencia es mayor en los que tienen un arco aórtico derecho. Las anomalías que involucran la banda cromosómica 22q11 también pueden causar un grupo de síndromes, de los cuales el más común es el síndrome de DiGeorge. Las características fenotípicas compartidas se designan síndromes CATCH-22, es decir, una combinación de anomalías *c*ardíacas, facies *a*normales, hipoplasia *t*ímica, hendidura palatina *(cleft palate),* e *h*ipocalcemia. Para familias con un hijo que porta una malformación cardíaca congénita debido a una anomalía cromosómica, el riesgo de malformaciones cardíacas en futuros hijos está relacionado con el riesgo de recurrencia de la anomalía cromosómica por sí misma.

Típicamente, genes de mutación puntual también están asociados con síndromes de malformaciones cardiovasculares, aunque no cada paciente con el síndrome tiene la anomalía cardíaca característica. Algunos ejemplos son osteogenia imperfecta (autosómica recesiva; cap. 239), asociada con valvulopatía aórtica; síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (autosómico recesivo) y síndrome de Romano-Ward (autosómico dominante), asociado con un intervalo QT prolongado y muerte súbita, y síndrome de Holt-Oram (autosómico dominante), en el cual una CIA tiene lugar junto con una variedad de anomalías esqueléticas. Las telangiectasias de Rendu-Osler-Weber (cap. 159) se asocian con fístulas arteriovenosas pulmonares. El síndrome de Williams (caps. 31 y 32) ocurre con estenosis aórtica supravalvular en la mayoría de los casos. El síndrome de Noonan se asocia con estenosis pulmonar, CIA y miocardiopatía hipertrófica. Aunque la herencia autosómica dominante se ha implicado en ambos, la mayoría de los casos son esporádicos. Se ha identificado deleción en el cromosoma 7q11.23 en pacientes con síndrome de Williams, y se ha mapeado un defecto genético en 12q22-qter en pacientes con síndrome de Noonan (cap. 47).

El riesgo de recurrencia cuando la madre es portadora de una lesión congénita de aparición esporádica varía del 2,5 al 18%, dependiendo de la lesión. Lesiones obstructivas del tracto de salida ventricular izquierdo tienen las tasas de recurrencia más elevadas en la descendencia. Cuando el padre es portador de la lesión, el 1,5-3% de los descendientes están afectados. Cuando un hermano o una hermana presentan una anomalía cardíaca congénita, el riesgo de recurrencia en otro hermano o hermana varía del 1 al 3%.

El cribado genético para microdeleción del 22q11.2 debería considerarse si los pacientes con tetralogía de Fallot planean tener un hijo. Sin la deleción del 22q11, el riesgo de cardiopatía congénita en el feto es del 4-6%.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Antecedentes

Las cardiopatías congénitas son enfermedades de por vida durante la cual el paciente y la lesión evolucionan de manera simultánea. El diagnóstico diferencial de anatomía nativa y quirúrgica en el adulto con diagnóstico desconocido depende de si el paciente está cianótico o acianótico. Una vez completada la evaluación, las siguientes preguntas deben ser contestadas (fig. 55-1): ¿cuál es la anatomía nativa? ¿Ha sido este paciente sometido a cirugía para la enfermedad? ¿Cuáles son, en caso de que haya, las secuelas hemodinámicas residuales?

Examen físico

El examen físico del corazón y la circulación incluye la apariencia física general, el pulso arterial, el pulso venoso yugular, la inspección torácica, la percusión y la palpación precordial, y la auscultación (cap. 39).

Pruebas diagnósticas

Un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, la radiografía de tórax y la saturación basal de oxígeno deben ser parte de toda evaluación inicial. La ecocardiografía transtorácica bidimensional (cap. 43) y el Doppler y flujo de color son técnicas de imágenes utilizadas para establecer el diagnóstico y monitorizar la evolución de complicaciones hemodinámicas documentadas. El examen con ecocardiografía transesofágica es particularmente útil en adultos y es cada vez más importante durante terapias intervencionistas guiadas por catéter y cirugía. La resonancia magnética (cap. 44) y la tomografía computarizada (cap. 44) son métodos auxiliares de utilidad. El cateterismo cardíaco para las cardiopatías congénitas ha cambiado desde puramente diagnóstico a incluir intervención. Se recomienda cine-coronariografía para adultos mayores de 40 años en los cuales se contemple intervención quirúrgica.

LESIONES SIMPLES

LESIONES AISLADAS CON CORTOCIRCUITO *(SHUNT)*

Las complicaciones hemodinámicas de cortocircuitos significativos se relacionan con la sobrecarga de volumen y dilatación cavitaria de la principal cavidad que recibe el excesivo cortocircuito izquierda-derecha y con el daño al lecho vascular pulmonar. El tamaño y la duración del cortocircuito determinan el curso clínico y, por tanto, las indicaciones de cierre. El grado de cortocircuito es una función tanto del tamaño de la comunicación como, dependiendo de su localización, de la distensibilidad biventricular o la resistencia vascular pulmonar y sistémica. Las secuelas hemodinámicas clínicamente

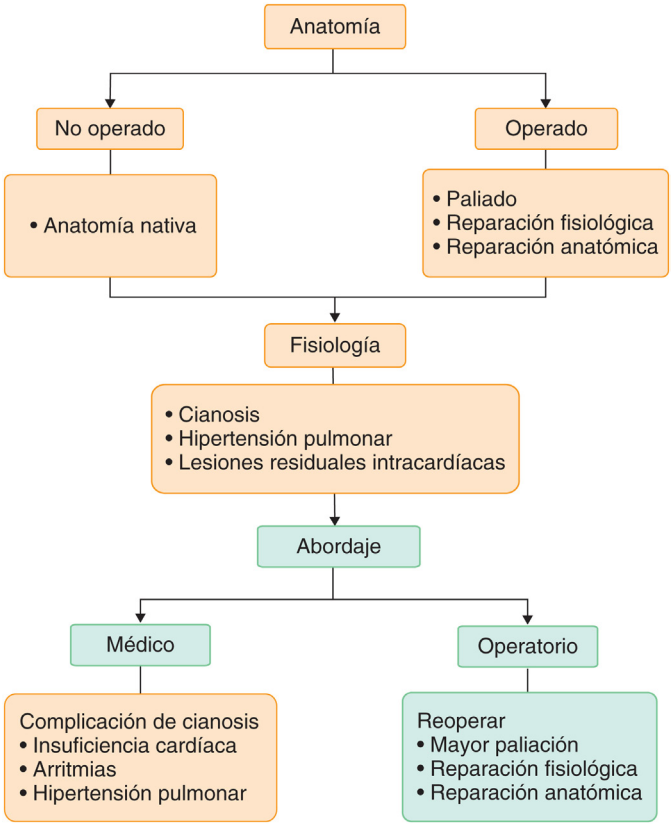

FIGURA 55-1. Los objetivos de la evaluación clínica completa en cardiopatías congénitas son definir la anatomía y las secuelas residuales para determinar un apropiado abordaje y seguimiento.

aparentes de los cortocircuitos son típicamente aparentes o puede esperarse que ocurran cuando la razón de los flujos pulmonar y sistémico, inferidos por ecocardiografía Doppler o medidos por cateterismo cardíaco, excede 1,5:1. El agrandamiento secundario de las cámaras cardíacas que reciben exceso de flujo por el cortocircuito en diástole ocurre si el tamaño del cortocircuito es hemodinámicamente significativo; además, la arteria pulmonar se dilata a medida que la presión pulmonar asciende.

FORAMEN OVAL PERMEABLE Y COMUNICACIÓN INTERAURICULAR

La clasificación de las CIA se basa en la localización anatómica. Más comúnmente, una CIA de tipo ostium secundum ocurre en la porción central del septum interauricular como resultado de un foramen oval agrandado o reabsorción excesiva del septum primum (vídeo 55-1). La combinación de una CIA de tipo ostium secundum y una estenosis mitral adquirida se conoce como síndrome de Lutembacher, cuya fisiopatología está determinada por la gravedad relativa de cada una. El desarrollo embriológico anormal de los cojines endocárdicos provoca una variedad de defectos del canal auriculoventricular, el más común de los cuales consiste en un defecto en la parte inferior del septum auricular en la localización del ostium primum, típicamente acompañado de una válvula mitral hendida e insuficiencia mitral. El defecto de tipo seno venoso, el cual supone el 2-3% de todas las comunicaciones interauriculares, se localiza superior a la unión de la vena cava superior y la aurícula derecha. Menos comúnmente, pueden verse comunicaciones interauriculares en el sitio del seno coronario, típicamente asociado con una vena cava superior izquierda anómala.

La fisiopatología está determinada por los efectos del cortocircuito en el corazón y la circulación pulmonar. La dilatación auricular derecha y ventricular derecha ocurre a medida que el tamaño del cortocircuito se incrementa con una razón de flujo pulmonar a sistémico superior a 1,5:1. La hipertensión sistémica y la enfermedad arterial coronaria superpuesta modifican la distensibilidad ventricular izquierda y favorecen el cortocircuito izquierda-derecha. Hasta en el 15% de los pacientes mayores de 50 años puede ocurrir una valvulopatía mitral. También pueden ocurrir insuficiencia cardíaca derecha, fibrilación auricular o flúter auricular como resultado de una sobrecarga de volumen crónica del lado derecho del corazón y dilatación auricular y ventricular progresiva. Puede producirse un ictus por embolia paradójica, arritmias auriculares o ambas. Ocurre una elevación de la presión pulmonar debido al incremento del flujo sanguíneo pulmonar. La hipertensión pulmonar es inusual antes de los 20 años, pero se aprecia en el 50% de los pacientes mayores de 40 años. La incidencia global de enfermedad vascular pulmonar obstructiva es del 15-20% en pacientes con CIA. El síndrome de Eisenmenger (v. más adelante) con cortocircuito inverso, una complicación rara y tardía de la CIA de tipo *ostium secundum* aislada, se reporta en el 5-10% de los pacientes.

Hasta un 30% de los adultos tienen evidencia de un foramen oval permeable sin evidencia hemodinámica de cortocircuito en reposo. Ensayos clínicos han demostrado que la prevalencia del foramen oval permeable es 3 veces mayor en pacientes con ictus criptógeno (cap. 376), particularmente antes de los 55 años de edad, debido al cortocircuito derecha-izquierda y a la embolia paradójica de material proveniente de la circulación venosa.

DIAGNÓSTICO

Comunicación interauricular

Aunque la mayoría de las CIA son mínimamente sintomáticas en las primeras tres décadas, más del 70% se deterioran en la quinta década.[1] Los síntomas iniciales incluyen intolerancia al ejercicio, disnea de esfuerzo y fatiga causada más comúnmente por insuficiencia cardíaca derecha e hipertensión pulmonar. Pueden ocurrir palpitaciones, síncope e ictus con el desarrollo de arritmias auriculares.

La palpación precordial revela típicamente un impulso ventricular izquierdo normal a menos que el paciente también tenga valvulopatía mitral. Si el paciente tiene un cortocircuito izquierda-derecha significativo, el impulso ventricular derecho habitualmente puede sentirse en el área paraesternal izquierda al final de la espiración o en el área subxifoidea al final de la inspiración. A veces puede sentirse una arteria pulmonar dilatada en el segundo espacio intercostal izquierdo. En la auscultación, el sello característico de una CIA es el desdoblamiento amplio y fijo del segundo ruido cardíaco, debido a que el incremento en el retorno venoso eleva la presión auricular derecha durante la inspiración, disminuyendo así el grado de cortocircuito izquierda-derecha, y compensa los cambios fásicos respiratorios habituales. El cierre de la válvula pulmonar, reflejado por el P_2, está retrasado debido a sobrecarga ventricular derecha y el incremento en la capacitancia del lecho vascular pulmonar. Un soplo mesosistólico suave generado por el flujo incrementado a través de la válvula pulmonar se oye habitualmente en el segundo interespacio izquierdo. En presencia de un cortocircuito izquierda-derecha de alto volumen, el flujo incrementado a lo largo de la válvula tricúspide se escucha como un soplo mesodiastólico en el borde esternal inferior izquierdo. Con insuficiencia cardíaca derecha avanzada, está presente la evidencia de congestión venosa sistémica.

El ECG muestra característicamente un patrón de bloqueo incompleto de la rama derecha (fig. 55-2). También pueden verse desviación derecha del eje y alteraciones auriculares, incluido intervalo PR prolongado, fibrilación auricular y flúter. Típicamente, la radiografía de tórax muestra una plétora vascular pulmonar con marcas incrementadas en ambos campos pulmonares consistentes con flujo sanguíneo pulmonar incrementado (v. fig. 44-6). El tronco de la arteria pulmonar y sus dos ramas están dilatados. Se puede ver dilatación de la aurícula derecha y del ventrículo derecho. La ecocardiografía es diagnóstica y aporta importante información pronóstica (e-fig. 55-1). Las CIA de tipo *ostium primum* y *secundum* son fácilmente identificables con imágenes transtorácicas, pero una CIA de tipo seno venoso puede pasarse por alto a menos que se busque específicamente. Con el estudio Doppler, las presiones de la arteria pulmonar pueden cuantificarse, y la razón interauricular del cortocircuito puede estimarse.

Foramen oval permeable

Un foramen oval permeable sin cortocircuito en reposo no es detectable en el examen físico y no se asocia con alteraciones en el ECG. El diagnóstico se establece mediante ecocardiografía Doppler transesofágica acompañado por inyecciones de solución salina agitada para detectar cortocircuito derecha-izquierda durante la maniobra de Valsalva (cap. 39).

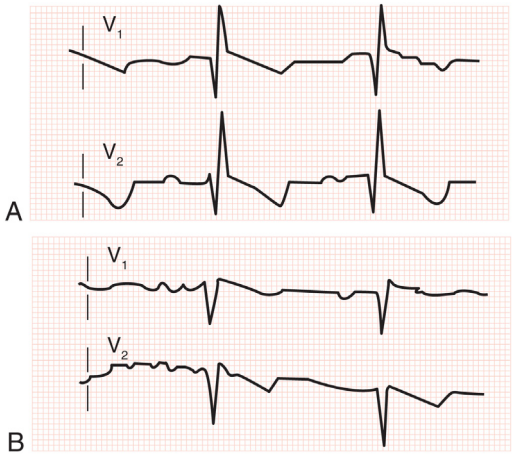

FIGURA 55-2. Sello electrocardiográfico en la comunicación interauricular. Las derivaciones precordiales derechas V_1 y V_2 ilustran dos variantes de patrón de bloqueo incompleto de la rama derecha, el patrón rSrT (A) y el patrón rsR′ (B).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El cierre de una CIA, ya sea de manera percutánea o quirúrgica, está indicado en presencia de dilatación de cavidades derechas, con o sin síntomas. En pacientes mayores de 40 años de edad con síntomas y cortocircuitos significativos, el cierre mejora el estado funcional y la supervivencia. Una CIA de localización central o un foramen oval permeable de hasta 3,5 cm pueden ocluirse por técnicas transcatéter en un laboratorio de cateterismo cardíaco.[1,2] Las ventajas de este abordaje incluyen evitar la esternotomía y el *bypass* cardiopulmonar.[A1] El cierre quirúrgico habitualmente se reserva para pacientes en los cuales se requiere la reparación concomitante de anomalías valvulares asociadas, la presencia de anomalías venosas pulmonares o cuyo cierre con dispositivo no es técnicamente factible.

En presencia de un cortocircuito significativo, el cierre de una CIA antes de los 25 años sin evidencia de hipertensión pulmonar provoca un resultado a largo plazo que es similar a los controles pareados por edad y sexo. La edad avanzada (60 años) no es una contraindicación para el cierre de CIA en presencia de cortocircuito significativo, debido a que un importante número de pacientes mostrarán evidencia de mejoría sintomática, aunque dicho cierre tardío tal vez no mejore la longevidad.[3] La presión arterial pulmonar preoperatoria y la presencia o ausencia de enfermedad vascular pulmonar son predictores importantes de resultados de éxito intervencionista.

En pacientes que sufrieron un accidente cerebrovascular criptógeno,[4] la presencia de un aneurisma septal auricular puede tener un mayor valor predictivo de accidente cerebrovascular recurrente que el tamaño del cortocircuito.[5] El cierre percutáneo de un foramen permeable reduce el riesgo de accidente cerebrovascular recurrente y anticoagulaciones crónicas a expensas de una tasa más elevada de complicaciones en torno a la intervención,[A2-A5] y, por lo común, se recomienda el cierre si el infarto parece ser embólico y no es posible identificar otra causa.[6] Un cortocircuito residual después del cierre presagia un riesgo mayor de accidente cerebrovascular futuro, de manera que el riesgo suele ser proporcional a la magnitud del cortocircuito residual.[7] En comparación, el cierre de un foramen oval permeable no se recomienda como tratamiento para la cefalea con migraña (cap. 367).[8]

COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR

Para la clasificación anatómica de las CIV, el *septum* interventricular puede dividirse en cuatro regiones. Se localizan defectos del *septum* membranoso, o CIV infracristal, en una pequeña área translúcida debajo de la válvula aórtica, y dan cuenta hasta del 80% de las CIV. Estas CIV típicamente muestran un grado variable de extensión hacia el *septum* de entrada o salida, de ahí su denominación como perimembranosas (vídeo 55-2). Las CIV por defectos infundibulares o del tracto de salida supracristal tienen lugar en el *septum* conal por encima de la *crista supraventricularis* y por debajo de la válvula pulmonar. Se identifican defectos del tracto de entrada en la cruz del corazón entre las válvulas tricúspide y mitral, y habitualmente se asocian con otras anomalías del canal auriculoventricular. Defectos del *septum* trabecular o muscular pueden ser múltiples y ocurrir distales a la inserción septal de la válvula tricúspide y hacia el ápex.

Aproximadamente la mitad de todas las CIV nativas son pequeñas, y más de la mitad de ellas se cierran espontáneamente; CIV medianas o incluso grandes también pueden cerrarse en el 10% o menos de los casos. Las tasas más altas de cierre se observan en la primera década de vida; el cierre espontáneo en la vida adulta es inusual.

Los pacientes con una comunicación pequeña con cortocircuitos triviales o leves se definen como los que tienen un cortocircuito menor de 1,5 y presión arterial pulmonar y resistencia vascular normal. Comunicaciones mínimas o leves habitualmente no causan alteraciones hemodinámicas o fisiológicas significativas.

Pacientes con comunicaciones moderadas tienen una razón de cortocircuito superior a 1,2, con presión arterial pulmonar elevada, pero sin elevación de la resistencia vascular pulmonar. Pacientes con una comunicación grande y grave tienen un elevado cortocircuito izquierda-derecha (1,5:1 o superior) con presión pulmonar alta y resistencia vascular pulmonar elevada. Una comunicación moderada o grave causa dilatación de la aurícula y el ventrículo izquierdo consistente con el grado de cortocircuito izquierda-derecha. El cortocircuito a través del *septum* ventricular tiene lugar predominantemente durante la sístole, cuando la presión ventricular izquierda excede la del lado derecho; alteraciones del llenado diastólico tienen lugar en la aurícula izquierda. Con comunicaciones moderadas o graves, el lado derecho del corazón se ve afectado como resultado del aumento de la presión arterial pulmonar y el flujo sanguíneo pulmonar.

El síndrome de Eisenmenger se desarrolla en alrededor del 10% de los pacientes con CIV, habitualmente cuando no hay resistencia al flujo a nivel de la comunicación, la cual puede ser tan grande como la aorta. En presencia de un gradiente de presión sistólica entre los ventrículos, la gravedad fisiológica puede ser trivial o leve, pero también puede ser moderada o grave.

DIAGNÓSTICO

Un adulto con una CIV tiene comúnmente una lesión pequeña restrictiva que o ya era pequeña desde el nacimiento o ha sufrido algún grado de cierre espontáneo. Pacientes con un cortocircuito trivial o leve a través de una CIV pequeña restrictiva habitualmente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

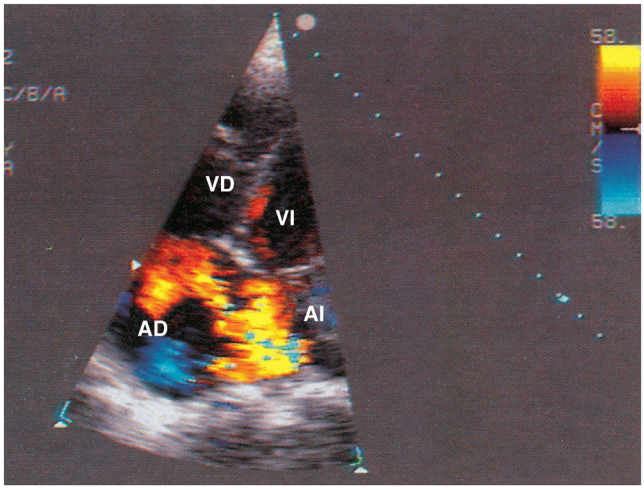

E-FIGURA 55-1. Flujo Doppler color en vista apical de cuatro cámaras que muestra el flujo de sangre desde la aurícula izquierda (AI) hacia la aurícula derecha (AD) a través de una comunicación interauricular de tamaño moderado. VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

están asintomáticos. El examen físico no revela evidencia de congestión venosa pulmonar o sistémica, y la presión venosa yugular es normal. Un frémito puede ser palpable en el borde esternal izquierdo. La auscultación revela R_1 y R_2 normales sin galope. Un soplo pansistólico de grado 4 o mayor, irradiación amplia, de alta frecuencia, se escucha en el tercer o cuarto espacio intercostal con máxima intensidad y refleja el gradiente de alta presión entre los ventrículos izquierdo y derecho a lo largo de la sístole. El llamativo contraste entre un soplo intenso y hallazgos por lo demás normales en el examen físico es un importante indicio diagnóstico. El ECG y la radiografía de tórax son también normales en pacientes con CIV pequeñas.

Pacientes con CIV de tamaño moderado típicamente son sintomáticos de niños y, por lo tanto, más propensos a reparación en edad joven. Adultos con CIV grandes no restrictivas que no han sido operados típicamente presentan síndrome de Eisenmenger durante la mayor parte de su vida. Si no, habitualmente presentan una combinación de hipertensión pulmonar y sobrecarga de volumen izquierda por un cortocircuito izquierda-derecha significativo. Dichos pacientes raramente se ven hoy en día en países desarrollados, pero aún pueden verse en países en desarrollo.

En adultos, la falta de aire durante el ejercicio puede ser el resultado tanto de congestión venosa pulmonar como de presión pulmonar elevada. En el examen físico, un impulso ventricular izquierdo palpable difuso está presente con un grado variable de hipertrofia ventricular derecha y un segundo ruido cardíaco acentuado. Un soplo sistólico persiste mientras la resistencia vascular pulmonar esté por debajo de la resistencia sistémica. El ECG comúnmente muestra agrandamiento auricular izquierdo e hipertrofia ventricular izquierda. La radiografía de tórax muestra vascularización del cortocircuito con agrandamiento de la aurícula y el ventrículo izquierdo. El grado de hipertensión pulmonar determina el tamaño del tronco de la arteria pulmonar.

La ecocardiografía puede identificar el defecto y determinar la significancia del cortocircuito al evaluar el tamaño de la aurícula y el ventrículo izquierdo, la presión en la arteria pulmonar y la presencia o ausencia de hipertrofia ventricular derecha. El cateterismo cardíaco se reserva para aquellos en quienes se considera cirugía. No hace falta que se estudie de manera invasiva a adultos con una pequeña comunicación sin significancia fisiológica. Los que presentan síndrome de Eisenmenger tienen enfermedad vascular pulmonar grave y no son candidatos a cirugía. Pacientes con un cortocircuito de tamaño moderado que parece hemodinámicamente significativo y en quienes las presiones pulmonares están elevadas es más probable que se beneficien de mediciones directas de la resistencia vascular pulmonar y reactividad.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los pacientes con síndrome de Eisenmenger presentan resistencia vascular pulmonar, que es prohibitiva para cirugía. Para este grupo de pacientes, el abordaje se centra en las complicaciones médicas de la cianosis (v. más adelante). En unos pocos pacientes con pequeñas comunicaciones, las complicaciones pueden relacionarse con la insuficiencia tricuspídea progresiva causada por la formación de un aneurisma septal o con la insuficiencia aórtica adquirida cuando una valva aórtica se ve involucrada en el *jet* de flujo de alta velocidad generado por la comunicación. Deberían cerrarse las CIV del grupo intermedio de pacientes con una comunicación de moderada significancia fisiológica a menos que el cierre esté contraindicado por resistencia vascular pulmonar elevada. Para una CIV perimembranosa, el cierre transcatéter es tan efectivo como la cirugía de cierre a cielo abierto y tiene una tasa más baja de eventos adversos menores.[9]

La supervivencia acumulada, la cual es de alrededor del 85% a los 40 años, es ligeramente menor que en la población general. La supervivencia acumulada libre de eventos posterior a la cirugía es de alrededor del 70% a los 40 años, y una lesión cardíaca concomitante (p. ej., ductus arterioso persistente) y el tiempo de clampaje aórtico transversal son determinantes de eventos tardíos. Los resultados alejados después del cierre operatorio de las CIV aisladas incluyen permeabilidad residual hasta en el 20% de los pacientes, solo alrededor del 5% de los cuales necesitan reoperación. Alteraciones del ritmo después del cierre quirúrgico de CIV incluyen taquiarritmias y alteraciones de la conducción. El bloqueo completo de la rama derecha ocurre en uno a dos tercios de los pacientes, mientras que el bloqueo auriculoventricular de primer grado y el bloqueo auriculoventricular completo ocurren en menos del 10%. La muerte súbita cardíaca después de la reparación quirúrgica de CIV ocurre en el 2% de los pacientes.

DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE

El ductus arterioso conecta la aorta descendente con el tronco de la arteria pulmonar cercano al origen de la arteria subclavia izquierda (e-fig. 55-2). El cierre normal posnatal da lugar a fibrosis y cambios degenerativos en el lumen ductal, dejando en su lugar el ligamento arterioso residual, el cual rara vez puede volverse parte de un anillo vascular anormal.

Las consecuencias fisiológicas de un DAP están determinadas por su tamaño y longitud, así como por la razón de presión y resistencia de las circulaciones pulmonar y aórtica en cada extremo del conducto. Si la presión sistólica y diastólica en la aorta excede las de la arteria pulmonar, el flujo sanguíneo aórtico fluye continuamente bajo un gradiente de presión hacia la arteria pulmonar y luego retorna a la aurícula izquierda. La aurícula izquierda y, subsecuentemente, el ventrículo izquierdo se dilatan, mientras que el lado derecho del corazón se ve afectado progresivamente a medida que se desarrolla hipertensión pulmonar.

Un DAP pequeño tiene flujo continuo a lo largo de todo el ciclo cardíaco sin dilatación del lado izquierdo del corazón, hipertensión pulmonar o síntomas. Sin embargo, los pacientes con un DAP pequeño desarrollan endoarteritis infecciosa a una tasa de alrededor del 0,45% por año después de la segunda década, por lo que debería considerarse el cierre.

Un DAP es de mediano o gran tamaño, pero aún restrictivo cuando ocurre un cortocircuito izquierda-derecha a lo largo de la sístole, y la diástole es de duración variable. La dilatación auricular o ventricular izquierda e hipertensión pulmonar variarán con la cantidad de cortocircuito izquierda-derecha, así como con los efectos secundarios en el lecho vascular pulmonar. Los síntomas generalmente se incrementan en la segunda y tercera décadas e incluyen disnea, palpitaciones e intolerancia al ejercicio. A medida que se desarrolla insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar o endoarteritis, la mortalidad asciende al 3-4% por año hasta la cuarta década, y dos tercios de los pacientes mueren antes de los 60 años. Un síndrome de Eisenmenger con presión pulmonar sistémica o suprasistémica y cortocircuito derecha-izquierda se desarrolla en el 5% de los pacientes con un DAP aislado.

DIAGNÓSTICO

En pacientes con fisiología de Eisenmenger, un cortocircuito derecha-izquierda desde la arteria pulmonar a la aorta descendente provoca saturación de oxígeno disminuida en las extremidades inferiores comparado con las extremidades superiores. Esta diferencia en cianosis y acropaquia es más prominente en los dedos de los pies. Con un cortocircuito grande de izquierda a derecha, la presión de pulso se ensancha a medida que el flujo diastólico hacia la arteria pulmonar disminuye la presión diastólica sistémica. El pulso arterial se vuelve saltón como resultado del volumen sistólico incrementado. La palpación precordial revela impulsos ventriculares izquierdo y derecho variables determinados por el grado relativo de sobrecarga de volumen del lado izquierdo e hipertensión pulmonar. En presencia de un gradiente aortopulmonar continuo, el clásico soplo en «maquinaria» de un DAP puede oírse en el primero o segundo espacios intercostales izquierdos por debajo de la clavícula izquierda. A medida que la presión pulmonar asciende, el componente diastólico del soplo se vuelve progresivamente más corto. Con el desarrollo de fisiología de Eisenmenger e igualación de la presión aórtica y pulmonar, el soplo puede desaparecer completamente, y los hallazgos clínicos están dominados por hipertensión pulmonar.

En pacientes ancianos, la radiografía de tórax muestra calcificación en la localización del DAP. Característicamente, la aorta ascendente y la arteria pulmonar están dilatadas, y las cámaras del lado izquierdo están agrandadas. La ecocardiografía puede no visualizar directamente el DAP, pero puede identificarlo con precisión por una señal Doppler que habitualmente alcanza la longitud del soplo. El cateterismo cardíaco para evaluar la resistencia vascular pulmonar está comúnmente indicado antes del cierre.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El ibuprofeno puede acelerar el cierre de un DAP en lactantes prematuros, aunque tal vez no reduzca la necesidad de un abordaje intervencionista para eliminar el cortocircuito.[A6] Después de la ligadura de un DAP en lactantes o en la infancia temprana, la función cardíaca comúnmente es normal, y no se requiere seguimiento especial. Si la presión de la arteria pulmonar y la resistencia vascular pulmonar están sustancialmente elevadas, la evaluación preoperatoria debería valorar el grado de reversibilidad. Con síndrome de Eisenmenger, el cierre está contraindicado. El cierre de un DAP, ya sea de manera percutánea o quirúrgica, está indicado en presencia de dilatación de las cavidades izquierdas o si ha ocurrido endocarditis previa. Las tasas de mortalidad operatoria reportadas varían desde menos del 1 hasta el 8%, dependiendo de la presencia de calcificación y el grado de hipertensión pulmonar. La oclusión transcatéter o con *coil* es un procedimiento aceptado en adultos. Las tasas de cortocircuito residual varían del 0,5 al 8%, dependiendo del dispositivo utilizado.

FÍSTULAS ARTERIOVENOSAS PULMONARES

Las fístulas arteriovenosas pulmonares pueden tener lugar como trastornos congénitos aislados o como parte de una telangiectasia hemorrágica hereditaria generalizada (síndrome de Osler-Weber-Rendu; cap. 159). Estas fístulas ocurren típicamente en los lóbulos inferiores o el lóbulo medio derecho y pueden ser pequeñas o grandes, únicas o múltiples. El flujo arterial habitualmente viene de una rama dilatada y tortuosa de la arteria pulmonar.

El hallazgo más común es la opacidad anormal en una radiografía de tórax en un paciente con parches bucales rubí o en un adulto saludable con cianosis leve. El cortocircuito entre la sangre arterial pulmonar desoxigenada y la sangre venosa pulmonar oxigenada da lugar a un cortocircuito derecha-izquierda fisiológico. El grado de cortocircuito es típicamente pequeño y no lo suficientemente significativo para provocar una dilatación de la aurícula y el ventrículo izquierdo. La insuficiencia cardíaca es inusual. Puede presentar hemoptisis si una fístula se rompe hacia

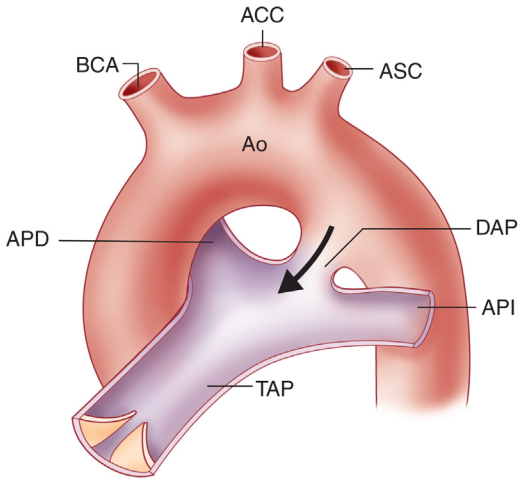

E-FIGURA 55-2. Anatomía de un ductus arterioso persistente. Obsérvense las relaciones de la posición del conducto, la arteria subclavia izquierda y la bifurcación de la arteria pulmonar. ACC, arteria carótida común; Ao, aorta; APD, arteria pulmonar derecha; API, arteria pulmonar izquierda; ASC, arteria subclavia; BCA, braquiocefálico; DAP, ductus arterioso persistente; TAP, tronco de arteria pulmonar. (Tomado de Perloff JK, ed. *Clinical Recognition of Congenital Heart Disease.* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994:510.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

un bronquio. En pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria, pueden aparecer angiomas en los labios y en la boca, así como en el tracto gastrointestinal y en las superficies pleurales, hepática y vaginal. La epistaxis es la más común, pero los accidentes cerebrovasculares también pueden ocurrir. Los pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria pueden tener síntomas que se asemejan a los de un accidente isquémico transitorio incluso en ausencia de cortocircuito derecha-izquierda. En el examen físico, pueden ser notables, o apenas detectables, cianosis y acropaquia. La auscultación puede revelar soplos sistólicos no cardíacos suaves o continuos en la pared torácica adyacente a la fístula. El soplo aumenta típicamente con la inspiración. El ECG habitualmente es normal. La radiografía de tórax muestra una o más densidades, típicamente en los lóbulos inferiores o en el lóbulo medio derecho. Un ecocardiograma puede confirmar la presencia de la fístula al mostrar opacificación precoz de la aurícula izquierda en ausencia de cualquier otra comunicación intracardíaca cuando se inyecta solución salina en una vena periférica. La ausencia de cortocircuito hemodinámicamente significativo puede confirmarse documentando el tamaño normal de las cámaras cardíacas.

Si la hipoxemia es progresiva o si se documenta que una complicación neurológica ha ocurrido debido a embolia paradójica, debe considerarse el cierre de la fístula.[10] Las opciones incluyen técnicas percutáneas por catéter (p. ej., embolización) si la fístula es pequeña y accesible o una resección pulmonar en cuña o lobulectomía si la fístula es grande. Las fístulas múltiples o recurrentes constituyen un desafío terapéutico mayor.

LESIONES OBSTRUCTIVAS AISLADAS DEL TRACTO DE SALIDA VENTRICULAR DERECHO E IZQUIERDO

Las complicaciones de las lesiones obstructivas del tracto de salida se relacionan con los efectos secundarios de la exposición a sobrecarga de presión en la cámara proximal a la obstrucción. La incapacidad de incrementar el flujo sanguíneo sistémico o pulmonar frente a una obstrucción fija puede causar intolerancia al ejercicio, perfusión miocárdica inadecuada, arritmias ventriculares y muerte súbita.

OBSTRUCCIÓN DEL TRACTO DE SALIDA VENTRICULAR DERECHO

La obstrucción del tracto de salida ventricular derecho puede ocurrir a nivel de la válvula pulmonar (v. más adelante), por encima del tronco de la arteria pulmonar o sus ramas, o por debajo del ventrículo derecho en sí mismo. La estenosis supravalvular y la de la rama de la arteria pulmonar son complicaciones importantes y comunes en pacientes con tetralogía de Fallot (v. más adelante). La estenosis pulmonar supravalvular residual en ocasiones se aprecia posterior a constricción *(banding)* paliativa de la arteria pulmonar para disminuir el flujo sanguíneo pulmonar en pacientes con grandes cortocircuitos izquierda-derecha. La estenosis congénita de la rama de la arteria pulmonar puede ocurrir de manera aislada o junto con estenosis valvular pulmonar, lesiones de tipo cortocircuito o distintos síndromes.

ESTENOSIS VALVULAR PULMONAR

La estenosis valvular pulmonar congénita aislada (cap. 60) es una lesión común debido a una válvula bicúspide en el 20% de los casos, una válvula displásica causada por cambios mixomatosos y engrosamiento grave en el 10% de los casos y una válvula trivalva anormal en la mayoría del resto de los casos. La fusión de las valvas provoca grados variables de engrosamiento y calcificación en pacientes ancianos.

DIAGNÓSTICO

Un paciente con estenosis pulmonar moderada o incluso grave puede estar asintomático. Con la estenosis grave, la intolerancia al ejercicio puede asociarse a presíncope y arritmias ventriculares. La insuficiencia cardíaca derecha progresiva es la causa más común de muerte. En el examen físico de los pacientes con estenosis pulmonar significativa, la presión venosa yugular tiene una onda *a* dominante, que refleja un ventrículo derecho no distensible. La palpación revela un frémito paraesternal sostenido de hipertrofia ventricular derecha. Un clic sistólico eyectivo espiratorio es característico si las valvas aún están móviles. En la estenosis moderada o grave, un soplo sistólico de grado 3 o más intenso puede auscultarse y palparse en el segundo espacio intercostal izquierdo. La duración del soplo se incrementa a medida que llega a su pico progresivamente más tarde en sístole con un grado creciente de obstrucción. En caso de ocurrir insuficiencia cardíaca derecha, se desarrolla insuficiencia tricuspídea y congestión venosa sistémica. El ECG puede mostrar desviación del eje a la derecha y ondas P auriculares derechas altas y picudas en derivación II. Con estenosis superiores a leves, la onda R excede la onda S en la derivación V_1. En la radiografía de tórax, el tronco de la arteria pulmonar puede estar dilatado incluso si la estenosis es leve. Característicamente, la arteria pulmonar izquierda está más dilatada que la derecha, debido a la dirección hacia la izquierda del *jet* de alta velocidad. Un grado variable de hipertrofia ventricular izquierda se manifiesta como dilatación de cavidades derechas. La ecocardiografía puede establecer el diagnóstico y determinar la gravedad por medio del examen con ultrasonido Doppler, por lo que no sería necesario un cateterismo cardíaco.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La supervivencia a 25 años de pacientes con estenosis valvular pulmonar es superior al 95%. Para pacientes con estenosis pulmonar leve (gradientes < 50 mmHg) y moderada (gradiente de 50-80 mmHg), la endocarditis bacteriana, las arritmias ventriculares complejas y la progresión de la estenosis no son comunes.

Dependiendo de los síntomas, la valvulotomía percutánea con balón debería considerarse para los pacientes con estenosis valvular pulmonar aislada y gradiente medio por Doppler de 30 mmHg o más a menos que coexista con insuficiencia pulmonar moderada o grave. En presencia de una válvula con apertura «en cúpula», la valvuloplastia pulmonar es el procedimiento de elección en adultos,[11] que alcanza buenos resultados persistentemente en el seguimiento a 10 años. Cuando la valvuloplastia no puede realizarse o no fue exitosa, el reemplazo valvular pulmonar transcatéter aporta buenos resultados hemodinámicos y clínicos durante al menos 7 años tras el implante. Para pacientes con arterias pulmonares hipoplásicas o estenosis subvalvular (ventrículo derecho con doble cámara), puede realizarse una resección quirúrgica de las bandas musculares del ventrículo derecho.

OBSTRUCCIÓN DEL TRACTO DE SALIDA VENTRICULAR IZQUIERDO

La estenosis del tracto de salida ventricular izquierdo puede ocurrir a nivel de la válvula aórtica, por debajo o por encima de esta. La estenosis subaórtica discreta, más comúnmente causada por un anillo fibromuscular justo por debajo de la válvula, da cuenta del 15-20% de todos los casos de obstrucción congénita del tracto de salida ventricular izquierdo. La insuficiencia aórtica concomitante tiene lugar en el 50% de los casos. La estenosis aórtica supravalvular es producto del engrosamiento de la media y la íntima por encima de los senos aórticos; pueden ocurrir ateroesclerosis coronaria precoz o incluso obstrucción coronaria.

ESTENOSIS VALVULAR AÓRTICA CONGÉNITA

La válvula aórtica normal tiene tres valvas y comisuras. Una válvula aórtica unicúspide supone la mayoría de los casos de estenosis aórtica en lactantes (cap. 60). Una válvula aórtica bicúspide, la cual tiene lugar aproximadamente en el 0,8% de los lactantes[12] y es la malformación cardíaca congénita más común, funciona normalmente en el nacimiento, pero habitualmente se obstruye gradualmente debido a cambios de calcificación y fibrosis.

DIAGNÓSTICO

Los síntomas incluyen angina, disnea de esfuerzo, presíncope y síncope, y pueden progresar a insuficiencia cardíaca. El dato auscultatorio de una válvula aórtica bicúspide en un adolescente o adulto joven es un clic sistólico eyectivo, que es típicamente de un tono más alto que el primer ruido cardíaco y se escucha mejor no en la base del corazón, sino en el ápex. El sonido lo causa el movimiento súbito de la válvula estenótica a medida que se mueve en sentido superior en sístole y lo sigue el típico soplo de estenosis aórtica (cap. 60). Cuando la calcificación significativa de la válvula causa motilidad reducida, el sonido de eyección ya no se escucha. El diagnóstico se confirma fácilmente por ecocardiografía bidimensional, con la cual el número y la orientación de las valvas aórticas pueden identificarse fácilmente.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El abordaje conservador está generalmente indicado para estenosis leve con un gradiente pico menor de 25 mmHg, pero se requiere una estrecha supervisión debido a que el 20% de estos pacientes precisan una intervención durante el seguimiento a largo plazo. La participación atlética sin restricciones solo está permitida en los pacientes asintomáticos con gradientes pico menores de 20-25 mmHg, ECG normal y prueba de esfuerzo normal. Una valvuloplastia aórtica puede considerarse en adultos jóvenes, pero la calcificación limita su éxito y habitualmente se requiere el reemplazo valvular (cap. 60). Para adultos, las decisiones terapéuticas son similares a aquellas para estenosis aórtica por otras causas. Para pacientes con estenosis aórtica subvalvular, la intervención quirúrgica está indicada en presencia de gradientes pico por encima de 50 mmHg, síntomas o insuficiencia aórtica progresiva significativa.

La tasa estimada de supervivencia global a 25 años para pacientes con estenosis valvular aórtica congénita en la infancia es del 85%. Niños con gradientes pico iniciales en el cateterismo cardíaco menores de 50 mmHg tienen tasas de supervivencia a largo plazo superiores al 90%, en contraste con las tasas de supervivencia del 80% en quienes tienen gradientes de 50 mmHg o superiores.

COARTACIÓN DE LA AORTA

La coartación de la aorta ocurre típicamente justo distalmente a la arteria subclavia izquierda en el sitio de la inserción ductal aórtica o su ligamento arterioso residual. Menos comúnmente, el estrechamiento de la coartación se localiza proximal a la arteria subclavia izquierda. Una válvula aórtica bicúspide es la anomalía coexistente más común, pero también se ven CIV y DAP.

Las complicaciones más comunes de la coartación de la aorta son hipertensión sistémica (cap. 64) e hipertrofia ventricular izquierda secundaria con insuficiencia cardíaca.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La insuficiencia cardíaca ocurre más comúnmente en lactantes y después de los 40 años de edad. La presión elevada proximal a la obstrucción estimula el crecimiento de vasos colaterales de las arterias mamaria interna, escapular e intercostal superior a las intercostales de la aorta descendente. La circulación colateral se incrementa con la edad y contribuye a la perfusión de las extremidades inferiores y la médula espinal. Los aneurismas ocurren más notablemente en la aorta ascendente y en el polígono de Willis. Se cree que la enfermedad coronaria prematura se relaciona con la hipertensión resultante. Diversas complicaciones, incluida la endoarteritis bacteriana en el sito de la coartación o, más comúnmente, una endocarditis en el sitio de la válvula aórtica bicúspide, complicaciones cerebrovasculares, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y disección aórtica, ocurren en el 2-6% de los pacientes, más frecuentemente en los de edad avanzada que no han sido sometidos a cirugía.

DIAGNÓSTICO

Los adultos jóvenes pueden estar asintomáticos con hipertensión sistémica no esencial y pulsos disminuidos en los miembros inferiores. La coartación siempre debe considerarse en adolescentes y adultos jóvenes de sexo masculino con hipertensión de los miembros superiores inexplicada. La presión diferencial puede causar epistaxis, cefaleas, fatiga de piernas o claudicación. Pacientes más ancianos presentan angina, síntomas de insuficiencia cardíaca y complicaciones vasculares.

En el examen físico, la mitad inferior del cuerpo está típicamente ligeramente menos desarrollada que la mitad superior. Las mediciones de presión arterial deben obtenerse en cada brazo y en una pierna; una medición anormal es un incremento de menos de 10 mmHg en la presión arterial sistólica poplítea comparada con la presión arterial sistólica del brazo. La presión diastólica debería ser la misma en las extremidades superiores e inferiores. Una presión diferencial de más de 30 mmHg entre el brazo derecho y el izquierdo es consistente con afectación del flujo en la arteria subclavia izquierda. La palpación braquial derecha revela característicamente un pulso fuerte o incluso saltón comparado con un pulso femoral, poplíteo o pedio de ascenso lento o incluso ausente. El examen con un fondo de ojos puede revelar arterias retinianas tortuosas o en sacacorchos. La palpación precordial es consistente con sobrecarga de la presión ventricular izquierda. En la auscultación, debe buscarse un sonido sistólico eyectivo que refleja la presencia de una válvula aórtica bicúspide. La coartación por sí misma genera un soplo sistólico que se ausculta en la parte posterior del tórax, en la región mediotorácica, la duración del cual se correlaciona con la gravedad de la coartación. Sobre la parte anterior del tórax, pueden escucharse soplos sistólicos que reflejan el flujo colateral incrementado en las áreas infraclaviculares y el borde esternal o en la axila.

En la coartación adulta, el hallazgo más común en el ECG es la hipertrofia ventricular izquierda. En la radiografía de tórax, la localización del segmento de coartación entre la arteria subclavia izquierda por encima y la convexidad hacia la izquierda de la aorta descendente por debajo resulta en el «signo en 3» (fig. 55-3). Pueden verse muescas costales posteriores bilaterales como resultado de la dilatación de las arterias intercostales posteriores de las terceras a las octavas costillas cuando la coartación es por debajo de la arteria subclavia izquierda. Pueden observarse muescas costales unilaterales sin afección de las izquierdas cuando la coartación ocurre proximal a la arteria subclavia izquierda. La ecocardiografía transtorácica documenta el gradiente en la aorta descendente y determina la presencia de hipertrofia ventricular izquierda. La resonancia magnética (cap. 44) es la mejor modalidad para visualizar la anatomía de la aorta descendente. El cateterismo cardíaco debería medir presiones y valorar colaterales cuando se contempla cirugía.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La intervención, típicamente basada en el catéter en adultos,[13] está recomendada en pacientes con hipertensión sistémica con un gradiente pico de 20 mmHg o más en el cateterismo cardíaco o que tienen evidencia de flujo colateral significativo en las pruebas de imágenes. El 50% de los pacientes reparados cuando son mayores de 40 años presentan hipertensión residual, mientras que los que han sido sometidos a cirugía entre las edades de 1 y 5 años tienen menos del 10% de prevalencia de hipertensión en el seguimiento a largo plazo.

ANOMALÍAS DE LOS SENOS DE VALSALVA Y LAS ARTERIAS CORONARIAS

ANEURISMAS DEL SENO DE VALSALVA

En la base de la raíz aórtica, las valvas de la válvula aórtica están adheridas a la pared aórtica, por encima de la cual se asientan tres pequeñas dilataciones o senos. La arteria coronaria derecha se origina de un seno y el tronco de la arteria coronaria izquierda de un segundo; el tercero se llama el *seno no coronario.* Una debilidad en la pared del seno puede dar lugar a la formación de un aneurisma con o sin rotura. En más del 90% de los casos, el aneurisma involucra al seno coronario derecho o el no coronario. La rotura típicamente ocurre hacia el lado derecho del corazón en la aurícula derecha o a nivel ventricular con un gran cortocircuito izquierda-derecha producto de la elevada presión aórtica.

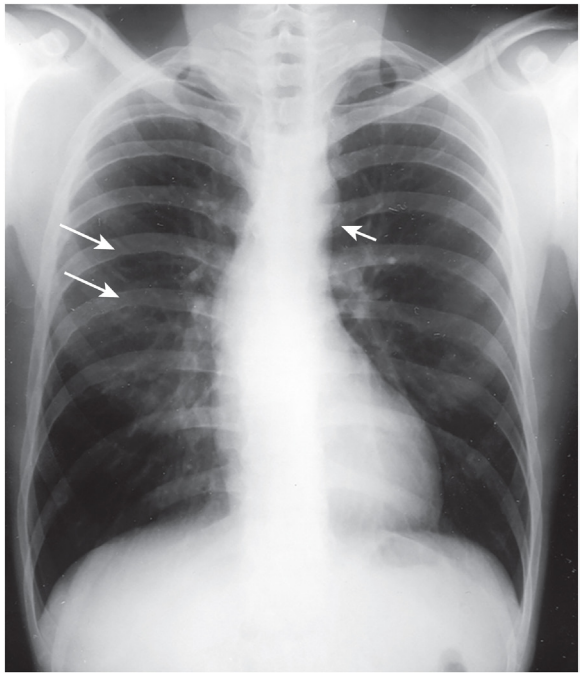

FIGURA 55-3. Radiografía de tórax de un paciente con coartación de la aorta. Se muestra el «signo en 3» radiográfico formado por la arteria subclavia dilatada por encima y la aorta dilatada por debajo *(flecha corta).* Obsérvese la muesca, se aprecia mejor a nivel de la séptima y la octava costillas *(flechas largas).* También puede verse el segmento de aorta ascendente dilatado.

Un joven previamente asintomático típicamente presenta dolor torácico y falta de aire rápidamente progresiva después del esfuerzo físico. El examen físico es consistente con insuficiencia cardíaca significativa. Incluso si la comunicación es entre la aorta y el lado derecho del corazón, el fracaso biventricular no es inusual. El soplo clásico es intenso y continuo, habitualmente con un frémito. Puede superponerse un soplo de insuficiencia aórtica secundario a daño de la válvula aórtica adyacente. La radiografía de tórax muestra sobrecarga de volumen en ambos ventrículos con evidencia de vascularización por cortocircuito y congestión venosa pulmonar. El ecocardiograma es diagnóstico. El cateterismo cardíaco puede verificar la integridad de la arteria coronaria adyacente al aneurisma roto.

Aunque los síntomas pueden disminuir a medida que el corazón se dilata, la descompensación cardíaca progresiva típicamente provoca la muerte dentro del año de la rotura. Un aneurisma del seno de Valsalva roto, por tanto, requiere reparación quirúrgica urgente.

FÍSTULAS DE LA ARTERIA CORONARIA

Las fístulas surgen de las arterias coronarias derecha o izquierda y en el 90% de los casos drenan al ventrículo derecho, la aurícula derecha o la arteria pulmonar en orden decreciente de frecuencia. Típicamente, los pacientes jóvenes están asintomáticos, pero pueden aparecer arritmias supraventriculares con la dilatación progresiva de las cámaras intracardíacas. Puede aparecer angina a medida que la fístula crea un robo coronario al desviar la sangre lejos del miocardio. Puede verse insuficiencia cardíaca con fístulas grandes. Un soplo continuo auscultado en pacientes jóvenes, acianótico, asintomático, por lo demás normal, debería sugerir el diagnóstico. La mayoría de las fístulas se asocian con un pequeño cortocircuito y, por lo tanto, el soplo es habitualmente inferior a grado 3 y se ausculta en el área precordial. A menos que el cortocircuito sea amplio, el ECG es normal, como lo es la radiografía de tórax. El ecocardiograma, especialmente el ecocardiograma transesofágico, es diagnóstico. Se prefiere el cierre percutáneo transcatéter con embolización con *coil,* pero la ligadura quirúrgica es también una alternativa.

ORIGEN ANÓMALO DE LAS ARTERIAS CORONARIAS

El tronco coronario izquierdo normalmente surge del seno de Valsalva izquierdo y discurre hacia la izquierda, posterior al tracto de salida ventricular izquierdo. La arteria coronaria derecha surge del seno de Valsalva derecho y discurre por la derecha hacia el ventrículo derecho. Orígenes ectópicos aislados o anómalos de las arterias coronarias (fig. 55-4) se ven en el 0,6-1,5% de los pacientes sometidos a angiografía coronaria.[14]

La anomalía más común es el origen ectópico de la arteria circunfleja izquierda desde el seno derecho de Valsalva, seguida por el origen anómalo de la arteria coronaria derecha desde el seno izquierdo y el origen anómalo del tronco izquierdo desde el seno derecho. Si la arteria coronaria anómala no discurre entre la arteria pulmonar y la aorta, el pronóstico es favorable. El riesgo de isquemia, infarto de

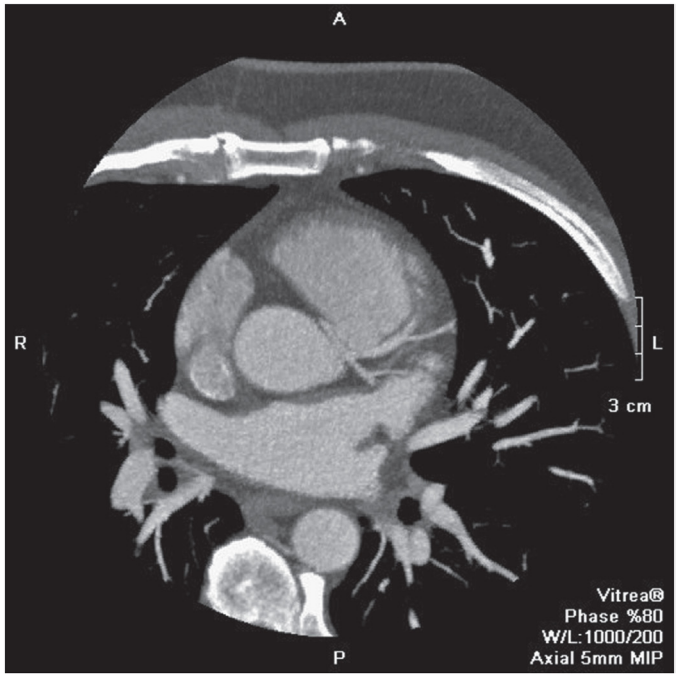

FIGURA 55-4. **Imagen de un estudio angiográfico por tomografía computarizada que muestra el origen de la arteria coronaria principal izquierda procedente del seno derecho de Valsalva y que cursa en sentido anterior entre la aorta y la arteria pulmonar.** (Tomado de Kern MJ, Kirtane AJ. Catheterization and angiography. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine.* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.)

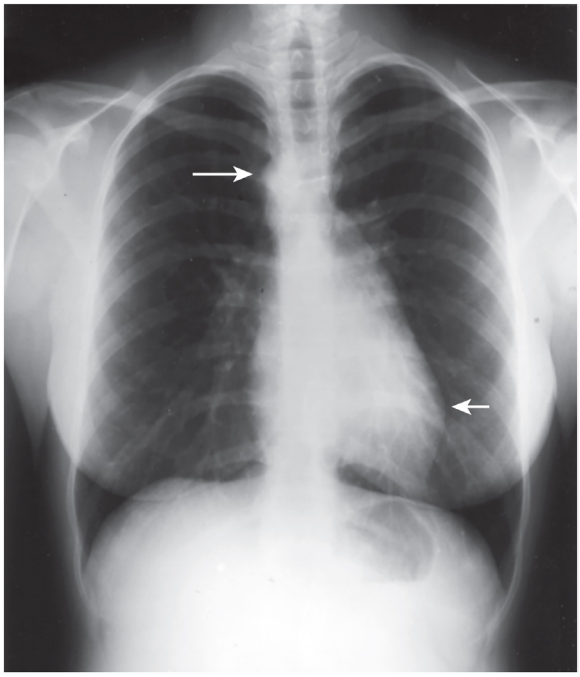

FIGURA 55-5. **Radiografía de tórax de una persona adulta después de una reparación de tetralogía de Fallot.** Puede verse un arco aórtico derecho con escotadura hacia la derecha de la tráquea *(flecha larga)*. El ápex ventricular derecho permanece hacia arriba *(flecha corta)*. Obsérvense los alambres esternales consistentes con reparación intracardíaca, clarificando la totalidad del segmento de arteria pulmonar visto después de una dilatación extensa del tracto de salida ventricular derecho.

miocardio y muerte son mayores cuando el tronco coronario izquierdo discurre entre estos grandes vasos.

Las arterias coronarias también pueden originarse del tronco de la arteria pulmonar. Si ambas arterias coronarias, derecha e izquierda, se originan del tronco de la arteria pulmonar, la muerte ocurre habitualmente en el período neonatal. Si solo la arteria coronaria descendente anterior izquierda se origina del tronco de la arteria pulmonar, la tasa de supervivencia hasta la adultez es aproximadamente del 10%, dependiendo del desarrollo de flujo colateral retrógrado de la arteria anómala por una arteria coronaria normal. Este flujo colateral puede causar un soplo continuo a lo largo del borde esternal izquierdo, insuficiencia cardíaca congestiva por el gran cortocircuito y un síndrome de secuestro coronario, ya que la sangre es desviada de la arteria normal.

Un *ostium* coronario único puede proveer una sola arteria coronaria que se ramifique en arterias coronarias derecha e izquierda, dando la izquierda las arterias circunfleja y descendente anterior. El *ostium* puede originarse del seno aórtico derecho o izquierdo. La circulación coronaria es funcionalmente normal a menos que una de las ramas pase entre la aorta y la arteria pulmonar.

Los procedimientos diagnósticos incluyen angiografía, resonancia magnética y ecocardiografía transesofágica. Para una arteria coronaria anómala que se origina de la arteria pulmonar, se prefiere la reimplantación quirúrgica a la aorta. Para una arteria coronaria que cursa entre la arteria pulmonar y la aorta, se prefiere un injerto de *bypass* al vaso distal.

LESIONES COMPLEJAS ESPECÍFICAS

TETRALOGÍA DE FALLOT

La tetralogía de Fallot, la malformación cianótica más común, está caracterizada por desplazamiento superior y anterior del *septum* infundibular subpulmonar, que causa la tétrada de estenosis pulmonar, CIV, encabalgamiento de la aorta e hipertrofia ventricular derecha. La CIV es perimembranosa en el 80% de los casos. Anomalías cardíacas adicionales incluyen un arco aórtico derecho hasta en el 25% de los pacientes. Una arteria descendiente anterior izquierda anómala que se origina del seno coronario derecho y atraviesa sobre el tracto de salida ventricular derecho puede verse en el 10% de los casos. Otras anomalías asociadas incluyen CIA, vena cava superior izquierda, defectos del canal auriculoventricular e insuficiencia aórtica. Con atresia pulmonar, el flujo sanguíneo pulmonar es a través de colaterales de aorta a pulmonar.

La reparación quirúrgica completa en la niñez consiste en el cierre con parche de la CIV y el alivio de la obstrucción al tracto de salida ventricular derecho. El adecuado flujo sanguíneo pulmonar se asegura con la reconstrucción del lecho arterial pulmonar distal. Los cortocircuitos paliativos previos habitualmente se retiran. La reparación completa en la niñez alcanza el 90-95% de tasa de supervivencia a 10 años con buenos resultados funcionales, y tasas de supervivencia a 30 años hasta del 85%.

Después de la reparación, puede verse estenosis pulmonar residual, proximal o distal. Cierto grado de insuficiencia pulmonar es común, particularmente si se ha insertado un parche a nivel de la válvula pulmonar o si se ha realizado una valvulotomía pulmonar. Pueden hallarse CIV residuales hasta en el 20% de los pacientes. Los pacientes pueden estar asintomáticos o incluso tener síntomas relacionados con complicaciones a largo plazo después de la reparación quirúrgica. Los síntomas pueden reflejar sobrecarga de presión o volumen ventricular derecho residual, o arritmias en reposo o con el esfuerzo. La angina puede tener lugar en un paciente joven si la reparación quirúrgica ha dañado una arteria descendente anterior izquierda anómala durante su curso a través del tracto de salida ventricular derecho. En adultos acianóticos, la acropaquia normalmente regresa.

En el examen físico, se siente habitualmente un impulso ventricular derecho como resultado de insuficiencia o estenosis pulmonar residual. Un soplo sistólico puede representar estenosis pulmonar residual, CIV residual o insuficiencia tricuspídea. Un soplo diastólico puede reflejar insuficiencia aórtica o pulmonar. Las arritmias ventriculares son comunes después de la reparación, con una incidencia de muerte súbita hasta del 5%.

El ECG en la tetralogía de Fallot no corregida muestra desviación del eje hacia la derecha, dilatación auricular derecha y dominancia de fuerzas ventriculares derechas en derivaciones precordiales. El hallazgo más común después de la reparación es bloqueo completo de la rama derecha, el cual se ve en el 80-90% de los pacientes. La radiografía de tórax muestra típicamente un ápex hacia arriba con un segmento de arteria pulmonar cóncavo que da la clásica apariencia de corazón en forma de zueco. La figura 55-5 demuestra los hallazgos en un adulto después de la reparación. El ápex está persistentemente hacia arriba, aunque el segmento de arteria pulmonar ya no es cóncavo. La ecocardiografía puede confirmar el diagnóstico y documentar complicaciones intracardíacas en pacientes corregidos y no corregidos. La permeabilidad del cortocircuito puede determinarse por evaluación con Doppler. La resonancia magnética puede documentar con precisión estenosis en el lecho arterial pulmonar distal. Los cateterismos cardíacos se reservan para pacientes en los cuales se contempla tratamiento operatorio o reoperatorio, o en quienes la integridad de la circulación coronaria necesita verificarse.

Los pacientes con un cambio en la tolerancia al ejercicio, angina o evidencia de insuficiencia cardíaca derecha y los que tienen arritmias o síncope sintomático deberían ser derivados para una evaluación completa. La reintervención quirúrgica está generalmente considerada cuando la presión ventricular derecha es más de dos tercios de la presión sistémica debido a obstrucción del tracto de salida ventricular derecho residual, insuficiencia pulmonar libre con disfunción ventricular derecha, arritmias sostenidas o una CIV residual que provoca un cortocircuito significativo.

Los pacientes deben ser controlados anualmente por un especialista en cardiopatías congénitas en el adulto para evaluar la función ventricular derecha, disfunción de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

válvula pulmonar y arritmia. El seguimiento debe incluir antecedentes, examen físico y un ECG de 12 derivaciones. La muerte súbita cardíaca puede ocurrir en el 3-6% de los pacientes observados entre 20 y 30 años, en ocasiones a pesar de parámetros hemodinámicos favorables.[15]

TRANSPOSICIÓN COMPLETA DE LOS GRANDES VASOS

La transposición completa de los grandes vasos es la segunda lesión cianótica más común, y los adultos corregidos quirúrgicamente son cada vez más comunes. En la transposición simple de los grandes vasos, las aurículas y los ventrículos se encuentran en sus posiciones normales, pero la aorta nace del ventrículo derecho, y la arteria pulmonar, del ventrículo izquierdo. Cuando la aorta es anterior y está a la derecha respecto de la arteria pulmonar, como es más habitual, estamos en presencia de D-transposición. La anatomía nativa tiene las circulaciones pulmonar y sistémica en paralelo, con la sangre desoxigenada recirculando entre el lado derecho del corazón y la circulación sistémica, mientras que la sangre oxigenada recircula del lado izquierdo del corazón a los pulmones. Esta condición es incompatible con la vida a menos que exista una CIV, un DAP o una CIA, o se cree una CIA; una CIV hemodinámicamente significativa está presente en el 15% de los casos. La obstrucción subpulmonar del tracto de salida ventricular izquierdo ocurre en el 10-25% de los casos.

La operación de *switch* arterial reseca la aorta y la arteria pulmonar por encima de sus respectivas válvulas y las cambia para que estén realineadas con sus tractos de salida fisiológicos y ventrículos apropiados. Las arterias coronarias proximales son trasladadas desde los senos de la aorta nativa a la neoaorta (arteria pulmonar nativa). La tasa de supervivencia a 22 años en pacientes con transposición de los grandes vasos sometidos a cirugía entre 1990 y 2009 es del 93%. Complicaciones a largo plazo incluyen insuficiencia neoaórtica, estenosis supravalvular y complicaciones de las arterias coronarias.

TRANSPOSICIÓN DE LOS GRANDES VASOS CONGÉNITAMENTE CORREGIDA

En la transposición de los grandes vasos congénitamente corregida, los grandes vasos están transpuestos, los ventrículos invertidos, pero las aurículas permanecen en su posición normal. La circulación sistémica (aurícula izquierda, ventrículo derecho morfológico y aorta) y la circulación pulmonar (aurícula derecha, ventrículo izquierdo morfológico y arteria pulmonar) están en serie. El paciente, por lo tanto, está acianótico a menos que también haya un cortocircuito intracardíaco. El ventrículo derecho está alineado con la aorta y realiza el trabajo sistémico para toda la vida, lo que explica en parte su eventual fracaso. Pacientes con transposición de los grandes vasos congénitamente corregida sin otros defectos asociados pueden permanecer libres de síntomas hasta la sexta década, en cuyo momento ocurren insuficiencia significativa de las válvulas auriculoventriculares, insuficiencia del ventrículo derecho (sistémico), arritmias supraventriculares y bloqueo cardíaco.

ANOMALÍA DE EBSTEIN

En la anomalía de Ebstein de la válvula tricúspide, el lado derecho del corazón consta de tres componentes anatómicos: la aurícula derecha propiamente dicha, el verdadero ventrículo derecho y la porción atrializada del ventrículo derecho entre los dos. Las valvas tricuspídeas septal y posterior desplazadas yacen entre el ventrículo derecho atrializado y el verdadero ventrículo derecho. Funcionalmente, la válvula es insuficiente debido a que es incapaz de aposicionar sus tres valvas durante la contracción ventricular. La insuficiencia valvular y la función ventricular derecha asíncrona y anormal causan dilatación e insuficiencia cardíaca derecha observada en las formas más graves de la lesión. El amplio espectro de gravedad de la anomalía se basa en el grado de tracción de la valva tricuspídea y la proporción relativa de ventrículo derecho atrializado y verdadero. Los defectos cardíacos asociados más comunes, una CIA tipo *ostium secundum* o un foramen oval permeable, se reportan en más del 50% de los pacientes. En el examen físico, un clic tipo «sonido de vela de barco» se oye como segundo componente del R_1 cuando el cierre de la válvula tricúspide se vuelve muy intenso y retrasado.

El ECG de 12 derivaciones típicamente exhibe ondas P altas y picudas con un complejo QRS ancho y a menudo de aspecto extraño. La preexcitación (cap. 52) tiene lugar en el 20% de los pacientes, mientras que ocurren taquiarritmias supraventriculares, fibrilación auricular y flúter auricular en el 30-40% de los pacientes.

Cuando se reúne a pacientes de todas las edades, la mortalidad predicha es aproximadamente del 50% en la cuarta o quinta décadas. Las complicaciones incluyen arritmias auriculares, cianosis y, si hay comunicación intraauricular, ictus.

Se considera una intervención cuando el estado funcional o la cianosis empeoran, se documentan arritmias significativas u ocurre un accidente cerebrovascular. Las opciones quirúrgicas incluyen reemplazo o reparación de la válvula tricúspide y cierre de la CIA.

CANAL AURICULOVENTRICULAR

Un canal auriculoventricular parcial hace referencia a una CIA de tipo *ostium primum* con una válvula mitral hendida. La anomalía se manifiesta como una combinación hemodinámica de una CIA con un grado variable de insuficiencia mitral. El ECG de 12 derivaciones muestra los hallazgos típicos de desviación del eje a la izquierda con una onda Q en derivación I y aVL y un intervalo PR prolongado. El ecocardiograma muestra un defecto en la porción inferior del *septum* interauricular y una válvula mitral hendida.

Un canal auriculoventricular completo es un defecto poco común que consiste en una CIA de tipo *ostium primum,* una CIV del tracto de entrada que habitualmente se extiende al *septum* membranoso interventricular y una válvula auriculoventricular común. Los adultos que no han sido operados presentan habitualmente síndrome de Eisenmenger.

La reparación quirúrgica consiste en cerrar la comunicación interauricular o interventricular con reconstrucción de la válvula auriculoventricular común o cierre de la hendidura en la válvula mitral. Un adulto que ha sido sometido a reparación puede tener insuficiencia residual significativa de la válvula mitral o tricúspide. Incluso después de la cirugía, puede ocurrir obstrucción subaórtica adquirida.

CORAZÓN UNIVENTRICULAR Y ATRESIA TRICUSPÍDEA

Los términos *ventrículo único, ventrículo común* y *corazón univentricular* se han utilizado indistintamente para describir el ventrículo de doble entrada, en el cual una cámara ventricular recibe flujo de ambas válvulas, tricúspide y mitral. En el 75-90% de los casos, el ventrículo único es un ventrículo izquierdo morfológico. La obstrucción de uno de los grandes vasos es común.

En la atresia tricuspídea no se halla orificio entre la aurícula derecha y el ventrículo derecho, y está presente un ventrículo derecho subdesarrollado o hipoplásico. El ventrículo izquierdo morfológico es consistentemente de normal desarrollo y, por lo tanto, se vuelve el único ventrículo funcional. Típicamente, la sangre fluye hacia la aurícula derecha, después, obligadamente a través de una CIA, a la aurícula izquierda, donde después procede hacia el ventrículo izquierdo. Características variables incluyen una CIV, una posición anormal de los grandes vasos y un grado de estenosis pulmonar relativa, todos los cuales se emplean para clasificar la atresia tricuspídea.

Los pacientes adultos raramente no han sido operados. Pueden estar acianóticos después de la operación de Fontan. En el seguimiento a 5 años, el 80% o más de los supervivientes de Fontan se encuentran en clase funcional I o II de la New York Heart Association, con embarazos exitosos reportados en un número pequeño de pacientes. Cuando los pacientes de todas las edades se consideran juntos, las tasas de supervivencia a 10 años varían del 60 al 70%. Las muertes tardías se deben a reoperación, arritmia, fracaso ventricular, enteropatía perdedora de proteínas y disfunción hepática. Se recomienda seguimiento anual con pruebas de imagen especializadas.

Anomalías del retorno venoso pulmonar

En el retorno venoso pulmonar anómalo parcial, una o más de, pero no todas (cuatro), las venas pulmonares no están conectadas a la aurícula izquierda. El patrón más común tiene a las venas pulmonares derechas conectadas a la vena cava superior, habitualmente con una CIA de tipo seno venoso.

En el retorno venoso pulmonar anómalo total, todas las venas pulmonares se conectan de manera anormal, ya sea a la aurícula derecha o a una de las venas sistémicas por encima o por debajo del diafragma. La obstrucción simultánea de las venas pulmonares está presente cuando el drenaje ocurre debajo del diafragma y es variable cuando el drenaje ocurre por encima de este. Una CIA es esencial para mantener la vida. Un tercio de los casos ocurren con malformaciones cardíacas complejas. Está indicado el tratamiento quirúrgico.

En el corazón triauricular, las venas pulmonares drenan en una cámara accesoria que habitualmente está conectada a la aurícula izquierda a través de una apertura de tamaño variable. Las consecuencias hemodinámicas están determinadas por el tamaño de esta apertura y son similares a las de una estenosis mitral.

Dextrocardia y mesocardia

En la dextrocardia, el corazón está en el lado derecho del tórax con o sin *situs inversus.* Cuando el corazón está a la derecha con aurículas invertidas, el estómago está a la derecha y el hígado está a la izquierda, la combinación es dextrocardia con *situs inversus.* El corazón habitualmente funciona de manera normal, y el diagnóstico a menudo es fortuito. Los ruidos cardíacos son más intensos en el lado derecho del tórax y el hígado es palpable a la izquierda. La radiografía de tórax muestra un ápex cardíaco del lado derecho con un hemidiafragma izquierdo más bajo y una burbuja gástrica del lado derecho. El ECG muestra una onda P y T invertida en derivación I con un QRS con deflexión negativa y patrón inverso entre aVR y aVL. Una progresión en imagen de espejo puede verse en derivaciones precordiales desde V_1 a V_6 del lado derecho. Debe realizarse un ecocardiograma para asegurarse de que la anatomía cardíaca es normal.

Cuando ocurre dextrocardia con *situs solitus,* los ventrículos están invertidos, pero no las vísceras y, por tanto, tampoco las aurículas. Son típicas malformaciones cardíacas asociadas. En la mesocardia, el corazón se localiza centralmente en el tórax con anatomía auricular y visceral normal. El ápex es central o desplazado a la derecha en la radiografía de tórax. Típicamente, no hay presentes malformaciones cardíacas asociadas.

PROBLEMAS ESPECIALIZADOS

Hipertensión pulmonar y sus complicaciones

La hipertensión pulmonar (cap. 69) secundaria a enfermedad estructural del corazón o a la circulación puede ocurrir con o sin incremento en la resistencia vascular pulmonar. La enfermedad vascular pulmonar obstructiva ocurre cuando la resistencia vascular pulmonar se eleva y se vuelve fija e irreversible. Una *fisiología de Eisenmenger* designa la respuesta fisiológica de lesiones de cortocircuito en las cuales un cortocircuito derecha-izquierda tiene lugar en respuesta a una elevación de la resistencia vascular pulmonar.

En las anomalías congénitas más comunes, la hipertensión pulmonar es resultado de un flujo sanguíneo pulmonar incrementado debido a un cortocircuito nativo izquierda-derecha. Entre los ejemplos se incluyen CIA, una CIV de gran tamaño, DAP y una variedad de lesiones complejas. La tasa a la cual la hipertensión pulmonar progresa para volverse enfermedad vascular pulmonar obstructiva varía de una lesión a otra y depende al menos en parte de la fuente de flujo sanguíneo pulmonar. La hipertensión pulmonar se desarrolla típicamente en pacientes con una CIA después de la cuarta década; el síndrome de Eisenmenger es una complicación tardía vista solo en el 5-10% de los casos. En contraste, en pacientes con una CIV grande o DAP, la elevación progresiva de la resistencia vascular pulmonar ocurre rápidamente debido a que el lecho vascular pulmonar está expuesto no solo al exceso de volumen del cortocircuito izquierda-derecha, sino también a presiones arteriales sistémicas. Como resultado, se desarrolla complejo de Eisenmenger aproximadamente en el 10% de los pacientes con una CIV grande durante la primera década.

El término *síndrome de Eisenmenger*[16] debería reservarse para pacientes en quienes la enfermedad vascular pulmonar obstructiva está presente y la resistencia vascular pulmonar es fija e irreversible. Estos hallazgos, en combinación con la ausencia de cortocircuito izquierda-derecha, hacen al paciente inoperable.

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Eisenmenger incluyen disnea de esfuerzo, síncope, dolor torácico, insuficiencia cardíaca congestiva y síntomas relacionados con eritrocitosis e hiperviscosidad. En el examen físico, la cianosis central y la acropaquia son hallazgos característicos. Las saturaciones de oxígeno sistémicas típicamente varían entre el 75 y el 85%. La presión de pulso se estrecha a medida que el gasto cardíaco cae. El examen de la presión venosa yugular puede revelar una onda *a* dominante que refleja un ventrículo derecho no distensible hasta que la insuficiencia tricuspídea es lo suficientemente grave como para generar una onda *v* amplia. Un impulso ventricular derecho prominente se palpa en el borde paraesternal izquierdo al final de la espiración o en el área subcostal al final de la inspiración. Es común notar una arteria pulmonar palpable. El componente pulmonar del segundo ruido cardíaco está incrementado y puede palparse en la mayoría de los casos. Son comunes sonidos de eyección pulmonar cuando la arteria pulmonar está dilatada con una válvula estructuralmente normal. El galope auricular derecho es audible más frecuentemente cuando la onda *a* es dominante. Un soplo de insuficiencia tricuspídea es habitual, pero el incremento inspiratorio del soplo (signo de Carvallo) desaparece en presencia de insuficiencia ventricular derecha. En diástole, es común que se escuche un soplo de insuficiencia pulmonar. El ECG de 12 derivaciones muestra evidencia de dilatación auricular derecha, hipertrofia ventricular derecha y desviación del eje a la derecha. Los hallazgos en la radiografía de tórax incluyen un segmento de arteria pulmonar dilatado, dilatación cardíaca y disminución de la trama vascular pulmonar. La ecocardiografía confirma la sobrecarga de presión sobre el lado derecho y la dilatación arterial pulmonar, así como la insuficiencia tricuspídea y pulmonar. El cateterismo cardíaco está indicado si existen dudas respecto a la potencial reversibilidad de la elevada resistencia vascular pulmonar en un paciente que, por el contrario, se beneficiaría de la cirugía.

La cianosis ocurre cuando la mezcla persistente venosa a arterial provoca hipoxemia. Los mecanismos adaptativos para incrementar el aporte de oxígeno incluyen un incremento en el contenido de oxígeno, un desplazamiento hacia la derecha en la curva de disociación de oxihemoglobina, un mayor hematocrito y un incremento en el gasto cardíaco. Cuando la cianosis no se resuelve, la hipoxemia y la eritrocitosis crónicas dan como resultado complicaciones hematológicas, neurológicas, renales y reumáticas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

En pacientes con síndrome de Eisenmenger, el tratamiento con vasodilatadores pulmonares (p. ej., bosentán 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas, después 125 mg dos veces al día) pueden mejorar la hemodinámica y la capacidad de ejercicio después de 4 meses de uso. Es improbable que la oxigenoterapia crónica beneficie la hipoxemia causada por el cortocircuito derecha-izquierda en el contexto de resistencia vascular pulmonar fija. La oxigenoterapia puede considerarse para pacientes cianóticos durante vuelos de larga distancia.

Las indicaciones de flebotomía son hiperviscosidad sintomática en un paciente con sobrecarga de hierro y prevención de sangrado excesivo perioperatorio.

En estados de sobrecarga de hierro, ocurren típicamente síntomas de hiperviscosidad moderada a grave cuando los niveles de hematocrito exceden el 65%. En ausencia de evidencia de deshidratación, la remoción de 500 ml de sangre durante un período de 30-45 min debe seguirse por una reposición cuantitativa de volumen con solución salina o dextrosada (e-fig. 55-3). El procedimiento puede repetirse cada 24 h hasta que haya mejoría sintomática.

El tratamiento del sangrado espontáneo está dictado por su gravedad y los parámetros hemostáticos anormales (e-fig. 55-4). Para sangrados graves, se han utilizado transfusiones de plaquetas, plasma fresco congelado, vitamina K, crioprecipitado y desmopresina. La reducción en la masa eritrocítica también mejora la hemostasia, por lo que pacientes cianóticos sometidos a cirugía deberían realizarse flebotomías profilácticas si el hematocrito es superior al 65%.

La hiperuricemia sintomática y la artritis gotosa (cap. 252) pueden tratarse según necesidad con colchicina, probenecid o alopurinol. Es preferible evitar los antiinflamatorios no esteroideos, dadas las anomalías hemostáticas basales en estos pacientes.

Profilaxis para endocarditis

La supervivencia prolongada de estos pacientes con cardiopatías congénitas complejas ha dado como resultado una población con riesgo incrementado para endocarditis infecciosa (cap. 61), que normalmente afecta a las válvulas cardíacas del lado izquierdo.[17] Los adultos con cardiopatías congénitas deberían ser informados acerca de los riesgos de endocarditis. Cualquier episodio febril inexplicado requiere obtención de hemocultivos previos en el inicio del tratamiento antibiótico. Debe realizarse un minucioso ecocardiograma transtorácico y transesofágico para evaluar la presencia de vegetaciones. Si se sospecha infección del material protésico, debe realizarse una consulta precoz a un especialista con acceso a cirujanos de cardiopatías congénitas debido al potencial rápido deterioro. El riesgo de endocarditis es más alto en pacientes con cardiopatías congénitas cianóticas y material protésico.

La profilaxis antibiótica previa a procedimientos dentales que impliquen manipulación de las encías, regiones periapicales de los dientes o tejido mucoso está indicada en pacientes con endocarditis infecciosa previa, lesiones cianóticas no reparadas, cortocircuitos o conductos paliativos, válvulas protésicas o material protésico utilizado para reparación valvular, cardiopatía congénita reparada con material protésico o dispositivo transcatéter en los 6 meses posteriores a la intervención y cardiopatía congénita corregida con lesiones residuales adyacentes o en el sitio de un parche protésico o dispositivo (cap. 61). Es razonable considerar profilaxis frente a endocarditis antes del parto vaginal en el momento de la rotura de membranas en tales pacientes. La profilaxis no está indicada para procedimientos no dentales en ausencia de infección activa.

Ejercicio

El objetivo de la evaluación del ejercicio es valorar los resultados funcionales de las intervenciones terapéuticas y aportar directrices para la prescripción de ejercicio. Los pacientes con lesiones hemodinámicas residuales o anomalías cardíacas congénitas no reparadas deberían ser evaluados anualmente con un examen físico, un ECG y un ecocardiograma si está indicado. Pruebas adicionales pertinentes pueden incluir monitorización Holter y test de esfuerzo. Se debe dirigir la atención a la detección de hipertensión pulmonar, arritmias, disfunción miocárdica y síntomas inducidos durante el ejercicio, como mareos, síncope, disnea o dolor torácico.

Tras 6 meses, los pacientes que han sido sometidos a reparación de una lesión de cortocircuito único sin hipertensión pulmonar, arritmias o evidencia de disfunción miocárdica pueden participar en todos los deportes (e-tabla 55-1).[18] Con cortocircuitos residuales, si la presión pico de la arteria pulmonar es menor de 40 mmHg en ausencia de disfunción ventricular o arritmias significativas, los pacientes pueden disfrutar un rango libre de actividades. Los pacientes con resistencia vascular pulmonar elevada se hallan en riesgo de muerte súbita durante el ejercicio intenso; aunque la mayoría autolimitan su actividad, la participación en deportes competitivos está contraindicada. Se debe aconsejar a los pacientes con estenosis aórtica y pulmonar como ya se recomendó previamente, de acuerdo con la gravedad del gradiente. Para pacientes con coartación de aorta no complicada, la participación atlética está permitida si el gradiente de presión arterial brazo-pierna es 20 mmHg o menos en reposo y la presión arterial sistólica pico durante el ejercicio es normal. Para pacientes después de una reparación de tetralogía de Fallot, una reparación de transposición de grandes vasos y una operación de Fontan, las recomendaciones respecto al ejercicio varían de acuerdo con la función ventricular residual y la presencia o ausencia de arritmias.

Pacientes de mayor edad

La supervivencia global es similar a la de la población en general en pacientes sin cianosis, fisiología univentricular, trastornos genéticos, disfunción ventricular, lesiones hemodinámicas residuales o complicaciones adquiridas tardías. Sin embargo, la supervivencia media es solo de 56 años en pacientes con uno o más de estos factores de riesgo. Entre las mujeres que se quedan embarazadas, el retraso del crecimiento fetal es un 30% más

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

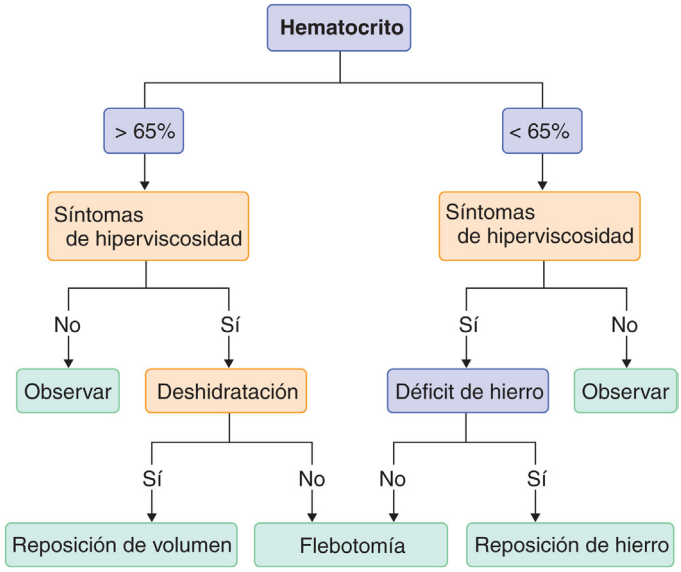

E-FIGURA 55-3. **Algoritmo terapéutico para la eritrocitosis en la cardiopatía congénita cianótica.**

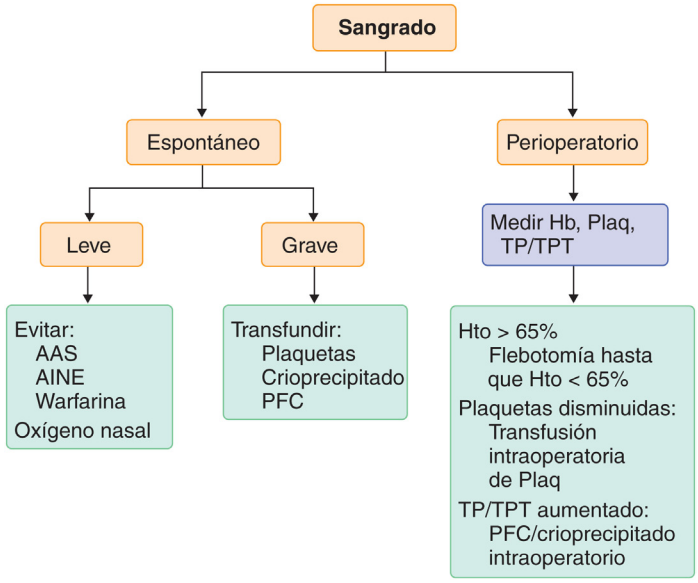

E-FIGURA 55-4. **Algoritmo terapéutico para una diátesis hemorrágica en una cardiopatía congénita cianótica.** AAS, ácido acetilsalicílico; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; Hb, hemoglobina; Hto, hematocrito; PFC, plasma fresco congelado; Plaq, plaquetas; TP, tiempo de protrombina; TPT, tiempo parcial de tromboplastina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 55-1 RECOMENDACIONES DE EJERCICIO EN ADULTOS CON CARDIOPATÍA CONGÉNITA

PATOLOGÍA	SIN RESTRICCIONES	INTENSIDAD BAJA-MODERADA*	PROHIBIDO
CIA†	Sin HTP; sin arritmia; función ventricular normal	Presión AP > 40 mmHg *con* PTE normal; sin arritmia	Eisenmenger
CIV†	Pequeña; sin HTP; sin arritmia; función ventricular normal	CIV moderada	Eisenmenger
DAP†	Pequeña; sin HTP; sin arritmia; función ventricular normal	Presión AP > 40 mmHg *con* PTE normal; sin arritmia	Eisenmenger
Coartación‡	Gradiente brazo-pierna ≤ 20 mmHg; PA normal en reposo y ejercicio	Gradiente brazo-pierna ≥ 20 mmHg *con* PA y PTE normales	Gradiente brazo-pierna ≥ 50 mmHg *o* aneurisma aórtico
EP	Gradiente < 40 mmHg; sin arritmia; función ventricular normal	Gradiente 40-60 mmHg	Gradiente ≥ 70 mmHg *o* arritmia ventricular
EAo	Gradiente, < 30 mmHg; ECG normal; PTE normal; asintomático	Gradiente 30-50 mmHg *con* ECG normal, PTE normal; asintomático	Gradiente > 50 mmHg *o* arritmia ventricular
TdF después de la reparación	Presión VD normal; sin cortocircuito; sin arritmia	Presión VD aumentada *o* IP moderada *o* TSV	Presión VD ≥ 65% de la sistémica *o* arritmia ventricular en PTE
Mustard o Senning		Sin cardiomegalia, arritmia, o síncope; PTE normal	Cardiomegalia *o* arritmia en reposo o ejercicio
TGVc no operada	Sin cardiomegalia; IT leve; sin arritmia; PTE normal	Disfunción VD moderada, IT moderada; sin arritmia	IT grave *o* arritmia no controlada
Anomalía de Ebstein	Ebstein leve; sin arritmia; operado con IT leve	IT moderada *sin* arritmia	Ebstein grave *o* arritmia no controlada
Fontan		Saturación de O_2 normal *con* PTE y función ventricular casi normales	IM o IT moderada-grave *o* arritmia no controlada

*Basado en componentes dinámicos pico y estáticos del ejercicio durante la competición para deportes individuales (v. línea de créditos).
†No operada o 6 meses después de la cirugía.
‡No operada o 1 año después de la cirugía.
AP, arteria pulmonar; CIA, comunicación interauricular; CIV, comunicación interventricular; DAP, ductus arterioso persistente; EAo, estenosis aórtica; ECG, electrocardiograma; EP, estenosis pulmonar; HTP, hipertensión pulmonar; IM, insuficiencia mitral; IP, insuficiencia pulmonar; IT, insuficiencia tricuspídea; PA, presión arterial; PTE, prueba de tolerancia al ejercicio; TdF, tetralogía de Fallot; TGVc, transposición de los grandes vasos corregida; TSV, taquicardia supraventricular; VD, ventrículo derecho.
Basado en las directrices recomendadas en Graham TP, Driscoll DJ, Gersony WM, et al. Task Force 2: Congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1326-1333.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Brida M, Chessa M, Celermajer D, et al. Atrial septal defect in adulthood: a new paradigm for congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43:2660-71.
2. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J*. 2019;14:1389-402.
3. Oster M, Bhatt AB, Zaragoza-Macias E, et al. Interventional therapy versus medical therapy for secundum atrial septal defect: a systematic review (part 2) for the 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1579-95.
4. Mac Grory B, Ohman EM, Feng W, et al. Advances in the management of cardioembolic stroke associated with patent foramen ovale. *BMJ*. 2022;376:e063161.
5. Turc G, Lee JY, Brochet E, et al. Atrial septal aneurysm, shunt size, and recurrent stroke risk in patients with patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2312-20.
6. Messé SR, Gronseth GS, Kent DM, et al. Practice advisory update summary: patent foramen ovale and secondary stroke prevention: report of the Guideline Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2020;94:876-85.
7. Deng W, Yin S, McMullin D, et al. Residual shunt after patent foramen ovale closure and long-term stroke recurrence: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;172:717-25.
8. Pristipino C, Germonpré P, Toni D, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. Part II - Decompression sickness, migraine, arterial deoxygenation syndromes and select high-risk clinical conditions. *Eur Heart J*. 2021;42:1545-53.
9. Turner ME, Bouhout I, Petit CJ, Kalfa D. Transcatheter closure of atrial and ventricular septal defects: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:2247-58.
10. Tellapuri S, Park HS, Kalva SP. Pulmonary arteriovenous malformations. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35:1421-8.
11. Morray BH, McElhinney DB. Semilunar valve interventions for congenital heart disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:71-9.
12. Sillesen AS, Vøgg O, Pihl C, et al. Prevalence of bicuspid aortic valve and associated aortopathy in newborns in Copenhagen, Denmark. *JAMA*. 2021;325:561-7.
13. Goldstein BH, Kreutzer J. Transcatheter intervention for congenital defects involving the great vessels: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:80-96.
14. Gentile F, Castiglione V, De Caterina R. Coronary artery anomalies. *Circulation*. 2021;144:983-96.
15. Smith CA, McCracken C, Thomas AS, et al. Long-term outcomes of tetralogy of Fallot: a study from the Pediatric Cardiac Care Consortium. *JAMA Cardiol*. 2019;4:34-41.
16. Arvanitaki A, Gatzoulis MA, Opotowsky AR, et al. Eisenmenger syndrome: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:1183-98.
17. van Melle JP, Roos-Hesselink JW, Bansal M, et al. Infective endocarditis in adult patients with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2023;370:178-85.
18. Budts W, Pieles GE, Roos-Hesselink JW, et al. Recommendations for participation in competitive sport in adolescent and adult athletes with Congenital Heart Disease (CHD): position statement of the Sports Cardiology & Exercise Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Adult Congenital Heart Disease and the Sports Cardiology. Physical Activity and Prevention Working Group of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2020;41:4191-9.
19. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2021;42:563-645.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

común si la cardiopatía congénita es simple, pero se asocian lesiones congénitas complejas a un 60% de incremento de riesgo de retraso del crecimiento fetal y un incremento de 80 veces el riesgo de muerte materna.

El creciente número de adultos mayores son supervivientes quirúrgicos que son sujetos de desarrollar el espectro completo de enfermedades cardíacas relacionadas con la edad, así como complicaciones tardías de su anomalía congénita quirúrgicamente reparada.[19] Es de vital importancia prestar especial atención a la presión arterial (cap. 64), los valores lipídicos (cap. 190) y otros abordajes preventivos (cap. 40), incluyendo actividad física (cap. 14), dieta (cap. 13) y abandono del tabaquismo (cap. 363). Problemas del neurodesarrollo en la infancia y la adolescencia también pueden contribuir a un deterioro cognitivo detectable (cap. 371) y demencia en la fase adulta.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Villablanca PA, Briston DA, Rodes-Cabau J, et al. Treatment options for the closure of secundum atrial septal defects: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;241:149-55.

A2. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Pat;1;ent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2017;377:1033-42.

A3. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med*. 2017;377:1022-32.

A4. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med*. 2017;377:1011-21.

A5. Ahmad Y, Howard JP, Arnold A, et al. Patent foramen ovale closure vs. medical therapy for cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2018;39:1638-49.

A6. Sung SI, Lee MH, Ahn SY, et al. Effect of nonintervention vs oral ibuprofen in pat*ent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2020;174:755-63.

56

ANGINA DE PECHO Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA

WILLIAM E. BODEN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La angina de pecho y la isquemia miocárdica suelen ser el resultado de una obstrucción o estenosis de una o más de las arterias coronarias epicárdicas por una placa ateromatosa, pero cada vez se reconoce más que tanto la angina como la isquemia pueden producirse en ausencia de obstrucción de las arterias coronarias epicárdicas, sobre todo en las mujeres, que pueden presentar angina e isquemia microvascular. Tanto la estenosis coronaria como la obstrucción pueden producirse cuando una placa se rompe de forma aguda y provoca una isquemia miocárdica grave, culminando así en un infarto de miocardio o un síndrome coronario agudo (caps. 57 y 58) con síntomas asociados de angina, disnea, insuficiencia cardíaca (caps. 45 y 46) y complicaciones arrítmicas (caps. 50, 52 y 53) que pueden provocar una muerte cardíaca súbita.

La angina de pecho es el resultado de un desequilibrio en el suministro y la demanda de oxígeno del miocardio cuando un aumento de la actividad o del estrés emocional incrementa la carga de trabajo cardíaco, o «demanda», con un aumento concomitante de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la contractilidad, lo que, a su vez, provoca un aumento de la tensión de la pared del ventrículo izquierdo (VI). Sin embargo, las arterias coronarias estenóticas son incapaces de aumentar el flujo anterógrado, o «suministro», adecuadamente en respuesta a este aumento de la demanda. Habitualmente, este desequilibrio provoca molestias torácicas (cap. 39), de intensidad y duración variables. La angina de pecho se define generalmente como molestia en el tórax o en áreas adyacentes, que se produce de manera predecible y reproducible ante cierto grado de esfuerzo y que se alivia con reposo o nitroglicerina.

La angina crónica puede ser el resultado de una obstrucción coronaria epicárdica, de un vasoespasmo de las arterias coronarias epicárdicas o de la microcirculación, o de un proceso no coronario o no vascular, como las alteraciones energéticas miocárdicas, las anomalías reológicas de la sangre o la compresión microcirculatoria extravascular. La angina estable y la isquemia miocárdica crónica se han denominado de forma variable «síndromes coronarios crónicos», «cardiopatía isquémica estable» o «enfermedad coronaria crónica». Dada la multiplicidad de causas y precipitantes de la angina y la isquemia en el contexto no agudo, se favorece el término «cardiopatía isquémica crónica», por ser más exactamente descriptivo e inclusivo de estos múltiples procesos patogenéticos y desencadenantes.

Clasificación de la angina de pecho

La escala de la Canadian Cardiovascular Society (CCS) se utiliza mucho; clasifica la angina de pecho en cuatro grados, de leve (clase I: angina que se produce solo durante la actividad física intensa o prolongada) a grave (clase IV: incapacidad de realizar cualquier actividad sin sufrir angina, o angina en reposo), que recogen todo el espectro de la angina, desde la estable hasta la inestable (v. tabla 39-5). En la práctica, la escala de la angina de la CCS permite a los médicos clasificar a los pacientes con angina leve o estable (clases I y II de la CCS, en términos generales), o grave o inestable (clases III y IV de la CCS, habitualmente). A efectos de clasificación, las personas con cardiopatía isquémica estable suelen presentar síntomas de las clases I y II de la CCS, generados habitualmente por el esfuerzo. Otros sistemas de clasificación incluyen una escala de actividad específica, basada en el coste metabólico de determinadas actividades, y una puntuación de la angina, que integra los datos clínicos y la cronología de la angina con los cambios electrocardiográficos y ofrece una información pronóstica independiente que va más allá de la que aportan la edad, el sexo, la función ventricular y la anatomía de las coronarias.

EPIDEMIOLOGÍA

Más de 85 millones de estadounidenses adultos (más de 1 de cada 3) tienen al menos un tipo de enfermedad cardiovascular; dentro de ellos se cuentan 17 millones de personas con cardiopatía isquémica (cap. 40), que incluyen 7,6 millones de personas que han sobrevivido a un infarto de miocardio (IM), casi 10 millones con angina de pecho, 5,7 millones con insuficiencia cardíaca y 6,6 millones con accidente cerebrovascular (de cualquier tipo). Entre los adultos de entre 60 y 79 años, alrededor del 25% de los hombres y del 16% de las mujeres tienen cardiopatía isquémica, mientras que, por encima de los 80 años, los porcentajes ascienden al 37 y el 23%, respectivamente.[1] El Global Burden of Disease Study estima que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo. Se estima que 18 millones de personas murieron de enfermedades cardiovasculares en 2019, lo que representa el 32% de todas las muertes mundiales.[2]

En 2019, antes de la pandemia del síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2, las enfermedades coronarias representaban 365.000 de las aproximadamente 650.000 muertes en EE. UU. debidas a enfermedades cardíacas, es decir, alrededor del 55%. Se prevé que el número de muertes por enfermedad coronaria aumente en la próxima década como consecuencia del envejecimiento de la población estadounidense, así como del aumento epidémico de la obesidad (cap. 201), la diabetes de tipo 2 (cap. 210) y el síndrome metabólico, que pueden dar lugar a un mayor riesgo de enfermedad coronaria prematura en las generaciones más jóvenes.

BIOPATOLOGÍA

La angina es la expresión clínica más frecuente de la isquemia miocárdica. La isquemia, que aparece rápidamente cuando se desequilibran el aporte y la demanda de oxígeno en el miocardio, puede ponerse de manifiesto clínicamente de muchas formas aparte de la angina, desde la ausencia de síntomas (p. ej., la isquemia miocárdica silente) hasta la angina inestable, el IM o la muerte súbita de origen cardíaco. Puede permanecer estable durante muchos años en determinados pacientes, o evolucionar rápidamente con un cambio brusco de la frecuencia o la cronología en unos días o semanas. A la inversa, la ateroesclerosis, que es la causa más habitual de isquemia miocárdica, puede evolucionar durante años sin ninguna manifestación de isquemia.

La angina crónica y la isquemia pueden deberse a diversos mecanismos patógenos, el más frecuente de los cuales es una arteria coronaria obstruida o estenótica. Entre los mecanismos alternativos se incluyen la disfunción microvascular, la vasoconstricción en el lugar de una estenosis dinámica o la trombosis mural, así como procesos no coronarios o no vasculares, como las alteraciones en el suministro o la demanda de energía miocárdica, las anomalías en la reología sanguínea y la compresión microcirculatoria extravascular.[3,4]

Dos son los principales mecanismos patógenos que pueden producir isquemia miocárdica y angina en el contexto crónico: la denominada *angina por demanda,* que se debe al aumento de las necesidades de oxígeno miocárdicas y del trabajo cardíaco, y la *angina por aporte,* que se debe a la reducción del aporte de oxígeno al tejido miocárdico. La angina por demanda es una consecuencia del aumento de las necesidades miocárdicas de oxígeno que se produce cuando aumentan la actividad física, la emoción o el esfuerzo. En un paciente con disminución de la perfusión miocárdica debido al estrechamiento ateroesclerótico crónico de una arteria coronaria, el aumento de la demanda puede precipitar la angina. Otros precipitantes extracardíacos de la angina son las demandas metabólicas excesivas impuestas por la fiebre, la tirotoxicosis (cap. 207), la anemia grave

(cap. 144) por pérdida de sangre, la taquicardia por cualquier causa (caps. 50, 52, 53), la hipoglucemia (cap. 211) y el dolor (cap. 26).

Por el contrario, la angina de suministro puede producirse en pacientes con síndrome coronario agudo (cap. 57) o cardiopatía isquémica crónica por reducciones transitorias del aporte de oxígeno miocárdico como consecuencia de una vasoconstricción coronaria con la consiguiente estenosis coronaria dinámica. En presencia de estrechamiento de la luz coronaria por ateroesclerosis, los trombos y los leucocitos acumulados pueden elaborar sustancias vasoconstrictoras, como la serotonina y el tromboxano A_2, mientras que la lesión endotelial de las coronariopatías puede reducir la producción de sustancias vasodilatadoras, como el óxido nítrico y la adenosina. El resultado es una respuesta vasoconstrictora fisiológica anómala al ejercicio y a otros estímulos, como la administración exógena de adenosina o la respuesta vasoconstrictora paradójica a la típica hiperemia mediada por el flujo que se asocia a la compresión de la arteria braquial. Algunos pacientes con angiogramas coronarios normales o con estenosis que no limitan el flujo pueden presentar solo obstrucción dinámica, que puede causar isquemia miocárdica y dar lugar a una angina en reposo (angina [variante] de Prinzmetal). A la inversa, en pacientes con estenosis coronaria limitante del flujo, apenas un incremento menor de la obstrucción dinámica puede reducir el flujo sanguíneo lo bastante como para causar isquemia miocárdica.

La base fisiopatológica de la angina y la isquemia miocárdica tiene importantes implicaciones para la selección de fármacos antiisquémicos. En pacientes con *angina de demanda* –en la que los incrementos de los requerimientos de oxígeno miocárdico se desencadenan por elevaciones en la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la contractilidad–, los fármacos terapéuticos que reducen la frecuencia cardíaca y la tensión de la pared, como los β-bloqueantes o los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, a menudo son los que mayor beneficio clínico proporcionan. En comparación, los nitratos y los antagonistas del calcio con propiedades vasodilatadoras más potentes (en particular, las dihidropiridinas) resultarán más beneficiosos para aliviar la angina y la isquemia mediadas por vasoconstricción coronaria y reducciones en el aporte de oxígeno miocárdico.

Aunque la causa más habitual de cardiopatía isquémica crónica es el estrechamiento ateroesclerótico de la arteria coronaria y la obstrucción que limita el flujo de sangre epicárdico, la enfermedad coronaria obstructiva también puede tener causas no ateroescleróticas, como las anomalías congénitas de las arterias coronarias (cap. 55), la disección de la arteria coronaria, los trayectos intramiocárdicos, la arteritis coronaria asociada a vasculitis sistémicas (cap. 249) y la enfermedad coronaria inducida por radiación (cap. 18). Es importante destacar que la isquemia miocárdica y la angina de pecho pueden producirse frecuentemente en ausencia de enfermedad coronaria obstructiva, un síndrome que se denomina isquemia con arterias coronarias no obstructivas (INOCA).[5] La angina y la isquemia también pueden estar asociadas a la enfermedad de la válvula aórtica, principalmente la estenosis aórtica (cap. 60), la miocardiopatía hipertrófica (cap. 47) y la miocardiopatía dilatada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anamnesis

Es importante reconocer que existen muchas causas de malestar torácico (v. tabla 39-2), que el dolor torácico de tipo anginoso puede no representar una cardiopatía isquémica (fig. 56-1), que la cardiopatía isquémica causa síntomas distintos del dolor anginoso (tabla 56-1) y que las anomalías no ateroescleróticas de las arterias coronarias pueden causar dolor torácico isquémico (tabla 56-2).

La angina de pecho tiene cuatro características clínicas fundamentales: el carácter de la molestia, su localización y distribución, lo que la provoca y su duración. El carácter de la molestia anginosa se suele describir como una sensación de presión que confiere una sensación de estrangulamiento y ansiedad (cap. 39). Otros adjetivos empleados para describir esta molestia son pesada, estrujante, constrictiva, amordazante, sofocante y, en ocasiones, aplastante. En algunos pacientes, sobre todo mujeres y ancianos, la sensación es más vaga y atípica. Algunos pacientes pueden describir la molestia como una sensación de ardor en el mesoepigastrio o como una desagradable sensación de entumecimiento. Los *equivalentes de la angina* (es decir, otros síntomas de isquemia miocárdica que no son la angina), como disnea, cansancio, mareo de diversa intensidad y eructos, también pueden ser manifestaciones de la cardiopatía isquémica.

El foco y la distribución de la molestia anginosa son predominantemente mesoesternales o retroesternales, pero pueden ser precordiales. Es frecuente que el dolor se irradie, habitualmente al lado izquierdo del cuello y al hombro izquierdo, bajando por la cara cubital del brazo izquierdo; la irradiación al brazo derecho es menos frecuente. La opresión o molestia en la garganta es un equivalente muy importante de la angina de pecho y debe ser un aviso de obstrucción coronaria. La molestia que irradia a la mandíbula es frecuente y debe distinguirse del dolor dental. Puede haber una molestia epigástrica sola o asociada a presión torácica. Habitualmente la angina se provoca por un esfuerzo o actividad física, tensión emocional, exposición al frío, relaciones sexuales o una comida abundante. La angina que aparece en reposo o por la noche suele anunciar un cambio en el patrón de estable a inestable y puede indicar que existe una rotura incipiente de la placa que desemboque en un síndrome coronario agudo (SCA). La angina vasoespástica (o de Prinzmetal) puede ocurrir de forma espontánea en reposo o por la noche, sin provocación.

La duración habitual de un episodio de angina de pecho es corta. El comienzo del episodio suele ser gradual y alcanza su máxima intensidad en unos minutos, para

TABLA 56-1 SÍNTOMAS DE DOLOR NO TORÁCICO DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA

DISNEA
Disnea de esfuerzo
Disnea en reposo
Disnea paroxística nocturna
Cambio temporal de la disnea de esfuerzo creciente con disminución de la tolerancia al esfuerzo
LOCALIZACIONES NO TORÁCICAS DEL MALESTAR (CON ESFUERZO O CON REPOSO)
Molestias o dolor cervical o mandibular
Opresión en la garganta
Molestias en el hombro
Molestias en la parte superior del brazo o antebrazo (más a menudo en el lado izquierdo)
Molestias interescapulares o infraescapulares
MESOGÁSTRICO O ABDOMINAL
Ardor medio-epigástrico, a menudo posprandial
Dolor abdominal agudo (atípico, pero más frecuente en mujeres)
Molestias en el cuadrante superior derecho (pueden simular una enfermedad de la vesícula biliar o una pancreatitis)
Náuseas o vómitos (a menudo asociados a un aumento del tono vagal secundario a una isquemia o infarto de miocardio inferior)
DIAFORESIS
CANSANCIO Y DEBILIDAD EXCESIVOS
Muchas veces se trata de un pródromo discernible de aumento del cansancio con reducción de la tolerancia al esfuerzo
MAREO Y SÍNCOPE
Infrecuentes, salvo que se precipiten o se exacerben por alteraciones de la frecuencia o el ritmo cardíacos (p. ej., bradiarritmia, taquiarritmia, bloqueo cardíaco), presión arterial (p. ej., hipotensión) o gasto cardíaco (p. ej., reducción de la perfusión cerebral)

	Dolor anginoso típico/sintomático		Dolor anginoso atípico/probable		Dolor torácico no anginoso	
Edad	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
30-39	3%	5%	4%	3%	1%	1%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%

Disnea	
Hombres	Mujeres
0%	3%
12%	3%
20%	9%
27%	14%
32%	12%

FIGURA 56-1. Probabilidades pretest de enfermedad coronaria por edad, sexo y síntomas. Las regiones sombreadas en amarillo denotan los grupos en los que las pruebas no invasivas son más beneficiosas. Las regiones sombreadas en rosa denotan los grupos con probabilidades pretest de enfermedad arterial coronaria entre el 5 y el 15%, en los que puede considerarse la realización de pruebas para el diagnóstico tras evaluar la probabilidad clínica global. (Adaptado de Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41:407-477.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 56-2 CAUSAS NO ATEROESCLERÓTICAS DEL DOLOR TORÁCICO ISQUÉMICO

CAUSAS CARDÍACAS PRIMARIAS
Alteraciones de las arterias coronarias
Espasmo coronario
Arteritis coronaria
Disección coronaria
Anomalías de las arterias coronarias
Enfermedad coronaria inducida por radiación
Puente miocárdico
Estenosis aórtica
Miocardiopatía hipertrófica
Miocardiopatía dilatada
Taquicardia
CAUSAS PRIMARIAS NO CARDÍACAS
Anemia
Anemia falciforme
Hipoxemia
Intoxicación por monóxido de carbono
Hiperviscosidad (p. ej., policitemia)
Hipertiroidismo
Feocromocitoma

desaparecer después. No es habitual que la angina de pecho alcance su máximo y su mínimo en menos de 1 min, y es frecuente que los pacientes con angina de esfuerzo opten por descansar, sentarse o dejar de caminar en las situaciones que precipitan la angina. Si la molestia torácica persiste más de 15-20 min, sobre todo en reposo o por la noche, probablemente se trate de un SCA o un IM. Por el contrario, los datos que apuntan a una etiología no cardíaca de la angina de pecho son el dolor pleurítico, la reproducción del dolor por el movimiento o la palpación de la pared torácica, el dolor agudo o constante durante muchas horas, el dolor o la molestia que el paciente puede señalarse en el pecho con el dedo, o los episodios de dolor que solo duran unos segundos (cap. 39). El dolor habitual de la angina de pecho suele desaparecer al cabo de unos minutos con el reposo, o con nitroglicerina sublingual, oral o subcutánea. Muchas veces la respuesta a la nitroglicerina sublingual es una clave diagnóstica útil, aunque algunos dolores no cardíacos (p. ej., el espasmo esofágico) también pueden responder a la nitroglicerina.

Aunque el malestar torácico suele ser el síntoma predominante de la isquemia, no se observa invariablemente en todos los pacientes con cardiopatía isquémica crónica. Muchos individuos pueden quejarse predominante o exclusivamente de disnea, disminución de la tolerancia al ejercicio, fatiga o debilidad. Otros debutarán con una prueba de ejercicio patológica u otro indicador de isquemia miocárdica sin síntomas (la llamada *isquemia miocárdica silente*). Algunos pacientes pueden presentar arritmias cardíacas o incluso muerte súbita de origen cardíaco.

Exploración física

Muchos pacientes con cardiopatía isquémica crónica se presentan con hallazgos físicos normales (cap. 39), pero una exploración física diligente puede revelar hallazgos que representen las consecuencias de la isquemia miocárdica o evidencias de factores de riesgo de cardiopatía coronaria. La inspección de los ojos puede revelar un arco corneal y el examen de la piel puede mostrar xantomas (v. e-fig. 39-1). En pacientes con cardiopatía coronaria que presentan hipertensión o diabetes mellitus son frecuentes las alteraciones de las arteriolas retinianas (v. figs. 391-22 y 391-24).

En general, la exploración cardíaca tiene un beneficio limitado para evaluar a los pacientes con molestias torácicas o establecer un diagnóstico de cardiopatía isquémica estable. En el curso de un episodio de molestia torácica, la isquemia miocárdica puede producir un tercer o cuarto tono cardíaco.

La isquemia miocárdica también puede producir un soplo apical transitorio holosistólico o mesotelesistólico, por una disfunción reversible de los músculos papilares que ocasiona insuficiencia mitral. Estos soplos son más prevalentes en pacientes con enfermedad coronaria extensa, especialmente con isquemia inferior o inferoposterior debida a afectación de la coronaria derecha. Es importante distinguir este tipo del soplo del de una estenosis aórtica o de una miocardiopatía hipertrófica obstructiva (v. tablas 39-7 y 39-8). Un desplazamiento del impulso apical del ventrículo izquierdo (VI), sobre todo si es discinético, es un signo de disfunción sistólica significativa del VI.

Si los pacientes tienen insuficiencia cardíaca coexistente, puede haber una presión venosa yugular elevada, estertores pulmonares, galope $_{S3}$ y edema periférico (cap. 45). La exploración física puede poner de manifiesto otros trastornos implicados o que contribuyen, como el aumento de tamaño de la tiroides (cap. 207) o la anemia grave (cap. 144).

DIAGNÓSTICO

Además de una cuidadosa anamnesis y exploración física, la evaluación de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica incluye el electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, la medición de marcadores bioquímicos e inflamatorios, y pruebas diagnósticas no invasivas (cap. 44). El primer objetivo es evaluar la probabilidad de que el paciente presente isquemia, dado que una correcta evaluación puede facilitar el tratamiento (fig. 56-2). Un síndrome agudo con molestias al mínimo esfuerzo o en reposo requiere una evaluación y un tratamiento urgentes (caps. 39 y 57), mientras que un síndrome crónico con síntomas relacionados con el esfuerzo puede evaluarse de forma ambulatoria si un ECG no muestra indicios de un infarto agudo de miocardio (cap. 58), un síndrome coronario agudo (cap. 57), una pericarditis (cap. 62) o una arritmia preocupante (caps. 51 a 53; fig. 56-3).[6]

Electrocardiograma en reposo

Aunque puede haber hallazgos focales y diagnósticos de descenso del segmento ST o inversiones de la onda T (fig. 56-4) en el ECG en reposo en pacientes con cardiopatía isquémica crónica, incluso aquellos con enfermedad coronaria anatómica extensa pueden tener un trazado normal en reposo. Además de la isquemia miocárdica, otros trastornos que pueden producir anomalías del ST y la onda T son la hipertrofia del VI y la dilatación debida a hipertensión de larga duración y a valvulopatías (p. ej., estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica), anomalías de los electrólitos, efectos neurógenos y antiarrítmicos. No obstante, la presencia de anomalías del ST y la onda T nuevas en el ECG en reposo puede ser útil para diagnosticar la enfermedad coronaria, y se puede correlacionar con la intensidad de la cardiopatía subyacente.

Además de las anomalías puntuales del ST y la onda T, el ECG puede poner de manifiesto diversos trastornos de la conducción, casi siempre bloqueo de rama izquierda y hemibloqueo anterior izquierdo (cap. 42). El hallazgo de ondas Q anormales es relativamente específico de la presencia de IM previo, pero quizá no ayude a determinar cuándo se produjo el episodio. Pueden observarse arritmias en el ECG, especialmente extrasístoles ventriculares (cap. 53), pero son poco sensibles y específicas de la enfermedad coronaria.

Durante un episodio espontáneo de angina de pecho, o debido a un esfuerzo o estrés, el ECG es anormal en el 50% o más de los pacientes con ECG en reposo normal. La anomalía más habitual es el descenso localizado del segmento ST, habitualmente en una serie o más derivaciones del ECG, lo que apunta a la presencia de isquemia subendocárdica. A veces puede observarse una mínima elevación del segmento ST pasajera y una normalización de un descenso del ST o inversión de la onda T en reposo previa (seudonormalización) durante la angina y la isquemia crónica, aunque la elevación del segmento ST es mucho más frecuente en pacientes con SCA con rotura de la placa.

Radiografía de tórax

A menos que existan antecedentes de IM previo, insuficiencia cardíaca o cardiopatía estructural, la radiografía de tórax (cap. 44) suele ser normal en pacientes con angina estable y cardiopatía isquémica crónica. Si se observa una dilatación de la silueta cardíaca, suele ser indicativo de IM previo con dilatación del VI y remodelado cardíaco. Otras causas de cardiomegalia son la hipertensión de larga duración (cap. 64), la valvulopatía concomitante (cap. 60), el derrame pericárdico (cap. 62) y la miocardiopatía no isquémica (cap. 47).

Pruebas de laboratorio

En pacientes con síntomas de nueva aparición o que empeoran, las mediciones seriadas de troponina pueden distinguir el IM y el SCA de la cardiopatía isquémica crónica (caps. 57 y 58). Los niveles plasmáticos de péptido natriurético cerebral (BNP) y pro-BNP N-terminal, que aumentan en respuesta a la isquemia espontánea o provocada, no distinguen de forma fiable los síndromes coronarios estables de los agudos, pero se asocian al riesgo de futuros acontecimientos cardiovasculares en pacientes con riesgo de enfermedad coronaria.

En todos los casos de angina crónica debe hacerse una evaluación bioquímica: colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos, creatinina en suero (filtrado glomerular estimado) y glucemia en ayunas. En pacientes con diabetes conocida o sospechada, debe obtenerse un nivel de hemoglobina A_{1c} (tabla 56-3). Otros marcadores bioquímicos que no se recomiendan de rutina, pero que se asocian a elevación del riesgo de futuros acontecimientos cardiovasculares, son la lipoproteína(a), la apolipoproteína B, las partículas pequeñas y densas de colesterol LDL, y la fosfolipasa A_2 asociada a lipoproteínas. La concentración de homocisteína se correlaciona con el riesgo de presentar enfermedad coronaria, pero no se ha podido demostrar en ensayos aleatorizados que los acontecimientos clínicos disminuyan cuando se reduce la concentración de homocisteína, por lo que no se recomienda incluirla en el cribado rutinario.

La proteína C reactiva de alta sensibilidad, un reactante de fase aguda de la inflamación, mantiene una relación firme y constante con el riesgo de futuros episodios cardiovasculares, y su concentración alta puede justificar una evaluación diagnóstica y un

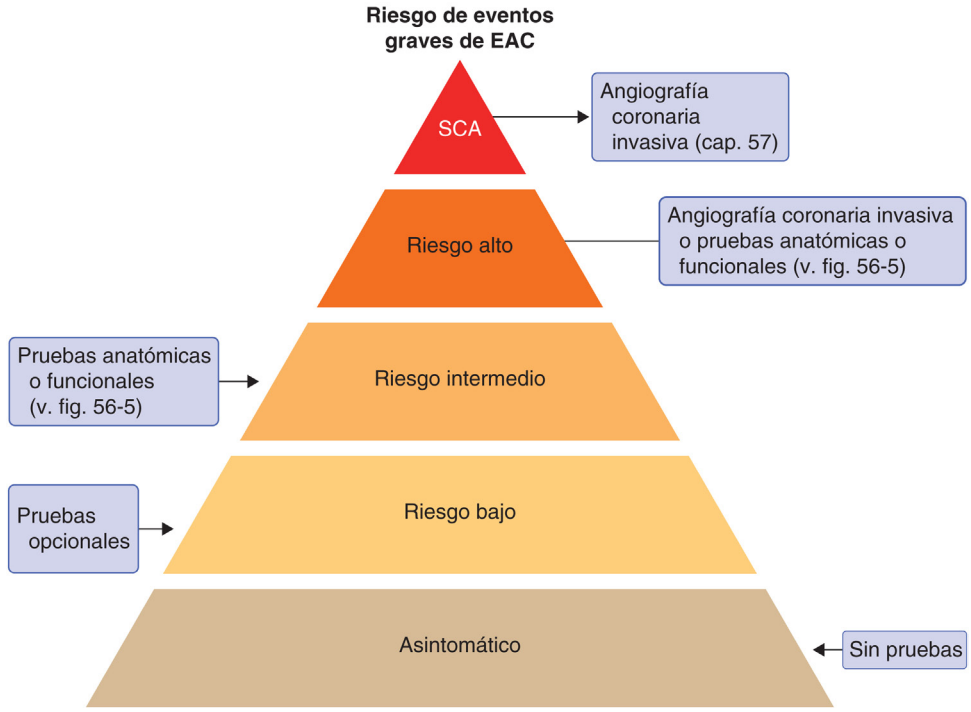

FIGURA 56-2. **Guía sobre cuándo considerar pruebas no invasivas e invasivas.** SCA, síndrome coronario agudo (cap. 57). (Traducido del inglés con autorización ©2021 American Heart Association, Inc. La American Heart Association no se responsabiliza de la fidelidad de la traducción.)

tratamiento más agresivos. De manera similar, las concentraciones elevadas de péptido natriurético de tipo pro-B N-terminal pueden predecir empeoramiento del pronóstico en pacientes con cardiopatía isquémica estable.

Diagnóstico diferencial de la angina

Muchos trastornos no cardíacos habituales pueden presentar datos clínicos que pueden confundirse con una angina de pecho (v. tabla 39-2). En algunos casos, puede ser imposible distinguir los síntomas de los de la cardiopatía isquémica. Por ejemplo, muchos pacientes con angina tienen a la vez trastornos esofágicos (cap. 124), y tanto las molestias de la angina como las esofágicas se alivian con nitroglicerina (cap. 39). Un dato que distingue a la angina de las molestias de origen esofágico es que estas suelen aliviarse con antiácidos, con inhibidores de la bomba de protones o con alimentos.

La costocondritis puede imitar a la angina, pero se suele distinguir por la presencia de dolor bien localizado por palpación. Pero, si se aprieta demasiado en la pared torácica anterior al explorar a un paciente con sospecha de angina de pecho, se pueden provocar síntomas molestos hasta en personas normales. La radiculopatía cervical puede provocar dolor que se irradia a los hombros, al cuello o a los brazos, y que se puede confundir con la angina. No obstante, habitualmente este trastorno causa un dolor constante que se suele exacerbar al mover o rotar el cuello, y que puede acompañarse de un déficit sensorial focal o de una radiculopatía.

La *hipertensión pulmonar* (cap. 69) puede causar una molestia torácica al esfuerzo, que puede compartir muchas de las características de la angina de pecho. Se cree que la isquemia ventricular derecha con el esfuerzo físico puede ser la causante de la molestia, junto con los síntomas asociados de disnea de esfuerzo, mareo y síncope. Los hallazgos de la exploración física suelen consistir en la palpación de un impulso cardíaco paraesternal, aumento (a veces palpable) del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco y datos de hipertrofia ventricular derecha en el ECG.

El malestar torácico también puede ser una característica clínica importante de presentación de la embolia pulmonar (cap. 68). Los hallazgos físicos suelen consistir en taquicardia y taquipnea, acentuación del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco y, en ocasiones, galope S_4 derecho. Las molestias pleuríticas apuntan a un infarto pulmonar, mientras que los antecedentes de dolor que se exacerba con la inspiración o la respiración profunda, junto con un roce pleural, suelen ayudar a distinguirla de la angina de pecho.

La *pericarditis aguda* (cap. 62) puede confundirse con la molestia de la angina de pecho, pero la pericarditis tiende a causar un dolor torácico que suele ser agudo, que no se alivia con el reposo ni con la nitroglicerina, que se exacerba con el movimiento o con la respiración profunda y que se asocia a un roce pericárdico que puede ser evanescente. La disección aórtica (cap. 63), que puede presentarse con dolor torácico intenso y agudo, puede confundirse con un IM agudo, pero generalmente no con una angina.

Probabilidad previa a la prueba en pacientes con angina o equivalentes isquémicos

Cuando los síntomas de angina o disnea de esfuerzo llevan a considerar la posible cardiopatía isquémica y la necesidad de evaluación cardíaca adicional, el médico debe estimar previamente la probabilidad de presencia de enfermedad coronaria obstructiva. Existen varios modelos validados de evaluación de riesgos que, en general, son útiles para calcular esta probabilidad, como se indica a continuación:

- Probabilidad previa a la prueba baja: probabilidad de cardiopatía isquémica previa a la prueba inferior al 10%.
- Probabilidad previa a la prueba intermedia: probabilidad de cardiopatía isquémica previa a la prueba comprendida entre el 10 y el 90%.
- Probabilidad previa a la prueba alta: probabilidad de cardiopatía isquémica previa a la prueba superior al 90%.

Pruebas recientes sugieren que la probabilidad pretest de detectar una enfermedad coronaria obstructiva entre los hombres y mujeres de mediana edad con angina típica ha disminuido de forma apreciable, hasta el 32 y el 44% en los hombres de 50 a 59 y de 60 a 69 años, respectivamente, y a solo el 13 y el 16% en las mujeres de 50 a 59 y de 60 a 69 años, respectivamente (v. fig. 56-1). Estos datos refuerzan la observación de que la obstrucción coronaria epicárdica puede ser menos frecuente de lo que se creía y que otras causas de isquemia miocárdica crónica, como el vasoespasmo coronario, la angina microvascular y la isquemia con arterias coronarias no obstructivas, pueden ser tan frecuentes o más.

Pruebas no invasivas

Las pruebas de esfuerzo no invasivas con un electrocardiograma estándar en cinta continua o ejercicio en bicicleta, las imágenes con radionúclidos (cap. 44), la ecocardiografía de esfuerzo (cap. 43) o las modalidades diagnósticas más recientes, como la resonancia magnética cardíaca (RMC; cap. 44) y la tomografía por emisión de positrones (PET; cap. 44), son opciones útiles y clínicamente importantes para establecer el diagnóstico y el pronóstico en pacientes con cardiopatía isquémica crónica (fig. 56-5). El valor predictivo de estas pruebas se define no solo por su sensibilidad y especificidad, sino también por la prevalencia de la enfermedad (o probabilidad antes de la prueba) en la población objeto de estudio. Solo deben realizarse pruebas no invasivas si es probable que el hecho de disponer de más información altere la estrategia del tratamiento. Así pues, el valor de las pruebas de esfuerzo no invasivas es limitado en pacientes con muy baja probabilidad de cardiopatía isquémica (cap. 44) y es mayor cuando la probabilidad antes de la prueba es intermedia, porque es probable que el resultado de la prueba tenga el máximo efecto sobre la probabilidad de enfermedad coronaria después de la prueba y, por consiguiente, sobre la toma de decisiones clínicas.[7]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Probabilidad de EAC en una prueba preliminar	Baja	→ No requiere pruebas	→	Opción de CAC para estratificación del riesgo de ECVA		(cap. 44)
	Intermedia-alta	→ Paciente joven (edad < 65 años)	O	Sospecha de EAC menos obstructiva	→	ACTC preferible (cap. 44)
	Intermedia-alta	→ Paciente mayor (edad ≥ 65 años)	O	Sospecha de EAC más obstructiva	→	Prueba de esfuerzo preferible

	Preferencia de uso de ACTC	Preferencia de uso de prueba del esfuerzo
Objetivo	• Excluye la EAC obstructiva • Detecta la EAC no obstructiva	• Tratamiento guiado por isquemia
Disponibilidad y experiencia	• Prueba de imagen de alta calidad e interpretación de experto disponibles de forma rutinaria	• Prueba de imagen de alta calidad e interpretación de experto disponibles de forma rutinaria
Probabilidad de EAC obstructiva	• Edad < 65 años	• Edad ≥ 65 años
Resultados de pruebas anteriores	• Estudio funcional previo no concluyente	• ACTC previa no concluyente
Otras indicaciones concluyentes	• Paciente incapaz de hacer ejercicio • Arterias coronarias anómalas • Requiere la evaluación de las arterias aorta y pulmonar	• Cicatriz sospechosa (especialmente si hay disponibles una PET o una RMC) • Disfunción microvascular coronaria sospechosa (cuando hay una PET o una RMC disponibles)

Información de la prueba de esfuerzo					
	PTE	**Ecocardiografía de esfuerzo**	**IPM con SPECT**	**IPM con PET**	**IPM con RMC en esfuerzo**
Paciente capaz de hacer ejercicio	✓	✓	✓		
Esfuerzo farmacológico indicado		✓	✓	✓	✓
Flujo cuantitativo				✓	✓
Disfunción/cicatriz en VI		✓	✓	✓	✓

FIGURA 56-3. Enfoque para la elección de pruebas diagnósticas en la sospecha de angina de pecho o cardiopatía isquémica crónica. ACTC, angiografía coronaria por tomografía computarizada; CAC, calcio arterial coronario; EAC, enfermedad arterial coronaria; ECVA, enfermedad cardiovascular ateroesclerótica; IPM, imagen de perfusión miocárdica; PET, tomografía por emisión de positrones; PTE, prueba de tolerancia al ejercicio; RMC, resonancia magnética cardiovascular; SPECT, tomografía computarizada por emisión monofotónica; VI, ventrículo izquierdo. (Traducido del inglés con autorización ©2021 American Heart Association, Inc. La American Heart Association no se responsabiliza de la fidelidad de la traducción.)

Cada prueba no invasiva tiene una sensibilidad y una especificidad (tabla 56-4) que, combinadas con la probabilidad preprueba de un paciente (v. tabla 56-1), pueden arrojar una probabilidad posprueba que, en esencia, puede descartar o descartar de forma significativa la enfermedad arterial coronaria (fig. 56-6).[8] La elección entre las pruebas depende de las características del paciente (v. figs. 56-3 y 56-5). Las pruebas de esfuerzo pueden realizarse con cuidado en pacientes con estenosis leve de la válvula aórtica o miocardiopatía hipertrófica, pero en general deben evitarse en pacientes con enfermedad grave.

Angiografía coronaria por tomografía computarizada

La angiografía coronaria por tomografía computarizada (ACTC; cap. 44) es un método muy sensible para detectar la calcificación coronaria (v. fig. 44-9) que se asocia estrechamente a la ateroesclerosis coronaria y que también permite obtener una angiografía no invasiva de la porción proximal de las arterias coronarias. Aunque la calcificación coronaria es un hallazgo muy sensible (90% aproximadamente) en pacientes con enfermedad coronaria, la especificidad en la identificación de pacientes con enfermedad coronaria obstructiva es mucho menor (50% aproximadamente). Debido a la posibilidad de obtener resultados falsos positivos, en la actualidad, la ACTC no se recomienda en el cribado sistemático en caso de sospecha de enfermedad coronaria obstructiva en personas asintomáticas o de bajo riesgo (riesgo de episodios coronarios a los 10 años < 10%).

En cambio, el cribado selectivo de pacientes de riesgo intermedio puede ser razonable, ya que una puntuación alta de calcio hace que ciertas personas sean reclasificadas como de alto riesgo y, por consiguiente, sometidas a modificación más intensa de los factores de riesgo y del tratamiento.[9] En pacientes sintomáticos con probabilidad previa a la prueba intermedia de enfermedad arterial coronaria obstructiva, la imagen de perfusión miocárdica de esfuerzo y la ACTC son equivalentes en la predicción del criterio de valoración compuesto por muerte, IM u hospitalización por SCA.[A1,A2] Una ACTC negativa augura un pronóstico muy favorable. La ACTC identifica la enfermedad arterial coronaria tanto obstructiva como no obstructiva; no obstante, parece proporcionar una mejor información pronóstica global,[A3,A4] y ha reemplazado a las pruebas funcionales en algunas directrices recientes. La ACTC es también

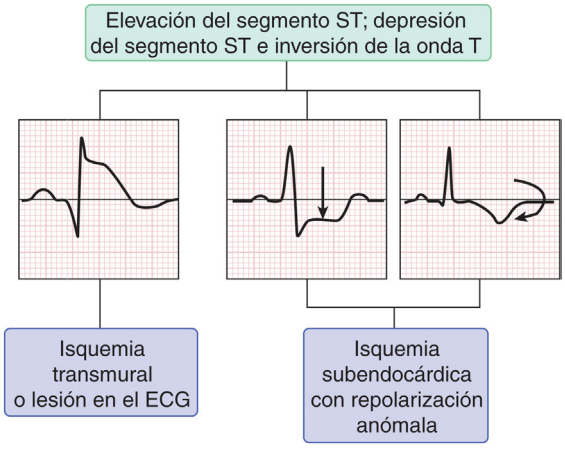

FIGURA 56-4. **Desplazamientos isquémicos del segmento ST y cambios de repolarización en el electrocardiograma (ECG).**

TABLA 56-3 ANÁLISIS DE SANGRE QUE SE DEBEN OBTENER DE FORMA RUTINARIA (O SELECTIVA*) EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA ESTABLE

CONCENTRACIONES DE LÍPIDOS
Colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de lipoproteínas de alta densidad (HDL)
Nivel de triglicéridos
*Electroforesis de LDL (especialmente apolipoproteína B y LDL densa pequeña)
*Lipoproteína(a)
*Fosfolipasa asociada a lipoproteína A_2
EVALUACIÓN METABÓLICA
Concentración de glucosa plasmática en ayunas
Nivel de creatinina sérica
Nivel de tiroxina
*Hemoglobina A_{1c} en pacientes con diabetes conocida o sospechada
MARCADORES DE INFLAMACIÓN O DE FUNCIÓN CARDÍACA
*Proteína C reactiva de alta sensibilidad
*Péptido natriurético cerebral
EVALUACIÓN PROTROMBÓTICA
Fibrinógeno plasmático
Recuento de plaquetas
*Factor V Leiden
*Dímero D
*Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1
EVALUACIÓN DE OTROS POSIBLES FACTORES DE RIESGO CARDÍACOS
*Homocisteína en suero

una alternativa diagnóstica a la angiografía coronaria invasiva para los pacientes que presentan dolor torácico estable y una probabilidad intermedia de enfermedad coronaria obstructiva.[A5]

Electrocardiograma de esfuerzo con ejercicio

El ECG con ejercicio es la prueba de elección para pacientes con sospecha de angina de pecho, en quienes se considera que tienen una probabilidad moderada de presentar enfermedad coronaria si el ECG en reposo es interpretable (es decir, si las alteraciones del segmento ST no se ven afectadas por una cardiopatía estructural o por la medicación), siempre que los sujetos sean capaces de llevar a cabo el esfuerzo correspondiente. La interpretación del ECG de ejercicio debe incluir la capacidad de ejercicio alcanzada (duración y equivalentes metabólicos de la carga de trabajo externo), la magnitud y extensión de los cambios del segmento ST, la respuesta clínica y hemodinámica al ejercicio, y la rapidez con la que la frecuencia cardíaca recupera su nivel normal tras el ejercicio (fase de recuperación).

El protocolo de la prueba de ejercicio suele ajustarse a la tolerancia del paciente, con la intención de que haga el ejercicio durante 6-12 min (es decir, estadios II a IV de Bruce) para alcanzar el máximo consumo de oxígeno y así lograr datos objetivos de isquemia inducible, en su caso. Por lo general, las pruebas de ejercicio son muy seguras: se produce la muerte o IM en menos de una de cada 2.500 pruebas, siempre que se evite llevar a cabo en pacientes con SCA, estenosis aórtica grave, hipertensión grave o insuficiencia cardíaca no controlada. Otras contraindicaciones son el IM agudo, las

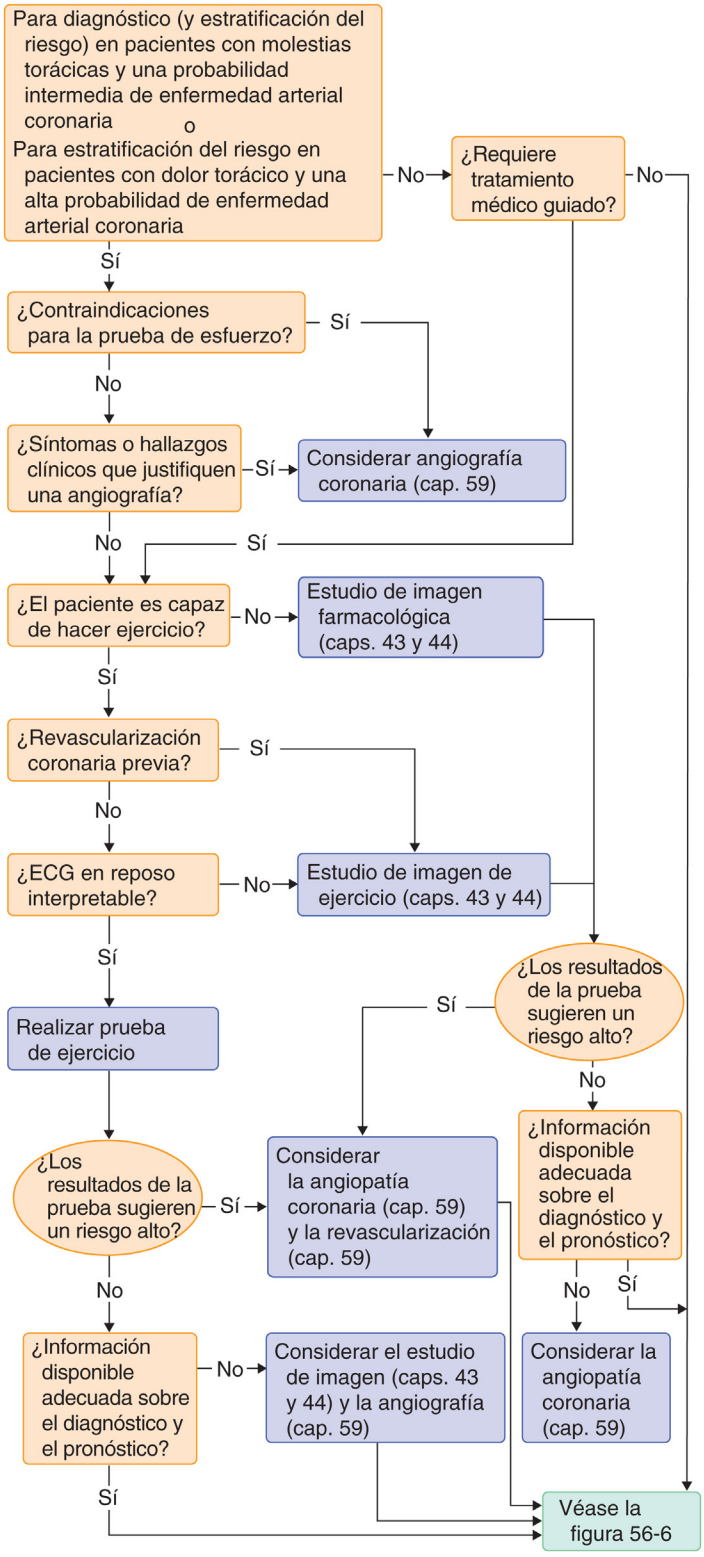

FIGURA 56-5. **Aproximación al uso de la prueba de esfuerzo y la angiografía para la evaluación de la angina crónica estable.** ECG, electrocardiograma. (Modificado de American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Management of patients with chronic stable angina. *ACC/AHA/ACP-ASIM Pocket Guidelines.* Philadelphia: Elsevier Science; 2000.)

arritmias sintomáticas, la embolia pulmonar aguda y la sospecha de disección aórtica aguda. Son contraindicaciones relativas la hipertensión de más de 200 mmHg de sistólica o de más de 110 mmHg de diastólica, la estenosis aórtica importante, la miocardiopatía hipertrófica y el bloqueo auriculoventricular de alto grado.

El tratamiento antianginoso concomitante (sobre todo con β-bloqueantes) reduce la sensibilidad de la prueba de ejercicio como herramienta de cribado. Si la finalidad de la prueba de ejercicio es diagnosticar isquemia, siempre que sea posible, debe hacerse antes de iniciar el tratamiento con β-bloqueantes o 2-3 días después de suspenderlo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Técnicas de imagen de cardiología nuclear

Las imágenes de perfusión miocárdica en esfuerzo (cap. 44) con tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) con electrocardiograma simultáneo (v. fig. 44-8) son particularmente útiles en el diagnóstico de enfermedad coronaria en pacientes con ECG en reposo anormal y en quienes no es posible interpretar correctamente las respuestas del segmento ST, como es el caso de los pacientes con alteraciones de la repolarización causadas por hipertrofia del VI, los que presentan bloqueo de rama izquierda y quienes reciben tratamiento con digital. Su sensibilidad y su especificidad son superiores a las del electrocardiograma de ejercicio solo en la detección de la enfermedad coronaria, especialmente en la enfermedad de varios vasos, en la identificación de defectos regionales de perfusión que pueden permitir localizar los vasos afectados y correlacionarse con ellos, y en la delimitación de la magnitud y extensión del miocardio isquémico e infartado. Las pruebas en cinta continua son preferibles para los pacientes que pueden realizar dicha actividad física debido a la información adicional de diagnóstico y pronóstico que se consigue con el ejercicio graduado. Pero en el 40-50% de los pacientes que no pueden hacer ejercicio en condiciones, puede ser mejor utilizar las imágenes de perfusión miocárdica con un vasodilatador farmacológico como el dipiridamol, la adenosina o el regadenosón que las pruebas no invasivas.

TABLA 56-4 SENSIBILIDADES Y ESPECIFICIDADES APROXIMADAS DE LAS PRUEBAS NO INVASIVAS FRECUENTES PARA DIAGNOSTICAR LA ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

PRUEBA	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)
ECG de esfuerzo	58	62
Ecocardiografía de esfuerzo	85	82
ACTC	97	78
SPECT	87	70
PET	90	85
RMC	90	80

ACTC, angiografía coronaria por tomografía computarizada; ECG, electrocardiograma; ecocardiografía de esfuerzo, ecocardiografía de esfuerzo con ejercicio; PET, tomografía por emisión de positrones; RMC, resonancia magnética cardíaca de esfuerzo; SPECT, tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT de esfuerzo con ejercicio con o sin dipiridamol o adenosina). Adaptado de Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J.* 2018;39:3322-3330.

Ecocardiografía de esfuerzo (cap. 43)

La ecocardiografía de esfuerzo bidimensional con provocación farmacológica o con ejercicio permite detectar la isquemia regional mediante la identificación de nuevas alteraciones de la motilidad parietal (v. fig. 43-7). Permite obtener fácilmente información adicional sobre cardiopatía estructural asociada, las dimensiones de la cámara y la función valvular. La ecocardiografía de ejercicio permite detectar la presencia de enfermedad coronaria con una precisión similar a la que se logra con la prueba de perfusión miocárdica de esfuerzo, y es útil para localizar y cuantificar los segmentos miocárdicos isquémicos. La provocación farmacológica suele hacerse con dobutamina en pacientes que no pueden hacer ejercicio y en quienes no pueden alcanzar frecuencias cardíacas adecuadas con este.

Resonancia magnética cardíaca de esfuerzo (cap. 44)

Cada vez son más los centros que disponen de RMC de perfusión con provocación farmacológica, que puede ampliar las posibilidades diagnósticas en la detección de la presencia de cardiopatía estructural, además de la sospecha de enfermedad coronaria. La RMC con contraste con gadolinio es la forma más precisa de diagnosticar la cicatriz de un IM previo (v. fig. 44-13). Los datos preliminares sugieren que la resonancia magnética cardiovascular puede ser igual de sensible, pero más específica que la reserva fraccional de flujo (v. «Angiografía coronaria diagnóstica») para determinar qué pacientes se beneficiarán de la revascularización.[A6]

Angiografía coronaria diagnóstica

A pesar de la continua evolución de las pruebas diagnósticas no invasivas, la angiografía coronaria invasiva (cap. 59) sigue siendo el «patrón oro» para la definición anatómica de la enfermedad coronaria obstructiva. Entre los pacientes que tienen un diagnóstico clínico de angina estable e isquemia miocárdica crónica, y que son remitidos para una angiografía coronaria, se encuentra un estrechamiento del diámetro luminal del 70% o más en una (alrededor del 25%), dos (alrededor del 25%) o las tres (alrededor del 25%) arterias coronarias epicárdicas aproximadamente en el 75% de los casos; otro 5-10% de

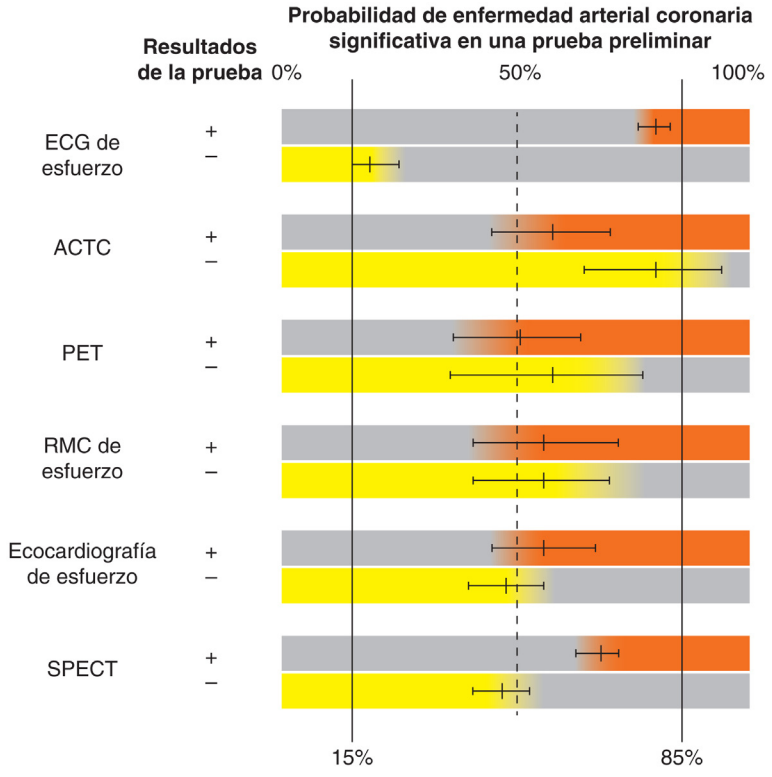

FIGURA 56-6. Capacidad de las pruebas no invasivas de detectar o descartar una enfermedad arterial coronaria significativa. Amarillo, intervalo en el que una prueba negativa puede descartar la enfermedad arterial coronaria en un umbral inferior al 15%; rojo, intervalo en el que una prueba positiva puede descartar la enfermedad arterial coronaria en un umbral superior al 85%. ACTC, angiografía coronaria por tomografía computarizada; ECG, electrocardiograma; ecocardiografía de esfuerzo, ecocardiografía de esfuerzo con ejercicio; PET, tomografía por emisión de positrones; RMC, resonancia magnética cardíaca de esfuerzo; SPECT, tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT de esfuerzo con ejercicio con o sin dipiridamol o adenosina). (Tomado de Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J.* 2018;39:3322-3330.)

TABLA 56-5 ANGIOGRAFÍA CORONARIA PARA EL DIAGNÓSTICO Y LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN PACIENTES CON ANGINA CRÓNICA Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA ESTABLE

PARA LA INDICACIÓN DIAGNÓSTICA INICIAL
Recomendado según la evidencia o por consenso general
Pacientes con sospecha de angina y demostración de riesgo intermedio-alto, isquemia de moderada a intensa en pruebas no invasivas o con un patrón de angina cambiante que sobreviven a una muerte cardíaca súbita o a una arritmia ventricular grave
Peso de la evidencia u opinión a favor
Diagnóstico incierto tras pruebas no invasivas, y el beneficio de un diagnóstico más seguro supera el riesgo y el coste de la angiografía coronaria
Imposibilidad de someterse a pruebas no invasivas por discapacidad, enfermedad u obesidad mórbida
Exigencia profesional de un diagnóstico definitivo
Sospecha de una causa no ateroesclerótica de isquemia miocárdica
Sospecha de un espasmo coronario
Alta probabilidad previa a la prueba de enfermedad del tronco frecuente izquierdo o de tres vasos
Hospitalización recurrente por dolor torácico en ausencia de un diagnóstico definitivo
Deseo imperioso de un diagnóstico definitivo y una probabilidad mayor que baja de EAC
No se recomienda
Comorbilidad significativa en pacientes en los que el riesgo de la arteriografía coronaria supera el beneficio del procedimiento
Deseo personal imperioso de un diagnóstico definitivo y baja probabilidad de EAC
PARA LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO O LA INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO INICIALES
Recomendado según la evidencia o por consenso general
Con angina crónica estable incapacitante (clase III y clase IV de la CCS) a pesar de la terapia médica
Con criterios de alto riesgo en las pruebas no invasivas independientemente de la gravedad anginosa
Pacientes con angina que han sobrevivido a una muerte súbita cardíaca o a una arritmia ventricular grave
Angina y síntomas y signos de insuficiencia cardíaca congestiva
Características clínicas que indican una alta probabilidad de EAC grave
Peso de la evidencia u opinión a favor
Disfunción ventricular izquierda significativa (FE < 45%), angina de clase I o clase II de la CCS, e isquemia demostrable, pero inferior a los criterios de alto riesgo en las pruebas no invasivas
Criterios de alto riesgo que sugieren isquemia en las pruebas no invasivas
Información pronóstica inadecuada tras las pruebas no invasivas
Características clínicas que indican una alta probabilidad de EAC grave
Angina de clase I o clase II de la CCS, función ventricular izquierda preservada (FE > 45%) y menos de los criterios de alto riesgo en las pruebas no invasivas
Angina de clase III o clase IV de la CCS que mejora a clase I o clase II con terapia médica
Angina de clase I o clase II de la CCS, pero intolerancia (efectos secundarios inaceptables) a una terapia médica adecuada
No se recomienda
Angina de clase I o clase II de la CCS en pacientes que responden a la terapia médica y que no tienen evidencia de isquemia en las pruebas no invasivas
Pacientes que prefieren evitar la revascularización tras una explicación adecuada

CCS, Canadian Cardiovascular Society; EAC, enfermedad coronaria; FE, fracción de eyección.
Modificado de Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation.* 2003;107:149-158.

TABLA 56-6 UTILIZACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA ESTRATIFICACIÓN NO INVASIVA DEL RIESGO PARA GUIAR LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS

ALTO RIESGO (TASA DE MORTALIDAD ANUAL > 3%)
Disfunción ventricular izquierda grave en reposo (FEVI < 35%)
Puntuación en cinta continua de alto riesgo (≤ –11)*
Disfunción ventricular izquierda grave en ejercicio (FEVI en ejercicio < 35%)
Defecto de perfusión grande inducido por esfuerzo (en particular si es anterior)
Defectos de perfusión múltiples inducidos por esfuerzo de tamaño moderado
Defecto de perfusión grande y fijo con dilatación ventricular izquierda o aumento de la captación pulmonar (^{201}T1)
Defecto de perfusión moderado inducido por esfuerzo con dilatación ventricular izquierda o aumento de la captación pulmonar (^{201}T1)
Anomalía ecocardiográfica del movimiento de la pared (que afecta a más de dos segmentos) que se desarrolla con una dosis baja de dobutamina o a una frecuencia cardíaca baja (< 120 latidos/min)
Evidencia ecocardiográfica de esfuerzo de isquemia extensa
RIESGO INTERMEDIO (TASA DE MORTALIDAD ANUAL DEL 1-3%)
Disfunción ventricular izquierda en reposo de leve a moderada (FEVI = 35-49%)
Puntuación en cinta continua de riesgo intermedio (–11< puntuación < 5)*
Defecto de perfusión moderado inducido por esfuerzo sin dilatación ventricular izquierda ni aumento del consumo pulmonar (^{201}T1)
Isquemia ecocardiográfica de esfuerzo limitada con una anomalía del movimiento de la pared solo con dosis más altas de dobutamina que afecte a dos segmentos o menos
RIESGO BAJO (TASA DE MORTALIDAD ANUAL < 1%)
Puntuación en cinta continua de bajo riesgo (≥ 5)*
Defecto de perfusión miocárdica normal o pequeño en reposo o con esfuerzo†
Movimiento normal de la pared ecocardiográfica de esfuerzo o ausencia de cambio de anomalías limitadas del movimiento de la pared en reposo durante el esfuerzo†

*Puntuación = (duración del ejercicio en minutos) − (5 × mm de descenso del segmento ST) − (4 × puntuación de la angina), donde 0 = ausencia de angina, 1 = angina no limitante y 2 = angina que obliga a suspender la prueba.
†Aunque los datos publicados son escasos, es probable que los pacientes con estos hallazgos presenten un riesgo bajo en presencia de puntuación de alto riesgo en la cinta continua o de disfunción ventricular izquierda en reposo grave (FEVI < 35%).
FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Tl, talio.
Tomado de Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:159-168.

los pacientes tienen obstrucción de la arteria coronaria principal izquierda, y el 15 a 20% restante no tienen obstrucciones coronarias que limiten el flujo. Estos datos subrayan el papel persistente de la angiografía coronaria con fines diagnósticos (tabla 56-5), pero la angiografía también es útil para la estratificación del riesgo en pacientes con angina clara y cardiopatía isquémica crónica. En pacientes con estenosis coronarias menos graves (es decir, del 50 al 70% en la angiografía), la ecografía intravascular coronaria puede mejorar sustancialmente la cuantificación de la obstrucción y la vulnerabilidad del ateroma coronario frente a una inestabilidad en el futuro. Como alternativa, un abordaje con un sensor de presión situado antes y después de la estenosis coronaria mide el alcance de esta y determina si hay reducción del flujo funcionalmente significativa (p. ej., con disminución de la reserva fraccional de flujo [RFF] < 0,8). Esta técnica resulta útil con estenosis coronaria visual límite (50-60%), particularmente si la estenosis delimita un segmento miocárdico isquémico observado en pruebas no invasivas. Una RFF inferior a 0,8 suele considerarse una reducción lo suficientemente importante del flujo coronario para justificar la intervención coronaria percutánea (cap. 59), y reducir los síntomas y la necesidad de revascularización urgente.[A7] En cambio, una RFF de 0,8 o más indica escaso beneficio clínico de la revascularización en caso de estenosis coronaria.

Estratificación del riesgo

Los criterios clínicos y no invasivos pueden utilizarse de forma complementaria para afinar la estimación del riesgo del paciente individual con cardiopatía isquémica crónica (tabla 56-6). La edad, el sexo masculino, la diabetes mellitus, un IM previo y la presencia de síntomas de angina predicen la presencia de enfermedad coronaria. La insuficiencia cardíaca y la disfunción VI (generalmente definida como fracción de eyección < 50%), la gravedad y magnitud de la angina, y los síntomas asociados, como la disnea, también son factores predictivos importantes del resultado en la cardiopatía isquémica crónica.

La clasificación de la enfermedad coronaria en un solo vaso, dos vasos, tres vasos o del tronco coronario izquierdo sigue siendo la más utilizada (v. tabla 56-8). La gravedad, la magnitud y la localización del estrechamiento de la luz coronaria aportan información diagnóstica adicional. Por ejemplo, las lesiones de alto grado del tronco izquierdo o sus equivalentes, las porciones proximales de la descendente anterior izquierda y de la circunfleja izquierda, son particularmente amenazadoras. El ensayo SYNTAX permitió clasificar a subgrupos de pacientes con enfermedad coronaria en tres grupos con hallazgos anatómicos que suponen riesgo bajo, moderado y alto, basándose en múltiples características de las lesiones (tabla 56-7). Aunque la placa que está causando la estenosis crónica más grave no es necesariamente la que se romperá posteriormente para causar un síndrome coronario agudo o un IM agudo, la extensión y la gravedad subyacentes de las estenosis coronarias son, no obstante, potentes predictores de la probabilidad de una rotura crítica de la placa en algún punto de la circulación arterial coronaria epicárdica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 56-7 TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ANGINA ESTABLE

MEDIDAS GENERALES

Descartar enfermedades agravantes y controlarlas
- Enfermedades no cardíacas asociadas
- Enfermedades cardíacas asociadas
- Uso de fármacos que agravan la angina

Dejar de fumar
Asesoramiento dietético para el control del peso corporal y los lípidos
Prescripción de ejercicio
Tratar según objetivos
- Hipertensión
- Lípidos en sangre
- Diabetes

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO: RECOMENDACIONES DE FARMACOTERAPIA PARA PREVENIR EL IM Y LA MUERTE, Y PARA REDUCIR LOS SÍNTOMAS

Recomendado según la evidencia o por consenso general

Ácido acetilsalicílico en ausencia de contraindicaciones
β-bloqueantes como terapia inicial en ausencia de contraindicaciones en pacientes con IM previo o sin IM previo
Inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina en todos los pacientes con EAC que también tengan diabetes o disfunción sistólica ventricular izquierda
Terapia reductora de las lipoproteínas de baja densidad en pacientes con EAC documentada o sospechada, con un objetivo < 55 mg/dl utilizando estatinas de alta potencia, ezetimiba e inhibidores de la PCSK9
Nitroglicerina sublingual o nitroglicerina en aerosol para el alivio inmediato de la angina
Antagonistas de los canales del calcio o nitratos de acción prolongada como terapia inicial para la reducción de los síntomas cuando los β-bloqueantes están contraindicados
Antagonistas de los canales del calcio o nitratos de acción prolongada en combinación con β-bloqueantes cuando el tratamiento inicial con β-bloqueantes no da resultado
Antagonistas del canal del calcio y nitratos de acción prolongada como sustituto de los β-bloqueantes si el tratamiento inicial con β-bloqueantes produce efectos secundarios inaceptables

Peso de la evidencia u opinión a favor

Rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día añadido a dosis bajas (81-100 mg diarios) de ácido acetilsalicílico
Clopidogrel cuando el ácido acetilsalicílico está contraindicado
Antagonistas del canal del calcio no dihidropiridínicos de acción prolongada en lugar de β-bloqueantes como terapia inicial
Reducción de peso y aumento de la actividad física en personas con síndrome metabólico
Considerar los derivados del ácido fíbrico para pacientes de alto riesgo con triglicéridos elevados si el colesterol LDL está en el objetivo con terapia de estatinas
Inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina en pacientes con EAC u otra enfermedad vascular

No se recomienda

Dipiridamol
Terapia de quelación

EAC, enfermedad arterial coronaria; HDL, lipoproteína de alta densidad; IM, infarto de miocardio; LDL, lipoproteína de baja densidad; PCSK9, proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.
Tomado de Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1929-1949.

TABLA 56-8 RECOMENDACIONES ACTUALES PARA LA REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA EN PACIENTES CON ANGINA CRÓNICA ESTABLE

CIRUGÍA CON IDAC EN COMPARACIÓN CON TRATAMIENTO MÉDICO
En pacientes con angina de pecho resistente al tratamiento médico está indicada la cirugía con IDAC para mejorar los síntomas
En pacientes con angina de pecho estable desde el punto de vista médico, la cirugía con IDAC está indicada para prolongar la vida en caso de afectación de tronco o de tres vasos (con independencia de la función ventricular) y, posiblemente, para aliviar los síntomas
La cirugía con IDAC puede estar indicada para prolongar la vida en caso de afectación de la porción proximal de la arteria coronaria descendente anterior izquierda (con independencia del número de vasos afectados)
La cirugía con IDAC puede reducir el criterio de valoración compuesto por muerte, infarto de miocardio o ictus en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria extensa de varios vasos (dos a tres), en comparación con el tratamiento médico
La cirugía con IDAC puede reducir los síntomas, los episodios cardiovasculares y la mortalidad en pacientes diabéticos con angina estable
ICP EN COMPARACIÓN CON TRATAMIENTO MÉDICO
En el tratamiento inicial de pacientes con cardiopatía isquémica estable, la ICP no reduce el riesgo de muerte, de infarto de miocardio ni de otros acontecimientos cardiovasculares importantes cuando se añade al tratamiento médico óptimo
En pacientes con angina de pecho sintomática está indicada la ICP para mejorar los síntomas
La ICP puede estar indicada en presencia de isquemia miocárdica grave, con independencia de los síntomas. En pacientes con enfermedad de uno o dos vasos no parece que la ICP mejore la supervivencia en comparación con el tratamiento médico
En ausencia de síntomas de isquemia miocárdica, la ICP no está indicada (solo por la presencia de una estenosis anatómica)
ICP EN COMPARACIÓN CON IDAC
En la enfermedad de un solo vaso, la ICP y la cirugía con IDAC mejoran mucho los síntomas, pero con la ICP es más frecuente tener que repetir la revascularización. Se prefiere la endoprótesis intracoronaria a la ICP convencional, pero hay pocas comparaciones directas con la cirugía con IDAC
Para tratar pacientes diabéticos con enfermedad de dos o tres vasos, la cirugía con IDAC es el tratamiento de elección
En pacientes no diabéticos, la ICP y la cirugía con IDAC de múltiples vasos son alternativas aceptables. La elección de la ICP o IDAC para el tratamiento inicial depende principalmente de la experiencia local y de las preferencias del paciente y del médico
En general se prefiere la ICP en pacientes de bajo riesgo y la cirugía con IDAC para los de alto riesgo

ICP, intervención coronaria percutánea; IDAC, injerto de derivación de arteria coronaria.

TRATAMIENTO

El tratamiento integral de la angina y la cardiopatía isquémica estable (fig. 56-7) engloba diversas técnicas para identificar y tratar las enfermedades asociadas que pueden desencadenar o empeorar la angina y la isquemia (tabla 56-8): identificación de factores de riesgo cardíacos e intervención sobre ellos; aplicación de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para la prevención secundaria; tratamiento farmacológico y sintomático de la angina y la isquemia, y revascularización miocárdica mediante intervención coronaria percutánea (ICP) o con injertos de derivación de arteria coronaria (IDAC), cuando esté indicado (v. tabla 56-8).[10,11] Todas estas consideraciones conforman una estrategia de tratamiento multidimensional para cada paciente, muchas veces simultáneamente. En cuanto a los fármacos, hay tres clases que se consideran «modificadores de la enfermedad», porque se ha demostrado que reducen la mortalidad y la morbilidad en pacientes con cardiopatía isquémica crónica, preservando la función del VI: los antiplaquetarios, como el ácido acetilsalicílico; los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, particularmente los de la enzima conversora de la angiotensina (ECA), y los hipolipidemiantes eficaces, en especial las estatinas (cap. 40). En los pacientes que padecen diabetes de tipo 2, el uso de un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 o de un agonista del péptido 1 similar a la glucosa puede reducir los acontecimientos cardíacos (cap. 210). Otras terapias, como los nitratos, los β-bloqueantes, los antagonistas del calcio y la ranolacina, pueden reducir la isquemia miocárdica sintomática, mejorar o prevenir la angina y mejorar el rendimiento en el ejercicio, pero no han demostrado reducir la mortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica crónica.

Tratamiento médico

Es esencial prestar una atención cuidadosa al estilo de vida y al control de los factores de riesgo coronario (fig. 56-8). Estas estrategias de prevención secundaria pueden reducir el riesgo de enfermedad coronaria, su morbilidad y su mortalidad.

Fármacos que modifican el metabolismo de los lípidos

Por cada 1% de aumento de la concentración de colesterol LDL se observa un aumento del riesgo de acontecimientos coronarios del 2 al 3% (cap. 40). En ensayos clínicos aleatorizados de grandes dimensiones en pacientes con cardiopatía isquémica se ha demostrado que las estatinas producen una reducción uniforme y significativa de la mortalidad y de los acontecimientos cardíacos (cap. 190). Los pacientes con angina estable y cardiopatía isquémica documentada deben ser tratados rutinariamente con estatinas[A8] (v. tabla 190-2). Las directrices estadounidenses actuales recomiendan un tratamiento con estatinas de alta potencia (p. ej., atorvastatina hasta 80 mg al día o rosuvastatina hasta 40 mg al día) con un control periódico de los niveles de LDL hasta un objetivo inferior a 70 mg/dl, mientras que las directrices europeas recomiendan un objetivo de LDL más estricto, inferior a 55 mg/dl. Con la documentación del beneficio adicional de la ezetimiba y los antagonistas PCSK9, la mayoría de los cardiólogos estadounidenses también han adoptado estos niveles objetivo más intensivos.[12]

La ezetimiba añadida a las estatinas reduce las LDL y los subsiguientes episodios cardiovasculares en pacientes que han sobrevivido a un síndrome

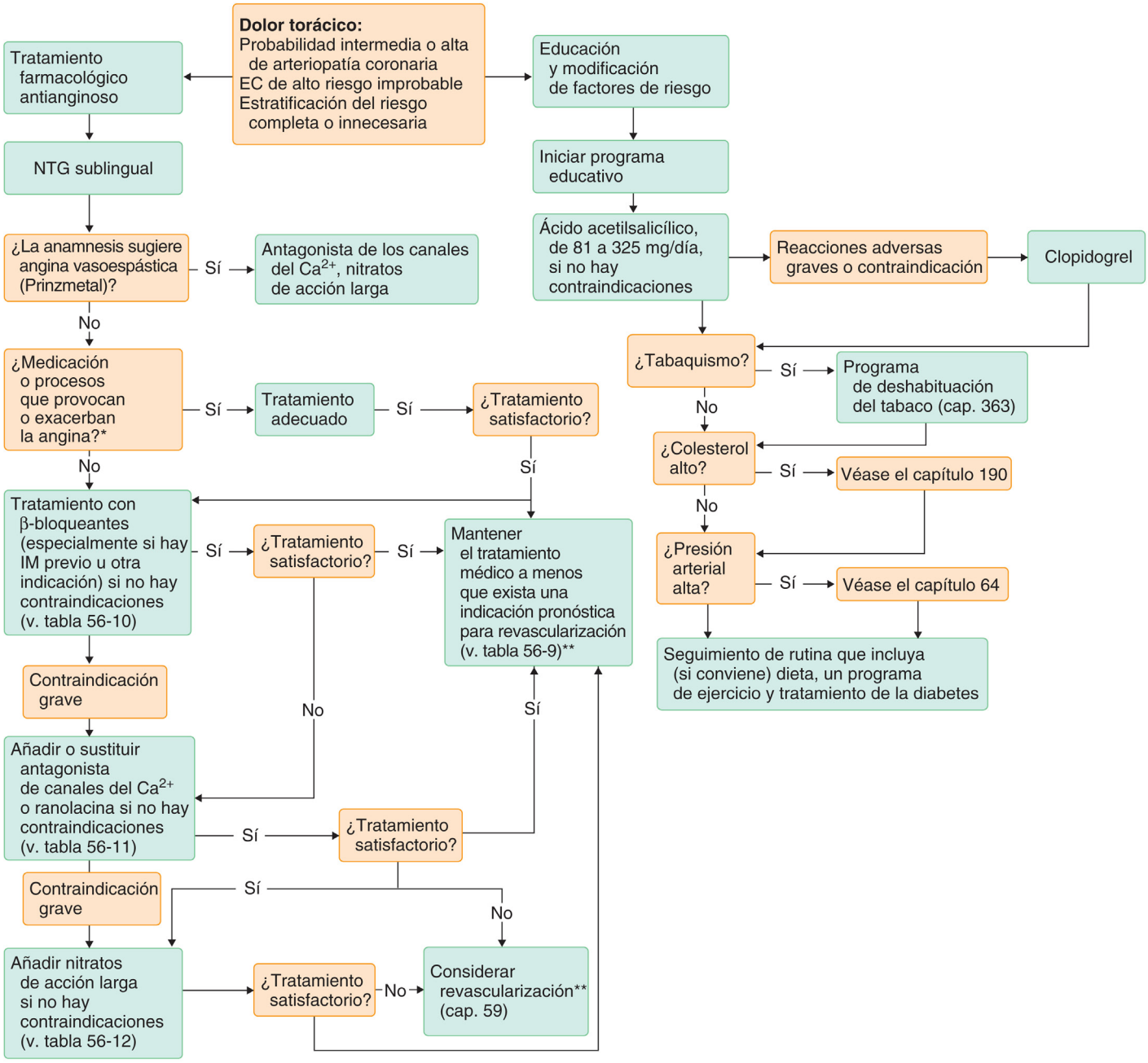

Procesos que agravan o provocan la angina:

Fármacos:	**Otros problemas médicos:**	**Otros problemas cardíacos:**
Vasodilatadores	Anemia intensa	Taquiarritmias
Tratamiento sustitutivo tiroideo excesivo	Hipertensión incontrolada	Bradiarritmias
Vasoconstrictores	Hipertiroidismo	Cardiopatía valvular (especialmente EA)
	Hipoxemia	Miocardiopatía hipertrófica

*Lo razonable es considerar la posibilidad de una revascularización coronaria en cualquier punto de este proceso, basándose en la anatomía coronaria, la gravedad de los síntomas anginosos y en las preferencias del paciente. No se han demostrado ventajas en la supervivencia asociadas a la revascularización en los pacientes de riesgo bajo con angina crónica estable a menos que se demuestre una afectación del tronco de la arteria coronaria izquierda, una afectación de tres vasos, una EC de dos vasos con una estenosis significativa de la arteria coronaria descendente anterior izquierda proximal; así pues, debe intentarse el tratamiento médico en la mayoría de los pacientes antes de plantear una ACTP o un IDAC.

FIGURA 56-7. **Algoritmo para el tratamiento oral de la angina estable.** Deben completarse ambas vías (tratamiento con fármacos antianginosos y educación/modificación de los factores de riesgo). *Condiciones que exacerban o provocan la angina: medicamentos: vasodilatadores, reemplazo tiroideo excesivo, vasoconstrictores; otros problemas médicos: anemia profunda, hipertensión no controlada, hipertiroidismo, hipoxemia; otros problemas cardíacos: taquiarritmias, bradiarritmias, cardiopatía valvular (especialmente, EA), miocardiopatía hipertrófica. **En cualquier momento de este proceso, en función de la anatomía coronaria, la gravedad de los síntomas anginosos y las preferencias del paciente, es razonable considerar la evaluación para una revascularización coronaria. A menos que se documente que un paciente presenta una EAC de tronco principal izquierdo, de tres o dos vasos con estenosis significativa de la arteria coronaria descendente anterior izquierda proximal, no existe ninguna ventaja de supervivencia demostrada asociada a la revascularización en pacientes de bajo riesgo con angina crónica estable; por lo tanto, en la mayoría de los pacientes debe intentarse la terapia médica antes de considerar la ACTP o el IDAC. ACTP, angioplastia coronaria transluminal percutánea; EA, estenosis aórtica; EAC, enfermedad arterial coronaria; IDAC, injerto de derivación de arteria coronaria; IM, infarto de miocardio; NTG, nitroglicerina. (Modificado de American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Management of Patients with Chronic Stable Angina. *ACC/AHA/ACP-ASIM Pocket Guidelines.* Philadelphia: Elsevier Science; 2000.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

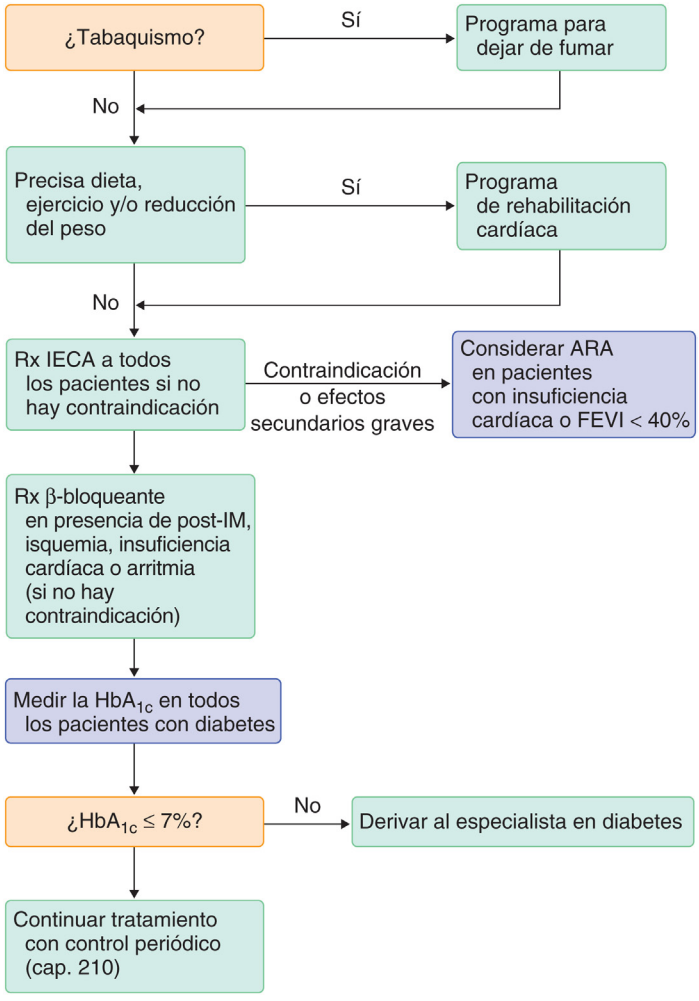

FIGURA 56-8. Enfoque de las intervenciones sobre el estilo de vida y la farmacoterapia. ARA, antagonista del receptor de angiotensina; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HbA_{1c}, hemoglobina A_{1c}; IECA, inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina; IM, infarto de miocardio; Rx, prescripción.

coronario agudo,[A9] incluso cuando las estatinas han disminuido las concentraciones de LDL de 50 a 100 mg/dl. Los inhibidores de la PCSK9, que pueden reducir los niveles de LDL en un 60% y los niveles de LDL a menos de 30 mg/dl en la mayoría de los pacientes, son una opción eficaz para los pacientes con niveles elevados de LDL a pesar de las estatinas, con o sin ezetimiba, y reducen aún más el riesgo residual dislipidémico, especialmente en los pacientes de alto riesgo (cap. 190).[A10]

Un derivado puro del ácido eicosapentaenoico (un éster etílico icosapento) puede reducir significativamente la muerte cardiovascular, el IM y el ictus, así como la mortalidad por todas las causas cuando se añade a las estatinas en pacientes con cardiopatía isquémica, niveles de LDL bien controlados (de 40 a 100 mg/dl) y niveles basales elevados de triglicéridos (de 135 a 500 mg/dl).[A11] Sin embargo, los secuestradores de ácidos biliares, los fibratos y diversos preparados de aceite de pescado (cap. 190) destinados a reducir el nivel de triglicéridos o a elevar el nivel de colesterol HDL no han logrado reducir los acontecimientos clínicos cuando se añaden a las estatinas.[A12] Las terapias farmacológicas dirigidas específicamente a elevar los niveles bajos de HDL con niacina o inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol han sido uniformemente decepcionantes y no se recomiendan.

Inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina

Los inhibidores de la ECA y los bloqueantes de los receptores de angiotensina (v. tabla 64-7) reducen los acontecimientos cardíacos, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas en pacientes con factores de riesgo de enfermedad coronaria o con enfermedad coronaria diagnosticada previamente, incluidos los pacientes de alto riesgo con enfermedad vascular o diabetes y los pacientes con cardiopatía isquémica crónica y sin evidencia clínica de insuficiencia cardíaca. Sin embargo, el beneficio incremental de dichos fármacos en pacientes por lo demás bien tratados y sin características de alto riesgo sigue estando menos claro.[A13]

Antiplaquetarios y anticoagulantes

El ácido acetilsalicílico reduce el riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos en pacientes con angina de pecho y cardiopatía isquémica crónica y, en ausencia de contraindicaciones, debe administrarse de forma rutinaria. En estos pacientes, el ácido acetilsalicílico en dosis bajas (81 mg diarios) es tan eficaz como 325 mg diarios, con un riesgo de hemorragia similar, pero una adherencia globalmente mejor.[A14]

Aunque el tratamiento antiagregante plaquetario doble con clopidogrel, prasugrel o ticagrelor (cap. 70) tiene un beneficio demostrado cuando se combina con ácido acetilsalicílico para reducir el punto final compuesto de muerte, IM o accidente cerebrovascular en pacientes con SCA y en pacientes sometidos a ICP,[13] especialmente con *stents* liberadores de fármacos (caps. 57, 58 y 59), estos fármacos no han demostrado ser superiores a las dosis bajas (75-162 mg/día) de ácido acetilsalicílico solo en pacientes que padecen angina estable y cardiopatía isquémica crónica, porque cualquier reducción de los acontecimientos cardiovasculares se ve compensada al menos por un aumento de los acontecimientos hemorrágicos mayores.[A15] Para los pacientes que no toleran el ácido acetilsalicílico o presentan insensibilidad a esta, están indicados el clopidogrel (75 mg una vez al día), el prasugrel (10 mg una vez al día) y el ticagrelor (60 mg dos veces al día). Se requiere un anticoagulante de acción directa (v. tabla 70-6) en pacientes con fibrilación auricular (cap. 52).

Las dosis bajas de rivaroxabán (2,5 mg dos veces al día), combinadas con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (81-100 mg/día), son superiores al ácido acetilsalicílico solo para la reducción del criterio de valoración compuesto de muerte, IM o accidente cerebrovascular,[A16] incluyendo una reducción del 23% de la mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria estable,[A17] aunque causa más hemorragia. En general, la warfarina es tan eficaz como el ácido acetilsalicílico para prevenir los episodios coronarios en pacientes con angina y es preferible al ácido acetilsalicílico en pacientes con fibrilación auricular concomitante (cap. 52), pero ha sido sustituida por los anticoagulantes de acción directa, excepto en pacientes con válvulas cardíacas protésicas.

Fármacos para reducir la angina y la isquemia

El objetivo del tratamiento antianginoso es reducir los síntomas de la isquemia cardíaca y mejorar la calidad de vida.[14] Los β-bloqueantes, que impiden la unión de las catecolaminas al receptor β-adrenérgico, disminuyen la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica, reduciendo así la carga de trabajo del miocardio, la demanda miocárdica de oxígeno, y los síntomas de isquemia y angina. Los β-bloqueantes elevan el umbral isquémico y retrasan o previenen la aparición de angina con el ejercicio. Los β-bloqueantes también reducen la tasa de acontecimientos cardíacos secundarios y muerte súbita cardíaca en pacientes post-IM, pero hasta la fecha no se han realizado ensayos de resultados controlados con placebo en pacientes con angina. Todos los β-bloqueantes parecen ser igual de eficaces en pacientes con angina crónica estable (tabla 56-9). La dosis del β-bloqueante debe ajustarse hasta lograr que la frecuencia cardíaca en reposo sea de 50-60 latidos/min, en función de la tolerancia del paciente.

Los *antagonistas del calcio* (tabla 56-10) reducen la poscarga por sus efectos de vasodilatación periférica, y de esa forma reducen el trabajo y la demanda de oxígeno miocárdicos. Los antagonistas del calcio reducen también la resistencia vascular coronaria e inhiben el vasoespasmo coronario, impidiendo la contracción del músculo liso de las arterias coronarias. Esta favorable reducción de la demanda miocárdica de oxígeno, junto con el aumento del aporte miocárdico de oxígeno, logra reducir la angina y la isquemia. Los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, como el verapamilo y el diltiacem, también reducen la frecuencia cardíaca. Por otro lado, los antagonistas del calcio dihidropiridínicos, como el nifedipino y el amlodipino, tienen más efecto en el músculo liso vascular y son mejores vasodilatadores arteriales coronarios, por lo que pueden tener ventajas en pacientes hipertensos con angina. En ensayos clínicos aleatorizados, los antagonistas del calcio y los β-bloqueantes suelen ser más eficaces para aliviar el dolor, prolongar el tiempo hasta el inicio de la angina y el tiempo hasta el descenso del ST por isquemia durante el ejercicio. Como no se ha demostrado que los antagonistas del calcio reduzcan la muerte o el IM en pacientes con cardiopatía isquémica estable o previamente inestable, estos fármacos suelen utilizarse en pacientes que no toleran los β-bloqueantes o que precisan más fármacos para controlar sus síntomas. Cuando se utilizan antagonistas del calcio con β-bloqueantes, hay que tener cuidado para no causar una bradicardia sintomática con el verapamilo y el diltiacem. Cuando se utilizan antagonistas del calcio solos, suele preferirse el diltiacem, porque los antagonistas del calcio dihidropiridínicos pueden aumentar la frecuencia cardíaca.

Los *nitratos* (tabla 56-11) siguen prescribiéndose ampliamente para el tratamiento antianginoso y son eficaces cuando se administran por vía sublingual, oral o tópica. Actúan como vasodilatadores penetrando en el músculo liso vascular, donde se metabolizan en óxido nítrico, que relaja el músculo liso vascular, como el de las arterias coronarias. Estos efectos reducen la angina mediante la mejora del flujo sanguíneo coronario. Los nitratos reducen también la precarga debido a sus efectos venodilatadores, con una reducción resultante de la presión telediastólica en el VI y de la tensión de la pared, lo cual, a su vez, reduce la demanda subendocárdica de oxígeno. Cuando se utilizan en pacientes con angina estable, los nitratos mejoran la tolerancia al ejercicio, el tiempo hasta el inicio de la angina y el descenso del segmento ST durante la prueba de ejercicio en cinta continua. Los nitratos de larga duración, que a menudo se combinan con β-bloqueantes y antagonistas del calcio, tienen efectos antianginosos y antiisquémicos aditivos en pacientes con cardiopatía isquémica estable. La nitroglicerina por vía sublingual o con pulverizador bucal puede terminar con una crisis de angina y puede utilizarse en la prevención de la angina de esfuerzo. Los nitratos de larga duración administrados por vía oral o transdérmica se utilizan para prevenir la angina y para mejorar la tolerancia al ejercicio. Para evitar la tolerancia o taquifilaxia frente a los nitratos, se recomienda dejar de

TABLA 56-9 USO CLÍNICO DE LOS β-BLOQUEANTES

COMPUESTO SEGÚN ACTIVIDAD DEL RECEPTOR	ACTIVIDAD SIMPATICOMIMÉTICA INTRÍNSECA*	EFECTO ESTABILIZADOR DE LA MEMBRANA	SEMIVIDA (h)	EXCRECIÓN	DOSIS ORAL
β_1 Y β_2					
Propranolol	–	++	1-6	Hepática	20-80 mg 2-3 veces al día
Propranolol de larga duración	–	++	8-11	Hepática	80-360 mg/día
Nadolol	–	–	40-80	Renal	40-80 mg/día
Pindolol	+	+	3-4	Renal	2,5-7,5 mg 3 veces al día
Sotalol	–	–	7-18	Renal	40-160 mg 2 veces al día
Timolol	–	–	4-5	Hepático-renal	10-15 mg 2 veces al día
SELECTIVO β_1					
Acebutolol	+	+	3-4	Hepática	200-600 mg 2 veces al día
Atenolol	–	–	6-9	Renal	50-200 mg/día†
Bisoprolol	–	–	9-12	50% renal	5-20 mg/día
Metoprolol	–	–	3-7	Hepática	50-200 mg 2 veces al día
Metoprolol de larga duración	–	–	14-25	Hepática	25-400 mg
Esmolol	–	–	4,5 min	Esterasas eritrocíticas	Bolo de 500 µg/kg 50-300 µg/kg/min i.v.
β_1, β_2, α_2					
Labetalol	+	–	6	Hepática	200-600 mg 2 veces al día
Carvedilol	–	+	6-10	Hepática	25-50 mg 2 veces al día

*Presencia asociada habitualmente a mantenimiento o aumento de la frecuencia cardíaca; ausencia asociada a disminución de la frecuencia cardíaca.
†El atenolol puede usarse en personas de edad avanzada con una dosis inferior de 25 mg al día.
i.v., intravenoso.
Tomado de Théroux P. Angina pectoris. In: Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine.* 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.

TABLA 56-10 PROPIEDADES DE LOS FÁRMACOS ORALES BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO EN USO CLÍNICO

FÁRMACOS	DOSIS HABITUAL	SEMIVIDA DE ELIMINACIÓN (h)	*EFECTO HEMODINÁMICO* FC	*EFECTO HEMODINÁMICO* RVP	EFECTOS SECUNDARIOS
DIHIDROPIRIDINAS					
Nifedipino PA*	10-40 mg 2 veces al día	10	↑↑	↓↓↓	Hipotensión, mareo, rubefacción, edema, estreñimiento
Nifedipino XL*	30-120 mg/día	24	↑	↓↓	
Amlodipino	2,5-10 mg/día	30-50	=	↓↓↓	Cefalea, edema
Felodipino	2,5-10 mg/día	11-16	↑	↓↓↓	Cefalea, mareo
Isradipino	2,5-10 mg 2 veces al día	8	=	↓↓↓	Cefalea, cansancio
Nicardipino	20-40 mg 3 veces al día	2-4	↑	↓↓↓	
Nicardipino SR*	30-60 mg 2 veces al día	8-10	↑	↓↓	Cefalea, mareo, rubefacción, edema
Nisoldipino	10-40 mg/día	7-12	=	↓↓↓	Igual que para el nifedipino
Nitrendipino	20 mg/día o 2 veces al día	5-12	↑	↓↓↓	Igual que para el nifedipino
OTROS					
Bepridil	200-400 mg/día	24-40	↓	↓	Arritmias, mareo, náuseas
Diltiacem	30-90 mg 3 veces al día	4-6	↓	↓	Hipotensión, mareo, bradicardia, edema
Diltiacem CD*	120-540 mg/día	—	↓	↓	
Verapamilo	80-160 mg 3 veces al día	3-8	↓	↓↓	
Verapamilo SR*	120-480 mg/día	—	↓	↓↓	Hipotensión, insuficiencia cardíaca, edema, bradicardia

*PA, XL, SR, CD: larga duración.
FC, frecuencia cardíaca; RVP, resistencia vascular periférica.
Tomado de Théroux P. Angina pectoris. In: Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine.* 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.

administrarlos durante 8-12 h al día. La nitroglicerina y los nitratos pueden causar cefalea inducida por vasodilatación, reducción de la presión arterial y, con menos frecuencia, hipotensión grave con bradicardia debido a la activación del reflejo vagal de Bezold-Jarisch. Como quiera que la vasodilatación de la nitroglicerina aumenta muchísimo en intensidad y duración en presencia de los inhibidores de la fosfodiesterasa sildenafilo, vardenafilo, tadalafilo y avanafilo, estos fármacos no deben utilizarse a la vez que los nitratos.

La *ranolacina* (que se empieza a administrar en dosis de 500 mg dos veces al día y se ajusta hasta una dosis máxima de 1.000 mg dos veces al día) actúa reduciendo la sobrecarga de calcio intracelular en los miocitos isquémicos, mediante la inhibición de la corriente de entrada de sodio tardía. El efecto neto de la reducción de la corriente de sodio tardía es una reducción de la tensión de la pared del VI y de la demanda miocárdica de oxígeno, de forma que se reducen la angina y la isquemia. La ranolacina aumenta la tolerancia al ejercicio en pacientes con angina estable, reduce los episodios de isquemia recurrente y proporciona un beneficio antianginoso adicional en pacientes que ya están recibiendo un tratamiento antianginoso intensivo con β-bloqueantes y bloqueantes de los canales del calcio, pero no se ha documentado que reduzca el punto final primario compuesto de muerte cardíaca, IM o isquemia recurrente en un ensayo de pacientes tras un síndrome coronario agudo.[A18]

Tratamiento de la inflamación

Las dosis bajas de colchicina (0,5 mg diarios) pueden reducir el resultado primario compuesto de muerte cardíaca, IM, accidente cerebrovascular y revas-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 56-11 USO CLÍNICO DE LA NITROGLICERINA Y LOS NITRATOS

	DOSIS	DURACIÓN DE LA ACCIÓN	INDICACIÓN
NITROGLICERINA			
Sublingual o aerosol bucal	0,15-1,5 mg	Alivio de la angina	Antes del dolor o cuando empieza
Pomada	7,5-40 mg	8-12 h	Profilaxis de la angina
Transdérmica	0,1-0,8 mg/h	8-16 h	Profilaxis de la angina
Intravenosa	5-400 µg/h	Ininterrumpida; se aumentará la dosis en función de las necesidades	Dolor torácico recurrente, hipertensión sistémica, insuficiencia cardíaca izquierda
DINITRATO DE ISOSORBIDA			
Oral	5-40 mg 3 veces al día	6-8 h	Profilaxis de la angina
5-MONONITRATO DE ISOSORBIDA			
Oral	20 mg 2 veces al día	8-12 h	Profilaxis de la angina
Oral, liberación lenta	30-240 mg/día	12-20 h	Profilaxis de la angina

Tomado de Théroux P. Angina pectoris. In: Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine.* 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.

cularización por isquemia aproximadamente en un 30% en comparación con el placebo, pero la reducción de las muertes cardíacas se ha visto contrarrestada al menos por un aumento de las muertes no cardiovasculares.[A19,A20] Las inyecciones de un anticuerpo monoclonal (canakinumab) dirigidas a la interleucina 1β (IL-1β), administradas en combinación con un patrón de asistencia estándar (que incluya tratamiento hipolipidemiante), en pacientes con IM previo y PCR de alta sensibilidad igual o superior a 2 mg/l, redujeron el criterio principal de valoración compuesto de IM no mortal, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular en un 15% durante una mediana de seguimiento de 3,7 años.[A21] Sigue siendo incierto si el tratamiento de las vías inflamatorias pasará a formar parte de los cuidados habituales de prevención secundaria.

Revascularización miocárdica

La revascularización coronaria con cirugía con IDAC (pero no con ICP; cap. 59) prolonga la vida, reduce los episodios cardiovasculares importantes y mejora la salud, la calidad de vida y la capacidad funcional en determinados pacientes con cardiopatía isquémica estable crónica que cumplen ciertos criterios anatómicos, como presencia de enfermedad de la coronaria principal izquierda o enfermedad coronaria de tres vasos o multivaso en pacientes con fracción de eyección inferior al 50% o diabéticos.[15]

Comparaciones entre la ICP y el tratamiento médico óptimo

Numerosos ensayos clínicos aleatorizados han comparado la ICP con la terapia médica en pacientes con angina estable. La ICP mejora los síntomas de angina, pero no reduce el riesgo de muerte, IM u otros acontecimientos cardiovasculares importantes cuando se añade a una terapia médica óptima como estrategia de tratamiento inicial en pacientes con cardiopatía isquémica crónica,[A22-A26] incluidos los pacientes con una oclusión total crónica de una arteria coronaria principal.[A27] En consecuencia, una terapia médica óptima para controlar los síntomas es una estrategia de tratamiento inicial justificable y más rentable para los pacientes con cardiopatía isquémica crónica, incluso si tienen diabetes,[16] reservándose la revascularización solo para los pacientes en los que la terapia médica no sea eficaz para controlar los síntomas anginosos.[17]

En los pacientes con angina estable y lesiones coronarias con una reserva fraccional de flujo reducida por debajo de 0,8 en una o más arterias visualmente estenóticas (≥ 50% de estenosis), la ICP inicial reduce significativamente la necesidad de hospitalización para una revascularización urgente, pero no ha demostrado reducir el punto final compuesto de IM o muerte.[A28] Así pues, la prevención secundaria intensiva con farmacoterapias de eficacia demostrada, combinada con la modificación de los estilos de vida, es de importancia fundamental en la reducción de episodios cardiovasculares importantes en estos pacientes y debe considerarse la base del tratamiento.

Comparación entre el IDAC y el tratamiento médico

Los ensayos aleatorizados en los que se compara el IDAC con el tratamiento médico indican que cuanto más grave es la isquemia y mayor es la magnitud de la enfermedad coronaria anatómica, así como la presencia de disfunción sistólica del VI, mejor es la supervivencia con el IDAC que con el tratamiento médico. Los IDAC prolongan la supervivencia en pacientes con enfermedad coronaria del tronco principal izquierdo con independencia de los síntomas, en pacientes con enfermedad coronaria de varios vasos y alteración de la función del VI (fracción de eyección < 50%), y en pacientes con enfermedad coronaria de dos o tres vasos con afectación de la coronaria descendente anterior izquierda proximal. Los pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos extensa parecen obtener un beneficio en cuanto a supervivencia de la extensa cirugía con IDAC, en particular si también tienen diabetes, mientras que la ICP puede considerarse apropiada para el alivio de los síntomas, en particular en pacientes con enfermedad coronaria de uno o dos vasos. También conviene destacar, sin embargo, que los ensayos aleatorizados de cirugía con IDAC comparada con el tratamiento médico se realizaron hace más de 40 años, y que las posteriores mejoras tanto del tratamiento médico como de la cirugía con IDAC hacen que sea cada vez más difícil extrapolar los datos iniciales a la práctica clínica contemporánea.

Comparación entre la ICP y el IDAC para la enfermedad coronaria multivaso

En pacientes con enfermedad aislada del tronco izquierdo, la ICP parece ser aproximadamente equivalente al IDAC para el punto final combinado de muerte, ictus o infarto de miocardio, pero puede haber una ventaja de supervivencia con el IDAC.[A29] En pacientes con enfermedad grave de tres vasos o enfermedad del tronco principal izquierdo con estenosis adicionales, sin embargo, el IDAC es superior a la ICP, especialmente en pacientes con diabetes.[A30] En términos de muerte e IM, así como del compuesto de muerte, IM e ictus, la cirugía con IDAC es mejor respecto tanto a la ICP como a la terapia médica óptima en la reducción del resultado compuesto de muerte o IM en pacientes con cardiopatía isquémica estable que padecen diabetes y enfermedad coronaria de dos y tres vasos durante un seguimiento de 5 años,[A31] pero no a los 10 años.[A32]

Estos datos subrayan que, entre los pacientes que siguen sintomáticos a pesar del tratamiento intensivo o que presentan una isquemia importante o una enfermedad arterial coronaria extensa, la revascularización con ICP o IDAC es adecuada. Sin embargo, si el objetivo de la revascularización es mejorar la supervivencia o reducir los acontecimientos clínicos, la cirugía con IDAC suele ser mejor que la ICP en pacientes sintomáticos con cardiopatía isquémica estable y que presentan una enfermedad anatómicamente más compleja, incluida la enfermedad coronaria de tres vasos o principal izquierda y en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria multivaso durante al menos 5 años (v. tabla 56-8; cap. 58).[18,19] Aunque la ICP parece proporcionar resultados de supervivencia equivalentes en pacientes de bajo riesgo (principalmente con enfermedad coronaria de uno o dos vasos), con frecuencia son necesarias intervenciones repetidas durante el seguimiento.

Angina refractaria

Ocasionalmente, los pacientes pueden presentar angina refractaria a pesar de la medicación y la revascularización.[20] Una alternativa es la contrapulsación externa mejorada (EECP), que suele administrarse en 35 tratamientos secuenciales (1 h diaria; 5 días/semana) durante 7 semanas. No reduce la isquemia en las pruebas de imagen de perfusión miocárdica, y se conocen mal los mecanismos que subyacen a su efecto. Los posibles mecanismos son cambios hemodinámicos duraderos que reducen la demanda miocárdica de oxígeno, la mejora de la perfusión miocárdica por el aumento diastólico del flujo coronario retrógrado y la mejora de la función endotelial. Aunque la EECP aumentó el tiempo hasta el descenso del segmento ST en la prueba de ejercicio, redujo la angina y mejoró la calidad de vida relacionada con la salud durante 1 año como mínimo en un estudio aleatorizado y doble ciego de pacientes con angina estable crónica, su papel en el tratamiento de la angina sigue sin estar claro. En pacientes con angina resistente, a pesar del tratamiento médico, y que no son candidatos a revascularización, la reducción del retorno venoso coronario a través del seno coronario puede redistribuir el flujo a áreas de miocardio isquémico y es un abordaje experimental de la reducción de los síntomas y la mejora de la calidad de vida.

OTROS SÍNDROMES DE ANGINA

ANGINA VARIANTE O ANGINA DE PRINZMETAL

El diagnóstico de angina variante o de Prinzmetal se basa en la documentación de una elevación pasajera del segmento ST durante un episodio de dolor torácico en ausencia de estenosis coronaria fija grave.[21] Habitualmente, la angina de Prinzmetal se debe a un espasmo oclusivo sobre una estenosis coronaria que, por lo demás, no limita el flujo sanguíneo de forma significativa. Pero en algunos pacientes no se observan estenosis subyacentes. En algunos pacientes se han descrito el fenómeno de Raynaud y cefaleas migrañosas asociados, lo que indica que el síndrome puede formar parte de un trastorno vasoespástico más generalizado.

El malestar torácico aparece principalmente en reposo, aunque aproximadamente un tercio de los pacientes también pueden presentar dolor durante el ejercicio. El dolor muestra preferencia por despertar al paciente de madrugada, cuando empieza a aumentar la actividad simpática. Suele ser un síndrome cíclico con períodos de exacerbación con episodios repetidos de dolor torácico, que pueden durar segundos o más tiempo y ser intensos, alternando con períodos de síntomas escasos o nulos. Los síntomas suelen mejorar con la nitroglicerina. La elevación del segmento ST que acompaña al dolor implica isquemia transmural debido a la repentina oclusión total de una estenosis coronaria epicárdica no significativa en ausencia de circulación colateral adecuada. La rápida reperfusión posterior puede explicar la elevada prevalencia de arritmias graves con peligro para la vida.

La angiografía coronaria con provocación para evaluar el espasmo, con una inyección de acetilcolina en la coronaria afectada, por ejemplo, suele desencadenar el síndrome. Esta prueba es útil para establecer el diagnóstico y para evaluar la respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes con angiografía coronaria normal o casi normal, en quienes, por lo demás, el diagnóstico no está claro. En la angina de Prinzmetal se prefieren los antagonistas del calcio dihidropiridínicos (p. ej., amlodipino, 5-10 mg por vía oral al día).

ANGINA MICROVASCULAR CON ANGIOGRAFÍA CORONARIA NORMAL

Puede haber angina, aunque las arterias coronarias sean normales, aun después de la provocación con acetilcolina.[22] La mayoría de los pacientes que presentan angina o isquemia con arterias coronarias no obstructivas en la angiografía tienen anomalías coronarias ocultas que pueden detectarse mediante resonancia magnética cardíaca[23] (cap. 44) o mediante un cateterismo coronario detallado. Esta prueba más detallada puede poner de manifiesto un aumento de la resistencia coronaria y la incapacidad de aumentar la resistencia y el flujo coronarios en respuesta a estímulos como el ejercicio, la adenosina, el dipiridamol y la estimulación auricular.

Los síntomas suelen presentarse en reposo, a menudo asociados a la tensión emocional. Es frecuente que se alternen períodos de exacerbación con períodos sin síntomas. El síndrome es más frecuente en las mujeres, y algunos pacientes presentan una alteración de la percepción del dolor o hipersensibilidad a determinados estímulos.

El diagnóstico precisa una documentación objetiva de la isquemia basada en las alteraciones del segmento ST y la onda T, una anomalía metabólica, un defecto pasajero de la perfusión regional, una nueva anomalía de la motilidad de la pared en el ecocardiograma o una disfunción endotelial que limita la reserva del flujo sanguíneo. Las anomalías en la vasorreactividad dependiente del endotelio pueden asociarse a defectos de la perfusión miocárdica regional en las imágenes de SPECT y PET.

Los β-bloqueantes o los bloqueantes de los canales de calcio que reducen la frecuencia cardíaca pueden ser útiles, sobre todo en presencia de taquicardia relativa, hipertensión o reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el Holter. La nitroglicerina es capaz de aliviar los síntomas aproximadamente en el 50% de los pacientes, y en ocasiones también son útiles los nitratos de larga duración.

Normalmente, el pronóstico es favorable y no es diferente al de la población general de la misma edad, en ausencia de enfermedad coronaria.[24,25] Pero en algunos estudios se sugiere que una respuesta isquémica al ejercicio se asocia a un aumento de la mortalidad.

ISQUEMIA MIOCÁRDICA SILENTE

Hasta el 20% de los pacientes con cardiopatía isquémica pueden no presentar angina y se dice que presentan isquemia miocárdica silente. Algunos pacientes no presentan ningún síntoma aun con una enfermedad coronaria obstructiva, que puede ser grave. Otros presentan isquemia silente después de un IM previo documentado. La tercera forma, que es la más frecuente, se da en pacientes que muestran las formas habituales de la angina estable crónica, la angina inestable o la angina de Prinzmetal. Cuando se monitoriza a estos pacientes, que suelen presentar episodios de isquemia silente además de la isquemia sintomática, se dice que presentan *angina mixta*. Se calcula que presentan angina mixta aproximadamente un tercio de todos los pacientes tratados con angina, aunque se ha descrito una prevalencia todavía mayor en diabéticos. En estos pacientes, cerca del 85% de los episodios isquémicos ambulatorios se producen sin dolor torácico y el 66% de los episodios de angina no se acompañan de descenso del segmento ST, lo que sugiere que la angina de pecho manifiesta es solo la «punta del iceberg isquémico». Los fármacos que reducen o suprimen los episodios de isquemia sintomática también reducen o suprimen los episodios de isquemia silente.

PRONÓSTICO

Los tratamientos modernos han mejorado el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica, hasta una tasa de mortalidad anual del 1 al 3% y una tasa de episodios isquémicos importantes del 1 al 2%. En la actualidad, la tasa de muerte de origen cardiovascular al cabo de 1 año es del 1,9% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,7-2,1), con una tasa de mortalidad por todas las causas del 2,9% (IC del 95%, 2,6-3,2) y una tasa del resultado combinado de muerte de origen cardiovascular, IM o ictus del 4,5% (IC del 95%, 4,2-4,8). Incluso en pacientes con angina resistente no candidatos a revascularización, el tratamiento médico actual se asocia a una mortalidad a 1 año de solo el 4% y a una mortalidad a 9 años del 30%.

En una gran mayoría de pacientes, los síntomas anginosos mejoran mucho o incluso desaparecen, a menudo sin ningún cambio en la terapia médica.[26] La angina recurrente es una queja frecuente en el futuro en muchos pacientes con cardiopatía isquémica crónica, incluso en los que fueron tratados inicialmente con éxito con ICP. Aproximadamente el 30% de los pacientes siguen presentando angina una o más veces por semana, con limitación física y calidad de vida cada vez peores, y casi el 80% de los pacientes que inicialmente recibieron una ICP satisfactoria para la angina crónica siguen tomando uno o más antianginosos al cabo de 1 año. La rehabilitación con ejercicio incrementa ligeramente la capacidad de ejercicio, pero, por lo demás, no tiene implicaciones pronósticas claras.[A33]

Los pacientes con angina crónica estable requieren seguimiento regular (en general, al menos cada 6-12 meses). En cada visita, se debe proceder a una anamnesis y una exploración física detalladas para diferenciar cualquier evolución importante, como:

- Un cambio en la actividad física.
- Cualquier cambio en la frecuencia, la gravedad o el patrón de la angina.
- Tolerancia y cumplimiento del régimen médico prescrito.
- Modificación de los factores de riesgo cardíaco.
- El desarrollo de afecciones concomitantes nuevas o agravadas.

Además de un perfil lipídico y una determinación de la glucemia, es necesario obtener un ECG si los medicamentos han cambiado, y una ecocardiografía y una electrocardiografía cuando hay nuevos datos aportados por la anamnesis o la exploración física. Sin embargo, la vigilancia no invasiva de rutina no es necesaria en pacientes estables.

La selección del tratamiento óptimo requiere un detallado conocimiento de los riesgos y beneficios potenciales de cada abordaje terapéutico. En los pacientes que presentan síntomas estables y que no han tenido un ensayo adecuado de terapia médica, no es necesario proceder a una evaluación invasiva antes de aplicar una terapia médica multifacética y una intervención en el estilo de vida durante al menos 3-6 meses.[27] Este enfoque inicial de terapia médica agresiva e intervención en el estilo de vida está muy recomendado y respaldado por las directrices profesionales. Por último, es importante destacar que los resultados de ensayos aleatorizados que implican tanto farmacoterapia como revascularización han de individualizarse para pacientes específicos, en tanto que un enfoque multidisciplinar de la toma de decisiones clínicas permite asegurar que todas las opciones terapéuticas se analizan de forma plena y transparente, de modo que se ofrezcan a los pacientes las recomendaciones terapéuticas basadas en la evidencia más apropiadas, ajustadas al correspondiente nivel de riesgo sistémico y a los pertinentes hallazgos anatómicos coronarios.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1291-300.

A2. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al. Quality-of-life outcomes with anatomic versus functional diagnostic testing strategies in symptomatic patients with suspected coronary artery disease: results from the PROMISE randomized trial. *Circulation*. 2016;133:1995-2007.

A3. Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M, et al. Prognostic value of coronary artery calcium in the PROMISE study (prospective multicenter imaging study for evaluation of chest pain). *Circulation*. 2017;136:1993-2005.

A4. Singh T, Bing R, Dweck MR, et al. Exercise electrocardiography and computed tomography coronary angiography for patients with suspected stable angina pectoris: a post hoc analysis of the randomized SCOT-HEART trial. *JAMA Cardiol*. 2020;5:920-8.

A5. Maurovich-Horvat P, Bosserdt M, Kofoed KF, et al. CT or invasive coronary angiography in stable chest pain. *N Engl J Med*. 2022;386:1591-602.

A6. Nagel E, Greenwood JP, McCann GP, et al. Magnetic resonance perfusion or fractional flow reserve in coronary disease. *N Engl J Med*. 2019;380:2418-28.

A7. Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, et al. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J*. 2019;40:180-6.

A8. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39:1172-80.

A9. Zhan S, Tang M, Liu F, et al. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11 CD012502.

A10. Schmidt AF, Carter JL, Pearce LS, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10 CD011748.

A11. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11-22.

A12. Khan SU, Lone AN, Khan MS, et al. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;38:100997.

A13. Bangalore S, Fakheri R, Wandel S, et al. Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2017;356:1-10.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart disease and stroke statistics-2023 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147:e93-e621.
2. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2982-3021.
3. Thakker RA, Rodriguez L, Rodriguez L, et al. Coronary microvascular disease. *Cardiol Ther*. 2022;11:23-31.
4. Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, et al. Reappraisal of ischemic heart disease. *Circulation*. 2018;138:1463-80.
5. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology working group on coronary pathophysiology & microcirculation endorsed by coronary vasomotor disorders international study group. *Eur Heart J*. 2020;41:3504-20.
6. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al. AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2021;2021:e368-454.
7. Joshi PH, de Lemos JA. Diagnosis and management of stable angina: a review. *JAMA*. 2021;325:1765-78.
8. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*. 2018;39:3322-30.
9. Winther S, Schmidt SE, Mayrhofer T, et al. Incorporating coronary calcification into pre-test assessment of the likelihood of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2421-32.
10. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407-77.
11. Boden WE, Marzilli M, Crea F, et al. Evolving management paradigm for stable ischemic heart disease patients: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:505-14.
12. White CM, Weeda ER, Nguyen E. Should an LDL-cholesterol target-based approach be readopted? *Ann Pharmacother*. 2018;52:175-84.
13. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2017;2018:213-60.
14. Ferrari R, Pavasini R, Camici PG, et al. Anti-anginal drugs-beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment. *Eur Heart J*. 2019;40:190-4.
15. Ferraro R, Latina JM, Alfaddagh A, et al. Evaluation and management of patients with stable angina: beyond the ischemia paradigm: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2252-66.
16. Newman JD, Anthopolos R, Mancini GBJ, et al. Outcomes of participants with diabetes in the ISCHEMIA trials. *Circulation*. 2021;144:1380-95.
17. Boden WE, Kaski JC, Al-Lamee R, et al. What constitutes an appropriate empirical trial of antianginal therapy in patients with stable angina before referral for revascularisation? *Lancet*. 2022;399:691-4.
18. Doenst T, Haverich A, Serruys P, et al. PCI and CABG for treating stable coronary artery disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:964-76.
19. Boden WE, De Caterina R, Taggart DP. Is there equivalence between PCI and CABG surgery in long-term survival of patients with diabetes? Importance of interpretation biases and biologic plausibility. *Eur Heart J*. 2021;43:68-70.
20. Lantz R, Quesada O, Mattingly G, et al. Contemporary management of refractory angina. *Interv Cardiol Clin*. 2022;11:279-92.
21. Nguyen TH, Ong GJ, Girolamo OC, et al. Angina due to coronary artery spasm (variant angina): diagnosis and intervention strategies. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2021;19:917-27.
22. Aribas E, Roeters van Lennep JE, Elias-Smale SE, et al. Prevalence of microvascular angina among patients with stable symptoms in the absence of obstructive coronary artery disease: a systematic review. *Cardiovasc Res*. 2022;118:763-71.
23. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J*. 2020;41:3504-20.
24. Reynolds HR, Picard MH, Spertus JA, et al. Natural history of patients with ischemia and no obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2021;144:1008-23.
25. Mehta PK, Huang J, Levit RD, et al. Ischemia and no obstructive coronary arteries (INOCA): a narrative review. *Atherosclerosis*. 2022;363:8-21.
26. Mesnier J, Ducrocq G, Danchin N, et al. International observational analysis of evolution and outcomes of chronic stable angina: the multinational CLARIFY study. *Circulation*. 2021;144:512-23.
27. Boden WE, Kaski JC, Al-Lamee R, et al. What constitutes an appropriate empirical trial of antianginal therapy in patients with stable angina before referral for revascularisation? *Lancet*. 2022;399:691-4.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A14. Jones WS, Mulder H, Wruck LM, et al. Comparative effectiveness of aspirin dosing in cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2021;384:1981-90.
A15. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381:1309-20.
A16. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:205-18.
A17. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319-30.
A18. Salazar CA, Basilio Flores JE, Veramendi Espinoza LE, et al. Ranolazine for stable angina pectoris. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2 CD011747.
A19. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1838-47.
A20. Fiolet ATL, Opstal TSJ, Mosterd A, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine in patients with coronary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2021;42:2765-75.
A21. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119-31.
A22. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1395-407.
A23. Mark DB, Spertus JA, Bigelow R, et al. Comprehensive quality-of-life outcomes with invasive versus conservative management of chronic coronary disease in ISCHEMIA. *Circulation*. 2022;145:1294-307.
A24. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, et al. Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1408-19.
A25. Bangalore S, Maron DJ, Stone GW, et al. Routine revascularization versus initial medical therapy for stable ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Circulation*. 2020;142:841-57.
A26. Hochman JS, Anthopolos R, Reynolds HR, et al. Survival after invasive or conservative management of stable coronary disease. *Circulation*. 2023;147:8-19.
A27. Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, et al. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. *Eur Heart J*. 2018;39:2484-93.
A28. Fearon WF, Zimmermann FM, De Bruyne B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI as compared with coronary bypass surgery. *N Engl J Med*. 2022;386:128-37.
A29. Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, et al. Five-year outcomes after PCI or CABG for left main coronary disease. *N Engl J Med*. 2019;381:1820-30.
A30. Gaudino M, Hameed I, Farkouh ME, et al. Overall and cause-specific mortality in randomized clinical trials comparing percutaneous interventions with coronary bypass surgery: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1638-46.
A31. Mancini GBJ, Boden WE, Brooks MM, et al. Impact of treatment strategies on outcomes in patients with stable coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus according to presenting angina severity: a pooled analysis of three federally-funded randomized trials. *Atherosclerosis*. 2018;277:186-94.
A32. Wang R, Serruys PW, Gao C, et al. Ten-year all-cause death after percutaneous or surgical revascularization in diabetic patients with complex coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2021;43:56-67.
A33. Long L, Anderson L, Dewhirst AM, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with stable angina. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2 CD012786.

57

SÍNDROME CORONARIO AGUDO: ANGINA INESTABLE E INFARTO DE MIOCARDIO SIN ELEVACIÓN DEL ST

RICHARD A. LANGE Y DEBABRATA MUKHERJEE

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

El término *síndrome coronario agudo* se utiliza para describir todo el espectro de la isquemia miocárdica (angina de pecho inestable) o el infarto (con o sin elevación concomitante del segmento ST). El paciente con *angina inestable* presenta un dolor torácico cardíaco nuevo, que empeora (es decir, más grave, prolongado o frecuente que los episodios previos de angina) o que se produce en reposo, *sin* evidencia serológica de necrosis miocítica, es decir, sin elevación de las concentraciones séricas de troponina. Si el paciente presenta dolor torácico cardíaco *con* datos serológicos de necrosis miocárdica y sin elevación del ST, se dice que presenta un *infarto de miocardio sin elevación del ST* (IMSEST). Dado que la angina inestable y el IM sin elevación del ST se caracterizan por la ausencia de elevación del ST, se denominan colectivamente *síndrome coronario agudo sin elevación del ST* (fig. 57-1). Se dice que el paciente con dolor torácico cardíaco de inicio agudo, evidencia serológica de mionecrosis y elevación persistente (> 20 min) del segmento ST padece un *IM con elevación del ST* (cap. 58).

EPIDEMIOLOGÍA

Casi 1,2 millones de individuos en EE. UU. son hospitalizados anualmente con síndrome coronario agudo, de los cuales aproximadamente dos tercios padecen síndrome coronario agudo sin elevación del ST. Más de la mitad de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST son mayores de 65 años y casi la mitad son mujeres. El síndrome coronario agudo sin elevación del ST es más frecuente en individuos con uno o más factores de riesgo de ateroesclerosis (cap. 40), enfermedad vascular periférica o un trastorno inflamatorio crónico, como artritis reumatoide, psoriasis o infección.

La mayoría de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST presentan el llamado IM de tipo 1, que se precipita por la rotura de una placa ateroesclerótica arterial coronaria, con la consiguiente agregación plaquetaria y formación de trombos, lo que a su vez provoca una disminución del flujo sanguíneo en la arteria implicada. El IM de tipo 2 es una lesión miocárdica en el entorno de un desajuste entre el suministro y la demanda de oxígeno. Puede causar reducciones sustanciales del aporte de oxígeno, por ejemplo, hipotensión arterial sistémica grave, anemia o hipoxemia; puede producir aumentos espectaculares de la demanda de oxígeno, la taquicardia, la hipertensión arterial sistémica grave o la tirotoxicosis. En los pacientes que se cree que padecen un IM de tipo 2, la terapia debe dirigirse a la causa subyacente.

BIOPATOLOGÍA

El acontecimiento precipitante en casi todos los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST es la rotura o erosión de la placa ateroesclerótica arterial coronaria, con la futura agregación plaquetaria y formación de trombos, que conduce a la oclusión subtotal de la arteria implicada (IM de tipo 1). En un paciente ocasional, la oclusión trombótica total de la arteria da lugar a un síndrome coronario agudo sin elevación del ST en lugar de a un IM con elevación del ST cuando un amplio riego sanguíneo colateral perfunde la región de miocardio distal a la arteria ocluida.

Algunos pacientes presentan un desequilibrio entre el aporte y la demanda del oxígeno miocárdico por un proceso secundario distinto de la enfermedad arterial coronaria (IM de tipo 2). Por ejemplo, un vasoespasmo intenso de un segmento de una arteria coronaria epicárdica, debido a una disfunción endotelial focal (es decir, una angina de Prinzmetal) o a la ingestión de fármacos (causada, por ejemplo, por la cocaína, los agentes quimioterapéuticos o uno de los «triptanes» agonistas de los receptores de serotonina), provoca un compromiso transitorio o sostenido del flujo sanguíneo arterial coronario, con el consiguiente síndrome coronario agudo sin elevación del ST. La disección arterial coronaria espontánea, que se produce con mayor frecuencia en mujeres periparto y pacientes con vasculitis, también puede dar lugar a un síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

Rotura de la placa

La rotura (cap. 41) o erosión de la placa ateroesclerótica arterial coronaria es el acontecimiento iniciador en la mayoría de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST. Varios factores pueden intervenir en el deterioro de la cubierta fibrosa protectora que separa el ateroma que se encuentra dentro de la pared del vaso de la luz de la arteria coronaria. La inflamación local y sistémica, los factores mecánicos y los cambios anatómicos contribuyen a la transformación de una placa ateroesclerótica estable en lo que se denomina una placa «vulnerable», cuya rotura desencadena la adherencia, la activación y la agregación plaquetarias, con la ulterior formación de un trombo.

El depósito de lipoproteínas de baja densidad oxidadas en la pared coronaria estimula una respuesta inflamatoria, que da lugar a la acumulación de macrófagos y linfocitos T en el límite de la placa. Estas células inflamatorias segregan citocinas (p. ej., factor de necrosis tisular, interleucina 1, interferón γ) que inhiben la síntesis y el depósito de colágeno, y enzimas (p. ej., metaloproteinasas de la matriz y catepsinas), que fomentan la degradación del colágeno y de la elastina, haciendo que la cubierta fibrosa suprayacente sea vulnerable a la rotura.

La inflamación sistémica puede desempeñar un papel en la rotura de la placa, como demuestra la predisposición de los individuos con gingivitis crónica, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide e infección crónica o aguda a desarrollar un síndrome coronario agudo. Los estudios angiográficos y angioscópicos de las arterias coronarias de pacientes con síndrome coronario agudo suelen demostrar ulceración de la placa y trombosis en más de un sitio, lo que sugiere la presencia de un proceso inflamatorio sistémico y difuso.

Parece que las características mecánicas y la localización de las placas coronarias influyen en su estabilidad. Por ejemplo, las cubiertas fibrosas delgadas tienen más probabilidades de erosionarse o de romperse que las gruesas. Los puntos con baja tensión de cizallamiento, como las bifurcaciones de los vasos, presentan una reducción de la producción de sustancias vasodilatadoras endoteliales (es decir, óxido nítrico y prostaciclina), aceleración de la acumulación de lípidos y de células inflamatorias, aumento de la degradación de la matriz extracelular y adelgazamiento de la cubierta fibrosa, todo lo cual contribuye a la inestabilidad de la placa.

El análisis histológico detallado de las placas ateroescleróticas en evolución pone de manifiesto una rica neovascularización a consecuencia de la liberación de péptidos angiógenos, como los factores de crecimiento de los fibroblastos, factores de crecimiento del endotelio vascular, factor de crecimiento placentario, oncostatina M

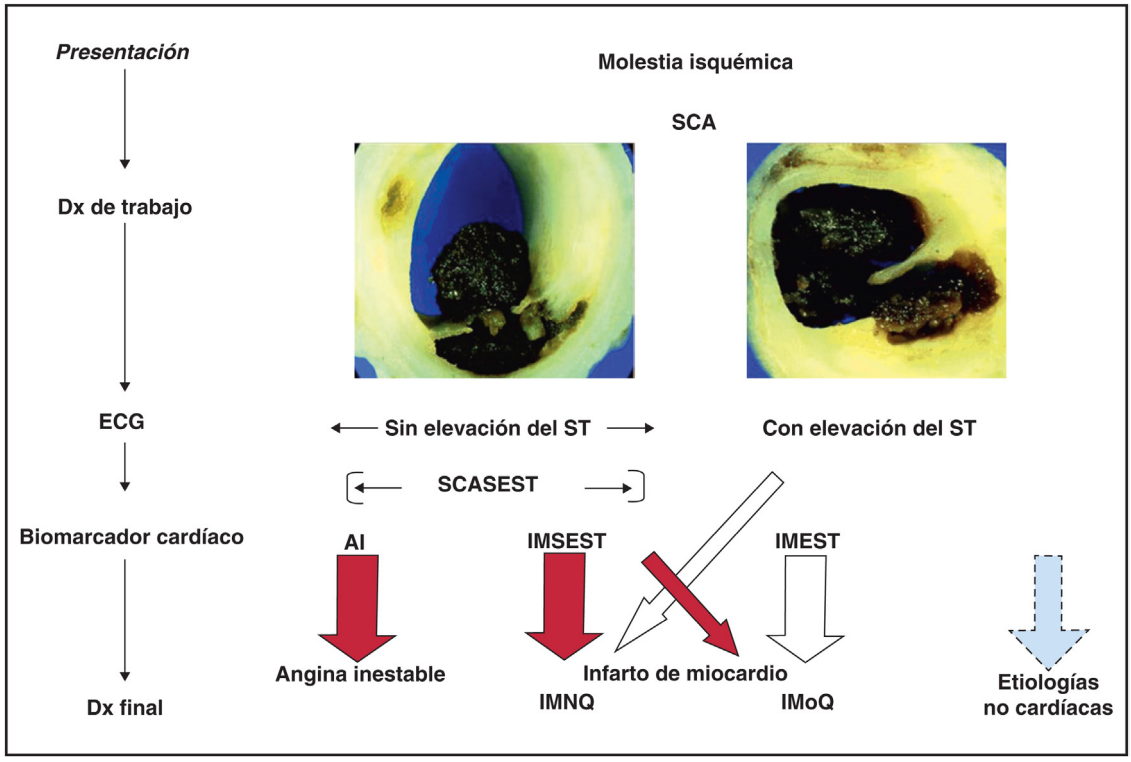

FIGURA 57-1. Síndrome coronario agudo (SCA). Hallazgos sintomáticos, morfológicos, electrocardiográficos (ECG) y serológicos en pacientes con diversos tipos de SCA. Los pacientes con SCA suelen quejarse de dolor torácico. Si la arteria coronaria afectada está totalmente ocluida por un trombo fresco (como se aprecia a la *derecha*), el ECG del paciente muestra elevación del segmento ST; después aumentan los biomarcadores cardíacos y se emite el diagnóstico de infarto de miocardio con elevación del ST (IMEST). En algunos casos, la elevación inicial del ST puede producir infarto de miocardio sin onda Q. Si la arteria coronaria implicada está parcialmente ocluida por un trombo reciente (mostrado a la *izquierda*), el ECG del paciente no muestra elevación del segmento ST. Cuando los biomarcadores cardíacos no están elevados, el paciente es diagnosticado de angina inestable (AI). Si los biomarcadores cardíacos se mantienen negativos o no están elevados durante la hospitalización, se mantiene el diagnóstico de angina inestable. En el caso de que estén elevados, el paciente es diagnosticado de IM sin elevación del ST (IMSEST). La mayoría de los pacientes que presentan IMSEST desarrollan infarto de miocardio sin onda Q (IMNQ), aunque algunos desarrollan infarto de miocardio con onda Q (IMoQ). AI, angina inestable; Dx, diagnóstico; SCASEST, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

y factor inducible por la hipoxia, que son segregados por los miocitos lisos, las células inflamatorias y las plaquetas. Esta neovascularización contribuye al crecimiento del ateroma y a la circulación de leucocitos, a la hemorragia en la placa y a su desestabilización.

Formación del trombo

Las plaquetas desempeñan un papel fundamental en la biopatología del síndrome coronario agudo. Tras la erosión o la rotura de una placa «vulnerable», las plaquetas circulantes se *adhieren* a las proteínas subendoteliales expuestas y después se *activan*. Con la activación, las plaquetas cambian su forma discoide por una estrellada, con lo que aumenta la superficie sobre la que puede producirse la formación de trombina. A continuación, las plaquetas liberan el contenido de sus gránulos intracelulares (es decir, tromboxano, serotonina, difosfato de adenosina [ADP], factor de von Willebrand y fibrinógeno) al entorno inmediato y fomentan la vasoconstricción focal del segmento arterial adyacente y la activación de las plaquetas vecinas. También aumentan el número de receptores de la glucoproteína IIb/IIIa en la superficie plaquetaria y la afinidad de estos por el fibrinógeno circulante. El resultado es la agregación plaquetaria, que se produce cuando el fibrinógeno se une a los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa de las plaquetas adyacentes, formando un «tapón plaquetario».

Con la formación del tapón plaquetario, el sistema de la coagulación se activa y genera trombina, que es un potente estimulador de la activación y la agregación de las plaquetas. Además, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, que se incorpora al trombo. La oclusión coronaria subtotal por este trombo rico en plaquetas compromete el flujo sanguíneo en la arteria afectada, lo que ocasiona un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno en los miocitos abastecidos por la arteria. La embolización distal de los trombos ricos en plaquetas desde el punto de rotura de la placa contribuye a reducir el flujo sanguíneo. Si el desequilibrio entre el aporte y la demanda es pasajero, los miocitos afectados sufren isquemia, pero no mueren, porque la isquemia no dura lo suficiente como para causar necrosis. Habitualmente, el paciente se queja de dolor torácico de origen cardíaco en reposo, pero no presenta datos serológicos de necrosis miocárdica, es decir, elevación de las concentraciones séricas de troponina, por lo que recibe el diagnóstico de *angina inestable*. Pero si el desequilibrio dura lo suficiente, los miocitos isquémicos empiezan a morir y se produce un infarto. El paciente suele quejarse de dolor torácico de origen cardíaco en reposo y los datos serológicos de necrosis miocárdica confirman el diagnóstico de *IMSEST*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas

El paciente con síndrome coronario agudo sin elevación del ST suele quejarse de presión retroesternal, opresión o pesadez, que pueden ser intermitentes y recurrentes o persistentes (cap. 39). Si los episodios son intermitentes y recurrentes, cada uno puede durar entre unos minutos y varias horas. El dolor torácico puede irradiarse al brazo izquierdo, al cuello o a la mandíbula, y acompañarse de diaforesis, náuseas, dolor abdominal, disnea o síncope.

No son excepcionales las presentaciones atípicas con malestar torácico agudo o vago, dolor epigástrico, indigestión repentina, cansancio inexplicado o disnea. Estas molestias atípicas se observan con frecuencia en pacientes jóvenes (de 25 a 40 años) y ancianos (> 75 años), mujeres y pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica o demencia.

Exploración física

El paciente con síndrome coronario agudo sin elevación del ST suele presentar hallazgos normales en la exploración física. En ocasiones, los indicios de disfunción ventricular izquierda (cap. 45), como estertores basilares o un galope ventricular, hipotensión o hipoperfusión periférica, pueden acompañar a un episodio agudo o aparecer poco después. Un objetivo importante de la exploración física es descartar otras posibles causas de los síntomas, incluidas causas no cardíacas (p. ej., costocondritis, neumotórax, embolia pulmonar o neumonía) y causas cardíacas no atribuibles a isquemia miocárdica (disección aórtica, pericarditis, hipertensión arterial sistémica grave y arritmias; cap. 49). En consecuencia, las diferencias de presión arterial entre las extremidades superiores e inferiores, la disminución de los ruidos pulmonares, los roces por fricción y el dolor en la palpación esternal sugieren un diagnóstico distinto al síndrome coronario agudo sin elevación del ST. Otros hallazgos en la exploración física –como una presión arterial elevada, taquicardia, palidez o aumento de la sudoración o temblor– apuntan hacia condiciones precipitantes, como hipertensión no controlada (cap. 64), arritmias (caps. 52 y 53), anemia (cap. 144) o tirotoxicosis (cap. 207).

DIAGNÓSTICO

El paciente con sospecha de síndrome coronario agudo debe ser evaluado con prontitud, porque un diagnóstico rápido y preciso permite iniciar a tiempo la terapia adecuada, lo que puede reducir la tasa de complicaciones.[1] La evaluación inicial debe dirigirse a determinar si es probable que los síntomas del paciente estén causados por

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

una isquemia miocárdica, un IM o algún otro trastorno. La probabilidad de un síndrome coronario agudo puede estimarse a partir de la historia clínica, la exploración física y el electrocardiograma (ECG). En el contexto agudo, la presencia o ausencia de factores de riesgo tradicionales de ateroesclerosis es menos importante para determinar la presencia o ausencia de síndrome coronario agudo que los síntomas del paciente, los hallazgos del ECG y las pruebas serológicas de mionecrosis. Como resultado, estos factores de riesgo a largo plazo no son integrales a la hora de determinar si un individuo debe ser evaluado, hospitalizado o tratado por un síndrome coronario agudo. Las circunstancias que aumentan la probabilidad de que el paciente sintomático esté teniendo isquemia miocárdica o IM son la edad avanzada, la diabetes mellitus, la vasculopatía extracardíaca y el dolor torácico que se irradia al brazo izquierdo, el cuello o la mandíbula como síntoma de presentación. Es muy probable que se trate de isquemia miocárdica si los síntomas de angina se acompañan de alteraciones del ECG (es decir, ondas Q, descenso del segmento ST o elevación ≥ 1 mm, o inversión de la onda T en varias derivaciones precordiales) o elevación de la concentración sérica de troponina.

Es probable que en un paciente con enfermedad coronaria conocida, los síntomas típicos se deban a isquemia miocárdica o a IM antes que a otra causa, sobre todo si el paciente confirma que sus síntomas se parecen a los de episodios anginosos anteriores. Por el contrario, es poco probable que un individuo joven con un ECG normal y sin factores de riesgo de ateroesclerosis esté sufriendo un síndrome coronario agudo, aunque se queje de dolor torácico con características compatibles con isquemia o infarto.

Es importante indagar sobre el consumo de cocaína y metanfetaminas en el paciente con sospecha de síndrome coronario agudo, especialmente en los menores de 40 años o con pocos factores de riesgo tradicionales de ateroesclerosis. Estos fármacos pueden aumentar la demanda miocárdica de oxígeno y a la vez reducir el aporte de oxígeno, por el vasoespasmo y la trombosis causados. Debe considerarse la realización de un análisis toxicológico de orina cuando se sospeche que el abuso de sustancias es la causa del síndrome coronario agudo.

Electrocardiograma

Un ECG, que debe obtenerse e interpretarse en los primeros 10 min o antes desde la llegada del paciente al centro, es particularmente valioso si se obtiene durante un episodio sintomático. Si el paciente presenta elevación persistente (> 20 min) del segmento ST, debe iniciarse la reperfusión cuanto antes (cap. 58). Las anomalías transitorias del segmento ST que se desarrollan durante un episodio sintomático en reposo y se resuelven cuando el paciente está asintomático sugieren claramente un síndrome coronario agudo sin elevación del ST. Hasta el 50% de los pacientes presentan descenso (o elevación transitoria) del segmento ST y anomalías de la onda T.

Un ECG completamente normal no excluye la posibilidad de un síndrome coronario agudo sin elevación del ST; de hecho, alrededor del 5% de los pacientes que son dados de alta del servicio de urgencias y finalmente diagnosticados de síndrome coronario agudo tienen un ECG normal. Muchas veces, la isquemia o el infarto en el territorio de la arteria coronaria circunfleja izquierda escapan a la detección con un ECG de 12 derivaciones convencional, pero se puede detectar con derivaciones derechas (V_4R y V_3R) o posteriores (de V_7 a V_9). En un paciente con un ECG normal han de obtenerse de manera sistemática ECG seriados (p. ej., a intervalos de 15-30 min durante la primera hora) y durante los episodios sintomáticos, comparándose con los anteriores para identificar nuevas anomalías del segmento ST o la onda T. A menudo la inversión profunda (> 2 mm) y simétrica de la onda T en las derivaciones de la pared anterior se asocia a una estenosis hemodinámicamente significativa del tronco o la arteria coronaria descendente anterior izquierda.

Biomarcadores séricos

Desgraciadamente, la historia clínica inicial, la exploración física y el ECG por sí solos no pueden confirmar ni excluir un síndrome coronario agudo. En comparación, los modernos ensayos de alta sensibilidad pueden detectar troponina (cap. 58) en la sangre en las 2 h siguientes al inicio de los síntomas en pacientes con IM sin elevación del ST.

Evaluación y clasificación del riesgo

La mayor seguridad proviene de la observación continuada o el ingreso de los pacientes que tienen un nivel de troponina positivo en el momento de la presentación o en pruebas seriadas, tienen evidencia de isquemia en su ECG o presentan síntomas indicativos de una exacerbación aguda de una enfermedad coronaria previa.[2,3] Dado que una única medición normal de troponina sérica es insuficiente para excluir un IM en un paciente con un inicio muy reciente de los síntomas, los pacientes con sospecha de IM basada en la presentación clínica o con cambios isquémicos en el ECG pueden ser observados, ya sea en el servicio de urgencias o en una unidad de evaluación del dolor torácico, con una medición repetida de troponina (y un ECG repetido) a las 3 h aproximadamente del inicio de los síntomas o siempre que reaparezca el dolor torácico.[4] Un nivel negativo de troponina de alta sensibilidad entre 2 y 3 h después del inicio de los síntomas es suficiente para identificar a los pacientes que no presentan un IM con elevación del ST o sin elevación del ST (fig. 57-2),[A1,A2] y los pacientes con resultados negativos y sin hallazgos ECG de isquemia tienen un riesgo suficientemente bajo (un 0,4% de riesgo a 30 días de IM o muerte) para poder completar con seguridad el resto de su evaluación como pacientes ambulatorios si no tienen otra necesidad de hospitalización.[5-8] Las pruebas cardíacas no invasivas realizadas en los 3 días siguientes a la presentación inicial se asocian a un riesgo posterior modestamente reducido de acontecimientos cardíacos graves, pero su valor en pacientes con niveles normales de troponina es probablemente pequeño.[9]

Dichas concentraciones pueden medirse con instrumentos de diagnóstico inmediato informatizados en la cabecera del enfermo o con equipos manuales que permitan obtener datos cualitativos rápidamente.[10] La ventaja de los sistemas rápidos, que reducen el tiempo de espera, debe contrastarse con su precio, que es mayor, y con la necesidad de un estricto control de calidad. Además, los resultados de estos aparatos son cualitativos o semicuantitativos y dependen del observador, mientras que el laboratorio central emite información cuantitativa más precisa sobre las concentraciones de los biomarcadores.

Pruebas no invasivas

Una radiografía de tórax identifica causas pulmonares de dolor torácico y un mediastino ensanchado en la disección aórtica (cap. 63). El paciente que se considere que tiene una probabilidad baja de sufrir un síndrome coronario agudo (basándose en la historia clínica, la exploración física, el ECG y los biomarcadores séricos) debe someterse a tiempo a una prueba de esfuerzo (cap. 39). Aunque la prueba de esfuerzo no permite asegurar ni descartar absolutamente la presencia de enfermedad coronaria, tiene la ventaja de definir también la tolerancia al ejercicio del paciente, lo que facilita la individualización de las decisiones terapéuticas. Alternativamente, la angiografía por tomografía computarizada coronaria multidetector, que tiene un alto valor predictivo negativo (> 98%) para excluir la enfermedad arterial coronaria cuando se realiza e interpreta en centros experimentados, puede ayudar a reducir la duración de la estancia hospitalaria cuando los hallazgos son normales en pacientes del servicio de urgencias con un riesgo bajo o intermedio de posible síndrome coronario agudo. No obstante, la angiografía con tomografía computarizada no tiene valor incremental en pacientes con prueba de troponina negativa y ECG no isquémico.[A3] A la inversa, si se piensa que un paciente tiene riesgo alto y sigue presentando dolor torácico isquémico típico con alteraciones del ECG o elevación de los biomarcadores cardíacos, no debe prescribirse prueba de esfuerzo ni angiografía coronaria con TC, sino que, antes de la prueba de esfuerzo, se ha de realizar una angiografía coronaria o aplicar tratamiento médico hasta eliminar los síntomas.

Un ecocardiograma puede ser útil en el paciente con dolor torácico si el ECG no es diagnóstico (es decir, mínimas alteraciones del segmento ST o de la onda T). Si se observa hipocinesia o acinesia del ventrículo izquierdo durante un episodio de dolor torácico que mejora al desaparecer los síntomas, es probable que se trate de isquemia miocárdica. En el paciente con inversión de la onda T anterior con etiología incierta, la hipocinesia de la pared anterior del ventrículo izquierdo apunta a que la alteración de la onda T se debe a estenosis grave de la arteria coronaria descendente anterior izquierda. Dado que la ecocardiografía puede ayudar a evaluar e identificar causas alternativas para el dolor torácico del paciente (es decir, miocarditis [cap. 47], disección aórtica [cap. 63] o embolia pulmonar [cap. 68]), se recomienda en pacientes cuyo diagnóstico es incierto.

Angiografía coronaria

Debe realizarse una angiografía coronaria (cap. 59) si se sospecha que el paciente corre alto riesgo de muerte, IM o isquemia recurrente en los días, semanas y meses siguientes (v. más adelante); si tiene isquemia miocárdica espontánea o inducible a pesar del tratamiento médico adecuado, o si tiene una presentación clínica confusa o difícil y la ulterior evaluación no invasiva no es concluyente. Los resultados de la angiografía ayudan a determinar si procede realizar la revascularización y, en su caso, si debe intentarse mediante un injerto de derivación de arteria coronaria o una intervención coronaria percutánea (ICP) (cap. 59).

En los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST, la angiografía coronaria demuestra una estenosis significativa de la arteria coronaria principal izquierda en alrededor del 15% de los pacientes, de las tres arterias coronarias epicárdicas principales en alrededor del 30 al 35% de los pacientes, de dos de las tres arterias epicárdicas en alrededor del 20 al 30% de los pacientes y de una arteria epicárdica principal en el 20 al 30% de los pacientes. Aproximadamente el 15% de los pacientes no presentan estrechamiento coronario de importancia hemodinámica. Es probable que las mujeres con síndrome coronario agudo sin elevación del ST tengan una enfermedad coronaria menos extensa que los hombres, y los pacientes con IM sin elevación del ST suelen tener una enfermedad más extensa que los que sufren angina inestable.

En la angiografía, la lesión coronaria que causa los signos y síntomas (la llamada lesión responsable) es habitualmente asimétrica o excéntrica, con bordes festoneados o sobresalientes y una base o cuello estrechos. Estos datos angiográficos son reflejo de la rotura de la placa y la formación del trombo. Aunque solo se aprecia

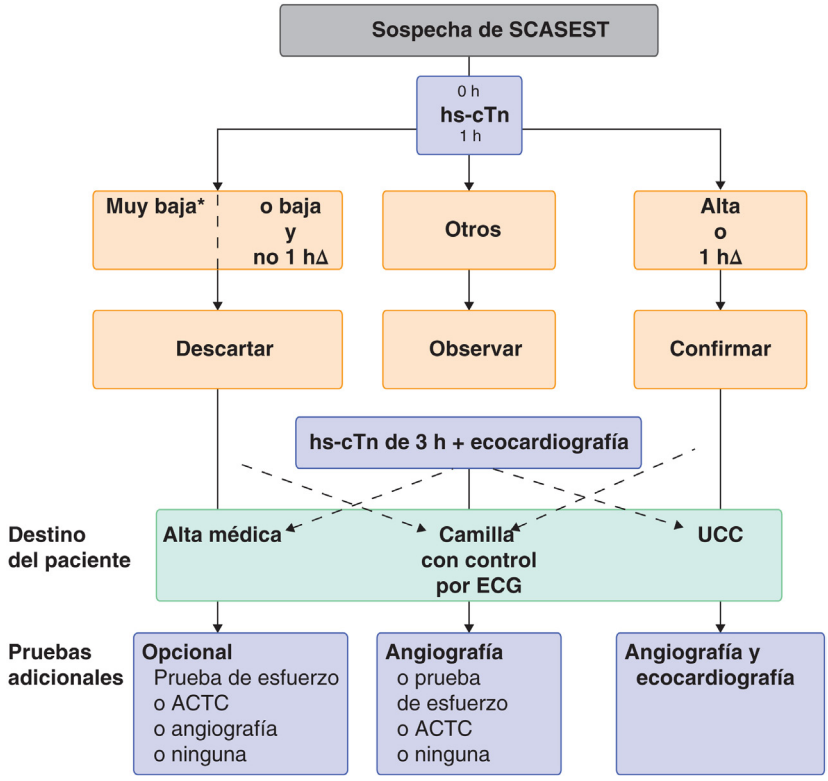

FIGURA 57-2. Triaje inicial de pacientes con síntomas sugestivos de un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) mediante pruebas de troponina cardíaca de alta sensibilidad. Algoritmo de descarte y confirmación de 0 h/1 h mediante pruebas de troponina cardíaca de alta sensibilidad en pacientes hemodinámicamente estables que acuden al servicio de urgencias con sospecha de SCASEST. 0 h y 1 h se refieren al tiempo transcurrido desde el primer análisis de sangre. El IMSEST puede descartarse en el momento de la presentación si la concentración de hs-cTn es muy baja. El IMSEST también puede descartarse por la combinación de niveles basales bajos y la ausencia de un aumento relevante en el plazo de 1 h (no 1 hΔ). Los pacientes tienen una alta probabilidad de sufrir un IMSEST si la concentración de hs-cTn en el momento de la presentación es al menos moderadamente elevada o si las concentraciones de hs-cTn muestran un claro aumento en la primera hora (1 hΔ). *Solo aplicable si el dolor torácico comenzó > 3 h. ACTC, angiografía coronaria por tomografía computarizada; hs-cTn, troponina cardíaca de alta sensibilidad; IMSEST, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST; UCC, unidad de cuidados coronarios. (Adaptado de Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42:1289-1367.)

claramente un trombo en la angiografía de un tercio de los pacientes, la angioscopia coronaria muestra rotura de la placa con trombo en la mayor parte de los casos. Curiosamente, la lesión culpable a menudo no está gravemente estenótica cuando se evalúa en angiogramas realizados recientemente; de hecho, dos tercios de las lesiones culpables tenían previamente un estrechamiento del diámetro luminal inferior al 50% (y, por tanto, no se habrían considerado apropiadas para la revascularización).

Una vez hecha la clasificación inicial, las intervenciones terapéuticas se basan en contrapesar el riesgo de presentar acontecimientos adversos en las horas, días, semanas y meses siguientes, teniendo en cuenta la puntuación de riesgo Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) o el algoritmo de evaluación de riesgo Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) frente al riesgo de que el tratamiento médico intensivo ocasione una complicación hemorrágica (tabla 57-1) o de que un procedimiento cardíaco invasivo provoque un acontecimiento adverso. El tratamiento del paciente se adaptará a esta evaluación inicial para minimizar la probabilidad de que se produzcan acontecimientos adversos.

Aunque los marcadores séricos de necrosis miocárdica suponen solo una de las variables de riesgo TIMI o GRACE, parece que la mera presencia de esta variable permite designar al paciente como de «alto riesgo». Pero, aunque la elevación de los marcadores séricos indica necrosis, no informa sobre su causa: en algunos sujetos se produce necrosis miocárdica por enfermedades distintas de la enfermedad coronaria (p. ej., embolia pulmonar, insuficiencia cardíaca descompensada, hipertensión o taquicardia grave, anemia y sepsis). Así pues, en la evaluación del paciente con posible síndrome coronario agudo, la presencia de marcadores séricos elevados debe valorarse junto con otras variables.

El aumento de la edad se asocia a una mayor incidencia tanto de episodios isquémicos como de complicaciones derivadas de la terapia médica intensiva y de los procedimientos cardíacos invasivos. Aunque los ancianos presentan un aumento del riesgo de presentar estas complicaciones relacionadas con el tratamiento, el beneficio absoluto y relativo que obtienen del tratamiento intensivo es mayor que el que obtienen las personas de menos edad. Aparte de esta primera evaluación del riesgo, se evaluarán y se tendrán en cuenta la situación médica y cognitiva general del paciente, su esperanza de vida y, lo más importante, las preferencias personales.

Diagnóstico diferencial

La actual definición universal de IM reconoce cinco tipos diferentes (tabla 57-2),[11] entre ellos el IM con elevación del ST (cap. 58) o el IM sin elevación del ST relacionado con una trombosis coronaria aguda (tipo 1); el IM causado por un desajuste entre la oferta y la demanda miocárdicas (tipo 2); el IM asociado a un paro cardíaco repentino, pero no documentado *ante mortem* (tipo 3; cap. 50), y el IM asociado a una intervención coronaria percutánea (tipo 4) o a una cirugía de injerto de derivación de arteria coronaria (tipo 5; cap. 59). El uso de ensayos de troponina de alta sensibilidad aumenta la detección de los cinco tipos.

La lesión cardíaca con elevación de troponina, pero sin otras evidencias de isquemia, también puede producirse tras procedimientos cardíacos y no cardíacos (cap. 401). Varias afecciones cardíacas y no cardíacas, algunas de las cuales son potencialmente mortales, pueden simular un síndrome coronario agudo sin elevación del ST. El paciente con embolia pulmonar (cap. 68) suele quejarse de disnea y dolor torácico, y puede presentar alteraciones del ECG y elevación de la concentración sérica de troponina. La disección aórtica (cap. 63) debe considerarse y excluirse, porque las terapias para el síndrome coronario agudo sin elevación del ST están contraindicadas en pacientes con esta afección. El ictus (cap. 376) y la hemorragia subaracnoidea (cap. 377) pueden acompañarse de alteraciones del ECG, anomalías segmentarias de la motilidad de la pared del ventrículo izquierdo y elevación de las concentraciones séricas de los biomarcadores. Las afecciones cardíacas crónicas subyacentes, como la cardiopatía valvular (es decir, estenosis aórtica, regurgitación aórtica) y la miocardiopatía hipertrófica (cap. 47), pueden asociarse a síntomas similares a los del síndrome coronario agudo sin elevación del ST, concentraciones elevadas de biomarcadores séricos y anomalías en el ECG. La miocarditis (cap. 47), la pericarditis (cap. 62) y la miopericarditis suelen causar dolor torácico parecido a la angina de pecho, anomalías en el ECG y concentraciones séricas elevadas de biomarcadores; una infección similar a la gripe o de las vías respiratorias altas (incluido el síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2) suele preceder o acompañar a estas afecciones. Los pacientes con «miocardiopatía de estrés» (síndrome de *takotsubo*) suelen presentar dolor torácico, anomalías del segmento ST y ondas T invertidas profundas, con leves elevaciones de las concentraciones séricas de biomarcadores (cap. 47). En las zonas rurales sin especialistas en medicina de urgencias ni cardiólogos, el apoyo diagnóstico de un centro terciario puede mejorar la precisión diagnóstica.[A4]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 57-1 VARIABLES DE RIESGO DE EPISODIOS ISQUÉMICOS Y COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS

VARIABLES DE RIESGO QUE PREDICEN LA MUERTE, EL INFARTO DE MIOCARDIO O LA ISQUEMIA RECURRENTE

Puntuación según Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)*

Edad > 65 años
Tres o más factores de riesgo de ateroesclerosis
Enfermedad coronaria conocida (arteriografía coronaria previa o infarto de miocardio)
Dos o más episodios de dolor torácico anginoso en reposo en las 24 h anteriores a la hospitalización
Uso de ácido acetilsalicílico en los 7 días anteriores a la hospitalización
Desviación del segmento ST ≥ 0,5 mV
Concentraciones séricas elevadas de troponina o CK-MB

Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)†

Edad
Clase de insuficiencia cardíaca (Killip)
Frecuencia cardíaca
Presión arterial sistólica
Desviación del segmento ST
Parada cardíaca durante la presentación
Concentración sérica de creatinina
Marcadores séricos elevados de mionecrosis

FACTORES DE RIESGO DE COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS DEL TRATAMIENTO INTENSIVO‡

Sexo femenino
Edad avanzada
Insuficiencia renal
Bajo peso corporal
Taquicardia
Presión arterial sistólica (alta o baja)
Anemia
Diabetes mellitus

*Las personas con tres o más de estas variables se consideran de «alto riesgo», mientras que quienes presentan ninguna, una o dos se consideran de «bajo riesgo».

†A cada variable se le asigna una puntuación numérica basada en su valor específico y las ocho puntuaciones se suman para obtener una puntuación total, que se compara con un nomograma de referencia para determinar el riesgo del paciente. La aplicación GRACE está disponible en www.outcomes-umassmed.org/grace. (Tomado de Brieger D, Fox KA, Fitzgerald G, et al. Predicting freedom from clinical events in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2009;95:888-894.)

‡El riesgo de hemorragia del paciente puede estimarse con la herramienta disponible en https://reference.medscape.com/calculator/53/crusade-score-for-post-mi-bleeding-risk. (Tomado de Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE [Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines] Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119:1873-1882.)

Tomado de Diez JG, Cohen M. Balancing myocardial ischemic and bleeding risks in patients with non-STsegment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2009;103:1396-1402.

TABLA 57-2 DEFINICIÓN UNIVERSAL DE INFARTO DE MIOCARDIO

TIPO 1

Aumento y/o disminución de los valores de troponina cardíaca, con al menos un valor por encima del percentil 99 y al menos uno de los siguientes:
- Síntomas de la isquemia miocárdica aguda
- Nuevos cambios isquémicos en el ECG o desarrollo de nuevas ondas Q patológicas
- Nueva pérdida de miocardio viable o nueva anomalía regional del movimiento de la pared compatible con una causa isquémica en las imágenes
- Trombo coronario en angiografía, imagen intracoronaria o autopsia

TIPO 2

Aumento y/o descenso de los valores de troponina cardíaca, con al menos un valor por encima del percentil 99, evidencia de un desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno miocárdico no relacionado con una trombosis coronaria aguda, y al menos uno de los siguientes:
- Síntomas de la isquemia miocárdica aguda
- Nuevos cambios isquémicos en el ECG o desarrollo de nuevas ondas Q patológicas
- Nueva pérdida de miocardio viable o nueva anomalía regional del movimiento de la pared compatible con una causa isquémica en las imágenes

TIPO 3

- Muerte cardíaca en un paciente con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica acompañados de presuntos cambios isquémicos en el ECG o fibrilación ventricular, antes de que puedan obtenerse muestras de sangre para biomarcadores o puedan identificarse aumentos en los biomarcadores cardíacos
- Infarto de miocardio detectado en la autopsia

TIPO 4

Infarto de miocardio asociado a una intervención coronaria percutánea

TIPO 5

Infarto de miocardio relacionado con la cirugía de revascularización coronaria

ECG, electrocardiograma.

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation*. 2018;138:e618-e651.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento del paciente con síndrome coronario agudo sin elevación del ST son prevenir la isquemia recurrente (corrigiendo el desequilibrio entre la oferta y la demanda miocárdica de oxígeno), evitar la propagación del trombo y estabilizar la placa vulnerable.[12,13] Los medicamentos antianginosos, como la nitroglicerina (v. tabla 56-11), los bloqueantes β-adrenérgicos (v. tabla 56-9) y los bloqueantes de los canales de calcio (v. tabla 56-10), afectan favorablemente al suministro y la demanda de oxígeno miocárdico, previniendo así la isquemia recurrente. Los antiplaquetarios y antitrombóticos retrasan la propagación del trombo, y las estatinas fomentan la estabilización de la placa.

Una vez establecido el estado de riesgo del paciente, se inicia la terapia y se adapta al riesgo del paciente de sufrir un evento cardíaco isquémico posterior o una complicación relacionada con el tratamiento (tabla 57-3). Por ejemplo, el paciente que se considera con bajo riesgo de episodio isquémico futuro no se beneficia del tratamiento antitrombótico intensivo o la angiografía coronaria y la revascularización de rutina. En cambio, en pacientes considerados con alto riesgo de episodio isquémico, el tratamiento óptimo –incluidas la angiografía y la revascularización coronarias, si procede– induce una reducción del 20-40% del riesgo de isquemia recurrente e IM, y una de alrededor del 10% de la mortalidad, con un retraso del IM recurrente o la muerte del orden de 18 meses.[A5] Un abordaje invasivo también parece preferible en pacientes de más de 75 años.[A6]

Todo paciente con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, independientemente de su nivel de riesgo, debe recibir rápidamente medicación antianginosa, terapia antiplaquetaria y una estatina, a menos que esté contraindicado. Los pacientes de bajo riesgo deben recibir también heparina no fraccionada sin intensificar el tratamiento anticoagulante, porque este aumenta el riesgo de hemorragia sin reducir más el riesgo de un acontecimiento cardíaco isquémico. La angiografía coronaria y la revascularización sistemáticas no aportan beneficio y deben reservarse para pacientes con recurrencia de la isquemia a pesar del tratamiento médico intensivo.

Por el contrario, los pacientes del alto riesgo deben recibir antianginosos, antiplaquetarios, una estatina, anticoagulación intensiva y una angiografía coronaria seguida por revascularización (si está indicada). Si la anatomía coronaria es adecuada, la revascularización reduce la incidencia de isquemia y la recurrencia del IM, y, en determinados pacientes (v. más adelante), también mejora la supervivencia.

Tratamiento antianginoso

Nitroglicerina

La nitroglicerina (v. tabla 56-11), que es un venodilatador en dosis bajas y un dilatador arteriolar en dosis más altas, puede impedir la recurrencia de la isquemia en pacientes con angina inestable, pero no se han hecho estudios con potencia estadística suficiente para determinar si reduce el riesgo de IM en esta población de pacientes. En pacientes que se quejan de síntomas recurrentes debe administrarse nitroglicerina por vía sublingual o con pulverizador bucal (0,3-0,6 mg). Los pacientes con dolor torácico mantenido o recurrente deben recibir nitroglicerina por vía intravenosa (5-10 µg/min por sistemas de infusión no absorbible), aumentando la dosis de 10 en 10 µg/min hasta que los síntomas se resuelvan o hasta que aparezcan efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentes de la nitroglicerina son cefalea, náuseas, mareo, hipotensión y taquicardia refleja.

La tolerancia a los nitratos se puede evitar proporcionando periódicamente al paciente un período libre de nitratos (es decir, un breve cese de la administración del fármaco). No debe administrarse nitroglicerina al paciente que ha recibido un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (es decir, sildenafilo, tadalafilo o vardenafilo) en las 24-48 h previas, porque puede producir hipotensión grave.

Bloqueantes β-adrenérgicos

Los bloqueantes β-adrenérgicos disminuyen los síntomas y el riesgo de IM en pacientes con síndrome coronario agudo que no estén tomando ya un β-bloqueante en el momento de la hospitalización. En pacientes normotensos sin dolor torácico ni taquicardia y sin contraindicaciones para los bloqueantes β-adrenérgicos debe administrarse metoprolol en una dosis inicial de 25-50 mg por vía oral cada 6-8 h, aumentando la dosis (hasta 100 mg dos veces al día) en función de las necesidades para controlar la frecuencia cardíaca, la presión arterial y los síntomas. En pacientes de alto riesgo y en pacientes con taquicardia o elevación de la presión arterial sistémica, el metoprolol se administrará inicialmente por vía intravenosa (tres bolos de 5 mg cada uno con 5 min de

TABLA 57-3 ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO

TRATAMIENTO	INICIO	DURACIÓN	DOSIS, VÍA Y DURACIÓN	BENEFICIO VS. PLACEBO (MENOR INCIDENCIA DE...)
PACIENTE DE BAJO RIESGO				
Antianginoso				
β-bloqueante*	En 24 h	Hospitalización ± indefinidamente	Metoprolol, 25-50 mg por vía oral 2 veces al día ajustado hasta 100 mg 2 veces al día, o atenolol, 50-100 mg al día por vía oral	Isquemia recurrente
Nitroglicerina	Inmediatamente	Hospitalización ± indefinidamente	0,3-0,6 mg por vía sublingual o 5-10 µg/min i.v. inicialmente y aumento de 10 µg/min cada 5 min	No se ha estudiado
Diltiacem o verapamilo†	Inmediatamente	Hospitalización ± indefinidamente	30-90 mg por vía oral 4 veces al día o hasta 360 mg de preparado oral de larga duración al día	IM, isquemia recurrente
Hipolipidemiante				
Estatinas (con otros medicamentos hipolipidemiantes según sea necesario; cap. 190)	Inmediatamente	Indefinidamente	Atorvastatina, 40-80 mg, o rosuvastatina, 20-40 mg al día por vía oral	Isquemia recurrente
Antiplaquetario				
Ácido acetilsalicílico	Inmediatamente	Indefinidamente	Dosis inicial de 162 a 325 mg por vía oral; posteriormente, 81 mg al día por vía oral	Muerte, IM
Clopidogrel	Inmediatamente	1-12 meses	Dosis inicial de 300 mg por vía oral; posteriormente, 75 mg al día por vía oral	IM, isquemia recurrente
Anticoagulante				
Heparina no fraccionada	Inmediatamente	2-5 días	Bolo i.v. de 60 U/kg, después 12 U/kg/h i.v. ajustado para conseguir un TTPa de 50 a 70 s	Muerte o IM (combinados)
PACIENTE DE ALTO RIESGO				
Antianginoso				
β-bloqueante*	En 24 h	Hospitalización ± indefinidamente	Metoprolol, 25-50 mg por vía oral 2 veces al día ajustado hasta 100 mg 2 veces al día, o atenolol, 50-100 mg al día por vía oral	Muerte, IM, isquemia recurrente
Nitroglicerina	Inmediatamente	Hospitalización ± indefinidamente	0,3-0,6 mg por vía sublingual o 5-10 µg/min i.v. inicialmente y aumento de 10 µg/min cada 5 min	No se ha estudiado
Diltiacem o verapamilo†	Inmediatamente	Hospitalización ± indefinidamente	30-90 mg por vía oral 4 veces al día o hasta 360 mg de preparado oral de larga duración al día	IM, isquemia recurrente
Hipolipidemiante				
Estatina	Antes del alta del hospital	Indefinidamente	Atorvastatina, 40-80 mg, o rosuvastatina, 20-40 mg al día por vía oral	Isquemia recurrente
Antiplaquetario				
Ácido acetilsalicílico *y*	Inmediatamente	Indefinidamente	Dosis inicial de 162 a 325 mg por vía oral; posteriormente, 81 mg por vía oral	Muerte, IM
Clopidogrel *o*	Inmediatamente	12 meses	Dosis inicial de 300-600 mg por vía oral; posteriormente, 75 mg al día por vía oral	IM, isquemia recurrente
Prasugrel *o*	En el momento de la ICP	12 meses	Dosis inicial de 60 mg por vía oral, posteriormente 10 mg al día por vía oral	Muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular (combinados)‡
Ticagrelor	Inmediatamente	12 meses	Dosis inicial de 180 mg por vía oral, posteriormente 90 mg 2 veces al día	Muerte vascular, IM o accidente cerebrovascular (combinados)‡
Inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa (eptifibatida, tirofibán o abciximab)	En el momento de la ICP	12-24 h después de la ICP	Abciximab, bolo i.v. de 0,25 mg/kg, después 0,125 µg/kg/min i.v. (máx. 10 µg/min) durante 12 h; o eptifibatida, bolo i.v. de 180 µg/kg, después 2,0 µg/kg/min i.v. durante 18-24 h; o tirofibán, 0,4 µg/kg/min i.v. durante 30 min, después 0,1 µg/kg/min i.v. durante 12 a 24 h	IM
Anticoagulantes				
Enoxaparina *o*	Inmediatamente	Durante la hospitalización (hasta 8 días); suspender después de la ICP satisfactoria	1 mg/kg por vía subcutánea 2 veces al día	IM, isquemia recurrente§
Heparina no fraccionada *o*	Inmediatamente	2 a 5 días; suspender después de la ICP satisfactoria	Bolo i.v. de 60 U/kg, después 12 U/kg/h i.v. ajustado para conseguir un TTPa de 50 a 70 s	Muerte o IM (combinados)
Bivalirudina *o*	Inmediatamente (solo en pacientes tratados con una estrategia invasiva temprana)	Hasta 72 h; suspender 4 h después de la ICP	Dosis de carga de 0,10 mg/kg seguida de 0,25 mg/kg/hora	Hemorragia‖

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 57-3 ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO *(cont.)*

TRATAMIENTO	INICIO	DURACIÓN	DOSIS, VÍA Y DURACIÓN	BENEFICIO VS. PLACEBO (MENOR INCIDENCIA DE...)
Fondaparinux	Inmediatamente	Durante la hospitalización (hasta 8 días); si se utiliza durante la ICP, debe administrarse con otro anticoagulante con actividad frente al factor IIa	Inyección subcutánea de 2,5 mg 1 vez al día	Hemorragia[¶]
Tratamiento invasivo				
Angiografía coronaria seguida por revascularización (en su caso)	Hasta 36-80 h después de la hospitalización; en 24 h en pacientes de «muy alto riesgo»			IM, isquemia recurrente

*Se debe evitar en pacientes con signos de insuficiencia cardíaca descompensada, evidencia de estado de bajo gasto, aumento del riesgo de shock cardiógeno u otras contraindicaciones del β-bloqueo (p. ej., intervalo PR > 0,24 s, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado sin marcapasos cardíaco, asma activa o enfermedad reactiva de las vías respiratorias).
†Se debe evitar en pacientes con disfunción ventricular izquierda clínicamente significativa, riesgo aumentado de shock cardiógeno, intervalo PR > 0,24 s o bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado sin marcapasos cardíaco.
‡En comparación con el clopidogrel.
§En comparación con la heparina no fraccionada.
‖En monoterapia en comparación con la heparina y con la combinación de heparina e inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa.
¶En comparación con la enoxaparina.
ICP, intervención coronaria percutánea; IM, infarto de miocardio; i.v., intravenoso; TTPa, tiempo de tromboplastina parcial activado.
Modificado de Lange RA, Hillis LD. Optimal management of acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;260:2237-2240.

diferencia), y después de administrará una dosis oral. Un objetivo razonable es que la frecuencia cardíaca sea de 50-60 latidos/min.

No deben administrarse bloqueantes β-adrenérgicos a pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada, hipotensión, inestabilidad hemodinámica o bloqueo auriculoventricular avanzado. Como la mayoría de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o vasculopatía periférica toleran los bloqueantes β-adrenérgicos sin problema, estos trastornos no deben impedir automáticamente su uso.

Antagonistas del calcio

Los antagonistas del calcio, que producen vasodilatación arterial, aumentan el flujo sanguíneo coronario y reducen la presión arterial sistémica. Los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, como el diltiacem y el verapamilo, reducen la frecuencia cardíaca y se recomiendan en pacientes en los que estén contraindicados los bloqueantes β-adrenérgicos o que presenten síntomas persistentes o recurrentes a pesar del tratamiento con nitroglicerina o con un bloqueante β-adrenérgico. El diltiacem oral (30-90 mg cuatro veces al día del preparado de acción corta o hasta 360 mg una vez al día del preparado de acción prolongada) es el bloqueante de los canales de calcio preferido, porque reduce la incidencia de isquemia miocárdica e IM recurrente en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST. El diltiacem está contraindicado en pacientes con disfunción sistólica del VI o con congestión vascular pulmonar. Hay que tener cuidado cuando se combina un bloqueante β-adrenérgico con el diltiacem, porque pueden actuar de manera sinérgica y deprimir la función sistólica del VI y la conducción en los nódulos sinusal y auriculoventricular. A los pacientes con síndrome coronario agudo no se les debe prescribir nifedipino de acción corta a menos que ya estén recibiendo un β-bloqueante, porque puede aumentar el riesgo de muerte. En comparación, los riesgos y beneficios de las dihidropiridinas de acción prolongada no están bien definidos.

Antiplaquetarios

Los pacientes con síndrome coronario agudo deben recibir terapia antiplaquetaria dual (ácido acetilsalicílico y un inhibidor del receptor $P2Y_{12}$ ADP) de forma aguda y durante un máximo de 1 año, a menos que presenten alergia a el ácido acetilsalicílico, hemorragia activa o un riesgo elevado de hemorragia.[14] El ácido acetilsalicílico (162-325 mg inicialmente, luego 81 mg diarios, continuados indefinidamente; cap. 70) reduce el riesgo de muerte o IM aproximadamente en un 50%. La elección del antagonista del receptor de ADP para combinar con el AAS es determinada por las características del paciente (p. ej., riesgo de hemorragia), los costes de medicación y las propiedades farmacológicas del medicamento (v. detalles más adelante). El paciente con alergia o intolerancia al AAS se trata solo con un inhibidor del receptor de ADP $P2Y_{12}$ (clopidogrel, ticagrelor o prasugrel [en caso de ICP]). Los pacientes tratados con endoprótesis coronario liberador de fármacos (v. más adelante) y que presentan un riesgo elevado de hemorragia pueden interrumpir el tratamiento con inhibidores de los receptores $P2Y_{12}$ ADP al cabo de 3 a 6 meses.[A7] Entre estas tres opciones, el prasugrel y el ticagrelor disminuyen los acontecimientos isquémicos, pero aumentan las hemorragias en comparación con el clopidogrel.[A8] La desescalada a clopidogrel o a dosis bajas de prasugrel (p. ej., 5 mg en lugar de 10 mg diarios) a los 3 o 6 meses puede proporcionar beneficios equivalentes con menores riesgos de hemorragia.[A9]

Inhibidores de los receptores $P2Y_{12}$ ADP

El *clopidogrel* (cap. 70) tiene una actividad antiplaquetaria sinérgica con el ácido acetilsalicílico, porque ambos agentes inhiben vías diferentes de activación plaquetaria. El clopidogrel es un profármaco que debe ser metabolizado por el sistema del citocromo P-450 para convertirse en la forma activa. Los polimorfismos de la isoforma CYP2C19 del citocromo P-450, presentes en el 15-20% de las personas, ralentizan el metabolismo del profármaco en la forma activa, con lo que disminuye la magnitud de la inhibición plaquetaria. Los fármacos que son potentes inhibidores de la enzima CYP2C19 (p. ej., omeprazol, esomeprazol, cimetidina, fluconazol, ketoconazol, voriconazol, etravirina, felbamato, fluoxetina y fluvoxamina) no se administran con clopidogrel, ya que afecta a la metabolización a su forma activa y reduce el efecto antiplaquetario. En pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST, la adición de clopidogrel (una dosis de carga de 300 a 600 mg, y luego 75 mg diarios durante un máximo de 1 año) al ácido acetilsalicílico reduce el punto final compuesto de muerte cardiovascular, IM no mortal o ictus en un 20% (2,1% de reducción del riesgo absoluto) en comparación con el tratamiento con ácido acetilsalicílico solo. La superioridad de la combinación de AAS y clopidogrel se aprecia en las 24 h siguientes al inicio del tratamiento y persistió durante los 12 meses del estudio, a pesar de un aumento de las hemorragias insignificantes.

El *prasugrel* (cap. 70) tiene un mayor efecto antiplaquetario y un inicio de acción más rápido que el clopidogrel. En pacientes con síndrome coronario agudo remitidos para una ICP, el prasugrel en combinación con ácido acetilsalicílico reduce los acontecimientos isquémicos (es decir, una combinación de muerte cardiovascular, IM no mortal e ictus) en un 20% en comparación con el tratamiento concomitante de clopidogrel y ácido acetilsalicílico (reducción del riesgo absoluto del 2,2%). No obstante, este beneficio va ligado a un aumento de hemorragia con peligro para la vida del 0,5% y a un aumento del riesgo de hemorragia mortal de un 0,3%. En comparación con el ticagrelor, el prasugrel puede reducir significativamente el riesgo a 1 año de muerte, infarto de miocardio o ictus, con un riesgo ligeramente inferior de hemorragia.[A10] Combinado con el AAS, se administra en una dosis de carga oral de 60 mg seguida por una dosis de mantenimiento de 10 mg al día. Disminuir la dosis de 10 mg diarios a 5 mg diarios al mes puede mantener sus beneficios antiisquémicos, pero reducir la hemorragia, mejorando así su beneficio clínico neto.[A11] Como quiera que las complicaciones hemorrágicas asociadas al prasugrel son máximas en los pacientes que ya han tenido un ictus o un ataque isquémico transitorio, en los que tienen más de 75 años y en los que pesan menos de 60 kg, debe evitarse su uso en estas personas.

El *ticagrelor* (cap. 70) no requiere activación hepática, y tiene un inicio más rápido y una inhibición plaquetaria más pronunciada que el clopidogrel. Es un inhibidor reversible del receptor $P2Y_{12}$, por lo que la función plaquetaria se recupera más rápidamente tras la suspensión que con clopidogrel. En un ensayo aleatorizado en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST, la adición de ticagrelor al ácido acetilsalicílico redujo el punto final compuesto de muerte vascular, IM no mortal o ictus aproximadamente en un 15% en comparación con el tratamiento con clopidogrel y ácido acetilsalicílico, pero aumentó las hemorragias no relacionadas con el procedimiento en un 0,7% absoluto. Combinado con AAS, el ticagrelor se administra con una dosis de carga oral de 180 mg, seguidos de dosis de mantenimiento de 90 mg dos veces al día. En pacientes que reciben ticagrelor, la dosis de mantenimiento de AAS ha de ser de 100 mg o menos, y este fármaco no debe emplearse en pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal. Incluso más de 1 año después de un IM sin elevación del ST, el tratamiento con ticagrelor en dosis de 60-90 mg dos veces al día añadido al ácido acetilsalicílico reduce significativamente el riesgo de muerte cardiovascular, IM o accidente cerebrovascular, pero no el de muerte global, por mayor riesgo de hemorragia.

El cangrelor, que es el único antagonista intravenoso de los receptores $P2Y_{12}$, se administra en bolo (30 µg/kg antes del procedimiento de ICP), seguido de una infusión (4 µg/kg por minuto durante al menos 2 h o durante toda la intervención, lo que sea más largo), como coadyuvante durante la ICP para reducir el riesgo de IM periprocedimiento, revascularización coronaria repetida y trombosis subaguda en pacientes que no están siendo tratados con un inhibidor oral de la $P2Y_{12}$ y no está previsto que reciban un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa. Para mantener la inhibición plaquetaria tras la interrupción de la infusión de cangrelor, las opciones orales incluyen clopidogrel (600 mg inmediatamente después de interrumpir el cangrelor), prasugrel (60 mg inmediatamente después de interrumpir el cangrelor) o ticagrelor (180 mg en cualquier momento durante la infusión de cangrelor o inmediatamente después de esta).

Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa

Los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (cap. 70) bloquean la agregación plaquetaria en respuesta a todos los posibles agonistas y son los antiplaquetarios más potentes que existen. Se comercializan tres inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, que deben administrarse por vía parenteral: el abciximab es el fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal contra el receptor; la eptifibatida, un péptido, y el tirofibán, una molécula peptidomimética.

Los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa reducen la incidencia de episodios isquémicos recurrentes en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST que se someten a una ICP, pero no en los pacientes tratados únicamente con terapia médica. Si se administra un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa a pacientes sometidos a una ICP, debe empezarse a hacerlo en el momento de la angiografía, porque su administración sistemática antes comporta un aumento de riesgo de hemorragia sin mejora de los resultados. La infusión del inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa (v. tabla 57-3) suele continuarse durante 12-24 h después de la ICP.

Anticoagulantes

La terapia anticoagulante debe administrarse a todos los pacientes con síndrome coronario agudo a menos que exista una contraindicación, como una hemorragia activa. Si se opta por un tratamiento no invasivo orientado según la detección de isquemia, es adecuado utilizar heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular (HBPM) o fondaparinux; este último se recomienda en caso de un mayor riesgo de hemorragia. Si se opta por un tratamiento invasivo, son de elección la heparina no fraccionada y la HBPM. Aunque la bivalirudina puede ser preferible en pacientes sometidos a ICP, no se utiliza en el tratamiento inicial del paciente con síndrome coronario agudo.

Heparina de bajo peso molecular

El efecto anticoagulante de las HBPM (cap. 70), que son fragmentos de heparina no fraccionada, es más predecible; tienen una semivida más prolongada y menos probabilidades de causar trombocitopenia que la heparina no fraccionada. Como producen anticoagulación predecible y continua con la administración por vía subcutánea una o dos veces al día, no es necesario controlar su efecto anticoagulante.

La HBPM es superior a la heparina no fraccionada en la prevención del IM o la muerte durante la hospitalización en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST que presentan biomarcadores cardíacos séricos elevados, así como en los considerados de alto riesgo de isquemia recurrente (v. tabla 57-1). En el paciente de bajo riesgo, la heparina no fraccionada y la HBPM tienen una eficacia similar.

Dos HBPM, la enoxaparina y la dalteparina, están aprobadas para el tratamiento del paciente con síndrome coronario agudo sin elevación del ST. La dosis de enoxaparina es de 1 mg/kg por vía subcutánea dos veces al día y la de dalteparina es de 120 UI/kg (máximo, 10.000 UI) por vía subcutánea dos veces al día. El tratamiento se mantendrá mientras el paciente esté hospitalizado, hasta un máximo de 8 días o hasta que se practique la revascularización (lo que ocurra antes). En pacientes obesos (> 120 kg), delgados (< 60 kg) o con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), la dosis de HBPM debe ajustarse para alcanzar una concentración de antifactor Xa de 0,5 a 1,5 UI/ml 4-6 h después de la administración del fármaco. La HBPM debe evitarse en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por la heparina. En pacientes con insuficiencia renal, el tratamiento con HBPM se ha asociado a la aparición de hiperpotasemia.

Heparina

La heparina no fraccionada (cap. 70) ejerce un efecto anticoagulante mediante el aumento de la velocidad de la acción de la antitrombina circulante e impide que el trombo se propague, pero no lisa los trombos existentes. En el paciente con síndrome coronario agudo sin elevación del ST, la adición de heparina al ácido acetilsalicílico reduce la tasa de episodios isquémicos intrahospitalarios (es decir, muerte o IM) en un 33%.

La heparina no fraccionada se empieza a administrar con un bolo intravenoso de 60 U/kg, seguido por una infusión continua de unas 12 U/kg/h (máximo, 1.000 U/h), que se ajusta para mantener el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) 1,5-2,5 veces por encima del control (es decir, 50-70 s) o una concentración de heparina de 0,3-0,7 U/ml (mediante determinaciones del antifactor Xa). La infusión debe continuar durante 48 h o hasta que se haga la revascularización, lo que ocurra antes. Es necesario controlar a menudo el TTPa o la concentración de heparina, porque la respuesta anticoagulante a una dosis habitual de heparina no fraccionada varía mucho de unas personas a otras; aunque se utilice un nomograma basado en el peso (v. tabla 68-6), el TTPa se encuentra fuera del intervalo terapéutico más de un tercio del tiempo.

Se observa trombocitopenia leve en el 10-20% de los pacientes tratados con heparina no fraccionada. En el 1-5% de los pacientes se observa una forma más grave de trombocitopenia. Esta respuesta mediada por anticuerpos suele aparecer 4-14 días después del inicio del tratamiento (aunque puede aparecer mucho antes en pacientes que hayan recibido heparina en los 6 meses anteriores) y se asocia a secuelas tromboembólicas en el 30-80% de los pacientes (cap. 158).

Fondaparinux

El fondaparinux (cap. 70), que es un inhibidor selectivo del factor Xa, no precisa ajuste de dosis ni monitorización. El fondaparinux no provoca trombocitopenia. El fondaparinux es tan eficaz como la enoxaparina en la prevención de acontecimientos cardíacos isquémicos, pero con un 50% menos de episodios de hemorragia grave (2,2 frente a 4,1%). Dado que se ha notificado un aumento de la incidencia de trombosis relacionada con el catéter tras el tratamiento con fondaparinux, no se recomienda para el paciente a quien se vaya a practicar una angiografía coronaria. El fondaparinux es un anticoagulante deseable para los pacientes con síndrome coronario agudo que se tratan de forma guiada por isquemia, especialmente los pacientes con mayor riesgo de sufrir una complicación hemorrágica con la terapia anticoagulante, pero no para otros pacientes.

Para el paciente con síndrome coronario agudo, el fondaparinux se administra como inyección subcutánea de 2,5 mg una vez al día durante un máximo de 5 días o hasta el alta hospitalaria. Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave y en los que pesan 50 kg o menos, y no debe utilizarse como único anticoagulante durante una ICP.

Bivalirudina

En la actualidad se recomienda la bivalirudina (que es un inhibidor directo de la trombina) como anticoagulante alternativo para pacientes a quienes se va a practicar una ICP. En pacientes cuyo síndrome coronario agudo se maneja con una estrategia guiada por la isquemia, no se recomienda su administración en un entorno que no sea el laboratorio de cateterismo cardíaco. En pacientes a quienes se va a practicar una ICP, la bivalirudina (bolo i.v. de 0,75 mg/kg/h seguido por una infusión de 1,75 mg/kg/h durante 4 h como máximo después de la ICP) es tan eficaz como la heparina no fraccionada[A12] y la combinación de heparina y un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa en la prevención de los acontecimientos isquémicos, pero causa menos episodios hemorrágicos importantes. La bivalirudina es el anticoagulante de elección para el paciente con síndrome coronario agudo que presenta trombocitopenia inducida por heparina.

Anticoagulantes orales de acción directa

La adición de un anticoagulante oral de acción directa (p. ej., apixabán, rivaroxabán y dabigatrán) a un único agente antiplaquetario parece tener poco efecto sobre las hemorragias o las complicaciones cardiovasculares en pacientes con síndrome coronario agudo. En comparación, la incorporación de un tratamiento antiagregante dual parece aumentar de manera significativa la hemorragia, hasta 2,2 veces, con solo una modesta reducción de los episodios cardíacos adversos del 14%.[A13] La inhibición del factor Xa con dosis bajas de rivaroxabán (2,5 mg dos veces al día) más ácido acetilsalicílico puede considerarse una opción terapéutica para el tratamiento de mantenimiento más allá de los 12 meses tras la ICP en pacientes con síndrome coronario agudo con alto riesgo trombótico, pero sin un riesgo elevado de hemorragia grave o potencialmente mortal.

Reducción del colesterol

Se recomienda el inicio inmediato del tratamiento con estatinas en todos los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST para favorecer la estabilización de la placa y restaurar la función endotelial. Además, cuando el tratamiento con estatinas se inicia durante la hospitalización del paciente (no al alta), las complicaciones médicas a largo plazo mejoran de manera sustancial. En ausencia de contraindicaciones, deben administrarse dosis altas de atorvastatina (de 40 a 80 mg diarios) o rosuvastatina (de 20 a 40 mg diarios) por vía oral, independientemente de la concentración sérica basal de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Una dosis más baja no es tan eficaz para reducir los eventos isquémicos y el objetivo para la reducción de LDL es de 70 mg/dl o menos. Si una estatina sola no consigue este objetivo, debe añadirse ezetimiba (10 mg diarios) y/o un inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (p. ej., alirocumab 300 mg o evolocumab 320 mg por vía subcutánea cada 4 semanas; cap. 190) para conseguirlo. La adición de ezetimiba proporciona un beneficio incremental incluso en pacientes que han alcanzado un nivel medio de LDL de 70 mg/dl, especialmente si presentan otras características de alto riesgo, como diabetes o una edad superior a los 70 años.[A14,A15]

Angina estable recurrente o refractaria

En la mayoría de los pacientes hospitalizados con síndrome coronario agudo sin elevación del ST, los síntomas no reaparecen tras la instauración de una terapia antianginosa adecuada. Los pacientes con dolor torácico continuo o recurrente a pesar del tratamiento médico óptimo corren mucho riesgo de sufrir un IM. En un paciente con isquemia miocárdica refractaria o inestabilidad hemodinámica a pesar del tratamiento médico óptimo, un balón de contrapulsación intraaórtico puede reducir la incidencia de episodios isquémicos hasta que se lleve a cabo la revascularización. El funcionamiento del balón intraaórtico se sincroniza con el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ECG, de forma que se infla en la diástole y se desinfla en la sístole, y así aumenta el flujo sanguíneo arterial coronario y se reduce la demanda miocárdica de oxígeno, al disminuir la poscarga. Los balones de contrapulsación intraaórticos pueden provocar isquemia en las extremidades inferiores aproximadamente en el 3% de los pacientes en los que se implantan, pero esta complicación suele resolverse retirándolos.

Revascularización coronaria

El objetivo de la revascularización coronaria es aliviar la angina persistente o recurrente a pesar del tratamiento óptimo, prevenir la isquemia recurrente o el IM en pacientes con alto riesgo de sufrir un acontecimiento y mejorar la supervivencia en pacientes con anatomía de la arteria coronaria idónea.

La revascularización coronaria logra aliviar los síntomas en el 90% de los pacientes con angina refractaria al tratamiento médico. Para saber si la cirugía de IDAC o la ICP es la forma más adecuada de revascularización, se determinan la localización y la gravedad de las estenosis coronarias y la presencia de problemas médicos simultáneos que puedan afectar a la realización o a la seguridad del procedimiento de revascularización (cap. 59).

Los pacientes que logran estar asintomáticos con el tratamiento médico óptimo deben evaluarse para determinar si corren riesgo alto o relativamente bajo de presentar un acontecimiento isquémico cardíaco (muerte, IM o isquemia recurrente) en los días, semanas y meses siguientes, o una complicación hemorrágica del tratamiento médico intensivo o de una intervención cardíaca invasiva. Los pacientes con bajo riesgo de presentar un acontecimiento isquémico posterior (los que presentan concentración sérica normal de troponina, tienen menos de 75 años y ninguna, una o dos variables de riesgo TIMI) deben someterse a una evaluación no invasiva de isquemia inducible antes del alta. Si el paciente presenta isquemia espontánea o provocable, debe practicarse una angiografía coronaria y, en su caso, revascularización.

Se considera que el paciente con síndrome coronario agudo y concentración sérica de troponina detectable, de más de 75 años o que presenta tres o más variables de riesgo, es de alto riesgo para un acontecimiento posterior y debe someterse a una angiografía coronaria y revascularización (en su caso) durante su ingreso, porque esta forma de actuar reduce la incidencia de acontecimientos cardíacos isquémicos.[A16] En la mayoría de los pacientes, el tratamiento invasivo inicial (en las 24 h siguientes al ingreso) no es mejor que el invasivo algo más tarde (60 h de mediana) para evitar la muerte, el IM o el ictus,[A17] aunque se asocia a una pequeña reducción de la incidencia de isquemia recurrente. Por otro lado, en el tercio de pacientes que se consideran de riesgo alto (puntuación del riesgo GRACE > 140, correspondiente a una incidencia de muerte o IM en el hospital > 20%), el tratamiento invasivo inicial es superior al diferido en la reducción de la incidencia de muerte, IM o ictus. El beneficio de una estrategia invasiva parece extenderse incluso a pacientes mayores de 80 años.[15]

El paciente con datos clínicos o resultados de la pruebas no invasivas indicativos de enfermedad coronaria grave (es decir, disfunción ventricular izquierda, inestabilidad hemodinámica, arritmias ventriculares con peligro para la vida o isquemia inducida extensa) debe ser sometido a una angiografía coronaria (tabla 57-4) para determinar si está afectado el tronco izquierdo o si lo están tres vasos, porque, si el paciente presenta esta anatomía coronaria, su supervivencia mejorará con la revascularización coronaria en comparación con el tratamiento médico (cap. 59). En pacientes que están tomando un inhibidor del receptor de ADP $P2Y_{12}$ y en los que puede retrasarse el injerto de derivación de arteria coronaria, el fármaco debe suspenderse (5 días para el clopidogrel o el ticagrelor y, al menos, 7 días para el prasugrel), a fin de permitir la disipación del efecto antiplaquetario. El momento de la cirugía de *bypass* coronario en pacientes tratados con un inhibidor de la $P2Y_{12}$ ADP debe equilibrar un posible aumento del riesgo de hemorragia con los riesgos de retrasar la cirugía.

En el caso de la ICP, probablemente sea preferible una revascularización completa en una sola fase que una revascularización por etapas de la arteria culpable inmediatamente seguida de otras estenosis significativas más adelante (cap. 59).[A18] La colocación de la endoprótesis puede efectuarse en condiciones seguras en centros sin cirugía cardíaca *in situ*.

Complicaciones

Los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST pueden desarrollar eventos isquémicos recurrentes o cualquiera de las complicaciones asociadas al IM con elevación del ST, como arritmias, insuficiencia cardíaca y complicaciones mecánicas (cap. 58). Sin embargo, las complicaciones agudas distintas de la isquemia recurrente se producen con menos frecuencia en los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST, porque la cantidad de daño miocárdico suele ser menor.

Como quiera que el tratamiento médico invasivo, junto con el tratamiento invasivo, puede ocasionar complicaciones hemorrágicas con peligro para la vida, antes de darles estos tratamientos hay que evaluar el riesgo del paciente al respecto. El sexo femenino, la edad avanzada, la insuficiencia renal, el bajo peso corporal, la taquicardia, la presión arterial sistólica alta o baja, la anemia y la diabetes mellitus predicen un mayor riesgo de hemorragia grave, a menudo debido a una dosificación excesiva de agentes antiplaquetarios o anticoagulantes. El riesgo de hemorragia puede estimarse con la herramienta disponible en https://www.mdcalc.com/calc/1784/crusade-score-post-mi-bleeding-risk.

TABLA 57-4 SELECCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO INICIAL: INVASIVO FRENTE A CONSERVADOR

ESTRATEGIA PREFERIDA	CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE
Invasiva	Angina recurrente o isquemia en reposo o con actividades de bajo nivel a pesar del tratamiento médico intensivo Nivel de troponina elevado Descenso del segmento ST nueva o presumiblemente nueva Signos o síntomas de insuficiencia cardíaca o regurgitación mitral nueva o que empeora Hallazgos de alto riesgo en las pruebas no invasivas Inestabilidad hemodinámica Taquicardia ventricular sostenida ICP en los 6 meses siguientes IDAC previo Puntuación de alto riesgo (p. ej., TIMI, GRACE) Disfunción renal de leve a moderada Diabetes mellitus Función sistólica ventricular izquierda reducida (FE < 40%)
Conservadora	Puntuación de bajo riesgo (p. ej., TIMI [0 o 1] o GRACE [< 109]) Mujeres de bajo riesgo y troponina negativa Preferencia del paciente o del médico en ausencia de características de alto riesgo

FE, fracción de eyección; GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events; ICP, intervención coronaria percutánea; IDAC, injerto de derivación de arteria coronaria; TIMI, trombólisis en el infarto de miocardio.

Tratamiento integrado

Aunque el tratamiento del paciente con síndrome coronario agudo sin elevación del ST debe individualizarse, teniendo en cuenta las características específicas de la enfermedad y las circunstancias particulares del paciente, los algoritmos proporcionan, no obstante, un marco útil (fig. 57-3). Dejar de fumar (cap. 363), reducir el colesterol (cap. 190) y controlar la presión arterial (cap. 64), la obesidad y la diabetes mellitus (cap. 210) son importantes estrategias de prevención a largo plazo. Una estrategia de polipíldora con ácido acetilsalicílico (100 mg diarios), ramipril (2,5-10 mg diarios) y atorvastatina (20-40 mg diarios) es preferible a los cuidados habituales para prevenir los episodios isquémicos miocárdicos recurrentes.[A19] Mantener la adherencia a largo plazo con la terapia médica parece reducir el riesgo de un futuro acontecimiento isquémico hasta en un 80%.

PRONÓSTICO

Como el número de derivaciones del ECG que muestran descenso del segmento ST y la magnitud de dicho descenso son indicativos del grado y de la intensidad de la isquemia miocárdica y del IM, no sorprende que el descenso del segmento ST se correlacione con el pronóstico del paciente. En comparación con los pacientes sin descenso del segmento ST, el paciente con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST que presenta un descenso del segmento ST de 1 mm o más en dos o más derivaciones tiene casi 4 veces más probabilidades de morir en el plazo de 1 año, y el paciente con un descenso del segmento ST de 2 mm o más de magnitud tiene casi 6 veces más probabilidades de morir en el plazo de 1 año. Si se observa descenso del segmento ST de 1 mm o más en más de una cara en el ECG, la mortalidad se multiplica por 10. Incluso el 20% de los pacientes con síndrome coronario agudo que solo presentan de 0,5 a 1 mm de descenso del segmento ST tienen un pronóstico adverso. Los pacientes con descenso del segmento ST también corren un riesgo mayor de presentar acontecimientos cardíacos que los que solo presentan inversión de la onda T (> 1 mm).

La magnitud de la concentración sérica de la troponina predice los riesgos a corto (30 días) y largo (1 año) plazo de IM recurrente y muerte, con independencia de las alteraciones del ECG o de los marcadores de actividad inflamatoria. Los pacientes con un nivel de troponina de alta sensibilidad < 5 ng/l tienen un riesgo bajo de sufrir un acontecimiento en los 30 días siguientes, pero los riesgos aumentan progresivamente a niveles más altos, aunque los niveles sean estables y, por lo tanto, no son indicativos de síndrome coronario agudo.

La proteína C reactiva medida con un ensayo de alta sensibilidad, que es un marcador de inflamación ampliamente utilizado, no tiene ningún papel en el diagnóstico del síndrome coronario agudo, pero es predictiva de la mortalidad a largo plazo (6 meses) entre los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST negativo para la troponina. Las concentraciones séricas elevadas de péptidos natriuréticos (péptido natriurético tipo B [BNP] o su prohormona N-terminal [NT-proBNP]) se asocian a una mortalidad 3-5 veces mayor en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST, aunque tienen un valor limitado para el diagnóstico, la estratificación inicial del riesgo y la selección de una estrategia de tratamiento inicial. Las concentraciones del

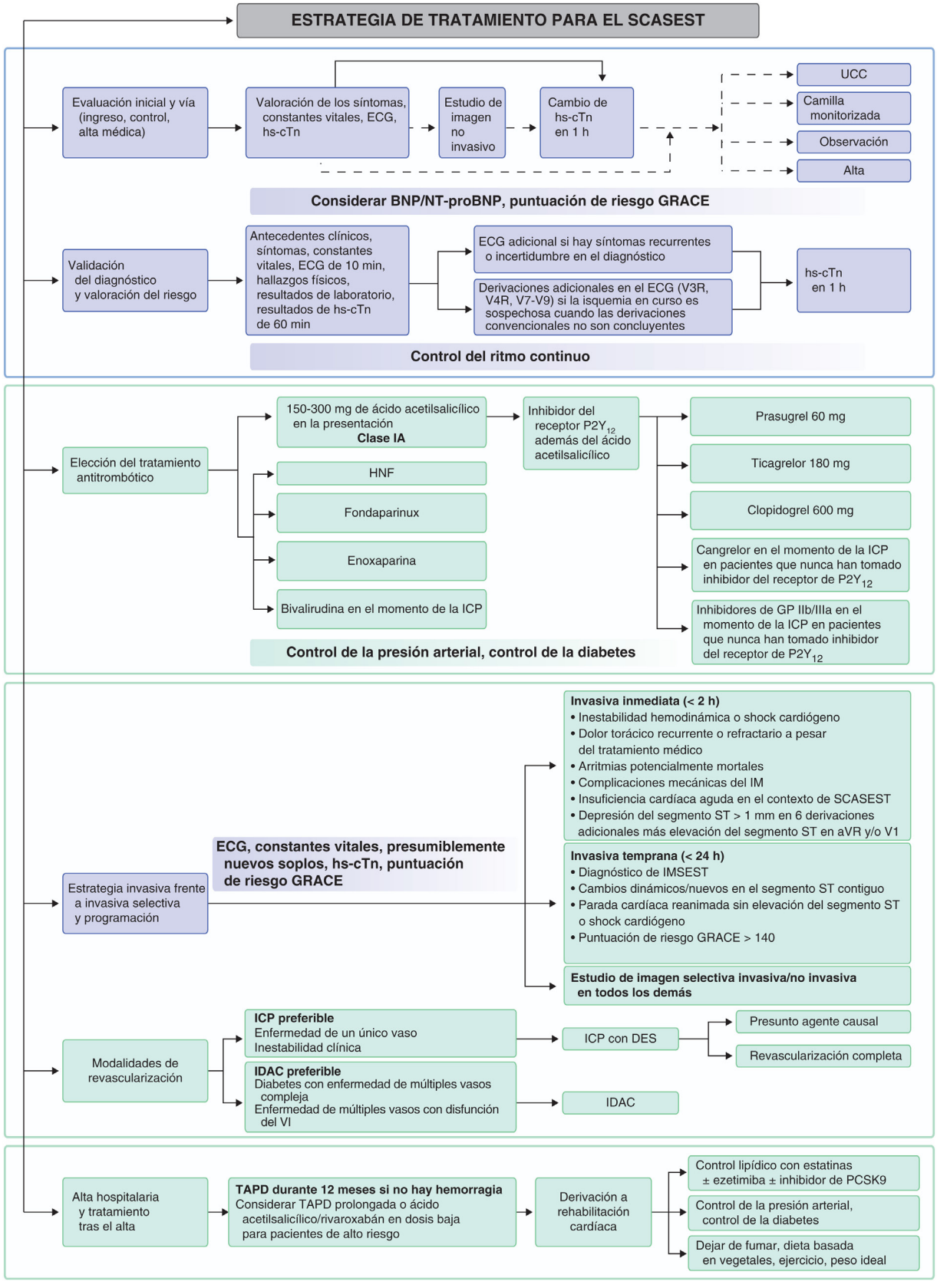

FIGURA 57-3. Abordaje del paciente con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST). BNP, péptido natriurético tipo B; DES, endoprótesis liberadora de fármacos; ECG, electrocardiograma/electrocardiografía; GP, glucoproteína; GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events; HNF, heparina no fraccionada; hs-cTn, troponina cardíaca de alta sensibilidad; ICP, intervención coronaria percutánea; IDAC, cirugía de revascularización coronaria; IM, infarto de miocardio; IMSEST, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST; NT-proBNP, propéptido natriurético tipo B N-terminal; PCSK9, proproteína convertasa subtilisina kexina 9; TAPD, tratamiento antiplaquetario dual; UCC, unidad de cuidados coronarios; VI, ventricular izquierdo. (Adaptado de Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42:1289-1367.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Kontos MC, de Lemos JA, Deitelzweig SB, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the evaluation and disposition of acute chest pain in the emergency department: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:1925-60.
2. Bergmark BA, Mathenge N, Merlini PA, et al. Acute coronary syndromes. *Lancet*. 2022;399:1347-58.
3. McCarthy CP, Raber I, Chapman AR, et al. Myocardial injury in the era of high-sensitivity cardiac troponin assays: a practical approach for clinicians. *JAMA Cardiol*. 2019;4:1034-42.
4. Wassie M, Lee MS, Sun BC, et al. Single vs serial measurements of cardiac troponin level in the evaluation of patients in the emergency department with suspected acute myocardial infarction. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2037930.
5. Chiang C-H, Chiang C-H, Pickering JW, et al. Performance of the European Society of Cardiology 0/1-hour, 0/2-hour, and 0/3-hour algorithms for rapid triage of acute myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2022;175:101-13.
6. Sandoval Y, Lewis BR, Mehta RA, et al. Rapid exclusion of acute myocardial injury and infarction with a single high-sensitivity cardiac troponin T in the emergency department: a multicenter United States evaluation. *Circulation*. 2022;145:1708-19.
7. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42:1289-367.
8. Sandoval Y, Apple FS, Mahler SA, et al. High-sensitivity cardiac troponin and the 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guidelines for the evaluation and diagnosis of acute chest pain. *Circulation*. 2022;146:569-81.
9. Kawatkar AA, Sharp AL, Baecker AS, et al. Early noninvasive cardiac testing after emergency department evaluation for suspected acute coronary syndrome. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1621-9.
10. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Koechlin L, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with point-of-care high-sensitivity cardiac troponin I. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1111-24.
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation*. 2018;138:e618-51.
12. Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and treatment of acute coronary syndromes: a review. *JAMA*. 2022;327:662.
13. Damluji AA, Forman DE, Wang TY, et al. Management of acute coronary syndrome in the older adult population: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147:e32-62.
14. Kamran H, Jneid H, Kayani WT, et al. Oral antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: a review. *JAMA*. 2021;325:1545-55.
15. Kaura A, Sterne JAC, Trickey A, et al. Invasive versus non-invasive management of older patients with non-ST elevation myocardial infarction (SENIOR-NSTEMI): a cohort study based on routine clinical data. *Lancet*. 2020;396:623-34.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

péptido natriurético medidas unos días después del inicio de los síntomas son mejores para la predicción que las obtenidas en el momento de la hospitalización. En pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST, una evaluación simultánea de troponina, proteína C reactiva de alta sensibilidad y BNP es superior a una evaluación de un solo biomarcador en la predicción del resultado a corto plazo.

A diferencia de los pacientes con IM con elevación del ST, en los que la mayoría de los acontecimientos se producen antes o poco después de su presentación en el hospital, los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST siguen teniendo un alto riesgo de sufrirlos durante los días, semanas y meses siguientes. Aunque la mortalidad intrahospitalaria es mayor en los pacientes con IM con elevación del ST que entre los que presentan un síndrome coronario agudo sin elevación del ST (7 frente a 5%, respectivamente), las tasas de mortalidad a los 6 meses son similares para ambas afecciones (12 frente a 13%, respectivamente). Durante el seguimiento a largo plazo de los pacientes hospitalizados, las tasas de mortalidad son realmente más elevadas en los que tienen síndrome coronario agudo sin elevación del ST que en los que tienen IM con elevación del ST, con una diferencia del doble al cabo de 4 años. En consecuencia, las estrategias de tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del ST deben abordar las cuestiones relacionadas tanto con el acontecimiento agudo como con el tratamiento a más largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Anand A, Lee KK, Chapman AR, et al. High-sensitivity cardiac troponin on presentation to rule out myocardial infarction: a stepped-wedge cluster randomized controlled trial. *Circulation*. 2021;143:2214-24.

A2. Shah ASV, Anand A, Strachan FE, et al. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;392:919-28.

A3. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ*. 2018;360:1-14.

A4. Dee F, Savage L, Leitch JW, et al. Management of acute coronary syndromes in patients in rural Australia: The MORACS randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2022;7:690.

A5. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, et al. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2017;390:737-46.

A6. Garg A, Garg L, Agarwal M, et al. Routine invasive versus selective invasive strategy in elderly patients older than 75 years with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2018;93:436-44.

A7. Kim BK, Hong SJ, Cho YH, et al. Effect of ticagrelor monotherapy vs ticagrelor with aspirin on major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome: the TICO randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:2407-16.

A8. Navarese EP, Khan SU, Kołodziejczak M, et al. Comparative efficacy and safety of oral P2Y12 inhibitors in acute coronary syndrome: network meta-analysis of 52 816 patients from 12 randomized trials. *Circulation*. 2020;142:150-60.

A9. Shoji S, Kuno T, Fujisaki T, et al. De-escalation of dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:763-77.

A10. Schüpke S, Neumann F-J, Menichelli M, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381:1524-34.

A11. Kim HS, Kang J, Hwang D, et al. Prasugrel-based de-escalation of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (HOST-REDUCE-POLYTECH-ACS): an open-label, multicentre, non-inferiority randomised trial. *Lancet*. 2020;396:1079-89.

A12. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, et al. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;373:997-1009.

A13. Khan SU, Arshad A, Riaz IB, et al. Meta-analysis of the safety and efficacy of the oral anticoagulant agents (apixaban, rivaroxaban, dabigatran) in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2018;121:301-7.

A14. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.

A15. Bach RG, Cannon CP, Giugliano RP, et al. Effect of simvastatin-ezetimibe compared with simvastatin monotherapy after acute coronary syndrome among patients 75 years or older: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2019;4:846-54.

A16. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (after eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1057-65.

A17. Kofoed KF, Kelbaek H, Hansen PR, et al. Early versus standard care invasive examination and treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2018;138:2741-50.

A18. Gaffar R, Habib B, Filion KB, et al. Optimal timing of complete revascularization in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:1-11.

A19. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, et al. Polypill strategy in secondary cardiovascular prevention. *N Engl J Med*. 2022;387:967-77.

58

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL ST Y COMPLICACIONES DEL INFARTO DE MIOCARDIO

FREDERICK G. P. WERT Y JAMES C. FANGA

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similarews.

DEFINICIÓN

Desde un punto de vista conceptual, el infarto agudo de miocardio (IM) es una necrosis miocárdica causada por isquemia. En la práctica, es posible diagnosticar y valorar el IM con métodos clínicos, electrocardiográficos (ECG), bioquímicos, radiológicos y anatomopatológicos. El IM agudo se clasifica en función de la presencia o ausencia de elevación del segmento ST en el ECG (IM con o sin elevación del ST). El IM agudo puede clasificarse a su vez en cinco tipos: tipo 1, IM agudo debido a aterotrombosis coronaria; tipo 2, IM agudo debido a un desajuste demanda/suministro; tipo 3, IM agudo que causa la muerte (súbita) sin oportunidad de confirmación por biomarcador o ECG; tipo 4, IM agudo relacionado con una intervención coronaria percutánea (ICP) o trombosis de un *stent* coronario,[1] y tipo 5, IM agudo relacionado con una cirugía de injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC). Este capítulo se centra principalmente en el IM con elevación del ST de tipo 1. El IM sin elevación del ST se trata en el capítulo 57.

El IM con elevación del ST se caracteriza por una isquemia miocárdica aguda profunda («transmural»), que afecta a áreas relativamente extensas del miocardio. La causa de base es fundamentalmente una interrupción *completa* del flujo de sangre regional al miocardio. Por el contrario, el IM sin elevación del ST se asocia a un bloqueo *incompleto* del flujo coronario, para el cual son adecuados distintos tratamientos agudos (cap. 57).

EPIDEMIOLOGÍA

El riesgo ajustado por edad de hospitalización y muerte por enfermedad cardiovascular e IM ha disminuido desde la década de los sesenta. Los datos de los beneficiarios de Medicare muestran una reducción continuada de las tasas de hospitalización por IM en pacientes mayores de 65 años.[2]

La disminución de la enfermedad cardiovascular y el IM ha sido especialmente importante en el IM con elevación del ST, dado que se han reducido dos tercios desde 2008. El IM con elevación del ST representa en este momento un 25% o menos de los síndromes coronarios agudos. Esta disminución se explica por los cambios demográficos y de forma de vida, y por los tratamientos médicos.

No obstante, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la primera causa de mortalidad en EE. UU., con 690.000 muertes en 2020 (el 21% de todas las muertes), y se han convertido en uno de los principales contribuyentes a la carga de morbilidad en todo el mundo (cap. 40) a medida que los países en desarrollo adoptan un estilo de vida más occidental. La enfermedad arterial coronaria es la principal enfermedad cardiovascular, causante de unos 600.000 primeros IM agudos, 200.000 IM recurrentes y unos 170.000 IM «silenciosos» al año en EE. UU. Cada año, unos 365.000 estadounidenses mueren de cardiopatía coronaria, de los que unos 100.000 son atribuibles a un IM agudo.

El riesgo de enfermedad coronaria a lo largo de la vida varía drásticamente en función de la edad, el sexo, el perfil lipídico (cap. 190), la presión arterial (cap. 64), la diabetes (cap. 210), el hábito de fumar (cap. 363) y los antecedentes familiares. Cuando todos los factores de riesgo modificables son óptimos, se estima que el riesgo durante la vida de una persona de 45 años de sufrir enfermedad arterial coronaria es inferior al 5%; sin embargo, la presencia de dos o más factores de riesgo mayores aumenta este riesgo hasta un 50% en los varones y un 31% en las mujeres. Todos los factores de riesgo modificables combinados (obesidad, dieta, actividad física, consumo de alcohol y factores psicosociales) son responsables de más de un 90% del riesgo de IM agudo atribuible a la población de forma global. Se estima que la aportación genética al riesgo de enfermedad arterial coronaria es de un 40% aproximadamente, y las escalas de riesgo poligénicas basadas en las variantes genéticas frecuentes pueden aportar información pronóstica adicional.

Biopatología

El mecanismo que inicia el IM agudo con más frecuencia es una fisura o rotura de una placa coronaria ateroesclerótica vulnerable llena de lípidos, lo que se traduce en la exposición de la sangre circulante al núcleo altamente trombógeno de la placa y a los materiales de la matriz (cap. 41). Basándonos tanto en las técnicas patológicas *post mortem* como en la tomografía de coherencia óptica *in vivo*, hasta un tercio de los IM

agudos pueden deberse a la erosión superficial de capas fibrosas tanto en lesiones con núcleos necróticos como en lesiones predominantemente fibrocelulares (cap. 41). Una minoría de las lesiones responsables de IM se caracterizan por ser un nódulo calcificado que se fractura.[3] Independientemente de la lesión iniciadora, las plaquetas se adhieren, se activan y se agregan en el lugar de la lesión. Se genera trombina y de este modo se acelera la activación plaquetaria y la fibrina que se forma atrapa a los eritrocitos y condiciona la formación de un trombo. Un trombo que ocluye toda la luz origina normalmente un IM con elevación del ST. En comparación, la oclusión parcial o en presencia de circulación colateral ocasiona un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, a menudo con descenso del ST o inversión de la onda T (cap. 57). La isquemia derivada de una reducción del flujo coronario provoca lesiones de las células miocárdicas o muerte de las mismas, con disfunción ventricular y arritmias cardíacas. La necrosis miocárdica comienza tan solo 15-20 min después de la oclusión coronaria y progresa con rapidez en el frente de avance desde el endocardio al epicardio. Se puede salvar una parte del miocardio si se realiza una reperfusión en 3-6 h y el grado de salvación es inversamente proporcional a la duración y extensión de la isquemia. La extensión de la necrosis miocárdica depende también de la exigencia metabólica y el riego colateral.

Alrededor del 10% de los IM agudos están causados por afecciones distintas de la ateroesclerosis coronaria epicárdica crítica.[4] Estos otros mecanismos incluyen la enfermedad microvascular, la disfunción endotelial, la disección de la arteria coronaria,[5,6] la embolia coronaria, la trombosis *in situ*, la vasculitis, el vasoespasmo primario, las enfermedades infiltrativas o degenerativas, las enfermedades de la aorta, las malformaciones congénitas de la arteria coronaria o los traumatismos (tabla 58-1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anamnesis

El IM agudo puede debutar como una molestia torácica típica de tipo isquémico o con síntomas atípicos, como disnea, náuseas, molestias epigástricas, malestar o debilidad inexplicada. La molestia torácica de tipo isquémico, que suele ser el síntoma clínico más destacado en el IM agudo, se percibe como una presión o sensación de quemazón retroesternal persistente (> 10-20 min), difusa, profunda y pesada; rara vez se percibe como un dolor agudo y, por lo general, no como un dolor punzante (v. tabla 39-2). Las molestias asociadas al IM agudo son cualitativamente similares a las de la angina de pecho, pero más graves y persistentes (caps. 39 y 56).

La localización primaria del dolor isquémico típico es más sistemáticamente retroesternal, pero también puede presentarse paraesternal izquierdo, precordial izquierdo o a través del tórax anterior (cap. 39). En algunos casos, el dolor se percibe principalmente en la parte anterior del cuello, la mandíbula, los brazos o el epigastrio. En general es difuso; un dolor muy localizado (a punta de dedo) no suele ser una angina o un IM agudo. El dolor se suele irradiar al brazo izquierdo, aunque también puede hacerlo al derecho o a los dos brazos. Otros lugares a los que se irradia el dolor son los hombros, el cuello, la mandíbula, los dientes, el epigastrio y la región interescapular. El dolor por encima de la mandíbula o por debajo del ombligo no es típico del IM agudo. Puede asociarse a síntomas como náuseas, vómitos, sudoración, debilidad, disnea, inquietud y aprensión.

El malestar del IM agudo no se alivia de forma constante mediante reposo o nitroglicerina. La aparición del IM agudo no suele relacionarse con el ejercicio u otros factores precipitantes evidentes. A pesar de todo, el IM agudo puede comenzar durante el estrés físico o emocional o a las pocas horas del mismo, y es más frecuente en esta situación que la relación sea casual.

Se estima que al menos un 20% de los IM agudos son indoloros («silentes») o atípicos (no reconocidos). Los ancianos, sobre todo mujeres, y los diabéticos muestran una especial tendencia a sufrir un IM atípico o indoloro, que es la presentación del IM hasta en un tercio a la mitad de este tipo de pacientes. Dado que el pronóstico es peor en ancianos y diabéticos, es precisa la vigilancia diagnóstica. En estos pacientes, el IM agudo puede cursar con una disnea súbita (que puede evolucionar a edema pulmonar), debilidad, mareo, náuseas y vómitos. Otras presentaciones menos frecuentes son el estado confusional, la pérdida de conciencia súbita, un trastorno del ritmo de nueva aparición y una reducción no explicable de la presión arterial. El diagnóstico diferencial de las molestias torácicas isquémicas también debe incluir trastornos gastrointestinales (p. ej., esofagitis por reflujo; cap. 124), dolor musculoesquelético (p. ej., costocondritis), ataques de ansiedad o pánico, pleuresía o embolia pulmonar (cap. 68) y disección aórtica aguda (v. tabla 39-2 y cap. 63).

Exploración física

No existen alteraciones físicas diagnósticas ni patognomónicas de IM agudo. La exploración física a menudo es totalmente normal o puede revelar alteraciones inespecíficas. Es frecuente encontrar un galope S_4 si se busca con detenimiento. La presión arterial a menudo se eleva inicialmente, pero también puede ser normal o baja. Es frecuente encontrar signos de hiperactividad simpática (taquicardia, hipertensión, sudoración o cualquier combinación de estas tres) en el IM de la pared anterior, mientras que en el IM de la pared inferior predomina la hiperactividad parasimpática (bradicardia, hipotensión o ambas).

La exploración se debería concentrar en la valoración global de la función cardíaca. Se debería valorar si las constantes vitales y la perfusión periférica son adecuadas. Se deberían buscar los signos de insuficiencia cardíaca, derecha e izquierda (p. ej., galope S_3, congestión pulmonar, elevación de las venas del cuello), y se deberían descartar arritmias y complicaciones mecánicas (p. ej., aparición de soplos nuevos). Si existe hipoperfusión, resulta esencial valorar la causa principal (p. ej., hipovolemia, insuficiencia cardíaca derecha o insuficiencia cardíaca izquierda) para poder tratarla.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del IM agudo se ha basado tradicionalmente en la tríada de molestias torácicas de tipo isquémico, anomalías electrocardiográficas y elevación de los biomarcadores cardíacos séricos de necrosis. Se diagnosticaba IM agudo cuando existían al

TABLA 58-1 PROCESOS DISTINTOS DE LA ATEROESCLEROSIS CORONARIA QUE PUEDEN PRODUCIR UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Émbolos coronarios	Entre las causas destacan las lesiones de las válvulas aórtica o mitral, los trombos en la aurícula o el ventrículo izquierdo, las válvulas protésicas, las embolias de grasa, las neoplasias intracardíacas, la endocarditis infecciosa y la embolia paradójica
Trombosis de la arteria coronaria	Puede asociarse a los anticonceptivos orales, la drepanocitosis y otras hemoglobinopatías, la policitemia vera, la trombocitosis, la púrpura trombocitopénica trombótica, la coagulación intravascular diseminada, la deficiencia de antitrombina III y otros estados de hipercoagulabilidad, la macroglobulinemia y otros cuadros con hiperviscosidad, el mieloma múltiple, la leucemia, el paludismo y la interrupción del sistema fibrinolítico secundario a una alteración en la activación o inhibición excesiva del plasminógeno
Vasculitis coronaria	Asociada a las enfermedades de Takayasu y Kawasaki, la polivasculitis nudosa, el lupus eritematoso, la esclerodermia, la artritis reumatoide y la degeneración vascular autoinmunitarias en los aloinjertos cardíacos
Vasoespasmo coronario	Puede asociarse a una variante anginosa, a la abstinencia de nitratos, a la adicción a cocaína o anfetaminas y a la angina con arterias coronarias «normales»
Enfermedad vascular coronaria infiltrativa y degenerativa	Puede deberse a una amiloidosis, trastornos del tejido conectivo (p. ej., seudoxantoma elástico), trastornos por depósito de lípidos y mucopolisacaridosis, homocistinuria, diabetes mellitus, enfermedades del colágeno vascular, distrofias musculares y ataxia de Friedreich
Disección espontánea de la arteria coronaria	Más del 90% de los casos se dan en mujeres jóvenes. La causa predisponente más importante es la displasia fibromuscular (cap. 63); otras causas son diversas arteriopatías y trastornos vinculados al embarazo. Los factores precipitantes son los factores de estrés físico y emocional extremos; el tratamiento hormonal intenso, y el parto y posparto. Alrededor del 50% de los casos se presentan como un infarto de miocardio con elevación del segmento ST, y la tasa estimada a 10 años de acontecimientos cardíacos adversos mayores posteriores es de alrededor del 50%
Oclusión del origen de la coronaria	Se asocia a los síndromes de disección aórtica, aortitis lútea, estenosis aórtica y espondilitis anquilosante
Malformaciones congénitas de la arteria coronaria	Incluido el síndrome de Bland-White-Garland con origen anormal de la arteria coronaria izquierda en la arteria pulmonar, origen de la arteria coronaria izquierda en el seno de Valsalva anterior, fístula arteriovenosa o aneurismas de las coronarias y puentes miocárdicos con degeneración vascular secundaria
Traumatismos	Asociados y responsables de disección, laceración o trombosis de la coronaria (con lesiones endoteliales secundarias a traumatismos, como la angioplastia) y lesiones miocárdicas directas con radiación y contusión cardíaca
Incremento de las necesidades de oxígeno del miocardio que superan el aporte de oxígeno	Asociada a estenosis aórtica, insuficiencia aórtica, hipertensión con hipertrofia ventricular izquierda grave, feocromocitoma, tirotoxicosis, metahemoglobinemia, intoxicación por monóxido de carbono, shock y síndromes de hiperviscosidad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

menos dos de estos tres datos. Con su creciente sensibilidad y especificidad, los niveles séricos de troponina cardíaca (es decir, troponina I [TnI] y troponina T [TnT]) han asumido un papel preponderante en la confirmación del diagnóstico de IM agudo en pacientes con características clínicas o electrocardiográficas sugestivas.

Electrocardiografía

Se debería obtener de forma inmediata un ECG de 12 derivaciones ante la sospecha de IM agudo, con el objetivo de tenerlo antes de que pasen 10 min después de la llegada al centro sanitario. Aunque el ECG inicial no tiene una sensibilidad ni especificidad perfectas en los pacientes con un IM con elevación del ST aguda, tiene un papel clave en la estratificación, la clasificación y el tratamiento iniciales (cap. 39).[7] En un contexto clínico adecuado, un patrón de elevación del segmento ST de 2 mm (0,2 Mb) o más en el punto J de V_2 a V_3 en los varones o 1,5 mm (0,15 mV) o más en las mujeres en ausencia de hipertrofia ventricular izquierda (VI) o de 1 mm (0,1 mV) o más en dos o más derivaciones torácicas o de miembros contiguas sugiere una oclusión coronaria con marcada isquemia miocárdica. En estos pacientes se debería proceder a una reperfusión de urgencia (angioplastia o fibrinólisis primaria) salvo que existan contraindicaciones. Los cambios hiperagudos de la onda T pueden sugerir el diagnóstico en la fase precoz del IM con elevación del ST, antes de que se pueda observar dicha elevación. La aparición de un bloqueo de rama izquierda nuevo o que puede ser nuevo, que puede dificultar el análisis de la elevación del ST, puede sugerir un equivalente del IM con elevación del ST en el contexto clínico adecuado. El descenso del ST en dos o más derivaciones precordiales V_1 a V_4 puede indicar una lesión posterior transmural por oclusión de la arteria circunfleja izquierda; es posible confirmar este diagnóstico ampliando el estudio del ECG hasta las derivaciones V_7 a V_9 (es decir, parte posterior del tórax izquierdo). Otros patrones del ECG (descenso del segmento ST, inversión de la onda T, cambios inespecíficos, ECG normal) asociados a dolor torácico isquémico son compatibles con un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y se tratan con estrategias de clasificación y manejo inicial distintas (cap. 57).

Evolución electrocardiográfica

Los ECG seriados mejoran la sensibilidad y la especificidad del ECG para el diagnóstico de IM agudo y ayudan a valorar el resultado del tratamiento. Cuando la elevación típica del segmento ST persiste durante horas y se sigue de inversiones de la onda T y aparición de ondas Q a las horas o días, será posible establecer el diagnóstico de IM agudo casi con total certeza. Los cambios ECG en el IM agudo con elevación del ST evolucionan en tres fases solapadas: hiperaguda o aguda precoz, aguda evolucionada y crónica (estabilizada).

Fase aguda precoz

Esta fase tan precoz comienza en minutos, y persiste y evoluciona durante horas. La amplitud y la anchura de las ondas T en la zona de lesión aumenta (patrón hiperagudo). Los segmentos ST evolucionan desde cóncavos a rectos y luego convexos hacia arriba (patrón agudo). Cuando es prominente, el patrón de lesión aguda de ondas ST-T mezcladas puede adoptar un aspecto de lápida (figs. 58-1 y 58-2). Las depresiones del segmento ST en las derivaciones opuestas a la que presenta la elevación del mismo son cambios recíprocos reconocidos y se asocian a áreas de lesión más extensa y peor pronóstico, pero también a un mayor potencial de beneficio por el tratamiento de reperfusión.

Deben considerarse y excluirse otras causas de elevación del segmento ST (tabla 58-2). Estas afecciones incluyen la pericarditis (cap. 62), la hipertrofia ventricular izquierda con elevación del punto J y la repolarización precoz variante normal (cap. 42). La pericarditis (o miopericarditis) es un motivo de especial preocupación, porque puede recordar al IM agudo a nivel clínico, pero *no* está indicado el tratamiento fibrinolítico, que puede resultar arriesgado.

Fase aguda evolucionada

Durante la segunda fase, la elevación del segmento ST empieza a desaparecer, las ondas T de las derivaciones con elevación del segmento ST se invierten y se desarrollan por completo las ondas Q o QS patológicas (> 0,03 s de duración o profundidad superior a un 30% de la amplitud de la onda R o ambos).

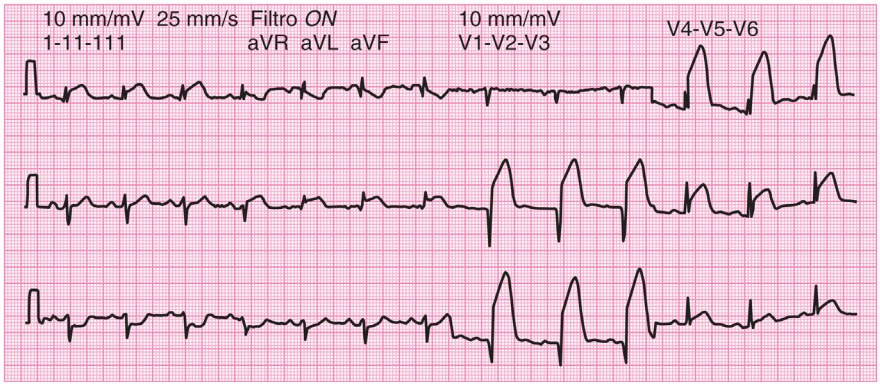

FIGURA 58-1. Registro de electrocardiograma que muestra un infarto agudo de miocardio anterolateral. Obsérvese la elevación del segmento ST en las derivaciones I, aVL y V_1 a V_6 con ondas Q en V_1 a V_4.

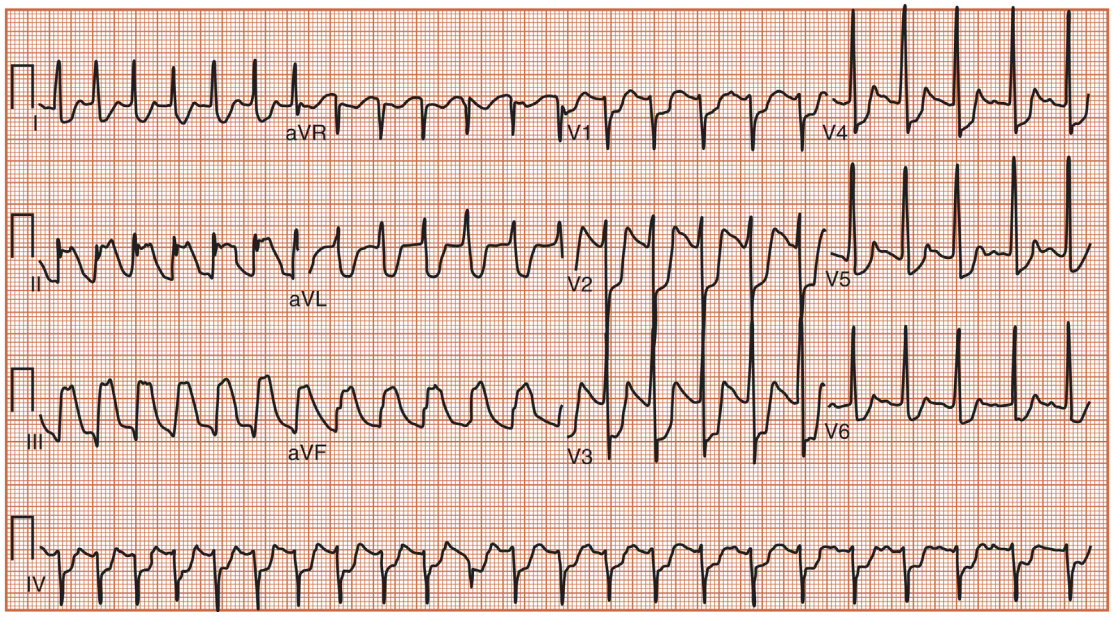

FIGURA 58-2. Registro de electrocardiograma que muestra un infarto agudo de miocardio inferoposterior.

TABLA 58-2 AFECCIONES QUE PUEDEN SIMULAR UN INFARTO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

Repolarización precoz con dolor torácico no coronario
Miocarditis
Pericarditis
Síndrome de *takotsubo* (miocardiopatía de estrés)
Hiperpotasemia
Síndrome de Brugada

TABLA 58-3 CAUSAS DE UN NIVEL ELEVADO DE TROPONINA NO RELACIONADAS CON EL INFARTO DE MIOCARDIO

OTRAS CAUSAS CARDÍACAS
Lesión miocárdica: contusión cardíaca, cirugía, ablación, descargas
Inflamación miocárdica: miocarditis, pericarditis
Insuficiencia cardíaca
Miocardiopatías: infiltrativas, de estrés, hipertensivas, hipertróficas
Disección aórtica
Estenosis aórtica grave
Taquicardias
CAUSAS PULMONARES
Embolia pulmonar
Hipertensión pulmonar
Insuficiencia respiratoria
CAUSAS NEUROLÓGICAS
Accidente cerebrovascular
Hemorragia intracraneal
OTRAS
Shock: séptico, hipovolémico o cardiógeno
Insuficiencia renal

Modificado de Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2018;138:e618-e651.

Fase crónica

La resolución de la elevación del segmento ST es variable. Suele ser completa a las 2 semanas de un IM inferior, pero puede retrasarse más tras un IM anterior. La elevación persistente del segmento ST, que suele asociarse a un IM anterior extenso, indica un área amplia de acinesia, discinesia o aneurisma ventricular. Las inversiones simétricas de la onda T pueden resolverse en semanas a meses o persistir durante un período indefinido; por eso, se suele decir que la edad de un IM cuando existen inversiones de la onda T es indeterminada. Las ondas Q no se suelen resolver tras un IM anterior, pero suelen desaparecer tras un IM de la pared inferior.

El tratamiento de reperfusión precoz acelera la evolución temporal de los cambios del ECG a minutos a horas en lugar de días a semanas. Los segmentos ST desaparecen con rapidez. Las inversiones de la onda T y la pérdida de las ondas R son más precoces, y las ondas Q pueden no aparecer o progresar y en ocasiones regresan. De hecho, si la elevación del segmento ST no se resuelve más de un 50-70% en 1-2 h, se debe sospechar que la fibrinólisis ha fracasado y se debe derivar al paciente para una angiografía urgente con posible «angioplastia de rescate».

Patrones de infarto de miocardio posterior verdadero y de circunfleja izquierda

El IM posterior verdadero presenta un patrón de lesión en el ECG en las derivaciones V_1 a V_2 a V_4 (v. fig. 58-2). La localización de la lesión en un IM posterior verdadero aislado mediante resonancia magnética indica en realidad afectación de alguna porción de la pared lateral del ventrículo izquierdo y, normalmente, se debe a la oclusión de una arteria circunfleja izquierda no dominante. En las derivaciones precordiales, la fase aguda se caracteriza por un descenso del segmento ST en lugar de por elevación del mismo. Las fases evolucionada y crónica muestran una onda R de mayor amplitud con ensanchamiento de la misma en lugar de ondas Q. Resulta complicado reconocer un patrón de IM agudo posterior aislado verdadero, pero es importante, porque hacerlo permite instaurar de forma inmediata la estrategia de reperfusión. Ampliar el ECG a las derivaciones posteriores izquierdas V_7 a V_9 aumenta la sensibilidad para la detección de los patrones de lesión aguda asociados a la circunfleja izquierda (p. ej., elevación del segmento ST) con una especificidad excelente (cap. 42). Otras causas de fuerzas anteroseptales ascendentes prominentes incluyen la hipertrofia del ventrículo derecho, las variantes de preexcitación ventricular (síndrome de Wolff-Parkinson-White; cap. 52), las miocardiopatías, el bloqueo de rama derecha y las variantes normales con progresión temprana de la onda R. La aparición de estos cambios o la asociación de los mismos a un IM inferior agudo o en evolución permiten establecer, en general, el diagnóstico.

Infarto ventricular derecho

La oclusión proximal de la arteria coronaria derecha antes de la rama marginal aguda puede causar un infarto del ventrículo derecho, así como un IM inferior agudo aproximadamente en el 30% de los casos. Dado que el pronóstico y el tratamiento del IM inferior agudo difieren en presencia de infarto ventricular derecho, es importante realizar este diagnóstico. Es posible facilitarlo con las derivaciones precordiales derechas del ECG, que están indicadas habitualmente para el IM agudo inferior (cap. 42). La elevación aguda del segmento ST de al menos 1 mm (0,1 mV) en una o más derivaciones V_4R a V_6R es sensible y específica (> 90%) para identificar la lesión aguda del ventrículo derecho, y las ondas Q o QS identifican eficazmente el infarto del ventrículo derecho.

Diagnóstico en presencia de un bloqueo de rama

La presencia de bloqueo de rama izquierda del haz de His a menudo oscurece el análisis del segmento ST en pacientes con sospecha de IM agudo. La presencia de un nuevo (o supuestamente nuevo) bloqueo de rama izquierda del haz en asociación con hallazgos clínicos (y de laboratorio) que sugieran un IM agudo se asocia a una elevada mortalidad; los pacientes con bloqueo de rama izquierda del haz de nueva aparición se benefician sustancialmente de la terapia de reperfusión, y deben someterse a triaje y tratamiento del mismo modo que los pacientes con IM con elevación del segmento ST. Algunos patrones del ECG, aunque son relativamente insensibles, sugieren un IM agudo cuando se asocian a un bloqueo de rama izquierda: ondas Q en dos de las derivaciones I, aVL, V_5 y V_6; regresión de la onda R de V_1 a V_4; elevación del segmento ST de 1 mm o más en las derivaciones con un complejo QRS positivo; descenso del segmento ST de 1 mm o más en las derivaciones V_1, V_2 o V_3, y elevación del segmento ST de 5 mm o más asociada a un complejo QRS negativo. La existencia de un bloqueo de rama derecha no suele enmascarar la onda ST-T o los cambios de la onda Q típicos salvo en los infrecuentes casos de IM agudo posterior verdadero aislado, que se caracterizan por ondas R precordiales derechas altas y descenso del segmento ST.

Diagnóstico diferencial

Aunque el IM con elevación del ST suele ser un diagnóstico fácil de hacer basándose en la presentación y los resultados de las pruebas (v. más adelante), otras consideraciones son la pericarditis aguda (cap. 62), la miocarditis aguda (cap. 47), la miocardiopatía inducida por el estrés (síndrome de *takotsubo*) (cap. 47), la hiperpotasemia y la repolarización precoz (v. tabla 58-2). Todos estos cuadros, salvo la repolarización temprana, se pueden asociar a alteraciones en los biomarcadores, pero ninguno se asocia a oclusión de las coronarias. Se recomienda una coronariografía precoz cuando no esté clara la causa de la elevación del segmento ST (v. tabla 58-1).

Biomarcadores séricos de necrosis cardíaca

La troponina I y la troponina T derivadas del corazón son proteínas específicas de los sarcómeros. La medición seriada de troponinas cardíacas es el método de biomarcadores preferido para diferenciar el IM agudo de la angina inestable y los síndromes coronarios no agudos. En el contexto clínico adecuado, el IM agudo se caracteriza por un patrón de incremento y/o disminución de las troponinas, con uno o más valores por encima del percentil 99 del límite de referencia superior. Los ensayos de troponina de alta sensibilidad pueden reducir en gran medida la probabilidad de un IM agudo tras una única muestra negativa y excluir eficazmente el IM en 1 o 2 h.[8] Dichas pruebas han aumentado la capacidad de diagnosticar los IM de tipo 1 (atribuibles a eventos aterotrombóticos), así como los IM de tipo 2 (atribuibles a desequilibrios agudos en el suministro y la demanda de oxígeno miocárdico). Sin embargo, los ensayos de alta sensibilidad también pueden dar lugar a un número creciente de diagnósticos falsos positivos de IM agudo, ya que a veces pueden detectar un aumento de los niveles de troponina en una serie de contextos ajenos al IM: miocarditis (cap. 47); otras causas de lesión cardíaca, como la insuficiencia cardíaca, renal y respiratoria (cap. 90); ictus (cap. 376) y hemorragia intracraneal (cap. 377); shock séptico (cap. 94), y cardiopatías estructurales crónicas (cap. 56; tabla 58-3).[9] En consecuencia, el clínico siempre debe tener en consideración el contexto clínico, así como el incremento temporal y la posterior reducción de las concentraciones de troponina.

Los ensayos de troponina de alta sensibilidad miden la troponina T, que puede estar elevada en pacientes con insuficiencia renal (cap. 117); en esta situación, es preferible una medición de troponina I, si se dispone de ella. Los niveles de troponina alcanzan su máxima sensibilidad entre las 8:00 y las 12:00 h, alcanzan su máximo entre las 10:00 y las 24:00 h, y persisten entre 5 y 14 días. Esta persistencia plantea un reto para el diagnóstico de un IM recurrente precoz, para el que puede ser útil la medición de la isoenzima MB de la creatina cinasa (CK-MB), de eliminación más rápida.

Otras pruebas analíticas

En el momento del ingreso resulta útil valorar de forma habitual el hemograma completo y el recuento plaquetario, realizar una bioquímica convencional, un panel de lípidos y pruebas de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial). Los resultados ayudan a evaluar trastornos patológicos simultáneos y determinar el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pronóstico, y también orientan el tratamiento. Las pruebas hematológicas se consideran una referencia de partida útil antes de empezar el tratamiento con antiagregantes, anticoagulantes y fibrinolíticos, o realizar una angiografía o una angioplastia coronaria. Las lesiones del miocardio inducen una leucocitosis con polimorfonucleares, lo cual se asocia normalmente a un aumento de los recuentos de leucocitos hasta 12.000-15.000/μl, que aparece en unas pocas horas y alcanza el máximo en 2-4 días. El panel metabólico permite comprobar los electrólitos, la glucosa y la función renal.

Los niveles séricos de lípidos pueden descender en las primeras 24-48 h después de un IM, pero se recomienda un lipidograma en ayunas como referencia para el tratamiento hipolipidemiante (estatinas) (cap. 190). Salvo que se sospeche una retención de dióxido de carbono, la oximetría digital es adecuada para diagnosticar la hipoxemia y ajustar el tratamiento con oxígeno. El péptido natriurético de tipo B, que aumenta en relación con el estrés sobre la pared ventricular y la sobrecarga relativa de líquido en la circulación, puede aportar información pronóstica adicional en el contexto de un IM agudo.

Pruebas de imagen

El rápido triaje de los pacientes con IM con elevación del segmento ST para someterlos a terapia de reperfusión, la mayoría de las veces para realizarles una angiografía coronaria con intención de llevar a cabo una intervención percutánea (ICP), no debe retrasarse por los estudios de imagen rutinarios. La radiografía de tórax es la única técnica de imagen que se suele pedir en urgencias por un IM con elevación del ST, pero su utilidad se limita a algunos pacientes seleccionados con posibilidad de presentar hallazgos que afecten al tratamiento inicial. Aunque a menudo esta radiografía de tórax es normal, identificar una congestión venosa pulmonar, una cardiomegalia o un ensanchamiento del mediastino puede condicionar el diagnóstico y las decisiones sobre el tratamiento. Por ejemplo, el antecedente de dolor intenso «hasta las lágrimas» en el tórax y la espalda con un ensanchamiento del mediastino debería hacer sospechar una disección de un aneurisma de la aorta (cap. 63). En estos casos se debe retrasar el tratamiento fibrinolítico hasta que se disponga de un estudio de imagen más definitivo de la aorta y se pueda modificar la aproximación a la angiografía. Más tarde, se pueden realizar otras técnicas de imagen no invasiva (p. ej., ecocardiografía [cap. 43], gammagrafía cardíaca [cap. 44] y otras pruebas) durante el ingreso hospitalario para valorar aspectos clínicos específicos, incluidas las posibles complicaciones del IM agudo o para la estratificación del riesgo previa al alta. La coronariografía (cap. 59) se realiza de forma urgente como parte de una estrategia de intervención por un IM con elevación del ST o de forma posterior para la estratificación del riesgo en los pacientes de mayor riesgo, que inicialmente son tratados médicamente.

Ecocardiografía

La ecocardiografía transtorácica bidimensional con Doppler flujo color es la prueba no invasiva más empleada de forma general durante el ingreso hospitalario (cap. 43). La ecocardiografía valora de forma eficiente la función cardíaca regional y global, y permite al clínico evaluar las posibles complicaciones del IM agudo. La sensibilidad y la especificidad de la ecocardiografía para la evaluación del movimiento regional de la pared son altas (> 90%), aunque la edad de la anomalía (nueva frente a antigua) debe distinguirse clínicamente o mediante electrocardiografía. La ecocardiografía es útil para determinar la causa del fallo circulatorio con hipotensión (hipovolemia relativa, fallo ventricular izquierdo, fallo ventricular derecho o complicación mecánica del IM agudo). La ecocardiografía puede también ayudar a distinguir la pericarditis y la miopericarditis de un IM agudo. La ecocardiografía Doppler está indicada para valorar un nuevo soplo y otras complicaciones mecánicas del IM agudo (p. ej., disfunción o rotura de los músculos papilares, defecto agudo del tabique ventricular y rotura de la pared libre del ventrículo izquierdo con taponamiento o seudoaneurisma). En las fases posteriores del IM agudo se puede emplear la ecocardiografía para valorar el grado de recuperación del miocardio contusionado tras el tratamiento de reperfusión, el grado de disfunción cardíaca residual y las indicaciones de los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (ECA) y otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca, y la existencia de un aneurisma del ventrículo izquierdo y un trombo mural (que necesita anticoagulantes orales).

Gammagrafía, resonancia magnética y otras técnicas de imagen

Las técnicas gammagráficas son en general demasiado costosas a nivel de tiempo y dificultosas para el uso rutinario en la situación aguda de un IM agudo probable o confirmado. Con más frecuencia se emplean para la estratificación del riesgo antes o después del alta hospitalaria para aumentar las pruebas de esfuerzo farmacológico o por ejercicio (cap. 44). La gammagrafía sestamibi con talio (Tl) 201 o tecnecio (Tc) 99m o la tomografía por emisión de positrones con rubidio (Rb) 82 permiten valorar la perfusión y la viabilidad del miocardio, y también el tamaño del infarto. La resonancia magnética cardíaca (cap. 44) con realce tardío con gadolinio permite valorar también el tamaño del infarto y la función miocárdica durante la convalecencia. La tomografía computarizada y la resonancia magnética también pueden resultar útiles para evaluar a los pacientes con sospecha de disección de un aneurisma de aorta (cap. 63). Cuando se sospecha una causa distinta de la ateroesclerosis de necrosis del miocardio (p. ej., miopericarditis que simula un IM agudo), la moderna tomografía computarizada multicorte (p. ej., 64-256 cortes) para estudio de la coronaria permite valorar la enfermedad arterial coronaria de forma semicuantitativa y cualitativa, así como distinguir otras causas de los síndromes de dolor torácico (caps. 39 y 44).

TRATAMIENTO

Fase prehospitalaria

La parada cardíaca prehospitalaria (cap. 50) y la necrosis extensa son causas fundamentales de la morbimortalidad asociada al IM agudo. La primera hora desde el comienzo de los síntomas es la mejor oportunidad para salvar el miocardio con un tratamiento de reperfusión. Por eso, los principales objetivos de la asistencia prehospitalaria son reconocer los síntomas de forma rápida y solicitar atención médica, activar el sistema de urgencias médicas formado en asistencia coronaria urgente y trasladar al paciente con rapidez a una unidad médica de asistencia coronaria avanzada y que incluye tratamiento de reperfusión (ICP o fibrinólisis primaria).[10] Las recomendaciones recogen un objetivo de tiempo medio entre el primer contacto médico y la reperfusión (tiempo puerta-balón) de 90 min o menos. En los pacientes que acuden o son trasladados inicialmente a un hospital sin capacidad de ICP, el objetivo de tiempo desde el contacto con el sistema hasta la reperfusión (tiempo puerta-balón) es de 120 min o menos. El máximo tiempo en el retraso hasta el tratamiento de reperfusión es el que tarda el paciente en llamar para pedir ayuda. Los esfuerzos de educación del público orientados a reducir este retraso han obtenido resultados mixtos, y se necesitan esfuerzos innovadores.

Los equipos expertos del sistema de emergencias médicas realizan ECG prehospitalarios, comunican los diagnósticos preliminares y transportan a los pacientes preferentemente a un hospital con capacidad para ICP donde un equipo de IM con elevación del ST esté en alerta. Este abordaje permite una ICP primaria más rápida (se ahorra como media 15 min) y se obtiene un mejor resultado clínico. Asignar al paciente directamente al laboratorio de cateterismo en lugar de llevarlo a urgencias puede reducir también el tiempo hasta la reperfusión. Sin embargo, hasta un tercio de las activaciones iniciales del equipo por un IM con elevación del ST pueden acabar siendo falsos positivos.

En el primer contacto médico se administra ácido acetilsalicílico (162-325 mg masticables) y nitroglicerina sublingual (0,4 mg cada 5 min hasta tres dosis) si se considera adecuado. Es posible administrar tratamiento fibrinolítico sobre el terreno por sistemas dirigidos por un médico cuando el tiempo de traslado esperado sea largo (> 120 min), aunque esta costumbre es poco frecuente en EE. UU. El tratamiento prehospitalario con antiagregantes de los pacientes con un IM con elevación del ST con ticagrelor no mejora la perfusión coronaria antes de la ICP.

Fase de urgencias

En urgencias, el objetivo es identificar a los pacientes con una isquemia miocárdica aguda con rapidez y estratificarlos en IM agudo con elevación del ST o en otro síndrome coronario agudo (fig. 58-3) para comenzar el tratamiento de reperfusión y las demás atenciones médicas adecuadas, para valorar el riesgo (e-fig. 58-1) y clasificarlos en función de que necesiten tratamiento hospitalario (pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo) o ambulatorio (pacientes sin sospecha de isquemia) (v. fig. 57-2).

La evaluación de los pacientes con dolor torácico y sospecha de otros síndromes coronarios agudos comienza con el ECG de 12 derivaciones (que debe realizarse menos de 10 min después de la llegada al hospital), y sigue con una anamnesis enfocada y una exploración física dirigida. Se inicia una monitorización continua del ECG, se establece una vía intravenosa y se extraen análisis de sangre al ingreso (incluido un nivel de troponina). Tan pronto como sea posible, se estratifica al paciente en las categorías de IM agudo con elevación del segmento ST, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST probable o definitivo, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST posible (cap. 57) o dolor torácico no cardíaco.

Medidas terapéuticas urgentes y asistencia hospitalaria temprana

Aunque las pruebas de troponina son el «patrón oro» para detectar la necrosis miocárdica, la decisión de proceder a una reperfusión urgente (angioplastia primaria o fibrinólisis) en el IM con elevación del ST debe basarse en la historia clínica del paciente y en el ECG inicial y no retrasarse por las pruebas de troponina. La reperfusión coronaria se consigue mediante ICP primaria (angioplastia y colocación de *stent*) o mediante terapia fibrinolítica intravenosa.[11]

ICP primaria

La ICP rápida (con el objetivo de que sea < 90 min desde el primer contacto médico) es el abordaje preferido para los pacientes con IM con elevación del ST en las primeras 12 h desde el inicio de los síntomas en los hospitales dotados de ICP, y es razonable cuando exista evidencia en el ECG y clínica de isquemia mantenida en las 12-24 h siguientes al inicio de los síntomas (tabla 58-4). El sitio de acceso preferido para la ICP urgente es la arteria radial,[A1] porque se asocia a menos mortalidad y menos sangrado que el abordaje por la arteria femoral. La ICP primaria también está indicada en pacientes con shock cardiógeno (cap. 93) o insuficiencia cardíaca aguda grave, independientemente del tiempo de demora. Las ventajas de la ICP primaria frente a la fibrinólisis incluyen una menor mortalidad precoz, menos reinfartos y hemorragias intracraneales.[A2]

Las directrices actuales para el IM con elevación del segmento ST apoyan la implantación de *stents* liberadores de fármacos de generación avanzada para obtener los mejores resultados.[A3] La trombectomía por aspiración no proporciona un beneficio incremental[A4] y no está indicada como estrategia rutinaria.

Los ensayos aleatorizados apoyan que la ICP de urgencia aborde no solo la arteria relacionada con el infarto, sino también las estenosis significativas en arterias «no culpables»,[A5] ya sea en el momento del procedimiento inicial o en el plazo aproximado de 1 mes,[A6,A7] excepto en pacientes que se encuentren en shock cardiógeno.[A8] Este enfoque reduce la necesidad de repetir la

Calculadora del riesgo de mortalidad a los 6 meses del alta tras un ingreso hospitalario por síndrome coronario agudo

Registre los puntos de cada variable en el extremo inferior izquierdo y súmelos para calcular la escala de riesgo total. Encuentre esta puntuación total en el eje x del nomograma. La probabilidad correspondiente en el eje y es la probabilidad estimada de mortalidad por todas las causas a los 6 meses del alta.

Anamnesis

① Edad en años — Puntos

≤ 29	0
30-39	0
40-49	18
50-59	36
60-69	55
70-79	73
80-89	91
≥ 90	100

② Antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva

③ Antecedentes de infarto de miocardio

Hallazgos en el momento de presentación en el hospital

④ Frecuencia cardíaca en reposo, latidos por minuto — Puntos

≤ 49,9	0
50-69,9	3
70-89,9	9
90-109,9	14
110-149,9	23
150-199,9	35
≥ 200	43

⑤ Presión arterial sistólica, mmHg

≤ 79,9	24
80-99,9	22
100-199,9	18
120-139,9	14
140-159,9	10
160-199,9	4
≥ 200	0

⑥ Depresión del segmento ST ____ 11

Hallazgos durante el ingreso hospitalario

⑦ Creatinina sérica inicial, mg/dl — Puntos

0-0,39	1
0,4-0,79	3
0,8-1,19	5
1,2-1,59	7
1,6-1,99	9
2-3,99	15
≥ 4	20

⑧ Elevación de las enzimas cardíacas ____ 15

⑨ Ninguna intervención coronaria percutánea intrahospitalaria ____ 14

Puntos

① ____
② ____
③ ____
④ ____
⑤ ____
⑥ ____
⑦ ____
⑧ ____
⑨ ____

Puntuación de riesgo total ____ **(suma de puntos)**

Riesgo de mortalidad ____ **(de la gráfica)**

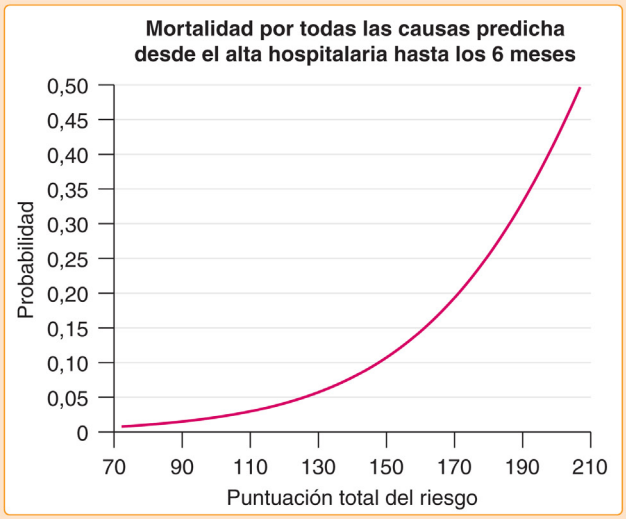

E-FIGURA 58-1. Calculador de la escala de riesgo Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE) para la mortalidad por todas las causas tras el alta por un síndrome coronario agudo hasta los 6 meses. (Reproducido con autorización de Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291:2727-2733.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

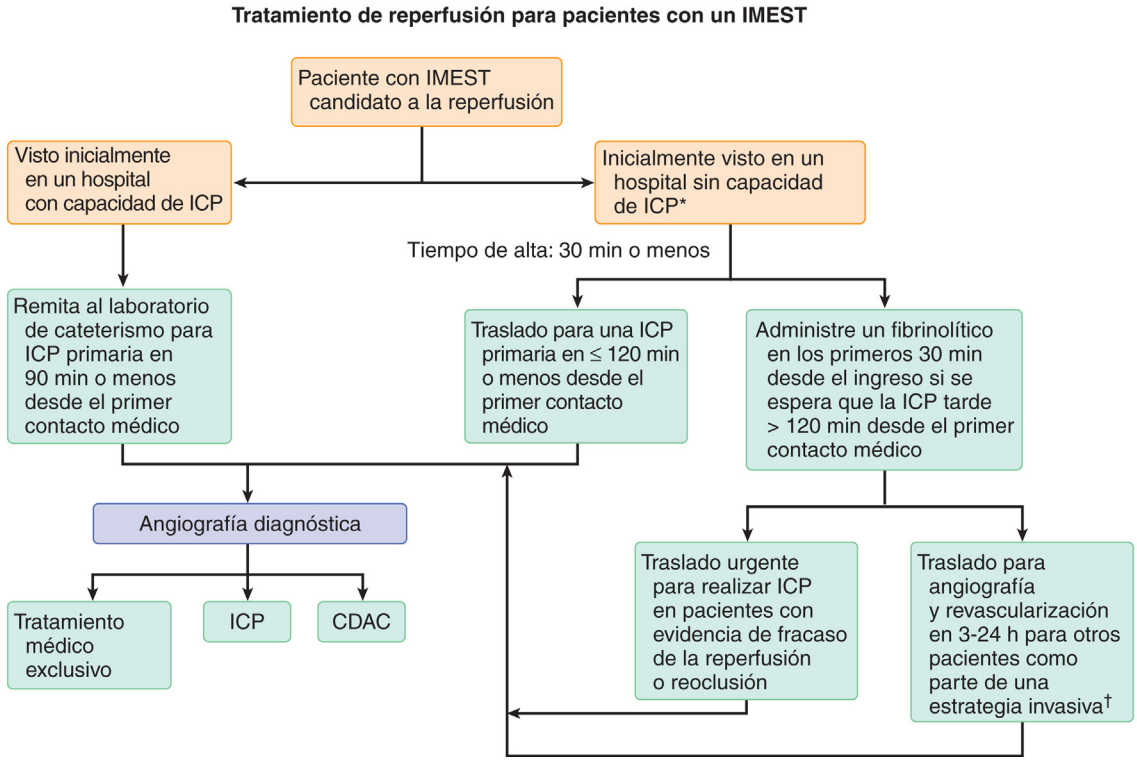

FIGURA 58-3. Tratamiento de reperfusión en pacientes con un infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST). Todos los pacientes con IMEST elegibles también son tratados con terapia antiplaquetaria dual y un anticoagulante al ingreso (v. texto). *Los pacientes con shock cardiógeno o insuficiencia cardíaca grave atendidos inicialmente en un hospital sin capacidad para ICP deben ser trasladados para cateterismo cardíaco y revascularización lo antes posible, independientemente del tiempo transcurrido desde el inicio del infarto de miocardio. †La angiografía y la revascularización no deben realizarse en las primeras 2 o 3 h tras la administración de la terapia fibrinolítica. DIDO, ingreso-alta; ICP, intervención coronaria percutánea; IDAC, injerto de derivación de arteria coronaria. (Modificado de O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:e362-e425.)

TABLA 58-4 INDICACIONES DE ANGIOPLASTIA PRIMARIA Y COMPARACIÓN CON EL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO

INDICACIONES
Una estrategia de reperfusión preferida para el IM agudo con elevación del segmento ST o BRI dentro de las 12 h siguientes al inicio de los síntomas (o > 12 h si persisten los síntomas)
Shock cardiógeno que se desarrolla dentro de las 36 h siguientes al IM agudo con elevación del segmento ST/onda Q o BRI en pacientes < 75 años que puedan ser revascularizados en las 18 h siguientes a la aparición del shock
Recomendado en centros que realicen > 400 ICP/año con cirugía cardíaca de apoyo y para operadores que realicen > 75 ICP/año
La ICP primaria puede realizarse en centros sin cirugía cardíaca *in situ* si se realiza en pacientes cuidadosamente seleccionados por operadores experimentados y si se dispone de mecanismos para el traslado rápido a un centro con capacidad quirúrgica cuando sea necesario
VENTAJAS DE LA ICP PRIMARIA
Mayores tasas de reperfusión inicial
Menor riesgo de hemorragia intracerebral
Menor estenosis residual; menor isquemia o infarto recurrente
Utilidad cuando la fibrinólisis está contraindicada
Mejora de los resultados con shock cardiógeno
Evaluación de la carga total de la enfermedad arterial coronaria
DESVENTAJAS DE LA ICP PRIMARIA (FRENTE AL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO)
Acceso, ventajas restringidas a centros y operadores de gran volumen
Tiempo medio más largo hasta el tratamiento
Mayor dependencia de los operadores para obtener resultados
Mayor complejidad y costes del sistema

BRI, bloqueo de rama izquierda; ICP, intervención coronaria percutánea (incluidas la angioplastia con balón y la endoprótesis); IM, infarto de miocardio.

revascularización y también disminuye el riesgo posterior de IM recurrente y de muerte cardiovascular.[A9]

Trombólisis

Con la creciente disponibilidad de instalaciones con capacidad para ICP, el uso de terapia fibrinolítica (tabla 58-5) ha disminuido. Cuando la ICP se vaya a retrasar más de 120 min, estaría indicado el tratamiento fibrinolítico durante las primeras 12 h desde el comienzo de los síntomas cuando no existan contraindicaciones. Se debería iniciar de forma inmediata en el servicio de urgencias (o en la propia ambulancia si cuenta con él) con el objetivo de reducir el tiempo puerta-pinchazo a menos de 30 min. Cuando no se cuente con ICP, la fibrinólisis es una opción razonable para los pacientes con evidencia clínica y ECG de lesión isquémica en las primeras 12-24 h desde el comienzo de los síntomas, que se encuentran estables hemodinámicamente o tienen una extensa región de miocardio de riesgo (v. fig. 58-3).

Cuando se emplea la fibrinólisis, se prefiere un régimen acelerado de activador del plasminógeno tisular (con heparina i.v.) sobre la estreptocinasa, porque la frecuencia de permeabilidad de la arteria relacionada con el infarto a los 90 min es más alta y la mortalidad menor. Las variantes de acción más prolongada de la alteplasa, administradas como inyecciones de un solo bolo (tenecteplasa) o de dos bolos (reteplasa), se utilizan ahora con más frecuencia que la alteplasa en la práctica clínica, porque son más cómodas de administrar, pero no mejoran más la supervivencia.[A10]

Cuando se plantee emplear la fibrinólisis, se debería valorar el cociente riesgo-beneficio en cada caso y elegir regímenes específicos (tabla 58-6). El riesgo fundamental del tratamiento fibrinolítico es la hemorragia. La hemorragia intracraneal es la complicación más grave y con frecuencia mortal; la incidencia es un 0,5-1% con los regímenes actuales. La edad avanzada (más de 70 a 75 años), el sexo femenino, la hipertensión y las dosis relativas más altas de activadores del plasminógeno y heparina aumentan el riesgo de hemorragia intracraneal. En pacientes mayores de 75 años, la media dosis de tenecteplasa es tan eficaz como la dosis completa y se asocia a una menor hemorragia intracraneal, lo que la convierte en una alternativa atractiva.

Si la fibrinólisis no consigue abrir la arteria relacionada con el infarto, el traslado urgente a un hospital con capacidad de ICP para una ICP de rescate es más eficaz que la fibrinólisis repetida. Incluso en los pacientes que se reperfunden con buenos resultados, se recomienda el traslado rápido a un hospital dotado de ICP, en el que se pueda realizar la angiografía y la ICP lo más pronto posible en las primeras 3-24 h posteriores a la fibrinólisis, porque de este modo se reduce el riesgo de isquemia recidivante, reinfarto, insuficiencia cardíaca, shock cardiógeno o muerte aproximadamente un 35%.

Fase hospitalaria aguda

Tratamientos complementarios y adicionales

Tratamiento médico general

Además de una reperfusión y otro tratamiento antiagregante inmediatos, el manejo inicial debe incluir reposo en cama (p. ej., durante 12 h o hasta que se alivie la isquemia y se estabilicen los parámetros hemodinámicos) con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 58-5 CARACTERÍSTICAS DE LOS FÁRMACOS FIBRINOLÍTICOS INTRAVENOSOS APROBADOS POR LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION DE EE. UU.

	ESTREPTOCINASA (SK)	ALTEPLASA (t-PA)	RETEPLASA (r-PA)	TENECTEPLASA (TNK-t-PA)
Dosis	1,5 MU en 30-60 min	100 mg en 90 min*	10 U + 10 U, con 30 min de diferencia	30-50 mg† durante 5 s
Semivida circulante (min)	≅20	≅4	≅18	≅20
Reacciones antigénicas/alérgicas	Sí	No	No	No
Agotamiento del fibrinógeno sistémico	Importante	Leve a moderado	Moderado	Mínimo
Hemorragia intracerebral	≅0,4%	≅0,7%	≅0,8%	≅0,7%
Tasa de permeabilidad (TIMI 2/3), 90 min‡	≅51%	≅73-84%	≅83%	≅77-88%
Vidas salvadas por 100 casos tratados	≅3§	≅4‖	≅4	≅4
Coste por dosis (aproximado en dólares)	300	1.800	2.200	2.200

*El régimen con alteplasa acelerado se administra de la siguiente forma: embolada de 15 mg y luego 0,75 mg/kg durante 30 min (máximo, 50 mg), seguidos de 0,5 mg/kg durante 60 min (máximo, 35 mg).
†La TNK-t-PA se dosifica según el peso (comercializado en viales de 5-mg/ml): < 60 kg, 6 ml; 61-70 kg, 7 ml; 71-80 kg, 8 ml; 81-90 kg, 9 ml; > 90 kg, 10 ml.
‡TIMI, trombólisis en el infarto de miocardio. Datos tomados de Granger CB, Califf RM, Topol EJ. Thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a review. *Drugs*. 1992;44:293-325; y Bode C, Smalling RW, Berg G, et al. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: the RAPID II Investigators. *Circulation*. 1996;94:891-898.
§Pacientes con elevación del segmento ST o bloqueo de rama tratados en < 6 h.
‖Basado en los hallazgos del ensayo GUSTO, según el cual la t-PA salva una vida adicional más por cada 100 tratados que la SK. Datos tomados de GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:673-682; y Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR Jr, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion: importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators. *Circulation*. 1995;91:1923-1928.

monitorización del ECG. La suplementación rutinaria de oxígeno no beneficia a los pacientes normoxémicos.[A11,A12] El oxígeno se debería emplear en las dosis suficientes justas para evitar la hipoxemia (p. ej., dosis iniciales de 2-4 l/min por cánula nasal; puede emplearse la pulsioximetría para monitorizar el efecto) en los pacientes con hipoxemia (saturación de oxígeno < 90%), dificultad respiratoria u otros rasgos de alto riesgo de hipoxemia. Iniciar o mantener el tratamiento de alta intensidad con estatinas (p. ej., 80 mg/día de atorvastatina o 20-40 mg/día de rosuvastatina) desde el ingreso está apoyado por los ensayos clínicos.

Los pacientes con dolor o molestias torácicas isquémicas deberían recibir nitroglicerina sublingual (0,4 mg cada 5 min hasta tres dosis). Posteriormente, se puede plantear la administración de nitroglicerina i.v. ajustada para conseguir alivio sintomático y efectos sobre la presión arterial, como tratamiento de las molestias mantenidas, la hipertensión no controlada o la insuficiencia cardíaca. La bradicardia es una contraindicación relativa para los nitratos, sobre todo en pacientes con un IM agudo inferior con elevación del ST, dado que pueden reducir la frecuencia cardíaca incluso más. El dolor isquémico persistente puede tratarse con dosis intravenosas tituladas de morfina (es decir, de 1 a 4 mg por vía intravenosa, repetidas en 5-30 min según sea necesario para aliviar el dolor).

La administración rutinaria de β-bloqueantes i.v. no beneficia a los pacientes con un IM con elevación del ST tratados con una ICP primaria.[A13] Sin embargo, algunos pacientes seleccionados (p. ej., con hipertensión, dolor torácico persistente, disfunción ventricular izquierda) pueden beneficiarse. En tales casos, pueden iniciarse β-bloqueantes orales titulados (p. ej., tartrato de metoprolol, 12,5 mg por vía oral cada 6 h, incrementado a 25-50 mg cada 6 h según tolerancia), comenzando dentro de las primeras 24 h si no hay contraindicaciones. Para la hipertensión, puede utilizarse terapia intravenosa (p. ej., tartrato de metoprolol, 5 mg cada 2-5 min, hasta tres dosis, haciendo la transición a terapia oral, por ejemplo, 25-50 mg cada 8 h). Los β-bloqueantes deben evitarse en pacientes con insuficiencia cardíaca activa o shock cardiógeno. Sin embargo, el β-bloqueo, preferiblemente con carvedilol, debe considerarse en pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda < 40% una vez que la insuficiencia cardíaca se haya resuelto.

Cuando no existen contraindicaciones (p. ej., hipotensión), se debería empezar la administración de inhibidores de la ECA (p. ej., inicialmente captopril 6,25 mg cada 8 h o lisinopril 2,5 mg cada 12 h, con un ajuste al alza según tolerancia) o bloqueantes del receptor de la angiotensina (p. ej., losartán 12,5-25 mg diarios o cada 12 h, ajustados al alza según tolerancia) en las primeras 24 h en pacientes con un IM anterior, disfunción del VI o insuficiencia cardíaca. Posteriormente (p. ej., a los 3-14 días), los pacientes con una fracción de eyección ≤ 40% y que tienen insuficiencia cardíaca sintomática o diabetes son candidatos a la adición de un antagonista de la aldosterona (p. ej., eplerenona, inicialmente 25 mg cada 24 h) o espironolactona (12,5-25 mg cada 12 h).

La presión arterial sistólica óptima durante el IM agudo oscila entre 100 y 140 mmHg. Una hipertensión excesiva suele responder a nitroglicerina ajustada, β-bloqueantes y morfina. La hipotensión relativa podría obligar a suspender estos fármacos, administrar líquidos y otras medidas adecuadas según el contexto hemodinámico (tabla 58-7). Se debería disponer de atropina (0,5-1,5 mg intravenosos) para tratar la bradicardia y la hipotensión sintomáticas por un aumento del tono vagal.

Tratamiento antiplaquetario

Dado el papel crítico de la trombosis coronaria en la precipitación del IM agudo, la terapia antitrombótica, complementaria a la ICP primaria o a la fibrinólisis, desempeña un papel clave en el tratamiento del IM con elevación del ST (fig. 58-4; v. tabla 58-7).

El ácido acetilsalicílico (162-325 mg sin cubierta entérica) debería administrarse a todos los pacientes en el momento del ingreso, salvo contraindicación (v. fig. 58-4). Luego se debe administrar una dosis de ácido acetilsalicílico de mantenimiento diario de 81-325 mg y se debe mantener de forma indefinida. Es necesaria una dosis de mantenimiento de 81 mg de ácido acetilsalicílico con ticagrelor, y se prefiere con prasugrel. Sin embargo, cuando se administra clopidogrel, se puede optar por una dosis inicial más alta (325 mg diarios durante 30 días).

Además del ácido acetilsalicílico, se debería administrar una dosis de carga de un inhibidor del receptor del difosfato de adenosina ($P2Y_{12}$) (p. ej., 600 mg de clopidogrel, 60 mg de prasugrel o 180 mg de ticagrelor) lo más pronto posible o cuando se realiza la ICP primaria en los pacientes con un IM con elevación

TABLA 58-6 INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA TERAPIA FIBRINOLÍTICA

INDICACIONES
Malestar torácico de tipo isquémico o equivalente durante 30 min-12 h con elevación del segmento ST nueva o presuntamente nueva en dos derivaciones contiguas ≥ 2 mm (≥ 0,2 mV) en derivaciones V_1, V_2 o V_3 o ≥ 1 mm en otras derivaciones
Bloqueo de rama izquierda nuevo o presuntamente nuevo con síntomas compatibles con infarto de miocardio
Ausencia de contraindicaciones
CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS
Hemorragia activa o diátesis hemorrágica (excluida la menstruación)
Accidente cerebrovascular hemorrágico previo, accidente cerebrovascular isquémico en un plazo de 3 meses, excepto accidente cerebrovascular isquémico agudo en un plazo de 3-4,5 h
Neoplasia intracraneal o de la médula espinal o malformación arteriovenosa
Disección aórtica sospechada o conocida
Traumatismo craneal o facial cerrado en un plazo de 3 meses
CONTRAINDICACIONES RELATIVAS
Hipertensión grave no controlada por los antecedentes o en el momento de la presentación (> 180/110 mmHg)
Anticoagulación con índice normalizado internacional terapéutico o elevado (> 2-3)
Accidente cerebrovascular isquémico antiguo (> 3 meses atrás); enfermedad intracerebral distinta de las anteriores
Traumatismo/cirugía mayor reciente (< 3 semanas) o reanimación cardiopulmonar prolongada (> 10 min) o hemorragia interna o reanimación cardiopulmonar prolongada (>10 min)
Úlcera péptica activa
Punciones vasculares recientes no compresibles
Embarazo
Para estreptocinasa/anistreplasa: exposición previa (especialmente si hace > 5 días) o reacción alérgica

Modificado de Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction and the ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2009;120:2271-2306.

TABLA 58-7 DOSIFICACIÓN INTRAHOSPITALARIA DE FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS SELECCIONADOS

FÁRMACO	DOSIS INICIAL	DOSIS DE MANTENIMIENTO
Abciximab	0,25 mg/kg embolada i.v.	0,125 µg/kg/min (máximo, 10 µg/min) durante un máximo de 12 h
Ácido acetilsalicílico	162-325 mg	81 mg*-325 mg/día
Clopidogrel	ICP: 300-600 mg* Fibrinólisis y edad > 75: 75-150 mg	75 mg/día (opcional: 150 mg/día × 1 semana)
Eptifibatida	180 µg/kg embolada i.v. × 2†	2,0 µg/kg/min durante un máximo de 18 h; reduzca la velocidad un 50% si CrCl < 50 ml/min
Prasugrel	60 mg	10 mg/día
Ticagrelor	180 mg	90 mg cada 12 h (administrado con ácido acetilsalicílico 81 mg/día)
Tirofibán	25 µg/kg embolada i.v.	0,15 µg/kg/min durante un máximo de 12 a 18 h; reducir la tasa en un 50% para CrCl < 30 ml/min
HNF	ICP:† 70-100 U/kg embolada i.v. Fibrinolíticos:§ 60 U/kg embolada i.v. (máx., 4.000 U)	Repita hasta conseguir y mantener el objetivo TCA 12 U/kg/h (máx., 1.000 U/h), ajuste el TTPa hasta 1,5-2,0 veces el control (~50-70 s)
Bivalirudina	ICP:† 0,75 mg/kg embolada i.v. 0,3 mg/kg adicionales a demanda	Infusión 1,75 mg/kg/h 1 mg/kg/h si CrCl < 30 ml/min
Enoxaparina	Fibrinolítico:§ 30 mg en bolo i.v. Edad > 75: sin bolo	1 mg/kg s.c. a los 15 min y cada 12 h (máx., 100 mg) 0,75 mg/kg s.c. cada 12 h (máx., 75 mg) Todas las edades, CrCl < 30 ml/min: 1 mg/kg cada 24 h
Fondaparinux	Fibrinolíticos:§ 2,5 mg i.v.	2,5 mg s.c. al día, comenzando al día siguiente Contraindicado si CrCl < 30 ml/min

*Dosis preferida en general.
†Emboladas separadas 10 min.
‡Los anticoagulantes se suelen suspender tras una ICP no complicada.
§Se administra en la hospitalización índice (hasta 48 h [HNF] o hasta 8 días [enoxaparina o fondaparinux]) o hasta que se realice la revascularización.
CrCl, aclaramiento de creatinina; HNF, heparina no fraccionada; ICP, intervención coronaria percutánea (p. ej., colocación de una endoprótesis); i.v., intravenoso; máx., máximo; s.c., subcutáneo; TCA, tiempo de coagulación activado.

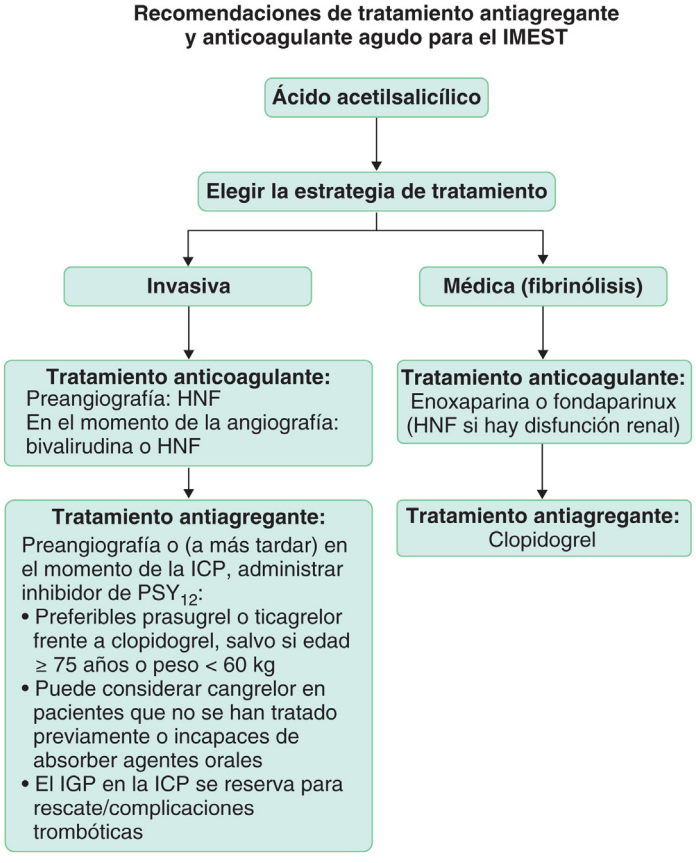

FIGURA 58-4. **Recomendaciones del tratamiento anticoagulante y antiagregante para el infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMEST). Véanse las dosis en el texto. HNF, heparina no fraccionada; IGP, inhibidor de glucoproteína IIb/IIIa.**

del ST en los que se plantea un abordaje invasivo, tras la cual se debe administrar una dosis diaria de mantenimiento durante al menos 1 año. El prasugrel y el ticagrelor, más potentes, se prefieren al clopidogrel en los pacientes con IM con elevación del segmento ST sometidos a ICP primaria cuando su riesgo de hemorragia es aceptable, con datos que sugieren que el prasugrel es más eficaz e igual de seguro.[A14] En comparación, es preferible el clopidogrel cuando los pacientes tienen antecedentes de un accidente cerebral vascular o ataque isquémico transitorio, y también se recomienda durante al menos 14 días y hasta 1 año tras el tratamiento fibrinolítico. El *cangrelor,* un inhibidor del $P2Y_{12}$ i.v. de corta duración (que se administra en embolada i.v. de 30 µg/kg seguida de una infusión de 4 µg/kg/min durante al menos 2 h o hasta que se termine el procedimiento), tiene una acción de inicio/final rápido (semivida de 3-6 min) y es mejor que el clopidogrel para prevenir los episodios isquémicos, aunque con un coste de aumento del riesgo de sangrado.

Los inhibidores de la glucoproteína (GP) IIb/IIIa (v. tabla 58-7) pueden conseguir una actividad antiplaquetaria de inicio rápido antes de entrar al laboratorio de cateterismo o para prevenir y tratar las complicaciones trombóticas durante la intervención. Por lo demás, su uso es limitado.

Tratamiento anticoagulante

Es fundamental inhibir la formación de trombina para tratar un trombo oclusivo de la arteria coronaria en el IM con elevación del ST. Se recomienda iniciar un anticoagulante parenteral inhibidor de la trombina en el momento de la presentación de todos los pacientes con IM con elevación del ST (v. fig. 58-4). La heparina no fraccionada intravenosa y la bivalirudina son alternativas comparativamente eficaces para el punto final compuesto de muerte, IM recurrente y hemorragia grave en apoyo de la ICP y la terapia antiplaquetaria intensiva.[A15] Los anticoagulantes se suelen suspender tras una ICP no complicada. Las opciones recomendadas para apoyar el tratamiento fibrinolítico son la heparina no fraccionada, la enoxaparina y el fondaparinux (v. tabla 58-7).

Tratamiento combinado con antiplaquetarios y anticoagulantes orales

Basándose en pruebas limitadas, las directrices actuales recomiendan una terapia antiplaquetaria doble combinada con un anticoagulante oral en pacientes post-IM con fibrilación auricular (FA; cap. 52) de alto riesgo, una válvula cardíaca mecánica (cap. 60), tromboembolia venosa (cap. 68) o trastornos hipercoagulables (cap. 67), pero que la duración de dicha terapia triple sea lo más breve posible (normalmente de 1 semana a 1 mes). La warfarina (objetivo INR de 2,0 a 2,5) está indicada como anticoagulante para pacientes con una válvula cardíaca mecánica o un trombo ventricular izquierdo, normalmente combinada con clopidogrel. Para los pacientes con FA o antecedentes de tromboembolia venosa, es preferible un anticoagulante oral de acción directa: las opciones incluyen dosis bajas de rivaroxabán (15 mg al día) más un inhibidor de $P2Y_{12}$ (principalmente clopidogrel), apixabán 2,5 o 5 mg dos veces al día (dependiendo de la función renal) más un inhibidor de $P2Y_{12}$ (principalmente clopidogrel),[A16] o rivaroxabán en dosis muy baja (2,5 mg dos veces al día) más terapia antiplaquetaria dual con ácido acetilsalicílico más un inhibidor de $P2Y_{12}$.[A17]

Cuidados intensivos coronarios

El tratamiento inmediato mediante reperfusión ha reducido de forma espectacular la prevalencia de arritmias ventriculares asociadas al IM. Tras una ICP primaria temprana con éxito, los pacientes que presentan infartos pequeños y que se encuentran hemodinámica y eléctricamente estables pueden ser trasladados a una unidad de telemetría escalonada en un plazo de 24 h.

En la asistencia actual de los pacientes con un IM con elevación del ST, el papel principal del ingreso en la unidad de cuidados intensivos coronarios (tabla 58-8) es manejar a los pacientes con complicaciones por un IM agudo o con riesgo de desarrollarlas. Los objetivos de la unidad de cuidados intensivos coronarios incluyen una monitorización electrocardiográfica continua y el tratamiento de las arritmias graves (p. ej., desfibrilación rápida de una fibrilación ventricular [FV]; cap. 53), monitorización del éxito de la ICP primaria, monitorización o tratamiento fibrinolítico continuado, inicio o mantenimiento de otros tratamientos médicos agudos (v. anteriormente), valoración y monitorización hemodinámica adecuada, y diagnóstico y tratamiento de las complicaciones mecánicas y fisiológicas de un IM agudo.

Las medidas generales de la atención en la unidad de cuidados intensivos coronarios incluyen vigilancia de la actividad, la dieta y el patrón de defecación, la educación, el refuerzo y la sedación. Se recomienda reposar en cama durante las primeras 12 h. Si no existen complicaciones, se puede empezar a sentar en el borde de la cama, levantarse a una silla y realizar actividades de autocuidado a las 24 h del tratamiento de reperfusión con éxito o antes. Cuando se haya producido la estabilización, normalmente en el plazo de 1 a 3 días, los pacientes pueden ser

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 58-8 EJEMPLOS DE ÓRDENES DE INGRESO PARA EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

Diagnóstico	Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
Ingreso	Unidad coronaria con telemetría
Situación	Grave
Constantes vitales	Cada media hora hasta que se encuentre estable, luego cada 1-4 h y a demanda; pulsioximetría durante 24 h; avise si la frecuencia cardíaca es < 50 o > 100; frecuencia respiratoria < 8 o > 20; PAS < 90 o > 150 mmHg; saturación de O_2 < 90%
Actividad	Reposo en cama durante 12 h sin levantarse al baño; posteriormente, actividad ligera si está estable
Dieta	Dieta absoluta salvo sorbos de agua hasta que desaparezca el dolor y sea estable; luego dieta cardiosaludable con 2 g de sodio según tolerancia, salvo que se le pida cateterismo (o cualquier otra prueba que exija ayuno)
Pruebas de laboratorio*	Troponina I o T a las 2 h y luego cada 8 h hasta tres determinaciones; bioquímica, magnesio, hemograma con plaquetas; TP/INR, TTPa, BNP, perfil de lípidos (en ayunas por la mañana); RxT portátil
Tratamiento i.v.	D_5W o SN para mantener la vena permeable (aumente los líquidos si hipovolemia relativa); segunda vía i.v. si se administran fármacos i.v.
Tratamiento de reperfusión*	Angioplastia coronaria primaria o fibrinólisis de urgencia (si es adecuado y no se ha realizado ya) 1. Angioplastia primaria (preferible si está disponible en 90 min) 2. Tenecteplasa, reteplasa o alteplasa (preferible); o estreptocinasa (v. dosis en tabla 58-6), si la ICP primaria no está disponible en 90-120 min
Medicaciones	1. O_2 nasal a 2 l/min si hipoxemia o riesgo de sufrirla; ajuste para mantener una saturación de O_2 > 90% 2. Ácido acetilsalicílico, 162-325 mg masticables al ingreso, luego 81-365 mg diarios orales 3. Heparina i.v., bolo de 60 U/kg (máximo, 4.000 U) y 12 U/kg/h (máximo, 1.000 U/h), titular hasta el objetivo de TTPa 1,5-2,0 × control (unos 50-70 s); *o* enoxaparina (preferida con fibrinolítico), 30 mg i.v., luego 1 mg/kg s.c. cada 12 h (dosis s.c. máxima, 100 mg el día 1; reducir a 0,75 mg/kg para edad ≥ 75 años, aumentar el intervalo a cada 24 h para CrCl < 30 ml/min); *o* bivalirudina (con ICP primaria), bolo i.v. de 0,75 mg/kg, luego 1,75 mg/kg/h (retrasar 30 min si se administra heparina) 4. Metoprolol, 12,5 mg p.o. cada 6 h que se incrementa a 25-50 mg cada 6 h según tolerancia (no aumente si PAS < 100 mmHg, frecuencia cardíaca < 50 latidos/min, asma, insuficiencia cardíaca); se puede valorar metoprolol i.v. si se exige un efecto inmediato (taquiarritmia, hipertensión grave, dolor que no mejora) en pacientes sin insuficiencia cardíaca 5. Valore un goteo de nitroglicerina i.v. durante 24-48 h (ajuste para conseguir una PAS 100-140 mmHg) 6. Sulfato de morfina, 1-4 mg i.v., y aumente a los 5-30 min según demanda si no se alivia el dolor 7. Laxantes 8. Ansiolítico o hipnótico si hay necesidad 9. Inhibidor de la ECA para hipertensión, IM agudo anterior o disfunción del VI en dosis orales bajas (p. ej., captopril 6,25 mg cada 8 h), comience en 24 h o cuando sea estable (PAS > 100 mmHg) y ajuste al alza 10. Tratamiento hipolipidemiante (estatina de alta intensidad) independientemente del LDL; trate de reducir LDL ≥ 50%; administre 80 mg de atorvastatina oral o 20-40 mg de rosuvastatina oral al ingreso (previo al cateterismo) y siga administrándolo diariamente 11. Tratamiento antiagregante: 180 mg de ticagrelor oral en el momento del ingreso, luego 90 mg cada 12 h *o* 60 mg de prasugrel orales en el momento del ingreso y luego 10 mg orales diarios con una estrategia de ICP primaria (preferible al clopidogrel si el riesgo de hemorragia es aceptable); *o* clopidogrel, 600 mg orales en el momento de ingreso para la estrategia de ICP primaria o 300 mg orales con fibrinolítico y luego 75 mg orales diarios Para los tratamientos específicos de los subgrupos hemodinámicos, véase la tabla 58-9.

*Si no se pide en urgencias.

BNP, péptido natriurético cerebral; D_5W, dextrosa al 5% en agua; ECA, enzima conversora de la angiotensina; ICC, aclaramiento de creatinina; ICP, intervención coronaria percutánea; IDAC, cirugía de injerto de derivación arterial coronaria; IM, infarto de miocardio; INR, índice normalizado internacional; i.v., intravenoso; LDL, lipoproteína de baja densidad; PAS, presión arterial sistólica; p.o., por vía oral; PRN, según necesidad; RxT, radiografía de tórax; s.c., subcutánea; SN, solución salina normal; TP, tiempo de protrombina; TTPa, tiempo de tromboplastina parcial activado; VI, ventrículo izquierdo.

trasladados a una unidad de descenso para una deambulación progresiva. El riesgo de vómitos y aspiración o la necesidad anticipada de realizar una angiografía u otro procedimiento suelen obligar a mantener al paciente en ayunas o con líquidos claros durante las primeras 4-12 h. Posteriormente, se recomienda una dieta cardiosaludable en porciones pequeñas. En los pacientes con un alto riesgo de sufrir úlceras gástricas de estrés sangrantes, se recomienda administrar un inhibidor de la bomba de protones o un antagonista del receptor H_2. Muchos pacientes se benefician de un analgésico (v. tablas 26-4 y 26-6) para aliviar el dolor continuo y de un ansiolítico o sedante durante la fase aguda. Con frecuencia se selecciona una benzodiacepina (tabla 362-9), pero el uso rutinario de ansiolíticos no es necesario ni recomendable. Los sedantes no deberían sustituir a la educación y el alivio de la preocupación de los cuidadores para aliviar su malestar emocional y mejorar su comportamiento. Es frecuente que los pacientes encamados y con narcóticos desarrollen estreñimiento; se recomienda emplear laxantes y una cuña.

El ECG debería monitorizarse de forma continua durante todo el ingreso para detectar arritmias graves y orientar el tratamiento. Las medidas orientadas a limitar el tamaño del infarto (p. ej., reperfusión coronaria) y optimizar la hemodinámica también estabilizan el corazón desde un punto de vista eléctrico. No está indicada la profilaxis rutinaria con antiarrítmicos (p. ej., con lidocaína o amiodarona), pero las arritmias específicas necesitan tratamiento (v. más adelante).

La evaluación hemodinámica es útil para valorar el pronóstico y orientar la terapia (tabla 58-9). La evaluación clínica y no invasiva de las constantes vitales es adecuada en pacientes normotensos sin congestión pulmonar. Los pacientes con congestión venosa pulmonar tienen alto riesgo y deben ser monitorizados de forma exhaustiva para valorar el estado de los líquidos, la oxigenación y la diuresis (cap. 46). La monitorización hemodinámica invasiva solo se considera adecuada cuando la causa de la insuficiencia circulatoria es incierta o cuando el ajuste de los tratamientos intravenosos depende de las medidas hemodinámicas (p. ej., presión de enclavamiento pulmonar y gasto cardíaco). Los catéteres arteriales son adecuados y útiles en los pacientes hipotensos que están inestables desde un punto de vista clínico y no responden a los líquidos intravenosos para replecionar o expandir el volumen intravascular (v. comentario posterior sobre las complicaciones).

Manejo de las complicaciones

Las complicaciones del IM agudo han disminuido con la reperfusión precoz y el tratamiento médico moderno, pero siguen siendo una causa importante de morbimortalidad.

Dolor torácico recidivante

El dolor torácico recidivante puede deberse a isquemia tras un infarto en las zonas límite del territorio infartado, a un cierre agudo de la arteria relacionada con el infarto tratada, a lesiones coronarias no relacionadas con el infarto, a complicaciones mecánicas (v. más adelante) y a una pericarditis. La caracterización del dolor, la exploración física, la electrocardiografía, la ecocardiografía y las determinaciones de marcadores cardíacos ayudan al diagnóstico diferencial. El tratamiento debería ser específico según la causa.

La angina tras un infarto que se desarrolla de forma espontánea durante el ingreso hospitalario de un IM agudo a pesar del tratamiento médico puede indicar una extensión del infarto o reinfarto y suele obligar a realizar una coronariografía. La expansión del infarto implica una extensión circunferencial con adelgazamiento del miocardio infartado. La expansión del infarto puede asociarse a dolor torácico, sin elevación de los marcadores cardíacos. El remodelado expansivo puede provocar un aneurisma ventricular izquierdo. El riesgo del remodelado se reduce con un tratamiento de reperfusión precoz, y se recomienda la administración de inhibidores de la ECA, β-bloqueantes y nitroglicerina.

El dolor con nueva elevación del segmento ST o un nuevo aumento de los marcadores cardíacos puede deberse a un cierre agudo (p. ej., trombosis de la endoprótesis) de la arteria relacionada con el infarto tratada. Se recomienda un abordaje invasivo, que es el preferido para aliviar las molestias que se producen horas a días después de un IM agudo y se asocian a signos objetivos de reinfarto. Otras posibles estrategias terapéuticas incluyen la readministración de tratamiento trombolítico o un inhibidor de GP IIb/IIIa, además de nitroglicerina, β-bloqueo y heparina. No se debería volver a administrar estreptocinasa, que induce anticuerpos neutralizantes, pasados unos pocos días tras la administración inicial. La gammagrafía de perfusión con estrés puede ser útil en pacientes con molestias transitorias o de origen isquémico incierto. En lesiones con un grado dudoso de estenosis en la coronariografía, el gradiente de presión coronaria (reserva de flujo fraccional), la velocimetría con Doppler o la ecografía intracoronaria pueden determinar si está indicada la ICP.

La pericarditis aguda se suele manifestar en los días 2-4 cuando un infarto transmural extenso produce inflamación pericárdica. En ocasiones se desarrolla un derrame hemorrágico con taponamiento, de forma que se debería evitar una anticoagulación excesiva. La pericarditis que aparece más tarde (2-10 semanas) tras un IM agudo podría representar un síndrome de Dressler, que se considera de mecanismo autoinmunitario. La incidencia de este síndrome

TABLA 58-9 SUBCONJUNTOS HEMODINÁMICOS DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

	PRESIÓN ARTERIAL (RELATIVA)	HALLAZGOS FÍSICOS HABITUALES	ÍNDICE CARDÍACO (l/min/m²)	PRESIÓN DE ENCLAVAMIENTO AP (mmHg)	INTERVENCIONES SUGERIDAS
Normal	Normal	$\pm S_4$	> 2,5	≤ 12	Ninguna necesaria
Hiperdinámico	Normal o alta	Ansiosos	> 3	< 12	Control del dolor, ansiedad; β-bloqueante; trate la PAS hasta < 140 mmHg
Hipovolémico	Baja	Seco	≤ 2,7	≤ 9	Añada líquidos para mantener la presión normal; puede aparecer edema pulmonar si la hipotensión se debe a una insuficiencia no diagnosticada del VI
Insuficiencia leve del VI	Baja a alta	Estertores, $\pm S_3$	2-2,5	> 15	Diuresis; nitratos, inhibidor de la ECA; valore dosis bajas de β-bloqueantes
Insuficiencia grave del VI	Baja a normal	Por encima + S_3, ± ↑ PVY, ± edema	< 2	> 20	Diuresis; nitratos; inhibidor de la ECA en dosis bajas; evite β-bloqueantes; valore inótropos, revascularización urgente
Shock cardiógeno	Muy baja	Por encima + frío, sudoroso; ↓ función mental o renal	≤ 1,5	> 25	Evite fármacos hipotensores; ponga una bomba de balón intraaórtica o dispositivo de soporte del VI; revascularización urgente si se puede
Infarto del VD	Muy baja	↑ PVY con pulmones limpios	< 2,5	≤ 12	Administre líquidos i.v.; evite los nitratos e hipotensores; dobutamina si hay falta de respuesta a líquidos

↑, aumento; ↓, reducción; AP, arteria pulmonar; ECA, enzima conversora de la angiotensina; i.v., intravenoso; PAS, presión arterial sistólica; PVY, presión venosa yugular; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.
Modificado de Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, et al. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets (second of two parts). *N Engl J Med.* 1976;295:1404-1413.

post-IM se ha reducido de forma espectacular en la actual era de la reperfusión. El dolor pericárdico tras un IM con elevación del ST se suele tratar con ácido acetilsalicílico, pero la colchicina, el paracetamol y los analgésicos narcóticos (cap. 62) son razonables si este compuesto no es eficaz (en dosis altas). Los glucocorticoides y los antiinflamatorios no esteroideos pueden causar daño tras un IM con elevación del ST y deberían evitarse.

Trastornos del ritmo

Arritmias ventriculares

El IM agudo y la reperfusión posterior se asocian a un entorno proarrítmico que incluye isquemia miocárdica heterogénea, tono adrenérgico elevado, alteración electrolítica intracelular, lipólisis y producción de ácidos grasos libres, y generación de radicales libres de oxígeno. El mecanismo electrofisiológico más frecuente de las arritmias en fase temprana es la microrreentrada, pero también se ha descrito aumento del automatismo y la actividad estimulada en modelos experimentales.

Es frecuente encontrar un ritmo idioventricular acelerado (60-100 latidos/min) en las primeras 12 h, que en general es benigno (es decir, no se considera factor de riesgo de arritmias ventriculares más graves). De hecho, el ritmo idioventricular acelerado suele ser indicativo de éxito en la reperfusión. No está indicado el tratamiento antiarrítmico salvo en casos de ritmo idioventricular sostenido, que afecta a la situación hemodinámica.

La fibrilación ventricular primaria (cap. 50) se asocia a una mayor tasa de mortalidad intrahospitalaria y a corto plazo en 24 h, pero el riesgo a más largo plazo de taquicardia ventricular recurrente o fibrilación ventricular y mortalidad no se ve afectado en gran medida en los supervivientes. La taquicardia ventricular polimórfica (cap. 53) y, con menor frecuencia, la taquicardia ventricular monomórfica son arritmias asociadas potencialmente mortales que pueden aparecer en casi el 6% de los pacientes en la fase inicial del IM agudo. Los rasgos clínicos (incluidas las arritmias de advertencia) no son lo suficientemente sensibles ni específicos para identificar a los pacientes con riesgo de taquiarritmias ventriculares mantenidas, de forma que todos los pacientes deben ser monitorizados de forma continua. No se recomienda la lidocaína profiláctica, que reduce la fibrilación ventricular primaria, pero no disminuye (y puede aumentar) la mortalidad.

En los pacientes comatosos con IM con elevación del ST reanimados de una parada cardíaca extrahospitalaria por fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sin pulso, el manejo de la temperatura corporal para evitar la hipertermia es beneficioso y debe considerarse lo antes posible tras la llegada al hospital (cap. 50).

La cardioversión eléctrica es necesaria para la fibrilación ventricular y la taquicardia ventricular polimórfica sostenida (descarga no sincronizada) y para la taquicardia ventricular monomórfica sostenida (descarga sincronizada) que provoque un compromiso hemodinámico (caps. 53 y 54). Se administra una sedación intravenosa breve a los pacientes conscientes y «estables». Para la taquicardia ventricular más lenta y estable, y la taquicardia ventricular no sostenida que requiere tratamiento, se suele utilizar amiodarona intravenosa o lidocaína intravenosa. Tras episodios de taquicardia ventricular o fibrilación ventricular, pueden administrarse infusiones de fármacos antiarrítmicos durante 6-24 h; entonces se revalúa el riesgo continuo de arritmia. Deben corregirse el desequilibrio electrolítico y acidobásico y la hipoxia. El β-bloqueante es útil en pacientes con taquicardia ventricular polimórfica frecuente asociada a activación adrenérgica («tormenta eléctrica»). Deben considerarse medidas adicionales y agresivas para reducir la isquemia cardíaca (p. ej., ICP de urgencia o IDAC) y para tratar la disfunción ventricular izquierda (p. ej., balón de contrapulsación intraaórtico o dispositivo de asistencia ventricular izquierda) en pacientes con taquicardia ventricular polimórfica recurrente a pesar del uso de β-bloqueantes o amiodarona o ambos.

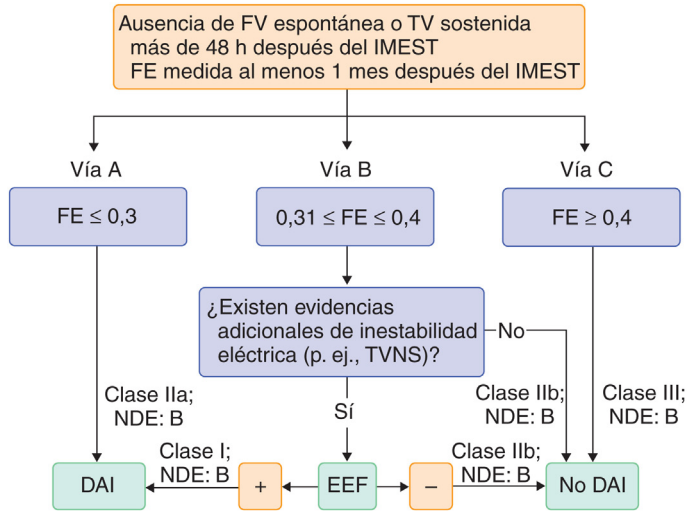

FIGURA 58-5. Algoritmo para facilitar la selección de los desfibriladores automáticos implantables (DAI) en pacientes con un infarto de miocardio con elevación del ST (IMEST) y reducción de la fracción de eyección (FE). La vía de tratamiento adecuada se elige en función de la FE del ventrículo izquierdo medida al menos 1 mes después del IMEST. Todos los pacientes, independientemente de que se les implante un DAI, deberían recibir tratamiento médico. EEF, estudios electrofisiológicos; FV, fibrilación ventricular; NDE, nivel de evidencia; TV, taquicardia ventricular; TVNS, taquicardia ventricular no sostenida. (Modificado de Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. 2004 Update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction]. *Circulation*. 2004;110:588-636.)

La fibrilación ventricular tardía, que se desarrolla más de 48 h después del inicio del IM agudo, augura un peor pronóstico y merece una terapia agresiva (v. más adelante). La taquicardia ventricular monomórfica resultante de una reentrada en el contexto de un IM reciente o antiguo también puede aparecer tardíamente tras el IM, y los pacientes pueden requerir una terapia a largo plazo (v. más adelante). Un desfibrilador automático implantable (DAI; cap. 54) está indicado en pacientes con fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sostenida hemodinámicamente significativa que se produzca más de 2 días después de un IM con elevación del ST y no se deba a una causa transitoria o reversible (p. ej., isquemia, reinfarto, anomalías metabólicas; fig. 58-5).

Fibrilación auricular y otras taquiarritmias supraventriculares

La fibrilación auricular (FA), que es una arritmia importante y relativamente frecuente relacionada con el IM agudo, se produce en el 5-10% de los pacientes con un IM agudo, a menudo durante el primer día (cap. 52). La incidencia de aleteo auricular y otras taquiarritmias supraventriculares es muy inferior. El riesgo de FA aumenta con la edad, los IM más extensos, la insuficiencia cardíaca, la pericarditis, el infarto auricular, la hipopotasemia, la hipomagnesemia, la hipoxia,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

las neumopatías y los estados hiperadrenérgicos. La incidencia de FA se reduce con una reperfusión precoz eficaz. La afectación hemodinámica con frecuencias rápidas y la embolia sistémica (aproximadamente en un 2% de los casos) son consecuencias adversas de la FA. La embolia sistémica puede aparecer durante el primer día, por lo que está indicada una anticoagulación inmediata con heparina.

Las recomendaciones para el tratamiento de la FA incluyen la cardioversión eléctrica para pacientes con compromiso hemodinámico o isquemia; el control de la frecuencia con un β-bloqueante intravenoso (p. ej., metoprolol, 5 mg en 2 min hasta un total de 15 mg en 10-15 min) en pacientes sin disfunción ventricular clínica, con digoxina intravenosa para pacientes con disfunción ventricular (es decir, administrar 1,0 mg, la mitad inicialmente y la otra mitad en 4 h), o con diltiacem o verapamilo intravenosos en pacientes hemodinámicamente compensados con contraindicación para los β-bloqueantes, y anticoagulación con heparina (o heparina de bajo peso molecular). Se puede empezar la administración de amiodarona, que se suele reservar para los pacientes con alto riesgo o recaída de una FA, y mantenerla durante 6 semanas si se recupera el ritmo sinusal y se consigue mantener. A partir de entonces, la anticoagulación crónica a largo plazo puede no ser necesaria a menos que existan otras indicaciones.

Bradicardias, retrasos de la conducción y bloqueo cardíaco

Las bradicardias causadas por un retraso en el nódulo sinusal o auriculoventricular (AV), normalmente por aumento del tono parasimpático asociado a un IM de la pared inferior, son frecuentes y en general benignas. La atropina (0,5-1,5 mg i.v.) es útil para los casos sintomáticos (es decir, frecuencia cardíaca < 50 latidos/min asociada a hipotensión, isquemia o arritmias ventriculares de escape). Raras veces se necesita un marcapasos temporal. En comparación, la atropina puede empeorar el bloqueo AV infranodular (asociado, en general, a un IM anterior y un ritmo de escape con complejos anchos), por lo que es importante diferenciar ambos (cap. 52).

Los bloqueos AV infranodular, intraventricular y de rama de nueva aparición predicen un aumento en 4-6 veces de la mortalidad intrahospitalaria, pero este aumento se relaciona más con una lesión extensa del miocardio que con el propio bloqueo cardíaco. En general, está indicado un marcapaso temporal, pero la supervivencia solo mejora ligeramente. Por suerte, la incidencia de estas arritmias ha disminuido de forma notable por la reperfusión (de un 10-20 a un 4%, aproximadamente).

Las indicaciones de marcapasos permanente tras un IM agudo dependen del pronóstico del bloqueo AV y no exclusivamente de los síntomas. Las indicaciones incluyen incluso un bloqueo AV de segundo o tercer grado transitorio asociado a un bloqueo de rama y un bloqueo AV sintomático evolutivo a cualquier nivel. Sin embargo, es raro que el bloqueo a nivel del nódulo AV (Wenckebach) sea persistente o lo suficientemente sintomático para justificar un marcapasos permanente.

Insuficiencia cardíaca y otros cuadros con bajo gasto

De todas las complicaciones graves relacionadas con el IM agudo, la insuficiencia cardíaca (caps. 45 y 46) es la más frecuente y constituye la principal causa de muerte intrahospitalaria relacionada con el IM agudo.[12] Las manifestaciones de insuficiencia circulatoria pueden incluir debilidad del pulso, hipotensión, extremidades frías, tercer tono cardíaco, congestión pulmonar, oliguria y obnubilación. Sin embargo, el fallo de la bomba se debe a distintas mecanismos y causas, que se deben diferenciar entre ellas y de la depleción de volumen como causa de la situación de bajo gasto cardíaco. Cada una de estas situaciones exige un abordaje específico del diagnóstico, la monitorización y el tratamiento (v. tabla 58-7).

Disfunción ventricular izquierda

El grado de disfunción ventricular izquierda se correlaciona bien con la extensión de la isquemia aguda y el infarto. El compromiso hemodinámico se hace evidente cuando el deterioro afecta a entre el 20 y el 25% del ventrículo izquierdo, y el shock cardiógeno se produce con un deterioro del 40% o más (cap. 93). La congestión pulmonar y los galopes S_3 y S_4 son los hallazgos físicos más frecuentes. La reperfusión precoz (con fibrinolíticos, ICP o IDAC) es el tratamiento más eficaz para reducir el tamaño del infarto, la disfunción ventricular y la insuficiencia cardíaca asociada. El tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca relacionada con la disfunción ventricular en el IM agudo es parecido, en general, al de la insuficiencia cardíaca en otros contextos (cap. 46), e incluye una oxigenación y diuresis adecuadas (que debe empezar pronto, mantiene la presión arterial y se continúa a largo plazo si es preciso). El sulfato de morfina (1-4 mg intravenosos, con incremento a demanda a los 5-30 min o más) resulta útil para los pacientes con congestión pulmonar. También está indicado ajustar un tratamiento con inhibidores de la ECA orales (p. ej., captopril, aumentado desde 3,125-6,25 mg cada 8 h a 50 mg cada 12 h según tolerancia, o lisinopril, 1,25-2,5 mg cada 12 o 24 h, ajustado según tolerancia hasta 10-20 mg cada 12 h) para la insuficiencia cardíaca o el edema pulmonar, salvo que exista una hipotensión excesiva (presión arterial sistólica < 100 mmHg). La nitroglicerina reduce la precarga y la poscarga, y alivia de forma eficaz los síntomas congestivos; el tratamiento puede empezarse por vía sublingual (0,4 mg cada 5 min, hasta tres veces) y luego se puede pasar a tratamiento i.v. (inicialmente 5-10 µg/min, aumentando en 5-20 µg/min hasta el alivio sintomático o hasta que la presión arterial media disminuya un 10% en pacientes normotensos o un 30% en los hipertensos, pero nunca < 90 mmHg o > 30 mmHg por debajo del nivel basal).

Depleción de volumen

La hipovolemia relativa o absoluta es una causa frecuente de hipotensión e insuficiencia circulatoria, y se corrige con rapidez si se reconoce y trata con rapidez. Una mala hidratación, los vómitos, la diuresis y la vasodilatación periférica producida por la enfermedad o por drogas pueden contribuir a esta situación. También debe tenerse en cuenta la hemorragia gastrointestinal oculta y/o en el lugar de acceso. La hipovolemia debe identificarse y corregirse con fluidos intravenosos antes de considerar terapias más agresivas. Puede intentarse una provocación empírica de fluidos en el contexto clínico apropiado (p. ej., para la hipotensión en ausencia de congestión, para el infarto ventricular inferior o derecho y para la hipervagotonía). Si se miden las presiones de llenado, la administración cautelosa de líquidos hasta una presión de cuña capilar pulmonar de 15 a 20 mmHg puede optimizar el gasto cardíaco y la presión arterial sin perjudicar la oxigenación.

Infarto ventricular derecho

La isquemia ventricular derecha y el infarto se producen con la oclusión proximal de la arteria coronaria derecha (antes del nacimiento de las ramas ventriculares derechas). Un 10-15% de los IM agudos inferiores con elevación del ST muestran rasgos hemodinámicos clásicos, y estos pacientes representan el subgrupo de IM inferior de máximo riesgo en términos de morbimortalidad (25-30 frente a < 6% de mortalidad intrahospitalaria). La mejora de la función ventricular derecha suele producirse con el tiempo si el tratamiento a corto plazo tiene éxito.

La hipotensión en pacientes con campos pulmonares despejados y presión venosa yugular elevada en el contexto de un IM agudo inferior o inferoposterior debe hacer sospechar un infarto ventricular derecho. El signo de Kussmaul (distensión de las venas yugulares al inspirar) es relativamente específico y sensible en este contexto. La elevación del segmento ST en la derivación V_1 y en la derivación precordial derecha V_4R (cap. 42), sobre todo en las primeras 24 h, es el marcador electrocardiográfico más sensible del infarto ventricular derecho. La ecocardiografía es útil para confirmar el diagnóstico. (Se observa dilatación y disfunción del ventrículo derecho.) Cuando se miden las presiones cardíacas del lado derecho, una presión auricular derecha de 10 mmHg o superior y un 80% o más de la presión de la cuña capilar pulmonar son relativamente sensibles y específicas de la disfunción isquémica del ventrículo derecho.

El tratamiento del infarto del ventrículo derecho consiste en el mantenimiento precoz de la precarga con líquidos intravenosos, la reducción de la poscarga del ventrículo derecho (es decir, el tratamiento de la congestión pulmonar), la reperfusión precoz, el apoyo inótropo a corto plazo si es necesario y evitar los venodilatadores (p. ej., los nitratos) y los diuréticos utilizados para la insuficiencia ventricular izquierda (pueden causar una hipotensión marcada). La carga de volumen con una solución de salino normal suele ser eficaz. Si no mejora el gasto cardíaco tras 0,5-1 l de volumen, se recomienda soporte inótropo con dobutamina i.v. (comienza con 2 µg/kg/min y se ajusta según efecto hemodinámico o tolerancia hasta un máximo de 20 µg/kg/min). Es frecuente el bloqueo AV de alto grado, y la recuperación de la sincronía AV con un marcapasos secuencial AV temporal puede mejorar de forma importante el gasto cardíaco. Dado que la aparición de FA (hasta en un tercio de los infartos ventriculares derechos) puede causar un compromiso hemodinámico grave, requiere una cardioversión rápida. En raras circunstancias, puede ser necesario un dispositivo de asistencia ventricular derecha si persiste el shock por insuficiencia ventricular derecha a pesar de la optimización de los parámetros hemodinámicos y el control del ritmo. La reperfusión coronaria precoz con ICP o fibrinólisis mejora de forma importante el pronóstico.

Shock cardiógeno

El shock cardiógeno (cap. 93) es una forma de insuficiencia ventricular izquierda grave caracterizada por una hipotensión marcada (presiones sistólicas < 90 mmHg) y reducciones del índice cardíaco (a < 1,8 l/min/m^2) a pesar de una presión de llenado ventricular izquierda elevada (presión capilar pulmonar en cuña > 18 mmHg). La causa es una pérdida de la masa funcional crítica (> 40%) del ventrículo izquierdo. Los factores de riesgo incluyen la edad, un IM agudo extenso (en general anterior), un IM previo y la diabetes. El tratamiento y el pronóstico del shock cardiógeno se analizan en el capítulo 46.

Complicaciones mecánicas

Las complicaciones mecánicas del IM agudo pueden producirse a lo largo del curso hospitalario e incluyen la regurgitación aguda de la válvula mitral (a menudo causada por la disfunción o rotura del músculo papilar), la comunicación interventricular y la rotura de la pared libre del ventrículo izquierdo.[13,14] Estas complicaciones mecánicas son mucho menos frecuentes tras un tratamiento de reperfusión precoz: en los pacientes con IM con elevación del ST tratados con ICP primaria, los riesgos actuales son aproximadamente de un 0,5% de rotura de la pared libre, un 0,2% de comunicación interventricular y un 0,3% de rotura del músculo papilar, lo que supone una tasa total de complicaciones mecánicas del 1% o menos. El diagnóstico inmediato y la cirugía precoz, aunque se siguen asociando a una alta mortalidad, permiten mejorar el pronóstico en comparación con un diagnóstico tardío y el tratamiento médico exclusivo.

Un aneurisma ventricular izquierdo puede desarrollarse tras un IM agudo grande, normalmente anterior, y crear complicaciones mecánicas y eléctricas. Si se produce insuficiencia cardíaca refractaria, taquicardia ventricular o embolización sistémica a pesar de la terapia médica y la ICP, está indicada la aneurismectomía con IDAC.

Complicaciones tromboembólicas

La tromboembolia arterial, que suele originarse en el ventrículo izquierdo o la aurícula izquierda, es muy poco habitual en pacientes con IM con elevación del ST que son tratados con reperfusión precoz y terapias antitrombóticas agresivas. La embolia arterial puede provocar episodios clínicos dramáticos, como hemiparesia (cap. 376), pérdida de pulso, isquemia intestinal (cap. 129) y cambios súbitos de la presión arterial, en función de la circulación regional afectada.

La trombosis mural del ventrículo izquierdo se produce normalmente en el contexto de un IM agudo con elevación del ST de gran tamaño (especialmente anterior) e insuficiencia cardíaca. El riesgo de embolia es especialmente alto cuando se detecta un trombo mural mediante ecocardiografía. Así, en pacientes con IM anterior agudo con elevación del ST y en otros pacientes de alto riesgo, debe realizarse una ecocardiografía durante la hospitalización; si los resultados son positivos, debe iniciarse la anticoagulación oral (p. ej., apixabán 5 mg dos veces al día) y continuarse durante 3-6 meses.[15,16]

Los émbolos pulmonares, que suelen surgir de trombos en las venas de las piernas, son muy poco frecuentes a menos que los pacientes estén inmovilizados durante varios días. La trombosis venosa profunda puede prevenirse mediante una terapia de compresión de las extremidades inferiores, limitando la duración del reposo en cama y mediante el uso de heparina subcutánea (en pacientes de riesgo y que no reciban heparina intravenosa) hasta que los pacientes sean totalmente ambulatorios (cap. 68).

Como ya se ha indicado anteriormente con más detalle (v. «Tratamiento combinado con antiplaquetarios y anticoagulantes orales»), la adición de un anticoagulante oral de acción directa al ácido acetilsalicílico y un inhibidor de $P2Y_{12}$ para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa (caps. 67 y 68) o la prevención de la embolización sistémica en pacientes con FA (cap. 52) está indicada hasta aproximadamente 1 mes en un paciente con IM con elevación del ST con FA y un riesgo elevado de embolia sistémica, tromboembolia venosa reciente o un trastorno hipercoagulable. Para los pacientes con una válvula cardíaca mecánica o un trombo mural ventricular izquierdo (cap. 70), debe añadirse warfarina, normalmente hasta un índice normalizado internacional de 2,0 a 2,5, a la terapia antiplaquetaria dual durante 3 meses. Para minimizar las hemorragias, debe prestarse especial atención a la selección y las dosis adecuadas de los regímenes antitrombóticos en función de la edad, el peso, la función renal y otras afecciones comórbidas.

Fase hospitalaria tardía

El paciente se traslada de la unidad de cuidados intensivos coronarios a otra intermedia en 1-3 días, cuando el ritmo cardíaco y la hemodinámica estén estables. La duración de esta fase tardía de asistencia hospitalaria suele representar 1-3 días más en los casos no complicados. Los niveles de actividad deben aumentarse progresivamente bajo control electrocardiográfico continuo. El tratamiento médico debería pasar de los fármacos parenterales y de acción corta a orales adecuados y cómodos para uso ambulatorio a largo plazo. Es fundamental estratificar el riesgo y evaluar la función para determinar el pronóstico y orientar el tratamiento en el momento del alta, que puede darse en 2-3 días en los pacientes no complicados que consiguen una reperfusión adecuada. La valoración funcional puede ampliarse al período temprano tras el alta hospitalaria. Se debe educar al paciente sobre la dieta, la actividad, el tabaquismo y otros factores de riesgo (p. ej., lípidos, hipertensión y diabetes; v. más adelante).

Estratificación del riesgo tras un infarto de miocardio

La estratificación del riesgo es un proceso continuo que comienza en el momento del ingreso y persiste hasta el alta hospitalaria. Los objetivos de esta estratificación del riesgo antes y poco después del alta por un IM agudo son valorar la función ventricular y clínica, la isquemia latente y el riesgo de arritmias; poder emplear esta información en la educación del paciente y la evaluación del pronóstico, y orientar las estrategias terapéuticas (v. e-fig. 58-1).

Evaluación funcional cardíaca

Debe obtenerse un ecocardiograma para evaluar la función ventricular izquierda en reposo antes del alta en todos los pacientes. Los pacientes que tengan inicialmente una fracción de eyección ventricular izquierda reducida y que sean posibles candidatos a un tratamiento con DAI deben someterse a una nueva evaluación de la fracción de eyección 40 días o más después del alta.

La estratificación del riesgo durante la hospitalización o en torno al momento del alta debe incluir una evaluación de la capacidad de esfuerzo. Esta evaluación puede abordarse formalmente con una prueba de esfuerzo submáxima entre 4 y 6 días después del infarto o una prueba de esfuerzo limitada entre 2 y 6 semanas después del alta (hasta una frecuencia cardíaca máxima de 120 a 130 latidos/min o el 70% de la máxima prevista), a menos que los pacientes presenten angina inestable tras el infarto, insuficiencia cardíaca no compensada o arritmias cardíacas graves. Como alternativa, los pacientes pueden someterse a pruebas de esfuerzo limitadas por los síntomas entre 2 y 6 semanas antes de volver al trabajo o reanudar otras actividades físicas más intensas. Los resultados anormales de la prueba incluyen no solo un descenso del segmento ST en el ECG, sino también una baja capacidad funcional, hipotensión de esfuerzo y arritmias graves. Los pacientes con resultados positivos deben ser considerados para una angiografía coronaria si la anatomía coronaria no ha sido definida previamente. Las pruebas de esfuerzo con imagen con la gammagrafía de perfusión (cap. 44), ecocardiografía (cap. 43) o resonancia magnética (cap. 44) pueden aumentar la sensibilidad para detectar la isquemia latente en comparación con las pruebas de esfuerzo con ECG, aportar información sobre la fracción de eyección y el tamaño del infarto, y se deberían emplear en pacientes con cambios en el ECG que impiden una valoración precisa del mismo durante el esfuerzo. En los pacientes que no pueden practicar ejercicio, pueden realizarse pruebas de esfuerzo farmacológicas con adenosina, una embolada de un análogo de adenosina de acción prolongada (p. ej., regadenosón) o una gammagrafía con dipiridamol.

Alta y fase posthospitalaria

Prevención secundaria

Los avances en la prevención secundaria han mejorado cada vez más la eficacia de las medidas para reducir el IM recidivante y la muerte de origen cardiovascular. La prevención secundaria debe aplicarse concienzudamente tras un IM agudo (tabla 58-10).

TABLA 58-10 LISTA DE COMPROBACIÓN DE LA MEDICACIÓN AL ALTA TRAS UN INFARTO DE MIOCARDIO*

MEDICACIÓN	DOSIS	MOTIVOS PARA EVITAR EL USO	OBSERVACIONES
Ácido acetilsalicílico	81 (preferido) a 325 mg diarios	Alto riesgo de sangrado	Reduce la mortalidad, el reinfarto y el accidente cerebral vascular
Clopidogrel *O*	75 mg diarios	Alto riesgo de sangrado; respuesta antiagregante insuficiente	Indicado tras una ICP durante al menos 1 año (menos tiempo en el caso de las EMD si el riesgo de hemorragia es elevado); también reduce los acontecimientos vasculares cuando se añade al ácido acetilsalicílico en el IM agudo sin elevación del segmento ST (también útil sobre la base de ensayos clínicos tras un IM agudo con elevación del segmento ST) Las variantes genéticas (CYP2C19) pueden reducir la respuesta Interacción controvertida con los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., el omeprazol)
Prasugrel *O*	10 mg diarios	Alto riesgo de sangrado	Evitar si hay antecedentes de AIT o accidente cerebral vascular
Ticagrelor	90 mg cada 12 h		Considere 5 mg diarios de prasugrel en pacientes > 75 años o < 60 kg Evítelo si hay antecedentes de hemorragia intracraneal Limite la dosis diaria de ácido acetilsalicílico a 81 mg
β-bloqueante (p. ej., metoprolol o carvedilol)	Metoprolol: 25-200 mg diarios Carvedilol: 6,25-25 mg cada 12 h	Asma, bradicardia, insuficiencia cardíaca	Reduce la mortalidad, el reinfarto, la muerte súbita, la hipertensión, la angina y la progresión de ateroesclerosis
Inhibidor de la ECA (p. ej., ramipril o lisinopril) o ARA (p. ej., valsartán, losartán)	Ramipril: 2,5-10 mg diarios Lisinopril: 5-10 mg diarios Valsartán: 80-160 mg diarios Losartán: 50-100 mg diarios	Hipotensión, alergia, hiperpotasemia	Reduce la mortalidad, el reinfarto, el accidente cerebral vascular, la insuficiencia cardíaca, la diabetes y la progresión de ateroesclerosis
Fármacos hipolipidemiantes (como una estatina de alta intensidad; p. ej., atorvastatina o rosuvastatina)	Atorvastatina: 80 mg diarios Rosuvastatina: 20-40 mg diarios	Miopatía, rabdomiólisis, hepatitis	Objetivo, reducción de las LDL ≥ 50% (las estatinas también pueden beneficiar a pacientes con concentraciones de LDL más bajas†)
Nitroglicerina sublingual	0,4 mg s.l. a demanda para la angina	Estenosis aórtica; uso de sildenafilo	Enseñe al paciente el uso a demanda y la necesidad apropiada de atención médica

*Administrar los medicamentos en el alta hospitalaria mejora el cumplimiento a largo plazo. Todos son orales excepto la nitroglicerina.

†Heart Protection Study (*Lancet.* 2002;360:7); y PROVE-IT study (*N Engl J Med.* 2004;350:1495).

AIT, accidente isquémico transitorio; ARA, bloqueante del receptor de la angiotensina; ECA, enzima conversora de la angiotensina; EMD, endoprótesis metálica desnuda; ICP, intervención coronaria percutánea; IM, infarto de miocardio; LDL, lipoproteína de baja densidad; s.l., sublingual.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Reducción de lípidos

Se recomienda un perfil lipídico en ayunas en las primeras 24 h desde el ingreso, y se debería comenzar un tratamiento hipolipidemiante de alta intensidad con una estatina en el hospital, si es posible en el momento del ingreso, y mantenerlo de forma ambulatoria en todos los pacientes con un IM con elevación del ST en los que no existan contraindicaciones de uso (p. ej., atorvastatina 80 mg diarios o rosuvastatina 20-40 mg diarios) (cap. 190). La ezetimiba (10 mg diarios) o un inhibidor de la PCSK9 pueden considerarse en pacientes que no hayan alcanzado un objetivo de colesterol LDL de 70 mg/dl o inferior.

Seguir fumando duplica el riesgo de mortalidad tras un IM agudo, y el abandono del consumo reduce el riesgo de reinfarto y muerte en 1 año (cap. 363). Se debería diseñar un plan de abandono del tabaco individualizado, que incluya ayuda farmacológica (chicles o parches de nicotina, bupropión o vareniclina).

Terapias antiplaquetarias y anticoagulantes

La terapia antiplaquetaria (cap. 70) está indicada en todos los pacientes y algunos pacientes requieren terapia anticoagulante concomitante. Tras una ICP por IM con elevación del ST, generalmente se ha indicado al menos 1 año de tratamiento antiplaquetario dual (normalmente ácido acetilsalicílico [81 mg/día] más un inhibidor de la $P2Y_{12}$) para reducir los episodios isquémicos y la trombosis de la endoprótesis, y el tratamiento más allá de 1 año proporciona un beneficio antiisquémico adicional, pero a expensas de más hemorragias.[A18] Sin embargo, las pruebas acumuladas con las endoprótesis liberadoras de fármacos sin polímeros de segunda generación (cap. 59) sugieren la seguridad con solo 1 mes de terapia antiplaquetaria dual, porque la trombosis del *stent* ahora es menos frecuente,[A19,A20] y que la duración y la potencia de la terapia antiplaquetaria deben individualizarse (cap. 59) en función de los riesgos hemorrágicos y trombóticos. Para los pacientes que no presentan un riesgo elevado de hemorragia, el prasugrel (10 mg/día) o el ticagrelor (90 mg dos veces al día) son los inhibidores de $P2Y_{12}$ preferidos en lugar del clopidogrel (75 mg diarios), debido a su mayor eficacia, y el prasugrel parece ser superior al ticagrelor. Un enfoque guiado por el genotipo para la selección de prasugrel frente a clopidogrel en el momento del alta es de beneficio incierto.[A21]

Para los pacientes con FA (cap. 52), los ensayos recientes apoyan un período más corto de terapia antitrombótica triple (es decir, ≤ 1 mes), seguido de una terapia antitrombótica dual consistente en un anticoagulante oral de acción directa y un inhibidor de $P2Y_{12}$ (p. ej., dabigatrán [110 o 150 mg dos veces al día] más clopidogrel o ticagrelor o apixabán más clopidogrel),[A22,A23] y se prefiere normalmente el clopidogrel al ticagrelor por su menor riesgo de hemorragia. Los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (cap. 68) pueden recibir un tratamiento similar. Para otros estados hipercoagulables (cap. 67), los datos son escasos, pero en general la terapia antiplaquetaria se añadiría a la terapia anticoagulante de fondo. En comparación, los pacientes con un trombo ventricular izquierdo requieren un anticoagulante oral de acción directa (p. ej., apixabán 5 mg dos veces al día), y los pacientes con una válvula cardíaca mecánica requieren una cuidadosa anticoagulación crónica con warfarina además de un tratamiento antiplaquetario.

Prevención y tratamiento de la insuficiencia cardíaca

El tratamiento con inhibidores de la ECA puede prevenir el remodelado miocárdico adverso tras un IM agudo y puede reducir la insuficiencia cardíaca y la muerte; está muy indicado para su uso a largo plazo en pacientes con un IM agudo anterior o una fracción de eyección ventricular izquierda inferior al 40%. Los inhibidores de la ECA también reducen los IM recurrentes en pacientes con una fracción de eyección superior al 40%, excepto en pacientes con enfermedad coronaria estable y con bajo riesgo de sufrir un evento coronario recurrente (es decir, sin insuficiencia cardíaca, hipertensión o intolerancia a la glucosa). Los inhibidores de la ECA recomendados incluyen el ramipril (2,5 mg titulados a 10 mg/día) o el lisinopril (2,5-5 mg titulados a 10 mg/día). Debe sustituirse por un bloqueante de los receptores de angiotensina (p. ej., valsartán, 80-160 mg dos veces al día, o losartán, 50-100 mg/día) en pacientes que no toleren un inhibidor de la ECA (cap. 46). La insuficiencia cardíaca manifiesta requiere un tratamiento cuidadoso (cap. 46) ajustado a los síntomas y la tolerancia. El sacubitril más valsartán no es mejor que el ramipril solo en este contexto.[A24]

Terapias antiisquémicas

El tratamiento a largo plazo con β-bloqueantes no beneficia a los pacientes que tienen una fracción de eyección preservada cuando se añade al tratamiento moderno estándar durante el primer año después de un IM agudo, pero se recomienda para los supervivientes de un IM que tienen una fracción de eyección reducida sin otras contraindicaciones. Las opciones incluyen metoprolol (20-200 mg/día) o carvedilol (6,25-25 mg dos veces al día). Sin embargo, el tratamiento crónico con β-bloqueantes en pacientes con bajo riesgo cardiovascular posterior (función ventricular normal, reperfusión satisfactoria, ausencia de arritmias) se considera actualmente razonable, pero no obligatorio.

La nitroglicerina (0,4 mg) se prescribe habitualmente para su administración sublingual o bucal en los ataques agudos de angina (cap. 56), aunque esta práctica tan arraigada nunca se ha evaluado por completo. Puede añadirse tratamiento oral de larga duración (mononitrato de isosorbida, 30-60 mg orales cada mañana o dinitrato, 10-40 mg orales cada 8 o 12 h) o la nitroglicerina tópica (p. ej., comenzar con 1,25 cm; puede ajustarse hasta 5 cm cada 6 h durante 2 días) a los regímenes terapéuticos de la angina o la insuficiencia cardíaca (en combinación con hidralacina) en pacientes seleccionados.

Los antagonistas de los canales de calcio son inótropos negativos y no se administran de forma habitual a largo plazo. Sin embargo, pueden utilizarse en pacientes seleccionados que no presenten disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección > 0,40), que no toleren los β-bloqueantes y que requieran estos fármacos para el tratamiento antianginoso (p. ej., amlodipino, de 5 a 10 mg/día por vía oral, o diltiacem, de 120 a 480 mg/día por vía oral, como preparados de liberación sostenida o en dosis divididas; cap. 56) o para el control de la frecuencia cardíaca en la FA (p. ej., diltiacem, de 120 a 480 mg/día por vía oral, o verapamilo, de 180 a 480 mg/día por vía oral, como preparados de liberación sostenida o en varias tomas). Se debería evitar el nifedipino de acción rápida.

Si estos enfoques médicos no controlan la angina postinfarto y no se ha realizado una revascularización completa durante una ICP aguda, debe considerarse la realización de una angiografía coronaria en los pacientes cuyos síntomas lo justifiquen (cap. 56).[17]

Terapia antiinflamatoria

En los pacientes que sobreviven a un IM y tienen una concentración de proteína C reactiva de alta sensibilidad de 2 mg/l o superior, el uso de canakinumab, un anticuerpo monoclonal frente a la interleucina 1β (150 mg subcutáneos cada 3 meses), reduce el riesgo de IM no mortal posterior, accidente cerebral vascular no mortal y muerte cardiovascular.[A25] La colchicina (0,5 mg/día) también puede reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares posteriores en pacientes que han sobrevivido a un infarto de miocardio,[A26] especialmente si se empieza a tomar en los 3 días siguientes al IM.[A27] Aún está por determinar si estas terapias pasarán a formar parte de la atención médica rutinaria tras un infarto de miocardio.

Terapia antiarrítmica

En pacientes que no requieren un DAI agudo, se recomienda un DAI para los que tienen disfunción ventricular izquierda grave (fracción de eyección ≤ 0,30) al menos 40 días después de un IM con elevación del ST y 3 meses después de un IDAC, incluso sin taquicardia ventricular espontánea o inducida o fibrilación ventricular.[A28] En general, no se recomienda el uso de fármacos antiarrítmicos tras un IM agudo, y los de clase I pueden aumentar el riesgo de muerte súbita. Los fármacos de clase III (amiodarona, sotalol, dofetilida) pueden utilizarse como parte de la estrategia de tratamiento de arritmias específicas (p. ej., FA, taquicardia ventricular) (caps. 52 y 53).

Otras terapias médicas

Se debe valorar la hipertensión (cap. 64) y la diabetes mellitus (cap. 210), y controlarlas de forma estrecha en los pacientes que sufren un IM agudo. En general, el tratamiento de primera elección de la hipertensión son los inhibidores de la ECA o los β-bloqueantes, como se ha comentado antes, mientras que los ARA se indican cuando no se toleran los inhibidores de la ECA. Los inhibidores de la ECA y los ARA pueden también reducir las complicaciones a largo plazo de la diabetes. Dichos fármacos deben valorarse hasta alcanzar un objetivo de presión arterial inferior a 130/80 mmHg, lo que equivale a un objetivo en consulta de 120/80 mmHg (cap. 64).

No se inicia tratamiento hormonal sustitutorio (cap. 222) con estrógenos asociados o no a progestágenos tras un IM agudo, porque aumenta el riesgo tromboembólico y no previene el reinfarto. En las mujeres que ya lo tomaban se debería suspender este tratamiento, salvo que se administre por una indicación muy clara.

Los suplementos de antioxidantes (p. ej., vitaminas E o C) no benefician a los pacientes con un IM agudo y no se recomiendan. El papel del aceite de pescado y los suplementos relacionados no está claro, pero los agentes purificados, como el ácido etil-eicosapentaenoico, parecen disminuir los eventos cardiovasculares en la enfermedad coronaria crónica.

Educación y rehabilitación del paciente

El ingreso hospitalario es una importante oportunidad para educar a los pacientes sobre su IM y su tratamiento, los factores de riesgo coronario y la modificación de la conducta. La educación debería empezar en el momento del ingreso y mantenerse hasta el alta y después. En el momento del alta, un plan de asistencia detallado y basado en la evidencia debería recalcar la importancia de una vida saludable, que incluye dieta (cap. 13), ejercicio (cap. 14), abandono del tabaco (cap. 363) y cumplimiento de la medicación. Se debería programar también un seguimiento ambulatorio de la salud del paciente y derivarle a un programa de rehabilitación. La rehabilitación cardíaca basada en el ejercicio puede reducir aproximadamente un 50% la frecuencia de reinfarto, y la mortalidad global, un 25%, y los programas de base domiciliaria son igual de seguros y eficaces que los basados en un centro.[A29] Muchos hospitales emplean responsables de caso y especialistas en prevención para reforzar a los médicos y enfermeros, aportar material formativo, revisar conceptos importantes, ayudar a formular y actualizar los planes de reducción de riesgo individuales y garantizar un seguimiento ambulatorio puntual y adecuado. Este seguimiento debe incluir citas tempranas de regreso con el médico del paciente (en un plazo de 2 a pocas semanas), que pueden facilitarse con plataformas virtuales. También se deberían dar instrucciones sobre las actividades antes del alta.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40:237-69.
2. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart disease and stroke statistics—2023 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147:e93-e621.
3. Adriaenssens T, Allard-Ratick MP, Thondapu V, et al. Optical coherence tomography of coronary plaque progression and destabilization: JACC focus seminar part 3/3. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:1275-87.
4. Merlo AC, Troccolo A, Piredda E, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: risk factors and associated comorbidities. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:895053.
5. Kim CW, Frishman WH, Aronow WS. Spontaneous coronary artery dissection: review of possible pathophysiological risk factors. *Cardiol Rev*. 2022; [Epub ahead of print.].
6. Kim ESH. Spontaneous coronary-artery dissection. *N Engl J Med*. 2020;83:2358-70.
7. Miranda DF, Lobo AS, Walsh B, et al. New insights into the use of the 12-lead electrocardiogram for diagnosing acute myocardial infarction in the emergency department. *Can J Cardiol*. 2018;34:132-45.
8. Sandoval Y, Apple FS, Mahler SA, et al. High-sensitivity cardiac troponin and the 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guidelines for the evaluation and diagnosis of acute chest pain. *Circulation*. 2022;146:569-81.
9. McCarthy C, Li S, Wang TY, et al. Implementation of high-sensitivity cardiac troponin assays in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:207-19.
10. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2017;2018:119-77.
11. Fazel R, Joseph TI, Sankardas MA, et al. Comparison of reperfusion strategies for ST-segment-elevation myocardial infarction: a multivariate network meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e015186.
12. Bahit MC, Kochar A, Granger CB. Post-myocardial infarction heart failure. *JACC Heart Fail*. 2018;6:179-86.
13. Gong FF, Vaitenas I, Malaisrie SC, et al. Mechanical complications of acute myocardial infarction: a review. *JAMA Cardiol*. 2021;6:341-9.
14. Damluji AA, van Diepen S, Katz JN, et al. Mechanical complications of acute myocardial infarction: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144:e16-35.
15. Cruz Rodriguez JB, Okajima K, Greenberg BH. Management of left ventricular thrombus: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2020;9:520.
16. Levine GN, McEvoy JW, Fang JC, et al. Management of patients at risk for and with left ventricular thrombus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146:e205-23.
17. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2022;145:e4-e17.
18. Wang Y, Leifheit EC, Krumholz HM. Trends in 10-year outcomes among medicare beneficiaries who survived an acute myocardial infarction. *JAMA Cardiol*. 2022;7:613-22.
19. Andersson HB, Pedersen F, Engstrøm T, et al. Long-term survival and causes of death in patients with ST-elevation acute coronary syndrome without obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2018;39:102-10.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PRONÓSTICO

Con la amplia aplicación de la reperfusión y otras terapias contemporáneas, el pronóstico a menudo del infarto de miocardio sigue mejorando.[18] La mortalidad a 30 días tras un IM con elevación del ST es ahora inferior al 6% y la tasa de mortalidad a 1 año es del 7 al 8%. Dado que la reducción de la mortalidad puede relacionarse directamente con el número de terapias basadas en pruebas que se administran, los pacientes tratados en hospitales de alto rendimiento viven aproximadamente 1 año más que los pacientes tratados en hospitales de bajo rendimiento. Cabe destacar que la supervivencia a largo plazo es similar en pacientes que presentan y no presentan evidencia de enfermedad coronaria obstructiva en la arteriografía coronaria aguda.[19]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, et al. Radial versus femoral access and bivalirudin versus unfractionated heparin in invasively managed patients with acute coronary syndrome (MATRIX): final 1-year results of a multicentre, randomized controlled trial. *Lancet*. 2018;392:835-48.

A2. Thrane PG, Kristensen SD, Olesen KKW, et al. 16-year follow-up of the Danish Acute Myocardial Infarction 2 (DANAMI-2) trial: primary percutaneous coronary intervention vs. fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2020;41:847-54.

A3. Sabaté M, Brugaletta S, Cequier A, et al. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet*. 2016;387:357-66.

A4. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med*. 2015;372:1389-98.

A5. Engstrom T, Kelbaek H, Helqvist S, et al. Complete revascularization versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label randomized controlled trial. *Lancet*. 2015;386:665-71.

A6. Wood DA, Cairns JA, Wang J, et al. Timing of staged nonculprit artery revascularization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: COMPLETE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2713-23.

A7. Bainey KR, Engstrøm T, Smits PC, et al. Complete vs culprit-lesion-only revascularization for ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2020;5:881-8.

A8. Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. One-year outcomes after PCI strategies in cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2018;379:1699-710.

A9. Pavasini R, Biscaglia S, Barbato E, et al. Complete revascularization reduces cardiovascular death in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2020;41:4103-10.

A10. Jinatongthai P, Kongwatcharapong J, Foo CY, et al. Comparative efficacy and safety of reperfusion therapy with fibrinolytic agents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2017;390:747-59.

A11. Hofmann R, Witt N, Lagerqvist B, et al. Oxygen therapy in ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2018;39:2730-9.

A12. Hofmann R, James SK, Jernberg T, et al. Oxygen therapy in suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017;377:1240-9.

A13. Roolvink V, Ibáñek B, Ottervanger JP, et al. Early intravenous beta-blockers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction before primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2705-15.

A14. Schüpke S, Neumann F-J, Menichelli M, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381:1524-34.

A15. Erlinge D, Omerovic E, Frobert O, et al. Bivalirudin versus heparin monotherapy in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017;377:1132-42.

A16. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380:1509-24.

A17. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375:2423-34.

A18. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-800.

A19. Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med*. 2019;381:2032-42.

A20. Windecker S, Latib A, Kedhi E, et al. Polymer-based or polymer-free stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med*. 2020;382:1208-18.

A21. Pereira NL, Farkouh ME, So D, et al. Effect of genotype-guided oral P2Y12 inhibitor selection vs conventional clopidogrel therapy on ischemic outcomes after percutaneous coronary intervention: the TAILOR-PCI randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:761-71.

A22. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513-24.

A23. Khan SU, Osman M, Khan MU, et al. Dual versus triple therapy for atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention. *Ann Intern Med*. 2020;172:474-83.

A24. Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, et al. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2021;385:1845-55.

A25. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119-31.

A26. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381:2497-505.

A27. Bouabdallaoui N, Tardif J-C, Waters DD, et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the colchicine cardiovascular outcomes trial (COLCOT). *Eur Heart J*. 2020;41:4092-9.

A28. Kolodziejczak M, Andreotti F, Kowalewski M, et al. Implantable cardioverter-defibrilators for primary prevention in patients with ischemic or nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167:103-11.

A29. Anderson L, Sharp GA, Norton RJ, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6 CD007130.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

59

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO INTERVENCIONISTAS DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

PAUL S. TEIRSTEIN Y AJAY J. KIRTANE

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

La intervención coronaria percutánea (ICP) y la cirugía de injerto de derivación de arteria coronaria (IDAC) son abordajes alternativos, a veces complementarios, de la revascularización coronaria. Cada uno tiene sus propias indicaciones, ventajas, desventajas y contraindicaciones.

ARTERIOGRAFÍA CORONARIA PARA EVALUAR LA ESTENOSIS CORONARIA

En la angiografía coronaria se insertan catéteres en las arterias epicárdicas del corazón para obtener imágenes radiográficas de la vasculatura coronaria, y definir el lugar y la gravedad de cualquier lesión o anomalía, así como los vasos sanguíneos colaterales visibles más allá de las estenosis u oclusiones arteriales. La arteriografía coronaria suele formar parte de un cateterismo más completo para evaluar enfermedades valvulares (cap. 60), congénitas (cap. 55) o miocárdicas (cap. 47), o para realizar diversas intervenciones con catéter (e-tabla 59-1).

PROCEDIMIENTO

El acceso vascular bajo anestesia local se realiza preferentemente a través de la arteria radial,[1] que se asocia con menos hemorragias y resultados equivalentes o mejores en comparación con el acceso femoral.[A1] Se inserta un catéter de forma especial sobre una guía para facilitar el paso atraumático hasta el *ostium* de una arteria coronaria (origen en la aorta) con el fin de inyectar medios de contraste radiográfico para la arteriografía coronaria. Este proceso se realiza dos veces, una para el *ostium* coronario izquierdo y otra para el derecho, aunque cada una puede ir acompañada de más de una inyección según sea necesario. Los datos hemodinámicos pueden adquirirse para ayudar en la evaluación de la función cardíaca en reposo o, en ocasiones, tras un ejercicio estacionario.

Tras un procedimiento radial, el paciente puede deambular inmediatamente y puede ser dado de alta entre 2 y 4 h después. Sin embargo, después de un procedimiento femoral, el paciente debe permanecer inmóvil en la cama durante 1 o 2 h con un dispositivo de cierre vascular (o de lo contrario durante 4 h) y puede ser dado de alta tras 4 o 6 h de recuperación.

EVALUACIÓN DE LAS ESTENOSIS CORONARIAS

Las imágenes arteriográficas coronarias del paciente se comparan con la anatomía normal (fig. 59-1). El grado de estenosis en cualquier vaso se basa en una estimación visual del porcentaje de reducción del diámetro luminal en el segmento coronario más estrechado en comparación con el segmento del vaso angiográficamente no obstruido más cercano (fig. 59-2). El grado de colateralización coronaria, que se evalúa cualitativamente, se correlaciona con una mayor cronicidad de las estenosis o la oclusión completa y se asocia a un pronóstico más favorable.

Dado que estas estimaciones de la gravedad de las estenosis pueden variar, incluso entre cardiólogos intervencionistas experimentados, la importancia de una lesión de gravedad intermedia (es decir, una estenosis del 40 al 90%) puede determinarse pasando una guía con sensor de presión para medir el gradiente de presión a través de la estenosis tras inyectar adenosina para maximizar el flujo. La relación entre la presión poslesión y la presión aórtica durante el flujo máximo (la reserva fraccional de flujo) indica el porcentaje de flujo normal a través de la estenosis.[2] Las estenosis con una reserva fraccional de flujo (relación entre la presión hiperémica distal y la presión aórtica) superior a 0,80 se consideran no isquémicas y no suelen requerir revascularización, mientras que una reserva fraccional de flujo inferior suele justificar una intervención coronaria percutánea (ICP).

COMPLICACIONES DEL CATETERISMO CARDÍACO

El cateterismo cardíaco diagnóstico tiene pocas contraindicaciones y un riesgo bajo, pero no trivial, de complicaciones graves (tabla 59-1). En EE. UU., por ejemplo, el riesgo global es inferior al 0,2% de muerte, inferior al 0,5% de infarto de miocardio, inferior al 0,07% de ictus, inferior al 0,5% de arritmia grave e inferior al 1% de complicaciones vasculares importantes (incluyendo trombosis o embolización por colesterol

E-TABLA 59-1 PROCEDIMIENTOS REALIZADOS EN LOS LABORATORIOS DE CATETERISMO CARDÍACO

Cateterismo cardíaco diagnóstico (cateterismo cardíaco derecho y/o izquierdo, incluidos estudios farmacológicos)
Angiografía coronaria
Intervencionismo coronario, incluidos *stents*
Imagen intravascular coronaria y evaluación hemodinámica translesional
Aterectomía coronaria (rotacional, orbital, láser)
Biopsia endomiocárdica
Inserción de un balón de contrapulsación intraaórtico
Inserción de dispositivos percutáneos de asistencia ventricular
Pericardiocentesis
Ablación septal con alcohol
Punción transeptal
Valvuloplastia con balón
Reparación/reemplazo percutáneo de válvulas (tricúspide, pulmonar, mitral, aórtica)
Tratamiento percutáneo de complicaciones de acceso de gran calibre (oclusión con balón, colocación de endoprótesis cubierta en vasos iliofemorales)
Cierre de un foramen oval del paciente
Tratamiento de defectos cardíacos congénitos (comunicación interauricular, conducto arterioso persistente, coartación, procedimientos de cirugía poscongénita)
Implantación de dispositivos de derivación intraauricular
Cierre de una orejuela auricular izquierda
Implantación de un sensor de presión de la arteria pulmonar (para monitorización hemodinámica a distancia)
Angiografía periférica/intervención periférica (subclavia, extremidad inferior: ilíaca, femoral, poplítea, tibial)
Angiografía e intervención cerebral
Angiografía e intervención carotídea (colocación de *stents*)
Trombectomía venosa/trombólisis intravascular/filtro de vena cava
Angiografía e intervención renal
Reparación de un aneurisma aórtico abdominal o torácico

Tomado de Kern MJ, Kirtane AJ. Catheterization and angiography. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. 26th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

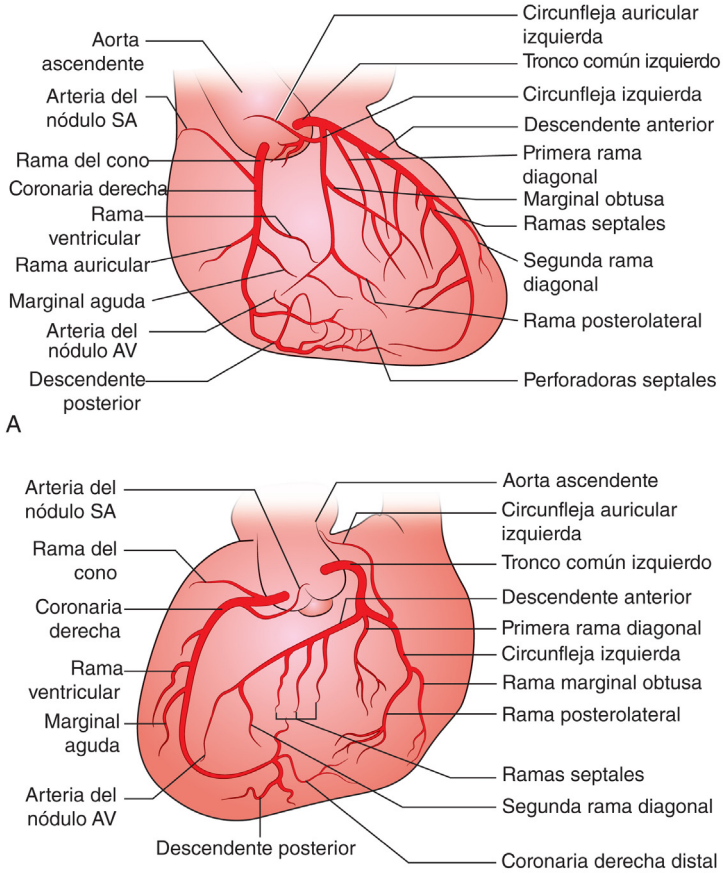

FIGURA 59-1. Vasos coronarios. Se muestran las vistas oblicua anterior derecha (A) y oblicua anterior izquierda (B). Las arterias principales son el tronco coronario principal izquierdo, la descendente anterior, la circunfleja y la coronaria derecha. AV, auriculoventricular; SA, sinoauricular. (Modificado de Yang SS, Bentivoglio LG, Maranhao V, et al, eds. *From Cardiac Catheterization Data to Hemodynamic Parameters.* Philadelphia: Oxford University Press; 1988.)

TABLA 59-1 CATETERISMO CARDÍACO: CONTRAINDICACIONES Y COMPLICACIONES

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS
Instalaciones inadecuadas
Rechazo del paciente
CONTRAINDICACIONES RELATIVAS
Hipertensión grave no controlada
Arritmias ventriculares
Accidente cerebrovascular agudo reciente
Anemia grave
Hemorragia gastrointestinal activa
Alergia a agentes de contraste radiográfico
Insuficiencia renal aguda
Insuficiencia cardíaca no compensada (el paciente no puede tumbarse)
Enfermedad febril inexplicada o infección activa no tratada
Anomalías electrolíticas (p. ej., hipopotasemia)
Coagulopatía grave
Embarazo
Arritmias no controladas, hipertensión
Paciente no cooperativo o negativa del paciente
PRINCIPALES COMPLICACIONES
Muerte
Accidente cerebrovascular
Infarto de miocardio, shock
Taquicardia o fibrilación ventricular
COMPLICACIONES RARAS, PERO GRAVES
Disección aórtica
Perforación cardíaca
Taponamiento
Insuficiencia cardíaca
Reacción a agentes de contraste, anafilaxia
Nefrotoxicidad
Arritmias, incluyendo bloqueo cardíaco, asistolia, taquiarritmias supraventriculares
Hemorragia, incluyendo local o retroperitoneal
Infección
Reacción a la protamina
Complicaciones vasculares, incluyendo trombosis, émbolo, lesión vascular, seudoaneurisma

Adaptado de Kern MJ, Kirtane AJ. Catheterization and angiography. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine.* 26th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020.

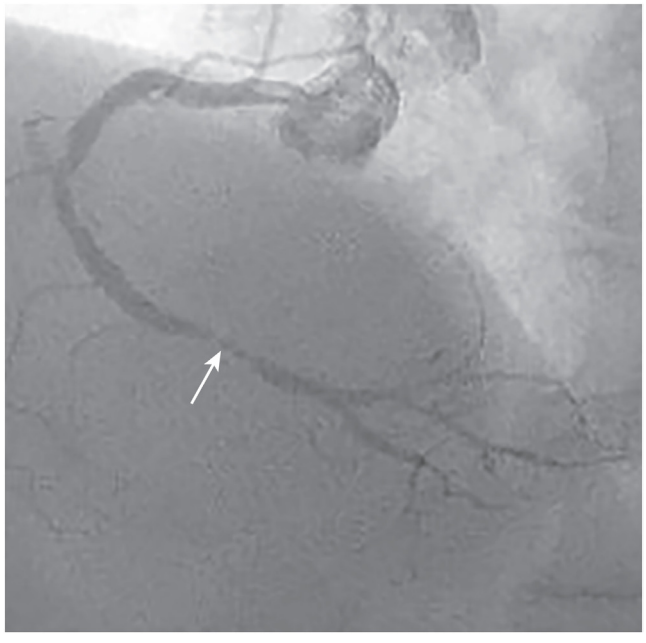

FIGURA 59-2. Ejemplo de una estenosis significativa *(flecha)* en la arteria coronaria derecha. (Por cortesía de Morton J. Kern, MD.)

[cap. 110]), hemorragias que requieran transfusión o seudoaneurisma.[3,4] Las complicaciones vasculares son menos frecuentes con el abordaje de la arteria radial.

Para un cateterismo diagnóstico, los pacientes no se anticoagulan de forma rutinaria, salvo en el caso del abordaje radial, en el que suele mantenerse la anticoagulación preexistente o administrarse heparina para reducir la aparición de una oclusión de la arteria radial. Para el abordaje femoral, la anticoagulación puede ser ininterrumpida o mantenerse durante 2 o 3 días antes del procedimiento. En el caso de un paciente que esté tomando warfarina tras una sustitución valvular mecánica, se suspende la warfarina durante 3 días antes del procedimiento, considerando la posibilidad de administrar heparina como puente en los casos de alto riesgo.

La mayoría de los medicamentos deben continuarse hasta la mañana del procedimiento inclusive. En el caso de los pacientes diabéticos, suele administrarse el 50% de la dosis matinal habitual de insulina; debe suprimirse la metformina.

La lesión renal aguda inducida por contraste, que no suele ser clínicamente evidente hasta 2 o 3 días después del procedimiento,[5] es clínicamente significativa aproximadamente en el 1,2% de los pacientes,[6] pero el riesgo es de 3 a 5 veces mayor en pacientes que padecen diabetes o insuficiencia renal o que están deshidratados. En estos pacientes suele estar indicada la hidratación previa al procedimiento con cloruro sódico para aumentar la diuresis.[A2] Una estatina oral (p. ej., rosuvastatina, ya sea 40 mg al ingreso seguidos de 20 mg al día para pacientes con un síndrome coronario agudo o 10 mg durante 2 días antes y 3 después para pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica) puede reducir el riesgo de lesión renal aguda aproximadamente en un 50%.[A3] El tratamiento con bicarbonato sódico o *N*-acetilcisteína no tiene valor incremental y no se recomienda de forma rutinaria.[A4,A5] En pacientes con enfermedad renal crónica avanzada y en los que el radiocontraste está contraindicado, puede evitarse la angiografía, con una ICP guiada por ecografía intravascular y mediciones fisiológicas.

Las reacciones adversas a los medios de contraste son potencialmente graves, pero poco frecuentes, con una incidencia global del 5% o menos. Sin embargo, se producen reacciones adversas aproximadamente en el 15% de los pacientes con una reacción alérgica al contraste previamente notificada. Los pacientes que hayan tenido una reacción alérgica previa a los medios de contraste deben ser premedicados con prednisona (60 mg por vía oral la noche anterior y la mañana del procedimiento) y difenhidramina (25-50 mg por vía oral la mañana del procedimiento).

La hipotensión vasovagal, que es relativamente frecuente, se trata con líquidos intravenosos y atropina (0,5-1,0 mg por vía intravenosa). La hipotensión que se acompaña de

dolor de espalda es rara, pero sugiere hemorragia retroperitoneal y hematoma, y requiere una intervención de urgencia. La hipotensión también puede producirse cuando la perforación de una arteria coronaria provoca un taponamiento cardíaco (cap. 62); esta emergencia requiere una pericardiocentesis urgente y el tratamiento de cualquier perforación coronaria. La congestión pulmonar, que puede desarrollarse en pacientes con una función ventricular izquierda comprometida o una cardiopatía valvular, se trata con oxígeno y diuréticos (cap. 46) o con intervenciones más intensivas si progresa a shock cardiógeno (cap. 93).

El dolor torácico es inusual durante la angiografía coronaria, pero puede asociarse a isquemia miocárdica y cambios en el segmento ST durante la ICP. El tratamiento (p. ej., nitroglicerina, heparina y antiagregantes plaquetarios) suele controlar la isquemia miocárdica antes de la revascularización (cap. 57). Las contracciones prematuras auriculares o ventriculares o incluso breves episodios de taquicardia supraventricular son frecuentes y suelen resolverse espontáneamente. La taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular son raras, pero requieren una desfibrilación rápida (cap. 50).

INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA

La intervención coronaria percutánea es aplicable a la mayoría de las formas de enfermedad arterial coronaria, incluida la enfermedad de uno o dos vasos, pero también puede realizarse para la enfermedad multivaso, las oclusiones totales, la enfermedad por injerto de vena safena, la angina inestable (cap. 57) y el infarto agudo de miocardio (IM) (cap. 58). Se estima que, en el mundo, se efectúan anualmente unos 2 millones de ICP, lo que hace que sea una de las intervenciones médicas más frecuentes. Su aceptación se basa en su sencillez, el uso solo de anestesia local, la breve hospitalización (≈1 día o incluso ambulatorio) y el tiempo de recuperación, casi desdeñable. En EE. UU., la ICP es la base del tratamiento de los síndromes coronarios agudos (caps. 57 y 58), si bien el número de ICP no agudas ha disminuido en más de un tercio desde 2010.

MECANISMOS Y CONSIDERACIONES TÉCNICAS

Bajo anestesia local, se inserta percutáneamente una aguja hueca en una arteria periférica (generalmente la radial o la femoral). Se introduce una guía a través de la aguja y se hace avanzar hasta la aorta. Se retira la aguja, dejando la guía, sobre la cual se hace avanzar, bajo guía radioscópica, un catéter de pequeño calibre (≈3 mm) y de forma configurada especialmente (llamado catéter guía), hasta el *ostium* de la arteria coronaria obstruida. Utilizando inyecciones de contraste radiográfico, que ofrecen visualización radioscópica de la luz de la arteria coronaria, una guía fina (de ≈0,35 mm), de curva dirigible, se orienta a la arteria coronaria para atravesar la lesión estenótica. Esta guía es el medio por el cual pueden hacerse llegar al segmento afectado herramientas terapéuticas, como balones inflables, endoprótesis y catéteres de aterectomía (fig. 59-3).

Los catéteres de balón (fig. 59-4) suelen tener dos luces, una para permitir el paso a través de la guía y otra para introducir una mezcla de solución salina y material de contraste radiográfico, a fin de inflar el balón en la punta distal del catéter. Bajo radioscopia, el balón se centra a través de la lesión y se infla a una presión típica de 4 a 30 atmósferas. El balón inflado ensancha la luz estrechada dilatando el vaso y, en la mayoría de los casos, produce desgarro (disección terapéutica) en los bordes de la placa, donde el ateroma se une a la media no afectada. Los catéteres de aterectomía, que también se introducen a través de la guía hasta el segmento lesionado, eliminan la placa mediante mecanismos de corte, pulverización o succión. Las endoprótesis coronarias son dispositivos de andamiaje metálicos o poliméricos que se engarzan en un catéter balón desinflado antes de su inserción en el vaso enfermo (vídeos 59-1 a 59-3). Durante el inflado del balón, la endoprótesis colapsada se expande para sostener el lumen del vaso (e-fig. 59-1 y vídeo 59-4). Si bien el balón y el dispositivo de aterectomía abren en la arteria obstruida un conducto adecuado, aunque irregular, la estructura de soporte de la endoprótesis ensancha la luz casi hasta las dimensiones anteriores a la obstrucción. Con una endoprótesis, los colgajos de tejido quedan «clavados» contra la pared y el retroceso es limitado (vídeo 59-5). La mayoría de las endoprótesis están diseñadas de forma que los filamentos metálicos comprendan solo un 20% de la superficie, lo que permite la endotelización y disminuye el riesgo de trombosis.[7] En algunos casos (p. ej., la ICP de injertos de vena safena), los filtros desplegados dentro de un vaso coronario más allá de la lesión diana pueden limitar la embolización distal de la placa, los agregados plaquetarios y otros «restos», lo que puede reducir aún más las complicaciones isquémicas en los vasos con un endotelio friable.

Durante la ICP, el cardiólogo intervencionista puede evaluar radioscópicamente el vaso tratado mediante inyecciones de contraste a través del catéter guía (fig. 59-5). A menudo se obtiene una evaluación más detallada del vaso diana mediante tecnologías de imagen intravascular, con catéteres que utilizan ondas sonoras o luz para producir una imagen del lumen (canal para el flujo sanguíneo) y las paredes del vaso (e-fig. 59-2). Cuando la arteria coronaria se ha abierto con éxito, se retiran todos los catéteres y se sella el lugar de acceso arterial mediante presión mecánica, un tapón absorbible o un dispositivo de sutura externo. Los pacientes sin comorbilidad deambulan en 2-6 h. El alta hospitalaria suele producirse entre 2 y 6 h después o a la mañana siguiente del procedimiento, cuando se confirman la estabilidad del lugar de acceso arterial, los biomarcadores cardíacos y el electrocardiograma.

SELECCIÓN DE PACIENTES PARA LA INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA

Cualquier decisión de realizar una ICP debe incluir una revisión exhaustiva y detallada del angiograma coronario por parte de un cardiólogo intervencionista experimentado para evaluar la idoneidad técnica de la lesión para el procedimiento. El flujo coronario no se obstruye de forma significativa hasta que una estenosis estrecha la luz de la arteria coronaria al menos un 60%. Una caída de presión superior al 20% (que corresponde a una reserva fraccional de flujo < 0,80) predice un beneficio clínico de la ICP[A6,A7] en la cardiopatía isquémica crónica estable, pero no claramente para la colocación de una endoprótesis en una lesión no causal en un paciente con un infarto agudo de miocardio sin elevación del ST.[A8]

En cada paciente, los beneficios de la ICP deben sopesarse frente al riesgo de la intervención. Los pacientes cuyas lesiones se caracterizan por una mayor longitud, vasos tortuosos, calcificación o presencia de trombos pueden tratarse con ICP, pero corren un mayor riesgo. Otros rasgos del paciente que implican riesgo aumentado son edad avanzada (> 75 años), diabetes, vasos menores (a menudo presentes en mujeres), IM previo, deterioro significativo de la función ventricular izquierda e insuficiencia renal.

ÉXITO Y COMPLICACIONES DE LA INTERVENCIÓN

Con el uso de técnicas modernas en pacientes seleccionados adecuadamente, la mayoría de las intervenciones de ICP registran tasas de éxito superiores al 95%. La única excepción es la oclusión coronaria total crónica (del 100% de la luz), en la que la

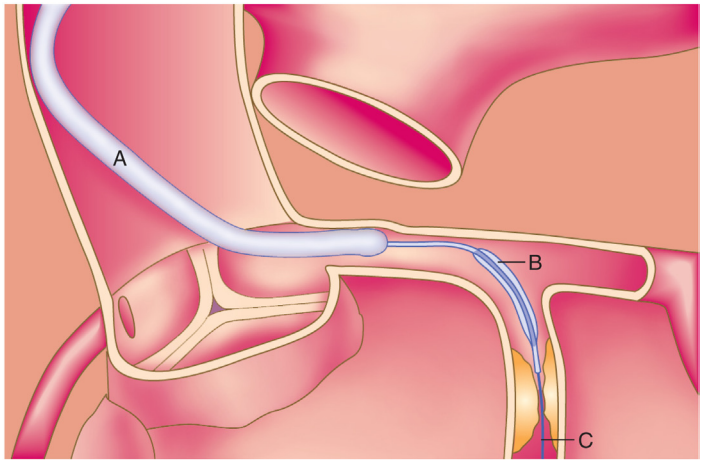

FIGURA 59-3. Vista esquemática de la técnica de angioplastia coronaria. Un catéter guía (A) se inserta en el *ostium* de la arteria coronaria (en la figura, la principal izquierda), y un catéter de balón (B) se hace avanzar sobre una guía fina (C) hasta la lesión. Al inflarse, el balón dilata la región estenótica. (Modificado de Baim DS. Percutaneous balloon angioplasty and general coronary intervention. In: Baim DS, ed. *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.)

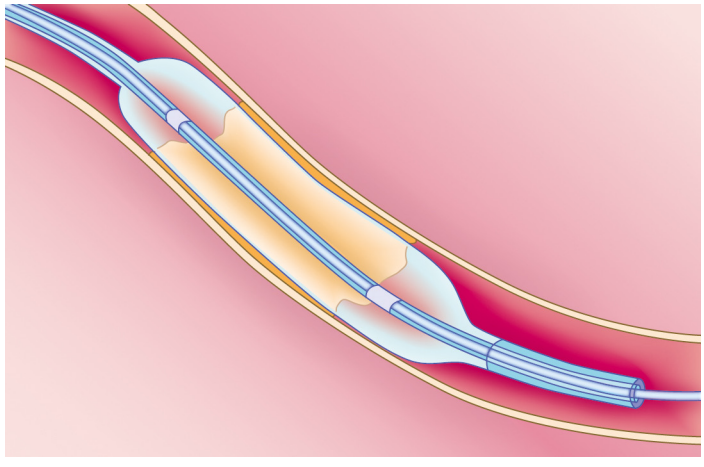

FIGURA 59-4. Catéter de angioplastia con balón. El catéter consta de dos luces, una de inflado y una para la guía. Dos marcadores radiopacos, que indican los márgenes laterales del balón, ayudan a ubicarlo antes del inflado.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



E-FIGURA 59-1. Endoprótesis coronaria expandible con balón. La endoprótesis de acero inoxidable se engarza a un catéter con balón para facilitar el paso de perfil bajo a través de la arteria coronaria. Una vez dispuesto en la lesión, el balón se infla y la endoprótesis se expande **(A)**. Tras el desinflado y la retirada del balón, la endoprótesis permanece, proporcionando un armazón que sustenta la luz vascular y conforma la geometría del vaso **(B)**.

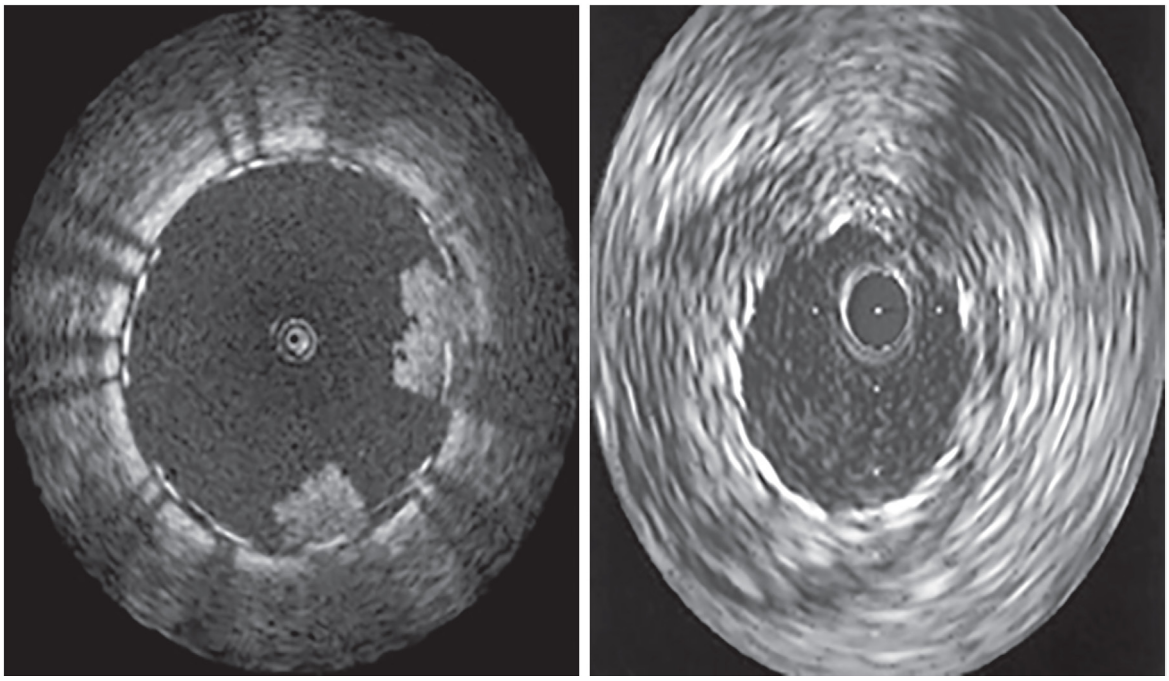

E-FIGURA 59-2. Imagen transversal dentro de una arteria coronaria mediante tomografía de coherencia óptica *(izquierda)* y ecografía intravascular *(derecha)*. (Por cortesía de Morton J. Kern, MD.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

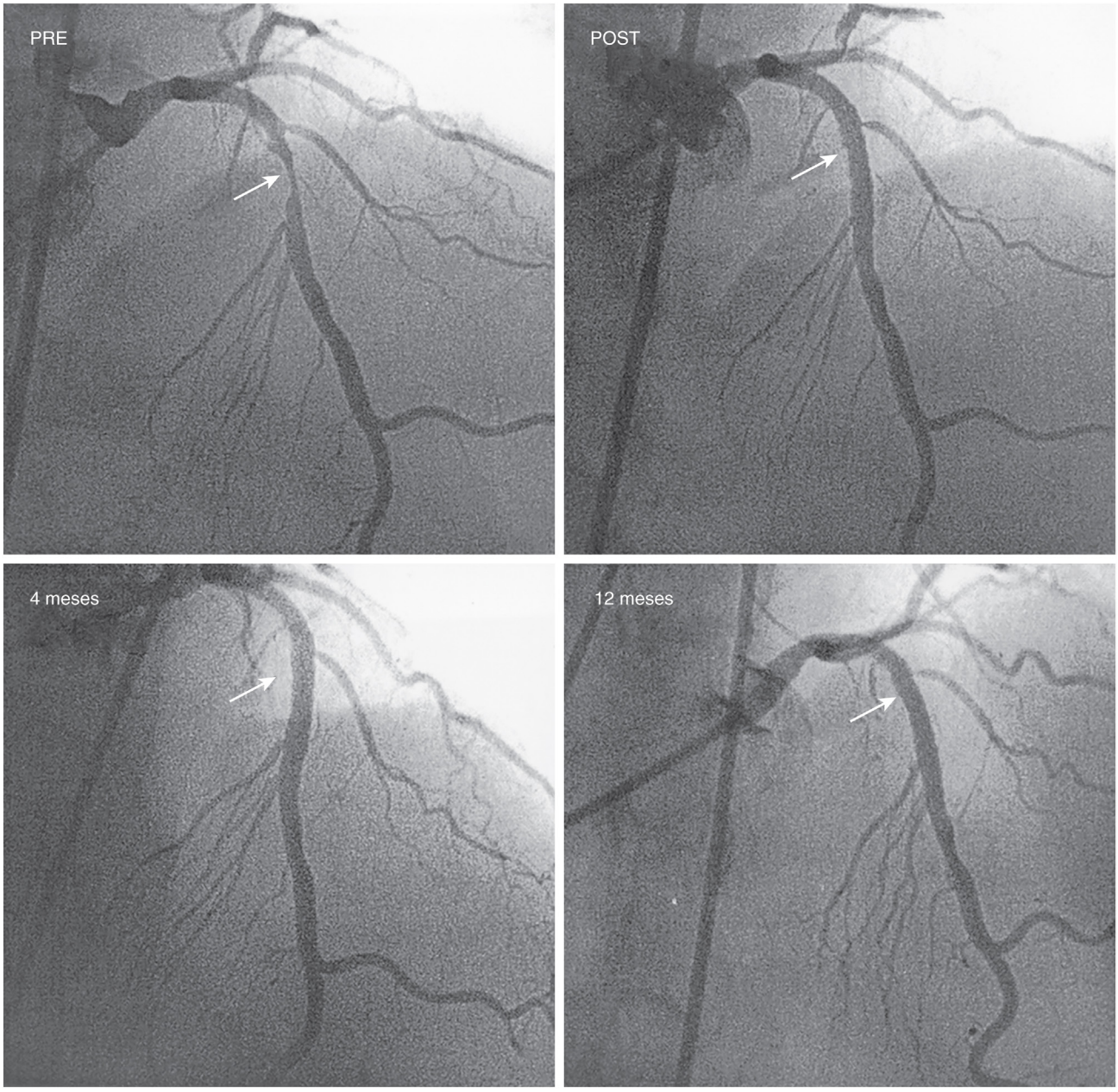

FIGURA 59-5. Imágenes angiográficas antes, después y en el seguimiento tardío tras la colocación de una endoprótesis liberadora de fármacos. La arteria descendente anterior presenta una estenosis pronunciada *(flecha, imagen superior izquierda)*. Tras la implantación de la endoprótesis *(imagen superior derecha)*, la estenosis desaparece *(flecha)*. El seguimiento a 4 y 12 meses *(imágenes inferiores)* revela una luz completamente abierta sin evidencia de reestenosis *(flechas)*.

capacidad del cardiólogo intervencionista para hacer que la guía atraviese el bloqueo se reduce entre un 60 y un 90%, y varía sustancialmente en función de su experiencia y destreza. Con el incremento del uso de endoprótesis coronarias y antiagregantes plaquetarios complementarios, el cierre agudo de arterias coronarias es cada vez menos frecuente. Cuando la ICP la realiza un cardiólogo intervencionista experimentado en pacientes adecuadamente seleccionados, el riesgo de muerte intrahospitalaria es inferior al 0,5%, pero el riesgo de un IM de tipo 4 (normalmente un IM pequeño sin elevación del segmento ST; cap. 57) no es despreciable, especialmente cuando se evalúa mediante ensayos sensibles de biomarcadores.[8] La tasa de IM clínicamente aparente caracterizado por molestias torácicas, cambios electrocardiográficos o una nueva anomalía del movimiento de la pared suele ser inferior al 2%. La necesidad de cirugía de IDAC urgente o emergente, el ictus y la perforación coronaria son inferiores al 1%, y la morbilidad en el lugar de acceso arterial (es decir, hematoma, seudoaneurisma o fístula arteriovenosa) se produce en menos del 5% de los pacientes. Como resultado de estas bajas tasas de complicaciones, la ICP sin disponibilidad de cirugía *in situ* no se ha asociado de forma demostrable a una mayor mortalidad o tasa de cirugía de IDAC de urgencia.

Reestenosis y trombosis

La reestenosis[9] es un nuevo estrechamiento de una arteria tras un procedimiento de ICP, que suele ser el resultado de uno de dos mecanismos. El primero, con remodelado desfavorable y retroceso elástico, es un estrechamiento mecánico causado por constricción de la adventicia y encogimiento de la luz vascular. El segundo, la hiperplasia neointimal, está provocado por proliferación de células musculares lisas y matriz, en respuesta a una lesión causada por balones, endoprótesis o dispositivos de aterectomía. Tras una angioplastia con balón sola sin colocación de endoprótesis, se produce una reestenosis en el 10 al 50% de los pacientes, normalmente en los primeros 6 meses tras la intervención, debido al remodelado y el retroceso. Las endoprótesis coronarias de metal desnudo, que proporcionan un andamiaje semirrígido dentro del lumen, eliminan el componente mecánico de la reestenosis, pero se potencia el componente proliferativo; la reestenosis se reduce aproximadamente un tercio en comparación con la angioplastia con balón sola. Las endoprótesis liberadoras de fármaco, que contienen y liberan medicamentos antiproliferativos (p. ej., sirolimús, everolimús, zotarolimús y paclitaxel) disminuyen la necesidad de repetir precozmente la ICP hasta menos del 5%.[A9] Sin embargo, incluso con las endoprótesis liberadoras de fármacos, alrededor del 10% de todos los procedimientos de ICP en EE. UU. se realizan por reestenosis.[10]

OPCIONES RELACIONADAS CON LA COLOCACIÓN DE ENDOPRÓTESIS

La angioplastia con balón va seguida casi siempre inmediatamente de la inserción de una endoprótesis coronaria liberadora de fármacos.[A10] Los andamios biodegradables liberadores de fármacos, que se disuelven por completo en un plazo de 2 a 3 años, se postularon como una nueva tecnología prometedora, pero parecen estar asociados a un mayor riesgo de trombosis en la endoprótesis y de infarto de miocardio en

comparación con las endoprótesis metálicas liberadores de fármacos a los 3 años de seguimiento.[A11]

El tratamiento de los vasos muy calcificados suele requerir aterectomía rotacional o litotricia. La aterectomía (mediante un catéter giratorio que contiene partículas abrasivas o energía láser) pulveriza la placa en micropartículas que atraviesan la microcirculación coronaria y resulta especialmente útil para el tratamiento de lesiones muy calcificadas. Los catéteres de litotricia intravascular emiten ondas de presión sónicas pulsátiles localizadas que desorganizan la placa calcificada creando microfracturas. Una vez que el calcio se ha resquebrajado mediante litotricia o pulverizado mediante aterectomía, la arteria puede expandirse más fácilmente y suele implantarse una endoprótesis liberadora de fármacos.

CUESTIONES RELACIONADAS CON EL ALTA

La planificación del alta tras la ICP constituye una buena oportunidad de resaltar la importancia del tratamiento médico basado en la evidencia de la enfermedad aterotrombótica y de la modificación de los factores de riesgo coronario (cap. 40). El uso prolongado de agentes hipolipidemiantes, inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina y, en algunos casos, β-bloqueantes debe considerarse sobre la base de ensayos aleatorizados que muestren una mejora de los resultados a largo plazo, en particular en pacientes que presentan síndromes coronarios inestables (caps. 57 y 58). Abandono del tabaco (cap. 363), control de la presión arterial (cap. 64), gestión del estrés, ejercicio, pérdida de peso, cambio de los hábitos alimentarios y estricto control de la glucemia en diabéticos (cap. 210) son otros elementos importantes del plan de alta.

Todos los pacientes deben recibir ácido acetilsalicílico (81 mg/día) indefinidamente. Para los pacientes que reciban endoprótesis metálicas sin recubrimiento, es obligatorio un tratamiento mínimo de 2 semanas con un inhibidor del receptor $P2Y_{12}$ (p. ej., clopidogrel 75 mg/día, prasugrel 10 mg/día o ticagrelor 90 mg/día). Si se implanta una endoprótesis liberadora de fármaco, históricamente se requería ácido acetilsalicílico más un inhibidor de la $P2Y_{12}$ durante un mínimo de 3 a 6 meses si la endoprótesis se implantaba en un paciente estable y de 6 a 12 meses si la colocación de la endoprótesis se realizaba debido a un síndrome coronario agudo (angina inestable o infarto de miocardio).[A12] Sin embargo, el cambio a monoterapia con $P2Y_{12}$ puede ser seguro y eficaz en pacientes seleccionados de alto riesgo después de 1 a 3 meses de terapia antiplaquetaria dual.[A13] De hecho, con las endoprótesis liberadoras de fármacos sin polímeros de segunda generación,[11] 1 mes de terapia antiagregante plaquetaria dual seguido de 11 meses de clopidogrel solo es una opción potencial para limitar las hemorragias en pacientes con mayor riesgo de hemorragia.[A14,A15] Ampliar la terapia antiagregante plaquetaria dual a 30 o 36 meses reduce los episodios cardiovasculares isquémicos, pero aumenta las hemorragias. En pacientes con fibrilación auricular (cap. 52), la terapia dual con un anticoagulante oral de acción directa (p. ej., dabigatrán 110 mg o 150 mg dos veces al día) más un inhibidor del receptor $P2Y_{12}$ conlleva una protección isquémica similar con un menor riesgo de hemorragia en comparación con la terapia triple con ácido acetilsalicílico, warfarina y clopidogrel o ticagrelor.[A16]

Las limitaciones de la actividad tras la ICP son escasas. Si se ha instrumentado la arteria femoral, se desaconseja levantar objetos pesados durante varios días. Suele desaconsejarse el ejercicio aeróbico intenso durante 2-4 semanas (especialmente tras la implantación de la endoprótesis), porque el ejercicio puede activar las plaquetas y provocar la formación de trombos en el lugar de la angioplastia. Los pacientes pueden reincorporarse al trabajo 1 o 2 días tras la intervención si su actividad no requiere elevación de cargas o ejercicio excesivo. No suele haber limitaciones para la conducción de vehículos. Las pruebas funcionales postoperatorias rutinarias no han demostrado ser beneficiosas.[A17]

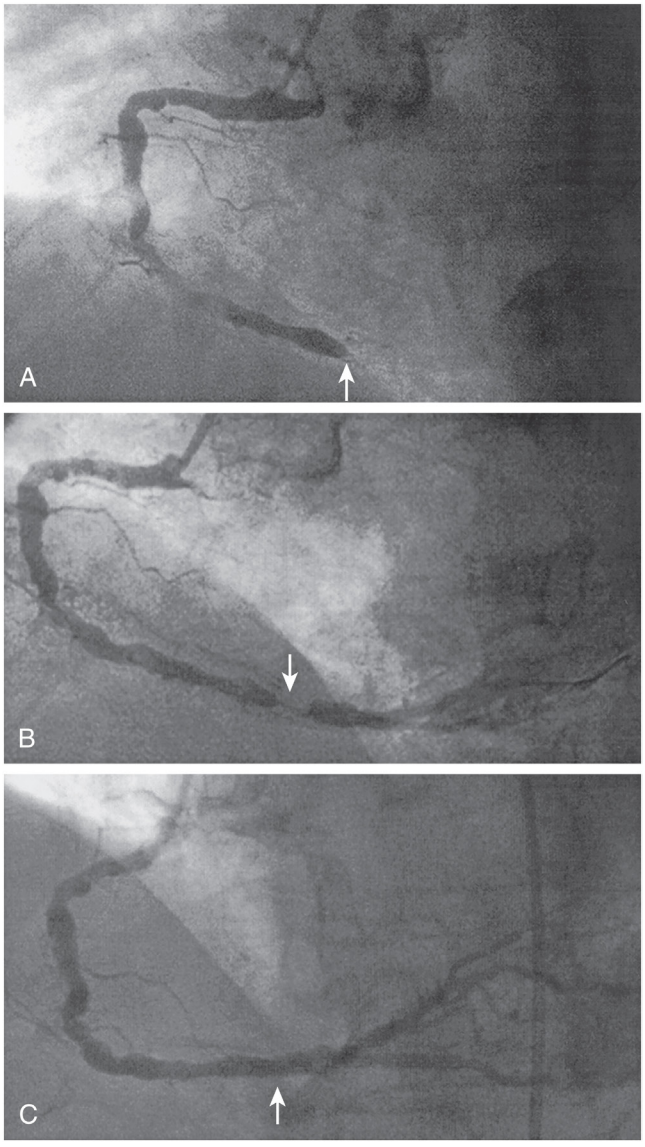

FIGURA 59-6. Angioplastia coronaria primaria para el infarto agudo de miocardio. Este paciente de 50 años se presentó a medianoche con presión torácica subesternal opresiva de 70 min de duración, acompañada de elevación inferior del segmento ST. La angiografía de urgencia efectuada 45 min después de la llegada del paciente detectó oclusión del 100% de la arteria coronaria derecha (**A,** *flecha*). A los 10 min, se hizo pasar una guía a través de la obstrucción (presumiblemente causada por un trombo reciente), lo que facilitó la perfusión del vaso distal y descubrió una lesión estenótica de alto grado (**B,** *flecha*). Tras el despliegue de una endoprótesis coronaria (**C,** *flecha*), la estenosis fue eliminada y se evitó un daño miocárdico significativo.

ANGIOPLASTIA CORONARIA FRENTE A TRATAMIENTO MÉDICO

La intervención coronaria percutánea reduce la angina y suele determinar mejor rendimiento en el ejercicio en cinta sin fin y mejor calidad de vida. Sin embargo, en pacientes con angina estable, no se ha demostrado que la ICP reduzca los riesgos de muerte, IM u otros acontecimientos cardiovasculares importantes en comparación con el tratamiento médico óptimo moderno (cap. 56).[A18-A22] En pacientes realmente asintomáticos, debe constatarse en primer lugar la isquemia significativa mediante pruebas funcionales o que una cantidad importante de miocardio es irrigada por la arteria coronaria estenótica. Los pacientes que sufren un IM agudo, como el IM con elevación del segmento ST (cap. 58), representan un subgrupo importante en el que la ICP ha demostrado ser beneficiosa en comparación con el tratamiento médico (fig. 59-6). En el IM con elevación del ST, los ensayos aleatorizados han mostrado de manera uniforme reducciones de mortalidad, accidente cerebrovascular, IM subsiguiente e isquemia recurrente con ICP inmediata con respecto al tratamiento trombolítico o a este seguido de ICP de rescate, si es necesaria, aun en caso de que la ICP inmediata requiera traslado a otro hospital. Para el IM sin elevación del ST y para numerosos pacientes con angina inestable, un abordaje agresivo inicial que incluya ICP o IDAC, en pacientes angiográficamente idóneos, suele preferirse a una estrategia conservadora, excepto en pacientes de bajo riesgo (cap. 57).[12]

CIRUGÍA DE LA ARTERIA CORONARIA

La cirugía de injerto de derivación de arteria coronaria se basa en la premisa de que la morbilidad y la mortalidad asociadas a la ateroesclerosis coronaria se relacionan en buena medida con la estenosis coronaria ateroesclerótica, que puede constatarse mediante angiografía coronaria, y de que, si los injertos están construidos para encauzar el flujo sanguíneo rodeando las estenosis, es posible mejorar o preservar la irrigación del miocardio, aliviar los síntomas y disminuir los episodios cardíacos, y prolongar la supervivencia.

Los tipos más comunes de derivación de arteria coronaria son los de segmentos invertidos de vena safena y los de arterias torácicas internas. Los injertos de vena safena se anastomosan a la aorta (anastomosis proximal) y a la arteria coronaria distal a la obstrucción principal (fig. 59-7). Esos injertos tienen como ventajas su disponibilidad, que usan vasos mayores que la mayoría de las arterias coronarias y sus características de manejo favorables. No obstante, con el tiempo, los injertos de vena safena pueden desarrollar cambios patológicos intrínsecos, fibroplasia de la íntima y ateroesclerosis del injerto venoso, cada uno de los cuales provoca estenosis y oclusiones. El moderno tratamiento con inhibidores plaquetarios y estatinas (cap. 190) disminuye el riesgo de fracaso del injerto venoso, aunque no lo elimina. Por otro lado, los injertos de arteria torácica interna son resistentes al desarrollo de ateroesclerosis tardía. Cuando se utiliza como injerto *in situ* (origen subclavio intacto) la arteria coronaria descendente anterior

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

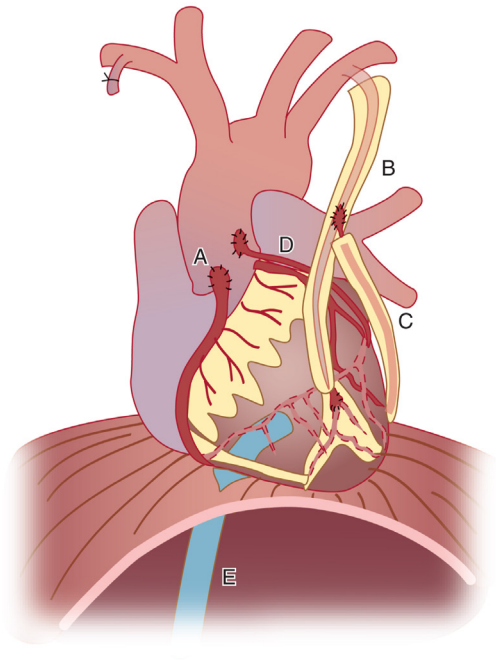

FIGURA 59-7. Tipos de injertos de derivación. Los injertos de derivación comprenden el injerto de la vena safena inverso desde la aorta hasta la arteria coronaria derecha (A), el injerto de la arteria mamaria interna izquierda *in situ* a la arteria coronaria descendente anterior (B), el injerto en Y de la arteria mamaria interna derecha desde la mamaria interna izquierda hasta la coronaria circunfleja (C), el injerto de la arteria radial desde la aorta hasta la coronaria circunfleja (D) y el injerto gastroepiploico *in situ* a la rama descendente posterior de la coronaria derecha (E).

(DA) izquierda, el injerto de arteria torácica presenta más de un 90% de permeabilidad hasta 20 años después de la operación. Como consecuencia de ello, los pacientes a los que se les realiza un injerto de arteria torácica interna a la DA, con injertos de vena safena o sin ellos, presentan mejor supervivencia a largo plazo, menos reintervenciones y menos episodios cardíacos que los que solo presentan injertos de safena. La arteria torácica interna derecha también se usa para revascularización, como injerto *in situ*, como injerto de aorta a arteria coronaria o como injerto arterial compuesto, de la arteria torácica interna izquierda a una arteria coronaria. A pesar de su atractivo teórico, no se ha demostrado que el uso de ambas arterias torácicas internas como injertos aporte beneficios frente a la estrategia de un único injerto de arteria torácica interna, y se asocia a una mayor tasa de infecciones y complicaciones esternales.[A23,A24] Para el segundo injerto, se prefiere utilizar la arteria radial como otro conducto arterial en lugar de un injerto de vena safena.[A25]

La mayor parte de las intervenciones de IDAC se efectúan con una incisión de esternotomía mediana, tradicionalmente con ayuda de circulación extracorpórea, pinzamiento cruzado aórtico e infusión de solución cardiopléjica, técnicas que permiten la exposición y parada del corazón, para hacer viable la construcción detallada de anastomosis microquirúrgicas con protección eficaz del miocardio. En comparación, las operaciones realizadas a través de incisiones más pequeñas (cirugía mínimamente invasiva) pueden ser más difíciles de realizar sin una formación especializada y han tenido una aplicación limitada para las revascularizaciones coronarias. En ensayos aleatorizados, la cirugía con el corazón latiendo («sin bomba»), sin circulación extracorpórea, no ha reducido de modo sistemático la morbilidad, a menudo asociada a tasas inferiores de permeabilidad del injerto a largo plazo, y no proporciona mejores resultados.[A26] Por ello suele reservarse para pacientes cuidadosamente seleccionados.

RIESGOS PERIOPERATORIOS

El riesgo de mortalidad asociado al IDAC se correlaciona con la extensión de la isquemia en el momento de la operación, función del ventrículo izquierdo, alcance de la estenosis coronaria, ateroesclerosis no cardíaca y alteraciones concomitantes, así como con la experiencia, destreza y criterio del cirujano. La protección miocárdica eficaz ha reducido sensiblemente buena parte del riesgo incremental basado en la gravedad de la cardiopatía. Para pacientes de menos de 70 años sin alteraciones concomitantes importantes, el riesgo de mortalidad en la cirugía de IDAC primaria es inferior al 1% en manos experimentadas. Sin embargo, el riesgo aumenta en presencia de isquemia miocárdica en curso por IM agudo, angina inestable o cierre vascular agudo tras ICP. Las alteraciones concomitantes no cardíacas (ateroesclerosis aórtica, disfunción renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o trastornos de la coagulación) elevan el riesgo perioperatorio cuando son graves.

Aparte de la mortalidad, la morbilidad postoperatoria más grave tras un IDAC es el ictus, a menudo relacionado con la ateroesclerosis aórtica o cerebrovascular y la embolización ateroesclerótica. La mayor concienciación sobre la importancia de la ateroesclerosis aórtica y carotídea, y la mejora de las estrategias terapéuticas parecen haber aminorado el riesgo de accidente cerebrovascular focal en pacientes que antes eran de alto riesgo. Las complicaciones graves de la esternotomía media son infrecuentes (1-2%).

INDICACIONES PARA LA CIRUGÍA DE DERIVACIÓN

Los objetivos del IDAC son aliviar los síntomas y prolongar la esperanza de vida. Basándose en ensayos aleatorizados y en el desarrollo de tratamientos médicos alternativos y del uso de ICP, la población quirúrgica ha pasado a estar constituida por pacientes que se benefician del IDAC en mayor medida que de otros tratamientos: los pacientes que presentan trastornos complejos, a menudo con enfermedad del tronco coronario principal izquierdo o de tres vasos, estenosis coronarias difusas, vasos totalmente obstruidos, función anómala del ventrículo izquierdo y diabetes. Los pacientes tratados quirúrgicamente con enfermedad de un solo vaso suelen tener estenosis de la arteria principal izquierda o han fracasado en tratamientos alternativos, como el desarrollo de reestenosis recurrente tras una ICP.

Alivio de los síntomas

Si los pacientes con angina presentan estenosis grave en arterias coronarias injertables que irrigan áreas de la isquemia miocárdica en reposo o con estrés, el IDAC puede aliviar la angina de manera fiable. Ensayos aleatorizados han demostrado que el alivio de la angina tras un IDAC es más uniforme que el conseguido con tratamientos alternativos. Cuando los síntomas de insuficiencia cardíaca intermitente representan un «equivalente anginoso» causado también por isquemia, los síntomas responden bien al alivio de la isquemia proporcionado por el IDAC. Para pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca en reposo, la ecocardiografía con dobutamina (cap. 43), la tomografía por emisión de positrones (cap. 44) y la resonancia magnética cardíaca (cap. 44) permiten identificar segmentos de miocardio viable, pero hibernado (isquémico en reposo), que mejora con injerto de derivación, atenuando los síntomas de insuficiencia cardíaca.

Supervivencia

Angina estable crónica

En ensayos aleatorizados de pacientes con angina estable crónica leve o moderada, se ha documentado mejora de la supervivencia en los casos tratados con IDAC, en comparación con los que recibieron tratamiento médico inicial en presencia de estenosis de la coronaria principal izquierda de más del 50% de su diámetro, enfermedad de tres vasos, enfermedad de dos vasos con lesión de la DA proximal, función anómala del ventrículo izquierdo o prueba de ejercicio marcadamente anómala (cap. 56). Metaanálisis de estos ensayos aleatorizados también indican beneficio de supervivencia favorable al IDAC para pacientes con lesión de la DA proximal e isquemia miocárdica. Estos son subgrupos de pacientes para los que la cirugía de derivación ha de tenerse muy en cuenta, aun sin síntomas graves. Durante estos ensayos, los pacientes con angina grave no se aleatorizaron, sino que fueron incorporados a estudios de observación, que registraron mejores tasas de supervivencia con IDAC en pacientes con enfermedad de dos o tres vasos y función del ventrículo izquierdo normal o anómala. Los tratamientos médicos, intervencionistas y quirúrgicos han avanzado sensiblemente desde la conclusión de estos ensayos.

Síndrome coronario agudo y miocardiopatía isquémica

Los datos actuales sugieren una estrategia agresiva, incluido el IDAC cuando esté indicado, en pacientes que presenten un síndrome coronario agudo (angina inestable o IM agudo sin elevación del segmento ST; cap. 57). Los pacientes con enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica ventricular izquierda grave a menudo pueden controlarse sintomáticamente con medicamentos (cap. 46). Sin embargo, el IDAC añadido a la terapia médica dirigida por las directrices reduce significativamente la muerte por todas las causas, la muerte por causas cardiovasculares y la muerte por cualquier causa u hospitalización por causas cardiovasculares a los 10 años,[A27] independientemente de si mejora la función ventricular izquierda.[A28]

Otros síndromes isquémicos

Infarto de miocardio agudo con elevación del segmento ST

Para pacientes con IM agudo con elevación del segmento ST, el IDAC está indicado en un contexto agudo cuando el tratamiento trombolítico o la ICP no resultan eficaces, si hay isquemia en curso y cuando extensas áreas del miocardio quedan expuestas a riesgo. El IDAC tras un IM completado puede abordarse en pacientes en los que la isquemia persistente en áreas no infartadas del miocardio produce angina postinfarto o inestabilidad hemodinámica. Las complicaciones mecánicas de la necrosis miocárdica, incluidas roturas de músculos papilares, del tabique ventricular y de la pared libre miocárdica, son situaciones de riesgo vital agudas que suelen precisar intervención urgente para reparación del defecto, a menudo combinada con IDAC (cap. 58).

Intervención coronaria percutánea fallida

Las endoprótesis liberadoras de fármacos han disminuido la necesidad de IDAC de urgencia para tratar el fracaso agudo de las ICP. Las indicaciones actuales para el IDAC de urgencia incluyen el cierre o la amenaza de cierre de un vaso que irriga una cantidad significativa de miocardio o la reestenosis recurrente a pesar de varias ICP.

Reintervenciones de derivación coronaria

Los pacientes que desarrollan nuevas estenosis en arterias nativas o injertos de derivación pueden presentar síndromes isquémicos recurrentes. La ateroesclerosis del injerto venoso grave es una lesión inestable que a menudo desencadena episodios cardíacos importantes, particularmente si hay riesgo para la DA o para múltiples vasos. La reintervención parece mejorar la supervivencia. En cambio, si la arteria coronaria DA es irrigada por un injerto permeable de arteria torácica interna, la reintervención no parece mejorar la supervivencia, pero sí los síntomas. Las reintervenciones son más complejas y peligrosas que las técnicas primarias, aunque actualmente el riesgo de ambas tiende a equipararse en centros que realizan reintervenciones frecuentes. La ICP suele ser menos invasiva y potencialmente una alternativa de menor riesgo para el tratamiento de la enfermedad del injerto venoso.

Problemas tardíos

Los problemas tardíos tras un IDAC se relacionan con factores como la edad, la gravedad de la cardiopatía antes de la intervención, las alteraciones no cardíacas concomitantes, la progresión de la ateroesclerosis o la propia intervención. Para los pacientes con enfermedad arterial coronaria grave, el IDAC prolonga la esperanza de vida. La consecución de la revascularización completa (injertos de derivación a todos los vasos coronarios estenóticos) y el uso de injertos de arteria torácica interna mejoran la supervivencia largo plazo y el estado sintomático.

Más del 80% de los pacientes viven más de 10 años después de la operación. A largo plazo, el control de la progresión de la ateroesclerosis mediante modificaciones del estilo de vida, tratamiento farmacológico de la hipertensión (cap. 64) y los lípidos (cap. 190), y uso de inhibidores plaquetarios (cap. 70) parece ampliar los beneficios del IDAC.[13]

ENFERMEDAD CARDÍACA COEXISTENTE

Durante las operaciones para abordar enfermedades valvulares (cap. 60) o aórticas (cap. 63), el tratamiento estándar es el injerto de derivación a las arterias coronarias principales, con estenosis angiográficas de más del 50% del diámetro luminal. No se han realizado ensayos aleatorizados al respecto, por lo que estas indicaciones, aunque lógicas en virtud de la evolución natural de la ateroesclerosis, son patrones basados más en el consenso que en datos definitivos.

INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA FRENTE A INJERTO DE DERIVACIÓN DE ARTERIA CORONARIA

La elección entre ICP y cirugía de IDAC viene determinada en buena medida por el estado clínico y las características anatómicas, aunque ciertos aspectos son controvertidos. Para los pacientes con síndromes coronarios agudos, la ICP es el abordaje inicial preferido y se ha demostrado que mejora la tasa de supervivencia de los pacientes con IM con elevación del segmento ST.[14] El IDAC se reserva para casos de ICP con fracaso agudo o isquemia miocárdica residual. Para los pacientes que presentan síndromes coronarios crónicos no hay datos que confirmen que la ICP prolongue la vida independientemente de la anatomía.

En comparación, los ensayos aleatorizados, aunque más antiguos, demuestran que el IDAC prolonga la esperanza de vida de los pacientes con enfermedad arterial coronaria grave, en particular los pacientes con disfunción ventricular izquierda o isquemia grave. Los pacientes con enfermedad arterial coronaria de múltiples vasos más compleja se benefician más del IDAC, incluyendo una clara mejora de la supervivencia, mientras que los que presentan enfermedad coronaria más limitada tienen resultados de supervivencia equivalentes con la ICP liberadora de fármacos.[A29] Para los pacientes con enfermedad de la arteria coronaria principal izquierda[15] sin enfermedad adicional extensa, la ICP parece ser similar al IDAC en términos de muerte posterior, superior con respecto al ictus, pero inferior con respecto a la necesidad de repetir la revascularización y el infarto de miocardio fuera del hospital, y quizá a la mortalidad por todas las causas.[A30-A33] Los ensayos también demuestran que los diabéticos con enfermedad arterial coronaria multivaso registran mayor supervivencia con IDAC que con ICP.[A34]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Gargiulo G, Giacoppo D, Jolly SS, et al. Effects on mortality and major bleeding of radial versus femoral artery access for coronary angiography or percutaneous coronary intervention: metaanalysis of individual patient data from 7 multicenter randomized clinical trials. *Circulation*. 2022;146:1329-43.

A2. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389:1312-22.

A3. Wang N, Qian P, Yan TD, et al. Periprocedural effects of statins on the incidence of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and trial sequential analysis. *Int J Cardiol*. 2016;206:143-52.

A4. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2018;378:603-14.

A5. Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF, et al. Effectiveness of prevention strategies for contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164:406-16.

A6. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med*. 2018;379:250-9.

A7. Xu B, Tu S, Song L, et al. Angiographic quantitative flow ratio-guided coronary intervention (FAVOR III China): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2021;398:2149-59.

A8. Puymirat E, Cayla G, Simon T, et al. Multivessel PCI guided by FFR or angiography for myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2021;385:297-308.

A9. Sabaté M, Brugaletta S, Cequier A, et al. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet*. 2016;387:357-66.

A10. Piccolo R, Bonaa KH, Efthimiou O, et al. Drug-eluting or bare-metal stents for percutaneous coronary intervention: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet*. 2019;393:2503-10.

A11. Kim HS, Kang J, Hwang D, et al. Durable polymer versus biodegradable polymer drug-eluting stents after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: the HOST-REDUCE-POLYTECH-ACS trial. *Circulation*. 2021;143:1081-91.

A12. Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391:1274-84.

A13. Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med*. 2019;381:2032-42.

A14. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, et al. Dual antiplatelet therapy after PCI in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med*. 2021;385:1643-55.

A15. Smits PC, Frigoli E, Vranckx P, et al. Abbreviated antiplatelet therapy after coronary stenting in patients with myocardial infarction at high bleeding risk. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:1220-37.

A16. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513-24.

A17. Park D-W, Kang D-Y, Ahn J-M, et al. Routine functional testing or standard care in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med*. 2022;387:905-15.

A18. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:31-40.

A19. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1395-407.

A20. Bangalore S, Maron DJ, Stone GW, et al. Routine revascularization versus initial medical therapy for stable ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Circulation*. 2020;142:841-57.

A21. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, et al. Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1408-19.

A22. Fearon WF, Zimmermann FM, De Bruyne B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI as compared with coronary bypass surgery. *N Engl J Med*. 2022;386:128-37.

A23. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, et al. Randomized trial of bilateral versus single internal-thoracic-artery grafts. *N Engl J Med*. 2016;375:2540-9.

A24. Taggart DP, Benedetto U, Gerry S, et al. Bilateral versus single internal-thoracic-artery grafts at 10 years. *N Engl J Med*. 2019;380:437-46.

A25. Gaudino M, Benedetto U, Fremes S, et al. Association of radial artery graft vs saphenous vein graft with long-term cardiovascular outcomes among patients undergoing coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2020;324:179-87.

A26. Quin JA, Wagner TH, Hattler B, et al. Ten-year outcomes of off-pump vs on-pump coronary artery bypass grafting in the Department of Veterans Affairs: a randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2022;157:303-10.

A27. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374:1511-20.

A28. Panza JA, Ellis AM, Al-Khalidi HR, et al. Myocardial viability and long-term outcomes in ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2019;381:739-48.

A29. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet*. 2018;391:939-48.

A30. Giacoppo D, Colleran R, Cassese S, et al. Percutaneous coronary intervention vs coronary artery bypass grafting in patients with left main coronary artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2017;2:1079-88.

A31. Holm NR, Mäkikallio T, Lindsay MM, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in the treatment of unprotected left main stenosis: updated 5-year outcomes from the randomised, non-inferiority NOBLE trial. *Lancet*. 2020;395:191-9.

A32. Sabatine MS, Bergmark BA, Murphy SA, et al. Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in left main coronary artery disease: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2021;398:2247-57.

A33. Gaudino M, Hameed I, Farkouh ME, et al. Overall and cause-specific mortality in randomized clinical trials comparing percutaneous interventions with coronary bypass surgery: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1638-46.

A34. Wang R, Serruys PW, Gao C, et al. Ten-year all-cause death after percutaneous or surgical revascularization in diabetic patients with complex coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2022;43:56-67.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Roy S, Kabach M, Patel DB, et al. Radial artery access complications: prevention, diagnosis and management. *Cardiovasc Revasc Med*. 2022;40:163-71.
2. Garcia D, Harbaoui B, van de Hoef TP, et al. Relationship between FFR, CFR and coronary microvascular resistance—practical implications for FFR-guided percutaneous coronary intervention. *PLoS ONE*. 2019;14:1-16.
3. Takahashi K, Omuro A, Ohya M, et al. Incidence, risk factors, and prognosis of cholesterol crystal embolism because of percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2022;167:15-9.
4. Al-Hijji MA, Lennon RJ, Gulati R, et al. Safety and risk of major complications with diagnostic cardiac catheterization. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12:1-9.
5. Nyman U, Brismar T, Carlqvist J, et al. Revised Swedish guidelines on intravenous iodine contrast medium-induced acute kidney injury 2022: a summary. *Acta Radiol*. 2023; 284185123115151 1 [Epub ahead of print.].
6. Weisbord SD, Palevsky PM, Kaufman JS, et al. Contrast-associated acute kidney injury and serious adverse outcomes following angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1311-20.
7. Schmidt T, Abbott JD. Coronary stents: history, design, and construction. *J Clin Med*. 2018;7:1-8.
8. Silvain J, Zeitouni M, Paradies V, et al. Cardiac procedural myocardial injury, infarction, and mortality in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of patient-level data. *Eur Heart J*. 2021;42:323-34.
9. Giustino G, Colombo A, Camaj A, et al. Coronary in-stent restenosis: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:348-72.
10. Moussa ID, Mohananey D, Saucedo J, et al. Trends and outcomes of restenosis after coronary stent implantation in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1521-31.
11. van der Sangen NMR, Rozemeijer R, Chan Pin Yin DRPP, et al. Patient-tailored antithrombotic therapy following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2021;42:1038-46.
12. Dimeling G, Bakaeen L, Khatri J, et al. CABG: when, why, and how? *Cleve Clin J Med*. 2021;88: 295-303.
13. Kawashima H, Serruys PW, Ono M, et al. Impact of optimal medical therapy on 10-year mortality after coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:27-38.
14. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2022;145:e4-e17.
15. Davidson LJ, Cleveland JC, Welt FG, et al. A practical approach to left main coronary artery disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:2119-34.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

60 CARDIOPATÍA VALVULAR

BLASE A. CARABELLO Y SUSHEEL KODALI

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

ABORDAJE DEL PACIENTE CON CARDIOPATÍA VALVULAR

Las válvulas cardíacas permiten que la sangre fluya a través del corazón sin obstrucciones en sentido anterógrado cuando están abiertas, impidiendo, a su vez, que fluya en sentido retrógrado cuando se cierran. La mayoría de las valvulopatías cardíacas provocan estenosis valvulares con obstrucción del flujo anterógrado o bien una insuficiencia valvular con flujo retrógrado. Las estenosis valvulares ejercen una sobrecarga de presión sobre los ventrículos derecho o izquierdo, ya que dichas cámaras deben generar presiones mayores de las normales para vencer la obstrucción y poder bombear el flujo en sentido anterógrado. La insuficiencia valvular ejerce una sobrecarga de volumen sobre el corazón, el cual debe bombear un volumen adicional para compensar el volumen que ha regurgitado en sentido retrógrado. Estas sobrecargas hemodinámicas, cuando son graves, pueden desembocar en una disfunción ventricular, una insuficiencia cardíaca y una muerte súbita (tabla 60-1). En la mayoría de los casos, el tratamiento definitivo de una valvulopatía grave es el restablecimiento mecánico de la función de la válvula.

Una historia clínica y una exploración física cuidadosas son fundamentales para la evaluación de un paciente con una cardiopatía valvular presunta o conocida. Dado que la presencia o ausencia de síntomas afecta drásticamente al pronóstico y, por tanto, a la terapia adecuada en la mayoría de las valvulopatías, debe centrarse un esfuerzo intenso en el estado sintomático del paciente. La exploración física debe incluir no solo una auscultación cuidadosa, sino también una evaluación detallada en busca de indicios de insuficiencia cardíaca (cap. 45). La ecocardiografía transtorácica (cap. 43), que es el pilar del diagnóstico, proporciona información tanto anatómica como fisiológica sobre el tipo, la causa y la gravedad de la lesión. En los casos en los que la ecocardiografía transtorácica no proporciona la información adecuada, la ecocardiografía transesofágica, la resonancia magnética cardíaca (RM; cap. 44) y la tomografía computarizada (TC) cardíaca suelen proporcionar la información adicional necesaria, pero en ocasiones siguen siendo necesarias las mediciones hemodinámicas invasivas.[1,2]

ESTENOSIS AÓRTICA

EPIDEMIOLOGÍA

Válvula aórtica bicúspide y otras anomalías congénitas de la válvula aórtica

Aproximadamente el 0,8% de la población nace con una válvula aórtica bicúspide,[3] con preponderancia masculina (cap. 55). Aunque dicha anomalía no suele causar trastornos hemodinámicos en el momento del nacimiento, las válvulas aórticas bicúspides tienden a deteriorarse con la edad. Aproximadamente un tercio de estas válvulas se vuelven estenóticas, otro tercio se vuelven insuficientes y el tercio restante provocan solamente anomalías hemodinámicas menores. El soplo suele notarse en la infancia o la adolescencia, y la estenosis aórtica congénita por una válvula tricúspide bicúspide puede causar síntomas durante la infancia y requerir corrección en la adolescencia (cap. 55). Sin embargo, es más frecuente que las válvulas bicúspides se vuelvan sintomáticas cuando los pacientes tienen entre 40 y 60 años. Los aneurismas aórticos se desarrollan en casi un tercio de los pacientes con válvulas aórticas bicúspides, por lo que se justifica un cribado cuidadoso, incluso en pacientes asintomáticos.

Estenosis aórtica en una válvula trivalva

La forma más frecuente de estenosis aórtica es un proceso calcificado que resulta de la deposición de calcio y el engrosamiento de las valvas de la válvula en pacientes con válvulas aórticas trivalvas aparentemente normales. Este proceso patológico suele desarrollarse en la séptima u octava década de la vida. Este tipo de estenosis aórtica no es un proceso degenerativo, sino que surge de un proceso inflamatorio activo similar al de la cardiopatía coronaria (cap. 41), con la hipertensión y la hiperlipidemia como factores de riesgo.

Valvulopatía cardíaca reumática

La valvulopatía reumática es en la actualidad una causa infrecuente de estenosis aórtica en los países desarrollados, aunque la fiebre reumática y sus secuelas continúan siendo un importante problema en muchos países en desarrollo (cap. 269). En prácticamente todos los casos, la válvula mitral también está implicada en el proceso de la enfermedad.

BIOPATOLOGÍA

El área de la válvula aórtica normal es de 3 a 4 cm^2, y los trastornos hemodinámicos son escasos hasta que la abertura del orificio se reduce hasta aproximadamente la mitad del valor normal, momento en el que se desarrolla un gradiente sistólico entre el ventrículo izquierdo y la aorta. Normalmente, las presiones ventricular izquierda y aórtica son casi iguales durante la sístole (e-fig. 60-1A). En la estenosis aórtica, sin embargo, la presión intracavitaria del ventrículo izquierdo debe aumentar por encima de la presión aórtica para producir un flujo hacia delante a través de la válvula estenótica y lograr una presión descendente aceptable (e-fig. 60-1B). Cada uno de los procesos que producen estenosis aórtica presenta una configuración anatomopatológica característica (fig. 60-1). Existe una progresión geométrica en la magnitud del gradiente a medida que se va estrechando el área de la válvula. Con un gasto cardíaco determinado, el gradiente aumenta rápidamente desde 10 a 15 mmHg con áreas valvulares de 1,5 a 1,3 cm^2 hasta aproximadamente 25 mmHg con 1,0 cm^2, de 50 mmHg a 0,8 cm^2, de 70 mmHg a 0,6 cm^2 y de 100 mmHg a 0,5 cm^2. La velocidad de la progresión de la estenosis aórtica varía ampliamente de un paciente a otro; puede permanecer estable durante muchos años o aumentar en más de 15 mmHg al año.

Una respuesta compensatoria importante al aumento de la presión ventricular izquierda asociado a la estenosis aórtica es el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda concéntrica. La ecuación de Laplace –Tensión (s) = presión (p) × radio (r)/2 espesor (e)– indica que la tensión en el ventrículo izquierdo (poscarga) varía directamente con la presión intracavitaria y el radio, pero inversamente con el grosor de la pared. A medida que la presión ventricular izquierda aumenta con el incremento de la gravedad de la estenosis aórtica, puede verse compensada por el aumento del grosor de la pared ventricular izquierda (hipertrofia concéntrica). Los determinantes de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo son la contractilidad, la precarga y la poscarga. Al normalizarse la poscarga, el desarrollo de la hipertrofia concéntrica ayuda a preservar la fracción de eyección y el gasto cardíaco a pesar de la sobrecarga de presión. A pesar de que la hipertrofia puede actuar como mecanismo compensador, también desempeña un papel patológico y en parte es responsable de los síntomas clásicos y del mal pronóstico de la estenosis aórtica sintomática no tratada.

Angina

En general, la angina de pecho (cap. 56) es el resultado de una isquemia cuando la demanda miocárdica de oxígeno (y otros nutrientes) supera la oferta, que depende del flujo sanguíneo coronario. En los pacientes normales, el flujo sanguíneo coronario puede multiplicarse 5-8 veces en condiciones de demandas metabólicas máximas, mientras que en los pacientes con estenosis aórtica esta reserva está limitada. La reducción de la reserva de flujo sanguíneo coronario puede deberse a una disminución relativa del crecimiento capilar para atender las necesidades del ventrículo izquierdo hipertrofiado o a una reducción del gradiente transcoronario para el flujo sanguíneo coronario debido a la elevada presión telediastólica del ventrículo izquierdo. La restricción de la reserva de flujo sanguíneo coronario es en parte responsable de la angina en muchos pacientes que tienen estenosis aórtica a pesar de que las arterias coronarias epicárdicas son normales, pero la angina también puede estar causada por un aumento de la demanda de oxígeno cuando una hipertrofia inadecuada permite que aumente la tensión de la pared, un determinante clave del consumo miocárdico de oxígeno.

Síncope

El síncope (caps. 39 y 49) se produce generalmente por una perfusión cerebral inadecuada. En la estenosis aórtica, el síncope suele estar relacionado con el esfuerzo. Puede producirse cuando el esfuerzo provoca un descenso de la resistencia periférica total que no puede compensarse con un aumento del gasto cardíaco, porque este está limitado por la obstrucción al flujo de salida a través de la válvula estenótica. Además, los pacientes con un tamaño pequeño de la cavidad ventricular izquierda son más propensos al síncope debido a su menor volumen sistólico. Además, una presión ventricular izquierda elevada durante el ejercicio puede desencadenar una respuesta vasodepresora sistémica que disminuya la presión arterial y produzca un síncope. Cualquier descenso repentino de la precarga puede precipitar un síncope, porque el ventrículo izquierdo es incapaz de mantener el gasto cardíaco. Por último, las arritmias cardíacas, a menudo relacionadas con una aurícula izquierda dilatada, también pueden provocar hipotensión y síncope.

Insuficiencia cardíaca

En la estenosis aórtica, la disfunción contráctil (insuficiencia sistólica) y el fallo de la relajación normal (insuficiencia diastólica) provocan síntomas de insuficiencia cardíaca (cap. 45). La magnitud de la contracción ventricular está gobernada por la contractilidad y por la poscarga. En la estenosis aórtica, la contractilidad (capacidad de generar fuerza) está a menudo disminuida. Los mecanismos de la disfunción contráctil pueden abarcar trastornos de la homeostasis del calcio, una hiperpolimerización microtubular que genera una carga viscosa interna en el miocito e isquemia miocárdica (cap. 41). En algunos casos, la función contráctil es normal, pero la hipertrofia es inadecuada para normalizar el estrés de la pared, lo que se traduce en una poscarga excesiva. Dicho exceso de la poscarga inhibe la eyección, disminuye el gasto cardíaco anterógrado y conduce a una insuficiencia cardíaca.

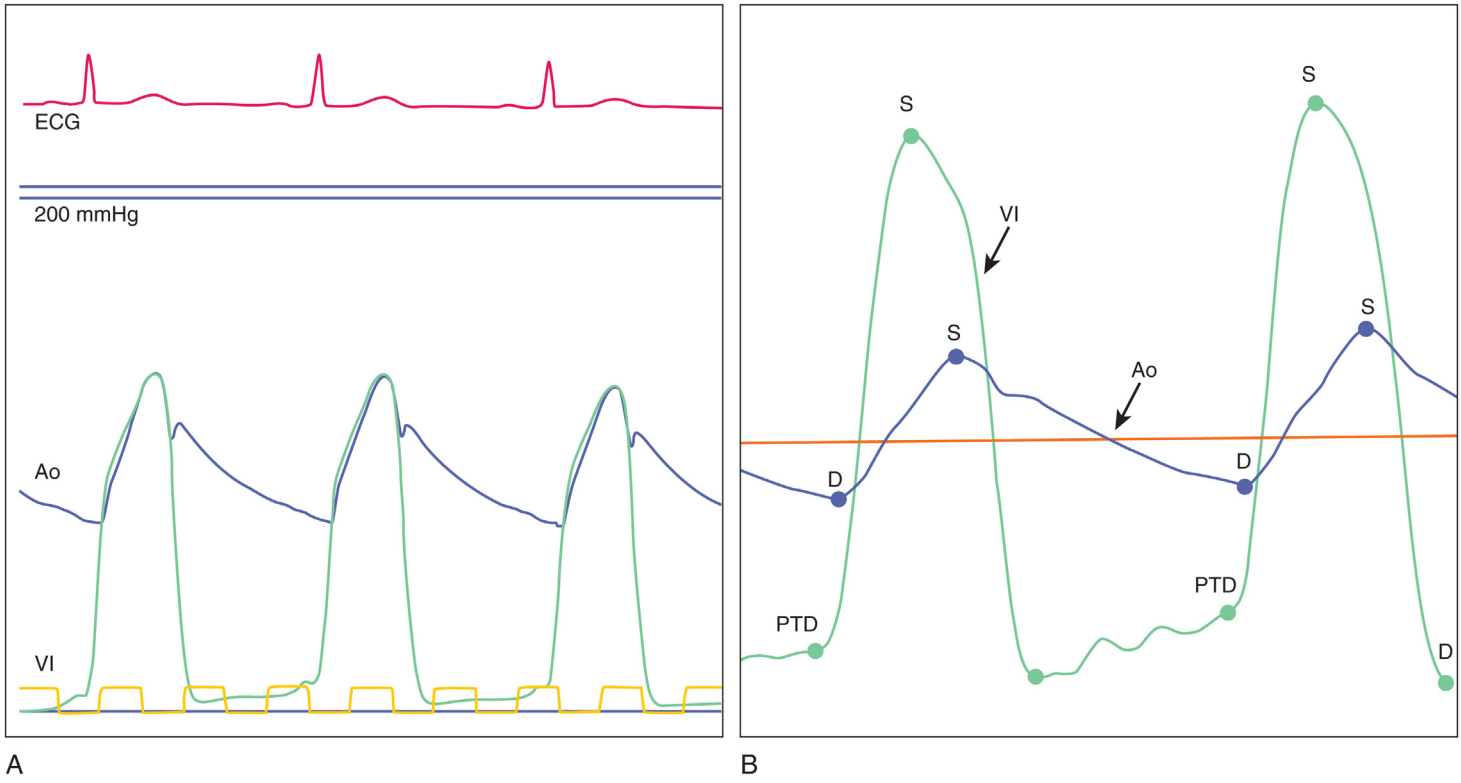

E-FIGURA 60-1. **Gradiente de presión entre el ventrículo izquierdo (VI *verde*) y la aorta (Ao *azul*) en un paciente normal (A) y un paciente con estenosis aórtica grave (B). La presión telediastólica (PTD) está ligeramente elevada.**

TABLA 60-1 RESUMEN DE LA VALVULOPATÍA GRAVE

	ESTENOSIS AÓRTICA	ESTENOSIS MITRAL	INSUFICIENCIA MITRAL	INSUFICIENCIA AÓRTICA
Etiología	Calcificación idiopática de una válvula bicúspide o tricúspide Congénita Reumática	Fiebre reumática Calcificación anular y de las valvas	Prolapso de la válvula mitral Rotura de cuerdas Endocarditis Disfunción o rotura isquémica del músculo papilar Enfermedades y síndromes vasculares del colágeno Secundarias a enfermedades miocárdicas del VI	Ectasia anuloaórtica Hipertensión Endocarditis Síndrome de Marfan Espondilitis anquilosante Disección aórtica Sífilis Enfermedad vascular del colágeno
Fisiopatología	Sobrecarga de presión en el VI con compensación mediante HVI A medida que avanza la enfermedad, la reducción de la reserva de flujo coronario predispone a la angina La hipertrofia y el aumento de la poscarga producen disfunción sistólica y diastólica del VI	La obstrucción del tracto de entrada del VI aumenta la presión en la AI y limita el gasto cardíaco, por lo que parece una insuficiencia del VI La obstrucción de la válvula mitral aumenta el trabajo de presión del VD La sobrecarga de presión del ventrículo derecho aumenta aún más cuando aparece hipertensión pulmonar	Supone una sobrecarga de volumen para el VI. El ventrículo responde con hipertrofia excéntrica y dilatación, que permite aumentar el volumen sistólico Pero finalmente aparece disfunción del VI si no se corrige la sobrecarga de volumen	*Crónica:* El volumen sistólico total causa circulación hiperdinámica, induce hipertensión sistólica y causa sobrecarga de presión y de volumen. La compensación se logra mediante hipertrofia concéntrica y excéntrica *Aguda:* Como no aparece dilatación cardíaca, no hay hallazgos de hiperdinamia. La elevación de la presión diastólica del VI hace que se cierre antes la válvula mitral y potencia la isquemia y la insuficiencia del VI
Síntomas	Angina Síncope Disnea Insuficiencia cardíaca	Disnea Ortopnea DPN Hemoptisis Ronquera Edema Ascitis	Disnea Ortopnea DPN	Disnea Ortopnea DPN Angina
Signos	Soplo de eyección sistólico que se irradia al cuello Retraso del impulso carotídeo S_4, suave o paradójico S_2	Ruido sordo y chasquido de apertura S_1 alto Elevación del VD P_2 alto	Soplo apical holosistólico que se irradia a la axila, S_3 PIM desplazado	*Crónica*: Soplo diastólico Circulación hiperdinámica PIM desplazado Pulso de Quincke Signo de Musset Soplo Austin Flint *Aguda:* Soplo diastólico corto S_1 blando
Electrocardiograma	AAI HVI	AAI HVD	AAI HVI	AAI HVI
Radiografía de tórax	Corazón con forma de bota Calcificación de la válvula aórtica en la proyección lateral	Enderezamiento del borde izquierdo del corazón Doble densidad en el borde derecho del corazón Líneas B de Kerley Arterias pulmonares agrandadas	Aumento de tamaño del corazón	*Crónica:* Agrandamiento cardíaco Desenrollamiento de la aorta *Aguda:* Congestión pulmonar con tamaño cardíaco normal
Hallazgos ecocardiográficos	HVI concéntrica Separación reducida de las cúspides de la válvula aórtica El Doppler muestra un gradiente medio $\geq$ 40 mmHg en los casos más graves	Movimiento restringido de la valva mitral Área valvular $\leq$ 1,5 cm^2 Aumento de tamaño de la valva El Doppler tricuspídeo puede revelar hipertensión pulmonar	Agrandamiento del AAI Agrandamiento del VI y disfunción del VI en casos graves Doppler: chorro regurgitante grande	*Crónica:* Agrandamiento del VI Chorro Doppler grande con THP $<$ 400 ms *Aguda:* VI pequeño Precierre de la válvula mitral
Hallazgos del cateterismo	Aumento de PTDVI Gradiente transaórtico 40 mmHg AVA $\leq$ 0,8 en la mayor parte de los casos graves	Elevación de la presión de enclavamiento pulmonar Gradiente transmitral habitualmente $>$ 5 mmHg en casos graves AVM $<$ 1,5 cm^2	Presión de cuña capilar pulmonar elevada con ondas V prominentes La ventriculografía muestra insuficiencia de colorante hacia LA	Presión de pulso amplia La aortografía muestra insuficiencia del colorante en el VI
Tratamiento médico	Evite los vasodilatadores Evite una disminución del retorno venoso (precarga) Diuréticos para el control de los síntomas en casos inoperables	Diuréticos para síntomas leves Anticoagulación en fibrilación auricular Digitálicos, β-bloqueantes, verapamilo o diltiacem para el control de la frecuencia	Reducción de la poscarga en la IMi aguda –principalmente con inhibidores de la ECA Control de la presión arterial	*Crónica*: Vasodilatadores en enfermedad crónica asintomática con hipertensión, aunque la función del VI sea normal *Aguda:* Vasodilatadores
Indicación para la cirugía	Aparición de síntomas en pacientes con enfermedad grave (v. texto) o disfunción del VI asintomática	Aparición de síntomas más que leves Desarrollo de hipertensión pulmonar Aparición de fibrilación auricular persistente	Aparición de síntomas FE $<$ 0,6 DTS $\geq$ 40 mm	*Crónica:* Aparición de síntomas FE $<$ 0,50 DTS $\geq$ 50 mm *Aguda:* Insuficiencia cardíaca incluso leve Cierre de la válvula mitral

AAI, anomalía de la aurícula izquierda; AI, aurícula izquierda; AVA, área de la válvula aórtica; AVM, área de la válvula mitral; DPN, disnea paroxística nocturna; DTS, diámetro telesistólico; ECA, enzima conversora de la angiotensina; FE, fracción de eyección; HVD, hipertrofia ventricular derecha; HVI, hipertrofia ventricular izquierda; IMi, insuficiencia mitral; PIM, punto de impulso máximo; PTDVI, presión telediastólica del ventrículo izquierdo; THP, tiempo de hemipresión; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

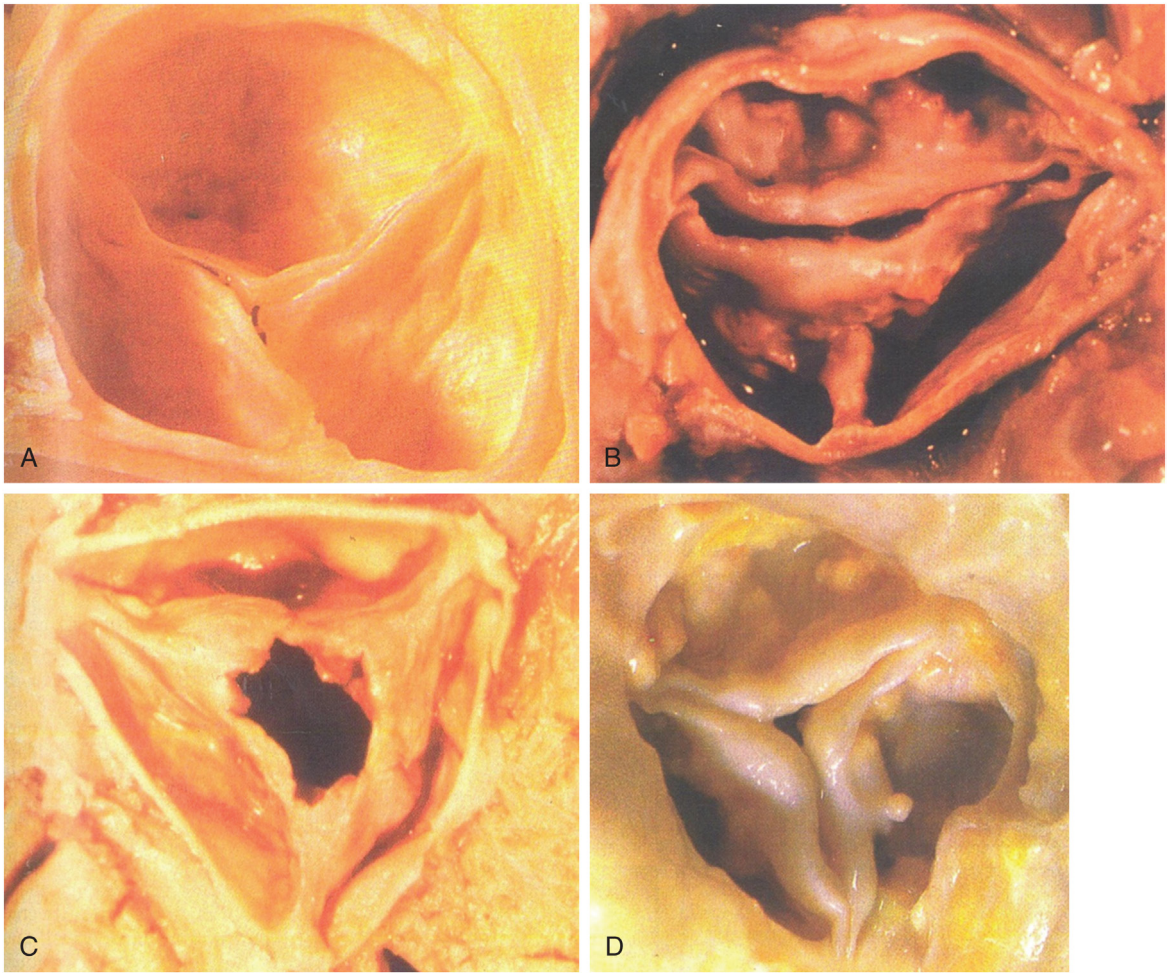

FIGURA 60-1. Patología de la estenosis aórtica. A. Válvula aórtica normal. B. Válvula bicúspide congénita estenótica. C. Estenosis aórtica reumática. D. Válvula aórtica tricúspide calcificada estenótica. (Tomado de Bonow RO, Braunwald E. Valvular heart disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005:1583.)

El aumento de grosor de la pared que ayuda a normalizar el estrés incrementa la rigidez diastólica. Incluso aunque permanezcan normales las propiedades del músculo, se necesitarán presiones de llenado más altas para distender el ventrículo engrosado. El depósito de colágeno contribuye también a endurecer el miocardio y la disfunción diastólica a medida que progresa la estenosis aórtica. Estos procesos acaban provocando presiones elevadas en la aurícula izquierda y en la arteria pulmonar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico de estenosis aórtica suele sospecharse por primera vez cuando se oye el clásico soplo sistólico de eyección durante la exploración física (cap. 39) en un paciente a menudo asintomático. El soplo es más intenso en el área aórtica y se irradia hacia el cuello. En algunos casos puede desaparecer por encima del esternón y reaparecer sobre la punta ventricular izquierda, dando de este modo la falsa impresión de que también existe un soplo de insuficiencia mitral (fenómeno de Gallavardin). La intensidad del soplo aumenta con la longitud del ciclo, ya que los ciclos más largos se asocian a un flujo aórtico mayor. Cuando la estenosis es leve, el soplo alcanza el máximo de su intensidad en la protosístole o la mesosístole. Conforme va agravándose la estenosis, el máximo de intensidad del soplo va desplazándose hacia fases más tardías de la sístole. Quizá la pista más útil con respecto a la gravedad de la estenosis durante la exploración física sea el retraso característico en el pulso carotídeo con una disminución de su volumen (v. fig. 39-4); sin embargo, el aumento de la rigidez carotídea en los ancianos puede seudonormalizar los impulsos carotídeos. El impulso apical del ventrículo izquierdo en la estenosis aórtica no está desplazado, pero está aumentado y es enérgico. La palpación simultánea de un latido enérgico del ápex ventricular izquierdo y un pulso carotídeo retardado y debilitado es una pista persuasiva de la presencia de una estenosis aórtica grave. El ruido S_1 en la estenosis aórtica suele ser normal. En la estenosis aórtica congénita, cuando la válvula no está calcificada, S_1 puede seguirse de un chasquido de eyección sistólico. Cuando la válvula está calcificada, S_2 puede ser único y suave cuando se pierde el componente aórtico, ya que la válvula ni se abre ni se cierra bien. En algunos casos, el retraso en el vaciado del ventrículo izquierdo puede crear un desdoblamiento paradójico del S_2. Es frecuente la presencia de un galope S_4. Cuando la enfermedad está avanzada, también es habitual la presencia de hipertensión pulmonar y de signos de insuficiencia de las cavidades cardíacas derechas.

Dadas las consecuencias calamitosas que acarrea no diagnosticar una estenosis aórtica, el médico debe rebajar su umbral de sospecha para solicitar un ecocardiograma siempre que no pueda descartarse una estenosis aórtica mediante la exploración física, especialmente en pacientes con antecedentes de angina, de síncope o de insuficiencia cardíaca. El diagnóstico precoz en los pacientes asintomáticos con soplos sospechosos permite que tanto el paciente como el médico estén más atentos con respecto a posibles signos y síntomas precoces.

Aunque las pruebas de esfuerzo están contraindicadas en pacientes sintomáticos con estenosis aórtica debido al alto riesgo de complicaciones, las pruebas de esfuerzo cautelosas son razonables en pacientes asintomáticos para detectar síntomas latentes o inestabilidad hemodinámica que de otro modo pasaría desapercibida. La hipotensión inducida por el ejercicio (descenso > 10 mmHg en la presión arterial sistólica con respecto al valor basal) o los síntomas son indicaciones para la sustitución de la válvula aórtica en pacientes que tienen estenosis aórtica grave; en pacientes que solo tienen estenosis aórtica de leve a moderada, debe buscarse otra fuente de limitación del ejercicio.

DIAGNÓSTICO

La ecocardiografía (cap. 43) realizada en múltiples vistas por un ecografista experimentado es la principal modalidad para confirmar el diagnóstico de estenosis aórtica (fig. 60-2). Aunque el aspecto visual de las valvas es útil, la evaluación de la gravedad de la estenosis aórtica se basa en la interrogación Doppler de la válvula aórtica. A medida que la sangre fluye desde el cuerpo del ventrículo izquierdo a través de la válvula estenótica, el caudal debe acelerarse para que el volumen se mantenga constante. Puede realizarse una interrogación Doppler de la válvula para detectar este aumento de velocidad. Si la velocidad del flujo aórtico máximo es de 3,0 m/s o inferior, es poco probable que se desarrollen síntomas en los próximos 5 años; en comparación, en pacientes con una velocidad del flujo de 4,0 m/s o superior, los síntomas suelen desarrollarse en un plazo de 2 años, y cuando la velocidad supera los 5 m/s, es probable que los síntomas se desarrollen en un plazo de 1 año. La ecuación de Bernoulli modificada (gradiente = 4 × velocidad^2) puede calcular el gradiente máximo a través de la válvula y estimar el área de la válvula aórtica (cap. 43). En los pacientes en los que existe discrepancia entre el aspecto visual de la válvula aórtica y el área valvular calculada, la ecocardiografía transesofágica puede medir el área valvular directamente trazando su

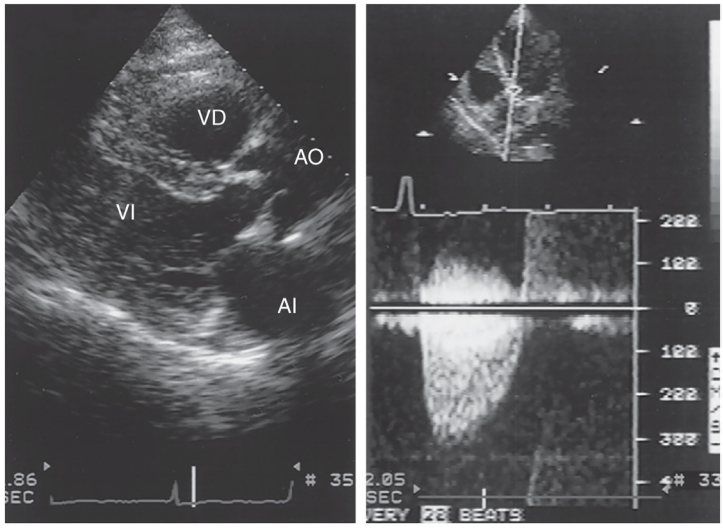

FIGURA 60-2. Ecocardiograma Doppler de un paciente con estenosis aórtica. En el *panel de la izquierda* se aprecia un engrosamiento de los velos valvulares que irrumpen en la aorta con una apertura limitada en la sístole. En el *panel superior de la derecha* se aprecia una proyección apical de cuatro cámaras en miniatura en la parte alta con el cursor del Doppler a través de la aorta, y en el *panel inferior de la derecha* se muestra una señal Doppler continua de onda espectral con una velocidad máxima de 3 m/s. El gradiente valvular máximo es de 4×3^2 o 36 mmHg. AI, aurícula izquierda; AO, aorta; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo. (Por cortesía del Dr. Anthony DeMaria.)

apertura, aunque el área del orificio medida no debe sustituir a otras formas de evaluar la gravedad de la estenosis aórtica.

Cuando la ecocardiografía muestra una estenosis aórtica grave y el paciente presenta uno o más de los síntomas clásicos de la enfermedad, no se recomienda el cateterismo cardíaco para documentar la gravedad de la estenosis. Sin embargo, cuando el diagnóstico hemodinámico es incierto, debe practicarse un cateterismo de las cavidades cardíacas derechas e izquierdas para determinar el gradiente de presión valvular transaórtico y el gasto cardíaco, ya que ambas determinaciones se aplican para calcular el área de la válvula aórtica mediante la fórmula de Gorlin:

$$A = \frac{GC / PES \times FC}{44,3\sqrt{h}}$$

donde *GC* es el gasto cardíaco (ml/min), *PES* es el período de eyección sistólico (s), *FC* es la frecuencia cardíaca y *h* es la media del gradiente. La arteriografía coronaria suele recomendarse antes de la cirugía de la válvula aórtica, porque la mayoría de los pacientes con estenosis aórtica tienen una edad en la que la enfermedad coronaria es frecuente.

La extensión de la calcificación valvular se correlaciona con la gravedad de la estenosis aórtica, por lo que la cuantificación de la calcificación valvular mediante TC puede resultar útil en ocasiones. Una puntuación de calcio superior a 1.300 en las mujeres o superior a 2.000 en los hombres es compatible con una estenosis aórtica grave.

Los niveles de péptido natriurético cerebral pueden ser más elevados en pacientes que se volverán sintomáticos en poco tiempo y también tienen importancia pronóstica. Los niveles superiores a 3 o 4 veces el valor normal presagian un mal pronóstico y pueden ser un criterio de derivación para la sustitución valvular.

El electrocardiograma (ECG) en pacientes con estenosis aórtica suele mostrar hipertrofia ventricular izquierda (cap. 48). Sin embargo, en algunos casos de estenosis aórtica incluso grave, la hipertrofia ventricular izquierda está ausente en el ECG, posiblemente debido a la falta de dilatación ventricular izquierda. La anomalía de la aurícula izquierda es frecuente, porque la rigidez del ventrículo izquierdo aumenta la poscarga de la aurícula izquierda y provoca su dilatación.

Por lo general, la radiografía de tórax en la estenosis aórtica no es diagnóstica. La silueta cardíaca no suele estar aumentada de tamaño, pero puede asumir una configuración en bota. En los casos avanzados puede haber signos de cardiomegalia y de edema pulmonar; en la proyección lateral puede apreciarse la calcificación importante de la válvula aórtica.

Flujo bajo y estenosis aórtica de gradiente bajo

Dos tipos de fisiopatología reducen el gasto cardíaco y el gradiente aórtico, lo que hace que el médico se confunda y en ocasiones tienda a subestimar el alcance y la gravedad clínica de la estenosis aórtica. El primer tipo se da en pacientes que han desarrollado una disfunción sistólica, normalmente por una cardiopatía valvular o una enfermedad arterial coronaria. En estos pacientes, la fracción de eyección y el volumen sistólico están reducidos, al igual que el gradiente transvalvular. Aunque estos pacientes tienen peor pronóstico que los pacientes con función ventricular izquierda conservada, muchos siguen beneficiándose de la sustitución de la válvula aórtica. El segundo tipo son los pacientes que presentan una hipertrofia ventricular izquierda grave, que reduce el volumen ventricular izquierdo. Aunque la fracción de eyección es normal, el volumen sistólico y el gradiente valvular están reducidos. Estos pacientes también se benefician del recambio valvular.

En general, el diagnóstico de la estenosis aórtica grave no debe basarse en un único valor o prueba diagnóstica, y las directrices actuales restan importancia al área valvular como único patrón de referencia de la gravedad. Más bien, los hallazgos de la exploración física, la velocidad de chorro, el gradiente transvalvular, la superficie valvular, los biomarcadores y el calcio valvular han de contemplarse como un todo.

Estenosis aórtica moderada mixta e insuficiencia

Algunos pacientes presentan una combinación de estenosis aórtica moderada e insuficiencia, sin que ninguna de las dos afecciones exija por sí sola una terapia. Sin embargo, los pacientes sintomáticos con estenosis moderada e insuficiencia moderada combinadas tienen un pronóstico similar al de los pacientes con estenosis aórtica grave pura si su velocidad pico del chorro aórtico es de 4,0 m/s o superior. En consecuencia, deben someterse a una sustitución de la válvula aórtica.[4]

TRATAMIENTO

Pacientes asintomáticos

En pacientes asintomáticos no se ha demostrado que ningún tratamiento médico retrase la progresión de la estenosis, pero se recomienda un control cuidadoso de la tensión arterial (cap. 64) para minimizar la sobrecarga de presión sobre el ventrículo izquierdo. Un seguimiento estrecho es muy importante para detectar los primeros síntomas, especialmente en pacientes de edad avanzada que pueden tener otras razones para limitar su ejercicio. En pacientes con estenosis aórtica asintomática grave, el pronóstico es malo, y los datos sugieren que la sustitución temprana de la válvula aórtica mejora los resultados.[A1,A2] Por ejemplo, puede considerarse la sustitución valvular en pacientes asintomáticos que presenten disfunción ventricular izquierda con velocidades de chorro muy elevadas (> 5 m/s), valores de péptido natriurético cerebral 3 o 4 veces superiores a los normales, o resultados positivos en la prueba de tolerancia al ejercicio.

Pacientes sintomáticos

No se dispone de ninguna terapia médica eficaz aceptada para la estenosis aórtica sintomática, por lo que la sustitución valvular debe realizarse lo antes posible.[5] En los pacientes que esperan una intervención quirúrgica pueden utilizarse diuréticos con precaución para aliviar la congestión pulmonar y nitratos con mucha precaución para tratar la angina de pecho. Sin embargo, la vasodilatación reduce la presión distal a la obstrucción, a menudo sin aumentar el gasto cardíaco, y puede provocar un síncope. En raras situaciones en las que la cirugía es imposible, los diuréticos pueden mejorar los síntomas, pero no mejorarán la esperanza de vida.

Procedimientos de la válvula aórtica

Valvuloplastia aórtica con balón

La valvuloplastia aórtica percutánea con balón, mediante la cual se inserta un balón a través de la arteria femoral y se infla a través de la válvula aórtica para aumentar su movilidad, puede proporcionar una reducción temporal del gradiente de la válvula aórtica durante unos 6-12 meses. Esta paliación puede ser útil en pacientes inoperables y a veces se utiliza en pacientes muy avanzados que tienen un flujo bajo y una fracción de eyección ventricular izquierda baja para determinar si la sustitución de la válvula aórtica puede ser beneficiosa.

Cirugía de recambio valvular

La sustitución quirúrgica de la válvula aórtica, que casi siempre requiere una válvula mecánica o bioprotésica, es una terapia de eficacia probada para la estenosis aórtica sintomática y para determinados pacientes asintomáticos (v. anteriormente). La única excepción son los pacientes jóvenes con válvulas bicúspides, en los que el procedimiento de Ross (un autoinjerto por el que se trasplanta la válvula pulmonar del propio paciente a la porción aórtica y se implanta una válvula pulmonar protésica) es la operación preferida.[6] Hasta los octogenarios se benefician de dicha intervención, salvo que otros factores impidan la intervención, por lo que no se debe descartarla solo por motivos de edad. Las indicaciones de clase I para la sustitución de la válvula aórtica incluyen la presencia de síntomas o enfermedad grave en pacientes que se someten a otra operación cardíaca. Tampoco debe descartarse por una reducción de la fracción de eyección, porque el aumento de la poscarga que genera la válvula estenótica se alivia al reemplazar la válvula y la fracción de eyección reducida suele mejorar de forma espectacular después de la intervención. La excepción a esta regla es un paciente que tenga una fracción de eyección muy reducida (< 20%) y un gradiente de la válvula aórtica bajo (< 20 mmHg); en este caso, la gravedad de la estenosis aórtica puede sobrestimarse, porque el ventrículo izquierdo en insuficiencia tiene dificultades para abrir una válvula de leve a moderadamente estenótica. En estos pacientes, la disfunción ventricular izquierda tiene otra causa o suele ser tan grave que no se recupera tras la sustitución valvular. Sin embargo, incluso en esta situación, los pacientes que demuestran un aumento del gasto cardíaco durante la infusión de dobutamina pueden beneficiarse de la sustitución de la válvula aórtica.

Sustitución transcatéter de la válvula aórtica

La implantación de una válvula aórtica mediante un catéter por vía percutánea[7] reduce la mortalidad a 1 año en un 45% (del 51 al 31%) en pacientes con estenosis aórtica grave que están demasiado enfermos para someterse a una cirugía

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

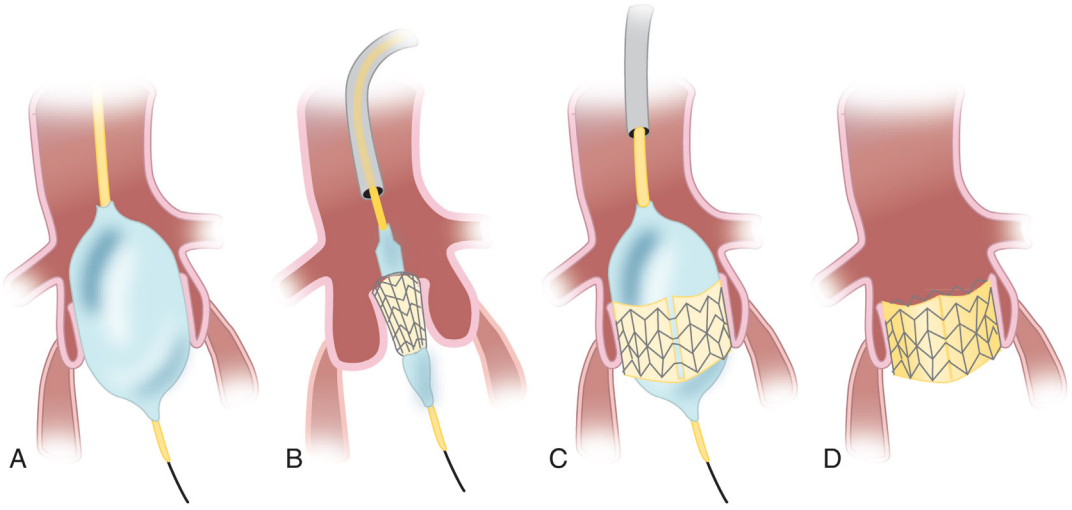

FIGURA 60-3. Pasos para la sustitución transcatéter de la válvula aórtica. A. Dilatación de la válvula estenótica original. **B.** Se ha insertado una válvula con endoprótesis ondulada en el anillo aórtico por medio de una guía. **C.** Al inflar el balón, la válvula se despliega. **D.** Se desinfla el balón y se retira, dejando la válvula nueva. (Modificado de Cleveland Clinic. Heart valve disease—percutaneous interventions. http://my.clevelandclinic.org/heart/percutaneous/percutaneousValve.aspx.)

abierta. Además, los resultados, incluida la mortalidad hasta los 5 años, son tan buenos o mejores que la sustitución valvular quirúrgica estándar en adultos de alto riesgo, riesgo intermedio y bajo riesgo,[A3-A7] utilizando una prótesis expandible con balón o autoexpandible. En pacientes de riesgo intermedio con enfermedad arterial coronaria no compleja, una sustitución valvular percutánea con colocación de endoprótesis coronaria es tan buena como la sustitución valvular abierta y la cirugía de derivación de arteria coronaria.[A8]

Es importante señalar que los principales ensayos aleatorizados de sustitución transcatéter de la válvula aórtica se han limitado a pacientes con válvulas aórticas tricúspides degeneradas. Los nuevos datos sobre los dispositivos actuales sugieren resultados equivalentes en pacientes con válvulas bicúspides o enfermedad aórtica reumática,[8] pero los datos son pocos.

En la mayor parte del mundo, incluido EE. UU., se dispone de dos tipos de válvulas. Una es una válvula bioprotésica con endoprótesis que se expande con un balón y se engarza en un catéter con balón, que se hace avanzar a través del anillo aórtico (fig. 60-3). A continuación, se infla el balón para expandir la prótesis y fijarla en el anillo nativo al tiempo que se excluye la válvula enferma. En el segundo tipo, la válvula de tejido se cose en un armazón autoexpandible y se engarza dentro de un catéter de colocación, que se hace avanzar a través de la válvula aórtica y se retira lentamente, permitiendo así que la prótesis se expanda y excluya la válvula enferma.

El éxito de la sustitución transcatéter de la válvula aórtica ha hecho que se realicen unas 100.000 intervenciones de este tipo al año en EE. UU., superando el volumen de la sustitución quirúrgica de la válvula aórtica. Las tasas de ictus son menores con la sustitución valvular aórtica transcatéter que con la sustitución valvular quirúrgica; la insuficiencia paravalvular se produce ahora raramente. Por último, la tasa de deterioro estructural de las válvulas transcatéter más recientes parece ser similar a la de las válvulas de tejido quirúrgico, al menos a medio plazo. Tras la implantación, se prefieren 3 meses de ácido acetilsalicílico solo a 3 meses de terapia antiplaquetaria dual en pacientes que no tienen indicación de anticoagulación continua.[A9]

PRONÓSTICO

En pacientes asintomáticos con válvula aórtica funcionalmente normal o mínimamente anómala, la supervivencia es razonablemente similar a la de los controles de la misma edad y la muerte súbita es rara: se da en menos del 1% de los pacientes asintomáticos. Sin embargo, la mortalidad aumenta con un gradiente valvular superior a 20 mmHg y alrededor del 25% de los pacientes requieren cirugía a los 20 años del diagnóstico. En adultos con estenosis aórtica asintomática, pero significativa desde el punto de vista hemodinámico, los síntomas suelen aparecer en el plazo de 5 años. Una mayor velocidad pico del chorro aórtico, una fuerte calcificación de la válvula, un resultado positivo en la prueba de esfuerzo, una disfunción ventricular izquierda grave y unos niveles elevados de péptido natriurético cerebral predicen un peor pronóstico y pueden justificar que se considere la sustitución valvular en pacientes asintomáticos con enfermedad grave.

La estenosis aórtica de leve a moderada que evoluciona a grave es la clave de la historia natural de la enfermedad, y es muy variable. La estenosis aórtica puede permanecer leve durante una década o más en algunos pacientes, pero puede progresar a enfermedad grave en tan solo 5 años en otros pacientes.

Cuando aparecen síntomas, la supervivencia cae en picado. Aproximadamente el 35% de los pacientes con estenosis aórtica reciben una primera evaluación por angina. El 50% de estos han fallecido en los 5 años siguientes, salvo que se les cambie la válvula aórtica. Aproximadamente el 15% presentan síncope; el 50% de estos mueren en los 3 años siguientes, salvo que se les cambie la válvula aórtica. Del 50% que presentan síntomas de insuficiencia cardíaca, el 50% han fallecido en los 2 años siguientes, salvo que se les cambie la válvula aórtica. En conjunto, solo el 25% de los pacientes con estenosis aórtica sintomática viven más de 3 años si no se les cambia la válvula, y el riesgo anual de muerte súbita va del 10% en pacientes con agina al 15% en pacientes con síncope y al 25% en pacientes con insuficiencia cardíaca. Tras la intervención, el pronóstico mejora casi hasta la normalidad, especialmente en pacientes de más de 65 años en el momento de la intervención, debido, probablemente, a que los pacientes de más edad disponen de menos años de riesgo para las complicaciones relacionadas con la válvula.

ESTENOSIS MITRAL

EPIDEMIOLOGÍA

Tradicionalmente, la causa de la estenosis mitral adquirida ha sido la cardiopatía reumática. Aunque se ha vuelto rara en los países desarrollados debido a la disminución de la incidencia de la fiebre reumática, la estenosis mitral reumática sigue siendo frecuente en los países en desarrollo, donde la fiebre reumática es frecuente (cap. 269). La enfermedad reumática es 3 veces más frecuente en las mujeres y suele desarrollarse entre los 40 y los 50 años. Aunque la gran mayoría de las estenosis mitrales en todo el mundo siguen siendo consecuencia de una enfermedad reumática, la calcificación grave asociada a la edad del anillo mitral y las bases de las valvas es una causa cada vez más frecuente de estenosis mitral en ausencia de afectación reumática.[9]

BIOPATOLOGÍA

Al comienzo de la diástole, un gradiente transitorio entre la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo inicia normalmente el llenado ventricular izquierdo. Tras el llenado temprano, las presiones de la aurícula izquierda y del ventrículo izquierdo se equilibran. En la estenosis mitral, la obstrucción al llenado ventricular izquierdo aumenta la presión auricular izquierda y produce un gradiente persistente entre las dos cámaras (e-fig. 60-2). La combinación de la presión auricular izquierda elevada (y la presión venosa pulmonar) y la restricción del flujo de entrada en el ventrículo izquierdo limita el gasto cardíaco. Aunque la afectación miocárdica del proceso reumático afecta ocasionalmente a la función muscular del ventrículo izquierdo, el músculo en sí es normal en la mayoría de los pacientes con estenosis mitral. Sin embargo, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo está disminuida aproximadamente en un tercio de los pacientes con estenosis mitral, a pesar de la normalidad de la función muscular debido a la disminución de la precarga (por la obstrucción al flujo de entrada) y al aumento de la poscarga como consecuencia de la vasoconstricción refleja provocada por la disminución del gasto cardíaco.

Dado que el ventrículo derecho genera la mayor parte de la fuerza que impulsa el flujo a través de la válvula mitral, el ventrículo derecho soporta la sobrecarga de presión del gradiente transmitral. Además, se desarrolla una vasoconstricción pulmonar secundaria, pero reversible, lo que aumenta aún más la presión de la arteria pulmonar y la carga sobre el ventrículo derecho. A medida que la estenosis mitral empeora, se desarrolla la insuficiencia ventricular derecha.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con estenosis mitral suelen permanecer asintomáticos hasta que el área de la válvula disminuye hasta aproximadamente un tercio de su tamaño normal de 4 a 5 cm^2. A continuación van manifestándose los síntomas típicos de insuficiencia de las cavidades cardíacas izquierdas, como disnea de esfuerzo, ortopnea y disnea paroxística nocturna. A medida que la enfermedad progresa y se produce el fallo ventricular derecho, son frecuentes la ascitis y el edema. La hemoptisis, frecuente en la estenosis mitral, pero infrecuente en

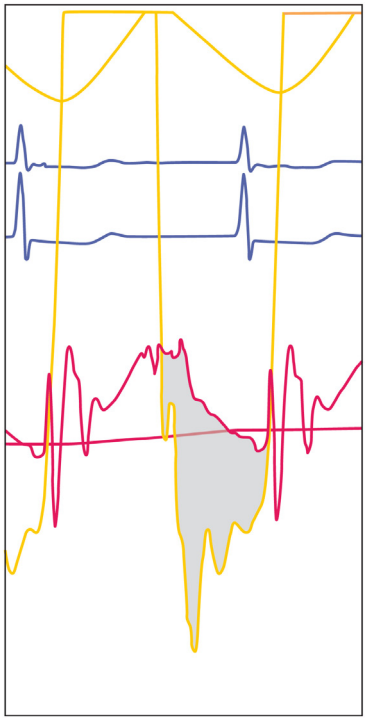

E-FIGURA 60-2. **Gradiente *(área gris)* entre la presión auricular izquierda *(trazado rojo)* y la presión ventricular izquierda *(trazado amarillo)* en un paciente con estenosis mitral grave.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

otras causas de hipertensión auricular izquierda, se desarrolla cuando la elevada presión auricular izquierda rompe las anastomosis de las pequeñas venas bronquiales. En algunos casos, una aurícula izquierda de gran tamaño comprime el nervio laríngeo recurrente izquierdo y provoca ronquera (síndrome de Ortner), o el esófago y provoca disfagia.

Exploración física

Aunque la estenosis mitral genera signos típicos y diagnósticos, es habitual que el diagnóstico se pase por alto, porque los signos de la auscultación son sutiles. Durante la palpación se aprecia un impulso apical poco prominente. Si se han desarrollado hipertensión pulmonar e hipertrofia ventricular derecha, el examinador observa una elevación paraesternal. S_1 suele ser sonoro y puede constituir el signo físico más sobresaliente de la enfermedad. La presencia de un ruido S_1 sonoro se debe a que el gradiente transmitral mantiene abierta la válvula mitral durante la diástole hasta que la sístole ventricular cierra por completo la válvula abierta con un ruido de cierre sonoro. Sin embargo, cuando la enfermedad está en fases avanzadas, la válvula puede estar sumamente dañada, de modo que la válvula deja de abrirse o de cerrarse bien, con lo que S_1 se atenúa. Normalmente hay un desdoblamiento de S_2; el componente pulmonar tiene una intensidad aumentada en caso de que se haya desarrollado hipertensión pulmonar. La presencia de galope S_3 y S_4 de las cavidades cardíacas izquierdas, que representan a los componentes ventricular y auricular del llenado rápido del ventrículo izquierdo, son sumamente infrecuentes en la estenosis mitral, ya que la obstrucción de dicha válvula impide un llenado rápido. S_2 suele seguirse de un chasquido de apertura. La distancia entre S_2 y el chasquido de apertura proporciona una estimación razonable de la presión auricular izquierda y de la gravedad de la estenosis mitral. Cuanto mayor sea la presión auricular izquierda, antes se equilibrarán la presión auricular izquierda y la presión ventricular izquierda descendente de la relajación ventricular temprana. En este punto de equilibrio, la válvula mitral se abre y se produce el chasquido de apertura. Cuando la presión auricular izquierda es alta, el chasquido de apertura sigue de cerca (0,06 s) al S_2. Por el contrario, cuando la presión auricular izquierda es relativamente normal, el chasquido se produce más tarde (0,12 s) y puede imitar la cadencia de un galope S_3. El chasquido de apertura se sigue de un retumbo protodiastólico de estenosis mitral de tono bajo que aumenta de longitud a medida que va empeorando la estenosis mitral. Este soplo puede ser inaudible si el paciente tiene un gasto cardíaco en reposo relativamente bajo. La intensidad del soplo puede acentuarse con un ejercicio modesto, como los ejercicios manuales isométricos. Si el paciente se encuentra en ritmo sinusal, la sístole auricular puede provocar una acentuación presistólica del soplo. S_2 aumenta de intensidad en caso de que se desarrolle hipertensión pulmonar, y se vuelve tan o más sonoro que el componente aórtico. Con la hipertensión pulmonar a menudo se ausculta un soplo diastólico de insuficiencia pulmonar (soplo de Graham Steell), aunque en muchas ocasiones se confunde con un soplo leve de insuficiencia aórtica coexistente. La elevación de las venas del cuello, la ascitis y el edema están presentes si se ha desarrollado una insuficiencia ventricular derecha.

DIAGNÓSTICO

Al igual que en otras lesiones valvulares, el ecocardiograma es la herramienta diagnóstica más importante para confirmar el diagnóstico (fig. 60-4). La ecocardiografía transtorácica, o en caso necesario la transesofágica, llega al diagnóstico en casi el 100% de los casos y permite valorar con precisión la gravedad de la estenosis. La estenosis mitral, al igual que la estenosis aórtica, puede cuantificarse valorando el gradiente transvalvular mediante el principio de Bernoulli modificado. La estenosis se considera grave cuando la superficie es inferior a 1,5 cm^2 y muy grave si es menor de 1,0 cm^2. Es importante tener en cuenta que los gradientes dependen de la velocidad. En pacientes con fibrilación auricular mal controlada, los gradientes aumentarán debido a la disminución del tiempo de llenado diastólico. Por lo tanto, es importante evaluar múltiples latidos u obtener un mejor control de la frecuencia para evaluar correctamente la estenosis mitral.

Durante la ecocardiografía también puede evaluarse la idoneidad de la válvula para la valvulotomía mitral percutánea con balón. Los pacientes con válvulas flexibles, calcificación valvular mínima, afectación limitada del aparato subvalvular e insuficiencia mitral menos que moderada son los candidatos ideales.

Además de evaluar la válvula mitral, la ecocardiografía puede utilizarse para evaluar las presiones de la arteria pulmonar midiendo el gradiente sistólico a través de la válvula tricúspide. La elevación de las presiones pulmonares es un signo de mal pronóstico en la estenosis mitral y puede condicionar las decisiones de tratamiento.

La fibrilación auricular es frecuente, especialmente en pacientes con más de 50 años, aunque en general se observa anomalía de la aurícula izquierda en el ECG si el paciente está en ritmo sinusal. Si se ha desarrollado hipertensión pulmonar, suele haber indicios de hipertrofia ventricular derecha.

En la radiografía de tórax, el agrandamiento de la aurícula izquierda produce un enderezamiento del borde izquierdo del corazón y una doble densidad en el borde derecho del corazón como resultado de las siluetas combinadas de las aurículas derecha e izquierda. La hipertensión venosa pulmonar produce un aumento de la vascularidad. También pueden apreciarse líneas B de Kerley, que representan un engrosamiento de los tabiques pulmonares secundario a la ingurgitación venosa crónica.

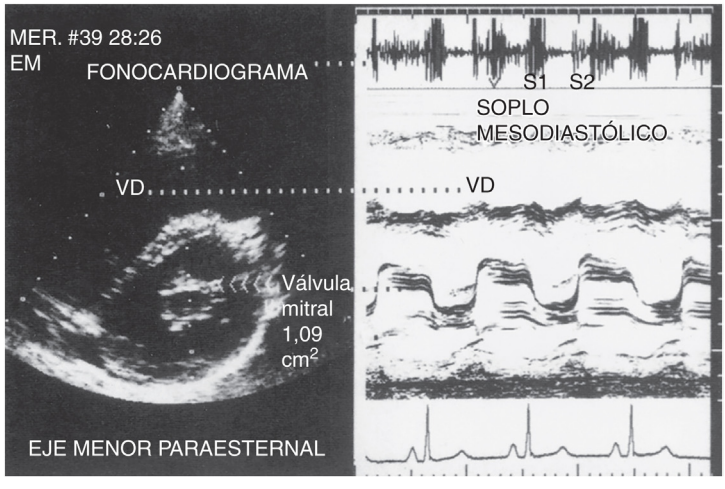

FIGURA 60-4. Estenosis mitral. A la *izquierda* se muestra una proyección *«en face»* de una válvula mitral estenótica en la proyección del eje menor del ventrículo izquierdo. La planimetría del orificio de la válvula mitral generó un área de 1,09 cm^2. El ecocardiograma en modo M de la *derecha* está alineado con las estructuras correspondientes de la *izquierda*. Se muestra la apertura limitada de la válvula mitral en la diástole con el soplo retumbante diastólico clásico. VD, ventrículo derecho. (Tomado de Assey ME, Usher BW, Carabello BA. The patient with valvular heart disease. In: Pepine CJ, Hill JA, Lambert CR, eds. *Diagnostic and Therapeutic Cardiac Catheterization*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998:709.)

Evaluación invasiva

Cateterismo cardíaco

El cateterismo cardíaco suele ser innecesario para valorar la gravedad de la estenosis mitral. No obstante, dado que muchos pacientes con estenosis mitral están en la franja de edad de poder presentar enfermedades coronarias, suele practicarse una arteriografía coronaria si se prevé una cirugía cardíaca o si el paciente manifiesta una angina coexistente. En dichos casos, es una práctica habitual realizar un cateterismo de las cavidades cardíacas derechas e izquierdas para confirmar el gradiente transmitral y para calcular el área valvular a partir de la fórmula de Gorlin (v. anteriormente).

PREVENCIÓN, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La estenosis mitral puede prevenirse mediante un tratamiento antibiótico apropiado de las infecciones por estreptococos β-hemolíticos (cap. 269).

Tratamiento médico

Los pacientes asintomáticos con estenosis mitral y ritmo sinusal no requieren tratamiento. Los síntomas de disnea y ortopnea leves pueden tratarse exclusivamente con diuréticos. Cuando los síntomas empeoran a más de leves o si se desarrolla hipertensión pulmonar (presión sistólica de la arteria pulmonar en reposo > 50 mmHg), la corrección mecánica de la estenosis es preferible a la terapia médica, porque mejora la longevidad en pacientes gravemente sintomáticos. En los pacientes en los que los síntomas no concuerdan con la hemodinámica en reposo, las pruebas de esfuerzo con ecocardiografía o monitorización hemodinámica invasiva son razonables para evaluar la tolerancia al ejercicio, así como los aumentos esperados de los gradientes y las presiones pulmonares con el ejercicio.

Los pacientes con estenosis mitral y fibrilación auricular suelen descompensarse, ya que la frecuencia cardíaca rápida disminuye el tiempo de llenado diastólico, aumenta la presión de la aurícula izquierda y disminuye el gasto cardíaco. Es necesario controlar rápidamente la frecuencia cardíaca, preferiblemente con una infusión de diltiacem, de amiodarona o de esmolol en el caso de la fibrilación auricular aguda, o con un β-bloqueante, un antagonista del calcio o digoxina por vía oral en la fibrilación auricular crónica (cap. 52).

La conversión a ritmo sinusal suele recomendarse de forma rutinaria, bien por medios farmacológicos o bien mediante una cardioversión con corriente directa (cap. 52) después de una anticoagulación terapéutica. Es preciso señalar que los pacientes con fibrilación auricular reumática se han excluido de los estudios de cardioversión guiada por ecocardiografía sin anticoagulación y de los estudios de control de la frecuencia frente a control del ritmo para el control crónico de la fibrilación auricular. En caso de que no pueda mantenerse un ritmo sinusal, normalmente se recomienda una terapia mecánica para la estenosis mitral con la esperanza de que pueda restablecerse el ritmo sinusal después de corregir la obstrucción del infundíbulo de salida auricular. Sin embargo, la causa de la fibrilación auricular en los pacientes con estenosis mitral probablemente incluya la inflamación reumática auricular, de modo que el restablecimiento del ritmo sinusal es un hecho impredecible, incluso después de la intervención mecánica.

Como los pacientes con estenosis mitral y fibrilación auricular concomitante presentan un riesgo extraordinariamente alto de embolias sistémicas, deben someterse a una anticoagulación con warfarina, teniendo como meta un índice normalizado internacional (INR) de 2,5 a 3,5, a menos que exista una contraindicación seria para su uso. Debe tenerse en cuenta que la fibrilación auricular con estenosis mitral reumática o una válvula cardíaca mecánica requiere anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en lugar de anticoagulantes orales de acción directa (cap. 70).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Terapia mecánica

Cuando los síntomas aparecen con la actividad ordinaria o si se desarrolla hipertensión pulmonar, el pronóstico empeora a menos que se alivie la estenosis mitral. A diferencia de la estenosis aórtica, las valvas de la válvula están fusionadas en las comisuras en la estenosis mitral. Como resultado, la dilatación percutánea con balón produce una comisurotomía, aumentando así sustancialmente el área valvular, y proporciona una mejoría comparable a la de la comisurotomía quirúrgica abierta durante al menos una década en los pacientes adecuados. Incluso a los 20 años, el 30% de los pacientes presentan un beneficio funcional duradero. En los pacientes cuya anatomía no es adecuada para la dilatación con balón, normalmente debido a una insuficiencia mitral importante, se prefiere la cirugía abierta con colocación de una válvula bioprotésica o mecánica.

La estenosis mitral no reumática causada por calcificación anular mitral no responde a la valvulotomía con balón. El único abordaje mecánico eficaz para esta alteración es el desbridamiento quirúrgico del anillo mitral, seguido de valvuloplastia mitral. Dado que esta intervención conlleva hasta un 30% de riesgo, debe reservarse a pacientes muy sintomáticos con una esperanza de vida por lo demás buena y ser realizada únicamente por cirujanos con experiencia en esta operación. Se están realizando ensayos clínicos para evaluar el papel de la sustitución valvular transcatéter como opción a la terapia quirúrgica abierta en esta población.[10]

INSUFICIENCIA MITRAL PRIMARIA (ORGÁNICA)

EPIDEMIOLOGÍA

La válvula mitral consta del anillo mitral, los velos valvulares, las cuerdas tendinosas y los músculos papilares. Cualquier anomalía en alguna de estas estructuras puede dar lugar a insuficiencia mitral. En la insuficiencia mitral primaria, las anomalías valvulares causan fugas en la válvula; la consiguiente sobrecarga hemodinámica, si es prolongada y grave, provoca lesión del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y, si no se trata, muerte. Este cuadro debe diferenciarse de la insuficiencia mitral secundaria o funcional, en la que la enfermedad del VI causa fuga de la válvula; esta insuficiencia mitral secundaria se estudia más adelante en este capítulo.

La etiología más frecuente de insuficiencia mitral primaria en EE. UU. es el prolapso valvular mitral, el cual es responsable aproximadamente del 90% de todos los casos y abarca a numerosas enfermedades, como la degeneración mixomatosa de la válvula (e-fig. 60-3). Otras causas menos frecuentes son la calcificación anular, la endocarditis, la disfunción o el infarto de músculos papilares, la colagenopatía vascular y la cardiopatía reumática. Agonistas de los receptores de la dopamina, como la pergolida, la cabergolina y los derivados del cornezuelo del centeno, y agonistas de los receptores de la serotonina, como la fenfluramina, pueden provocar insuficiencia mitral cuando se emplean en dosis altas y durante períodos prolongados.

La insuficiencia mitral primaria puede subdividirse según la cronicidad. Entre las causas frecuentes de insuficiencia mitral aguda grave están la rotura de las cuerdas tendinosas y la endocarditis infecciosa. La insuficiencia mitral crónica grave es más probable que se deba a la degeneración mixomatosa de la válvula, a una cardiopatía reumática o a una calcificación del anillo.[11]

BIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la insuficiencia mitral puede dividirse en tres fases (fig. 60-5). En la insuficiencia mitral aguda de cualquier causa, la opción repentina de eyección de sangre hacia la aurícula izquierda «desperdicia» una parte del volumen sistólico del ventrículo izquierdo como flujo hacia atrás en lugar de hacia delante. El flujo combinado regurgitante y anterógrado provoca una sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo y estira los sarcómeros existentes hacia su longitud máxima. Se maximiza la aplicación del mecanismo de Frank-Starling y aumenta de forma simultánea el volumen telediastólico. La vía regurgitante descarga el ventrículo izquierdo en sístole, porque permite la eyección en la aurícula izquierda de impedancia relativamente baja y reduce así el volumen telesistólico. Aunque el aumento del volumen telediastólico y la disminución del volumen telesistólico actúan conjuntamente para aumentar el volumen sistólico total, el volumen sistólico anterógrado es menor de lo normal, ya que una proporción grande del volumen sistólico total se regurgita hacia la aurícula izquierda. Este volumen regurgitante aumenta la presión auricular izquierda, por lo que el paciente experimenta insuficiencia cardíaca con bajo gasto cardíaco y congestión pulmonar a pesar de una función contráctil ventricular izquierda normal.

La insuficiencia mitral aguda grave necesita en muchas ocasiones una corrección quirúrgica de urgencia. En comparación, los pacientes que pueden ser tratados durante la fase aguda o en los que las anomalías valvulares se desarrollan más despacio pueden pasar a la fase de compensación hemodinámica. En esta fase, la hipertrofia ventricular izquierda excéntrica y el aumento del volumen telediastólico, combinados con una función contráctil normal, permiten la eyección de un volumen sistólico total suficiente para permitir que el flujo de avance vuelva a la normalidad. Al mismo tiempo, el agrandamiento de la aurícula izquierda permite acomodar el volumen regurgitante manteniendo una presión auricular izquierda más baja. En esta fase, el paciente puede estar relativamente asintomático, incluso durante un ejercicio extenuante. Aunque a menudo se piensa que la insuficiencia mitral reduce la poscarga ventricular izquierda, la poscarga reducida solo se produce en la insuficiencia mitral primaria aguda y grave. En la fase crónica, el aumento del radio ventricular izquierdo devuelve la poscarga (tensión de la pared) a la normalidad, y la impedancia solo disminuye en los casos más graves.

Una insuficiencia mitral grave puede tolerarse durante muchos años, pero a menudo la lesión ocasiona finalmente una disfunción del ventrículo izquierdo, fibrilación auricular o insuficiencia cardíaca en los 5 años siguientes a la detección de la insuficiencia mitral grave. El ventrículo dañado tiene deteriorado su rendimiento de eyección y el volumen telesistólico aumenta. Un mayor volumen residual ventricular izquierdo al final de la sístole aumenta el volumen telediastólico y la presión telediastólica, y los síntomas de congestión pulmonar pueden reaparecer. Además, la dilatación ventricular izquierda puede empeorar la magnitud de la insuficiencia al provocar un mayor agrandamiento del anillo mitral y el desplazamiento de los músculos papilares, lo que conduce a una

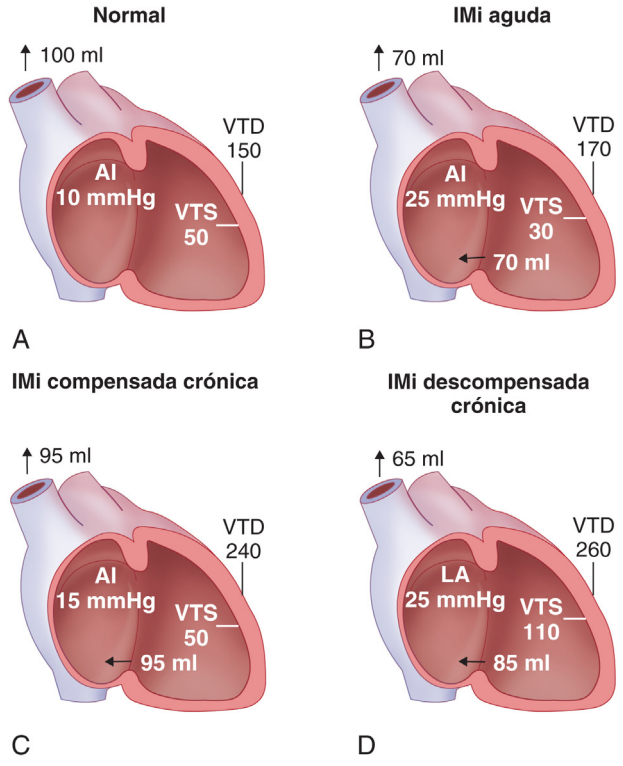

	LS precarga (μ)	ETS poscarga (kdinas/cm^2)	FC	FE	FR	VSA (ml)
N	2,07	90	N	0,67	0,0	100
IMA	2,25	60	N	0,82	0,5	70
IMCC	2,19	90	N	0,79	0,5	95
IMCD	2,19	120	↓	0,58	0,57	65

FIGURA 60-5. Insuficiencia mitral (IMi). Fisiología normal (N) (A) comparada con la fisiología de la insuficiencia mitral aguda (IMA) (B). En la fase aguda, la sobrecarga de volumen aumenta la precarga (longitud del sarcómero [LS]) y el volumen telediastólico (VTD) aumenta desde los 150 a los 170 ml. La descarga del ventrículo izquierdo por la presencia de la vía de insuficiencia disminuye la poscarga (estrés telesistólico [ETS]) y el volumen telesistólico (VTS) disminuye desde los 50 a los 30 ml. Estos cambios dan lugar a un incremento de la fracción de eyección (FE). Sin embargo, como el 50% del volumen sistólico total del VI (fracción regurgitante [FR]) se expulsa a la aurícula izquierda (AI), el volumen sistólico anterior (VSA) desciende de 100 a 70 ml. En este momento, la función contráctil (FC) es normal. **C.** Insuficiencia mitral crónica compensada (IMCC). En este caso se ha desarrollado una hipertrofia cardíaca excéntrica y el VTD ha aumentado sustancialmente. El aumento del VTD, junto con la normalidad de la función contráctil, permite la eyección de un volumen sistólico total mayor y de una mayor cantidad de volumen sistólico anterógrado que en la fase aguda. El aumento de tamaño de la aurícula izquierda permite disminuir la presión de la aurícula izquierda. Como el radio de la ecuación de Laplace está incrementado al aumentar el volumen del VI, la poscarga y el VTS vuelven a la normalidad. **D.** Insuficiencia mitral crónica descompensada (IMCD). En esta fase, la disfunción contráctil da lugar a un aumento grande del VTS con un descenso del volumen sistólico total y anterógrado. El aumento de tamaño adicional conduce a un agravamiento de la insuficiencia mitral. Sin embargo, las condiciones relativamente favorables de la carga en esta fase siguen permitiendo una FE normal, a pesar de la disfunción contráctil. (Tomado de Carabello BA. Mitral regurgitation: basic pathophysiologic principles. *Mod Concepts Cardiovasc Dis.* 1988;57:53-57.)

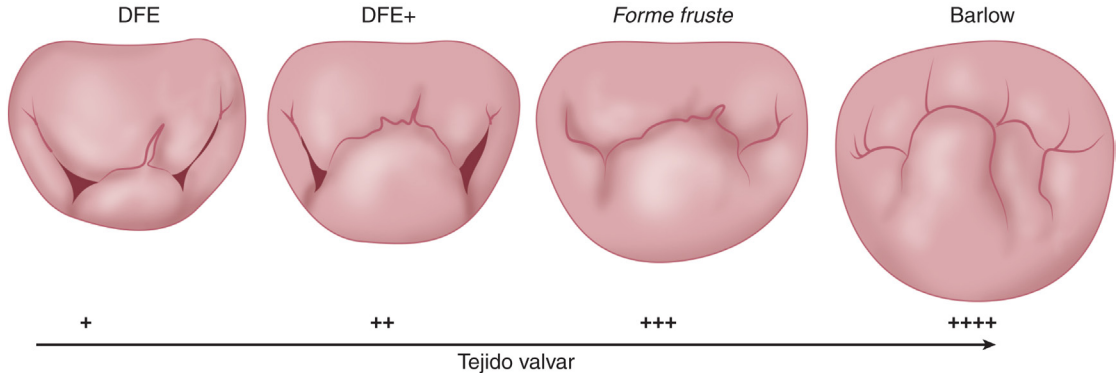

E-FIGURA 60-3. **Muestras anatomopatológicas de degeneración mixomatosa de la válvula mitral, que muestran la progresión de la enfermedad desde su forma más simple (deficiencia fibroelástica [DFE]) a una DFE más extensa (DFE+), a fases iniciales de una válvula de tipo Barlow *(forme fruste)* y a la válvula de tipo Barlow, altamente redundante.** (Tomado de Adams DH, Rosenhek R, Falk V. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. *Eur Heart J.* 2010;31:1958-1966.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mala adaptación de las valvas mitrales. Aunque hay una sustancial disfunción contráctil, la precarga aumentada y la presencia de la vía regurgitante, que mitiga la poscarga aumentada esperada por la hipertrofia ventricular, aumentan la fracción de eyección y pueden mantenerla en un rango relativamente normal.

Las causas de la disfunción contráctil del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia mitral pueden estar relacionadas con la pérdida de proteínas contráctiles y con anomalías en el manejo del calcio. La disfunción contráctil es reversible en algunos casos con una cirugía de la válvula mitral oportuna.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la anamnesis deben buscarse los síntomas habituales de la insuficiencia de las cavidades cardíacas izquierdas (cap. 45). Deben investigarse las causas potenciales, buscando en las anamnesis antecedentes de un soplo cardíaco o de signos anormales en la exploración cardíaca (cap. 39), una cardiopatía reumática, endocarditis (cap. 61) o la utilización de fármacos anorexígenos.

La sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo desplaza el impulso apical hacia abajo y hacia la izquierda. S_1 puede tener una intensidad disminuida, mientras que S_2 suele mostrar un desdoblamiento fisiológico. En la insuficiencia mitral grave, a S_2 le sigue S_3, que puede no indicar insuficiencia cardíaca, sino reflejar un llenado rápido del ventrículo izquierdo por el gran volumen de sangre almacenado en la aurícula izquierda durante la sístole. El soplo típico de la insuficiencia mitral es un soplo apical holosistólico que a menudo se irradia hacia la axila (cap. 39). Existe una correlación desigual entre la intensidad del soplo y la gravedad de la enfermedad, pero esta correlación es demasiado débil para aplicarse en la toma de decisiones clínicas, ya que el soplo puede ser poco sonoro cuando el gasto cardíaco es bajo. A diferencia de la estenosis aórtica, la intensidad del soplo no suele variar con el intervalo RR. En la insuficiencia mitral aguda, la presencia de una onda v grande puede producir un rápido equilibrio de la presión auricular izquierda y ventricular izquierda, reduciendo así el gradiente de conducción y acortando el soplo. La hipertensión pulmonar puede desarrollarse y producir signos en el lado derecho, incluyendo una elevación del ventrículo derecho, un aumento de la P_2 y, si se ha desarrollado una disfunción ventricular derecha, signos de insuficiencia cardíaca derecha.

DIAGNÓSTICO

El ECG suele mostrar hipertrofia ventricular izquierda y anomalías en la aurícula izquierda. La radiografía de tórax muestra normalmente cardiomegalia; su presencia indica que la insuficiencia mitral es leve o que su cronicidad no ha sido todavía suficiente como para permitir que se haya producido una dilatación cardíaca.

La ecocardiografía muestra el grado de agrandamiento de la aurícula izquierda y del ventrículo izquierdo (cap. 43). Las imágenes ecográficas de la válvula mitral son excelentes y aportan pistas acerca de las anomalías de la válvula responsable de la insuficiencia. En algunos pacientes, la ecocardiografía tridimensional puede añadir información anatomopatológica que se puede utilizar en la reparación quirúrgica de la válvula. El estudio de la válvula con Doppler de flujo con color (fig. 60-6) ayuda a valorar la gravedad de la insuficiencia, pero, como con esta técnica se obtienen imágenes de la velocidad del flujo más que del flujo real, está sometida a errores de interpretación.

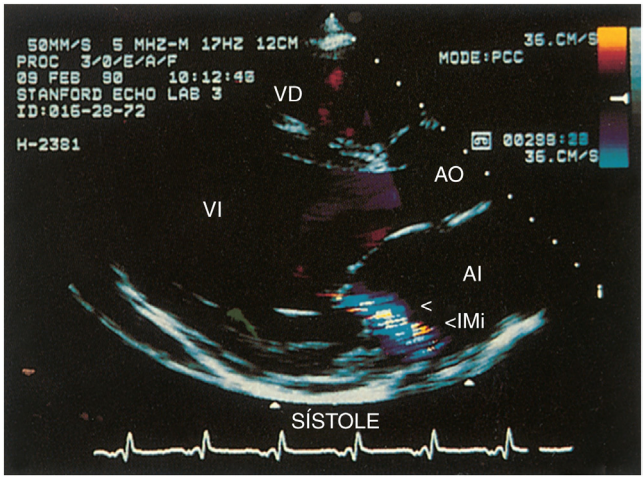

FIGURA 60-6. Ecocardiograma bidimensional de una insuficiencia mitral con cartografía de flujo Doppler superpuesta sobre una porción de la imagen. La información en color está representada en el sector del plano de la imagen extendiéndose desde la punta del plano triangular a las dos puntas de *flecha* pequeñas en la *parte inferior* del plano de la imagen. La insuficiencia mitral (IMi) está indicada *(flechas abiertas)* y se extiende desde los velos valvulares mitrales hacia la cara posterior de la aurícula izquierda (AI) durante la sístole. El mosaico de colores que representa la señal de la insuficiencia es normalmente la de un flujo turbulento de alta velocidad. La señal naranja-marrón de poca intensidad representa el flujo que se va alejando del transductor en la pared torácica, mientras que la sombra azul representa a la sangre en el infundíbulo del ventrículo izquierdo desplazándose hacia el transductor. AO, aorta; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

La técnica Doppler es excelente para descartar la presencia de insuficiencia mitral y para distinguir entre grados leves y graves. Las nuevas técnicas permiten cuantificar la insuficiencia con más precisión, aunque no son aplicables a todos los pacientes, y puede que la exploración con Doppler de flujo con color no sea suficiente para cuantificar con exactitud la insuficiencia mitral o para determinar si la gravedad de la lesión es suficiente como para provocar una disfunción eventual del ventrículo izquierdo. La resonancia magnética cardíaca (cap. 44), cuando está disponible, puede cuantificar con mayor precisión la gravedad de la insuficiencia. Cuando la gravedad de la insuficiencia mitral es incierta, o si se contempla la posibilidad de una intervención quirúrgica, el cateterismo cardíaco (cap. 59) puede ayudar a resolver la gravedad de la lesión; la arteriografía coronaria debería incluirse en el estudio de los pacientes de más de 40 años o con síntomas que sugieran una enfermedad coronaria (cap. 56).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tratamiento médico

Insuficiencia mitral aguda grave

En la insuficiencia mitral aguda grave, el paciente suele manifestar síntomas de insuficiencia cardíaca o incluso de shock. El objetivo del tratamiento médico es aumentar el gasto cardíaco anterógrado, disminuyendo concomitantemente el volumen regurgitante (cap. 46). Los vasodilatadores arteriales disminuyen la resistencia sistémica al flujo e incrementan preferentemente el flujo de salida aórtico, disminuyendo simultáneamente la magnitud de la insuficiencia mitral y la hipertensión de la aurícula izquierda. Los vasodilatadores, como el nitroprusiato, disminuyen aún más la presión arterial, por lo que no pueden utilizarse en casos con hipotensión. En tales casos, el tratamiento de elección es la contrapulsación con balón intraaórtico (cap. 93) si la válvula es competente. La contrapulsación incrementa el gasto cardíaco anterógrado al disminuir la poscarga ventricular y aumentar la presión diastólica sistémica.

Insuficiencia mitral sintomática crónica

En pacientes con insuficiencia mitral *sintomática,* los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (ECA) (p. ej., lisinopril, 20 mg/día) reducen el volumen ventricular izquierdo y mejoran los síntomas, pero no alteran el resultado y se reservan para pacientes inoperables. Las evidencias deducidas de la observación indican que estos pacientes también se benefician de la administración de β-bloqueantes. La cirugía de la válvula mitral está indicada en la mayoría de los pacientes con una estenosis mitral sintomática en detrimento del tratamiento médico. En los casos con fibrilación auricular, está indicada la anticoagulación.

Insuficiencia mitral asintomática crónica

Los vasodilatadores han tenido poco efecto en la reducción del volumen ventricular izquierdo o en la mejora de la tolerancia al ejercicio normal en pacientes con insuficiencia mitral, quizá porque la poscarga no suele aumentar en la insuficiencia mitral crónica asintomática, por lo que no existe una indicación definitiva para iniciar la reducción de la poscarga antes de que aparezcan los síntomas. Sin embargo, la hipertensión, si está presente, debe tratarse con el tratamiento de referencia según las normas (cap. 64).

Tratamiento quirúrgico

El momento oportuno para la cirugía de la válvula mitral debe tener en cuenta los riesgos que conlleva la operación y la colocación de una prótesis, en caso de que se coloque una, frente a los riesgos de una disfunción irreversible del VI si se demora imprudentemente la intervención. En pacientes con insuficiencia mitral a menudo puede repararse la válvula nativa, y esta opción puede influir en el paciente y el médico hacia una cirugía más temprana.

Tipos de cirugía de la válvula mitral

Reparación de la válvula mitral

Cuando es factible, la reparación de la válvula mitral (fig. 60-7) es la operación preferida.[12] La reparación restablece la competencia valvular, mantiene los aspectos funcionales del aparato y evita la inserción de una prótesis. Una de las indicaciones principales de la reparación es la rotura de la cuerda posterior; la afectación de la cuerda anterior y la patología reumática dificultan más la reparación. En la actualidad, el porcentaje de cirugías de la válvula mitral que son reparaciones valvulares se sitúa por término medio en torno al 70% en el conjunto de EE. UU., con unos resultados que dependen en gran medida de la habilidad y la experiencia del médico que opera.

La reparación percutánea de la válvula mitral, con la implantación de un dispositivo de clip a través de la vena femoral y una punción transeptal, es menos invasiva que la reparación convencional de la válvula mitral, pero también es menos eficaz que la cirugía abierta para eliminar la insuficiencia mitral.[A10] La reparación percutánea, que está aprobada en EE. UU. para la insuficiencia mitral primaria en pacientes sintomáticos de alto riesgo para la cirugía, suele dejar al paciente con una insuficiencia residual de leve a moderada que no suele empeorar con el tiempo.[13]

Valvuloplastia mitral con preservación del aparato mitral

En este procedimiento se inserta una prótesis valvular, pero se mantiene la continuidad entre los velos valvulares originales y los músculos papilares. Este procedimiento tiene la ventaja de garantizar la competencia de la válvula mitral, preservando al mismo tiempo los aspectos funcionales del aparato mitral en el ventrículo izquierdo. Aunque solo se preserven el velo valvular y la cuerda posterior, el paciente se beneficia de una mejor función ventricular postoperatoria y,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

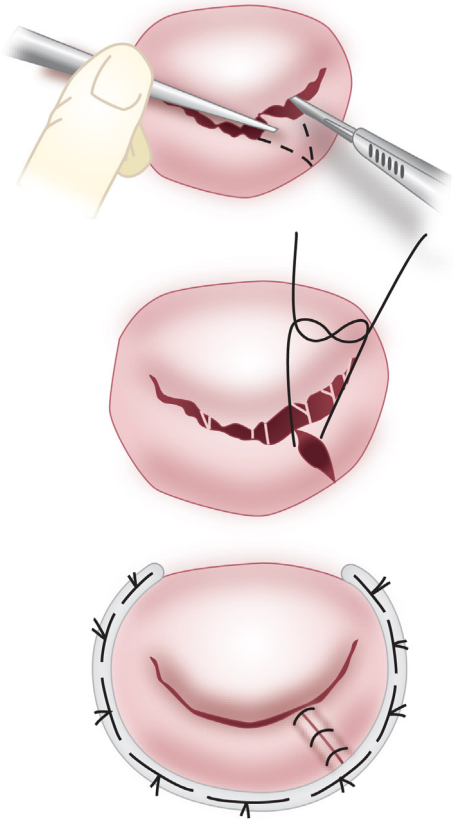

FIGURA 60-7. Etapas de la reparación de la válvula mitral. (Modificado de Cleveland Clinic. Mitral valve repair. http://my.clevelandclinic.org/heart/disorders/valve/mvrepair.aspx.)

posiblemente, de una supervivencia mejorada. Aunque el paciente se beneficia del restablecimiento de la competencia de la válvula mitral y del mantenimiento de la función ventricular izquierda, la inserción de una prótesis sigue conllevando todos los riesgos asociados a la prótesis. La mortalidad quirúrgica en todas las intervenciones de valvuloplastia mitral duplica, al menos, la de la reparación mitral.

Valvuloplastia mitral sin preservación del aparato mitral
Los velos valvulares y el aparato mitral se extirpan cuando no se puede reparar la válvula mitral ni se pueden preservar las cuerdas, como sucede en la deformidad reumática grave, y en este caso se inserta una prótesis. Aunque esta operación casi garantiza la competencia de la válvula mitral, el aparato valvular mitral es responsable de coordinar la contracción ventricular izquierda y de ayudar a mantener la eficaz forma de elipsoide prolato del ventrículo izquierdo. La destrucción del aparato provoca una caída repentina de la función ventricular izquierda y un descenso de la fracción de eyección postoperatoria, que a menudo es permanente.

Sustitución de la válvula mitral transcatéter
La sustitución transcatéter de la válvula mitral se ha utilizado especialmente en pacientes que no son aptos para la reparación, como los que presentan una calcificación anular mitral grave y tienen un riesgo quirúrgico extremadamente alto.[14] Aunque la tasa de éxito técnico ha resultado prometedora, la intervención es aún experimental.

Planificación de la cirugía

Pacientes sintomáticos
La mayoría de los pacientes con síntomas de disnea, ortopnea o cansancio debería someterse a una intervención quirúrgica, independientemente de la técnica que se realice, ya que estos pacientes presentan ya limitaciones en su estilo de vida derivados de la enfermedad. La mera presencia de síntomas empeora el pronóstico a pesar de una función ventricular izquierda relativamente bien conservada. La aparición o el agravamiento de los síntomas es un resumen de la fisiopatología del paciente y puede aportar una visión más amplia de la integridad vascular que la que puede obtenerse con cualquier medición aislada de la presión o de la función. Para pacientes con insuficiencia mitral aguda debida a inestabilidad de las valvas mitrales, la cirugía temprana parece preferible al tratamiento médico prolongado, aunque no se han efectuado ensayos aleatorizados al respecto.

Pacientes asintomáticos con función normal del ventrículo izquierdo
Cada vez se considera más la cirugía en pacientes asintomáticos que tienen una función ventricular izquierda normal, pero hallazgos ecocardiográficos que indican que la reparación valvular tiene probabilidades de éxito. Aunque estos pacientes tienen un riesgo bajo con una terapia médica continuada, la cirugía precoz reduce los riesgos de disfunción ventricular izquierda o fibrilación auricular posteriores y debe considerarse si el riesgo asociado a la reparación valvular es inferior al 1%, ya que la esperanza de vida puede ser normal si la reparación se realiza con éxito antes de que se haya desarrollado una disfunción ventricular izquierda. Sin embargo, esta estrategia solamente es aconsejable en el caso de que pueda realizarse la reparación valvular, ya que la inserción de una prótesis conlleva un riesgo inaceptable en este grupo de riesgo bajo.

Pacientes asintomáticos con disfunción del ventrículo izquierdo
La aparición de disfunción ventricular izquierda en pacientes con insuficiencia mitral puede ocurrir sin causar síntomas. La cirugía precoz está justificada para prevenir que la disfunción muscular se agrave o sea irreversible. Independientemente de si finalmente se realiza una reparación o una sustitución valvular, la supervivencia se prolonga si la cirugía se lleva a cabo antes de que la fracción de eyección disminuya a menos del 60% o de que la dimensión telesistólica del ventrículo izquierdo sea mayor de 40 mm. Los niveles elevados de péptido natriurético cerebral y el deterioro de la tensión longitudinal global también pueden considerarse coadyuvantes de la decisión de cirugía. Los pacientes con insuficiencia mitral grave deben someterse a un seguimiento anual con anamnesis, exploración física y evaluación ecocardiográfica de la función ventricular izquierda. Cuando el paciente refiere síntomas o la ecocardiografía muestra la aparición de disfunción ventricular izquierda, debe procederse a la cirugía. No obstante, no es necesario esperar a que se alcancen estos umbrales para recomendar la cirugía. Si está claro que la reparación de la válvula es muy probable y el paciente se acerca a estas indicaciones para la intervención, debe considerarse la cirugía en ese momento.

Pacientes ancianos asintomáticos
Entre beneficiarios de Medicare, la mortalidad operatoria es del 4% para la reparación de la válvula mitral y del 9% para la valvuloplastia. Incluso en pacientes sin afecciones comórbidas, las tasas de mortalidad son del 2% para la reparación y del 4% para la sustitución. Los pacientes mayores de 75 años pueden obtener resultados peores que los jóvenes, en especial si presentan una enfermedad coronaria o si debe practicarse una valvuloplastia en lugar de una reparación valvular. En consecuencia, hay pocas razones de peso para someter a los pacientes ancianos asintomáticos a una operación de la válvula mitral.

PROLAPSO DE LA VÁLVULA MITRAL

DEFINICIÓN

El prolapso de la válvula mitral se produce cuando una o ambas valvas de la válvula mitral prolapsan durante la sístole más allá del plano anular de la válvula mitral y hacia la aurícula izquierda. La importancia del prolapso de la válvula mitral varía de un paciente a otro. En algunos casos, el prolapso es simplemente una consecuencia de la fisiología normal del ventrículo izquierdo sin repercusiones médicas significativas, como en situaciones que producen un ventrículo izquierdo pequeño (p. ej., la maniobra de Valsalva o una comunicación interauricular), en las que la reducción del volumen ventricular provoca un alargamiento relativo de las cuerdas tendinosas y el consiguiente prolapso de la válvula mitral. En el otro extremo, la redundancia y la deformidad importantes de la válvula, que se producen en la degeneración valvular mixomatosa, aumentan el riesgo de ictus, de arritmias, de endocarditis y de progresión hacia una insuficiencia mitral grave.[15]

DIAGNÓSTICO

Anamnesis

La mayoría de los pacientes con prolapso de la válvula mitral no manifiestan síntomas. No obstante, en algunos casos se asocia a síntomas como palpitaciones, síncope y dolor torácico. En algunos casos, el dolor torácico indica una verdadera isquemia miocárdica a pesar de que las arterias coronarias epicárdicas sean normales, quizá porque la tensión excesiva de los músculos papilares aumenta el consumo de oxígeno. Las palpitaciones, el síncope y el presíncope, cuando están presentes, están relacionados con la disfunción autónoma (caps. 39, 49 y 386), que parece ser más prevalente en pacientes con prolapso de la válvula mitral.

Exploración física

El síndrome del prolapso mitral se manifiesta en la exploración física con una serie de signos característicos como un chasquido mesosistólico y un soplo telesistólico. El chasquido se produce cuando las cuerdas tendinosas se tensan al producirse el prolapso de la válvula mitral en la mesosístole. Al producirse el prolapso, las valvas mitrales se desplazan más allá de su punto de coaptación, permiten la insuficiencia mitral y provocan el soplo sistólico tardío (v. tabla 39-7). Las maniobras que reducen el tamaño del ventrículo izquierdo, como la maniobra de Valsalva, hacen que el chasquido aparezca antes y que el soplo sea más holosistólico y, a menudo, más fuerte (v. tabla 39-8). En algunos casos de prolapsos mitrales confirmados mediante ecocardiografía no hay ni chasquido ni soplo; en otros, solamente está presente uno de estos signos.

Evaluación no invasiva

La ecocardiografía es de gran utilidad para confirmar la presencia del prolapso, para obtener imágenes de la magnitud de la insuficiencia y de sus efectos fisiológicos, y para discernir la anatomía patológica de la válvula mitral. Aunque la ecocardiografía no es esencial para diagnosticar el prolapso en los pacientes con signos físicos clásicos, aporta una información pronóstica significativa, ya que es capaz de detectar a pacientes con una morfología valvular anormal específica y en los que ocurren la mayoría de las complicaciones de la enfermedad.

TRATAMIENTO

Dado que la mayoría de los casos de prolapso de la válvula mitral son asintomáticos, la terapia suele ser innecesaria y no se recomienda la profilaxis contra la endocarditis infecciosa (cap. 61). Los β-bloqueantes suelen ser eficaces para aliviar los síntomas en los pacientes con palpitaciones y disfunción autónoma. En caso de insuficiencia mitral grave o valva mitral inestable, el tratamiento es el mismo que para otras causas de insuficiencia mitral. Si se opta por la reparación quirúrgica de la válvula, la preservación y la resección de los velos proporcionan resultados equivalentes.[A11]

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes con prolapso de la válvula mitral, incluso los pacientes con valvas mitrales redundantes y deformes, tienen un curso clínico benigno. Aproximadamente el 10% de los pacientes con velos valvulares engrosados experimentan endocarditis infecciosa, ictus, progresión hacia una insuficiencia mitral grave o muerte súbita. La progresión hacia una insuficiencia mitral grave varía según el sexo y la edad, y los hombres tienen aproximadamente el doble de posibilidades de progresión que las mujeres. A los 50 años, aproximadamente 1 de cada 200 hombres precisa una intervención quirúrgica para corregir la insuficiencia mitral. A los 70 años, el riesgo aumenta aproximadamente hasta el 3%.

INSUFICIENCIA MITRAL SECUNDARIA (FUNCIONAL)

DEFINICIÓN

La insuficiencia mitral secundaria o funcional es una enfermedad muy diferente de la primaria. En la insuficiencia mitral primaria, tratar la insuficiencia mitral cura al paciente. Por el contrario, la insuficiencia mitral secundaria suele ser consecuencia de una disfunción miocárdica del ventrículo izquierdo, generalmente causada por un infarto de miocardio o una miocardiopatía dilatada,[16] pero a veces se produce cuando la fibrilación auricular provoca una dilatación anular y una mala coaptación de las valvas.[17] Dado que el tratamiento de la insuficiencia mitral secundaria no hace que esas entidades remitan, a menudo su papel no queda claro.

EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que 6 millones de estadounidenses padecen insuficiencia cardíaca (caps. 45 y 46), y aproximadamente la mitad de ellos padecen insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección reducida. El 75% de este último grupo registra cierto grado de insuficiencia mitral secundaria, grave en el 20% de ellos.

BIOPATOLOGÍA

En la insuficiencia mitral secundaria, la válvula en sí misma es normal. La insuficiencia se produce debido a la mala coaptación de las valvas que resulta del desplazamiento de los músculos papilares en pacientes con disfunción ventricular izquierda o de la dilatación anular en pacientes con fibrilación auricular. El cierre de la misma se ve alterado por la dilatación anular mitral y fuerza de cierre reducida, por debilitamiento del miocardio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dado que prácticamente todos los pacientes con insuficiencia mitral secundaria sufren insuficiencia cardíaca, es habitual que refieran síntomas propios de ella. Algunos experimentan empeoramiento sintomático cuando se desarrolla insuficiencia mitral secundaria más que leve. Probablemente porque, en realidad, la válvula mitral es normal, y por el debilitamiento de la fuerza de contracción, el soplo de la insuficiencia mitral funcional es anodino, si no inaudible.

DIAGNÓSTICO

La ecocardiografía es la base del diagnóstico. Además de evaluar la gravedad de la insuficiencia mitral en sí misma, ayuda a determinar el alcance de la miocardiopatía dilatada o del infarto de miocardio previo, responsable de la insuficiencia secundaria.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La presencia de insuficiencia mitral en pacientes con disfunción sistólica se asocia a un peor pronóstico, lo que a su vez refleja probablemente tanto una peor función ventricular izquierda como la imposición de una sobrecarga de volumen adicional sobre un ventrículo izquierdo ya debilitado.

Dado que casi todos los pacientes con insuficiencia mitral secundaria padecen insuficiencia cardíaca, el tratamiento primario es el tratamiento estándar para la insuficiencia cardíaca (cap. 46). Para la insuficiencia mitral funcional secundaria debida a insuficiencia cardíaca con dilatación ventricular izquierda, la combinación de sacubitril/valsartán (49/51 mg dos veces al día, titulada según tolerancia a intervalos de 4 semanas hasta una dosis máxima de 97/103 mg dos veces al día) es mejor que el valsartán solo para reducir la insuficiencia.[A12] Asimismo, muchos casos de insuficiencia mitral secundaria registran alteraciones del sistema de conducción, y los que presentan bloqueo de rama izquierda pueden obtener beneficio del tratamiento de resincronización cardíaca (caps. 46 y 54), que mejora la función sistólica, reduciendo –y a veces eliminando– la insuficiencia mitral secundaria. Cuando estas terapias no consiguen aliviar los síntomas, puede considerarse el tratamiento quirúrgico.[18]

Para la *insuficiencia mitral isquémica* grave, la reparación de la válvula mitral y su sustitución con preservación cordal proporcionan resultados clínicos equivalentes, a 1 y 2 años, aunque la sustitución da lugar a menos insuficiencia mitral residual y se asocia a menos insuficiencia cardíaca grave, menos efectos adversos asociados y menos hospitalizaciones por causas cardiovasculares.[A13] Para la insuficiencia mitral isquémica moderada, la reparación de la válvula no aporta un beneficio adicional claro, más allá de los propios de la cirugía de derivación de arteria coronaria.[A14]

Para la *insuficiencia mitral secundaria a insuficiencia cardíaca,* varios estudios han demostrado que la reparación mitral percutánea no es mejor que la terapia médica óptima[A15] o la cirugía abierta,[A16] pero un ensayo demostró una mejor supervivencia que la terapia médica.[A17] Sin embargo, la tasa media de supervivencia a los 5 años es aproximadamente del 50%, y esta cifra no ha cambiado mucho en las últimas décadas.

INSUFICIENCIA AÓRTICA

DEFINICIÓN

La insuficiencia aórtica puede deberse a anomalías en los velos valvulares aórticos o en la raíz aórtica proximal. Las anomalías de los velos valvulares que desencadenan una insuficiencia aórtica son la válvula aórtica bicúspide, la endocarditis infecciosa y la cardiopatía reumática. Los agonistas de los receptores de la dopamina y de la serotonina también se han visto implicados. Entre las anomalías de la raíz aórtica que dan lugar a insuficiencia aórtica están el síndrome de Marfan (cap. 239), la ectasia del anillo aórtico inducida por la hipertensión, la disección aórtica (cap. 63), la sífilis (cap. 295), la espondilitis anquilosante (cap. 244) y la artritis psoriásica (cap. 244). La insuficiencia aórtica aguda suele ser secundaria a endocarditis infecciosa (cap. 61) o a disección aórtica.

BIOPATOLOGÍA

Al igual que ocurre con la insuficiencia mitral, la insuficiencia aórtica imparte una sobrecarga de volumen al ventrículo izquierdo, porque debe bombear el flujo que entra desde la aurícula izquierda y el volumen regurgitante que regresa a través de la válvula aórtica incompetente. Asimismo, y al igual que sucede en la insuficiencia mitral, la sobrecarga de volumen se compensa mediante el desarrollo de una hipertrofia cardíaca excéntrica, la cual aumenta el tamaño de la cámara y permite que el ventrículo bombee un volumen sistólico total y un volumen sistólico anterógrado mayores. El agrandamiento ventricular también acomoda la sobrecarga de volumen a una presión de llenado más baja. Como la presión del pulso es proporcional al volumen sistólico y a la elasticidad de la aorta, el aumento del volumen sistólico aumenta la presión sistólica. La hipertensión sistólica conduce a un exceso de poscarga, la cual no suele producirse por lo general en la insuficiencia mitral. En consecuencia, la geometría del ventrículo también difiere entre la insuficiencia mitral y la aórtica, ya que el exceso de poscarga en la insuficiencia aórtica provoca una hipertrofia concéntrica modesta, así como una hipertrofia excéntrica intensa.

En la insuficiencia aórtica aguda, como la que podría producirse en una endocarditis infecciosa, la sobrecarga grave de volumen del ventrículo izquierdo, previamente no preparado, provoca una caída repentina del gasto de avance al tiempo que aumenta precipitadamente la presión de llenado del ventrículo izquierdo. Es probable que esta combinación de factores fisiopatológicos conduzca a una descompensación rápida, debido presumiblemente a que la disminución intensa del gradiente para el flujo sanguíneo coronario desencadena isquemia y un deterioro progresivo de la función ventricular izquierda. En la insuficiencia aórtica aguda, la vasoconstricción refleja incrementa la resistencia vascular periférica. En la insuficiencia aórtica crónica compensada no hay vasoconstricción, y la resistencia vascular puede estar disminuida y contribuir a la circulación hiperdinámica observada en estos pacientes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas más frecuentes de la insuficiencia aórtica crónica son los de la insuficiencia de las cavidades cardíacas izquierdas (cap. 45), es decir, disnea de esfuerzo, ortopnea y cansancio. En la insuficiencia aórtica aguda puede disminuir con rapidez el gasto cardíaco y entrar en situación de shock. La aparición de síntomas en pacientes con insuficiencia aórtica crónica suele anunciar el inicio de la disfunción sistólica ventricular izquierda. Sin embargo, algunos pacientes con síntomas tienen aparentemente una función sistólica normal y los síntomas pueden atribuirse a la disfunción diastólica. Otros pacientes pueden tener disfunción ventricular, pero permanecen asintomáticos.

La angina también puede aparecer en pacientes con insuficiencia aórtica, pero con menos frecuencia que en pacientes con estenosis aórtica. La reserva de flujo sanguíneo coronario se reduce en algunos pacientes, porque el escurrimiento diastólico hacia el ventrículo izquierdo disminuye la presión diastólica aórtica al tiempo que aumenta la presión diastólica ventricular izquierda; estas dos influencias reducen el gradiente de presión impulsora para el flujo a través del lecho coronario. La angina que aparece en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la insuficiencia aórtica puede acompañarse de rubefacción. Otros síntomas son el dolor en la carótida y la percepción desagradable de los latidos cardíacos.

DIAGNÓSTICO

Exploración física

La insuficiencia aórtica crónica produce una miríada de signos, porque un ventrículo izquierdo hiperdinámico y agrandado expulsa un gran volumen sistólico a alta presión a la circulación sistémica. Al palpar la zona precordial se aprecia un impulso apical hiperactivo desplazado hacia abajo y hacia la izquierda. S_1 y S_2 suelen ser normales. S_2 se sigue de un soplo diastólico que se ausculta mejor a lo largo del borde esternal izquierdo con el paciente sentado y erguido. En la enfermedad leve, el soplo puede ser corto y oírse solo al principio de la diástole, cuando el gradiente entre la aorta y el ventrículo izquierdo es mayor. El soplo puede persistir a lo largo de toda la diástole cuando la enfermedad se agrava. Un segundo soplo, un retumbo de la válvula mitral, se escucha en el ápex ventricular izquierdo en pacientes con insuficiencia aórtica grave. Aunque sigue debatiéndose la causa, este soplo de Austin Flint probablemente se deba al impacto del chorro regurgitante sobre la válvula mitral, que la hace vibrar.

En la insuficiencia aórtica crónica, el volumen sistólico alto y la resistencia arterial sistémica disminuida dan lugar a una presión de pulso amplia, la cual puede generar una serie de signos como el pulso de Corrigan (impulso amplio con un descenso rápido del pulso carotídeo), el signo de Musset (balanceo de la cabeza), el signo de Duroziez (combinación de soplos sistólicos y diastólicos generados por la compresión de la arteria femoral con el estetoscopio) y el pulso de Quincke (plétora sistólica y blanqueamiento diastólico del lecho ungueal cuando se aplica una tracción suave sobre la uña). Quizá uno de los signos que indique con más fiabilidad una insuficiencia aórtica grave sea el signo de Hill, el cual consiste en un incremento de la presión del pulso sistólico femoral de 40 mmHg o más cuando se compara con la presión sistólica de la arteria braquial.

A diferencia de la insuficiencia aórtica crónica con su miríada de signos clínicos, la insuficiencia aórtica aguda puede tener una manifestación sutil. La hipertrofia excéntrica, que compensa la insuficiencia aórtica crónica, todavía no habría tenido tiempo de desarrollarse, por lo que no existe el volumen sistólico total grande responsable de la mayoría de los signos de la insuficiencia aórtica crónica. Las únicas pistas sobre la presencia de una insuficiencia aórtica aguda pueden ser un soplo diastólico breve y una disminución de la intensidad de S_1. Este último signo aparece porque la presión diastólica alta del ventrículo izquierdo se aproxima a la de la válvula mitral en la protodiástole (previo al cierre de la válvula mitral), de modo que, cuando se produce la sístole ventricular, solo se ausculta el componente tricuspídeo de S_1.

Evaluación no invasiva

El ECG en pacientes con insuficiencia aórtica es inespecífico, pero casi siempre demuestra hipertrofia ventricular izquierda. En la radiografía de tórax se aprecia un corazón aumentado de tamaño, a menudo con una raíz aórtica enderezada y aumentada de tamaño.

La ecocardiografía (cap. 43) es la herramienta no invasiva más importante para evaluar la gravedad de la insuficiencia aórtica y su impacto en la geometría y la función del ventrículo izquierdo (fig. 60-8). Durante la ecocardiografía, se determinan la dimensión telediastólica del ventrículo izquierdo, la dimensión telesistólica y el acortamiento fraccional. Es posible valorar la anatomía de la válvula aórtica y la de la raíz aórtica, y a menudo también puede determinarse la causa de la insuficiencia aórtica. La exploración Doppler con flujo de color de la válvula aórtica ayuda a cuantificar la gravedad de la insuficiencia aórtica al valorar la profundidad y la anchura a la que el chorro diastólico penetra en el ventrículo izquierdo. Otra forma de valorar la gravedad de la insuficiencia aórtica es con el método del tiempo de hemipresión: el estudio continuo de la válvula aórtica con Doppler de onda continua muestra el declive de la velocidad del flujo retrógrado a través de la válvula. El gradiente a través de la válvula en la insuficiencia aórtica leve es alto durante toda la diástole y su velocidad de descenso es lento, generando un tiempo medio de Doppler largo (tiempo que tarda en descender la velocidad desde su valor máximo hasta dicho valor dividido por la raíz cuadrada de 2). En la insuficiencia aórtica grave, la presión en la aorta y la presión en el ventrículo izquierdo se equilibran rápidamente y el tiempo medio del Doppler es corto. Cuando la gravedad de la insuficiencia aórtica es dudosa, la RM cuantifica el flujo de insuficiencia y el cateterismo con aortografía permite visualizarlo para resolver el problema.

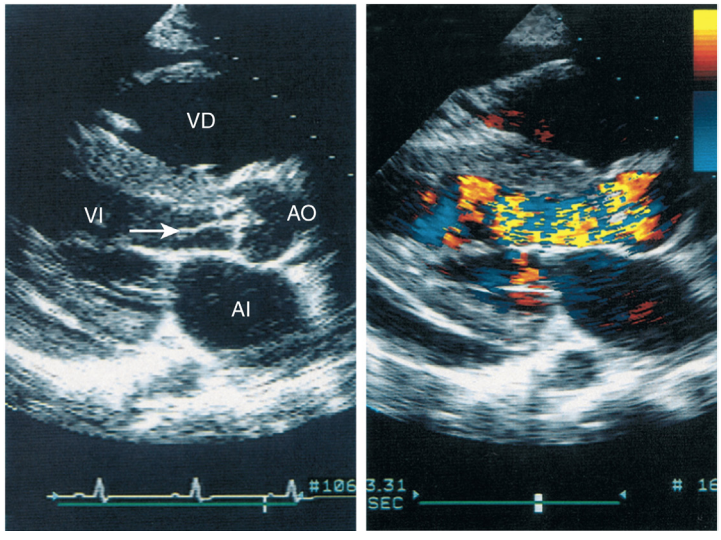

FIGURA 60-8. Ecocardiograma de un paciente con insuficiencia aórtica secundaria a endocarditis infecciosa. El *panel de la izquierda* muestra una vegetación *(flecha)* que sobresale hacia el infundíbulo del ventrículo izquierdo (VI) desde el velo valvular aórtico en la diástole. El *panel de la derecha* es un Doppler de flujo de color en el que se muestra un flujo de sangre turbulento que rellena el trayecto del ventrículo izquierdo durante la diástole. AO, aorta; AI, aurícula izquierda; VD, ventrículo derecho. (Por cortesía del Dr. Anthony DeMaria.)

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Insuficiencia aórtica aguda

La mortalidad es alta y puede alcanzar valores hasta del 75% cuando se desarrolla cualquiera de los síntomas o signos de la insuficiencia cardíaca, aunque sean leves. La evidencia ecocardiográfica de precierre de la válvula mitral por presión intracavitaria diastólica elevada del ventrículo izquierdo es un signo especialmente ominoso y una indicación de cirugía urgente. El tratamiento con vasodilatadores como el nitroprusiato puede mejorar transitoriamente el estado del paciente antes de la cirugía, pero nunca la sustituye. La intervención quirúrgica puede retrasarse en los pacientes con insuficiencia aórtica aguda secundaria a endocarditis bacteriana (cap. 61) para completar total o parcialmente el ciclo de antibioterapia, pero la insuficiencia aórtica grave persistente obliga a una valvuloplastia urgente. Incluso aunque los hemocultivos hayan sido positivos recientemente y la terapia antibiótica haya sido de duración breve, la tasa de reinfección de la válvula es baja y oscila entre el 0 y el 10% con valvuloplastia o con reparación valvular. La cirugía urgente no debería demorarse solamente porque la duración de la antibioterapia haya sido breve.

Insuficiencia aórtica crónica

Pacientes asintomáticos

Dado que la insuficiencia aórtica aumenta la poscarga del ventrículo izquierdo, lo que disminuye la eficacia cardíaca, la reducción de la poscarga con nifedipino y otros vasodilatadores, incluidos los inhibidores de la ECA, mejora la hemodinámica a corto plazo, pero no retrasa ni reduce de forma fiable la necesidad de cirugía de la válvula aórtica. La hipertensión que acompaña a la insuficiencia aórtica debe tratarse según las directrices estándar (cap. 64).

Los pacientes asintomáticos que manifiestan evidencias de disfunción ventricular izquierda se benefician de la cirugía. Cuando la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es inferior al 50% o la dimensión telesistólica es superior a 50 mm, el resultado postoperatorio se ve perjudicado, presumiblemente porque estos marcadores indican que se ha desarrollado una disfunción ventricular izquierda. Los datos sugieren que la cirugía debe programarse incluso antes de que se haya alcanzado una dimensión telesistólica de 45 mm.[19] Si la superficie calculada del orificio es superior a 30 mm^2, el pronóstico es peor y puede precisar cirugía.

Pacientes sintomáticos o con disfunción del ventrículo izquierdo

Los pacientes que presenten síntomas o disfunción ventricular izquierda manifiesta no deben ser tratados médicamente, salvo para una estabilización a corto plazo, sino que deben someterse a una intervención quirúrgica de la válvula aórtica tan pronto como sea factible antes de que los síntomas comprometan su estilo de vida. Aunque algunos pacientes pueden ser capaces de soportar sin problemas una reparación valvular para restablecer la competencia de la válvula aórtica, la mayoría necesitan una prótesis valvular aórtica.

INSUFICIENCIA TRICUSPÍDEA

DEFINICIÓN

A medida que la población envejece, la prevalencia de la insuficiencia tricuspídea ha aumentado. La insuficiencia tricuspídea suele estar causada por la carga hemodinámica del ventrículo derecho, debido a la hipertensión pulmonar, una derivación intracardíaca, la disfunción del ventrículo izquierdo o una valvulopatía mitral o aórtica, más que por una deformidad estructural de la válvula. Dado que la mayor parte de la fuerza necesaria para llenar el ventrículo izquierdo la proporciona el ventrículo derecho, la disfunción ventricular izquierda que conduce a una presión de llenado ventricular izquierda elevada también somete al ventrículo derecho a una carga hemodinámica y puede acabar provocando una insuficiencia ventricular derecha y una insuficiencia tricúspide. Otra causa frecuente de insuficiencia tricuspídea es la fibrilación auricular, que puede provocar una dilatación anular y una insuficiencia en el lado derecho similar a lo que ocurre en el lado izquierdo con la válvula mitral.[20] Con menor frecuencia, la insuficiencia tricuspídea puede estar causada por una patología de la propia válvula, generalmente por una endocarditis infecciosa, que suele derivarse del abuso de drogas intravenosas y de

inyecciones no esterilizadas (cap. 61). Otras causas son los traumatismos (especialmente por golpes contra el volante o el salpicadero en accidentes de automóvil), el síndrome carcinoide (cap. 213), la afectación reumática de la válvula tricúspide, la degeneración mixomatosa y el infarto del ventrículo derecho. Los cables de marcapasos colocados a través de la válvula tricúspide también pueden provocar una insuficiencia tricuspídea importante al anudar las valvas e impedir la coaptación de las mismas.[21]

DIAGNÓSTICO

Los síntomas tradicionales de la insuficiencia tricuspídea son los de la insuficiencia cardíaca derecha (cap. 45), incluyendo ascitis, edema y, ocasionalmente, dolor en el cuadrante superior derecho. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar síntomas atípicos de bajo gasto cardíaco, como cansancio y disnea. En los pacientes ancianos, estos síntomas a menudo pueden ser difíciles de atribuir únicamente a la válvula tricúspide, porque suelen tener otras afecciones comórbidas que podrían ser las responsables.

En la exploración física se aprecia distensión venosa yugular, acentuada por una onda v grande a medida que la sangre se regurgita hacia la aurícula derecha durante la sístole. La insuficiencia hacia las venas hepáticas da lugar a un aumento de tamaño del hígado con pulsación hepática. El agrandamiento del ventrículo derecho se detecta como un levantamiento paraesternal. La ascitis y el edema son frecuentes. El soplo de insuficiencia tricuspídea es holosistólico y se percibe en el borde esternal izquierdo, a menudo aumentado en la inspiración. Suele ser débil y escucharse solo en condiciones óptimas de auscultación.

El diagnóstico definitivo de la insuficiencia tricuspídea se realiza mediante ecocardiografía. El estudio con Doppler de la válvula tricúspide muestra trastornos sistólicos de la sangre remansada en la aurícula derecha. La ecocardiografía (cap. 43) también puede utilizarse para determinar la gravedad de la hipertensión pulmonar, medir la dilatación y la función del ventrículo derecho, y evaluar si la propia válvula es intrínsecamente normal o anormal.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La actitud terapéutica ante la insuficiencia tricuspídea secundaria suele encaminarse, por lo general, hacia la causa de la lesión. Si la insuficiencia ventricular izquierda ha sido responsable de la insuficiencia ventricular derecha y de la insuficiencia tricuspídea, la terapia estándar para mejorar la insuficiencia ventricular izquierda (cap. 46) disminuye la presión de llenado del ventrículo izquierdo, reduce la hipertensión pulmonar secundaria, alivia parte de la carga hemodinámica del ventrículo derecho y restablece parcialmente la competencia de la válvula tricúspide. Cuando la causa primaria es una neumopatía, el tratamiento se encamina a mejorar la función pulmonar. El tratamiento médico de la insuficiencia tricuspídea suele limitarse a los diuréticos, ya que los vasodilatadores, que son tan útiles en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca de las cavidades izquierdas, a menudo resultan ineficaces para tratar la hipertensión pulmonar propiamente dicha. Sin embargo, varias opciones mejoran los síntomas tardíos, causados principalmente por la propia hipertensión pulmonar (cap. 69).

La reparación transcatéter[22] de la insuficiencia tricuspídea grave puede mejorar la calidad de vida.[A18] La intervención quirúrgica abierta de la válvula tricúspide rara vez se plantea de forma aislada. Sin embargo, si se planea otra cirugía cardíaca en un paciente con una insuficiencia tricuspídea grave, suele intentarse una anuloplastia del anillo tricuspídeo o una reparación de la válvula concomitante para garantizar su competencia postoperatoria. Dado que una segunda operación para tratar la insuficiencia tricuspídea residual tras una cirugía exitosa de la válvula del lado izquierdo conlleva una tasa de mortalidad inaceptablemente alta, la anuloplastia tricuspídea concomitante se considera ahora recomendable incluso para la insuficiencia tricuspídea de leve a moderada durante la cirugía de la válvula del lado izquierdo si existe dilatación anular. Por ejemplo, la reparación simultánea de la válvula tricúspide en el momento de la cirugía de la válvula mitral para la insuficiencia mitral reduce la probabilidad de insuficiencia tricúspide progresiva, pero no se ha demostrado que reduzca la mortalidad posterior por todas las causas.[A19,A20] La valvuloplastia tricuspídea a menudo no se tolera bien y rara vez se practica, salvo en los casos en los que una deformidad grave, como la que puede apreciarse en la endocarditis o en la enfermedad carcinoide, impida reparar la válvula.

ESTENOSIS PULMONAR

DEFINICIÓN

La estenosis pulmonar es una enfermedad congénita secundaria a la fusión de las cúspides valvulares pulmonares (cap. 55). Suele detectarse y corregirse durante la infancia, pero algunos casos se diagnostican por primera vez en la edad adulta. Entre los síntomas de estenosis pulmonar están la angina y el síncope. En ocasiones se desarrollan síntomas de insuficiencia de las cavidades cardíacas derechas. Durante la exploración física, la válvula no calcificada en la estenosis pulmonar genera un chasquido de eyección protosistólico al abrirse. El chasquido disminuye o desaparece durante la inspiración, ya que el aumento del flujo hacia el lado derecho del corazón durante la inspiración abre parcialmente la válvula pulmonar en la diástole, de modo que la sístole genera un sonido menor que el de la apertura. El chasquido va seguido de un soplo de eyección sistólico que se irradia a la base del corazón. Si el gradiente transvalvular es grave, se desarrolla una hipertrofia ventricular derecha que produce una elevación paraesternal.

El diagnóstico de estenosis pulmonar se confirma mediante ecocardiografía, que cuantifica el gradiente transvalvular, y el grado de hipertrofia y disfunción del ventrículo derecho.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

No se necesita tratamiento en los pacientes asintomáticos con un gradiente menor de 25 mmHg. Si aparecen síntomas o el gradiente supera los 50 mmHg, la comisurotomía con balón es eficaz para reducir el gradiente, mejorar la función ventricular derecha y aliviar los síntomas.[23] Aunque todavía no se ha determinado cuál es el pronóstico a largo plazo, el 90% de los pacientes no precisan una nueva intervención 10 años después del tratamiento con balón. Si se requiere una sustitución de la válvula pulmonar, el abordaje transcatéter suele proporcionar resultados excelentes.[24]

ELECCIÓN DE LA VÁLVULA PROTÉSICA

Los distintos tipos de válvulas protésicas (fig. 60-9) tienen diferentes ventajas e inconvenientes (tabla 60-2). En el seguimiento a largo plazo, la insuficiencia de la válvula primaria con necesidad de nueva intervención es mucho más frecuente con las válvulas biológicas, y la hemorragia suele ser más frecuente con las mecánicas. Para las válvulas mitrales, la supervivencia es similar con unas y otras. La supervivencia tras la sustitución de la válvula aórtica es probablemente mejor con válvulas mecánicas, excepto en pacientes jóvenes con estenosis aórtica bicúspide congénita, en los que se prefiere el procedimiento de Ross.[25]

En general, se recomienda una válvula tisular en pacientes cuya esperanza de vida es inferior a 15 años o que no pueden o no quieren mantener la anticoagulación con warfarina. La elección de la válvula de tejido se deja en manos del cirujano implantador, ya que ningún ensayo aleatorizado ha comparado las válvulas de tejido entre sí. Se prefiere una válvula mecánica en pacientes que ya tienen otra indicación de anticoagulación o con esperanza de vida más larga, que desean reducir al mínimo el riesgo de una nueva intervención. Aunque muchos pacientes prefieren correr el riesgo de una nueva intervención que el de la anticoagulación, la edad de implantación de las prótesis biológicas no ha dejado de bajar y en la actualidad muchos pacientes de 60 años las piden y las reciben.

Las reoperaciones para sustituir las válvulas protésicas son necesarias cuando la válvula se vuelve estenótica o regurgitante. El fallo de la válvula protésica es mucho más frecuente en las válvulas bioprotésicas que en las mecánicas. Por razones poco claras, el fallo bioprotésico se produce con mayor rapidez en los pacientes más jóvenes, especialmente en los menores de 50 años. La sustitución valvular aórtica transcatéter es una alternativa a la cirugía abierta en pacientes con una bioprótesis aórtica anterior no infectada y no trombosada que ahora necesita ser sustituida.[26] Los datos emergentes también apoyan el uso de la inserción transcatéter de la válvula mitral en pacientes que tienen una bioprótesis mitral disfuncional, pero no infectada o trombosada, y presentan un alto riesgo de repetir la cirugía abierta.[27]

TRATAMIENTO POSTOPERATORIO DE LOS PACIENTES CON PRÓTESIS VALVULARES

Hay que realizar una ecocardiografía de base una vez que se ha insertado una prótesis para que sirva como punto de referencia en el caso de que se sospeche más adelante una disfunción valvular. No es necesario repetir la ecocardiografía a menos que cambien el estado clínico o los hallazgos físicos del paciente. Las principales causas de disfunción valvular mecánica son la endocarditis infecciosa y la formación de trombos. En las bioprótesis, la endocarditis también supone un riesgo, aunque la degeneración valvular, causante de estenosis o insuficiencia, es un problema importante.

La endocarditis debe descartarse mediante hemocultivos siempre que el paciente con una prótesis valvular manifieste una temperatura ≥ 37,8 °C; cuando la fiebre se acompaña de signos de sepsis debe instaurarse una antibioterapia de amplio espectro mientras se aguarda al resultado de los cultivos. En los pacientes con prótesis biológicas, mecánicas u homoinjertos debería instaurarse una profilaxis de endocarditis cuando se vayan a realizar procedimientos con un riesgo de bacteriemia alto (cap. 61). Actualmente no está claro si es necesaria la profilaxis para un autoinjerto pulmonar tras el procedimiento de Ross, pero los médicos suelen prescribir profilaxis a estos pacientes.

Todos los pacientes con una válvula cardíaca mecánica requieren anticoagulación con warfarina. Los valores de INR recomendados oscilan entre 2,0 (1,5 para la válvula aórtica On-X) para un paciente joven normotenso en ritmo sinusal con una prótesis de válvula aórtica y 3,5 para un paciente con fibrilación auricular y una prótesis de válvula mitral. El ácido acetilsalicílico 75-100 mg/día añadido a la warfarina puede ser beneficioso en pacientes que tienen una indicación independiente de tratamiento antiplaquetario. Los anticoagulantes de acción directa, como el dabigatrán, se asocian a más trombosis y hemorragias en pacientes con válvulas protésicas mecánicas[A21] y no deben utilizarse. No obstante, los anticoagulantes orales de acción directa son apropiados para los pacientes con fibrilación auricular en el contexto de una válvula bioprotésica.[A22] Cuando se produce trombosis en una válvula protésica, la función valvular se restaura en el 60%

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

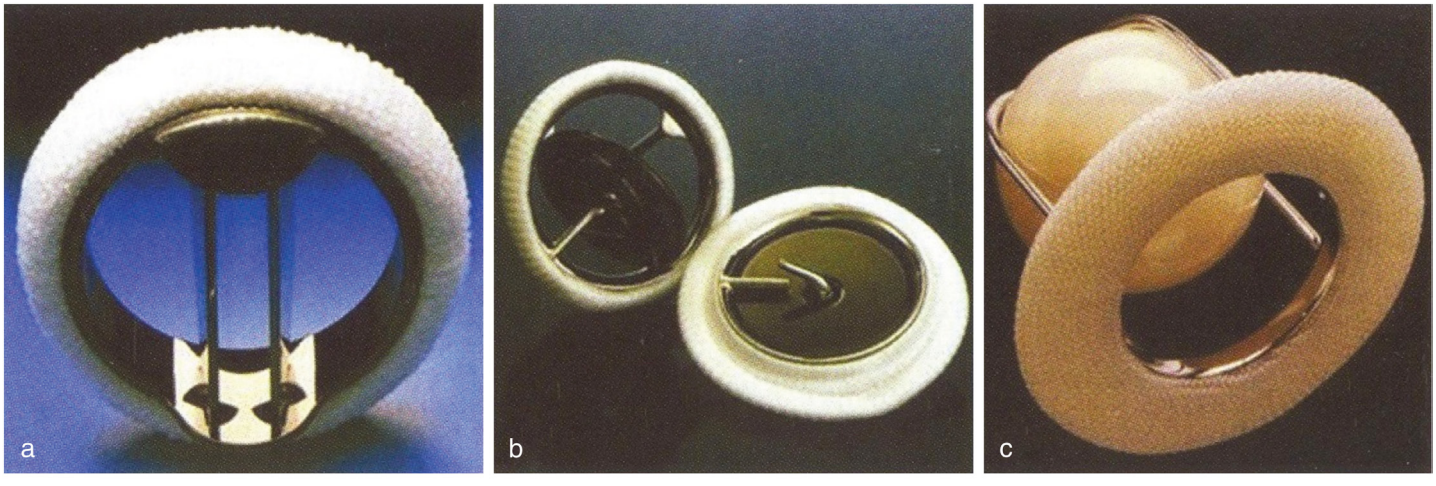

A

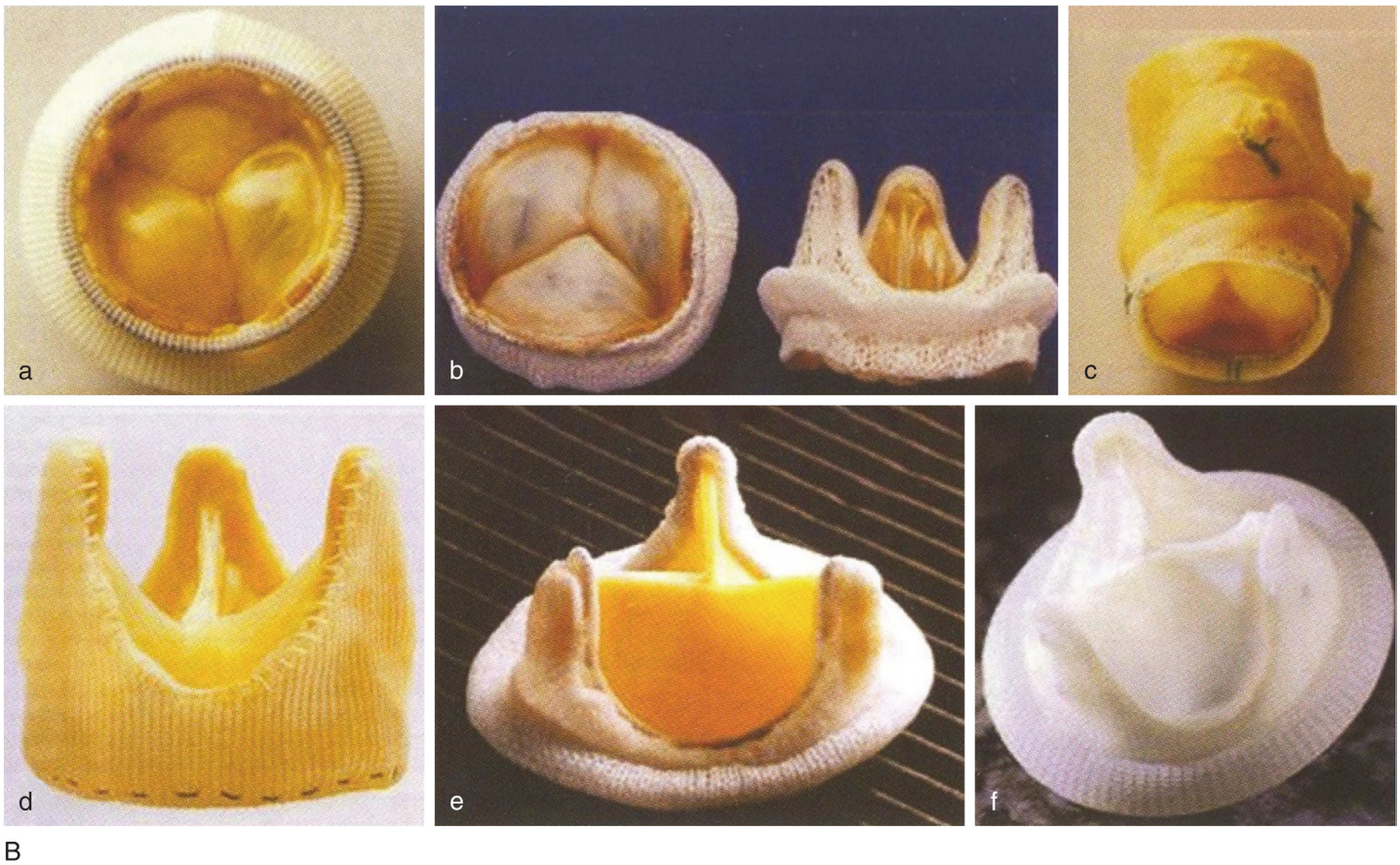

B

FIGURA 60-9. Válvulas aórticas protésicas. A. Válvulas mecánicas frecuentes: *a,* válvula bivalva St. Jude Medical; *b,* válvula de disco oscilante Medtronic-Hall; *c,* válvula de bola enjaulada de Starr-Edwards (ya no se fabrica, aunque aún está en uso). (Tomado de Antunes MJ, Burke AP, Carabello B. Valvular heart disease. In: Braunwald E, Rahimtoola SH, eds. *Essential Atlas of Heart Diseases.* 3rd ed. Philadelphia: Current Medicine Group; 2005:296-297.) **B.** Bioprótesis habituales: *a,* válvula con endoprótesis de orificio modificado de Hancock; *b,* válvula porcina con endoprótesis de Carpentier-Edwards; *c,* válvula sin endoprótesis Freestyle de Medtronic; *d,* válvula sin endoprótesis Toronto SPV de St. Jude Medical; *e,* válvula pericárdica de Carpentier-Edwards; *f,* válvula pericárdica autóloga. (Tomado de Grunkemeier GL, Rahimtoola SH, Starr A. Prosthetic heart valves. In: Rahimtoola SH, ed. *Valvular Heart Disease.* Philadelphia: Current Medicine Group; 1997:13.9-13.11.)

TABLA 60-2 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA SUSTITUCIÓN DE LAS VÁLVULAS CARDÍACAS

TIPO DE VÁLVULA	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Bioprótesis (Carpentier-Edwards, Hancock)	Se evita la anticoagulación en pacientes con ritmo sinusal	Duración limitada a 10-15 años Relativamente estenótica
Válvulas mecánicas (St. Jude)	Características de flujo buenas en los tamaños pequeños	Precisan anticoagulación
Homoinjertos y autoinjertos	No requiere anticoagulación Durabilidad superior a la de las bioprótesis	Implantación quirúrgica difícil desde el punto de vista técnico

de los pacientes aproximadamente tras la infusión intravenosa de un trombolítico. En pacientes con fugas paravalvulares periprotésicas, una técnica percutánea cierra satisfactoriamente alrededor del 85% de las fugas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Kang D-H, Park S-J, Lee S-A, et al. Early surgery or conservative care for asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2020;382:111-9.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:e25-e197.
2. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/ EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43:561-632.
3. Sillesen AS, Vøgg O, Pihl C, et al. Prevalence of bicuspid aortic valve and associated aortopathy in newborns in Copenhagen, Denmark. *JAMA*. 2021;325:561-7.
4. Nedadur R, Belzile D, Farrell A, Tsang W. Mixed aortic stenosis and regurgitation: a clinical conundrum. *Heart*. 2023;109:264-75.
5. Patel KP, Chahal A, Mullen MJ, et al. Acute decompensated aortic stenosis: state of the art review. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48:101422.
6. El-Hamamsy I, Toyoda N, Itagaki S, et al. Propensity-matched comparison of the ross procedure and prosthetic aortic valve replacement in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:805-15.
7. Sundt TM, Jneid H. Guideline update on indications for transcatheter aortic valve implantation based on the 2020 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for management of valvular heart disease. *JAMA Cardiol*. 2021;6:1088-9.
8. Metias A, Saad M, Desai MY, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with rheumatic aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1703-13.
9. Giannini C, Mazzola M, Pugliese NR, Petronio AS. Mitral valve stenosis in the current era: a changing landscape. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2022;23:701-9.
10. Chehab O, Roberts-Thomson R, Bivona A, et al. Management of patients with severe mitral annular calcification: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:722-38.
11. Dziadzko V, Dziadzko M, Medina-Inojosa JR, et al. Causes and mechanisms of isolated mitral regurgitation in the community: clinical context and outcome. *Eur Heart J*. 2019;40:2194-202.
12. Bonow RO, O'Gara PT, Adams DH, et al. 2020 focused update of the 2017 ACC expert consensus decision pathway on the management of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2236-70.
13. Salehin S, Hasan SM, Mai S, et al. Percutaneous repair of mitral regurgitation: a comprehensive review of literature. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47:101338.
14. Alperi A, Granada JF, Bernier M, et al. Current status and future prospects of transcatheter mitral valve replacement: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:3058-78.
15. Morningstar JE, Nieman A, Wang C, et al. Mitral valve prolapse and its motley crew: syndromic prevalence, pathophysiology, and progression of a common heart condition. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e020919.
16. O'Gara PT, Mack MJ. Secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2020;383:1458-67.
17. Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, et al. Atrial functional mitral regurgitation: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2465-76.
18. Coats AJS, Anker SD, Baumbach A, et al. The management of secondary mitral regurgitation in patients with heart failure: a joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:1254-69.
19. Yang L-T, Anand V, Zambito EI, et al. Association of echocardiographic left ventricular end-systolic volume and volume-derived ejection fraction with outcome in asymptomatic chronic aortic regurgitation. *JAMA Cardiol*. 2021;6:189-98.
20. Patlolla SH, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Incidence and burden of tricuspid regurgitation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:2289-98.
21. Zhang X-X, Wei M, Xiang R, et al. Incidence, risk factors, and prognosis of tricuspid regurgitation after cardiac implantable electronic device implantation: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022;36:1741-55.
22. Kodali S, Hahn RT, Eleid MF, et al. Feasibility study of the transcatheter valve repair system for severe tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:345-56.
23. Laflamme E, Wald RM, Roche SL, et al. Outcome and right ventricle remodelling after valve replacement for pulmonic stenosis. *Heart*. 2022;108:1290-5.
24. Shahanavaz S, Zahn EM, Levi DS, et al. Transcatheter pulmonary valve replacement with the Sapien prosthesis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2847-58.
25. Um KJ, McClure GR, Belley-Cote EP, et al. Hemodynamic outcomes of the Ross procedure versus other aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2018;59:462-70.
26. Landes U, Sathananthan J, Witberg G, et al. Transcatheter replacement of transcatheter versus surgically implanted aortic valve bioprostheses. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1-14.
27. Whisenant B, Kapadia SR, Eleid MF, et al. One-year outcomes of mitral valve-in-valve using the SAPIEN 3 transcatheter heart valve. *JAMA Cardiol*. 2020;5:1245-52.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A2. Banovic M, Putnik S, Penicka M, et al. Aortic valve replacement versus conservative treatment in asymptomatic severe aortic stenosis: the AVATAR trial. *Circulation*. 2022;145:648-58.
A3. Lazkani M, Singh N, Howe C, et al. An updated meta-analysis of TAVR in patients at intermediate risk for SAVR. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019;20:57-69.
A4. Toff WD, Hildick-Smith D, Kovac J, UK TAVI Trial Investigators. et al. Effect of transcatheter aortic valve implantation vs surgical aortic valve replacement on all-cause mortality in patients with aortic stenosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327:1875-87.
A5. Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, et al. Outcomes 2 years after transcatheter aortic valve replacement in patients at low surgical risk. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1149-61.
A6. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, et al. Five-year outcomes of transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2020;382:799-809.
A7. Forrest JK, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. 2-Year outcomes after transcatheter versus surgical aortic valve replacement in low-risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:882-96.
A8. Søndergaard L, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Comparison of a complete percutaneous versus surgical approach to aortic valve replacement and revascularization in patients at intermediate surgical risk: results from the randomized SURTAVI trial. *Circulation*. 2019;140:1296-305.
A9. Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, et al. Aspirin with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation. *N Engl J Med*. 2020;383:1447-57.
A10. Feldman T, Kar S, Elmariah S, et al. Randomized comparison of percutaneous repair and surgery for mitral regurgitation: 5-year results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2844-54.
A11. Chan V, Mazer CD, Ali FM, et al. Randomized, controlled trial comparing mitral valve repair with leaflet resection versus leaflet preservation on functional mitral stenosis: the CAMRA CardioLink-2 study. *Circulation*. 2020;142:1342-50.
A12. Kang D-H, Park S-J, Shin S-H, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor for functional mitral regurgitation. *Circulation*. 2019;139:1354-65.
A13. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, et al. Two-year outcomes of surgical treatment of severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2016;374:344-53.
A14. Virk SA, Tian DH, Sriravindrarajah A, et al. Mitral valve surgery and coronary artery bypass grafting for moderate-to-severe ischemic mitral regurgitation: meta-analysis of clinical and echocardiographic outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154:127-36.
A15. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2018;379:2297-306.
A16. Michler RE, Smith PK, Parides MK, et al. Two-year outcomes of surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2016;374:1932-41.
A17. Stone GW, Abraham WT, Lindenfeld J, et al. Five-year follow-up after transcatheter repair of secondary mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2023;388:2037-48.
A18. Gammie JS, Chu MWA, Falk V, et al. Concomitant tricuspid repair in patients with degenerative mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2022;386:327-39.
A19. Sorajja P, Whisenant B, Hamid N, et al. Transcatheter repair for patients with tricuspid regurgitation. *N Engl J Med*. 2023;388:1833-42.
A20. Cardoso JL, Ferraz Costa GN, Neves F, et al. Tricuspid repair in mitral regurgitation surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2023;18:76.
A21. Dangas GD, Tijssen JGP, Wöhrle J, et al. A controlled trial of rivaroxaban after transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2020;382:120-9.
A22. Guimarães HP, Lopes RD, de Barros e Silva PGM, et al. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve. *N Engl J Med*. 2020;383:2117-26.

61 ENDOCARDITIS INFECCIOSA

VANCE G. FOWLER JR., ARNOLD S. BAYER Y LARRY M. BADDOUR

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La endocarditis infecciosa se define como infección, generalmente bacteriana, de la superficie del endocardio del corazón. Afecta sobre todo a las válvulas cardíacas, aunque también sobreviene en los tabiques intracavitarios, el endocardio mural o los dispositivos electrónicos implantables cardiovasculares (p. ej., marcapasos). En el pasado, la endocarditis infecciosa se clasificaba como «aguda» o «subaguda», en función de la duración de los síntomas antes de la presentación. Sin embargo, estas categorías estrictas han demostrado ser poco fiables, por lo que la clasificación clínica tiene en cuenta el microorganismo causante, la válvula implicada y el «ritmo» de la enfermedad clínica.

EPIDEMIOLOGÍA

La verdadera incidencia de la endocarditis infecciosa es difícil de determinar, por los diferentes criterios diagnósticos y métodos de comunicación de resultados relacionados con ella. Un análisis basado en definiciones estrictas de los casos revela que solo una proporción relativamente pequeña (≈20%) de los casos diagnosticados clínicamente se clasifican como «definitivos». En 10 grandes encuestas, la endocarditis infecciosa representó aproximadamente 1 caso por cada 1.000 ingresos hospitalarios en EE. UU., con un rango de 0,16 a 5,4 casos por cada 1.000 ingresos. Estimaciones de la American Heart Association (AHA) sitúan la incidencia de la endocarditis infecciosa en EE. UU. entre 10.000 y 20.000 nuevos casos anuales. Datos recientes también sugieren que las tasas de endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus* han aumentado significativamente, en parte debido al incremento del consumo de drogas inyectables (cap. 365) como parte de la actual epidemia de opiáceos, así como al uso cada vez mayor de dispositivos cardíacos implantables.[1]

Los hombres se ven afectados con más frecuencia que las mujeres (relación hombre:mujer de 1,7:1 en 18 series grandes). No obstante, en pacientes de menos de 35 años se dan más casos en mujeres. Más del 50% de los pacientes con endocarditis infecciosa en EE. UU. son ahora mayores de 50 años, debido en parte a la baja incidencia de la cardiopatía reumática aguda (cap. 269) y a un aumento simultáneo de la prevalencia de la valvulopatía degenerativa en la población que envejece.

Aunque algunos pacientes no tienen factores de riesgo de endocarditis claramente definibles, los trastornos cardíacos que causan flujo turbulento en la superficie endocárdica o a través de una válvula (cap. 60) predisponen a sufrir endocarditis infecciosa (tabla 61-1). Las válvulas más afectadas, en orden descendente de prevalencia, son la mitral sola, la aórtica, la mitral y la aórtica simultáneamente, la tricúspide, la infección mixta de lados derecho e izquierdo, y la válvula pulmonar.

Históricamente, la cardiopatía reumática con disfunción valvular ha sido la alteración subyacente más frecuente, aunque su incidencia ha disminuido en la era antibiótica, especialmente en países desarrollados. La enfermedad valvular degenerativa también se asocia a endocarditis infecciosa, particularmente en ancianos. La creciente relevancia de la calcificación senil como factor de riesgo se refleja en la cada vez mayor proporción de afectación de la válvula aórtica en la endocarditis infecciosa (p. ej., estenosis aórtica calcificada). Los defectos cardíacos congénitos más significativos (cap. 55) confieren mayor riesgo de esta endocarditis, sobre todo en alteraciones cianóticas complejas, como estados de ventrículo único, transposición de grandes vasos y tetralogía de Fallot. De modo similar, las derivaciones pulmonares-sistémicas construidas quirúrgicamente y las comunicaciones interventriculares son factores de riesgo asociados a endocarditis infecciosa.

En la actualidad, el prolapso de la válvula mitral es el trastorno cardíaco subyacente más frecuente en pacientes con endocarditis infecciosa, dato que se refleja en su prevalencia en la población general (4%). Es destacable el hecho de que dicho prolapso suponga un riesgo solo en pacientes con valvas mitrales engrosadas o insuficiencia mitral significativa, que hacen que el riesgo de endocarditis aumente aproximadamente 10 veces con respecto al de la población general. Además, los pacientes con miocardiopatía hipertrófica están expuestos a mayor riesgo de endocarditis infecciosa, en especial en caso de obstrucción del tracto de salida. Por último, la endocarditis previa es uno de los mayores factores de riesgo de ulteriores casos de endocarditis infecciosa.

Asimismo, las válvulas cardíacas protésicas constituyen un importante factor de riesgo de endocarditis infecciosa. A escala mundial, se implantan más de 150.000 válvulas cardíacas al año, y se desarrolla una endocarditis infecciosa sobre ellas en el 1-4% de los receptores en el primer año desde la implantación, y después en el 0,8% anualmente. Las válvulas protésicas mecánicas al principio son más sensibles a la endocarditis infecciosa, aunque, transcurrido 1 año, la probabilidad de desarrollo de la enfermedad es mayor en las válvulas bioprotésicas. En conjunto, la prevalencia es equiparable para ambos tipos de válvulas. La endocarditis valvular bioprotésica también puede afectar a las prótesis valvulares aórticas, mitrales o pulmonares colocadas por transcatéter.

La incidencia de la endocarditis infecciosa en consumidores de drogas intravenosas (cap. 365) puede ser hasta 30 veces superior a la de la población general y 4 veces mayor que en adultos con cardiopatía reumática.[2] En ciertas áreas de EE. UU., el consumo de drogas intravenosas es la principal causa predisponente de endocarditis infecciosa en pacientes de menos de 40 años. *S. aureus* es el microorganismo predominante y se registra afectación de la válvula tricúspide en el 78% de los casos, y la de válvula mitral está presente en el 24% y la de la aórtica en el 8%. En alrededor del 20% de los casos se ve afectada más de una válvula, y muchas de estas infecciones son polimicrobianas.

TABLA 61-1 ALTERACIONES PREDISPONENTES ASOCIADAS A RIESGO AUMENTADO DE ENDOCARDITIS

MÁS FRECUENTES	MENOS FRECUENTES
Prolapso de la válvula mitral (especialmente con regurgitación)	Cardiopatía reumática†
Enfermedad valvular degenerativa	Estenosis subaórtica hipertrófica idiopática
Uso de drogas inyectables*	Derivaciones pulmonar-sistémicas*
Válvulas protésicas*	Coartación de aorta
Congénitas (cardiopatía valvular o defecto septal ventricular [especialmente no corregido])	Cardiopatía congénita cianótica compleja*
Endocarditis previa*	

*Indica trastornos con alto riesgo de endocarditis.
†Aún frecuente en países en vías de desarrollo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La endocarditis infecciosa asociada a la atención sanitaria se produce principalmente como consecuencia de tratamientos invasivos, como catéteres intravenosos (i.v.), líneas de hiperalimentación, marcapasos, otros dispositivos electrónicos implantables cardiovasculares[3] y dispositivos de hemodiálisis.[4] En un reciente estudio de cohortes prospectivo multinacional, realizado en más de 1.600 pacientes no consumidores de drogas con endocarditis de válvula nativa, más de un tercio de los participantes registraron endocarditis asociada a la atención sanitaria, en muchos casos extrahospitalaria (p. ej., hemodiálisis ambulatoria). La creciente importancia de la endocarditis asociada a la atención sanitaria en países industrializados ha influido también en la microbiología de la enfermedad, con aumento de la prevalencia de *S. aureus* y disminución de la de los estreptococos del grupo *viridans* en la mayor parte del mundo desarrollado.

Los dispositivos electrónicos cardiovasculares implantables pueden infectarse en el momento de su implantación, sobre todo si los pacientes desarrollan complicaciones locales en el lugar de la incisión, como un hematoma, o necesitan revisar o sustituir el dispositivo. Otros factores que aumentan el riesgo de infección por dispositivos son edad avanzada, alteraciones concomitantes (particularmente insuficiencia renal dependiente de diálisis) y elevado número de cables en los dispositivos.

Las alteraciones médicas sistémicas pueden predisponer al desarrollo de endocarditis infecciosa. Por ejemplo, la infección por el VIH es un factor de riesgo independiente en consumidores de drogas intravenosas, y dicho riesgo se eleva en paralelo a la disminución del recuento de linfocitos CD4. La bacteriemia relacionada con catéteres vasculares también es un significativo factor de riesgo de endocarditis infecciosa hospitalaria. Asimismo, los pacientes con nefropatía terminal, particularmente los que reciben hemodiálisis a largo plazo, y los aquejados de diabetes mellitus están expuestos a un mayor riesgo, presumiblemente por las infecciones recurrentes de accesos vasculares asociadas a la primera y por el bajo nivel de inmunodepresión propio de ambas.

BIOPATOLOGÍA

Los modelos experimentales de endocarditis infecciosa han demostrado que la enfermedad sigue una secuencia predecible: daño en el endocardio; agregación de plaquetas, fibrina y otras moléculas de coagulación para crear una «vegetación estéril» *(endocarditis trombótica no bacteriana);* bacteriemia transitoria que da lugar a la siembra de la vegetación; proliferación microbiana en la superficie del endocardio e invasión de la misma, e infección metastásica a órganos que reciben un elevado flujo sanguíneo (p. ej., riñones, bazo y cerebro). Estas vegetaciones estériles pueden producirse en válvulas nativas previamente dañadas o en el anillo de costura tras la colocación de una válvula protésica. La endocarditis trombótica no bacteriana también puede producirse espontáneamente en pacientes con enfermedades sistémicas (p. ej., la endocarditis marántica de la malignidad [cap. 47] u otras enfermedades debilitantes o la endocarditis marántica de Libman-Sacks del lupus eritematoso sistémico [cap. 245]).

Cuando se produce bacteriemia transitoria (p. ej., por infección a distancia o manipulaciones gingivales), las vegetaciones previamente estériles pueden diseminarse. Algunas especies bacterianas, como los estafilococos y los estreptococos, se adhieren con mayor avidez a las vegetaciones, son más capaces de eludir las defensas endovasculares innatas del huésped y, como consecuencia, causan endocarditis con mayor frecuencia. A continuación, las bacterias proliferan y, en última instancia, llegan a alcanzar cargas de unidades formadoras de colonias de 10^9 a 10^{11} por gramo de tejido. Por último, las superficies de las válvulas cardíacas y las vegetaciones son avasculares, lo que dificulta el tratamiento antibiótico y la curación. Los dispositivos cardíacos implantables alteran la superficie endotelial, y predisponen a infección y formación de biopelículas, particularmente poco después de su colocación, antes de que se produzcan endotelización y fibrosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anamnesis

La presentación inicial de la endocarditis infecciosa varía mucho de un paciente a otro. Algunos casos se desarrollan de forma aguda, con síntomas que progresan rápidamente durante días. Otros evolucionan gradualmente y se presentan con síntomas progresivos, pero inespecíficos, a lo largo de semanas a meses. En pacientes con sospecha de endocarditis infecciosa, la historia inicial debe incluir una revisión completa de los sistemas, un historial de viajes, exposiciones a mascotas u otros animales, consumo de drogas ilícitas y actividad sexual. La mayoría de los pacientes refieren fiebre y síntomas inespecíficos, como fatiga, malestar general o pérdida de peso. Casi la mitad de ellos presentan síntomas musculoesqueléticos, que oscilan entre artritis manifiesta y mialgias difusas. En un 5-10% de los casos el dolor lumbar es el síntoma principal, aun en ausencia de osteomielitis o absceso epidural. En consumidores de drogas por vía i.v. con endocarditis infecciosa de la válvula tricúspide y en pacientes con dispositivos implantables venosos o en el corazón derecho, la endocarditis puede manifestarse con dolor torácico pleurítico y neumonía multilobular. La endocarditis infecciosa asociada a la atención sanitaria suele mantenerse clínicamente oculta y exige un alto índice de sospecha.

Exploración física

Una exploración física minuciosa debe incluir la búsqueda de los estigmas prototípicos de la endocarditis (tabla 61-2), que son muy útiles cuando están presentes, pero son menos frecuentes que en el pasado, ahora que los pacientes son diagnosticados y tratados con mayor rapidez. Aunque la fiebre afecta hasta al 90% de los pacientes, es menos habitual en acianos y pacientes con insuficiencia renal o cardíaca. Una presión diferencial (de pulso) amplia debe alertar al médico de la posibilidad de una insuficiencia aórtica aguda (cap. 60). La piel y las uñas deben examinarse cuidadosamente en busca de evidencias sugestivas de fenómenos embólicos, como petequias (fig. 61-1), nódulos de Osler, lesiones de Janeway y hemorragias en astilla. Las petequias suelen observarse en la conjuntiva, el paladar y las extremidades. Los nódulos de Osler son pequeños nódulos dolorosos que habitualmente aparecen en las superficies palmares y plantares de los dedos de las manos y los pies, y que a menudo aumentan o disminuyen en el tiempo (fig. 61-2). Considerados un fenómeno inmunitario característico, es posible que los nódulos de Osler presenten un componente mediado por inmunocomplejos, aunque es más probable que sean originados por microémbolos. Las lesiones de Janeway (v. fig. 39-10) son máculas hemorrágicas indoloras de origen embólico, también predo-

TABLA 61-2 EXPLORACIÓN FÍSICA Y HALLAZGOS ANALÍTICOS EN LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

HALLAZGO	% DE CASOS
Fiebre	96
Empeoramiento de un soplo previo	20
Nuevo soplo	48
Episodio embólico vascular	17
Esplenomegalia	11
Hemorragias subungueales en astilla	8
Nódulos de Osler	3
Lesiones de Janeway	5
Manchas de Roth	2
VSG elevada	61
Hematuria	26
Factor reumatoide positivo	5
Hallazgos anómalos en la radiografía de tórax (derrame, infiltrado o émbolos sépticos)	67-85 (endocarditis infecciosa derecha)

VSG, velocidad de sedimentación globular.
Adaptado de Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: International Collaboration on Endocarditis—Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009;169:463-473.



FIGURA 61-1. Petequias en la endocarditis infecciosa.

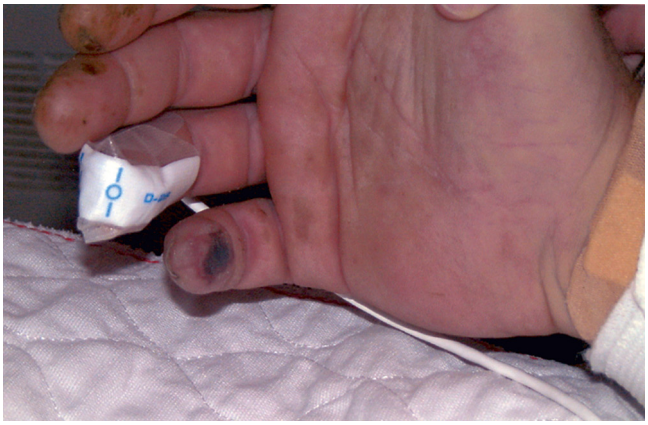

FIGURA 61-2. **Nódulo de Osler en la endocarditis infecciosa.**

minantemente palmares y plantares, y menos frecuentes que otros estigmas cutáneos. Las hemorragias lineales subungueales (v. fig. 39-10) son lesiones pardo-rojizas de los lechos ungueales, lineales y que no palidecen con presión, paralelas a la dirección del crecimiento de la uña. Son inespecíficas y se detectan en un porcentaje significativo de pacientes hospitalizados sin endocarditis infecciosa.

Debe realizarse un examen de fondo de ojo para buscar manchas de Roth (v. fig. 391-26), coriorretinitis o endoftalmitis; estas dos últimas están presentes en una proporción considerable de casos de endocarditis fúngica (p. ej., por *Candida*). Debe realizarse una cuidadosa exploración cardíaca (cap. 39) para detectar cualquier soplo, especialmente los de nueva aparición o los que empeoran, así como cualquier indicio de insuficiencia cardíaca, que es un signo ominoso. Es destacable el hecho de que los afectados de endocarditis infecciosa asociada a la atención sanitaria tengan menos probabilidad de registrar un soplo patológico en la presentación inicial. En el abdomen se han de indagar evidencias de esplenomegalia (cap. 154), más frecuente en la endocarditis subaguda. Por último, debe procederse a una evaluación neurológica completa para localizar probables déficits neurológicos focales y que sirva como referencia basal durante la hospitalización del paciente. La exploración neurológica puede revelar evidencias de embolia de vasos mayores, parálisis de pares craneales, defectos del campo visual o encefalopatía tóxico-metabólica generalizada, con alteración del estado mental. Hasta un 15-20% de los pacientes con endocarditis presentan o desarrollan inicialmente un ictus o síntomas similares a un ictus (cap. 375). La endocarditis infecciosa relacionada con dispositivos a menudo genera signos y síntomas locales de infección en el lugar de implantación.

DIAGNÓSTICO

El patrón de referencia para el diagnóstico de endocarditis infecciosa sería el cultivo de un microorganismo patológico a partir de una válvula u otra superficie endocárdica. Sin embargo, a menos que el paciente se someta a una cirugía valvular o a una exploración *post mortem*, el diagnóstico suele hacerse clínicamente.[5] Las pautas clínicas más aceptadas son los criterios de Duke modificados (tabla 61-3), basados en resultados de hemocultivo y datos ecocardiográficos, y para los que se estiman una sensibilidad del 76 al 100% y una especificidad del 88 al 100%, con un valor predictivo negativo al menos del 92%.

Microbiología

Cuando se sospeche una bacteriemia,[6] deben obtenerse al menos tres series de hemocultivos, cada juego compuesto por un frasco aeróbico y otro anaeróbico, de sitios separados, prestando especial atención a la técnica aséptica. Dado que algunas bacterias pueden no ser eliminadas por la desinfección de la superficie de la piel, la probabilidad de un contaminante puede reducirse en un 50% si el hemocultivo se obtiene después de extraer otro tubo de sangre con la misma venopunción.[A1] Iniciar los antibióticos antes de extraer los hemocultivos reducirá su sensibilidad aproximadamente en un tercio.[7] Idealmente, los hemocultivos deben recogerse con un intervalo de al menos 1 h para documentar una bacteriemia continua, que es una característica de la endocarditis infecciosa y no se observa en muchos otros síndromes infecciosos; sin embargo, cuando los pacientes están gravemente enfermos, este enfoque, que requiere que se retrase la terapia antimicrobiana, puede no ser factible. En esta última circunstancia, las tres series de hemocultivos deben extraerse sin demoras intermedias.

Organismos causales

Alrededor del 90% de las endocarditis infecciosas de válvula nativa adquiridas en la comunidad están causadas por estafilococos, estreptococos o enterococos, que son habitantes normales de la piel, la orofaringe, el tracto urogenital y el gastrointestinal, respectivamente. Estos microorganismos expresan receptores específicos de unión y adhesión a las superficies endoteliales lesionadas. Las especies estreptocócicas (cap. 269) son las causantes más frecuentes de endocarditis infecciosa extrahospitalaria en pacientes sin antecedentes de consumo de drogas intravenosas o contacto con atención sanitaria. En pacientes con cualquiera de estos últimos factores de riesgo epidemiológico, *S. aureus* (cap. 267) es el agente etiológico predominante. Ante la consolidación del contacto con atención sanitaria como factor de riesgo predominante de infecciones sanguíneas, *S. aureus* es en la actualidad la primera causa de endocarditis infecciosa en la mayor parte de las regiones industrializadas del mundo.

Los estreptococos del grupo *viridans* (cap. 269) son los principales estreptococos implicados en la endocarditis de válvula nativa. Este grupo de microorganismos, normalmente presentes en la orofaringe, incluye especies como *Streptococcus sanguinis, Streptococcus mutans* y *Streptococcus mitis/oralis.* Los estreptococos del grupo B (organismos β-hemolíticos que forman parte de la flora orofaríngea y urogenital normal, así como de la flora cutánea en pacientes con diabetes) causan con mayor frecuencia endocarditis infecciosa en pacientes con cirrosis o diabetes mellitus, así como en consumidores de drogas inyectables. En cambio, los estreptococos del grupo A, aunque también son β-hemolíticos, rara vez producen endocarditis infecciosa. Entre las especies de estreptococos, el riesgo de desarrollar endocarditis tras una infección del torrente sanguíneo es mayor con *Streptococcus mutans, Streptococcus gordonii, Streptococcus sanguinis, Streptococcus gallolyticus* (antes conocido como *Streptococcus bovis*) y *Streptococcus mitis/oralis,* y es menor con *Streptococcus pneumoniae.*[8] *Streptococcus gallolyticus* es actualmente una de las principales causas de endocarditis infecciosa en algunas partes del mundo; por ejemplo, su incidencia en Francia ha aumentado significativamente en los últimos años. Su presencia en hemocultivos debe llevar a evaluación endoscópica para detectar un adenocarcinoma de colon u otras lesiones malignas digestivas.

TABLA 61-3 CRITERIOS DE DUKE MODIFICADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA

CRITERIOS MAYORES

1. Hemocultivo positivo (a *O* b)
   a. Microorganismo típico (α-estreptococo hemolítico, *Streptococcus gallolyticus,* microorganismos HACEK o *Staphylococcus aureus,* o especies de *Enterococcus* adquiridas en la comunidad, sin un foco primario) en dos hemocultivos separados *O*
   b. Bacteriemia persistente por cualquier microorganismo (2 cultivos positivos > 12 h de diferencia, 3 cultivos positivos o una mayoría ≥ 4 cultivos positivos con > 1 h de diferencia)
2. Evidencia de afectación endocárdica (a *O* b)
   a. Hallazgos ecocardiográficos: masa móvil unida a válvula o aparato valvular, absceso o nueva dehiscencia parcial de válvula protésica *O*
   b. Nueva insuficiencia valvular
3. Serología: un único hemocultivo positivo para *Coxiella burnetii* o título de anticuerpos IgG anti-*C. burnetii* de fase 1 ≥ 1:800

CRITERIOS MENORES

1. Condición predisponente: consumo de drogas i.v. o alteración cardíaca predisponente
2. Fiebre ≥ 38 °C
3. Fenómenos vasculares: embolia arterial, émbolos pulmonares sépticos, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales, lesiones de Janeway
4. Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide
5. Hallazgos ecocardiográficos acordes con endocarditis, pero que no cumplen los criterios mayores
6. Evidencia microbiológica: hemocultivos positivos que no cumplen los criterios mayores o evidencia serológica de infección activa acorde con endocarditis

ENDOCARDITIS INFECCIOSA DEFINITIVA (1 *O* 2)

1. Endocarditis infecciosa demostrada anatomopatológicamente *O*
2. Diagnóstico clínico definido por
   a. Dos criterios mayores *O*
   b. Un criterio mayor y tres menores *O*
   c. Cinco criterios menores

ENDOCARDITIS INFECCIOSA POSIBLE (1 *O* 2)

1. Un criterio mayor y un criterio menor *O*
2. Tres criterios menores

ENDOCARDITIS INFECCIOSA RECHAZADA

1. Diagnóstico alternativo firme *O*
2. Resolución de síndrome de endocarditis infecciosa con tratamiento antibiótico durante ≤ 4 días *O*
3. Ausencia de evidencia anatomopatológica de endocarditis infecciosa en cirugía o autopsia con tratamiento antibiótico durante ≤ 4 días *O*
4. No cumple los criterios de posible endocarditis infecciosa, como arriba

HACEK, especies de *Haemophilus* y *Aggregatibacter* (antes *Actinobacillus actinomycetemcomitans*), *Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* y especies de *Kingella;* IgG, inmunoglobulina G; i.v., vía intravenosa.

Adaptado de Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:633-638.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

S. aureus (cap. 267) es el patógeno predominante entre los usuarios de drogas inyectables y los pacientes con contacto sanitario. La evolución clínica de la endocarditis por *S. aureus* suele ser aguda, con progresión rápida en pocos días. Dado que el 10-15% de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* presentan signos ecocardiográficos de endocarditis, aun sin los estigmas clásicos, la eventual afectación cardíaca siempre debe considerarse en cualquier paciente con bacteriemia por *S. aureus,* pero sobre todo en casos de bacteriemia o fiebre recidivantes o persistentes, infección extrahospitalaria o dispositivo cardíaco implantable. Los estafilococos coagulasa-negativos son una causa infrecuente de endocarditis de válvula nativa, pero son patógenos importantes en el entorno de válvulas protésicas u otros dispositivos intracardíacos.

Los enterococos son responsables de un número significativo de casos de endocarditis tanto adquirida en la comunidad como nosocomial, y la mayor parte (> 90%) se debe a *Enterococcus faecalis.* Se cree que la fuente predominante de bacteriemia son las vías genitourinarias y la presentación suele ser subaguda. La endocarditis, que se desarrolla aproximadamente en el 25% de los pacientes con bacteriemia por *E. faecalis,* se sugiere por la adquisición de la infección en la comunidad, la ausencia de una fuente clara de infección, una cardiopatía valvular preexistente y la ausencia de bacteriemia polimicrobiana. Al igual que en el caso de la endocarditis por *S. gallolyticus,* se recomienda el cribado gastrointestinal en busca de neoplasias colónicas.[9]

Los microorganismos gramnegativos del grupo HACEK (especies de *Haemophilus, Aggregatibacter* [antes *Actinobacillus actinomycetemcomitans*], *Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* y especies de *Kingella*) son responsables de alrededor del 5% de las endocarditis. Dado que estos microorganismos, de cultivo difícil, crecen en hemocultivo en 7 días con los métodos actuales, ya no es necesaria la incubación prolongada para aislar cepas HACEK. Muchos otros bacilos gramnegativos pueden causar endocarditis infecciosa, pero son aún más inusuales. Tradicionalmente, el consumo de drogas inyectables ha sido el principal factor de riesgo de endocarditis bacteriana por bacilos gramnegativos aerobios entéricos. Sin embargo, la experiencia reciente de grandes estudios multinacionales demuestra que el contacto nosocomial con la atención sanitaria, y no el consumo de drogas inyectables, es actualmente el factor de riesgo más frecuente de endocarditis entérica por gramnegativos.

La endocarditis fúngica suele ser difícil de diagnosticar y tratar. Se registra predominantemente en pacientes con antecedentes de consumo de drogas intravenosas, cirugía de válvulas cardíacas reciente o uso prolongado de catéteres vasculares permanentes, sobre todo de nutrición parenteral total. Los hongos más frecuentes relacionados con endocarditis infecciosa son los de los géneros *Aspergillus* y *Candida. Aspergillus* (cap. 311) rara vez crece en los hemocultivos y normalmente debe cultivarse a partir de una muestra patológica (ya sea un foco embólico o la vegetación). Las estrategias de serodiagnóstico para la detección de antígenos suelen ser útiles para diagnosticar la endocarditis por *Aspergillus.* Por el contrario, *Candida* spp. (cap. 310) crece con frecuencia en los hemocultivos. La mortalidad de la endocarditis fúngica es muy alta y en ella suele precisarse cirugía de valvuloplastia.

Las endocarditis de válvula protésica se clasifican en dos grupos, según el tiempo que transcurre entre la cirugía valvular y el comienzo de la enfermedad: precoces (< 2 meses después de la cirugía) y tardías (> 2 meses) (tabla 61-4). Los estafilococos, en particular *S. aureus,* predominan durante el período precoz, en el que se cree que la mayoría de los episodios de endocarditis infecciosa se relacionan con infección perioperatoria. En el postoperatorio tardío, el espectro de microorganismos se asemeja más al de la endocarditis valvular nativa adquirida en la comunidad, en la que predominan *S. aureus* y los estreptococos del grupo *viridans.* Cabe destacar que, entre los estafilococos coagulasa-negativos, la resistencia a la oxacilina se observa con frecuencia en estos casos tardíos. Un procedimiento de colocación de válvula protésica transcatéter (aórtica, mitral o pulmonar) también puede complicarse con endocarditis, y los enterococos, *S. aureus* y estafilococos coagulasa-negativos son los patógenos más frecuentes en la posición de la válvula aórtica, y *S. aureus* el que predomina en la posición de la válvula pulmonar.

TABLA 61-4 CAUSAS DE ENDOCARDITIS DE VÁLVULA PROTÉSICA*

PRECOCES (< 2 MESES DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN)	TARDÍAS (> 2 MESES DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN)
Staphylococcus aureus	Estafilococos coagulasa-negativos
Estafilococos coagulasa-negativos	*Staphylococcus aureus*
Bacilos gramnegativos	Estreptococos del grupo *viridans*
Enterococos	Enterococos
Hongos	*Mycobacterium chimaera*†
Difteroides	

*Enumeradas en orden de frecuencia relativa.
†Puede ocurrir hasta 4-5 años después de la sustitución de la válvula.
Adaptado de Wang A, Athan E, Pappas PA, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA.* 2007; 297:1354-1361.

Las especies estafilocócicas causan la gran mayoría (≥ 70%) de las infecciones de dispositivos cardíacos implantables. La prevalencia de la resistencia a la oxacilina entre las cepas de *S. aureus* varía, pero suele situarse entre el 30 y el 50%; dicha resistencia es aún mayor entre los estafilococos coagulasa-negativos.

Endocarditis con hemocultivos negativos

En la mayoría de los pacientes que padecen endocarditis infecciosa y que no han recibido terapia antibiótica previa, todos los hemocultivos son positivos. Los hemocultivos son realmente negativos en menos de un 5% de los casos. No obstante, la administración previa de antibiótico puede reducir el rendimiento de los hemocultivos hasta en un 35%. En consecuencia, la gran mayoría de los casos de endocarditis «con cultivo negativo» se producen en pacientes que han recibido agentes antimicrobianos recientemente. Es posible que estos casos se deban a microorganismos responsables de la mayor parte de las endocarditis de válvula nativa. Las sospechas deben centrarse en estreptococos del grupo *viridans* y microorganismos HACEK, ya que son de cultivo más complejo que los estafilococos y enterococos, y, por tanto, es más probable que resulten afectados por la administración previa de antibióticos. En cualquier caso, cuando los hemocultivos son negativos y se sospecha endocarditis, sobre todo si no hay antecedentes de tratamiento antibiótico reciente, deben considerarse los microorganismos de cultivo difícil, los hongos y los microorganismos no cultivables (tabla 61-5), particularmente con antecedentes de exposición a animales de granja o leche no pasteurizada *(Coxiella burnetii, Brucella),* gatos *(Bartonella henselae),* piojos del cuerpo *(Bartonella quintana)* o aves *(Chlamydophila psittaci).* Es importante notificar al laboratorio de microbiología que se sospecha una endocarditis, porque las técnicas especiales de cultivo, incluida la incubación prolongada (> 5 días) de los hemocultivos, pueden aumentar ocasionalmente el rendimiento de los estreptococos con variantes nutricionales (*Abiotrophia* y *Granulicatella* spp.), *Brucella* spp., *Legionella* spp., *Cutibacterium acnes* y algunos hongos. Las pruebas serológicas específicas pueden diagnosticar endocarditis relacionadas con *C. burnetii* (el agente de la fiebre Q; cap. 302), *Brucella* spp. (cap. 286), *Bartonella* spp. (cap. 291) y *C. psittaci* (cap. 294). *Tropheryma whipplei,* el agente etiológico de la enfermedad de Whipple (cap. 305), y otros múltiples microorganismos pueden diagnosticarse mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa de amplio espectro en plasma o especialmente en tejido cardíaco resecado.[10] Las características histopatológicas del tejido resecado también aportan pistas para el diagnóstico etiológico de la endocarditis de cultivo negativo. Cuando la búsqueda del agente causal es infructuosa, es posible considerar causas no infecciosas, como las endocarditis marántica o de Libman-Sacks y el mixoma auricular (cap. 47).

Hallazgos de laboratorio

Las pruebas analíticas iniciales han de incluir hemograma completo con diferencial, electrólitos séricos, medición de la función renal y análisis de orina. La mayor parte de los casos de endocarditis infecciosa subaguda presentan valores de hierro sérico propios de la anemia de las enfermedades crónicas (cap. 145). En la endocarditis infecciosa aguda es frecuente la elevación del recuento leucocítico en sangre periférica, particularmente si *S. aureus* es el patógeno causal, mientras que puede no estar aumentado en las formas subagudas. La hematuria microscópica y la proteinuria son frecuentes.

El factor reumatoide, empleado como prueba auxiliar en los criterios de Duke modificados como «criterio menor», bajo la categoría de «fenómeno inmunitario», es a veces positivo en la endocarditis subaguda o crónica. Otras pruebas auxiliares, como la velocidad de sedimentación globular, la concentración de proteína C reactiva o la de procalcitonina, no suelen ayudar a diagnosticar la endocarditis.

Técnicas de imagen, incluida la ecocardiografía

En la abrumadora mayoría de las endocarditis derechas, la radiografía de tórax es anómala, y muestra consolidación, atelectasia, derrame pleural o émbolos sépticos manifiestos. En otras hay evidencia de insuficiencia cardíaca. El electrocardiograma (ECG) debe examinarse cuidadosamente en busca de evidencias de bloqueos de la conducción auriculoventricular, especialmente un intervalo PR prolongado (v. figs. 51-4 a 51-9), sugestivo de un absceso del anillo aórtico o de un infarto de miocardio franco (v. figs. 58-1 y 58-2).

Tanto la ecocardiografía transtorácica como la transesofágica (cap. 43) son pruebas muy específicas para definir las vegetaciones valvulares (≈98%) cuando se utilizan como parte de la evaluación diagnóstica de la sospecha de endocarditis. Por el contrario, la ecocardiografía transesofágica tiene una sensibilidad mucho mayor (del 90 al 95%) en este contexto que la ecocardiografía transtorácica (del 48 al 63%). En la mayoría de los casos en los que la endocarditis es una consideración diagnóstica seria, la evaluación debe comenzar con una ecocardiografía transtorácica inicial seguida de una ecocardiografía transesofágica lo antes posible, porque ambos estudios proporcionan información complementaria (fig. 61-3). Dado que la ecocardiografía transesofágica es un medio relativamente no invasivo de detectar la extensión perivalvular de la infección, debe evaluarse con ella a cualquier paciente con una nueva anomalía del sistema de conducción o fiebre persistente, factores clínicos predictivos de la extensión perivalvular. Del mismo modo, la ecocardiografía transesofágica es muy preferible en la evaluación de la sospecha de endocarditis relacionada con válvulas protésicas o dispositivos. Cabe destacar que pueden producirse coágulos blandos en los electrodos de entre el 5 y el 10%

TABLA 61-5 MICROORGANISMOS CAUSANTES DE ENDOCARDITIS CON «CULTIVO NEGATIVO»*

MICROORGANISMO	EPIDEMIOLOGÍA	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
Grupo HACEK	Predominante en la flora oral, por lo que se detecta con antecedentes de enfermedad periodontal	Los microorganismos necesitan 7 días para crecer
Estreptococos nutricionalmente variables	Evolución lenta y gradual	Medios de cultivo enriquecido o crecimiento como colonias satélite en torno a una estría de *Staphylococcus aureus*
Coxiella burnetii (fiebre Q)	Distribución mundial; exposición a leche cruda, entorno agrícola o áreas rurales	Pruebas serológicas (títulos elevados de anticuerpos contra antígenos de las fases 1 y 2); PCR en sangre o tejido valvular
Especies de *Brucella*	Ingestión de leche o productos lácteos contaminados; contacto directo con ganado infectado	En la ecocardiografía suelen observarse vegetaciones gruesas; hemocultivos positivos en el 80% de los casos, con incubación de 4-6 semanas; la técnica de lisis-centrifugación permite acelerar el crecimiento; pruebas serológicas disponibles
Especies de *Bartonella*	*Bartonella henselae:* transmitido por arañazo o mordedura de gato o por pulgas del gato; *Bartonella quintana:* transmitido por piojos del cuerpo en humanos; predisposición en personas sin hogar y alcohólicos	Pruebas serológicas (puede haber reacción cruzada con *Chlamydophila psittaci*); la PCR de la válvula o los émbolos es la mejor prueba; la técnica de lisis-centrifugación puede ser útil
Chlamydophila psittaci	Exposición a aves	Pruebas serológicas disponibles, pero debe descartarse *Bartonella,* por reactividad cruzada; la tinción tisular directa con anticuerpos monoclonales puede ser útil; PCR disponible
Tropheryma whipplei (enfermedad de Whipple)	Los síntomas sistémicos comprenden artralgias, diarrea, dolor abdominal, adenopatía, pérdida de peso y afectación del SNC, aunque la endocarditis puede no presentar síntomas sistémicos	Examen histológico de válvulas con tinción de PAS; pueden efectuarse cultivos valvulares con líneas celulares fibroblásticas; PCR sobre material de vegetaciones
Especies de *Legionella*	Sistemas de distribución de aguas contaminadas; brotes hospitalarios frecuentes; afecta a válvulas protésicas	Técnica de lisis-centrifugación; subcultivos periódicos en medio tamponado de extracto de levadura y carbón vegetal; disponibles pruebas serológicas y PCR
Aspergillus y otros hongos distintos de *Candida*	Válvula protésica	Técnica de lisis-centrifugación; también cultivo y examen directo de cualquier émbolo; prueba de serodiagnóstico para el antígeno de *Aspergillus*
Mycobacterium chimaera	Tras cirugía cardíaca con unidades de calentamiento/enfriamiento contaminadas utilizadas para el *bypass* cardiopulmonar; a menudo se retrasa meses-años	PCR y cultivos micobacterianos de sangre y otras zonas corporales estériles

*Enumerados en orden aproximado de frecuencia relativa.

HACEK, especies de *Haemophilus* y *Aggregatibacter, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* y especies de *Kingella;* PAS, ácido peryódico de Schiff; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SNC, sistema nervioso central.

de los pacientes con dispositivos intracardíacos, y el hallazgo de una «vegetación» en un electrodo no es específico de infección. La alta sensibilidad de la ecocardiografía transesofágica para detectar vegetaciones valvulares en válvulas nativas también puede utilizarse en combinación con parámetros clínicos (p. ej., la pronta resolución de la bacteriemia y la defervescencia) para respaldar la decisión clínica de abreviar la terapia en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* asociada a catéter vascular. Una vegetación superior a 10 mm es un factor predictivo significativo de un mayor riesgo de embolización periférica y mortalidad.[11]

Un resultado negativo de la ecocardiografía transesofágica tiene un valor predictivo negativo de alrededor del 95%. No obstante, cuando la sospecha clínica de endocarditis es alta (p. ej., fiebre persistente o eventos embólicos) y la ecocardiografía transesofágica inicial es negativa, la repetición de la ecocardiografía transesofágica en 3-5 días puede revelar el diagnóstico.

Cuando los resultados ecocardiográficos son negativos o no determinantes, la tomografía computarizada multicorte con o sin angiografía puede ser útil en pacientes con posible endocarditis de válvula protésica o con una extensión perivalvular de la infección.[12] La tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada (PET/TC) puede ser útil para identificar la endocarditis de la válvula protésica[13] y en ocasiones puede identificar una fuente primaria no cardíaca de infección, un foco metastásico que requiera un cambio en el enfoque terapéutico o la evidencia de tumores no diagnosticados. Sin embargo, estas pruebas no deben obtenerse de forma rutinaria, sino que deben reservarse para situaciones de diagnóstico difíciles.

El diagnóstico de la endocarditis infecciosa que complica las sustituciones valvulares aórticas o pulmonares transcatéter puede ser difícil. Las vegetaciones pueden no detectarse con la ecocardiografía, pero a menudo se observa un engrosamiento de las valvas y un aumento del gradiente transvalvular.

TRATAMIENTO

El tratamiento antibiótico definitivo de la endocarditis infecciosa (tabla 61-6) se guía por las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana del patógeno responsable aislado de los cultivos clínicos.[14-16] Aunque a menudo es aconsejable iniciar el tratamiento empírico antes de disponer de los resultados definitivos de los cultivos, no todos los pacientes que ingresan por una posible endocarditis deben ser tratados necesariamente de forma empírica.[17] Los pacientes estables desde el punto de vista clínico, con síndrome de presentación subaguda y sin signos de insuficiencia cardíaca u otras complicaciones que afecten a órganos efectores, pueden someterse a estrecha observación sin antibióticos, obteniendo hemocultivos seriados. Asimismo, es conveniente que los pacientes estables que comenzaron el tratamiento antibiótico provisional antes de la hospitalización y antes de extraerles sangre para cultivo suspendan el uso de antibióticos, de manera que puedan obtenerse hemocultivos, preferiblemente lo más tarde posible después de dicha suspensión. Un nivel normal de procalcitonina no excluye la endocarditis, pero el tratamiento guiado por procalcitonina puede ayudar a reducir la duración del tratamiento antibiótico en pacientes con hemocultivos positivos.[A2] Por el contrario, los pacientes con afectación aguda, con evidencia de complicaciones de la endocarditis o con alto riesgo de padecerla (p. ej., receptores de válvulas protésicas)[18] deben recibir tratamiento provisional mientras se esperan los resultados del cultivo. Un especialista en enfermedades infecciosas, como parte de un equipo multidisciplinar de endocarditis, es fundamental para orientar la evaluación diagnóstica y diseñar un régimen antibiótico empírico inicial (y posteriormente definitivo) adecuado. Esta consulta puede orientar las pruebas de diagnóstico molecular del laboratorio de microbiología del hospital o de un laboratorio de referencia para asegurar un diagnóstico etiológico específico.

Terapia empírica

Cualquiera de los dos regímenes proporciona cobertura provisional apropiada para pacientes con sospecha de endocarditis de válvula nativa, cuando los cultivos no han revelado un microorganismo específico: nafcilina (u oxacilina)-penicilina-gentamicina o vancomicina-gentamicina (tabla 61-7). Algunos expertos recomiendan un régimen de nafcilina-ceftriaxona-penicilina-gentamicina para cubrir los aislamientos de HACEK productores de β-lactamasa. Cuando es importante considerar *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM), como sucede en consumidores de drogas intravenosas o en pacientes con contacto con atención sanitaria, ha de aplicarse tratamiento provisional con vancomicina-ceftriaxona-gentamicina. En pacientes con válvulas protésicas es preferible el abordaje provisional con vancomicina-gentamicina-rifampicina, que aporta cobertura idónea para los principales patógenos propios de este ámbito (SARM, estafilococos sensibles a la meticilina y estafilococos coagulasa-negativos).

Tratamiento de microorganismos específicos

Cuando el microorganismo se identifica de manera definitiva, el tratamiento antibiótico debe ajustarse convenientemente, siguiendo regímenes convalidados (v. tabla 61-6). En todos los casos de endocarditis infecciosa debe obtenerse la consulta de enfermedades infecciosas como parte de un enfoque de «equipo de endocarditis», que ha demostrado mejorar los resultados.

Numerosos regímenes abogan por la consideración de gentamicina en dosis bajas, que proporciona sinergia antibacteriana con bajo riesgo de toxicidad. Sin embargo, la toxicidad de los aminoglucósidos constituye un riesgo importante en ancianos y en pacientes con nefropatía preexistente y deterioro auditivo. La gentamicina en dosis bajas aumenta la probabilidad de reducción del aclara-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

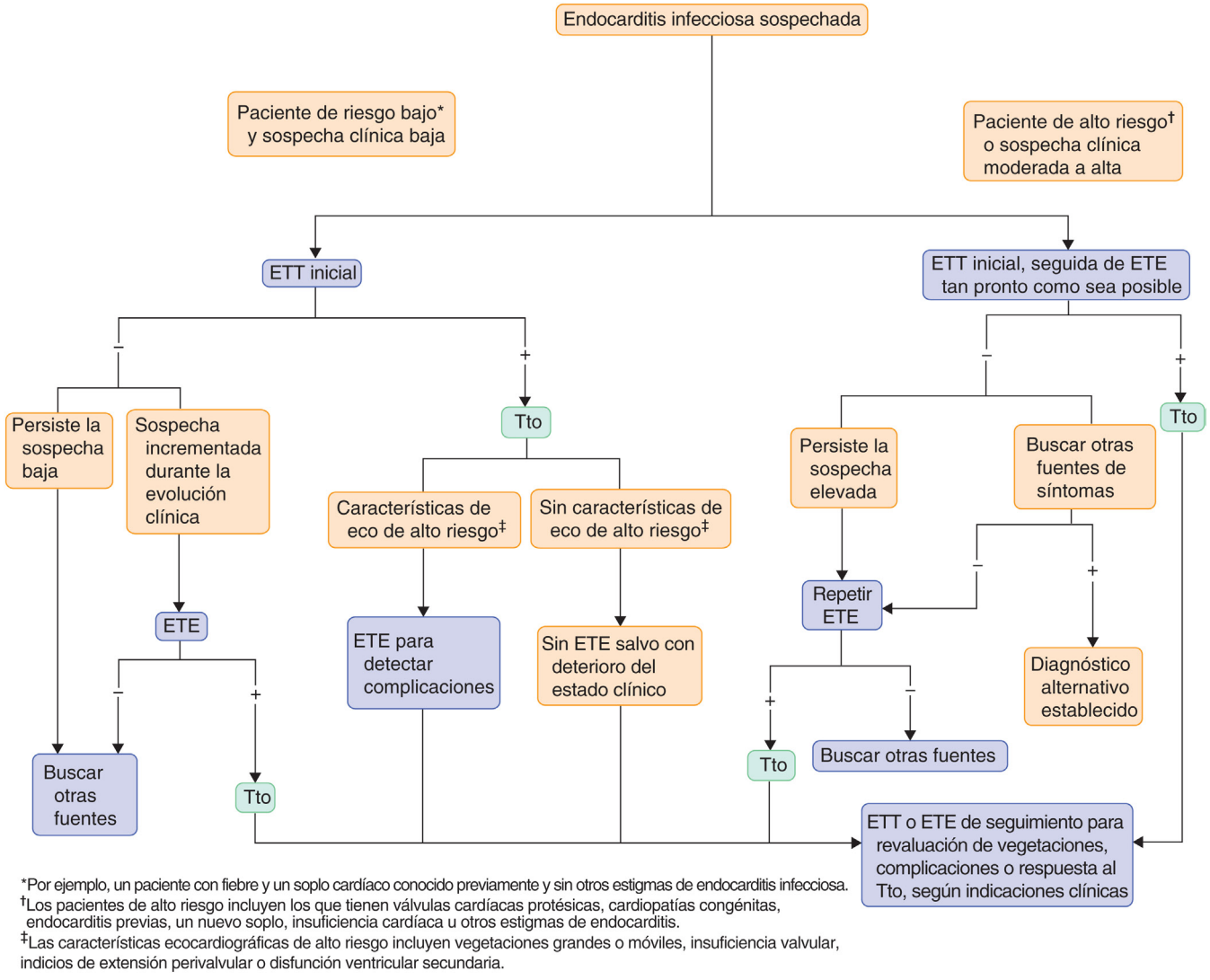

*Por ejemplo, un paciente con fiebre y un soplo cardíaco conocido previamente y sin otros estigmas de endocarditis infecciosa.
†Los pacientes de alto riesgo incluyen los que tienen válvulas cardíacas protésicas, cardiopatías congénitas, endocarditis previas, un nuevo soplo, insuficiencia cardíaca u otros estigmas de endocarditis.
‡Las características ecocardiográficas de alto riesgo incluyen vegetaciones grandes o móviles, insuficiencia valvular, indicios de extensión perivalvular o disfunción ventricular secundaria.

FIGURA 61-3. Aproximación al uso diagnóstico de la ecocardiografía (eco). ETE, ecocardiografía transesofágica; ETT, ecocardiografía transtorácica; Tto, tratamiento. (Adaptado de Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:1435-1486.)

miento de creatinina en unas 3 veces. Entre los microorganismos enumerados en la tabla 61-6, la gentamicina añadida es crítica para la curación solo en la endocarditis enterocócica (cuando se combina con penicilina). Ante tales riesgos, y con los escasos datos que avalan su efecto beneficioso, no se recomienda el uso sistemático inicial de gentamicina en dosis bajas.

En la endocarditis estreptocócica del grupo *viridans* no complicada, el tratamiento ambulatorio con ceftriaxona una vez al día es tan eficaz como otros regímenes más complejos, siempre que se haya sometido al paciente a observación hospitalaria para detectar posibles complicaciones. La decisión de administrar antibioterapia en régimen ambulatorio ha de tener en cuenta, lógicamente, el entorno social del paciente, la probabilidad de cumplimiento y otros riesgos asociados; por ejemplo, la implantación de vías i.v. permanentes o punciones periféricas recurrentes.

La terapia tradicional para la endocarditis infecciosa causada por enterococos totalmente susceptibles incluye penicilina o ampicilina más gentamicina. Aunque la gentamicina es preferible a la estreptomicina, la elección de un aminoglucósido específico se basa en el antibiograma *in vitro*. Los datos no aleatorizados sugieren que la duración de la terapia con aminoglucósidos puede limitarse a 2 o 3 semanas en combinación con penicilina, ampicilina o vancomicina; puede evitarse un aminoglucósido en favor de una terapia combinada con ampicilina más dosis altas (2 g i.v. cada 12 h) de ceftriaxona en la endocarditis debida a *Enterococcus faecalis*. El tratamiento óptimo para enterococos resistentes a los aminoglucósidos o la vancomicina no está bien definido. La endocarditis por enterococos resistentes a la vancomicina se aborda con daptomicina, quinupristina-dalfopristina (7,5 mg/kg i.v. cada 8 h) o linezolid (600 mg p.o. o i.v. dos veces al día), aunque la experiencia clínica con estos fármacos es limitada. En esta situación, es probable que las tasas de recidiva o fracaso sean elevadas, y son muchos los casos que requieren cirugía (v. más adelante).

Las penicilinas semisintéticas, como la nafcilina, se proponen para la endocarditis por *S. aureus* sensible a la meticilina. La cefazolina representa una alternativa a las penicilinas semisintéticas en pacientes en los que estas últimas no se toleran o no es factible administrarlas. Aunque la vancomicina se recomienda en alérgicos a los β-lactámicos, las tasas de curación microbiológica y clínica son inferiores a las del tratamiento β-lactámico. Debido a esta menor tasa de curación y al hecho de que más del 90% de los pacientes que declaran antecedentes de alergia a la penicilina no la tienen cuando se les realizan las pruebas cutáneas, debe consultarse a un experto en alergias. La daptomicina (6 mg/kg/día durante 10-42 días, según la gravedad de la infección) es tan eficaz como una penicilina antiestafilocócica semisintética o la vancomicina para el tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus* y la endocarditis infecciosa derecha causada por *S. aureus* sensible a la meticilina y SARM; la combinación de daptomicina más fosfomicina puede ser ligeramente mejor que la daptomicina sola.[A3] Los datos no aleatorizados sugieren que los regímenes de dosis más altas de daptomicina (8-10 mg/kg/día) son seguros y pueden ser superiores para eliminar la bacteriemia en la endocarditis por *S. aureus*. La ceftarolina, una cefalosporina de quinta generación, puede dar buenos resultados en pacientes con bacteriemia y endocarditis por SARM, especialmente cuando se combina con daptomicina.

Los datos sugieren que, tras unas 2 semanas de terapia intravenosa satisfactoria, los pacientes con endocarditis del lado izquierdo estable debida a estreptococos, *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* o estafilococos coagulasa-negativos han pasado de forma segura de los antibióticos intravenosos a los orales durante la duración de su tratamiento,[A4] aunque la experiencia con endocarditis por *S. aureus,* especialmente SARM, es relativamente limitada.

La rifampicina o la gentamicina pueden añadirse a la nafcilina o a la vancomicina para tratar la infección de válvula protésica por *S. aureus* sensible a la meticilina o por SARM, respectivamente. La gentamicina se administra durante 2 semanas y la rifampicina se emplea el tiempo que dure el tratamiento con nafcilina o vancomicina. La rifampicina nunca se usa en monoterapia por el rápido desarrollo de resistencia.

La endocarditis fúngica suele ser consecuencia de un contacto frecuente o extenso con la atención sanitaria. Tradicionalmente, la endocarditis fúngica se

TABLA 61-6 TERAPIA DEFINITIVA DE LA ENDOCARDITIS BACTERIANA

MICROORGANISMO Y PAUTA*	OBSERVACIONES
ESTREPTOCOCOS *VIRIDANS* SENSIBLES A LA PCN (CIM ≤ 0,1 µg/ml) Y *STREPTOCOCCUS GALLOLYTICUS* (ANTES *S. BOVIS*)	
1. PCN G cristalina acuosa, 2-3 millones de unidades i.v. cada 4 h × 4 semanas; 6 semanas para endocarditis de válvula protésica	1. También eficaz para otros estreptococos no *viridans* sensibles a la PCN
2. Ceftriaxona, 2 g i.v. cada 24 h × 4 semanas; 6 semanas para endocarditis de válvula protésica	2. Útil en la terapia ambulatoria y en pacientes con alergia a la PCN no mediada por IgE
3. PCN G cristalina acuosa, 2-3 millones de unidades i.v. cada 4 h × 2 semanas, más gentamicina, 3 mg/kg i.v. cada 24 h en 1 dosis × 2 semanas	3. Infección no complicada sin ninguna de las siguientes características: insuficiencia renal, déficit del octavo nervio craneal, infección de válvula protésica, complicaciones del SNC, insuficiencia cardíaca grave, edad > 65 años; tampoco es aceptable para estreptococos con variantes nutricionales; esta opción no se utiliza habitualmente
4. Vancomicina, 15-20 mg/kg i.v. cada 8-12 h × 4 semanas	4. Para la alergia a la PCN mediada por IgE; nivel valle objetivo de 15-20 mg/l
ESTREPTOCOCOS *VIRIDANS* RELATIVAMENTE RESISTENTES A LA PCN (CIM 0,12-< 0,5 µg/ml)	
1. PCN G cristalina acuosa, 4 millones de unidades i.v. cada 4 h × 4 semanas, más gentamicina, 3 mg/kg i.v. cada 24 h × 2 semanas	—
2. Vancomicina, 15-20 mg/kg i.v. cada 8-12 h × 4 semanas	Para la alergia a la PCN mediada por IgE o para evitar la gentamicina; nivel valle objetivo de 15-20 mg/l
ESPECIES DE ENTEROCOCOS† *ABIOTROPHIA* Y *GRANULICATELLA*, Y ESTREPTOCOCOS *VIRIDANS* RESISTENTES A LA PCN (CIM ≥ 0,5 µg/ml)	
1. Penicilina,‡ 18-30 millones de unidades i.v. al día en dosis divididas × 4-6 semanas, o ampicilina, 12 g/24 h i.v. en 6 igualmente divididas, más gentamicina, 3 mg/kg i.v. cada 24 h × 4-6 semanas	1. Aumente la duración de ambos fármacos a 6 semanas en caso de endocarditis de válvula protésica o síntomas > 3 meses en infección enterocócica
2. Vancomicina, 15-20 mg/kg i.v. cada 8-12 h × 6 semanas, más gentamicina, 1 mg/kg cada 8 h × 6 semanas§	2. Para la alergia a la PCN mediada por IgE; alto riesgo de nefrotoxicidad con este régimen
3. Ampicilina, 12 g/24 h i.v. en 6 dosis divididas por igual, más ceftriaxona, 2 g i.v. cada 12 h × 6 semanas	3. Una alternativa a los regímenes que contienen aminoglucósidos en la endocarditis infecciosa debida a *Enterococcus faecalis,* especialmente en pacientes con enfermedad renal preexistente
STAPHYLOCOCCUS AUREUS	
1. Nafcilina, 2 g i.v. cada 4 h × 6 semanas	1. Cepa sensible a la meticilina; se desaconseja la gentamicina para la endocarditis de válvula nativa
2. Vancomicina, 15-20 mg/kg i.v. cada 8-12 h × 6 semanas	2. Alergia a la PCN (hipersensibilidad inmediata o anafilaxia) o SARM
3. Nafcilina, 2 g i.v. cada 4 h × 2 semanas	3. Cepa sensible a la meticilina; régimen de 2 semanas para uso exclusivo en personas que se inyectan drogas y que padecen endocarditis no complicada de la válvula tricúspide
4. Nafcilina, 2 g i.v. cada 4 h × > 6 semanas, más gentamicina, 1 mg/kg i.v. cada 8 h × 2 semanas, más rifampicina, 300 mg p.o./i.v. cada 8 h × ≥ 6 semanas	4. Endocarditis de válvula protésica con cepa sensible a la meticilina; utilice vancomicina en lugar de nafcilina para SARM
5. Cefazolina, 2 g i.v. cada 8 h × 4-6 semanas	5. Alergia a PCN no mediada por IgE
6. Daptomicina, 6 mg/kg i.v. al día × 14-42 días	6. La daptomicina está aprobada por la FDA para el tratamiento de la endocarditis infecciosa por *S. aureus* del lado derecho; para adultos; algunos expertos recomiendan hasta 10 mg/kg i.v. cada 24 h
ESTAFILOCOCOS COAGULASA-NEGATIVOS, INFECCIÓN DE VÁLVULA PROTÉSICA	
Vancomicina, 15-20 mg/kg i.v. cada 8-12 h × ≥ 6 semanas, más gentamicina, 1 mg/kg i.v. cada 8 h × 2 semanas, más rifampicina, 300 mg p.o./i.v. cada 8 h × ≥ 6 semanas	Puede sustituir la vancomicina por nafcilina en las dosis indicadas si el aislado es sensible a la meticilina
CEPAS HACEK	
1. Ceftriaxona, 2 g i.v. cada 24 h × 4 semanas; 6 semanas para endocarditis de válvula protésica	Este régimen se utiliza en la mayoría de los pacientes
2. Ampicilina-sulbactam, 3 g i.v. cada 6 h × 4 semanas; 6 semanas para válvulas protésicas	Creciente probabilidad de que las cepas HACEK produzcan β-lactamasa
BACILOS GRAMNEGATIVOS NO HACEK	
Enterobacteriaceae	
PCN de amplio espectro o cefalosporinas más aminoglucósidos para cepas sensibles	Tratar durante un mínimo de 6-8 semanas; algunas especies presentan resistencia inducible a las cefalosporinas de tercera generación; se requiere cirugía valvular para la mayoría de los pacientes con endocarditis del lado izquierdo causada por bacilos gramnegativos
Pseudomonas aeruginosa	
Tobramicina en dosis altas (8 mg/kg/día i.v. o i.m. en una dosis diaria) con mantenimiento de concentraciones pico y valle de 15-20 µg/ml y ≤ 2 µg/ml, respectivamente, en combinación con PCN de amplio espectro (p. ej., ticarcilina, piperacilina, azlocilina); ceftacidima, cefepima o imipenem en dosis completas, o imipenem	Tratar durante un mínimo de 6-8 semanas; suele ser necesaria una cirugía valvular precoz para la endocarditis por *Pseudomonas* del lado izquierdo
Hongos	
Tratamiento con un agente antifúngico parenteral (normalmente un producto de anfotericina B que contenga lípidos, 3-5 mg/kg/día i.v. durante al menos 6 semanas) con o sin flucitosina (25 mg/kg p.o. 4 veces al día en pacientes con función renal normal) en pacientes con infecciones por *Candida;* el fluconazol, 400 mg diarios p.o., es una alternativa para levaduras susceptibles; otros azoles, como el voriconazol, pueden ser necesarios para levaduras o mohos resistentes	Combinado con sustitución valvular y posterior terapia supresora de por vida con agentes antimicóticos orales; para los pacientes que no son candidatos a cirugía, la terapia supresora oral de por vida debe seguir a la finalización de la terapia i.v. inicial

Se recomienda consultar a un especialista en enfermedades infecciosas en todos los casos de endocarditis infecciosa.
*Dosis para pacientes con función renal normal; con insuficiencia renal han de ajustarse todos los fármacos excepto la nafcilina, la rifampicina y la ceftriaxona. Las dosis de gentamicina se ajustan para alcanzar una concentración sérica máxima aproximada de 3 µg/ml 30 min tras la administración y una concentración mínima < 1 µg/ml.
†Para enterococos debe realizarse un antibiograma. Las recomendaciones sirven para enterococos sensibles a la PCN, la gentamicina y la vancomicina.
‡La ampicilina, 12 g/día, puede reemplazar a la PCN.
§La necesidad de añadir un aminoglucósido no se ha constatado para estreptococos resistentes a la PCN.
CIM, concentración inhibidora mínima; HACEK, especies de *Haemophilus* y *Aggregatibacter* (antes *Actinobacillus actinomycetemcomitans*), *Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* y especies de *Kingella;* i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; PCN, penicilina; p.o., oral; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.
Adaptado de Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults. *Circulation*. 2015;132:1435-1486.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 61-7 TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LA ENDOCARDITIS

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	PAUTA TERAPÉUTICA*
Infección de válvula nativa extrahospitalaria, SARM improbable	Nafcilina, 2 g i.v. cada 4 h, más penicilina, 4 millones de unidades i.v. cada 4 h, más gentamicina, 1 mg/kg i.v. cada 8 h
Cualquiera de las siguientes: infección asociada a atención sanitaria u otra razón de sospecha de SARM; alergia grave a la penicilina	Vancomicina, 15-20 mg/kg i.v. cada 8-12 h,† más gentamicina, 1 mg/kg i.v. cada 8 h
Válvula protésica	Vancomicina, 15-20 mg/kg i.v. cada 8-12 h,† más gentamicina, 1 mg/kg i.v. cada 8 h, más rifampicina, 300 mg p.o./i.v. cada 8 h

*Dosis para pacientes con función renal normal; con insuficiencia renal han de ajustarse todos los fármacos excepto la nafcilina.
†Objetivo de concentración mínima, 15-20 mg/l.
i.v., intravenoso; p.o., vía oral; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

consideraba una indicación primaria para la cirugía valvular y la anfotericina B intravenosa se consideraba el tratamiento adyuvante de elección (cap. 307). Sin embargo, algunos pacientes seleccionados con endocarditis por *Candida* han sido tratados con éxito médicamente (con agentes antimicrobianos que contienen azoles, con o sin anfotericina B), en particular pacientes que se ha considerado que no eran candidatos quirúrgicos. Es importante que el tratamiento de la endocarditis fúngica cuente siempre con la colaboración de un especialista en enfermedades infecciosas con experiencia.

La endocarditis zoonótica suele ser de cultivo negativo y está causada con mayor frecuencia por *Bartonella* spp. (cap. 291), *C. burnetii* (cap. 302) o *Brucella* spp. (cap. 286). Las opciones de elección para estos patógenos de difícil tratamiento se basan en datos limitados, aunque la endocarditis por *Bartonella* documentada se trata con doxiciclina durante 6 semanas, más gentamicina las 2 primeras.

En casos de presunta endocarditis de cultivo negativo en la que se hayan descartado razonablemente microorganismos inusuales (v. tabla 61-5) y otras infecciones, es posible abordar un ciclo provisional. En la elección del tratamiento antibiótico deben influir los datos específicos de la presentación del paciente, y se recomienda una consulta con enfermedades infecciosas.

Asistencia continuada al paciente con endocarditis

Además de los antibióticos, una atención hospitalaria adecuada incluye la atención a otros problemas médicos crónicos. En el caso de la endocarditis en personas que se inyectan drogas, se recomienda encarecidamente la consulta temprana en el hospital con un especialista en medicina de la adicción para optimizar el cumplimiento de la terapia antimicrobiana, así como para aplicar estrategias que mitiguen el consumo posterior de drogas y reduzcan los daños en esta población de alto riesgo que corre el riesgo de padecer diversas enfermedades infecciosas graves, incluida la endocarditis recurrente (cap. 365).[19,20]

La vigilancia periódica debe evaluar el posible desarrollo de complicaciones. A diario es necesario efectuar una detallada exploración cardíaca para detectar nuevos soplos de insuficiencia. La ampliación de la presión diferencial ha de alertar al médico del posible desarrollo de una insuficiencia aórtica aguda (cap. 60). Nuevos retrasos de conducción en el ECG sugieren un posible absceso miocárdico.

Se recomienda la ecocardiografía repetida durante el tratamiento de pacientes con fiebre persistente, episodios embólicos recurrentes, nuevo soplo, ampliación de la presión diferencial, o signos o síntomas de insuficiencia cardíaca. También se recomienda repetir la ecocardiografía para buscar complicaciones perianulares en la endocarditis de válvula protésica. Aunque la ecocardiografía de fin de terapia no se recomienda de forma rutinaria si los pacientes responden adecuadamente a la terapia antimicrobiana, suele sugerirse la realización de ecocardiografías seriadas durante los años siguientes para detectar disfunciones valvulares a largo plazo.

Los ECG seriados de rutina no se recomiendan. Las anomalías de conducción documentadas por ECG son un signo tardío de infecciones perivalvulares en pacientes con endocarditis; la ecocardiografía transesofágica (ETE) es el método de cribado de elección si se sospecha esta complicación.

Cualquier nuevo indicio neurológico ha de fomentar la búsqueda de evidencias de complicaciones del sistema nervioso central (SNC), como episodios embólicos, hemorragia cerebral, aneurisma micótico o absceso cerebral. La función renal debe vigilarse estrechamente a fin de ajustar las dosis de antibióticos si procede. Cuando se administra gentamicina durante más de unos días, es preciso indicar al paciente que vigile posibles signos y síntomas de toxicidad vestibular u ótica. Las pruebas audiométricas pueden considerarse inicialmente, y de manera periódica después, en pacientes con alto riesgo de ototoxicidad por aminoglucósidos, como ancianos, pacientes con disfunción renal o lesión auditiva previas y pacientes que reciben ciclos prolongados de gentamicina u otros potenciales nefrotóxicos. Las concentraciones séricas mínimas (valle) de gentamicina se determinan a intervalos regulares (p. ej., dos veces a la semana, o con mayor frecuencia ante cambios de la función renal), plateándose un objetivo de 1-3 µg/ml o menos; las concentraciones superiores han de dar paso a una administración más o menos frecuente, o a ambas.

Los hemocultivos seriados, especialmente al principio del curso del tratamiento, están indicados en pacientes cuya endocarditis infecciosa está causada por microorganismos virulentos que suelen fracasar en el tratamiento de primera línea, como *S. aureus* o los bacilos gramnegativos aerobios. Los hemocultivos de seguimiento positivos en este contexto podrían sugerir la necesidad de cambiar la terapia, buscar abscesos metastásicos o repetir la ecocardiografía. La consulta de enfermedades infecciosas es muy recomendable en este escenario.

Es posible que los pacientes con endocarditis infecciosa se mantengan febriles durante un tiempo tras la instauración de la antibioterapia adecuada. En el 50% de los casos, la fiebre disminuye en los 3 días siguientes a su inicio, en el 75% en 1 semana y en el 90% en 2 semanas. En la endocarditis por *S. aureus,* microorganismos gramnegativos aerobios y hongos, la bajada de la fiebre es más lenta que en la inducida por otros microorganismos. La fiebre prolongada (> 1 semana después de la instauración de la antibioterapia idónea) requiere repetición de los hemocultivos. Cuando estos son negativos, se consideran varias posibilidades: absceso miocárdico, infección extracardíaca (p. ej., aneurisma micótico, absceso del psoas o esplénico, osteomielitis vertebral, artritis séptica), lesión tisular mediada por inmunocomplejos o complicación asociada a hospitalización o tratamiento (p. ej., fiebre por fármacos, sobreinfección hospitalaria, embolia pulmonar). Los estudios apropiados comprenden ETE, TC abdominal, gammagrafía ósea y análisis de orina con microscopia (para detectar indicios de nefritis intersticial). Es preciso examinar cuidadosamente las localizaciones de implantación de vías i.v., identificar evidencias de infección y cambiar las vías centrales permanentes siguiendo las directrices publicadas.

La anticoagulación en la endocarditis infecciosa resulta controvertida. Aunque en un contexto de endocarditis de válvula nativa no parece aportar beneficios, a veces se aconseja anticoagulación continua. Algunos organismos recomiendan esta modalidad en pacientes con endocarditis de válvula protésica mecánica. Sin embargo, se suele aconsejar la interrupción de toda anticoagulación durante al menos las primeras 2 semanas de terapia antibiótica en pacientes con endocarditis valvular protésica por *S. aureus* y que hayan sufrido un episodio embólico reciente en el SNC. Este enfoque permite que cualquier trombo del SNC se organice y evita potencialmente la transformación hemorrágica aguda de dichas lesiones embólicas. La reintroducción de la anticoagulación ha de efectuarse con cautela, con seguimiento estrecho del índice normalizado internacional. La mejor opción para pacientes con indicación de anticoagulación por otras causas, como trombosis venosa profunda, embolización de grandes vasos o fibrilación auricular, no está clara y debe definirse con un planteamiento multidisciplinar que sopese riesgos y beneficios en cada caso.

El inicio de dosis altas (325 mg/día) de ácido acetilsalicílico en pacientes con endocarditis infecciosa no previene los acontecimientos embólicos posteriores y tiende a aumentar la incidencia de hemorragias. No se sabe con certeza si los pacientes deben seguir tomando ácido acetilsalicílico profiláctico crónico en dosis bajas (81 mg) si desarrollan una endocarditis infecciosa posterior, aunque los datos no aleatorizados sugieren que tal enfoque es seguro e incluso puede reducir el riesgo de embolización de la válvula infectada.

Complicaciones

Las complicaciones de la endocarditis infecciosa se dividen en cuatro grupos para simplificar su clasificación: lesión valvular directa y consecuencias de la invasión microbiana local, complicaciones embólicas, infecciones metastásicas por bacteriemia y fenómenos inmunitarios. La lesión local del endocardio o el miocardio puede erosionar directamente la válvula implicada o la pared del miocardio adyacente, generando perforaciones valvulares hemodinámicamente significativas, o fístulas intra- o extracardíacas. La presentación clínica de estas complicaciones locales suele consistir en insuficiencia cardíaca de inicio agudo y mal pronóstico, incluso con pronta cirugía cardíaca. Los abscesos en anillos valvulares requieren cirugía y son más frecuentes en pacientes con válvulas protésicas. Aunque un defecto de la conducción en el ECG puede determinar el diagnóstico, la ETE es la técnica diagnóstica de elección para detectar abscesos paravalvulares, perforación de válvula o fístulas intracardíacas. Los abscesos miocárdicos manifiestos se hallan hasta en el 20% de los estudios de autopsia, y la endocarditis por *Aspergillus* invade el miocardio en más del 50% de los casos. La pericarditis purulenta es rara y suele estar asociada a un absceso miocárdico concomitante. El infarto de miocardio (IM) que se considera causado por embolia de material vegetativo en arterias coronarias se identifica en un 40-60% de los casos en autopsias, aunque la mayoría de ellos son clínicamente silentes y sin cambios ECG característicos. Sin embargo, hasta el 15% de los pacientes ancianos pueden presentar evidencia clínica de IM agudo, con complicaciones potencialmente catastróficas si se considera el IM como episodio primario y al paciente se le ha administrado tratamiento trombolítico. La insuficiencia cardíaca es la principal causa de muerte en la endocarditis infecciosa y suele relacionarse con lesión valvular directa.

Alrededor del 35% de los pacientes presentan al menos un evento embólico clínicamente evidente. En la endocarditis fúngica, la mayoría de los casos registran uno de tales episodios, a menudo con un émbolo grande. La presencia de vegetaciones grandes (> 10 mm) y móviles en la ecocardiografía, sobre todo con afectación de la valva anterior de la válvula mitral, predice un alto riesgo de complicaciones embólicas. Los émbolos sistémicos suelen alojarse en los riñones, el bazo, los grandes vasos sanguíneos periféricos o, sobre todo, el SNC. Las vegetaciones en la endocarditis derecha suelen embolizar en los pulmones y producen anomalías en la radiografía de tórax, aunque ocasionalmente esos émbolos llegan a la circulación izquierda a través del foramen oval.

Los abscesos renales son raros en la endocarditis infecciosa; sin embargo, el infarto renal blando es un hallazgo frecuente y asintomático en la TC abdominal (alrededor del 50% de los casos en la autopsia). De modo similar, el infarto esplénico se presenta en el 44% de los casos confirmados en autopsia. A veces estos émbolos son asintomáticos, aunque también pueden causar dolor en el cuadrante superior izquierdo, que irradia al hombro izquierdo, en ocasiones como síntoma de presentación de la endocarditis infecciosa. Un infarto esplénico que progresa hasta formar un absceso provoca fiebre persistente o bacteriemia, por lo que a los pacientes debe realizárseles una TC abdominal para detectar esta complicación.

Los aneurismas vasculares micóticos, que con frecuencia se producen en puntos de bifurcación, se encuentran en alrededor del 10 al 15% de los casos en la autopsia, pero pueden ser clínicamente silenciosos hasta que se rompen (lo que puede ocurrir meses o años después de un tratamiento antibiótico aparentemente satisfactorio de la endocarditis infecciosa). Mientras que los aneurismas micóticos periféricos requieren una resección quirúrgica, los aneurismas intracerebrales pueden resecarse o tratarse con técnicas intravasculares (p. ej., espirales) si sangran, aumentan de tamaño y/o causan un efecto de masa (cap. 377). Para los aneurismas micóticos de la aorta abdominal puede ser preferible la reparación endovascular, pero en general se recomiendan antibióticos a largo plazo.

Muchos pacientes pueden presentar indicios de émbolos cerebrovasculares, que tienen predilección por la distribución de la arteria cerebral media. La mayor parte de los émbolos del SNC aparecen en el curso temprano de la enfermedad y son patentes en el momento de la presentación o poco después. Los accidentes cerebrovasculares embólicos pueden experimentar transformación hemorrágica, con súbito empeoramiento del estado neurológico. Numerosos pacientes con endocarditis fúngica presentan accidente cerebrovascular embólico o émbolos grandes que obstruyen los grandes vasos.

Ciertas complicaciones de la endocarditis infecciosa sobrevienen cuando la diseminación bacteriémica causa infección metastásica a distancia. Los pacientes pueden presentarse con –o desarrollar– osteomielitis, artritis séptica o absceso epidural. La meningitis purulenta (cap. 381) es una complicación rara, salvo en la endocarditis neumocócica, aunque muchos pacientes con endocarditis infecciosa por *S. aureus* sometidos a punción lumbar presentan una pleocitosis, sin meningitis franca. Es importante reseñar que la detección de una complicación metastásica de la endocarditis infecciosa no descarta la posibilidad de infección hematógena de otras localizaciones, particularmente en la endocarditis por *S. aureus*. Por ello, la necesidad de evaluaciones diagnósticas adicionales debe orientarse en virtud de la evolución clínica del paciente.

Los fenómenos inmunitarios que complican la endocarditis infecciosa suelen estar directamente relacionados con niveles elevados de inmunocomplejos circulantes. Los resultados de la biopsia renal suelen ser anormales en el contexto de una endocarditis infecciosa activa, especialmente en pacientes con insuficiencia renal y análisis de orina anormales. La endocarditis causa clásicamente una glomerulonefritis relacionada con la hipocomplementemia (cap. 107). Histopatológicamente, los cambios glomerulares son focales, difusos o membranoproliferativos, o similares a los de la enfermedad por inmunocomplejos observada en el lupus eritematoso sistémico. Además, muchas de las afecciones musculoesqueléticas asociadas a la endocarditis infecciosa, incluidas las artritis monoarticulares y oligoarticulares, están probablemente mediadas por complejos inmunitarios. Estos fenómenos inmunitarios suelen remitir con tratamiento antimicrobiano satisfactorio.

Cirugía

Algunos pacientes con endocarditis infecciosa requieren tratamiento quirúrgico, ya sea para curar la infección o para tratar sus complicaciones (tabla 61-8).[21] La mayoría de los pacientes con evidencia de extensión directa de la infección a estructuras miocárdicas, de disfunción de la válvula protésica o de insuficiencia cardíaca por lesión valvular inducida por endocarditis se someten a cirugía. Además, numerosas endocarditis causadas por hongos, bacilos gramnegativos aerobios o microorganismos con multirresistencia a fármacos (p. ej., enterococos resistentes a la vancomicina o a la gentamicina) precisan abordaje quirúrgico. La progresión de la enfermedad o la persistencia de la fiebre y la bacteriemia durante más de 7 a 10 días en presencia de una terapia antibiótica adecuada también pueden indicar la necesidad de cirugía valvular, aunque primero debe realizarse una búsqueda exhaustiva para excluir otros focos primarios o metastásicos de infección. En un ensayo aleatorizado desarrollado en pacientes con endocarditis infecciosa izquierda, valvulopatía grave y vegetaciones grandes (> 10 mm), la cirugía valvular temprana no disminuyó significativamente la mortalidad por cualquier causa a 6 meses, aunque sí limitó el riesgo de embolia sistémica, incluidos accidentes cerebrovasculares e IM. También debe considerarse el tratamiento quirúrgico en pacientes que presenten episodios embólicos recurrentes (dos o más) con una terapia antibiótica adecuada y, en ocasiones, en pacientes que presenten vegetaciones grandes (> 10 mm) en la ecocardiografía más un episodio embólico. La presencia de endocarditis por *S. aureus* que afecta a la valva anterior de la válvula mitral con vegetaciones grandes (> 10 mm) define una circunstancia especial que precisa cirugía temprana, para reducir el alto riesgo de émbolos que afectan al SNC, en especial cuando puede realizarse una reparación valvular en vez de una valvuloplastia. Desgraciadamente, solo entre un 15 y un 20% de estos últimos pacientes son considerados candidatos a la reparación valvular en el momento de la cirugía valvular.

Tras 7 días de antibióticos preoperatorios, el riesgo de infección en una válvula recién implantada es bajo.[22] Retrasar la cirugía en pacientes con función cardíaca en proceso de deterioro, con objeto de intentar esterilizar la válvula afectada, no se aconseja, ya que el riesgo de insuficiencia cardíaca progresiva u otras complicaciones suele ser mayor que el relativamente limitado riesgo de endocarditis infecciosa recurrente tras la implantación de una válvula protésica. Entre las contraindicaciones relativas de la implantación de válvulas se cuentan émbolos grandes del SNC (> 2 cm), hemorragia (por riesgo hemorrágico en el SNC en el período perioperatorio, cuando se requiere anticoagulación sistémica), múltiples valvuloplastias previas (por dificultad de suturar una nueva válvula en tejido debilitado por cirugías previas) o consumo actual de drogas intravenosas. En ocasiones, los pacientes presentan indicación urgente de valvuloplastia (p. ej., por insuficiencia cardíaca aguda) y un episodio embólico del SNC reciente. El riesgo de transformación hemorrágica de dichas lesiones durante la anticoagulación asociada al *bypass* cardíaco es controvertido, pero el mayor riesgo de dicha transformación se da con los émbolos de mayor tamaño (> 2 cm), especialmente los que han presentado un componente hemorrágico. En tales circunstancias, es prudente aplazar la cirugía al menos 2-4 semanas para permitir la organización y la resolución de los émbolos. Sin embargo, no parece haber ningún beneficio para la supervivencia en retrasar la cirugía de sustitución valvular indicada (> 7 días) tras un ictus isquémico, especialmente en pacientes que presentan lesiones más pequeñas en el SNC.

Después del abordaje quirúrgico definitivo, la mayoría de los pacientes deben recibir antibioterapia, a no ser que antes de la cirugía se haya administrado un ciclo completo de antibióticos, sin que exista evidencia de infección en curso. Cuando el paciente haya recibido antibióticos menos de 1 semana antes de la cirugía o el cultivo del sitio quirúrgico sea positivo, el paciente debe recibir el equivalente a un ciclo inicial completo de antibióticos apropiados para el corres-

TABLA 61-8 INDICACIONES DE LA CIRUGÍA VALVULAR EN LA ENDOCARDITIS

INDICACIÓN	CLASE*
ENDOCARDITIS DE VÁLVULA NATIVA	
Insuficiencia aórtica aguda o mitral con insuficiencia cardíaca	I
Insuficiencia aórtica aguda con taquicardia y precierre de la válvula mitral en el ecocardiograma	I
Endocarditis fúngica	I
Evidencia de absceso anular o aórtico; aneurisma verdadero o falso de seno o aorta, dehiscencia, rotura, perforación o fístula valvulares	I
Evidencia de disfunción valvular e infección persistente tras tratamiento apropiado prolongado (7-10 días), asumiendo que no hay causas cardíacas de infección	I
Émbolos recurrentes tras tratamiento antibiótico adecuado	I
Infección por microorganismos gramnegativos intestinales o microorganismos con mala respuesta a antibióticos con evidencia de disfunción valvular	I
Vegetación en valva mitral anterior (especialmente con tamaño > 10 mm) o vegetación persistente tras embolización sistémica	IIa
Aumento de tamaño de vegetaciones a pesar del tratamiento antibiótico apropiado	IIb
Infecciones precoces de válvula mitral, que probablemente pueda repararse, especialmente en presencia de vegetaciones grandes y/o émbolos recurrentes	III
Fiebre persistente y leucocitosis con hemocultivos negativos	III
ENDOCARDITIS DE VÁLVULA PROTÉSICA	
Endocarditis de válvula protésica precoz (< 2 meses después de cirugía)	I
Insuficiencia cardíaca con disfunción de válvula protésica	I
Endocarditis no estreptocócica/no HACEK	I
Evidencia de escape perivalvular, absceso anular o aórtico, aneurisma verdadero o falso de seno o aorta, formación de fístula o trastornos de conducción de comienzo reciente	I
Bacteriemia persistente tras 7-10 días de tratamiento antibiótico apropiado, descartando causas no cardíacas de bacteriemia	IIa
Émbolo periférico recurrente a pesar del tratamiento	IIa

*Clase I, trastornos para los que hay evidencia o consenso de que determinadas intervenciones o tratamientos son útiles y eficaces; clase II, trastornos para los que existe evidencia controvertida o divergencia de opiniones sobre la utilidad o eficacia de una intervención o tratamiento; clase IIa, evidencia u opinión favorable a la utilidad o eficacia; clase IIb, utilidad o eficacia menos contrastada por la evidencia o la opinión; clase III, alteraciones para las que hay evidencia o consenso de que la intervención o el tratamiento no son útiles y, en ocasiones, resultan perjudiciales.
HACEK, *Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella* y *Kingella* spp.
Adaptado de Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143:e72-e227.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pondiente microorganismo. Si el paciente ha recibido antibióticos durante 2 semanas o más y el cultivo del sitio quirúrgico es negativo (con independencia de que la histopatología vascular muestre inflamación o tinción de Gram positiva), el paciente ha de recibir el resto del ciclo antibiótico originalmente planificado.

En la endocarditis infecciosa relacionada con dispositivos cardiovasculares implantados, la retirada completa de los mismos es habitualmente obligatoria, independientemente del patógeno, si el objetivo es curar la infección.[23] En los pacientes que realmente no pueden tolerar la retirada del dispositivo, la terapia antibiótica crónica, a veces administrada regionalmente *in situ*,[24] es la mejor alternativa. En caso de necesidad de implantar un dispositivo de sustitución, la planificación temporal de la intervención no está clara. Sin embargo, es preciso que el hemocultivo sea negativo y cualquier infección concomitante local o del bolsillo debe resolverse por completo.

La duración del tratamiento antimicrobiano tras la extracción del dispositivo depende de este y de la infección. Para la endocarditis infecciosa, que suele asociarse a infección del torrente circulatorio, se recomiendan 2 semanas de tratamiento si no hay complicaciones de la infección. Para la provocada por *S. aureus*, el tratamiento debe extenderse hasta 4 semanas.

Casi el 40% de los pacientes con endocarditis infecciosa relacionada con dispositivos cardiovasculares implantables electrónicos presentan afectación valvular concomitante, predominantemente infección de la válvula tricúspide, con tasas de mortalidad intrahospitalaria y a 1 año del 15 y el 23%, respectivamente. La retirada del dispositivo parece reducir la tasa de mortalidad en un 50% aproximadamente (de un 40 a un 20%). En tales pacientes, se recomienda de 4 a 6 semanas de terapia antibiótica concomitante tras la retirada completa del dispositivo.

PREVENCIÓN

Ningún ensayo clínico aleatorizado ha abordado si los procedimientos dentales predisponen a la endocarditis infecciosa y si la profilaxis antibiótica la previene. Sin embargo, los datos apoyan una asociación temporal entre los procedimientos dentales invasivos y el posterior desarrollo de endocarditis infecciosa en pacientes de alto riesgo,[25] y la profilaxis antibiótica se asocia con una menor incidencia de endocarditis tras estos procedimientos.[26] Basándose en estos datos observacionales, la American Heart Association recomienda la profilaxis antibiótica (tabla 61-9) cuando los pacientes con mayor riesgo de resultados adversos relacionados con la endocarditis se someten a procedimientos dentales que implican la manipulación del tejido gingival, la región periapical de los dientes o la perforación de la mucosa oral.[27] También se recomienda la profilaxis antibiótica cuando los pacientes de alto riesgo se someten a un procedimiento invasivo de las vías respiratorias, con incisión o biopsia de la mucosa respiratoria, como la amigdalectomía y la adenoidectomía; o a procedimientos invasivos que afectan a piel infectada, estructuras cutáneas o tejido musculoesquelético (tabla 61-10). Otras directrices de consenso también han reducido las indicaciones de la profilaxis antibiótica con procedimientos dentales. Por ejemplo, las directrices de la European Society of Cardiology coinciden en gran medida con las de la American Heart Association. Por el contrario, las directrices del Reino Unido establecen que no se aconseja profilaxis de forma rutinaria a ningún paciente odontológico, independientemente de las afecciones valvulares cardíacas subyacentes, al tiempo que siguen dando a los dentistas la libertad de prescribir profilaxis antibiótica a pacientes seleccionados. Desde las recientes publicaciones de estas recomendaciones más limitadas, las encuestas de seguimiento en estos países han generado resultados mixtos, sin pruebas definitivas de causa-efecto entre la reducción del uso de la profilaxis dental y cualquier aumento de la incidencia de endocarditis por estreptococos del grupo *viridans*.[28]

La amoxicilina es la primera opción habitual para la profilaxis de la endocarditis infecciosa en pacientes sometidos a procedimientos dentales invasivos, pero es probable que se den otras opciones por igual (tabla 61-11). Más del 90% de los pacientes etiquetados como «alérgicos a la penicilina» no son realmente alérgicos mediante pruebas cutáneas. Si tales pacientes requieren profilaxis antibiótica continua, se justifica la evaluación de la alergia (cap. 234) para que los pacientes apropiados puedan ser «desetiquetados» y recibir amoxicilina en el futuro.

Los pacientes con dispositivos cardiovasculares electrónicos implantados no necesitan profilaxis antibiótica para procedimientos dentales u otros procedimientos invasivos, pero estos pacientes sí necesitan profilaxis del lecho quirúrgico en el momento de la colocación del dispositivo. Los regímenes recomendados para este último escenario incluyen generalmente un β-lactámico (frecuentemente cefazoli-

TABLA 61-9 AFECCIONES SUBYACENTES PARA LAS QUE SE SUGIERE O NO PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN PROCEDIMIENTOS DENTALES

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA GENERALMENTE RECOMENDADA
Válvula cardíaca protésica o material
Presencia de válvula protésica cardíaca
Válvulas protésicas transcatéter
Reparación de válvulas cardíacas con dispositivos, incluyendo anuloplastia, anillos o clips
Dispositivos de asistencia ventricular izquierda o corazón implantable
Endocarditis infecciosa previa, recidivante o recurrente
Cardiopatía congénita
Cardiopatías congénitas cianóticas no reparadas, incluidas las derivaciones y conductos paliativos
Defecto cardíaco congénito completamente reparado con material o dispositivo protésico, ya sea colocado por cirugía o por transcatéter durante los primeros 6 meses tras la intervención
Cardiopatía congénita reparada con defectos residuales en el lugar o adyacentes al lugar de un parche protésico o dispositivo protésico
Colocación quirúrgica o transcatéter de una válvula o conducto en la arteria pulmonar
Receptores de trasplante cardíaco que desarrollan valvulopatía cardíaca
PROFILAXIS ANTIBIÓTICA NO RECOMENDADA
Dispositivos electrónicos implantables, como un marcapasos o similares
Dispositivos de cierre de defectos septales cuando se consigue un cierre completo
Injertos y parches vasculares periféricos, incluidos los utilizados para hemodiálisis
Endoprótesis coronarias u otras endoprótesis vasculares
Derivaciones ventriculoauriculares del sistema nervioso central
Filtros de vena cava

Traducido del inglés con autorización ©2021 American Heart Association, Inc. La American Heart Association no se responsabiliza de la fidelidad de la traducción.

TABLA 61-10 PROCEDIMIENTOS PARA LOS QUE SE RECOMIENDA O NO LA PROFILAXIS DE LA ENDOCARDITIS

PROFILAXIS RECOMENDADA*
Dentales: todos los procedimientos dentales que impliquen la manipulación del tejido gingival, la región periapical de los dientes o la perforación de la mucosa oral
Respiratorios: procedimientos que impliquen la incisión o la biopsia de la mucosa respiratoria, como la amigdalectomía y la adenoidectomía
Otros: procedimientos que impliquen la infección de la piel, las estructuras cutáneas o el tejido musculoesquelético antes de la incisión y el drenaje
PROFILAXIS NO RECOMENDADA
Dentales: inyecciones anestésicas rutinarias a través de tejido no infectado, radiografías dentales, colocación de aparatos de prostodoncia u ortodoncia removibles, ajuste de aparatos de ortodoncia, colocación de *brackets* de ortodoncia, caída de dientes de leche, hemorragias por traumatismos en los labios o la mucosa oral
Respiratorios: procedimientos que no impliquen incisión o biopsia de la mucosa respiratoria, incluida la broncoscopia (a menos que el procedimiento implique la incisión de la mucosa del tracto respiratorio)
Genitourinarios: no se recomienda la profilaxis antibiótica únicamente para prevenir la endocarditis infecciosa
Gastrointestinales: no se recomienda la profilaxis antibiótica únicamente para prevenir la endocarditis infecciosa

*Solo en pacientes con alteraciones cardíacas subyacentes asociadas a máximo riesgo de pronóstico adverso por endocarditis (v. tabla 61-9).

Traducido del inglés con autorización ©2021 American Heart Association, Inc. La American Heart Association no se responsabiliza de la fidelidad de la traducción.

TABLA 61-11 REGÍMENES ANTIBIÓTICOS PARA UN ADULTO SOMETIDO A UN PROCEDIMIENTO DENTAL: DOSIS ÚNICA DE 30 A 60 min ANTES DEL PROCEDIMIENTO*,†

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE	RÉGIMEN‡
Capacitado para tomar medicación oral	Amoxicilina, 2 g p.o.
No capacitado para tomar medicación oral	Ampicilina, 2 g i.v. o i.m., o cefazolina o ceftriaxona, 1 g i.m. o i.v.
Alérgico a la penicilina o a la ampicilina y capacitado para tomar medicación oral	Cefalexina, 2 g p.o. (u otra cefalosporina oral de primera o segunda generación en dosis equivalentes para adultos); azitromicina, 500 mg p.o.; o claritromicina, 500 mg p.o.; o doxiciclina, 100 mg p.o.
Alérgico a la penicilina o a la ampicilina y no capacitado para tomar medicación oral	Cefazolina o ceftriaxona, 1 g i.m. o i.v.

La clindamicina ya no se recomienda para la profilaxis antibiótica de un procedimiento dental.

*Para los procedimientos aplicables, véase la tabla 61-10.

†Para las condiciones aplicables, véase la tabla 61-9.

‡Las cefalosporinas no deben utilizarse en un individuo con antecedentes de anafilaxia, angioedema o urticaria con penicilina o ampicilina.

i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; p.o., oral.

Traducido del inglés con autorización ©2021 American Heart Association, Inc. La American Heart Association no se responsabiliza de la fidelidad de la traducción.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Hammond-Haley M, Hartley A, Al-Khayatt BM, et al. Trends in the incidence and mortality of infective endocarditis in high-income countries between 1990 and 2019. *Int J Cardiol*. 2023;371:441-51.
2. Schranz AJ, Fleischauer A, Chu VH, et al. Trends in drug use-associated infective endocarditis and heart valve surgery, 2007 to 2017: a study of statewide discharge data. *Ann Intern Med*. 2019;170:31-40.
3. Blanco-Guzman MO, Wang X, Vader JM, et al. Epidemiology of left ventricular assist device infections: findings from a large nonregistry cohort. *Clin Infect Dis*. 2021;72:190-7.
4. Pericàs JM, Llopis J, Jiménez-Exposito MJ, et al. Infective endocarditis in patients on chronic hemodialysis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1629-40.
5. Habib G, Erba PA, Iung B, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40:3222-32.
6. Fabre V, Sharara SL, Salinas AB, et al. Does this patient need blood cultures? A scoping review of indications for blood cultures in adult nonneutropenic inpatients. *Clin Infect Dis*. 2020;71:1339-47.
7. Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, et al. Blood culture results before and after antimicrobial administration in patients with severe manifestations of sepsis: a diagnostic study. *Ann Intern Med*. 2019;171:547-54.
8. Chamat-Hedemand S, Dahl A, Østergaard L, et al. Prevalence of infective endocarditis in streptococcal bloodstream infections is dependent on streptococcal species. *Circulation*. 2020;142:720-30.
9. Pericàs JM, Ambrosioni J, Muñoz P, et al. Prevalence of colorectal neoplasms among patients with Enterococcus faecalis endocarditis in the GAMES cohort (2008-2017). *Mayo Clin Proc*. 2021;96:132-46.
10. Armstrong C, Kuhn TC, Dufner M, et al. The diagnostic benefit of 16S rDNA PCR examination of infective endocarditis heart valves: a cohort study of 146 surgical cases confirmed by histopathology. *Clin Res Cardiol*. 2021;110:332-42.
11. Mohananey D, Mohadjer A, Pettersson G, et al. Association of vegetation size with embolic risk in patients with infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178:502-10.
12. Castillo Almeida NE, Gurram P, Esquer Garrigos Z, et al. Diagnostic imaging in infective endocarditis: a contemporary perspective. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;18:911-25.
13. Duval X, Le Moing V, Tubiana S, et al. Impact of systematic whole-body 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT on the management of patients suspected of infective endocarditis: the prospective multicenter TEPvENDO study. *Clin Infect Dis*. 2021;73:393-403.
14. Wang A, Gaca JG, Chu VH. Management considerations in infective endocarditis: a review. *JAMA*. 2018;320:72-83.
15. Hubers SA, DeSimone DC, Gersh BJ, et al. Infective endocarditis: a contemporary review. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:982-97.
16. Luque Paz D, Lakbar I, Tattevin P. A review of current treatment strategies for infective endocarditis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19:297-307.
17. Chambers HF, Bayer AS. Native-valve infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2020;383:567-76.
18. Bayer AS, Chambers HF. Prosthetic valve endocarditis diagnosis and management—new paradigm shift narrative. *Clin Infect Dis*. 2021;72:1687-92.
19. Baddour LM, Weimer MB, Wurcel AG, et al. Management of infective endocarditis in people who inject drugs: a Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146:e187-201.
20. Yucel E, Bearnot B, Paras ML, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis in people who inject drugs: *JACC* state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:2037-57.
21. Wang A, Fosbøl EL. Current recommendations and uncertainties for surgical treatment of infective endocarditis: a comparison of American and European cardiovascular guidelines. *Eur Heart J*. 2022;43:1617-25.
22. Gisler V, Dürr S, Irincheeva I, et al. Duration of pre-operative antibiotic treatment and culture results in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:31-40.
23. Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections–endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID), and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;41:2012-32.
24. Topaz M, Chorin E, Schwartz AL, et al. Regional antibiotic delivery for implanted cardiovascular electronic device infections. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:119-33.
25. Thornhill MH, Crum A, Campbell R, et al. Temporal association between invasive procedures and infective endocarditis. *Heart*. 2023;109:223-31.
26. Thornhill MH, Gibson TB, Yoon F, et al. Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis before invasive dental procedures. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:1029-41.
27. Wilson WR, Gewitz M, Lockhart PB, et al. Prevention of viridans group streptococcal infective endocarditis: a Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e963-978.
28. Vähäsarja N, Lund B, Ternhag A, et al. Infective endocarditis among high-risk individuals before and after the cessation of antibiotic prophylaxis in dentistry: a national cohort study. *Clin Infect Dis*. 2022;75:1171-8.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

na, 2 g i.v. 1 h antes de la colocación del dispositivo), independientemente de si se está colocando un nuevo dispositivo o si se está revisando un dispositivo. La profilaxis más agresiva con vancomicina, lavado de cavidades con bacitracina durante la intervención y 2 días de cefalexina oral después de ella no reduce de modo significativo las tasas de infección.[A5] Sin embargo, un ensayo aleatorizado demostró que el uso de una envoltura absorbible liberadora de antibiótico en el momento de la colocación del dispositivo, sustitución o revisión de la bolsa podría reducir significativamente las infecciones sin efectos adversos.[A6]

PRONÓSTICO

La endocarditis infecciosa no tratada es siempre mortal. Un tratamiento médico y quirúrgico agresivo mejora drásticamente el resultado. La tasa de mortalidad global de la endocarditis de válvula nativa o protésica continúa siendo más bien elevada, y oscila entre el 17 y el 36%. Mientras que ciertos subgrupos, como los pacientes con endocarditis estreptocócica del grupo *viridans,* tienen un menor riesgo de muerte, los pacientes con endocarditis por *S. aureus,* fúngica, bacilar gramnegativa aerobia y zoonótica presentan tasas de mortalidad más elevadas. La insuficiencia cardíaca y los episodios que afectan al SNC son las causas de muerte más frecuentes.

La endocarditis recidiva en el 12-16% de los pacientes y es más frecuente en consumidores de drogas intravenosas, ancianos y pacientes con válvulas protésicas. La tasa de recidiva varía según el microorganismo causal. Las infecciones de fácil tratamiento, como las debidas a estreptococos del grupo *viridans,* presentan tasas de recidiva bajas (5%) que, sin embargo, llegan a ser sustancialmente superiores cuando se trata de microorganismos más difíciles de erradicar.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Zimmerman FS, Karameh H, Ben-Chetrit E, et al. Modification of blood test draw order to reduce blood culture contamination: a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2020;71:1215-20.

A2. Meier MA, Branche A, Neeser OL, et al. Procalcitonin-guided antibiotic treatment in patients with positive blood cultures: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Clin Infect Dis*. 2019;69:388-96.

A3. Pujol M, Miró JM, Shaw E, et al. MRSA Bacteremia (BACSARM) Trial Investigators. Daptomycin plus fosfomycin versus daptomycin alone for methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis: a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2021;72:1517-25.

A4. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, et al. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380:415-24.

A5. Krahn AD, Longtin Y, Philippon F, et al. Prevention of arrhythmia device infection trial: the PADIT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:3098-109.

A6. Tarakji KG, Mittal S, Kennergren C, et al. Antibacterial envelope to prevent cardiac implantable device infection. *N Engl J Med*. 2019;380:1895-905.

62 ENFERMEDADES DEL PERICARDIO

BRIAN D. HOIT Y JAE K. OH

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

El pericardio es un saco de dos capas integrado por los componentes visceral y parietal. El pericardio visceral es una monocapa de células serosas que se adhiere firmemente al epicardio, se refleja sobre el origen de los grandes vasos y, junto con una capa parietal dura y fibrosa, envuelve el corazón. El espacio pericárdico comprendido entre las dos capas serosas normalmente contiene hasta 50 ml de ultrafiltrado de plasma. El pericardio está bien inervado, por lo que su inflamación es muy dolorosa y activa reflejos de tipo vagal.

A consecuencia de sus propiedades físicas, relativamente inelásticas, el pericardio limita la dilatación cardíaca y potencia las interacciones mecánicas de las cámaras del corazón.[1] En respuesta al estiramiento crónico, el pericardio se dilata permitiendo que lentamente se acumule un derrame que puede llegar a ser grande sin comprimir las cámaras cardíacas, y que el ventrículo izquierdo se remodele sin que haya restricción pericárdica excesiva. Por otro lado, un pericardio con cicatrices o engrosado puede limitar el llenado del corazón, con el resultado de constricción pericárdica. A pesar de las importantes funciones del pericardio normal, no parece que la ausencia congénita o la resección quirúrgica del pericardio tengan efectos indeseados importantes.

PERICARDITIS AGUDA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La inflamación aguda del pericardio, con o sin derrame pericárdico asociado, puede aparecer como un problema clínico aislado o como una manifestación de una enfermedad sistémica. Aunque aproximadamente el 85% de los casos aislados de pericarditis aguda son idiopáticos o de origen viral, la lista de posibles causas es numerosa (tabla 62-1). Las causas virales comprenden ecovirus, virus de Coxsackie del grupo B y, recientemente, síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (cap. 336),[2] aunque la obtención de títulos virales específicos no altera el tratamiento del paciente. Alrededor del 6% de los casos son de origen neoplásico, en torno al 4% son causados por tuberculosis, aproximadamente el 3% son causados por otras infecciones bacterianas o fúngicas, y en torno al 2% se relacionan con enfermedades vasculares del colágeno. Los pacientes con fiebre de más de 38 °C, con evolución subaguda o que no respondan enseguida al tratamiento son los que más probabilidades tienen de presentar pericarditis causada por una enfermedad inmunitaria sistémica, un trastorno maligno, fármacos (incluidos los inhibidores de puntos de control [cap. 164])[3] o una infección bacteriana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con pericarditis presentan dolor torácico retroesternal agudo (v. tabla 39-2), que puede ser muy intenso y debilitante. Pero en algunos casos la pericarditis es asintomática, como cuando acompaña a la artritis reumatoide. El dolor pericárdico suele empeorar con la inspiración y en decúbito supino, y suele aliviarse al sentarse y al inclinarse hacia delante. Es característico que el dolor pericárdico irradie a la cresta escapular, presumiblemente por irritación de los nervios frénicos, que aportan inervación sensitiva al pericardio. El dolor torácico de la pericarditis aguda debe distinguirse de la embolia pulmonar y de la isquemia o el infarto de miocardio (tabla 62-2).

El roce pericárdico es el hallazgo clásico en pacientes con pericarditis aguda. Un roce de fricción es un sonido áspero y grave que puede tener uno, dos o tres componentes que corresponden a la eyección ventricular, el llenado ventricular rápido al principio de la diástole y la sístole auricular. El roce pericárdico, que se distingue de los soplos por su característica aspereza, puede oírse a veces en una zona circunscrita de la pared torácica, y aparecer y desaparecer espontáneamente o con los cambios de postura. Para oír un roce puede ser necesario auscultar al paciente en varias posturas, especialmente utilizando el diafragma con el paciente inclinado hacia delante y sin respirar tras la espiración completa. Hay que distinguir el roce pericárdico del roce pleural, que desaparece al aguantar la respiración, mientras que el roce pericárdico no se ve afectado.

DIAGNÓSTICO

Una evaluación dirigida (tabla 62-3) ayuda a distinguir la pericarditis de otras patologías y a establecer la causa de la pericarditis verdadera (tabla 62-4).[4] El diagnóstico de pericarditis aguda puede establecerse con dos de los siguientes criterios: dolor torácico típico, roce pericárdico, cambios característicos en el electrocardiograma (ECG) y derrame pericárdico. Al principio de la pericarditis aguda, el ECG suele mostrar una elevación difusa del ST asociada a una depresión del PR (fig. 62-1). La elevación del ST suele observarse en todas las derivaciones excepto en aVR, pero los cambios pueden ser atípicos en la pericarditis postinfarto de miocardio (IM). Habitualmente, los cambios ECG de la pericarditis aguda evolucionan a lo largo de varios días; la resolución de la elevación del segmento ST va seguida de una inversión de la onda T diseminada, que posteriormente se normaliza, aunque la evolución temporal de los cambios del ECG es muy variable. Es habitual que la pericarditis urémica no presente las típicas anomalías electrocardiográficas.

Habitualmente, los pacientes con pericarditis aguda presentan datos de inflamación sistémica, como leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y aumento de la concentración de proteína C reactiva (CRP). Es frecuente la febrícula, pero no lo es que la temperatura pase de 38 °C, y apunta a la posibilidad de que se trate de una pericarditis bacteriana.

Las concentraciones de troponina suelen estar muy poco elevadas en la pericarditis aguda, lo que se debe a cierta afectación del epicardio por el proceso inflamatorio. La elevación de la concentración de troponina en la pericarditis aguda suele volver a la normalidad en el plazo de 1 a 2 semanas y no se asocia a un pronóstico peor. Aunque la elevación de la concentración de troponina puede dar lugar a un diagnóstico erróneo de IM con elevación del segmento ST (cap. 58), la mayoría de los pacientes con elevación de la concentración de troponina y pericarditis aguda presentan angiografías normales. Un ecocardiograma (cap. 43) puede ayudar a evitar un diagnóstico erróneo de IM.

El ecocardiograma puede demostrar un pequeño derrame pericárdico en presencia de pericarditis aguda, pero un ecocardiograma normal no descarta el diagnóstico de pericarditis aguda. El ecocardiograma puede resultar crucial para descartar el diagnóstico de taponamiento cardíaco (v. más adelante). Cuando el diagnóstico de pericarditis aguda

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 62-1 CAUSAS DE PERICARDITIS: INFECCIOSAS Y NO INFECCIOSAS

PERICARDITIS INFECCIOSA (⅔ DE LOS CASOS)

Viral (la más habitual): ecovirus y virus de Coxsackie (habitual), gripe, VEB, CMV, adenovirus, varicela, rubéola, parotiditis, SARS-CoV-2, VHB, VHC, VIH, parvovirus B19, virus del herpes humano 6
Bacteriana: tuberculosis (4-5%)* y *Coxiella burnetii* (las más frecuentes); otras causas bacterianas (raras) son neumococos, meningococos, gonococos, *Haemophilus,* estafilococos, clamidias, *Mycoplasma, Legionella, Leptospira, Listeria*
Hongos (raros): la histoplasmosis es más probable en pacientes inmunocompetentes, aspergilosis, blastomicosis y candidiasis, más frecuente en pacientes inmunodeprimidos
Parásitos (muy raros): *Echinococcus, Toxoplasma*

PERICARDITIS NO INFECCIOSA (⅓ DE LOS CASOS)

Pericarditis autoinmunitaria (< 10%)*
Síndromes de lesión pericárdica: síndrome postinfarto de miocardio, síndrome pospericardiotomía, pericarditis postraumática, incluida la pericarditis yatrógena (p. ej., tras intervenciones coronarias percutáneas, implantación de marcapasos, ablación)
Pericarditis de las enfermedades autoinmunitarias y autoinflamatorias sistémicas: más frecuente en el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide, la esclerosis sistémica, las vasculitis sistémicas, el síndrome de Behçet, la sarcoidosis, la fiebre mediterránea familiar
Pericarditis autorreactiva†
Pericarditis neoplásica (5-7%)*
Tumores metastásicos primarios (raros): mesotelioma pericárdico
Tumores metastásicos secundarios (frecuentes): cáncer de pulmón y de mama, linfoma
Pericarditis metabólica: uremia, mixedema (frecuente); otros son raros
Pericarditis traumática (rara)
Lesión directa: lesión torácica penetrante, perforación esofágica, yatrógena
Lesión indirecta: lesión torácica no penetrante, lesión por radiación
Pericarditis relacionada con fármacos (rara): procainamida, hidralacina, isoniacida y fenitoína (síndrome de tipo lupus), penicilinas (pericarditis por hipersensibilidad con eosinofilia), doxorubicina y daunorubicina (a menudo asociada a miocardiopatía; puede causar pericardiopatía), inhibidores de puntos de control inmunitarios (p. ej., ipilimumab, pembrolizumab)

*Los porcentajes se refieren a casos no seleccionados.
†El diagnóstico de pericarditis autorreactiva se establece con los siguientes criterios: 1) aumento del número de linfocitos y células mononucleares > 5.000/µl (linfocítica autorreactiva) o presencia de anticuerpos contra el tejido muscular cardíaco (antisarcolema) en el líquido pericárdico (mediada por anticuerpos autorreactivos); 2) signos de miocarditis en la biopsia de epicardio o de endomiocardio con ≥ 14 células/mm^2, y 3) exclusión de infecciones, neoplasia y trastornos sistémicos y metabólicos.
CMV, citomegalovirus; SARS-CoV-2, síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2; VEB, virus de Epstein-Barr; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.
Tomado de Imazio M, Spodick DH, Brucato A, et al. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulation.* 2010;121:916-928.

TABLA 62-2 DIFERENCIAS ENTRE LA PERICARDITIS Y LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA O EL INFARTO Y LA EMBOLIA PULMONAR

HALLAZGOS	ISQUEMIA MIOCÁRDICA O INFARTO	PERICARDITIS	EMBOLIA PULMONAR
DOLOR TORÁCICO			
Carácter	Pesado, opresivo, constrictivo	Agudo, en puñalada, ocasionalmente sordo	Agudo, en puñalada
Cambio con la respiración	No	Empeora con la inspiración	En fase con la respiración (ausente en el paciente en apnea)
Cambio con la postura	No	Empeora en supino; mejora al sentarse erguido o al echarse hacia delante	No
Duración	Minutos (isquemia); horas (infarto)	De horas a días	De horas a días
Respuesta a la nitroglicerina	Mejora	Sin cambio	Sin cambio
EXPLORACIÓN FÍSICA			
Roce de fricción	Ausente (salvo que haya pericarditis)	Presente en la mayoría de los pacientes	Puede haber un roce de fricción pleural
ELECTROCARDIOGRAMA			
Elevación del segmento ST	Convexa localizada	Cóncava diseminada	Limitada a las derivaciones III, aVF y V_1
Depresión del segmento PR	Rara	Frecuente	Ninguna

Modificado de Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulation.* 2006;113:1622-1632.

no está claro, la resonancia magnética (RM) cardíaca puede demostrar una inflamación pericárdica con realce tardío en el pericardio (fig. 62-2). La pericardiocentesis diagnóstica está indicada en caso de sospecha de tuberculosis purulenta, de pericarditis maligna o de taponamiento cardíaco.

TRATAMIENTO

En pacientes con manifestaciones de un proceso sistémico subyacente, como una enfermedad inflamatoria, que presentan signos de riesgo manifiestos (es decir, fiebre > 38 °C, evolución subaguda, falta de respuesta al tratamiento, concentración de troponina con evidencia de disfunción ventricular izquierda concomitante, derrame pericárdico importante, taponamiento pericárdico incipiente o establecido) o con sospecha de IM agudo (cap. 58), están justificadas la hospitalización y la evaluación posterior. Los pacientes sin estas características suelen seguirse en régimen ambulatorio (fig. 62-3).

Si la pericarditis aguda es una manifestación de una enfermedad subyacente, como una afección reumatológica sistémica, suele responder al tratamiento de la enfermedad primaria. La mayor parte de los casos de pericarditis idiopática o viral son autolimitados y responden al tratamiento con ácido acetilsalicílico (650 mg cada 6 h) o con otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE) como el ibuprofeno (300 a 800 mg cada 6 a 8 h).[5] La dosis de AINE se reducirá gradualmente cuando se hayan resuelto los síntomas y cualquier derrame pericárdico, pero la medicación se seguirá tomando durante al menos 3 o 4 semanas para reducir al mínimo el riesgo de pericarditis recidivante.

Además, la colchicina (0,6-1,2 mg/día durante 3 meses) se administra a todos los pacientes con pericarditis aguda,[6] para reducir la tasa de síntomas persistentes a las 72 h y la probabilidad de pericarditis recidivante a 18 meses del 55 al 24%, y para disminuir la tasa de hospitalización subsiguiente.[A1] El principal efecto secundario de la colchicina es la diarrea. En pacientes de menos de 70 kg o con efectos secundarios con dosis altas, se aplican dosis bajas de colchicina. La colchicina debe evitarse en pacientes con función renal o hepática anómala y en los que reciben tratamiento con antibióticos macrólidos, que alteran su metabolismo.

Puede considerarse la administración de un inhibidor de la bomba de protones, como el omeprazol (20 mg/día), para mejorar la tolerabilidad gástrica de los AINE. Deben evitarse la warfarina y la heparina para reducir al mínimo el riesgo de hemopericardio, pero puede ser necesario anticoagular si el paciente presenta fibrilación auricular o si es portador de una válvula cardíaca protésica.

TABLA 62-3 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS SELECCIONADAS EN LA PERICARDITIS AGUDA

EN TODOS LOS PACIENTES
Prueba cutánea de la tuberculina (más prueba cutánea de control para descartar la anergia)
BUN y creatinina para descartar la uremia
Velocidad de sedimentación globular
Electrocardiograma
Radiografía de tórax
Ecocardiograma
EN PACIENTES SELECCIONADOS
Resonancia magnética cardíaca
ANA y factor reumatoide para descartar el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide en pacientes con artritis aguda o con derrame pleural
TSH y T_4 para descartar el hipotiroidismo en pacientes con hallazgos clínicos indicativos de hipotiroidismo en pacientes asintomáticos con derrame pericárdico inexplicado
Prueba del VIH para descartar el sida en pacientes con factores de riesgo de enfermedad por el VIH o un síndrome clínico compatible
Hemocultivos en pacientes con fiebre para descartar la endocarditis infecciosa y la bacteriemia
Pruebas serológicas de hongos en pacientes procedentes de zonas endémicas o en pacientes inmunocomprometidos
Título de ASLO en niños o adolescentes con sospecha de fiebre reumática
Prueba de anticuerpos heterófilos para descartar la mononucleosis en pacientes jóvenes o de mediana edad con un síndrome clínico compatible o con fiebre aguda, debilidad o linfoadenopatía

ANA, anticuerpo antinuclear; ASLO, antiestreptolisina O; BUN, nitrógeno ureico en sangre; T_4, tiroxina; TSH, tirotropina; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Modificado de Nishimura RA, Kidd KR. Recognition and management of patients with pericardial disease. In: Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003:625.

Es prudente evitar el ejercicio hasta después de que el dolor torácico haya desaparecido por completo. Si reaparece la pericarditis, el paciente puede volver a recibir colchicina y ketorolaco (15-30 mg, una vez) por vía intramuscular, y pasar luego a un AINE y colchicina por vía oral durante 3 meses como mínimo.

Aunque la pericarditis aguda suele responder de forma espectacular a los corticoides sistémicos, estudios observacionales indican que el uso de esteroides aumenta la probabilidad de recidiva en pacientes tratados con colchicina. Excepto si se ha de tratar una enfermedad inflamatoria subyacente, se hará todo lo posible por evitar el uso de esteroides, reservándolos en dosis bajas para los pacientes que no toleran el ácido acetilsalicílico ni otros AINE o cuya recidiva no responda a la colchicina ni a los AINE intravenosos. Si se utilizan esteroides, parece que la prednisona en dosis bajas (0,2-0,5 mg/kg) es tan eficaz como en dosis mayores, y es menos probable que se asocie a recidiva. Los esteroides se deben mantener durante 1 mes como mínimo antes de reducir la dosis gradualmente, para lo cual puede tomarse como referencia la recuperación del intervalo normal de concentración de CRP. No se recomienda la pericardiocentesis salvo que exista la sospecha clínica de pericarditis purulenta o tuberculosa, o que el paciente no responda a 2-3 semanas de tratamiento con AINE.

PRONÓSTICO

La evolución de la pericarditis viral e idiopática suele ser autolimitada. Aunque la mayoría de los pacientes se recuperan por completo, la mortalidad a 5 años después de la hospitalización por pericarditis es aproximadamente un 30% superior a la de los sujetos de control de la misma edad.

No obstante, aproximadamente el 25% de los pacientes presentan pericarditis recidivante semanas a meses después, debido probablemente a una respuesta inmunitaria, y algunos pacientes pueden presentar múltiples episodios debilitantes.[7] Es interesante señalar que en pacientes con pericarditis aguda acompañada de miocarditis, evidenciada por mayores concentraciones séricas de troponina, las recidivas se aproximan al 10%. La pericarditis recidivante es más frecuente en pacientes tratados con esteroides para el episodio agudo, especialmente cuando se reduce la dosis de esteroides con rapidez. El tratamiento prolongado con AINE en dosis elevadas (p. ej., ibuprofeno 300 a 600 mg tres veces al día) más colchicina (0,5-0,6 mg dos veces al día, bajando a una vez al día al cabo de 3-6 meses) es eficaz para la pericarditis recidivante.[A2] En pacientes que no toleran la colchicina o que presentan episodios recidivantes a pesar del tratamiento con colchicina y AINE en dosis elevadas (p. ej., indometacina 50 mg tres veces al día o ibuprofeno 800 mg cuatro veces al día) se suelen recomendar los esteroides orales (p. ej., prednisona 0,2-0,5 mg/kg/día durante 2 a 4 semanas, para reducir después la dosis lentamente a lo largo de varios meses). La adición de un antagonista de la interleucina 1, como el rilonacept[A3] (después de una carga de 320 mg, 160 mg por vía subcutánea una vez por semana) o la anakinra[A4] (100 mg por vía subcutánea una vez al día), reduce el riesgo de pericarditis recurrente en más del 90%.[A5] En pacientes con pericarditis recidivante resistente puede considerarse la pericardiectomía quirúrgica. Los pacientes con pericarditis tuberculosa o purulenta presentan mayor riesgo de progresión a pericarditis constrictiva (v. más adelante).

DERRAME Y TAPONAMIENTO PERICÁRDICOS

EPIDEMIOLOGÍA

Cualquier enfermedad que cause pericarditis aguda (v. tabla 62-1) puede producir derrame pericárdico, pero la mayor parte de los casos se deben a trastornos distintos de la pericarditis viral o idiopática (tabla 62-5). Por ejemplo, se produce taponamiento en aproximadamente el 10-15% de los pacientes con pericarditis idiopática, pero en más del 50% de los pacientes con pericarditis maligna, tuberculosa o purulenta. Es frecuente que la tuberculosis y las neoplasias se asocien a derrames serosanguinolentos, pero estos derrames también pueden observarse con la pericarditis idiopática o viral normal, con la uremia y tras la irradiación del mediastino. Se observa hemopericardio sobre todo por traumatismos, rotura cardíaca tras un IM, rotura de una coronaria intramiocárdica o epicárdica al manipular un catéter, disección de aorta con rotura en el espacio pericárdico o hemorragia primaria en pacientes tratados con anticoagulantes, a menudo después de una cirugía valvular. El quilopericardio es infrecuente y suele deberse a lesión traumática o quirúrgica del conducto torácico o a obstrucción neoplásica del mismo.

BIOPATOLOGÍA

En condiciones normales, en el espacio entre el pericardio parietal y el visceral solo cabe una pequeña cantidad de líquido antes de que aparezca el taponamiento. Las consecuencias clínicas de un derrame pericárdico dependen de la velocidad a la que se acumula. Si es rápido, como en el hemopericardio causado por un traumatismo o una disección aórtica, puede haber fisiología de taponamiento con solo 100-200 ml de líquido. Por eso no sorprende que la perforación cardíaca produzca un taponamiento rápidamente. En términos comparativos, un derrame de desarrollo más lento distiende gradualmente el pericardio y desvía la relación presión-volumen, normalmente inclinada a la derecha. Ello explica por qué derrames grandes, pero de desarrollo lento, pueden no producir taponamiento.

Se observa fisiología de taponamiento cuando el líquido acumulado en el espacio pericárdico es suficiente para comprimir el corazón, alterando el llenado cardíaco. El aumento de la presión pericárdica que se observa en el taponamiento cardíaco acentúa la interdependencia entre las cámaras cardíacas, porque el volumen cardíaco total se ve limitado por el derrame pericárdico. Con la inspiración normal aumenta el llenado del ventrículo derecho, el tabique interventricular se desplaza hacia el ventrículo izquierdo y disminuyen el llenado del ventrículo izquierdo y el volumen de latido resultante; estos cambios se revierten durante la espiración. En el taponamiento, estas variaciones fisiológicas se acentúan y son responsables del hallazgo clínico de «pulso paradójico». Un pulso paradójico reducido (< 10 mmHg), correspondiente a una disminución de la presión arterial sistémica en la inspiración, es normal y se asocia a confinamiento de los ventrículos en el pericardio y al hecho de que comparten tabique. En el taponamiento cardíaco, este fenómeno se exagera, y la presión arterial sistémica cae más de 10 mmHg en inspiración. Hay pulso paradójico en el shock hipovolémico, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el broncoespasmo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Un derrame de acúmulo lento y aislado suele ser completamente asintomático. La exploración física puede ser normal, pero los ruidos cardíacos pueden estar amortiguados. El diagnóstico suele proceder de una radiografía de tórax en la que se aprecia cardiomegalia con un corazón con silueta redondeada (fig. 62-4; v. también fig. 44-5) o de un ecocardiograma, una tomografía computarizada (TC) o una RM obtenidas por otra indicación. Los pacientes con hipotiroidismo, uremia o colagenopatía vascular pueden presentar derrames asintomáticos que se descubren en el transcurso de estudios sistemáticos.

Los pacientes con taponamiento suelen presentar ansiedad y taquicardia, y pueden quejarse de disnea, ortopnea y dolor torácico. El aumento de la presión venosa se manifiesta con distensión yugular venosa.[8] El seno x (durante la sístole ventricular) suele ser la onda venosa yugular dominante, con un seno y pequeño o nulo (durante la fase inicial de la diástole) (cap. 39). Los ruidos cardíacos suelen ser suaves o estar amortiguados, especialmente si hay un derrame pericárdico cuantioso. En el taponamiento de rápida aparición, especialmente en el de tipo hemorrágico, puede que no se distiendan las venas yugulares porque no ha dado tiempo a que se produzca un aumento compensador de la presión venosa. Este taponamiento de «baja presión» también puede observarse en pacientes hipovolémicos. El paciente puede presentar signos de insuficiencia cardíaca izquierda, con edema periférico, dolor en el hipocondrio derecho causado por congestión hepática o anomalías en las enzimas hepáticas y de la concentración sérica de bilirrubina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 62-4 PRESENTACIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS CAUSAS MÁS HABITUALES DE PERICARDITIS

TIPO	PATOGENIA O ETIOLOGÍA	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO	COMPLICACIONES	OBSERVACIONES
Viral	Virus de Coxsackie del grupo B Ecovirus tipo 8 Virus de Epstein-Barr	Leucocitosis Elevación de la VSG Elevación leve de biomarcadores cardíacos	Alivio sintomático, AINE, colchicina	Taponamiento Pericarditis recidivante	Picos en primavera y otoño
Tuberculosa	*Mycobacterium tuberculosis*	Aislamiento del microorganismo en el líquido de biopsia Los granulomas no son específicos	Triple terapia antituberculosa Drenaje pericárdico seguido por pericardiectomía precoz (4-6 semanas) si aparecen signos de taponamiento o de constricción	Taponamiento Pericarditis constrictiva	1-8% de los pacientes con neumonía por tuberculosis; descartar infección por el VIH
Bacteriana	Estreptococos del grupo A *Staphylococcus aureus* *Streptococcus pneumoniae*	Leucocitosis con notable desviación izquierda Líquido pericárdico purulento	Drenaje pericárdico con catéter o cirugía Antibióticos sistémicos Pericardiotomía si aparece fisiología constrictiva	Taponamiento en un tercio de los pacientes	Tasa de mortalidad muy elevada si no se detecta a tiempo
Postinfarto de miocardio	12 h a 10 días después del infarto	Fiebre Roce pericárdico Ecocardiografía: derrame	Ácido acetilsalicílico Prednisona	Rara vez taponamiento	Más frecuente en infartos con onda Q grande Anterior > inferior
Urémica	Insuficiencia renal no tratada: 50% Diálisis crónica: 20%	Roce pericárdico: 90%	Diálisis intensiva Indometacina: probablemente ineficaz Drenaje con catéter Drenaje quirúrgico	Taponamiento Inestabilidad hemodinámica en diálisis	Evitar AINE Aproximadamente el 50% responden a la diálisis intensiva
Neoplásica	Por orden de frecuencia: cáncer de pulmón, cáncer de mama, leucemia y linfoma, otros	Dolor torácico, disnea Ecocardiografía: derrame TC, RM: tumor, metástasis en el pericardio Citología del líquido positiva en el 85% de los casos	Drenaje con catéter Pericardiectomía subxifoidea Quimioterapia dirigida a la neoplasia maligna subyacente	Taponamiento Constricción	

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VSG, velocidad de sedimentación globular.
Modificado de Malik F, Foster E. Pericardial disease. In: Wachter RM, Goldman L, Hollander H, eds. *Hospital Medicine.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:449.

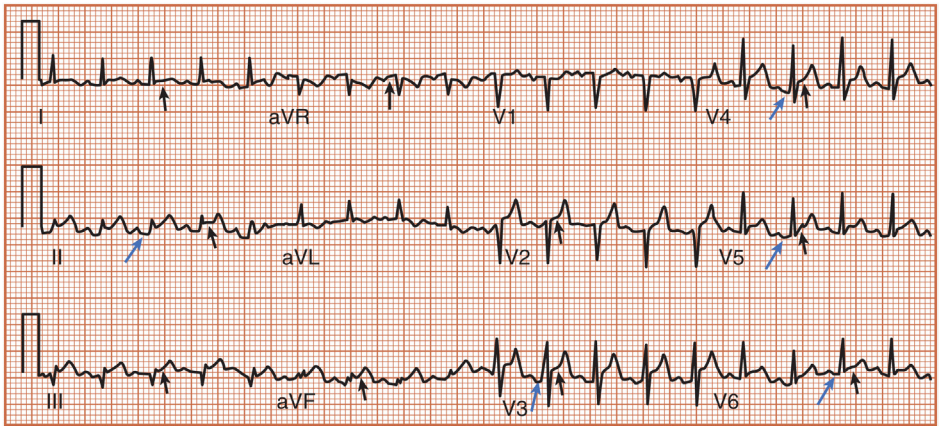

FIGURA 62-1. Electrocardiograma en el que se aprecian los datos típicos de presentación de la pericarditis aguda. Se observa una elevación difusa del ST y una depresión del PR excepto en aVR, donde hay depresión del ST y elevación del PR.

El rasgo distintivo del taponamiento cardíaco es el pulso paradójico, definido como una caída de más de 10 mmHg de la presión arterial sistólica inspiratoria (habitualmente medida con un esfigmomanómetro con inspiración lenta). Cuando es intenso, el pulso paradójico puede ser tal que el pulso braquial o radial no pueda palparse en la inspiración. También puede haber pulso paradójico en caso de grandes variaciones de la presión intratorácica, de embolia pulmonar (cap. 68) o de shock hipovolémico (cap. 92). Puede ser difícil reconocer el pulso paradójico en caso de shock grave.

DIAGNÓSTICO

El taponamiento cardíaco, que es una causa tratable de shock (cap. 93), puede matar rápidamente si no se detecta. Por eso el taponamiento cardíaco debe formar parte del diagnóstico diferencial de cualquier paciente con shock o con disociación electromecánica.

Se suele sospechar taponamiento cardíaco por la distensión venosa yugular, la taquicardia sinusal con hipotensión, la escasa presión del pulso, el pulso paradójico amplio (> 10 mmHg) y los ruidos cardíacos distantes.

Muchas veces se observa en el ECG un voltaje bajo, y en ocasiones alternancia eléctrica (fig. 62-5) cuando el corazón se balancea rodeado por un derrame pericárdico abundante. En la radiografía de tórax se observa una silueta cardíaca dilatada y redondeada (fig. 62-6; v. fig. 44-5) sin congestión venosa pulmonar.

En pacientes en los que se sospeche de este trastorno debe obtenerse inmediatamente un ecocardiograma, que es la prueba diagnóstica clave en el taponamiento cardíaco. El ecocardiograma permite detectar los derrames pericárdicos como un espacio libre de ecos en torno al corazón (v. fig. 62-4), demuestra la cuantía y la distribución del derrame pericárdico, y refleja sus consecuencias hemodinámicas. La vena cava inferior aparece dilatada casi siempre, el colapso de la aurícula y el ventrículo derechos indica que hay compresión cardíaca, y el aumento de la variación respiratoria del llenado ventricular es una manifestación del aumento de la interdependencia ventricular. El colapso ventricular derecho es más específico de taponamiento que el colapso de la aurícula derecha, pero puede que las cámaras derechas no se colapsen si el taponamiento se produce en pacientes con hipertensión pulmonar. El taponamiento cardíaco puede deberse a un derrame pericárdico loculado después de cirugía o de un traumatismo cardíaco y, en ocasiones, presenta formas atípicas. Puede que un derrame loculado no se aprecie en la ecocardiografía transtorácica, pero la ecocardiografía transesofágica y la TC o la RM torácica delimitan los derrames pericárdicos loculados.



FIGURA 62-2. Resonancia magnética cardíaca con gadolinio en un paciente con pericarditis aguda que muestra realce tardío del pericardio y el epicardio.

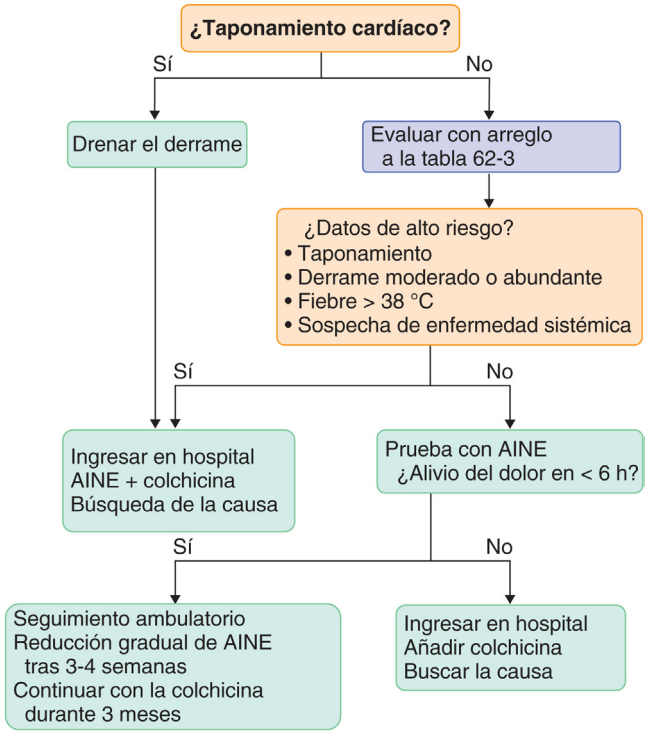

FIGURA 62-3. Tratamiento inicial de los pacientes con pericarditis. AINE, antiinflamatorios no esteroideos.

En el estudio con Doppler, la velocidad del flujo de entrada a través de la válvula mitral (especialmente la velocidad protodiastólica temprana, designada como velocidad E) suele aumentar con la espiración y disminuir con la inspiración; lo contrario ocurre con la velocidad de entrada a través de la tricúspide. Los hallazgos del Doppler en caso de taponamiento, que son más sensibles que los de la ecocardiografía en dos dimensiones, consisten en el aumento de la variación respiratoria de las velocidades E de entrada a través de las válvulas mitral y tricúspide en función de la interdependencia ventricular. Estas variaciones pueden observarse aun antes que el compromiso hemodinámico franco debido al derrame pericárdico. Aunque la ecocardiografía Doppler aporta información importante, hay que hacer hincapié en que, en última instancia, el taponamiento cardíaco es un diagnóstico clínico.

El estudio habitual debe incluir una evaluación de la función renal, la medición de la concentración de tirotropina, un hemograma completo con fórmula, un recuento de plaquetas, la medición de los parámetros de la coagulación y una prueba de la tuberculina. El cromoglicato, la isoniacida, la fenitoína, la hidralacina y la procainamida son fármacos habituales que pueden producir un derrame pericárdico. Está indicado hacer hemocultivos si se sospecha una causa infecciosa. Los niveles del complemento, los anticuerpos antinucleares y la VSG pueden apuntar a un lupus eritematoso sistémico (cap. 245), que puede presentarse inicialmente como un derrame pericárdico aislado.

TABLA 62-5 CAUSAS DE DERRAMES PERICÁRDICOS ASINTOMÁTICOS DE TAMAÑO DE MODERADO A GRANDE

CAUSA	CASOS (%)
Idiopática o viral	37
Neoplásica	19
Yatrógena o traumática	13
Tuberculosa o purulenta	6
Infarto de miocardio agudo	6
Colagenopatía vascular	4
Insuficiencia cardíaca	4
Uremia	4
Inducida por radiación	2
Disección aórtica	2
Hipotiroidismo	1
Otras	2

Modificado de Nishimura RA, Kidd KR. Recognition and management of patients with pericardial disease. In: Braunwald E, Goldman L, eds. *Primary Cardiology.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003:625.

TRATAMIENTO

Derrame pericárdico sin taponamiento

La pericarditis aguda suele acompañarse de un pequeño derrame pericárdico que no produce taponamiento. Si no hay compromiso hemodinámico y el diagnóstico puede obtenerse por otros medios, no es necesario hacer una pericardiocentesis (fig. 62-7). Puede que derrames pericárdicos pequeños estén relacionados con enfermedades sistémicas subyacentes como el lupus eritematoso sistémico (cap. 245), la amiloidosis cardíaca (cap. 174), la esclerodermia (cap. 246), el hipotiroidismo (cap. 207) o el sida, por lo que es importante tener en cuenta las enfermedades asociadas y tratarlas. El derrame pericárdico quiloso, que suele estar relacionado con la obstrucción del conducto torácico, puede precisar una intervención quirúrgica.

En caso de sospecha de derrame pericárdico, la prueba de elección inicial es la ecocardiografía transtorácica, aunque los derrames loculados pueden identificarse mejor por TC o RM. Si se observa un derrame pericárdico ecolucente pequeño (0,5 a 1 cm) u «organizado», se recomienda obtener un ecocardiograma de seguimiento en el plazo de 1 a 2 semanas, o antes si el paciente empeora. Si el derrame se ha reducido, no se precisan más ecocardiogramas a menos que la situación clínica del paciente varíe.

En caso de derrames moderados (de 1 a 2 cm) o grandes (> 2 cm) en pacientes hemodinámicamente estables y en quienes no hay sospecha de taponamiento, se debe obtener un ecocardiograma de seguimiento al cabo de 7 días y posteriormente una vez al mes hasta que el derrame sea mínimo. Si se sospecha una causa bacteriana o maligna de la pericarditis, debe hacerse una pericardiocentesis diagnóstica de inmediato, aun en ausencia de inestabilidad clínica o de indicios de taponamiento; la mejor forma de diagnosticar la pericarditis tuberculosa es una biopsia pericárdica. Se suspenderá la anticoagulación con heparina o warfarina, salvo que el paciente lleve una válvula cardíaca mecánica o presente fibrilación auricular.

En caso de hipotiroidismo (cap. 207), el derrame y la miocardiopatía coexistente responden al tratamiento hormonal, aunque a veces tardan varios meses. Los derrames pericárdicos urémicos suelen responder al inicio de la diálisis o a la intensificación de la misma (cap. 117).

Taponamiento cardíaco

El tratamiento del taponamiento cardíaco consiste en el drenaje urgente del derrame pericárdico, especialmente si existe compromiso hemodinámico. La infusión de volumen puede suponer un beneficio transitorio si el paciente está hipovolémico (taponamiento cardíaco hipovolémico), pero los fármacos inótropos suelen ser ineficaces porque ya se ha instaurado una intensa estimulación adrenérgica endógena. Puede que, al principio, la respiración mecánica produzca una reducción repentina de presión arterial en el paciente con taponamiento, debido a que la presión intratorácica positiva altera el llenado cardíaco.

Está indicada la pericardiocentesis percutánea guiada por ecocardiografía a la cabecera del enfermo a cargo de técnicos con experiencia (fig. 62-8) si el paciente se encuentra en circunstancias desesperadas y se observa al menos 1 cm de líquido por delante de la porción media de la pared libre del ventrículo derecho durante toda la diástole. El punto de entrada ideal (que suele estar cerca de la punta) se define en la ecocardiografía como la distancia mínima entre la piel y el líquido pericárdico, sin estructuras interpuestas. Se entra

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

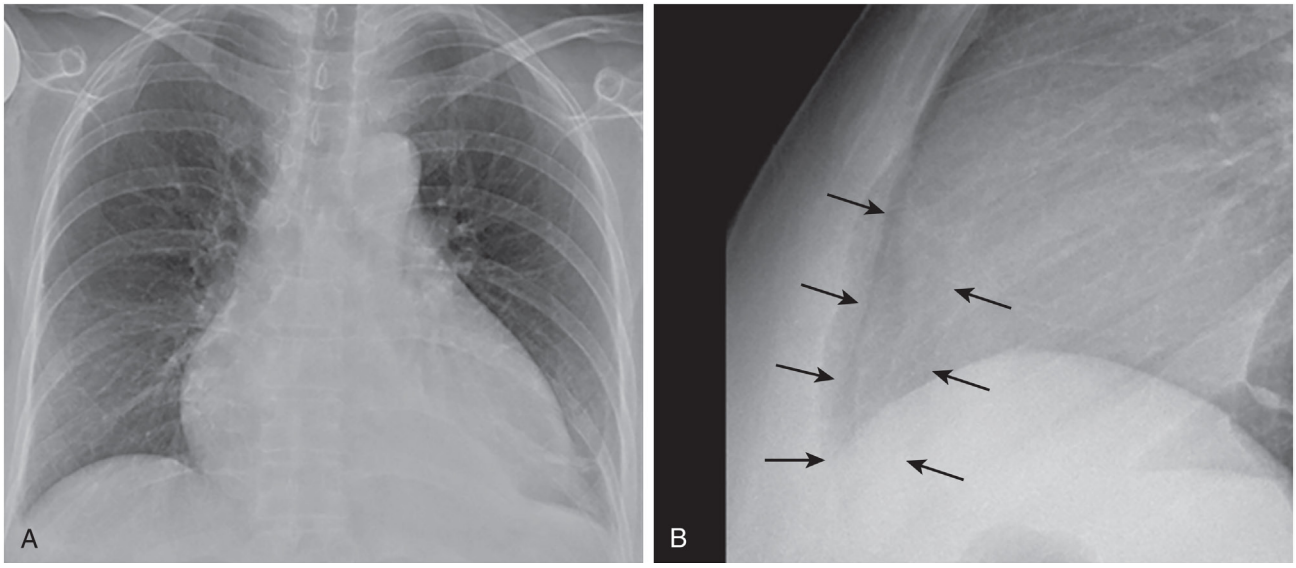

FIGURA 62-4. Radiografías de tórax en un paciente con un gran derrame pericárdico. En la proyección posteroanterior (A) se aprecia que la silueta cardíaca está aumentada de tamaño, con una configuración en «bolsa de agua». En la proyección lateral (B) se aprecia una separación entre las bandas de grasa pericárdica y epicárdica *(flechas)*.



FIGURA 62-5. Alternancia eléctrica. Tira de ritmo en la derivación V_5 de un paciente con un gran derrame pericárdico y fisiología de taponamiento. Obsérvense el voltaje relativamente bajo y la alternancia eléctrica.

en el espacio pericárdico con una aguja y se drena con un catéter. Aunque las pruebas clínicas y epidemiológicas deben adaptar a cada caso el alcance de la evaluación diagnóstica, el líquido pericárdico debe analizarse para determinar la lactato deshidrogenasa, las proteínas, el recuento celular, la citología, la reacción en cadena de la polimerasa para tuberculosis y el cultivo para bacterias y tuberculosis. El drenaje continuo del líquido pericárdico mediante un catéter fijo reduce al mínimo el riesgo de recidiva del derrame. En caso de derrames hemodinámicamente significativos de menos de 1 cm, de derrames organizados o loculados, se aconseja hacer una mediastinoscopia por minitoracotomía y crear una ventana pericárdica.

Quizá el drenaje quirúrgico sea el tratamiento preferido si se precisa tejido pericárdico para el diagnóstico, o en caso de derrames recidivantes o de pericarditis bacteriana. Los derrames pericárdicos malignos recurren con frecuencia y, al igual que otros derrames pericárdicos recidivantes, pueden precisar de la creación quirúrgica de una ventana pericárdica que permita al derrame drenar al espacio pleural, impidiendo que se repita el taponamiento cardíaco. Una alternativa atractiva para estos pacientes, especialmente si el pronóstico global es malo por el trastorno maligno, es la creación percutánea de una ventana pericárdica mediante dilatación con balón. La mejor forma de tratar los derrames pericárdicos relacionados con traumatismo cardíaco o con disección aórtica es la cirugía de urgencia.

PRONÓSTICO

Un derrame pericárdico puede reaparecer o persistir. Los síntomas suelen ser pérdida de peso, cansancio, disnea de esfuerzo y los síntomas que se asocien a la causa concreta. El tratamiento de los derrames idiopáticos crónicos o recidivantes es similar al tratamiento de la pericarditis recidivante. Si el tratamiento médico no es satisfactorio, está indicado crear una ventana pericárdica.

Un derrame idiopático asintomático y abundante que persiste 6 meses o más puede producir taponamiento hasta en el 30% de los pacientes en el seguimiento a largo plazo; a veces, la pericardiocentesis diagnóstica detecta una causa neoplásica o tuberculosa. La pericardiocentesis con drenaje prolongado resuelve muchos derrames pericárdicos crónicos profusos, pero a menudo puede ser necesario realizar una pericardiectomía. El pronóstico a largo plazo depende de la causa del derrame. Con el taponamiento cardíaco, la tasa de mortalidad en el hospital es inferior al 10%, pero la tasa de mortalidad ulterior es del 75% aproximadamente si el derrame es de origen maligno y solo del 3-5% al año si es por otras causas.

CONSTRICCIÓN PERICÁRDICA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La constricción pericárdica, que suele ser el resultado de una inflamación pericárdica y posterior cicatrización, se produce cuando un pericardio con cicatrices y, por lo común, engrosado altera el llenado cardíaco, con lo que limita el volumen cardíaco total y provoca congestión venosa. A medida que el pericardio se engrosa con respecto a su valor normal de 2 mm o menos, también puede calcificarse y adherirse al epicardio adyacente.

En el mundo desarrollado, las causas más frecuentes son la cirugía cardíaca previa, la pericarditis crónica idiopática o viral y la radiación del mediastino. Puede haber constricción semanas a meses después de una intervención quirúrgica en el corazón y decenios después de la irradiación de la pared torácica. En los países en vías de desarrollo, la pericarditis tuberculosa persiste como la causa más habitual de pericarditis constrictiva. Otras causas menos habituales son los trastornos malignos, especialmente el cáncer de pulmón, el cáncer de mama o el linfoma; la histoplasmosis; la artritis reumatoide, y la uremia. Pero en muchos casos no es posible identificar una causa concreta.

Las cicatrices fibrosas y las adherencias entre ambas capas del pericardio obliteran la cavidad pericárdica. Los ventrículos no pueden llenarse más allá del período de llenado rápido, por las restricciones físicas impuestas por un pericardio engrosado, rígido y a veces calcificado. En un subconjunto de pacientes con constricción, sobre todo en los que padecen enfermedades miocárdicas superpuestas después de una cirugía cardíaca o un tratamiento de radioterapia previos, el pericardio puede estar solo mínimamente engrosado y menos calcificado. Los rasgos fisiopatológicos distintivos de la constricción pericárdica son dependencia interventricular exagerada y disociación de las presiones intracardíaca e intratorácica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Habitualmente, los pacientes con constricción pericárdica presentan manifestaciones de elevación de las presiones venosas sistémicas y bajo gasto cardíaco. Como quiera que todas las presiones cardíacas se igualan (incluidas las presiones en las aurículas derecha e izquierda), la congestión sistémica es mucho más notable que la pulmonar. Es habitual que los pacientes presenten una notable distensión venosa yugular, congestión hepática, ascitis y edema periférico, pero los pulmones suelen mantenerse claros, y los pacientes con constricción pericárdica presentan una probabilidad mucho mayor de padecer derrames pleurales bilaterales o del lado izquierdo que del lado derecho, que se observan normalmente en casos de insuficiencia cardíaca (cap. 45). La reducción del gasto cardíaco suele ponerse de manifiesto por intolerancia al ejercicio, y puede progresar a caquexia cardíaca con emaciación muscular. En la constricción pericárdica de larga duración, el edema en las extremidades inferiores, la ascitis y la disfunción hepática pueden ser datos clínicos prominentes. Como quiera que la ascitis y las alteraciones de las enzimas hepáticas son llamativas, puede que se estudie a los pacientes sospechando una enfermedad hepática antes de pensar en una pericarditis constrictiva. Si un paciente presenta foramen oval permeable, la hipoxemia por comunicación derecha-izquierda y con aumento de la presión de la aurícula derecha puede ser un síntoma de presentación de pericarditis constrictiva.

Las venas yugulares aparecen distendidas con descenso prominente. Puede que la normal disminución inspiratoria de la distensión venosa yugular sea sustituida por una elevación de la presión venosa (signo de Kussmaul). El descenso y, que se produce cuando cesa de repente el llenado ventricular diastólico rápido, coincide con el momento del

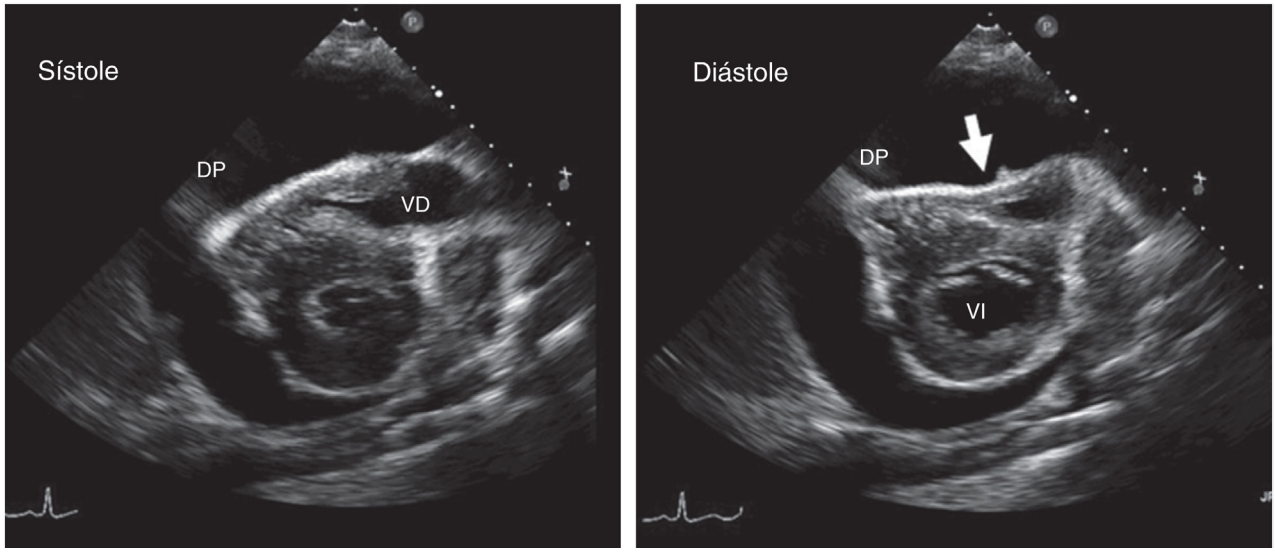

FIGURA 62-6. Ecocardiograma bidimensional de un paciente con taponamiento cardíaco. Se observa un gran derrame pericárdico (DP) en el espacio sin eco que rodea a los ventrículos izquierdo (VI) y derecho (VD). En diástole se aprecia el colapso del ventrículo derecho *(flecha)*.

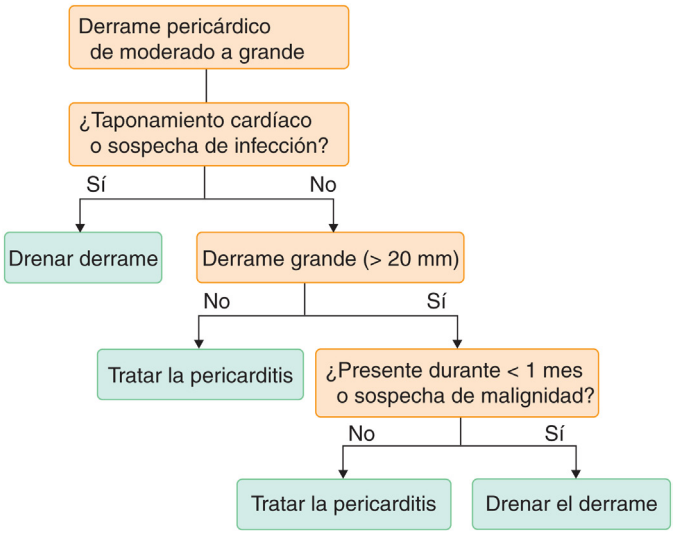

FIGURA 62-7. Algoritmo para el tratamiento de pacientes con derrame pericárdico de tamaño de moderado a grande. (Modificado de Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulation.* 2006;113:1622-1632.)

clásico hallazgo auscultatorio de la constricción pericárdica, que es un *knock* pericárdico audible (v. fig. 39-5), un sonido agudo al principio de la diástole.

DIAGNÓSTICO

Hay que pensar en constricción pericárdica ante todo paciente que presente congestión venosa sistémica no explicada o un síndrome de gasto cardíaco bajo. La calcificación pericárdica, que se aprecia mejor en la radiografía de tórax simple lateral, es un hallazgo clásico, pero se encuentra solo en el 25% de los pacientes con pericarditis constrictiva, sobre todo en los casos de larga duración.

La ecocardiografía transtorácica, que suele ser la herramienta diagnóstica inicial, muestra clásicamente una dependencia interventricular paradójica, con movimiento del tabique ventricular durante la inspiración; velocidad restrictiva del flujo de entrada mitral, a menudo con variación respiratoria; velocidad e' del anillo mitral medial normal o aumentada (≥ 8 cm/s), e inversión del flujo diastólico en la vena hepática durante la espiración (e-fig. 62-1). Por otra parte, las venas hepáticas están pletóricas y la morfología cardíaca puede adoptar una forma de pera, con la dimensión más estrecha en los surcos auriculoventriculares. La ecocardiografía también permite distinguir la constricción pericárdica de la insuficiencia cardíaca derecha causada por valvulopatía tricuspídea y/o hipertensión pulmonar asociada (v. más adelante).

La mayoría de los pacientes con constricción pericárdica presentan un pericardio engrosado (> 2 mm) que puede estudiarse por ecocardiografía (mejor transesofágica que transtorácica), TC y RM (fig. 62-9). Sin embargo, es importante reconocer que la mayoría de los pacientes con constricción pericárdica no presentan calcificación del pericardio y, aproximadamente en el 20% de los pacientes, tampoco aparece ningún engrosamiento pericárdico evidente.[9]

En el cateterismo cardíaco, tanto el taponamiento cardíaco como la constricción pericárdica alteran el llenado ventricular diastólico y elevan la presión venosa. No obstante, la alteración del llenado ventricular con la constricción es mínima en la diástole temprana, hasta que el volumen cardíaco alcanza el límite anatómico determinado por el pericardio no distensible, momento en el que la presión diastólica se eleva bruscamente y se mantiene elevada hasta el inicio de la sístole. El resultado es un pronunciado descenso en «y» con una meseta elevada de presión ventricular, que se ha denominado signo «de la raíz cuadrada» (e-fig. 62-2) y que diferencia la constricción del taponamiento, en el que no hay descenso en y.

Normalmente, la presión sistólica de la arteria pulmonar es inferior a 50 mmHg, y las presiones telediastólicas de los dos ventrículos están igualadas. Sin embargo, la mejor manera de distinguir una pericarditis constrictiva de una miocardiopatía restrictiva (cap. 47) es la apreciación de un cambio discordante en la presión sistólica de los ventrículos izquierdo y derecho con respiración, frente al cambio concordante que se observa en la miocardiopatía restrictiva. En la pericarditis restrictiva, la presión sistólica del ventrículo izquierdo disminuye con la inspiración, mientras que la presión sistólica del ventrículo derecho aumenta; durante la espiración tiene lugar un cambio opuesto (e-fig. 62-3). El volumen sistólico y el gasto cardíaco están reducidos, por la alteración del llenado, aunque la función sistólica intrínseca de los ventrículos suele ser normal.

Diagnóstico diferencial

La distinción más difícil de establecer es entre la constricción pericárdica y la miocardiopatía restrictiva (cap. 47; fig. 62-10), cuyas manifestaciones clínicas pueden ser muy similares a las de la constricción (tabla 62-6).[10] La ecocardiografía Doppler es el método más utilizado para distinguir la constricción de la restricción. Los pacientes con constricción pericárdica suelen presentar una pronunciada variación respiratoria (> 25%) de la velocidad E de flujo de entrada mitral, cosa que no se observa en la miocardiopatía restrictiva. En algunos pacientes con constricción pericárdica y notable elevación de las presiones venosas, puede que la variación respiratoria no se observe salvo que pueda reducirse la precarga, por ejemplo, en la prueba de inclinación con mesa basculante. La velocidad anular mitral septal diastólica precoz (e') medida por Doppler tisular está casi siempre reducida en pacientes con restricción miocárdica debida a una relajación miocárdica anómala, mientras que en pacientes con constricción pericárdica permanece normal o aumentada. Además, la e' lateral, mayor que la velocidad e' septal o medial en la miocardiopatía normal y restrictiva, es menor que la e' septal en la mayoría de los pacientes con pericarditis constrictiva (*«annulus reversus»*). Una inversión diastólica prominente de la velocidad del flujo en la vena hepática durante la espiración es característica de la constricción, mientras que la inversión de la velocidad diastólica del flujo se observa en inspiración en pacientes con insuficiencia cardíaca derecha por otras causas. Los pacientes con constricción pericárdica suelen presentar mínima elevación del péptido natriurético de tipo B (BNP) (< 200 pg/ml), pero su concentración está notablemente elevada (< 600 pg/ml) en la miocardiopatía restrictiva.

Si la evaluación no invasiva no permite hacer un diagnóstico definitivo, la constricción se puede confirmar por cateterismo cardíaco. Los tradicionales hallazgos hemodinámicos invasivos de igualación de las presiones telediastólicas en los ventrículos derecho e izquierdo y de signo de la raíz cuadrada (patrón *dip-plateau*) de la presión diastólica del ventrículo izquierdo no permiten distinguir de forma fiable la constricción de la miocardiopatía restrictiva. Para obtener datos hemodinámicos invasivos más específicos de la constricción y la restricción hay que medir la variación respiratoria del llenado ventricular; la medición simultánea de las presiones ventriculares izquierda y derecha demuestra cambios discordantes en sus presiones sistólicas con la respiración en la pericarditis constrictiva.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

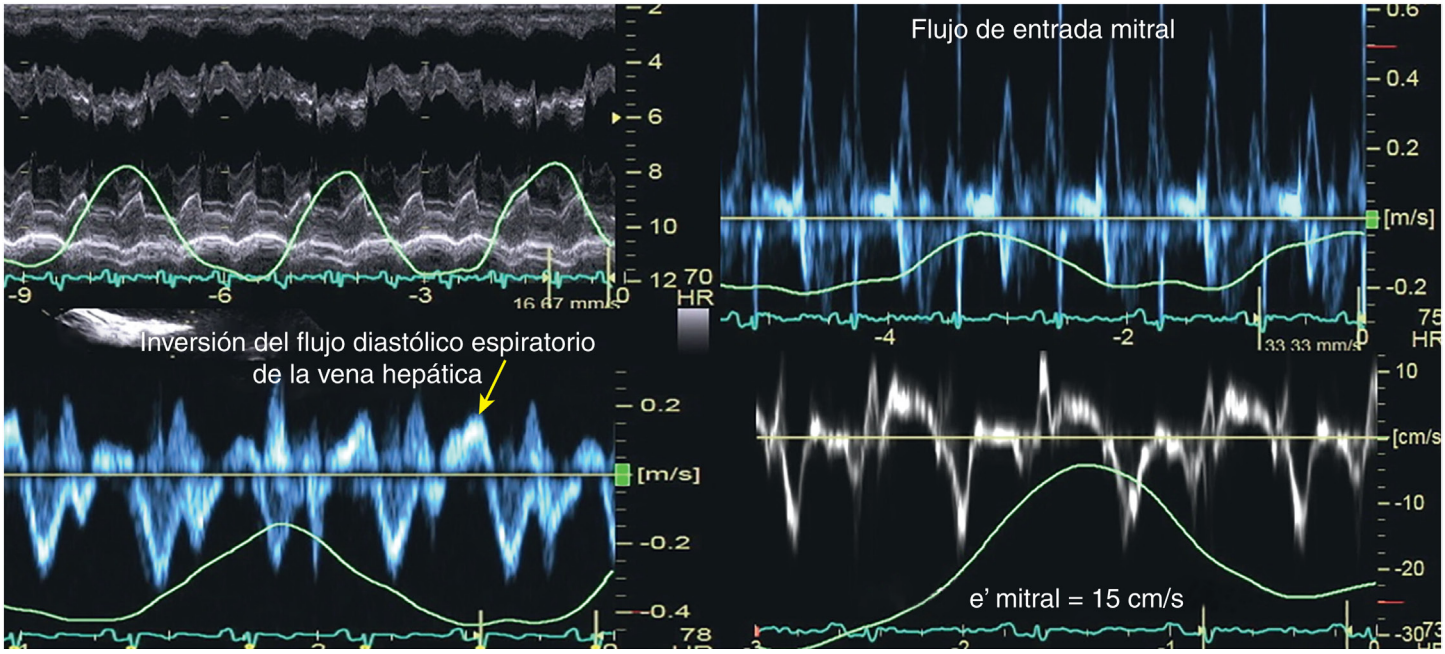

E-FIGURA 62-1. **Conjunto de rasgos ecocardiográficos diagnósticos de pericarditis constrictiva.** *Arriba a la izquierda,* ecocardiograma en modo M del ventrículo izquierdo que muestra la variación respiratoria del tabique ventricular debido a dependencia interventricular. *Arriba a la derecha,* variación en la velocidad de flujo de entrada mitral con la respiración. La velocidad E mitral disminuye con la inspiración y aumenta al espirar. También es restrictiva, debido al incremento de la presión de llenado. *Abajo a la izquierda,* velocidad Doppler de la vena hepática que muestra una inversión del flujo con la espiración. *Abajo a la derecha,* la velocidad diastólica temprana en el anillo mitral medial (e') aumenta a 15 cm/s.

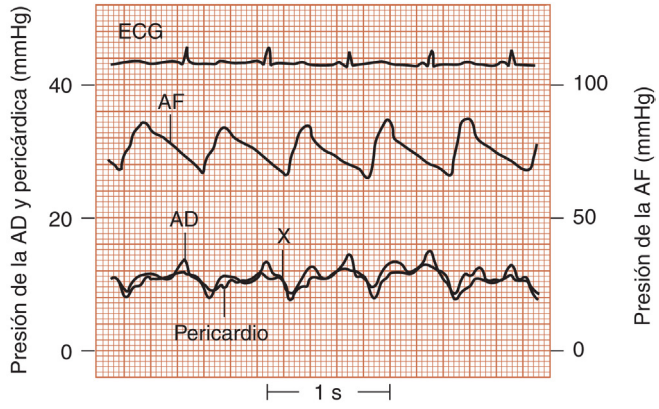

E-FIGURA 62-2. **Registro de la presión en la aurícula derecha (AD) de un paciente con pericarditis constrictiva.** Obsérvense la elevación en la presión y el destacado descenso en y, que corresponde a un vaciado diastólico temprano en la aurícula derecha. AF, arteria femoral; ECG, electrocardiograma. (Tomado de Lorell BH. Profiles in constriction, restriction and tamponade. In: Baim DS, Grossman W, eds. *Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention.* 6th ed. Philadelphia: Williams Wilkins; 2000:832.)

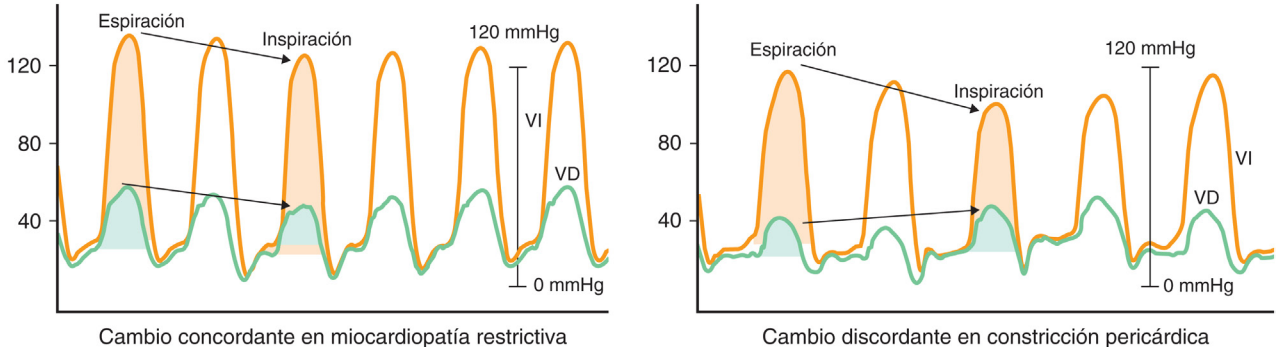

E-FIGURA 62-3. **Registro simultáneo de la presión en el ventrículo izquierdo (VI) y el ventrículo derecho (VD) en pacientes con una miocardiopatía restrictiva (izquierda) y una pericarditis constrictiva *(derecha).*** En la miocardiopatía restrictiva, las presiones sistólicas en el VI y el VD disminuyen apropiadamente con la inspiración y aumentan con la espiración, de forma concordante. En cambio, las presiones en el VI y el VD se mueven de manera discordante en la pericarditis constrictiva.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

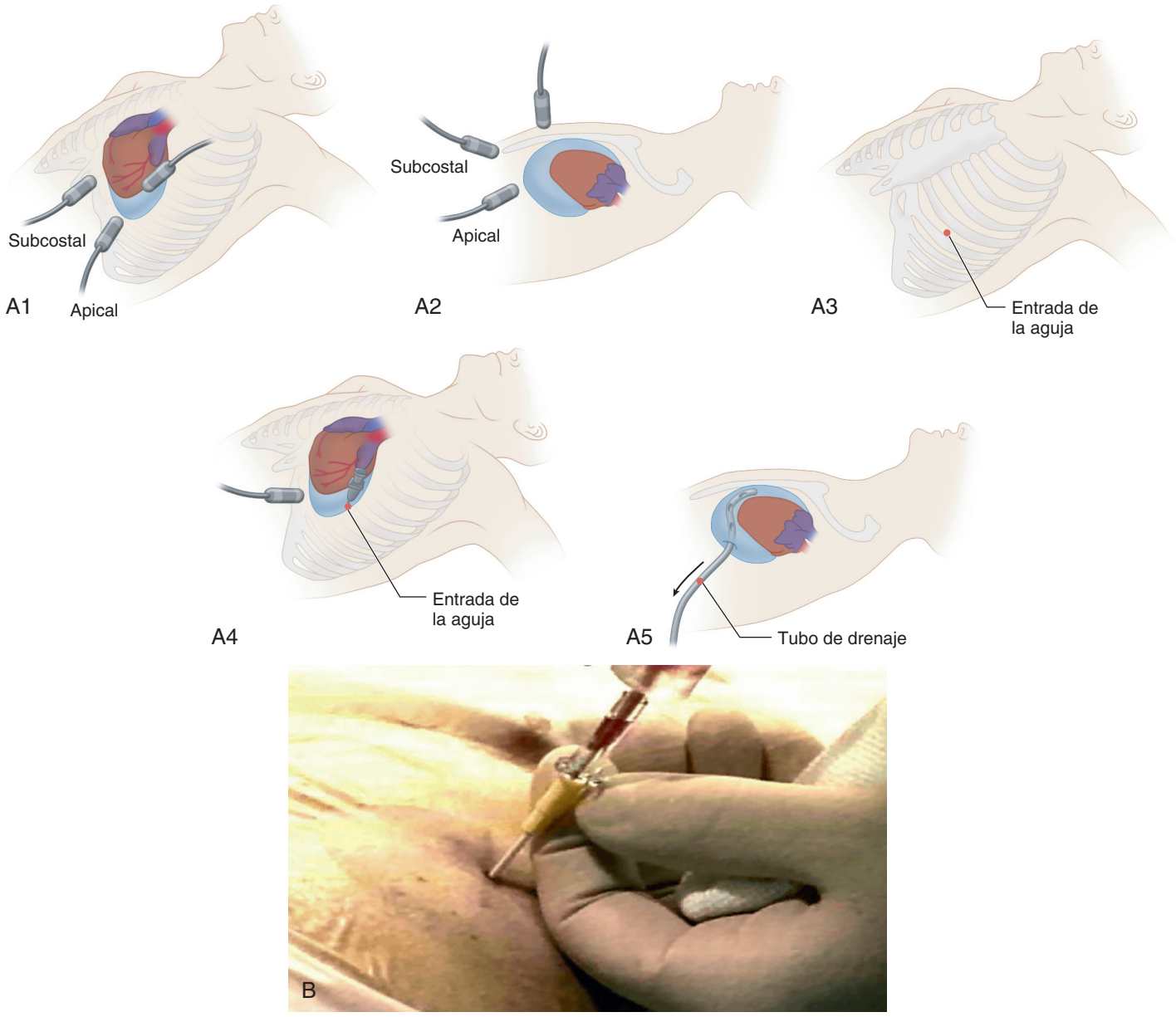

FIGURA 62-8. Pericardiocentesis. A. Diagrama esquemático que muestra los pasos de una pericardiocentesis guiada por ecografía.
Paso 1. Localizar una zona en la región torácica o subcostal en la cual sea posible visualizar la mayor cantidad de derrame pericárdico y marcarla (A1-A3).
Paso 2. Determinar la profundidad del derrame y la inclinación óptima a partir de la posición marcada.
Paso 3. Después de preparación estéril y anestesia local, realizar la pericardiocentesis (A4).
Paso 4. En caso de duda sobre la localización de la aguja, inyectar solución salina a través de la aguja y obtener una imagen de esta desde un lugar remoto para detectar las burbujas.
Paso 5. Monitorizar la terminación de la pericardiocentesis con ecocardiografía repetida.
Paso 6. Introducir un catéter *pigtail* de 6 o 7 F en el espacio pericárdico para reducir al mínimo la reacumulación de líquido (A5).
Paso 7. Drenar cualquier líquido residual o que se haya reacumulado a través del catéter *pigtail* cada 4-6 h. Si después de 2-3 días no se ha reacumulado líquido pericárdico por ecocardiografía, puede retirarse el catéter *pigtail*. Siempre se hará analizar el líquido pericárdico para recuento celular, mediciones de glucosa y proteínas, cultivo y citología. (Modificado a partir de Callahan JA, Seward JB, Tajik AJ, et al. Pericardiocentesis assisted by two-dimensional echocardiography. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983:85:877-879. Utilizado con autorización.)
B. Fotografía de una pericardiocentesis real. La ecocardiografía determinó el lugar y la inclinación de la inserción de la aguja, así como la profundidad prevista de dicha inserción. En este caso se está extrayendo líquido con sangre.

Por otro lado, la dirección de estas presiones es concordante (los lados derecho e izquierdo aumentan con la espiración y disminuyen con la inspiración) en la miocardiopatía restrictiva.

En todos los pacientes con constricción pericárdica documentada pero no explicada debe evaluarse una posible tuberculosis.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

En algunos pacientes con constricción pericárdica de menos de 3 meses de duración, los síntomas y la constricción pueden resolverse en varias semanas con tratamiento médico a base de AINE (p. ej., ibuprofeno 300 a 800 mg cada 6-8 h), colchicina (0,6 mg una o dos veces al día) y el uso cuidadoso de diuréticos. Si el paciente presenta grave afectación hemodinámica, el tratamiento con esteroides (p. ej., 0,5-1,0 mg/kg hasta un máximo de 60 mg reducidos gradualmente durante 3 meses, según la respuesta clínica y la normalización de la CRP), puede ser muy eficaz. Los casos de constricción que responde al tratamiento médico suelen presentar biomarcadores inflamatorios (VSG y CRP) elevados e intensa inflamación del pericardio en la RM cardíaca. Para la constricción pericárdica más crónica o los casos que no respondan al tratamiento médico, el tratamiento definitivo es la descorticación pericárdica quirúrgica, con una amplia resección del pericardio visceral y parietal. Esta operación es compleja, pero puede acometerse con un riesgo aceptable (la tasa de mortalidad es del 5%, aproximadamente, hasta en los centros con más experiencia).[11] En muchos pacientes, la cirugía no restaura inmediatamente la función cardíaca normal; pueden pasar semanas hasta que el pericardio constrictivo vuelva a la normalidad. En pacientes con constricción y alta sospecha de tuberculosis puede ser necesario el tratamiento empírico de la tuberculosis (cap. 299), aun sin un diagnóstico definitivo.

PERICARDITIS EFUSIVO-CONSTRICTIVA

En aproximadamente el 10-20% de los pacientes que presentan taponamiento cardíaco, la elevación de la presión en la aurícula derecha y la distensión venosa yugular no se resuelven después de extraer el líquido pericárdico. En estos pacientes, la pericardiocentesis convierte la hemodinámica típica del taponamiento en la de la constricción.[12] Así, la restricción del llenado cardíaco se debe no solo al derrame pericárdico, sino también a la constricción pericárdica, que afecta principalmente al pericardio visceral.

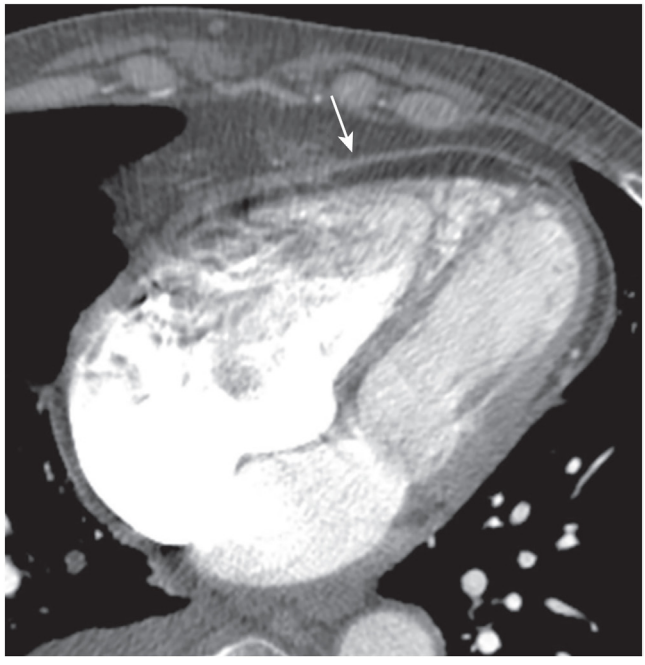

FIGURA 62-9. **La tomografía computarizada de un paciente con pericarditis constrictiva muestra un pericardio engrosado *(flecha)*.**

Lo más probable es que la pericarditis efusivo-constrictiva[13] represente una transición de la pericarditis aguda con derrame pericárdico a la constricción pericárdica. El flujo de entrada mitral restrictivo y la plétora de las venas hepáticas en la ecocardiografía pueden ser elementos de predicción temprana de los pacientes que evolucionarán hacia la constricción.[14] A menudo los síntomas desaparecen al cabo de varias semanas de tratamiento con un AINE (p. ej., ibuprofeno 300-800 mg cada 6-8 h). Si persiste la pericarditis, puede ser necesaria una pericardiectomía.

FORMAS ESPECÍFICAS DE ENFERMEDAD PERICÁRDICA

SÍNDROME POSPERICARDIOTOMÍA

Los síndromes de lesión poscardíaca comprenden el síndrome pospericardiotomía, la pericarditis postinfarto de miocardio (síndrome de Dressler) y la pericarditis postraumática. El síndrome pospericardiotomía, como todos los síndromes de lesión poscardíaca, se inicia por combinación de daño de las células pericárdicas mesoteliales y sangre en el espacio pericárdico, que libera antígenos cardíacos y estimula una respuesta autoinmunitaria. Después se genera una respuesta inflamatoria por inmunocomplejos, que se depositan en el pericardio, la pleura y los pulmones. Este síndrome se manifiesta varios días o semanas después de la cirugía cardiotorácica. Es más común tras la cirugía del pericardio, aunque también se da tras la implantación de derivaciones de marcapasos o endoprótesis coronarias u otras intervenciones terapéuticas. Los pacientes tienen síntomas característicos de pericarditis aguda, con anticuerpos antimiocardio asociados. La leucocitosis y los marcadores inflamatorios elevados son comunes. Los derrames pericárdicos son frecuentes, mientras que la fisiología del taponamiento es inhabitual. También son posibles derrames pleurales o infiltrados pulmonares.

El tratamiento del síndrome poscardiotomía es similar al de la pericarditis aguda. Un mes de tratamiento con colchicina (0,5 mg dos veces al día para pacientes de 70 kg o

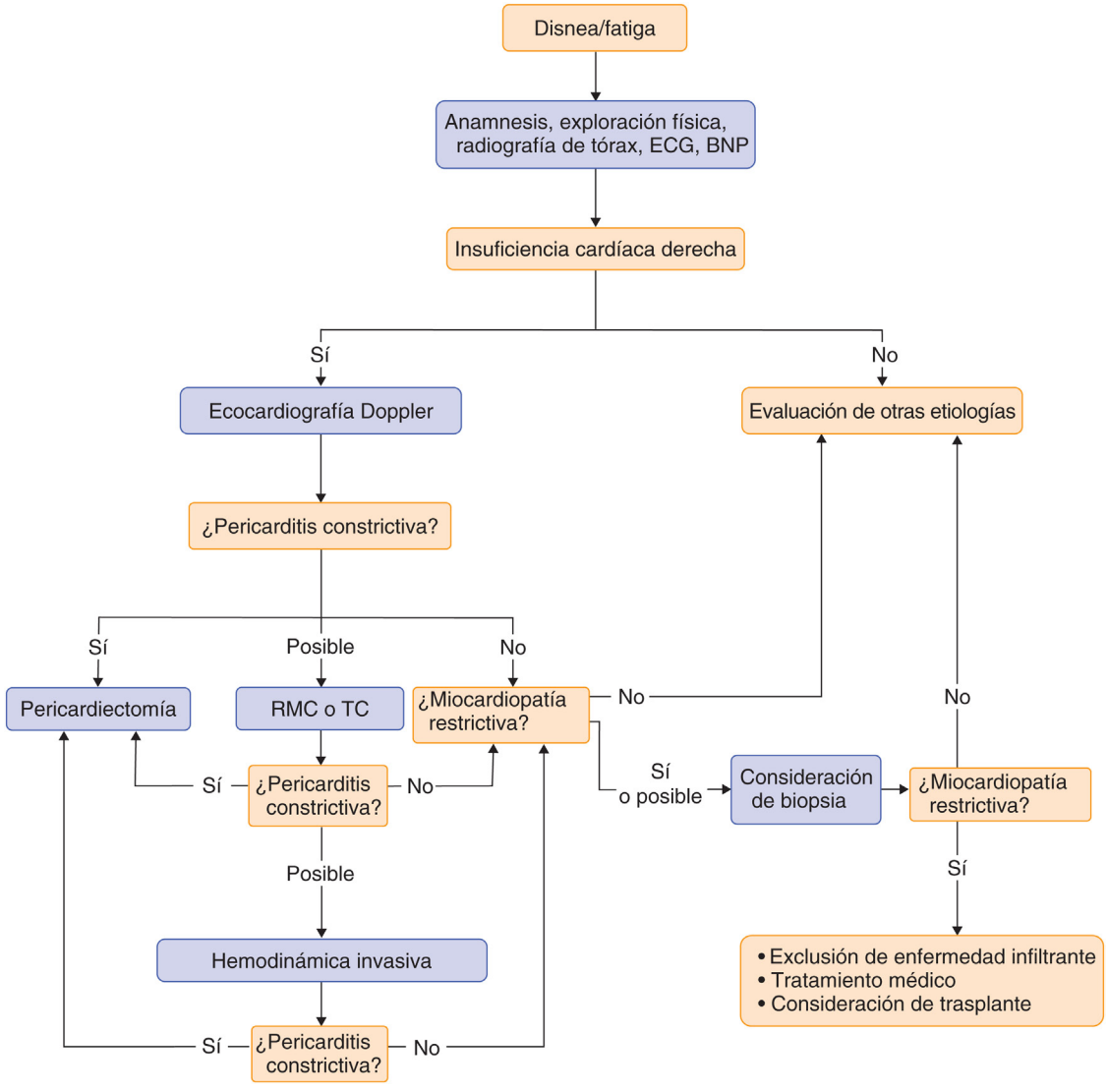

FIGURA 62-10. **Enfoque de la diferenciación entre la pericarditis constrictiva y la miocardiopatía restrictiva.** BNP, péptido natriurético cerebral; ECG, electrocardiograma; RMC, resonancia magnética cardiovascular; TC, tomografía computarizada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 62-6 DIFERENCIAS ENTRE LA CONSTRICCIÓN PERICÁRDICA Y LA MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA

HALLAZGOS	CONSTRICCIÓN PERICÁRDICA	MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA
EXPLORACIÓN FÍSICA		
Congestión pulmonar	Habitualmente ausente	Habitualmente presente
Ruido diastólico precoz	*Knock* pericárdico	S_3 (tono bajo)
ECO/DOPPLER		
Variación respiratoria en la onda E (%)	> 25	< 20
Velocidad protodiastólica en el anillo mitral (cm/s)	> 7	< 7
TC/RM		
Grosor pericárdico	> 2 mm (pero < 2 mm en el 20%)	< 2 mm
BIOMARCADOR		
Péptido natriurético de tipo B (pg/ml)	< 200	> 600
HEMODINÁMICA		
Presión sistólica de la AP (mmHg)	< 60	> 60
PCP-presión diastólica del VI	Variación respiratoria con reducción en inspiración	Sin variación
Variación respiratoria en la presión sistólica máxima VD/VI	Discordante	Concordante

AP, arteria pulmonar; PCP, presión de enclavamiento capilar pulmonar; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.
Modificado de Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulation.* 2006;113:1622-1632.

más; la mitad para pacientes de menor peso o con efectos secundarios) se inició 48-72 h antes de que la cirugía cardíaca pareciera reducir la tasa de síndrome poscardiotomía del 30 a menos del 20%, pero no la incidencia de fibrilación auricular.

Algunos pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas cardíacas presentan constricción pericárdica tardía sin pericarditis aguda previa debido a la hemorragia dentro y alrededor del pericardio abierto, seguida por inflamación, cicatrización y fibrosis. En caso de inflamación activa se puede hacer una prueba con antiinflamatorios, no obstante, suele ser preciso extirpar el coágulo mediante cirugía, habitualmente junto con una pericardiectomía más extensa.

PERICARDITIS URÉMICA

Se observan derrames pericárdicos en pacientes con insuficiencia renal grave, sobre todo si reciben diálisis (cap. 117). La diálisis agresiva puede reducir el derrame, pero en ocasiones persiste y precisa de drenaje o incluso de pericardiectomía.

PERICARDITIS INFECCIOSA

PERICARDITIS BACTERIANA

Se puede producir pericarditis bacteriana purulenta por extensión directa de una neumonía bacteriana, extensión directa de un empiema pleural o, en raras ocasiones, peritonitis o un absceso subfrénico. La mayoría de los pacientes están muy graves, presentan sepsis sistémica y desarrollan taponamiento agudo. Los microorganismos más habituales son estreptococos, neumococos y estafilococos. La pericardiocentesis urgente, que se precisa para el diagnóstico y el tratamiento, muestra leucocitosis y pus franco, y la concentración de glucosa está muy reducida en el líquido. El drenaje persistente o recidivante con un catéter implantando o con intervenciones repetidas combinado con antibióticos logra una elevada tasa de supervivencia, pero en el 30-40% de los pacientes se produce una pericarditis constrictiva tardía que precisa pericardiectomía.

PERICARDITIS TUBERCULOSA

La pericarditis tuberculosa es frecuente en los países en desarrollo, pero solo es responsable de menos del 5% de los casos de pericarditis aguda en los países desarrollados, habitualmente en pacientes con inmunodepresión, incluidos aquellos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Los síntomas suelen ser inespecíficos, y la pericarditis dolorosa aguda no es habitual. La mayoría de los pacientes presentan fisiología de derrame-constricción o constricción pericárdica. La radiografía de tórax muestra tuberculosis pulmonar activa en aproximadamente el 30% de los casos, con derrame pleural en el 40-60% de los casos. Habitualmente en la ecocardiografía se aprecian filamentos de fibrina en el derrame pericárdico, con múltiples imágenes ecodensas que se adhieren a la superficie del pericardio. Es obligatorio hacer una pericardiocentesis si se sospecha una pericarditis tuberculosa. Aproximadamente el 75% de los pacientes dan resultado positivo en el cultivo, y en el 75% de los pacientes se encuentra una concentración de adenosina desaminasa de 40 U o más por litro de líquido pericárdico. Se recomienda recurrir a la reacción en cadena de la polimerasa y a la biopsia del pericardio cuando existe una fuerte sospecha de pericarditis tuberculosa, no confirmada por otro medio.

El tratamiento antituberculoso agresivo (cap. 299) arroja una tasa de curación del 85-90% aproximadamente. Ni los corticoesteroides ni la inmunoterapia complementaria mejoran el pronóstico.[A6] Puede ser preciso un tratamiento empírico en los pacientes con cuadro clínico compatible pero sin diagnóstico confirmado.

Incluso con el tratamiento oportuno, el 30-60% de los pacientes presentan pericarditis constrictiva; para ellos, el tratamiento de elección es la pericardiectomía quirúrgica. En casos de sospecha de constricción tuberculosa debe administrarse tratamiento contra la tuberculosis (cap. 299) antes y después de la cirugía del pericardio.

PERICARDITIS MICÓTICA

La pericarditis micótica más habitual es la histoplasmosis, que suele resolverse en varias semanas y que se puede tratar satisfactoriamente con AINE. Solo se recomienda tratamiento antifúngico específico (cap. 307) en pacientes con histoplasmosis diseminada (cap. 308).

PERICARDITIS MALIGNA

Aproximadamente el 6% de los casos de pericarditis aguda que inicialmente no tienen causa evidente y aproximadamente el 20% de los casos de derrames pericárdicos de moderados a severos están relacionados con enfermedades malignas; en pacientes con taponamiento cardíaco, el porcentaje es incluso mayor. Aproximadamente el 80% de las pericarditis malignas están relacionadas con cáncer de mama (cap. 183), linfoma (caps. 171 y 172) y leucemia (caps. 168 a 170). El melanoma (cap. 188) es una causa infrecuente de pericarditis maligna, pero un porcentaje elevado de pacientes con melanoma presentan afectación del pericardio.

La mayoría de los pacientes presentan una extensión directa del tumor desde una lesión maligna adyacente o una metástasis hematógena o linfática.[15] Los derrames pericárdicos también pueden deberse a irritación pericárdica o a compromiso del drenaje linfático en pacientes con linfoma mediastínico.

La pericardiocentesis es clave para el diagnóstico y el tratamiento. La citología del líquido es positiva en aproximadamente el 85% de los pacientes. El tratamiento de elección es el drenaje completo con un catéter implantado durante 2-3 días. La colchicina (0,6 mg dos veces al día durante 6 meses) puede ser de utilidad,[16] y en ocasiones resulta también útil la quimioterapia contra el cáncer.[17] Si no se resuelve el derrame, se recomienda la pericardiectomía, aunque el drenaje con catéter extenso es otra opción.[18]

El pronóstico depende del tratamiento de la neoplasia maligna subyacente. La mortalidad a 1 año es del 80% o superior, aunque en pacientes con cáncer de mama se registran tasas de supervivencia del orden del 40%.

PERICARDITIS POSTIRRADIACIÓN

Se observa pericarditis postirradiación en aproximadamente el 2% de los pacientes tras la radiación en manto para la enfermedad de Hodgkin (cap. 172) y en el 0,4-5% de los pacientes tras la irradiación para el cáncer de mama. En ocasiones se pone de manifiesto la afectación pericárdica durante el tratamiento, pero es más frecuente que lo haga meses o hasta un decenio más tarde. La pericarditis y el derrame iniciales pueden resolverse de manera espontánea, pero pueden aparecer pericarditis constrictiva, miocarditis adyacente y hasta enfermedad coronaria. La pericardiocentesis es fundamental para distinguir la pericarditis postirradiación de una enfermedad maligna del pericardio. Se recomienda la pericardiectomía en las pericarditis recidivantes y en los derrames pericárdicos recidivantes cuantiosos.

PERICARDITIS AUTOINMUNITARIA

La pericarditis, a menudo con derrame, puede complicar las enfermedades reumatológicas sistémicas.[19] Hasta el 50% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (cap. 245) presentan pericarditis, habitualmente en el curso de una exacerbación.[20] Los pacientes suelen presentar pericarditis aguda o un derrame asintomático; el taponamiento cardíaco no es habitual, y la pericarditis constrictiva es rara. Si no se sospecha que se trate de una pericarditis purulenta, no suele ser precisa una pericardiocentesis. La enfermedad subyacente debe tratarse de forma agresiva.

También puede haber pericarditis aguda o derrames pericárdicos asintomáticos en pacientes con artritis reumatoide avanzada (cap. 243), esclerodermia (cap. 246) o conectivopatía mixta (cap. 246). El proceso suele ser autolimitado o responde al tratamiento agresivo de la enfermedad subyacente, aunque puede aparecer taponamiento cardíaco.

Existe una amplia variedad de fármacos y toxinas capaces de provocar una enfermedad cardíaca pericárdica (v. tabla 62-1) al producir lupus inducido por medicamentos, una reacción de hipersensibilidad o idiosincrásica, irritación pericárdica o hemorragia. Los inhibidores de puntos de control inmunitarios son anticuerpos monoclonales que se dirigen a un mecanismo crítico de evasión inmunitaria y, con ello, activan respuestas inmunitarias

contra las células tumorales; los casos de pericarditis, derrame pericárdico y taponamiento cardíaco pueden complicar el tratamiento contra el cáncer mediante estos fármacos.

MIOPERICARDITIS

Puede aparecer miopericarditis concomitante (cap. 47) en pacientes con pericarditis, debida probablemente a la extensión directa del proceso inflamatorio. Suele ponerse de manifiesto por retrasos en la conducción en el ECG, arritmias ventriculares y elevación de la concentración de troponina. No existe tratamiento específico.

En algunos pacientes puede aparecer dilatación ventricular aguda e insuficiencia cardíaca repentina o progresiva tras una pericardiectomía motivada por una pericarditis constrictiva o incluso tras el drenaje de un derrame pericárdico cuantioso. Este síndrome puede deberse a una miocarditis subyacente.

ANOMALÍAS CONGÉNITAS

La ausencia total congénita del pericardio es asintomática y carece de importancia clínica. No obstante, la ausencia parcial o localizada del pericardio que rodea a la aurícula izquierda puede causar herniación focal y dar lugar a estrangulación. La TC o la RM pueden establecer el diagnóstico. Los pacientes pueden presentar dolor torácico atípico o muerte súbita. Suele recomendarse la reparación quirúrgica en los defectos parciales.

QUISTES BENIGNOS

Los quistes pericárdicos benignos son raros y suelen ser asintomáticos, pero se pueden asociar a dolor torácico. Suelen tener el aspecto de estructuras redondeadas o lobuladas adyacentes al corazón en la radiografía de tórax o adyacentes a la aurícula derecha en la ecocardiografía transtorácica (cap. 43). La TC y la RM torácicas son útiles para el diagnóstico. Es raro que los quistes se rompan, y no precisan tratamiento salvo que den el síntoma de dolor torácico, en cuyo caso el quiste se puede extirpar por cirugía o drenarlo por vía percutánea o mediante toracoscopia.[21]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Lutschinger LL, Rigopoulos AG, Schlattmann P, et al. Meta-analysis for the value of colchicine for the therapy of pericarditis and of postpericardiotomy syndrome. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19:207.

A2. Li YL, Qiao SB, Wang JY, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for pericarditis recurrence: an update meta-analysis. *Herz*. 2016;41:630-8.

A3. Klein AL, Imazio M, Cremer P, et al. Phase 3 trial of interleukin-1 trap rilonacept in recurrent pericarditis. *N Engl J Med*. 2021;384:31-41.

A4. Bracato A, Imazio M, Gattorno M, et al. Effect of anakinra on recurrent pericarditis among patients with colchicine resistance and corticosteroid dependence: the AIRTRIP randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;216:1906-12.

A5. Imazio M, Andreis A, Piroli F, et al. Anti-interleukin 1 agents for the treatment of recurrent pericarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2021;107:1240-5.

A6. Wiysonge CS, Ntsekhe M, Thabane L, et al. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9 CD000526.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Borlaug BA, Reddy YNV. The role of the pericardium in heart failure: implications for pathophysiology and treatment. *JACC Heart Fail*. 2019;7:574-85.
2. Gao J, Feng L, Li Y. A systematic review and meta-analysis of the association between SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or pericarditis. *Am J Prev Med*. 2023;64:275-84.
3. Patel RP, Parikh R, Gunturu KS, et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. *Curr Oncol Rep*. 2021;23:79.
4. Bouriche F, Toro A, Negre V, et al. Acute perdicarditis: aetiologic diagnosis and practice aspect of the management. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46:100769.
5. Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchié A, et al. Management of acute and recurrent pericarditis: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:76-92.
6. Lazarou E, Tsioufis P, Vlachopoulos C, et al. Acute pericarditis: update. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24:905-13.
7. Kumar S, Khubber S, Reyaldeen R, et al. Advances in imaging and targeted therapies for recurrent pericarditis: a review. *JAMA Cardiol*. 2022;7:975-85.
8. Alerhand S, Adrian RJ, Long B, et al. Pericardial tamponade: a comprehensive emergency medicine and echocardiography review. *Am J Emerg Med*. 2022;58:159-74.
9. Ho N, Nesbitt G, Hanneman K, et al. Assessment of pericardial disease with cardiovascular MRI. *Heart Fail Clin*. 2021;17:109-20.
10. Welch TD. Constrictive pericarditis: diagnosis, management and clinical outcomes. *Heart*. 2018;104:725-31.
11. Liu VC, Fritz AV, Buroft MA, et al. Pericardiectomy for constrictive pericarditis: analysis of outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35:3797-805.
12. Janus SE, Hoit BD. Effusive-constrictive pericarditis in the spectrum of pericardial compressive syndromes. *Heart*. 2021;107:450.
13. Kim KH, Miranda WR, Sinak LJ, et al. Effusive-constrictive pericarditis after pericardiocentesis: incidence, associated findings, and natural history. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:534-41.
14. Miranda WR, Newman DB, Sinak LJ, et al. Pre- and post-pericardiocentesis echo-Doppler features of effusive-constrictive pericarditis compared with cardiac tamponade and constrictive pericarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:298-306.
15. Chahine J, Shekhar S, Mahalwar G, et al. Pericardial involvement in cancer. *Am J Cardiol*. 2021;145:151-9.
16. Kim SR, Kim EK, Cho J, et al. Effect of anti-inflammatory drugs on clinical outcomes in patients with malignant pericardial effusion. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1551-61.
17. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43:4229-361.
18. Avondo S, Andreis A, Casula M, et al. Update on diagnosis and management of neoplastic pericardial disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2020;18:615-23.
19. Kontzias A, Barkhodari A, Yao Q. Pericarditis in systemic rheumatologic diseases. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22:142.
20. Álvarez Troncoso J, Soto Abanades C, Robles Marhuenda Á, et al. Cardiac involvement in a Spanish unicentric prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2023;32:111-8.
21. Alkharabsheh S, Gentry III JL, Khayata M, et al. Clinical features, natural history, and management of pericardial cysts. *Am J Cardiol*. 2019;123:159-63.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

63

ENFERMEDADES DE LA AORTA

JOSHUA A. BECKMAN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

La aorta, que es el receptor vascular singular del gasto cardíaco, facilita la distribución de la sangre por todo el cuerpo. Los puntos de referencia anatómicos que definen sus segmentos (fig. 63-1A) incluyen la raíz aórtica, que nace del anillo de la válvula aórtica; la aorta ascendente, que se extiende hasta la bifurcación de la arteria innominada; la aorta transversa o segmento del arco, que comienza en la arteria innominada y termina en la arteria subclavia izquierda; la aorta torácica descendente, que se extiende desde más allá de la arteria subclavia izquierda hasta el diafragma, y la aorta abdominal, que comienza en el diafragma y termina en la bifurcación ilíaca.

La aorta comprende tres capas: la íntima, la media y la adventicia (fig. 63-1B). La íntima es una capa única de células endoteliales delimitada por la lámina elástica interna. La media, que representa aproximadamente el 80% de la pared aórtica, está compuesta por células musculares lisas vasculares, fibras de colágeno, fibras de elastina y fibroblastos. La presencia de elastina define a la aorta como una arteria elástica y permite la distensibilidad necesaria para absorber y distribuir el gasto cardíaco y modular el tono vascular. La adventicia, que cuenta con fibras de colágeno y fibroblastos, contiene el suministro vascular aórtico *(vasa vasorum)*. Tres procesos patológicos comprenden la mayoría de las enfermedades aórticas con las que se encuentra el médico clínico: el aneurisma, los síndromes aórticos agudos y la vasculitis.

ANEURISMA AÓRTICO

DEFINICIÓN

La aorta normal alcanza su mayor tamaño al despegar del anillo aórtico y disminuye de tamaño hasta alcanzar su nadir en la aorta abdominal distal antes de su bifurcación. El diámetro normal de la aorta varía según el sexo (tabla 63-1). El diámetro normal también aumenta directamente en asociación con la edad avanzada, el mayor peso, la mayor estatura y la mayor superficie corporal, especialmente en el caso de la aorta torácica.

Todos los segmentos de la aorta corren riesgo de formación de aneurismas, que se definen como el agrandamiento de un segmento en más de un 50% en comparación con un segmento más proximal. Por debajo de esta cantidad, el aumento de tamaño se describe como ectasia. Los aneurismas pueden presentarse en dos morfologías diferentes: fusiforme, que es una expansión generalizada de todo el segmento aórtico, y sacular, que es una zona focal de expansión o salida.

EPIDEMIOLOGÍA

Basándose en el cribado con tomografía computarizada (TC), las prevalencias estimadas de aneurismas aórticos de la aorta ascendente, el cayado aórtico, la aorta descendente y la aorta abdominal a una edad media de 68 años son del 0,1, < 0,1, 0,1 y 3,7% en hombres y del 0,1, 0,0, 0,1 y 0,4% en mujeres, respectivamente.[1] Otros estudios han mostrado resultados similares mediante el cribado con ecografía abdominal, con datos que muestran aneurismas aórticos abdominales de más de 3 cm en el 3,6% de los hombres y de más de 4 cm en el 1,2% de los hombres de 50 a 79 años, pero de más de 3 cm solo en el 1,3% de las mujeres de este rango de edad.

Factores de riesgo

Aneurisma aórtico abdominal

El riesgo de sufrir un aneurisma de aorta abdominal viene determinado en gran medida por cuatro factores de riesgo: la edad, el sexo, el tabaquismo y los antecedentes familiares. Los aneurismas de aorta abdominal son muy infrecuentes en individuos menores de 60 años, pero la prevalencia aumenta al 6% en personas de 55 a 64 años y al 18,5% en personas de 75 a 84 años.

La prevalencia de los aneurismas de aorta abdominal es significativamente mayor entre los hombres. Además, alrededor del 75% de los aneurismas de aorta abdominal detectados en mujeres son pequeños, de entre 3 y 3,9 cm.

La presencia de un aneurisma de aorta abdominal en un familiar de primer grado es un factor de riesgo especialmente potente, con un aumento del riesgo que oscila entre 3 y 5 veces. Los estudios de asociación de todo el genoma han identificado múltiples locus para el desarrollo del aneurisma aórtico abdominal,[2] incluida una puntuación de riesgo poligénica que parece poder explicar esta tendencia familiar.

Entre los factores de riesgo adquiridos, fumar cigarrillos (cap. 363) multiplica por 2,7 el riesgo de todos los aneurismas y por 5,6 el de los grandes aneurismas aórticos abdominales; el riesgo es aproximadamente 2,5 veces mayor en los fumadores actuales que en los exfumadores. Otros factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión (cap. 64) y la dislipidemia (cap. 190), también aumentan el riesgo de aneurisma aórtico abdominal, aunque de forma más modesta que el tabaquismo.

Aneurisma aórtico torácico

Los factores que aumentan el riesgo de aneurisma de aorta abdominal son similares en el aneurisma de aorta torácica, como la hipertensión (cap. 64) y el tabaquismo (cap. 363). La prevalencia de los aneurismas de aorta torácica en la población general es aproximadamente del 2,7%, y la presencia de un aneurisma en un segmento aórtico también está fuertemente asociada a la dilatación aórtica en otro segmento. Entre las afecciones predisponentes se incluyen las enfermedades hereditarias de la aorta torácica (síndrome de Marfan [cap. 239], síndrome vascular de Ehlers-Danlos [cap. 239] y síndrome de la válvula aórtica bicúspide familiar) y las enfermedades inflamatorias (p. ej., arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu). La dilatación de la aorta torácica, especialmente del segmento ascendente, también se observa en el síndrome de Turner (cap. 214), la sífilis terciaria (cap. 295) y la vasculitis reumatoide (cap. 243). Alrededor del 10% de los aneurismas torácicos se extienden por debajo del diafragma y se denominan aneurismas aórticos toracoabdominales.

BIOPATOLOGÍA

El mesodermo es la fuente de células musculares lisas en la aorta abdominal distal, mientras que las células de la cresta neural dan lugar a células musculares lisas en la aorta torácica. Tanto los aneurismas aórticos torácicos como los abdominales se asocian a una reducción de la densidad de esta capa medial de células musculares lisas, con evidencias de apoptosis o reducciones de proteínas estructurales, como la elastina, el colágeno y los glucosaminoglucanos.

Se han identificado cuatro procesos principales interconectados en el aneurisma de aorta abdominal: la desregulación de la metaloproteinasa de matriz, la inflamación, la activación de la vía renina-angiotensina y el aumento de la elaboración de especies reactivas del oxígeno. Las metaloproteinasas de la matriz son enzimas que degradan las proteínas de la matriz extracelular y participan en la proliferación, la diferenciación y la apoptosis celular. Múltiples metaloproteinasas de la matriz, incluidas la 1, 3 (estromelisina 1), 9 y 13 (colagenasa 3), están elevadas en la aorta y la sangre de pacientes con aneurismas aórticos abdominales.[3] La fuente normal de estas enzimas incluye las células endoteliales, las células musculares lisas y los fibroblastos adventiciales, pero la inflamación puede desempeñar un papel importante en la expresión adversa de las metaloproteinasas de matriz. Las células inflamatorias sirven como importantes fuentes adicionales de metaloproteinasas de matriz. Se cree que la mayoría de los principales componentes de la inmunidad celular, incluidos los neutrófilos, los linfocitos T, los linfocitos B y los macrófagos, participan en el proceso inflamatorio. La inflamación subyacente a la formación de un aneurisma puede estar coordinada por la producción de citocinas adversas que se infiltran en la pared aórtica.

El estrés oxidativo aumenta muchos componentes de la formación de aneurismas, incluida la inducción de genes proinflamatorios, la activación de metaloproteinasas de matriz y la apoptosis. El anión superóxido, que es un potente radical libre derivado del oxígeno, se encuentra en exceso en el músculo liso y en las células inflamatorias de las muestras de aneurisma de aorta abdominal. Entre las fuentes enzimáticas importantes de oxidantes se encuentran la fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH) oxidasa y la óxido nítrico sintasa endotelial desacoplada.

A diferencia de la formación de aneurismas en el abdomen, los aneurismas aórticos torácicos pueden tener una explicación más variada. Entre los pacientes con síndrome de Marfan, por ejemplo, el 92% de los varones y el 84% de las mujeres presentan dilatación de la raíz aórtica. Además de los síndromes genéticos sistémicos (p. ej., Marfan, síndrome de Turner), las afecciones familiares no sindrómicas (p. ej., válvula aórtica bicúspide), las infecciones (p. ej., sífilis, aneurisma micótico) o las afecciones inflamatorias (p. ej., vasculitis reumatoide), se han identificado unas 20 anomalías genéticas que predisponen a causas hereditarias de aneurismas aórticos torácicos.[4]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El sello distintivo de los aneurismas, tanto en el tórax como en el abdomen, es el silencio clínico asintomático hasta la disección o la rotura.

Aneurismas aórticos abdominales

Los aneurismas de aorta abdominal son casi siempre asintomáticos y se descubren de forma incidental en una palpación abdominal rutinaria, en un estudio de imagen obtenido con otro fin o como parte de un programa de cribado. El agrandamiento lentamente progresivo puede causar muy raramente una compresión nerviosa o una erosión vertebral. Sin embargo, cuando un aneurisma de aorta abdominal comienza a filtrarse o romperse, los pacientes pueden quejarse de dolor hipogástrico, en el flanco, en la parte baja de la espalda o en la cadera, asociado a sensibilidad en la exploración física. Un hematoma en expansión puede comprimir o alterar el riego sanguíneo del intestino o las vías urinarias, provocando así estreñimiento, hinchazón o retención urinaria durante horas o algunos días. Puede producirse una rotura aguda y un colapso cardiovascular a menos que se repare el aneurisma.

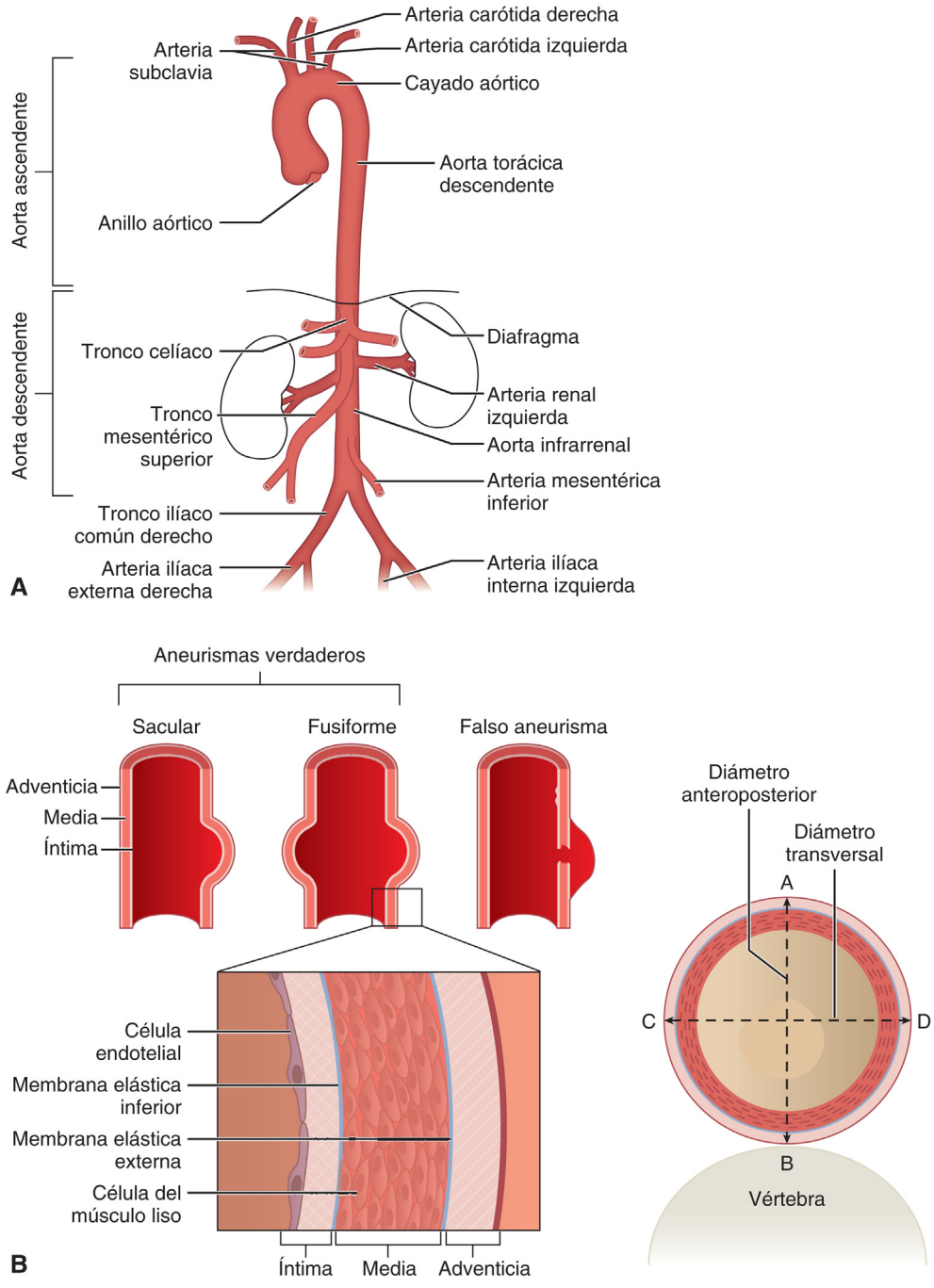

FIGURA 63-1. **Esquema de la anatomía de la aorta. A.** La aorta, que se divide en segmentos en el tórax y el abdomen. **B.** La aorta tiene tres capas: la íntima, la media y la adventicia. La formación de un aneurisma puede producirse en cualquier segmento. Los aneurismas fusiformes son una expansión generalizada del vaso, mientras que los aneurismas saculares representan una salida focal. (Reproducido a partir de Sakalihasan N, Michel JB, Katsargyris A, et al. Abdominal aortic aneurysms. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:34.)

TABLA 63-1 DIMENSIONES MEDIAS DE LA AORTA A PARTIR DE 15.000 TOMOGRAFÍAS COMPUTARIZADAS SIN CONTRASTE

	HOMBRES (N = 14.235)	MUJERES (N = 754)
Aorta ascendente, mm	37,5 ± 4,1	34,1 ± 3,6
Cayado aórtico, mm	30,7 ± 2,9	28,1 ± 2,6
Aorta descendente, mm	28,5 ± 2,7	25,2 ± 2,4
Aorta abdominal, mm	20,5 ± 4,8	16,6 ± 2,2

Adaptado de Obel LM, Diederichsen AC, Steffensen FH, et al. Population-based risk factors for ascending, arch, descending, and abdominal aortic dilations for 60-74-year-old individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:201-211.

Aneurismas de aorta torácica

Al igual que ocurre con los aneurismas aórticos abdominales, los aneurismas torácicos o toracoabdominales suelen expandirse de forma asintomática y se descubren de forma incidental mediante ecocardiografía o imágenes torácicas obtenidas por otros motivos, o bien se detectan en el cribado rutinario de pacientes con causas congénitas. Sin embargo, los aneurismas de aorta torácica que se expanden, especialmente a causa de afecciones sistémicas como la sífilis, a veces pueden comprimir las estructuras mediastínicas adyacentes y provocar dolor torácico, dolor de espalda, ronquera, sibilancias, tos y disfagia. La rotura puede presentarse con dolor torácico o de espalda, insuficiencia de la válvula aórtica y colapso cardiovascular.

DIAGNÓSTICO

Aneurismas aórticos abdominales

Un aneurisma de aorta abdominal puede palparse a menudo como una masa pulsátil a unos centímetros cefálicos del ombligo, que se encuentra a nivel de la bifurcación aórtica. Colocando ambas manos con las palmas hacia abajo sobre el abdomen y un dedo índice a cada lado de la pulsación, el examinador puede palpar el aneurisma y estimar su anchura. Cualquier masa abdominal pulsátil que supere los 2,5-3,0 cm por este método requiere una pronta ecografía abdominal para una medición más precisa. Un diámetro aórtico de 3 cm o más establece el diagnóstico de un aneurisma que requiere una vigilancia continua.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

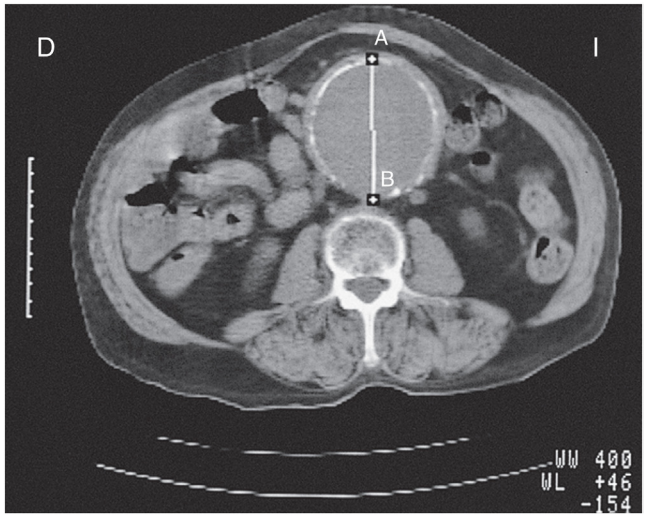

FIGURA 63-2. Aneurisma aórtico abdominal en la tomografía computarizada. Este método de imagen de alta sensibilidad permite una medición precisa del tamaño *(del punto A al punto B)* y evidencia la pared engrosada del aneurisma. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*. 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

El diagnóstico de un aneurisma de aorta abdominal con fuga o rotura es una urgencia médica. Los hallazgos clásicos de dolor abdominal, hipotensión y una masa abdominal pulsátil palpable son insensibles, y cualquiera de los tres debe considerarse un signo de alarma, especialmente en hombres mayores con antecedentes de tabaquismo o en un paciente con agrandamiento aórtico conocido. Un aneurisma de aorta abdominal puede detectarse y medirse mediante ecografía abdominal o mediante una TC (fig. 63-2), pero se requiere una TC urgente cuando se considera la posibilidad de fuga o rotura.[5]

Debido a la ausencia habitual de síntomas, se recomienda uniformemente la ecografía abdominal de cribado para evaluar la existencia de un aneurisma aórtico abdominal en hombres de 65 a 75 años con cualquier antecedente de tabaquismo, y algunas directrices recomiendan el cribado en hombres y mujeres de 65 a 75 años que hayan fumado alguna vez o que tengan un familiar de primer grado con un aneurisma aórtico abdominal. Estas estrategias de cribado pueden detectar un aneurisma de aorta abdominal aproximadamente en el 5,5% de los exámenes y reducir la mortalidad relacionada con el aneurisma en un 45%,[A1] aunque las reducciones globales de la mortalidad son menos drásticas debido a las afecciones comórbidas asociadas.[6]

Una vez realizado el diagnóstico, se suele recomendar un seguimiento periódico mediante ecografía de vigilancia cada 2 o 3 años si el aneurisma mide entre 3 y 3,9 cm, cada 12 meses si el aneurisma mide entre 4,0 y 4,9 cm, y cada 6 meses si mide ≥ 5 cm. Este seguimiento permite realizar la reparación cuando un aneurisma de aorta abdominal alcanza el umbral de 5,5 cm, lo que resulta tan seguro como una reparación más temprana.

Aneurismas de aorta torácica

Los aneurismas de aorta torácica rara vez pueden palparse o detectarse en la exploración física, incluso cuando son muy grandes, por lo que se detectan de forma incidental por una silueta mediastínica ensanchada o un pomo aórtico agrandado en una radiografía de tórax o de forma incidental en un ecocardiograma o una tomografía computarizada (fig. 63-3) obtenidos para otras indicaciones.[7] Debido a su baja prevalencia en la población general, no se recomienda el cribado rutinario.

Sin embargo, alrededor del 20% de los aneurismas de aorta torácica son consecuencia de trastornos genéticos, por lo que suele recomendarse la ecocardiografía transtorácica de cribado en pacientes con síndromes como el de Marfan (cap. 239), Loeys-Dietz o Ehlers-Danlos vascular (cap. 239), así como en individuos con antecedentes familiares de enfermedad aneurismática o un familiar de primer o segundo grado con antecedentes de muerte súbita o inexplicada a una edad temprana. El cribado debe repetirse cada 2 o 3 años si el tamaño es normal.

La vigilancia posterior una vez detectado un aneurisma suele requerir la realización de una TC si la aorta está afectada más allá del rango de exploración rutinario de la ecocardiografía. Puede realizarse una exploración de seguimiento en 6 meses y después cada 6 a 24 meses, en función del tamaño de la aorta y la afección subyacente. El diagnóstico por imagen de vigilancia trata de identificar uno de los dos criterios que llevarían a la derivación para cirugía: un crecimiento rápido o la consecución de un tamaño específico (v. «Tratamiento»).

TRATAMIENTO

Aneurisma aórtico abdominal

La presencia de un aneurisma de aorta abdominal exige una modificación agresiva del riesgo (cap. 40), que incluya dejar de fumar (cap. 363), una reducción agresiva de la presión arterial (cap. 64) y el tratamiento de la dislipidemia (cap. 190). El abandono del tabaco y el tratamiento con estatinas de alta intensidad (v. tabla 190-2), que pueden tener algunos efectos antiinflamatorios además de hipolipidémicos, se han asociado a una menor tasa de crecimiento y rotura aneurismática en estudios observacionales. No se ha demostrado que ninguna terapia médica reduzca la expansión de los aneurismas.

Una vez que un aneurisma de aorta abdominal alcanza el umbral de reparación, la intervención, ya sea mediante reparación quirúrgica abierta o reparación endovascular,[8,9] reduce la mortalidad relacionada con el aneurisma.[A2] El abordaje endovascular es preferible para reducir la morbilidad y la mortalidad tempranas, pero ambos tratamientos se asocian a una supervivencia similar al cabo de unos 2 años y probablemente se prolongue durante al menos una década.[A3-A5] Por desgracia, la reparación endovascular no merece la pena en pacientes cuyo riesgo quirúrgico global les excluiría de la reparación abierta, ya que su elevada tasa de mortalidad por todas las causas contrarresta cualquier beneficio potencial de la reparación del propio aneurisma de aorta abdominal.[A6]

Tras una reparación quirúrgica abierta, no es necesario realizar un seguimiento con imágenes de vigilancia. Por el contrario, el riesgo de rotura aórtica tardía tras una reparación endovascular es > 5% a lo largo de 8 años de seguimiento, y las recomendaciones actuales son de vigilancia al mes, a los 12 meses y anualmente a partir de entonces para delimitar cualquier posible fuga interna, migración de la endoprótesis, fractura y aneurismas no contiguos. La ecografía dúplex se recomienda para la vigilancia si la primera angiografía por TC al mes no demuestra ninguna fuga interna. Las endofugas pueden dar lugar a un saco aneurismático aórtico abdominal que no se despresuriza con la colocación de un injerto. Las dos más preocupantes son las fugas de tipo 1, que se producen como resultado de un sellado inadecuado en el extremo del injerto, y las fugas de tipo 2, en las que el saco aneurismático se llena por una rama vascular (e-fig. 63-1). El agrandamiento es un signo de que el saco aneurismático permanece bajo una presión elevada o sistémica y puede requerir reparación.

Aneurisma aórtico torácico

Aunque los datos relativos a las terapias médicas para reducir la tasa de dilatación, disección o rotura son limitados, la hipertensión aumenta 2,7 veces el riesgo de disección y rotura aórticas. Los pacientes con aneurisma de aorta torácica, independientemente de la causa, deben ser tratados hasta alcanzar una frecuencia cardíaca de 60 a 70 latidos/min, una presión arterial sistólica ≤ 120 mmHg y una presión diastólica ≤ 80 mmHg titulando un fármaco β-bloqueante (p. ej., atenolol comenzando con 25-50 mg dos veces al día) y utilizando bloqueantes de los receptores de angiotensina (p. ej., irbesartán 150 mg diarios aumentados a 300 mg diarios según se toleren), o una combinación de ambos, basándose en los datos para el tratamiento del agrandamiento aórtico en pacientes con síndrome de Marfan.[A7] Por lo general, deben evitarse los ejercicios isométricos, que pueden aumentar de forma aguda la resistencia arterial periférica y la presión intratorácica.

A diferencia del tamaño estándar en el que se recomienda la reparación de los aneurismas aórticos abdominales, las recomendaciones quirúrgicas varían en función de la causa de un aneurisma aórtico torácico. Tras el diagnóstico se recomienda realizar un ecocardiograma transtorácico para evaluar los diámetros aórticos y la función valvular aórtica. Además, debe tomarse una imagen de toda la aorta torácica mediante TC, porque un aneurisma en un segmento es un fuerte predictor de dilatación aneurismática en otro. La vigilancia estándar, con ecocardiografía si puede visualizar el aneurisma, debe realizarse a los 6 meses del diagnóstico y después anualmente. Si el aneurisma de aorta torácica aumenta de tamaño hasta situarse a 0,5 cm del tamaño recomendado para la derivación quirúrgica, la frecuencia de las imágenes de vigilancia debe aumentar a dos veces al año.

Se recomienda la reparación quirúrgica de la raíz aórtica o de la aorta ascendente con resección del aneurisma y sustitución por un injerto de interposición cuando un aneurisma de la raíz aórtica o ascendente alcance un diámetro de 5,5 cm o superior o crezca ≥ 5 mm en un solo año en un paciente no sindrómico. En pacientes con una causa hereditaria de aneurisma torácico abdominal (p. ej., el síndrome de Marfan), el tamaño recomendado para la reparación suele ser de 5 cm, pero es de 4,5 cm en pacientes que presentan características de alto riesgo, como antecedentes familiares de muerte súbita, crecimiento rápido o regurgitación significativa de la válvula aórtica. Además del tamaño, la presencia de síntomas derivados de un aneurisma es una indicación para su reparación. Se requiere una reparación urgente en caso de dolor intenso o colapso hemodinámico.

Para los aneurismas aórticos micóticos poco frecuentes en pacientes que han sobrevivido a una endocarditis bacteriana (cap. 61), puede recomendarse la cirugía abierta o la reparación endovascular. Si se opta por la reparación endovascular, se recomienda un tratamiento antibiótico a largo plazo para prevenir el recrudecimiento tardío de la infección.

PRONÓSTICO

Los aneurismas suelen expandirse lentamente con el tiempo, con un crecimiento medio del diámetro de unos 0,17 cm al año en el caso de los aneurismas aórticos abdominales,[10] y el riesgo de rotura aumenta en consecuencia. Un aneurisma de aorta abdominal de menos de 5,5 cm de diámetro tiene un riesgo de rotura anual del 1% o inferior. En el caso de los aneurismas aórticos torácicos no sindrómicos, el riesgo de rotura a 5 años es esencialmente del 0% si el aneurisma tiene un diámetro inferior a 4,0 cm, pero se eleva

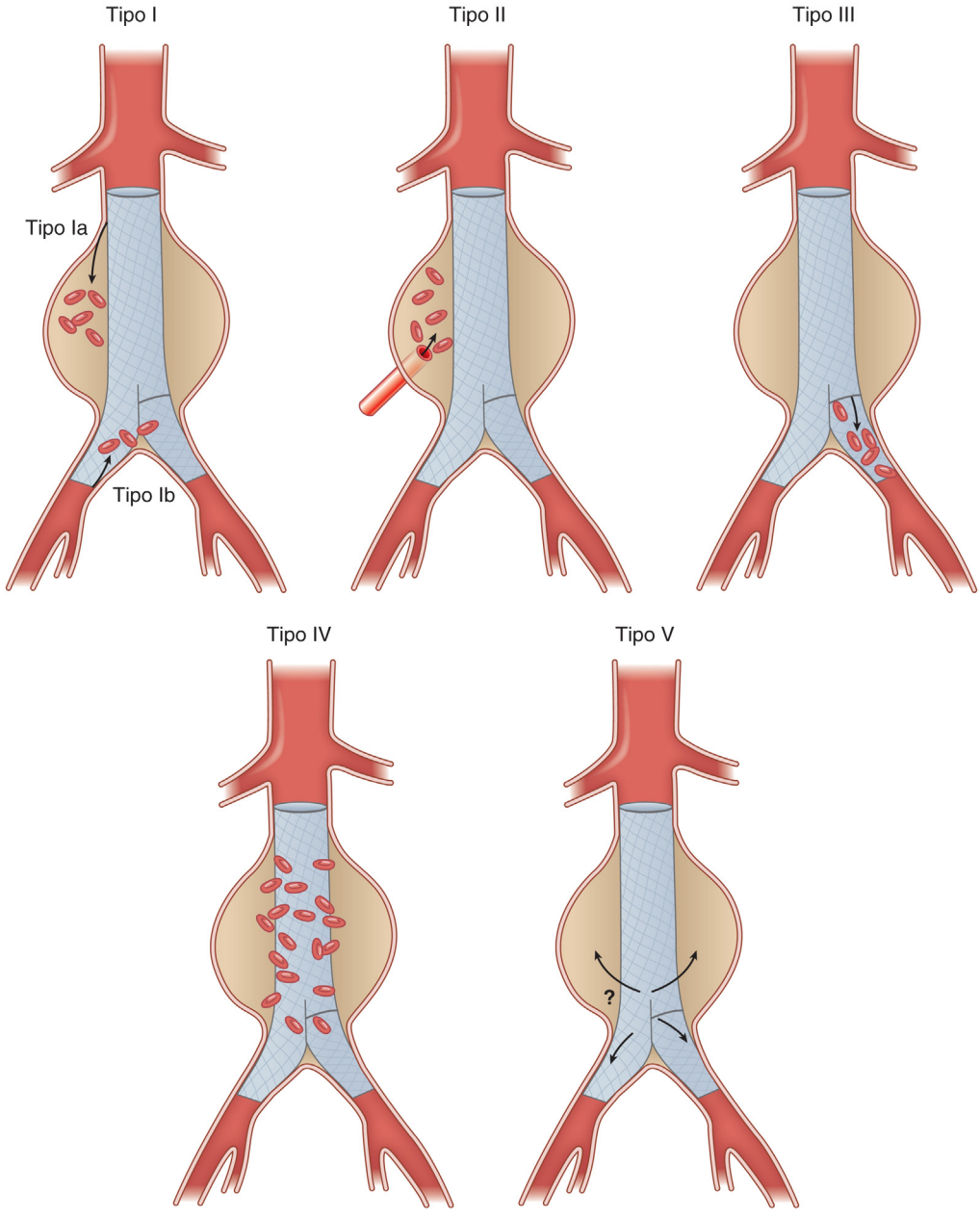

E-FIGURA 63-1. Fugas internas. Aquí se muestran las cinco variedades de fugas internas. Los tipos 1 y 2 son los que con más frecuencia conservan un saco de aneurisma aórtico presurizado y requieren revisión. (Tomado de Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35:2873-2926.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 63-3. **Imagen tomográfica computarizada en plano sagital de un aneurisma aórtico descendente proximal tortuoso.**

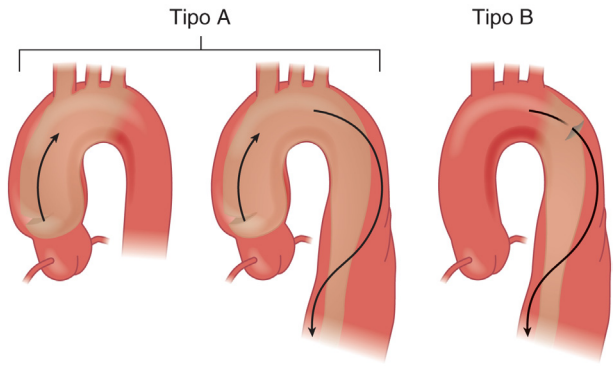

FIGURA 63-4. **Representación esquemática de los tipos de disecciones aórticas según su localización.**

a cerca del 15% para los aneurismas de 4,0 a 6,0 cm de diámetro y a cerca del 30% si el aneurisma tiene un diámetro superior a 6,0 cm en pacientes sin trastornos hereditarios del tejido conectivo.[11]

El impacto de un aneurisma no roto, *per se,* en la supervivencia es modesto, y no hay variación en la supervivencia si un aneurisma se repara en o por debajo del tamaño umbral recomendado de 5,5 cm. Sin embargo, la esperanza de vida se reduce en los pacientes que padecen un aneurisma de aorta abdominal debido a sus mayores tasas de enfermedades cardiovasculares y cáncer. En un estudio, por ejemplo, la mortalidad global fue de alrededor del 30% a los 5 años y de alrededor del 65% a los 12 años.

Cuando un aneurisma aórtico tiene una fuga o se rompe, la tasa de mortalidad es aproximadamente del 75%, con un 35% de mortalidad incluso después de una intervención urgente. Tras la reparación endovascular, se recomienda la obtención de imágenes de vigilancia de por vida, probablemente una vez al año. El pronóstico del paciente viene determinado en gran medida por los factores de riesgo y las afecciones comórbidas más que por el propio aneurisma. Está indicada una atención cuidadosa a la presión arterial (cap. 64) y a los niveles de lípidos (cap. 190).

La supervivencia en todos los casos tras la reparación de un aneurisma de aorta ascendente es del 93% a los 3 años y del 80% a los 8 años.[12] En los pacientes con síndrome de Marfan, los resultados son similares tras la sustitución electiva de la raíz aórtica.

SÍNDROMES AÓRTICOS AGUDOS

DEFINICIÓN

Los síndromes aórticos agudos son una urgencia poco frecuente, pero potencialmente mortal. Los tres tipos de síndrome aórtico agudo son la ulceración aórtica penetrante, el hematoma intramural y la disección aórtica.[13] La disección aórtica representa alrededor del 75% de todos los síndromes aórticos agudos.

EPIDEMIOLOGÍA

Es probable que la incidencia de los síndromes aórticos agudos esté infravalorada, ya que hasta 1 de cada 15 paradas extrahospitalarias puede deberse a una disección aórtica, y se calcula que entre el 20 y el 50% de los pacientes fallecen antes de que pueda realizarse el diagnóstico. En los servicios de urgencias, la incidencia es de unos 5-8 casos por cada 100.000 pacientes al año.[14]

La edad de máxima incidencia se sitúa entre los 50 y los 70 años, y aproximadamente dos tercios de los casos se dan en hombres.[15] Entre las características predisponentes clave se incluyen las anomalías genéticas de la aorta (p. ej., el síndrome de Marfan [cap. 239]), la hipertensión arterial, una válvula aórtica bicúspide, la ateroesclerosis avanzada, el consumo de cocaína o metanfetaminas, el embarazo,[16] un aneurisma aórtico conocido previo, la aortitis, un traumatismo torácico contuso, la cirugía cardíaca y los procedimientos basados en catéteres intraaórticos.

BIOPATOLOGÍA

Cada uno de los síndromes aórticos agudos se caracteriza por un mecanismo diferente de rotura de la pared aórtica. La localización de un síndrome aórtico agudo suele definirse por si el lugar de la disección, el origen del hematoma intramural o la ulceración aórtica penetrante afecta o no a la aorta ascendente (fig. 63-4), ya que la lesión inicial puede propagarse tanto proximal como distalmente.

La disección aórtica se define por la presencia de un desgarro de la íntima que facilita la entrada de la circulación a plena presión en la media, dividiéndola así en dos capas. El lugar más frecuente de desgarro de la íntima es justo más allá del nivel de la válvula aórtica para las disecciones que afectan a la aorta ascendente y/o transversa (denominadas disecciones de tipo A independientemente de que se extiendan o no a la aorta descendente; fig. 63-5) y justo más allá de la inserción del ligamento arterioso (donde el arco móvil se une con la aorta descendente fija) para las disecciones que se limitan a la aorta descendente (denominadas disecciones de tipo B). El flujo sanguíneo pulsátil propaga esta separación, tanto distal como proximalmente, para crear un falso lumen o canal para el flujo sanguíneo. El falso lumen puede seguir extendiéndose, volver a romperse en el lumen aórtico verdadero o romperse hacia el exterior.

Las complicaciones de la disección aórtica incluyen la rotura y la mala perfusión de los órganos finales. Los lugares habituales de rotura son el espacio pericárdico, que provoca un taponamiento cardíaco en la disección de tipo A, y el espacio pleural izquierdo en la disección de tipo B. El compromiso del flujo sanguíneo a las vísceras o las extremidades puede ser el resultado de la compresión de los vasos derivados por el hematoma dentro de la falsa luz, la extensión de la disección dentro de un vaso derivado o el movimiento pendular del colgajo de disección sobre el vaso derivado.

El hematoma intramural, que es la segunda forma más común de síndrome aórtico agudo, suele encontrarse en un 20-25% de los casos en las poblaciones occidentales y hasta en un 40% de los casos en las poblaciones asiáticas. A diferencia de una disección, el hematoma intramural es una acumulación de sangre en la pared de la aorta como consecuencia de la rotura de los *vasa vasorum* o de un microdesgarro de la íntima no apreciado. A diferencia del desgarro lineal que se observa en las imágenes con una disección, un hematoma intramural aparece como un engrosamiento redondeado o en forma de media luna sin conexión con la circulación activa en el lumen. En las poblaciones occidentales, casi el 50% de los hematomas intramurales evolucionan a desgarro de la íntima franco y disección, pero el hematoma intramural parece conllevar un menor riesgo de morbilidad y mortalidad que la disección aórtica en las poblaciones de Asia oriental.

La úlcera aórtica penetrante, que probablemente representa alrededor del 5% de los síndromes aórticos agudos, se inicia por ulceración de una placa ateroesclerótica. La rotura de la lámina elástica interna permite la penetración de la sangre a través de la íntima hasta las capas medias, pero, al menos inicialmente, no más allá. Dado que la ateroesclerosis aórtica es más frecuente en la aorta descendente, esta porción de la aorta es el segmento más común para una úlcera aórtica penetrante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el caso de las disecciones aórticas de tipo A, que afectan a la aorta ascendente, la inmensa mayoría de los pacientes se presentan como un síndrome aórtico agudo, con la aparición repentina de un dolor torácico anterior intenso que se describe como el dolor más intenso o peor que se haya experimentado nunca. El dolor suele irradiarse al cuello o la mandíbula con una disección aórtica ascendente, y a la espalda y a veces al abdomen si la disección se extiende a la aorta descendente (tabla 63-2). El dolor por desgarro o rasgado, que antes se consideraba común, se registra en menos de la mitad de los pacientes. Sin embargo, hasta en un 20% de los pacientes, el síncope es el síntoma de presentación.

En el caso de la disección de tipo B, más del 90% de los pacientes refieren dolor intenso. El dolor de espalda se registra entre el 55 y el 80% de los pacientes, pero también es frecuente el dolor torácico o abdominal. El síncope está presente en menos del 5% de los pacientes.

Otros síntomas y signos pueden indicar un compromiso de los vasos sanguíneos de la rama aórtica y una mala perfusión o pinzamiento de las estructuras adyacentes. Por ejemplo, la presencia de dolor abdominal puede indicar isquemia mesentérica (cap. 129). Puede producirse disnea grave o colapso cuando la extensión retrógrada causa regurgitación de la válvula aórtica o cuando la rotura en el espacio pericárdico causa taponamiento cardíaco. La paraplejía puede ser el resultado de una mala perfusión vascular espinal. La oliguria o la hematuria pueden ser el resultado directo de la afectación de las arterias renales. La mala perfusión cerebral, a veces con ictus, se produce en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

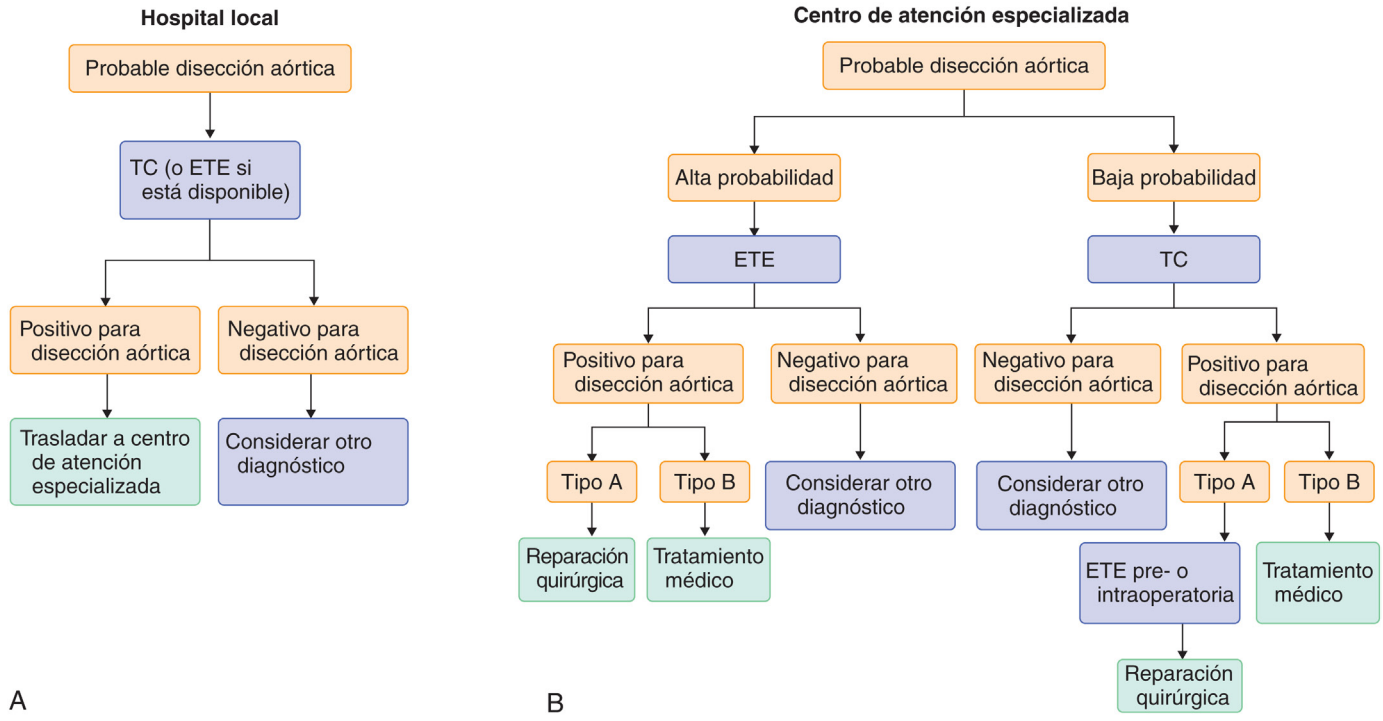

FIGURA 63-5. Algoritmos para la evaluación de la sospecha de disección aórtica aguda. A. Este abordaje se utiliza en muchos hospitales locales en los que no se realiza cirugía cardíaca. **B.** Este abordaje se utiliza en numerosos centros de atención especializada capacitados para realizar ecocardiografía transesofágica (ETE) y cirugía cardíaca. TC, tomografía computarizada. (Por cortesía de M. Isselbacher, MD.)

TABLA 63-2 CARACTERÍSTICAS DE ALTO RIESGO DE LA DISECCIÓN AÓRTICA AGUDA

Afecciones predisponentes de alto riesgo • Síndrome de Marfan • Antecedentes familiares de enfermedad aórtica • Valvulopatía aórtica conocida • Manipulación aórtica reciente • Aneurisma aórtico torácico conocido
Dolor de alto riesgo Dolor torácico, de espalda o abdominal descrito de la siguiente manera: • Inicio brusco • Grave en intensidad • Rasgado o desgarro

Exploración física de alto riesgo
• Evidencia de déficit de perfusión
  • Déficit de pulso
  • Diferencial de presión arterial sistólica
  • Déficit neurológico focal (junto con dolor)
• Soplo de insuficiencia aórtica (nuevo o no conocido y en conjunción con dolor)
• Hipotensión o estado de shock

Adaptado de Rogers AM, Hermann LK, Booher AM, et al. Sensitivity of the aortic dissection detection risk score, a novel guideline-based tool for identification of acute aortic dissection at initial presentation: results from the international registry of acute aortic dissection. *Circulation*. 2011;123:2213-2218.

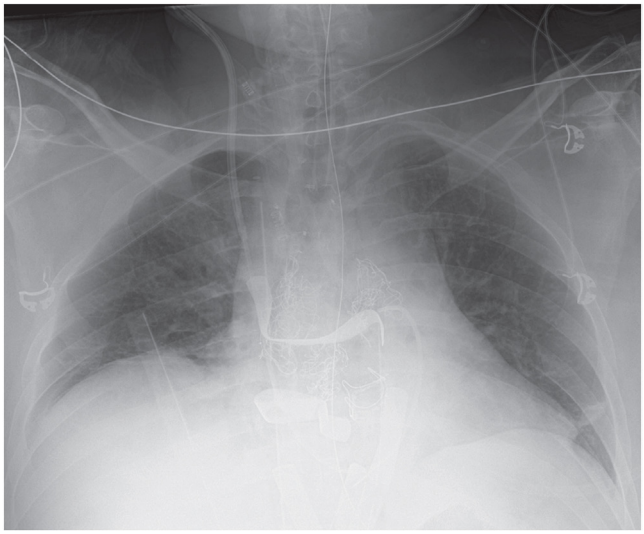

FIGURA 63-6. Radiografía de tórax en disección aórtica ascendente. Obsérvese el mediastino ensanchado.

un 6-14% de los pacientes con disección aórtica proximal debido a una oclusión parcial o completa de los grandes vasos.

DIAGNÓSTICO

La importante mortalidad precoz asociada a los síndromes aórticos agudos puede reducirse con una evaluación clínica y un diagnóstico por imagen rápidos (v. fig. 63-5). El examen físico debe incluir una inspección cardíaca y vascular completa. Los hallazgos clave de alto riesgo incluyen déficits de pulso, un soplo de insuficiencia valvular aórtica, hipotensión y un déficit neurológico focal (particularmente con dolor). Si los pacientes presentan dos de las tres características de alto riesgo (afecciones predisponentes, dolor típico, hallazgos sospechosos en la exploración física; v. tabla 63-2), se requiere un diagnóstico por imagen aórtico urgente. Si los pacientes presentan una de las características, cualquier síndrome de dolor torácico (v. tabla 39-2) sin pruebas claras de un diagnóstico alternativo debe hacer considerar la obtención urgente de imágenes, especialmente si la radiografía de tórax muestra alguna prueba de ensanchamiento aórtico.

Las radiografías de tórax muestran un mediastino ensanchado (fig. 63-6) aproximadamente en el 50% de las disecciones de tipo A, pero rara vez son diagnósticas. La electrocardiografía también suele ser anormal y puede mostrar un infarto de miocardio de la pared inferior o anterior si la disección retrógrada compromete el *ostium* de la arteria coronaria derecha o izquierda, respectivamente; en las grandes series, cada uno de los dos *ostia* coronarios tiene la misma probabilidad de estar comprometido.[17] La ecocardiografía transtorácica tiene una sensibilidad del 85 al 90% para diagnosticar aneurismas de la aorta ascendente y puede proporcionar información adicional sobre la función ventricular y valvular, pero no es precisa para la disección de tipo B. La ecocardiografía transesofágica (fig. 63-7) eleva la sensibilidad para detectar una disección de tipo A a cerca del 98% y puede mostrar el desgarro luminal, pero, de nuevo, no es muy precisa para la disección de tipo B. Por ello, la angiografía por TC, disponible en muchos servicios de urgencias, suele ser la prueba de elección para detectar una disección aórtica proximal (fig. 63-8) o distal (fig. 63-9), un hematoma intramural (fig. 63-10) o una úlcera aórtica penetrante (fig. 63-11). La angiografía por resonancia magnética (RM) es igual de precisa, pero suele requerir bastante más tiempo en un entorno poco supervisado para un paciente en estado crítico. Como resultado, se utiliza más comúnmente como examen de segunda línea cuando la sospecha clínica requiere pruebas adicionales.

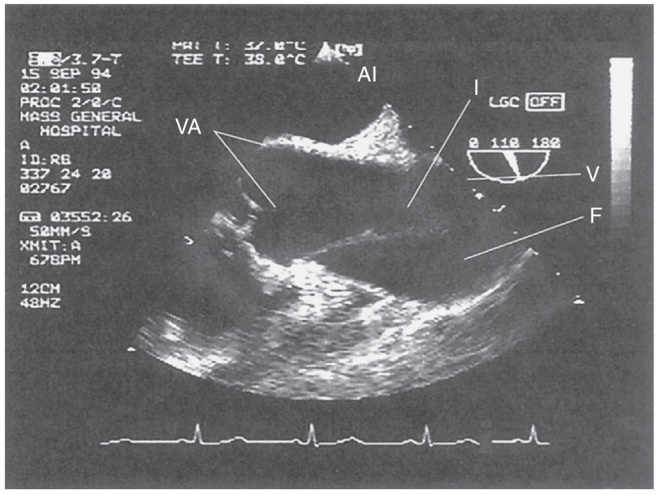

FIGURA 63-7. Ecocardiografía transesofágica de la aorta ascendente en el eje mayor en un paciente con disección aórtica de tipo A. La válvula aórtica (VA) queda a la izquierda y la aorta ascendente se extiende a la derecha. Dentro de la aorta se encuentra el colgajo de la íntima (I) que se origina a la altura de la unión sinotubular. La luz verdadera (V) y la luz falsa (F) están separadas por el colgajo de la íntima. AI, aurícula izquierda. (Tomado de Isselbacher EM. Diseases of the aorta. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2004:1423.)

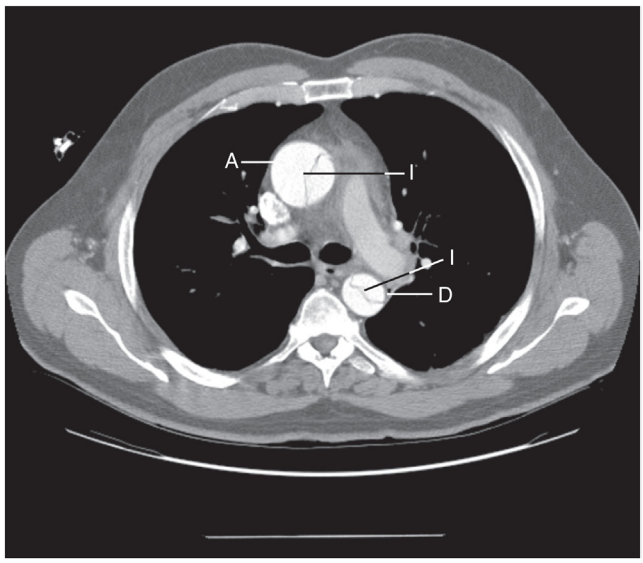

FIGURA 63-8. Disección aórtica. Imagen de tomografía computarizada de tórax realzada con contraste a la altura de la arteria pulmonar en la que se observa un colgajo de la íntima (I) que separa las dos luces de la aorta torácica ascendente (A) y descendente (D) en una disección aórtica de tipo A. (Por cortesía de Eric M. Isselbacher, MD.)



FIGURA 63-9. Angiografía por tomografía computarizada en plano coronal de una disección aórtica de tipo B.

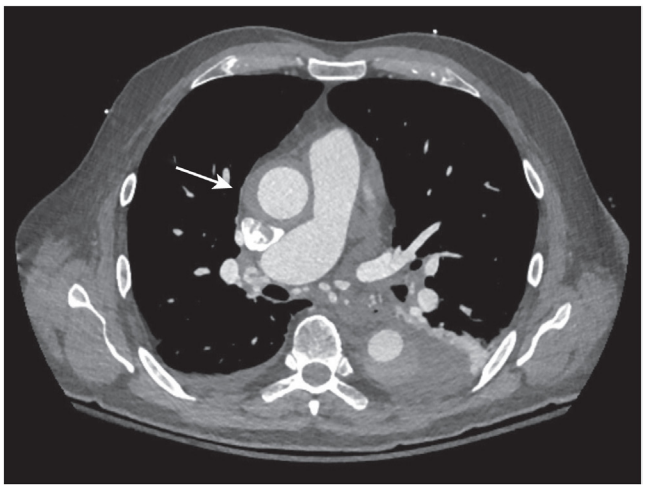

FIGURA 63-10. Angiografía por tomografía computarizada en plano axial de un hematoma intramural de la aorta ascendente. La *flecha* identifica el engrosamiento de la pared en forma de media luna.

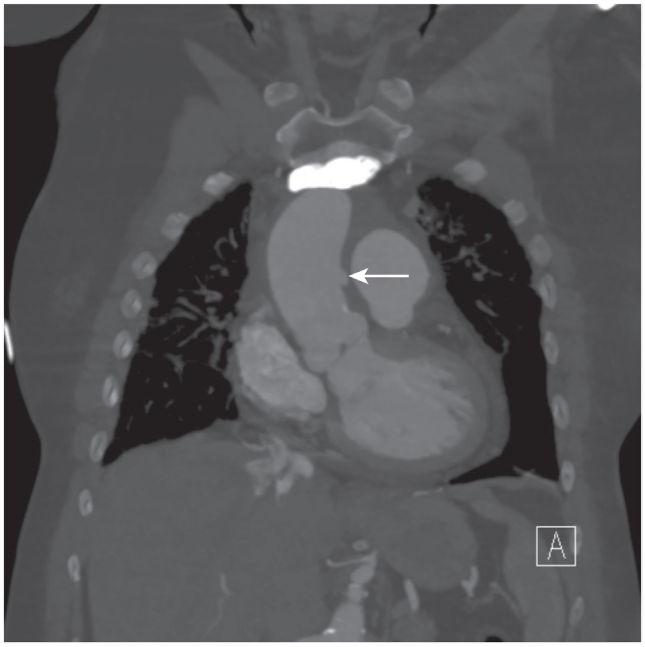

FIGURA 63-11. Angiograma por tomografía computarizada que muestra una úlcera aórtica penetrante. Imagen angiográfica por tomografía computarizada en plano coronal de una úlcera penetrante en la aorta ascendente. La *flecha* identifica la salida de la ulceración.

TRATAMIENTO

Disección aórtica aguda de tipo A y hematoma intramural

Tan pronto como se diagnostique una disección aórtica de tipo A o un hematoma intramural, debe obtenerse una consulta quirúrgica y deben tomarse medidas para trasladar al paciente a un centro de alto volumen si es posible. Mientras tanto, el tratamiento médico agudo requiere un control agresivo de la presión arterial con agentes que también disminuyan la inotropía cardíaca (fig. 63-12). El objetivo de la terapia médica es una presión arterial sistólica de 100 a 120 mmHg con una frecuencia cardíaca de 60 a 70 latidos/min. La primera línea de tratamiento es un bloqueante β-adrenérgico intravenoso, como el esmolol, el labetalol o el metoprolol (tabla 63-3). Si no se consigue controlar la presión arterial a pesar de realizar frecuencias cardíacas ≤ 60 latidos/min, deben administrarse vasodilatadores intravenosos como terapia de segunda línea. Además de la terapia hemodinámica, debe proporcionarse analgesia narcótica (v. tabla 26-6) para el tratamiento del dolor. En caso de hipotensión espontánea, debe excluirse la seudohipotensión resultante de un compromiso vascular de la extremidad, debe averiguarse la causa y proporcionarse soporte hemodinámico de camino a la cirugía de urgencia (cap. 93).

En caso de disección aórtica de tipo A o hematoma intramural, está indicada la reparación quirúrgica rápida de la aorta ascendente, si es posible, incluso en el caso de complicaciones como taponamiento cardíaco, rotura aórtica o ictus. En los aneurismas de tipo A, la reparación quirúrgica urgente reduce la muerte en más de un 50% en comparación con la terapia médica sola.[18,19] En

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

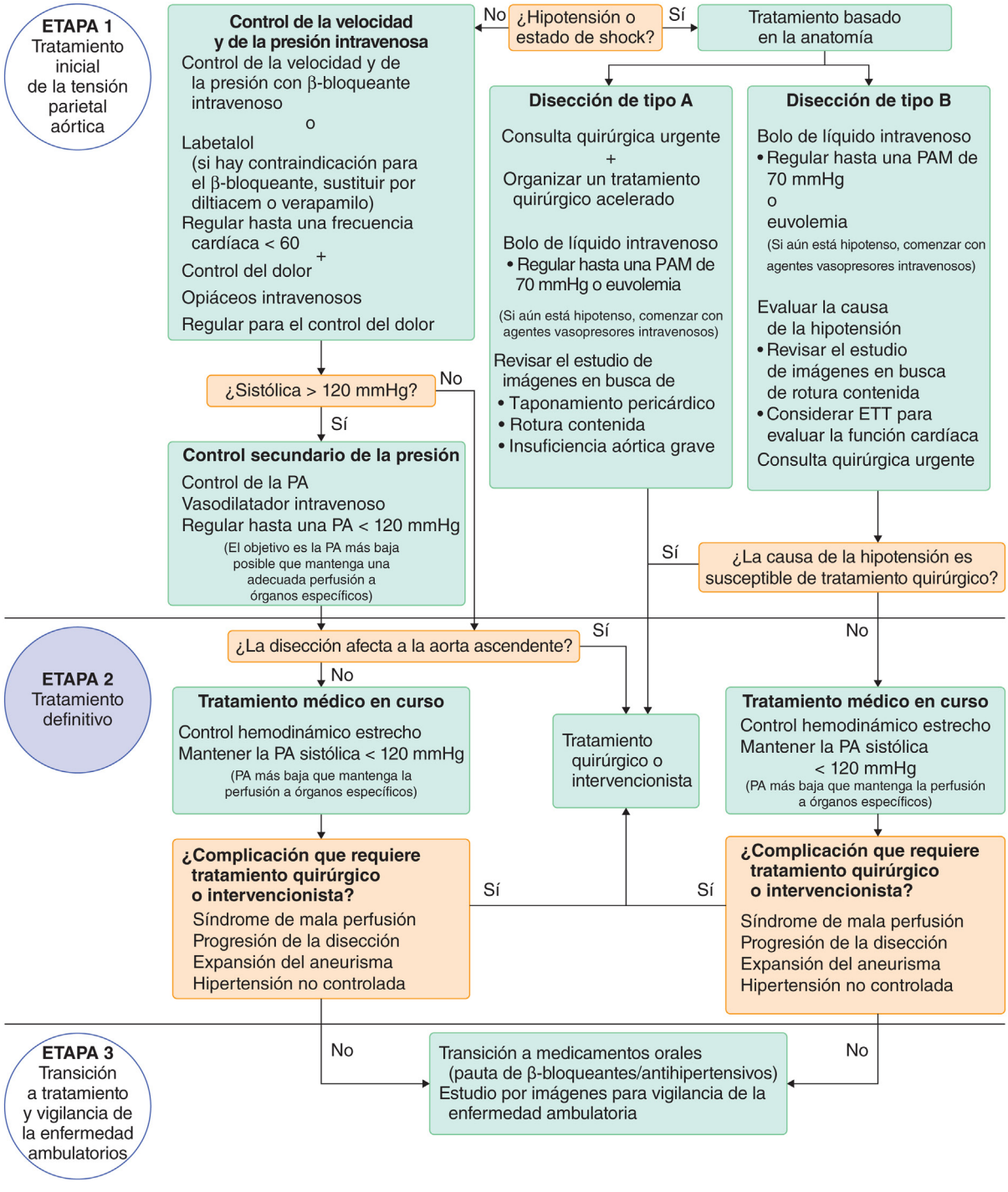

FIGURA 63-12. Vía de manejo de la disección aórtica aguda. DAo, disección aórtica; PA, presión arterial; PAM, presión arterial media. (Adaptado de Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al., 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:e27-e129.)

los pacientes que presentan síndromes de mala perfusión del abdomen o de las extremidades inferiores, debe realizarse primero la reparación de la aorta ascendente.

Disección aórtica aguda de tipo B o hematoma intramural

El tratamiento agudo de las disecciones aórticas que no afectan a la aorta ascendente y de los hematomas intramurales es más matizado. En ausencia de dolor continuo, síndromes de mala perfusión o rotura, las disecciones aórticas de tipo B suelen tratarse médicamente, inicialmente con un enfoque similar al de las lesiones de tipo A (v. tabla 63-3). El tratamiento intervencionista se recomienda, sin embargo, para las disecciones aórticas de tipo B con complicaciones como la rotura, la extensión continua de la disección, el dolor incesante o una mala perfusión visceral o periférica. Para la disección aórtica de tipo B, la endoprótesis endovascular, incluida la colocación de endoprótesis o la creación de un canal a través del colgajo de disección para descomprimir un falso lumen hipertenso, es preferible a la reparación quirúrgica.

Una vez que la presión arterial y el pulso se hayan controlado de forma aguda, se debe retirar al paciente la medicación intravenosa y cambiar a un régimen oral. El régimen oral debe hacer hincapié en los β-bloqueantes[20] con inhibidores adyuvantes de la enzima conversora de la angiotensina o bloqueantes de los receptores de angiotensina (v. tabla 64-7).

Úlceras aórticas penetrantes

El tratamiento médico agudo de una úlcera aórtica penetrante sintomática refleja el de la disección aórtica de tipo A (v. tabla 63-3). Las úlceras aórticas penetrantes de la aorta ascendente deben repararse cuando se asocian a síntomas. Las úlceras aórticas penetrantes sintomáticas de la aorta descendente suelen tratarse médicamente, como en el caso de las disecciones de tipo B. Sin embargo, las úlceras penetrantes estables de la aorta descendente y las úlceras aórticas penetrantes asintomáticas aisladas identificadas en la angiografía por TC tienen un riesgo bajo (< 4%) de progresar y deben tratarse médicamente como en el caso de una disección estable de tipo B.[21]

TABLA 63-3 TRATAMIENTO MÉDICO AGUDO DE LA DISECCIÓN AÓRTICA*

β-bloqueante intravenoso (inótropo negativo preferido)
- Esmolol: 250-500 µg/kg i.v. en bolo seguido de una infusión de 50-200 µg/kg/min, titulada al efecto
- Labetalol: 20 mg i.v. en bolo durante 2 min, seguido de 20-80 mg i.v. cada 10 min, después 0,5-2 mg/min i.v. fusión
- Metoprolol: 2,5-15 mg i.v. en bolo seguido de 2,5-15 mg i.v. cada 3-6 h

Vasodilatador intravenoso (tras el inicio del inótropo negativo)
- Clevidipino: empezar con 1-2 mg/h, hasta un máximo de 16-32 mg/h
- Nitroprusiato sódico: comenzar a 0,25-0,5 µg/kg/min, hasta un máximo de 8-10 µg/min (solo en presencia de β-bloqueantes para evitar taquicardia y con observación cuidadosa para evitar toxicidad por tiocianato con perfusión prolongada, especialmente en pacientes con insuficiencia renal)
- Nicardipino: 2,5-5 mg/h (hasta un máximo de 15 mg/h)
- Nitroglicerina: infusión de 5 µg/min (hasta un máximo de 200 µg/min)
- Enalaprilato: 1,25 mg, después 1,25-5 mg i.v. cada 6 h
- Fenoldopam: comience con 0,1 µg/kg/min y titule hasta un máximo de 1,6 µg/kg/min

*El objetivo de la terapia es una frecuencia cardíaca inferior a 70 latidos/min y una presión arterial de 100-120 mmHg o tan baja como sea posible sin comprometer la perfusión de los órganos.
Adaptado de Braverman AC, Schermerhorn M. Diseases of the aorta. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Bhatt D, Solomon SD, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine,* 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2022.

PRONÓSTICO

La mortalidad por disecciones de tipo A y hematoma intramural es del 1 al 2% por hora en pacientes no tratados, alcanza su máximo en las primeras 24 h, se mantiene bastante alta de los días 2 a 7, pero es menor de los días 8 a 30 y de forma crónica a partir de entonces (e-fig. 63-2). Sin embargo, a pesar del retraso, el traslado entre centros de un hospital de bajo volumen a otro de alto volumen se asocia a un mejor resultado a corto y largo plazo. En las disecciones de tipo B, la mortalidad aguda es menor, pero el patrón temporal de mortalidad es similar.

La supervivencia no ajustada a 1 año de la disección aórtica de tipo A es del 96% tras la reparación, en comparación con el 89% con tratamiento médico, las curvas de mortalidad siguen separándose con el tiempo y las muertes son aproximadamente 2,5 veces más probables en los pacientes que reciben tratamiento médico. Entre los predictores de muerte se encontraban la edad avanzada, los antecedentes de ateroesclerosis, la cirugía cardíaca previa y un peor control de la presión arterial.

La supervivencia de los pacientes con disección aórtica de tipo B es aproximadamente del 80% a los 3 años. Los predictores de mortalidad incluyen la edad avanzada, el sexo femenino, antecedentes de aneurisma aórtico previo, antecedentes de ateroesclerosis, insuficiencia renal intrahospitalaria e hipotensión o shock. Se recomienda la obtención de imágenes de vigilancia después de la hospitalización a los 1, 6 y 12 meses y, a partir de entonces, anualmente. La adherencia a un seguimiento cuidadoso y un buen control de la presión arterial se asocian a mejores resultados.[22]

VASCULITIS AÓRTICA

Dos enfermedades inflamatorias de los grandes vasos afectan a la aorta: la arteritis de células gigantes y la arteritis de Takayasu (e-fig. 63-3).[23]

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

La arteritis de células gigantes, que es la vasculitis más común en EE. UU. (cap. 250), tiene una prevalencia ajustada por edad de 204 por cada 100.000 entre las personas mayores de 50 años, con frecuencias similares en pacientes blancos y negros. La arteritis de células gigantes suele afectar a los vasos de la rama aórtica, pero puede afectar a la propia aorta hasta en un 30% de los casos. Los marcadores de inflamación, como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y el nivel de proteína C reactiva, están aumentados en la gran mayoría de los pacientes. El principal riesgo de resultados adversos es el desarrollo de un aneurisma aórtico o una disección, y estos riesgos son aproximadamente el doble que los de los individuos no afectados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas distintivas de la afectación aórtica están relacionadas con la insuficiencia vascular, que suele incluir fatiga y claudicación de las extremidades superiores y a veces de las inferiores. Los pacientes pueden quejarse de dolor de cabeza, fatiga, dolores musculares, claudicación mandibular y amaurosis fugaz. En la exploración física se observan pulsos disminuidos o ausentes y presión arterial disminuida en las extremidades superiores. La arteria temporal también puede ser sensible y tortuosa. Los hematomas pueden ser audibles sobre las arterias implicadas, y el ejercicio vigoroso de la extremidad implicada puede revelar palidez por disminución de la circulación.

El diagnóstico de la arteritis de células gigantes se basa en la presencia de tres de los cinco criterios siguientes: edad superior a 50 años, VSG ≥ 50 mm/h, una anomalía de la arteria temporal (sensibilidad), cefalea de nueva aparición y/o biopsia de la arteria temporal que muestre una inflamación mononuclear o granulomatosa, comúnmente con infiltrados de células gigantes (cap. 250).[24] La ecografía de la arteria temporal o de una de sus ramas[25] con un signo de halo hipoecoico alrededor de la luz también es un signo diagnóstico útil.[26] La extensión de la afectación aórtica puede determinarse mediante angiografía por TC o angiografía por RM.

TRATAMIENTO

En pacientes con síntomas visuales, el tratamiento debe iniciarse incluso mientras se esperan los resultados de la biopsia. De lo contrario, debe iniciarse una terapia médica con 40-60 mg al día de prednisona (o su equivalente) en cuanto se establezca el diagnóstico. La dosis puede reducirse gradualmente en función de la respuesta clínica y la normalización de la VSG.[27] Una vez estabilizado el paciente, debe iniciarse el tocilizumab (un anticuerpo contra el receptor de la interleucina 6, 162 mg por vía subcutánea semanalmente) y, por lo general, los corticoesteroides pueden reducirse o suspenderse en unos 6 meses.[A8] El metotrexato (15-25 mg por semana) también tiene un beneficio modesto.[A9] Añadir abatacept (10 mg/kg los días 1, 15 y 29, y la semana 8) a la prednisona también puede reducir el riesgo de recaída.[A10]

La intervención endovascular puede ser necesaria para las estenosis graves. Si se diagnostica un aneurisma de gran tamaño y se considera necesaria una reparación quirúrgica, la intervención debe retrasarse, si es posible, hasta que se haya logrado la remisión del estado inflamatorio activo para evitar complicaciones quirúrgicas.

ARTERITIS DE TAKAYASU

La arteritis de Takayasu, que es la causa más común de aortitis en personas menores de 40 años, es más frecuente en mujeres que en hombres. Se da en 2-3 personas por millón en EE. UU., es más frecuente en Asia oriental, pero se observa en todo el mundo. La arteritis de Takayasu suele afectar a las principales ramificaciones de la aorta, incluidas las arterias innominada, carótida y subclavia, pero también puede afectar a la aorta torácica y abdominal.[28]

La arteritis de Takayasu es una panarteritis en la que están implicadas todas las capas de la arteria. En sus primeras fases, la aorta y sus ramas muestran una inflamación activa. A medida que la enfermedad progresa, es frecuente un estadio esclerótico con hiperplasia de la íntima, degeneración de la media y cambios obliterantes. La arteritis de Takayasu también puede afectar ocasionalmente a la arteria pulmonar. La mayoría de las lesiones arteriales son estenóticas, pero también pueden observarse aneurismas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La presentación de la arteritis de Takayasu puede incluir síntomas constitucionales (p. ej., fiebres, sudores nocturnos, pérdida de peso, mialgias, artralgias), pero la enfermedad oclusiva arterial es la manifestación predominante, con síntomas y signos aórticos similares a los de la arteritis de células gigantes. Los aneurismas se forman en menos del 5% de los pacientes.

Los pulsos pueden estar disminuidos o ausentes en las extremidades superiores y la presión sanguínea puede ser diferente en los dos brazos. Los hematomas pueden ser audibles sobre las arterias afectadas. Más del 50% de los pacientes son hipertensos debido a la afectación de la arteria renal, pero la hipertensión puede quedar oculta en la exploración rutinaria debido a la disminución de los pulsos. La afectación de la aorta proximal puede causar insuficiencia de la válvula aórtica. La afectación de los *ostia* coronarios puede causar angina o infarto de miocardio. La isquemia cerebral o el ictus pueden ser consecuencia de la afectación de la arteria carótida, y el compromiso de la circulación mesentérica puede causar angina abdominal.

Las anomalías de laboratorio incluyen un nivel elevado de proteína C reactiva, una VSG elevada, anemia, leucocitosis leve y niveles elevados de inmunoglobulinas. Los criterios diagnósticos incluyen una edad < 40 años en el momento de la aparición, claudicación de las extremidades, una disminución del pulso de la arteria braquial, una diferencia de presión arterial sistólica > 10 mmHg entre los brazos, un soplo sobre las arterias subclavias o la aorta y una anomalía arteriográfica en la angiografía por TC o RM o en la aortografía con contraste. En las imágenes, la arteritis de Takayasu puede ser difusa o parcheada, y suele ser más prominente en los puntos de ramificación de la aorta y en la aorta abdominal.

TRATAMIENTO

La terapia con corticoesteroides (p. ej., prednisona de 40 a 60 mg diarios o su equivalente) es la base de la terapia para reducir la inflamación y detener el proceso inflamatorio. El metotrexato (15-25 mg/semana) suele administrarse como complemento del tratamiento con corticoesteroides. El tofacitinib, 5 mg dos veces al día, puede ser tan bueno o mejor que el metotrexato.[29] También se utiliza el tocilizumab, pero los datos de apoyo no son tan sólidos como en la arteritis de células gigantes.[A11] Se recomienda un seguimiento rutinario con monitorización de la actividad de la enfermedad, tanto mediante marcadores sanguíneos como por imagen. Los tratamientos percutáneos basados en endoprótesis son eficaces y pueden repetirse si es necesario.[30] Como en el caso de la arteritis de células gigantes, los procedimientos endovasculares y quirúrgicos tienen mejores resultados cuando se realizan en períodos de remisión de la enfermedad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

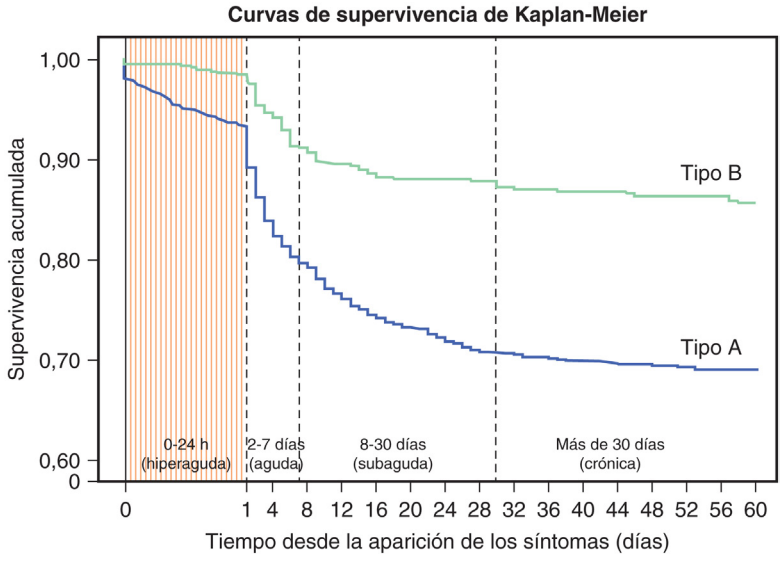

E-FIGURA 63-2. Curvas de supervivencia por tipo de disección aórtica. La incidencia de la muerte alcanza su punto álgido poco después de la disección. (Tomado de Booher AM, Isselbacher EM, Nienaber CA, et al. The IRAD classification system for characterizing survival after aortic dissection. *Am J Med.* 2013;126:730 e719-724.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

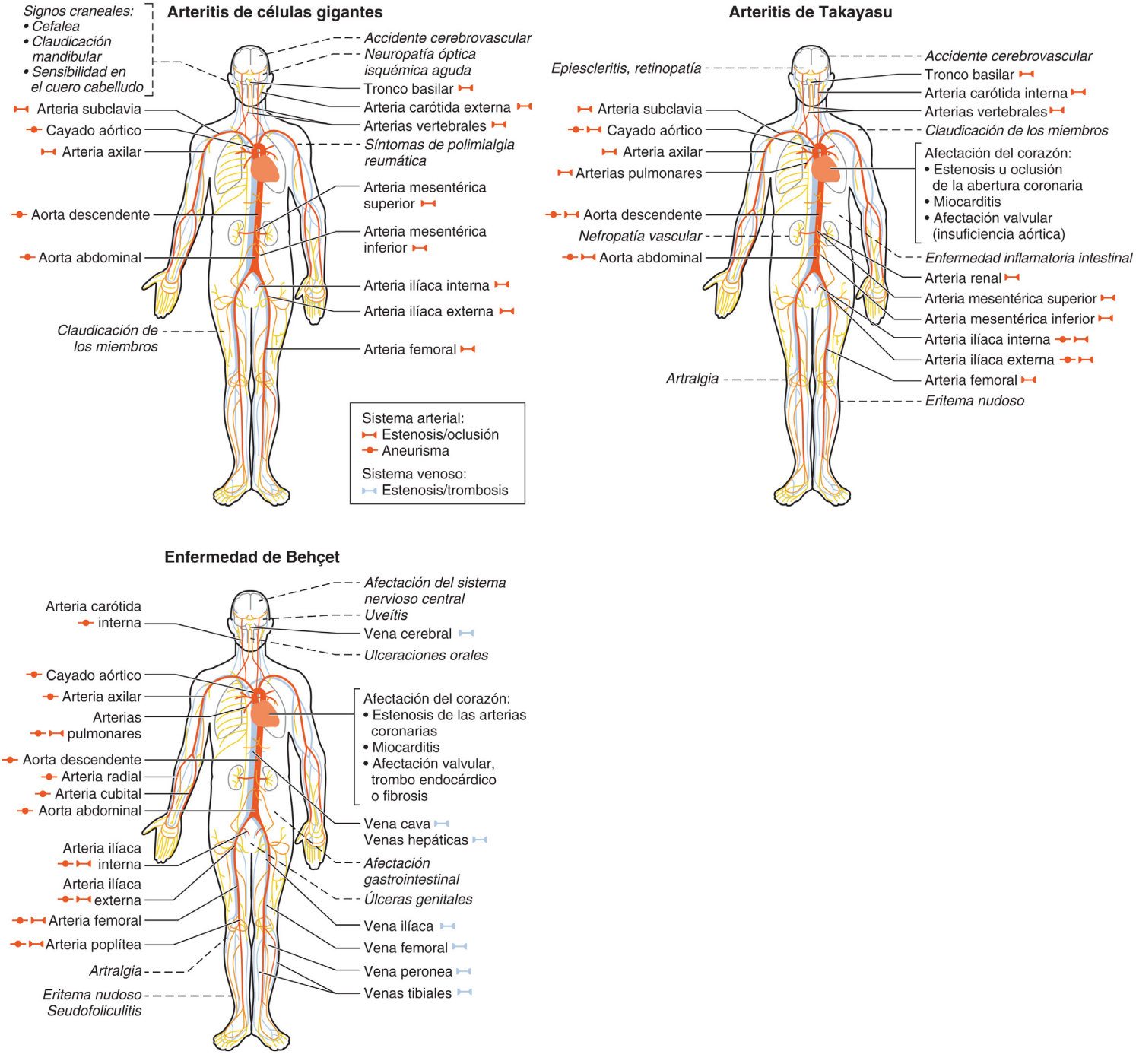

E-FIGURA 63-3. **Representación esquemática de la afectación vascular y de órganos en la arteritis de células gigantes y de Takayasu.** (Tomado de Saadoun D, Vautier M, Cacoub P. Medium- and large vessel vasculitis. *Circulation*. 2021;143:267-282.)

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Obel LM, Diederichsen AC, Steffensen FH, et al. Population-based risk factors for ascending, arch, descending, and abdominal aortic dilations for 60-74-year-old individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:201-11.
2. Klarin D, Verma SS, Judy R, et al. Genetic architecture of abdominal aortic aneurysm in the Million Veteran Program. *Circulation*. 2020;142:1633-46.
3. Ouzounian M, Tadros RO, Svensson LG, et al. Thoracoabdominal aortic disease and repair: JACC Focus Seminar, part 3. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:845-56.
4. Pinard A, Jones GT, Milewicz DM. Genetics of thoracic and abdominal aortic diseases. *Circ Res*. 2019;124:588-606.
5. Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black 3rd J, et al. 2022 ACC/AHA guideline for the diagnosis and management of aortic disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2022;146:e334-482.
6. Owens DK, Davidson KW, et al. Screening for abdominal aortic aneurysm: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2019;322:2211-8.
7. Salameh MJ, Black 3rd JH, Ratchford EV. Thoracic aortic aneurysm. *Vasc Med*. 2018;23:573-8.
8. Schanzer A, Oderich GS. Management of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2021;385:1690-8.
9. Hensley SE, Upchurch Jr GR. Repair of abdominal aortic aneurysms: JACC Focus Seminar, part 1. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:821-31.
10. Olson SL, Wijesinha MA, Panthofer AM, et al. Evaluating growth patterns of abdominal aortic aneurysm diameter with serial computed tomography surveillance. *JAMA Surg*. 2021;156:363-70.
11. Solomon MD, Leong T, Sung SH, et al. Association of thoracic aortic aneurysm size with long-term patient outcomes: the KP-TAA study. *JAMA Cardiol*. 2022;7:1160-9.
12. Hernandez-Vaquero D, Silva J, Escalera A, et al. Life expectancy after surgery for ascending aortic aneurysm. *J Clin Med*. 2020;9:615.
13. Vilacosta I, San Román JA, di Bartolomeo R, et al. Acute aortic syndrome revisited: JACC State-of-the-Art review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:2106-25.
14. Wundram M, Falk V, Eulert-Grehn JJ, et al. Incidence of acute type A aortic dissection in emergency departments. *Sci Rep*. 2020;10:7434.
15. Bossone E, Eagle KA. Epidemiology and management of aortic disease: aortic aneurysms and acute aortic syndromes. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18:331-48.
16. Beyer SE, Dicks AB, Shainker SA, et al. Pregnancy-associated arterial dissections: a nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2020;41:4234-42.
17. Saito Y, Hashimoto O, Nakayama T, et al. Right versus left coronary artery involvement in patients with type A acute aortic dissection. *Int J Cardiol*. 2023;371:49-53.
18. Matthews CR, Madison M, Timsina LR, et al. Impact of time between diagnosis to treatment in acute type A aortic dissection. *Sci Rep*. 2021;11:3519.
19. Evangelista A, Isselbacher EM, Bossone E, et al. Insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection: a 20-year experience of collaborative clinical research. *Circulation*. 2018;137:1846-60.
20. Chen SW, Lin YS, Wu VC, et al. Effect of beta-blocker therapy on late outcomes after surgical repair of type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;159:1694-703 e3.
21. DeCarlo C, Latz CA, Boitano LT, et al. Prognostication of asymptomatic penetrating aortic ulcers: a modern approach. *Circulation*. 2021;144:1091-101.
22. Sharma A, Manunga JM, Stanberry L, et al. Is compliance with guideline recommended follow-up after aortic dissection associated with survival? *Ann Thorac Surg*. 2022;113:846-52.
23. Clifford AH. Cardiovascular disease in large vessel vasculitis: risks, controversies, and management strategies. *Rheum Dis Clin North Am*. 2023;49:81-96.
24. van der Geest KSM, Sandovici M, Brouwer E, et al. Diagnostic accuracy of symptoms, physical signs, and laboratory tests for giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1295-304.
25. Noumegni SR, Hoffmann C, Cornec D, et al. Temporal artery ultrasound to diagnose giant cell arteritis: a practical guide. *Ultrasound Med Biol*. 2021;47:201-13.
26. Ponte C, Monti S, Scire CA, et al. Ultrasound halo sign as a potential monitoring tool for patients with giant cell arteritis: a prospective analysis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:1475-82.
27. Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:19-30.
28. Somashekar A, Leung YT. Updates in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis. *Postgrad Med*. 2023;135(sup 1):14-21.
29. Kong X, Sun Y, Dai X, et al. Treatment efficacy and safety of tofacitinib versus methotrexate in Takayasu arteritis: a prospective observational study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:117-23.
30. Joseph G, Thomson VS, Attumalil TV, et al. Outcomes of percutaneous intervention in patients with Takayasu arteritis. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:49-64.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PRONÓSTICO

Alrededor del 50% de los pacientes recaen en un plazo de 10 años. La tasa de supervivencia a 15 años es de alrededor del 95% en pacientes sin complicaciones importantes, pero solo de alrededor del 65% en pacientes con complicaciones importantes. Las causas predominantes de morbilidad y mortalidad son cardiovasculares, incluidos el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca, la hipertensión pulmonar y la rotura del aneurisma aórtico.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Guirguis-Blake JM, Beil TL, Senger CA, et al. Primary care screening for abdominal aortic aneurysm: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019;322:2219-38.
A2. Takagi H, Ando T, Umemoto T. Abdominal aortic aneurysm screening reduces all-cause mortality. *Angiology*. 2018;69:205-11.
A3. van Schaik TG, Yeung KK, Verhagen HJ, et al. Long-term survival and secondary procedures after open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2017;66:1379-89.
A4. Lederle FA, Kyriakides TC, Stroupe KT, et al. Open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 2019;380:2126-35.
A5. Patel R, Sweeting MJ, Powell JT, et al. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in 15-years' follow-up of the UK endovascular aneurysm repair trial 1 (EVAR trial 1): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;388:2366-74.
A6. Sweeting MJ, Patel R, Powell JT, et al. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm in patients physically ineligible for open repair: very long-term follow-up in the EVAR-2 randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2017;266:713-9.
A7. Wang Z, Deng X, Kang X, et al. Angiotensin receptor blockers vs. beta-blocker therapy for Marfan syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Vasc Surg*. 2022;82:347-61.
A8. Spiera R, Unizony SH, Bao M, et al. Tocilizumab vs placebo for the treatment of giant cell arteritis with polymyalgia rheumatica symptoms, cranial symptoms or both in a randomized trial. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51:469-76.
A9. Song GG, Lee YH. Methotrexate for treating polymyalgia rheumatica: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2021;59:366-71.
A10. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, et al. A randomized, double-blind trial of abatacept (CTLA-4Ig) for the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:837-45.
A11. Singh A, Danda D, Hussain S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in treatment of Takayasu arteritis: a systematic review of randomized controlled trials. *Mod Rheumatol*. 2021;31:197-204.

64 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

JOHN M. FLACK

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La obtención de lecturas precisas de la presión arterial en cualquier entorno requiere la formación del observador, el uso de dispositivos validados y calibrados y el cumplimiento de un protocolo de medición riguroso. El umbral actual para diagnosticar la hipertensión arterial es de 130/80 mmHg o superior.[1] El diagnóstico debe confirmarse mediante la media de varias lecturas de la presión arterial en varias visitas espaciadas temporalmente, con confirmación mediante mediciones en casa o mediante lecturas ambulatorias de la presión arterial.

Sin embargo, el riesgo cardiovascular asociado a la presión arterial comienza a partir de una presión arterial sistólica de 100 mmHg, y cada aumento de 10 mmHg por encima de ese nivel se asocia a un riesgo aproximadamente un 50% mayor de enfermedad vascular ateroesclerótica.[2] Dado que el riesgo aumenta a niveles de presión arterial que están muy por debajo del umbral para iniciar terapias farmacológicas o de los objetivos de la terapia, la prevención primordial de la hipertensión es clave para mitigar el riesgo de complicaciones relacionadas con la presión en la población no hipertensa. En los ensayos clínicos, un objetivo de tratamiento inferior a 120 mmHg de sistólica es el más beneficioso, pero un objetivo de presión arterial en la consulta de 130/80 mmHg o menos es razonable, porque las presiones sanguíneas que se miden sin protocolos estándar en la mayoría de los entornos clínicos son sistemáticamente más altas que las lecturas de presión arterial obtenidas en los ensayos clínicos o en la monitorización domiciliaria.

EPIDEMIOLOGÍA

Envejecimiento y presión de pulso

En las sociedades industrializadas, la presión arterial sistólica aumenta con la edad, mientras que la diastólica se estabiliza en la sexta década de la vida y disminuye a partir de entonces (fig. 64-1). Tanto la presión arterial sistólica como la diastólica son importantes factores de riesgo cardiovascular, pero la presión arterial sistólica representa la mayor parte del riesgo cardiovascular relacionado con la presión después de la mediana edad.

La hipertensión arterial, definida en un umbral de 140/90 mmHg, afecta a casi 1.400 millones de adultos en todo el mundo, y aproximadamente tres cuartas partes de todos los hipertensos viven en países de ingresos bajos y medios, donde la incidencia de la hipertensión está aumentando mucho más rápidamente que en los países de ingresos altos.[3] En todo el mundo, la hipertensión es la principal causa de muerte evitable y es el motivo número uno de visitas a consultas ambulatorias. En EE. UU., la prevalencia de la hipertensión en el umbral de 140/90 mmHg ha ido disminuyendo desde el año 2000, pero su prevalencia en el umbral de 130/80 mmHg es del 45%, por lo que afecta a más de 115 millones de adultos estadounidenses mayores de 20 años. En EE. UU., la prevalencia de la hipertensión es mayor en los hombres (49%) que en las mujeres (43%), pero las mujeres tienen una prevalencia mayor que los hombres después de los 65 años.

La prevalencia mundial de la hipertensión varía considerablemente según la geografía. Es mayor en Europa del Este y Asia central y menor en Asia meridional. En los países de ingresos altos, la hipertensión es más frecuente en las zonas rurales que en las urbanas, pero su prevalencia es mayor en las zonas urbanas que en las rurales en los países de ingresos bajos y medios. En EE. UU., la prevalencia de la hipertensión está inversamente relacionada con el nivel educativo.

La relación entre la presión arterial y el riesgo cardiovascular comienza en niveles de presión arterial sistólica superiores a 100 mmHg, y la mayoría de los episodios de enfermedades cardiovasculares incidentes se producen en adultos cuya presión arterial es inferior a 140/90 mmHg, ya sea de forma natural o mientras toman medicamentos antihipertensivos. La presión arterial sistólica es un determinante más importante del riesgo cardiovascular que la presión arterial diastólica, al menos para las personas de mediana edad y mayores.

En los últimos años, las tasas estadounidenses de control de la hipertensión por debajo de 140/90 mmHg han empezado a empeorar tras muchas décadas de un control cada vez mejor.[4] Dado que la mayoría de los eventos cardiovasculares relacionados con la presión arterial se producen en adultos cuyos niveles de presión arterial son inferiores a los niveles que dan derecho a un tratamiento farmacológico inicial (140/90 mmHg), el tratamiento farmacológico de la hipertensión preexistente nunca bastará para mejorar la carga poblacional de complicaciones relacionadas con la presión.

Sexo, raza y etnia

La prevalencia de la hipertensión varía según la raza y la etnia. En EE. UU., la prevalencia es mayor en negros no hispanos (59% de los hombres, 56% de las mujeres) que en blancos no hispanos (48% de los hombres, 41% de las mujeres), asiáticos (46% de los hombres, 36% de las mujeres) e hispanos (47% de los hombres, 41% de las mujeres).[5] La hipertensión no solo es más prevalente en los adultos negros no hispanos en relación con cualquier otro grupo étnico-racial, sino que también es más grave y viene prece-

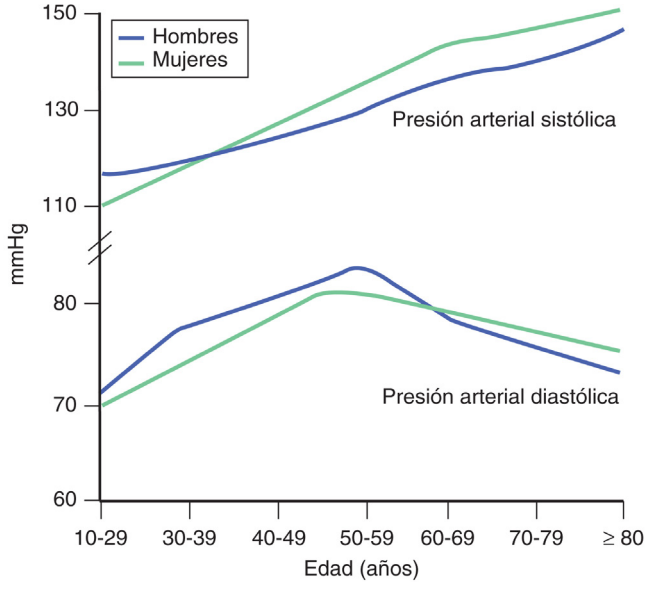

FIGURA 64-1. Envejecimiento y presión arterial. Cambios dependientes de la edad en la presión arterial sistólica y diastólica en EE. UU. (Tomado de Burt V, Whelton P, Rocella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the U.S. adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 1995;25:305-313.)

dida de niveles de presión arterial más elevados desde la infancia. La prevalencia de la hipertensión es mayor en los estadounidenses de raza negra que residen en el sureste de EE. UU. que en los que viven fuera de esa región geográfica. Un patrón dietético del sur de EE. UU. parece ser responsable de casi un tercio (mujeres) a la mitad (hombres) del exceso de riesgo de desarrollar hipertensión en los estadounidenses negros en comparación con los blancos.[6] Las complicaciones relacionadas con la presión, como el ictus y la insuficiencia cardíaca, también se dan de forma desproporcionada en los estadounidenses negros no hispanos, y sus tasas de mortalidad ajustadas por edad son aproximadamente el doble que las de los estadounidenses blancos no hispanos. Los estadounidenses de raza negra que se trasladan de zonas censales muy segregadas a otras poco segregadas tienen una presión arterial significativamente más baja que los que permanecen en zonas muy segregadas.

Las poblaciones negras no tienen invariablemente una presión arterial más alta que las poblaciones blancas. La prevalencia de la hipertensión es mayor en varios países europeos predominantemente blancos que en los estadounidenses negros no hispanos o en los africanos negros (e-fig. 64-1). La prevalencia de la hipertensión es similar en los adultos cubanos hispanos negros y no negros.

BIOPATOLOGÍA

Fisiología circulatoria normal

La sístole representa aproximadamente un tercio del ciclo cardíaco y el volumen sistólico cardíaco (la cantidad de sangre impulsada hacia delante desde el ventrículo izquierdo con cada latido cardíaco) se expulsa principalmente durante la primera mitad de la sístole (cap. 41). Sin embargo, el flujo sanguíneo es continuo durante todo el ciclo cardíaco. Una aorta distensible se expande fácilmente durante la sístole y almacena parcialmente el volumen sistólico. Tras la conclusión de la sístole cardíaca activa, el retroceso elástico de la aorta proporciona una ventaja mecánica al corazón que bombea al impulsar hacia delante el volumen sanguíneo almacenado, amortiguando así la caída de la presión sanguínea durante la diástole. Las ondas de presión reflejadas de las arteriolas periféricas de resistencia llegan normalmente de vuelta a la aorta durante la diástole, aumentando así la perfusión de la arteria coronaria, que se produce exclusivamente durante la diástole. La presión del pulso (presión arterial sistólica menos presión arterial diastólica) viene determinada por el aumento de la presión en el interior de la vasculatura arterial en respuesta al volumen sistólico expulsado durante la sístole.

Cambios relacionados con la edad

El desarrollo de hipertensión no es una consecuencia invariable del envejecimiento normal. Los cambios patológicos relacionados con la edad (p. ej., remodelado vascular, disfunción endotelial, ateroesclerosis) reducen la distensibilidad, y endurecen la aorta y los vasos de gran capacidad, lo que provoca un menor almacenamiento del volumen sistólico en la aorta (e-fig. 64-2). Este cambio hace que la onda de presión hacia delante viaje más rápido y se refleje más rápidamente en las arteriolas de resistencia periférica, donde se fusiona con la onda de presión hacia delante, aumentando así la presión arterial sistólica. En consecuencia, la presión arterial sistólica aumenta, la presión arterial diastólica disminuye y la presión del pulso se ensancha. El resultado neto de la hipertensión de pulso ancho es que la sístole cardíaca se prolonga, con lo que aumenta el trabajo del miocardio, y sus necesidades de oxígeno y riego sanguíneo. Dado que la perfusión miocárdica se produce durante la diástole, el riesgo cardiovascular es mayor en la hipertensión sistólica aislada (p. ej., 160/70 mmHg) que en la hipertensión sistólica/diastólica combinada (p. ej., 160/95 mmHg) o en la hipertensión diastólica aislada (p. ej., 125/95 mmHg).

Hipertensión esencial

Aproximadamente entre el 85 y el 90% de los adultos con hipertensión padecen hipertensión primaria o esencial para la que no puede identificarse fácilmente una única causa reversible. Sin embargo, al menos el 10% de los pacientes hipertensos tendrán una causa identificable o secundaria de su presión arterial elevada. Además, la hipertensión esencial y la secundaria no son mutuamente excluyentes, y algunos pacientes que inicialmente tienen hipertensión esencial pueden desarrollar posteriormente hipertensión secundaria superpuesta. Los factores de riesgo de la hipertensión esencial incluyen múltiples comportamientos, como un menor nivel de actividad física, un consumo elevado de sodio en la dieta, un consumo bajo de potasio en la dieta y una ingesta calórica elevada. La prevalencia de la hipertensión es paralela a la obesidad medida por el índice de masa corporal. La principal anomalía vascular en la hipertensión esencial es la resistencia vascular sistémica elevada.

Conductas determinantes de la variación en la presión arterial humana

La obesidad, especialmente la grasa visceral, está vinculada a múltiples desajustes fisiológicos –aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, secreción de citocinas, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y compresión de la médula renal–, todos los cuales perjudican la natriuresis por presión renal, lo que provoca un aumento de la absorción tubular renal de sodio. Además, la obesidad provoca vasodilatación intrarrenal e hiperfiltración, lo que puede lesionar el glomérulo. La obesidad también es un factor de riesgo para la apnea obstructiva del sueño (cap. 374), que contribuye a la hipertensión nocturna a través de despertares repetitivos que contribuyen aún más a la activación del sistema nervioso simpático.

La hipertensión humana es rara cuando la ingesta de sodio en la dieta es inferior a 50 mmol al día, y prácticamente no se observa un aumento de la presión arterial relacionado con la edad en sociedades con una ingesta de sodio en la dieta muy baja. En pacientes con hipertensión resistente, la restricción dietética de sodio reduce rápidamente la presión arterial en un grado similar al de las mejores terapias complementarias con un solo fármaco.

Las personas que fuman cigarrillos (cap. 363) suelen tener presiones sanguíneas más bajas que los no fumadores, pero fumar cigarrillos eleva transitoriamente la presión arterial entre 10 y 15 mmHg por cada cigarrillo fumado, y las personas que fuman un paquete o más al día pueden tener presiones sanguíneas más altas fuera de la consulta que dentro de ella. El consumo moderado de alcohol (cap. 364) no eleva la presión arterial, pero el consumo excesivo de alcohol (≥ 3 bebidas al día; cap. 364) provoca la activación del sistema nervioso simpático en respuesta a la retirada del alcohol. Un polimorfismo ligado a una mayor actividad enzimática en el gen de la alcohol deshidrogenasa es común en los asiáticos orientales, y eleva la presión arterial sistólica y diastólica en 3/1 mmHg por una bebida al día en los hombres, pero no en las mujeres.

Determinantes genéticos de la variación de la presión arterial humana

La concordancia de la presión arterial dentro de una familia es mayor que la observada entre individuos no emparentados, y los gemelos idénticos muestran una mayor concordancia de la presión arterial que los gemelos no idénticos. Los hermanos adoptados presentan cierta, aunque menor, concordancia en la presión arterial que los hermanos emparentados biológicamente, lo que sugiere que la genética es más importante que el entorno compartido.

La genética de la hipertensión esencial es compleja, con múltiples alelos genéticos que producen efectos muy pequeños sobre la presión arterial en la población general. Sin embargo, varias formas poco comunes de hipertensión causadas por perturbaciones metabólicas en el metabolismo de la sal se heredan como rasgos mendelianos. Por ejemplo, el síndrome de Liddle autosómico dominante, causado por una mutación de ganancia de función en los genes *SCNN1A*, *SCNN1B* o *SCNN1G*, provoca hipertensión por la regulación al alza de los canales de sodio epiteliales (ENaC) en el riñón. En el síndrome de Gordon autosómico dominante, el trastorno del metabolismo del sodio está causado por un aumento de la actividad del transportador de cloruro de sodio en el túbulo distal renal. El síndrome autosómico recesivo de exceso aparente de mineralocorticoides está causado por una mutación inactivadora de la enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2, que permite que el cortisol se una al receptor de mineralocorticoides y lo active. Estas formas poco comunes de hipertensión hereditaria ponen de relieve el importante papel del metabolismo del sodio en la génesis de la hipertensión.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gran mayoría de los hipertensos no presentan síntomas atribuibles a la hipertensión *per se*. Sin embargo, algunos pacientes pueden experimentar síntomas como trastornos del sueño y poca tolerancia al ejercicio.

El signo más precoz de hipertensión en la exploración física suele ser la retinopatía hipertensiva (v. fig. 391-24). El agrandamiento cardíaco (auricular y ventricular) en un electrocardiograma (ECG) o en una radiografía de tórax o un nivel elevado de creatinina sérica precederán a menudo a daños más graves en los órganos finales, como un ictus (caps. 376 y 377), cardiopatía isquémica (caps. 56 a 58), insuficiencia cardíaca (caps. 45 y 46) o daño renal (caps. 116 y 117). Desde el advenimiento de terapias farmacológicas antihipertensivas eficaces, las urgencias hipertensivas, definidas como elevaciones graves de la presión arterial típicamente de al menos 180/110 mmHg junto con lesiones de órganos finales relacionadas con la presión nuevas o que empeoran (v. más adelante), se han convertido en una presentación clínica inicial infrecuente en las sociedades industrializadas.

DIAGNÓSTICO

Los tres objetivos principales de la evaluación inicial de los individuos con hipertensión conocida o sospechada son: una determinación precisa de los niveles de presión arterial; la identificación de los factores de riesgo cardiovascular no relacionados con la presión arterial para estimar el riesgo cardiovascular global, y, en pacientes seleccionados, un cribado de las formas secundarias de hipertensión (fig. 64-2). Si la presión arterial es elevada, el clínico debe detectar la hipotensión ortostática e identificar cualquier determinante social, de comportamiento o de estilo de vida que influya en la elección de los tratamientos farmacológicos.

OBJETIVO 1: MEDICIÓN PRECISA DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La presión arterial puede medirse en la consulta mediante auscultación o con un dispositivo oscilométrico, o fuera de la consulta, de forma intermitente (normalmente con un dispositivo oscilométrico) o continua (con un monitor ambulatorio). Casi

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

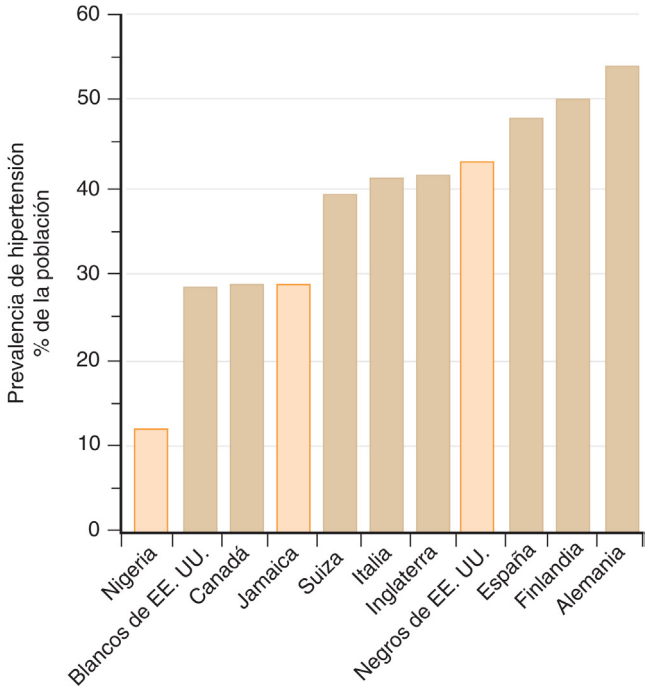

E-FIGURA 64-1. Variación geográfica de la prevalencia de la hipertensión en poblaciones de ascendencia africana y europea. (Tomado de Cooper RS, Wolf-Maier K, Luke A, et al. An international comparative study of blood pressure in populations of European vs. African descent. *BMC Med.* 2005;3:2.)

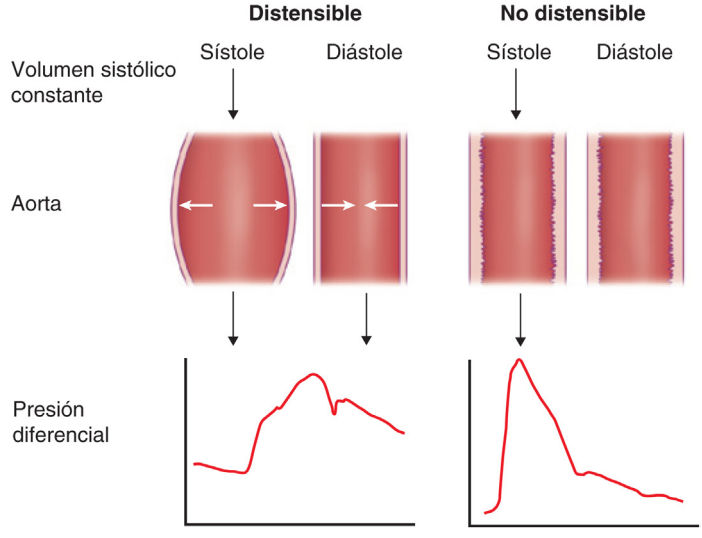

E-FIGURA 64-2. Envejecimiento y presión de pulso. Diagrama esquemático que muestra la relación entre la distensibilidad aórtica y la presión del pulso. (Por cortesía del Dr. Stanley Franklin, University of California, Irvine.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

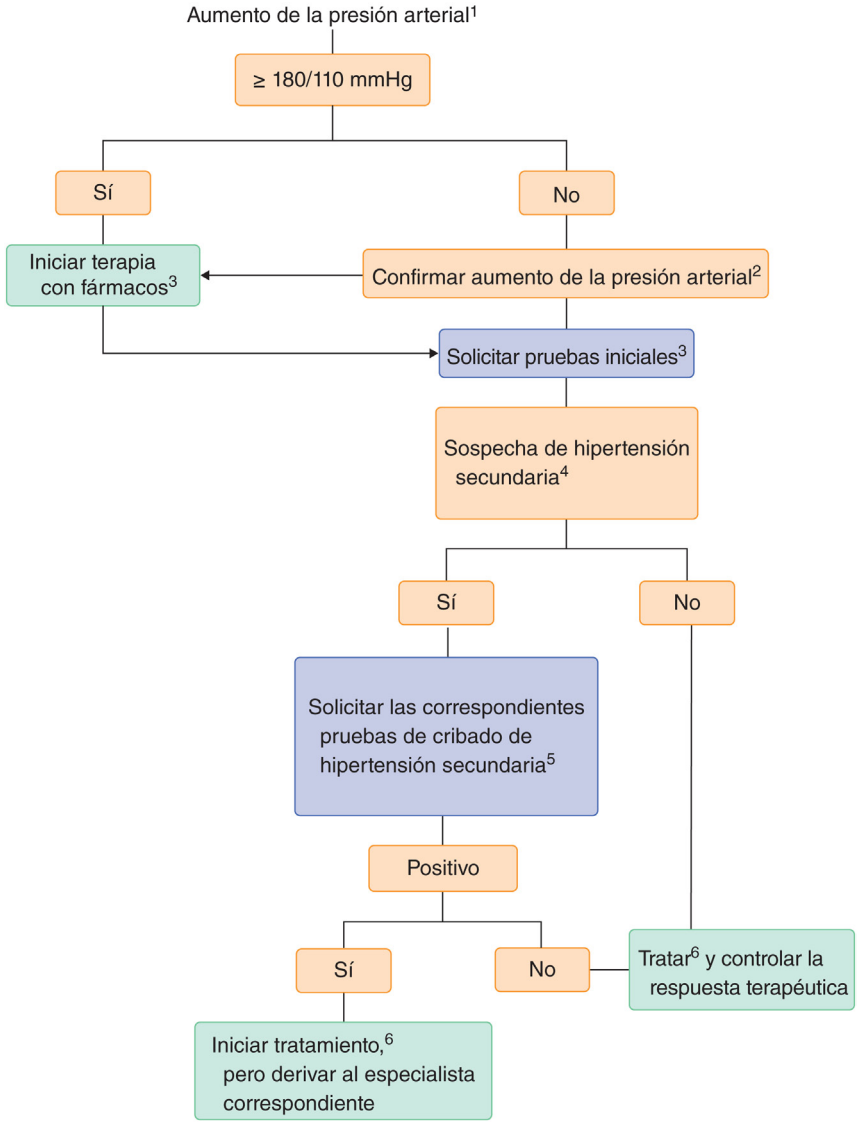

FIGURA 64-2. Evaluación de la presión arterial elevada de nueva aparición. [1]Obtenga múltiples (≥ 2) lecturas de la presión arterial utilizando un protocolo estándar con dispositivos validados/calibrados. [2]La elevación de la presión arterial debe confirmarse repitiendo la medición de la presión arterial en la consulta, así como con lecturas de la presión arterial en casa o con un monitor ambulatorio. [3]Glucosa en ayunas, hemoglobina A_{1c}, cociente de creatinina sérica, análisis de orina, cociente albúmina:creatinina en orina, panel de electrólitos, prueba de electrocardiograma. [4]Inicio de hipertensión por empeoramiento de la presión arterial previamente controlada, hipertensión resistente o refractaria, hipertensión en individuos < 25 años, hipertensión diastólica en individuos ≥ 60 años, hipopotasemia espontánea o hipopotasemia excesiva en pacientes tratados con diuréticos. [5]Véase el texto. Aldosteronismo primario (actividad de la renina plasmática y la aldosterona por la mañana), renovascular (escáner dúplex de la arteria renal), síndrome de Cushing (prueba de supresión de dexametasona durante la noche), feocromocitoma (niveles séricos de metanefrina). [6]Deben realizarse modificaciones de la dieta y el estilo de vida en todos los pacientes, en la medida de lo posible, que inicien un tratamiento farmacológico antihipertensivo (v. tablas 64-6 a 64-8).

siempre se sospecha primero una posible hipertensión mediante una medición en el consultorio, pero luego debe confirmarse mediante una medición fuera del consultorio. Los umbrales de presión arterial para diagnosticar la hipertensión en cada uno de estos entornos (tabla 64-1) requieren un enfoque cuidadoso que arroje lecturas precisas.[7,8] Para cada modalidad debe seguirse un protocolo estandarizado por personas formadas.

PRESIÓN ARTERIAL EN EL CONSULTORIO AUSCULTATORIO

La medición de la presión arterial en el consultorio sigue siendo un método utilizado habitualmente por el personal médico, por desgracia con diversos grados de formación y normalización. Como resultado, este método es el menos preciso en relación con las mediciones medias de la presión arterial ambulatoria diurna. Debe indicarse al paciente que vacíe la vejiga y que descanse en una habitación tranquila y sin distracciones durante al menos 5 min antes de la medición inicial de la presión arterial. La cafeína y el tabaco no deben consumirse en los 30 min anteriores a la medición. Debe colocarse un manguito del tamaño adecuado en un brazo desnudo. En posición sentada, la espalda y el brazo de medida (a la altura del corazón) deben estar apoyados, y las piernas deben estar descruzadas y apoyadas en el suelo. Deben tomarse de dos a tres lecturas de la presión arterial, con 30 s a 1 min de descanso entre las lecturas, y luego promediarlas; un conjunto de lecturas promediadas de la presión arterial será normalmente más bajo que una lectura solitaria. En la visita inicial, debe medirse la presión arterial en ambos brazos, así como en posición sentada y erguida (tras 1 min de pie). La mayoría de los pacientes con hipotensión ortostática no presentan síntomas, y la mayoría de los pacientes con mareos ortostáticos no tienen hipotensión ortostática. Las diferencias en los niveles de presión arterial entre los brazos pueden deberse a la coartación de la aorta (cap. 55), a la oclusión arterial de las extremidades superiores (caps. 63 y 65) o, posiblemente, a la compresión externa de la aorta. Las determinaciones posteriores de la presión arterial

TABLA 64-1 DEFINICIONES DE HIPERTENSIÓN

CATEGORÍA	SISTÓLICA (mmHg)		DIASTÓLICA (mmHg)
Presión arterial auscultatoria en consultorio	≥ 130	y/o	≥ 80
Presión arterial oscilométrica automatizada*	≥ 130	y/o	≥ 80
Presión arterial domiciliaria	≥ 130	y/o	≥ 80
Presión arterial ambulatoria			
• Diurna (despierto)	≥ 130	y/o	≥ 80
• Nocturna (dormido)	≥ 110	y/o	≥ 65
• 24 h	≥ 125	y/o	≥ 75

*Puede ser atendida o desatendida.

Adaptado de Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:e127-e248.

deben obtenerse siempre del brazo con la lectura más alta en la visita inicial. Para hacer el diagnóstico de hipertensión, deben promediarse las lecturas tomadas al menos en dos visitas temporalmente espaciadas.

PRESIÓN ARTERIAL OSCILOMÉTRICA EN EL CONSULTORIO

Las lecturas oscilométricas de la presión arterial en la consulta, obtenidas con un protocolo de medición estándar en dispositivos validados y calibrados por observadores formados, son la forma más precisa de medir la presión arterial en la consulta. Normalmente, estos dispositivos pueden programarse para permitir un período de descanso de 5 min antes de la medición inicial, así como para intervalos de 1 min entre las mediciones posteriores. La medición automatizada y desatendida de la presión arterial en el consultorio (sin personal médico en la sala) minimiza, pero no elimina por completo, la reacción de bata blanca y se considera ideal; sin embargo, la medición de la presión arterial en el consultorio con asistencia es una alternativa razonable. Se diagnostica hipertensión cuando la presión arterial oscilométrica es de 130/80 mmHg o superior.

PRESIÓN ARTERIAL DOMICILIARIA

La medición de la presión arterial en casa, normalmente con dispositivos oscilométricos semiautomáticos, es una alternativa razonable a la monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 h, menos disponible y peor tolerada. Las lecturas de la presión arterial en casa, que pueden ser automedidas por el paciente u obtenidas por otro observador, suelen ser más bajas que las de la consulta. Sin embargo, cuando las lecturas de la presión arterial en la consulta y en casa se obtienen utilizando protocolos estándar con dispositivos validados y calibrados, su diferencia se reducirá al mínimo. Se debe instruir al paciente o al observador sobre un protocolo estándar para la medición de la presión arterial. Deben obtenerse múltiples lecturas antes de tomar cualquier decisión diagnóstica o terapéutica. Un enfoque sugerido es obtener lecturas de la presión arterial durante al menos 3 días, tanto por la mañana como por la noche, con dos lecturas en cada momento de medición realizadas con 1 min de diferencia que se promedian.[9] Las lecturas de la presión arterial obtenidas cuidadosamente en casa son al menos tan buenas, si no mejores, que las de monitorización ambulatoria. Por ejemplo, 1 semana de lecturas medias de la presión arterial en casa se correlaciona mejor con la masa ventricular izquierda que tres mediciones medias de la presión arterial en la consulta o dos registros medios de la presión arterial ambulatoria de 24 h. Los dispositivos más recientes tienen la capacidad de almacenar las mediciones de la presión arterial, así como de medirla por la noche. Las lecturas de la presión arterial en casa deben utilizarse para confirmar las lecturas en la consulta a la hora de diagnosticar la hipertensión, así como para controlar su terapéutica. Se diagnostica hipertensión cuando la presión arterial en casa es de 130/80 mmHg o superior.

MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La monitorización ambulatoria de la presión arterial, que es el patrón de referencia para la medición no invasiva de la presión arterial, proporciona múltiples lecturas de la presión arterial a lo largo del día y la noche, normalmente durante un período de registro de 24 a 48 h (e-fig. 64-3). Sin embargo, este enfoque está menos disponible y es peor tolerado que la medición de la presión arterial en casa. La monitorización ambulatoria de la presión arterial predice los acontecimientos cardiovasculares relacionados con la presión con la misma precisión que las mediciones domiciliarias y mejor que las lecturas habituales de la presión arterial en la consulta.[10] Normalmente, la presión arterial ambulatoria y la frecuencia del pulso son entre un 10 y un 20% más bajas por la noche que durante el día. Cuando el descenso nocturno de la presión arterial es inferior al 10% del nivel diurno, este fenómeno de «no descenso» se asocia a menudo con la apnea obstructiva del sueño (cap. 374), patrones de sueño alterados, diabetes mellitus (cap. 210) o disfunción autónoma (cap. 386). La no inmersión se da en entre el 10 y el 30% de los estadounidenses blancos y al menos en el doble de los estadounidenses negros. Este fenotipo aberrante de presión arterial ambulatoria también se asocia a un mayor riesgo de daños en los órganos finales relacionados con la presión y de episodios cardiovasculares. El hipersumergimiento, que se define como un descenso nocturno de la presión arterial a un nivel que es más de un 20% inferior a los niveles diurnos, también se observa en pacientes con disfunción autónoma (cap. 386). Se diagnostica hipertensión cuando el nivel medio de presión arterial ambulatoria es de 125/75 mmHg o superior.

HIPERTENSIÓN DE BATA BLANCA Y ENMASCARADA

Los pacientes que tienen una presión arterial elevada en la consulta (≥ 130/80 mmHg) con una presión arterial normal en su domicilio (< 130/80 mmHg) o ambulatoria (< 125/75 mmHg) tienen hipertensión de bata blanca si no están tomando medicación antihipertensiva o efecto de bata blanca si están tomando tratamiento farmacológico. La hipertensión de bata blanca o de efecto es el resultado de una respuesta adrenérgica de corta duración a la medición de la presión arterial en la consulta. La prevalencia de la hipertensión de bata blanca entre los pacientes con una presión arterial elevada en la consulta es del 15 al 30% cuando se utiliza la presión arterial ambulatoria de 24 h para confirmar los niveles de presión arterial fuera de la consulta; un porcentaje aún mayor de pacientes hipertensos tratados con fármacos manifestará el efecto de bata blanca. Además, la prevalencia de la hipertensión/efecto de bata blanca aumenta drásticamente con la edad. El uso de un protocolo estándar de medición de la presión arterial, junto con mediciones oscilométricas automatizadas de la presión arterial en la consulta sin supervisión, minimiza la probabilidad de hipertensión/efecto de bata blanca. Los pacientes que padecen hipertensión de bata blanca tienen un riesgo cardiovascular excesivo mínimo, si es que tienen alguno. Sin embargo, entre el 1 y el 5% de los individuos con hipertensión de bata blanca progresan anualmente a hipertensión sostenida.

Los pacientes que tienen mediciones normales de la presión arterial en el consultorio (< 130/80 mmHg), pero elevada en su domicilio (≥ 130/80 mmHg) o ambulatoria (≥ 125/75 mmHg), tienen hipertensión enmascarada si no están tomando medicación antihipertensiva o hipertensión enmascarada no controlada si están tomando tratamiento farmacológico antihipertensivo. Este fenómeno se produce cuando los factores estresantes cotidianos frecuentes evocan la hiperactividad del sistema nervioso simpático, pero estos factores estresantes en realidad disminuyen cuando el individuo se encuentra en el entorno clínico. Sin embargo, una causa potencial de hipertensión enmascarada diagnosticada erróneamente es cuando las mediciones se obtienen en condiciones no estándar y/o con dispositivos inexactos, lo que da lugar a lecturas de la presión arterial caseras infladas. La prevalencia de hipertensión enmascarada entre las personas con una presión arterial en consultorio superior a 140/90 mmHg oscila entre el 15 y el 30%. La hipertensión enmascarada, que se da con más frecuencia en personas mayores y en pacientes que padecen diabetes mellitus, enfermedad renal crónica y/o apnea obstructiva del sueño (e-fig. 64-4), presagia un riesgo de eventos cardiovasculares similar al de la hipertensión sostenida. Sin embargo, hasta la fecha, ningún ensayo controlado aleatorizado ha demostrado el beneficio del tratamiento farmacológico en pacientes con hipertensión enmascarada o hipertensión enmascarada no controlada.

ESTADIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN

El grado de elevación de la presión arterial confirmado por métodos validados permite clasificarla en uno de cuatro estadios (tabla 64-2). Para casi el 70% de los hipertensos, el umbral de tratamiento farmacológico es de 140/90 mmHg, mientras que los hipertensos de mayor riesgo y de más edad cumplen los requisitos para recibir tratamiento con 130/80 mmHg.

OBJETIVO 2: ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

El riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta de forma incremental a niveles más altos de presión arterial, comenzando bien dentro del rango normal, pero el nivel absoluto de riesgo cardiovascular también depende de la presencia de otros factores de riesgo modificables y no modificables (tabla 64-3). Las pruebas diagnósticas iniciales (tabla 64-4) permiten al clínico estimar el riesgo cardiovascular global en pacientes hipertensos (v. http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator).

OBJETIVO 3: IDENTIFICACIÓN Y TRATAMIENTO DE CAUSAS SECUNDARIAS (IDENTIFICABLES) DE HIPERTENSIÓN

Aunque la búsqueda detallada de causas secundarias no es prudente ni rentable en todos los pacientes hipertensos, el cribado (tabla 64-5) es importante en los pacientes más jóvenes y en los que presentan hallazgos sugestivos en la historia clínica, la exploración física, los parámetros de laboratorio o el diagnóstico por imagen, independientemente de la gravedad de su hipertensión.

ALDOSTERONISMO PRIMARIO

El aldosteronismo primario, que es la forma más común de hipertensión secundaria curable quirúrgicamente, tiene una prevalencia que oscila entre aproximadamente el 11% en individuos normotensos y el 22% de los pacientes que padecen hipertensión en estadio 2 o resistente/refractaria.[11] Menos del 40% de los pacientes con aldosteronismo

TABLA 64-2 ESTADIOS DE LA PRESIÓN ARTERIAL

	SISTÓLICA (mmHg)	DIASTÓLICA (mmHg)
Normal	< 120	< 80
Sistólica ligeramente elevada	120-129	< 80
Estadio 1	130-139	80-89
Estadio 2	≥ 140	≥ 90
Urgencia hipertensiva	≥ 180	> 120

Adaptado de Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:e127-e248.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

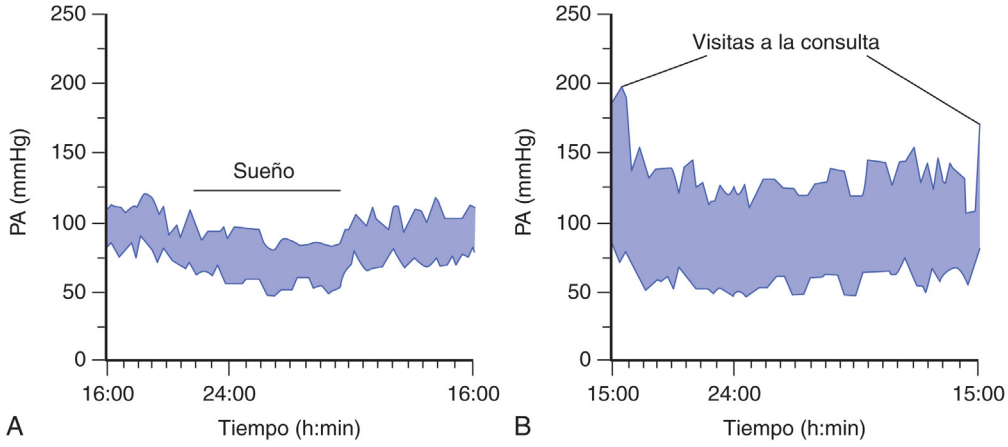

E-FIGURA 64-3. **Trazado de monitorización ambulatoria de presión arterial (PA) de 24 h de dos pacientes diferentes. A.** Presión arterial óptima en una paciente sana de 37 años. Obsérvense la variabilidad normal de la presión arterial, el descenso nocturno de la presión arterial durante el sueño y el brusco ascenso de la presión arterial con el despertar. **B.** Efecto de bata blanca pronunciado en una mujer de 80 años derivada para evaluación de hipertensión refractaria al tratamiento médico. La documentación del efecto de bata blanca evitó el tratamiento excesivo de la hipertensión sistólica aislada de la paciente. (**A,** por cortesía del difunto Ronald G. Victor, MD; **B,** por cortesía de Wanpen Vongpatanasin, MD, Hypertension Division, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)

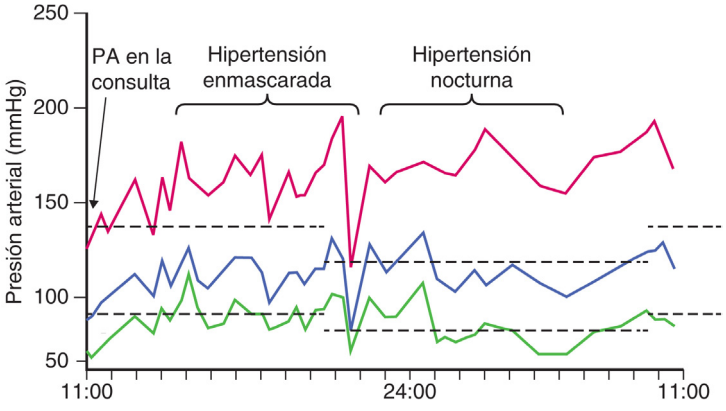

E-FIGURA 64-4. **Registros de la presión arterial (PA) ambulatoria de 24 h de un paciente con presión arterial en la consulta aparentemente normal, pero con hipertensión enmascarada e hipertensión nocturna.** El paciente presentaba hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma y enfermedad renal crónica no diabética, la cual es una causa común de hipertensión enmascarada y nocturna. Se intensificaron los medicamentos antihipertensivos para el tratamiento de la presión arterial fuera de la consulta. (Por cortesía del difunto Ronald G. Victor, MD.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

primario son hipopotasémicos, por lo que un nivel de potasio sérico por sí solo no es adecuado para el cribado. Aproximadamente el 60% de los casos de aldosteronismo primario son el resultado de una hipersecreción bilateral de las glándulas suprarrenales. Los receptores de la aldosterona y del canal de sodio epitelial (ENaC) en la nefrona distal/conducto colector son estimulados por la aldosterona, lo que provoca retención de sodio, caliuresis y expansión del volumen plasmático. En muchos casos, la hipertensión puede ser grave y acompañarse de lesiones extensas de órganos diana relacionadas con la hipertensión.

Este diagnóstico debe considerarse en pacientes con hipertensión refractaria o resistente y especialmente en pacientes en los que la actividad de la renina plasmática está suprimida (< 1 µg/l), porque la prevalencia del aldosteronismo primario en tales pacientes es aproximadamente del 50%. También debe sospecharse aldosteronismo primario en caso de urgencia hipertensiva, apnea del sueño, lesión grave de órgano diana relacionada con la hipertensión, antecedentes familiares de aldosteronismo primario, un adenoma suprarrenal detectado incidentalmente, hipopotasemia no provocada (es decir, no asociada a un diurético) o hipopotasemia excesiva (es decir, < 3,0 mmol/l) cuando se trata con un diurético.

TABLA 64-3 FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES COMUNES EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN

FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES	FACTORES DE RIESGO RELATIVAMENTE FIJOS
• Fumar cigarrillos, fumador pasivo • Prediabetes/diabetes mellitus • Dislipidemia/hipercolesterolemia • Sobrepeso/obesidad • Inactividad física/baja forma física • Dieta poco saludable	• Bajo nivel socioeconómico/educativo • Sexo masculino • Apnea obstructiva del sueño • Enfermedad cardiovascular conocida • Estrés psicosocial • Insuficiencia renal • Antecedentes familiares • Aumento de la edad

Adaptado de Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:e127-e248.

TABLA 64-4 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA LA HIPERTENSIÓN ESENCIAL

Nivel de glucosa en sangre en ayunas
Hemoglobina A_{1c}
Nivel de creatinina sérica con filtración glomerular estimada
Niveles séricos de sodio, potasio y calcio
Hemograma completo
Perfil lipídico
Hormona estimulante de la tiroides
Relación albúmina:creatinina en orina (orina matinal puntual)
Análisis de orina
Electrocardiograma
OPCIONAL
Ácido úrico sérico
Ecocardiograma

Adaptado de Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACA/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary. *Circulation.* 2019;140:e563-595.

DIAGNÓSTICO

Los niveles séricos de aldosterona y el nivel de actividad de la renina plasmática deben medirse en un estado de repleción de potasio (una concentración de al menos 3,5 mEq/l y preferiblemente 4,0 mEq/l) en las primeras horas de la mañana, cuando los niveles de aldosterona son máximos. Aunque el límite superior de normalidad habitualmente definido para un único nivel de aldosterona sérica es de 15 ng/dl, alrededor del 25% de los pacientes con aldosteronismo primario tienen un nivel de aldosterona sérica inferior a 10 ng/dl. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con aldosteronismo primario tienen suprimida la actividad de la renina, por lo que los pacientes deben ser evaluados más a fondo si su nivel sérico de aldosterona es superior a 10 ng/dl, si su nivel de renina es bajo o si presentan otras características sugestivas. El sello diagnóstico del aldosteronismo primario es una secreción autónoma excesiva de aldosterona que no se suprime adecuadamente (< 12 µg/24 h) durante niveles elevados (> 150 mmol/día) de ingesta de sodio en la dieta.[12] Si la paciente está al menos dispuesta a considerar una suprarrenalectomía laparoscópica, deberá someterse a una tomografía computarizada suprarrenal, con posterior derivación a un radiólogo intervencionista experimentado para la toma de muestras de las venas suprarrenales bilaterales.

La mayoría de los adenomas suprarrenales descubiertos incidentalmente, a menudo denominados incidentalomas (cap. 208), no secretan ninguna hormona detectable, por lo que no puede suponerse que contribuyan a la hipertensión de un paciente. No obstante, cuando se descubre un adenoma en pacientes hipertensos, debe confirmarse la ausencia de secreción hormonal (p. ej., cortisol, catecolaminas y aldosterona). Sin embargo, no es necesario realizar una evaluación diagnóstica exhaustiva antes de la suprarrenalectomía en pacientes jóvenes (edad < 35 años) que presenten hipopotasemia no provocada y un adenoma unilateral de apariencia típica (< 10 unidades Hounsfield de atenuación) en una tomografía computarizada (TC).

TRATAMIENTO

Si el muestreo de las venas suprarrenales muestra una hipersecreción unilateral de aldosterona, la adrenalectomía laparoscópica es el tratamiento de elección, incluso si la tomografía computarizada de corte fino de la glándula suprarrenal afectada no muestra ningún adenoma detectable. La suprarrenalectomía cura la hipertensión en algo más del 50% de los casos. La ablación suprarrenal con catéter es otra alternativa, pero es menos probable que dé lugar a una remisión bioquímica completa.[13] Sin embargo, es probable que un porcentaje apreciable de pacientes con aldosteronismo primario diagnosticado también padezcan hipertensión esencial subyacente.

En los pacientes que presentan hipersecreción bilateral de las glándulas suprarrenales o que deciden renunciar a la adrenalectomía por hipersecreción unilateral es esencial la restricción dietética, especialmente la reducción de la ingesta de sodio en la dieta a menos de 1.500 mg al día, y una terapia médica intensiva (v. más adelante). Los antagonistas de la aldosterona (p. ej., la espironolactona y la eplerenona), un inhibidor de la ENaC (p. ej., la amilorida) y un diurético tipo tiacida (p. ej., la clortalidona y la indapamida) deben combinarse con un inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina (ECA) o un bloqueante de los receptores de la angiotensina, un antagonista de los canales de calcio y, ocasionalmente, β-bloqueantes. Datos no aleatorizados sugieren mejores resultados clínicos en pacientes con aldosteronismo primario tratados médicamente cuando las terapias médicas y la restricción de sodio en la dieta provocan un aumento de la actividad de la renina plasmática a más de 1 µg/l.

TABLA 64-5 GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE LAS CAUSAS SECUNDARIAS DE HIPERTENSIÓN

SOSPECHA DIAGNÓSTICA	INDICIOS CLÍNICOS	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
Aldosteronismo primario (cap. 208)	Hipertensión resistente o refractaria, emergencia hipertensiva, lesión hipertensiva grave de órgano diana, hipopotasemia, adenoma suprarrenal	Renina plasmática y aldosterona sérica, excreción urinaria de aldosterona en 24 h, muestreo de vena suprarrenal
Enfermedad renal crónica (cap. 116)	FG estimada < 60 ml/min/1,73 m^2 y/o relación albúmina:creatinina en orina ≥ 300 mg/g	Creatinina sérica, relación albúmina:creatinina en orina
Enfermedad renovascular (cap. 110)	Azoemia, aumento transitorio de la creatinina al bajar la PA y/o con tratamiento con IECA o ARA, edema pulmonar fulgurante, soplo abdominal/flanco	Dúplex de la arteria renal, TC o RM o angiografía invasiva, angiografía CO_2
Coartación de la aorta (cap. 55)	Pulsos en los brazos > pulsos en las piernas, PA en los brazos > PA en las piernas, soplos torácicos, muescas costales en la radiografía de tórax	Angio-RM; ETE; angiografía invasiva
Síndrome de Cushing (cap. 208)	Adenoma suprarrenal, obesidad central, estrías abdominales pigmentadas, fácil aparición de hematomas, debilidad muscular, joroba cervical de búfalo	Prueba de supresión con dexametasona durante la noche, TC suprarrenal
Feocromocitoma (cap. 209)	Masa suprarrenal, paroxismos de hipertensión, palpitaciones, sudoración, palidez, hipotensión ortostática	Metanefrinas séricas, metanefrinas urinarias fraccionadas en 24 h, TC abdominal o RM

ARA, antagonista de los receptores de angiotensina; CO_2, dióxido de carbono; ECA, enzima conversora de la angiotensina; ETE, ecocardiografía transesofágica; FG, filtración glomerular; PA, presión arterial; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

Tomado de Victor RG. Arterial hypertension. In: Goldman L, Schafer AI, eds., *Goldman-Cecil Medicine.* Philadelphia: Elsevier; 2020:443-456.

HIPERTENSIÓN PARENQUIMATOSA RENAL

La hipertensión afecta al menos al 85% de los pacientes que padecen una enfermedad renal crónica (cap. 116). Los acontecimientos cardiovasculares, y no la insuficiencia renal, son la causa predominante de morbilidad y mortalidad, lo que pone de relieve la necesidad de un buen control de la presión arterial. Los mecanismos responsables de las elevaciones de la presión arterial en estos pacientes incluyen el deterioro de la natriuresis, la expansión del volumen plasmático, la disfunción endotelial, el deterioro de la vasodilatación arterial y la vasoconstricción arterial como consecuencia de la activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina.

El nivel de creatinina sérica por sí solo no es un marcador adecuado de la función renal, pero debe medirse para incluirlo en las ecuaciones utilizadas para generar la filtración glomerular estimada (v. tabla 100-1 y fig. 100-2). Una filtración glomerular estimada inferior a 60 ml/min/1,73 m^2 se considera función renal reducida o enfermedad renal crónica. Debe medirse una excreción urinaria puntual de proteínas o, preferiblemente, de albúmina urinaria, ya que la enfermedad renal crónica se diagnostica cuando la relación albúmina:creatinina en orina es superior a 300 mg/g, independientemente de la filtración glomerular estimada. No se recomienda la cuantificación de la excreción de proteínas o albúmina durante 24 h.

TRATAMIENTO

Los pacientes que padecen una enfermedad renal crónica suelen tener una hipertensión relativamente resistente y requieren un tratamiento intensivo con múltiples fármacos para ralentizar el deterioro progresivo de la función renal y también para reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares no renales. Debe incluirse preferentemente un inhibidor de la ECA o un bloqueante de los receptores de angiotensina en el régimen de tratamiento, especialmente si la relación albúmina:creatinina en orina es superior a 300 mg/g, ya que estos fármacos ralentizan de forma más destacada el deterioro progresivo de la función renal en los pacientes que presentan una proteinuria importante. Si se utiliza un diurético de tipo tiacídico, la indapamida mantiene su eficacia hasta una tasa de filtrado glomerular estimada de 30 ml/min/1,73 m^2, mientras que la clortalidona reduce eficazmente la presión arterial en pacientes con una tasa de filtrado glomerular estimada media en torno a los 20 años. No obstante, en general, se prefieren los diuréticos de asa (p. ej., la furosemida) si la filtración glomerular estimada es inferior a 40 ml/min/1,73 m^2. Cuando los pacientes desarrollan una enfermedad renal terminal y requieren diálisis (cap. 117), el control estricto de la presión arterial no está justificado y puede ser peligroso, sobre todo si la presión arterial es demasiado baja antes de la diálisis. Debe evitarse una presión arterial sistólica interdiastólica inferior a 90 mmHg o lo suficientemente baja como para evocar síntomas.[14]

HIPERTENSIÓN RENOVASCULAR

Entre los pacientes con hipertensión renovascular (cap. 110), la causa es la obstrucción ateroesclerótica de la arteria renal aproximadamente en el 85% de los casos y la displasia fibromuscular en casi todos los restantes. La obstrucción ateroesclerótica de la arteria renal suele afectar a pacientes de mediana a avanzada edad, más comúnmente a hombres que suelen presentar indicios de ateroesclerosis avanzada, mientras que la displasia fibromuscular suele presentarse a una edad más temprana y es más frecuente en mujeres. La obstrucción ateroesclerótica de la arteria renal, que puede ser unilateral o bilateral, puede elevar la presión arterial y provocar una nefropatía isquémica. La estenosis crítica bilateral de la arteria renal es una forma de hipertensión dependiente del volumen que, a diferencia de la estenosis unilateral de la arteria renal, puede causar azoemia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La estenosis ateroesclerótica crítica de la arteria renal puede presentarse clínicamente con hipertensión acelerada, resistente o refractaria y, especialmente si es bilateral, con edema pulmonar fulgurante, insuficiencia cardíaca recurrente y/o nefropatía isquémica.

DIAGNÓSTICO

Cuando se sospecha una estenosis de la arteria renal, debe perseguirse su diagnóstico en pacientes que presentan características que predicen el fracaso del tratamiento médico y la respuesta a la revascularización de la arteria renal. Estos pacientes presentan hipertensión refractaria, nefropatía isquémica, edema pulmonar fulgurante o insuficiencia cardíaca recurrente. Las mujeres jóvenes o de mediana edad con signos o síntomas sugestivos de displasia fibromuscular deben someterse a un cribado. La prueba de cribado más utilizada es la exploración dúplex de la arteria renal, pero esta prueba depende en gran medida del operador y es técnicamente difícil en pacientes obesos. Un dúplex positivo puede confirmarse mediante angiografía renal directa o mediante angiografía por TC, RM o dióxido de carbono. La RM realzada con gadolinio debe evitarse en pacientes con lesión renal aguda, una filtración glomerular estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m^2 o que estén en diálisis debido al riesgo de una reacción fibrótica sistémica (cap. 246).

La displasia fibromuscular causa clásicamente un signo de «sarta de cuentas» en la porción media de la arteria renal (fig. 64-3A), aunque ocasionalmente puede presentarse como una lesión focal. La obstrucción ateroesclerótica de la arteria renal es más discreta, con predilección por la arteria renal proximal cerca de los *ostia* (fig. 64-3B). Sin embargo, la simple documentación de una estenosis crítica de la arteria renal no demuestra invariablemente que esté afectando de forma sustancial al nivel de presión arterial.

TRATAMIENTO

La angioplastia sin colocación de endoprótesis es el tratamiento de elección para la displasia fibromuscular y resuelve la hipertensión aproximadamente en el 45% de los casos (cap. 110). Sin embargo, en el caso de la estenosis ateroesclerótica de la arteria renal, la revascularización de la arteria renal puede reducir la intensidad de la terapia médica necesaria, pero no conduce a un mejor control.[A1] En consecuencia, se prefiere la terapia médica para la mayoría de los pacientes hipertensos con obstrucción ateroesclerótica de la arteria renal, salvo que sea razonable considerar la revascularización de la arteria renal en pacientes que tengan hipertensión refractaria, nefropatía isquémica, insuficiencia cardíaca o episodios recurrentes de edema pulmonar.

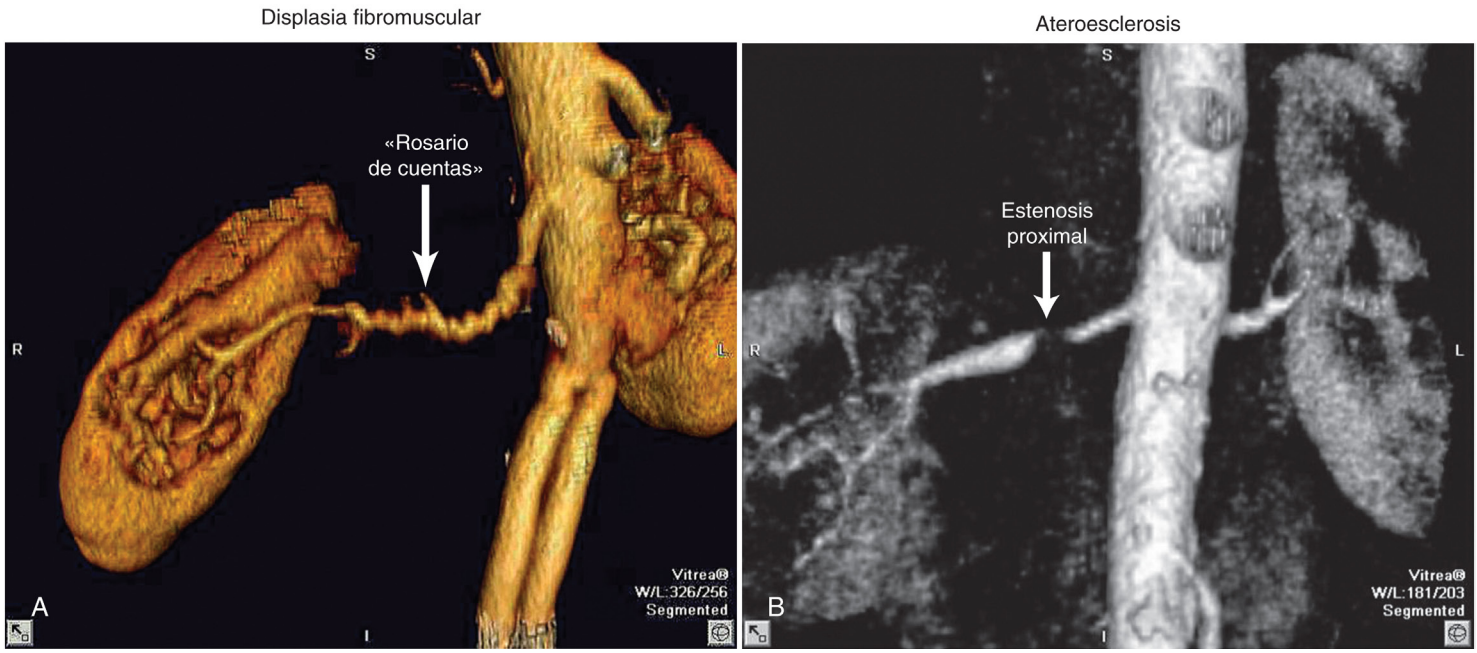

FIGURA 64-3. **Angiograma por tomografía computarizada con reconstrucción tridimensional. A.** Clásica lesión en «rosario de cuentas» de la displasia fibromuscular (bilateral en este paciente). **B.** Estenosis ateroesclerótica proximal grave de la arteria renal derecha o estenosis leve de la arteria renal izquierda. (Imágenes por cortesía de Bart Domatch, MD, Radiology Department, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA

El feocromocitoma y el paraganglioma son tumores neuroendocrinos productores de catecolaminas poco frecuentes e histológicamente indistinguibles que se diferencian únicamente en función de su localización anatómica (cap. 209). Este diagnóstico debe sospecharse en pacientes que presenten síntomas sugestivos, como dolor de cabeza a menudo paroxístico, palpitaciones, sudoración profusa y ansiedad, así como pérdida de peso. Los pacientes con feocromocitoma comprobado a veces pueden ser diagnosticados erróneamente de neurosis, ansiedad o trastornos de pánico. La mayoría (98%) de los feocromocitomas son intraabdominales y la mayoría se producen en la glándula suprarrenal; el 2% restante son paragangliomas que se encuentran en el cuello y el tórax. Algunos feocromocitomas forman parte de síndromes de neoplasia endocrina múltiple (cap. 212). La mejor prueba de detección son las metanefrinas fraccionadas en plasma. Dado que estos tumores secretores de catecolaminas son extremadamente raros, la mayoría de las pruebas positivas de metanefrina son resultados falsos positivos, pero las elevaciones superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad rara vez representan elevaciones falsas positivas. El diagnóstico puede confirmarse mediante la medición de metanefrinas fraccionadas y catecolaminas en una muestra de orina de 24 h, seguida de estudios de localización (cap. 209).

TRATAMIENTO

Véase el capítulo 209.

OTRAS CAUSAS SECUNDARIAS DE HIPERTENSIÓN

Entre las causas de hipertensión neurógena que pueden simular un feocromocitoma se incluyen el consumo de sustancias simpaticomiméticas (cocaína, metanfetamina; cap. 365), la apnea obstructiva del sueño no tratada (cap. 374) y el fallo barorreflejo. Los antecedentes de cirugía y/o radiación por tumores de cabeza y cuello (cap. 176) pueden dañar los reflejos barorreceptores y provocar niveles de presión arterial muy fluctuantes. Los ronquidos y la somnolencia diurna son indicativos de apnea del sueño. La presión positiva continua en las vías respiratorias puede reducir modestamente la presión arterial en pacientes con apnea del sueño.

En la coartación de aorta (cap. 63), que se produce en el 0,4% de los nacidos vivos, un estrechamiento anatómico de la arteria subclavia izquierda distal a su origen da lugar a pulsos paradójicamente más débiles y a una presión sanguínea más baja en las extremidades inferiores que en las superiores. Las arterias colaterales intercostales pueden provocar hematomas audibles en la exploración física, así como muescas en las costillas en una radiografía de tórax.

El hipertiroidismo (cap. 207) puede causar hipertensión sistólica con una presión de pulso amplia, mientras que el hipotiroidismo se asocia a hipertensión diastólica aislada. El hiperparatiroidismo (cap. 227) también se ha relacionado con la hipertensión. Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina más que tacrolimús), que se utilizan predominantemente para reducir el rechazo tras el trasplante de órganos sólidos, elevan la presión arterial, presumiblemente al aumentar la actividad del sistema nervioso simpático. Múltiples fármacos oncológicos elevan la presión arterial, entre ellos los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (hipertensión sensible a la sal), los inhibidores de la poli-ADP ribosa polimerasa (niraparib), los inhibidores de la tirosina cinasa Bruton, los inhibidores de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR), los inhibidores de la síntesis de andrógenos (efecto mineralocorticoide), los inhibidores del proteosoma y los inhibidores del reordenamiento durante la transfección (REF). Las formas mendelianas de hipertensión sensible a la sal (cap. 113) suelen descubrirse cuando el cribado del aldosteronismo primario muestra niveles suprimidos de renina urinaria (< 1 µg/l/h) y de aldosterona a nivel plasmático (< 5 ng/dl).

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ESENCIAL

Lo ideal es que el tratamiento óptimo de la hipertensión lo lleve a cabo un equipo experimentado de profesionales sanitarios, a menudo, aunque no siempre, dirigido por un médico experto, que mida con precisión la presión arterial, diagnostique con diligencia la hipertensión, prescriba terapias médicas adecuadas basadas en pruebas, evite la inercia terapéutica, y establezca una relación eficaz con los pacientes y sus familias.

Modificación del estilo de vida

Las modificaciones de la dieta y el estilo de vida (tabla 64-6) son estrategias básicas para la prevención primordial de la hipertensión, así como para el tratamiento de adultos con presión arterial elevada o hipertensión establecida. Las modificaciones del estilo de vida pueden reducir la presión arterial sistólica entre 7 y hasta 15 mmHg, y pueden probarse antes de iniciar un tratamiento farmacológico. Sin embargo, los cambios en el estilo de vida son más eficaces para retrasar la necesidad de una terapia farmacológica o reducir su intensidad que para evitarla por completo.

TABLA 64-6 RECOMENDACIONES DE DIETA Y ESTILO DE VIDA PARA REDUCIR LA PRESIÓN ARTERIAL EN ADULTOS CON PRESIÓN ARTERIAL ELEVADA O HIPERTENSIÓN

DIETA
1. Patrones dietéticos recomendados (v. fig. 13-1 y tabla 13-4): Alto contenido en frutas frescas, verduras, legumbres, pescado, productos lácteos bajos en grasa, frutos secos y cereales integrales Bajo en alimentos densos en energía como los hidratos de carbono refinados y las bebidas azucaradas, grasas totales y saturadas Reducir la ingesta de sodio en la dieta a < 1.500 mg al día o al menos una reducción de 1.000 mg al día
ACTIVIDAD FÍSICA
2. Aumento de la actividad física como parte de un programa de ejercicio estructurado Resistencia aeróbica o dinámica 90-150 min/semana
INGESTA DE ALCOHOL
3. ≤ 2 bebidas al día (hombres) o ≤ 1 bebida al día (mujeres)

Adaptado de Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:e127-e248.

La dieta mediterránea (v. fig. 13-1; fruta fresca, verduras, pescado graso, aceite de colza/oliva) y la dieta Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) (v. tabla 13-4; fruta fresca, verduras, productos lácteos bajos en grasa) pueden reducir eficazmente la presión arterial en unos 6 mmHg sistólica sin limitar la ingesta de calorías o sodio. El adulto medio estadounidense consume unos 3.400 mg de sodio al día (148 mmol). Es aconsejable reducir la ingesta de sodio en la dieta como mínimo a menos de 2.000 mg/día (87 mmol) y preferiblemente a menos de 1.500 mg/día (65 mmol), porque las reducciones de sodio en la dieta disminuyen la presión arterial[A2] y el riesgo cardiovascular.[A3] Aproximadamente el 70% de la ingesta dietética de sodio procede de los alimentos procesados, por lo que la mayoría de los adultos no pueden alcanzar los objetivos de sodio simplemente eliminando la adición discrecional de sal a sus alimentos.

La actividad física regular de intensidad moderada (cap. 14), consistente en resistencia aeróbica y/o dinámica, reducirá la presión arterial aproximadamente de 4 a 8 mmHg en los pacientes hipertensos. Las técnicas de control del estrés, como la meditación, la biorretroalimentación y los ejercicios de respiración, también pueden reducir la presión arterial, pero la durabilidad y la magnitud de su efecto no se han establecido firmemente (cap. 30). Se debe aconsejar a las personas que fuman cigarrillos que dejen de hacerlo (cap. 363). El alcohol debe limitarse a no más del equivalente a dos bebidas al día en los hombres y a una bebida al día en las mujeres.

Tratamiento médico

El tratamiento farmacológico de la hipertensión puede reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares (p. ej., ictus [caps. 375 a 377], insuficiencia cardíaca [caps. 45 y 46], infarto de miocardio [caps. 57 y 58], enfermedad renal crónica [caps. 116 y 117], fibrilación auricular [cap. 52], enfermedad vascular periférica [cap. 65]), y cada reducción de 5 mmHg de la presión arterial sistólica corresponde a una reducción aproximadamente del 10% de los eventos,[A4] así como de los riesgos de demencia (cap. 371)[A5] y de mortalidad prematura, incluso en personas mayores.[A6] No obstante, los pacientes hipertensos tratados con éxito tienen un riesgo cardiovascular residual, con un riesgo absoluto que sigue siendo superior al riesgo de los pacientes no tratados con el mismo nivel de presión arterial. En consecuencia, la reducción del riesgo global de enfermedad cardiovascular requiere la identificación y el tratamiento de los factores de riesgo no relacionados con la presión arterial, como la dislipidemia (cap. 190) y la diabetes (cap. 210).

En la mayoría de los pacientes, un tratamiento farmacológico antihipertensivo eficaz requiere dos o más fármacos, idealmente con mecanismos de acción complementarios.[15] La inmensa mayoría de los pacientes con hipertensión establecida requieren tratamiento farmacológico de por vida.[16] Las combinaciones deseables de fármacos antihipertensivos no solo reducen eficazmente la presión arterial, sino que también mitigan los posibles efectos secundarios de la monoterapia con dosis altas.[17]

Los médicos deben adaptar y simplificar los regímenes farmacológicos, a menudo utilizando combinaciones de una sola pastilla, preferiblemente una vez al día, que los pacientes puedan permitirse y tolerar. Sin embargo, la adherencia a las terapias farmacológicas prescritas es problemática, como refleja la realidad de que aproximadamente el 20% de las nuevas recetas de medicamentos antihipertensivos en EE. UU. nunca se dispensan e, incluso cuando se dispensan inicialmente, hasta el 50% de las recetas dejan de dispensarse al cabo de 1 año.

Clases de medicamentos antihipertensivos orales

Más de 100 fármacos de múltiples clases están aprobados para el tratamiento de la hipertensión (tabla 64-7). Cada uno tiene contraindicaciones y efectos

TABLA 64-7 MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS ORALES SELECCIONADOS

FÁRMACO	INTERVALO DE DOSIS TÍPICO (mg/día)	FRECUENCIA DE DOSIFICACIÓN
FÁRMACOS PRIMARIOS		
Diuréticos tiacídicos o similares a la tiacida		
Clortalidona	12,5-25	1
Hidroclorotiacida	25-50	1
Indapamida	1,25-2,5	1
Metolazona	2,5-5	1
IECA		
Benazepril	10-40	1 o 2
Captopril	12,5-150	2 o 3
Enalapril	5-40	1 o 2
Fosinopril	10-40	1
Lisinopril	10-40	1
Moexipril	7,5-30	1 o 2
Perindopril	4-16	1
Quinapril	10-80	1 o 2
Ramipril	2,5-20	1 o 2
Trandolapril	1-4	1
Antagonistas del receptor de angiotensina		
Azilsartán	40-80	1
Candesartán	8-32	1
Eprosartán	600-800	1 o 2
Irbesartán	150-300	1
Losartán	50-100	1 o 2
Olmesartán	20-40	1
Telmisartán	20/80	1
Valsartán	80-320	1
CCB-dihidropiridinas		
Amlodipino	2,5-10	1
Felodipino	2,5-10	1
Isradipino	5-10	2
Nicardipino SR	60-120	2
Nifedipino LA	30-90	1
Nisoldipino	17-34	1
CCB-no dihidropiridinas		
Diltiacem ER	120-360	1
Verapamilo IR	120-360	3
Verapamilo SR	120-480	1 o 2
Verapamilo-ER de aparición retardada	100-300	1 (por la tarde)
FÁRMACOS SECUNDARIOS		
Diuréticos de asa		
Bumetanida	0,5-2	2
Ácido etacrínico	25-80	2
Furosemida	20/80	2
Torasemida	5-10	1
Diuréticos ahorradores de potasio (inhibidores de los canales ENaC)		
Amilorida	5-10	1 o 2
Triamtereno	50-100	1 o 2
Antagonistas diurético-aldosterónicos		
Eplerenona	50-100	1 o 2
Espironolactona	12,5-100	1
β-bloqueantes cardioselectivos		
Atenolol	25-100	2
Betaxolol	5-20	1
Bisoprolol	2,5-10	1
Metoprolol, tartrato	100-200	2
Metoprolol, succinato	50-200	1
β-bloqueantes cardioselectivos y vasodilatadores		
Nebivolol	5-40	1
β-bloqueantes no cardioselectivos		
Nadolol	40-120	1
Propranolol IR	80-160	2
Propranolol LA	80-160	1
Timolol	10-20	2
β-bloqueantes con actividad simpaticomimética intrínseca		
Acebutolol	200-800	2
Carteolol*	2.5-10	2,5
Penbutolol	10-40	1
Pindolol	10-60	2
β-bloqueantes combinados receptores α y β		
Carvedilol	12,5-50	2
Fosfato de carvedilol	20/80	1
Labetalol	200-800	2
Inhibidor directo de la renina		
Aliskirén	150-300	1
Bloqueantes α-1		
Doxazosina	1-16	1
Prazosina	2-20	2 o 3
Terazosina	1-20	1 o 2
Bloqueantes α-1 y 2		
Fenoxibenzamina	20-120	2 o 3
Agonistas α_2 centrales y otros fármacos de acción central		
Clonidina oral	0,1-0,8	2
Clonidina parche	0,1-0,3	1 semanal
Guanabenz	8-32	2
Guanfacina	0,5-2	1
Metildopa	250-1.000	2
Reserpina	0,1-0,25 0,05-0,125†	1 1
Hidralacina	100-200	2 o 3
Minoxidilo	5-100	1-3
Inhibidor de angiotensina-neprilisina		
Sacubitril/valsartán	Dosis inicial‡ 24/26 Dosis inicial§ 49/51 Dosis de mantenimiento‖ 97/103	2 2 2
Combinaciones de dosis fija		
Aliskirén/HCTZ	75-300/12,5-25	1
Amilorida/HCTZ	5/50	1
Amlodipino/benazepril	2,5-5/10-20	1
Amlodipino/olmesartán	5-10/20-40	1
Amlodipino/perindopril	3,5/2,5	1
Amlodipino/telmisartán	5/20-10/80	1
Amlodipino/valsartán	5-10/160-320	1
Atenolol/clortalidona	20-100/25	1
Azilsartán/clortalidona	40-80/12,5-25	1
Benazepril/HCTZ	5-20/6,25-25	1

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 64-7 MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS ORALES SELECCIONADOS *(cont.)*

FÁRMACO	INTERVALO DE DOSIS TÍPICO (mg/día)	FRECUENCIA DE DOSIFICACIÓN
Bisoprolol/HCTZ	2,5-10/6,25	1
Candesartán/HCTZ	16-32/12,5-25	1
Captopril/HCTZ	25/15	1
Enalapril/HCTZ	5-10/25	1
Eprosartán/HCTZ	600/12,5-25	1
Fosinopril/HCTZ	10-20/12,5	1
Irbesartán/HCTZ	150-300/12,5-25	1
Lisinopril/HCTZ	10-20/12,5	1
Losartán/HCTZ	50-100/12,5-25	1
Metoprolol, succinato/HCTZ	25-200/12,5-25	1
Metoprolol, tartrato/HCTZ	100-200/25-50	1 o 2
Moexipril/HCTZ	7,5-15/12,5-25	1
Olmesartán/HCTZ	20-40/12,5	1
Olmesartán/amlodipino/HCTZ	20-40/5-10/12,5-25	1
Quinapril/HCTZ	10-20/12,5	1
Espironolactona/HCTZ	25/25	½
Telmisartán/HCTZ	40-80/12,5-25	1
Trandolapril/verapamilo	2-4/180-240	1
Triamtereno/HCTZ	37,5/25	½
Valsartán/HCTZ	80-160/12,5-25	1
Valsartán/amlodipino/HCTZ	80-160/5-10/12,5-25	1

*Ya no está disponible comercialmente en EE. UU.
†Este rango de dosis está indicado cuando se administra con un diurético.
‡En pacientes que toman una dosis alta de un IECA o ARA.
§En pacientes que previamente no tomaban o tomaban una dosis baja de un IECA o ARA.
‖Doble la dosis inicial cada 2-4 semanas según tolerancia hasta alcanzar la dosis de mantenimiento.
BCC, bloqueante de los canales del calcio; ECA, enzima conversora de la angiotensina; ER, liberación prolongada; HCTZ, hidroclorotiacida; IR, liberación inmediata; LA, acción prolongada; SR, liberación sostenida.
Adaptado de Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:e127-e248.

secundarios potenciales, y muchos tienen indicaciones preferentes para determinados subconjuntos de pacientes (tablas 64-8 y 64-9).

Fármacos de primera línea para la hipertensión

Las directrices recomiendan iniciar la terapia farmacológica antihipertensiva con dos o más de tres grupos de medicamentos antihipertensivos: bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de la ECA o bloqueantes de los receptores de angiotensina o diuréticos tiacídicos o similares a la tiacida.

Antagonistas del calcio

Mecanismo de acción. Los bloqueantes de los canales de calcio dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos inhiben la apertura de los canales de calcio activados por voltaje en el músculo liso vascular y en el miocardio, lo que provoca una dilatación arterial. Los antagonistas del calcio dihidropiridínicos (p. ej., el amlodipino) reducen la presión arterial con más potencia que los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (p. ej., el diltiacem, el verapamilo).

Uso clínico. Los bloqueantes de los canales de calcio reducen eficazmente la presión arterial cuando se utilizan solos o en combinación con otros fármacos antihipertensivos, especialmente los inhibidores de la ECA, los bloqueantes de los receptores de angiotensina y los diuréticos tiacídicos. Estos fármacos son útiles para el tratamiento de la angina de pecho, son la clase de fármacos más eficaz para la prevención primaria del ictus, y son igualmente útiles en pacientes negros y de otros grupos étnicos. El amlodipino, que es el prototipo de bloqueante dihidropiridínico de los canales del calcio para tratar la hipertensión, es comparable a la clortalidona en la reducción de acontecimientos cardiovasculares distintos de la insuficiencia cardíaca. A diferencia de las otras clases de fármacos antihipertensivos de primera línea, los efectos antihipertensivos de los bloqueantes de los canales de calcio son independientes de la ingesta de sodio en la dieta y del uso simultáneo de antiinflamatorios no esteroideos. En pacientes con enfermedad renal crónica, los bloqueantes de los canales de calcio dihidropiridínicos deben prescribirse solo después de iniciar un inhibidor de la ECA o un bloqueante de los receptores de angiotensina. Los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos deben evitarse normalmente cuando se prescriben simultáneamente β-bloqueantes, ya que ambas clases de fármacos comparten efectos inótropos y cronótropos negativos. Los bloqueantes de los canales de calcio de acción corta (p. ej., el nifedipino) son eficaces para reducir rápidamente la presión arterial en una urgencia hipertensiva, pero no deben utilizarse de forma crónica, porque provocan una vasodilatación arterial (y una disminución de la presión arterial) prominente, precipitada y de corta duración que activa de forma refleja el sistema nervioso simpático.

Efectos secundarios. Un efecto secundario común dependiente de la dosis de los antagonistas del calcio dihidropiridínicos, especialmente en las mujeres, es el edema de las extremidades inferiores, que suele empeorar más tarde en el día tras horas de postura erguida. Los inhibidores de la ECA son el mejor antídoto para este edema dependiente de la dosis, mientras que los diuréticos no deben utilizarse con este fin. La hiperplasia gingival, que es un efecto secundario infrecuente, pero grave, tanto con los antagonistas del calcio dihidropiridínicos como con los no dihidropiridínicos, se produce con más frecuencia con las dihidropiridinas y el diltiacem que con el verapamilo. El efecto secundario característico del verapamilo es el estreñimiento. Todos los antagonistas de los canales del calcio pueden deprimir el nódulo sinoauricular, por lo que deben evitarse en pacientes que padezcan el síndrome del seno enfermo (cap. 51), a menos que tengan un marcapasos ventricular en funcionamiento.

Inhibidores del sistema renina-angiotensina: inhibidores de la ECA, bloqueantes de los receptores de angiotensina e inhibidores directos de la renina

Mecanismos de acción. Los inhibidores de la ECA inhiben la conversión de la angiotensina 1 por la enzima conversora de la angiotensina (ECA) en su forma vasoactiva, la angiotensina 2, al tiempo que inhiben la degradación de la bradicinina. Los bloqueantes de los receptores de angiotensina antagonizan la acción de la angiotensina 2 bloqueando el receptor de angiotensina 1, lo que permite que la angiotensina 2 se una preferentemente al receptor de angiotensina 2 en su lugar. Los inhibidores directos de la renina bloquean la conversión de prorrenina en renina, inhibiendo así el sistema renina-angiotensina en su primer paso metabólico.

Uso clínico. Todos los inhibidores del sistema renina-angiotensina tienen curvas dosis-respuesta relativamente planas. Los inhibidores de la ECA y los bloqueantes de los receptores de angiotensina reducen la presión arterial en un grado similar. Aunque ambos fármacos son menos eficaces como monoterapia en pacientes negros en comparación con los blancos, la eficacia de la terapia combinada, que ahora se recomienda de forma rutinaria con estos fármacos, parece ser equivalente en pacientes negros y blancos. Los inhibidores de la ECA proporcionan igual protección contra los eventos coronarios, menor protección contra el ictus y mejor protección contra la insuficiencia cardíaca en comparación con los bloqueantes de los canales del calcio.

Los bloqueantes de los receptores de angiotensina no causan efectos secundarios relacionados con la dosis y, en general, son los mejor tolerados de todas las clases de fármacos hipertensivos. A diferencia de los inhibidores de la ECA, los bloqueantes de los receptores de la angiotensina no provocan tos ni angioedema. El azilsartán es el bloqueante de los receptores de angiotensina más potente para la reducción de la presión arterial, y varios fármacos de acción prolongada (p. ej., el olmesartán, el telmisartán y el irbesartán) reducen la presión arterial con más eficacia que el losartán.[A7]

Tanto un inhibidor de la ECA como un bloqueante de los receptores de angiotensina están indicados en pacientes con enfermedad renal crónica, especialmente cuando la relación albúmina:creatinina en orina es superior a 300 mg/g, ya que ralentizan la pérdida progresiva de la función renal, sobre todo en pacientes que presentan una proteinuria importante. Los inhibidores de la ECA y los bloqueantes de los receptores de angiotensina no deben utilizarse simultáneamente, ni tampoco ninguna de las dos clases de fármacos junto con aliskirén, debido al mayor riesgo de lesión renal e hiperpotasemia.

Efectos secundarios. Debido al riesgo de daño fetal, todos los inhibidores del sistema renina-angiotensina están contraindicados en mujeres en edad fértil y que no utilicen un método anticonceptivo eficaz, en mujeres que planeen quedarse embarazadas o en mujeres que estén embarazadas (cap. 221). Los inhibidores de la ECA inhiben la cininasa II, lo que provoca la acumulación de bradicinina, que estimula los receptores de bradicinina 2 que conducen a la vasodilatación, la extravasación de plasma al espacio intersticial y la liberación

TABLA 64-8 PRINCIPALES CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

CLASE DE FÁRMACO	CONTRAINDICACIONES MAYORES	EFECTOS ADVERSOS
DIURÉTICOS		
Tiacidas	Gota	Resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2 de nueva aparición Hipopotasemia, hiponatremia, hipomagnesemia Aumento de triglicéridos Hiperuricemia, precipitación de gota Disfunción eréctil Potenciador de relajantes musculares no despolarizantes Dermatitis por fotosensibilidad Cáncer de piel (sobre todo de células escamosas)
Diuréticos de asa	Coma hepático	Nefritis intersticial Hipopotasemia Potenciar el suxametonio Potenciar la ototoxicidad de los aminoglucósidos
Diuréticos ahorradores de potasio	Concentración sérica de potasio > 5,5 mEq/l FG < 45 ml/min, pero puede utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca hasta una FGe ~30 ml/min/1,73 m^2	Hiperpotasemia
Inhibidores de la ECA	Embarazo Estenosis bilateral de la arteria renal Hiperpotasemia Antecedentes de angioedema	Tos Hiperpotasemia Angioedema Leucopenia Toxicidad fetal Ictericia colestásica (rara necrosis hepática fulminante si no se suspende el fármaco)
BCC dihidropiridínicos	Como monoterapia en ERC con proteinuria Síndrome del seno enfermo	Cefaleas (vasculares) Rubefacción Edema de tobillo Insuficiencia cardíaca Hiperplasia gingival Reflujo esofágico
BCC no dihidropiridínicos	Bloqueo cardíaco Insuficiencia cardíaca sistólica Síndrome del seno enfermo Bradicardia	Bradicardia, bloqueo AV (especialmente con verapamilo) Estreñimiento (con verapamilo) Empeoramiento de la función sistólica, insuficiencia cardíaca Edema o hipertrofia gingival Aumento de los niveles sanguíneos de ciclosporina y tacrolimús Reflujo esofágico
Bloqueantes de los receptores de angiotensina, inhibidores directos de la renina	Embarazo Estenosis bilateral de la arteria renal Hiperpotasemia	Hiperpotasemia Angioedema Toxicidad fetal
Bloqueantes β-adrenérgicos	Bloqueo cardíaco Asma Depresión Consumo de cocaína y metanfetamina	Diabetes de tipo 2 de nueva aparición (especialmente en combinación con una tiacida) Disfunción eréctil Bloqueo cardíaco, insuficiencia cardíaca aguda descompensada Broncoespasmo Depresión, pesadillas, fatiga Extremidades frías, claudicación (efecto β_2) Síndrome de Stevens-Johnson Hipertensión de rebote con el cese brusco Aumento de peso
Bloqueantes α-adrenérgicos	Hipotensión ortostática Insuficiencia cardíaca sistólica Disfunción ventricular izquierda	Hipotensión ortostática Tolerancia al fármaco (en ausencia de tratamiento diurético) Retención de líquidos Insuficiencia cardíaca Efecto de primera dosis (hipotensión) Potenciación de la hipotensión con inhibidores de la PDE-5 (p. ej., sildenafilo)
Simpaticolíticos centrales	Hipotensión ortostática Bradicardia	Depresión, boca seca, letargo Hipertensión de rebote con el cese brusco Anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva y enzimas hepáticas elevadas con α-metildopa
Vasodilatadores directos	Uso previo a la terapia de adición tardía	Taquicardia refleja Retención de líquidos Hirsutismo, derrame pericárdico con minoxidil Lupus con hidralacina

AV, auriculoventricular; BCC, antagonistas del calcio; ECA, enzima conversora de la angiotensina; ERC, enfermedad renal crónica; FG, filtración glomerular; PDE-5, fosfodiesterasa 5.
Tomado de Victor RG. Arterial hypertension. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine.* Philadelphia: Elsevier; 2020:443-456.

de sustancia P. Estas alteraciones fisiológicas parecen subyacer tanto a la tos seca (observada en el 10-15% de los pacientes) como al angioedema (< 1% de los pacientes) que se asocian a su uso. Sin embargo, el angioedema es más frecuente en mujeres, pacientes de raza negra, pacientes fumadores y pacientes mayores de 65 años, con alergias estacionales, con antecedentes de erupciones o alergias a medicamentos o que estén tomando fármacos inmunosupresores.

En los pacientes que experimenten angioedema durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA, este debe suspenderse y puede sustituirse por un bloqueante de los receptores de angiotensina si los pacientes tienen una indicación clara de bloqueo del sistema renina-angiotensina.

La hiperpotasemia es una complicación potencial de todos estos fármacos, especialmente en pacientes con enfermedad renal crónica (cap. 116), diabetes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 64-9 CLASES DE FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS PREFERIDOS PARA AFECCIONES ESPECÍFICAS

TRASTORNO	CLASES DE FÁRMACOS
Hipertensión (general)	Inhibidor de la ECA o antagonista de los receptores de angiotensina y/o antagonista del calcio o diurético
Diabetes mellitus	Inhibidor de la ECA o antagonista de los receptores de angiotensina y/o antagonista del calcio o diurético
Diabetes mellitus con nefropatía*	Inhibidor de la ECA o antagonista de los receptores de angiotensina y antagonista del calcio o diurético
Insuficiencia renal	Inhibidor de la ECA o antagonista de los receptores de angiotensina y antagonista del calcio o diurético
Trasplante renal	Bloqueante del canal de calcio
Insuficiencia cardíaca (fracción de eyección reducida)	β-bloqueante, antagonista de la aldosterona, inhibidor del receptor de la angiotensina-neprilisina y diurético† (síntomas congestivos)
Insuficiencia cardíaca (fracción de eyección preservada)	Inhibidor del receptor de la angiotensina-neprilisina y diurético† (síntomas congestivos)
Cardiopatía isquémica estable	TMDD, β-bloqueante e inhibidor de la ECA o bloqueante de los receptores de la angiotensina más bloqueante de los canales del calcio dihidropiridínico para la angina persistente o diurético tiacídico y/o receptor mineralocorticoide para el control de la presión arterial
Enfermedad aórtica	β-bloqueante
Fibrilación auricular	Inhibidor de la ECA o antagonista de los receptores de angiotensina más β-bloqueante o antagonista del calcio no dihidropiridínico (control del ritmo)
Embarazo	Metildopa, β-bloqueante (labetalol), bloqueante de los canales de calcio (nifedipino)

*Albúmina:creatinina en orina > 300 mg/g.
†Se deben añadir diuréticos para controlar la sobrecarga de volumen y/o para una disminución adicional de la presión arterial.
ECA, enzima conversora de la angiotensina; β-bloqueantes, carvedilol, tartrato de metoprolol, succinato de metoprolol, nadolol, bisoprolol, propranolol, timolol; TMDD, terapia médica dirigida por las directrices.
Adaptado de Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:e127-e248; Tomson CRV, Cheung AK, Mann JFE, et al. Management of blood pressure in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis: synopsis of the 2021 KDIGO clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2021;174:1270-1281.

(cap. 210) o hipoaldosteronismo hiporreninémico (acidosis tubular renal de tipo IV; cap. 104). Aunque estos fármacos son renoprotectores, algunos pacientes presentan un aumento del nivel de creatinina sérica que puede requerir su interrupción, muy probablemente relacionado con una autorregulación renal lenta, pero también asociado a una estenosis bilateral de la arteria renal. El nivel de creatinina sérica y los electrólitos séricos deben medirse entre 1 y 2 semanas después de iniciar la terapia con estos fármacos.

Diuréticos

Mecanismo de acción. Durante la terapia diurética, el volumen sanguíneo circulante desciende inicialmente, pero vuelve gradualmente a su valor basal durante las semanas siguientes. Con el tiempo, el efecto predominante de los diuréticos tiacídicos o similares es reducir la resistencia vascular sistemática. Los diuréticos de asa son más potentes que los diuréticos tiacídicos o similares a las tiacidas, pero se prefieren estos últimos para tratar la hipertensión hasta que la filtración glomerular estimada se reduzca significativamente (< 40 ml/min/1,73 m^2).

Uso clínico. La hidroclorotiacida (HCTZ) es, con diferencia, el diurético tiacídico más utilizado para tratar la hipertensión y puede ser equivalente a la clortalidona, que es un diurético similar a la tiacida, para reducir el riesgo cardiovascular con menos hipopotasemia.[A8] La función renal es un importante factor determinante de qué diuréticos pueden ser opciones eficaces. Los diuréticos tiacídicos deben provocar una natriuresis eficaz para reducir la presión arterial. La HCTZ no provoca previsiblemente una natriuresis cuando la filtración glomerular estimada es inferior a 45 ml/min/1,73 m^2, mientras que la indapamida, que también es un diurético de tipo tiacídico, evoca eficazmente una diuresis a una filtración glomerular estimada tan baja como 30 ml/min/1,73 m^2 y la clortalidona es eficaz hasta una filtración glomerular media estimada en los 20 años bajos.[A9] La HCTZ tiene una curva dosis-respuesta clara entre 6,25 y 50 mg al día, mientras que los diuréticos similares a las tiacidas tienden a tener una curva dosis-respuesta plana. La clortalidona tiene una duración de acción de 1,5 a 2,5 días, lo que constituye una característica beneficiosa para el tratamiento crónico de la hipertensión.

Efectos secundarios. Los diuréticos tiacídicos pueden causar hipopotasemia relacionada con la dosis (cap. 103), empeoramiento de la tolerancia a la glucosa (cap. 210), hipomagnesemia (cap. 105), hiperuricemia (cap. 252), aumento de los niveles séricos de lípidos, reacciones cutáneas de fotosensibilidad, cáncer de piel (sobre todo carcinoma de células escamosas) y disfunción eréctil. Estos fármacos también pueden causar hiponatremia grave (cap. 102), sobre todo en pacientes de edad avanzada, al alterar el aclaramiento de agua libre tanto con depleción de volumen como sin ella. El exceso de diuresis es más probable con el diurético más potente, la clortalidona, que con la HCTZ.

Fármacos complementarios para la hipertensión de difícil tratamiento

Diuréticos ahorradores de potasio

Mecanismo de acción. La espironolactona y la eplerenona, ambas antagonistas del receptor de la aldosterona, impiden que la aldosterona y los glucocorticoides se unan y activen posteriormente el receptor mineralocorticoide en la nefrona distal y el conducto colector (así como en el corazón y el endotelio vascular) y, por lo tanto, inhiben la activación de los canales ENaC. El aumento de la reabsorción de sodio proximal al conducto colector reduce la secreción urinaria de potasio y, en consecuencia, eleva el nivel de potasio sérico, porque se presenta menos sodio al conducto colector para su intercambio con potasio. El baxdrostat, que inhibe la aldosterona sintasa, es un fármaco experimental que se ha mostrado prometedor para la hipertensión resistente.[A10]

Uso clínico y efectos adversos. Estos fármacos son complementos muy eficaces en pacientes con regímenes farmacológicos complejos para la hipertensión resistente. Por lo general, deben evitarse los diuréticos ahorradores de potasio cuando la filtración glomerular estimada es inferior a 45 ml/min/1,73 m^2 para prevenir una hiperpotasemia potencialmente peligrosa. La eplerenona es un inhibidor más específico del receptor mineralocorticoide que la espironolactona, por lo que activa con menos frecuencia los receptores de hormonas sexuales y causa menos ginecomastia, irregularidades menstruales y disfunción eréctil. Sin embargo, la espironolactona reduce la presión arterial con más eficacia que la eplerenona. La amilorida, que es un inhibidor directo del canal ENaC, es al menos tan potente, si no más, que la espironolactona. El riesgo de hiperpotasemia es mayor en pacientes tratados simultáneamente con inhibidores de la ECA o bloqueantes de los receptores de angiotensina.

Bloqueantes β-adrenérgicos

Mecanismo de acción. Una variedad heterogénea de β-bloqueantes reducen la presión arterial en un grado relativamente similar. Cuando se inicia el tratamiento con β-bloqueantes, la reducción del gasto cardíaco se contrarresta con un aumento de la resistencia vascular sistémica, pero esta reacción disminuye con el tiempo, lo que permite que descienda la presión arterial. La reducción de la presión arterial se debe a una reducción del gasto cardíaco, una menor liberación de renina y una menor liberación de noradrenalina. Los β_1-bloqueantes cardioselectivos (que incluyen el metoprolol, el atenolol, el acebutolol y el bisoprolol) tienden a perder parte de su cardioselectividad con dosis más altas. El propranolol es un β-bloqueante no selectivo que ocupa los sitios receptores β_1 y β_2. El labetalol y el carvedilol, que son α- y β-bloqueantes combinados, y el nebivolol, que es un β-bloqueante que estimula la producción endógena de óxido nítrico, se conocen colectivamente como β-bloqueantes vasodilatadores.

Uso clínico y efectos adversos. Los β-bloqueantes ya no se recomiendan como parte del régimen farmacológico inicial para la hipertensión, porque, en general, son menos eficaces para reducir la presión arterial y protegen menos contra el ictus en comparación con los fármacos antihipertensivos de primera línea. Los β-bloqueantes pueden, sin embargo, ser útiles fármacos antihipertensivos adyuvantes y forman parte del tratamiento basado en la evidencia en pacientes con insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica. Los β-bloqueantes vasodilatadores pueden provocar menos efectos secundarios, como extremidades frías y claudicación.

La fatiga y la reducción de la tolerancia al ejercicio son efectos secundarios comunes que contribuyen a la mala tolerabilidad general de los β-bloqueantes. El aumento de peso y el broncoespasmo agudo pueden producirse en pacientes con enfermedad pulmonar subyacente, y estos fármacos son la clase de fármacos antihipertensivos con más probabilidades de causar disfunción eréctil. Los β-bloqueantes deben reducirse gradualmente a lo largo de varias semanas cuando se suspendan y deben evitarse en pacientes en los que se sospeche o se sepa que no cumplen el tratamiento, ya que su interrupción brusca puede provocar hipertensión de rebote.

Bloqueantes α-adrenérgicos

Mecanismo de acción. Los bloqueantes α-adrenérgicos bloquean el efecto de la noradrenalina sobre los receptores adrenérgicos vasculares, lo que produce vasodilatación y disminución de la presión arterial. Los bloqueantes α-adrenérgicos mejoran tanto la sensibilidad a la insulina (al aumentar el flujo sanguíneo del músculo esquelético; cap. 210) como los síntomas de la obstrucción de la salida de la vejiga (dilatación del músculo liso uretral; cap. 114). La prazosina, la doxazosina, la terazosina y la fentolamina bloquean los receptores adrenérgicos α-1, mientras que la fenoxibenzamina bloquea los receptores adrenérgicos α-1 y α-2.

Uso clínico y efectos adversos. La fenoxibenzamina es muy útil para el tratamiento preoperatorio del feocromocitoma (cap. 209), para el que debe procederse al bloqueo de los receptores α-adrenérgicos antes de administrar los β-bloqueantes a fin de evitar la estimulación sin oposición del receptor

α-adrenérgico. Los inhibidores de los receptores adrenérgicos α-1 no se recomiendan como tratamiento de primera línea, porque no bajan la presión arterial ni reducen el riesgo de episodios cardiovasculares tan bien como los fármacos de primera línea, y además pueden precipitar la insuficiencia cardíaca. Los fármacos α-adrenérgicos suelen limitarse a una terapia complementaria tardía en los hombres que padecen hipertensión y síntomas de obstrucción de la salida de la vejiga (cap. 114), preferiblemente combinados con un diurético para bloquear sus propiedades de retención de sal y agua. La hipotensión ortostática es un efecto adverso frecuente, y estos fármacos deben utilizarse con precaución con los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5) debido al riesgo de descensos precipitados y profundos de la presión arterial.

Simpaticolíticos centrales

Mecanismo de acción. Los fármacos simpaticolíticos centrales estimulan los receptores postsinápticos α-2 adrenérgicos o de imidazolina en el cerebro, reduciendo así la liberación de noradrenalina de los nervios simpáticos periféricos, disminuyendo la actividad del sistema nervioso simpático y, en consecuencia, la presión arterial.

Uso clínico y efectos adversos. Estos fármacos se limitan a una terapia complementaria tardía para el tratamiento de la hipertensión resistente, en parte debido a sus efectos secundarios sedantes. Estos fármacos también provocan hipotensión ortostática, que puede pasar desapercibida si no se mide la presión arterial tanto en posición sentada como de pie. La clonidina es un fármaco oral de acción rápida, pero no parece tener ningún beneficio clínico apreciable para reducir de forma aguda la presión arterial en pacientes que presentan una urgencia hipertensiva. Los fármacos simpaticolíticos centrales deben evitarse en pacientes en los que se sospeche o se sepa que no cumplen el tratamiento farmacológico prescrito, debido a la posibilidad de hipertensión de rebote tras su interrupción brusca. Cuando se suspendan estos fármacos, deben reducirse gradualmente a lo largo de varias semanas.

Otros vasodilatadores

Mecanismo de acción. El minoxidil y la hidralacina actúan principalmente abriendo canales de potasio sensibles al ATP en las arteriolas de resistencia.

Uso clínico y efectos adversos. Estos fármacos se reservan para una terapia complementaria muy tardía en el tratamiento de la hipertensión resistente. Provocan una profunda vasodilatación arterial que activa de forma refleja el sistema nervioso simpático, provocando taquicardia. El uso de minoxidil o hidralacina requiere el uso simultáneo de un diurético potente para evitar la retención de sal y agua, así como un β-bloqueante para prevenir la taquicardia refleja. La hidralacina también se ha relacionado con un síndrome similar al lupus. El hirsutismo, que es un efecto secundario común de la terapia con minoxidil, puede ser especialmente problemático en las mujeres. Los antagonistas de la endotelina, que se utilizan ampliamente para la hipertensión pulmonar (cap. 69), son una opción experimental para la hipertensión resistente a los fármacos.[A11]

Interacciones de fármacos antihipertensivos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE; v. tabla 26-4) elevan la presión arterial y afectan negativamente a la función renal. De los AINE disponibles actualmente, el sulindaco y el celecoxib parecen tener un efecto mínimo, si es que tienen alguno, sobre los niveles de presión arterial en pacientes con hipertensión. El paracetamol también puede elevar la presión arterial[A12] a través de mecanismos desconocidos. El pomelo puede causar una vasodilatación excesiva durante un máximo de 24 h en pacientes que estén tomando antagonistas del calcio dihidropiridínicos distintos del amlodipino al inactivar el citocromo intestinal P-450 3A4 (CYP3A4) y posiblemente al inhibir la p-glucoproteína intestinal/hepática (P-gp), lo que provoca un aumento de la biodisponibilidad del fármaco. El verapamilo y el diltiacem son potentes inhibidores del CYP3A4 y pueden elevar significativamente la exposición a fármacos como la simvastatina, la atorvastatina y la fluvastatina, todos ellos metabolizados a través del CYP3A4; como resultado, estos fármacos deben utilizarse en dosis reducidas inferiores a las recomendadas habitualmente (v. tabla 190-2), tanto para el inicio como para el mantenimiento de la terapia, cuando los pacientes son tratados con verapamilo o diltiacem. En comparación, el amlodipino tiene efectos más modestos, pero aun así la dosis de simvastatina no debe superar los 20 mg diarios en pacientes tratados con amlodipino. La rosuvastatina es una potente estatina que no inhibe el CYP3A4 y puede utilizarse en sus dosis habituales (v. tabla 190-2). La ciclosporina y el tacrolimús también son potentes inhibidores del sistema enzimático CYP3A4 y pueden elevar significativamente los niveles sanguíneos de varias estatinas que se metabolizan a través de esta vía. Los pacientes a los que se prescribe rivaroxabán, que se metaboliza significativamente a través del CYP3A4, deben ser vigilados estrechamente por si sufren hemorragias. A menudo se prefiere una dosis inferior a la habitual (v. tabla 70-6) en pacientes tratados con verapamilo o diltiacem, sobre todo en caso de insuficiencia renal. En las mujeres embarazadas que requieren tratamiento farmacológico para la hipertensión, los suplementos de hierro reducen la absorción de metildopa en un 50%.

Tratamiento de la hipertensión basado en la evidencia

¿Hasta dónde se debe reducir la presión arterial?

Las directrices estadounidenses recomiendan un objetivo de presión arterial inferior a 130/80 mmHg para la mayoría de los pacientes hipertensos, incluido un valor sistólico inferior a 130 mmHg para los pacientes de 65 años o más (e-tabla 64-1). Sin embargo, los datos publicados demuestran un beneficio cardiovascular y de mortalidad cuando los pacientes hipertensos de alto riesgo de mediana edad y mayores son tratados hasta un objetivo de presión arterial inferior a 120 mmHg sistólica, incluidas las personas de 75 años o más, incluso si son frágiles, siempre que no estén institucionalizados.[A13,A14] La aparente contradicción se debe a que los ensayos clínicos utilizan rigurosos protocolos estándar para medir la presión arterial y estos protocolos arrojan lecturas de la presión arterial sistólica que, de media, son al menos 10 mmHg más bajas que las mediciones que se obtienen en la práctica clínica habitual. En los entornos que utilizan protocolos estándar para medir la presión arterial, el objetivo recomendado de presión arterial debe ser inferior a 120 mmHg de sistólica.[18] En los pacientes con diabetes, el objetivo de presión arterial recomendado actualmente es inferior a 130/80 mmHg, aunque las directrices sugieren considerar un objetivo inferior a 120/80 mmHg para los pacientes con mayor riesgo de complicaciones de la hipertensión, pero con bajo riesgo de efectos adversos de los medicamentos para reducir la presión arterial.[19]

¿Qué fármacos para qué pacientes?

Los fármacos antihipertensivos preferidos deben prescribirse a pacientes con indicaciones específicas (v. tabla 64-9) por su beneficio clínico y seguridad demostrados. Sin embargo, los fármacos antihipertensivos preferidos a menudo serán insuficientes para controlar la presión arterial sin fármacos adicionales.

Pacientes hipertensos en general

El paradigma moderno de tratamiento de la hipertensión hace hincapié en combinaciones cuidadosamente seleccionadas de fármacos antihipertensivos para controlar la presión arterial. La selección de fármacos debe guiarse por las características clínicas del paciente utilizando combinaciones que tengan una eficacia complementaria y no compartan efectos adversos. Las combinaciones eficaces incluyen un inhibidor de la ECA o un bloqueante de los receptores de angiotensina combinado con un bloqueante de los canales de calcio (p. ej., amlodipino) o un diurético de tipo tiacida (p. ej., clortalidona o indapamida). Una única píldora con cuartos de dosis de cuatro medicamentos (irbesartán 37,5 mg, amlodipino 1,25 mg, indapamida 0,625 mg y bisoprolol 2,5 mg) es una posible alternativa sencilla.[A15] Sin embargo, los β-bloqueantes no se recomiendan como terapia inicial en la hipertensión no complicada, porque no reducen la presión arterial ni protegen contra el ictus tan bien como otros fármacos de primera línea. Debe evitarse el uso combinado de cualesquiera dos inhibidores del sistema renina-angiotensina (p. ej., un inhibidor de la ECA, un bloqueante de los receptores de angiotensina o un inhibidor de la recaptación de dopamina), debido al mínimo incremento de la disminución de la presión arterial, así como al elevado riesgo de insuficiencia renal e hiperpotasemia.

Hipertensión sistólica en pacientes ancianos

La hipertensión sistólica aislada es el fenotipo predominante en los pacientes hipertensos de 65 años o más. Los ensayos controlados aleatorizados han demostrado de forma inequívoca que la disminución farmacológica de la presión arterial reduce la mortalidad prematura, los acontecimientos cardiovasculares mórbidos y mortales, y la demencia en estos pacientes, incluso después de los 80 años y hasta en los ancianos frágiles. Una advertencia en estos pacientes es el mayor riesgo de hipotensión ortostática. Afortunadamente, el tratamiento intensivo hasta los objetivos de presión arterial baja no causa específicamente hipotensión ortostática.[20]

Es posible que los pacientes mayores no toleren las reducciones de la presión arterial tan bien como los más jóvenes, por lo que la terapia farmacológica debe iniciarse con dosis bajas de medicamentos. Los pacientes de más edad también son más propensos a padecer hipertensión de bata blanca o de efecto, así como hipertensión enmascarada no controlada o enmascarada, lo que pone de relieve la necesidad de realizar mediciones de la presión arterial a domicilio y/o ambulatorias para ayudar en la toma de decisiones terapéuticas a fin de evitar tanto el exceso como el déficit de tratamiento. Los pacientes de edad avanzada, en particular los que padecen hipotensión ortostática, también son propensos a desarrollar hipotensión posprandial (e-fig. 64-5) porque su circulación esplácnica se dilata, lo que provoca la acumulación de sangre. Las mediciones de la presión arterial posprandial en casa y/o la monitorización ambulatoria de la presión arterial son la mejor manera de confirmar esta afección, que puede controlarse consumiendo comidas más pequeñas y frecuentes con un índice glucémico bajo, tomando café con las comidas y evitando el alcohol, así como las duchas calientes.

Otros problemas potenciales en las personas mayores incluyen su mayor riesgo de hiponatremia inducida por tiacidas, una menor adherencia a la medicación y la polifarmacia con una mayor probabilidad de interacciones deletéreas entre fármacos. El régimen de fármacos antihipertensivos debe simplificarse al máximo y las reposiciones de medicación deben sincronizarse con su farmacia en la mayor medida posible.

Pacientes con cardiopatía hipertensiva

La hipertrofia ventricular izquierda, que es una respuesta miocárdica desadaptativa indeseable a una presión arterial descontrolada (cap. 41), es un factor de riesgo de fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares, muerte súbita e ictus. La mayoría de las clases de fármacos antihipertensivos que reducen con éxito la presión arterial también provocarán cierto grado de regresión de la hipertrofia ventricular izquierda, pero los bloqueantes de los receptores de angiotensina y los inhibidores de la ECA pueden ser los mejores para este fin. Para los pacientes que tienen una fracción de eyección ventricular izquierda reducida, la terapia médica dirigida por las directrices hace hincapié

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 64-1 DIFERENCIAS ENTRE LAS DIRECTRICES TERAPÉUTICAS ACTUALES PARA ADULTOS CON HIPERTENSIÓN

DIRECTRIZ	POBLACIÓN	UMBRAL DE PA EN CONSULTA (mmHg) PARA INICIAR O INTENSIFICAR EL TRATAMIENTO	PA OBJETIVO (mmHg)	OPCIONES DE FÁRMACOS INICIALES
2021 KDIGO*	Enfermedad renal crónica		PAS < 120†	IECA o ARA†
2020 ISH§	EAC	≥ 140/90	< 130/80 < 140/80 en ancianos	IECA o ARA; BB, BCC
	Ictus previo	≥ 140/90	< 130/80 < 140/80 en ancianos	IECA o ARA; BCC, diurético
	Insuficiencia cardíaca	≥ 140/90	< 130/80, pero > 120/70	ARNI‖ o IECA o ARA; BB, ARM
	Enfermedad renal crónica	≥ 140/90	< 130/80 < 140/80 en ancianos	IECA o ARA
	EPOC	≥ 140/90	< 130/80 < 140/80 en ancianos	ARA y BCC y/o diurético, BB¶
	Diabetes	≥ 140/90	< 130/80 < 140/80 en ancianos	IECA o ARA y/o BCC o diurético tiacídico
2020 ACCE/ACE**	Diabetes	≥ 130/80	< 130/80 < 120/80††	IECA o ARA o si PA > 150/100, IECA o ARA más BCC, BB‡‡ o tiacida
2020 ADA§§	Diabetes (general)	≥ 140/90	< 140/90‖‖	IECA, ARA, diurético tipo tiacida¶¶ o DHP-CCB
	Albuminuria***	≥ 140/90	< 140/90	IECA o ARA
	Riesgo de ECV o ECVA a 10 años ≥ 15%	≥ 140/90	< 130/80	IECA o ARA
2020 Hipertensión de Canadá CHEP†††	Riesgo bajo (sin lesión de órganos diana ni factores de riesgo CV)	≥ 160/100	< 140/90	IECA, ARA, BCC, diuréticos tiacídicos, BB‡‡‡
	Alto riesgo de enfermedad cardiovascular	PAS ≥ 130	PAS < 120	IECA o ARA; BB o BCC para pacientes con angina estable
	Diabetes mellitus	≥ 130/80	< 130/80	IECA o ARA
	Todas las demás	≥ 140/90	< 140/90	IECA, ARA, BCC, diuréticos tipo tiacida, BB§§§
2018 ESC/ESH Guideline‖‖‖,¶¶¶	**Hipertensión**			
	Edad 18-65 años	≥ 140/90	120-129/< 80 si se tolera	IECA, ARA, diurético,**** BCC o BB
	Edad 65-79 años	≥ 140/90	130-139/< 80	
	Edad ≥ 80 años	≥ 160/90	130-139/< 80	
	Enfermedad renal crónica			
	Edad 18-65 años	≥ 140/90	120-129/< 80 si se tolera	IECA o ARA más BCC
	Edad 65-79 años	≥ 140/90	130-139/< 80 si se tolera	o
	Edad ≥ 80 años	≥ 160/90	130-139/≤ 80 si se tolera	IECA o ARA más diurético (o diurético de asa)
	Diabetes			
	Edad 18-65 años	≥ 140/90	120-129/< 80 si se tolera	IECA o ARA más BCC o diurético
	Edad 65-79 años	≥ 140/90	130-139/< 80 si se tolera	
	Edad ≥ 80 años	≥ 160/90	130-139/< 80 si se tolera	
2017 ACP/AAFP††††	≥ 60 años:			Diurético tipo tiacida, IECA, ARA, BCC, BB
	General	PAS ≥ 150	PAS < 150	
	Accidente cerebrovascular o AIT	PAS ≥ 140	PAS < 140	
	Alto riesgo CV	PAS ≥ 140	PAS < 140	
2017 AHA/ACC/ASH‡‡‡‡	Hipertensión no complicada: sin ECV clínica, riesgo de ECVA a 10 años < 10% y edad < 65 años	≥ 140/90	< 130/80	IECA, ARA, diurético tiacídico, BCC
	ECV clínica o riesgo de ECVA a 10 años ≥ 10%	≥ 130/80	< 130/80	IECA, ARA, diurético tiacídico, BCC
	Personas mayores (≥ 65 años de edad: adultos no institucionalizados, ambulatorios y que viven en la comunidad)	PAS ≥ 130	PAS < 130	IECA, ARA, diurético tiacídico, BCC
	Diabetes mellitus	≥ 130/80	< 130/80	IECA, ARA, diuréticos, BCC
	albuminuria§§§§	≥ 130/80	< 130/80	IECA o ARA
	no albuminuria	≥ 130/80	< 130/80	IECA, ARA, diuréticos, BCC
	Enfermedad renal crónica	≥ 130/80	< 130/80	IECA o ARA‖‖‖‖
	albuminuria	≥ 130/80	< 130/80	IECA o ARA
	no albuminuria	≥ 130/80	< 130/80	IECA, ARA diuréticos, BCC

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 64-1 DIFERENCIAS ENTRE LAS DIRECTRICES TERAPÉUTICAS ACTUALES PARA ADULTOS CON HIPERTENSIÓN *(cont.)*

La terapia farmacológica combinada se favorece en la mayoría de los pacientes hipertensos como tratamiento inicial, excepto en los ancianos frágiles y los hipertensos de bajo riesgo con PAS < 150.
*Tomson CRV, Cheung AK, Mann JFE, et al. Management of blood pressure in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis: synopsis of the 2021 KDIGO clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2021;174:1270-1281.
†La PA debe medirse según un protocolo de medición estándar. El objetivo de PA no debe aplicarse a la medición rutinaria de la PA en la consulta.
‡En diabetes y enfermedad renal crónica, categoría de albuminuria > 30 mg/g; en persona sin diabetes, albuminuria > 300 mg/g.
§Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension.* 2020;75:1334-1357.
‖La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección tanto reducida como preservada.
¶Puede utilizarse en pacientes con enfermedad arterial coronaria o insuficiencia cardíaca.
**Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm: 2020 executive summary. *Endocr Pract.* 2020;26:107-139.
††Considere este objetivo para pacientes con poca probabilidad de sufrir efectos adversos por medicación/reducción de la PA.
‡‡β_1-bloqueantes cardioselectivos en pacientes seleccionados (IC + EAC).
§§American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes, 2021. *Diabetes Care.* 2021;44:S125-S150.
‖‖Objetivo para los que tienen menor riesgo de enfermedad CV (riesgo de ECVA a 10 años < 15%).
¶¶Se prefieren los fármacos de acción prolongada que han demostrado reducir los episodios cardiovasculares, como la clortalidona y la indapamida.
***Relación albúmina:creatinina ≥ 30-299 mg/g.
†††Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, et al. Hypertension Canada's 2020 comprehensive guidelines for the prevention, diagnosis, risk assessment, and treatment of hypertension in adults and children. *Can J Cardiol.* 2020;36:596-624.
‡‡‡Se puede utilizar con seguridad como terapia de primera línea solo en pacientes jóvenes con hipertensión no complicada.
§§§Puede utilizarse con seguridad como terapia de primera línea solo en pacientes jóvenes con hipertensión no complicada.
‖‖‖Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3021-3104.
¶¶¶Todas las presiones sanguíneas objetivo iniciales son < 140/90 mmHg.
****Diurético de tipo tiacida/tiacida.
††††Qaseem A, Wilt TJ, Rich R, et al. Pharmacologic treatment of hypertension in adults aged 60 years or older to higher versus lower blood pressure targets: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166:430-437.
‡‡‡‡Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:e127-e248.
§§§§Albuminuria ≥ 300 mg/día o ≥ 300 mg/g relación albúmina:creatinina o su equivalente en la primera micción de la mañana.
‖‖‖‖Si no se tolera el IECA.
AIT, accidente isquémico transitorio; ARA, antagonista del receptor de la angiotensina; ARM, antagonista del receptor mineralocorticoide; BB, β-bloqueante; BCC, antagonista del calcio; DHP-CCB, antagonista del canal del calcio dihidropiridínico; EAC, enfermedad arterial coronaria; ECV, enfermedad cardiovascular; ECVA, enfermedad cardiovascular ateroesclerótica; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IECA, inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina; IRAN, inhibidor del receptor de la angiotensina-neprilisina; PA, presión arterial; PAS, presión arterial sistólica.

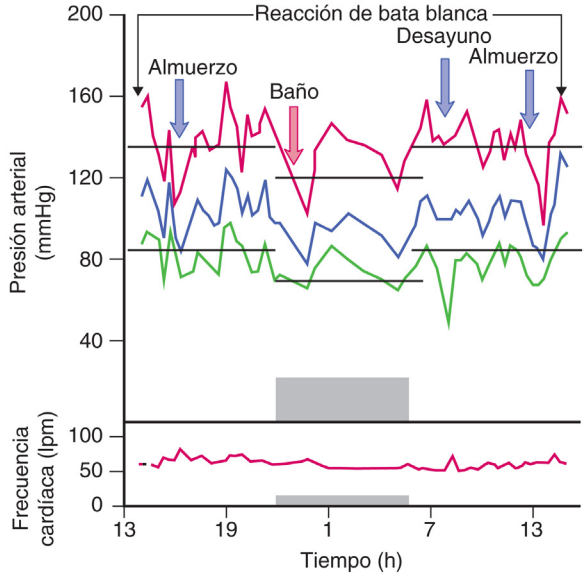

E-FIGURA 64-5. Trazados de la monitorización de la presión arterial de 24 h de una paciente con hipotensión posprandial y ortostática. Esta frágil mujer de 70 años fue derivada para evaluación de hipertensión lábil y mareos. Las *flechas azules* muestran episodios repetidos de hipotensión posprandial. La *flecha roja* muestra un episodio de hipotensión ortostática cuando la paciente caminó al baño 90 min después de haberse ido a dormir. También se observan reacciones de bata blanca cuando la paciente acudió a la clínica a colocarse y luego a retirarse el monitor. (Por cortesía del difunto Ronald G. Victor, MD.)

en los β-bloqueantes, los antagonistas de la aldosterona y los inhibidores combinados de la neprilisina de los receptores de angiotensina.

En pacientes con cardiopatía isquémica estable, un β-bloqueante combinado con un inhibidor de la ECA o un bloqueante de los receptores de angiotensina es la terapia de primera línea. Si estos pacientes necesitan más medicación para controlar la angina (cap. 56), deberá añadirse un bloqueante del canal del calcio dihidropiridínico. Sin embargo, si el problema médico es la presión arterial resistente, entonces un antagonista de la aldosterona o un diurético tipo tiacida es la terapia complementaria de primera línea.

Diabetes y función renal normal

Aproximadamente el 80% de los pacientes con diabetes de tipo 2 (cap. 210) padecen hipertensión. Aunque no hay pruebas convincentes que sugieran que se prefiera ninguna medicación de primera línea en particular, el tratamiento suele comenzar con un inhibidor de la ECA o un bloqueante de los receptores de angiotensina más un bloqueante de los canales de calcio, o quizá un diurético de tipo tiacida.

Insuficiencia renal diabética crónica

La nefropatía diabética (cap. 109) se caracteriza por albuminuria (≥ 300 mg/g), autorregulación renal disfuncional, capacidad de filtración glomerular deprimida, presión arterial elevada y un alto riesgo de eventos cardiorrenales. Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina están indicados en pacientes con enfermedad renal diabética crónica para frenar la pérdida progresiva de la función renal. Además de los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa, debe iniciarse una terapia farmacológica combinada con un inhibidor de la ECA o un bloqueante de los receptores de angiotensina más un bloqueante de los canales de calcio, a menudo con un diurético tipo tiacida, preferiblemente clortalidona. Sin embargo, puede sustituirse un diurético de asa por un diurético de tipo tiacida cuando la filtración glomerular estimada sea inferior a 25 ml/mm/1,73 m^2.

Prevención secundaria del ictus

El ictus previo (caps. 376 y 377) es un importante factor de riesgo de ictus recurrente, discapacidad, mortalidad y eventos cardiovasculares. En los pacientes que han sobrevivido a un ictus o a un accidente isquémico transitorio, la medicación oral debe iniciarse o reiniciarse unos días después del ictus, si es posible. El umbral de presión arterial para iniciar la terapia farmacológica antihipertensiva es incierto, pero la terapia farmacológica suele iniciarse cuando la presión arterial supera los 140/90 mmHg. Los fármacos preferidos en este grupo de alto riesgo son los diuréticos tiacídicos (especialmente la indapamida), los inhibidores de la ECA y los bloqueantes de los receptores de angiotensina. La magnitud de la protección cardiovascular probablemente esté relacionada con el grado de reducción de la presión arterial. Por ejemplo, bajar la presión arterial a menos de 130/80 mmHg tras un infarto lagunar reduce el riesgo de ictus hemorrágico posterior (cap. 377).

Hipertensión en los estadounidenses de raza negra

La hipertensión en los estadounidenses de raza negra, en relación con los estadounidenses de raza blanca, tiene un inicio más temprano, es más prevalente y grave, y va acompañada de un mayor riesgo de lesión de órganos diana relacionada con la presión, incluida la hipertrofia ventricular izquierda, la insuficiencia cardíaca, el ictus y la muerte. La reducción de la ingesta de sodio en la dieta no solo disminuye la presión arterial, sino que también reduce la intensidad del tratamiento farmacológico antihipertensivo necesario para controlar la presión arterial. Sin embargo, los estadounidenses negros hipertensos tienen una mayor prevalencia de varias características que confieren resistencia al tratamiento farmacológico antihipertensivo, como la obesidad, la enfermedad renal crónica y la diabetes mellitus. Como resultado, suele requerirse una farmacoterapia más intensa. No obstante, pueden proporcionarse respuestas excelentes mediante una terapia farmacológica combinada cuidadosamente seleccionada (anclada por un inhibidor de la ECA o un bloqueante de los receptores de angiotensina más una tiacida o un diurético similar a la tiacida o un bloqueante de los canales de calcio). Los programas de tratamiento dirigidos por farmacéuticos en barberías son una estrategia útil para controlar la presión arterial en hombres negros con hipertensión no controlada previamente.[A16]

Hipertensión asociada con anticonceptivos orales y terapia de reemplazo hormonal con estrógenos

La hipertensión se produce hasta en un 8,5% de las mujeres que utilizan anticonceptivos orales, especialmente con los preparados de etinilestradiol de dosis más altas (> 50 µg; v. tabla 220-2), y está directamente relacionada con la duración de la terapia. En comparación, los anticonceptivos que solo contienen progestina no parecen elevar la presión arterial. Los factores de riesgo de hipertensión asociada a los anticonceptivos orales incluyen trastornos hipertensivos previos del embarazo, tabaquismo, edad avanzada, obesidad, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica y raza negra. Los anticonceptivos hormonales (p. ej., las combinaciones de estrógenos y estrógenos/progestágenos) es mejor evitarlos en las mujeres que tienen la presión arterial mal controlada, mientras que los preparados con solo progestágenos son aceptables. Si se desarrolla hipertensión durante el uso de un anticonceptivo hormonal que contenga estrógenos, debe interrumpirse y sustituirse por un anticonceptivo no hormonal o que solo contenga progestágenos. Los datos no son concluyentes en cuanto a si la terapia posmenopáusica con estrógenos (cap. 222) eleva o reduce modestamente la presión arterial.

TABLA 64-10 CAUSAS DE HIPERTENSIÓN SEUDORRESISTENTE Y VERDADERAMENTE RESISTENTE

HIPERTENSIÓN SEUDORRESISTENTE	HIPERTENSIÓN VERDADERAMENTE RESISTENTE

• Régimen médico ineficaz
• Fuerte calcificación arterial
• Falta de adherencia al tratamiento médico
• Sustancias presoras
  • La mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos
  • Inhibidores de la calcineurina (p. ej., ciclosporina, tacrolimús)
  • Glucocorticoides
  • Hierbas (p. ej., yohimbina, hierba de San Juan)
  • Simpaticomiméticos (p. ej., fenilefrina, sibutramina, metilfenidato)
  • Antipsicóticos (p. ej., clozapina, tioridacina)
  • Antidepresivos (p. ej., venlafaxina, fluoxetina)
  • Ansiolíticos (p. ej., buspirona)
	• Aldosteronismo primario
	• Insuficiencia renal
	• Obesidad
	• Apnea obstructiva del sueño
	• Otras causas de hipertensión secundaria
	  • Feocromocitoma
	  • Síndrome de Cushing
	  • Estenosis ateroesclerótica de la arteria renal
	  • Displasia fibromuscular
	  • Coartación aórtica
	  • Hipertiroidismo
	  • Hipotiroidismo
	  • Hiperparatiroidismo
	  • Hipertensión esencial grave

Hipertensión en el embarazo

La hipertensión durante el embarazo es una causa importante de morbilidad materna y fetal. Se trata en detalle en el capítulo 221.

Hipertensión resistente a fármacos

Muchos pacientes con hipertensión son tratados con dos o menos fármacos antihipertensivos, por lo que la mayoría de los pacientes que tienen hipertensión persistente a pesar del tratamiento no han sido tratados con la intensidad suficiente como para ser catalogados de hipertensos resistentes o refractarios. Muchos de estos pacientes presentan seudorresistencia (tabla 64-10) y la mayoría serán tratados eficazmente con regímenes apropiados con múltiples fármacos (fig. 64-4). Entre los pacientes tratados con múltiples fármacos antihipertensivos, el mal control puede ser consecuencia de regímenes de tratamiento subóptimos o ineficaces más que de una verdadera resistencia.

La hipertensión resistente se define como la hipertensión persistente (≥ 130/80 mmHg) a pesar de la prescripción de tres o cuatro medicamentos antihipertensivos, uno de los cuales es un diurético, o la presión arterial controlada (< 130/80 mmHg), que requiere cuatro o más medicamentos antihipertensivos, uno de los cuales es un diurético. La prevalencia de la hipertensión resistente en los adultos estadounidenses es aproximadamente del 15%. La hipertensión refractaria se define como la presión arterial no controlada a pesar de cinco o más medicamentos antihipertensivos, uno de los cuales es un diurético. La prevalencia de hipertensión refractaria en adultos estadounidenses tratados con fármacos es del 0,8%. La hipertensión resistente y refractaria es más común en los estadounidenses de raza negra, las personas mayores y las personas con enfermedad renal crónica, aldosteronismo primario (cap. 208), estenosis de la arteria renal, feocromocitoma, diabetes, enfermedad cardiovascular conocida, obesidad, ingesta elevada de sodio, bajos niveles de actividad física[21] y bajos ingresos familiares.

Entre los pacientes que presentan una hipertensión aparentemente resistente al tratamiento, la falta de adherencia a la medicación es altamente prevalente.[22] Deben favorecerse los fármacos antihipertensivos de acción prolongada (p. ej., clortalidona, amlodipino), porque proporcionarán una mayor eficacia si se omiten algunas dosis.[23] Otras estrategias para maximizar la eficacia de los regímenes de fármacos antihipertensivos incluyen el uso de diuréticos tipo tiacida (p. ej., indapamida o clortalidona) en lugar de HCTZ y la adición de un antagonista de la aldosterona (espironolactona, eplerenona) o un inhibidor del canal ENaC (amilorida) en pacientes que tengan una función renal adecuada (FGe ≥ 45 ml/min/1,73 m^2). El asesoramiento que reduce con éxito la ingesta de sodio en la dieta disminuye rápidamente la presión arterial en la hipertensión resistente o refractaria en un grado que supera las reducciones de la presión arterial con la mayoría de los tratamientos farmacológicos únicos complementarios.

La desnervación renal con electrodos por catéter de segunda generación reduce modestamente la presión arterial, mientras que los intentos de tratamiento de primera generación no lo hicieron.[A17] La desnervación renal por ultrasonidos es otra opción experimental.[A18] Hasta la fecha, sin embargo, la desnervación de la arteria renal no ha recibido la aprobación de la FDA para su uso generalizado en EE. UU. y su papel futuro sigue sin estar claro.

PREVENCIÓN

La prevención primordial eficaz de la hipertensión no depende principalmente de la atención médica, sino más bien de la adopción generalizada de una dieta prudente

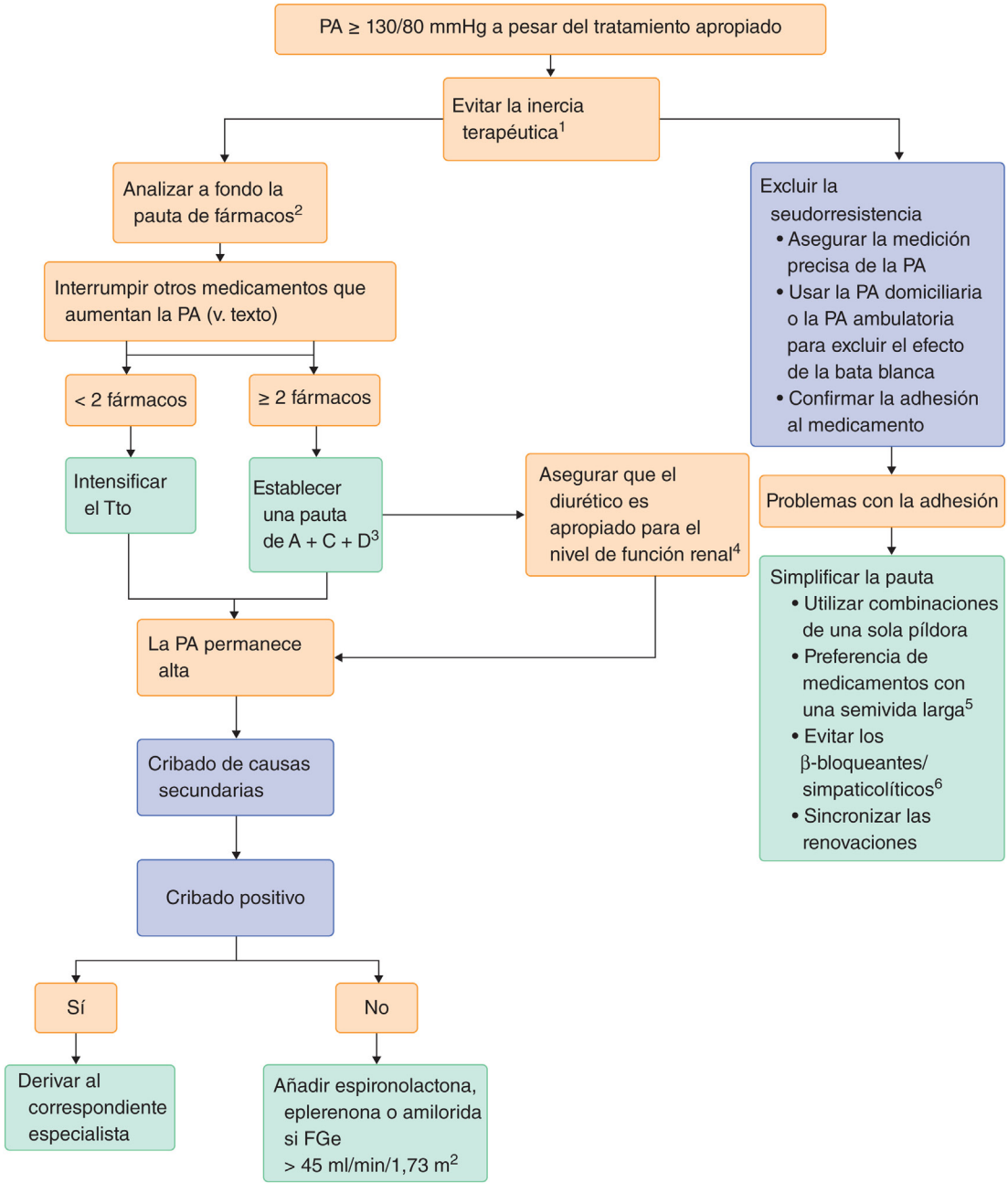

FIGURA 64-4. Algoritmo para evaluar y tratar la hipertensión residual. A, inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina o antagonista de los receptores de la angiotensina; C, antagonista del calcio; D, diurético; FGe, filtración glomerular estimada; PA, presión arterial; Tto, tratamiento. [1]El régimen debe incluir fármacos indicados para la comorbilidad (v. tabla 64-8). [2]Documentar las elevaciones de la presión arterial en la consulta, pero no tomar ninguna medida para intensificar el tratamiento farmacológico o iniciarlo si no está mediado. [3]Tratamiento farmacológico con A: un inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina, C: un antagonista del calcio, y D: un diurético (v. tabla 64-7). [4]FGe ≥ 45 ml/min/1,73 m² (clortalidona, indapamida, hidroclorotiacida); FGe 30-45 (clortalidona, indapamida, diuréticos de asa), y FGe < 30 (diuréticos de asa o metolazona). [5]Fármacos como la clortalidona, el amlodipino, el azilsartán o el olmesartán. [6]Debido a que su interrupción brusca puede provocar hipertensión de rebote.

(cap. 13), y de cambios en el estilo de vida para reducir la ingesta de un exceso de calorías, sodio y alcohol (cap. 364), así como para aumentar la actividad física (cap. 14) y prevenir la obesidad (cap. 201). Aunque estas cuestiones representan elecciones individuales, las barreras sociales para la adopción de estas directrices incluyen la disponibilidad limitada y el coste más elevado de los alimentos saludables, así como las preocupaciones por la seguridad que limitan la actividad física al aire libre en algunas zonas geográficas. La prevención primaria depende del cribado,[A19] que debe realizarse al menos cada 2 años aproximadamente en adultos.[24]

Hipertensión aguda grave

Las urgencias y emergencias hipertensivas se producen aproximadamente en el 1 y el 0,3%, respectivamente, de todas las visitas a los servicios de urgencias.[25] La mayoría de los pacientes presentan una exacerbación de una hipertensión diagnosticada previamente, pero normalmente mal controlada, pero la hipertensión de nueva aparición también puede presentarse como una urgencia o emergencia, especialmente en poblaciones vulnerables y en países de ingresos medios y bajos.[26]

Una urgencia hipertensiva se define como un nivel de presión arterial de 180/110 mmHg o superior sin lesión de órgano diana nueva o que empeora relacionada con la presión, como isquemia miocárdica o cerebral, disección aórtica[27] o insuficiencia cardíaca aguda. Una emergencia hipertensiva se define por la nueva aparición de daños en los órganos finales con un nivel de presión arterial que suele superar los 180/110 mmHg, pero que puede ser sustancialmente superior.

El incumplimiento de la medicación antihipertensiva prescrita es una causa frecuente de subidas precipitadas de la presión arterial. También pueden producirse emergencias hipertensivas tras la ingestión de sustancias simpaticomiméticas (cap. 365), eclampsia (cap. 221), traumatismos craneoencefálicos (cap. 368), quemaduras corporales extensas (cap. 97) y en el postoperatorio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con una urgencia hipertensiva suelen ser asintomáticos. Sin embargo, algunos pacientes con urgencia hipertensiva presentan síntomas vagos mínimos, pero elevaciones llamativas de la presión arterial (p. ej., 220/120 mmHg). Las urgencias

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

hipertensivas más comunes incluyen la insuficiencia cardíaca/edema pulmonar agudo (caps. 45 y 46), los síndromes coronarios agudos/infarto de miocardio (caps. 57 y 58) y las elevaciones graves de la presión arterial tras una intervención quirúrgica.

Los pacientes deben ser interrogados detenidamente sobre su adherencia a la medicación antihipertensiva prescrita. En los pacientes que hayan dejado de tomar bruscamente β-bloqueantes u otros fármacos simpaticolíticos debe considerarse la hipertensión de rebote, especialmente en presencia de taquicardia y otros signos de activación del sistema nervioso simpático. Los pacientes también deben ser interrogados cuidadosamente sobre el consumo de sustancias simpaticomiméticas ilícitas, incluida la cocaína (cap. 365).

En los pacientes que presentan manifestaciones del sistema nervioso central de una urgencia hipertensiva deben determinarse las causas específicas (tabla 64-11; por ejemplo, encefalopatía hipertensiva, ictus isquémico agudo, ictus hemorrágico y hemorragia subaracnoidea [cap. 377; v. tabla 64-10]), porque los enfoques terapéuticos recomendados varían significativamente. Todos los pacientes que presenten urgencias hipertensivas deben someterse a pruebas de detección de formas secundarias de hipertensión (v. tabla 64-4) mientras están hospitalizados, si es posible.

La encefalopatía hipertensiva se caracteriza por elevaciones graves de la presión arterial, obnubilación, trastornos visuales, alteración del sensorio, convulsiones y retinopatía hipertensiva marcada (con o sin papiledema; v. fig. 391-25), pero ausencia de hallazgos neurológicos focales. Las imágenes cerebrales con TC o RM son útiles para excluir la hemorragia intracraneal y el ictus isquémico agudo. Un subgrupo importante de pacientes con encefalopatía hipertensiva presenta el síndrome de leucoencefalopatía posterior, que se caracteriza por un edema vasógeno simétrico en las regiones occipitales posteriores del cerebro, que se visualiza más fácilmente en la resonancia magnética. Estos pacientes pueden presentar signos neurológicos focales que pueden ser difíciles de distinguir de un ictus en evolución (cap. 376).

TRATAMIENTO

Los pacientes que presentan urgencias hipertensivas suelen ser atendidos inicialmente en entornos ambulatorios y posteriormente son derivados a un servicio de urgencias, a pesar de que existen pocas pruebas de que dicho traslado sea beneficioso o de que deba exigirse el ingreso hospitalario. A los pacientes que presenten elevaciones graves de la presión arterial por encima del umbral para diagnosticar la urgencia hipertensiva se les debe reiniciar cualquier medicación para la presión arterial que se haya interrumpido o se les debe cambiar a fármacos de acción más prolongada que no causen hipertensión de rebote si se interrumpen bruscamente. Por lo general, los pacientes no tratados previamente deben iniciar una terapia oral rutinaria y programarse para un seguimiento inmediato. Sin embargo, las reducciones rápidas de la presión arterial por vía oral o intravenosa corren el riesgo a corto plazo de precipitar la isquemia de órganos diana. Los pacientes deben ser observados el tiempo suficiente para estar seguros de que no tienen ninguna lesión de órgano diana nueva o que empeore y que requiera una terapia urgente.

Una elevación no precisa de la sangre en el contexto de una lesión de órganos diana nueva y que empeora relacionada con la presión (p. ej., obnubilación, confusión, signos neurológicos focales, convulsiones, insuficiencia cardíaca, edema pulmonar, visión borrosa, retinopatía grave) confirma el diagnóstico de emergencia hipertensiva. No obstante, cuando la presión arterial es de aproximadamente 180/110 mmHg o superior, la presión arterial es lo suficientemente alta como para ser la causa probable de la lesión de órgano diana nueva/que empeora y el paciente debe ser diagnosticado de emergencia hipertensiva y ser tratado en un entorno de cuidados críticos estrechamente vigilado con medicación intravenosa (fig. 64-5 y tabla 64-12; v. tabla 64-11).

Sin embargo, cuando se proceda a la reducción de la presión arterial, no se recomiendan reducciones rápidas para lograr la normalización o casi normalización de la presión arterial, excepto en pacientes que presenten una disección aórtica (cap. 63), un edema pulmonar cardiógeno (cap. 46), un síndrome coronario agudo (cap. 57) o un ictus hemorrágico (cap. 377). La reducción inmediata de la presión arterial también está indicada en los pacientes postoperatorios para evitar hemorragias, sobre todo de las líneas de sutura vasculares.

La reducción inmediata de la presión arterial puede conseguirse con fármacos intravenosos de acción rápida como el clevidipino y el nicardipino fuera del entorno de cuidados intensivos. En otras emergencias hipertensivas que no requieran una reducción más inmediata de la presión arterial, un enfoque prudente es reducir la presión arterial entre un 10 y un 15% durante las primeras 1 o 2 h, y después otro 10-15% durante las 12-24 h siguientes. La razón para permitir que la presión arterial se mantenga en el rango hipertensivo es evitar la hipoperfusión yatrógena y la isquemia de los órganos diana sensibles a la presión. Por ejemplo, en pacientes gravemente hipertensos con ictus isquémico agudo (cap. 376) hay que tener cuidado de evitar una disminución excesiva de la presión arterial, porque la autorregulación cerebral del flujo sanguíneo se interrumpe en la penumbra isquémica y depende por completo de la diferencia entre las presiones sistémica e intracraneal para mantener el flujo sanguíneo al tejido cerebral vulnerable en las zonas de penumbra.

Medicamentos orales para urgencias hipertensivas

La inmensa mayoría de los pacientes con niveles de presión arterial por encima del umbral de 180/110 mmHg no requerirán una reducción inmediata de la presión arterial con medicamentos orales en la consulta ni en el ámbito hospitalario y no precisan ser derivados a un servicio de urgencias. Sin embargo, la única excepción importante son los pacientes que han suspendido bruscamente los β-bloqueantes o los fármacos simpaticolíticos y que presentan hipertensión de rebote con signos manifiestos de activación del sistema nervioso simpático (p. ej., taquicardia). En esta situación es razonable iniciar labetalol intravenoso (p. ej., 20 mg inicialmente y luego de 20 a 80 mg cada 10 min hasta que hayan disminuido las manifestaciones clínicas de hiper-

TABLA 64-11 URGENCIAS HIPERTENSIVAS QUE REQUIEREN UNA BAJADA INMEDIATA DE LA PRESIÓN ARTERIAL

PRESENTACIÓN CLÍNICA	CALENDARIO Y OBJETIVO DE PRESIÓN ARTERIAL	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	ALTERNATIVA
Hipertensión maligna con o sin microangiopatía trombótica o insuficiencia renal aguda	Varias horas, PAM −20 a −25%	Labetalol O nicardipino	Nitroprusiato Urapidil
Encefalopatía hipertensiva	Inmediata, PAM −20 a −25%	Labetalol O nicardipino	Nitroprusiato
Ictus isquémico agudo y PA > 220 mmHg sistólica o > 120 mmHg diastólica (cap. 376)	1 h, PAM –15	Labetalol O nicardipino	Nitroprusiato
Ictus isquémico agudo con indicación de terapia trombolítica y PA > 185 mmHg sistólica o > 110 mmHg diastólica (cap. 376)	1 h, PAM –15	Labetalol O nicardipino	Nitroprusiato
Accidente cerebrovascular hemorrágico agudo y PA sistólica > 180 mmHg (cap. 377)	Inmediata, PA sistólica de 130 a 180 mmHg	Labetalol O nicardipino	Urapidil
Evento coronario agudo (caps. 57 y 58)	Inmediata, PA sistólica < 140 mmHg	Nitroglicerina O labetalol	Urapidil
Edema pulmonar cardiógeno agudo (cap. 46)	Inmediata, PA sistólica < 140 mmHg	Nitroprusiato O nitroglicerina (con un diurético de asa)	Urapidil (con diurético de asa)
Enfermedad aórtica aguda (cap. 63)	Inmediata, PA sistólica < 120 mmHg y frecuencia cardíaca < 60 latidos/min	Esmolol MÁS nitroprusiato O nitroglicerina más nicardipino	Labetalol O metoprolol
Eclampsia y preeclampsia grave/HELLP (cap. 221)	Inmediata, PA sistólica < 160 mmHg y PA diastólica < 105 mmHg	Sulfato de magnesio MÁS labetalol O nicardipino	

HELLP, hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas; PA, presión arterial; PAM, presión arterial media.

Adaptado de van den Born BH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019;5:37-46; Victor RG. Arterial hypertension. In: Goldman L, Schafer AI eds. *Goldman-Cecil Medicine.* Philadelphia: Elsevier; 2020:443-456.

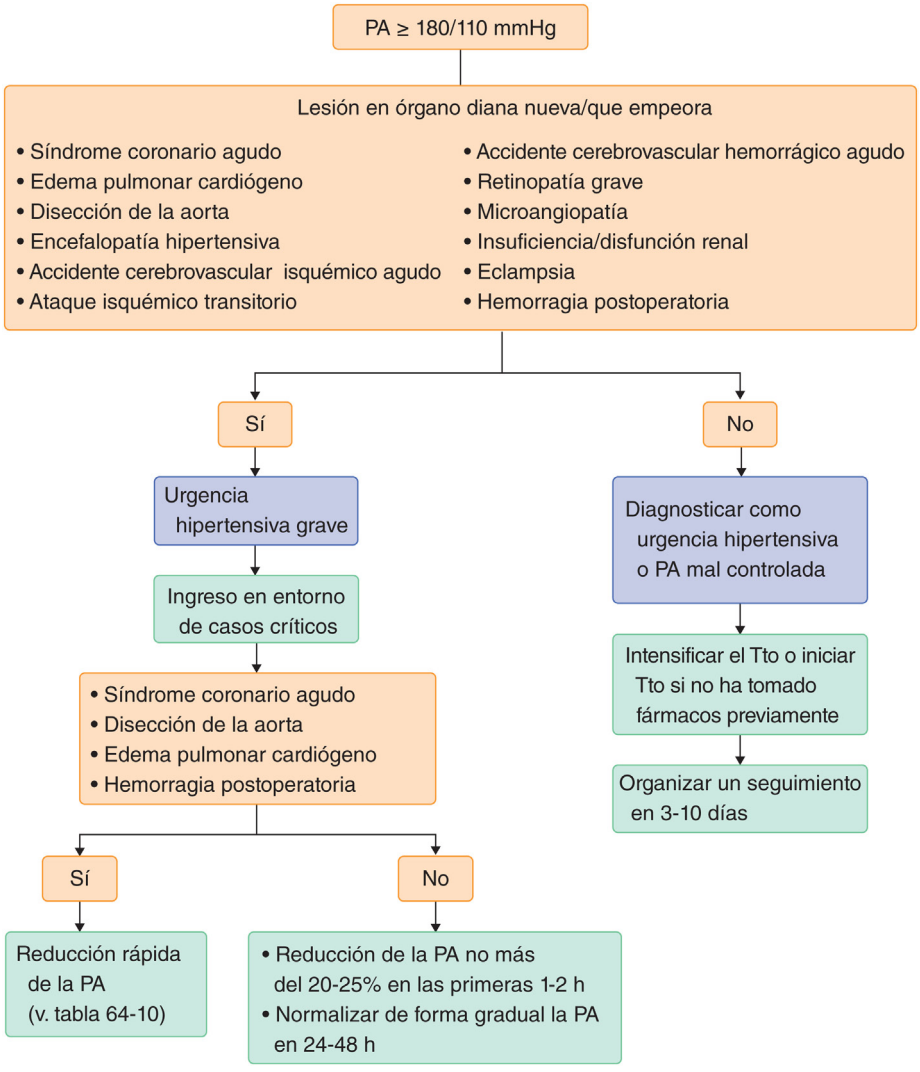

FIGURA 64-5. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la emergencia hipertensiva. PA, presión arterial; Tto, tratamiento.

actividad del sistema nervioso simpático) o clonidina oral (de 0,1 a 0,2 mg inicialmente y luego hasta 0,1 mg cada hora hasta una dosis total de 0,7 mg) para disminuir la actividad del sistema nervioso simpático. A otros pacientes se les debe reiniciar la medicación interrumpida o intensificar el régimen prescrito. Si los pacientes no han sido tratados previamente, el tratamiento debe iniciarse con una terapia de dos fármacos consistente en un diurético tipo tiacida o un antagonista del calcio más un inhibidor de la ECA o un bloqueante de los receptores de angiotensina.

Medicamentos intravenosos para emergencias hipertensivas

Para una urgencia hipertensiva, el labetalol (v. tabla 64-12) suele ser el fármaco preferido, especialmente cuando se tratan elevaciones graves de la presión arterial en pacientes que sufren un ictus isquémico agudo, porque tiene un inicio de acción razonablemente rápido y reduce mínimamente el flujo sanguíneo cerebral. Sin embargo, el labetalol tiene un cese de acción retardado, por lo que resulta más difícil titular la respuesta de la presión arterial, sobre todo si esta cae demasiado rápido durante la infusión. Por el contrario, el nitroprusiato tiene un inicio y un retroceso de la acción casi inmediatos, por lo que puede obtenerse una valoración de la presión arterial casi instantánea. Una desventaja del nitroprusiato es que no preserva el flujo sanguíneo cerebral tan bien como el labetalol a medida que se reduce la presión arterial. El nicardipino tiene un inicio de acción casi idéntico al del labetalol, pero, lo que es más importante, tiene un retardo de acción mucho más rápido.

Tras la reducción gradual de la presión arterial a los rangos objetivo para los distintos tipos de emergencias hipertensivas, los pacientes deben ser destetados de la medicación intravenosa y pasar a los fármacos antihipertensivos orales para que puedan ser trasladados fuera de la unidad de cuidados intensivos. Los pacientes deben pasar a terapias farmacológicas combinadas cuidadosamente seleccionadas (p. ej., un antagonista del calcio o un diurético tiacídico más un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de angiotensina, en función de sus afecciones comórbidas; v. tablas 64-5 y 64-7). Sin embargo, la normalización inmediata de la presión arterial no es el objetivo. Una dosis de 20 a 40 mg de furosemida intravenosa (repetida, si es necesario no antes de 2 h después) puede mejorar la respuesta de la presión arterial a los medicamentos orales, especialmente porque las infusiones de líquidos intravenosos que contienen solución salina y la profunda vasodilatación de los fármacos antihipertensivos intravenosos pueden ampliar el volumen plasmático y el volumen de líquido extracelular, y atenuar así la respuesta a los fármacos antihipertensivos.

ELEVACIÓN INCIDENTAL DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

Las elevaciones de la presión arterial son frecuentes en los pacientes que acuden a los servicios de urgencias por diversas dolencias y afecciones. La gran mayoría de estos pacientes tienen realmente hipertensión, pero a menudo se sobrestima su gravedad debido al dolor, el estrés y las malas técnicas de medición de la presión arterial. Incluso en un servicio de urgencias con mucho trabajo, una revisión cuidadosa de los historiales médicos, el examen clínico y la revisión del ECG pueden revelar signos de elevaciones crónicas previas de la presión arterial. En la medida de lo posible, los pacientes deben ser remitidos a un médico para su seguimiento y posterior evaluación. En los pacientes que presenten elevaciones graves de la presión arterial y evidencias de lesión de órganos diana, debe considerarse la derivación a un especialista en hipertensión.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 64-12 FÁRMACOS INTRAVENOSOS PARA URGENCIAS HIPERTENSIVAS

FÁRMACO	INICIO DE ACCIÓN	DURACIÓN DE LA ACCIÓN	DOSIS	CONTRAINDICACIONES	EFECTOS ADVERSOS
Clevidipino	2-3 min	5-15 min	2 mg/h infusión i.v., aumentar cada 2 min con 2 mg/h hasta objetivo PA		Cefalea y taquicardia refleja
Enalaprilato	5-15 min	4-6 h	0,625-1,25 mg i.v.	Antecedente de angioedema	
Esmolol	1-2 min	10-30 min	500 µg/kg en bolo i.v. durante 1 min; 50-300 µg/kg/min en infusión i.v. continua	Antecedentes de bloqueo AV de 2.° o 3.er grado (en ausencia de soporte del ritmo), insuficiencia cardíaca sistólica, asma y bradicardia	Bradicardia
Fenoldopam	5-15 min	30-60 min	0,1 µg/kg/min infusión i.v., aumentar cada 15 min hasta alcanzar la PA objetivo con incrementos de 0,05-0,1 µg/kg/min		
Fentolamina	1-2 min	10-30 min	500-1.000 µg/kg en bolo i.v. O 50-300 µg/kg/min en infusión i.v. continua		Taquiarritmias y dolor torácico
Labetalol	5-10 min	3-6 h	0,25-0,5 mg/kg en bolo i.v.; 2-4 mg/min en infusión continua hasta alcanzar la PA objetivo, después 5-20 mg/h	Antecedentes de bloqueo AV de 2.° o 3.er grado, insuficiencia cardíaca sistólica, asma y bradicardia	Broncoconstricción y bradicardia fetal
Metoprolol	1-2 min	5-8 h	2,5-5 mg i.v. en bolo durante 1 min; puede repetirse cada 5 min hasta una dosis máxima de 15 mg	Antecedentes de bloqueo AV de 2.° o 3.er grado, insuficiencia cardíaca sistólica, asma y bradicardia	Bradicardia
Nicardipino	5-15 min	30-40 min	5-15 mg/h en infusión i.v. continua, dosis inicial 5 mg/h, aumentar cada 15-30 min con 2,5 mg hasta el objetivo de PA, después disminuir a 3 mg/h	Insuficiencia hepática	Cefalea y taquicardia refleja
Nitroglicerina	1-5 min	3-5 min	5-200 µg/min, aumentar 5 µg/min cada 5 min		Cefalea y taquicardia refleja
Nitroprusiato	Inmediata	1-2 min	0,3-10 µg/kg/min, incrementar 0,5 µg/kg/min cada 5 min hasta la PA objetivo	Insuficiencia hepática/renal (relativa)	Intoxicación por cianuro
Urapidil	3-5 min	4-6 h	12,5-25 mg i.v. en bolo, 5-40 mg/h en infusión continua		

AV, auriculoventricular; i.v., intravenoso; PA, presión arterial.

Adaptado de van den Born BH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019;5:37-46.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Piaggio D, Bracale U, Pecchia L, et al. Endovascular treatment versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery stenosis: an updated systematic review. *Ann Vasc Surg.* 2019;61:445-54.

A2. Filippini T, Malavolti M, Whelton PK, et al. Blood pressure effects of sodium reduction: dose–response meta-analysis of experimental studies. *Circulation.* 2021;143:1542-67.

A3. Neal B, Wu Y, Feng X, et al. Effect of salt substitution on cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2021;385:1067-77.

A4. The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet.* 2021;397:1625-36.

A5. Hughes D, Judge C, Murphy R, et al. Association of blood pressure lowering with incident dementia or cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2020;323:1934-44.

A6. The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet.* 2021;398:1053-64.

A7. Wang J-G, Zhang M, Feng Y-Q, et al. Is the newest angiotensin-receptor blocker azilsartan medoxomil more efficacious in lowering blood pressure than the older ones? A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Hypertens.* 2021;23:901-14.

A8. Ishani A, Cushman WC, Leatherman SM, et al. Chlorthalidone vs. hydrochlorothiazide for hypertension—cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2022;387:2401-10.

A9. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, et al. Chlorthalidone for hypertension in advanced kidney disease. *N Engl J Med.* 2021;385:2507-19.

A10. Freeman MW, Halvorsen Y-D, Marshall W, et al. Phase 2 trial of baxdrostat for treatment-resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2023;388:395-405.

A11. Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, et al. Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet.* 2022;400:1927-37.

A12. MacIntyre IM, Turtle EKJ, Farrah TE, et al. Regular acetaminophen use and blood pressure in people with hypertension: the PATH-BP trial. *Circulation.* 2022;145:416-23.

A13. Lewis CE, Fine LJ, SPRINT Research Group. et al. Final report of a trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2021;384:1921-30.

A14. Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. *N Engl J Med.* 2021;385:1268-79.

A15. Chow CK, Atkins ER, Hillis GS, et al. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomized, double-blind, active-controlled trial. *Lancet.* 2021;398:1043-52.

A16. Victor RG, Lynch K, Li N, et al. A cluster-randomized trial of blood-pressure reduction in black barbershops. *N Engl J Med.* 2018;378:1291-301.

A17. Bhatt DL, Vaduganathan M, Kandzari DE, et al. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPLICITY HTN-3 Trial. *Lancet.* 2022;400:1405-16.

A18. Kirtane AJ, Sharp ASP, Mahfoud F, et al. Patient-level pooled analysis of ultrasound renal denervation in the sham-controlled RADIANCE II, RADIANCE-HTN SOLO, and RADIANCE-HTN TRIO trials. *JAMA Cardiol.* 2023;8:464-73.

A19. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Webber EM, et al. Screening for hypertension in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2021;325:1657-69.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:e127-248.
2. Whelton SP, McEvoy JW, Shaw L, et al. Association of normal systolic blood pressure level with cardiovascular disease in the absence of risk factors. *JAMA Cardiol*. 2020;5:1011-8.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990-2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398:957-80.
4. Hayes DK, Jackson SL, Li Y, et al. Blood pressure control among non-Hispanic Black adults is lower than non-Hispanic White adults despite similar treatment with antihypertensive medication: NHANES 2013-2018. *Am J Hypertens*. 2022;35:514-25.
5. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart disease and stroke statistics—2022 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145:e153-639 Erratum in: Circulation. 2022;146;e141.
6. Howard G, Cushman M, Moy CS, et al. Association of clinical and social factors with excess hypertension risk in Black compared with White US adults. *JAMA*. 2018;320:1338-48.
7. Viera AJ, Yano Y, Lin F-C, et al. Does this adult patient have hypertension? The rational clinical examination systematic review. *JAMA*. 2021;326:339-47.
8. Ott C, Schmieder RE. Diagnosis and treatment of arterial hypertension 2021. *Kidney Int*. 2022;101:36-46.
9. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, et al. Measurement of blood pressure in humans: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2019;73:e35-66.
10. Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, et al. Association of office and ambulatory blood pressure with mortality and cardiovascular outcomes. *JAMA*. 2019;322:409-20.
11. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, et al. The unrecognized prevalence of primary aldosteronism: a cross-sectional study. *Ann Intern Med*. 2020;173:10-20.
12. Vaidya A, Hundemer GL, Nanba K, et al. Primary aldosteronism: state-of-the-art review. *Am J Hypertens*. 2022;35:967-88.
13. Sun F, Liu X, Zhang H, et al. Catheter-based adrenal ablation: an alternative therapy for patients with aldosterone-producing adenoma. *Hypertens Res*. 2023;46:91-9.
14. Flythe JE, Chang TI, Gallagher MP, et al. Blood pressure and volume management in dialysis: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2020;97:861-76.
15. Carey RM, Moran AE, Whelton PK. Treatment of hypertension: a review. *JAMA*. 2022;328:1849-61.
16. Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, et al. Arterial hypertension. *Lancet*. 2021;398:249-61.
17. Whelton PK, Carey RM, Mancia G, et al. Harmonization of the American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Blood Pressure/Hypertension Guidelines. *Eur Heart J*. 2022;43:3302-11.
18. Tomson CRV, Cheung AK, Mann JFE, et al. Management of blood pressure in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis: synopsis of the 2021 KDIGO clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2021;174:1270-81.
19. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm: 2020 executive summary. *Endocr Pract*. 2020;26:107-39.
20. Juraschek SP, Taylor AA, Wright Jr JT, et al. Orthostatic hypotension, cardiovascular outcomes, and adverse events: results from SPRINT. *Hypertension*. 2020;75:660-7.
21. Akinyelure OP, Sakhuja S, Colvin CL, et al. Cardiovascular health and transition from controlled blood pressure to apparent treatment resistant hypertension: the Jackson Heart Study and the REGARDS Study. *Hypertension*. 2020;76:1953-61.
22. Langford AT, Akinyelure OP, Moore Jr TL, et al. Underutilization of treatment for Black adults with apparent treatment-resistant hypertension: JHS and the REGARDS study. *Hypertension*. 2020;76:1600-7.
23. Yahr J, Thomas G, Calle J, et al. Resistant hypertension: a stepwise approach. *Cleve Clin J Med*. 2023;90:115-25.
24. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for hypertension in adults: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *JAMA*. 2021;325:1650-6.
25. Astarita A, Covella M, Vallelonga F, et al. Hypertensive emergencies and urgencies in emergency departments: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2020;38:1203-10.
26. Boulestreau R, van den Born BH, Lip GYH, et al. Malignant hypertension: current perspectives and challenges. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e023397.
27. Hibino M, Otaki Y, Kobeissi E, et al. Blood pressure, hypertension, and the risk of aortic dissection incidence and mortality: results from the J-SCH study, the UK Biobank study, and a meta-analysis of cohort studies. *Circulation*. 2022;145:633-44.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

65 ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA ATEROESCLERÓTICA

CHRISTOPHER J. WHITE

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La enfermedad arterial periférica ateroesclerótica de las extremidades inferiores constituye un subgrupo de un grupo mayor de enfermedades vasculares periféricas, que comprende los trastornos vasculares no coronarios que afectan a la circulación arterial, venosa (caps. 66 y 68) o linfática. Las enfermedades arteriales ateroescleróticas se caracterizan por estrechamiento u oclusión arterial por acumulación de elementos de placa ateroesclerótica en la pared vascular. La enfermedad vascular ateroesclerótica también induce la formación de aneurismas, es decir, agrandamiento patológico de segmentos arteriales, y puede causar rotura, disección o tromboembolia (cap. 63).

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores en EE. UU., Europa y Asia continúa aumentando a medida que la población envejece y se expone a más factores de riesgo ateroesclerótico (cap. 40). La presencia de enfermedad arterial periférica es definida por un índice tobillo-brazo (ITB) –cociente entre la presión arterial sistólica máxima en el tobillo y el mismo valor en el brazo (fig. 65-1)– inferior a 0,90. En personas de 40 años o más, la prevalencia es del 4,3% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 3,1-5,5%), mientras que en diabéticos asciende a un 20-30%.[1]

Los factores de riesgo de ateroesclerosis (cap. 40) incrementan la probabilidad de enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores (tabla 65-1). Más del 95% de las personas con esta enfermedad tienen al menos un factor de riesgo cardiovascular tradicional, y la mayoría presentan varios. Más de un tercio de los pacientes afectados padecen enfermedad coronaria significativa y hasta una cuarta parte presentan enfermedad de la arteria carótida. En consecuencia, la enfermedad arterial periférica multiplica varias veces el riesgo de ataque cardíaco, accidente cerebrovascular y muerte.

Entre los factores de riesgo ateroesclerótico convencionales, el consumo de tabaco es de 2 a 3 veces más probable que cause enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores que enfermedad arterial coronaria. La hipertensión también se asocia a enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores. El desarrollo de enfermedad arterial periférica es más probable en pacientes con anomalías lipídicas (colesterol total y unido a lipoproteínas de baja densidad [LDL] elevado, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [HDL] reducido e hipertrigliceridemia), con incrementos del riesgo del 5-10% por cada aumento de 10 mg/dl del colesterol total. La elevación de las concentraciones de homocisteína se asocia a un incremento de 2 o 3 veces en el riesgo de desarrollar enfermedad arterial periférica ateroesclerótica. Igualmente, la diabetes mellitus acrecienta el riesgo de enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores entre 2 y 4 veces, siendo dicho riesgo proporcional a la gravedad y duración de la diabetes. El estrecho control de esta es importante, ya que el riesgo de enfermedad arterial periférica crece en un 28% por cada aumento del 1% de la glucohemoglobina (cap. 210). Los diabéticos con enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores presentan entre 7 y 15 veces más probabilidades de sufrir amputación mayor que las personas no diabéticas con la misma afectación.

La enfermedad arterial periférica se registra de manera muy mayoritaria en personas de edad avanzada, afroamericanos no hispanos, fumadores actuales, diabéticos y personas con disfunción renal. Su prevalencia total en personas de 70 años o más en EE. UU. es del 14,5% (IC del 95%, 10,8-18,2%), lo que corresponde a unos 4 millones de personas.

TABLA 65-1 PACIENTES EN RIESGO DE ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

- Edad ≥ 65 años
- Edad de 50-64 años con factores de riesgo de ateroesclerosis (p. ej., diabetes mellitus, antecedentes de tabaquismo, hiperlipidemia, hipertensión; cap. 40) o antecedentes familiares de enfermedad arterial periférica
- Edad < 50 años con diabetes mellitus y un factor de riesgo adicional de ateroesclerosis
- Diagnóstico de enfermedad ateroesclerótica en otro lecho vascular (p. ej., coronario, subclavio, estenosis de la arteria mesentérica o aneurisma de la aorta abdominal)

Adaptado de Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1465-1508.

BIOPATOLOGÍA

Isquemia aguda de las extremidades

La isquemia aguda de las extremidades se produce cuando el flujo sanguíneo que irriga una extremidad se interrumpe bruscamente o disminuye sustancialmente, con la consiguiente hipoperfusión, que compromete su viabilidad. Este tipo de isquemia suele obedecer a trombosis o embolia. La mayoría de los émbolos se originan en el corazón, como trombos murales por infarto de miocardio (IM) reciente (cap. 58), o

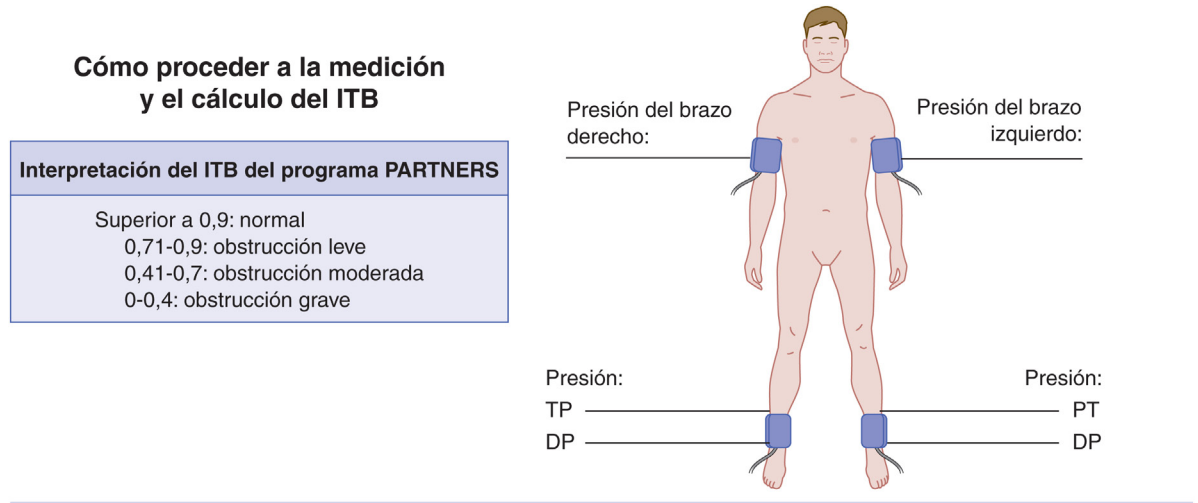

FIGURA 65-1. Medición de la presión y cálculo del índice tobillo-brazo (ITB). Para calcular el ITB, las presiones sistólicas se determinan en ambos brazos y tobillos mediante un dispositivo Doppler manual. Para calcular el índice, la lectura más alta en las arterias dorsal del pie (DP) o tibial posterior (TP) de los pies derecho e izquierdo se dividen por la presión arterial sistólica más elevada en el brazo derecho o el izquierdo. PARTNERS, PAD Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en la orejuela auricular, en pacientes con fibrilación auricular (cap. 52). Causa menos habitual de émbolos en las extremidades inferiores es el aneurisma aórtico abdominal (cap. 63), que origina émbolos de colesterol (cap. 66).

La trombosis arterial *in situ* por rotura de placa constituye la etapa final de la arteria con afectación crónica, normalmente la femoral o la poplítea. Si la trombosis de una arteria nativa sobreviene sin estenosis preexistente, ha de indagarse a fondo la presencia de un estado hipercoagulable o una fibrilación auricular no detectada. Una ecografía vascular puede revelar trombosis de un aneurisma poplíteo que se presenta como isquemia aguda de las extremidades.

Isquemia crónica de las extremidades

La enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores se manifiesta como enfermedad estable crónica[2] o como isquemia crítica de una extremidad.[3] En general, las enfermedades arteriales periféricas suelen deberse a ateroesclerosis, aunque también se asocian a tromboembolia, enfermedad inflamatoria, traumatismo, enfermedad aneurismática, quistes adventiciales, síndromes de compresión o anomalías congénitas. Los aneurismas se relacionan con ateroesclerosis u obedecen a causas hereditarias (familiares) o adquiridas (p. ej., consumo de tabaco o traumatismo).

Los pacientes con isquemia crítica de las extremidades presentan un flujo sanguíneo inadecuado para mantener la viabilidad del lecho vascular distal. Esta isquemia suele deberse a ateroesclerosis, aunque también es causada por enfermedad ateroembólica o tromboembólica, vasculitis, trombosis *in situ* relacionada con estados hipercoagulables, tromboangitis obliterante, enfermedad quística adventicial, compresión poplítea o traumatismo. La isquemia crítica de las extremidades suele conllevar afectación multisegmentaria a lo largo de la longitud de la extremidad.

La inflamación desempeña un papel esencial en el desarrollo y la progresión de la ateroesclerosis. Las concentraciones elevadas de proteína C reactiva (CRP) guardan estrecha correlación con el desarrollo de enfermedad arterial periférica. En estos casos, marcadores inflamatorios, tales como la interleucina 6, el factor de necrosis tumoral α, la CRP y la activación plaquetaria, están elevados.

Para la enfermedad arterial periférica no se han confirmado marcadores genéticos específicos, aunque un estudio identificó un ligamiento en el cromosoma 1p. La proporción de ITB bajos atribuibles a heredabilidad se estima en el 20%. Las tasas de concordancia entre gemelos son del orden del 33% para pares monocigotos y del 31% para pares dicigotos, lo que sugiere un papel poco relevante de la heredabilidad. En conjunto, estos datos indican un factor de heredabilidad escaso, aunque significativo, para la enfermedad arterial periférica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Isquemia aguda de las extremidades

Un paciente con isquemia aguda de las extremidades presenta una extremidad fría y dolorosa (tabla 65-2). Es característico que los grupos musculares principales por debajo del nivel de la obstrucción registren síntomas. La ausencia de pulso ayuda a localizar el sitio de la oclusión, aunque los pulsos pueden ser normales en caso de microémbolos o émbolos de colesterol (cap. 66). El llenado venoso y capilar indica la gravedad de la isquemia aguda de las extremidades. En la pierna se han de examinar cuidadosamente posibles alteraciones de color y temperatura. Inicialmente suele apreciarse palidez, aunque, con el tiempo, la cianosis es común. La poiquilotermia, o la frialdad, son hallazgos importantes, en particular si la otra extremidad está caliente. Un nivel de transición para los cambios de color y temperatura, a menudo clínicamente evidente, debe correlacionarse con los pulsos y tomarse como referencia basal en la exploración inicial para comparación con las sucesivas.

Entre las alteraciones sensitivas se cuentan el entumecimiento y las parestesias. La parálisis indica que la isquemia ha avanzado hasta poner en riesgo la supervivencia de la extremidad si no se aplica revascularización urgente. Cualquier alteración motora es indicio de anoxia tisular y comporta muy mal pronóstico. Los trastornos motores evolucionan de los grupos musculares distales a los más proximales, por lo que la debilidad motora precoz se observa en los músculos intrínsecos del pie. La parálisis motora completa es un síntoma tardío asociado a lesión irreversible. Con isquemia irreversible, la parálisis progresa a rigidez.

TABLA 65-3 CLASIFICACIONES CLÍNICAS DE FONTAINE Y RUTHERFORD DE LA ISQUEMIA CRÓNICA DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES

FONTAINE		*RUTHERFORD*		
ESTADIO	**CLÍNICA**	**GRADO**	**CATEGORÍA**	**CLÍNICA**
I	Asintomático	0	0	Asintomático
IIa	Claudicación leve	I	1	Claudicación leve
IIb	Claudicación moderada o grave	I	2	Claudicación moderada
		I	3	Claudicación grave
III	Dolor en reposo	II	4	Dolor en reposo
IV	Úlcera o gangrena	III	5	Pérdida menor de tejido
		IV	6	Úlcera o gangrena

Adaptado de Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33(Suppl):S1-S75.

Isquemia crónica estable de las extremidades inferiores

El 50% de los pacientes con enfermedad arterial periférica crónica estable de las extremidades inferiores permanecen asintomáticos, a pesar de presentar mediciones de pulso anómalas, soplo vascular o ITB anómalo (v. fig. 65-1). Alrededor del 40% de los casos registran síntomas atípicos (p. ej., piernas cansadas o fatiga) y solo el 10% exhiben síntomas clásicos de claudicación intermitente.

La claudicación se define como molestia de esfuerzo que remite con reposo, en grupos musculares específicos expuestos a riesgo de isquemia durante el ejercicio (tabla 65-3). Generalmente, los síntomas comienzan en un segmento situado bajo el nivel del estrechamiento arterial. Por ejemplo, las obstrucciones vasculares (oclusiones o estenosis) de los vasos ilíacos producen de modo característico dolor en la cadera, el muslo y la pantorrilla, y las de las arterias femoral y poplítea originan síntomas en los músculos de la pantorrilla y el pie. La claudicación, que es un síndrome vascular específico, ha de diferenciarse de otros trastornos causantes de dolor de piernas con el ejercicio, a los que se designa como de *seudoclaudicación* (tabla 65-4).

Los síntomas son muy variables, aun para grados similares de estenosis, en parte debido a la formación de vasos colaterales. Un paciente con oclusión de la arteria femoral superficial, pero formación de colaterales robustas a través de la arteria femoral profunda y las colaterales geniculares, que aportan riego a los vasos infrapoplíteos, padece síntomas mínimos o nulos. En cambio, otro con anatomía similar, pero colaterales inadecuadas puede presentar limitación funcional pronunciada.

Isquemia crítica crónica de las extremidades inferiores

La isquemia crítica de las extremidades, que afecta aproximadamente al 10% del total de casos de enfermedad arterial periférica, se presenta con dolor de las extremidades en reposo y úlceras no cicatrizantes o gangrena en las extremidades inferiores (v. tabla 65-3). En tales condiciones, las extremidades están expuestas a riesgo, e incluso el más mínimo traumatismo, por calzado mal ajustado o por un corte de uñas descuidado, puede producir una herida no cicatrizante o una infección que desemboque en amputación. La isquemia crítica de las extremidades se agrava con alteraciones que reducen el flujo sanguíneo al lecho microvascular, como diabetes, estados de bajo gasto cardíaco graves y, ocasionalmente, enfermedades vasoespásticas.

DIAGNÓSTICO

Isquemia aguda de las extremidades

En la isquemia aguda de las extremidades, la anamnesis y la exploración física son los pasos más importantes, no solo para evaluar la causa y la gravedad de la isquemia, sino también para determinar el diagnóstico y el enfoque terapéutico. Una vez completadas

TABLA 65-2 CATEGORÍAS CLÍNICAS DE ISQUEMIA AGUDA DE LAS EXTREMIDADES

CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	PÉRDIDA SENSITIVA	DEBILIDAD MUSCULAR	DOPPLER ARTERIAL	DOPPLER VENOSO
I. Viable	Sin amenaza inmediata	Ninguna	Ninguna	Audible	Audible
IIa. Amenaza mínima	Salvable con tratamiento rápido	Mínima o nula	Ninguna	Inaudible	Audible
IIb. Amenaza inmediata	Salvable con tratamiento inmediato	Más allá de los dedos, asociada a dolor en reposo	Leve o moderada	Inaudible	Audible
III. Irreversible	Pérdida sustancial de tejido inevitable	Profunda, anestésica	Profunda, parálisis, rigidez	Inaudible	Inaudible

Adaptado de Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg.* 1997;26:517-538.

TABLA 65-4 DIFERENCIACIÓN ENTRE LA CLAUDICACIÓN VERDADERA Y LA SEUDOCLAUDICACIÓN

	CLAUDICACIÓN INTERMITENTE	ESTENOSIS RAQUÍDEA	ARTRITIS	CONGESTIÓN VENOSA	SÍNDROME COMPARTIMENTAL
Carácter de las molestias	Calambres, contracción o cansancio	Igual que la claudicación u hormigueo, debilidad y torpeza	Dolor sordo	Contracción, dolor fulminante	Contracción, dolor fulminante
Localización de las molestias	Nalga, cadera, muslo, pantorrilla, pie	Nalga, cadera, muslo	Cadera, rodilla	Ingle, muslo	Pantorrilla
Molestias inducidas por ejercicio	Sí	Variable	Variable	Tras caminar	Ejercicio excesivo
Distancia caminada hasta sentir molestias	Reproducible	Variable	Variable	Variable	Ejercicio excesivo
Molestias en bipedestación	No	Sí	Sí, pero posicional	Sí, pero posicional	Sí, pero posicional
Alivio de las molestias	Alivio rápido con reposo	Alivio al sentarse o cambiar de postura	Alivio lento evitando carga de peso	Alivio lento con elevación de la pierna	Alivio lento con elevación de la pierna
Otros	Asociada a ateroesclerosis y pulsos reducidos	Antecedentes de problemas lumbares	Molestias articulares	Antecedentes de trombosis venosa profunda, signos de congestión venosa	Típico en deportistas

Tomado de White C. Intermittent claudication. *N Engl J Med.* 2007;356:1241-1250.

la anamnesis y la exploración física, el médico debe poder dar respuesta a las siguientes preguntas sobre la gravedad de la isquemia aguda de las extremidades: ¿Es la extremidad viable? ¿Se ve su viabilidad amenazada de forma inmediata? ¿Existen ya alteraciones irreversibles que puedan dificultar la preservación de la extremidad? Tres síntomas que ayudan a diferenciar las extremidades «viables» de las «amenazadas» son dolor persistente, pérdida de sensibilidad y debilidad muscular.

Isquemia crónica de las extremidades

La gravedad clínica de la isquemia crónica de las extremidades, estable o crítica, puede evaluarse semicuantitativamente mediante las clasificaciones de Fontaine o Rutherford (v. tabla 65-3). El médico ha de distinguir la claudicación intermitente de causas no vasculares similares a la claudicación (seudoclaudicación), como dolor neurógeno por estenosis raquídea o compresión de raíces nerviosas (cap. 369), dolor musculoesquelético o artrítico, o molestias por congestión venosa o síndrome compartimental (v. tabla 65-4). La típica anamnesis de claudicación presenta baja sensibilidad, pero elevada especificidad para la enfermedad arterial periférica.

En la enfermedad arterial periférica deben evaluarse los factores de riesgo ateroesclerótico (presión arterial, concentraciones séricas de lípidos y glucosa, función renal), procediendo a una completa exploración física vascular, sin calzado ni calcetines o medias. La disminución de un pulso periférico palpable es insuficientemente sensible para descartar el diagnóstico, de manera que se requiere la medición del ITB (v. fig. 65-1).[4] Los resultados del ITB deben ser sistemáticamente referidos con valores no compresibles, definidos como superiores a 1,40; valores normales, definidos como de 1,00 a 1,40; valores límite, de 0,91 a 0,99, y valores anómalos, de 0,90 o menos.[5]

Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen dobles (dúplex) combinan la ecografía y las mediciones Doppler de la velocidad sanguínea, para localizar obstrucciones vasculares y estimar la gravedad de las lesiones. La sensibilidad y la especificidad de la ecografía dúplex para diagnosticar una estenosis del 50% o superior en la extremidad inferior son como mínimo del 90%.

La angiografía por tomografía computarizada (ATC) y la angiografía por resonancia magnética (ARM) proporcionan imágenes transversales que pueden reconstruirse para generar una angiografía tridimensional (fig. 65-2). Mientras que la ATC requiere material de contraste intravenoso yodado y radiación ionizante, la ARM utiliza contraste de gadolinio, sin exponer al paciente a radiación ionizante, aunque no puede emplearse en pacientes con implantes metálicos ferromagnéticos, como marcapasos o desfibriladores. El principal efecto tóxico del gadolinio es un trastorno sistémico, infrecuente pero potencialmente debilitante, denominado fibrosis sistémica nefrógena o dermopatía esclerosante nefrógena (cap. 246); una filtración glomerular de 60 ml/min o menos es un factor de riesgo.

Una ventaja de la ATC sobre la ARM es su capacidad de visualizar endoprótesis metálicas e injertos endoprotésicos (fig. 65-3). La ATC precisa solo una cuarta parte de la radiación necesaria para la angiografía digital invasiva, y se realiza más rápidamente y con menos planificación previa que la ARM. En la ATC, la calcificación vascular origina artefactos, que son intrascendentes en la ARM. Esta, por su parte, tiende a sobrevalorar las lesiones en los orificios de las arterias, debido al flujo turbulento.

La angiografía por sustracción digital, invasiva, continúa siendo el patrón de referencia para el diagnóstico y la evaluación de la enfermedad arterial periférica, a pesar de requerir material de contraste yodado y exposición a radiación ionizante. Las técnicas angiográficas invasivas (cap. 59) se asocian a una tasa relativamente reducida, aunque no desdeñable, de complicaciones, como alergia grave al contraste en un 0,1% de los casos, complicaciones hemorrágicas relacionadas con el acceso y nefropatía inducida por contraste.



FIGURA 65-2. Aortografía con desplazamiento distal en tres pacientes con tres métodos diferentes: angiografía por sustracción digital (ASD), angiografía por tomografía computarizada (ATC) y angiografía por resonancia magnética (ARM). (Tomado de White C. Intermittent claudication. *N Engl J Med.* 2007;356:1241-1250.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 65-3. Angiografías antes y después de la intervención en un paciente con enfermedad arterial periférica. A. Angiografía inicial de pierna izquierda que muestra oclusión *(puntas de flecha)* del segmento femoropoplíteo. **B.** Angiografía posterior al tratamiento tras angioplastia con balón y colocación de endoprótesis. **C.** Más de 5 años después, el paciente vuelve a presentar claudicación e índice tobillo-brazo reducido. La angiografía por tomografía computarizada de seguimiento muestra estrechamiento de la arteria femoral superficial entre las dos endoprótesis. **D.** Angiografía final tras angioplastia con balón y colocación de endoprótesis.

TRATAMIENTO

El tratamiento primario de los pacientes con enfermedad arterial periférica ateroesclerótica de las extremidades inferiores es la terapia médica guiada por las guías de práctica clínica para reducir el riesgo del paciente de complicaciones cardiovasculares potencialmente mortales de la ateroesclerosis.[6,7] La terapia estructurada de ejercicio, con estrategias de revascularización o no, mejora el estado funcional, por ejemplo, la distancia de marcha.[A1] Las estrategias de revascularización para mejorar la distancia de marcha y evitar la amputación han cambiado desde abordajes quirúrgicos a cielo abierto a tratamientos endovasculares percutáneos basados en catéter debido a la relativa seguridad, éxito y durabilidad del implante de endoprótesis y balones recubiertos de medicamentos.

Isquemia aguda de las extremidades

Los pacientes con isquemia de las extremidades irreversible (extremidad no viable) no han de someterse a angiografía, sino que debe procederse a la programación de la amputación (fig. 65-4). En los restantes afectados por isquemia aguda de las extremidades ha de realizarse una angiografía de urgencia para definir la lesión responsable y tratarla endovascularmente si es posible.

Las opciones para una pronta revascularización comprenden: 1) tratamientos endovasculares, con trombólisis intraarterial (p. ej., activador del plasminógeno tisular recombinante, 0,05 a 0,1 mg/kg/h por vía intraarterial) y/o trombectomía o colocación de endoprótesis por catéter, o 2) trombectomía quirúrgica abierta, con o sin derivación arterial. En general, el tratamiento endovascular se recomienda para pacientes con síntomas de inicio agudo menos de 14 días antes, mientras que la revascularización quirúrgica está indicada para pacientes con síntomas de más de 14 días de duración.

Isquemia crónica de las extremidades inferiores

El abordaje en pacientes con claudicación se dirige tanto a la enfermedad de la extremidad en sí (con conservación de la misma y mejora de la distancia de marcha) como a la reducción del riesgo del paciente de sufrir complicaciones cardiovasculares de ateroesclerosis que pongan en riesgo su vida (fig. 65-5). La modificación de los factores de riesgo (p. ej., tratamiento agresivo de los valores elevados de colesterol LDL [cap. 190] y la presión arterial [cap. 64], así como el abandono del hábito de fumar [cap. 363]), una prescripción de ejercicio, fármacos antiplaquetarios (cap. 70) y tratamiento médico para reducir la claudicación, son los elementos básicos para tratar una enfermedad arterial periférica estable crónica[8] (v. fig. 65-5).

Modificación de los factores de riesgo

A los pacientes con enfermedad arterial periférica conocida se les debe animar a modificar y eliminar los factores de riesgo ateroesclerótico, como diabetes (cap. 210), consumo de tabaco (cap. 363), hiperlipidemia (cap. 190) e hipertensión (cap. 64), y a hacer ejercicio regularmente (cap. 14).[9]

A los fumadores, actuales o antiguos, se les ha de preguntar sobre su consumo de tabaco en cada consulta. Deben recibir asesoramiento, y habitualmente se les ofrece farmacoterapia (p. ej., tratamiento de sustitución de la nicotina, a veces con vareniclina o bupropión) o incorporación a un programa de abandono del hábito tabáquico (cap. 363). En la enfermedad arterial periférica grave con concentraciones elevadas de CRP, el tratamiento con estatinas mejora sustancialmente la supervivencia global, y en especial el tratamiento de alta intensidad para reducir las concentraciones de colesterol LDL a 70 mg/dl o menos, reduce el riesgo de amputación y de muerte. En pacientes con enfermedad arterial periférica que ya reciben tratamiento con estatinas, los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9) reducen aún más las concentraciones de colesterol de las LDL, los acontecimientos cardiovasculares y el riesgo de acontecimientos adversos importantes en las extremidades.[A2] El control de la presión arterial es esencial, sobre todo en caso de diabetes coexistente. Los β-bloqueantes son antihipertensivos eficaces, no contraindicados en la enfermedad arterial periférica.

Tratamiento con ejercicio

Es importante convencer a los pacientes de que el ejercicio, aunque a veces precipita los síntomas de claudicación, no es perjudicial y es el abordaje inicial preferible.[10] Un metaanálisis que comparó la terapia de ejercicio supervisada y no supervisada demostró una mejoría superior de la claudicación en caso de ejercicio supervisado,[A3] aunque el ejercicio domiciliario no parece tan útil incluso si se combina con un monitor de actividad que lleva el paciente y orientación telefónica.[A4,A5] A menudo, la mejora de la distancia caminada se logra mediante tratamiento farmacológico, abandono del consumo de tabaco y un programa de ejercicio supervisado regular. Un ensayo aleatorizado de pacientes con enfermedad arterial periférica aortoilíaca demostró que los incluidos en un programa de ejercicio supervisado mejoraban más el rendimiento de la marcha que los sometidos a tratamiento primario con endoprótesis o con deambulación domiciliaria y cilostazol.

Tratamiento antiagregante plaquetario y antitrombótico

El tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico (generalmente de 75 a 325 mg/día) cuenta con una función ya contrastada en la prevención secundaria de episodios cardiovasculares en pacientes con enfermedad arterial periférica, debido al riesgo de IM, accidente cerebrovascular y muerte vascular, con independencia de que estén siendo tratados médicamente, hayan sido sometidos a revascularización endovascular o quirúrgica, o hayan sufrido amputación. El agregado de rivaroxabán en dosis bajas (2,5 mg dos veces al día) a ácido acetilsalicílico (100 mg diarios) puede reducir aún más los acontecimientos cardiovasculares mayores, los acontecimientos en las extremidades[A6] y la mortalidad por todas las causas,[A7,A8] pese a un aumento de los acontecimientos de sangrado.[A9]

Las tienopiridinas, como el clopidogrel (habitualmente 75 mg/día), solo están indicadas cuando no se tolera el ácido acetilsalicílico, basándose en datos comparativos sobre eficacia de ambos fármacos en pacientes con enfermedad arterial periférica. Evidencia reciente indica que otra tienopiridina, el ticagrelor (en general, 90 o 60 mg dos veces al día), no es más eficaz que el clopidogrel como monoterapia para reducir los acontecimientos cardiovasculares,[A10] pero el ticagrelor sumado al tratamiento con ácido acetilsalicílico en dosis bajas reduce, de hecho, los acontecimientos cardíacos mayores en comparación con el ácido acetilsalicílico solo en pacientes que también han presentado un IM.[A11] Un nuevo y promisorio antagonista del receptor 1 activado por proteasa, voraxapar, puede reducir de manera considerable la incidencia de isquemia aguda de las extremidades y la necesidad de revascularización en pacientes con enfermedad arterial periférica.[A12]

Farmacología

El cilostazol, un inhibidor de la fosfodiesterasa, en dosis de 50 a 100 mg dos veces al día mejora la distancia caminada máxima en un 40-50% en comparación con placebo[A13] y, según se ha demostrado, reduce la reestenosis después de la revascularización de la arteria femoral.[A14] El cilostazol está contraindicado en la insuficiencia cardíaca. Las prostaglandinas vasodilatadoras orales, la vitamina E y el tratamiento de quelación con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) no han inducido mejora de los síntomas o la distancia caminada.

Revascularización

La decisión de proceder a revascularización endovascular o quirúrgica para aliviar la claudicación en la isquemia crónica estable de las extremidades inferiores se basa en la evaluación de riesgos-beneficios, que contrapone la discapacidad y el grado de molestias del paciente a los potenciales riesgos y beneficios a corto y largo plazo de la técnica. Como muy pocos pacientes con claudicación están expuestos a perder sus extremidades, el objetivo fundamental de la revascularización es la mejoría funcional persistente, no el rescate de la extremidad.

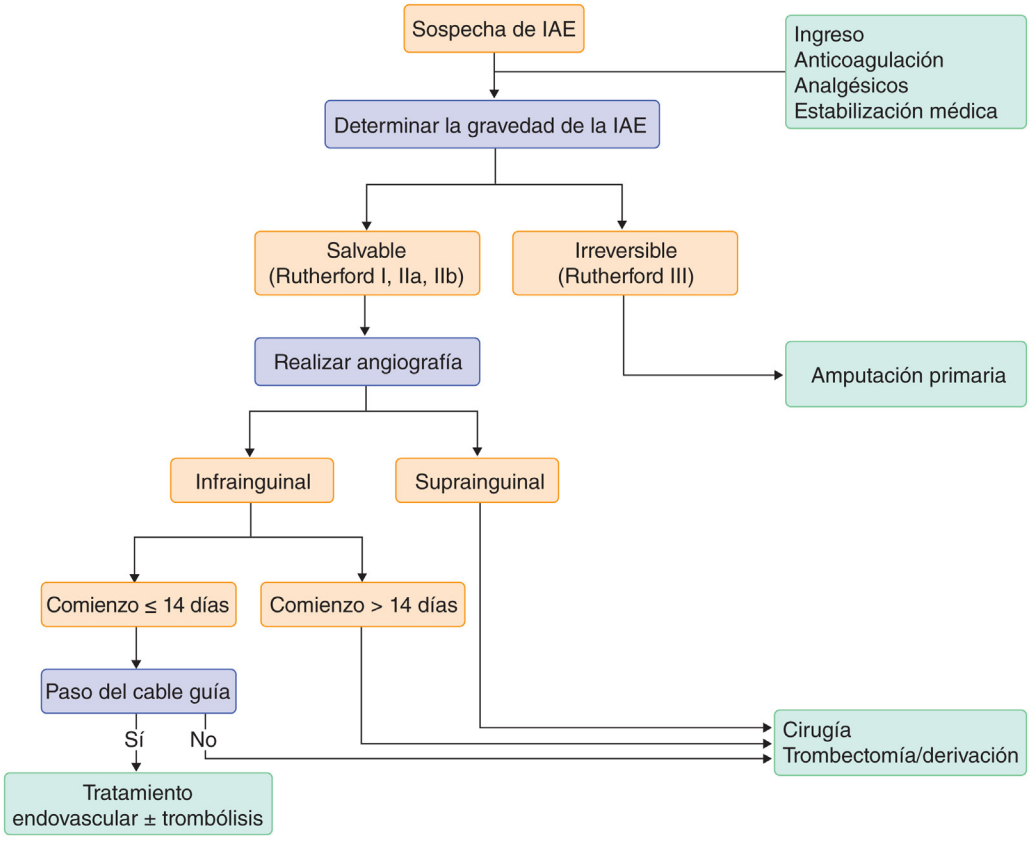

FIGURA 65-4. Algoritmo de tratamiento de la isquemia aguda de las extremidades (IAE). (Modificado de Gray BH, Conte MS, Dake MD, et al. Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: lower-extremity revascularization: state of the art. *Circulation*. 2008;118:2864-2872.)

Los pacientes seleccionados para revascularización a fin de aliviar síntomas de claudicación intermitente deben tener una limitación significativa de su estilo de vida o ser incapaces de trabajar, y deben haber presentado falta de respuesta a medicamentos y a un programa estructurado de ejercicio.[11,12]

Las estenosis u oclusiones de la arteria femoral y poplítea (e-fig. 65-1) suelen asociarse con claudicación de la pantorrilla. La revascularización mediante técnicas endovasculares o cirugía está indicada para el alivio de la claudicación ocupacional o que limita el estilo de vida en pacientes que no han respondido al ejercicio ni al tratamiento farmacológico.

En pacientes con claudicación, la combinación de un programa estructurado de ejercicio más angioplastia con balón es superior a la terapia de ejercicio supervisada sola para mejorar el ITB, la distancia de marcha y la calidad de vida.[A15] Ensayos aleatorizados que compararon cirugía y angioplastia comunican tasas similares de mortalidad, amputación y permeabilidad a 4 años en pacientes con isquemia de las extremidades inferiores.[A16] En lesiones pasibles de tratamiento percutáneo, este se prefiere debido a su morbimortalidad más baja en el período que rodea a la intervención. La angioplastia es más rentable que la cirugía si la tasa esperable de permeabilidad a 5 años del vaso tratado es del 30% o mayor.

Las endoprótesis liberadoras de fármaco y los balones recubiertos de medicamento,[13] que parecen ser equivalentes entre sí,[A17] procuran de forma segura un beneficio superior y más durable en el caso de claudicación causada por enfermedad femoropoplítea que la angioplastia y el implante de endoprótesis solo.[A18,A19] Los dispositivos de angioplastia complementarios, como la aterectomía, la crioterapia y el balón de corte no se han investigado significativamente en ninguna población, y hay pocos datos que respalden su uso.

En la isquemia crítica crónica de la extremidad inferior, el objetivo terapéutico es una revascularización urgente para restablecer el flujo pulsátil, laminar la extremidad distal y reducir la tasa de amputaciones. La derivación quirúrgica a través de la vena safena mayor produce los mejores resultados, si bien el tratamiento endovascular resulta tan válido como la cirugía abierta cuando no puede recurrirse a una vena safena adecuada. También es razonable probar inicialmente el tratamiento percutáneo si un paciente es candidato a cirugía o angioplastia, en especial si la esperanza de vida del paciente es menor de 2 años. En las arterias tibiales, las endoprótesis liberadoras de fármaco en las arterias coronarias y los balones recubiertos con medicamento ofrecen mejores resultados que los tratamientos convencionales,[A20,A21] aunque estos dos abordajes pueden producir resultados similares para el tratamiento de isquemia crítica en las extremidades para arterias por debajo de la rodilla.[A22]

No obstante, la amputación primaria está indicada en pacientes con necrosis extensa y gangrena infecciosa, con dolor en reposo, sin deambulación y que no son candidatos a revascularización. Los tratamientos celulares y con factores de crecimiento se están investigando para la preservación de extremidades, aunque aún no han demostrado su eficacia clínica.

PRONÓSTICO

La enfermedad arterial periférica es una importante causa de afectación aguda y crónica, asociada a capacidad funcional deteriorada, menor calidad de vida, pérdida de extremidades y mayor riesgo de muerte (e-fig. 65-2). Alrededor del 18% de los pacientes sometidos a revascularización arterial periférica tienen un reingreso no planificado dentro de los 30 días.[14]

Alrededor de dos tercios de los casos de enfermedad arterial periférica sufren afectación grave de al menos una arteria coronaria, y una cuarta parte de ellos padecen estenosis significativa de la arteria carótida. En consecuencia, los pacientes con enfermedad arterial periférica afrontan un mayor riesgo de episodios isquémicos cardiovasculares, como IM, accidente cerebrovascular isquémico y muerte. En ellos, se estima que los episodios adversos coronarios y cerebrovasculares son de 2 a 4 veces más frecuentes que los que afectan a las extremidades. El pronóstico mejora cuando se sigue un tratamiento recomendado por las directrices correspondientes.

La mortalidad anual en la enfermedad arterial periférica es del orden del 5%, aunque es superior en casos graves. Por ejemplo, la tasa estimada de mortalidad a 1 año para pacientes con isquemia crítica de las extremidades es del 25%, y asciende al 45% en los que requieren amputación. En cambio, la mortalidad anual de la claudicación intermitente es solo del 1-2%. En la isquemia aguda de las extremidades, la tasa de amputación a 30 días alcanza el 40%, y para ella se han notificado índices de mortalidad hasta del 30%.

A los pacientes con claudicación de las extremidades inferiores debe indicárseles que el riesgo de pérdida de la extremidad es bajo. Además, los antecedentes de claudicación por sí mismos solo elevan ligeramente el riesgo de amputación a 10 años. Sin embargo, un ITB reducido y la diabetes mellitus se asocian al desarrollo de dolor isquémico en reposo y úlcera isquémica, que pueden derivar en pérdida de la extremidad. Entre los pacientes con enfermedad arterial periférica, los diabéticos tienen 15 veces más probabilidades de sufrir amputación que los no diabéticos, cuya tasa de amputación anual es inferior al 1%.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

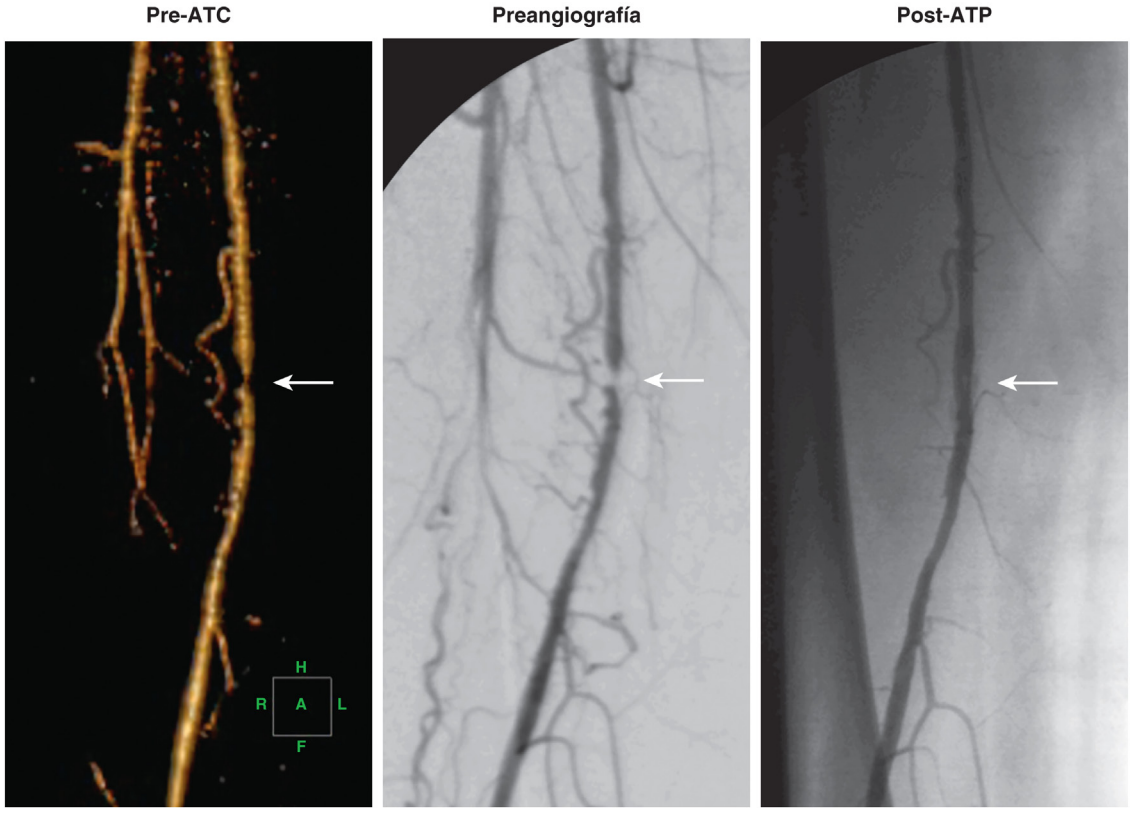

E-FIGURA 65-1. **Estenosis aislada *(flechas)* de la arteria femoral superficial izquierda observada en angiografía por tomografía computarizada (pre-ATC; *izquierda*), angiografía por sustracción digital (preangiografía; *centro*) y angiografía digital tras angioplastia transluminal percutánea (post-ATP; *derecha*).** (Tomado de White C. Intermittent claudication. *N Engl J Med.* 2007;356:1241-1250.)

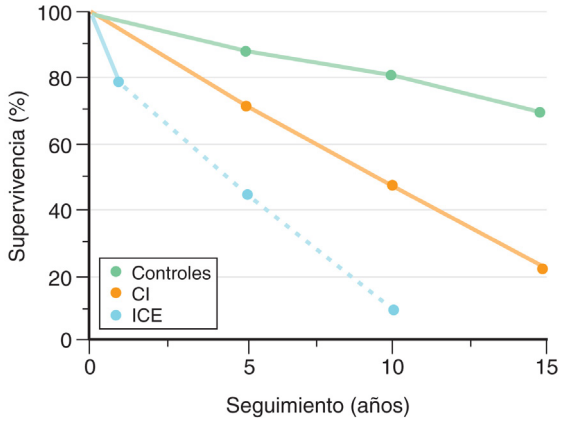

E-FIGURA 65-2. **Curvas de supervivencia de pacientes con claudicación intermitente (CI) e isquemia crítica de las extremidades (ICE).** (Modificado de Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Intersociety consensus for the management of peripheral arterial disease [TASC II]. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33[Suppl]:S1-S75.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

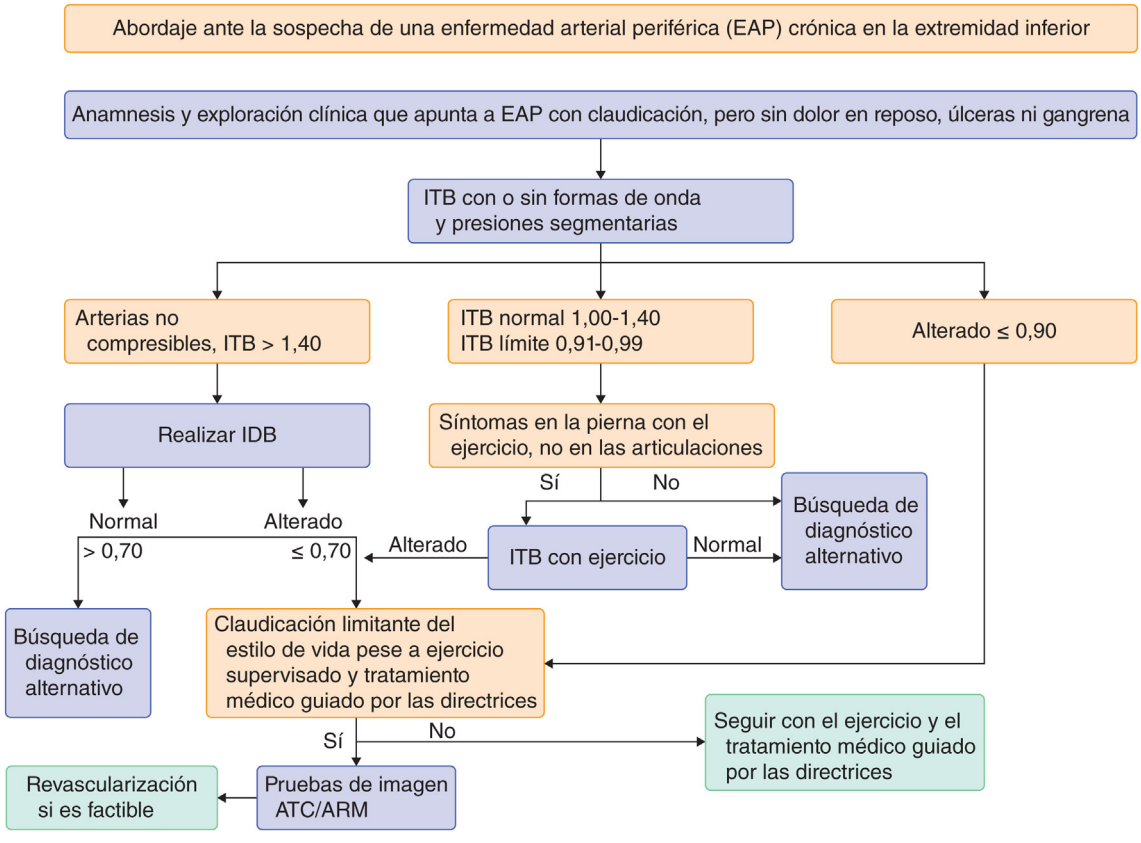

FIGURA 65-5. Abordaje ante la sospecha de una enfermedad arterial periférica crónica en la extremidad inferior. ARM, angiografía por resonancia magnética; ATC, angiografía por tomografía computarizada; IDB, índice dedo del pie-brazo; ITB, índice tobillo-brazo.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Fakhry F, Spronk S, van der Laan L, et al. Endovascular revascularization and supervised exercise for peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:1936-44.

A2. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk). *Circulation*. 2018;137:338-50.

A3. Pandey A, Banerjee S, Ngo C, et al. Comparative efficacy of endovascular revascularization versus supervised exercise training in patients with intermittent claudication: meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:712-24.

A4. McDermott MM, Spring B, Berger JS, et al. Effect of a home-based exercise intervention of wearable technology and telephone 6 coaching on walking performance in peripheral artery disease: the HONOR randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:1665-76.

A5. McDermott MM, Spring B, Tian L, et al. Effect of low-intensity vs high-intensity home-based walking exercise on walk distance in patients with peripheral artery disease: the LITE randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:1266-76.

A6. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, et al. Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease: the COMPASS trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2306-15.

A7. Hess CN, Debus ES, Nehler MR, et al. Reduction in acute limb ischemia with rivaroxaban versus placebo in peripheral artery disease after lower extremity revascularization: insights from VOYAGER PAD. *Circulation*. 2021;144:1831-41.

A8. Eikelboom JW, Bhatt DL, Fox KAA, et al. Mortality benefit of rivaroxaban plus aspirin in patients with chronic coronary or peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:14-23.

A9. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N Engl J Med*. 2020;382:1994-2004.

A10. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. *N Engl J Med*. 2017;376:32-40.

A11. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2719-28.

A12. Bonaca MP, Creager MA, Olin J, et al. Peripheral revascularization in patients with peripheral artery disease with vorapaxar: insights from the TRA 2°P-TIMI 50 trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:2157-64.

A13. Brown T, Forster RB, Cleanthis M, et al. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;6 CD003748.

A14. Desai K, Han B, Kuziez L, et al. Literature review and meta-analysis of the efficacy of cilostazol on limb salvage rates after infrainguinal endovascular and open revascularization. *J Vasc Surg*. 2021;73:711-21 e3.

A15. Fakhry F, Fokkenrood HJP, Spronk S, et al. Endovascular revascularization versus conservative management for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3 CD010512.

A16. Goueffic Y, Della Schiava N, Thaveau F, et al. Stenting or surgery for de novo common femoral artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:1344-54.

A17. Liistro F, Angioli P, Porto I, et al. Drug-eluting balloon versus drug-eluting stent for complex femoropopliteal arterial lesions: the DRASTICO study. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:205-15.

A18. Schneider PA, Laird JR, Tepe G, et al. Treatment effect of drug-coated balloons is durable to 3 years in the femoropopliteal arteries: long-term results of the IN. PACT SFA randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11:1-8.

A19. Nordanstig J, James S, Andersson M, et al. Mortality with paclitaxel-coated devices in peripheral artery disease. *N Engl J Med*. 2020;383:2538-46.

A20. Farber A, Menard MT, Conte MS, et al. Surgery or endovascular therapy for chronic limb-threatening ischemia. *N Engl J Med*. 2022;387:2305-16.

A21. Zeller T, Micari A, Scheinert D, et al. The IN. *PACT DEEP clinical drug-coated balloon trial: 5-year outcomes. JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13:431-43.

A22. Patel A, Irani FG, Pua U, et al. Randomized controlled trial comparing drug-coated balloon angioplasty versus conventional balloon angioplasty for treating below-the-knee arteries in critical limb ischemia: the SINGA-PACLI trial. *Radiology*. 2021;300:715-24.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e254-743.
2. Polonsky TS, McDermott MM. Lower extremity peripheral artery disease without chronic limb-threatening ischemia: a review. *JAMA*. 2021;325:2188-98.
3. Farber A. Chronic limb-threatening ischemia. *N Engl J Med*. 2018;379:171-80.
4. Azzopardi YM, Gatt A, Chockalingam N, et al. Agreement of clinical tests for the diagnosis of peripheral arterial disease. *Prim Care Diabetes*. 2019;13:82-6.
5. Kithcart AP, Beckman JA. ACC/AHA versus ESC guidelines for diagnosis and management of peripheral artery disease: JACC guideline comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2789-801.
6. Criqui MH, Matsushita K, Aboyans V, et al. Lower extremity peripheral artery disease: contemporary epidemiology, management gaps, and future directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144:e171-91.
7. Abramson BL, Al-Omran M, Anand SS, et al. Canadian Cardiovascular Society 2022 Guidelines for Peripheral Arterial Disease. *Can J Cardiol*. 2022;38:560-87.
8. Giannopoulos S, Armstrong EJ. Medical therapy for cardiovascular and limb-related risk reduction in critical limb ischemia. *Vasc Med*. 2021;26:210-24.
9. Dittman JM, Amendola MF, Lavingia KS. Medical optimization of the peripheral artery disease patient. *Semin Vasc Surg*. 2022;35:113-23.
10. Ehrman JK, Gardner AW, Salisbury D, et al. Supervised exercise therapy for symptomatic peripheral artery disease: a review of current experience and practice-based recommendations. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2023;43:15-21.
11. Bailey SR, Beckman JA, Dao TD, et al. ACC/AHA/SCAI/SIR/SVM 2018 appropriate use criteria for peripheral artery intervention: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:214-37.
12. Shamaki GR, Markson F, Soji-Ayoade D, et al. Peripheral artery disease: a comprehensive updated review. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47:101082.
13. Amlani V, Falkenberg M, Nordanstig J. The current status of drug-coated devices in lower extremity peripheral artery disease interventions. *Prog Cardiovasc Dis*. 2021;65:23-8.
14. Secemsky EA, Schermerhorn M, Carroll BJ, et al. Readmissions after revascularization procedures for peripheral arterial disease: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med*. 2018;168:93-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

66 OTRAS ENFERMEDADES ARTERIALES PERIFÉRICAS

JOHN R. BARTHOLOMEW

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

SÍNDROME DE ATRAPAMIENTO DE LA ARTERIA POPLÍTEA

El síndrome de atrapamiento de la arteria poplítea, causante de claudicación intermitente en jóvenes y, a menudo, en deportistas, puede ser anatómico o funcional. El síndrome de atrapamiento de la arteria poplítea anatómico se debe a compresión extrínseca de dicha arteria por los músculos o ligamentos de la fosa poplítea o su entorno. En una versión funcional del atrapamiento de la arteria poplítea, la cabeza medial del músculo gastrocnemio, plantar o sóleo se hipertrofia y ocluye la arteria poplítea sin que exista una verdadera anomalía anatómica permanente.[1] También pueden verse afectados la vena y el nervio poplíteos.

La evidencia anatómica del atrapamiento puede hallarse en la exploración física o en pruebas de imagen efectuadas por motivos no relacionados hasta en el 4% de personas aparentemente normales, y en pruebas de imagen que revelen compresión de la arteria poplítea con maniobras de provocación hasta en un 80% de personas asintomáticas. El síndrome de atrapamiento de la arteria poplítea clínicamente evidente es infrecuente; un estudio ha revelado una prevalencia aproximada del 0,16% en soldados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Entre los síntomas del síndrome de atrapamiento de la arteria poplítea se cuentan dolor en las extremidades, pies fríos tras el ejercicio, dolor isquémico en reposo e incluso necrosis tisular si casos no diagnosticados progresan a degeneración arterial con tromboembolización. El atrapamiento de la vena poplítea causa inflamación y decoloración de la pantorrilla, pesadez, varices, calambres en la pantorrilla nocturnos o con el ejercicio y trombosis venosa profunda (cap. 68). La afectación del nervio puede provocar parestesias.

El diagnóstico de síndrome de atrapamiento de la arteria poplítea es indicado por la demostración de compresión de la arteria en flexión plantar activa contra resistencia. Esta compresión se manifiesta por disminución del pulso arterial pedio en la exploración física y pérdida de señal Doppler de onda continua en las arterias pedias. Los registros de volumen de pulso y las presiones segmentarias en las extremidades deben medirse en reposo, con la rodilla extendida y el tobillo en posición neutra, dorsiflexión y flexión plantar. Los estudios de ejercicio en cinta sin fin muestran reducción de la presión arterial en extremidades sintomáticas tras el ejercicio. La ecografía dúplex arterial, la arteriografía por tomografía computarizada (TC) dinámica o la arteriografía por resonancia magnética (RM) permiten confirmar diagnóstico y, las dos últimas, ayudan a definir la estructura causante del atrapamiento. En el diagnóstico diferencial se incluyen síndrome compartimental, fractura por estrés, enfermedad quística adventicial y embolia arterial.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento del atrapamiento estructural de la arteria poplítea es mayoritariamente quirúrgico, con alivio del mismo mediante resección o translocación de los elementos compresivos. Si el síndrome no se identifica hasta después de la lesión arterial, a veces son necesarias la reconstrucción arterial o la derivación quirúrgica, idealmente con un injerto autólogo venoso. En el atrapamiento funcional de la arteria poplítea, los síntomas de esfuerzo pueden responder a la inyección de toxina botulínica A en el espacio poplíteo. En pacientes con síntomas persistentes de atrapamiento funcional, se recomienda resección o translocación de la cabeza medial del músculo gastrocnemio. Cuando el tratamiento se aplica precozmente en la evolución del síndrome, cabe esperar una recuperación completa, con plena resolución de los síntomas.

ENFERMEDAD QUÍSTICA ADVENTICIAL DE LAS ARTERIAS DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES

En la enfermedad quística adventicial se desarrolla en las capas adventicias de la pared arterial un quiste mucinoso que invade la luz arterial.[2] La enfermedad suele afectar a la arteria poplítea, provocando claudicación intermitente, generalmente en hombres de mediana edad. No obstante, pueden verse afectadas las arterias ilíaca externa, femoral, axilar, braquial, radial y cubital. Se desconoce la causa exacta de la enfermedad quística adventicial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La claudicación intermitente es el síntoma más común de la enfermedad quística adventicial. No obstante, las molestias en la extremidad persisten hasta 20 min tras la cesación de la actividad, a diferencia del clásico alivio del dolor al interrumpir la actividad propio de la enfermedad arterial periférica ateroesclerótica (cap. 65). Los síntomas de la enfermedad quística adventicial tienden a ser irregulares, reaparecer sin intervención de agentes precipitantes evidentes y remitir sin explicación. También es posible la isquemia aguda de las extremidades (cap. 65) secundaria a compresión arterial y trombosis.

El diagnóstico se sospecha cuando el pulso pedio desaparece con flexión pasiva de la rodilla y, ocasionalmente, con ejercicio. Sin embargo, en la mayoría de los casos la enfermedad se confirma con angiografía por RM. En comparación, la arteriografía solo revela la compresión de la luz arterial sin identificar el quiste. El hallazgo de una compresión excéntrica de la luz de la arteria poplítea, conocida como signo de la cimitarra, se considera patognomónico de enfermedad quística adventicial (fig. 66-1).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Puede intentarse la aspiración del quiste con guía de imagen, aunque las recidivas son frecuentes. Es improbable que la angioplastia con balón resulte eficaz y duradera, por lo que no se recomienda. La resección quirúrgica del quiste, con potencial injerto de interposición venoso, es el tratamiento primario. Cuando esta alteración se identifica precozmente, cabe prever la resolución completa de la claudicación tras la resección del quiste.

ENDOFIBROSIS DE LA ARTERIA ILÍACA

La endofibrosis de la arteria ilíaca es una estenosis de la arteria ilíaca externa, que se cree debida a traumatismo repetido en personas que realizan ejercicio intenso y deportistas de competición.[3] Esta afección, que cada vez se diagnostica más, es común en ciclistas, futbolistas o corredores de larga distancia de entre 30 y 50 años de edad.

La endofibrosis se produce por hiperplasia de la íntima y fibrosis de la pared arterial. A veces se registra proliferación de células musculares lisas, de la media y de la íntima.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Entre sus síntomas se cuentan claudicación intermitente en los muslos y debilidad de la pierna que interfieren en el ejercicio, acompañadas de una sensación de inflamación o parestesia en la extremidad inferior proximal, en el momento de máximo ejercicio. La exploración física puede ser normal en reposo, aunque en ocasiones se percibe un soplo en la fosa pélvica o la región inguinal ipsilaterales.

Las pruebas de imagen diagnósticas comprenden mediciones antes y después del ejercicio con un equipo Doppler de presión en el tobillo, en el momento de máximo ejercicio en cinta sin fin con limitación de síntomas. La ecografía y la angiografía con contraste, preferiblemente con la pierna flexionada hasta la altura de la cadera en



FIGURA 66-1. El hallazgo de compresión excéntrica de la luz de la arteria poplítea, conocido como signo de la cimitarra, se considera patognomónico de la enfermedad quística adventicial.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

posición de bicicleta, revelan estenosis concéntrica, a menudo con alargamiento de la arteria ilíaca afectada. Resultan útiles la ecografía intravascular y los gradientes de presión intraarterial a través de la lesión.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de primera línea consiste en evitar las actividades que agraven los síntomas. Si se requiere una intervención, la angioplastia produce altas tasas de reestenosis y la prótesis endovascular se complica por el riesgo de rotura de la endoprótesis. Como consecuencia, el tratamiento recomendado es la revascularización quirúrgica mediante angioplastia con parche venoso o injertos de interposición, que suele mejorar los síntomas. En caso de traumatismo continuado en el segmento arterial, está justificada la vigilancia minuciosa de posibles recidivas.

DISPLASIA FIBROMUSCULAR

La displasia fibromuscular (cap. 110) es una enfermedad arterial no ateroesclerótica y no inflamatoria que suele afectar a la capa media de la pared arterial de cualquier arteria del cuerpo.[4] Se registra principalmente en mujeres de entre 20 y 60 años de edad, con un promedio de edad de inicio de 52 años y un intervalo global que oscila entre los 5 y los 83 años. Su prevalencia real se desconoce, aunque en una serie de posibles donantes renales se registró una prevalencia casi del 4%.

La displasia fibromuscular es multifocal en el 90% de los casos y focal en el 10%. La displasia fibromuscular multifocal da lugar al clásico aspecto de «collar de cuentas» en la arteriografía de contraste (fig. 66-2). La anatomía patológica muestra segmentos alternos de adelgazamiento y engrosamiento de la media arterial, aunque también es posible la afectación predominante de la adventicia o la íntima, que genera un aspecto angiográfico distinto del de la fibroplasia medial. Otros tipos de displasia fibromuscular comprenden una variante de la íntima, que causa estenosis reticular aislada focal en la arteria afectada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La presentación clínica de la displasia fibromuscular depende de las arterias afectadas y, en ocasiones, es detectada accidentalmente sin que haya síntomas en pruebas de imagen realizadas por otros motivos. Si bien la mayoría de los síntomas están relacionados con estenosis, alrededor del 20% de los pacientes presentan aneurismas, alrededor del 25%, disecciones y, en pacientes raros, se desarrollan oclusiones.

Las arterias renales están afectadas en casi el 60% de los casos (cap. 110), y las arterias carótidas extracraneales y vertebrales, en casi el 40% de los casos. No sorprende que los dos signos y síntomas más comunes sean la hipertensión (cap. 64) y las cefaleas recurrentes (especialmente de tipo migraña; cap. 367). Otros signos y síntomas menos habituales son mareo, acúfenos pulsátiles y soplos cervicales. Entre las claves adicionales se incluyen un ataque isquémico transitorio o un accidente cerebrovascular en pacientes de menos de 60 años, un aneurisma en un vaso intracraneal, una hemorragia subaracnoidea o un infarto renal.[5] Ocasionalmente, la displasia fibromuscular se detecta en las arterias braquial, ilíaca, femoral o poplítea, y puede asociarse también con una disección espontánea de la arteria coronaria (cap. 58).[6]

El diagnóstico de displasia fibromuscular se basa en una combinación de hallazgos clínicos y de imagen. La ecografía dúplex y las angiografías por RM y TC permiten identificar la enfermedad y valorar posibles aneurismas, aunque la angiografía con contraste y la ecografía intravascular son las mejores pruebas diagnósticas. Dado que la displasia fibromuscular afecta a distintos lechos vasculares, inicialmente los pacientes han de someterse a pruebas de RM o TC globales de las arterias intracraneales, las carótidas extracraneales, la aorta torácica y abdominal y sus ramas, y las arterias renales. Casi el 13% de los pacientes tienen aneurismas intracraneales detectables por pruebas de imagen. Cuando se identifican aneurismas o disecciones arteriales sin evidencia clara de displasia fibromuscular, puede considerarse un posible trastorno genético del colágeno.



FIGURA 66-2. Angiografía con el clásico patrón de «collar de cuentas», propio de la displasia fibromuscular de tipo medial, en la arteria ilíaca externa. Se observa también aneurisma proximal al área de displasia. (Por cortesía del Dr. Jeffrey W. Olin.)

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de la displasia fibromuscular depende de la presentación clínica y el alcance de la afectación arterial.[7] A los pacientes asintomáticos se les receta provisionalmente ácido acetilsalicílico. En pacientes jóvenes con inicio súbito de hipertensión y displasia fibromuscular de la arteria renal, la angioplastia transluminal percutánea a menudo cura la hipertensión (cap. 110). Los aneurismas de arterias renales e intracraneales han de ser sometidos a estrecho seguimiento para detectar su eventual expansión y pueden precisar intervención quirúrgica. La decisión sobre la reparación a menudo se fundamenta en el tamaño del aneurisma, su velocidad de expansión y la presencia de síntomas asociados. La displasia fibromuscular de la arteria carótida generalmente se trata con antiagregantes plaquetarios (p. ej., ácido acetilsalicílico, 81-325 mg/día) o con entre 3 y 6 meses de anticoagulación con warfarina, en caso de disección de la arteria carótida. La angioplastia transluminal percutánea se reserva para pacientes con síntomas isquémicos cerebrales hemisféricos y disección progresiva. La angioplastia transluminal percutánea de arterias periféricas se recomienda solo si hay síntomas de claudicación intermitente.

En general, los pacientes con displasia fibromuscular presentan un excelente pronóstico. Tras angioplastia transluminal percutánea de las arterias renales, en torno a un tercio de los pacientes hipertensos recuperarán valores de presión arterial normales y el resto experimentarán una mejora sustancial. El tratamiento antiagregante óptimo (p. ej., ácido acetilsalicílico, 81-325 mg/día) se recomienda para la mayoría de los afectados de displasia fibromuscular. Las complicaciones más temidas, presentes en menos del 5% de los casos, son el accidente cerebrovascular por disección carotídea progresiva y la rotura de aneurismas arteriales intracraneales o viscerales.

TROMBOANGITIS OBLITERANTE (ENFERMEDAD DE BUERGER)

La tromboangitis obliterante es un trastorno inflamatorio segmentario no ateroesclerótico que afecta a arterias y venas de tamaño pequeño o medio y a nervios, con la mayor frecuencia, aunque no de forma exclusiva, de las extremidades inferiores.[8] Es característica en hombres de menos de 50 años que fuman, mascan tabaco o consumen cannabis.

Aunque rara vez obtenida, la biopsia de los dedos afectados muestra trombos inflamatorios de elevada celularidad, con preservación de la pared arterial. La tromboangitis obliterante es uno de los pocos trastornos vasculares que afectan tanto a arterias como a venas, por lo que también puede desarrollarse tromboflebitis superficial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes suelen presentar dolor en los dedos o las extremidades, con isquemia digital, claudicación de las extremidades distales (como el arco del pie o el brazo) y úlceras en los dedos (fig. 66-3). Más del 40% de los casos presentan fenómeno de Raynaud.

Los médicos deben mantener un elevado grado de sospecha clínica en fumadores jóvenes con isquemia de las extremidades distales y dolor sin evidencia de ateroesclerosis. Muchos pacientes presentan resultado anómalo de la prueba de Allen, en la que una de las dos arterias principales de la mano (radial o cubital) no se llena después de que el examinador comprima la otra arteria, así como ausencia de pulsos arteriales periféricos. El índice tobillo-brazo (cap. 65) suele ser anómalo, aun cuando los estudios pletismográficos revelen una circulación arterial proximal esencialmente normal. Los resultados serológicos no muestran evidencias de vasculitis inflamatoria (cap. 249) y no se hallan fuentes proximales de émbolos arteriales. A menudo se requiere arteriografía de contraste para detectar afectación arterial distal en ausencia de ateroesclerosis. Las oclusiones arteriales segmentarias con colaterales en sacacorchos se observan con frecuencia, aunque no son patognomónicas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El fundamento del tratamiento es la abstinencia completa del consumo de tabaco (confirmado preferiblemente con análisis de orina en busca de cotinina) y de cannabis.[9] Los pacientes que no pueden abstenerse de fumar suelen tener dolor resistente, necrosis tisular recurrente y necesidad de una amputación progresiva de la extremidad.



FIGURA 66-3. Enfermedad de Buerger. Dedo de la mano isquémico de un hombre joven (A) y dedo del pie isquémico de una mujer de 28 años (B) con enfermedad de Buerger. (Por cortesía del Dr. Jeffrey W. Olin.)

Aunque por lo común aporta solo un beneficio modesto, con frecuencia se prescribe tratamiento antiagregante (p. ej., ácido acetilsalicílico, 81-325 mg/día). Algunos expertos pueden probar el uso, no recogido por la ficha técnica, de un ciclo de 28 días del análogo de la prostaciclina iloprost (1 ng/kg/min intravenosos durante 6 h al día) mejora el dolor y acelera la cicatrización de heridas en comparación con ácido acetilsalicílico o simpatectomía lumbar.[A1] No hay datos que demuestren efectos beneficiosos de vasodilatadores como los antagonistas del calcio, los α-bloqueantes periféricos o el sildenafilo. La simpatectomía digital, el bosentán, los estimulantes de la médula espinal y la compresión neumática intermitente se han probado, con éxito variable. La angioplastia puede ser eficaz para conservar la extremidad y evitar la amputación,[10,11] de manera que la colocación de prótesis se reserva, en general, para intervenciones de rescate o para una enfermedad más proximal.

LIVEDO RETICULAR Y LIVEDO RACEMOSA

La livedo reticular, que habitualmente afecta a las extremidades inferiores, es una dermopatía isquémica causada por una mayor prominencia de los lechos venosos debido a una obstrucción del flujo de entrada arterial, dilatación venosa u obstrucción del flujo de salida venoso. Es un trastorno vasoespástico que se manifiesta por una coloración violácea o azul rojiza o moteada semejante a una red alrededor de una zona central de piel pálida (fig. 66-4).

La livedo reticular primaria es un cuadro benigno exacerbado por las temperaturas frías, el tabaco o las alteraciones emocionales, mientras que la forma secundaria, denominada livedo racemosa (fig. 66-5), es una variante patológica observada en asociación con una serie de trastornos (tabla 66-1). La livedo reticular primaria suele observarse en mujeres sanas durante la segunda a quinta décadas de la vida. La forma secundaria puede estar asociada con anticuerpos antifosfolipídicos (cap. 67). La livedo reticular es rara en los hombres, en quienes su presencia justifica investigar posibles causas secundarias, como síndrome antifosfolipídico (cap. 160), otros síndromes hipercoagulables (cap. 67), vasculitis (cap. 249) e infecciones.

La livedo reticular y la livedo racemosa se han comunicado en pacientes con COVID-19 (cap. 336). En estos pacientes, las lesiones de livedo reticular son, con frecuencia, leves y transitorias, mientras que la forma racemosa puede asociarse con una coagulopatía aguda.[12]

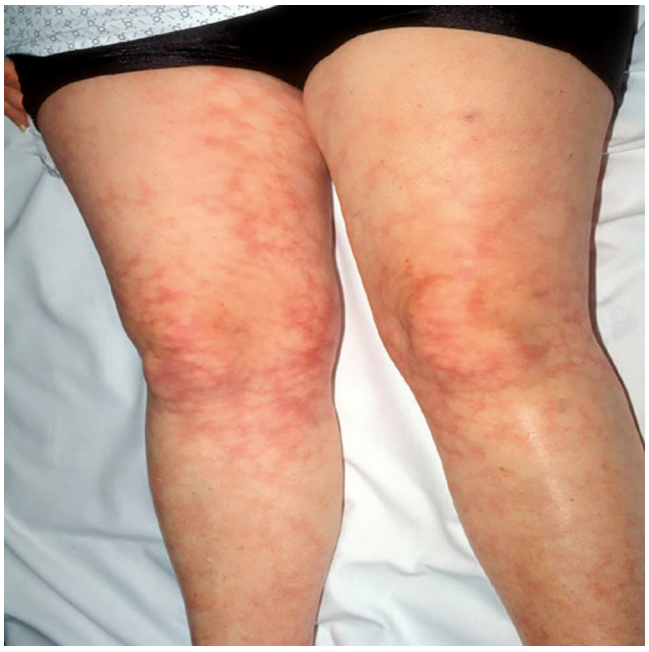

FIGURA 66-4. Livedo reticular. La livedo reticular aparece como una coloración moteada o en forma de red violácea o azul rojizo alrededor de un área central de piel clara.



FIGURA 66-5. Livedo racemosa. Livedo racemosa con úlceras isquémicas y patrones violáceos, reticulares y fragmentados en un paciente que desarrolló embolización ateromatosa en las nalgas tras un cateterismo cardíaco.

TABLA 66-1 TRASTORNOS ASOCIADOS A LIVEDO RACEMOSA

Panarteritis nudosa, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerodermia
Embolización ateromatosa, mixoma auricular
Síndrome antifosfolipídico, síndrome de Sneddon
Infecciones
Policitemia vera, trombocitopenia esencial, crioglobulinemia, criofibrinogenemia, enfermedad por aglutininas frías
Calcifilaxia, hiperoxaluria
Fármacos: amantadina, anfetaminas, ergotaminas, vasopresores (adrenalina, noradrenalina, dopamina), heparina, minociclina, gemcitabina

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las piernas y, en menor medida, los brazos, son las principales localizaciones de la livedo reticular primaria, en tanto que la cara, el tronco, las nalgas y las extremidades son las propias de la livedo racemosa. La discromía de la livedo reticular empeora con posturas declives y mejora con elevación, pero la livedo racemosa no muestra tales cambios posturales. Es importante diferenciar la red vascular habitualmente indolora, simétrica y de vasos intactos de la livedo reticular primaria del patrón a menudo doloroso, irregular, asimétrico y de vasos fragmentados observado en la livedo racemosa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Una anamnesis completa debe recabar información sobre los factores que exacerban el proceso. En la forma primaria no suelen ser necesarios estudios analíticos, mientras que, para las formas secundarias, se precisan pruebas diagnósticas específicas de anticuerpos antifosfolipídicos (es decir, anticoagulante lúpico circulante, anticuerpos anticardiolipina) y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos P y C. En ocasiones se obtienen una biopsia cutánea cuando los hallazgos serológicos son indefinidos y el diagnóstico no es claro. El diagnóstico diferencial comprende eritema por calor, púrpura retiforme, vasculopatía livedoide (tipo inusual de livedo racemosa) y acrocianosis.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Deben evitarse las temperaturas frías, el tabaco y las situaciones estresantes. La livedo reticular primaria no precisa tratamiento, aunque los antagonistas del calcio (p. ej., nifedipino, 10-20 mg p.o. cada 6 h, o amlodipino, 2,5-10 mg/día p.o.) benefician a los pacientes que se encuentran molestos por el aspecto de su piel. El tratamiento de la livedo racemosa se centra en el trastorno subyacente. Para la asociada a síndrome antifosfolipídico, enfermedad cerebrovascular (síndrome de Sneddon), o ambos, se recomiendan anticoagulantes como la warfarina, con objeto de alcanzar un índice normalizado internacional de 2,0 a 3,0, tratamiento antiagregante (p. ej., ácido acetilsalicílico, 81-325 mg/día), o ambos. La livedo reticular primaria tiene un pronóstico excelente, mientras que el de la racemosa depende del trastorno subyacente.

EMBOLIZACIÓN ATEROMATOSA

La embolización ateromatosa, también conocida como embolización de cristales de colesterol, enfermedad renal ateroembólica o síndrome de los dedos del pie azules o morados, se debe a acumulación de numerosos cristales pequeños de colesterol o agregados de fibrina-plaquetas en las extremidades o en diferentes órganos. Su incidencia exacta es desconocida, en parte porque a menudo no se identifica. En estudios de autopsia no seleccionados, su prevalencia oscila entre el 0,18 y el 2%, habiéndose notificado que es muy superior en personas sometidas a manipulación aórtica, arteriografía o intervenciones cardíacas o vasculares. Hasta el 5-10% de los casos de insuficiencia renal aguda pueden deberse a ateroembolia (cap. 110). La embolización ateromatosa es más frecuente en ancianos con ateroesclerosis avanzada, mientras que se diagnostica menos en personas de raza negra, en buena medida por la falta de reconocimiento del patrón dermatológico clásico, como consecuencia de la pigmentación oscura de la piel.

La embolización ateromatosa suele originarse a partir de placas ateroescleróticas ulceradas o estenóticas, o de aneurismas de arterias grandes o pequeñas. Entre los factores que la precipitan se cuentan arteriografía, técnicas endovasculares (cerebrales, coronarias o periféricas), cirugía, traumatismo o anticoagulación.[13] El riesgo después de una intervención cardiovascular es de aproximadamente 4 por cada 10.000 pacientes.[14] La ateroembolia también sobreviene espontáneamente. La microscopia óptica pone de manifiesto múltiples cristales de colesterol, aciculares y biconvexos, que se alojan en las arteriolas y generan una respuesta inflamatoria a cuerpo extraño por la que, días o semanas después del episodio desencadenante, se observan leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y células gigantes multinucleadas. Con el tiempo, este proceso genera daño orgánico por obstrucción intraluminal, isquemia y, en ocasiones, infarto.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los hallazgos dermatológicos en las extremidades inferiores son la presentación clínica más habitual (v. fig. 66-5), aunque es posible la embolización ateromatosa en cualquier órgano (tabla 66-2). La embolización ateromatosa con frecuencia se pasa por alto o se diagnostica erróneamente, ya que sus signos y síntomas son inespecíficos y diversos. Cuando se sospecha, el diagnóstico suele confirmarse solo a partir de datos clínicos. La tríada clínica de antecedentes de un acontecimiento precipitante, insuficiencia renal aguda y hallazgos cutáneos o retinianos debe plantear la sospecha del diagnóstico. En ciertos casos, el diagnóstico definitivo requiere biopsia cutánea, renal o de tubo digestivo. Pueden registrarse elevación de los marcadores de inflamación (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva) o eosinofilia transitoria. El incremento de las concentraciones de amilasa, aminotransferasa hepática, nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina o creatinina cinasa séricas se asocia a afectación de páncreas, hígado, riñón o músculo, respectivamente. La orina no suele ser específica, aunque pueden observarse eosinófilos en la misma.

Las intervenciones angiográficas diagnósticas invasivas deben evitarse. Técnicas no invasivas, tales como la angiografía por TC multidetector, la angiografía por RM o la ecocardiografía transesofágica, son útiles cuando revelan una aorta marcadamente irregular y rugosa.

El diagnóstico diferencial, que depende del órgano afectado, comprende nefropatía inducida por contraste (caps. 59 y 106), panarteritis nudosa (cap. 249), vasculitis leucocitoclástica (caps. 249 y 406), crioglobulinemia (cap. 173), síndrome antifosfolipídico (cap. 67) y púrpura trombocitopénica trombótica (cap. 158). Se debe considerar la neoplasia maligna subyacente en pacientes con síntomas inespecíficos, como anorexia y pérdida de peso. Es preciso descartar posibles orígenes cardíacos, como endocarditis trombótica no bacteriana (cap. 61), endocarditis infecciosa (cap. 61) o mixoma auricular (cap. 47).

TABLA 66-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA EMBOLIZACIÓN ATEROMATOSA

Cutáneas	Dedos de los pies morados o azulados Dedos gangrenosos Livedo reticular o racemosa Petequias Úlceras, nódulos Hemorragias lineales subungueales
Renales	Hipertensión no controlada Nefropatía avanzada Nefropatía terminal
Neurológicas	Amaurosis fugaz Placa de Hollenhorst Ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular Confusión, síndrome cerebral orgánico Infarto de médula espinal
Gastrointestinales	Dolor abdominal Diarrea Hemorragia digestiva Intestino isquémico Pancreatitis aguda Colecistitis gangrenosa aguda
Cardíacas	Angina de pecho Infarto de miocardio
Síntomas inespecíficos	Fiebre Pérdida de peso Malestar general, mialgias Anorexia, náuseas, vómitos

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El principal aspecto del tratamiento es prevenir y evitar la ateroembolia recurrente. El abandono del consumo de tabaco (cap. 363) y el control agresivo de la hipertensión (cap. 64), la diabetes (cap. 210) y la hiperlipidemia (cap. 190) han de asegurarse para prevenir la progresión de la enfermedad. En ausencia de ensayos aleatorizados, el tratamiento se dirige a prescribir un abordaje agresivo para reducción lipídica, al objeto de evitar la embolización recurrente, eliminando el posible origen de los ateroémbolos y aportando asistencia sintomática al órgano u órganos terminales dañados.

Los pacientes con úlceras isquémicas requieren control del dolor y atención local de las heridas. Las estatinas (p. ej., atorvastatina, 10-80 mg/día, o rosuvastatina, 10-40 mg/día, para obtener concentraciones óptimas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cap. 190]) pueden proporcionar actividad estabilizadora de la placa. El evolocumab, un anticuerpo monoclonal humano que se dirige al anticuerpo antiproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9), puede resultar de utilidad.[15] Otros abordajes farmacológicos se han probado con diferente éxito, como los antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico o clopidogrel), los antagonistas del calcio (p. ej., el nifedipino, 10-20 mg p.o. cada 6 h, o amlodipino, 2,5-10 mg/día p.o.), inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (p. ej., lisinopril 20-30 mg por día o enalapril 10-40 mg por día) o antagonistas del receptor de la angiotensina (p. ej., valsartán 80-160 mg diarios o losartán 50 mg por día), el cilostazol (100 mg p.o. cada 12 h), la pentoxifilina (400 mg, p.o. cada 8 h) y las prostaglandinas intravenosas. El uso de anticoagulantes resulta controvertido, por la probabilidad de que favorezcan la inestabilidad de la placa, y los datos disponibles no avalan el uso de corticoesteroides.

Abordajes no farmacológicos, tales como la simpatectomía química o quirúrgica o el uso de estimulador de médula ósea o de bombas de flujo arterial, pueden ayudar a controlar el dolor. Los tratamientos endovasculares (angioplastia, colocación de endoprótesis, aterectomía o injertos de endoprótesis recubiertas, y uso de dispositivos de protección embólica) contribuyen a prevenir futuros episodios embólicos, aunque los estudios al respecto son limitados y es necesaria una evaluación clínica más completa. Tratamientos quirúrgicos, tales como la tromboendoarterectomía, el injerto de derivación aortobiilíaca o aortobifemoral, o la reconstrucción extraanatómica, pueden ser necesarios para eliminar el origen de posibles embolias y reducir la ulterior embolización.

Los pacientes con ateroesclerosis avanzada y embolización ateromatosa presentan mal pronóstico. La mortalidad estimada a 1 año es del orden del 15%, aun con un tratamiento médico óptimo.

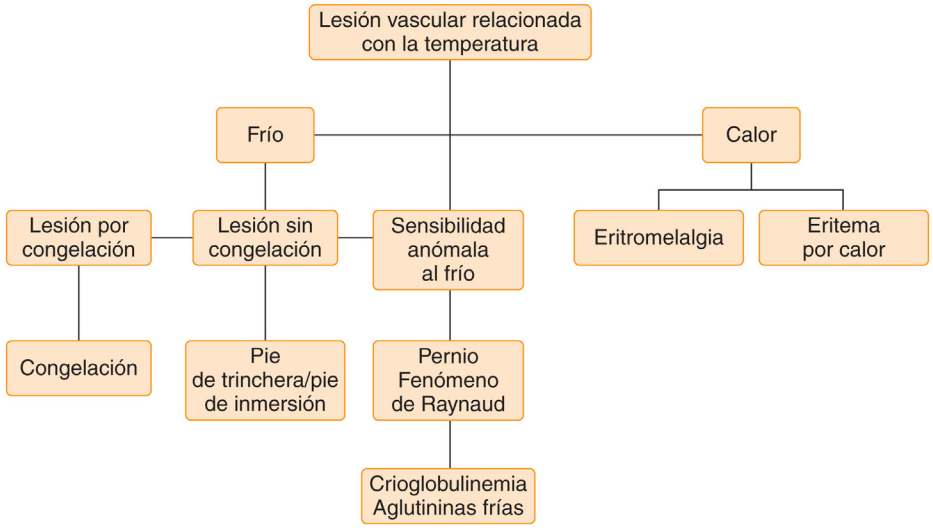

FIGURA 66-6. **Síndromes clínicos causados por calor o frío.**

TRASTORNOS TÉRMICOS

Diversos síndromes clínicos pueden ser producidos por calor o frío (fig. 66-6).

ERITROMELALGIA

El término *eritromelalgia* deriva del griego *erythros* («rojo»), *melos* («extremidad») y *algos* («dolor»). La entidad se caracteriza por períodos episódicos de eritema, calor aumentado e intenso dolor en las extremidades.

Se trata de un trastorno infrecuente, que afecta a mujeres jóvenes o de mediana edad, adolescentes y niños. Su incidencia exacta no se conoce, aunque, por ejemplo, se ha referido un valor de 1,3 por 100.000 habitantes del condado de Olmsted, en Minnesota. La eritromelalgia se ha documentado en casi al 30% de los casos de policitemia vera (cap. 152).

Se dan formas tanto primarias (familiares y esporádicas/idiopáticas) como secundarias. Los principales desencadenantes son la exposición al calor o el aumento de la temperatura ambiente. La forma familiar es autosómica dominante, con inicio de los síntomas habitualmente durante la infancia. Se cree que su fisiopatología se asocia a neuropatía de fibras pequeñas y grandes, y a vasculopatía. Aunque la causa precisa de la eritromelalgia es desconocida, es un trastorno neuropático con hiperexcitabilidad neuronal por anomalías de los canales del sodio por mutación del gen *(SCN9A)*, que codifica el canal del sodio Nav1.7v (localizado en 2q). Las causas de la eritromelalgia secundaria (tabla 66-3) tampoco se conocen, aunque se cree que están relacionadas con cambios funcionales neuropatológicos y microvasculares inducidos por una alteración subyacente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Suele observarse una tríada de hallazgos clínicos constituida por eritema, calor aumentado e intenso dolor en las extremidades (fig. 66-7). Las extremidades inferiores (plantas o todo el pie) se ven afectadas más frecuentemente que las manos, y se han notificado casos en las rodillas, los codos, las orejas y la cara. Los síntomas suelen ser bilaterales y paroxísticos. Los ataques, que duran desde unos minutos hasta horas o días, suelen agravarse por posición declive, alcohol, habitaciones calientes, el calor del verano, ejercicio o, simplemente, por usar calzado abrigado, o calcetines o guantes gruesos. Los ataques pueden ser más frecuentes por la noche. La eritromelalgia es a menudo incapacitante y, en las formas secundarias, a veces causa úlceras o gangrena.

TABLA 66-3 CAUSAS DE ERITROMELALGIA SECUNDARIA

Neoplasias mieloproliferativas: trombocitopenia esencial, policitemia vera, leucemia mielógena crónica, síndrome mielodisplásico
Fármacos: antagonistas del calcio, ciclosporina, bromocriptina, pergolida
Enfermedades infecciosas: virus de la inmunodeficiencia humana, vacuna de la hepatitis B, vacuna de la gripe, mononucleosis infecciosa, virus de la varicela
Conectivopatías: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide
Neuropáticas: neuropatía diabética, neuropatías periféricas, neurofibromatosis, síndrome de Riley-Day, esclerosis múltiple, enfermedad de la médula espinal
Neoplásicas: síndrome paraneoplásico, astrocitoma, timoma maligno, cáncer colorrectal, pulmonar y tiroideo
Otras: ingestión de setas, intoxicación por mercurio



FIGURA 66-7. **Eritromelalgia.** Obsérvese el eritema en los pies. En la exploración física se detectan dolor y calor aumentado en la piel.

La anamnesis y la exploración física son fundamentales para el diagnóstico. La exploración física suele ser normal, salvo que el paciente sea examinado durante un ataque. Una exploración vascular y neurológica completa debe incluir detección de cambios de color y medición de las temperaturas cutáneas elevadas durante un ataque. Entre ataques, el área afectada puede verse de color morado o cianótica, cuando es dependiente, compatible con acrocianosis. El hemograma completo es esencial para descartar trastornos mieloproliferativos subyacentes, y se recomiendan hemogramas periódicos ante la posibilidad de que se desarrolle un trastorno mieloproliferativo (cap. 152) varios años después del inicio de los síntomas. La electromiografía y estudios de conducción nerviosa, pruebas de fibras nerviosas autónomas y pequeñas, y estudios vasculares, ayudan a descartar otros trastornos. La prueba cuantitativa del reflejo axónico sudomotor contribuye a valorar la neuropatía de fibras pequeñas. Las pruebas genéticas son útiles para diagnosticar la eritromelalgia primaria.

El diagnóstico diferencial comprende síndrome de dolor regional complejo (cap. 26), celulitis (cap. 408), neuropatía periférica (cap. 388), osteomielitis (cap. 251), síndrome de Raynaud, acrocianosis, enfermedad arterial periférica (cap. 65) y gota (cap. 252).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los pacientes han de evitar las condiciones agravantes, tales como ambientes cálidos, ejercicio, calzado apretado e ingesta del alcohol, y aprender a refrigerar las áreas afectadas sin producir lesiones tisulares.[16] Se experimenta alivio enfriando la zona afectada con un ventilador o abanico, toallas frías, manta de enfriamiento o inmersión en agua helada durante breves períodos de tiempo. Tales abordajes pueden ser útiles, si bien ha de tenerse cuidado de no abusar de estos métodos. La elevación de los pies puede ser útil. A menudo se prueban fármacos para tratar la neuropatía y la vasculopatía. El iloprost intravenoso (en dosis variables hasta 6 h/día durante 3 días consecutivos) puede reducir significativamente los síntomas y la disfunción simpática en cerca del 60%

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de los pacientes. En la forma genética, un pequeño ensayo constató efectos beneficiosos del uso oral de XEN402 (inhibidor del Nav1.7 designado como fármaco sin interés comercial por la Food and Drug Administration de EE. UU.). Los pacientes con un factor precipitante infeccioso, traumático o quirúrgico pueden responder a diversas dosis de glucocorticoides si se administran en etapas evolutivas tempranas. El ácido acetilsalicílico puede ser útil en pacientes con trastorno mieloproliferativo subyacente (cap. 152). Los antidepresivos tricíclicos (p. ej., nortriptilina, 25-100 mg/día p.o.), los anticonvulsivos (p. ej., pregabalina, 50-100 mg p.o. tres veces al día), la mexiletina (10 mg/kg/día p.o.), los parches de lidocaína tópica y los opioides (p. ej., hidromorfona, 2-8 mg p.o., cada 4-6 h, según las necesidades) se han empleado con efectos beneficiosos en algunos pacientes. Entre las opciones tópicas sin efectos secundarios sistémicos se incluyen los parches de lidocaína, un gel tópico de amitriptilina al 1% y ketamina al 0,5%, capsaicina y diclofenaco al 1%. Pequeñas series de casos han comunicado cierto éxito con el α-1-agonista de acción periférica midodrina (el 0,2% aplicado tópicamente en una crema humectante tres veces al día) y con inyección local de toxina botulínica.

Otros métodos, tales como programas de rehabilitación del dolor, biorretroalimentación, simpatectomía, estimulación de la médula espinal y bloqueos epidurales, se han probado con resultados variables. Los pacientes presentan calidad de vida disminuida y su esperanza de vida también se ve reducida, sobre todo por suicidio.

ERITEMA POR CALOR

El eritema por calor es un trastorno cutáneo hiperpigmentado por exposición repetida o crónica a una fuente de calor o radiación infrarroja que no llegue a emitir el calor suficiente para producir quemaduras en la piel. Es dos veces más frecuente en mujeres que en hombres.[17]

Las manifestaciones cutáneas se deben a afectación de la dermis y el sistema del plexo venoso. Las alteraciones displásicas predisponen a queratosis actínica y carcinoma espinocelular (cap. 188). El eritema por calor constituye un riesgo laboral para personas cuyos brazos se ven expuestos repetidamente al fuego o el calor en panaderías, fundiciones o cocinas. También es consecuencia de la aplicación o el contacto repetido con botellas de agua caliente, paños calientes, mantas eléctricas para el tratamiento del dolor crónico. También puede observarse en personas que se acomodan en asientos calientes o demasiado cerca de salidas de aire caliente, estufas de leña o calefacción de los automóviles, y se han comunicado casos en la parte anterior de los muslos en personas que utilizan ordenadores portátiles.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes en ocasiones refieren una leve sensación de quemazón o picor, aunque no suelen presentar síntomas. El cambio de color cutáneo se describe como pardo, reticular o eritematoso (fig. 66-8 y e-fig. 66-1). En casos crónicos se han notificado úlceras y lesiones vesiculares.

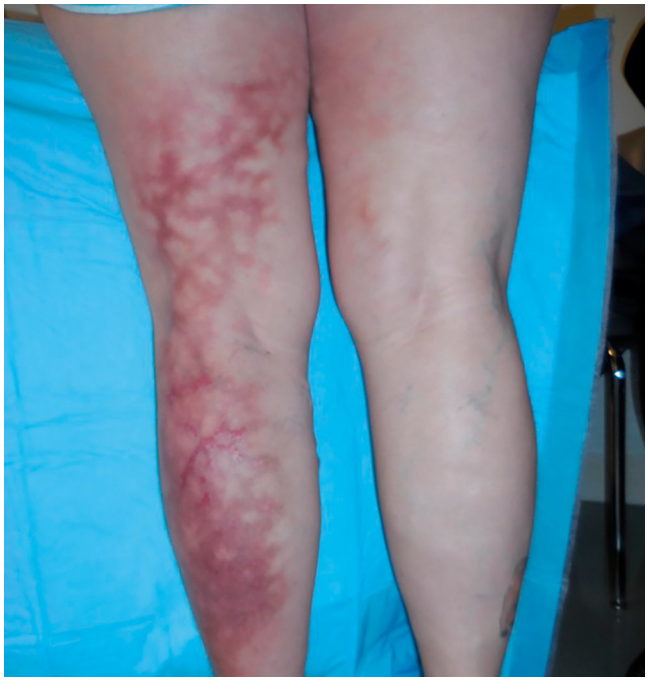

FIGURA 66-8. Eritema por calor. Obsérvense la hiperpigmentación y el patrón de livedo reticular.

El diagnóstico se establece clínicamente solo a partir de hallazgos dermatológicos y por antecedentes de exposición a fuentes de calor o radiación infrarroja, por lo que no debe eludirse ninguna prueba analítica. Si hay signos como lesiones papulares o nodulares hiperqueratósicas o hiperpigmentadas que hagan sospechar una transformación maligna, es preciso obtener una biopsia. El diagnóstico diferencial incluye la livedo reticular y la livedo racemosa.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La eliminación de la fuente de calor causante del proceso es esencial para el tratamiento, y se ha de advertir a los pacientes que eludan la exposición prolongada a cualquier forma de calor infrarrojo. Para reducir la hiperpigmentación se han empleado tretinoína (crema al 0,05%) o hidroquinona tópicas.

El pronóstico es favorable una vez erradicada la fuente de calor, aunque el trastorno puede convertirse en crónico y progresivo si la exposición prolongada y repetida continúa. Se recomiendan exámenes de seguimiento ante el potencial de transformación maligna.

FENÓMENO DE RAYNAUD

El fenómeno de Raynaud se define como ataques episódicos de alteración de la pigmentación (blanca o azulada) en los dedos, inducidos por frío o estímulos emocionales y que dan lugar a un característico cambio de color trifásico, de blanco a azulado y a rojo. En EE. UU. el fenómeno afecta al 3-5% de la población, y es más común en mujeres jóvenes, en las que se ha notificado una prevalencia del 5 al 15%. Dicha prevalencia es mayor en regiones septentrionales de clima frío y en fumadores. En las mujeres, los antecedentes familiares (hasta el 30-50% de las pacientes con Raynaud primario tienen un familiar directo con este trastorno), exposición a estrógeno y estrés emocional suelen asociarse con fenómeno de Raynaud.

La fisiopatología de la vasoconstricción en el fenómeno de Raynaud no se conoce bien. Comprende anomalías de la pared vascular, mecanismos de control neural y factores intravasculares, como activación plaquetaria y estrés oxidativo. A medida que la vasoconstricción arterial remite, la constricción venular poscapilar provoca desoxigenación de la sangre y aspecto cianótico. Con el recalentamiento, el flujo sanguíneo aumenta por vasodilatación, lo que provoca el aspecto enrojecido e hiperémico de los dedos.

El fenómeno de Raynaud primario es un trastorno vasoespástico benigno, mientras que diversas alteraciones se asocian a la forma secundaria (tabla 66-4). Varias características clínicas contribuyen a diferenciar ambas formas (tabla 66-5).

TABLA 66-4 TRASTORNOS SUBYACENTES ASOCIADOS A FENÓMENO DE RAYNAUD SECUNDARIO

Reumatológicos: esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, trastornos del tejido conectivo mixtos
Enfermedad arterial obstructiva: ateroesclerosis, tromboangitis obliterante, embolia arterial
Trastornos ocupacionales/medioambientales: síndrome del martillo hipotenar, síndrome de vibración de la mano y el brazo, congelación
Endocrinos: hipotiroidismo
Hematológicos: policitemia vera, mieloma múltiple, crioglobulinemia, criofibrinogenemia, aglutininas frías
Fármacos: anfetaminas, cocaína, β-bloqueantes, clonidina, preparaciones de cornezuelo del centeno, anticonceptivos orales, ciclosporina, ciertos antineoplásicos
Infecciones: antigenemia de hepatitis B y C
Síndrome de la salida torácica, aneurisma de la arteria subclavia
Síndrome de dolor regional complejo
Fístula arteriovenosa
Intoxicación por plomo o arsénico

TABLA 66-5 CARACTERÍSTICAS INDICATIVAS DE FENÓMENO DE RAYNAUD PRIMARIO O SECUNDARIO

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	PRIMARIO	SECUNDARIO
Sexo	Mujer	Mujer u hombre
Edad	< 40 años	≥ 40 años
Afectación	Bilateral	Unilateral o bilateral
Isquemia o úlceras en los dedos	Ausentes	±
Causa subyacente	Ausente	Presente
Síntomas sistémicos	Ausentes	±

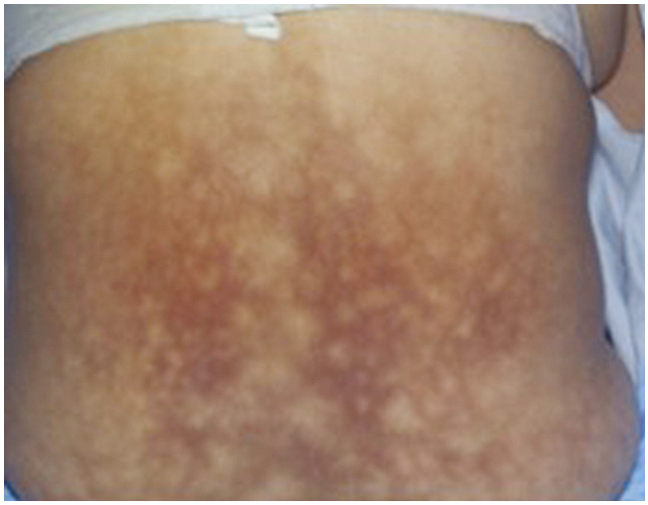

E-FIGURA 66-1. Eritema por calor. Hiperpigmentación y patrón de livedo reticular en un paciente que utilizó una manta de calor por un dolor de espalda.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 66-9. Fenómeno de Raynaud unilateral. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El fenómeno de Raynaud se caracteriza por un cambio de color trifásico en los dedos, con palidez, cianosis y rubor tras exposición al frío o estímulos estresantes (fig. 66-9 y e-fig. 66-2). En muchas personas no se produce la transición de los tres colores y la palidez es el único hallazgo. Los dedos medio y anular son los afectados más habitualmente, mientras que el pulgar queda muchas veces preservado. El fenómeno se produce también en los dedos de los pies, la nariz, las orejas, la lengua, las rodillas o los pezones. Los pacientes pueden experimentar parestesias y torpeza de manos durante un ataque.

Es esencial una anamnesis y una exploración física completas, aunque pueden ser normales en el fenómeno de Raynaud primario, a menos que exista un ataque en curso. Los hallazgos del Raynaud secundario pueden consistir en ulceración o necrosis de las puntas de los dedos. El fenómeno de Raynaud es, con frecuencia, el síntoma de presentación de un trastorno subyacente del tejido conectivo, en especial esclerosis sistémica (cap. 246).[18]

Las pruebas analíticas de rutina para evaluar las causas secundarias deben incluir hemograma completo, velocidad de sedimentación globular, valores de proteína C reactiva, pruebas de función tiroidea, anticuerpos antinucleares, electroforesis de proteínas séricas, análisis de orina y radiografía de tórax. Si la prueba de anticuerpos antinucleares es positiva o la anamnesis y la exploración física apuntan a un trastorno reumatológico subyacente, debe procederse a valorar los autoanticuerpos específicos (cap. 237). Dependiendo de la presentación clínica, otras pruebas de utilidad son las concentraciones de crioglobulinas, criofibrinógeno y aglutininas frías (cap. 236).

Diversas pruebas no invasivas permiten diferenciar el fenómeno de Raynaud primario y secundario, y evaluar el alcance del vasoespasmo, entre ellas fotopletismografía, registros del volumen de pulso, flujometría Doppler con láser, ecografía dúplex y microscopia capilar del pliegue ungueal. La detección por capilaroscopia (o videocapilaroscopia) de capilares anormales en el pliegue ungueal es útil para distinguir a pacientes con fenómeno de Raynaud primario de los que presentan causas secundarias, y puede servir como un predictor temprano de esclerosis sistémica. A veces son necesarias pruebas de angiografía por RM o con contraste; esta última contribuye a determinar la causa de la isquemia.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Las modificaciones del estilo de vida, como evitar la exposición al frío (p. ej., cuando se pasa de un ambiente cálido a uno con aire acondicionado) y estímulos estresantes conocidos (con énfasis en mantener la temperatura corporal central y las extremidades cálidas) son esenciales para prevenir los ataques.[19] El fenómeno de Raynaud puede tratarse con abordajes tanto farmacológicos como no farmacológicos (tabla 66-6). La nitroglicerina tópica es eficaz en el fenómeno de Raynaud tanto primario como secundario.[A2]

En el fenómeno de Raynaud primario, los antagonistas del calcio (p. ej., nifedipino 10-20 mg por vía oral cada 6 h o amlodipino 2,5-10 mg/día) pueden reducir los ataques y la gravedad de los síntomas.[A3] En pacientes con fenómeno de Raynaud secundario, es esencial el tratamiento agresivo del trastorno de base, y también puede ser beneficioso el agregado de antagonistas del calcio. Si persisten los síntomas de isquemia o los efectos colaterales no son tolerables, puede ayudar el agregado de inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 (p. ej., sildenafilo 20 mg por vía oral hasta tres veces al día o tadalafilo 5 mg por vía oral diarios).[A4] Otras opciones comprenden un inhibidor de la endotelina 1 (p. ej., bosentán 62,5-125 mg por vía oral tres veces al día) o una infusión de prostanoides (p. ej., iloprost 1 ng/kg/min durante 6 h por vía intravenosa diariamente). En los casos más graves puede ser necesario controlar el dolor con narcóticos, simpatectomía química o quirúrgica, o estimulación de la médula espinal, particularmente si existen úlceras digitales que no cicatrizan y pérdida tisular.

El pronóstico del fenómeno de Raynaud primario es excelente, mientras que el del secundario depende de la alteración subyacente.

TABLA 66-6 TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS Y NO FARMACOLÓGICOS DEL FENÓMENO DE RAYNAUD

TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS
Educación y apoyo al paciente en relación con su trastorno
Evitación de la exposición al frío u otros desencadenantes
Uso de prendas de abrigo para mantener la temperatura corporal central (cubriendo todo el cuerpo, y usando bufanda y gorro)
Enseñanza sobre cómo abordar los ataques: evitación del frío, técnicas de calentamiento
Evitación de la nicotina
Biorretroalimentación
TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS
Nitroglicerina tópica, 2,5 cm cada 6 h
Antagonistas del calcio (nifedipino, 10-20 mg cada 6 h, y amlodipino, 2,5-10 mg cada 24 h)
Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafilo, 25-50 mg 3 veces al día; tadalafilo, 5-20 mg 3 veces al día) e inhibidores de la fosfodiesterasa 3 (cilostazol, 100 mg 2 veces al día)
Inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina/antagonistas del receptor de angiotensina (especialmente para Raynaud asociado a esclerodermia)
Otros: hidralacina, 10-50 mg 4 veces al día; reserpina, 0,1-0,25 mg/día p.o.; bosentán, 125 mg p.o. 2 veces al día
Prostaglandinas: iloprost, epoprostenol, alprostadilo, beraprost
Antitrombóticos/anticoagulantes (ácido acetilsalicílico, 81-325 mg/día; dipiridamol, 75 mg 3 veces al día; heparina [por nomograma basado en el peso; v. tabla 68-6], heparina de bajo peso molecular [enoxaparina, 1 mg/kg cada 12 h; v. tabla 70-3])
Toxina botulínica de tipo A

ERITEMA PERNIO

El eritema pernio, también conocido como sabañones, es un proceso inflamatorio vasoespástico inducido por frío que afecta a la piel tras la exposición a temperaturas frías superiores a 0 °C o clima húmedo. Es más frecuente en el norte de EE. UU. y en el noroeste de Europa. Es más frecuente en individuos con baja masa corporal y en mujeres jóvenes de 15-30 años de edad, aunque también puede afectar a niños y ancianos.

La causa es desconocida, aunque probablemente se relacione con vasoconstricción inducida por frío, causante de isquemia de los vasos y el tejido circundante. Se ha observado como una complicación de la COVID-19 (cap. 336), a menudo con concentraciones elevadas de dímero D y valores notablemente incrementados de interferón α después de estimulación *in vitro*.[20] Sus hallazgos histopatológicos comprenden edema dérmico, necrosis queratinocítica, infiltrado linfocítico dérmico profundo, engrosamiento de las paredes venulares e hiperplasia de los pericitos.

Puede ser agudo o crónico. El eritema pernio agudo se desarrolla pocas horas después de la exposición, mientras que el crónico se asocia a exposición a temperaturas frías superiores a la de congelación o a condiciones de humedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El eritema pernio sobreviene con mayor frecuencia desde el final del otoño hasta el inicio de la primavera en entornos húmedos o fríos, con temperaturas superiores a 0 °C. El eritema pernio agudo se caracteriza por prurito intenso, entumecimiento o sensación de quemazón desarrollados poco después de la exposición a las condiciones de frío o humedad y que desaparecen en pocas semanas.

El eritema suele ser simétrico y afectar a dedos de manos y pies y, con menor asiduidad, a nariz, orejas o mejillas. El eritema pernio también puede afectar a los muslos de los jinetes, las mujeres jóvenes que usan pantalones ajustados, los motociclistas o las personas que se aplican con frecuencia bolsas de hielo. Se asocia a lesiones cutáneas (máculas, pápulas o placas) pardas, rojas o morado-azuladas, únicas o múltiples y eritematosas, que en ocasiones evolucionan formando ampollas o úlceras (fig. 66-10 y e-fig. 66-3).

El eritema pernio crónico aparece tras exposición repetida al frío y da lugar a pápulas, máculas o nódulos cianóticos. A menudo, los pacientes refieren antecedentes de episodios similares registrados cada año durante los meses fríos, que habitualmente remiten con temperaturas más cálidas.

El diagnóstico se fundamenta en la anamnesis y la exploración física (tabla 66-7). En general, la exploración arterial es normal. Los registros de volumen de pulso pueden revelar vasoconstricción, aunque la capilaroscopia generalmente es normal. En ocasiones, se precisa una biopsia cutánea para distinguir el eritema pernio de otros trastornos, como fenómeno de Raynaud, congelación, acrocianosis, embolización ateromatosa, eritema nudoso (cap. 407), eritema indurado (cap. 407), lupus eritematoso (cap. 245), sarcoidosis (cap. 83) o ateroesclerosis (cap. 65). Las pruebas analíticas son importantes para descartar la colagenopatía vascular subyacente. Hasta el 35-40% de los pacientes pueden tener crioaglutininas como causa precipitante (cap. 236).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

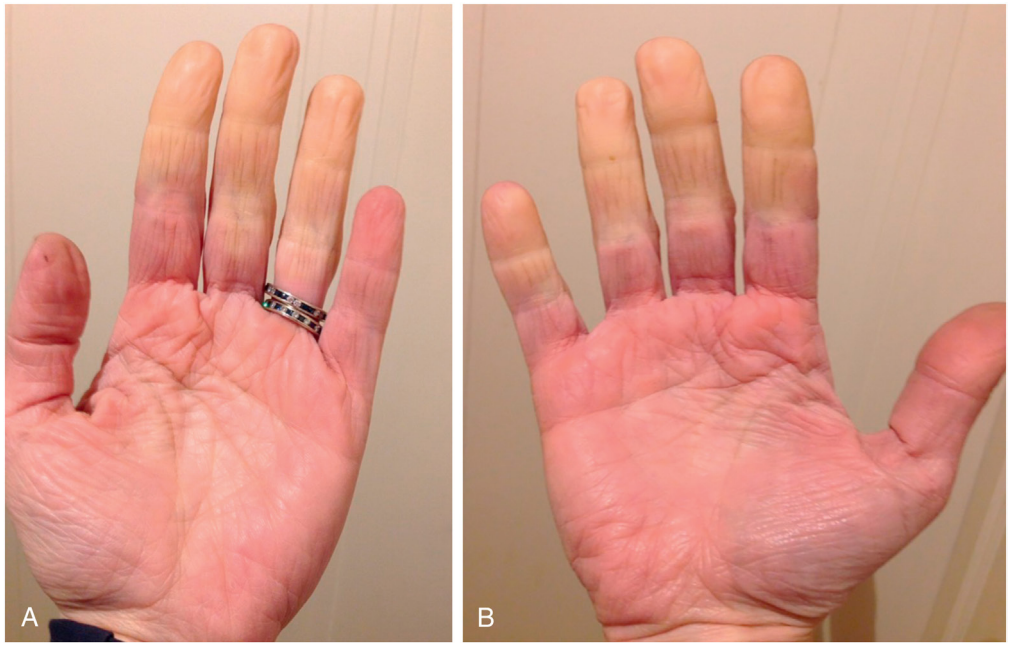

E-FIGURA 66-2. **Fenómeno de Raynaud bilateral.**



E-FIGURA 66-3. **Eritema pernio en los dedos.** Obsérvense las pápulas y las pequeñas ampollas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PREVENCIÓN

Es necesario advertir a los pacientes sensibles al eritema pernio que eviten la exposición al frío. Si deben estar a la intemperie en entornos de clima frío o húmedo, es conveniente que vistan adecuadamente con ropa de abrigo, calzado aislante, bufanda, guantes y gorro.

Normalmente, el eritema agudo remite de forma espontánea. El crónico puede producir cicatrización, atrofia y enfermedad vascular oclusiva crónica.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento comienza por calentamiento y secado de las zonas afectadas. Se pueden probar corticoesteroides tópicos (p. ej., fluocinolona acetónido al 0,025%), y los bloqueantes de los canales del calcio por vía oral (nifedipino 20-60 mg/día o amlodipino 2,5-10 mg/día) pueden reducir los síntomas. El nifedipino se administra también en forma de gel tópico. También se ha notificado la utilidad de la pentoxifilina (400 mg tres veces al día)[A5] y la capsaicina. La pérdida de tejido es poco frecuente.



FIGURA 66-10. Eritema pernio en los dedos del pie derecho. Las lesiones del segundo, el tercer y el cuarto dedos son las típicas lesiones descamativas pardo-rojizas o amarillentas. La del quinto dedo puede confundirse con una embolización ateromatosa.

TABLA 66-7 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PROPUESTOS DE ERITEMA PERNIO

CRITERIOS MAYORES
Eritema y tumefacción localizados que afectan localizaciones acras y persisten durante > 24 h
CRITERIOS MENORES
Comienzo y/o empeoramiento en meses más fríos (entre noviembre y marzo)
Biopsia de piel compatible con eritema pernio (edema dérmico con infiltrado linfocítico perivascular superficial y profundo) sin hallazgos de lupus eritematoso
Respuesta a tratamientos conservadores (calentamiento y secado de las zonas afectadas)

CONGELACIÓN

La congelación es una lesión local inducida por frío (cap. 95) que se produce cuando las personas se exponen a temperaturas inferiores al punto de congelación de la piel intacta o con temperaturas por encima de dicho punto, asociadas a entorno húmedo, altitud elevada o fuertes vientos.

La congelación es más frecuente en personas de 30 a 49 años de edad que participan en deportes de invierno al aire libre y en personas indigentes, con trastornos psiquiátricos (cap. 362), supervivientes a traumatismos al aire libre (cap. 97), consumo excesivo de alcohol (cap. 364) u otras drogas ilegales (cap. 365). Las personas con enfermedad arterial periférica (cap. 65) o antecedentes de consumo de tabaco (cap. 363), y los niños, ancianos y diabéticos (cap. 210) también presentan mayor riesgo. La lesión por congelación comprende tres componentes fisiopatológicos: lesión tisular por formación de cristales de hielo, deshidratación intracelular e isquemia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La gravedad de la congelación se relaciona con la temperatura absoluta y la duración de la exposición. La mayor parte de las lesiones se producen en los dedos de manos y pies, aunque también resultan afectadas las orejas, la nariz y las mejillas. Los pacientes refieren entumecimiento o parestesias, torpeza y falta de coordinación en las manos cuando están afectadas. En ocasiones, el entumecimiento persiste después del recalentamiento. La piel puede aparecer pálida, cerosa y fría al tacto, y a veces se registra inflamación extensa, dependiendo del alcance de la congelación. A menudo aparecen grandes ampollas de color claro o hemorrágicas (fig. 66-11), seguidas de costras negras. En la congelación grave resultan dañados músculos, tendones, cartílagos, articulaciones y huesos. Durante el proceso de recalentamiento el dolor suele ser intenso.



FIGURA 66-11. Ampollas en un paciente con congelación.

El diagnóstico de congelación se establece a partir de la anamnesis de la exposición y la exploración física. El diagnóstico diferencial comprende enfermedad arterial periférica, eritema pernio, pie de trinchera o quemaduras térmicas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El reconocimiento apropiado de la congelación y la eliminación de la exposición al frío son esenciales. El recalentamiento local ha de iniciarse solo si no se produce una nueva exposición al frío durante el traslado del paciente al hospital. Un recalentamiento rápido e ininterrumpido en un baño de agua a entre 40 y 42 °C durante 15-30 min resulta crucial para minimizar la pérdida de tejido. La retirada de la ropa mojada o húmeda y de las joyas es importante, y debe evitarse el frotamiento y el masaje. El entablillado y la elevación de la extremidad afectada ayudan a minimizar la inflamación y mejoran la perfusión. Los pacientes han de ser tratados con toxoide tetánico y analgésicos (p. ej., hidromorfona, 2-8 mg por vía oral o parenteral cada 3 o 4 h, según el dolor) para el dolor. Salvo que esté contraindicado, también debe administrarse ibuprofeno (12 mg/kg) dividido en dosis dos veces al día para inhibir la liberación de prostaglandinas perniciosas.[21,22] Se administrarán antibióticos de amplio espectro solo en pacientes con un traumatismo importante, otras posibles fuentes de infección o signos y síntomas de celulitis o sepsis. Importantes pilares del abordaje son un baño diario de hidromasaje con agua tibia y la fisioterapia. Las ampollas enteras no deben manipularse, mientras que las rotas han de cubrirse con una pomada antibiótica, por ejemplo, de neomicina/bacitracina/polimixina B.

En caso de congelación importante, para reducir la tasa de amputaciones la combinación de iloprost intravenoso (no disponible en EE. UU.) más ácido acetilsalicílico ofrece mejores resultados que la de ácido acetilsalicílico y buflomedilo (un α-bloqueante) o la de ácido acetilsalicílico más iloprost más activador del plasminógeno tisular (tPA). Las guías de la Wilderness Medical Society Clinical Practice para la prevención y el tratamiento de la congelación recomiendan iniciar el tratamiento con tPA (por vía intravenosa o intraarterial) en las primeras 24 h desde la lesión, si se dispone de capacidades de monitorización adecuadas y no puede obtenerse iloprost de forma inmediata. Si es posible, deben evitarse el desbridamiento quirúrgico y la amputación hasta que se produce la demarcación completa.

Los pacientes que sufrieron congelación son más sensibles a futuras lesiones por frío, incluida artritis por congelación de las pequeñas articulaciones de las manos o los pies. Son sensibles asimismo a dolor crónico, síndrome de dolor regional complejo (cap. 26), hipersensibilidad al frío y reducción de la sensibilidad al tacto.

ACROCIANOSIS

DEFINICIÓN

La acrocianosis es una alteración clínica mal definida y a menudo malinterpretada que se manifiesta con discromía azulada o cianótica, indolora y simétrica, que afecta a las manos, a los pies o a ambos.[23] Presenta formas primarias y secundarias. La acrocianosis primaria es generalmente un trastorno benigno, registrado sobre todo en mujeres entre la segunda y la cuarta décadas de la vida. Suele ser más habitual en climas fríos y se ha referido predisposición familiar a padecerla. Su incidencia global se desconoce, aunque se ha comunicado una prevalencia de entre el 20 y el 40% en personas con anorexia nerviosa (cap. 200) y del 25% en el conjunto de pacientes con cáncer.

Originalmente se consideraba que la acrocianosis era un trastorno vasoespástico desarrollado cuando pequeñas arterias y arteriolas cutáneas experimentan constricción, con reducción del flujo sanguíneo, la dilatación y la desaturación de oxígeno en las

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Shahi N, Arosemena M, Kwon J, et al. Functional popliteal artery entrapment syndrome: a review of diagnosis and management. *Ann Vasc Surg*. 2019;59:259-67.
2. Bai H, Wu H, Wang Z, et al. Nonatheromatous popliteal artery disease. *Ann Vasc Surg*. 2022;79:139-44.
3. Menon D, Onida S, Davies AH. Overview of arterial pathology related to repetitive trauma in athletes. *J Vasc Surg*. 2019;70:641-50.
4. Persu A, Dobrowolski P, Gornik HL, et al. Current progress in clinical, molecular, and genetic aspects of adult fibromuscular dysplasia. *Cardiovasc Res*. 2022;118:65-83.
5. Narula N, Kadian-Dodov D, Olin JW. Fibromuscular dysplasia: contemporary concepts and future directions. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;60:580-5.
6. Iismaa SE, Hesselson S, McGrath-Cadell L, et al. Spontaneous coronary artery dissection and fibromuscular dysplasia: vasculopathies with a predilection for women. *Heart Lung Circ*. 2021;30:27-35.
7. Gornik HL, Persu A, Adlam D, et al. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *Vasc Med*. 2019;24:164-89.
8. Soudet S, Le Joncour A, Quemeneur T, et al. Did the clinical spectrum of thromboangiitis obliterans change in the past 40 years? *Angiology*. 2020;71:621-5.
9. Fazeli B, Dadgar Moghadam M, Niroumand S. How to treat a patient with thromboangiitis obliterans: a systematic review. *Ann Vasc Surg*. 2018;49:219-28.
10. Uyanık SA, Ög¨us¸lü U, Aminu IS, et al. Endovascular treatment of critical limb ischemia in Buerger disease (thromboangiitis obliterans) with midterm follow-up: a viable option when bypass surgery is not feasible. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;216:421-7.
11. Burg MR, Mitschang C, Goerge T, et al. Livedoid vasculopathy—a diagnostic and therapeutic challenge. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1012178.
12. Raja A, Karch J, Shih AF, et al. Part II cutaneous manifestations of peripheral vascular disease. *J Am Acad Dermatol*. 2023;89:211-26.
13. Takahashi K, Omuro A, Ohya M, et al. Incidence, risk factors, and prognosis of cholesterol crystal embolism because of percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2022;167:15-9.
14. Tanaka H, Yamana H, Matsui H, et al. Proportion and risk factors of cholesterol crystal embolization after cardiovascular procedures: a retrospective national database study. *Heart Vessels*. 2020;35:1250-5.
15. Morino J, Hirai K, Kaneko S, et al. Successful treatment of cholesterol crystal embolism with anti-proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) antibody. *A case report. Ren Fail*. 2020;42:173-8.
16. Ma JE, Lee JUJ, Sartori-Valinotti JC, et al. Erythromelalgia: a review of medical management options and our approach to management. *Mayo Clin Proc*. 2023;98:136-49.
17. Ozturk M, An I. Clinical features and etiology of patients with erythema ab igne: a retrospective multicenter study. *J Cosmet Dermatol*. 2019;19:1775-11775.
18. Herrick AL, Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34:1-21.
19. Nawaz I, Nawaz Y, Nawaz E, et al. Raynaud's phenomenon: reviewing the pathophysiology and management strategies. *Cureus*. 2022;14:e21681.
20. Hubiche T, Cardot-Leccia N, Le Duff F, et al. Clinical, laboratory, and interferon-alpha response characteristics of patients with chilblain-like lesions during the COVID-19 pandemic. *JAMA Dermatol*. 2021;157:202-6.
21. McIntosh SE, Freer L, Grissom CK, et al. Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines for the prevention and treatment of frostbite: 2019 update. *Wilderness Environ Med*. 2019;30:S19-32.
22. Lacey AM, Rogers C. An institutional protocol for the treatment of severe frostbite injury—a 6-year retrospective analysis. *J Burn Care Res*. 2021;42:817-20.
23. Bergersen TK, Walloe L. Acral coldness—severely reduced blood flow to fingers and toes. *Handb Clin Neurol*. 2018;157:677-85.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 66-12. Acrocianosis. Coloración azulada simétrica, indolora y persistente (de diferentes tonos) en un paciente con acrocianosis.

vénulas. Datos más recientes indican que las bajas presiones y el flujo lento inducen constricción capilar.

Se desconoce la causa de base de la acrocianosis primaria, pero se sugiere un papel de los estrógenos. Algunas de las causas secundarias de acrocianosis pueden asociarse con una serie de condiciones, como síndrome de Ehlers-Danlos (cap. 239), hipoxemia (cap. 90), crioglobulinas (cap. 173), criofibrinógenos, aglutininas frías, anticuerpos antifosfolipídicos (cap. 160), neoplasia maligna, lesión de médula espinal (cap. 368), intoxicación por arsénico (cap. 20), trastornos de la alimentación (como anorexia nerviosa [cap. 200] e inanición crónica) y ciertos fármacos (vasopresores y antidepresivos tricíclicos). También se observa en el «síndrome de la mano hinchada», propio de consumidores de drogas por vía intravenosa (cap. 365) que se inyectan en manos o dedos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La discromía azulada (de diferentes tonos), persistente e indolora (fig. 66-12), suele afectar a las manos y los pies, pero también a los antebrazos, la nariz y las orejas, e incluso a los pezones. La acrocianosis se ve agravada por la exposición al frío, el estrés emocional o la posición declive de las extremidades, y mejora con la elevación. Los pacientes refieren, además, viscosidad e hiperhidrosis en las manos y los pies. La acrocianosis secundaria puede ser asimétrica y asociarse a dolor, úlceras, pérdida tisular o gangrena.

El diagnóstico de acrocianosis se basa en la anamnesis y la exploración física. La evaluación analítica debe incluir hemograma completo, perfil metabólico y concentraciones de anticuerpos antifosfolipídicos, aglutininas frías, criofibrinógenos y crioglobulinas, así como pruebas de trastornos del tejido conectivo (cap. 236).

El diagnóstico diferencial comprende fenómeno de Raynaud, eritema pernio, eritromelalgia y cianosis periférica. La acrocianosis se distingue de la cianosis periférica por la presencia de cianosis en las membranas mucosas e hipoxia en muestras de sangre arterial.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La acrocianosis primaria no requiere más tratamiento que medidas de apoyo y evitación de la exposición al frío y la humedad. Servirá de ayuda llevar guantes y abstenerse del tabaco. Puede considerarse un abordaje de prueba con bloqueantes α-adrenérgicos, como la prazosina (3 mg/día). Los antagonistas del calcio, como el amlodipino o el nifedipino, no suelen resultar útiles. Los bioflavonoides y los derivados del ácido nicotínico se han mostrado beneficiosos en ciertos casos, y el bloqueo nervioso simpático y la simpatectomía pueden probarse en los casos más graves. El tratamiento de la acrocianosis secundaria depende de la causa subyacente.

El pronóstico de la acrocianosis primaria es excelente. El de la secundaria depende de la causa subyacente.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Cacione DG, Macedo CR, do Carmo Novaes F, et al. Pharmacological treatment for Buerger's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5 CD011033.

A2. Curtiss P, Schwager Z, Cobos G, et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of topical nitrates in the treatment of primary and secondary Raynaud's phenomenon. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:1110-8.

A3. Rirash F, Tingey PC, Harding SE, et al. Calcium channel blockers for primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12 CD000467.

A4. Roustit M, Giai J, Gaget O, et al. On-demand sildenafil as a treatment for Raynaud phenomenon: a series of n-of-1 trials. *Ann Intern Med*. 2018;169:694-703.

A5. Al-Sudany NK. Treatment of primary perniosis with oral pentoxifylline (a double-blind placebo-controlled randomized therapeutic trial). *Dermatol Ther*. 2016;29:263-8.

67 TRASTORNOS TROMBÓTICOS: ESTADOS HIPERCOAGULABLES

ANDREW I. SCHAFER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Los estados de hipercoagulabilidad, que se denominan también trombofilias, engloban una serie de trastornos hereditarios o adquiridos que están asociados a un aumento del riesgo de trombosis. Los estados hipercoagulables primarios son anomalías protrombóticas cuantitativas o cualitativas en proteínas de coagulación específicas. La mayoría de estos trastornos se deben a mutaciones hereditarias y polimorfismos que producen una deficiencia de un factor antitrombótico fisiológico (normalmente asociada a una mutación de pérdida de función) o un aumento de un factor protrombótico (normalmente asociado a una mutación de ganancia de función) (tabla 67-1).[1] En especial, cuando se combinan con otras mutaciones protrombóticas hereditarias (interacciones multigénicas), estos cuadros de hipercoagulabilidad primaria se asocian a una predisposición a la trombosis durante toda la vida.

Los estados de hipercoagulabilidad secundaria, que son un grupo diverso de trastornos sobre todo adquiridos, producen una tendencia a la trombosis por mecanismos más complejos, a menudo multifactoriales. El desencadenante de un acontecimiento trombótico clínico discreto suele ser uno de los estados hipercoagulables secundarios adquiridos superpuesto a un estado de hipercoagulabilidad heredado (e-fig. 67-1).[2]

ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD PRIMARIA

DEFICIENCIA DE ANTITROMBINA III

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Las deficiencias cuantitativas o cualitativas hereditarias de antitrombina III ocasionan un aumento de la acumulación de fibrina y una tendencia durante toda la vida a la trombosis (cap. 157). La antitrombina es el principal inhibidor fisiológico de la trombina y de otros factores de coagulación activados, por lo que su deficiencia provoca un aumento de la formación de fibrina.[3]

La frecuencia de la deficiencia de antitrombina heterocigota asintomática en la población general es de 1 entre 350 (tabla 67-2). Desde el punto de vista clínico, la mayor parte de estas personas presentan mutaciones silentes y nunca sufren manifestaciones trombóticas. La frecuencia de la deficiencia sintomática de antitrombina en la población general se ha estimado entre 1:2.000 y 1:3.000. Entre los pacientes valorados por una tromboembolia venosa (TEV), la deficiencia de antitrombina se detecta solo en el 1-2%, pero afecta a alrededor del 2,5% de los pacientes seleccionados con trombosis recidivante o que aparece a una edad más precoz (< 45 años).

Los pacientes con deficiencia de antitrombina de tipo I tienen niveles plasmáticos proporcionalmente reducidos de antitrombina antigénica y funcional debido a una deficiencia cuantitativa de la proteína normal. Las alteraciones de la síntesis, la secreción defectuosa o la inestabilidad de la antitrombina en los pacientes con deficiencia de antitrombina de tipo I se deben a deleciones de genes principales, cambios en

TABLA 67-1 ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD PRIMARIA

DEFICIENCIA DE FACTORES ANTITROMBÓTICOS
Deficiencia de antitrombina (III)
Deficiencia de proteína C
Deficiencia de proteína S
AUMENTO DE FACTORES PROTROMBÓTICOS
Factor Va (resistencia a la proteína C activada; factor V Leiden)
Protrombina (mutación G20210A de la protrombina)
Factor IX Padua (mutación R338L del factor IX)
Factores VII, XI, IX, VIII; factor de von Willebrand; fibrinógeno (datos epidemiológicos; mecanismos moleculares desconocidos)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

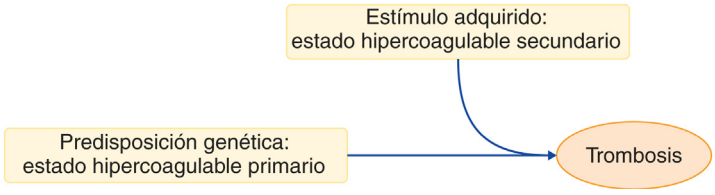

E-FIGURA 67-1. Esquema general de la patogenia de la trombosis. Un episodio clínico de trombosis se desencadena por un estímulo adquirido, a menudo uno de los estados de hipercoagulabilidad secundaria, superpuestos en una predisposición genética ocasionada por un estado hipercoagulable primario. La magnitud del estímulo desencadenante adquirido varía desde una mayor (p. ej., cirugía de rodilla o cadera) a una menor (p. ej., viaje en avión de larga duración) e incluso una subclínica (no franca o identificable). De un modo similar, la magnitud de la predisposición genética de por vida varía desde una mayor (p. ej., deficiencia heterocigota de antitrombina III, proteína C o proteína S; mutación homocigota del gen del factor V Leiden o protrombina; o dos o más estados hipercoagulables primarios) a una menor (p. ej., mutación heterocigota del gen del factor V Leiden o de la protrombina).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nucleótidos aislados o inserciones o deleciones cortas en el gen de la antitrombina. Los pacientes con deficiencia de antitrombina de tipo II tienen niveles plasmáticos de antígeno normales o casi normales, pero niveles de actividad bajos, lo que indica una molécula funcionalmente defectuosa. La deficiencia de tipo II suele producirse cuando mutaciones puntuales específicas dan lugar a sustituciones de un solo aminoácido que producen una proteína disfuncional.

El patrón de herencia de la deficiencia de antitrombina es autosómico dominante. La mayoría de las personas afectadas son heterocigotas con grados de actividad de antitrombina por lo general de un 40-60% de los valores normales. Estas personas pueden desarrollar todas las manifestaciones clínicas de hipercoagulabilidad. Los pacientes homocigotos con deficiencia de antitrombina, poco frecuentes, presentan generalmente una deficiencia de tipo II con afinidad reducida por la heparina (y, en consecuencia, resistencia a la heparina), una variante que se asocia a un bajo riesgo de trombosis en su forma heterocigota. Sin embargo, otras formas de deficiencia homocigota de antitrombina son probablemente incompatibles con la vida, debido a la muerte intrauterina relacionada con la trombosis.

DEFICIENCIA DE PROTEÍNA C

La deficiencia de proteína C conduce a la generación desordenada de fibrina debido a la inactivación alterada de los factores VIIIa y Va, dos cofactores esenciales en la cascada de la coagulación.[4]

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La prevalencia de la deficiencia heterocigota de proteína C en la población general es de 1:200-500. La deficiencia de proteína C se encuentra en el 2-5% de todos los pacientes con TEV (v. tabla 67-2).

Igual que sucede con la deficiencia de antitrombina, se reconocen dos formas generales de deficiencia de proteína C: tipo I, en la que una deficiencia cuantitativa de la proteína se asocia a una reducción proporcional del antígeno y la actividad de la proteína C, y tipo II, en la que existen defectos cualitativos de la proteína C asociados a una reducción desproporcionada de la actividad de la proteína C respecto al antígeno. En la deficiencia de tipo I, que es más frecuente, se producen cambios del marco de lectura, o mutaciones de terminación o de aminoácido, que determinan una terminación prematura de la síntesis o la pérdida de la estabilidad de la proteína C. En la deficiencia de tipo II, diferentes mutaciones pueden causar anomalías en la activación o la función de la proteína C. El modo de herencia de la deficiencia de proteína C es autosómico dominante. Igual que sucede en la deficiencia de antitrombina, la mayoría de los afectados son heterocigotos. Se produce una púrpura neonatal fulminante, una complicación muy infrecuente que condiciona una trombosis generalizada y en ocasiones mortal, en los individuos con una deficiencia homocigota de las proteínas C o S.

DEFICIENCIA DE PROTEÍNA S

La proteína S es el principal cofactor de la proteína C activada, y su deficiencia imita a la de la proteína C en la pérdida de regulación de la generación de fibrina debido a la inactivación alterada de los factores VIIIa y Va.[5] Los niveles reducidos de proteína S libre y proteína S total solo aumentan marginalmente el riesgo de trombosis venosa; solo los niveles muy por debajo del rango normal hacen que el riesgo de trombosis se multiplique por dos o por cinco.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Se estima que la deficiencia de proteína S afecta a 1 de cada 500 personas en la población general. Su frecuencia en los pacientes valorados por TEV (1-3%) es comparable a la de la deficiencia de proteína C.

La proteína S circula en el plasma en parte en complejo con la proteína de unión a C4b; solo la proteína S libre, que normalmente constituye alrededor del 35 al 40% de la proteína S total, puede funcionar como cofactor de la proteína C activada. Como en las deficiencias de antitrombina y proteína C, se conocen formas cuantitativas (tipo I) y cualitativas (tipo II) de deficiencia hereditaria de proteína S. Además, la deficiencia de proteína S de tipo III se caracteriza por niveles plasmáticos normales de proteína S total, pero niveles bajos de proteína S libre. La mayoría de las mutaciones implican variantes puntuales con cambio de marco, sin sentido o variantes de sentido erróneo.

RESISTENCIA A LA PROTEÍNA C ACTIVADA (FACTOR V LEIDEN)

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La mutación del factor V Leiden es bastante frecuente (3-8%) en la población sana de raza blanca de ascendencia europea, pero es mucho menos prevalente en algunas poblaciones de raza negra y asiáticas. La mutación del factor V Leiden provoca una resistencia a la proteína C activada y un mayor riesgo de TEV.[6] En diversos estudios se ha encontrado resistencia a la proteína C activada en un amplio rango de frecuencias (del 10 al 64%) en pacientes con TEV.

Casi todos los sujetos con resistencia funcional a la proteína C activada presentan una única mutación puntual específica en el gen del factor V, que es una diana crítica de la acción anticoagulante fisiológica de la proteína C activada. En esta mutación, denominada factor V Leiden, la guanina se sustituye por adenina en el nucleótido 1691 (G1691A), y esta mutación conduce a la sustitución del aminoácido Arg504 por Gln y hace que el factor Va sea incapaz de ser inactivado por la proteína C activada. La heterocigosis de la mutación del factor V Leiden aumenta el riesgo de trombosis en un factor de 5 a 10, mientras que la homocigosis aumenta el riesgo en un factor de 50 a 100.

TABLA 67-2 ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD HEREDITARIOS MÁS FRECUENTES (TROMBOFILIAS): EPIDEMIOLOGÍA Y RIESGO DE TROMBOEMBOLIA VENOSA (TEV)

	PREVALENCIA (%)		*RIESGO RELATIVO*	
TROMBOFILIA	**POBLACIÓN GENERAL***	**TEV NO SELECCIONADA**	**PRIMERA TEV**	**TEV RECIDIVANTE**
Deficiencia de antitrombina	0,02-0,3	1-2	5-8	2,5
Deficiencia de proteína C	0,2-0,5	2-5	5-8	2,5
Deficiencia de proteína S	0,5	1-3	1,7-8	2,5
Factor V Leiden	3-8	10-65	5-10†	1,3
Factor II G20210A	1-6	3-8	1,5-3,8	1,4
Factor V Leiden y factor II G20210A	0,01	—	20-60	2,5

*Datos referidos a poblaciones de raza blanca. La prevalencia del factor V Leiden y del factor II G20210A es mucho menor en poblaciones africanas, afroamericanas y asiáticas.
†El riesgo relativo de una primera TEV con factor V Leiden homocigoto es hasta 10 veces mayor (50-100).
Modificado de Coppola A, Tufano A, Cerbone AM, et al. Inherited thrombophilia: implications for prevention and treatment of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35:683-694.

MUTACIÓN DEL GEN DE LA PROTROMBINA (PROTROMBINA G20210A)

La sustitución de G por A en el nucleótido 20210 del gen de la protrombina se ha asociado a un incremento de las concentraciones plasmáticas de protrombina y a un mayor riesgo de trombosis venosa. La frecuencia alélica de esta mutación de ganancia de función es del 1-6% en la población de raza blanca, pero es mucho menos prevalente en otros grupos raciales. La mutación G20210A de la protrombina aparece en el 3-8% de todos los pacientes con TEV.

OTROS ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD PRIMARIA

La trombofilia ligada al cromosoma X está causada por una mutación de ganancia de función en el gen del factor IX de coagulación (factor IX Padua). La trombosis hereditaria puede estar causada por una mutación sin sentido en el gen de la protrombina (protrombina Yukuhashi), que provoca una inhibición deficiente de su producto de trombina mutante por la antitrombina. Unos niveles elevados de la actividad coagulante del factor VIII son un factor de riesgo significativo de trombosis venosa y de su recidiva, y los estudios familiares sugieren que las concentraciones elevadas de factor VIII suelen estar determinadas de forma genética. El aumento de los factores VII, IX y XI, del fibrinógeno, del factor de von Willebrand y del inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina, además de las concentraciones muy reducidas del inhibidor de la vía del factor tisular, también pueden incrementar el riesgo. Las mutaciones en *STAB2*, que codifica la estabilina 2, pueden elevar los niveles del factor procoagulante de von Willebrand.[7]

Muchos otros trastornos hereditarios de los sistemas antitrombóticos fisiológicos específicos se pueden asociar a una tendencia a la trombosis. La mayor parte de estos trastornos se limitan a casos aislados o estudios familiares, sus bases genéticas moleculares están peor definidas y se desconoce su prevalencia, aunque posiblemente sea muy inferior a la de los otros procesos que se han descrito antes. Estos trastornos hereditarios poco frecuentes incluyen la deficiencia del cofactor II de la heparina, la trombomodulina disfuncional y muchos trastornos fibrinolíticos que conducen a una degradación deficiente de la fibrina, como la hipoplasminogenemia, la displasminogenemia, la deficiencia del activador del plasminógeno y ciertas disfibrinogenemias que provocan una diátesis trombótica en lugar de hemorrágica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los estados de hipercoagulabilidad primaria se asocian a complicaciones principalmente tromboembólicas de tipo venoso (v. tabla 157-3). La trombosis venosa profunda (TVP) de las extremidades inferiores y la embolia pulmonar (cap. 68) son las manifestaciones clínicas más frecuentes. Otras localizaciones menos habituales de trombosis venosa son la tromboflebitis superficial, y las trombosis venosas esplácnica y cerebral (v. tabla 157-3). La trombosis arterial que afecta a la circulación coronaria, cerebrovascular y periférica normalmente no guarda relación con ninguno de los estados de hipercoagulabilidad primaria.[8] Sin embargo, la trombosis venosa puede ocasionar una oclusión arterial por embolias paradójicas a través de un foramen oval permeable. Además, los estudios epidemiológicos han revelado un aumento del riesgo global de enfermedad trombótica arterial y vascular ateroesclerótica en los pacientes con antecedentes de TEV y al contrario. Posiblemente se

produzca un aumento de la frecuencia de abortos de repetición en los estados hipercoagulables primarios, pero esta asociación no está tan bien establecida como lo está en el síndrome antifosfolipídico (v. «Estados de hipercoagulabilidad secundaria», más adelante).

El episodio inicial de TEV puede producirse a cualquier edad en pacientes con estados hipercoagulables primarios, pero suele observarse en los primeros años de la edad adulta. Es frecuente encontrar antecedentes familiares de trombosis. La TEV recurrente, en especial a edad temprana, y la TEV en localizaciones inusuales (p. ej., venas esplácnicas o cerebrales) también son sugestivas de un estado hipercoagulable primario de base. El riesgo de trombosis es variable entre los pacientes con estados de hipercoagulabilidad primaria y es más alto en los pacientes con deficiencias de los factores antitrombóticos (v. tabla 67-2); también está muy aumentado cuando coexisten múltiples mutaciones protrombóticas. Los pacientes con deficiencias homocigotas suelen tener complicaciones trombóticas de mayor gravedad.

En la mayoría de los pacientes con estados de hipercoagulabilidad primaria, parece que las complicaciones trombóticas clínicas discretas se precipitan por acontecimientos protrombóticos adquiridos (p. ej., embarazo, uso de anticonceptivos orales, cirugía, traumatismos, inmovilización), muchos de los cuales se corresponden con los estados de hipercoagulabilidad secundaria (v. e-fig. 67-1). Por ejemplo, la trombosis complica el embarazo, sobre todo durante el puerperio, en el 30-60% de las mujeres con deficiencia de antitrombina, en el 10-20% de las que sufren una deficiencia de las proteínas C o S y en casi un 30% de las que tienen resistencia a la proteína C activada (factor V Leiden), a menos que se administre anticoagulación profiláctica en este período.

El hecho de que un episodio de TEV haya sido «provocado» o no por un acontecimiento precipitante se considera actualmente fundamental para determinar la duración recomendada de la anticoagulación y posiblemente incluso el alcance de la evaluación necesaria para detectar una trombofilia subyacente. Mientras que el cáncer activo, la inmovilización, los anticonceptivos orales o el tratamiento hormonal sustitutivo, el embarazo y el estado postoperatorio en el momento de la TEV son factores «provocadores» claros, muchos factores de riesgo transitorios débiles de trombosis (p. ej., lesiones menores de los tejidos blandos de la pierna) o factores de riesgo que precedieron por algún tiempo a la TEV son acontecimientos relacionados con menos certeza. Más aún, numerosos desencadenantes adquiridos de TEV son subclínicos o no son revelados por el paciente. Por consiguiente, se puede cuestionar el concepto de una distinción binaria simple entre TEV «provocada» o «no provocada» como determinante principal de pruebas diagnósticas o de la duración del tratamiento anticoagulante.

DIAGNÓSTICO

A quién hacer la prueba

El enfoque diagnóstico de un paciente con un episodio documentado de TEV incluye una anamnesis minuciosa (que incluya indagaciones sobre cambios de actividad o medicación, traumatismos, inmovilidad, intervenciones quirúrgicas, uso de anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva en los meses previos a la TEV y antecedentes familiares de trombosis), exploración física (especialmente signos que sugieran una neoplasia maligna oculta) y pruebas de laboratorio básicas para buscar posibles afecciones precipitantes o desencadenantes del episodio agudo y excluir causas adquiridas subyacentes de hipercoagulabilidad. No se dispone de datos de ensayos aleatorizados para determinar si merece la pena realizar pruebas para detectar un estado hipercoagulable primario tras un primer episodio de trombosis. Las directrices suelen recomendar no realizar pruebas detalladas de trombofilia hereditaria tras una primera TEV en adultos si esta se produjo en presencia de factores de riesgo transitorios importantes (fig. 67-1).[9]

Un enfoque diagnóstico razonable consiste en examinar a los pacientes tras un episodio inicial de TEV con un evento documentado antes de los 40 años, antecedentes familiares positivos o TEV no provocada o recurrente. Sin embargo, las pruebas de trombofilia no se recomiendan de forma rutinaria e indiscriminada en todos los pacientes tras un primer episodio de TEV o en pacientes con factores provocadores manifiestos. Aunque se recomienda la anticoagulación de forma indefinida en pacientes con dos o más episodios de TEV, con independencia de que se encuentre o no un estado de hipercoagulabilidad primaria, puede ser útil hacer pruebas a estos enfermos en busca de trombofilia para orientar las estrategias de cribado en las familias (v. fig. 67-1).

Por lo general, los pacientes con trombosis arterial no tienen por qué ser valorados para descartar estos trastornos, porque no existe una clara asociación entre los estados de hipercoagulabilidad primaria y un riesgo aumentado de trombosis arterial. Por el contrario, algunos de los estados hipercoagulables secundarios, como la hiperhomocisteinemia y el síndrome antifosfolipídico (v. más adelante), se asocian a un mayor riesgo de trombosis tanto arterial como venosa (tabla 67-3).

Cuándo hacer la prueba

En general, no se recomienda realizar pruebas para detectar estados hipercoagulables primarios inmediatamente después de un acontecimiento trombótico importante, sobre todo porque es muy poco probable que los resultados de estas pruebas alteren el tratamiento inicial. Lo ideal es realizar las pruebas en pacientes clínicamente estables tras finalizar la anticoagulación oral, al menos entre 3 y 6 meses después de un episodio trombótico, ya que la trombosis activa puede consumir y agotar transitoriamente algunas de las proteínas antitrombóticas del plasma y conducir a un diagnóstico erróneo de deficiencia hereditaria de antitrombina, proteína C o proteína S. Además de la trombosis aguda, el embarazo, el uso de estrógenos, la hepatopatía y la coagulación intravascular diseminada pueden provocar deficiencias adquiridas de antitrombina y proteínas C o S.

La anticoagulación también puede interferir en algunas pruebas funcionales de los trastornos de hipercoagulabilidad primaria. El tratamiento con heparina reduce las concentraciones de antitrombina hasta producir deficiencia incluso en personas normales. Por el contrario, la warfarina puede aumentar las concentraciones de antitrombina hasta valores normales incluso en pacientes que sufren una verdadera deficiencia hereditaria. La terapia con warfarina, por su propio modo de acción, también reduce previsiblemente los niveles funcionales y, de forma menos prominente, los niveles inmunológicos de la proteína C y la proteína S. Por tanto, el tratamiento activo con warfarina conduce potencialmente a un diagnóstico erróneo de la deficiencia hereditaria.

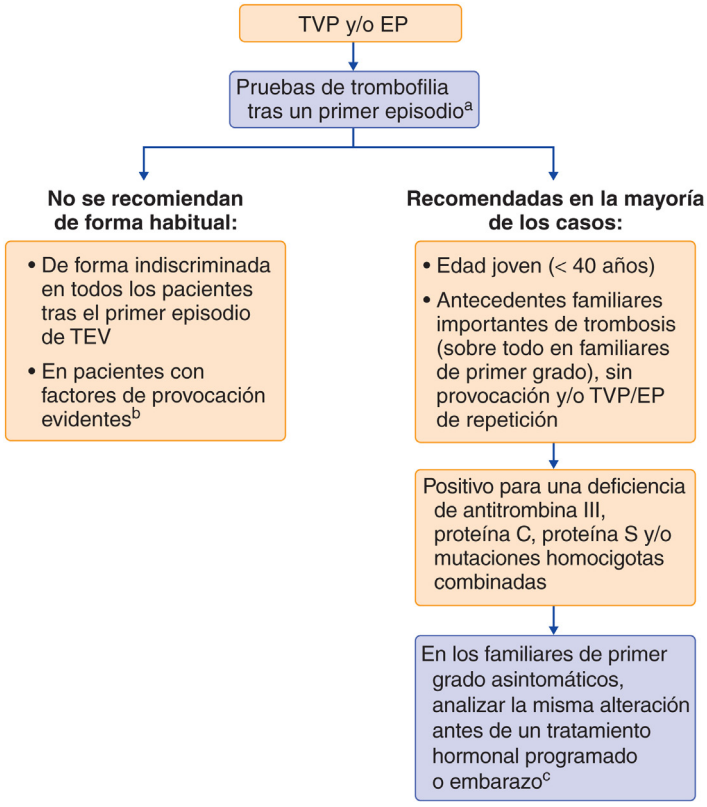

FIGURA 67-1. Algoritmo para las pruebas de trombofilia tras un primer episodio de trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP) y en parientes de primer grado asintomáticos. A falta de directrices sólidas basadas en pruebas (v. texto), las decisiones sobre las pruebas de trombofilia deben ser individualizadas, desde «no recomendadas de forma rutinaria» hasta «recomendadas en la mayoría de los casos». TEV, tromboembolia venosa. [a]Las pruebas de trombofilia deben incluir la antitrombina III, la proteína C, la proteína S, el factor V Leiden, la mutación del gen G20210A de la protrombina y los anticuerpos anticoagulantes/antifosfolipídicos lúpicos. [b]Los factores desencadenantes incluyen la enfermedad maligna activa, el estado postoperatorio, la inmovilización, los traumatismos, la enfermedad inflamatoria crónica activa (p. ej., psoriasis extensa), la neoplasia mieloproliferativa, el embarazo, los anticonceptivos orales y la terapia hormonal sustitutiva. [c]En familiares de primer grado asintomáticos de tales individuos, la evitación es una alternativa a las pruebas.

TABLA 67-3 TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DE PACIENTES CON ESTADOS HIPERCOAGULABLES PRIMARIOS*

CLASIFICACIÓN DEL RIESGO	TRATAMIENTO
Alto riesgo ≥ 2 trombosis espontáneas 1 trombosis espontánea con riesgo vital 1 trombosis espontánea de localización infrecuente (p. ej., venosa cerebral, mesentérica) 1 trombosis espontánea en presencia de síndrome antifosfolipídico, deficiencia de antitrombina o más de un estado de hipercoagulabilidad único	Anticoagulación indefinida o durante toda la vida
Riesgo moderado 1 trombosis con un estímulo protrombótico adquirido	Profilaxis enérgica durante las situaciones de alto riesgo
Asintomático	

*Superado el período inicial de tromboprofilaxis.
Modificado de Bauer K. Approach to thrombosis. In: Loscalzo J, Schafer AI, eds. *Thrombosis and Hemorrhage.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003:330-342.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los anticoagulantes orales directos pueden interferir en las pruebas para anticoagulante lúpico (v. más adelante). Para evitar la interferencia de los anticoagulantes orales en las pruebas funcionales de estados hipercoagulables o la interpretación de sus resultados, se debe extraer sangre por lo menos 2 semanas después de suspender la warfarina y al menos 48-72 h después de suspender un anticoagulante oral directo.

Cómo hacer la prueba

Para hacer un diagnóstico de laboratorio (cap. 157) de los estados de hipercoagulabilidad primaria es necesario valorar cada uno de los trastornos de forma individualizada, porque en la actualidad no existe una prueba de cribado general para determinar si el paciente sufre este trastorno.[10] El factor V Leiden puede diagnosticarse mediante un ensayo basado en el ADN o mediante una prueba funcional de resistencia a la proteína C activada; el ensayo basado en el ADN es necesario para distinguir entre estados heterocigotos y homocigotos. También se requiere un ensayo basado en el ADN para identificar la mutación G20210A de la protrombina.

Por el contrario, se han observado muchas mutaciones en los genes de la antitrombina, la proteína C y la proteína S, por lo que estas pruebas no son prácticas para el diagnóstico de estos estados de deficiencia hereditarios. Se prefieren los ensayos de actividad funcional para la antitrombina, la proteína C y la proteína S, porque detectan defectos tanto cuantitativos como cualitativos; los ensayos antigénicos (inmunológicos) solo detectan deficiencias cuantitativas de estas proteínas. Sin embargo, los ensayos funcionales de coagulación para la proteína C y la proteína S pueden arrojar valores espuriamente bajos si existe resistencia a la proteína C activada. La resistencia a la proteína C activada puede diagnosticarse mediante los nuevos ensayos de coagulación de alta sensibilidad y alta especificidad o mediante el análisis del ADN de la sangre periférica en busca de la mutación del factor V Leiden.

TRATAMIENTO

Terapia inicial

El tratamiento inicial de la trombosis venosa profunda aguda o la embolia pulmonar en los pacientes con un estado de hipercoagulabilidad primaria no difiere del usado en pacientes sin defectos genéticos (cap. 68). Igual que se hace en pacientes sin una trombofilia conocida, se debe plantear un tratamiento trombolítico después de una trombosis venosa o una embolia pulmonar masiva.

En la mayoría de los pacientes, los anticoagulantes orales directos (p. ej., rivaroxabán, edoxabán, apixabán y dabigatrán) pueden utilizarse tanto para el tratamiento agudo (con dosis más altas) como para la profilaxis a largo plazo contra la recurrencia de la tromboembolia venosa (v. tabla 70-6). Además de la comodidad de la dosis fija, estos medicamentos son al menos tan eficaces y más seguros en términos de complicaciones hemorrágicas en comparación con la warfarina. Incluso en pacientes con trombosis venosa cerebral, la anticoagulación con un anticoagulante de acción directa conduce a resultados clínicos y de imagen similares, y tiene un perfil de seguridad más favorable en comparación con la warfarina.[A1]

Sin embargo, la warfarina sigue siendo preferible en algunas circunstancias especiales. En los pacientes que tienen válvulas cardíacas protésicas o un síndrome antifosfolipídico de alto riesgo, el tratamiento con heparina seguida de warfarina es superior a los anticoagulantes orales directos[11] (caps. 68 y 70). El tratamiento agudo se inicia con al menos 5 días de heparina no fraccionada o de bajo peso molecular o fondaparinux (v. tablas 70-1 y 70-3). La anticoagulación oral con warfarina se puede comenzar el primer día de administración de anticoagulación parenteral (v. tabla 70-4) y mantenerse durante al menos 6 meses en pacientes con un primer episodio de TEV en ausencia de factores desencadenantes (p. ej., postoperatorio), regulando la dosis para mantener el índice normalizado internacional del tiempo de protrombina entre 2,0 y 3,0. Este enfoque es especialmente preferible para la prevención secundaria de la TEV en el síndrome antifosfolipídico, sobre todo en pacientes «triple positivos» (dos anticuerpos antifosfolipídicos IgG positivos más anticoagulante lúpico).[A2]

La necrosis cutánea inducida por la warfarina (fig. 67-2) complica infrecuentemente el inicio del anticoagulante en pacientes con deficiencia heterocigota de proteína C o proteína S. Como estas dos proteínas dependen de la vitamina K para su función normal, las concentraciones plasmáticas en pacientes con deficiencias hereditarias pueden llegar casi a 0 en los primeros días tras comenzar el tratamiento con warfarina, un antagonista de la vitamina K, lo cual provoca un desequilibrio transitorio protrombótico y una necrosis cutánea por trombosis vascular dérmica, especialmente en pacientes que comienzan con dosis más altas de warfarina, sin heparina concomitante. De forma aguda, el paciente puede ser cambiado a heparina, pero los informes de casos sugieren que el cambio a un anticoagulante de acción directa como el rivaroxabán es seguro y eficaz para la profilaxis antitrombótica a largo plazo en estos individuos.

Duración de la terapia

La continuación de la profilaxis anticoagulante oral más allá de los primeros 6-12 meses después de un episodio agudo de TEV debe valorar el riesgo de sangrado con tratamiento continuado respecto del riesgo significativo de TEV recurrente después de suspender la profilaxis. El riesgo de recurrencia tras un episodio no provocado de TEV después de interrumpir la anticoagulación es mayor durante los primeros 6 meses y luego disminuye linealmente entre un 4 y un 5% al año, mientras que el riesgo de hemorragia grave con la continuación de la anticoagulación es bajo y disminuye linealmente menos de un 2% al año. Entre los pacientes con un primer episodio de embolia pulmonar no provocada que recibieron 6 meses de anticoagulación, otros 18 meses adicionales de tratamiento con warfarina redujeron la tasa de TEV recidivante en comparación con un placebo, aunque el beneficio no se mantuvo tras la suspensión de la anticoagulación profiláctica. Estos resultados, que son compatibles con estudios previos, destacan el hecho de que la TEV no provocada es una enfermedad crónica y a menudo recidivante en ausencia de profilaxis. Los pacientes con estados hipercoagulables primarios que han presentado dos o más acontecimientos trombóticos deben recibir anticoagulación oral profiláctica indefinida o de por vida (cap. 70). La anticoagulación indefinida o de por vida probablemente también esté indicada en individuos con trombosis recurrente, incluso en ausencia de un estado hipercoagulable primario identificable (v. tabla 67-3).



FIGURA 67-2. Necrosis cutánea aguda en un paciente con deficiencia de proteína C previamente desconocida que recibió warfarina profiláctica para prevenir una trombosis venosa profunda tras una cirugía programada de cadera. Se suspendió el tratamiento con warfarina y se siguió la anticoagulación con heparina. Fue necesario realizar un injerto de piel en la zona afectada. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine.* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Individuos asintomáticos

Las personas asintomáticas con trombofilia conocida y que no han presentado complicaciones trombóticas previas no requieren anticoagulación profiláctica, excepto en los períodos de alto riesgo de trombosis. Dado que aproximadamente la mitad de los parientes de primer grado de un paciente con un estado de hipercoagulabilidad primaria deberían estar afectados, se debería asesorar a estas personas sobre las implicaciones de estas pruebas y la posibilidad de establecer un diagnóstico.

Embarazo

El control del embarazo en las mujeres con estados de hipercoagulabilidad primaria necesita consideraciones especiales por el alto riesgo de trombosis, sobre todo durante el puerperio. Las mujeres con trombofilia y que hayan sufrido trombosis anteriormente –y probablemente también las mujeres asintomáticas con trombofilia– deben recibir anticoagulación profiláctica durante todo el embarazo y al menos durante las 6 semanas de alto riesgo posteriores al parto. Los cumarínicos atraviesan la placenta y pueden provocar hemorragia y también efectos teratógenos en el feto. Aún no se ha establecido la seguridad para el feto de los anticoagulantes orales directos, por lo que no se deben emplear anticoagulantes orales durante el embarazo. La heparina no atraviesa la placenta y no produce complicaciones fetales. La heparina de bajo peso molecular a dosis fijas (v. tabla 70-3) es el anticoagulante de elección durante el embarazo. Ni la heparina ni la warfarina tienen efecto anticoagulante en los lactantes que reciben lactancia materna cuando se administran a la madre, por lo que ambos se pueden emplear de forma segura si están indicados en el posparto. Aún no se ha establecido lo mismo para los anticoagulantes orales directos.

Resistencia a la heparina

El concentrado de antitrombina purificada obtenida del plasma humano normal o la antitrombina recombinante humana puede ser un complemento útil para la anticoagulación en pacientes «resistentes a la heparina», que corresponden a casos poco frecuentes de deficiencia de antitrombina de tipo II, y en pacientes con deficiencia de antitrombina con trombosis recidivante a pesar de una anticoagulación adecuada. Se puede plantear también la infusión de concentrado de antitrombina en algunos cuadros perioperatorios u obstétricos en los que la anticoagulación se asocia a un riesgo de hemorragia inaceptable.

ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD SECUNDARIA

DEFINICIÓN

Los estados de hipercoagulabilidad secundaria son trastornos diversos, en su mayoría adquiridos, que predisponen a los pacientes al desarrollo de trombosis por mecanismos fisiopatológicos multifactoriales complejos. Muchos de estos trastornos también son

TABLA 67-4 CAUSAS DE ESTADOS HIPERCOAGULABLES SECUNDARIOS (FACTORES PROVOCADORES DE TROMBOEMBOLIA VENOSA)

Inmovilización
Cirugía (estado postoperatorio)*
Traumatismos*
Medicación con estrógenos
Anticonceptivos orales*
Terapia hormonal sustitutiva*
Tamoxifeno
Embarazo (incluido el período posparto temprano)
Tecnologías de reproducción asistida*
Síndrome de hiperestimulación ovárica
Malignidad*
Neoplasias mieloproliferativas*
Policitemia vera
Trombocitemia esencial
Hemoglobinuria paroxística nocturna*
Estados de hiperviscosidad
Anemia falciforme y rasgo falciforme
Otras anemias hemolíticas
Exceso de corticoesteroides
Corticoesteroides terapéuticos
Síndrome de Cushing
Síndrome nefrótico
Fármacos y drogas
Lenalidomida, talidomida*
L-asparaginasa*
Cisplatino*
Bevacizumab*
Esteroides anabolizantes (derivados de la testosterona)*
Heparina (trombocitopenia y trombosis inducidas por la heparina)*
Fármacos estimulantes de la eritropoyesis*
Inmunoglobulinas intravenosas
Antifibrinolíticos
Cocaína*
Estados inflamatorios sistémicos* (v. tabla 67-5)

*En estos trastornos también existe un mayor riesgo de trombosis arterial.

estímulos adquiridos que provocan acontecimientos trombóticos clínicos en personas con predisposición genética (estados de hipercoagulabilidad primaria; tabla 67-4). Aunque cada trastorno produce trombosis principalmente por alteraciones del flujo sanguíneo (reología), la composición de la sangre (factores de la coagulación y función de las plaquetas) o la pared vascular, en muchos de ellos intervienen múltiples mecanismos solapados.

HIPERHOMOCISTEINEMIA

La hiperhomocisteinemia (cap. 193) es un nivel sanguíneo elevado de homocisteína, un aminoácido sulfhidrilo derivado de la metionina por una vía de transmetilación (e-fig. 67-2). La homocisteína se remetila a metionina o se cataboliza a cistationina. La principal vía de remetilación necesita folato y cobalamina (vitamina B_{12}), e implica la acción de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR); una vía de remetilación de menor importancia implica a la betaína-homocisteína metiltransferasa. Como alternativa, la homocisteína se puede convertir en cistationina a través de una vía de transulfuración catalizada por la cistationina β-sintasa, que utiliza piridoxina como cofactor.

Los estados homocigotos de deficiencia de cistationina β-sintasa que conducen a una hiperhomocisteinemia grave (homocistinuria) (cap. 193) provocan una enfermedad ateroesclerótica arterial prematura y TEV, así como retraso mental, defectos neurológicos, ectopia del cristalino y anomalías esqueléticas. En comparación, los adultos con deficiencia heterocigota de cistationina β-sintetasa solo presentan una hiperhomocisteinemia de leve a moderada, pero, aun así, corren el riesgo de sufrir manifestaciones trombóticas venosas o arteriales. La hiperhomocisteinemia secundaria a un defecto hereditario en la vía de la remetilación se suele deber a una menor actividad de MTHFR. En algunos individuos homocigotos con la mutación autosómica recesiva C677T del gen *MTHFR*, que se da en el 15% de ciertas poblaciones, puede producirse una hiperhomocisteinemia moderada, pero la mutación por sí misma no parece estar relacionada con el riesgo de trombosis venosa en ausencia de hiperhomocisteinemia coexistente. Las causas adquiridas de hiperhomocisteinemia en adultos suelen implicar deficiencias nutricionales de los cofactores necesarios para el metabolismo de la homocisteína, como piridoxina, cobalamina y folato. La hiperhomocisteinemia es corregible con ácido fólico, piridoxina y cobalamina (cap. 193), pero el tratamiento de los adultos no homocigotos no ha demostrado ser beneficioso para reducir los acontecimientos adversos graves o la muerte.[A3]

NEOPLASIAS MALIGNAS

En los cuadros de hipercoagulabilidad de los pacientes oncológicos están implicadas múltiples alteraciones de la hemostasia, muchas de las cuales inician un proceso sistémico de coagulación intravascular diseminada crónica (cap. 161). La tendencia trombótica de los enfermos oncológicos puede estar relacionada también con factores mecánicos, como la inmovilidad, los catéteres venosos centrales permanentes o las masas tumorales voluminosas que comprimen los vasos, además de con enfermedades concomitantes, como sepsis, cirugía, disfunción hepática por metástasis o los efectos protrombóticos de algunos antineoplásicos.

La incidencia de complicaciones trombóticas en pacientes oncológicos depende, en parte, del tipo de tumor maligno. La hipercoagulabilidad es más prominente en pacientes con cáncer de páncreas (cap. 180), adenocarcinoma del tracto gastrointestinal (caps. 178 y 179), cáncer de pulmón (cap. 177), cáncer de ovario (cap. 184), cáncer de próstata (cap. 186) y neoplasias hematológicas malignas. La existencia de un tumor maligno subyacente aumenta el riesgo independiente de sufrir una trombosis durante el postoperatorio. El riesgo de trombosis postoperatoria se duplica en los pacientes oncológicos frente a los no oncológicos (v. «Postoperatorio, inmovilización y traumatismos», más adelante). La trombosis se suele producir en pacientes con un tumor maligno diagnosticado o simultáneo. En estos pacientes se ha observado que el riesgo de trombosis es máximo en los primeros meses tras el diagnóstico del tumor maligno, tras lo que disminuye de forma progresiva en los siguientes 15 años.

El mayor riesgo de albergar una neoplasia maligna oculta en pacientes que presentan TEV está ya bien establecido. La prevalencia global de cáncer no diagnosticado en pacientes con una TEV no provocada es aproximadamente del 3,5-6% en el momento de la trombosis y del 5-10% en el primer año posterior a esta.[12] Dada la prevalencia relativamente baja de cáncer oculto entre adultos con una primera TEV no provocada, en general no se recomienda el cribado sistemático con tomografía computarizada (TC) de abdomen y pelvis[A4] ni con tomografía por emisión de positrones con F-fluorodesoxiglucosa/TC.[A5] Sin embargo, está indicado un cribado específico con un hemograma completo, electrólitos séricos, pruebas de la función renal y hepática, y una radiografía de tórax (fig. 67-3). Debe realizarse una mamografía en las mujeres y comprobarse el nivel de antígeno prostático específico en los hombres. Los resultados sospechosos en estas pruebas básicas deben perseguirse con tomografías computarizadas u otras pruebas diagnósticas apropiadas. En ausencia de hallazgos sugestivos en estas pruebas básicas, las decisiones sobre el cribado deben individualizarse en función de factores como la edad o los antecedentes familiares.

Las manifestaciones trombóticas más frecuentes en los pacientes con neoplasias son las TVP y la embolia pulmonar, pero también se pueden encontrar complicaciones trombóticas menos frecuentes y más características. El síndrome de Trousseau (cap. 68), que se caracteriza por una tromboflebitis superficial migratoria de las extremidades superiores o inferiores, guarda una estrecha relación con el cáncer. De los pacientes con endocarditis trombótica no bacteriana (cap. 61), el 75% presentan neoplasias malignas subyacentes en la autopsia. El síndrome de Trousseau y la endocarditis trombótica no bacteriana se relacionan estrechamente con los adenocarcinomas. La aparición de cualquiera de estos síndromes en pacientes sin un cáncer conocido obliga a buscar de forma más decidida una neoplasia maligna oculta que en otros pacientes con TVP o embolia pulmonar. La microangiopatía trombótica (cap. 158) se produce aproximadamente en el 5% de los pacientes con carcinomas metastásicos, con mayor frecuencia en pacientes con localizaciones primarias gástricas (cap. 178), pulmonares (cap. 177) y mamarias (cap. 183).

Algunos fármacos antineoplásicos aumentan por sí mismos el riesgo de trombosis en pacientes oncológicos. Por ejemplo, los fármacos antiangiógenos talidomida y lenalidomida aumentan el riesgo de TEV, mientras que el bevacizumab, el sunitinib y el sorafenib aumentan el riesgo de trombosis arterial. Los pacientes recién diagnosticados y sin tratamiento con mieloma múltiple corren un riesgo significativo de trombosis, y la terapia con fármacos inmunomoduladores como la lenalidomida y la talidomida aumenta notablemente ese riesgo (cap. 173).[13] Otros quimioterápicos trombógenos son el ácido todo-*trans*-retinoico y el trióxido de arsénico, sobre todo cuando se emplean como quimioterapia de inducción en la leucemia promielocítica aguda (cap. 168); el cisplatino (que produce trombosis arterial y venosa); la L-asparaginasa (que también puede producir hemorragias), y el metotrexato (v. tabla 67-3).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la TEV aguda en pacientes oncológicos se debe comenzar como en los demás enfermos, pero, generalmente, debe mantenerse después la anticoagulación profiláctica mientras persista la neoplasia maligna activa.[14,15] En algunos pacientes, sin embargo, la resolución completa de la TEV puede permitir suspender el tratamiento con seguridad.

La anticoagulación puede ser un reto en muchos pacientes con cáncer debido a las náuseas, los vómitos, los recuentos bajos de plaquetas y las hemorragias en los tumores. El tratamiento a largo plazo de pacientes con cáncer con edoxabán (60 mg diarios) u otros anticoagulantes orales de acción directa es tan bueno como la heparina de bajo peso molecular (HBPM) en general, con tasas insignificantemente más bajas de TEV recurrente equilibradas con tasas insignificantemente más altas de hemorragias, sin diferencias en la mortalidad global.[A6,A7] Si no se toleran los anticoagulantes orales de acción directa, se prefiere la HBPM a la warfarina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

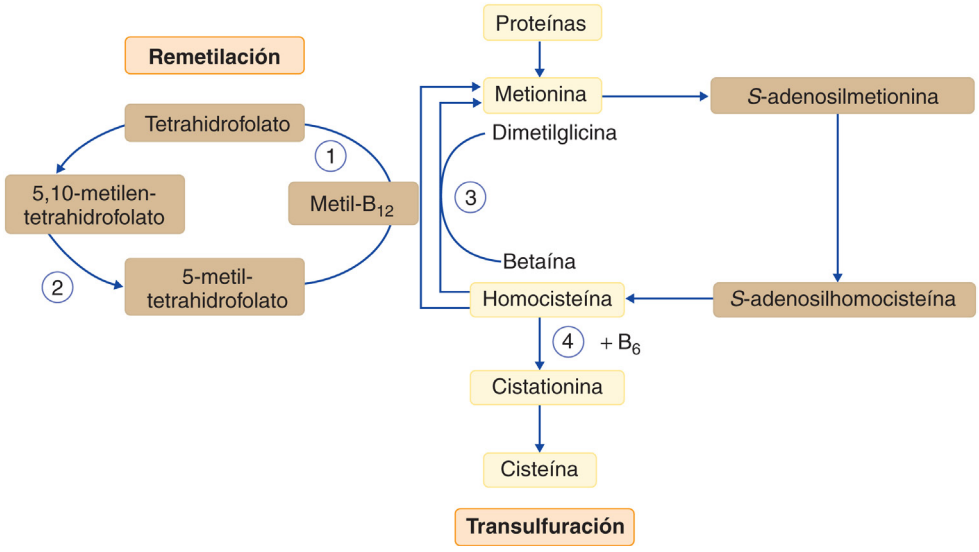

E-FIGURA 67-2. El metabolismo intracelular de la homocisteína se produce por remetilación a metionina o transulfuración a cisteína. Los círculos numerados indican las principales enzimas participantes: 1) metionina sintasa; 2) 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa; 3) betaína-homocisteína metiltransferasa, y 4) cistationina β-sintasa. (Modificado de De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood*. 1996;87:3531-3544.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

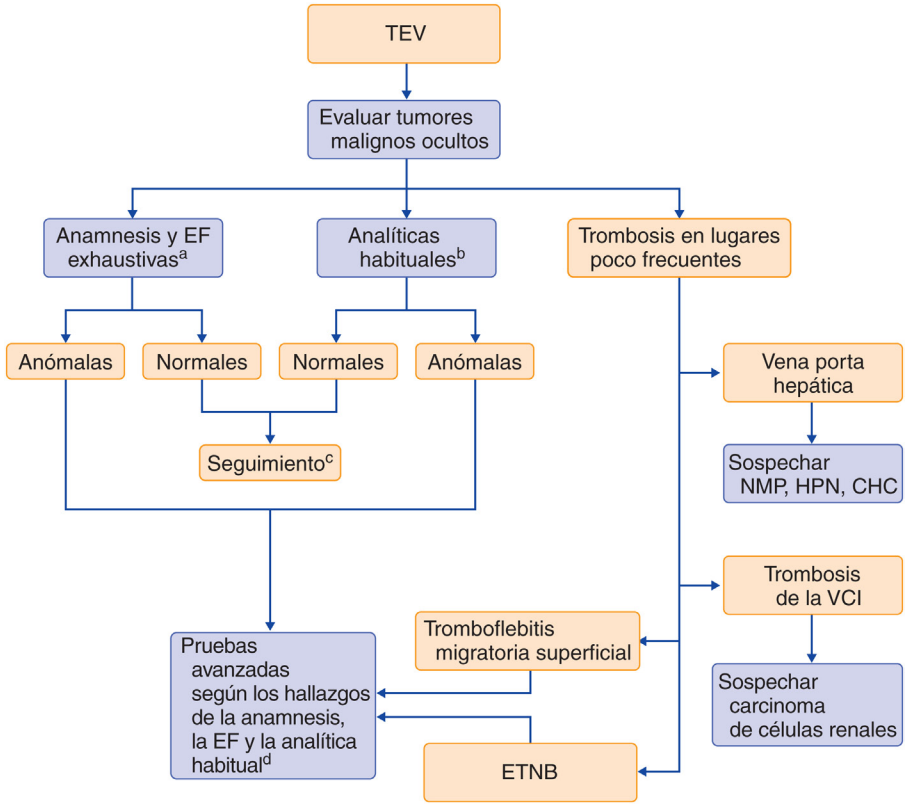

FIGURA 67-3. Algoritmo para la evaluación de una neoplasia maligna oculta en un paciente tras un episodio no provocado de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o trombosis en lugares infrecuentes. CHC, carcinoma hepatocelular; EF, exploración física; ETNB, endocarditis trombótica no bacteriana; HPN, hemoglobinuria paroxística nocturna; NMP, neoplasia mieloproliferativa; TEV, tromboembolia venosa; VCI, vena cava inferior. [a]La exploración física incluirá un examen rectal (con muestra de heces para detectar sangre oculta), y exámenes mamario y pélvico para las mujeres. [b]Las evaluaciones rutinarias de laboratorio deben incluir radiografía de tórax, hemograma completo, bioquímica básica, concentración de calcio, pruebas de la función hepática y renal, y una mamografía en las mujeres y un nivel de antígeno prostático específico en los hombres. [c]Se sugiere un seguimiento a los 6 o 12 meses. [d]Las pruebas avanzadas podrían incluir diagnóstico por imagen avanzado, endoscopias, citologías y similares.

PREVENCIÓN

Para la prevención primaria de la trombosis venosa en pacientes con cáncer, el rivaroxabán (10 mg al día) y el apixabán (2,5 mg dos veces al día) son seguros y eficaces como profilaxis contra un primer TEV en pacientes de muy alto riesgo (neoplasias de páncreas, gástricas, cerebrales) o de alto riesgo (cánceres ginecológicos y genitourinarios y linfoma), especialmente en pacientes que presentan una enfermedad avanzada.[A8-A10] La HBPM también es una opción si no se tolera un anticoagulante oral de acción directa o este no tiene éxito.[A11] Sin embargo, no se recomienda la profilaxis en pacientes de bajo riesgo.[16]

PRONÓSTICO

Aunque el tratamiento de la trombosis asociada al cáncer suele tener éxito, la trombosis suele presagiar un mal pronóstico. La tromboembolia venosa se asocia a un aumento de la mortalidad en pacientes con cáncer, especialmente durante el primer año tras el episodio trombótico.

NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS Y HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

La trombosis y, de forma aparentemente paradójica, la hemorragia son las principales causas de morbimortalidad en pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas (cap. 152)[17,18] y el trastorno relacionado con las células madre de la médula ósea denominado hemoglobinuria paroxística nocturna (cap. 146). En la policitemia vera no controlada, el aumento de la viscosidad de la sangre contribuye a esta tendencia trombótica. La trombocitosis, la función plaquetaria anómala y otros factores menos comprendidos también pueden estar implicados en el defecto hemostático de las neoplasias mieloproliferativas y la hemoglobinuria paroxística nocturna.

Además de la TVP y la embolia pulmonar, se observan algunas manifestaciones trombóticas características. La trombosis de la vena hepática (síndrome de Budd-Chiari) y de la porta, y otras trombosis venosas intraabdominales (cap. 129) se asocian a neoplasias mieloproliferativas y a hemoglobinuria paroxística nocturna (cap. 146) y pueden ser las manifestaciones iniciales de la enfermedad. Las neoplasias mieloproliferativas, en particular la policitemia vera (cap. 152) y la trombocitemia esencial (cap. 152), pueden causar eritromelalgia (cap. 66). La eritromelalgia es un síndrome de trombosis microvascular que se manifiesta por un dolor intenso acompañado de calor, aturdimiento y eritema moteado, a veces parecido a la livedo reticular. Se observa en una distribución irregular en las extremidades, sobre todo en los pies, y la isquemia microvascular digital puede progresar a insuficiencia vascular y gangrena (cap. 66). La isquemia cerebrovascular puede ocasionar un amplio espectro de manifestaciones neurológicas, sobre todo en los enfermos con trombocitemia esencial.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la TEV en los pacientes con neoplasias mieloproliferativas y hemoglobinuria paroxística nocturna se debe iniciar igual que en los pacientes sin estos trastornos hematológicos. En los pacientes con trombosis asociada a policitemia vera (cap. 152), el hematocrito se debería mantener en valores normales mediante flebotomías o quimioterapia, o con ambos tratamientos. Los pacientes que mantienen un hematocrito objetivo inferior al 45% muestran una frecuencia significativamente inferior de muerte cardiovascular y trombosis mayores que los que tienen hematocritos entre el 45 y el 50%. Las dosis bajas de ácido acetilsalicílico (100 mg diarios) permiten prevenir las complicaciones trombóticas sin aumentar la incidencia de hemorragia grave en los pacientes con policitemia vera sin contraindicaciones para su uso. En pacientes con trombocitopenia esencial y alto riesgo o antecedentes de trombosis, la citorreducción del recuento de plaquetas aumentado se consigue con quimioterapia.

Los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (cap. 146) se benefician del tratamiento con un inhibidor del complemento dirigido al complemento terminal. Las opciones incluyen el eculizumab (600 mg i.v. semanales como dosis inicial, seguida de una dosificación de mantenimiento con consulta a expertos) y el ravulizumab (dosis única de carga de 2.400 a 3.000 mg en función del peso, seguida de una dosificación de mantenimiento con consulta a expertos).[A12] Estos fármacos también reducen el riesgo de trombosis.[A13,A14]

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

El síndrome antifosfolipídico (cap. 160) se caracteriza por trombosis arterial y venosa, abortos espontáneos recidivantes (que se pueden deber también a una trombosis), trombocitopenia y diversas manifestaciones neuropsiquiátricas.[19] El síndrome se asocia a un grupo heterogéneo de autoanticuerpos que se unen a complejos aniónicos fosfolípido-proteína, uno de cuyos cofactores proteicos es la β_2-glucoproteína I. Los pacientes con este síndrome presentan cualquier combinación de pruebas positivas de

diferentes anticuerpos plasmáticos antifosfolipídicos-proteína (p. ej., anticardiolipina, anticuerpos β-2-glucoproteína I) y pruebas de coagulación basadas en fosfolípidos (anticoagulantes lúpicos; cap. 245).[20] Los efectos protrombóticos predominantes de estos anticuerpos posiblemente se dirigen contra la pared vascular.

La TVP y la embolia pulmonar son los acontecimientos trombóticos venosos más frecuentes en estos pacientes. Los acontecimientos cerebrovasculares, que son las complicaciones trombóticas arteriales más frecuentes, se manifiestan como ictus, ataques isquémicos transitorios (cap. 376), demencia multiinfarto (cap. 371) u oclusión de la arteria retiniana (v. fig. 391-27). La oclusión vascular periférica e intraabdominal se produce en menos casos. Alrededor de un tercio de estos pacientes presentan vegetaciones no bacterianas de las válvulas cardíacas (endocarditis de Libman-Sacks; cap. 61). Las complicaciones obstétricas más destacadas son los abortos espontáneos de repetición y el retraso del crecimiento fetal, que posiblemente se deban a la trombosis de los vasos placentarios. Ocasionalmente se ven pacientes con un síndrome antifosfolipídico «catastrófico» que implica una serie de acontecimientos oclusivos vasculares agudos y a veces mortales, o «tormenta trombótica». Las complicaciones trombóticas se limitan en gran medida a los pacientes con síndrome antifosfolipídico primario y a los pacientes en los que los anticuerpos están asociados a una enfermedad vascular del colágeno, no a fármacos o infecciones.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento agudo de la trombosis en pacientes con síndrome antifosfolipídico es esencialmente el mismo que en otros individuos con trombosis. La monitorización de la anticoagulación con heparina resulta difícil en los pacientes con anticoagulante lúpico, porque ya tienen una prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado en condiciones basales; el uso de heparina de bajo peso molecular, que no necesita monitorización, permite evitar este problema. La warfarina resulta eficaz para prevenir las trombosis de repetición, pero en general se necesita un tratamiento prolongado o indefinido, con dosis para conseguir un índice normalizado internacional de 2,0-3,0. A diferencia de la mayoría de las demás situaciones, los anticoagulantes orales directos no son tan eficaces como la warfarina en pacientes con síndrome antifosfolipídico.[A15,21] Mientras que las pruebas de laboratorio de anticuerpos antifosfolipídicos en pacientes con un primer episodio de TEV siguen considerándose habitualmente una indicación de tratamiento anticoagulante indefinido, los datos que apoyan esta estrategia son limitados. No se ha demostrado que ningún tratamiento establecido permita prevenir los abortos recidivantes en las mujeres con el síndrome antifosfolipídico.

PRONÓSTICO

Los pacientes con el anticoagulante lúpico tienen un riesgo 6 veces mayor de sufrir una trombosis en el futuro, un riesgo entre 2 y 4 veces mayor de trombosis recurrente, y un 12% más de mortalidad a los 10 años.[22]

GESTACIÓN, TECNOLOGÍAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA, ANTICONCEPTIVOS ORALES Y TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO

La activación del sistema de la coagulación se inicia localmente en la circulación uteroplacentaria materna, donde la placenta es la fuente de la mayor producción de trombina. La activación de las plaquetas y el aumento del recambio de las mismas se producen también durante el embarazo normal, y un 8% de las mujeres sanas presentan a término una leve trombocitopenia. Simultáneamente, el sistema fibrinolítico se embota progresivamente a lo largo del embarazo debido a la acción del inhibidor del activador del plasminógeno placentario de tipo 2. El efecto neto de estos cambios en la coagulación es la creación de un estado de hipercoagulabilidad. Estas alteraciones sistémicas se complican por los factores protrombóticos mecánicos y reológicos del embarazo, incluidos la estasis venosa en las piernas (especialmente en la pierna izquierda) por el útero grávido, las lesiones de las venas pélvicas durante el parto y el traumatismo en las cesáreas. La mayor edad, la mayor paridad, la cesárea, el encamamiento o la inmovilización prolongada, la obesidad y los antecedentes de tromboembolia son factores de riesgo protrombótico adicionales en las embarazadas. La mayoría de los episodios de trombosis durante el embarazo se producen en el período periparto, sobre todo después del alumbramiento. Las consideraciones especiales para la anticoagulación en gestantes se describen en la sección sobre tratamiento de los estados de hipercoagulabilidad primaria.

Las tecnologías de reproducción asistida, principalmente la fertilización *in vitro* (FIV), confieren un mayor riesgo de tromboembolia venosa, aunque la magnitud absoluta es bastante baja. En caso de FIV, la incidencia de TEV es de alrededor del 0,1-0,5% por ciclo de tratamiento. El síndrome de hiperestimulación ovárica (cap. 218), que es una complicación yatrógena y potencialmente mortal de la FIV, representa un importante factor de riesgo de trombosis.

Los anticonceptivos orales inducen una situación protrombótica al aumentar los efectos procoagulantes y reducir los anticoagulantes fisiológicos. El uso de anticonceptivos orales se asocia a un mayor riesgo de trombosis venosa, infarto de miocardio, ictus y arteriopatía periférica, sobre todo durante el primer año de uso (cap. 220). De forma inesperada, los anticonceptivos orales de tercera generación, que contienen menos estrógenos y un progestágeno distinto, duplican el riesgo de TEV en comparación con los compuestos de segunda generación. El tratamiento hormonal sustitutivo en la posmenopausia aumenta el riesgo de TEV profunda al menos 2-3,5 veces durante el primer año. La terapia hormonal sustitutiva combinada con un estrógeno y un progestágeno no tiene ningún efecto beneficioso y posiblemente incluso un efecto perjudicial sobre el riesgo de enfermedad arterial (cap. 222),[A16] pero la monoterapia con estrógenos en dosis bajas puede reducir el riesgo de trombosis arterial.[A17]

La TVP y la embolia pulmonar son las complicaciones trombóticas más frecuentes del embarazo y del uso de anticonceptivos orales o la terapia hormonal sustitutiva. La coexistencia de un estado de hipercoagulabilidad primaria supone, al menos, un riesgo adicional en todos estos contextos. Cuando no existen antecedentes familiares claros de TEV clínica o una mutación muy trombofílica en un familiar de primer grado, no existe mucha justificación para cribar las mutaciones protrombóticas durante el embarazo o antes de iniciar el tratamiento hormonal sustitutivo o con anticonceptivos orales.

TABLA 67-5 ALGUNOS ESTADOS INFLAMATORIOS SISTÉMICOS PROTOTÍPICOS QUE SE ASOCIAN A UN MAYOR RIESGO DE TROMBOSIS

Estados inflamatorios reumáticos y cutáneos inmunomediados
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Espondilitis anquilosante
Vasculitis asociada a ANCA
Psoriasis
Infecciones
Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
Citomegalovirus
COVID-19
Neumonía aguda o infección urinaria
Trastornos autoinflamatorios
Fiebre mediterránea familiar
Enfermedad de Behçet
Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico
Obesidad
Sarcoidosis
Enfermedades gastrointestinales autoinmunitarias
Colitis ulcerosa
Enfermedad de Crohn
Enfermedad celíaca
Pancreatitis

ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; COVID-19, enfermedad por coronavirus 2019.

INFLAMACIÓN SISTÉMICA

Las enfermedades que causan inflamación sistémica (tabla 67-5) pueden estar implicadas en la patogenia de la TEV debido a la inflamación y el daño de las paredes vasculares, así como a la hipercoagulabilidad sistémica. Los pacientes con enfermedades autoinmunitarias del tejido conectivo, en particular la artritis reumatoide (cap. 243), la artritis reumatoide juvenil y el lupus eritematoso sistémico (cap. 245), tienen un mayor riesgo de TEV. La psoriasis (cap. 405), una enfermedad inmunoinflamatoria que se asocia con el riesgo cardiovascular y los episodios aterotrombóticos, conlleva un mayor riesgo de TEV, sobre todo en los pacientes más jóvenes con psoriasis grave. Otras enfermedades cutáneas autoinmunitarias no se han asociado a la TEV.

En pacientes hospitalizados con infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) y la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) (cap. 336), se ha informado de que la tasa global de trombosis es del 9,5%.[23] Alrededor del 20% de los pacientes con SARS-CoV-2 y COVID-19 presentan un TTPa prolongado, de los cuales cerca del 90% están causados por un anticoagulante lúpico. Sin embargo, este hallazgo no debe considerarse un obstáculo para la anticoagulación cuando esta sea por lo demás apropiada (cap. 337). La anticoagulación en dosis intermedias (enoxaparina, 1 mg/kg al día) no reduce la trombosis venosa o arterial en comparación con la anticoagulación profiláctica en dosis estándar (enoxaparina, 40 mg al día).[A18]

POSTOPERATORIO, INMOVILIZACIÓN Y TRAUMATISMOS

La trombosis postoperatoria (cap. 401) está causada por una combinación de factores mecánicos locales, incluida la disminución del flujo sanguíneo venoso en las extremidades inferiores, así como por cambios sistémicos en la coagulación. El grado de riesgo de sufrir una trombosis postoperatoria depende en gran medida del tipo de cirugía realizada. Sin embargo, el riesgo aumenta en presencia de factores de riesgo coexistentes, como un estado hipercoagulable primario hereditario subyacente o una enfermedad maligna (v. apartados anteriores), edad avanzada y procedimientos prolongados. La TVP postoperatoria y la embolia pulmonar, que son las complicaciones trombóticas más frecuentes, son a menudo asintomáticas y solo detectables por imagen. La incidencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Evensen LH, Arnesen CAL, Rosendaal FR, et al. The risk of venous thromboembolism attributed to established prothrombotic genotypes. *Thromb Haemost*. 2022;122:1221-30.
2. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, et al. Venous thromboembolism. *Lancet*. 2021;398:64-77.
3. Rezaie AR, Giri H. Anticoagulant and signaling functions of antithrombin. *J Thromb Haemost*. 2020;18:3142-53.
4. Dinarvand P, Moser KE. Protein C deficiency. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143:1281-5.
5. Majumder R, Nguyen T. Protein S: function, regulation, and clinical perspectives. *Curr Opin Hematol*. 2021;28:339-44.
6. Takhviji V, Zibara K, Maleki A, et al. A case-control study on factor V Leiden: an independent, gender-dependent risk factor for venous thromboembolism. *Thromb J*. 2021;19:74.
7. Desch KC, Ozel AB, Halvorsen M, et al. Whole-exome sequencing identifies rare variants in STAB2 associated with venous thromboembolic disease. *Blood*. 2020;136:533-41.
8. May JE, Moll S. How I treat unexplained arterial thrombosis. *Blood*. 2020;136:1487-98.
9. Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, et al. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol*. 2022;198:443-58.
10. Linnemann B, Hart C. Laboratory diagnostics in thrombophilia. *Hamostaseologie*. 2019;39:49-61.
11. Sayar Z, Moll R, Isenberg D, et al. Thrombotic antiphospholipid syndrome: a practical guide to diagnosis and management. *Thromb Res*. 2021;198:213-21.
12. van Es N, Ay C, Jara-Palomares L. Screening for occult cancer in patients with venous thromboembolism: past, present, and future. *Haemostaseologie*. 2020;40:270-9.
13. Bradbury CA, Craig Z, Cook G, et al. Thrombosis in patients with myeloma treated in the Myeloma IX and Myeloma XI phase 3 randomized controlled trials. *Blood*. 2020;136:1091-104.
14. Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021;5:927-74.
15. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2022 International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol*. 2022;23:e334-47.
16. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2020;38:496-520.
17. Schafer AI. Thrombotic, vascular, and bleeding complications of the myeloproliferative neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021;35:305-24.
18. Hasselbalch HC, Elvers M, Schafer AI. The pathobiology of thrombosis, microvascular disease and hemorrhage in the myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2021;137:2152-60.
19. Gavris CM, Nedelcu LD, Pascu AM. Thrombotic risk in antiphospholipid syndrome: from hypothesis to current evidence (Review). *Exp Ther Med*. 2021;21:287.
20. Green D. Pathophysiology of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost*. 2022;122:1085-95.
21. Erton ZB, Erkan D. Treatment advances in antiphospholipid syndrome: 2022 update. *Curr Opin Pharmacol*. 2022;65:102212.
22. Kearon C, Parpia S, Spencer FA, et al. Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombosis after the first unprovoked venous thromboembolism. *Blood*. 2018;131:2151-60.
23. Al Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS CoV 2 infection. *Blood*. 2020;136:489-500.
24. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018;2:3198-225.
25. Lee JJ, Memar Montazerin S, Shojaei F, et al. Current opinion on the use of direct oral anticoagulants for the prophylaxis of venous thromboembolism among medical inpatients. *Ther Clin Risk Manag*. 2021;17:471-87.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de TVP tras una cirugía general es del 20-25%, y casi el 2% de los pacientes sufre una embolia pulmonar con repercusión clínica. El riesgo de TVP tras una cirugía de cadera y una reconstrucción de la rodilla oscila entre el 45 y el 70% sin profilaxis, y la EP sintomática se produce en un 20% de los enfermos sometidos a cirugía de cadera. Aunque el proceso de trombosis suele iniciarse intraoperatoriamente o a los pocos días de la intervención, el riesgo de esta complicación puede extenderse hasta al menos 6 semanas después del alta hospitalaria, sobre todo en los pacientes de prótesis de cadera.

Los pacientes encamados o que realizan viajes aéreos prolongados (cap. 265) corren un mayor riesgo de TEV. La TEV también es una de las causas más frecuentes de morbimortalidad en los enfermos que sobreviven a un traumatismo grave (cap. 97), y se ha detectado una TVP asintomática de las extremidades inferiores mediante venografía en más del 50% de los pacientes traumatológicos hospitalizados. El riesgo de trombosis venosa tras un traumatismo aumenta debido a la edad avanzada, la necesidad de cirugía o transfusiones y la presencia de fracturas de las extremidades inferiores o de lesión medular.

PREVENCIÓN

Los métodos mecánicos de profilaxis contra la TEV se recomiendan en pacientes postoperatorios de alto riesgo y en pacientes encamados con afecciones médicas (cap. 68).[24] Estos métodos incluyen las medias de compresión creciente, los dispositivos de compresión neumática intermitente y las bombas venosas de pie. Se recomienda la profilaxis anticoagulante intrahospitalaria durante 10-14 días tras una cirugía mayor de cadera o extremidades y en pacientes hospitalizados por razones médicas cuya movilidad pueda verse reducida durante 72 h o más (cap. 68).[25] Cuando la anticoagulación está contraindicada en un paciente gravemente herido, la colocación profiláctica de un filtro de vena cava inferior (VCI) no reduce la incidencia de embolia pulmonar sintomática ni la mortalidad a los 90 días.[A19]

Cuando un viajero con alto riesgo de TEV, incluidos los que tienen antecedentes de TEV o estados hipercoagulables, realice un viaje de larga distancia (cap. 265), se le recomienda, entre otras cosas, la deambulación frecuente, la hidratación no alcohólica, los ejercicios con los músculos de las pantorrillas y el uso de medias de compresión progresiva por debajo de la rodilla bien ajustadas, que realicen una presión de 15-30 mmHg sobre el tobillo durante el viaje; no se recomiendan las medias compresivas para otros viajeros de larga distancia. El ácido acetilsalicílico o los anticoagulantes para prevenir la TEV se utilizan a menudo, pero no se recomiendan para los viajeros de larga distancia con mayor riesgo de TEV.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Yaghi S, Shu L, Bakradze E, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin in the treatment of cerebral venous thrombosis (ACTION-CVT): a multicenter international study. *Stroke*. 2022;29:728-38.
A2. Pengo V, Hoxha A, Andreoli L, et al. Trial of rivaroxaban in antiphospholipid syndrome (TRAPS): two-year outcomes after the study closure. *J Thromb Haemost*. 2021;19:531-5.
A3. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, et al. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8 CD006612.
A4. Robertson L, Yeoh SE, Broderick C, et al. Effect of testing for cancer on cancer- or venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11 CD010837.
A5. Robin P, Le Roux PY, Planquette B, et al. Limited screening with versus without (18) F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:193-9.
A6. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378:615-24.
A7. Mulder FI, Bosch FTM, Young AM, et al. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2020;136:1433-41.
A8. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:720-8.
A9. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:711-9.
A10. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:1599-607.
A11. Rutjes AW, Porreca E, Candeloro M, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12 CD008500.
A12. Hillmen P, Szer J, Weitz I, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxismal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021;382:1028-37.
A13. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019;133:540-9.
A14. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH I to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133:530-9.
A15. Khairani CD, Bejjani A, Piazza G, et al. Direct oral anticoagulants vs vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndromes: meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:16-30.
A16. Gartlehner G, Patel SV, Feltner C, et al. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2017;318:2234-49.
A17. Prentice RL, Aragaki AK, Chlebowski RT, et al. Randomized trial evaluation of the benefits and risks of menopausal hormone therapy among women 50-59 years of age. *Am J Epidemiol*. 2021;190:365-75.
A18. Bikdeli B, Talasaz AH, Rashidi F, et al. Intermediate-dose versus standard-dose prophylactic anticoagulation in patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: 90-day results from the INSPIRATION randomized trial. *Thromb Haemost*. 2022;122:131-41.
A19. Ho KM, Rao S, Honeybul S, et al. A multicenter trial of vena cava filters in severely injured patients. *N Engl J Med*. 2019;381:328-37.

68 TROMBOSIS VENOSA Y EMBOLIA

JEFFREY I. WEITZ Y JOHN W. EIKELBOOM

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIONES

La tromboembolia venosa (TEV) incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP). La TVP habitualmente involucra las venas profundas de las piernas o los brazos, pero puede ocurrir en otros sitios. La oclusión de las venas profundas en un miembro por un trombo altera el drenaje de sangre, por lo que lleva a dolor e hinchazón distal a la obstrucción. Embolia pulmonar hace referencia a una obstrucción de una arteria pulmonar por un trombo que ha migrado desde otra parte del cuerpo, a través del torrente sanguíneo, y hasta los pulmones. La TVP en las piernas o, menos habitualmente, en los brazos es por mucho la fuente principal de embolia pulmonar.

Las complicaciones crónicas de TVP y EP incluyen síndrome postrombótico e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, respectivamente. El síndrome postrombótico, el cual ocurre hasta en el 40% de los pacientes con TVP extensa, se caracteriza por hinchazón y malestar en el miembro afectado, y en los casos graves puede llevar a úlceras venosas. El síndrome está causado por hipertensión venosa debido a obstrucción venosa por trombo residual y reflujo de sangre debido a válvulas venosas incompetentes. La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, la cual puede complicar hasta el 4% de los casos de EP, ocurre cuando émbolos en las arterias pulmonares mayores fracasan en resolverse y son reemplazados por tejido fibroso que se incorpora a las paredes del vaso, estrechándolos u obstruyéndolos. La obstrucción del lecho vascular pulmonar incrementa la resistencia arterial pulmonar y puede llevar a insuficiencia cardíaca derecha.

La trombosis también puede ocurrir en venas superficiales. Aunque es benigna y autolimitada, cuando están implicadas venas de la mano o la fosa antecubital como complicación de una extracción de sangre, catéteres intravenosos o administración de fármacos, la trombosis venosa superficial en las extremidades inferiores puede extenderse a las venas profundas, dando así lugar a una TVP y EP.

EPIDEMIOLOGÍA

Un primer episodio de TEV ocurre en alrededor de 1-2 personas de cada 1.000 cada año en EE. UU. La incidencia se incrementa con la edad, con 5-10 casos de cada 1.000 personas por año a los 80 años. Aunque afecta igual a hombres y a mujeres, la incidencia es 4 veces mayor en países de altos ingresos que en los de ingresos bajos.

Aproximadamente un tercio de los pacientes con TEV sintomática se presentan con EP, mientras que el resto se presentan con TVP. Se estima que la EP supone un 15% de las muertes en pacientes hospitalizados y es responsable de alrededor de 150.000 muertes cada año en EE. UU. Como resultado, la TEV es la tercera causa más común de muerte vascular después de un infarto de miocardio y un ictus.

BIOPATOLOGÍA

Factores de riesgo hereditarios y adquiridos determinan el riesgo intrínseco de TEV para cada individuo (e-fig. 68-1).[1] Dentro de los factores de riesgo hereditarios se incluyen anomalías asociadas con hipercoagulabilidad de la sangre (cap. 67), de las cuales las más comunes son mutaciones en los genes del factor V Leiden y la protrombina G20210A. Dentro de los factores de riesgo adquiridos se incluyen edad, antecedente de TEV previa, obesidad y cáncer activo, los cuales limitan la movilidad y pueden asociarse con hipercoagulabilidad. Superpuesto a este trasfondo de factores de riesgo, la TEV a menudo ocurre en presencia de factores desencadenantes, los cuales incrementan el riesgo por encima del umbral crítico. Factores como cirugía, traumatismo y embarazo

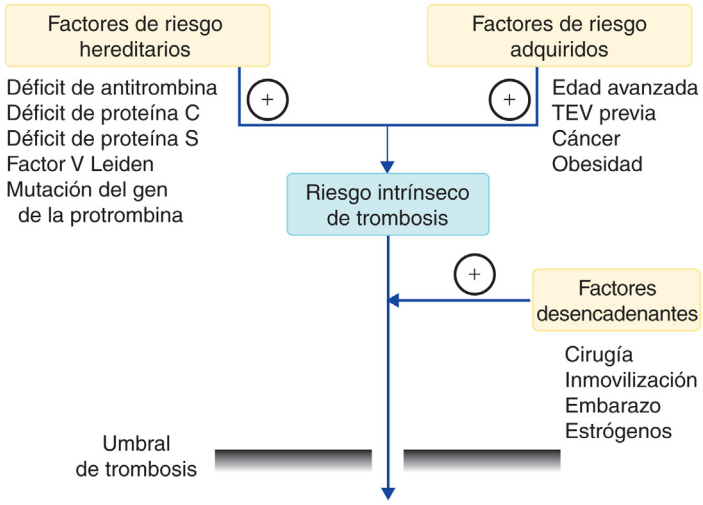

E-FIGURA 68-1. Umbral de trombosis. Factores de riesgo hereditarios y adquiridos se combinan para crear un riesgo intrínseco de trombosis para cada individuo. Este riesgo se incrementa por factores extrínsecos desencadenantes. Si las fuerzas intrínsecas y extrínsecas exceden el umbral crítico donde la generación de trombina sobrepasa los mecanismos protectores, ocurre la trombosis. TEV, tromboembolia venosa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 68-1 DIAGNÓSTICOS ALTERNATIVOS EN 87 PACIENTES CONSECUTIVOS CON SOSPECHA CLÍNICA DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y VENOGRAMAS NORMALES

DIAGNÓSTICO	PACIENTES (%)
Contractura muscular	24
Lesión por torsión directa de la pierna	10
Pierna hinchada en un miembro paralizado	9
Linfangitis, obstrucción linfática	7
Reflujo venoso	7
Desgarro muscular	6
Quiste de Baker	5
Celulitis	3
Alteración interna de la rodilla	2
Desconocido	26

o terapia estrogénica llevan a activación celular endotelial, estasis e hipercoagulabilidad, que son los componentes de la tríada de Virchow.

Hasta la mitad de los pacientes con un primer episodio de TEV no tienen factores de riesgo identificables y se los describe como con TEV no provocada o idiopática. El resto desarrollan TEV secundaria a factores de riesgo; estos episodios se consideran provocados. Los factores de riesgo para TEV pueden clasificarse de acuerdo con su magnitud y duración como mayor o menor y transitorio o persistente, respectivamente. Los factores de riesgo mayores transitorios incluyen cirugía o traumatismo, mientras que un cáncer activo es un ejemplo de un factor de riesgo mayor persistente. Factores de riesgo menores transitorios incluyen terapia estrogénica o viajes prolongados, mientras que obesidad, antecedentes familiares de TEV y anomalías trombofílicas, como mutaciones en los genes del factor V Leiden o de la protrombina, son ejemplos de factores de riesgo menores persistentes (cap. 67).

La COVID-19 causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) es un importante factor de riesgo transitorio de TEV y otros episodios trombóticos (cap. 336). El riesgo de TEV es mayor en los pacientes que hayan sido hospitalizados con COVID-19 moderada o grave y desarrollen un estado hipercoagulable caracterizado por una elevación marcada de los valores de dímero D. Aparece TEV sintomática aproximadamente en el 10% de los pacientes hospitalizados con COVID-19, y su incidencia se multiplica por cuatro en los que son ingresados en unidades de cuidados intensivos que en los atendidos en entornos hospitalarios no intensivos.[2]

La TVP puede ocurrir en cualquier pierna. Sin embargo, la TVP del embarazo afecta a las venas iliofemorales de la pierna izquierda en el 90% de los casos y típicamente respeta las venas de la pantorrilla y poplíteas. La localización en este sitio refleja la compresión de la vena ilíaca izquierda por el útero aumentado de tamaño; una exageración del llamado síndrome de May-Thurner, en el cual las redes venosas y la compresión de la vena ilíaca izquierda por la arteria ilíaca derecha suprayacente reducen el flujo de sangre y pueden llevar a TVP.

La mayoría de los émbolos pulmonares se originan a partir de TVP en los miembros inferiores, y puede detectarse EP en alrededor del 40% de los pacientes con TVP proximal. Del mismo modo, al menos el 50% de los pacientes con EP probada presentan TVP demostrable. Una TVP de los miembros superiores que involucre las venas axilar o subclavia puede dar lugar a EP, pero solo en el 10-15% de dichos pacientes. La TVP de los miembros superiores ocurre más a menudo en pacientes con cáncer (cap. 164), particularmente pacientes con catéteres venosos centrales permanentes. Una TVP espontánea de un miembro superior, habitualmente en el brazo dominante, puede ocurrir con esfuerzos agotadores (el llamado síndrome de Paget-Schroetter).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con TVP típicamente presentan hinchazón, dolor, calor y rojez en la extremidad involucrada (fig. 68-1).[3] Sin embargo, algunos pueden presentar una mínima sintomatología. El diagnóstico diferencial incluye traumatismo, infección, rotura de quiste de Baker (cap. 243; tabla 68-1), enfermedad arterial periférica (cap. 65) y otras enfermedades venosas, como insuficiencia venosa crónica; la TVP puede coexistir con estos trastornos.

La TVP suele iniciarse en las venas de la pantorrilla, donde permanece aislada aproximadamente en el 15% de los pacientes. La mayoría de los casos de TVP aislados en la pantorrilla se resuelven espontáneamente, pero en alrededor del 20% de dichos pacientes el trombo se extiende a las venas proximales, normalmente en el plazo de 1 semana después de la aparición de los síntomas. Una vez que los trombos se extienden a las venas proximales de la pierna, pueden desalojarse y provocar una embolia pulmonar.

Los síntomas y signos más comunes de la EP incluyen disnea de esfuerzo,[4] dolor torácico a menudo pleurítico, taquipnea y tos. Muchos pacientes con émbolos pulmonares presentan síntomas y signos concomitantes de TVP. Síntomas y signos menos comunes incluyen fiebre, hemoptisis, cianosis, hipotensión y shock. Otros síntomas no específicos incluyen palpitaciones, ansiedad y mareos.



FIGURA 68-1. Trombosis venosa profunda (TVP) manifestada como una pierna izquierda hinchada de forma aguda. Obsérvese la dilatación de las venas superficiales. La pierna se hallaba caliente al tacto, con sensibilidad al tacto a lo largo del curso de las venas poplítea y femoral izquierdas. Menos del 50% de los pacientes con TVP se presentan con estos hallazgos, y otras condiciones pueden imitar la TVP, por lo que siempre está indicada una mayor investigación. Obsérvese la lesión psoriásica coincidente debajo de la rodilla derecha. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Pacientes con EP extensas a menudo presentan disnea en reposo e hipotensión, y pueden presentar síncope (caps. 39 y 49) debido a hipoxemia y bajo gasto cardíaco. Puede ocurrir cianosis central y periférica, y puede desarrollarse un ritmo de galope como consecuencia de insuficiencia cardíaca. Las venas yugulares pueden estar distendidas si se desarrolla insuficiencia cardíaca derecha. El segundo ruido cardíaco puede estar ampliamente desdoblado y el componente pulmonar puede ser intenso debido al retraso en el vaciado del ventrículo derecho. Un impulso ventricular derecho puede estar presente en una EP masiva y una hipertensión pulmonar aguda. La combinación de hipotensión, hipoxemia e incremento de la carga de trabajo cardíaca pueden provocar angina (cap. 56) o infarto de miocardio evidente (caps. 57 y 58).

Cuando los pacientes se presentan con síntomas torácicos sugestivos de EP, el diagnóstico diferencial incluye trastornos pulmonares, como neumonía (cap. 85), una exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 76) o asma (cap. 75); pleuritis secundaria a enfermedad del tejido conectivo (cap. 86); trastornos cardíacos, como insuficiencia cardíaca (cap. 45), síndrome coronario agudo (cap. 57) o pericarditis (cap. 62), y trastornos musculoesqueléticos, como fractura de costilla.

DIAGNÓSTICO

Por sí mismo, el diagnóstico clínico de TVP o EP es impreciso debido a que ningún síntoma o signo individual es lo suficientemente predictivo para confirmar o excluir el diagnóstico. En pacientes con síntomas sospechosos de TVP, el diagnóstico se confirma hasta en el 25% de los casos.

Por lo tanto, el diagnóstico comienza con la determinación de la probabilidad pretest utilizando modelos de valoración de riesgo validados para la TVP (tabla 68-2) o la EP (tabla 68-3).[5] Aunque estas herramientas de evaluación clínica categorizan a los pacientes de acuerdo con su probabilidad pretest de TEV con razonable precisión, estas no deberían usarse de forma aislada. En cambio, los modelos de valoración de riesgo deberían combinarse con estudios de laboratorio, como el dímero D, que, en caso de ser normal, puede usarse para excluir el diagnóstico de TEV en pacientes con probabilidad pretest baja a moderada. Si la prueba de dímero D es positiva o si la probabilidad pretest es alta, el diagnóstico de TVP o EP debe confirmarse utilizando ecografía con compresión venosa o angiotomografía pulmonar computarizada, respectivamente (fig. 68-2).

Pruebas de laboratorio

Dímero D

Como producto de la degradación de la fibrina entrecruzada derivado de la plasmina, el dímero D puede medirse en la sangre entera o el plasma y es un biomarcador que refleja la activación en curso del sistema de coagulación. Ensayos de dímero D varían en su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de TEV. Ensayos por inmunoadsorción

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 68-2 ESCALA PREDICTIVA DE PROBABILIDAD PARA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	PUNTUACIÓN*
Cáncer activo (tratamiento en curso en los 6 meses previos o paliativo)*	1
Parálisis, paresia o inmovilización reciente con escayola de los miembros inferiores	1
Reposo en cama reciente > 3 días o cirugía mayor en los últimos 3 meses que haya requerido anestesia	1
Sensibilidad localizada de las venas profundas de la pierna	1
Pierna entera hinchada	1
Hinchazón en la pantorrilla > 3 cm que el lado asintomático medido 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial	1
Edema con fóvea limitado a la pierna sintomática	1
Venas superficiales colaterales (no varicosas)	1
Trombosis venosa profunda previa documentada	1
Diagnóstico alternativo tan o más probable que trombosis venosa profunda	−2

*Una puntuación de 0 o menos indica baja probabilidad; 1 o 2 indica moderada probabilidad, y 3 o más indica alta probabilidad. El cáncer de piel no melanoma no es un factor de riesgo.
Modificado de Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet.* 1997;350:1795-1798.

TABLA 68-3 ESCALA PREDICTIVA DE PROBABILIDAD PARA EMBOLIA PULMONAR

VARIABLE	PUNTOS
FACTORES PREDISPONENTES	
TEV previa	1,5
Cirugía reciente o inmovilización	1,5
Cáncer	1
SÍNTOMAS	
Hemoptisis	1
SIGNOS	
Frecuencia cardíaca > 100 latidos/min	1,5
Signos clínicos de TVP	3
JUICIO CLÍNICO	
Diagnóstico alternativo menos probable que EP	3
PROBABILIDAD CLÍNICA	**TOTAL DE PUNTOS***
Baja	< 2
Moderada	2-6
Alta	> 6

*Esta regla puede utilizarse para clasificar a los pacientes en dos grupos, en los cuales una puntuación de 4 o menos indica una probabilidad baja y una de más de 4 señala una alta probabilidad. Cuando se utiliza este enfoque, se valorará la realización de una prueba de dímero D en las personas con la probabilidad baja.
EP, embolia pulmonar; TEV, tromboembolia venosa; TVP, trombosis venosa profunda.
Adaptado de Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;129:997-1005.

ligada a enzimas y turbidimétricos avanzados de dímero D poseen sensibilidades por encima del 95%, pero no son específicos para el diagnóstico de TEV. Los valores de dímero D pueden estar elevados en la edad avanzada, patologías inflamatorias crónicas y malignidad. Además, los pacientes hospitalizados son más propensos a presentar niveles elevados de dímero D que los pacientes ambulatorios. Debido a esta falta de especificidad, el valor de los ensayos de dímero D reside en su elevado valor predictivo negativo. Un valor de dímero D normal en un paciente con una probabilidad pretest baja o moderada para TVP o EP esencialmente excluye el diagnóstico, obviando, por tanto, la necesidad de mayores pruebas diagnósticas[6] sin aumentar el riesgo de omitir una TEV.[A1]

Ecografía de compresión

La ecografía de compresión con o sin imágenes Doppler es la prueba no invasiva más ampliamente utilizada para el diagnóstico de TVP debido a su precisión para la detección de trombos que afectan a las venas poplíteas o a las venas más proximales. La no compresibilidad (fig. 68-3) de las venas proximales de la pierna en la ecografía es diagnóstica de TVP en pacientes sintomáticos y es una indicación de tratamiento. La sensibilidad de la ecografía para detectar una TVP de la pantorrilla es menor que para la detección de una TVP proximal; consecuentemente, algunos centros examinan solo las venas por encima de la trifurcación en la pantorrilla, mientras que otros examinan tanto la porción proximal como las venas de la pantorrilla. Una ecografía normal de toda la pierna excluye el diagnóstico de TVP. Si solo se examinan las venas proximales, la ecografía debería repetirse en 1 semana para identificar el 20% de pacientes que inicialmente presentan trombosis aislada de la vena de la pantorrilla, pero cuyo trombo se extiende subsecuentemente hacia las venas proximales.

Venografía con contraste

Aunque la venografía ascendente con contraste continúa siendo el patrón oro para el diagnóstico de TVP, la prueba raramente se realiza debido a su coste, incomodidad para el paciente y potenciales complicaciones. Un defecto intraluminal de llenado constante es diagnóstico de trombosis aguda (fig. 68-4), y puede excluirse TVP en pacientes que presenten un venograma normal realizado adecuadamente. Efectos adversos menores, incluidos dolor local, náuseas y vómitos, no son infrecuentes, mientras que efectos adversos más graves, como anafilaxia u otras manifestaciones alérgicas, son raros.

Angiotomografía pulmonar computarizada

La angiotomografía pulmonar computarizada multidetector ha reemplazado ampliamente a la gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión en el diagnóstico de EP debido a su gran disponibilidad, rapidez de sus resultados y una sensibilidad y especificidad suficientes para su uso como prueba independiente. En contraste con la gammagrafía pulmonar, la angiotomografía pulmonar computarizada no solo permite la visualización directa de trombos en las arterias pulmonares de los pacientes con EP (fig. 68-5), sino que también aporta un diagnóstico alternativo en muchos de esos casos en que se demuestra ausencia de EP. Una angiotomografía pulmonar computarizada que evidencia trombos en las arterias pulmonares por encima del nivel segmentario aporta evidencia de EP, mientras que una angiotomografía pulmonar computarizada negativa excluye EP y se asocia con resultados clínicos subsecuentes que son al menos tan buenos como en pacientes con gammagrafías pulmonares negativas. Comparado con la gammagrafía pulmonar, la angiotomografía pulmonar computarizada detecta más trombos subsegmentarios aislados en alrededor del 1-5% de los pacientes, pero no está claro si los defectos subsegmentarios aislados son benignos o están asociados con resultados similares a aquellos con presencia de trombos más proximales. En este contexto, una exploración ecográfica venosa bilateral normal de compresión venosa de las extremidades inferiores para excluir la TVP puede ayudar a identificar a los pacientes con una baja carga trombótica que no necesitan tratamiento de anticoagulación.

La angiotomografía pulmonar computarizada se puede combinar con una venografía por TC para que el diagnóstico de EP y TVP pueda establecerse con una sola prueba y solo una inyección de material de contraste radiológico. Comparada con la angiotomografía pulmonar computarizada sola, la combinación con venografía TC incrementa la sensibilidad para el diagnóstico de EP del 83 al 90%, pero la especificidad permanece inalterada, por lo que solo da lugar a un moderado incremento del valor predictivo negativo. La venografía por TC añade exposición a radiación significativa y solo incrementa de manera marginal la tasa global de detección. Por lo tanto, se prefiere la ecografía venosa de compresión a la venografía por TC para el diagnóstico de TVP, debido a que aporta la misma información sin exponer a los pacientes a radiación ionizante.

Gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión

Esta prueba consta de dos partes y consiste en una fase de ventilación y una fase de perfusión. La fase de ventilación implica la inhalación de isótopos radiactivos de xenón o tecnecio en forma de aerosol para evaluar la distribución de aire en los diferentes segmentos del pulmón. En contraste, la fase de perfusión implica la inyección intravenosa de macroagregados de albúmina marcados con tecnecio, lo cual permite la valoración del flujo sanguíneo en los pulmones una vez que los agregados se alojan en la microcirculación pulmonar. Las imágenes de ambas partes de la prueba se adquieren utilizando un contador γ. Las áreas pulmonares afectadas por la EP no se iluminan en la fase de perfusión debido a que los macroagregados de albúmina fracasan en alcanzar sitios donde las arterias pulmonares están ocluidas (fig. 68-6). En comparación, áreas con perfusión anormal debido a EP ventilarán normalmente y arrojarán un desequilibrio ventilación-perfusión.

Una gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión excluye efectivamente el diagnóstico de EP, pero solo el 25% de los pacientes con sospecha de EP tienen una gammagrafía normal. Uno o más defectos de perfusión segmentarios o más extensos que ventilan normalmente caracterizan una gammagrafía pulmonar de alta probabilidad, lo cual establece el diagnóstico de EP. Sin embargo, incluso con tecnología de tomografía por emisión de fotón único (SPECT), solo alrededor del 10% de los pacientes con sospecha de EP presentan una gammagrafía pulmonar de alta probabilidad. El 65% de las gammagrafías pulmonares restantes exhiben áreas más pequeñas de desequilibrio ventilación-perfusión o defectos aparejados y caen dentro de la categoría de no alta probabilidad. Debido a que hasta el 40% de los pacientes con gammagrafías de no alta probabilidad presentan émbolos pulmonares, dichos pacientes requieren investigación adicional para excluir el diagnóstico.

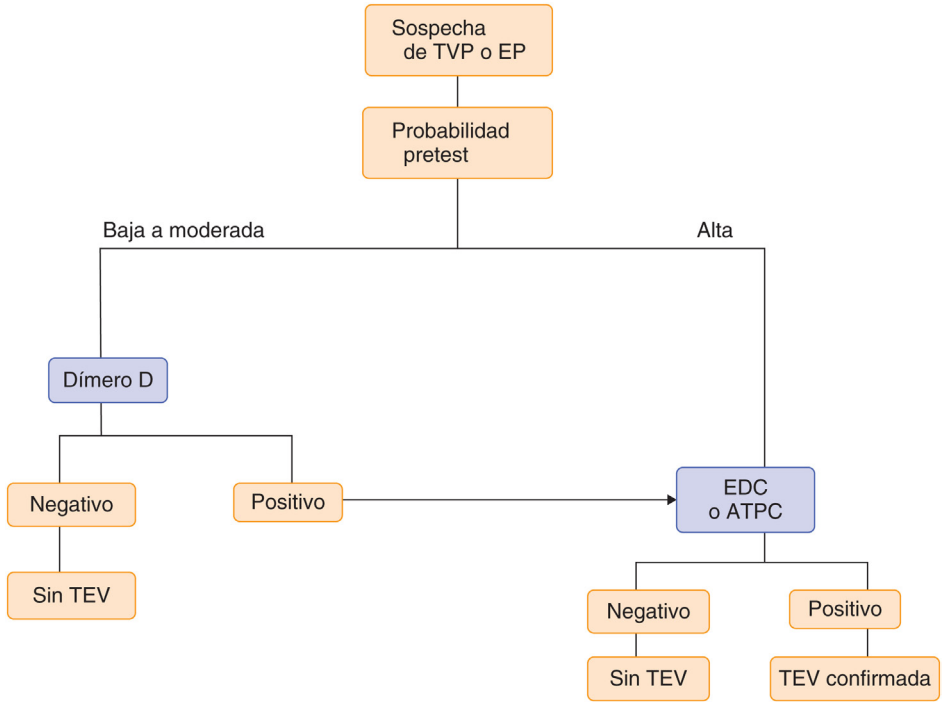

FIGURA 68-2. Abordaje clínico en pacientes con sospecha de trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP). ATPC, angiotomografía pulmonar computarizada; EDC, ecografía de compresión; TEV, tromboembolia venosa.

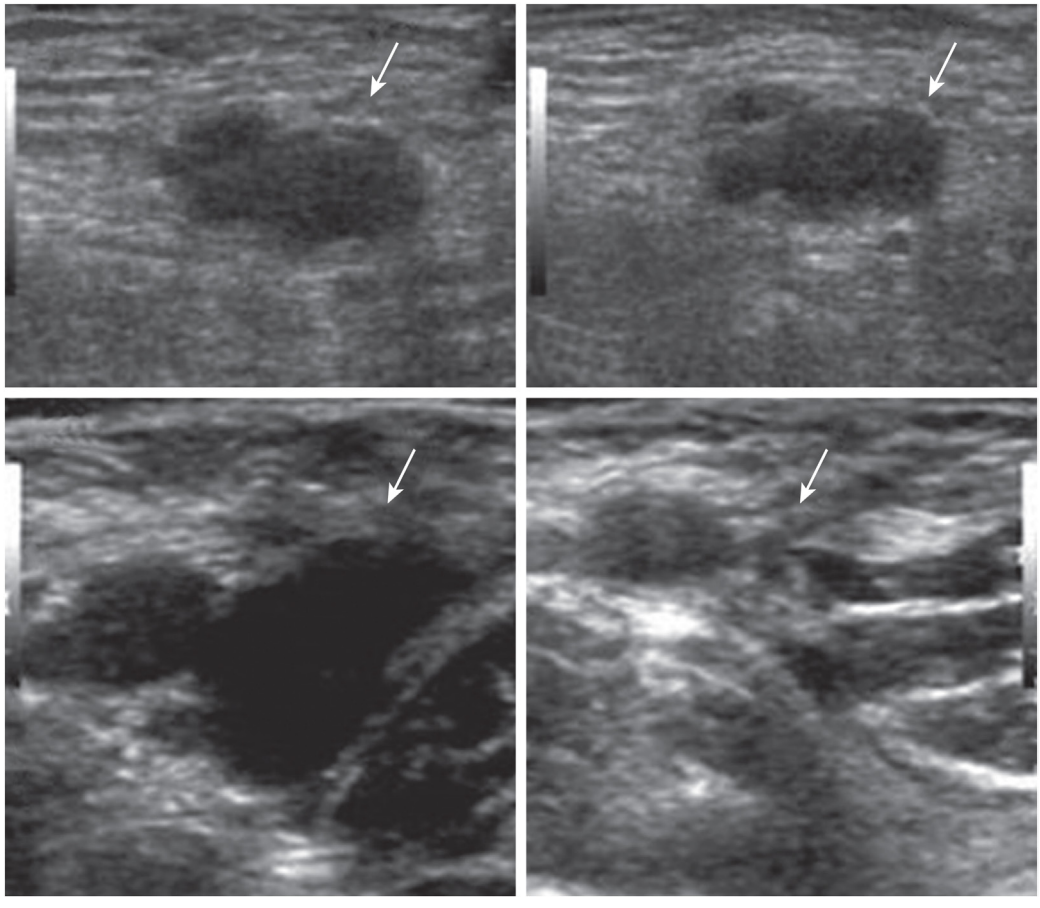

FIGURA 68-3. La ecografía de la compresión demuestra una trombosis en la vena poplítea. Las ecografías de la *fila superior* muestran examen sin *(lado izquierdo)* y con *(lado derecho)* compresión del transductor sobre la piel por encima de la vena poplítea. La ausencia de compresibilidad es diagnóstica de trombosis venosa profunda. La *fila inferior* muestra vistas análogas de la vena femoral, la cual exhibe compresibilidad parcial.

Aunque la angiotomografía pulmonar computarizada ha reemplazado ampliamente a la gammagrafía pulmonar para el diagnóstico de EP, la gammagrafía pulmonar es la prueba diagnóstica de elección en pacientes con alteraciones renales o antecedentes de alergia a los medios de contraste angiográficos y para mujeres menores de 40 años para reducir la exposición mamaria a la radiación. Para el diagnóstico de EP durante el embarazo, la gammagrafía pulmonar genera menor exposición tanto materna como fetal a la radiación y, en ocasiones, se prefiere a la angiotomografía pulmonar computarizada. Sin embargo, el valor incremental de la gammagrafía de ventilación-perfusión es muy bajo en pacientes con una angiotomografía pulmonar computarizada no diagnóstica.

Resonancia magnética

En contraste con la angiotomografía pulmonar computarizada, la resonancia magnética (RM) con gadolinio no expone a los pacientes a radiación ionizante, y el gadolinio puede administrarse de manera segura a pacientes con antecedentes de alergias a medios de contraste, pero no a pacientes con alteraciones renales. La combinación de angiografía pulmonar con RM con venografía con RM posee una sensibilidad mayor que la angiografía pulmonar con RM sola para el diagnóstico de EP, y la RM puede ser especialmente útil para el diagnóstico de TVP ipsilateral recurrente.[7] Sin embargo, los protocolos de angiografía y venografía con RM son técnicamente complejos, por lo que la RM debería

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

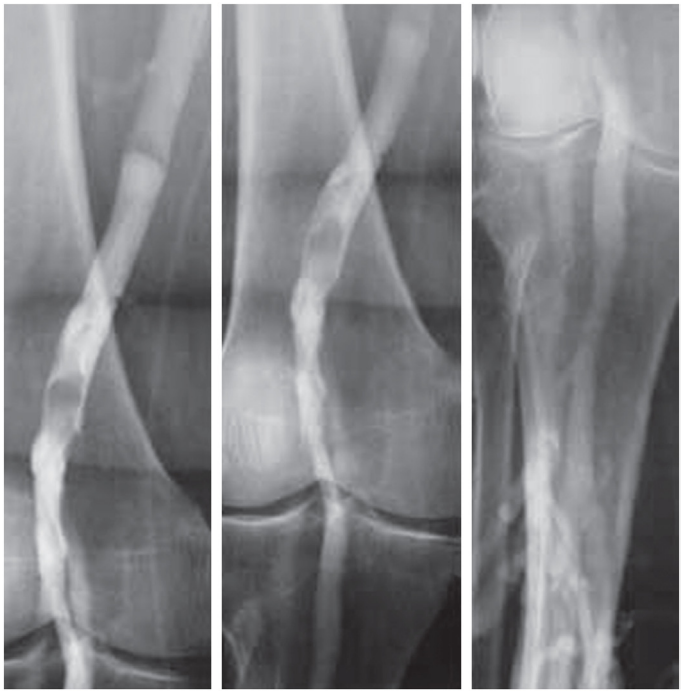

FIGURA 68-4. Venografía ascendente. El venograma demuestra un defecto de llenado intraluminal (dos o más vistas diferentes) en la vena poplítea.

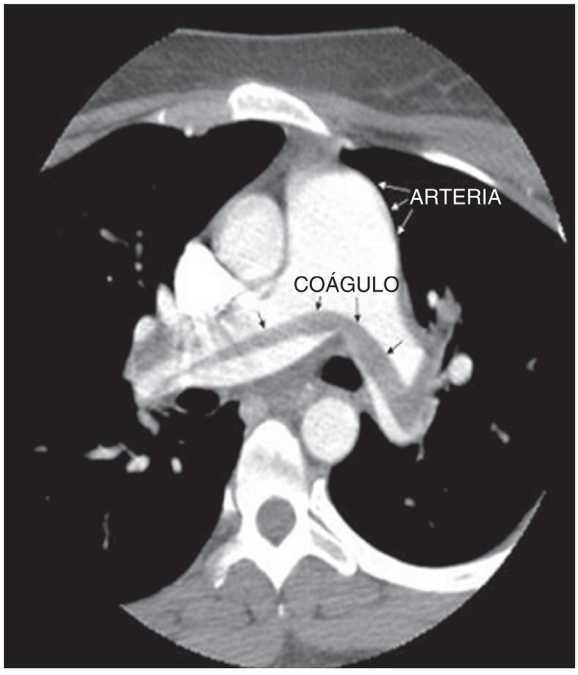

FIGURA 68-5. Angiotomografía pulmonar computarizada. La prueba muestra un émbolo pulmonar en silla de montar en el tronco de la arteria pulmonar.

utilizarse para el diagnóstico de EP solo en centros experimentados y en pacientes en los cuales las pruebas estándar estén contraindicadas.

Angiografía pulmonar invasiva con contraste

La angiografía pulmonar requiere inyección de contraste directa en las arterias pulmonares, seguido de pruebas de imagen utilizando tecnología de sustracción digital. La presencia de trombo, el cual se aprecia como un defecto de llenado o como una interrupción abrupta del flujo sanguíneo en una rama de arteria pulmonar, establece el diagnóstico de EP. Aunque la angiografía directa permite la visualización de pequeños trombos en arterias pulmonares subsegmentarias, la elevada variabilidad interobservador en la interpretación de defectos de llenado aislados a este nivel limita la especificidad de este hallazgo. Como prueba invasiva, la tasa de mortalidad asociada a la angiografía pulmonar es del 0,2%, y la muerte ocurre habitualmente en pacientes con afectación hemodinámica o insuficiencia respiratoria. Debido a los riesgos asociados y debido a

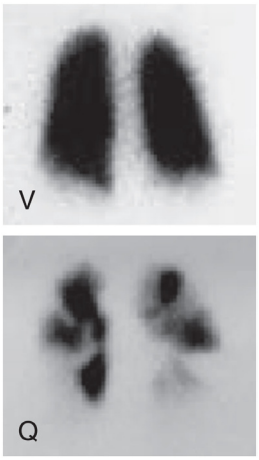

FIGURA 68-6. Gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión. La gammagrafía de ventilación (V) es normal, mientras que la de perfusión (Q) muestra múltiples defectos. Esta combinación es diagnóstica de embolia pulmonar.

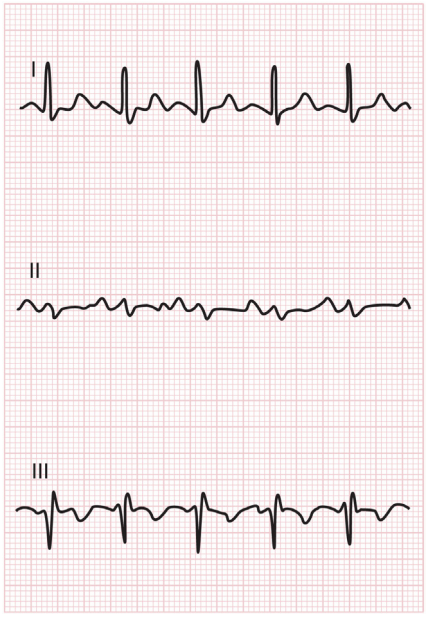

FIGURA 68-7. Hallazgos de electrocardiograma clásicos en la embolia pulmonar. Obsérvense las ondas S en la derivación I, y las ondas Q y las ondas T invertidas en la derivación III, hallazgos que conforman el patrón S_1, Q_3 y T_3.

que la angiotomografía pulmonar computarizada ofrece información similar o mejor, la angiografía pulmonar directa se realiza raramente.

Otras pruebas

Las pruebas de sangre de rutina en pacientes con TEV sospechada o diagnosticada deberían incluir un recuento completo de sangre, incluido recuento de plaquetas, y un índice normalizado internacional (INR) basal y un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Se necesitan los niveles de creatinina plasmática y de nitrógeno ureico en la sangre para ayudar a guiar la elección de terapia anticoagulante y establecer la idoneidad de las pruebas diagnósticas mediante el empleo de contrastes angiográficos; los electrólitos plasmáticos y las enzimas hepáticas también pueden aportar información de utilidad.

Los marcadores sanguíneos de disfunción ventricular derecha, que ocurre en una EP extensa, incluyen péptido natriurético cerebral (BNP) o su precursor, proBNP N-terminal, los cuales son liberados en respuesta al estiramiento miocárdico (cap. 45). Valores elevados de troponina I o T aportan evidencia de lesión miocárdica (cap. 57). Aunque estos marcadores están asociados con un peor pronóstico en pacientes con EP, su valor predictivo positivo para realizar el diagnóstico es bajo.

El ECG puede mostrar nuevos cambios sugestivos de distensión ventricular derecha, como inversión de la onda T en derivaciones de V_1 a V_4; el patrón clásico S_1, Q_3 y T_3 (fig. 68-7), y bloqueo completo o incompleto de la rama derecha. Sin embargo, estos cambios ECG tienen una limitada sensibilidad y se hallan principalmente en pacientes con embolias pulmonares más extensas.

Dentro de los hallazgos ecocardiográficos sugestivos de disfunción ventricular derecha se incluyen dilatación o hipocinesia ventricular derecha, incremento del diámetro ventricular derecho en relación con el ventricular izquierdo y aumento de la velocidad del chorro de insuficiencia mitral. La ecocardiografía también puede detectar un cortocircuito derecha-izquierda a través de un foramen oval permeable (cap. 55) y puede aportar evidencia de trombo ventricular derecho, que se asocian con incremento de la mortalidad en pacientes con embolia pulmonar. Sin criterios universales para el diagnóstico de disfunción ventricular derecha, sin embargo, la utilidad de la ecocardiografía de rutina permanece incierta. En general, la ecocardiografía de rutina está recomendada solo en pacientes con hipoxemia grave u otra evidencia sugestiva de afectación hemodinámica.

TRATAMIENTO

El tratamiento ambulatorio es tan seguro como el tratamiento de rutina con el paciente ingresado para la mayoría de los casos de TVP y para los pacientes con EP aguda de bajo riesgo.[8,9] En pacientes con EP de riesgo intermedio, como los pacientes con dilatación ventricular derecha, el tratamiento ambulatorio puede considerarse, pero puede contemplarse una admisión hospitalaria corta con el fin de tener un abordaje más seguro. Por lo tanto, la rápida estratificación del riesgo es crucial para ayudar a guiar el tratamiento. Los pacientes con contraindicaciones para terapia anticoagulante pueden requerir el implante de un filtro de vena cava inferior removible.

La anticoagulación es la piedra angular del tratamiento de la TEV y debería iniciarse inmediatamente en pacientes con sospecha de EP o TVP, incluso mientras se aguardan los resultados de las pruebas confirmatorias. Aunque la terapia anticoagulante continúa siendo el tratamiento principal de la EP, los pacientes con afectación hemodinámica grave pueden beneficiarse de la terapia de reperfusión o trombectomía quirúrgica para restaurar rápidamente el flujo sanguíneo a las arterias pulmonares y reducir la presión arterial pulmonar.

El riesgo de TEV recurrente es mayor en las primeras semanas posteriores al diagnóstico y disminuye progresivamente desde allí en adelante. Consecuentemente, el tratamiento de la TEV se ha dividido en tres etapas: terapia inicial para las primeras 1-3 semanas, cuyos objetivos son prevenir la extensión del trombo y la EP fatal; terapia para los siguientes 3 meses, la cual habitualmente se llama terapia a largo plazo y se administra para tratar la TEV y reducir el riesgo de complicaciones, como puede ser el síndrome postrombótico y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, y terapia extendida más allá de 3 meses, la cual se administra cuando el riesgo de TEV recurrente sin terapia anticoagulante es alto y excede el riesgo de sangrado mayor con la terapia anticoagulante continua.[10]

Embolia pulmonar de alto riesgo

Los pacientes de alto riesgo pueden identificarse en la cabecera de la cama basándose en la presencia de afectación hemodinámica. Dichos pacientes también pueden presentar disfunción ventricular derecha y niveles elevados de biomarcadores (p. ej., troponina y BNP). La causa más común de muerte en pacientes con EP grave es la insuficiencia ventricular derecha aguda, la cual causa bajo gasto sistémico. Para prevenir esta complicación, los pacientes que presentan un compromiso hemodinámico necesitan un soporte circulatorio y respiratorio. Los pacientes con insuficiencia ventricular derecha a menudo requieren una modesta expansión con líquidos y pueden requerir agentes inótropos, como dobutamina, dopamina o noradrenalina, para la hipotensión grave o el shock (cap. 93). Datos emergentes elevan la posibilidad de que antagonistas de la endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa 5 puedan atenuar la hipertensión pulmonar en pacientes con EP grave (cap. 69).

Los pacientes con EP frecuentemente presentan hipoxemia e hipocapnia. La hipoxemia habitualmente puede revertirse con oxígeno nasal. Las medidas para reducir la fiebre y la agitación con paracetamol y sedación leve pueden ayudar a minimizar el consumo de oxígeno. En pacientes con EP grave y que requieren asistencia mecánica respiratoria, debería utilizarse un bajo volumen corriente y aplicarse presión positiva al final de la espiración con precaución, ya que pueden reducir el retorno venoso y empeorar la insuficiencia ventricular derecha (cap. 91).

Los pacientes con EP asociada a hipotensión o shock pueden beneficiarse de la terapia de reperfusión, ya sea farmacológica, mecánica o quirúrgica. La terapia de reperfusión farmacológica implica la administración sistémica de un agente fibrinolítico (tabla 68-4), preferiblemente dentro de las primeras 48 h de aparición de los síntomas, aunque un tratamiento más tardío puede aún ser de beneficio. Hasta el 13% de los pacientes que reciben terapia fibrinolítica experimentan un sangrado mayor, y la tasa de sangrado intracraneal o fatal puede alcanzar el 1,8%. Consecuentemente, la terapia fibrinolítica actualmente se justifica solo en pacientes con EP grave y sin contraindicaciones (tabla 68-5). En pacientes de riesgo intermedio, la terapia fibrinolítica previene el deterioro hemodinámico, pero incrementa el sangrado y el ictus. Si los pacientes con EP grave no son tratados con terapia de reperfusión, en general deberían tratarse con heparina (tabla 68-6) o heparina de baso peso molecular (HBPM) (tabla 68-7). La HBPM se prefiere en la mayoría de los pacientes, incluidos los que presentan un aclaramiento de creatinina de 15-30 ml/min, mientras que la heparina se mantiene como el tratamiento de elección en pacientes con una nefropatía terminal (aclaramiento de creatinina < 15 ml/min) y en los sometidos a diálisis.

La reperfusión mecánica incluye trombectomía percutánea con catéter, un abordaje que evita por completo la necesidad de fármacos fibrinolíticos, o terapia fibrinolítica dirigida por catéter (con o sin asistencia ecográfica), que requiere dosis inferiores de agentes fibrinolíticos que las utilizadas para la administración sistémica. En algunos centros, la embolectomía pulmonar quirúrgica puede ser una opción para pacientes con EP grave, como los que tienen un émbolo en silla de montar que ocluye el tronco de la arteria pulmonar (v. fig. 68-5), y que presentan alto riesgo de sangrado con terapia fibrinolítica

TABLA 68-4 REGÍMENES APROBADOS DE TERAPIA FIBRINOLÍTICA INTRAVENOSA PARA EL TRATAMIENTO DE EMBOLIA PULMONAR GRAVE

AGENTES	REGÍMENES RECOMENDADOS
Estreptocinasa	250.000 UI como dosis de carga en 30 min, seguido de 100.000 UI/h en 12-24 h
Activador tisular del plasminógeno	100 mg en 2 h, o 0,6 mg/kg en 10-15 min (dosis máxima de 50 mg)

TABLA 68-5 CONTRAINDICACIONES PARA LA TERAPIA FIBRINOLÍTICA

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS
Cualquier ictus hemorrágico o ictus de origen desconocido
Daño del sistema nervioso central o neoplasia
Traumatismo mayor, cirugía o traumatismo craneoencefálico en las últimas 3 semanas
Sangrado gastrointestinal en el último mes
Sangrado activo significativo
CONTRAINDICACIONES RELATIVAS
Ictus isquémico o accidente isquémico transitorio en los últimos 6 meses
Tratamiento con un anticoagulante oral directo o un antagonista de la vitamina K
Embarazo o 1 semana tras el parto
Sitio de punción no compresible
Reanimación traumática
Enfermedad hepática avanzada
Endocarditis infecciosa
Úlcera péptica activa

TABLA 68-6 NOMOGRAMA BASADO EN EL PESO PARA LA TERAPIA INICIAL CON HEPARINA INTRAVENOSA

TTPa	DOSIS (UI/kg)
Dosis inicial	80 en bolo, después 18/h
< 35 s (< 1,2×)*	80 en bolo, después 4/h
35-45 s (1,2-1,5×)	40 en bolo, después 2/h
46-70 s (1,5-2,3×)	No modificar
71-90 s (2,3-3×)	Disminuir 2/h la velocidad de infusión
> 90 s (> 3×)	Pausar la infusión durante 1 h, después disminuir a 3/h menos la velocidad de infusión

*Los valores entre paréntesis muestran comparación con respecto al valor de control basal.
TTPa, tiempo de tromboplastina parcial activado. En general, con los reactivos de TTPa contemporáneos, el rango terapéutico objetivo es más de 1,2-2,3 veces el control.
Modificado de Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1993;119:874-881.

TABLA 68-7 REGÍMENES DE DOSIS SUBCUTÁNEA PARA VARIOS PREPARADOS DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

FÁRMACO	DOSIS	INTERVALO
Enoxaparina	1 mg/kg 1,5 mg/kg	Dos veces al día Una vez al día
Dalteparina	100 UI/kg 200 UI/kg	Dos veces al día Una vez al día
Tinzaparina	175 UI/kg	Una vez al día

UI, unidades internacionales (tenga en cuenta que 1 mg de enoxaparina = 100 UI).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sistémica o en quienes dicho tratamiento ha fracasado. Las técnicas mecánicas y quirúrgicas requieren operadores habilidosos y solo deberían realizarse en centros con alto volumen.

TVP y embolia pulmonar de bajo riesgo

La mayoría de los pacientes con TVP y con EP de bajo riesgo son tratados de manera ambulatoria.[11] Las principales indicaciones de ingreso incluyen la inestabilidad clínica, la incapacidad de adherencia al tratamiento ambulatorio o la necesidad de tratar una EP masiva o una TVP iliofemoral extensa.

Las guías recomiendan anticoagulantes orales directos (v. tabla 70-6) para el tratamiento de TEV basado en su eficacia y su seguridad, así como en la facilidad de una dosis fija sin necesidad de seguimiento. Normalmente, el tratamiento empieza con un inhibidor del factor Xa por vía oral (p. ej., rivaroxabán 15 mg dos veces al día o apixabán 10 mg dos veces al día).[12] Existen cuatro anticoagulantes orales directos con autorización para el tratamiento de la TEV: dabigatrán, que inhibe la trombina, y rivaroxabán, apixabán y edoxabán, que inhiben el factor Xa (cap. 70). Estos agentes son tan eficaces como la HBPM después de la warfarina, aunque se asocian con menos sangrado.[A2]

En pacientes candidatos a tratamiento con anticoagulantes orales directos, el apixabán (inicie con 10 mg dos veces al día durante 7 días seguido de 5 mg dos veces al día a partir de entonces) y el rivaroxabán (inicie con 15 mg dos veces al día durante 21 días seguido de 20 mg una vez al día a partir de entonces) pueden iniciarse tan pronto como se establezca el diagnóstico.[13] Si se elige dabigatran o edoxaban, es necesario un curso mínimo de 5 días de tratamiento con anticoagulante parenteral (v. más adelante) previo a su inicio debido a que estos agentes aún no se han evaluado para el tratamiento inicial de la TEV. El dabigatran se administra en una dosis de 150 mg dos veces al día, mientras que el edoxabán, en una dosis de 60 mg una vez al día. La dosis de edoxabán se reduce a 30 mg una vez al día en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15-50 ml/min, peso de 60 kg o menos, o que están tomando inhibidores potentes de la glucoproteína P.

En los pacientes que necesitan tratamiento trombolítico para una embolia pulmonar masiva o tratamiento farmacomecánico para una TVP extensa se suele empezar con heparina o HBPM, si bien es posible cambiar a un anticoagulante oral directo (v. más adelante) cuando se estabilice la afección. Los anticoagulantes orales directos se evitarán en pacientes con deterioro renal (aclaramiento de creatinina $<$ 15 ml/min para rivaroxabán, apixabán y edoxabán y $<$ 30 ml/min para dabigatrán), en pacientes con deterioro hepático importante asociado con coagulopatía y en mujeres embarazadas o en el período de lactancia.

Anticoagulación parenteral seguida de warfarina

Los anticoagulantes orales directos deben utilizarse con precaución en pacientes que pesen más de 150 kg, ya que los datos disponibles sobre su eficacia son limitados. El papel recomendado de la warfarina se restringe hoy a situaciones en las que dichos anticoagulantes orales directos estén contraindicados. También se evitarán los anticoagulantes orales directos si el paciente está polimedicado con fármacos que pudieran interaccionar con ellos (lo que incluye inhibidores potentes de la glucoproteína P, como el verapamilo o la dronedarona, o poderosos inductores o inhibidores tanto de la glucoproteína P como de las isoenzimas 3A4 del citocromo P-450, como la carbamacepina, la fenitoína, la rifampicina, el itraconazol o el ketoconazol). La warfarina es también el tratamiento de elección de pacientes con TEV y un aclaramiento de creatinina inferior a 15 ml/min y en los que presentan síndrome antifosfolipídico (cap. 67).[A3] Cuando se opte por la warfarina, deberá combinarse con terapia anticoagulante parenteral, como heparina no fraccionada, HBPM o fondaparinux, administrada durante al menos 5 días y superpuesta con warfarina.

La heparina no fraccionada es el agente parenteral de elección para un paciente con aclaramiento de la creatinina menor de 30 ml/min debido a que la HBPM y el fondaparinux son aclarados por los riñones. La heparina debe administrarse por infusión intravenosa continua y dosificada utilizando un nomograma basado en peso (v. tabla 68-6). Típicamente, se usa un bolo de heparina seguido de una infusión, y las dosis subsiguientes se ajustan según los resultados del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). El TTPa se determina 6 h después de iniciar la heparina o tras cambiar la velocidad de infusión. Una determinación diaria de TTPa es suficiente una vez alcanzado el valor terapéutico. Alcanzar y mantener rápidamente valores terapéuticos de TTPa es importante para reducir el riesgo de TEV recurrente.

Hasta el 25% de los pacientes con TEV aguda presentan resistencia a la heparina no fraccionada, la cual se define como un requerimiento de dosis más altas a las esperadas (p. ej., $>$ 40.000 unidades en 24 h) para alcanzar un TTPa terapéutico.[14] En caso de disponibilidad, se recomienda monitorización de antifactor Xa en vez de monitorización del TTPa en dichos pacientes. Además de la monitorización de la coagulación, el recuento de plaquetas debe medirse al menos dos o tres veces por semana debido al riesgo de trombocitopenia inducida por heparina (cap. 158).

La HBPM se administra utilizando una dosificación basada en el peso, y el uso de jeringas precargadas simplifica su administración. Los regímenes de dosificación difieren para las diversas formulaciones de HBPM (v. tabla 68-7), pero la administración una vez al día de HBPM parece ser tan segura y efectiva como la administración dos veces al día. La monitorización antifactor Xa debería considerarse en tres tipos de pacientes: pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de la creatinina $<$ 15-30 ml/min); pacientes con obesidad mórbida (p. ej., IMC $>$ 40 o peso $>$ 150 kg) debido a que el volumen de distribución de la HBPM en tales pacientes puede tornar inapropiada la dosificación ajustada por peso, y mujeres embarazadas, porque la dosis puede requerir ajustes según los cambios en el peso. Los niveles de antifactor Xa habitualmente se determinan en muestras de sangre obtenidas 4 h después de la inyección subcutánea; se han propuesto rangos terapéuticos de 0,5-1,0 UI/ml para el esquema de dos dosis al día y de 1,0-1,8 UI/ml para el esquema de una dosis al día.

El fondaparinux es un análogo sintético de la secuencia pentasacárida requerida para la unión de la heparina a la antitrombina. El fármaco se administra de manera subcutánea una vez al día y se ajusta al peso: 5 mg para un peso corporal menor de 50 kg; 7,5 mg para pesos entre 50 y 100 kg, y 10 mg para pesos mayores de 100 kg.

La warfarina puede iniciarse el mismo día que se inicia la terapia anticoagulante parenteral. La terapia parenteral debe continuarse durante al menos 5 días y solo debe suspenderse si el INR ha estado dentro de rango terapéutico de 2 a 3 durante al menos 48 h. El inicio de la terapia con warfarina debería demorarse en pacientes con EP masiva o TVP extensa; tales pacientes solo deberían recibir un anticoagulante parenteral hasta que se hayan estabilizado. Algunos factores farmacogenéticos tienen influencia en el amplio rango de requerimiento de dosis entre diferentes poblaciones, pero su capacidad de guiar la dosificación de warfarina e incrementar el porcentaje de tiempo en que los pacientes tienen valores de INR dentro de rango terapéutico es limitada. Los requerimientos de warfarina también varían a lo largo del tiempo en pacientes individuales (cap. 70), y no está claro si los algoritmos de dosificación mejoran la eficacia o la seguridad de la terapia con warfarina.

Aunque las HBPM y el fondaparinux son efectivos y seguros, requieren inyección subcutánea diaria, lo cual es difícil para algunos pacientes. La warfarina también es problemática debido a que requiere frecuente monitorización y ajustes de dosis, lo cual es engorroso para los pacientes y los médicos, y costoso para los sistemas de salud. El uso de anticoagulantes orales directos evita estos problemas.

Terapia trombolítica para la TVP

Aunque la terapia trombolítica dirigida por catéter con o sin intervención mecánica puede incrementar las tasas precoces de permeabilidad en pacientes con TVP proximal, dicha terapia no ha mostrado reducir la tasa de síndrome postrombótico. Por lo tanto, se recomienda trombólisis solo en pacientes cuya TVP proximal esté asociada con edema generalizado de la pierna o gangrena venosa incipiente.

Evaluación de malignidad subyacente

Una vez que el tratamiento está en marcha, se debe considerar la posibilidad de una malignidad subyacente, especialmente en pacientes con TEV aparentemente no provocada. Se pueden considerar pruebas de cribado de cáncer específicas para la edad y el sexo (p. ej., colonoscopia y mamografía) para excluir una malignidad no diagnosticada previamente como el precipitante. Si estas pruebas son negativas y con anamnesis, examen físico, pruebas de rutina (hemograma, química plasmática, radiografía de tórax, análisis de orina, sangre en materia fecal) normales o si las alteraciones se evalúan sin hallazgos patológicos, la probabilidad de hallar un cáncer oculto dentro del primer año tras el diagnóstico es alrededor del 5%.[15] Por tanto, no se recomienda una TC abdominal y pélvica o una tomografía por emisión de positrones, debido a que dichas pruebas son costosas y no incrementan la tasa de diagnóstico de cáncer ni mejoran los resultados.[A4,A5]

Terapia anticoagulante a largo plazo

Todos los pacientes con TEV requieren terapia anticoagulante durante al menos 3 meses, momento en el que se debe tomar una decisión sobre si detenerla o extenderla basándose en el equilibrio entre el riesgo de recurrencia si el tratamiento es discontinuado y el riesgo de sangrado si no.[16] La preferencia por parte del paciente también es un factor importante que se debe considerar.

Tres meses de tratamiento son suficientes para pacientes cuya TEV fue provocada por factores de riesgo mayores transitorios y reversibles, como cirugía o traumatismo, siempre que estos factores de riesgo hayan sido resueltos. El riesgo de recurrencia después de suspender el tratamiento anticoagulante en dichos pacientes es alrededor del 1% a 1 año y del 5% a 5 años. Las mujeres que desarrollan TEV con terapia estrogénica también pueden ser tratadas durante 3 meses si el tratamiento hormonal se ha retirado.

Los pacientes que tienen una TEV no provocada o con factores de riesgo mayores persistentes, como cáncer activo, se hallan en mayor riesgo de recurrencia si la terapia anticoagulante se suspende y, por tanto, es de esperar que obtengan un beneficio al extender el tratamiento a menos que tengan riesgo elevado de sangrado. Los pacientes con EP son más propensos a tener émbolos pulmonares recurrentes, los cuales se asocian con una tasa de fatalidad por caso 2 veces mayor que la de la TVP. Pacientes con antecedentes de TEV previa tienen un riesgo 1,5 veces mayor de recurrencia que después de una primera TEV. Los pacientes con TVP recurrente también tienen mayor riesgo de síndrome postrombótico y pueden beneficiarse de extender la anticoagulación.

Unos niveles de dímero D elevados 1 mes después de suspender la terapia anticoagulante identifican a los pacientes con mayor riesgo de recurrencia. Incluso con un nivel normal de dímero D, los hombres tienen un riesgo de recurrencia a 1 año de alrededor del 9%, lo cual es demasiado alto para justificar suspender la anticoagulación. El riesgo de recurrencia en mujeres con un nivel de dímero D normal 1 mes después de suspender la terapia anticoagulante es alrededor del 5%, si bien las únicas mujeres que probablemente deberían suspender el tratamiento son las menores de 65 años, que no sean obesas, no tengan evidencia de síndrome postrombótico y tengan un nivel normal de dímero D 1 mes después de suspender la terapia anticoagulante o un nivel de dímero D $<$ 250 µg/l mientras se encuentran con terapia anticoagulante.

Para terapia de anticoagulación extendida más allá de 6 meses, la dosis de apixabán puede reducirse de 5 mg dos veces al día a 2,5 mg dos veces al día, y la dosis de rivaroxabán puede reducirse de 20 mg una vez al día a 10 mg una vez al día sin afectar a la eficacia y con el potencial de reducir el riesgo de sangrado. La terapia de anticoagulación es superior al ácido acetilsalicílico en prevención secundaria de TEV y no se asocia con un incremento del riesgo de sangrado mayor.[A6] Continúa sin quedar claro si los regímenes de dosis bajas de apixabán o rivaroxabán son tan efectivos como los regímenes de dosis más altas para la prevención de TEV recurrente en pacientes con cáncer activo. Los regímenes de dosis más altas deben reiniciarse si los pacientes desarrollan recurrencia de TEV cuando la dosis fue disminuida.

Si la warfarina se utiliza como terapia de anticoagulación extendida, el INR objetivo continúa siendo entre 2,0 y 3,0. Para pacientes con valores erráticos de INR, debe considerarse cambiar a un anticoagulante oral directo. El cambio también puede considerarse en pacientes que hallan las pruebas de INR y el ajuste de dosis de la warfarina como una carga pesada, como en el caso de pacientes con movilidad limitada o que deban viajar frecuentemente.

Efectos adversos de los anticoagulantes

El sangrado es el efecto adverso más común de la terapia anticoagulante.[17] Factores como cirugía reciente, traumatismo y terapia concomitante con ácido acetilsalicílico o trombolítico incrementan el riesgo de sangrado.

Un sangrado mayor –como una hemorragia intracraneal (cap. 377), gastrointestinal (cap. 121) o retroperitoneal– lleva a transfusión o muerte aproximadamente en el 2% de los pacientes tratados con heparina no fraccionada intravenosa para TEV. El riesgo de sangrado mayor con anticoagulantes orales directos es aproximadamente un 40% menor que el riesgo del 1-3% al año de la warfarina ajustada a la dosis para un INR objetivo de entre 2,0 y 3,0. El riesgo de sangrado mayor se incrementa con la edad, la presencia de comorbilidades (p. ej., diabetes, hipertensión, insuficiencia renal, hemorragia gastrointestinal previa o cáncer) y el uso de fármacos concomitantes, particularmente agentes antiagregantes plaquetarios.

El dabigatrán puede revertirse rápidamente con idarucizumab (cap. 70), un fragmento de anticuerpo monoclonal que se une a él con alta afinidad. El andexanet α, una variante recombinante del factor Xa que compite con el factor Xa nativo para unirse a estos fármacos, puede revertir la acción del apixabán y el rivaroxabán (cap. 70). Si no es posible disponer de estos fármacos, se propone un concentrado de complejo de protrombina de cuatro factores en caso de una hemorragia potencialmente mortal[18] (cap. 70). Si ocurre un sangrado grave con heparina o HBPM, el sulfato de protamina (cap. 70) revierte por completo el efecto anticoagulante de la heparina, pero solo revierte parcialmente el de la HBPM, debido a que la protamina fracasa en ligar a las cadenas cortas de HBPM. Para sangrados serios con warfarina, debe administrarse vitamina K por infusión intravenosa lenta junto con concentrado de complejo de protrombina de cuatro factores para reponer los factores de coagulación dependientes de la vitamina K perdidos (cap. 70).

La trombocitopenia inducida por heparina (cap. 158), que es una complicación no hemorrágica relativamente común de la heparina no fraccionada, pero una complicación muy infrecuente con HBPM o fondaparinux, típicamente se presenta con trombocitopenia y nueva trombosis (cap. 158). Se recomienda la monitorización del recuento plaquetario al menos dos o tres veces por semana en pacientes que reciben heparina no fraccionada terapéutica, pero no está recomendada de rutina con HBPM o fondaparinux.

Cuando los medicamentos fracasan o están contraindicados

Las estrategias terapéuticas para el tratamiento de pacientes en los cuales la TEV recurre mientras están recibiendo anticoagulantes orales directos o warfarina en dosis convencionales incluyen HBPM, dosis más altas de anticoagulantes orales directos, warfarina a mayor intensidad (rango del INR de 3,0 a 4,0) o colocación de un filtro de la vena cava. Sin embargo, el tratamiento óptimo de tales pacientes es incierto, debido a que se han llevado a cabo pocos ensayos aleatorizados.

Los filtros de vena cava inferior, los cuales se insertan de manera percutánea, se colocan habitualmente bajo el nivel de las venas renales, pero pueden posicionarse más arriba si el trombo se extiende en sentido superior por la vena cava inferior. Tanto los filtros permanentes como los removibles reducen el riesgo de EP recurrente,[19] pero no reducen la mortalidad, en parte debido a que los filtros permanentes pueden asociarse con complicaciones a largo plazo, incluida la oclusión de la vena cava inferior debido a trombo, TVP recurrente y síndrome postrombótico.[A7] Los filtros removibles, diseñados para ser retirados 2-4 semanas después del implante, pueden evitar estas complicaciones a largo plazo, pero la migración o la trombosis del dispositivo ocurren hasta en el 10% de los pacientes con dichos filtros debido a que muchos no se remueven. Debido a estos potenciales problemas, los filtros deben utilizarse solo en pacientes con riesgo elevado de EP y que tengan una contraindicación absoluta para terapia de anticoagulación, como es el caso de pacientes que desarrollan TVP extensa después de una cirugía mayor, pacientes que experimentan sangrado mayor con terapia de anticoagulación y mujeres embarazadas que sufren una TVP poco después del parto. Los filtros removibles deben utilizarse en estos casos, y los dispositivos deben removerse apenas la terapia de anticoagulación pueda administrarse de manera segura. En los casos difíciles puede resultar útil una extracción asistida por láser. Los filtros permanentes son adecuados para pacientes con contraindicación en curso para anticoagulación.

Subgrupos específicos de pacientes

Los pacientes con TEV en el contexto de cáncer activo y las mujeres que sufren una TEV durante el embarazo requieren tratamiento especial.

TEV asociada a cáncer

El cáncer activo (cap. 67) y su tratamiento con quimioterapia, radioterapia y factores de crecimiento u otros agentes biológicos o inmunoterapia incrementan el riesgo de TEV (cap. 164). Los pacientes con cáncer avanzado a menudo tienen movilidad limitada, y la compresión venosa por el tumor se añade a sus factores de riesgo para TEV. Además, los catéteres o reservorios de acceso venoso central pueden desencadenar una TVP de un miembro superior, la cual puede llevar a una EP. Por lo tanto, el índice de sospecha debe ser alto en pacientes con cáncer que se presentan con síntomas y signos sugestivos de TEV. Con los avances en las pruebas de imágenes diagnósticas, pueden descubrirse émbolos pulmonares en las TC realizadas con propósito de estadificación o para monitorización de la respuesta al tratamiento. Deberían tratarse la TVP en la pantorrilla o los émbolos pulmonares incidentales que afecten a venas segmentarias o más proximales, debido al riesgo de recurrencia o extensión.

En pacientes con cáncer activo, el apixabán, el edoxabán y el rivaroxabán están asociados con riesgos de TEV recurrente similares o inferiores que con HBPM subcutánea, si bien el edoxabán y el rivaroxabán se han relacionado con un aumento del sangrado.[A8-A10] La mayor parte del exceso de sangrado con edoxabán y rivaroxabán procede del aparato digestivo y aparece en pacientes con cánceres gastrointestinales, en particular tumores no resecables del aparato digestivo superior, como cánceres de esófago o gástricos. En estos pacientes, la warfarina es menos eficaz y no se recomienda.[20] Como consecuencia, el apixabán, el edoxabán y el rivaroxabán son alternativas adecuadas a la HBPM para el tratamiento de TEV asociada al cáncer, aunque debe utilizarse con precaución en pacientes con cánceres intactos que afecten al aparato digestivo o genitourinario, y se evitarán en pacientes con un recuento plaquetario inferior a 50.000/μl.

El apixabán (2,5 mg dos veces al día) y el rivaroxabán (10 mg diario) también son eficaces para prevenir una primera TEV en pacientes oncológicos de riesgo medio y alto, aunque se asocian a un aumento de 2 veces de hemorragia profusa.[A11-A13] Por tanto, cuando se utiliza en tromboprofilaxis primaria, es importante una minuciosa selección de los pacientes.[21]

TEV durante el embarazo

El abordaje de la mujer embarazada con TEV (cap. 221) es problemático debido a que los anticoagulantes orales directos y la warfarina atraviesan la placenta. En consecuencia, los agentes de elección para el tratamiento de TEV durante el embarazo son heparina no fraccionada o HBPM, las cuales no atraviesan la placenta y son seguras para el feto. El abordaje más fácil es iniciar terapia con dosis terapéuticas ajustadas al peso de HBPM (v. tabla 68-7), la cual es continuada a lo largo de la duración del embarazo. A medida que el embarazo progresa, las mujeres ganan peso y generalmente requieren dosis mayores de HBPM para alcanzar un nivel antifactor Xa similar al alcanzado en el momento del diagnóstico. La adecuación de la dosis puede evaluarse midiendo el nivel antifactor Xa 4 h después de la inyección y ajustando la dosis para alcanzar un nivel de 0,5-1,0 UI/ml con HBPM dos veces al día y de 0,8-1,5 UI/ml para la HBPM una vez al día. Alternativamente, la dosis de HBPM puede simplemente ajustarse basándose en el peso.

La heparina no fraccionada subcutánea es menos atractiva que la HBPM debido a que debe administrarse dos veces al día y se asocia con mayor reducción en la densidad ósea y un mayor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina que la HBPM. La heparina no fraccionada puede iniciarse por infusión continua intravenosa en dosis ajustadas para mantener un TTPa en rango terapéutico (v. tabla 68-6), o simplemente con inyecciones subcutáneas cada 12 h a lo largo del curso del embarazo. La dosis subcutánea debe ajustarse para alcanzar un TTPa terapéutico 6 h después de la inyección.

Las mujeres embarazadas con TEV deberían ser tratadas a lo largo de la duración del embarazo y al menos 6 semanas tras el parto. Si la TEV ocurre precozmente en el embarazo, se recomienda la inducción electiva del parto aproximadamente a las 37 semanas con suspensión de la heparina en las 24 h previas. Si la TEV ocurre en la última parte del tercer trimestre, debe administrarse infusión continua intravenosa de heparina hasta aproximadamente 6 h antes del tiempo de parto esperado.

La HBPM subcutánea debe iniciarse en el posparto tan pronto como se haya alcanzado la hemostasia. La warfarina es segura para madres que amamanten, ya que ni el fármaco ni los metabolitos son secretados en la leche materna. Consecuentemente, la warfarina puede iniciarse después del parto, con terapia puente con HBPM o heparina no fraccionada durante un mínimo de 5 días y hasta alcanzar un INR de 2,0 o más. Los anticoagulantes orales directos no deben utilizarse en madres que amamanten debido a que pueden pasar a la leche materna pequeñas cantidades y se desconoce si pueden provocar daño.

PRONÓSTICO

A 30 días, las tasas de mortalidad en pacientes con TVP y EP son alrededor del 6 y el 12%, respectivamente. Muchas de estas muertes se deben a enfermedades concomitantes más que a la TEV. Las tasas de mortalidad son aproximadamente un 75% superiores si la embolia pulmonar se asoció con síncope.[22] Si la terapia de anticoagulación se suspende tras 3 meses, los pacientes cuya TEV fue provocada por un factor de riesgo mayor transitorio, como cirugía o traumatismo, presentan el riesgo más bajo de recurrencia (alrededor del 1% a 1 año y del 5% a 5 años), mientras que los que presentan una TEV no provocada tienen un riesgo mayor (alrededor del 10% al año y del 25% a los 5 años).[23] Los pacientes con TEV provocada por factores de riesgo menores no quirúrgicos, como

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

viaje prolongado o inmovilización de corto plazo, se encuentran en riesgo intermedio de recurrencia de TEV (alrededor del 5% a 1 año y del 15% a 5 años), mientras que los que tienen factores de riesgo mayores persistentes, como cáncer activo (particularmente cáncer de cerebro, pancreático, o colorrectal), presentan el riesgo más alto de recurrencia (al menos el 15-20% a 1 año). Por lo tanto, cuando se evalúan pacientes con TEV, es importante determinar si el episodio fue provocado, y, en tal caso, si el factor provocante fue mayor o menor y transitorio o persistente.

COMPLICACIONES A LARGO PLAZO DE LA TEV

El síndrome postrombótico, la TEV recurrente y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica son potenciales complicaciones a largo plazo de la TEV.

SÍNDROME POSTROMBÓTICO

El dolor y la hinchazón inicial en pacientes con TVP son causados por la obstrucción venosa y la inflamación que acompañan a la trombosis venosa. Una vez iniciada la terapia anticoagulante, la obstrucción aguda habitualmente se resuelve a medida que la recanalización tiene lugar y se desarrollan los canales venosos colaterales, lo que lleva a la reducción del dolor y la hinchazón. Sin embargo, puede ocurrir hipertensión venosa si existe obstrucción venosa residual e incompetencia de las válvulas venosas. La hipertensión venosa es el sello distintivo del síndrome postrombótico, el cual se desarrolla hasta en el 50% de los pacientes con TVP proximal, habitualmente 6 meses a 2 años después del episodio. El síndrome se caracteriza por dolor e hinchazón dependiente, que es peor al final del día y se alivia con la elevación de las piernas.

Las evidencias en lo que respecta a las medias de compresión para prevenir el síndrome postrombótico no son concluyentes,[24] y no se recomiendan de forma sistemática. Cambios en el estilo de vida, como la elevación frecuente de la pierna, evitar permanecer de pie o sentado durante tiempos prolongados y el uso ocasional de analgésicos alivia los síntomas de síndrome postrombótico en muchos pacientes. Si los síntomas son graves, una media ligera (p. ej., calzas de soporte) puede ser útil hasta que el edema mejore. Puede prescribirse una media que aplica 30-40 mmHg de presión en el tobillo si los síntomas persisten o empeoran a pesar de estas medidas. Sin embargo, si los síntomas remiten o tienen impacto pequeño o nulo en la calidad de vida, la mayoría de los pacientes opta por evitar el uso de medias.

Las úlceras venosas, la complicación más grave del síndrome postrombótico, típicamente ocurren en el área perimaleolar de la pierna. El mejor abordaje es la prevención aplicando medias de compresión graduadas si se desarrollan cambios en la piel asociados a edema de la pierna. El tratamiento de las úlceras consiste en una crema emoliente de tipo hidratante, con o sin corticoide tópico en dosis bajas (v. tabla 404-2), y vendaje regular de la pierna. Después de que la úlcera cura, deben prescribirse medias de compresión graduadas. El cierre o la extirpación quirúrgica de las venas safenas incompetentes no aceleran los tiempos de curación en pacientes con úlceras venosas crónicas comparados con el tratamiento con apósitos solo, pero la cirugía puede reducir significativamente la tase de ulceración recurrente.[A14]

SOSPECHA DE TEV RECURRENTE

Aproximadamente el 10% de los pacientes con TEV no provocado experimentarán un episodio tromboembólico recurrente en el primer año después de suspender la terapia anticoagulante. El diagnóstico de TVP recurrente se complica por el hecho de que muchos pacientes con TVP previa padecen hinchazón posicional de las piernas y dolor debido al síndrome postrombótico. Este síndrome y otros trastornos venosos, como insuficiencia venosa crónica, pueden producir síntomas que son similares a los de una TVP aguda, por lo que es obligatoria la realización de pruebas diagnósticas precisas para confirmar la recurrencia. Algunas alteraciones venosas residuales en la ecografía son comunes en pacientes con antecedente de TVP proximal y se hallan aproximadamente en el 80% de los pacientes 3 meses y en el 50% de los pacientes 1 año después del episodio. Por lo tanto, es necesaria la comparación con imágenes de ecografías previas en pacientes con sospecha de recurrencia. Aunque un diámetro venoso incrementado de 4 mm o más en el segmento de vena comprimido sugiere recurrencia de TVP, un nuevo segmento venoso proximal no compresible es el criterio más confiable para el diagnóstico de recurrencia. Un dímero D normal ayuda a excluir recurrencia de TVP.

Para pacientes con sospecha de recurrencia de EP, el diagnóstico se confirma por hallazgo de nuevos trombos en la angiotomografía pulmonar computarizada. La comparación con pruebas previas es importante, particularmente si se realiza una gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión debido a que son comunes los defectos residuales en pacientes con antecedentes de EP. Como con la sospecha de TVP recurrente, una prueba de dímero D normal ayuda a excluir el diagnóstico. El tratamiento de la TEV recurrente es el mismo que para el primer episodio, excepto que la mayoría de los pacientes con TEV recurrente no provocada o provocada por factores de riesgo menores requieren terapia de anticoagulación extendida.

HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA

Una complicación rara de la EP es la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, que se desarrolla en el 0,5-5% de los pacientes en el curso de meses o años cuando émbolos en las arterias pulmonares mayores son reemplazados por tejido fibroso que se incorpora a las paredes del vaso, estrechándolas u obstruyéndolas.[25] La obstrucción del lecho vascular pulmonar incrementa la resistencia arterial pulmonar y puede llevar a insuficiencia cardíaca derecha. Aunque los pacientes inicialmente pueden estar asintomáticos, experimentan disnea progresiva de esfuerzo e hipoxemia a medida que la enfermedad avanza. La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica[26] debe sospecharse en pacientes con hipertensión pulmonar (cap. 69), y el diagnóstico puede establecerse con una combinación de ecocardiografía y gammagrafía pulmonar o angiotomografía pulmonar computarizada.

La terapia médica se enfoca en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca derecha y el uso de agentes vasodilatadores (cap. 69). El riociguat, un estimulador de la guanilato ciclasa soluble (iniciado con 0,5-1 mg tres veces al día y titulado hasta 2,5 mg tres veces por día, según la tolerancia), es el único medicamento con autorización para el tratamiento médico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.[A15] En pacientes con riesgo de hipotensión se propone una dosis inicial menor de riociguat, de 0,5 mg tres veces al día. El riociguat puede ser de utilidad limitada, sin embargo, debido a la naturaleza fibrótica del material obstructivo. Por lo tanto, el tratamiento definitivo implica tromboendoarterectomía quirúrgica para remover el material obstructivo de las arterias pulmonares. Para los pacientes muy enfermos para cirugía, la angioplastia pulmonar con balón puede ser efectiva y, en pacientes seleccionados, aporta excelentes resultados. Este procedimiento se asocia con una tasa de mortalidad perioperatoria que puede ser hasta del 4%, dependiendo de la gravedad de la patología, y una tasa de supervivencia a 3 años de alrededor del 80%. En pacientes con hipertensión pulmonar residual después de endoarterectomía, la desnervación de la arteria pulmonar es una opción posible para reducir la presión y mejorar la capacidad funcional.[27]

TROMBOSIS VENOSA DE LOS MIEMBROS SUPERIORES

La TVP de los miembros superiores (incluye venas axilares, subclavias y yugulares internas, así como la vena cava superior) es mucho menos común que la TVP de las piernas, pero no es rara, especialmente entre adultos con enfermedades críticas en unidades de cuidados intensivos.[28] Los factores asociados con TVP de los miembros superiores incluyen catéteres venosos centrales, marcapasos, trombofilias adquiridas o hereditarias (cap. 67), y pinzamientos anatómicos (costilla cervical) y fisiológicos (individuos musculosos) de la vena. La incidencia de síndrome postrombótico clínicamente importante no es alta si los pacientes reciben terapia anticoagulante.

La venografía por contraste es el patrón oro para el diagnóstico de la TVP de los miembros superiores, pero la ecografía venosa es precisa y menos invasiva. Debido a que no es posible comprobar con compresión la vena subclavia, un diagnóstico de TVP subclavia se basa en alteraciones del flujo o visualización directa del trombo por ecografía en modo B. La TVP de los miembros superiores puede causar EP, aunque la frecuencia exacta se desconoce. Existe controversia respecto al abordaje de pacientes en quienes se desarrolla una TVP en asociación con un catéter venoso central. Si la vía no es más necesaria o no es funcional, algunos expertos recomiendan retirar la vía sin terapia anticoagulante subsiguiente, mientras que la mayoría recomiendan un tratamiento anticoagulante en dosis completa. Si la vía es funcional y se necesita para la administración de fármacos o como acceso venoso, debe administrarse terapia anticoagulante en dosis completa. Dicha terapia debe administrarse a todos los pacientes cuya TVP de los miembros superiores no haya sido provocada por un catéter o reservorio venoso central. Los medicamentos, dosis, regímenes y duración del tratamiento son, en general, idénticos a los del tratamiento de la TVP de la pierna.[29]

TROMBOSIS VENOSA SUPERFICIAL

La trombosis venosa superficial habitualmente se manifiesta con dolor, hinchazón, enrojecimiento y sensibilidad de las venas superficiales. Las venas varicosas trombosadas (fig. 68-8) pueden tener color rojizo y calor, y estar agrupadas en un área circunscrita. Cuando la trombosis venosa superficial involucra las venas safenas mayores y menores, un cordón sensible a menudo sigue el curso de la vena implicada en el muslo o la cara medial de la pantorrilla, respectivamente. La trombosis venosa superficial también puede ocurrir en el sitio de inserción de catéteres intravenosos. Aproximadamente el 25% de los pacientes con trombosis venosa superficial en los miembros inferiores presentan TVP concomitante en el momento de la presentación, y aproximadamente el 3% de los otros desarrollarán eventualmente TVP o EP en los siguientes 3 meses, con un riesgo subsiguiente de alrededor del 1% por año posteriormente.[30] Por lo tanto, debería realizarse la ecografía de compresión para excluir TVP en pacientes con trombosis venosa superficial de los miembros inferiores.

Los tratamientos con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), dosis moderada o completa de HBPM, fondaparinux o rivaroxabán tienen cada uno aproximadamente una eficacia un 70% mayor que el placebo para el tratamiento de la trombosis venosa superficial. La HBPM alivia los síntomas con mayor rapidez y previene la extensión trombótica más efectivamente que los AINE. El fondaparinux 2,5 mg/día durante 45 días reduce el riesgo de TVP o EP aproximadamente en un 1,3-0,2% sin efectos adversos notables. Un curso de 45 días de rivaroxabán (10 mg una vez al día) es tan



FIGURA 68-8. Venas varicosas. Las venas varicosas son un factor de riesgo para trombosis venosa superficial y profunda. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

efectivo y seguro como el fondaparinux.[A16] Por lo tanto, es razonable utilizar estas dosis moderadas de rivaroxabán, fondaparinux o HBPM para el tratamiento de la trombosis venosa superficial sintomática, particularmente en pacientes con síntomas graves, trombosis proximal de la vena safena, enfermedad recurrente, o cáncer subyacente o trombofilia. Para casos menos graves, pueden prescribirse AINE tópicos o sistémicos. Para el tratamiento de las venas varicosas, el tratamiento con láser y quirúrgico parece ser superior a la escleroterapia líquida o con espuma.[A17]

PREVENCIÓN DE LA TEV

Al menos la mitad de todos los pacientes ambulatorios con nuevo diagnóstico de TEV tienen antecedentes de hospitalización reciente, y muchos no recibieron tromboprofilaxis durante su estancia hospitalaria. Consecuentemente, se piensa que la EP es una causa de muerte prevenible común en pacientes hospitalizados en EE. UU. Por lo tanto, debe evaluarse el riesgo de TEV de cada paciente ingresado en el hospital y, si está indicado, debe administrarse tromboprofilaxis.

A pesar de la gran cantidad de grandes ensayos aleatorizados que demuestran la eficacia y la seguridad de medidas mecánicas y farmacológicas en la reducción de riesgo de TEV en un amplio rango de poblaciones de pacientes hospitalizados, la profilaxis permanece infrautilizada. Los factores que incrementan el riesgo de TVP incluyen cirugía (particularmente, cirugía traumatológica mayor y neurocirugía [caps. 255 y 399]), traumatismo mayor (cap. 97), reposo en cama prolongado o inmovilización, antecedente de TEV, presencia de enfermedad maligna, parálisis o paresia, obesidad mórbida, insuficiencia cardíaca crónica y edad avanzada. Es interesante observar que las estatinas y la inhibición de la proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9), que reducen las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad, también disminuyen el riesgo de tromboembolia venosa, tal vez debido a sus efectos en la reducción de Lp(a).[A18,A19]

En general, la profilaxis mecánica (medias de compresión graduada y compresión neumática intermitente) debería utilizarse como profilaxis en solitario en pacientes con alto riesgo de sangrado. A menudo se añaden medias o compresión neumática a la tromboprofilaxis, si bien un ensayo aleatorizado no mostró un aumento en el valor de compresión neumática frente a dichos medicamentos en pacientes en estado crítico.[A20] La colocación profiláctica temprana de un filtro en la vena cava no aporta beneficios en pacientes con lesión grave en los que existe contraindicación para la tromboprofilaxis farmacológica.[A21]

Para los pacientes ingresados de medicina general al hospital con enfermedad mayor y en quienes la movilidad es probable que se reduzca durante 72 h o más, un curso de 45 días de rivaroxabán (10 mg una vez al día) reduce el riesgo de TEV sintomática después del alta hospitalaria sin un aumento importante en el sangrado mayor.[A22]

En pacientes hospitalizados con COVID-19 (cap. 337) se prefiere una profilaxis en dosis estándar (p. ej., enoxaparina 40 mg diarios o rivaroxabán 15-20 mg diarios) a dosis terapéuticas intermedias,[A23,A24] si bien puede ser preferible heparina en dosis terapéutica a la profilaxis en pacientes hospitalizados en estado crítico.[A25]

En pacientes sometidos a cirugía mayor de cadera o de rodilla, el rivaroxabán oral (10 mg una vez al día), el apixabán (2,5 mg dos veces al día), la warfarina (dosis ajustada para alcanzar un INR de 2,0-3,0), la HBPM subcutánea o el fondaparinux subcutáneo (2,5 mg/día), en general deben administrarse durante al menos 10-14 días tras el postoperatorio. En pacientes con menor riesgo sometidos a artroplastia de rodilla o de cadera, un curso de 5 días de rivaroxabán (10 mg una vez al día), seguido por uno de 9 a 30 días de ácido acetilsalicílico (81 mg diarios), parece tener la misma eficacia y seguridad que un curso extendido de rivaroxabán.[A26] En pacientes con inmovilidad continuada, debe considerarse profilaxis hasta que se recupere la movilidad por completo.

En comparación con la inhibición del factor Xa, se sabe menos acerca de la utilidad clínica de inhibir el factor XIa. Sin embargo, una dosis postoperatoria única de anticuerpo monoclonal intravenoso frente al factor XIa parece tener la misma eficacia que la enoxaparina o el apixabán para prevenir la tromboembolia venosa después de una artroplastia de rodilla.[A27,A28] El inhibidor oral de factor XIa milvexián (50 mg dos veces al día) parece tener un mismo grado de seguridad y mayor eficacia que la enoxaparina (40 mg una vez al día) para prevenir la TEV en pacientes sometidos a artroplastia de rodilla.[A29] Aun cuando este abordaje llegue a aplicarse extensamente, aún se encuentra en espera de estudios adicionales.

EMBOLIA PULMONAR NO TROMBÓTICA

DEFINICIÓN

Material no trombótico que puede embolizar los pulmones, que incluye grasa, aire, líquido amniótico, células tumorales, talco en adictos a drogas intravenosas y dispositivos médicos.

SÍNDROME DE EMBOLIA GRASA

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de embolia grasa habitualmente ocurre en el contexto de traumatismo, particularmente después de una fractura de huesos largos o de la pelvis. El riesgo se incrementa con el número de huesos fracturados, y el síndrome ocurre con mayor frecuencia en fracturas cerradas que en abiertas. La embolia grasa también puede complicar cirugías ortopédicas o traumatismos en tejidos ricos en grasa, como puede ocurrir con la liposucción.

BIOPATOLOGÍA

Caracterizado por una combinación de manifestaciones respiratorias, neurológicas, hematológicas y cutáneas, el síndrome de embolia grasa refleja una combinación de obstrucción vascular por glóbulos de grasa (e-fig. 68-2), así como efectos deletéreos de ácidos grasos libres liberados por estos glóbulos de grasa por acción de la lipoproteína lipasa. Estos ácidos grasos libres incrementan la permeabilidad vascular, inducen síndrome de fuga capilar y pueden provocar agregación plaquetaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas se desarrollan típicamente 24-72 h después del traumatismo o cirugía. Los pacientes se quejan de un dolor torácico vago y falta de aire. Son comunes taquipnea y fiebre asociadas a taquicardia desproporcionada. El síndrome puede progresar rápidamente a hipoxemia grave, que requiere ventilación mecánica. Las manifestaciones neurológicas, que a menudo aparecen después del distrés respiratorio, incluyen somnolencia, confusión, disminución del nivel de conciencia y convulsiones. Los pacientes pueden presentar petequias, particularmente en la conjuntiva, la mucosa oral y la mitad superior del cuerpo.

DIAGNÓSTICO

El síndrome de embolia grasa debe sospecharse cuando ocurre distrés respiratorio 1 día o más después de un traumatismo mayor o una cirugía ortopédica, particularmente cuando se asocia con trastornos neurológicos y petequias.[31] La radiografía de tórax puede revelar infiltrados alveolares difusos. Aunque se pueden hallar pequeñas gotas de grasa en el líquido de lavado broncoalveolar (cap. 73), este hallazgo carece de especificidad para el síndrome de embolia grasa.

PREVENCIÓN, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La estabilización precoz de fracturas de huesos largos reduce el riesgo de embolia grasa. Se debe proveer tratamiento de soporte, incluyendo oxígeno y ventilación mecánica. La utilidad de los corticoides sigue siendo controvertida.

Aunque se hayan reportado elevadas tasas de mortalidad hasta del 10%, la mayoría de los pacientes se recuperan plenamente sin déficits residuales.

EMBOLIA AÉREA VENOSA

EPIDEMIOLOGÍA

La embolia aérea venosa, que implica atrapamiento de aire ambiental o gas exógenos en el sistema venoso, requiere comunicación directa entre el aire y una vena, así como un gradiente de presión que favorezca la entrada de aire a la vena. El aire puede ingresar a través de catéteres venosos centrales permanentes como consecuencia de procedimientos invasivos quirúrgicos o médicos o posterior a un barotraumatismo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

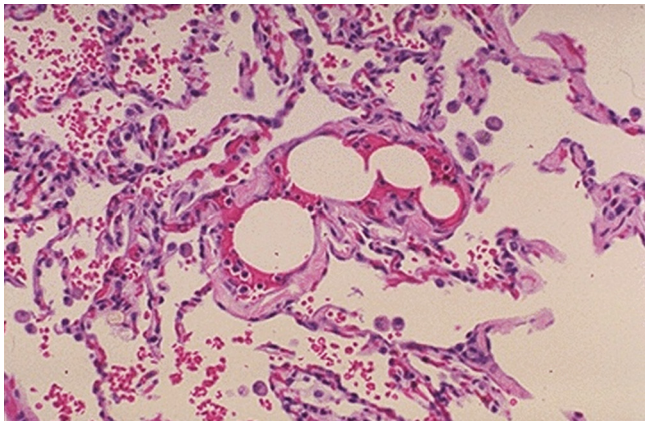

E-FIGURA 68-2. **Embolia grasa.** Glóbulos de grasa en pequeños vasos del pulmón en un paciente que falleció 2 días después de una fractura traumática del fémur.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIOPATOLOGÍA

Grandes émbolos de aire venosos obstruyen el tracto de salida pulmonar del ventrículo derecho, mientras que trombos mixtos de burbujas de aire y fibrina pueden obstruir las arteriolas pulmonares. En cualquiera de los casos, pueden causar insuficiencia ventricular derecha. Con un foramen oval permeable (cap. 55), los émbolos aéreos venosos pueden ingresar a la circulación coronaria, cerebral o sistémica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos dependen del volumen de aire y la rapidez de su entrada a la circulación. Bolos grandes y rápidos de aire se toleran peor que la entrada lenta de menores cantidades. Pequeños émbolos de aire pueden ser asintomáticos. Con émbolos más grandes, los pacientes a menudo se quejan de disnea y molestia torácica retroesternal, y pueden sentirse mareados. Entre los hallazgos físicos se incluye taquipnea, taquicardia y evidencia de distrés respiratorio. Los pacientes pueden presentar signos de insuficiencia cardíaca derecha. Puede auscultarse un soplo continuo, en rueda de molino, el cual refleja la presencia de aire en el ventrículo derecho.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Todos los catéteres deberían removerse utilizando técnicas que minimicen la embolia aérea, debe removerse el aire de las jeringas antes de realizar inyecciones y se debe tener cuidado durante las cirugías para asegurarse de que no se formen burbujas de aire en los vasos sanguíneos. Para evitar embolias aéreas asociadas con barotraumatismo, los buzos requieren un entrenamiento sobre cómo realizar de manera segura las maniobras de inmersión y emersión (cap. 82).

La fuente de cualquier embolia aérea debe identificarse con el fin de prevenir una embolia mayor. La posición en decúbito lateral izquierdo puede beneficiar a los pacientes con grandes burbujas atrapadas en el tracto de salida del ventrículo derecho; dicha posición sitúa el tracto de salida por debajo de la cavidad ventricular derecha, permitiendo así que la burbuja de aire migre a una posición no obstructiva. La aspiración del ventrículo derecho a través de un catéter venoso central también puede ser beneficiosa. Los pacientes deberían recibir suplemento de oxígeno a alto flujo, y la oxigenación hiperbárica debería considerarse para pacientes con disfunción cardíaca o neurológica.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes pueden presentarse con evidencia en ECG de disfunción ventricular derecha asociado a niveles elevados de troponina, indicativos de lesión miocárdica. Un ecocardiograma o una TC de tórax pueden revelar la presencia de aire en el ventrículo derecho. Los pacientes pueden presentar hipoxemia e hipercapnia, y el recuento de plaquetas puede estar bajo.

PRONÓSTICO

El resultado depende de la extensión de la embolia aérea. Con buenos cuidados de soporte, la tasa de mortalidad puede ser menor del 10%, incluso en pacientes con un émbolo aéreo mayor. Sin embargo, las alteraciones neurológicas a menudo persisten.

EMBOLIA DE LÍQUIDO AMNIÓTICO

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La embolia de líquido amniótico es una complicación rara, pero catastrófica, del embarazo, y tiene lugar en 1 de cada 8.000 a 1 de cada 80.000 embarazos.[32] El síndrome se desarrolla cuando el líquido amniótico y células fetales ingresan en el torrente sanguíneo materno a través de pequeños desgarros en las venas uterinas durante el trabajo de parto. Los émbolos en el corazón y los pulmones (e-fig. 68-3) causan disfunción cardíaca y distrés respiratorio. Además, el líquido amniótico y otros residuos activan el sistema de coagulación, y la trombina resultante provoca la formación de fibrina y la activación plaquetaria para inducir coagulación intravascular diseminada (cap. 161).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El síndrome a menudo se inicia con aparición abrupta de disnea, cianosis e hipertensión, y puede progresar rápidamente a colapso cardiovascular y muerte. Las pacientes que sobreviven a esta etapa a menudo desarrollan manifestaciones de coagulación intravascular diseminada (cap. 161) caracterizada por sangrado difuso, petequias y equimosis.

El diagnóstico debe sospecharse en mujeres con embarazos avanzados, a menudo en trabajo de parto, que presentan aparición súbita de distrés respiratorio seguido de cianosis, hipotensión y shock. Estos hallazgos a menudo se asocian con confusión o reducción del nivel de conciencia, convulsiones y evidencia de coagulopatía por consumo.

TRATAMIENTO

Medidas de soporte incluyen oxígeno, ventilación mecánica y soporte hemodinámico. Pueden administrarse plasma fresco congelado, crioprecipitado y transfusión de plaquetas para reemplazar los factores de coagulación y las plaquetas consumidas. La heparina, a menudo en dosis bajas terapéuticas, puede ser útil en algunos casos. Si la embolia de líquido amniótico ocurre antes o durante el parto, el feto habitualmente tiene pobres resultados. Apenas se consiga estabilizar a la madre, por lo tanto, se debe realizar todo el esfuerzo para el parto del feto.

PRONÓSTICO

Aunque rara, la embolia de líquido amniótico continúa siendo la principal causa de muerte materna durante el trabajo de parto y las primeras horas tras el parto. A pesar de los avances en el abordaje de los cuidados críticos, las tasas de mortalidad materna y fetal continúan siendo alrededor del 60 y el 20%, respectivamente, hasta con la mitad de los supervivientes, tanto madres como bebés, sufriendo alteraciones neurológicas permanentes inducidas por hipoxia.

OTRO MATERIAL EMBÓLICO

Muchas sustancias, como el talco, el almidón y la celulosa, se utilizan como relleno en la elaboración de drogas ilícitas. Algunas de estas drogas son molidas por los usuarios de droga (cap. 365), mezcladas con líquidos y después inyectadas por vía intravenosa. Las partículas de relleno pueden quedar atrapadas en la vasculatura pulmonar, donde pueden inducir formación de granuloma.

Los émbolos tumorales[33] en el pulmón pueden imitar una neumonía, tuberculosis o enfermedad pulmonar intersticial en la radiografía de tórax. Los cánceres de próstata y mama son las fuentes más comunes de dichos émbolos, seguidos por el cáncer hepatocelular y los cánceres de estómago y páncreas. Aunque se hallan hasta en el 26% de las autopsias de pacientes con cáncer avanzado, los émbolos tumorales no se identifican frecuentemente antes de la muerte.

Varios tipos de dispositivos intravasculares pueden embolizar los pulmones, incluidos filtros de vena cava, puntas rotas de catéteres, guías, fragmentos de *stent* y *coils* utilizados para embolizaciones. Muchos de estos dispositivos se alojan en la aurícula derecha, el ventrículo derecho o las arterias pulmonares. La retirada intravascular puede recuperar la mayoría de estos dispositivos; puede requerirse cirugía a cielo abierto para el remanente.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Freund Y, Chauvin A, Jimenez S, et al. Effect of a diagnostic strategy using an elevated and age-adjusted D-dimer threshold on thromboembolic events in emergency department patients with suspected pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326:2141-9.

A2. Sterne JA, Bodalia PN, Bryden PA, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2017;21:1-386.

A3. Khairani CD, Bejjani A, Piazza G, et al. Direct oral anticoagulants vs vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndromes: meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:16-30.

A4. van Es N, Le Gal G, Otten HM, et al. Screening for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med*. 2017;167:410-7.

A5. Robin P, Le Roux PY, Planquette B, et al. Limited screening with versus without 18f-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:193-9.

A6. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017;376:1211-22.

A7. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, et al. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:1627-35.

A8. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378:615-24.

A9. Frere C, Farge D, Schrag D, et al. Direct oral anticoagulant versus low molecular weight heparin for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 2022 updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hematol Oncol*. 2022;15:69.

A10. Mulder FI, Bosch FTM, Young AM, et al. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2020;136:1433-41.

A11. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:720-8.

A12. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:711-9.

A13. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:1599-607.

A14. Gohel MS, Heatley F, Liu X, et al. A randomized trial of early endovenous ablation in venous ulceration. *N Engl J Med*. 2018;378:2105-14.

A15. Ying M, Song J, Gu S, et al. Efficacy and safety of riociguat in the treatment of chronic thromboembolic pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e26211.

A16. Beyer-Westendorf J, Schellong SM, Gerlach H, et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol*. 2017;4:e105-13.

A17. Brittenden J, Cooper D, Dimitrova M, et al. Five-year outcomes of a randomized trial of treatments for varicose veins. *N Engl J Med*. 2019;381:912-22.

A18. Marston NA, Gurmu Y, Melloni GEM, et al. The effect of PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibition on the risk of venous thromboembolism. *Circulation*. 2020;141:1600-7.

A19. Joseph P, Glynn R, Lonn E, et al. Rosuvastatin for the prevention of venous thromboembolism: a pooled analysis of the HOPE-3 and JUPITER randomized controlled trials. *Cardiovasc Res*. 2022;118:897-903.

A20. Arabi YM, Al-Hameed F, Burns KEA, et al. Adjunctive intermittent pneumatic compression for venous thromboprophylaxis. *N Engl J Med*. 2019;380:1305-15.

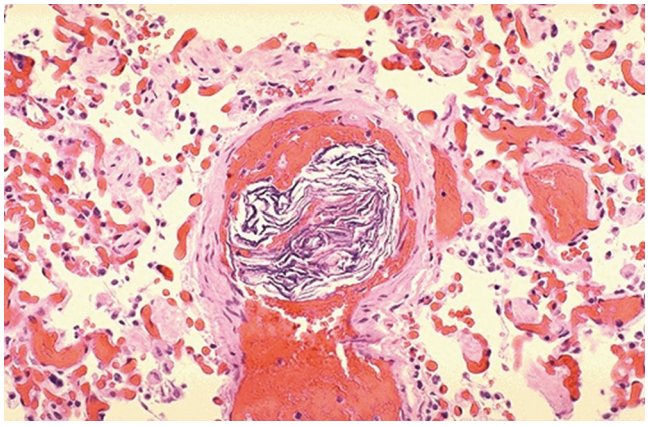

E-FIGURA 68-3. Embolia de líquido amniótico. Células escamosas fetales, pelo y mucina en la vasculatura pulmonar de una mujer que desarrolló disnea aguda, colapso circulatorio y coagulopatía poco después del parto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Navarrete S, Solar C, Tapia R, et al. Pathophysiology of deep vein thrombosis. *Clin Exp Med*. 2023;23:645-54.
2. Jiménez D, García-Sanchez A, Rali P, et al. Incidence of VTE and bleeding among hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2021;159:1182-96.
3. Duffett L. Deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 2022;175:ITC129-44.
4. Freund Y, Cohen-Aubart F, Bloom B. Acute pulmonary embolism: a review. *JAMA*. 2022;328:1336-45.
5. Chopard R, Albertsen IE, Piazza G. Diagnosis and treatment of lower extremity venous thromboembolism: a review. *JAMA*. 2020;324:1765-76.
6. Kahn SR, de Wit K. Pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2022;387:45-57.
7. van Dam LF, Dronkers CEA, Gautam G, et al. Magnetic resonance imaging for diagnosis of recurrent ipsilateral deep vein thrombosis. *Blood*. 2020;135:1377-85.
8. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, et al. Venous thromboembolism. *Lancet*. 2021;398:64-77.
9. Kanjee Z, Freed JA, Carroll BJ, et al. How would you treat this patient with pulmonary embolism? Grand rounds discussion from Beth Israel Deaconess Medical Center. *Ann Intern Med*. 2022;175:1161-9.
10. Ortel TL, Neumann I, Angeno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020;4:4693-738.
11. Ghazvinian R, Gottsater A, Elf JL. Efficacy and safety of outpatient treatment with direct oral anticoagulation in pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;45:319-24.
12. Jackson CD, Cifu AS, Burroughs-Ray DC. Antithrombotic therapy for venous thromboembolism. *JAMA*. 2022;327:2141-2.
13. Chan N, Sobieraj-Teague M, Eikelboom JW. Direct oral anticoagulants evidence and unresolved issues. *Lancet*. 2020;396:1767-76.
14. Levy JH, Connors JM. Heparin resistance—clinical perspectives and management strategies. *N Engl J Med*. 2021;385:826-32.
15. D'Astrous J, Carrier M. Screening for occult cancer in patients with venous thromboembolism. *Clin Med*. 2020;9:2389.
16. Kearon C, Kahn SR. Long-term treatment of venous thromboembolism. *Blood*. 2020;135:317-25.
17. Khan F, Tritschler T, Kimpton M, et al. Long-term risk for major bleeding during extended oral anticoagulant therapy for first unprovoked venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2021;174:1420-9.
18. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2020 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *JACC*. 2020;76:594-622.
19. Pillai A, Kathuria M, Bayona Molano MDP, et al. An expert spotlight on inferior vena cava filters. *Expert Rev Hematol*. 2021;14:593-605.
20. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2020;38:496-520.
21. Frere C, Benzidia I, Marjanovic Z, et al. Recent advances in the management of cancer-associated thrombosis: new hopes but new challenges. *Cancers (Basel)*. 2019;11:1-17.
22. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018;39:4186-95.
23. Khan F, Rahman A, Carrier M, et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019;366:1-12.
24. Galanaud JP, Genty-Vermorel C, Rolland C, et al. Compression stockings to prevent postthrombotic syndrome: literature overview and presentation of the CELEST trial. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4:1239-50.
25. Remy-Jardin M, Hutt A, Remy J, et al. Chronic thromboembolic pulmonary disease and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022;43:936-45.
26. Papamatheakis DG, Poch DS, Fernandes TM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2155-69.
27. Romanov A, Cherniavskiy A, Novikova N, et al. Pulmonary artery denervation for patients with residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:916-26.
28. Shatzel JJ, O'Donnell M, Olson SR, et al. Venous thrombosis in unusual sites: a practical review for the hematologist. *Eur J Haematol*. 2019;102:53-62.
29. Abbattista M, Capecchi M, Martinelli I. Treatment of unusual thrombotic manifestations. *Blood*. 2020;135:326-34.
30. Chang SL, Huang YL, Lee MC, et al. Association of varicose veins with incident venous thromboembolism and peripheral artery disease. *JAMA*. 2018;319:807-17.
31. Rothberg DL, Makarewich CA. Fat embolism and fat embolism syndrome. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019;27:e346-55.
32. Coggins AS, Gomez E, Sheffield JS. Pulmonary embolism and amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2022;49:439-60.
33. Hutchinson JC, Fulcher JW, Hanna J, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: case report and review of literature. *Am J Forensic Med Pathol*. 2018;39:56-60.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A21. Ho KM, Rao S, Honeybul S, et al. A multicenter trial of vena cava filters in severely injured patients. *N Engl J Med*. 2019;381:328-37.
A22. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after hospitalization for medical illness. *N Engl J Med*. 2018;379:1118-27.
A23. Investigators REMAP-CAP, ACTIV-4a Investigators, Investigators ATTACC, et al.. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385:777-89.
A24. Lopes RD, de Barros E, Silva PGM, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021;397:2253-63.
A25. Investigators ATTACC, Investigators ACTIV-4a, Investigators REMAP-CAP, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385:790-802.
A26. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, et al. Aspirin or rivaroxaban for VTE prophylaxis after hip or knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2018;378:699-707.
A27. Weitz JI, Bauersachs R, Becker B, et al. Effect of osocimab in preventing venous thromboembolism among patients undergoing knee arthroplasty: the FOXTROT randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:130-9.
A28. Verhamme P, Yi BA, Segers A, et al. Abelacimab for prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2021;385:609-17.
A29. Weitz JI, Strony J, Ageno W, et al. Milvexian for the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2021;385:2161-72.

69

HIPERTENSIÓN PULMONAR

MARIUS M. HOEPER Y VALLERIE MCLAUGHLIN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La vasculatura pulmonar normal es un sistema de baja presión, cuya resistencia al flujo es al menos una décima parte de la que se observa en la vasculatura sistémica. La hipertensión pulmonar hace referencia a la situación hemodinámica en la que la presión en la arteria pulmonar se eleva por encima de un promedio de 20 mmHg.[1] Un tipo específico de hipertensión pulmonar, la hipertensión arterial pulmonar, también precisa que la presión de llenado del corazón izquierdo (presión de enclavamiento capilar pulmonar, presión telediastólica del ventrículo izquierdo o presión en la aurícula izquierda) sea de 15 mmHg o menos y que la resistencia vascular pulmonar calculada sea superior a 2 unidades Wood (unidad Wood = [presión en la arteria pulmonar menos presión de enclavamiento capilar pulmonar media] dividida entre el gasto cardíaco). El síndrome de hipertensión arterial pulmonar (tabla 69-1) se produce cuando se limita el flujo sanguíneo por la circulación pulmonar, lo que ocasiona aumentos patológicos de la resistencia vascular pulmonar y, en última instancia, insuficiencia ventricular derecha. La hipertensión pulmonar también puede ser consecuencia de muchas otras enfermedades crónicas, como la insuficiencia cardíaca izquierda (cap. 45), diversas enfermedades del parénquima pulmonar y enfermedad tromboembólica (cap. 68).

EPIDEMIOLOGÍA

La presión arterial pulmonar normal es de 20/10 (media de 15) mmHg en reposo al nivel del mar, y sube a 30/13 (media de 20) mmHg con el ejercicio leve. Las presiones aumentan con la altitud, y a unos 4.600 m las presiones normales en la arteria pulmonar son de aproximadamente 38/14 (media de 20) mmHg. La presión arterial pulmonar sistólica crece gradualmente con la edad, y por cada 10 mmHg de aumento, el riesgo de muerte se multiplica por 2,7.

La hipertensión arterial pulmonar idiopática, antes denominada hipertensión pulmonar primaria, es el prototipo de la hipertensión arterial pulmonar del grupo 1. Esta enfermedad afecta más a las mujeres que a los hombres, en una proporción de 1,5:1. Puede aparecer en cualquier edad, pero la media de inicio es de la cuarta a la sexta décadas de la vida. La prevalencia de la hipertensión arterial pulmonar está entre 15 y 50 casos por millón de personas. La hipertensión arterial pulmonar hereditaria se da en un contexto familiar, y se debe casi siempre (70%) a una mutación del receptor de la proteína morfógena ósea de tipo 2 (v. «Biopatología».)

La hipertensión arterial pulmonar inducida por fármacos y toxinas se ha asociado casi con total claridad a los anorexígenos, como el aminorex, la fenfluramina y la dexfenfluramina. Aunque estos fármacos ya no se utilizan, hay estudios observacionales que relacionan las anfetaminas, las metanfetaminas, los interferones y el L-triptófano con la hipertensión arterial pulmonar. Los inhibidores de la tirosina cinasa (dasatinib y bosutinib) también se han asociado al desarrollo de hipertensión arterial pulmonar.

Uno de los tipos más frecuentes de hipertensión arterial pulmonar del grupo 1 se da en el contexto de las enfermedades del tejido conectivo.[2] En los pacientes con esclerosis sistémica (cap. 246),[3] por ejemplo, la prevalencia de la hipertensión arterial pulmonar oscila entre el 7 y el 12%. Es menos frecuente en el lupus eritematoso sistémico (cap. 245), la artritis reumatoide (cap. 243) y otras vasculitis sistémicas (cap. 249). La hipertensión arterial pulmonar es una complicación infrecuente, pero bien definida, de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (cap. 359), y su prevalencia, del 0,5% en esos pacientes, no ha variado con la generalización del tratamiento antirretroviral altamente activo. En estudios hemodinámicos prospectivos se ha demostrado que el 2-6% de los pacientes con hipertensión portal (cap. 139) desarrollan hipertensión arterial pulmonar, aunque el motivo de esta asociación no está claro.

Un porcentaje significativo de los pacientes con cortocircuitos entre la circulación sistémica y la pulmonar no tratados, habitualmente debidos a cardiopatías congénitas (cap. 55), presentan hipertensión arterial pulmonar. La exposición persistente de la vasculatura pulmonar a la elevación del flujo y la presión de la sangre ocasiona una elevación de la resistencia vascular pulmonar. En algunos casos, el síndrome de Eisenmenger (cap. 55), en el que se invierte el flujo a través de la comunicación, produce un cortocircuito de derecha a izquierda. La enfermedad venooclusiva pulmonar (cap. 68) y la hemangiomatosis capilar pulmonar[4] son trastornos poco frecuentes que afectan directamente a la vasculatura pulmonar. La presentación de cada una de ellas es similar a la hipertensión arterial pulmonar, pero el pronóstico es especialmente malo.

La hipertensión pulmonar debida a una cardiopatía izquierda (grupo 2) representa probablemente la causa más frecuente de hipertensión pulmonar observada en la práctica (pacientes del grupo 2).[5] Los trastornos ventriculares (cap. 45) o valvulares (cap. 60) del lado izquierdo pueden aumentar la presión en la aurícula izquierda, que se transmite a la vasculatura pulmonar. La resistencia vascular pulmonar suele ser normal (hipertensión pulmonar poscapilar aislada). En estos casos, el tratamiento óptimo de la cardiopatía izquierda induce la reducción de las presiones de llenado del corazón izquierdo y, en consecuencia, una reducción de las presiones en la arteria pulmonar. Sin embargo, algunos pacientes tienen una resistencia vascular pulmonar superior a 3 unidades Wood en el

TABLA 69-1 CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

GRUPO 1
Hipertensión arterial pulmonar
Hipertensión arterial pulmonar idiopática
Hipertensión arterial pulmonar hereditaria
Mutaciones en BMPR2, BMPR1B, ALK1, endoglina, SMAD9, CAV1 y KCNK3
Desconocido
Hipertensión pulmonar inducida por fármacos y toxinas
Asociada a
Conectivopatías
Infección por el VIH
Hipertensión portal
Cardiopatías congénitas
Esquistosomiasis
Enfermedad venooclusiva pulmonar
Hemangiomatosis capilar pulmonar
GRUPO 2
Hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda
Insuficiencia cardíaca con FEVI preservada
Insuficiencia cardíaca con FEVI reducida
Cardiopatía valvular
Afecciones cardiovasculares congénitas/adquiridas que provocan hipertensión pulmonar poscapilar
GRUPO 3
Hipertensión pulmonar debida a neumopatías o hipoxia
Enfermedad pulmonar obstructiva
Enfermedad pulmonar restrictiva
Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo/obstructivo
Hipoxia sin enfermedad pulmonar
Trastornos pulmonares del desarrollo
GRUPO 4
Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
Otras obstrucciones de la arteria pulmonar
GRUPO 5
Hipertensión pulmonar con mecanismos poco claros y/o multifactoriales
Trastornos hemáticos
Trastornos sistémicos y metabólicos
Cardiopatías congénitas complejas

ALK1, cinasa similar al receptor de activina de tipo 1; *BMPR1B*, receptor de proteína morfógena ósea de tipo 1B; *BMPR2*, receptor de proteína morfógena ósea de tipo 2; *CAV1*, caveolina 1; *KCNK3*, canal de potasio de dos dominios de poro, subfamilia K, miembro 3; FEVI, fracción de eyección ventricular izquierda; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.
Adaptado de Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Resp J*. 2019;53:1801913.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

contexto de una cardiopatía del lado izquierdo (hipertensión pulmonar combinada poscapilar y precapilar); estos pacientes pueden presentar un remodelado vascular pulmonar debido a presiones de llenado del lado izquierdo persistentemente elevadas.

Los pacientes del grupo 3 presentan hipertensión pulmonar debido a enfermedades pulmonares o a hipoxia.[6] Las afecciones subyacentes más comunes son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 76), la enfermedad pulmonar intersticial (cap. 80) y los síndromes de hipoventilación crónica (caps. 74 y 374). Las observaciones basadas en la ecocardiografía han indicado que hasta el 80% de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada y fibrosis pulmonar idiopática presentan elevación de las presiones de la arteria pulmonar. La mayoría de las veces, las elevaciones de las presiones arteriales pulmonares son modestas, pero una pequeña proporción de pacientes desarrollan hipertensión pulmonar grave, definida por una resistencia vascular pulmonar superior a 3 unidades Wood.

Los pacientes del grupo 4 presentan hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (cap. 68),[7] que se debe diferenciar de los otros grupos porque el tratamiento es diferente. Aproximadamente el 2-3% de los pacientes que han padecido una embolia pulmonar aguda evolucionan a hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. En torno a un tercio de los pacientes a los que finalmente se diagnostica hipertensión pulmonar tromboembólica crónica no tienen antecedentes conocidos de embolia pulmonar aguda.

BIOPATOLOGÍA

La biopatología de la hipertensión arterial pulmonar es compleja y no se conoce del todo (e-fig. 69-1). Su fenotipo se caracteriza por la disfunción endotelial, la reducción del cociente entre apoptosis y proliferación en las células endoteliales y musculares lisas de la arteria pulmonar, y el engrosamiento de una adventicia desordenada, por un exceso de activación de las metaloproteasas de la adventicia. Muchas veces, la enfermedad vascular pulmonar se origina por la interacción entre un estado de predisposición y uno o varios estímulos incitantes, un concepto que se denomina «hipótesis de varios estímulos».

En la hipertensión arterial pulmonar del grupo 1, los pacientes presentan una vasculopatía que afecta predominantemente a las pequeñas arteriolas pulmonares. Se caracteriza por diversas anomalías arteriales, a saber: hiperplasia de la íntima, hipertrofia de la media, proliferación de la adventicia, trombosis *in situ,* diversos grados de inflamación y lesiones plexiformes. Un paciente determinado puede manifestar todas estas lesiones o solo algunas de ellas, y la distribución de las lesiones puede ser difusa o focal.

El defecto genético mejor caracterizado en la hipertensión arterial pulmonar hereditaria es el del receptor de la proteína morfógena ósea de tipo 2, un miembro de la familia de señalización del factor de crecimiento transformante β (TGF-β).[8] Con menor frecuencia se han identificado mutaciones en la cinasa similar al receptor de activina tipo 1, o endoglina, en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, predominantemente con telangiectasia hemorrágica hereditaria coexistente (cap. 159). Las mutaciones en otros genes (*BMPR1B,* caveolina 1 y *SMAD9*), todos ellos implicados en la vía de señalización del TGF-β, son considerablemente menos frecuentes. Una nueva canalopatía de KCNK3, identificada en casos familiares e idiopáticos de hipertensión arterial pulmonar, es la primera indicación de que la enfermedad puede implicar factores en apariencia independientes de la vía de señalización del TGF-β.

El desequilibrio en la producción o el metabolismo de mediadores vasoactivos en la vasculatura pulmonar se traduce en una reducción de la prostaciclina y el óxido nítrico, que tienen propiedades vasodilatadoras y antiproliferativas, y un aumento del tromboxano y de la endotelina, que son vasoconstrictores además de mitógenos. La reducción de la óxido nítrico sintasa en la hipertensión arterial pulmonar disminuye la concentración del óxido nítrico y, posteriormente, la producción de monofosfato de guanosina cíclico. El aumento de la fosfodiesterasa 5 disminuye aún más la concentración intracelular de monofosfato de guanosina cíclico. La endotelina 1 es un potente vasoconstrictor y mitógeno de los miocitos lisos que puede contribuir al desarrollo de la hipertensión arterial pulmonar. La prostaciclina sintasa disminuye en la hipertensión pulmonar, de forma que la producción de la prostaciclina, que es un vasodilatador con potentes efectos antiproliferativos, no es adecuada. Otras aberraciones afectan a los canales del potasio que dependen del voltaje y a las vías de la serotonina. También se han descrito trastornos de las vías de la inflamación y de la coagulación.

También se observan cambios crónicos en la vasculatura pulmonar a consecuencia de otros tipos de hipertensión pulmonar. La elevación crónica de las presiones de llenado del corazón izquierdo produce una transmisión retrógrada de la presión al sistema venoso pulmonar y desencadena la vasoconstricción del lecho arterial pulmonar. Desde el punto de vista histológico, las venas se engruesan de manera anómala y se forma una neoíntima. Como datos secundarios también se observan hipertrofia de la media y engrosamiento de la neoíntima en el lado arterial de la circulación pulmonar. Estos cambios pueden revertirse parcialmente con tratamientos que producen una disminución crónica de las presiones de llenado del corazón izquierdo.

En la enfermedad pulmonar parenquimatosa, los cambios en los vasos arteriales pulmonares distales consisten en la muscularización de los vasos distales y la hipertrofia media de los vasos más proximales. No se observa formación de neoíntima ni desarrollo de lesiones plexiformes.

Los procesos patológicos de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica son distintos de los de la hipertensión arterial pulmonar idiopática. Las lesiones son más variables, de forma que algunas vías arteriales quedan relativamente intactas y otras muestran trombosis vasculares recanalizadas. No obstante, la afectación de los microvasos distales, en particular cuando se han producido trombosis en arterias subsegmentarias, puede parecerse a la hipertensión arterial pulmonar idiopática, incluso con la formación de lesiones plexiformes.

Fisiopatología

Para hacer frente a los aumentos del flujo sanguíneo pulmonar, el lecho vascular pulmonar normal tiene una notable capacidad de dilatación y de reclutamiento de vasos que no se utilizan habitualmente. En la hipertensión pulmonar, la presión en la arteria pulmonar y la resistencia vascular pulmonar aumentan en reposo, y más aun con el esfuerzo. En respuesta a este aumento de la poscarga, la pared del ventrículo derecho, que normalmente es muy delgada, se hipertrofia, y este termina por dilatarse. Al principio del proceso, el ventrículo derecho puede ser capaz de mantener el gasto cardíaco normal en reposo, aunque quizá no pueda aumentar el gasto cardíaco con el ejercicio, por lo que aparece disnea de esfuerzo. A medida que evoluciona la enfermedad, la disfunción del ventrículo derecho puede progresar hasta el punto de alterar el gasto cardíaco en reposo. La función del ventrículo derecho es un determinante fundamental de la capacidad funcional y del pronóstico en la hipertensión arterial pulmonar. Aunque el ventrículo izquierdo no se ve afectado directamente por la enfermedad vascular pulmonar en sí, la dilatación progresiva del ventrículo derecho puede perjudicar el llenado ventricular izquierdo y provocar una disfunción diastólica del lado izquierdo. El mecanismo fisiopatológico de la hipertensión pulmonar relacionada con el corazón izquierdo y con la neumopatía se ve complicado por estos trastornos subyacentes.

La insuficiencia ventricular derecha, puesta de manifiesto por la elevación de la presión venosa yugular, por el edema de las extremidades inferiores y, en ocasiones, por la ascitis, también puede acompañarse de una reducción del flujo anterógrado, por lo que el llenado del ventrículo izquierdo no es adecuado. De ello pueden derivarse hipotensión, hipoperfusión e insuficiencia renal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anamnesis

La disnea, que es el síntoma más frecuente de hipertensión pulmonar, suele ser de comienzo insidioso y gradualmente progresiva. La disnea se clasifica según el sistema de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que es similar al sistema de clasificación de la New York Heart Association para la angina y la insuficiencia cardíaca (v. cuadro 39-5), y puede evolucionar a disnea con una actividad física mínima.

Otros síntomas comunes de la hipertensión pulmonar son la fatiga, el mareo, el dolor torácico (cap. 39) y las palpitaciones (caps. 39 y 49). El síncope (cap. 49), que puede ser un hallazgo ominoso, suele ser de naturaleza extenuante; significa la incapacidad del ventrículo derecho para aumentar el gasto cardíaco según sea necesario para la actividad física. Los síntomas de insuficiencia cardíaca derecha, incluyendo venas yugulares extendidas, edema y ascitis, significan enfermedad avanzada.

Los síntomas inespecíficos de hipertensión pulmonar a menudo explican su tardío reconocimiento. En varias revisiones, el retraso entre la aparición de síntomas y el diagnóstico llega a los 2 años.

Los pacientes con hipertensión pulmonar del grupo 2 también pueden presentar disnea paroxística nocturna y ortopnea. Los pacientes con enfermedad del grupo 3 pueden tener tos, expectoración o sibilancias. Los pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica del grupo 4 pueden tener antecedentes de tromboembolia venosa, edema y hemoptisis.

Exploración física

La distensión de las venas yugulares (v. fig. 39-2) puede significar insuficiencia ventricular derecha y las ondas v prominentes (v. fig. 39-3) pueden ser el resultado de una regurgitación tricuspídea.[9] La intensidad del latido carotídeo puede darnos algún dato del gasto cardíaco. En la hipertensión pulmonar, el dato típico de la exploración física es un componente pulmonar alto del segundo ruido cardíaco, que es reflejo de las elevadas presiones pulmonares que aumentan la fuerza de cierre de la válvula pulmonar. Un abombamiento paraesternal izquierdo palpable puede estar causado por el ventrículo derecho hipertrofiado y sobrecargado de presión. Un cuarto ruido ventricular derecho es reflejo del llenado diastólico del ventrículo derecho hipertrofiado y no distensible, parecido al cuarto ruido cardíaco izquierdo que se puede oír en pacientes con hipertensión sistémica e hipertrofia ventricular izquierda. En pacientes con hipertensión pulmonar moderada a grave es frecuente oír un soplo de regurgitación tricuspídea, que es holosistólico, se localiza en el borde esternal inferior izquierdo y aumenta con la inspiración. Otros hallazgos de la auscultación pueden consistir en un clic sistólico inicial y un soplo de insuficiencia pulmonar. A menudo, un tercer ruido de ventrículo derecho implica que la enfermedad está avanzada y que existe insuficiencia cardíaca derecha. Otros signos compatibles con insuficiencia ventricular derecha son hepatomegalia, edema periférico (v. fig. 39-6), ascitis, hipotensión, disminución de la presión del pulso y extremidades frías.

Otros hallazgos físicos pueden aportar información sobre la etiología de la hipertensión pulmonar. Por ejemplo, la cianosis central y las acropaquias pueden indicar la existencia de un cortocircuito intracardíaco y de fisiología de Eisenmenger. La esclerodactilia, la isquemia digital (v. fig. 246-2), las telangiectasias (v. fig. 159-3), la artritis, el

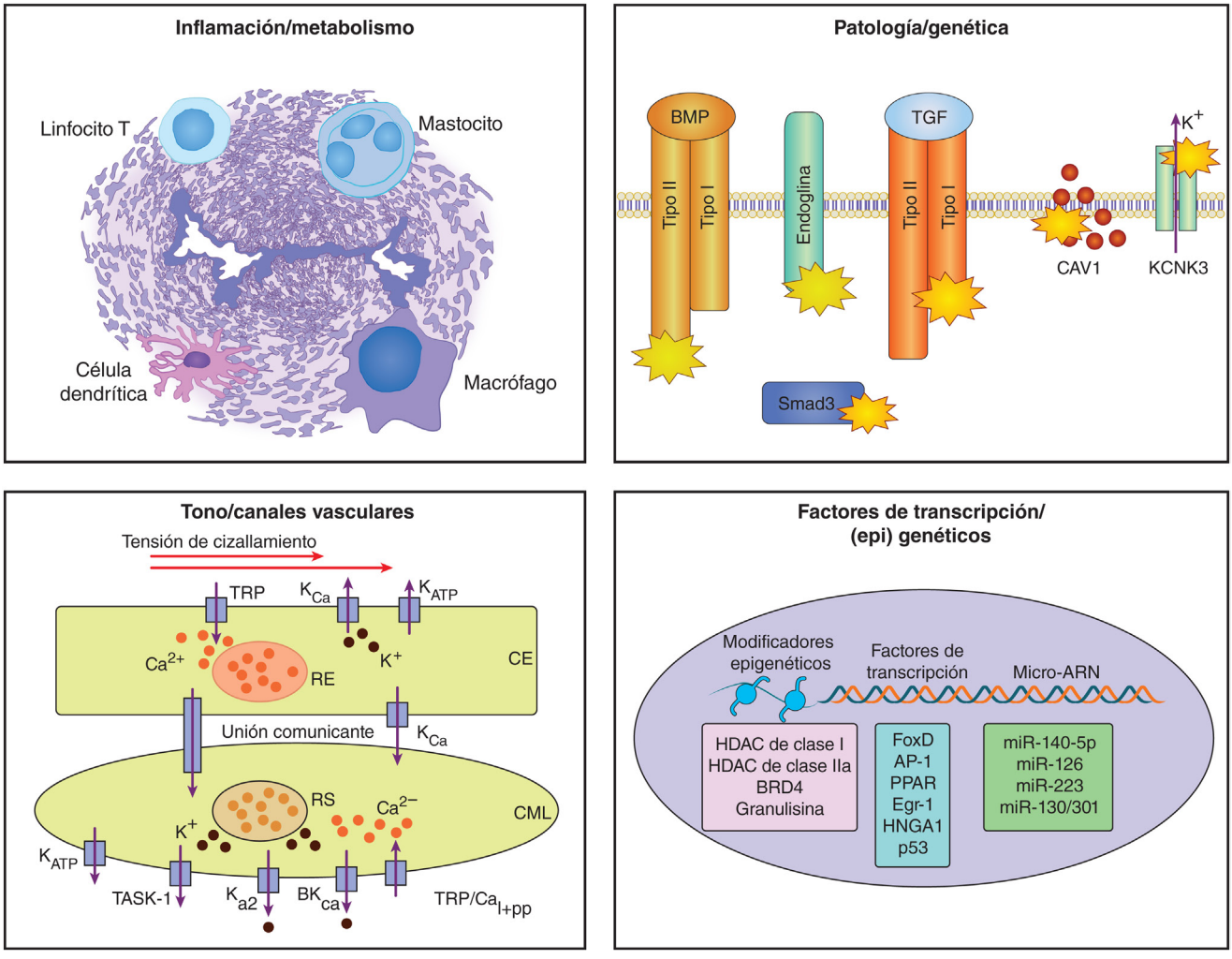

E-FIGURA 69-1. Procesos implicados en el desarrollo de la hipertensión pulmonar. Los estudios actuales están investigando las diferentes vías de transducción de señales que se muestran. BKCa, canales de potasio sensibles al calcio; BMP, proteína morfógena ósea; CaL tipo, canales de calcio tipo L; CAV1, caveolina 1; CE, células endoteliales; CML, células musculares lisas; HDAC, histona desacetilasas; KATP, canales de potasio sensibles al ATP; KCNK3, canales de potasio TASK-1; KV, canales de potasio dependientes de voltaje; RE, retículo endoplásmico; RS, retículo sarcoplásmico; TGF, factor de crecimiento transformante; TRP, potenciales (canales) receptores transitorios. (Tomado de Olschewski A, Berghausen EM, Eichstaedt CA, et al. Pathobiology, pathology and genetics of pulmonary hypertension: update from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018;272S:4-10.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

fenómeno de Raynaud (v. fig. 66-9) y las erupciones cutáneas pueden aumentar la sospecha de una enfermedad subyacente del tejido conectivo. La esplenomegalia, las arañas vasculares, el eritema plantar (v. fig. 132-2), la ictericia (v. fig. 132-1) y las cabezas de medusa pueden apuntar a la hipertensión portal como causa. Los signos de insuficiencia cardíaca izquierda, como congestión pulmonar, tercer sonido cardíaco en el corazón izquierdo o datos de valvulopatía mitral o aórtica en la auscultación, pueden señalar la presencia de hipertensión pulmonar como resultado de la cardiopatía izquierda. Los estertores finos, las crepitaciones, el uso de músculos accesorios, las sibilancias, la espiración prolongada y la tos productiva pueden denotar una hipertensión pulmonar del grupo 3 como consecuencia de una enfermedad pulmonar.

DIAGNÓSTICO

Las evaluaciones iniciales deben incluir la medición del fragmento N-terminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) en suero, un electrocardiograma y una radiografía de tórax.[10] El NT-proBNP se eleva con frecuencia en pacientes que padecen hipertensión pulmonar, pero unos valores normales no excluyen su presencia. En el electrocardiograma podemos observar desviación del eje a la derecha, dilatación del ventrículo derecho, dilatación de la aurícula derecha, y cambios del segmento ST y la onda T en el precordio anterior, que reflejan la sobrecarga del ventrículo derecho (fig. 69-1). La radiografía de tórax puede mostrar arterias pulmonares proximales agrandadas (v. fig. 44-4) con estrechamiento o poda periférica de la vasculatura pulmonar (fig. 69-2A). La radiografía lateral puede poner de manifiesto la disminución del espacio aéreo retroesternal como resultado de la dilatación del ventrículo derecho (fig. 69-2B). Cabe destacar que los hallazgos electrocardiográficos y radiográficos normales no excluyen la presencia de hipertensión pulmonar.

Si se sospecha hipertensión pulmonar, debe seguir una serie de evaluaciones diagnósticas (fig. 69-3), que suelen comenzar con un ecocardiograma y con pruebas adicionales guiadas por el subtipo del paciente.[11,12] El ecocardiograma aporta datos no solo de la presencia de hipertensión pulmonar, sino también de la presencia de trastornos habituales del corazón izquierdo que pueden ocasionar hipertensión pulmonar. Los hallazgos de la ecocardiografía bidimensional que deben hacer pensar en una elevación de las presiones en la arteria pulmonar son la dilatación de la aurícula derecha, la dilatación del ventrículo derecho, el aplanamiento del tabique interventricular y la falta de llenado relativa del ventrículo izquierdo (fig. 69-4). Se puede calcular la presión sistólica del ventrículo izquierdo a partir de la velocidad del chorro de regurgitación tricuspídea, utilizando la ecuación de Bernouilli modificada (cap. 43) (fig. 69-5), aunque no siempre es posible obtener una estimación fiable de la presión sistólica ventricular derecha, y esta medición es proclive al error, sobre todo en pacientes con neumopatías parenquimatosas.

El ecocardiograma también es útil para determinar causas izquierdas de la hipertensión pulmonar, como disfunción sistólica, disfunción diastólica y valvulopatías. En ocasiones, esta evaluación pone de manifiesto una cardiopatía congénita desconocida hasta ese momento. Aproximadamente el 25% de los pacientes puede que un foramen oval permeable hasta entonces mínimo permita que la sangre de la aurícula derecha pase a la izquierda, debido a la elevada resistencia vascular pulmonar, lo que empeora la oxigenación sistémica.

En un paciente con disnea inexplicada y pruebas de hipertensión pulmonar en el ecocardiograma, es preciso descartar una hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. La prueba de elección para evaluarla es la gammagrafía de ventilación y perfusión (V/Q) (v. fig. 68-6), en la que se suelen apreciar múltiples defectos de perfusión que no se corresponden con la ventilación. Aunque la tomografía computarizada es excelente para la evaluación del émbolo pulmonar agudo, a veces no detecta la enfermedad tromboembólica crónica. Si en alguna de estas pruebas se detecta una anomalía, puede ser necesaria una evaluación más exhaustiva con angiografía pulmonar para determinar si el diagnóstico es enfermedad tromboembólica crónica y, en caso afirmativo, si es accesible quirúrgicamente.

Las pruebas de función pulmonar en pacientes con hipertensión arterial pulmonar pueden mostrar un patrón restrictivo u obstructivo leve y (normalmente) una capacidad de difusión del monóxido de carbono ligeramente reducida. Las pruebas de función pulmonar pueden poner de manifiesto una neumopatía obstructiva o restrictiva; puede ser necesario obtener una TC de tórax. A veces es necesaria una polisomnografía para evaluar la apnea del sueño obstructiva (cap. 374).

Las pruebas serológicas recomendadas incluyen una prueba de anticuerpos antinucleares y serología del VIH, además de pruebas de la función hepática. Un estudio de la capacidad funcional, más comúnmente la prueba de la marcha de 6 minutos, es útil para evaluar la gravedad de la enfermedad y establecer una línea de base contra la que evaluar los cambios posteriores en la capacidad de ejercicio como resultado de las intervenciones médicas. La alta prevalencia de hipertensión arterial pulmonar en pacientes con esclerodermia (cap. 246) sirve de oportunidad para el cribado de esta población de alto riesgo mediante pruebas de función pulmonar, biomarcadores y ecocardiografía para realizar un diagnóstico precoz.

Si la evaluación no invasiva nos hace sospechar de la presencia de hipertensión arterial pulmonar, el diagnóstico debe confirmarse con un cateterismo cardíaco derecho para medir la presión en la aurícula y el ventrículo derechos, las presiones en la arteria pulmonar (sistólica, diastólica y media), la presión de enclavamiento arterial pulmonar (reflejo de la presión telediastólica ventricular izquierda o de la presión en la aurícula izquierda), el gasto y el índice cardíacos, la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistémica y la saturación de oxígeno en la vena cava superior, en la vena cava inferior, en la arteria pulmonar y en una arteria sistémica. A partir de estos datos se pueden calcular la resistencia vascular pulmonar y la vascular sistémica, se puede confirmar la función del ventrículo derecho y se puede confirmar o descartar la existencia de cortocircuitos intracardíacos o intrapulmonares.

La medición de la presión en cuña, un sustituto de la presión auricular izquierda en ausencia de obstrucción de las venas pulmonares, es útil para excluir la hipertensión pulmonar causada por una cardiopatía izquierda. Si no es posible obtener un registro óptimo de la presión de enclavamiento, o si hay alguna duda sobre la exactitud de dicho registro, se medirá la presión telediastólica del ventrículo izquierdo. En el momento del cateterismo cardíaco derecho inicial se recomienda realizar pruebas vasodilatadoras agudas en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática para identificar a los pacientes que podrían ser candidatos a una terapia con bloqueantes de los canales de calcio.

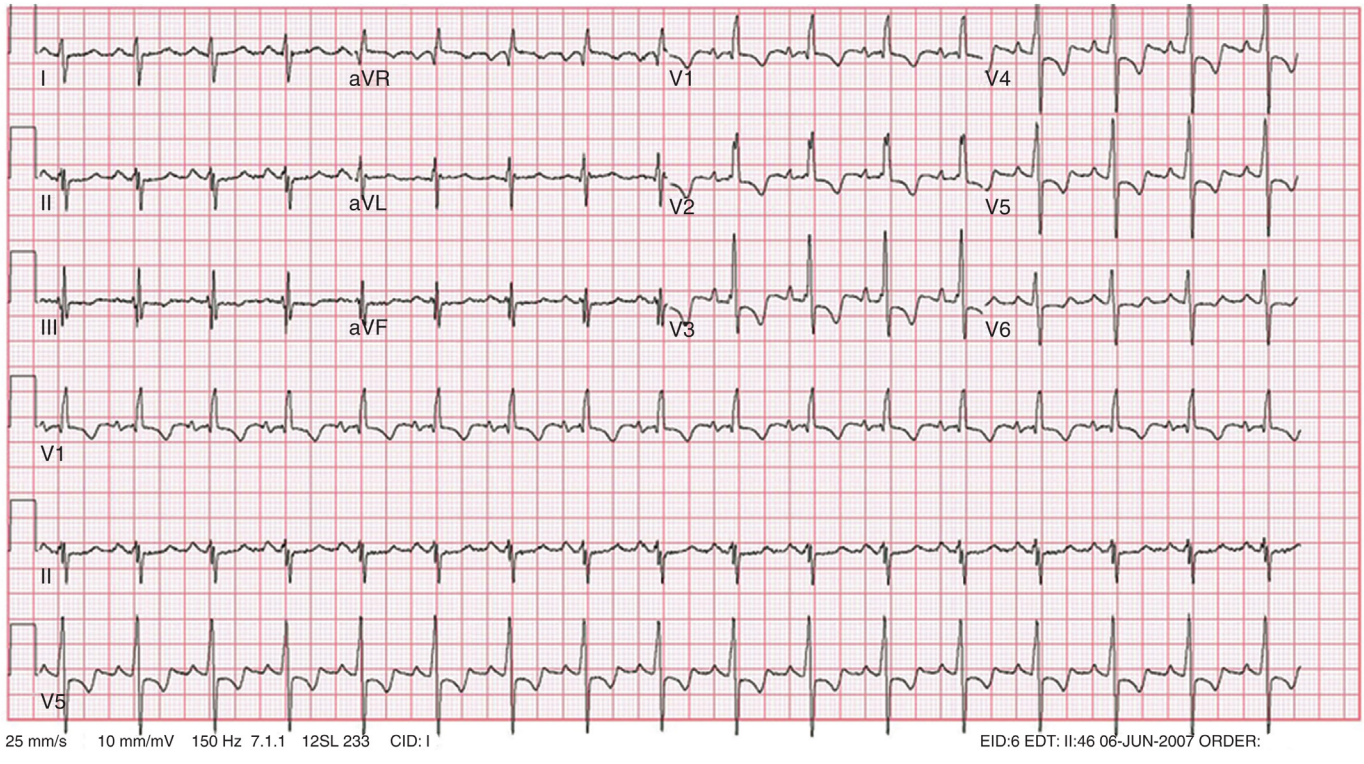

FIGURA 69-1. **Electrocardiograma en el que se aprecian ritmo sinusal, desviación del eje a la derecha e hipertrofia ventricular derecha con un patrón de sobrecarga.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

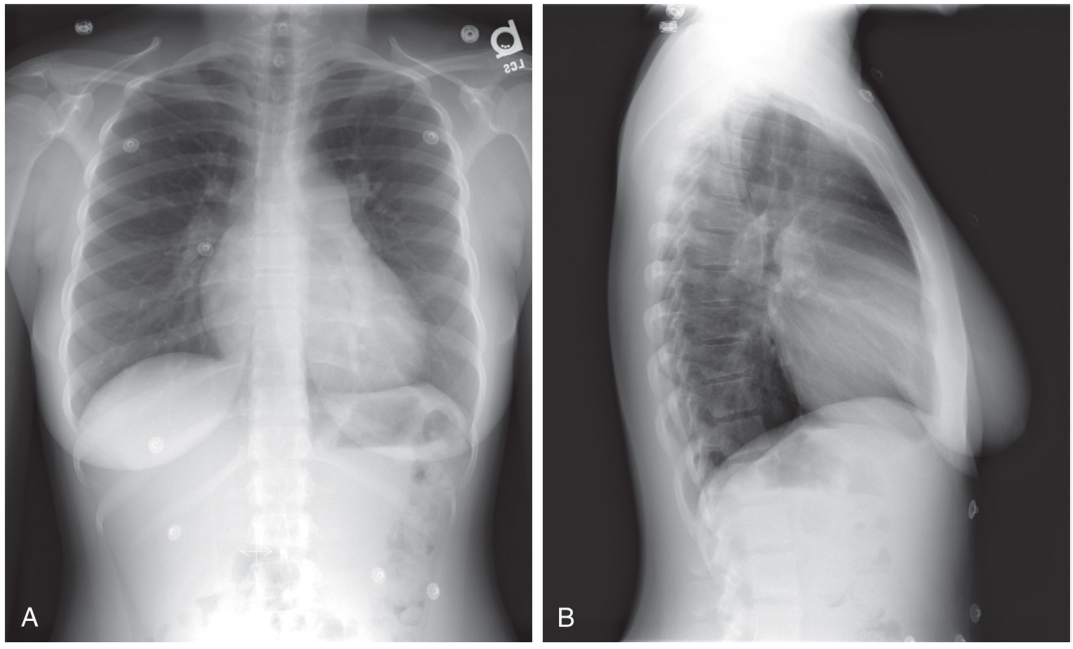

FIGURA 69-2. **Radiografías de tórax posteroanterior (A) y lateral (B) en las que se observa dilatación de las arterias pulmonares proximales y del ventrículo derecho.**

Los tres agentes más utilizados para las pruebas vasodilatadoras agudas en el laboratorio de cateterismo cardíaco son el óxido nítrico inhalado, el epoprostenol intravenoso y el iloprost inhalado. Se considera positiva la respuesta a un vasodilatador administrado de forma aguda si se da una reducción de la presión media en la arteria pulmonar de al menos 10 mmHg, hasta dejarla por debajo de 40 mmHg sin que disminuya el gasto cardíaco. Si un paciente cumple estos criterios, es razonable hacer un intento de tratamiento con antagonistas del calcio.

TRATAMIENTO

Medidas generales

Los pacientes con hipertensión arterial pulmonar deben ser tratados siempre en un centro de hipertensión pulmonar o en colaboración con el mismo. El asesoramiento básico y la instrucción de los pacientes son componentes importantes de la asistencia en la hipertensión arterial pulmonar. Se recomienda a los pacientes que eviten las actividades extenuantes, pero que realicen ejercicio aeróbico graduado de bajo nivel, como caminar, según lo toleren, y que se inscriban en programas especializados de rehabilitación pulmonar, que pueden mejorar las métricas hemodinámicas y la tolerancia al ejercicio.[A1] Debe evitarse la exposición a grandes altitudes, porque puede agravar la hipoxemia y causar vasoconstricción pulmonar hipóxica. Se aconseja una dieta restringida en sodio (< 2.400 mg/día) y una ingesta restringida de líquidos en pacientes con insuficiencia ventricular derecha. Se aconsejan las vacunaciones rutinarias, como la de la gripe (cap. 332), la neumonía neumocócica (cap. 268) y el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2; cap. 337). En pacientes con saturaciones de oxígeno persistentes por debajo del 90%, se recomienda oxígeno suplementario. En pacientes con derivación intracardíaca y fisiología de Eisenmenger (cap. 55), el oxígeno suplementario solo se recomienda si produce un aumento constante de las saturaciones de oxígeno y un alivio de los síntomas.

Se aconseja a las mujeres con hipertensión arterial pulmonar que eviten el embarazo, porque los cambios hemodinámicos durante el embarazo, el parto, el alumbramiento y el posparto son potencialmente mortales. Las mujeres en edad fértil deben ser asesoradas sobre las opciones anticonceptivas (cap. 220) en el momento del diagnóstico. Si las mujeres con hipertensión arterial pulmonar se plantean un embarazo o se quedan embarazadas, se recomienda un asesoramiento rápido por parte de un centro experimentado.

Tratamiento de fondo

Los diuréticos (p. ej., la furosemida, iniciada con 20 mg y titulada según sea necesario, opcionalmente en combinación con otros diuréticos, como la espironolactona, 25 mg; v. tabla 102-4) están indicados para controlar la sobrecarga de volumen del ventrículo derecho; deben vigilarse estrechamente los electrólitos séricos y la función renal. No se recomienda la anticoagulación en pacientes con hipertensión arterial pulmonar a menos que existan otras indicaciones para la anticoagulación.

Tratamiento médico

El tratamiento médico de la hipertensión arterial pulmonar (fig. 69-6) se basa en las características del paciente y en una evaluación exhaustiva del riesgo (tabla 69-2).[13,14] Alcanzar y mantener un perfil de bajo riesgo (determinado por una distancia de marcha de 6 minutos > 440 m, clase funcional I o II y NT-proBNP normal o casi normal) es un objetivo clave cuando se trata a un paciente con hipertensión arterial pulmonar. Por desgracia, este objetivo no siempre es alcanzable, especialmente en pacientes de edad avanzada con afecciones comórbidas.

Antagonistas del calcio

Aproximadamente el 7% de los pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar idiopática responden de manera favorable a la prueba aguda de vasodilatación, y su pronóstico con los antagonistas del calcio es excelente. Los antagonistas del calcio que más se utilizan son de larga duración: nifedipino (90-180 mg al día), diltiacem (360-720 mg al día) y amlodipino (10-20 mg al día). Debe evitarse el verapamilo por sus posibles efectos inótropos negativos. Ha de hacerse un seguimiento minucioso de la inocuidad y la eficacia de este tratamiento en los pacientes. Si un paciente que cumple la definición de respuesta aguda no mejora hasta la clase funcional I o II con el tratamiento con bloqueantes de los canales de calcio, deben instaurarse terapias alternativas o adicionales (v. más adelante).

Tratamientos dirigidos

Las terapias dirigidas a la hipertensión arterial pulmonar pueden dirigirse contra la endotelina o las vías del óxido nítrico, el monofosfato de guanosina (GMP) cíclico y la prostaciclina.

Antagonistas de los receptores de la endotelina

El antagonista de los receptores de endotelina bosentán (iniciado por vía oral a 62,5 mg dos veces al día y titulado hasta 125 mg dos veces al día al cabo de 1 mes) mejora las mediciones hemodinámicas, la capacidad de ejercicio y el curso clínico de la hipertensión arterial pulmonar.[A2] Las enzimas hepáticas deben controlarse una vez al mes; se reducirá la dosis si su concentración supera en 2-5 veces lo normal, y se suspenderá la administración si supera 5 veces lo normal. El ambrisentán (administrado por vía oral en dosis de 5 o 10 mg una vez al día) tiene beneficios similares, pero no es obligatorio el control de la función hepática.[A3] Otros efectos secundarios son el edema de las extremidades inferiores, la cefalea y la congestión nasal. El macitentán, un antagonista dual de los receptores de endotelina (10 mg una vez al día), mejora la capacidad de ejercicio y retrasa la progresión de la enfermedad en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.[A4] Los episodios adversos más frecuentes son cefalea, nasofaringitis y anemia, sin aumento del edema periférico ni de las enzimas hepáticas.

Antagonistas de la fosfodiesterasa de tipo 5

Los antagonistas de la fosfodiesterasa de tipo 5 sildenafilo (20 mg tres veces al día) y tadalafilo (40 mg una vez al día) mejoran las mediciones hemodinámicas y la capacidad de ejercicio en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.[A5] Los efectos secundarios más comunes de estos medicamentos son dolor de cabeza, dolor de espalda, sofocos, dispepsia y epistaxis.

Estimulación de la guanilato ciclasa

El riociguat, que es un estimulador de la guanilato ciclasa soluble, estimula directamente la guanilato ciclasa soluble independientemente del óxido nítrico y aumenta así la sensibilidad de la guanilato ciclasa soluble al óxido nítrico. El riociguat (1,0 mg hasta 2,5 mg tres veces al día) mejora significativamente la distancia de 6 minutos caminando, así como la resistencia vascular pulmonar, los niveles de péptido natriurético cerebral, la clase funcional y el tiempo hasta el empeoramiento clínico, incluso en pacientes tratados previamente con antagonistas de los receptores de endotelina o prostanoides no parenterales.[A6]

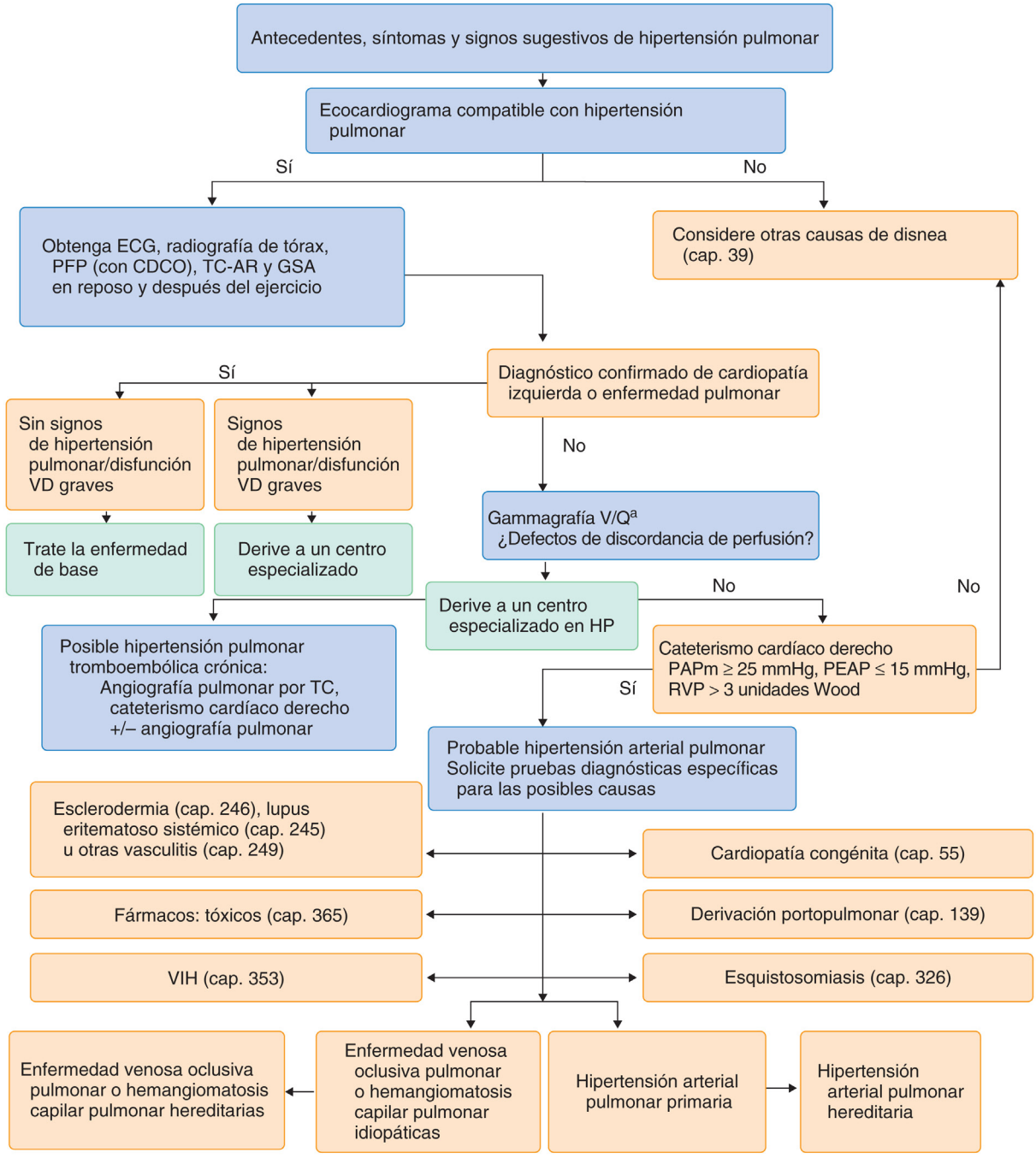

[a]El diagnóstico de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica puede pasar inadvertido en la angiografía pulmonar por TC sola.
AP, angiografía pulmonar; CC, cardiopatías congénitas; CCD, cateterismo cardíaco derecho; CDCO, capacidad de difusión del monóxido de carbono; ECG, electrocardiograma; ETC, enfermedad del tejido conectivo; HAP, hipertensión arterial pulmonar; HP, hipertensión pulmonar; PAPm, presión arterial pulmonar media; PEAP, presión de enclavamiento de la arteria pulmonar; PFP, pruebas funcionales pulmonares; RVP, resistencia vascular pulmonar; TC, tomografía computarizada; TC-AR, TC de alta resolución; VD, ventricular derecha; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; V/Q, ventilación/perfusión.

FIGURA 69-3. Algoritmo diagnóstico de la hipertensión pulmonar. [a]En la angiografía pulmonar por TC sola puede pasar inadvertido el diagnóstico de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. CDCO, capacidad de difusión del monóxido de carbono; ECG, electrocardiograma; GSA, gasometría arterial; HP, hipertensión pulmonar; PAPm, presión arterial pulmonar media; PEAP, presión de enclavamiento de la arteria pulmonar; PFP, pruebas funcionales pulmonares; RVP, resistencia vascular pulmonar; TC, tomografía computarizada; TC-AR, TC de alta resolución; VD, ventricular derecha; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; V/Q, ventilación/perfusión. (Adaptado de Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology [ESC] and the European Respiratory Society [ERS]: endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology [AEPC], International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37:67-119.)

Los episodios adversos más frecuentes consisten en cefalea, dispepsia, edema periférico e hipotensión. El riociguat no debe utilizarse simultáneamente con un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5.

Prostanoides

El epoprostenol intravenoso mejora la clase funcional, la resistencia al ejercicio, la hemodinámica y la supervivencia en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática,[A7] y también mejora la tolerancia al ejercicio y la hemodinámica en pacientes con hipertensión arterial pulmonar relacionada con el grupo de enfermedades de la esclerodermia. El epoprostenol debe administrarse mediante infusión intravenosa continua, empezando en el hospital con una dosis inicial de 2 ng/kg/min, que se aumenta en función de los síntomas de hipertensión arterial pulmonar y de los efectos secundarios del tratamiento. Los pacientes deben aprender las técnicas de preparación estéril de la medicación, el funcionamiento de la bomba de infusión ambulatoria y los cuidados del catéter venoso central. Aunque la dosificación debe ser muy individualizada, normalmente se necesitan dosis de mantenimiento del orden de 25 a 40 ng/kg/min. Los efectos secundarios habituales son cefalea, dolor mandibular, rubefacción, náuseas, diarrea, erupción cutánea y dolor musculoesquelético. Las infecciones y la interrupción de la infusión pueden poner la vida en peligro.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

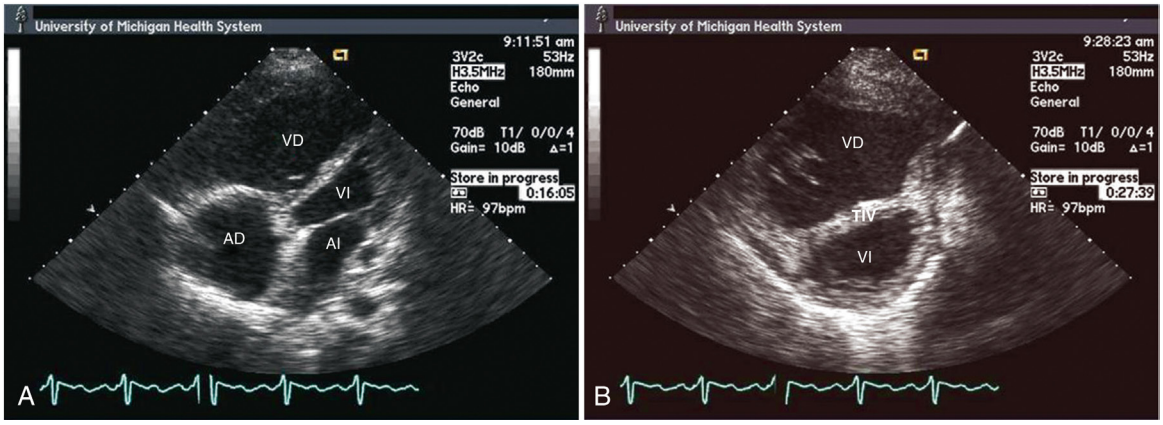

FIGURA 69-4. Imágenes ecocardiográficas del corazón. A. Proyección de cuatro cámaras. Dilatación de la aurícula derecha (AD) y dilatación del ventrículo derecho (VD). La aurícula izquierda (AI) y el ventrículo izquierdo (VI) son pequeños y se observan relativamente vacíos. **B.** Proyección del eje menor. Se observa dilatación del VD. La presión y la sobrecarga de volumen del VD provocan el aplanamiento del tabique interventricular (TIV).

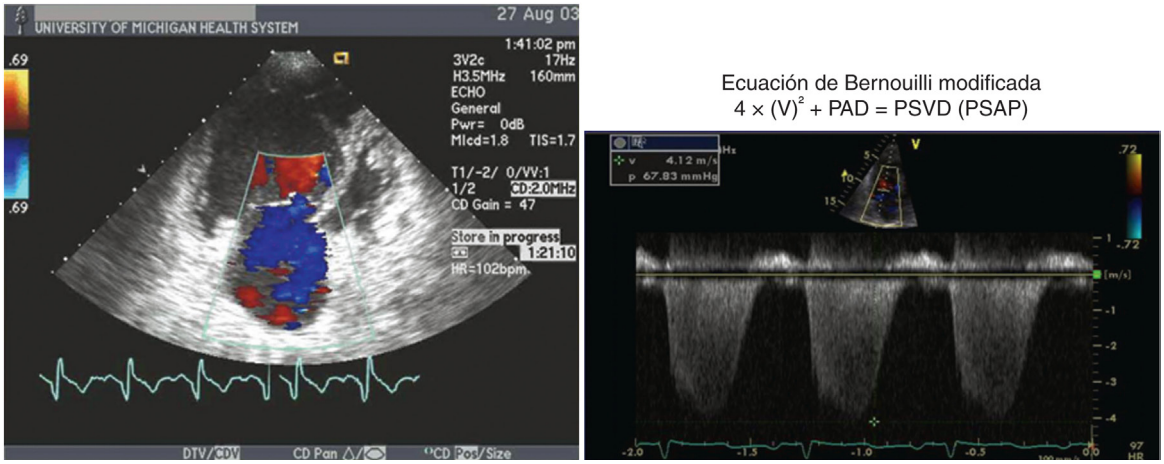

FIGURA 69-5. Cálculo de la presión estimada en la arteria pulmonar a partir de la velocidad del chorro de insuficiencia tricúspidea. PAD, presión en la aurícula derecha; PSAP, presión sistólica en la arteria pulmonar; PSVD, presión sistólica en el ventrículo derecho; V, velocidad del chorro tricuspídeo (m/s).

El treprostinilo por vía subcutánea mejora la tolerancia al ejercicio de forma modesta, pero estadísticamente significativa. El treprostinilo subcutáneo suele iniciarse en el domicilio, titulando la dosis en función de los síntomas y los efectos secundarios. El treprostinilo es menos potente que el epoprostenol y se precisan dosis mayores para lograr la eficacia deseada. La principal limitación de este tratamiento es el dolor y el eritema en el punto de la inyección subcutánea, una complicación que se observa en el 85% de los pacientes. El treprostinilo también puede administrarse como infusión intravenosa continua a través de una bomba totalmente implantable.[15] El treprostinilo oral (empezando con 0,25 mg con las comidas dos o tres veces al día y aumentando hasta 12 mg dos o tres veces al día según se tolere) retrasa la progresión de la enfermedad cuando se añade a otros medicamentos.[A8] Con el tratamiento subcutáneo u oral pueden darse otros efectos secundarios habituales de los prostanoides, como dolor de cabeza, diarrea, erupción y náuseas.

El treprostinilo inhalado cuatro veces al día y el iloprost inhalado de seis a nueve veces al día también proporcionan modestas mejoras en la capacidad de ejercicio, incluso en pacientes con hipertensión pulmonar debida a enfermedad pulmonar intersticial.[A9] La tos es un efecto secundario adicional con este método de administración.

Otra opción es el selexipag, que es un agonista selectivo del receptor de prostaciclina, en una dosis máxima de 1.600 µg por vía oral dos veces al día. El selexipag puede reducir significativamente el riesgo del punto final compuesto de muerte por cualquier causa o por una complicación relacionada con la hipertensión arterial pulmonar, pero no se ha demostrado que reduzca significativamente la mortalidad *per se*.[A10]

Orientación BMP

El sotatercept (una proteína de fusión diseñada para ayudar a regular la señalización de la vía de la proteína morfógena ósea, administrada en forma de 0,3 a 0,7 mg/kg por vía subcutánea cada 3 semanas) también puede reducir la resistencia vascular pulmonar en pacientes que ya reciben otras terapias para la hipertensión arterial pulmonar.[A11,A12] También reduce los niveles de péptido natriurético cerebral y aumenta la distancia caminada.

Terapia combinada

La terapia combinada[16] dirigida a diferentes vías se utiliza cada vez más en pacientes con hipertensión arterial pulmonar. Por ejemplo, la terapia combinada inicial[A13] con ambrisentán más tadalafilo es más eficaz para mejorar el ejercicio y prevenir la progresión de la enfermedad que la monoterapia con cualquiera de los dos fármacos solos.[A14] En los pacientes recién diagnosticados cuya hipertensión arterial pulmonar no está asociada a afecciones comórbidas, la terapia combinada inicial con un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 más un antagonista de los receptores de endotelina se ha convertido en el tratamiento preferido. La triple terapia oral inicial no ha demostrado ser superior a la doble terapia.[A15] Por el contrario, en los pacientes recién diagnosticados que presentan otras afecciones cardiopulmonares comórbidas se prefiere la monoterapia oral, y la terapia inicial con un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 suele ser la clase de medicación más utilizada (v. fig. 69-6).

Tratamientos invasivos

A pesar de los avances en el tratamiento médico de la hipertensión arterial pulmonar, muchos pacientes presentan un progresivo deterioro funcional, relacionado en gran medida con el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca derecha. En pacientes cuidadosamente seleccionados, la septostomía auricular puede mejorar los síntomas. Esta crea un cortocircuito de derecha a izquierda, que reduce las presiones de llenado del corazón derecho y mejora la función cardíaca derecha y el llenado cardíaco izquierdo. Aunque el cortocircuito de derecha a izquierda reduce la saturación de oxígeno arterial sistémico, es de esperar que la mejora del gasto cardíaco produzca un aumento general del aporte de oxígeno sistémico. Debido a su elevada morbilidad y mortalidad, así como a su limitado beneficio, la septostomía auricular se realiza raramente en EE. UU. y solo debe ser considerada por cirujanos experimentados en centros especializados.

El trasplante pulmonar bilateral (cap. 87) o cardiopulmonar (cap. 46) sigue siendo una opción para pacientes seleccionados con hipertensión arterial pulmonar cuando fracasa la terapia médica. El trasplante debe discutirse con los pacientes seleccionados en el momento del diagnóstico, aunque el momento de la derivación es un reto. La International Society for Heart and Lung Transplantation recomienda que los pacientes con hipertensión arterial pulmonar sean remitidos para una evaluación de trasplante si presentan síntomas persistentes de clase funcional III o IV a pesar del tratamiento médico optimizado, incluidos los prostanoides. Los pacientes que por lo demás son buenos candidatos al trasplante deben ser remitidos cuando presenten una respuesta insatisfactoria a las terapias médicas. En algunos casos se puede requerir soporte circulatorio avanzado como puente hasta el trasplante.

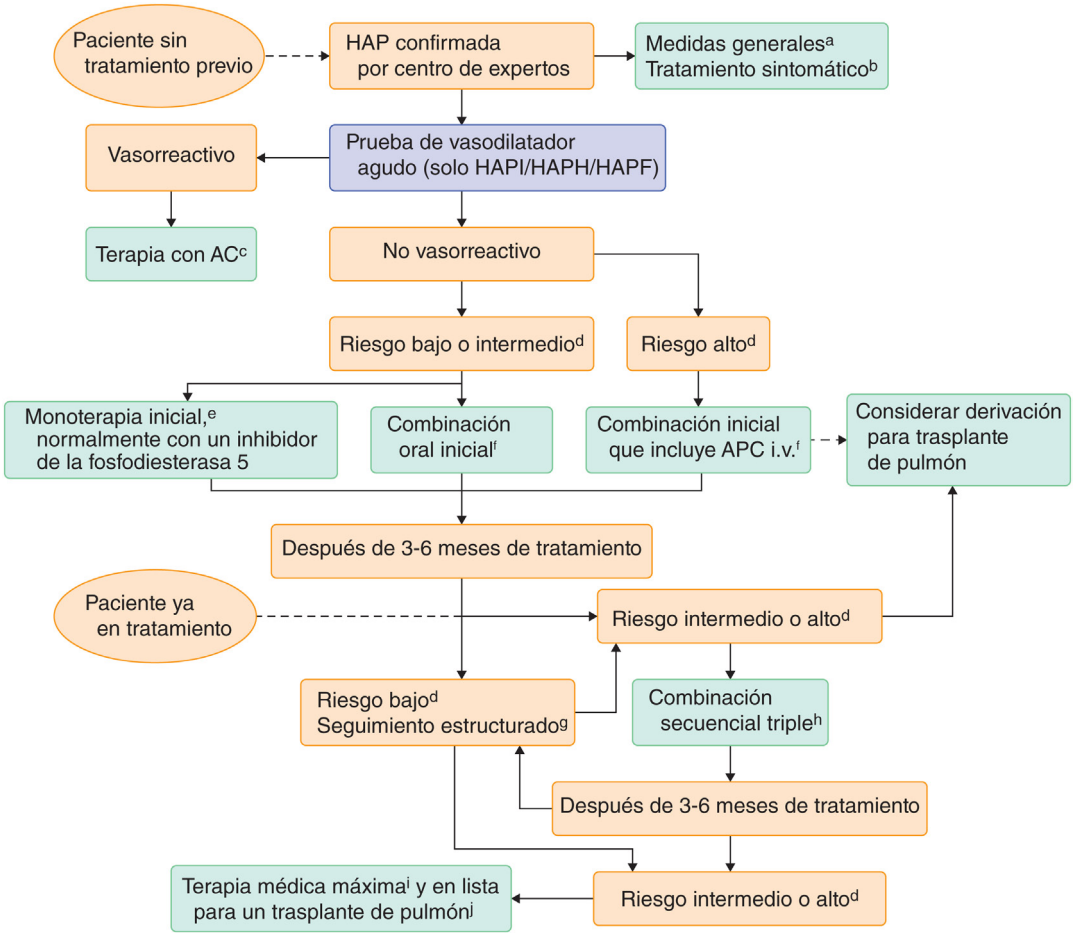

FIGURA 69-6. Algoritmo de tratamiento de la hipertensión pulmonar. AC, antagonista del calcio; APC, análogos de la prostaciclina; HAP, hipertensión arterial pulmonar; HAPF, hipertensión arterial pulmonar inducida por fármacos; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; HAPH, hipertensión arterial pulmonar hereditaria; HAPI, hipertensión arterial pulmonar idiopática; i.v., intravenoso.
[a]Las medidas generales incluyen apoyo psicosocial, rehabilitación supervisada y evitar una actividad física excesiva.
[b]La terapia de apoyo incluye el uso de diuréticos y oxígeno según sea necesario.
[c]Se recomienda el tratamiento con antagonistas del calcio a los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o inducida por fármacos que tengan una prueba de vasorreactividad positiva.
[d]La evaluación del riesgo debe realizarse utilizando herramientas de estratificación del riesgo establecidas y validadas.
[e]Se recomienda la monoterapia inicial para pacientes con hipertensión arterial pulmonar y afecciones cardiopulmonares comórbidas, y para pacientes con formas distintas de hipertensión arterial pulmonar (hipertensión portopulmonar, hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatía congénita e hipertensión arterial pulmonar asociada al virus de la inmunodeficiencia humana).
[f]En pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o inducida por fármacos y con hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo sin afecciones cardiopulmonares comórbidas que presentan un riesgo de muerte bajo o intermedio, se recomienda una terapia combinada oral inicial con un antagonista del receptor de la endotelina y un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5; si dichos pacientes presentan un riesgo elevado de muerte, se recomienda una terapia combinada inicial con un antagonista del receptor de la endotelina, un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 y un análogo de la prostaciclina intravenoso o subcutáneo.
[g]Se aconseja un seguimiento regular en un centro de hipertensión pulmonar que incluya una evaluación del riesgo.
[h]Se recomienda añadir agentes orales o parenterales de la vía de la prostaciclina según se determine mediante la evaluación de riesgos y otras variables clínicas, como las afecciones comórbidas y las preferencias de los pacientes.
[i]Se recomienda una terapia médica optimizada, que suele incluir un antagonista de los receptores de endotelina, un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 y/o un estimulador de la guanilato ciclasa soluble, además de un análogo de la prostaciclina intravenoso o subcutáneo.
[j]Los pacientes potencialmente elegibles que no alcancen un perfil de bajo riesgo con una terapia médica optimizada deben ser remitidos para la evaluación del trasplante; debe considerarse la inclusión activa si estos pacientes presentan un perfil de alto riesgo.
(Adaptado de Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. Eur Resp J. 2019;53:1801889.)

Poblaciones especiales

Grupo 2: hipertensión venosa pulmonar

Actualmente no hay ninguna terapia específica aprobada para el tratamiento de la hipertensión pulmonar causada por una cardiopatía izquierda. El tratamiento debe centrarse en la insuficiencia cardíaca en sí misma (cap. 46), con el objetivo de reducir la presión venosa pulmonar y, en consecuencia, también la presión arterial pulmonar.

Grupo 3: enfermedad pulmonar primaria

Para la enfermedad pulmonar primaria está indicado el tratamiento del trastorno subyacente. El treprostinilo inhalado puede ser eficaz en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (cap. 80) e hipertensión pulmonar, pero otros medicamentos que son útiles para la hipertensión arterial pulmonar no suelen recomendarse para el tratamiento de la hipertensión pulmonar debida a enfermedad pulmonar. Sin embargo, en los pacientes que tienen una hipertensión pulmonar grave, pero solo una enfermedad pulmonar leve, deben tomarse decisiones individualizadas en consulta con un centro especializado en hipertensión pulmonar.

Grupo 4: hipertensión tromboembólica crónica

Para los pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, la endoarterectomía pulmonar (e-fig. 69-2) es el tratamiento de elección y es un procedimiento potencialmente curativo.[17] La angioplastia pulmonar con balón es una opción en pacientes que no son candidatos quirúrgicos debido a enfermedad distal.[18] El riociguat (de 1,0 a 2,5 mg tres veces al día) mejora la distancia de marcha de 6 minutos, la resistencia vascular pulmonar, el nivel de NT-proBNP y la clase funcional[A16] en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica inoperable o hipertensión pulmonar persistente tras endoarterectomía pulmonar. Si estas opciones fracasan, la desnervación de la arteria pulmonar puede ser útil.[19] También se recomienda la anticoagulación indefinida.

Grupo 5: otras causas

La hipertensión pulmonar del grupo 5 consiste en varias formas cuya causa no está clara o es multifactorial. Entre estos trastornos se cuentan varios de naturaleza hematológica, sistémica y metabólica (v. tabla 69-1). No existe ningún tratamiento de valor probado, pero los pacientes que presenten indicios de hipertensión pulmonar grave deben ser remitidos a un centro de hipertensión pulmonar para recibir un tratamiento individualizado.

Evaluación de la respuesta al tratamiento

Dada la complejidad de la enfermedad, la variabilidad de la respuesta al tratamiento y el objetivo de optimizar e individualizar la asistencia, los pacientes con hipertensión arterial pulmonar deben recibir un seguimiento estrecho

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



E-FIGURA 69-2. Material tromboembólico crónico endoarterectomizado de un paciente. (Imagen por cortesía del Dr. Jonathan Haft.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 69-2 EVALUACIÓN DEL RIESGO EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

DETERMINANTES DEL PRONÓSTICO* (MORTALIDAD ESTIMADA A 1 AÑO)	BAJO RIESGO, < 5%	RIESGO INTERMEDIO, 5-10%	ALTO RIESGO, > 10%
Signos clínicos de insuficiencia cardíaca derecha	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de los síntomas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Síncope ocasional†	Síncope reiterado‡
Clase funcional de la OMS	I, II	III	IV
PM6M	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Pruebas ergométricas cardiopulmonares	VO_2 máximo > 15 ml/min/kg (> 65% pred.) Pendiente de VE/VCO_2 < 36	VO_2 máximo > 11-15 ml/min/kg (35-65% pred.) Pendiente de VE/VCO_2 36-44,9	VO_2 máximo > 11 ml/min/kg (< 35% pred.) Pendiente de VE/VCO_2 > 45
Niveles plasmáticos de BNP o NT-proBNP	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1.400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l
Pruebas de imagen (ecocardiografía, RMC)	Superficie de la AD < 18 cm^2 Sin derrame pericárdico	Superficie de la AD 18-26 cm^2 Derrame pericárdico ausente o mínimo	Superficie de la AD > 26 cm^2 Derrame pericárdico
Hemodinámica	PAD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 l/min/m^2 SvO_2 > 65%	PAD 8-14 mmHg IC 2,0-2,4 l/min/m^2 SvO_2 60-65%	PAD > 14 mmHg IC < 2,0 l/min/m^2 SvO_2 < 60%

*La mayoría de las variables y los valores de corte propuestos se basan en la opinión de expertos. Pueden aportar información pronóstica y pueden utilizarse para guiar decisiones terapéuticas, pero la aplicación a pacientes individuales debe ser cuidadosa. La mayoría de estos factores se han validado principalmente para la hipertensión arterial pulmonar idiopática, y los valores de corte usados antes pueden no ser necesariamente aplicables a otras formas de hipertensión arterial pulmonar. Además, se debe considerar el uso de tratamientos aprobados y su influencia sobre las variables en la evaluación del riesgo.

†Síncope ocasional durante el ejercicio rápido o intenso, o síncope ortostático ocasional en un paciente por lo demás estable.

‡Episodios repetidos de síncope, incluso con actividad física escasa o regular.

AD, aurícula derecha; BNP, péptido natriurético cerebral; IC, índice cardíaco; NT-proBNP, propéptido natriurético cerebral N-terminal; OMS, Organización Mundial de la Salud; PAD, presión auricular derecha; PM6M, prueba de marcha de 6 minutos; pred., predicho; RMC, resonancia magnética cardíaca; SvO_2, saturación de oxígeno venosa mixta; VE/VCO_2, equivalentes ventilatorios para el dióxido de carbono; VO_2, consumo de oxígeno.

Adaptado de Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37:67-119.

TABLA 69-3 VALORACIÓN Y OPORTUNIDAD INDICADAS PARA EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

	BASAL	CADA 3-6 MESES*	CADA 6-12 MESES*	3-6 MESES DESPUÉS DE MODIFICACIONES DEL TRATAMIENTO*	EN CASO DE EMPEORAMIENTO CLÍNICO
Valoración médica y determinación de la clase funcional	+	+	+	+	+
Electrocardiograma	+	+	+	+	+
PM6M/puntuación de disnea de Borg	+	+	+	+	+
Pruebas ergométricas cardiopulmonares	+		+		+‖
Ecocardiografía	+		+	+	+
Pruebas de laboratorio básicas†	+	+	+	+	+
Pruebas de laboratorio extendidas‡	+		+		+
Análisis de gases en sangre§	+		+	+	+
Cateterismo cardíaco derecho	+		+¶	+‖	+‖

*Los intervalos se ajustan según las necesidades del paciente.

†La valoración de laboratorio básica comprende hemograma, INR (en pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K), creatinina sérica, sodio, potasio, ASAT/ALAT (en pacientes que reciben ARE), bilirrubina y BNP/NT-proBNP.

‡La valoración de laboratorio extendida comprende TSH, troponina, ácido úrico, estado de hierro (hierro, ferritina, receptor soluble de transferrina) y otras variables según las necesidades de cada paciente.

§De sangre arterial o capilar arterializada; puede ser sustituido por la saturación de oxígeno periférica en pacientes estables o si no se dispone de GSA.

‖Debe considerarse.

¶En algunos centros se hacen CCD a intervalos regulares durante el seguimiento.

ALAT, alanina aminotransferasa; ARE, antagonistas del receptor de endotelina; ASAT, aspartato aminotransferasa; BNP, péptido natriurético cerebral; CCD, cateterismo cardíaco derecho; CF, clase funcional; GSA, gasometría arterial; INR, índice normalizado internacional; NT-proBNP, propéptido natriurético cerebral N-terminal; PM6M, prueba de marcha de 6 minutos; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

Adaptado de Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37:67-119.

(tabla 69-3). Las recomendaciones de consenso se basan en la evaluación rutinaria de indicadores pronósticos importantes, como la clase funcional de la OMS, la distancia de 6 minutos caminando, el NT-proBNP, y los parámetros ecocardiográficos y hemodinámicos (v. tabla 69-2).

Atención colaborativa

Dado el carácter raro y complejo de la hipertensión arterial pulmonar, la atención óptima exige la colaboración de múltiples disciplinas. En centros especializados en hipertensión pulmonar, esta colaboración ayuda a los pacientes a recibir atención especializada de alta calidad para una enfermedad rara, coordinada, a la vez, con el médico de atención primaria del paciente y especialistas.

PRONÓSTICO

Incluso una hipertensión pulmonar leve en la ecocardiografía, evidenciada por una presión sistólica estimada de la arteria pulmonar de 27 a 39 mmHg, se asocia a un aumento significativo de la mortalidad.[20] La historia natural de la hipertensión arterial pulmonar idiopática sintomática indica que la mediana de la supervivencia es de 2,8 años y que las tasas de supervivencia son del 68% al cabo de 1 año, del 48% a los 3 años y del 34% a los 5 años. En la era de las terapias dirigidas, la supervivencia ha mejorado, pero sigue siendo subóptima, con una supervivencia a 1, 2 y 3 años de aproximadamente el 90, 70 y 55%, respectivamente, para los casos incidentes. La causa más frecuente de muerte en pacientes con hipertensión pulmonar avanzada es la insuficiencia ventricular derecha progresiva.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Marra AM, Attanasio U, Cuomo A, et al. Mildly elevated pulmonary hypertension: gray zone or already a disease? *Heart Fail Clin*. 2023;19:1-9.
2. Lewis C, Sanderson R, Vasilottos N, et al. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases beyond systemic sclerosis. *Heart Fail Clin*. 2023;19:45-54.
3. Rubio-Rivas M, Homs NA, Cuartero D, et al. The prevalence and incidence rate of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2021;20:102713.
4. Ogawa A, Takahashi Y, Matsubara H. Clinical prediction score for identifying patients with pulmonary veno-occlusive disease/pulmonary capillary hemangiomatosis. *J Cardiol*. 2018;72:255-60.
5. Omote K, Sorimachi H, Obokata M, et al. Pulmonary vascular disease in pulmonary hypertension due to left heart disease: pathophysiologic implications. *Eur Heart J*. 2022;43:3417-31.
6. Ahmad K, Khangoora V, Nathan SD. Lung disease-related pulmonary hypertension. *Cardiol Clin*. 2022;40:77-88.
7. Lang IM, Campean IA, Sadushi-Kolici R, et al. Chronic thromboembolic disease and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2021;42:81-90.
8. Hoeper MM, Pausch C, Grunig E, et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:1435-44.
9. Shellenberger RA, Imtiaz K, Chellappa N, et al. Physical examination for the detection of pulmonary hypertension: a systematic review. *Cureus*. 2021;13:e18020.
10. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023;61:2200879.
11. Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2021;385:2361-76.
12. Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: a review. *JAMA*. 2022;327:1379-91.
13. Maron BA, Abman SH, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: diagnosis, treatment, and novel advances. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:1472-87.
14. Poch D, Mandel J. Pulmonary hypertension. *Ann Intern Med*. 2021;174:itc49-64.
15. Richter MJ, Harutyunova S, Bollmann T, et al. Long-term safety and outcome of intravenous treprostinil via an implanted pump in pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37:1235-44.
16. Badagliacca R, D'Alto M, Ghio S, et al. Risk reduction and hemodynamics with initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:484-92.
17. Papamatheakis DG, Poch DS, Fernandes TM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2155-69.
18. Mahmud E, Behnamfar O, Ang L, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Interv Cardiol Clin*. 2018;7:103-17.
19. Romanov A, Cherniavskiy A, Novikova N, et al. Pulmonary artery denervation for patients with residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:916-26.
20. Huston JH, Maron BA, French J, et al. Association of mild echocardiographic pulmonary hypertension with mortality and right ventricular function. *JAMA Cardiol*. 2019;4:1112-21.
21. McLaughlin VV, Hoeper MM, Channick RN, et al. Pulmonary arterial hypertension-related morbidity is prognostic for mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:692-763.
22. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:4175-81.
23. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies. *Chest*. 2019;156:323-37.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Varios factores clínicos se correlacionan con el pronóstico (v. tabla 69-2). Los pacientes que tienen mejores parámetros funcionales, ecocardiográficos y hemodinámicos o que mejoran en estos parámetros con el tratamiento tienen mejor pronóstico que los pacientes que no alcanzan estos objetivos o que experimentan morbilidades relacionadas con la hipertensión pulmonar.[21,22] Por ejemplo, lograr una caminata de 6 minutos de más de 440 m, síntomas de clase funcional I o II y un nivel normal de péptido natriurético cerebral se asocian a una supervivencia excelente.[23]

Los pacientes con hipertensión arterial pulmonar relacionada con las enfermedades del grupo de la esclerodermia tienden a tener un pronóstico peor que los que presentan hipertensión arterial pulmonar idiopática, mientras que quienes presentan hipertensión arterial pulmonar relacionada con cardiopatías congénitas suelen tener mejor pronóstico, debido quizá a que su función ventricular derecha es mejor. La evolución natural de los pacientes con hipertensión pulmonar de los grupos 2, 3 y 4 se ve influida por la enfermedad del corazón izquierdo y el pulmón. En la mayoría de los casos, la presencia de hipertensión pulmonar, añadida a la enfermedad subyacente, augura mal pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Grünig E, MacKenzie A, Peacock AJ, et al. Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a large European multicentre randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2021;42:2284-95.

A2. Kuang H-Y, Li Q, Du H-A, et al. Efficacy and safety of long-term oral bosentan in different types of pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21:181-91.

A3. Zhao Q, Guo N, Chen J, et al. Comparative assessment of efficacy and safety of ambrisentan and bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2022;47:146-56.

A4. Mehta S, Sastry BKS, Souza R, et al. Macitentan improves health-related quality of life for patients with pulmonary arterial hypertension: results from the randomized controlled seraphin trial. *Chest*. 2017;151:106-18.

A5. Barnes H, Brown Z, Burns A, et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors for pulmonary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1 CD012621.

A6. Zhao R, Jiang Y. Influence of riociguat treatment on pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Herz*. 2019;44:637-43.

A7. Barnes H, Yeoh HL, Fothergill T, et al. Prostacyclin for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;5 CD012785.

A8. White RJ, Jerjes-Sanchez C, Bohns Meyer GM, et al. Combination therapy with oral treprostinil for pulmonary arterial hypertension. A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:707-17.

A9. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2021;384:325-34.

A10. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373:2522-33.

A11. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2021;384:1204-15.

A12. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension: PULSAR open-label extension. *Eur Respir J*. 2023;61:2201347.

A13. Lajoie AC, Lauzière G, Lega JC, et al. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4:291-305.

A14. Galie N, Barbera JA, Frost AE, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373:834-44.

A15. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, et al. Three- versus two-drug therapy for patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:1393-403.

A16. Ying M, Song J, Gu S, et al. Efficacy and safety of riociguat in the treatment of chronic thromboembolic pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e26211.

70 TERAPIA ANTITROMBÓTICA Y ANTIPLAQUETARIA

RICHARD C. BECKER Y THOMAS L. ORTEL

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

La terapia antitrombótica es un componente clave de la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas. Estas terapias incluyen la anticoagulación, dirigida a la hemostasia secundaria; los agentes antiplaquetarios, dirigidos a la hemostasia primaria, y la fibrinólisis, que potencia los mecanismos fibrinolíticos naturales. Las terapias pueden utilizarse individualmente o combinadas, según el contexto clínico.

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

Las terapias anticoagulantes se utilizan para la prevención y el tratamiento de episodios tromboembólicos venosos y arteriales. Los agentes parenterales incluyen la heparina y compuestos relacionados, así como dos inhibidores directos de la trombina (tabla 70-1). Las terapias orales incluyen los antagonistas de la vitamina K y los anticoagulantes orales directos (ACOD; tabla 70-2).

ANTICOAGULANTES PARENTERALES

Los anticoagulantes parenterales incluyen la heparina, las heparinas de bajo peso molecular y el fondaparinux.

Heparina

La heparina no fraccionada, que se prepara a partir de intestino porcino o pulmón bovino, es una mezcla heterogénea de glucosaminoglucanos polisulfatados cargados negativamente, cuyo tamaño oscila entre 3.000 y 30.000 Da. La actividad anticoagulante depende de una secuencia específica de cinco residuos de azúcar dentro de la cadena de polisacáridos. Sin embargo, hasta dos tercios de las cadenas carecen de esta secuencia y su efecto anticoagulante es mínimo o nulo.

La heparina se une al anticoagulante natural antitrombina a través de la secuencia de pentasacáridos, induciendo así un cambio conformacional que mejora notablemente la capacidad de la antitrombina para inhibir la trombina, el factor Xa y

TABLA 70-1 TERAPIAS ANTICOAGULANTES PARENTERALES

	HEPARINA NO FRACCIONADA	HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR*	FONDAPARINUX	BIVALIRUDINA	ARGATROBÁN
Mecanismos de acción	Potencia la inactivación mediada por AT de la trombina, el factor Xa y otras proteinasas de serina	Potencia principalmente la inactivación del factor Xa mediada por AT con menor efecto sobre la trombina	Potencia la inactivación del factor Xa mediada por AT sin efecto sobre la trombina	Inhibición directa de la trombina	Inhibición directa de la trombina
Dosificación típica	Tratamiento: 80 U/kg i.v. en bolo y luego 15-18 u/kg/h (v. tabla 68-6) Profilaxis: 5.000 U s.c. 2-3 veces al día	Véase la tabla 70-3	Tratamiento: 7,5 mg s.c. diarios (5 mg si < 50 kg, 10 mg si > 100 kg) Profilaxis: 2,5 mg s.c. diarios (evitar si < 50 kg)	Tratamiento: 0,75 mg/kg en bolo i.v., después 1,75 mg/kg/h (para ICP)	Tratamiento: para la trombocitopenia inducida por heparina, comience con 2 µg/kg/min i.v.
Seguimiento en laboratorio	TTPa, actividad antifactor Xa; TCA para indicaciones seleccionadas	Normalmente no es necesario, pero puede utilizar la actividad antifactor Xa	Normalmente no es necesario, pero puede utilizar la actividad antifactor Xa	TTPa; tiempo de trombina diluida	TTPa; tiempo de trombina diluida
Semivida plasmática	1-2 h	Véase la tabla 70-3	17 h	25 min	45 min
Terapia de reversión	Protamina	Protamina parcialmente eficaz	La protamina es ineficaz; puede utilizarse el factor VIIa para tratar el episodio hemorrágico	Interrumpir el anticoagulante; no se dispone de un agente específico de reversión	Interrumpir el anticoagulante; no se dispone de un agente específico de reversión

*Incluye enoxaparina y dalteparina.
AT, antitrombina; ICP, intervención coronaria percutánea; i.v., intravenoso; s.c., subcutáneo; TCA, tiempo de coagulación activado; TTPa, tiempo de tromboplastina parcial activado.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 70-2 TERAPIAS ANTICOAGULANTES ORALES

	WARFARINA	DABIGATRÁN	RIVAROXABÁN	APIXABÁN	EDOXABÁN
Mecanismo de acción	Antagonista de la vitamina K	Inhibición directa de la trombina	Inhibición directa del factor Xa	Inhibición directa del factor Xa	Inhibición directa del factor Xa
Biodisponibilidad	Esencialmente al 100%	6%	80%	50%	55%
Semivida plasmática	~40 h	14-17 h	7-11 h	8-14 h	8-10 h
Unión a las proteínas plasmáticas (%)	99%	35%	92-95%	87%	40-59%
Aclaramiento	Hepático, principalmente a través de CYP2C9	80% renal	~2/3 renal (mitad como fármaco inalterado y mitad metabolizado por CYP 3A4); ~1/3 fecal	25% renal; el resto, metabolizado por CYP 3A4	50% renal (principalmente sin cambios)
Seguimiento en laboratorio	Se requiere un seguimiento regular del TP/INR	No es necesario, pero puede comprobar si hay fármaco con un tiempo de trombina modificado	No es necesario, pero puede comprobar la presencia del fármaco con un ensayo antifactor Xa	No es necesario, pero puede comprobar la presencia del fármaco con un ensayo antifactor Xa	No es necesario, pero puede comprobar la presencia del fármaco con un ensayo antifactor Xa
Interacciones farmacológicas	Múltiple*	Inductores/inhibidores de la P-gp	Inductores/inhibidores de la P-gp o CYP3A4	Inductores/inhibidores de la P-gp o CYP3A4	Inductores/inhibidores de la P-gp
Terapia de reversión	Vitamina K, CCP, PFC	Idarucizumab	Andexanet α	Andexanet α	Andexanet α

*Fármacos asociados a un aumento del INR, enumerados por clase: antibióticos (azitromicina, claritromicina, eritromicina, ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, metronidazol, sulfametoxazol, isoniacida), agentes antifúngicos (fluconazol, itraconazol, voriconazol, miconazol), medicamentos cardiovasculares (amiodarona, propafenona, propranolol, diltiacem, simvastatina, fluvastatina, fenofibrato, gemfibrocilo, aceite de pescado), agentes del sistema nervioso central (sertralina, paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram, venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, ropinirol, fenitoína), medicamentos gastrointestinales (cimetidina, omeprazol), analgésicos (ácido acetilsalicílico, diclofenaco, etodolaco, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, piroxicam, sulindaco, nabumetona, celecoxib, paracetamol), otros agentes (p. ej., tamoxifeno, testosterona, metotrexato) y suplementos a base de hierbas (p. ej., *Ginkgo biloba*, ajo). Fármacos asociados a una disminución del INR, enumerados por clases: antibióticos (nafcilina, rifampicina), agentes del sistema nervioso central (carbamacepina, trazodona, fenobarbital, fenitoína) y suplementos a base de hierbas (p. ej., ginseng, hierba de San Juan).
CCP, concentrado de complejo de protrombina; INR, índice normalizado internacional; PFC, plasma fresco congelado; P-gp, glucoproteína P; TP, tiempo de protrombina.

otras proteinasas hemostáticas. La inhibición del factor Xa requiere únicamente la secuencia de pentasacáridos. Por el contrario, la inactivación de la trombina requiere la secuencia de pentasacáridos y una longitud de cadena mínima de 18 unidades de azúcar para proporcionar una superficie de acoplamiento esencial tanto para el inhibidor como para la enzima. La heparina no fraccionada se une a otras múltiples proteínas circulantes y superficies celulares, contribuyendo así a su efecto anticoagulante variable.

Dosificación y seguimiento. La heparina es un anticoagulante eficaz para la prevención y el tratamiento inicial de la tromboembolia venosa (cap. 68) y para el tratamiento del síndrome coronario agudo (cap. 57) y el infarto de miocardio (cap. 58). La heparina no fraccionada profiláctica utiliza una dosis fija, normalmente de 5.000 unidades, administrada por vía subcutánea dos o tres veces al día, sin control de laboratorio. En cambio, la anticoagulación terapéutica se administra por vía intravenosa siguiendo un algoritmo basado en el peso, con un bolo inicial de 80 unidades/kg seguido de una infusión de 15 a 18 unidades/kg/h. La heparina no fraccionada terapéutica requiere monitorización, normalmente con un intervalo de tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) de aproximadamente 50-70 s para pacientes con síndrome coronario agudo o infarto agudo de miocardio, pero determinado en cada laboratorio clínico para correlacionarlo con 0,3 a 0,7 unidades/ml de antifactor Xa en una prueba específica de heparina para tromboembolia venosa.

La heparina también es un anticoagulante eficaz para los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos que requieren *bypass* cardiopulmonar, durante la cirugía vascular, durante la oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC), con bombas de balón intraaórticas, y con angioplastia coronaria y colocación de un *stent* coronario. En estos entornos, el tiempo de coágulo activado es la mejor forma de monitorizar la terapia con heparina.

Efectos adversos. La complicación más común asociada a la heparina no fraccionada es la hemorragia, que se ve influida por la dosis y la duración de la terapia, así como por cualquier factor de riesgo adicional específico del paciente (p. ej., trombocitopenia o coagulopatía concomitantes, cirugía reciente, presencia de circuitos *ex vivo* como OMEC). Las hemorragias graves son poco frecuentes en los pacientes que reciben heparina no fraccionada profiláctica, pero se producen hasta en un 3% de los pacientes que reciben heparina no fraccionada terapéutica.

Las complicaciones menos comunes asociadas a la heparina no fraccionada son la trombocitopenia inducida por heparina y la osteopenia. La trombocitopenia inducida por heparina (cap. 158), que es una complicación inmunitaria que se desarrolla en respuesta a los complejos circulantes de heparina y factor 4 plaquetario, se asocia con el desarrollo de complicaciones trombóticas a pesar de la trombocitopenia. La osteoporosis puede desarrollarse en pacientes que reciben heparina no fraccionada durante un período prolongado, como las mujeres durante el curso de un embarazo.

Reversión del efecto anticoagulante. El sulfato de protamina es una proteína con carga positiva que forma un complejo con la heparina, neutralizando así su efecto anticoagulante. El sulfato de protamina (1 mg por 100 unidades de heparina no fraccionada, con una dosis máxima de 50 mg) tiene una semivida corta (unos 7 min), y pueden ser necesarias dosis repetidas para una reversión completa. El sulfato de protamina puede asociarse a una reacción de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, en pacientes con exposiciones recurrentes, alergias al pescado o exposición previa a fármacos que contengan protamina (p. ej., la insulina NPH).

Heparinas de bajo peso molecular

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son fragmentos más pequeños producidos por despolimerización química o enzimática de la heparina no fraccionada. La longitud de las cadenas oscila entre 4 y 22 unidades de monosacáridos, por lo que estos agentes inhiben principalmente el factor Xa y tienen un efecto menor sobre la trombina. Las HBPM también presentan una menor unión a las proteínas plasmáticas y a las superficies endoteliales, lo que se traduce en una mayor biodisponibilidad en comparación con la heparina no fraccionada. Las HBPM se administran por vía subcutánea, tienen una semivida de 3 a 5 h y se excretan principalmente por el riñón (tabla 70-3).

Las HBPM son seguras y eficaces para la prevención y el tratamiento de la tromboembolia venosa (cap. 68). Para la tromboembolia venosa asociada al cáncer (caps. 67 y 68) son más seguras y eficaces en comparación con la warfarina y son algo menos eficaces, pero más seguras que los anticoagulantes orales directos.[A1,A2] También se han utilizado en pacientes con síndrome coronario agudo e infarto agudo de miocardio (cap. 57). Las HBPM no atraviesan la placenta, por lo que son seguras y eficaces durante el embarazo. Los pacientes que reciben HBPM tienen una probabilidad significativamente menor de desarrollar trombocitopenia inducida por heparina que los pacientes que reciben heparina no fraccionada, pero la HBPM no debe utilizarse en pacientes que hayan desarrollado agudamente trombocitopenia inducida por heparina mientras recibían heparina no fraccionada, debido al riesgo de anticuerpos antiplaquetarios factor 4/heparina de reacción cruzada.

La monitorización de laboratorio no suele ser necesaria para los pacientes tratados con HBPM, aunque las pruebas antifactor Xa pueden ser útiles en determinadas situaciones (p. ej., pacientes con insuficiencia renal o para confirmar la adherencia). El sulfato de protamina revierte parcialmente el efecto anticoagulante de la HBPM, pero el sulfato de protamina es menos eficaz para revertir el efecto anticoagulante de la HBPM en comparación con la heparina no fraccionada.

Fondaparinux

El fondaparinux es un pentasacárido sintético diseñado para la secuencia de unión de la antitrombina. El fondaparinux se une a la antitrombina con gran afinidad e inactiva el factor Xa; debido a su corta longitud de cadena, no tiene actividad inhibidora contra la trombina. El fondaparinux se administra una vez al día por vía subcutánea (7,5 mg para un paciente de 50 a 100 kg; 5 mg si pesa menos, 10 mg si pesa más), tiene una biodisponibilidad del 100%, una semivida terminal larga (17-21 h) y se excreta principalmente por el riñón (v. tabla 70-1).

TABLA 70-3 PERFILES ANTICOAGULANTES, PESOS MOLECULARES, SEMIVIDAS PLASMÁTICAS Y DOSIS RECOMENDADAS DE HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR Y HEPARINOIDES

		DOSIS RECOMENDADA (UNIDADES INTERNACIONALES ANTI-XA)[§]		
FÁRMACO	**SEMIVIDA PLASMÁTICA (min)**	**PROFILAXIS DE CIRUGÍA GENERAL**	**PROFILAXIS DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA**	**TRATAMIENTO AGUDO**
Enoxaparina	130-180	4.000 U s.c. diarias	4.000 U s.c. diarias o 3.000 U s.c. 2 veces al día	7.000 U s.c. 2 veces al día*,† o 10.500 U s.c. diarias*
Dalteparina	120-139	5.000 U s.c. diarias	2.500 U s.c. 2 veces al día o 5.000 U s.c. diarias	8.400 U s.c. 2 veces al día para síndromes coronarios agudos o 7.000 U s.c. 2 veces al día o 14.000 U s.c. diarias para tromboembolia venosa*
Nadroparina	130-162	2.850 U s.c. diarias	2.700 U s.c. diarias,* 4.000 U s.c. diarias* a partir del día 4	13.300 U s.c. diarias*
Tinzaparina	110	3.500 U s.c. diarias	3.500 U s.c. diarias* o 4.500 U s.c. diarias*	12.250 U al día*
Ardeparina	200	50 U/kg s.c. 2 veces al día		
Danaparoide‡	1.100	750 U s.c. 2 veces al día	750 U s.c. 2 veces al día	2.500 U i.v., después 4 h de 400 U/h y 300 U/h, después 200 U/h; o 2.000 U s.c. 2 veces al día

*Dosis ajustada al peso; dosis para un paciente de 70 kg.
†La dosis de dos veces al día es para los síndromes coronarios agudos; la dosis de dos veces al día (preferida) o de una vez al día es para la tromboembolia venosa.
‡El danaparoide sódico es un heparinoide.
§La dosificación de las heparinas de bajo peso molecular y los heparinoides se basa en unidades internacionales (UI o U), que representan actividad anti-Xa. Solo en el caso de la enoxaparina, la conversión de U a mg es simple: 1 mg inhibe 100 unidades anti-Xa, por lo que la dosificación de enoxaparina puede prescribirse como 1 mg o 100 U, por ejemplo.
i.v., por vía intravenosa; s.c., por vía subcutánea.
Tomado de Schulman S, Levin GN. Antithrombotic and antiplatelet therapy. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:496.

El fondaparinux está aprobado para la prevención de la tromboembolia venosa en pacientes quirúrgicos, y el tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda y la embolia pulmonar (cap. 68).[A3] Fuera de indicación, puede utilizarse en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina,[1] aunque se han descrito casos raros de trombocitopenia inducida por fondaparinux. Normalmente no es necesario un seguimiento de laboratorio, pero puede utilizarse un ensayo antifactor Xa para detectar el fármaco circulante. El sulfato de protamina no es eficaz para invertir el efecto antifactor Xa del fondaparinux. El factor VIIa recombinante se ha utilizado en pacientes con hemorragias relacionadas con el fondaparinux, pero existe un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas con este enfoque.

INHIBIDORES PARENTERALES DIRECTOS DE LA TROMBINA

Los inhibidores directos de la trombina inhiben la trombina sin necesidad de antitrombina (v. tabla 70-1). El argatrobán, que es una molécula sintética derivada del aminoácido L-arginina, inhibe de forma reversible la trombina al unirse al sitio activo de la enzima. El argatrobán es útil para la profilaxis o el tratamiento de la trombosis en pacientes que han desarrollado trombocitopenia inducida por heparina.[2] Se administra por vía intravenosa (a partir de 2 μg/kg/min para la trombocitopenia inducida por heparina) y se controla mediante el TTPa. El fármaco se elimina principalmente por el hígado y debe utilizarse con precaución, o evitarse, en pacientes con insuficiencia hepática. El argatrobán puede utilizarse en pacientes con insuficiencia renal.

La bivalirudina es un análogo de la hirudina, que es un inhibidor de la trombina aislado de las sanguijuelas. La bivalirudina se une tanto a los sitios activos como a los de unión a la fibrina de la trombina en pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea que padecen, o corren el riesgo de padecer, trombocitopenia inducida por la heparina. La bivalirudina también se ha utilizado como alternativa a la heparina en pacientes que requieren soporte circulatorio mecánico. Se administra por vía intravenosa (normalmente comenzando con un bolo intravenoso de 0,75 mg/kg seguido de 1,75 mg/kg/h para la intervención coronaria percutánea) y se controla mediante un TTPa dirigido a una relación de 1,5 a 2,5 veces el valor basal del paciente o el límite superior del intervalo de referencia. La bivalirudina se elimina principalmente por los riñones y por degradación enzimática; puede utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática.

El argatrobán y la bivalirudina tienen vidas medias cortas, y sus efectos anticoagulantes se resuelven rápidamente una vez que se interrumpe la infusión. No se dispone de agentes de reversión específicos.

ANTICOAGULANTES ORALES

Antagonistas de la vitamina K

La vitamina K es un cofactor esencial para la γ-carboxilación postraduccional de los residuos de glutamato que se encuentran dentro de las proteínas dependientes de la vitamina K. Esta modificación postraduccional es necesaria para el funcionamiento normal de los factores de coagulación II, VII, IX y X, así como de las proteínas C, S y Z. Los antagonistas de la vitamina K interfieren en la conversión cíclica de la vitamina K y su 2,3-epóxido por la vitamina K epóxido reductasa, inhibiendo así la regeneración de la forma reducida de la vitamina K y bloqueando la γ-carboxilación postraduccional. Los factores de coagulación resultantes son disfuncionales, lo que provoca el efecto anticoagulante observado.

La warfarina, que es el antagonista de la vitamina K más utilizado, se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal proximal y tiene una semivida circulante de unas 40 h. La duración de su efecto anticoagulante depende de la síntesis de nuevas proteínas de coagulación. El factor VII tiene la semivida más corta (unas 4-6 h), por lo que su nivel desciende primero tras el inicio de la warfarina. Por el contrario, el factor II (también llamado protrombina) tiene una semivida de 2 a 3 días y su nivel no empieza a disminuir hasta pasados varios días de terapia. Dado que la disminución de los niveles del factor II es lo más importante para la eficacia clínica, los beneficios de la warfarina se retrasan varios días tras su inicio.

La warfarina es un anticoagulante eficaz para la prevención y el tratamiento de la tromboembolia en múltiples indicaciones clínicas, como la tromboembolia venosa y los acontecimientos tromboembólicos originados por la fibrilación auricular o la sustitución de válvulas cardíacas. Sin embargo, los anticoagulantes orales directos (ACOD) han sustituido en gran medida a la warfarina, excepto en el caso de los pacientes que tienen válvulas cardíacas protésicas o afecciones como el síndrome antifosfolipídico de alto riesgo, para los que los antagonistas de la vitamina K siguen siendo el anticoagulante de elección.

Dosificación y seguimiento. La warfarina tiene un índice terapéutico estrecho y sus efectos deben vigilarse para evitar tromboembolias recurrentes si es subterapéutica o hemorragias si es supraterapéutica. La monitorización se realiza con el tiempo de protrombina (TP), que se notifica como índice normalizado internacional (INR). El INR objetivo para la mayoría de las indicaciones clínicas es de 2,5 (rango, de 2 a 3), pero el INR objetivo es de 3,0 (rango, de 2,5 a 3,5) para los pacientes con una válvula cardíaca protésica mecánica en posición mitral. El TP puede comprobarse en una muestra de sangre extraída mediante flebotomía o en una muestra capilar obtenida por punción digital. Una dosis inicial típica sería de 5 mg diarios con un nivel inicial de INR comprobado a los 3 días de iniciar la terapia, luego diariamente en función del resultado hasta que el INR esté en rango (con modificaciones de la dosis según sea necesario; tabla 70-4), luego en 1 o 2 semanas, y después cada 4 semanas cuando se alcance una dosis estable. Los polimorfismos en los genes que codifican el complejo 1 de la epóxido reductasa de la vitamina *K (epóxido reductasa C1 de la vitamina K)* y la enzima CYP2C9 se asocian con menores requisitos de dosificación, pero la dosificación basada en tales datos no ha sido mejor que la terapia estándar.[A4]

El INR, que es más sensible al nivel de factor VII, suele alcanzar su rango terapéutico antes de que el nivel de factor II, que es el más importante para la eficacia, haya descendido lo suficiente para una verdadera eficacia terapéutica. Como resultado, normalmente se requieren de 4 a 5 días de terapia para lograr un efecto terapéutico completo. Los pacientes a los que se inicie el tratamiento con warfarina para el tratamiento de una tromboembolia aguda deben recibir concomitantemente heparina, que debe continuarse hasta que el INR se encuentre en el intervalo terapéutico objetivo durante 2 días.

Entre los factores que pueden influir negativamente en el INR se incluyen la adherencia, los cambios en la ingesta de vitamina K, otros medicamentos (v. tabla 70-2,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nota a pie) y las afecciones comórbidas. La realización de pruebas precisas en el punto de atención mediante sangre capilar obtenida por punción en el dedo ha permitido un autodiagnóstico más frecuente, más tiempo en rango terapéutico y, probablemente, mejores resultados clínicos.

Efectos adversos. La tasa media de hemorragias graves en pacientes que toman un antagonista de la vitamina K para el tratamiento de la fibrilación auricular es de unas 2,51 hemorragias por cada 100 pacientes-año, y la zona de hemorragia más frecuente es el tracto gastrointestinal. El riesgo de hemorragia asociado al uso de un antagonista de la vitamina K aumenta a medida que el INR se hace cada vez más supraterapéutico. El riesgo de hemorragia también aumenta en pacientes cuyos resultados del INR son difíciles de manejar, pacientes que toman concomitantemente ácido acetilsalicílico u otras terapias antiplaquetarias, pacientes de edad avanzada y pacientes con afecciones comórbidas como enfermedad hepática o trombocitopenia.

Reversión del efecto anticoagulante. Para los pacientes asintomáticos con un INR elevado aislado es apropiado simplemente disminuir la dosis o suspender el antagonista de la vitamina K durante 1 o 2 días (tabla 70-5). Dado que este enfoque depende de la síntesis de nuevos factores, tarda unos días en repercutir en el INR. Para los resultados de INR que son marcadamente elevados, la reversión puede aumentarse mediante la suplementación con vitamina K (2,5-5,0 mg por vía oral). Para los pacientes con complicaciones hemorrágicas puede conseguirse una normalización urgente aumentando la terapia de vitamina K con concentrados de complejo de protrombina de cuatro factores (INR pretratamiento de 2 a < 4, 25 unidades/kg, sin superar las 2.500 unidades; INR pretratamiento de 4 a 6, 35 unidades/kg, sin superar las 3.500 unidades; INR pretratamiento > 6, 50 unidades/kg, sin superar las 5.000 unidades), que contienen factores VII, IX, X y II, y que son más eficaces que el plasma fresco congelado para este fin.

TABLA 70-4 PROTOCOLO DE DOSIS DE WARFARINA

1. ALCANZAR UN RANGO TERAPÉUTICO		
DÍA	**INR**	**DOSIS RECOMENDADA (mg)**
1		5
2		5
3	< 1,5 1,5-1,9 2,0-3,0 > 3,0	10 5 2,5 0
4	<1,5 1,5-1,9 2,0-3,0 3,0-4,0 > 4,0	10 7,5 5 2,5 0
5	< 1,5 1,5-1,9 2,0-3,0 3,0-4,0 > 4,0	10 7,5 5 2,5 0
6	< 1,5 1,5-1,9 2,0-3,0 3,0-4,0 > 4,0	12,5 10 5 2,5 0
2. INR-OBJETIVO DE INR		
2-3	Objetivo, 2,5	Tromboembolia venosa (tratamiento y prevención), fibrilación auricular, válvula cardíaca bioprotésica
2,5-3,5	Objetivo, 3,0	Válvula cardíaca protésica mecánica (excepto pacientes de bajo riesgo con válvulas aórticas bidisco) Síndrome antifosfolipídico con tromboembolia recurrente

INR, índice normalizado internacional.

Anticoagulantes orales directos

Los anticoagulantes orales directos (ACOD) son pequeñas moléculas que inhiben específicamente la trombina o el factor Xa (v. tabla 70-2). Debido a su eficacia, seguridad y facilidad de uso, los anticoagulantes orales directos, a menudo con ajustes de dosis, han sustituido en gran medida a la warfarina para la mayoría de las indicaciones clínicas.[3,4]

Inhibidores directos de la trombina

El etexilato de dabigatrán es un profármaco oral que las esterasas séricas convierten rápidamente en dabigatrán, que es un inhibidor directo de la trombina potente y reversible (tabla 70-6). Tiene un inicio de acción rápido, una semivida de 14 a 17 h y se elimina predominantemente por el riñón. La concentración sérica de dabigatrán puede verse afectada por fármacos que inducen o inhiben el transportador de la glucoproteína P (p. ej., dronedarona, ketoconazol sistémico), pero las interacciones son generalmente menores.

El dabigatrán no es inferior a la warfarina para la prevención del ictus y la tromboembolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular,[5] con menos hemorragias con la dosis diaria de 110 mg. El dabigatrán es tan eficaz como la warfarina para el tratamiento de la tromboembolia venosa aguda. En este contexto, el tratamiento debe iniciarse con un anticoagulante parenteral (p. ej., heparina no fraccionada o HBPM) durante 5 días antes de iniciar la terapia con dabigatrán (v. tabla 70-6). El dabigatrán también es eficaz para la prevención prolongada de la tromboembolia venosa recurrente, y es tan eficaz como la enoxaparina para la prevención de la tromboembolia venosa en pacientes sometidos a artroplastia total de cadera o artroplastia total de rodilla, con un perfil de seguridad similar. Sin embargo, como ocurre con otros anticoagulantes orales directos, el dabigatrán no puede sustituir a la warfarina en pacientes con válvulas cardíacas protésicas. En general, debe evitarse el dabigatrán en pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), aunque existe una dosis más baja (75 mg dos veces al día) para pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15-30 ml/min.

Dosificación y seguimiento. El dabigatrán se toma dos veces al día sin tener en cuenta la comida, pero la dosis varía según la indicación. El dabigatrán se absorbe principalmente en la parte inferior del estómago y el duodeno, y los procedimientos bariátricos de *bypass* gástrico pueden disminuir la absorción.[6] No es necesario un seguimiento de laboratorio. El INR y el TTPa pueden prolongarse, pero el grado de prolongación se correlaciona mal con la concentración del fármaco. El tiempo de trombina es el ensayo de cribado más útil para la detección de un efecto anticoagulante (p. ej., sospecha de sobredosis de fármacos, traumatismo agudo, necesidad de cirugía urgente).

Efectos adversos. La dispepsia, que es un efecto secundario frecuente, puede disminuirse tomando el fármaco con alimentos. El riesgo de hemorragia grave, en particular de hemorragia intracraneal, es menor que con la warfarina y es comparable al riesgo de hemorragia asociado a los demás anticoagulantes orales directos. Las hemorragias gastrointestinales son más frecuentes con el dabigatrán, posiblemente relacionadas con el contenido de ácido tartárico de la píldora, que está diseñado para aumentar la absorción.

Reversión del efecto anticoagulante. El idarucizumab, que es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado desarrollado para invertir específicamente el efecto del dabigatrán,[7] se une irreversiblemente al dabigatrán, con una afinidad

TABLA 70-5 ESTRATEGIAS DE REVERSIÓN DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE CON ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K

INR	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	INTERVENCIÓN
< 5,0	Ninguna	Disminuya o retenga 1 dosis, vuelva a comprobar el INR en 1-2 semanas
5,0-9,9	Ninguna	Disminuya o retenga 1-2 dosis, vuelva a comprobar el INR en 1-2 semanas
≥ 10	Ninguna	Suspenda el AVK, considere la vitamina K oral (2,5 a 5,0 mg) y vuelva a comprobar el INR en 2-3 días; reanude el AVK cuando el INR esté en rango terapéutico con un ajuste adecuado de la dosis
Cualquiera	Hemorragia grave	Suspenda los AVK, administre vitamina K (10 mg i.v. u oralmente) y considere la suplementación con CCP de cuatro factores (pretratamiento del INR 2 a < 4, 25 unidades/kg, sin exceder 2.500 unidades; pretratamiento del INR 4 a 6, 35 unidades/kg, sin exceder 3.500 unidades; pretratamiento del INR > 6, 50 unidades/kg, sin exceder 5.000 unidades), PFC o factor VIIa* recombinante; vuelva a comprobar el INR en 24 h
Cualquiera	Hemorragia potencialmente mortal	Retenga el AVK, administre CCP de cuatro factores (igual que en el caso anterior), PFC (1-2 unidades) o factor VIIa recombinante (aproximadamente 16 µg/kg),* suplementado con vitamina K (10 mg i.v. u oralmente)

*El factor VIIa recombinante puede asociarse a episodios tromboembólicos cuando se utiliza en este contexto y solo debe emplearse cuando no se disponga de CCP o PFC.
AVK, antagonista de la vitamina K; CCP, concentrado de complejo de protrombina; INR, índice normalizado internacional; i.v., intravenoso; PFC, plasma fresco congelado.
Adaptado de Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest.* 2008;133:160S-198S.

TABLA 70-6 ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA

	DABIGATRÁN	RIVAROXABÁN	APIXABÁN	EDOXABÁN
Mecanismo de acción	Inhibidor directo del factor IIa (trombina)	Inhibidor directo del factor Xa	Inhibidor directo de Xa	Inhibidor directo del factor Xa
DOSIFICACIÓN				
Fase aguda (en las primeras 1-3 semanas del diagnóstico)	Terapia inicial con un anticoagulante parenteral durante al menos 5 días	La terapia inicial es de 15 mg 2 veces al día durante 21 días	La terapia inicial es de 10 mg 2 veces al día durante 7 días	Terapia inicial con un anticoagulante parenteral durante 5-10 días
Fase de tratamiento (tras la fase aguda, y continúa durante 3-6 meses desde el diagnóstico)	150 mg 2 veces al día	20 mg diarios	5 mg 2 veces al día	60 mg 1 vez al día (30 mg 1 vez al día si el peso es ≤ 60 kg)
Tromboprofilaxis prolongada (tras la fase de tratamiento, y suele durar indefinidamente)	Igual que para la fase de tratamiento	10 o 20 mg diarios	2,5 o 5 mg 2 veces al día	Igual que para la fase de tratamiento
Fibrilación auricular (duración indefinida)	150 mg o 110 mg 2 veces al día	20 mg diarios	5 mg 2 veces al día	60 mg o 30 mg al día
Prevención de TEV tras cirugía de sustitución de rodilla o cadera (14-30 días)	110 mg (dosis inicial) y después 220 mg al día	10 mg diarios	2,5 mg 2 veces al día	No aplicable
AJUSTE RENAL				
Aclaramiento de creatinina en ml/min				
> 95	Sin ajuste de dosis	Sin ajuste de dosis	Sin ajuste de dosis	Evitar
50-95	"	"	"	Sin ajuste de dosis
30-49	"	"	2,5 mg 2 veces al día para la FA	"
15-29	Evitar	Evitar	"	30 mg
< 15	"	"	"	Evitar
INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS CLAVE				
Aumentar los niveles	Amiodarona, quinidina, antifúngicos azólicos (p. ej., ketoconazol), ritonavir	Antifúngicos azólicos (p. ej., ketoconazol), ritonavir, claritromicina		
Disminuir los niveles	Rifampicina	Anticonvulsivos (p. ej., fenitoína, carbamacepina), rifampicina		
Antídoto	Idarucizumab (5 g por vía intravenosa)	Andexanet α (v. tabla 70-7)		
Seguimiento en laboratorio	No es necesario, pero puede comprobar si hay fármaco con un tiempo de trombina modificado	No es necesario, pero puede comprobar la presencia del fármaco con un ensayo antifactor Xa		

unas 350 veces superior a la afinidad del dabigatrán por la trombina. La administración de idarucizumab (5 g por vía intravenosa, suministrados en dos viales separados de 2,5 g/50 ml infundidos consecutivamente) normaliza la prolongación del tiempo de trombina inducida por el dabigatrán en cuestión de minutos de forma dependiente de la dosis.

Inhibidores directos del factor Xa

Varios anticoagulantes orales directos que actúan específicamente sobre el factor Xa son el rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán (v. tabla 70-6). Aunque estos agentes comparten algunas características, cada uno tiene también características únicas que pueden hacer que uno sea más atractivo que los otros en determinadas situaciones.

Cada uno de los inhibidores del factor Xa es tan eficaz como la warfarina para el tratamiento de la tromboembolia venosa aguda, con un riesgo de hemorragia que oscila entre similar y ligeramente inferior al de la warfarina.[8] Estos agentes también son eficaces para el tratamiento y la profilaxis secundaria de la tromboembolia venosa en pacientes con cáncer, en los que son más eficaces que las HBPM, pero se asocian con algo más de hemorragia.[A5,9] Los inhibidores del factor Xa también son no inferiores o superiores a la warfarina para la prevención del ictus isquémico y la tromboembolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular,[10] salvo que el edoxabán no es tan bueno como la warfarina en pacientes con un aclaramiento de creatinina superior a 95 ml/min.

El rivaroxabán (10 o 20 mg diarios) y el apixabán (2,5 o 5,0 mg dos veces al día) son eficaces para la tromboprofilaxis prolongada en pacientes con tromboembolia venosa. El rivaroxabán (10 mg diarios) y el apixabán (2,5 mg dos veces al día) son eficaces para la tromboprofilaxis tras una artroplastia total de cadera o de rodilla (duración mínima de 10 a 14 días, ampliable hasta 35 días). En pacientes con enfermedad arterial coronaria estable, el rivaroxabán (2,5 mg dos veces al día), combinado con ácido acetilsalicílico, puede disminuir la frecuencia de acontecimientos vasculares graves en comparación con el ácido acetilsalicílico solo, aunque se asocia a un mayor riesgo de hemorragia grave,[A6] y esta combinación también es mejor que el ácido acetilsalicílico solo en la prevención de acontecimientos adversos en las extremidades en pacientes con enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores (cap. 65).[A7] Para los pacientes hospitalizados por enfermedad médica, un ciclo prolongado de rivaroxabán tras el alta (10 mg diarios durante 45 días) disminuye el riesgo de acontecimientos tromboembólicos mortales y graves sin aumentar significativamente las hemorragias graves.[A8] El rivaroxabán, el apixabán y el dabigatrán se han utilizado como anticoagulantes alternativos en pacientes con trombocitopenia inducida por la heparina. Sin embargo, el rivaroxabán es menos eficaz que la warfarina en pacientes de alto riesgo con síndrome antifosfolipídico.[A9]

Dosificación y seguimiento. El rivaroxabán se administra una vez al día para todas las indicaciones, excepto durante los primeros 21 días de tratamiento de la tromboembolia venosa aguda y para los pacientes con enfermedad arterial coronaria o enfermedad arterial periférica, en los que se administra dos veces al día. El fármaco se absorbe rápidamente, principalmente en el estómago y el intestino delgado, con un tiempo hasta el efecto máximo de 2 a 4 h. Se absorbe mejor si se toma con alimentos. Se metaboliza por el CYP3A4 y debe evitarse en pacientes en tratamiento con inductores o inhibidores potentes de la glucoproteína P o del CYP3A4, como la carbamacepina, la fenitoína, la rifampicina, el ketoconazol sistémico o el ritonavir. Aproximadamente dos tercios del fármaco se excretan por la orina (la mitad sin cambios y la otra mitad como metabolitos inactivos), por lo que debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 15-30 ml/min). El rivaroxabán está altamente ligado a las proteínas en la circulación y no se elimina mediante hemodiálisis.

El apixabán se administra dos veces al día para todas las indicaciones clínicas y puede tomarse con o sin alimentos. Se absorbe rápidamente, principalmente en el tracto gastrointestinal superior, con un tiempo hasta el efecto máximo de 3 a 4 h. Se elimina principalmente por metabolismo por CYP3A4 y otros citocromos a metabolitos inactivos, y debe evitarse en pacientes en tratamiento con inhibidores o inductores fuertes del sistema P-450. Aproximadamente el 25% del fármaco se excreta en la orina, y el resto, en las heces. Para la prevención y el tratamiento de la tromboembolia venosa no es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal. Para el tratamiento de la fibrilación auricular, la dosis debe reducirse a 2,5 mg 2 veces al día en pacientes con una creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl y una edad ≥ 80 años o un peso corporal ≤ 60 kg. Al igual que el rivaroxabán, el apixabán está altamente ligado a las proteínas y no se elimina por hemodiálisis.

El edoxabán se administra una vez al día y puede tomarse con o sin alimentos. Se absorbe rápidamente, principalmente en el intestino delgado proximal, con un tiempo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 70-7 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE ANDEXANET α

INHIBIDOR DEL FACTOR XA	ÚLTIMA DOSIS DE INHIBIDOR DEL FACTOR XA	*TIEMPO DESDE LA ÚLTIMA DOSIS DE INHIBIDOR DEL FACTOR XA*	
		< 8 h O DESCONOCIDO	≥ 8 h
Apixabán	≤ 5 mg > 5 mg o desconocido	Dosis bajas de andexanet α Altas dosis de andexanet α	Dosis bajas de andexanet α
Rivaroxabán	≤ 10 mg > 10 mg o desconocido	Dosis bajas de andexanet α Altas dosis de andexanet α	

Dosis bajas de andexanet α: bolo i.v. inicial de 400 mg administrado a una velocidad objetivo de unos 30 mg/min, seguido en 2 min de una infusión i.v. continua de 4 mg/min durante un máximo de 120 min.
Dosis altas de andexanet α: bolo i.v. inicial de 800 mg administrado a una velocidad objetivo de unos 30 mg/min, seguido en 2 min de una infusión i.v. continua de 8 mg/min durante un máximo de 120 min.
Para los pacientes que reciben edoxabán, enoxaparina u otras heparinas de bajo peso molecular, se ha utilizado la dosis alta de andexanet α.

TABLA 70-8 AGENTES ANTIPLAQUETARIOS

FÁRMACO	CLOPIDOGREL	PRASUGREL	TICAGRELOR	CANGRELOR	TIROFIBÁN	EPTIFIBATIDA	VORAPAXAR
Profármaco	Sí	Sí	No	No	No	No	No
Vía de administración	Oral	Oral	Oral	Intravenosa	Intravenosa	Intravenosa	Oral
Mecanismo de acción	Inhibición de $P2Y_{12}$	Inhibición de $P2Y_{12}$	Inhibición de $P2Y_{12}$	Inhibición de $P2Y_{12}$	Inhibición de GPIIb/IIIa	Inhibición de GPIIb/IIIa	Inhibición de PAR-1
Inicio de acción	2-6 h	30 min	30 min	2 min	< 15 min	< 15 min	1-2 h
Duración de la acción	3-10 días	7-10 días	3-5 días	1-2 h	4-8 h	4-8 h	2-3 semanas
Retirada antes de la cirugía	5 días	7 días	5 días	1 h	8 h	8 h	12 h
Dosis de carga	300-600 mg	60 mg	180 mg	30 µg/kg	25 µg/kg	180 µg/kg	NA
Dosis regular	75 mg diarios	10 mg diarios	90 mg 2 veces al día	4 µg/kg/min en infusión	0,15 µg/kg/min en infusión	2 µg/kg/min en infusión	2,5 mg 2 veces al día

GP, glucoproteína.

hasta el efecto máximo de 1 a 2 h. La absorción depende de la solubilidad ácida. El edoxabán tiene un metabolismo CYP450 insignificante, pero los inductores o inhibidores de la glucoproteína P (p. ej., rifampicina, ketoconazol sistémico y claritromicina) pueden afectar a las concentraciones séricas. Aproximadamente el 50% del fármaco se excreta por el riñón, principalmente sin cambios. La dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 15 a 50 ml/min), y debe evitarse el edoxabán en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 15 ml/min).

Deben tenerse en cuenta varias diferencias notables entre estos tres anticoagulantes orales directos a la hora de iniciar la terapia. Al igual que el dabigatrán, el edoxabán requiere una fase inicial de iniciación con heparina o una HBPM antes de empezar a utilizarlo para una indicación aguda. Por el contrario, el rivaroxabán y el apixabán no requieren terapia simultánea con HBPM o heparina si se inician con una dosis más alta durante 7 días (apixabán) o 21 días (rivaroxabán).

Efectos adversos. Aparte de las hemorragias, los inhibidores directos del factor Xa se asocian a relativamente pocos acontecimientos adversos. En comparación con la warfarina, el riesgo de hemorragia grave es menor, sobre todo de hemorragia intracraneal, pero el riesgo de hemorragia gastrointestinal aumenta con el rivaroxabán[11] y el riesgo de hemorragia menstrual aumenta, sobre todo, con el rivaroxabán.[12]

Reversión del efecto anticoagulante. Para la mayoría de los pacientes que presentan complicaciones hemorrágicas con los inhibidores del factor Xa, basta con suspender el fármaco y proporcionar medidas de apoyo. Sin embargo, para las complicaciones hemorrágicas graves, el andexanet α (una forma recombinante modificada del factor Xa que es enzimáticamente inactiva, pero se une a los inhibidores del factor Xa y los neutraliza rápidamente) es eficaz en 12 h contra los inhibidores orales del factor Xa, así como contra la enoxaparina y el fondaparinux (tabla 70-7).[13] Si no se dispone de andexanet α, pueden utilizarse concentrados de complejo de protrombina de cuatro factores (2.000 unidades una vez, o 25 a 50 unidades/kg una vez) como alternativa prohemostática inespecífica.[14]

Estrategias anticoagulantes en desarrollo

Se están desarrollando varias estrategias prometedoras dirigidas al factor XI basadas en el concepto de que el factor XI es importante para la trombosis, pero no para la hemostasia.[15] La disminución de los niveles del factor XI con un oligonucleótido antisentido proporciona una profilaxis eficaz contra la tromboembolia venosa postoperatoria en pacientes sometidos a una artroplastia total de rodilla unilateral primaria electiva.[A10] La inhibición directa del factor Xia con un anticuerpo monoclonal totalmente humano[A11] o con un inhibidor de molécula pequeña[A12] también puede prevenir la tromboembolia venosa postoperatoria en pacientes sometidos a una artroplastia total de rodilla.

TRATAMIENTO ANTIPLAQUETARIO

El desarrollo de fármacos antiagregantes plaquetarios para uso clínico ha seguido de cerca la comprensión de los receptores de la superficie plaquetaria que, en condiciones específicas, se activan, dando lugar a la adhesión y agregación plaquetaria, el ensamblaje de las proteínas de la coagulación y la formación de trombos envueltos en una malla de fibrina (tabla 70-8). Ningún antagonista directo puede anular sus efectos, por lo que el tratamiento de las hemorragias se basa en transfusiones de plaquetas (normalmente 1 U de plaquetas, excepto 2 U para los inhibidores de P2Y12 y los inhibidores de la glucoproteína [GP] IIb/IIIa) y desmopresina (0,3 µg/kg cada 12 h). También puede administrarse crioprecipitado (1 unidad por cada 10 kg de peso corporal) en hemorragias relacionadas con GPIIb/IIIa.

Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico representa un pilar fundamental para la prevención y el tratamiento de los episodios vasculares ateroescleróticos, incluidos el ictus isquémico (cap. 376), el síndrome coronario agudo (cap. 57), la enfermedad coronaria crónica (cap. 56) y la enfermedad arterial periférica (cap. 65).

Farmacología. El ácido acetilsalicílico acetila de forma irreversible la ciclooxigenasa (COX), perjudicando así el metabolismo de la prostaglandina y la síntesis del tromboxano A_2. El ácido acetilsalicílico se absorbe rápidamente en el estómago y el duodeno, y alcanza los niveles máximos en 15-20 min y la inhibición plaquetaria en 40-60 min tras su administración. A pesar de la rápida eliminación del fármaco (20 min), la inhibición plaquetaria persiste durante la vida de la plaqueta (7 ± 2 días) debido a la inactivación irreversible de la COX-1 por el ácido acetilsalicílico. Para la protección cardiovascular, 81 mg al día[A13] son tan eficaces como dosis más altas y se asocian a menos hemorragias.

Usos clínicos. Aunque todos los pacientes pueden obtener beneficios relativos razonablemente similares del ácido acetilsalicílico para prevenir acontecimientos vasculares, los riesgos de hemorragia aumentan con la edad. El efecto beneficioso neto del ácido acetilsalicílico viene determinado por el riesgo absoluto del paciente de sufrir eventos vasculares y de hemorragia en función de las condiciones subyacentes específicas del paciente. Los pacientes con un riesgo absoluto bajo obtienen un beneficio absoluto mínimo, mientras que los pacientes con un riesgo elevado (p. ej., con síndrome coronario agudo, síndrome coronario crónico, intervención coronaria percutánea o ictus isquémico) obtienen un beneficio mayor. El ácido acetilsalicílico (81 mg) también es útil para reducir la probabilidad de desarrollar cáncer colorrectal (cap. 179).[A14]

Prevención primaria de eventos vasculares. La relación beneficio-riesgo del ácido acetilsalicílico con una dosis de 75 a 100 mg diarios se vuelve favorable cuando el riesgo de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica a 10 años es ≥ 10%, a pesar del mayor riesgo de hemorragia.[16] En consecuencia, el ácido acetilsalicílico puede ser beneficioso para la prevención primaria del IM y el ictus en personas que no han logrado un control óptimo de los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular ateroesclerótica. Sin embargo, el ácido acetilsalicílico profiláctico no se recomienda para la prevención primaria en adultos mayores de 70 años debido a los riesgos de hemorragia.[A15]

Prevención secundaria de eventos vasculares. El ácido acetilsalicílico es un agente antiplaquetario de primera línea para la presentación secundaria y un componente rutinario de los regímenes antiplaquetarios duales útiles tras un síndrome coronario agudo (cap. 57), con o sin intervención coronaria percutánea (cap. 59).[A16]

Síndrome coronario agudo. La duración de la terapia antiplaquetaria dual tras un síndrome coronario agudo (cap. 57) se basa en el riesgo de isquemia comparado con el riesgo de hemorragia.[17] En general, los pacientes con un riesgo bajo e intermedio de hemorragia suelen tratarse hasta 12 meses, mientras que los pacientes con un riesgo alto o muy alto de hemorragia pueden tratarse de 1 a 3 meses. La terapia antiplaquetaria dual prolongada más allá de 1 año debe considerarse para pacientes con alto riesgo de eventos isquémicos y trombóticos, incluyendo a pacientes con diabetes mellitus, infarto de miocardio recurrente, enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria concomitante, enfermedad renal crónica, enfermedad de la arteria coronaria principal izquierda, *stents* bifurcados o antecedentes de trombosis de *stent.*

Síndrome arterial coronario crónico. El ácido acetilsalicílico puede reducir los eventos vasculares en una amplia variedad de pacientes de alto riesgo. La terapia antiplaquetaria (predominantemente ácido acetilsalicílico) reduce el infarto de miocardio no mortal y el ictus no mortal aproximadamente en un tercio y la muerte vascular en cerca de un 25%.

Injerto de derivación de arteria coronaria e intervención coronaria percutánea. Se recomienda tomar ácido acetilsalicílico después de un injerto de derivación de arteria coronaria torácica interna y de otro tipo. Se recomienda la terapia antiplaquetaria dual después de un IDAC sin circulación extracorpórea.[18] Las recomendaciones para la intervención coronaria percutánea incluyen el ácido acetilsalicílico antes y después del procedimiento. Para los pacientes que no toleren el ácido acetilsalicílico, se sugiere un tratamiento previo con clopidogrel (dosis de carga oral de 600 mg seguida de 75 mg diarios). La terapia antiplaquetaria dual con ácido acetilsalicílico y un agonista del receptor P2Y12 suele recomendarse ahora solo durante 1-3 meses tras la inserción de un *stent* liberador de fármacos sin polímero.

Enfermedad arterial periférica. Aunque se ha demostrado que reduce la mortalidad cardiovascular en la enfermedad cardiovascular ateroesclerótica, los datos del ácido acetilsalicílico en la enfermedad arterial periférica (cap. 65) son menos sólidos. Las recomendaciones actuales son una terapia antiplaquetaria con ácido acetilsalicílico solo (75-325 mg al día) o clopidogrel solo (75 mg al día) para reducir el IM, el ictus y la muerte vascular en pacientes con enfermedad arterial periférica sintomática.

Efectos adversos. El principal efecto adverso del ácido acetilsalicílico es la hemorragia, especialmente la gastrointestinal alta. Estos riesgos son menores con dosis más bajas de ácido acetilsalicílico (75-100 mg diarios) y con monoterapia de ácido acetilsalicílico en comparación con la terapia antiplaquetaria dual. Los riesgos de hemorragia son mayores en pacientes con antecedentes de enfermedad ácido-péptica o hemorragia gastrointestinal, o que padezcan coagulopatía, trombocitopenia, enfermedad renal o hepática crónica o hipertensión mal controlada. La toxicidad por salicilatos (cap. 96), ya sea una sobredosis intencionada o no, es una emergencia potencialmente mortal.

Antagonistas del receptor plaquetario $P2Y_{12}$

La densidad de receptores $P2Y_{12}$ en la superficie plaquetaria, unida a su papel activo en la activación y agregación de las plaquetas, hace de este receptor una diana atractiva para la inhibición farmacológica. El clopidogrel (75 mg una vez al día), el prasugrel (10 mg una vez al día) y el ticagrelor (90 mg dos veces al día) son inhibidores orales del receptor ADP estimulador de las plaquetas ($P2Y_{12}$), mientras que el cangrelor se administra por vía intravenosa. El clopidogrel y el prasugrel se unen de forma irreversible al receptor $P2Y_{12}$ plaquetario, mientras que el ticagrelor y el cangrelor lo hacen de forma reversible.

Farmacología. El clopidogrel se absorbe rápidamente tras la administración oral y los niveles máximos del metabolito circulante predominante se producen 60 min después. Como profármaco, se metaboliza ampliamente en el hígado a un compuesto activo con una semivida de eliminación plasmática de 7,7 ± 2,3 h. La inhibición dependiente de la dosis de la agregación plaquetaria mediada por ADP se observa varias horas después de una dosis oral única de clopidogrel.

El prasugrel es un profármaco que sufre una rápida desesterificación a una tiolactona intermedia, que luego se convierte en el metabolito activo a través de un único paso dependiente del CYP. Las concentraciones máximas del metabolito activo del prasugrel se alcanzan en las 0,5 h siguientes a la administración oral. Tras la interrupción, la agregación plaquetaria vuelve a los niveles previos al tratamiento en un plazo de 7 a 10 días.

El ticagrelor, a diferencia del clopidogrel y el prasugrel, no requiere activación o conversión metabólica para la inhibición plaquetaria. Se absorbe rápidamente y se consigue una inhibición del 60 al 80% de la agregación plaquetaria inducida por ADP entre 2 y 4 h después de una dosis de carga de 180 mg. Su semivida plasmática es de 6 a 13 h, por lo que se requiere una administración dos veces al día.

El cangrelor intravenoso actúa en 20 min para lograr una inhibición de alto nivel de la agregación plaquetaria inducida por ADP. El cangrelor ocupa el sitio de unión del $P2Y_{12}$ plaquetario, impidiendo así la unión y el efecto farmacodinámico del clopidogrel y el prasugrel, pero no del ticagrelor. Tras una rápida desfosforilación, se excreta por la orina (58%) y las heces (35%), con una semivida promedio de 3 a 6 min.

Usos clínicos. La monoterapia con inhibición de $P2Y_{12}$ proporciona esencialmente los mismos beneficios y riesgos que la monoterapia con ácido acetilsalicílico. En consecuencia, la monoterapia con $P2Y_{12}$ suele limitarse a pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico o a situaciones en las que la terapia antiplaquetaria dual está indicada para la prevención secundaria en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. El ticagrelor y el prasugrel son inhibidores antiplaquetarios más potentes que el clopidogrel, por lo que suelen proporcionar más protección antitrombótica, pero con un mayor riesgo de hemorragia. Por lo tanto, en general se prefiere el clopidogrel en pacientes con un alto riesgo de hemorragia subyacente.

Prevención secundaria

Infarto agudo de miocardio y endoprótesis. El clopidogrel o el ticagrelor añadidos al ácido acetilsalicílico durante un máximo de 12 meses mejoran los resultados en los pacientes que han sobrevivido a un infarto de miocardio con elevación del segmento ST en comparación con el ácido acetilsalicílico solo. El ticagrelor más ácido acetilsalicílico durante 30 días también es más eficaz que el ácido acetilsalicílico solo en pacientes que han sufrido un ictus isquémico o un accidente isquémico transitorio.[A17,A18]

Síndrome coronario agudo y postintervención coronaria percutánea. El ácido acetilsalicílico más clopidogrel es superior al ácido acetilsalicílico solo en los pacientes que sufren un síndrome coronario agudo, a pesar de conllevar un mayor riesgo de hemorragia.[19] El prasugrel es incluso más eficaz (alrededor de un 20%) que el clopidogrel, pero con un riesgo aún mayor de hemorragia.

El cangrelor se utiliza como complemento de la intervención coronaria percutánea para reducir el riesgo de IM periprocedimiento, revascularización coronaria repetida y trombosis del *stent* en pacientes que no han sido tratados con un antagonista de la GPIIb/IIIa.[20] En la transición de cangrelor a un antagonista del receptor $P2Y_{12}$ oral puede administrarse ticagrelor durante la administración de cangrelor, pero el clopidogrel debe administrarse tras el cese del cangrelor y el prasugrel.

Tras una intervención coronaria percutánea, 12 meses de tratamiento dual con ácido acetilsalicílico más clopidogrel o prasugrel reducen el riesgo de trombosis en el *stent* y los principales acontecimientos cardiovasculares adversos, pero a expensas de un mayor riesgo de hemorragia. En comparación, en pacientes con un síndrome coronario agudo, la monoterapia con ticagrelor (180 mg de dosis de carga, 90 mg dos veces al día a partir de entonces) es preferible a la monoterapia con clopidogrel para reducir los acontecimientos coronarios posteriores. El ácido acetilsalicílico más ticagrelor puede reducir la incidencia de episodios isquémicos en pacientes con diabetes y enfermedad coronaria conocida, pero sin antecedentes de IM o ictus, especialmente tras una intervención coronaria percutánea previa,[A19] pero el modesto beneficio (reducción absoluta < 1%) viene acompañado de un mayor riesgo de hemorragia grave (aumento absoluto del 2,2%). El clopidogrel y el ticagrelor son equivalentes en pacientes con enfermedad arterial periférica.[A20]

La terapia antiplaquetaria dual tras una intervención coronaria percutánea reduce el riesgo de eventos isquémicos en comparación con la monoterapia, pero aumenta el riesgo de hemorragia.[A21] Con los modernos *stents* liberadores de fármacos sin polímeros, la opción preferida parece ser de 1 a 3 meses como máximo de terapia antiplaquetaria dual, seguida de un tratamiento continuo con ácido acetilsalicílico o clopidogrel. El clopidogrel puede ser preferible al ácido acetilsalicílico en monoterapia.

Procedimientos intracardíacos. Las directrices actuales recomiendan el uso de terapia antiplaquetaria dual con ácido acetilsalicílico y clopidogrel durante 3-6 meses en pacientes que se han sometido a una sustitución valvular aórtica transcatéter (cap. 60),[21] aunque el beneficio incremental de la terapia antiplaquetaria dual sobre la terapia antiplaquetaria única no está demostrado. Tras la sustitución transcutánea de la válvula mitral o la inserción de un clip de válvula mitral, es razonable la monoterapia con ácido acetilsalicílico de 81 a 325 mg diarios durante 6 meses (cap. 60).[A22] Para la reparación mitral de borde a borde se recomienda un tratamiento antiplaquetario doble de corta duración (30 días), seguido de ácido acetilsalicílico, o monoterapia (ácido acetilsalicílico o clopidogrel) durante unos 6 meses. En los pacientes sometidos a un cierre percutáneo de una comunicación interauricular o de un foramen oval permeable (cap. 55), el régimen de tratamiento antitrombótico posterior al procedimiento suele incluir una combinación de ácido acetilsalicílico de 75 a 325 mg diarios más clopidogrel de 75 mg diarios durante 1-3 meses, seguida de monoterapia con ácido acetilsalicílico durante otros 3-5 meses. Tras el cierre (o exclusión) de un apéndice auricular izquierdo se suele administrar hasta 6 meses de terapia antiplaquetaria dual después del procedimiento, seguida de una monoterapia a largo plazo con ácido acetilsalicílico.

Efectos adversos. La púrpura trombocitopénica idiopática y la púrpura trombocitopénica trombótica (cap. 158) se han notificado raramente con clopidogrel. El prasugrel causa más hemorragias graves, hemorragias potencialmente mortales y hemorragias mortales en comparación con el clopidogrel. El prasugrel está contraindicado en pacientes con antecedentes de ataques isquémicos transitorios o ictus y, en general, no se recomienda en pacientes de 75 años o más. El ticagrelor puede revertirse con el anticuerpo monoclonal bentracimab bajo supervisión experta.

Terapia combinada anticoagulante y antiplaquetaria. En pacientes con enfermedad cardiovascular estable (cap. 56), la combinación de rivaroxabán más ácido acetilsalicílico puede reducir el punto final compuesto de muerte cardiovascular, ictus o infarto de miocardio, pero a costa de una mayor tasa de hemorragias graves. En pacientes con fibrilación auricular y que presentan un síndrome coronario agudo, las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

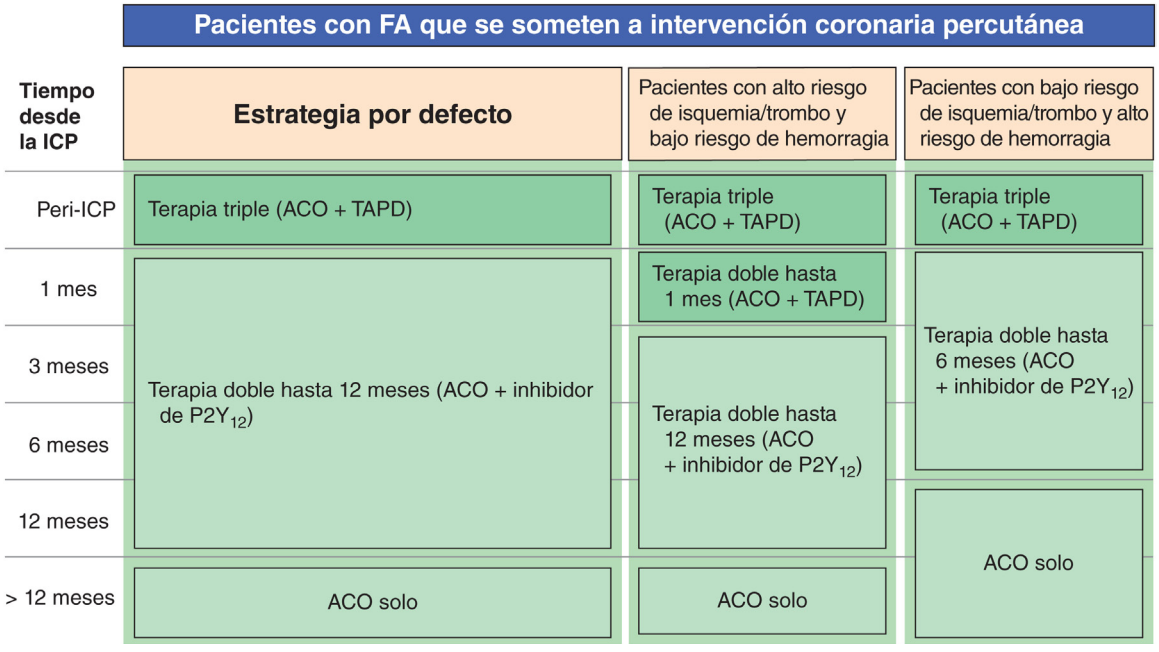

FIGURA 70-1. Gestión de la terapia antiplaquetaria en pacientes con fibrilación auricular (FA) sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) tratados con un anticoagulante oral: actualización del North American Consensus de 2018. Un régimen de doble terapia, consistente en terapia anticoagulante oral más un inhibidor de $P2Y_{12}$, debería considerarse para la mayoría de los pacientes inmediatamente después del período peri-ICP (estrategia por defecto). El ácido acetilsalicílico debe utilizarse durante el período peri-ICP, definido como la estancia en el hospital hasta el momento del alta, generalmente entre 1 y 2 días después de la ICP, y en algunos pacientes debe continuarse durante 1 semana después de la ICP. Debe preferirse un anticoagulante oral de acción directa (ACOD) no antagonista de la vitamina K a un antagonista de la vitamina K, a menos que esté contraindicado. El clopidogrel es el inhibidor de $P2Y_{12}$ de elección; el ticagrelor puede ser una alternativa en pacientes con alto riesgo trombótico y hemorragia aceptable; debe evitarse el prasugrel. Es razonable continuar con el ácido acetilsalicílico hasta 1 mes después de la ICP (es decir, terapia triple) en pacientes con alto riesgo trombótico y que tengan un riesgo aceptable de hemorragia. No se recomienda prolongar el tratamiento con ácido acetilsalicílico más allá de 1 mes tras la ICP. La terapia inhibidora de $P2Y_{12}$ debe interrumpirse al año en la mayoría de los pacientes; puede considerarse una interrupción más temprana (p. ej., 6 meses) en pacientes con bajo riesgo isquémico o alto riesgo de hemorragia; la continuación de la terapia antiplaquetaria más allá de 1 año debe considerarse solo en pacientes seleccionados con alto riesgo de recurrencias isquémicas y bajo riesgo de hemorragia. ACO, anticoagulante oral; TAPD, terapia antiplaquetaria dual. (Tomado de Angiolillo DJ, Bhatt DL, Cannon CP, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention: a North American perspective: 2021 update. *Circulation*. 2021;143:583-596. Con autorización.)

pruebas apoyan la seguridad y el beneficio de la terapia dual,[A23] aunque la monoterapia con un anticoagulante oral puede ser suficiente 1 año después de la intervención coronaria percutánea en algunos pacientes[A24] (fig. 70-1).

Los pacientes con enfermedad coronaria isquémica estable y una indicación clínica de anticoagulación de duración limitada, como una tromboembolia venosa, deben recibir una terapia triple durante un máximo de 3 meses, momento en el que se puede interrumpir el tratamiento anticoagulante. El ácido acetilsalicílico debe continuarse en combinación con clopidogrel durante otros 3-6 meses, seguidos de una monoterapia con ácido acetilsalicílico. En los pacientes con síndrome coronario agudo se recomienda la misma estrategia de tratamiento anticoagulante y ácido acetilsalicílico, pero el clopidogrel se recomienda durante 12 meses a menos que exista un riesgo alto o muy alto de hemorragia. Para los pacientes que tienen una indicación indefinida de terapia anticoagulante se recomienda la anticoagulación con una dosis profiláctica reducida (v. tabla 70-6) en combinación con un inhibidor del receptor $P2Y_{12}$ (se prefiere clopidogrel) durante 3-6 meses, seguido de un inhibidor del receptor $P2Y_{12}$ o ácido acetilsalicílico durante 6-12 meses; la terapia antiplaquetaria puede interrumpirse a los 12 meses.[22]

Antagonistas de los receptores plaquetarios GPIIb/IIIa intravenosos

Los dos antagonistas del receptor GPIIb/IIIa intravenosos son el tirofibán y la eptifibatida. Por lo general, estos agentes solo los utilizan los cardiólogos intervencionistas en situaciones de ausencia de flujo (permeabilidad sin perfusión) o una complicación trombótica tras una intervención coronaria percutánea. La duración de la inhibición plaquetaria con estos agentes es de unas 4 h tras el cese del tirofibán y la eptifibatida.

Inhibición de la fosfodiesterasa: cilostazol

Farmacología. El cilostazol, un derivado de la quinolinona, y varios de sus metabolitos inhiben la actividad de la fosfodiesterasa III y suprimen la degradación del monofosfato de adenosina cíclico. El aumento resultante del monofosfato de adenosina cíclico en las plaquetas y los vasos sanguíneos provoca la inhibición de la agregación plaquetaria y la vasodilatación, respectivamente.

El metabolismo se produce a través de las enzimas hepáticas del citocromo P-450 y la mayoría de los metabolitos se excretan por la orina (75% del aclaramiento total). El cilostazol y sus metabolitos activos tienen vidas medias de eliminación de unas 11-13 h. La coadministración a corto plazo de ácido acetilsalicílico con cilostazol inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP y ácido araquidónico aproximadamente en un 30 y un 25%, respectivamente, en comparación con el cilostazol solo.

Usos clínicos

Enfermedad arterial periférica. El cilostazol está aprobado para el tratamiento de la claudicación intermitente (cap. 65). El cilostazol no debe considerarse un sustituto del ácido acetilsalicílico o el clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo y enfermedad arterial periférica concomitante.

Efectos adversos. El efecto adverso más frecuente asociado al cilostazol es el dolor de cabeza. Otras causas relativamente frecuentes de interrupción del fármaco son las palpitaciones, la taquicardia ventricular y la diarrea. El cilostazol está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca de cualquier gravedad.

Inhibición directa de la trombina: vorapaxar

Farmacología. El vorapaxar, que es un inhibidor selectivo tricíclico derivado de la himbacina del receptor de la trombina, inhibe la agregación plaquetaria mediante un antagonismo reversible. El vorapaxar se absorbe rápidamente tras su administración oral, con concentraciones máximas en torno a 1 h. El vorapaxar se elimina principalmente, como su metabolito M19, a través de las heces (91,5%), y parcialmente en la orina (8,5%). Tiene una semivida efectiva de 3 a 4 días y una semivida terminal aparente de 8 días.

Usos clínicos. El vorapaxar está indicado para reducir la incidencia de acontecimientos cardiovasculares trombóticos en pacientes con antecedentes de IM o con enfermedad arterial periférica.

Efectos adversos. El vorapaxar se asocia a un mayor riesgo de hemorragias graves, incluida la hemorragia intracraneal. No debe utilizarse en pacientes con hemorragia intracraneal previa.

AGENTES FIBRINOLÍTICOS Y ANTITROMBINA

Tratamiento fibrinolítico

Los agentes fibrinolíticos activan directa o indirectamente el plasminógeno en plasmina, que degrada la fibrina en fragmentos solubles, lisando así un trombo. Tanto la estreptocinasa, que activa indirectamente el plasminógeno uniéndose al cimógeno y provocando un cambio conformacional que conduce a su activación, como la urocinasa, que activa directamente el plasminógeno, degradan el fibrinógeno, así como la fibrina.

Estos activadores del plasminógeno de primera generación han sido sustituidos en gran medida por agentes más nuevos, en particular la alteplasa, que es un activador del plasminógeno de segunda generación que posee una mayor especificidad para la fibrina, no es alergénico ni antigénico y tiene una semivida corta de unos 3,5 min. Los

activadores del plasminógeno de tercera generación, como la reteplasa y la tenecteplasa, han sido diseñados para mejorar diversas propiedades estructurales y funcionales, lo que se traduce en una semivida más larga, resistencia a los inhibidores, perfiles de seguridad mejorados y/o una mayor especificidad de la fibrina.

Usos clínicos. Para el ictus isquémico agudo (cap. 376), la alteplasa ha sido el pilar del tratamiento,[23] pero la tenecteplasa[A25] proporciona mejores tasas de recanalización y mejoría neurológica precoz que la alteplasa. Se recomienda la terapia fibrinolítica para los pacientes en las 12 h siguientes a un infarto de miocardio con elevación del segmento ST (cap. 58) cuando no se disponga de una intervención coronaria percutánea primaria. La terapia fibrinolítica intraarterial dirigida por catéter es un tratamiento eficaz para la isquemia aguda de las extremidades en los 14 días siguientes a la aparición aguda de los síntomas (cap. 65). La terapia fibrinolítica seguida de terapia anticoagulante se recomienda sobre la terapia anticoagulante sola cuando una embolia pulmonar causa compromiso hemodinámico agudo (cap. 68).[24] La dosificación de los agentes fibrinolíticos varía según las distintas indicaciones clínicas. La monitorización de laboratorio no es necesaria para la mayoría de los pacientes.

La reversión de la terapia fibrinolítica se consigue más directamente interrumpiendo el agente fibrinolítico y, si el nivel de fibrinógeno es bajo, sustituyendo el fibrinógeno, ya sea con crioprecipitado o concentrado de fibrinógeno. Para los pacientes con complicaciones hemorrágicas importantes, los agentes antifibrinolíticos, como el ácido aminocaproico (dosis de carga de 4 a 5 g, oral o intravenosa, seguida de 1 g/h durante 8 h o hasta que se controle la hemorragia) o el ácido tranexámico (1 g [o 10 a 15 mg/kg] una vez por vía intravenosa, sin superar los 100 mg/min), pueden inhibir el efecto fibrinolítico.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Li A, Garcia DA, Lyman GH, et al. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2019;173:158-63.

A2. Rutjes AW, Porreca E, Candeloro M, et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12 CD008500.

A3. Brandao GM, Junqueira DR, Rollo HA, et al. Pentasaccharides for the treatment of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12 CD011782.

A4. Belley-Cote EP, Hanif H, D'Aragon F, et al. Genotype-guided versus standard vitamin K antagonist dosing algorithms in patients initiating anticoagulation. *Thromb Haemost*. 2015;114:768-77.

A5. Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, et al. Direct oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism associated with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2020;120:1128-36.

A6. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:205-18.

A7. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, et al. Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease: the COMPASS trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2306-15.

A8. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al. Post-discharge prophylaxis with rivaroxaban reduces fatal and major thromboembolic events in medically ill patients. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:3140-7.

A9. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2018;132:1365-71.

A10. Buller HR, Bethune C, Bhanot S, et al. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2015;372:232-40.

A11. Verhamme P, Yi BA, Segers A, et al. Abelacimab for prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2021;385:609-17.

A12. Weitz JI, Strony J, Ageno W, et al. Milvexian for the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2021;385:2161-72.

A13. Jones WS, Mulder H, Wruck LM, et al. Comparative effectiveness of aspirin dosing in cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2021;384:1981-90.

A14. Burn J, Sheth H, Elliott F, et al. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;395:1855-63.

A15. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2019;321:277-87.

A16. Chiarito M, Sanz-Sánchez J, Cannata F, et al. Monotherapy with a P2Y12 inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020;395:1487-95.

A17. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. *N Engl J Med*. 2020;383:207-17.

A18. Amarenco P, Denison H, Evans SR, et al. Ticagrelor added to aspirin in acute ischemic stroke or transient ischemic attack in prevention of disabling stroke: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2020;78:1-9.

A19. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2019;394:1169-80.

A20. Kinlay S, Young MM, Sherrod R, et al. Long-term outcomes and duration of dual antiplatelet therapy after coronary intervention with second-generation drug-eluting stents: the Veterans Affairs Extended DAPT Study. *J Am Heart Assoc*. 2023;12:e027055.

A21. Gragnano F, Mehran R, Branca M, et al. P2Y12 inhibitor monotherapy or dual antiplatelet therapy after complex percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:537-52.

A22. Kang J, Park KW, Lee H, et al. Aspirin versus clopidogrel for long-term maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention: the HOST-EXAM Extended Study. *Circulation*. 2023;147:108-17.

A23. Gargiulo G, Cannon CP, Gibson CM, et al. Safety and efficacy of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation with or without acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7:fS0-60.

A24. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2019;381:1103-13.

A25. Oliveira M, Fidalgo M, Fontao L, et al. Tenecteplase for thrombolysis in stroke patients: Systematic review with meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021;42:31-7. .

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Linkins LA, Hu G, Warkentin TE. Systematic review of fondaparinux for heparin-induced thrombocytopenia: when there are no randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2:678-83.
2. Hvas AM, Favaloro EJ, Hellfritzsch M. Heparin-induced thrombocytopenia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Expert Rev Hematol*. 2021;14:335-46.
3. Bikdeli B, Zahedi Tajrishi F, Sadeghipour P, et al. Efficacy and safety considerations with dose-reduced direct oral anticoagulants: a review. *JAMA Cardiol*. 2022;7:747-59.
4. Chan N, Sobieraj-Teague M, Eikelboom JW. Direct oral anticoagulants: evidence and unresolved issues. *Lancet*. 2020;396:1767-76.
5. Chen A, Stecker E, A Warden B. Direct oral anticoagulant use: a practical guide to common clinical challenges. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e017559.
6. Martin KA, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost*. 2021;19:1874-82.
7. Biswas S, Bahar Y, Bahar AR, et al. Present knowledge on direct oral anticoagulant and novel oral anti coagulants and their specific antidotes: a comprehensive review article. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48:101483.
8. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: second update of the CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2021;160:e545-608.
9. Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021;5:927-74.
10. Dawwas GK, Dietrich E, Cuker A, et al. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with valvular atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2021;174:910-9.
11. Ingason AB, Hreinsson JP, Ágústsson AS, et al. Rivaroxaban is associated with higher rates of gastrointestinal bleeding than other direct oral anticoagulants: a nationwide propensity score-weighted study. *Ann Intern Med*. 2021;174:1493-502.
12. Samuelson Bannow BT, Chi V, Sochacki P, et al. Heavy menstrual bleeding in women on oral anticoagulants. *Thromb Res*. 2021;197:114-9.
13. Benz AP, Xu L, Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for specific anticoagulation reversal in patients with acute bleeding during treatment with edoxaban. *Thromb Haemost*. 2022;122:998-1005.
14. Gomez-Outes A, Alcubilla P, Calvo-Rojas G, et al. Meta-analysis of reversal agents for severe bleeding associated with direct oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:2987-3001.
15. Weitz JI, Eikelboom JW. What is the future of factor XI inhibitors? *Circulation*. 2022;146:1899-902.
16. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140:e596-646.
17. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42:1289-367.
18. Xenogiannis I, Zenati M, Bhatt DL, et al. Saphenous vein graft failure: from pathophysiology to prevention and treatment strategies. *Circulation*. 2021;144:728-45.
19. Capodanno D, Angiolillo DJ. Timing, selection, modulation, and duration of P2Y(12) inhibitors for patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JACC Cardiovasc Interv*. 2023;16:1-18.
20. De Luca L, Steg PG, Bhatt DL, et al. Cangrelor: clinical data, contemporary use, and future perspectives. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e022125.
21. Verstraete A, Herregods MC, Verbrugghe P, et al. Antithrombotic treatment after surgical and transcatheter heart valve repair and replacement. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:702780.
22. Kumbhani DJ, Cannon CP, Beavers CJ, et al. 2020 ACC expert consensus decision pathway for anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation or venous thromboembolism undergoing percutaneous coronary intervention or with atherosclerotic cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:629-58.
23. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49:e46-e110.
24. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020;4:4693-738.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

71 ABORDAJE DEL PACIENTE CON UNA ENFERMEDAD RESPIRATORIA

MONICA KRAFT

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Los síntomas respiratorios, uno de los motivos de consulta más frecuentes que llevan a los pacientes a solicitar atención médica, son responsables de cerca del 20% de todas las consultas de un médico de atención primaria. Para poder establecer un diagnóstico preciso y la evaluación posterior es necesario realizar una anamnesis minuciosa y una exploración física sistemática. Incluso en los adultos jóvenes, los síntomas respiratorios persistentes se asocian a una mayor probabilidad de sufrir una enfermedad pulmonar crónica.[1]

Una exploración pulmonar exhaustiva complementa la exploración cardíaca (cap. 39). La inspección pone de manifiesto en ocasiones una presión yugular elevada, indicativa de una insuficiencia cardíaca derecha secundaria a una cardiopatía pulmonar (cap. 69). Las adenopatías cervicales o supraclaviculares (cap. 154) pueden ser la primera señal indicativa de una neoplasia torácica (cap. 177) o de una infección por micobacterias (cap. 299). La tumefacción unilateral del brazo está causada por una trombosis venosa (cap. 68), mientras que la congestión venosa de la cabeza y el cuello se debe posiblemente a un tumor que provoque el síndrome de la vena cava superior (v. fig. 86-8). Un segundo tono cardíaco pulmonar intenso durante la exploración cardíaca es indicio de una hipertensión pulmonar, que puede producir también un soplo de insuficiencia de la válvula tricúspide (v. tabla 39-7) o de la válvula pulmonar.

Al inspeccionar el tórax puede observarse una distensión excesiva y una disminución del desplazamiento diafragmático, características de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC; cap. 76), las anomalías de la pared torácica, por ejemplo, la cifoescoliosis (cap. 86), o la debilidad de la pared muscular diafragmática, como en muchos síndromes de hipoventilación (cap. 74). La percusión revela matidez en los pacientes con los derrames pleurales o con la consolidación pulmonar secundaria a la neumonía.

Al auscultar los pulmones hay que escuchar los dos vértices y por encima de los lóbulos superiores e inferiores, en la cara anterior y la posterior, y durante la inspiración y la espiración. Los ruidos pulmonares normales se oyen al principio de la inspiración y la espiración como sonidos suaves y no musicales (tabla 71-1).[2,3] Durante toda la espiración, y también durante la inspiración, se oyen *ruidos respiratorios bronquiales,* que se parecen a los ruidos pulmonares normales, aunque suelen ser algo más ásperos, parecidos a los percibidos al colocar el estetoscopio sobre la tráquea.

El término *estertores* ya no se utiliza y ha sido sustituido por *crepitantes.* Los crepitantes finos son poco musicales y se oyen por lo general al final de la inspiración; constituyen habitualmente un signo de insuficiencia cardíaca (cap. 45) o de neumopatía intersticial (cap. 80). Por el contrario, los crepitantes gruesos (que a diferencia de los finos suelen transmitirse a través de la boca y desaparecen al toser) son típicas de la bronquitis (cap. 84) y la EPOC (cap. 76). Las *sibilancias* son sonidos agudos y musicales que se perciben durante la espiración y a veces durante la inspiración, generalmente en el asma (cap. 75) y a veces en la EPOC (cap. 76). No obstante, cuando estos procesos son graves, el flujo de aire puede ser insuficiente para producir sibilancias. Un *roncus* es un sonido grave y musical que se escucha generalmente durante la espiración y a veces durante la inspiración; a menudo desaparece al toser. Al igual que los crepitantes gruesos, los roncus son frecuentes en la bronquitis (cap. 84) y la EPOC (cap. 76). Se escucha un *roce pleural de fricción,* que se produce clásicamente durante la inspiración, pero a veces también en la espiración, en algunos pacientes con enfermedades inflamatorias o neoplasias que afectan a la pleura (caps. 86 y 177). El *estridor* es un ruido agudo y musical que a veces se escucha incluso sin estetoscopio, y que indica la existencia de una obstrucción de las vías respiratorias altas, como la observada en los procesos inflamatorios agudos o degenerativos crónicos de la laringe (cap. 397), o de una obstrucción de la tráquea, como la producida por los procesos malignos intratorácicos (cap. 177). Si el pulmón no está ventilado por una obstrucción bronquial completa o cuando se desplaza como consecuencia de un derrame pleural, se aprecia la falta de ruidos respiratorios.

TABLA 71-1 UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA AUSCULTACIÓN PULMONAR

HALLAZGO AUSCULTATORIO	CORRELACIÓN CLÍNICA
Respiración bronquial	Neumonía o neumopatía intersticial
Crepitantes finos	Insuficiencia cardíaca, neumopatía intersticial, alteraciones del llenado alveolar
Crepitantes gruesos	Bronquitis
Sibilancias	Asma, EPOC, broncomalacia
Roncus	Bronquitis, EPOC
Estridor	Obstrucción de las vías respiratorias superiores por inflamación, lesiones tipo masa o compresión externa de laringe y tráquea
Roce de fricción pleural	Inflamación o tumores pleurales

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

El *frémito táctil* es una sensación vibratoria percibida durante la respiración, más marcada en los pacientes con una consolidación pulmonar secundaria a una neumonía, debido a que la sensación vibratoria se transmite mejor a través de ese tejido pulmonar, y disminuye en los pacientes con un derrame pleural. Otro indicio de consolidación característico de la neumonía es la *egofonía,* que consiste en la auscultación de un sonido A prolongado cuando el paciente emite un sonido E prolongado.

La exploración del abdomen puede mostrar un hígado fácilmente palpable, que a veces se confunde con una hepatomegalia, en los pacientes con una EPOC cuya hiperinsuflación pulmonar da lugar a un diafragma bajo. La exploración de las extremidades pone de manifiesto a veces una cianosis en pacientes hipoxémicos, por lo general con una presión parcial de oxígeno inferior a 55 mmHg, aunque también se observa en los pacientes con metahemoglobinemia (cap. 144). La acropaquia (cap. 39) apunta a hipoxemia crónica, como se observa en los pacientes con una derivación crónica de derecha a izquierda por una cardiopatía congénita (cap. 55) u otras causas de hipoxemia de larga duración (caps. 76 y 80), pero también puede ser indicativa de enfermedades pleurales (cap. 86) como parte del síndrome de la osteoartropatía hipertrófica pulmonar (caps. 164 y 254).

En los pacientes con sospecha de hipoxemia, el análisis minucioso de la gasometría arterial nos ayudará a determinar su gravedad y a dirigir el tratamiento (cap. 89). En los pacientes en los que es difícil distinguir entre una insuficiencia cardíaca y una causa pulmonar de hipoxemia, una concentración elevada de péptido natriurético cerebral puede indicar una causa cardíaca (cap. 45). Las pruebas de imagen torácicas (cap. 72) constituyen una parte crucial de la evaluación de muchos problemas pulmonares potenciales y las pruebas de la función pulmonar (cap. 73) llegan a ser extraordinariamente útiles a la hora de diferenciar entre las distintas causas de neumopatía aguda y crónica.

Algunos de los problemas respiratorios más frecuentes son la tos, las sibilancias, la disnea y la hemoptisis. Se puede y se debe utilizar un método sistemático para evaluar todos esos problemas.

ABORDAJE DEL PACIENTE CON TOS

La tos es el motivo de consulta respiratorio único más frecuente en los pacientes para buscar atención médica. Las derivaciones de pacientes con tos crónica persistente y problemática de causa desconocida constituyen del 10 al 38% de las consultas ambulatorias a los neumólogos.

Para la tos aguda, definida como la presente durante menos de 8 semanas, una anamnesis y una exploración física minuciosas revelarán habitualmente el diagnóstico[4] (tabla 71-2). Aunque la mayoría de las toses agudas apenas tienen consecuencias,[5] la tos es ocasionalmente un signo de una enfermedad potencialmente mortal, como una embolia pulmonar (cap. 68), una neumonía (cap. 85) o una insuficiencia cardíaca (cap. 46).

Hasta el 98% de todos los casos de tos crónica, definida como tos que persiste más de 8 semanas, en los adultos inmunocompetentes se deben a varias entidades frecuentes: síndrome de goteo posnasal secundario a diversas enfermedades rinosinusales, a menudo llamado «síndrome tusígeno de las vías respiratorias superiores» (asma; cap. 75); enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE; cap. 124); bronquitis crónica (cap. 76); bronquitis eosinofílica; bronquiectasias (cap. 78); uso de inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (IECA) y tos postinfecciosa. La tos postinfecciosa por lo general no es productiva y normalmente dura de 3 a 8 semanas después de una infección de las vías respiratorias altas; los pacientes tienen una radiografía de tórax normal. Los factores ambientales y laborales también contribuyen a la tos crónica y deben evaluarse. La tos en los deportistas suele deberse a enfermedades reactivas de las vías respiratorias, al asma inducida por el ejercicio, la rinitis, las infecciones de las vías respiratorias y las exposiciones ambientales. Las causas poco frecuentes de tos crónica son el carcinoma broncógeno (cap. 177), la neumonía intersticial crónica (cap. 80), la sarcoidosis (cap. 83), la insuficiencia del ventrículo izquierdo (cap. 45) y la aspiración (cap. 82).[6] La tos por sí misma también puede causar complicaciones, a veces potencialmente mortales, que afectan a muchos sistemas, lo que justifica aún más su diagnóstico y tratamiento.[7]

DIAGNÓSTICO

En la tos crónica (fig. 71-1), las características y la cronología no tienen utilidad diagnóstica. Hay que realizar una radiografía de tórax a todos los pacientes, pero en los fumadores activos o en los que toman IECA no deberían solicitarse otras pruebas hasta que sea posible valorar la respuesta al abandono del hábito tabáquico o a la retirada del fármaco durante al menos 4 semanas.[8] Es posible solicitar radiografías de los senos

TABLA 71-2 DIVERSAS CAUSAS Y FRECUENCIAS DE LA TOS EN ADULTOS INMUNOCOMPETENTES

FRECUENTES	MENOS FRECUENTES
TOS AGUDA	
Catarro común	Reagudización del asma
Sinusitis bacteriana aguda	Neumonía
Tos ferina	Insuficiencia cardíaca
Reagudizaciones de EPOC	Síndromes de aspiración
Rinitis alérgica	Embolia pulmonar
Rinitis por irritantes ambientales	Reagudización de bronquiectasias
TOS SUBAGUDA	
Tos postinfecciosa	
Tos ferina	
TOS CRÓNICA	
Enfermedades rinosinusales/STVRS	Bronquiolitis
Asma	Laboral o ambiental
Bronquitis eosinofílica no asmática	Aspiración Carcinoma broncógeno
Bronquiectasia	Tos inducida por medicamentos
Reflujo gastroesofágico	Tuberculosis
Bronquitis crónica/EPOC	Neumopatía intersticial

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; STVRS, síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

TABLA 71-3 CARACTERÍSTICAS DE LAS PRUEBAS DEL PROTOCOLO DIAGNÓSTICO PARA LA EVALUACIÓN DE LA TOS CRÓNICA

PRUEBAS	DIAGNÓSTICO	VALOR PREDICTIVO POSITIVO (%)	VALOR PREDICTIVO NEGATIVO (%)
Radiografía de senos	Sinusitis	57-81	95-100
Prueba de provocación con metacolina inhalada	Asma	60-82	100
Esofagografía con bario modificada	ERGE, estenosis esofágica	38-63	63-93
pH esofágico*	ERGE	89-100	
Broncoscopia	Masa/lesión endobronquial	50-89	100

*Determinación del pH esofágico durante 24 h.
ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico.

paranasales, una esofagografía con bario, una prueba de provocación con metacolina, una determinación del pH esofágico y una broncoscopia como parte de la evaluación inicial, en función de los hallazgos de la anamnesis y la exploración física (tabla 71-3; v. fig. 71-1). Si una prueba apunta a un posible diagnóstico, para confirmarlo se requiere un tratamiento de prueba de esta enfermedad. El diagnóstico de la tos psicógena suele ser de exclusión.

TRATAMIENTO

La causa específica de la tos se diagnostica y trata con éxito del 84 al 98% de las veces, por lo que casi nunca está indicado el tratamiento inespecífico dirigido a suprimir la propia tos.[9,10] No hay datos sólidos de que los tratamientos inespecíficos, como los antitusígenos, los mucolíticos, los descongestionantes o las combinaciones de antihistamínicos con descongestionantes, sean eficaces para la tos aguda en las infecciones respiratorias de vías altas. En caso de tos persistente inespecífica, el tratamiento adecuado del reflujo gastroesofágico crónico mediante un inhibidor de la bomba de protones (cap. 124) solo aporta unos efectos beneficiosos muy discretos, ya que únicamente se observa mejoría en uno de cada cinco pacientes, aproximadamente. Los corticoesteroides inhalados alivian la tos, pero solo deben utilizarse después de realizar una radiografía torácica y, a menudo, una espirometría.[A1] El dextrometorfano y los antitusígenos que contienen codeína permiten reducir la tos crónica en un 40% aproximadamente. En adultos con tos crónica y resistente sin infecciones ni trastornos respiratorios activos, la gabapentina (hasta 1.800 mg/día como máximo) o la pregabalina (300 mg diarios) mejoran significativamente la calidad de vida específica de la tos, comparado con un placebo.[A2] Para la tos crónica resistente a pesar de la evaluación exhaustiva y el tratamiento con opiáceos, una combinación de educación con intervención foniátrica y de logopedia que incluya técnicas de supresión de la tos y el asesoramiento reduce significativamente la tos y su repercusión negativa sobre la calidad de vida.[A3] El gefapixant, un inhibidor de P2X3 que se ha mostrado prometedor en la mejora de la tos inexplicable o crónica en estudios con asignación aleatoria,[A4,A5] se encuentra actualmente en fase de revisión por la FDA.

ABORDAJE DEL PACIENTE CON SIBILANCIAS

Las sibilancias son un sonido musical continuo que dura más de 80-100 ms, probablemente generado por el flujo de aire a través de bronquios colapsables con un estrechamiento crítico. Aunque las sibilancias espiratorias constituyen un hallazgo físico frecuente en el asma (cap. 75), suele ser posible diferenciar entre las numerosas causas de sibilancias (tabla 71-4) (p. ej., EPOC [cap. 76], edema de pulmón [cap. 45], bronquiolitis [cap. 80], bronquiectasias [cap. 78] y entidades menos frecuentes, como el carcinoide [cap. 213] y las infecciones parasitarias) por los antecedentes, la exploración física y las pruebas de función pulmonar (cap. 73).[11]

DIAGNÓSTICO

En la prueba de función pulmonar, la forma de las curvas de flujo-volumen inspiratorias y espiratorias proporciona información fundamental sobre la presencia de obstrucción de la vía respiratoria y si la obstrucción es extratorácica o intratorácica (e-fig. 71-1). Una causa importante de obstrucción extratorácica son las lesiones de las cuerdas vocales (cap. 176). Una causa posible de obstrucción intratorácica variable es la traqueomalacia, mientras que la obstrucción fija de las vías respiratorias altas puede deberse a un tumor traqueal proximal.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la causa específica habitualmente logrará la resolución completa o al menos parcial de las sibilancias. Sin embargo, el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico asociada, asintomática o mínimamente sintomática, no es útil.

ABORDAJE DEL PACIENTE CON DISNEA

La disnea es la sensación subjetiva de respiración dificultosa, trabajosa o desagradable. El término *desagradable* es muy importante en esta definición, porque la respiración trabajosa o dificultosa presente en personas sanas durante el ejercicio físico no se define como disnea, al ser la esperable para el grado de esfuerzo. Con frecuencia, el paciente describe mal o con vaguedad la sensación de disnea. La fisiología de la disnea sigue sin estar clara, pero en los procesos que producen este síntoma están implicadas múltiples vías nerviosas.

En la disnea aguda, o falta de aliento de aparición súbita, la anamnesis, la exploración física y las pruebas de laboratorio tienen que centrarse primero en las posibles afecciones potencialmente mortales, como la embolia pulmonar (cap. 68), el edema de pulmón (caps. 45 y 46), la obstrucción aguda de las vías respiratorias por una anafilaxia o cuerpos extraños, el neumotórax (cap. 86) o la neumonía (cap. 85). En el caso de la disnea crónica, las afecciones específicas que hay que tener en cuenta son la EPOC (cap. 76), el asma (cap. 75), la enfermedad pulmonar intersticial (cap. 80), la insuficiencia cardíaca (cap. 45), la miocardiopatía (cap. 47), la ERGE (cap. 124), otras enfermedades respiratorias o el síndrome de hiperventilación (tabla 71-5).[12]

DIAGNÓSTICO

La disnea suele infradiagnosticarse a menos que se pregunte específicamente por ella a los pacientes, sobre todo en los entornos de cuidados intensivos. Además de una anamnesis y una exploración física adecuadas, para valorar a los pacientes con disnea inexplicada son esenciales la radiografía de tórax, un electrocardiograma (ECG), las pruebas de función pulmonar, una prueba de esfuerzo con control de electrocardiograma, y una oximetría del pulso en reposo y durante el ejercicio[13] (fig. 71-2). En la disnea aguda, la determinación del péptido natriurético del tipo B resulta extraordinariamente útil para diferenciar entre la insuficiencia cardíaca y otras causas.[14] La ecografía en la cabecera del paciente[15] realizada por clínicos con la formación adecuada mejora las sensibilidades de las vías diagnósticas estándar para detectar la insuficiencia cardíaca, la neumonía, la embolia pulmonar, el derrame pleural y el neumotórax.[A6] La utilidad de las pruebas funcionales pulmonares más detalladas con presiones inspiratoria y espiratoria máximas, curvas de flujo-volumen, con o sin provocación con metacolina (cap. 73), y de la tomografía computarizada del tórax y la ecocardiografía dependen de la anamnesis y la exploración física, y del resultado de estas pruebas. Cuando se sospecha que la ERGE es la causa de la disnea, debe realizarse una esofagografía

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

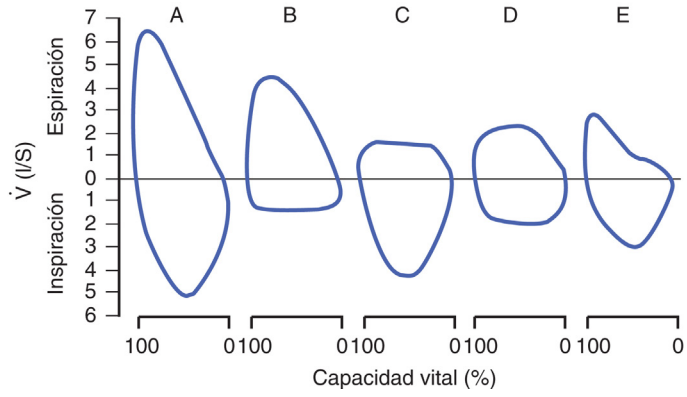

E-FIGURA 71-1. Esquema de la configuración de la curva de flujo-volumen en diversas lesiones de las vías respiratorias. *A* es normal; *B* es una obstrucción extratorácica variable de la vía respiratoria superior; *C* se debe a una lesión intratorácica variable de la vía respiratoria superior; *D* es el resultado de una obstrucción fija de la vía respiratoria superior, y *E* es obstrucción de la vía respiratoria pequeña. V̇, ventilación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

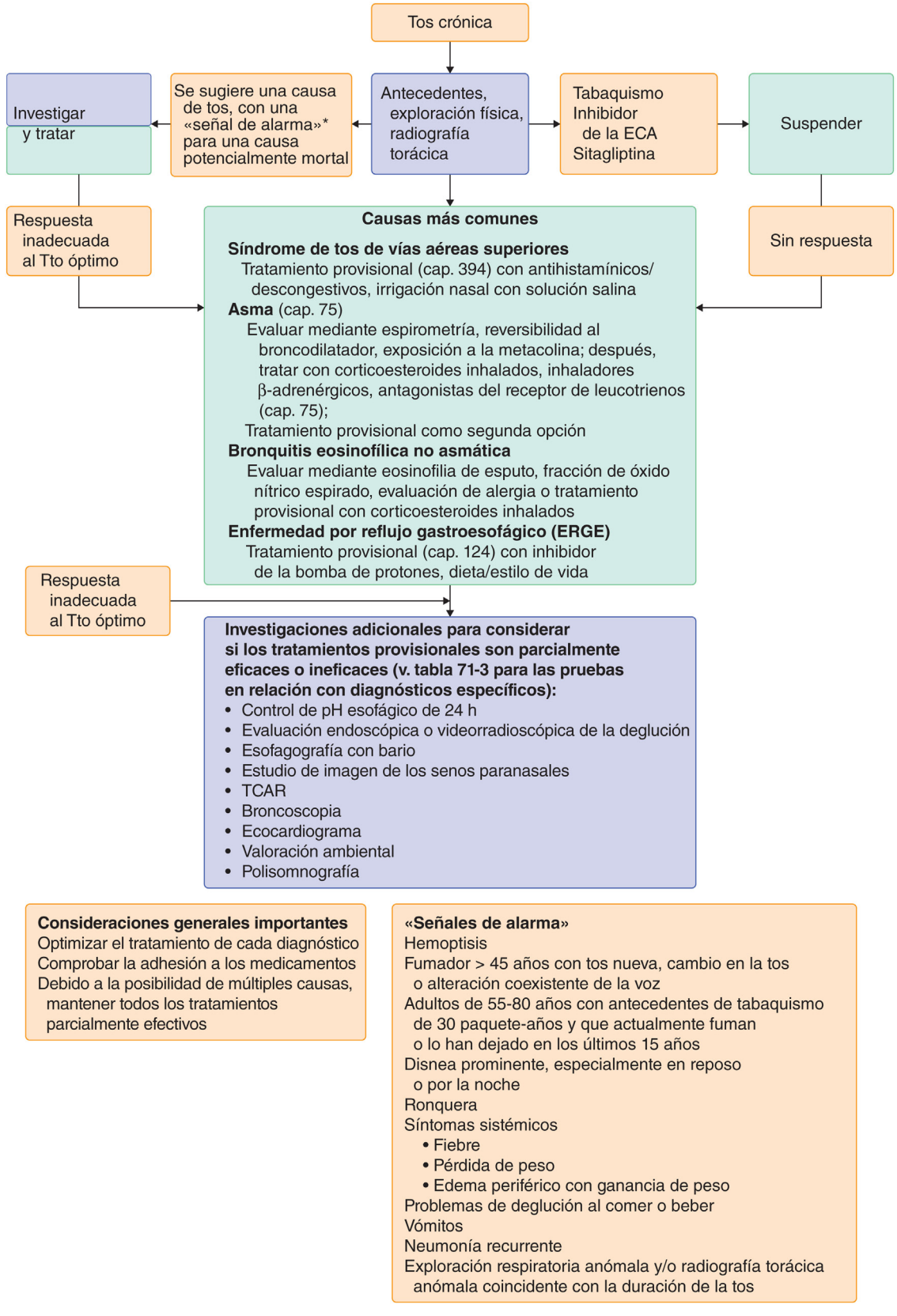

FIGURA 71-1. Algoritmo para el tratamiento de algunas causas de tos crónica que persiste durante más de 8 semanas. ECA, enzima conversora de la angiotensina; TCAR, tomografía computarizada de alta resolución; Tto, tratamiento. (Basado en las recomendaciones de Irwin RS, French CL, Chang AB, et al. Classification of cough as a symptom in adults and management algorithms: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2018;153:196-209.)

con bario modificada o una determinación del pH esofágico durante 24 h, o ambas (cap. 124). Pueden estar indicadas otras pruebas más invasivas, como el cateterismo cardíaco y la biopsia pulmonar, si los resultados de las pruebas menos invasivas no han sido concluyentes.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Cuando sea posible, el establecimiento definitivo de la causa de la disnea se realizará observando qué tratamiento específico la elimina. La disnea puede ser simultáneamente el resultado de más de una enfermedad, y todas ellas precisarán tratamiento, posiblemente. En pacientes con disnea de esfuerzo crónica, la hipertensión pulmonar inducida por el ejercicio es un factor predictivo de peor pronóstico.[16] En los casos de disnea resistente, a pesar del máximo tratamiento de la enfermedad cardíaca y pulmonar crónica, el uso sensato de opiáceos puede reducir la disnea.[17]

ABORDAJE DEL PACIENTE CON HEMOPTISIS

La hemoptisis es la expectoración de sangre procedente del parénquima pulmonar o de las vías respiratorias. La hemoptisis puede ser escasa, con tan solo hilillos de sangre roja brillante en el esputo, o masiva, con la expectoración de un gran volumen de sangre. La hemoptisis masiva, definida como una expectoración de al menos 600 ml de sangre en 24-48 h, se produce en el 3-10% de los pacientes con hemoptisis. Cuando la sangre ha permanecido en los pulmones durante varios días, también pueden expulsarse coágulos de color rojo oscuro.

La seudohemoptisis, que es la expectoración de sangre de una localización distinta a las vías respiratorias bajas, es una causa posible de confusión diagnóstica cuando los pacientes no son capaces de describir con claridad el origen de la hemorragia. La seudohemoptisis se produce cuando la sangre procedente de la cavidad oral, las fosas nasales, la faringe o la lengua se adhiere a la parte posterior de la garganta y activa el reflejo de la tos, o si los pacientes con hematemesis sufren la aspiración hacia las vías respiratorias inferiores. Cuando la orofaringe está colonizada por *Serratia marcescens,*

TABLA 71-4 DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES CAUSANTES DE SIBILANCIAS DISTINTAS DEL ASMA

ENFERMEDADES	CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS
ENFERMEDADES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES	
Síndrome de goteo posnasal	Antecedente de goteo posnasal, carraspeos, secreción nasal; la exploración física muestra secreciones orofaríngeas o aspecto en empedrado de la mucosa
Epiglotitis	Antecedente de dolor de garganta desproporcionado para la faringitis. Datos de supraglotitis en la endoscopia o la radiografía lateral del cuello
Síndrome de disfunción de las cuerdas vocales/movimiento paradójico de los pliegues vocales	Falta de respuesta sintomática a los broncodilatadores, presencia de estridor más sibilancias sin aumento de $P(A\text{-}a)O_2$; obstrucción extratorácica variable en las curvas de flujo-volumen; aducción paradójica de las cuerdas vocales en inspiración y/o al comienzo de la espiración en la laringoscopia durante las sibilancias. Este síndrome en ocasiones se manifiesta como el asma, es posible que se desencadene con el ejercicio y a menudo coexiste con el asma
Absceso retrofaríngeo	Antecedente de rigidez de cuello, faringitis, fiebre, traumatismo en la faringe posterior; se observa tumefacción en las radiografías laterales del cuello o en la TC
Lesión laringotraqueal por canulación traqueal	Antecedente de canulación de la tráquea con tubo endotraqueal o de traqueostomía; signos de obstrucción intratorácica o extratorácica variable en las curvas de flujo-volumen, radiografías de cuello y de tórax, laringoscopia o broncoscopia
Neoplasias	Debe sospecharse carcinoma broncógeno, adenoma o tumor carcinoide en presencia de hemoptisis, sibilancias unilaterales o signos de atelectasia lobular en la radiografía de tórax, o combinaciones de estos hallazgos; el diagnóstico se confirma con una broncoscopia
Anafilaxia	Inicio súbito de sibilancias con urticaria, angioedema, náuseas, diarrea e hipotensión, especialmente después de una picadura de insecto, asociado a otros signos de anafilaxia, como hipotensión o habones, o administración de un fármaco o de contraste i.v., o antecedentes familiares
ENFERMEDADES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS INFERIORES	
EPOC	Antecedente de disnea de esfuerzo y tos productiva en un fumador. Como la tos productiva es inespecífica, solo se atribuirá a la EPOC cuando se hayan descartado otros síndromes de tos con expectoración, el tiempo espiratorio máximo hasta vaciar más del 80% de la capacidad vital sea > 4 s y el murmullo vesicular esté amortiguado, se oigan sibilancias no forzadas en la auscultación y la espirometría muestre una obstrucción espiratoria irreversible del flujo aéreo
Edema de pulmón	Anamnesis y exploración física compatibles con congestión pasiva de los pulmones, SDRA, alteración de los linfáticos pulmonares; anomalías en la radiografía de tórax, el ecocardiograma, la ventriculografía isotópica, el cateterismo cardíaco o combinaciones de estas pruebas
Aspiración	Antecedente de riesgo de disfunción faríngea o enfermedad por reflujo gastroesofágico; alteración del estudio de la deglución con bario modificado, de la determinación del pH esofágico durante 24 h o ambos
Embolia pulmonar	Antecedentes de riesgo de enfermedad tromboembólica, pruebas de confirmación positivas
Bronquiolitis	Antecedente de infección respiratoria, enfermedad del tejido conectivo, trasplante, colitis ulcerosa, desarrollo de obstrucción crónica de las vías respiratorias en un período de meses a unos pocos años, en lugar de la evolución de muchos años de los no fumadores; patrón mixto obstructivo y restrictivo en las PFR e hiperinsuflación; se puede acompañar de infiltrados nodulares finos en la radiografía
Fibrosis quística	Combinación de tos productiva, acropaquias, bronquiectasias, EPOC progresiva con colonización e infección por el género *Pseudomonas,* azoospermia obstructiva, antecedentes familiares, insuficiencia pancreática y dos determinaciones de cloro en sudor > 60 mEq/l; algunos pacientes no son diagnosticados hasta la edad adulta, en un caso incluso a los 69 años; cuando la prueba del sudor es normal ocasionalmente, el diagnóstico definitivo puede precisar mediciones del voltaje transepitelial nasal y la determinación del genotipo
Síndrome carcinoide	Antecedente de episodios de sofocos y diarrea acuosa; elevación de la concentración de ácido 5-hidroxiindolacético en la orina de 24 h
Bronquiectasias	Antecedente de episodios de tos productiva, fiebre o neumonías repetidas; radiografía de tórax indicativa o hallazgos típicos en la TC torácica; se debe sospechar ABPA cuando las bronquiectasias sean centrales
Sarcoidosis endobronquial	Se planteará en pacientes con antecedentes de sarcoidosis y adenopatía bilateral en la radiografía de tórax con sibilancias y disnea desproporcionadas para los hallazgos de las pruebas de imagen. Confirmación necesaria mediante broncoscopia con biopsias
Carcinomatosis linfangítica	Antecedentes de disnea o neoplasia maligna previa; infiltrados reticulonodulares con o sin derrame pleural; TC torácica de alta resolución indicativa; se confirma mediante broncoscopia con biopsias
Infecciones por parásitos	Se debe sospechar en un paciente no asmático que haya viajado a una zona endémica y que refiera astenia, adelgazamiento, fiebre; eosinofilia en sangre periférica; infiltrados en la radiografía de tórax; estudio de heces para detectar huevos y parásitos aparte de filaria; estudio serológico sanguíneo en trastornos por filarias

ABPA, aspergilosis broncopulmonar alérgica; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; i.v., intravenoso; $P(A\text{-}a)O_2$, gradiente alveoloarterial de la presión parcial de oxígeno; PFR, pruebas de función respiratoria; SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; TC, tomografía computarizada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 71-5 ENFERMEDADES QUE CAUSAN DISNEA AGRUPADAS SEGÚN LOS MECANISMOS DE ACCIÓN FISIOLÓGICOS*

AUMENTO DEL ESTÍMULO RESPIRATORIO
Estimulación de los quimiorreceptores
Circunstancias que producen hipoxemia aguda
Alteraciones del intercambio de gases (p. ej., asma, embolia pulmonar, neumonía, insuficiencia cardíaca congestiva†)
Hipoxia ambiental (p. ej., altitud, espacios cerrados con fuego)
Circunstancias que provocan un aumento del espacio muerto, hipercapnia aguda
Alteraciones del intercambio de gases (p. ej., asma aguda grave, reagudización de EPOC, edema de pulmón grave)
Alteraciones de la bomba respiratoria (p. ej., debilidad muscular, obstrucciones al flujo del aire)
Acidosis metabólica
Nefropatías (p. ej., insuficiencia renal, acidosis tubular renal)
Disminución de la capacidad de transporte de oxígeno (p. ej., anemia)
Disminución del aporte de oxígeno a los tejidos (p. ej., hemoglobinopatía)
Disminución del gasto cardíaco
Estimulación de receptores pulmonares (factores irritantes, mecánicos, vasculares)‡
Enfermedad pulmonar intersticial
Derrame pleural (atelectasia por compresión)
Enfermedad vascular pulmonar (p. ej., tromboembolia, hipertensión pulmonar idiopática)
Insuficiencia cardíaca
Asma leve
Factores conductuales
Síndrome de hiperventilación, trastornos de ansiedad, crisis de pánico
BOMBA RESPIRATORIA: MAYOR ESFUERZO O TRABAJO RESPIRATORIO
Debilidad muscular
Miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré, lesión de la médula espinal, miopatía, síndrome pospoliomielítico
Pérdida de distensibilidad de la pared torácica
Cifoescoliosis grave, obesidad, derrame pleural
Obstrucción al flujo del aire (incluidos el aumento de la resistencia por estrechamiento de las vías respiratorias y la mayor elasticidad por hiperinsuflación)
Asma, EPOC, laringoespasmo, aspiración de un cuerpo extraño, bronquitis

*Algunos trastornos aparecen en más de una categoría, debido a que actúan por varios mecanismos fisiológicos.
†La insuficiencia cardíaca comprende la disfunción tanto sistólica como diastólica. La disfunción sistólica puede producir disnea en reposo y durante la actividad. Es característico que la disfunción diastólica provoque síntomas, sobre todo durante el ejercicio. Además de los mecanismos señalados anteriormente, la insuficiencia cardíaca sistólica también produce disnea a través de los metabolorreceptores, que supuestamente se encuentran en los músculos y son estimulados por cambios en el medio metabólico cuando el aporte de oxígeno no cubre la demanda.
‡Estos procesos producen probablemente disnea por una combinación de aumento del estímulo respiratorio y de la información sensitiva primaria procedente de los receptores.
EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

un bacilo gramnegativo aerobio productor de pigmento rojo, el esputo también tiene el potencial de adquirir este color y confundirse con una hemoptisis.

La hemoptisis se debe a una gran variedad de trastornos. Prácticamente todas las causas de hemoptisis (tabla 71-6) pueden dar lugar a una hemoptisis masiva, pero las hemoptisis masivas se deben con mayor frecuencia por infecciones (p. ej., tuberculosis [cap. 299], bronquiectasias [cap. 78], absceso de pulmón [cap. 78] y cáncer [cap. 177]).[18] Las infecciones con aspergiloma (cap. 311) y en los pacientes con fibrosis quística (cap. 77) también se asocian a la hemoptisis masiva. Las causas yatrógenas de hemoptisis masiva son la rotura de una arteria pulmonar en menos del 0,2% de las inserciones de catéteres de flotación guiadas por balón y la fístula arterial traqueal como complicación de una traqueostomía.

En la hemoptisis no masiva, la causa es la bronquitis en más de un tercio de los casos (cap. 84), el carcinoma broncógeno (cap. 177) en una quinta parte, la tuberculosis (cap. 299) en el 7%, la neumonía (cap. 85) en un 5% y las bronquiectasias en 1% (cap. 78). La causa de la hemoptisis se descubre en el 68-98% de los casos mediante un abordaje diagnóstico sistemático (v. más adelante). El 2-32% restante tiene una hemoptisis idiopática o central, que se produce la mayoría de las veces en varones de 30 a 50 años. El seguimiento prolongado de la hemoptisis idiopática casi nunca revela el origen del sangrado, aunque el 10% sigue teniendo episodios ocasionales de hemoptisis.

DIAGNÓSTICO

La evaluación diagnóstica de la hemoptisis comienza por una anamnesis detallada y una exploración física completa.[19] Debe obtenerse información sobre la cuantía de la hemorragia, así como detalles acerca de su frecuencia, cronología y duración de la hemoptisis. Por ejemplo, los episodios repetidos de hemoptisis a lo largo de un período de meses a años indican un adenoma bronquial o unas bronquiectasias como causa, mientras que hemoptisis diarias de pequeña cuantía durante semanas se deben con más probabilidad a un carcinoma broncógeno. Los antecedentes de viajes pueden indicar una coccidioidomicosis (cap. 308) y una histoplasmosis (cap. 308) en EE. UU., una paragonimiasis y una ascariasis (cap. 327) en Extremo Oriente y una esquistosomiasis (cap. 326) en Sudamérica. La ortopnea y la disnea paroxística nocturna indican una insuficiencia cardíaca (cap. 45), especialmente por una estenosis mitral (cap. 60). En los pacientes con exposición laboral al anhídrido trimelítico, que se produce al rociar superficies metálicas calientes con una resina epoxi resistente a la corrosión, la hemoptisis puede formar parte del síndrome postexposición, a veces denominado síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias (cap. 81). En un paciente con la tríada de enfermedad de las vías respiratorias superiores, enfermedad de las vías respiratorias inferiores y nefropatía, hay que sospechar una granulomatosis con polivasculitis (cap. 249). La hemorragia pulmonar también es una manifestación inicial posible del lupus eritematoso sistémico (cap. 245). El síndrome de Goodpasture, que se produce habitualmente en hombres jóvenes, también se asocia a una nefropatía (cap. 107). Se produce hemorragia alveolar difusa en el 20% de los casos durante el trasplante de médula ósea autóloga (cap. 163), y debería sospecharse su presencia en pacientes sometidos recientemente a un trasplante de médula ósea cuando se presenten con tos, disnea, hipoxemia e infiltrados pulmonares difusos.

En la exploración física, la inspección de la piel y las mucosas puede mostrar telangiectasias indicativas de una telangiectasia hemorrágica hereditaria (cap. 159), o equimosis y petequias, que apuntan a anomalías hematológicas (cap. 158). Las pulsaciones transmitidas a una cánula de traqueostomía deberían hacer sospechar una fístula arterial traqueal. La inspección del tórax debería mostrar signos de traumatismos torácicos recientes o antiguos y las sibilancias o los crepitantes unilaterales indican una enfermedad localizada, como un adenoma o carcinoma bronquial. Aunque la embolia de pulmón (cap. 68) no se puede diagnosticar de forma definitiva mediante la exploración física, la taquipnea, la flebitis y el roce pleural apuntan a esta entidad. Si se escuchan crepitantes en la exploración del tórax, debe sospecharse una insuficiencia cardíaca, así como otras enfermedades causantes de una hemorragia pulmonar difusa (v. más adelante) o una hemosiderosis pulmonar idiopática (cap. 80). La exploración cardiovascular minuciosa ayuda a diagnosticar una estenosis mitral (cap. 60), las fístulas arteriales pulmonares y la hipertensión pulmonar (cap. 69).

Los análisis de laboratorio habituales deben consistir en un hemograma, un análisis de la orina y unas pruebas de coagulación. El hemograma puede indicar infecciones, trastornos hematológicos y hemorragias crónicas. El análisis de la orina pone de manifiesto la hematuria y, en ocasiones, indica la presencia de una enfermedad sistémica (p. ej., granulomatosis de Wegener, síndrome de Goodpasture, lupus eritematoso sistémico)

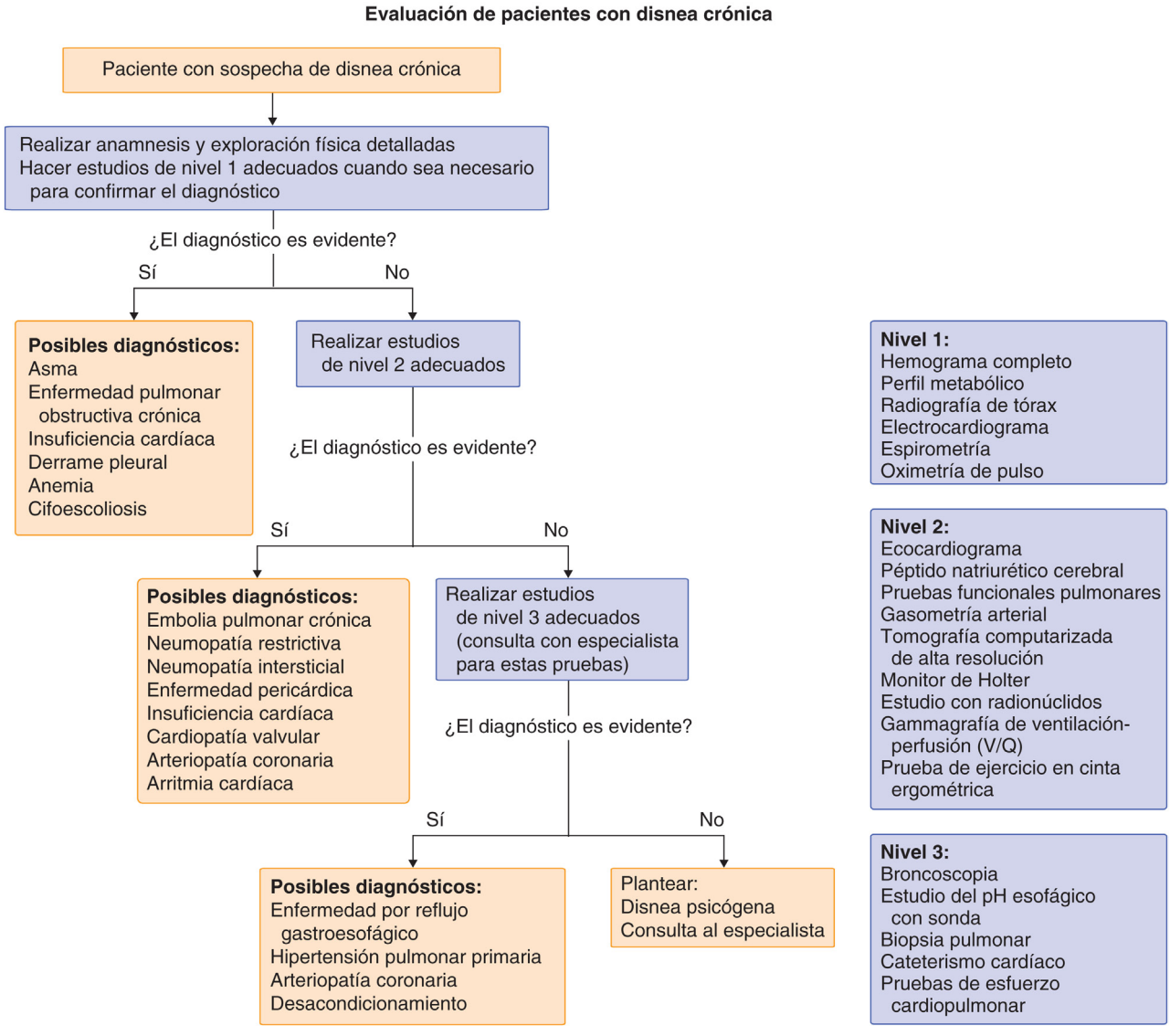

FIGURA 71-2. Algoritmo con el abordaje de algunas causas de disnea crónica. (Modificado de Karnani NG, Reisfield GM, Wilson GR. Evaluation of chronic dyspnea. *Am Fam Phys.* 2005;71:1529-1537.)

asociada a la nefropatía. Las pruebas de coagulación pueden poner de manifiesto un trastorno hematológico responsable principal de la hemoptisis o que contribuya a la hemorragia excesiva por otra enfermedad. El ECG ayuda a indicar la presencia de un trastorno cardiovascular. Aunque hasta un 30% de los pacientes con hemoptisis tienen una radiografía de tórax normal, el proceso diagnóstico comienza siempre por la placa de tórax (fig. 71-3).

La broncoscopia puede localizar el origen de la hemorragia hasta en el 93% de los pacientes si se utiliza un fibrobroncoscopio y hasta el 86% con un broncoscopio rígido. Puede mostrar un foco hemorrágico diferente del que indica la radiografía de tórax. Los mejores resultados se obtienen cuando la broncoscopia se realiza durante la hemorragia activa o en las 24 h siguientes, y las tasas de diagnóstico disminuyen hasta aproximadamente el 50% a las 48 h de la hemorragia. Cuando no existe una hemorragia activa, la broncoscopia con un lavado broncoalveolar es útil en los pacientes con sospecha de hemorragia intrapulmonar difusa. Los hallazgos típicos son el líquido de lavado rojo brillante o el teñido de sangre procedente de múltiples lóbulos en los dos pulmones, y un número elevado de macrófagos cargados de hemosiderina (al menos el 20% del número total de macrófagos alveolares).

De acuerdo con los resultados de la evaluación inicial y la categoría más probable de la hemoptisis resultarán útiles otras pruebas diagnósticas adicionales (tabla 71-7). La broncoscopia quizás no sea necesaria en los pacientes con una bronquitis crónica estable (cap. 76) que han tenido un episodio de hilillos de sangre o que padecen una traqueobronquitis aguda (cap. 76). Es posible que la broncoscopia tampoco sea necesaria en los casos de hemoptisis de causa cardiovascular evidente, como una insuficiencia cardíaca y una embolia pulmonar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 71-6 CAUSAS FRECUENTES DE HEMOPTISIS

- Cardiovasculares
  - Cardiopatía congénita
  - Embolia pulmonar (grasa, séptica, trombótica)
  - Insuficiencia cardíaca, especialmente por estenosis mitral
  - Malformación arteriovenosa
- Vasculopatía pulmonar
  - Endocarditis tricuspídea
  - Enfermedad pulmonar venooclusiva
  - Rotura de la arteria pulmonar tras un cateterismo
- Infección pulmonar
  - Absceso pulmonar
  - Carbunco
  - Micetoma/infección fúngica
  - Neumonía necrosante
  - Parasitaria (p. ej., *Paragonimus westermani*)
  - Tuberculosis o enfermedad por otras micobacterias
  - Tularemia
  - Viral (p. ej., herpes simple)
  - *Yersinia pestis* (peste)
- Enfermedad reumática
  - Amiloide
  - Defecto genético del colágeno (Ehlers-Danlos)
  - Enfermedad antimembrana basal glomerular (Goodpasture)
  - Enfermedad de Behçet
  - Granulomatosis con polivasculitis
  - Hemosiderosis pulmonar idiopática
  - Lupus eritematoso sistémico
  - Síndrome antifosfolipídico primario
- Enfermedades traqueobronquiales/de las vías respiratorias
  - Broncolitiasis
  - Bronquiectasias, incluida la fibrosis quística
  - Bronquitis aguda y crónica
  - Carcinoma broncógeno
  - Cuerpo extraño
  - Enfermedad de Dieulafoy (arteria bronquial subepitelial)
  - Enfisema bulloso
  - Fístula broncovascular
  - Metástasis a los bronquios o la tráquea
- Fármacos, drogas y tóxicos
  - Alcaloide de *Argemone* (p. ej., aceite de cocina contaminado)
  - Anhídrido trimelítico
  - Anticoagulantes
  - Bevacizumab
  - Cocaína
  - Intoxicación por dióxido de nitrógeno
  - Medicamentos antiagregantes
- Traumatismos
  - Lesión pulmonar penetrante
  - Traumatismos torácicos cerrados (rotura bronquial, contusión pulmonar)
- Yatrógena
  - Aspiración transtorácica por aguja
  - Biopsia o criobiopsia transbronquial
  - Endoprótesis en las vías respiratorias
  - Erosión de la endoprótesis de las vías respiratorias
  - Erosión del tubo traqueal en la arteria innominada
  - Estenosis de la vena pulmonar tras la ablación por radiofrecuencia del nódulo AV
  - Fístula aortobronquial por injerto o endoprótesis aórtica
  - Laceración pulmonar por colocación del tubo de tórax o toracocentesis
  - Lesión vascular por catéter en la arteria pulmonar
  - Trasplante de pulmón
  - Tratamiento trombolítico
- Causas infrecuentes y variadas
  - Coagulopatía sistémica o fármacos trombolíticos
  - Disfunción plaquetaria/fármacos antiagregantes/trombocitopenia
  - Enfermedad de von Willebrand
  - Hemoptisis catamenial (endometriosis pulmonar)
  - Leucemia/trasplante de médula ósea

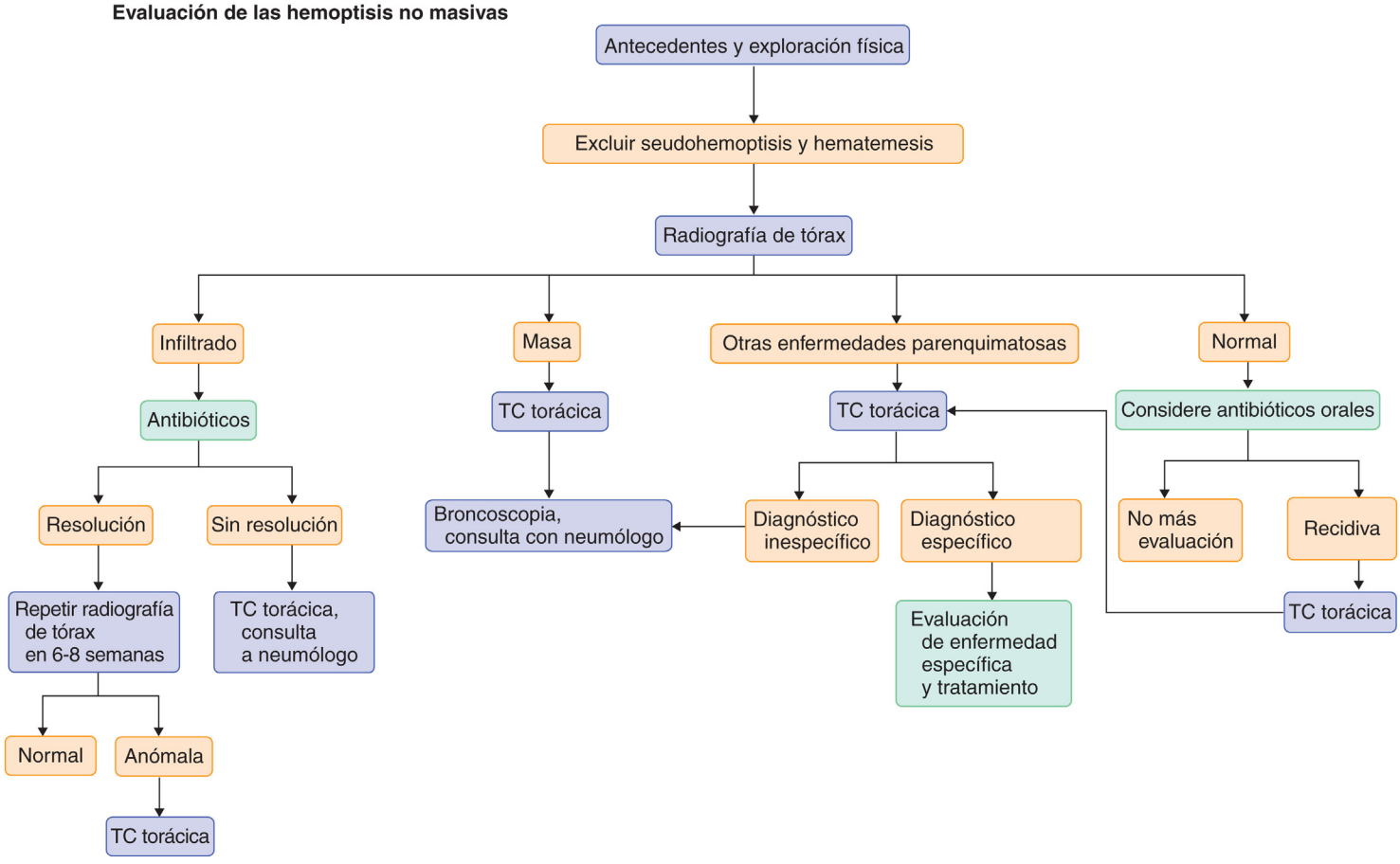

FIGURA 71-3. Algoritmo de evaluación de la hemoptisis no masiva. TC, tomografía computarizada. (Adaptado de Earwood JS, Thompson TD. Hemoptysis: evaluation and management. *Am Acad Fam Physicians.* 2015;91:243-249.)

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Kalhan R, Dransfield MT, Colangelo LA, et al. Respiratory symptoms in young adults and future lung disease. The CARDIA lung study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:1616-24.
2. Arts L, Lim EHT, van de Ven PM, et al. The diagnostic accuracy of lung auscultation in adult patient with acute pulmonary pathologies: a meta analysis. *Sci Rep*. 2020;10:7347.
3. Andrès E, Gass AE, Charloux A, et al. Respiratory sound analysis in the era of evidence based medicine and the world of medicine 2. *0. J Med Life*. 2018;11:89-106.
4. Irwin RS, French CL, Chang AB, et al. Classification of cough as a symptom in adults and management algorithms: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2018;153:196-209.
5. Donaldson AM. Upper airway cough syndrome. *Otolaryngol Clin North Am*. 2023;56:147-55.
6. Lai K, Tang J, Zhan W, et al. The spectrum, clinical features and diagnosis of chronic cough due to rare causes. *J Thorac Dis*. 2021;13:2575-82.
7. Irwin RS, Dudiki N, French CL, et al. Life-threatening and non-life threatening complications associated with coughing. *Chest*. 2020;158:2058-73.
8. Davis JA, Gudi K. Approach to the patient with cough. *Med Clin North Am*. 2021;105:31-8.
9. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J*. 2020;55:1901136.
10. Krüger K, Holzinger F, Trauth J, et al. Chronic cough. *Dtsch Arztebl Int*. 2022;119:59-65.
11. Chou EY, Pelz BJ, Chiu AM, et al. All that wheezes is not asthma or bronchiolitis. *Crit Care Clin*. 2022;38:213-29.
12. Hale ZE, Singhal A, Hsia RY. Causes of shortness of breath in the acute patient: a national study. *Acad Emerg Med*. 2018;25:1227-34.
13. Stickland MK, Neder JA, Guenette JA, et al. Using cardiopulmonary exercise testing to understand dyspnea and exercise intolerance in respiratory disease. *Chest*. 2022;161:1505-16.
14. Januzzi Jr JL, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the emergency department: the ICON-RELOADED study. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1191-200.
15. Qaseem A, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, et al. Appropriate use of point-of-care ultrasonography in patients with acute dyspnea in emergency department or inpatient settings: a clinical guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2021;174:985-93.
16. Ho JE, Zern EK, Lau ES, et al. Exercise pulmonary hypertension predicts clinical outcomes in patients with dyspnea on effort. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:17-26.
17. Takahashi K, Kondo M, Ando M, et al. Effects of oral morphine on dyspnea in patients with cancer: response rate, predictive factors, and clinically meaningful change (CJLSG1101). *Oncologist*. 2019;27:e583-9.
18. Deshwal H, Sinha A, Mehta AC. Life-threatening hemoptysis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021;42:145-59.
19. O'Gurek D, Choi HYJ. Hemoptysis: evaluation and management. *Am Fam Physician*. 2022;105:144-51.
20. Park SJ, Lee S, Lee HN, et al. Early versus delayed bronchial artery embolization for non-massive hemoptysis. *Eur Radiol*. 2023;33:116-24.
21. Prey B, Francis A, Williams J, et al. Evaluation and treatment of massive hemoptysis. *Surg Clin North Am*. 2022;102:465-81.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 71-7 EJEMPLOS DE EVALUACIONES ESPECIALES EN CASO DE HEMOPTISIS SEGÚN LOS GRUPOS DE ENFERMEDADES*

TRASTORNOS TRAQUEOBRONQUIALES
Esputo para tuberculosis, parásitos, hongos y estudio citológico Broncoscopia (si no se ha realizado antes) TC torácica de alta resolución
ENFERMEDADES PARENQUIMATOSAS LOCALIZADAS
Esputo para tuberculosis, parásitos, hongos y estudio citológico TC torácica Biopsia pulmonar con tinciones especiales
ENFERMEDADES PARENQUIMATOSAS DIFUSAS
Esputo para estudio citológico Sangre para BUN, creatinina, ANA, RF, complemento, crioglobulinas, ANCA, anticuerpo anti-MBG TC torácica de alta resolución Biopsia pulmonar o renal con tinciones especiales
TRASTORNOS CARDIOVASCULARES
Ecocardiograma Gasometría arterial con oxígeno al 21 y 100% Gammagrafías de ventilación-perfusión TC torácica con contraste Aortografía
TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS
Pruebas de coagulación Médula ósea

*Esta tabla no pretende en modo alguno ser exhaustiva.
ANA, anticuerpos antinucleares; ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; MBG, membrana basal glomerular; RF, factor reumatoide; TC, tomografía computarizada.

TRATAMIENTO

El tratamiento se dirige a la causa de la hemoptisis. Los abordajes broncoscópicos (cap. 87) se utilizan cada vez más para las lesiones endobronquiales, al igual que la embolización de las arterias bronquiales[20] para el tratamiento de urgencia de la hemoptisis y el tratamiento de la hemoptisis asociada a bronquiectasias.[21] En la hemoptisis no masiva, el ácido tranexámico inhalado (500 mg por nebulizador, tres veces al día) controla la hemorragia de forma segura y eficaz.[A7]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Lee SE, Lee JH, Kim HJ, et al. Inhaled corticosteroids and placebo treatment effects in adult patients with cough: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11:856-70.
A2. Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM, et al. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomized controlled trial. *Chest*. 2016;149:639-48.
A3. Chamberlain Mitchell SA, Garrod R, Clark L, et al. Physiotherapy, and speech and language therapy intervention for patients with refractory chronic cough: a multicentre randomised control trial. *Thorax*. 2017;72:129-36.
A4. Smith JA, Kitt MM, Morice AH, et al. Gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, for the treatment of refractory or unexplained chronic cough: a randomised, double-blind, controlled, parallel-group, phase 2b trial. *Lancet Resp Med*. 2020;8:775-85.
A5. McGarvey LP, Birring SS, Morice AH, et al. Efficacy and safety of gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, in refractory chronic cough and unexplained chronic cough (COUGH-1 and COUGH- 2): results from two double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2022;399:909-23.
A6. Gartlehner G, Wagner G, Affengruber L, et al. Point-of-care ultrasonography in patients with acute dyspnea: an evidence report for a clinical practice guideline by the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2021;174:967-76.
A7. Wand O, Guber E, Guber A, et al. Inhaled tranexamic acid for hemoptysis treatment: a randomized controlled trial. *Chest*. 2018;154:1379-84.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

72

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN EN LAS ENFERMEDADES PULMONARES

PAUL STARK

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN DE LOS PULMONES, EL MEDIASTINO Y LA PARED TORÁCICA

EPIDEMIOLOGÍA

La radiografía de tórax es la técnica de imagen realizada con más frecuencia en el mundo; cada año se hacen más de 75 millones de radiografías de tórax solo en EE. UU. Las radiografías de tórax proporcionan información útil sobre la anatomía y la enfermedad del paciente con un mínimo coste económico y con una exposición a las radiaciones que la mayoría de los expertos considera mínima (0,05-0,1 mSv) (cap. 18) Aunque se dispone de muchas técnicas de imagen novedosas, la radiografía convencional de tórax sigue siendo muy útil para la evaluación inicial de los trastornos del pulmón, la pleura, el mediastino y la pared torácica.

TÉCNICAS RADIOLÓGICAS

La radiografía de tórax estándar se realiza con una distancia de 2 m del punto focal del tubo de rayos X al detector de la imagen, en las proyecciones posteroanterior y lateral. Si es posible, las radiografías deben obtenerse con el paciente en inspiración hasta la capacidad pulmonar total. Generalmente, estas proyecciones –que ofrecen simultáneamente imágenes de los pulmones, el mediastino y la pared torácica– se adquieren, se almacenan y se distribuyen digitalmente.

Radiografía de cabecera

Aunque la radiografía de cabecera supone una gran proporción de las radiografías de tórax, sobre todo en la unidad de cuidados intensivos (UCI), las imágenes obtenidas generalmente son de menor calidad técnica, tienen un mayor coste y son más difíciles de interpretar. Los volúmenes pulmonares son pequeños, por lo que se produce agrupamiento de estructuras vasculares, y la técnica de bajo kilovoltaje que se requiere para los equipos portátiles proporciona imágenes con pulmones sobreexpuestos y mediastino poco penetrado. La proyección anteroposterior y la angulación ligeramente lordótica del haz de rayos X distorsionan las estructuras pulmonares basales y aumentan el tamaño de la silueta cardíaca. Las imágenes realizadas con el paciente en decúbito también dificultan la detección de derrames pleurales y neumotórax. En la UCI se puede solicitar una radiografía torácica de forma selectiva, no como una medida rutinaria habitual, sin poner en peligro la asistencia del paciente.

Tomografía computarizada

La tomografía computarizada (TC) tiene múltiples ventajas sobre la radiografía convencional. Muestra la anatomía transversal sin superposiciones, con una resolución de contraste 10 veces mayor. Los tomógrafos de TC multicorte adquieren un conjunto continuo, volumétrico y casi isótropo de datos con posibilidades de reconstrucción bidimensional o tridimensional (representación volumétrica) de alta calidad en cualquier plano. La TC de alta resolución del parénquima pulmonar es una aplicación importante; la colimación estrecha del haz, combinada con un algoritmo de frecuencia espacial elevada con refuerzo de los bordes, genera un gran detalle de los pulmones normales o anormales, y la correlación con la anatomía patológica es elevada. La angiografía por TC también es un componente clave de la evaluación de la sospecha de una embolia pulmonar (cap. 68) y la COVID-19.[1]

Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) depende de las propiedades magnéticas de los átomos de hidrógeno. Las bobinas magnéticas y las bobinas de radiofrecuencia producen la inducción, excitación, relajación y emisión final de los protones magnetizados. El entorno molecular de los átomos de hidrógeno afecta a la frecuencia a la que liberan la energía; esta energía genera una distribución espacial de señales que se convierte en una imagen mediante algoritmos informáticos, de forma similar a la TC. Debido a su especificidad para los tejidos blandos, la RM tiene aplicaciones en la valoración de la invasión de la pared torácica, la infiltración mediastínica y la afectación diafragmática por los tumores pulmonares o el mesotelioma maligno.

Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) utiliza fluorodesoxiglucosa marcada con isótopos radiactivos para producir imágenes de la

vía glucolítica de las células tumorales o de otros tejidos metabólicamente activos con afinidad por la glucosa. Esta técnica ha sido útil en el estudio de los tumores intratorácicos y ha facilitado la valoración de los nódulos pulmonares solitarios. Los tomógrafos integrados de PET-TC han mejorado el diagnóstico y la estadificación de los tumores intratorácicos.

Ecografía

Fuera del corazón, la ecografía ha desempeñado tradicionalmente un papel limitado en la obtención de imágenes torácicas. Su uso principal ha sido localizar los derrames pleurales y guiar su drenaje (cap. 86). Sin embargo, algunos datos indican que la ecografía del pulmón puede usarse como prueba de cribado preliminar de la neumonía (cap. 85), el edema pulmonar (cap. 45)[2] o el neumotórax (cap. 86). En el entorno de los cuidados intensivos, la ecografía también puede ayudar al diagnóstico de la neumonía asociada al respirador (cap. 85), el neumotórax (cap. 86) y el daño alveolar difuso (cap. 79).

EVALUACIÓN DE LAS IMÁGENES DEL TÓRAX

Las imágenes del tórax se deben evaluar explorando las regiones pulmonares en busca de hallazgos específicos y relacionando estos hallazgos con los grupos diagnósticos conocidos.[3] Deben analizarse varias características radiológicas fundamentales, con valoración de las causas conocidas de estos cambios. La inteligencia artificial es un método prometedor como ayuda para la interpretación clínica de las imágenes del tórax.

Neumopatía difusa

Neumopatía difusa es un término general que engloba varios patrones radiológicos parenquimatosos anormales. Aunque los radiólogos han intentado separar las neumopatías alveolares (cap. 79) de las intersticiales (cap. 80) desde el punto de vista radiológico, ya no se recomienda esta diferenciación porque la correlación entre la localización radiográfica en un compartimento y los hallazgos histopatológicos reales es relativamente baja. Por ejemplo, los patrones nodulares pueden estar causados por enfermedades intersticiales o alveolares. Por el contrario, las llamadas enfermedades alveolares pueden inducir una reacción intersticial. Las opacidades en vidrio esmerilado pueden deberse a una enfermedad alveolar o intersticial. Los broncogramas aéreos, el supuesto paradigma de la enfermedad del espacio aéreo, pueden identificarse en un pequeño porcentaje de pacientes con enfermedades pulmonares predominantemente intersticiales (cap. 80), como sarcoidosis, linfoma y calcinosis pulmonar.

Debido a estas limitaciones, un enfoque descriptivo gráfico que combine el análisis de las opacidades predominantes, la valoración de la expansión pulmonar y la distribución y la profusión de la enfermedad, permite el diagnóstico diferencial. Debe evitarse el término *infiltrado;* en su lugar, debe utilizarse el de *opacidades pulmonares;* estas se clasifican en grandes (es decir, > 1 cm de dimensión mayor) o pequeñas (es decir, < 1 cm de diámetro).

Opacidades grandes

Las opacidades grandes (tabla 72-1) se caracterizan en función de su distribución. Las opacidades homogéneas difusas son típicas de la lesión alveolar difusa (fig. 72-1), el edema pulmonar por aumento de permeabilidad (no cardiógeno), la neumonía viral difusa (v. fig. 72-1B), lo que incluye la COVID-19 (e-fig. 72-1; cap. 336),[4,5] y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii.* En la bronconeumonía multifocal bacteriana (v. fig. 72-1C), la aspiración recurrente con neumonía multifocal o abscesos (cap. 78), la neumonía por COVID-19 en la fase de organización (e-figs. 72-2 a 72-6) y las vasculitis se observan opacidades parcheadas multifocales (e-fig. 72-7). Las opacidades lobulares sin atelectasia se observan habitualmente en la neumonía lobular (fig. 72-2 y e-figs. 72-8 y 72-9). Las opacidades lobulares con atelectasia se deben con frecuencia a obstrucción de un bronquio lobular por cuerpos extraños, tumores o tapones de moco.

TABLA 72-1 CLASIFICACIÓN DE LAS OPACIDADES PULMONARES GRANDES

Homogéneas difusas
Parcheadas multifocales
Lobulares sin atelectasia
Lobulares con atelectasia
Perihiliares
Periféricas

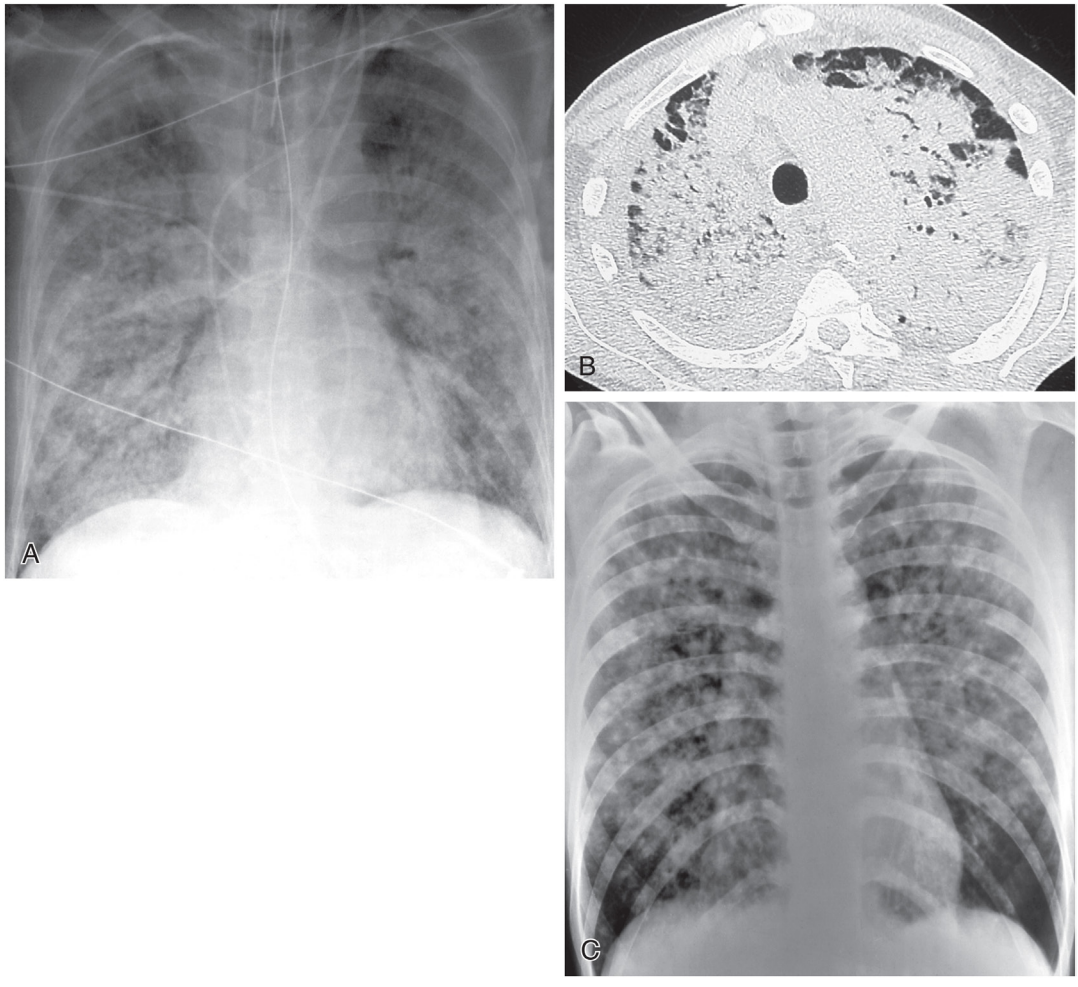

FIGURA 72-1. Lesión alveolar difusa. A. La radiografía de tórax muestra opacificación homogénea y difusa de ambos pulmones con broncogramas aéreos claramente visibles. **B.** La tomografía computarizada muestra una consolidación difusa con broncogramas aéreos que se extienden a la periferia de ambos pulmones en un paciente con neumonía adquirida en la comunidad. **C.** Paciente con neumonía varicelosa aguda. La radiografía de tórax muestra múltiples nódulos acinares con tendencia a la confluencia, lo que genera una opacificación parenquimatosa parcheada multifocal.

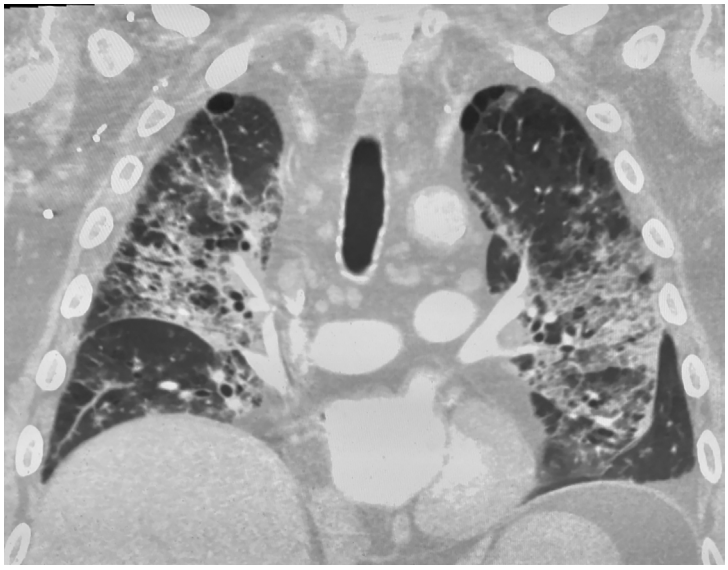

E-FIGURA 72-1. Tomografía computarizada de tórax en un paciente con una neumonía por COVID-19. Este corte coronal de una tomografía computarizada de tórax muestra una consolidación confluente extensa con una opacificación en vidrio esmerilado y opacidades reticulares que apuntan a un patrón en «empedrado» con bronquiectasia de tracción indicativa de una neumonía por COVID-19 en organización avanzada con fibrosis pulmonar. Puede apreciarse un pequeño derrame pleural izquierdo y un enfisema paraseptal.



E-FIGURA 72-2. Radiografía de tórax en un paciente con una neumonía por COVID-19. La radiografía de tórax frontal muestra opacidades redondeadas en vidrio esmerilado en las zonas periféricas de los lóbulos superiores a nivel bilateral compatibles con la fase exudativa temprana de neumonía por COVID-19.

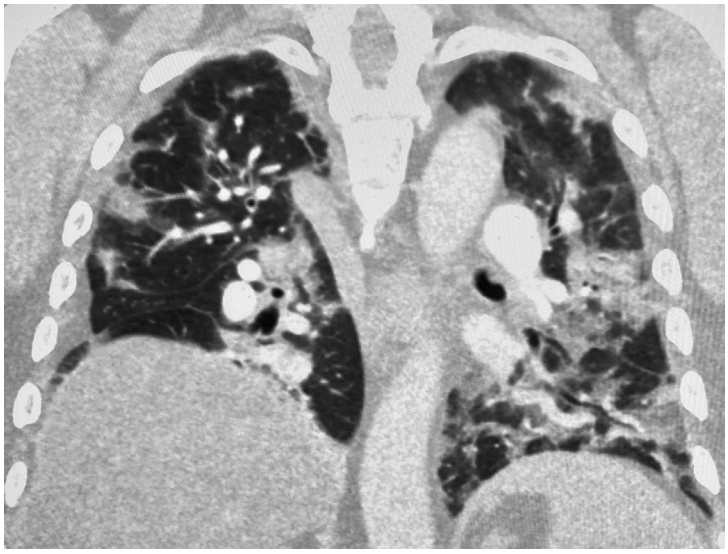

E-FIGURA 72-3. Tomografía computarizada en un paciente con una neumonía por COVID-19. Este corte coronal de una tomografía computarizada de tórax muestra focos de consolidación multifocales redondeados y predominantemente periféricos junto con una opacificación en vidrio esmerilado compatible con la fase exudativa y la fase de organización temprana de una neumonía por COVID-19.

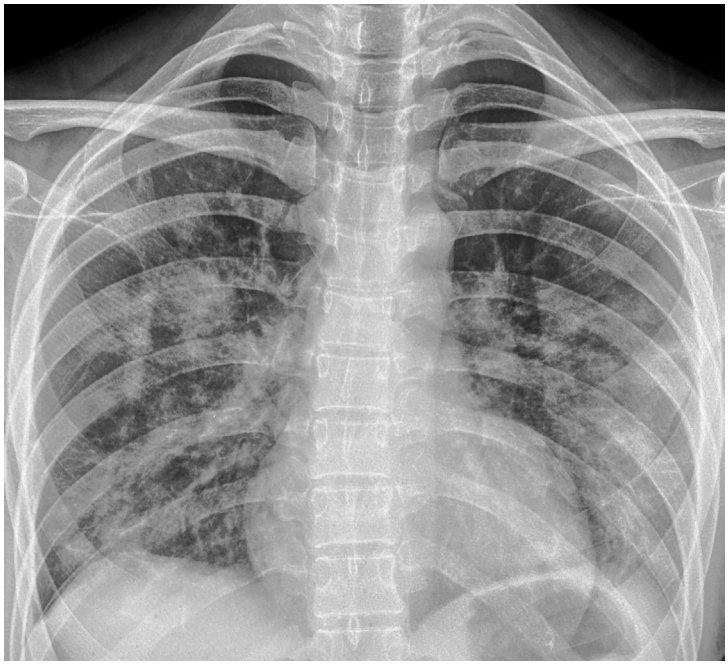

E-FIGURA 72-4. Radiografía de tórax en un paciente con una neumonía por COVID-19. La radiografía de tórax frontal muestra áreas confluentes redondeadas multifocales de consolidación y opacidades en vidrio esmerilado compatibles con la fase de organización de la neumonía por COVID-19. En el surco costofrénico lateral izquierdo se aprecia un pequeño derrame pleural izquierdo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



E-FIGURA 72-5. Radiografía de tórax en un paciente con una neumonía por COVID-19. La imagen muestra opacidades en vidrio esmerilado confluentes extensas bilaterales, una consolidación heterogénea y opacidades lineales compatibles con la fase de organización de la neumonía.

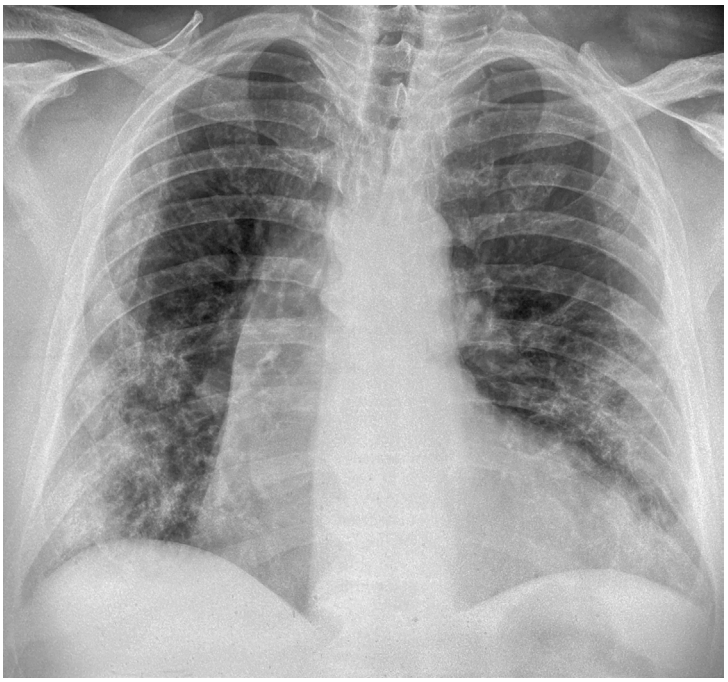

E-FIGURA 72-6. Imagen de una neumonía por COVID-19. La radiografía de tórax de un paciente con COVID-19 muestra opacidades subpleurales periféricas bilaterales en vidrio esmerilado compatibles con la fase exudativa de la neumonía.



E-FIGURA 72-7. Polivasculitis microscópica con hemorragia pulmonar. La tomografía computarizada muestra una opacificación heterogénea en vidrio esmerilado con una atenuación en mosaico.



E-FIGURA 72-8. Neumonía de la coccidioidomicosis primaria. La tomografía computarizada muestra la consolidación segmentaria del segmento mediobasal del lóbulo inferior derecho.

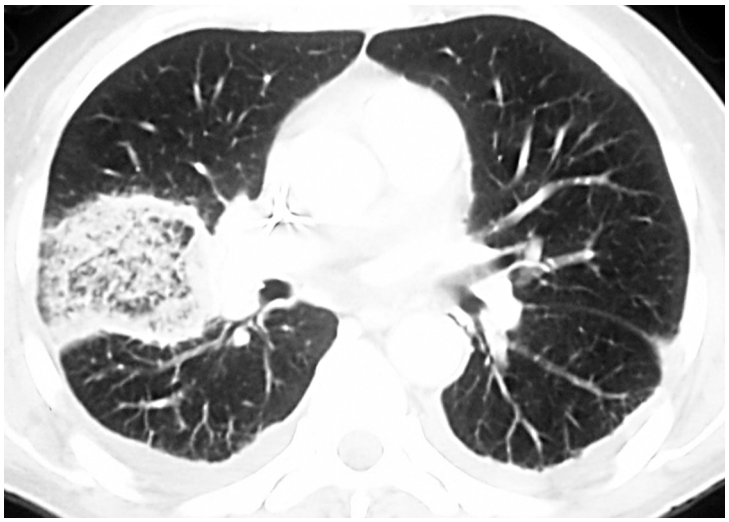

E-FIGURA 72-9. Mucormicosis en un paciente inmunodeprimido. La tomografía computarizada muestra una opacidad focal en el lóbulo superior derecho con un «signo del halo invertido», que muestra de forma característica una opacidad central en vidrio esmerilado rodeada por un borde circular o en media luna de consolidación homogénea. Este hallazgo es característico de la neumonía criptógena focal, la mucormicosis o el infarto pulmonar aséptico.

Las opacidades perihiliares se observan en el edema pulmonar hidrostático debido a insuficiencia cardíaca izquierda (fig. 72-3A y B), insuficiencia renal o sobrecarga de volumen, y en la hemorragia pulmonar. Las opacidades periféricas subagudas o crónicas se describen en la enfermedad pulmonar eosinofílica. Las opacidades subpleurales agudas, redondeadas, grandes y en vidrio esmerilado son características de la fase de organización temprana de la neumonía por COVID-19 (fig. 72-4). Se observan también patrones parecidos en las enfermedades pulmonares asociadas al cigarrillo electrónico y al vapeo (cap. 82).

Opacidades pequeñas

Al contrario que las opacidades pulmonares de gran tamaño, las opacidades pequeñas en la enfermedad pulmonar difusa corresponden a varios patrones radiológicos. Es útil diferenciar los patrones nodulillares, lineales, reticulares y combinados (tabla 72-2).

Patrones nodulares

Las opacidades micronodulillares, formadas por nódulos de hasta 1 mm de diámetro, pueden deberse a granulomatosis por talco (enfermedad pulmonar por excipientes) en adictos a drogas por vía intravenosa (cap. 365), microlitiasis alveolar, algunos casos de silicosis, talcosis, neumoconiosis del minero de carbón (cap. 81) y neumopatías inducidas por berilio (cap. 81), así como algunos casos de sarcoidosis (cap. 83) y hemosiderosis. El patrón nodular está formado por nódulos de hasta 1 cm de diámetro. Las causas frecuentes son infecciones y granulomas inflamatorios, como tuberculosis miliar (cap. 299), sarcoidosis (cap. 83), micosis, neumonitis por insensibilidad (cap. 82) e histiocitosis de células de Langerhans (cap. 80).[6]

Patrones lineales

Los patrones lineales, también llamados líneas de Kerley, corresponden principalmente al engrosamiento de los tabiques interlobulillares. Las líneas A de Kerley, que irradian de 2 a 4 cm desde el hilio hacia la periferia pulmonar, especialmente hacia los lóbulos superiores (fig. 72-5), reflejan el engrosamiento del compartimento intersticial axial y pueden deberse a insuficiencia ventricular izquierda o a reacciones alérgicas. Las líneas B de Kerley, que se deben a engrosamiento del compartimento intersticial subpleural, miden habitualmente cerca de 1 cm de longitud y 1 mm de grosor y, por lo general, se encuentran en la periferia de los lóbulos inferiores, en contacto con la pleura. Las líneas B son características de la insuficiencia ventricular izquierda subaguda y crónica (cap. 45), la valvulopatía mitral (cap. 60), la carcinomatosis linfangítica, la neumonía viral y la fibrosis pulmonar (cap. 80). Las líneas C de Kerley, que se diagnostican con poca frecuencia, se deben al engrosamiento del intersticio parenquimatoso pulmonar y forman un patrón reticular en las radiografías de tórax.

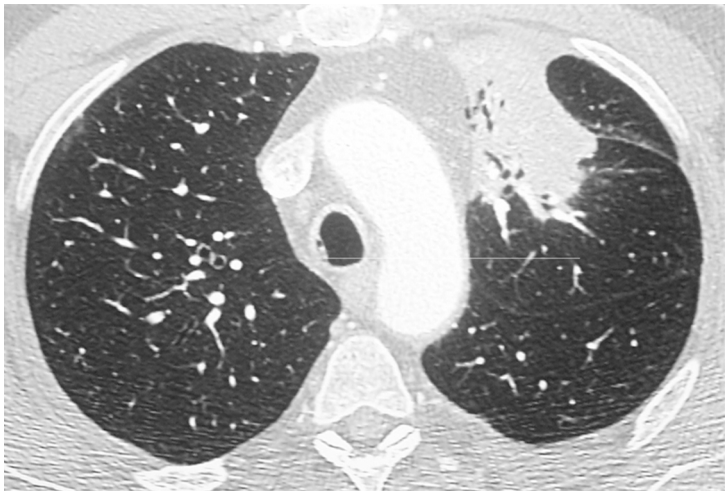

FIGURA 72-2. Neumonía bacteriana del lóbulo superior izquierdo. La tomografía computarizada muestra una consolidación segmentaria del segmento anterior del lóbulo superior izquierdo con broncogramas aéreos.

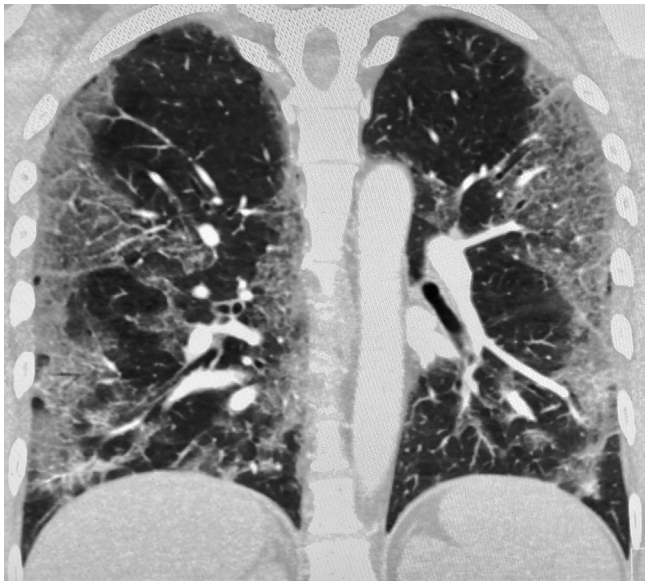

FIGURA 72-4. Tomografía computarizada en un paciente con una neumonía por COVID-19 . La imagen con corte coronal muestra una opacificación periférica subpleural bilateral extensa en vidrio esmerilado con engrosamiento septal inter- e intralobular que forma un patrón de «empedrado» indicativo de una neumonía en organización.

TABLA 72-2 PATRONES DE OPACIDADES PULMONARES PEQUEÑAS

Micronodulares
Acinares
Lineales
Reticulares
Bronquiales
Arteriales
Destructivas

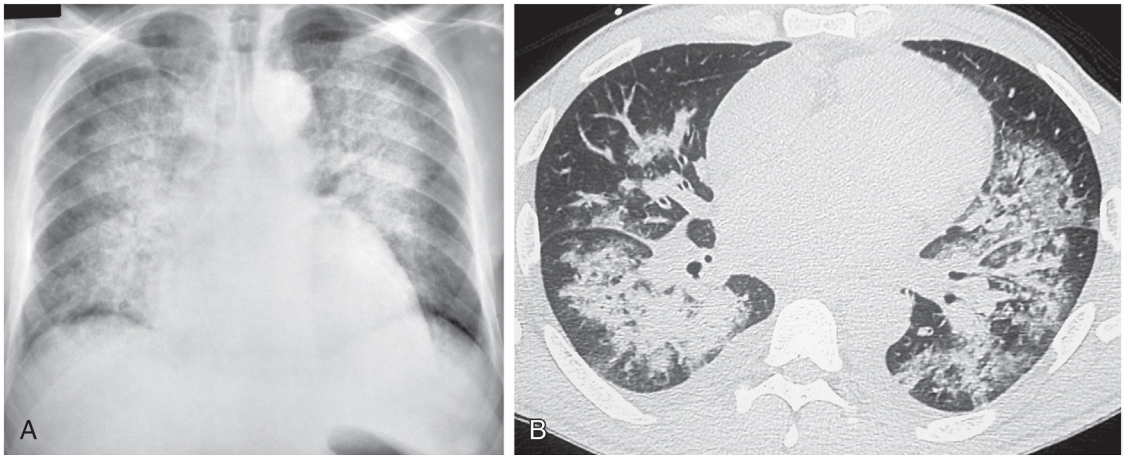

FIGURA 72-3. Edema pulmonar. A. La radiografía torácica frontal muestra la clásica distribución en «alas de murciélago» del edema pulmonar hidrostático. **B.** En la tomografía computarizada se observan consolidaciones perihiliares bilaterales y un pequeño derrame pleural derecho en un paciente con edema pulmonar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 72-5. Paciente con reacción transfusional conocida. La radiografía de tórax muestra opacificación en vidrio esmerilado de ambos pulmones, con líneas A de Kerley bilaterales, que se manifiestan como estructuras lineales largas que se extienden desde las regiones hiliares hasta la periferia pulmonar.



FIGURA 72-6. Neumopatía reticular difusa. Radiografía de tórax de un paciente de 94 años de edad con opacidades reticulares difusas por fibrosis pulmonar idiopática con panalización y múltiples zonas con bronquiectasia por tracción. Los volúmenes pulmonares habitualmente están reducidos por disminución de la distensibilidad pulmonar.

Patrones reticulares

Los patrones reticulares son opacidades pequeñas poligonales, irregulares o curvilíneas en las radiografías de tórax (fig. 72-6). El diagnóstico diferencial varía en función de la cronología del cambio anatomopatológico. La aparición súbita de un patrón reticular puede producirse en el edema pulmonar intersticial (p. ej., por insuficiencia cardíaca izquierda), la neumonitis atípica (p. ej., neumonía viral o por micoplasma), los cambios exudativos precoces en un trastorno del tejido conectivo (p. ej., lupus eritematoso sistémico; cap. 245) y las reacciones alérgicas agudas (p. ej., reacciones transfusionales [cap. 162] y reacciones a picaduras por himenópteros). Los procesos crónicos frecuentes que producen un patrón reticular son neumonías intersticiales idiopáticas (cap. 80), enfermedades del tejido conectivo (especialmente esclerodermia y pulmón reumatoideo), asbestosis (cap. 81), fibrosis por radiación (cap. 80), neumonitis por hipersensibilidad en fase terminal (caps. 81 y 82), reacciones a fármacos, diseminación linfangítica del cáncer, infección granulomatosa terminal, forma broncovascular del linfoma, manifestación broncovascular del sarcoma de Kaposi y sarcoidosis.

Panalización

La panalización, que indica neumopatía intersticial terminal (cap. 80), se debe a la reestructuración de la anatomía pulmonar con quistes subpleurales acompañada de bronquioloectasias. El panal de abeja (fig. 72-7) forma una multicapa de pequeños



FIGURA 72-7. Patrón en panal de abeja en un paciente con fibrosis pulmonar idiopática y neumonía intersticial habitual. La tomografía computarizada muestra múltiples opacidades reticulares en ambas bases, con patrón en panal de abeja y bronquiectasias de tracción.

espacios subpleurales de entre 3 y 10 mm de diámetro. Puede diferenciarse del enfisema paraseptal por sus paredes más gruesas y por sus múltiples capas.

Patrón alveolar

El patrón alveolar (cap. 79), o del espacio aéreo, se caracteriza por nódulos acinares de 0,6 a 1 cm de diámetro. Estos nódulos abarcan más de un ácino, en el sentido anatómico estricto, con el tejido pulmonar peribronquiolar que lo rodea. Otros patrones son opacidades en vidrio esmerilado (reflejo del llenado alveolar incompleto), opacidades grandes confluyentes, consolidación que afecta a lóbulos o segmentos completos, opacificación con distribución broncocéntrica, broncograma aéreo y alveolograma aéreo. Estas características radiológicas son útiles para situar una enfermedad en una categoría radiológica específica, pero el patrón radiológico llamado *alveolar* no se corresponde directamente con la ocupación alveolar histológica porque en la mayoría de los casos el compartimento intersticial está afectado también. Una descripción más precisa es la opacificación o consolidación parenquimatosa, más que alveolar.

Patrones bronquiales

Los patrones bronquiales, con las bronquiectasias difusas como su mejor representación (cap. 78), se observan en las radiografías convencionales como zonas radiotransparentes y opacas lineales, tubulares o quísticas que siguen el trayecto esperable de los bronquios, los denominados raíles de tranvía, porque recuerdan a los mismos. La impactación mucosa, como la que se produce en pacientes con asma, aspergilosis broncopulmonar alérgica o bronquitis plástica,[7] produce opacidades descritas como pasta de dientes, racimos de uvas o dedos de guante. El patrón de «pulmón sucio» observado en fumadores con bronquitis crónica (cap. 76) se debe a engrosamiento de las paredes bronquiales, fibrosis peribronquial, bronquiolitis respiratoria e hipertensión arterial pulmonar.

Patrones vasculares

Los patrones arteriales reflejan cambios de la perfusión pulmonar. El término *caudalización* refleja el patrón normal de flujo sanguíneo en una persona en bipedestación, en la que los vasos pulmonares basales son 2 o 3 veces más anchos que los del lóbulo superior. La *cefalización,* en la que la relación de los diámetros de los vasos está invertida, se observa con frecuencia en las personas en decúbito, en las que puede considerarse normal; sin embargo, cuando está presente en bipedestación indica insuficiencia ventricular izquierda (fig. 72-8), valvulopatía mitral o enfisema basal. El igualamiento, o equilibrio del flujo, con vasos evidentes en las zonas pulmonares superiores e inferiores, se encuentra en la circulación hipercinética de la anemia, la obesidad, el embarazo, el hipertiroidismo y los cortocircuitos de izquierda a derecha. El igualamiento o flujo equilibrado con oligohemia puede observarse en la hipovolemia, el enfisema difuso y los cortocircuitos de derecha a izquierda. La centralización refleja la dilatación de las arterias pulmonares centrales, con circulación periférica acompañante normal o disminuida. Se observa habitualmente en la hipertensión arterial pulmonar (fig. 72-9). La lateralización del flujo, que favorece un pulmón respecto al otro, también llamada *perfusión asimétrica,* se ve en el enfisema unilateral, la bronquiolitis obliterante unilateral (síndrome de Swyer-James-McLeod) y la obstrucción unilateral de la arteria pulmonar. Se puede observar una dilatación local de los vasos pulmonares junto a las regiones pulmonares oligohémicas afectadas en el enfisema parcheado, las embolias pulmonares múltiples, las malformaciones arteriovenosas y la bronquiolitis obliterante no uniforme. Este patrón produce una

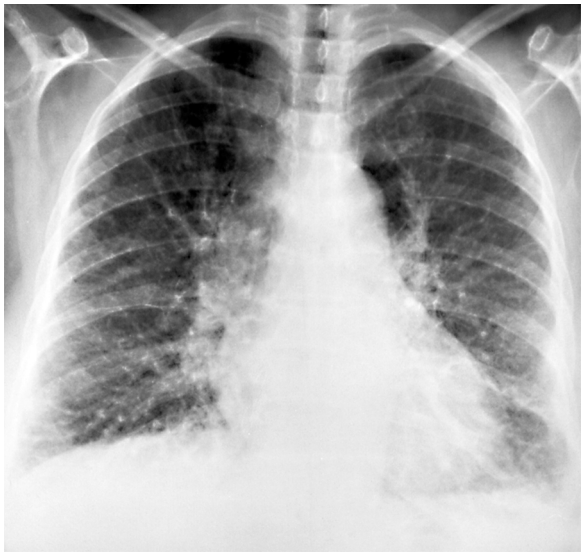

FIGURA 72-8. Paciente con insuficiencia ventricular izquierda. La radiografía posteroanterior de tórax muestra cefalización del flujo sanguíneo pulmonar.



FIGURA 72-9. Paciente con hipertensión arterial pulmonar primaria. La radiografía posteroanterior de tórax muestra centralización del flujo con aneurismas de las arterias pulmonares y oligohemia pulmonar periférica.

atenuación en forma de mosaico en la TC de alta resolución. La oligohemia focal con deficiencia vascular se observa de forma característica en el enfisema, pero también puede ocurrir después de una embolia pulmonar (signo de Westermark). El enfisema centrolobulillar (cap. 76), el enfisema paraseptal y la neumopatía ampollar muestran predilección por las regiones pulmonares superiores, mientras que el enfisema panlobulillar induce oligohemia basal con deficiencia vascular.

Volumen pulmonar

Las radiografías convencionales y las TC se realizan durante una pausa de apnea en inspiración profunda y capacidad pulmonar total. Los volúmenes pulmonares bajos se deducen por la posición elevada del diafragma y por el agrupamiento de las estructuras vasculares basales (tabla 72-3). En los pacientes con enfisema difuso (fig. 72-10) (cap. 76), asma aguda grave o crónica (cap. 75) y bronquiolitis difusa obliterante, y en atletas muy entrenados, con frecuencia se encuentran volúmenes pulmonares mayores que los esperables. Con algunas raras excepciones, las neumopatías infiltrantes difusas crónicas (cap. 80) producen pérdida de volumen.

Distribución anatómica

La distribución anatómica de la enfermedad puede guiar a menudo el proceso diagnóstico (tabla 72-4 y fig. 72-11). La enfermedad de los campos pulmonares superiores predomina en la tuberculosis, las micosis, la sarcoidosis, las neumoconiosis (excepto la asbestosis), la histiocitosis de células de Langerhans, la espondilitis anquilosante,

TABLA 72-3 ENFERMEDADES ASOCIADAS A DIVERSOS VOLÚMENES PULMONARES EN PACIENTES CON UN PATRÓN DE NEUMOPATÍA DIFUSA SUBYACENTE

VOLÚMENES PULMONARES GRANDES
Enfisema
Asma crónica o grave
Bronquiolitis obliterante difusa
Deportistas muy entrenados
Linfangioleiomiomatosis
VOLÚMENES PULMONARES PEQUEÑOS
Fibrosis pulmonar terminal
Parálisis diafragmática bilateral
Ascitis masiva
VOLÚMENES PULMONARES NORMALES
Sarcoidosis
Histiocitosis de células de Langerhans
Neurofibromatosis
Enfisema con fibrosis pulmonar



FIGURA 72-10. Paciente con enfisema grave. La radiografía de tórax muestra hiperdistensión de ambos pulmones con cambios ampollares en la base pulmonar derecha y desviación del mediastino hacia la izquierda.

TABLA 72-4 ENFERMEDADES ASOCIADAS A PATRONES DE DISTRIBUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

ENFERMEDAD EN LOS CAMPOS PULMONARES SUPERIORES
Neumopatía ampollar
Enfisema centrolobulillar y paraseptal
Tuberculosis
Micosis
Sarcoidosis
Neumoconiosis
Histiocitosis de células de Langerhans
Fibrosis quística
Neumonitis por hipersensibilidad en fase terminal
Espondilitis anquilosante
Neumonitis por radiación
ENFERMEDAD PULMONAR BASAL
Enfisema panlobulillar
Bronquiectasias
Aspiración
Reacciones medicamentosas
Fibrosis pulmonar intersticial, neumonía intersticial inespecífica, neumonía intersticial descamativa, neumonía organizada criptógena (también llamada bronquiolitis obliterante con neumonía organizada)
Asbestosis
Esclerodermia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

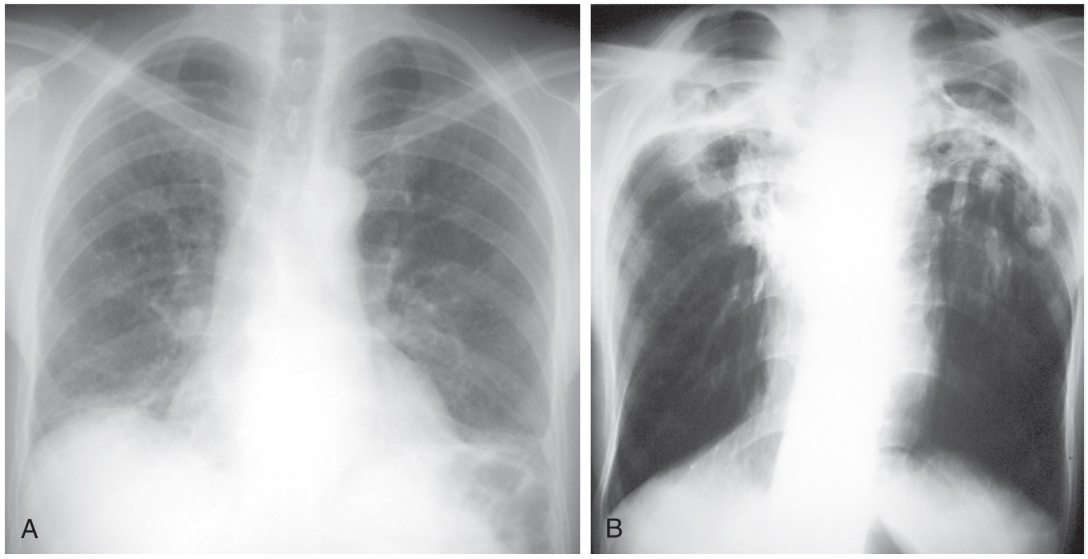

FIGURA 72-11. **A. Enfermedad pulmonar basal. Radiografía de tórax de un paciente de 48 años de edad con esclerodermia conocida. Se observan opacidades reticulares finas bibasales y bandas parenquimatosas en ambos lóbulos inferiores. B. Enfermedad pulmonar apical. Radiografía de tórax de un paciente de 42 años de edad con espondilitis anquilosante. Se observa grave distorsión de la arquitectura con atelectasia por cicatrización en ambos lóbulos superiores, retracción cefálica de ambas arterias pulmonares y ampollas bilaterales que contienen micetomas.**

TABLA 72-5 TRASTORNOS QUE AFECTAN A LA PERIFERIA PULMONAR

Neumonía eosinofílica crónica
Neumonía organizada criptógena
Fibrosis intersticial idiopática (neumonía intersticial habitual)
Carcinoma bronquioloalveolar (poco frecuente)
Sarcoidosis seudoalveolar (poco frecuente)
Neumonía por COVID-19
Lesión pulmonar asociada al consumo de cigarrillos electrónicos o productos de vapeo

TABLA 72-6 ENFERMEDADES ASOCIADAS A AUMENTO DE TAMAÑO DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS HILIARES Y MEDIASTÍNICOS

Sarcoidosis
Linfoma
Micosis
Tuberculosis
Cáncer metastásico
Silicosis, neumoconiosis de los trabajadores con carbón, pulmón de berilio

la fibrosis quística, la neumonía quística por *P. jirovecii,* la neumonitis por radiación y la neumonitis por hipersensibilidad en fase terminal. La enfermedad pulmonar basal se encuentra predominantemente en la bronquiectasia (cap. 78), la neumonía por aspiración, la neumonía intersticial descamativa, la neumonía intersticial inespecífica, la neumonía intersticial habitual (cap. 80), las reacciones medicamentosas, la asbestosis, la esclerodermia (cap. 246) y la artritis reumatoide (cap. 243). La enfermedad pulmonar periférica se observa en la neumonía por COVID-19 en la fase exudativa inicial y de organización temprana (cap. 336),[8] la neumonía eosinofílica, la neumonía organizada criptógena, la neumonía intersticial habitual, el carcinoma de células bronquioloalveolares, el adenocarcinoma *in situ* o el mínimamente invasivo (cap. 177), y, en ocasiones, en pacientes con sarcoidosis alveolar (tabla 72-5). De todas formas, cualquier proceso pulmonar difuso finalmente progresará hasta afectar a ambos pulmones sin importar los límites zonales.

Ganglios linfáticos

Los ganglios linfáticos aumentados de tamaño que son visibles en la TC de tórax y, cuando son de mayor tamaño, en las radiografías, pueden proporcionar información diagnóstica (tabla 72-6). Las siguientes enfermedades pueden estar asociadas a las neumopatías difusas con ganglios linfáticos aumentados de tamaño de forma concomitante: sarcoidosis (cap. 83), linfoma, micosis, tuberculosis (cap. 299), neumoconiosis (cap. 81) (especialmente la silicosis y la enfermedad pulmonar asociada al berilio), cáncer de pulmón y neoplasias malignas metastásicas distintas al cáncer de pulmón.



FIGURA 72-12. **Opacidades pulmonares multifocales. Radiografía de tórax de un paciente de 70 años de edad con un carcinoma conocido de la glándula tiroides que produce ensanchamiento del mediastino superior y desplaza la tráquea cervical hacia la derecha. Hay nódulos pulmonares grandes y pequeños, y masas pulmonares a ambos lados por tumor metastásico.**

Nódulos pulmonares

Cada vez se utilizan más modelos de aprendizaje profundo como prueba piloto para ayudar a determinar si los nódulos pulmonares son posiblemente benignos o malignos.[9] El planteamiento detallado para evaluar nódulos pulmonares solitarios se aborda en el capítulo 177.

La mayoría de los pacientes con nódulos pulmonares múltiples de más de 1 cm de diámetro tienen enfermedad metastásica por cáncer primario de pulmón o de otros órganos (fig. 72-12). Estas lesiones tienen predilección por las regiones pulmonares subpleurales, incluyendo el pulmón que subtiende las fisuras interlobulares. En pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, el sarcoma de Kaposi y el linfoma pueden inducir la formación de dichos nódulos. Los procesos infecciosos que producen nódulos múltiples son abscesos múltiples por aspiración recurrente (cap. 82) o embolia séptica (cap. 61), granulomas micobacterianos tuberculosos y no tuberculosos (caps. 299 y 300), micosis (como histoplasmosis [cap. 308], coccidioidomicosis [cap. 308] y criptococosis [cap. 309]), e infestación por duelas, como *Paragonimus westermani* (cap. 326). Las enfermedades inflamatorias no infecciosas que pueden producir nódulos pulmonares múltiples son granulomatosis con polivasculitis (cap. 249), nódulos reumatoideos (cap. 243), sarcoidosis (cap. 83) y amiloidosis (cap. 174).

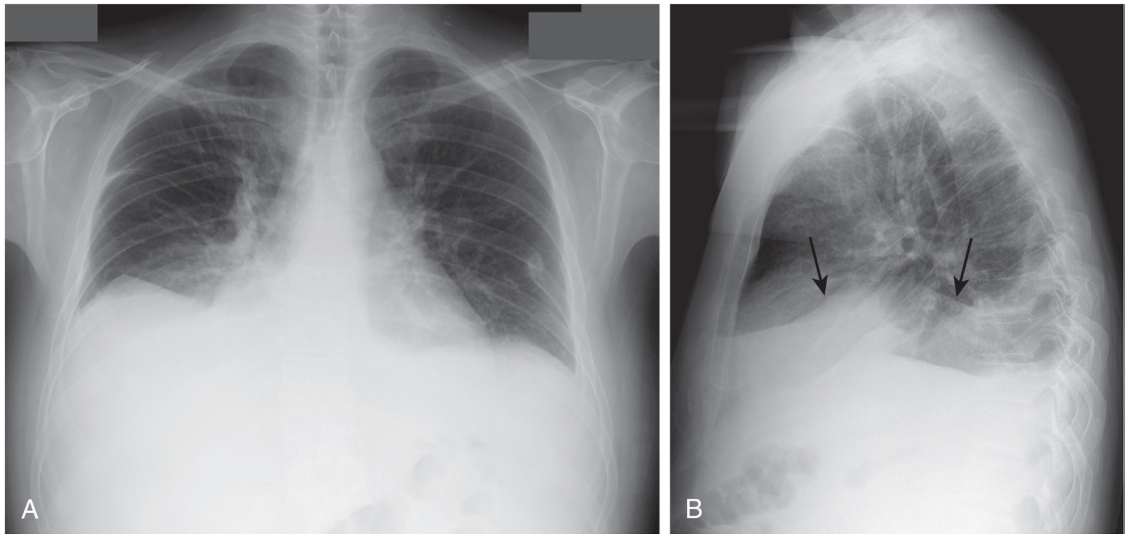

FIGURA 72-13. Derrames pleurales subpulmonares bilaterales. Radiografías torácicas frontal (A) y lateral (B). Ambas bases pulmonares están elevadas, y se observa una lateralización de la curvatura de las bases que simula un ascenso del diafragma. En la proyección lateral, la configuración de la unión entre el derrame y el pulmón ventilado recuerda a la forma del peñón de Gibraltar *(flechas)*.

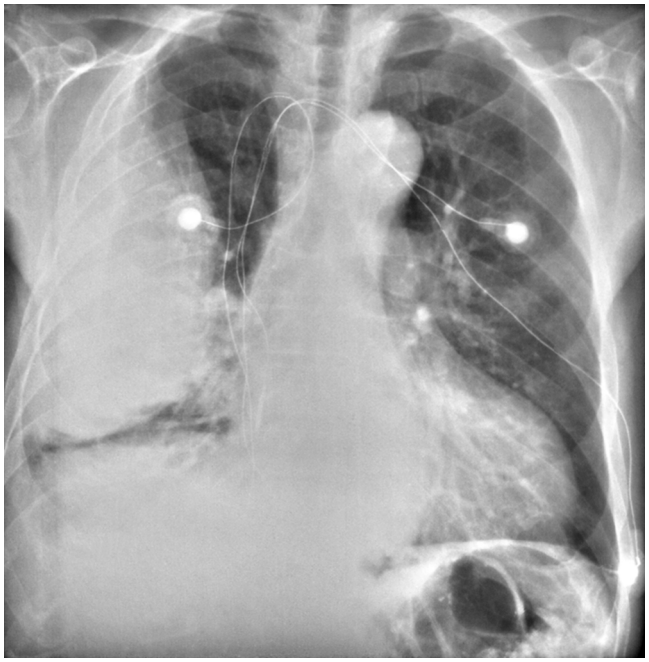

FIGURA 72-14. Derrame pleural derecho loculado. Radiografía torácica frontal. Se identifica una masa pleural periférica en el lado derecho con unos ángulos obtusos característicos en su unión con la pared torácica, con bordes estrechados y un contorno delimitado hacia el pulmón. Estos hallazgos permiten situar la masa en el compartimento pleural o extrapleural, y no en el parénquima pulmonar. Se comprobó que este derrame loculado era un empiema.



FIGURA 72-15. Paciente con exposición laboral previa conocida a amianto. La radiografía de tórax muestra placas pleurales calcificadas bilaterales extensas vistas de frente, de perfil y a lo largo del contorno diafragmático.

Enfermedad pleural

Las alteraciones del espacio pleural (cap. 86) pueden observarse eficazmente mediante métodos radiológicos convencionales complementados con TC. El volumen de los derrames pleurales (v. figs. 86-3 y 86-4) puede estimarse de forma fiable en una radiografía torácica frontal en bipedestación estándar: 75 ml oscurecen el surco costofrénico posterior, 150 ml oscurecen el surco costofrénico lateral, 200 ml producen un ribete de 1 cm de grosor en las radiografías en decúbito lateral, 500 ml oscurecen el diafragma y son visibles en las radiografías en decúbito supino y derrames de 1.000 ml alcanzan el nivel de la parte anterior de la cuarta costilla en las radiografías de tórax en bipedestación. Un derrame de 200 ml o más se puede analizar mediante toracocentesis. La menor cantidad visible en una radiografía en decúbito lateral es de 10 ml. Con atención se puede detectar hasta un derrame de 175 ml en las radiografías en decúbito supino. Los derrames pleurales libres producen un velo de opacidad o un efecto de filtro superpuesto al pulmón aireado; los vasos pulmonares se ven claramente a través de la opacidad añadida generada por el derrame y no hay broncogramas aéreos.

Derrames pleurales subpulmonares y loculados

Los derrames pleurales subpulmonares elevan la base pulmonar, lo cual simula una elevación del diafragma. El punto más elevado de la curvatura del seudodiafragma se desplaza lateralmente con un descenso lateral brusco, que se conoce como signo del peñón de Gibraltar; también puede verse en la proyección lateral (fig. 72-13). Los derrames pleurales grandes pueden causar inversión diafragmática. La separación entre la base pulmonar y el contenido aéreo del estómago indica la existencia de un derrame subpulmonar, especialmente cuando la burbuja aérea del estómago está desplazada inferomedialmente.

Los derrames pleurales loculados sugieren la presencia de adherencias pleurales o indican la existencia de una anomalía subyacente del parénquima pulmonar con un descenso focal de la presión plural adyacente. Esos acúmulos encapsulados forman ángulos obtusos en sus puntos de unión con la pared torácica, bordes estrechados que son incompletos hacia la pared torácica y un contorno claramente delimitado con el pulmón adyacente (fig. 72-14).

Placas pleurales

Las placas pleurales se deben a acumulación de fibras de colágeno hialinizadas en la pleura parietal (fig. 72-15); su presencia indica exposición al amianto (cap. 81). Las placas afectan de forma preferente a la pleura parietal adyacente a las costillas sexta a novena y al diafragma. Son menos pronunciadas en los espacios intercostales y respetan los surcos costofrénicos y los vértices. Se ven calcificaciones en el 20% de las radiografías

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

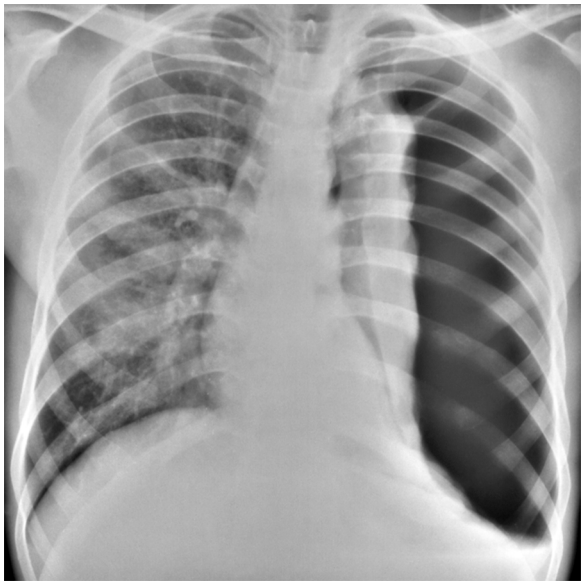

FIGURA 72-16. Paciente con hidroneumotórax espontáneo a tensión. La radiografía de tórax muestra atelectasia completa del pulmón izquierdo con un gran neumotórax y un nivel hidroaéreo basal izquierdo. El paciente tenía tuberculosis primaria.

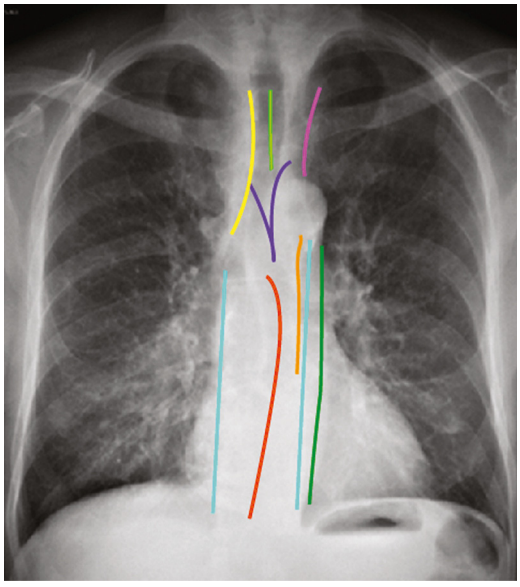

FIGURA 72-17. Radiografía de tórax con líneas mediastínicas superpuestas. *Amarilla:* línea paratraqueal derecha. *Azul claro:* líneas pararraquídeas derecha e izquierda. *Rojo:* línea acigoesofágica. *Marrón:* línea pleuroesofágica. *Morado:* complejo de líneas de la unión anterior. *Rosa:* borde de la arteria subclavia izquierda. *Verde claro:* línea de la unión posterosuperior. *Verde oscuro:* línea paraaórtica.

TABLA 72-7 CLASIFICACIÓN DE LOS COMPARTIMENTOS MEDIASTÍNICOS

MEDIASTINO ANTERIOR
Retroesternal: compartimento prevascular
MEDIASTINO MEDIO: COMPARTIMENTO VISCERAL
Espacio subcarínico Región paratraqueal Espacio retrotraqueal Ventana aortopulmonar Espacio retrocardíaco
MEDIASTINO POSTERIOR: COMPARTIMENTO PARAVERTEBRAL
Región paravertebral

de tórax y en el 50% de las TC de los pacientes con placas pleurales. Vistas de perfil, las placas pleurales producen áreas focales de aparente engrosamiento pleural. Por encima del diafragma aparecen como calcificaciones curvilíneas o festoneadas. Las placas pleurales vistas de frente pueden simular una enfermedad pulmonar. Se ha asimilado su apariencia a hojas de acebo, patrones de resplandor solar, patrones geográficos y, cuando están calcificadas, al de una vela que gotea cera, unos bordes enrollados o estructuras punteadas o irregulares. Las infrecuentes placas de la pleura visceral que se producen en las cisuras interlobulares pueden simular nódulos pulmonares.

Engrosamiento pleural difuso

El engrosamiento difuso de las pleuras parietal y visceral es una respuesta observada tras la exposición a cualquiera de los diferentes estímulos como infección, inflamación, traumatismo, tumor, tromboembolia, radiación y asbestosis. La afectación grave causa la formación de una corteza pleural generalizada con bordes lisos, habitualmente menor de 2 cm de grosor. En la radiografía, el engrosamiento pleural difuso se caracteriza por una opacidad pleural lisa y no interrumpida que ocupa al menos un cuarto de la circunferencia de la pared torácica, oblitera los surcos costofrénicos y afecta también a los vértices. Un criterio de TC del engrosamiento pleural difuso es un grosor de al menos 3 mm.

Tumores pleurales

Los tumores pleurales malignos son más frecuentes que los benignos, y la enfermedad metastásica es más frecuente que el mesotelioma pleural primario. Los tumores primarios se originan en las membranas pleurales. La invasión pleural por el cáncer de pulmón, las placas subpleurales en el linfoma, la diseminación hematógena a la pleura y la siembra pleural directa son otros mecanismos de afectación pleural por los tumores. Los tumores pleurales benignos son lipomas, tumores fibrosos y tumores neurógenos. Los lipomas son los más frecuentes; su diagnóstico se facilita mediante TC. Los tumores fibrosos de la pleura se originan en las células mesenquimatosas pluripotentes de la pleura visceral o, con menos frecuencia, de la pleura parietal. Los tumores fibrosos pueden inducir síndromes paraneoplásicos, como osteoartropatía hipertrófica (cap. 164) o hipoglucemia (síndrome de Doege-Potter), pero raramente invaden o metastatizan. En casi la mitad de los pacientes afectados, el tumor puede estar pediculado y desplazarse según cambia la posición del paciente. La torsión de este pedículo puede, en raras ocasiones, conducir a la necrosis del tumor con la acumulación de gas en la masa. La esplenosis postraumática puede conducir a múltiples masas pleurales, especialmente en el hemitórax izquierdo.

Neumotórax

El neumotórax, que significa presencia de gas en el espacio pleural (cap. 86), puede ser abierto o cerrado. Un neumotórax abierto se produce cuando una lesión penetrante en la pared torácica permite que entre aire atmosférico en el espacio pleural, mientras que se habla de neumotórax cerrado si existe acumulación de aire en el espacio pleural que tiene su origen en el sistema respiratorio. El neumotórax cerrado puede ser simple, cuando la presión dentro del neumotórax es similar a la del espacio alveolar adyacente, o a tensión, si la presión de aire en su interior es sustancialmente mayor que la del aire del espacio adyacente, con lo que puede comprimir el tejido pulmonar y los grandes vasos (cap. 86). La característica radiológica más importante en la radiografía de un neumotórax es una línea o borde de pleura visceral que es convexa o recta en relación con la pared torácica y produce una separación transparente de la pleura visceral y parietal (fig. 72-16). En la mayoría de los casos no se ven estructuras vasculares más allá de la pleura visceral. En las radiografías de tórax en bipedestación el gas se encuentra principalmente en el espacio pleural apicolateral. Las radiografías de tórax en espiración no son necesarias para la detección de neumotórax pequeños porque todos los neumotórax son visibles en inspiración profunda. En las radiografías de tórax en decúbito supino, el aire pleural se acumula principalmente en la zona subpulmonar, lo que hace que perfile el seno costofrénico y forme el signo del surco profundo. Un neumotórax a tensión produce un importante desplazamiento del mediastino hacia el lado contralateral y aplanamiento o inversión del hemidiafragma ipsilateral. En pacientes en decúbito supino con hidroneumotórax puede apreciarse un velo opaco con un gradiente de atenuación decreciente hacia el vértice del hemitórax afectado. Un neumotórax abierto postraumático puede provocar un aleteo mediastínico con extensas excursiones respiratorias. Tras la evacuación de un neumotórax puede aparecer un edema pulmonar unilateral en el pulmón reexpandido (e-fig. 72-10).

ESTUDIO RADIOLÓGICO DEL MEDIASTINO

El mediastino comprende las estructuras torácicas de la línea media que están delimitadas por la pleura mediastínica, el diafragma, el esternón, la columna vertebral y el desfiladero torácico superior. El mediastino se divide habitualmente en compartimentos anterior prevascular, medio visceral y posterior paravertebral (tabla 72-7). Cada compartimento puede estar afectado por enfermedades específicas.

TÉCNICAS RADIOLÓGICAS

En las radiografías de tórax bien penetradas debe verse la línea de unión anterior, la línea de unión posterosuperior, la línea acigoesofágica, la línea pleuroesofágica, la línea paratraqueal y las líneas paraaórtica y paravertebrales (fig. 72-17). En primer lugar, se deben detectar y localizar las masas mediastínicas. Los ángulos obtusos de su separación

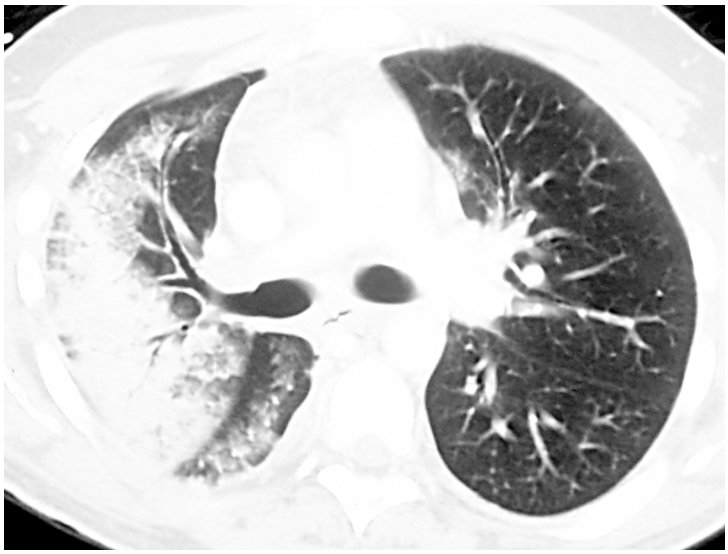

E-FIGURA 72-10. Edema pulmonar de reexpansión unilateral tras la evacuación del neumotórax derecho. La tomografía computarizada muestra la consolidación unilateral del lado derecho.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

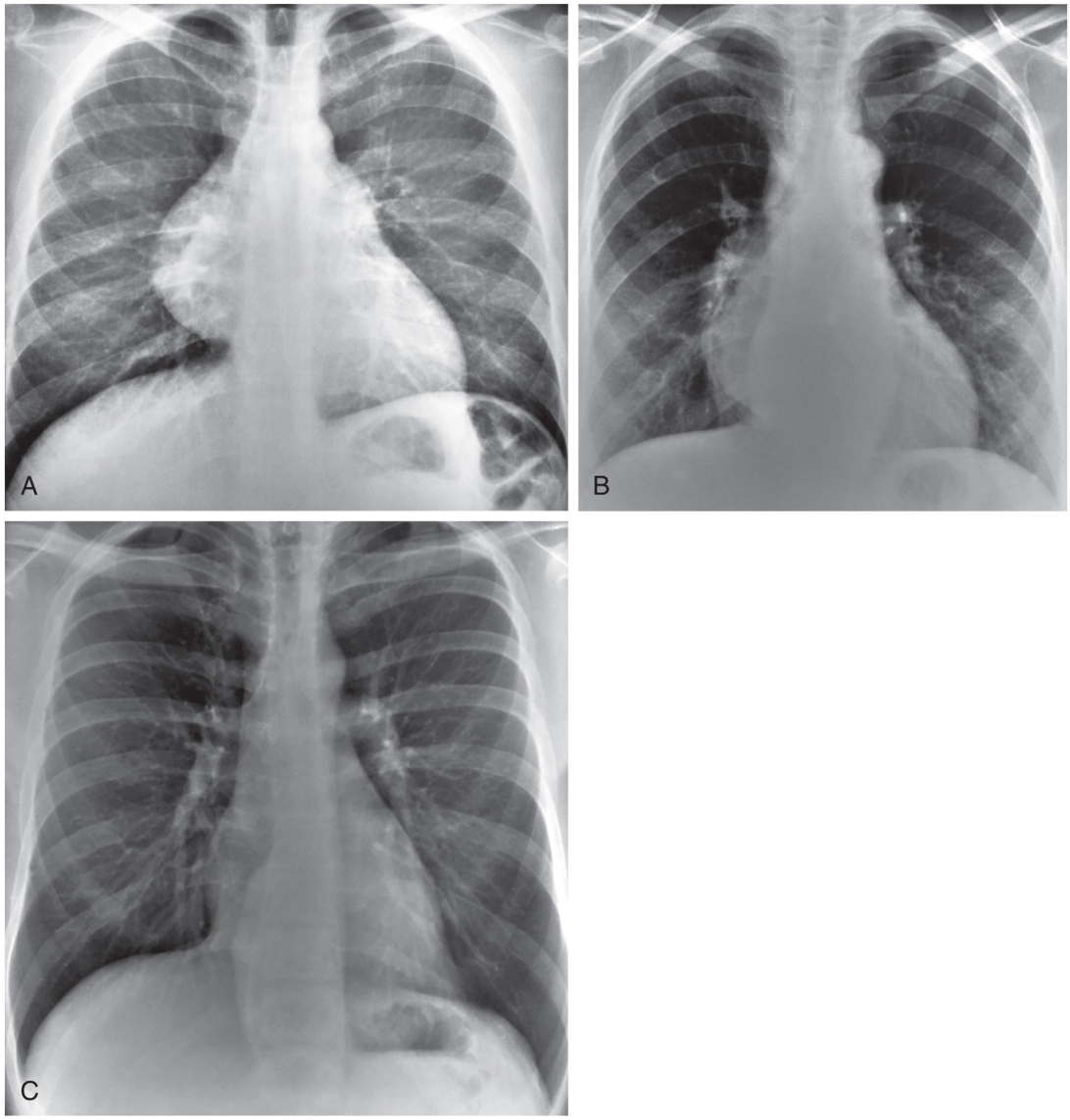

FIGURA 72-18. Hallazgos mediastínicos en las radiografías de tórax. A. Paciente con teratoma mediastínico anterior. La radiografía de tórax muestra una alteración del contorno mediastínico por la proyección de la masa hacia el hemitórax derecho. Obsérvese el ángulo obtuso de la interfaz formada por la pleura que recubre la masa y el mediastino. La arteria pulmonar descendente derecha es visible a través de la masa, lo que demuestra que la masa es mediastínica y no hiliar. Este hallazgo se llama signo de superposición del hilio. **B.** Paciente con hiperplasia de ganglios linfáticos gigantes de Castleman. La radiografía posteroanterior de tórax muestra una gran masa mediastínica media subcarínica que se proyecta lateral a la aurícula derecha. **C.** Paciente con ganglioneuroma paravertebral. La radiografía de tórax muestra una alteración del contorno paravertebral inferior derecho que ensancha la región paravertebral derecha y abarca la altura de tres vértebras torácicas.

de la pleura mediastínica, el borde incompleto hacia el mediastino, el contorno marcado con el pulmón y la extensión a ambos hemotórax indican el origen mediastínico de dichas lesiones.

La TC facilita la localización de una masa en un compartimento mediastínico específico. Cuando se sabe si la masa es predominantemente grasa, quística o de tejidos blandos, o si está calcificada, se puede limitar el diagnóstico diferencial. La RM del mediastino es útil para el diagnóstico de la enfermedad vertebral y de los tumores neurógenos con extensión al conducto raquídeo. Es equivalente a la TC en el diagnóstico de los aneurismas y disecciones aórticas (cap. 63).

COMPARTIMENTOS MEDIASTÍNICOS

El mediastino anterior o compartimento prevascular en realidad es un espacio virtual que puede contener el timo sustituido por tejido graso y pequeños ganglios linfáticos normales. Las lesiones ocupantes de espacio en este compartimento son habitualmente timomas, linfomas, teratomas y otros tumores de células germinales, bocios subesternales, lipomas y otros tumores del tejido conectivo, así como hemangiomas y linfangiomas (fig. 72-18).

El mediastino medio o compartimento visceral se subdivide en el espacio subcarínico, la región paratraqueal, la región retrotraqueal, la región de la ventana aortopulmonar, el espacio cardíaco y el espacio retrocardíaco. Las lesiones características son los ganglios linfáticos aumentados de tamaño y las malformaciones broncopulmonares del intestino anterior (v. fig. 72-18B).

En la región retrotraqueal pueden encontrarse arterias subclavias derechas aberrantes, bocios descendentes posteriores, tumores esofágicos, divertículos y quistes del conducto torácico. En la ventana aortopulmonar, ganglios linfáticos aumentados de tamaño, los divertículos del conducto arterial, las malformaciones broncopulmonares del intestino anterior y los aneurismas de la aorta o de la arteria pulmonar pueden ser lesiones ocupantes de espacio específicas del compartimento. Los quistes pericárdicos, los tumores pericárdicos y las masas cardíacas son lesiones frecuentes que ocupan el espacio en la zona cardíaca. Las hernias de hiato son masas frecuentes en la región retrocardíaca.

Se considera que la región paravertebral o compartimento paravertebral pertenece radiológicamente al mediastino posterior. Las masas más importantes en este espacio son los tumores neurógenos que se originan en la cadena simpática o en las raíces nerviosas segmentarias (v. fig. 72-18C). La hematopoyesis extramedular en pacientes con anemia grave puede causar masas paravertebrales formadas por médula ósea hipertrofiada que protruye desde las costillas o los cuerpos vertebrales. En el espacio paravertebral pueden observarse de forma ocasional ganglios linfáticos aumentados de tamaño por linfoma o enfermedad metastásica. La enfermedad vertebral, como la espondilitis bacteriana o tuberculosa, los tumores y los hematomas postraumáticos, pueden ensanchar la región paravertebral y causar alteraciones de las siluetas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Machnicki S, Patel D, Singh A, et al. The usefulness of chest CT imaging in patients with suspected or diagnosed COVID-19: a review of literature. *Chest*. 2021;160:652-70.
2. Koenig S, Mayo P, Volpicelli G, et al. Lung ultrasound scanning for respiratory failure in acutely ill patients: a review. *Chest*. 2020;158:2511-6.
3. Bhardwaj A, Ghosh S, Stoller JK. Radiographic distribution as a diagnostic clue in pulmonary disease. *Respir Care*. 2023;68:151-66.
4. Khader F, Han T, Müller-Franzes G, et al. Artificial intelligence for clinical interpretation of bedside chest radiographs. *Radiology*. 2023;307:e220510.
5. Dennie C, Hague C, Lim RS, et al. Canadian Society of Thoracic Radiology/Canadian Association of Radiologists Consensus Statement Regarding Chest Imaging in Suspected and Confirmed COVID-19. *Can Assoc Radiol J*. 2020;71:470-81.
6. Salahuddin M, Karanth S, Ocazionez D, et al. Clinical characteristics and etiologies of miliary nodules in the US; a single center study. *Am J Med*. 2019;132:767-9.
7. Kligerman S, White CS. Imaging to differentiate between lymphatic plastic bronchitis subtypes in adults. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2022;4:e210317.
8. Litmanovich DE, Chung M, Kirkbride RR, et al. Review of chest radiographic findings of COVID- 19 pneumonia and suggested reporting language. *J Thoracic Imaging*. 2020;35:354-60.
9. Massion PP, Antic S, Ather S, et al. Assessing the accuracy of a deep learning method to risk stratify indeterminate pulmonary nodules. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:241-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

73 PRUEBAS Y FUNCIÓN RESPIRATORIAS

PAUL D. SCANLON Y ALEXANDER S. NIVEN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Las pruebas de la función pulmonar vienen utilizándose como parte de la evaluación médica de los pacientes con problemas respiratorios desde que en 1846 Hutchinson demostró que la capacidad vital (el mayor volumen de aire que se puede espirar) es un parámetro importante de la salud. La función pulmonar es uno de los factores predictivos más importantes de la mortalidad por todas las causas. Las exposiciones ambientales, especialmente al humo del tabaco, y las enfermedades afectan a la función pulmonar, al igual que los factores génicos y socioeconómicos, especialmente durante los períodos de crecimiento pulmonar. La función pulmonar es fundamental para comprender los trastornos pulmonares: muchos de ellos se clasifican como trastornos «obstructivos» o «restrictivos» de acuerdo con su patrón de función pulmonar. El cambio o la estabilidad de la función pulmonar es un resultado clave en muchos estudios clínicos de los medicamentos respiratorios.

La función pulmonar también es un resultado importante tras una infección respiratoria aguda. Por ejemplo, alrededor del 70% de los supervivientes de la neumonía por coronavirus 2019 (COVID-19; cap. 336) de moderada a grave, pero no crítica, presentan anomalías de la difusión pulmonar en las pruebas de función pulmonar 6 semanas después del alta, alrededor del 25% presentan hallazgos obstructivos y en torno al 20% muestran hallazgos restrictivos.[1]

Las medidas de la función pulmonar comprenden diferentes valoraciones de la mecánica respiratoria, por ejemplo, el volumen de gas que contienen los pulmones en diversas circunstancias, los flujos inspiratorio y espiratorio a lo largo de la capacidad vital, las presiones generadas por el trabajo inspiratorio y espiratorio, y la resistencia al flujo de aire, así como distintos cálculos del intercambio de gases. Los síntomas de esfuerzo a menudo se correlacionan mal con las medidas fisiológicas en reposo, y las pruebas de ejercicio cardiopulmonar son una herramienta útil para medir el grado de deterioro funcional.[2] El análisis del lavado broncoalveolar, obtenido mediante la broncoscopia, también aporta información muy importante sobre la enfermedad pulmonar.

ESPIROMETRÍA

La prueba de función pulmonar más sencilla y más realizada es la espirometría (tabla 73-1).[3,4] Esta prueba permite medir la capacidad vital forzada (CVF), que representa la cantidad de aire que los pulmones pueden expulsar con fuerza, y que comienza con una inspiración máxima (denominada capacidad pulmonar total [CPT]) y termina con los pulmones vacíos hasta alcanzar su volumen mínimo (volumen residual [VR]). Durante la maniobra para determinar la CVF se obtienen numerosos parámetros secundarios, como el volumen espirado en un tiempo determinado, o volumen espiratorio máximo (VEM), con un subíndice que indica el número de segundos durante los que se realiza esta medida (p. ej., VEM_1, VEM_2). La relación VEM_1/CVF es la proporción de la capacidad vital total que se expulsa en el primer segundo de un esfuerzo espiratorio máximo; una relación VEM_1/CVF baja (< 70%) (por debajo del límite inferior teórico de la normalidad) indica una enfermedad pulmonar obstructiva. En los pacientes con asma (cap. 75), la relación VEM_1 y VEM_1/CVF variará a menudo en función del grado de inflamación de las vías respiratorias. En comparación, un cociente bajo fijo concuerda con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC; cap. 76) y se asocia a un mayor riesgo de futuros ingresos o de fallecimiento.[5] Por otra parte, es posible medir el flujo espiratorio en cantidades específicas de capacidad vital espirada; es lo que se conoce como flujo espiratorio máximo (FEM), seguido de un número que representa el porcentaje de la CVF al que se ha medido el flujo (p. ej., FEM_{75}, FEM_{50}, FEM_{25}). También se puede medir el flujo espiratorio a lo largo de un intervalo de volumen determinado (p. ej., FEM_{25-75}). Con un entrenamiento adecuado y un ligero esfuerzo por parte del paciente, los resultados de la espirometría son reproducibles entre las sesiones de prueba, lo que permite realizar comparaciones a lo largo del tiempo.

Los datos de una espiración máxima se representan en un espirograma (trazado de volumen-tiempo) o una curva de flujo-volumen (fig. 73-1A), que muestra el flujo espirado a cualquier volumen determinado en función del volumen espirado. La curva de flujo-volumen tiene una forma característica en cualquier persona en un momento concreto. Puede reflejar una obstrucción al flujo aéreo (fig. 73-1B y C), como la observada en el asma (cap. 75) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC; cap. 76), o una restricción pulmonar (fig. 73-1D y E), por ejemplo, la producida por muchas enfermedades pulmonares intersticiales (cap. 80). Un trastorno restrictivo puede quedar indicado por una disminución del VEM_1 y de la CVF, con un cociente VEM_1/CVF conservado o incluso aumentado. También muestra en ocasiones anomalías menos frecuentes, como una obstrucción variable extratorácica (fig. 73-1F) o intratorácica (fig. 73-1G), una obstrucción fija en las vías respiratorias centrales (fig. 73-1H) o una debilidad muscular grave (cap. 74; fig. 73-1I).

La CVF, el VEM_1, el cociente VEM_1/CVF y la forma de las curvas de flujo-volumen son medidas de la función pulmonar muy reproducibles siempre que la persona evaluada sea capaz de realizar un esfuerzo espiratorio por encima de un grado determinado, fácil de alcanzar, en un laboratorio de la función pulmonar dotado de un equipo de espirometría moderno y con personal formado. Sin embargo, sin una garantía de calidad, las medidas de la función pulmonar no resultan exactas ni reproducibles; unas pruebas de la función pulmonar deficientes proporcionan resultados sesgados hacia valores bajos, lo que produce una impresión incorrecta de enfermedad cuando es posible que no exista ninguna. En muchos casos, aunque no en todos, es posible identificar una ejecución deficiente a partir de la inspección de la curva de flujo-volumen (fig. 73-1L).[6] La persona encargada de interpretar la prueba debe indicar si no se ha realizado correctamente para evitar diagnósticos erróneos.

La espirometría se recomienda para el diagnóstico de los síntomas respiratorios, el control de la función pulmonar en respuesta a una intervención terapéutica o a la exposición a fármacos potencialmente nocivos, la cuantificación objetiva del deterioro fisiológico, las evaluaciones de discapacidad, y el seguimiento de la salud pulmonar y antes del empleo en trabajos de riesgo. El uso de la espirometría como prueba de cribado en personas asintomáticas que se cree que corren riesgo de sufrir una enfermedad pulmonar, como fumadores actuales o antiguos, debe utilizarse con precaución. Desgraciadamente, no se ha demostrado que un resultado anómalo de la espirometría aumente la probabilidad de que estas personas en situación de riesgo dejen de fumar, y un resultado normal de la prueba de espirometría de cribado podría interpretarse erróneamente en el sentido de que el sujeto puede seguir fumando sin riesgo.

La espirometría suele realizarse antes y después de la administración de un broncodilatador inhalado, ya sea un agonista β_2 selectivo (p. ej., salbutamol), un antagonista muscarínico (p. ej., ipratropio) o ambos, especialmente si muestra cambios concordantes con una obstrucción al flujo aéreo. El grado de mejoría tras la administración de un broncodilatador indica el grado de capacidad de respuesta del flujo aéreo, que suele ser mayor en el asma (cap. 75) y menor en la EPOC (cap. 76). Por desgracia, la respuesta medida a un broncodilatador en la espirometría varía con la dosis de fármaco utilizada en la prueba, es poco repetible de una prueba a otra y no predice bien la respuesta clínica al tratamiento con broncodilatadores en un paciente concreto.

TABLA 73-1 PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR

VOLÚMENES PULMONARES	
CPT	Capacidad pulmonar total (volumen de gas en los pulmones al final de una inspiración máxima)
CRF	Capacidad residual funcional (volumen de gas en los pulmones en la relajación, cuando la tracción de los pulmones hacia adentro se equilibra con la tracción hacia afuera de la pared torácica relajada)
VR	Volumen residual (CRF-VER, volumen de gas que queda en los pulmones después de una espiración máxima)
CI	Capacidad inspiratoria (volumen de gas inspirado desde la CRF hasta la CPT)
FLUJO ESPIRATORIO	
VEM_1	Volumen espiratorio máximo (en el primer segundo)
CVF	Capacidad vital forzada
VEM_1/CVF	Cociente VEM_1/CVF (puede expresarse como cociente o como porcentaje)
CAPACIDAD DE DIFUSIÓN	
D_{LCO}	Capacidad de difusión de los pulmones para el monóxido de carbono
Gases en sangre arterial	
PaO_2	Presión parcial de oxígeno en sangre arterial
$PaCO_2$	Presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial
pH	Logaritmo negativo de la concentración de iones hidrógeno en una solución

OTRAS PRUEBAS DE VENTILACIÓN

La ventilación voluntaria máxima (VVM) indica la ventilación máxima que puede realizar un paciente, expresada en litros por minuto. La VVM permite valorar el límite superior de la capacidad ventilatoria de una persona. Las reducciones de la VVM pueden deberse a una obstrucción central de las vías respiratorias, una debilidad muscular o una ejecución deficiente. Dado que la VVM depende del esfuerzo, podría ser un factor predictivo de complicaciones respiratorias postoperatorias (cap. 401) mejor que el VEM_1. La medida simultánea de los flujos inspiratorios puede ser útil en pacientes en los que se sospeche una enfermedad de las vías respiratorias superiores, como el que presente estridor, o un paciente cuya VVM esté reducida de forma desproporcionada respecto al VEM_1.

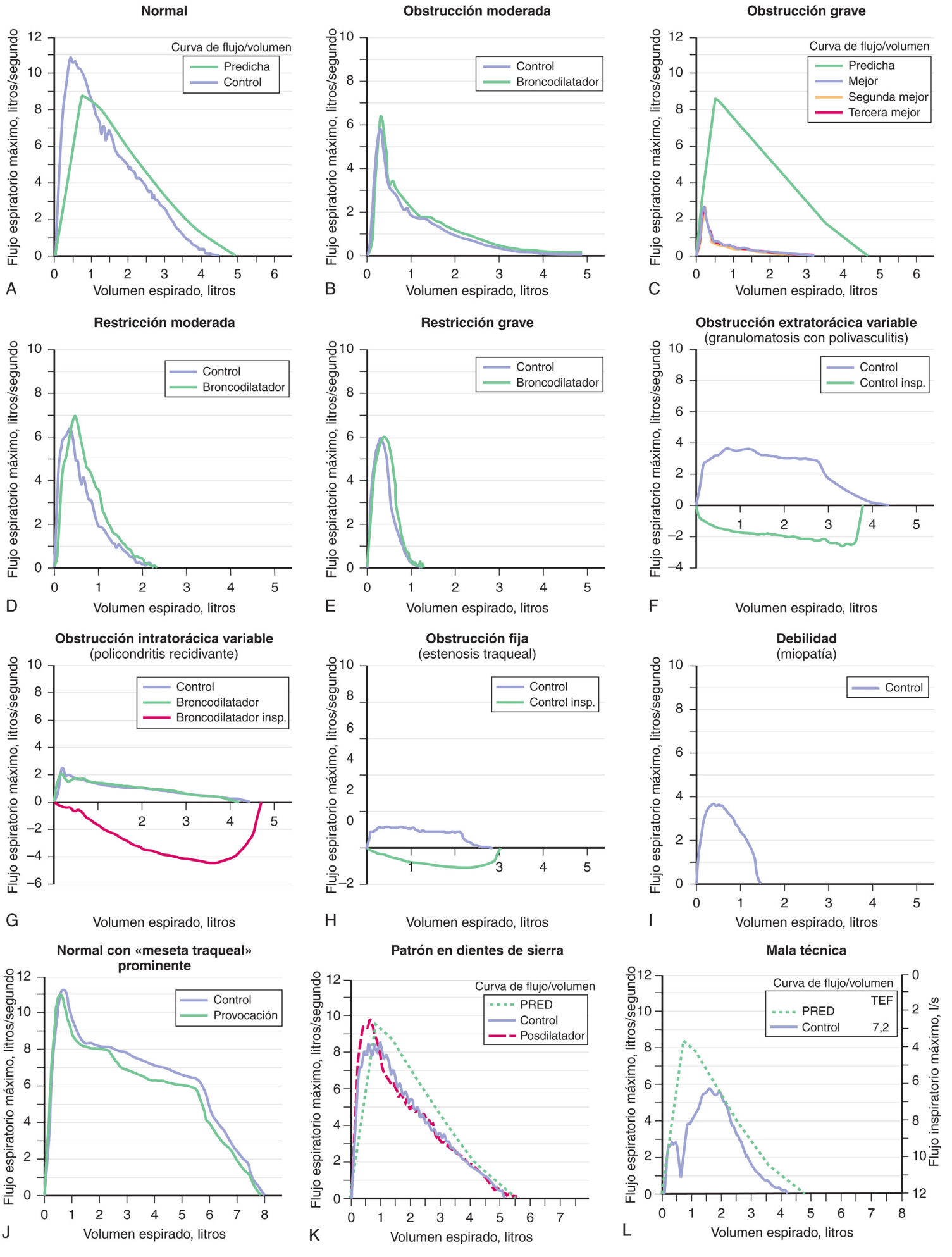

FIGURA 73-1. **Patrones frecuentes de la curva de flujo-volumen. A.** Normal. **B.** Obstrucción moderada. **C.** Obstrucción grave. **D.** Restricción moderada. **E.** Restricción grave. **F.** Obstrucción extratorácica variable (granulomatosis con polivasculitis). **G.** Obstrucción intratorácica variable (policondritis recidivante). **H.** Obstrucción fija (estenosis traqueal). **I.** Esfuerzo escaso (miopatía). **J.** Normal, pero con una meseta traqueal prominente. **K.** Curva en dientes de sierra asociada a apnea obstructiva del sueño. **L.** Maniobra de mala calidad con retraso del flujo máximo y tos en el primer segundo. Control, ejecución basal del paciente; Insp., inspiración; Provocación, provocación con metacolina.

ECUACIONES DE REFERENCIA

El tamaño normal de los pulmones varía de una persona a otra en función de la talla, la edad, el sexo, y una amplia gama de factores ambientales y socioeconómicos que repercuten en el desarrollo y la función pulmonar a lo largo del tiempo. Las diferencias atribuidas históricamente al origen étnico han sido sustituidas por ecuaciones neutrales con respecto a la raza.[7,8] Por lo tanto, los valores obtenidos en las pruebas de función pulmonar se comparan con los de sujetos normales con características similares. Los resultados se expresan en forma de porcentaje del valor de referencia calculado a partir de esos cuatro factores.

VOLÚMENES PULMONARES

El volumen de aire que contiene el pulmón en un momento dado puede subdividirse (fig. 73-2). El aire que permanece en el pulmón tras un esfuerzo espiratorio máximo constituye el volumen residual. La diferencia entre la capacidad residual funcional (CRF) y el volumen residual es el volumen espiratorio de reserva (VER). El volumen espirado en una respiración normal es el volumen corriente (VC). El volumen que es posible inspirar por encima del volumen corriente es el volumen inspiratorio de reserva (VIR).

Hay una serie de *capacidades* que consisten en la suma de dos o más volúmenes diferentes. La CRF, que es la suma del volumen espiratorio de reserva más el volumen residual, representa el nivel de reposo en el que las fuerzas opuestas de retroceso elástico del pulmón y de la pared torácica son iguales sin esfuerzos inspiratorios o espiratorios voluntarios. La capacidad inspiratoria (CI) equivale a la suma del volumen corriente y el volumen inspiratorio de reserva. Una CI baja se relaciona estrechamente con una disnea crónica, una reducción de la capacidad de ejercicio y una mayor mortalidad en los pacientes con una EPOC. La capacidad vital (CV) es la suma del volumen corriente y el volumen inspiratorio de reserva más el volumen espiratorio de reserva. La capacidad pulmonar total es la suma del volumen residual, el volumen espiratorio de reserva, el volumen corriente y el volumen inspiratorio de reserva.

Tres de los volúmenes (volumen corriente, volumen inspiratorio de reserva, volumen espiratorio de reserva) pueden medirse con un espirómetro. Para medir el volumen residual o cualquiera de las capacidades que lo incluyen (los denominados *volúmenes pulmonares absolutos*) son necesarios métodos más sofisticados, como la pletismografía corporal, la técnica de dilución de gases inertes o la técnica de eliminación del nitrógeno.

PLETISMOGRAFÍA CORPORAL

La pletismografía corporal es el método más utilizado para medir volúmenes pulmonares y se basa en la ley de Boyle: con una temperatura determinada, el producto de la presión por el volumen de una cantidad de gas en un momento dado será igual al producto de la presión por el volumen del gas en otro momento ($P1 \times V1 = P2 \times V2$). El pletismógrafo corporal, que es una caja sellada en la que se sienta el paciente, mide la CRF mientras el paciente respira contra un obturador cerrado para comprimir y enrarecer el gas del tórax. Durante la respiración, la presión medida en la boca representa los cambios de presión dentro del pulmón durante estos cambios de volumen. Una maniobra similar de respiración con el obturador abierto se utiliza en el cálculo de la resistencia de las vías respiratorias, otro método utilizado para medir la función de las vías respiratorias. Aunque la pletismografía corporal suele ser el método más preciso de determinación de los volúmenes pulmonares, sobre todo en los pacientes con una obstrucción de las vías respiratorias, sobrestima los volúmenes pulmonares si la respiración es demasiado rápida. Se debe desconfiar en los casos en los que la capacidad pulmonar total obtenida con la pletismografía supere el 150% del valor de referencia.

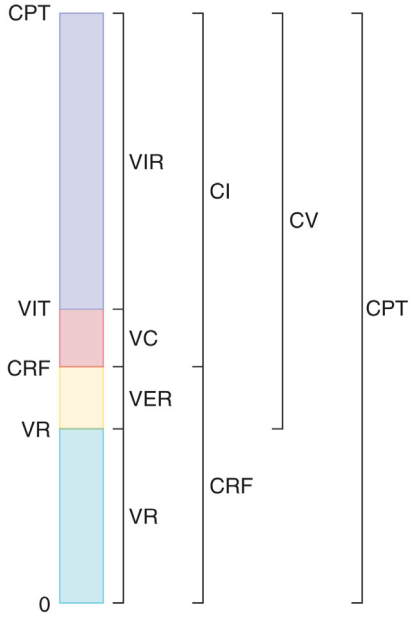

FIGURA 73-2. **Diagrama esquemático que muestra el reparto de los volúmenes pulmonares medidos en las pruebas de la función pulmonar. CI, capacidad inspiratoria; CPT, capacidad pulmonar total; CRF, capacidad residual funcional; CV, capacidad vital; VC, volumen corriente; VER, volumen espiratorio de reserva; VIR, volumen inspiratorio de reserva; VIT, volumen inspiratorio terminal; VR, volumen residual.**

TÉCNICA DE DILUCIÓN DE GASES INERTES

Los volúmenes pulmonares también se miden haciendo que el paciente respire repetidamente de un dispositivo que contiene un volumen y una concentración conocidos de un gas inerte (p. ej., helio, neón, argón o metano) que no reaccione con los componentes de la sangre o los tejidos hasta alcanzar un equilibrio. La concentración final de gas inerte es igual a la concentración inicial de gas inerte multiplicada por el volumen inicial de gas del dispositivo y dividido por el volumen final de los pulmones más el dispositivo, con un ajuste en función del consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono durante la prueba. Esta ecuación se resuelve para obtener el volumen pulmonar. Este método subestima los volúmenes pulmonares cuando hay partes del pulmón mal comunicadas con las vías respiratorias centrales, sobre todo en pacientes que padecen una enfermedad pulmonar obstructiva grave y tienen bullas enfisematosas.

TÉCNICA DE ELIMINACIÓN DEL NITRÓGENO

El aire que respiramos contiene aproximadamente un 21% de oxígeno, un 1% de argón, un 0,04% de dióxido de carbono y una cantidad variable de vapor de agua. El resto es nitrógeno. El aire espirado contiene una concentración inferior de oxígeno, por lo general el 14-16%, más un 3-5% de dióxido de carbono y agua. Para la técnica de lavado con nitrógeno, la persona en cuestión inhala oxígeno al 100% desde la CRF. Mientras la persona respira, se recoge todo el gas espirado hasta que la concentración de nitrógeno se estabiliza. Conociendo la concentración inicial de nitrógeno espirado, que es aproximadamente del 75%, y midiendo la concentración y el volumen finales de los gases recogidos, es posible calcular el volumen inicial de gas en los pulmones a la CRF. Al igual que ocurre con la técnica de dilución con gas inerte, este método también subestima los volúmenes pulmonares en pacientes con espacios aéreos mal comunicados.

Los volúmenes pulmonares absolutos, determinados mediante pletismografía corporal, dilución con gas inerte o eliminación de nitrógeno, pueden afinar la evaluación espirométrica de los trastornos obstructivos y restrictivos. En los trastornos obstructivos se deduce el atrapamiento de aire o la hiperinsuflación cuando el volumen residual, la capacidad pulmonar total o la relación entre volumen residual/capacidad pulmonar total (VR/CPT) se sitúan por encima del límite superior de la normalidad.[9] Sin embargo, en los pacientes que tienen limitaciones de la pared torácica o debilidad neuromuscular, el volumen residual puede estar aumentado no debido a un verdadero atrapamiento debido a las vías respiratorias, sino a la limitación del movimiento espiratorio de la pared torácica, por lo que el término *atrapamiento de aire* debe utilizarse con cautela.

Puede inferirse un trastorno restrictivo a partir de un patrón de espirometría que muestre una CVF reducida con un cociente VEM_1/CVF normal o aumentado. Para confirmar la presencia de una verdadera restricción se requiere que los volúmenes pulmonares muestren una CPT inferior al límite inferior de lo normal. Si la CPT es normal, estos hallazgos se denominan patrón inespecífico.

CAPACIDAD DE DIFUSIÓN

La capacidad de difusión de monóxido de carbono en una sola respiración (DLCO, también denominada factor de transferencia o TLCO) mide la capacidad de los pulmones de intercambiar gases.[10] La maniobra para medir la DLCO requiere espirar hasta el volumen residual y después inhalar rápidamente una mezcla de un gas inerte (p. ej., helio o metano) y monóxido de carbono en concentraciones conocidas. Tras inhalar hasta la capacidad pulmonar total, los pacientes contienen la respiración durante 10 s. En este tiempo, los gases trazadores se mezclan con otros gases que ocupan los pulmones y una parte del monóxido de carbono difunde a través de la membrana alveolocapilar y se une a la hemoglobina con gran afinidad. Tras contener la respiración durante 10 s, se espira la mezcla gaseosa restante. A continuación, se usa la concentración de gas inerte para calcular el volumen de los pulmones (volumen alveolar); la concentración de monóxido de carbono se utiliza en el cálculo de la absorción de este gas, expresado en volumen por minuto por unidad de presión (ml/min por mmHg).

Generalmente, una DLCO normal indica un intercambio gaseoso relativamente normal, para lo que se requiere una superficie pulmonar normal de intercambio de gases, un volumen de sangre capilar normal, y unas relaciones entre ventilación y perfusión relativamente homogéneas. La DLCO baja es indicio de una alteración del intercambio de gases. En los pacientes con trastornos obstructivos (caps. 75 y 76), la alteración del intercambio gaseoso se produce con más frecuencia en los pacientes con EPOC que en los asmáticos. En los trastornos restrictivos, el deterioro del intercambio de gases se observa más en los pacientes con trastornos intersticiales que en los que presentan trastornos de la pared torácica. Los pacientes con alteraciones vasculares pulmonares muestran habitualmente una DLCO baja y pueden tener restricción o una mecánica pulmonar normal (cap. 80). Una reducción aislada de la DLCO (es decir, asociada con

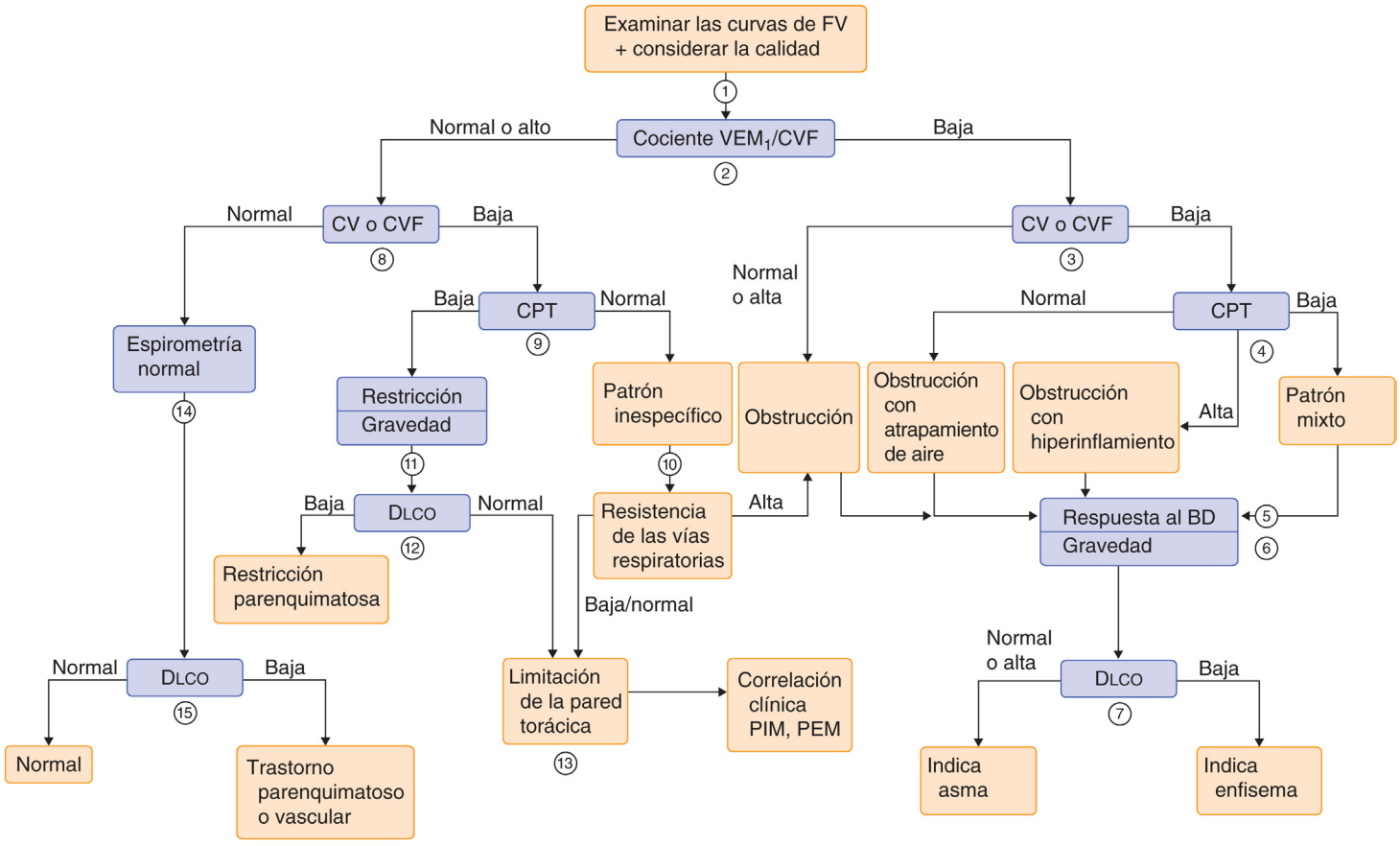

FIGURA 73-3. **Algoritmo para interpretar las pruebas de función pulmonar que miden espirometría, volúmenes pulmonares y DLCO. Si solo se dispone de los resultados de la espirometría, la interpretación es más limitada. Las claves de la leyenda hacen referencia a los puntos de las ramas numeradas del algoritmo. BD, broncodilatador; CPT, capacidad pulmonar total; CV, capacidad vital; CVF, capacidad de ventilación pulmonar forzada; DLCO, capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono; PEM, presión espiratoria máxima; PIM, presión inspiratoria máxima; VEM_1, volumen espiratorio máximo en el primer segundo.**

1. **Examine los datos y la curva de flujo-volumen (FV) para valorar la calidad de la prueba y después considere el tipo básico de anomalía (p. ej., obstrucción o restricción).**
2. **Un cociente VEM_1/CVF reducido indica obstrucción, y hay que seguir el algoritmo de obstrucción de la derecha. Si el cociente VEM_1/CVF es normal o alto, hay que seguir el lado del algoritmo correspondiente a la restricción (izquierda).**
3. **Si el cociente VEM_1/CVF es bajo y la CV o la CVF es normal o alta, existe una obstrucción simple. Si la CV o la CVF son bajas, hay que medir la CPT.**
4. **Si la CPT es normal, existe una obstrucción simple. Si la CPT es alta, está presente una obstrucción con hiperinsuflación. Si la CPT es baja, existe un patrón mixto obstructivo/restrictivo. (Tenga presente que los métodos de dilución de gases inertes y de eliminación de nitrógeno suelen infravalorar la CPT en presencia de obstrucción y dan lugar a la interpretación errónea de trastorno mixto.)**
5. **La capacidad de respuesta al broncodilatador puede valorarse para determinar si el cambio en el VEM_1 o la CVF es significativo (es decir, una mejora ≥ 12% y al menos un aumento absoluto de 200 ml) y establecer el grado de positividad.**
6. **La gravedad de la obstrucción debe graduarse en función del porcentaje de VEM_1 previsto. Algunos algoritmos permiten graduar la gravedad según los valores posteriores a la administración de un broncodilatador.**
7. **En personas con obstrucción que fuman o han fumado, una DLCO baja indica enfisema u otro trastorno vascular o del parénquima pulmonar. Una DLCO normal señala en ocasiones asma o bronquitis crónica.**
8. **Si el cociente VEM_1/CVF es normal o alto, hay que seguir el lado del algoritmo correspondiente a la restricción (izquierda). Si la CV o la CVF es normal, la espirometría suele ser normal (algunos pacientes presentan una anomalía aislada del VEM_1 de significado incierto). Si la CV o la CVF son bajas, hay que comprobar la CPT.**
9. **Si la CPT es baja, existe un proceso restrictivo. Si la CPT es normal, está presente el «patrón inespecífico».**
10. **Cuando se identifica el patrón inespecífico, se medirá la resistencia de las vías respiratorias (RVR). Una RVR elevada es indicio de obstrucción. Una RVR normal apunta a otra causa (v. n.º 13).**
11. **Si existe una auténtica restricción, gradúe su gravedad según la reducción del porcentaje de la CPT prevista.**
12. **Si se confirma la restricción, hay que medir la DLCO a continuación. Si es anómala, indica la presencia de un proceso restrictivo del parénquima pulmonar. Si es normal, suele indicar una causa de restricción extraparenquimatosa o extrapulmonar.**
13. **Una restricción con DLCO normal o el patrón inespecífico con RVR normal suelen indicar la existencia de otra causa (limitación de la pared torácica, debilidad, insuficiencia cardíaca, ejecución incorrecta). Considere la posibilidad de medir las presiones respiratorias máximas y de revisar el estudio respecto a la ejecución de la prueba.**
14. **Si la espirometría es normal, los volúmenes pulmonares casi nunca son útiles, pero a veces la DLCO sí lo es.**
15. **Si la DLCO es normal, el intercambio gaseoso puede considerarse normal. La reducción aislada de la DLCO se observa sobre todo en pacientes con enfisema, fibrosis pulmonar o ambos. Con menos frecuencia indica un trastorno vascular pulmonar, por ejemplo, hipertensión pulmonar primaria, o una vasculopatía obliterante, como se observa a veces en la esclerosis sistémica.**

normalidad de la capacidad pulmonar total, capacidad vital y VEM_1) apunta a un trastorno vascular pulmonar, pero se ve con más frecuencia asociada al enfisema (cap. 76), la enfermedad intersticial (cap. 80) o una combinación de ambos.

Un aumento de la DLCO es relativamente infrecuente y se observa sobre todo en las personas con asma (cap. 75) u obesidad (cap. 201). También aparece asociado a la policitemia (cap. 152), el cortocircuito intracardíaco de izquierda a derecha (cap. 55) o la hemorragia pulmonar aguda (cap. 79). También se observa durante o después del ejercicio o con el paciente en decúbito supino.

PRESIONES RESPIRATORIAS MÁXIMAS

Las presiones respiratorias máximas ayudan a identificar la debilidad muscular, causa posible de un trastorno restrictivo, un patrón inespecífico o una disminución aislada de la VVM en relación con el VEM_1. Las presiones respiratorias máximas no permiten distinguir la debilidad muscular de una ejecución incorrecta de las pruebas (fig. 73-3).

INTERPRETACIÓN DE LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR

La interpretación de las pruebas de función pulmonar utiliza los datos obtenidos para deducir un diagnóstico fisiológico y categorizar la naturaleza y magnitud de la alteración de la función pulmonar (tabla 73-2).[11] Los cuatro grandes grupos de anomalías fisiológicas son los trastornos obstructivos, como el asma y la EPOC (caps. 75 y 76); los trastornos restrictivos del pulmón, por ejemplo, la fibrosis pulmonar (cap. 80) y la restricción debida a factores extrapulmonares, como la limitación de la pared torácica por obesidad, enfermedad pleural o trastornos osteomusculares,[12] o la debilidad de la pared torácica (cap. 86), como el síndrome de Guillain-Barré (cap. 388), y los trastornos que provocan una alteración del intercambio gaseoso, que suelen asociarse a un trastorno obstructivo o restrictivo, pero que en algunos casos se encuentran en pacientes que tienen una función mecánica pulmonar normal, por ejemplo, en la embolia pulmonar (cap. 68). Algunos pacientes presentan defectos fisiológicos mixtos, como un defecto

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 73-2 CAMBIOS HABITUALES ASOCIADOS A PATRONES DE ANOMALÍAS DE LA FUNCIÓN PULMONAR

	VOLUMEN ESPIRATORIO MÁXIMO EN EL PRIMER SEGUNDO (VEM_1)	CAPACIDAD VITAL FORZADA (CVF)	COCIENTE VEM_1/CVF	VOLUMEN RESIDUAL	CAPACIDAD PULMONAR TOTAL	PRESIONES RESPIRATORIAS MÁXIMAS
Normal	Normal*	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Obstructivo	↓	Normal a ↓	↓	↑ a ↑↑	Normal a ↑↑	Normal
Restrictivo	↓	↓ a ↓↓	Normal o ↑	Normal o ↓	↓ a ↓↓	Normal
Debilidad de la pared torácica	↓	↓ a ↓↓	Normal o ↑	↑	Normal o ↓	↓

*Para determinar los valores normales o anormales se comparan los valores medidos con los previstos por ecuaciones de regresión basadas en el sexo, la edad, la talla y la raza del paciente. El intervalo normal del VEM_1/CVF también varía, fundamentalmente con la edad, y oscila entre 0,70 y 0,80 en las personas de 25 años, y entre 0,63 y 0,68 en las de 65 años.

restrictivo y obstructivo combinados (v. fig. 73-3), o más de una causa de restricción (p. ej., fibrosis pulmonar más obesidad o insuficiencia cardíaca).

El cribado con espirometría de la población estadounidense adulta demuestra la existencia de signos de obstrucción al flujo respiratorio en el 13,5% de las personas y signos de restricción en el 6,5%, aproximadamente. De los sujetos con datos espirométricos de restricción, alrededor del 50% presentan una verdadera restricción cuando se miden los volúmenes pulmonares, mientras que el otro 50% muestran un patrón inespecífico.

Lo primero que hay que hacer a la hora de interpretar una serie de parámetros de la función pulmonar es examinar los datos numéricos, el espirograma y la curva de flujo-volumen para determinar la calidad de la prueba. Una prueba de mala calidad, ya sea por una ejecución defectuosa por parte del paciente o por instrucciones incorrectas del técnico, puede producir una curva de flujo-volumen irregular (v. fig. 73-1L) o reducir la reproducibilidad de los resultados entre un esfuerzo y otro. Una vez confirmada la buena calidad de la prueba es posible determinar la presencia de un patrón anómalo (p. ej., obstrucción o restricción). En tal caso, a continuación hay que valorar la gravedad de la alteración, las sutilezas de la curva de flujo-volumen y otros datos fisiológicos (p. ej., capacidad pulmonar total, volumen residual, VVM y DLCO) que respalden o complementen la impresión inicial.

La curva de flujo-volumen normal tiene una forma aproximadamente triangular (v. fig. 73-1A). La *meseta traqueal,* una variante de la normalidad (fig. 73-1J) que suele observarse en las personas más jóvenes, se debe a una limitación del flujo normal en la tráquea sin que exista una obstrucción periférica de las vías respiratorias.

En los trastornos obstructivos, el grado de deterioro funcional pulmonar se clasifica de acuerdo con el VEM_1. Los pacientes con trastornos obstructivos presentan de forma característica un cociente VEM_1/CVF reducido y una curva de flujo-volumen con aspecto «excavado» (v. fig. 73-1B y C). Algunos pacientes atípicos tienen curvas de flujo-volumen de formas inusuales o patrones de obstrucción infrecuentes (p. ej., resistencia anómala de las vías respiratorias a pesar de una curva de flujo-volumen de morfología normal y un cociente VEM_1/CVF normal). Si un paciente tiene lo que parece ser una obstrucción, el siguiente paso consiste en determinar el grado en que la obstrucción se revierte mediante la administración de un broncodilatador. La hiperinsuflación o el atrapamiento de aire se identifican por un aumento de la capacidad pulmonar total, del volumen residual o de la relación VR/CPT. La idoneidad del intercambio gaseoso se evalúa con DLCO y oximetría. En las personas con una espirometría y un volumen alveolar normales (mediante la DLCO) se puede obviar la medida de la capacidad pulmonar total con el objeto de evitar gastos innecesarios.

Los pacientes con trastornos restrictivos presentan unos volúmenes pulmonares reducidos y es característico que tengan una curva de flujo-volumen con forma de «sombrero de bruja», es decir, una curva alta y picuda (v. fig. 73-1D y E). La restricción puede deberse a una reducción de la distensibilidad pulmonar o a cambios mecánicos en la pared torácica y los tejidos que rodean los pulmones (p. ej., obesidad, debilidad muscular, deformidad de la pared torácica, gestación, derrame pleural o insuficiencia cardíaca). En muchas enfermedades restrictivas, la gravedad puede graduarse usando la capacidad pulmonar total como porcentaje del valor previsto, y los cambios en la CV y la CPT medidos a lo largo del tiempo son útiles para predecir el pronóstico.

En pacientes con una restricción por enfermedades intersticiales del pulmón, la capacidad pulmonar total y la capacidad vital o la CVF suelen disminuir en una proporción parecida. En algunos pacientes con restricción, sin embargo, los porcentajes de la capacidad pulmonar total y la capacidad vital respecto a los valores previstos son bastante diferentes (> 10% de diferencia). La causa habitual es la presencia de más de un proceso restrictivo, como un trastorno restrictivo parenquimatoso más obesidad, debilidad de los músculos respiratorios, obstrucción oculta o atelectasias.

Algunos pacientes presentan un trastorno mixto con signos de obstrucción y restricción. Las causas más frecuentes son la fibrosis quística (cap. 77), la sarcoidosis (cap. 83) y la insuficiencia cardíaca (caps. 45 y 46), así como los casos en los que las causas del trastorno obstructivo y del restrictivo no están relacionadas.

Las alteraciones de las vías respiratorias centrales producen patrones anómalos característicos. En una «obstrucción fija de las vías respiratorias» como la estenosis traqueal (v. fig. 73-1H), los flujos suelen reducirse tanto en inspiración como en espiración. Por el contrario, en una obstrucción extratorácica (superior) variable de las vías respiratorias (v. fig. 73-1F), el flujo inspiratorio se reduce de forma desproporcionada; la espiración suele ser anómala, pero en menor medida. Asimismo, en caso de obstrucción intratorácica variable (p. ej., policondritis recidivante, traqueomalacia o un tumor traqueal intratorácico dinámico), la curva de flujo-volumen espiratoria disminuye, pero siguiendo un patrón diferente al observado en el asma o la EPOC (v. fig. 73-1G). Estos patrones de obstrucción de las vías respiratorias centrales se confunden a menudo con la EPOC, pero pueden traducir una causa de obstrucción localizada y tratable.

En los pacientes con una cardiopatía, una disminución en la relación VEM_1/CVF se asocia a un llenado insuficiente del corazón izquierdo y a un gasto cardíaco bajo. Por el contrario, una disminución de la CVF con conservación del cociente VEM_1/CVF se asocia a una hipertrofia del ventrículo izquierdo y una disfunción diastólica.[7]

PRUEBAS DE PROVOCACIÓN

VALORACIÓN DE LA CAPACIDAD DE RESPUESTA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

La hiperreactividad de las vías respiratorias al efecto constrictor del músculo liso de diversos compuestos farmacológicos (como metacolina, manitol, solución salina hipertónica), el aire frío, el aire seco y otros estímulos físicos es característica del asma (cap. 75). La hiperreactividad también se observa con menos frecuencia en la EPOC y otras enfermedades obstructivas de las vías respiratorias. Para medir la capacidad de respuesta de las vías respiratorias se realizan estudios de provocación bronquial, en los que se emplean dosis escalonadas de un estímulo para provocar la constricción de las vías respiratorias. La presencia de respuesta en las vías respiratorias (es decir, cuando un pequeño estímulo provoca el descenso del VEM_1 hasta un 15 o 20% por debajo de los valores iniciales) puede servir para confirmar el diagnóstico de asma (cap. 75). La concentración fraccionada de óxido nítrico espirado (FE_{NO}), un marcador de inflamación eosinofílica de las vías respiratorias, también puede utilizarse para predecir la probabilidad de que la obstrucción al flujo aéreo mejore con el tratamiento con corticoesteroides.

PRUEBAS DE EJERCICIO CARDIOPULMONAR

Algunos pacientes muestran disnea (cap. 71) o una limitación a la hora de hacer ejercicio sin una explicación adecuada en función de la exploración clínica, las pruebas tradicionales de la función pulmonar o los estudios de imagen torácicos. En estos casos puede resultar muy esclarecedor las pruebas de laboratorio del rendimiento fisiológico durante el ejercicio.

Las pruebas de ejercicio cardiopulmonar, que suelen realizarse en una bicicleta ergométrica o en la cinta sin fin, comprenden el control de la frecuencia cardíaca, el electrocardiograma y la oximetría de pulso, así como la medida respiración a respiración del volumen corriente, la frecuencia respiratoria, el consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono. Las medidas opcionales son, entre otras, la gasometría arterial y el gasto cardíaco incruento. Los resultados son la captación máxima de oxígeno, la carga de trabajo máxima, la frecuencia cardíaca máxima, los parámetros de ventilación durante el ejercicio y las medidas del intercambio gaseoso. Hay que analizar los resultados para determinar si se produce un metabolismo anaeróbico cuando la persona evaluada alcanza el nivel máximo de esfuerzo y para determinar lo que limita la capacidad de un paciente de hacer ejercicio: una anomalía en el intercambio gaseoso, una limitación respiratoria, una limitación cardíaca o la mala forma física.

Unas pruebas de ejercicio muy sencillas, como la prueba de marcha de 6 minutos, permiten cuantificar y valorar consecutivamente la capacidad de ejercicio. Esta prueba mide la distancia máxima que un paciente es capaz de recorrer a su propio ritmo en un pasillo interior de 30 m de largo durante un intervalo de 6 min. El resultado, que proporciona una evaluación global de la capacidad funcional, se utiliza habitualmente para supervisar las respuestas a las intervenciones terapéuticas y la rehabilitación pulmonar en los pacientes con un deterioro funcional significativo. La prueba de marcha de 6 minutos también tiene importancia pronóstica en las enfermedades cardíacas y pulmonares.[13]

LAVADO BRONCOALVEOLAR

El lavado broncoalveolar se utiliza sobre todo para diagnosticar infecciones oportunistas en huéspedes inmunodeprimidos (cap. 260), neumonía asociada a la ventilación mecánica (caps. 85 y 261), hemorragia alveolar difusa (cap. 79), infecciones pulmonares atípicas en personas inmunocompetentes y neoplasias malignas periféricas. El lavado broncoalveolar resulta útil en pacientes con una insuficiencia respiratoria aguda,[14] pero no está tan clara su utilidad en la evaluación de la enfermedad pulmonar intersticial (cap. 80).[15]

El recuento diferencial celular en una muestra normal de lavado broncoalveolar contiene un 85% o más de macrófagos, un 10-15% de linfocitos, un 3% o menos de neutrófilos, un 1% o menos de eosinófilos, un 1% o menos de mastocitos y menos del 5% de células epiteliales escamosas (que son un indicador de contaminación procedente de las vías respiratorias superiores). Los sujetos que fuman pueden tener recuentos celulares más elevados y un mayor porcentaje de neutrófilos. El aumento del recuento de linfocitos se observa en la sarcoidosis (cap. 83), la neumonitis por hipersensibilidad (cap. 82), la neumonitis intersticial inespecífica (cap. 80), las enfermedades vasculares del colágeno (cap. 80), la neumonitis por radiación (cap. 82), la neumonía organizada criptógena (cap. 80) y los trastornos linfoproliferativos. Se observa un aumento del recuento de neutrófilos en la fibrosis pulmonar idiopática (cap. 80), las enfermedades vasculares del colágeno (cap. 80), la neumonía infecciosa (cap. 85), la neumonía por aspiración (cap. 85), el síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 90), el daño alveolar difuso (cap. 79), la neumonía intersticial aguda (cap. 80) y la asbestosis (cap. 81). El aumento de eosinófilos aparece en el asma (cap. 75), la bronquitis (cap. 84), la aspergilosis broncopulmonar alérgica (cap. 311), la granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (cap. 249), el linfoma de Hodgkin (cap. 172) y la enfermedad pulmonar inducida por fármacos (cap. 82). Si el porcentaje de eosinófilos supera el 25%, es probable que exista una neumonía eosinofílica (cap. 156). Si los linfocitos están aumentados y el diagnóstico diferencial clínico incluye la sarcoidosis (cap. 83) o la neumonitis por hipersensibilidad (cap. 82), el análisis de las poblaciones de linfocitos T puede ser útil; el cociente CD4:CD8 suele estar aumentado en la sarcoidosis, pero reducido en la neumonitis por hipersensibilidad. Cuando más del 20% de los macrófagos se tiñen mostrando hemosiderina, se considera probable la presencia de una hemorragia alveolar difusa (cap. 79), sobre todo si el líquido de lavado es progresivamente sanguinolento en las alícuotas sucesivas.

Los componentes celulares del lavado broncoalveolar suelen teñirse para el análisis citológico en busca de inclusiones virales y células malignas. Si se considera posible la histiocitosis de células de Langerhans (cap. 80), la presencia de un 5% o más de linfocitos CD1a-positivo respalda este diagnóstico. Si existe la posibilidad de una beriliosis crónica o de una sensibilización al berilio, resulta útil una prueba de proliferación linfocítica en respuesta a la exposición a sales de berilio (cap. 81). Para diagnosticar la proteinosis alveolar pulmonar (cap. 79) es esencial teñir el material sólido del lavado broncoalveolar con ácido peryódico de Schiff (PAS) con el fin de confirmar la presencia de material con PAS. La neumonía lipoidea (cap. 82), causada por la aspiración de aceite, se confirma mediante la detección de un número excesivo de macrófagos cargados de lípidos en el lavado broncoalveolar. La presencia de cuerpos de amianto o de sílice no confirma el diagnóstico de neumopatía por estas sustancias (cap. 81), pero indica que se ha producido una exposición significativa.

TRASTORNOS COMPLEJOS

Aproximadamente del 3 al 5% de las pruebas de función pulmonar presentan más de un defecto fisiológico, como la combinación de restricción y obstrucción, o más de una causa de restricción (p. ej., fibrosis pulmonar más obesidad o insuficiencia cardíaca). Estos casos no encajan claramente en los patrones interpretativos estándar de obstrucción o restricción típicos, pero pueden describirse y sus patrones llevan a plantear un diagnóstico diferencial.

Un *trastorno mixto* es una combinación de restricción, indicada por una CPT reducida, más obstrucción, apuntada por la disminución del cociente VEM_1/CVF. Aunque es bien conocida, solo aparece en el 1-2% de las pruebas de función pulmonar. Un trastorno mixto puede deberse a la combinación de un trastorno restrictivo más un trastorno obstructivo no relacionado, como una enfermedad intersticial más una EPOC, pero hay varios trastornos que suelen producir un patrón mixto: fibrosis quística (cap. 77), sarcoidosis (cap. 83), histiocitosis de células de Langerhans (cap. 155) e insuficiencia cardíaca (caps. 45 y 46). En un patrón mixto, el grado de gravedad de la restricción se determina a partir del porcentaje de la CPT prevista. La deficiencia general se establece con el porcentaje del VEM_1 previsto. La gravedad del componente obstructivo se deduce del porcentaje de VEM_1 previsto dividido por el porcentaje de la CPT prevista.

La reducción de los volúmenes pulmonares es la condición indispensable del diagnóstico de la restricción. Sin embargo, cerca de la mitad de los pacientes cuya espirometría señala una restricción (capacidad vital reducida con un cociente VEM_1/CVF normal, también llamada espirometría alterada con cociente preservado [PRISM]) tienen una capacidad pulmonar total normal, por lo que no padecen una verdadera restricción, sino el así llamado *patrón inespecífico*. El patrón inespecífico es muy frecuente: aparece en el 9-10% de todas las pruebas de función pulmonar completas. Resulta más o menos igual de frecuente que la restricción verdadera. Los pacientes con un patrón inespecífico muestran con frecuencia signos de un trastorno obstructivo, no restrictivo, como indica el aumento de la resistencia de las vías respiratorias, la respuesta a un broncodilatador y otros indicadores clínicos de obstrucción. Se podría argumentar que la utilidad clínica de la medida de la resistencia de las vías respiratorias se limita a los pacientes con un patrón inespecífico, de los cuales aproximadamente la mitad tienen una mayor resistencia de las vías respiratorias. Algunos pacientes con un patrón inespecífico no presentan signos de obstrucción de las vías respiratorias, pero son obesos o tienen otras limitaciones en la pared torácica, debilidad neuromuscular, mala ejecución, insuficiencia cardíaca, derrame pleural o varias alteraciones más.

En los casos típicos de enfermedad pulmonar restrictiva, incluidos la mayoría de los casos de enfermedad pulmonar intersticial, los volúmenes pulmonares se reducen en proporción a la gravedad de la enfermedad intersticial. Por ejemplo, la CPT podría reducirse al 60% del valor previsto y la CVF se reduciría de forma similar a cerca del 60% del valor previsto. En tal caso, es fácil graduar la gravedad de la restricción. Hay que tener cuidado de no pasar por alto el hecho de que una anomalía del intercambio de los gases es más o menos grave dependiendo de la enfermedad subyacente. Por el contrario, aproximadamente un tercio de los pacientes con enfermedades restrictivas presentan reducciones del VEM_1 y la CVF desproporcionadas (inferiores en > 10% del valor previsto) con respecto a la reducción de la CPT. La discrepancia llega a ser notable; por ejemplo, la CPT es el 70% de la prevista, mientras que la CVF solo alcanza el 25% de la prevista. Los médicos no siempre se ponen de acuerdo sobre la gradación de la gravedad de la restricción según el porcentaje de la CPT o de la CVF previstas. En ese caso, la deficiencia podría tildarse de leve o muy grave. Los casos de «restricción típica» se observan asociados a la enfermedad pulmonar intersticial y, por lo tanto, aparecen más en hombres de mayor edad, mientras que los pacientes con «restricción compleja» son con más frecuencia mujeres; de menor edad; con obesidad o bien peso bajo; tienen reducciones ligeramente menos graves de la DLCO, y presentan con más frecuencia atelectasias, un patrón en mosaico en la tomografía computarizada, una disfunción diafragmática o una enfermedad neuromuscular.

FUNCIÓN PULMONAR EN LA OBESIDAD

La epidemia de obesidad se acompaña de manifestaciones en muchos órganos y sistemas, incluido el respiratorio. La disnea, la limitación de la actividad física y la insuficiencia respiratoria son más frecuentes en las personas obesas que en las que no presentan obesidad. El asma es más frecuente y grave en los pacientes obesos. La obesidad suele tener unos efectos relativamente discretos sobre la función pulmonar en pacientes ambulatorios con un índice de masa corporal (IMC) menor de 40. El efecto más frecuente que tiene la obesidad sobre la función pulmonar es una reducción del volumen espiratorio de reserva (la cantidad de aire espirada entre la CRF y el volumen residual), que es considerablemente menor incluso en las personas con sobrepeso (IMC: 25-30) u obesidad leve (IMC: 30-35). La capacidad vital se reduce en la obesidad, pero el efecto es discreto, por lo general dentro del intervalo normal, y muy variable. En grandes estudios, la capacidad vital o la CVF se reducen en promedio entre el 0,5 y el 0,8% por cada unidad de aumento del IMC superior a 25. La obesidad tiene efectos menores sobre la capacidad pulmonar total y el VEM_1. En realidad, el cociente VEM_1/CVF y la DLCO aumentan ligeramente en paralelo al IMC.

En estudios de ejercicio, los efectos de la obesidad en los pacientes ambulatorios son igualmente pequeños. Estos pacientes tienen un mayor trabajo respiratorio y una menor eficiencia del trabajo externo relacionado con el trabajo de mover su propia masa corporal, pero la captación máxima de oxígeno suele ser normal.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. van der Sar-van der Brugge S, Talman S, Boonman-de Winter L, et al. Pulmonary function and health-related quality of life after COVID-19 pneumonia. *Respir Med*. 2021;176:106272.
2. Krol K, Morgan MA, Khurana S. Pulmonary function testing and cardiopulmonary exercise testing: an overview. *Med Clin North Am*. 2019;103:565-76.
3. Dempsey TM, Scanlon PD. Pulmonary function tests for the generalist: a brief review. *Mayo Clin Proc*. 2018;93:763-71.
4. Miglani A, Lal D, Divekar RD. Unified airway disease: diagnosis and subtyping. *Otolaryngol Clin North Am*. 2023;56:11-22.
5. Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, et al. Global initiative for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. The 2020 GOLD Science Committee report on COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:24-36.
6. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of spirometry 2019 update. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:e70-88.
7. Bowerman C, Bhakta NR, Brazzale D, et al. A race-neutral approach to the interpretation of lung function measurements. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207:768-74.
8. Elmaleh-Sachs A, Balte P, Oelsner EC, et al. Race/ethnicity, spirometry reference equations, and prediction of incident clinical events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) lung study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205:700-10.
9. Hall GL, Filipow N, Ruppel G, et al. Official ERS technical standard: Global Lung Function Initiative reference values for static lung volumes in individuals of European ancestry. *Eur Respir J*. 2021;57:2000289.
10. MacIntyre N, Balasubramanian A, Kaminsky D. Diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide test. *JAMA*. 2022;327:480-1.
11. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022;60:2101499.
12. Miller K, Mayer OH. Pulmonary function testing in patients with neuromuscular disease. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56:693-9.
13. Waatevik M, Frisk B, Real FG, et al. One year change in 6-minute walk test outcomes is associated with COPD prognosis. *COPD*. 2020;17:662-71.
14. Anan K, Oshima Y, Ogura T, et al. Safety and harms of bronchoalveolar lavage for acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Respir Investig*. 2021; S2212-5345:00145-3..
15. Hogea SP, Tudorache E, Pescaru C, et al. Bronchoalveolar lavage: role in the evaluation of pulmonary interstitial disease. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14:1117-30.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

74

TRASTORNOS DEL CONTROL DE LA VENTILACIÓN

ATUL MALHOTRA Y FRANK POWELL

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIONES Y PATOGENIA

Control de la ventilación

La ventilación está controlada mediante interacciones complejas entre los quimiorreceptores centrales, que responden principalmente a las presiones arteriales de dióxido de carbono, y los quimiorreceptores periféricos, que responden a las presiones arteriales de dióxido de carbono y de oxígeno. Estos reflejos modulan el ritmo respiratorio subyacente, y los trastornos del control de la ventilación se deben a trastornos en estos sistemas de control.

SÍNDROMES DE HIPOVENTILACIÓN

Los síndromes de hipoventilación se definen por la ausencia de ventilación alveolar adecuada para mantener una presión parcial arterial normal de CO_2 de 40 mmHg. Las dos situaciones clínicas más frecuentes que producen hipoventilación crónica son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave (cap. 76) y la obesidad mórbida (caps. 374 y 201); otras causas menos frecuentes son el tratamiento crónico con opiáceos, la debilidad neuromuscular (caps. 389 y 390) y la cifoescoliosis grave (cap. 86). Se ha estudiado poco la epidemiología de estos síndromes de hipoventilación, aunque aproximadamente el 15-30% de los pacientes con EPOC grave u obesidad mórbida tienen elevación de la $PaCO_2$. Independientemente de la causa, los pacientes con hipoventilación muchas veces tienen un deterioro adicional de la ventilación al inicio del sueño debido a la pérdida del estímulo de vigilia, que es el impulso normal para respirar durante la vigilia, y a cierto grado de colapso de la vía respiratoria superior después del inicio del sueño (cap. 374).

Los pacientes con apnea del sueño central (cap. 374), que es un grupo de enfermedades en las que se produce interrupción del flujo aéreo por ausencia de esfuerzo respiratorio, se clasifican en los que tienen un impulso ventilatorio inadecuado y los que tienen un impulso excesivo (tabla 74-1).[1] La aparente paradoja de cómo un impulso excesivo puede producir apnea central se explica por el concepto de ganancia de bucle. Un sistema de control con retroalimentación negativa con una ganancia de bucle elevada es propenso a la inestabilidad que da lugar a períodos de respiración excesiva seguidos por períodos de apnea. El prototipo de enfermedad con ganancia de bucle elevada es la respiración periódica o de Cheyne-Stokes (fig. 74-1). Las enfermedades hipercápnicas son las enfermedades adquiridas y el síndrome de hiperventilación congénita central (tabla 74-2).

RESPIRACIÓN DE CHEYNE-STOKES

La respiración de Cheyne-Stokes es un patrón respiratorio creciente y decreciente que se describe clásicamente como una sucesión de *crescendo-decrescendo* y que con frecuencia incluye períodos de apnea central. Se observa sobre todo durante el sueño en pacientes con insuficiencia cardíaca.

EPIDEMIOLOGÍA

La respiración de Cheyne-Stokes es una forma de inestabilidad ventilatoria que se produce en el 20-40% de los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda.[2] Los factores de riesgo de respiración de Cheyne-Stokes en pacientes con insuficiencia cardíaca son sexo masculino, edad avanzada, $PaCO_2$ basal baja y fibrilación auricular. Sigue habiendo controversia sobre si este patrón respiratorio en sí mismo es perjudicial o si es simplemente un marcador de la gravedad subyacente de la cardiopatía. La respiración de Cheyne-Stokes representa aproximadamente el 5-10% de todos los casos de apnea del sueño (cap. 374) y es infrecuente en pacientes que no tienen insuficiencia cardíaca.

BIOPATOLOGÍA

Los pacientes con respiración de Cheyne-Stokes tienen una quimiosensibilidad elevada que se manifiesta por grandes aumentos de la ventilación por pequeños incrementos de la $PaCO_2$. El impulso para respirar puede aumentar aún más por reflejos neurales desencadenados por el líquido pulmonar extravascular y el aumento de la presión auricular izquierda. La hipoxemia intermitente y las descargas de catecolaminas, que son frecuentes en estos pacientes, contribuyen a la agresión oxidativa y la activación neuroendocrina, fenómenos que probablemente participen en el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca subyacente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En ocasiones se puede realizar un diagnóstico de cabecera de los pacientes con respiración de Cheyne-Stokes mediante la observación cuidadosa de su patrón respiratorio. Durante el sueño y el ejercicio la respiración depende principalmente de los estímulos metabólicos. Los pacientes pueden referir astenia o somnolencia porque durante la fase hiperpneica del sueño se producen alertamientos. La disnea paroxística nocturna, que es un síntoma clásico de la insuficiencia cardíaca (cap. 45), la mayoría de las ocasiones refleja una respiración de Cheyne-Stokes subyacente. Muchas veces se diagnostica a los pacientes en el laboratorio del sueño mientras se les realiza un estudio por posible apnea del sueño obstructiva. Sin embargo, al contrario que en la apnea obstructiva del sueño, la respiración de Cheyne-Stokes habitualmente desaparece durante el sueño de movimientos oculares rápidos (REM) y los alertamientos en el electroencefalograma habitualmente se producen durante la fase hiperpneica. Además, la respiración de Cheyne-Stokes generalmente no desaparece inmediatamente cuando se aplica presión positiva continua en la vía respiratoria (CPAP) por vía nasal.

TRATAMIENTO

El tratamiento médico de la respiración de Cheyne-Stokes supone la mayoría de las veces el tratamiento de la insuficiencia cardíaca subyacente (cap. 46). Después de la optimización del tratamiento médico, con frecuencia desaparece el patrón de respiración de Cheyne-Stokes. La CPAP permite mejorar los índices respiratorios, pero no es superior al tratamiento médico convencional en términos de mortalidad. Los resultados han sido similares con otras técnicas de ventilación.[A1,3] El estimulador del nervio frénico implantable ha sido aprobado por la Food and Drug Administration de EE. UU., pero aún no se dispone de datos definitivos sobre los resultados.[4]

SÍNDROME DE HIPOVENTILACIÓN CENTRAL CONGÉNITO

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de hipoventilación central congénito es una infrecuente enfermedad congénita, a la que antes se denominaba maldición de Ondina, que se caracteriza por disminución de la respuesta ventilatoria al CO_2. El síndrome de hipoventilación central

TABLA 74-1 CLASIFICACIÓN DE LA APNEA DEL SUEÑO CENTRAL

SÍNDROME DE APNEA DEL SUEÑO CENTRAL	MECANISMO	TRATAMIENTO
Apneas en la transición al sueño	Fluctuaciones de dióxido de carbono durante las transiciones del sueño a la vigilia al sueño	Tranquilización, en ocasiones hipnóticos u oxígeno
Tratamiento crónico con narcóticos	Ausencia de impulso central	Reducir la dosis de narcóticos Plantear dispositivo de presión positiva
Respiración de Cheyne-Stokes	Ganancia de bucle elevada por quimiosensibilidad elevada e impulso ventilatorio	Optimizar el tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca, plantear dispositivo de PAP
Apnea central idiopática	Desconocido	De apoyo; PAP binivel; plantear estimulantes de la ventilación
Tratamiento de la apnea central emergente o «apnea compleja»	La reducción de la resistencia de la vía respiratoria superior en el momento del inicio de la CPAP mejora la eficiencia de la excreción de dióxido de carbono	Tranquilización, generalmente se resuelve espontáneamente
Síndromes de hipoventilación durante el sueño	Disminución del impulso con pérdida del estímulo durante la vigilia, pérdida de la actividad de los músculos accesorios durante el sueño REM	Ventilación no invasiva

CPAP, presión positiva continua en la vía respiratoria; PAP, presión positiva en la vía respiratoria; REM, movimientos oculares rápidos.

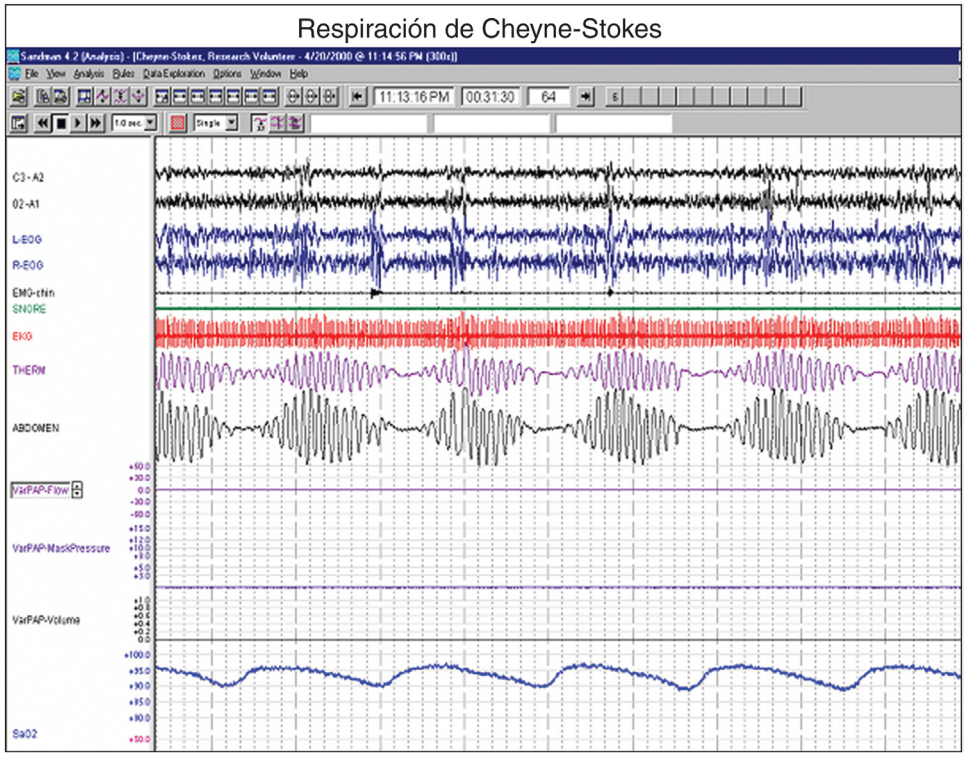

FIGURA 74-1. Respiración de Cheyne-Stokes con patrón respiratorio creciente-decreciente. El termistor detecta los cambios de la temperatura del aire en la boca y en la nariz. Obsérvese la ausencia de flujo aéreo sin detección de esfuerzo respiratorio en los cinturones abdominales. Este patrón respiratorio produce desaturaciones intermitentes, despertares y ráfagas de taquicardia. Se puede entender el concepto de ganancia de bucle si se analiza la analogía con un termostato, en el que un sistema de control actúa para regular una temperatura ambiental estable (p. ej., 20 °C). Por analogía, el sistema de control respiratorio trabaja principalmente para mantener una $PaCO_2$ estable de 40 mmHg y un pH estable. Las situaciones en las que se podrían producir fluctuaciones importantes de la temperatura ambiental incluirían situaciones en las que el termostato es excesivamente sensible (p. ej., se enciende la calefacción si la temperatura ambiental disminuye hasta 19,999 °C); si la calefacción es demasiado potente, un sobreimpulso elevado de la temperatura ambiental irá seguido de un período prolongado en el que la calefacción no funcionará. En la analogía con la respiración de Cheyne-Stokes, el dióxido de carbono (CO_2) sería equivalente a la temperatura ambiental, y se podría predecir que es inestable si la quimiosensibilidad (es decir, el termostato) fuera excesivamente elevada (es decir, un gran aumento de la ventilación para una pequeña modificación del CO_2) o si la eficiencia de la excreción de CO_2 fuera elevada (es decir, una gran reducción de la $PaCO_2$ al aumentar la ventilación). Las situaciones que aumentan la propensión a las fluctuaciones del CO_2 dan lugar a una ganancia de bucle elevada, y de esta forma incrementan el riesgo de respiración de Cheyne-Stokes. C3-A2 y O2-A1, derivaciones para electroencefalograma; EKG, electrocardiograma; EMG, electromiograma; L y R-EOG, electrooculograma izquierdo y derecho; SaO_2, saturación de oxígeno.

TABLA 74-2 CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES HIPERCÁPNICAS

ENFERMEDADES HIPERCÁPNICAS	MECANISMO	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
ENFERMEDAD ADQUIRIDA			
Sobredosis de narcóticos	Reducción del impulso central	Antecedentes, pupilas contraídas, toxicología	Tratamiento de apoyo, naloxona
Asma aguda grave (cap. 75)	Obstrucción grave al flujo aéreo, espacio muerto elevado	Historia típica, sibilancias a la exploración, cociente VEM_1/CVF bajo	Broncodilatadores, antiinflamatorios, ventilación mecánica (habitualmente invasiva)
Agudización de EPOC (cap. 76)	Obstrucción al flujo aéreo, espacio muerto elevado	Anamnesis, tabaquismo, cociente VEM_1/CVF bajo, causa infecciosa	Broncodilatadores, antiinflamatorios, ventilación no invasiva
Síndrome de obesidad-hipoventilación	Distensibilidad del aparato respiratorio baja, resistencia de la vía respiratoria superior elevada, impulso central bajo	IMC elevado, ausencia de otros diagnósticos; atenuación de la respuesta al dióxido de carbono	Pérdida de peso, presión positiva binivel en la vía respiratoria durante la noche
Enfermedad neuromuscular (p. ej., miastenia grave, polimiositis, SGB/PDIA, ELA; caps. 248, 387 y 390)	Ausencia de fuerza en los músculos respiratorios	Ortopnea inmediata, CV baja, PIM/PEM bajas	Causa subyacente; ventilación no invasiva nocturna; tratamiento de apoyo
Neumopatía parenquimatosa grave, como EPOC	Ausencia de área superficial alveolar; espacio muerto pulmonar y trabajo respiratorio elevados	Historia típica, tabaquismo, reducción de VEM_1 y de VEM_1/CVF	Broncodilatadores, antiinflamatorios, posiblemente ventilación nocturna no invasiva, abandono del tabaco
Cifoescoliosis (cap. 86)	Distensibilidad baja del aparato respiratorio	Exploración física	Tratamiento de apoyo, ventilación no invasiva
ENFERMEDAD CONGÉNITA			
Síndrome de hipoventilación central congénito	Mutación de *PHOX2B*, ausencia de impulso central	Estudio genético	Tratamiento de apoyo, ventilación mecánica (habitualmente no invasiva)

CV, capacidad de ventilación pulmonar; CVF, capacidad vital forzada; ELA, esclerosis lateral amiotrófica; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMC, índice de masa corporal; PDIA, polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda; PEM, presiones espiratorias máximas; PIM, presiones inspiratorias máximas; SGB, síndrome de Guillain-Barré; VEM_1, volumen espiratorio máximo en el primer segundo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

congénito se diagnosticaba tradicionalmente en recién nacidos, aunque cada vez más se observan formas más sutiles de la enfermedad en niños mayores y adultos.

BIOPATOLOGÍA

Actualmente se define el síndrome por una mutación del gen *PHOX2B*, localizado en el cromosoma 4p12. El gen *PHOX2B* es un gen *homeobox* muy conservado que se expresa en vías reflejas cardiopulmonares, como los quimiorreceptores centrales sensibles al CO_2 que están localizados en el núcleo retrotrapezoide y que proporcionan impulsos excitadores al generador de patrones respiratorios. Se ha observado también alguna asociación entre las anomalías en los genes *PHOX2B* y la enfermedad de Hirschsprung (cap. 122), los tumores de la cresta neural, la asistolia cardíaca (cap. 50) y otras anomalías del sistema nervioso autónomo (cap. 386).

Como la mayoría de los progenitores de los niños con síndrome de hipoventilación central congénito no son portadores de una mutación de *PHOX2B*, las mutaciones son de nueva aparición. Aproximadamente el 90% de los pacientes son heterocigotos para una mutación con expansión de una repetición de polialanina, en la que el alelo afectado tiene de 24 a 33 residuos de alanina, en lugar de la cifra normal de 20 residuos. El 10% restante de los pacientes con síndrome de hipoventilación central congénito tienen mutaciones de sentido alterado, no codificadoras o de cambio del marco de lectura del gen *PHOX2B*.[5]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los recién nacidos pueden tener cianosis en el momento del nacimiento, apneas centrales recurrentes o ambos fenómenos. Los adultos pueden consultar por apnea del sueño central idiopática, hipercapnia no explicada o alteraciones autónomas (cap. 386).[6] El grado de desaturación de oxígeno durante las pruebas ventilatorias y ortostáticas está relacionado con las medidas de la neurocognición.[7] La confirmación del diagnóstico precisa la demostración de una alteración del gen *PHOX2B*.

TRATAMIENTO

Actualmente no hay tratamientos específicos para el síndrome de hipoventilación central congénito aparte del tratamiento de apoyo. Es necesario el consejo genético de los pacientes afectados y de sus familias debido al patrón de herencia autosómica dominante. Se debe advertir a los pacientes sobre el uso de sedantes, que podría precipitar un episodio de insuficiencia respiratoria. En la mayoría de los pacientes es necesaria la ventilación mecánica durante el sueño, tanto invasiva (a través de una traqueostomía) como no invasiva (con soporte con presión positiva binivel en la vía respiratoria [cap. 374]). Algunos pacientes son totalmente dependientes del respirador. El marcapasos diafragmático puede ser a veces eficaz, pero los estimulantes de la ventilación son generalmente ineficaces.

SÍNDROMES DE HIPOVENTILACIÓN ADQUIRIDOS

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Los pacientes con síndromes de hipoventilación no pueden mantener una ventilación por minuto adecuada para conservar la $PaCO_2$ en 40 mmHg. Se puede clasificar a los pacientes en aquellos que carecen de impulso ventilatorio central y los que tienen una alteración mecánica pulmonar o neuromuscular que impide un intercambio gaseoso adecuado (v. tabla 74-2). Se desconoce su incidencia, aunque la insuficiencia respiratoria hipercápnica es uno de los diagnósticos de ingreso más frecuentes en las unidades de cuidados intensivos.

BIOPATOLOGÍA

Los pacientes con las enfermedades que se caracterizan por ausencia de impulso central tienen unos pulmones y un funcionamiento de los músculos respiratorios razonablemente normales, aunque carecen de una respuesta adecuada al CO_2 y a la hipoxia. Por el contrario, la mayoría de los pacientes con alteraciones mecánicas o neuromusculares tienen mayor trabajo de respiración que las personas normales; las enfermedades subyacentes más frecuentes son EPOC grave (cap. 76) y obesidad mórbida (cap. 201) con síndrome de obesidad-hipoventilación. Esos sujetos tienen una capacidad de respuesta a estímulos químicos disminuida, pero no ausente, lo que puede ser un rasgo adquirido o estar relacionado con una predisposición génica aún desconocida. Otra causa de intercambio gaseoso inadecuado son las enfermedades neuromusculares; las causas habituales son trastornos de la transmisión neuromuscular (cap. 390), debilidad muscular grave (cap. 389), secuelas de la infección por el virus de la poliomielitis (cap. 349), síndrome de Guillain-Barré (cap. 388) e intoxicación aguda (cap. 96). Aunque se pensaba que la COVID-19 conllevaría un deterioro de la detección hipóxica, los datos apuntan actualmente a que la quimiosensibilidad no se ve afectada de forma sistemática en los pacientes aquejados por esta enfermedad (cap. 336).[8,9]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con hipoventilación tienen multitud de manifestaciones que varían desde alteraciones asintomáticas del estudio de laboratorio (p. ej., elevación de $PaCO_2$, disminución no explicada de SaO_2 o elevación de la concentración sérica de bicarbonato) hasta insuficiencia respiratoria en la unidad de cuidados intensivos (p. ej., infección respiratoria con datos de laboratorio de alteraciones crónicas, como acidosis respiratoria crónica agudizada). Los pacientes que tienen una sobredosis aguda de sedantes-hipnóticos o de narcóticos pueden tener acidosis respiratoria aguda y pérdida de conciencia. Los pacientes que toman narcóticos de forma crónica pueden consultar por apnea-hipopnea del sueño central o por desaturación de oxígeno nocturno de causa no explicada.

Cuando se sospecha, el diagnóstico de hipoventilación se confirma por el hallazgo de una $PaCO_2$ mayor de 42 mmHg en la gasometría arterial. Si el aumento de la $PaCO_2$ es breve, de modo que todavía no se ha producido compensación renal (cap. 104), la concentración sérica de bicarbonato aumenta en 1 mEq/l por cada aumento de 10 mmHg de la $PaCO_2$. En comparación, si la acidosis respiratoria tiene una duración suficiente para que se haya producido la compensación renal, la concentración sérica de bicarbonato habrá aumentado habitualmente 4 mEq por cada aumento de 10 mmHg de la $PaCO_2$ (fig. 74-2).

Cuando se ha confirmado la elevación de la $PaCO_2$, se debe distinguir a los pacientes que «no pueden respirar» de aquellos que «no respiran». «No pueden respirar» significa que un problema mecánico respiratorio o un trastorno con debilidad muscular están produciendo la elevación de la $PaCO_2$. Las anomalías en las pruebas de la función pulmonar (p. ej., una capacidad vital muy reducida) pueden indicar un trastorno parenquimatoso o de la pared torácica. La ecografía permite identificar una neuropatía frénica causante de una disfunción diafragmática. Aquellos pacientes que «no respiran» presentan anomalías del sistema nervioso central que alteran la estimulación central, la quimiosensibilidad o ambas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de la hipoventilación se debe centrar en la causa subyacente. Las intoxicaciones agudas se pueden tratar con medidas de apoyo o en algunos casos con antídotos específicos (cap. 96). Las enfermedades crónicas se pueden tratar abordando la causa subyacente, como la pérdida de peso en el síndrome de obesidad-hipoventilación[10] o los inhibidores de la colinesterasa en la miastenia grave (cap. 390). En las enfermedades pulmonares parenquimatosas el tratamiento se dirige a la causa subyacente si es posible (caps. 76 y 80).

Se deben utilizar con precaución los sedantes, porque en ocasiones pueden precipitar un episodio de insuficiencia respiratoria aguda.[11] Aunque es evidente que una hipoxemia profunda puede ser perjudicial, el oxígeno en ocasiones puede precipitar una acidosis respiratoria aguda grave, particularmente en pacientes con agudizaciones de EPOC (cap. 76). Por tanto, los pacientes con EPOC que tienen hipoventilación precisan un tratamiento minucioso con administración cuidadosa de oxígeno suplementario, que se debe ajustar para alcanzar una saturación de oxígeno arterial del 90% o una presión parcial arterial de oxígeno de 60 mmHg.

Cuando hay hipoventilación grave se debe aplicar ventilación mecánica (cap. 91), como en el caso de la ventilación no invasiva por una agudización de EPOC. Cuando hay otras manifestaciones en las que se cree que existe una elevación aguda de la $PaCO_2$, muchas veces se aplica intubación endotraqueal con ventilación mecánica, especialmente en pacientes con alteración del nivel de conciencia.

En la hipoventilación crónica en la EPOC hipercápnica, la aplicación no invasiva de presión positiva binivel en la vía respiratoria a través de una máscara durante el sueño puede mantener la ventilación alveolar, pero no hay indicios definitivos de que la ventilación con presión positiva no invasiva prolongue la vida o reduzca las hospitalizaciones en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria crónica. Además, la gran dificultad de cumplir el tratamiento con presión binivel nocturna en la EPOC pone de manifiesto la necesidad de una discusión con los pacientes y sus familias en relación con los riesgos y beneficios. En el caso del síndrome de hipoventilación de la obesidad sin apnea obstructiva grave del sueño, la ventilación no invasiva mejora la $PaCO_2$ y reduce la somnolencia diurna, además de mejorar la calidad de vida relacionada con la salud.[A2] Si estos pacientes presentan también una apnea del sueño obstructiva, la ventilación no invasiva y la presión positiva continua en la vía respiratoria (CPAP) tienen la misma eficacia,[A3,A4] aunque la CPAP es más sencilla y menos costosa de aplicar. Si se opta por la ventilación no invasiva, las mascarillas nasales y oronasales son igualmente eficaces y toleradas.[A5] En pacientes con apnea del sueño central e insuficiencia cardíaca, la servoventilación adaptativa, que proporciona apoyo a la presión inspiratoria además de a la presión positiva espiratoria en las vías respiratorias, no fue de ayuda.[A6]

Otros síndromes de hipoventilación crónica también se tratan habitualmente con presión positiva binivel en la vía respiratoria, aunque los datos no son convincentes. En algunas enfermedades crónicas, como la enfermedad de la neurona motora (cap. 387), se debe plantear la traqueostomía, aunque se debe analizar cuidadosamente el efecto de dicha intervención sobre la calidad de vida. Independientemente de la causa subyacente, se considera que la elevación de la $PaCO_2$ es un signo de mal pronóstico. En estos casos también son importantes las discusiones sobre el final de la vida, porque el pronóstico de los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica generalmente es malo.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Khoo MCK, Hu W-H, Amin R. Effects of ventilation-perfusion mismatch on severity of obstructive sleep apnea: a modeling study. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2020;2020:2792-5.
2. Levri JM, Watanabe N, Peng VT, et al. Use of average volume-assured pressure support as a therapeutic option in patients with central sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2022;26:225-30.
3. Mansukhani MP, Kolla BP, Naessens JM, et al. Effects of adaptive servoventilation therapy for central sleep apnea on health care utilization and mortality: a population-based study. *J Clin Sleep Med*. 2019;15:119-28.
4. Costanzo MR, Javaheri S, Ponikowski P, et al. Transvenous phrenic nerve stimulation for treatment of central sleep apnea: five-year safety and efficacy outcomes. *Nat Sci Sleep*. 2021;13:515-26.
5. Zhou A, Rand CM, Hockney SM, et al. Paired-like homeobox gene (PHOX2B) nonpolyalanine repeat expansion mutations (NPARMs): genotype-phenotype correlation in congenital central hypoventilation syndrome (CCHS). *Genet Med*. 2021;23:1656-63.
6. Javaheri S, Badr MS. Central sleep apnea: pathophysiologic classification. *Sleep*. 2022; [Epub ahead of print.].
7. Slattery SM, Zelko FA, Vu EL, et al. Ventilatory and orthostatic challenges reveal biomarkers for neurocognition in children and young adults with congenital central hypoventilation syndrome. *Chest*. 2023; [Epub ahead of print.].
8. Messineo L, Perger E, Corda L, et al. Breath-holding as a novel approach to risk stratification in COVID-19. *Crit Care*. 2021;25:208.
9. Simonson TS, Baker TL, Banzett RB, et al. Silent hypoxaemia in COVID-19 patients. *J Physiol*. 2021;599:1057-65.
10. Mokhlesi B, Masa JF, Brozek JL, et al. Evaluation and management of obesity hypoventilation syndrome. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:e6-e24.
11. Kaw R, Wong J, Mokhlesi B. Obesity and obesity hypoventilation, sleep hypoventilation, and postoperative respiratory failure. *Anesth Analg*. 2021;132:1265-73.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

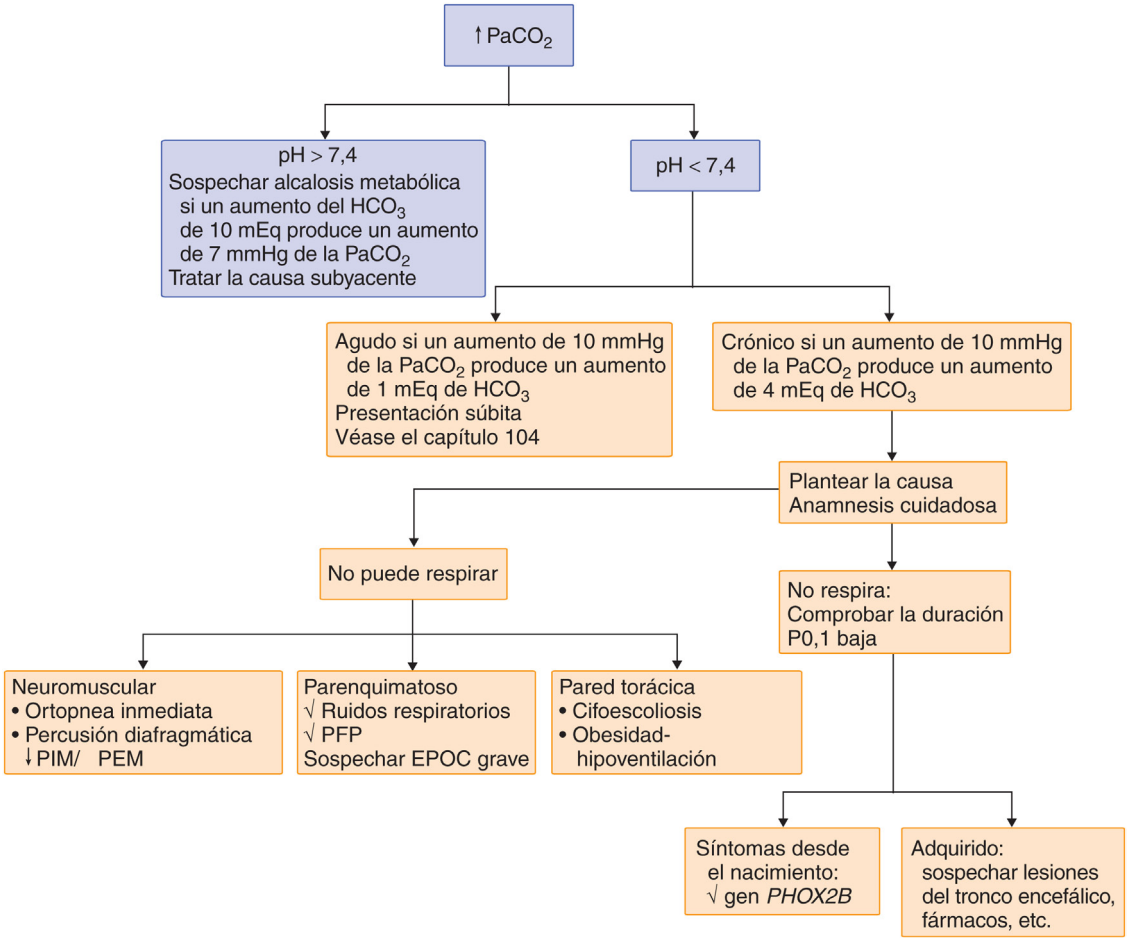

FIGURA 74-2. Diagrama de flujo de un abordaje sistemático de la hipercapnia y de las diversas causas de hipoventilación. El cambio del pH puede ayudar a determinar la causa y la cronicidad. Una anamnesis y una exploración física cuidadosas, combinadas con un estudio funcional pulmonar, pueden ayudar a distinguir a los pacientes que «no pueden respirar» por alteraciones neuromusculares o mecánicas del aparato respiratorio de los que «no respiran» por una alteración del sistema nervioso central. EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; P0,1, presión negativa en la boca generada en los primeros 100 ms de una inspiración con oclusión; PEM, presiones espiratorias máximas; PFP, pruebas de función pulmonar; PIM, presiones inspiratorias máximas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Tamisier R, Damy T, Bailly S, et al. Adaptive servo ventilation for sleep apnoea in heart failure: the FACE study 3-month data. *Thorax*. 2022;77:178-85.

A2. Zheng Y, Yee BJ, Wong K, et al. A pilot randomized trial comparing CPAP versus bilevel PAP spontaneous mode in the treatment of hypoventilation disorder in patients with obesity and obstructive airway disease. *J Clin Sleep Med*. 2022;18:99-107.

A3. Masa JF, Mokhlesi B, Benítez I, et al. Long-term clinical effectiveness of continuous positive airway pressure therapy versus non-invasive ventilation therapy in patients with obesity hypoventilation syndrome: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393:1721-32.

A4. Masa JF, Mokhlesi B, Benítez I, et al. Echocardiographic changes with positive airway pressure therapy in obesity hypoventilation syndrome. Long-term Pickwick randomized controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:586-97.

A5. Lebret M, Léotard A, Pépin JL, et al. Nasal versus oronasal masks for home non-invasive ventilation in patients with chronic hypercapnia: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Thorax*. 2021;76:1108-16.

A6. O'Connor CM, Whellan DJ, Fiuzat M, et al. Cardiovascular outcomes with minute ventilation-targeted adaptive servo-ventilation therapy in heart failure: the CAT-HF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1577-87.

75 ASMA

JEFFREY M. DRAZEN Y ELISABETH H. BEL

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

El asma es un síndrome clínico de causa desconocida que se caracteriza por episodios repetidos de obstrucción de las vías respiratorias que se resuelven espontáneamente o gracias al tratamiento. Estos cambios se producen en el marco de diversos tipos de inflamación de las vías respiratorias que se cree que reflejan endotipos específicos de este síndrome clínico. Aunque la obstrucción de las vías respiratorias es en gran medida reversible, algunos cambios que conducen a la obstrucción de las vías respiratorias asmáticas pueden ser irreversibles.

EPIDEMIOLOGÍA

El asma es un trastorno extraordinariamente frecuente que afecta más a los niños que a las niñas y, después de la pubertad, más a las mujeres que a los hombres (la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

proporción mujeres:hombres es de 1,8); cerca del 8% de la población adulta de EE. UU. presenta signos y síntomas compatibles con el diagnóstico de asma. Aunque la mayoría de los casos comienzan antes de los 25 años, el asma de reciente aparición puede presentarse en cualquier momento de la vida. Se calcula que 340 millones de personas en todo el mundo padecen asma, y unas 420.000 muertes anuales se atribuyen a esta enfermedad.[1]

La prevalencia mundial del asma aumentó en más del 50% en la segunda mitad del siglo XX. Durante ese período, los mayores aumentos en la prevalencia del asma se produjeron en los países que adoptaron un estilo de vida «industrializado» sin contacto con animales de granja. En cambio, el hecho de criarse en un entorno agrícola en contacto estrecho con vacas se asocia a un riesgo mucho menor de asma, independientemente de los factores génicos. En comparación, la prevalencia de las sibilancias en los niños solo aumentó alrededor de un 0,1% al año en la primera década del siglo XXI, y la prevalencia parece haberse estabilizado en 2015 y se mantiene estable desde entonces.

BIOPATOLOGÍA

Genética

En estudios realizados en gemelos, el asma tiene una heredabilidad de alrededor del 60%, lo que indica que tanto los factores génicos como los ambientales son importantes en su etiología. Múltiples estudios de asociación pangenómicos han identificado numerosos locus génicos asociados al asma; el denominador común parecen ser genes relacionados con mecanismos inmunitarios.[2]

Anatomía patológica

El síndrome asmático se caracteriza por una heterogeneidad notable en la expresión clínica, los desencadenantes ambientales y los mecanismos inmunopatológicos. En el pasado, los médicos identificaban solo dos formas de asma, la atópica y la no atópica, pero esta división es una simplificación excesiva. Múltiples mecanismos patobiológicos subyacentes, también llamados endotipos, constituyen la base de los signos y síntomas clásicos que tipifican al asma.

El asma atópica o alérgica constituye el subtipo más frecuente y mejor estudiado. Está caracterizada por la presencia de una sensibilización a alérgenos ambientales mediada por la inmunoglobulina E (IgE) y se observa en casi todos los niños de edad escolar que padecen asma y aproximadamente en la mitad de los asmáticos adultos. La inflamación y la reestructuración de las vías respiratorias son rasgos anatomopatológicos característicos del asma atópica. Los cambios reestructuradores consisten en la fragilidad epitelial, el edema y la hiperemia de la mucosa, así como el engrosamiento de la base reticular subepitelial debido al depósito de colágeno de los tipos III y IV. En el asma crónica más grave, la pared de las vías respiratorias se engrosa como resultado de la hiperplasia del músculo liso de las vías respiratorias, la hipertrofia de las glándulas secretoras de moco y la angiogenia subepitelial. La infiltración de la pared de las vías respiratorias por células inflamatorias, como los linfocitos T cooperadores 2 (T_H2) adaptativos, los mastocitos y los eosinófilos, es un hallazgo general y se produce incluso en los casos más leves de asma atópica.

Los *linfocitos* T_H2 inician y propagan la cascada inflamatoria asociada a la alergia mediante la producción de diversas citocinas, entre ellas la interleucina (IL) 4, la IL-5 y la IL-13. La IL-4 induce la proliferación de los linfocitos B y puede estimular a estas células para que produzcan IgE. La IL-13 tiene efectos similares a los de la IL-4 respecto a la estimulación de los linfocitos B y la producción de IgE, pero, además, induce hipersensibilidad de las vías respiratorias, metaplasia de las células caliciformes e hipersecreción de moco. La IL-5 es importante en la regulación de la formación, maduración, reclutamiento y supervivencia de los eosinófilos. El aumento de la producción de IL-5 podría estar relacionado con la patogenia del asma eosinofílica grave.

Los *mastocitos* se encuentran asociados estrechamente a las células del músculo liso de las vías respiratorias y son activados por la vía clásica por los alérgenos cuando la IgE se une al receptor de afinidad alta para la IgE. La desgranulación y la activación de los mastocitos mediada por la IgE dan lugar a la liberación de histamina y a la génesis de leucotrienos cisteínicos y prostaglandinas, que contribuyen a la broncoconstricción y a la hipersensibilidad de las vías respiratorias.

Los *eosinófilos* se acumulan en las vías respiratorias una vez que las personas sensibilizadas se exponen a los alérgenos. Las cifras elevadas de eosinófilos circulantes se consideran actualmente un biomarcador clave indicativo de que un paciente padece una forma de asma que probablemente responda a los glucocorticoides inhalados y, en los casos más graves, al tratamiento con anticuerpos contra ciertos puntos de la vía inflamatoria T_H2. Tras su activación, los eosinófilos liberan productos tóxicos de sus gránulos (p. ej., proteína principal básica y proteína catiónica de los eosinófilos) que dañan el epitelio y los nervios de las vías respiratorias. Estas células también producen mediadores lipídicos, como los leucotrienos y el factor activador de las plaquetas, y una serie de citocinas, factores de crecimiento y quimiocinas.

El asma no atópica o intrínseca aparece en la edad adulta y constituye menos del 5% de los casos de asma. No se asocia a la alergia, suele ir acompañada de rinosinusitis crónica y poliposis nasal, y no responde bien a los glucocorticoides inhalados. La inflamación eosinofílica de las vías respiratorias observada en este tipo de asma no depende de la inmunidad adaptativa, sino que probablemente se debe a las células linfocíticas innatas del tipo 2 (ILC2), que producen grandes cantidades de IL-5 e IL-13. El crecimiento y la maduración de las células ILC2 son estimulados por las citocinas epiteliales («alarminas»), inducidas por la exposición crónica a contaminantes, hongos o virus. Las ILC2 producen poca IL-4, por lo que no hay una respuesta de IgE asociada de los linfocitos B. Los pacientes con asma intrínseca suelen padecer una forma grave de asma con recuentos elevados de eosinófilos en la sangre periférica y, por lo general, requieren dosis elevadas de glucocorticoides sistémicos o tratamientos biológicos dirigidos a la IL-5 o la IL-13 para controlar su asma.

Tanto el asma atópica como la intrínseca pertenecen a los llamados fenotipos del asma del «tipo 2 alto». Sin embargo, los análisis de grupos de grandes cohortes de pacientes adultos con asma han identificado al menos tres subtipos de asma que no se caracterizan por la presencia de citocinas del tipo 2 ni por la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias. Estos subtipos de asma del «tipo 2 bajo» se caracterizan por un aumento del número de neutrófilos o por la ausencia total de inflamación en las vías respiratorias. Un fenotipo de asma cada vez más reconocido como del «tipo 2 bajo» es el asma asociada a la obesidad. Este tipo de asma se produce más tarde en la vida, generalmente en pacientes mujeres sin enfermedades previas de las vías respiratorias. El mecanismo del asma asociada a la obesidad no se comprende bien. Otros fenotipos de asma del «tipo 2 bajo» son ciertas formas de asma ocupacional (cap. 81) (p. ej., asma inducida por isocianatos), el asma neutrofílica con infección microbiana subclínica y el asma del deportista (p. ej., en deportes acuáticos de resistencia). En la práctica clínica en adultos es posible la presencia en el mismo paciente de distintos fenotipos que interaccionan entre sí, lo que subraya la necesidad de un enfoque personalizado y específico del diagnóstico y el tratamiento.

Cambios fisiológicos en el asma

El aumento de la resistencia al flujo aéreo es la marca distintiva fisiológica del asma; se debe a la obstrucción de las vías respiratorias secundaria a la constricción del músculo liso, el engrosamiento del epitelio de las vías respiratorias y las secreciones libres dentro de la luz. La obstrucción al flujo de aire se manifiesta por el aumento de la resistencia de las vías respiratorias y la disminución del flujo a lo largo de toda la capacidad vital. Al inicio de una reagudización del asma, se produce una obstrucción en todos los niveles de las vías respiratorias; a medida que la crisis se resuelve, estos cambios revierten, primero en las grandes vías respiratorias grandes (es decir, tronco principal, bronquios lobulares, segmentarios y subsegmentarios) y después en las vías respiratorias más periféricas. Esta secuencia anatómica de inicio y reversión se refleja en los cambios fisiológicos observados durante la resolución de un episodio asmático. Concretamente, a medida que la reagudización del asma se resuelve, los flujos se normalizan primero en los volúmenes elevados de la capacidad vital y solo más tarde en los volúmenes bajos de la capacidad vital. Dado que el asma es en gran medida una enfermedad de las vías respiratorias más que una enfermedad del espacio aéreo, no se producen cambios primarios en la curva estática de presión-volumen de los pulmones. Sin embargo, durante una reagudización del asma, el estrechamiento de las vías respiratorias puede ser tan grave que provoque su cierre, con unidades pulmonares individuales que se cierran a un volumen cercano a su volumen máximo. Este cierre da lugar a un cambio de la curva de presión-volumen, de modo que para determinado volumen de gas contenido dentro del tórax se reduce el retroceso elástico, lo que a su vez disminuye aún más los flujos espiratorios.

La broncoconstricción inducida por el ejercicio, que es el estrechamiento transitorio de las vías respiratorias después del ejercicio, se produce con frecuencia en deportistas que no tienen asma o ni siquiera síntomas respiratorios. El mecanismo es incierto, pero el estímulo clave probablemente sea la deshidratación de las vías respiratorias debido al aumento de la respiración.

Hay otros factores que influyen en el comportamiento mecánico de los pulmones durante una reagudización del asma. Durante la inspiración en este caso, la presión pleural inspiratoria máxima se vuelve más negativa que la presión subatmosférica de 4 a 6 cmH_2O necesaria habitualmente para el flujo de aire corriente. La fase espiratoria de la respiración también se hace activa cuando el paciente intenta expulsar el aire de los pulmones. Como consecuencia, las presiones pleurales máximas espiratorias, que normalmente son, como mucho, de solo unos centímetros de agua por encima de la presión atmosférica, pueden llegar a superar esta en 20-30 cmH_2O. Las bajas presiones pleurales durante la inspiración tienden a dilatar las vías respiratorias, mientras que las presiones pleurales altas durante la espiración suelen estrecharlas. Durante la reagudización del asma, las grandes oscilaciones de la presión, unidas a las alteraciones de las propiedades mecánicas de la pared de las vías respiratorias, provocan una resistencia mucho mayor al flujo de aire espirado que al inspirado.

La frecuencia respiratoria suele ser alta en las crisis agudas. Esta taquipnea no se debe a anomalías en la composición de los gases de la sangre arterial, sino a la estimulación de los receptores intrapulmonares, con los efectos consiguientes sobre los centros respiratorios centrales. Una consecuencia de la combinación del estrechamiento de las vías respiratorias y de los rápidos flujos de aire es la mayor carga mecánica sobre

la bomba respiratoria. Durante una reagudización grave, la carga llega a multiplicar el trabajo respiratorio por un factor de 10 o más y predispone al agotamiento de los músculos respiratorios. En lo que respecta al intercambio de gases, la heterogeneidad del estrechamiento de las vías respiratorias asmáticas da lugar a una mala distribución de la ventilación ($\dot{V}$) en relación con la perfusión pulmonar (Q). Se produce un cambio de la predominancia normal de las unidades ($\dot{V}/Q$), con un cociente próximo a 1, a una distribución con un gran número de unidades alveolocapilares, con un cociente $\dot{V}/Q$ menor de 1. El efecto neto consiste en inducir una hipoxemia arterial discreta con valores de PaO_2 habitualmente en torno a 60 mmHg mientras el paciente respira aire ambiente a nivel del mar. Además, la hiperpnea del asma se refleja en una hiperventilación con una PCO_2 arterial baja.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anamnesis

Durante una reagudización del asma, a menudo denominada crisis asmática, los pacientes acuden al médico por una disnea acompañada de tos, sibilancias y ansiedad. El grado de disnea que experimenta el paciente no está estrechamente relacionado con el grado de obstrucción al flujo aéreo, sino que a menudo influye cuán aguda es la crisis. La disnea puede ocurrir solo con el ejercicio (asma inducida por el ejercicio), después del tratamiento con fármacos que inhiben las acciones de la ciclooxigenasa 1 (enfermedad respiratoria agravada por el ácido acetilsalicílico),[3] después de la exposición a un alérgeno específico conocido (asma extrínseca) o sin motivos identificables (asma intrínseca). Existen variantes del asma en las que la tos, la ronquera o la imposibilidad de mantener el sueño por la noche son los síntomas de presentación. La identificación de un estímulo provocador mediante un interrogatorio minucioso ayuda a establecer el diagnóstico de asma y puede tener utilidad terapéutica si es posible evitar el estímulo. La mayoría de los pacientes con asma refieren disnea al exponerse a cambios rápidos de temperatura y humedad del aire inspirado. Por ejemplo, durante los meses de invierno en los climas menos templados, los pacientes suelen presentar disnea al salir de una casa con calefacción; en los climas cálidos y húmedos, los pacientes refieren a veces disnea al entrar en una habitación fría y seca, como un cine con aire acondicionado.

Un factor importante que debe tenerse en cuenta al obtener la anamnesis de un paciente con asma es la posibilidad de exposiciones laborales (cap. 81). El asma que se desencadena por exposiciones laborales se denomina asma ocupacional; el asma preexistente agravada por exposiciones en el lugar de trabajo recibe el nombre de asma agravada por el trabajo. En el síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias, una única exposición de gran magnitud conduce a un fenotipo persistente similar al asma en personas que antes eran normales.

Exploración física

Constantes vitales

Los rasgos comunes que se observan durante una reagudización del asma consisten en una frecuencia respiratoria rápida (a menudo de 25 a 40 respiraciones/min), la taquicardia y un pulso paradójico (disminución inspiratoria exagerada de la presión sistólica). La magnitud del pulso está relacionada con la gravedad de la reagudización; un valor superior a 15 mmHg indica una reagudización de gravedad moderada. La oximetría de pulso, con el paciente respirando aire ambiente a nivel del mar, suele revelar una saturación de oxígeno cercana al 90%.

Exploración del tórax

La inspección revela en ocasiones que los pacientes con una crisis asmática aguda están utilizando los músculos accesorios de la respiración; en ese caso, la piel del tórax se retrae hacia los espacios intercostales durante la inspiración. El tórax suele estar hiperinsuflado y la fase espiratoria está prolongada respecto a la inspiratoria. La percusión del tórax pone de manifiesto una hiperresonancia, con una pérdida de la variación normal de la matidez debida al movimiento diafragmático; la vibración táctil está disminuida. La auscultación revela sibilancias, que es el hallazgo físico cardinal en el asma, pero no aseguran el diagnóstico (cap. 71). Las sibilancias, habitualmente más altas durante la espiración, pero que también se oyen en la inspiración, se califican de polifónicas, en el sentido de que es posible oír más de un tono a la vez (vídeo 75-1). Los posibles sonidos añadidos acompañantes son roncus, que indican la presencia de secreciones libres en la luz de las vías respiratorias, o crepitaciones, que deberían hacer sospechar un diagnóstico alternativo y apuntan a infección localizada o insuficiencia cardíaca. La pérdida de intensidad o la ausencia de ruidos respiratorios en un paciente con asma, el llamado tórax silencioso, es un indicio de una obstrucción grave del flujo aéreo.

DIAGNÓSTICO

Pruebas de laboratorio

Pruebas de función pulmonar

La disminución de los flujos aéreos a lo largo de toda la capacidad vital es la anomalía de la función pulmonar fundamental en el episodio asmático.[4] El flujo espiratorio máximo (FEM), el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEM_1) y el flujo mesoespiratorio máximo (FMEM) están todos disminuidos en el asma (cap. 73). En el asma grave, la disnea llega a ser tan intensa que a veces impide al paciente realizar una espirometría completa. En este caso, si es posible registrar 2 s de espiración forzada, se pueden obtener estimaciones razonables del FEM y el VEM_1. La gradación de la gravedad de la reagudización (tabla 75-1) debe evaluarse mediante medidas objetivas del flujo aéreo; ningún otro método ofrece resultados precisos y reproducibles. A medida que la reagudización cede, el FEM y el VEM_1 se elevan ambos hacia valores normales, mientras que el FMEM permanece sustancialmente reducido; cuando el episodio se resuelve aún más, el VEM_1 y el FEM pueden normalizarse, mientras que el FMEM se mantiene bajo (fig. 75-1). Incluso cuando la reagudización se ha resuelto totalmente desde el punto de vista clínico, no es infrecuente una reducción residual del FMEM; esta disminución puede resolverse a lo largo de un ciclo prolongado de tratamiento. Si el paciente es capaz de cooperar para llevar a cabo medidas más completas de la función pulmonar, las medidas del volumen pulmonar obtenidas durante una reagudización demuestran un aumento tanto de la capacidad pulmonar total como del volumen residual; los cambios en la capacidad pulmonar total y del volumen residual a menudo se resuelven con el tratamiento, aunque no siempre lo hacen. Debido a la cooperación adicional necesaria para esta prueba, no se aconseja durante una reagudización del asma, pero está indicada antes del alta en un paciente hospitalizado para tal tratamiento o entre las reagudizaciones.

Las pruebas de función pulmonar obtenidas cuando el paciente se encuentra relativamente estable, por ejemplo, 1 mes o más después de una reagudización clínica,[5] suelen mostrar una obstrucción de las vías respiratorias, como indican los valores bajos de VEM_1 (en forma de porcentaje del valor previsto del paciente), una capacidad vital forzada baja y unas cifras ligeramente elevadas de capacidad pulmonar total y volumen residual. Estos resultados pueden normalizarse por completo tras la administración de un broncodilatador. En un paciente con sospecha de asma, la «respuesta al broncodilatador» se define de forma sencilla como un aumento del 12% del VEM_1, siempre que sea de al menos 200 ml (fig. 75-2).

NO• espirado

La fracción de NO• en el aire espirado (FE_{NO}) está elevada en los pacientes con asma. Aunque la concentración exacta considerada «elevada» variará según los detalles de la técnica utilizada para obtener la muestra de gas, una concentración de 20-25 partes por 1.000 millones es un valor sencillo y fiable que puede utilizarse para distinguir a las personas sin asma de los pacientes con asma no tratada.

Gasometría arterial

No es necesario realizar una gasometría a las personas con asma leve. Sin embargo, si el asma es lo suficientemente grave como para merecer una observación prolongada, está indicada la gasometría;[6] en tales casos, la hipoxemia y la hipocapnia son la norma. Con el paciente respirando aire ambiente cerca del nivel del mar, la PaO_2 suele estar entre 55 y 70 mmHg, y la $PaCO_2$, entre 25 y 35 mmHg. Al inicio de la reagudización habitualmente se observa una alcalosis respiratoria pura apropiada; en las crisis prolongadas, el pH vuelve hacia la normalidad debido a la acidosis metabólica compensatoria. Una $PaCO_2$ normal en un paciente con antecedentes de varios días de obstrucción al flujo aéreo moderada o grave resulta preocupante, porque puede indicar que la carga mecánica sobre el sistema respiratorio es superior a la que son capaces de soportar los músculos ventilatorios y que la insuficiencia es inminente. Cuando la $PaCO_2$ aumenta en esos casos, el pH desciende rápidamente, porque las reservas de bicarbonato se han agotado

TABLA 75-1 GRAVEDAD RELATIVA DE UNA CRISIS ASMÁTICA INDICADA POR EL FEM, EL VEM_1 Y EL FMEM

PRUEBA	VALOR PREVISTO (%)	GRAVEDAD DEL ASMA
FEM	> 80	
VEM_1	> 80	Sin anomalías espirométricas
FMEM	> 80	
FEM	> 80	
VEM_1	> 70	Asma leve
FMEM	55-75	
FEM	> 60	
VEM_1	45-70	Asma moderada
FMEM	30-50	
FEM	< 50	
VEM_1	< 50	Asma grave
FMEM	10-30	

FEM, flujo espiratorio máximo; FMEM, flujo mesoespiratorio máximo; VEM_1, volumen espiratorio máximo en el primer segundo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

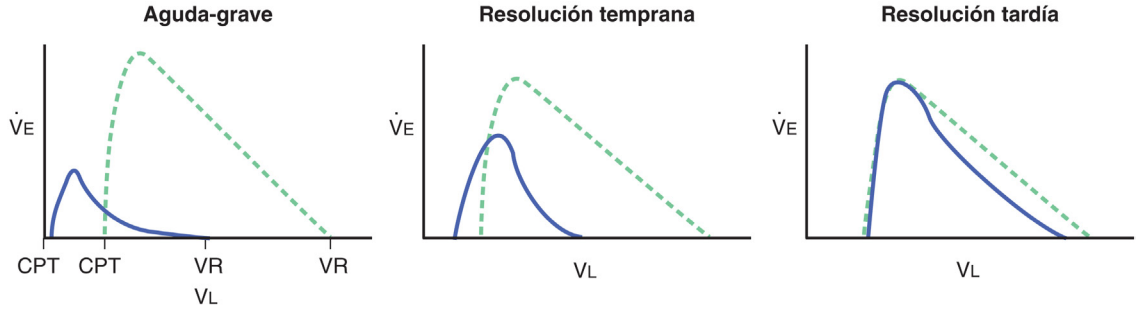

FIGURA 75-1. **Curvas esquemáticas de flujo-volumen en varias fases del asma.** En cada figura, la *línea discontinua* representa la curva normal de flujo-volumen. La capacidad pulmonar total (CPT) y el volumen residual (VR) previstos y observados se muestran en los extremos de cada curva. $\dot{V}_E$, flujo espiratorio; V_L, volumen pulmonar.

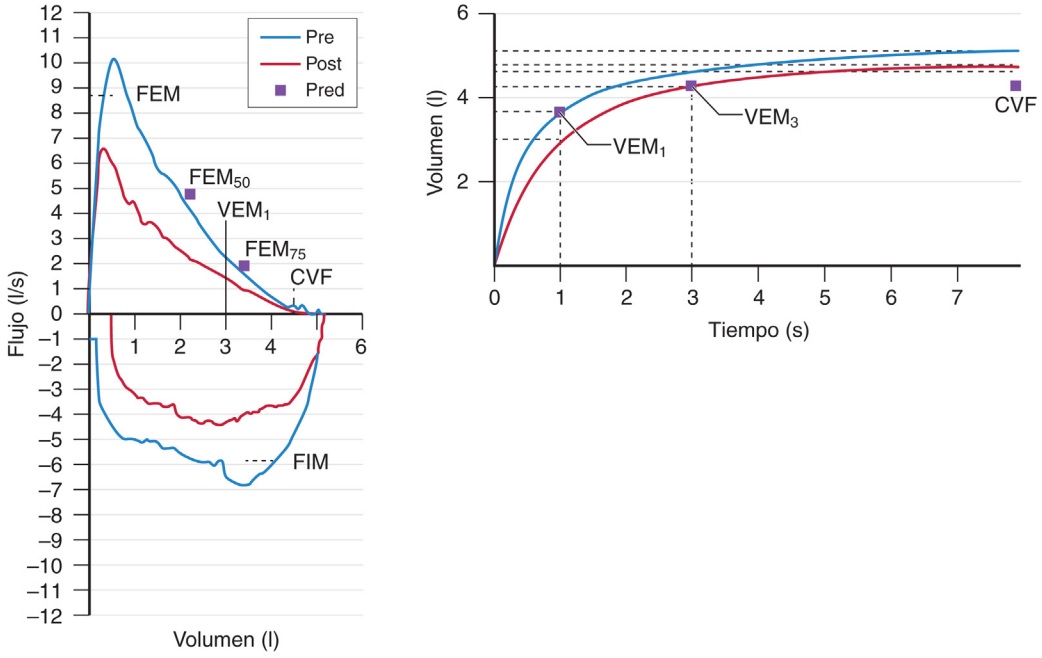

Espirometría (BTPS)

		Prebroncodilatador			*Intervalo predicho*	Posbroncodilatador		*Cambio*
		Real	% pred	media	IC del 95%	Real	% pred	*porcentual*
CVF	(l)	4,78	105	4,51	3,46	5,12	113	7
VEM_1	(l)	3,01	80	3,75	2,89	3,70	98	22
VEM_1/CVF	(%)	63,00	75	83,00	75,00	72,00	86	14
FEM_{25-75}	(l/s)	1,87	46	4,03		2,64	65	41
FEM	(l/s)	6,64	75	8,74		10,17	116	53
TEF	(s)	7,89				7,89		

FIGURA 75-2. **Resultados de las pruebas de función pulmonar de un paciente con asma antes *(línea roja)* y después *(línea azul)* del tratamiento con salbutamol inhalado.** BTPS, temperatura corporal, a presión ambiental y saturado con vapor de agua; CVF, capacidad vital forzada; FEM, flujo espiratorio máximo; FEM_{25-75}, flujo espiratorio máximo del 50% medio de la espiración; FIM, flujo inspiratorio máximo óptimo; Pred, predicho; TEF, tiempo espiratorio forzado; VEM_1, volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

debido a la compensación renal por la prolongada alcalosis respiratoria precedente. Dado que esta cadena de acontecimientos puede producirse rápidamente, está indicada la observación estrecha de los pacientes asmáticos con cifras «normales» de $PaCO_2$ y antecedentes de varios días de obstrucción del flujo aéreo moderada o grave.

Otros hallazgos sanguíneos

Los pacientes con asma son frecuentemente del fenotipo «tipo 2-alto»; por tanto, la eosinofilia en la sangre es frecuente, pero no universal. Se ha utilizado el número de eosinófilos en un microlitro de sangre como método para pronosticar la respuesta de un paciente determinado al tratamiento anticitocinas en el asma (v. más adelante). Además, a menudo se documentan concentraciones séricas elevadas de inmunoglobulina E (IgE) y forman parte de la indicación del tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-IgE. Si la anamnesis del paciente así lo indica, se realizarán pruebas inmunoadsorbentes específicas, que miden la IgE dirigida contra antígenos responsables específicos. Los estudios epidemiológicos indican que el asma es infrecuente en las personas con concentraciones bajas de IgE, pero algunos pacientes con asma grave tienen valores altos de eosinófilos en la sangre con concentraciones bajas de IgE.

Hallazgos radiológicos

La radiografía de tórax de un paciente con asma suele ser normal. El asma grave se asocia a una hiperinsuflación, indicada por el descenso del diafragma y los campos pulmonares demasiado radiotransparentes. Las complicaciones del asma grave, como el enfisema subcutáneo, el neumomediastino (fig. 75-3) y el neumotórax, pueden detectarse con radiografías. En el asma leve o moderada sin ruidos sobreañadidos aparte de las sibilancias no es necesario realizar una placa de tórax; si el asma alcanza la gravedad suficiente como para obligar al ingreso hospitalario, sí es aconsejable una radiografía de tórax.

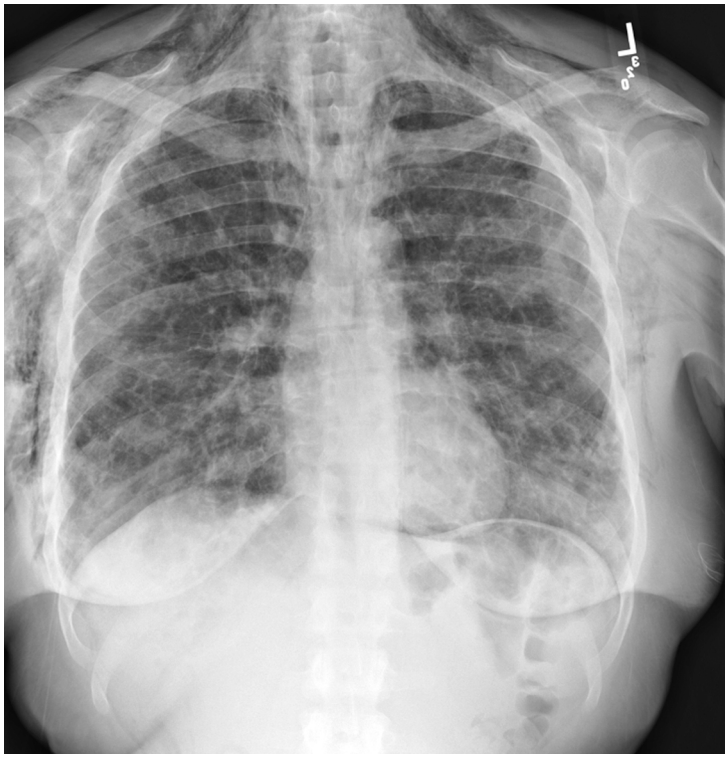

FIGURA 75-3. Radiografía de tórax que muestra un enfisema subcutáneo sustancial y un neumomediastino en una paciente con reagudización grave de asma. (Radiografía por cortesía de Christopher Fanta, MD.)

Hallazgos del electrocardiograma

El electrocardiograma, excepto la taquicardia sinusal, suele ser normal en el asma aguda. Sin embargo, en el asma grave pueden aparecer una desviación derecha del eje, un bloqueo de la rama derecha del haz de His, una «P pulmonar» o incluso anomalías de la onda ST-T, y desaparecer a medida que se resuelve la reagudización.

Hallazgos en el esputo

El esputo del paciente asmático puede ser transparente o no, de color verde o amarillo. La presencia de color no apunta invariablemente a infección, y está indicado el examen de un frotis de esputo con tinción de Gram y de Wright. El esputo suele contener eosinófilos, cristales de Charcot-Leyden (lisofosfolipasa de los eosinófilos cristalizada), espirales de Curschmann (moldes bronquiolares compuestos por moco y células) o cuerpos de Creola (grupos de células epiteliales de las vías respiratorias con cilios identificables a los que, en muestras frescas, se ve a menudo batir), que influyen en el color sin que haya infección. Los especialistas en asma examinan en ocasiones las muestras de esputo inducido para ayudar a identificar endotipos específicos de asma.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

El asma es fácil de detectar en un paciente joven sin enfermedades médicas concomitantes que presente una obstrucción de las vías respiratorias con agravamientos y remisiones, acompañada de una eosinofilia en la sangre. Una rápida respuesta sintomática y de laboratorio al tratamiento broncodilatador suele ser todo lo que hace falta para establecer el diagnóstico. Sin embargo, en el paciente con una disnea episódica críptica, la FE_{NO} elevada ayuda a determinar el diagnóstico de asma. Sin embargo, sin una FE_{NO} elevada, hay que investigar otras causas de sibilancias (v. tabla 71-4). Es importante tener en cuenta que fumar cigarrillos y el uso de glucocorticoides inhalados disminuyen los valores de FE_{NO} medidos, y hay que usar esta información a la hora de interpretar esta prueba. Los estudios epidemiológicos demuestran que hasta un tercio de los pacientes con asma diagnosticada por un médico pueden no tener asma en realidad cuando son objeto de un estudio sistemático.[7]

TRATAMIENTO

El tratamiento del asma se dirige a dos facetas distintas de la enfermedad: el control de los síntomas y la prevención de las reagudizaciones.

El control sintomático se gradúa según la gravedad y la frecuencia de los síntomas asmáticos durante el día, incluidas las limitaciones de las actividades de la vida diaria, la necesidad de utilizar inhaladores de «rescate» y los síntomas asmáticos que despiertan al paciente cuando está dormido. La prevención de las reagudizaciones está menos ligada a los síntomas que a los niveles de función pulmonar, por lo que el control debe incluir medidas objetivas de la función pulmonar. La mejor medida es el VEM_1, pero puede sustituirse por medidas del FEM, sobre todo porque los medidores de flujos máximos baratos y fáciles de usar posibilitan esta medida en prácticamente todos los casos.

El tratamiento del asma tiene dos componentes. El primero es el uso de tratamientos agudos cuando el paciente presenta síntomas compatibles con obstrucción de las vías respiratorias; se conocen como *tratamientos de rescate.* El segundo es el uso de *tratamientos de control,* que modifican el entorno de las vías respiratorias asmáticas para que las reagudizaciones se produzcan con menos frecuencia.[8]

En una persona determinada, la intensidad del tratamiento del asma se ajusta, en su mayor parte, para lograr cinco objetivos:

1. Permitir al paciente realizar sus actividades cotidianas sin que el asma interfiera excesivamente.
2. Permitir que el paciente duerma sin despertarse por los síntomas asmáticos.
3. Minimizar el uso de tratamientos de rescate.
4. Evitar la necesidad de atención médica no programada.
5. Mantener la función pulmonar razonablemente cerca de la normalidad.

El tratamiento del asma se divide en cinco escalones, que van desde el 1 con un tratamiento mínimo hasta el 5 con un tratamiento muy intensivo. Basándose en la anamnesis del paciente y los valores de la función pulmonar, el clínico debe decidir si el asma del paciente está «bajo control» o no y señalar el escalón actual del tratamiento. Un paciente que está «bajo control» debe permanecer en su escalón actual o bien intentar bajar de escalón después de unos 3 meses de estabilidad en un escalón de tratamiento determinado. Por el contrario, en el paciente cuya enfermedad está «fuera de control» hay que intensificar el tratamiento (fig. 75-4).

Medicamentos para el asma

Aunque algunos tratamientos del asma crónica son orales, el núcleo del tratamiento se basa en medicamentos inhalados para lograr efectos directamente en las vías respiratorias y evitar así la toxicidad sistémica.

Uso de un inhalador

Con todos los inhaladores presurizados accionados por un propulsor (fig. 75-5), debe indicarse a los pacientes que espiren hasta alcanzar un volumen cómodo y que accionen el inhalador mientras inspiran muy lentamente (como lo harían al tomar una sopa caliente). Tras inspirar hasta casi la capacidad pulmonar total hay que contener la respiración durante 10 s para permitir el depósito de las partículas del aerosol más pequeñas en las vías respiratorias más periféricas (vídeo 75-2). Hay que pedir a los pacientes que demuestren su capacidad de utilizar correctamente los inhaladores y enseñarles de no ser así. Los «espaciadores» son útiles en los pacientes que tienen problemas para coordinar su esfuerzo inspiratorio y el accionamiento del inhalador. En el caso de los inhaladores de polvo seco deben seguirse las instrucciones del fabricante, porque cada inhalador es diferente. Con los tratamientos nebulizados, los pacientes llenan el depósito del nebulizador con el medicamento adecuado y respiran tranquilamente el aerosol generado hasta que el depósito se vacía.

Glucocorticoides inhalados

Los glucocorticoides inhalados, que tienen menos repercusión sistémica que los corticoesteroides sistémicos para el mismo grado de efecto terapéutico, son tratamientos de control eficaces para mejorar la función pulmonar y prevenir las reagudizaciones asmáticas en los pacientes con asma persistente; los glucocorticoides inhalados no modifican la evolución natural a largo plazo del asma.[9] Los glucocorticoides inhalados se combinan con agonistas β inhalados en el tratamiento de los síntomas asmáticos agudos como tratamiento de control y sintomático, en el que los beneficios inmediatos de la broncodilatación gracias a los agonistas β inhalados se acompañan de los efectos de control de la enfermedad de los glucocorticoides inhalados.

Todos los glucocorticoides inhalados existentes (tabla 75-2) son tratamientos eficaces para el asma, pero se diferencian en el coste, la magnitud de la supresión suprarrenal y el potencial de efectos sistémicos, como pérdida de la mineralización ósea, cataratas y glaucoma. Globalmente no contamos con datos convincentes que indiquen que hay motivos para preferir un glucocorticoide a los demás. Los efectos adversos frecuentes de todos los glucocorticoides inhalados son la candidiasis oral y la ronquera (atribuida a la miopatía de los músculos de la laringe); el riesgo y la gravedad se reducen mediante espaciadores y una buena higiene orofaríngea (p. ej., enjuagarse la boca haciendo gárgaras con agua después de la administración).

A los pacientes cuya enfermedad se considera bajo control la mayor parte del tiempo sin ningún tratamiento programado, regularmente se les clasifica como con asma leve y suponen el mayor número de pacientes asmáticos. Están en el escalón 1 de la escalera terapéutica, y deben utilizar el tratamiento de control y sintomático solo cuando tengan síntomas asmáticos.[A1-A3]

Fármacos β_2-adrenérgicos

Los agonistas β_2-adrenérgicos (tabla 75-3) se pueden dividir en fármacos de acción corta y de acción prolongada. El tratamiento con agonistas β_2-adrenérgicos siempre debe ir acompañado de un glucocorticoide inhalado. Los agonistas de acción corta se utilizan para tratar la reagudización asmática en pacientes que se encuentran en el escalón 4 o 5 de la escalera terapéutica y que ya están utilizando glucocorticoides inhalados. Por el contrario, los agonistas β_2-adrenérgicos, ya sean de acción corta o prolongada, se utilizan junto con un glucocorticoide inhalado como parte del tratamiento de control y sintomático

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Escalera de tratamiento del asma. Véase la leyenda para entender cómo aplicarla		PASO 2	PASO 3	PASO 4	PASO 5
CONTROLADORES para evitar las exacerbaciones: Opciones primarias	PASO 1 Sin controlador excepto si se necesita para los síntomas con terapia con controlador y aliviador*	Dosis baja diaria de GCI	Dosis baja diaria de GCI-LABA	Dosis alta diaria de GCI-LABA	Dosis alta diaria de GCI-LABA más consulta de experto para tratamiento con anticitocínicos o anti-IgE
Opciones secundarias		ARLT	Dosis diaria media de GCI	Dosis alta diaria de GCI más tiotropio	Añadir glucocorticoides orales a la dosis más baja posible
ALIVIADORES para tratar los síntomas	Tratamiento de control y sintomático*			SABA	

FIGURA 75-4. Algoritmo de tratamiento del asma. Para utilizar esta escalera, determine qué tratamiento está recibiendo su paciente y después si el asma está «bajo control», como se indica en el texto. Si el asma del paciente está controlada (p. ej., con los cinco indicadores de estabilidad señalados en el texto durante 2-3 meses), deje al paciente en el nivel de tratamiento actual o baje un escalón como se indica en la figura. Si el asma del paciente no está controlada, incremente el nivel de tratamiento actual en uno o dos escalones según el control global. Si no es posible conseguir controlar el asma del paciente con el tratamiento del escalón 4, resulta prudente remitirlo a un centro especializado en asma para que lo evalúe un experto en asma. Ciertos tratamientos, como los antiasmáticos biológicos (anticuerpos monoclonales) o los glucocorticoides orales diarios, serán controlados por esos especialistas. En los escalones 1-3 se indica al paciente que utilice el tratamiento de control y sintomático (denominado TCYS), en el que el paciente usa un glucocorticoide inhalado y un broncodilatador β_2 selectivo (ya sea en inhaladores individuales o como producto combinado) para tratar los síntomas asmáticos molestos en el escalón 1 o los síntomas «irruptivos» en los escalones 2 y 3. Consulte el texto para obtener más detalles sobre el tratamiento de control y sintomático. ARLT, antagonista del receptor para los leucotrienos; GCI, glucocorticoide inhalado; Ig, inmunoglobulina; IL-4r, receptor para la interleucina 4; IL-5/5r, interleucina 5 o su receptor; LABA, agonista β_2 de acción prolongada; SABA, agonista β_2 de acción corta. *Véase la explicación del tratamiento de control y sintomático en la leyenda. (Modificado del National Asthma Education and Prevention Program, actualización de diciembre 2020. https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/all-publications-and-resources/2020-focused-updates-asthma-management-guidelines.)

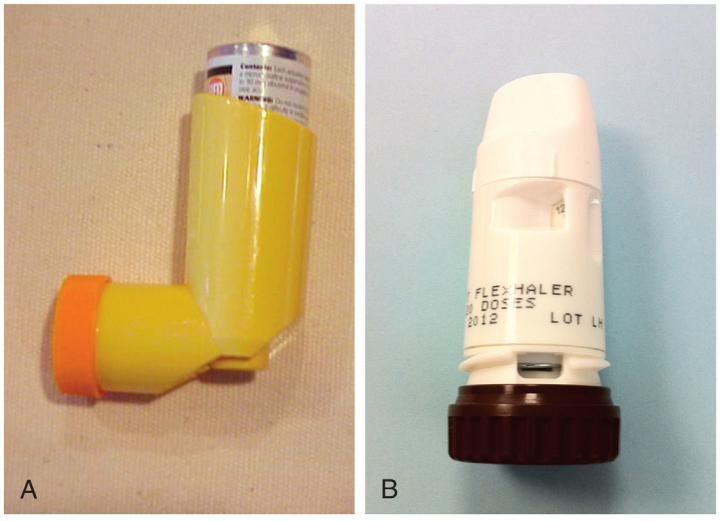

FIGURA 75-5. Inhaladores de uso habitual. A. Inhalador dosificador presurizado para una marca de salbutamol. Estos inhaladores propulsan el fármaco mediante un gas a presión; muchos inhaladores utilizan propelentes que no dañan la capa de ozono, pero recientemente han surgido dudas acerca del efecto invernadero de estos gases. **B.** Uno de los muchos tipos de inhaladores de polvo seco; el que se muestra es un inhalador Flexhaler y dispensa budesonida. Cuando se activa este tipo de inhalador, el fármaco activo se libera en forma de polvo seco a una cámara. El paciente crea la energía para generar el flujo de aire mediante un esfuerzo inspiratorio que se dirige a través del dispositivo y que arrastra el medicamento a las vías respiratorias. Como resultado, la eficacia puede verse mermada en pacientes con un flujo de aire sumamente limitado.

(v. más adelante) cuando los pacientes se encuentran en el escalón 1, 2 o 3 de la escalera terapéutica.

Agonistas β-adrenérgicos de acción corta (SABA)

Estos compuestos, administrados por inhalación, son una parte importante del tratamiento del asma. El músculo liso constreñido de las vías respiratorias se relaja en respuesta a la estimulación de los receptores β_2-adrenérgicos. Los agonistas β-adrenérgicos de acción corta con diversos grados de selectividad β_2, inicio de acción y duración de la respuesta están disponibles para el uso habitual en preparados inhalados (y orales, solo en las partes del mundo donde el coste o la disponibilidad limitan el uso de inhaladores) y en urgencias como preparados parenterales.

Agonistas β-adrenérgicos de acción prolongada (LABA)

Los agonistas β de acción prolongada no deben utilizarse en pacientes con asma a menos que se administren junto con un glucocorticoide inhalado. Para evitar una monoterapia inadecuada debe prescribirse a los pacientes un inhalador doble que contenga conjuntamente un glucocorticoide inhalado y un agonista β de acción prolongada, de modo que no sea posible separar los tratamientos con estos dos fármacos. Los inhaladores triples contienen un glucocorticoide inhalado, un agonista β_2 de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada (v. más adelante) en el mismo dispositivo de aerosol. Aunque los inhaladores combinados son prácticos y eficaces,[A4] por lo general no se recomiendan debido a su coste y al problema de que «bajar de escalón» del tratamiento obliga al paciente a cambiar a inhaladores totalmente distintos. A la hora de elegir entre los numerosos inhaladores de combinación dobles (es decir, un agonista β_2 y un glucocorticoide inhalado) existentes, la elección debe guiarse por la dosis inhalada más baja de glucocorticoide (fluticasona, budesonida, beclometasona, mometasona u otros) que necesite el paciente y, a continuación, identificar un producto de combinación que también suministre el agonista β_2 de acción prolongada cuando se administra en forma de 2 inhalaciones dos veces al día o menos. Los médicos prescriptores también deben tener en cuenta el coste y la disponibilidad.

Los estudios con asignación aleatoria demuestran que, cuando se utilizan con glucocorticoides inhalados, los agonistas β de acción prolongada no dan lugar a una frecuencia mayor de episodios asmáticos graves que los glucocorticoides inhalados solos.[A5]

Fármacos antimuscarínicos

Los compuestos que inhiben los efectos de la acetilcolina, liberada por los nervios motores intrapulmonares que discurren por el nervio vago e inervan el músculo liso de las vías respiratorias, son útiles como tratamiento adicional del asma en el escalón 5. El bromuro de ipratropio está disponible en un inhalador dosificador; la dosis recomendada es de 2 inhalaciones de un inhalador dosificador cada 4-6 h. En adultos, el tiotropio inhalado (2,5 µg por inhalador dosificador por la mañana) puede añadirse a un glucocorticoide inhalado como tratamiento de control. En pacientes con asma y una cifra baja de eosinófilos en el esputo, el tratamiento con bromuro de tiotropio, 5 µg una vez al día, logra efectos beneficiosos equivalentes a los de los glucocorticoides inhalados.[A6] Aunque también se han utilizado otros antimuscarínicos en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 76), su uso en el asma no está basado en pruebas y no se recomiendan.

Antileucotrienos

Los fármacos capaces de inhibir la síntesis de los leucotrienos (zileutón, 600 mg cuatro veces al día, o de liberación controlada, 1.200 mg 2 veces al día) o la acción de los leucotrienos sobre el receptor $CysLT_1$ (montelukast, 10 mg una vez al día; pranlukast, 225 mg dos veces al día, no disponible en EE. UU., y zafirlukast, 20 mg 2 veces al día) son medicamentos de control oral eficaces en algunos pacientes con asma persistente leve o moderada.[A6] En pacientes ancianos con asma, los inhibidores de los leucotrienos son equivalentes a las dosis bajas de glucocorticoides inhalados.[A7] En los pacientes tratados con zileutón hay que vigilar las concentraciones de alanina aminotransferasa los primeros 3-6 meses de tratamiento; si las cifras se elevan a más del triple del límite superior de la normalidad, debe suspenderse el medicamento. El metabolismo de la teofilina se ralentiza con el zileutón, por lo que está indicada la vigilancia de las concentraciones si se prescriben ambos. Estos tratamientos pueden utilizarse solos para el asma persistente leve o en combinación con glucocorticoides inhalados en el asma más grave.

Glucocorticoides sistémicos

Los glucocorticoides sistémicos son eficaces para el tratamiento del asma persistente moderada y grave, así como en las reagudizaciones graves ocasionales

TABLA 75-2 INHALADORES DE GLUCOCORTICOIDES UTILIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ASMA

FÁRMACO	NOMBRES COMERCIALES*	TIPOS DE INHALADORES	DOSIS BAJA	DOSIS ALTA	OBSERVACIONES
Dipropionato de beclometasona Tamaño de partícula estándar Para el tamaño de partícula extrafino utilice la mitad de la dosis de tamaño de partícula estándar	Beclovent, Clenil, Qvar, Asmabec	Disponible en inhaladores MDI y DPI con cantidades por inhalación que varían de 40 a 400 µg	1-2 inhalaciones 2 veces al día de baja potencia	5-6 inhalaciones 2 veces al día de alta potencia	Glucocorticoide inhalado con el registro de uso más largo. Aunque el medicamento sea genérico, el tipo de inhalador y el propelente pueden ser marcas registradas. No es necesario ajustar las dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática
Budesonida	Budelin, Pulmicort	Los inhaladores son todos DPI con cantidades por dosis de 100-400 µg. La solución para nebulización también está disponible con una cantidad de fármaco por tratamiento que varía entre 0,5 y 1,0 mg	1-2 inhalaciones 2 veces al día de la dosis de 100 µg	1-2 inhalaciones 2 veces al día de la dosis de 400-µg La dosis máxima de DPI es de 2 inhalaciones 2 veces al día de la dosis de 400 µg. La dosis máxima nebulizada es 4 mg/día	No es necesario ajustar las dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática
Ciclesonida	Alvesco	MDI que suministran 80 o 160 µg	1 inhalación de la dosis de 80 µg 2 veces al día	2 inhalaciones de la dosis de 160 µg 2 veces al día. La dosis máxima es de 2 inhalaciones 2 veces al día de la potencia más alta	No es necesario ajustar las dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática
Fluticasona, propionato	Flovent, Flixotide	MDI con dosis de 50, 125, 250 µg; DPI 50, 100, 250 µg; paquetes para nebulización a 0,25 y 1,0 mg/ml	1-2 inhalaciones 2 veces al día de una dosis de 50 µg Con nebulizador, 1 ml de 0,25 mg/ml 2 veces al día	1-2 inhalaciones 2 veces al día de la dosis de 250 µg/inhalación: la dosis máxima es de 2 inhalaciones 2 veces al día de la dosis de 250 µg/inhalación Con nebulizador, 1 ml de 1,0 mg/ml 2 veces al día, que es la dosis máxima	Las etiquetas de las dosis varían según se trate de la cantidad cargada en la cámara dosificadora (fuera de EE. UU.) o de la dosis que sale del inhalador (EE. UU.). Las tres concentraciones equivalen, por lo general, a dosis bajas, intermedias y altas No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. A los pacientes con insuficiencia hepática se les debe controlar estrechamente en busca de los efectos secundarios de los corticoesteroides y la dosis se ajustará en función de ello
Fluticasona, furoato (DPI)	Arnuity Ellipta	DPI con concentraciones de 50, 100 y 200 µg/dosis	1 inhalación/día de la dosis de 50 µg	1 inhalación/día de la dosis de 200 µg La anterior es la dosis máxima recomendada	Dosificación 1 vez al día
Mometasona, furoato	Asmanex	MDI con concentraciones de 100 y 200 µg/dosis DPI con potencias de 100 y 200 µg/dosis	1 inhalación/día de la concentración baja	2 inhalaciones de la concentración alta 2 veces al día	No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser controlados estrechamente en busca de efectos secundarios de los corticoesteroides y la dosis se ajustará apropiadamente

*No están recogidos todos los productos comercializados de cada medicamento.
DPI, inhalador de polvo seco; MDI, inhalador dosificador.

del asma de un paciente con un asma por lo demás leve. No se ha alcanzado un consenso sobre el tipo, la dosis o la duración específicos del glucocorticoide que debe utilizarse en el tratamiento del asma. En pacientes no hospitalizados con asma resistente al tratamiento habitual, se recomienda un «pulso» de corticoesteroides con prednisona (40 mg/día durante 5 días sin reducción progresiva).[A8] Cuando los pacientes no pueden dejar de tomar corticoesteroides sin sufrir broncoespasmos incontrolados de repetición, está indicada la derivación a un especialista en asma para el tratamiento biológico. En el caso de los pacientes cuya asma requiere tratamiento en régimen de ingreso, pero no se considera potencialmente mortal, se ha demostrado que un bolo intravenoso inicial de 2 mg/kg de hidrocortisona, seguido de una perfusión continua de 0,5 mg/kg/h, resulta útil en un plazo de 12 h. En las reagudizaciones del asma consideradas potencialmente mortales se ha propugnado el uso de metilprednisolona intravenosa (125 mg/6 h). A medida que el paciente mejora, los corticoesteroides orales

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 75-3 ALGUNOS AGONISTAS β-ADRENÉRGICOS INHALADOS DE ACCIÓN CORTA PARA EL ASMA[†]

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL*	DOSIS/INHALACIÓN	DOSIS EN INHALACIONES	OBSERVACIONES
Levosalbutamol MDI	Xopenex HFA		Igual que el salbutamol MDI	Isómero R aislado del salbutamol. Algunos estudios muestran la superioridad del salbutamol racémico presente en los MDI reseñados abajo
Levosalbutamol solución	Xopenex solución para inhalación	0,63 mg/ml	Igual que la solución de salbutamol	Solución para nebulizador, como se indica abajo para el salbutamol
Salbutamol MDI[‡]	AccuNeb, Proair HFA, Proventil HFA, Ventolin HFA, Airomir HFA, Salamol HFA	Oscila entre 90 y 200 µg	2 inhalaciones a demanda para los síntomas del asma. Puede repetirse cada 4 h. 10-12 inhalaciones en 24 h es la dosis máxima. El uso de más de 6 inhalaciones/día debe dar origen a una consulta médica para el control del asma	Todos son inhaladores dosificadores que suministran una cantidad fija del medicamento por inhalación
Salbutamol DPI	Ventolin, Asmasal, Salbulin	100 o 200 µg	1 inhalación a demanda, en los demás casos, igual que el salbutamol MDI	Todos son inhaladores de polvo seco que suministran una cantidad fija de medicamento por inhalación
Salbutamol, solución	—	Varía de 0,63 a 5 mg/ml	Inhale mientras respira hasta que se consuma la solución. La necesidad de más de 6 tratamientos domiciliarios/día debería dar origen a una consulta médica	Esta solución es para un nebulizador de líquido impulsado por gas comprimido. Mezcle la dosis con el volumen de solución salina normal estéril necesario para lograr una concentración de nebulizado de 0,63 mg/ml
Terbutalina DPI	Bricanyl	250 o 500 µg	Igual que el salbutamol MDI	Inhalador de polvo seco, utiliza el esfuerzo generado por el paciente para lograr el flujo de aire que dispersa y deposita el medicamento
Terbutalina solución	Bricanyl solución para inhalación	2,5 mg/ml	Igual que el salbutamol	La cantidad por dosis es de 2 ml con solución salina estéril añadida hasta lograr el volumen necesario para el nebulizador utilizado

*No están recogidos todos los productos comercializados de cada medicamento.
[†]Todos tienen un inicio del efecto de 5 a 10 min y una duración del efecto de 4 a 8 h. Todos los pacientes con asma deben tener un broncodilatador de acción corta como inhalador de rescate en caso de signos de obstrucción de las vías respiratorias.
[‡]Los nombres genéricos albuterol y salbutamol son sinónimos. Albuterol se utiliza en EE. UU. y salbutamol en muchos otros países.
DPI, inhalación de polvo seco; HFA, hidrofluoroalcano; MDI, inhalador dosificador.

se sustituyen por corticoesteroides intravenosos y la dosis oral se va reduciendo gradualmente a lo largo de 1 a 3 semanas; se recomienda encarecidamente añadir corticoesteroides inhalados cuando se inician los orales. Los pacientes cuya asma requiere un tratamiento con glucocorticoides orales para mantener el control son los principales candidatos al tratamiento con anticuerpos monoclonales.

Tratamiento con anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales resultan eficaces en pacientes minuciosamente seleccionados bajo la dirección de expertos,[10-12] pero son bastante caros. La mayoría de las aseguradoras exigen una autorización específica antes de administrar estos fármacos y solo deben ser recetados por un especialista en asma que esté familiarizado con su uso.

El *omalizumab,* un anticuerpo monoclonal múrido humanizado que se une a la IgE circulante, se asocia con una disminución de las concentraciones séricas de IgE libre (no de la total). En pacientes que padecen asma alérgica moderada o grave con concentraciones elevadas de IgE sérica y que reciben glucocorticoides inhalados, el tratamiento con omalizumab mejora el control del asma incluso cuando se reducen las dosis de los corticoesteroides inhalados.[13] La dosificación está dirigida por el peso y las concentraciones de IgE antes del tratamiento: una dosis subcutánea mensual de 0,016 mg × peso corporal (kg) × concentración de IgE (UI/ml). Puede encontrar calculadoras de dosificación en Internet (p. ej., https://www.xolairhcp.com/starting-treatment/dosing.html). El tratamiento con anticuerpos anti-IgE puede reducir las exacerbaciones del asma y mejorar la calidad de vida en los pacientes con asma alérgica grave; también es útil en pacientes con una enfermedad respiratoria exacerbada por el ácido acetilsalicílico (v. más adelante), pero el lugar del omalizumab en el esquema de tratamiento no se ha establecido por completo. Por el potencial de anafilaxia hay que vigilar a todos los pacientes de 30 a 60 min después de la inyección.

El *mepolizumab* es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la IL-5. En estudios aleatorizados reduce las reagudizaciones del asma aproximadamente un 50% en los pacientes con asma grave que siguen teniendo eosinófilos en sangre superiores a 150 células/µl a pesar del tratamiento con glucocorticoides orales o inhalados en dosis altas. En los pacientes que requieren un tratamiento diario con glucocorticoides orales para mantener el control del asma, el mepolizumab tiene un importante efecto ahorrador de glucocorticoides.[A9] La dosis es de 100 mg por vía subcutánea cada 4 semanas.

El *reslizumab,* otro anticuerpo monoclonal humanizado contra la IL-5 circulante para pacientes con asma eosinofílica grave, tiene beneficios similares al mepolizumab. Con 3 mg/kg por vía intravenosa cada 4 semanas reduce la frecuencia de las reagudizaciones aproximadamente un 50% en pacientes con asma y recuentos elevados de eosinófilos en sangre que no lograban un control adecuado con el tratamiento a base de glucocorticoides inhalados.[A10]

El *benralizumab* es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la subunidad α del receptor para la IL-5 que induce la eliminación casi completa de los eosinófilos y los basófilos de la circulación y del tejido pulmonar. En estudios con asignación aleatoria, el benralizumab (30 mg por vía subcutánea cada 4-8 semanas) redujo las reagudizaciones en un 50% y mejoró la función pulmonar en los pacientes con asma eosinofílica grave, a menudo a pesar de la reducción de la dosis de glucocorticoides orales.[A11]

El *dupilumab,* un anticuerpo monoclonal contra la subunidad α del receptor compartido por la interleucina 4 y la interleucina 13 (en dosis de 300 mg por vía subcutánea cada 2 semanas), mejora el control del asma moderada y grave, y permite reducir la dosis de glucocorticoides inhalados y orales, a menudo con una mejora también de la función pulmonar.[A12]

El *tezepelumab,* un anticuerpo monoclonal humano específico contra la citocina derivada de las células epiteliales linfopoyetina del estroma tímico (210 mg por vía subcutánea cada 4 semanas), reduce las reagudizaciones del asma en pacientes tratados con dosis medias-altas de glucocorticoides inhalados y al menos un medicamento de control adicional con o sin glucocorticoides orales,[A13] independientemente de su cifra de eosinófilos en la sangre, aunque la eficacia es mayor cuando los pacientes tienen un porcentaje más alto de eosinófilos en la sangre periférica.

Teofilina

La teofilina y su compuesto relacionado más hidrosoluble, la aminofilina, son broncodilatadores moderadamente potentes. Debido a su posible toxicidad y a la disponibilidad de otros regímenes, no se recomiendan en el tratamiento ambulatorio habitual. Una excepción es que la aminofilina, administrada por vía intravenosa, resulta útil en el tratamiento del estado asmático.

Otras opciones médicas e intervenciones

Vacunación contra la gripe estacional, la enfermedad neumocócica y la COVID-19

Se recomiendan las vacunas (cap. 15) contra la gripe estacional (cap. 332), la enfermedad neumocócica (cap. 268) y la COVID-19 (cap. 337), porque todas son eficaces, seguras y no se asocian a un mayor riesgo de reagudizaciones asmáticas. No se ha identificado el empeoramiento de ninguno de los componentes del asma con ninguna de las vacunas.

Antibióticos

La azitromicina (500 mg tres veces a la semana durante 48 semanas) añadida al tratamiento estándar del escalón 4 (v. fig. 75-4) en pacientes con asma sin-

tomática persistente reduce las reagudizaciones y mejora la calidad de vida de los pacientes con síntomas persistentes, pero a expensas de más diarrea y de un riesgo desconocido de selección de microorganismos resistentes.[A14] Debe vigilarse el intervalo QT-C del electrocardiograma para detectar el riesgo de arritmias cardíacas potencialmente graves.

Supresión del ácido gástrico

Se había propuesto el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones basándose en la duda de que el asma podría deberse a una enfermedad por reflujo gastroesofágico silente, incluso sin síntomas digestivos. Los estudios clínicos con una potencia adecuada indican que este abordaje no proporciona ningún beneficio sobre el control del asma.

Ablación por radiofrecuencia del músculo liso de las vías respiratorias

Un sistema patentado para eliminar el músculo liso de las vías respiratorias mediante el aporte de energía por radiofrecuencia a través de una sonda colocada por vía broncoscópica ha reducido las reagudizaciones del asma en estudios controlados con tratamientos simulados en pacientes con asma descontrolada a pesar del uso de múltiples medicamentos controladores. Aunque la FDA ha aprobado un dispositivo para ese tratamiento, no contamos con recomendaciones específicas respecto a su uso, y solo debe considerarse en centros especializados.

Tratamiento de escenarios clínicos específicos

Las directrices de consenso recomiendan un enfoque escalonado para el tratamiento del asma (v. fig. 75-4).

Pacientes mínimamente sintomáticos

En el segmento leve del conjunto (es decir, el escalón 1 de la escalera), al paciente que presenta escasas limitaciones en las actividades de la vida diaria, tiene una función pulmonar casi normal y duerme sin interrupciones a causa del asma, se le puede prescribir un inhalador combinado con un agonista β de inicio rápido y acción prolongada (p. ej., formoterol más un glucocorticoide; tabla 75-4) para utilizarlo como inhalador de rescate cuando sea necesario, o bien se le pautará un inhalador combinado con un agonista β de acción corta más un glucocorticoide (p. ej., 180 µg de salbutamol/160 µg de budesonida, con 2 inhalaciones hasta seis veces al día). Si no se dispone de un inhalador combinado o su coste es prohibitivo, el paciente debe utilizar su inhalador de agonistas β de acción corta y su inhalador de glucocorticoides uno tras otro hasta seis veces al día.[A15-A18] Otra opción, para el paciente que utiliza el tratamiento nebulizado de forma intermitente, la administración de un agonista β de acción corta debe acompañarse SIEMPRE de un glucocorticoide inhalado. Si un paciente requiere dicho tratamiento de rescate más de dos veces a la semana (excluyendo los episodios provocados por el ejercicio), debe pasar al escalón 2 de la escalera con un tratamiento de control de mantenimiento mediante un glucocorticoide inhalado (v. tabla 75-2) o un antileucotrieno (se añadirá comenzando con la dosis más baja recomendada para el fármaco concreto). En el caso de los glucocorticoides inhalados, el tratamiento puede incrementarse aumentando el número de inhalaciones o la potencia por inhalación hasta lograr el control; este enfoque hace pasar al paciente por ciclos de tratamiento con glucocorticoides inhalados de dosis bajas, intermedias y altas (v. fig. 75-4) y supone que el paciente «suba la escalera» hasta los escalones 3 y 4.

Rescate para las reagudizaciones

A todos los pacientes que padezcan asma se les debe prescribir un tratamiento de rescate para utilizarlo si sufren síntomas compatibles con una obstrucción asmática aguda de las vías respiratorias.[14] El tratamiento de rescate debe incluir siempre un agonista βinhalado de acción rápida (v. tabla 75-4). Si no se dispone de inhaladores apropiados que contengan ambos fármacos, se indicará a los pacientes que lleven a cabo tratamientos secuenciales con inhaladores o nebulizadores distintos, uno que contenga un agonista β_2-selectivo de acción corta y otro con un glucocorticoide inhalado, utilizados uno después del otro. Para el paciente que ya está utilizando dosis bajas o medias de glucocorticoides inhalados (es decir, los situados en el escalón 2 o 3 del tratamiento; v. fig. 75-4) y que luego sufre una reagudización, multiplicar por 4 la dosis del glucocorticoide inhalado de forma autodirigida puede poner fin a la reagudización y reducir el número de reagudizaciones graves en un 30%, aproximadamente.[A19]

Pacientes sin tratamiento crónico del asma

La mayoría de los pacientes con asma leve no requieren un tratamiento regular pautado, pero tienen que recibir tratamiento controlador y sintomático cuando sufran síntomas asmáticos. El tratamiento controlador y sintomático con formoterol más budesonida o salbutamol más budesonida (v. tabla 75-4) podría usarse hasta dosis de 12 inhalaciones (6 tratamientos de 2 inhalaciones cada uno) de un inhalador combinado al día sin toxicidad, aunque la mayoría de los pacientes utilizan esta combinación con frecuencias mucho menores. (Este uso de la combinación formoterol-glucocorticoide inhalado para el tratamiento del asma «a demanda» está aprobado en muchos otros países del mundo, pero queda *fuera* de las indicaciones de la *ficha técnica* de la budesonida-formoterol en EE. UU. En este país se ha aprobado un inhalador combinado de salbutamol más budesonida.)

Con todos los inhaladores que contengan GCI, después de la inhalación, el paciente tiene que enjuagarse la boca con agua sin tragar para ayudar a reducir el riesgo de candidiasis orofaríngea.

Infección pulmonar concomitante

En algunos pacientes, las reagudizaciones agudas del asma se deben a una infección concomitante que requiere un tratamiento específico (caps. 76, 78 y 85). En pacientes con infección sospechada o conocida por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (cap. 336), todos los tratamientos del asma deben continuarse como estén prescritos, incluidos los glucocorticoides inhalados o sistémicos.

Enfermedad respiratoria agravada por el ácido acetilsalicílico (anteriormente denominada asma inducida por ácido acetilsalicílico)

Aproximadamente el 5% de los pacientes con asma persistente moderada o grave sufren asma cuando toman fármacos que inhiben la ciclooxigenasa, como el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos.[15] Es menos probable que los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 causen estas reacciones, pero se han notificado reacciones similares a las del ácido acetilsalicílico en pacientes sensibles tratados con inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2. Las manifestaciones fisiológicas de una provocación con ácido acetilsalicílico en laboratorio se anulan con inhibidores de la vía de los leucotrienos y con omalizumab, pero solo el omalizumab ha evitado la enfermedad clínica.[A20] Para la mayoría de los pacientes con este trastorno, evitar el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos es la primera opción terapéutica, pero el omalizumab (v. posología en «Tratamiento con anticuerpos monoclonales», anteriormente) está indicado si ese enfoque no tiene éxito.

Asma inducida por el ejercicio

Se dice que los pacientes que desarrollan síntomas asmáticos sobre todo con el ejercicio tienen asma inducida por el ejercicio.[16] En estos pacientes se recomienda un tratamiento previo al ejercicio. Aunque 2 inhalaciones de un inhalador que contenga un agonista β de acción corta eran el tratamiento de referencia, la opinión de los expertos señala actualmente el uso de un inhalador combinado de formoterol y budesonida antes del ejercicio con este fin.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

Algunos pacientes con asma, así como otros con fibrosis quística (cap. 77), acaban presentando un fenotipo caracterizado por sibilancias, esputo con tapones de esputo marrón, hemoptisis intermitente, infiltrados pulmonares fugaces, concentraciones séricas elevadas de IgE (a menudo > 1.000 UI/ml), reacciones positivas en la prueba cutánea de *Aspergillus fumigatus* (cap. 311) y títulos positivos de IgG contra *A. fumigatus.* Ante esta combinación de hallazgos se establece el diagnóstico de alergia broncopulmonar.[17]

Tratamiento con prednisona oral (0,5 mg/kg/día durante 4 semanas, reduciendo después la dosis en un 50% durante 4 semanas, y por último disminuyendo la dosis en un 50% durante otras 4 semanas antes de suspenderla). El voriconazol en monoterapia (200 mg dos veces al día durante 4 meses) suele tener éxito y es tan eficaz como la prednisolona (con la pauta indicada antes) para prevenir las reagudizaciones.[A21]

Asma de origen laboral

El asma de origen laboral se trata en el capítulo 81.

Asma en el servicio de urgencias

Cuando un paciente con asma se presenta para recibir asistencia urgente, deben evaluarse, además de las constantes vitales habituales, las medidas objetivas de la gravedad de la reagudización, como la cuantificación del pulso paradójico y, si la disnea del paciente lo permite, la medida de los flujos aéreos (FEM o VEM_1). Si la reagudización es prolongada y no ha respondido al tratamiento con broncodilatadores (p. ej., salbutamol mediante inhalador dosificador, 2 inhalaciones cada 2 o 3 h) y dosis altas de glucocorticoides inhalados (v. tabla 75-2) antes de la llegada al servicio de urgencias, se debe continuar con las dosis altas de glucocorticoides inhalados[A22] y administrar glucocorticoides intravenosos (40-60 mg de metilprednisolona o su equivalente). Si el paciente no ha estado recibiendo tratamiento con un antagonista de los receptores para los leucotrienos, hay que administrar esos fármacos (10 mg de montelukast o 20 mg de zafirlukast) lo antes posible. El tratamiento con agonistas β inhalados (ya sea salbutamol nebulizado, 0,5 ml de una solución al 0,5% repetida cada 20-30 min, o salbutamol mediante inhalador dosificador, 2 inhalaciones cada 30 min) debe utilizarse hasta que el FEM o el VEM_1 aumenten a más del 40% de los valores previstos o el paciente muestre signos evidentes de mejoría clínica, como una disminución de la frecuencia respiratoria, una menor magnitud del pulso paradójico o un uso más reducido de los músculos respiratorios accesorios. Si no se alcanza este punto en 2 h, se recomienda encarecidamente el ingreso para continuar el tratamiento.

Cuando los pacientes tienen valores de FEM y VEM_1 superiores al 60% de su valor previsto a su llegada al servicio de urgencias, es probable que el tratamiento solo con agonistas β_2 inhalados, salbutamol (0,5 ml de una solución de salbutamol al 0,083%) o su equivalente, logre una mejora objetiva del flujo aéreo. Si se produce una mejora significativa en el servicio de urgencias, estos pacientes pueden ser tratados habitualmente en régimen ambulatorio con agonistas β_2 inhalados y un fármaco controlador (v. fig. 75-4). Una buena estrategia es añadir glucocorticoides inhalados si el paciente no ha estado recibiendo este tratamiento o solo usaba un fármaco controlador.

En los pacientes cuyos valores de FEM y VEM_1 se encuentren entre el 40 y el 60% de los valores predichos en el momento de la evaluación inicial en el ámbito de la atención urgente está indicado un plan de tratamiento cuya

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 75-4 ALGUNOS MEDICAMENTOS INHALADOS COMBINADOS APROBADOS POR LA FDA PARA EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DEL ASMA

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL*	DOSIS/INHALACIÓN	DOSIS EN INHALACIONES	OBSERVACIONES
INHALADORES COMBINADOS QUE PUEDEN UTILIZARSE EN TODAS LAS FASES DEL ASMA				
GCI = budesonida LABA = formoterol	Symbicort, genéricos	Solo disponible en MDI. Cada concentración contiene la misma dosis fija de LABA con cantidades variables de GCI. Las cantidades exactas varían según el tipo de inhalador	Empiece con 1 inhalación 2 veces al día con la dosis más baja de GCI que sea eficaz para el control del asma. Aumente y reduzca según lo requiera el control de los síntomas. La dosis máxima es de 4 inhalaciones de la potencia máxima al día	No es necesario ajustar las dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Cuando se utiliza en el mantenimiento regular y el tratamiento de control y sintomático, que no está aprobado por la FDA, la dosis máxima es de 12 inhalaciones al día. Es la única combinación LABA-GCI que puede utilizarse con esta frecuencia
GCI = budesonida SABA = salbutamol	Airsupra	MDI que contiene 180 µg de salbutamol y 160 µg de budesonida	Aprobado por la FDA para su uso cuando los síntomas del asma requieran un tratamiento en forma de 2 inhalaciones por tratamiento; 6 tratamientos (12 inhalaciones) es la dosis máxima diaria	Si está disponible, se prefiere una combinación de formoterol/GCI. La dosis no se ajusta en caso de insuficiencia renal o hepática
GCI = propionato de fluticasona LABA = salmeterol	Advair Diskus, Advair HFA, AirDuo Digihaler, AirDuo RespiClick, Wixela Inhub, genéricos	Disponible en MDI o DPI. Cada tipo contiene la misma dosis fija de LABA con cantidades variables de GCI. Las cantidades exactas varían según el tipo de inhalador	Empiece con 1 inhalación 2 veces al día con la dosis más baja de GCI que sea eficaz para el control del asma. Aumente y reduzca según lo requiera el control de los síntomas. La dosis máxima es de 4 inhalaciones de la potencia máxima al día	No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. A los pacientes con insuficiencia hepática se les debe controlar estrechamente en busca de efectos secundarios de los corticoesteroides y la dosis se ajustará en función de ello
GCI = mometasona LABA = formoterol	Dulera	Solo disponible en MDI. Cada dosis contiene 5 µg de formoterol con dosis de 50, 100 o 200 µg de mometasona	Empiece con 1 inhalación 2 veces al día con la dosis más baja de GCI que sea eficaz para el control del asma. Aumente y reduzca según lo requiera el control de los síntomas. La dosis máxima es de 4 inhalaciones de la potencia máxima al día	No es necesario ajustar las dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática
GCI = furoato de fluticasona LABA = vilanterol	Breo Ellipta	Todas las formas contienen 25 µg de vilanterol con 100 (potencia baja) o 200 µg (potencia alta) de furoato de fluticasona, en dosis de 1 vez al día	Ajuste la dosis del GCI hasta lograr el control del asma con una dosis de 1 inhalación 1 vez al día	El efecto broncodilatador del vilanterol comienza en unos 15 min. La dosis máxima es de 1 inhalación de la dosis alta al día. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. A los pacientes con insuficiencia hepática se les debe controlar estrechamente en busca de efectos secundarios de los corticoesteroides y la dosis se ajustará en función de ello
INHALADORES COMBINADOS TRIPLES QUE CONTIENEN UN GCI, UN LABA Y UN ANTAGONISTA MUSCARÍNICO DE ACCIÓN PROLONGADA (LAMA)*				
GCI = furoato de fluticasona LABA = trifenatato de vilanterol LAMA = bromuro de umeclidinio	Trelegy Ellipta†	Los productos son DPI. Todos los inhaladores contienen por inhalación 62,5 µg de bromuro de umeclidinio y 25 µg de trifenatato de vilanterol con 100 o 200 µg de furoato de fluticasona con una dosis de 1 vez al día	Ajuste la dosis del GCI hasta lograr el control del asma con una dosis de 1 inhalación 1 vez al día	El efecto broncodilatador del vilanterol comienza en unos 15 min. La dosis máxima es de 1 inhalación de la dosis alta al día. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. A los pacientes con insuficiencia hepática se les debe controlar estrechamente en busca de efectos secundarios de los corticoesteroides y la dosis se ajustará en función de ello. Puede producirse una retención urinaria. Es necesario el control estrecho para detectar glaucoma y cataratas; el uso en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho puede requerir una consulta oftalmológica
GCI = budesonida LABA = fumarato de formoterol LAMA = glicopirrolato	Breztri Aerosphere‡	El producto es un MDI que contiene una combinación de 160 µg de budesonida, 9 µg de glicopirrolato y 4,8 µg de fumarato de formoterol por inhalación	Ajuste la dosis hasta lograr el control del asma utilizando 1-2 inhalaciones 2 veces al día. La dosis máxima es de 2 inhalaciones 2 veces al día	No es necesario ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática. Puede producirse una retención urinaria. Es necesario el control estrecho para detectar glaucoma y cataratas; el uso en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho puede requerir una consulta oftalmológica

*No están recogidos todos los productos comercializados de cada medicamento. Solo deben utilizarse productos que contengan formoterol como LABA para el tratamiento de rescate.

†Aprobado para el asma por la FDA.

‡No está aprobado para el asma por la FDA, por lo que su uso queda fuera de las indicaciones de la ficha técnica. Se trata de un tratamiento de mantenimiento programado; los síntomas agudos deben tratarse con un SABA + GCI o un LABA + formoterol en los escalones 1 y 2, y con un SABA solo en los escalones 4 y 5.

DPI, inhalador de polvo seco; FDA, Food and Drug Administration de EE. UU.; HFA, hidrofluoroalcano; GCI, glucocorticoide inhalado; LABA, agonista β de acción prolongada; LAMA, antagonista muscarínico de acción prolongada; MDI, inhalador dosificador; SABA, agonista β de acción corta.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Strachan D, Limb E, Pearce N, et al. . *The Global Asthma Report*. 2018; Chapter 5 https://www.globalasthmanetwork.org. Accessed March 24, 2023.
2. Demenais F, Margaritte-Jeannin P, Barnes KC, et al. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat Genet*. 2018;50:42-53.
3. White AA, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease. *N Engl J Med*. 2018;379:1060-70.
4. King-Biggs MB. Asthma. *Ann Intern Med*. 2019;171:ITC49-54.
5. Louis R, Satia I, Ojanguren I, et al. European Respiratory Society Guidelines for the diagnosis of asthma in adults. *Eur Respir J*. 2022;2101585.
6. Couillard S, Jackson DJ, Wechsler ME, et al. Workup of severe asthma. *Chest*. 2021;160:2019-29.
7. Aaron SD, Boulet LP, Reddel HK, et al. Under-diagnosis and over-diagnosis of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:1012-20.
8. Cloutier MM, Dixon AE, Krishnan JA, et al. Managing asthma in adolescents and adults: 2020 asthma guideline update from the National Asthma Education and Prevention Program. *JAMA*. 2020;324:2301-17.
9. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205:17-35.
10. Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Biologicals Guidelines–recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2021;76:14-44.
11. Agache I, Rocha C, Beltran J, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: a systematic review for the EAACI Guidelines—recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75:1043-57.
12. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic therapies for severe asthma. *N Engl J Med*. 2022;386:157-71.
13. MacDonald KM, Kavati A, Ortiz B, et al. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008-2018. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15:553-69.
14. Hasegawa K, Craig SS, Teach SJ, et al. Management of asthma exacerbations in the emergency department. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:2599-610.
15. Corey KB, Cahill KN. Aspirin-exacerbated respiratory disease: a unique case of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2022;42:421-32.
16. Côté A, Turmel J, Boulet LP. Exercise and asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39:19-28.
17. Agarwal R, Muthu V, Sehgal IS, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Chest Med*. 2022;43:99-125.
18. Namazy JA, Schatz M. Chronic management of asthma during pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2023;43:65-85.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

intensidad oscila entre estos dos planes. La falta de respuesta al tratamiento según criterios objetivos (p. ej., frecuencia respiratoria, FEM o VEM_1) en las 2 h siguientes a la llegada al servicio de urgencias es una indicación para el uso de glucocorticoides sistémicos.

Estado asmático

El estado asmático se define como un FEM o VEM_1 que no aumenta a más del 40% del valor previsto con el tratamiento, una $PaCO_2$ cada vez mayor sin mejora de los índices de obstrucción del flujo aéreo o la aparición de una complicación importante, como el neumotórax, el neumomediastino, la isquemia aguda de miocardio (cap. 57) o una taquiarritmia cardíaca distinta de la taquicardia sinusal (cap. 52). Los pacientes con estado asmático deben ser ingresados en el hospital para control estrecho. Están indicadas las administraciones frecuentes de agonistas β inhalados (0,5 ml de una solución de salbutamol al 0,083% cada 2 h), aminofilina intravenosa (en una dosis tal que dé origen a las concentraciones plasmáticas máximas aceptables, es decir, 15-20 µg/ml; dosis de carga de 500-1.000 mg administrada a lo largo de 1 h seguida de una perfusión de 30-60 mg/h) y dosis altas de corticoesteroides intravenosos (metilprednisolona, 40-60 mg cada 4-6 h). El oxígeno se administrará mediante mascarilla o gafas nasales en la concentración necesaria para lograr valores de SpO_2 entre el 92 y el 94%; una FIO_2 más alta promueve atelectasias por absorción y no proporciona ningún beneficio terapéutico. Si existen pruebas objetivas de infección, hay que administrar un tratamiento adecuado. Si no se observa ninguna mejoría con el tratamiento y la insuficiencia respiratoria parece inminente, el tratamiento broncodilatador debe intensificarse hasta el máximo que tolere el paciente, según lo indique la frecuencia cardíaca máxima tolerada, que suele ser de 130-140 latidos/min. Si está indicada, se procederá a la intubación traqueal y la ventilación mecánica; en este caso, el objetivo debe ser proporcionar un grado de ventilación adecuado para mantener la vida, pero *no el necesario para normalizar los gases en la sangre arterial.* Por ejemplo, una $PaCO_2$ de 60-70 mmHg, o incluso mayor, es aceptable para un paciente en estado asmático.

Asma en la gestación

El asma puede agravarse, mantenerse sin cambios o remitir durante la gestación (cap. 221), y no es necesario modificar el tratamiento habitual del asma en este período.[18] La única posible diferencia es que un estudio con asignación aleatoria sugiere que, a diferencia de lo que ocurre en otras situaciones, la medida de la fracción de óxido nítrico espirado puede mejorar el tratamiento del asma durante la gestación.

Un buen control del asma es beneficioso para la madre y el feto, y los medicamentos clave (glucocorticoides inhalados, agonistas β_2, montelukast y teofilina) no se asocian a una mayor incidencia de anomalías fetales, pero deben evitarse los antagonistas muscarínicos de acción prolongada para prevenir la taquicardia fetal. Lo más importante es no administrar fármacos innecesarios; los corticoesteroides sistémicos deben utilizarse con moderación para evitar complicaciones fetales y hay que evitar ciertos compuestos: el bromuro de ipratropio y el tiotropio, que tienen el potencial de provocar taquicardia fetal; la terbutalina, contraindicada durante el trabajo de parto por sus efectos tocolíticos, y las tetraciclinas, que no deben utilizarse para el tratamiento de una infección intercurrente. A los tratamientos biológicos del asma no se les ha asignado una categoría de riesgo en la gestación, por lo que hay que sopesar los riesgos y beneficios del tratamiento con la asistencia de expertos, y tales fármacos solo su usarán si su beneficio supera al riesgo para el feto. Por el contrario, debe evitarse el uso de prostaglandina $F_{2\alpha}$ como abortivo en las pacientes asmáticas debido al potencial de broncoconstricción de estos compuestos.

PRONÓSTICO

El asma es un trastorno crónico y recidivante. La mayoría de los pacientes tienen reagudizaciones repetidas sin una pérdida importante de la función pulmonar durante muchos años. Una minoría de pacientes experimentan una pérdida irreversible y significativa de la función pulmonar más allá de la senescencia pulmonar normal. Entre los factores de riesgo de muerte por asma están la necesidad de cuidados intensivos urgentes en el año anterior, el uso excesivo de agonistas β-adrenérgicos de acción corta, un mal cumplimiento de los fármacos y trastornos concomitantes, como la diabetes, las arritmias cardíacas y las enfermedades psiquiátricas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:1877-87.

A2. Papi A, Chipps BE, Beasley R, et al. Albuterol-budesonide fixed-dose combination rescue inhaler for asthma. *N Engl J Med*. 2022;386:2071-83.

A3. Israel E, Cardet JC, Carroll JK, et al. Reliever-triggered inhaled glucocorticoid in Black and Latinx adults with asthma. *N Engl J Med*. 2022;386:1505-18.

A4. Kim LHY, Saleh C, Whalen-Browne A, et al. Triple vs dual inhaler therapy and asthma outcomes in moderate to severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2021;325:2466-79.

A5. Busse WW, Bateman ED, Caplan AL, et al. Combined analysis of asthma safety trials of long-acting β2-agonists. *N Engl J Med*. 2018;378:2497-505.

A6. Lazarus SC, Krishnan JA, King TS, et al. Mometasone or tiotropium in mild asthma with a low sputum eosinophil level. *N Engl J Med*. 2019;380:2009-19.

A7. Hong SH, Kang HR, Nam JH, et al. A comparison of leukotriene receptor antagonists to low-dose inhaled corticosteroids in the elderly with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:2642-52 e3.

A8. Rowe BH, Kirkland SW, Vandermeer B, et al. Prioritizing systemic corticosteroid treatments to mitigate relapse in adults with acute asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2017;24:371-81.

A9. Khatri S, Moore W, Gibson PG, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:1742-51.

A10. Bernstein JA, Virchow JC, Murphy K, et al. Effect of fixed-dose subcutaneous reslizumab on asthma exacerbations in patients with severe uncontrolled asthma and corticosteroid sparing in patients with oral corticosteroid-dependent asthma: results from two phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2020;8:461-74.

A11. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med*. 2017;376:2448-58.

A12. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:2475-85.

A13. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2021;384:1800-9.

A14. Undela K, Goldsmith L, Kew KM, et al. Macrolides versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;11 CD002997.

A15. Crossingham I, Turner S, Ramakrishnan S, et al. Combination fixed-dose β agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma: a Cochrane systematic review. *BMJ Evid Based Med*. 2021;5 CD013518.

A16. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394:919-28.

A17. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:1865-76.

A18. Beasley RW, Holliday M, Reddel HK. Controlled trial of as-needed budesonide/formoterol in mild adult asthma. *N Engl J Med*. 2019;380:2020-30.

A19. McKeever T, Mortimer K, Wilson A, Quadrupling inhaled glucocorticoid dose to abort asthma exacerbations, Engl F N. et al. . *Med*. 2018;378:902-10.

A20. Hayashi H, Fukutomi Y, Mitsui C, et al. Omalizumab for aspirin hypersensitivity and leukotriene overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1488-98.

A21. Agarwal R, Dhooria S, Sehgal IS, et al. A randomised trial of voriconazole and prednisolone monotherapy in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Eur Respir J*. 2018;52:1801159.

A22. Kearns N, Maijers I, Harper J, et al. Inhaled corticosteroids in acute asthma: a systemic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:605-17.

76 ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

JOHN REILLY

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un término genérico para una serie de trastornos que dan lugar a una obstrucción de las vías respiratorias fija y a la disnea con el esfuerzo. La EPOC se caracteriza por la persistencia de los síntomas respiratorios y la limitación del flujo de aire debido a anomalías de las vías respiratorias o alveolares causadas generalmente por una exposición significativa a partículas o gases nocivos. Casi todos los pacientes tienen tanto una destrucción del espacio aéreo asociada al enfisema como cambios anatomopatológicos de las vías respiratorias compatibles con la bronquitis crónica. Sin embargo, los subconjuntos de población con EPOC pueden diferir en cuando a la evolución natural y la respuesta a la intervención terapéutica. La presencia de tos y esputo diarios durante 3 meses durante 2 años o más es la definición calificativa de la bronquitis crónica.

La limitación del flujo aéreo se define como una relación entre el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEM_1) y la capacidad vital forzada (CVF) de menos de 0,7 ($VEM_1/CVF < 0,7$) (cap. 73). Los sistemas de clasificación también pueden incorporar otras características que predicen de forma independiente los síntomas y la mortalidad (fig. 76-1).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

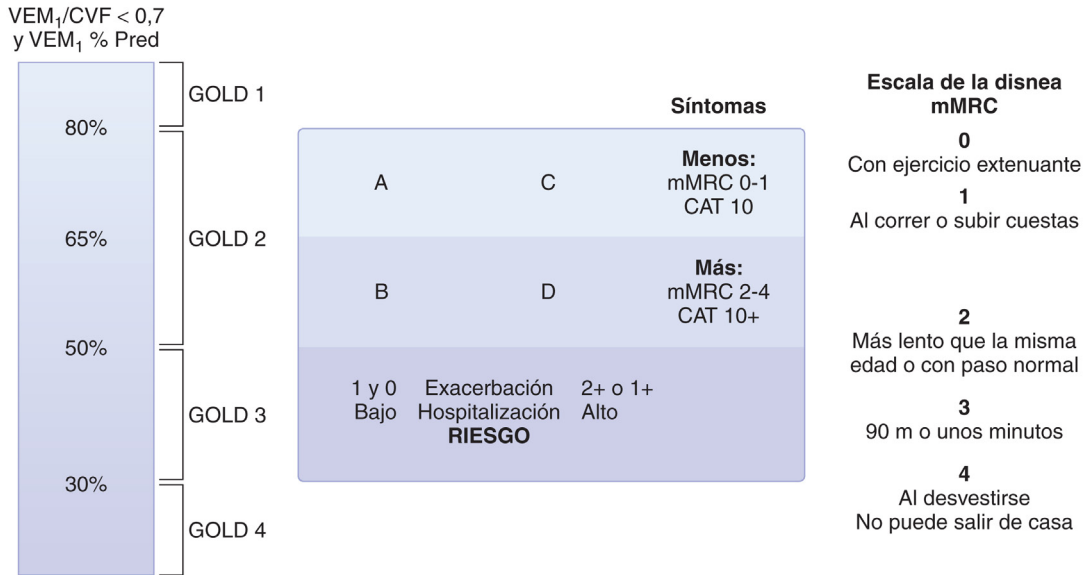

FIGURA 76-1. Sistema de clasificación GOLD de la EPOC. Además de la obstrucción al flujo de aire, definida por una relación VEM_1/CVF inferior a 0,7 y cuantificada por el VEM_1 como un porcentaje del valor predicho *(cuadro a la izquierda)*, incorpora los síntomas y el riesgo de exacerbación para crear cuatro categorías: GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3 y GOLD 4. Estas, a su vez, se utilizan para recomendar el tratamiento y estimar el pronóstico. CAT, prueba de evaluación de la EPOC (puntuaciones comprendidas entre 0 y 40, donde las cifras más altas señalan una disnea más intensa); CVF, capacidad vital forzada; mMRC, Medical Research Council Dyspnea Score modificada (puntuaciones comprendidas entre 0 y 4, donde las cifras más altas se asocian a una disnea más intensa); Pred, predicho; VEM_1, volumen espiratorio máximo en el primer segundo.

EPIDEMIOLOGÍA

La EPOC es una enfermedad de adultos, que se presenta habitualmente en la sexta década de la vida o más tarde, con una prevalencia mundial estimada de 175 millones. Los 3,2 millones de muertes anuales estimadas por EPOC la convierten en la tercera causa de muerte en todo el mundo.[1] Dado el lapso de tiempo que transcurre entre el inicio del hábito de fumar y el desarrollo de la enfermedad clínica, la prevalencia mundial del hábito de fumar y el envejecimiento de la población implican que el número de casos seguirá aumentando. En EE. UU. se estima que los costes asociados a la EPOC ascienden a unos 50.000 millones de dólares anuales: 30.000 millones de dólares en gastos médicos directos y 20.000 millones de dólares en gastos indirectos.

Los datos epidemiológicos respaldan el concepto de que el hábito de fumar cigarrillos es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la EPOC.[2] A nivel de población, la «dosis» de tabaco, medida en paquete-años (el producto del número de paquetes de cigarrillos fumados al día y el número de años con el hábito a esta intensidad), está inversamente relacionada con el VEM_1. Los factores que perjudican el crecimiento pulmonar completo, incluidas las infecciones respiratorias infantiles, dan lugar a una función pulmonar máxima menor en la edad adulta; el declive posterior, acelerado o no, puede dar lugar al desarrollo de la EPOC (e-fig. 76-1). El tabaquismo es, con mucho, el principal factor que contribuye al desarrollo de la EPOC, pero otras exposiciones implicadas son la combustión de combustibles de biomasa, especialmente en espacios poco ventilados donde esos materiales se utilizan para cocinar alimentos y para la calefacción.[3] El papel de la contaminación del aire ambiental está menos claro. También puede haber tos, esputo y pérdida permanente de la función pulmonar entre las personas expuestas al polvo del lugar de trabajo en las minas, las instalaciones en que se manipulan cereales y los molinos de algodón. Aunque los datos muestran que el aumento de los niveles de contaminación se asocia temporalmente a aumento de la mortalidad en los pacientes con EPOC establecida, no está tan claro si la contaminación atmosférica por sí sola es un factor de riesgo sustancial de la enfermedad. No está claro si las infecciones respiratorias anteriores producen efectos residuales en la función pulmonar de los adultos.

BIOPATOLOGÍA

Anatomía patológica

La anatomía patológica de la EPOC incluye la destrucción del parénquima, característica del enfisema, así como la inflamación y la fibrosis de las vías respiratorias pequeñas. Las contribuciones relativas de estos distintos componentes varían de un sujeto a otro. La destrucción del parénquima, que se caracteriza por la pérdida de las paredes alveolares y sus lechos capilares asociados, puede demostrarse mediante una reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) en las pruebas de la función pulmonar (cap. 73) y mediante áreas de densidad tisular reducida en la tomografía computarizada (TC) del pulmón.

Patogenia

Los datos señalan importantes funciones para las vías respiratorias, el parénquima pulmonar y la vasculatura pulmonar en los pacientes con EPOC. La importancia relativa de estos mecanismos varía entre los pacientes y contribuye a la heterogeneidad de la presentación de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.[4]

El paradigma más aceptado para el desarrollo del enfisema es la teoría de la proteasa-antiproteasa. Esta teoría postula que el enfisema aparece cuando la actividad de la proteasa elastolítica es excesiva en comparación con la de la antiproteasa. El prototipo de esta teoría es que los sujetos deficientes en α_1-antiproteasa tienen un mayor riesgo de sufrir enfisema. La α_1-antiproteasa es un miembro de la superfamilia de la serpina (inhibidor de la proteasa de la serina) y es el mayor inhibidor de la elastasa de los neutrófilos. Las proteasas que degradan la elastina pueden producir enfisema. Además de la elastasa de los neutrófilos, las elastasas de los macrófagos pueden producir enfisema. Fumar cigarrillos induce un influjo de células inflamatorias en el pulmón, incluidos neutrófilos y macrófagos. De forma cuantitativa, los macrófagos son el mayor componente de esta respuesta. Los datos experimentales también apoyan las hipótesis de que los mecanismos vasculares y la apoptosis pueden contribuir al desarrollo del enfisema.

La inflamación de las vías respiratorias pequeñas con la presencia de macrófagos pigmentados es un hallazgo constante en los fumadores de cigarrillos. Los linfocitos $CD8^+$ y los neutrófilos también son componentes importantes de la respuesta inflamatoria. En la EPOC, a diferencia de muchos pacientes con asma, los eosinófilos son un componente relativamente pequeño de la respuesta inflamatoria, pero una subpoblación de pacientes con EPOC manifiesta eosinofilia en el esputo y periférica. Las señales que promueve esta respuesta inflamatoria pueden tener que ver con el estrés oxidativo y la producción de especies reactivas del oxígeno. No obstante, los intentos por bloquear diversas vías inflamatorias con anticuerpos monoclonales han sido, por lo general, decepcionantes.

En los pacientes con EPOC, la respuesta inflamatoria en el pulmón persiste después de dejar de fumar. Esta observación, junto con los cambios registrados en el microbioma y la demostración de la autoinmunidad en los sujetos con EPOC, proporciona un posible mecanismo para la observación clínica de la progresión continua de la enfermedad a pesar de dejar de fumar.

En los pacientes con enfisema, fumar cigarrillos induce un engrosamiento de la íntima y la proliferación del músculo liso en el endotelio de la vasculatura pulmonar, con una disminución de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la apoptosis de las células endoteliales en los vasos septales. La manipulación de la expresión del VEGF en modelos animales puede producir enfisema, lo que indica que los cambios vasculares pulmonares pueden ser un acontecimiento impulsor primario en algunos pacientes con EPOC. Los datos señalan también que al inhibir la expresión del factor de crecimiento transformante β mediante el bloqueo de la vía de la angiotensina puede ralentizarse la pérdida de tejido pulmonar que es característica del enfisema.[5] Además, la hipoxemia crónica produce una constricción vascular pulmonar que lleva al desarrollo de una hipertensión pulmonar (cap. 69). La hipertrofia de las glándulas mucosas bronquiales, la expansión de la población de células caliciformes epiteliales y el aumento de la concentración de mucina en las vías respiratorias se correlacionan con los síntomas de la tos y el exceso de producción de esputo en la bronquitis crónica, pero no se correlacionan con la obstrucción al flujo aéreo.

Fisiopatología

Por definición, la EPOC se caracteriza por la obstrucción al flujo de aire espiratorio. El sitio anatómico de esta limitación del flujo está en las vías respiratorias pequeñas (< 2 mm). La obstrucción puede ser el resultado de varios mecanismos: constricción

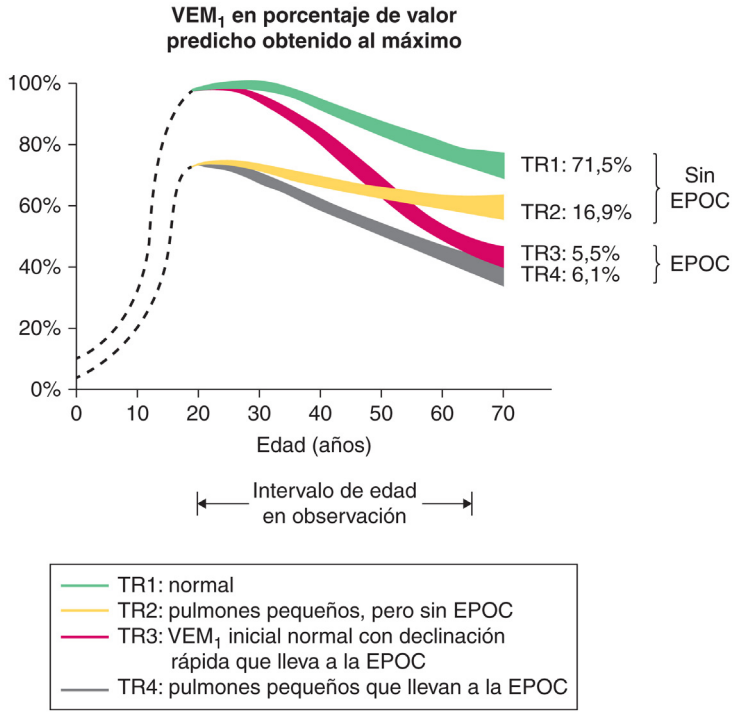

E-FIGURA 76-1. Declinación de la función pulmonar con la edad. EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TR, trayectorias hipotéticas; VEM_1, volumen espiratorio máximo en el primer segundo. (Adaptado de Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [GOLD]. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. http://goldcopd.org. Acceso: 20 de marzo de 2018. Basado en Lange P, Celli B, Agusti A, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2015;373:111-122.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

del músculo liso de las vías respiratorias; inflamación de las vías respiratorias pequeñas, engrosamiento de las paredes y cicatrices; pérdida de las vías respiratorias pequeñas debido a la destrucción del parénquima, y colapso dinámico de las vías respiratorias debido a la pérdida de la sujeción del parénquima secundaria a la destrucción del parénquima que es característica del enfisema. Una alteración concomitante puede ser la disminución de la fuerza motriz debido a la pérdida de la retracción elástica en el escenario de la destrucción del parénquima. Esta obstrucción al flujo de aire da lugar a un tiempo espiratorio prolongado, que puede medirse en forma de flujos más bajos a lo largo del tiempo en una espirografía y que produce un «encogimiento» característico de la porción espiratoria del asa flujo-volumen. Cuando el tiempo espiratorio se acorta debido a un aumento de la frecuencia respiratoria, el volumen corriente previo se espira incompletamente antes de iniciar la siguiente inspiración. Este fenómeno, denominado hiperinsuflación dinámica, da lugar a un aumento del volumen pulmonar teleespiratorio hasta un nivel en el que los flujos espiratorios aumentan lo suficiente como para lograr la espiración completa del volumen corriente anterior. El aumento del volumen pulmonar teleespiratorio puede producir una sensación de disnea independiente de la hipoxemia.

En su forma pura, el enfisema provoca un colapso espiratorio dinámico de las vías respiratorias debido a la pérdida de sujeción, la pérdida de las vías respiratorias pequeñas por la destrucción del parénquima y la pérdida de la superficie de intercambio de gases alveolares. En cambio, la bronquitis crónica se caracteriza por la inflamación de las vías respiratorias, el aumento de la reactividad de las vías respiratorias con la consiguiente constricción del músculo liso de las vías respiratorias, la hipertrofia de las glándulas mucosas y la hipersecreción. El resultado de esto es la obstrucción al flujo de aire y una tos productiva crónica con esputo. La observación clínica, los estudios anatomopatológicos, las medidas fisiológicas y los estudios de imagen han demostrado que ninguna de estas entidades suele existir de forma aislada; casi todos los pacientes con EPOC tienen elementos tanto de enfisema como de bronquitis crónica, aunque las contribuciones relativas de cada proceso varían de un paciente a otro.

Genética

El rasgo monogénico más frecuente asociado a la EPOC es la deficiencia de α_1-antitripsina.[6] La α_1-antitripsina está codificada por el gen *SERPINA1;* el producto del gen es un inhibidor de la proteasa de la serina sintetizada y secretada por el hígado. Las mutaciones más frecuentes asociadas a la deficiencia dan lugar a la polimerización de la α_1-antitripsina en el hígado y a la incapacidad de secretar un producto proteico funcional. Las concentraciones circulantes de α_1-antitripsina se reducen a alrededor del 15% de lo normal, un valor que se asocia a una mayor incidencia de enfisema y bronquiectasias (cap. 78), así como a enfermedades hepáticas (cap. 132) en algunos sujetos. Muy poco frecuente en las poblaciones que no son blancas, la frecuencia alélica de las mutaciones en la población blanca es hasta del 4-5%. Debido a que se diagnostica a pocos pacientes con EPOC y deficiencia de α_1-antitripsina de lo que sería de esperar según los cálculos matemáticos, otros factores, especialmente fumar cigarrillos,[7] influyen presumiblemente en si el daño orgánico clínicamente significativo viene de estas mutaciones. Se discute si los pacientes que son heterocigotos respecto a un alelo mutante tienen un mayor riesgo de enfermedad pulmonar.

Otros síndromes genéticos son el enfisema o la obstrucción al flujo de aire. Entre estos genes se encuentran la elastosis generalizada congénita (*ATP7A, elastina, fibulina 4* y *fibulina 5*), el síndrome de Ehlers-Danlos (cap. 239; colágeno del tipo 3 α_1) y el síndrome de Marfan (cap. 239; fibrilina 1).

Las observaciones de que la EPOC se agrupa en familias y de que muchos fumadores no sufren EPOC han llevado a la hipótesis de que los factores genéticos explican la respuesta diferencial al humo del cigarrillo. Se ha apuntado a varios genes, entre ellos *MMP-12, Serpina E2* y la vía de la interleucina 33, también implicada en el asma, pero estos hallazgos han sido inconsistentes. Los estudios longitudinales en curso podrían aportar más pruebas sobre las contribuciones génicas a la EPOC.[8]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma distintivo de la EPOC es la disnea con el esfuerzo. Debido a que el esfuerzo máximo no está limitado por la capacidad de ventilación, los sujetos pueden sufrir una EPOC significativa antes de tener síntomas. La progresión gradual de la enfermedad, junto con el hecho de que otros factores, como las enfermedades cardíacas, la obesidad y la falta de acondicionamiento, también pueden dar lugar a una disnea con el esfuerzo, hace a menudo que los pacientes sean sintomáticos durante meses o años antes de que se haga el diagnóstico de la EPOC.[9]

En muchos casos, el diagnóstico de la EPOC se hace cuando un paciente presenta una exacerbación que se manifiesta por un aumento de la disnea, un aumento de la tos y un aumento o cambio en el carácter de la producción de esputo; puede o no ir acompañada de fiebre y síntomas constitucionales que indiquen una infección. La aparición de estos síntomas puede llevar al paciente a solicitar una evaluación médica, en tal caso los antecedentes pueden revelar una o varias exposiciones que aumenten el riesgo de EPOC (habitualmente el tabaquismo crónico) y el antecedente de disnea con el esfuerzo. En un subconjunto de pacientes, un componente importante de la evolución natural de la EPOC son las exacerbaciones recurrentes.

Por definición, la EPOC con bronquitis crónica incluye la tos crónica y el esputo. Puede haber hemoptisis en los pacientes con bronquitis crónica, particularmente en el contexto de una exacerbación. Las acropaquias (v. fig. 39-9) no son una manifestación de la EPOC, y su presencia debería motivar una evaluación de otras afecciones, en particular el cáncer de pulmón (cap. 177) o la fibrosis pulmonar (cap. 80).

Los pacientes con enfermedades más avanzadas pueden sufrir hipoxemia o hipercapnia. La hipoxemia, que suele demostrarse mediante una pulsioximetría, puede producir cianosis. La hipercapnia, que puede indicar una concentración sérica elevada de bicarbonato, requiere una medida de los gases en la sangre arterial para su confirmación.

La EPOC también puede tener manifestaciones sistémicas, lo que incluye arritmias como la fibrilación auricular.[10] Los pacientes con enfisema pierden masa corporal y pueden sufrir una sarcopenia. Puede producirse una hipertensión pulmonar (cap. 69) y asociarse a una limitación significativa del ejercicio. La depresión (cap. 362) es una enfermedad asociada frecuente a la EPOC.

DIAGNÓSTICO

Anamnesis y exploración física

Entre los elementos de la anamnesis pertinentes para establecer el diagnóstico figuran los antecedentes de consumo de cigarrillos, otras exposiciones por inhalación o ambientales, el antecedente infantil de infecciones pulmonares recurrentes o de nacimiento prematuro, la tos (cronicidad, frecuencia) y la producción de esputo. Se debe hacer especial hincapié en el grado en que la disnea produce limitaciones, porque los pacientes pueden restringir gradualmente la actividad a lo largo del tiempo para evitar la incómoda sensación de estar sin aliento, y esto puede no informar sobre la disnea durante sus actividades diarias. Debe preguntarse a los pacientes sobre cualquier antecedente familiar de enfermedad pulmonar y sobre la presencia de enfermedades asociadas.

Entre los hallazgos físicos que se observan en la EPOC están si los pacientes tienen o no signos de cianosis, respiran con los labios fruncidos, usan los músculos accesorios de la respiración o muestran otros signos de dificultad respiratoria. La hiperinsuflación crónica asociada a la EPOC puede dar lugar a un gran diámetro anteroposterior del tórax (tórax en barril), al uso de los brazos para fijar la cintura escapular y permitir el uso de los músculos accesorios de la respiración (posición en trípode, menos disnea al empujar un carro que al caminar) y, en casos avanzados, a la retracción de la zona inferior de la caja torácica con inspiración debido a la alteración de la biomecánica de los diafragmas aplanados (signo de Hoover). La presencia de un movimiento paradójico de la pared abdominal con la inspiración indica una fatiga de los músculos respiratorios. La percusión del tórax puede revelar una mayor resonancia. La auscultación puede revelar una disminución de los sonidos respiratorios en los pacientes que tienen principalmente enfisema; la asimetría aumenta la posibilidad de un neumotórax. Los pacientes con enfermedades de las vías respiratorias pueden exhibir ronquidos con la inspiración y sibilancias con la espiración forzada.

Los hallazgos cardíacos relacionados con la EPOC se refieren principalmente a la geometría de la pared torácica y la función del lado derecho del corazón. Los tonos cardíacos pueden disminuir debido al aumento del espacio aéreo retroesternal. La presión venosa yugular elevada (v. fig. 39-2), un sonido acentuado de cierre de la válvula pulmonar (P2), un derrame ventricular derecho, la congestión hepática y el edema periférico aumentan la posibilidad de hipertensión pulmonar (cardiopatía pulmonar; cap. 69). Dado que fumar cigarrillos es también un factor de riesgo de cáncer de pulmón y que los pacientes con EPOC tienen un riesgo 2 veces mayor de padecer cáncer de pulmón que los fumadores sin EPOC, la hemoptisis debe dar lugar a una evaluación para determinar si el paciente tiene cáncer de pulmón. Los pacientes cuya EPOC se manifiesta principalmente como enfisema pueden presentar una pérdida de peso y una sarcopenia, evidente en la exploración física.

Pruebas diagnósticas

La espirometría que muestra la obstrucción al flujo de aire (fig. 76-2) establece el diagnóstico (cap. 73). El sello distintivo de la obstrucción en la espirometría es la reducción de la relación VEM_1/CVF a menos de 0,7, y las relaciones más bajas se expresan con frecuencia como un porcentaje del valor predicho calculado a partir de los datos de referencia de una población normal (normalizados por edad, sexo, altura y origen étnico), lo que indica una mayor gravedad (tabla 76-1). Los volúmenes pulmonares pueden mostrar un volumen residual (VR) y una capacidad pulmonar total (CPT) elevados. En los pacientes con enfisema o hipertensión pulmonar, la D_{LCO} puede reducirse, en consonancia con el grado de pérdida de los vasos capilares pulmonares que participan en el intercambio gaseoso.

Todos los adultos con EPOC o bronquiectasias deben someterse a pruebas de deficiencia de α_1-antitripsina, aunque los pacientes de mayor riesgo tienen antecedentes familiares de EPOC, enfisema con predominio en el lóbulo inferior o una presentación a una edad relativamente joven. Las pruebas para examinar a los familiares de los pacientes con deficiencia de α_1-antitripsina no son tan sólidas, aunque se puede argumentar que ese examen permite concentrarse más en evitar las exposiciones por inhalación, incluido el tabaquismo, y observar cuidadosamente el desarrollo de los primeros signos de la enfermedad para poder considerar el tratamiento restitutivo.

En los pacientes en los que se considera la farmacoterapia, un recuento de eosinófilos en la sangre periférica podría ayudar a orientar las decisiones relativas a los glucocorticoides inhalados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Pruebas de imagen

En las radiografías de tórax puede observarse una hiperinsuflación, como demuestran la silueta diafragmática aplanada, el aumento del espacio aéreo retroesternal en la imagen lateral, la disminución de las marcas del parénquima y las bullas en los pacientes con enfisema (fig. 76-3). En los pacientes con una sospecha de exacerbación de la EPOC, la radiografía de tórax puede mostrar un infiltrado indicativo de una neumonía (cap. 85).

La TC de tórax (fig. 76-4) proporciona una evaluación más detallada de las características del parénquima y es más sensible que las radiografías de tórax simples para demostrar una pérdida del parénquima compatible con un enfisema, las bullas y los cambios vasculares pulmonares que indican una hipertensión pulmonar. Ahora es la herramienta de elección para la detección del cáncer de pulmón (cap. 177) en una población de riesgo que incluye a la mayoría de los pacientes con EPOC y un antecedente significativo de tabaquismo. Aunque la TC proporciona información sobre la presencia y el alcance del enfisema y las anomalías de las vías respiratorias, la mayoría de las opciones terapéuticas disponibles se prescriben independientemente de las contribuciones relativas del enfisema y la bronquitis crónica. Por lo tanto, la TC tiene poca importancia para orientar el tratamiento en la EPOC, con la excepción de los casos en que se considera la posibilidad de una intervención quirúrgica (v. más adelante) o un tratamiento restitutivo por deficiencia de α-1 antitripsina.

La RM tiene poca función clínica en la evaluación de la EPOC, porque la presencia de aire afecta negativamente a la capacidad de generar imágenes detalladas del parénquima pulmonar. La ecocardiografía puede cuantificar de forma incruenta las presiones de las arterias pulmonares evaluando la velocidad de cualquier chorro tricuspídeo de insuficiencia (cap. 43), pero la obtención de imágenes puede verse afectada por la hiperinsuflación retroesternal entre la sonda de ultrasonidos y el corazón. La ecografía transtorácica se utiliza principalmente para evaluar la presencia de derrame pleural (cap. 86) y para guiar la toracocentesis.

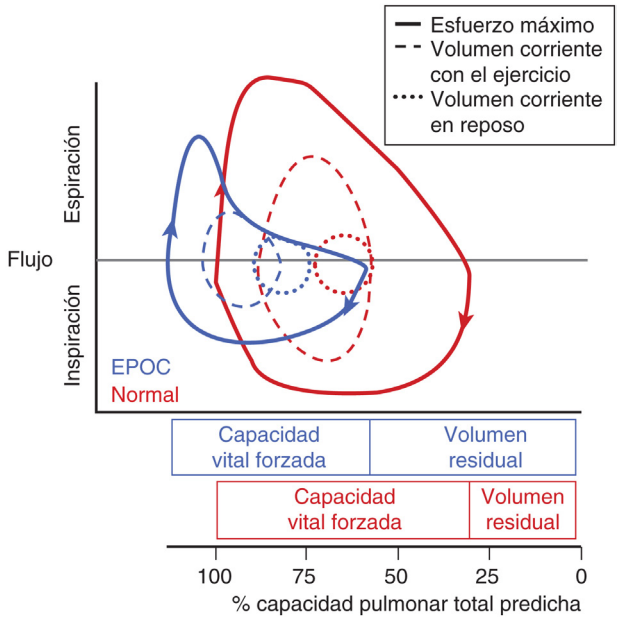

FIGURA 76-2. Asas de flujo-volumen representativas en sujetos normales *(rojo)* y con EPOC *(azul)*. Los trazados de flujo-volumen se muestran en reposo, con el ejercicio *(líneas discontinuas)* y con el máximo esfuerzo. Los trazados normales demuestran que las demandas metabólicas generadas por el ejercicio pueden satisfacerse con un aumento de los volúmenes y la frecuencia corrientes sin llegar a una limitación del flujo, y que los volúmenes pulmonares no cambian. Por el contrario, el paciente con EPOC tiene una limitación al flujo durante la respiración corriente. El aumento de los volúmenes corrientes y la frecuencia limitan el tiempo de espiración, y la limitación del flujo da lugar a que no se alcance el volumen pulmonar espiratorio final en reposo. Los aumentos resultantes en los volúmenes pulmonares, denominados hiperinsuflación dinámica, se asocian a un aumento del trabajo respiratorio y, por lo tanto, a la disnea. EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Gasometría arterial y oximetría

La hipoxemia puede evaluarse mediante oximetría o gasometría arterial, mientras que el diagnóstico de la hipercapnia requiere una muestra de sangre arterial. La hipercapnia crónica suele ir acompañada de una acidosis respiratoria con una elevación compensatoria del pH sérico y de la concentración sérica de bicarbonato que corrige de forma incompleta la acidemia (cap. 89).

TABLA 76-1 GRAVEDAD DE LA OBSTRUCCIÓN AL FLUJO DE AIRE EN LA EPOC SEGÚN LA ESPIROMETRÍA POSTERIOR A LOS BRONCODILATADORES

ESTADIO Y GRAVEDAD	DEFINICIÓN
I: leve	$VEM_1/CVF < 0{,}70$, $VEM_1 \geq 80\%$ del valor predicho
II: moderada	$VEM_1/CVF < 0{,}70$, $50\% \leq VEM_1 < 80\%$ del valor predicho
III: grave	$VEM_1/CVF < 0{,}70$, $30\% \leq VEM_1 < 50\%$ del valor predicho
IV: muy grave	$VEM_1/CVF < 0{,}70$, $VEM_1 < 30\%$ del valor predicho o $VEM_1 < 50\%$ del valor predicho más insuficiencia respiratoria crónica

CVF, capacidad vital forzada; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VEM_1, volumen espiratorio máximo en el primer segundo.

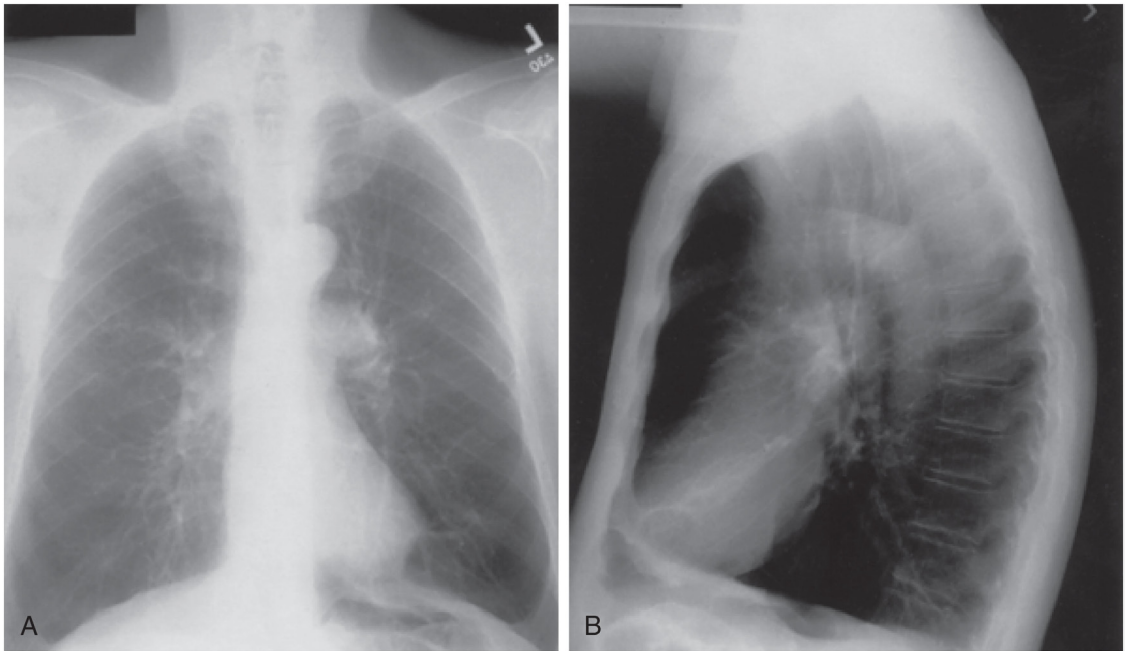

FIGURA 76-3. Radiografías posteroanterior (A) y lateral (B) del tórax de un paciente con un enfisema. Las anomalías más evidentes son las asociadas al aumento del volumen pulmonar. Los pulmones aparecen oscuros debido al aumento de aire en relación con el tejido. Los diafragmas son caudales a su posición normal y parecen más planos de lo normal. El corazón está orientado de forma más vertical de lo normal debido al desplazamiento caudal del diafragma, y el diámetro transversal de la caja torácica está aumentado; como resultado, el ancho del corazón en relación con la caja torácica en la proyección posteroanterior está disminuido. El espacio entre el esternón y el corazón y los grandes vasos aumenta en la proyección lateral.

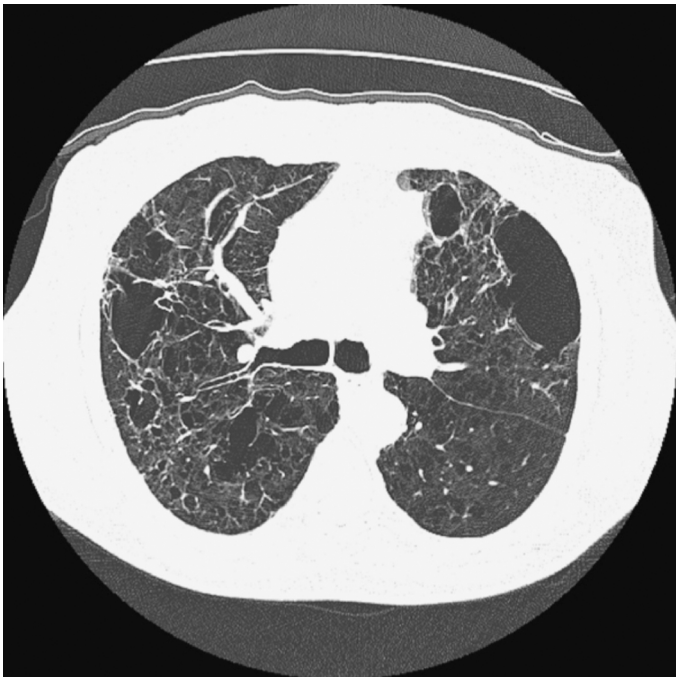

FIGURA 76-4. Tomografía computarizada (TC) que muestra un enfisema. TC de alta resolución del tórax a nivel de la carina traqueal en un paciente con enfisema. El pulmón izquierdo se ve a la derecha. Hay múltiples zonas de pérdida de parénquima confluente (bullas) que aparecen como zonas negras sin marcas de parénquima. Hay otras pequeñas zonas adicionales de pérdida del parénquima compatibles con el enfisema. Se ve el lóbulo superior derecho del bronquio entrando en el pulmón; sus paredes están engrosadas, lo que indica una inflamación crónica. (Por cortesía de Bruce Maycher, MD.)

Diagnóstico diferencial

La diferenciación entre la EPOC y el asma (cap. 75) ha perdido importancia, dado que los tratamientos para estas dos afecciones se han vuelto similares. Entre las manifestaciones clínicas que señalan la existencia de asma en lugar de EPOC se encuentran la aparición de síntomas a una edad temprana, la atopia, la ausencia de antecedentes de tabaquismo, la variación de los síntomas a lo largo del tiempo y la obstrucción del flujo de aire, que es en gran medida reversible. Sin embargo, las personas de edad avanzada pueden sufrir asma de reciente aparición, algunos pacientes con asma fuman, muchos asmáticos no tienen antecedentes de atopia y el asma grave de larga duración puede dar lugar a cierto grado de obstrucción fija al flujo de aire. Además, muchos pacientes con EPOC tienen características similares a las del asma.[11]

En las bronquiectasias (cap. 78), que se caracterizan por una inflamación crónica y dan lugar a una dilatación anómala de las vías respiratorias, las manifestaciones clínicas están dominadas por la tos y el esputo purulento. Las bronquiectasias pueden distinguirse de la EPOC con la TC de tórax de alta resolución, que muestra unas vías respiratorias ensanchadas y engrosadas de forma anómala con paredes irregulares y que no se estrechan en la periferia del pulmón.[12]

En la bronquiolitis obliterante, el estrechamiento cicatricial de las vías respiratorias distales se asocia a una obstrucción grave e irreversible al flujo de aire. La bronquiolitis obliterante puede desarrollarse en pacientes con enfermedades vasculares del colágeno (caps. 243 y 245) y es frecuente después de un trasplante de pulmón (cap. 87). Un trastorno similar puede deberse a inhalantes industriales, como el diacetilo, que es un saborizante parecido a la mantequilla que se usa en las palomitas de maíz para microondas (cap. 81). En los no fumadores, la bronquiolitis obliterante puede diagnosticarse de forma fiable basándose en una anamnesis cuidadosa y en la presencia de una obstrucción irreversible al flujo de aire sin enfisema ni otras explicaciones en una TC de tórax. En los fumadores, sin embargo, el diagnóstico es más difícil de hacer, porque la exposición al diacetilo produce anomalías similares a las causadas por el humo del cigarrillo.

TRATAMIENTO

Ninguna otra intervención aparte del trasplante de pulmón puede revertir o curar la EPOC, por lo que el tratamiento se centra en modificar su evolución natural, mejorar los síntomas, minimizar las complicaciones y reducir la mortalidad.[13,14]

Modificación de la evolución natural de la EPOC

El abandono del tabaco reduce la velocidad de disminución del VEM_1 y la mortalidad general a largo plazo, incluida la mortalidad atribuible al cáncer de pulmón y a las enfermedades cardiovasculares. En comparación, no se ha demostrado de manera concluyente que la farmacoterapia altere la velocidad de disminución del VEM_1. Un anticolinérgico inhalado, el bromuro de ipratropio puede proporcionar un pequeño aumento inicial del VEM_1, pero no repercute en la disminución posterior. El tiotropio inhalado, otro anticolinérgico, puede reducir modestamente la velocidad de disminución del VEM_1 tras el broncodilatador cuando se usa regularmente en los pacientes con EPOC en una etapa temprana.[A1] Otros múltiples estudios de agonistas β inhalados, fármacos anticolinérgicos y glucocorticoides no han demostrado de manera consistente ninguna repercusión en la velocidad de disminución del VEM_1. Sobre la base de estos resultados decepcionantes, la Preventive Services Task Force de EE. UU. ha reforzado su recomendación de no realizar pruebas de detección de la EPOC en personas asintomáticas debido a la falta de datos que apoyen un efecto beneficioso sustancial de la intervención en ellas.[15] No obstante, los datos que están apareciendo señalan que un tratamiento combinado intensivo podría prolongar la supervivencia en una enfermedad bien establecida (v. «Tratamiento combinado»).

Oxigenoterapia

En los pacientes con hipoxemia en reposo grave, definida como una saturación arterial de oxígeno inferior al 88% o una PaO_2 inferior a 56 mm, la administración continua de oxígeno suplementario durante 24 h al día puede reducir significativamente la mortalidad. En los pacientes con una hipercapnia estable persistente, oxígeno por cánula nasal de flujo alto domiciliario[A2] o la adición de una ventilación no invasiva a la oxigenoterapia puede reducir los futuros ingresos en el hospital y retrasar la muerte.[A3,16] El flujo de oxígeno debe ajustarse en incrementos de 1 l/min cada intervalo de 15 min para proporcionar una saturación de oxígeno en reposo que esté constantemente por encima del 90%. El oxígeno puede reducir a largo plazo la policitemia y la hipertensión pulmonar, y también puede mejorar la función neuropsiquiátrica.

Sin embargo, en los pacientes con EPOC e hipoxemia moderada en reposo (SaO_2 88-93%) acompañada de desaturación en el esfuerzo o desaturación nocturna no inferior a una SaO_2 del 80%, la suplementación de oxígeno no altera el tiempo transcurrido hasta la primera hospitalización ni la mortalidad.[A4] En los pacientes normoxémicos o mínimamente hipoxémicos en reposo mientras respiran aire ambiental, pero que sufren una desaturación de oxígeno con el ejercicio, el oxígeno ambulatorio puede mejorar modestamente la disnea, la acidosis láctica con el ejercicio y la hiperinflación dinámica, pero las actividades de la vida diaria rara vez mejoran,[A5] por lo que estos beneficios no justifican habitualmente el gasto ni los inconvenientes de la oxigenoterapia suplementaria crónica.[17]

Mejoría de los síntomas

Las intervenciones dirigidas a mejorar los síntomas de la EPOC son la farmacoterapia, la rehabilitación y la cirugía.

Farmacoterapia

Para los síntomas crónicos, el pilar del tratamiento son los medicamentos inhalados (fig. 76-5), que se dividen en tres clases: agonistas β, antagonistas muscarínicos y glucocorticoides (tabla 76-2). Dentro de cada una de estas tres clases, los medicamentos se diferencian principalmente por su farmacocinética e intervalos de dosificación.

Cada clase de broncodilatadores de acción larga es entre un 15 y un 20% más eficaz que el placebo para reducir las exacerbaciones, y solo es necesario tratar a unos seis pacientes para evitar una exacerbación anual. Los acontecimientos adversos de los broncodilatadores de acción larga son generalmente menores en los pacientes con EPOC.

Agonistas β inhalados

Aunque la EPOC se define por la obstrucción al flujo de aire que no es completamente reversible, muchos pacientes tienen un aumento mensurable de los flujos espiratorios en respuesta a la inhalación de agonistas β. Los *agonistas β de acción corta* tienen un inicio de acción rápido y una duración de acción de 4-6 h. El más frecuentemente recetado es el salbutamol, que produce aumentos modestos del VEM_1 y reduce los síntomas en los pacientes con una EPOC moderada a grave. Los efectos secundarios son la taquicardia y el temblor. Estos fármacos requieren dosis frecuentes, por lo que suelen utilizarse para aliviar los síntomas agudos y para tratar las exacerbaciones.

Los *agonistas β de acción larga,* incluidos el salmeterol y el formoterol, tienen una duración de acción de unas 12 h, mientras que el indacaterol tiene una duración de acción de 24 h. Estos fármacos aumentan modestamente el VEM_1 y mejoran la calidad de vida, y es el indacaterol quizás el que más mejora la calidad de vida. Estos fármacos también reducen la frecuencia de las exacerbaciones en alrededor del 20%, aunque este beneficio puede ser menor en los pacientes que también toman glucocorticoides inhalados. Estos fármacos pueden causar taquicardia y temblores. No se ha resuelto si pueden aumentar el riesgo de complicaciones cardiovasculares en los pacientes con EPOC.[18]

Antagonistas muscarínicos

Los antagonistas muscarínicos, que se utilizan de la misma manera que los agonistas β en los pacientes con EPOC, producen mejoras modestas del VEM_1, así como mejoras significativas de la calidad de vida relacionada con la salud, y también reducen el riesgo de exacerbaciones. El principal antagonista muscarínico de acción corta es el bromuro de ipratropio, que puede utilizarse de forma aguda y crónica en los pacientes sintomáticos con EPOC. Sin embargo, su uso crónico ha sido suplantado en gran medida por los antagonistas muscarínicos de acción larga, que tienen un programa de administración más cómodo. Los antagonistas muscarínicos son útiles en los pacientes con síntomas crónicos o con antecedentes de exacerbaciones recurrentes. Estos fármacos se toleran generalmente bien, y los efectos secundarios más frecuentes están

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

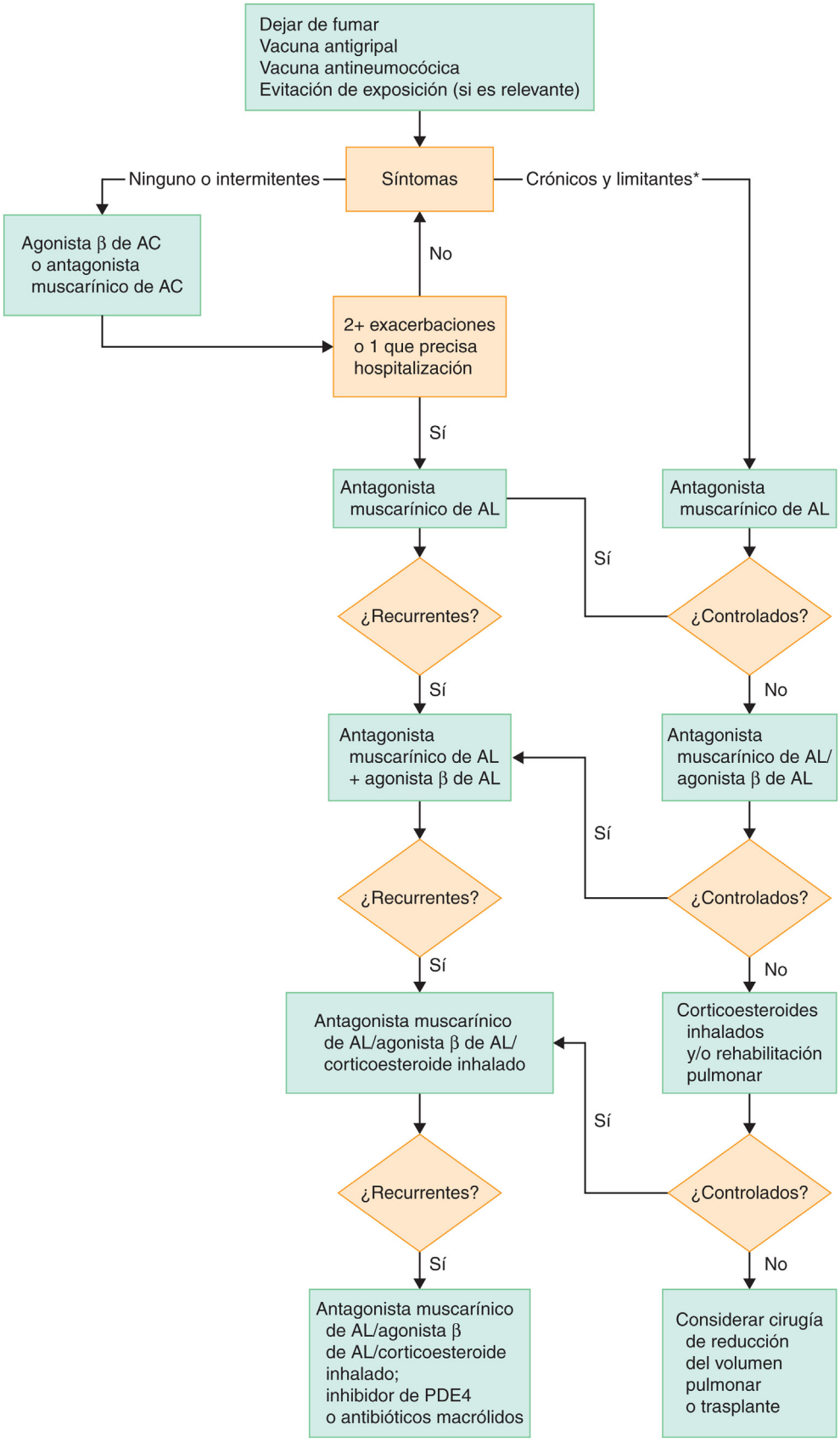

FIGURA 76-5. Abordaje del paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *La disnea hace que el paciente camine más despacio que los pacientes de la misma edad o que se detenga para recuperar el aliento cuando camina a su propio ritmo; el paciente se detiene para recuperar el aliento después de caminar 90 m o menos o después de unos pocos minutos, o el paciente se queda sin aliento cuando se viste o está confinado en su casa debido a la disnea. AC, acción corta; AL, acción larga; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PDE, fosfodiesterasa.

TABLA 76-2 MEDICAMENTOS PARA LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

FÁRMACOS	FRECUENCIA/ PREPARADO	DOSIS	EFECTOS ADVERSOS DE CADA CLASE DE FÁRMACOS
AGONISTAS β			
Salmeterol	DPI c/12 h	50 µg	Palpitaciones, hipopotasemia
Formoterol	Nebulizador c/12 h	20 µg	
Indacaterol	DPI c/24 h	75 µg	
Olodaterol	MDI c/24 h	5 µg (2,5 µg/inhalación)	
ANTAGONISTAS MUSCARÍNICOS			
Bromuro de aclidinio	DPI c/12 h	400 µg	Boca seca, estreñimiento, agravamiento del glaucoma de ángulo estrecho
Bromuro de tiotropio	MDI o DPI c/24 h	5 µg (MDI), 18 µg (DPI)	
Glicopirronio	DPI c/12 h	15,6 µg	
Umeclidinio	DPI c/24 h	62,5 µg	
Bromuro de ipratropio	MDI c/24 h	34 µg (17 µg/inhalación)	
CORTICOESTEROIDES INHALADOS			
Fluticasona	DPI c/12 h	88-500 µg	Candidiasis orofaríngea y ronquera, y riesgo de neumonía
Budesonida	c/12 h o c/24 h nebulizador	360-1.600 µg diarios en total	
Beclometasona	MDI c/12 h	40-320 µg dos veces al día	
Mometasona	DPI c/24 h MDI c/12 h	220-440 µg 200-800 µg	
Flunisolida	MDI c/12 h	160-320 µg dos veces al día	
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 4			
Roflumilast	Comprimido c/24 h	500 µg	Diarrea, náuseas y pérdida de peso
INHALADORES CON COMBINACIONES			
*Combinación de agonista β de acción larga/antagonista muscarínico de acción larga**			
Formoterol/glicopirrolato	MDI c/12 h	9,6 µg de formoterol/18 µg de glicopirrolato	Los efectos secundarios de cada componente
Indacaterol/glicopirrolato	DPI c/12 h	27,5 µg de indacaterol/15,6 µg de glicopirrolato	
Olodaterol/tiotropio	MDI c/24 h	5 µg de cada (2 inhalaciones)	
Vilanterol/umeclidinio	DPI c/24 h	25 µg de vilanterol/62,5 µg de umeclidinio	
Combinación de agonista β de acción corta/antagonista muscarínico de acción corta			
Salbutamol/ipratropio	c/4-6 h MDI o nebulizador	100 µg de salbutamol/20 µg de ipratropio	Los efectos secundarios de cada componente
Combinación de agonista β de acción larga/corticoesteroides inhalados			
Salmeterol/fluticasona	MDI c/12 h	25 µg de salmeterol/115 µg de fluticasona; 2 inhalaciones cada 12 h	Los efectos secundarios de cada componente
	DPI c/12 h	50 µg de salmeterol/250 µg de fluticasona; 1 inhalación cada 12 h	
Formoterol/budesonida	MDI c/12 h	9 µg de formoterol/160-320 µg de budesonida (dos potencias disponibles)	
Formoterol/mometasona	MDI c/12 h	5 µg de formoterol/100 o 200 µg de mometasona; 2 inhalaciones por administración	
Vilanterol/fluticasona	DPI c/24 h	25 µg de vilanterol/100 µg de fluticasona; 1 inhalación	
Combinación de agonista β de acción larga/antagonista muscarínico de acción larga/corticoesteroides inhalados			
Vilanterol/umeclidinio/fluticasona	DPI c/24 h	25 µg de vilanterol/62,5 µg de umeclidinio/100 µg de fluticasona	Los efectos secundarios de cada componente
Formoterol/glicopirrolato/budesonida	MDI c/12 h	9 µg de formoterol/4,8 µg de glicopirrolato/160 µg de budesonida; 2 inhalaciones cada 12 h	Los efectos secundarios de cada componente

*Dosis de etiquetado (es decir, la cantidad de fármaco por toma varía en distintas partes del mundo, pero las dosis, ya se carguen en la cámara de dosificación o sean suministradas por el inhalador, suelen estar comprendidas en un rango del 10%).
DPI, inhalador de polvo seco; MDI, inhalador dosificador presurizado.

relacionados con la actividad anticolinérgica: sequedad de boca, retención urinaria y estreñimiento, sin ningún aumento significativo del riesgo cardíaco.

Glucocorticoides inhalados

Los glucocorticoides inhalados reducen las exacerbaciones de la EPOC y la disminución de la calidad de vida. Sin embargo, no mejoran de manera fiable la función pulmonar medida, no reducen la velocidad de disminución del VEM_1 ni disminuyen la mortalidad. Es mejor que se prescriban junto con un agonista adrenérgico de acción larga o un antagonista muscarínico que como único tratamiento para la EPOC (v. tabla 76-2). Los corticoesteroides inhalados producen mejoras marginales en la función pulmonar y el estado de salud respiratorio de los pacientes con EPOC, y reducen las exacerbaciones de la EPOC entre un 15 y un 20% en términos relativos.[19] Los análisis retrospectivos de estudios intervencionistas señalan que el beneficio de los corticoesteroides

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

inhalados en la reducción de las exacerbaciones es mayor cuando el recuento de eosinófilos en la sangre periférica es ≥ 300 células/μl.

Los efectos secundarios son la candidiasis orofaríngea y la disfonía, así como un aparente aumento del riesgo de neumonía. Por lo tanto, la decisión de utilizar corticoesteroides inhalados en la EPOC debe sopesar el beneficio previsto contra el pequeño, pero significativo, riesgo de efectos secundarios.

Tratamiento combinado

Los corticoesteroides inhalados combinados con un agonista β_2 de acción larga inhalado (p. ej., vilanterol, formoterol, fumarato o indacaterol) proporcionan con seguridad un beneficio incremental en comparación con cualquiera de las dos monoterapias.[A6] La combinación de un inhalador con un agonista β_2-adrenérgico de acción larga y un inhalador con un anticolinérgico de acción larga o la combinación de glicopirronio inhalado una vez al día (un antimuscarínico de acción larga, 50 μg) más indacaterol de acción larga (110 μg) también son más eficaces que el tratamiento con un solo fármaco.[A7] Además, el tratamiento triple una o dos veces al día, que combina un antagonista muscarínico de acción larga con un agonista β de acción larga y un corticoesteroide (p. ej., añadiendo umeclidinio [62,5 μg] al vilanterol [25 μg] más furoato de fluticasona [100 μg] o añadiendo glicopirrolato [18 μg] al formoterol [9,6 μg] más budesonida [160 o 320 μg])), es incluso más eficaz para prevenir las exacerbaciones de la EPOC y las hospitalizaciones que el tratamiento doble,[A8-A10] y también puede reducir la mortalidad por cualquier causa.[A11,A12]

Inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4)

El roflumilast y el cilomilast son inhibidores orales de la fosfodiesterasa 4 que reducen las exacerbaciones de la EPOC y dan lugar a modestas mejoras en la función pulmonar y la calidad de vida, con beneficios similares a los observados con los corticoesteroides inhalados. El roflumilast oral (500 μg una vez al día) puede aumentar el VEM_1 en unos 50 ml y puede reducir tanto las exacerbaciones como los ingresos hospitalarios en los pacientes que tienen una EPOC grave y que han sufrido exacerbaciones graves o frecuentes a pesar de utilizar corticoesteroides inhalados y agonistas β_2 de acción larga, incluso combinado con el tiotropio.[A13] Sin embargo, estos fármacos tienen generalmente más efectos secundarios que los corticoesteroides inhalados, como náuseas, diarrea y pérdida de peso. Aunque estos efectos secundarios tienden a disminuir con el tiempo, los pacientes a menudo suspenden estos medicamentos poco después de iniciarlos. Como resultado, los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 solo se recomiendan en los pacientes con EPOC que experimentan síntomas persistentes o exacerbaciones recurrentes a pesar del tratamiento con antagonistas muscarínicos de acción larga, agonistas β de acción larga y corticoesteroides inhalados.

EPOC eosinofílica

Algunos pacientes tienen una eosinofilia sustancial en el esputo o la sangre. En esos pacientes, el tratamiento con mepolizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la interleucina 5 en forma de 100 mg por vía subcutánea cada 4 semanas durante 1 año, puede reducir las exacerbaciones.[A14]

Tratamiento restitutivo de α_1-antitripsina

A los pacientes con una deficiencia de α_1-antitripsina y signos de enfermedad pulmonar les puede beneficiar el tratamiento restitutivo con una infusión semanal de Prolastin (una mezcla patentada de inhibidores de proteasas) de 60 mg/kg.[20] No se recomienda el tratamiento restitutivo en los pacientes heterocigotos.

Rehabilitación pulmonar

Se ha demostrado que la rehabilitación no cambia la función pulmonar, pero la educación y el entrenamiento con ejercicios pueden mejorar significativamente la calidad de vida, el sentido de dominio de la enfermedad de los pacientes y el rendimiento en los ejercicios según se evalúa con la ergometría y la prueba de la marcha de 6 minutos. En todos los pacientes con EPOC, estos efectos son, en promedio, comparables o superiores al beneficio que puede obtenerse con la farmacoterapia.[A15]

Tratamiento quirúrgico

Se han utilizado tres intervenciones quirúrgicas principales en pacientes seleccionados con EPOC: bullectomía, reducción del volumen pulmonar y trasplante de pulmón (cap. 87).

Bullectomía

Una bulla se define como un espacio aéreo contiguo que mide más de 1 cm, y una bulla gigante se define como la ocupación de más del 30% de un hemitórax. La bullectomía hay que considerarla en los pacientes que tienen una bulla gigante y que tienen síntomas persistentes o limitaciones en el ejercicio a pesar del tratamiento médico y la rehabilitación. La probabilidad de inducir un beneficio y la magnitud del riesgo de una intervención quirúrgica vienen dictadas en gran medida por la evaluación de las características del parénquima en el pulmón no bulloso. Los pacientes con enfisema difuso, además de la enfermedad bullosa, corren un mayor riesgo de sufrir una muerte perioperatoria y tienen menos probabilidades de experimentar un beneficio sustancial que los que tienen un pulmón circundante relativamente normal que está poco expandido debido al volumen ocupado por la bulla gigante.

Reducción del volumen pulmonar

La reducción del volumen pulmonar se basa en la premisa de que la reducción del aumento del volumen pulmonar que aparece en los pacientes con un enfisema ayudaría a promover una mejor mecánica diafragmática, reduciría la disnea asociada a la hiperinflación torácica y mejoraría la sujeción parenquimatosa de las vías respiratorias durante la espiración, lo que conduciría a una mejora de los flujos espiratorios. Dos intervenciones generales intentan alcanzar estos objetivos: la cirugía de reducción del volumen pulmonar y las intervenciones broncoscópicas diseñadas para producir una pérdida regional de volumen (cap. 87). La cirugía de reducción del volumen pulmonar, que por lo general se realiza con un abordaje toracoscópico, puede reducir la mortalidad en los pacientes con enfermedad predominante del lóbulo superior, pero no en los pacientes con un enfisema no predominante en el lóbulo superior. Los pacientes con un VEM_1 inferior al 20% del valor predicho y una capacidad para el ejercicio baja o una D_{LCO} inferior al 20% corren un alto riesgo de muerte perioperatoria y no se les debe ofrecer la cirugía.

El abordaje broncoscópico elimina la necesidad de realizar una incisión en la pared torácica. Las regiones pulmonares enfisematosas pueden desinflarse mediante la colocación endoscópica de válvulas bronquiales unidireccionales, bobinas endobronquiales o endoprótesis transbronquiales. Tales intervenciones pueden proporcionar un beneficio modesto, principalmente en los pacientes con un enfisema heterogéneo, con fisuras interlobulares intactas y sin ventilación interlobular colateral (cap. 87).[A16] Estas intervenciones también pueden beneficiar a los pacientes con un enfisema homogéneo, pero sin ventilación colateral. Se están evaluando otros dispositivos, como los conductos de derivación de la vía respiratoria.

Trasplante de pulmón

El trasplante de pulmón (cap. 87) es una opción para una amplia variedad de enfermedades pulmonares avanzadas, como la EPOC. Inicialmente se recomendó el trasplante de un solo pulmón en los pacientes con EPOC, pero los datos emergentes indican una mejor supervivencia a largo plazo en los que reciben trasplantes de pulmón bilaterales, por lo que alrededor del 75% de los trasplantes son actualmente bilaterales. La EPOC es la causa ahora de alrededor del 25% de los trasplantes de pulmón realizados en EE. UU. La mediana de supervivencia después de un trasplante de pulmón en la EPOC es de 5,8 años.

PREVENCIÓN

Dado que la gran mayoría de los que tienen EPOC la sufren como resultado de exposiciones por inhalación, evitar dichas exposiciones reducirá la incidencia de la enfermedad.[21] La exposición por inhalación más frecuentemente identificada asociada a la EPOC es el consumo de cigarrillos, y es fundamental dejar de fumar, lo que reduce la velocidad de disminución de la función pulmonar medida (cap. 363).

EXACERBACIONES AGUDAS DE LA EPOC

Una exacerbación aguda de la EPOC se define como un aumento de la disnea por encima del estado habitual del paciente, un aumento de la tos o un aumento y cambio en el carácter de la producción de moco. Las exacerbaciones agudas de la EPOC conllevan una mortalidad a corto plazo de alrededor del 10%, tienen un efecto perjudicial independiente en la calidad de vida y son responsables de alrededor del 60% de los costes médicos directos de la EPOC.

EPIDEMIOLOGÍA

El riesgo de exacerbación aguda de la EPOC aumenta con el incremento de la obstrucción crónica al flujo de aire, pero hay una heterogeneidad sustancial en la frecuencia de las exacerbaciones en cualquier grado de obstrucción al flujo de aire. El mejor factor predictivo de los pacientes con probabilidad de tener exacerbaciones recurrentes es el antecedente de exacerbaciones recurrentes. Las exacerbaciones muestran una estacionalidad, y la mayor frecuencia se produce durante los meses de invierno.

BIOPATOLOGÍA

La última vía frecuente para una exacerbación, independientemente del estímulo inicial, es una respuesta inflamatoria caracterizada por la inflamación de las vías respiratorias, la hipersecreción de moco y la constricción del músculo liso de las vías respiratorias, que se combinan para producir la clásica tríada de disnea, tos y esputo. Los virus y bacterias patógenos pueden estar implicados en un 75-80% de las exacerbaciones agudas de la EPOC. Los virus más frecuentemente implicados son el rinovirus (cap. 329), el virus de la gripe (cap. 332), el virus paragripal (cap. 331), el virus sincitial respiratorio (cap. 330), los coronavirus (cap. 334) y el adenovirus (cap. 333). Muchos pacientes con bronquitis crónica están colonizados de forma continua por especies bacterianas que también han sido implicadas en las exacerbaciones, en particular *Streptococcus pneumoniae* (cap. 268), *Haemophilus influenza* (cap. 277), *Moraxella catarrhalis* (cap. 277) y, en menor medida, *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 282). En los estudios de cohortes de pacientes con una colonización crónica, la adquisición de un nuevo genotipo de estas especies se asocia a un mayor riesgo de exacerbación y al desarrollo de nuevos anticuerpos específicos contra la cepa que contribuyen a la respuesta inflamatoria característica de una exacerbación. El respaldo adicional para la hipótesis de que la exposición a los microorganismos infecciosos es una fuente probable de exacerbaciones de la EPOC proviene de la observación de que la frecuencia de tales exacerbaciones disminuyó durante el distanciamiento social y el uso extendido de mascarillas faciales para ayudar a controlar la difusión de la enfermedad durante la pandemia de síndrome respiratorio agudo grave provocada por el coronavirus 2.

Es probable que también contribuyan otras exposiciones ambientales, en particular en el 20-25% en el que no se ha identificado ningún microorganismo patógeno

ni exposición infecciosa. Por ejemplo, las visitas al departamento de urgencias por síntomas respiratorios en los pacientes con EPOC aumentan en las épocas de mayor contaminación del aire.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Debido a que las exacerbaciones agudas de la EPOC suelen ir acompañadas de fiebre o se producen tras el contacto con otros sujetos enfermos, los síntomas son generalmente similares a los de la bronquitis aguda (cap. 84). Se debe interrogar al paciente sobre los síntomas agudos, los antecedentes de exacerbaciones, la presencia de enfermedades concomitantes, como las enfermedades cardíacas, cualquier exposición infecciosa, el estado funcional basal, la respuesta anterior al tratamiento (si la hay) y la presencia de somnolencia o confusión que pueda indicar una hipercapnia. Además de las exacerbaciones agudas de la EPOC, otras posibilidades que deben considerarse son la insuficiencia cardíaca descompensada (cap. 45), la neumonía (cap. 85), la embolia pulmonar (cap. 68) y el neumotórax (cap. 86). Es menos probable un tumor de las vías respiratorias grandes.[22]

La exploración física debe incluir la evaluación de las constantes vitales y los signos de dificultad respiratoria (es decir, el uso de músculos accesorios, las retracciones intercostales, la taquipnea y la incapacidad de decir oraciones completas). La exploración cardíaca debe evaluar la presencia de taquicardia, ritmo irregular y signos de insuficiencia cardíaca izquierda o derecha, incluidos los estertores bibasilares, una presión venosa yugular elevada, la congestión hepática, el edema periférico y el galope S3. El estado mental anómalo debería suscitar preocupación por la hipercapnia.

La evaluación de laboratorio debe incluir una oximetría y, en los pacientes con dificultades respiratorias u otras razones para sospechar una hipercapnia, una gasometría arterial. Dado que la taquicardia, la presión venosa yugular elevada y el edema periférico pueden observarse tanto en la insuficiencia cardíaca izquierda como en la derecha, la medida de la concentración circulante del péptido natriurético encefálico en los pacientes puede ayudar a identificar a los pacientes con una insuficiencia cardíaca izquierda significativa (cap. 45). Las pruebas en el punto de atención de detección de la proteína C reactiva para orientar la prescripción de antibióticos pueden reducir el número de tales prescripciones sin que haya indicios de efectos negativos.[A17]

Una radiografía de tórax demostrará anomalías en alrededor del 15% de los pacientes, pero probablemente alterará el tratamiento solo en alrededor del 5% de los casos. Siempre debe obtenerse una radiografía de tórax en cualquier paciente con dolor torácico, leucocitosis, antecedentes de enfermedades cardíacas u otras complicaciones acompañantes. Una TC del tórax no está indicada de forma sistemática, pero una TC con contraste es el modo de evaluación preferido de los pacientes en los que se considera seriamente una embolia pulmonar (cap. 68). En la mayoría de las circunstancias, es poco probable que un cultivo de esputo influya en el tratamiento.

TRATAMIENTO

Los antibióticos y los corticoesteroides son beneficiosos para los pacientes con exacerbaciones agudas de la EPOC.[A18] Las indicaciones para la hospitalización son la hipercapnia, la acidemia o la dificultad respiratoria significativa a pesar del tratamiento broncodilatador. En otros casos, la decisión es subjetiva y requiere que se tenga en cuenta la situación de vida del paciente, el apoyo social, el transporte, la fiabilidad y la capacidad de realizar actividades de la vida diaria. Del mismo modo, en los pacientes que ingresan para recibir tratamiento hospitalario, el momento del alta depende de estas mismas consideraciones.

La infección bacteriana está involucrada en alrededor del 50% de los casos de exacerbaciones agudas de la EPOC. Los antibióticos, que deben seleccionarse en función de la necesidad de cubrir los microorganismos patógenos más frecuentes (es decir, *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza* y *Moraxella catarrhalis*), reducen la duración de los síntomas, en particular en los pacientes con la tríada de tos, aumento de la disnea y esputo (tabla 76-3). En los pacientes con una EPOC grave, con antecedentes de hospitalización reciente o colonización previa por *Pseudomonas aeruginosa,* debe considerarse la posibilidad de utilizar un antibiótico con actividad contra *Pseudomonas,* como 750 mg diarios de levofloxacino por vía oral durante 7-10 días. En la elección específica del fármaco deben tenerse en cuenta las pautas locales de resistencia a los antibióticos de estas especies, pero entre los ejemplos están la azitromicina (500 mg diarios por vía oral) o la amoxicilina-clavulánico (875 mg/125 mg por vía oral dos veces al día) durante 5 días. Si se continúa la administración de dosis bajas (250 mg cada 2 días) de azitromicina durante 3 meses después de una infección es posible reducir significativamente la probabilidad de fracaso terapéutico.[A19]

Deben administrarse glucocorticoides (p. ej., 40 mg diarios por vía oral durante 5 días) a los pacientes con síntomas lo suficientemente graves como para presentarse en urgencias, y los corticoesteroides parenterales no son más eficaces y se asocian a posibles complicaciones y morbilidad.[A20] A los pacientes se les debe tratar con un broncodilatador de acción corta para ayudar a aliviar la disnea; los agonistas β y los antimuscarínicos son igualmente eficaces en este contexto. No se recomiendan las metilxantinas.

Los pacientes con hipoxemia deben ser tratados con oxígeno suplementario en una cantidad suficiente para mantener una SaO_2 superior al 90%. Algunos pacientes pueden experimentar un modesto aumento de la PCO_2 debido a cambios en su patrón respiratorio y en el emparejamiento V/Q, pero este fenómeno no debe ser una razón para abstenerse de administrar oxígeno suplementario. En los pacientes con dificultad respiratoria persistente, hipercapnia aguda o acidemia, la ventilación no invasiva con presión positiva (NIPPV) (cap. 91) puede mejorar estos parámetros y reducir la necesidad de ventilación mecánica cruenta, el número de días en la UCI y la mortalidad.[A21] En el caso de los pacientes con una hipoxemia resistente, hipercapnia progresiva o acidemia a pesar de la NIPPV, la intubación endotraqueal y el soporte con ventilación mecánica (cap. 91) están indicados si tal intervención se corresponde con los deseos del paciente. Debe tenerse cuidado en prescribir una frecuencia respiratoria relativamente baja para evitar la hiperinsuflación dinámica («auto-PEEP») en el marco de la obstrucción al flujo aéreo espiratorio. Si la evaluación muestra la presencia de auto-PEEP, puede utilizarse PEEP exógena para reducir el trabajo muscular de la pared torácica asociado al inicio de la inspiración.

TABLA 76-3 TRATAMIENTO HOSPITALARIO DE LAS EXACERBACIONES DE LA EPOC

Prueba diagnóstica	Radiografía de tórax, oximetría, gasometría y ECG Se aconsejan otras pruebas en función de la indicación clínica
Tratamiento broncodilatador	Agonista β_2 de acción corta Considere el ipratropio si la respuesta clínica es inadecuada
Antibióticos	Se recomiendan si: 1) hay un aumento de la disnea, del volumen del esputo y de la purulencia del esputo; 2) hay un aumento de la purulencia del esputo junto con el aumento de la disnea o del volumen del esputo, o 3) hay necesidad de ventilación asistida Tratamiento empírico inicial con amoxicilina más ácido clavulánico (875 mg/125 mg por vía oral dos veces al día durante 5-7 días), un antibiótico macrólido (p. ej., 500 mg de azitromicina por vía oral durante 5 días) o doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día durante 5 a 7 días) en función de las pautas de resistencia bacteriana local Tratamiento posterior basado en cultivos de esputo y de sangre
Corticoesteroides sistémicos	Prednisolona oral diaria, 30-40 mg (o su equivalente) durante 5 días
Oxígeno suplementario	Mantenga la saturación de oxígeno en el 88-92% Vigile en la gasometría la hipercapnia y la acidosis
Ventilación asistida	Las indicaciones de la NIPPV son la acidemia respiratoria (pH arterial ≤ 7,35) o la disnea grave con signos clínicos de fatiga de los músculos respiratorios o aumento del trabajo respiratorio

ECG, electrocardiograma; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; NIPPV, ventilación no invasiva con presión positiva; UCI, unidad de cuidados intensivos.
Datos tomados de http://goldcopd.com.

PREVENCIÓN

La vacunación anual contra la gripe (cap. 332) reduce la hospitalización relacionada con la EPOC. Los datos son menos claros para la vacunación antineumocócica polivalente (cap. 15), pero las recomendaciones son administrarla a pacientes mayores de 65 años, a pacientes con enfermedades cardíacas u otras enfermedades asociadas y a pacientes con una EPOC grave.

Los pacientes que sufren una exacerbación que requiere tratamiento con corticoesteroides corren un mayor riesgo de sufrir exacerbaciones adicionales en el año siguiente al episodio inicial. Deben considerarse las intervenciones que han demostrado disminuir este riesgo.

Los fármacos inhalados frecuentemente prescritos (es decir, agonistas β de acción larga, antagonistas muscarínicos de acción larga, corticoesteroides inhalados) reducen las exacerbaciones aproximadamente en un 20% en los pacientes con antecedentes de exacerbaciones. El beneficio aditivo es modesto, y se recomienda añadir corticoesteroides inhalados al tratamiento broncodilatador inhalado simple o doble en los pacientes que todavía sufren exacerbaciones. En el caso de los pacientes que siguen teniendo exacerbaciones con este régimen, puede añadirse un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (roflumilast en los pacientes con bronquitis crónica y exacerbaciones recurrentes) o azitromicina (250 mg por vía oral al día) para reducir el riesgo de exacerbaciones aproximadamente en un 25% en los pacientes con antecedentes de exacerbaciones de la EPOC.[A22] Los pacientes que reciben azitromicina de forma crónica requieren una evaluación del intervalo QT electrocardiográfico y tienen un riesgo bajo (alrededor del 5%), pero apreciable, de pérdida auditiva reversible durante el tratamiento. Lamentablemente, otros antibióticos profilácticos generalmente no han logrado reducir las exacerbaciones.[A23] El tratamiento con glucocorticoides orales, con o sin teofilina concomitante, tampoco es eficaz.[A24]

PRONÓSTICO

En los pacientes con EPOC, la espirometría posterior al broncodilatador (v. tabla 76-1 y fig. 76-1), que se evalúa habitualmente con el VEM_1 (% del valor predicho), predice la mortalidad y otros resultados importantes para la salud. El índice de masa corporal, la obstrucción al flujo aéreo, la disnea y el índice de capacidad de ejercicio (BODE) tienen más valor predictivo de la mortalidad que el porcentaje del VEM_1 predicho por sí solo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2023 Report). http://goldcopd.org. Accessed March 29, 2023.
2. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, et al. Prevalence, characteristics, and prognosis of early chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:671-80.
3. Siddharthan T, Grigsby MR, Goodman D, et al. Association between household air pollution exposure and chronic obstructive pulmonary disease outcomes in 13 low- and middle-income country settings. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:611-20.
4. Agustí A, Hogg JC. Update on the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2019;381:1248-56.
5. Tejwani V, Fawzy A, Putena N, et al. Emphysema progression and lung function decline among angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockade users in the COPDGene cohort. *Chest*. 2021;160:1245-54.
6. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med*. 2020;382:1443-55.
7. Franciosi AN, Hobbs BD, McElvaney OJ, et al. Clarifying the risk of lung disease in SZ alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:73-82.
8. Ragland MF, Strand M, Baraghoshi D, et al. 10 year follow-up of lung function, respiratory symptoms, and functional capacity in the COPDGene study. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19:381-8.
9. Celli BR, Wedzicha JA. Update on clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2019;381:1257-66.
10. Simons SO, Elliott A, Sastry M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: an interdisciplinary perspective. *Eur Heart J*. 2021;42:532-40.
11. Maselli DJ, Hardin M, Christenson SA, et al. Clinical approach to the therapy of asthma-COPD overlap. *Chest*. 2019;155:168-77.
12. Tiddens HAWM, Meerburg JJ, van der Eerden MM, et al. The radiological diagnosis of bronchiectasis: what's in a name? *Eur Respir Rev*. 2020;29:190120.
13. Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2022;399:2227-42.
14. Nici L, Mammen MJ, Charbek E, et al. Pharmacologic management of chronic obstructive pulmonary disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:e56-69.
15. Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, et al. Screening for chronic obstructive pulmonary disease: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *JAMA*. 2022;327:1806-11.
16. Macrea M, Oczkowski S, Rochwerg B, et al. Long-term noninvasive ventilation in chronic stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:e74-87.
17. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, et al. Home oxygen therapy for adults with chronic lung disease. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:e121-41.
18. Wang M, Liou J, Lin CW, et al. Association of cardiovascular risk with inhaled long-acting bronchodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nested case-control study. *JAMA Intern Med*. 2018;178:229-38.
19. Tashkin DP, Strange C. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: what is their role in therapy? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2587-601.
20. Chapman KR, Chorostowska-Wynimko J, Koczulla AR, et al. Alpha 1 antitrypsin to treat lung disease in alpha 1 antitrypsin deficiency: recent developments and clinical implications. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:419-32.
21. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet*. 2022;400:921-72.
22. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, et al. Differential diagnosis of suspected COPD exacerbations in the acute care setting: best practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207:1134-44.
23. Ruan H, Zhang H, Wang J, et al. Readmission rate for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2023;206:107090.
24. Yang YL, Xiang ZJ, Yang JH, et al. Association of β-blocker use with survival and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2020;41:4415-22.
25. Gershon AS, Maclagan LC, Luo J, et al. End-of-life strategies among patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:1389-96.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Incorporan la disnea comunicada por el paciente, los resultados de la espirometría, la distancia en prueba de la marcha de 6 minutos y el índice de masa corporal para generar una puntuación que oscila entre 0 y 10, y las puntuaciones más altas indican un mayor riesgo de muerte, y las que van de 7 a 10, una mortalidad a los 48 meses de alrededor del 80%.

Las exacerbaciones son determinantes independientes de la calidad de vida relacionada con la salud y se asocian a un aumento de la mortalidad a corto plazo (alrededor del 10% en el caso de los pacientes hospitalizados con una exacerbación) y de la mortalidad a más largo plazo (el 43% a 1 año, el 49% a 2 años). La hipoxemia en reposo, la pérdida de peso, un índice de masa corporal bajo, una disnea más grave y la baja tolerancia al ejercicio predicen de forma independiente la mortalidad en los pacientes con EPOC.[23] El diagnóstico de la EPOC es también un factor de riesgo del cáncer de pulmón (cap. 177). Dado que la mayoría de los pacientes con EPOC tienen un historial de tabaquismo significativo, la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares (cap. 40) también aumenta. Si están indicados los β-bloqueantes para una enfermedad cardiovascular, pueden utilizarse de forma segura en pacientes con EPOC a la vez que se reduce el riesgo cardiovascular.[24]

La farmacoterapia puede amortiguar la reducción anual habitual del VEM_1 aproximadamente en 5 ml al año.[A25] En el caso de los pacientes con hipoxemia en reposo, la oxigenoterapia reduce la mortalidad. En los pacientes con una limitación significativa del ejercicio en el entorno del enfisema predominante del lóbulo superior, la cirugía de reducción del volumen pulmonar (cap. 87) reduce la mortalidad. La atención en fase terminal de la EPOC avanzada incluye cuidados paliativos y el uso prudente de los opiáceos para contener la disnea (cap. 3).[25]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Zhou Y, Zhong NS, Li X, et al. Tiotropium in early-stage chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2017;377:923-35.
A2. Nagata K, Horie T, Chohnabayashi N, et al. Home high-flow nasal cannula oxygen therapy for stable hypercapnic COPD: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206:1326-35.
A3. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, et al. Effect of home noninvasive ventilation with oxygen therapy vs oxygen therapy alone on hospital readmission or death after an acute COPD exacerbation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:2177-86.
A4. Lacasse Y, Sériès F, Corbeil F, et al. Randomized trial of nocturnal oxygen in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1129-38.
A5. Prieur G, Delorme M, Lebret M, et al. Nasal high-flow during exercise in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19:291-302.
A6. Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, et al. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12.
A7. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374:2222-34.
A8. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378:1671-80.
A9. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:1076-84.
A10. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med*. 2020;383:35-48.
A11. Chen H, Deng Z-X, Sun J, et al. Association of inhaled corticosteroids with all-cause mortality risk in patients with COPD: a meta-analysis of 60 randomized controlled trials. *Chest*. 2023;163:100-14.
A12. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:553-64.
A13. Janjua S, Fortescue R, Poole P. Phosphodiesterase-4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5.
A14. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1613-29.
A15. Burge AT, Cox NS, Abramson MJ, et al. Interventions for promoting physical activity in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4.
A16. van Agteren JE, Hnin K, Grosser D, et al. Bronchoscopic lung volume reduction procedures for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2.
A17. Butler CC, Gillespie D, White P, et al. C-reactive protein testing to guide antibiotic prescribing for COPD exacerbations. *N Engl J Med*. 2019;381:111-20.
A18. Dobler CC, Morrow AS, Beuschel B, et al. Pharmacologic therapies in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2020;172:413-22.
A19. Vermeersch K, Gabrovska M, Aumann J, et al. Azithromycin during acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring hospitalization (BACE). A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:857-68.
A20. Walters JA, Tan DJ, White CJ, et al. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3.
A21. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, et al. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7 CD004104.
A22. Vermeersch K, Gabrovska M, Aumann J, et al. Azithromycin during acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbations requiring hospitalization (BACE). A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:857-68.
A23. Janjua S, Mathioudakis AG, Fortescue R, et al. Prophylactic antibiotics for adults with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;1 CD013198.
A24. Jenkins CR, Wen FQ, Martin A, et al. The effect of low-dose corticosteroids and theophylline on the risk of acute exacerbations of COPD: the TASCS randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2021;57:2003338.
A25. Celli BR, Anderson JA, Cowans NJ, et al. Pharmacotherapy and lung function decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:689-98.

77

FIBROSIS QUÍSTICA

HARTMUT GRASEMANN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La fibrosis quística, que es una de las enfermedades génicas autosómicas recesivas que acortan la vida, es más frecuente en las poblaciones de raza blanca, se debe a la ausencia o reducción de la función de la proteína transmembrana reguladora de la conductancia de la fibrosis quística (CFTR). La CFTR, que se expresa en las superficies mucosas de la vía aerodigestiva, las glándulas sudoríparas y los conductos deferentes, conduce el flujo de cloro, bicarbonato y tiocianato a través de las membranas celulares. La pérdida de la función de la CFTR en las vías respiratorias de los pacientes con una fibrosis quística conduce a una enfermedad pulmonar progresiva.

EPIDEMIOLOGÍA

En el norte de Europa y en América, la incidencia de la fibrosis quística es aproximadamente de 1:2.500-1:3.000 nacidos vivos. La prevalencia mundial de la fibrosis quística es de aproximadamente 1 de cada 60.000, con unos 100.000 casos en total, pero la prevalencia en EE. UU. es aproximadamente de 1:10.000 (lo que da lugar a unos 35.000 casos). Aunque la mayoría de los pacientes son de ascendencia europea, la enfermedad también se observa en los hispanoamericanos (aproximadamente 1:7.000), los afroamericanos (aproximadamente 1:12.000) y, con poca frecuencia, los nativos americanos. La enfermedad rara vez se diagnostica en África o Asia. Con la mejora en el tratamiento y el pronóstico, los adultos afectados son hoy más que los niños y los adolescentes.[1]

BIOPATOLOGÍA

La ausencia o deficiencia de la función de la CFTR causa una deshidratación de las superficies mucosas y secreciones viscosas que obstruyen los compartimentos de la luz y los conductos.

Glándulas sudoríparas

Las concentraciones de cloruro de sodio (NaCl) en las glándulas sudoríparas son inicialmente isotónicas con el plasma, pero la función de la CFTR normalmente recupera el NaCl para minimizar la pérdida de sal a medida que el sudor viaja a la superficie de la piel. En la fibrosis quística, las concentraciones de cloro en el sudor son de 60 mEq/l o más, valor que se utiliza en la definición del caso, en comparación con las concentraciones de cloro en el sudor en los sujetos no afectados, que casi siempre son inferiores a 20 mEq/l. Dado que el sudor de los sujetos con fibrosis quística es casi isotónico con el plasma, los pacientes se deshidratan en condiciones que causan una sudoración considerable. Sin embargo, debido a que sus concentraciones plasmáticas de sodio no aumentan, perciben menos sensación de sed que cuando los sujetos normales sudan mucho.

Senos y pulmones

La disfunción de la CFTR en las vías respiratorias da lugar a una reducción de la secreción de cloro y bicarbonato por el epitelio respiratorio en la luz de las vías respiratorias. Además, la absorción de sodio por las células epiteliales de las vías respiratorias aumenta. Este desequilibrio en el transporte de iones conduce a la deshidratación de la superficie de las vías respiratorias. La reducción de la altura de la capa líquida de la superficie de la vía respiratoria reduce la limpieza mucociliar y, por consiguiente, provoca un taponamiento de las vías respiratorias con moco.

Por razones que no son del todo claras, las vías respiratorias de la fibrosis quística constituyen un nicho ecológico que favorece las infecciones por microorganismos patógenos, como especies de *Staphylococcus* y *Pseudomonas*. La infección suele caracterizarse por la formación de biopelículas, en las que las bacterias no se dividen en su mayoría; en consecuencia, los antibióticos son menos eficaces de lo que serían en las infecciones tradicionales. Estos microorganismos activan respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas en la mucosa de las vías respiratorias (e-fig. 77-1). Lamentablemente, los neutrófilos polimorfonucleares no pueden destruir la biopelícula, pero sus enzimas

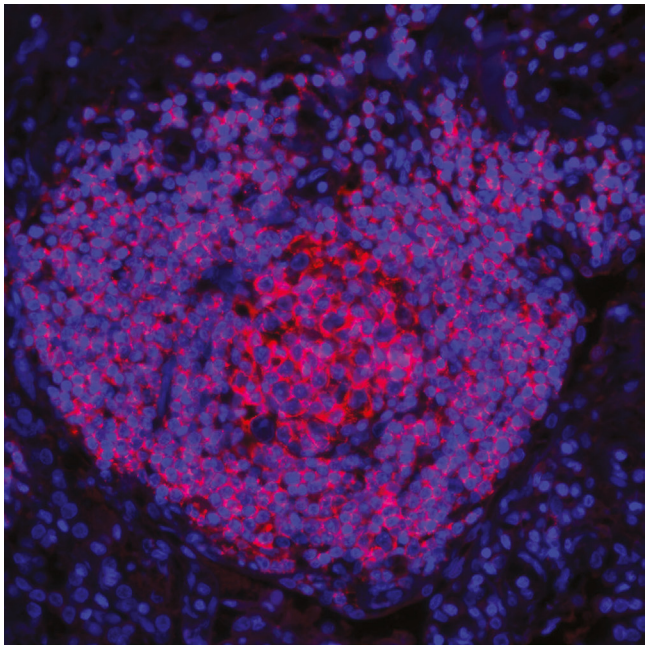

E-FIGURA 77-1. Folículo linfático de la submucosa de la vía respiratoria del explante pulmonar antes del trasplante. El marcador de linfocitos B CD20 se tiñe de rojo, y el marcador nuclear DAPI, de azul.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

(especialmente la elastasa de los neutrófilos) sí causan daños colaterales que provocan inflamación, destrucción de la pared de las vías respiratorias y bronquiectasias (cap. 78).

Se cree que las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar de la fibrosis quística se producen cuando el aumento de la actividad metabólica en la biopelícula da lugar al reclutamiento de más neutrófilos en las vías respiratorias. Estos neutrófilos no sufren apoptosis rápidamente, sino que se desintegran y forman trampas extracelulares del neutrófilo que activan a los macrófagos locales que luego aumentan la respuesta inflamatoria. Este proceso conduce a una mayor obstrucción de las vías respiratorias y a una disminución mensurable del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEM_1) en las pruebas de función pulmonar.

Páncreas

En la fibrosis quística clásica, la incapacidad de los conductos pancreáticos exocrinos para secretar bicarbonato y cloro conduce a una autodigestión pancreática. Mientras que el páncreas normal secreta diariamente entre 1 y 1,5 l de líquido rico en bicarbonato y cloro, el de un paciente con fibrosis quística secreta menos de la mitad de ese volumen, porque el páncreas exocrino es reemplazado por la infiltración de grasa y la inflamación crónica. En muchos casos, esta inflamación también provoca la pérdida de la función endocrina del páncreas, lo que da lugar a la diabetes mellitus relacionada con la fibrosis quística.

Hígado

En las vías biliares, la ausencia de hidratación mediada por la CFTR conduce a la obstrucción de los conductos biliares, lo que puede causar una cirrosis (cap. 139) y sus complicaciones. En muchos pacientes con fibrosis quística, las concentraciones de aminotransferasa ligeramente elevadas son la única anomalía hepática, pero alrededor del 5% de los pacientes progresan a una insuficiencia hepática que requiere un trasplante (cap. 140). La enfermedad hepática se presenta a menudo en la infancia, y el alelo SERPINA1 Z puede inducir una predisposición génica.

Otros órganos

El intestino delgado secreta alrededor de 1,8 l de líquido al día (por cada 70 kg de masa corporal). La secreción anómala mediada por la CFTR provoca una hidratación inadecuada del contenido del intestino delgado, lo que a su vez puede provocar estreñimiento e invaginación, principalmente en el íleon y el apéndice.

Otras afecciones asociadas son la estatura baja, el retraso en la maduración sexual, las acropaquias digitales (v. fig. 39-9), las arrugas en las manos y los pies, la alcalosis hipoclorémica hipopotasémica (cap. 104), el reflujo gástrico (cap. 124) y la esofagitis (cap. 124).

Genética

Aunque se han descrito más de 2.000 variantes de CFTR, alrededor del 70% de todos los pacientes con una fibrosis quística tienen al menos una copia de F508del: el gen que codifica la CFTR carece del codón de la fenilalanina en la posición 508. Se cree que el origen es una mutación fundadora surgida hace unos 52.000 años en Oriente Medio.

Las diversas variantes de CFTR causantes de la fibrosis quística pueden interferir prácticamente en todos los aspectos de la expresión de las proteínas (tablas 77-1 y 77-2). Una limitación del sistema de clasificación actual es que algunas mutaciones (incluidas W1282X, F508del y R117H) muestran defectos moleculares combinatorios, lo que puede explicar parte de la variabilidad observada en las respuestas a los tratamientos moduladores de la CFTR.

Los pacientes con las variantes más graves de CFTR (clases I a III) suelen sufrir una insuficiencia pancreática, pero otros pacientes pueden conservar alguna función pancreática. Los estudios de asociación pangenómicos indican que las variantes de los genes que codifican la mucina y los canales iónicos alternativos podrían explicar parte de la variación en las enfermedades pulmonares, sinusales, pancreáticas y hepatobiliares. Por ejemplo, los pacientes que son homocigotos respecto a la mutación F508del, pero que, no obstante, tienen una función pulmonar estable hasta las décadas quinta o sexta de la vida, suelen tener variantes en el canal epitelial de sodio.

TABLA 77-1 CLASIFICACIÓN DE LAS VARIANTES CAUSANTES DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

	DISFUNCIÓN DE LA CFTR	VARIANTES FRECUENTES
Clase I	Reducción acentuada o síntesis nula	W1282X, G542X, R563X
Clase II	La proteína se pliega mal, degradación prematura	F508del, N1303K
Clase III	Regulación desordenada, unión de ATP e hidrólisis	G551D, G551S, G1349D
Clase IV	Conductividad o compuerta del cloruro defectuosas	R117H, R334W, R347P
Clase V	Transcriptos, promotor o religación reducidos	2789 +5 G>A, A445E
Clase VI	Recambio acelerado de la superficie de la célula	120del23, F508del rescatado, N287Y

CFTR, proteína transmembrana reguladora de la conductancia de la fibrosis quística.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Enfermedad pulmonar

Entre las manifestaciones pulmonares están la tos productiva crónica y los crepitantes a la auscultación. La retención de mucosidad y la inflamación de las vías respiratorias pueden causar sibilancias crónicas. Incluso en los niños con diagnóstico en el cribado neonatal pueden detectarse bronquiectasias (cap. 78) en las imágenes de tomografía computarizada de tórax hasta en el 30% de los lactantes a los 3 meses de edad, lo que aumenta a cerca del 60% a los 3 años de edad, incluso sin una enfermedad pulmonar clínica.

Al igual que en el asma (cap. 75) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 76), la exacerbación de la enfermedad pulmonar de la fibrosis quística se ve frecuentemente precedida de una infección respiratoria viral. Las exacerbaciones se caracterizan por el aumento de la tos, la disnea y, a menudo, los cambios en el color y la viscosidad del esputo. La fiebre es poco frecuente, pero puede aparecer una hipoxemia. Durante el aislamiento social impuesto por la pandemia de síndrome respiratorio agudo grave provocada por el coronavirus 2, las tasas de exacerbaciones pulmonares de fibrosis quística se redujeron, lo que parece apuntar a una causa infecciosa exógena subyacente como la responsable de una fracción importante de la exacerbación.

En la fibrosis quística, la colonización endobronquial polimicrobiana secundaria está dominada por *Staphylococcus aureus* (incluido *Staphylococcus aureus* multirresistente) y *Pseudomonas aeruginosa*. Las especies de *Burkholderia, Stenotrophomonas* y los anaerobios son menos frecuentes, pero pueden asociarse a una mayor respuesta inflamatoria. También pueden surgir infecciones por *Aspergillus* y *Candida*.

Durante una exacerbación, el VEM_1 suele disminuir al menos un 10% con respecto al valor basal anterior. Las pruebas de función pulmonar también suelen mostrar una disminución del flujo espiratorio medio (FEM 25-75) o un aumento del índice de depuración pulmonar (cap. 73). Con el tiempo, las exacerbaciones repetidas conducen a una pérdida progresiva de la función pulmonar y a las bronquiectasias (cap. 78), predominantemente en los lóbulos superiores (fig. 77-1). La prueba radiográfica de la sinusitis es frecuente, al igual que los pólipos nasales, pero solo una minoría de los pacientes con fibrosis quística tienen una enfermedad crónica de los senos paranasales (cap. 394), que se manifiesta con dolor, anosmia, congestión y secreción.

Enfermedad digestiva

Los lactantes con una fibrosis quística son proclives a padecer un íleo meconial y una obstrucción del intestino delgado que pueden requerir una intervención quirúrgica que les salve la vida al nacer. En muchos pacientes, una hidratación inadecuada provoca el síndrome de obstrucción intestinal distal, que puede dar lugar a una invaginación ileoileal (cap. 128) que puede requerir una operación urgente. Las heces voluminosas e insuficientemente hidratadas también pueden causar estreñimiento crónico, dolor abdominal, hemorroides y prolapso rectal.

Hasta el 90% de los pacientes con una fibrosis quística sufren una insuficiencia pancreática (cap. 130) con una malabsorción de las grasas resultante que lleva a deficiencias en las vitaminas liposolubles D, A, K y E. La osteopenia y las coagulopatías son secuelas frecuentes de estas deficiencias.[2] La minoría de los pacientes que conservan inicialmente la suficiencia pancreática suelen tener mutaciones más leves de las clases IV o V, pero, aun así, están sujetos a una pancreatitis crónica (cap. 130) que puede llevar a una insuficiencia pancreática final. Muchos pacientes con una fibrosis quística sufren una esofagitis por reflujo (cap. 124). La hipertensión portal debida a la afectación del hígado[3] aumenta el riesgo de varices esofágicas.

Aspectos reproductivos

A algunos hombres se les diagnostica una fibrosis quística después de evaluarles por una infertilidad (cap. 216). La producción de esperma es normal, pero prácticamente todos los hombres con una fibrosis quística padecen una ausencia bilateral congénita

TABLA 77-2 VARIANTES ASOCIADAS A LA FIBROSIS QUÍSTICA CON UNA FRECUENCIA SUPERIOR AL 1%

VARIANTE (> 1%)	PORCENTAJE DE TODAS LAS VARIANTES	ORIGEN
F508del	66%	Oriente Medio
G542X	2,4%	España
G551D	1,6%	Inglaterra
N1303K	1,3%	Italia
W1282X	1,2%	Judíos askenazíes

Datos tomados de http://www.genet.sickkids.on.ca/resource/Table1.html.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

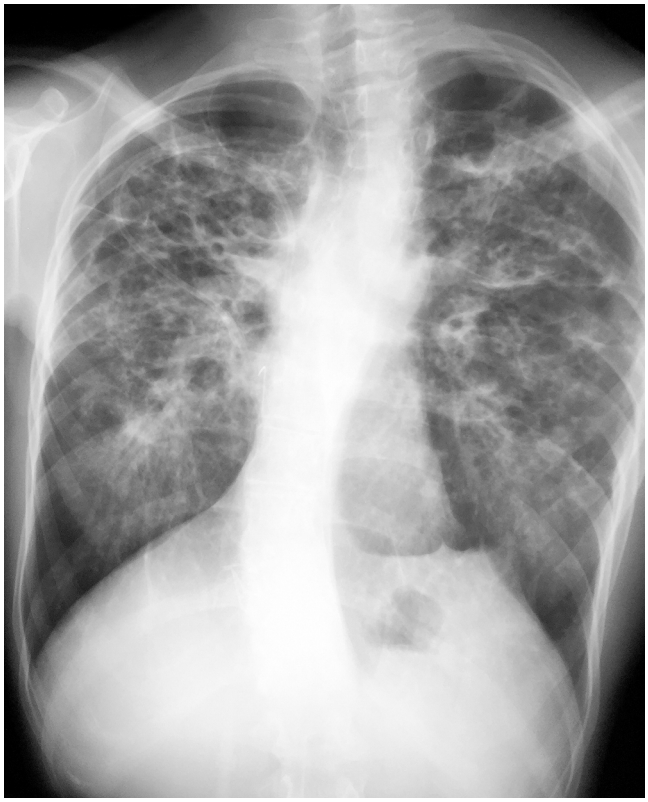

FIGURA 77-1. Fibrosis quística. La radiografía de tórax muestra bronquiectasias quísticas que afectan preferentemente a los dos lóbulos superiores con sus correspondientes bullas apicales bilaterales. Pérdida de volumen bilateral del lóbulo superior con retracción de las regiones hiliares cefálicas. (Por cortesía de Paul Stark, MD.)

de los conductos deferentes. Muchas mujeres con una fibrosis quística pueden tener dificultades para concebir debido a la obstrucción del cuello uterino con moco viscoso.

Otras manifestaciones

A los 30 años, aproximadamente un tercio de los pacientes tienen una diabetes relacionada con la fibrosis quística (cap. 210). Aunque rara vez se produce una cetoacidosis, pueden aparecer las complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes mellitus. Los riesgos de osteoporosis (cap. 225), osteopenia y fractura también aumentan en frecuencia con la edad.

Los pacientes que tienen una fibrosis quística también tienen una predisposición a la estatura baja, el retraso del desarrollo, las infecciones por micobacterias atípicas (cap. 300), la apnea obstructiva del sueño (cap. 374), la hipertensión pulmonar (cap. 69), los cálculos biliares (cap. 141), la amenorrea (cap. 218), la artritis reumatoide relacionada con la fibrosis quística (cap. 243), el eritema nudoso (cap. 407), los cálculos renales (cap. 111) y la insuficiencia renal crónica (cap. 116).

DIAGNÓSTICO

En EE. UU., el estudio de cribado sistemático de los recién nacidos para detectar la fibrosis quística se realiza mediante la medida del tripsinógeno inmunorreactivo a partir de una punción en el talón al nacer. Esta prueba es muy sensible, pero relativamente menos específica. En los lactantes que tienen al principio resultados positivos, la mayoría de los hospitales realizan análisis de mutación genética como siguiente paso. En los pacientes cuyo análisis genético es negativo y en los que se utiliza el grupo de las 40 mutaciones de CFTR más frecuentes, se requiere la secuenciación del gen, que puede no estar disponible en todos los centros. En los pacientes con sospecha de fibrosis quística, pero en los que solo se ha identificado una mutación, se requiere la prueba del sudor para establecer el diagnóstico. Incluso si los pacientes tienen dos mutaciones de CFTR, la prueba del sudor mediante iontoforesis con pilocarpina es la prueba diagnóstica estándar. Los valores de cloro iguales o superiores a 60 mEq/l son diagnósticos de la fibrosis quística, y los valores inferiores a 30 mEq/l son normales. Los resultados límite (entre 30 y 59 mEq/l) pueden asociarse a variantes de CFTR más leves y a la *forma frustrada* de fibrosis quística.

En los lactantes con esteatorrea o retraso en el crecimiento, los análisis genéticos de las variantes de CFTR deben complementar las pruebas estándar. La prueba del sudor puede ser falsamente positiva en los pacientes que tienen diabetes insípida nefrógena (cap. 206), malnutrición (cap. 197), enfermedad de Addison (cap. 208) o hipoparatiroidismo (cap. 227).

En algún paciente ocasional, la fibrosis quística puede presentarse en la edad adulta. Casi todos estos pacientes tienen una rinosinusitis crónica (cap. 394), y muchos tienen infecciones respiratorias recurrentes (incluida bronquitis [cap. 84] y bronquiectasias [cap. 78]), dolor abdominal y pancreatitis (cap. 130).[4] Si el cultivo de esputo revela *Pseudomonas, S. aureus,* micobacterias atípicas u hongos, el médico debe sospechar una posible fibrosis quística. La evaluación clínica debe incluir una espirometría, una tomografía computarizada de los senos y el tórax, y una prueba del sudor. La radiografía de tórax suele mostrar indicios de bronquiectasias quísticas, especialmente en los lóbulos superiores (v. fig. 77-1), que se hacen más evidentes en una tomografía computarizada (fig. 77-2). En casos avanzados también puede aparecer una hipertensión pulmonar (e-fig. 77-2).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los trastornos que pueden imitar la fibrosis quística son las bronquiectasias (cap. 78), la aspiración crónica, la tuberculosis (cap. 299), las inmunodeficiencias primarias o secundarias (cap. 231), la enfermedad de Crohn (cap. 127) y las enfermedades del tejido conectivo (como la artritis reumatoide [cap. 243] y el síndrome de Sjögren [cap. 247]), la discinesia ciliar primaria (cap. 78) y el síndrome de Shwachman-Diamond (cap. 231).

En algunos pacientes que tienen un fenotipo clínico que señala una fibrosis quística, el diagnóstico no puede establecerse, ya sea porque la prueba del sudor es normal o porque no pueden identificarse dos mutaciones génicas. Estos pacientes tienen lo que ahora se denomina un trastorno relacionado con CFTR. En algunos de estos pacientes, un análisis exhaustivo de las regiones codificadoras de CFTR y que la flanquean puede ayudar a establecer el diagnóstico de fibrosis quística.

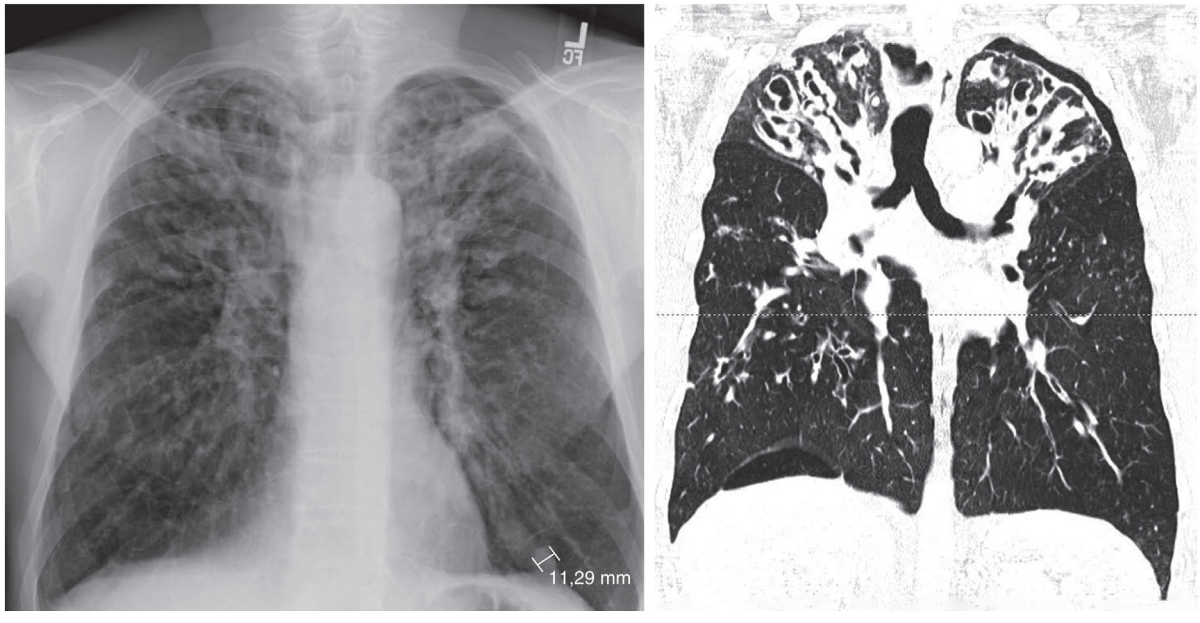

FIGURA 77-2. La radiografía de tórax y la tomografía computarizada muestran bronquiectasias en un paciente con fibrosis quística.



E-FIGURA 77-2. Fibrosis quística con hipertensión pulmonar y cardiopatía pulmonar. La radiografía de tórax muestra hiperinflación, arterias pulmonares centrales bilaterales dilatadas, bronquiectasias tubulares y quísticas en los dos lóbulos superiores, tapones de moco y una bulla apical derecha. (Por cortesía de Paul Stark, MD.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO

En EE. UU., casi todos los pacientes con fibrosis quística reciben la atención de un equipo asistencial multidisciplinar muy especializado en un centro acreditado por la Cystic Fibrosis Foundation, donde se logran mejores resultados que en otros entornos.[5] El tratamiento de apoyo estándar incluye la limpieza de las vías respiratorias, los medicamentos mucolíticos, los broncodilatadores, el tratamiento de las infecciones, el tratamiento antiinflamatorio, la restitución de las enzimas pancreáticas y la limpieza del intestino. Los potenciadores y correctores de la CFTR pueden beneficiar sustancialmente a los pacientes con ciertas mutaciones de CFTR.[6]

Limpieza de las vías respiratorias

La eliminación de la mucosidad viscosa de las vías respiratorias se facilita con el ejercicio,[A1] así como con la fisioterapia torácica, que incluye el drenaje postural, la percusión y los chalecos externos que utilizan la vibración. Lo óptimo es realizar la fisioterapia torácica dos o tres veces al día. También son útiles una mascarilla espiratoria de presión positiva, el drenaje realizado por el propio paciente y la técnica de espiración forzada. La limpieza de las vías respiratorias puede mejorarse con mucolíticos, entre ellos la ADNasa recombinante humana (dornasa α, 2,5 mg una vez al día por inhalación),[A2] la *N*-acetilcisteína (10-30 ml de una solución al 10% cada 6 h) y los fármacos osmóticos (p. ej., 4 ml de solución salina hipertónica al 7%, nebulizada dos veces al día) inmediatamente antes de estas técnicas de limpieza de las vías respiratorias.

En el caso de síntomas de los senos nasales, es eficaz la irrigación salina nasal con o sin xilitol (12 mg disueltos en 240 ml de agua en un frasco de irrigación de los senos durante 10 días) y los corticoesteroides tópicos (p. ej., 100 µg de betametasona dos veces al día durante 6 semanas). La poliposis nasal y la obstrucción de los senos nasales también pueden tratarse con técnicas quirúrgicas (cap. 394).

Tratamiento de la infección

El tratamiento con antibióticos debe centrarse en los microorganismos identificados en el esputo o en el frotis faríngeo. Los microorganismos típicos son especies de *Staphylococcus* (cap. 267), *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 282) y micobacterias atípicas (cap. 300). Cada vez se observan más *Staphylococcus aureus* resistentes a múltiples fármacos, y las especies de *Burkholderia* resistentes a múltiples fármacos (cap. 282) se acompañan de una alta morbilidad y mortalidad.

Los tratamientos ambulatorios de la infección crónica por *Pseudomonas* incluyen la solución de tobramicina nebulizada (300 mg dos veces al día durante 28 días de ciclos intermitentes), el polvo de tobramicina inhalado (112 mg dos veces al día durante 28 días de ciclos intermitentes), la colistina en aerosol (1-2 millones de unidades dos veces al día) o el aztreonam inhalado (75 mg inhalados cada 8 h durante 28 días).[A3] En el caso de las infecciones por *Staphylococcus aureus,* en comparación, no hay pruebas suficientes que avalen el tratamiento antimicrobiano crónico.

En la exacerbación de la enfermedad pulmonar suelen prescribirse antibióticos orales en cursos de 2-3 semanas.[7] Según el cultivo y los resultados de la sensibilidad, las opciones son el ciprofloxacino (500-750 mg dos veces al día), la trimetoprim/sulfametoxazol (1 comprimido de doble potencia dos veces al día), la amoxicilina (1 g tres veces al día), el linezolid (600 mg dos veces al día), la eritromicina (500 mg cuatro veces al día) y la claritromicina (500 mg dos veces al día) (caps. 78 y 266).[8] Otras opciones son la doxiciclina, la tetraciclina, la minociclina y la tigeciclina (cap. 266).

Para las exacerbaciones graves, los pacientes pueden requerir antibióticos intravenosos: las opciones son las penicilinas, las cefalosporinas, los aminoglucósidos, los macrólidos, la vancomicina, los carbapenémicos, el aztreonam, la colistina, las sulfamidas y las quinolonas (cap. 266). En las infecciones por micobacterias atípicas se requiere un tratamiento combinado (cap. 300).

Lamentablemente, muchos de estos antibióticos tienen efectos secundarios significativos, como la nefrotoxicidad; la dosis debe adaptarse a la función renal. La resistencia a los antibióticos es frecuente y puede complicar la elección entre las opciones de antibióticos.

Broncodilatadores

La hiperreactividad de las vías respiratorias con importancia clínica, presumiblemente causada por la inflamación crónica de las vías respiratorias, es casi universal entre los pacientes con fibrosis quística (cap. 75). El tratamiento con broncodilatadores β-adrenérgicos inhalados puede incluir el salbutamol (en aerosol o polvo seco, 90-180 µg cada 4-6 h, o 3 ml de una solución al 0,083% [2,5 mg] nebulizada tres o cuatro veces al día) y el salmeterol (50 µg inhalados dos veces al día). Suele combinarse un fármaco β-adrenérgico con un anticolinérgico, como el bromuro de ipratropio (dos inhalaciones de 17 µg dos veces al día) o el tiotropio (1,25 µg inhalados diariamente). Los inhaladores combinados (como 20 µg de bromuro de ipratropio/120 µg de sulfato de salbutamol, 1 inhalación cuatro veces al día o 0,5 mg de bromuro de ipratropio/3,0 mg de sulfato de salbutamol, 3 ml nebulizados cuatro veces al día) pueden ser más fáciles de usar para los pacientes.

Fármacos antiinflamatorios

Los antibióticos macrólidos tienen propiedades antimicrobianas e inmunomoduladoras. La azitromicina en dosis subinhibitorias (250-500 mg tres veces por semana) puede mejorar la función pulmonar y el aumento de peso, y suele recomendarse independientemente de que los pacientes padezcan una infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*.[9] Dado que la azitromicina crónica puede dar lugar a una resistencia bacteriana, hay que examinar a los pacientes en busca de micobacterias no tuberculosas (cap. 300) antes de comenzar y luego a intervalos de 6 o 12 meses; la azitromicina debe suspenderse en presencia de una infección micobacteriana no tuberculosa activa.

El ibuprofeno en dosis altas (comprimidos de 800 mg que se ajustan para lograr concentraciones séricas de entre 50 y 100 µg/ml) puede reducir la velocidad de disminución del VEM_1 y se recomienda en los pacientes menores de 18 años que tengan un VEM_1 inferior al 60% del predicho. La estrecha ventana terapéutica y los efectos secundarios limitan la utilidad clínica de este tratamiento.

Se recomiendan los corticoesteroides, tanto inhalados (p. ej., beclometasona, fluticasona, budesonida; cap. 75) como orales (p. ej., prednisona hasta 1 mg/kg en días alternos, prestando especial atención a los efectos adversos) en los pacientes que padecen asma o aspergilosis broncopulmonar alérgica (cap. 311). La aspergilosis broncopulmonar alérgica debe tratarse con prednisona (0,5-2,0 mg/kg/día durante 1-2 semanas, y después se reducen a lo largo de 1-3 meses). Puede añadirse itraconazol (5 mg/kg/día, hasta un máximo de 400 mg por día, durante 3-6 meses) si los pacientes con aspergilosis broncopulmonar tienen una respuesta lenta o deficiente a los corticoesteroides o si sufren una recaída; también se recomienda si los pacientes sufren toxicidad por esteroides.

Correctores y potenciadores de la CFTR

En los pacientes que tienen mutaciones que originan defectos de apertura *(gating)* (incluida G551D, que afecta a alrededor del 4% de la población con fibrosis quística), el ivacaftor (un potenciador de la CFTR en dosis de 150 mg dos veces al día) puede aumentar el VEM_1, así como disminuir la concentración de cloro en el sudor, aumentar el peso y reducir la frecuencia de hospitalizaciones.[10,11] El ivacaftor está actualmente aprobado en los pacientes con al menos una de las 38 mutaciones *gating* o de religación de la CFTR.

Casi en el 50% de los pacientes con una fibrosis quística que son homocigotos respecto a los alelos F508del, una combinación de un corrector de la CFTR (400 mg diarios de lumacaftor) más ivacaftor (250 mg dos veces al día) puede mejorar modestamente el VEM_1 y aumentar el intervalo entre las hospitalizaciones.[A4,A5] La combinación de tezacaftor (100 mg una vez al día) e ivacaftor (150 mg dos veces al día) también mejora el VEM_1 y reduce las frecuencias de exacerbación pulmonar con un perfil aceptable de efectos secundarios en los pacientes que son homocigotos respecto a F508del.[A6,A7] La combinación de tres fármacos del corrector de la CFTR elexacaftor (200 mg una vez al día) más tezacaftor (100 mg una vez al día) e ivacaftor (150 mg dos veces al día) puede mejorar el valor de VEM_1 en los pacientes homocigotos con respecto a F508del en un 10% en comparación con el tezacaftor más el ivacaftor y en un 14% en pacientes heterocigotos con respecto a F508del y con una mutación mínima de la función, lo que extiende dicho tratamiento aproximadamente al 90% de los pacientes.[A8-A11] Sin embargo, el tratamiento con el modificador de la CFTR puede provocar graves efectos secundarios, y las dosis deben reducirse en los pacientes que presenten una insuficiencia hepática o que tomen inhibidores de CYP3A como el itraconazol o la claritromicina.

La mejora de la función de la CFTR puede beneficiar incluso a los pacientes con una neumopatía avanzada,[11] si bien tal vez no interrumpa la respuesta inflamatoria continua en las vías respiratorias con bronquiectasias o infección crónica. Puede ser necesario iniciar fármacos moduladores de los canales de iones en el período perinatal para prevenir la enfermedad pulmonar y, potencialmente, otras manifestaciones orgánicas, como la insuficiencia pancreática endocrina y la diabetes relacionada con la fibrosis quística.

A pesar de que se han realizado investigaciones durante más de dos decenios desde el descubrimiento de la CFTR, la genoterapia no es actualmente una opción terapéutica eficaz. Se desconoce actualmente si las tecnologías de ácidos nucleicos, los oligonucleótidos de antisentido, CRISPR/Cas9 o el tratamiento con células troncales pluripotentes inducidas tendrán utilidad clínica.

Tratamiento restitutivo de enzimas pancreáticas

La restitución de las enzimas pancreáticas (cap. 130) es un componente esencial del tratamiento de los pacientes con fibrosis quística. La dosificación (v. tabla 130-5) debe apuntar a la práctica eliminación de la esteatorrea. Las enzimas pancreáticas orales son inactivadas por el ácido del estómago. Se prefieren las cápsulas con cubierta entérica o las microesferas resistentes a los ácidos en lugar de la supresión ácida con bloqueantes H_2 o inhibidores de la bomba de protones (v. tabla 124-1), en parte porque los inhibidores de la bomba de proteínas pueden aumentar el riesgo de neumonía. La absorción de vitaminas liposolubles (D, A, K y E) puede ser inadecuada a pesar del tratamiento con enzimas pancreáticas, por lo que deben vigilarse las concentraciones sanguíneas de estas vitaminas y deben suplementarse las vitaminas cuando sea necesario.[12]

Fármacos digestivos

Prácticamente todos los pacientes con una fibrosis quística deberían recibir un régimen intestinal empírico para evitar el estreñimiento. Se utilizan habitualmente aceite mineral (p. ej., 15-45 ml/día, según el producto), sena (17,2-34,4 mg por día) y laxantes osmóticos (p. ej., polietilenglicol 3350 0,5-1 g/kg/día hasta un máximo de 40 g/día). La lactulosa es otra alternativa, pero puede causar flatulencia o dolor abdominal en dosis elevadas.

Una complicación más grave es el síndrome de obstrucción intestinal distal, que puede ocurrir con la deshidratación o el uso de analgésicos opiáceos. Esta complicación suele requerir la hospitalización, la rehidratación intravenosa y la administración por sonda nasogástrica de polietilenglicol isoosmótico 3350 más una solución electrolítica (20-40 ml/kg/h hasta un máximo de 1 l/h durante 8 h) o diatrizoato (Gastrografina). A menudo se requiere una consulta quirúrgica si la obstrucción del intestino delgado persiste.

Otros sistemas orgánicos

El sudor puede causar una pérdida de sal excesiva, con la consiguiente deshidratación e hipotensión. Los adolescentes y los adultos con fibrosis quística

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Burgel P-R, Burnet E, Regard L, Martin C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: the implications for adult care. *Chest*. 2023;163:89-99.
2. Regard L, Martin C, Chassagnon G, et al. Acute and chronic non-pulmonary complications in adults with cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2019;13:23-8.
3. Scott J, Jones AM, Piper Hanley K, et al. Review article: epidemiology, pathogenesis and management of liver disease in adults with cystic fibrosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55:389-400.
4. Gramegna A, Aliberti S, Seia M, et al. When and how ruling out cystic fibrosis in adult patients with bronchiectasis. *Multidiscip Respir Med*. 2018;13:29.
5. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med*. 2020;8:65-124.
6. Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, et al. Clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: a clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205:529-39.
7. Stanford GE, Dave K, Simmonds NJ. Pulmonary exacerbations in adults with cystic fibrosis: a grown-up issue in a changing cystic fibrosis landscape. *Chest*. 2021;159:93-102.
8. Szentpetery S, Flume PA. Optimizing outcomes of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24:606-11.
9. Nichols DP, Odem-Davis K, Cogen JD, et al. Pulmonary outcomes associated with long-term azithromycin therapy in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:430-7.
10. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, et al. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2021;397:2195-211.
11. Foucaud P, Mercier JC. CFTR pharmacological modulators: a great advance in cystic fibrosis management. *Arch Pediatr*. 2023;30:1-9.
12. Mielus M, Sands D, Woynarowski M. Improving nutrition in cystic fibrosis: a systematic literature review. *Nutrition*. 2022;102:111725.
13. Pilewski JM. Update on lung transplantation for cystic fibrosis. *Clin Chest Med*. 2022;43:821-40.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

requieren unos 6.000 mg (3 cucharaditas) de sal al día. Se recomiendan los alimentos naturalmente ricos en sal, pero a menudo se añaden comprimidos profilácticos de cloruro de sodio.

Dado que el daño pancreático puede provocar una diabetes relacionada con la fibrosis quística, se recomienda realizar una prueba anual de tolerancia a la glucosa a partir de los 10 años de edad a todos los pacientes a los que no se les haya diagnosticado una diabetes. El tratamiento es similar al de la diabetes de tipo 1 (cap. 210). La necesidad de tratamiento con insulina puede retrasarse con la dieta y el ejercicio.

Las mujeres con una fibrosis quística pueden tener hijos, pero puede ser necesaria la inseminación intrauterina si el cuello uterino está bloqueado con moco viscoso. En los hombres es necesaria aspirar los espermatozoides del epidídimo debido a la ausencia ubicua de conductos deferentes. Los pacientes con fibrosis quística deben someterse a exámenes sistemáticos para detectar la depresión y ansiedad (cap. 362) y ser remitidos a profesionales de salud mental cuando sea adecuado.

Trasplante de pulmón

El trasplante de pulmón (cap. 87), que es un tratamiento que salva vidas en los pacientes con una enfermedad pulmonar en fase terminal, da como resultado una mejor calidad de vida gracias a una mejor función pulmonar, aunque la enfermedad progrese en otros órganos.[13] Los índices actuales de supervivencia de los receptores de trasplantes de pulmón adultos con fibrosis quística son de alrededor del 75% a los 5 años y del 50% a los 10 años. Sin embargo, en los receptores con factores de riesgo, como la infección por *Burkholderia cepacia* compleja o el retrasplante, los resultados son menos favorables. La supervivencia a largo plazo (> 5 años) se ve limitada por la disfunción crónica de los aloinjertos pulmonares (bronquiolitis obliterante y síndrome restrictivo del aloinjerto) y por la reinfección de los pulmones de los donantes por microorganismos patógenos oportunistas.

PREVENCIÓN

Debe ofrecerse asesoramiento genético a todas las parejas en riesgo antes del embarazo. Los exámenes prenatales, especialmente si a un niño anterior se le diagnosticó fibrosis quística, pueden identificar si la futura descendencia puede verse también afectada. El cribado prenatal puede hacer el diagnóstico antes del nacimiento. Los padres también pueden elegir someterse a la fecundación *in vitro* con un embrión al que se haya realizado una prueba de cribado de la fibrosis quística antes de la implantación.

PRONÓSTICO

Entre los factores que influyen en el resultado de los pacientes con fibrosis quística figuran el inicio de un tratamiento eficaz en las primeras etapas de la vida, el número de horas al día que cada paciente dedica a la fisioterapia, el cumplimiento de un régimen médico a menudo complicado, la transición del cuidado de los padres al autocuidado, el seguro y la adaptación psicosocial. Aunque la esperanza de vida de las personas nacidas con fibrosis quística ha aumentado en los últimos años, a menudo tiene lugar una insuficiencia respiratoria o incluso sobreviene la muerte antes de la cuarta década de la vida.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Radtke T, Nevitt SJ, Hebestreit H, et al. Physical exercise training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11 CD002768.

A2. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3 CD001127.

A3. Smith S, Rowbotham NJ, Regan KH. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3 CD001021.

A4. Taylor-Cousar JL, Jain M, Barto TL, et al. Lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease homozygous for F508del-CFTR. *J Cyst Fibros*. 2018;17:228-35.

A5. Graeber SY, Dopfer C, Naehrlich L, et al. Effects of lumacaftor-ivacaftor therapy on cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function in Phe508del homozygous patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:1433-42.

A6. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, et al. Tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*. 2017;377:2013-23.

A7. Donaldson SH, Pilewski JM, Griese M, et al. Tezacaftor/ivacaftor in subjects with cystic fibrosis and F508del/F508del-CFTR or F508del/G551d-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:214-24.

A8. Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10:267-77.

A9. Davies JC, Moskowitz SM, Brown C, et al. VX-659-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N Engl J Med*. 2018;379:1599-611.

A10. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med*. 2019;381:1809-19.

A11. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, et al. Triple therapy for cystic fibrosis Phe508del-gating and -residual function genotypes. *N Engl J Med*. 2021;385:815-25.

78

BRONQUIECTASIAS, ATELECTASIAS Y ENFERMEDADES PULMONARES CAVITARIAS O QUÍSTICAS

ANNE E. O'DONNELL

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

BRONQUIECTASIAS

DEFINICIÓN

Las bronquiectasias son dilataciones anómalas y permanentes de los bronquios y los bronquíolos producidas por ciclos repetidos de infección e inflamación de la vía respiratoria. Las vías respiratorias distales están engrosadas; en las superficies mucosas se forma edema, inflamación y supuración, y en último término hay una neovascularización de las arteriolas bronquiales adyacentes. La formación de bronquiectasias, que pueden ser focales o difusas, está desencadenada por diversos procesos génicos, anatómicos y sistémicos. Las bronquiectasias se deben a alteraciones de los cilios, la eliminación del moco, la reología del moco, el drenaje de las vías respiratorias y las defensas del huésped.[1] Independientemente de la causa, los pacientes con bronquiectasias presentan infecciones crónicas que podrían destruir progresivamente el pulmón.

EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo con las revisiones de las solicitudes a las compañías aseguradoras, se calcula que en EE. UU. 110.000 pacientes o más reciben tratamiento para bronquiectasias no relacionadas con la fibrosis quística (cap. 77), y parece que esas cifras están aumentando.[2] Se han descrito conclusiones similares en el Reino Unido y otras partes del mundo. Datos recientes de EE. UU. mostraron una prevalencia de 4,2/100.000 personas de 18 a 34 años y de 272/100.000 en los mayores de 75 años. En el grupo de ancianos hay una representación desproporcionada de mujeres. En otros estudios epidemiológicos se ha visto que tienen más riesgo de formación de bronquiectasias las personas con menos acceso a la asistencia sanitaria y mayor frecuencia de infecciones pulmonares en la infancia.

BIOPATOLOGÍA

Hasta en un tercio de los casos no se identifica la causa de las bronquiectasias. Otros casos se relacionan con infecciones pulmonares, causas génicas, alteraciones anatómicas y enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias.[3] La mucosa hiperconcentrada de las vías respiratorias es una anomalía patógena característica.

Infecciones pulmonares

Cerca de un tercio de los pacientes con bronquiectasias presentan un desencadenante infeccioso, habitualmente varios años antes del inicio de la enfermedad. Las infecciones virales infantiles, como la tos ferina (cap. 289) y las infecciones bacterianas, pueden producir una lesión permanente de las vías respiratorias causante de bronquiectasias años después de la infección inicial. La tuberculosis micobacteriana, con su consiguiente inflamación granulomatosa de las vías respiratorias, el parénquima pulmonar y los ganglios linfáticos, puede producir posteriormente bronquiectasias (cap. 299), y se han detectado infecciones por micobacterias no tuberculosas como causa y complicación cada vez más frecuentes de las bronquiectasias, particularmente en mujeres blancas mayores de 55 años (cap. 300). Las bronquiectasias relacionadas con micobacterias no tuberculosas afectan característicamente al lóbulo medio derecho y a la língula, y se asocian al patrón de afectación bronquiolar «árbol en brotes» en las tomografías computarizadas (TC) (v. la sección posterior sobre diagnóstico por imagen).

Genética

La fibrosis quística (cap. 77) se caracteriza por bronquiectasias difusas bilaterales. Aunque a muchos pacientes con una fibrosis quística se les diagnostica durante la infancia con una enfermedad multisistémica, pueden presentarse pacientes de mayor edad con tan solo manifestaciones pulmonares, o pulmonares y sinusales. Algunos pacientes con bronquiectasias tienen defectos sutiles en el canal regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística sin un diagnóstico inequívoco de fibrosis quística.

En la discinesia ciliar primaria, las alteraciones de los brazos de dineína impiden el batido ciliar normal. Los pacientes con una discinesia ciliar primaria tienen, por lo general, una enfermedad sinopulmonar e infertilidad, y cerca la mitad de ellos padecen el síndrome de Kartagener con una localización invertida de las vísceras *(situs inversus)* (cap. 55). Los pacientes con una deficiencia de α_1-antitripsina también pueden presentar bronquiectasias.

Causas anatómicas

Los pacientes con alteraciones crónicas del mecanismo deglutorio o disfunción esofágica pueden presentar bronquiectasias focales o difusas predominantemente en los lóbulos inferiores (cap. 124). La lesión pulmonar directa por el ácido o por la aspiración de sustancias en forma de partículas y las neumonías repetidas pueden producir bronquiectasias.

El asma grave (cap. 75) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC; cap. 76) a veces se complican con bronquiectasias.[3] La aspergilosis broncopulmonar alérgica (cap. 311) causa bronquiectasias centrales características en «dedo de guante» en la TC debido a la inflamación crónica y los tapones de moco. Alteraciones de las vías respiratorias, como los tumores endobronquiales (cap. 177), la compresión extrínseca por ganglios linfáticos (síndrome del lóbulo medio derecho) y los cuerpos extraños, son también causas infrecuentes de bronquiectasias localizadas. La traqueobroncomegalia (síndrome de Mounier-Kuhn) se asocia a bronquiectasias distales.

Enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias

La hipogammaglobulinemia primaria (cap. 231) produce infecciones pulmonares repetidas que pueden dar lugar a bronquiectasias. Los pacientes con deficiencias de las subclases de inmunoglobulina G sufren bronquiectasias si la deficiencia da origen a una menor producción de anticuerpos. Se ha observado que los defectos de la adherencia y la quimiotaxis de los neutrófilos (cap. 153) producen bronquiectasias. Los pacientes con una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (cap. 359) tienen mayor prevalencia de bronquiectasias que los pacientes con un sistema inmunitario que funciona normalmente.

Las bronquiectasias constituyen una complicación cada vez más frecuente de las colagenosis, sobre todo la artritis reumatoide (cap. 243) y el síndrome de Sjögren (cap. 247). Es probable que la lesión de las vías respiratorias se deba a una inflamación crónica o a una disfunción esofágica. La enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127) también produce bronquiectasias por mecanismos que no se han determinado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes se presentan con tos crónica y habitualmente tienen expectoración mucopurulenta o purulenta. En ocasiones, la tos seca no productiva es la manifestación principal. Otros síntomas son disnea, hemoptisis intermitente y dolor torácico pleurítico. A veces aparece pérdida de peso, malestar y astenia. Cuando los pacientes tienen reagudizaciones infecciosas pueden presentar fiebre, además de un aumento de los síntomas basales. Los hallazgos físicos en los pacientes con bronquiectasias son inespecíficos: exploración anómala del tórax con sibilancias, crepitaciones o ambas. Las acropaquias son infrecuentes.

La evolución clínica de los pacientes con bronquiectasias es variable. Algunos pacientes tienen pocos síntomas o están asintomáticos, otros presentan tos diaria con expectoración y otros más sufren reagudizaciones ocasionales o frecuentes. En las bronquiectasias se observa un deterioro lento de la función pulmonar; este declive es más rápido en los pacientes infectados por *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 282) y los que tienen reagudizaciones más frecuentes.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico por imagen

Aunque el diagnóstico puede sospecharse por la radiografía simple de tórax, la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) es actualmente el método diagnóstico de referencia para confirmar las bronquiectasias. Los hallazgos característicos de la TC son la falta de afilamiento bronquial, los bronquios visibles en el centímetro periférico de los pulmones y un diámetro bronquial interno mayor que el diámetro de la arteria bronquial acompañante.[4] Otros hallazgos asociados en la TCAR son quistes en el extremo de un bronquio, líneas de ramificación irregulares en forma de árbol con brotes (e-fig. 78-1) que indican una retención del moco (e-figs. 78-2 y 78-3), pérdida de volumen (e-fig. 78-4) y, ocasionalmente, una consolidación asociada (fig. 78-1). La localización de las vías respiratorias bronquiectásicas puede indicar la causa: se observa el predominio de los lóbulos superiores en la fibrosis quística y de los lóbulos inferiores en los síndromes de aspiración (e-fig. 78-5). Mientras que la afectación del lóbulo medio derecho y de la língula indica la presencia de infección por micobacterias no tuberculosas (fig. 78-2 y e-fig. 78-6), las bronquiectasias centrales se observan en la aspergilosis broncopulmonar alérgica (fig. 78-3).

El estudio funcional respiratorio, que debe realizarse en todos los pacientes con sospecha de bronquiectasias, habitualmente muestra obstrucción al flujo aéreo determinada por el cociente entre el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEM_1) y la capacidad vital forzada (CVF) (cap. 73). La gravedad de la obstrucción al flujo aéreo y la velocidad del deterioro se correlacionan con la extensión radiográfica de la enfermedad y la frecuencia de reagudizaciones. La broncoscopia permitirá detectar alteraciones de las vías respiratorias como tumores, deformidades estructurales y cuerpos extraños, y, por tanto, debe plantearse en la evaluación de las bronquiectasias localizadas.

Los cultivos del esputo y del lavado broncoalveolar cuando no se dispone de esputo expectorado son importantes para valorar las complicaciones infecciosas de las bron-

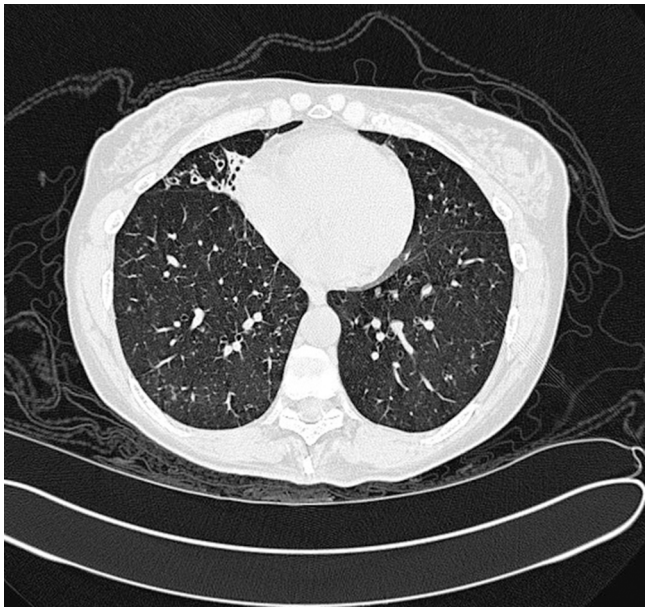

FIGURA 78-2. Imagen de tomografía computarizada de alta resolución de bronquiectasias nodulares por infección micobacteriana no tuberculosa.

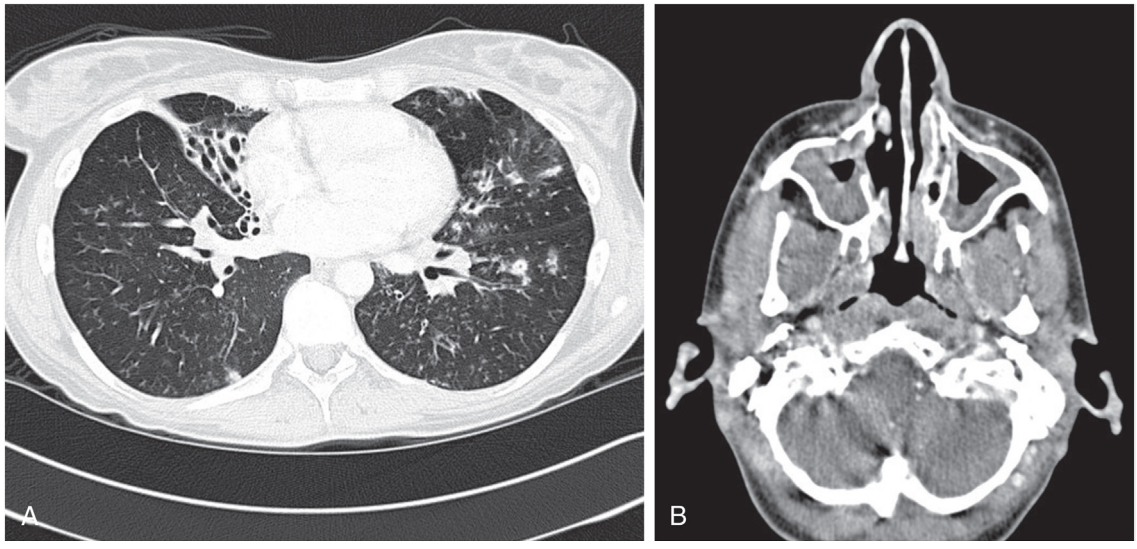

FIGURA 78-1. Bronquiectasias bilaterales. A y B. Imágenes de tomografía computarizada de alta resolución de bronquiectasias bilaterales en una paciente con una discinesia ciliar primaria.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



E-FIGURA 78-1. Imagen de tomografía computarizada de alta resolución de corte fino que muestra bronquiectasias y una pérdida de volumen a la izquierda, y zonas de bronquiectasias cilíndricas leves y bronquiolitis en «árbol con brotes» en el lóbulo inferior derecho.

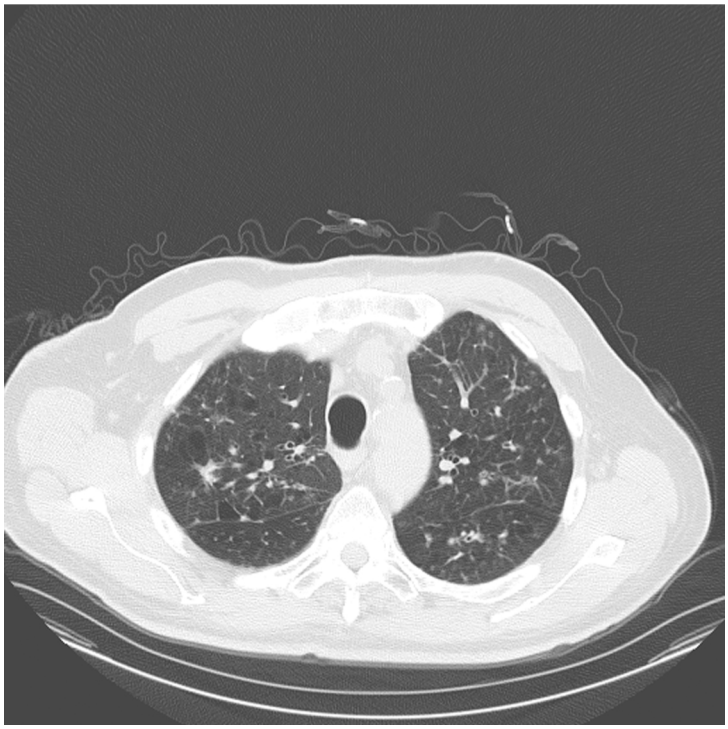

E-FIGURA 78-3. Cambios bronquiectásicos y tapones mucosos superpuestos a cambios enfisematosos difusos en los pulmones.

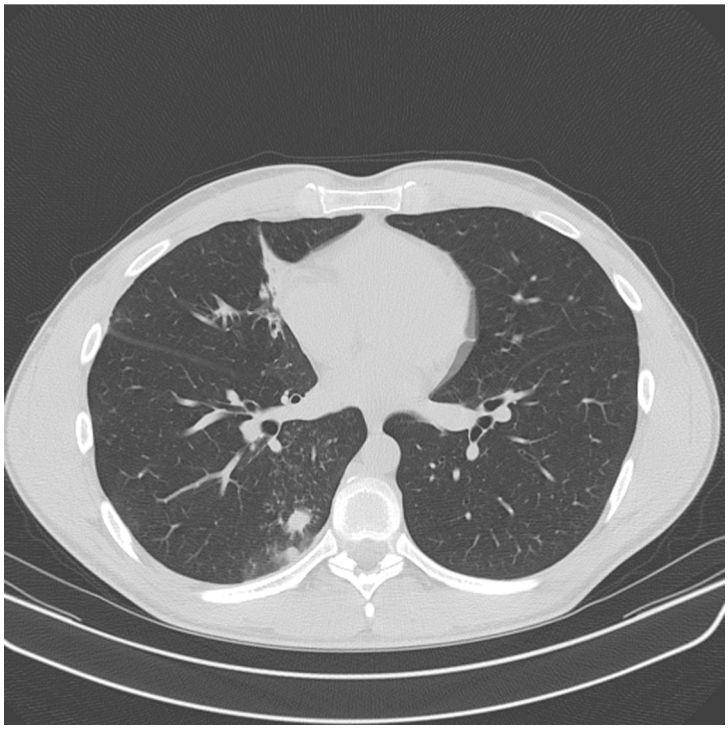

E-FIGURA 78-2. Imagen de tomografía computarizada de alta resolución de corte fino a través de la zona media del tórax; hay bronquiectasias leves en el lóbulo medio derecho adyacentes al corazón y tapones mucosos en las áreas de bronquiectasias de la base derecha.



E-FIGURA 78-4. Bronquiectasias extensas en cortes inferiores del pulmón izquierdo con pérdida de volumen asociada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

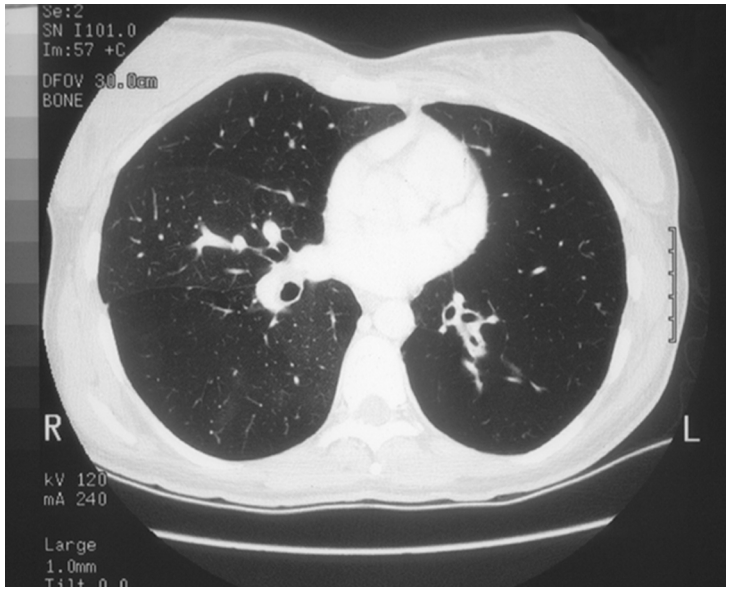

E-FIGURA 78-5. **Corte de tomografía computarizada que muestra una anomalía en «anillo de sello» concordante con una zona localizada de bronquiectasias en el lóbulo inferior derecho.**

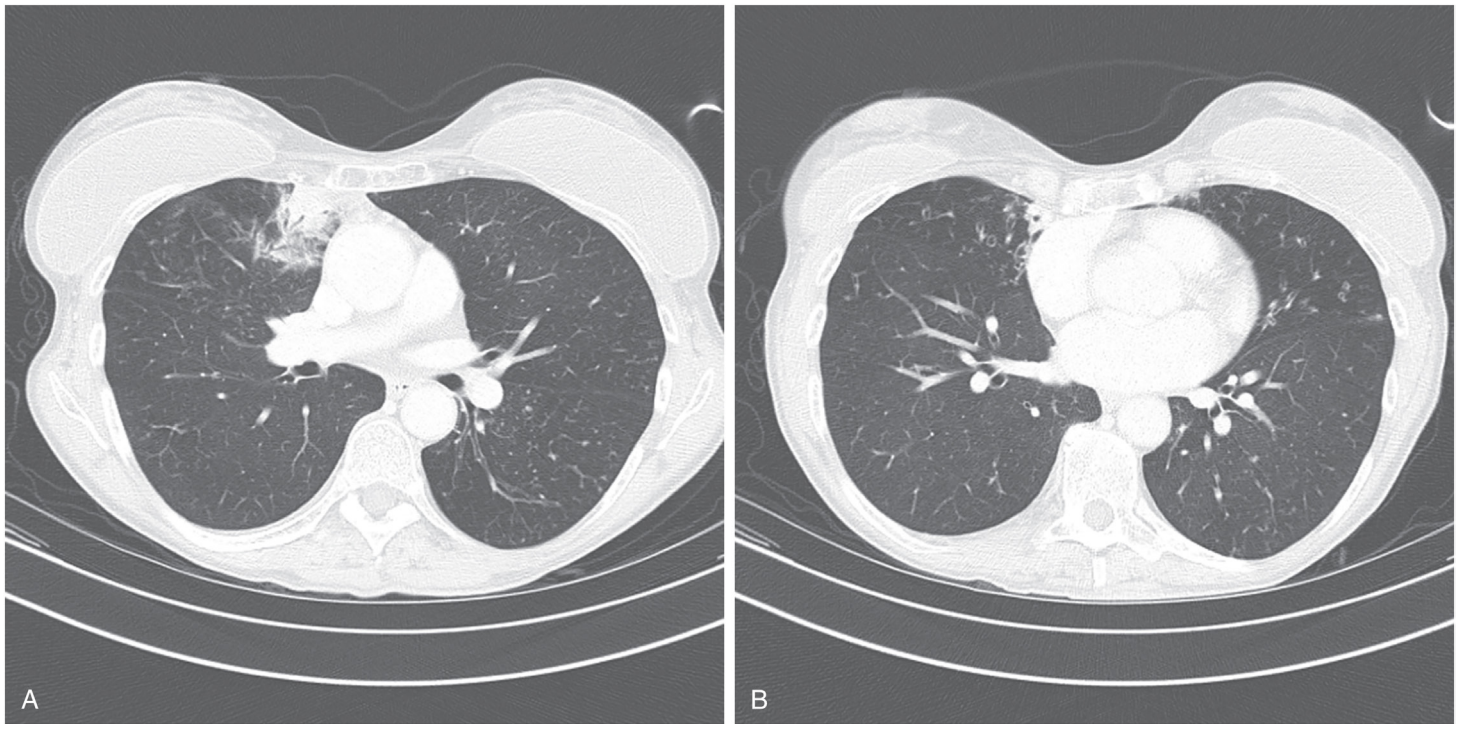

E-FIGURA 78-6. **Infección por micobacterias. A.** Infiltrado neumónico superpuesto a una zona de bronquiectasias en el lóbulo medio derecho. También son visibles implantes mamarios bilaterales. La paciente tenía antecedentes de infección crónica por micobacterias, pero estaba gravemente enferma con una neumonía bacteriana superpuesta cuando se realizó esta prueba. **B.** Seguimiento con imágenes después del tratamiento de la infección aguda. Se observa una zona residual menor de bronquiectasias en el lóbulo medio derecho.

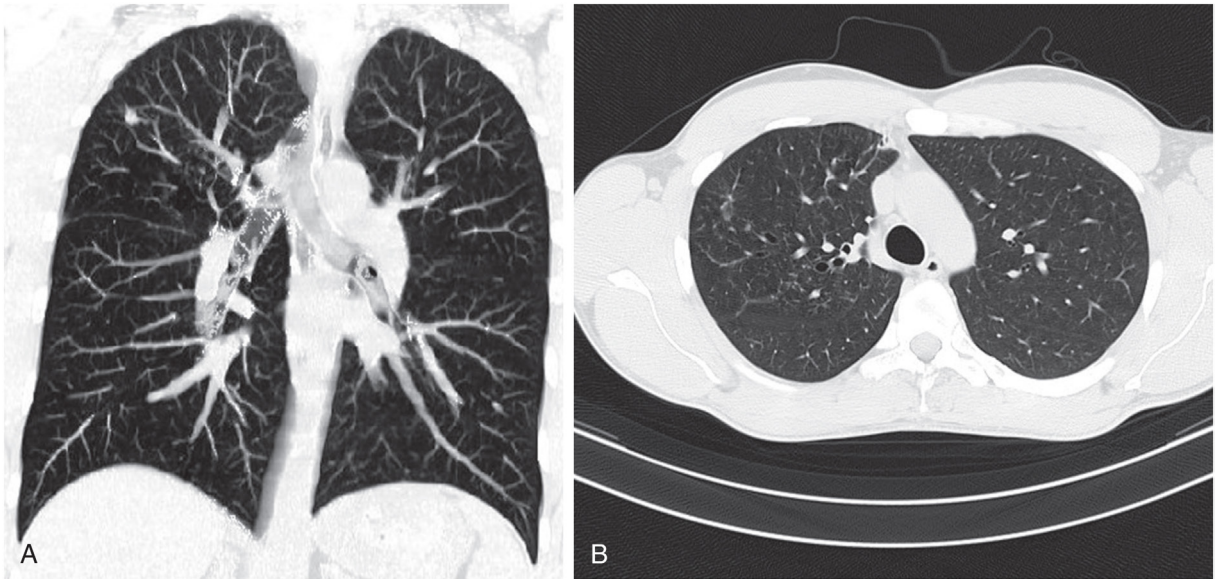

FIGURA 78-3. **A y B. Imágenes de tomografía computarizada de alta resolución de bronquiectasias centrales en dedo de guante causada por una aspergilosis broncopulmonar alérgica; se muestra mejor en el corte frontal de la imagen A.**

quiectasias. Recientemente, ciertas técnicas moleculares han permitido demostrar la presencia de comunidades polimicrobianas diversas en los pulmones de los pacientes con bronquiectasias, tanto en los períodos de estabilidad clínica como durante las reagudizaciones.[5] Los microorganismos predominantes son *P. aeruginosa* y *Haemophilus influenzae,* pero también se detectan en ocasiones microorganismos anaerobios. La presencia de *P. aeruginosa* conlleva un peor pronóstico y reagudizaciones más frecuentes. Los pacientes que carecen de patógenos identificables son los que tienen la enfermedad más leve. La presencia de *Staphylococcus aureus* en la vía respiratoria puede apuntar a la fibrosis quística como causa de las bronquiectasias. *Nocardia* y los hongos, especialmente *Aspergillus* y *Candida,* se cultivan a veces en pacientes con bronquiectasias, pero no siempre requieren tratamiento. Se encuentran micobacterias no tuberculosas con una frecuencia cada vez mayor en las vías respiratorias de los pacientes con bronquiectasias, habitualmente como complicación de unas bronquiectasias preexistentes, aunque en ocasiones son su causa primaria. La evaluación de laboratorio de los pacientes con bronquiectasias debe ser individualizada. En todos los pacientes hay que llevar a cabo cultivos de esputo en busca de bacterias, hongos y micobacterias. Otras pruebas que deben tenerse en consideración son la determinación de la concentración plasmática de inmunoglobulinas y el cribado de enfermedades génicas, especialmente en los pacientes con bronquiectasias difusas. La fibrosis quística (cap. 77) se diagnostica por la elevación de la concentración de cloruro en el sudor y el estudio genético. La discinesia ciliar primaria se evalúa midiendo las concentraciones de óxido nítrico nasal, con pruebas de frecuencia y patrón del latido ciliar y estudios de microscopia electrónica. La deficiencia de α_1-antitripsina se diagnostica determinando su concentración y obteniendo el fenotipo (cap. 76). El cribado de la artritis reumatoide (cap. 243) o el síndrome de Sjögren (cap. 247) también resulta razonable en los pacientes con bronquiectasias difusas.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son reducir la frecuencia de las reagudizaciones y, potencialmente, mejorar la calidad de vida, disminuir los síntomas y modificar la evolución natural de la enfermedad (tabla 78-1).[6-8] El tratamiento de mantenimiento multimodal de los pacientes con la enfermedad más avanzada o sintomática puede incluir la limpieza de las vías respiratorias y los tratamientos antiinflamatorios. El tratamiento antibiótico a largo plazo, que reduce los marcadores de inflamación sistémica y de las vías respiratorias, debe considerarse en los pacientes que tengan de dos a tres reagudizaciones al año o más. La rehabilitación respiratoria también es eficaz. El tratamiento de las reagudizaciones se basa en la gravedad clínica. Dado que los pacientes son muy heterogéneos y los estudios terapéuticos, escasos, se suele optar por individualizar el tratamiento, especialmente porque no existe hoy en día ningún tratamiento aprobado por la Food and Drug Administration de EE. UU. para las bronquiectasias sin relación con la fibrosis quística y porque los tratamientos con eficacia demostrada contra la fibrosis quística suelen resultar ineficaces en esta población de pacientes.

Prevención de las reagudizaciones

Se recomienda la vacunación antineumocócica 23-valente (cap. 15) en los pacientes con bronquiectasias. También es una práctica habitual la vacunación sistemática contra la gripe estacional. Actualmente no se dispone de ninguna vacuna para la prevención de las demás complicaciones infecciosas de las bronquiectasias. Cabe destacar que las reagudizaciones infecciosas parecen haber disminuido durante la pandemia de coronavirus 19 (COVID-19), presumiblemente por el distanciamiento social y el uso de mascarillas.[9]

TABLA 78-1 POSIBLES TRATAMIENTOS DE LAS BRONQUIECTASIAS

Tratamiento del trastorno subyacente, si es posible
Movilización de secreciones
Farmacológicos
Mecánicos
Tratamiento antiinflamatorio
Corticoesteroides inhalados
Macrólidos
Tratamiento antimicrobiano
Específico del patógeno
Cirugía
Enfermedad localizada o resistente
Trasplante
Enfermedad terminal

Adaptado de O'Donnell A. Bronchiectasis. *Chest.* 2008;134:815-823.

Tratamiento de la causa subyacente

En el caso de las afecciones tratables, como la deficiencia de inmunoglobulinas o de α_1-antitripsina (cap. 76), debe considerarse el tratamiento restitutivo (cap. 231), aunque hay pocos datos sobre si estos tratamientos modifican la evolución natural de las bronquiectasias y de las infecciones resultantes. Se debe tratar con corticoesteroides a los pacientes con una aspergilosis broncopulmonar alérgica (cap. 311) para mitigar el proceso inflamatorio que produce las bronquiectasias.

Limpieza de las vías respiratorias

La fisioterapia respiratoria y el uso de dispositivos para facilitar la limpieza mucociliar parecen útiles en las bronquiectasias no relacionadas con la fibrosis quística. Se debe enseñar a los pacientes maniobras de limpieza de las vías respiratorias que realizarán solos.[10] El uso dos veces al día de un dispositivo de presión espiratoria positiva oscilatoria (Acapella) mejora el volumen de esputo y la calidad de vida. Otras técnicas que también podrían ser útiles en la limpieza de las vías respiratorias son la fisioterapia torácica clásica con drenaje postural y los chalecos osciladores de alta frecuencia para la pared torácica. Es probable que la rehabilitación pulmonar formal y el ejercicio beneficien a los pacientes con bronquiectasias. La personalización del tratamiento es la que consigue mejores resultados y cumplimientos.

El tratamiento con suero salino hipertónico (3-7%) nebulizado podría aumentar la limpieza de las vías respiratorias, reducir las reagudizaciones y mejorar la función pulmonar y la calidad de vida.[A1] Un nuevo inhibidor de la elastasa de los neutrófilos, el brensocatib (10-25 mg/día por vía oral), mejora los resultados clínicos, incluido un tiempo mayor hasta la primera reagudización, en los pacientes que padecen bronquiectasias no relacionadas con la fibrosis quística y que han tenido dos o más reagudizaciones en el año anterior.[A2] Aunque la ADNasa humana recombinante resulta eficaz en las bronquiectasias de la fibrosis quística, en un estudio clínico muy extenso se comprobó que tenía efectos perjudiciales cuando se utilizaba como tratamiento de mantenimiento en los pacientes con bronquiectasias sin fibrosis quística, motivo por el que no debe utilizarse. Otros mucolíticos no tienen ningún efecto beneficioso demostrado.

No hay ningún estudio con asignación aleatoria que respalde el uso sistemático de los broncodilatadores agonistas β de acción corta o de los anticolinérgicos en las bronquiectasias. Sin embargo, el uso de estos fármacos probablemente beneficie a algunos pacientes con reactividad de la vía respiratoria (cap. 75).

Reducción de la inflamación de las vías respiratorias

La budesónida inhalada en dosis intermedias, cuando se combina con formoterol, es segura y más eficaz que la budesónida en dosis altas en el tratamiento de pacientes con bronquiectasias sin fibrosis quística. Aunque a veces se usan corticoesteroides orales en los pacientes con bronquiectasias, nunca se han evaluado en un estudio clínico. Una pequeña serie de casos indicó un beneficio potencial del mepolizumab en pacientes con asma grave no controlada complicada con bronquiectasias.[11]

Tratamiento antimicrobiano

Actualmente no contamos con pruebas concluyentes que respalden el uso sistemático de antibióticos de mantenimiento, aunque se puede considerar esa posibilidad en los pacientes con reagudizaciones frecuentes y una destrucción pulmonar progresiva. Cuando se cultivan especies de micobacterias de pacientes con bronquiectasias, las decisiones sobre si se debe tratar y qué antimicrobianos utilizar se basan en las directrices publicadas (caps. 299 y 300).[12]

El tratamiento crónico con dosis bajas de un macrólido oral (p. ej., azitromicina 500 mg tres veces a la semana o 250 mg al día, o etilsuccinato de eritromicina 400 mg dos veces al día) permite reducir las reagudizaciones en los pacientes con bronquiectasias no relacionadas con la fibrosis quística.[A3] La posibilidad de que los pacientes acaben teniendo microorganismos resistentes es motivo de preocupación, y la microbiota respiratoria se ve claramente modificada por el uso crónico de los macrólidos. La monoterapia con macrólidos no debe usarse en los pacientes coinfectados por micobacterias no tuberculosas.

El tratamiento antimicrobiano inhalado y dirigido es otra opción, especialmente en los pacientes infectados por *Pseudomonas.* Por ejemplo, el uso de gentamicina nebulizada (80 mg dos veces al día) durante 12 meses tiene efectos clínicos y bacteriológicos beneficiosos mantenidos. La tobramicina inhalada reduce las unidades formadoras de colonias bacterianas, pero los efectos secundarios respiratorios adversos limitan su uso.[A4] La colistina inhalada, 1 millón de UI dos veces al día mediante nebulizador, también es segura y posiblemente eficaz en los pacientes cumplidores con bronquiectasias e infección por *P. aeruginosa.* Dos estudios de gran tamaño de aztreonam lisina inhalado no mostraron ninguna mejoría clínica, pero podría ser útil en los pacientes con los síntomas basales más graves. Los estudios controlados con asignación aleatoria de ciprofloxacino en polvo seco y ciprofloxacino liposómico nebulizado han mostrado resultados dispares.[A5] Existen otras estrategias de antibioterapia fuera de las indicaciones autorizadas, como la perfusión intravenosa prolongada de antibióticos contra los microorganismos patógenos específicos cultivados.

Cirugía y trasplante

La cirugía de resección puede ser útil en los pacientes con una enfermedad localizada y aquellos con una hemoptisis imposible de controlar mediante una embolización de los vasos sangrantes (cap. 87). La resección quirúrgica también resulta beneficiosa en algunos pacientes con bronquiectasias difusas que no responden al tratamiento tradicional y en otros infectados por micobacterias no tuberculosas. Se ha realizado con éxito el trasplante bipulmonar (cap. 87) en los pacientes con una neumopatía terminal por bronquiectasias no debidas a fibrosis quística, y la evolución clínica es paralela a la observada en el trasplante por otras neumopatías terminales.

Tratamiento de las reagudizaciones de las bronquiectasias

Cuando los pacientes con bronquiectasias tienen una reagudización, los tratamientos antimicrobianos se deben dirigir a los microorganismos infectantes crónicos.[13] Las reagudizaciones leves o moderadas se tratan con antibióticos orales específicos según el resultado del cultivo de esputo durante 2-3 semanas. Los virus, incluidos los coronavirus, los rinovirus y los virus de la gripe A y B, también causan reagudizaciones. Las reagudizaciones más graves y las causadas por microorganismos resistentes precisan, por lo general, antibióticos intravenosos administrados en el hospital o en el domicilio. Aún no se ha demostrado la utilidad de añadir un antibiótico inhalado al tratamiento sistémico en una reagudización. A los pacientes que tienen una reagudización probablemente les beneficien las técnicas para la limpieza de la vía respiratoria y los otros tratamientos no antibióticos señalados anteriormente.

PRONÓSTICO

Las bronquiectasias no debidas a la fibrosis quística constituyen una enfermedad heterogénea con un pronóstico muy variable. Los pacientes con hallazgos obstructivos y restrictivos más graves en las pruebas funcionales respiratorias, un deterioro del intercambio gaseoso y una infección crónica por *Pseudomonas* son los que tienen peor pronóstico. Entre los factores predictivos independientes del riesgo de hospitalizaciones futuras cabe destacar los ingresos previos, la disnea avanzada, un VEM_1 inferior al 30% del valor previsto, la colonización por *P. aeruginosa,* la colonización por otros microorganismos patógenos y la afectación de tres o más lóbulos en la TCAR. Las enfermedades asociadas, como la EPOC y la artritis reumatoide, aumentan el riesgo de muerte. La extensión radiográfica de la enfermedad, la hipoxemia, la hipercapnia y los datos de insuficiencia cardíaca derecha también son factores predictivos de mala evolución. Se ha descrito que los pacientes con bronquiectasias que ingresan en una unidad de cuidados intensivos por una insuficiencia respiratoria tienen una supervivencia a los 4 años del 60%.

ATELECTASIAS

DEFINICIÓN

La atelectasia, o el colapso, se debe a la hipoventilación de unidades pulmonares. La atelectasia puede afectar a todo un pulmón o a un lóbulo, segmento o subsegmento. La atelectasia está producida por la obstrucción intrínseca de una vía respiratoria o bien por la compresión extrínseca de ganglios linfáticos, masas parenquimatosas y otras entidades. Cuando las unidades pulmonares están atelectásicas, el desequilibrio entre la ventilación y la perfusión produce una hipoxemia. Las atelectasias mantenidas pueden dar lugar a infecciones.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Las bases pulmonares y los segmentos posteriores son vulnerables a las atelectasias en zonas declives, que están producidas por una ventilación inadecuada, particularmente en el paciente inmovilizado y en el postoperatorio. Las atelectasias parcheadas se deben a procesos que ocupan los alvéolos, como las hemorragias y el edema (cap. 79). Las atelectasias pasivas, por relajación o por compresión, aparecen cuando el pulmón retrocede hasta un volumen menor por la presencia de líquido o aire en el espacio pleural adyacente.

Las atelectasias obstructivas o por reabsorción se deben al bloqueo bronquial a la entrada de aire, con la consiguiente consolidación retráctil. La obstrucción intrínseca de las vías respiratorias puede deberse a tapones de moco, cuerpos extraños o tumores en las vías respiratorias. La obstrucción extrínseca de las vías respiratorias se debe a su compresión por un aumento del tamaño de los ganglios linfáticos peribronquiales o por otras masas.

Las atelectasias redondas se deben a un engrosamiento pleural que se invagina y rodea el pulmón adyacente. Cualquier enfermedad pleural crónica podría producir atelectasias redondas, especialmente la enfermedad pleural relacionada con el amianto.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las atelectasias son típicamente asintomáticas y se diagnostican mediante pruebas de imagen del tórax o ecografía en la cabecera del paciente; pueden causar disnea y taquipnea, y provocar una hipoxemia.[14] En los pacientes operados, las atelectasias son una causa posible de febrícula. Una saturación arterial de oxígeno del 96% o menos tras respirar oxígeno a través de una mascarilla de Venturi durante 30 min es una prueba moderadamente sensible y específica en el diagnóstico de las atelectasias postoperatorias.

La radiografía simple de tórax muestra pérdida de volumen pulmonar y desplazamiento de la fisura lobular, del mediastino o del diafragma hacia la unidad pulmonar afectada (fig. 78-4). Las atelectasias en placas o discoideas se manifiestan como líneas horizontales o curvilíneas en la radiografía simple de tórax. La atelectasia redonda (fig. 78-5) es una densidad ovoide en forma de masa que limita con la pleura. Las atelectasias secundarias se observan asociadas a una lesión de masa (e-fig. 78-7). En ocasiones es posible determinar el tipo y la causa de las atelectasias mediante una TC o una ecografía. Es necesaria una broncoscopia para diferenciar la compresión intrínseca de la extrínseca en las atelectasias obstructivas-reabsortivas y realizar el estudio anatomopatológico de la obstrucción.



FIGURA 78-4. Radiografía simple de tórax que muestra una atelectasia del lóbulo superior derecho (por un tumor endobronquial).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

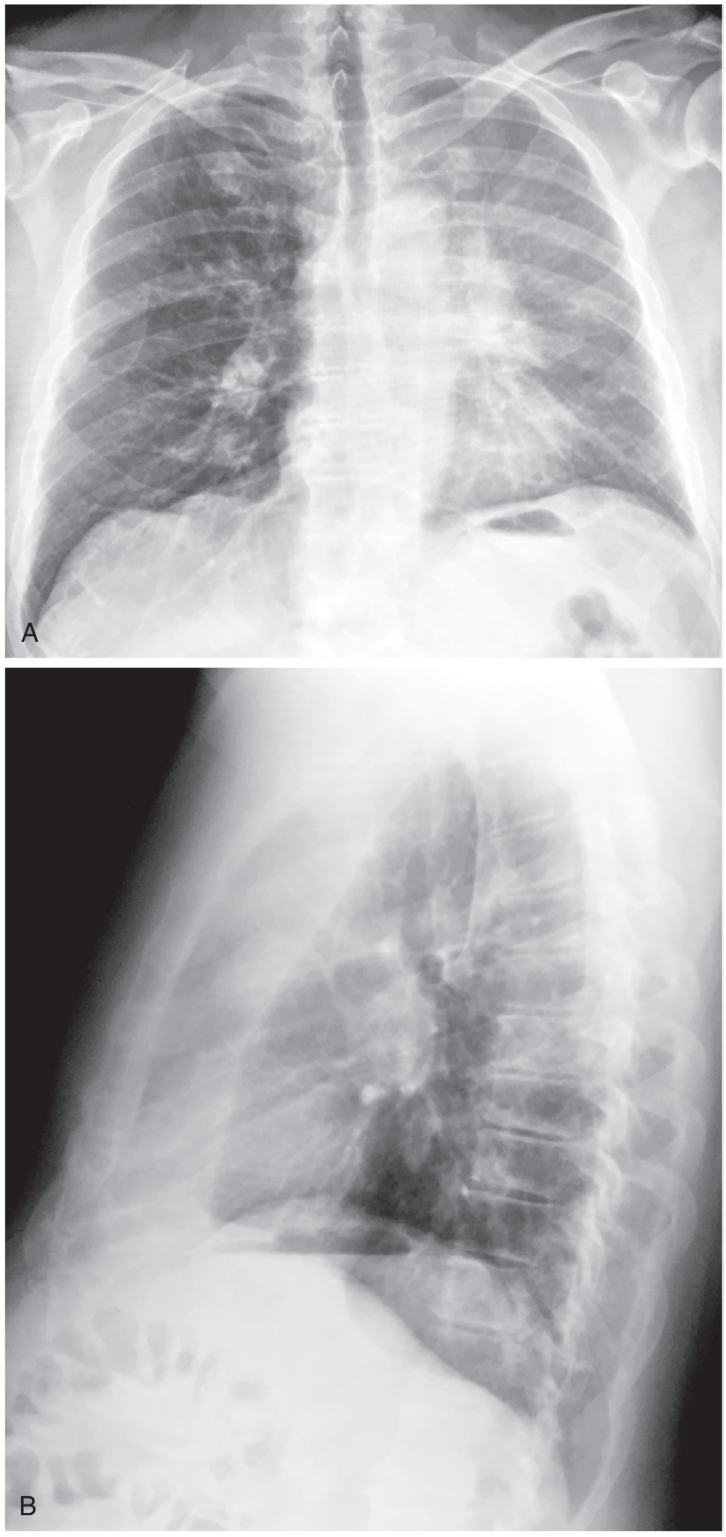

E-FIGURA 78-7. Atelectasias del lóbulo superior izquierdo debidas a un carcinoma broncógeno central izquierdo. A. La radiografía de tórax frontal muestra una opacidad en el hemitórax superior izquierdo con desviación traqueal hacia la izquierda y una reorientación horizontal del bronquio principal izquierdo. **B.** La radiografía de tórax lateral muestra una expansión acentuada del lóbulo inferior izquierdo con un desplazamiento anterior de la fisura mayor izquierda. El lóbulo superior izquierdo colapsado y la língula forman una banda de opacidad anterior retroesternal. (Por cortesía de Paul Stark, MD.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

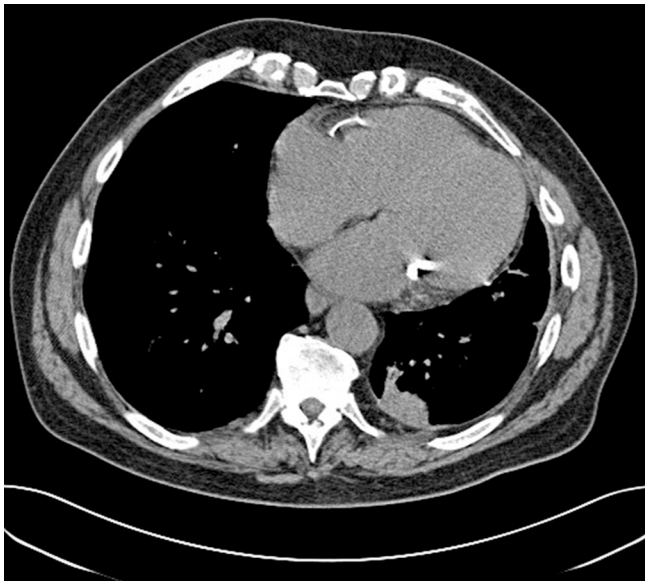

FIGURA 78-5. Imagen de tomografía computarizada de una atelectasia redonda.

En la cabecera del paciente, una medida de la saturación arterial de oxígeno ayuda a evaluar la gravedad de las atelectasias y la disfunción pulmonar global.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Con frecuencia se prescribe el espirómetro incentivado para prevenir o tratar las atelectasias en los pacientes con una movilidad limitada por una intervención quirúrgica reciente, una debilidad neuromuscular o una inmovilización prolongada, pero ningún estudio con asignación aleatoria y controlado ha demostrado su eficacia. El entrenamiento preoperatorio de los músculos inspiratorios y las maniobras de reclutamiento pueden reducir las atelectasias en los pacientes sometidos a una operación abdominal superior o cardíaca,[A6] y el uso profiláctico de ventilación no invasiva podría reducir la disfunción pulmonar tras la resección pulmonar quirúrgica. Otras modalidades, como los dispositivos de presión espiratoria positiva, la limpieza de las vías respiratorias por oscilación de alta frecuencia de la pared torácica y fármacos no han mostrado ningún beneficio.

Las atelectasias parcheadas se tratan abordando la enfermedad subyacente del parénquima pulmonar. Las atelectasias por compresión se tratan mejorando el proceso del espacio pleural.

Habitualmente es necesaria una broncoscopia para el diagnóstico y el tratamiento de las atelectasias obstructivas o por reabsorción. En los pacientes con una obstrucción por retención de secreciones hacen falta en ocasiones varias broncoscopias, aunque el moco muchas veces se vuelve a acumular rápidamente y las atelectasias desaparecen solo cuando mejora la situación general del paciente.

Las atelectasias redondas no precisan tratamiento. La TC es útil para distinguir entre atelectasia redonda y un tumor parenquimatoso.

ENFERMEDADES PULMONARES CAVITARIAS

DEFINICIÓN

Una cavidad pulmonar es un espacio lleno de gas con una pared bien definida (de más de 4 mm de grosor) dentro de un nódulo, masa o área de consolidación parenquimatosa. Las cavidades son agudas o subagudas y solitarias o múltiples. Una cavidad de más de 2 cm de diámetro mayor, causada por una necrosis licuefactiva del tejido pulmonar y que contiene restos necrosados o líquido como resultado de una infección microbiana, es un absceso pulmonar.[15]

EPIDEMIOLOGÍA

Se desconoce la incidencia y prevalencia de la enfermedad pulmonar cavitaria. La cavitación pulmonar tiene lugar en una amplia gama de enfermedades subyacentes, como la infección pulmonar, la enfermedad pulmonar vascular, las neoplasias malignas y los trastornos autoinmunitarios (tabla 78-2).

BIOPATOLOGÍA

Una cavidad pulmonar se forma cuando a la necrosis y posterior licuefacción del tejido pulmonar le sigue la eliminación de esos restos a través del árbol bronquial. Las infecciones bacterianas, fúngicas, micobacterianas y parasitarias tienen el potencial de causar una cavitación. Las infecciones bacterianas también son el resultado posible de la aspiración de bacterias orales, especialmente en los pacientes con una aspiración crónica, pero también en las personas sanas inmunocompetentes como resultado de intervenciones dentales. Las infecciones que se propagan por vía hematógena (émbolos pulmonares sépticos; cap. 61) pueden dar lugar a múltiples zonas cavitadas. Los microorganismos

TABLA 78-2 CAUSAS DE LAS LESIONES PULMONARES CAVITARIAS

INFECCIOSAS
Aspiración bacteriana/neumonía
Bacterias anaerobias
Bacterias aerobias
Embolia bacteriana
Especialmente *Staphylococcus aureus*
Micobacterias
A menudo multifocal
Hongos
Parásitos
Especialmente *Echinococcus o Paragonimus westermani*
VASCULITIS
Especialmente artritis reumatoide o granulomatosis con polivasculitis
NEOPLASIAS MALIGNAS
Carcinoma necrosante
Linfoma

asociados a la necrosis pulmonar son bacterias gramnegativas y anaerobias, *Staphylococcus aureus* (cap. 267), *Aspergillus* (cap. 311), micobacterias tuberculosas y no tuberculosas (caps. 299 y 300), *Paragonimus* (cap. 326) y *Equinococcus* (cap. 325). También se han notificado abscesos pulmonares como complicación de la neumonía por coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2). Entre las causas no infecciosas de las cavidades pulmonares están enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide (cap. 243) y la granulomatosis con polivasculitis (cap. 249), así como las neoplasias malignas (p. ej., carcinoma o linfoma). En ocasiones, la cavitación pulmonar es consecuencia del tratamiento contra el cáncer, especialmente la radioterapia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con una enfermedad pulmonar cavitaria suelen tener tos productiva, a menudo con esputo purulento o sanguinolento. En ocasiones aparece dolor torácico, sobre todo si el absceso pulmonar ha provocado un derrame pleural o un empiema (cap. 86). Otras manifestaciones son síntomas sistémicos como la fiebre, los escalofríos y la pérdida de peso. Las presentaciones subagudas (3 meses o menos de síntomas) son más típicas de la infección bacteriana, mientras que los síntomas más crónicos indican causas fúngicas, micobacterianas, vasculíticas o neoplásicas.

Es menos probable que la enfermedad pulmonar cavitaria debida a causas no infecciosas se presente con estas manifestaciones, pero los pacientes tienen con frecuencia síntomas generales, así como manifestaciones extrapulmonares de la enfermedad sistémica. La enfermedad pulmonar cavitaria no tratada puede provocar complicaciones locales, como una infección pleural, y también podría causar una septicemia o incluso un shock séptico. En raras ocasiones, se produce una hemoptisis potencialmente mortal (cap. 71) como complicación de la cavitación pulmonar.

DIAGNÓSTICO

La enfermedad pulmonar cavitaria se diagnostica mediante pruebas de imagen torácicas (fig. 78-6). Las radiografías simples de tórax ponen de manifiesto en ocasiones la existencia de zonas de cavitación, mientras que la TC suele ser útil para registrar la extensión de la enfermedad y detectar características que potencialmente indiquen la causa de las cavidades.[16] Si se dispone de estudios de imagen anteriores, es posible que también aporten claves sobre la causa de la cavitación. La evaluación diagnóstica adicional consiste en cultivos de esputo y de sangre. Si se sospechan émbolos sépticos, la ecocardiografía sirve para evaluar la presencia de vegetaciones valvulares indicativas de endocarditis. Los marcadores inflamatorios y las pruebas para detectar enfermedades autoinmunitarias también proporcionan claves, especialmente cuando no hay signos clínicos que apunten a una infección. Cuando se sospecha una neoplasia maligna, la tomografía por emisión de positrones (PET) resulta útil para buscar signos de enfermedad extratorácica. El diagnóstico definitivo precisa a menudo una aspiración guiada por imagen para el cultivo o una biopsia con aguja.[17]

TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad pulmonar cavitaria debe dirigirse a la causa subyacente. La neumonía necrosante secundaria a infecciones bacterianas, micobacterianas, fúngicas y parasitarias suele responder al tratamiento antibiótico sistémico prolongado (6 semanas),[18] dirigido contra el microorganismo patógeno determinado con los cultivos de sangre, del líquido del lavado broncoalveolar o de la aspiración con aguja. El drenaje con tubo percutáneo de un absceso pulmonar acelera la resolución de la infección y reduce la duración del ingreso.[A7] En ocasiones, es necesaria una intervención quirúrgica de rescate para extirpar las zonas de necrosis persistente. En los pacientes con una cavitación pulmonar debida a una enfermedad autoinmunitaria o una neoplasia maligna, las cavidades suelen resolverse con el tratamiento sistémico satisfactorio del proceso subyacente.

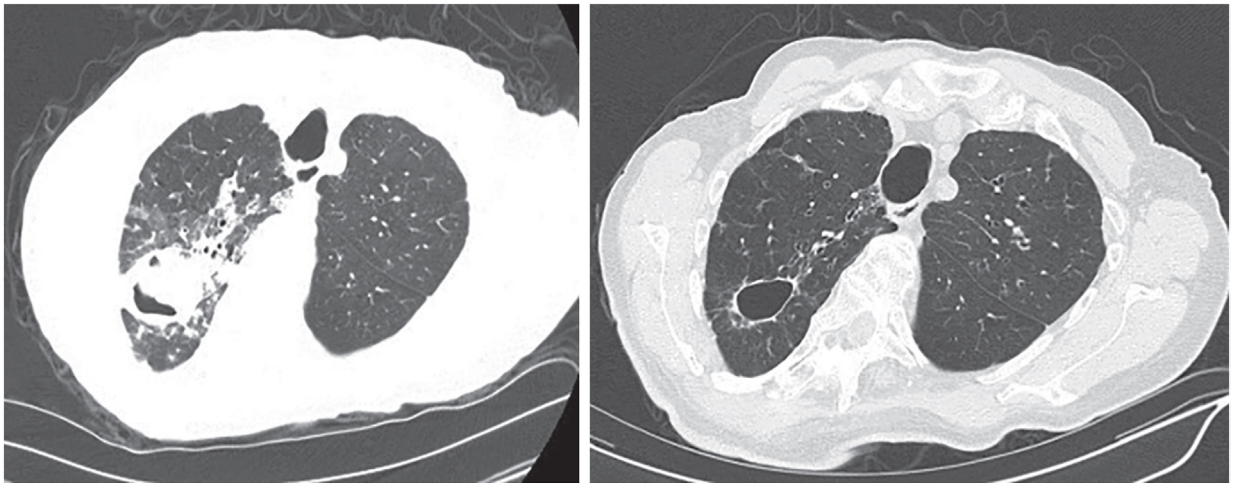

FIGURA 78-6. **Neumonía cavitaria debida a absceso de *Mycobacterium* (*izquierda,* corte antes del tratamiento; *derecha,* corte tras el tratamiento).**

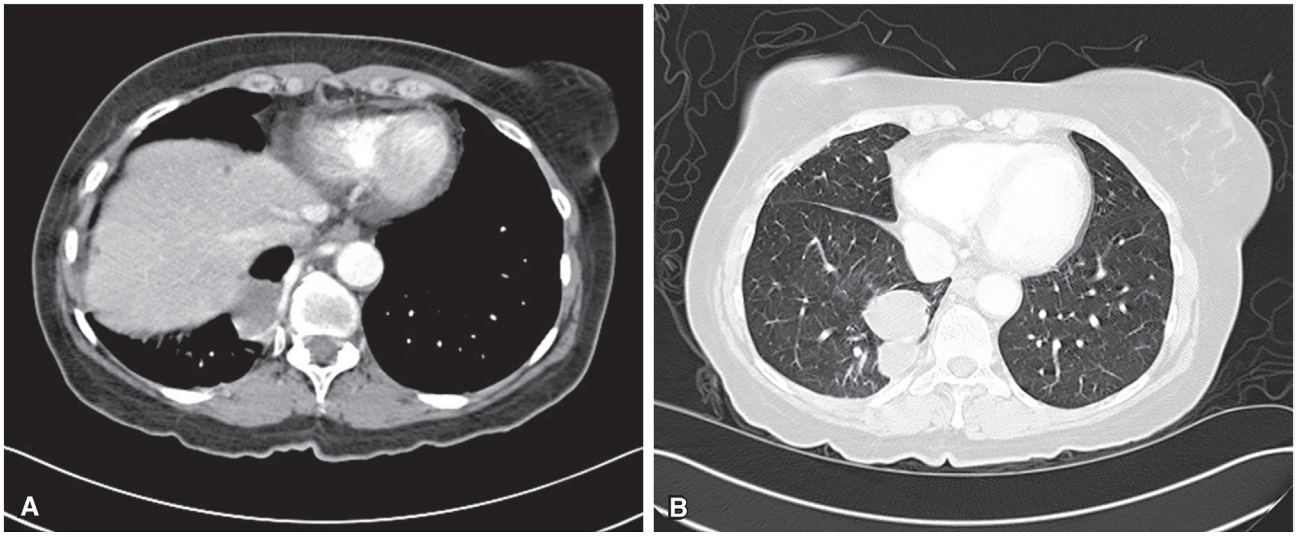

FIGURA 78-7. **Secuestro pulmonar. A.** Imagen de tomografía computarizada de un secuestro pulmonar en el lóbulo inferior derecho. **B.** Se observa un vaso nutricio que nace de la aorta.

PREVENCIÓN

La enfermedad pulmonar cavitaria infecciosa se previene en algunos pacientes mejorando la higiene oral y evitando la aspiración del contenido oral y gástrico. El tratamiento rápido de la endocarditis y la retirada de los dispositivos intravasculares infectados también podrían prevenir las infecciones cavitarias secundarias a los émbolos pulmonares sépticos.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad pulmonar cavitaria depende de la causa. El tratamiento satisfactorio de las infecciones primarias curará a menudo las zonas de cavitación. Del mismo modo, la enfermedad pulmonar cavitaria causada por enfermedades autoinmunitarias y neoplasias malignas puede resolverse si esas enfermedades subyacentes se tratan eficazmente.

ENFERMEDADES QUÍSTICAS CONGÉNITAS DEL TÓRAX

Los *quistes torácicos,*[19] que son absolutamente excepcionales, se producen por un desarrollo o una ramificación anómalos del intestino anterior. Los quistes pueden formarse en el mediastino en una fase temprana de la gestación o en el parénquima pulmonar en una etapa posterior. Entre las alteraciones hay quistes broncógenos (mediastínicos y parenquimatosos), malformaciones congénitas de las vías respiratorias pulmonares y secuestros pulmonares. Los quistes están revestidos de epitelio alveolar y de las vías respiratorias, pero no se comunican de manera normal con las vías respiratorias ni el tejido pulmonar. Las malformaciones pulmonares congénitas pueden deberse a alteraciones en las vías transmisoras de señales Ras o fosfatidilinositol 3-cinasa-AKT-diana de la rapamicina en mamíferos.

La mayoría de los pacientes con quistes torácicos se presentan en la infancia, pero los quistes pueden permanecer asintomáticos y pasar inadvertidos hasta la edad adulta. Si no hay síntomas, estas lesiones quísticas se presentan en ocasiones como un hallazgo casual en una prueba de imagen del tórax realizada por otro motivo. Las enfermedades quísticas congénitas son una causa posible de neumonías de repetición, hemoptisis y compresión de estructuras normales.

La angiografía por TC puede detectar habitualmente las lesiones quísticas congénitas del tórax, aunque a veces es necesaria una angiografía pulmonar o bronquial para definir el flujo sanguíneo de la lesión.

Los *quistes broncógenos* se encuentran por lo general en las áreas paratraqueal derecha o subcarinal del mediastino, aunque en ocasiones se observan en el parénquima pulmonar. Estos quistes suelen ser asintomáticos, pero producen sibilancias, disnea y tos cuando comprimen estructuras adyacentes. Es posible la infección secundaria de estos quistes, y se han descrito unos pocos casos de transformación maligna. Por lo general se recomienda la resección quirúrgica completa, aunque también se han realizado resecciones parciales con una desepitalización de los quistes. La observación es asimismo una opción cuando los quistes son asintomáticos.

La *malformación congénita de las vías respiratorias pulmonares,* denominada anteriormente *malformación adenomatoide quística congénita del pulmón,* es una malformación absolutamente excepcional con una incidencia descrita de 1 de cada 25.000-35.000 gestaciones. Esta malformación está producida por una detención del desarrollo del árbol bronquial. A la mayoría de los pacientes se les diagnostica antes del nacimiento mediante una ecografía, pero rara vez la enfermedad se presenta por primera vez en la edad adulta con complicaciones, como el neumotórax y la embolia gaseosa. El tratamiento es la resección quirúrgica anatómica.

Los *secuestros pulmonares* son zonas de parénquima pulmonar no funcional sin comunicación con el árbol traqueobronquial y con una vascularización arterial y un drenaje venoso anómalos (fig. 78-7). El secuestro intralobular, que supone aproximadamente el 75% de los casos, no tiene pleura visceral y por lo general se encuentra en un lóbulo inferior, en el izquierdo con más frecuencia que en el derecho. Los secuestros extralobulares tienen su propia pleura visceral, están separados de los lóbulos norma-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Boucher RC. Muco-obstructive lung diseases. *N Engl J Med*. 2019;380:1941-53.
2. Chotirmall SH, Chalmers JD. Bronchiectasis: an emerging global epidemic. *BMC Pulm Med*. 2018;18:1-3.
3. Metersky ML, Barker AF. The pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med*. 2022;43:35-46.
4. Aliberti S, Goeminne PC, O'Donnell AE, et al. Criteria and definitions for the radiological and clinical diagnosis of bronchiectasis in adults for use in clinical trials: international consensus recommendations. *Lancet Respir Med*. 2022;10:298-306.
5. Mac Aogain M, Chotirmall SH. Microbiology and the microbiome in bronchiectasis. *Clin Chest Med*. 2022;43:23-34.
6. O'Donnell AE. Bronchiectasis—a clinical review. *N Engl J Med*. 2022;387:533-45.
7. Webb P, King J, Baxter C, et al. Management of non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2021;82:1-9.
8. Hill AT, Sullivan Al, Chalmers JD, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax*. 2019;74:1-69.
9. Crichton ML, Shoemaker A, Chalmers JD. The impact of COVID-19 pandemic on exacerbations and symptoms in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204:857-9.
10. O'Neill K, O'Donnell AE, Bradley JM. Airway clearance, mucoactive therapies and pulmonary rehabilitation in bronchiectasis. *Respirology*. 2019;24:227-37.
11. Carpagnano GE, Scioscia G, Lacedonia D, et al. Severe uncontrolled asthma with bronchiectasis: a pilot study of an emerging phenotype that responds to mepolizumab. *J Asthma Allergy*. 2019;12:83-90.
12. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2020;71:e1-e36.
13. Choi H, Chalmers JD. Bronchiectasis exacerbation: a narrative review of causes, risk factors, management and prevention. *Ann Transl Med*. 2023;11:25.
14. Marini JJ. Acute lobar atelectasis. *Chest*. 2019;155:1049-58.
15. Gafoor K, Patel S, Girvin F, et al. Cavitary lung diseases: a clinical-radiographic algorithmic approach. *Chest*. 2018;153:1443-65.
16. Canan A, Batra K, Saboo SS, et al. Radiological approach to cavitary lung lesions. *Postgrad Med J*. 2021;97:521-31.
17. Shin KE, Park JS, Lee JW. Diagnostic accuracy of CT-guided core needle biopsy for thin-walled cavitary pulmonary lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;216:369-75.
18. Maitre T, Ok V, Calin R, et al. Pyogenic lung abscess in an infectious disease unit: a 20-year retrospective study. *Ther Adv Respir Dis*. 2021;15 17534666211003012.
19. Kunisaki SM. Narrative review of congenital lung lesions. *Transl Pediatr*. 2021;10:1418-31.
20. Valente T, Guarino S, Lassandro G, et al. Cystic lung diseases: radiological aspects. *Clin Radiol*. 2022;77:e337-45.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

les y llegan a encontrarse incluso debajo de los diafragmas. Los secuestros cuentan habitualmente con un vaso nutricio que nace de la aorta. Los secuestros pueden ser asintomáticos, aunque en ocasiones los pacientes presentan infecciones repetidas o hemoptisis. La resección quirúrgica, prestando una atención especial al tratamiento del vaso nutricio, es curativa. La embolización del vaso nutricio es una opción terapéutica eficaz en ocasiones.

Los *pulmones hipertransparentes* se diagnostican por la escasez de marcas intersticiales y vasculares en una prueba de imagen del tórax. Las acumulaciones de aire en el parénquima pulmonar pueden estar producidas por quistes parenquimatosos congénitos, un enfisema lobular congénito (diagnosticado casi exclusivamente en el período de lactante), un enfisema bulloso gigante (síndrome del pulmón evanescente) o un síndrome de Swyer-James. Los quistes parenquimatosos pulmonares pueden ser de tipo alveolar bulloso o bien contienen elementos de la pared bronquial como cartílago, músculo liso y glándulas. Pueden infectarse, y en ocasiones se rompen y causan un neumotórax. Por lo general se recomienda la resección quirúrgica salvo que las lesiones sean pequeñas. El enfisema lobular congénito, conocido también como *gran lóbulo hipertransparente congénito,* puede producir una dificultad respiratoria grave en lactantes por la compresión del tejido pulmonar circundante. El enfisema bulloso gigante es una enfermedad infrecuente que afecta a los lóbulos superiores de hombres jóvenes fumadores. La compresión del parénquima pulmonar normal por estos lóbulos excesivamente distendidos puede precisar una resección quirúrgica.

El *síndrome de Birt-Hogg-Dubé* se debe a una enfermedad autosómica dominante de mutaciones en la línea germinal del gen de la foliculina. Se caracteriza por quistes pulmonares, neumotórax de repetición, carcinomas de células renales y fibrofoliculomas cutáneos.

El *síndrome de Swyer-James-Macleod,* caracterizado por la transparencia unilateral de todo un pulmón, se debe a una bronquiolitis obliterante infantil secundaria a una infección viral o bacteriana, o por la inhalación de tóxicos. La TC muestra el atrapamiento de aire junto a una hipertransparencia del pulmón afectado, con un pulmón contralateral normal. No es necesario ningún tratamiento.

ENFERMEDADES PULMONARES QUÍSTICAS ADQUIRIDAS

Las tomografías computarizadas de alta resolución pueden detectar diversas enfermedades pulmonares quísticas adquiridas.[20] Los quistes se manifiestan habitualmente por un enfisema subpleural o bullas en el parénquima pulmonar. Entre las causas de los quistes multifocales están la neumonía intersticial linfocítica (cap. 80), el síndrome de Birt-Hogg-Dubé, la papilomatosis traqueobronquial, y los cánceres primarios y metastásicos. Los quistes multifocales con nódulos asociados se observan en la neumonía intersticial linfocítica (cap. 80), la enfermedad por depósito de cadenas ligeras (cap. 173), la amiloidosis (cap. 174) y la histiocitosis de células de Langerhans (cap. 155), y se asocian a opacidades en vidrio esmerilado en la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (cap. 313) y la neumonía intersticial descamativa (cap. 80). El enfisema (cap. 76) y las bronquiectasias quísticas también imitan una enfermedad quística. Una cuidadosa evaluación incruenta puede determinar habitualmente la causa, pero puede ser necesario el lavado broncoalveolar o incluso la biopsia de pulmón.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Anuradha KWDA, Gunathilaka PKG, Wickramasinghe VP. Effectiveness of hypertonic saline nebulization in airway clearance in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a randomized control trial. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56:509-15.

A2. Chalmers JD, Haworth CS, Metersky ML, et al. Phase 2 trial of DPP-1 inhibitor brensocatib in bronchiectasis. *N Engl J Med*. 2020;383:2127-37.

A3. Chalmers JD, Boersma W. Long-term macrolide antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;10:845-54.

A4. Loebinger MR, Polverino E, Chalmers JD, et al. Efficacy and safety of TOBI Podhaler in Pseudomonas aeruginosa infected bronchiectasis patients: iBEST study. *Eur Respir J*. 2021;57:2001451.

A4b. Guan WJ, Xu JF, Luo H, et al. A double-blind randomized placebo-controlled phase 3 trial of tobramycin inhalation solution in adults with bronchiectasis with Pseudomonas aeruginosa infection. *Chest*. 2023;163:64-76.

A5. Wang S, Zhang A, Yao X. Meta-analysis of efficacy and safety of inhaled ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients. *Intern Med J*. 2021;51:1505-12.

A6. Hu MC, Yang YL, Chen TT, et al. Recruitment maneuvers to reduce pulmonary atelectasis after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;164:171-81 e4.

A7. Lin Q, Jin M, Luo J, et al. Efficacy and safety of percutaneous tube drainage in lung abscess: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14:949-56.

79

TRASTORNOS POR OCUPACIÓN ALVEOLAR

STEPHANIE M. LEVINE

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Los trastornos por ocupación alveolar (tabla 79-1) se caracterizan por el hallazgo en la radiografía de tórax de una afectación alveolar que varía desde aspecto en vidrio esmerilado hasta consolidación; el proceso anatomopatológico muestra afectación primaria de los espacios aéreos alveolares distales a los bronquíolos terminales. Por ejemplo, en la proteinosis alveolar pulmonar, los alvéolos están ocupados por líquido proteináceo. En comparación, las paredes alveolares están revestidas por células adenocarcinomatosas en el adenocarcinoma mucinoso invasivo y el adenocarcinoma no mucinoso predominantemente lepídico, anteriormente conocido como cáncer de células bronquioloalveolares. En la neumonía intersticial aguda, los infiltrados fibroproliferativos exudativos en organización ocupan el espacio alveolar; en los trastornos por hemorragia alveolar, el espacio alveolar está ocupado por sangre. Los espacios alveolares llenos de células inflamatorias agudas, como en la neumonía bacteriana (cap. 85), de agua, como en el edema pulmonar cardiógeno o hidrostático (cap. 45), o de líquido con alto contenido en proteínas, como en el edema pulmonar no cardiógeno o por aumento de la permeabilidad (cap. 90), también forman parte del diagnóstico diferencial radiológico de los trastornos por ocupación alveolar, y se deben excluir.

Puede diseñarse un abordaje general de estas enfermedades por ocupación alveolar (fig. 79-1) en función del tiempo desde el inicio de los síntomas. El paciente típico puede comenzar con tos (generalmente seca) y disnea de duración variable, dependiendo de la enfermedad. La hemoptisis es un síntoma inicial frecuente en los trastornos hemorrágicos alveolares. Con excepción de la neumonía intersticial aguda, los síntomas que indican un proceso infeccioso agudo son fiebre, leucocitosis y tos productiva generalmente están ausentes. Si la radiografía de tórax inicial o la tomografía computarizada (TC) torácica es compatible con un posible proceso por ocupación alveolar (cap. 72) y se descartan neumonía aguda y edema pulmonar, debe realizarse una broncoscopia con lavado broncoalveolar (cap. 73) y biopsia transbronquial, especialmente si se sospecha proteinosis alveolar pulmonar, un adenocarcinoma mucinoso invasivo, un adenocarcinoma no mucinoso predominantemente lepídico (cap. 177) o hemorragia alveolar. Cuando estas pruebas no son diagnósticas, y en la mayoría de los casos de sospecha de neumonía intersticial aguda, está indicada la biopsia pulmonar quirúrgica mediante toracoscopia o con una intervención quirúrgica abierta para establecer un diagnóstico firme.

TABLA 79-1 TRASTORNOS POR OCUPACIÓN ALVEOLAR

ENFERMEDADES	FISIOPATOLOGÍA	HALLAZGOS RADIOLÓGICOS
Proteinosis alveolar pulmonar	Alteración del procesamiento del tensioactivo por los macrófagos alveolares por defectos de la transducción de señales de GM-CSF	Opacidades alveolares bilaterales con «empedrado» y áreas difusas de atenuación en vidrio esmerilado en la TC
Neumonía intersticial aguda	Lesión alveolar aguda con uniformidad temporal	Proceso de ocupación alveolar difuso similar al síndrome de dificultad respiratoria aguda
Hemorragia alveolar difusa	Hemorragia procedente de la microcirculación pulmonar, habitualmente los capilares	Aparición aguda de opacidades alveolares bilaterales
Adenocarcinoma mucinoso invasivo y adenocarcinoma no mucinoso predominantemente lepídico (anteriormente conocido como carcinoma de células bronquioloalveolares)	Crecimiento de células cancerosas a lo largo de los tabiques alveolares	Opacidades neumónicas, consolidación con broncogramas aéreos, opacidades en vidrio esmerilado (solitarias o múltiples)

GM-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos; TC, tomografía computarizada.

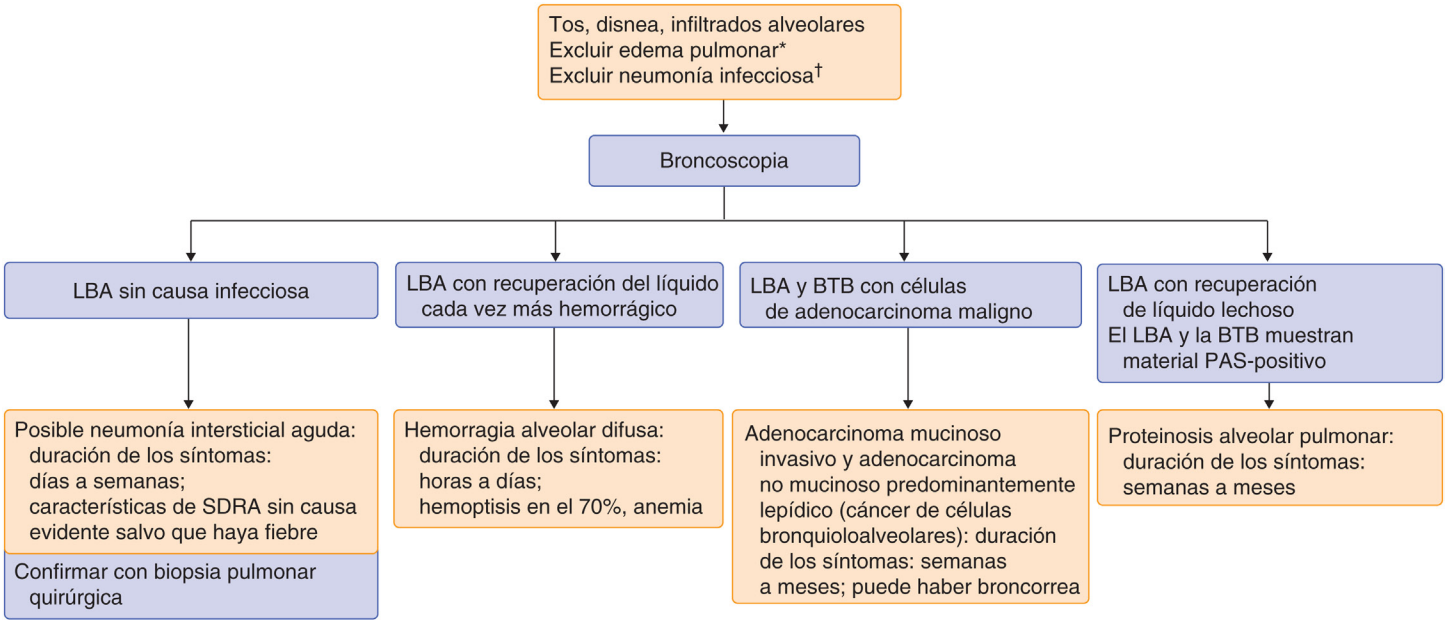

FIGURA 79-1. Abordaje general de los trastornos por ocupación alveolar. *Véase el capítulo 45. †Véase el capítulo 85. BTB, biopsia transbronquial; LBA, lavado broncoalveolar; PAS, ácido peryódico de Schiff; SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda.

PROTEINOSIS ALVEOLAR PULMONAR

EPIDEMIOLOGÍA

La proteinosis alveolar pulmonar es una infrecuente enfermedad por ocupación alveolar causada por la acumulación de material surfactante fosfolipoproteináceo en los alvéolos. La incidencia se estima en 3,7 casos por millón de personas. La proteinosis alveolar pulmonar es un trastorno autoinmunitario primario adquirido en más del 90% de los casos,[1] pero pueden encontrarse características histopatológicas similares en casos con causas secundarias identificables, como silicosis aguda (silicoproteinosis; cap. 81), exposición a polvo de aluminio (cap. 81), exposición a polvo de indio, inmunodeficiencias (p. ej., gammapatía monoclonal de inmunoglobulina G y síndrome de inmunodeficiencia combinada grave), neoplasias malignas hemáticas (especialmente leucemias mieloides; caps. 168 y 170) y determinadas infecciones (p. ej., neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 [cap. 336]).[2] También se ha descrito proteinosis alveolar pulmonar tras el trasplante de médula ósea (cap. 163). En la infancia, también suele aparecer una forma congénita.

BIOPATOLOGÍA

La patogenia de la proteinosis alveolar pulmonar está relacionada con una alteración del procesamiento del tensioactivo pulmonar por los macrófagos alveolares debido a defectos en la transducción de señales del factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). La alteración puede deberse a autoanticuerpos frente a los receptores de GM-CSF o a mutaciones del gen del receptor de GM-CSF, que se observan en el 90% de los casos. Las formas secundarias se deben a una deficiencia relativa de GM-CSF, que da lugar a una disfunción de los macrófagos y a una menor eliminación del surfactante. La forma congénita recesiva autosómica de proteinosis alveolar pulmonar, causada por una mutación de los genes que codifican las proteínas B o C surfactantes o el receptor GM-CSF, tiene como consecuencia una alteración de la función del tensioactivo y dificultad respiratoria grave en lactantes homocigotos. La consecuencia de este trastorno es la acumulación de material rico en tensioactivo y la disfunción progresiva de la fagocitosis debido a la producción excesiva o la reducción de la eliminación del tensioactivo por los macrófagos alveolares.

El estudio histológico en la proteinosis alveolar pulmonar muestra alvéolos ocupados por material lipoproteináceo que se tiñe de rosa (reacción positiva) con la tinción de ácido peryódico de Schiff. Generalmente no hay destrucción de la arquitectura alveolar. La microscopia electrónica muestra cuerpos laminares (con fosfolípidos) de mielina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La proteinosis alveolar pulmonar se manifiesta en pacientes en la tercera o cuarta décadas de la vida, con predominio masculino de 2:1. La mayoría de los pacientes (72%) son fumadores. Los pacientes comienzan de forma insidiosa con disnea y tos, que puede ser seca o en ocasiones productiva de material grisáceo.[3] La duración de los síntomas antes del diagnóstico generalmente es de 6 semanas a 6-8 meses. También puede haber febrícula, malestar general y pérdida de peso. Es infrecuente la hemoptisis. En la exploración física hay crepitantes en el 50% de los casos. Las acropaquias son un hallazgo infrecuente hasta fases avanzadas de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

En la sangre de más del 80% de los pacientes puede haber elevación ligera del recuento leucocítico y aumento ligero moderado de la concentración de lactato deshidrogenasa (LDH); esta concentración puede correlacionarse con la gravedad de la enfermedad. También pueden aparecer policitemia e hipergammaglobulinemia. La radiografía de tórax (fig. 79-2) y la TC de tórax muestran un proceso de ocupación alveolar simétrica y difusa predominantemente en los dos tercios inferiores de los campos pulmonares; la imagen radiológica puede simular un edema pulmonar. El patrón característico en la TC con frecuencia se describe como «empedrado», que se debe a la presencia de áreas aisladas o difusas de atenuación en vidrio esmerilado con engrosamiento de las estructuras y los tabiques interlobulillares, que adquieren formas poligonales (fig. 79-3 y e-fig. 79-1), a veces con un patrón de preservación subpleural.[4] Este patrón radiológico no es específico de este trastorno y puede encontrarse en diversos trastornos pulmonares, entre los que se incluyen, de forma no exclusiva, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA; cap. 90), la neumonía por *P. jirovecii* (cap. 313), adenomas anteriormente descritos como el carcinoma de células bronquioloalveolares (cap. 177), la neumonía lipoidea (cap. 82), la sarcoidosis (cap. 83), la neumonía en organización, las reacciones medicamentosas, la hemorragia pulmonar y el edema pulmonar cardiógeno (cap. 46) y las neumonías intersticiales agudas. Las pruebas funcionales pulmonares con frecuencia, pero no siempre, muestran un patrón restrictivo, con disminución de la capacidad de difusión. La gasometría arterial revela hipoxemia.

La broncoscopia debe ser la técnica inicial cuando se sospeche proteinosis alveolar pulmonar. Este diagnóstico puede hacerse en la mayoría de los casos mediante el hallazgo

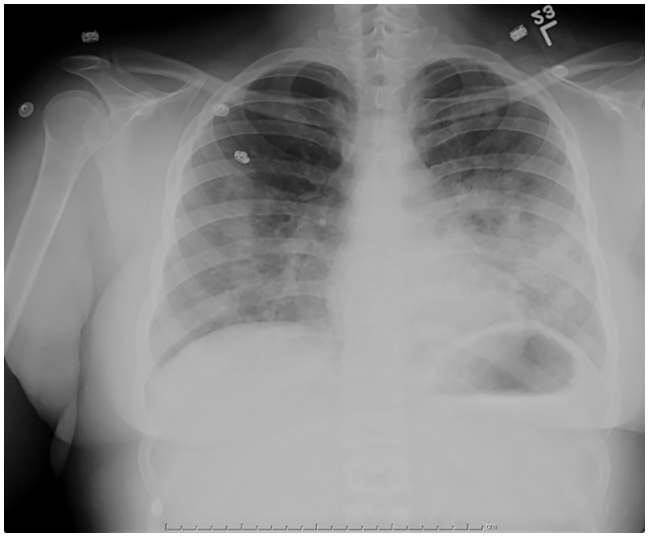

FIGURA 79-2. Radiografía de tórax que muestra opacidades alveolares bilaterales en un paciente con proteinosis alveolar pulmonar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

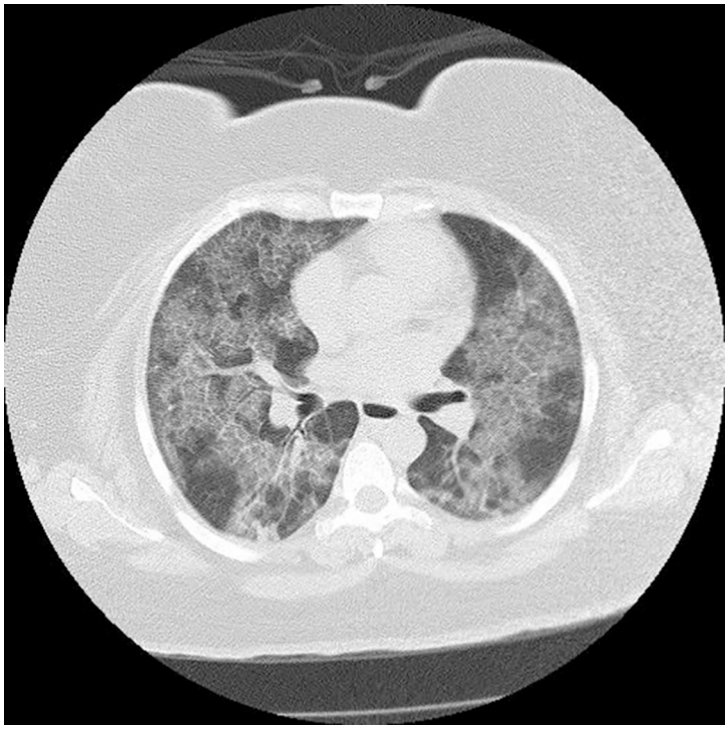

E-FIGURA 79-1. **Tomografía computarizada de tórax que muestra el patrón en «empedrado» característico de la proteinosis alveolar pulmonar.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

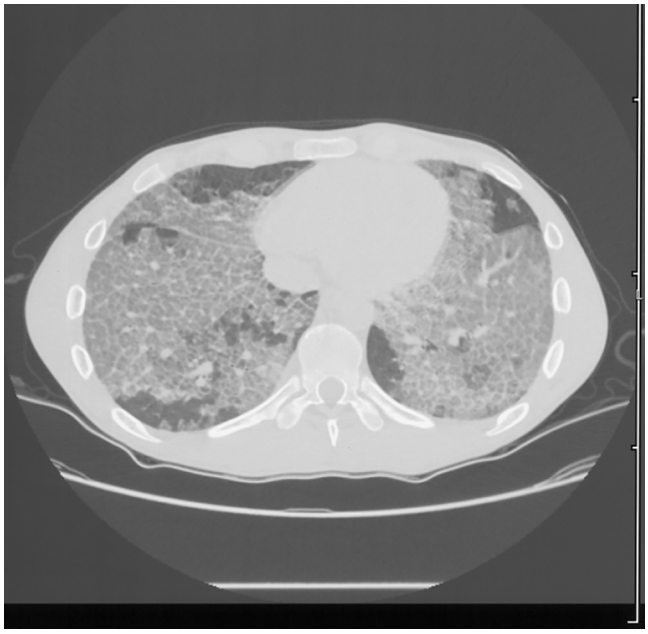

FIGURA 79-3. **Imagen de tomografía computarizada que muestra el patrón en «empedrado» característico de la proteinosis alveolar pulmonar.**

de un líquido entre blanco lechoso y color arena o marrón claro en el lavado broncoalveolar. Cuando se somete al análisis citológico, el líquido del lavado tiene una reacción positiva a la tinción con ácido peryódico de Schiff y revela macrófagos alveolares rellenos de tinción positiva. La biopsia transbronquial o la toracoscópica pueden confirmar el diagnóstico porque aportan tejido que se tiñe de forma similar. Actualmente, para confirmar el diagnóstico se suele recurrir al análisis serológico para detectar anticuerpos anti-GM-CSF. Pueden obtenerse las concentraciones de autoanticuerpos frente a GM-CSF, y se cree que tienen una especificidad y una sensibilidad del 100% respecto a la forma autoinmunitaria de la proteinosis alveolar pulmonar. No parece haber una correlación entre las concentraciones de anticuerpos y la gravedad de la enfermedad.

TRATAMIENTO

Aproximadamente el 8-30% de los casos de proteinosis alveolar pulmonar se resuelven espontáneamente, y el abandono del tabaquismo puede contribuir a la resolución espontánea. Un segundo grupo de pacientes evolucionará hacia insuficiencia respiratoria. El resto tendrá enfermedad estable. En más del 15% de los pacientes puede producirse una sobreinfección por el género *Nocardia*, micobacterias atípicas, hongos y otros microorganismos oportunistas como consecuencia de una alteración de la función fagocítica de los macrocitos.

El tratamiento depende de la gravedad de los síntomas. Los corticoesteroides son ineficaces y pueden ser perjudiciales. El tratamiento de los pacientes marcadamente sintomáticos con disnea e hipoxemia[5] comienza con un lavado multifásico o secuencial de todo el pulmón bajo anestesia general con un tubo endotraqueal de doble luz. El líquido recuperado inicialmente presenta un aspecto opaco y es de color arenoso (e-fig. 79-2). Puede que haya que repetir este procedimiento a intervalos variables. A los pacientes asintomáticos hay que observarlos y seguirlos estrechamente. Los pacientes con síntomas leves deben recibir tratamiento de apoyo con oxígeno suplementario según las necesidades. Los informes de casos señalan que el GM-CSF inhalado puede mejorar la calidad de vida, la oxigenación, la función pulmonar y la capacidad de ejercicio aproximadamente en la mitad de los pacientes tratados que no pueden someterse a un lavado pulmonar completo o en los que el tratamiento estándar con lavado pulmonar completo ha fracasado. Un ensayo con asignación aleatoria de este tratamiento experimental en pacientes con enfermedad leve o moderada no mostró beneficios clínicos pese a las mejoras moderadas en la saturación arterial y la radiografía de tórax,[A1] si bien en otro se encontraron mejorías en los síntomas clínicos y en la saturación arterial, especialmente con un tratamiento diario continuo.[A2] Se han publicado casos aislados de respuesta variable a anticuerpos monoclonales contra CD20, rituximab o plasmaféresis. Normalmente no se utilizan corticoesteroides. Puede realizarse un trasplante pulmonar, pero se han descrito casos de proteinosis alveolar pulmonar recurrente.

La supervivencia a los 5 años es próxima al 75%.

NEUMONÍA INTERSTICIAL AGUDA

DEFINICIÓN

La neumonía intersticial aguda, también denominada *síndrome de Hamman-Rich*, es una enfermedad infrecuente y a menudo mortal que simula un SDRA (cap. 90). Se desconoce su causa, y en ocasiones la neumonía intersticial aguda se define como la aparición de un SDRA sin desencadenantes conocidos. Puede observarse una presentación aguda similar en pacientes con exacerbación aguda de fibrosis pulmonar idiopática (cap. 80), pero la mayoría de los investigadores creen que la neumonía intersticial aguda es una enfermedad independiente sin signos histológicos de neumonía intersticial habitual subyacente.



FIGURA 79-4. **Neumonía intersticial aguda (NIA), también llamada SDRA idiopática. La radiografía de tórax muestra consolidaciones perihiliares en el lóbulo medio derecho y bibasales con broncograma aéreo. (Por cortesía de Paul Stark, MD.)**

BIOPATOLOGÍA

La patogenia de la neumonía intersticial aguda es la lesión del epitelio de las membranas alveolares por un mecanismo mediado por neutrófilos; la consecuencia es el vertido de exudado al espacio aéreo en la fase exudativa inicial de la enfermedad. El estudio histológico muestra lesión alveolar difusa con formación de membranas hialinas intraalveolares, edema intersticial e intraalveolar, inflamación aguda y necrosis de las células epiteliales, con distribución inespecífica y uniformidad temporal. Este proceso evoluciona hacia la fase organizada, caracterizada por engrosamiento de los tabiques alveolares, hiperplasia de los neumocitos de tipo II y proliferación de fibroblastos en el intersticio y los espacios alveolares. Puede haber trombosis *in situ* de arterias pulmonares pequeñas. Finalmente llega una fase fibrótica con engrosamiento de los tabiques alveolares debido a fibrosis en organización. Uno de los hallazgos anatomopatológicos claves en la neumonía intersticial aguda es la uniformidad temporal de la lesión alveolar difusa y del tejido conectivo en organización y proliferación. Esta uniformidad sugiere una única lesión aguda en un determinado momento. La fibrosis de larga evolución no es un hallazgo anatomopatológico típico en la neumonía intersticial aguda.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La neumonía intersticial aguda se manifiesta con igual frecuencia en hombres y mujeres, habitualmente en personas previamente sanas en el intervalo de edad de 50 a 55 años. Aparece de forma aguda o subaguda durante unos días o unas pocas semanas. La duración media de los síntomas es de 7-15 días. Los hallazgos clínicos típicos son tos seca, disnea, malestar general y fiebre (en el 75% de los pacientes). Se ha descrito un período prodrómico similar a una virosis. En la exploración física se auscultan crepitantes pulmonares, y es característica la hipoxemia. Las acropaquias no son frecuentes. Puede haber leucocitosis. La neumonía intersticial aguda avanza con frecuencia hacia insuficiencia respiratoria hipoxémica y generalmente se requiere el ingreso en la unidad de cuidados intensivos con ventilación mecánica. La mortalidad precoz es elevada. Las características radiológicas de la neumonía intersticial aguda son infiltrados alveolares difusos y consolidación del espacio aéreo, similares al aspecto del SDRA (fig. 79-4 y e-fig. 79-3); la TC muestra consolidación bilateral en los espacios aéreos con áreas de opacidades en vidrio esmerilado y panalización escasa. También puede haber engrosamiento septal y distribución subpleural de las opacidades.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la neumonía intersticial aguda se realiza en el contexto clínico adecuado en un paciente que presenta un cuadro clínico compatible con SDRA pero sin una causa clara. El diagnóstico diferencial histológico y clínico incluye otras causas de SDRA (cap. 90), como infección grave, traumatismos y sepsis, y otras causas de lesión pulmonar aguda (cap. 82), como toxicidad medicamentosa, lesiones por inhalación y enfermedades del colágeno vascular. La forma de presentación es clínica y radiológicamente similar a la de la hemorragia alveolar difusa, la neumonitis por hipersensibilidad, la agudización de la fibrosis pulmonar, la neumonía eosinofílica aguda y la neumonía organizada criptógena. Con frecuencia se realiza una broncoscopia con lavado broncoalveolar para descartar hemorragia alveolar, neumonía eosinofílica y causas infecciosas de lesión pulmonar. En un



E-FIGURA 79-2. Lavado pulmonar completo de un paciente con una proteinosis alveolar pulmonar que revela un líquido de color arenoso.

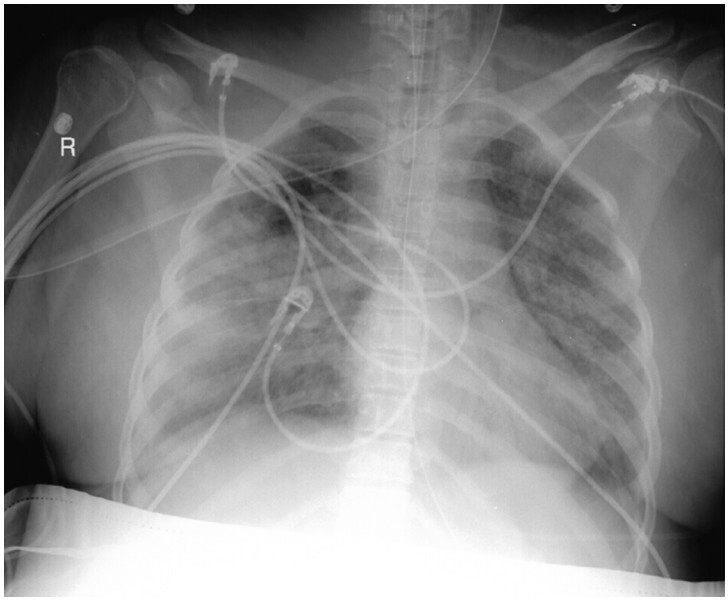

E-FIGURA 79-3. Radiografía de tórax que muestra opacidades alveolares bilaterales en un paciente con neumonía intersticial aguda.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pequeño número de casos, la biopsia transbronquial puede proporcionar el diagnóstico, pero en la mayoría de los casos el diagnóstico definitivo de la neumonía intersticial aguda requiere una biopsia pulmonar quirúrgica que revele lesión alveolar difusa.

TRATAMIENTO

El tratamiento comprende la terapia de apoyo en una unidad de cuidados intensivos. En series pequeñas de casos han sido útiles los corticoides (hasta 1 g de metilprednisolona en dosis divididas por vía intravenosa al día durante 3 días consecutivos, seguida por prednisona o un equivalente a una dosis de 1 mg/kg/día con reducción progresiva durante varias semanas o meses, con o sin ciclofosfamida) pero la mortalidad sigue siendo superior al 70%. Los pacientes también pueden tener recurrencias en un plazo de meses o años. Algunos casos de neumonía intersticial aguda pueden desaparecer sin secuelas, pero en algunas series más del 50% de los supervivientes pueden presentar fibrosis residual.

HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA

DEFINICIÓN

Los síndromes de hemorragia alveolar producen enfermedad por ocupación alveolar, generalmente con inicio agudo, y muchas veces son potencialmente mortales. Pueden acompañarse de vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), como la polivasculitis microscópica (cap. 249) y la granulomatosis con polivasculitis (cap. 249);[6] enfermedades inmunitarias, como el síndrome de Goodpasture (enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular; cap. 107);[7] enfermedades del colágeno vascular,[8] como el lupus eritematoso sistémico (cap. 245); inhalación de cocaína (cap. 365); fármacos/tóxicos (como penicilamina, mitomicina C, inhalación de anhídrido trimelítico, ácido todo-*trans*-retinoico, propiltiouracilo e isocianatos); trasplante de células hematopoyéticas[9] (cap. 163); coagulopatías (cap. 160) y estenosis mitral (cap. 60). Un pequeño porcentaje de los casos idiopáticos y recurrentes se denominan hemosiderosis pulmonar idiopática.[10] En el síndrome de Goodpasture existe una intensa asociación con el consumo de tabaco y predominio masculino, con afectación más frecuente de varones jóvenes. Un síndrome viral y la exposición a hidrocarburos pueden simular una enfermedad de Goodpasture. La hemosiderosis pulmonar idiopática se presenta con más frecuencia en niños y adultos jóvenes.

BIOPATOLOGÍA

La hemorragia alveolar está causada por hemorragia procedente de la microcirculación pulmonar, como capilares, arteriolas y vénulas. Puede asociarse a lesión o inflamación neutrofílica de las paredes alveolares y los capilares intersticiales adyacentes (es decir, a capilaritis), generalmente cuando se asocia a enfermedades del colágeno vascular o vasculitis. En el síndrome de Goodpasture, por ejemplo, los anticuerpos antimembrana basal glomerular circulantes se dirigen contra la cadena α_3 del colágeno de tipo IV de la membrana basal glomerular, donde producen glomerulonefritis; estos anticuerpos fundamentales pueden tener reacción cruzada con las membranas basales capilares alveolares, lo cual produce hemorragia alveolar. Como alternativa, la hemorragia alveolar puede asociarse a cambios anatomopatológicos relativamente sutiles que causan la presencia de eritrocitos en los espacios alveolares. La hemorragia pulmonar idiopática puede ser un ejemplo de hemorragia con hallazgos sutiles.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes se presentan de forma aguda (generalmente de unas horas a 1 semana) con disnea, dificultad respiratoria, hemoptisis (que puede faltar hasta en un tercio de los pacientes) y tos. Algunos pacientes también pueden presentar febrícula. La exploración pulmonar muestra crepitantes.

El estudio de laboratorio puede mostrar anemia y la gasometría arterial revela hipoxemia. En el síndrome de Goodpasture y las vasculitis asociadas a ANCA habitualmente hay también hematuria e insuficiencia renal debida a la glomerulonefritis.

Las características radiológicas[11] comprenden la aparición aguda de enfermedad por ocupación alveolar bilateral similar al edema pulmonar, pero sin cardiomegalia y derrames pleurales (e-fig. 79-4), a veces con patrón de preservación subpleural. Se observan remisiones rápidas y recurrencias con episodios repetidos de hemorragia, las cuales también pueden causar cambios intersticiales crónicos en la radiografía de tórax. Las pruebas funcionales pulmonares pueden mostrar aumento de la capacidad de difusión de monóxido de carbono debido a la presencia de hemoglobina en los espacios alveolares.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hemorragia alveolar generalmente se realiza en el contexto clínico adecuado por la presencia de la tríada de opacidades alveolares difusas (fig. 79-5), hemoptisis (en dos tercios de los pacientes) y anemia. En los pacientes inmunodeprimidos, las causas más frecuentes de hemorragia alveolar difusa son las neoplasias hematológicas, el trasplante de células madre hematopoyéticas o de órganos sólidos, la reacción o la infección por fármacos, y la infección asociada al VIH. En el lavado broncoalveolar habitualmente se recuperan alícuotas de líquido cada vez más hemorrágico (e-fig. 79-5), y el análisis citológico indica que más del 20% de los macrófagos están

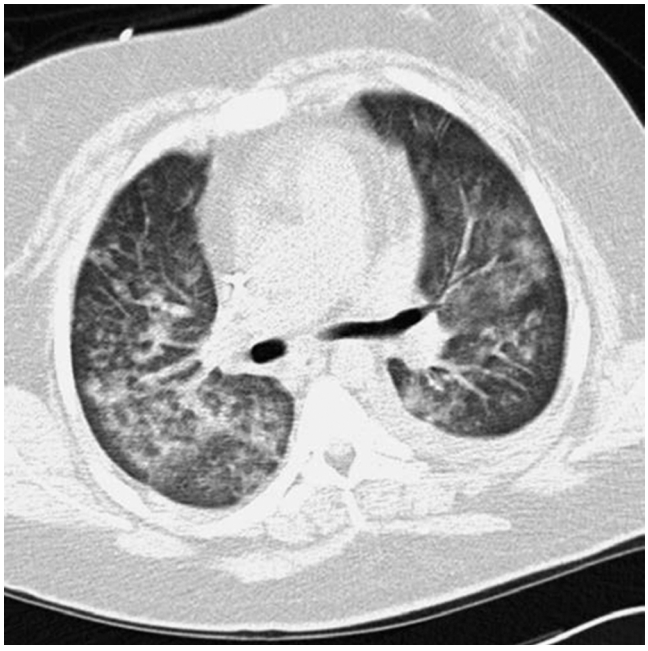

FIGURA 79-5. Tomografía computarizada de tórax que muestra opacidades alveolares en un paciente con hemorragia alveolar difusa.

cargados de hemosiderina. Aunque rara vez se recomienda, la biopsia pulmonar es la prueba de referencia para el diagnóstico de la hemorragia alveolar difusa y la capilaritis pulmonar. El síndrome de Goodpasture se diagnostica por la presencia de anticuerpos antimembrana basal glomerular, que aparecen en más del 90% de los pacientes, o mediante la demostración de depósito lineal de anticuerpos de tipo inmunoglobulina G a lo largo de la membrana basal de los capilares alveolares o renales cuando se visualiza con inmunofluorescencia directa. La vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos citoplásmicos (c-ANCA) causa una glomerulonefritis segmentaria, focal y necrosante y se asocia a anticuerpos contra la proteinasa 3 del citoplasma de los neutrófilos en el 90% de los casos activos de granulomatosis con polivasculitis (cap. 249). Con frecuencia se encuentra inflamación granulomatosa necrosante en el aparato respiratorio superior además de los pulmones y los riñones. A menudo existe un anticuerpo antimieloperoxidasa de neutrófilos perinuclear asociado a la panarteritis microscópica (cap. 249). Los pacientes con lupus eritematoso sistémico generalmente tienen anticuerpos antinucleares (cap. 245). Los pacientes que consumen drogas ilegales, como cocaína, pueden dar resultado positivo en el cribado de drogas. La hemosiderosis pulmonar idiopática es un diagnóstico de exclusión después de que se hayan descartado otras causas de hemorragia alveolar difusa.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hemorragia alveolar depende de su causa subyacente. La hemoptisis masiva (cap. 71) debida a cualquier causa de hemorragia alveolar se debe tratar según sea necesario. En la hemorragia alveolar asociada a fármacos o toxinas debe retirarse el agente causal y está indicado el tratamiento de apoyo. En el síndrome de Goodpasture, las vasculitis asociadas a ANCA y otras vasculitis (cap. 249), el tratamiento incluye habitualmente inmunodepresores como corticoides (metilprednisolona, 500-1.000 mg/día en varias dosis durante 3-5 días, seguidas de una pauta descendente de prednisona comenzando con 1 mg/kg/día durante los siguientes 6 a 9 meses) y ciclofosfamida (2 mg/kg/día p.o. o 0,5-0,75 g/m^2 i.v. en una dosis) y posteriormente, si es necesario, cada 2 semanas o cambiar a tratamiento oral. Una de las piedras angulares del tratamiento para el síndrome de Goodpasture es la plasmaféresis (3-14 intercambios) para eliminar los anticuerpos circulantes causales, y también puede emplearse en caso de hemorragia alveolar causada por lupus eritematoso sistémico. Sin embargo, la plasmaféresis no aporta beneficios para la vasculitis asociada a ANCA.[A3] En los pacientes con vasculitis asociada a ANCA, rituximab (375 mg/m^2 una vez por semana durante 4 semanas) proporciona tan buenos resultados como la administración de ciclofosfamida (2 mg/kg ajustados para la función renal) seguida de azatioprina (2 mg/kg) durante 12-15 meses para inducir y mantener la remisión (aproximadamente igual al 50% a los 12 meses y al 40% a los 18 meses), y rituximab (500 mg los días 0 y 14 en los meses 6, 12 y 18) es mejor que azatioprina para mantener la remisión y mejorar la calidad de vida a los 2 años.[A4]

PRONÓSTICO

Una hemorragia alveolar puede causar insuficiencia respiratoria aguda y la muerte. La hemorragia alveolar recurrente debida a cualquier causa, como la hemosiderosis pulmonar idiopática, puede asociarse a aparición de fibrosis pulmonar. La hemorragia alveolar relacionada con enfermedades del colágeno vascular, vasculitis y hemosiderosis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

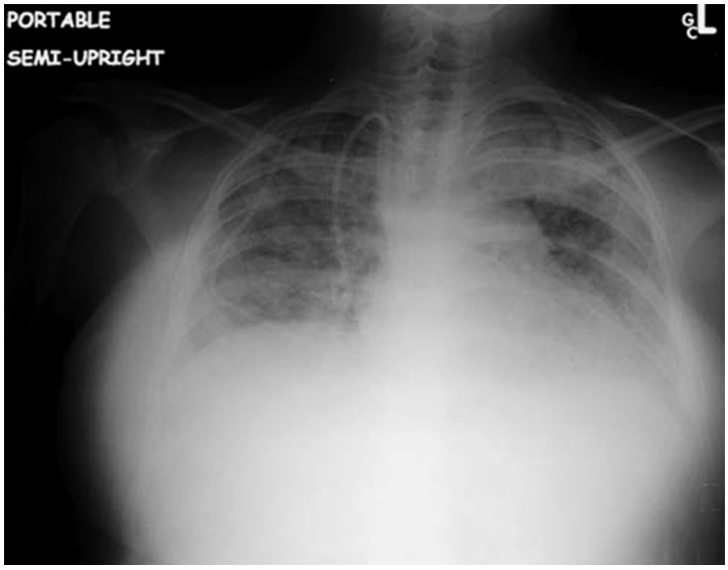

E-FIGURA 79-4. Radiografía de tórax que muestra opacidades alveolares bilaterales en un paciente con una hemorragia alveolar difusa.

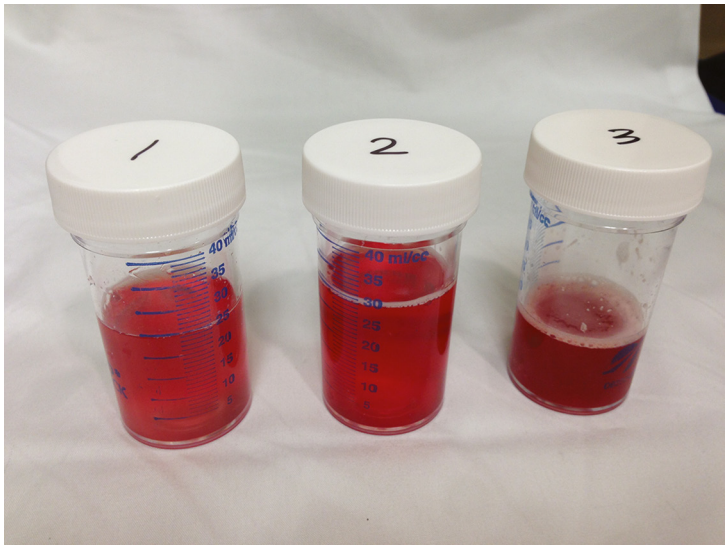

E-FIGURA 79-5. Líquido de lavado broncoalveolar que revela un lavado progresivamente más sanguinolento, compatible con una hemorragia alveolar difusa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



E-FIGURA 79-6. **Tomografía computarizada de tórax de un paciente con adenocarcinoma mucinoso invasivo.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Kelly A, McCarthy C. Pulmonary alveolar proteinosis syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41:288-98.
2. Hanfi SH, Lalani TK, Saghir A, et al. COVID-19 and its mimics: what the radiologist needs to know. *J Thorac Imaging*. 2021;36:W1-W10.
3. McCarthy C, Carey BC, Trapnell BC. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205:1016-35.
4. Chong WH, Saha BK, Austin A, et al. The significance of subpleural sparing in CT chest: a state-of-the-art review. *Am J Med Sci*. 2021;361:427-35.
5. Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:1-17.
6. Da Silva RC, Adhikari P. Granulomatosis with polyangiitis presenting with diffuse alveolar hemorrhage: a systematic review. *Cureus*. 2022;14:e29909.
7. Ponticelli C, Calatroni M, Moroni G. Anti-glomerular basement membrane vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2023;22:103212.
8. Mirouse A, Parrot A, Audigier V, et al. Severe diffuse alveolar hemorrhage related to autoimmune disease: a multicenter study. *Crit Care*. 2020;24:231.
9. Zhang Z, Wang C, Peters SG, et al. Epidemiology, risk factors, and outcomes of diffuse alveolar hemorrhage after hematopoietic stem cell transplantation. *Chest*. 2021;159:2325-33.
10. Saha BK. Idiopathic pulmonary hemsidersosis: a state of the art review. *Respir Med*. 2021;176:106234.
11. Reisman S, Chung M, Bernheim A. A review of clinical and imaging features of diffuse alveolar hemorrhage. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;216:1500-9.
12. Sun X, Zeng B, Tan X, et al. Invasive mucinous adenocarcinoma of the lung: clinicopathological features, 18F-FDG PET/CT findings, and survival outcomes. *Ann Nucl Med*. 2023;37:198-207.
13. Rami-Porta R, Call S, Dooms C, et al. Lung cancer staging: a concise update. *Eur Respir J*. 2018;51:1800190.
14. Deng C, Zhang Y, Ma Z, et al. Prognostic value of epidermal growth factor receptor gene mutation in resected lung adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;162:664-74.

pulmonar idiopática pueden tener una mortalidad del 25-50%. En el síndrome de Goodpasture es frecuente la insuficiencia renal, y el grado de afectación renal puede correlacionarse con el pronóstico.

ADENOCARCINOMA MUCINOSO INVASIVO Y ADENOCARCINOMA NO MUCINOSO PREDOMINANTEMENTE LEPÍDICO (ANTERIORMENTE CONOCIDO COMO CARCINOMA DE CÉLULAS BRONQUIOLOALVEOLARES)

DEFINICIÓN

En 2011, un comité multidisciplinar eliminó la denominación *carcinoma de células bronquioloalveolares* y clasificó los adenocarcinomas pulmonares en cinco tipos: adenocarcinoma *in situ*, adenocarcinoma mínimamente invasivo, adenocarcinoma no mucinoso predominantemente lepídico, adenocarcinoma mucinoso invasivo y adenocarcinoma invasivo y sus subtipos. Los tipos que más probablemente guardarían correlación con una imagen de llenado alveolar en el examen anatomopatológico y en las radiografías de tórax son el adenocarcinoma mucinoso invasivo (en el que pueden aparecer consolidación y broncogramas aéreos) y el adenocarcinoma no mucinoso predominantemente lepídico (que se caracteriza por un aspecto de vidrio esmerilado). Estos dos tipos de adenocarcinoma son los que anteriormente se denominaban carcinoma de células bronquioloalveolares. En general, estos tumores se caracterizan por la presencia de células malignas que tapizan la pared de los alvéolos (cap. 177). Entre los carcinomas broncógenos, estos subtipos son los que menos relación guardan con el tabaquismo, y los pacientes con estas neoplasias tienen más probabilidades de no ser fumadores. A diferencia de otros tumores pulmonares de células no pequeñas, la proporción entre ambos sexos se acerca a 1:1 o puede observarse un ligero predominio femenino, y puede afectar a pacientes más jóvenes.

BIOPATOLOGÍA

Estos tipos de adenocarcinoma suelen aparecer en la periferia del pulmón y pueden caracterizarse por un crecimiento lepídico, es decir, un crecimiento contiguo a lo largo de los tabiques alveolares intactos, con diferentes grados de invasión estromal, pleural, vascular o linfáticos y sin la existencia de un adenocarcinoma primario conocido en otras zonas. Se cree que el tipo mucinoso deriva de las células caliciformes y las células cilíndricas respiratorias, y que el tipo no mucinoso deriva de los neumocitos de tipo II o de las células de Clara.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes consultan con aparición gradual de dificultad respiratoria y tos. La duración de los síntomas generalmente es de varios meses. Puede haber síntomas constitucionales como malestar general y pérdida de peso. También puede aparecer hemoptisis. La broncorrea, en la que los pacientes refieren que expectoran una gran cantidad de esputo claro diariamente, es un hallazgo clínico poco habitual pero muy específico. Este hallazgo es más frecuente en la forma mucinosa invasiva de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Los patrones radiológicos varían e incluyen enfermedad localizada con nódulos o masas periféricas solitarias o múltiples en el 60% de los casos, y patrón neumónico persistente en el 40% de los casos. Con frecuencia se considera que los hallazgos radiológicos de consolidación con broncogramas aéreos son compatibles con neumonía aguda (fig. 79-6), pero la presentación clínica típica es la de una densidad periférica en la radiografía de tórax que no se resuelve (e-fig. 79-6).[12] Además, la TC puede mostrar áreas de atenuación en vidrio esmerilado. La tomografía por emisión de positrones puede ser normal debido a la baja captación de glucosa de estos tumores. Generalmente, el diagnóstico de adenocarcinoma mucinoso invasivo y de adenocarcinoma no mucinoso predominantemente lepídico se basa en la broncoscopia con biopsia transbronquial.

TRATAMIENTO

Para su estadificación y tratamiento se considera que estos tipos de adenocarcinoma son como otros tipos de cáncer de pulmón de células no pequeñas (cap. 177).[13] Se deben realizar pruebas para identificar mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y planificar la quimioterapia en función de los resultados. En general, los adenocarcinomas mucinosos invasivos son KRAS-positivos y EGFR-negativos. El tipo no mucinoso predominantemente lepídico suele ser EGFR-positivo. Se han realizado trasplantes pulmonares bilaterales, pero se ha documentado la recurrencia en los pulmones trasplantados.

PRONÓSTICO

El pronóstico se correlaciona con el estadio, el aspecto histológico y el estudio genético. Los pacientes que se someten a la resección quirúrgica de un adenocarcinoma *in situ* o un adenocarcinoma mínimamente invasivo con un único foco patológico tienen mejor pronóstico que aquellos que tienen otros adenocarcinomas de estadio similar, con un índice de supervivencia a los 5 años que se aproxima al 100%. Los adenocarcinomas de patrón lepídico suelen presentarse en un estadio temprano y tienen mejor pronóstico que los patrones sólido/micropapilar presentes normalmente en un estadio superior con un peor pronóstico. Es probable que otras formas más avanzadas tengan un pronóstico parecido al de otros adenocarcinomas. Las mutaciones en *EGFR*, el gen del receptor para el factor de crecimiento epidérmico, constituyen un factor de mal pronóstico.[14]

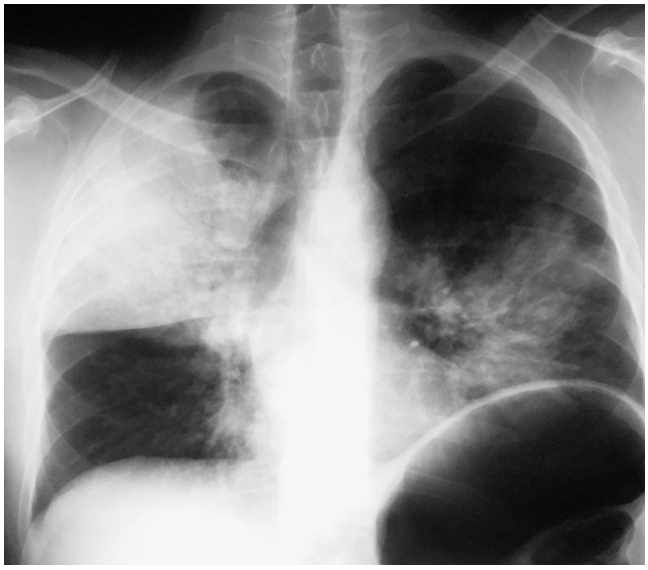

FIGURA 79-6. Adenocarcinoma mucinoso (carcinoma bronquioloalveolar). La radiografía de tórax muestra la consolidación completa del lóbulo superior derecho con broncograma aéreo, así como la consolidación del lóbulo inferior izquierdo. Los hallazgos imitan a una neumonía lobular extensa. La eventración del hemidiafragma izquierdo y la distensión gástrica no están relacionadas. (Por cortesía de Paul Stark, MD.)

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Tazawa R, Ueda T, Abe M, et al. Inhaled GM-CSF for pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med*. 2019;381:923-32.

A2. Trapnell BC, Inoue Y, Bonella F, et al. Inhaled molgramostim therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med*. 2020;383:1635-44.

A3. Walsh M, Merkel PA, Szpirt WM, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2020;382:622-31.

A4. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:1150-6.

80 NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES

GANESH RAGHU Y FERNANDO J. MARTINEZ

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Neumopatía intersticial, en un huésped aparentemente inmunocompetente, es un término clínico que incluye un grupo heterogéneo de trastornos de la vía respiratoria inferior agudos y crónicos con muchas causas posibles.[1] Las características clínicas y fisiológicas comunes a las enfermedades pulmonares intersticiales son la tos, la disnea de esfuerzo, la ausencia de infección o neoplasia pulmonar y la fisiología pulmonar anómala, además de un patrón restrictivo en las pruebas de función pulmonar (cap. 73), una obstrucción coexistente al flujo de aire, una disminución de la capacidad de difusión (D_{LCO}) y un aumento de la diferencia alveoloarterial de oxígeno (PAO_2-PaO_2) (cap. 89) en reposo o durante el esfuerzo. Las neumopatías intersticiales abarcan varios trastornos

pulmonares agudos y crónicos con grados variables de inflamación y/o fibrosis pulmonar (tabla 80-1). El término *intersticial* es erróneo porque los procesos anatomopatológicos no se restringen al intersticio, que es el espacio microscópico limitado por las membranas basales de las células epiteliales y endoteliales. En la patogenia y las manifestaciones de la neumopatía intersticial pueden estar afectados todos los componentes celulares y solubles que conforman las unidades de intercambio gaseoso (pared alveolar, capilares, espacio alveolar y ácinos) y la luz bronquiolar, los bronquíolos terminales y el parénquima pulmonar más allá de las unidades de intercambio gaseoso (así como la pleura y los vasos linfáticos, y en ocasiones los ganglios linfáticos).

EPIDEMIOLOGÍA

En personas de 18 años de edad o mayores, la prevalencia en EE. UU. de todas las neumopatías intersticiales es de 80 por 100.000 hombres y 70 por 100.000 mujeres. La incidencia total es mayor en hombres (31,5 por 100.000 al año) que en mujeres (26,1 por 100.000 al año).[2] Además, se estima que la prevalencia de neumopatía intersticial no diagnosticada o temprana es 10 veces superior a la de la enfermedad clínicamente reconocida; según crezca la concienciación de los médicos sobre estas entidades, cabe esperar que aumente la frecuencia del diagnóstico de las neumopatías intersticiales. Entre estas, las dos más frecuentes son la fibrosis pulmonar idiopática y la enfermedad asociada al tejido conectivo. En EE. UU., la fibrosis pulmonar idiopática tiene una incidencia anual de 94 casos por cada 100.000 personas en la población de Medicare, con un promedio de edad en el momento de su aparición de 79 años. Datos publicados recientemente parecen indicar que cada año se diagnostican más de 5.000 casos nuevos en el Reino Unido.

Aunque la fibrosis pulmonar idiopática es la neumopatía intersticial progresiva prototípica, hasta la tercera parte de los pacientes con neumopatías intersticiales distintas de la fibrosis pulmonar idiopática (p. ej., neumopatía intersticial asociada a esclerosis sistémica o a neumonitis por hipersensibilidad) sufren también el fenotipo progresivo. Este fenotipo clínico, de causa desconocida, recibe actualmente el nombre de fibrosis pulmonar progresiva y su prevalencia se estima en 70,3 por cada 100.000 pacientes.

TABLA 80-1 CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LAS NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES

NEUMONÍAS INTERSTICIALES IDIOPÁTICAS
Neumonías intersticiales fibrosantes crónicas
Fibrosis pulmonar idiopática
Neumonía pulmonar inespecífica
Neumonías intersticiales relacionadas con el tabaquismo
Neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria
Neumonía intersticial descamativa
Neumonías intersticiales idiopáticas agudas o subagudas
Neumonía en organización criptógena
Neumonía intersticial aguda
Neumonía intersticial linfocítica y linfoide
Neumonías intersticiales poco frecuentes
Patrón histológico de neumonía fibrinosa y organizada aguda
Patrón histológico de neumonías intersticiales con distribución bronquiolocéntrica
Fibroelastosis pleuroparenquimatosa
NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES ASOCIADAS A ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO
Esclerosis sistémica progresiva
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Dermatomiositis y polimiositis
Síndrome de Sjögren
Enfermedad mixta del tejido conectivo
Espondilitis anquilosante
NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD
Factores laborales y ambientales (p. ej., pulmón del granjero, pulmón del criador de aves)
Yatrógena
NEUMOPATÍA INTERSTICIAL INDUCIDA POR FÁRMACOS Y YATRÓGENA
Véase la tabla 80-2
TRASTORNOS POR OCUPACIÓN ALVEOLAR (CAP. 79)
Síndrome de Goodpasture
Proteinosis alveolar pulmonar
Hemosiderosis pulmonar
Síndromes de hemorragia alveolar
Neumonía eosinofílica crónica
NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES ASOCIADAS A VASCULITIS PULMONARES
Capilaritis pulmonar
Granulomatosis con polivasculitis (anteriormente denominada granulomatosis de Wegener)
Síndrome de Churg-Strauss
OTRAS FORMAS ESPECÍFICAS DE NEUMOPATÍA INTERSTICIAL
Sarcoidosis
Histiocitosis de células Langerhans (histiocitosis X)
Linfangioleiomiomatosis
Asociada a la enfermedad por coronavirus 19
FORMAS HEREDITARIAS DE NEUMOPATÍA INTERSTICIAL
Fibrosis pulmonar idiopática familiar
Fibrosis pulmonar o neumonía intersticial familiar
Esclerosis tuberosa
Neurofibromatosis
Enfermedad de Gaucher
Enfermedad de Niemann-Pick
Síndrome de Hermansky-Pudlak

BIOPATOLOGÍA

Se piensa que las neumopatías intersticiales se deben a una lesión hística de causa desconocida con un intento de reparación del pulmón en una persona genéticamente predispuesta. Numerosas variantes genéticas se han asociado a subconjuntos de fibrosis pulmonar familiar y a algunos casos esporádicos. Estas variantes son el gen *MUC5B*, y genes relacionados con la función inmunitaria *(TOLLIP, TLR3, IL1RN, IL8, TGFβ1)*, la función celular epitelial *(DSP, DPP9)*, el mantenimiento de los telómeros *(TERT, TERC, OBFC1, TINF2, DKC1, RTEL1, PARN)*, la producción de surfactante *(SFTPC, SFTPA1, ABCA3)* y la regulación del ciclo celular *(KIF15, MAD1L1, CDKN1A)*.[3] Alrededor del 3-4% de los pacientes tratados con inhibidores de la muerte celular programada 1 pueden sufrir enfermedades pulmonares intersticiales.[4]

En la *fibrosis pulmonar idiopática* hay grados variables de proliferación fibrinosa aguda, subaguda y crónica en los pulmones. Finalmente, la fibrosis progresiva produce panalización, un hallazgo terminal que con frecuencia se asocia a aumento de la resistencia vascular pulmonar e hipertensión pulmonar secundaria. Debido a estos procesos dinámicos, la exploración histopatológica del tejido pulmonar revela con frecuencia hallazgos muy heterogéneos en la misma muestra de biopsia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las neumopatías intersticiales se caracterizan habitualmente por tos y disnea progresiva. Puede producirse dolor torácico pleurítico en determinadas neumopatías intersticiales inducidas por enfermedades del tejido conectivo o por fármacos, mientras que el dolor torácico pleurítico y la disnea pueden deberse a un neumotórax espontáneo (cap. 86) asociado a linfangioleiomiomatosis, esclerosis tuberosa (cap. 385), neurofibromatosis o histiocitosis de células de Langerhans. La hemoptisis sugiere síndrome hemorrágico alveolar difuso, lupus eritematoso sistémico (LES) (cap. 245), linfangioleiomiomatosis, granulomatosis con polivasculitis (cap. 249) o síndrome de Goodpasture (cap. 107); es infrecuente en otras neumopatías intersticiales. En los pacientes con neumopatía intersticial previa, un episodio nuevo de hemoptisis debería hacer sospechar la superposición de una neoplasia, una embolia pulmonar o una infección, como la aspergilosis.

En algunos pacientes, la primera y única pista de la presencia de una enfermedad pulmonar intersticial puede ser el hallazgo accidental de anomalías en el parénquima en las imágenes de tomografía computarizada (TC) del tórax o de crepitantes en la auscultación pulmonar. La presencia de sibilancias sugiere la coexistencia de hiperreactividad oculta de las vías respiratorias con obstrucción al flujo aéreo, lo que aumenta la posibilidad de aspergilosis broncopulmonar alérgica (cap. 311), granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (cap. 249), neumonía eosinofílica crónica (v. más adelante) o infección parasitaria (cap. 315). En algunos pacientes, la presentación inicial puede ser cianosis periférica, acropaquias o síntomas y signos de una enfermedad sistémica subyacente (v. más adelante).

DIAGNÓSTICO

La primera clave en los pacientes es establecer el diagnóstico sindrómico y después realizar el diagnóstico diferencial de su causa específica (fig. 80-1). Sin embargo, con frecuencia no puede identificarse una causa concluyente a pesar de una historia clínica completa y de intervenciones diagnósticas invasivas, con lavado broncoalveolar y muestras de biopsia pulmonar broncoscópicas o quirúrgicas. Por tanto, sigue desconociéndose la causa de varias de las neumopatías intersticiales, incluso cuando se diagnostican como entidades específicas.

Anamnesis

La edad, el sexo y los antecedentes de tabaquismo pueden proporcionar pistas útiles para el diagnóstico. La fibrosis pulmonar idiopática es un trastorno de adultos que generalmente se produce en pacientes de más de 50 años de edad. Por el contrario, la sarcoidosis pulmonar (cap. 83) es más frecuente en adultos jóvenes y de mediana edad. La histiocitosis de células de Langerhans (cap. 155) pulmonar se produce de forma característica en hombres jóvenes fumadores, mientras que la linfangioleiomiomatosis se produce exclusivamente en mujeres en edad fértil. La neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria se observa casi exclusivamente en fumadores, pero se produce tanto en hombres como en mujeres de todas las edades.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

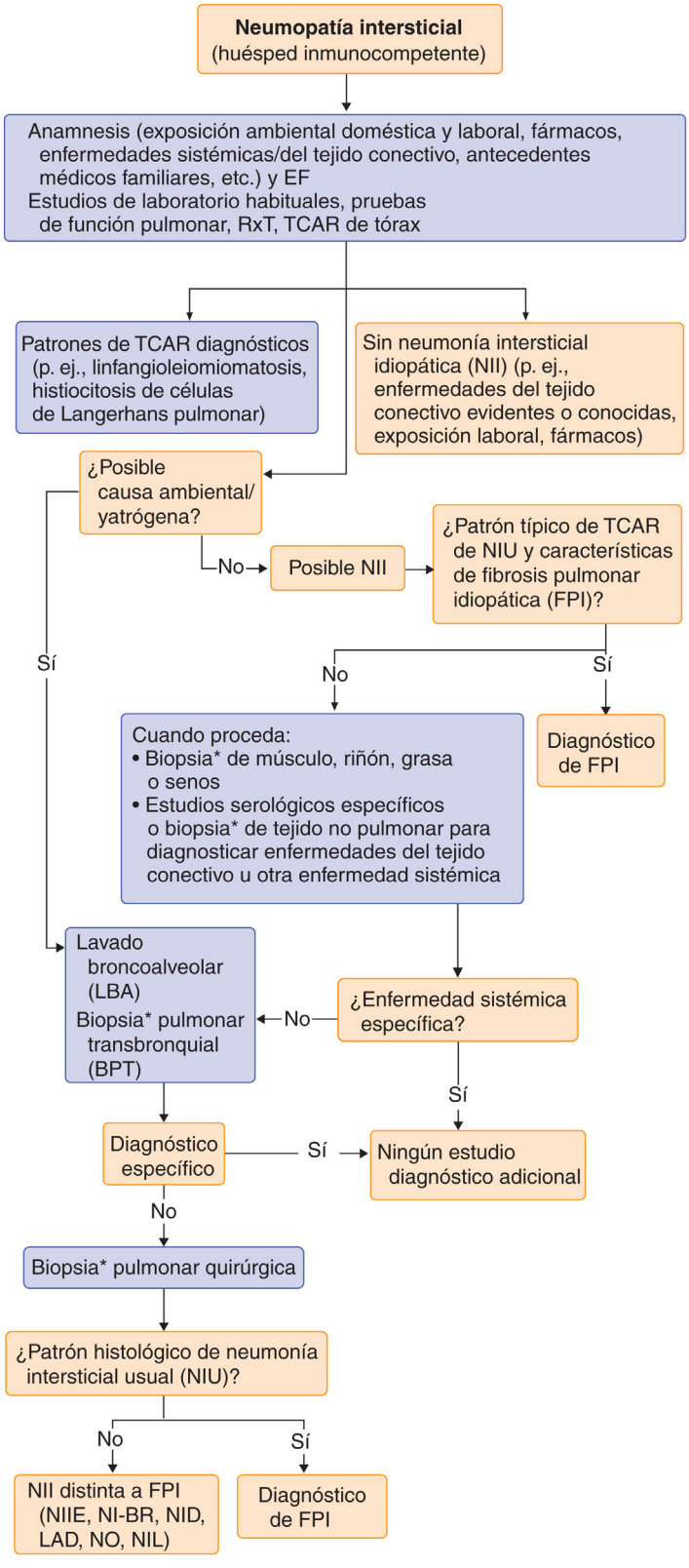

FIGURA 80-1. Abordaje diagnóstico de las neumopatías intersticiales. La evaluación debe incluir normalmente discusiones multidisciplinares con expertos en neumopatía intersticial, en las que participen el neumólogo, el radiólogo torácico, el cirujano torácico, el anatomopatólogo y el reumatólogo. *La biopsia pulmonar quirúrgica no está indicada en los pacientes con un patrón probable de neumonía intersticial (NIU) en la TCAR si todas las demás características de la PFP son típicas, y la biopsia pulmonar se considera como último recurso en los pacientes que presentan un riesgo importante de complicaciones quirúrgicas. EF, exploración física; LAD, lesión alveolar difusa; NI-BR, neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria; NID, neumonía intersticial descamativa; NIIE, neumonía intersticial inespecífica; NIL, neumonía intersticial linfoide; NO, neumonía organizada; TCAR, tomografía computarizada de alta resolución. (Adaptado de American Thoracic Society/European Respiratory Society: International multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:277-304; Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:e44-e68.)

La anamnesis debe incluir una evaluación cuidadosa de las exposiciones ambientales y ocupacionales, así como de medicamentos y consumo de drogas (caps. 81 y 82). Los antecedentes familiares deberían abordar una posible neumopatía intersticial familiar. Entre los factores de riesgo medioambientales que pueden hacernos pensar en un diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad cabe destacar el trabajo en granjas o la exposición manifiesta u oculta a antígenos aviares en el domicilio o en lugares cercanos, los excrementos de pájaros, las plumas y plumones, los mohos visibles; jacuzzis recreativos descuidados; casas polvorientas; filtros sin cambiar en los hornos; sistemas de ventilación descuidados en el hogar, en el lugar de trabajo, en otros lugares visitados con frecuencia o en los automóviles; fugas de agua o humidificadores en el ambiente doméstico y/o laboral, y cambios en la exposición ambiental (hipersensibilidad a los actinomicetos termófilos, *Aureobasidium pullulans*). Las exposiciones laborales de riesgo son minería (neumoconiosis), afilado mecánico de herramientas, limpieza con chorro de arena y trabajo con granito (silicosis), soldadura y trabajo en astilleros (asbestosis), o trabajo en industrias aeroespaciales o electrónicas (beriliosis) (caps. 81 y 82). Debido al prolongado intervalo entre la exposición y el inicio de los síntomas en muchos trabajos, es importante recoger una historia laboral completa y detallada que abarque toda la vida (cap. 16), además de establecer el intervalo entre la exposición y el inicio de los síntomas. Como la lista de fármacos que se sabe que causan neumopatía intersticial es larga y continúa creciendo (tabla 80-2), es fundamental una anamnesis detallada sobre el uso reciente de medicamentos de venta con y sin receta. Los factores de riesgo de inmunodepresión, como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, sugieren la posibilidad de infecciones pulmonares oportunistas (cap. 359), neoplasias (cap. 177) y complicaciones pulmonares asociadas a trasplantes. El síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2; cap. 336) puede producir un síndrome clínico (COVID-19) que incluye un daño difuso en el parénquima con características de neumonía organizada, neumonitis intersticial y neumopatía intersticial fibrosante.

Debe prestarse especial atención al inicio y la duración de los síntomas, la velocidad de progresión de la enfermedad y la asociación a hemoptisis, fiebre o síntomas extratorácicos. La duración de los síntomas de 4 semanas o menos y la presencia de fiebre indican infección, neumonía organizada criptógena, lesión pulmonar inducida por fármacos o neumonitis por hipersensibilidad. La fibrosis pulmonar idiopática, la neumopatía intersticial asociada a enfermedades del tejido conectivo y la histiocitosis de células de Langerhans tienden a tener un inicio más subagudo. Los síntomas extratorácicos sugieren que la neumopatía intersticial puede estar asociada a trastornos sistémicos (p. ej., sarcoidosis; cap. 83) y los síntomas como disfagia, sequedad ocular u oral, erupción cutánea o artritis pueden sugerir un trastorno del tejido conectivo (caps. 245 a 249). El dolor o la debilidad muscular proximal sugiere la posibilidad de polimiositis o dermatomiositis (cap. 248) y la sinusitis recurrente sugiere granulomatosis con polivasculitis (cap. 249). Las manifestaciones extratorácicas presentes en la esclerosis tuberosa (cap. 385) incluyen hematuria, epilepsia y retraso mental.

Exploración física

La exploración física del aparato respiratorio raramente es útil en la evaluación diagnóstica debido a que los hallazgos como los roncus y los estertores en la auscultación y las acropaquias son inespecíficos. El refuerzo de P_2, el frémito ventricular derecho o la insuficiencia tricuspídea en la exploración cardíaca indican hipertensión pulmonar (cap. 69) y *cor pulmonale* en pacientes con neumopatía avanzada. Sin embargo, los hallazgos extratorácicos como alteraciones cutáneas, adenopatías periféricas y hepatoesplenomegalia pueden asociarse de forma más específica a una sarcoidosis subyacente (cap. 83); los dolores musculares y la debilidad muscular proximal pueden apuntar a una polimiositis coexistente (cap. 248), y los signos de artritis pueden indicar una enfermedad del tejido conectivo (caps. 243, 245 y 249) o una sarcoidosis (cap. 83). En varias enfermedades del tejido conectivo, la histiocitosis de células de Langerhans, la esclerosis tuberosa y la neurofibromatosis se producen exantemas característicos. Los hallazgos oftálmicos (cap. 391) como iridociclitis, uveítis o conjuntivitis pueden ser un indicio sobre el diagnóstico de sarcoidosis o de una enfermedad del tejido conectivo. Las alteraciones del sistema nervioso central pueden estar presentes en la sarcoidosis, el LES, la histiocitosis de células de Langerhans y la esclerosis tuberosa.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas complementarias sistemáticas deben incluir hemograma completo, recuento leucocítico diferencial, velocidad de sedimentación, proteína C reactiva, perfil bioquímico (calcio, enzimas hepáticas, electrólitos, creatinina), pruebas serológicas para enfermedad del tejido conectivo y análisis de orina. Aunque estos datos raramente conducen a un diagnóstico específico, pueden proporcionar datos útiles. Las pruebas serológicas rutinarias para detectar alteraciones ocultas del tejido conectivo (cap. 237) pueden indicar la existencia de indicios característicos de LES (p. ej., anticuerpos antinucleares), artritis reumatoide (factor reumatoide, anticuerpo antipéptido citrulinado), esclerodermia (ScL 70), dermatomiositis o polimiositis (creatina cinasa, aldolasa, panel de miositis [cap. 248] y anticuerpo anti-Jo-1), granulomatosis con polivasculitis (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos), síndrome de Sjögren y síndrome de Goodpasture (anticuerpos antimembrana basal).

En la gasometría arterial habitualmente hay hipoxemia leve debido a la alteración de las relaciones ventilación-perfusión, especialmente en los casos moderados a graves. Sin

TABLA 80-2 NEUMOPATÍA INTERSTICIAL INDUCIDA POR FÁRMACOS Y YATRÓGENA*

ANTIMICROBIANOS
Cefalosporinas
Isoniacida
Nitrofurantoína
Penicilinas
Sulfonamidas
ANTIINFLAMATORIOS
Ácido acetilsalicílico
Antiinflamatorios no esteroideos
Everolimús
Fenilbutazona
Metotrexato
Oro
D-penicilamina
Sirolimús
Temsirolimús
Zafirlukast
FÁRMACOS CARDIOVASCULARES
Amiodarona
Bloqueantes β
Hidralacina
Hidroclorotiacida
Inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina
Procainamida
Sulfato de protamina
Tocainida
ANTIMODULADORES, ANTINEOPLÁSICOS Y QUIMIOTERÁPICOS
Atezolizumab
Bleomicina
Busulfano
Clorambucilo
Ciclofosfamida
Durvalumab
Erlotinib
Gefitinib
Gemcitabina
Imatinib
Ipilimumab
Melfalán
Mercaptopurina
Metotrexato
Mitomicina
Nitrosoureas
Nivolumab
Pembrolizumab
Procarbacina
Moduladores del factor de necrosis tumoral α
FÁRMACOS PARA EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Carbamacepina
Clorpromacina
Fenitoína
Imipramina
HIPOGLUCEMIANTES ORALES
Clorpropamida
Tolazamida
Tolbutamida
DROGAS
Cocaína
Heroína
Metadona
Propoxifeno
OTROS FÁRMACOS
Ácido todo-*trans*-retinoico
Factores estimulantes de colonias
Fracción inspirada de oxígeno (FIO_2) elevada con ventilación mecánica
Globulina antitimocítica
Interferones α y β
Irradiación
Micofenolato mofetilo

*Esta lista contiene solo ejemplos y no pretende ser exhaustiva. Puede consultarse una lista exhaustiva en www.pneumotox.com.

embargo, la retención de dióxido de carbono es infrecuente y sugiere un posible enfisema coexistente (cap. 76) o un trastorno de hipoventilación (cap. 74).

Evaluación incruenta

Radiografía de tórax

La distribución y el aspecto de las alteraciones radiológicas (cap. 72) pueden ser útiles para diferenciar entre los síndromes clínico-patológicos en los pacientes con una neumopatía intersticial (tabla 80-3). Es importante comparar radiografías de tórax previas con la actual para establecer la velocidad de progresión de la enfermedad del paciente. Con frecuencia se observa un patrón difuso en vidrio esmerilado en fases tempranas de la evolución de la enfermedad, seguido por progresión a infiltrados reticulares (lineales) con nódulos (infiltrados reticulonodulares) o, en el caso de los trastornos por ocupación alveolar, nódulos mal definidos (rosetas acinares) con broncograma aéreo. La mayoría de las neumopatías intersticiales producen infiltrados en las zonas pulmonares inferiores, pero en la sarcoidosis, la beriliosis, la histiocitosis de células de Langerhans, la silicosis, la neumonitis por hipersensibilidad crónica, la fibrosis quística y la espondilitis anquilosante es típico el predominio en los lóbulos superiores. Las alteraciones más destacadas están en las zonas medias e inferiores en la carcinomatosis linfangítica, la fibrosis pulmonar idiopática, la neumonía eosinofílica subaguda, la asbestosis y la fibrosis pulmonar causada por la artritis reumatoide o la esclerosis sistémica progresiva. Las adenopatías hiliares y mediastínicas son infrecuentes; su presencia debería sugerir sarcoidosis, beriliosis, silicosis, neumonía intersticial linfocítica, amiloidosis o enfermedad de Gaucher.

Un patrón de infiltrados pulmonares periféricos en los campos pulmonares superiores y medios con zonas perihiliares y campos centrales relativamente limpios es la clave de la neumonía eosinofílica crónica. Los infiltrados recurrentes plantean la posibilidad de que se produzca una neumonía organizativa criptógena, una neumonía eosinofílica crónica o una neumonitis inducida por fármacos o radiaciones, y puede producirse un infiltrado fugaz o migratorio en la granulomatosis eosinofílica con polivasculitis, la neumonía organizativa criptógena, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la neumonía eosinofílica tropical o el síndrome de Löffler.

Las placas pleurales localizadas pueden indicar asbestosis, mientras que el engrosamiento pleural difuso puede ser consecuencia de asbestosis, artritis reumatoide, esclerosis sistémica progresiva, neumonitis por irradiación, exposición a nitrofurantoína o neoplasias. En ausencia de insuficiencia ventricular izquierda, la presencia de un derrame pleural (cap. 86) sugiere la posibilidad de artritis reumatoide, LES, neumonitis por hipersensibilidad aguda, sarcoidosis, asbestosis, amiloidosis, linfangioleiomiomatosis o carcinomatosis linfangítica.

La reducción de los volúmenes pulmonares es típica en la mayoría de las neumopatías intersticiales; la presencia de un volumen pulmonar conservado o de hiperinsuflación debería sugerir neumonitis por hipersensibilidad crónica, histiocitosis de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, sarcoidosis, una combinación de fibrosis pulmonar idiopática y enfisema o esclerosis tuberosa. Sin embargo, la radiografía simple de tórax puede ser normal en aproximadamente el 10% de los pacientes con neumopatía intersticial.

Tomografía computarizada de alta resolución

Debido a su mayor sensibilidad y capacidad para diferenciar los cambios en vidrio esmerilado, que generalmente se considera que son áreas reversibles de neumopatía, de los cambios irreversibles fibróticos y en panal de abeja, la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) es fundamental tanto para el diagnóstico como para la estadificación de la neumopatía intersticial. Aunque no se puede descartar una neumopatía intersticial microscópica por una TCAR normal, esta prueba permite el reconocimiento de alteraciones que no eran evidentes en las radiografías simples de tórax y puede llevar a un diagnóstico más precoz, ayudar a delimitar los patrones para el diagnóstico diferencial (tabla 80-4), contribuir a seleccionar el lugar o lugares más adecuados para el lavado broncoalveolar y la biopsia pulmonar, ayudar a elegir entre las opciones terapéuticas y permitir el seguimiento de la respuesta al tratamiento. Mientras que una TCAR permite descartar el diagnóstico de fibrosis pulmonar, la presencia de fibrosis reticular parcheada subpleural y septal basal, las bronquiectasias por tracción y la panalización aumentan el nivel de confianza diagnóstica para el patrón de neumonía intersticial usual, que es característico de la fibrosis pulmonar idiopática. El hallazgo de quistes pulmonares, así como su tamaño, configuración, distribución y aspecto, ayudan a diferenciar entre linfangioleiomiomatosis, esclerosis tuberosa, histiocitosis de células de Langerhans pulmonar, síndrome de Birt-Hogg-Dubé, enfermedad de Erdheim-Chester y neumonía intersticial linfocítica. La TCAR puede detectar una neumopatía intersticial a pesar de una radiografía de tórax normal en pacientes con asbestosis, silicosis, sarcoidosis y esclerodermia. Los pacientes con neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria tienen habitualmente atenuación en vidrio esmerilado parcheada en la TCAR junto con prominencia intersticial bilateral, opacidades radiográficas nodulares finas y volúmenes pulmonares normales. Las imágenes obtenidas en las posiciones de decúbito supino y prono ayudan a diferenciar la fibrosis de la atelectasia. Las imágenes obtenidas en inspiración y espiración profundas ayudan a veces a identificar las áreas de atrapamiento de aire, que reflejan anomalías en las vías respiratorias.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 80-3 PATRONES CARACTERÍSTICOS DE LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX EN PACIENTES CON NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES

PATRÓN	DIAGNÓSTICOS PROPUESTOS*
Disminución de los volúmenes pulmonares	Fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial inespecífica, neumonía intersticial descamativa, enfermedad del tejido conectivo, neumonía eosinofílica crónica, asbestosis, neumonitis por hipersensibilidad crónica o neumopatía intersticial inducida por fármacos
Volúmenes pulmonares aumentados o conservados	Fibrosis pulmonar idiopática con enfisema, neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria, neumonía en organización criptógena, neumonitis por hipersensibilidad, linfangioleiomiomatosis, histiocitosis de células Langerhans, sarcoidosis, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa
Micronódulos	Infección, neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis, neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis espiratoria
Engrosamiento septal	Neoplasia maligna, infección, insuficiencia cardíaca congestiva crónica, enfermedad venooclusiva pulmonar
Panalización	Fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial inespecífica fibrótica, enfermedad del tejido conectivo, asbestosis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, sarcoidosis
Infiltrados recurrentes	Neumonía en organización criptógena, neumonía eosinofílica crónica, neumopatía intersticial inducida por fármacos o por irradiación
Infiltrados migratorios o evanescentes	Neumonía en organización criptógena, neumonitis por hipersensibilidad, granulomatosis eosinofílica con polivasculitis, síndrome de Löffler, aspergilosis broncopulmonar alérgica
Enfermedad pleural	Enfermedad del tejido conectivo, asbestosis, neoplasia maligna, neumopatía intersticial inducida por radiación, amiloidosis, sarcoidosis, linfangioleiomiomatosis, neumopatía intersticial inducida por nitrofurantoína
Neumotórax	Histiocitosis de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis
Adenopatías mediastínicas o hiliares	Neumonía intersticial linfocítica, enfermedades del tejido conectivo, silicosis, beriliosis crónica, neoplasia maligna, infección, sarcoidosis, amiloidosis, enfermedad de Gaucher
Normal (infrecuente)	Neumonía intersticial inespecífica celular, neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria, enfermedad del tejido conectivo, neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis
LOCALIZACIÓN DE LA ALTERACIÓN RADIOGRÁFICA	**DIAGNÓSTICOS PROPUESTOS***
Campos pulmonares medios y superiores	Neumonitis por hipersensibilidad, beriliosis crónica, espondilitis anquilosante, silicosis, histiocitosis de células Langerhans, sarcoidosis, fibroelastosis pleuroparenquimatosa, fibrosis quística
Campos pulmonares inferiores	Fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial inespecífica (fibrótica), enfermedad del tejido conectivo, asbestosis, neumonitis por hipersensibilidad crónica
Zona periférica	Fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial inespecífica (fibrótica), neumonía en organización criptógena, neumonía eosinofílica crónica

*Esta lista no pretende ser completa.
Adaptado de Raghu G, Brown K. Clinical issues: patient evaluation. In: Baughman RP, du Bois RM, eds. *Diffuse Lung Disease: A Practical Approach.* New York: Oxford University Press; 2004.

TABLA 80-4 CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS DE LAS NEUMONÍAS INTERSTICIALES IDIOPÁTICAS

DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DATOS RADIOGRÁFICOS HABITUALES	HALLAZGOS TÍPICOS EN LA TCAR
Fibrosis pulmonar idiopática	Alteración predominantemente basal, con pérdida de volumen	Patrón de neumonía intersticial habitual; reticulación subpleural basal periférica con panalización, bronquiectasias por tracción
Neumonía intersticial inespecífica	Opacificación en vidrio esmerilado y reticular	Atenuación en vidrio esmerilado periférica, basal, subpleural y simétrica con líneas irregulares y consolidación; preservación subpleural ocasional
Neumonía en organización criptógena	Consolidación bilateral parcheada	Consolidación parcheada subpleural o peribronquial con o sin nódulos
Neumonía intersticial aguda	Densidad en vidrio esmerilado/consolidación difusa	Consolidación y opacificación en vidrio esmerilado difusa, con frecuencia con lobulillos respetados y bronquiectasias por tracción tardías
Neumonía intersticial descamativa	Opacidad en vidrio esmerilado	Atenuación en vidrio esmerilado en campos inferiores periféricos con reticulación o quistes pequeños
Neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis espiratoria	Engrosamiento de paredes bronquiales, opacificación en vidrio esmerilado	Engrosamiento difuso de las paredes bronquiales con nódulos centrolobulillares mal definidos y opacificación parcheada en vidrio esmerilado
Neumonía intersticial linfocítica	Opacidades reticulares y nódulos	Nódulos centrolobulillares difusos, atenuación en vidrio esmerilado, engrosamiento de paredes septales broncovasculares y quistes de pared fina

TCAR, tomografía computarizada de alta resolución.
Adaptado de American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary revised classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165: 277-304; Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:733-748; Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:e44-e68.

Pruebas de función pulmonar

Las alteraciones fisiológicas más características en los pacientes con una neumopatía intersticial, independientemente de su causa, son un defecto pulmonar restrictivo y una reducción de la DLCO (v. tabla 73-1). El volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEM_1) y la capacidad vital forzada (CVF) están reducidos de forma proporcional, de manera que el cociente entre los dos se mantiene normal o incluso puede estar elevado. Tanto la capacidad pulmonar total (CPT) como los volúmenes pulmonares determinados mediante pletismografía corporal están reducidos. Las pruebas de función pulmonar (PFP) pueden ser útiles para vigilar la progresión de la enfermedad, evaluar la respuesta al tratamiento y estimar el pronóstico; los cambios significativos en la CVF o DLCO (corregido en función de la hemoglobina) al cabo de 1 año del diagnóstico presagian una peor supervivencia en los pacientes con una fibrosis pulmonar idiopática.

Determinados hallazgos de las PFP también pueden facilitar el diagnóstico diferencial. En los pacientes con granulomatosis eosinofílica con polivasculitis, aspergilosis broncopulmonar alérgica, sarcoidosis endobronquial, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía en organización criptógena, eosinofilia intersticial pulmonar tropical, o cuando hay enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma o bronquiectasias secundarias coexistentes, existe un patrón mixto obstructivo-restrictivo. En las enfermedades asociadas a debilidad de los músculos respiratorios, como polimiositis, esclerosis sistémica progresiva y LES, puede haber reducción de la ventilación voluntaria máxima y un aumento desproporcionado del volumen residual en relación con la reducción de la capacidad pulmonar total.

Prueba de esfuerzo

La magnitud del aumento de la diferencia PAO_2-PaO_2 con el esfuerzo se correlaciona bien con la gravedad de la enfermedad y el grado de fibrosis pulmonar en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Otras alteraciones fisiológicas inducidas por el esfuerzo en la neumopatía intersticial son reducción del trabajo respiratorio y el consumo máximo de oxígeno, ventilación por minuto anormalmente elevada a esfuerzos submáximos, disminución de la ventilación por minuto máxima e incapacidad de aumentar el volumen corriente en niveles submáximos de trabajo respiratorio, mientras que la frecuencia respiratoria aumenta de forma desproporcionada. La prueba de marcha de 6 minutos,

realizada en una superficie plana, puede ofrecer datos cuantitativos sobre la capacidad de esfuerzo y la desaturación de oxígeno con el ejercicio y puede justificar el uso de oxígeno suplementario de acuerdo con las necesidades clínicas y fisiológicas. También proporciona información sobre el pronóstico en los pacientes con una fibrosis pulmonar idiopática.

Evaluación invasiva

Una interacción colegiada y discusiones multidisciplinares entre el médico, el radiólogo torácico, el cirujano torácico, el anatomopatólogo y el reumatólogo pueden ayudar a determinar el mejor abordaje diagnóstico de un paciente individual (v. fig. 80-1). Los hallazgos del lavado broncoalveolar pueden ser diagnósticos en algunos pacientes y pueden estrechar el diagnóstico diferencial en otros (cap. 73). Por ejemplo, un patrón celular con predominio linfocítico plantea la posibilidad de que sea sarcoidosis o neumonitis por hipersensibilidad en el contexto clínico adecuado. Se pueden observar eosinófilos en la granulomatosis de células de Langerhans pulmonar o la neumonía eosinofílica, se puede ver un recuento de cuerpos de amianto mayor de 1 fibra por cada mililitro de líquido del lavado broncoalveolar en la asbestosis y puede haber tinción especial del material tensioactivo pulmonar en la proteinosis alveolar pulmonar. La biopsia pulmonar transbronquial puede mostrar granulomas no caseificados en la sarcoidosis, granulomas no caseificados «laxos» en la neumonitis por hipersensibilidad, granulomas de células gigantes en las neumoconiosis por metales duros y proliferación de músculo liso en la linfangioleiomiomatosis. Sin embargo, el hecho de no establecer un diagnóstico a pesar del lavado broncoalveolar y la biopsia pulmonar transbronquial no excluye estas entidades. La criobiopsia transbronquial, una intervención que exige una formación muy específica, puede obtener un estudio histopatológico diagnóstico aproximadamente en el 80% de los casos.[5] En aquellos en los que el patrón del estudio de imagen apunte a una neumonía intersticial habitual se ha comprobado que un clasificador genómico podría identificar un patrón de neumonía intersticial habitual con independencia de las características radiológicas de la TCAR.[6]

Puede ser necesaria una biopsia toracoscópica asistida por vídeo (cap. 87) o una biopsia pulmonar abierta para obtener una muestra adecuada para la evaluación histológica de un paciente con síntomas y signos no explicados en caso de que otros estudios no hayan permitido establecer un diagnóstico. La mortalidad suele ser inferior al 2% cuando la intervención se realiza de forma programada.

TRATAMIENTO

Cuando la causa de la neumopatía intersticial se conoce con claridad (p. ej., neumonitis por hipersensibilidad aguda o subaguda, neumopatía intersticial de origen laboral o yatrógena), es fundamental evitar la exposición posterior al desencadenante o desencadenantes (cap. 81). Aunque generalmente están indicados los corticoides sistémicos, y se asocian a una respuesta favorable en algunas neumopatías intersticiales, la dosis y la duración del tratamiento no están claras y se basan fundamentalmente en experiencias aisladas (tabla 80-5).

La oxigenoterapia suplementaria depende de las necesidades clínicas. En algunos pacientes con una neumopatía intersticial terminal, como los que tienen fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar significativas, el trasplante pulmonar (cap. 87) puede ser una opción viable. Están indicados los tratamientos para la hipertensión pulmonar asociada a las neumopatías intersticiales (cap. 69) en pacientes con trastornos del tejido conectivo, aunque sus efectos clínicos en pacientes con otras neumopatías intersticiales han sido decepcionantes.

TABLA 80-5 NEUMOPATÍA INTERSTICIAL: RESPUESTA CLÍNICA A LOS CORTICOIDES SISTÉMICOS SOLOS*

CON RESPUESTA EN GENERAL	SIN RESPUESTA†
Sarcoidosis	Neumonía intersticial idiopática
Neumonitis por hipersensibilidad aguda	Fibrosis pulmonar idiopática (neumonía intersticial usual)
Inducida por fármacos	Neumonía intersticial descamativa (subgrupo)
Causas ambientales (algunas)	Fibrosis pulmonar secundaria crónica y avanzada
Neumonía intersticial idiopática	Neumonitis por hipersensibilidad fibrótica (subgrupo)
Neumonía en organización criptógena	Fibrosis por radiación crónica
Neumonía intersticial inespecífica (celular)	Neumonía en organización criptógena (subgrupo)
Neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria	Neumonía intersticial aguda (¿?)
Neumonía intersticial linfocítica	Síndromes de hemorragia pulmonar crónica
Neumonía intersticial descamativa (subgrupo)	Enfermedad venooclusiva pulmonar
Neumonía intersticial aguda (alguna)	Ambiental (p. ej., asbestosis, neumoconiosis)
Capilaritis pulmonar aguda	Neumopatía intersticial terminal, fibrosis pulmonar coexistente o asociada a hipertensión pulmonar
Neumonía eosinofílica (aguda y crónica)	Granulomatosis de células de Langerhans pulmonar
Neumonitis por radiación aguda‡	Linfangioleiomiomatosis
Neumonía en organización asociada a enfermedades del tejido conectivo	Neumopatía intersticial en trastornos hereditarios (¿?)

*La dosis y la duración de los corticoides utilizados son muy variables y se basan en datos anecdóticos, opinión de expertos individuales, juicio clínico y respuesta determinada con medidas objetivas (clínicas, radiológicas o fisiológicas). La prednisona/prednisolona oral es el corticoide más utilizado. La mayoría de los pacientes que responden en las primeras semanas de tratamiento con 20 a 60 mg de prednisona al día necesitan prednisona oral de mantenimiento a una dosis baja de 5-10 mg/día durante más de 6 meses. Algunos pacientes que necesitan dosis de mantenimiento orales de prednisona mayores de 20 mg/día después de los 4-6 meses pueden tolerar dosis menores de prednisona si se combina con otros fármacos inmunomoduladores (p. ej., azatioprina, micofenolato). No hay datos que permitan recomendar un régimen específico. Se debe seguir a los pacientes cuidadosamente y con frecuencia para detectar los efectos adversos conocidos de los corticoides (p. ej., osteoporosis, intolerancia a la glucosa), y se deben aplicar adecuadamente medidas preventivas y terapéuticas.

†Algunos pacientes que no responden a los corticoides orales solos pueden responder al tratamiento combinado con corticoides y otros inmunomoduladores (p. ej., azatioprina, micofenolato).

‡Aunque la mayoría de los pacientes responden a dosis modestas de prednisona oral (inicialmente 40-60 mg/día), es importante reducir muy lentamente la dosis de prednisona hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 5-10 mg/día más allá de los 6 meses; la reducción rápida de la prednisona oral se ha asociado a «rebote», una lesión pulmonar exagerada fuera del segmento irradiado del pulmón y en el pulmón contralateral.

TIPOS ESPECÍFICOS DE NEUMOPATÍA INTERSTICIAL

NEUMONÍAS INTERSTICIALES IDIOPÁTICAS

Las neumonías intersticiales idiopáticas, que son un subgrupo de las formas agudas o crónicas de esta enfermedad de causa desconocida, se caracterizan por la presencia de grados variables de inflamación y fibrosis intersticial y alveolar. Existen distintas formas clínico-patológicas de neumopatía intersticial idiopática: neumonías intersticiales fibrosantes crónicas (fibrosis pulmonar idiopática y neumonía intersticial inespecífica), neumonías intersticiales relacionadas con el tabaquismo (bronquiolitis respiratoria-neumopatía intersticial y neumonía intersticial descamativa) y neumonías intersticiales idiopáticas agudas o subagudas (neumonía organizada criptógena y neumonía intersticial aguda). Recientemente se han identificado patrones histológicos inusuales de neumonía fibrinosa y organizada aguda y de neumonías intersticiales con una distribución bronquiolocéntrica y fibroelastosis pleural parenquimatosa. En algunos pacientes se observan rasgos histopatológicos mixtos en diferentes segmentos de un mismo pulmón. Recientemente se ha aceptado el diagnóstico de neumonía intersticial inclasificable para aquellos casos en los que no se identifican las formas histopatológicas características. La comunicación multidisciplinar entre neumólogos, radiólogos y anatomopatólogos familiarizados con las neumopatías intersticiales y las neumonías intersticiales idiopáticas permite aumentar la exactitud en el diagnóstico de las neumopatías intersticiales idiopáticas.

Aunque la gravedad clínica puede variar, la neumonía intersticial idiopática tiende a manifestarse como disnea de esfuerzo y tos no productiva de inicio insidioso. Puede haber dolor torácico y síntomas sistémicos como pérdida de peso y astenia. En la auscultación con frecuencia se escuchan crepitantes teleinspiratorios bibasales. Las acropaquias, aunque son inespecíficas, se encuentran en el 25-50% de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Los hallazgos de la radiografía de tórax son la mayoría de las veces inespecíficos, y la presencia de una trama pulmonar normal en la radiografía de tórax no descarta la presencia de neumopatía intersticial. En la TCAR, muchas entidades patológicas tienen patrones de imagen característicos que han facilitado mucho el diagnóstico (v. tabla 80-4). La fibrosis pulmonar idiopática muestra una evolución clínica heterogénea.

NEUMONÍAS INTERSTICIALES FIBROSANTES CRÓNICAS

Fibrosis pulmonar idiopática

La fibrosis pulmonar idiopática constituye el 50-60% de todas las neumonías intersticiales idiopáticas. Aparece en hombres y mujeres adultos con una media de edad al inicio de 62 años. Algunos pacientes sufren un proceso familiar, probablemente autosómico dominante con penetración variable. Son numerosos los genes que se han asociado a la enfermedad familiar, así como a algunas formas esporádicas. Algunos ejemplos son el gen *MUC5B,* y genes relacionados con la función inmunitaria, la función celular epitelial, el mantenimiento de telómeros, la producción de surfactante y la regulación del ciclo celular.

La fibrosis pulmonar idiopática se limita a los pulmones en adultos, generalmente de más de 60 años, y normalmente aparece en hombres con antecedentes de tabaquismo. La mayoría de las veces, los pacientes han tenido una salud por lo demás buena y no tienen enfermedades conocidas del tejido conectivo o exposición a fármacos o a factores ambientales que se sabe que causan fibrosis pulmonar, aunque los pacientes con un antecedente significativo de tabaquismo pueden tener enfisema coexistente. Las manifestaciones típicas son disnea al esfuerzo de inicio gradual y progresiva, alteraciones fisiológicas restrictivas en las PFP (cap. 73) y un patrón específico de fibrosis pulmonar bilateral en la TCAR.[7]

DIAGNÓSTICO

Las radiografías de tórax habitualmente muestran alteraciones reticulares de predominio basal con volúmenes pulmonares bajos (fig. 80-2). Cuando se compara con las otras

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 80-2. Fibrosis pulmonar idiopática. La radiografía de tórax muestra volúmenes pulmonares bajos con opacidades reticulares bilaterales difusas gruesas y en forma de panal de abeja. También hay una traqueomegalia por tracción. (Por cortesía de Paul Stark, MD.)

neumonías intersticiales idiopáticas, el aspecto de la fibrosis pulmonar idiopática en la TCAR se distingue por la presencia de anomalías fibróticas, predominantemente en las bases de los lóbulos inferiores (e-fig. 80-1), por la presencia de reticulaciones subpleurales (e-fig. 80-2) y por su patrón característico en panal de abeja (e-fig. 80-3) y las bronquiectasias por tracción (e-fig. 80-4). Estas características en la TCAR son diagnósticas en el entorno clínico apropiado (fig. 80-3A). Las radiografías se caracterizan por la ausencia de una opacificación extensa en vidrio esmerilado, micronódulos, quistes, una consolidación, un atrapamiento significativo de aire en múltiples lóbulos, placas pleurales, un derrame pleural y una adenopatía mediastínica extensa, todo lo cual es inconsistente con el patrón radiográfico de la neumonía intersticial habitual.

En las PFP habitualmente hay un patrón restrictivo progresivo. Sin embargo, los pacientes con enfermedad más leve pueden tener volúmenes pulmonares normales y reducción de la DLCO; en algunas ocasiones, los resultados de las PFP pueden ser normales.

El patrón celular del líquido del lavado broncoalveolar, que es inespecífico, se caracteriza por un exceso de neutrófilos proporcional a la magnitud de los cambios reticulares en la TCAR; el porcentaje de eosinófilos puede estar levemente aumentado. El patrón histopatológico de la neumonía intersticial usual consiste en cambios intersticiales parcheados alternando con zonas de panal de abeja, fibrosis, una cantidad mínima de células inflamatorias, depósito de colágeno y pulmón normal (fig. 80-3B). Existen de forma invariable focos fibroblásticos subepiteliales y agregados pequeños de miofibroblastos y fibroblastos dentro de la matriz mixoide, todo lo cual representa áreas de fibrosis activa.

La presencia de heterogeneidad temporal, o zonas con diferentes estadios de fibrosis en transición con áreas normales y quistes en panal de abeja, junto con focos fibróticos en el pulmón, es una característica esencial de la neumonía intersticial usual que la distingue de otros procesos como la neumonía intersticial inespecífica. La inflamación celular intersticial es mínima en la neumonía intersticial usual. Aunque la neumonía intersticial usual caracteriza la alteración microscópica de la fibrosis pulmonar idiopática, en pacientes con enfermedades reumáticas pulmonares, neumonitis por hipersensibilidad crónica y asbestosis (cap. 81) puede observarse el mismo patrón histológico y radiológico. En el contexto clínico adecuado (y tras descartar definitivamente otras entidades clínicas asociadas a la neumopatía intersticial) (v. más adelante), el diagnóstico definitivo de fibrosis pulmonar idiopática se basa en la presencia de un patrón de neumonía intersticial usual en la TCAR o la biopsia pulmonar quirúrgica (tabla 80-6).

TRATAMIENTO

El tratamiento antifibrótico[8,9] con pirfenidona (hasta 2.403 mg al día) disminuye la velocidad de pérdida de la capacidad vital forzada[A1] y el número de hospitalizaciones respiratorias[A2] en los pacientes que tienen una fibrosis pulmonar idiopática y un deterioro de leve a moderado de la función pulmonar, y los datos agrupados indican una mejora de la supervivencia.[A3] El tratamiento con

TABLA 80-6 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

El diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática requiere excluir otras causas conocidas de enfermedad pulmonar intersticial (p. ej., exposiciones domésticas, ocupacionales y ambientales, enfermedad del tejido conectivo y toxicidad por fármacos), *y* n.° 1 o n.° 2

1. La presencia de un patrón en la TCAR de neumonía intersticial usual (NIU)
2. Combinaciones específicas de patrones en la TCAR de NIU y patrones histopatológicos de NIU en pacientes a los que se ha tomado una muestra de tejido pulmonar†

CARACTERÍSTICAS DE LA NIU EN LA TCAR	CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DE LA NIU
• Predominio basal y subpleural • Alteración reticular • La distribución a menudo es heterogénea • Panalización con o sin bronquiectasias por tracción periférica o bronquioloectasia • Ausencia de predominio peribroncovascular, alteración en vidrio esmerilado extensa, micronódulos difusos, quistes discretos, atenuación en mosaico difusa o consolidación	• Fibrosis marcada/distorsión de la arquitectura, +/− panalización con distribución predominantemente subpleural/paraseptal • Afectación parcheada del parénquima pulmonar por la fibrosis • Focos fibroblásticos • Sin datos indicativos de un diagnóstico alternativo*

*Basado en datos de Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:e44-e68.

†Véanse en el artículo anterior de Raghu G et al. los criterios específicos de los patrones de probable NIU, indeterminado para NIU, y diagnósticos y combinaciones alternativas.

TCAR, tomografía computarizada de alta resolución.

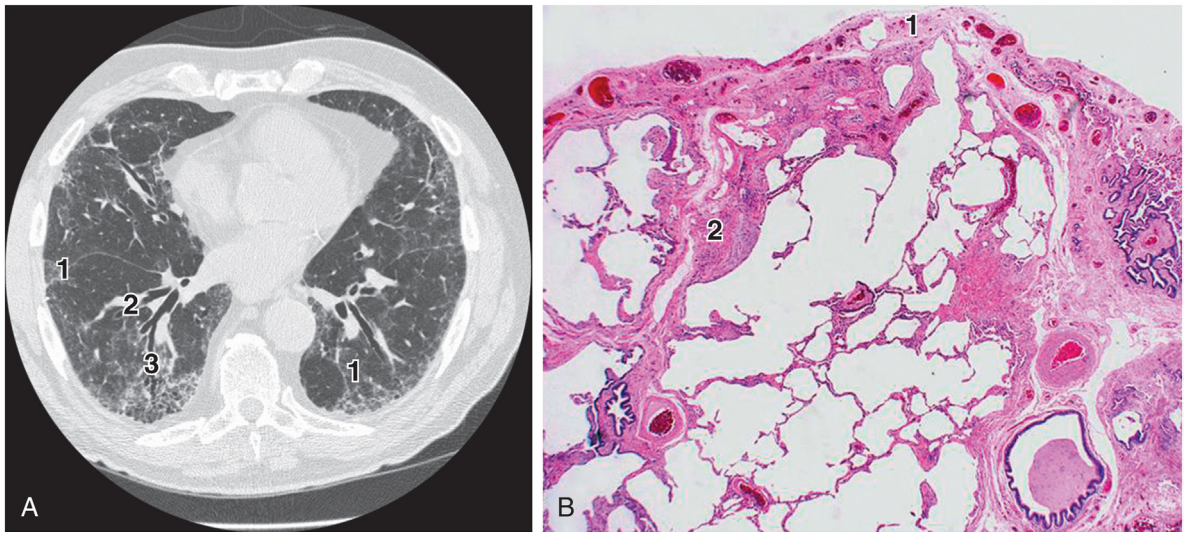

FIGURA 80-3. Diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática. A. El patrón de neumonía intersticial usual de la fibrosis pulmonar idiopática en los lóbulos inferiores en la tomografía computarizada de alta resolución está formado por (1) cambios fibróticos subpleurales con (2) bronquiectasias por tracción y (3) quistes en panal de abeja en los lóbulos inferiores. **B.** Patrón de neumonía intersticial usual de la fibrosis pulmonar idiopática. Obsérvese la presencia de (1) fibrosis subpleural con (2) focos fibroblásticos y heterogeneidad temporal de las alteraciones microscópicas con bajo aumento. (Por cortesía del Dr. Kevin Leslie.)

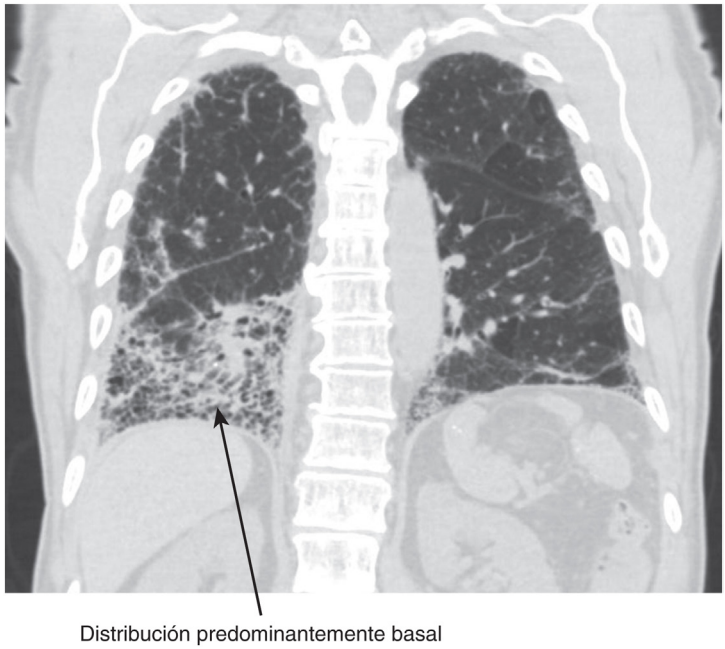

E-FIGURA 80-1. **Tomografía computarizada que muestra una fibrosis que predomina en el lóbulo inferior en un paciente con fibrosis pulmonar idiopática.**



E-FIGURA 80-2. **Tomografía computarizada que muestra las reticulaciones subpleurales *(flechas)* en un paciente con fibrosis pulmonar idiopática.**

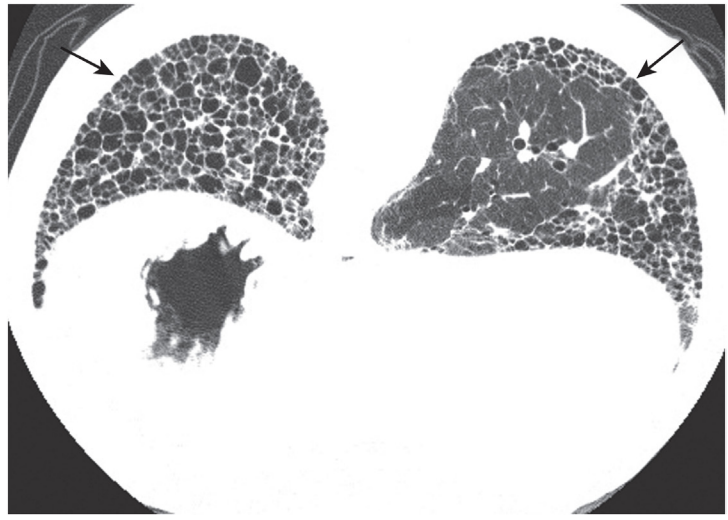

E-FIGURA 80-3. **Tomografía computarizada que muestra el patrón en panal de abeja *(flechas)* en un paciente con fibrosis pulmonar idiopática.**

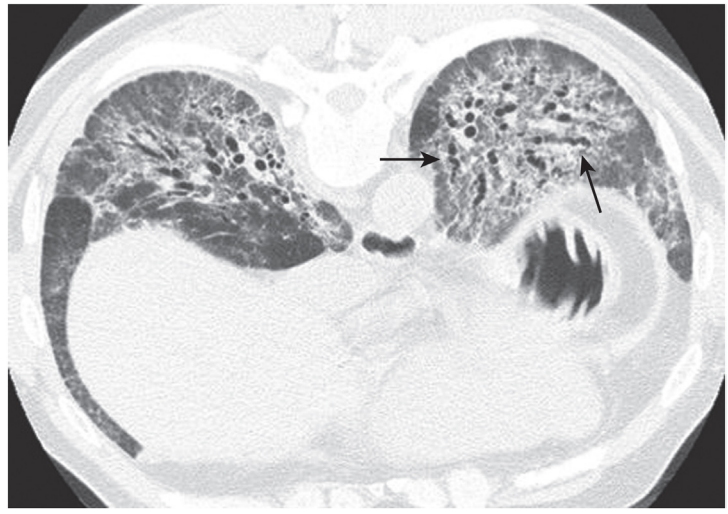

E-FIGURA 80-4. **Tomografía computarizada que muestra bronquiectasias por tracción *(flechas)*.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

nintedanib (un inhibidor de la tirosina cinasa) con 150 mg por vía oral dos veces al día también reduce la pérdida de CVF en los pacientes con una fibrosis pulmonar idiopática y un deterioro leve a moderado de la función pulmonar en un grado similar.[A4] Los datos apuntan a que tanto la pirfenidona como el nintedanib disminuyen la mortalidad en un grado semejante.[10]

En los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática es muy frecuente un reflujo ácido gastroesofágico anormal (cap. 124). El tratamiento con dosis estándar de inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de receptores H_2 o ambos tal como se utilizan para combatir el reflujo gastroesofágico (cap. 124) pueden aliviar los síntomas, si bien los datos observacionales no señalan ningún beneficio en la supervivencia[11] y no se recomienda su uso sistemático.[12]

La warfarina incrementa el riesgo de hospitalizaciones respiratorias y de muerte en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Los antibióticos profilácticos,[A5] el interferón γ1b, la ciclofosfamida, la colchicina, la D-penicilamina, el simtuzumab, los antagonistas de los receptores para la endotelina duales (bosentán y macitentán), la *N*-acetilcisteína, los corticoesteroides orales, como monoterapia o combinados con la azatioprina o la ciclofosfamida y el sildenafilo en solitario o combinado con nintedanib o pirfenidona[A6] no son beneficiosos.

A pesar de la ausencia de datos, los pacientes que precisan ingreso hospitalario y cuidados intensivos por una agudización con pérdida de función respiratoria en ausencia de infección y de otras complicaciones habitualmente reciben tratamiento con corticoides intravenosos empíricos (p. ej., metilprednisolona 1,0 g i.v. en una dosis en pulso una vez al día durante 3 días, a lo que sigue hidrocortisona 125 mg cada 6 h durante otros 3-5 días), y las dosis posteriores dependen de la respuesta clínica. Son adecuados los tratamientos auxiliares, como el oxígeno suplementario (en función de las necesidades clínicas y fisiológicas), la detección y el tratamiento precoces de las infecciones respiratorias y la embolia pulmonar (cap. 68), la fisioterapia respiratoria[A7] y la vacunación contra la gripe, el herpes zóster y la infección neumocócica. El tratamiento de las exacerbaciones agudas de la fibrosis pulmonar idiopática con ciclofosfamida en pulsos no aporta beneficios.[A8]

La hipertensión pulmonar, cuando esté presente, se debe tratar (cap. 69) con treprostinilo inhalado (72 mg cuatro veces al día), que puede mejorar significativamente la capacidad de ejercicio.[A9] Sin embargo, no deben utilizarse antagonistas de los receptores para la endotelina (p. ej., ambrisentán, bosentán o macitentán) debido a que existen datos claros de que el ambrisentán es perjudicial en todos los pacientes con una fibrosis pulmonar idiopática, incluso en los que tienen una hipertensión pulmonar.

El trasplante de pulmón (cap. 87) está indicado en pacientes seleccionados, pero la mayoría de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática son mayores de 65 años, una edad que es una contraindicación relativa para el trasplante de pulmón. No obstante, debe considerarse el trasplante de pulmón en determinados pacientes menores de 70 años. Los cuidados paliativos deben discutirse e instituirse antes de que los pacientes lleguen a las etapas terminales de la enfermedad.

PRONÓSTICO

La fibrosis pulmonar idiopática muestra una evolución natural heterogénea. La mayoría de los pacientes experimenta un declive lento y mantenido, medido mediante la CVF (a una velocidad de 150-200 ml al final del primer año de seguimiento), con un índice de mortalidad del 7% aproximadamente al cabo de 1 año y del 14% a los 2 años de su diagnóstico. El tratamiento con antifibróticos parece reducir la mortalidad hasta en el 50% en 1 año, si bien todavía no se ha determinado su beneficio a largo plazo.

Un subgrupo reducido de pacientes experimenta un declive muy rápido en cuestión de varios meses, pero otro subgrupo de pacientes se mantiene estable durante varios años antes de empezar a empeorar. En última instancia, el deterioro progresivo de la función pulmonar y del intercambio gaseoso resulta mortal a menos que el paciente se someta a un trasplante de pulmón. Los pacientes que sobreviven más generalmente tienen menos fibrosis en la TCAR, menos deterioro funcional, ausencia de datos de hipertensión pulmonar y no presentan desaturación de oxígeno significativa durante una versión modificada de la prueba de marcha de 6 minutos. Los pacientes que también tienen enfisema, hipertensión pulmonar o episodios de agudización tienen tiempos de supervivencia aún menores.

Neumonía intersticial inespecífica

La neumonía intersticial inespecífica se asocia a menudo a trastornos del tejido conectivo, pero se acepta también que puede representar una entidad clínica independiente. Generalmente afecta a mujeres de mediana edad, no fumadoras, con un promedio de edad de unos 50 años en el momento del diagnóstico. Se calcula que la neumonía intersticial inespecífica tiene una prevalencia de 1-9 casos por cada 100.000 personas.

Se han descrito dos subgrupos: celular y fibrótica. Como la media de edad en el momento del inicio es aproximadamente 10 años menor en la neumonía intersticial inespecífica que en la fibrosis pulmonar idiopática, y como las características clínicas de la neumonía intersticial inespecífica fibrótica idiopática son muy similares a las de los casos tempranos de fibrosis pulmonar idiopática, persiste la duda sobre si la neumonía intersticial inespecífica fibrótica idiopática es una entidad clínica distinta o si representa una forma temprana de fibrosis pulmonar idiopática.

DIAGNÓSTICO

Las radiografías de tórax muestran infiltrados pulmonares parcheados bilaterales predominantemente en los campos inferiores. La TCAR muestra un patrón predominante de atenuación en vidrio esmerilado, habitualmente bilateral y asociado con frecuencia a reticulación y preservación subpleural (fig. 80-4) y pérdida de volumen de los lóbulos inferiores. En la neumonía intersticial inespecífica celular, la TCAR muestra opacificación en vidrio esmerilado, consolidación o ambas, mientras que la biopsia muestra inflamación linfoplasmocítica intersticial crónica leve o moderada. El principal diagnóstico diferencial que debe considerarse como alternativa a la neumonía intersticial inespecífica celular es la neumonitis por hipersensibilidad aguda o subaguda, por lo que es muy importante recoger una historia clínica detallada sobre las exposiciones ambientales. Por el contrario, la neumonía intersticial inespecífica fibrótica tiene distribución bilateral en los lóbulos inferiores con desestructuración de la arquitectura en la TCAR; en el estudio anatomopatológico hay una fibrosis intersticial densa y uniforme, y en ocasiones puede ser difícil distinguirla de la fibrosis pulmonar idiopática y la neumonía intersticial usual en los estadios clínicos iniciales. En estas circunstancias, el diagnóstico de neumonía intersticial inespecífica fibrótica solo se puede determinar por las características histológicas en una muestra de biopsia pulmonar quirúrgica.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los pacientes con neumonía intersticial inespecífica celular generalmente responden al tratamiento con corticoides (v. tabla 80-5), y su pronóstico generalmente es mejor que el de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. No obstante, algunos pacientes progresan a lo largo de varios años, y algunos experimentan exacerbaciones agudas similares a las de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. El nintedanib (150 mg por vía oral dos veces al día) puede atenuar la pérdida de función pulmonar en los pacientes con una neumonía intersticial inespecífica progresiva.[A10,A11] Se han utilizado fármacos inmunomoduladores, como prednisona, azatioprina y micofenolato, como tratamiento empírico, habiéndose basado el cálculo de sus dosis en la respuesta clínica observada por los médicos y no en pruebas obtenidas en estudios clínicos aleatorizados.

NEUMONÍAS INTERSTICIALES RELACIONADAS CON EL TABAQUISMO

Neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria

Esta neumopatía intersticial casi siempre se asocia a tabaquismo y en general se manifiesta clínicamente durante la cuarta o la quinta décadas de la vida. Sin embargo, también puede detectarse de forma casual en las radiografías de personas relativamente más jóvenes y asintomáticas con antecedentes de tabaquismo y en personas expuestas pasivamente al humo de tabaco de manera crónica.



FIGURA 80-4. Neumonía intersticial inespecífica. La tomografía computarizada muestra la zona subpleural preservada característica *(flecha)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

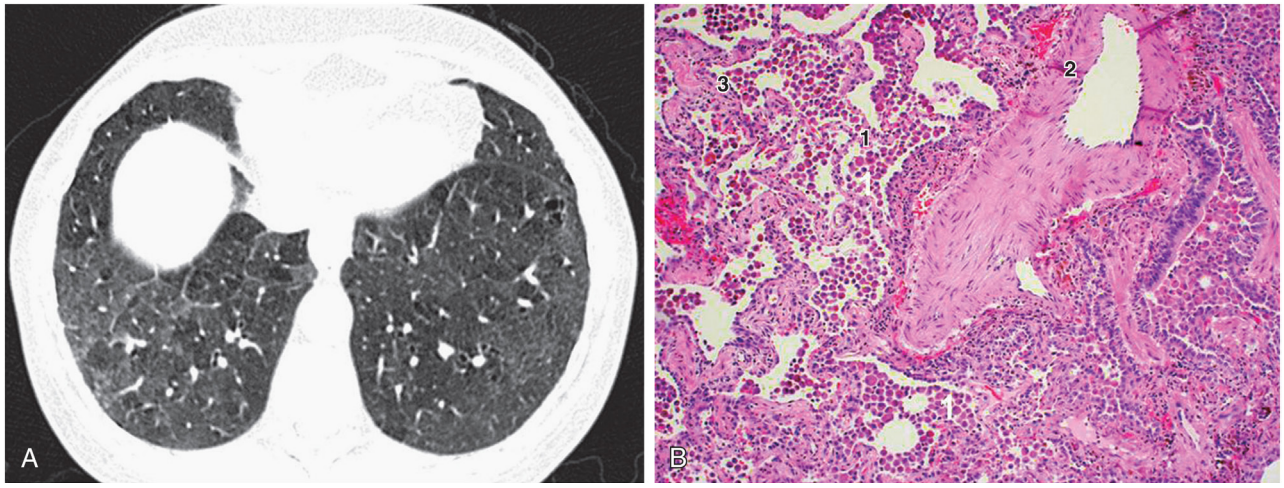

FIGURA 80-5. Neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria. A. Atenuación en vidrio esmerilado con patrón en mosaico en la tomografía computarizada de alta resolución. **B.** Obsérvense los agregados densos de macrófagos pigmentados (1) presentes en los espacios aéreos alrededor de las vías respiratorias terminales con metaplasia bronquiolar variable (2) y fibrosis intersticial (3).

DIAGNÓSTICO

Las PFP muestran grados variables de obstrucción de las vías respiratorias, una CPT ligeramente reducida o conservada y disminución de la DLCO. La radiografía de tórax muestra habitualmente engrosamiento de la pared bronquial y áreas de atenuación en vidrio esmerilado. La TCAR muestra nódulos centrolobulillares predominantemente en lóbulos superiores, atenuación parcheada en vidrio esmerilado y engrosamiento de los tabiques peribronquiolares y alveolares (fig. 80-5A). Las áreas de hipoatenuación (atenuación en mosaico) representan atrapamiento aéreo como consecuencia de la enfermedad de las vías respiratorias pequeñas. El hallazgo característico en el lavado broncoalveolar es la presencia de numerosos macrófagos alveolares con pigmento marrón, con frecuencia con aumento discreto de los neutrófilos. La biopsia pulmonar rara vez es necesaria, pero su característica histopatológica distintiva es la acumulación en los bronquíolos respiratorios de macrófagos alveolares pigmentados con citoplasma vítreo eosinofílico y pigmentación granular, habitualmente con un infiltrado de células inflamatorias crónicas en los bronquíolos y las paredes alveolares circundantes (fig. 80-5B). No existen focos de fibroblastos ni cambios en panal de abeja, aunque es frecuente el enfisema centrolobulillar.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La progresión a un pulmón en panal de abeja y a una fibrosis en fase terminal rara vez ocurre si los pacientes dejan de fumar completamente. Es esencial interrumpir totalmente el hábito de fumar, y el pronóstico es bueno. A los pacientes que dejan de fumar cigarrillos les pueden beneficiar las dosis bajas de corticoesteroides (p. ej., 10-20 mg/día de prednisona) durante unos meses.

Neumonía intersticial descamativa

La neumonía intersticial descamativa es una entidad infrecuente (< 3% de todas las neumopatías intersticiales) que puede representar una forma de neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria que se extiende a los espacios alveolares y las paredes alveolares. Aunque la mayoría de los pacientes afectados son fumadores, el patrón histológico de la neumonía intersticial descamativa puede aparecer también en las neumoconiosis, las enfermedades reumáticas y la neumopatía intersticial asociada a fármacos. Los pacientes con frecuencia tienen enfermedad avanzada e hipoxemia llamativa en las fases iniciales. Desde el punto de vista histopatológico, la neumonía intersticial descamativa se caracteriza por una acumulación de macrófagos alveolares pigmentados en el interior de los alvéolos. Pueden coexistir cambios histológicos en los bronquios respiratorios y en los espacios alveolares, que representan un espectro histopatológico de acumulación de macrófagos alveolares, con un grado variable de fibrosis intersticial.[13]

DIAGNÓSTICO

Las PFP muestran un defecto ventilatorio restrictivo con disminución de la DLCO, con o sin obstrucción coexistente de las vías respiratorias. La radiografía de tórax muestra una consolidación basal parcheada con predominio periférico y en lóbulos inferiores (fig. 80-6). La TCAR muestra opacidades bilaterales simétricas en vidrio esmerilado con distribución de predominio basal y periférico, así como engrosamiento difuso de los tabiques alveolares (fig. 80-7A). Pueden observarse opacidades lineales irregulares, asociadas habitualmente a bronquiectasias por tracción. El hallazgo de quistes pequeños bien delimitados, que probablemente representen aire atrapado en los bronquíolos dilatados, en áreas de cambios en vidrio esmerilado (e-fig. 80-5), y de zonas de parénquima pulmonar normal, es muy indicativo de neumonía intersticial descamativa. El líquido extraído mediante lavado broncoalveolar muestra con frecuencia aumento del número de macrófagos alveolares pigmentados, a menudo con aumento de neutrófilos. Los hallazgos histopatológicos en la biopsia son engrosamiento difuso de los tabiques alveolares, hiperplasia de los neumocitos de tipo II e intensa acumulación de macrófagos intraalveolares granulares pigmentados de manera uniforme (fig. 80-7B); la fibrosis es mínima.

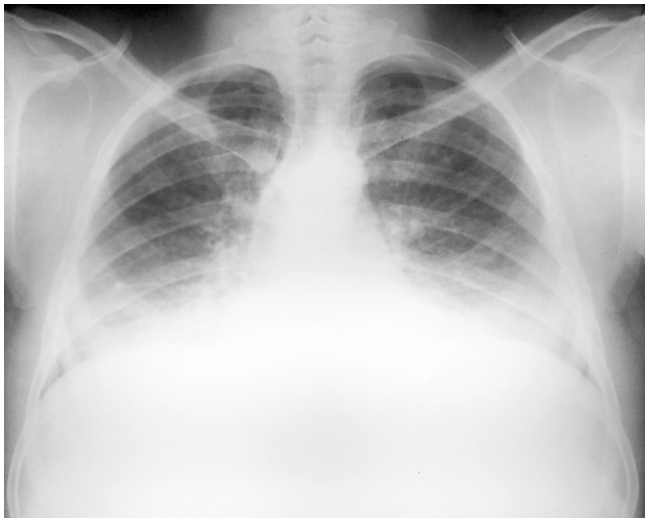

FIGURA 80-6. Neumonía intersticial descamativa (NID). La radiografía de tórax muestra una opacificación homogénea bilateral perihiliar en vidrio esmerilado y una consolidación predominantemente basal. (Por cortesía de Paul Stark, MD.)

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Si el paciente deja de fumar totalmente y se le administran corticoesteroides orales (v. tabla 80-5), el pronóstico suele ser bastante bueno, con una supervivencia general estimada del 70% a los 10 años. Sin embargo, en algunos pacientes la enfermedad puede avanzar a pesar del abandono del tabaco, y en pacientes seleccionados es útil un ensayo de tratamiento con corticoides con o sin fármacos inmunomoduladores y trasplante pulmonar.

NEUMONÍA INTERSTICIAL IDIOPÁTICA AGUDA O SUBAGUDA

Neumonía intersticial aguda

La *neumonía intersticial aguda* se produce en personas que por lo demás están sanas habitualmente después de un cuadro que aparenta una infección respiratoria de vías altas viral aguda (fig. 80-8). El síndrome, conocido históricamente como síndrome de Hamman-Rich (cap. 79), simula el síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 90). La neumonía intersticial aguda es una neumonía intersticial idiopática infrecuente y fulminante que produce inicialmente síntomas agudos y da lugar a dificultad o insuficiencia respiratoria.

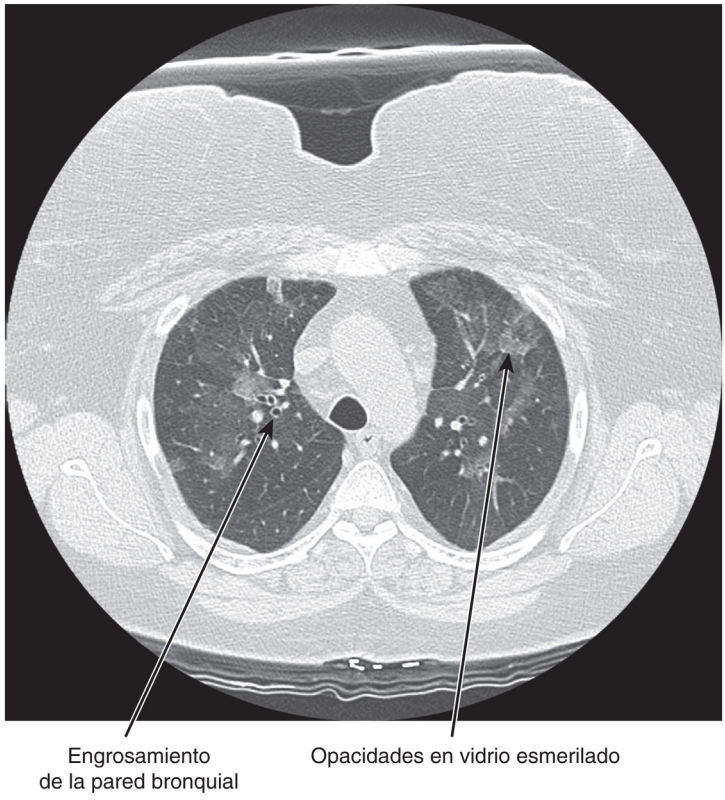

E-FIGURA 80-5. **Tomografía computarizada que muestra las opacidades en vidrio esmerilado y el engrosamiento de la pared bronquial en un paciente con neumonía intersticial descamativa.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

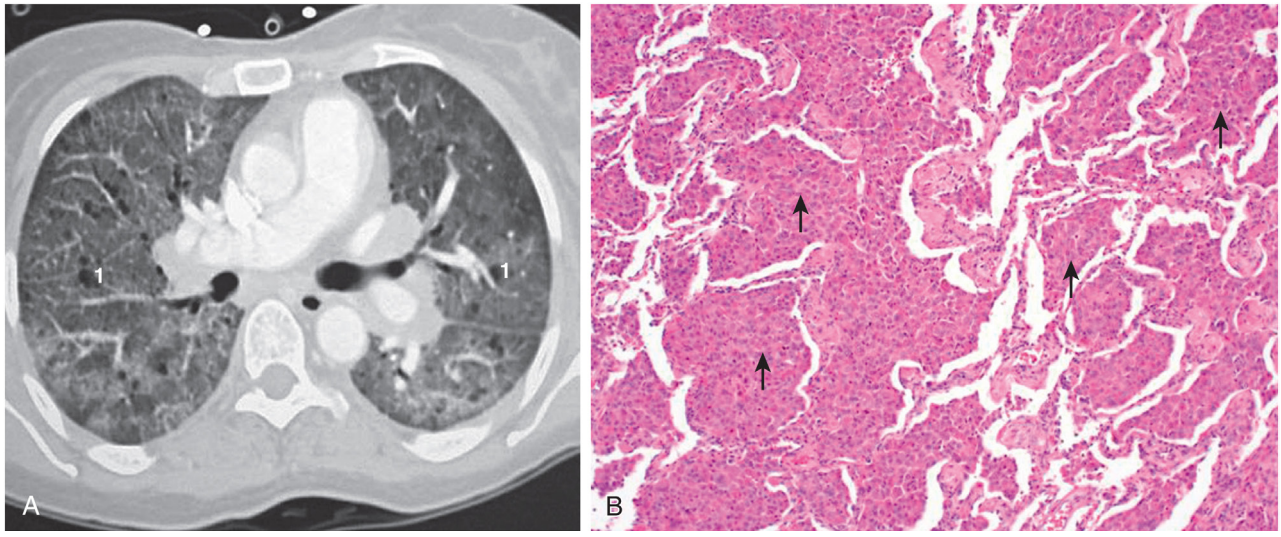

FIGURA 80-7. Neumonía intersticial descamativa. A. Atenuación en vidrio esmerilado con espacios quísticos en la tomografía computarizada de alta resolución. **B.** Obsérvese que los espacios alveolares están ocupados de manera densa por macrófagos *(flechas)*.

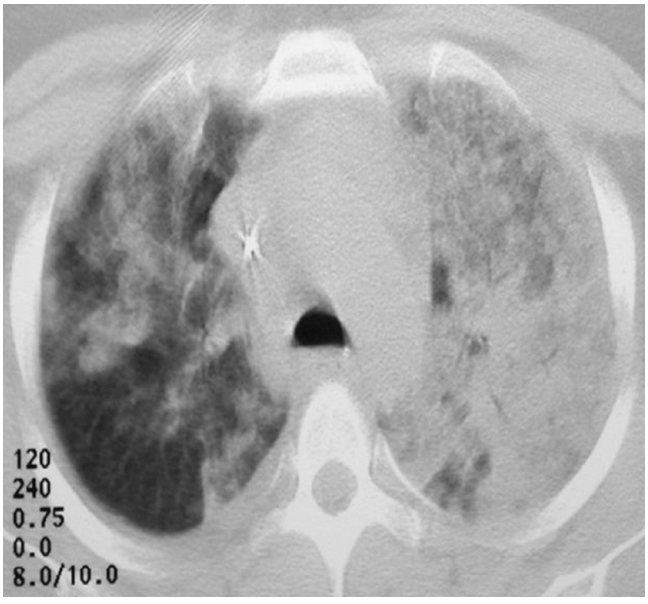

FIGURA 80-8. Neumonía intersticial aguda con lesión alveolar difusa en el estudio histológico. Obsérvese la consolidación del espacio aéreo densa.



FIGURA 80-9. Radiografía torácica que muestra una neumonía organizada criptógena. Obsérvense las opacidades irregulares y bilaterales de los espacios aéreos.

Neumonía en organización criptógena

La *neumonía en organización criptógena*,[14] denominada previamente bronquiolitis obliterante con neumonía en organización (BONO) de causa desconocida, es una forma idiopática de neumonía organizada. La neumonía organizada afecta a las vías respiratorias de pequeño calibre, incluidos los bronquíolos distales, los bronquíolos respiratorios, los conductos alveolares y las paredes alveolares. Aunque se desconoce la incidencia y la prevalencia de la neumonía organizada criptógena, se calcula que en EE. UU. tiene una incidencia anual de 6-7 casos por cada 100.000 habitantes. La edad media en el momento de su presentación es de 60 años aproximadamente y no se observa ningún predominio sexual.

DIAGNÓSTICO

Generalmente, la neumonía organizada criptógena se manifiesta como un proceso con síntomas similares a los de la gripe, con tos improductiva seguida de disnea de esfuerzo. Este escenario se ha descrito después de una infección por el SARS-CoV-2. Las PFP muestran un trastorno restrictivo, pero el 20% de los pacientes, la mayoría de los cuales son fumadores actuales o exfumadores, también tienen un trastorno obstructivo. La radiografía de tórax muestra opacidades alveolares parcheadas unilaterales o bilaterales que pueden ser periféricas o migratorias; en el 10-50% de los casos hay opacidades nodulares de pequeño tamaño (fig. 80-9). En aproximadamente el 90% de los pacientes, la TCAR muestra áreas de consolidación del espacio aéreo predominantemente en los campos pulmonares inferiores, muchas veces con distribución subpleural o peribroncovascular (fig. 80-10); otras características son nódulos pequeños a lo largo de las ramificaciones broncovasculares y atenuación en vidrio esmerilado. El lavado broncoalveolar es inespecífico; puede encontrarse aumento de linfocitos, neutrófilos y eosinófilos. En la biopsia, las características histológicas más importantes son proliferación excesiva de tejido de granulación en las vías respiratorias de pequeño calibre y los conductos alveolares, así como inflamación crónica en los alvéolos circundantes.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes se recuperan rápida y completamente cuando se les trata con corticoides orales (v. tabla 80-5) durante 6 meses, pero pueden recaer tras su interrupción y requieren corticoides orales durante períodos más largos y a veces de forma indefinida, con frecuencia con fármacos inmunomoduladores coadyuvantes como la azatioprina o el micofenolato. Algunos datos indican que la claritromicina (250-500 mg al día) es una alternativa en los pacientes cuyas PFP son razonablemente normales (capacidad vital forzada > 80% de lo previsto). Un pequeño subconjunto de pacientes en los que se desarrolla fibrosis pulmonar a pesar de los corticoesteroides y los fármacos inmunomoduladores progresa a la fibrosis pulmonar que se comporta de manera similar a los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Se sabe que se producen remisiones espontáneas.

Neumonía intersticial linfoide y linfocítica

Esta enfermedad es más frecuente en mujeres, especialmente en la quinta década de la vida, pero puede ocurrir a cualquier edad. Hay que descartar que los pacientes tengan un trastorno concomitante del tejido conectivo, un trastorno autoinmunitario

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

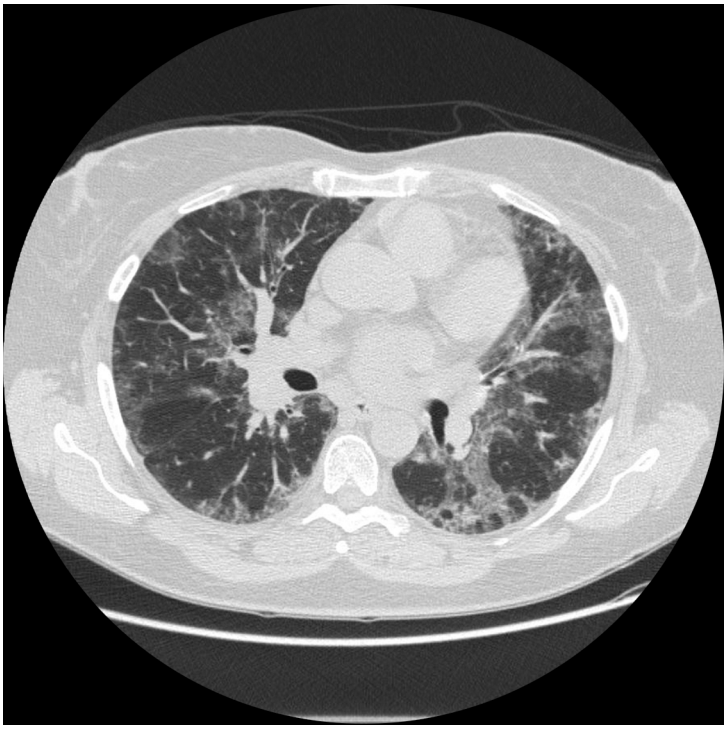

FIGURA 80-10. Opacidades periféricas en vidrio esmerilado en un paciente con neumonía organizada criptógena.

(especialmente el síndrome de Sjögren; cap. 247) o una deficiencia de inmunoglobulina variable común (cap. 231), ya que la neumopatía intersticial linfoide (NIL) es muy poco frecuente. Los síntomas son inespecíficos y consisten en inicio gradual de tos y disnea de esfuerzo. La neumonía intersticial linfocítica y linfoide entra dentro del espectro de los procesos linfoproliferativos benignos, y algunos pacientes desarrollan un seudolinfoma o un linfoma como complicación de esta.

DIAGNÓSTICO

Las radiografías de tórax muestran un patrón reticular o reticulonodular que afecta predominantemente a los campos pulmonares inferiores. La TCAR muestra atenuación en vidrio esmerilado bilateral, nódulos pequeños o grandes y quistes dispersos; también pueden observarse zonas de panalización y alteraciones reticulares perivasculares (e-fig. 80-6). En el lavado broncoalveolar se encuentra aumento del número de linfocitos, y la biopsia muestra un infiltrado intersticial linfocítico denso.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Algunos pacientes responden o se estabilizan con corticoides orales (v. tabla 80-5). El pronóstico es variable, con progresión a fibrosis pulmonar difusa en más de un tercio de los pacientes.

NEUMOPATÍA INTERSTICIAL ASOCIADA A ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO

Muchas de las enfermedades del tejido conectivo, como la esclerosis sistémica progresiva (cap. 246), la artritis reumatoide (cap. 243), el LES (cap. 245), la dermatomiositis y la polimiositis (cap. 248), el síndrome de Sjögren (cap. 247) y el trastorno mixto del tejido conectivo (cap. 246), pueden tener una neumopatía intersticial como una más de sus manifestaciones.[15] De hecho, en hasta en el 20% de los pacientes con una enfermedad del tejido conectivo se puede haber pensado inicialmente que tenían solo una neumopatía intersticial. Por tanto, se deben sospechar estos diagnósticos en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, incluso aunque no haya hallazgos extratorácicos. Por el contrario, debido a que la afectación pulmonar es una causa importante de muerte en pacientes con enfermedad del tejido conectivo, en los pacientes afectados debe descartarse cuidadosamente la presencia de neumopatía intersticial.[16] En los pacientes con enfermedades del tejido conectivo puede existir cualquier forma de neumonía intersticial. La evolución natural de la neumopatía intersticial como complicación de las enfermedades del tejido conectivo es variable, especialmente debido a que puede haber una vasculopatía pulmonar o una neumonía no parenquimatosa coexistente.

ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA

De las enfermedades del tejido conectivo, la esclerosis sistémica progresiva es la que se asocia con mayor frecuencia a neumopatía intersticial.[17] Los síntomas pulmonares pueden anteceder en varios años a las manifestaciones cutáneas o digitales de la enfermedad. La mayoría de los pacientes afectados tienen neumonía intersticial inespecífica, y una proporción pequeña tiene un patrón de neumonía intersticial usual; la DLCO se correlaciona con la mortalidad. La hipertensión pulmonar, que puede producirse sin fibrosis pulmonar, puede causar *cor pulmonale.* La fibrosis pulmonar crónica también aumenta el riesgo de carcinoma broncógeno, generalmente de células bronquioloalveolares o adenocarcinoma. En el caso de las enfermedades pulmonares intersticiales asociadas a la esclerodermia, el micofenolato (dosis objetivo de 1.500 mg dos veces al día) proporciona una mejora fisiológica y una estabilización de la función pulmonar similares a la ciclofosfamida (2,0 mg/kg/día), con menos efectos secundarios,[A12] por lo que el micofenolato se considera ahora un tratamiento de primera línea. El rituximab (dos ciclos de una infusión intravenosa de 1.000 mg, con 2 semanas de separación) se ha utilizado como un régimen inmunodepresor alternativo de la neumopatía intersticial asociada a la esclerosis sistémica.[18] El nintedanib (150 mg por vía oral dos veces al día) puede atenuar la pérdida de función pulmonar cuando se administra en solitario o añadido al micofenolato.[A13] El tocilizumab, un bloqueante del receptor para la IL-6 (162 mg semanales por vía subcutánea), también puede mitigar la pérdida de función pulmonar en los pacientes con marcadores inflamatorios sistémicos elevados y una duración corta de enfermedad sistémica.[A14]



FIGURA 80-11. Enfermedad pulmonar intersticial reumatoide con el patrón habitual de neumonía intersticial. La radiografía de tórax muestra volúmenes pulmonares bajos, opacidades reticulares difusas y patrón en panal de abeja de predominio basal. (Por cortesía de Paul Stark, MD.)

ARTRITIS REUMATOIDE

Aunque la artritis reumatoide es más frecuente en mujeres (cociente de 2:1 a 4:1), la neumopatía intersticial asociada a la artritis reumatoide es más frecuente en hombres (cociente de 3:1). La mayoría de los casos se producen a los 50-60 años de edad, y los síntomas pulmonares siguen al inicio de la artritis en aproximadamente el 75% de los casos.[19] La afectación pulmonar en la artritis reumatoide puede adoptar muchas formas, pero las bronquiectasias, la bronquiolitis, las neumonías intersticiales idiopáticas (fig. 80-11) y los derrames pleurales o el engrosamiento pleural son algunas de las más frecuentes. En las fases iniciales de la enfermedad, los cambios histológicos son similares a los de las neumonías intersticiales idiopáticas, incluida la fibrosis pulmonar, pero se diferencian por un infiltrado linfocítico llamativo que puede contener folículos germinales adyacentes a los vasos sanguíneos y a las vías respiratorias. Según progresa la enfermedad, el infiltrado se va haciendo menos pronunciado y es sustituido por tejido fibroso o panalización, o ambos. Otras manifestaciones pulmonares son nódulos pulmonares, vasculitis, hipertensión pulmonar y síndrome de Caplan (fibrosis pulmonar nodular progresiva de los lóbulos superiores en un minero del carbón con artritis reumatoide), pero son relativamente infrecuentes. Los pacientes con un patrón de neumonía intersticial habitual en la TCAR tienen peor pronóstico que los que tienen un patrón de neumonía intersticial inespecífico. El tratamiento está dirigido a la artritis reumatoide subyacente (cap. 243), pero, en general, se evita el tratamiento con metotrexato, ya que una de sus posibles toxicidades es el desarrollo de enfermedades pulmonares intersticiales. El nintedanib (150 mg por vía oral dos veces al día) puede atenuar la pérdida de función pulmonar en pacientes con neumopatía hereditaria progresiva.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Las alteraciones pulmonares que complican el LES (cap. 245) pueden ser muy variadas. La afectación pleural o los derrames pleurales (o ambos) están presentes con frecuencia

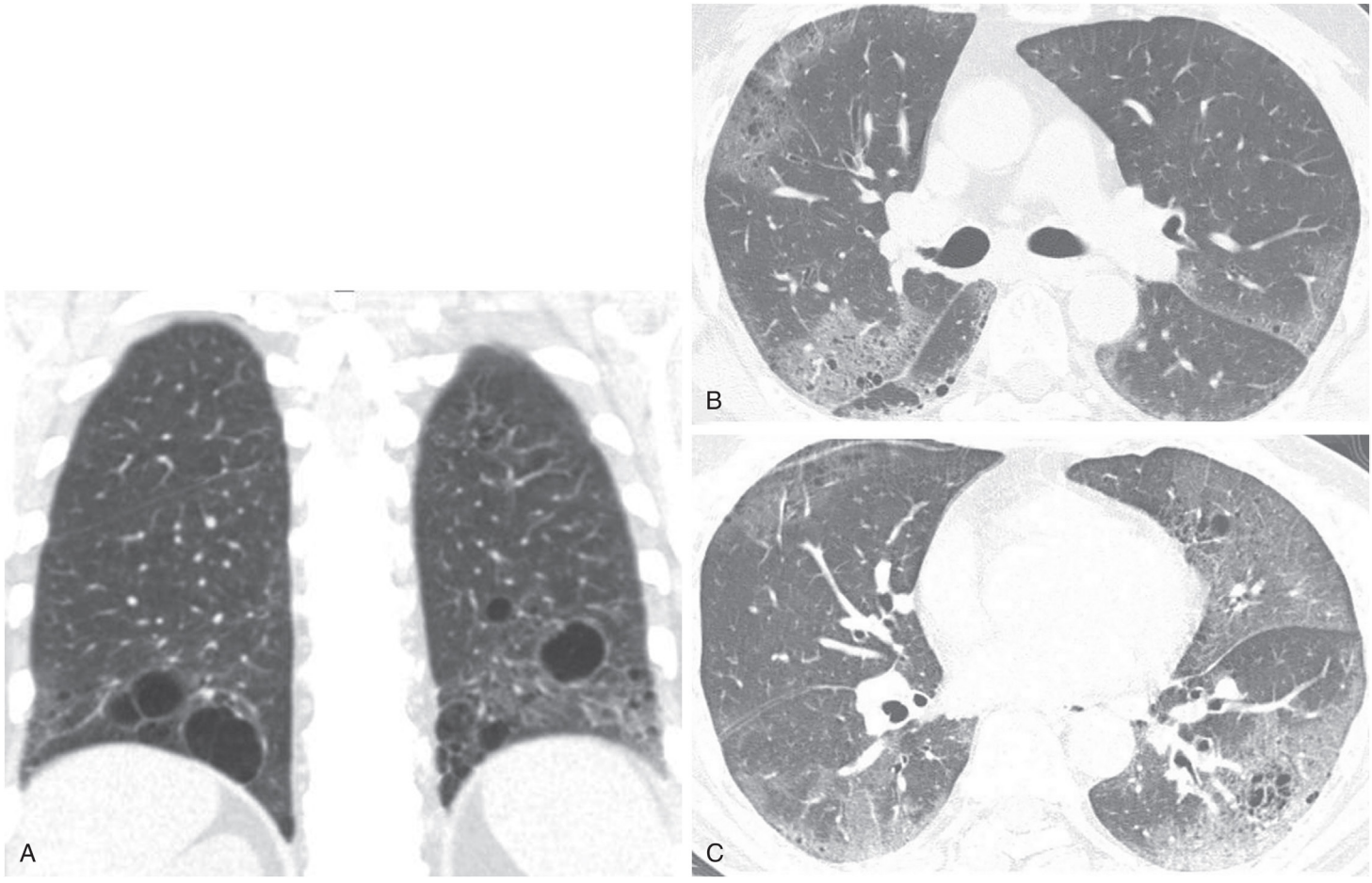

E-FIGURA 80-6. Neumonía intersticial linfoide. Obsérvense los quistes dentro de la atenuación irregular en vidrio esmerilado en los lóbulos inferiores (**A**). Los quistes están intercalados dentro de las áreas de atenuación en vidrio esmerilado (**B** y **C**).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en la neumopatía que aparece como complicación del LES. La neumonitis lúpica aguda puede simular una neumonía intersticial aguda, con atenuación diseminada en vidrio esmerilado mezclada con consolidaciones, o puede manifestarse como hemorragia alveolar difusa. También puede producirse una neumopatía intersticial crónica. En los pacientes con enfermedad aguda que han recibido tratamiento con corticoides u otros inmunodepresores siempre debe sospecharse la presencia de infección. Algunas veces el trastorno pulmonar restrictivo, que puede deberse principalmente a la debilidad diafragmática, produce un patrón radiográfico de pulmones pequeños que pueden aparecer cada vez más pequeños con el tiempo. Este patrón, denominado «pulmón menguante», generalmente es resistente a los corticoides y a otros fármacos inmunodepresores utilizados para tratar el LES. Por lo demás, el tratamiento de la neumopatía intersticial es similar al del LES subyacente.

DERMATOMIOSITIS Y POLIMIOSITIS

A diferencia de la esclerosis sistémica progresiva, el patrón de afectación pulmonar en la dermatomiositis y la polimiositis es más heterogéneo. Se ha descrito neumonía intersticial usual, neumonía intersticial inespecífica y neumonía en organización. La mayoría de los pacientes tienen anticuerpos anti-Jo-1 o anticuerpos anti-PL-7 y la enfermedad habitualmente es progresiva con el tiempo.[20] En un subgrupo de pacientes se produce un síndrome similar a una neumonía intersticial aguda asociada a una elevada tasa de mortalidad a pesar del tratamiento intensivo con inmunodepresores y dosis elevadas de corticoides. La neumopatía intersticial puede preceder a las manifestaciones musculares en meses o años, o superponerse a la enfermedad muscular establecida. La gravedad de la enfermedad muscular no se correlaciona con la de la neumopatía intersticial. El tratamiento está dirigido a la enfermedad subyacente (cap. 248).

SÍNDROME DE SJÖGREN

La neumopatía intersticial se observa en los pacientes con síndrome de Sjögren, especialmente en los que tienen la forma primaria de la enfermedad. La neumonía intersticial linfocítica es el subtipo más frecuente, pero también puede haber neumonía en organización criptógena. Son frecuentes las infecciones respiratorias y las bronquiectasias en las fases avanzadas, quizá debido al espesamiento del moco. Generalmente, la respuesta a los tratamientos con corticoides o inmunodepresores es buena (cap. 247).

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

Este síndrome de solapamiento (cap. 246) combina características de la esclerosis sistémica progresiva, el LES, la artritis reumatoide y la polimiositis o la dermatomiositis. La neumopatía es frecuente, pero habitualmente es subclínica y solo se identifica radiológicamente. El tratamiento incluye corticoides e inmunomoduladores para la enfermedad subyacente.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

La manifestación pulmonar más frecuente de la espondilitis anquilosante (cap. 244) son los infiltrados reticulonodulares bilaterales en los lóbulos superiores con formación de quistes como consecuencia de la destrucción parenquimatosa. No existe ningún tratamiento eficaz conocido para esta enfermedad fibroampollosa apical.

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

BIOPATOLOGÍA

La neumonitis por hipersensibilidad, que es una enfermedad inflamatoria o fibrótica que afecta al parénquima pulmonar y a las vías respiratorias menores, es un síndrome causado cuando las personas sensibilizadas inhalan repetidamente antígenos específicos debido a la exposición laboral o ambiental (caps. 81 y 82). Poco tiempo tras la inhalación de un agente causal específico, los pacientes presentan una neumonitis difusa inespecífica con infiltración por células inflamatorias de los bronquíolos, alvéolos e intersticio, a veces con derrame pleural. En el intersticio pueden formarse granulomas no caseificantes de células epitelioides y un infiltrado mononuclear de manera dispersa. La neumonitis por hipersensibilidad puede producirse con la exposición a un amplio grupo de antígenos inhalados (caps. 81 y 82). Algunas de las exposiciones más frecuentes son pulmón de granjero, pulmón del criador de pájaros, pulmón del cuidador de periquitos y pulmón del criador de palomas. El antígeno aviar puede estar relacionado con una exposición clara a las aves, sus deposiciones o sus nidos, o exposiciones ocultas a criadores de pájaros o componentes de las plumas de aves que se utilizan en la ropa de cama, los edredones de plumas, las fundas nórdicas o los chalecos. A pesar de proceder a una evaluación minuciosa, en un número importante de pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de neumonitis por hipersensibilidad a veces no se identifica la fuente o el microorganismo/antígeno que la provoca. Otras actividades que pudieran estar implicadas son las aficiones (pulmón de los aserradores) y las actividades de ocio (pulmón asociado a las saunas; baños calientes).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas y la gravedad de los síntomas varían en función de la frecuencia y la intensidad de la exposición. El índice de sospecha clínica de la neumonitis por hipersensibilidad debería ser alto en todos los pacientes con una enfermedad pulmonar intersticial de nueva aparición. Esta sospecha debe dar lugar a la recogida de una anamnesis detallada de la exposición a posibles factores, cambios en el entorno doméstico y de otro tipo o ambos (caps. 16 y 81). Se desconoce el intervalo entre la exposición al antígeno y las manifestaciones clínicas de la enfermedad pulmonar, aunque los síntomas pueden producirse tan pronto como de 4 a 12 h tras la exposición. En estos casos son frecuentes la fiebre y los escalofríos, los síntomas con frecuencia tienen relación temporal con el lugar de trabajo o las aficiones y pueden desaparecer en vacaciones o durante la ausencia del lugar de exposición, para volver a aparecer cuando esta se reanuda. Sin embargo, en exposiciones más crónicas y de menor intensidad, el inicio es insidioso. Algunos pacientes con neumonitis por hipersensibilidad fibrótica como consecuencia de muchos años de exposición pueden manifestar rasgos clínicos similares a los de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

DIAGNÓSTICO

Los hallazgos en la radiografía de tórax son variados, con consolidación parcheada focal u opacidad difusa en vidrio esmerilado en la neumonitis por hipersensibilidad no fibrótica (e-fig. 80-7), infiltrados micronodulares y reticulares, y reticulación predominantemente en los campos pulmonares superiores con panalización en la forma fibrótica. Las radiografías de tórax pueden ser normales en hasta el 30% de los pacientes con alteraciones fisiológicas significativas.

En la TCAR se observan pequeños nódulos centrolobulillares mal definidos de densidad de vidrio esmerilado, junto con signos de atenuación en mosaico (atrapamiento aéreo) como consecuencia de la bronquiolitis concomitante y predominio de las anomalías parenquimatosas en los lóbulos superiores (e-fig. 80-8). En las formas crónicas, los hallazgos de la fibrosis pulmonar pueden ser indistinguibles de los patrones observados en la neumonía intersticial usual y la fibrosis pulmonar idiopática (e-fig. 80-9).

La presencia de anticuerpos séricos precipitantes contra las posibles causas de neumonitis por hipersensibilidad confirma la exposición, pero no la causa y el efecto. La ausencia de dichos anticuerpos no permite descartar la neumonitis por hipersensibilidad. En algunos casos, una investigación exhaustiva del domicilio y el lugar de trabajo del paciente a cargo de un higienista industrial puede revelar la presencia oculta de mohos, esporas, *Thermoactinomycetes, Aureobasidium pullulans* y otras causas desencadenantes. Cuando esa exposición resulta evidente y se sospecha que es la causa de la neumopatía intersticial observada, otras intervenciones diagnósticas como el lavado broncoalveolar pueden resultar bastante útiles al demostrar un aumento muy marcado de los linfocitos T y un aumento del número de células plasmáticas. La tríada histológica característica de la neumonitis por hipersensibilidad es neumonía intersticial inespecífica celular, bronquiolitis celular e inflamación granulomatosa; sin embargo, esta tríada se observa en menos del 75% de los pacientes afectados. La diferenciación de la neumonitis intersticial inespecífica celular puede ser difícil. Basándose en unos antecedentes conocidos de exposición medioambiental a un antígeno causal, las pruebas de provocación bronquial con el antígeno sospechoso en laboratorios experimentados pueden proporcionar claves adicionales para poder diagnosticar una neumonitis por hipersensibilidad en un paciente del que se sospechaba que tenía fibrosis pulmonar idiopática. Posteriormente, los pacientes que cumplen los criterios para el diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática pueden ser diagnosticados de neumonitis fibrótica por hipersensibilidad después de haber sido examinados minuciosamente por expertos familiarizados con la neumonitis por hipersensibilidad. La neumonitis por hipersensibilidad puede diagnosticarse con alto índice de confianza en pacientes en los que se ha identificado una exposición mediante la anamnesis o la medida de los anticuerpos IgG séricos contra los antígenos asociados o una prueba de inhalación específica, un patrón típico en la tomografía computarizada de alta definición y una linfocitosis en el lavado broncoalveolar.[21]

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Hay que llevar a cabo una investigación exhaustiva para identificar el antígeno presente en el entorno del paciente. A veces hay que recurrir a un higienista industrial para obtener muestras para cultivo de fuentes potenciales en el domicilio o el lugar de trabajo del paciente. Es necesario erradicar el antígeno identificado del entorno del paciente. Si se quiere conseguir una mejoría, es importante evitar la exposición al antígeno o los antígenos identificados y tratar al paciente con corticoesteroides (v. tabla 80-5). Sin embargo, a pesar de una búsqueda exhaustiva, el antígeno puede quedar sin identificar en un número sustancial de pacientes con neumonitis por hipersensibilidad confirmada mediante una biopsia pulmonar. Los corticoesteroides (0,5-1 mg/kg al día) y los inmunomoduladores (p. ej., micofenolato, normalmente 1.000-1.500 mg dos veces al día, y azatioprina, habitualmente 100-150 mg diarios) son útiles en los pacientes con una neumonitis por hipersensibilidad no fibrótica. La exposición continua a antígenos no identificables, la exposición prolongada a antígenos o ambas han producido neumonitis crónica y fibrosis irreversible que pueden no responder a ningún tratamiento. En las fases fibróticas, el pronóstico y la evolución clínica pueden ser similares a los de la fibrosis pulmonar idiopática, y los antifibróticos utilizados para la fibrosis pulmonar idiopática pueden frenar la progresión de la enfermedad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

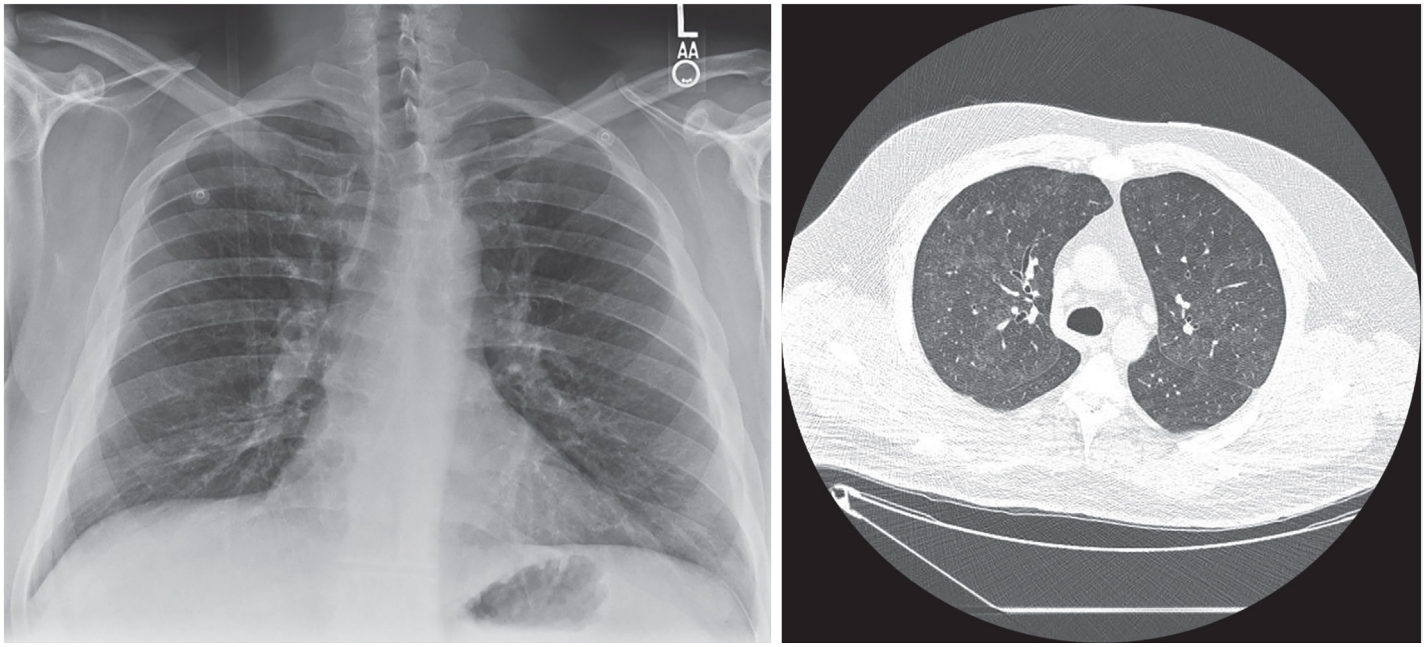

E-FIGURA 80-7. **Radiografía de tórax *(izquierda)* y tomografía computarizada *(derecha)* del mismo paciente con neumonitis por hipersensibilidad.** Obsérvense los nódulos centrolobulillares y las opacidades en vidrio esmerilado en la tomografía computarizada.

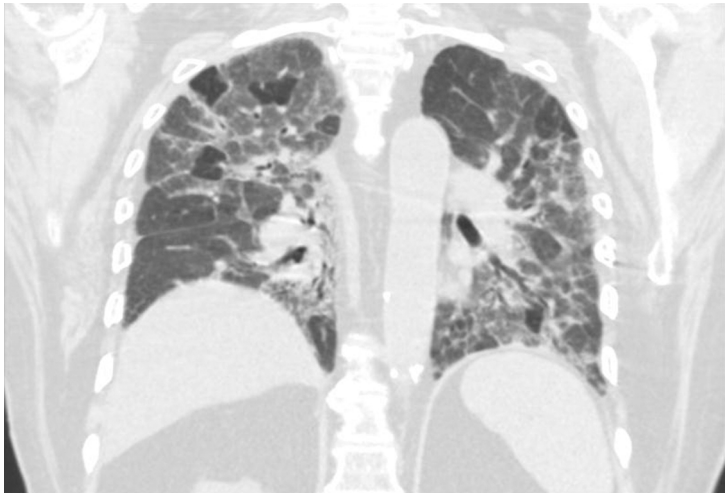

E-FIGURA 80-8. **Atrapamiento de aire en el lóbulo superior y atenuación en mosaico en un paciente con neumonitis por hipersensibilidad.**

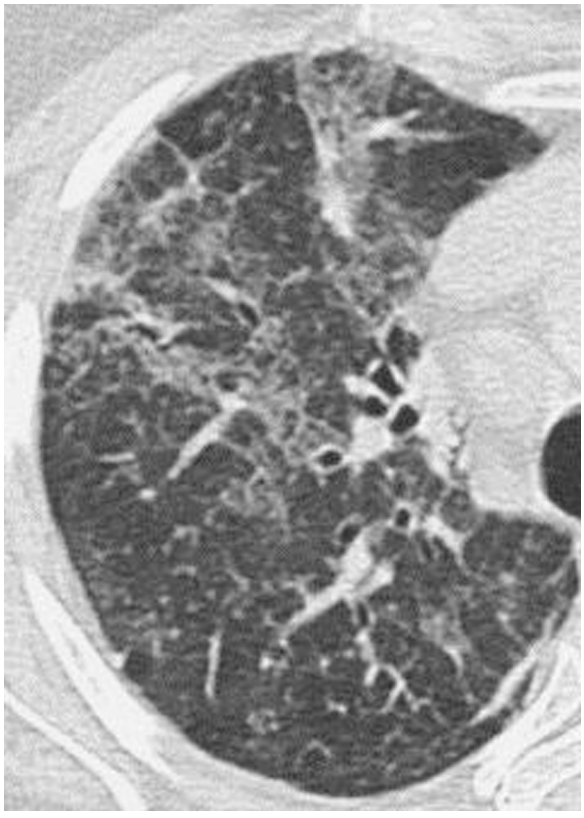

E-FIGURA 80-9. **Fibrosis nodular del lóbulo superior y fibrosis parcheada en un paciente con neumonitis crónica por hipersensibilidad.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES DE ORIGEN LABORAL

Las neumopatías intersticiales asociadas a trabajos específicos generalmente implican la inhalación y el depósito de polvo en los pulmones, seguidos por una reacción hística que finalmente causa una fibrosis. Algunos ejemplos son la silicosis (inhalación de sílice en forma cristalina o de dióxido de sílice en forma de cuarzo, cristobalita o tridimita; los trabajos de riesgo son el lavado con chorro de arena y el trabajo con granito), la neumoconiosis del trabajador del carbón (inhalación de polvo de carbón), la asbestosis (depósito de fibras durante el trabajo de minería, en molinos u otras manipulaciones de amianto; la soldadura y el trabajo en astilleros son dos profesiones de riesgo), la beriliosis (en trabajadores de la industria aeroespacial y electrónica) y la enfermedad de los metales pesados (cap. 81). Las características radiológicas varían dependiendo de la sustancia inhalada responsable. La interrupción de la exposición es importante, pero la fibrosis generalmente es irreversible.

NEUMOPATÍA INTERSTICIAL INDUCIDA POR FÁRMACOS

Más de 300 fármacos, biomoléculas, drogas o remedios homeopáticos (v. tabla 80-2) pueden causar neumopatía intersticial aguda, subaguda o crónica, y la lista sigue aumentando a medida que se introducen nuevos medicamentos (www.pneumotox.com). Las manifestaciones clínicas y radiológicas son bastante variadas. Algunos ejemplos de síndromes conocidos son la neumopatía intersticial crónica inducida por nitrofurantoína que simula una fibrosis pulmonar idiopática (y es mortal en aproximadamente el 8% de los casos), la neumonitis granulomatosa secundaria a metotrexato (< 5%), la neumopatía intersticial granulomatosa similar a la sarcoidosis inducida por el interferón α y por fármacos moduladores de factor de necrosis tumoral, las alteraciones inflamatorias inespecíficas bilaterales alveolares e intersticiales y fibróticas causadas por la bleomicina, los fármacos inmunomoduladores y otros fármacos quimioterápicos, y las alteraciones alveolares e intersticiales y las densidades nodulares en la toxicidad pulmonar aguda y crónica por amiodarona. La mayoría de las neumopatías intersticiales inducidas por fármacos son reversibles si se diagnostican precozmente y se interrumpe el uso del fármaco responsable. Además de la suspensión del fármaco implicado, está indicado el tratamiento con corticoides (v. tabla 80-5) en los pacientes con alteración funcional de moderada a grave.

TRASTORNOS POR OCUPACIÓN ALVEOLAR

En los trastornos por ocupación alveolar (cap. 79), los espacios aéreos distales a los bronquíolos terminales están ocupados por sangre, lípidos, proteínas, agua o células inflamatorias. La apariencia radiológica es la de un infiltrado alveolar con pequeñas densidades nodulares y bordes mal definidos; por tanto, el aspecto radiológico es similar al de la neumopatía intersticial y prácticamente todos los trastornos por ocupación alveolar pueden producir neumopatía intersticial, entre ellos el síndrome de Goodpasture, la proteinosis pulmonar alveolar (primaria y secundaria), los síndromes de hemorragia alveolar (cap. 79), la neumonía intersticial aguda y el carcinoma de células bronquioloalveolares (cap. 177).

HEMOSIDEROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

Este infrecuente trastorno de niños y adultos jóvenes (cap. 79) se caracteriza por hemorragia alveolar difusa e intermitente, sin signos de vasculitis, inflamación, granulomas o necrosis. Se conoce mal su causa. Puede haber anemia y hepatoesplenomegalia. Los macrófagos cargados de hemosiderina en el líquido del lavado broncoalveolar y el tejido pulmonar son parte del cuadro diagnóstico. La radiografía de tórax muestra infiltrados alveolares difusos bilaterales. Puede aparecer un infiltrado intersticial crónico tras episodios repetidos, raramente con adenopatías hiliares y mediastínicas. Los corticoides sistémicos (v. tabla 80-5) pueden ser beneficiosos en el tratamiento de la enfermedad aguda.

NEUMONÍA EOSINOFÍLICA CRÓNICA

Las manifestaciones clínicas de la neumonía eosinofílica crónica varían a lo largo de un amplio espectro, desde la ausencia de síntomas hasta la insuficiencia respiratoria. La enfermedad con frecuencia aparece en mujeres entre la segunda y la cuarta décadas de la vida; dichas mujeres con frecuencia presentan síntomas constitucionales como fiebre, sudoración, pérdida de peso, astenia, disnea y tos. La eosinofilia en sangre periférica (cap. 156), generalmente del 10-40%, es frecuente, pero puede estar ausente en hasta un tercio de los pacientes afectados en la evaluación inicial. En la radiografía de tórax y la TCAR, la característica esencial es la consolidación multifocal periférica, especialmente en los campos pulmonares superior y medio. Estos densos infiltrados periféricos, que en ocasiones se han denominado «negativo fotográfico del edema pulmonar», con frecuencia desaparecen rápidamente tras el tratamiento con corticoides. La atenuación en vidrio esmerilado acompaña con frecuencia a la consolidación. El líquido del lavado broncoalveolar puede mostrar más del 40% de eosinófilos durante las agudizaciones. El tratamiento con corticoides (v. tabla 80-5) provoca una respuesta rápida, con frecuencia en horas; de hecho, se considera que dicha resolución rápida de los síntomas con desaparición radiológica de los infiltrados poco después de iniciar el tratamiento con corticoides es «diagnóstica». Sin embargo, la frecuencia de recaídas es elevada, por lo que la mayoría de los pacientes requieren un tratamiento prolongado con corticoides en dosis bajas (prednisona, 5-10 mg/día) para mantener la remisión.

NEUMOPATÍA INTERSTICIAL ASOCIADA A VASCULITIS PULMONARES

GRANULOMATOSIS CON POLIVASCULITIS

La granulomatosis con polivasculitis (cap. 249) es la forma más frecuente de vasculitis que afecta al pulmón. La inflamación granulomatosa necrosante sistémica y la vasculitis de vasos de pequeño calibre se manifiestan con frecuencia en primer lugar en las vías respiratorias superiores en forma de rinitis o sinusitis crónicas (o ambas), epistaxis, úlceras orofaríngeas, hiperplasia gingival con formación de hendiduras u otitis media serosa. La destrucción del cartílago nasal puede producir perforación del tabique o deformidad en silla de montar. Las lesiones ulcerosas del árbol traqueobronquial, los nódulos cavitados en el parénquima pulmonar y la hemorragia alveolar difusa causada por la capilaritis pulmonar son las manifestaciones de las vías respiratorias inferiores. La manifestación extratorácica más frecuente es la glomerulonefritis necrosante focal segmentaria, aunque puede producirse enfermedad pulmonar sin enfermedad renal. La radiografía de tórax generalmente muestra múltiples infiltrados nodulares o cavitados, aunque también se pueden encontrar nódulos solitarios. El diagnóstico se realiza con más frecuencia mediante serología, con detección de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, aunque un resultado negativo no descarta la existencia de la enfermedad. El tratamiento generalmente incluye ciclofosfamida (50 a 100 mg/día o 2 mg/kg de peso corporal ideal al día, pero no más de 150 mg/día) junto con corticoides orales (prednisona, 10 a 40 mg/día). En más del 90% de los pacientes se produce una remisión inicial, pero la mayoría requieren tratamiento durante varios años. Pueden producirse recaídas en más del 30% de los pacientes, especialmente cuando la dosis del tratamiento se reduce progresivamente; estos pacientes pueden requerir tratamiento de forma indefinida. El rituximab se ha convertido en un tratamiento de primera línea en la vasculitis asociada al anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) (dosis de remisión-inducción de 375 mg/m^2 de superficie corporal infundida habitualmente una vez a la semana durante 4 semanas) (cap. 249). Está indicada la profilaxis para la infección por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes que reciben tratamiento crónico.

GRANULOMATOSIS EOSINOFÍLICA CON POLIVASCULITIS

Esta vasculitis necrosante sistémica, conocida anteriormente como síndrome de Churg-Strauss (cap. 249), afecta tanto a las vías respiratorias superiores como a las inferiores y está precedida casi de forma invariable por trastornos alérgicos como el asma, la rinitis alérgica, la sinusitis o una reacción a fármacos. La eosinofilia periférica y pulmonar, el broncoespasmo, el aumento de la concentración de inmunoglobulina E y los exantemas son manifestaciones frecuentes. Los hallazgos radiológicos pulmonares son infiltrados parcheados bilaterales fugaces, infiltrados nodulillares difusos o afectación reticulonodular difusa. El estudio histopatológico del tejido pulmonar generalmente es diagnóstico, con características de angitis/vasculitis granulomatosa. Aunque está indicado el tratamiento con corticoides, la dosis y la duración del mismo no están claras (v. tabla 80-5). Las cifras de respuesta son altas cuando se añade mepolizumab (un anticuerpo monoclonal contra la IL-5 en una dosis de 300 mg administrada por vía subcutánea cada 4 semanas) a la asistencia estándar.[A15] Se utiliza a menudo una inmunodepresión adicional, generalmente con ciclofosfamida (2 mg/kg/día por vía oral o un pulso intravenoso de 15 mg/kg o 0,6 g/m^2 hasta una dosis máxima de 1,2 g) para lograr el control de la enfermedad, particularmente en las enfermedades graves.

CAPILARITIS PULMONAR IDIOPÁTICA

La capilaritis pulmonar idiopática puede afectar a los vasos pulmonares de las paredes alveolares y puede manifestarse como una neumopatía intersticial. Los pacientes también pueden presentar hemorragia alveolar subclínica, con frecuencia asociada a la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares. Los corticoides son la base del tratamiento, pero su dosis y duración no están claras. Con frecuencia, los pacientes requieren tratamiento coadyuvante con ciclofosfamida o rituximab, de forma similar a los pacientes con una vasculitis y una granulomatosis con polivasculitis (cap. 249).

OTRAS FORMAS DE NEUMOPATÍA INTERSTICIAL

SARCOIDOSIS

Véase el capítulo 83.

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS PULMONAR

La histiocitosis de células de Langerhans es una neumopatía intersticial granulomatosa idiopática que aparece típicamente en la segunda o la tercera décadas de vida, con predominio masculino (cap. 155). El término aceptado actualmente es histiocitosis de células de Langerhans pulmonar. Esta es infrecuente, con una incidencia estimada de 2-5 casos por cada millón de habitantes. La gran mayoría (aproximadamente el 90%) de los pacientes afectados son hombres fumadores, y datos actuales sugieren que el

trastorno se debe a una respuesta inmunitaria anómala a un componente o un derivado del humo de los cigarrillos. Se cree que la enfermedad es una neoplasia mielocítica, con una alta proporción de células que llevan mutaciones somáticas en el gen *BRAF*, y/o en los genes *NRAS, KRAS* y *MAP2K1*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos clínicos son diversos y varían entre una alteración de la radiografía de tórax en un paciente asintomático hasta disnea progresiva con tos no productiva. Puede haber síntomas sistémicos de malestar general, fiebre y pérdida de peso. La hemoptisis es infrecuente. El neumotórax espontáneo, que se produce en aproximadamente el 25% de los pacientes y se debe a la rotura de quistes subpleurales, puede ser un hallazgo inicial. La histiocitosis de células de Langerhans puede estar limitada al pulmón o puede ser un elemento de una enfermedad multisistémica que incluye lesiones óseas quísticas dolorosas y diabetes insípida (cap. 206).

DIAGNÓSTICO

La radiografía de tórax muestra opacidades reticulonodulares simétricas difusas sobre múltiples quistes pequeños en los campos pulmonares superiores y medios. La TCAR muestra nódulos subpleurales, densidades en vidrio esmerilado dispersas y quistes irregulares en número, tamaño y configuración variables, en ambos pulmones, que respetan las bases pulmonares (e-fig. 80-10). En el contexto clínico adecuado, este patrón puede ser patognomónico.[22] Según avanza la enfermedad, el aumento de la fibrosis y los quistes puede producir un patrón en panal de abeja en el pulmón. Las PFP se caracterizan por un patrón mixto restrictivo y obstructivo, con reducción de la capacidad de difusión. La capacidad vital está reducida desproporcionadamente en comparación con la capacidad pulmonar total debido al atrapamiento aéreo en los quistes; el resultado es un aumento del volumen residual. El lavado broncoalveolar muestra células de Langerhans (histiocitos atípicos) que tienen el característico «cuerpo x» (es decir, el gránulo de Birbeck) en la microscopia electrónica; la inmunotinción muestra el antígeno CD1 en la superficie celular y la proteína S-100 en el citoplasma. Sin embargo, la ausencia de estos hallazgos no descarta el diagnóstico. Generalmente, el diagnóstico se realiza mediante biopsia transbronquial o biopsia pulmonar quirúrgica, las cuales muestran agregados intersticiales y peribronquiolares de histiocitos, eosinófilos y linfocitos; nódulos peribronquiolares, y quistes con áreas de fibrosis radiada central.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Aunque no se ha demostrado la regresión definitiva tras el abandono del tabaco, las series de pequeño tamaño muestran una mejoría, por lo que se debe animar a los pacientes a que abandonen el tabaco.[23] El pronóstico en la histiocitosis de células de Langerhans pulmonar es generalmente favorable, con mejoría o estabilización en aproximadamente el 75% de los pacientes, especialmente tras el abandono del tabaco; sin embargo, algunos pacientes pueden progresar hacia una neumopatía terminal. En pacientes con enfermedad progresiva se han utilizado corticoides (v. tabla 80-5) con o sin vincristina, vemurafenib en pacientes con mutaciones de *BRAFV600*, arabinósido, ciclosporina, ciclofosfamida y azatioprina, con algunos casos de evolución favorable. Se han realizado trasplantes pulmonares, pero se ha descrito recurrencia de la enfermedad en el aloinjerto.

LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS

Esta infrecuente neumopatía intersticial solo aparece en mujeres, principalmente en edad fértil. Las dos formas clínicas son la enfermedad esporádica y la enfermedad asociada al complejo de esclerosis tuberosa (cap. 385).[24] Según se cree, el trastorno refleja las mutaciones 1 o 2 del complejo de esclerosis tuberosa que regulan la vía del objetivo en los mamíferos de la rapamicina (mTOR). La proliferación de músculo liso anómalo alrededor de los bronquíolos genera quistes bilaterales de pequeño tamaño (e-fig. 80-11), que dan un aspecto de neumopatía intersticial en las radiografías de tórax y alteración progresiva de la función pulmonar. La hemoptisis, el neumotórax (por rotura de quistes subpleurales) y el quilotórax (debido a la obstrucción linfática) pueden ser síntomas iniciales que diferencian este trastorno de otras enfermedades pulmonares difusas. Aunque la linfangioleiomiomatosis generalmente se limita a los pulmones, los angiomiolipomas de los ganglios linfáticos mediastínicos y retroperitoneales y renales pueden simular las manifestaciones de la esclerosis tuberosa (cap. 385). En las radiografías de tórax se observan habitualmente infiltrados reticulonodulares groseros, con frecuencia con quistes o ampollas. A diferencia de la mayoría de las neumopatías intersticiales, puede haber un aumento de los volúmenes pulmonares, que debería sugerir este diagnóstico en una mujer no fumadora en edad fértil. La TCAR muestra quistes característicos difusos de pared fina, generalmente menores de 2 cm de diámetro. En las mujeres que tienen cambios quísticos en la TCAR del tórax, pero no tienen características clínicas, radiológicas o serológicas adicionales de linfangioleiomiomatosis, el diagnóstico clínico se basa en una combinación de los rasgos característicos de TCAR junto con uno o más de los siguientes elementos: presencia del complejo de la esclerosis tuberosa, angiomiolipomas, derrames quilosos, linfangioleiomiomas o una concentración sérica elevada del factor de crecimiento endotelial vascular D (VEGF-D) de 800 pg/ml o más. Cuando se requiere un diagnóstico definitivo en pacientes que tienen quistes parenquimatosos característicos en la TCAR, pero no hay hallazgos confirmatorios adicionales, debe considerarse la posibilidad de realizar una biopsia pulmonar transbronquial antes de una biopsia pulmonar quirúrgica.

El lavado broncoalveolar puede mostrar una hemorragia alveolar oculta. La biopsia pulmonar muestra células musculares lisas anómalas tapizando las vías respiratorias, los vasos linfáticos y los vasos sanguíneos, con obstrucción al flujo aéreo asociada y sustitución del parénquima pulmonar por quistes.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El sirolimús, un inhibidor de la transducción de señales de la rapamicina, inicialmente a una dosis de 2 mg al día y ajustado para mantener concentraciones mínimas entre 5 y 15 ng/ml, puede estabilizar de manera segura la función pulmonar. Se ha probado el tratamiento con progesterona y tamoxifeno, pero ningún estudio aleatorizado apoya el uso de intervenciones para alterar el equilibrio estrógenos-progesterona. Aunque está indicado el trasplante pulmonar cuando la paciente presenta un deterioro funcional grave, la enfermedad puede reaparecer en el pulmón trasplantado. Actualmente, la mayoría de las pacientes mueren por insuficiencia respiratoria aproximadamente 10 años tras el inicio de los síntomas.

TRASTORNOS HEREDITARIOS

Existen varios trastornos genéticos infrecuentes asociados a neumopatía intersticial y a fibrosis pulmonar. La herencia es dominante autosómica con penetrancia variable en la mayoría de los casos de fibrosis pulmonar idiopática y neumonía intersticial idiopática familiares y en la esclerosis tuberosa (cap. 385), la neurofibromatosis (cap. 385) y la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (cap. 227). La herencia es recesiva autosómica en la enfermedad de Gaucher (cap. 192), la enfermedad de Niemann-Pick (cap. 192) y el síndrome de Hermansky-Pudlak (cap. 192). La forma congénita del trastorno por ocupación alveolar de la proteinosis alveolar pulmonar también se hereda con carácter recesivo autosómico.

La *esclerosis tuberosa* (cap. 385) es una enfermedad dominante autosómica de penetrancia variable, y se caracteriza anatomopatológicamente por la presencia de hamartomas en múltiples órganos. Las manifestaciones clínicas mejor conocidas son epilepsia, retraso en el desarrollo, adenoma sebáceo y angiomiolipomas renales. Solo se produce neumopatía intersticial en el 1% de los pacientes con esclerosis tuberosa, generalmente en mujeres mayores de 30 años con un retraso mental leve o nulo. La afectación pulmonar, que es indistinguible de la linfangioleiomiomatosis tanto radiológica como histopatológicamente, puede manifestarse como disnea de esfuerzo, neumotórax recurrente y hemoptisis. La TCAR muestra quistes de pared fina y un infiltrado reticulonodular difuso. La hemorragia parenquimatosa recurrente puede producir depósito de hemosiderina y fibrosis intersticial pulmonar. No existe curación y el tratamiento es de apoyo.

La *neurofibromatosis* (cap. 385) puede afectar a todos los grupos de edad y a ambos sexos. El tipo 1 (enfermedad de von Recklinghausen) se caracteriza por manchas de café con leche, neurofibromas, gliomas ópticos y lesiones óseas; el tipo 2, más infrecuente, se asocia a neurinomas acústicos bilaterales. La neumopatía intersticial difusa se manifiesta como fibrosis bilateral en los lóbulos inferiores, así como ampollas y cambios quísticos. En la biopsia pulmonar se observa fibrosis intersticial y alveolitis con engrosamiento de los tabiques alveolares, acompañada de un infiltrado celular. El tratamiento es el de la fibrosis pulmonar idiopática.

La *enfermedad de Gaucher* (cap. 192), un trastorno lisosómico del almacenamiento de glucolípidos, tiene predilección por la población judía askenazí. Las manifestaciones pulmonares, que aparecen con mayor frecuencia en la enfermedad de tipo 2, se pueden deber a infiltración del intersticio por células de Gaucher con fibrosis, consolidación alveolar y ocupación de los espacios alveolares; el taponamiento de los capilares por las células de Gaucher puede causar hipertensión pulmonar secundaria. El tratamiento es el de la enfermedad sistémica, y en estos pacientes deben seguirse las recomendaciones generales para las neumonías intersticiales idiopáticas y la hipertensión arterial pulmonar.

La *enfermedad de Niemann-Pick* (cap. 192) es una enfermedad infrecuente por depósito de lípidos que puede causar infiltración a lo largo de los vasos linfáticos pulmonares, las arterias y los alvéolos pulmonares por «células espumosas» características. Los pacientes con el tipo B pueden sobrevivir hasta la edad adulta. El tratamiento es el de la enfermedad sistémica.

El *síndrome de Hermansky-Pudlak* (cap. 192) se caracteriza por albinismo oculocutáneo, diátesis hemorrágica e inclusiones ceroides en los macrófagos. La mayoría de los pacientes son descendientes de puertorriqueños, y la enfermedad afecta a mujeres con más frecuencia que a hombres. La fibrosis pulmonar, que comienza en la tercera o cuarta décadas de vida, es lentamente progresiva. Los principios y las intervenciones terapéuticas son principalmente de apoyo y se han extrapolado de otras enfermedades relacionadas, especialmente de la fibrosis pulmonar idiopática.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

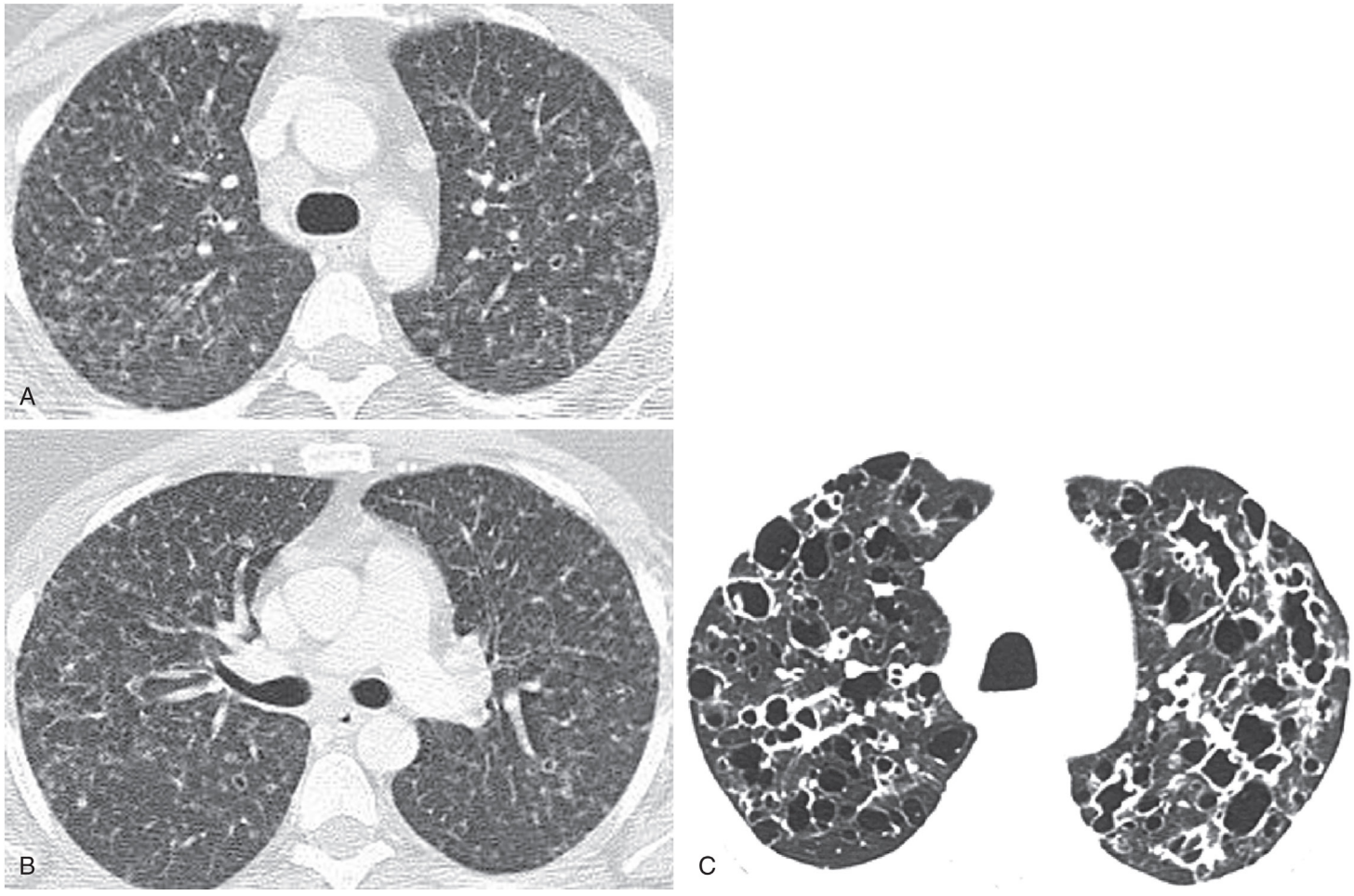

E-FIGURA 80-10. Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar. La tomografía computarizada de alta resolución revela nódulos subpleurales, densidades en vidrio esmerilado dispersas (**A** y **B**) y quistes irregulares de número y tamaño variables (**C**).

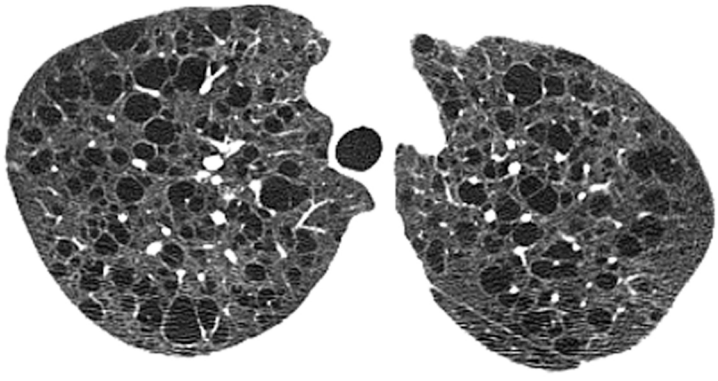

E-FIGURA 80-11. Quistes bilaterales de pared delgada en un paciente con linfangioleiomiomatosis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases. *Lancet*. 2022;400:769-86.
2. Olson AI, Patnaik P, Hartmann N, et al. Prevalence and incidence of chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype in the United States estimated in a large claims database analysis. *Adv Ther*. 2021;38:4100-14.
3. Pugashetti JV, Adegunsoye A, Wu Z, et al. Validation of proposed criteria for progressive pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207:69-76.
4. Allen RJ, Guillen-Guio B, Oldham JM, et al. Genome-wide association study of susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:564-74.
5. Maldonado F, Danoff SK, Wells AU, et al. Transbronchial cryobiopsy for the diagnosis of interstitial lung diseases: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2020;157:1030-42.
6. Richeldi L, Scholand MB, Lynch DA, et al. Utility of a molecular classifier as a complement to high-resolution computed tomography to identify usual interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:211-20.
7. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2018;378:1811-23.
8. Johannson KA, Chaudhuri N, Adegunsoye A, et al. Treatment of fibrotic interstitial lung disease: current approaches and future directions. *Lancet*. 2021;398:1450-60.
9. Podolanczuk AJ, Thomson CC, Remy-Jardin M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: state of the art for 2023. *Eur Respir J*. 2023; [Epub ahead of print.].
10. Di Martino E, Provenzani A, Vitulo P, et al. Systematic review and meta-analysis of pirfenidone, nintedanib, and pamrevlumab for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Pharmacother*. 2021;55:723-31.
11. Tran T, Assayag D, Ernst P, et al. Effectiveness of proton pump inhibitors in idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based cohort study. *Chest*. 2021;159:673-82.
12. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205:e18-47.
13. Konopka KE, Myers JL. A review of smoking-related interstitial fibrosis, respiratory bronchiolitis, and desquamative interstitial pneumonia: overlapping histology and confusing terminology. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142:1177-81.
14. King TE, Lee JS. Cryptogenic organizing pneumonia. *N Engl J Med*. 2022;386:1058-69.
15. Spagnolo P, Distler O, Ryerson CJ, et al. Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD)-associated interstitial lung diseases (ILDs). *Ann Rheum Dis*. 2021;80:143-50.
16. Castelino FV, Moua T. Detection and management of interstitial lung diseases associated with connective tissue diseases. *ACR Open Rheum*. 2021;3:295-304.
17. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med*. 2020;8:304-20.
18. Khanna D, Lescoat A, Roofeh D, et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: how to incorporate two Food and Drug Administration-approved therapies in clinical practice. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:13-27.
19. Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev*. 2021;30:210011.
20. Ha YJ, Lee YJ, Kang EH. Lung involvements in rheumatic diseases: update on the epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1-19.
21. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:e36-69.
22. Goyal G, Tazi A, Go RS, et al. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. *Blood*. 2022;139:2601-21.
23. Radzikowska E. Update on pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;7:582581.
24. Kundu N, Holz MK. Lymphangioleiomyomatosis: a metastatic lung disease. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2023;324:C320-6.
25. Duckworth A, Gibbons MA, Allen RJ, et al. Telomere length and risk of idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease: a mendelian randomisation study. *Lancet Respir Med*. 2021;9:285-94.
26. Alder JK, Armanios M. Telomere-mediated lung disease. *Physiol Rev*. 2022;102:1703-20.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los *síndromes con el telómero corto* constituyen un grupo de trastornos génicos infrecuentes que son causados por mutaciones del complejo de los telómeros, lo que incluye la transcriptasa inversa de la telomerasa *(TERT)*, el componente de ARN de la telomerasa *(TERC)*, la ribonucleasa específica de poli(A) *(PARN)*, el regulador de la helicasa 1 de elongación del telómero *(RTEL1)* y el factor nuclear de interacción TERF1 2 *(TINF2)*.[25] La prevalencia de las mutaciones de la telomerasa en la enfermedad pulmonar convierte a los síndromes con el telómero corto en los trastornos de envejecimiento prematuro más frecuentes, con una estimación de 10.000 adultos afectados solo en EE. UU. Los síndromes con el telómero corto más habituales son las neumopatías intersticiales, incluida la fibrosis pulmonar idiopática. Aproximadamente el 10-25% de los pacientes con una fibrosis pulmonar familiar presentan mutaciones en un gen de la enzima de la telomerasa, al igual que un porcentaje menor de casos esporádicos. Aunque los criterios concretos se encuentran en desarrollo, se han propuesto pruebas genéticas de variantes de los telómeros en los pacientes con antecedentes familiares de neumopatía intersticial, que padecen fibrosis pulmonar idiopática de instauración temprana (< 50 años) y que muestran rasgos extrapulmonares que apuntan a una telomeropatía.[26]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Ghazipura M, Mammen MJ, Bissell BD, et al. Pirfenidone in progressive pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19:1030-9.
A2. Ley B, Swigris J, Day BM, et al. Pirfenidone reduces respiratory-related hospitalizations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:756-61.
A3. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2017;5:33-41.
A4. Ghazipura M, Mammen MJ, Herman DD, et al. Nintedanib in progressive pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19:1040-9.
A5. Martinez FJ, Yow E, Flaherty KR, et al. Effect of antimicrobial therapy on respiratory hospitalization or death in adults with idiopathic pulmonary fibrosis: the CleanUP-IPF randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:1841-51.
A6. Behr J, Nathan SD, Wuyts WA, et al. Efficacy and safety of sildenafil added to pirfenidone in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis and risk of pulmonary hypertension: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9:85-95.
A7. Reina-Gutiérrez S, Torres-Costoso A, Martínez-Vizcaíno V, et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease, including coronavirus diseases: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021;102:1989-97 e3.
A8. Naccache JM, Jouneau S, Didier M, et al. Cyclophosphamide added to glucocorticoids in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (EXAFIP): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10:26-34.
A9. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2021;384:325-34.
A10. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2019;381:1718-27.
A11. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8:453-60.
A12. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4:708-19.
A13. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2019;380:2518-28.
A14. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8:963-74.
A15. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1921-32.

81 NEUMOPATÍAS DE ORIGEN LABORAL

SUSAN M. TARLO Y CARRIE A. REDLICH

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Las neumopatías de origen laboral incluyen un amplio espectro de trastornos respiratorios con síntomas, signos y resultados de pruebas diagnósticas que con frecuencia se manifiestan con características similares a las enfermedades no laborales (tabla 81-1). Por ejemplo, el asma que comienza durante la edad adulta (cap. 75) puede ser asma laboral. Una infección aguda puede aparecer como resultado de exposiciones laborales (p. ej., una infección por el síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 [SARS-CoV-2]).[1] La silicosis subyacente no diagnosticada predispone a los pacientes a sufrir tuberculosis. Una supuesta sarcoidosis (cap. 83) puede ser en realidad una enfermedad crónica por berilio, una aparente fibrosis pulmonar idiopática puede ser asbestosis o una probable neumonía viral (cap. 85) puede ser una neumonitis por hipersensibilidad de causa laboral, como la que produce contaminación de los líquidos para el trabajo con metales.

Cuando se evalúa cualquier enfermedad respiratoria, el médico debe plantearse la posibilidad de que haya una causa laboral o de que el entorno laboral contribuya a la enfermedad (v. e-fig. 16-1 y tabla 81-1).[2] El inicio de la enfermedad después de una exposición laboral se puede producir con un período de latencia breve, como en la lesión aguda por inhalación de tóxicos, o después de un período de meses o años, como en el asma laboral y la neumonitis por hipersensibilidad. La latencia puede ser de 20 años o más en neumoconiosis como la asbestosis o la silicosis, en la enfermedad crónica por berilio y en el cáncer de pulmón por amianto u otros carcinógenos. Por tanto, la anamnesis sobre el trabajo más importante y la exposición laboral dependerá en parte del tipo de neumopatía: para los síndromes agudos es más importante la exposición en el trabajo más reciente; para el asma o la neumonitis por hipersensibilidad es más importante la exposición al inicio de los síntomas y la exposición continua; en las enfermedades crónicas y las enfermedades que pueden deberse a una exposición con una latencia prolongada son esenciales los antecedentes laborales completos. También se deben analizar las exposiciones potencialmente importantes que se pueden relacionar con las aficiones del paciente (p. ej., carpintería, construcción de maquetas o colección de insectos).

La importancia clínica de una atribución laboral correcta se manifiesta sobre todo en enfermedades con una relación temporal estrecha entre la exposición y el inicio de los síntomas, porque la intervención para reducir o eliminar la exposición puede revertir la enfermedad o prevenir su progresión. Además, las intervenciones en el lugar de trabajo pueden reducir o prevenir la enfermedad en otros trabajadores. Sin embargo, incluso en enfermedades que pueden tener una latencia prolongada, como la enfermedad crónica por berilio, se debe considerar que la identificación de la enfermedad en un trabajador es un episodio centinela que puede llevar a la investigación de las exposiciones en el lugar de trabajo y a la introducción de medidas preventivas. La puesta en marcha de intervenciones de salud laboral puede reducir los episodios pulmonares adversos.[3] Con la ayuda de sus médicos, los trabajadores con neumopatías laborales con frecuencia pueden recibir una indemnización por enfermedad profesional.

EPIDEMIOLOGÍA

Las neumopatías de origen laboral a menudo pasan desapercibidas y no se comunican, por lo que no existen cifras fiables sobre la incidencia o la prevalencia totales de las mismas. Por otra parte, las variaciones regionales en las ocupaciones y las exposiciones son importantes. No obstante, el asma relacionada con el trabajo se ha convertido en la neumopatía de origen laboral crónica más frecuente en los países desarrollados, en los que el asma de origen laboral (causada por el trabajo) supone aproximadamente el 15% de todos los casos de asma de inicio en la edad adulta, y el asma empeorada por el trabajo se produce en el 25-52% de los trabajadores asmáticos. Se estima que la contribución de origen laboral del polvo, el humo y los gases en el puesto de trabajo a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es del 15%.[4]

La neumoconiosis por sílice o polvo de carbón, aunque más importante en los países en desarrollo,[5] persiste todavía en los desarrollados. Por ejemplo, aunque el número total de casos de mineros de carbón con neumoconiosis ha disminuido sustancialmente en EE. UU. desde los años setenta, a partir de 2000, aproximadamente, la prevalencia de neumoconiosis en los mineros del carbón ha aumentado desde en torno al 5 a más del 10% a escala nacional, y por encima del 20% en algunas regiones, especialmente entre mineros del carbón que han trabajado bajo tierra durante largos períodos (> 25 años). En algunas regiones, la mortalidad también ha empezado de nuevo a incrementarse, sobre todo en las explotaciones mineras de menor tamaño, y la silicosis persiste en sectores como la construcción y las técnicas de limpieza con chorro de arena, donde las exposiciones pueden ser más difíciles de vigilar y controlar. Entre los entornos de trabajo que pueden causar una silicosis se encuentran el uso de chorros de sílice para los pantalones vaqueros en la industria textil, el empleo de piedra artificial para las encimeras de cocinas, y la fracturación hidráulica *(fracking)* para extraer petróleo y gas de depósitos subterráneos. Debido a la persistencia de la silicosis en EE. UU., en 2018[6] se pusieron en marcha normativas para reducir los límites de exposición admisibles e instituir una vigilancia médica de los trabajadores que han estado expuestos por encima de estos límites.

Siguen produciéndose enfermedades relacionadas con el amianto diagnosticadas por primera vez debido al prolongado período de latencia entre la exposición y la enfermedad clínica, a pesar de la disminución de la exposición al amianto en los países desarrollados. Aunque las muertes anuales por asbestosis han alcanzado actualmente una meseta en Norteamérica y probablemente seguirán disminuyendo, la asbestosis sigue en aumento a escala mundial,[7] y en los próximos tiempos se prevé que los casos de mesotelioma, que tiene una latencia de hasta 35 años o más, alcancen una meseta.

TABLA 81-1 EJEMPLOS DE NEUMOPATÍAS DE ORIGEN LABORAL QUE SE PODRÍAN DIAGNOSTICAR ERRÓNEAMENTE COMO NEUMOPATÍAS COMUNES DE ORIGEN NO LABORAL

ENFERMEDAD QUE SE SIMULA	POSIBLE ENFERMEDAD DE ORIGEN LABORAL	EJEMPLOS DE CARACTERÍSTICAS QUE RESPALDAN UN DIAGNÓSTICO DE ORIGEN LABORAL
Asma	Asma de origen laboral por un sensibilizador en el trabajo	Los síntomas de asma comienzan y empeoran durante un período laboral, con cierta mejoría los días o semanas sin trabajar. Exposición a un sensibilizador en el lugar de trabajo
	Asma de origen laboral: inducida por irritantes, incluyendo síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias	El asma comienza a los pocos días de una exposición de alto nivel (accidental) en el lugar de trabajo, o unos meses o años después de niveles de exposiciones repetidos más moderados (menos definitivo)
	Asma empeorada por el trabajo	Antecedentes de asma. La gravedad empeora en el trabajo y/o mejora fuera del mismo y de las exposiciones laborales
EPOC	EPOC de origen laboral	Exposición prolongada a polvos, humos o gases en el trabajo con independencia de la condición de fumador
Neumonía	Neumonitis por hipersensibilidad aguda	Los síntomas habitualmente desaparecen en varios días y reaparecen al repetirse la exposición al mismo desencadenante en el trabajo (p. ej., líquido para trabajar con metales, heno mohoso, humidificadores)
Infección respiratoria viral aguda o neumonía	Fiebre del humidificador, síndrome tóxico por polvo orgánico, fiebre del humo metálico, fiebre del humo de polímeros, fiebre del polvo de algodón	La exposición en el trabajo desencadena los episodios
Sarcoidosis	Enfermedad crónica por berilio	Antecedente de exposición a polvo o humos de berilio hasta 30 años o más antes del inicio de la enfermedad
	Silicosis	Antecedente de exposición; hallazgos radiográficos típicos de opacidades redondeadas predominantemente en lóbulos superiores y/o fibrosis masiva progresiva
Fibrosis pulmonar idiopática	Asbestosis	Antecedente de exposición moderada o intensa a amianto y período de latencia compatible, muchas veces con placas pleurales
	Neumonitis por hipersensibilidad crónica	± Exposición laboral a un desencadenante conocido, ± mejoría durante los días que se está alejado de la exposición
	Enfermedad por metales duros	Antecedentes de exposición a un metal duro (p. ej., tungsteno, cobalto), con neumonitis de células gigantes observada en la biopsia pulmonar
	Pulmón del trabajador con borra	Bronquiolitis linfocítica y neumopatía intersticial por nailon/microfibras textiles sintéticas
Fibrosis pulmonar o proteinosis alveolar	Silicoproteinosis, pulmón por exposición a indio	Exposición a sílice, exposición a indio-óxido de estaño para la fabricación de pantallas planas
Infecciones torácicas pulmonares	Causas laborales de infecciones torácicas (p. ej., SARS-CoV-2 o TB en profesionales sanitarios, TB en mineros, histoplasmosis en trabajadores de la construcción, carbunco en trabajadores con lana o granjeros)	Antecedente de exposiciones relevantes laborales y/o en el trabajo
Derrame pleural	Derrame pleural benigno relacionado con el amianto	Antecedente de exposición previa a amianto con latencia compatible; puede haber placas pleurales
Nódulo pulmonar como hallazgo casual	Atelectasia redonda por el amianto	Antecedente de exposición previa a amianto con latencia adecuada; habitualmente hay placas pleurales
Nódulos múltiples	Silicosis o neumoconiosis	Antecedente de exposición a sílice u otros polvos causantes, distribución de los nódulos, presencia de fibrosis masiva progresiva
Cáncer de pulmón	Cáncer de pulmón de origen laboral	Antecedente de exposición laboral a carcinógenos pulmonares (p. ej., amianto, radón, cromo, gases de escape de combustible diésel), con un período de latencia compatible
Bronquiolitis obliterante	Pulmón de las palomitas de maíz; bronquiolitis en personal militar	Antecedente de trabajo con palomitas de maíz para microondas o con saborizantes; antecedentes de destino en el Sudeste Asiático con exposición a incineración de basuras u otras sustancias irritantes

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SARS-CoV-2, síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2; TB, tuberculosis.

TRASTORNOS PULMONARES ESPECÍFICOS DE ORIGEN LABORAL

Las neumopatías de origen laboral con frecuencia se diagnostican erróneamente como otras enfermedades frecuentes de origen no laboral, aunque una anamnesis cuidadosa y las pruebas complementarias adecuadas pueden llevar a un diagnóstico correcto. Para muchas neumopatías de origen laboral, el diagnóstico puede mejorar significativamente el pronóstico y llevar a la aplicación de medidas para prevenir la enfermedad en otros trabajadores.

ASMA RELACIONADA CON EL TRABAJO

El asma relacionada con el trabajo incluye tanto el asma de origen laboral producida por el trabajo como el asma que no está producida por el trabajo pero que empeora por la exposición laboral.

ASMA DE ORIGEN LABORAL INDUCIDA POR SENSIBILIZADORES

EPIDEMIOLOGÍA

El asma de origen laboral se asocia la mayoría de las veces a una respuesta inmunitaria específica contra un sensibilizador de peso molecular elevado o bajo[8] (tabla 81-2). El asma de origen laboral inducida por sensibilizadores habitualmente afecta a no más del 5-20% de los trabajadores expuestos al agente sensibilizador, aunque la exposición a sales de platino complejas o a enzimas detergentes puede producir síntomas en aproximadamente el 50% de los trabajadores sometidos a una exposición elevada. En la mayoría de los estudios, mayores niveles de exposición se asocian a mayor incidencia de sensibilización en las poblaciones expuestas, aunque no hay ninguna exposición criminal evidente por debajo de la cual todos los trabajadores estén protegidos del riesgo de sensibilización. En conjunto, las exposiciones ocupacionales pueden provocar o empeorar en torno al 10-15% de los casos de asma en los adultos.[9]

BIOPATOLOGÍA

Los factores genéticos aumentan el riesgo de sensibilización, aunque parece que el riesgo es poligénico y puede diferir para distintos alérgenos y sensibilizadores. La atopia subyacente, tal y como se ejemplifica por un antecedente de alergia o por la positividad de las pruebas cutáneas con alérgenos ambientales comunes (cap. 230), se asocia a aumento del riesgo de sensibilización a alérgenos de peso molecular elevado, y se ha descrito que el tabaquismo (cap. 363) es un factor de riesgo de sensibilización a sales de platino complejas. Actualmente no hay ningún factor del huésped que sea suficientemente específico para justificar la exclusión de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 81-2 OCUPACIONES FRECUENTES CON RIESGO DE ASMA RELACIONADA CON EL TRABAJO Y EXPOSICIONES CAUSANTES

OCUPACIONES SELECCIONADAS CON RIESGO	
ASMA LABORAL INDUCIDA POR SENSIBILIZADOR	**ALÉRGENO, SENSIBILIZADOR**
Panaderos	Trigo, centeno, amilasa de hongos en la harina
Trabajadores de laboratorio	Alérgenos animales (p. ej., proteínas de la orina de rata, caspa de ratón o conejo), sensibilizadores químicos (p. ej., glutaraldehído, anhídridos, diaminas)
Fabricación de detergentes, limpieza de instrumentos médicos, trabajadores en empresas farmacéuticas	Enzimas, (p. ej., *Bacillus subtilis,* enzimas pancreáticas)
Granjeros	Alérgenos de granos, plantas y animales; ácaros, hongos
Trabajadores de invernaderos, floristas, carpinteros	Polen, hongos, ácaros, serrín
Trabajadores con alimentos	Alérgenos alimentarios transportados por el aire, como los de leche o huevos en polvo y verduras
Profesionales sanitarios	Productos de limpieza (p. ej., compuestos de amonio cuaternario, glutaraldehído), látex, medicamentos aerosolizados
Trabajadores en fábricas u otras industrias	Sensibilizadores químicos (p. ej., isocianatos, epóxidos) en pinturas en aerosol, colas, poliuretano, revestimientos, aislamiento con espumas en aerosol y adhesivos
Trabajadores en la industria electrónica, maquinistas	Flujo de soldadura con colofonia, líquidos de trabajo con metales
ASMA EXACERBADA CON EL TRABAJO	**DESENCADENANTES**
Cualquier ocupación con exposición a desencadenantes del asma en el trabajo (p. ej., trabajadores de oficina, profesores, trabajadores en fábricas, trabajadores de la construcción, trabajadores del sector del transporte)	Entre los desencadenantes típicos del asma (irritantes y alérgenos) están polvos, humos, moho, humedad, alérgenos ambientales comunes, productos de limpieza, productos perfumados y temperaturas extremas

trabajadores de situaciones con exposición a posibles sensibilizadores. El asma de origen laboral por un alérgeno de elevado peso molecular se asocia a producción de anticuerpos específicos del tipo de inmunoglobulina E (IgE). Los sensibilizadores de bajo peso molecular pueden actuar como haptenos o inducir neoantígenos debido a su relación con las proteínas *in vivo,* aunque se han encontrado anticuerpos de tipo IgE específicos solo con algunos sensibilizadores de bajo peso molecular, como sales de platino complejas, los anhídridos ácidos utilizados en los compuestos epoxi y, a veces, con los isocianatos empleados para fabricar recubrimientos de poliuretano, espumas y adhesivos.[10]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El asma de origen laboral inducida por sensibilizadores tiene un período de latencia que va desde varias semanas hasta varios años antes de su aparición, aunque la mayoría de los pacientes presentan síntomas en los primeros años de exposición. Una vez que un paciente se ha sensibilizado y ha presentado asma, exposiciones posteriores incluso muy pequeñas pueden desencadenar asma, en ocasiones exposiciones que pueden estar por debajo del límite de detección mensurable. Los cambios de la función pulmonar y de la histología son similares a los del asma de origen no laboral (cap. 75). El asma de origen laboral inducida por sensibilizadores de peso molecular elevado habitualmente produce una respuesta asmática rápida pocos minutos después de la exposición, con o sin una respuesta asmática tardía que comienza de 4 a 6 h después de la exposición. En comparación, las respuestas a los sensibilizadores de bajo peso molecular habitualmente comienzan de 4 a 6 h después de la exposición.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del asma de origen laboral inducida por sensibilizadores se sospecha clínicamente por la anamnesis, y se debe plantear en todos los casos de asma de nueva aparición en pacientes que trabajan.[11] Un dato que apoya este diagnóstico es la mejoría sintomática cuando se está fuera del trabajo, como en los fines de semana sin trabajar y las vacaciones, aunque no necesariamente por las tardes después de un cambio de turno de trabajo, cuando pueden producirse los síntomas de una respuesta asmática tardía.

En los pacientes que están expuestos a sensibilizadores de elevado peso molecular con frecuencia aparece rinitis o conjuntivitis alérgica asociada al trabajo antes de la aparición del asma. Una anamnesis laboral detallada (cap. 16) o una revisión de hojas informativas sobre seguridad de los materiales o de informes de salud laboral pueden mostrar un sensibilizador laboral conocido. Sin embargo, actualmente se conocen más de 300 sensibilizadores respiratorios por exposición laboral, y cada año se describen nuevos agentes o exposiciones; en consecuencia, la ausencia de un sensibilizador reconocido no excluye un asma de origen laboral.

Aunque la anamnesis puede ser muy útil, la evaluación también debe incluir un estudio objetivo de la función pulmonar (cap. 73) para confirmar el asma, cuando el paciente tenga síntomas o en las 24 h siguientes a la exposición laboral sospechosa típica (fig. 81-1). Deben realizarse pruebas alérgicas epicutáneas o análisis de sangre para detectar anticuerpos IgE específicos frente a cualquier sensibilizador importante si es posible. El seguimiento seriado del flujo espiratorio máximo, los diarios de síntomas y el uso de inhaladores de rescate pueden aportar información adicional. Los resultados de una prueba de provocación con metacolina (cap. 75) hacia el final de una semana laboral típica pueden ayudar cuando se comparan con los resultados después de 10 días o más sin exposición. La comparación del recuento de eosinófilos en el esputo inducido en el trabajo y después de un período sin exposición, con mayores niveles durante la exposición, ofrece información diagnóstica adicional. Si sigue habiendo dudas sobre el diagnóstico se puede realizar, en un centro de referencia especializado, una prueba de provocación inhalatoria específica controlada cuidadosamente con el presunto sensibilizador en el lugar de trabajo. Todos estos estudios pueden ser falsamente positivos o negativos, por lo que se recomienda una combinación de estudios mientras el paciente sigue trabajando hasta que se confirme el diagnóstico. A la vista de la naturaleza especializada de muchos de sus estudios, se recomienda la consulta con un especialista. El principal diagnóstico diferencial en pacientes con asma confirmada es la coincidencia del inicio del asma con la aparición posterior de asma empeorada por el trabajo. Otras enfermedades, como la disfunción de las cuerdas vocales, pueden explicar los síntomas o coexistir con el asma e introducir confusión en el diagnóstico.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento óptimo de los pacientes con asma de origen laboral inducida por sensibilizadores es la retirada completa de la exposición adicional al sensibilizador y a otros agentes que dan reacciones cruzadas, junto al tratamiento farmacológico habitual del asma (cap. 75) y la propuesta de la correspondiente indemnización por accidente de trabajo. La consideración de los otros trabajadores expuestos habitualmente incluye la comunicación con el lugar de trabajo o con los funcionarios de salud pública con la esperanza de que se puedan aplicar medidas para proteger a otros trabajadores de exposiciones y síntomas similares. Las recomendaciones para la prevención primaria han sido reducir las exposiciones a los sensibilizadores ocupacionales en la medida de lo posible, eliminar los agentes sensibilizadores innecesarios (p. ej., la eliminación de los guantes de látex con elevado contenido en proteínas y con mucho polvo de talco) y reducir la exposición a los sensibilizadores con medidas de higiene laboral.[12,13] También pueden ser útiles las medidas continuas de seguimiento médico en el puesto de trabajo.

PRONÓSTICO

La evolución es mejor si el diagnóstico temprano permite la retirada de una exposición adicional mientras el asma es relativamente leve. Puede seguir produciéndose una mejoría hasta 10 años después de la eliminación de la exposición, aunque el asma no desaparece por completo en la mayoría de los pacientes. En los pacientes con asma de origen laboral por el látex de la goma natural, el uso de guantes de látex con bajo contenido en proteínas y sin polvo de talco por los compañeros de trabajo y la evitación directa de los productos de goma natural por el trabajador sensibilizado permiten obtener normalmente una mejoría similar a la de los pacientes a los que se retira por completo del trabajo.

ASMA EMPEORADA POR EL TRABAJO

EPIDEMIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El asma empeorada por el trabajo se define como la que se agrava o empeora por las condiciones laborales y no está producida por el trabajo en sí. El asma puede haber estado presente antes de empezar a trabajar o haber comenzado casualmente durante el empleo, aunque no está producida por el trabajo. Las exposiciones laborales que empeoran habitualmente el asma son temperatura y humedad extremas, ejercicio, polvo, humos y gases. En el trabajo, los pacientes pueden estar expuestos a alérgenos ambientales habituales (p. ej., alérgenos de hongos en una oficina y ácaros del polvo o animales en contextos domésticos) que empeoran el asma en pacientes que están sensibilizados a estos alérgenos. Los síntomas del asma empeorada por el trabajo pueden producirse de manera transitoria con una exposición laboral poco habitual (p. ej., durante la renovación en una oficina) o se pueden producir a diario (p. ej., exposición diaria a humos mientras se realiza actividad física en un contexto industrial).

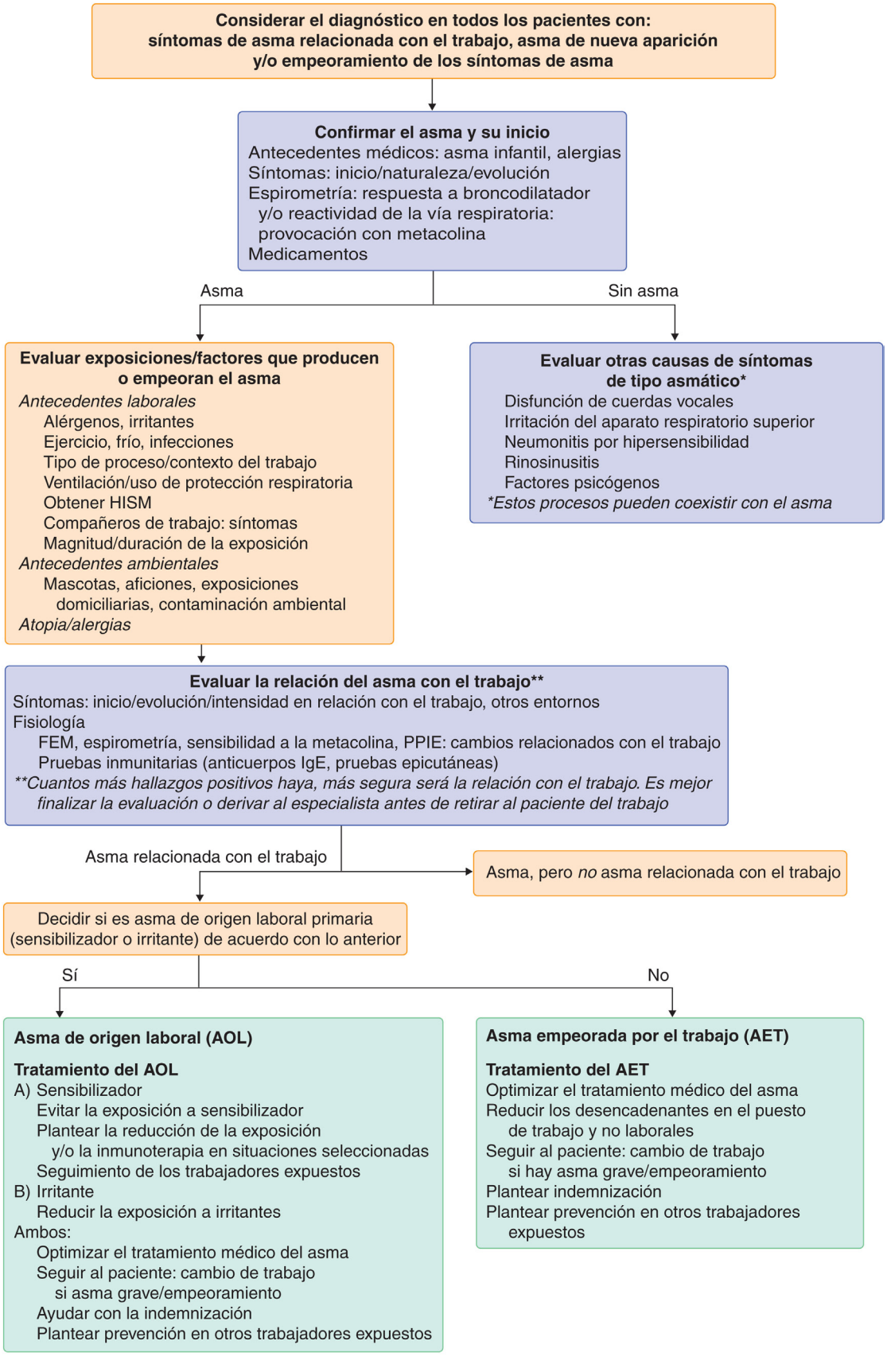

FIGURA 81-1. Evaluación clínica y tratamiento del asma relacionada con el trabajo. FEM, flujo espiratorio máximo; HISM, hojas informativas sobre seguridad de los materiales; IgE, inmunoglobulina E; PPIE, prueba de provocación inhalatoria específica. (Tomado de American College of Chest Physicians. Consensus statement: diagnosis and management of work-related asthma. *Chest*. 2008;134:1S-41S.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

El asma transitoria empeorada por el trabajo se diagnostica habitualmente por el antecedente de exposición laboral y el aumento asociado de los síntomas asmáticos, necesidades de medicación o visitas no programadas a un médico. La evaluación recomendada de los pacientes con empeoramientos diarios o frecuentes del asma en relación con el trabajo es similar a la de los pacientes con sospecha de asma de origen laboral. Los cambios en relación con el trabajo de los registros seriados de flujo máximo pueden asemejarse a los que se ven en el asma de origen laboral, aunque el recuento de eosinófilos en esputo muestra un aumento relacionado con el trabajo menor que en el asma de origen laboral. Si la exposición en el puesto de trabajo incluye un posible sensibilizador laboral, el estudio inmunitario o la prueba de provocación con una exposición controlada pueden confirmar si se ha producido sensibilización respiratoria.

El tratamiento incluye las mismas medidas farmacológicas que en las agudizaciones no relacionadas con el trabajo, como la optimización del tratamiento farmacológico del asma (cap. 75) y, cuando sea necesario, el ajuste de la exposición laboral para evitar las agudizaciones continuas. Las medidas de higiene laboral pueden reducir las exposiciones, aunque algunos pacientes precisan un cambio del ámbito del trabajo o del área laboral. Algunos pacientes que presentan agudizaciones relacionadas con el asma debidas al trabajo pueden cumplir los criterios de indemnización por accidente laboral.

Exposición a irritantes y síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias

Un nivel elevado de una exposición habitualmente accidental a un irritante puede producir asma. Aunque las manifestaciones clínicas pueden ser llamativas, el asma de origen laboral inducida por irritantes representa una proporción relativamente pequeña de todos los casos de asma de origen laboral. Los criterios más definitivos para esta enfermedad son los que se aplican al término *síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias:* inicio de los síntomas de asma en las 24 h siguientes a la exposición, en general suficientemente intensos como para llevar a una visita no programada a un médico; exposición a un único irritante a una concentración elevada; persistencia de los síntomas de asma durante al menos 3 meses; confirmación en el estudio funcional de la presencia de asma con mejoría significativa por los broncodilatadores o respuesta broncoconstrictora a la provocación con metacolina, y ausencia de neumopatía previa o de otras enfermedades que expliquen los síntomas. Cuando no se cumplen por completo estos criterios (es decir, los síntomas comienzan más tarde de 24 h después de la exposición o desaparecen a las pocas semanas de la misma), se aplica habitualmente el término *asma inducida por irritantes,* aunque se reconoce que este diagnóstico es menos seguro que el síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias. También puede precipitar el asma la exposición crónica y limitada a productos de limpieza y otras sustancias irritantes.

El asma inducida por irritantes y el síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias pueden desaparecer después de varias semanas o meses. El tratamiento es el mismo que el del asma de otras causas (cap. 75), aunque habitualmente estos pacientes responden peor al tratamiento farmacológico habitual.

Las medidas de higiene laboral en el lugar de trabajo deben mejorar para prevenir exposiciones similares en el futuro. Los pacientes afectados pueden necesitar un entorno laboral modificado para prevenir los empeoramientos posteriores del asma.

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA DE ORIGEN LABORAL

La exposición crónica a polvos, vapores, humos y gases puede producir EPOC inducida por el entorno laboral, con cambios fisiopatológicos prácticamente idénticos a los que se ven en la EPOC relacionada con el tabaquismo (cap. 76). Pueden producirse síntomas de bronquitis crónica, como tos y expectoración crónicas, con o sin cambios en las pruebas de función pulmonar, tal vez con mayor frecuencia en individuos con susceptibilidad genética. Entre las causas se encuentran la exposición a polvos minerales, como la sílice, y a polvos orgánicos, como en granjeros y carpinteros; sustancias en forma de partículas procedentes de los humos de combustión diésel, y óxidos de nitrógeno, ozono y partículas ultrafinas en los humos de soldadura.[14,15] La exposición ocupacional a sustancias como el diacetilo de los saborizantes artificiales y el estireno puede causar bronquiolitis constrictiva.

No hay ninguna prueba diagnóstica específica que distinga una causa laboral de otra no laboral de EPOC. El diagnóstico se basa en el antecedente de exposición, la consideración de exposiciones no laborales como el tabaquismo y el registro objetivo de la función pulmonar. La confirmación de la ausencia de un antecedente de tabaquismo puede ayudar a determinar la probabilidad de una causa laboral, si bien una historia positiva de tabaquismo no permite descartar una contribución ocupacional, ya que ambos factores pueden actuar sinérgicamente.

El tratamiento es el mismo que el de los pacientes con EPOC de causa no laboral (cap. 76). Además, se debe minimizar la exposición adicional a polvos, vapores, humos y gases que puedan empeorar la enfermedad.

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

Muchas exposiciones que causan neumonitis por hipersensibilidad (caps. 80 y 82) se producen en el entorno laboral, y varias de estas enfermedades tienen el nombre de la ocupación o el trabajo a las que se asocian: pulmón de granjero, pulmón del descortezador de arce, pulmón de los lavadores de queso, pulmón de los techadores, pulmón del trabajador con setas y neumonitis por hipersensibilidad al líquido para el trabajo con metales (tabla 81-3).[16] Las causas laborales también incluyen la exposición a humidificadores contaminados (por protozoos u hongos) en fábricas u oficinas (pulmón del humidificador), además de socorristas expuestos a aerosoles de agua procedente de surtidores de piscinas contaminadas por microorganismos. Una de las causas actuales más frecuentes de neumonitis por hipersensibilidad ocupacional se produce cuando los trabajadores y los maquinistas presentan neumonitis por hipersensibilidad por la recirculación de refrigerantes que se pueden contaminar con bacterias gramnegativas o micobacterias atípicas, que después se aerosolizan hacia la mezcla refrigerante y se inhalan.[17]

BIOPATOLOGÍA

La mayoría de las exposiciones antigénicas que producen neumonitis por hipersensibilidad son orgánicas, especialmente actinomicetos termófilos (cap. 304), hongos, micobacterias atípicas (cap. 300) y protozoos. Otros antígenos frecuentes son proteínas aviares y de ratas. Con menos frecuencia se puede inducir neumonitis por hipersensibilidad por antígenos químicos de bajo peso molecular, como penicilina o diisocianato de difenilmetano (MDI), que se utilizan como selladores o pegamentos. Partículas pequeñas, habitualmente de 3 a 5 µm de mediana del diámetro aerodinámico de masa, llegan a las vías respiratorias pequeñas y los alvéolos, donde la respuesta inmunitaria produce neumonitis por hipersensibilidad. Esta respuesta inmunitaria está asociada a anticuerpos de tipo IgG específicos y linfocitos T, y reaparece con las exposiciones repetidas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La forma aguda de la enfermedad se manifiesta como tos, disnea, escalofríos y malestar, habitualmente de 4 a 8 h después de la exposición, y desaparece en 12-24 h. En la exploración, los pacientes habitualmente tienen fiebre y taquipnea, con reducción de la expansión torácica y crepitantes basales. Es frecuente un recuento elevado de neutrófilos en la sangre, y la radiografía de tórax muestra infiltrados agudos. Las pruebas funcionales pulmonares pueden mostrar un patrón restrictivo con reducción de la capacidad de difusión, y en la gasometría arterial puede haber hipoxemia por desequilibrio ventilación-perfusión.

La neumonitis por hipersensibilidad crónica se puede producir después de episodios agudos de repetición o puede comenzar *de novo.* Causa tos seca crónica, disnea progresiva y con frecuencia una pérdida de peso significativa. La exploración física normalmente muestra reducción de la expansión torácica y crepitantes basales. Los resultados de las

TABLA 81-3 EJEMPLOS DE CAUSAS LABORALES DE NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

OCUPACIÓN	CAUSA
Granjero	Actinomicetos termófilos del heno mohoso
Trabajador con metal	Contaminación de los líquidos para trabajar con metales por microorganismos como *Mycobacterium immunogens* u hongos
Trabajador expuesto a humidificadores	Contaminación por microorganismos como protozoos y hongos
Trabajador con caña de azúcar	Caña de azúcar mohosa (bagazosis)
Descortezador de arce	Hongos
Trabajador con pollos o pavos	Proteínas aviares
Trabajador de la industria farmacéutica	Penicilina
Manipulador de alimentos	Habas de soja
Trabajador de oficina	Microorganismos que contaminan los acondicionadores de aire y los humidificadores
Socorrista	Contaminación por hongos de aerosoles alrededor de la zona de la piscina
Trabajador con animales	Proteínas de rata
Trabajador con champiñones	Hongos
Granjero o manipulador de trigo	Harina infestada por gorgojo
Trabajador de invernadero	Hongos
Trabajadores que aerosolizan pintura de uretano o adhesivos/selladores (o con menos frecuencia otros trabajadores que utilizan diisocianatos)	Diisocianato de difenilmetano, diisocianato de hexametileno, diisocianato de tolueno
Trabajador de la industria química que utiliza plásticos, resinas y pinturas	Anhídrido trimelítico

pruebas funcionales pulmonares y los hallazgos radiográficos pueden ser similares a los de la fibrosis pulmonar idiopática inespecífica (cap. 80), y en la tomografía computarizada (TC) del tórax se ven muchas veces opacidades en vidrio esmerilado. El líquido del lavado broncoalveolar habitualmente muestra aumento del recuento linfocítico, y puede haber predominio de linfocitos T $CD8^+$ (cap. 73).

Puede sospecharse la causa laboral específica de la neumonitis por hipersensibilidad por una relación temporal con las exposiciones laborales. En el diagnóstico diferencial en la forma crónica se incluye la fibrosis pulmonar idiopática, aunque las acropaquias son menos frecuentes en la neumonitis por hipersensibilidad. La radiografía y los hallazgos de las pruebas funcionales pulmonares pueden también simular una fibrosis pulmonar idiopática, aunque un hallazgo distintivo es muchas veces un lavado broncoalveolar con linfocitosis de hasta el 60-80% de las células, habitualmente con predominio de linfocitos T $CD8^+$, aunque en ocasiones con linfocitos $CD4^+$ en las formas crónicas de la enfermedad.

Los estudios de laboratorio incluyen la determinación de la presencia de anticuerpos IgG plasmáticos frente al antígeno sospechoso. Sin embargo, puede haber también anticuerpos IgG en personas expuestas que no tienen enfermedad, por lo que no son específicos para este diagnóstico. Por el contrario, no es infrecuente que no se detecten anticuerpos específicos en la neumonitis por hipersensibilidad porque el escaso número de antígenos utilizados para el estudio puede no incluir el antígeno laboral específico. En ocasiones es necesaria la provocación específica con el antígeno sospechoso en un contexto de laboratorio especializado si hay dudas sobre el diagnóstico.

En algunos pacientes puede realizarse de forma segura una provocación con el trabajo en la que se realiza un seguimiento de los cambios de los síntomas, la fiebre, el recuento de neutrófilos sanguíneos, los hallazgos radiológicos y la función pulmonar con y sin la exposición al agente sospechoso, si bien estas pruebas no están fácilmente disponibles y rara vez se realizan. La biopsia pulmonar, cuando se realiza, puede mostrar granulomas y células gigantes de cuerpo extraño. Sin embargo, si los hallazgos son indicativos de neumonitis por hipersensibilidad, habitualmente no es necesaria la biopsia abierta.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los principios terapéuticos son los mismos que los de la neumonitis por hipersensibilidad de causa no laboral (cap. 82).[18] La principal medida terapéutica es la retirada de la exposición al agente causal. Como ocurre en el asma de origen laboral por un sensibilizador, la retirada debe ser completa y muchas veces precisa un cambio de trabajo si no se puede eliminar el agente causal. La reducción de la exposición mediante el uso de dispositivos protectores respiratorios generalmente no es práctica ni eficaz, con la excepción de los ventiladores con suministro de aire para exposiciones breves y ocasionales. Los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad (no fibrótica) aguda pueden no necesitar ningún medicamento además de la retirada de la exposición al antígeno, aunque si los episodios agudos son graves, pueden necesitar medidas de apoyo, como corticoides (p. ej., 20-60 mg de prednisona por vía oral al día), oxígeno suplementario y, en raras ocasiones, cuidados intensivos (cap. 82). La neumonitis por hipersensibilidad crónica, también denominada neumonitis por hipersensibilidad fibrótica o no fibrótica (cap. 80), puede requerir un tratamiento adicional con corticoesteroides orales (p. ej., 60 mg de prednisona por vía oral al día, disminuyendo a < 20 mg por día), similar a lo recomendado para la neumonitis por hipersensibilidad crónica no laboral. Entre los inmunodepresores que pueden utilizarse para reducir la dosis requerida de corticoesteroides están la azatioprina (p. ej., 125 mg al día por vía oral) o el micofenolato mofetilo (p. ej., 1.000 mg por vía oral dos veces al día), con dosis que dependen del peso del paciente, la respuesta y la duración del tratamiento anterior, y la respuesta al nuevo fármaco. No obstante, se necesitan más pruebas para guiar el empleo de estos medicamentos y de los antifibróticos (p. ej., pirfenidona o nintedanib) que se utilizan para la fibrosis pulmonar idiopática (cap. 80).

El pronóstico mejora con el diagnóstico temprano y con la retirada absoluta de la exposición a la causa. Aun con tratamiento, la fibrosis grave en fase terminal puede requerir un trasplante de pulmón. Entre las medidas preventivas están la higiene en el lugar de trabajo para reducir las exposiciones a los alérgenos por inhalación y el uso de dispositivos adecuados de protección respiratoria.

ENFERMEDAD CRÓNICA POR BERILIO

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La neumonitis tóxica aguda, descrita por primera vez en pacientes que habían tenido una exposición intensa al berilio en la fabricación de bombillas fluorescentes, es hoy una afección poco frecuente, si bien la enfermedad crónica por el berilio sigue siendo un problema en muchos países (tabla 81-4). La enfermedad crónica por hipersensibilidad al berilio posee una intensa asociación génica a las variantes del gen *HLA-DPB1* que codifica Glu69. El genotipado de *HLA-DPB1* en busca de los diversos alelos que contienen E69 y la electronegatividad superficial calculada del alelo *HLA-DPB1* tienen un valor predictivo, aunque no se conoce aún la utilidad del uso de esta información en la elección del futuro trabajo.[19]

TABLA 81-4 POSIBLES FUENTES DE EXPOSICIÓN LABORAL AL BERILIO

Producción de metales y aleaciones (aleaciones de aluminio, cobre y níquel; recientemente incluye palos de golf y clips de bolígrafo metálicos)
Fabricación de cerámica
Prótesis dentales, incluyendo técnicos dentales (coronas, puentes)
Electrónica, incluyendo componentes de ordenadores, transistores, ventanas para microondas y rayos X, disipadores de calor, telecomunicaciones
Ingeniería aeroespacial y atómica (combustibles de cohetes, pantallas térmicas, ojivas y partes metálicas)
Fabricación y reparación de aeroplanos
Reactores nucleares, armas nucleares e industria armamentística
Revestimiento de tubos de rayos catódicos para radar e instalaciones similares
Laboratorios
Extracción de berilio en minas
Recuperación y reciclado de metales

Tomado de Tarlo SM, Rhee K, Powell E, et al. Marked tachypnoea in siblings with chronic beryllium disease due to copper-beryllium alloy. *Chest.* 2001;119:647-650.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas pulmonares de la enfermedad crónica por berilio son similares a las de la sarcoidosis (cap. 83), y varían desde hallazgos histológicos o de estudios de imagen asintomáticos hasta posible progresión hasta neumopatía restrictiva granulomatosa grave. La enfermedad puede comenzar hasta 20 años o más después de la exposición al berilio, incluso si el paciente ya no está expuesto. La historia clínica en todos los pacientes con sarcoidosis aparente debe incluir preguntas sobre la posible exposición al berilio, incluso muchos años atrás.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

En la radiografía de tórax hay cambios que tienen un aspecto idéntico a la sarcoidosis, con aumento del tamaño de los ganglios linfáticos hiliares o mediastínicos o múltiples nódulos pulmonares, o ambos (fig. 81-2). La sensibilización al berilio se puede detectar mediante una prueba de proliferación linfocítica con berilio que muestra la presencia de linfocitos sensibilizados en la sangre o el líquido del lavado broncoalveolar. Esta prueba también puede detectar la sensibilización al berilio en trabajadores expuestos pero asintomáticos, a los que posteriormente se podrá evaluar para detectar una posible enfermedad crónica por berilio, y se les podrá dar consejo para reducir o eliminar la exposición laboral adicional.

Cuando ya ha aparecido la enfermedad, se recomienda la retirada de la exposición, aunque la enfermedad puede seguir empeorando. El deterioro progresivo de la función pulmonar se trata de manera similar a la sarcoidosis (cap. 83), con corticoides orales y medidas de apoyo.

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL AMIANTO

Aunque el uso de amianto ha disminuido, y es obligatorio utilizar mejores equipos protectores, las enfermedades relacionadas con este han seguido produciéndose debido a la prolongada latencia entre la exposición y la enfermedad. El amianto crisotilo tiene menos efectos sobre los pulmones que otras formas de amianto, como los anfíboles. Los efectos de la exposición incluyen enfermedades benignas y neoplasias malignas.[20]

La *enfermedad por amianto benigna* con frecuencia es asintomática y se identifica en los estudios de imagen del tórax. El engrosamiento pleural y las placas pleurales, frecuentemente con calcificación, pueden producirse de 20 a 30 años después de la primera exposición e inicialmente pueden aparecer en la radiografía de tórax como opacidades lineales calcificadas en los hemidiafragmas y en el borde cardíaco (v. fig. 72-15). Si son extensas, puede ser difícil excluir que se trate de opacidades intrapulmonares excepto con una TC. Las placas pleurales son un marcador de exposición al amianto, aunque no aparecen en todos los trabajadores con exposición significativa al amianto. Generalmente no producen cambios significativos de la función pulmonar, aunque el engrosamiento pleural difuso puede producir disnea al esfuerzo y neumopatía restrictiva extrapulmonar. El engrosamiento pleural puede producir atelectasia redonda (cap. 78) porque el englobamiento de una porción del tejido pulmonar periférico por la pleura engrosada produce un nódulo pulmonar aparente, habitualmente con un «signo de la cometa» que muestra la pleura engrosada. Puede aparecer derrame pleural benigno, habitualmente de 10 a 15 años después de la exposición al amianto. Es necesario un estudio adicional porque el diagnóstico diferencial incluye un derrame pleural maligno (cap. 86).

Asbestosis es el término que se refiere a la neumopatía intersticial producida por el amianto. La manifestación clínica es habitualmente con tos seca y disnea al esfuerzo. La exploración física habitualmente muestra acropaquias y crepitantes basales en la auscultación pulmonar. El estudio de imagen del tórax muestra neumopatía intersticial basal, con o sin los cambios pleurales adicionales que ya se han descrito. El estudio funcional respiratorio muestra neumopatía restrictiva (cap. 73), y los hallazgos histológicos son los mismos de la neumonía intersticial usual (cap. 80). Los hallazgos indicativos del diagnóstico de asbestosis y no de neumonía intersticial usual son una duración y un nivel significativo de exposición al amianto, una latencia compatible habitualmente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

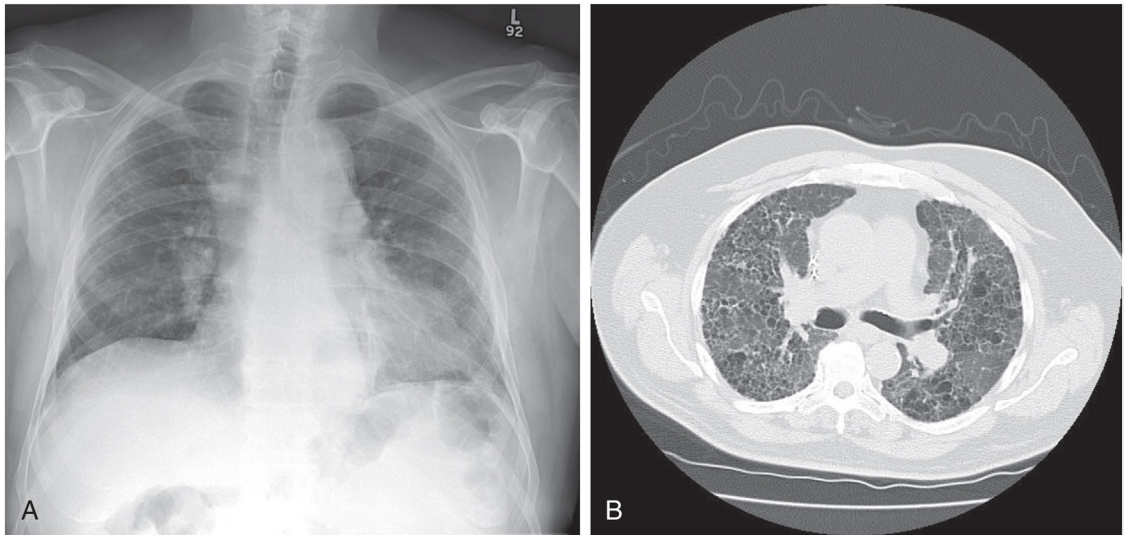

FIGURA 81-2. Radiografía posteroanterior de tórax (A) y tomografía computarizada de alta resolución (B) de pacientes con enfermedad crónica por berilio. La radiografía de tórax muestra adenopatía hiliar e infiltrados, y la tomografía computarizada muestra destrucción del espacio aéreo e infiltrados.

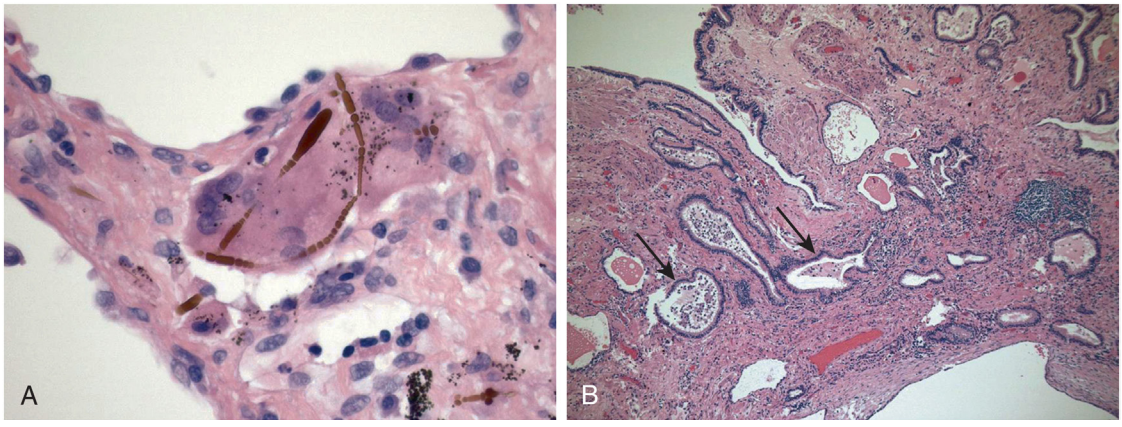

FIGURA 81-3. Histología de una biopsia pulmonar que muestra cuerpos de amianto. (A, alta potencia. B, baja potencia.) Cuerpos ferruginosos formados por fibras de amianto recubiertas por material de hierro-proteína-mucopolisacárido con el típico aspecto arrosariado de color dorado y marrón. Los dos cuerpos de amianto más largos del centro de la figura A están dentro de una célula gigante multinucleada. (Tinción de hematoxilina-eosina, ×400.) (Por cortesía del Dr. David Hwang, Toronto General Hospital.)

de 20 a 40 años después la primera exposición, y/o el hallazgo de cuerpos de amianto ferruginosos en el esputo, el líquido broncoalveolar o el tejido pulmonar (fig. 81-3).[21] Lamentablemente, el tratamiento farmacológico no es eficaz, y la neumopatía puede progresar hasta fibrosis terminal. El tratamiento es de apoyo y se debe incluir el oxígeno suplementario y un posible trasplante pulmonar (cap. 87). Igual que en otras enfermedades con latencia prolongada, es fundamental evitar la exposición.

El *mesotelioma* (cap. 177), un tumor maligno de la pleura, el peritoneo o ambos, es la única complicación de la exposición al amianto que se puede producir incluso después de una exposición relativamente pequeña, como la que se produce de forma pasiva al polvo de la ropa en las familias de los trabajadores que sí están expuestos directamente. Habitualmente se produce de 30 a 40 años después de la exposición al amianto y puede detectarse casualmente en un estudio de imagen del tórax o puede manifestarse con dolor torácico o pérdida de peso. La radiografía muestra engrosamiento pleural, y puede haber derrame pleural. Muchas veces es difícil diferenciar el mesotelioma del engrosamiento pleural benigno sin una biopsia. No hay ningún tratamiento eficaz (cap. 177), por lo que actualmente no se recomienda el cribado sintomático para detectar mesotelioma en las personas expuestas. El riesgo de cáncer de pulmón (cap. 177) aumenta después de una exposición significativa al amianto, con un período de latencia habitual de 20 a 30 años. El tabaquismo y la exposición al amianto producen efectos aditivos, mientras que el tabaquismo y la asbestosis tienen un riesgo aún mayor sobre el riesgo de cáncer de pulmón.

SILICOSIS Y OTRAS NEUMOCONIOSIS

La incidencia de silicosis[22] y de otras neumopatías por polvo inorgánico (tabla 81-5) ha disminuido mucho en las últimas décadas, en parte debido a una mejor protección en el lugar de trabajo en minas, en empresas que utilizan chorro de arena y en otras situaciones, aunque la silicosis se mantiene como una neumoconiosis prevenible importante en el mundo.[23] Hay una asociación entre la silicosis y la aparición de infección micobacteriana[24] y enfermedades del colágeno vascular, especialmente artritis reumatoide. Los pacientes con neumoconiosis y artritis reumatoide pueden tener más riesgo de presentar nódulos reumatoideos pulmonares, el denominado síndrome de Caplan, y enfermedades micobacterianas.

TABLA 81-5 TRABAJOS QUE PUEDEN PRODUCIR SILICOSIS

Minería: de superficie o en galerías excavadas (túneles)
Molinos: sílice molida para abrasivos y material de relleno
Canteras
Limpieza con chorro de arena: por ejemplo, edificios, preparación del acero para su pintura
Alfarería: trabajo con cerámica o arcilla
Afilado y pulido con ruedas de sílice
Trabajo de la piedra
Trabajo de fundición: afilado, moldeado, desconchado
Trabajo con ladrillos refractarios
Elaboración de vidrio: para pulimentarlo y como abrasivo
Trabajo con calderas: limpieza de calderas
Fabricación de abrasivos

Inicialmente se puede identificar a los pacientes de manera casual durante un programa de seguimiento médico o por la presencia de múltiples nódulos pulmonares pequeños en la radiografía de tórax, muchas veces con aumento de tamaño de los ganglios linfáticos mediastínicos, lo cual puede simular una sarcoidosis (fig. 81-4).[24] Los nódulos pueden confluir y producir fibrosis masiva progresiva, especialmente en los campos superiores, simulando a veces una neoplasia maligna, y pueden proporcionar un resultado positivo en la tomografía por emisión de positrones debido a su actividad metabólica. Puede haber enfisema compensador de los campos pulmonares inferiores. En el estudio de imagen del tórax, los ganglios linfáticos mediastínicos pueden tener una calcificación característica en «cáscara de huevo» en la silicosis. El tratamiento es de apoyo. Los pacientes con exposición a la sílice o al polvo de carbón pueden presentar EPOC por exposición al polvo o fibrosis difusa relacionada con el polvo. Puede plantearse el trasplante pulmonar en los pacientes que presentan neumopatía terminal.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Carlsten C, Gulati M, Hines S, et al. Covid-19 as an occupational respiratory disease. *Am J Ind Med*. 2021;64:227-37.
2. Jumat MI, Hayati F, Syed Abdul Rahim SS, et al. Occupational lung disease: a narrative review of lung conditions from the workplace. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;64:102245.
3. Ringen K, Dement J, Welch L, Quinn P. How much have adverse occupational health outcomes among construction workers improved over time? Evidence from 25 years of medical screening. *Am J Ind Med*. 2023;66:18-29.
4. Blanc PD, Annesi-Maesano I, Balmes JR, et al. The occupational burden of nonmalignant respiratory diseases. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:1312-34.
5. Hoy RF, Jeebhay MF, Cavalin C, et al. Current global perspectives on silicosis—convergence of old and newly emergent hazards. *Respirology*. 2022;27:387-98.
6. Occupational Safety and Health Administration. 1926.1153—Respirable crystalline silica.| Occupational Safety and Health Administration. https://www.osha.gov/laws-regs/regulations/standardnumber/1926/1926.1153. Accessed March 31, 2023.
7. Yang M, Wang D, Gan S, et al. Increasing incidence of asbestosis worldwide, 1990-2017: results from the Global Burden of Disease study 2017. *Thorax*. 2020;75:798-800.
8. Tiotiu AI, Novakova S, Labor M, et al. Progress in occupational asthma. *Int J Environ Res Pub Health*. 2020;17:4553.
9. Laditka JN, Laditka SB, Arif AA, et al. Work-related asthma in the USA: nationally representative estimates with extended follow-up. *Occup Environ Med*. 2020;77:617-22.
10. Tarlo SM, Quirce S. Impact of identification of clinical phenotypes in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:3277-82.
11. Lau A, Tarlo SM. Work-related upper-airway disorders. *Clin Chest Med*. 2020;41:651-60.
12. Lau A, Tarlo SM. Update on the management of occupational asthma and work-exacerbated asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11:188-200.
13. Tarlo SM, Arif AA, Delclos GL, et al. Opportunities and obstacles in translating evidence to policy in occupational asthma. *Ann Epidemiol*. 2018;28:392-400.
14. Murgia N, Gambelunghe A. Occupational COPD—the most under-recognized occupational lung disease? *Respirology*. 2022;27:399-410.
15. Lytras T, Beckmeyer-Borowko A, Kogevinas M, et al. Cumulative occupational exposures and lung-function decline in two large general-population cohorts. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18:238-46.
16. Hamblin M, Prosch H, Vašáková M. Diagnosis, course and management of hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir Rev*. 2022;31:210169.
17. Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA, et al. Diagnosis and evaluation of hypersensitivity pneumonitis: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2021;160:e97-e156.
18. Ojanguren I, Ferraro V, Morisset J, et al. Assessment and management of occupational hypersensitivity pneumonitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:3295-309.
19. MacMurdo MG, Mroz MM, Culver DA, et al. Chronic beryllium disease: update on a moving target. *Chest*. 2020;158:2458-66.
20. Ramada Rodilla JM, Calvo Cerrada B, Serra Pujadas C, et al. Fiber burden and asbestos-related diseases: an umbrella review. *Gac Sanit*. 2022;36:173-83.
21. Harris EJA, Musk A, de Klerk N, et al. Diagnosis of asbestos-related lung disease. *Expert Rev Respir Med*. 2019;13:241-9.
22. Krefft S, Wolff J, Rose C. Silicosis: an update and guide for clinicians. *Clin Chest Med*. 2020;41:709-22.
23. Bell JL, Mazurek JM. Trends in pneumoconiosis deaths—United States, 1999-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:693-8.
24. Li T, Yang X, Xu H, et al. Early identification, accurate diagnosis, and treatment of silicosis. *Can Respir J*. 2022;2022:3769134.
25. Bovio N, Wild P, Canu IG, et al. Lung cancer mortality in the Swiss working population: the effect of occupational and non-occupational factors. *J Occup Environ Med*. 2021;63:1029-36.
26. World Health Organization. IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans. https://monographs.iarc.fr/monographs-and-supplements-available-online/. Accessed March 30, 2023.
27. Shahbazi F, Morsali M, Poorolajal J. The effect of silica exposure on the risk of lung cancer: a dose-response meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2021;75:102024.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

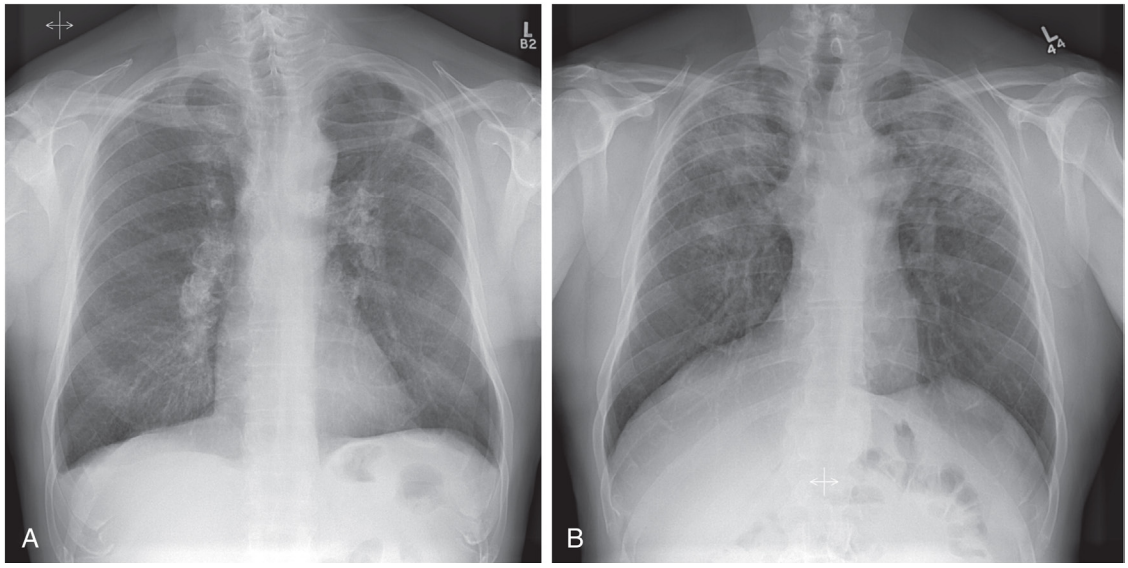

FIGURA 81-4. **Radiografías posteroanteriores de tórax en dos pacientes con silicosis. A.** Nódulos pequeños y calcificación en cáscara de huevo de los ganglios linfáticos hiliares. **B.** Fibrosis masiva progresiva de los campos pulmonares superiores con enfisema compensador.

TABLA 81-6 CAUSAS LABORALES DE UN SÍNDROME FEBRIL AGUDO

SÍNDROME	CAUSA
Fiebre del humo de polímeros o fiebre de teflón	Humos de politetrafluoroetileno y de otros polímeros de fluorocarbono
Fiebre de humos metálicos	Humo de cinc por soldadura de acero galvanizado, con menos frecuencia humo de otros metales
Fiebre del molino de algodón	Polvo y endotoxinas por la contaminación bacteriana de algodón, lino y cáñamo no procesados
Fiebre del humidificador	Microorganismos que se encuentran en reservorios (p. ej., humidificadores, acondicionadores de aire y acuarios); el diagnóstico diferencial incluye la neumonitis por hipersensibilidad aguda
Síndrome tóxico de polvo orgánico	Polvo de cereales, virutas de madera mohosa; el diagnóstico diferencial incluye la neumonitis por hipersensibilidad aguda

SÍNDROMES FEBRILES AGUDOS

Diversas exposiciones laborales pueden producir síndromes respiratorios febriles agudos similares a una enfermedad respiratoria viral aguda (tabla 81-6). No se conoce por completo el mecanismo de estos síndromes, aunque se asocian a neutrofilia sistémica y activación de citocinas, muchas veces con aumento de interleucina 6 (IL-6) e IL-8.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Habitualmente, los escalofríos, la fiebre, el malestar, la tos seca y la tirantez torácica comienzan aproximadamente 6-8 h después del inicio de la exposición en el trabajo y generalmente han desaparecido al día siguiente. En ocasiones, la dificultad respiratoria y los otros síntomas respiratorios son suficientemente intensos como para que los pacientes soliciten asistencia médica urgente. Puede haber infiltrados en la radiografía de tórax, con neutrofilia e hipoxemia, lo que puede simular una neumonía aguda o una neumonitis por hipersensibilidad aguda. Los síntomas y signos generalmente desaparecen en 24-48 h sin antibióticos y reaparecen al repetirse la exposición, aunque las manifestaciones clínicas generalmente son más leves con las exposiciones diarias repetidas (p. ej., fiebre del lunes por la mañana en trabajadores de molinos de algodón). Los trabajadores con frecuencia están familiarizados con el síndrome porque muchas veces afecta a hasta el 30% de los trabajadores expuestos. Sin embargo, si el paciente no sugiere un diagnóstico, es necesaria la obtención cuidadosa de datos sobre la posible exposición laboral.

TRATAMIENTO

El tratamiento es de apoyo. Si se puede eliminar la exposición causal (p. ej., limpieza de un humidificador contaminado), se podrán prevenir los síntomas. Si no se puede eliminar la causa y los síntomas son intensos, el paciente puede necesitar una reducción o un cambio de la exposición laboral.

CÁNCER DE PULMÓN DE ORIGEN LABORAL

Una duración y un nivel de exposición significativos a un carcinógeno reconocido como el amianto, el cromo hexavalente (como en la producción de cromato y la industria de los pigmentos), compuestos de radón solubles o gas radón, hidrocarburos aromáticos policíclicos, éteres clorometílicos, arsénico, gases de escape de combustible diésel o sílice[25,26] pueden aumentar el riesgo de cáncer de pulmón (cap. 177). Se deben investigar esos antecedentes en todos los pacientes, y la exposición a estos agentes representa un factor de riesgo a la hora de considerar la posibilidad de recomendar un cribado TC de los pacientes para descartar el cáncer de pulmón (cap. 177).[27]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

82 LESIONES FÍSICAS Y QUÍMICAS DEL PULMÓN

DAVID C. CHRISTIANI Y LISA A. MAIER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

ACCIDENTES POR SUMERSIÓN: AHOGAMIENTO

DEFINICIÓN

El ahogamiento se define como el proceso por el que se experimenta una alteración respiratoria debido a la sumersión/inmersión en un líquido. El término *casi ahogamiento* se utilizó previamente para describir a los individuos que sobreviven a un accidente por sumersión, al menos temporalmente, pero se ha abandonado tras las recomendaciones del Primer Congreso Mundial sobre Ahogamiento de Ámsterdam de 2002.

EPIDEMIOLOGÍA

El número estimado de muertes anuales en todo el mundo por ahogamiento es de 400.000, principalmente en países de ingresos bajos y medios. Aproximadamente 4.200 personas son tratadas al año por ahogamiento no mortal en los servicios de urgencia de EE. UU., y cerca de otras 3.400 sufren un ahogamiento mortal. El consumo de alcohol, la edad inferior a 4 años y el sexo masculino se asocian a aumento de la incidencia de ahogamiento no mortal y mortal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIOPATOLOGÍA

La fisiología del ahogamiento es compleja y se relaciona con dos acontecimientos diferentes: la inmersión (vía respiratoria superior sobre el agua) y la submersión (vía respiratoria superior bajo el agua). La inmersión implica respuestas cardiorrespiratorias integradas a la temperatura de la piel y corporal profunda, incluido el shock frío, la incapacitación física y la hipovolemia, como precursores del colapso y la submersión. La respuesta inicial a la sumersión/inmersión es la apnea, seguida casi invariablemente por aspiración. El laringoespasmo puede causar la aspiración de una cantidad variable de líquido hacia los pulmones. Se produce hipoxemia, hipercapnia y acidosis de forma aguda. La aspiración de agua dulce o salada causa oclusión de la vía respiratoria, reducción de la actividad del tensioactivo pulmonar, lesión alveolar directa y broncoespasmo. Varias horas o varios días después del accidente puede producirse lesión pulmonar aguda o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), asociado a edema pulmonar no cardiógeno, insuficiencia respiratoria e hipoxemia grave. También puede producirse insuficiencia renal aguda. El consumo de alcohol también aumenta el riesgo de hipotermia. Los cambios de los electrólitos plasmáticos por el ahogamiento en agua dulce o salada no son clínicamente significativos.

La principal consecuencia secundaria de la hipoxemia es la lesión cerebral por anoxia. Afortunadamente, una disminución de la temperatura cerebral de 10 °C durante la inmersión reduce el consumo de trifosfato de adenosina (ATP) un 50% aproximadamente, lo que duplica el tiempo que puede sobrevivir el cerebro. La mortalidad se debe fundamentalmente a las secuelas cardiovasculares de la intensa hipoxemia precoz o tardía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación inicial de una víctima de ahogamiento es muy variable. La hipotermia, que es frecuente en ellas, puede asociarse a bradicardia o parada cardíaca por asistolia o fibrilación ventricular. La taquipnea, la taquicardia y la febrícula son típicas en pacientes no hipotérmicos. Puede haber cianosis, y un paciente que tosa puede expectorar un esputo de color rosa y espumoso. La evaluación neurológica puede mostrar agitación con o sin intoxicación o coma. Debe explorarse cuidadosamente al paciente para detectar signos de traumatismos asociados.

Los hallazgos esperables en las pruebas de laboratorio son ciertas alteraciones leves de los electrólitos independientemente de que la sumersión se haya producido en agua salada o dulce, leucocitosis moderada, ligera disminución del hematocrito en las primeras 24 h o ligero aumento en la hemoglobina libre con hematocrito estable en la sumersión en agua dulce (debido a hemólisis), hipoxemia grave y acidosis metabólica. Puede haber signos de coagulación intravascular diseminada (CID). Los cambios electrocardiográficos iniciales comprenden taquicardia sinusal y alteraciones inespecíficas del segmento ST y la onda T, que revierten a la normalidad en pocas horas. Pueden producirse arritmias ventriculares potencialmente mortales, bloqueo cardíaco completo o signos de infarto de miocardio en fases tempranas o tardías de la evolución del proceso. Las radiografías de tórax pueden ser normales inicialmente, aunque haya una alteración respiratoria grave. Pueden formarse infiltrados alveolares parcheados bilaterales que indican progresión a lesión pulmonar aguda o SDRA.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de ahogamiento se realiza por el antecedente de sumersión en medio líquido con la consiguiente alteración respiratoria. Se debe explorar a los pacientes con circunstancias poco habituales en la presentación para detectar signos de traumatismo o agresión.

PREVENCIÓN

Los accidentes por ahogamiento son prevenibles en su mayor parte, especialmente en niños. El vallado de las piscinas es una estrategia eficaz para evitar el ahogamiento. La principal causa de ahogamiento en lactantes y niños pequeños es la ausencia de supervisión por parte de un adulto, y se insiste en la recomendación de la supervisión de todos los niños pequeños que se acerquen al agua en cualquier entorno. Es importante la participación del alcohol en el ahogamiento de adolescentes y adultos, y en todas las personas que participen en actividades acuáticas debería restringirse su ingesta. En niños y adultos se recomienda el uso de dispositivos de flotación personal.

TRATAMIENTO

Una vez que la víctima se ha recuperado de la sumersión, el tratamiento debe centrarse en el soporte vital básico, incluido el aviso al personal de emergencias y el establecimiento de una vía respiratoria y una reanimación cardiopulmonar adecuadas,[1] si es necesario (cap. 50). Si la víctima está en apnea, debe realizarse respiración de rescate de forma inmediata, incluso antes de la salida del agua. Se debe estabilizar la columna cervical si hay antecedentes de zambullida, uso de toboganes acuáticos, signos de lesión o de intoxicación por alcohol. En las demás situaciones es improbable una lesión medular (cap. 368), y las técnicas y el equipo de estabilización de la médula cervical pueden dificultar un tratamiento oportuno y eficaz. Es innecesario intentar eliminar el agua de la vía respiratoria. Las arritmias cardíacas se deben tratar mediante los protocolos de soporte vital cardíaco avanzado, que incluyen el uso de un desfibrilador automático externo cuando sea apropiado (cap. 50). La mayoría de las víctimas de ahogamiento a las que se realiza reanimación cardiopulmonar o ventilación de rescate vomitarán; si se produce un vómito, debe girarse la cabeza hacia un lado y extraer cualquier vómito visible con un dedo. Cuando se producen vómitos en pacientes que pueden tener una lesión medular, se recomiendan las técnicas de movilización en rodillo para girar al paciente hacia un lado.

Todas las víctimas de un incidente por sumersión deben ser transportadas a un hospital para una evaluación adicional, el tratamiento de una posible insuficiencia respiratoria (cap. 90) y vigilancia durante hasta 24 h. Puede ser necesaria una broncoscopia para evaluar las sibilancias localizadas o las atelectasias persistentes. No son útiles los antibióticos preventivos, pero debe tratarse con antibióticos adecuados cuando haya datos de neumonía (cap. 85). Como pueden aislarse microorganismos poco habituales en las vías respiratorias inferiores, debe intentarse identificar la flora microbiana específica perteneciente al lugar del accidente por ahogamiento. No se han llevado a cabo estudios controlados aleatorizados sobre estrategias de ventilación específicas, pero normalmente se recomienda la ventilación con protección pulmonar (es decir, un volumen de ventilación pulmonar de 4-6 ml/kg de peso corporal ideal) con una presión teleespiratoria positiva suficiente de 5-10 cmH_2O para evitar atelectasias.

El tratamiento de la lesión neurológica se centra en el tratamiento de apoyo a la vez que se minimiza la magnitud del edema cerebral. Para reducir el edema cerebral y la presión intracraneal, se puede administrar por vía intravenosa suero salino hipertónico (7,5-23% para alcanzar unos valores diana de sodio sérico de 145-155 mmol/l) o manitol (1 g/kg en un bolo de manitol al 20%, repitiendo la dosis cada 6-8 h según las necesidades para alcanzar una osmolalidad sérica inferior a 300-320 mOsm/kg), aunque no se han podido demostrar sus posibles efectos beneficiosos en estas circunstancias. La hiperventilación hasta una $PaCO_2$ de 34 a 36 mmHg puede ser útil. La presión intracraneal puede aumentar como consecuencia del temblor o de movimientos sin un objetivo claro, que se deben reducir. Mantener la normotermia objetivo (temperatura < 37,8 °C)[A1] mejora el pronóstico neurológico tras la parada cardíaca (cap. 50). Debe evitarse la hipertermia en todos los casos.

PRONÓSTICO

La mayoría de los ahogamientos son mortales. La tasa de mortalidad de las víctimas por ahogamiento que llegan vivas al servicio de urgencias es de aproximadamente el 25%. En cerca del 6% de las víctimas no mortales por ahogamiento persiste un déficit neurológico a largo plazo. La duración prolongada de la inmersión se asocia a un pronóstico menos favorable, y el riesgo de muerte o de déficits neurológicos graves y permanentes aumenta del 10% después de menos de 5 min de inmersión al 55% aproximadamente al cabo de 6-10 min de inmersión, casi al 90% tras 11-25 min de inmersión y casi al 150% después de más de 25 min de inmersión. Sin embargo, algunos niños pequeños que están hipotérmicos cuando son rescatados tras sumersiones de hasta 60 min se han recuperado sin lesión neurológica. Otros factores asociados a mal pronóstico son: hipotensión, apnea persistente, coma, retraso superior a 10 min en recibir apoyo vital básico y duración de la reanimación de más de 25 min.

ENFERMEDADES POR ALTITUDES ELEVADAS

DEFINICIÓN

Las alteraciones neurológicas y pulmonares debidas principalmente a la lesión hística directa por la hipoxia se producen en personas que ascienden o residen en altitudes de 2.133 m o más (tabla 82-1).

EPIDEMIOLOGÍA

El mal de altura agudo es el síndrome de las alturas más frecuente. Se produce aproximadamente en el 20% de las personas que ascienden a altitudes de 2.000 a 2.700 m, en el 40% de 3.000 a 4.300 m, y en más del 50% por encima de los 4.300 m.[2] Se cree que la incidencia del mal de altura crónico, también conocido como enfermedad de Monge, está entre el 5 y el 18%. Las alteraciones neurológicas más graves debidas al edema cere-

TABLA 82-1 SÍNDROMES DE ALTITUDES ELEVADAS

SÍNDROME	DESCRIPCIÓN CLÍNICA
Mal de altura agudo	Frecuente tras un ascenso reciente a altitudes mayores de 2.100 m; los síntomas son cefalea, anorexia y malestar
Mal de altura crónico	Ocurre en el 5-18% de las personas que residen por encima de 3.000 m; los síntomas son cefalea, astenia, disnea y trastornos digestivos
Edema pulmonar de altitudes elevadas	Afecta al 2-6% de las personas que están por encima de los 2.900 m; los síntomas consisten en disnea, tos y taquicardia
Hemorragia retiniana de altitudes elevadas	Habitual por encima de los 4.600 m; asintomática o cambios reversibles en la visión
Edema cerebral de altitudes elevadas	Afecta al 1-2% de las personas que están por encima de los 4.600 m; los síntomas consisten en confusión, ataxia, alucinaciones, coma o muerte

bral de las grandes altitudes son infrecuentes y se producen en aproximadamente en el 1-2% de las personas que ascienden a altitudes mayores de 4.600 m. El edema pulmonar de las grandes altitudes se produce en aproximadamente el 2-6% de las personas por lo demás sanas que ascienden a altitudes de 2.400 a 4.600 m. Sin embargo, la incidencia en personas con antecedentes de edema pulmonar por altitud elevada puede ser de hasta el 60% o mayor durante los ascensos rápidos. La incidencia de hemorragia retiniana por la altitud elevada es de aproximadamente el 33% en personas que ascienden a altitudes muy elevadas (hasta 5.800 m), y se cree que es frecuente también en altitudes menores. La hemorragia retiniana de la altitud elevada no se asocia a edema cerebral por altitud elevada ni a consecuencias visuales a largo plazo.

BIOPATOLOGÍA

La hipoxemia clínicamente significativa es el factor subyacente en todas las enfermedades debidas a la altitud elevada. La disminución de la presión barométrica durante el ascenso produce una reducción de la presión alveolar de oxígeno (PaO_2). Por ejemplo, la PaO_2 disminuye de 105 mmHg al nivel del mar a 60 mmHg a 3.000 m y a 40 mmHg a 5.500 m. Por debajo de los 60 mmHg, el oxígeno se disocia de la hemoglobina más fácilmente (v. fig. 144-1), por lo que disminuye la saturación de oxígeno y su llegada a los tejidos. El efecto es incluso más llamativo en las personas que tienen una alteración de la capacidad de difusión, como enfisema, neumopatías intersticiales e insuficiencia cardíaca. Además, el aumento del estímulo ventilatorio induce alcalosis respiratoria aguda. En el cerebro, la hipoxia tisular causa vasodilatación cerebral, mientras que el hipobarismo provoca vasoconstricción cerebral. En la hipoxemia grave, la vasodilatación es la causa probable del edema cerebral en personas susceptibles. La respuesta a la hipoxemia en los pulmones es principalmente un aumento de las presiones arteriales pulmonares por vasoconstricción pulmonar hipóxica, lo cual causa lesión reversible de los capilares pulmonares, aumento de la permeabilidad capilar y finalmente edema pulmonar. También disminuye el consumo de oxígeno, quizá por la alteración de la función mitocondrial. También se han observado alteraciones de la respiración durante el sueño, pero tienen una importancia clínica mínima o nula.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas del mal de altura agudo comienzan de 2 a 3 h tras el ascenso y consisten en disnea, mareo, astenia, náuseas, anorexia, cefalea e insomnio. La mayoría de los síntomas desaparecen en 2 a 3 días, aunque puede persistir el insomnio. Los síntomas crónicos de cefalea, astenia, alteraciones del sueño, disnea y trastornos digestivos aparecen en el mal de altura crónico en los pacientes que residen a altitudes elevadas. El mal de altura crónico puede asociarse a policitemia (concentraciones de hemoglobina superiores a 21 g/dl). Los síntomas neurológicos graves por edema cerebral a altitudes elevadas son ataxia y confusión, que pueden evolucionar a coma o muerte. Los síntomas del edema pulmonar por altitud elevada que generalmente comienzan de 2 a 4 días tras el ascenso a una altitud elevada son disnea, tos y taquicardia. En la hemorragia retiniana por altitud elevada se aprecian hemorragias en llama en el fondo de ojo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la mayoría de los casos de enfermedad por altitudes elevadas se realiza por las manifestaciones clínicas en el contexto de una altitud elevada. El diagnóstico del mal de altura crónico, y de una forma más leve denominada con frecuencia mal de altura subagudo, es más difícil porque puede simular otras enfermedades cardiopulmonares, neurológicas o psiquiátricas. Los pacientes con mal de altura crónico tienen habitualmente mayores concentraciones de hemoglobina y eritropoyetina, mayor frecuencia cardíaca nocturna, menor saturación de oxígeno nocturna y mayor presión arterial sistólica y diastólica que las personas sanas que viven a altitudes similares.

PREVENCIÓN

La prevención de las enfermedades debidas a altitudes elevadas se puede lograr evitando el ascenso de personas de alto riesgo, como niños pequeños y personas con antecedentes de haber sufrido estas enfermedades. El ascenso gradual y la aclimatación son fundamentales para prevenir las enfermedades debidas a altitudes elevadas, especialmente en altitudes extremas. A altitudes de hasta 3.048 m puede tardarse 2 o 3 días o más en adaptarse a los efectos de la hipoxemia. Para los montañeros, las recomendaciones actuales son ascender no más de aproximadamente 300 m al día a altitudes superiores a 3.000 m.

Cuando es inevitable un ascenso rápido, como en los vuelos a lugares con altitudes elevadas, el inhibidor de la anhidrasa carbónica acetazolamida (125 mg p.o. dos veces al día)[2] proporciona una profilaxis eficaz del mal de altura agudo,[A2,A3] y 125 mg por la noche pueden mejorar el sueño[A4] (tabla 82-2). Otros fármacos que han demostrado su eficacia a la hora de prevenir el mal de montaña agudo en estudios controlados aleatorizados son la dexametasona (2 mg cada 6 h o 4 mg cada 12 h), la prednisolona (20 mg/día), el ibuprofeno (600 mg tres veces al día) y el sumatriptán (50 mg p.o. una vez después de la ascensión), aunque una comparación directa mostró que el ibuprofeno tenía una eficacia menor que la acetazolamida.[A5] La budesónida inhalada (200 µg inhalados dos veces al día) puede servir para prevenir el mal de altura agudo leve, pero no el grave, cuando no es posible recurrir a acetazolamida ni a corticoesteroides por vía oral.[A6] Para prevenir el edema pulmonar por altitud elevada en personas susceptibles, se puede utilizar el agonista adrenérgico β de acción prolongada salmeterol (125 µg inhalados dos veces al día), el inhibidor de la fosfodiesterasa tadalafilo (10 mg dos veces al día), el antagonista del calcio nifedipino (20 mg de un preparado de liberación lenta cada 8 h o 30 mg de un preparado de liberación lenta cada 12 h) y la dexametasona (8 mg dos veces al día).

TABLA 82-2 FÁRMACOS RECOMENDADOS PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DEL MAL DE ALTURA

FÁRMACO	INDICACIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	POSOLOGÍA
Acetazolamida	Prevención de MAA, ECAE	Oral	62,5 o 125 mg 2 veces al día Pacientes pediátricos: 2,5 mg/kg cada 12 h
	Tratamiento de MAA*	Oral	250 mg 2 veces al día Pacientes pediátricos: 2,5 mg/kg cada 12 h
Dexametasona	Prevención del MAA, ECAE	Oral	2 mg cada 6 h o 4 mg cada 12 h Pacientes pediátricos: no se debe usar para la profilaxis
	Tratamiento de MAA, ECAE	Oral, i.v., i.m.	MAA: 4 mg cada 6 h ECAE: 8 mg 1 vez, después 4 mg cada 6 h Pacientes pediátricos: 0,15 mg/kg/dosis cada 6 h
Nifedipino	Prevención de EPAE	Oral	30 mg de versión LP cada 12 h *o* 20 mg de versión LP cada 8 h
	Tratamiento de EPAE	Oral	30 mg de versión LP cada 12 h *o* 20 mg de versión LP cada 8 h
Tadalafilo	Prevención de EPAE	Oral	10 mg 2 veces al día
Salmeterol	Prevención de EPAE	Inhalado	125 µg 2 veces al día†

*La acetazolamida puede utilizarse también en esta dosis como complemento de la dexametasona en el tratamiento del ECAE, pero la dexametasona sigue siendo el tratamiento primario para este trastorno.
†No debe utilizarse como monoterapia y solo debe emplearse en combinación con fármacos orales.
ECAE, edema cerebral de altitudes elevadas; EPAE, edema pulmonar de altitudes elevadas; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; LP, liberación prolongada; MAA, mal de altura agudo.

TRATAMIENTO

En los síndromes agudos potencialmente mortales, como el edema pulmonar de las grandes alturas y el edema cerebral de las grandes alturas, el mejor tratamiento es el descenso inmediato, cuando sea posible, combinado con oxigenoterapia suplementaria y, cuando sea necesario, el uso de una cámara hiperbárica portátil. En los pacientes que presentan síntomas menos graves son de utilidad la acetazolamida (250 mg dos veces al día) o la dexametasona (4 mg cada 6 h).[A7,A8] El sildenafilo (50 mg en una dosis única) puede aumentar la capacidad de ejercicio en zonas altas en un 10-35%. El aumento de la concentración inspirada de oxígeno en lugares de trabajo a altitud elevada también mejora la productividad y la calidad del sueño. La teofilina de liberación sostenida (300 mg al día) reduce significativamente los síntomas del mal de altura agudo en comparación con el placebo. Las formas más leves de mal de altura agudo, como la cefalea, pueden tratarse con dosis habituales de antiinflamatorios no esteroideos, como el ácido acetilsalicílico y el paracetamol.

PRONÓSTICO

Los síntomas de las enfermedades debidas a la altitud elevada responden rápidamente al descenso inmediato. Sin embargo, el edema cerebral y el edema pulmonar de las grandes alturas pueden ser mortales, especialmente en situaciones de altitudes y climatología extremas, en las que el descenso puede ser imposible.

ENFERMEDADES POR DESCOMPRESIÓN: ACCIDENTE POR DESCOMPRESIÓN, BAROTRAUMATISMO Y EMBOLIA GASEOSA ARTERIAL

DEFINICIÓN

La exposición a cambios de la presión ambiental causa un espectro de enfermedad por aumento o disminución del volumen de gas en las cavidades corporales rellenas de aire, o liberación de burbujas de gas inerte a partir de las disoluciones en los tejidos o los vasos sanguíneos. Los síntomas asociados a la disminución de la presión ambiental,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

que se producen la mayoría de las veces con el ascenso desde la profundidad durante el submarinismo recreativo o profesional, son conocidos como enfermedad por descompresión. Su forma más frecuente es el accidente por descompresión, que se divide en tipo I (síntomas leves, como cansancio generalizado o dolores articulares) y tipo II (trastornos neurológicos o cardiopulmonares más graves). Las formas potencialmente mortales de enfermedad por descompresión son el síndrome de barotraumatismo pulmonar y la embolia gaseosa arterial. Durante el descenso en una inmersión, el aumento de la presión ambiental puede causar síntomas leves de dolor facial o sinusal, llamados con frecuencia «efecto de ventosa».

EPIDEMIOLOGÍA

Además de los aproximadamente 9 millones de buceadores aficionados en EE. UU., los pilotos, los astronautas y los trabajadores con aire comprimido también están expuestos a cambios en la presión ambiental que pueden producir una enfermedad por descompresión. Se estima que la incidencia anual de accidente por descompresión de tipo I o II en buceadores aficionados es de 1 caso por 5.000-10.000 inmersiones. Cada año se producen aproximadamente 1.000 episodios de enfermedades por descompresión lo suficientemente graves como para requerir tratamiento de recompresión; hasta el 10% de los mismos son mortales. Los factores de riesgo conocidos de enfermedad por descompresión son duración prolongada de la inmersión, inmersión profunda y repetida, grandes esfuerzos en la profundidad, agua fría y ascenso rápido. Existe un riesgo adicional en las personas que están sometidas a disminución de la presión ambiental tras la inmersión, como en aeronaves comerciales o privadas y al conducir en regiones montañosas.

BIOPATOLOGÍA

Los principios de las leyes de Boyle y de Henry describen las propiedades de los gases durante los cambios de la presión ambiental. La ley de Boyle afirma que el volumen de un gas varía en relación inversa a los cambios de la presión, $P_1V_1 = P_2V_2$. Durante el descenso en una inmersión, el dolor debido al «efecto de ventosa» está causado por el aumento de las presiones ambientales que no se igualan por un aumento compensatorio del volumen de gas. La presión negativa resultante causa un efecto de vacío en la máscara asociado a dilatación de los vasos sanguíneos en los tejidos adyacentes, como los vasos periorbitarios y oculares, y puede causar inflamación, dolor y hemorragias subconjuntivales. Los senos faciales, el oído medio y el conducto auditivo externo también pueden verse afectados.

El barotraumatismo en los tejidos de los senos paranasales, del oído o del pulmón puede deberse a cambios de las presiones ambientales y al aumento o la disminución resultante del volumen de gas. Durante el descenso, la disminución del volumen de un gas causa una dilatación vascular en los compartimentos sinusales y óticos, y puede causar la rotura de las membranas timpánica o del oído interno. Durante el ascenso, los espasmos respiratorios, especialmente con el uso de dispositivos de aire comprimido (buceo con escafandra autónoma), y la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva con prolongación del tiempo espiratorio y atrapamiento aéreo, alteran el equilibrio y aumentan el riesgo de barotraumatismo pulmonar (e-fig. 82-1). Si el volumen del gas en proceso de expansión causa un gradiente de presión entre los alvéolos y el intersticio pulmonar que supera la distensibilidad del pulmón, la rotura alveolar producirá enfisema intersticial pulmonar. Una mayor extensión del gas a lo largo de los tejidos pulmonares puede causar un barotraumatismo adicional, lo cual produce neumotórax, enfisema mediastínico, neumopericardio y enfisema de tejidos blandos.

La embolia gaseosa arterial, que es una consecuencia grave del barotraumatismo pulmonar, conlleva la aparición de gas libre en la circulación arterial pulmonar. Las burbujas resultantes pueden entrar posteriormente en la circulación sistémica superando el mecanismo de filtro de los capilares pulmonares o a través de un cortocircuito intracardíaco de derecha a izquierda (cap. 55), como el foramen oval permeable. Después, las burbujas pueden migrar al encéfalo, la médula espinal, el corazón, el pulmón o el riñón y producir isquemia o infarto hístico.

La ley de Henry afirma que la solubilidad de un gas en un líquido es proporcional a la presión parcial de este gas por encima del líquido. Por tanto, el aumento de la presión parcial de los gases durante el descenso hará que aumente la cantidad de gas disuelta en los capilares pulmonares. El oxígeno disuelto se utiliza durante el metabolismo corporal normal; sin embargo, el nitrógeno inerte, que es abundante en el aire inspirado, se disuelve en la sangre y los tejidos, especialmente en la grasa, en la cual es 5 veces más soluble que en el agua. Durante el ascenso, la disminución de la presión ambiental hace que los tejidos se sobresaturen con nitrógeno, y en consecuencia se libera este hacia los vasos sanguíneos y los tejidos en forma de burbujas de gas. Las burbujas de aire inducidas por la descompresión causan enfermedad por descompresión, bien por compresión mecánica de los tejidos o por embolización de diversos órganos a través de los vasos sanguíneos. Las burbujas que obstruyen los capilares o las vénulas dañan el endotelio y causan isquemia hística, la cual causa activación de mediadores de la inflamación o lesión por reperfusión hística. Aunque aún no se entiende totalmente, es probable que los efectos tóxicos debidos al aumento de presión parcial de los gases también contribuyan a los síntomas de enfermedad por descompresión, posiblemente mediante la desnaturalización de las proteínas y la liberación de ácidos grasos de las membranas plasmáticas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas de la enfermedad por descompresión pueden producirse entre pocos minutos y hasta 24 h o más después de la exposición a los cambios de la presión ambiental asociados a inmersiones de 6 m de profundidad o más. La gravedad de los síntomas depende de la velocidad y la magnitud del cambio de la presión ambiental y puede variar en función del individuo. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, que pueden clasificarse en función de si están causadas por la formación de burbujas de gas nitrógeno inerte o por los efectos tóxicos localizados del gas (asociados a enfermedad por descompresión), el barotraumatismo asociado al descenso (barotraumatismo sinusal u ótico), el barotraumatismo asociado al ascenso (barotraumatismo pulmonar) o los síndromes más graves por embolia gaseosa arterial.

Los síntomas varían en función del lugar de formación de las burbujas. Por ejemplo, la enfermedad por descompresión de tipo I, también conocida como «mal de presión» o «enfermedad de los cajones», se asocia habitualmente a dolor articular leve o intenso y entumecimiento de las extremidades. También pueden producirse exantemas y linfedema. Los síntomas de la enfermedad por descompresión de tipo II pueden ser sistémicos (astenia, shock hipovolémico), cardiopulmonares (tos, dolor torácico subesternal, taquipnea, asfixia), óticos (vértigo, pérdida de audición) o neurológicos (ataxia, afasia, trastornos del lenguaje, incontinencia, confusión, cambios de personalidad, depresión, parálisis y pérdida de conciencia).

El barotraumatismo ótico, que se produce habitualmente durante el descenso, puede afectar al oído externo, medio o interno (cap. 394). Los síntomas del oído externo, como sensación de plenitud en el oído u otalgia, están causados por bloqueo del conducto auditivo externo, por ejemplo, por el uso de tapones óticos o la presencia de cerumen. Los síntomas del oído medio, como otalgia, vértigo, acúfenos, hipoacusia de conducción transitoria y parálisis del nervio facial, se producen cuando hay desequilibrio de presiones debido al bloqueo de las trompas de Eustaquio, normalmente asociado a rinitis alérgica o a infecciones de las vías respiratorias superiores. El barotraumatismo del oído interno, que es la forma más grave de barotraumatismo ótico, se asocia a aumento de la presión intracraneal y rotura de la membrana del oído interno. El barotraumatismo del oído interno causa sordera neurosensorial, acúfenos, vértigo, náuseas y vómitos. El barotraumatismo sinusal se produce habitualmente durante el descenso, se asocia a dolor facial y epistaxis, y se produce con más frecuencia en personas que tienen inflamación mucosa por alergias o infecciones.

El barotraumatismo pulmonar, que es la segunda causa de muerte entre los submarinistas, se debe sospechar en personas que hayan realizado una inmersión, especialmente personas de riesgo, con síntomas como dolor pleurítico, disnea o tos de inicio brusco. Los hallazgos de la exploración física son taquipnea, enfisema subcutáneo y matidez a la percusión o disminución de los ruidos respiratorios en la zona del neumotórax. La aparición de un neumotórax a tensión (cap. 86) y el neumomediastino grave pueden reducir el retorno venoso de la sangre sistémica y la precarga cardíaca, situación que se caracteriza por hipotensión y que puede producir shock o parada cardiorrespiratoria refractaria. Para su diagnóstico se recomiendan radiografías de tórax y de cuello, especialmente porque los neumotórax se deben tratar con un tubo de toracostomía antes del tratamiento de recompresión.

Como los síndromes de embolia gaseosa arterial están causados por el barotraumatismo pulmonar, es esencial realizar una valoración neurológica cuidadosa. Los hallazgos neurológicos son similares a los de un accidente cerebrovascular agudo (cap. 376), con manifestaciones de déficits motores focales o unilaterales, trastornos visuales, déficits sensitivos, trastornos del lenguaje y alteraciones cognitivas, como pérdida de conciencia. Los síntomas se producen habitualmente en los 10 min posteriores al ascenso. Los síntomas neurológicos tardíos tienen más probabilidad de deberse a un accidente por descompresión de tipo II.

PREVENCIÓN

La educación es el método más eficaz para prevenir la enfermedad por descompresión.[3] Antes de participar en actividades de buceo, todos los individuos deben realizar un programa de entrenamiento detallado e intensivo. El aprendizaje de técnicas adecuadas de equilibrio de presiones es fundamental para prevenir la enfermedad por descompresión. Las personas con asma que deseen bucear deben ser valoradas por un médico (preferiblemente con conocimientos de medicina submarina), no tener sibilancias en la exploración física y tener una espirometría normal antes y después del ejercicio. La presencia de neumopatía estructural (p. ej., quistes o ampollas pulmonares) se asocia a un aumento significativo del riesgo de neumotórax y es una contraindicación al buceo. La presencia de un cortocircuito intracardíaco de derecha a izquierda conocido, como un foramen oval permeable, no es una contraindicación absoluta al buceo, aunque se recomienda el buceo conservador y se debe advertir a los pacientes de que tienen mayor riesgo de sufrir enfermedad por descompresión.

TRATAMIENTO

Los síntomas de la enfermedad por descompresión a altitudes elevadas se deben tratar con oxígeno suplementario y vuelta a la menor altitud posible. La enfermedad grave por descompresión asociada al buceo requiere una evaluación médica inmediata por parte de personal de urgencias, con aplicación de soporte vital básico y avanzado (cap. 50) cuando haya inestabilidad hemodinámica. El neumotórax (cap. 86) se debe tratar inmediatamente mediante descompresión con aguja o toracostomía con tubo de tórax. Los síntomas que persisten durante más de 2 h o cuya intensidad aumenta requieren tratamiento de recompresión, preferiblemente con oxígeno al 100%, o el traslado a una instalación con

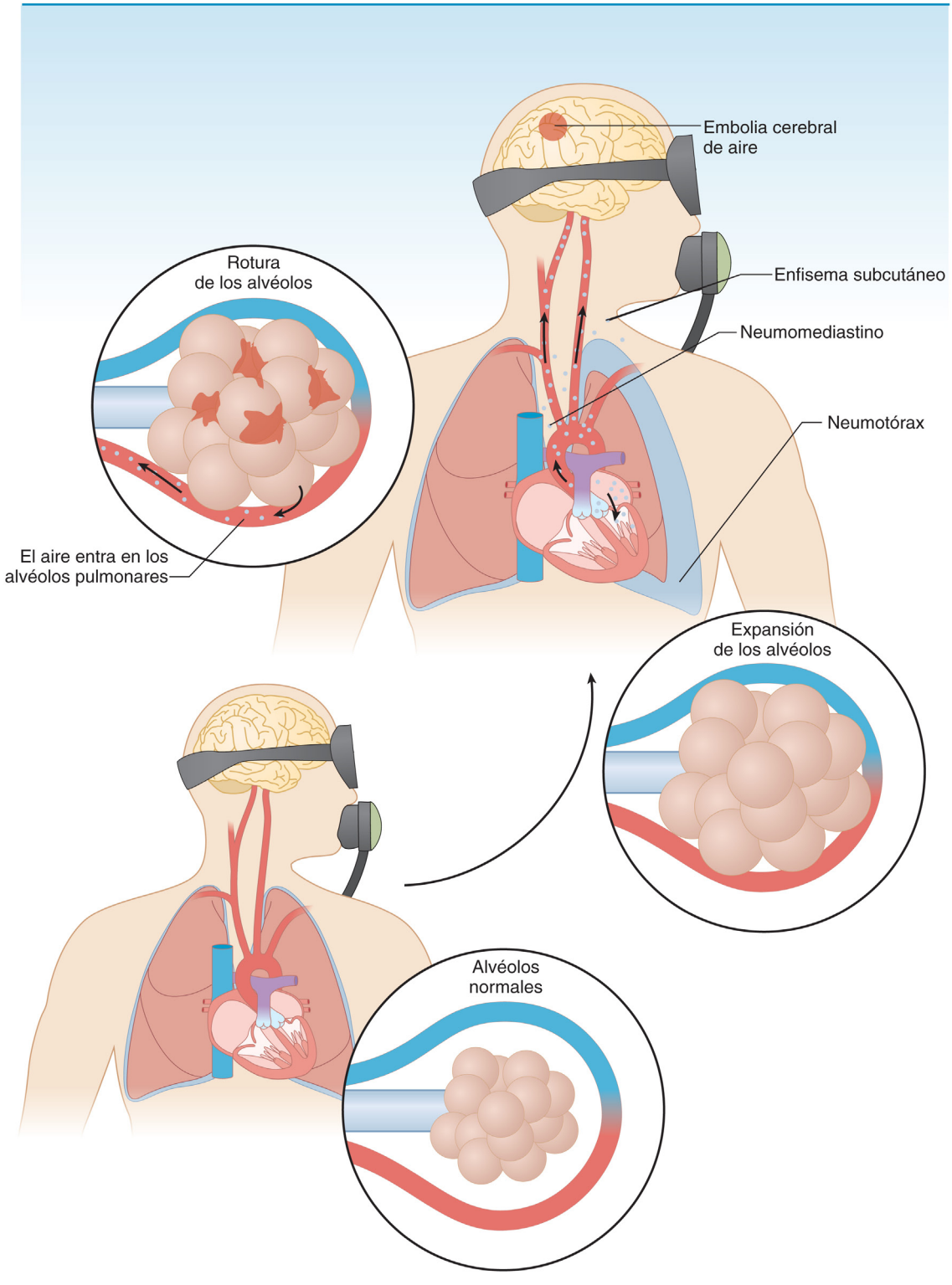

E-FIGURA 82-1. Barotraumatismo pulmonar en un buceador durante el ascenso con retención de la respiración. (Tomado de Vann RD, Butler FK, Mitchell SJ, et al. Decompression illness. *Lancet*. 2011;377:153-164, Fig. 1, p. 154.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cámara hiperbárica,[4] donde deben seguirse los protocolos estándar. En los dos únicos estudios controlados aleatorizados que se han realizado para evaluar el tratamiento de recompresión se observó que la adición de tenoxicam (20 mg al día, no disponible en EE. UU.) o de una mezcla de helio-oxígeno (en lugar de oxígeno puro) permitía reducir el número de tratamientos de recompresión necesarios en submarinistas con problemas de descompresión, pero ninguna de esas medidas mejoró la eficacia global del tratamiento de recompresión.

PRONÓSTICO

La supervivencia de los pacientes con enfermedad por descompresión depende de la evaluación y el tratamiento médico tempranos. El tratamiento inmediato con oxígeno hiperbárico siguiendo protocolos estándar se asocia a resolución de los síntomas en el 95% de los casos. Sin embargo, los síntomas de la enfermedad por descompresión, incluso los déficits neurológicos, pueden responder al tratamiento por recompresión tras retrasos de 24 h o más.

LESIONES POR INHALACIÓN

INHALACIÓN DE HUMO Y LESIÓN TÉRMICA

DEFINICIÓN

En una gran proporción de las víctimas de quemaduras (cap. 97) se producen complicaciones pulmonares, causadas principalmente por la inhalación de humo, y son responsables de un elevado número de muertes en estos pacientes. Incluso aquellos que no presentan quemaduras superficiales en un incendio pueden inhalar suficiente humo como para producir lesión de los pulmones o las vías respiratorias.

EPIDEMIOLOGÍA

Las normas de edificación modernas y la amplia presencia de personal de extinción de incendios en las comunidades han reducido la importancia de los incendios como causa de muerte en EE. UU. Sin embargo, el fuego sigue provocando varios miles de muertes al año. Además, todavía se producen de forma ocasional incendios de gran tamaño con gran número de afectados, e incendios por causa natural que afectan a grandes áreas geográficas.

PATOGENIA

El humo pierde calor rápidamente conforme atraviesa la vía respiratoria superior, por lo que la lesión térmica directa con frecuencia se limita a la mucosa de la vía respiratoria supraglótica. La inhalación de vapor es una notable excepción, ya que puede producir lesión térmica a lo largo de todas las vías respiratorias. La patogenia de la inhalación de humo se complica por la gran variedad de irritantes pulmonares del humo, muchos de los cuales son tóxicos directos para las células epiteliales respiratorias o alveolares: aldehídos como acroleína, acetaldehído y formaldehído; ácidos clorhídrico, fluorhídrico y cianhídrico, y amoníaco, óxidos de nitrógeno y fosgeno.

Los irritantes pueden inducir rápidamente una inflamación neutrofílica intensa, que evoluciona durante 12-24 h tras la lesión y se caracteriza por edema y ulceración mucosa, aumento anormal de la permeabilidad de los capilares pulmonares con la consiguiente fuga capilar y alteración de la función de las células epiteliales, alveolares e inmunitarias. Puede producirse broncoespasmo y broncorrea, y estos procesos pueden causar SDRA. Además, como en los incendios se consume oxígeno, la respiración de aire hipóxico durante períodos prolongados puede potenciar otras lesiones o producir hipoxemia clínicamente significativa por sí misma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La lesión térmica de la mucosa de las vías respiratorias superiores puede causar alteraciones de las mismas, especialmente debido al edema laríngeo, en ocasiones rápidamente y a veces en las primeras 12-24 h. Las quemaduras de cara, boca y cuello pueden lesionar externamente y distorsionar estructuras de la vía respiratoria superior y producir obstrucción de las vías respiratorias, tanto subaguda como tardía. La lesión por inhalación se manifiesta principalmente por broncoespasmo y broncorrea, lo cual produce tos, disnea o sibilancias, y puede evolucionar rápidamente hacia insuficiencia respiratoria. La acumulación de secreciones, la insuficiencia de la depuración mucociliar y los mecanismos inmunitarios y la necrosis epitelial predisponen a la infección pulmonar, especialmente de 3 a 5 días tras la lesión. Las complicaciones pulmonares tardías también pueden estar causadas de forma indirecta por la formación de escaras y la restricción de la motilidad torácica.

DIAGNÓSTICO

En los pacientes con lesiones evidentes por quemaduras (cap. 97), o con sospecha de las mismas, se debe valorar de forma urgente la permeabilidad de la vía respiratoria. Las quemaduras de cabeza o cuello, la dificultad respiratoria, el estridor o el edema o el eritema visibles de la mucosa oral deben llevar a la evaluación laringoscópica inmediata de la orofaringe y la vía respiratoria supraglótica. Puede producirse hipoxemia, que puede ser lo suficientemente grave como para cumplir criterios de SDRA. Deben realizarse radiografías de tórax seriadas para determinar la evolución de la lesión pulmonar y detectar sobreinfección.

TRATAMIENTO

Todos los pacientes deben recibir oxígeno suplementario para tener una concentración fraccional de oxígeno inspirado (FIO_2) elevada con el fin de revertir los efectos de la hipoxemia y la inhalación de monóxido de carbono (v. más adelante). Si está amenazada la permeabilidad de la vía respiratoria, debe realizarse intubación endotraqueal inmediata.[5] El retraso puede incrementar el edema y dificultar la intubación. En los pacientes que no pueden ser intubados se debe realizar una traqueostomía quirúrgica urgente. Dado el riesgo de SDRA, debe plantearse la ventilación mecánica con un objetivo de volumen corriente de 4 a 6 ml/kg de peso corporal ideal. La oxigenación por membrana extracorpórea puede permitir, en ocasiones, salvar vidas.[6] Si bien los datos preliminares parecen indicar que los anticoagulantes inhalados pueden mitigar el desarrollo de lesiones pulmonares agudas, aún no se ha comprobado fehacientemente. La limpieza pulmonar es fundamental para eliminar las secreciones cuando hay broncorrea y descamación epitelial. Debido al riesgo de sobreinfección es importante vigilar la aparición de signos de infección, para lo que puede ser necesaria una broncoscopia diagnóstica si se sospecha neumonía asociada a la ventilación mecánica.

PRONÓSTICO

Los pacientes que sobreviven a quemaduras y se recuperan generalmente no tienen secuelas pulmonares a largo plazo. Las traqueostomías realizadas en el momento de la lesión habitualmente se pueden retirar más adelante, a menos que las estructuras de las vías respiratorias hayan sido dañadas o alteradas. Son infrecuentes los trastornos de la función pulmonar, pero pueden manifestarse como una hiperreactividad que se ha denominado síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias.

CIGARRILLOS ELECTRÓNICOS/VAPEO

Los sistemas electrónicos de suministro de nicotina (SESN; cap. 363) comprenden un cartucho de líquido electrónico, un elemento de calentamiento y una batería. La solución de líquido electrónico tiene cantidades variables de nicotina (0-26 mg/ml) mezcladas con aromatizantes. El líquido electrónico inhalado puede irritar la boca y la garganta, y provocar una tos seca. No obstante, lo más preocupante es la enfermedad pulmonar aguda asociada al vapeo (E-VALI), en la cual la tos, la fiebre y, a veces, las lesiones pulmonares agudas graves se relacionan de manera característica con síntomas inespecíficos y digestivos.[7-9] Parecen haberse identificado como causa primaria el acetato de vitamina E, que se añadía habitualmente a productos de vapeo con contenido de tetrahidrocannabinol o cannabidiol, o sus productos de descomposición. Si bien la E-VALI es hoy muy poco frecuente, debido a la eliminación del acetato de vitamina E de los productos de este hábito, sus preparados ilegales aún pueden contenerlo, de modo que todavía se han referido casos desde los primeros brotes de la enfermedad.

Las radiografías de tórax suelen mostrar infiltrados bilaterales compatibles con el SDRA.[9] En el lavado broncoalveolar se aprecian macrófagos cargados de lípidos.

Tras excluir la infección, al interrumpir la exposición y administrar corticoesteroides sistémicos se suele producir una mejoría clínica, si bien la dosis de esteroides no se conoce bien, dado que no hay ensayos clínicos. Sin embargo, una proporción importante de los pacientes presentan alteraciones residuales en sus radiografías de tórax y en las pruebas de función pulmonar, y la mortalidad se sitúa en torno al 2%.[10]

INTOXICACIÓN POR MONÓXIDO DE CARBONO

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El monóxido de carbono es un gas incoloro e inodoro producido por la combustión de combustibles carbonados. Debido a la ubicuidad de estas sustancias, la inhalación de monóxido de carbono con frecuencia coincide con la inhalación de humo en incendios o puede producirse de forma accidental asociada al mal funcionamiento del equipo o a la eliminación inadecuada de las emisiones de calefactores, estufas, motores de combustión u otros dispositivos similares. Además, la inhalación intencionada de monóxido de carbono es un método utilizado con frecuencia en los intentos de suicidio. La inhalación de monóxido de carbono es la principal causa de muerte debida a intoxicación (cap. 96) en todo el mundo.

BIOPATOLOGÍA

El monóxido de carbono se difunde fácilmente a través de la membrana alveolocapilar y se une a la hemoglobina con una afinidad muy elevada. Cuando la molécula de carboxihemoglobina resultante sufre un cambio alostérico en los lugares de unión al oxígeno, la capacidad del oxígeno ligado de disociarse y ser liberado en los tejidos periféricos se reduce mucho. Esta hipoxia hística puede causar una grave alteración funcional y lesión isquémica de los tejidos sensibles al oxígeno, especialmente encéfalo y corazón.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La intoxicación leve por monóxido de carbono puede pasar desapercibida, ya que los síntomas son inespecíficos y pueden comprender cefalea, náuseas, malestar general, astenia y mareo. En las intoxicaciones más graves, los síntomas neuropsiquiátricos pueden variar entre alteraciones mínimas de la atención y la cognición, confusión, alucinaciones o, en los casos más graves, convulsiones o coma. Los hallazgos de la exploración física, que generalmente son inespecíficos, pueden incluir taquicardia e hipertermia. Raramente se observa la piel de color «rojo cereza» típica que se considera

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

asociada a la intoxicación por monóxido de carbono. Otras manifestaciones de las intoxicaciones graves pueden ser acidosis láctica, trastornos cardíacos con arritmias o isquemia, edema pulmonar y rabdomiólisis.

DIAGNÓSTICO

Se requiere un alto índice de sospecha para su diagnóstico porque los hallazgos clínicos son inespecíficos. A los pacientes que se sabe que han estado implicados en un incendio, un intento de suicidio u otras situaciones compatibles con exposiciones a monóxido de carbono se les debe medir la concentración arterial de carboxihemoglobina mediante cooximetría. Aunque la concentración no se correlaciona bien con los hallazgos clínicos o el riesgo de complicaciones, los síntomas suelen producirse cuando las concentraciones de carboxihemoglobina son del 10% o superiores.

TRATAMIENTO

Todos los pacientes deben recibir oxígeno suplementario al 100%, el cual compite con el monóxido de carbono por los lugares de unión a la hemoglobina y lo elimina gradualmente de la sangre. Si los pacientes requieren ventilación mecánica por depresión de su estado neurológico o problemas respiratorios, deben recibir oxígeno al 100% a través del tubo endotraqueal. No existen estudios controlados aleatorizados y realizados con rigor, pero las recomendaciones de la mayoría de los expertos respaldan el tratamiento con oxígeno hiperbárico a una presión de 2,5-3,0 atm, con lo que se puede aumentar más de 10 veces el contenido de oxígeno disuelto en la sangre.[11] Debe plantearse al menos un tratamiento de aproximadamente 2 h en los casos graves para revertir los efectos de la intoxicación aguda; tres tratamientos con oxígeno hiperbárico en 24 h tras el diagnóstico reducen las secuelas neurocognitivas.

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad es muy variable en función de la gravedad de la intoxicación, pero puede aproximarse al 30% en los casos graves. Aproximadamente dos tercios de los pacientes que sobreviven a la intoxicación aguda se recuperarán sin secuelas. Sin embargo, la presencia de anomalías cerebrales agudas en las imágenes de resonancia magnética augura síntomas neuropsiquiátricos a largo plazo,[12] como disfunción cognitiva, trastornos del estado de ánimo o del afecto, alteraciones de la memoria y otras alteraciones motoras o sensitivas, las cuales pueden producirse con frecuencia en el primer mes, pero pueden retrasarse hasta 6-9 meses.

CIANURO Y OTROS GASES

BIOPATOLOGÍA

Además de monóxido de carbono e irritantes pulmonares, puede formarse gas cianuro cuando arden varias sustancias de uso habitual, especialmente plásticos y tejidos. Este gas es muy tóxico y puede causar complicaciones y la muerte rápidamente por su unión a las enzimas citocrómicas con inhibición de la respiración celular.

Otros gases inhalados que pueden lesionar los pulmones en contextos laborales son amoníaco, cloruro, dióxido de nitrógeno, polvo orgánico, paraquat, fosgeno (que también se ha utilizado como arma química), dióxido de azufre y gases de metales tóxicos como cadmio y mercurio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La intoxicación por cianuro habitualmente comprende shock, acidosis láctica y coma; puede producir rápidamente la muerte antes de que estén disponibles los resultados de las pruebas de laboratorio. En las situaciones de posible exposición, una saturación elevada de oxígeno venoso indica que el cianuro está evitando que las células extraigan el oxígeno de la sangre arterial.

Otros gases inhalados que pueden causar potentes respuestas por irritación son amoníaco, cloro y dióxido de nitrógeno («neumoconiosis de los llenadores de silos»). El fosgeno es conocido por su tendencia a causar síntomas tardíos, hasta 24 h tras la exposición. Otras sustancias inhaladas pueden causar neumonitis química aguda con dificultad respiratoria (cap. 81). Un grupo variado de toxinas inhaladas puede causar síndromes de fiebre por inhalación, como los gases de metales tóxicos, gases de polímeros y aerosoles de polvo orgánico que contienen bacterias termófilas, bacterias gramnegativas y sus correspondientes endotoxinas, y componentes fúngicos. Estas inhalaciones se caracterizan por fiebre y malestar general con síntomas respiratorios leves, y también se sabe que se produce taquifilaxia con exposiciones repetidas (por lo que, en algunos entornos profesionales, se denomina fiebre del lunes por la mañana).

TRATAMIENTO

La intoxicación por cianuro se trata preferiblemente con hidroxicobalamina por vía intravenosa (normalmente una dosis única de 5 mg, si bien puede repetirse hasta totalizar 10 mg) para su unión directa al cianuro. Si no se observa una mejoría clínica, es posible añadir tiosulfato de sodio (12,5 g en dosis única) por una vía intravenosa separada para detoxificar el cianuro y reducir los iones tiocianato perniciosos.

Si no se dispone de hidroxicobalamina, otra estrategia consiste en inducir metahemoglobinemia, por lo general con nitrato de sodio intravenoso (300 mg para provocar una metahemoglobinemia al 15-20%). Nithiodote, que contiene nitrito de sodio y tiosulfato de sodio, es un kit de antídoto contra el cianuro disponible en EE. UU. En presencia de carboxihemoglobinemia (p. ej., debido a intoxicación por monóxido de carbono) o si el paciente padece una cardiopatía o una enfermedad de pulmón, el nitrato de sodio está contraindicado debido a la toxicidad aditiva de la metahemoglobinemia.

El pilar del tratamiento de la inhalación de otros irritantes es retirar inmediatamente al paciente del ambiente tóxico y proporcionar cuidados de apoyo para las lesiones respiratorias. En función de la intensidad y la duración de la exposición, la mayoría de los pacientes se recuperarán completamente sin secuelas.

TOXICIDAD POR OXÍGENO

DEFINICIÓN

La insuficiencia respiratoria hipoxémica muchas veces se debe tratar con oxígeno suplementario para mantener la oxigenación de los tejidos. En algunas situaciones, como el SDRA, los pacientes pueden necesitar FIO_2 elevadas durante períodos prolongados para combatir la grave hipoxia. Sin embargo, desde hace mucho tiempo se sabe que el oxígeno puede ser tóxico para los pulmones cuando las concentraciones son superiores a las del aire ambiental.

BIOPATOLOGÍA

Cuando la concentración de oxígeno en las vías respiratorias es elevada, aumenta la formación de sustancias reactivas y radicales libres de oxígeno. En circunstancias normales, los mecanismos antioxidantes innatos del epitelio de las vías respiratorias y de los alvéolos son suficientes para anular el efecto de estas moléculas. Sin embargo, en algunas enfermedades graves, la exposición prolongada a concentraciones elevadas de estas toxinas puede desbordar estos mecanismos defensivos. El superóxido, el peróxido de hidrógeno y los radicales hidroxilo pueden oxidar directamente los componentes celulares. La lesión celular potencia la inflamación y puede ser sinérgica con los procesos inflamatorios que ya estén ocurriendo en el pulmón enfermo; las consecuencias pueden ser edema alveolar, formación de membranas hialinas, hipoxemia y progresión a fibrosis y obliteración de estructuras alveolares y capilares. Además, la eliminación del nitrógeno de los espacios aéreos puede producir atelectasias por reabsorción si el oxígeno se elimina de la circulación más rápidamente de lo que puede ser reemplazado por la ventilación (especialmente cuando hay desequilibrio ventilación-perfusión). La hiperoxia también puede empeorar la hipercapnia mediante múltiples mecanismos, como ocurre en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que sufren retención de dióxido de carbono.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Aunque no están claros los niveles exactos de hiperoxia que causan lesión pulmonar, esta parece producirse con la exposición a FIO_2 del 50 al 60% tras exposiciones de incluso solo 6 h de duración.[13] Debido al alto flujo de oxígeno necesario para transportar esta FIO_2, la toxicidad por oxígeno se observa principalmente en pacientes sometidos a ventilación mecánica en tratamiento por insuficiencia respiratoria hipoxémica. Este nivel de exposición puede causar una traqueobronquitis clínicamente detectable, demostrable por los síntomas de tos y disnea, así como eritema de las vías respiratorias visible macroscópicamente en la broncoscopia. Este síndrome puede alterar la depuración mucociliar y causar obstrucción por secreciones, especialmente junto con las atelectasias por reabsorción.

Los pacientes que pueden ser susceptibles de presentar toxicidad por oxígeno generalmente tienen ya un grado significativo de lesión parenquimatosa debido a otros procesos. Por tanto, aunque puede parecer que algunos pacientes desarrollan un síndrome de empeoramiento de la enfermedad del espacio aéreo, atelectasia, consolidación, hipoxemia y lesión alveolar difusa, no está claro si estos cambios están relacionados con la oxigenoterapia o si simplemente se producen como parte de la lesión pulmonar aguda debida a otras causas.

TRATAMIENTO

Como se desconoce el nivel umbral de toxicidad por el oxígeno, una recomendación general para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipoxémica (cap. 90) es que se ventile a los pacientes con la menor FIO_2 posible que permita restaurar una saturación de oxígeno aceptable. Generalmente se considera que una SaO_2 del 90%, que corresponde a una PaO_2 de 55-60 mmHg, es el nivel mínimo aceptable, y alcanzar una PaO_2 de 60 mmHg es tan seguro y eficaz como una PaO_2 de 90 mmHg en los pacientes en la unidad de cuidados intensivos que necesitan una concentración de oxígeno inspirado de al menos el 50%.[A9] Desgraciadamente, en situaciones de hipoxemia extrema, como el SDRA, los pacientes con frecuencia requieren FIO_2 cercanas al 100% para lograr este nivel de oxigenación. Las maniobras para mejorar la oxigenación sin aumentar la FIO_2 son parálisis con la infusión continua de bloqueantes neuromusculares; vasodilatadores pulmonares inhalados; transfusiones de eritrocitos para mejorar el transporte de oxígeno; estrategias alternativas de ventilación, como la ventilación oscilatoria de alta frecuencia, ventilación con liberación de presión en las vías respiratorias, ventilación con relación inversa y la postura en decúbito prono, y maniobras de reclutamiento alveolar mediante aplicación de presión teleespiratoria positiva o aumento transitorio de las presiones de inflado (cap. 91).

PRONÓSTICO

Los pacientes que presentan toxicidad por oxígeno en el contexto de una exposición previa a la bleomicina pueden sufrir fibrosis pulmonar residual. En otros pacientes se desconoce el efecto aditivo de la toxicidad por oxígeno sobre el pronóstico.

LESIÓN PULMONAR

LESIÓN PULMONAR POR RADIACIÓN

DEFINICIÓN

Las exposiciones accidentales o laborales a la radiación (cap. 18) generalmente se caracterizan por una toxicidad sistémica mucho más importante que cualquier lesión pulmonar. En sentido estricto, lesión pulmonar por irradiación hace referencia a una neumonitis que puede avanzar hasta fibrosis pulmonar y que puede ser la consecuencia del uso terapéutico de radiaciones ionizantes, generalmente para el tratamiento de las neoplasias malignas.

EPIDEMIOLOGÍA

Hasta el 50% de los pacientes que reciben radioterapia torácica tendrán alteraciones radiológicas tras el tratamiento; la duración y la dosis del tratamiento influyen en la probabilidad de presentar lesión pulmonar. Sin embargo, la mayoría de estos pacientes nunca tendrán una lesión pulmonar por irradiación significativa. Por motivos no bien conocidos, la incidencia de lesión pulmonar parece variar según el tipo de neoplasia subyacente y la modalidad de tratamiento, si bien el cáncer de pulmón tiene el máximo riesgo. La frecuencia más elevada se encuentra en el cáncer de pulmón (10-20%).

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La patogenia de la lesión pulmonar por irradiación con frecuencia se divide en tres o cuatro fases en función de la evolución cronológica. Habitualmente, la fase temprana se produce inmediatamente tras la exposición y se caracteriza por lesión de las células alveolares, que causa alveolitis leve, reclutamiento de células inflamatorias, fuga capilar y edema pulmonar. Estos cambios generalmente son asintomáticos; los pacientes habitualmente no solicitan asistencia médica, aunque si se realiza una radiografía de tórax, será anormal. En la mayoría de los pacientes, estos cambios desaparecen sin progresión en 1-3 meses.

Una pequeña proporción de los pacientes avanzará hasta la siguiente fase, en la que las células alveolares se descaman y los espacios aéreos están ocupados por líquido rico en proteínas. En esta fase, denominada neumonitis por irradiación, los pacientes presentarán tos, disnea y ocasionalmente fiebre o dolor torácico pleurítico. En los casos graves hay insuficiencia respiratoria hipoxémica. Esta fase generalmente se resuelve en 3-6 meses tras la exposición y se sigue de una fase de organización, en la que desaparece el edema alveolar y los alvéolos lesionados curan. Clínicamente, los pacientes generalmente tienen mejoría sintomática durante este período. Sin embargo, esta fase también se caracteriza por proliferación de fibroblastos y depósito de colágeno en el pulmón. En una pequeña proporción de los pacientes, este proceso pasará desapercibido y causará una fibrosis significativa, con pérdida progresiva de superficie alveolocapilar y aparición de neumopatía restrictiva.

DIAGNÓSTICO

La historia clínica y la evaluación radiológica son con frecuencia suficientes para el diagnóstico de la lesión pulmonar por irradiación, ya que los pacientes tienen habitualmente síntomas respiratorios y opacidades en la radiografía de tórax después de haber recibido radioterapia. La radiografía puede mostrar enfermedad de los espacios aéreos con ocupación alveolar o consolidación durante la fase de neumonitis, lo cual puede avanzar hasta un patrón intersticial con panalización y distorsión parenquimatosa en la fase crónica.[14] Como las lesiones por irradiación afectan solo al tejido pulmonar expuesto, la radiografía puede mostrar opacidades bien delimitadas que forman líneas rectas que atraviesan diferentes regiones anatómicas del pulmón. Este hallazgo se ve raras veces (o nunca) en otras enfermedades.

El diagnóstico diferencial puede comprender neumonía, recurrencia y enfermedad maligna metastásica. En ocasiones se requiere un lavado broncoalveolar o incluso una biopsia para descartar estas posibilidades si la historia clínica y las pruebas de imagen no proporcionan un diagnóstico.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Los corticoides como la prednisona (1 mg/kg de peso corporal/día durante 2-4 semanas, con disminución progresiva de la dosis durante varias semanas o varios meses), son el pilar del tratamiento de la neumonitis por radiación.[15] Los pacientes con frecuencia tienen una respuesta rápida al tratamiento, y los síntomas pueden reaparecer tras suspenderlo. Se han utilizado con éxito otros fármacos inmunodepresores en series de casos de pacientes que no respondieron a los corticoides. En la actualidad, no se dispone de tratamientos para la fibrosis por radiación.

La reducción en la dosis y en los volúmenes de radiación se propone como el mejor abordaje para reducir la incidencia y la gravedad de la lesión pulmonar inducida por la radiación. El tratamiento profiláctico con amifostina, un fármaco citoprotector, a 340 mg/m^2 i.v. diarios antes de la irradiación reduce significativamente el riesgo de neumonitis por radiación, pero no mejora la supervivencia en pacientes que reciben radioterapia por cáncer de pulmón. Los efectos secundarios, entre los que se encuentran la hipotensión, las náuseas y los vómitos, limitan su empleo.

PRONÓSTICO

En los 2 años siguientes a la exposición inicial, la progresión generalmente se hace más lenta y los síntomas y la función pulmonar se estabilizan y mejoran. Después de este momento es infrecuente que se produzcan mejorías o empeoramientos. En los casos graves que se cronifican, los pacientes pueden tener datos de neumopatía intersticial avanzada, como hipertensión pulmonar e insuficiencia respiratoria hipóxica.

LESIÓN POR ASPIRACIÓN

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La aspiración, que se define como la inhalación de una sustancia extraña no gaseosa hacia los pulmones, generalmente se refiere de forma específica a la inhalación del contenido gástrico o de secreciones orofaríngeas. La aspiración es un fenómeno frecuente y en la mayoría de los casos se resuelve de forma espontánea sin manifestaciones clínicas. La aspiración clínicamente significativa puede variar desde neumonitis aguda e insuficiencia respiratoria causadas por una única aspiración masiva hasta síntomas crónicos de enfermedad respiratoria producidos por aspiraciones a pequeña escala recurrentes. Estos síndromes pueden solaparse con una neumonía que se produce cuando los pulmones están expuestos a las bacterias del aparato digestivo (cap. 85).

BIOPATOLOGÍA

El elemento común de la aspiración clínicamente significativa es la alteración de los mecanismos protectores normales de la vía respiratoria. En circunstancias normales, la vía respiratoria está protegida por el mecanismo normal de la deglución, el reflejo de la tos y la anatomía de la vía respiratoria supraglótica. Sin embargo, incluso personas sanas sufren microaspiraciones a pesar de tener mecanismos protectores funcionantes. Estas secreciones son eliminadas por los mecanismos de limpieza normales del pulmón.

Cualquier alteración de estos mecanismos protectores puede producir una lesión por aspiración en los pulmones. Una alteración del nivel de conciencia puede afectar a la deglución normal y suprimir el reflejo de la tos. Incluso en pacientes con buen nivel de alerta, una lesión neurológica puede producir disfagia y la consiguiente aspiración, como en los pacientes que tienen déficits neurológicos bulbares debidos a un accidente cerebrovascular isquémico. Los pacientes con alteraciones de la anatomía de las vías respiratorias o de la orofaringe, como los pacientes que han sido tratados con cirugía o radioterapia por neoplasias malignas de cabeza y cuello, también pueden ser muy susceptibles a la aspiración de las secreciones orales.

La naturaleza del material aspirado también es un factor importante que determina si se produce o no una lesión. Los materiales con un pH inferior a 2,5, como el contenido ácido gástrico, tienen mucha más probabilidad de producir una neumonitis química significativa. Las sustancias en forma de partículas también se asocian a mayor probabilidad de producir una inflamación clínicamente significativa. Una aspiración de grandes volúmenes con distribución por todo el pulmón tiene más probabilidad de producir una neumonitis aguda y grave.

Una vez que el material ha sido aspirado a los pulmones, la lesión que se produce es similar a una quemadura química. El ácido lesiona rápidamente las células epiteliales y alveolares de las vías respiratorias; en horas, las células sufren una alteración funcional y se produce fuga capilar, lo cual causa un edema pulmonar no cardiógeno grave. En los casos graves puede producirse lesión alveolar difusa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El epónimo clásico aplicado a la neumonía por aspiración es el síndrome de Mendelsohn, que hace referencia a una aspiración única de gran volumen de contenido gástrico seguida por insuficiencia respiratoria hipoxémica progresiva que aparece en varias horas. Los pacientes pueden presentar tos, disnea, fiebre y dificultad respiratoria. La exploración física puede mostrar crepitantes difusos, sibilancias, cianosis e hipotensión. La radiografía de tórax puede mostrar un patrón de ocupación alveolar con afectación bilateral difusa o afectación de las zonas declives, especialmente del lóbulo inferior derecho si el paciente está en posición vertical en el momento de la aspiración. En muchos pacientes, este período de deterioro agudo está seguido de estabilización y resolución en 2 o 3 días. En otros casos, el deterioro puede continuar y los pacientes pueden cumplir criterios clínicos de SDRA. Si el volumen de material aspirado es lo suficientemente grande, la aspiración inicial puede ser suficiente para causar obstrucción traqueal y asfixia.

Un pequeño porcentaje de los pacientes que mejoran inicialmente tendrá un deterioro mayor tras 2 o 3 días. Este deterioro debería inducir a realizar exploraciones para descartar una sobreinfección bacteriana.

DIAGNÓSTICO

La historia clínica y la presentación son generalmente suficientes para diagnosticar una neumonitis por aspiración. Debería considerarse también la existencia de neumonía bacteriana y de otras causas de SDRA, así como edema pulmonar cardiógeno. El eritema y el edema de las vías respiratorias en la broncoscopia puede sugerir una aspiración. El lavado broncoalveolar puede contribuir a la evaluación de la presencia de infección bacteriana.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PREVENCIÓN

La prevención debe centrarse en la identificación de los pacientes con riesgo de aspiración[16] a fin de aplicar estrategias para minimizar dicho riesgo. Los pacientes con trastornos de la deglución o alteraciones de la vía respiratoria pueden realizar tratamientos de logopedia para aprender estrategias eficaces para la deglución. Los pacientes que no lo consiguen o no son candidatos a este tratamiento pueden beneficiarse de una traqueostomía o de nutrición mediante sonda enteral, que no evitan las microaspiraciones, pero pueden prevenir las aspiraciones de grandes volúmenes. Sin embargo, el riesgo de neumonía por aspiración es el mismo en los pacientes con sondas nasogástricas y en los pacientes que llevan tubos de gastrostomía por endoscopia percutánea. En los pacientes hospitalizados, especialmente pacientes con alteración del estado mental por enfermedad o sedación, estrategias sencillas como evitar la alimentación oral y la postura de semidecúbito pueden reducir el riesgo de aspiración de forma eficaz. El uso de bloqueantes de los receptores H_2 o de inhibidores de la bomba de protones (cap. 125) puede alterar el pH gástrico para reducir el riesgo de lesión debida a secreciones ácidas.

TRATAMIENTO

Debido al carácter agudo y grave de la neumonitis por aspiración, debe prestarse atención inmediata al mantenimiento de la permeabilidad de la vía respiratoria. Se deben aspirar la orofaringe y la tráquea para eliminar cualquier material que pueda obstruirlas, y se debe realizar una intubación endotraqueal si es necesario (cap. 91). Con frecuencia se realiza una broncoscopia para extraer las partículas o el material sólido residual, pero no puede eliminar las secreciones ácidas, que lesionan rápidamente las vías respiratorias y el parénquima, y después son neutralizadas. Para la hipoxia se debe administrar oxígeno suplementario cuando sea necesario. No se ha demostrado que los corticoides sean beneficiosos. Los antibióticos deben reservarse para los pacientes que parezcan haber presentado sobreinfección bacteriana (cap. 85).

PRONÓSTICO

En los pacientes con insuficiencia respiratoria grave o SDRA, la mortalidad puede ser elevada. En otros se debe esperar una mejoría en días. Si el factor subyacente que condujo a la aspiración es irreversible, los pacientes tienen mayor probabilidad de tener episodios recurrentes.

NEUMONÍA LIPOIDEA

DEFINICIÓN

La neumonía lipoidea es una reacción inflamatoria crónica de los pulmones debida a la presencia de sustancias lipídicas. La neumonía lipoidea exógena se debe a aspiración de aceites vegetales, animales o (más frecuentemente) minerales.

BIOPATOLOGÍA

La sustancia implicada con más frecuencia es el aceite mineral utilizado como laxante y para reducir la disfagia, bien en forma líquida o como vaselina. El aceite mineral no es irritante, por lo que cuando se introduce en la faringe puede entrar en el árbol bronquial sin desencadenar el reflejo de la tos. También dificulta, por impedimento mecánico, la acción de los cilios del epitelio de las vías respiratorias. El riesgo de aspiración de aceite mineral aumenta en pacientes debilitados o ancianos, en los que tienen enfermedades neurológicas que interfieren en la deglución y en pacientes con enfermedad esofágica. El aceite mineral aplicado en forma de gotas nasales para aliviar la sequedad nasal también puede producir neumonía lipoidea. También se ha asociado a la inhalación de vapor de aceite mineral por parte de mecánicos de aviones y automóviles.

Los aceites minerales, que no se pueden hidrolizar en el organismo, provocan una reacción inflamatoria crónica que puede no manifestarse clínicamente hasta varios años después. En los espacios alveolares se acumulan los macrófagos, que fagocitan el aceite emulsionado. Algunos macrófagos se desintegran y liberan enzimas lisosómicas y aceite. Los tabiques alveolares se engrosan y se vuelven edematosos, y contienen linfocitos y macrófagos cargados de lípidos. En los linfáticos pulmonares y los ganglios hiliares pueden observarse gotitas de aceite. Más tarde aparece fibrosis y se destruye la arquitectura normal del pulmón. En una única muestra anatomopatológica puede verse tanto el cuadro inflamatorio precoz como el fibrótico tardío por aspiraciones repetidas durante muchos meses o años. Las lesiones nodulares pueden simular macroscópicamente un tumor, y se denominan parafinomas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes están asintomáticos y acuden a la consulta médica por una alteración en la radiografía de tórax. Cuando los pacientes tienen síntomas, la tos y la disnea de esfuerzo son los más frecuentes. Puede producirse dolor torácico (en ocasiones pleurítico), hemoptisis, fiebre (generalmente febrícula), escalofríos, sudoración nocturna y pérdida de peso. Los hallazgos de la exploración física pueden ser completamente normales, pero puede encontrarse fiebre, taquipnea y matidez en la percusión torácica, sonidos respiratorios bronquiales o broncovesiculares, crepitantes y roncus. Son infrecuentes las acropaquias y el *cor pulmonale*.

DIAGNÓSTICO

En la neumonía lipoidea leve, los valores de la gasometría arterial pueden ser normales con el paciente en reposo, pero puede haber hipoxemia tras el esfuerzo. En los casos más graves se produce hipoxemia, hipocapnia y alcalosis respiratoria leve en reposo. Las pruebas funcionales pulmonares muestran un defecto ventilatorio restrictivo; la distensibilidad pulmonar está reducida. La única prueba complementaria específica es la presencia en el esputo de macrófagos con agregados de vacuolas de 5 a 50 µm de diámetro y que se tiñen de naranja oscuro con Sudán IV; las gotitas extracelulares pueden teñirse de forma similar.

En la exploración radiológica, las alteraciones más precoces son infiltrados en el espacio aéreo, la mayoría de las veces en las zonas declives del pulmón.[17] Los infiltrados pueden ser unilaterales o bilaterales, localizados o difusos. Pueden verse broncogramas aéreos. Son infrecuentes las adenopatías hiliares y la reacción pleural. Cuando aparece la fibrosis, se produce pérdida de volumen y aparecen infiltrados lineales y nodulares. Puede formarse una lesión sólida muy similar a un carcinoma broncógeno. La tomografía computarizada de alta resolución generalmente muestra áreas consolidadas de atenuación baja y patrón «en empedrado» (fig. 82-1).

El diagnóstico diferencial es extenso, especialmente en la fase tardía, cuando deben descartarse otras múltiples causas de fibrosis pulmonar. La clave para realizar un diagnóstico correcto antes de la biopsia es el antecedente de uso crónico oral o intranasal de un producto aceitoso o lipídico, o de exposición laboral a vapores de aceites. También puede utilizarse la presencia de macrófagos cargados de lípidos en el esputo o en el líquido del lavado broncoalveolar para confirmar el diagnóstico, especialmente junto con los hallazgos típicos en la tomografía computarizada de alta resolución.

LESIÓN PULMONAR AGUDA RELACIONADA CON LA TRANSFUSIÓN

DEFINICIÓN

El síndrome de lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (LPAAT; cap. 162) supone la aparición rápida de dificultad respiratoria a los pocos minutos u horas tras la transfusión de hemoderivados (plasma fresco congelado, plaquetas y eritrocitos). El cuadro clínico inicial es indistinguible de la lesión pulmonar aguda y el SDRA debidos a otras causas, como sepsis, politraumatismo y lesión pulmonar. La LPAAT puede confundirse también con edema pulmonar por sobrecarga de volumen (cap. 45).

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Una vez que se ha realizado el diagnóstico y se ha detenido la aspiración, la evolución posterior es variable. Como la única manera que tiene el pulmón de eliminar el aceite mineral es mediante la expectoración, el paciente debe aprender a realizar ejercicios de tos muchas veces al día durante meses. No se ha demostrado que los expectorantes sean útiles. En algunos casos no controlados se han obtenido buenos resultados con corticoesteroides sistémicos en dosis variables y durante diferentes períodos de tiempo, pero la literatura parece indicar que no se pueden recomendar de forma rutinaria para el tratamiento.



FIGURA 82-1. Neumonía lipoidea en una tomografía computarizada.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Girasek DC, Hargarten S. Prevention of and emergency response to drowning. *N Engl J Med*. 2022;387:1303-8.
2. Luks AM, Hackett PH. Medical conditions and high-altitude travel. *N Engl J Med*. 2022;386:364-73.
3. Divers Alert Network. http://www.diversalertnetwork.org/. Accessed March 10, 2023.
4. Moon RE, Mitchell SJ. Hyperbaric oxygen for decompression sickness. *Undersea Hyperb Med*. 2021;48:195-203.
5. Gigengack RK, Cleffken BI, Loer SA. Advances in airway management and mechanical ventilation in inhalation injury. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020;33:774-80.
6. Huang C-H, Tsai C-S, Tsai Y-T, et al. Extracorporeal life support for severely burned patients with concurrent inhalation injury and acute respiratory distress syndrome: experience from a military medical burn center. *Injury*. 2023;54:124-30.
7. Blagev DP, Harris D, Dunn AC, et al. Clinical presentation, treatment, and short-term outcomes of lung injury associated with e-cigarettes or vaping: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2019;394:2073-83.
8. Rebuli ME, Rose JJ, Noël A, et al. The e-cigarette or vaping product use-associated lung injury epidemic: pathogenesis, management, and future directions: an official American Thoracic Society workshop report. *Ann Am Thorac Soc*. 2023;20:1-17.
9. Hariri LP, Flashner BM, Kanarek DJ, et al. E-cigarette use, small airway fibrosis, and constrictive bronchiolitis. *NEJM Evid*. 2022;1.
10. Werner AK, Koumans EH, Chatham-Stephens K, et al. Hospitalizations and deaths associated with EVALI. *N Engl J Med*. 2020;382:1589-98.
11. Chenoweth JA, Albertson TE, Greer MR. Carbon monoxide poisoning. *Crit Care Clin*. 2021;37:657-72.
12. Liu J, Si Z, Liu J, et al. Clinical and imaging prognosis in patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. *Behav Neurol*. 2020;2020:1719360.
13. Hochberg CH, Semler MW, Brower RG. Oxygen toxicity in critically ill adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204:632-41.
14. Arroyo-Hernández M, Maldonado F, Lozano-Ruiz F, et al. Radiation-induced lung injury: current evidence. *BMC Pulm Med*. 2021;21:9.
15. Rahi MS, Parekh J, Pednekar P, et al. Radiation-induced lung injury—current perspectives and management. *Clin Pract*. 2021;11:410-29.
16. Marin-Corral J, Pascual-Guardia S, Amati F, et al. Aspiration risk factors, microbiology, and empiric antibiotics for patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2021;159:58-72.
17. Cozzi D, Bindo A, Cavigli E, et al. Exogenous lipoid pneumonia: when radiologist makes the difference. *Radiol Med*. 2021;126:22-8.
18. Hu L, Wang B, Zhu B, et al. Risk factors for transfusion-related acute lung injury. *Respir Care*. 2021;66:1029-38.
19. Zeeuw van der Laan EAN, van der Velden S, Porcelijn L, et al. Update on the pathophysiology of transfusion-related acute lung injury. *Curr Opin Hematol*. 2020;27:386-91.
20. Vlaar APJ, Toy P, Fung M, et al. A consensus redefinition of transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*. 2019;59:2465-76.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

EPIDEMIOLOGÍA

Se desconoce la verdadera incidencia de la LPAAT; la incidencia está infraestimada debido a la dificultad para diferenciar la LPAAT de otras causas de insuficiencia respiratoria aguda y a que la evaluación diagnóstica necesaria es laboriosa y costosa. Las incidencias documentadas varían entre 1 de cada 1.000 y 1 de cada 100.000 unidades de hemoderivados transfundidos. El riesgo de LPAAT varía en función del volumen y del tipo de hemoderivado transfundido, siendo los productos combinados los que se asocian a mayor incidencia. De hecho, los factores de riesgo de LPAAT (equilibrio hídrico positivo preexistente, shock, enfermedad multisistémica grave) son los mismos que en un edema pulmonar no cardiógeno (cap. 90).[18] Cada año se notifican a la Food and Drug Administration de EE. UU. solo de 8 a 21 muertes por LPAAT, e incluso las estimaciones liberales que tienen en consideración la infracomunicación indicaron que el número podría ser incluso de 300 al año de una estimación de 25 millones de transfusiones en EE. UU.

BIOPATOLOGÍA

Las manifestaciones fisiológicas de la LPAAT están causadas por ocupación alveolar por líquido y proteínas.[19] Este proceso alveolar se debe al aumento de la permeabilidad microvascular por la lesión endotelial pulmonar mediada por anticuerpos leucocíticos o por el cebado y la activación de los neutrófilos en la circulación pulmonar por sustancias bioactivas.

La LPAAT se produce con mayor frecuencia cuando el antígeno leucocítico humano (HLA) de tipo I o II o los anticuerpos del donante frente a antígenos específicos de los neutrófilos atacan a los leucocitos del receptor, lo que causa la liberación de productos lesivos oxidativos y no oxidativos. La aparición de anticuerpos contra los antígenos HLA se produce muchas veces en mujeres durante la gestación, y la mayor paridad de las donantes de sangre se asocia a aumento del riesgo de LPAAT.

Se piensa que los episodios de LPAAT que se producen en los pacientes que no tienen anticuerpos contra los antígenos HLA ni contra antígenos específicos de neutrófilos ni en el donante ni en el receptor están causados por un proceso en dos fases de cebado y activación de los neutrófilos. Los neutrófilos son cebados y secuestrados en el pulmón por entidades que se producen con frecuencia en los pacientes que precisan hemoderivados, como politraumatismo, cirugía o sepsis. Los neutrófilos cebados son activados después por los lípidos bioactivos y las citocinas almacenadas en los hemoderivados, por lo que se produce una lesión pulmonar y alveolar. Las concentraciones de estos lípidos bioactivos o de estas citocinas pueden aumentar tras el almacenamiento prolongado de los hemoderivados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la mayoría de los casos de las LPAAT se manifiestan de 1 a 2 h tras la transfusión de los hemoderivados, la taquipnea, la hipoxemia, la cianosis, la disnea y la fiebre pueden aparecer durante la transfusión o hasta 6 h después. Con frecuencia se produce hipertensión o hipotensión, en función de la gravedad de la reacción. Puede haber una cantidad abundante de líquido rosado y espumoso de edema. La auscultación pulmonar generalmente muestra crepitantes bilaterales y disminución de los sonidos respiratorios en las zonas declives del pulmón.

DIAGNÓSTICO

En las radiografías simples de tórax se encuentran infiltrados parcheados bilaterales compatibles con edema alveolar, generalmente sin derrame. La gasometría arterial muestra reducción de la PO_2, y los estudios de laboratorio posteriores pueden mostrar trombocitopenia o leucopenia transitoria. El diagnóstico de la LPAAT de tipo I requiere la presencia de lo siguiente: inicio agudo de hipoxemia con PaO_2/FIO_2 inferior a 300 mmHg o saturación menor del 90% con aire ambiental durante una transfusión o en las 6 h siguientes a la misma; infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax; ausencia de signos de hipertensión auricular izquierda; ausencia de lesión pulmonar aguda preexistente antes de la transfusión, y ausencia de relación temporal con un factor de riesgo alternativo de lesión pulmonar aguda.

El diagnóstico de la LPAAT de tipo II (antes conocida como posible LPAAT) se realiza en pacientes que presentaron una lesión pulmonar aguda en las 6 h posteriores a una transfusión y se caracterizaban por un estado respiratorio estable desde 12 h antes, pero mostraban además otro factor de riesgo concurrente de lesión pulmonar aguda o bien una lesión pulmonar aguda leve preexistente.[20] En estas situaciones, una afección pulmonar inflamatoria anterior puede predisponer al paciente a sufrir una LPAAT.

TRATAMIENTO

La mayoría de los casos son autolimitados y se resuelven en horas o días con oxígeno suplementario y tratamiento de apoyo. Para la hipotensión se necesita reposición de volumen, con o sin fármacos vasopresores. La ventilación mecánica debe manejarse como en cualquier otro caso de lesión pulmonar aguda, con una estrategia de ventilación con volumen corriente bajo para evitar una lesión pulmonar adicional inducida por el respirador. Debe intentarse inducir la diuresis con precaución, e incluso puede ser perjudicial debido a que las presiones de llenado intravascular son con frecuencia bajas.

PRONÓSTICO

La mortalidad de la LPAAT es de aproximadamente el 5%. Si puede identificarse un donante implicado, el receptor no debe recibir ninguna otra transfusión de este donante, pero los pacientes no tienen mayor riesgo de episodios posteriores de LPAAT tras transfusiones de donantes no implicados.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, et al. Hypothermia versus normothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2021;384:2283-94.

A2. McIntosh SE, Hemphill M, McDevitt MC, et al. Reduced acetazolamide dosing in countering altitude illness: a comparison of 62.5 vs 125 mg (the RADICAL trial). *Wilderness Environ Med*. 2019;30:12-21.

A3. Lipman GS, Jurkiewicz C, Burnier A, et al. A randomized controlled trial of the lowest effective dose of acetazolamide for acute mountain sickness prevention. *Am J Med*. 2020;133:e706-15.

A4. Nieto Estrada VH, Molano Franco D, Medina RD, et al. Interventions for preventing high altitude illness: part 1. Commonly-used classes of drugs. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6 CD009761.

A5. Burns P, Lipman GS, Warner K, et al. Altitude sickness prevention with ibuprofen relative to acetazolamide. *Am J Med*. 2019;132:247-51.

A6. Nepal G, Yadav JK, Rehrig JH, et al. Efficacy and safety of inhaled budesonide on prevention of acute mountain sickness during emergent ascent: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Emerg Med*. 2020;20:38.

A7. Sharma S, Gralla J, Ordonez JG, et al. Acetazolamide and N-acetylcysteine in the treatment of chronic mountain sickness (Monge's disease). *Respir Physiol Neurobiol*. 2017;246:1-8.

A8. Simancas-Racines D, Arevalo-Rodriguez I, Osorio D, et al. Interventions for treating acute high altitude sickness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6 CD009567.

A9. Schjørring OL, Klitgaard TL, Perner A, et al. Lower or higher oxygenation targets for acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2021;384:1301-11.

83 SARCOIDOSIS

MICHAEL C. IANNUZZI

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La sarcoidosis, una enfermedad granulomatosa sistémica de causa desconocida, se caracteriza por unas manifestaciones clínicas y una evolución variables. Más del 90% de los pacientes tienen afectación torácica con aumento del tamaño de los ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares o neumopatía parenquimatosa, aunque puede estar afectado cualquier órgano. Las manifestaciones y la evolución varían desde enfermedad asintomática con resolución espontánea hasta insuficiencia orgánica e incluso la muerte.

EPIDEMIOLOGÍA

La sarcoidosis se produce en todo el mundo, afecta a personas de todos los grupos sociales y étnicos, y puede manifestarse a cualquier edad. La sarcoidosis habitualmente aparece antes de los 50 años de edad, y su incidencia alcanza un máximo a los 20-39 años. La incidencia de sarcoidosis fluctúa en todo el mundo, muy probablemente debido a las diferencias de las manifestaciones de la enfermedad y de los métodos de seguimiento utilizados. La incidencia anual de sarcoidosis es máxima en los países europeos septentrionales, donde es de 5-40 casos por cada 100.000 personas. La incidencia de Japón es de aproximadamente 1-2 casos por cada 100.000 personas. En EE. UU., la incidencia anual ajustada en afroamericanos es aproximadamente 3,5 veces mayor que en estadounidenses blancos (35,5 casos por cada 100.000 en comparación con 10,9 por cada 100.000). Independientemente del grupo étnico o racial, la sarcoidosis afecta con más frecuencia a mujeres. La baja incidencia descrita en algunas regiones como África, China, India y Rusia se puede deber a una disminución del acceso a la asistencia sanitaria, a un seguimiento mínimo y al diagnóstico erróneo de sarcoidosis como tuberculosis o lepra.

Las mujeres negras de EE. UU. tienen el mayor riesgo de presentar sarcoidosis a lo largo de toda la vida (2,7%). En hombres y mujeres de raza negra, la sarcoidosis se produce en fases más tardías de la vida, alcanza su máximo en la cuarta década y tiene más probabilidad de ser crónica y mortal. El nivel socioeconómico no afecta a la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

incidencia de la sarcoidosis, aunque unos ingresos bajos y otras barreras económicas a la asistencia se asocian a sarcoidosis más grave, incluso después de ajustar la edad, el sexo y la raza o el grupo étnico.

La sarcoidosis se agrega en familias.[1] Un estudio de registro escandinavo de 210 parejas de gemelos identificó un riesgo 80 veces mayor de sarcoidosis en los gemelos monocigotos comparado con un aumento de 7 veces en los dicigotos. Se produce sarcoidosis familiar en el 10% de los casos de Países Bajos, el 7,5% en Alemania, el 6% en el Reino Unido, el 4,7% en Finlandia y el 0,8% en España. En EE. UU., los pacientes con sarcoidosis tienen una probabilidad 5 veces mayor que los testigos de tener hermanos o progenitores con sarcoidosis. Sin embargo, menos del 1% de los familiares en primer grado de pacientes con sarcoidosis están afectados, por lo que el cribado para detectar la enfermedad en familiares asintomáticos es ineficaz.

BIOPATOLOGÍA

La formación y acumulación de granulomas representa la alteración anatomopatológica básica de la sarcoidosis (e-fig. 83-1). Los granulomas sarcoideos son acumulaciones muy organizadas de macrófagos y células epitelioides derivadas de macrófagos, todos ellos rodeados por linfocitos. Las células epitelioides fusionadas, que se transforman en células gigantes multinucleadas, con frecuencia se encuentran dispersas en todo el granuloma. Este aspecto estructural indica que el granuloma se ha ensamblado para contener al factor incitador.

La formación de granulomas comienza con el procesamiento, mediado por los antígenos HLA, de antígenos por los macrófagos. Después se produce activación de los linfocitos T, con expansión oligoclonal de linfocitos $CD4^+$ (cooperadores-inductores). Estos linfocitos $CD4^+$, principalmente del fenotipo T_H1, producen interleucina 2 (IL-2) e interferón γ (IFN-γ). Una compleja interrelación de citocinas, junto con el factor de necrosis tumoral α derivado de los macrófagos, organiza las células inflamatorias para que formen granulomas. Otros fenotipos de linfocitos T, los linfocitos T_H17 y T reguladores (Treg), ayudan a orquestar la formación, perpetuación y resolución de los granulomas sarcoideos.[2] La actividad de los linfocitos Treg, que puede abolir la producción de IL-2 e inhibir la proliferación de linfocitos T, es probablemente responsable de la paradoja inmunitaria que existe en la sarcoidosis. Los pacientes sufren a menudo anergia, como indica una respuesta suprimida a la tuberculina, a pesar de la inflamación granulomatosa activa. Aunque la sarcoidosis es predominantemente una enfermedad causada por los linfocitos T, la presencia de hiperglobulinemia policlonal, el aumento en el número de linfocitos B circulantes y una respuesta clínica a los tratamientos contra los linfocitos B indican que también los linfocitos B desempeñan un papel.

En algunos casos, debido probablemente a inflamación no controlada, los fibroblastos y el colágeno envuelven los granulomas y llevan a la fibrosis, lo que en parte puede deberse a una respuesta de curación no inflamatoria a la lesión epitelial. El proceso fibrótico altera irreversiblemente la arquitectura de los órganos y su función.

Es probable que la sarcoidosis se deba a múltiples agentes causales, y no a un único patógeno. Se sospecha de los antígenos transportados por el aire porque los pulmones, seguidos por los ojos y la piel, son los órganos que están afectados con más frecuencia. Hay datos a favor del origen microbiano de los antígenos porque la sarcoidosis se produce de manera esporádica en agregados y aparece en todo el mundo. La sarcoidosis puede recidivar en los órganos trasplantados y aparecer en receptores de tejidos de donantes con sarcoidosis. Existe una asociación moderada entre varias exposiciones ambientales y el riesgo de sarcoidosis, en todos los casos con valores de razón de posibilidades de aproximadamente 1,5: mohos o mildiu, olor a rancio en el puesto de trabajo, empleo agrícola e industrias que utilizan pesticidas. Los estudios epidemiológicos apuntan a una posible asociación causal entre la sarcoidosis y la exposición laboral a determinadas sustancias.[3] Las micobacterias y las propionibacterias han sido candidatas desde hace tiempo como antígenos sarcoideos causales,[4] aunque aún no se ha demostrado firmemente una causa infecciosa de la sarcoidosis.

Se ha implicado como factores de riesgo genéticos de sarcoidosis a los genes del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y a genes no relacionados con el MHC y localizados en el brazo corto del cromosoma 6p. Los alelos HLA-DQB1*0201 y HLA-DRB1*0301 tienen una estrecha asociación con la evolución aguda de la enfermedad y con un buen pronóstico. El haplotipo HLA-DRB1*1501/DQB1*0602 predice una evolución crónica con sarcoidosis pulmonar grave.[5] Los estudios pangenómicos y la secuenciación pangenómica han identificado varios genes candidato, como *ANXA11* (anexina A11), *BTNL2* (gen 2 similar a la butirofilina), *Notch 4* (proteína neurógena análoga a locus Notch 4), *Rab-23* (proteína relacionada con Ras), factor asociado a *XIAP (XAF1)*, cinasa Janus 2 *(Jak2)*, dominio BTB y homología CNC 2 *(BACH2)*, y factor citosólico neutrofílico 1 *(NCF1)*.[6]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes pueden consultar con afectación de cualquier órgano, con o sin enfermedad intratorácica asociada. La gravedad de los síntomas y de la disfunción orgánica también es variable, y hasta el 30-50% de los pacientes no tienen síntomas en el momento del diagnóstico. Las manifestaciones clínicas también varían según la etnicidad, la raza y el sexo, además del sistema orgánico particular afectado de manera predominante.

La sarcoidosis muchas veces llama la atención por primera vez durante un cribado sistemático cuando se detectan ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares aumentados

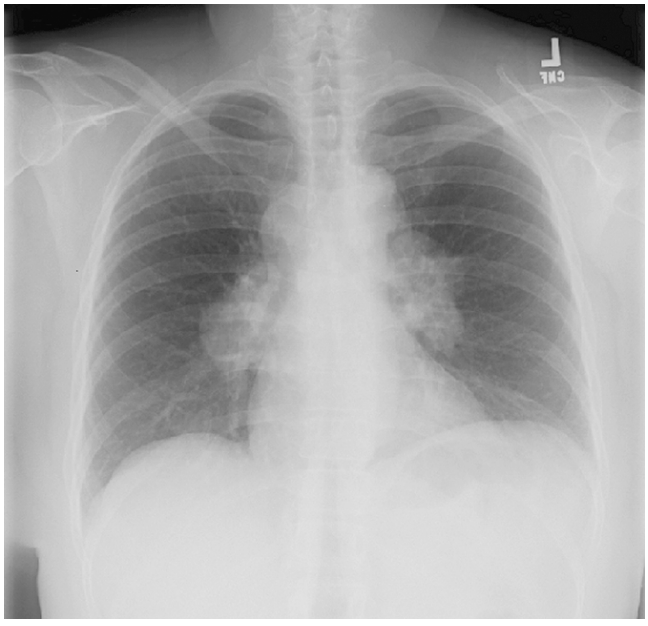

FIGURA 83-1. **Radiografía de tórax que muestra una enfermedad en estadio 1 con aumento del tamaño de los ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares.**

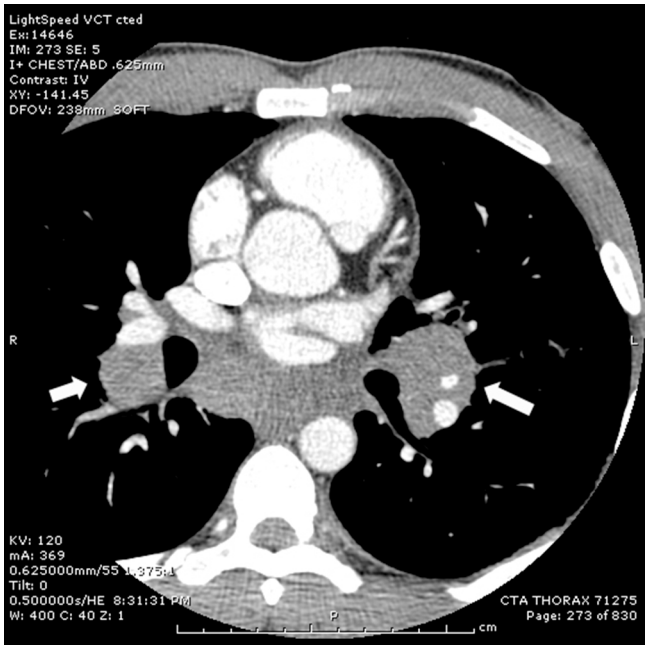

FIGURA 83-2. **Tomografía computarizada de tórax que muestra una adenopatía hiliar típica *(flechas)*, que se correlaciona con un estadio 1.**

de tamaño en una radiografía de tórax (figs. 83-1 y 83-2). Los pacientes sintomáticos habitualmente refieren sudores nocturnos y adelgazamiento. La astenia, que puede estar relacionada con la inflamación, la depresión, la neuropatía de fibra pequeña y el uso de corticoesteroides, sigue siendo a menudo un problema destacado y puede conducir a un deterioro de la calidad de vida.

La sarcoidosis sintomática se puede manifestar de manera insidiosa o como una enfermedad aguda. El síndrome de Löfgren, una forma aguda de la enfermedad, supone la aparición de eritema nudoso (v. fig. 407-24), artritis y adenopatías hiliares bilaterales. En el síndrome de Löfgren puede haber también fiebre y uveítis. El eritema nudoso se produce principalmente en mujeres, mientras que la artritis predomina en hombres.

Enfermedad del aparato respiratorio

Más del 90% de los pacientes tienen afectación del aparato respiratorio, en ocasiones con síntomas y a veces con alteraciones radiográficas asintomáticas. Los síntomas respiratorios más frecuentes son tos seca y disnea. El dolor torácico, cuando está presente, es vago e inespecífico.

Se produce enfermedad del aparato respiratorio superior en el 2-6% de los pacientes, y la mayoría tienen afectación de la mucosa nasal. La enfermedad grave del aparato res-

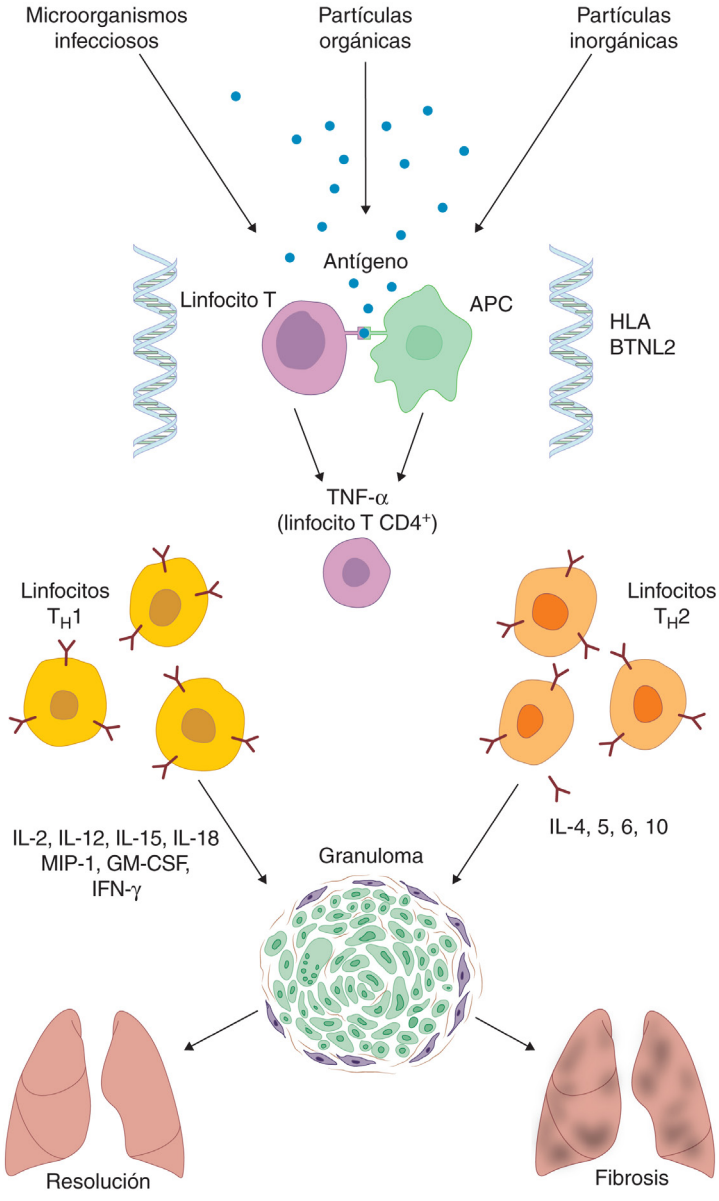

E-FIGURA 83-1. Inmunopatogenia de la sarcoidosis. APC, célula presentadora de antígeno; *BTNL2,* gen 2 similar a la butirofilina; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; IFN-γ, interferón γ; IL, interleucina; MIP-1, proteína inflamatoria del macrófago 1; TNF-α, factor de necrosis tumoral α.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 83-1 ESTADIFICACIÓN EN LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

Estadio 0: normal
Estadio 1: adenopatías hiliares bilaterales, a menudo con adenopatías paratraqueales derechas
Estadio 2: adenopatías hiliares bilaterales e infiltrados parenquimatosos
Estadio 3: infiltrados parenquimatosos sin linfoadenopatía
Estadio 4: enfermedad parenquimatosa avanzada con fibrosis; posiblemente haya panalización, quistes, ampollas y bronquiectasias por tracción

piratorio superior puede producir anosmia, erosión del cartílago septal y deformidad nasal. La afectación supraglótica y glótica puede causar estridor, disfonía, tos y disfagia.

La exploración del tórax muestra pocos hallazgos o es normal. Las sibilancias localizadas indican enfermedad granulomatosa endobronquial, mientras que las sibilancias difusas indican enfermedad hiperreactiva de la vía respiratoria. Pueden auscultarse crepitantes cuando hay bronquiectasias y fibrosis, y hemoptisis cuando hay bronquiectasias o enfermedad cavitada.

El hallazgo radiográfico más frecuente es el aumento del tamaño de los ganglios linfáticos intratorácicos, con o sin afectación del parénquima pulmonar. Las linfoadenopatías mediastínicas sin adenopatías hiliares son muy infrecuentes. El aumento del tamaño de los ganglios linfáticos hiliares habitualmente es asimétrico, y menos del 3% de los pacientes tienen aumento unilateral del tamaño. Es frecuente el aumento simultáneo del tamaño de los ganglios paratraqueales derechos y de la ventana aortopulmonar.

Tradicionalmente se subdivide la radiografía de tórax en cinco estadios (tabla 83-1), pero estos no reflejan necesariamente la gravedad ni la progresión cronológica de la enfermedad, particularmente cuando hay enfermedad extratorácica. Además, el 50-94% de los pacientes tienen linfoadenopatía hiliar o mediastínica en la tomografía computarizada (TC), independientemente de su estadio en una radiografía de tórax simple.

La TC de tórax puede mostrar nódulos, opacidades en vidrio esmerilado, bronquiectasias, quistes y engrosamiento de la superficie pleural (fig. 83-3). En los casos más avanzados, los pacientes desarrollan cambios fibróticos (fig. 83-4) y signos de hipertensión pulmonar (fig. 83-5). Sin embargo, en general la TC añade poco al diagnóstico y el tratamiento, en particular en los pacientes que tienen radiografía de tórax en estadio 1. No existen pruebas de que los cambios en la TC ayuden a guiar el tratamiento. Se puede justificar la TC cuando hay hallazgos clínicos y radiográficos de tórax atípicos, cuando se encuentra una radiografía de tórax normal durante la evaluación de la sospecha de enfermedad extratorácica o cuando se sospechan complicaciones.

La sarcoidosis endobronquial puede producir estenosis bronquial y neumonía obstructiva recurrente. El derrame pleural es infrecuente en la radiografía de tórax (1-3% de los pacientes). Puede producirse hipertensión pulmonar (cap. 69) como complicación de la sarcoidosis, particularmente cuando hay fibrosis pulmonar.

Enfermedad cutánea

Se produce enfermedad cutánea en el 25-35% de los pacientes, aunque con frecuencia se diagnostican erróneamente las lesiones porque se pueden manifestar como máculas, pápulas, placas, lesiones subcutáneas, áreas de aumento o disminución de la pigmentación y ulceraciones.[7] Las lesiones se encuentran habitualmente en la parte superior de la espalda, la nuca y las extremidades (fig. 83-6), y tienen predilección por las cicatrices y los tatuajes. La manifestación cutánea más frecuente es una erupción maculopapulosa formada por lesiones firmes, de color carne o violáceas, con predilección por los párpados y la región perioral. Puede haber afectación del cuero cabelludo con alopecia. Las lesiones cutáneas en pacientes afroamericanos con frecuencia dejan cicatrices hiperpigmentadas y áreas pálidas o despigmentadas.

Se observa eritema nudoso en aproximadamente el 10% de los pacientes, habitualmente como parte del síndrome de Löfgren. Se manifiesta como lesiones nodulares subcutáneas dolorosas a la presión, calientes, rojas y elevadas, la mayoría de las veces en la cara anterior de las piernas, aunque a veces también en los brazos y las nalgas (v. fig. 407-24). Las lesiones persisten durante 1 a 3 semanas y pueden recidivar. Las lesiones del eritema nudoso habitualmente se caracterizan por paniculitis septal inespecífica sin granulomas sarcoideos, por lo que la biopsia habitualmente no es útil. El eritema nudoso se asocia a buen pronóstico, de manera que la sarcoidosis se resuelve en hasta el 85% de los pacientes en un plazo de 2 años.

El lupus pernio (fig. 83-7) está formado por placas y nódulos indurados y abultados, de color violáceo y de evolución crónica, distribuidos alrededor de la nariz, las mejillas, los labios y las orejas; es específico de la sarcoidosis. Los pacientes con lupus pernio tienen la mayoría de las veces evolución crónica, neumopatía fibrótica y enfermedad del aparato respiratorio superior.

Enfermedad ocular

Más del 25% de los pacientes tienen enfermedad ocular (cap. 391), y puede estar afectada cualquier parte del ojo y sus anexos. Las mujeres son más propensas a sufrir una afectación ocular. El ojo seco, la manifestación ocular más frecuente, no afecta

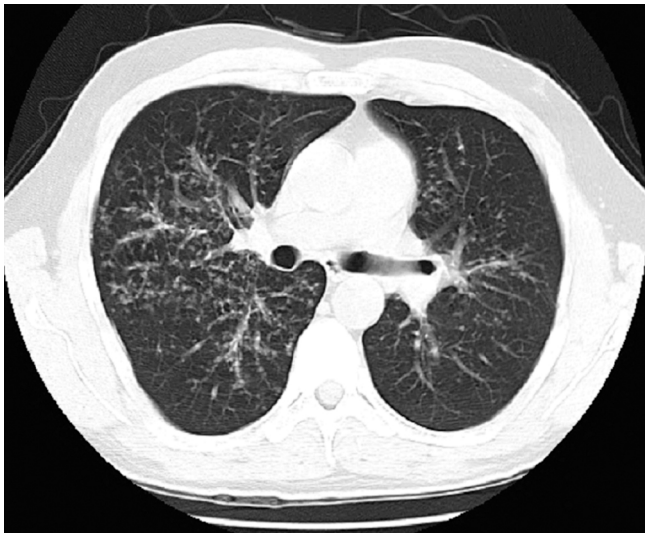

FIGURA 83-3. Tomografía computarizada de alta resolución de tórax que muestra numerosos nódulos pequeños con distribución predominantemente broncovascular.

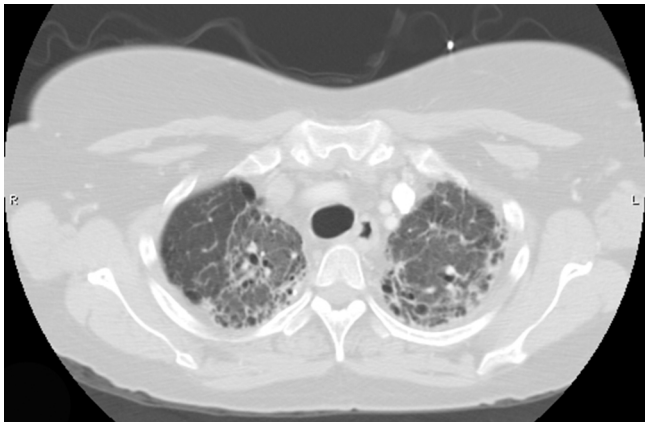

FIGURA 83-4. Tomografía computarizada de tórax en la que se observan cambios fibróticos en los lóbulos superiores con bronquiectasias.

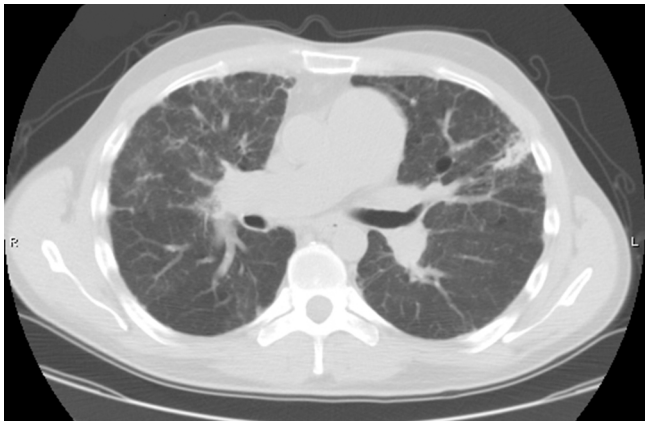

FIGURA 83-5. Tomografía computarizada de tórax en la que se observa fibrosis bilateral difusa a lo largo de una importante dilatación de la arteria pulmonar, presumiblemente por hipertensión pulmonar.

generalmente a la visión. Es frecuente el aumento del tamaño de las glándulas lagrimales y la afectación de la conjuntiva; esta última supone la presencia de nódulos de color amarillo pálido con granulomas en la biopsia. Es infrecuente la enfermedad de la córnea. La uveítis anterior aguda se manifiesta con dolor, fotofobia, lagrimeo y enrojecimiento. La uveítis anterior crónica, que es más frecuente que la uveítis aguda, puede tener síntomas mínimos. La uveítis posterior, que se produce en aproximadamente el 30% de los pacientes con sarcoidosis ocular, se acompaña con frecuencia de afectación del sistema nervioso central. Pueden producirse lesiones coroideas en cualquier parte del fondo de ojo, y pueden ser multifocales. En el 10-15% de los pacientes con uveítis están alterados los segmentos anterior y posterior.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

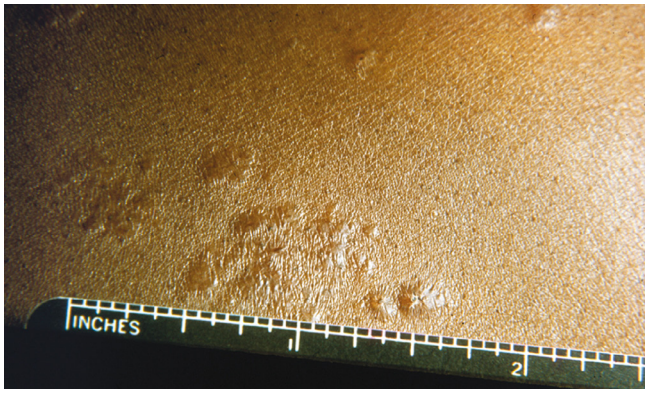

FIGURA 83-6. Lesiones cutáneas de la sarcoidosis. Pueden producirse lesiones sarcoideas en cualquier lugar. Las pápulas de este paciente tienen aspecto céreo y están localizadas en la parte superior de la espalda.



FIGURA 83-7. *Lupus pernio* es el término que se utiliza para describir las lesiones cutáneas infiltrantes que afectan a la nariz, las mejillas y las orejas en la sarcoidosis crónica.

La uveítis puede ser un indicador de los signos no oculares de la sarcoidosis y puede preceder al diagnóstico de sarcoidosis en décadas. La uveítis anterior crónica puede producir cataratas y glaucoma. El síndrome de Heerfordt está formado por uveítis anterior acompañada de aumento del tamaño de las glándulas parótidas y fiebre.

Cardiopatía

Se encuentran granulomas cardíacos en alrededor del 25% de los pacientes con sarcoidosis examinados en la necropsia, y la resonancia magnética (RM) cardíaca y la tomografía por emisión de positrones (PET) revelan una sarcoidosis cardíaca en el 25-30% de los pacientes con una sarcoidosis sistémica en EE. UU. y casi en el 60% en Japón. La sarcoidosis cardíaca puede ser la única manifestación de la sarcoidosis en alrededor del 25% de los pacientes. En la sarcoidosis cardíaca (cap. 47), los granulomas infiltran la mayoría de las veces la pared libre del ventrículo izquierdo. La siguiente alteración más frecuente es la infiltración por los granulomas sarcoideos del tabique interventricular, con afectación frecuente del sistema de conducción. Las manifestaciones cardíacas incluyen bloqueo auriculoventricular, arritmias ventriculares, disfunción ventricular izquierda y muerte súbita.[8]

Enfermedad neurológica

Se encuentran granulomas del sistema nervioso en hasta el 25% de los pacientes a los que se realiza una autopsia, aunque solo el 10% de los pacientes tienen síntomas neurológicos (tabla 83-2). En aquellos con enfermedad neurológica, los síntomas y signos neurológicos preceden al diagnóstico de la sarcoidosis en hasta el 75% de los pacientes, y pueden ser la única manifestación de sarcoidosis.[9]

TABLA 83-2 NEUROSARCOIDOSIS

Neuropatías craneales
VII: parálisis del nervio facial (unilateral, bilateral)
II: nervio óptico (unilateral y bilateral)
VIII: pérdida auditiva
Otras neuropatías craneales
Mielopatía (sensitiva y motora)
Convulsiones
Meningitis basal
Diabetes insípida central
Panhipopituitarismo
Masa intraparenquimatosa
Hidrocefalia
Neuropatía periférica

La neurosarcoidosis tiene predilección por la base del encéfalo, el hipotálamo y la glándula hipófisis. Cuando la glándula hipófisis está afectada, las anomalías más frecuentes son las deficiencias de gonadotropinas (cap. 205) y de tirotropina, así como la hiperprolactinemia. Puede producirse mielopatía en cualquier parte de la médula espinal, y conlleva mal pronóstico. La neuropatía periférica (cap. 388) se puede manifestar como mononeuropatía o polineuropatía.

Hígado y bazo

La enfermedad hepática es el doble de frecuente en afroamericanos que en estadounidenses blancos.[10] Los síntomas de la hepatopatía son infrecuentes, aunque el dolor abdominal y el prurito son los síntomas más habituales. Refieren fiebre, adelgazamiento e ictericia menos del 5% de los pacientes que tienen enfermedad hepática. Aproximadamente el 20% de los pacientes tendrán hepatomegalia en la exploración física, y el 35% tendrán elevación de la concentración plasmática de aminotransferasas o de fosfatasa alcalina. La sarcoidosis puede producir raras veces (< 1%) hepatopatía progresiva que da lugar a hipertensión portal con hemorragia por varices; también puede haber síndrome hepatopulmonar con hipoxemia refractaria, cirrosis e insuficiencia hepática.

Se encuentra esplenomegalia en la exploración física del 5-15% de los pacientes con sarcoidosis. La esplenomegalia masiva es poco frecuente.

Huesos y articulaciones

La mayoría de los pacientes refieren artralgias, aunque solo aproximadamente el 35% llegan a tener artritis. La artritis sarcoidea aguda (cap. 254) supone la presencia de periartritis de articulaciones grandes, particularmente de tobillos y rodillas, y habitualmente se produce con el síndrome de Löfgren.[11] Estos pacientes muchas veces refieren dificultad para caminar por el dolor articular. La artritis sarcoidea aguda habitualmente persiste durante hasta 3 meses, aunque es autolimitada. La artritis sarcoidea crónica con infiltración granulomatosa directa de la membrana sinovial es infrecuente. La sarcoidosis ósea ocurre en el 3-13% de los pacientes y habitualmente no produce síntomas.

Metabolismo del calcio

El aumento de la actividad de la 1α-hidroxilasa en los macrófagos que hay dentro de los granulomas y los alvéolos convierte la 25-hidroxivitamina D en la forma activa, la 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol), lo que da lugar a una mayor absorción intestinal de calcio en hasta el 50% de los pacientes, y pueden causar litiasis renal (cap. 111), nefrocalcinosis con insuficiencia renal e hipercalciuria (calcio urinario > 300 mg/24 h), con o sin hipercalcemia (cap. 227). En la sarcoidosis crónica, el 10-14% de los pacientes tienen al menos un cálculo renal sintomático.

Enfermedad renal

La enfermedad renal, distinta a la que produce la alteración de la regulación del metabolismo del calcio, se produce en menos del 1% de los pacientes. Las enfermedades renales pueden incluir nefritis intersticial granulomatosa, enfermedad glomerular, disfunción tubular renal, enfermedad vasculorrenal y uropatía obstructiva. La nefritis intersticial granulomatosa es más frecuente en hombres blancos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sarcoidosis se retrasa a menudo debido a que puede confundirse con infecciones, tumores o enfermedades autoinmunitarias.[12] Este diagnóstico se debe basar en hallazgos clínicos y radiográficos compatibles, respaldados por datos histológicos de granulomas no caseificados en uno o más órganos, sin ninguna partícula u organismo extraño.[13] Cuando hay un antecedente laboral compatible con exposición a berilio (cap. 81), como empleo en la industria aeroespacial, de automoción, cerámica o de ordenadores, es necesario un estudio adicional porque la enfermedad crónica por berilio no se puede distinguir clínica e histológicamente de la sarcoidosis.

Se puede hacer un diagnóstico de sarcoidosis con una certeza razonable sin confirmación histológica en pacientes que consultan con síndrome de Löfgren.[14] En todos los demás casos se debe obtener una muestra de biopsia de un órgano afectado. Se ha de conseguir una muestra del órgano cuya biopsia sea más segura, como piel, ganglios linfáticos periféricos, glándulas lagrimales o conjuntiva.

Hasta el 65% de los pacientes tendrán granulomas en la biopsia hepática, pero los granulomas hepáticos (cap. 137) se producen con frecuencia con otros trastornos, como la infección y la hepatitis inducida por fármacos. Como resultado, el diagnóstico de la sarcoidosis no debe basarse únicamente en la detección de los granulomas hepáticos.

Si para establecer el diagnóstico hay que obtener muestras intratorácicas, el método preferido consiste en la aspiración con aguja fina de adenopatías intratorácicas bajo control ecográfico endobronquial, con un rendimiento diagnóstico del 80% o más. La ecografía endobronquial permite visualizar estructuras mediastínicas como la región subcariniana, el espacio paraesofágico y la ventana aortopulmonar. Cuando esté disponible, debería realizarse una evaluación citológica rápida *in situ* para valorar la idoneidad de la muestra y orientar la necesidad de hacer aspirados adicionales con aguja, o biopsias endobronquiales o transbronquiales. En términos generales, la broncoscopia y la aspiración con aguja fina bajo control ecográfico endobronquial han desbancado otros métodos más invasivos, como la mediastinoscopia o las biopsias quirúrgicas toracoscópicas con la ayuda del vídeo.

Se observa linfocitosis con recuento granulocítico normal o bajo en una muestra de lavado broncoalveolar en más del 85% de los pacientes (cap. 73). El cociente CD4/CD8 está elevado en el lavado broncoalveolar de aproximadamente el 50% de los pacientes con sarcoidosis, aunque los hallazgos del lavado broncoalveolar son inespecíficos y no se deben utilizar para diagnosticar la sarcoidosis. Los hallazgos del lavado broncoalveolar no permiten predecir el diagnóstico ni la respuesta al tratamiento con corticoides.

Los granulomas sarcoideos producen enzima conversora de la angiotensina (ECA). Aunque la concentración plasmática de ECA está elevada en el 60% de los pacientes con sarcoidosis, la utilidad de este parámetro para el diagnóstico de sarcoidosis sigue siendo escasa porque los valores predictivos positivo y negativo son de tan solo aproximadamente el 84 y el 74%, respectivamente.

A los pacientes se les debe realizar de manera sistemática un estudio funcional pulmonar, que muchas veces no se correlaciona con el estadio de la radiografía de tórax. Por ejemplo, las pruebas funcionales pulmonares pueden ser anormales incluso en pacientes con radiografía de tórax normal. La capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) es habitualmente la primera alteración que se detecta y la última que se normaliza durante la remisión. Una DLCO menor del 50% del valor predicho se asocia a desaturación de oxígeno inducida por el esfuerzo y debe llevar a un estudio formal de la saturación del oxígeno con el ejercicio.

Aproximadamente dos tercios de los pacientes tienen limitación al flujo aéreo en la consulta inicial. La espirometría habitualmente indica disfunción ventilatoria restrictiva con reducción de la capacidad vital forzada (CVF) y del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEM_1). Al menos el 50% de los pacientes tienen también enfermedad obstructiva de las vías respiratorias. Se encuentra hiperreactividad bronquial, que se mide por un aumento de la sensibilidad a la metacolina, en hasta el 83% de los pacientes. En aquellos que tienen hallazgos espirométricos anormales en el momento del diagnóstico, la espirometría vuelve a la normalidad en el 80%. Se han descrito alteraciones de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar en cerca del 50% de los pacientes con sarcoidosis. Puede haber alteraciones como limitación ventilatoria con el esfuerzo y aumento del gradiente alveoloarterial de O_2. La CVF es la mejor prueba única para detectar afectación respiratoria y se correlaciona bien con el VEM_1, la capacidad pulmonar total y la DLCO.

Como la enfermedad ocular es frecuente y puede producir pérdida de visión, se debe realizar sistemáticamente una exploración ocular completa con lámpara de hendidura y estudio fundoscópico en la evaluación inicial y después cada año en pacientes con enfermedad sistémica activa.

Se debe realizar un electrocardiograma (ECG) en la consulta inicial. Hay que hacer un cribado para detectar síntomas cardíacos (palpitaciones, mareo y síncope) durante la evaluación inicial y sistemáticamente durante las visitas de seguimiento si la enfermedad está activa. Cualquier síntoma cardíaco o alteración del ECG debe llevar a un seguimiento adicional de los episodios cardíacos (cap. 49) y al estudio mediante ecocardiografía (cap. 43).

La PET con el uso del marcador ^{18}F-FDG, combinada con TC (PET/TC), puede mostrar la captación por macrófagos con actividad metabólica dentro de los granulomas. Este abordaje se ha mostrado muy sensible para el diagnóstico de la sarcoidosis y puede mostrar granulomas activos en los pacientes con radiografías de tórax en estadio 0, así como en los que presentan una fibrosis acusada.[15]

Si se sospecha una afectación cardíaca, se deberá realizar una PET (v. e-fig. 44-3) o una RM cardíaca con contraste, de forma independiente o simultánea.[16] La biopsia endomiocárdica, que puede considerarse en casos con una sospecha alta con resultados de estudios de imagen no diagnósticos, tiene un rendimiento diagnóstico inferior al 20% debido a que la afectación cardíaca es parcheada y suele alcanzar su máxima densidad en el ventrículo izquierdo y en el tabique interventricular basal, zonas en las que se evitan las biopsias endomiocárdicas. La biopsia endomiocárdica dirigida guiada por RM cardiovascular en directo puede reducir el error de muestreo.

Un diagnóstico definitivo de neurosarcoidosis requiere una confirmación histológica de los granulomas no caseificantes en el tejido afectado. Un probable diagnóstico de neurosarcoidosis exige hallazgos compatibles en la resonancia magnética y la presentación clínica, la exclusión de otras enfermedades neurológicas y la confirmación histológica de la sarcoidosis en otro lugar. La confirmación histológica de la enfermedad en otro lugar, que puede detectarse mediante una tomografía, apoya el diagnóstico de la neurosarcoidosis. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra habitualmente inflamación linfocítica inespecífica (cap. 381). La glucosa del LCR puede ser de tan solo 14 mg/dl, con un recuento leucocítico de hasta 350 leucocitos/µl y una concentración de proteínas de hasta 670 mg/dl. La concentración de ECA en el LCR no es sensible ni específica. Hay elevación de las bandas de inmunoglobulinas oligoclonales en el LCR en un tercio de los pacientes, lo que dificulta la diferenciación entre sarcoidosis y esclerosis múltiple (cap. 380).

En la radiografía simple, la mayoría de las lesiones esqueléticas de la sarcoidosis se ven en los huesos pequeños de manos y pies. La RM y la PET muestran una afectación mucho mayor del esqueleto axial y de los huesos largos, y la sarcoidosis ósea puede tener un aspecto similar a la enfermedad metastásica en la PET.

Sarcoidosis inducida por fármacos y reacción similar a la sarcoidosis

Los interferones de tipo 1, IFN-α e IFN-β, que se utilizan para tratar la hepatitis viral (cap. 135), la esclerosis múltiple (cap. 380) y distintas enfermedades autoinmunitarias y neoplasias malignas, pueden aumentar las citocinas de los linfocitos T_H1, el IFN-γ y la IL-2, y raras veces (< 1-5%) producen sarcoidosis.[17] La mayoría de los casos descritos de sarcoidosis inducida por interferón se producen en los primeros 6 meses de tratamiento y se manifiestan principalmente con afectación pulmonar y cutánea. Paradójicamente, pacientes que reciben fármacos contra el TNF-α para varias enfermedades autoinmunitarias también han sufrido sarcoidosis. También se ha informado de un síndrome similar a la sarcoidosis con la utilización de inmunomoduladores monoclonales, como el tocilizumab y el adalimumab, así como con el uso de inhibidores de los puntos de control (antimuerte celular programada [PD-1]) para tratar el melanoma metastásico.[18]

TRATAMIENTO

Como todavía no se ha identificado el agente responsable ni se han establecido firmemente los factores de riesgo genéticos, no hay ningún método para prevenir la sarcoidosis. La mayoría de los pacientes con sarcoidosis no están incapacitados por su enfermedad, por lo que la decisión de recomendar un tratamiento debe sopesar los riesgos de la utilización de corticoides (cap. 28), que son el tratamiento más frecuente, con los posibles efectos beneficiosos (tabla 83-3).[19,20] La hipercalcemia, la cardiopatía y la enfermedad neurológica son indicaciones de tratamiento, y es adecuado un tratamiento inmediato siempre que esté amenazado el funcionamiento de un órgano o cuando los síntomas sean intensos. La detección de inflamación granulomatosa en la exploración física, la biopsia o el estudio de imagen, o la elevación de la concentración sérica de ECA, no es un dato indicativo de la necesidad de tratamiento.

Sarcoidosis pulmonar

Se recomienda tratar a aquellos pacientes que experimenten un declive progresivo de su función pulmonar, que a veces se acompaña de cambios progresivos en el diagnóstico por imagen torácico. El tratamiento recomendado inicial habitualmente es prednisona oral a una dosis de 20-40 mg al día durante 3 meses. La respuesta al tratamiento viene indicada por la mejoría de los síntomas o de medidas objetivas, como disminución del tamaño y el número de lesiones cutáneas, aumento de la CVF o disminución de las lesiones cardíacas o encefálicas detectables. Cuando hay afectación pulmonar, los esteroides mejoran los síntomas, los resultados de las pruebas funcionales pulmonares y los hallazgos de la radiografía de tórax. Si se observa una respuesta a los 3 meses, se debe reducir progresivamente la dosis de prednisona hasta 10-15 mg al día durante otros 6-9 meses, y después se debe suspender.

A menudo, la sarcoidosis activa se acompaña de astenia y baja calidad de vida. Un pequeño ensayo con asignación aleatoria encontró que las dosis bajas de dexametasona (1 mg una vez al día) pueden reducir la astenia y mejorar la calidad de vida.[A1] Los corticoesteroides inhalados deben usarse solo en los pacientes con hiperreactividad bronquial o tos persistente. Al igual que en otras enfermedades respiratorias crónicas, debe tenerse en cuenta la rehabilitación pulmonar, especialmente en los pacientes con fibrosis pulmonar (estudio de imagen de tórax en estadio 4).[A2]

Debido a que puede producirse una recidiva después de suspender el tratamiento en entre el 30 y el 80% de los pacientes, hay que seguir a los pacientes de cerca durante 1-2 años tras suspender el tratamiento. Las indicaciones para reiniciar el tratamiento son las mismas que las utilizadas para iniciarlo. Cuando están indicados el tratamiento o el retratamiento, es poco probable que los ciclos cortos de dosis altas de esteroides (en fase aguda y reducción en unas semanas) provoquen algún beneficio sostenido. La falta de respuesta después de un ensayo de 3 meses indica que no se hace un buen cumplimiento, una dosis inadecuada de prednisona o que se trata de una enfermedad fibrótica irreversible. Los fármacos de depósito pueden ayudar a mitigar el bajo cumplimiento. Una opción posible es la corticotropina de depósito, con 40 unidades inyectadas por vía subcutánea dos veces por semana; en un estudio de dimen-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

siones reducidas, este enfoque ahorró la prednisona y se asoció a una mejoría de la función pulmonar, los parámetros del estudio de PET y los resultados comunicados por el paciente. Sin embargo, el coste y la limitada disponibilidad pueden restringir el uso de corticotropina parenteral. En un pequeño estudio con asignación aleatoria de pacientes con sarcoidosis fibrótica, el roflumilast (un inhibidor de fosfodiesterasa 4 a 500 µg por vía oral al día) redujo el riesgo de exacerbaciones, si bien se necesitan más estudios para determinar su papel en la sarcoidosis.[A3] El tratamiento de la sarcoidosis pulmonar avanzada se basa principalmente en el consenso de los expertos, debido a la limitación de datos basados en pruebas.[21]

Hipercalcemia

Las dosis moderadas de corticoides (15-20 mg de prednisona) reducen las concentraciones plasmática y urinaria elevadas de calcio a los pocos días de iniciar el tratamiento. La ausencia de normalización del calcio plasmático en las 2 primeras semanas debe alertar al médico sobre un diagnóstico alternativo, como hiperparatiroidismo o neoplasia maligna (cap. 227). Con tratamiento, la mayoría de los pacientes con nefritis intersticial granulomatosa recuperan el funcionamiento renal, aunque muchas veces tienen insuficiencia renal crónica de gravedad variable.

Neurosarcoidosis

La enfermedad neurológica requiere, en general, dosis muy superiores (80-100 mg de prednisona al día). Si la neurosarcoidosis no responde suficientemente a los corticoesteroides en solitario, un tratamiento inmunodepresor temprano con azatioprina, metotrexato o infliximab (v. tabla 83-3) puede mejorar los resultados clínicos.[22]

Pese a la falta de ensayos definitivos con asignación aleatoria, se han utilizado fármacos citotóxicos e inmunodepresores para tratar a los pacientes que no responden al tratamiento con corticoesteroides o que no los toleran (v. tabla 83-3), y tanto el metotrexato como la azatioprina parecen tener importantes efectos de ahorro de esteroides. Los corticoesteroides deben continuarse por lo menos 1 mes después de la adición de los fármacos inmunodepresores. En general, se necesitan de 3 a 6 meses de tratamiento citotóxico e inmunodepresor para determinar si ha tenido lugar una respuesta. En los pacientes que responden, la duración del tratamiento debe ser de 9 a 12 meses.

Sarcoidosis cardíaca

En la sarcoidosis cardíaca, las dosis de corticoesteroides de 30-40 mg al día ofrecen resultados equivalentes a las dosis más altas. En los pacientes que presentan arritmias, una disminución de la función ventricular o una afectación septal detectadas en RM o PET debe valorarse realizar estudios electrofisiológicos, así como evaluar la necesidad de un desfibrilador automático implantable (DAI) (caps. 53 y 54).[23] En los pacientes con hipertensión pulmonar, el bosentán (hasta 125 mg al día) puede reducir la presión arterial pulmonar,[24] aunque no se ha constatado que mejore la tolerancia al ejercicio en los pacientes con sarcoidosis.

Sarcoidosis dependiente de esteroides

En los pacientes que dependen de los esteroides, pero tienen una enfermedad activa, pueden ser útiles los antagonistas del TNF-α a pesar de sus posibles efectos adversos. La adición de infliximab (3-5 mg/kg durante 24 semanas) puede ser eficaz para la enfermedad extrapulmonar.[25] Otra opción es el adalimumab, 40 mg por vía subcutánea una vez por semana durante 6-12 meses, especialmente en casos de uveítis y lesiones cutáneas.

Trasplantes

Menos del 1% de los trasplantes de corazón e hígado y aproximadamente el 3% de los pulmonares se realizan en pacientes con sarcoidosis. Las tasas de supervivencia del injerto al año y a los 5 años para los trasplantes de pulmón, hígado y corazón en pacientes con sarcoidosis son comparables a los resultados obtenidos en pacientes con otros trastornos.

PRONÓSTICO

Los pacientes con síndrome de Löfgren tienen buen pronóstico, que se caracteriza por resolución espontánea con pocas consecuencias. En conjunto se produce remisión espontánea, con pocas consecuencias o ninguna, en más del 50% de los pacientes en los 3 años siguientes al diagnóstico y en dos tercios de los pacientes en una década. Después de 1 año o más de remisión sin tratamiento se produce recurrencia en menos del 5% de los pacientes. Hasta un tercio de los pacientes tienen enfermedad progresiva que da lugar a un deterioro orgánico significativo, pero menos del 5% de los pacientes mueren por la sarcoidosis. Los afroamericanos tienden a tener peor pronóstico, con enfermedad más crónica y más enfermedad extratorácica de ojos, hígado, médula ósea, ganglios linfáticos extratorácicos y piel. En ausencia de lesiones extratorácicas, los pacientes con radiografías de estadio 1 tienen generalmente el pronóstico más favorable. A la hora de establecer el pronóstico, las pruebas de la función pulmonar son más fiables que la estadificación radiológica. Los pacientes con enfermedad neurológica y cardíaca tienen peor pronóstico. La hipertensión pulmonar asociada a la sarcoidosis presagia un peor pronóstico. En la sarcoidosis cardíaca, por ejemplo, las estimaciones de supervivencia cardíaca sin trasplantes a los 1, 5 y 10 años son del 97, el 90 y el 83%, respectivamente, pero la insuficiencia cardíaca en la presentación predice un resultado peor, con una supervivencia cardíaca sin trasplantes a los 10 años de solo el 53%.

TABLA 83-3 TRATAMIENTO

ÓRGANO	HALLAZGOS CLÍNICOS	TRATAMIENTO
Respiratorio	Disnea, tos persistente, CVF < 70%	Prednisona, 20-40 mg/día
	Tos leve, sibilancias	Corticoide inhalado
Piel	Lupus pernio	Prednisona, 20-40 mg/día Hidroxicloroquina, 400 mg/día Metotrexato, 10-15 mg/semana Infliximab, 3-5 mg/kg cada 2-4 semanas
	Erupciones maculopapulosas	Corticoide tópico Hidroxicloroquina, 400 mg/día Prednisona, 20-40 mg/día
	Eritema nudoso	AINE*
Ojos	Uveítis anterior Uveítis posterior	Corticoide tópico Prednisona, 20-40 mg/día
Corazón	Bloqueo cardíaco completo, arritmias ventriculares	DAI, prednisona, 20-40 mg/día
	Disminución de la FEVI (< 35%)	DAI, prednisona, 20-40 mg/día
Sistema nervioso central	Parálisis de pares craneales	Prednisona, 20-40 mg/día
	Mielopatía	Prednisona, 40-60 mg/día, y azatioprina, 150 mg/día (o metotrexato, 10-15 mg/semana, o micofenolato mofetilo, 1.000-2.000 mg/día, o ciclofosfamida, 1-5 mg/kg/día)
	Afectación intracerebral	Prednisona, 40-60 mg/día y azatioprina, 150 mg/día, (o metotrexato, 10-15 mg/semana, o micofenolato mofetilo, 1.000-2.000 mg/día, o ciclofosfamida, 1-5 mg/kg/día)
Hígado	Hepatitis colestásica	Prednisona, 20-40 mg/día
Huesos y articulaciones	Artralgias	AINE
	Artritis granulomatosa	Prednisona, 20-40 mg/día Metotrexato, 10-15 mg/semana
	Destrucción/dolor óseo	Prednisona, 20-40 mg/día Metotrexato, 10-15 mg/semana
Hipercalciuria e hipercalcemia	Litiasis renal	Prednisona, 20-40 mg/día Hidroxicloroquina, 400 mg/día

*Por ejemplo, ibuprofeno, 200-800 mg tres veces al día.
AINE, antiinflamatorio no esteroideo; CVF, capacidad vital forzada; DAI, desfibrilador automático implantable; FEVI, fracción de eyección ventricular izquierda.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Vis R, vad de Gard EMW, Meek B, et al. Randomised, placebo-controlled trial of dexamethasone for quality of life in pulmonary sarcoidosis. *Respir Med*. 2020;165:105936.
A2. Wallaert B, Kyheng M, Labreuche J, et al. Long-term effects of pulmonary rehabilitation on daily life physical activity of patients with stage IV sarcoidosis: a randomized controlled trial. *Respir Med Res*. 2020;77:1-7.
A3. Baughman RP, Judson MA, Culver DA, et al. Roflumilast (Daliresp) to reduce acute pulmonary events in fibrotic sarcoidosis: a multi-center, double blind, placebo controlled, randomized clinical trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2021;38:e2021035.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Terwiel M, van Moorsel CHM. Clinical epidemiology of familial sarcoidosis: a systematic literature review. *Respir Med*. 2019;149:36-41.
2. Zhang H, Costabel U, Dai H. The role of diverse immune cells in sarcoidosis. *Front Immunol*. 2021;12:788502.
3. Oliver LC, Zarnke AM. Sarcoidosis: an occupational disease? *Chest*. 2021;160:1360-7.
4. Barna BP, Judson MA, Thomasses MJ. Inflammatory pathways in sarcoidosis. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1304:39-52.
5. Starshinova AA, Malkova AM, Basantsova NY, et al. Sarcoidosis as an autoimmune disease. *Front Immunol*. 2020;10:2933.
6. Spagnolo P, Maier LA. Genetics in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2021;27:423-9.
7. Caplan A, Rosenbach M, Imadojemu S. Cutaneous sarcoidosis. *Semin Respi Crit Care Med*. 2020;41:689-99.
8. Sohn D-W, Park J-B. Cardiac sarcoidosis. *Heart*. 2023;109:1132-8.
9. Gosselin J, Roy-Hewitson C, Bullis SSM, et al. Neurosarcoidosis: phenotypes, approach to diagnosis and treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 2022;24:371-82.
10. Shah N, Mitra A. Gastrointestinal and hepatic sarcoidosis. *J Clin Liver Dis*. 2021;17:301-7.
11. Cacciatore C, Belnou P, Thietart S, et al. Acute and chronic sarcoid arthropathies: characteristics and treatments from a retrospective nationwide French study. *Front Med (Lusanne)*. 2020;7:565420.
12. Narula N, Iannuzzi M. Sarcoidosis: pitfalls and challenging mimickers. *Front Med (Lusanne)*. 2021;7:594275.
13. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:e26-51.
14. Belperio JA, Shaikh F, Abtin FG, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary sarcoidosis: a review. *JAMA*. 2022;327:856-67.
15. Weclawek M, Ziora D, Jastrzebski D. Imaging methods for pulmonary sarcoidosis. *Adv Respir Med*. 2020;88:18-27.
16. Vidula MK, Bravo PE. Multimodality imagining for the diagnosis of infiltrative cardiomyopathies. *Heart*. 2022;108:98-104.
17. Miedema J, Nunes H. Drug-induced sarcoidosis-like reactions. *Curr Opin Pulm Med*. 2021;27:439-47.
18. Apalla Z, Kemanetzi C, Papageorgiou C, et al. Challenges in sarcoidosis and sarcoid-like reactions associated to immune checkpoint inhibitors: a narrative review apropos of a case. *Dermatol Ther*. 2021;34:e14618.
19. Thillai M, Atkins CP, Crawshaw A, et al. BTS clinical statement on pulmonary sarcoidosis. *Thorax*. 2021;76:4-20.
20. Drent M, Crouser ED, Grunewald J. Challenges of sarcoidosis and its management. *N Engl J Med*. 2021;385:1018-32.
21. Gupta R, Judson MA, Baughman RP. Management of advanced pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205:495-506.
22. Arun T, Palace J. Effects of immunotherapies and clinical outcomes in neurosarcoidosis: a retrospective cohort study. *J Neurol*. 2021;268:2466-72.
23. Gilotra NA, Griffin JM, Pavlovic N, et al. Sarcoidosis-related cardiomyopathy: current knowledge, challenges, and future perspectives state-of-the-art review. *J Card Fail*. 2022;28:113-32.
24. Adler BL, Wang CJ, Bui TL, et al. Anti-tumor necrosis factor agents in sarcoidosis: a systematic review of efficacy and safety. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48:1093-104.
25. daSilva-deAbreu A, Mandras SA. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: an updated review and discussion of the clinical conundrum. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46:100506.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

84 BRONQUITIS Y TRAQUEÍTIS AGUDA

GONZALO M. BEARMAN Y RICHARD P. WENZEL

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

El término *bronquitis y traqueítis aguda* define un proceso inflamatorio autolimitado (1-3 semanas) que afecta a las vías respiratorias de mayor calibre del pulmón y se extiende hasta los bronquios terciarios (e-fig. 84-1). En los pacientes con el síntoma primario de tos (cap. 71), el diagnóstico se realiza si no hay indicios clínicos ni radiológicos de neumonía. En la cabecera del paciente, la falta de criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (cap. 94) indica una bronquitis y una traqueítis, y hace poco probable el diagnóstico de neumonía (cap. 85). Los criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se cumplen si el paciente tiene más de dos de los siguientes: temperatura inferior a 36 o superior a 38 °C, pulso mayor de 90 latidos/min, frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones/min o recuento de leucocitos por debajo de 4.000 células/µl o mayor de 12.000 células/µl, o más del 10% de segmentados.

La definición de bronquitis y traqueítis aguda intenta diferenciar también entre este proceso y la inflamación aguda de las vías respiratorias de menor calibre (bronquiolitis), aun cuando entre los síntomas acompañantes del primero se encuentran la producción de esputo, las sibilancias y la disnea. En los pacientes con alteraciones que afectan fundamentalmente a las vías respiratorias de pequeño calibre cabría esperar que algunos presenten una disminución de los ruidos respiratorios en las zonas afectadas. La bronquitis y traqueítis aguda se diferencia igualmente de las bronquiectasias (cap. 78), asociadas a una dilatación permanente de los bronquios y una tos crónica. Por otra parte, el diagnóstico de bronquitis crónica (cap. 76) se reserva para los pacientes que manifiestan tos y producción de esputo prolongadas, al menos 3 meses al año durante 2 años consecutivos.

EPIDEMIOLOGÍA

La bronquitis y traqueítis aguda alcanza una incidencia de 44 casos por cada 1.000 adultos y año, y afecta aproximadamente al 5% de las personas adultas cada año. Se observa una incidencia superior en invierno y otoño que en primavera y verano. En EE. UU., la bronquitis y traqueítis aguda constituye la novena enfermedad más frecuente en los pacientes ambulatorios, de acuerdo con los médicos.

Se cree que este trastorno es de causa viral prácticamente en todos los casos. Sin embargo, solo se aíslan virus en el 8-37% de los pacientes. Por consiguiente, en la mayoría de los casos no se conocen las verdaderas causas de la enfermedad. No obstante, en EE. UU., al menos el 70% de los pacientes con bronquitis y traqueítis aguda reciben antibióticos cuando acuden al médico. Y, lo que es más importante, aunque en el esputo de la mitad de los pacientes se aíslan también las mismas bacterias implicadas habitualmente en la neumonía adquirida en la comunidad, se desconoce qué lugar ocupan en la biopatología de la bronquitis y traqueítis aguda o en sus síntomas concomitantes, y las biopsias bronquiales no han mostrado una invasión bacteriana.

BIOPATOLOGÍA

Se cree que las infecciones del epitelio bronquial y traqueal inducen una respuesta inflamatoria. En el estudio anatomopatológico se observa un engrosamiento microscópico acompañante de la mucosa bronquial y traqueal en las zonas inflamadas. Esos hallazgos histopatológicos coinciden también con los casos descritos ocasionalmente de inflamación de las vías respiratorias altas limitada a los bronquios y la tráquea que se detecta mediante la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa marcada con ^{18}F (FDG-PET).

En diversos estudios se han detectado microorganismos patógenos específicos en más de la mitad de los pacientes con bronquitis aguda. Esos microorganismos comprenden virus respiratorios frecuentes, bacterias respiratorias típicas y bacterias atípicas. Hay al menos tres variables que influyen en la detección de microorganismos patógenos específicos: existencia de una epidemia, estación del año y estado de vacunación de la población contra la gripe. Además, es probable que existan grandes variaciones en la distribución anatómica de todos los microorganismos patógenos causantes de la bronquitis y traqueítis aguda, desde la mucosa nasal hasta el epitelio bronquiolar.

Los virus implicados en la bronquitis y traqueítis aguda son los virus de la gripe A y B (cap. 332), el virus paragripal (cap. 331), el virus respiratorio sincitial (cap. 330), el coronavirus (caps. 334 y 335), los adenovirus (cap. 333) y los rinovirus (cap. 329), normalmente en este orden del más al menos frecuente, con la propagación pandémica del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2; cap. 336) como anomalía llamativa. También se ha identificado el metaneumovirus humano (cap. 329) como microorganismo etiológico. En los niños se ha observado una asociación entre la bronquiolitis y el virus respiratorio sincitial, el virus de la gripe, el virus paragripal y el metaneumovirus.

Las bacterias típicas implicadas en la bronquitis aguda son *Haemophilus influenzae* (cap. 277) y *Moraxella catarrhalis* (cap. 277). También se han descrito casos de bronquiolitis grave por *Mycoplasma pneumoniae* (cap. 293), aunque este microorganismo patógeno suele asociarse a una neumonía o una bronquitis y una traqueítis aguda en los adultos. Hasta un 25% de los casos de bronquitis y traqueítis aguda podrían deberse a bacterias «atípicas»: *Bordetella pertussis* (cap. 289), *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae* (cap. 294) y *Mycoplasma pneumoniae* (cap. 293).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma clínico cardinal es la tos (cap. 71) de reciente aparición. Dado que la mayoría de las infecciones respiratorias altas remiten en el plazo de 1 semana, un período de tos más prolongado ayuda a considerar un posible diagnóstico de bronquitis aguda. Los pacientes suelen acudir a su médico después de 4-7 días de una tos que no remite. En el caso de la bronquitis aguda, a menudo se observa una tos mantenida y en ocasiones un empeoramiento de esta que dura inicialmente 1-3 semanas. Los síntomas asociados varían y pueden consistir en producción de esputo, fiebre, malestar, sibilancias y disnea. Los adultos con tos ferina pueden manifestar paroxismos de tos, gallos o vómitos, aunque con menos frecuencia que los observados en los niños con esta misma infección. La tos ferina da lugar en muy pocas ocasiones a una tos persistente durante meses, pero faltan datos sobre la prevalencia de esta enfermedad en los adultos con tos crónica.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con un cuadro agudo no siempre pueden distinguir entre sus síntomas iniciales y los que acompañan a las infecciones muy leves de las vías respiratorias altas. Sin embargo, en la bronquitis y traqueítis aguda se observa una fase prolongada de tos que persiste más de 1-5 días, período durante el que en una proporción importante de los pacientes se aprecia un descenso significativo del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEM_1) (cap. 73).

Cuando se identifican bacterias «atípicas» en los cultivos o las pruebas serológicas, los pacientes suelen recibir atención médica más tarde que aquellos con procesos virales y presentan sibilancias con más frecuencia. En algunos estudios, un 12-32% de los pacientes con tos persistente durante más de 1 semana tienen tos ferina. Sin embargo, en otros estudios solo se confirma esta infección en el 1% de esos pacientes.

Dado que un aspecto crucial de esta enfermedad es la posibilidad de que los síntomas se deban a un microorganismo que podría responder a los antibióticos, suele ser más importante diferenciar entre la etiología bacteriana y viral que identificar al microorganismo exacto causante de la infección.

Las pruebas rápidas de diagnóstico molecular identifican bacterias o virus específicos relacionados con la bronquitis y traqueítis aguda. Sin embargo, su mayor valor reside en identificar un virus para el que existe tratamiento o evitar los antibióticos si se identifica un virus patógeno.[1]

La medida de las concentraciones séricas de procalcitonina, que es la prohormona de la calcitonina y un marcador inflamatorio indicador de infección bacteriana, también ayuda a dirigir la instauración o la suspensión de los antibióticos antibacterianos.[2] Una concentración inferior a 0,1 ng/l hace que la infección bacteriana sea muy improbable, y limitar el tratamiento a los pacientes con concentraciones superiores a 0,25 ng/l reduce notablemente el uso de antibióticos sin resultados clínicos adversos[A1] en algunos entornos, no así en los servicios de urgencia de hospitales estadounidenses que muestran cifras altas de cumplimiento de las directrices sobre la neumonía.[A2,A3] Si se dispone de esta prueba, la detección de concentraciones muy bajas puede ayudar al médico a evitar la prescripción de antibióticos.

Para diagnosticar causas bacterianas específicas, la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de los frotis o aspirados nasofaríngeos constituye la forma más sencilla y sensible de diagnosticar las infecciones por *B. pertussis, M. pneumoniae* y *C. pneumoniae;* la mayoría de los expertos recomiendan los frotis en alginato de calcio para *B. pertussis,* ya que el algodón inhibe el crecimiento de esta bacteria. En el diagnóstico de las infecciones por *Chlamydophila* es preferible utilizar torundas de dacrón con varillas de aluminio para obtener las muestras, ya que el algodón, el alginato de calcio y la varilla de madera inhiben el crecimiento del microorganismo. Los cultivos para *M. pneumoniae* son lentos e insensibles. Por lo general, no deben realizarse pruebas para identificar microorganismos atípicos debido al coste de la PCR, la escasa sensibilidad y la lentitud de los cultivos. No obstante, si el médico sospecha que se ha producido un brote en la comunidad o es probable que se trate de tos ferina, una prueba rápida con la PCR puede resultar bastante beneficiosa.

TRATAMIENTO

Para la tos aguda que se considera causada por una bronquitis aguda en un adulto inmunocompetente no se recomiendan más pruebas ni tratamientos de forma habitual.[3] Aunque es probable que menos del 50% de los casos de bronquitis aguda se deban a bacterias patógenas, en todo el mundo se utilizan antibióticos en el 50-85% de los casos y en alrededor del 45% de los pacientes ancianos con infecciones respiratorias altas no bacterianas en EE. UU.[4] En un metaanálisis de estudios con asignación aleatoria sobre el uso de antibióticos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

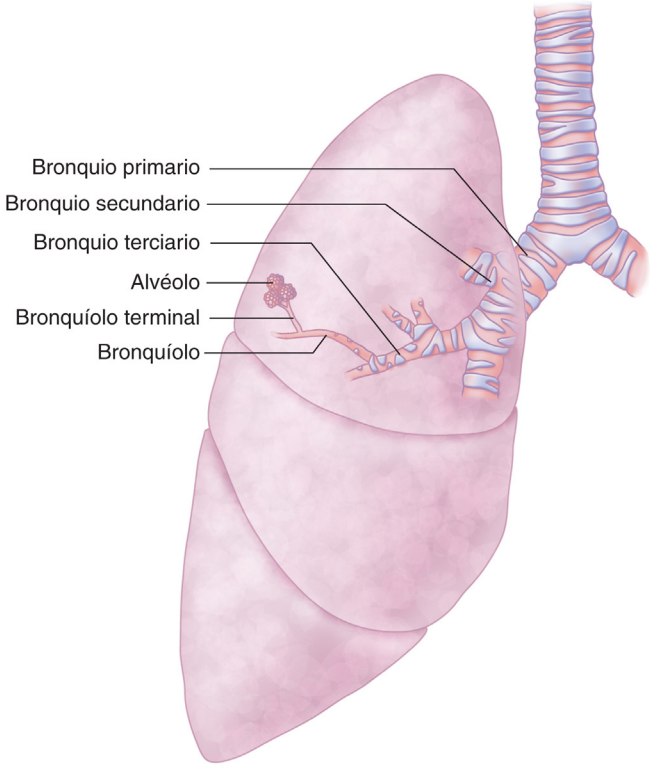

E-FIGURA 84-1. Muchos de los organismos infecciosos causantes de bronquitis y traqueítis pueden infectar las vías pulmonares de pequeño y gran calibre, y, en ocasiones, los alvéolos. El dibujo tiene como fin mostrar los elementos anatómicos; no está a escala. No resulta sorprendente que la bronquitis se asocie a un conjunto muy amplio de signos y síntomas, como la tos, las sibilancias y la disnea.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Rader S, Stevens MP, Bearman G. Syndromic multiplex polymerase chain reaction (mPCR) testing and antimicrobial stewardship: current practice and future directions. *Curr Infect Dis Rep*. 2021;23:5.
2. Branche A, Neeser O, Mueller B, et al. Procalcitonin to guide antibiotic decision making. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;25:1226-30.
3. Smith MP, Lown M, Singh S, et al. Acute cough due to acute bronchitis in immunocompetent adult outpatients. *Chest*. 2020;157:1256-65.
4. Schuetz P, Wirz Y, Mueller B. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy in acute upper and lower respiratory tract infections. *JAMA*. 2018;319:925-6.
5. Wopker PM, Schwermer M, Sommer S, et al. Complementary and alternative medicine in the treatment of acute bronchitis in children: a systematic review. *Complement Ther Med*. 2020;49:102217.
6. Skow M, Fossum GH, Høye S, et al. Antibiotic treatment of respiratory tract infections in adults in Norwegian general practice. *JAC Antimicrob Resist*. 2023;5 dlac135..
7. Chung P, Nailon R, Ashraf MS, et al. Improving antibiotic prescribing for acute bronchitis in the ambulatory setting using a multifaceted approach. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022;43:1235-7.
8. Taylor A, Zerfas I, Le C, et al. Treatment of acute bronchitis and its impact on return emergency department visits. *J Emerg Med*. 2022;63:10-6.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

para la bronquitis aguda, los pacientes que los recibieron tenían bastantes menos probabilidades de manifestar tos, pero sus 0,58 menos días de tos, 0,46 menos días de tos productiva y 0,64 menos días de malestar no resultaban estadísticamente significativos y por lo general quedaban contrarrestados por los efectos adversos de los propios antibióticos.[A4] La información obtenida con medios electrónicos, integrada en el flujo de trabajo de la práctica clínica, reduce la prescripción de antibióticos sin consecuencias adversas.[A5]

Cuando se prescriben antibióticos, la azitromicina (500 mg/día durante 3 días) es probablemente superior a otras alternativas. Otra opción consiste en posponer el inicio de la antibioterapia y utilizarlos únicamente en los pacientes con síntomas persistentes. Esta estrategia reduce sustancialmente el uso de antibióticos y disminuye ligeramente el grado de satisfacción de los pacientes, pero carece de consecuencias clínicas adversas detectables.[A6] Cabe destacar que no parece que un cambio de color del esputo permita predecir por sí mismo una respuesta a los antibióticos. Sobre la base de esos datos, las directrices indican que los antibióticos deben reservarse, por lo general, para los pacientes con sospecha de neumonía.

En pacientes con microorganismos patógenos atípicos conocidos se pueden utilizar antibióticos, pero ni siquiera en esos casos está claro su posible efecto sobre los resultados, excepto para limitar la propagación de la tos ferina, especialmente en un brote confirmado. Se cree que el tratamiento más eficaz en los adultos con sospecha de tos ferina consiste en administrar 500 mg cuatro veces al día de eritromicina durante 14 días. Sin embargo, muchos pacientes no toleran la eritromicina, y en esos casos resulta eficaz la doxiciclina, 100 mg cada 12 h, o un macrólido más reciente, como la azitromicina, 500 mg el primer día y 250 mg/día en días sucesivos. Estos dos últimos antibióticos son también activos frente a *C. pneumoniae* y *M. pneumoniae,* aunque se desconoce la duración óptima del tratamiento para la bronquitis aguda. Un intervalo aceptable es de 5-14 días.

Durante la temporada de gripe, los compuestos antivirus de la gripe podrían ayudar a reducir los síntomas en 1 día aproximadamente y a que los pacientes con gripe reanuden su actividad normal medio día antes. Los fármacos de primera generación amantadina y rimantadina resultan ineficaces contra los virus de la gripe A H3N2 y no se recomienda su uso. Se pueden utilizar fármacos de segunda generación, como el zanamivir (dos inhalaciones de 5 mg cada una, dos veces al día) o el oseltamivir (75 mg dos veces al día), durante 5 días. Hasta un 20% de los pacientes tratados con el oseltamivir experimentan náuseas o vómitos.

Los antihistamínicos y los antitusivos y expectorantes vendidos sin receta no tienen ninguna utilidad aparente. Aunque a algunos subgrupos de pacientes con hiperreactividad bronquial les podrían beneficiar los agonistas β_2 selectivos inhalados en las dosis utilizadas habitualmente para tratar el asma (cap. 75), por lo general no parecen aportar ningún beneficio. No existen datos que respalden el uso habitual de corticoesteroides inhalados. Los mucolíticos podrían tener un pequeño efecto beneficioso.

En los resfriados por rinovirus experimentales, la administración de fármacos no esteroideos, solos o combinados con antihistamínicos, reduce la intensidad de los síntomas, incluida la tos. No obstante, no se ha investigado el uso generalizado de esos fármacos solos o combinados en la bronquitis ni en la traqueítis natural adquirida en la comunidad.

En los pacientes sin un diagnóstico establecido de asma (cap. 75), los corticoesteroides orales no son útiles[A7] y no deben utilizarse. En los pacientes con bronquitis aguda, diversos remedios alternativos, como el *Pelargonium sidoides* (planta herbácea perenne muy utilizada en Europa), los extractos de hierba de tomillo y raíz de prímula, el fitofármaco *Spicae aetheroleum* de los extremos con flores de *Lavandula latifolia,*[A8] y una combinación de plantas medicinales[A9] se han mostrado beneficiosos en parte en comparación con el placebo en la bronquitis aguda, pero su verdadera eficacia es incierta y no es posible recomendarlos hasta que se hayan completado estudios con asignación aleatoria bien controlados de gran tamaño.[5]

Como los antibióticos se utilizan en exceso y probablemente conducen a cambios de la resistencia a los antibióticos en toda la comunidad,[6] las intervenciones para reducir su uso excesivo pueden tener beneficios sustanciales a largo plazo, además de reducir los costes sanitarios.[7] La creciente disponibilidad de las pruebas de PCR multiplex, que suelen incluir la detección del SARS-CoV-2, debería ayudar a disminuir el uso de antibióticos provisionales en el ámbito de los servicios de urgencias. El uso de antibióticos también se reduce con seguridad mediante la educación del médico, la revisión por pares y la información sobre la actuación del médico,[A10] y la combinación de esta última con la educación es mejor que la educación sola.[A11]

PRONÓSTICO

La tos suele durar entre 10 y 14 días, tiempo durante el cual la enfermedad limita de manera significativa y pasajera la vitalidad y la actividad social. Datos limitados sobre el pronóstico a corto y largo plazo demuestran que hasta un 20% de los pacientes manifiestan síntomas persistentes o recidivantes durante 1 mes. Los antibióticos podrían reducir los síntomas en una fracción de día, pero no disminuyen las veces que los pacientes vuelven al servicio de urgencias.[8] Además, deben sopesarse los efectos secundarios, la aparición de resistencia a los antibióticos y el coste frente a sus modestos beneficios.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:95-107.
A2. Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, et al. Procalcitonin-guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection. *N Engl J Med*. 2018;379:236-49.
A3. Huang DT, Yealy DM, Angus DC. Longer-term outcomes of the ProACT trial. *N Engl J Med*. 2020;382:485-6.
A4. Smith SM, Fahey T, Smucny J, et al. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6 CD000245.
A5. Gulliford MC, Prevost AT, Charlton J, et al. Effectiveness and safety of electronically delivered prescribing feedback and decision support on antibiotic use for respiratory illness in primary care: REDUCE cluster randomised trial. *BMJ*. 2019;364:l236.
A6. de la Poza Abad M, Mas Dalmau G, Moreno Bakedano M, et al. Prescription strategies in acute uncomplicated respiratory infections: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176:21-9.
A7. Hay AD, Little P, Harnden A, et al. Effect of oral prednisolone on symptom duration and severity in nonasthmatic adults with acute lower respiratory tract infection: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:721-30.
A8. Kahler C, Derezinski T, Bocian-Sobkowska J, et al. Spicae aetheroleum in uncomplicated acute bronchitis: a double-blind, randomised controlled trial. *Wien Med Wochenschr*. 2019;169:137-48.
A9. Yoon SW, Park JM, Rhee CK, et al. HL301 in the treatment of acute bronchitis: a phase 2b, randomized, double-blind, placebo controlled, multi-center study. *Korean J Intern Med*. 2020;35:133-41.
A10. Meeker D, Linder JA, Fox CR, et al. Effect of behavioral interventions on inappropriate antibiotic prescribing among primary care practices: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:562-70.
A11. Du Yan L, Dean K, Park D, et al. Education vs clinician feedback on antibiotic prescriptions for acute respiratory infections in telemedicine: a randomized controlled trial. *J Gen Intern Med*. 2021;36:305-12.

85

PERSPECTIVA GENERAL DE LA NEUMONÍA

LINDSEY R. BADEN, MARIE R. GRIFFIN Y MICHAEL KLOMPAS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

La neumonía adquirida en el hospital y la neumonía adquirida mediante ventilación mecánica están causadas con mayor frecuencia por *Staphylococcus aureus* o bacilos gramnegativos. La neumonía en huéspedes inmunodeprimidos se debe a una amplia gama de patógenos, según la naturaleza de la deficiencia inmunitaria, por lo que el diagnóstico y el tratamiento precoces son fundamentales.

DEFINICIÓN

La neumonía es una infección aguda del parénquima pulmonar asociada al menos a un síntoma respiratorio (p. ej., tos, disnea, dolor torácico) y condensaciones anómalas en las pruebas de imagen pulmonar, con o sin fiebre, sin un diagnóstico alternativo. La neumonía puede ser una neumonía adquirida en la comunidad (NAC) o una neumonía adquirida en el hospital (NAH). En los pacientes con inmunodepresión (p. ej., inmunodeficiencias heredadas o adquiridas, neutropenia, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] con un recuento de CD4 suprimido, un trasplante de órgano sólido o de células troncales hematopoyéticas, o trastornos que requieren fármacos inmunodepresores), las causas de la neumonía comprenden los microorganismos habituales, pero también una serie de microorganismos infrecuentes en huéspedes con una inmunidad normal.

NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

EPIDEMIOLOGÍA

La neumonía adquirida en la comunidad es una de las afecciones graves más frecuentes y la primera causa infecciosa de hospitalización y muerte en EE. UU. Supone unas 7 visitas anuales al médico por cada 1.000 adultos jóvenes, pero 96 en las personas de 85 años o más. Las tasas de hospitalización aumentan exponencialmente con la edad, de aproximadamente 1-2 por cada 1.000 en los adultos jóvenes a cerca de 15-20 por cada 1.000 en las personas de 65 a 84 años y casi 40 por cada 1.000 en los ancianos de 85 años o más. Alrededor del 35% de los ingresos por neumonía adquirida en la comunidad en adultos estadounidenses[1] se producen en pacientes atendidos recientemente en entornos sanitarios y aproximadamente el 25% tienen lugar en pacientes con trastornos inmunodepresores.

En EE. UU., los ingresos y muertes por neumonía aumentan de noviembre a marzo, coincidiendo con los incrementos estacionales de la gripe (cap. 332) y otros virus res-

piratorios, y el grado de exceso de morbilidad y mortalidad depende de las cepas virales circulantes. Las enfermedades respiratorias asociadas a la gripe, el metaneumovirus humano (cap. 330), el virus respiratorio sincitial (cap. 330), *Staphylococcus aureus* (cap. 267) y *Streptococcus pneumoniae* (cap. 268) también alcanzan su punto máximo durante los meses de invierno. La estacionalidad del nuevo coronavirus pandémico del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2; cap. 336) aún no se ha determinado, pero durante la pandemia se convirtió en la principal causa de muerte debido, en gran parte, a la neumonía y la insuficiencia respiratoria.

Los factores de riesgo para sufrir neumonía son el sexo masculino, el tabaquismo (cap. 363), la higiene dental deficiente, las condiciones de vida de hacinamiento (incluidos los entornos institucionales) y más trastornos concomitantes subyacentes, especialmente la malnutrición (cap. 198), los trastornos por el consumo de alcohol (cap. 364), la inmunodepresión crónica, la enfermedad pulmonar crónica y la enfermedad neurológica, especialmente la demencia o los trastornos que alteran el reflejo nauseoso normal.[2] Entre los medicamentos asociados a un mayor riesgo de neumonía se encuentran los opiáceos, los inhibidores de la bomba de protones,[3] los corticoesteroides y otros fármacos inmunodepresores. También existen trastornos génicos, hereditarios y adquiridos, que aumentan la frecuencia o la gravedad de la neumonía. Algunos ejemplos son los trastornos de la producción o la función de los leucocitos (cap. 153), la inmunodeficiencia común variable (cap. 231), el mieloma múltiple (cap. 173) y la fibrosis quística (cap. 77).

BIOPATOLOGÍA

Incluso en adultos sanos, los pulmones reciben un aluvión continuo de microbios diversos procedentes del aire inspirado y de la microaspiración subclínica de los microorganismos que colonizan la orofaringe. En los pulmones sanos, las bacterias dominantes, que más se parecen a las de la boca, pertenecen a los géneros *Prevotella, Veillonella* y *Streptococcus*. El microbioma pulmonar comprende los elementos microbianos (bacterias, virus, fagos y hongos) y la respuesta normal del huésped. La mucosa de las vías respiratorias altas está en comunicación directa con la de los pulmones, por lo que ninguna región del árbol respiratorio puede considerarse estéril.

Como es posible encontrar bacterias patógenas en escasa cantidad en el pulmón sano, la neumonía puede considerarse una alteración de la homeostasis de tal forma que uno (o más) microorganismos patógenos pasan a ser dominantes en el microbioma y estimulan una respuesta del huésped que conduce a la inflamación (marcadores inflamatorios y migración de células al pulmón), lo que da lugar así al cuadro clínico de la neumonía. Los microorganismos infecciosos también llegan a los pulmones por vía hematógena.

La carga microbiana total y la frecuencia de tipos específicos de bacterias en el pulmón dependen de tres factores: inmigración, eliminación y tasas relativas de reproducción. El surfactante abundante en lípidos y bacteriostático, que reviste los alvéolos, otras circunstancias locales (p. ej., pH, tensión de oxígeno, temperatura, competencia microbiana) y las defensas del huésped limitan la reproducción de las bacterias patógenas en el pulmón sano. Las bacterias inspiradas y aspiradas son eliminadas por las células epiteliales ciliadas, que expulsan los microbios atrapados en la capa mucosa hacia las vías respiratorias altas, la tos y las defensas inmunitarias innatas y adaptativas. Los factores que aumentan la inmigración microbiana (p. ej., aumento de la colonización orofaríngea, postura en decúbito supino, mayor frecuencia de miniaspiraciones o reflujo gastroesofágico), disminuyen la eliminación de microbios (p. ej., disminución de la tos, alteraciones de la función ciliar, lesiones obstructivas en las vías respiratorias) o modifican el microambiente (p. ej., inmunodepresión, destrucción de la superficie pulmonar) contribuyen a la infección.

El envejecimiento es el factor de riesgo más importante para la incidencia y la gravedad de la neumonía. Incluso en los adultos sanos, el envejecimiento se asocia a una pérdida de reservorios de células troncales adultas, una disfunción mitocondrial, un estrés oxidativo y un acortamiento de los telómeros: todos ellos interfieren en la regeneración y la reparación necesarias para mantener el equilibrio homeostático en el pulmón.[4] El daño crónico acumulado por la exposición a la contaminación atmosférica, el humo de cigarrillos y otras sustancias transportadas por el aire se ven amplificados por estos cambios. La inflamación crónica aumenta los receptores de la superficie de las células epiteliales, lo que podría incrementar la adherencia bacteriana en el pulmón envejecido y aumentar la predisposición a la neumonía. La disminución de los mecanismos de limpieza, incluida la tos y la disfunción mucociliar, y los cambios pulmonares estructurales también aumentan la predisposición. Los pacientes con trastornos pulmonares crónicos (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica [cap. 76], fibrosis quística [cap. 77] o bronquiectasias [cap. 78]) suelen sufrir reagudizaciones desencadenadas por infecciones bacterianas o virales que provocan inflamación y reducen la función pulmonar.

Mientras que la microaspiración es el presunto mecanismo primario de la mayoría de las neumonías bacterianas, otras infecciones bacterianas, como *Mycobacterium tuberculosis* (cap. 299) y *Bacillus anthracis* (cap. 272), suelen contagiarse por la inhalación directa de aerosoles. Algunas bacterias, por ejemplo *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli,* tienen el potencial de infectar el pulmón por vía hematógena. Cualquier microorganismo que provoque una infección vascular, especialmente una endocarditis derecha, puede también sembrar los pulmones y causar neumonía.

Los virus no suelen formar parte de la flora orofaríngea normal, sino que suelen transmitirse de las personas infectadas por aerosoles o por fómites. A continuación, los virus se replican y propagan a través de las células epiteliales respiratorias. Aunque los virus son causa de neumonía sin infección bacteriana,[5] algunos de ellos (p. ej., virus de la gripe, virus paragripal, virus respiratorio sincitial) también pueden facilitar la coinfección bacteriana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con neumonía bacteriana, por COVID-19 o por gripe están gravemente enfermos, pero los pacientes con neumonía *por Mycoplasma, Chlamydia* y otras neumonías virales no siempre parecen estar muy enfermos. Los síntomas pulmonares asociados a la neumonía son la tos (con o sin esputo purulento), la taquipnea, la dificultad para respirar (disnea) y el dolor torácico, en ocasiones pleurítico. La tríada clásica de fiebre, disnea y tos productiva falta en más del 40% de los ancianos con neumonía adquirida en la comunidad.[6] En cambio, los ancianos y las personas frágiles suelen tener presentaciones atípicas, como el malestar general, los cambios en el estado mental, el cansancio global, la disminución del estado funcional, la incontinencia urinaria y las caídas. La hipoxemia provoca confusión, pero cualquier síntoma neurológico debe hacer sospechar una meningitis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de neumonía requiere manifestaciones clínicas compatibles combinadas con consolidaciones de nueva aparición detectadas en las pruebas de imagen torácicas. El juicio clínico es primordial para evitar un sobretratamiento que puede derivarse de la falta de un diagnóstico alternativo, así como el miedo a las posibles consecuencias negativas de evitar los antibióticos a un paciente con neumonía bacteriana.

Exploración física

Los signos sistémicos son la fiebre o la hipotermia y la taquicardia; la hipotensión indica una septicemia (cap. 94). La frecuencia respiratoria puede estar aumentada, y una frecuencia superior a 25 respiraciones/min o una saturación de oxígeno menor del 92% apuntan a un deterioro respiratorio. En la exploración pulmonar generalmente se oyen crepitaciones sobre la zona afectada (en la neumonía bacteriana). Los ruidos respiratorios bronquiales y la egofonía (el paciente dice «a», pero el clínico oye «e» en la auscultación sobre la zona afectada) apuntan sobremanera a neumonía con consolidaciones lobulares, pero no suelen escucharse. La matidez en la percusión concuerda con la consolidación o el derrame pleural. En ocasiones se detecta un aumento del frémito táctil (sensación de vibración sobre la zona afectada cuando el paciente habla) en una zona con un infiltrado pulmonar, pero no sobre un derrame pleural. Si el diafragma no se mueve en la percusión, es probable que haya un derrame. Por desgracia, ninguno de estos hallazgos de la exploración física posee la sensibilidad o la especificidad suficientes para no tener que recurrir a las pruebas de imagen con vistas a la validación radiográfica.

Radiología

El diagnóstico de neumonía requiere una radiografía de tórax; por lo tanto, la primera decisión en el ámbito ambulatorio suele ser si alguien con tos u otros síntomas respiratorios necesita un estudio de imagen para confirmar el diagnóstico. Las constantes vitales normales, especialmente si van acompañadas de la ausencia de hallazgos anómalos en la exploración física del tórax, identifican a los pacientes cuyo riesgo de neumonía es lo suficientemente bajo como para que las pruebas de imagen probablemente no sean útiles. La rinorrea y el dolor de garganta apuntan a un proceso respiratorio de las vías altas más que a una neumonía.

Las anomalías radiográficas torácicas (cap. 72) asociadas a la neumonía adquirida en la comunidad son la consolidación lobular, la cavitación y los infiltrados intersticiales (fig. 85-1). Aunque la consolidación o la cavitación hacen más probable una causa bacteriana (o micobacteriana si la cavitación se observa en los lóbulos superiores), la presentación radiográfica no puede diferenciar de forma fiable entre los microorganismos patógenos. Aparecen derrames paraneumónicos (cap. 86) hasta en el 60% de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. La ecografía pulmonar es una opción atractiva en el lugar de asistencia con operadores experimentados,[7] pero no existen criterios ecográficos estandarizados y la ecografía no evita la necesidad de realizar una radiografía de tórax.

La tomografía computarizada (TC) torácica (v. figs. 72-2 y 72-4) tiene más sensibilidad y especificidad que la radiografía de tórax, pero no es ideal como prueba inicial por su disponibilidad limitada, coste y exposición a la radiación. La TC también ayuda a distinguir si una radiografía de tórax anómala se debe a una reagudización de la EPOC o la insuficiencia cardíaca (v. fig. 72-3). Otras entidades que deben incluirse en el diagnóstico diferencial en los pacientes con anomalías en las pruebas de imagen torácicas son las enfermedades pulmonares intersticiales (cap. 80), el cáncer de pulmón (cap. 177), la vasculitis (cap. 249), la embolia de pulmón (cap. 69) y la hemorragia pulmonar (cap. 69). En un paciente que presenta síntomas y signos concordantes con neumonía, la falta de un infiltrado apunta a una reagudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 76), un asma (cap. 75) o una bronquitis (cap. 84), o a una infección bacteriana, como la tos ferina (cap. 289).

Desafortunadamente, las anomalías radiográficas no son especialmente útiles para determinar la causa de la neumonía. La consolidación densa de un segmento o lóbulo (v. fig. 85-1A1-A3) indica una causa bacteriana, especialmente *S. pneumoniae, Klebsiella* y, a menudo, *Legionella*. Las neumonías virales, aparte de la COVID-19, suelen causar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

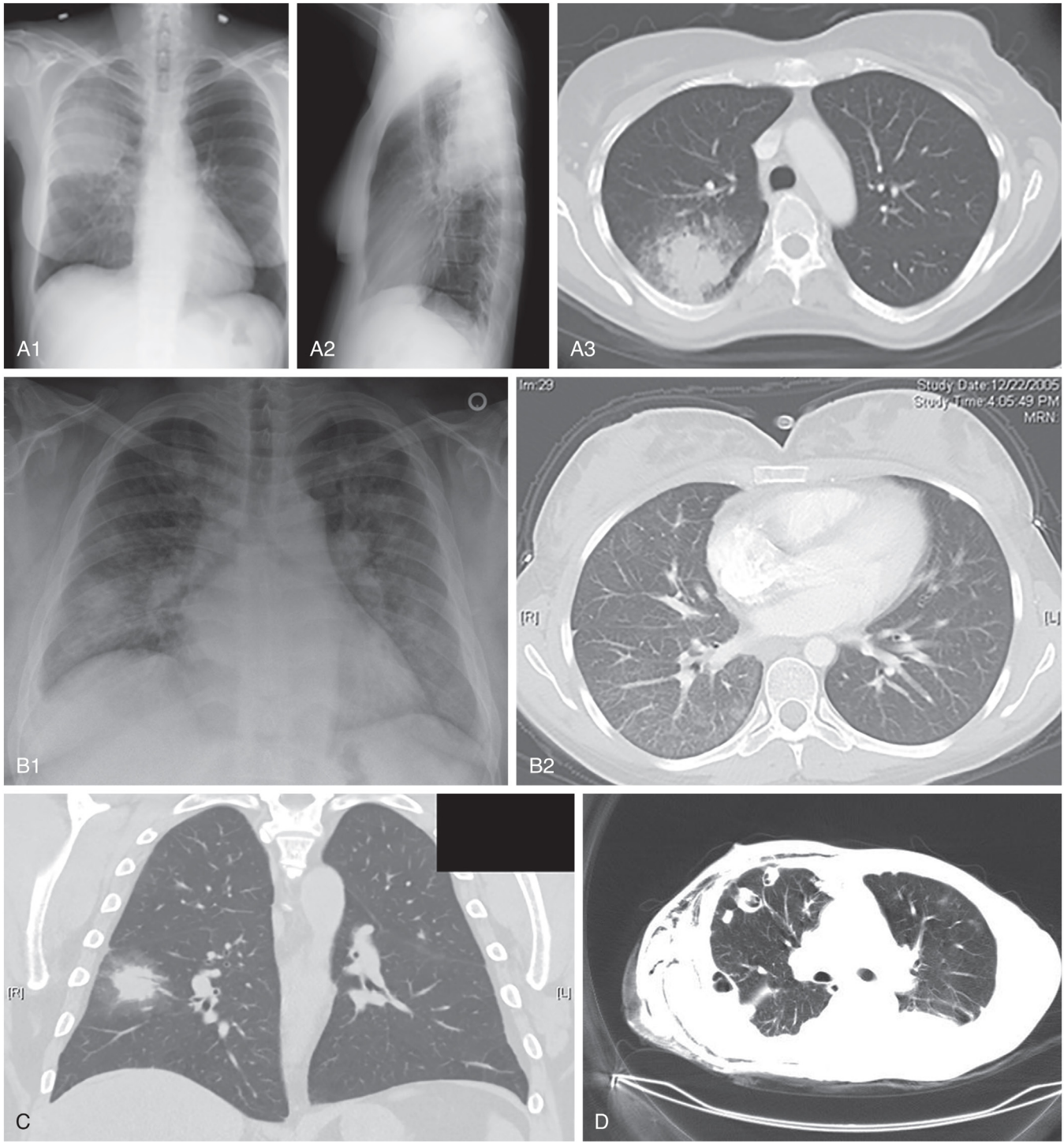

FIGURA 85-1. Hallazgos radiográficos torácicos en la neumonía. A. Infiltrado lobular: infiltrado del lóbulo superior derecho en un paciente con neumonía neumocócica. 1. Radiografía anteroposterior de tórax. 2. Radiografía lateral de tórax. 3. Tomografía computarizada. **B.** Infiltrados intersticiales difusos o «parcheados». 1. Radiografía anteroposterior de tórax. Infiltrados parcheados bilaterales en una paciente con neumonía por coronavirus. 2. Tomografía computarizada. Infiltrados intersticiales difusos en un paciente con neumonía por *Pneumocystis jirovecii.* **C.** Infiltrados nodulares. Tomografía computarizada. **D.** Cavitación. Tomografía computarizada. Cavitación en un paciente con neumonía estafilocócica. (Tomado de Musher DM. Overview of pneumonia. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine.* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.)

una infiltración difusa (v. fig. 85-1B1), pero pueden presentarse con una consolidación segmentaria o lobular, sobre todo cuando se complican con una sobreinfección bacteriana.[8] La infiltración subsegmentaria (v. fig. 85-1B2) puede observarse con *Mycoplasma, Chlamydia* y virus. La diseminación hematógena de *S. aureus* suele causar lesiones redondeadas de 1 a 3 cm que con frecuencia se cavitan (v. fig. 85-1D). Una lesión cavitaria en el lóbulo superior sin nivel de líquido es típica de la tuberculosis (cap. 299), *Mycobacterium* no tuberculosa (cap. 300) y nocardiosis (cap. 306). *Aspergillus* (cap. 311) podría causar una cavidad con un micetoma intracavitario característico (bola de hongos; v. fig. 311-2).

Diagnóstico del microorganismo causal

La prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de un frotis nasofaríngeo es el mejor método y el más sensible para detectar las neumonías virales, que suelen tener una presentación similar a la de la neumonía bacteriana atípica. El SARS-CoV-2 (cap. 336) y la enfermedad que provoca (COVID-19) han sido las causas dominantes de neumonía en todo el mundo durante la reciente pandemia, pero también hay que tener en cuenta otros virus, como los rinovirus (cap. 329), los virus de la gripe (cap. 332), los virus parainfluenza (cap. 331), el virus respiratorio sincitial (cap. 330), el metaneumovirus humano (cap. 330), el coronavirus anterior a 2019 (cap. 334) y los adenovirus (cap. 333). Aunque un resultado positivo puede reflejar una colonización más que una infección, la PCR es sensible y específica frente a microorganismos que normalmente no colonizan las vías respiratorias altas (p. ej., *Chlamydia, Mycoplasma,* SARS-CoV-2, otros coronavirus, gripe, virus paragripal, virus respiratorio sincitial, metaneumovirus humano y adenovirus). Las pruebas de PCR deben realizarse de forma sistemática en busca del SARS-CoV-2 y el virus de la gripe cuando estos virus circulen por la comunidad, al menos en los pacientes candidatos a recibir tratamiento antiviral y en los que vayan a ser ingresados.

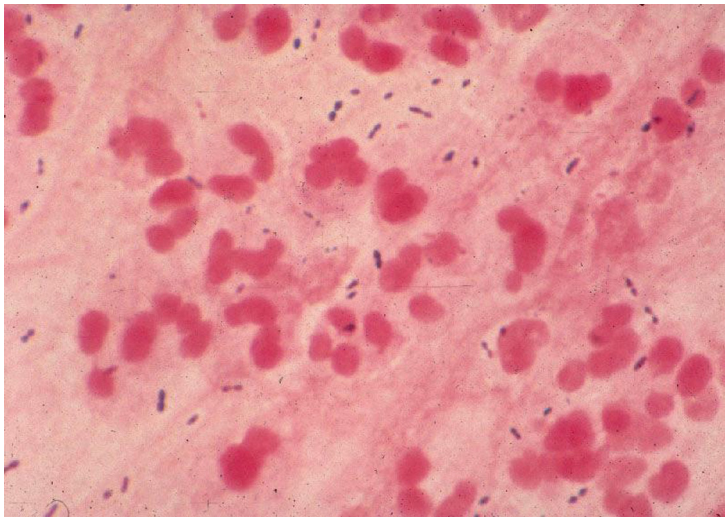

FIGURA 85-2. La tinción de Gram del esputo de un paciente con neumonía neumocócica muestra un gran número de leucocitos polimorfonucleares y muchos cocos grampositivos lanceolados sin células epiteliales, lo que indica que esta muestra procedía de las vías respiratorias bajas. Esta muestra es diagnóstica de neumonía neumocócica, aunque no se puede descartar una coinfección por un microorganismo, como un virus, que no capta la tinción de Gram. (Tomado de Musher DM. Overview of pneumonia. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine.* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.)

Las directrices desaconsejan solicitar una tinción de Gram (fig. 85-2) y un cultivo del esputo en la mayoría de los adultos con neumonía adquirida en la comunidad debido a su baja sensibilidad, la dificultad para obtener muestras adecuadas y la escasa probabilidad de que los resultados modifiquen la elección del tratamiento antibiótico.[9] Sin embargo, debe obtenerse una tinción de Gram previa al tratamiento y un cultivo de muestras respiratorias en los pacientes hospitalizados con una enfermedad que cumpla la definición de neumonía grave (v. tabla 85-5) o que presenten factores de riesgo de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) o *Pseudomonas aeruginosa.*[10] Los hemocultivos tienen un rendimiento bajo y no se recomiendan, salvo en los pacientes que cumplan los criterios de neumonía grave (v. tabla 85-5) o que presenten factores de riesgo de SARM o *Pseudomonas aeruginosa.*[11]

En la época reciente anterior al coronavirus de 2019 (COVID-19), más del 50% de los adultos diagnosticados y hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad no tenían un microorganismo patógeno identificable a pesar de las pruebas de PCR de las muestras respiratorias en busca de virus y bacterias atípicas; el cultivo de sangre, esputo y líquido pleural, y los análisis urinarios en busca de antígenos (*Legionella* y *Streptococcus pneumoniae*). Se identificaron bacterias en un 15-30% de los casos, y las más frecuentes eran *Streptococcus pneumoniae* (5-16%; cap. 268), *Haemophilus influenzae* (< 1-7%; cap. 277), *Staphylococcus aureus* (2-5%; cap. 267) y *Pseudomonas* (< 1-3%; cap. 282) (tabla 85-1). Cada una de las bacterias atípicas era responsable de menos del 3%, incluso cuando se incluían de manera sistemática en el protocolo de pruebas. En la época anterior al coronavirus 19 (COVID-19), la PCR multiplex sistemática detectaba virus respiratorios en el 20-27% de los pacientes, y los rinovirus (5-13%; cap. 329) y los virus de la gripe (1-9%; cap. 332) eran los más frecuentes, mientras que todos los demás virus solo representaban del 1 al 4% de los casos. Otros microorganismos patógenos poco frecuentes fueron las micobacterias (cap. 300), *Nocardia* (cap. 306) y los hongos.

Pruebas de laboratorio

Muchos pacientes con neumonía adquirida en la comunidad no requieren pruebas diagnósticas adicionales, aparte de una radiografía de tórax, para confirmar el diagnóstico de neumonía, la medida de la oximetría de pulso (con una saturación del 95% o superior indicativa de oxigenación normal), además de las pruebas PCR para el SARS-CoV-2 y, durante la temporada de gripe, de la gripe. Las pruebas adicionales sistemáticas para los pacientes ingresados dirigidas a evaluar la estabilidad clínica son el hemograma, la concentración de glucosa y una medida de la función renal. Si el paciente está taquipneico, hay que obtener una gasometría arterial.

Los hallazgos de laboratorio incluyen un recuento elevado de leucocitos con neutrofilia en la neumonía bacteriana, pero las infecciones virales y las infecciones bacterianas extremas pueden presentarse con una leucopenia. Los marcadores inflamatorios (p. ej., velocidad de sedimentación globular, concentración de proteína C reactiva y, en las infecciones bacterianas, concentración de procalcitonina) pueden estar elevados, especialmente en las neumonías bacterianas más graves. Se recomiendan pruebas diagnósticas adicionales específicas para los pacientes en los que se contemple el ingreso (v. fig. 85-4) o en aquellos con sospecha de SARM o *Pseudomonas aeruginosa.* Las directrices desaconsejan realizar análisis de orina universales para detectar antígenos neumocócicos o de *Legionella,* excepto en los pacientes que padezcan neumonía adquirida en la comunidad grave o durante los brotes de *Legionella.* Si se sospecha un brote *de Legionella,* también se recomienda el cultivo de las secreciones respiratorias en medios selectivos.

TABLA 85-1 BACTERIAS Y VIRUS PATÓGENOS DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN LA ÉPOCA ANTERIOR AL SARS-CoV-2

MICROORGANISMO PATÓGENO	PORCENTAJE*
BACTERIAS TÍPICAS	**15-30**
Streptococcus pneumoniae	5-16
Staphylococcus aureus	3-5
Haemophilus influenzae	< 1-7
Pseudomonas aeruginosa	< 1-33
Escherichia coli	< 1
Klebsiella pneumoniae	< 1
Moraxella catarrhalis	< 1
Otros estreptococos	< 1
Acinetobacter baumannii	< 1
BACTERIAS ATÍPICAS	**4**
Mycoplasma pneumoniae	1-2
Legionella spp.	1
Chlamydia pneumoniae	1-2
VIRUS	**20-27**
Rinovirus humanos	9-13
Virus de la gripe A y B	1-6
Metaneumovirus humano	2-4
Virus respiratorio sincitial	2-3
Virus paragripales 1-3	2-3
Otros coronavirus (229E, HKU1, NL63 y OC43)	2-3
NO SE IDENTIFICAN MICROORGANISMOS PATÓGENOS	**55-66**

*Porcentajes basados en diversos estudios desde 2010.
SARS-CoV-2, coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2.

Causas inusuales de neumonía

Las claves epidemiológicas pueden ser útiles, especialmente para la pronta consideración de las causas inusuales de neumonía (tabla 85-2), como *Coccidioides immitis* (suroeste de EE. UU.; cap. 308), *Histoplasma capsulatum* (centro y centro-sur de EE. UU.; cap. 308), *Francisella tularensis* (exposición a conejos; cap. 287), *Chlamydia psittaci* (exposición a loros y periquitos; cap. 294), *Cryptococcus neoformans* (exposición a palomas; cap. 302) y *Coxiella burnetii* (exposición a animales de granja; fiebre Q; cap. 302). Hay que tener en cuenta la tuberculosis (cap. 299) y la infección por micobacterias no tuberculosas (cap. 300) en los pacientes que hayan residido en zonas endémicas, hayan estado encarcelados o sin hogar, con bronquitis (cap. 78) o que tengan cicatrices pulmonares extensas secundarias a un enfisema (cap. 76).

Diagnóstico diferencial

La fiebre, la tos y la producción de esputo sin infiltrado en la radiografía de tórax son compatibles con una bronquitis aguda (cap. 84). La tos persistente durante varias semanas sin fiebre ni expectoración debe hacer sospechar la tos ferina (cap. 289), pero también se observa tras infecciones virales, por ejemplo, por adenovirus (cap. 333) o el virus respiratorio sincitial (cap. 330).

Alrededor del 15 al 20% de los pacientes que ingresan en el hospital por sospecha de neumonía tienen causas no infecciosas de sus síntomas. La insuficiencia cardíaca aguda (cap. 45), que es la causa no infecciosa más probable en los pacientes de edad avanzada, se sospecha basándonos en la anamnesis, la exploración física y los hallazgos radiográficos, y a menudo se confirma por la concentración elevada de péptido natriurético B. Los émbolos pulmonares con infarto (cap. 68) causan dolor torácico pleurítico e infiltrados pulmonares. El cáncer de pulmón (cap. 177) se presenta en ocasiones con fiebre y un infiltrado pulmonar por neumonía postobstructiva. El síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 90), resultado posible de una infección extrapulmonar grave, puede tener manifestaciones clínicas difíciles de distinguir de la neumonía. La neumonía intersticial no infecciosa (cap. 80), especialmente la neumonía organizativa criptógena, la neumonía eosinofílica y la sarcoidosis (cap. 83), suele recibir inicialmente el diagnóstico erróneo de neumonía adquirida en la comunidad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 85-2 CIRCUNSTANCIAS INDICATIVAS DE DIVERSAS CAUSAS DE NEUMONÍA

CIRCUNSTANCIAS SUBYACENTES	MICROORGANISMO ASOCIADO
Estado pandémico	SARS-CoV-2
Aspiración/dentición defectuosa	Flora bucal microaerófila y anaerobia; *Candida* spp.
Aspiración macroscópica, persona postrada en la cama	*Staphylococcus aureus,* bacilos gramnegativos
Viaje al sudoeste de EE. UU.	*Coccidioides immitis*
Residencia en la cuenca del río Misisipi, exposición a murciélagos	*Histoplasma capsulatum*
Exposición a pájaros	*Cryptococcus neoformans, H. capsulatum*
Exposición a aves psitácidas enfermas	*Chlamydia psittaci*
Exposición a conejos	*Francisella tularensis*
Exposición a animales de granja	*Coxiella burnetii* (fiebre Q)
Gripe activa en la comunidad	Virus de la gripe, *S. aureus, S. pneumoniae, H. influenzae, Streptococcus pyogenes*
Bronquiectasias, fibrosis quística	*Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia, S. aureus, Aspergillus,* micobacterias no tuberculosas
Lesión pulmonar cavitada	Flora bucal microaerófila y anaerobia, *S. aureus,* micobacterias tuberculosas y no tuberculosas, hongos endémicos
Consumo de drogas intravenosas	*S. aureus, Mycobacterium tuberculosis, S. pneumoniae*
Obstrucción endobronquial	Flora bucal microaerófila y anaerobia, bacilos gramnegativos, *S. aureus*
Antibioterapia reciente	*S. pneumoniae* resistentes a antibióticos
VIH (fase temprana)	*S. pneumoniae, H. influenzae, M. tuberculosis*
VIH/sida	Los microorganismos patógenos enumerados en la infección temprana por el VIH, más *Pneumocystis jirovecii, Cryptococcus, Histoplasma, Aspergillus, Mycobacterium kansasii,* complejo *Mycobacterium avium, P. aeruginosa*
Viaje a Oriente Medio	Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS)
Bioterrorismo	*Bacillus anthracis* (carbunco), *Yersinia pestis* (peste), *Francisella tularensis* (tularemia)

SARS-CoV-2, coronavirus del síndrome respiratorio agudo 2; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Datos tomados de Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society. Consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44:S27-S72. Tomado de Musher DM. Overview of pneumonia. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine.* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020;592-603.

TRATAMIENTO

Tratamiento inicial

Si se identifica el SARS-CoV-2 mediante una prueba de PCR en el punto de atención, no deben administrarse antibióticos a menos que se sospeche una coinfección bacteriana, pero deben utilizarse compuestos antivirales y/o tratamientos con anticuerpos en los pacientes de mayor riesgo (cap. 337). Cuando la prueba de PCR registra una infección por gripe, se recomienda el tratamiento antiviral (cap. 332; v. tabla 85-6) además del tratamiento provisional para la neumonía adquirida en la comunidad, debido a la posible coinfección por una bacteria patógena.

En otro caso, el tratamiento provisional (v. tabla 85-6) de la neumonía adquirida en la comunidad suele comenzar antes de establecer un diagnóstico etiológico específico, ya que la administración temprana de antibióticos mejora los resultados de los pacientes con neumonía bacteriana. El tratamiento antibiótico se adapta entonces siempre y cuando se identifique un microorganismo patógeno.[12] A pesar de algunos datos alentadores, las sociedades profesionales desaconsejan el uso de las concentraciones de procalcitonina para determinar si se deben administrar antibióticos.

Decisión de ingresar

La gravedad de la neumonía orienta la decisión clave de si es necesario el ingreso y, en caso afirmativo, qué nivel de cuidados resulta más apropiado. La decisión sobre el ingreso puede guiarse por enfoques validados, como el índice de gravedad de la neumonía, junto con el juicio clínico. Una puntuación de 90 o menos (fig. 85-3 y tabla 85-3), que corresponde a las clases I a III, indica que es probable que el tratamiento ambulatorio sea seguro en los pacientes que no están hipoxémicos. Las puntuaciones más altas deberían alertar a los médicos ante pronósticos cada vez más graves y de la necesidad de niveles de atención más elevados, así como de la comunicación de tales pronósticos a los pacientes y a las personas que estos designen cuando proceda. Si no es posible el acceso inmediato a pruebas de laboratorio para tomar la decisión sobre el ingreso, otro índice de gravedad, el CURB-65 (tabla 85-4), es la alternativa menos preferida. En los pacientes que tienen más de 130 puntos en el índice de gravedad de la neumonía (v. fig. 85-3), más de 3 puntos en el índice CURB-65 o cumplen los criterios de neumonía grave (tabla 85-5), suele ser apropiado el ingreso en una unidad de cuidados intermedios o en una unidad de cuidados intensivos.

Opciones de antibióticos para los síndromes indicativos de neumonía bacteriana

Los tratamientos antibióticos dependen del lugar de atención (fig. 85-4; v. tabla 85-3),[13,14] la presencia o no de trastornos concomitantes (v. fig. 85-4) y claves epidemiológicas (v. tabla 85-2).

El tratamiento debe modificarse según proceda cuando se identifique un microorganismo específico y su sensibilidad a los antibióticos. Hay que revaluar a los pacientes si no se consigue la estabilidad clínica, y hay que poner fin al tratamiento en el momento oportuno y de un modo adecuado.

Tratamiento antibiótico ambulatorio

En adultos sin otros problemas de salud con neumonía adquirida en la comunidad en el ámbito ambulatorio se recomienda la monoterapia durante 5 días[15] con amoxicilina, doxiciclina o azitromicina (v. cuadro 85-6). En los adultos ambulatorios con trastornos crónicos que posiblemente aumenten el riesgo de adquirir un microorganismo farmacorresistente y las consecuencias de una cobertura antibiótica insuficiente, los regímenes antibióticos recomendados consisten en monoterapia con una fluoroquinolona respiratoria o la combinación de uno de los siguientes: amoxicilina/clavulánico, cefpodoxima o cefuroxima con azitromicina, claritromicina o doxiciclina (tabla 85-6). En los pacientes que no van a ser ingresados, no hay pruebas a favor o en contra de una dosis inicial de un antibiótico parenteral antes de enviar al paciente a casa.[16]

Tratamiento antibiótico en pacientes ingresados

En los pacientes ingresados con neumonía adquirida en la comunidad no grave sin factores de riesgo de SARM ni *P. aeruginosa,* las opciones antibióticas consisten en la monoterapia con una fluoroquinolona respiratoria o la combinación de un β-lactámico más un macrólido o doxiciclina (v. tabla 85-6).[A1,A2] En los pacientes estables (temperatura igual o menor de 37,8 °C, frecuencia cardíaca inferior a 100 latidos/min, frecuencia respiratoria menor de 24 respiraciones/min, saturación de oxígeno igual o superior al 90%, presión arterial sistólica igual o superior a 90 mmHg y estado mental normal) no es necesario que al tratamiento intravenoso de 3 días le siga un tratamiento oral.[A3] Las opciones más recientes que se han descubierto no inferiores a la monoterapia con fluoroquinolonas son la omadaciclina[A4] y la lefamulina en monoterapia[A5,A6] (v. tabla 85-6). Hay que tener muy en cuenta las alternativas a las fluoroquinolonas debido a su asociación al desarrollo de una infección por *Clostridioides difficile,* una tendinopatía/rotura de tendones, cambios en el estado mental y una neuropatía periférica. Las fluoroquinolonas están contraindicadas en los pacientes con un intervalo QT prolongado y la lefamulina está contraindicada en los pacientes que tienen un intervalo QT prolongado, así como una enfermedad hepática moderada o grave.

Los pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad grave deben recibir tratamiento doble con un β-lactámico y un macrólido o bien una fluoroquinolona respiratoria[17] (v. tabla 85-6). El riesgo de infección por SARM o *Pseudomonas* aumenta en los pacientes que han recibido antibióticos parenterales en los 90 días anteriores y que han tenido infecciones por estos microorganismos previamente. Si se está considerando el tratamiento para cubrir el SARM, una prueba de PCR nasal rápida negativa tiene un alto valor predictivo y apunta a una causa diferente; una prueba positiva tiene un valor predictivo bajo, pero justifica el tratamiento provisional en los pacientes que tengan neumonía adquirida en la comunidad grave o que presenten un alto riesgo de SARM sin otras causas. La cobertura de anaerobios con clindamicina no se recomienda de forma universal a menos que se sospeche un absceso pulmonar o un empiema.

Por lo general, los antibióticos deben mantenerse 5 días como mínimo en la mayoría de los pacientes, 7 días en los pacientes con sospecha de SARM o *Pseudomonas,* pero más tiempo si es necesario para lograr la estabilidad clínica (es decir, resolución de las anomalías de las constantes vitales, tolerancia a los alimentos por vía oral y estado mental normal). En los pacientes cuya neumonía adquirida en la comunidad no requiere una unidad de cuidados intensivos (UCI), sin embargo, resulta adecuado el tratamiento intravenoso con un β-lactámico durante 3 días si están estables.

Todos los pacientes ingresados con un resultado positivo en la prueba de la gripe deben recibir tratamiento para este virus independientemente de la duración de la enfermedad antes del diagnóstico. Estos pacientes también precisan un tratamiento antibiótico complementario, dada la alta prevalencia de coinfección bacteriana.

Tratamiento complementario y de soporte

Las directrices desaconsejan el uso de corticoesteroides en la mayoría de los adultos con neumonía adquirida en la comunidad, excepto en los pacientes que presenten un shock séptico resistente (cap. 94). Sin embargo, los corticoesteroides (p. ej., hidrocortisona 200 mg durante 4 u 8 días en función de la mejoría clínica y luego reducidos gradualmente hasta un total de 8 o 14 días) mejoran los resultados en la neumonía grave adquirida en la comunidad,[A7] y los corticoesteroides (p. ej., dexametasona) también benefician a los pacientes gravemente

Sexo

- ○ H (0 puntos)
- ○ M (–10 puntos)

Factores demográficos

- ☐ Edad
- ☐ Residente en residencia (10 puntos)

Enfermedades concomitantes

- ☐ Cáncer, no de piel (30 puntos)
- ☐ Hepatopatía crónica activa (20 puntos)
- ☐ Insuficiencia cardíaca (10 puntos)
- ☐ Enfermedad cerebrovascular (10 puntos)
- ☐ Nefropatía (10)

Hallazgos en la exploración física

- ☐ Estado mental alterado (20 puntos)
- ☐ Frecuencia respiratoria ≥ 30/min (20 puntos)
- ☐ Temperatura < 35 o ≥ 40 °C (15 puntos)
- ☐ Pulso ≥ 125/min (10 puntos)

Hallazgos de laboratorio y radiográficos

- ☐ pH arterial < 7,35 (30 puntos)
- ☐ Nitrógeno ureico en sangre ≥ 30 mg/dl (11 mmol/l) (20 puntos)
- ☐ Sodio sérico < 130 mEq/l (20 puntos)
- ☐ Glucosa sérica ≥ 250 mg/dl (14 mmol/l) (10 puntos)
- ☐ Hematocrito < 30% (10 puntos)
- ☐ Presión parcial de oxígeno arterial < 60 mmHg o saturación de oxígeno < 90% (10 puntos)
- ☐ Derrame pleural en radiografía torácica (10 puntos)

FIGURA 85-3. Índice de gravedad de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos. Calcúlese la puntuación total (v. tabla 85-3).

TABLA 85-3 MORTALIDAD A LOS 30 DÍAS SEGÚN LA PUNTUACIÓN EN EL ÍNDICE DE GRAVEDAD DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD (V. FIG. 85-3)

PUNTUACIÓN	CLASE	MORTALIDAD APROXIMADA A LOS 30 DÍAS
≤ 70	II	< 1-3%
71-90	III	3-4%
91-130	IV	8%
> 130	V	25%

Tomado de Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336:243-250; y Musher DM, Roig IL, Cazares G, et al. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community acquired pneumonia: results of a one-year study. *J Infect.* 2013;67:11-18.

TABLA 85-4 SISTEMA DE PUNTUACIÓN CURB-65 PARA LA NEUMONÍA

FACTOR CLÍNICO	PUNTOS
Confusión	1
Nitrógeno ureico en sangre ≥ 20 mg/dl	1
Frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones/min	1
Presión arterial sistólica < 90 mmHg o Presión arterial diastólica ≤ 60 mmHg	1
Edad ≥ 65 años	1
Total de puntos	

Se asigna 1 punto a la presencia de cada uno de los factores. Las puntuaciones más altas indican un mayor riesgo de muerte. Una puntuación > 2 puntos indica, por lo general, que es necesario el ingreso hospitalario y una puntuación > 3 puntos indica que es aconsejable el ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

Datos tomados de Eccles S, Pincus C, Higgins B, et al. Diagnosis and management of community and hospital acquired pneumonia in adults: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2014;349:g6722.

enfermos con COVID-19 y que están recibiendo oxígeno suplementario o soporte ventilatorio (cap. 337).

Tratamiento de soporte

El tratamiento de soporte depende de la gravedad de la neumonía y del lugar de atención. Los pacientes deben permanecer activos según lo toleren, pero los ingresados pueden necesitar ayuda para deambular con seguridad. El control frecuente de las constantes vitales y la oxigenación debería alertar a los médicos de un deterioro clínico importante en el momento oportuno. Al alta, algunos pacientes precisan oxígeno suplementario, pero con frecuencia solo temporalmente. Debe advertirse a los pacientes de las complicaciones cardiovasculares que con frecuencia acompañan o siguen a la neumonía (como arritmias, insuficiencia cardíaca y síndrome coronario agudo) y que acudan al médico si no siguen mejorando o presentan nuevos síntomas.

Falta de mejoría

No se recomienda de forma sistemática la radiografía de tórax de seguimiento para asegurar la resolución, porque la desaparición de los hallazgos en la radiografía puede tardar semanas. Sin embargo, si no se consigue la estabilidad clínica en un plazo de 5 a 7 días, hay que considerar rápidamente la posibilidad de un empiema (cap. 86), un absceso pulmonar (cap. 78) o un diagnóstico alternativo que requiera repetir las pruebas de imagen y obligue a otro tratamiento específico (tabla 85-7).

La mayoría de los derrames paraneumónicos (cap. 86) desaparecen con la resolución de la neumonía y no requieren drenaje. Sin embargo, si no se administra a tiempo el tratamiento antibiótico adecuado, un derrame paraneumónico no complicado puede evolucionar a la fase fibrinopurulenta (derrame pleural complicado o empiema), que conlleva una morbilidad importante. En los pacientes con un derrame paraneumónico complicado se identifican las bacterias en menos del 20% de los casos mediante cultivo, pero en el 93% con la prueba de PCR. Cuando se identifican bacterias, los estreptococos *viridans* son los microorganismos patógenos más frecuentes, seguidos de *Fusobacterium* y *Streptococcus pneumoniae.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 85-5 CRITERIOS DE LA INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA/AMERICAN THORACIC SOCIETY PARA DEFINIR LA NEUMONÍA GRAVE ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD*

Criterios principales
Shock séptico con necesidad de vasopresores
Insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica
Criterios menores
Hipotensión que requiere una reanimación intensiva con líquidos
Hipotermia (temperatura central < 36 °C)
Frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones/min
Relación $PaO_2/FIO_2 \leq 250$
Confusión/desorientación
Infiltrados multilobulares
Recuento de leucocitos < 4.000/µl†
Trombocitopenia (recuento de plaquetas < 100.000/µl)
Insuficiencia renal (concentración de nitrógeno ureico en sangre ≥ 20 mg/dl)

*La definición validada incluye un criterio mayor o tres o más criterios menores.
†Debida únicamente a infección (es decir, no inducida por quimioterapia).
Reproducido con autorización de American Thoracic Society. Copyright © 2023 American Thoracic Society. Todos los derechos reservados. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. 2019, Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200:e45-e67.

PREVENCIÓN

Dejar de fumar, evitar los fármacos que se sabe que aumentan el riesgo de neumonía (p. ej., opiáceos, inhibidores de la bomba de protones, corticoesteroides y otros inmunodepresores) y controlar la glucemia en los pacientes con diabetes ayudan a prevenir la neumonía y su morbilidad. Las mascarillas, el distanciamiento social y una buena ventilación tienen un beneficio sustancial en la prevención del SARS-CoV-2 (cap. 336) y es posible que también reduzcan las tasas de infección por gripe y virus respiratorio sincitial. Las personas que presenten síntomas respiratorios agudos deben evitar el contacto estrecho con los demás, practicar una buena higiene de las manos y plantearse el uso de las mascarillas adecuadas mientras estén sintomáticos.

La vacuna contra la gripe se recomienda con carácter anual a todas las personas a partir de los 6 meses de edad (cap. 15) y es especialmente importante en los que padecen enfermedades crónicas, las mujeres embarazadas y los ancianos. Las vacunas contra el SARS-CoV-2 (cap. 15) se recomiendan actualmente a todos los adultos y niños a partir de los 6 meses de edad. Las vacunas antineumocócicas conjugadas protegen contra la neumonía, la bacteriemia y la meningitis causadas por los serotipos del neumococo 15 (PCV15) y 20 (PCV20). Cualquiera de estas vacunas se recomienda a todos los adultos de 65 años o más y a los de 19 a 64 años con ciertas enfermedades médicas o factores de riesgo (p. ej., cardiopatía, hepatopatía, neumopatía o nefropatía crónica; diabetes mellitus; trastorno por consumo de alcohol; tabaquismo; fuga de líquido cefalorraquídeo; implante coclear, o inmunodepresión). La vacuna antineumocócica polisacárida (PPSV23), que protege frente a la enfermedad neumocócica grave por 23 serotipos del neumococo, se recomienda a todos los adultos a partir de 19 años

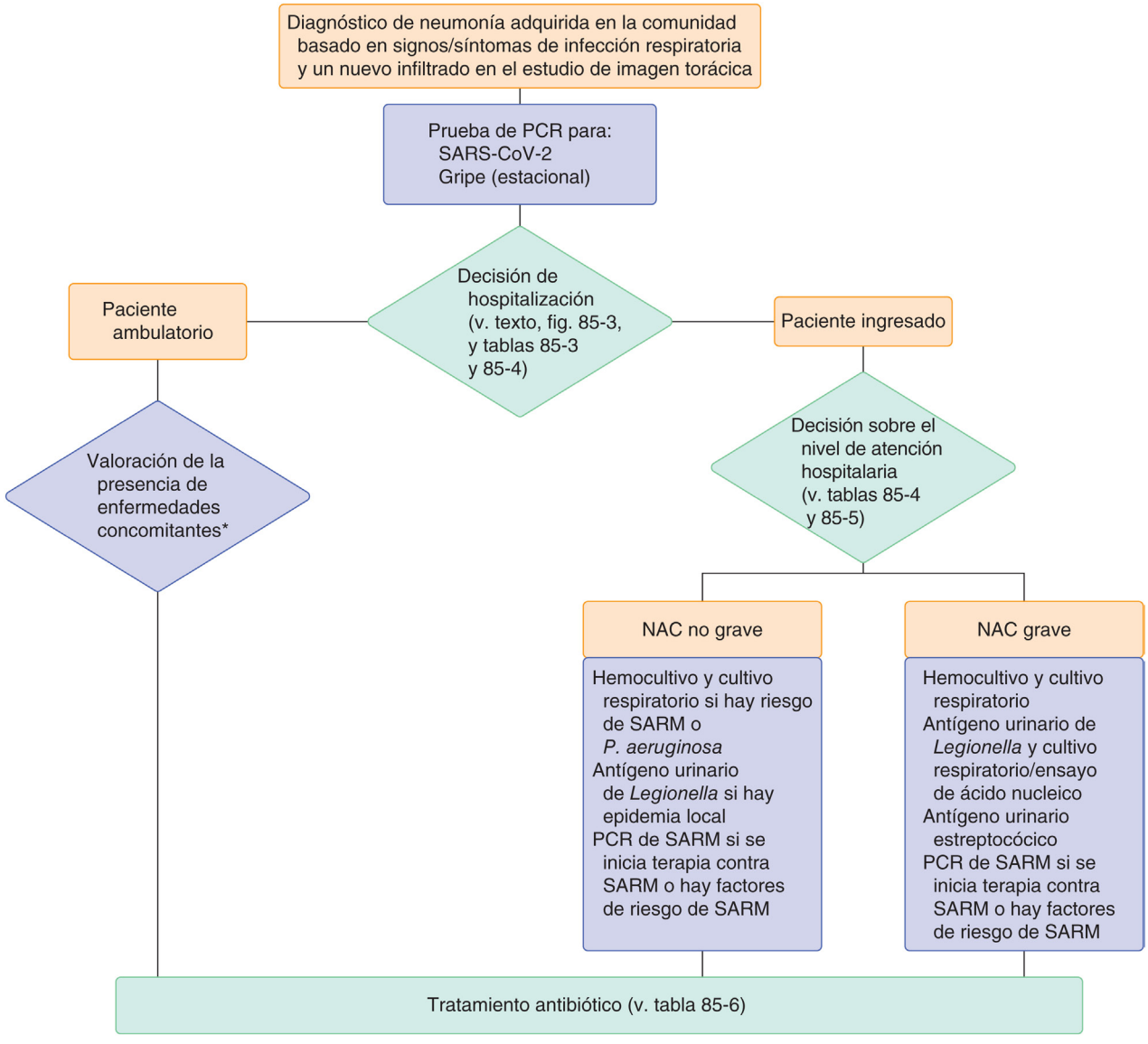

FIGURA 85-4. Abordaje diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC). *Enfermedades concomitantes: enfermedad cardíaca, pulmonar, hepática o renal crónica; diabetes mellitus, alcoholismo, neoplasia maligna o asplenia. *P. aeruginosa, Pseudomonas aeruginosa*; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; SARS-CoV-2, coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave. (Datos tomados de Jones BE, Herman DD, Dela Cruz CS, et al. Summary for clinicians: clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17:133-138.)

TABLA 85-6 REGÍMENES ANTIBIÓTICOS RECOMENDADOS Y POSOLOGÍA (ORAL PARA AMBULATORIOS, INTRAVENOSO EN PACIENTES INGRESADOS)

I. PARA SÍNDROMES INDICATIVOS DE NEUMONÍA BACTERIANA EN PACIENTES AMBULATORIOS
- A. Pacientes ambulatorios adultos sanos sin trastornos concomitantes ni factores de riesgo de SARM o *P. aeruginosa:*
  1. Amoxicilina 1 g 3 veces/día
  2. O 100 mg 2 veces/día de doxiciclina
  3. O un macrólido (500 mg de azitromicina el primer día y después 250 mg/día o 500 mg 2 veces/día de claritromicina o 1.000 mg/día de claritromicina de liberación prolongada)
- B. Pacientes ambulatorios adultos con trastornos concomitantes (p. ej., cardiopatía, neumopatía, hepatopatía o nefropatía crónica; diabetes mellitus; trastorno por consumo de alcohol; neoplasia maligna o asplenia):
  1. Tratamiento combinado: amoxicilina/clavulánico (500 mg/125 mg 3 veces/día o 875 mg/125 mg 2 veces/día, o 2.000 mg/125 mg 2 veces/día) o una cefalosporina (200 mg 2 veces/día de cefpodoxima o 500 mg 2 veces/día de cefuroxima); MÁS un macrólido (500 mg/día de azitromicina, o 500 mg/día de claritromicina o 1.000 mg de claritromicina de liberación prolongada 1 vez/día), o doxiciclina (100 mg 2 veces/día)
  2. O: monoterapia: fluoroquinolona respiratoria (750 mg/día de levofloxacino o 400 mg/día de moxifloxacino o 320 mg/día de gemifloxacino)

II. PARA SÍNDROMES INDICATIVOS DE NEUMONÍA VIRAL EN PACIENTES AMBULATORIOS
- A. SARS-CoV-2 (cap. 337)
- B. Síndromes indicativos de neumonía por gripe:
  1. Oseltamivir (75 mg 2 veces/día durante 5 días)
  2. Tratar como el anterior por la posibilidad de coinfección bacteriana

III. SÍNDROMES INDICATIVOS DE NEUMONÍA VIRAL DISTINTA DE LA GRIPE, tratar por la posibilidad de coinfección bacteriana

IV. PARA SÍNDROMES INDICATIVOS DE NEUMONÍA BACTERIANA EN PACIENTES INGRESADOS
- A. Adultos ingresados con neumonía adquirida en la comunidad no grave sin factores de riesgo de SARM o *P. aeruginosa:*
  1. Tratamiento combinado: un β-lactámico (1,5-3 g/6 h de ampicilina/sulbactam, 1-2 g/8 h de cefotaxima, 1-2 g/día de ceftriaxona, o 600 mg/12 h de ceftarolina) más un macrólido (500 mg/día de azitromicina o 500 mg 2 veces/día de claritromicina)
  2. Monoterapia: una quinolona respiratoria (750 mg/día de levofloxacino, 400 mg/día de moxifloxacino o 320 mg/día de gemifloxacino)
  3. Adultos ingresados con neumonía adquirida en la comunidad y contraindicaciones a macrólidos y fluoroquinolonas: tratamiento combinado con un β-lactámico (ampicilina sulbactam, cefotaxima, ceftarolina o ceftriaxona; dosis como las anteriores) más doxiciclina (100 mg 2 veces/día)
  4. Nuevas monoterapias: omadaciclina (100 mg/12 h × 2 y luego cada 24 h, cambiando a 300 mg por vía oral al tercer día o después de 3 días); lefamulina (150 mg/12 h, cambiando a 600 mg por vía oral al tercer día o después de 3 días)
- B. Adultos ingresados con neumonía adquirida en la comunidad grave (los fármacos específicos y las dosis son los mismos que los anteriores):
  1. Un β-lactámico más un macrólido o un β-lactámico más una fluoroquinolona respiratoria
  2. Si se considera posible el SARM (v. texto): vancomicina (15 mg/kg/12 h, ajustar según las concentraciones) o linezolid (600 mg/12 h)
  3. Si se considera posible *P. aeruginosa:* piperacilina-tazobactam (4,5 g/6 h), cefepima (2 g/8 h), ceftacidima (2 g/8 h), aztreonam (2 g/8 h), meropenem (1 g/8 h) o imipenem (500 mg/6 h)

V. PARA SÍNDROMES INDICATIVOS DE NEUMONÍA VIRAL EN PACIENTES INGRESADOS
- A. SARS-CoV-2:
  1. Véase el capítulo 337
- B. Si la gripe es probable, puede haber una coinfección bacteriana:
  1. Oseltamivir (75 mg 2 veces/día durante 5 días) MÁS
  2. Según IV A y B
- C. En el caso de otras neumonías virales puede haber coinfección bacteriana, de modo que los pacientes deben ser tratados según IV A y B

P. aeruginosa, Pseudomonas aeruginosa; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.
Datos tomados de Jones BE, Herman DD, Dela Cruz CS, et al. Summary for clinicians: clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17:133-138.

TABLA 85-7 MOTIVOS DEL FRACASO DE LOS ANTIBIÓTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA NEUMONÍA

Microorganismo correcto, elección o dosis de antibiótico inapropiada
Microorganismo no sensible
Posología equivocada (p. ej., paciente con obesidad mórbida o sobrecarga hídrica)
Microorganismo y antibiótico correctos, pero infección loculada
Empiema (lo más frecuente)
Obstrucción (p. ej., cáncer de pulmón, cuerpo extraño)
Microorganismo causante no sensible a los antibióticos elegidos
Enfermedad no infecciosa
Embolia de pulmón
Neoplasia maligna
Enfermedad pulmonar inflamatoria no infecciosa (v. texto)
Insuficiencia cardíaca

Adaptado de Musher DM. Overview of pneumonia. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine.* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020;592-603.

que sean candidatos a la PCV15, pero no es necesaria en los que reciban la PCV20 (cap. 15). Cuando se administran ambas vacunas, la vacuna conjugada irá en primer lugar, seguida de la vacuna polisacárida 1 año después. En breve podríamos disponer de las vacunas contra el VRS .[18]

PRONÓSTICO

En los pacientes tratados en régimen ambulatorio, el pronóstico de recuperación total es excelente. Sin embargo, se requiere un estrecho seguimiento para garantizar que se consigue y se mantiene la estabilidad clínica.

Alrededor del 85% de los pacientes ingresados responden en un plazo de 7 días en cuanto a mejoría de la tos y la disnea, dejar de tener fiebre y tolerancia de los alimentos por vía oral; estos pacientes tienen una mortalidad intrahospitalaria tan solo del 1% y una mortalidad a 30 días del 5%. Las características asociadas a la falta de mejoría son la necesidad de cuidados intensivos iniciales, la obesidad, la diabetes y una neoplasia maligna activa. Globalmente, la mortalidad por todas las causas está en torno al 6% para los pacientes hospitalizados durante el ingreso agudo y alcanza aproximadamente el 13% a los 30 días, el 23% a los 6 meses y el 30% al año, en parte debido a la propia neumonía y en parte como reflejo de los trastornos concomitantes y la fragilidad subyacente. Por ejemplo, casi el 25% de los pacientes experimentan al menos un nuevo acontecimiento cardiovascular, como una insuficiencia cardíaca descompensada, una fibrilación o un aleteo auricular, un síndrome coronario agudo o un accidente cerebrovascular,[19] en los primeros 3 días del ingreso. La mortalidad depende, en gran medida, del logro de la estabilidad clínica.

De los pacientes ingresados, cerca del 70% reciben finalmente el alta a su domicilio (incluido un tercio de los que requieren un seguimiento sanitario a domicilio), mientras que cerca del 30% son dados de alta a una residencia de ancianos o a un centro de rehabilitación. La tasa global de reingreso está en torno al 15% a los 30 días, pero es mayor entre los pacientes dados de alta con necesidad de cuidados sanitarios a domicilio.

NEUMONÍA ADQUIRIDA EN EL HOSPITAL EN HUÉSPEDES INMUNOCOMPETENTES

La neumonía adquirida en el hospital, definida como la que se desarrolla 48 h o más después de un ingreso, suele dividirse en la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) y la neumonía adquirida en el hospital sin ventilación mecánica (NAH-NV), en función de si el paciente había sido objeto o no de ventilación mecánica en las 48 h anteriores a la aparición de la neumonía.

EPIDEMIOLOGÍA

La neumonía adquirida en el hospital, que es la infección asociada a la asistencia sanitaria más frecuente y con más morbilidad (cap. 261), afecta aproximadamente a 1 de cada 100 pacientes ingresados. Sin embargo, la incidencia difiere notablemente en las distintas poblaciones: alrededor del 3,5% de los pacientes con ventilación (cap. 91) sufren neumonía, frente a aproximadamente el 0,5% de aquellos sin ventilación.[20] No obstante, muchos más ingresados no son objeto de ventilación, por lo que la mayor parte de las neumonías adquiridas en el hospital no están asociadas a la ventilación. La incidencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de la neumonía hospitalaria aumenta con la edad y afecta con mayor frecuencia a los pacientes de las plantas de medicina, cirugía, oncología y neurología. Entre los principales factores de riesgo se encuentran la alteración de la conciencia, la disfagia y la alimentación por sonda oral o nasogástrica.

BIOPATOLOGÍA

Se cree que la neumonía adquirida en el hospital, al igual que la adquirida en la comunidad, se debe en gran medida a episodios de microaspiración o macroaspiración cuando las alteraciones del microbioma oral permiten la proliferación de microorganismos patógenos. Las evaluaciones microscópicas y microbianas del material obtenido en la necropsia observan zonas de inflamación dispersas y heterogéneas en diversas fases de lesión y recuperación, algunas con microorganismos y otras sin ellos. Los análisis químicos de los aspirados traqueales y las muestras de lavado broncoalveolar identifican gastrina o pepsina hasta en dos tercios de los pacientes intubados. Estos hallazgos indican, en conjunto, que los pacientes aspiran de forma habitual secreciones orales y gástricas, lo que da lugar a áreas locales dispersas de inflamación de diversos grados de gravedad por todo el pulmón. Algunas zonas afectadas permanecen subclínicas y se resuelven espontáneamente, mientras que otras progresan hacia una infección patente y una neumonía clínica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras un intervalo medio desde el ingreso hospitalario hasta la aparición de la neumonía de 4 a 7 días,[21] los síntomas y signos cardinales de la neumonía adquirida en el hospital son la fiebre, la taquipnea, el aumento de las secreciones respiratorias, la leucocitosis, el descenso de la saturación de oxígeno medida por oximetría de pulso, los nuevos infiltrados radiográficos y los cultivos positivos de las vías respiratorias inferiores. Sin embargo, ninguno de estos hallazgos es especialmente sensible ni específico para la neumonía adquirida en el hospital[22] (tabla 85-8). Por ejemplo, la combinación de infiltrado radiográfico y dos cualesquiera de fiebre, secreciones purulentas y leucocitosis tiene una sensibilidad y especificidad del 69 y el 75%, respectivamente, respecto a la neumonía asociada a la ventilación mecánica confirmada mediante el examen histológico. La combinación de un infiltrado radiográfico más fiebre, secreciones purulentas y leucocitosis aumenta la especificidad al 92%, pero disminuye la sensibilidad al 23%.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la neumonía adquirida en el hospital es subjetivo, debido a la escasa precisión de las manifestaciones clínicas, y los clínicos experimentados suelen discrepar. Además, las bacterias y los virus pueden colonizar las vías respiratorias sin causar una infección invasiva, por lo que un ensayo de PCR, una tinción de Gram o un cultivo positivos no significan necesariamente que el microorganismo identificado sea la causa del síndrome respiratorio del paciente. La procalcitonina, el biomarcador utilizado con más frecuencia, tiene una sensibilidad que oscila entre el 60 y el 70%, y una especificidad del 24-80%, pero las directrices actuales desaconsejan su uso sistemático para diagnosticar la neumonía adquirida en el hospital y la neumonía asociada a la ventilación mecánica. Los cultivos de lavado broncoalveolar solo son positivos aproximadamente en un tercio de los pacientes con una sospecha clínica de neumonía asociada a la ventilación mecánica. Los hemocultivos resultan positivos hasta en el 10% de las neumonías hospitalarias o asociadas a ventilación mecánica, dependiendo de su gravedad, y deben obtenerse.

Los microorganismos asociados habitualmente a la neumonía asociada a la ventilación mecánica (tabla 85-9) y a la neumonía hospitalaria no asociada a la ventilación mecánica son similares.[23] Predomina *Staphylococcus aureus* (cap. 267), que constituye aproximadamente un 30-40% de las neumonías en las que se recoge un microorganismo. Afortunadamente, la incidencia de infecciones estafilocócicas resistentes a la meticilina ha disminuido en un 50% en los últimos años. *Pseudomonas* (cap. 282), el segundo microorganismo en frecuencia, constituye entre el 15 y el 20% de las neumonías hospitalarias con cultivo positivo. Otros microorganismos pertenecen a los géneros *Klebsiella* (10%; cap. 281), *Enterobacter* (5-10%; cap. 281), *Escherichia coli* (5-10%; cap. 280), *Haemophilus influenzae* (5%; cap. 277), *Streptococcus* (5%; cap. 268) y *Acinetobacter* (3%; cap. 283).

Una proporción sustancial, quizá del 20-25%, de las neumonías adquiridas en el hospital podría ser atribuible exclusivamente a virus respiratorios, como rinovirus

TABLA 85-8 PRECISIÓN DE LOS SIGNOS CLÍNICOS PARA DIAGNOSTICAR LA NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA, DERIVADA DE UN METAANÁLISIS DE 25 ESTUDIOS CON 1.639 PACIENTES*

SIGNO	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	COCIENTE DE VEROSIMILITUDES POSITIVO	COCIENTE DE VEROSIMILITUDES NEGATIVO	COCIENTE DE POSIBILIDADES DEL DIAGNÓSTICO
Fiebre	66%	54%	1,4	0,6	2,3
Secreciones purulentas	77%	39%	1,3	0,6	2,1
Leucocitosis	64%	59%	1,6	0,6	2,6
Infiltrado en la radiografía de tórax	89%	26%	1,2	0,4	2,8
Cultivo de aspirado endotraqueal ($\geq 10^5$ UFC/ml)	76%	68%	2,4	0,4	6,6
Cultivo de lavado broncoalveolar ($\geq 10^4$ UFC/ml)	71%	80%	3,5	0,4	9,6

*Se utiliza con frecuencia el estudio histopatológico.
UFC, unidades formadoras de colonias.
Tomado de Fernando SM, Tran A, Cheng W, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients—a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020;46:1170-1179.

TABLA 85-9 MICROORGANISMOS Y SENSIBILIDAD A LOS ANTIBIÓTICOS RELACIONADOS CON 6.131 EPISODIOS DE NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA CON CULTIVO POSITIVO EN EE. UU., 2015-2017

	FRECUENCIA APROXIMADA	FRECUENCIA DE SENSIBILIDAD A LOS ANTIBIÓTICOS HABITUALES
Staphylococcus aureus (cap. 267)	30-40%	Meticilina u oxacilina, 63%
Pseudomonas aeruginosa (cap. 282)	15-20%	Aminoglucósidos, 86% Cefalosporinas antipseudomonas, 74% Fluoroquinolonas, 73% Carbapenémicos, 73% Piperacilina-tazobactam, 78%
Klebsiella pneumoniae (cap. 281)	10%	Cefalosporinas antipseudomonas, 85% Carbapenémicos, 94%
Escherichia coli (cap. 280)	5-10%	Cefalosporinas antipseudomonas, 77% Carbapenémicos, 99% Fluoroquinolonas, 67%
Enterobacter spp. (cap. 281)	5-10%	Cefepima, 93% Carbapenémicos, 96%
Acinetobacter baumannii (cap. 283)	3%	Carbapenémicos, 58%

Tomado de Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015-2017. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41:1-18.

(cap. 329), gripe (cap. 332), paragripal (cap. 331), metaneumovirus (cap. 330) y coronavirus no SARS-CoV-2 (cap. 334). Otro 15% aproximadamente estaría causado por la coinfección por un virus y una bacteria. También se han descrito grandes conjuntos hospitalarios de infecciones virales respiratorias de inicio en el hospital, incluidos el SARS-CoV-2 y la gripe.

Los signos clínicos asociados a la neumonía también son frecuentes en los pacientes ingresados que presentan un edema de pulmón (cap. 45), reagudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 76), una enfermedad tromboembólica (cap. 68), tapones mucosos y atelectasias (cap. 78). En consecuencia, los clínicos deben buscar con ahínco estas explicaciones alternativas para las manifestaciones clínicas de los pacientes. La TC, especialmente con contraste, ayuda a diferenciar entre las atelectasias, el edema pulmonar, la neumonitis y la consolidación neumónica. Una concentración elevada de BNP indica una insuficiencia cardíaca.

TRATAMIENTO

Por lo general, es posible prescindir de los antibióticos en pacientes estables, a menos que se confirme el diagnóstico y hasta entonces.[24] Por el contrario, el tratamiento inmediato es obligatorio en los pacientes inestables cuya oxigenación se está deteriorando rápidamente (cap. 90) o que están hipotensos.

A pesar de la percepción popular de que los microorganismos resistentes a los antibióticos son frecuentes en la neumonía asociada al hospital, la mayoría de las neumonías bacterianas de inicio hospitalario con un cultivo positivo se deben a microorganismos sensibles a los fármacos habituales de primera línea (v. cuadro 85-9),[25] y las tasas de sensibilidad a los antibióticos han ido subiendo, por lo general, en EE. UU.

Las directrices recomiendan adaptar los regímenes de tratamiento a los factores de riesgo de cada paciente para los microorganismos patógenos potencialmente farmacorresistentes, incluidos tanto los factores de riesgo individuales (p. ej., exposición reciente a antibióticos intravenosos, antecedentes de microorganismos resistentes) como la distribución local y los perfiles de resistencia a los antibióticos de los microorganismos asociados a la neumonía hospitalaria o asociada a la ventilación mecánica. El tratamiento provisional inicial (tabla 85-10) suele incluir un fármaco activo contra *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) (p. ej., linezolid o vancomicina) más uno o dos antibióticos activos contra *Pseudomonas aeruginosa* y otros microorganismos gramnegativos (p. ej., cefepima, ceftacidima, piperacilina-tazobactam, imipenem, meropenem, imipenem-relebactam, ceftolozano-tazobactam, ceftacidima-avibactam, ciprofloxacino, levofloxacino, aztreonam, colistina, cefiderocol). Los factores de riesgo clave para los microorganismos patógenos resistentes a los fármacos son los antecedentes de infección o la colonización de microorganismos resistentes y el tratamiento con antibióticos intravenosos en los 90 días anteriores. Si la PCR en un hisopo nasal o un lavado broncoalveolar no revela SARM, es posible prescindir de la cobertura específica para SARM en los pacientes sin antecedentes de microorganismos resistentes a los fármacos y en los ingresados en hospitales con una prevalencia baja de SARM (normalmente, < 20% de aislados de *Staphylococcus aureus*). En tales casos, el régimen debe seguir incluyendo una cobertura activa contra SASM (p. ej., cefazolina, ceftriaxona, cefepima, piperacilina-tazobactam, imipenem, meropenem o levofloxacino). Del mismo modo, podría ser adecuado un fármaco contra los gramnegativos en los pacientes que no presenten factores de riesgo de microorganismos patógenos multirresistentes y que estén siendo atendidos en hospitales con una baja prevalencia de ellos. Para la neumonía hospitalaria por gramnegativos, la adición de cefiderocol (2 g/8 h durante 7-10 días) al linezolid (600 mg/12 h durante al menos 5 días) es igual de buena que añadir meropenem (también 2 g/8 h durante 7 a 10 días) al linezolid.[A8]

Una vez establecidos el microorganismo patógeno causante y su sensibilidad a los antibióticos, el régimen antibiótico debe simplificarse inmediatamente a un único fármaco activo para reducir el riesgo de efectos adversos. El tratamiento suele durar de 7 a 8 días. Si los síntomas de los pacientes no mejoran tras varios días de tratamiento, se aconseja realizar otras pruebas diagnósticas (p. ej., tomografía computarizada o lavado broncoalveolar) para identificar posibles causas, como el desarrollo de complicaciones piógenas que requieran un drenaje o un tratamiento prolongado (p. ej., empiema [cap. 86] o absceso [cap. 78]), una sobreinfección por un microorganismo patógeno resistente a los fármacos o un diagnóstico no infeccioso (p. ej., edema de pulmón, embolia pulmonar, atelectasias, neumotórax, etc.). La medida consecutiva de las cifras de procalcitonina cada día o cada 2 días ayuda a reducir los ciclos de tratamiento a menos de 7 días en los pacientes que están mejorando. Por lo general, los antibióticos pueden suspenderse con seguridad cuando la cifra de procalcitonina desciende a la normalidad o a un 20% o menos de su valor máximo.[A9]

PREVENCIÓN

La medida más importante para prevenir la neumonía asociada a la ventilación mecánica es intentar evitar la intubación traqueal, siempre que sea seguro y posible, y reducir al mínimo el tiempo de ventilación mecánica cuando sea necesaria la intubación traqueal. Las posibles estrategias para evitar la intubación traqueal comprenden el uso de oxígeno de flujo alto por gafas nasales o la ventilación no invasiva con presión positiva (caps. 90 y 261). Entre las estrategias para reducir la exposición a la ventilación mecánica están minimizar la sedación utilizando propofol o dexmedetomidina en vez de benzodiacepinas, los intentos de respiración espontánea (cap. 91) y la movilización.

En el caso de los pacientes no ventilados, las intervenciones recogidas en conjuntos, como el cuidado oral, alimentar a los pacientes en sedestación, los cuidados exquisitos de las sondas de alimentación y la educación del paciente, podrían disminuir el uso de antibióticos y la tasa de neumonía adquirida en el hospital (cap. 261).[26] La prevención de la neumonía adquirida en el hospital también debe centrarse en evitar la aspiración elevando la cabecera de la cama, tomando precauciones al alimentar a los pacientes con problemas de deglución o de atención y movilizando a los pacientes para evitar la pérdida de forma física y el *delirium*. Aumentar la frecuencia y el rigor de los cuidados orales también puede disminuir la neumonía adquirida en el hospital y la neumonía asociada a la ventilación mecánica, al reducir la carga microbiana en la boca y en las secreciones aspiradas. Se recomienda cepillarse los dientes dos veces al día. Los cuidados orales con antisépticos, por el contrario, se desaconsejan, porque la aspiración puede provocar una neumonitis.[A10] La combinación de descontaminación oral y digestiva con una suspensión de antibióticos orales (normalmente la combinación de un aminoglucósido, polimixina y anfotericina) más un ciclo de 4 días de cefotaxima intravenosa se ha asociado a una mortalidad más bajas en los Países Bajos, pero no se ha adoptado de forma generalizada, porque no se ha demostrado que sea beneficiosa en entornos con cifras de base más elevadas de utilización de antibióticos y de microorganismos patógenos resistentes a los fármacos (cap. 261).[A11] Los probióticos no son útiles para la prevención.[A12]

Las modificaciones de los tubos endotraqueales y los manguitos reducen la colonización microbiana, previenen la formación de biopelículas y disminuyen la aspiración alrededor del manguito. Desgraciadamente, ninguna de estas innovaciones ha llevado sistemáticamente a una extubación más temprana o a una mortalidad menor.

PRONÓSTICO

La mortalidad de los pacientes con neumonía asociada a la ventilación y con neumonía hospitalaria no asociada a la ventilación oscila entre el 15 y el 30%. La mortalidad parece similar independientemente de si la infección era viral, bacteriana o ambas. La mediana de la duración del ingreso de los pacientes que sufren neumonía adquirida en el hospital es de 15 a 30 días, en comparación con los aproximadamente 5 días de los pacientes hospitalizados que no sufren esta complicación.

El grado en que estos acontecimientos adversos reflejan los problemas subyacentes de los pacientes y la gravedad basal de la enfermedad en comparación con la morbilidad incremental de la propia neumonía es incierto, especialmente en el caso de la neumonía asociada a la ventilación mecánica. Por ejemplo, algunas estimaciones indican que eliminar la neumonía asociada a la ventilación mecánica reduciría la mortalidad general en la UCI solo en un 2% aproximadamente.[27] Sin embargo, la neumonía hospitalaria no asociada a la ventilación mecánica podría multiplicar por 2 o más la mortalidad, en comparación con pacientes similares que no la desarrollan.

NEUMONÍA POR ASPIRACIÓN

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Aunque la microaspiración es la causa más frecuente de todas las neumonías, la aspiración macroscópica del contenido orofaríngeo es un síndrome clínico diferente. Entre los factores predisponentes se encuentran el trastorno por consumo de alcohol, la mala higiene dental, las intervenciones dentales, la falta de hogar, la sobredosis de drogas, las crisis epilépticas, el reflejo nauseoso inadecuado, los cambios agudos o crónicos del estado mental, la parálisis tras un accidente cerebrovascular, las enfermedades neuromusculares, la obstrucción esofágica y el reflujo esofágico grave. A menudo la neumonía no es infecciosa, sino una respuesta química al ácido gástrico o al contenido gástrico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La neumonía por aspiración macroscópica suele presentarse de forma aguda[28] y a continuación da lugar progresivamente a fiebre, disnea, esputo purulento y leucocitosis. La hipoxemia puede surgir a lo largo de varios días. Una complicación frecuente es el absceso pulmonar (cap. 78), que suele provocar esputo de sabor y olor fétidos. Los abscesos pulmonares (cap. 78), que en la mayoría de los casos son el resultado de una aspiración de gran volumen, suelen asociarse a alteraciones del nivel de conciencia.

La exploración física revela, por lo general, signos del trastorno precipitante subyacente, así como roncus ásperos en los lóbulos inferiores o en las regiones pulmonares en declive.

DIAGNÓSTICO

La neumonía por aspiración suele causar una bronconeumonía parenquimatosa, normalmente en las zonas del pulmón situadas en declive cuando el paciente está en decúbito supino: el segmento superior del lóbulo inferior derecho y el segmento posterior de los lóbulos superiores.[29] Sin embargo, la aspiración puede afectar a cualquier parte del pulmón, excepto los vértices, dependiendo de la postura del paciente durante la aspiración. Un absceso de paredes gruesas con un nivel de líquido (cap. 78) confirma

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 85-10 ANTIBIOTERAPIA PROVISIONAL PARA LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN EL HOSPITAL, LA NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA Y LA NEUMONÍA ASOCIADA A LA ASISTENCIA SANITARIA

GRUPO A: PACIENTES CON NEUMONÍA HOSPITALARIA O NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA, SIN FACTORES DE RIESGO DE MICROORGANISMOS PATÓGENOS MULTIRRESISTENTES Y CON NEUMONÍA DE COMIENZO TEMPRANO

POSIBLES MICROORGANISMOS PATÓGENOS	TRATAMIENTO RECOMENDADO
Streptococcus pneumoniae	Ceftriaxona, 1-2 g/12-24 h i.v./i.m., máximo de 2 g/día*
Haemophilus influenzae	O
Staphylococcus aureus sensible a la meticilina	Levofloxacino, 750 mg/día i.v., o ciprofloxacino, 400 mg/8 h i.v., o moxifloxacino, 400 mg/24 h i.v. o p.o.*
Bacilos gramnegativos entéricos sensibles a antibióticos	O
Escherichia coli	Ampicilina-sulbactam, 1,5-3 g/6 h (1-2 g de ampicilina y 0,5-1 g de sulbactam) i.v./i.m., máximo
Klebsiella pneumoniae	de 4 g/día de sulbactam, según el tipo y la gravedad de la infección*
Enterobacter spp.	Ertapenem, 1 g 1 vez/día i.v./i.m.*
Proteus spp.	
Serratia marcescens	

GRUPO B: PACIENTES INGRESADOS CON NEUMONÍA DE APARICIÓN TARDÍA O CON FACTORES DE RIESGO DE MICROORGANISMOS PATÓGENOS MULTIRRESISTENTES

MICROORGANISMOS	TRATAMIENTO (SELECCIONE DOS FÁRMACOS SI > 20% DE LOS AISLADOS LOCALES DE *PSEUDOMONAS* SON RESISTENTES A LA MONOTERAPIA PROPUESTA)
S. pneumoniae	Cefalosporina antipseudomonas (ceftacidima, 2 g/8 h i.v.; cefepima, 1-2 g/8-12 h; ceftacidima/avibactam
H. influenzae	[2,5 g/8 h i.v.], ceftolozano/tazobactam [3 g/8 h i.v.]; o cefiderocol [3 g/8 h i.v.] dependiendo de la
S. aureus sensible a la meticilina	función renal)*
Bacilos gramnegativos entéricos sensibles a antibióticos	*O*
E. coli	Carbapenémicos antipseudomonas (meropenem, 1 g/8 h; imipenem, 500 mg/6 h o 1 g/8 h;
K. pneumoniae	o imipenem-relebactam 1,25 g/6 h) *
Enterobacter spp.	*O*
Proteus spp.	Un β-lactámico/inhibidor de la β-lactamasa (piperacilina-tazobactam, 4,5 g/6 h i.v.)*
S. marcescens	*O*
Microorganismos patógenos multirresistentes	Una fluoroquinolona antipseudomonas (levofloxacino, 750 mg/día i.v., o ciprofloxacino, 400 mg/8 h i.v.).*
Pseudomonas aeruginosa	Esta selección es cada vez más restringida por la resistencia a los antibióticos
K. pneumoniae (productoras de β-lactamasa de espectro ampliado)	*Más*
Acinetobacter spp.	Vancomicina (15 mg/kg/12 h i.v., con control para mantener una concentración valle de 10-15 µg/ml
S. aureus resistente a la meticilina	y duración dependiendo de la respuesta clínica e individualizando el tratamiento) o linezolid
Legionella pneumophila	(600 mg/12 h i.v.)*

*Hay que modificar la posología en caso de insuficiencia renal. La duración del tratamiento suele ser de 7 días, pero debe individualizarse de acuerdo con la respuesta clínica.

i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; p.o., vía oral.

Datos tomados de American Thoracic Society. Guidelines modified from Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Executive summary: management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63:575-582. Tomado de Musher DM. Overview of pneumonia. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine.* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

el diagnóstico. Los abscesos pulmonares son infecciones polimicrobianas que reflejan la flora oral y a menudo incluyen bacterias anaerobias.

La aspiración es una causa de neumonía puramente química sin infección que suele resolverse espontáneamente, pero que en ocasiones da origen a un SDRA. Sin embargo, algunos episodios de aspiración llevan a una infección polimicrobiana con esputo purulento y bacterias mixtas. Los cultivos suelen mostrar una flora respiratoria normal y los abscesos pulmonares revelan de forma característica microorganismos orales (p. ej., estreptococos y estafilococos microaerófilos, géneros *Bacteroides*, *Fusobacterium* y *Prevotella*). Sin embargo, la aspiración en los pacientes ingresados y los residentes en centros de crónicos consta a menudo de bacterias gramnegativas, *P. aeruginosa* y *S. aureus.*

TRATAMIENTO

La neumonía por aspiración adquirida en la comunidad debe tratarse provisionalmente con ampicilina-sulbactam parenteral (1,5-3 g por vía intravenosa cada 6 h) o clindamicina (600 mg por vía intravenosa cada 8 h) durante al menos 5 días. Si los cultivos ponen de manifiesto microorganismos no sensibles a este régimen, se añadirán otros antibióticos de acuerdo con los resultados del antibiograma manteniendo la cobertura frente a anaerobios. Cuando el paciente esté estable, es posible pasar al tratamiento oral (p. ej., clindamicina, 600 mg tres veces al día, o ampicilina-sulbactam, 750 mg tres veces al día) hasta completar un ciclo de 7-10 días. Sin embargo, en los pacientes con un absceso pulmonar (cap. 78), el tratamiento debe continuar normalmente hasta que la cavidad deje de ser detectable.

En la neumonía por aspiración adquirida en la asistencia sanitaria, el tratamiento inicial debe ser la ceftriaxona (1-2 g i.v. cada 12 h),[30] la piperacilina-tazobactam por vía intravenosa (3,375 g i.v. cada 6 h), el meropenem (1 g i.v. cada 8 h) o el imipenem (1 g i.v. cada 6-8 h). Si el síndrome clínico se resuelve en 24 h, pueden suspenderse los antibióticos. De lo contrario, los antibióticos se mantendrán al menos 5-7 días.

Para un absceso pulmonar, la clindamicina (600 mg/8 h si está ingresado seguido de 150 a 300 mg por vía oral cuatro veces al día) suele producir una mejoría en 7-10 días. El tratamiento suele mantenerse 3 semanas o hasta una resolución sustancial. El drenaje es necesario en el 20% de los casos.

Los cultivos son fundamentales en los pacientes que no mejoran rápidamente para identificar microorganismos potencialmente resistentes que puedan requerir regímenes terapéuticos más prolongados o distintos (p. ej., cobertura para SARM o *Pseudomonas*). El tratamiento se modificará en función de los resultados microbiológicos.

La complicación grave más frecuente de la neumonía por anaerobios o del absceso pulmonar es el empiema (cap. 86). En los pacientes con una aspiración repetida no tratable de otra manera, una sonda de alimentación de gastrostomía o yeyunostomía (cap. 198) proporciona nutrición paliativa, líquidos y medicamentos.

PRONÓSTICO

La mortalidad de la neumonía por aspiración hospitalizada es del 15-30%, incluido un 20% en el caso del absceso pulmonar. El pronóstico viene determinado en gran medida por los trastornos subyacentes precipitantes, más que por la propia aspiración.

NEUMONÍA EN HUÉSPEDES INMUNODEPRIMIDOS

EPIDEMIOLOGÍA

Los pacientes con sistemas inmunitarios debilitados corren el riesgo de contraer los microorganismos neumónicos habituales adquiridos en la comunidad, microorganismos de distribución geográfica limitada (p. ej., coccidiomicosis e histoplasmosis [cap. 308]) e infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (cap. 261). En tales pacientes, un inóculo menor de cualquier microorganismo puede ser suficiente para establecer la infección. Pero, además, los pacientes inmunodeprimidos corren el riesgo de contraer diversos microorganismos patógenos oportunistas (p. ej., *Pneumocystis jirovecii* [cap. 313], criptococos [cap. 309], *Legionella* [cap. 290] y *Nocardia* [cap. 306]) y microorganismos de distribución geográfica limitada (p. ej., coccidiomicosis, talaromicosis [cap. 308]) (tabla 85-11).[31] El riesgo de diversos microorganismos de menor virulencia depende del estado neto global de inmunodepresión, que cambia en función del tiempo transcurrido desde los acontecimientos inmunodepresores y del intervalo desde la recepción de quimioterapia anticancerosa, o un trasplante de células troncales hematopoyéticas o de órganos sólidos. Los microorganismos latentes, que pueden haber estado controlados antes, pueden reactivarse (p. ej., *Mycobacterium tuberculosis* [cap. 299], coccidiomicosis y virus del grupo del herpes [caps. 345 a 348]), o bien sufrir los pacientes una hiperinfección a partir de una infección anterior de

TABLA 85-11 MICROORGANISMOS PATÓGENOS RESPIRATORIOS QUE PUEDEN CAUSAR NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN HUÉSPEDES INMUNODEPRIMIDOS

BACTERIAS GRAMPOSITIVAS	BACTERIAS GRAMNEGATIVAS	BACTERIAS «ATÍPICAS»	VIRUS RESPIRATORIOS	MICOBACTERIAS	HONGOS	PARÁSITOS
Streptococcus pneumoniae (cap. 268) *Staphylococcus aureus* (SARM y SASM) (cap. 267) *Streptococcus pyogenes* (cap. 269) Otros estreptococos (cap. 269) *Rhodococcus equi* (cap. 272)	*Haemophilus influenzae* (cap. 277) Bacilos gramnegativos no fermentadores (p. ej., *Pseudomonas* o *Acinetobacter*) (cap. 282) *Moraxella catarrhalis* (cap. 277) Enterobacteriaceae (p. ej., *Klebsiella* spp. [cap. 281], *Escherichia coli* [cap. 280])	*Legionella pneumophila* (cap. 290) *Chlamydophila pneumoniae* (cap. 294) *Mycoplasma pneumoniae* (cap. 293) *Coxiella burnetii* (cap. 302)	Virus de la gripe (cap. 332) Virus paragripal (cap. 331) Coronavirus (cap. 334) Virus respiratorio sincitial (cap. 330) Rinovirus (cap. 329) Adenovirus (cap. 333) Metaneumovirus humano (cap. 330) Citomegalovirus (cap. 347) Virus del herpes simple (cap. 345) Virus de la varicela-zóster (cap. 346)	*Mycobacterium tuberculosis* (cap. 299) Micobacterias no tuberculosas (cap. 300)	*Pneumocystis jirovecii* (cap. 313) *Aspergillus* spp. (cap. 311) *Mucorales* spp. (cap. 312) *Histoplasma* spp. (cap. 308) *Cryptococcus* spp. (cap. 309) *Blastomyces* spp. (cap. 308) *Coccidioides* spp. (cap. 308) *Talaromycosis* spp. (cap. 308)	*Toxoplasma gondii* (cap. 320) *Strongyloides stercoralis* (cap. 327)

SASM, *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.
Adaptado de Ramirez JA, Musher DM, Evans SE, et al. Treatment of community-acquired pneumonia in immunocompromised adults: a consensus statement regarding initial strategies. *Chest.* 2020; 158: 1896-1911.

bajo grado (p. ej., *Strongyloides stercoralis;* cap. 327). En los pacientes objeto de un trasplante de órganos, también debe tenerse en cuenta la infección proveniente del donante.

BIOPATOLOGÍA

La naturaleza del proceso o procesos inmunodepresores afecta sustancialmente al riesgo de neumonía. Los factores de riesgo consisten en alteraciones de los linfocitos T (p. ej., infección avanzada por el VIH; uso de medicamentos como inhibidores de la calcineurina, glucocorticoides y fármacos reductores de los linfocitos T), de los linfocitos B (p. ej., linfomas y algunos medicamentos: fármacos anti-CD19 y anti-CD20), de los neutrófilos (p. ej., enfermedad granulomatosa crónica y neutropenia grave) y de la integridad de las mucosas (p. ej., quimioterapia citotóxica). En los pacientes que reciben fármacos reductores de los linfocitos B, como los compuestos anti-CD19 o CD20, la capacidad de formar anticuerpos contra nuevos patógenos está mermada significativamente durante meses después del tratamiento, por lo que los microorganismos encapsulados, como el neumococo, pasan a ser más problemáticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los huéspedes inmunodeprimidos, muchos de los síntomas y signos típicos de la inflamación pueden estar atenuados o faltar (cap. 260) y es posible que no se localicen inmediatamente en el tórax. Por ejemplo, no siempre están los hallazgos clásicos de la exploración física de la neumonía. Sin embargo, a menudo se observan tos, fiebre y disnea, asociadas a hipoxemia e infiltrados pulmonares.

DIAGNÓSTICO

Aunque la radiografía de tórax puede mostrar condensaciones pulmonares anómalas, a menudo se requiere una TC torácica para detectar anomalías lobulares, intersticiales y nodulares o cavitarias (v. fig. 85-1).[32] Los infiltrados lobulares suelen indicar infecciones bacterianas, a veces de causa postobstructiva. Los patrones intersticiales son indicativos de *Pneumocystis,* virus y bacterias patógenas atípicas. Las imágenes nodulares o cavitarias son compatibles con procesos bacterianos, fúngicos o hematógenos. Sin embargo, entre los múltiples trastornos no infecciosos que simulan neumonía están las reacciones de hipersensibilidad, el edema de pulmón cardiógeno o no cardiógeno, las reacciones a los medicamentos o las lesiones pulmonares secundarias al diagnóstico primario subyacente.

Dado el amplio diagnóstico diferencial de microorganismos patógenos potenciales que causan neumonía en los pacientes inmunodeprimidos, un diagnóstico etiológico específico es crítico para minimizar la toxicidad innecesaria del tratamiento provisional (fig. 85-5). Los hemocultivos y las muestras recogidas mediante aspirado con aguja fina, biopsia o broncoscopia tienen más probabilidades de representar a los microorganismos patógenos infectantes que el examen del esputo expectorado.

Diversas tecnologías moleculares (p. ej., PCR y pruebas de ácidos nucleicos) sobre los hisopos nasofaríngeos ayudan a identificar a los microorganismos patógenos sospechosos. Los marcadores séricos (p. ej., pruebas de antígenos para criptococos, *Aspergillus* y otros hongos) resultan útiles, en ocasiones, para evitar pruebas diagnósticas más invasivas. Las pruebas serológicas tienen un valor muy limitado, porque muchos pacientes inmunodeprimidos tienen una capacidad limitada de generar respuestas de anticuerpos.

TRATAMIENTO

El tratamiento requiere no solo el compuesto antibiótico correcto para el microorganismo infectante, sino también, si es posible, acciones dirigidas a mejorar la inmunidad del huésped reduciendo la dosis de cualquier fármaco inmunodepresor. En los pacientes gravemente enfermos o con riesgo de deterioro rápido está justificado un tratamiento antibiótico inmediato dirigido al microorganismo o microorganismos patógenos probablemente infectantes, si se conocen. Sin embargo, normalmente, el tratamiento antibiótico se instaurará a medida que comienza la evaluación diagnóstica urgente.[33] Cuando no sea evidente ningún microorganismo patógeno obvio, el patrón radiográfico y la naturaleza de la inmunodeficiencia del huésped fundamentarán aún más la evaluación diagnóstica y el tratamiento provisional. En el patrón intersticial se recomiendan antibióticos de amplio espectro (p. ej., un carbapenémico o una fluoroquinolona respiratoria), junto con la consideración de tratamiento para *Pneumocystis jirovecii* (cap. 313). En los procesos nodulares o cavitarios se recomiendan antibióticos de amplio espectro, teniendo en cuenta *Nocardia* (cap. 306), y tratamiento antifúngico (cap. 307).

En las circunstancias apropiadas hay que tener en cuenta otras bacterias (p. ej., micobacterias), parásitos (p. ej., *Toxoplasma, Strongyloides*) y hongos patógenos (p. ej., especies de *Cryptococcus, Aspergillus* y *Mucorales*). En ciertas infecciones, como la neumonía grave por *Pneumocystis jirovecii* con hipoxemia, están justificados los glucocorticoides complementarios. Tan pronto como se identifique al microorganismo infectante, deben afinarse los antibióticos para reducir el riesgo de efectos adversos o la adquisición de microorganismos resistentes a los antibióticos.

PREVENCIÓN

Los principios de prevención consisten en minimizar la exposición a los microorganismos patógenos de interés, y potenciar la inmunidad y la profilaxis farmacológica. Los tratamientos inmunodepresores deben limitarse a la menor dosis durante el menor tiempo posible. Las vacunas (cap. 15) contra el sarampión, *Streptococcus pneumoniae,* SARS-CoV-2 y la gripe tienen que estar actualizadas antes del inicio de la inmunodepresión o en el momento en que esta sea mínima para permitir la respuesta inmunitaria más potente posible.

Deben utilizarse antibióticos para prevenir las infecciones asociadas a la inmunodepresión. La profilaxis eficaz contra *Pneumocystis jirovecii* consiste en trimetoprim-sulfametoxazol (un comprimido de una sola dosis una vez al día o un comprimido de doble dosis tres veces/semana), atovacuona (1.500 mg por vía oral una vez al día), pentamidina (en aerosol o por vía intravenosa) y dapsona (100 mg por vía oral una vez al día). De estos regímenes, trimetoprim-sulfametoxazol es el más eficaz y el favorito. La profilaxis debe mantenerse hasta reducir la inmunodepresión, por ejemplo, bajando la dosis de prednisona a menos de 20 mg al día. Siempre que sea posible está justificado el tratamiento de la tuberculosis latente (p. ej., isoniacida) en los pacientes que se han expuesto a la tuberculosis antes de iniciar la inmunodepresión si es factible (cap. 299). En pacientes con una posible exposición a microorganismos de distribución geográfica limitada está justificada la evaluación de su presencia y la profilaxis secundaria (p. ej., ivermectina para estrongiloides [cap. 327], fluconazol en el caso de *Coccidioides immitis* o *Coccidioides posadasii* [cap. 308]).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

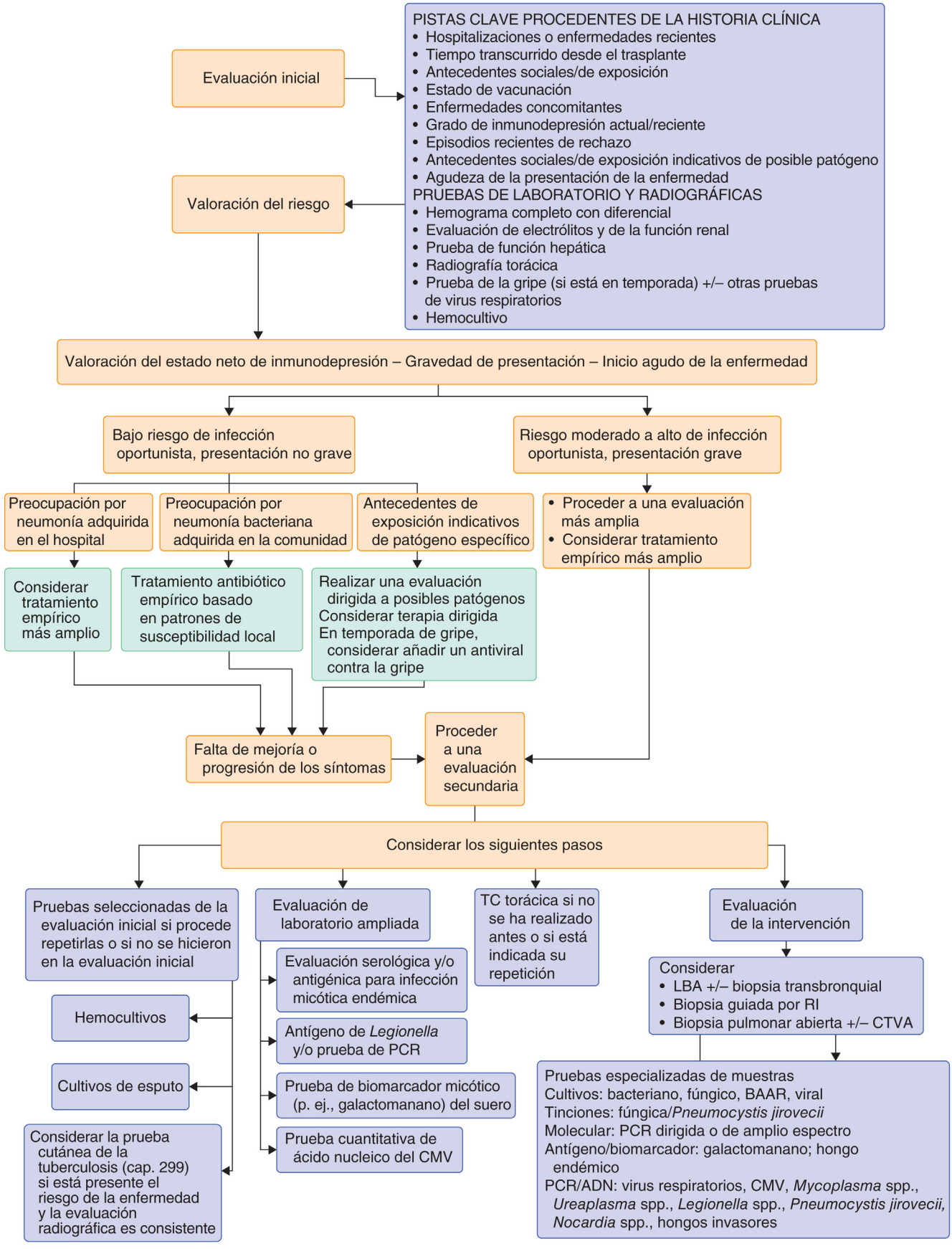

FIGURA 85-5. Evaluación de la neumonía en el huésped inmunodeprimido. BAAR, bacilo acidorresistente; CMV, citomegalovirus; CTVA, cirugía torácica videoasistida; LBA, lavado broncoalveolar; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RI, radiología intervencionista; TC, tomografía computarizada. (Adaptado de Dulek DE, Mueller NJ; AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumonia in solid organ transplantation: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33:e13545.)

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. McLaughlin JM. Rates of hospitalization for community-acquired pneumonia among U.S. adults: a systematic review. *Vaccine*. 2020;38:741-51.
2. Rivero-Calle I, Cebey-López M, Pardo-Seco J, et al. Lifestyle and comorbid conditions as risk factors for community-acquired pneumonia in outpatient adults (NEUMO-ES-RISK project). *BMJ Open Respir Res*. 2019;6:e000359.
3. Xun X, Yin Q, Fu Y, et al. Proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: an updated meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2022;56:524-32.
4. Cho SJ, Stout-Delgado HW. Aging and lung disease. *Annu Rev Physiol*. 2020;82:433-59.
5. Baskaran V, Lawrence H, Lansbury LE, et al. Co-infection in critically ill patients with COVID-19: an observational cohort study from England. *J Med Microbiol*. 2021;70:001350.
6. Scott MM, Liang SY. Infections in older adults. *Emerg Med Clin North Am*. 2021;39:379-94.
7. Strøm JJ, Haugen PS, Hansen MP, et al. Accuracy of lung ultrasonography in the hands of non-imaging specialists to diagnose and assess the severity of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. *BMJ Open*. 2020;10:e036067.
8. Febbo J, Revels J, Ketai L. Viral pneumonias. *Radiol Clin North Am*. 2022;60:383-97.
9. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:e45-67.
10. Ogawa H, Kitsios GD, Iwata M, et al. Sputum gram stain for bacterial pathogen diagnosis in community-acquired pneumonia: a systematic review and bayesian meta-analysis of diagnostic accuracy and yield. *Clin Infect Dis*. 2020;71:499-513.
11. Forstner C, Patchev V, Rohde G, et al. Rate and predictors of bacteremia in afebrile community-acquired pneumonia. *Chest*. 2020;157:529-39.
12. Aliberti S, Dela Cruz CS, Amati F, et al. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2021;398:906-19.
13. Martin-Loeches I, Torres A. New guidelines for severe community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 2021;27:210-5.
14. Martin-Loeches I, Garduno A, Povoa P, et al. Choosing antibiotic therapy for severe community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2022;35:133-9.
15. Lee RA, Centor RM, Humphrey LL, et al. Appropriate use of short-course antibiotics in common infections: best practice advice from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2021;174:822-7.
16. Smith MD, Fee C, Mace SE. Clinical policy: critical issues in the management of adult patients presenting to the emergency department with community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med*. 2021;77:e1-e57.
17. Niederman MS, Torres A. Severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir Rev*. 2022;31:220123.
18. Papi A, Ison MG, Langley JM, et al. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023;388:595-608.
19. Pieralli F, Vannucchi V, Nozzoli C, et al. Acute cardiovascular events in patients with community acquired pneumonia: results from the observational prospective FADOI-ICECAP study. *BMC Infect Dis*. 2021;21:116.
20. Magill SS, O'Leary E, Janelle SJ, et al. Changes in prevalence of health care-associated infections in U. *S. hospitals. N Engl J Med*. 2018;379:1732-44.
21. Zilberberg MD, Nathanson BH, Puzniak LA, et al. Descriptive epidemiology and outcomes of nonventilated hospital-acquired, ventilated hospital-acquired, and ventilator-associated bacterial pneumonia in the United States, 2012-2019. *Crit Care Med*. 2022;50:460-8.
22. Fernando SM, Tran A, Cheng W, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients—a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46:1170-9.
23. Zilberberg MD, Nathanson BH, Puzniak LA, et al. Microbiology, empiric therapy and its impact on the outcomes of non-ventilated hospital-acquired, ventilated hospital-acquired, and ventilator-associated bacterial pneumonia in the US, 2014-2019. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022;43:277-83.
24. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med*. 2021;49:e1063-143.
25. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015-2017. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41:1-18.
26. Klompas M, Branson R, Cawcutt K, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia, ventilator-associated events, and nonventilator hospital-acquired pneumonia in acute-care hospitals: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022;43:687-713.
27. Steen J, Vansteelandt S, De Bus L, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia. replicating findings, revisiting methods. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18:830-7.
28. Mandell LA, Niederman MS. Aspiration pneumonia. *N Engl J Med*. 2019;380:651-63.
29. Yoshimatsu Y, Melgaard D, Westergren A, et al. The diagnosis of aspiration pneumonia in older persons: a systematic review. *Eur Geriatr Med*. 2022;13:1071-80.
30. Asai N, Suematsu H, Ohashi W, et al. Ceftriaxone versus tazobactam/piperacillin and carbapenems in the treatment of aspiration pneumonia: a propensity score matching analysis. *J Infect Chemother*. 2021;27:1465-70.
31. Dulek DE, Mueller NJ. AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumonia in solid organ transplantation: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33:e13545.
32. Cheng GS, Crothers K, Aliberti S, et al. Immunocompromised host pneumonia: definitions and diagnostic criteria: an official American Thoracic Society workshop report. *Ann Am Thorac Soc*. 2023;20:341-53.
33. Ramirez JA, Musher DM, Evans SE, et al. Treatment of community-acquired pneumonia in immunocompromised adults: a consensus statement regarding initial strategies. *Chest*. 2020;158:1896-911.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PRONÓSTICO

La respuesta al tratamiento depende de diagnosticar al microorganismo patógeno etiológico lo antes posible, antes de que surjan complicaciones más graves. Con un tratamiento antibiótico selectivo es posible minimizar las interacciones medicamentosas y las perturbaciones importantes de la flora microbiana saludable.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Choi S-H, Cesar A, Snow TAC, et al. Efficacy of doxycycline for mild-to-moderate community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2022;76:683-91.

A2. Montes-Andujar L, Tinoco E, Baez-Pravia O, et al. Empiric antibiotics for community-acquired pneumonia in adult patients: a systematic review and a network meta-analysis. *Thorax*. 2021;76:1020-31.

A3. Dinh A, Ropers J, Duran C, et al. Discontinuing β-lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2021;397:1195-203.

A4. Torres A, Garrity-Ryan L, Kirsch C, et al. Omadacycline vs moxifloxacin in adults with community-acquired bacterial pneumonia. *Int J Infect Dis*. 2021;104:501-9.

A5. File TM, Goldberg L, Das A, et al. Efficacy and safety of intravenous-to-oral lefamulin, a pleuromutilin antibiotic, for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia: the phase III lefamulin evaluation against pneumonia (LEAP 1) trial. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1856-67.

A6. Alexander E, Goldberg L, Das AF, et al. Oral lefamulin vs moxifloxacin for early clinical response among adults with community-acquired bacterial pneumonia: the LEAP 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:1661-71.

A7. Dequin PF, Meziani F, Quenot JP, et al. Hydrocortisone in severe community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2023;388:1931-41.

A8. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:213-25.

A9. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:819-27.

A10. Dale CM, Rose L, Carbone S, et al. Effect of oral chlorhexidine de-adoption and implementation of an oral care bundle on mortality for mechanically ventilated patients in the intensive care unit (CHORAL): a multi-center stepped wedge cluster-randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2021;47:1295-302.

A11. Wittekamp BH, Plantinga NL, Cooper BS, et al. Decontamination strategies and bloodstream infections with antibiotic-resistant microorganisms in ventilated patients: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320:2087-98.

A12. Johnstone J, Meade M, Lauzier F, et al. Effect of probiotics on incident ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326:1024-33.

86 ENFERMEDADES DEL DIAFRAGMA, LA PARED TORÁCICA, LA PLEURA Y EL MEDIASTINO

F. DENNIS MCCOOL

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DIAFRAGMA

El diafragma es el músculo principal de la respiración. Se trata de una estructura en forma de cúpula que separa el tórax del abdomen. Consiste en un tendón central y un componente muscular que se inserta a nivel lateral en la caja torácica a lo largo de la superficie interior de las seis costillas inferiores, a nivel anteromedial a lo largo de los cartílagos costales y en la zona posterior en los tres cuerpos vertebrales lumbares superiores. El diafragma está inervado por el nervio frénico, que tiene su origen en las raíces de los nervios cervicales 3 a 5.

DEBILIDAD Y PARÁLISIS DEL DIAFRAGMA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Cuando se activa, el diafragma se contrae y desciende en sentido caudal. El descenso del diafragma expande la porción anterior de la pared abdominal y la parte inferior de la caja torácica, disminuye la presión pleural y, por lo tanto, promueve el inflado de los pulmones. Es el músculo principal de la inspiración, y su acción constituye aproximadamente el 70% del volumen corriente inspirado en las personas normales. La función del diafragma se altera por trastornos que afectan al encéfalo (cap. 368), la médula espinal y los nervios periféricos (cap. 388), la unión neuromuscular (cap. 390) y el propio músculo (cap. 389). Se desconoce la incidencia y prevalencia de la parálisis y la debilidad diafragmáticas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La debilidad o la parálisis diafragmática pueden afectar a uno o a los dos hemidiafragmas.[1] En el caso de la parálisis diafragmática unilateral, los pacientes suelen estar asintomáticos en reposo, pero pueden presentar disnea de esfuerzo o en decúbito supino, especialmente con trastornos asociados, como la obesidad. Si están asintomáticos, la anomalía se descubre en ocasiones de forma accidental por el hallazgo de un hemidiafragma elevado en la radiografía de tórax.

La parálisis diafragmática bilateral es menos frecuente que la unilateral. La incapacidad resultante de la parálisis bilateral resulta más llamativa que la secundaria a una parálisis unilateral, y la ortopnea es un síntoma especialmente destacado.[2] Otro síntoma es la disnea de esfuerzo o al agacharse y levantar objetos. Estos sujetos también corren un mayor riesgo de hipoventilación al dormir, especialmente durante el sueño de movimientos oculares rápidos (REM). En ocasiones, los pacientes presentan síntomas relacionados con la hipoventilación nocturna, como despertares nocturnos frecuentes, nicturia, pesadillas vívidas, sudores nocturnos, somnolencia diurna, depresión y cefaleas matutinas.

En la exploración física destaca el uso de los músculos accesorios de la inspiración y el movimiento paradójico hacia dentro de la pared abdominal durante la inspiración, particularmente en los pacientes con una parálisis diafragmática bilateral. Este hallazgo es especialmente detectable cuando los pacientes están en decúbito supino. La percusión de la pared torácica durante la inspiración y la espiración puede percibir la falta del movimiento diafragmático.

DIAGNÓSTICO

Entre los trastornos que pueden causar debilidad o parálisis unilateral del diafragma (tabla 86-1) se encuentran las lesiones traumáticas del nervio frénico, neuropatías como la amiotrofia neurálgica (cap. 388), el herpes zóster (cap. 346), las enfermedades de la columna cervical (cap. 369), los tumores compresivos y las lesiones del nervio frénico relacionadas con cirugía cardíaca o torácica, o la ventilación mecánica prolongada. La amiotrofia neurálgica se ha relacionado con el

TABLA 86-1 CAUSAS DE DEBILIDAD Y PARÁLISIS DIAFRAGMÁTICA

TRAUMATISMOS
Cirugía cardíaca con cardioplejía fría
Traumatismos cerrados
Lesión medular
Manipulación cervical
Bloqueo de los nervios escalenos y braquiales
COMPRESIÓN TUMORAL
Cáncer de pulmón
Tumor mediastínico metastásico
METABÓLICAS
Diabetes
Carencia de vitaminas (B_6, B_{12}, folato)
Hipotiroidismo
Deficiencia de maltasa ácida
NEURITIS INFLAMATORIAS
Amiotrofia neurálgica (síndrome de Parsonage-Turner)
Mononeuritis múltiple
Vasculitis
Paraneoplásica
DISTROFIAS MUSCULARES
De extremidades y cinturas
De Duchenne y Becker
VARIAS
Amiloidosis
Desnutrición
Lesión por radiación
Espondilosis cervical
Poliomielitis
Esclerosis lateral amiotrófica
IDIOPÁTICAS

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

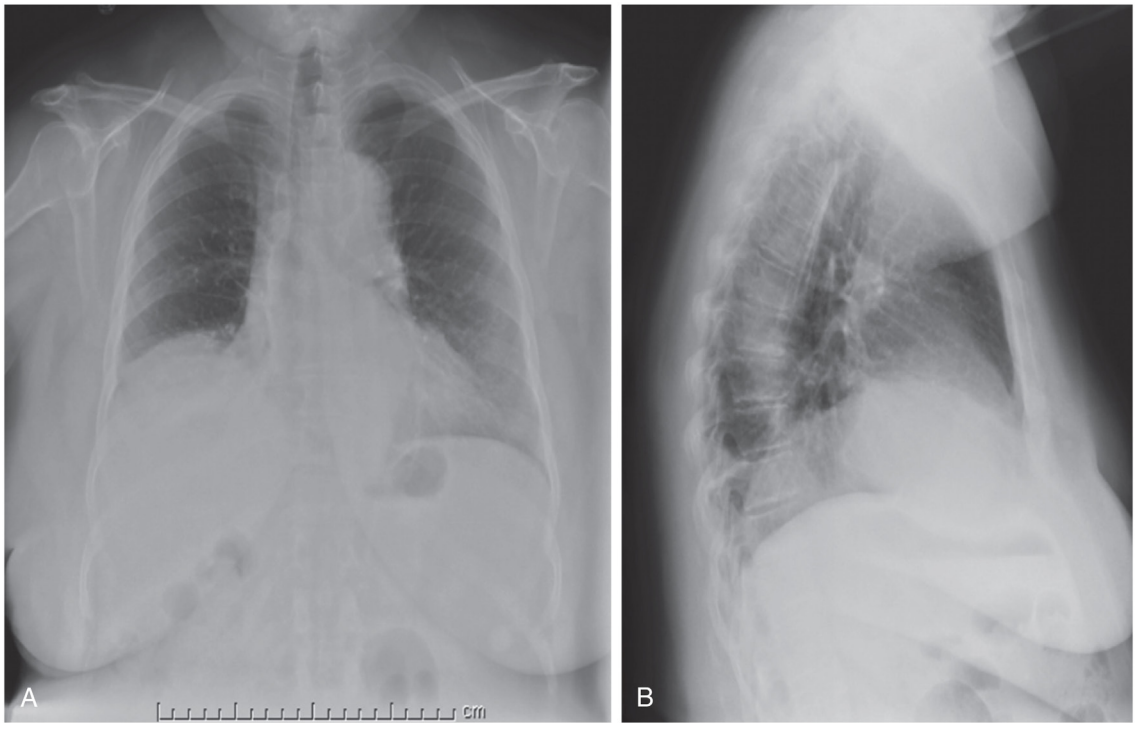

FIGURA 86-1. Parálisis del hemidiafragma derecho. Paciente con una parálisis del hemidiafragma derecho observada en la radiografía posteroanterior (A) y lateral del tórax (B).

gen *SEPT9* y en ocasiones es una manifestación extrahepática de la hepatitis E (cap. 135). El diagnóstico de la disfunción diafragmática suele indicarlo la elevación de un hemidiafragma en la radiografía de tórax (fig. 86-1). El diagnóstico de la parálisis unilateral se confirma realizando una «prueba de olfateo» durante la radioscopia o la ecografía, en la que se produce un movimiento paradójico (cefálico) de la cúpula hemidiafragmática durante una maniobra de olfateo.

La parálisis diafragmática bilateral es más difícil de diagnosticar que la unilateral. La radiografía de tórax suele mostrar una elevación de los dos hemidiafragmas. Este hallazgo puede interpretarse como un «escaso esfuerzo inspiratorio» o «volúmenes pulmonares bajos». Las pruebas habituales de función pulmonar (cap. 73) son inespecíficas; suelen mostrar una restricción moderada o grave, con una reducción tanto de la capacidad vital como de la capacidad pulmonar total al 30-60% de la prevista. Una prueba más específica de la parálisis diafragmática es la medida de la capacidad vital en decúbito supino. Una disminución del 20% o más al pasar a decúbito supino es compatible con una parálisis diafragmática. La presión inspiratoria estática máxima medida en la abertura de las vías respiratorias ($PI_{máx}$) se reduce al 20-30% de la prevista en las personas con una parálisis diafragmática bilateral, pero la presión espiratoria estática máxima puede estar preservada en los que tienen una parálisis aislada del diafragma.[3]

El diagnóstico de la parálisis diafragmática unilateral o bilateral se confirma con la ecografía. La falta de engrosamiento del diafragma durante la inspiración indica una parálisis. Una prueba más invasiva es la medida de la presión transdiafragmática (la diferencia de presión entre la cavidad torácica y la abdominal), que requiere que el paciente degluta un balón para la manometría. En la parálisis diafragmática no hay ningún aumento de la presión transdiafragmática durante la inspiración. La electromiografía del diafragma y los estudios de conducción del nervio frénico pueden servir para diferenciar las neuropatías y las miopatías. Si se confirma el diagnóstico de parálisis diafragmática bilateral, hay que evaluar al paciente en busca de una hipoventilación nocturna (cap. 374). En ocasiones es necesario realizar una tomografía computarizada (TC) del tórax para descartar masas mediastínicas, y una resonancia magnética (RM) del cuello con el fin de evaluar la médula espinal y las raíces nerviosas (e-fig. 86-1).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Es posible que la parálisis diafragmática bilateral no sea reversible a menos que la causa subyacente sea tratable. Por ejemplo, las miopatías (cap. 389) relacionadas con los trastornos metabólicos mejoran corrigiendo los desequilibrios electrolíticos o restituyendo la hormona tiroidea. Las alteraciones tóxicas o metabólicas relacionadas con la diabetes, el alcohol o las infecciones virales llegan a resolverse tratando la enfermedad subyacente. La parálisis diafragmática idiopática o la debida a la amiotrofia neurálgica mejoran espontáneamente o se resuelven por completo aproximadamente en el 60% de las personas, pero la recuperación llega a tardar de 18 meses a 3 años. El daño del nervio frénico relacionado con la cirugía cardíaca suele resolverse espontáneamente, pero podría persistir si se secciona el nervio. En el caso de una lesión alta de la médula espinal, en la que las raíces del nervio frénico quedan intactas (lesión por encima de C3), el marcapasos del nervio frénico proporciona la respiración.

La ventilación no invasiva con presión positiva (NIPPV) es el método preferido de tratamiento de los pacientes con una parálisis diafragmática, porque mejora tanto los síntomas como los trastornos fisiológicos relacionados con la hipoventilación nocturna (e-tabla 86-1 y cap. 374). La NIPPV también podría revertir la adaptación encefálica a las concentraciones altas de CO_2 al «reajustar» los quimiorreceptores del bulbo hacia la normalidad. Cuando los pacientes con una parálisis unilateral tienen síntomas graves, el repliegue quirúrgico del hemidiafragma paralizado puede mejorar la capacidad vital, pero esta intervención no tiene cabida en la parálisis diafragmática bilateral. La reconstrucción del nervio frénico es un tratamiento alentador que se ha asociado a una mejoría de los síntomas y de la función respiratoria en el seguimiento al cabo de 1 a 2 años.[4]

OTROS TRASTORNOS DIAFRAGMÁTICOS

La eventración del diafragma es el resultado de la atrofia localizada del músculo diafragmático o de la sustitución de una parte del diafragma por tejido fibroelástico. La eventración suele dar lugar a la elevación de la porción anteromedial derecha del diafragma. Los tumores metastásicos del diafragma están relacionados, por lo general, con la extensión directa del cáncer de pulmón. Los tumores primarios del diafragma son absolutamente excepcionales. Los lipomas constituyen el tumor benigno más frecuente y los fibrosarcomas son la neoplasia maligna más frecuente.

PARED TORÁCICA

La pared torácica es un componente clave de la «bomba inspiratoria» y permite mantener la ventilación alveolar normal. Consiste en las estructuras óseas de la caja torácica, las articulaciones entre las costillas y las vértebras, el diafragma, los músculos intercostales y el abdomen. Los trastornos que afectan a cualquiera de los componentes de la pared torácica pueden dificultar la respiración.

CIFOESCOLIOSIS

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La cifoescoliosis es un trastorno frecuente de la columna vertebral que afecta aproximadamente a 1 de cada 1.000 personas, de las cuales cerca de 1 de cada 10.000 tiene una deformidad vertebral grave. Entre las deformidades se encuentran una curvatura vertebral excesiva en los planos frontal (escoliosis) y sagital (cifosis), así como la rotación del eje vertebral. La forma más frecuente es la idiopática, pero la cifosis también puede deberse a malformaciones vertebrales congénitas o trastornos neuromusculares (cap. 390). La escoliosis degenerativa del adulto es un mal cada vez más frecuente a medida que envejece la población.[5]

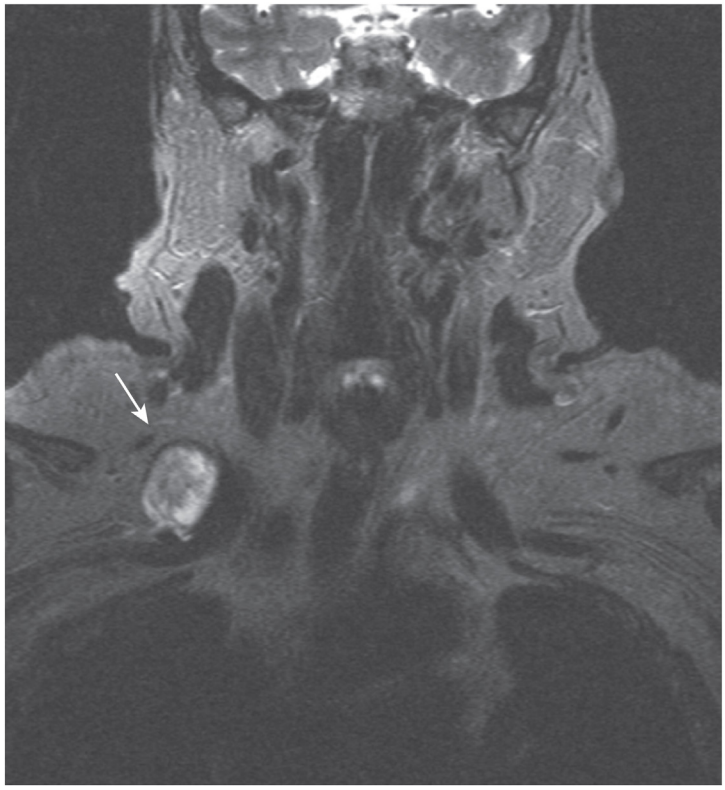

E-FIGURA 86-1. Resonancia magnética del cuello de la misma paciente de la figura 86-1. Hay una masa hipervascularizada en el vértice de la axila derecha y en la fosa supraclavicular derecha, que resultó ser un schwannoma. El nervio frénico derecho estaba afectado, lo que dio lugar a la parálisis del hemidiafragma derecho.

E-TABLA 86-1 BENEFICIOS TERAPÉUTICOS DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA EN LOS PACIENTES CON TRASTORNOS DE LA PARED TORÁCICA Y NEUROMUSCULARES*

ÍNDICES DEL INTERCAMBIO GASEOSO	
PaO_2	Aumentada
$PaCO_2$	Reducida
Bicarbonato	Reducido
MECÁNICA RESPIRATORIA	
PIM, PEM	Sin cambios o ligero incremento
PARÁMETROS HEMODINÁMICOS	
PAP	Reducida
CONTROL RESPIRATORIO	
Respuesta respiratoria hipercápnica	Aumentada
SUEÑO	
Puntuación de somnolencia de Epworth	Reducida
OTROS PARÁMETROS	
Calidad de vida	Mejora
Supervivencia	Aumentada

*Datos de eficacia obtenidos de estudios en su mayoría sin diseño aleatorio ni controlados.
PAP, presión en la arteria pulmonar; PEM, presión espiratoria máxima; PIM, presión inspiratoria máxima.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La predilección familiar podría estar relacionada con la familia de genes remodeladores de la cromatina *(CHD7)*. La cifoescoliosis suele hacerse más prominente al final de la infancia o al principio de la adolescencia, con una proporción entre mujeres y hombres de 4:1.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La cifoescoliosis se clasifica en leve, moderada o grave según el ángulo de la deformidad de la columna vertebral. En las personas de menor edad con deformidades vertebrales más leves, los hallazgos físicos pueden ser sutiles. Los que tienen una cifoescoliosis leve o moderada refieren en ocasiones dolor de espalda y problemas psicosociales relacionados con la deformidad de la columna. Los adolescentes con una cifoescoliosis idiopática leve suelen tener una capacidad normal para hacer ejercicio, mientras que los que tienen una cifoescoliosis idiopática moderada muestran una capacidad reducida, con limitaciones adicionales debido a la pérdida del acondicionamiento. En el caso de las deformidades graves, los pacientes llegan a experimentar una disnea de mínimos esfuerzos o de reposo.

Los hallazgos típicos de la cifoescoliosis grave son la joroba dorsal, que se debe a la asimetría angular de las costillas y los hombros, y las caderas asimétricas. En la cifoescoliosis grave pueden presentarse signos de insuficiencia cardíaca derecha (cap. 45).

DIAGNÓSTICO

La cifoescoliosis grave se diagnostica fácilmente en la exploración física, mientras que los grados leves o moderados de cifoescoliosis se detectan solo en las radiografías de tórax. La prueba de la inclinación anterior de Adams, en la que el explorador observa la asimetría de la región torácica o lumbar cuando el paciente se inclina hacia delante a nivel de la cintura hasta que la columna vertebral queda paralela al suelo, ayuda a detectar deformaciones menores. El grado de deformidad de la columna vertebral se calcula sobre la base del ángulo de curvatura de la columna (ángulo de Cobb) en las radiografías (e-fig. 86-2). Los ángulos de más de 100° son graves y suelen acompañarse de síntomas respiratorios, como la disnea.

La cifoescoliosis reduce el volumen interno y la movilidad de la caja torácica, produciendo así una deficiencia respiratoria restrictiva, con una disminución de la capacidad pulmonar total y de la capacidad vital hasta el 30% de los valores previstos. A medida que aumenta el grado de angulación de la columna, empeora la restricción. La edad del paciente, su sexo, el grado de rotación de la columna vertebral, la presencia de debilidad en los músculos respiratorios y la afectación de las vértebras torácicas son factores que promueven el proceso restrictivo.

TRATAMIENTO

Hay que insistir a los pacientes en que se mantengan físicamente activos para mejorar su calidad de vida.[A1] Además, deben instituirse medidas generales de soporte, como la vacunación contra la gripe y el neumococo (cap. 15), el abandono del hábito de fumar (cap. 363), el mantenimiento de un peso corporal normal (cap. 201) y el tratamiento oportuno de las infecciones respiratorias. Los pacientes con una cifoescoliosis grave y ángulos de Cobb de más de 100° deben controlarse estrechamente para detectar complicaciones respiratorias e hipoventilación nocturna.

Debido a que las anomalías relacionadas con el sueño y sus efectos sobre la función cardiorrespiratoria son potencialmente tratables, hay que evaluar la presencia de hipoventilación nocturna en las personas con una cifoescoliosis (cap. 374), problema que suele preceder a los hallazgos de la hipercapnia y la hipoxemia diurnas. Las indicaciones para instituir la NIPPV son los síntomas de hipoventilación nocturna o los signos de cardiopatía pulmonar (cap. 45) con una $PaCO_2$ elevada diurna ($\geq$ 45 mmHg) o una saturación nocturna de oxígeno del 88% o menos durante 5 min consecutivos respirando aire ambiental. Es preciso el oxígeno complementario si la hipoxemia persiste a pesar de la corrección de la hipoventilación. La NIPPV reduce el número y la duración de los ingresos y mejora el intercambio gaseoso, los gases sanguíneos diurnos, la calidad de vida y la supervivencia (v. e-tabla 86-1).

Los tratamientos quirúrgicos y médicos (corsés) son útiles en los niños y los adolescentes en crecimiento con ángulos de Cobb entre 25 y 40°,[6] mientras que se ha utilizado la cirugía en los adolescentes con un ángulo de Cobb superior a 45°. Aunque las radiografías de cribado detectan escoliosis asintomáticas, no hay indicios que respalden el cribado de la escoliosis en los adultos.[7]

PRONÓSTICO

Las personas con cifoescoliosis leve siguen una evolución global benigna. Los pacientes con deformidades moderadas o graves tienen un riesgo mayor de sufrir complicaciones respiratorias. Los ángulos de Cobb de más de 120° pueden acompañarse de una insuficiencia respiratoria. Los factores asociados a la progresión de la deformidad de la columna son la debilidad de los músculos inspiratorios, una gran curvatura de la columna en el momento de la presentación, la inmadurez del esqueleto y la ubicación torácica del vértice de la curva. Para un grado determinado de deformidad de la columna vertebral, las personas con una debilidad de los músculos inspiratorios y una cifoescoliosis son más propensas a sufrir una insuficiencia respiratoria que las que tienen una cifoescoliosis y una fuerza muscular inspiratoria normal. El tratamiento con NIPPV mejora el pronóstico respecto al tratamiento con oxígeno solo.

En la cifoescoliosis secundaria, la edad temprana de aparición, la progresión rápida de la curva durante el crecimiento, la progresión de la escoliosis después de la madurez esquelética, las curvas grandes en el momento de la presentación y la localización torácica en lugar de toracolumbar o lumbar del vértice de la curva son factores de riesgo de complicaciones respiratorias. Cuando aparece la cardiopatía pulmonar (cap. 45), el pronóstico es malo y la muerte puede sobrevenir antes de 1 año sin tratamiento.

TÓRAX EN EMBUDO

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El tórax en embudo *(pectus excavatum)* es una deformación congénita frecuente de la pared torácica que se produce aproximadamente en el 0,5-2% de la población. Se caracteriza por un descenso excesivo del esternón y de sus cartílagos costales adyacentes. Afecta más a los hombres que a las mujeres (4:1), y son frecuentes los antecedentes familiares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La estética es el motivo habitual para solicitar asistencia médica. El tórax en embudo produce habitualmente un deterioro respiratorio mínimo, y en ocasiones se asocia a reducciones ligeras de la capacidad vital y de la capacidad pulmonar total. Las personas con las deformidades más acentuadas pueden mostrar una reducción leve de la capacidad máxima para el ejercicio. En la exploración física se observa inmediatamente el descenso del esternón. El desplazamiento de la caja torácica es normal durante la inspiración. Puede haber una escoliosis de grado leve en el 40-60% de los afectados.

El tórax en embudo se diagnostica fácilmente inspeccionando la caja torácica. En la radiografía de tórax el diámetro anteroposterior está reducido (fig. 86-2). La gravedad de la deformidad se evalúa mejor con una TC del tórax. Un cociente entre el diámetro transversal y el anteroposterior mayor de 3,5 traduce una deformidad significativa.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Se considera la corrección quirúrgica de la deformidad en los pacientes con un cociente entre el diámetro transversal y el anteroposterior de más de 3,0-3,5 junto con síntomas de disnea o signos de restricción cardíaca o pulmonar en las pruebas de laboratorio. Sin embargo, no hay datos clínicos convincentes de que la corrección de la deformidad mejore la función cardiopulmonar ni la capacidad para el ejercicio. Los abordajes mínimamente invasivos utilizan varillas para forzar al esternón hacia fuera de manera gradual. El pronóstico general es excelente en las personas que tienen deformidades leves y en aquellos en los que se han corregido las deformidades más graves. Un equipo multidisciplinar compuesto por cirujanos torácicos, radiólogos y cardiólogos dará recomendaciones para la cirugía evaluando no solo la gravedad de la deformidad de la pared torácica mediante TC, sino también hallazgos ecocardiográficos, como la dependencia interventricular, la compresión del anillo tricuspídeo, y la función sistólica y diastólica relacionadas con el ejercicio.[8] El riesgo de complicaciones es similar tras la reparación abierta o mínimamente invasiva del tórax en embudo.[9]

TÓRAX INESTABLE

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El tórax inestable se produce después de un traumatismo torácico (cap. 97) que ha ocasionado fracturas dobles de tres o más costillas contiguas o bien fracturas combinadas del esternón y las costillas. El resultado es un segmento inestable de la pared torácica, que paradójicamente se mueve hacia dentro con la inspiración y hacia fuera con la espiración. En los adultos, el tórax inestable se debe con más frecuencia a traumatismos cerrados de la pared torácica secundarios a accidentes de tráfico o caídas. Puede haber una contusión pulmonar y contribuir a la hipoxemia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La capacidad vital puede disminuir de forma aguda en un 50% o más. Los cambios en la función de los músculos respiratorios relacionados con la inestabilidad pueden causar una insuficiencia respiratoria aguda (e-fig. 86-3). Las causas son un aumento del trabajo respiratorio (debido al excesivo acortamiento diafragmático) combinado con un menor suministro de oxígeno al diafragma (debido a una contusión pulmonar o a la hipoventilación) y un deterioro de la tos (secundario al dolor asociado a las fracturas costales, así como al movimiento paradójico del segmento inestable). Deberían realizarse los estudios diagnósticos apropiados para determinar si el paciente tiene un neumotórax o un hemotórax concomitante.

DIAGNÓSTICO

La inspección en la cabecera del paciente en busca del movimiento paradójico del segmento inestable es clave para el diagnóstico. La palpación suave de la caja torácica y del abdomen puede revelar el movimiento paradójico característico del segmento inestable. Las radiografías de tórax confirmarán la presencia de múltiples fracturas costales, pero la reconstrucción tridimensional de una tomografía torácica permite visualizar mejor las lesiones torácicas, incluida la contusión pulmonar. El diagnóstico quizás no sea tan obvio en un paciente sedado y objeto de ventilación mecánica, en el que posiblemente falte el movimiento paradójico de un segmento de la caja torácica, porque las presiones alveolares y pleurales positivas actúan como una «férula neumática» y permiten un inflado uniforme de la pared torácica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

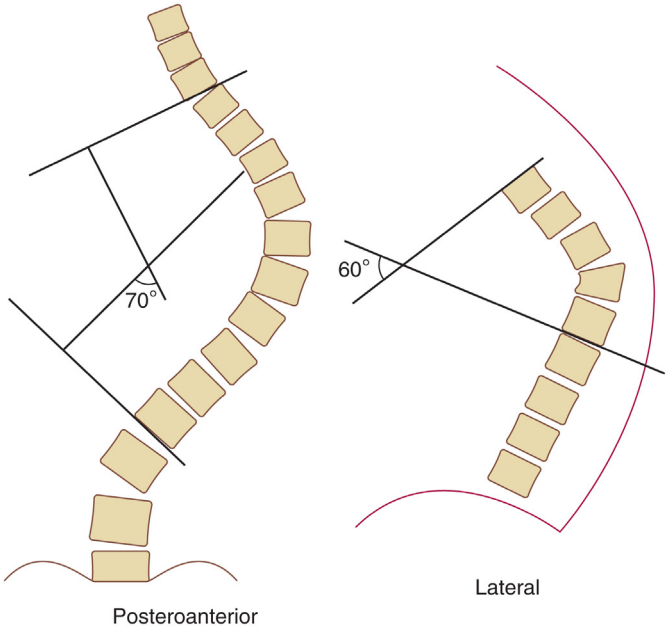

E-FIGURA 86-2. Dibujos esquemáticos de la columna vertebral que ilustran las líneas trazadas para medir el ángulo de Cobb de la escoliosis y la cifosis. El ángulo se calcula a partir de la intersección de las líneas paralelas a las vértebras (como se muestra en el caso de la cifosis, a la *derecha*) o bien por la intersección de las líneas perpendiculares a estas líneas (ilustrado en el caso de la escoliosis, a la *izquierda*).

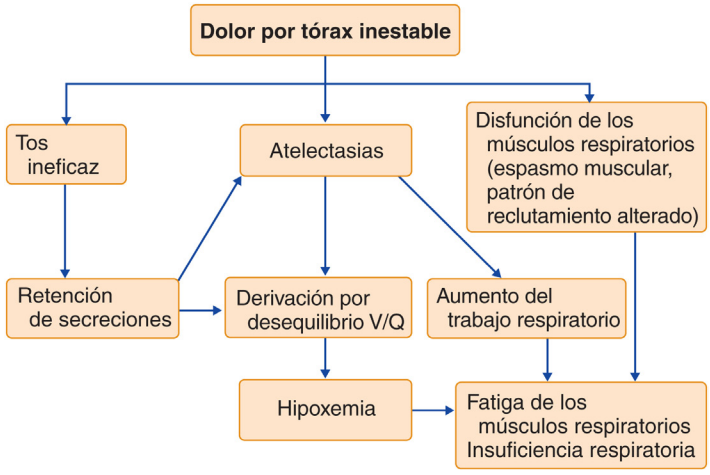

E-FIGURA 86-3. Factores implicados en la fisiopatología de la insuficiencia respiratoria en el tórax inestable. V/Q, ventilación/perfusión.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

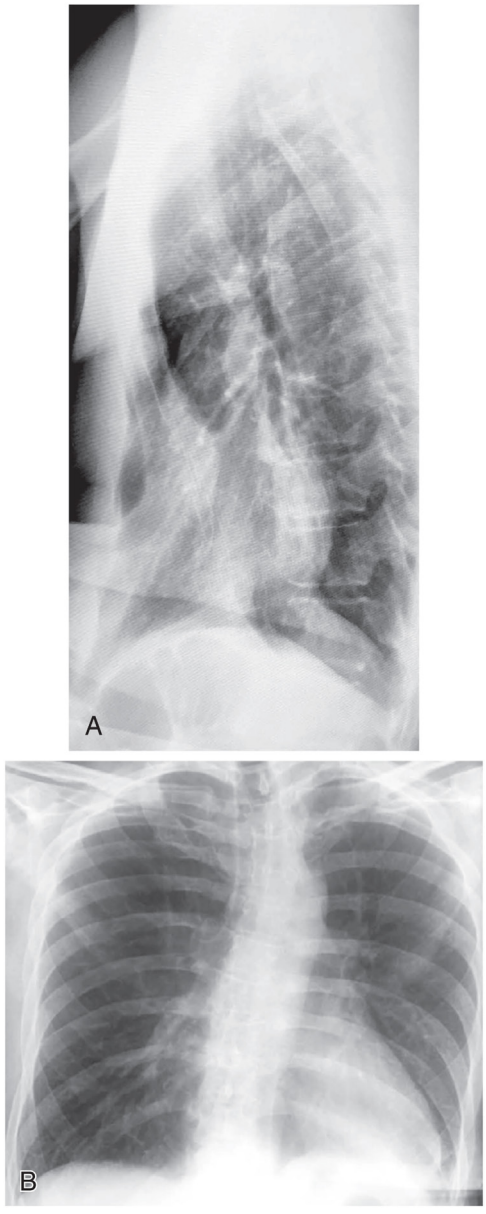

FIGURA 86-2. Deformidad del tórax en embudo. A. Radiografía lateral de tórax. La deformidad del tórax en embudo se caracteriza por el desplazamiento dorsal de las estructuras cardíacas y un diámetro anteroposterior del tórax estrecho, que mide menos de 8 cm desde la corteza posterior del cuerpo esternal hasta la corteza anterior de las vértebras torácicas inferiores. **B.** Radiografía frontal de tórax. El borde derecho del corazón está borrado, imitando la enfermedad del lóbulo medio derecho. La silueta cardíaca está ligeramente rotada y desplazada hacia el hemitórax izquierdo. (Por cortesía de Paul Stark, MD.)

TRATAMIENTO

El tratamiento médico del tórax inestable consiste en una analgesia adecuada, la limpieza de las secreciones bronquiales y el soporte con ventilación mecánica si es necesario. El alivio del dolor (cap. 26), crucial para evitar las atelectasias y lograr una tos eficaz, se consigue con medicamentos orales (v. tabla 26-4), bombas de analgésicos controladas por el paciente, bloqueos de nervios intercostales o anestesia epidural. La NIPPV administrada mediante gafas nasales o mascarilla facial a los pacientes que respiran espontáneamente mejora el intercambio de gases, estabiliza el segmento inestable, y podría permitir la movilización temprana y el acceso a la fisioterapia. Si se produce la insuficiencia respiratoria a pesar de la NIPPV, la intubación y la ventilación con presión positiva estabilizarán el segmento inestable y mejorarán el intercambio de gases. Puede ser necesaria la fijación quirúrgica del segmento inestable en los pacientes incapaces de prescindir de la ventilación mecánica, en los que tienen deformidades importantes de la pared torácica y en los que van a someterse a una toracotomía por lesiones concomitantes. La estabilización quirúrgica del tórax inestable podría reducir la incidencia de neumonía, así como la duración del ingreso en la unidad de cuidados intensivos y en el hospital. La estabilización quirúrgica de las fracturas costales sin segmento inestable reduce la necesidad de opiáceos para controlar el dolor, pero no tiene otros beneficios demostrados.[A2]

PRONÓSTICO

El tórax inestable es un marcador de aumento de la mortalidad, tanto en los pacientes con traumatismos aislados de la pared torácica como en los que tienen traumatismos en múltiples zonas, con una mortalidad global que oscila entre el 7 y el 16%. La mortalidad por fracturas costales aumenta después de los 45 años, y el 60% de los pacientes mayores de 60 años que fallecen por un traumatismo torácico tienen al menos una fractura costal. Los pacientes con un tórax inestable sin una contusión pulmonar concomitante pueden tener un deterioro restrictivo que suele resolverse, con el retorno de la capacidad vital a los valores basales en un plazo de 6 meses. Por el contrario, los pacientes que tienen un tórax inestable y una contusión pulmonar concomitante muestran a menudo un deterioro de la función pulmonar que persiste en ocasiones hasta 4 años después de la lesión. Si hay una contusión pulmonar y un tórax inestable, la mortalidad aumenta aún más y llega hasta el 70%, en parte debido a la coexistencia de otras lesiones.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La espondilitis anquilosante (cap. 244) es una enfermedad inflamatoria progresiva crónica que afecta a las estructuras ligamentosas de la columna vertebral, las articulaciones sacroilíacas y las articulaciones periféricas grandes. Afecta más a los hombres que a las mujeres, y la edad más frecuente de aparición es entre los 15 y los 25 años. Existe una predisposición génica, con presencia del antígeno HLA-B27 en el 95% de las personas de raza blanca que padecen una espondilitis anquilosante. La inflamación crónica de la columna y las articulaciones periféricas puede causar una fibrosis y una osificación de las estructuras adyacentes a la columna. La fusión de las articulaciones costovertebral y esternoclaviculares produce una fijación relativa de la caja torácica en posición inspiratoria. Este movimiento limitado podría ocasionar una insuficiencia respiratoria restrictiva leve: el grado de restricción será proporcional a la duración y la actividad de la enfermedad, así como al grado de inmovilidad de la columna vertebral y de la caja torácica. La cifosis concomitante, que puede producirse en la enfermedad avanzada o bien ser secundaria a la osteoporosis, deteriorará aún más la función respiratoria. Como la caja torácica es menos distensible, el diafragma se acorta en mayor grado para un volumen corriente determinado, lo que aumenta el trabajo realizado por el diafragma. La atrofia de los músculos intercostales secundaria a la menor movilidad de la caja torácica genera una debilidad de los músculos inspiratorios.

La enfermedad fibrobullosa del lóbulo superior, que es una de las manifestaciones extraarticulares de la espondilitis anquilosante (cap. 244), se produce aproximadamente en el 1-4% de los pacientes. Se desconoce la causa de esta enfermedad apical, pero su presencia puede deteriorar el intercambio gaseoso. En ocasiones, las personas con una espondilitis anquilosante sufren una enfermedad pulmonar intersticial no apical (cap. 80). Cuando se producen estas complicaciones, es posible que disminuya la distensibilidad pulmonar, que suele ser normal a pesar de la notable reducción de la movilidad de la caja torácica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La espondilitis anquilosante se diagnostica cuando hay antecedentes de dolor y rigidez en la zona lumbar durante más de 3 meses, una expansión limitada de la pared torácica (< 2,5 cm en el 4.° espacio intercostal), un movimiento limitado de la columna lumbar en los planos sagital y frontal, y signos radiográficos de sacroilitis. Entre los hallazgos radiográficos se encuentran las calcificaciones y las osificaciones de las vértebras y los tejidos paravertebrales. El dolor lumbar y la rigidez de la columna vertebral son los síntomas más frecuentes. Puede haber disnea a medida que la enfermedad progresa y la expansión de la pared torácica se restringe aún más. La exploración física pone de manifiesto la pérdida de la flexión lateral de la columna lumbar, el dolor al contacto de las articulaciones sacroilíacas y la cifosis. Es posible que la función respiratoria resulte aún más afectada y la cifosis empeore por fracturas que afecten a la columna rígida. La intubación endotraqueal debe realizarse con precaución, porque la hiperextensión de una columna cervical rígida puede causar fracturas debido a la afectación frecuente de la articulación cricoaritenoidea.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El ejercicio y los programas de fisioterapia mejoran el estado cardiorrespiratorio y la movilidad de la columna vertebral.[A3] Cuando la espondilitis anquilosante se trata con antiinflamatorios no esteroideos y fármacos biológicos, como los antagonistas del factor de necrosis tumoral (cap. 29), la expansión de la caja torácica también mejora. Se requiere un alto índice de sospecha de la posible reactivación de una tuberculosis latente en los pacientes tratados con fármacos contra el factor de necrosis tumoral α (anti-TNF-α). Los corticoesteroides no previenen la progresión de la enfermedad fibrobullosa, que en ocasiones se complica con una hemoptisis grave. La cirugía torácica puede estar indicada en la hemoptisis, pero la intervención quirúrgica conlleva un riesgo importante, ya que entre el 50 y el 60% de los pacientes tienen fístulas broncoplásticas. La espondilitis anquilosante rara vez conduce a la discapacidad pulmonar, a menos que los pacientes sufran una enfermedad fibrobullosa.

OBESIDAD

La obesidad (cap. 201) puede acompañarse de cambios en la función pulmonar o alteraciones en el control respiratorio. La obesidad reduce de forma característica la capacidad de reserva funcional y el volumen de reserva espiratorio. La capacidad pulmonar total y la capacidad vital pueden ser normales o estar solo ligeramente reducidas, excepto en los casos más graves. La obesidad-hipoventilación se caracteriza por alteraciones del control respiratorio, lo que da lugar a niveles elevados de $PaCO_2$ (cap. 74).

La disnea y la intolerancia al ejercicio, los síntomas respiratorios más frecuentes en las personas obesas, podrían estar relacionadas con la alteración de la mecánica de la pared torácica, la alteración del control respiratorio o la presencia de mediadores inflamatorios, como los que vinculan la obesidad con la hiperreactividad de las vías respiratorias. El aumento de la presión intraabdominal en decúbito supino reducirá aún más la capacidad residual funcional, entorpecerá el vaciado de los pulmones, aumentará la presión teleespiratoria positiva y contribuirá a la ortopnea. Hay que tener en cuenta el empeoramiento de la mecánica respiratoria en decúbito supino cuando se evalúe el riesgo de la anestesia general en los pacientes obesos. La pérdida de peso (cap. 201) es el tratamiento óptimo y mejora los volúmenes pulmonares, el rendimiento de los músculos respiratorios, el intercambio gaseoso, la disnea y la apnea del sueño.[10] En las personas con un síndrome de hipoventilación por obesidad (cap. 74), la NIPPV revierte las anomalías del intercambio gaseoso.

PLEURA

La pleura es una membrana delgada que cubre las superficies internas de la cavidad torácica. Consiste en una capa de células mesoteliales con el soporte de una red de tejido conectivo y fibroelástico. La pleura visceral recubre el pulmón, mientras que la pleura parietal reviste la caja torácica, el diafragma y las estructuras mediastínicas. El espacio cerrado entre la pleura visceral y la parietal se denomina espacio pleural. La vascularización de la superficie pleural parietal procede de la circulación sistémica, y contiene nervios sensitivos y linfáticos. Por el contrario, la pleura visceral se abastece de vasos sanguíneos de la circulación pulmonar y carece de nervios sensitivos.

DERRAME PLEURAL

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La frecuencia general del derrame pleural en una radiografía de tórax oscila entre el 0,3 y el 1%, pero varía mucho según la enfermedad subyacente. Los derrames pleurales pueden deberse a un gran número de procesos patológicos y se observan con mayor frecuencia en los pacientes con neumonía (cap. 85) e insuficiencia cardíaca (cap. 45).[11]

Una pequeña cantidad de líquido en el espacio pleural forma normalmente una capa delgada entre las superficies pleurales visceral y parietal, y actúa como lubricante para minimizar la fricción entre la pared torácica y el pulmón cuando se desplazan una contra el otro durante la inspiración y la espiración. Hay un movimiento continuo de líquido entrando y saliendo del espacio pleural. Este flujo de líquido depende de las presiones oncótica e hidrostática dentro de las pleuras parietal y visceral, así como de la presión del propio espacio pleural. La presión hidrostática en la pleura parietal es similar a la de la circulación sistémica (30 cmH_2O), mientras que la de la pleura visceral se aproxima a la correspondiente a la circulación pulmonar (10 cmH_2O). En consecuencia, la mayor parte del líquido que hay en el espacio pleural se filtra desde las estructuras vasculares de mayor presión en la pleura parietal. Debido a que la presión dentro del propio espacio pleural es más subatmosférica en el vértice que en la base, la mayoría del líquido se filtra desde las zonas superiores del pulmón. El líquido se drena principalmente a través de estomas linfáticos situados en la superficie de la pleura parietal. La renovación normal de líquido dentro del espacio pleural es de 10-20 ml/día y solo quedan 0,2-1 ml en el espacio pleural. Puede acumularse un exceso de líquido en el espacio pleural debido a la disminución de la eliminación (por obstrucción de los linfáticos pleurales) o al aumento de la producción (secundario a un ascenso de la presión hidrostática, descenso de la presión oncótica, disminución de la presión en el espacio pleural o aumento de la permeabilidad de la membrana pleural; tabla 86-2).

Un aumento de la presión hidrostática o la disminución de la presión oncótica darán lugar a la acumulación de líquido pleural con proteínas escasas caracterizado como *trasudado* (tabla 86-3). La insuficiencia cardíaca (cap. 45) produce trasudados al aumentar la presión hidrostática en el sistema venoso pulmonar; las atelectasias (cap. 78) promueven los trasudados al hacer que la presión pleural sea más subatmosférica y, ocasionalmente, la presión oncótica se reduce tanto que da origen a trasudados (p. ej., con la hipoalbuminemia). Los cambios en la permeabilidad de la membrana producen derrames ricos en proteínas, que se caracterizan como *exudados* y se observan en neoplasias malignas y estados inflamatorios como la neumonía, la tuberculosis y la artritis reumatoide. Los tumores alteran la integridad de la capa mesotelial o del epitelio capilar, dando lugar a derrames exudativos, o bien bloquean el drenaje linfático ya sea interfiriendo en las aberturas estomales del espacio pleural o por la obstrucción de los conductos linfáticos. Los derrames pleurales también pueden deberse al movimiento transdiafragmático del líquido intraabdominal relacionado con una enfermedad hepática o pancreática.

TABLA 86-2 MECANISMOS QUE FAVORECEN LA ACUMULACIÓN DE LÍQUIDO PLEURAL

CIRCULACIÓN MICROVASCULAR
Aumento de la presión hidrostática (insuficiencia cardíaca)
Disminución de la presión oncótica (hipoalbuminemia grave)
Aumento de la permeabilidad (neumonía)
ESPACIO PLEURAL
Disminución de la presión (colapso pulmonar)
SISTEMA LINFÁTICO
Drenaje linfático deteriorado (derrame maligno)
DIAFRAGMA
Movimiento de líquido desde el espacio peritoneal (hidrotórax hepático)

TABLA 86-3 CAUSAS DE DERRAME PLEURAL

TRASUDADOS
Insuficiencia cardíaca
Síndrome nefrótico
Hidrotórax hepático
Síndrome de la vena cava superior
Diálisis peritoneal
Atelectasias
Urinotórax
EXUDADOS
Derrames paraneumónicos
Simple
Complicado
Empiema
Infecciones
Tuberculosis
Hongos
Parásitos
Nocardia
Rotura esofágica
Neoplasias malignas
Carcinoma
Linfoma
Mesotelioma
Metástasis
TRASTORNOS INFLAMATORIOS
Enfermedades del tejido conectivo
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Churg-Strauss (actualmente denominado granulomatosis eosinofílica con polivasculitis)
Granulomatosis de Wegener (actualmente denominada granulomatosis con polivasculitis)
Fiebre mediterránea familiar
Enfermedad abdominal
Absceso subdiafragmático (hepático, esplénico)
Pancreatitis, seudoquiste pancreático
Postoperatoria
Yatrógenas
Inducida por fármacos
Colocación incorrecta de la sonda de alimentación enteral
Intervenciones endoscópicas esofágicas
Varios
Exposición al amianto
Atelectasias
Derrame de colesterol
Quilotórax
Síndrome de Dressler
Síndrome de Meigs
Embolia pulmonar
Radiación
Sarcoidosis
Pulmón atrapado
Uremia
Síndrome de las uñas amarillas

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con derrames pleurales pueden estar asintomáticos, experimentar disnea o tener un dolor torácico pleurítico que suele ser unilateral y punzante. A veces, los derrames alcanzan tal tamaño que contribuyen a la insuficiencia respiratoria. Entre

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

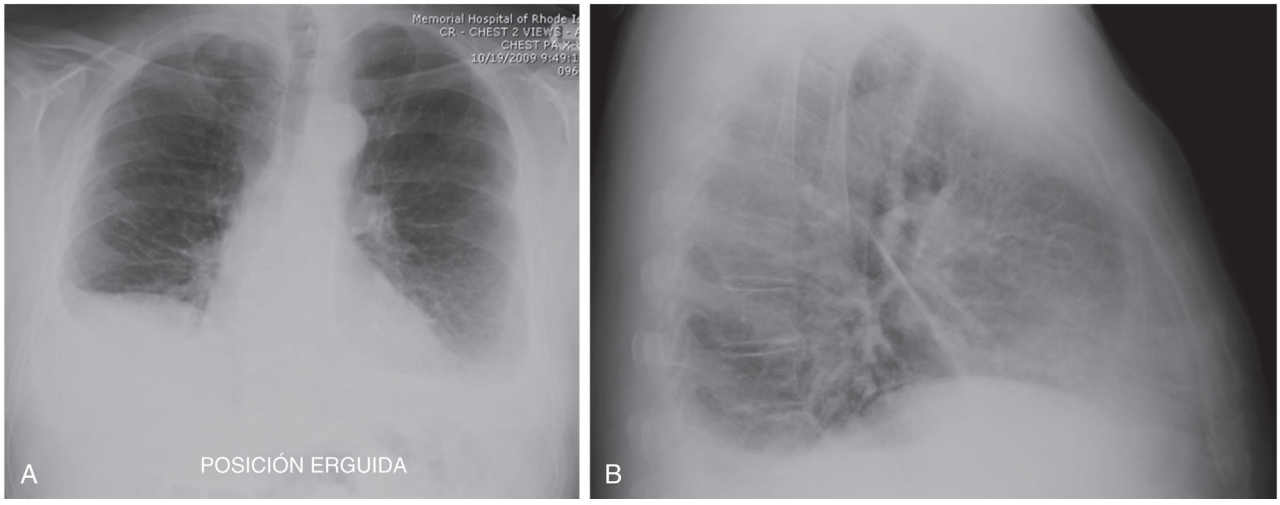

FIGURA 86-3. **Paciente con derrames pleurales bilaterales, como se ve en la radiografía posteroanterior (A) y lateral del tórax (B).**

los hallazgos físicos están la matidez en la percusión en la zona del derrame, junto con la disminución del murmullo vesicular y la falta del frémito táctil.

DIAGNÓSTICO

La radiografía de tórax (cap. 72) suele ser la primera prueba de imagen utilizada para detectar un derrame (fig. 86-3). El volumen de líquido en el espacio pleural tiene que superar los 250 ml para poder observarlo en una radiografía de tórax posteroanterior en bipedestación. Cuando hay derrame, el ángulo costofrénico en la radiografía posteroanterior de tórax es menos agudo (v. fig. 86-3) y se observa un menisco posterior en la radiografía lateral de tórax (v. fig. 86-3B). También puede acumularse líquido en las fisuras menores o mayores. Ocasionalmente, las acumulaciones de líquido pleural en las fisuras mayores o menores aparecen como una masa pulmonar y se denominan *seudotumores*. La elevación aparente o los cambios en el contorno del diafragma en una radiografía posteroanterior de tórax pueden traducir un derrame subpulmonar, que no distorsiona la forma global del diafragma, pero sí será evidente en la placa lateral. Una radiografía de tórax en decúbito lateral determina si el líquido fluye libremente o está localizado. La tomografía de tórax puede detectar cantidades mucho menores de líquido pleural y determinar si un derrame está compartimentado. También identifica anomalías pleurales y del parénquima que pueden estar causando el derrame, diferencia entre el pulmón atelectásico y el líquido, y distingue un derrame compartimentado de un absceso pulmonar (fig. 86-4). La ecografía solo detecta 5-10 ml de líquido y suele utilizarse para guiar la colocación de la aguja al realizar la toracocentesis (fig. 86-5). La tomografía por emisión de positrones (PET) que muestre una captación de fluorodesoxiglucosa por la pleura apunta a la existencia de una neoplasia maligna pleural.

La pleurocentesis es necesaria para establecer si un derrame es un trasudado o un exudado, así como para determinar su causa específica. Las pruebas necesarias para diagnosticar la causa del derrame requieren una cantidad relativamente pequeña de líquido (30-50 ml). Es posible extraer volúmenes más grandes de líquido (1-1,5 l) para intentar aliviar los síntomas. La extracción de volúmenes superiores a 1,5 l podría provocar un edema de pulmón por reexpansión. Las contraindicaciones relativas de una toracocentesis diagnóstica son las diátesis hemorrágicas, un volumen muy pequeño de líquido pleural y el cociente beneficio/riesgo bajo.

El líquido se clasifica en trasudado o exudado (tabla 86-4).[12,13] El líquido pleural es un exudado si se cumple uno de los siguientes criterios: el cociente entre las proteínas del líquido pleural y del suero es superior a 0,5, el cociente entre la lactato deshidrogenasa (LDH) del líquido pleural y del suero es mayor de 0,6 o la concentración de LDH en el líquido pleural es superior a dos tercios del valor normal de LDH en el suero. Cuando se cumplen los tres criterios, la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo superan el 98% en la definición de un derrame exudativo. También se considera un exudado si la concentración de colesterol en el líquido pleural es superior a 45 mg/dl junto con una concentración de proteínas en el líquido pleural mayor de 2,9 g/dl y una concentración de LDH superior a 0,45 el límite superior de lo normal.

Trasudados

Los derrames que se acumulan debido a cambios en las fuerzas osmóticas e hidrostáticas suelen formar trasudados. Los derrames trasudativos se deben con más frecuencia a la insuficiencia cardíaca, en la que los derrames suelen ser bilaterales o, si son unilaterales, afectan preferentemente al hemitórax derecho. Los derrames causados por la insuficiencia cardíaca suelen estar relacionados con presiones cardíacas izquierdas y derechas elevadas (cap. 45), aunque la insuficiencia cardíaca derecha por sí sola (como la presente en la hipertensión arterial pulmonar avanzada) rara vez causa derrames. También pueden observarse trasudados en la cirrosis (cap. 139), el síndrome nefrótico (cap. 107), el mixedema (cap. 207), la embolia pulmonar (cap. 68), la obstrucción de la vena cava superior y la diálisis peritoneal (cap. 117). En el caso de la cirrosis, la ascitis

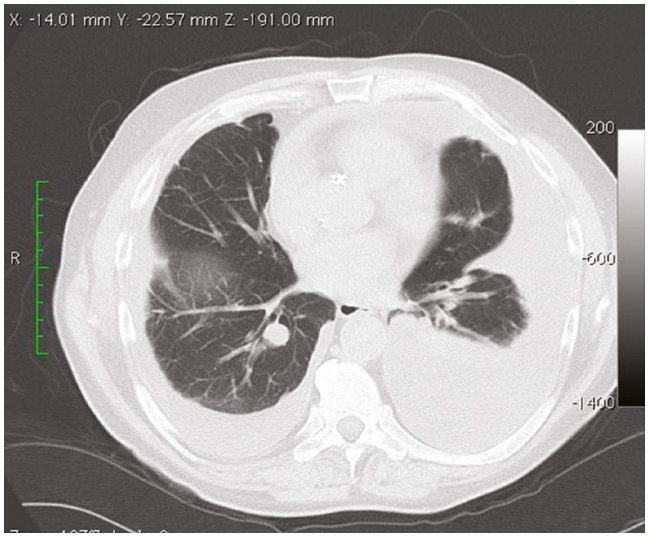

FIGURA 86-4. **Tomografía computarizada torácica que muestra un derrame pleural en el mismo paciente de la figura 86-3 .**

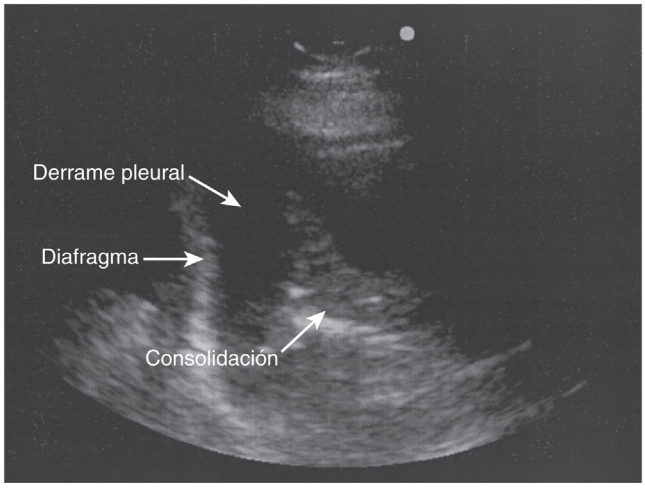

FIGURA 86-5. **Derrame pleural derecho observado con ecografía.** La ecografía puede realizarse en la cabecera del paciente con el fin de ayudar a insertar la aguja para la toracocentesis.

TABLA 86-4 CARACTERÍSTICAS DEL LÍQUIDO PLEURAL EN LOS EXUDADOS

CRITERIOS DE LIGHT	
Proteínas	Valor en el líquido pleural/suero > 0,5
LDH	Valor en el líquido pleural/suero > 0,6
LDH	> ⅔ del límite superior del valor sérico normal

LDH, lactato deshidrogenasa.

TABLA 86-5 CORRELACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS EXUDADOS PLEURALES CON ENFERMEDADES ESPECÍFICAS

PRUEBA	ENFERMEDAD
pH < 7,2	Empiema, neoplasia maligna, rotura de esófago; pleuritis reumatoide, lúpica y tuberculosa
Glucosa (< 60 mg/dl)	Infección, pleuresía reumatoide, derrames tuberculosos y lúpicos, rotura del esófago
Amilasa (> 200 µg/dl)	Enfermedad pancreática, rotura del esófago, neoplasias malignas, rotura de embarazo ectópico
RF, ANA, células LE	Colagenosis
↓ Complemento	LES, AR
Eritrocitos (> 5.000/µl)	Traumatismo, neoplasias malignas, émbolo pulmonar
Derrame quiloso (triglicéridos > 110 mg/dl)	Tuberculosis, alteración del conducto torácico (traumatismo, neoplasia maligna)
Estudio citológico o biopsia (+)	Neoplasia maligna
ADA (> 50 µg/l)	Tuberculosis

ADA, adenosina desaminasa; ANA, anticuerpo antinuclear; AR, artritis reumatoide; LES, lupus eritematoso sistémico; RF, factor reumatoide.

puede pasar del peritoneo al espacio pleural a través de pequeños defectos en el diafragma (hidrotórax hepático; v. tabla 86-3). Entre las causas infrecuentes de trasudados se encuentran la diálisis peritoneal y las atelectasias. Aunque la neoplasia maligna suele provocar un exudado, en ocasiones produce trasudados.

El urinotórax, una causa poco frecuente de trasudado, se debe a una obstrucción del sistema urinario. El urinotórax suele presentar un cociente de creatina del líquido pleural/creatinina sérica superior a 1,0 y puede asociarse a un pH del líquido pleural inferior a 7,40. En ocasiones, la diuresis intensiva por una insuficiencia cardíaca eleva la concentración de proteínas en el líquido pleural lo suficiente como para que el derrame se clasifique como exudado; en esos casos, la concentración de propéptido natriurético encefálico (BNP) N-terminal debe ser superior a 1.500 pg/ml.

Exudados

Los derrames exudativos, que se producen debido a una alteración de la permeabilidad vascular o a la reabsorción del líquido pleural, pueden observarse en los estados inflamatorios, las infecciones o las neoplasias. El análisis del líquido pleural ayuda a distinguir entre las causas de los exudados pleurales (tabla 86-5). Sin embargo, en algunos casos, el diagnóstico definitivo requiere la obtención de tejido pleural mediante una biopsia con aguja guiada por TC o una biopsia pleural toracoscópica asistida por vídeo.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe dirigirse a la causa subyacente del derrame. A menos que el derrame esté claramente relacionado con la insuficiencia cardíaca, el primer paso es una toracocentesis para identificar si el derrame es un trasudado o un exudado y si es infeccioso o secundario a una neoplasia maligna. Los derrames no malignos pueden tratarse con una toracocentesis si el paciente está sintomático. Si el líquido vuelve a acumularse a veces es necesario repetir la toracocentesis. Sin embargo, la toracocentesis debe realizarse con cuidado si el pulmón no es expandible (pulmón atrapado); en estos casos, la presión pleural puede volverse excesivamente negativa al extraer el líquido, lo que provocaría complicaciones como molestias torácicas y edema pulmonar por reexpansión. La manometría pleural no parece proteger contra estas complicaciones.[A4] Para un derrame resistente, un catéter pleural permanente logra mejorar la disnea, pero puede asociarse a complicaciones en los pacientes con un hidrotórax hepático.[14] Otras opciones para el derrame resistente son el talco o la pleurodesis química.

CAUSAS ESPECÍFICAS DE DERRAMES PLEURALES

Derrames paraneumónicos y empiemas

Los derrames paraneumónicos, que son el tipo más frecuente de derrame pleural exudativo, se producen hasta en el 40% de los pacientes con una neumonía, habitualmente en los que tienen una neumonía bacteriana (cap. 85). En un derrame paraneumónico no complicado, el pH suele ser mayor de 7,3, el contenido en glucosa superior a 60 mg/dl y la LDH del líquido pleural menor de 1.000 UI/l. Los derrames complicados se caracterizan por un pH inferior a 7,2 y suelen tener un contenido de glucosa inferior a 60 mg/dl.

Hay un empiema cuando se aspira pus evidente del espacio pleural, si la tinción de Gram del líquido muestra bacterias o cuando se cultivan bacterias en el líquido. Los pacientes con un empiema a menudo refieren dolor torácico pleurítico y tienen fiebre resistente varios días o más en el transcurso de su neumonía. Los pacientes inmunodeprimidos pueden presentar un empiema antes y más rápidamente. La neumonía secundaria a la infección por *Streptococcus pneumoniae* (cap. 268) o *Staphylococcus aureus* (cap. 267) es causa de empiema. Los pacientes que aspiran tienen un alto riesgo de presentar un empiema causado por microorganismos anaerobios, y los que padecen tuberculosis (cap. 299) podrían sufrir un empiema tuberculoso. Los estafilococos resistentes a la meticilina, la neumonía por el género *Klebsiella* y las infecciones por *Pseudomonas* pueden causar un empiema difícil de tratar. Entre las causas infecciosas poco frecuentes de derrames están *Actinomyces* (cap. 304), *Nocardia* (cap. 306), la amebiasis (cap. 323), *Echinococcus* (cap. 325) y la paragonimiasis (cap. 326).

TRATAMIENTO

Los derrames paraneumónicos no complicados suelen ser de flujo libre, no requieren drenaje y responden al mismo tratamiento antibiótico que la propia neumonía (cap. 85). Sin embargo, por el contrario, es posible que los derrames no complicados se transformen rápidamente en complicados, a veces en 24 h. Los derrames paraneumónicos complicados y los empiemas requieren los antibióticos apropiados para la infección concreta (cap. 85), y además un drenaje rápido mediante una toracostomía con tubo para curar la infección y prevenir fístulas cutáneas, fístulas broncopleurales o una corteza pleural gruesa (fibrotórax).[A5]

La administración intrapleural concomitante de t-PA (10 mg) y ADNasa (5 mg) mejora el drenaje por el tubo de tórax en pacientes con infecciones pleurales paraneumónicas y empiema.[A6] Estos compuestos podrían reducir los fracasos del tratamiento, pero no modifican sustancialmente la mortalidad.[A7] Si el drenaje con un tubo de tórax no tiene éxito, se prefiere la cirugía torácica con vídeo (cap. 87).[A8] En ocasiones, el empiema requiere una toracotomía y una decorticación.

DERRAME MALIGNO

Los derrames malignos, que suman hasta el 35% de los derrames pleurales exudativos,[15] pueden deberse a la siembra de la pleura parietal o visceral por células cancerosas que modifican la permeabilidad vascular o impiden la reabsorción. Las células tumorales también pueden amplificar la producción de mediadores que promueven la salida de líquido al espacio pleural. En raras ocasiones, un derrame maligno es trasudativo. El cáncer de pulmón (cap. 177) es la causa más frecuente de derrame pleural maligno, y otras neoplasias que afectan al espacio pleural son el cáncer de mama (cap. 183), el cáncer de ovario (cap. 184), el cáncer gástrico (cap. 178) y el linfoma (caps. 171 y 172). Cuando una neoplasia maligna afecta al espacio pleural, el pronóstico es malo. Sin embargo, el hallazgo de un derrame pleural en una persona con una neoplasia maligna subyacente no implica necesariamente la existencia de un proceso maligno metastásico que afecte al espacio pleural, porque los derrames en los pacientes con una neoplasia maligna subyacente también pueden deberse a las atelectasias, la neumonía postobstructiva, la hipoalbuminemia, los émbolos pulmonares (cap. 68), la obstrucción linfática y las complicaciones de la radiación (cap. 18) o la quimioterapia. Por esta razón, es fundamental obtener una muestra de líquido pleural en estos pacientes. El diagnóstico del derrame pleural maligno se establece mediante la demostración de células malignas en el líquido pleural. Aproximadamente el 60% de los derrames pleurales malignos se diagnostican mediante una toracocentesis, y el rendimiento aumenta al 80% con las toracocentesis repetidas. Una TC del tórax puede mostrar una masa pleural, y en los casos difíciles resulta útil la biopsia pleural obtenida por toracoscopia médica o quirúrgica (cap. 87).

TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas del derrame pleural maligno consisten en observación y el tratamiento de la neoplasia maligna subyacente.[16-18] Los derrames malignos con tendencia a responder a la quimioterapia sistémica incluyen los relacionados con el cáncer de mama (cap. 183), el carcinoma de células pequeñas de pulmón (cap. 177) y los linfomas (caps. 171 y 172) con obstrucción del drenaje linfático del espacio pleural. Las otras opciones son la pleurodesis química (con derivados de la tetraciclina, talco en polvo o en papilla[A9]) y la inserción de un

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

catéter pleural permanente. Estas dos son opciones iniciales equivalentes para mejorar la disnea referida por el paciente: el tratamiento a base de catéteres acorta la duración del ingreso,[A10] pero también produce más efectos adversos. Se consigue una respuesta completa quizás en el 50% de los pacientes, pero un pH bajo del líquido pleural (< 7,2) augura una peor respuesta a la pleurodesis química. Para los pacientes con derrames malignos recidivantes, el drenaje dirigido por los síntomas suele ser tan bueno como otros enfoques más intensivos.[A11] La inserción en túnel de un catéter pleural permanente permite la administración de talco en régimen ambulatorio, lo que aumenta la probabilidad de una resolución satisfactoria del derrame,[A12] además de constituir una forma de realizar drenajes intermitentes para aliviar los síntomas. El drenaje diario a través de un catéter permanente es más eficaz que el drenaje cada 2 días.[A13] Los catéteres pleurales permanentes pueden dejarse colocados varias semanas y llegan a inducir una pleurodesis espontánea en cerca del 40% de los pacientes.[19] No está clara la utilidad de la inyección de urocinasa intrapleural para facilitar el tratamiento de un derrame pleural maligno que no drena.

Derrames tuberculosos

La tuberculosis (cap. 299) causa un derrame pleural hasta en el 30% de los pacientes que residen en lugares donde esta infección es endémica. El derrame pleural no suele deberse a una infección directa por las micobacterias, sino más bien a la mayor permeabilidad vascular de la membrana pleural debido a una reacción de hipersensibilidad a las proteínas micobacterianas. El líquido pleural es por lo general de predominio linfocítico, y el cultivo de bacilos acidorresistentes resulta negativo. Las concentraciones de adenosina desaminasa superiores a 50 U/l podrían ser útiles para identificar los derrames pleurales tuberculosos, especialmente cuando el derrame es linfocítico. Un empiema tuberculoso, que es distinto de un derrame tuberculoso, se caracteriza por la extensión directa de la infección desde los ganglios linfáticos torácicos o la propagación hematógena de la tuberculosis al espacio pleural.

TRATAMIENTO

Los derrames tuberculosos suelen responder a un drenaje inicial seguido del tratamiento antituberculoso adecuado (cap. 299), mientras que los empiemas tuberculosos requieren un tratamiento como el indicado anteriormente para otros empiemas bacterianos.

Trastornos inflamatorios sistémicos

Se observan derrames hasta en el 15% de los pacientes con artritis reumatoide (cap. 243), con un predominio masculino. Los derrames aparecen de manera característica después del inicio de la enfermedad, pero en ocasiones preceden a la afectación articular. En el líquido pleural, el factor reumatoide suele ser mayor de 1:320 y la glucosa está baja (< 60 mg/dl, o el cociente entre glucosa del líquido pleural y el suero es < 0,5). Otras causas de concentraciones bajas de glucosa en el líquido pleural son los derrames o los empiemas paraneumónicos complicados, los derrames malignos, la pleuresía tuberculosa, la pleuritis lúpica y la rotura del esófago, y las concentraciones más bajas se observan de forma característica en la artritis reumatoide y el empiema. Aparecen derrames pleurales en un 15-50% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (cap. 245) y pueden caracterizarse por la presencia de células del lupus eritematoso, concentraciones bajas del complemento (C3 y C4) y un título de anticuerpos antinucleares en el líquido pleural superior a 1:160. Los títulos de ANA en líquido pleural ≥ 1:160 en los pacientes con lupus eritematoso sistémico indican, por lo general, que el líquido es la consecuencia de una pleuritis lúpica y no de otras causas. La granulomatosis con polivasculitis (cap. 249), el síndrome de Sjögren (cap. 247) y la sarcoidosis (cap. 83) son causas menos frecuentes de derrames pleurales.

TRATAMIENTO

Para el derrame inflamatorio, el tratamiento de la enfermedad subyacente es clave, con antiinflamatorios y corticoesteroides cuando sea necesario (caps. 243 y 245).[20] La toracocentesis resulta útil para el control sintomático, pero no cabe esperar que las medidas locales resuelvan el derrame.

PANCREATITIS

Los pacientes con pancreatitis o seudoquistes pancreáticos (cap. 130) pueden presentar derrames pleurales exudativos que afectan habitualmente al hemitórax izquierdo. Una concentración de amilasa en el líquido pleural mayor que el límite superior de la normalidad de la amilasa sérica es compatible con el diagnóstico. Se han descrito concentraciones sumamente altas de amilasa en los derrames secundarios a las fístulas pancreatopleurales. También puede verse amilasa en el líquido pleural en una rotura o neoplasia maligna del esófago. La enfermedad pancreática se asocia a la isoenzima pancreática de la amilasa, mientras que la neoplasia maligna y la rotura esofágica se caracterizan por el predominio de las isoenzimas salivales.

TRATAMIENTO

Los grandes derrames pleurales secundarios a pancreatitis (cap. 130) pueden evacuarse mediante una toracocentesis. Las medidas generales para reducir la estimulación pancreática, incluido el uso de octreótido (100 µg por vía subcutánea tres veces al día durante 7 días), pueden evitar que siga acumulándose líquido. En los derrames crónicos a veces son necesarias intervenciones endoscópicas o quirúrgicas para corregir una fístula pancreatopleural.

Derrames quilosos

El quilotórax tiene un aspecto blanco lechoso y se caracteriza por concentraciones altas de triglicéridos (> 110 mg/dl) y quilomicrones. El quilotórax se debe a la salida de linfa del conducto torácico al espacio pleural, relacionada sobre todo con neoplasias malignas del mediastino, pero también se produce en traumatismos del conducto torácico. Las complicaciones principales del quilotórax son la malnutrición y la afectación inmunitaria cuando se agotan las grasas, las proteínas y los linfocitos por las toracocentesis o los drenajes con tubo de tórax repetidos. Los derrames quilosos deben distinguirse de los seudoquilosos, que son de color blanco, pero carecen de quilomicrones, e indican un derrame crónico de larga duración.

TRATAMIENTO

En el caso de los derrames quilosos, la linfangiografía por resonancia magnética transpedal intersticial puede visualizar el sistema linfático central y ayuda a guiar los abordajes de la radiología intervencionista o quirúrgicos para corregir las fugas quilosas.[21] El tratamiento del quilotórax consiste en la toracostomía con tubo o toracocentesis repetidas, combinadas con una restricción dietética del consumo de grasas, aunque puede producirse una desnutrición de grasas. Las iniciativas destinadas a reducir la formación de quilo consisten en la hiperalimentación intravenosa y el consumo de ácidos grasos de cadena media y ligera, que se absorben directamente a la circulación portal. Debe considerarse la posibilidad de ligar el conducto torácico en el caso de los derrames quilosos traumáticos.[22] Se ha embolizado con éxito el conducto torácico en los derrames quilosos no traumáticos.

Hemotórax

El hemotórax tiene un hematocrito del líquido pleural que es al menos la mitad del hematocrito circulante. Por el contrario, un derrame pleural hemorrágico será de color rojo, pero tendrá un hematocrito menor. Un derrame hemorrágico suele indicar un proceso maligno. Otras causas son los traumatismos, el infarto pulmonar (cap. 68), la tuberculosis (cap. 299), la colagenosis (caps. 243 y 245) y los trastornos hematológicos. Por lo general, la sangre extraída del espacio pleural no se coagula, mientras que la sangre resultante del traumatismo de la propia toracocentesis se coagulará cuando se recoge. Como la sangre en el espacio pleural no coagula, los linfáticos pueden retirarla si el volumen es pequeño. Los hemotórax más grandes que interfieren en la función respiratoria pueden requerir drenaje con tubo de tórax.

Exposición al amianto

Puede producirse un derrame pleural con la exposición al amianto. El derrame suele ser pequeño, unilateral y serosanguinolento, y por lo general contiene menos de 6.000 células/ml. El derrame tiende a resolverse antes de 1 año, con el resultado de placas pleurales que pueden calcificarse con el tiempo. Hay que descartar un mesotelioma maligno (v. más adelante) en estas personas.

Otras causas de exudados pleurales

El síndrome de Meigs es la tríada de tumor ovárico (cap. 184), ascitis y derrame pleural. El derrame, que suele ser grande y en el lado derecho, se forma cuando el líquido pasa del abdomen al espacio pleural a través de defectos diafragmáticos. El síndrome de Meigs suele presentarse en mujeres posmenopáusicas y se resuelve tras la extirpación del tumor.[23] El síndrome de Dressler puede producirse de 3 a 30 días después de una operación cardíaca abierta o de un infarto de miocardio. El paciente suele experimentar un dolor pleurítico y tiene un derrame izquierdo pequeño o moderado. Los derrames pleurales que acompañan a la pericarditis idiopática aguda son exudados, típicamente izquierdos, suelen ocupar menos de un tercio del hemitórax y tienen un predominio de linfocitos. El tratamiento es el mismo que el del derrame pericárdico acompañante (cap. 62).

La uremia (cap. 116), una causa de poliserositis con derrame, debe diferenciarse del trasudado observado habitualmente en el síndrome nefrótico. El tratamiento consiste en intensificar la diálisis, pero a veces son necesarios drenajes repetidos (cap. 117).

Los procesos subdiafragmáticos, como los abscesos hepáticos o esplénicos (cap. 137), pueden causar derrames que suelen desaparecer con la resolución de la causa subyacente. El pulmón atrapado se produce cuando un lóbulo o un segmento no pueden volver a expandirse debido a una placa restrictiva de la pleural visceral o a una masa endobronquial. El aumento de las presiones intrapleurales negativas asociadas al pulmón atrapado promueve la formación de derrames.

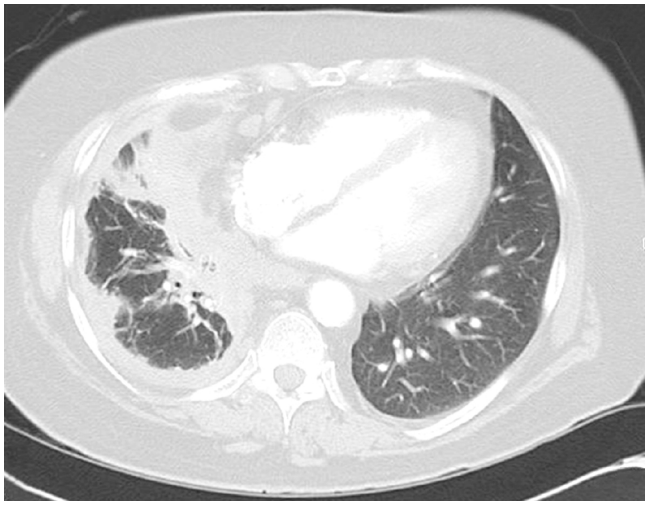

FIGURA 86-6. Angiografía por tomografía computarizada del tórax en un paciente con un mesotelioma. Hay un engrosamiento difuso de la pleura y del pericardio a la derecha con un aspecto en corteza.

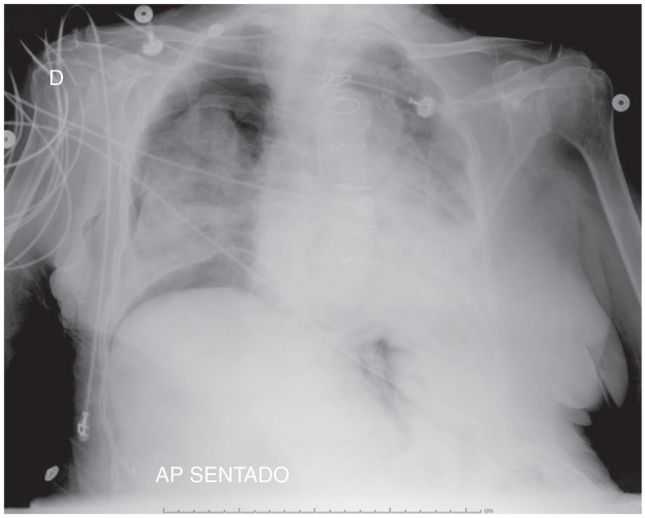

FIGURA 86-7. Radiografía portátil anteroposterior del tórax que muestra un neumotórax derecho. Obsérvese que el pulmón derecho se ha colapsado a menos de la mitad del tamaño del hemitórax derecho. Además, hay un neumoperitoneo, que se observa como una acumulación de aire bajo el hemidiafragma derecho.

Varios fármacos, como la amiodarona, la bleomicina, el dantroleno, la hidralacina, la isoniacida, el metotrexato, la metisergida, la mitomicina, la procainamida y la procarbacina, pueden causar derrames pleurales. El tratamiento consiste en la suspensión del fármaco causal, aunque en ocasiones es necesario un tratamiento con corticoesteroides orales (cap. 234).

MESOTELIOMA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Los mesoteliomas malignos surgen de la membrana serosa de las cavidades corporales y habitualmente se originan en el espacio pleural. Los pacientes suelen ser hombres, mayores de 60 años y tienen antecedentes lejanos (30-40 años) de exposición al amianto por el aire o el agua. Fumar no es un factor de riesgo para el mesotelioma, pero fumar junto con la exposición al amianto aumenta el riesgo de cáncer de pulmón. El mesotelioma es poco frecuente, con aproximadamente 3.000 casos anuales en EE. UU. La incidencia anual en EE. UU. alcanzó un máximo a principios de la década de los noventa, con 1,5 casos por 100.000, y ha ido disminuyendo como resultado de un mejor control de la exposición laboral. Sin embargo, es posible que la incidencia siga aumentando en otros países que tienen menos reglamentaciones en materia laboral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con un mesotelioma pueden referir disnea, pérdida de apetito, sudores nocturnos, pérdida de peso y dolor torácico. Los hallazgos de la TC en el mesotelioma maligno pueden consistir en engrosamiento pleural localizado o circunferencial, placas pleurales calcificadas en cantidad variable, una masa pleural y derrame pleural de diversos grados (fig. 86-6). El diafragma o el parénquima pulmonar también pueden estar afectados. La concentración de ácido hialurónico en el líquido pleural está elevada en ocasiones, pero el estudio citológico del líquido pleural no suele ser suficiente para el diagnóstico; por este motivo suele ser necesario realizar una biopsia toracoscópica con vídeo y guiada por TC. La PET-TC evalúa los ganglios mediastínicos para la estadificación. Los biomarcadores del líquido pleural, como la fibulina 3 y los péptidos solubles relacionados con la mesotelina, pueden ayudar a detectar el mesotelioma en una etapa más temprana y a diferenciarlo de otras neoplasias malignas de la pleura.

Una fracción de los mesoteliomas son benignos. Los mesoteliomas benignos suelen ser grandes y a menudo están pedunculados en el momento del diagnóstico.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los mesoteliomas benignos deben resecarse con cirugía. En pacientes muy seleccionados con una enfermedad maligna localizada y sin trastornos concomitantes puede intentarse la resección quirúrgica o la neumonectomía extrapleural radical, aunque los beneficios son inciertos. En caso de enfermedad más extensa, se prefiere la descorticación pleural antes que la neumonectomía extrapleural radical.[24,25] La radioterapia alivia los síntomas y se ha utilizado tras los intentos de cirugía curativa. La inmunoterapia combinada con inhibidores de los puntos de control,[26] como el nivolumab más el ipilimumab, aporta una mediana de supervivencia adicional de 4 meses comparada con la quimioterapia estándar a base de platino.[A14] La gemcitabina más el ramucirumab es una opción de segunda línea potencialmente útil.[A15] El tratamiento paliativo comprende la pleurodesis con talco o la pleurectomía. Incluso con quimioterapia, el pronóstico es infausto, con una mediana de supervivencia de tan solo 8-12 meses. Sin embargo, la presencia de los biomarcadores tisulares ERCC1 y RRM1 predice mejores resultados en los pacientes.[27]

NEUMOTÓRAX

Neumotórax significa acumulación de aire en el espacio pleural entre la pleura parietal que recubre la caja torácica y la pleura visceral que reviste el pulmón (v. fig. 72-16). Normalmente, la presión dentro del espacio pleural es ligeramente subatmosférica, pero algo más que una cantidad muy pequeña de aire dentro del espacio pleural causa una presión positiva que comprime el pulmón subyacente. El neumotórax espontáneo primario se produce sin acontecimientos precipitantes en una persona sin una enfermedad pulmonar subyacente, mientras que el neumotórax secundario es una complicación de una enfermedad pulmonar subyacente o de un traumatismo.[28]

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El neumotórax primario espontáneo es más frecuente en los hombres altos, jóvenes y delgados, presumiblemente como resultado de la rotura de las bullas apicales preexistentes. Se asocia a los síndromes de Marfan (cap. 239) y Birt-Hogg-Dubé. El neumotórax secundario puede asociarse a diversas enfermedades pulmonares, entre ellas el enfisema (cap. 76), la fibrosis quística (cap. 77), la inflamación granulomatosa, la neumonía necrosante, la fibrosis pulmonar (cap. 80), la enfermedad granulomatosa eosinofílica (cap. 156), la sarcoidosis (cap. 83), la neumonía necrosante y el cáncer de pulmón (cap. 177). Los pacientes con enfermedades pulmonares subyacentes que se someten a ventilación mecánica (cap. 91) pueden sufrir un neumotórax agudo cuando las presiones locales altas alteran el tejido pulmonar, lo que provoca una fuga. Los traumatismos, cerrados o abiertos (cap. 97), causan un neumotórax. El neumotórax catamenial se produce en pacientes que tienen una endometriosis subpleural y diafragmática (cap. 218); la rotura de los nódulos endometriales en el momento de la menstruación causa el neumotórax.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Entre los síntomas característicos están la disnea y el dolor torácico agudos. La exploración física se caracteriza por taquicardia, taquipnea, disminución del murmullo vesicular, reducción del frémito táctil, roce de fricción pleural, enfisema subcutáneo, hiperresonancia en la percusión y desplazamiento de la tráquea hacia el hemitórax no afectado.

El diagnóstico se establece obteniendo una radiografía de tórax en bipedestación y también es posible utilizar la valoración rápida con una ecografía en el punto de atención. El aire dentro del espacio pleural aparece como una zona transparente en la radiografía de tórax (fig. 86-7). En los neumotórax pequeños, la transparencia se aprecia mejor en el vértice del pulmón cuando el paciente está en posición vertical. Una radiografía al final de la espiración resulta especialmente útil para diagnosticar un neumotórax pequeño. Cuando se obtiene una radiografía portátil de tórax con el paciente en decúbito supino, como en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos, la zona transparente se aprecia mejor sobre la zona inferior de la caja torácica (signo del surco superior). La ecografía podría ser más sensible que la radiografía de tórax para detectar neumotórax pequeños, especialmente en las unidades de cuidados intensivos.

El *neumotórax a tensión* se asocia a un desplazamiento mediastínico contralateral y a alteraciones hemodinámicas, habitualmente porque las elevadas presiones intratorácicas comprimen la vena cava y la aurícula. Este mecanismo fisiológico implica una salida continua de aire al espacio pleural.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los neumotórax unilaterales pequeños (< 3 cm de aire entre el pulmón y la pared torácica en la radiografía de tórax) y los neumotórax que no están asociados a deficiencias fisiológicas suelen resolverse por sí solos. Pueden administrarse analgésicos, preferentemente no opiáceos (v. tabla 26-4) si no es necesario (v. tabla 26-6), para controlar el dolor. Los neumotórax unilaterales de moderados a grandes sin deterioro fisiológico también se tratan inicialmente con una observación minuciosa (con analgésicos y oxígeno complementario si la saturación de oxígeno es < 92%), reservándose el tratamiento intervencionista para los pacientes que presenten una presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg, una frecuencia del pulso superior a su presión arterial sistólica, una frecuencia respiratoria mayor de 30 respiraciones/min o una saturación de oxígeno inferior al 90%. Esa estrategia proporciona una buena resolución radiológica y sintomática a las 8 semanas con menos riesgo de recidiva posterior o de acontecimientos adversos, incluido solo un 1% de riesgo de neumotórax posterior.[A16] Otra opción es colocar un dispositivo con una válvula unidireccional, que reduce los ingresos a costa de más complicaciones a corto plazo, habitualmente manejables.[A17] El oxígeno suplementario podría ayudar a que el aire de la pleura se reabsorba más rápido.

En los neumotórax a tensión o aquellos con un deterioro fisiológico inicial o un dolor incoercible hay que evacuar el aire pleural, preferiblemente introduciendo un catéter de toracocentesis en el espacio pleural y evacuando el aire con una jeringa. Si el neumotórax ocupa más del 50% del hemitórax o se produce un neumotórax a tensión, el tratamiento requiere la inserción de un tubo de toracostomía, la aspiración y el drenaje con sellado de agua.[A18,A19]

Si la fuga continúa a pesar de la toracostomía con tubo, se sospechará la presencia de una fístula broncopulmonar. En este caso, en ocasiones es necesario realizar una pleurodesis química o una corrección quirúrgica, por lo general mediante cirugía torácica con vídeo (cap. 87). En el neumotórax recidivante, que se produce hasta en el 50% de los pacientes con un neumotórax espontáneo primario, la pleurodesis es segura y eficaz.

MEDIASTINO

El mediastino, la parte central de la cavidad torácica, se sitúa entre los pulmones izquierdo y derecho. Contiene el corazón y la aorta, el esófago, la tráquea, ganglios linfáticos, el timo y los grandes vasos. Está delimitado por las dos cavidades pleurales a nivel lateral, el diafragma a nivel inferior y la apertura torácica superior a nivel superior.

MASAS MEDIASTÍNICAS

BIOPATOLOGÍA

El mediastino se divide en tres compartimentos: anterior, medio y posterior (e-fig. 86-4). El compartimento anterior contiene el timo, las extensiones subesternales de la tiroides, vasos sanguíneos, el pericardio y ganglios linfáticos. El compartimento medio contiene el corazón, los grandes vasos, la tráquea, los bronquios principales, ganglios linfáticos, y los nervios frénico y vago. El compartimento posterior contiene las vértebras, la aorta descendente, el esófago, el conducto torácico, las venas ácigos y hemiácigos, la parte inferior del vago, la cadena simpática y ganglios linfáticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las masas mediastínicas no suelen acompañarse de síntomas, y la mayoría de ellas se descubren accidentalmente en una radiografía o una TC del tórax. Sin embargo, de estar presentes, los síntomas pueden relacionarse con la compresión de las estructuras mediastínicas normales o con efectos sistémicos. Entre los síntomas están el dolor torácico, la tos, la ronquera, el estridor, la disfagia, la disnea, la fiebre y los sudores nocturnos. Un tercio de los pacientes con un timoma mediastínico tienen síntomas o debilidad debido a la miastenia grave (cap. 390), y las personas con un linfoma mediastínico (caps. 171 y 172) pueden presentar síntomas sistémicos como fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso. En ocasiones, una masa comprime la vena cava superior, lo que causa su obstrucción parcial y da lugar a un edema facial, y la dilatación de las venas del cuello y el tórax (fig. 86-8).

DIAGNÓSTICO

Cuando se identifica una masa mediante la radiografía o la TC del tórax, es obligatorio continuar con la evaluación. La TC torácica ofrece la resolución necesaria para determinar la composición tisular de la masa y la presencia de líquido, grasa o calcificaciones.[29] Si se sospecha un proceso benigno, puede estar indicada la TC de seguimiento. Si se sospecha un proceso maligno, la evaluación radiológica consiste en una angiografía, una tomografía por emisión de positrones o una resonancia magnética. La gammagrafía con tecnecio resulta útil si se sospecha un bocio. Las biopsias se obtienen mediante mediastinotomía, biopsia de aspiración con aguja transbronquial guiada con ecografía o aspiración transtorácica con aguja guiada por TC. La biopsia debe evitarse si se sospecha un timoma debido a la posible siembra de células tumorales.

La evaluación y el diagnóstico diferencial de las masas mediastínicas se guían por el compartimento en el que surgen (tabla 86-6). El *compartimento mediastínico anterior* incluye lesiones como los timomas, los tumores de células germinales (teratomas), los linfomas y el tejido tiroideo intratorácico. Los timomas constituyen alrededor del 30% de las neoplasias mediastínicas en los adultos, en los que son la neoplasia primaria mediastínica anterior más frecuente. Los pacientes con un linfoma sistémico suelen tener afectación mediastínica, pero solo entre el 5 y el 10% de los pacientes con un linfoma se presentan con lesiones mediastínicas primarias. Los teratomas, que constituyen la mayoría de los tumores de células germinales del mediastino, son benignos, pero pueden sufrir una transformación maligna. Pueden contener células epidermoides, folículos pilosos, glándulas sudoríparas, cartílago y calcificaciones lineales; aproximadamente un tercio son malignos. El bocio intratorácico (cap. 207) (fig. 86-9) podría comprimir la tráquea y provocar estridor, tos, disnea y, en ocasiones, una obstrucción de la vena cava



FIGURA 86-8. Obstrucción de la vena cava superior en el carcinoma bronquial. Obsérvese la tumefacción de la cara y el cuello, y el desarrollo de circulación colateral en las venas de la pared torácica.

TABLA 86-6 CAUSAS DE LAS MASAS MEDIASTÍNICAS

ANTERIOR	MEDIA	POSTERIOR
Teratoma	Quiste pericárdico	Tumor neurógeno
Timoma	Hiperplasia de los ganglios linfáticos	Tumor esofágico
Tumor tiroideo	Tumor broncógeno	Tumor broncógeno
Bocio	Quiste broncógeno	Quiste broncógeno
Aneurisma	Aneurisma	Aneurisma
Linfoma	Linfoma	Linfoma
Tumor paratiroideo		Meningocele
Lipoma		Quiste entérico
Hernia diafragmática de Morgagni		Divertículos esofágicos
		Hernia diafragmática de Bochdalek

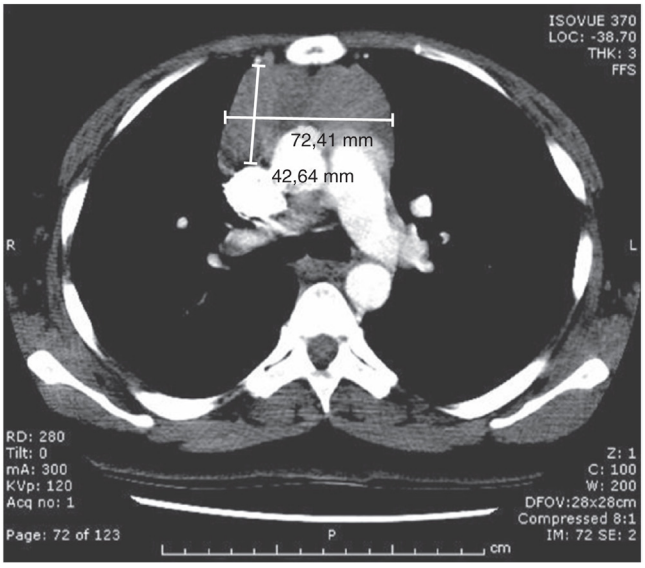

FIGURA 86-9. Tomografía computarizada del tórax de un paciente con una masa mediastínica anterior que resultó ser un bocio subesternal.

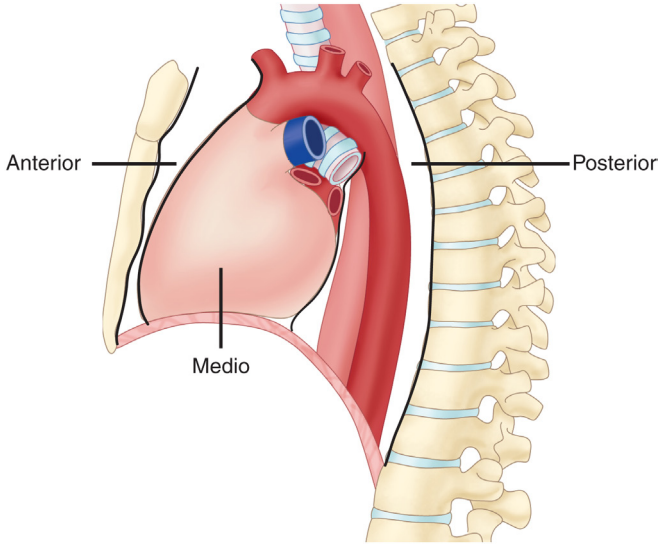

E-FIGURA 86-4. Representación de los compartimentos mediastínicos. El compartimento anterior está delimitado posteriormente por el pericardio, la aorta ascendente y los vasos braquiocefálicos, y anteriormente, por el esternón. El compartimento medio se extiende desde los límites posteriores del compartimento anterior hasta la línea pericárdica posterior. El compartimento posterior se extiende desde la línea pericárdica hasta la pared torácica dorsal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

superior. Las masas anteriores en el ángulo cardiofrénico derecho, que son infrecuentes y en ocasiones se asocian a la obesidad o a defectos pericárdicos, pueden deberse a una hernia de hígado o del contenido intestinal a través de los agujeros de Morgagni. Las linfoadenopatías relacionadas con la sarcoidosis, el cáncer de pulmón o el linfoma son la causa de la mayoría de las masas mediastínicas medias.

Los tumores neurógenos son las lesiones más frecuentes que causan masas mediastínicas posteriores. La TC o la RM ayudan a distinguir los schwannomas de más de 10 cm, que a menudo muestran degeneración quística, de otras neoplasias.[30] Muchos de estos tumores son benignos y se originan en la vaina nerviosa o en las células ganglionares simpáticas (schwannoma o ganglioneuroma). Las masas mediastínicas posteriores también incluyen quistes, meningoceles y linfomas (caps. 171 y 172). En el mediastino medio y el posterior se observan el aneurisma de aorta (cap. 63) y trastornos esofágicos (cap. 124), como los divertículos y las neoplasias. La hernia del contenido abdominal en el tórax da origen a las masas mediastínicas posteriores. La hernia del contenido abdominal a través de los agujeros de Bochdalek da lugar a una masa en la zona posterolateral del diafragma, habitualmente en el lado izquierdo; es la hernia congénita más frecuente y puede contener el bazo o un riñón. La hernia del estómago a través del hiato esofágico (cap. 124), que constituye el tipo más frecuente de hernia diafragmática, produce una masa posterior al corazón, a menudo con un nivel hidroaéreo.

Puede haber quistes benignos en los compartimentos anterior, medio o posterior. Nacen del pericardio, los bronquios, el timo, el conducto torácico, el esófago y el estómago, y pueden producir síntomas compresivos. Los quistes pericárdicos, que a menudo se localizan en el ángulo cardiofrénico, contienen un líquido transparente. Los quistes broncógenos se producen en los compartimentos medio o posterior, y están llenos de líquido y revestidos de epitelio respiratorio; a menudo se desarrollan alrededor de la zona paratraqueal o la carina y no se comunican con el árbol traqueobronquial.

TRATAMIENTO

El tratamiento de una masa mediastínica depende del trastorno subyacente. Algunas lesiones, como los timomas, los teratomas, los quistes, los tumores neurógenos y las hernias, requieren resección quirúrgica. Otras, como el linfoma, se tratan con radioterapia o quimioterapia.

MEDIASTINITIS

Las infecciones mediastínicas agudas, poco frecuentes, suelen ser complicaciones de infecciones orofaríngeas y odontógenas, intervenciones quirúrgicas cardiotorácicas o torácicas de otro tipo (p. ej., esternotomía), o intervenciones sobre el esófago o el árbol traqueobronquial. La rotura del esófago o la tráquea por traumatismos o necrosis tisular causa una mediastinitis.[31] El tratamiento de la mediastinitis aguda requiere antibióticos, drenaje pleural y extirpación del tejido necrosado.[32] La mediastinitis fibrosante es una enfermedad infrecuente y progresiva que puede ser idiopática o deberse a una infección granulomatosa crónica (histoplasmosis), la radioterapia, una enfermedad autoinmunitaria, enfermedades relacionadas con la inmunoglobulina (Ig) G4 o fármacos (p. ej., metisergida). Los pacientes con una mediastinitis fibrosante permanecen asintomáticos hasta que se afectan estructuras vasculares o neurológicas. Cuando las estructuras respiratorias están afectadas, la presentación más frecuente es el estrechamiento traqueobronquial. El diagnóstico y el tratamiento exigen a menudo una exploración quirúrgica. En los pacientes con una mediastinitis fibrosante, el tratamiento con catéter de la estenosis de las venas pulmonares logra mejorías en ocasiones. El pronóstico es malo y el tratamiento ineficaz, a menos que esté relacionada con la tuberculosis (cap. 299) o con una enfermedad autoinmunitaria.

NEUMOMEDIASTINO

El neumomediastino se produce cuando el aire se infiltra en las estructuras mediastínicas. Las fugas de aire debidas a la rotura alveolar o, con menor frecuencia, a desgarros esofágicos disecan el hilio y el espacio mediastínico, porque la presión en el mediastino es más negativa que la presión del parénquima pulmonar. La pérdida de la integridad esofágica o traqueal suele deberse a traumatismos, mientras que las fugas de los alvéolos pueden ser secundarias a traumatismos, producirse espontáneamente o ser una complicación de la ventilación mecánica (cap. 91). Excepcionalmente, se observa un neumomediastino como complicación de una reagudización del asma (cap. 75), una tos violenta o vómitos. El neumomediastino puede presentarse en forma de garganta irritada, dolor en el cuello o dificultad para respirar. Una radiografía de tórax o una TC pondrán de manifiesto columnas estrechas transparentes entre las estructuras mediastínicas. El aire del mediastino diseca los tejidos subcutáneos del cuello y la pared torácica, donde da lugar a un enfisema subcutáneo con su crepitación palpable característica. El neumomediastino espontáneo habitualmente se resuelve sin tratamiento. Cuando se producen acumulaciones más cuantiosas de aire subcutáneo, puede ser necesaria la descompresión quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Zhou Z, Liu F, Li R, et al. The effects of exercise therapy on adolescent idiopathic scoliosis: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Complement Ther Med*. 2021;58:102697.

A2. Pieracci FM, Leasia K, Bauman Z, et al. A multicenter, prospective, controlled clinical trial of surgical stabilization of rib fractures in patients with severe, nonflail fracture patterns (Chest Wall Injury Society NONFLAIL). *J Trauma Acute Care Surg*. 2020;88:249-57.

A3. Pecourneau V, Degboe Y, Barnetche T, et al. Effectiveness of exercise programs in ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018;99:383-9.

A4. Lentz RJ, Lerner AD, Pannu JK, et al. Routine monitoring with pleural manometry during therapeutic large-volume thoracentesis to prevent pleural-pressure-related complications: a multicentre, single-blind randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7:447.

A5. Redden MD, Chin TY, van Driel ML. Surgical versus non-surgical management for pleural empyema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3 CD010651.

A6. Chong WH, Hu K, Saha BK, et al. Comparing the outcomes of intrapleural fibrinolytic and DNase therapy versus intrapleural fibrinolytic or DNase therapy: a systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2021;24:102081.

A7. Altmann ES, Crossingham I, Wilson S, et al. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus placebo, or a different fibrinolytic agent, in the treatment of adult parapneumonic effusions and empyema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019 CD002312.

A8. Kheir F, Thakore S, Mehta H, et al. Intrapleural fibrinolytic therapy versus early medical thoracoscopy for treatment of pleural infection. Randomized controlled clinical trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17:958-64.

A9. Dipper A, Jones HE, Bhatnagar R, et al. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4 CD010529.

A10. Iyer NP, Reddy CB, Wahidi MM, et al. Indwelling pleural catheter versus pleurodesis for malignant pleural effusions: a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16:124-31.

A11. Muruganandan S, Azzopardi M, Fitzgerald DB, et al. Aggressive versus symptom-guided drainage of malignant pleural effusion via indwelling pleural catheters (AMPLE-2): an open-label randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6:671-80.

A12. Bhatnagar R, Keenan EK, Morley AJ, et al. Outpatient talc administration by indwelling pleural catheter for malignant effusion. *N Engl J Med*. 2018;378:1313-22.

A13. Wahidi MM, Reddy C, Yarmus L, et al. Randomized trial of pleural fluid drainage frequency in patients with malignant pleural effusions. *The ASAP trial. Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1050-7.

A14. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397:375-86.

A15. Pinto C, Zucali PA, Pagano M, et al. Gemcitabine with or without ramucirumab as second-line treatment for malignant pleural mesothelioma (RAMES): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:1438-47.

A16. Brown SGA, Ball EL, Perrin K, et al. Conservative versus interventional treatment for spontaneous pneumothorax. *N Engl J Med*. 2020;382:405-15.

A17. Hallifax RJ, McKeown E, Sivakumar P, et al. Ambulatory management of primary spontaneous pneumothorax: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396:39-49.

A18. Carson-Chahhoud KV, Wakai A, van Agteren JE, et al. Simple aspiration versus intercostal tube drainage for primary spontaneous pneumothorax in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9 CD004479.

A19. Lee JH, Kim R, Park CM. Chest tube drainage versus conservative management as the initial treatment of primary spontaneous pneumothorax: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2020;9:3456.

A20. Marx T, Joly LM, Parmentier AL, et al. Simple aspiration versus drainage for complete pneumothorax: a randomized noninferiority trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207:1475-85.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Hannan LM, De Losa R, Romeo N, et al. Diaphragm dysfunction: a comprehensive review from diagnosis to management. *Intern Med J*. 2022;52:2034-45.
2. Minami T, Manzoor K, McCool FD. Assessing diaphragm function in chest wall and neuromuscular diseases. *Clin Chest Med*. 2018;39:335-44.
3. McCool FD, Manzoor K, Minami T. Disorders of the diaphragm. *Clin Chest Med*. 2018;39:345-60.
4. Kaufman MR, Chang EI, Bauer T, et al. Phrenic nerve reconstruction for effective surgical treatment of diaphragmatic paralysis. *Ann Plast Surg*. 2021;87:310-5.
5. Diebo BG, Shah NV, Boachie-Adjei O, et al. Adult spinal deformity. *Lancet*. 2019;394:160-72.
6. Simony A, Beuschau I, Quisth L, et al. Providence nighttime bracing is effective in treatment for adolescent idiopathic scoliosis even in curves larger than 35°. *Eur Spine J*. 2019;28:2020-4.
7. Dunn J, Henrikson NB, Morrison CC, et al. Screening for adolescent idiopathic scoliosis: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319:173-87.
8. Rodríguez-Granillo GA, Martínez-Ferro M, Capuñay C, et al. Preoperative multimodality imaging of pectus excavatum: state of the art review and call for standardization. *Eur J Radiol*. 2019;117:140-8.
9. Jawitz OK, Raman V, Thibault D, et al. Complications after Ravitch versus Nuss repair of pectus excavatum: a Society of Thoracic Surgeons (STS) General Thoracic Surgery Database analysis. *Surgery*. 2021;169:1493-9.
10. Grassi L, Kacmarek R, Berra L. Ventilatory mechanics in the patient with obesity. *Anesthesiology*. 2020;132:1246-56.
11. Jany B, Welte T. Pleural effusion in adults–etiology, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebel*. 2019;116:377-86.
12. Feller-Kopman D, Light R. Pleural disease. *N Engl J Med*. 2018;378:740-51.
13. Botana Rial M, Pérez Pallarés J, Cases Viedma E, et al. Diagnosis and treatment of pleural effusion. Recommendations of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Update 2022. *Arch Bronconeumol*. 2023;59:27-35.
14. Frost N, Ruwwe-Glösenkamp C, Raspe M, et al. Indwelling pleural catheters for non-malignant pleural effusions: report on a single centre's 10 years of experience. *BMJ Open Respir Res*. 2020;7:e000501.
15. Addala DN, Kanellakis NI, Bedawi EO, et al. Malignant pleural effusion: updates in diagnosis, management and current challenges. *Front Oncol*. 2022;12:1053574.
16. Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, et al. Management of malignant pleural effusions: an official ATS/STS/STR clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:839-49.
17. Bibby AC, Dorn P, Psallidas I, et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019;55:116-32.
18. Gayen S. Malignant pleural effusion: presentation, diagnosis, and management. *Am J Med*. 2022;135:1188-92.
19. Miller CRJ, Chrissian AA, Lee YCG, et al. Key highlights from the American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology Evidence-Informed Guidelines and Expert Panel Report for the Management of Indwelling Pleural Catheters. *Chest*. 2021;159:920.
20. Depascale R, Del Frate G, Gasparotto M, et al. Diagnosis and management of lung involvement in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: a literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13 1759720X211040696.
21. Pieper CC, Feisst A, Schild HH. Contrast-enhanced interstitial transpedal MR lymphangiography for thoracic chylous effusions. *Radiology*. 2020;295:458-66.
22. El-Farra MH, Pham N, Smith J, et al. Treatment of chylothorax after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2021;112:e349-52.
23. Argento AC, Gillespie CT. Pleural disease in women. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;4:402-9.
24. Lapidot M, Gill RR, Mazzola E, et al. Pleurectomy decortication in the treatment of malignant pleural mesothelioma: encouraging results and novel prognostic implications based on experience in 355 consecutive patients. *Ann Surg*. 2022;275:1212-20.
25. Janes SM, Alrifai D, Fennell DA. Perspectives on the treatment of malignant pleural mesothelioma. *N Engl J Med*. 2021;385:1207-18.
26. Kim RY, Li Y, Marmarelis ME, et al. Comparative effectiveness of second-line immune checkpoint inhibitor therapy versus chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2021;159:107-10.
27. Muñoz-Montaño W, Muñiz-Hernández S, Avilés-Salas A, et al. RRM1 and ERCC1 as biomarkers in patients with locally advanced and metastatic malignant pleural mesothelioma treated with continuous infusion of low-dose gemcitabine plus cisplatin. *BMC Cancer*. 2021;21:892.
28. Hallifax RJ, Goldacre R, Landray MJ, et al. Trends in the incidence and recurrence of inpatient-treated spontaneous pneumothorax, 1968-2016. *JAMA*. 2018;320:1471-80.
29. Prosch H, Röhrich S, Tekin ZN, et al. The role of radiological imaging for masses in the prevascular mediastinum in clinical practice. *J Thorac Dis*. 2020;12:7591-7.
30. Sandoval-Macias R, Ortiz-Sanchez ID, Remirez-Castellanos AL, et al. Retrospective analysis of the clinical presentation and imaging of eight primary benign mediastinal schwannomas. *BMC Res Notes*. 2021;14:278.
31. Vodic˘ka J, Geiger J, Židková A, et al. Acute mediastinitis - outcomes and prognostic factors of surgical therapy (a single-center experience). *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;28:171-9.
32. Lin J, Jimenez CA. Acute mediastinitis, mediastinal granuloma, and chronic fibrosing mediastinitis: a review. *Semin Diagn Pathol*. 2022;39:113-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

87

ABORDAJES INTERVENCIONISTAS Y QUIRÚRGICOS DE LAS ENFERMEDADES PULMONARES

DAVID J. FELLER-KOPMAN Y MALCOLM M. DECAMP

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

La neumología intervencionista y la cirugía torácica mínimamente invasiva han modificado drásticamente el diagnóstico y la estadificación del cáncer de pulmón, el tratamiento de las obstrucciones de las vías respiratorias centrales y el tratamiento de los pacientes con trastornos pleurales.

INTERVENCIONES BRONCOSCÓPICAS

La broncoscopia flexible y la ecografía endobronquial han revolucionado la evaluación de los trastornos de las vías respiratorias y del parénquima pulmonar, el estudio de las adenopatías hiliares y mediastínicas, y la estadificación del cáncer de pulmón. Gracias a las nuevas técnicas, a los pacientes con asma grave y enfisema les puede beneficiar el tratamiento broncoscópico.

ECOGRAFÍA ENDOBRONQUIAL

La broncoscopia es un componente habitual de la evaluación y la estadificación de los pacientes con tumores torácicos. La ecografía endobronquial con sonda convexa emplea una sonda ecográfica curvilínea (e-fig. 87-1), incorporada al extremo del broncoscopio, para visualizar las estructuras situadas por fuera del árbol respiratorio y obtener muestras de los ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos bajo visualización directa y en directo. Este abordaje ha sustituido en gran medida a la mediastinoscopia en la estadificación de los pacientes con cáncer de pulmón y en el diagnóstico de la sarcoidosis (cap. 83) y los linfomas mediastínicos. La adición de ecografía endobronquial a la estadificación quirúrgica permite mejorar la sensibilidad a la hora de detectar metástasis ganglionares y reduce el porcentaje de toracotomías innecesarias del 18 al 7%. Además, las biopsias guiadas con ecografía endobronquial proporcionan el tejido adecuado para identificar «marcadores tumorales», necesarios hoy en día para dirigir el tratamiento del cáncer de pulmón. También reduce las complicaciones, así como la necesidad de intervenciones adicionales para el análisis de marcadores moleculares, en comparación con la aspiración con aguja transtorácica guiada por tomografía computarizada (TC). No obstante, conviene señalar que la ecografía endobronquial no tiene una sensibilidad del 100%, razón por la cual la negatividad de las muestras no diagnósticas debe confirmarse mediante la estadificación quirúrgica o mediante un seguimiento clínico y radiológico.

En la ecografía endobronquial con sonda radial se introduce una sonda ecográfica a través del conducto operativo del broncoscopio para visualizar posibles lesiones parenquimatosas y discriminar entre la invasión tumoral y la compresión de las vías respiratorias centrales. Cuando se utilizan broncoscopios de menor calibre y técnicas de navegación avanzadas (como la navegación electromagnética o la navegación broncoscópica virtual), esta técnica permite mejorar la utilidad diagnóstica de las muestras de los ganglios pulmonares.

TERMOPLASTIA BRONQUIAL

En la termoplastia bronquial se utiliza energía de radiofrecuencia para destruir el músculo liso de las vías respiratorias de los pacientes con asma grave (cap. 75) que siguen manifestando síntomas a pesar del tratamiento médico. El paciente debe someterse a tres intervenciones broncoscópicas para poder tratar todas las vías respiratorias visibles. Durante la primera sesión se trata el lóbulo inferior derecho; en la segunda, el lóbulo inferior izquierdo, y los dos lóbulos superiores en la tercera (el lóbulo medio derecho no se trata). Aunque el asma puede empeorar de inmediato tras el tratamiento, esta técnica mejora significativamente la calidad de vida relacionada con el asma y reduce el número de días de colegio o de trabajo perdidos, así como las visitas al servicio de urgencias en pacientes minuciosamente seleccionados.[A1]

BRONCOSCOPIA PARA LA OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS CENTRALES

Diferentes procesos malignos y no malignos pueden obstruir las vías respiratorias centrales (tabla 87-1). Entre las causas malignas cabe citar el carcinoma broncógeno (cap. 177) y las metástasis de neoplasias malignas en las vías respiratorias, así como la compresión extrínseca por adenopatías. Entre las causas no malignas están el tejido de granulación que se forma tras una intubación o una traqueostomía, las adenopatías por sarcoidosis (cap. 83), procesos inflamatorios, como policondritis recidivante (cap. 254), la amiloidosis (cap. 174) y causas infecciosas, por ejemplo, la tuberculosis (cap. 299) y la papilomatosis respiratoria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Es muy importante sospechar siempre esta posibilidad, ya que puede existir una obstrucción significativa de las vías respiratorias antes de que aparezcan síntomas o las anomalías características en las curvas de flujo-volumen inspiratorio y espiratorio (cap. 73). Los pacientes con una obstrucción de las vías respiratorias centrales suelen presentar disnea de esfuerzo cuando el diámetro de la luz traqueal se reduce a menos de 8 mm (diámetro normal, 18-20 mm, aproximadamente), pero no presentan estridor, que suele ser un signo de insuficiencia respiratoria inminente y de la necesidad de intervención urgente, hasta que el diámetro traqueal es menor de 5 mm.

Los pacientes con neoplasias malignas pueden manifestar hemoptisis (cap. 71), aunque esta también se observa en los pacientes con procesos infecciosos e inflamatorios. Algunos pacientes se presentan con una neumonía postobstructiva que no responde adecuadamente a la antibioterapia. Sin embargo, la mayoría de los pacientes manifiestan inicialmente síntomas inespecíficos, como disnea y tos.

Los pacientes que tienen factores de riesgo de obstrucción respiratoria crónica y manifiestan inicialmente síntomas indicativos de obstrucción que no responden al tratamiento tradicional deben ser objeto de una TC de las vías respiratorias (fig. 87-1) y de una broncoscopia flexible (fig. 87-2). Dado que el cierre de las vías respiratorias es mortal, la evaluación de estos pacientes debe correr a cargo de personal con experiencia en el tratamiento de trastornos críticos de las vías respiratorias.

TABLA 87-1 CAUSAS DE OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS CENTRALES

NO MALIGNAS	MALIGNAS
Brida vascular congénita	Tumores primarios
Cartílago	de las vías respiratorias
Policondritis recidivante	(p. ej., broncógeno,
Traqueobroncomalacia	mucoepidermoide, carcinoide
Linfoadenopatías	adenoide quístico)
Infecciosas (p. ej., histoplasmosis, tuberculosis)	Tumores metastásicos
Sarcoidosis	a las vías respiratorias
Tejido de granulación asociado a vías respiratorias	(p. ej., broncógeno, de células
artificiales, estenosis de las vías respiratorias,	renales, de mama, melanoma,
cuerpos extraños aspirados, anastomosis quirúrgicas	tiroides, colon, esofágico)
Lesiones inflamatorias (p. ej., granulomatosis	Compresión externa
con polivasculitis, amiloidosis, papilomatosis)	Linfoadenopatías de cualquier
Compresión externa (p. ej., bocio)	neoplasia
Internas	Tumores mediastínicos
Secreciones	(p. ej., tiroides, timo, células
Coágulos sanguíneos	germinales, linfoma)

Adaptado de Feller-Kopman D, Shojaee S. Therapeutic bronchoscopy: interventional techniques. In: Mason RJ, Broaddus VC, Martin T, et al, eds. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine.* 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022.

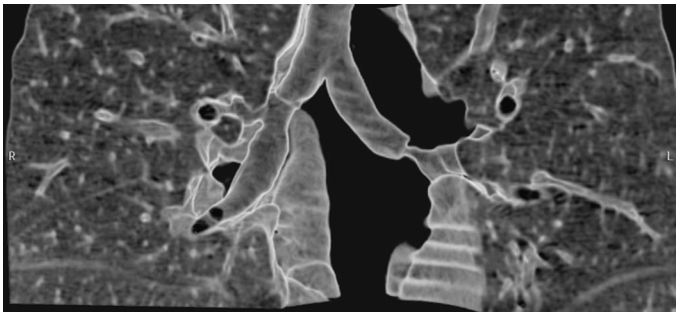

FIGURA 87-1. Reconstrucción tridimensional de una tomografía computarizada de una mujer de 20 años después de un trasplante pulmonar bilateral. En la imagen se aprecia claramente una estenosis acentuada a nivel de la anastomosis del bronquio principal izquierdo. Las vías respiratorias derechas son normales.

TRATAMIENTO

Para tratar la obstrucción de las vías respiratorias es necesario un equipo multidisciplinar formado por médicos expertos. Entre las técnicas para abrir las vías respiratorias cabe destacar la extracción del tejido con el cañón del broncoscopio rígido; el tratamiento con láser para vaporizar el tejido; la electrocauterización o la coagulación con plasma de argón para carbonizar el tejido y provocar su desprendimiento posterior; la crioterapia, y el desbridamiento mecánico con pinzas o un microdesbridador. A falta de estudios con asignación aleatoria definitivos, la elección de la técnica suele depender de la pericia y los recursos del broncoscopista.

A diferencia de la enfermedad endobronquial, la inserción de endoprótesis en las vías respiratorias, preferiblemente con endoprótesis de silicona,[1] es el tratamiento principal de la obstrucción de las vías respiratorias causada por la compresión extrínseca. Puesto que las endoprótesis respiratorias se asocian a complicaciones a largo plazo (como la fractura de la endoprótesis, la formación de tejido de granulación, la infección y la migración del dispositivo), constituyen fundamentalmente una medida paliativa para los procesos malignos y apenas deben utilizarse en pacientes con una obstrucción respiratoria no maligna.

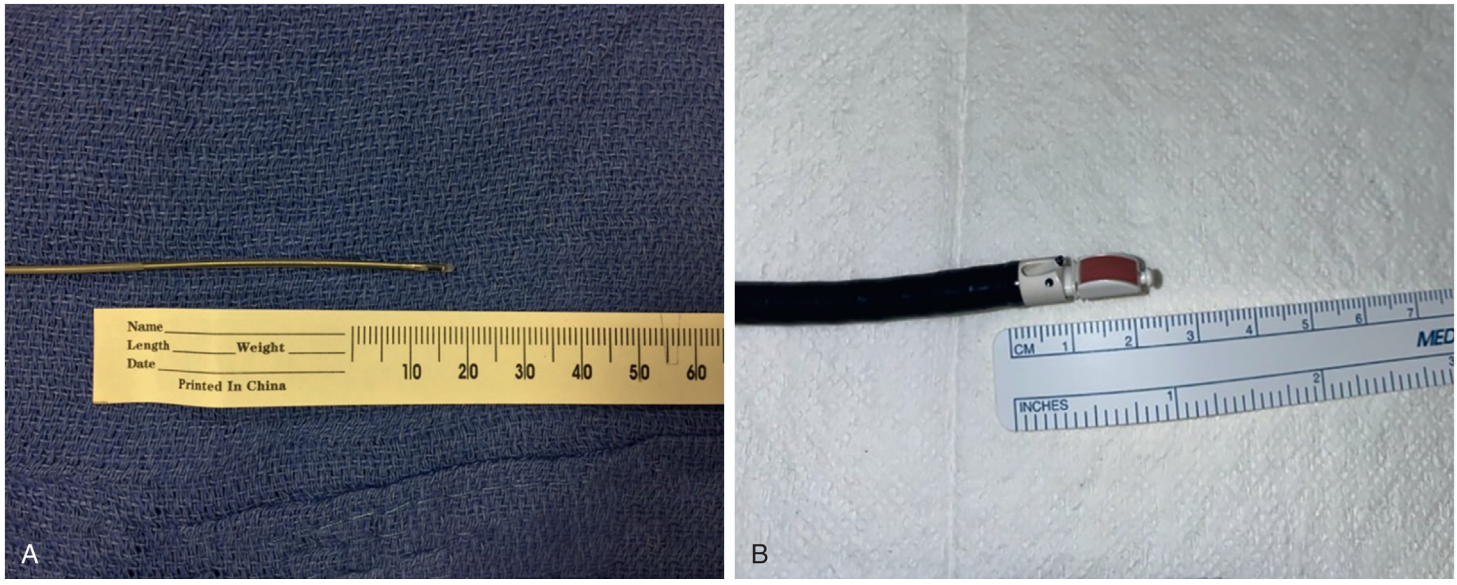

E-FIGURA 87-1. **Sondas para ecografía endobronquial. A.** Sonda radial. **B.** Sonda convexa.

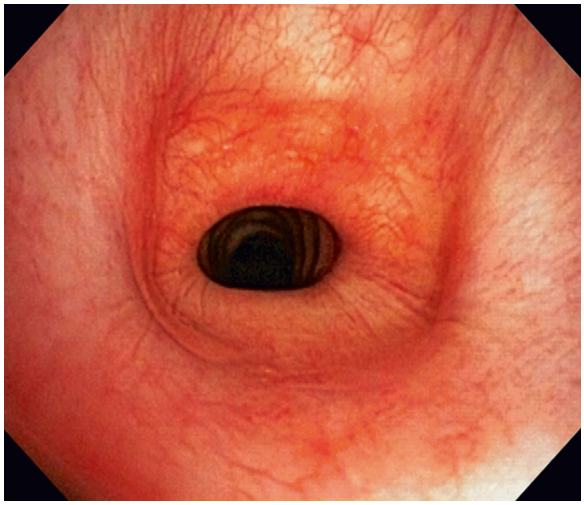

FIGURA 87-2. Imagen broncoscópica de la porción proximal de la tráquea correspondiente a un hombre de 54 años con disnea y estridor. Se aprecia un estrechamiento perimetral significativo del espacio subglótico, que presumiblemente corresponde a una estenosis subglótica inducida por reflujo gástrico.

PRONÓSTICO

Un tratamiento endoscópico satisfactorio mejora significativamente la calidad de vida de los pacientes con una obstrucción maligna de las vías respiratorias y consigue que alcancen una supervivencia equiparable a la de pacientes de un estadio similar sin obstrucción de las vías respiratorias. Asimismo, los pacientes con procesos no malignos experimentan una mejoría significativa en su estado fisiológico (función pulmonar), capacidad para el ejercicio y calidad de vida.

INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS

Cirugía abierta

La toracotomía ha sido la técnica tradicional para examinar el contenido del espacio pleural, el parénquima pulmonar, el hilio pulmonar, y el mediastino y el diafragma ipsilaterales. Mediante la ventilación pulmonar selectiva (con un tubo endotraqueal de doble luz o el bloqueo de un bronquio principal) es posible colapsar y visualizar un solo pulmón. La precisión y exactitud de la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) previas a la intervención permiten actualmente realizar muchas técnicas mediante incisiones selectivas más pequeñas, con una técnica de preservación muscular que permite el acceso específico al trastorno regional.

Abordajes mínimamente invasivos

La ecografía en el punto de atención dirige el drenaje con catéter de un derrame, un hemotórax, un empiema o un neumotórax con una fuga de aire persistente. La toracoscopia o la cirugía torácica asistida por vídeo (VATS) y la cirugía torácica robótica requieren entre dos y cuatro incisiones de puerto para colocar una cámara, una fuente de luz y los instrumentos en casi cualquier espacio intercostal. Con una VATS o un abordaje robótico, la recuperación es más corta que después de una toracotomía abierta, porque se secciona poco músculo o nada y no se utilizan separadores mecánicos de las costillas.

Diversos procesos pulmonares benignos se manifiestan inicialmente en forma de lesiones parenquimatosas focales o procesos difusos para cuyo diagnóstico es necesaria una biopsia de tejido. A este respecto, la toracoscopia ha desbancado prácticamente a la toracotomía limitada con resección en cuña. La VATS ofrece una imagen más completa del hemitórax ipsilateral, incluidas las pleuras visceral, parietal y mediastínica, y permite acceder a todos los lóbulos pulmonares. Además, es posible identificar nódulos a 1-2 cm de la pleura para poder realizar biopsias por escisión representativas.

NEUMOTÓRAX ESPONTÁNEO

Aunque la mayoría de los neumotórax espontáneos (cap. 86) no tienen complicaciones, hasta un 20% de los pacientes con neumotórax experimentan complicaciones, como un neumotórax a tensión, fugas aéreas persistentes a pesar del drenaje con tubo y neumotórax recidivantes, ya sean ipsilaterales o contralaterales. Si el paciente está estable y tiene una saturación de oxígeno del 92% o superior con aire ambiente u oxígeno suplementario, un neumotórax espontáneo puede tratarse con la observación, una sola aspiración o un dispositivo ambulatorio con válvula unidireccional exclusivamente.[A2,A3] Este tratamiento conservador reduce de forma segura las intervenciones invasivas y la duración del ingreso. Los pacientes más complicados suelen requerir un drenaje continuo en el hospital. Los pacientes que sufren un segundo neumotórax tienen un 70-80% de probabilidades de sufrir una tercera recidiva en un plazo de 2 años. El tratamiento quirúrgico actual de los neumotórax recidivantes consiste en la resección mediante VATS de las bullas subpleurales responsables del neumotórax, combinado normalmente con la abrasión mecánica de la pleura parietal, una pleurectomía parietal o una pleurodesis química (p. ej., con 300 mg de minociclina o mediante la insuflación de talco) para inducir una reacción inflamatoria que provoque la fusión de las superficies pleurales visceral y parietal, lo que evita recidivas posteriores.

PROCESOS PULMONARES MALIGNOS

Nódulos pulmonares solitarios

La mayoría de los nódulos pulmonares pequeños (v. fig. 177-2) aparecen en la periferia del pulmón, fuera del alcance de la broncoscopia diagnóstica. No obstante, técnicas avanzadas, como la navegación electromagnética[2] y la broncoscopia robótica,[3] aumentan significativamente el rendimiento diagnóstico hasta cerca del 75% incluso en nódulos menores de 2 cm. Si los nódulos periféricos no son adecuados para un abordaje broncoscópico, la biopsia por escisión mediante VATS (vídeo 87-1) de un nódulo pulmonar pequeño conduce al diagnóstico definitivo en casi todos los casos y suele preferirse a la biopsia transtorácica con aguja. Además, la toracoscopia permite una estadificación simultánea de los ganglios pulmonares en caso de que se confirme la existencia de una neoplasia maligna (cap. 177). Si no hay adenopatías regionales, los pacientes con lesiones malignas primarias pueden someterse a una resección definitiva en ese mismo momento.

Cáncer de pulmón primario

En pacientes con cáncer de pulmón primario, ganglios negativos y una reserva pulmonar adecuada está indicada una lobulectomía o una neumonectomía con el objeto de lograr una supervivencia óptima y reducir el riesgo de recidiva local. Se consiguen resultados oncológicos similares realizando una toracotomía abierta mediante VATS o asistencia robótica, y cualquiera de estos abordajes mínimamente invasivos se acompaña, por lo general, de menos complicaciones, menos dolor, ingresos más cortos y recuperaciones más rápidas.[4] Es preferible realizar una lobectomía, ya que la resección sublobular (segmentectomía o en cuña) de los cánceres de pulmón en estadio I se ha asociado históricamente a un índice de recidiva locorregional 2 o 3 veces mayor.

Cáncer metastásico

El pulmón es un lugar frecuente de recidivas metastásicas. Los aspectos histológicos más frecuentes son el cáncer colorrectal (cap. 179), el carcinoma de células renales (cap. 182), el sarcoma (cap. 187), el melanoma (cap. 188), el cáncer de mama (cap. 183), y el cáncer de cabeza y cuello (cap. 176). La VATS constituye habitualmente el método diagnóstico de elección para localizar y resecar los nódulos que son demasiado pequeños para una biopsia percutánea fiable.

La utilidad de la metastasectomía pulmonar como tratamiento de las lesiones avanzadas es objeto de controversia. Se han publicado unos índices de supervivencia a los 5 años del 20-30% en pacientes seleccionados, especialmente si el intervalo libre de enfermedad entre el momento del diagnóstico original y la aparición de metástasis pulmonares es superior a 2-3 años.

INTERVENCIONES PARA EL ENFISEMA

CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DEL VOLUMEN PULMONAR

El enfisema (cap. 76) constituye la neumopatía progresiva crónica incapacitante más frecuente que tienen que tratar los neumólogos y los cirujanos torácicos. En pacientes candidatos (tabla 87-2), la cirugía de reducción del volumen pulmonar ofrece beneficios respecto a los síntomas, el estado fisiológico y la supervivencia, en comparación con el tratamiento médico (e-fig. 87-2) en los pacientes con un enfisema grave que no tienen un volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEM_1) inferior al 20% del valor previsto, con una distribución homogénea del enfisema en la TC o bien una capacidad de difusión inferior al 20% del valor previsto.[A4] No obstante, los análisis de subgrupos parecen indicar que el efecto beneficioso se consigue sobre todo en los pacientes con un enfisema predominante del lóbulo superior.

En los pacientes candidatos, la mayoría de los programas exigen un período de rehabilitación pulmonar preoperatoria de 6-10 semanas, seguido de una prueba de ejercicio cardiopulmonar para valorar los riesgos y las ventajas de la cirugía. Los pacientes con enfisema predominantemente del lóbulo superior y una capacidad preoperatoria de ejercicio limitada tienen casi un 50% menos de riesgo de muerte tras la cirugía de reducción del volumen pulmonar que con el tratamiento médico mantenido. La cirugía de reducción del volumen pulmonar también disminuye la presión arterial sistémica, permite el aumento de peso y reduce las reagudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En centros con experiencia, las técnicas de resección bilateral con grapas proporcionan casi el doble de efectos fisiológicos beneficiosos que la cirugía de reducción del volumen pulmonar unilateral, sin consecuencias negativas sobre la morbilidad o la mortalidad quirúrgicas. Los pacientes de alto riesgo con una obstrucción acentuada al flujo respiratorio ($VEM_1 < 20\%$) deben someterse a una evaluación para un posible trasplante de pulmón, a menos que su afectación se limite a los lóbulos superiores y conserven el intercambio gaseoso, medido por la capacidad de difusión (tabla 87-3).

La mayoría de los pacientes con EPOC presentan una enfermedad parenquimatosa difusa, pero un pequeño número de ellos tienen dominantes o gigantes que llegan a ocupar el 50% o más del volumen del hemitórax y que comprimen el parénquima pulmonar relativamente conservado. Entre las indicaciones para la bullectomía cabe des-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

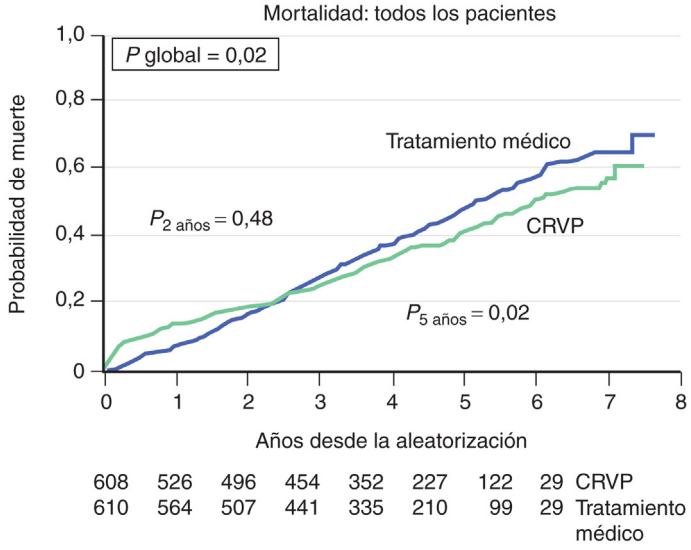

E-FIGURA 87-2. Mortalidad a largo plazo de todos los pacientes tratados con una cirugía de reducción del volumen pulmonar (CRVP) o con un tratamiento médico máximo en el National Emphysema Treatment Trial. Obsérvese una disminución estadísticamente significativa ($P = 0,02$) del riesgo relativo de muerte (RR = 0,85) en el grupo quirúrgico. (Adaptado de Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, et al., for the National Emphysema Treatment Trial Research Group. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema in the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:431-443.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 87-2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN PARA LA CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DEL VOLUMEN PULMONAR

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
Signos radiográficos de enfisema, especialmente el que afecta a los lóbulos superiores
Hiperinsuflación evidenciada por CPT > 100% del previsto y VR > 150% del previsto
VEM_1 > 20 y < 45% del previsto (tras broncodilatador)
DLCO > 20% del previsto
Disnea grave
Actividades de la vida diaria restringidas
Calidad de vida disminuida
Abstinencia del tabaco
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Tabaquismo activo
Bronquiectasias
Nódulo pulmonar que requiere evaluación
Producción excesiva de esputo diario
Toracotomía previa
Enfermedad pleural evidente
Isquemia coronaria activa o inducible
Hipertensión pulmonar
FEVI deprimida (< 45%)
Obesidad (IMC > 32)
No puede o no quiere participar en rehabilitación pulmonar
Esteroides sistémicos, ≥ 20 mg prednisona/día

CPT, capacidad pulmonar total; DLCO, capacidad de difusión del monóxido de carbono; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IMC, índice de masa corporal; VEM_1, volumen espiratorio máximo en el primer segundo; VR, volumen residual.

Adaptado de DeCamp MM Jr, McKenna RJ Jr, Deschamps CC, et al. Lung volume reduction surgery: technique, operative mortality and morbidity. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:442-446; y DeCamp MM Jr, Lipson D, Krasna M, et al. The evaluation and preparation of the patient for lung volume reduction surgery. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:427-431.

TABLA 87-3 GUÍA PARA ELEGIR ENTRE LA CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DEL VOLUMEN PULMONAR Y EL TRASPLANTE DE PULMÓN EN LOS CASOS GRAVES DE ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

FACTORES A FAVOR DE LA CRVP	FACTORES A FAVOR DEL TRASPLANTE
Edad > 65 años	VEM_1 ≤20% del previsto
Enfermedad predominante del lóbulo superior	DLCO ≤ 20% del previsto
Trastornos médicos crónicos	Distribución homogénea o en el lóbulo inferior de la enfermedad
Hepatitis B y/o C	CPT < 100% del previsto
Infección por el VIH	VR < 150% del previsto
Insuficiencia renal	$PaCO_2$ > 60 mmHg
Cirrosis	PaO_2 < 45 mmHg
Neuropatía	PM6M < 140 m o < 3 min de pedaleo sin carga en el ergómetro
Diabetes mal controlada	Hipertensión pulmonar
Osteoporosis	Bronquiectasias
ERGE grave	Infecciones pulmonares recidivantes
Motilidad esofágica escasa	
Neoplasias malignas	
Incapaz de mantener un seguimiento a largo plazo	
Problemas psiquiátricos que limitan el cumplimiento	
Apoyo social insuficiente	

CPT, capacidad pulmonar total; CRVP, cirugía de reducción del volumen pulmonar; DLCO, capacidad de difusión del monóxido de carbono; ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; PM6M, prueba de la marcha de 6 minutos; VEM_1, volumen espiratorio forzado en el primer segundo; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VR, volumen residual.

Adaptado de Patel N, DeCamp M, Criner GJ. Lung transplantation and lung volume reduction surgery versus transplantation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:447-453.

tacar la progresión de los síntomas con una discapacidad demostrada, una espirometría obstructiva (cap. 73) y la existencia de una lesión bullosa única o dominante con signos radiológicos de compresión del parénquima pulmonar circundante conservado. Para eliminar la lesión bullosa se puede recurrir a la escisión o al plegado.

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO DEL ENFISEMA

Las técnicas endoscópicas para reducir el volumen pulmonar pueden suponer un medio menos invasivo para lograr algunos de los efectos beneficiosos de la reducción quirúrgica del volumen pulmonar en los pacientes con un enfisema grave.[5,6] Como en el caso de la reducción quirúrgica del volumen pulmonar, estas técnicas tienen el objetivo de reducir el tamaño del tejido pulmonar excesivamente distendido y mal perfundido, con lo que se consigue aumentar la retracción elástica, reducir la hiperinsuflación dinámica y redistribuir el flujo de aire hacia las zonas más perfundidas del pulmón. La oclusión lobular unilateral con válvulas endobronquiales mejora significativamente la función pulmonar, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida en los pacientes con un enfisema heterogéneo con fisuras interlobulares intactas y sin ventilación colateral interlobular,[A5,A6] así como en los que tienen un enfisema homogéneo sin ventilación colateral.[A7,A8] En general, la preponderancia de las pruebas procedentes de estudios con asignación aleatoria respalda la existencia de beneficios sintomáticos significativos a 1 año,[A9-A11] pero un beneficio incierto respecto a la mortalidad.[A12]

TABLA 87-4 INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE DE PULMÓN

TRASPLANTE DE UN SOLO PULMÓN	PACIENTES (%)	TRASPLANTE DE DOS PULMONES	PACIENTES (%)
INDICACIONES			
EPOC	39	FQ, bronquiectasias	26
Fibrosis pulmonar, sarcoidosis	46	Enfisema	26
Deficiencia de α_1-antitripsina	4	Deficiencia de α_1-antitripsina	5
HPP, Eisenmenger	1,2	HPP, Eisenmenger	6
FQ, bronquiectasias	1,5	Fibrosis pulmonar, sarcoidosis	30
Repetición del trasplante	5	Repetición del trasplante	3,6
CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS			
Disfunción avanzada e intratable de órganos extrapulmonares (p. ej., corazón, hígado, riñón)			
Arteriopatía coronaria no tratable con ICP o derivación			
Mala función del VI (podría considerarse la opción de un trasplante de corazón-pulmón)			
Neoplasia maligna en un plazo de 2 años (excepto el carcinoma epidermoide o basocelular de la piel)			
Es preferible un intervalo de 5 años libre de enfermedad			
Infección extrapulmonar incurable			
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana			
Antígeno de la hepatitis B positivo			
Hepatitis C con indicios histológicos de hepatopatía activa			
Consumo activo de sustancias (incluido el tabaco)			
Enfermedad osteomuscular grave que afecte al tórax			
Incumplimiento demostrado			
Enfermedad psiquiátrica resistente que dificulte el cumplimiento			
Falta de apoyo social constante y fiable			
CONTRAINDICACIONES RELATIVAS			
Edad fisiológica > 65 años			
Estado nutricional deficiente (IMC < 18 kg/m²)			
Obesidad grave (IMC > 30 kg/m²)			
Osteoporosis sintomática			
Colonización por hongos, micobacterias o bacterias muy virulentas y/o muy resistentes			
Necesidad de ventilación invasiva y/o soporte circulatorio			
Trastornos médicos crónicas no controlados (p. ej., diabetes, hipertensión, ERGE)			
Estado funcional gravemente limitado con escaso potencial de rehabilitación			
Problemas psicosociales que es probable que afecten negativamente al resultado			
Uso de dosis altas de corticoesteroides (> 20 mg de prednisona al día)			

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; FQ, fibrosis quística; HPP, hipertensión pulmonar primaria; ICP, intervención coronaria percutánea; IMC, índice de masa corporal; VI, ventrículo izquierdo.

Adaptado de Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:1-15.

TRASPLANTE DE PULMÓN

Más de 160 centros de trasplante de pulmón de todo el mundo realizan cerca de 4.500 trasplantes al año.[7] El trasplante de pulmón es actualmente un tratamiento aceptado para todas las formas de neumopatías avanzadas.[8] El uso de la perfusión *ex vivo* con el fin de recuperar pulmones considerados como inapropiados para los trasplantes de acuerdo con los criterios de obtención tradicionales parece estar incrementando la disponibilidad de órganos de donantes.

Las indicaciones más frecuentes para un trasplante (tabla 87-4) son todas las enfermedades o trastornos que compartan las siguientes características: generan una gran discapacidad en los pacientes afectados, no responden al tratamiento médico y limitan la expectativa de vida de los pacientes afectados. Con la excepción de un número reducido de casos de sarcoidosis y de linfangioleiomiomatosis, la neumopatía original no suele recidivar después del trasplante de pulmón.

TIPOS DE INTERVENCIONES

Actualmente se utilizan cuatro tipos de trasplante pulmonar. El *trasplante de pulmón bilateral* se realiza de forma secuencial y equivale funcionalmente a dos trasplantes de un solo pulmón completados en una misma intervención, habitualmente a través de una incisión de esternotoracotomía transversal bilateral («en concha de almeja»). Constituye la técnica de elección en los pacientes con los dos pulmones infectados y se utiliza asimismo en determinados pacientes con enfisema, hipertensión pulmonar primaria y otros trastornos (v. tabla 87-4). El trasplante bilateral es la opción preferida en casi todas las indicaciones, porque un receptor de doble pulmón tiene una supervivencia esperable del 50% a los 7,4 años, en comparación con los 4,6 años del receptor de un solo pulmón. Como resultado, cerca del 80% de los trasplantes de pulmón registrados en el mundo son ahora bilaterales.

El *trasplante de un solo pulmón* se realiza generalmente a través de una incisión de toracotomía posterolateral. No se extirpa el pulmón contralateral, razón por la que este tipo de trasplante no se utiliza en los pacientes con infecciones pulmonares bilaterales (p. ej., pacientes con fibrosis quística o bronquiectasias) (v. tabla 87-4).

El *trasplante de corazón-pulmón* solo se realiza actualmente en unos 60 casos al año. Se utiliza en pacientes con procesos pulmonares avanzados y cardiopatías concomitantes irreparables, normalmente asociadas a una hipertensión pulmonar fija, y en los pacientes con un síndrome de Eisenmenger (cap. 55).

El *trasplante lobular de donante vivo* consiste en la extracción del lóbulo inferior de dos donantes vivos. Posteriormente, se implanta cada uno de ellos en un hemitórax del receptor de un modo similar a un trasplante pulmonar bilateral.

EVALUACIÓN DE LOS RECEPTORES POTENCIALES DE TRASPLANTES

El candidato ideal para el trasplante de pulmón sufre un trastorno pulmonar que no responde al tratamiento médico, pero no tiene otros problemas de salud. Los pacientes que presentan un cuadro crítico como consecuencia de una neumopatía suelen presentar un estado nutricional desfavorable, una disfunción concomitante de órganos importantes, infecciones resistentes u otras contraindicaciones para el trasplante. Las recomendaciones específicas basadas en pruebas para la derivación de un paciente con vistas a un posible trasplante varían en función de la enfermedad subyacente.

En EE. UU., el sistema de puntuación de asignación de pulmones se basa en la supervivencia específica previsible en función del paciente y de la enfermedad durante el período de espera y después del trasplante, lo que refleja su efecto beneficioso neto. Las evaluaciones de este sistema, que empezó a utilizarse en 2005, indican que los tiempos de espera son más cortos, el número total de trasplantes realizados es mayor, la mortalidad durante el período de espera se ha reducido y la supervivencia global tras el trasplante no ha variado.

PROBLEMAS POSTERIORES AL TRASPLANTE

La mayoría de los problemas médicos que deben afrontar los médicos y los pacientes después de un trasplante de pulmón son consecuencia del órgano trasplantado y de la medicación posterior al trasplante, más que de la propia enfermedad subyacente por la que se realizó ese trasplante. Como ejemplos, cabe destacar los efectos tóxicos de la inmunodepresión, las infecciones y su profilaxis, el rechazo agudo del aloinjerto, el rechazo crónico del aloinjerto y las complicaciones extrapulmonares del trasplante.

Inmunodepresión

El régimen estándar de quimioterapia inmunodepresora tras un trasplante de pulmón consta de un inhibidor de la calcineurina, como la ciclosporina o el tacrolimús, un antimetabolito, como la azatioprina o el micofenolato mofetilo, y los corticoesteroides (cap. 28). Más del 50% de los centros añaden un preparado de anticuerpos antilinfocíticos monoclonales o policlonales los primeros días después del trasplante, y esta práctica ha permitido un aumento pequeño, pero estadísticamente significativo, de la supervivencia a largo plazo.

Infecciones y profilaxis tras el trasplante de pulmón

Los receptores de trasplantes de pulmón tienen un riesgo alto de sufrir infecciones bacterianas, virales, micóticas y protozoarias; las infecciones constituyen la primera causa de muerte durante el período temprano posterior al trasplante. Las infecciones bacterianas son responsables de la mayoría de las muertes que se producen en los 3 meses inmediatamente posteriores a un trasplante. Aproximadamente en un tercio de los pacientes se diagnostica una neumonía durante las primeras semanas posteriores al trasplante y los microorganismos gramnegativos son los causantes en el 75% de los casos. Los pacientes con rechazo crónico suelen sufrir colonizaciones e infecciones recidivantes, normalmente por *Pseudomonas.*

El *citomegalovirus* (CMV; cap. 347) es el principal virus potencialmente patógeno de los receptores de trasplantes de pulmón. Los pacientes seronegativos que reciben un alotrasplante de un donante seropositivo están especialmente expuestos a sufrir una infección por CMV con relevancia clínica. Los pacientes seronegativos con un donante seronegativo corren poco riesgo de infección si reciben hemoderivados seronegativos. Se ha observado una asociación entre el virus de Epstein-Barr (VEB) y el desarrollo de procesos linfoproliferativos tras el trasplante.

Los hongos *Aspergillus* son la causa más frecuente de micosis invasiva (cap. 311). A los pacientes colonizados y a los considerados de riesgo se les puede administrar anfotericina B inhalada como medida profiláctica.

Debido a la naturaleza de la quimioterapia inmunodepresora utilizada, los pacientes corren un riesgo elevado de infección por el protozoo *Pneumocystis jirovecii* (cap. 313). Gracias a la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (por lo general, un comprimido de dosis doble tres veces a la semana indefinidamente), prácticamente se han eliminado las neumonías por *Pneumocystis.*

Rechazo agudo

Desde el punto de vista histológico, la manifestación inicial de un rechazo agudo es una respuesta inflamatoria con predominio linfocítico, que suele centrarse en los vasos sanguíneos, las vías respiratorias o ambos. Por convención, el rechazo agudo se estadifica a nivel histológico de 0 (normal) a 4 (grave), y los subtipos se definen en función de la presencia o falta de inflamación de las vías respiratorias.

El riesgo de rechazo agudo de un alotrasplante es máximo en los meses inmediatamente posteriores al trasplante y se reduce con el tiempo. Múltiples episodios de rechazo agudo constituyen el principal factor de riesgo del posible desarrollo posterior de un rechazo crónico.

A nivel clínico, los pacientes pueden presentar fiebre, tos y disnea de esfuerzo. La evaluación pone de manifiesto en ocasiones estertores o roncus en la exploración torácica, un deterioro de la función pulmonar en la espirometría, una leucocitosis, condensaciones en la radiografía de tórax y una desaturación con el esfuerzo. A menudo, las manifestaciones clínicas no se distinguen de las de una neumonía infecciosa, y la impresión clínica solo resulta exacta en el 50% los casos. Es obligatoria la confirmación histológica mediante una biopsia transbronquial.

El tratamiento de un rechazo agudo consiste habitualmente en la administración de dosis altas de corticoesteroides (por lo general, 500-1.000 mg/día de metilprednisolona por vía intravenosa durante 3 días).

RECHAZO CRÓNICO

BIOPATOLOGÍA

Se cree que el síndrome de la bronquiolitis obliterante, también llamado disfunción crónica del aloinjerto pulmonar, constituye una manifestación del rechazo crónico. Entre los factores de riesgo cabe destacar el número de episodios de rechazo agudo y, en algunos estudios, la infección sintomática previa por CMV. En el examen histopatológico, las lesiones «iniciales» muestran una inflamación y una alteración del epitelio de las vías respiratorias de pequeño calibre, seguidas de la proliferación de un tejido de granulación hacia la luz de las vías respiratorias y su consiguiente obstrucción total o parcial. Posteriormente, el tejido de granulación se organiza siguiendo un patrón estereotípico y produce una fibrosis que oblitera la luz de las vías respiratorias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En lo que respecta a la clínica, la bronquiolitis obliterante produce síntomas inespecíficos. Es característica la aparición de una disnea de esfuerzo progresiva y en las pruebas de función pulmonar se detectan signos de obstrucción progresiva al flujo aéreo (cap. 73). La bronquiolitis obliterante se clasifica según el VEM_1: 0 (falta de anomalías significativas) si el VEM_1 es superior al 80% del valor basal; 1 (leve) si el VEM_1 equivale al 65-80% del valor basal; 2 (moderada) si el VEM_1 es el 50-65% del valor basal, y 3 (grave) si el VEM_1 es inferior al 50% del valor basal. En las fases posteriores de la bronquiolitis obliterante puede desarrollarse un síndrome de bronquiectasias con tos productiva crónica y colonización de las vías respiratorias por *Pseudomonas.*

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la bronquiolitis obliterante o disfunción crónica del aloinjerto pulmonar se basa en los datos clínicos e histopatológicos. La biopsia transbronquial apenas proporciona indicios histológicos de una bronquiolitis obliterante, pero, cuando aparecen, estos resultan diagnósticos. En pacientes con un síndrome clínico compatible, la exclusión de una estenosis anastomótica y de una infección pulmonar oculta basta para establecer el diagnóstico.

TRATAMIENTO

Se han probado diferentes tratamientos para el rechazo crónico, como los pulsos de corticoesteroides, los anticuerpos antilinfocíticos, la irradiación linfática total, la fotoféresis y la administración de ciclosporina nebulizada, pero no se ha podido establecer claramente la eficacia de ninguno de ellos. La mayoría de los pacientes con una bronquiolitis obliterante experimentan un deterioro progresivo de la función pulmonar a pesar de la inmunodepresión.

PRONÓSTICO

La bronquiolitis obliterante constituye la primera causa de muerte tardía tras los trasplantes de pulmón. La mitad de los receptores de trasplante de pulmón que sobreviven hasta los 5 años sufre una bronquiolitis obliterante diagnosticada por la clínica o confirmada mediante la biopsia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Complicaciones médicas extrapulmonares del trasplante de pulmón

La mayoría de las complicaciones médicas extrapulmonares que sufren los pacientes tras un trasplante pulmonar se deben al tratamiento inmunodepresor.[9] Prácticamente todos los receptores de trasplantes de pulmón sufren una o más de estas complicaciones.

Es frecuente observar una osteoporosis (cap. 225) debido al uso prolongado de corticoesteroides y ciclosporina. Hay que controlar periódicamente la densidad ósea y prescribir tratamiento farmacológico si se observa una pérdida ósea excesiva.

También es frecuente la insuficiencia renal crónica (cap. 116) como consecuencia del tratamiento con inhibidores de la calcineurina, como la ciclosporina o el tacrolimús; estos dos fármacos alteran el tono vascular aferente renal y provocan un descenso medio del 50% de la filtración glomerular en los 12 meses siguientes al trasplante de pulmón. También es frecuente observar una hipertensión arterial sistémica como consecuencia de los corticoesteroides y la ciclosporina. Los antagonistas del calcio, que se utilizan a menudo para combatir la hipertensión arterial, elevan las concentraciones séricas de ciclosporina; si se utiliza este tratamiento, hay que controlar a los pacientes y ajustar la posología. Tanto los corticoesteroides como el tacrolimús contribuyen al desarrollo de la diabetes mellitus y la hiperlipidemia.

El trasplante de órganos sólidos se asocia a una mayor incidencia de neoplasias malignas, que supuestamente se debe a la inmunodepresión farmacológica y a la alteración del sistema de vigilancia inmunitaria. Los pacientes tienen más riesgo de sufrir neoplasias malignas linfoproliferativas y otros tipos de cáncer. Tras el trasplante, aproximadamente el 4% de los pacientes presentan trastornos linfoproliferativos tras el trasplante; la mayoría de ellos guardan relación con el VEB. Estos síndromes pueden ser policlonales o monoclonales. A veces, una reducción de la inmunodepresión tiene efectos terapéuticos en los pacientes con síndromes policlonales. Los pacientes con trastornos monoclonales tienen un pronóstico desfavorable y apenas responden a las modificaciones de la inmunodepresión o a la quimioterapia antineoplásica. Tras un trasplante de órgano sólido, los pacientes tienen también más riesgo de sufrir neoplasias malignas cutáneas, vesicales, pulmonares, cervicales y hepatobiliares.

Actualmente, la mortalidad anual tras un trasplante de pulmón oscila entre el 7 y el 10%, debido fundamentalmente al síndrome de la bronquiolitis obliterante. La supervivencia media tras un trasplante de pulmón es de 6,2 años, pero varía entre 4,8 y 7,8 años[10] dependiendo tanto del tipo de operación realizada como de la indicación del trasplante (e-fig. 87-3).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Goorsenberg AWM, d'Hooghe JNS, Srikanthan K, et al. Bronchial thermoplasty induced airway smooth muscle reduction and clinical response in severe asthma. The TASMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:175-84.

A2. Hallifax RJ, McKeown E, Sivakumar P, et al. Ambulatory management of primary spontaneous pneumothorax: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396:39-49.

A3. Brown SGA, Ball EL, Perrin K. Conservative versus interventional treatment for spontaneous pneumothorax. *N Engl J Med*. 2020;382:405-15.

A4. Van Agteren JE, Carson KV, Tiong LU, et al. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10 CD001001.

A5. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HIFi study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:1066-73.

A6. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, et al. Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *N Engl J Med*. 2015;373:2325-35.

A7. Valipour A, Slebos DJ, Herth F, et al. Endobronchial valve therapy in patients with homogeneous emphysema. Results from the IMPACT study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:1073-82.

A8. Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A, et al. A multicenter randomized controlled trial of zephyr endobronchial valve treatment in heterogeneous emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:1535-43.

A9. Patel M, Chowdhury J, Zhao H, et al. Meta-analysis and systematic review of bronchoscopic lung volume reduction through endobronchial valves in severe emphysema. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2022;29:224-37.

A10. Dransfield MT, Garner JL, Bhatt SP, et al. Effect of Zephyr endobronchial valves on dyspnea, activity levels, and quality of life at one year. Results from a randomized clinical trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17:829-38.

A11. Eberhardt R, Slebos DJ, Herth FJ, et al. Endobronchial valve (zephyr) treatment in homogeneous emphysema: one-year results from the IMPACT randomized clinical trial. *Respiration*. 2021;100:1174-85.

A12. Xu W, Wang J, Xiang H, et al. Bronchoscopic lung volume reduction procedures for emphysema: a network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e18936.

A13. Buttery SC, Banya W, Bilancia R, et al. Lung volume reduction surgery versus endobronchial valves: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2023;61:2202063.

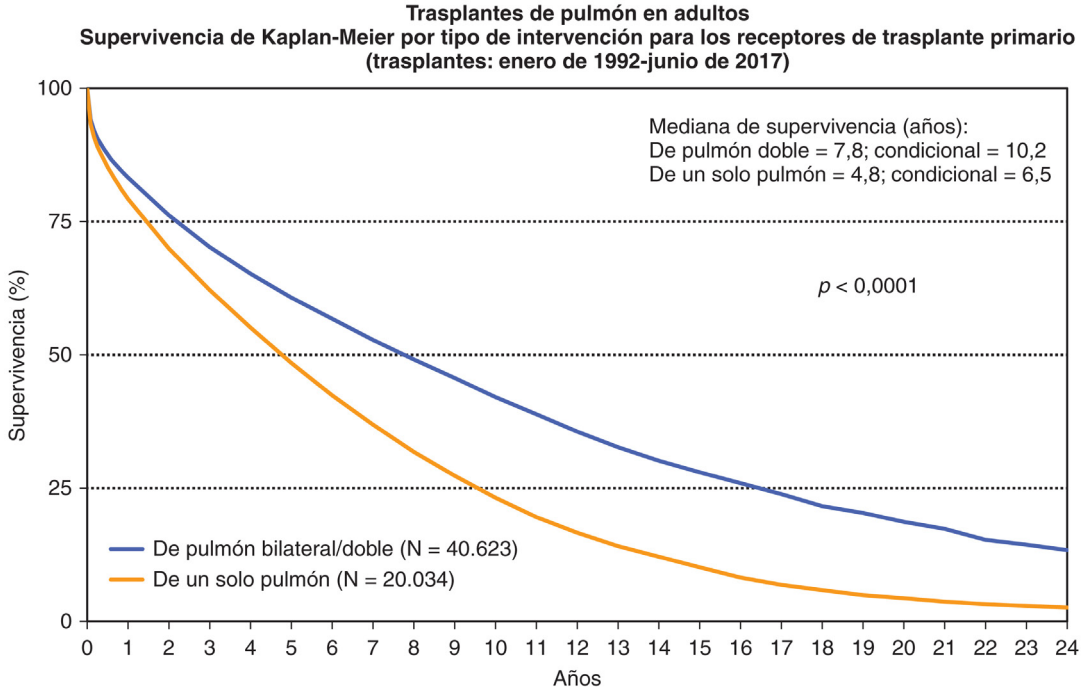

E-FIGURA 87-3. Estimaciones de la supervivencia de Kaplan-Meier de todos los trasplantes de pulmón en adultos comunicados al International Registry for Heart and Lung Transplantation de 1992 a 2017. Obsérvese el aumento de la supervivencia estadísticamente significativo gracias a los trasplantes pulmonares dobles. Como la supervivencia disminuye especialmente durante el primer año posterior al trasplante, la supervivencia condicional (es decir, cuando el 50% de los receptores que sobreviven al menos 1 año han fallecido) ofrece una expectativa más realista del tiempo de supervivencia en los receptores que sobreviven al período temprano posterior al trasplante. (Tomado de International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. 2019 Data Slides. https://ishltregistries.org/registries/slides.asp?yearToDisplay=2019. Acceso el 11 de diciembre de 2020.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Iyoda A, Azuma Y, Sano A, et al. Long-term survival of airway silicone stents in patients with central airway stenosis or obstruction due to thoracic malignancy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;69:1303-7.
2. Wagh A, Ho E, Murgu S, et al. Improving diagnostic yield of navigational bronchoscopy for peripheral pulmonary lesions: a review of advancing technology. *J Thorac Dis*. 2020;12:7683-90.
3. Yu Lee-Mateus A, Reisenauer J, Garcia-Saucedo JC, et al. Robotic-assisted bronchoscopy versus CT-guided transthoracic biopsy for diagnosis of pulmonary nodules. *Respirology*. 2023;28:66-73.
4. Chen S, Geraci TC, Cerfolio RJ. Techniques for lung surgery: a review of robotic lobectomy. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12:315-22.
5. Koster TD, Dijk MV, Slebos DJ. Bronchoscopic lung volume reduction for emphysema: review and update. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022;43:541-51.
6. Klooster K, Slebos DJ. Endobronchial valves for the treatment of advanced emphysema. *Chest*. 2021;159:1833-42.
7. International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. 2019 Data Slides. https://ishltregistries.org/registries/slides.asp?yearToDisplay=2019. Accessed April 21, 2023.
8. Walker DA, Wilder FG, Bush EL. What is the current status of lung transplantation? *Adv Surg*. 2020;54:103-27.
9. Thaniyavarn T, Grewal HS, Goldberg HJ, et al. Nonallograft complications of lung transplantation. *Thorac Surg Clin*. 2022;32:243-58.
10. Valapour M, Lehr CJ, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2018 annual data report: lung. *Am J Transplant*. 2020;17(Suppl S1):427-508.

88 ABORDAJE DEL PACIENTE EN UN ENTORNO DE CUIDADOS CRÍTICOS

DEBORAH J. COOK

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

EQUIPO INTERPROFESIONAL DIRIGIDO POR UN INTENSIVISTA

A diferencia de muchas otras especialidades, la medicina intensiva no se limita a una población, enfermedad, diagnóstico ni sistema orgánico concretos. Los pacientes con enfermedades críticas en la unidad de cuidados intensivos (UCI) suelen requerir un soporte vital avanzado, como la ventilación mecánica invasiva o no invasiva, los vasopresores, los fármacos inótropos o el tratamiento sustitutivo de la función renal. La morbilidad asociada a la enfermedad crítica incluye las complicaciones de las enfermedades agudas y crónicas, las consecuencias hospitalarias y yatrógenas, la recuperación lenta y el deterioro de la calidad de vida de los supervivientes. Los pacientes en estado crítico corren un mayor riesgo de muerte que cualquier otra población hospitalaria. En consecuencia, los objetivos de la medicina intensiva son reducir la morbilidad y la mortalidad, mantener la función de los órganos y restablecer la salud. La atención de los pacientes en estado crítico que sobreviven suele seguir una vía de reanimación, estabilización, mejora y rehabilitación.

Un modelo para dotar de personal a las UCI recurre a los médicos de cuidados intensivos, a menudo denominados *intensivistas,* que ofrecen consultas preceptivas o una atención continuada principal. La atención especializada por intensivistas se asocia a una reducción significativa de la mortalidad en la UCI y en el hospital, y a una reducción de la duración de la estancia en la UCI y en el hospital en comparación con otros modelos de dotación de personal. La incorporación de intensivistas a los turnos de noche parece reducir la mortalidad en cerca del 40% en las UCI con una escasa dotación diurna de personal, pero no en los centros con una dotación alta, como las UCI de hospitales docentes. Estos hallazgos subrayan el valor de la disponibilidad *in situ* de médicos capacitados que se dediquen al cribado, diagnóstico, vigilancia, tratamiento y paliación adecuados de los pacientes críticos.

Las sesiones diarias dirigidas por un médico de la UCI que coordine el trabajo del personal de enfermería, la farmacia, los terapeutas respiratorios, los fisioterapeutas, los dietistas, los capellanes y otros médicos mejoran al parecer los resultados. Los estudios observacionales indican que una atención estandarizada y orientada a objetivos prestada por clínicos de varias disciplinas, con roles claramente definidos, una perspectiva interprofesional y listas de comprobación de las mejores prácticas, contribuye a mejorar la calidad de las sesiones de la UCI. La medicina intensiva se puede optimizar mediante el liderazgo interprofesional, la comunicación y una cultura organizativa positiva.[1] Sin embargo, aunque los procesos asistenciales pueden mejorarse mediante intervenciones polifacéticas de mejora de la calidad con el establecimiento de objetivos explícitos y listas de comprobación diarias, no se ha demostrado que estos enfoques reduzcan la mortalidad hospitalaria.[A1] Además, el ingreso en la UCI no es beneficioso para todos los enfermos graves, y los intentos de aumentar el uso de las UCI para los pacientes ancianos frágiles no mejoran necesariamente los resultados.[A2]

REPOSICIÓN DE LÍQUIDOS Y LESIÓN RENAL AGUDA

Los líquidos por vía intravenosa representan un componente esencial del tratamiento en la UCI para mantener o restablecer el volumen intravascular. Se usan ampliamente soluciones cristaloides y coloides. Los cristaloides son asequibles y baratos, mientras que los coloides suelen requerir menos volumen para lograr un objetivo fisiológico determinado.[2]

La reposición de líquidos con suero salino fisiológico o una solución de albúmina al 4% da lugar a cifras similares de mortalidad, insuficiencia orgánica y otros resultados clínicos, pero los cristaloides podrían reducir la mortalidad de los pacientes con traumatismos craneoencefálicos (cap. 368). La reposición hídrica con hidroxietilalmidón aumenta la necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal y aumenta la mortalidad en comparación con la infusión de cristaloides. Sobre la base de esos datos, se recomienda la reposición con soluciones cristaloides o coloidales a base de albúmina en la mayoría de los pacientes en estado crítico; las soluciones cristaloides se recomiendan en los pacientes con traumatismos craneoencefálicos, pero los almidones se desaconsejan.

Sin embargo, los cristaloides difieren en su pH, tonicidad y osmolalidad. La solución salina hipertónica no se aconseja a los pacientes habituales de las UCI. El cristaloide isotónico más utilizado es una solución salina al 0,9% (suero fisiológico), que contiene una concentración suprafisiológica de cloruro. Otros cristaloides isotónicos, denominados cristaloides equilibrados, contienen un anión orgánico (p. ej., lactato, como en el Ringer lactato) y, dado que su menor contenido en cloruro se asemeja al del plasma humano, dan lugar a concentraciones de cloruro más bajas y a un mayor exceso de bases. Los datos de varios ensayos con asignación aleatoria no han demostrado una mortalidad por todas las causas significativamente menor, una reducción de los días sin respirador ni una disminución de la necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal con el uso de cristaloides equilibrados.[A3-A5]

El inicio temprano del tratamiento sustitutivo renal en los pacientes críticos con una lesión renal aguda no reduce la mortalidad en comparación con el tratamiento estándar.[A6,A7] Además, la diálisis intensiva no es mejor que la diálisis estándar, y la hemodiálisis intermitente y el tratamiento de depuración renal continua conducen a resultados clínicos similares en la insuficiencia renal aguda. Conviene, asimismo, comprobar que se aplica la diálisis prescrita y que se alcanzan más medidas estandarizadas de intensidad de la diálisis. Algunos pacientes, sobre todo aquellos en estados hipercatabólicos, con traumatismos o tratados con glucocorticoides, pueden requerir la diálisis más de tres veces por semana para lograr un tratamiento adecuado (cap. 117). Ni la furosemida ni las infusiones de dopamina en dosis bajas mejoran el resultado, aunque la dopamina en dosis bajas podría mejorar la métrica de la fisiología renal de forma pasajera.

INTUBACIÓN CON OXÍGENO, SEDACIÓN, ANALGESIA

Los pacientes en estado crítico suelen necesitar oxígeno a flujo alto, ventilación mecánica no invasiva o ventilación mecánica invasiva. En los pacientes con una insuficiencia respiratoria hipoxémica (cap. 90), el oxígeno nasal de flujo alto por cánula se asocia a un menor riesgo de requerir una intensificación de la oxigenoterapia o la intubación endotraqueal en comparación con la oxigenoterapia tradicional. Sin embargo, el uso de oxígeno nasal de flujo alto no reduce la duración de la estancia en la UCI ni la mortalidad.[A8]

Entre los pacientes hospitalizados en estado crítico de medicina general, el oxígeno para mantener una saturación media de oxihemoglobina del 96% es preferible a una saturación media inferior al 94%, y se asocia a cifras más bajas de mortalidad, shock, insuficiencia hepática y bacteriemia que los valores entre el 97 y el 100%.[A9] En los pacientes con una insuficiencia respiratoria aguda que requieren al menos 10 l de oxígeno por minuto, un objetivo de PaO_2 de 60 mmHg es tan bueno como un objetivo de 90 mmHg.[A10] En los pacientes con un shock séptico (cap. 94), la hiperoxia conseguida mediante la administración de FIO_2 de 1,0 también puede aumentar el riesgo de muerte.[A11]

La intubación endotraqueal, el cateterismo venoso central, el control del dolor postoperatorio y otras intervenciones de la UCI suelen requerir que la mayoría de los pacientes reciban sedación, analgesia o ambas. Se utilizan sedantes (p. ej., 5-50 µg de propofol ajustada según el efecto) y analgésicos (p. ej., hidromorfona, en dosis de carga de 0,5 a 2 mg seguida de 0,5 a 3 mg/h ajustada según el efecto) para asegurar la tolerancia continua a la ventilación mecánica invasiva, en particular en los pacientes con un shock o un síndrome de dificultad respiratoria aguda grave (SDRA). Si el dolor[3] y la ansiedad pueden tratarse bien, se prefieren las inyecciones en bolo a las infusiones continuas debido a las preocupaciones emergentes sobre la acumulación de fármacos, el *delirium* inducido por fármacos y el retraso en la retirada del respirador. Los coanalgésicos (p. ej., el paracetamol hasta 3 g/día suponiendo una función hepática normal) pueden proporcionar un control rentable del dolor y disminuir la exposición a los opiáceos en los pacientes críticos.[A12] Si el paciente está recibiendo medicamentos en infusión, la interrupción diaria de los sedantes y los analgésicos –mediante protocolos que brindan la oportunidad de observar al paciente de manera segura en un estado menos sedado– se asocia a una duración más corta de la ventilación mecánica y de la estancia en la UCI que la infusión continua. Un segundo componente clave para la gestión de la sedación y la analgesia es utilizar un protocolo de ajuste de los fármacos y una escala de sedación controlada por el personal de enfermería; en estas situaciones, la interrupción diaria de las infusiones de sedantes quizá no aporte ningún beneficio adicional.

La interrupción de la ventilación se ve afectada por la sedación y la infusión de analgésicos, y viceversa. La interrupción diaria de la sedación seguida de un ensayo de respiración espontánea aumenta los días de respiración sin asistencia y acorta la estancia en la UCI y en el hospital en comparación con el tratamiento habitual de sedación más un ensayo diario de respiración espontánea. Durante el año siguiente a su reclutamiento, los pacientes a quienes se les aplicó un protocolo de «despierte y respire», que vinculaba las interrupciones diarias de la sedación con ensayos de respiración espontánea diaria, mejoraron la supervivencia en un 32%. Sobre la base de esos datos, en los pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica se recomienda una escala de tratamiento con sedantes y analgésicos aplicada por el personal de enfermería con interrupción de los fármacos y ensayos de respiración espontánea diarios.

Tras la extubación endotraqueal, el oxígeno de flujo alto a través de una cánula nasal disminuye el riesgo de reintubación y de insuficiencia respiratoria tras la extubación en comparación con la oxigenoterapia tradicional, pero no reduce la duración de la estancia en la UCI ni la mortalidad.[A13]

RESULTADOS A LARGO PLAZO ENTRE LOS SUPERVIVIENTES

Los biomarcadores de inflamación, disfunción orgánica residual y discapacidad funcional persisten en la mayoría de los supervivientes de la UCI incluso después de abandonar la unidad. Los tratamientos administrados en la UCI también dejan graves secuelas. Por ejemplo, los bloqueantes neuromusculares y los corticoesteroides podrían contribuir a

la polineuropatía de las enfermedades críticas. Estos problemas tienen consecuencias adversas especialmente graves para los pacientes frágiles que no se encontraban en buena forma antes del ingreso.

Aunque algunos pacientes cuidadosamente seleccionados puedan recibir el alta directa desde la unidad de cuidados intensivos,[4] la gran mayoría de los pacientes requieren una atención hospitalaria adicional. Si bien el alta de la UCI y del hospital constituyen hitos en la trayectoria de un paciente, las secuelas de las enfermedades críticas no suelen resolverse por completo cuando el paciente se encuentra ingresado en una unidad hospitalaria habitual. Por ejemplo, más del 50% de los supervivientes tienen nuevos problemas físicos, mentales o cognitivos 1 año después del ingreso,[5] y sus cuidadores corren el riesgo de sufrir ansiedad y trastornos del estado de ánimo. La debilidad muscular residual es frecuente, incluso 5 años después del alta de la UCI.

APLICACIÓN DE LAS PRUEBAS CIENTÍFICAS PARA PREVENIR LAS COMPLICACIONES DE LAS ENFERMEDADES CRÍTICAS

Alrededor del 50% de los pacientes de la UCI tienen una infección sospechada o demostrada. Una infección adquirida en la UCI aumenta la mortalidad alrededor de un 30% en comparación con una infección adquirida en la comunidad.[6] La campaña Surviving Sepsis ha desarrollado directrices basadas en pruebas científicas que se actualizan periódicamente para incorporar la literatura médica reciente.[7] La aplicación proactiva de estas estrategias de mejora basadas en el rendimiento a nivel de los sistemas se asocia a mejores resultados y menores costes. El tratamiento inicial basado en pruebas de un paciente con septicemia (cap. 94) y un SDRA (cap. 90) incluye la administración rápida de antibióticos cuando se sospecha una infección, un objetivo de presión arterial media superior a 65 mmHg,[A14] la administración inicial de cristaloides, la evitación de los almidones para la reanimación, la infusión inicial de cardiotónicos con noradrenalina y corticoesteroides para el shock resistente.[A15] Para los pacientes intubados por vía endotraqueal, otras estrategias de tratamiento de eficacia probada son la ventilación con volumen corriente bajo, dirigida a presiones de meseta bajas por debajo de 30 mm H_2O (cap. 91), la elevación de la cabecera de la cama, la nutrición enteral temprana del intestino delgado (cap. 198), la antisepsia oral con clorhexidina (cap. 261), la tromboprofilaxis con heparina de masa molecular baja (v. tabla 70-3) y el tratamiento con insulina dirigido a evitar la hiperglucemia acentuada, pero sin alcanzar la normoglucemia (caps. 90 y 91). El tratamiento debe evitar la oscilación temprana de alta frecuencia, la presión positiva alta al final de la espiración (a menos que los pacientes tengan SDRA), el uso sistemático de relajantes musculares (cap. 90)[A16] y los antioxidantes. La profilaxis de la úlcera de estrés (p. ej., 40 mg diarios de pantoprazol por vía intravenosa) puede reducir el riesgo de hemorragia digestiva, pero no las complicaciones generales ni la mortalidad.[A17] La administración de antibióticos es importante para reducir el riesgo de infección hospitalaria (cap. 261) y de lesión renal.[8]

En los adultos con ventilación mecánica, una estrategia de obtención de radiografías de tórax basada en la necesidad clínica proporciona resultados clínicos equivalentes a una estrategia de radiografías sistemáticas, a pesar de un tercio menos de radiografías. Más adelante, durante la fase de estabilización y recuperación de la enfermedad crítica, el tratamiento basado en pruebas comprende la sedación dirigida mediante protocolos específicos, la interrupción diaria de la infusión de sedantes y los ensayos diarios de respiración espontánea. Las dosis bajas de dexmedetomidina intravenosa nocturna (desde 0,2 µg/kg/h, y ajustando en función de la sedación y la agitación) pueden ayudar a prevenir el *delirium* en la UCI.[A18]

La debilidad neuromuscular es una complicación frecuente de los cuidados en la UCI.[9] Las intervenciones de rehabilitación física realizadas en la UCI pueden acelerar y mejorar la recuperación general de algunos pacientes, pero no se ha demostrado que reduzcan la mortalidad. La movilización activa y la rehabilitación mejoran la fuerza muscular al alta de la UCI, la probabilidad de caminar sin ayuda al alta hospitalaria y el número de días con vida y fuera del hospital; sin embargo, no mejoran la calidad de vida, no reducen la duración de la ventilación mecánica ni la estancia en la UCI ni en el hospital, ni cambian el destino del alta.[A19]

Entre los posibles obstáculos a la aplicación de las pruebas en las UCI con un ritmo asistencial acelerado figuran la falta percibida de responsabilidad, la ambigüedad sobre la autoridad decisoria y los errores por omisión. La divulgación pasiva de la información, ya sea escrita o verbal, no suele modificar de forma eficaz la conducta de los médicos. Las estrategias más eficaces para fomentar la aplicación de las recomendaciones basadas en pruebas son la educación interactiva, la auditoría y la retroalimentación, los recordatorios (escritos o computarizados), la participación de los líderes de opinión locales y los enfoques polivalentes. En el entorno de la UCI de pacientes hiperagudos, las órdenes médicas preimpresas facilitan (pero no dictan) el tratamiento (tabla 88-1). Por ejemplo, en una intervención estatal se formó a equipos locales de seguridad para que dirigieran la educación multidisciplinar sobre estrategias terapéuticas de los catéteres venosos centrales que disminuyen de un modo confirmado el riesgo de infección, incluida una lista de comprobación de intervenciones que incorporaba el lavado de manos, las cautelas de barrera total para la inserción del catéter, la desinfección de la piel con clorhexidina, la evitación del sitio femoral y la retirada de los catéteres innecesarios. El abordaje basado

TABLA 88-1 ÓRDENES DE INGRESO EN LA UCI: MODELO PARA UN PACIENTE CON SEPTICEMIA URINARIA Y SDRA

ESTRATEGIA DE ACTUACIÓN	ÓRDENES	REVALUACIÓN
FASE AGUDA		
Ventilación mecánica	VC recomendado, 5-7 ml/kg de peso corporal ideal; CP, 16 cm; frecuencia, 12; FIO_2, 0,7; PEEP, 16 cm; presión meseta < 35 cm	A demanda
Líquidos de mantenimiento	Ringer lactato, 75 ml/h i.v.	A demanda
Noradrenalina	Ajustar hasta una presión arterial media > 65 mmHg	A demanda
Corticoesteroides	Hidrocortisona, 50 mg i.v. cada 6 h, mientras exista dependencia de los vasopresores	Diaria
Sedación	Midazolam, 2-8 mg/h i.v., bolo de 2-4 mg a demanda	A demanda
Analgesia	Morfina, 1-4 mg i.v. a demanda	A demanda
Transfusión de eritrocitos	Transfundir 1 unidad de concentrado de eritrocitos si la hemoglobina es < 70 g/l	A demanda
Antibióticos	Ampicilina, 2 g i.v. cada 6 h	Diaria
Cabecera de la cama	Elevación de 45° sobre la horizontal	A demanda
Antisepsia bucal	Clorhexidina, 15 ml cada 6 h	Diaria
Nutrición enteral	10 ml/h de un alimento equilibrado comercial que contenga aproximadamente 1 kcal/ml; aumentar 20 ml cada 4 h hasta 70 ml/h según tolerancia	Diaria
Protocolo intestinal	Individualizado para tratar el estreñimiento	A demanda
Profilaxis de la úlcera de estrés	Pantoprazol, 40 mg i.v. cada día	Diaria
Tromboprofilaxis	Dalteparina 5.000 U s.c. diarias	Diaria
Tratamiento intensivo con insulina si la glucemia es > 180 mg/dl	50 U de insulina en 50 ml de SF; empezar con 0,5 U/h, repetir la glucosa cada hora durante 4 h y revaluar; objetivo 110-150 mg/dl	Diaria
Calibración del glucómetro	Calibrar la glucosa del glucómetro y del laboratorio central cada mañana	Diaria
Análisis	Glucosa cada 4 h una vez que se estabilice, GA con cada cambio de respirador, demás análisis según el equipo de la UCI	A demanda
Monitorización	Catéter arterial para la presión arterial sistólica, catéter venoso central para la presión venosa central y saturación venosa mixta de oxígeno, ECG, oximetría, GA, escala de sedación, sonda vesical, otros según los protocolos de monitorización de la UCI	A demanda
FASES DE ESTABILIZACIÓN Y RECUPERACIÓN		
Interrupción de la sedación	Interrupción diaria de la sedación desde las 7:00 hasta las 9:00 h; reiniciar a la mitad de la velocidad de infusión anterior a las 9:00 h si es necesario; intentar interrumpir la infusión lo antes posible	Diaria
Ensayos de respiración espontánea	Ensayo de respiración espontánea cuando se cumplan los criterios de preparación para el destete	Diaria
Movilidad temprana	Fisioterapia y terapia ocupacional individualizadas y graduales	Diaria

CP, control por presión; ECG, electrocardiograma; FIO_2, fracción de oxígeno en el aire inspirado; GA, gasometría arterial; i.v., intravenoso; PEEP, presión teleespiratoria positiva; s.c., subcutáneo; SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; SF, suero fisiológico; UCI, unidad de cuidados intensivos; VC, volumen corriente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en varios métodos, como la videoconferencia, la educación, el aporte de algoritmos, la auditoría y la retroalimentación, parece aumentar la adopción de estrategias terapéuticas beneficiosas en las UCI comunitarias.

PREDICCIONES, PREFERENCIAS Y CUIDADOS PALIATIVOS

El pronóstico de muchos pacientes críticos mejora una vez que están en la UCI. En otros casos, la respuesta al tratamiento se retrasa o no tiene lugar, la disfunción orgánica evoluciona, pero no se resuelve, y surgen complicaciones. A pesar de los esfuerzos del equipo multidisciplinar de la UCI, las enfermedades críticas resultan mortales para el 5-40% de los adultos. Aproximadamente el 2% de los pacientes de la UCI dados de alta hacia un servicio hospitalario general reingresan en la UCI en las 48 h siguientes y alrededor del 4% lo hacen en las 120 h siguientes. Cuando se inicia un ensayo terapéutico en un paciente crítico, en particular cuando fracasa, hay que comentar abiertamente el pronóstico con la familia (cap. 3). Entre los pacientes mayores de 80 años de la UCI médica de un hospital universitario de atención terciaria, la mortalidad en la UCI fue del 46%; la mortalidad en el hospital, del 55%, y la mortalidad entre los supervivientes, del 53% a los 2 años. Alrededor del 15% de los pacientes ingresados en una UCI siguen un curso clínico que probablemente generará una charla sobre cuidados paliativos. Las familias aportan información esencial sobre la función previa del paciente y sus preferencias.

En el modelo de toma compartida de decisiones que predomina hoy en muchos entornos, estos intercambios suelen terminar en planes para abstenerse o retirar el soporte vital básico o avanzado. Los médicos y todo el equipo sanitario deben estar bien formados para comentar el pronóstico con los responsables de la toma de decisiones, atender las solicitudes potencialmente inapropiadas de tratamiento y resolver cualquier disputa. La ventilación mecánica es el soporte vital más frecuente que se administra o se retira a los pacientes en estado crítico. La retirada del respirador precede a menudo a la muerte en la UCI. Los pacientes a los que se retira el respirador o que mueren durante la ventilación mecánica tienen una estancia más corta en la UCI que aquellos a los que se ha desconectado con éxito el respirador. Cuando se retiran las modalidades de soporte vital porque sería inútil seguir utilizándolas, se puede interrumpir o disminuir cada una de ellas, con las consideraciones y precauciones concomitantes (tabla 88-2 y e-tabla 88-1).

La retirada podría estar motivada por la gravedad de la enfermedad y otras características fisiológicas, pero depende, sobre todo, del modelo de soporte vital actual que presta atención a los valores del paciente y a las predicciones del médico sobre la calidad de vida en el futuro. El estado de un paciente en el momento del alta de la UCI, en particular las órdenes para limitar el tratamiento médico ulterior, es el factor pronóstico principal de la supervivencia en el hospital. Esta complejidad subraya la necesidad de que los equipos de la UCI se especialicen en la comunicación, muestren delicadeza a la hora de conocer las preferencias de los pacientes (a menudo a través de la familia), alivien a tiempo el sufrimiento, y proporcionen a los moribundos la dignidad y la compasión que se merecen. En la sociedad plural moderna resulta primordial prestar una asistencia al final de la vida que tenga en cuenta la cultura del paciente, se centre en él y en la familia, y que incluya el respeto y las expresiones de espiritualidad. Durante la pandemia de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), este enfoque holístico de la atención al final de la vida centrada en la familia se vio especialmente dificultado por las severas restricciones impuestas a las visitas. Las intervenciones de apoyo familiar también pueden reducir la duración de la estancia en la UCI.[A20] Una muerte digna en la UCI presupone, aparte de la renuncia a ciertos tratamientos, una atención mejorada conforme se acerque la muerte. Para mantener la dignidad es imprescindible comprender las perspectivas singulares del paciente sobre lo que da sentido a la vida en un medio plagado de dispositivos despersonalizadores. El objetivo es atender a los pacientes de forma coherente con su edad,[10] afecciones comórbidas y valores en un momento de vulnerabilidad incomparable, cuando no pueden hablar por sí mismos.[11] En los pacientes que no están representados (es decir, carecen de capacidad, no tienen una directiva anticipada, no tienen un sustituto disponible para la toma de decisiones), un comité multidisciplinar en lugar de los médicos tratantes debería guiar los cuidados al final de la vida.[12]

TABLA 88-2 CONSIDERACIONES Y PRECAUCIONES EN LA RETIRADA DEL SOPORTE VITAL

ASUNTO	RIESGOS	OTRAS CONSIDERACIONES
Interrupción de los inótropos o vasopresores	No hay riesgo de sufrimiento físico	Puede prolongar el estado moribundo, sobre todo si el paciente requiere dosis bajas y este es el único soporte vital que se retira
Retirada de los inótropos o vasopresores	No hay riesgo de sufrimiento físico	Es posible que la muerte no se produzca rápidamente si el paciente requiere dosis bajas, sobre todo si se mantiene la ventilación mecánica La muerte puede producirse rápidamente si el paciente requiere dosis altas, con o sin la retirada de la ventilación mecánica
Destete de la ventilación mecánica	Riesgo bajo de disnea	Puede prolongar el estado moribundo, sobre todo si el paciente requiere ajustes bajos de presión o niveles bajos de oxígeno y este es el único soporte vital que se retira
Retirada de la ventilación mecánica	Riesgo de disnea	La muerte puede no producirse rápidamente si el paciente requiere ajustes de baja presión o niveles bajos de oxígeno La muerte puede producirse rápidamente si el paciente requiere ajustes de presión alta o niveles altos de oxígeno La sedación preventiva suele ser necesaria para mitigar la falta de aire debida a los cambios rápidos en la ventilación mecánica
Extubación	Riesgo de disnea Riesgo de estridor (esteroides) Riesgo de obstrucción de las vías respiratorias (empuje mandibular) Riesgo de respiración ruidosa (glicopirrolato)	Evita las molestias y la aspiración del tubo endotraqueal Puede facilitar la comunicación oral Informar a las familias sobre los posibles signos físicos tras la extubación puede prepararlas y tranquilizarlas Permite una apariencia más natural No se aconseja si el paciente tiene hemoptisis
Retirada del tratamiento sustitutivo de la función renal	Riesgo bajo de sufrimiento físico	La muerte podría tardar varios días si este es el único soporte vital avanzado que se retira

Reproducido con autorización de Cook D, Rocker G. Dying with dignity in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2014;370:2506-2514. Copyright © 2014 Massachusetts Medical Society.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Cavalcanti AB, Bozza FA, Machado FR, et al. Effect of a quality improvement intervention with daily round checklists, goal setting, and clinician prompting on mortality of critically ill patients: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1480-90.

A2. Guidet B, Leblanc G, Simon T, et al. Effect of systematic intensive care unit triage on long-term mortality among critically ill elderly patients in France: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:1450-9.

A3. Finfer S, Micallef S, Hammond N, et al. Balanced multielectrolyte solution versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2022;386:815-26.

A4. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378:829-39.

A5. Zampieri FG, Machado FR, Biondi RS, et al. Effect of slower vs faster intravenous fluid bolus rates on mortality in critically ill patients: the BaSICS randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326:830-8.

A6. Yang XM, Tu GW, Zheng JL, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy for acute kidney injury in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Nephrol*. 2017;18:1-14.

A7. STARRT-AKI Investigators, Canadian Critical Care Trials Group, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, et al. Timing of initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2020;383:240-51.

A8. Rochwerg B, Granton D, Wang X, et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2019;45:563-72.

A9. Chu DK, Kim LH, Young PJ, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018;391:1693-705.

A10. Schjørring OL, Klitgaard TL, Perner A, et al. Lower or higher oxygenation targets for acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2021;384:1301-11.

A11. Asfar P, Schortgen F, Boisrame-Helms J, et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPERS2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomized, clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5:180-90.

A12. Wheeler KE, Grilli R, Centofanti JE, et al. Adjuvant analgesic use in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Explor*. 2020;2:e0157.

A13. Granton D, Chaudhuri D, Wang D, et al. High-flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy or noninvasive ventilation immediately postextubation: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2020;48:e1129-36.

A14. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, et al. Effect of reduced exposure to vasopressors on 90-day mortality in older critically ill patients with vasodilatory hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:938-49.

A15. Rochwerg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, et al. Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2018;46:1411-20.

A16. Moss M, Huang DT, National Heart, Lung, Blood Institute PETAL Clinical Trials Network. et al. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2019;380:1997-2008.

A17. Krag M, Marker S, Perner A, et al. Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. *N Engl J Med*. 2018;379:2199-208.

A18. Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, et al. Low-dose nocturnal dexmedetomidine prevents ICU delirium. A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:1147-56.

A19. Tipping CJ, Harrold M, Holland A, et al. The effects of active rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2017;43:171-83.

A20. White DB, Angus DC, Shields AM, et al. A randomized trial of a family-support intervention in intensive care units. *N Engl J Med*. 2018;378:2365-75.

E-TABLA 88-1 INTERVENCIONES PARA GARANTIZAR LA DIGNIDAD DEL PACIENTE ANTES DE LA RETIRADA DEL SOPORTE VITAL

Prepare al personal

- Revise detalladamente las intervenciones previstas con todos los miembros pertinentes del personal
- Asegúrese de que el médico remitente conoce los planes, si no están ya comprometidos
- Asegúrese de que se ofrece atención espiritual, si no está ya comprometida
- Recuerde a los miembros del personal que todas sus acciones deben respetar la dignidad del paciente
- Recuerde a los miembros del personal que el paciente y su familia son la unidad de cuidados
- Alerte a la enfermera responsable de la retirada prevista del soporte vital
- Programe al personal para maximizar la continuidad de los cuidados durante el proceso de la muerte, si es posible
- Asegúrese de que la enfermera de cabecera no esté asignada también a otro paciente gravemente enfermo, si es posible
- Asegúrese de que la enfermera de cabecera tiene experiencia en cuidados paliativos; si no es así, cambie la asignación o disponga la supervisión de una enfermera con experiencia en cuidados paliativos
- Asegúrese de que el terapeuta respiratorio tiene experiencia en cuidados paliativos; si no es así, disponga la supervisión de un terapeuta respiratorio con experiencia en cuidados paliativos
- Presente al paciente y a su familia a los miembros pertinentes del personal de la casa
- Presente al terapeuta respiratorio al paciente y a su familia, si procede
- Asegúrese de que los médicos estén fácilmente disponibles y no abandonen al paciente ni a su familia
- Asegúrese de que los miembros del personal minimicen el ruido innecesario inmediatamente fuera de la habitación

Prepare la habitación del paciente

- Tenga en cuenta la comodidad del paciente y su familia (p. ej., iluminación, temperatura, objetos personales)
- Liberalice las restricciones a las visitas (p. ej., horario, duración, número de visitantes)
- Reduzca al mínimo las tareas rutinarias innecesarias (p. ej., bañar, dar la vuelta)
- Retire los equipos innecesarios de la sala
- Si es necesario, traiga más sillas a la sala
- Baje las barandillas por encima de la cama, si están levantadas
- Humanice y personalice la habitación en la medida de lo posible
- Consiga una habitación tranquila para la familia, alejada del paciente

Prepare al paciente

- Coloque al paciente en una posición lo más cómoda posible
- Atienda las peticiones de rituales culturales, espirituales y religiosos
- Interrumpa la monitorización innecesaria (p. ej., la oximetría), los dispositivos (p. ej., las sondas de alimentación), las pruebas (p. ej., los análisis de sangre) y los tratamientos (p. ej., la nutrición enteral)
- Cambie la monitorización restante a remota y atenúe la iluminación de la pantalla (p. ej., el trazado del ECG)
- Suspenda los medicamentos que no le proporcionen bienestar y proporciónele los que sí lo hagan
- Asegúrese de que el paciente está lo más tranquilo y libre de angustia posible antes de proceder a retirarle el soporte vital

Prepare a la familia

- Tras las conversaciones compasivas previas con la familia, recuérdeles lo que pueden observar durante el proceso de la muerte (p. ej., sonidos inusuales; cambios en el color de la piel; respiración continuada, agónica o ruidosa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Lee JS, Roberts SWP, Götsch K, et al. Caring for critically ill patients in humanitarian settings. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:572-80.
2. Vincent JL. Fluid management in the critically ill. *Kidney Int*. 2019;96:52-7.
3. Martyn JAJ, Mao J, Bittner EA. Opioid tolerance in critical illness. *N Engl J Med*. 2019;380:365-78.
4. Stelfox HT, Soo A, Niven DJ, et al. Assessment of the safety of discharging select patients directly home from the intensive care unit: a multicenter population-based cohort study. *JAMA Intern Med*. 2018;178:1390-9.
5. Geense WW, Zegers M, Peters MAA, et al. New physical, mental, and cognitive problems 1 year after ICU admission: a prospective multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:1512-21.
6. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, et al. Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *JAMA*. 2020;323:1478-87.
7. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med*. 2021;49:e1063-143.
8. Murphy CV, Reed EE, Herman DD, et al. Antimicrobial stewardship in the ICU. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022;43:131-40.
9. Malaiyandi D, James E. Neuromuscular weakness in intensive care. *Crit Care Clin*. 2023;39:123-38.
10. Vincent J-L, Creteur J. Appropriate care for the elderly in the ICU. *J Intern Med*. 2022;291:458-68.
11. Brown SM, Azoulay E, Benoit D, et al. The practice of respect in the ICU. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:1389-95.
12. Pope TM, Bennett J, Carson SS, et al. Making medical treatment decisions for unrepresented patients in the ICU. An official American Thoracic Society/American Geriatrics Society policy statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1182-92.

89 MONITORIZACIÓN RESPIRATORIA EN CUIDADOS INTENSIVOS

JAMES K. STOLLER Y NICHOLAS S. HILL

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física puede aportar información importante sobre la ventilación y la oxigenación del paciente. La ventilación puede valorarse tomando nota de la frecuencia respiratoria (normalmente de 12 a 20 respiraciones/min en los adultos) e inspeccionado de cerca el patrón del movimiento de la pared torácica durante la inspiración y observando la utilización de la musculatura inspiratoria accesoria (p. ej., músculos escalenos, trapecios y esternocleidomastoideos). La hipopnea (respiración superficial o lenta) o la desaceleración de la frecuencia respiratoria (bradipnea) pueden indicar una disminución de la ventilación. La respiración superficial puede guardar relación con debilidad muscular (cap. 389) o con aumento de la rigidez pulmonar, la cual suele acompañarse normalmente de un incremento compensador en la frecuencia respiratoria para mantener la ventilación. La bradipnea puede estar asociada a una supresión del impulso respiratorio (p. ej., consumo excesivo de opiáceos, desaceleración de la frecuencia respiratoria). Por el contrario, la taquipnea mantenida (p. ej., > 35 respiraciones/min en un adulto) puede indicar un incremento mantenido del trabajo respiratorio, una insuficiencia respiratoria inminente y la necesidad de asistencia mecánica, como la ventilación no invasiva o la intubación y la ventilación mecánica, según la etiología de la insuficiencia respiratoria.

El signo del trípode consiste en la contracción de los músculos esternocleidomastoideos o escalenos, a menudo con una postura de sedestación e inclinación (e-fig. 89-1). Esta respuesta indica una función diafragmática inadecuada, principalmente en el contexto de enfisema con un aplanamiento diafragmático asociado, el cual puede suponer una desventaja mecánica para la contracción diafragmática. En tales casos, los pacientes pueden manifestar el signo de Hoover, que consiste en la retracción inspiratoria de la parrilla costal a la altura de la zona de aposición, donde se inserta el diafragma en la pared torácica.

La exploración física de los lechos ungueales y de los labios también puede revelar cianosis, la cual sugiere hipoxemia. La cianosis se produce cuando desciende la saturación, pero exige la presencia de 5 g de hemoglobina desaturada. De este modo, los pacientes policitémicos pueden mostrar cianosis con valores de saturación de la oxihemoglobina relativamente altos, mientras que aquellos con anemia intensa pueden no manifestarla a la vista de valores de saturación de oxihemoglobina bajos.

ANÁLISIS DE LA GASOMETRÍA ARTERIAL SISTÉMICA

La obtención de muestras de sangre arterial, bien a partir de una punción arterial percutánea o a través de un catéter arterial permanente, aporta información importante sobre la oxigenación y la ventilación del paciente, así como sobre la agudeza de los trastornos y su compensación.[2] La presión parcial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) refleja la ventilación, esto es, la eliminación de dióxido de carbono (CO_2). En muchos casos, aunque no en todos, la $PaCO_2$ es casi igual que la $PaCO_2$ alveolar mixta. La $PaCO_2$ en la sangre arterial guarda una estrecha relación con la producción metabólica de CO_2 hacia la ventilación alveolar:

$$PaCO_2 = (K)\,(\text{ritmo de producción de } CO_2)/(\text{ventilación alveolar } [V_A]) \quad (1)$$

La presión parcial de oxígeno (PaO_2) refleja el nivel de oxigenación. Los valores de oxigenación normales quedan definidos por el gradiente de oxígeno alveoloarterial [$P(A\text{-}a)O_2$], el cual se calcula del modo siguiente:

$$P(A\text{-}a)O_2 = FIO_2\,(PB - PH_2O \text{ a una presión y una temperatura estándar}) - (PaO_2 + PaCO_2/\text{cociente respiratorio}) \quad (2)$$

donde el cociente respiratorio es igual al número de moles de CO_2 producidos por cada mol de oxígeno consumido (generalmente ~0,8 bajo condiciones metabólicas normales en reposo, pero variable en función de la ingesta dietética y del índice metabólico). El valor normal del gradiente de oxígeno alveoloarterial varía con la edad y la posición y puede calcularse aproximadamente mediante la ecuación simple:

$$P(A\text{-}a)O_2 = (\text{edad}/4) + 4 \quad (3)$$

Los valores normales de la PaO_2 relacionados con la edad en posición de sedestación pueden determinarse mediante la ecuación:

$$PaO_2 \text{ en sedestación} = 104{,}2 - (0{,}27 \times \text{edad en años}) \quad (4)$$

Los valores normales de la PaO_2 están por lo general en el intervalo de 70 a 95 mmHg, según la edad del paciente. No obstante, el objetivo de una PaO_2 de 60 mmHg es tan eficaz como el de 90 mmHg en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) que presentan una insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda con necesidad de al menos 10 l de oxígeno por minuto.[A1]

La $PaCO_2$ permite valorar la idoneidad de la ventilación del paciente. A nivel del mar, los valores normales de $PaCO_2$ oscilan entre 35 y 45 mmHg. Los valores de la $PaCO_2$ menores de 35 mmHg indican hiperventilación, bien en forma de cuadros respiratorios primarios (p. ej., con la ansiedad) o en respuesta a otra agresión (p. ej., hipoxemia, sepsis, hepatopatía). Del mismo modo, los valores de la $PaCO_2$ por encima de 45 mmHg indican hipoventilación, hipercapnia y acidosis respiratoria, bien por supresión del impulso respiratorio (cap. 74) (p. ej., exceso de opiáceos; cap. 365) o por insuficiencia respiratoria (p. ej., debilidad de la musculatura respiratoria; cap. 389).

El estudio del valor de bicarbonato (HCO_3^-) del paciente ayuda a definir la cronicidad de los cambios en su valor de $PaCO_2$, mientras que el valor de bicarbonato se define por la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$pH = 6{,}1 + \log_{10}[HCO_3^-]/0{,}003\ PaCO_2 \quad (5)$$

Los incrementos agudos en la $PaCO_2$ impulsan al riñón a retener bicarbonato (cap. 104), mientras que es de esperar que los descensos agudos en la $PaCO_2$, como en la hiperventilación secundaria a ansiedad o a hepatopatías, provoque una eliminación renal de bicarbonato para intentar conservar el pH del organismo (normalmente entre 7,35 y 7,45).

El médico también puede valorar si la respuesta ventilatoria del paciente a la acidosis metabólica es apropiada o inadecuada mediante la ecuación de Winter, la cual predice la $PaCO_2$ esperable a la vista de un descenso del bicarbonato por una acidosis metabólica (ecuación 6). Específicamente, una $PaCO_2$ por encima de los valores esperables indica una respuesta ventilatoria inadecuada, mientras que un valor de $PaCO_2$ dentro del intervalo esperable indica una respuesta ventilatoria adecuada al desarreglo metabólico (esto es, a la acidosis).

$$PaCO_2 = (1{,}5[HCO_3^-] + 8) \pm 2 \quad (6)$$

Cuando el paciente está hipercápnico e hipoxémico, un paso útil consiste en calcular el $P(A\text{-}a)O_2$ del aire ambiente para determinar si es normal o si está aumentado para la edad del paciente. De los seis mecanismos de la hipoxemia, solamente dos (hipoventilación y respiración en un entorno con disminución del oxígeno ambiental, como sucede a determinadas alturas o por una mezcla gaseosa hipóxica) se asocian a un gradiente de oxígeno alveoloarterial conservado (tabla 89-1). En circunstancias clínicas a nivel del mar, la hipoxemia a la vista de un $P(A\text{-}a)O_2$ normal indica que la hipoxemia del paciente se debe a hipoventilación y debería impulsar al médico a considerar las diferentes etiologías de la supresión del impulso respiratorio (cap. 74) o bien una insuficiencia respiratoria que interfiere en una respuesta ventilatoria normal (p. ej., debilidad de la musculatura respiratoria; cap. 389).[1]

La gasometría venosa (GV) se usa cada vez más en lugar de la arterial, porque es más sencilla y segura.[2] Se puede utilizar sangre venosa periférica, pero la GV central se

TABLA 89-1 MECANISMOS FISIOLÓGICOS DE LA HIPOXEMIA Y VALORES ACOMPAÑANTES DEL GRADIENTE DE OXÍGENO ALVEOLOARTERIAL AL RESPIRAR AIRE AMBIENTE

MECANISMO/PROCESO FISIOLÓGICO	EJEMPLO	GRADIENTE DE OXÍGENO ALVEOLOARTERIAL AL RESPIRAR AIRE AMBIENTE
Desequilibrio ventilación-perfusión	Neumonía	Aumentado
Trastorno de difusión	Enfermedad pulmonar intersticial	Aumentado
Cortocircuito anatómico de derecha a izquierda	Malformación arteriovenosa pulmonar	Aumentado
Hipoventilación	Debilidad neuromuscular	Normal
Respirando menos oxígeno ambiente (p. ej., en condiciones hipobáricas [p. ej., en altitud] o respirando una mezcla de gas con disminución de la fracción de oxígeno inspirada)	Exposición a altitud	Normal
Trastorno de difusión-perfusión	Síndrome hepatopulmonar	Aumentado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



E-FIGURA 89-1. Este paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) manifiesta la postura conocida como signo del trípode. El paciente se sienta inclinándose hacia delante y colocando las manos sobre las rodillas para proporcionar una ventaja mecánica a los músculos accesorios de la respiración, como el esternocleidomastoideo y el trapecio. El aplanamiento del diafragma que acompaña a la EPOC disminuye la capacidad del diafragma para generar presión, lo cual genera una dependencia mayor de los músculos accesorios de la respiración y explica esta postura.

considera más exacta. La correlación con el pH arterial ha resultado satisfactoria: el pH venoso resulta 0,03 más bajo, por término medio; la $PvCO_2$ y la $PaCO_2$ se correlacionan peor: la $PvCO_2$ es 3-8 mmHg más alta, por término medio, y no resulta tan fiable como la $PaCO_2$. La GV se considera muy poco exacta en los pacientes hipotensos y en los que tienen hipercapnia intensa, pero un valor normal de $PvCO_2$ permite descartar la hipercapnia.

PULSIOXIMETRÍA

La pulsioximetría es un método incruento para valorar la oxigenación de la sangre arterial.[3] Se mide el porcentaje de hemoglobina que está oxigenada haciendo pasar una luz de dos longitudes de onda diferentes (660 nm [para la desoxihemoglobina] y 940 nm [para la oxihemoglobina]) a través de un tejido transportador de sangre (p. ej., dedo de la mano, lóbulo de la oreja, frente), identificando el componente pulsátil (que contiene sangre arterial y elementos tisulares de fondo) y eliminando el componente no pulsátil para aislar al componente arterial. El dispositivo puede calcular el porcentaje de hemoglobina oxigenada en un intervalo desde el 100% hasta aproximadamente el 75%. En comparación, hasta la fecha los pulsioxímetros de los teléfonos inteligentes no se consideran fiables.[4]

Los clínicos deben conocer la precisión diagnóstica del pulsioxímetro a la hora de evaluar una hipoxemia y, en particular, serán conscientes del riesgo de que las medidas con la pulsioximetría podrían sobrestimar la oxigenación arterial verdadera. En una serie extensa de más de 48.000 medidas emparejadas de pulsioximetría y gasometría arterial, la prevalencia de «hipoxemia oculta» (es decir, una medida de pulsioximetría del 92 al 96% con una saturación de oxígeno arterial emparejada de < 88 %) fue más frecuente en las personas de raza negra (12-17%) que en las de raza blanca (3,6-6,2%), aparentemente debido a que el color oscuro influye en la precisión de los dispositivos. Una laca de uñas de color azul o verde puede producir el mismo efecto.[5,6] Así pues, los médicos han de permanecer atentos ante la posibilidad de una hipoxemia incluso cuando las medidas de la pulsioximetría parezcan aceptables, especialmente en los pacientes de raza negra. Si se sospecha una posible hipoxemia oculta, se obtendrá de inmediato una gasometría arterial.

La mayoría de los médicos consideran, además, que el resultado de los pulsioxímetros es impreciso para valores de saturación menores del 70%, aunque no debe ignorarse la probabilidad de una saturación baja (fig. 89-1). Las mediciones de la pulsioximetría pueden ayudar a identificar descensos significativos en la PaO_2 por debajo de 60-65 mmHg, pero son relativamente insensibles a cambios en la PaO_2 desde 90 hasta 65 mmHg.

Los episodios prolongados de hipoxemia son frecuentes en el postoperatorio de la cirugía extracardíaca, pero no está claro si la monitorización continua sistemática mejora los resultados clínicos. De igual manera, el valor real de la pulsioximetría para la toma de decisiones en los servicios de urgencias no se ha aclarado todavía, aunque incluso una hipoxemia asintomática mediante la pulsioximetría parece ser un signo de mal pronóstico en los pacientes con una enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).[7] Cuando los pacientes muestran una taquipnea importante, una pulsioximetría razonablemente normal no debería servir como elemento tranquilizador, debido a la dificultad del paciente para mantener la oxigenación.

MONITORIZACIÓN DEL DIÓXIDO DE CARBONO: CAPNOMETRÍA Y MEDICIÓN TRANSCUTÁNEA DEL DIÓXIDO DE CARBONO

La fracción de CO_2 en el aire espirado puede medirse en tiempo real mediante capnometría con infrarrojos.[8] A continuación pueden calcularse las presiones parciales basadas en el conocimiento de la presión atmosférica. El capnograma espiratorio (e-fig. 89-2) representa una gráfica en la que se enfrentan la PCO_2 espirada frente al tiempo o el volumen espirado, y refleja la aparición secuencial del gas desde diferentes compartimentos (p. ej., el tubo endotraqueal, las vías respiratorias centrales y finalmente los alvéolos, donde la PCO_2 está en equilibrio con la sangre capilar). La forma del capnograma aporta pistas sobre la presencia de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de manera que el vaciamiento de las áreas pulmonares con aumento del espacio muerto (v. más adelante) puede provocar que el capnograma presente un contorno ascendente (v. e-fig. 89-2A), mientras que la consecución de la denominada meseta alveolar en el capnograma normal (v. e-fig. 89-2B) indica que el gas alveolar está compuesto de una mezcla con una contribución relativamente pequeña desde áreas con aumento del espacio muerto. El valor de la $PECO_2$ medido al final de la espiración en el capnómetro (es decir, el valor más alto registrado) representa la $PETCO_2$ teleespiratoria. Merece la pena señalar que la $PETCO_2$ siempre es menor que la $PaCO_2$ porque hay un componente normal de ventilación de espacio muerto (VD/VT) relacionado con el espacio muerto anatómico de las vías respiratorias de conducción (es decir, la tráquea y las vías respiratorias a la altura de los conductos alveolares y los alvéolos intercambiadores de gas). La diferencia numérica entre la $PaCO_2$ y la tensión de CO_2 espirada mixta ($PECO_2$, definida como la presión parcial del dióxido de carbono que se mediría en un balón en el cual se recogería la totalidad del volumen espirado) guarda relación con la magnitud de la ventilación del espacio muerto (esto es, áreas del pulmón que son ventiladas sin flujo sanguíneo acompañante, que normalmente es de ~0,3 a 0,4), tal y como se define en la ecuación de Bohr:

$$VD/VT = (PaCO_2 - PECO_2)/PaCO_2 \quad (7)$$

La diferencia entre la $PaCO_2$ y la $PECO_2$ puede ser tan baja como unos pocos milímetros de mercurio, pero las condiciones cambiantes del equilibrio entre la ventilación y la perfusión (p. ej., con la embolia pulmonar [cap. 68] o las atelectasias [cap. 78]) pueden modificar el gradiente con el tiempo. La determinación de la $PETCO_2$ puede ser clínicamente útil para estudiar las tendencias, para ayudar a detectar una intubación esofágica, para detectar una desconexión del respirador y para detectar la presencia de perfusión durante la reanimación cardiopulmonar, pero no es un sustituto fiable de la $PACO_2$. Además, la medición de la fracción de espacio muerto tiene valor pronóstico en los pacientes en las primeras fases del síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 90), en los que un aumento del espacio muerto guarda una relación lineal con un aumento en el riesgo de mortalidad. La medida transcutánea de la PCO_2 mediante sondas calentadas aplicadas a la piel constituye un método incruento alternativo para estimar la PCO_2, especialmente durante la anestesia o en los estudios del sueño. Sin embargo, estas medidas no son fiables para determinar los valores absolutos ni las tendencias en el contexto de la UCI, donde los pacientes presentan una inestabilidad hemodinámica o una insuficiencia respiratoria debido a una enfermedad pulmonar del parénquima.

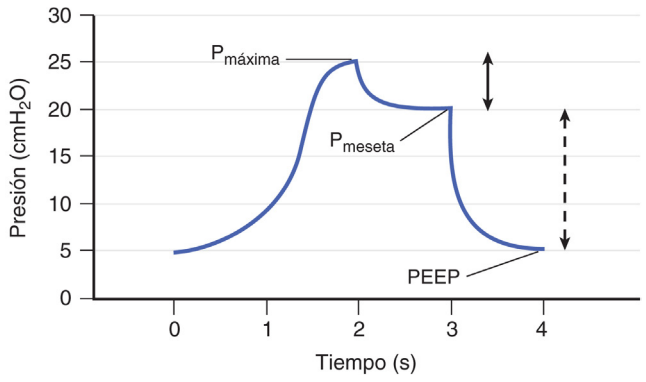

FIGURA 89-1. Representación de la maniobra de pausa inspiratoria para establecer la presión meseta (P_{meseta}). La presión en las vías respiratorias durante una ventilación mecánica con control de volumen aumenta a medida que va suministrándose el volumen corriente hasta alcanzar un valor máximo. Se realiza una pausa inspiratoria a esa presión máxima que impide la espiración, de modo que la presión cae hasta una «meseta» de aproximadamente 20 cmH_2O. El descenso en la presión refleja la presión necesaria para vencer la resistencia de las vías respiratorias. Después de algo más de 1 s, se libera la pausa inspiratoria y desciende la presión en las vías respiratorias hasta la presión teleespiratoria positiva (PEEP). La diferencia entre la P_{meseta} y la PEEP se utiliza para calcular la distensibilidad estática, dividiendo la diferencia por el volumen corriente.

CONTENIDO DE OXÍGENO ARTERIAL Y APORTE DE OXÍGENO SISTÉMICO

El contenido de oxígeno arterial (CaO_2) y venoso (CvO_2) se emplea para calcular el gasto cardíaco mediante la ecuación de Fick (ecuación 8), la cual es una alternativa para determinar el gasto cardíaco mediante el método de termodilución con un catéter de arteria pulmonar (Swan-Ganz) de flujo dirigido (cap. 59). La ecuación de Fick es:

$$\text{Consumo de oxígeno}\,(\text{ml}\,O_2/\text{min}) = \text{gasto cardíaco} \times (CaO_2 - CvO_2) \quad (8)$$

donde el contenido de oxígeno (C) se mide en unidades de mililitros de oxígeno por 100 ml de sangre y las unidades de hemoglobina son gramos por 100 ml de sangre, y se calcula como:

$$\text{Contenido de oxígeno} = 1{,}34\ (\text{hemoglobina})(\%\,\text{saturación}) + 0{,}0031(PaO_2) \quad (9)$$

En condiciones normales (p. ej., con una saturación arterial del 95% y una hemoglobina de 15 g/100 ml y un consumo de oxígeno de 250 ml/min), el contenido de oxígeno arterial es aproximadamente de 20 ml/100 ml y, dado que la saturación de oxígeno venosa mixta es aproximadamente del 75%, el contenido de oxígeno venoso central ronda los 15 ml/100 ml, con lo que la diferencia del contenido de oxígeno arteriovenoso es normal con un gasto cardíaco de aproximadamente 5 ml/100 ml.

El transporte de oxígeno sistémico define la cantidad de oxígeno suministrada a los tejidos y es igual al producto del gasto cardíaco por el contenido de oxígeno arterial:

$$\text{Transporte de oxígeno sistémico}\,(\text{ml/min}) = \text{gasto cardíaco} \times CaO_2 \quad (10)$$

donde el valor normal es aproximadamente de 1.000 ml/min.

MEDICIÓN DE LA VENTILACIÓN: VENTILACIÓN POR MINUTO Y VENTILACIÓN ALVEOLAR

La ventilación por minuto ($\dot{V}E$), que es la cantidad de gas espirado desde las vías respiratorias por minuto, es el producto de la frecuencia respiratoria por el volumen corriente espirado, medido a temperatura corporal y normalizado a la presión barométrica a nivel del mar, saturada con vapor de agua (BTPS). La BTPS es una situación estándar en la cual se realizan muchas mediciones para la mayoría de los equipos de función pulmonar

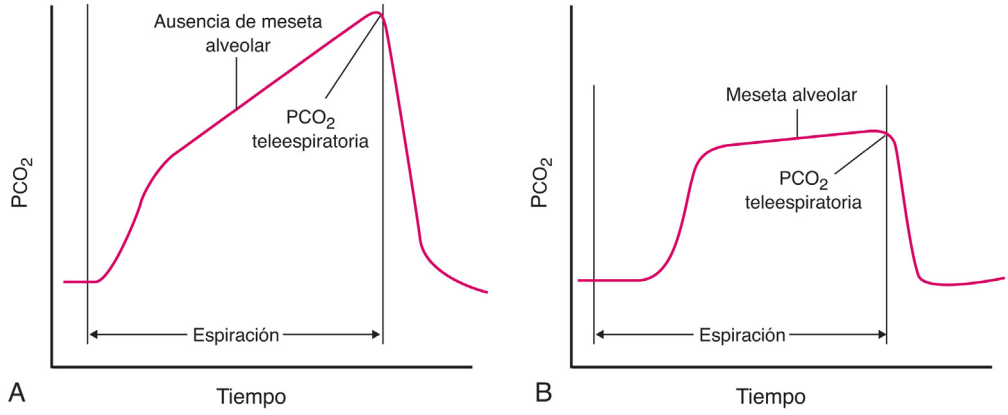

E-FIGURA 89-2. Capnogramas teleespiratorios anormal y normal. A. Representación de un capnograma de un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el que la PCO_2 teleespiratoria aumenta a lo largo de toda la espiración a medida que varía la excreción del dióxido de carbono desde las diferentes regiones pulmonares. **B.** Representación de un capnograma normal en el que la PCO_2 teleespiratoria alcanza un valor meseta con una excreción de dióxido de carbono más uniforme. La PCO_2 teleespiratoria es el punto más alto de la meseta alveolar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

y de los respiradores mecánicos. Estos dispositivos utilizan un flujómetro para medir el flujo de aire espirado e integran la señal para calcular el volumen corriente. Un método alternativo para medir el volumen corriente en una unidad de cuidados intensivos es la pletismografía de la impedancia respiratoria, la cual emplea espirales magnéticas calibradas en cinturones colocados alrededor del tórax y el abdomen para monitorizar la frecuencia respiratoria y los cambios en el volumen torácico.

La ventilación alveolar es la cantidad de gas aportada en litros por minuto hasta las zonas de intercambio gaseoso pulmonares (es decir, los alvéolos y los conductos alveolares). La porción de la ventilación por minuto que no se somete a intercambio gaseoso es la ventilación del espacio muerto ($\dot{V}D$) y se determina mediante la ecuación 7. La ventilación por minuto, la ventilación alveolar ($\dot{V}A$) y la ventilación del espacio muerto están relacionadas entre sí de la forma siguiente:

$$\dot{V}E = \dot{V}A + \dot{V}D \qquad (11)$$

Los cuadros como la lesión pulmonar aguda o el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA; cap. 90), que se asocian a proporciones de espacio muerto sumamente altas, necesitan un $\dot{V}E$ alto para alcanzar una $\dot{V}A$ suficiente. Por el contrario, los cuadros que provocan debilidad neuromuscular (cap. 389) se asocian a volúmenes corrientes pequeños y tienen un cociente VD/VT alto, porque el espacio anatómico es fijo y constituye una fracción mayor del volumen corriente disminuido.

MEDICIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE DIÓXIDO DE CARBONO

La medición de la producción de CO_2 se denomina a veces calorimetría indirecta, ya que proporciona un índice de la tasa metabólica y permite estimar las necesidades calóricas. Las «gráficas» metabólicas que miden simultáneamente la producción de CO_2 y el consumo de O_2 y el cociente respiratorio suelen utilizarse a menudo en la clínica para calcular las necesidades metabólicas con la finalidad de ayudar a prescribir la terapia nutricional (cap. 198). La producción de CO_2 basal normal ronda aproximadamente los 200 ml/min, pero es objeto de una amplia variación porque los pacientes en estado crítico suelen presentar estados hipermetabólicos, como sepsis o el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

El cociente respiratorio aporta también una perspectiva de la composición de las tomas, ya que los hidratos de carbono dan lugar a un cociente respiratorio de 1, mientras que el de los ácidos grasos es de 0,8 y el de los aminoácidos de 0,7. Así pues, una nutrición equilibrada debería aportar un cociente respiratorio de aproximadamente 0,85. Un cociente respiratorio de 1, junto con una producción alta de CO_2, sugieren que la proporción de hidratos de carbono en la dieta es excesiva.

MEDICIÓN DE LA DISTENSIBILIDAD RESPIRATORIA

La distensibilidad respiratoria es el cambio en el volumen del sistema respiratorio inducido por un cambio en la presión aplicada (p. ej., presión inspiratoria) y es la inversa matemática de la elastancia. La distensibilidad disminuye en cuadros como la lesión pulmonar y el SDRA (cap. 90) o la fibrosis pulmonar (cap. 80), en los que la inflamación y la cicatrización difusas alteran la estructura pulmonar y contribuyen a que aumente la «rigidez» pulmonar. La distensibilidad respiratoria estática se mide en los pacientes sometidos a ventilación mecánica con limitación de volumen al imponer una pausa respiratoria breve al final de la inspiración. Asumiendo que el paciente carece de esfuerzo respiratorio espontáneo, la presión en las vías respiratorias se mide cuando el flujo de aire cesa y se denomina presión meseta (P_{meseta}). La diferencia entre esta presión y la presión teleespiratoria positiva (PEEP) se considera la presión de impulso necesaria para suministrar el volumen corriente (v. fig. 89-1). La distensibilidad estática del sistema respiratorio (CRS) se calcula entonces mediante la fórmula:

$$\text{CRS} = \Delta\text{V}(\text{volumen corriente espirado})/\Delta P(P_{meseta} - \text{PEEP}) \qquad (12)$$

Dicha distensibilidad no solo refleja el estado del pulmón, sino que también incluye contribuciones de la pared torácica y del abdomen. De este modo, los pacientes con deformidades de la pared torácica o con obesidad mórbida tienen valores de distensibilidad respiratoria menores, incluso en ausencia de anomalías pulmonares (cap. 86). La distensibilidad respiratoria normal se sitúa entre 50 y 70 ml/cmH_2O, y los pacientes con SDRA suelen presentar valores de CRS menores de 30 cmH_2O. Si la distensibilidad respiratoria es menor de 20 o 25 cmH_2O, es difícil o imposible que pueda destetarse al paciente de la ventilación mecánica (cap. 91), ya que los requisitos de trabajo respiratorio son muy altos (v. más adelante).

MEDIDA DEL IMPULSO RESPIRATORIO

El centro respiratorio, localizado en el puente y la médula, regula el impulso respiratorio.[9] La hipercapnia es un estímulo potente para la ventilación (cap. 74). Esta respuesta puede amortiguarse por la retención crónica de CO_2 o por fármacos como los opiáceos. La hipoxemia es un estímulo ventilatorio débil que se potencia por la hipercapnia y se amortigua por la hipocapnia.

De este modo, el impulso respiratorio puede considerarse como la respuesta al CO_2 en la sangre en la respuesta ventilatoria hipercápnica. En una técnica para medir el impulso respiratorio, el paciente reinhala su propio aire espirado mientras se monitoriza la ventilación por minuto y la $PETCO_2$; se utiliza una gráfica que relaciona la $PETCO_2$ con la ventilación por minuto para medir el impulso respiratorio. Sin embargo, esta técnica es poco práctica en una UCI. Otra técnica consiste en medir el vaivén negativo en la presión de las vías respiratorias durante los primeros 100 ms de la inspiración (P_{100}). Esta técnica obvia el problema de la respuesta ventilatoria disminuida secundaria a obstrucción de las vías respiratorias, pero puede seguir amortiguándose por algunos fármacos y todavía infravalora el impulso en los pacientes con debilidad de la musculatura respiratoria, un problema bastante frecuente en la UCI. En los pacientes en los que fracasa el intento de destete de la ventilación mecánica, una manera práctica de valorar la integridad del impulso respiratorio consiste en determinar si aumenta la frecuencia respiratoria, habitualmente en 30 o 40 respiraciones/min, a medida que la $PaCO_2$ aumenta después de que se le haya retirado al paciente el soporte ventilatorio.

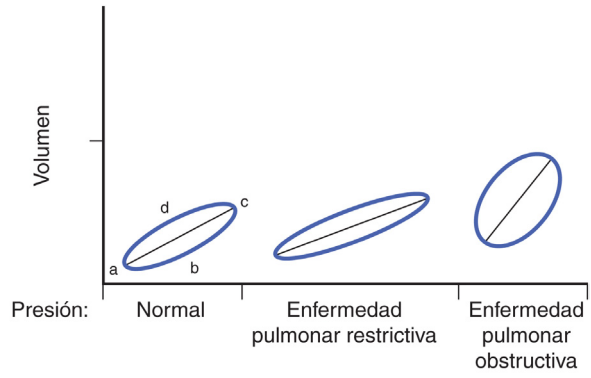

FIGURA 89-2. Curvas de presión y volumen que representan los componentes del trabajo en un sujeto normal y en pacientes con enfermedad pulmonar restrictiva u obstructiva. La línea entre *a* y *c* representa el trabajo elástico a medida que se expande el pulmón, pero el resultado neto de este trabajo es completamente nulo, ya que las fuerzas estáticas devuelven el pulmón a su posición neutral. La curva restrictiva está más aplanada de lo normal, ya que el pulmón es más rígido y el volumen cambia menos para un cambio concreto de presión. La curva obstructiva tiene más pendiente (p. ej., en el enfisema) porque el pulmón es más distensible y comienza la inspiración desde un volumen mayor. La curva *abc* representa el trabajo restrictivo durante la inspiración y la curva *cda* el trabajo de resistencia durante la espiración. El trabajo de resistencia durante la espiración es mayor en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva.

MEDIDA DE LA FUERZA MUSCULAR RESPIRATORIA

Desde hace bastante tiempo se sabe que la debilidad de la musculatura respiratoria es un factor que contribuye a la insuficiencia respiratoria y al fracaso en los intentos de destete de la ventilación mecánica en la UCI (cap. 91). Este hecho se ha intensificado en los últimos años, ya que cada vez es mayor la importancia que se le da a la debilidad adquirida en la UCI después de una enfermedad crónica. Sin embargo, la medición de la fuerza muscular respiratoria sigue planteando retos, debido a la necesidad de diferenciar entre una debilidad real y un rendimiento muscular reducido secundario a la incapacidad para cooperar o para ejercer un esfuerzo inspiratorio completo.

Las mediciones de la fuerza muscular respiratoria más frecuentemente empleadas son las presiones inspiratoria y espiratoria máximas ($Pi_{máxima}$ o PIM y $Pe_{máxima}$ o PEM). Estos valores se obtienen midiendo el cambio de presión con un manómetro cuando el paciente inspira con la fuerza máxima desde el volumen residual y espira con la fuerza máxima desde la capacidad pulmonar total. La PIM normal suele ser más negativa que –75 cmH_2O, y la PEM normal suele ser más positiva que 125 cmH_2O. Cuando el valor de la PIM es menos negativo que –20 o –30 cmH_2O, el destete de la ventilación mecánica puede resultar complicado, y valores menos positivos que 60 cmH_2O sugieren una insuficiencia para toser. No obstante, estos valores tienen un escaso valor pronóstico para el destete de los pacientes con ventilación mecánica porque muchos de ellos son incapaces de cooperar. Este problema puede solucionarse acoplando una válvula unidireccional en el extremo de un tubo endotraqueal que permite la espiración, pero no la inhalación, y a continuación se mide el esfuerzo de presión inspiratorio durante 20 o 25 s.

MEDIDA DEL TRABAJO RESPIRATORIO

El trabajo respiratorio es el producto de la presión y del volumen para cada respiración (fig. 89-2). Los componentes incluyen el trabajo necesario para vencer el retroceso elástico del pulmón y desplazar la pared del tórax y el abdomen, así como el trabajo necesario para vencer la resistencia de las vías respiratorias y la viscosidad pulmonar, y el trabajo necesario para vencer la inercia. En las enfermedades pulmonares restrictivas, el trabajo inspiratorio aumenta debido a la disminución de la elasticidad pulmonar. En las enfermedades obstructivas, el trabajo respiratorio está aumentado debido al aumento de resistencia de las vías respiratorias.

En la clínica, una forma más práctica para valorar el trabajo inspiratorio consiste en calcular el producto de la presión por el tiempo (PPT) en cmH_2O por segundo. El PPT

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Coudroy R, Chen L, Pham T, et al. Acute respiratory distress syndrome: respiratory monitoring and pulmonary physiology. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40:66-80.
2. West JB, Wang DL, Prisk GK, et al. Noninvasive measurement of pulmonary gas exchange: comparison with data from arterial blood gases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2019;316:L114-8.
3. Zeserson E, Goodgame B, Hess JD, et al. Correlation of venous blood gas and pulse oximetry with arterial blood gas in the undifferentiated critically ill patient. *J Intensive Care Med*. 2018;33:176-81.
4. Modi AM, Kiourkas RD, Li J, et al. Reliability of smartphone pulse oximetry in subjects at risk for hypoxemia. *Respir Care*. 2021;66:384-90.
5. Fawzy A, Wu TD, Wang K, et al. Racial and ethnic discrepancy in pulse oximetry and delayed identification of treatment eligibility among patients with COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2022;182:730-8.
6. Kyriacou PA, Charlton PH, Al-Halawani R, et al. Inaccuracy of pulse oximetry with dark skin pigmentation: clinical implications and need for improvement. *Br J Anaesth*. 2023;130:e33-6.
7. Brouqui P, Amrane S, Milion M, et al. Asymptomatic hypoxia in COVID-19 is associated with poor outcome. *Int J Infect Dis*. 2021;102:233-8.
8. Kreit JW. Volume capnography in the intensive care unit: physiological principles, measurements, and calculations. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16:291-300.
9. Vaporidi K, Akoumianaki E, Telias I, et al. Respiratory drive in critically ill patients. Pathophysiology and clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:20-32.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

puede calcularse utilizando la disminución de la presión en las vías respiratorias durante la inspiración, la presión esofágica (medida con un manómetro de balón esofágico) o como la presión transdiafragmática (medida mediante manómetros de balón esofágicos y gástricos) como índice del trabajo diafragmático. El trabajo puede definirse como el trabajo respiratorio por cada respiración o como trabajo respiratorio por minuto, multiplicando el trabajo de cada respiración por la frecuencia respiratoria. Los dispositivos comercializados que utilizan la manometría esofágica calculan automáticamente el trabajo inspiratorio de la respiración, el cual puede tener cierto valor para calcular la probabilidad de destete de la ventilación mecánica. Si el descenso en la presión inspiratoria necesario para alcanzar un volumen corriente adecuado es demasiado grande, el trabajo de la respiración calculado será alto, y la probabilidad de un destete satisfactorio disminuirá.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Schjørring OL, Klitgaard TL, Perner A, et al. Lower or higher oxygenation targets for acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2021;384:1301-11.

90 INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

MICHAEL A. MATTHAY Y LORRAINE B. WARE

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La insuficiencia respiratoria aguda se produce cuando una disfunción del sistema respiratorio provoca un intercambio gaseoso anormal que resulta ser potencialmente mortal. Es importante comprender cada elemento de esta definición. El término *agudo* implica un comienzo relativamente súbito (de horas a días) y un cambio sustancial de la situación basal del paciente. La *disfunción* indica que el intercambio gaseoso anómalo puede deberse a alteraciones en cualquiera de los elementos del sistema respiratorio (esto es, una anomalía del sistema nervioso central que afecte a la regulación de la respiración o una anomalía torácica musculoesquelética que afecte a la ventilación [cap. 71]), además de las propias alteraciones pulmonares. El término *respiración*, en su sentido más amplio, se refiere al aporte de oxígeno (O_2) a los tejidos metabólicamente activos para el uso de energía y la eliminación de dióxido de carbono (CO_2) desde dichos tejidos (tabla 90-1). La insuficiencia respiratoria es un fracaso del proceso de aporte de O_2 a los tejidos y de la eliminación de CO_2 desde los mismos, o de ambas.[1] Las alteraciones en la periferia (p. ej., intoxicación por cianuro, shock circulatorio, distribución patológica del flujo sanguíneo a los órganos en la sepsis) también puede conducir a hipoxia tisular; aunque estas afecciones representan formas de insuficiencia respiratoria en el sentido más amplio, este capítulo se centra en la insuficiencia respiratoria como resultado de una disfunción pulmonar, de la pared torácica y del control de la respiración.

BIOPATOLOGÍA

El intercambio gaseoso anómalo es el signo fisiológico de una insuficiencia respiratoria aguda, que puede clasificarse de formas diversas (tabla 90-2). Aunque el intercambio gaseoso puede ser anormal por la oxigenación o por la eliminación de CO_2, casi siempre hay una hipoxemia significativa cuando los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda respiran aire ambiente. Si se produce una retención de CO_2 hasta un valor potencialmente mortal en estas condiciones, irá acompañada de una hipoxemia significativa (v. más adelante). El aspecto de *amenaza para la supervivencia* del cuadro sitúa el grado de intercambio gaseoso anómalo en un contexto clínico y exige un tratamiento urgente.

El diagnóstico de una insuficiencia respiratoria aguda requiere un cambio significativo en la gasometría o la saturación de oxígeno arteriales desde el estado basal. Muchos pacientes con problemas respiratorios crónicos pueden funcionar con presiones arteriales de gases que serían alarmantes en un individuo fisiológicamente normal. Con el tiempo, estos pacientes que presentan lo que se denomina un fallo respiratorio crónico o una insuficiencia respiratoria crónica desarrollan mecanismos para compensar el intercambio gaseoso inadecuado. Por el contrario, la insuficiencia respiratoria hace que estos pacientes se vuelvan vulnerables a agresiones respiratorias (p. ej., neumonía, insuficiencia cardíaca) que podrían ser toleradas fácilmente en un individuo previamente sano.

En la insuficiencia respiratoria aguda, el contenido de O_2 de la sangre (del que disponen los tejidos para su uso) se reduce hasta un valor en el que aumenta la posibilidad de que se produzca una disfunción en los órganos terminales como resultado del suministro inadecuado de oxígeno. El valor de la presión parcial de O_2 en la sangre arterial (PaO_2), que delimita esta zona vulnerable, con frecuencia se considera el punto de la relación de disociación de la oxihemoglobina en el que los descensos adicionales de la PaO_2 provocan disminuciones bruscas de la hemoglobina que está saturada con O_2 (SaO_2) y del contenido de O_2 en sangre arterial (CaO_2). Por tanto, la insuficiencia respiratoria aguda se define a menudo en la práctica como PaO_2 menor de 55-60 mmHg (fig. 90-1). Sin embargo, conviene señalar que la curva de disociación de oxihemoglobina de la sangre total, que rige la presión parcial a la que se libera el O_2 en los tejidos, es un determinante crítico de la cantidad de O_2 disponible para las células y sus mitocondrias para un valor determinado

TABLA 90-1 ABREVIATURAS DE USO FRECUENTE EN LA FUNCIÓN RESPIRATORIA AGUDA

CaO_2	Contenido de oxígeno en sangre arterial
CcO_2	Contenido de oxígeno en la sangre capilar
cmH_2O	Centímetros de agua
CO_2	Dióxido de carbono
CPAP	Presión positiva continua en las vías respiratorias (se utiliza cuando se aplica presión positiva durante la espiración con ventilación espontánea)
CvO_2	Contenido de oxígeno en la sangre venosa mixta
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FIO_2	Fracción de oxígeno inspirado
FR	Frecuencia respiratoria
g/dl	Gramos por decilitro
GA	Gasometría arterial o análisis de gases en sangre arterial
HbO_2	Saturación de la hemoglobina por el oxígeno
IRA	Insuficiencia respiratoria aguda
l/min	Litros por minuto
ml/kg	Mililitros por kilogramo
ml/min	Mililitros por minuto
mmHg	Milímetros de mercurio
NIPPV	Ventilación con presión positiva no invasiva
O_2	Oxígeno
$P(A\text{-}a)O_2$	Diferencia de la presión parcial de oxígeno entre el gas alveolar y la sangre arterial (diferencia de oxígeno alveoloarterial)
P/F	Cociente PaO_2/FIO_2
$PACO_2$	Presión parcial de dióxido de carbono en el gas alveolar
$PaCO_2$	Presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial
PAO_2	Presión parcial de oxígeno en el gas alveolar
PaO_2	Presión parcial de oxígeno en sangre arterial
PaO_2/FIO_2	Cociente entre la presión parcial de oxígeno en sangre arterial y la fracción de oxígeno inspirada
$PcCO_2$	Presión parcial de dióxido de carbono en sangre capilar
PCO_2	Presión parcial de dióxido de carbono
PcO_2	Presión parcial de oxígeno en sangre capilar
PCP	Peso corporal predecible
PEEP	Presión teleespiratoria positiva (se utiliza cuando se aplica presión durante la espiración con ventilación mecánica)
PiO_2	Presión parcial de oxígeno en el gas inspirado
PO_2	Presión parcial de oxígeno
$PvCO_2$	Presión parcial de dióxido de carbono en la sangre venosa mixta
PvO_2	Presión parcial de oxígeno en la sangre venosa mixta
$\dot{Q}$	Flujo sanguíneo o perfusión
SaO_2	Porcentaje de saturación de la hemoglobina por el oxígeno en sangre arterial
SDRA	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
$\dot{V}$	Ventilación
$\dot{V}/\dot{Q}$	Cociente entre ventilación y perfusión
VT	Volumen corriente

TABLA 90-2 SISTEMAS PARA CLASIFICAR LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA HIPÓXICA FRENTE A HIPERCÁPNICA

Causas frecuentes de insuficiencia respiratoria aguda hipóxica primaria	Mecanismos de la hipoxemia
SDRA Neumonía Atelectasia lobular aguda Edema pulmonar cardiógeno Tromboembolia pulmonar Contusión pulmonar	**$P(A\text{-}a)O_2$ normal*** ↓ PIO_2 Altitud; administración inadvertida de una mezcla de gas con FIO_2 baja Hipoventilación Véanse anteriormente las causas de insuficiencia respiratoria aguda hipercápnico-hipóxica
Causas frecuentes de insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica primaria	**$P(A\text{-}a)O_2$ aumentada***
Enfermedad pulmonar EPOC Asma: avanzada, aguda, grave Fármacos depresores respiratorios Neuromuscular Síndrome de Guillain-Barré Miastenia grave aguda Trastornos metabólicos que provocan debilidad (hipofosfatemia, hipomagnesemia) Síndrome de hipoventilación por obesidad (con una anomalía aguda superpuesta como causa de la insuficiencia respiratoria aguda)	Desequilibrio del cociente entre ventilación y perfusión $\dot{V}/\dot{Q}$ (en enfermedades graves, el desequilibrio $\dot{V}/\dot{Q}$ puede actuar como un cortocircuito) Enfermedad de las vías respiratorias Vasculopatía, incluida la tromboembolia pulmonar SDRA Edema pulmonar cardiógeno Neumonía Enfermedad del parénquima pulmonar Infarto pulmonar Cortocircuito Cortocircuito intracardíaco de derecha a izquierda Cortocircuito intrapulmonar (p. ej., malformación A-V/traumatismo) Concentración de oxígeno en sangre venosa mixta disminuida (PvO_2) (p. ej., insuficiencia cardíaca o hipovolemia)

*Calculada usando la ecuación alveoloarterial; véase la descripción en el texto.
A-V, arteriovenosa; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FIO_2, fracción de oxígeno inspirada; $P(A\text{-}a)O_2$, diferencia de oxígeno alveoloarterial; PIO_2, presión parcial de oxígeno inspirado; SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; $\dot{V}/\dot{Q}$, cociente entre ventilación y perfusión.

de PaO_2. Ciertos estados como la fiebre o la acidosis desplazan la curva hacia la derecha. Sin embargo, en circunstancias distintas de un ambiente extremadamente hipóxico (p. ej., intraútero o en la cima del Everest), el aumento de la capacidad para descargar O_2 a los tejidos compensa adecuadamente los pequeños descensos en la cantidad de O_2 captada por los pulmones cuando la curva de disociación de la oxihemoglobina se desplaza hacia la derecha. Con una desviación de la curva hacia la izquierda, el O_2 se une de forma más intensa a la hemoglobina, por lo que los tejidos disponen de menos cantidad.

Estas consideraciones fisiológicas y clínicas implican que cualquier definición de insuficiencia respiratoria aguda basada en un valor absoluto de PaO_2 es arbitraria. Un individuo joven, sano y en buena forma física para escalar a gran altitud, puede tener una PaO_2 inferior a 50 mmHg a causa de la disminución de la presión inspirada de O_2. Este sujeto no presenta una insuficiencia respiratoria aguda, ni siquiera aunque la PaO_2 se encuentre en valores inferiores a 40 s. Un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y cuyo intervalo normal de PaO_2 sea de 50 a 55 mmHg no se consideraría afectado por una insuficiencia respiratoria aguda si la PaO_2 fuera de 50 mmHg. Sin embargo, si la PaO_2 habitual de un paciente fuera de 80 mmHg, un descenso repentino a una PaO_2 de 50-55 mmHg se podría asociar con un riesgo sustancial de disminución de la oxigenación potencialmente peligrosa; en este paciente se consideraría el diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda.

El valor de la presión parcial arterial de CO_2 ($PaCO_2$) que define una insuficiencia respiratoria aguda se ha situado tradicionalmente en 45 mmHg o más si se acompaña de acidosis arterial con un pH de menos de 7,35. En la definición, la $PaCO_2$ está unida al pH porque en general se cree que la acidosis conduce a una disfunción tisular y a causar los síntomas. Los pacientes con EPOC grave pueden presentar una retención crónica de CO_2, pero la compensación renal para la acidosis respiratoria les protege frente a las acidosis relacionadas con la elevación del CO_2. Sin embargo, un aumento aún mayor de la $PaCO_2$ puede precipitar síntomas y disfunciones en otros órganos; no obstante, incluso una acidosis respiratoria grave (pH de 7,1) parece tolerarse mejor que la acidosis metabólica con el mismo pH en la mayoría de individuos previamente sanos si la oxigenación tisular y arterial son las adecuadas.

Fisiopatología

Seis mecanismos pueden conducir a una reducción en la PaO_2: 1) una disminución de la presión parcial de O_2 inspirado (PIO_2) (p. ej., a grandes altitudes o cuando se respira una mezcla con un porcentaje disminuido de O_2); 2) hipoventilación; 3) desequilibrio entre ventilación y perfusión; 4) un cortocircuito de sangre desde la circulación pulmonar hasta la sistémica, por tanto con una derivación anatómica o funcional de los alvéolos; básicamente, un cortocircuito es un desequilibrio extremo del cociente $\dot{V}/\dot{Q}$ en el que la sangre perfunde alvéolos *no* ventilados y se diferencia clínicamente de otros desequilibrios de $\dot{V}/\dot{Q}$ por la respuesta a la respiración de O_2 complementario (v. más adelante); 5) cualquier barrera para la difusión del O_2 desde los alvéolos hacia el interior de la sangre capilar, y 6) una disminución de la concentración de oxígeno en la sangre venosa mixta de la arteria pulmonar.

Si solo existe una hipoventilación, la hipoxemia resultante se asocia con una diferencia normal entre los valores de oxigenación alveolar calculados y arterial medidos [$P(A\text{-}a)O_2$]. En este contexto, la presencia de una $PaCO_2$ elevada indica procesos patológicos

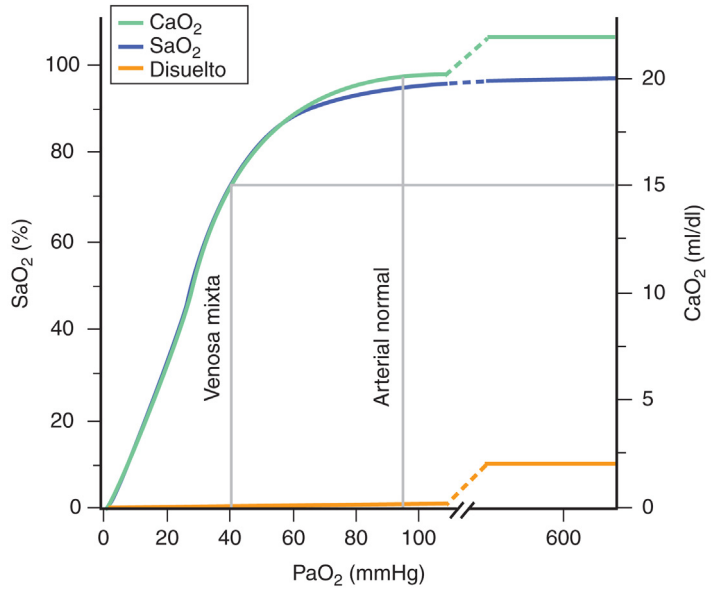

FIGURA 90-1. Curva de asociación-disociación de la oxihemoglobina. El eje para la saturación de oxígeno en la sangre arterial (SaO_2) se encuentra a la izquierda y el eje del contenido arterial de oxígeno (CaO_2) está a la derecha. El CaO_2 es la suma del oxígeno disuelto en plasma (indicado como «Disuelto» en la figura) más el oxígeno unido a la hemoglobina. Con una hemoglobina normal, la mayor parte del oxígeno se transporta unido a la hemoglobina y solo una parte relativamente pequeña de dicho oxígeno está disuelta en el plasma. Cuando el valor de la presión arterial parcial de oxígeno (PaO_2) se encuentra en la porción «plana» de la curva ($PaO_2 \geq$ 60-65 mmHg, presión parcial de dióxido de carbono arterial [$PaCO_2$] normal y pH normal), los aumentos adicionales de la PaO_2 tienen un efecto relativamente escaso sobre el contenido total de oxígeno. Los aumentos en la temperatura, la PCO_2, la concentración de hidrogeniones o de 2,3-difosfoglicerato provocan una desviación hacia la derecha de la curva de asociación-disociación de la oxihemoglobina.

que afectan a la función respiratoria extrapulmonar (esto es, una depresión respiratoria central debida a una sobredosis por fármacos, enfermedades neuromusculares como el síndrome de Guillain-Barré o una afección de la pared torácica, como un volet costal; cap. 74). Por el contrario, un desequilibrio del cociente $\dot{V}/\dot{Q}$ y un cortocircuito se asocian con una $P(A\text{-}a)O_2$ elevada, que puede coexistir o no con hipoventilación. El valor normal de la $P(A\text{-}a)O_2$ varía en función de la fracción de O_2 inspirada (FIO_2), que aumenta a medida que se incrementa la FIO_2.

Cuando la causa de la hipoxemia es un desequilibrio del cociente $\dot{V}/\dot{Q}$ o un cortocircuito, algunas regiones alveolares poseen niveles aumentados de PCO_2 y niveles reducidos de PO_2; la sangre en los vasos que perfunden a estos alvéolos refleja estas presiones de gases anómalas. El aumento resultante de la PCO_2 arterial ($PaCO_2$) puede

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

revertirse habitualmente mediante un incremento de la ventilación global, pero este incremento de la ventilación no corrige habitualmente el descenso de la PO_2 (PaO_2).

El desequilibrio del cociente $\dot{V}/\dot{Q}$ se distingue de un cortocircuito por la valoración de la respuesta de la PaO_2 a la administración enriquecida de O_2. La hipoxemia producida por un desequilibrio del cociente $\dot{V}/\dot{Q}$ puede corregirse hasta una saturación casi completa de la hemoglobina por el O_2 en la mayoría de pacientes mediante un incremento relativamente reducido en la FIO_2, como sería una elevación en la FIO_2 desde 0,24 hasta 0,28 mediante mascarilla facial, o 1-2 l/min de O_2 mediante gafas nasales en pacientes que presentan reagudizaciones de la EPOC. Si las vías respiratorias de los alvéolos mal ventilados continúan abiertas y se administra una mezcla de O_2 enriquecida durante un lapso de tiempo adecuado (que oscila entre unos pocos minutos y alrededor de 20 min, en función del grado de desigualdad del cociente $\dot{V}/\dot{Q}$ el aumento de la PIO_2 se refleja mediante una elevación en la PAO_2 y una PaO_2 aumentada. Cuando existe un cortocircuito (no hay ventilación, aunque sí una perfusión continua), un incremento relativamente pequeño en la FIO_2 tiene un efecto escaso o nulo sobre la PaO_2, e incluso los incrementos importantes en la FIO_2 hasta 1 solo provocan aumentos reducidos en la PaO_2 (fig. 90-2).

A efectos clínicos, las alteraciones de la difusión no suelen ser una causa importante de hipoxemia a nivel del mar porque hay tiempo suficiente para que se produzca una difusión adecuada del O_2 durante el tránsito de los eritrocitos a través del lecho capilar pulmonar, incluso aunque exista una enfermedad pulmonar grave. En presencia de anomalías de la difusión que contribuyen a la hipoxemia, el desequilibrio $\dot{V}/\dot{Q}$ coexiste casi siempre con la derivación, y este desequilibrio es una causa importante de hipoxemia. Excepto a una gran altitud o cuando la persona está respirando una mezcla de gases baja en O_2, la hipoventilación, el desequilibrio del cociente $\dot{V}/\dot{Q}$ y el cortocircuito son las causas dominantes de hipoxemia.

La sexta causa de hipoxemia arterial, una concentración reducida de oxígeno en la sangre venosa mixta, suele reflejar una reducción del gasto cardíaco, con un aumento de la extracción de oxígeno de la sangre periférica que provoca una disminución del contenido de oxígeno de la sangre que retorna al corazón. Las causas más habituales son la insuficiencia cardíaca (cap. 45) o la hipovolemia, aunque también es una causa frecuente de hipoxemia arterial inmediatamente después de la reanimación tras una parada cardíaca (cap. 50).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El sello distintivo de la insuficiencia respiratoria aguda de cualquier causa es la incapacidad para mantener una oxigenación adecuada o la incapacidad para mantener una $PaCO_2$ apropiada. Los pacientes están característicamente disneicos y taquipneicos, salvo que la insuficiencia respiratoria progresiva produzca fatiga, lo que algunas veces conduce a parada respiratoria, o que una sobredosis de un fármaco o un cuadro neuromuscular impidan una respuesta respiratoria apropiada a la hipoxemia o a la acidosis hipercápnica. La función neurológica puede deteriorarse y la hipoxemia puede precipitar una isquemia miocárdica (cap. 57) o incluso un infarto (cap. 58); también puede producirse otra disfunción orgánica, como, por ejemplo, una lesión renal aguda (cap. 106). Además, cada causa tiene sus manifestaciones específicas propias (v. más adelante).

DIAGNÓSTICO

El médico debe marcarse tres objetivos como parte del diagnóstico de una insuficiencia respiratoria aguda: 1) confirmar la sospecha clínica de que existe esta afección; 2) clasificar el tipo de insuficiencia respiratoria aguda como hipoxemia o hipercapnia primarias (v. tabla 90-2) (esto es, hipoxemia producida por un desequilibrio del cociente $\dot{V}/\dot{Q}$ o por

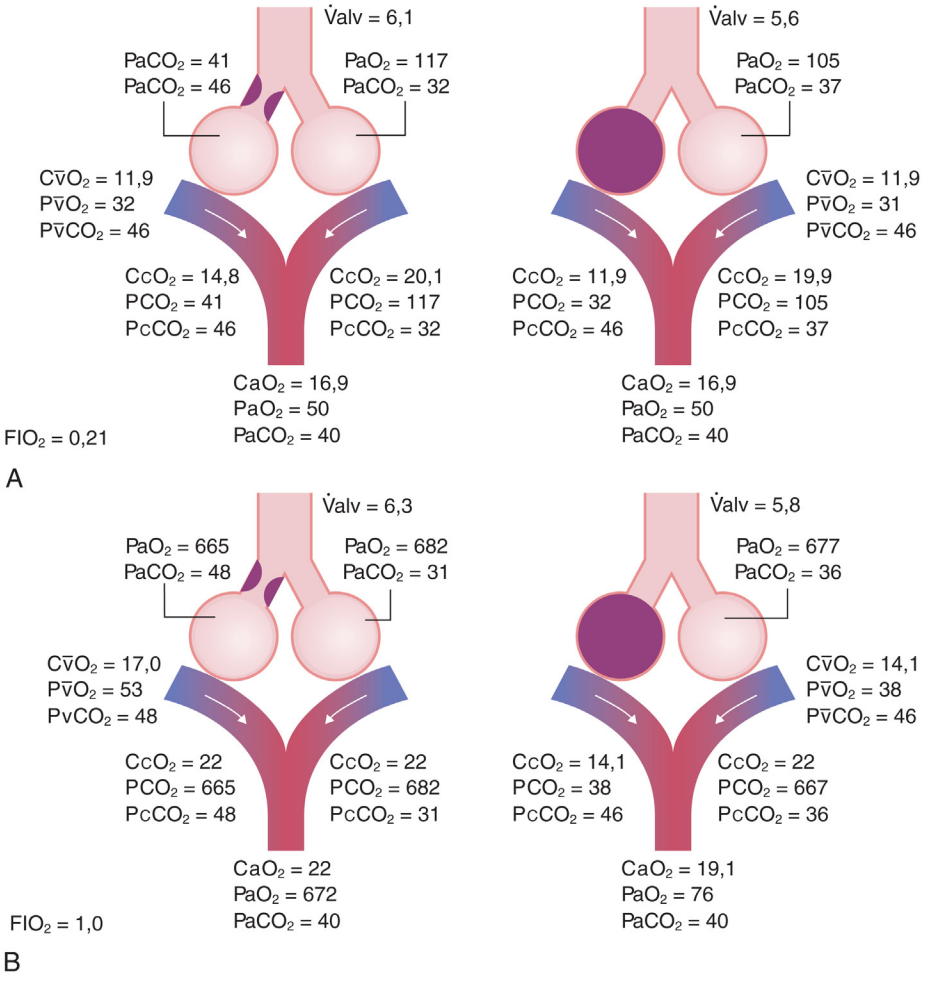

FIGURA 90-2. Oxigenación arterial. Comparación del efecto sobre la oxigenación arterial al incrementar la fracción de oxígeno inspirado (FIO_2) al respirar aire ambiente ($FIO_2 = 0,21$) **(A)**, al respirar oxígeno al 100% ($FIO_2 = 1$) **(B)**, con un cociente ventilación-perfusión $\dot{V}/\dot{Q}$ bajo *(izquierda)* y un cortocircuito *(derecha)*, utilizando un modelo pulmonar bicompartimental. Un cortocircuito y un $\dot{V}/\dot{Q}$ disminuido pueden dar lugar a una gasometría arterial idéntica (presión parcial de oxígeno en sangre arterial [PaO_2] = 50 mmHg; presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial [$PaCO_2$] = 40 mmHg); la respuesta a la administración de oxígeno suplementaria es muy distinta. La hipoxemia solo se corrige parcialmente al respirar oxígeno al 100% cuando existe un cortocircuito, porque la oxigenación arterial representa un promedio del contenido de oxígeno capilar final (CcO_2) desde diversas partes del pulmón, no un promedio de las presiones parciales de oxígeno (presión parcial de dióxido de carbono en la sangre capilar final [$PcCO_2$]). Cuando los valores de CcO_2 están mezclados, la PaO_2 se determina por el contenido resultante de oxígeno en sangre arterial (CaO_2) mediante la relación de asociación-disociación de la oxihemoglobina (v. fig. 90-1). Con un $\dot{V}/\dot{Q}$ bajo (como es el caso frecuente en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica), un aumento en la FIO_2 aumenta la PO_2 alveolar de la unidad con $\dot{V}/\dot{Q}$ bajo y conlleva un aumento importante de la PO_2 arterial. Los valores en esta figura se generaron a partir de modelos en los que resultara la misma $PaCO_2$ (40 mmHg) para el total de las cuatro situaciones expuestas, y esta es la razón de los cambios ligeros en la ventilación alveolar (V) en algunos de los cuadros. Se presuponen varios hechos: no existe una limitación para la difusión; consumo de oxígeno = 300 ml/min y producción de CO_2 = 240 ml/min; gasto cardíaco = 6,0 l/min; las regiones de $\dot{V}/\dot{Q}$ bajo en los recuadros de la izquierda representan el 60% del gasto cardíaco de alvéolos perfundidos con un $\dot{V}/\dot{Q}$ del 25% de la normalidad, y los cortocircuitos en los recuadros de la derecha representan un cortocircuito del 37% (es decir, el 37% del gasto cardíaco es para perfundir alvéolos que no son ventilados).

un cortocircuito, en comparación con la hipoxemia causada por una hipoventilación), y 3) determinar la causa específica. La determinación del tipo de insuficiencia respiratoria aguda y de la causa específica son los requisitos imprescindibles para poder realizar un tratamiento óptimo.

El abordaje inicial para el diagnóstico se basa en la consideración de la información procedente de cuatro fuentes: 1) la anamnesis y la exploración física; 2) las alteraciones fisiológicas, sobre todo las alteraciones de la gasometría arterial, que ayudan a establecer los mecanismos de la hipoxemia; 3) los hallazgos de la radiografía de tórax, y 4) otras pruebas encaminadas a identificar las causas específicas. En muchos casos, el cuadro clínico que se deduce a partir de los antecedentes es tan claro que el presunto tipo de insuficiencia respiratoria aguda (y algunas veces la causa) resulta obvio, por lo que puede iniciarse el tratamiento mientras se solicitan los estudios de laboratorio que lo confirmen. En otros casos, puede solicitarse que el médico visite al paciente al detectar alguna anormalidad en la radiografía de tórax, en la saturación de oxígeno o en la gasometría indicadas por otro profesional y pueden obtenerse los antecedentes pertinentes basados en estos datos. Cuando el grado de hipoxemia amenaza a la supervivencia del paciente, las decisiones terapéuticas deben tomarse de forma rápida, incluso aunque los datos disponibles sean limitados. El médico debe obtener una información actualizada continuamente y considerar la mayoría de decisiones terapéuticas como ensayos clínicos, con una monitorización cuidadosa para obtener los beneficios y los posibles efectos adversos.

Evaluación clínica

La presentación refleja a menudo uno de tres escenarios clínicos: 1) los efectos sistémicos de la hipoxemia y de la acidosis respiratoria, o de ambos; 2) los efectos locales de enfermedades primarias (p. ej., neumonía) o secundarias (p. ej., insuficiencia cardíaca) en los pulmones, y 3) los efectos extrapulmonares de un proceso patológico subyacente (p. ej., shock por sepsis). Los efectos clínicos de la hipoxemia y de la acidosis respiratoria, o de ambas, se suelen manifestar sobre todo en el sistema nervioso central (p. ej., irritabilidad, agitación, ansiedad, cambios en la personalidad, depresión del nivel de conciencia o coma) y en el sistema cardiovascular (p. ej., arritmias, hipotensión o hipertensión) (tabla 90-3). En pacientes con EPOC subyacente (cap. 76) con una insuficiencia respiratoria aguda de inicio gradual, las alteraciones del sistema nervioso central pueden ser los signos principales de presentación. La cianosis, que para ser detectable requiere que haya, como mínimo, valores de 5 g/dl de hemoglobina no saturada, puede no producirse antes de que se desarrolle una hipoxia tisular importante, sobre todo en pacientes con anemia subyacente.

Los síntomas y signos pulmonares reflejan a menudo la enfermedad respiratoria que está provocando la insuficiencia respiratoria aguda. Entre algunos ejemplos se incluyen la tos y la expectoración con neumonía (cap. 85) o el dolor torácico pleurítico secundario a una tromboembolia pulmonar con infarto (cap. 68). La disnea y la dificultad respiratoria son manifestaciones inespecíficas de la dificultad respiratoria para satisfacer una demanda aumentada a causa de enfermedades pulmonares y extrapulmonares.

Los hallazgos físicos pueden asociarse con un proceso patológico pulmonar concreto, como una neumonía (cap. 85), que a menudo produce a la auscultación ruidos respiratorios bronquiales, egofonía y crepitaciones, o que causa edema pulmonar cardiógeno (cap. 45), que de ordinario se asocia con crepitantes (estertores) o un tercer tono cardíaco S_3. Los hallazgos anormales pueden ser mínimos o nulos en pacientes con SDRA o una tromboembolia pulmonar (cap. 68).

En algunos pacientes, el cuadro clínico está dominado por la enfermedad subyacente, sobre todo por las que producen SDRA, como son la sepsis (cap. 94), la neumonía grave (cap. 85), la aspiración de contenido gástrico (cap. 82) y los traumatismos. En estas afecciones, con frecuencia la exploración física resulta inespecífica, sin signos claros, excepto, por ejemplo, la fiebre en una sepsis o en una neumonía, o la hipotensión en un shock séptico.

TABLA 90-3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HIPOXEMIA Y LA HIPERCAPNIA

HIPOXEMIA	HIPERCAPNIA
Taquicardia	Somnolencia
Taquipnea	Letargo
Ansiedad	Intranquilidad
Diaforesis	Temblor
Alteración del estado mental	Balbuceo
Confusión	Cefalea
Cianosis	Asterixis
Hipertensión	Papiledema
Hipotensión	Coma
Bradicardia	Diaforesis
Convulsiones	
Coma	
Acidosis láctica*	

*Habitualmente indica una reducción adicional en el aporte de oxígeno por un gasto cardíaco inadecuado, anemia intensa o redistribución del flujo sanguíneo.

Valoración de las anomalías fisiológicas

La confirmación de la presencia de una insuficiencia respiratoria aguda debe realizarse mediante la gasometría en sangre arterial para responder a varias cuestiones:

¿Existe hipoxemia? La respuesta se basa en gran parte en la FIO_2, la PaO_2 o la SaO_2, y el grado de hipoxemia no solo confirma el diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda sino que también ayuda a definir su gravedad.

¿Existe hipoventilación? Si la $PaCO_2$ está elevada, hay hipoventilación alveolar.

¿Explica completamente la hipoxemia el grado de hipoventilación? Si la $P(A\text{-}a)O_2$ es normal, la hipoventilación explica completamente la presencia y el grado de hipoxemia. En esta circunstancia, las causas más probables de insuficiencia respiratoria aguda son las alteraciones del sistema nervioso central y de la pared torácica. Si la $P(A\text{-}a)O_2$ está elevada de manera que la hipoventilación no explica completamente la hipoxemia, debe haber alguna otra afección: entre los diagnósticos más frecuentes se incluyen EPOC (cap. 76), asma grave (cap. 75), neumonía (cap. 85) y fases iniciales del SDRA.

Si existe hipoxemia sin hipoventilación, debería confirmarse una $P(A\text{-}a)O_2$ elevada, y la respuesta a la respiración de una mezcla enriquecida de O_2 respondería a esta pregunta: *¿El aumento de la $P(A\text{-}a)O_2$* es principalmente el resultado de un *desequilibrio del cociente $\dot{V}/\dot{Q}$ o de un cortocircuito?* Si la hipoxemia es principalmente el resultado de una anomalía de la $\dot{V}/\dot{Q}$, la causa más probable es una enfermedad de las vías respiratorias, ya sea una EPOC o asma agudo grave, o una enfermedad vascular, como una tromboembolia pulmonar. Si la principal explicación para la hipoxemia es un cortocircuito efectivo (unidades pulmonares con valores $\dot{V}/\dot{Q}$ muy bajos, pero no nulos), entonces las causas probables son procesos que rellenen los espacios aéreos (p. ej., edema pulmonar cardiógeno, edema pulmonar no cardiógeno o SDRA grave, o secreciones pulmonares purulentas en una neumonía aguda) o, con menos frecuencia, un cortocircuito anatómico intracardíaco o intrapulmonar. En el caso de un edema pulmonar de cualquier origen, la discrepancia en $\dot{V}/\dot{Q}$ y la derivación intrapulmonar suelen coexistir. Las enfermedades que ocupan los espacios respiratorios deben confirmarse por hallazgos anómalos en la radiografía de tórax; si la radiografía es normal, debe evaluarse la posibilidad de cortocircuito intracardíaco (cap. 55) o de tromboembolia (cap. 68). Si se reducen la saturación de oxígeno en la sangre venosa mixta, se supervisarán las causas de la reducción del gasto cardíaco, incluida la insuficiencia cardíaca aguda o crónica o la hipovolemia.

Radiografía de tórax

En la radiografía de tórax realizada en casos de insuficiencia respiratoria aguda es probable que se detecte uno de los tres patrones siguientes (fig. 90-3): 1) normal (o relativamente normal); 2) opacidades localizadas de ocupación alveolar, o 3) opacidades difusas de ocupación alveolar. También es posible que aparezcan opacidades intersticiales difusas, aunque las enfermedades que provocan este patrón suelen tener un inicio más gradual y se asocian con insuficiencia respiratoria crónica. Si la radiografía de tórax es normal (esto es, está limpia o relativamente limpia), son más probables las enfermedades de las vías respiratorias, como EPOC y asma, o las enfermedades vasculares pulmonares, como tromboembolia pulmonar. Si existe una ocupación alveolar localizada, la principal enfermedad que debe considerarse es una neumonía, aunque la embolia y el infarto pulmonar también deberían tenerse presentes. Cuando hay anomalías de ocupación alveolar difusa (bilateral; e-fig. 90-1), las causas principales son el edema pulmonar cardiógeno y el SDRA (p. ej., como la que se observa en la sepsis, en los traumatismos y en la neumonía, incluida la causada por la enfermedad por coronavirus 19 [COVID-19]; cap. 336] o tras la aspiración de contenido gástrico). La combinación de la radiografía de tórax con la interpretación de la gasometría arterial puede ser de utilidad. El hallazgo de un cortocircuito significativo puede indicar la existencia de SDRA en un paciente en quien, por otra parte, el diagnóstico no era obvio clínicamente; la radiografía de tórax debería ayudar a confirmar dicha posibilidad.

Otras evaluaciones

A todos los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda se les debería realizar un hemograma completo, con recuento plaquetario, analítica bioquímica sistemática, tiempo de protrombina y análisis de orina para descartar posibles causas subyacentes y cuadros mórbidos simultáneos. Otro tipo de analíticas sanguíneas deberían basarse en el cuadro clínico. Algunos ejemplos son la concentración de lipasa sérica si la causa posible de un SDRA es una pancreatitis e índices tiroideos si un hipotiroidismo grave puede ser la causa de la hipoventilación. Se recomienda realizar hemocultivos cuando se sospecha una causa infecciosa como la sepsis. Cuando se sospecha la existencia de una neumonía, están indicados los cultivos y la tinción de Gram del esputo, si bien, cuando se piense en la posibilidad de un síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2; cap. 337), una gripe y otros virus respiratorios, se recomiendan las pruebas de ácidos nucleicos para virus. Se recomienda un análisis de tóxicos en la orina si cabe la posibilidad de una sobredosis de medicamentos o drogas. Cualquier colección anómala de líquido, en especial un derrame pleural (cap. 86), generalmente debería aspirarse con fines diagnósticos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

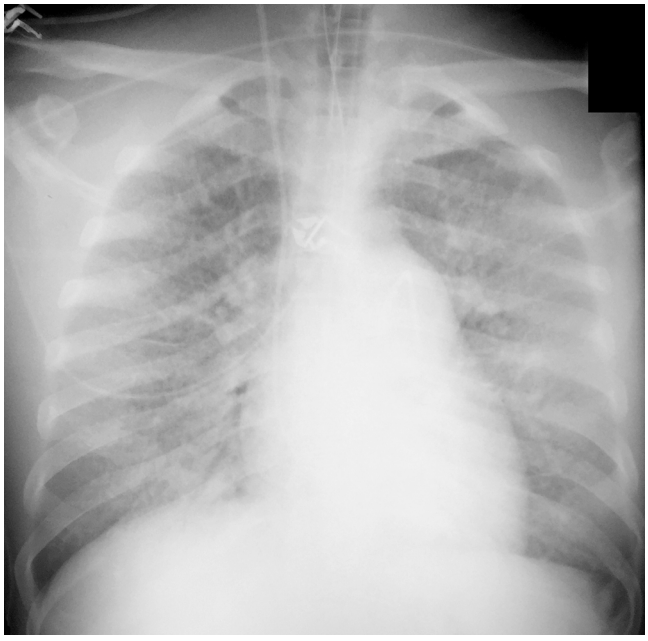

E-FIGURA 90-1. Daño alveolar difuso en un paciente con síndrome de dificultad respiratoria aguda. La radiografía de tórax muestra la opacidad en vidrio esmerilado y la consolidación bilateral difusa de un paciente con insuficiencia respiratoria aguda por SDRA y que luego fue intubado. (Por cortesía de Paul Stark.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

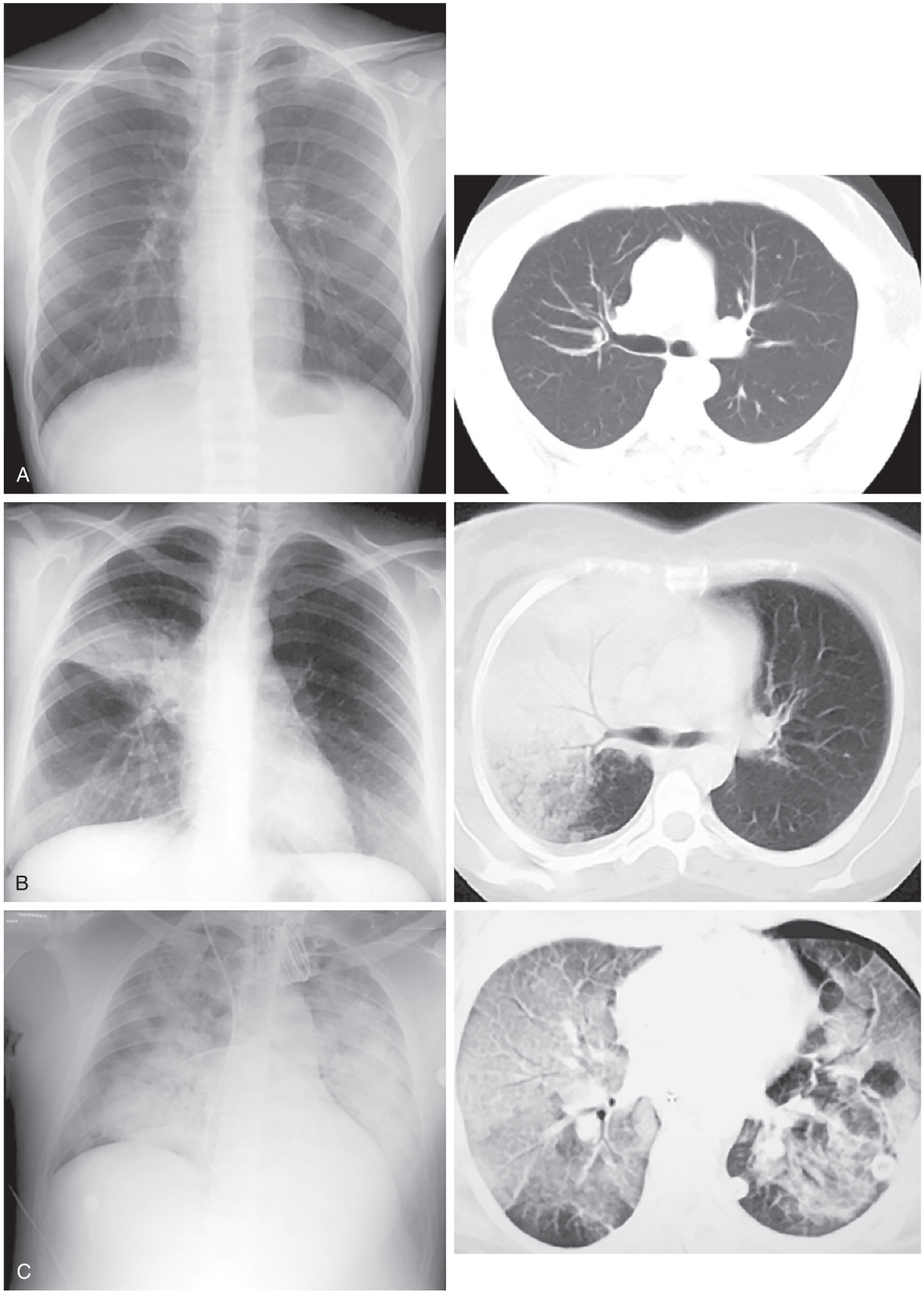

FIGURA 90-3. **Radiografías de tórax *(izquierda)* y tomografías computarizadas (TC) *(derecha)* de tres de los hallazgos más habituales que provocan una insuficiencia respiratoria aguda. A.** Un tórax relativamente claro, compatible con una exacerbación aguda de una enfermedad de las vías respiratorias (p. ej., asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o una enfermedad del sistema nervioso central, o una enfermedad neuromuscular que provoque una insuficiencia respiratoria aguda. **B.** Una opacidad localizada de ocupación alveolar, que se observa con mayor frecuencia en una neumonía aguda. **C.** Opacidades bilaterales difusas de ocupación alveolar compatibles con un síndrome de dificultad respiratoria aguda o un edema pulmonar cardiógeno. La TC en la figura C demuestra la existencia de un pequeño neumotórax izquierdo y de cavidades o quistes que no son aparentes en la proyección anteroposterior de la radiografía de tórax.

Otras pruebas específicas deberían estar dirigidas por la anamnesis, la exploración física, los valores de la gasometría arterial y la radiografía de tórax. Puede estar indicada la realización de una tomografía computarizada (TC) abdominal para buscar un foco infeccioso en un paciente con sepsis y SDRA. Una TC torácica puede ayudar a definir una enfermedad pulmonar si la radiografía de tórax no es definitiva. Una TC helicoidal con una arteriografía de la circulación pulmonar puede diagnosticar una tromboembolia pulmonar (cap. 68). Deberá realizarse siempre un electrocardiograma y, si se sospecha una causa cardíaca de un edema pulmonar, se complementará con la determinación de los valores cardíacos de troponina y con una ecocardiografía (cap. 45). Puede estar indicada la realización de una TC craneal si se sospecha un ictus que afecte al centro respiratorio. En los estudios bioquímicos sanguíneos sistemáticos pueden detectarse una cetoacidosis diabética (cap. 210) o una insuficiencia renal (cap. 106) como causas contribuyentes.

TRATAMIENTO

Medidas generales

El tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda depende de su causa y del estado subyacente del paciente.[2] En todos los casos se aplican determinados objetivos: mejoría de la hipoxemia para eliminar o reducir el riesgo grave para la supervivencia, mejoría de la acidosis si se considera que puede amenazar la supervivencia, mantenimiento del gasto cardíaco o mejoría si este se encuentra comprometido, tratamiento del proceso patológico subyacente y evitar las complicaciones predecibles.

Los métodos precisos para mejorar la hipoxemia dependen de la causa de la insuficiencia respiratoria. Sin embargo, un aumento de la concentración de O_2 inspirado es un elemento clave del tratamiento de casi todos los pacientes, incluso si no produce un incremento notable de la PaO_2 en los pacientes cuyo proceso fisiopatológico implica una proporción considerable del pulmón con índices de perfusión bajos o derivación real. Se prefiere un tratamiento más precoz. Por ejemplo, la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) iniciada en el entorno prehospitalario puede reducir las tasas posteriores de intubación y mortalidad. A menudo, sin embargo, la oxigenoterapia inicial sola actúa igual que la ventilación precoz no invasiva. La oxigenoterapia conservadora ofrece resultados iguales a la terapia más liberal, y la SaO_2 periférica recomendada no debería exceder del 94-96%.[A1,A2]

El valor de la acidosis que requiere un tratamiento distinto al de la enfermedad subyacente es objeto de debate. Aunque en el pasado se había sugerido la normalización del pH arterial, la acidosis respiratoria parece ser bien tolerada en bastantes pacientes con SDRA grave, por lo que un paciente con un pH de 7,15 puede no precisar tratamiento con bicarbonato. Si la acidosis coexiste con complicaciones clínicas, como arritmias cardíacas o un nivel de conciencia disminuido sin una causa obvia, el paciente debería ser tratado. El objetivo terapéutico es aliviar o reducir las complicaciones acompañantes, al mejorar el valor de la acidosis; habitualmente no está indicada la normalización del pH (cap. 104).

Resulta de gran importancia mantener el gasto cardíaco para el suministro de O_2 en la insuficiencia respiratoria aguda, sobre todo porque la ventilación mecánica y la presión teleespiratoria positiva (PEEP) pueden comprometer dicho gasto. El cateterismo de la arteria pulmonar permite medir el gasto cardíaco y las presiones de llenado, aunque la mayoría de los pacientes a quienes se colocan estos catéteres no mejoran más que los pacientes con cuadros similares a quienes no se les aplican. No obstante, el uso selectivo del cateterismo diagnóstico de la arteria pulmonar puede ayudar a determinar la causa del edema pulmonar (cardiógeno o no cardiógeno) y el fundamento fisiológico del shock (septicemia, hipovolemia o disminución del gasto cardíaco por disfunción cardíaca) en pacientes seleccionados en los que el diagnóstico no está claro.

Existen bastantes intervenciones terapéuticas que mejoran las medidas fisiológicas a corto plazo y que pueden empeorar el pronóstico a largo plazo, lo cual es clínicamente importante. Por ejemplo, realizar transfusiones sanguíneas a todos los pacientes para mantener un valor de hemoglobina mayor de 10 g/dl *aumenta* la mortalidad en los pacientes en estado crítico que no han presentado un infarto agudo de miocardio y que no padecen angina inestable, incluso a pesar de que la capacidad de transporte sanguíneo de O_2 aumenta de forma aguda. La utilización de un volumen corriente relativamente importante (p. ej., 12 ml/kg del peso corporal predecible, que equivale aproximadamente a 10-10,5 ml/kg de peso corporal medido en los pacientes con cierto sobrepeso) *incrementa* la mortalidad en pacientes con SDRA cuando se compara con un volumen corriente menor (6 mg/kg de peso corporal predecible), incluso aunque aumente más la PaO_2 a corto plazo de lo que lo hace un volumen corriente menor. Cuando ya no se necesitan vasopresores para mantener la presión arterial sistémica en el SDRA, el uso liberal de los líquidos para optimizar la perfusión orgánica suele perjudicar la función pulmonar y prolonga la ventilación mecánica y los cuidados intensivos.

La mejoría en la oxigenación, en el equilibrio acidobásico y en el gasto cardíaco no aporta más que un beneficio transitorio, salvo que la enfermedad subyacente sea diagnosticada y tratada de forma apropiada. En pacientes con SDRA, una sepsis sin tratar o tratada de forma subóptima puede agravar las lesiones en el pulmón y de otros órganos a pesar de que se instaure un tratamiento de apoyo óptimo, por lo que ha de prestarse una atención minuciosa al control de la fuente de cualquier proceso infeccioso. Del mismo modo, si no se identifica y se trata la etiología precipitante de la insuficiencia respiratoria aguda en el paciente con EPOC, es probable que el tratamiento de apoyo resulte inútil. Pueden surgir complicaciones por los efectos fisiológicos de la anomalía del intercambio gaseoso y de cualquier proceso patológico que provoque insuficiencia respiratoria aguda, por la situación del estado crítico y sus repercusiones sobre la homeostasis en su contexto de tratamiento asociado (p. ej., por la privación de sueño), por movilidad limitada (miopatía o neuropatía crítica) o por complicaciones yatrógenas secundarias al tratamiento.

Tratamiento para mejorar la oxigenación

El abordaje preferido para proporcionar una oxigenación adecuada depende de la gravedad de la enfermedad y de la respuesta del paciente a una intensificación progresiva del tratamiento (fig. 90-4). Un enfoque inicial escalonado comienza con oxígeno nasal de flujo bajo (que empieza con 2 l/min y avanza a 6 l/min). Si la hipoxemia persiste, se iniciará tratamiento con oxígeno nasal de flujo alto (al principio a 15-20 l/min, si bien puede aumentarse a flujos más elevados de 40-60 l/min). La fracción de oxígeno puede ajustarse entre el 50 y el 100%, así como alcanzarse una saturación de oxígeno arterial de aproximadamente el 90-97%. Si no se puede obtener una oxigenación adecuada con oxígeno nasal, puede avanzarse en el tratamiento para pasar a la CPAP o la NIPPV, si fuera posible, antes de proceder a una intubación endotraqueal y la ventilación mecánica.

Una PaO_2 mayor de 60 mmHg suele resultar adecuada para obtener una SaO_2 del 90-95% y proporcionar un contenido adecuado de oxígeno en la sangre para la oxigenación tisular. La PaO_2 puede aumentarse mediante la administración suplementaria de O_2, mediante manipulación farmacológica (p. ej., diuréticos para reducir el edema pulmonar [v. fig. 46-2]), mediante CPAP, mediante ventilación mecánica con o sin PEEP y mediante el uso de la posición en decúbito prono. La PEEP, los tratamientos farmacológicos y la colocación adecuada del paciente se utilizan sobre todo en casos de SDRA (v. más adelante).

La elección inicial de la concentración y de la cantidad de O_2 suplementario que probablemente va a necesitarse está basada en la gravedad de la hipoxemia, el diagnóstico clínico, el mecanismo probable que provoca la hipoxemia y los sistemas de suministro de O_2 de los que se dispone. Para que la F_{IO_2} traqueal sea igual que la FIO_2 suministrada, el sistema de aporte de O_2 debe suministrar un flujo capaz de adaptarse a la tasa máxima de flujo inspiratorio del paciente con gas a una FIO_2 conocida.

Las mascarillas faciales normales y las mascarillas sin reinhalación y con reinhalación parcial utilizan un regulador simple que mezcla el aire ambiente con O_2 desde una unidad centralizada o una bombona, con unos flujos resultantes que con frecuencia no se ajustan al flujo inspiratorio máximo del paciente. El paciente introduce más aire desde el ambiente, y la FIO_2 traqueal resultante o la presión parcial de oxígeno del aire inspirado (PaO_2) se desconocen. La cantidad de aire introducido depende del patrón inspiratorio del paciente y de la ventilación por minuto. Aunque la FIO_2 resultante se desconoce, estos sistemas resultan satisfactorios si el suministro es constante y producen una saturación arterial de O_2 adecuada, según la monitorización mediante gasometría arterial o la pulsioximetría.

Oxígeno nasal y por mascarilla facial

Con las gafas nasales estándar puede suministrarse una FIO_2 traqueal de aproximadamente 0,5 y las mascarillas sin reinhalación pueden suministrar O_2 desde el 50% hasta el 100%; en ambos casos, esta concentración depende del patrón inspiratorio y de la tasa de flujo. Si existe hipoventilación o un desequilibrio del cociente $\dot{V}/\dot{Q}$, probablemente un incremento pequeño de la FIO_2 (p. ej., una FIO_2 de 0,24 o de 0,28 administrada por el principio de Venturi de mascarilla facial, mediante ventilación mecánica o mediante la administración de O_2 por gafas nasales a un ritmo de entre 1 y 2 l/min) será suficiente para restaurar la normoxia. En comparación, si la causa de la hipoxemia es un cortocircuito considerable o numerosas unidades pulmonares con un cociente $\dot{V}/\dot{Q}$ bajo, pero no nulo, se requiere una FIO_2 bastante mayor (p. ej., $> 0,7$), e incluso es posible que la FIO_2 no revierta la hipoxemia. Una práctica habitual cuando se sospecha un cortocircuito significativo es administrar una FIO_2 de 1,0 y luego ajustarla a la baja según lo que indiquen la PaO_2 o la SaO_2 resultantes.

Puede administrarse una concentración baja de O_2 suplementario mediante gafas nasales o una cánula nasal, que en general son bien toleradas y permiten al paciente toser, hablar, comer y beber mientras recibe O_2. Cuando la vía nasal está permeable, la PIO_2 no depende en gran medida de si el paciente respira por la nariz o por la boca, porque el O_2 es introducido desde la región posterior de la nasofaringe durante una respiración por la boca. El nivel de O_2 puede ajustarse mediante el ritmo de flujo hacia las gafas nasales. En pacientes con EPOC son adecuados flujos de tan solo del orden de 0,5-2 l/min, salvo que un cortocircuito intrapulmonar esté contribuyendo a la hipoxemia, como suele ocurrir en la neumonía aguda. Con flujos superiores a 6 l/min aproximadamente solo puede obtenerse un aumento adicional discreto de la PIO_2.

Dado que el gas que fluye a través de la nariz tiene un efecto desecante e irritante, debería considerarse el uso de una mascarilla facial con flujos altos. Las mascarillas faciales de O_2 que utilizan el principio de Venturi permiten la regulación de la FIO_2 y pueden ser muy útiles cuando se sospecha una EPOC y es importante evitar la retención de CO_2 que pueda asociarse a una administración de O_2 no regulada. Una FIO_2 superior a 0,5 o cercana a 1,0 puede administrarse a través de una mascarilla facial sin reinhalación con un reservorio de O_2.

Oxígeno nasal de flujo alto

Los mezcladores de O_2 de flujo alto suministran oxígeno nasal humidificado a flujos de hasta 60 l/min o más en un paciente no intubado que respira espontáneamente. Estos sistemas necesitan un flujo importante de O_2 (desde una unidad centralizada o desde una bombona), aunque no se dispone de ellos de forma universal.

Este método de suministro de oxígeno proporciona un nivel bajo de presión teleespiratoria positiva en las vías respiratorias (2-3 cmH_2O, aproximadamente)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

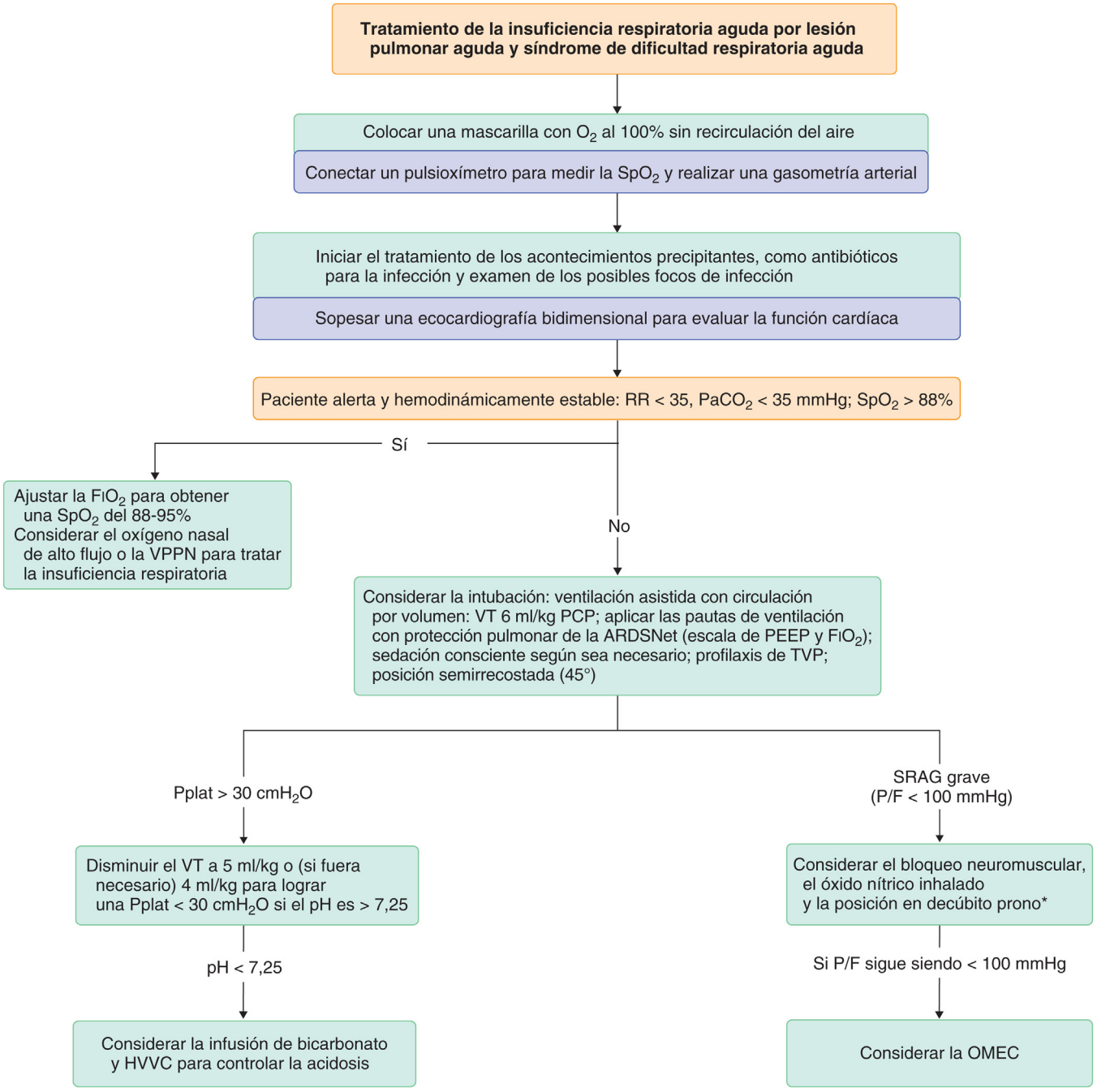

FIGURA 90-4. **Manejo de la insuficiencia respiratoria aguda por lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda.** *Si estuviera indicado por la clínica, podría considerarse una posición en decúbito prono cuando P/F < 150 mmHg. FIO_2, fracción de oxígeno inspirado; HVVC, hemofiltración venovenosa continua; OMEC, oxigenación por membrana extracorpórea; PCP, peso corporal predecible; PEEP, presión teleespiratoria positiva; P/F, PaO_2/FIO_2; Pplat, presión meseta en las vías respiratorias; RR, frecuencia respiratoria; SpO_2, saturación arterial de oxígeno; TVP, trombosis venosa profunda; VPPN, ventilación con presión positiva no invasiva; VT, volumen corriente.

y un aumento moderado en la eliminación de dióxido de carbono.[3] El oxígeno nasal de flujo alto puede reducir las tasas de intubación posteriores en comparación con el uso tradicional de una mascarilla facial de oxígeno,[A3] aunque no comparado con la ventilación no invasiva,[A4] salvo en los pacientes inmunodeprimidos con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda.[A5]

Se desconoce cuál es la concentración de O_2 que resulta tóxica para los pulmones en pacientes en estado crítico, aunque una lesión previa puede provocar la tolerancia a la toxicidad por O_2, mientras que la exposición previa a otros condicionantes, como la administración de bleomicina, pueden potenciar la lesión oxidativa. Una FIO_2 de 0,7 o más se considera potencialmente lesiva para el pulmón humano normal. No obstante, dado que se desconoce qué concentración inferior es segura, los pacientes deberían recibir la menor FIO_2 que aporte una SaO_2 adecuada (≥ 90%). Si se requiere una FIO_2 igual o superior a 0,5-0,7 para conseguir una oxigenación adecuada, deberían considerarse las medidas descritas a continuación, especialmente PEEP o CPAP. Incluso una FIO_2 más baja, de aproximadamente 0,5, puede asociarse con una alteración de la acción ciliar en las vías respiratorias y con una alteración en la eliminación bacteriana por los macrófagos alveolares, aunque se desconoce la importancia clínica de estos efectos.

Ventilación asistida con presión

La CPAP se refiere al mantenimiento de una presión positiva durante el ciclo espiratorio con respiración espontánea.[4] La PEEP indica el mantenimiento de una presión positiva a lo largo de todo el ciclo espiratorio cuando se aplica junto a la ventilación mecánica (cap. 91). La CPAP y la PEEP pueden reclutar regiones pulmonares con microatelectasias que estén perfundidas, pero que no estaban ventiladas antes, lo que contribuye sustancialmente a la hipoxemia. La CPAP y la PEEP presentan la ventaja teórica de mantener abiertas algunas de estas zonas durante la espiración, por lo que previenen el cierre y la reapertura de unidades pulmonares, lo que puede provocar un estrés y una lesión de la pared alveolar.

Entre las maniobras ventilatorias que pueden aumentar la oxigenación arterial se incluyen la ventilación mecánica propiamente dicha y la administración de PEEP o CPAP; todas ellas permiten la ventilación de áreas pulmonares previamente mal ventiladas o no ventiladas. Aunque los volúmenes corrientes amplios con ventilación mecánica pueden abrir áreas de atelectasia y mejorar la oxigenación al principio, estos volúmenes corrientes más altos pueden provocar lesiones pulmonares inducidas por el respirador, sobre todo si el pulmón ya está lesionado (cap. 91).

Si el paciente sufre una hipoxemia rebelde, una acidosis o muestra un trabajo respiratorio intenso, entonces se planteará la intubación endotraqueal para

proporcionar una ventilación con presión positiva. Entre las indicaciones para colocar una vía respiratoria artificial en un paciente con insuficiencia respiratoria aguda están proteger la vía contra la aspiración de contenido gástrico, suministrar una FIO_2 aumentada, facilitar la ventilación mecánica y, posiblemente, ayudar en el control de las secreciones respiratorias (cap. 91).

Medidas de apoyo

Todo paciente con insuficiencia respiratoria aguda tiene un riesgo de presentar trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar, úlceras gástricas de estrés, *delirium* agudo y pérdida de forma física/debilidad. En general, se recomienda la anticoagulación profiláctica para prevenir la trombosis venosa (cap. 68) en pacientes sin riesgo de complicaciones hemorrágicas; puede ser preferible el tratamiento mediante compresión secuencial de los miembros inferiores en pacientes con un riesgo alto. La nutrición es importante para mantener la fuerza necesaria para la retirada gradual del respirador. En pacientes con SDRA, la alimentación enteral limitada durante un máximo de 6 días es tan adecuada como la alimentación enteral total respecto a días sin respirador, mortalidad en 60 días y complicaciones infecciosas, y las alimentaciones limitadas producen menos intolerancia digestiva.

Se desconoce la mejor manera de prevenir las úlceras gástricas de estrés, pero la evidencia actual indica que el empleo de un antagonista H_2 es superior a la administración gástrica de sucralfato, basada en un ensayo clínico aleatorizado a gran escala y controlado que demostró una incidencia más alta de hemorragias significativas en pacientes que recibieron sucralfato que en pacientes que recibieron ranitidina. La evidencia también indica que los inhibidores de la bomba de protones pueden ser útiles en el contexto del tratamiento agudo, aunque existe la preocupación de que una supresión más completa del ácido con estos medicamentos pueda ocasionar una incidencia mayor de neumonía asociada al respirador (cap. 85) e infección por *Clostridium difficile* (cap. 271).

Los datos actuales apoyan el mantenimiento de la cabecera de la cama en pacientes en estado crítico con un ángulo de 45° para reducir la aspiración y el riesgo de neumonía asociada al respirador. Debería intentar lograrse un patrón de sueño día/noche normal, que incluya la disminución al mínimo de la actividad y la reducción de la luz directa por la noche. El paciente debería cambiar de posición con frecuencia, sentándose en una silla y, cuando sea posible, caminando distancias cortas, incluso mientras continúa recibiendo ventilación mecánica. La movilización puede favorecer la eliminación de secreciones, ayuda a mantener la función musculoesquelética, reduce el riesgo de trombosis venosa profunda y aporta beneficios psicológicos.

Para facilitar la movilización precoz y el destete del respirador se deben reducir al mínimo los sedantes y evitar las benzodiacepinas, pues pueden inducir o exacerbar el *delirium* en las enfermedades críticas. El despertar diario y los ensayos de respiración espontánea durante la ventilación mecánica facilitan el destete del paciente, reducen el tiempo de conexión al respirador y mejoran la supervivencia (cap. 91).

TABLA 90-4 PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA E INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

1. Monitorizar y tratar la hipoxemia que amenace a la supervivencia (estas medidas deben ser realizadas de forma simultánea)
   a. Valorar clínicamente al paciente y medir la oxigenación mediante gasometría arterial y/o pulsioximetría
      (1) Si el paciente está hipoxémico, iniciar oxigenoterapia suplementaria con gafas nasales (suelen ser suficientes flujos bajos [1-2 l/min]) o con mascarillas faciales de efecto Venturi (con oxígeno al 24-28%)
      (2) Si el paciente necesita apoyo ventilatorio, considerar la ventilación no invasiva
      (3) Determinar si el paciente necesita ser intubado; esto es casi siempre una decisión clínica; se requiere una acción inmediata si el paciente está comatoso o gravemente obnubilado
   b. Un objetivo razonable en la mayoría de los pacientes es una PaO_2 de 55-60 mmHg o una SaO_2 del 88-90%
   c. Después de los cambios en la FIO_2, comprobar la gasometría y estudiar de forma regular si aparecen signos de retención de dióxido de carbono y empeoramiento de la acidosis respiratoria
2. Comenzar a corregir la acidosis que amenace a la supervivencia
   a. La estrategia más eficaz es la corrección de la causa subyacente de la insuficiencia respiratoria aguda (p. ej., broncoespasmo, infección, insuficiencia cardíaca)
   b. Considerar el soporte ventilatorio, sobre la base, en gran medida, de consideraciones clínicas
   c. Ante una acidosis grave la utilización de bicarbonato a menudo es ineficaz y existen pocas pruebas de que reporte algún beneficio clínico
3. Si se requiere apoyo ventilatorio, considerar la ventilación mecánica no invasiva
   a. El paciente debe tener unos reflejos de las vías respiratorias superiores intactos y estar alerta, cooperar y mantener la estabilidad hemodinámica
   b. Se requiere una monitorización cuidadosa; si el paciente no tolera la mascarilla, presenta una inestabilidad hemodinámica o un deterioro del estado mental o un empeoramiento de la acidosis, hay que considerar la intubación
4. Tratar la obstrucción de las vías respiratorias y del proceso patológico subyacente que desencadenó el episodio de insuficiencia respiratoria aguda
   a. Tratar la obstrucción de las vías respiratorias con tratamiento farmacológico: corticoides sistémicos y broncodilatadores (ipratropio y β-adrenérgicos)
   b. Mejorar el aclaramiento de las secreciones: animar a toser al paciente, realizar fisioterapia respiratoria si la tos se ve dificultada y parece ser efectivo un intento
   c. Tratar el proceso patológico subyacente (p. ej., antibióticos, diuréticos)
5. Prevenir las complicaciones de la enfermedad y minimizar las complicaciones yatrógenas
   a. Profilaxis de tromboembolia pulmonar: utilizar compresión neumática intermitente o heparina no fraccionada en dosis bajas por vía subcutánea o heparina de bajo peso molecular si no existen contraindicaciones
   b. Complicaciones gastrointestinales: administrar profilaxis para hemorragia gastrointestinal en pacientes que necesitan ventilación mecánica
   c. Hemodinámica: si el paciente está siendo ventilado, monitorizar y disminuir al mínimo la auto-PEEP que puede provocar hipotensión y barotraumatismo
      (1) Tratar la obstrucción de las vías respiratorias subyacente
      (2) Disminuir la frecuencia respiratoria para facilitar un tiempo espiratorio adecuado; puede requerir sedación e hipoventilación controlada
      (3) Utilizar volúmenes corrientes pequeños (6-8 ml/kg/PCP); aumentar la tasa del flujo inspiratorio para disminuir el tiempo inspiratorio y alargar el tiempo espiratorio
   d. Arritmias cardíacas: mantener la oxigenación y normalizar los electrólitos

FIO_2, fracción de oxígeno inspirada; PaO_2, presión parcial de oxígeno en sangre arterial; PCP, peso corporal predecible; PEEP, presión teleespiratoria positiva; SaO_2, saturación de oxígeno.

SÍNDROMES ESPECÍFICOS DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La epidemiología y la biopatología de la EPOC se describen en el capítulo 76.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cuando los pacientes con EPOC desarrollan insuficiencia respiratoria aguda, con frecuencia tienen antecedentes de disnea creciente y de expectoración productiva. La insuficiencia respiratoria aguda también puede manifestarse con cambios en el estado mental, arritmias u otras alteraciones cardiovasculares. Debe considerarse el diagnóstico de insuficiencia respiratoria aguda en cualquier paciente con EPOC que presente cambios clínicos inespecíficos significativos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se puede confirmar con una gasometría arterial que revele hipoventilación alveolar con una $PaCO_2$ elevada y un pH acidémico. El pH resulta de utilidad para valorar si se trata de una hipoventilación parcial o exclusivamente aguda: el pH desciende aproximadamente en 0,08 por cada 10 mmHg de incremento de la $PaCO_2$ en la acidosis respiratoria aguda sin compensación renal. En comparación, en la acidosis respiratoria crónica con una compensación renal normal, el descenso del pH solo es de aproximadamente 0,03 por cada 10 mmHg de incremento de la $PaCO_2$.

TRATAMIENTO

Cuidados generales

En cuanto se confirme la insuficiencia respiratoria aguda de un paciente con EPOC, la atención se centrará en la identificación de los acontecimientos precipitantes (tabla 90-4), incluido el aumento de la resistencia de las vías respiratorias, causado por el broncoespasmo o el aumento de las secreciones, asociado a menudo a una infección viral de las vías respiratorias superiores; atelectasia, neumonía o edema pulmonar; disminución del impulso ventilatorio, secundario a la sedación excesiva; disminución de la fuerza o la función muscular, relacionada a menudo con anomalías electrolíticas, incluidas la hipofosfatemia y la hipomagnesemia; disminución de la elasticidad de la pared torácica, posiblemente relacionada con fracturas costales, derrame pleural, íleo o ascitis, o aumento de los requerimientos metabólicos de O_2, que podrían asociarse a una infección sistémica. Algunas de estas anomalías alteran el mecanismo de la tos y disminuyen la depuración de las secreciones de las vías respiratorias.

Infecciones

El acontecimiento específico que precipita con más frecuencia la enfermedad es la infección de las vías respiratorias, y sobre todo la bronquitis aguda. El papel que desempeñan algunos virus, *Mycoplasma pneumoniae,* colonizadores crónicos de las vías respiratorias bajas como *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae,* y otros patógenos agudos es difícil de determinar. Las exacerbaciones agudas de una EPOC con frecuencia se deben a nuevas infecciones, más que a la reaparición de una infección a partir de una colonización ya existente. Los antibióticos acortan de forma débil la duración de la exacerbación sin un incremento significativo en la toxicidad en comparación con la administración de un placebo; se desconoce el impacto de los antibióticos sobre la aparición consiguiente de microorganismos resistentes. Sin embargo,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la práctica estándar es utilizar antibióticos para tratar a los pacientes con EPOC que presentan una exacerbación lo suficientemente grave como para producir una insuficiencia respiratoria aguda y que presenten evidencias importantes de traqueobronquitis aguda (caps. 76 y 84). La neumonía puede ser responsable del 10-20% de los casos de insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con EPOC. Comparados con la población fisiológicamente sana, es más probable que los pacientes con EPOC que presentan una neumonía adquirida en la comunidad hayan sido infectados por enterobacterias gramnegativas o por *Legionella* y también es más probable que hayan sido infectados por microorganismos resistentes a antibióticos.

Otras causas precipitantes

Entre otras causas precipitantes habituales de insuficiencia respiratoria aguda se incluyen la insuficiencia cardíaca y el empeoramiento de una EPOC subyacente, a menudo relacionadas con falta de cumplimiento terapéutico. Debe considerarse asimismo la tromboembolia pulmonar, sobre todo si no se identifica ninguna otra causa de insuficiencia respiratoria aguda.

Ventilación mecánica

La decisión de utilizar ventilación mecánica en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda debe tomarse en función de los datos clínicos y no estar dictada por unos valores concretos de la gasometría arterial. En general, si el paciente está alerta y es capaz de colaborar con el tratamiento, la ventilación mecánica no suele ser necesaria. Si se requiere ventilación asistida (cap. 91), habrá que decidir si se utiliza NIPPV (es decir, soporte respiratorio con mascarilla sin intubación endotraqueal) o la intubación endotraqueal más ventilación con presión positiva. En varios ensayos clínicos se ha demostrado que debe preferirse la NIPPV para los pacientes con EPOC, ya que permite reducir la mortalidad si se aplica a pacientes adecuados sin factores favorecedores de complicaciones, como un estado cognitivo muy disminuido, hipotensión o incapacidad para tolerar la mascarilla ajustada que se requiere para la NIPPV. El ensayo de la NIPPV requiere una estrecha vigilancia. Si la acidosis empeora (pH < 7,25), se reduce la conciencia o se deteriora la oxigenación, está indicada la intubación endotraqueal. La mejora del pH y la $PaCO_2$ en un plazo de 30 min a 2 h predice el éxito terapéutico en la mayoría de los casos. La mayoría de los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda causada por una reagudización de la EPOC requieren tratamiento en una unidad de cuidados intensivos, que disponga de personal médico y de enfermería y de asistencia respiratoria adecuada (cap. 76).

PRONÓSTICO

La insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con EPOC grave se asocia con una tasa de mortalidad intrahospitalaria del 6-20%. La gravedad de la enfermedad subyacente y la gravedad de la enfermedad aguda precipitante son determinantes básicos de la supervivencia hospitalaria. La mortalidad hospitalaria es más elevada si la insuficiencia respiratoria se asocia con un pH inferior a 7,25 y si el paciente necesita ventilación mecánica. Sin embargo, el pH, la $PaCO_2$ y otras características clínicas no pueden utilizarse para predecir de forma fiable las posibilidades de supervivencia de un paciente concreto al alta hospitalaria.

SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA

DEFINICIÓN

El SDRA es la aparición repentina de una lesión pulmonar difusa caracterizada por hipoxemia grave (cortocircuito) e infiltraciones pulmonares bilaterales que no se justifican por la insuficiencia cardíaca izquierda (tabla 90-5).[4] La gravedad del SDRA se determina sobre la base de la PaO_2 dividida por la FIO_2 (PaO_2/FIO_2, que se conoce también como P/F). Estas categorías de oxigenación requieren una ventilación con una presión teleespiratoria positiva de al menos 5 cmH_2O.

Una limitación de esta definición es que no incluye a los pacientes que sufren una insuficiencia respiratoria aguda similar al SDRA, pero que no reciben ventilación con presión positiva, lo que comprende a los pacientes que inicialmente presentaban una hipoxemia profunda, pero a los que se puede oxigenar de forma suficiente mediante oxígeno nasal de flujo alto.[5] Esa lesión pulmonar aguda precoz se diagnostica a pacientes que respiran espontáneamente y que muestran infiltrados pulmonares bilaterales y en quienes resulta posible estimar la FIO_2 inspirada y medir la PaO_2.[6,7] Además, la saturación de oxígeno en pulsioximetría (SpO_2) se puede reemplazar por la PaO_2 medida directamente en la mayoría de los casos para estimar el cociente P/F. Si se logra identificar a los pacientes con una lesión pulmonar aguda precoz antes de que necesiten ventilación con presión positiva, se les puede tratar con estrategias, como oxígeno nasal de flujo alto, que podrían reducir la progresión de la insuficiencia respiratoria aguda.

EPIDEMIOLOGÍA

El SDRA es un síndrome clínico desencadenado en general por infecciones pulmonares o no pulmonares, aspiración del contenido gástrico o traumatismos graves (tabla 90-6). La incidencia anual del SDRA es de unos 80 casos por cada 100.000 habitantes adultos en EE. UU., y se observa una frecuencia alta en las unidades de cuidados intensivos de todo el mundo. Estas cifras han aumentado de forma espectacular por la pandemia de COVID-19 por el SARS-CoV-2 (cap. 336).[8,9] El trastorno clínico subyacente puede afectar y lesionar los pulmones de manera directa, como ocurre en la neumonía difusa o en la aspiración de contenido gástrico, o puede afectar a los pulmones de forma indirecta, como sucede en los casos de sepsis grave de origen extrapulmonar (cap. 94) o de traumatismos extratorácicos graves con shock (cap. 97). La sepsis es la causa que más habitualmente precipita el SDRA en todo el mundo. Los microorganismos varían de forma amplia, y oscilan entre bacterias gramnegativas, grampositivas y virus (p. ej., virus de la gripe H1N1 [cap. 332] del año 2009 o infección por el SARS-CoV-2 [cap. 337] en 2020-2021), e infecciones por leptospiras (cap. 298) o paludismo (cap. 316).

TABLA 90-5 DEFINICIÓN DE SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA DE BERLÍN

CRITERIOS			
Cronología	En la semana siguiente a un episodio clínico conocido o síntomas respiratorios nuevos/progresivos		
Estudio de imagen del tórax	Opacidades bilaterales, que no se justifican por completo por un derrame, colapso lobular/pulmonar o nódulos pulmonares		
Origen del edema	La insuficiencia respiratoria no se explica exclusivamente por la insuficiencia cardíaca o la sobrecarga de líquidos Se necesita una evaluación objetiva (p. ej., ecocardiografía) para excluir el edema hidrostático		
	LEVE	**MODERADO**	**GRAVE**
Oxigenación	$200 < PaO_2/FIO_2 \leq 300$ con PEEP o CPAP ≥ 5 cmH_2O	$100 < PaO_2/FIO_2 \leq 200$ con PEEP ≥ 5 cmH_2O	$PaO_2/FIO_2 \leq 100$ con PEEP ≥ 5 cmH_2O

CPAP, presión positiva continua en las vías respiratorias; FIO_2, fracción de oxígeno en el aire inspirado; PaO_2, presión parcial de oxígeno en la sangre arterial; PEEP, presión teleespiratoria positiva.

Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307:2526-2533.

TABLA 90-6 TRASTORNOS ASOCIADOS A SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA

FRECUENTES
Sepsis (infección por bacterias grampositivas o gramnegativas, virus, hongos o parásitos; cap. 94)
Neumonía difusa (bacteriana, viral, micótica; caps. 85, 336)
Aspiración de contenido gástrico
Traumatismos (habitualmente graves; cap. 97)
MENOS FRECUENTES
Cuasiahogamiento (agua dulce o salada; cap. 82)
Sobredosis farmacológica
Ácido acetilsalicílico (cap. 96)
Heroína y otros opiáceos (cap. 365)
Lesión pulmonar asociada a transfusión (cap. 162)
Transfusión masiva de sangre (probablemente un marcador de traumatismo grave, pero también puede verse en la hemorragia intestinal, especialmente en pacientes con hepatopatía grave; cap. 162)
Inhalación de humo o gases corrosivos (habitualmente requiere concentraciones altas; cap. 82)
Pancreatitis aguda (cap. 130)
Embolia grasa (cap. 68)
Derivación cardiopulmonar (cap. 59)

BIOPATOLOGÍA

Anatomía patológica

A pesar de la diversidad de enfermedades de base que conducen al SDRA, la respuesta pulmonar a estas agresiones genera manifestaciones clínicas, variaciones fisiológicas y anomalías morfológicas similares. Las alteraciones anatomopatológicas del SDRA son inespecíficas y se describen como un *daño alveolar difuso*. Los estudios ultraestructurales con microscopia electrónica suelen revelar lesiones endoteliales y epiteliales alveolares. El estudio histológico de rutina muestra una inflamación aguda, generalmente con predominio de neutrófilos en el líquido del edema alveolar. Las membranas hialinas están presentes en algunos pacientes, pero no en todos, y se asemejan a las de los bebés prematuros con síndrome de dificultad respiratoria de la lactancia, que se relacionan al parecer con un entorno procoagulante en los alvéolos lesionados. Las proteínas plasmáticas de gran peso molecular, incluido el fibrinógeno, se acumulan, y los factores inflamatorios determinan el depósito de fibrina. La inundación alveolar daña el surfactante, cuya cantidad y calidad resultan anómalas. El resultado es una microatelectasia, asociada

en ocasiones a una disfunción inmunitaria. La resolución del SDRA depende en parte del restablecimiento de una barrera epitelial alveolar funcional capaz de eliminar el líquido edematoso alveolar mediante el transporte vectorial de líquidos dependiente del sodio. Puede producirse una fibrosis pulmonar, especialmente en un contexto de ventilación mecánica lesiva (cap. 91). Sin embargo, la función pulmonar tiende a mejorar con el tiempo en los que sobreviven a SDRA, y a menudo la fibrosis revierte.

Fisiopatología

Las alteraciones fisiológicas están dominadas por la hipoxemia grave con cortocircuito, descenso de la distensibilidad pulmonar, disminución de la capacidad funcional residual, aumento del espacio muerto pulmonar, y aumento del trabajo respiratorio. Inicialmente, la $PaCO_2$ se encuentra disminuida o es normal, y en general está asociada con un incremento de la ventilación por minuto. Se cree que las alteraciones iniciales en la oxigenación se relacionan con la inundación y el colapso alveolar, que crean un cortocircuito fisiológico. En la medida en que progresa la lesión pulmonar, sobre todo en pacientes que reciben ventilación continuada, se puede desarrollar fibroproliferación; los pulmones (incluidos los alvéolos, los vasos sanguíneos y las vías respiratorias pequeñas) se remodelan y cicatrizan, lo que causa una pérdida de la microvascularización. También puede producirse trombosis microvascular pulmonar. En algunos pacientes, estos cambios pueden conducir a hipertensión pulmonar y a un aumento del espacio muerto pulmonar; a veces se requieren elevaciones importantes de la ventilación por minuto para lograr una $PaCO_2$ normal, incluso aunque estén mejorando las alteraciones en la oxigenación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los casos de SDRA tiene un inicio que coincide con el reconocimiento del proceso patológico subyacente o se produce en las primeras 72 h desde su inicio; el promedio de tiempo desde el inicio de la causa subyacente hasta el comienzo del SDRA es de 12-24 h. El inicio puede ser más prolongado en los pacientes con neumonía viral, como la asociada a COVID-19 debida a la infección por el SARS-CoV-2 (cap. 337). El cuadro de presentación clínica está dominado por la dificultad respiratoria y los consiguientes datos de hipoxemia grave, taquipnea, aumento de la ventilación por minuto e infiltraciones u opacidades alveolares generalizadas en la radiografía de tórax. La presentación clínica también puede reflejar manifestaciones de la enfermedad de base, como sepsis grave con hipotensión y otras manifestaciones de infección generalizada.

DIAGNÓSTICO

La clave diagnóstica consiste en separar el SDRA del edema pulmonar cardiógeno puro (tabla 90-7). No se conoce ningún dato de un análisis de sangre o lavado broncoalveolar (cap. 73) lo suficientemente específico como para diagnosticar el SDRA. Más aún, el SDRA puede coexistir con una insuficiencia ventricular izquierda o una sobrecarga de volumen intravascular, y hasta un 30% de los pacientes con SDRA muestran una presión arterial pulmonar elevada en algún momento de la evolución (v. tabla 90-7).

TABLA 90-7 CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS AL EDEMA PULMONAR CARDIÓGENO Y NO CARDIÓGENO*

EDEMA PULMONAR NO CARDIÓGENO (SDRA)	EDEMA PULMONAR CARDIÓGENO/ SOBRECARGA DE VOLUMEN
ANTECEDENTES	
Sin antecedentes de cardiopatía	Antecedentes de cardiopatía
Equilibrio hídrico adecuado (dificultad para valorar después de reanimación por shock o traumatismo)	Hipertensión, dolor torácico, palpitaciones de nueva aparición; equilibrio hídrico positivo
EXPLORACIÓN FÍSICA	
Venas del cuello aplanadas	Venas del cuello ingurgitadas
Pulsos hiperdinámicos	Hipertrofia, elevación y discinesia del ventrículo izquierdo
Galope fisiológico	S_3 y S_4; soplos
Ausencia de edema	Edema: en el flanco, presacro, piernas
ELECTROCARDIOGRAMA	
Taquicardia sinusal, cambios inespecíficos del segmento ST y de la onda T	Datos de isquemia previa o actual, taquicardia supraventricular, hipertrofia del ventrículo izquierdo
RADIOGRAFÍA DE TÓRAX	
Tamaño del corazón normal	Cardiomegalia
Infiltrados de distribución periférica	Opacidades anómalas centrales o basilares; congestión vascular y peribronquial Cefalización de los grandes vasos
Broncogramas aéreos frecuentes (80%)	Líneas septales (líneas de Kerley), broncogramas aéreos (25%), derrame pleural
DETERMINACIONES HEMODINÁMICAS	
Presión de enclavamiento de la arteria pulmonar < 15 mmHg, índice cardíaco > 3,5 l/min/m^2	Presión de enclavamiento de la arteria pulmonar > 18 mmHg, índice cardíaco < 3,5 l/min/m^2 con isquemia, puede ser > 3,5 l/min/m^2 con sobrecarga de volumen
ECOCARDIOGRAFÍA	
Ecocardiografía transtorácica en la que se aprecia una fracción de eyección del ventrículo izquierdo > 50%	Ecocardiografía transtorácica en la que se observa una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo
VALORES DE LABORATORIO	
Péptido natriurético de tipo B < 100 pg/ml	Péptido natriurético de tipo B > 500 pg/ml

*Estas características no son ni sensibles ni específicas. Aunque estos resultados se asocian sobre todo al tipo de edema pulmonar descrito, carecen de valor pronóstico positivo o negativo.
SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda.

TRATAMIENTO

El tratamiento del SDRA consiste, sobre todo, en el soporte respiratorio y el tratamiento del trastorno subyacente (v. fig. 90-4).[10-12] La sepsis, una afección que predispone con frecuencia al SDRA, debe tratarse con prontitud (cap. 94).

La infección es la causa más habitual del SDRA, por lo que es muy importante identificar el foco de infección pulmonar o extrapulmonar. El diagnóstico diferencial de la neumonía (cap. 85) se sopesará con cuidado, examinando incluso si el paciente se encuentra inmunodeprimido y, en consecuencia, resulta vulnerable a un espectro más amplio de agentes infecciosos. En el diagnóstico diferencial se barajará la neumonía por el virus de la gripe (cap. 332), el virus respiratorio sincitial (cap. 330) u otros. Los antecedentes recientes de viajes revelarán la exposición del paciente al paludismo (cap. 316), leptospirosis (cap. 298), erliquiosis (cap. 302) o infecciones fúngicas, como coccidiomicosis(cap. 308) o blastomicosis (cap. 308). Si el paciente tiene un foco abdominal de infección, entonces se precisan las pruebas diagnósticas, de imagen y quirúrgicas pertinentes para establecer el diagnóstico y drenar la infección. Cualquier insuficiencia cardíaca izquierda o sobrecarga de volumen asociadas se tratará con prontitud (cap. 46).

Las recomendaciones actuales para la ventilación mecánica protectora del pulmón mediante intubación endotraqueal en el SDRA (tabla 90-8) hacen hincapié en utilizar volúmenes corrientes más bajos basándose en el peso corporal predecible del paciente (cap. 91).[A6] Este método incluye también conseguir una presión meseta en las vías respiratorias menor de 30 cmH_2O. La PEEP continúa siendo un pilar en la estrategia ventilatoria para tratar el SDRA. Aunque no se ha establecido el método para determinar el valor óptimo de PEEP, los valores moderadamente altos de PEEP entre 12 y 20 cmH_2O pueden ser beneficiosos en comparación con los valores más bajos, si bien el uso sistemático de valores de PEEP muy altos (por encima de 20 cmH_2O) y maniobras de reclutamiento amplias podría resultar perjudicial.[A7] La PEEP puede permitir una FIO_2 menor para conseguir una oxigenación adecuada, y por tanto reducir el riesgo de toxicidad por O_2. También puede prevenir el colapso cíclico y la reapertura de unidades pulmonares, un proceso que se cree que es la causa principal de la lesión pulmonar inducida por el respirador, incluso a pesar de obtener una oxigenación adecuada con unos valores de FIO_2 relativamente bajos. Aunque el bloqueo neuromuscular temprano sistemático no parece aportar beneficios,[A8] puede utilizarse para obtener una sincronía entre el paciente y el respirador si no basta con la sedación profunda. En los pacientes con SDRA grave que no respondan al tratamiento habitual y que por lo demás tengan una esperanza de vida razonable y no presenten fallo multiorgánico, la oxigenación con membrana extracorpórea constituye un tratamiento aceptable de rescate[13,14] que se reserva a quienes lo requieran para una hipoxemia rebelde.[A9] Los datos también indican que la colocación[15] en decúbito prono reduce la mortalidad de los pacientes con SDRA moderado o grave (P/F inicial < 150 mmHg).[A10]

En los pacientes con SDRA, la estrategia conservadora de fluidoterapia disminuye la duración de la ventilación con presión positiva[A11] y puede instituirse si el paciente no se encuentra en shock (definido por la necesidad de vasopresores para sostener la presión arterial sistémica). El principio fundamental de una fluidoterapia conservadora es lograr un equilibrio negativo neto diario de 0,5-2 l, para lo cual suelen limitarse los líquidos por vía intravenosa y administrarse diuréticos al menos dos veces al día, aunque en ocasiones se precise una dosificación más frecuente. La medición de la presión arterial pulmonar o venosa central no reviste mucha utilidad para guiar el equilibrio hídrico en la mayoría de los casos.

PRONÓSTICO

El índice de mortalidad es del 30-50% y depende mucho de la gravedad de la enfermedad, de la enfermedad predisponente subyacente y de la presencia de enfermedades concomitantes. Según el grado de hipoxemia (leve, 200 mmHg < PaO_2/FIO_2 < 300 mmHg; moderada, 100 mmHg < PaO_2/FIO_2 < 200 mmHg; grave, PaO_2/FIO_2 < 100 mmHg), las tasas de mortalidad de los pacientes hospitalizados son del 27, 32 y 45%, respecti-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. *Lancet*. 2022;400:1145-56.
2. Ervin JN, Rentes VC, Dibble ER, et al. Evidence-based practices for acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome: a systematic review of reviews. *Chest*. 2020;158:2381-93.
3. Oczkowski S, Ergan B, Bos L, et al. ERS clinical practice guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2022;59:2101574.
4. Munshi L, Mancebo J, Brochard LJ. Noninvasive respiratory support for adults with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2022;387:1688-98.
5. Matthay MA, Thompson BT, Ware LB. The Berlin definition of acute respiratory distress syndrome: should patients receiving high-flow nasal oxygen be included? *Lancet Respir Med*. 2021;9:933-6.
6. Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2021;398:622-37.
7. Williams GW, Berg NK, Reskallah A, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2021;134:270-82.
8. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-13.
9. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:1201-8.
10. Gorman EA, O'Kane CM, McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome in adults: diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management. *Lancet*. 2022;400:1157-70.
11. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: advances in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2018;319:698-710.
12. Arabi YM, Fowler R, Hayden FG. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med*. 2020;46:315-28.
13. Wieruszewski PM, Ortoleva JP, Cormican DS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory failure. *Pulm Ther*. 2023;9:109-26.
14. Combes A, Schmidt M, Hodgson CL, et al. Extracorporeal life support for adults with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2020;46:2464-76.
15. Rampon GL, Simpson SQ, Agrawal R. Prone positioning for acute hypoxemic respiratory failure and ARDS: a review. *Chest*. 2023;163:332-40.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 90-8 PROTOCOLO DE TRATAMIENTO VENTILATORIO DEL SDRA PARA EL VOLUMEN CORRIENTE Y LA PRESIÓN MESETA EN LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Calcular el PCP (en kg):
PCP en hombres: 50 + 0,91 (altura en centímetros – 152,4)
PCP en mujeres: 45,5 + 0,91 (altura en centímetros – 152,4)
Seleccionar el modo de control asistido
Ajustar el VT inicial a 8 ml/kg del PCP
Reducir el VT en 1 ml/kg a intervalos < 2 h hasta que el VT = 6 ml/kg del PCP
Ajustar la FR inicial a la ventilación por minuto basal aproximada (FR máxima = 35/min)
Ajustar la tasa de flujo inspiratorio más alta que la demanda del paciente (habitualmente > 80 l/min)
Ajustar VT y FR aún más para conseguir los objetivos de P_{meseta} y pH
Si P_{meseta} > 30 cmH_2O: disminuir VT en 1 ml/kg PCP (mínimo = 4 ml/kg PCP)
Si pH ≤ 7,3 aumentar FR (máximo = 35)
Si pH < 7,15 aumentar FR hasta 35; considerar la administración de bicarbonato sódico o aumentar VT

FR, frecuencia respiratoria; PCP, peso corporal predecible; P_{meseta}, presión meseta (presión en las vías respiratorias al final del aporte del volumen corriente en condiciones de ausencia de flujo aéreo); SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; VT, volumen corriente.
Véanse más detalles del protocolo en la página de Internet del ARDSNet (http://www.ardsnet.org), incluida la estrategia para el ajuste de la presión teleespiratoria positiva y la fracción inspirada de oxígeno.

vamente, sin incluir los pacientes con enfermedades subyacentes graves, como cáncer terminal. Los pacientes que requieren presiones más altas mientras están intubados también presentan un pronóstico más desfavorable. La memoria, la fluidez verbal y la función ejecutiva están alteradas en el 13, 16 y 49% de los supervivientes a largo plazo después de un SDRA.

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA SIN ENFERMEDAD PULMONAR

Se desarrolla insuficiencia respiratoria aguda sin alteraciones pulmonares (v. tabla 90-2) en pacientes con una disminución del impulso ventilatorio secundaria a disfunción del sistema nervioso central y en pacientes con una enfermedad neuromuscular grave. El paciente prototipo con un impulso ventilatorio suprimido es aquel que ha tomado una sobredosis de sedantes o de tranquilizantes (cap. 96). El prototipo de paciente con una enfermedad neuromuscular es el que presenta un síndrome de Guillain-Barré (cap. 388). El tratamiento de ambos tipos de pacientes es de apoyo. En el paciente con sobredosis de sedantes, el umbral para la intubación con apoyo ventilatorio mecánico debería ser bajo, porque este cuadro es transitorio y debería ser rápidamente reversible cuando se haya eliminado el fármaco responsable. Además, este paciente puede requerir intubación como protección de las vías respiratorias frente a la aspiración de contenido gástrico independientemente de si se ha desarrollado insuficiencia respiratoria aguda.

Los pacientes con el síndrome de Guillain-Barré (cap. 388) u otras formas de enfermedad neuromuscular progresiva precisan una monitorización seriada de la capacidad vital, así como para toser y deglutir. En general, cuando la capacidad vital disminuye hasta menos de 10-15 ml/kg de peso corporal y se alteran los reflejos normales que protegen las vías respiratorias superiores frente a la aspiración del contenido orofaríngeo o gástrico, se planteará la intubación y la ventilación mecánica sin tener en cuenta la $PaCO_2$ del paciente.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Schjørring OL, Klitgaard TL, Perner A, et al. Lower or higher oxygenation targets for acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2021;384:1301-11.
A2. Chu DK, Kim LH, Young PJ, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018;391:1693-705.
A3. Baldomero AK, Melzer AC, Greer N, et al. Effectiveness and harms of high-flow nasal oxygen for acute respiratory failure: an evidence report for a clinical guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2021;174:952-66.
A4. Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2020;324:57-67.
A5. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, et al. Effect of high-flow nasal oxygen vs standard oxygen on 28-day mortality in immunocompromised patients with acute respiratory failure: the HIGH randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320:2099-107.
A6. Sud S, Friedrich JO, Adhikari NKJ, et al. Comparative effectiveness of protective ventilation strategies for moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a network meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:1366-77.
A7. Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, et al. Effect of lung recruitment and titrated positive END-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:1335-45.
A8. Moss M, Huang DT, Brower RG, et al. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2019;380:1997-2008.
A9. Combes A, Hajage G, Capellier A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378:1965-75.
A10. Park SY, Kim HJ, Yoo KH, et al. The efficacy and safety of prone positioning in adults patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Dis*. 2015;7:356-67.
A11. Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, et al. Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2017;43:155-70.

91 VENTILACIÓN MECÁNICA

LAURENT BROCHARD Y ARTHUR S. SLUTSKY

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

La ventilación mecánica es un tratamiento de soporte vital en la que un dispositivo mecánico (el respirador) proporciona soporte parcial o total a los pacientes con insuficiencia respiratoria (cap. 90). Los principales objetivos de la asistencia ventilatoria son mantener un intercambio gaseoso adecuado, descansar los músculos respiratorios y disminuir el coste de oxígeno de la respiración, minimizando al mismo tiempo las consecuencias yatrógenas de la ventilación. Para lograr estos objetivos, el clínico puede utilizar diversos modos de ventilación y alterar la fracción inspirada de oxígeno, la presión al final de una respiración y otras facetas del patrón temporal de volumen o presión generado por el respirador.

Las estrategias modernas de ventilación se centran en minimizar sus consecuencias yatrógenas, como la hiperinsuflación (por la presión positiva al final de la respiración intrínseca; es decir, la auto-PEEP), la infección, la toxicidad del oxígeno, la lesión de los músculos respiratorios (p. ej., atrofia por desuso o lesión debida a una carga excesiva) y la lesión pulmonar inducida por el respirador. Uno de los principales objetivos de las estrategias actuales es proteger el pulmón ventilado y, en cierta medida, a la musculatura respiratoria. En algunos pacientes, el médico debe estar dispuesto a aceptar gases sanguíneos arteriales que no estén en el rango normal para evitar estas complicaciones, utilizando niveles más bajos de ventilación por minuto o volúmenes corrientes más pequeños que los necesarios para normalizar el intercambio gaseoso.[1] En consecuencia, no siempre es preferible centrarse en los valores normales de los gases sanguíneos para los pacientes en estado crítico en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Por ejemplo, un protocolo conservador de oxigenoterapia (p. ej., un objetivo de PaO_2 entre 70 y 100 mmHg o una saturación arterial de oxihemoglobina entre 94 y 98%) es al menos tan bueno como una oxigenoterapia más intensiva o liberal (p. ej., una PaO_2 de hasta 150 mmHg o una saturación arterial de oxihemoglobina entre el 97 y el 100%).[A1,A2] Sin embargo, reducir aún más el objetivo de la PaO_2 a 55-75 mmHg o un objetivo de saturación de oxihemoglobina del 90% no es beneficioso.[A3,A4] Otras concesiones son el nivel aceptable de $PaCO_2$ y pH frente a la ventilación por minuto y los riesgos relacionados con la energía excesiva suministrada a los pulmones y el grado de respiración espontánea frente a los riesgos de lesión de los músculos respiratorios por atrofia por desuso o carga excesiva.[2]

VENTILACIÓN CON PRESIÓN POSITIVA

La ventilación mecánica moderna suministra gas al pulmón con una ventilación con presión positiva aplicada a través de un tubo endotraqueal, una traqueostomía o una mascarilla ajustada. El método que utiliza una mascarilla se denomina ventilación no invasiva (VNI).[3]

El modo de presión positiva más básico es la ventilación controlada, en la que se suministra un volumen corriente preestablecido (controlada por el volumen) o una presión inspiratoria preestablecida (controlada por la presión) a una velocidad y un tiempo de insuflación predeterminados, independientemente del esfuerzo del paciente. Esta forma de ventilación se utiliza en los pacientes que no pueden iniciar respiraciones espontáneas (p. ej., pacientes muy sedados o paralizados) y en pacientes que necesitan una asistencia ventilatoria completa debido a una enfermedad pulmonar (p. ej., síndrome de dificultad respiratoria aguda grave [SDRA]) o cardiovascular (p. ej., shock grave) sumamente grave.

Una desventaja de este enfoque es que puede producirse con relativa rapidez una atrofia muscular respiratoria, ya que no hay ninguna contracción muscular respiratoria.

Otra desventaja es que el intercambio gaseoso puede no ser óptimo, porque la distribución de la ventilación se altera en comparación con la respiración espontánea. Esta ventilación alterada es un efecto indirecto de la sedación profunda, con o sin parálisis, y de la posición en decúbito supino del paciente, que favorecen la atelectasia en las regiones dorsales de los pulmones. Por estas razones, es mejor limitar el tiempo que un paciente está paralizado y recibiendo ventilación controlada.

La ventilación asistida es un término general que describe la ventilación mecánica en la que el esfuerzo ventilatorio espontáneo del paciente desencadena que el respirador suministre una respiración, en lugar de que el respirador suministre las respiraciones a una frecuencia fija. La ventilación asistida-controlada (en modo de control de presión o volumen) utiliza ajustes similares a la ventilación controlada para la administración de cada respiración, pero las respiraciones pueden activarse por el esfuerzo ventilatorio espontáneo del paciente; proporcionará una frecuencia ventilatoria de referencia si el paciente no consigue activar al respirador. La frecuencia de reserva se ajusta para permitir que el paciente respire a una frecuencia más rápida que la establecida en el respirador. La ventilación asistida es el modo de ventilación más utilizado en la fase inicial de la ventilación mecánica.

Presión teleespiratoria positiva

Una característica esencial que se puede combinar con la mayoría de los modos de ventilación mecánica es el valor de la presión teleespiratoria. La presión positiva al final de la espiración (PEEP) se utiliza en los pacientes con enfermedades pulmonares difusas (p. ej., edema pulmonar o SDRA) para prevenir la atelectasia, para reabrir las unidades pulmonares colapsadas o las vías respiratorias cerradas o, más exactamente, para ayudar a garantizar que las regiones alveolares colapsadas abiertas durante la inspiración permanezcan abiertas durante la espiración, con el fin de redistribuir la ventilación a las regiones pulmonares dependientes y atelectásicas. Todos estos cambios pueden aumentar el volumen pulmonar al final de la espiración por encima de la capacidad residual funcional natural y mejorar la adecuación de la ventilación a la perfusión, lo que mejora con frecuencia la oxigenación y permite reducir la concentración fraccional inspiratoria de oxígeno (FIO_2). Además, cuando la PEEP puede mantener parte del pulmón reabierto, el volumen corriente puede administrarse a un volumen pulmonar mayor, con lo que se reduce potencialmente el riesgo de lesión. La PEEP no suele mejorar la ventilación alveolar y, de hecho, podría aumentar el espacio muerto por la excesiva distensión de los alvéolos, con la consiguiente disminución del flujo sanguíneo capilar alveolar en ciertas regiones pulmonares. Los principales riesgos de la PEEP son la distensión excesiva del pulmón (o de regiones del pulmón) y las consecuencias hemodinámicas, como la disminución del gasto cardíaco por la disminución del retorno venoso o el aumento de la poscarga ventricular derecha. La principal limitación de valorar la PEEP como una presión única administrada a todo el pulmón es que la distribución de la lesión y el colapso pulmonares en pacientes con hipoxemia está influida por la gravedad. Por lo tanto, un cierto nivel de presión positiva puede reabrir eficazmente la región pulmonar dorsal (en declive), pero distender excesivamente la ventral (pulmón que no está en declive).

Ventilación controlada por el volumen y la presión

La ventilación controlada por el volumen (o ventilación limitada por el volumen) se refiere a la ventilación mecánica en la que el volumen corriente (y normalmente el flujo máximo) está preestablecido. La mayor ventaja es que el volumen corriente suministrado se conserva, aunque cambie la mecánica pulmonar, lo que garantiza una presión parcial más constante de dióxido de carbono en la sangre arterial ($PaCO_2$). Si la mecánica respiratoria se deteriora, pueden ser necesarias presiones más elevadas para alcanzar el objetivo del volumen corriente. En la ventilación controlada por el volumen se suele fijar un límite superior a la presión aplicada en las vías respiratorias por razones de seguridad.

Con la ventilación controlada por la presión, el respirador suministra al paciente respiraciones con una presión limitada. El volumen suministrado es variable y depende de la presión preestablecida, la frecuencia ventilatoria, el tiempo inspiratorio y la mecánica respiratoria del paciente (resistencia, distensibilidad y auto-PEEP). La ventilación resultante de la ventilación controlada por el volumen y por la presión es muy similar en condiciones pasivas.

La ventilación asistida-controlada puede acompañar a la ventilación con volumen limitado o a la ventilación con presión limitada. Las respiraciones controladas por la presión suelen considerarse más cómodas para el paciente, porque no limitan el flujo ni el volumen suministrado en respuesta a la demanda del paciente. La desventaja es que el volumen corriente es más difícil de controlar, porque está muy influido por el esfuerzo del paciente. Con la asistencia-controlada de volumen, el volumen se controla estrictamente, pero aún puede producirse una distensión local excesiva cuando el paciente respira con una intensidad y un impulso respiratorio elevados. En este último caso, se requieren flujos máximos inspiratorios elevados para permitir que el respirador satisfaga las demandas de volumen del paciente con el fin de minimizar el trabajo respiratorio requerido por el paciente.

Ventilación obligatoria intermitente

La ventilación obligatoria intermitente (VOI) es un modo en el que el paciente recibe algunas respiraciones preestablecidas (y, por tanto, obligatorias) de volumen o presión limitada del respirador, pero en el que el paciente también respira espontáneamente con un apoyo diferente o nulo por encima de una determinada frecuencia. Las llamadas respiraciones obligatorias son desencadenadas por el paciente y están sincronizadas (VOI sincronizada), y las respiraciones espontáneas suelen estar asistidas por una ventilación con presión de soporte. Este modo ha caído en desgracia, basándose en estudios clínicos que demuestran que conduce a una mayor duración de la ventilación.

Ventilación con soporte de presión

La ventilación con soporte de presión es una forma de ventilación asistida con presión limitada y activada por el paciente. El paciente activa cada respiración del respirador creando una pequeña presión negativa o un flujo inspiratorio bajo en la abertura de la vía respiratoria, y el respirador cambia al modo inspiratorio y proporciona el flujo de aire necesario para mantener un nivel de presión preestablecido. A diferencia de la ventilación controlada por la presión, el tiempo inspiratorio no es fijo y finaliza cuando el flujo de aire inspiratorio disminuye hasta un nivel umbral (un nivel que suele ser ajustable por el responsable del respirador). Este modo proporciona flexibilidad al paciente con respecto al volumen corriente, el flujo inspiratorio, la frecuencia respiratoria y la proporción de tiempo permitido para la inspiración en comparación con la espiración. El volumen corriente depende del esfuerzo del paciente, la mecánica del sistema respiratorio y el nivel de presión establecido para el soporte. Se cree que al paciente le resulta cómodo.

La desventaja de la ventilación con soporte de presión es que es fácil asistir en exceso al paciente, porque siempre se suministra una ventilación mínima (determinada por la presión y la distensibilidad) independientemente del esfuerzo del paciente.[4] De este modo, puede administrar respiraciones que superen las necesidades del paciente, tanto en términos de volumen como de duración inspiratoria, y a menudo provocar una asincronía paciente-respirador. La ventilación con soporte de presión se ha utilizado para ayudar a retirar la ventilación a los pacientes, porque ofrece una forma sencilla de reducir la magnitud del soporte mecánico a medida que el paciente asume una cuota mayor del trabajo respiratorio. También se ha convertido en el modo de ventilación más utilizado cuando el paciente empieza a estabilizarse.

Ventilación de alta frecuencia

La ventilación de alta frecuencia se refiere a los modos de ventilación administrados a frecuencias que son sustancialmente mayores que las utilizadas durante la respiración normal. Durante la ventilación de alta frecuencia, los volúmenes corrientes podrían ser menores que el espacio muerto, por lo que el transporte gaseoso adecuado tiene lugar mediante diversos mecanismos convectivos y difusivos. El interés por estas modalidades de ventilación ha disminuido entre los pacientes adultos, porque no parece mejorar, sino incluso empeorar, los resultados de la ventilación tradicional de los adultos con un SDRA.

Ventilación asistida proporcional y asistencia ventilatoria ajustada por vía neural

Dos dificultades importantes a la hora de proporcionar ventilación asistida son garantizar una sincronía adecuada entre el patrón respiratorio del paciente y la administración de las respiraciones del respirador, y adaptarse a la demanda variable del paciente a lo largo del tiempo. El primer punto es especialmente preocupante en los pacientes con una mecánica respiratoria muy alterada, incluida una auto-PEEP significativa. Dos modos de ventilación, la ventilación asistida proporcional y la asistencia ventilatoria ajustada por vía neural, pueden resolver en parte estas preocupaciones. Ambos modos suministran ventilación (y presión) en proporción directa al esfuerzo instantáneo del paciente. Sin embargo, ninguno de los dos enfoques se utiliza de forma generalizada, porque no están disponibles en todos los respiradores y porque los datos clínicos son limitados. No obstante, algunas pruebas indican que estos modos pueden reducir el tiempo de permanencia en el respirador.[A5]

Soporte ventilatorio no invasivo con presión positiva

La ventilación con presión positiva puede proporcionarse a través de una mascarilla en lugar de a través de un tubo endotraqueal. Este método, denominado no invasivo porque el paciente no está intubado, es conceptualmente sencillo, pero requiere una aplicación y una supervisión adecuadas para tener éxito. Son especialmente importantes la selección de los pacientes y la formación del personal hospitalario. Los pacientes deben estar alerta, colaborar y mostrar una estabilidad hemodinámica. Los pacientes también deben tener intactos los reflejos de las vías respiratorias superiores para evitar la aspiración y no deben presentar traumatismos faciales que impidan el uso de mascarilla. Una vez que se inicia la ventilación no invasiva en los pacientes, estos deben ser monitorizados cuidadosamente, y la ventilación no invasiva debe interrumpirse si el estado clínico del paciente se deteriora, si el paciente presenta inestabilidad cardiovascular o si parece probable que el paciente aspire. La ventilación no invasiva también puede administrarse a través de un «casco», evitando así algunos de los problemas asociados al uso de las mascarillas.[A6]

La ventilación no invasiva ofrece ventajas en comparación con la intervencionista, porque puede evitar muchas complicaciones asociadas a la intubación y la sedación; los pacientes pueden hablar y comer si están lo suficientemente estables como para

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

quitarse la mascarilla durante períodos cortos, y probablemente puedan dormir mejor. La ventilación no invasiva también es relativamente sencilla de aplicar y puede utilizarse durante intervalos cortos, porque puede iniciarse y detenerse fácilmente.

Sin embargo, la ventilación no invasiva tiene limitaciones y riesgos. La aplicación adecuada puede requerir mucha mano de obra, y el curso temporal de la corrección de los gases sanguíneos es más lento de lo que suele ocurrir si los pacientes están intubados y ventilados. Los datos apoyan firmemente el uso de la ventilación no invasiva en los pacientes con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC; cap. 76) o un edema pulmonar cardiógeno con un CO_2 elevado. No se sabe con certeza si la ventilación no invasiva mejora los resultados o retrasa indebidamente la intubación en los pacientes con una insuficiencia respiratoria hipoxémica y que no presentan también insuficiencia ventilatoria concomitante (es decir, insuficiencia respiratoria hipoxémica no hipercápnica).

La PEEP también se puede aplicar a los pacientes con respiración espontánea a través de una técnica denominada presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP). En los pacientes con exacerbaciones de la EPOC, la PEEP y la CPAP pueden superar algunas de las consecuencias mecánicas negativas de la auto-PEEP (v. más adelante) y minimizar el trabajo respiratorio, siempre que la magnitud de la PEEP sea lo suficientemente baja como para no provocar una hiperinsuflación adicional. La CPAP es muy eficaz para aliviar la dificultad respiratoria asociada al edema pulmonar cardiógeno, en el que tiene beneficios clínicos similares a los de la ventilación no invasiva. Tanto la ventilación no invasiva como la CPAP también pueden ser útiles en el postoperatorio de las operaciones quirúrgicas torácicas o abdominales para evitar la reintubación.

La oxigenoterapia nasal de flujo alto (HFNO) ofrece una alternativa atractiva para ayudar a los pacientes con una insuficiencia respiratoria hipoxémica.[A7] Se suministra gas calentado y totalmente humidificado con niveles ajustables de concentración de oxígeno a través de la nariz hasta las vías respiratorias superiores. Esta técnica genera niveles bajos de presión positiva, lava el espacio muerto de las vías respiratorias superiores y se asocia a una reducción de la mortalidad en los pacientes con una insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica.[A8]

COMPLICACIONES DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

INTUBACIÓN, SEDACIÓN E INMOVILIZACIÓN EN LA CAMA

La intubación endotraqueal puede actuar como conducto para suministrar gas desde el respirador al paciente, asegurar la vía aérea del paciente, prevenir la aspiración y ayudar con la limpieza del árbol traqueobronquial. Sin embargo, la intubación puede asociarse a complicaciones, como el riesgo de aspiración o hipoxemia durante la colocación del tubo endotraqueal, la dificultad para tragar y comunicarse, la alteración de los mecanismos normales de defensa del huésped y el traumatismo de las vías respiratorias superiores. La presión del manguito del tubo endotraqueal que proporciona un sellado neumático entre el tubo y la tráquea puede provocar una isquemia traqueal y, a la larga, causar una estenosis traqueal. La ventilación con mascarilla con bolsa durante la intubación traqueal puede mantener mejores concentraciones de oxígeno y reducir el riesgo de hipoxemia grave.[A9]

Las vías respiratorias altas representan de ordinario un medio eficaz para calentar y humedecer los gases inspiratorios. Este sistema natural es puenteado por un tubo endotraqueal; los gases inspiratorios inadecuadamente humidificados reducen el aclaramiento mucociliar y pueden provocar la insuflación de secreciones traqueales y la oclusión del tubo endotraqueal.

La intubación aumenta la probabilidad de neumonía hospitalaria (caps. 85 y 261) por varios mecanismos. La tos implica un aumento de la presión en las vías respiratorias al contraerse los músculos respiratorios contra una glotis cerrada; este mecanismo se ve alterado en presencia de la sonda. El tubo endotraqueal con manguito ayuda a prevenir la aspiración macroscópica, pero las secreciones faríngeas que se acumulan en la parte superior del manguito a menudo rezuman hacia los pulmones. Los tubos endotraqueales suelen colonizarse por microorganismos causantes de neumonía asociada al respirador (cap. 85). Los tubos recubiertos de plata pueden reducir este riesgo en pacientes seleccionados, pero son considerablemente más caros que los tubos endotraqueales tradicionales y es poco probable que se utilicen de forma habitual para la intubación inicial. Los tubos endotraqueales con un puerto que permite la aspiración de las secreciones situadas por encima del manguito también podrían reducir la incidencia de la neumonía asociada al respirador, aunque los estudios hayan arrojado resultados contradictorios.

La intubación endotraqueal no suele tolerarse bien en los pacientes despiertos, en los que es más probable que el tubo se salga inadvertidamente, una complicación que puede tener consecuencias trágicas. La sedación reduce estos problemas y también previene o trata las disincronías entre el impulso respiratorio del paciente y el suministro de gas del respirador. Las estrategias modernas se centran en reducir al máximo la sedación, lo que facilita la movilización temprana del paciente incluso mientras está ventilado, pero permite la sincronía paciente-respirador. Se han probado la interrupción diaria de la sedación, la sedación ligera o la falta de sedación con diversos resultados en cuanto a la duración de la estancia en la UCI y la mortalidad.[A10] Los estudios señalan que la dexmedetomidina complementaria puede reducir el tiempo en el respirador y disminuir la incidencia de *delirium*.[A11] en comparación con las benzodiacepinas, pero no se ha demostrado que repercuta en la mortalidad, y los pacientes pueden requerir más sedación suplementaria.[A12] La intubación endotraqueal, la sedación y la parálisis pueden provocar atelectasias y reducir la capacidad residual funcional al menos en un 20%, incluso en los pacientes con unos pulmones normales.

Para disminuir la sedación, fomentar la movilización del paciente y mejorar el cuidado bucal y la alimentación, se puede realizar una traqueostomía. Sin embargo, la traqueostomía se asocia a sus propias complicaciones, y realizar una traqueostomía en la primera semana con frecuencia no es mejor que esperar a que el paciente haya estado ventilado entre 10 y 15 días, en parte porque los clínicos no pueden predecir con exactitud qué pacientes necesitarán un soporte ventilatorio prolongado. Como resultado, una práctica frecuente es considerar la traqueostomía cuando un paciente ha estado intubado durante al menos 2 semanas.

ALTERACIÓN HEMODINÁMICA

La inestabilidad cardiovascular, que es la complicación más frecuente en torno a la intubación, puede producirse hasta en un 40% de las intubaciones de urgencia.[5] Los principales determinantes mecánicos posteriores de la hemodinámica cardiovascular durante la ventilación mecánica son la presión intratorácica, los cambios en el volumen pulmonar y el estado del volumen circulatorio del paciente. Un aumento del volumen pulmonar puede ser beneficioso si abre unidades pulmonares que habían estado cerradas (lo que provoca una disminución de la resistencia vascular pulmonar) o puede ser perjudicial si la distensión pulmonar excesiva resultante provoca la compresión de los vasos alveolares y un aumento de la resistencia vascular pulmonar. Una complicación de la ventilación mecánica con presiones elevadas es, por tanto, la carga excesiva del ventrículo derecho y la cardiopatía pulmonar aguda.

La presión positiva puede afectar a la hemodinámica cardiovascular a través de su efecto sobre la presión pleural, un efecto que está relacionado con los cambios en el volumen pulmonar y la rigidez de la pared torácica, pero que no necesariamente se refleja de forma directa en las medidas de la presión de las vías respiratorias. Por ejemplo, en un paciente con baja distensibilidad pulmonar (p. ej., SDRA), un aumento determinado de la presión en las vías respiratorias provocará un aumento mucho menor del volumen pulmonar que en un paciente con EPOC, por lo que el aumento de la presión pleural será mucho menor. Por eso, los pacientes con un SDRA toleran niveles relativamente más altos de PEEP que los pacientes con una EPOC. Para volúmenes pulmonares elevados, el efecto directo de la presión pulmonar sobre el corazón puede aumentar la presión pericárdica y, en consecuencia, disminuir el llenado cardíaco. Los pacientes obesos pueden tolerar niveles de PEEP una media de 8 cmH_2O por encima de los utilizados en los pacientes no obesos, porque los pacientes obesos tienen presiones intratorácicas más altas generadas por la carga de la pared torácica y el abdomen.[6]

AUTO-PEEP, HIPERINSUFLACIÓN DINÁMICA Y CIERRE DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Un factor clave que afecta a la hemodinámica cardiovascular y a otras variables fisiológicas es el desarrollo de la auto-PEEP, definida como la diferencia entre la presión alveolar y la presión de apertura de las vías respiratorias al final de la espiración. La auto-PEEP se asocia a una hiperinsuflación dinámica, que consiste en una elevación del volumen pulmonar teleespiratorio por encima del valor que se obtendría si se produjera una espiración completa hasta la capacidad residual funcional estática. Este fenómeno ocurre cuando no hay tiempo suficiente para la espiración completa. Los principales determinantes de la auto-PEEP y, por lo tanto, de la hiperinsuflación dinámica son una ventilación por minuto elevada, un aumento de la resistencia espiratoria de las vías respiratorias, el aumento de la distensibilidad respiratoria y la disminución del tiempo espiratorio. Además, la limitación del flujo espiratorio puede agravar aún más la hiperinsuflación en los pacientes con una enfermedad de las vías respiratorias pequeñas. El fenómeno de auto-PEEP es una razón para reducir el volumen corriente suministrado a los pulmones de los pacientes.

La auto-PEEP no se detecta en la abertura de las vías respiratorias durante el ciclo del respirador, porque la caída de presión se produce a través de las vías respiratorias por encima de donde se mide la presión de las vías respiratorias en el circuito ventilatorio. Cuando los pacientes no realizan esfuerzos respiratorios espontáneos, la auto-PEEP se puede evaluar fácilmente como la diferencia de presión entre la PEEP establecida y la presión obtenida cuando la apertura de la vía respiratoria se ocluye al final de la espiración (e-fig. 91-1). Si se considera seguro para el paciente, puede obtenerse una estimación rápida del efecto de la auto-PEEP sobre la hemodinámica cardiovascular mediante una espiración prolongada a la atmósfera. Igualar la presión alveolar, lo que se denomina PEEP total, es especialmente importante cuando el paciente activa el respirador. Sin embargo, las medidas fiables de la auto-PEEP son más difíciles de obtener en los pacientes con una respiración espontánea.

Si la auto-PEEP no se tiene en cuenta para interpretar la mecánica respiratoria, las medidas de la distensibilidad respiratoria darán un valor bajo falso. La hiperinsuflación dinámica puede medirse como el volumen de gas que se libera durante una espiración prolongada (de 20 a 30 s).

Se debe sospechar de la auto-PEEP siempre que se detecte flujo al final de la espiración o si un paciente no logra activar el respirador de manera uniforme con sus esfuerzos inspiratorios. Este fallo en la activación del respirador sucede porque el paciente necesita generar una presión suficiente que supere el nivel de auto-PEEP antes de que se detecte

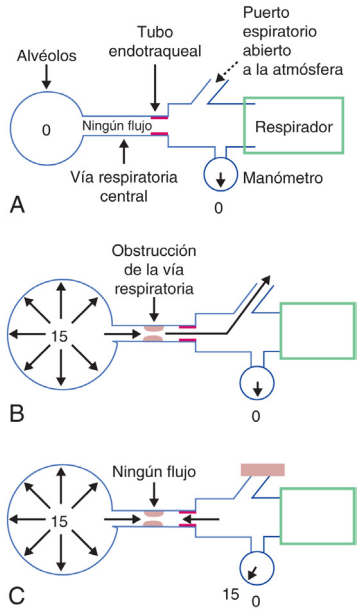

E-FIGURA 91-1. **Relaciones entre las presiones en los alvéolos, la vía respiratoria central y el circuito del respirador al final de la espiración en las condiciones siguientes: A.** Condiciones normales (sin presión teleespiratoria positiva intrínseca [auto-PEEP]). **B.** Obstrucción dinámica grave de las vías respiratorias con el puerto espiratorio abierto. **C.** Obstrucción dinámica grave de las vías respiratorias con el puerto espiratorio ocluido al final de la espiración. El valor de la auto-PEEP se identifica creando una retención teleespiratoria, con la que se equilibran las presiones en los alvéolos, las vías respiratorias centrales y el circuito del respirador, porque no hay flujo en el circuito. Durante el equilibrio, el valor de la auto-PEEP se puede leer en el manómetro del circuito de ventilación pulmonar. (Modificado de Pepe PE, Marini JJ. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126:166-170.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

una deflexión negativa de la presión o se genere flujo inspiratorio (el respirador recurre a cualquiera de ellas para detectar el inicio de la inspiración) en la abertura de las vías respiratorias. Estos intentos fallidos se denominan esfuerzos ineficaces y se producen en más del 10% de los esfuerzos respiratorios aproximadamente en el 25% de los pacientes que reciben ventilación con soporte de presión, normalmente porque los pacientes reciben un volumen ventilatorio superior a la capacidad espiratoria del sistema respiratorio del paciente. Como resultado, la frecuencia respiratoria del respirador puede ser considerablemente inferior a la frecuencia respiratoria real del paciente.

La auto-PEEP y la hiperinflación dinámica que conlleva tienen consecuencias perjudiciales. En un paciente que no respira espontáneamente, la hiperinsuflación dinámica aumenta la presión pleural y la presión de la aurícula derecha, lo que provoca una disminución de la presión motriz para el retorno venoso. Este efecto puede magnificarse inmediatamente después de la intubación y el inicio de la ventilación mecánica, porque los mecanismos compensatorios para mejorar el retorno venoso se ven alterados por los fármacos utilizados para la intubación, que por sí misma también reduce el tono venoso y arterial.

La auto-PEEP se da más en los pacientes con una obstrucción de las vías respiratorias, sobre todo con una limitación del flujo espiratorio. La mejor forma de minimizar la auto-PEEP, que es un principio fundamental en la ventilación de pacientes que tienen una obstrucción grave de las vías respiratorias, es disminuir la ventilación por minuto, aumentar el tiempo espiratorio y disminuir la resistencia de las vías respiratorias (p. ej., utilizando broncodilatadores, cuando sea apropiado).

Otro fenómeno que puede afectar a la ventilación, especialmente en los pacientes con un SDRA u obesidad, es el denominado cierre de las vías respiratorias, en el que algunas vías respiratorias se cierran continuamente o se abren y cierran de forma cíclica durante la ventilación. Aunque se cierre una vía respiratoria, el pulmón distal al cierre puede seguir inflándose. La presión necesaria para reabrir las vías respiratorias durante cada insuflación puede alcanzar más de 20 cmH_2O. El cierre de las vías respiratorias, que se produce en un 30-60% de los pacientes con un SDRA,[7] puede visualizarse realizando una maniobra de inflado presión-tiempo (o presión-volumen) de bajo flujo.[8]

LESIÓN PULMONAR INDUCIDA POR EL RESPIRADOR

Las fuerzas generadas durante la ventilación mecánica pueden provocar lesiones pulmonares (e-fig. 91-2). Las concentraciones elevadas de oxígeno inspirado pueden provocar efectos tóxicos.

El barotraumatismo se refiere a las fugas de aire pulmonar, como el neumotórax y el neumomediastino. Otras formas de lesión por presión son el daño alveolar difuso, que se presenta como edema pulmonar, y el biotraumatismo. Para estos tipos de lesión, el factor crítico es el grado de distensión excesiva del pulmón, que está relacionado con la presión transpulmonar, definida como la presión de las vías respiratorias menos la presión pleural, cuando el flujo de las vías respiratorias es cero. En la clínica se utiliza la presión esofágica (Pes), medida con un balón esofágico, para estimar la presión pleural.

Una presión máxima elevada no indica necesariamente una mayor propensión a la distensión excesiva. Por ejemplo, el uso de un tubo endotraqueal más pequeño aumentará la presión máxima, pero el peligro de distensión pulmonar excesiva no es mayor que el que existiría si se ventilara al paciente con un tubo de mayor calibre y una presión máxima más baja, siempre que no haya auto-PEEP. La presión de meseta, que es la presión de las vías respiratorias al final de una pausa de fin de inspiración (normalmente después de 0,2 a 0,5 s), es una estimación directa fácil de medir de la presión alveolar máxima. Como primera aproximación en pacientes con un SDRA, la presión meseta debe mantenerse por debajo de 30 cmH_2O para minimizar los riesgos de distensión. Sin embargo, si el paciente respira espontáneamente, la presión pleural será negativa y puede producirse una distensión excesiva incluso con una presión de meseta muy inferior a 30 cmH_2O, porque la presión transpulmonar que distiende el pulmón podría ser elevada durante el esfuerzo inspiratorio del paciente. Por el contrario, en un paciente que no esté realizando esfuerzos ventilatorios y que tenga una pared torácica rígida (p. ej., debido a obesidad, ascitis, síndrome compartimental abdominal, embarazo), gran parte del aumento de la presión se disipará a través de la pared torácica y una presión meseta elevada puede no ser indicativa de una distensión pulmonar.

Una predicción aún mejor del riesgo de lesión pulmonar inducida por el respirador puede ser la presión de conducción, denominada δP, que es igual a la presión de meseta menos la PEEP (o PEEP total). Los valores superiores a 15 cmH_2O se asocian a una mayor mortalidad.

Durante la ventilación mecánica, algunas zonas del pulmón pueden ser reclutadas y excluidas de manera cíclica, un proceso denominado atelectraumatismo. La prevención de este tipo de lesión justifica en parte el uso de la PEEP para mantener el reclutamiento de las unidades pulmonares durante la ventilación corriente (vídeo 91-1).

Las estrategias ventilatorias que favorecen la distensión excesiva y el atelectraumatismo pueden provocar una respuesta inflamatoria en el pulmón, un mecanismo de lesión denominado biotraumatismo. La liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias podría conducir a la disfunción de otros órganos (e-fig. 91-3), lo que apunta a que las estrategias ventilatorias óptimas son importantes no solo para mantener la función pulmonar, sino también para prevenir el desarrollo de una disfunción multiorgánica (cap. 90). Esta hipótesis puede explicar la menor mortalidad cuando a los pacientes con un SDRA se les trata con una estrategia diseñada para minimizar la lesión pulmonar inducida por el respirador.

Las lesiones pulmonares también pueden ocurrir en pacientes con un estímulo respiratorio elevado. Este impulso puede traducirse en grandes presiones intratorácicas negativas que provocan lesiones que se han denominado «lesiones pulmonares autoinfligidas por el paciente», que pueden producirse tanto si el paciente está siendo ventilado como si no. Un aumento de la frecuencia respiratoria también puede contribuir a la lesión pulmonar inducida por el respirador, aunque en menor grado.[9]

Por último, la ventilación mecánica también puede provocar una debilidad y una disfunción diafragmáticas tras unos días de ventilación mecánica. La debilidad muscular respiratoria está fuertemente asociada a las dificultades para destetar al paciente del soporte ventilatorio.[10]

ESCENARIOS ESPECÍFICOS Y FRECUENTES DE TRATAMIENTO

COMIENZO DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

El comienzo de la ventilación mecánica presupone varios pasos en la toma de decisiones clínicas (tabla 91-1). A cada paciente se le debe evaluar en función de factores específicos que podrían modificar la recomendación o imponer una alternativa.

SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA

Los pacientes con un SDRA (cap. 90) tienen un edema pulmonar no cardiógeno, con una capacidad residual funcional reducida y una mortalidad que suele superar el 30%. Aunque puede disponerse de tratamiento para el proceso de la enfermedad subyacente

TABLA 91-1 PASOS Y DIRECTRICES PARA INICIAR LA VENTILACIÓN MECÁNICA*

1. Modo *ventilatorio*
   Pacientes no intubados
   - VNI para pacientes con una EPOC y una insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda, si el paciente colabora y muestra estabilidad hemodinámica
   - La VNI no se recomienda habitualmente en la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda; en estos casos se puede iniciar una oxigenoterapia de flujo alto o bien se procede a la intubación

   Pacientes intubados
   - Ventilación asistida/controlada con volumen limitado o VCP como modalidad inicial
   - VSP: considerar tan pronto como el esfuerzo del paciente sea razonable, la mecánica respiratoria sea tal que puedan utilizarse niveles de presión de soporte de 10-15, las necesidades ventilatorias sean de moderadas a bajas y el paciente se encuentre más cómodo durante el ensayo de VSP que mientras recibe soporte ventilatorio completo
   - Oxigenación:
     - Si se detectan infiltrados en la radiografía de tórax, comenzar con una FIO_2 de 0,8 (evite el valor de 1,0 si es posible), reducir rápidamente según la SpO_2; PEEP: comenzar con 5 cmH_2O, pero aplicar enseguida niveles más altos si la oxigenación es deficiente y la Pplat está elevada (es decir, hasta 15 cmH_2O en el SDRA grave). Adaptar según PaO_2 o SpO_2, los requisitos de FIO_2 y los efectos hemodinámicos; considerar la «escalera» PEEP/FIO_2 o la estimación de la capacidad de reclutamiento (relación reclutamiento/insuflación; v. fig. 91-1); objetivo de $SpO_2 > 90$ y $\leq 96\%$ (excepto en caso de infarto agudo de miocardio), FIO_2 adaptada a SpO_2
     - Si no se observan infiltrados en la radiografía de tórax (EPOC, asma, TEP), empezar con una FIO_2 de 0,4 y ajustarla según la SpO_2 (considerar un valor inicial más alto si se sospecha claramente una embolia pulmonar)
     - Volumen corriente: comenzar con 8 ml/kg de PCP (v. fórmulas en fig. 91-1); disminuir a 6 ml/kg de PCP en unas horas si hay SDRA (v. fig. 91-1); flujo inspiratorio de 50-60 l/min
     - Frecuencia: empezar con 10-20 respiraciones/min (10-15 si no existe acidosis; 20-30 si existe acidosis o SDRA y pequeños volúmenes); ajustar el pH; pH recomendado > 7,3 con una frecuencia máxima de 35; se puede aceptar una $PaCO_2$ más alta y un pH más bajo si la ventilación por minuto es alta
2. Modificaciones secundarias
   - Disparo: en los modos asistidos, minimiza la inactividad del diafragma
   - Evaluación de la auto-PEEP, especialmente en pacientes con una mayor obstrucción respiratoria (p. ej., asma, EPOC)
3. Monitorización
   - Clínicos: presión arterial, ECG, observación del patrón ventilatorio incluidos la evaluación de la disincronía, el esfuerzo o trabajo mínimo por parte del paciente (medido por la presión en la abertura de la vía aérea de 2-4 cmH_2O o menos cuando el flujo se ocluye durante 100 ms), la evaluación del flujo de aire a lo largo del ciclo espiratorio
   - Respirador: volumen corriente, ventilación por minuto, presiones en las vías respiratorias (incluida la auto-PEEP), distensibilidad total
   - Gasometría arterial, pulsioximetría

*Dentro de este algoritmo, las decisiones dependerán del estado concreto de cada paciente.
ECG, electrocardiograma; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FIO_2, fracción de oxígeno inspirado; $PaCO_2$, presión parcial arterial de dióxido de carbono; PaO_2, presión parcial de oxígeno en sangre arterial; PCP, peso corporal previsto; PEEP, presión positiva al final de la espiración; Pplat, presión de meseta; SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; SpO_2, saturación arterial de oxígeno por pulsioximetría; TEP, tromboembolia pulmonar; VCP, ventilación controlada por presión; VNI, ventilación no invasiva; VSP, ventilación con soporte de presión.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

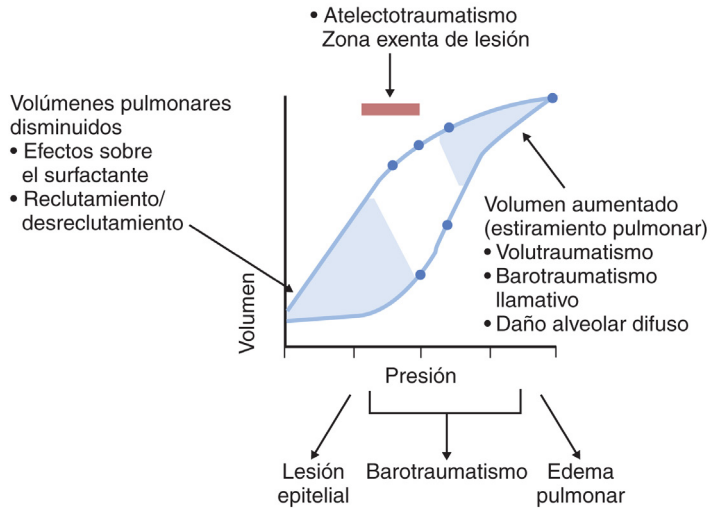

E-FIGURA 91-2. Representación esquemática de la curva de presión-volumen de un pulmón con un edema alveolar difuso. La ventilación mecánica puede inducir o empeorar la lesión pulmonar a través de numerosos mecanismos cuando se ventila con un volumen pulmonar elevado o con un volumen pulmonar bajo. Las estrategias de protección pulmonar durante la ventilación de pacientes con un síndrome de dificultad respiratoria aguda deben mantener el patrón de ventilación pulmonar en la zona exenta de lesión. Los datos de los pacientes confirman la utilidad que tiene limitar la distensión excesiva.

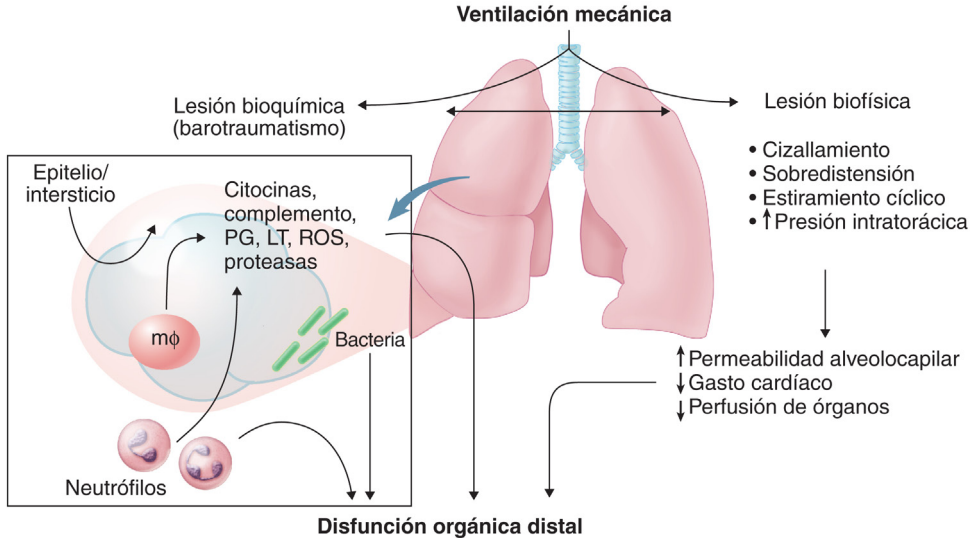

E-FIGURA 91-3. Mecanismos por los que la ventilación mecánica puede causar una disfunción de los órganos distales. LT, leucotrienos; mϕ, macrófagos; PG, prostaglandinas; ROS, especies reactivas del oxígeno. (Modificado de Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1721-1725.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Estrategia de ventilación para los pacientes con un SDRA*

Objetivo 1: Vt/P_{plat} bajo

Inicio:

Calcular el PCP
—Hombres:
50 + [0,91 × (altura en cm – 152,4)]
—Mujeres:
45 + [0,91 × (altura en cm – 152,4)]

Iniciar el control asistido por volumen
—Comenzar con 8 ml/kg, y ↓ a 6 ml/kg al cabo de unas horas

↓

Mantener la P_{plat} (basada en una pausa de 0,5 s) < 35 cmH_2O
Si la P_{plat} es > 30 cmH_2O, ↓ Vt en 1 ml/kg a 5 o 4 ml/kg
Si la P_{plat} es < 25 Y el Vt es < 6 ml/kg, ↑ Vt en 1 ml/kg hasta alcanzar una P_{plat} > 25 cmH_2O
O Vt = 6 ml/kg
Si el paciente tiene una dificultad importante y/o las respiraciones se apilan, plantear ↑ Vt a 7 u 8 ml/kg, siempre que la P_{plat} sea ≤ 30 cmH_2O†

Objetivo 2: oxigenación adecuada

Objetivo concreto:
PaO_2 de 55-80 mmHg
o
SpO_2 del 88-95%

Emplear solo las combinaciones FIO_2/PEEP mostradas a continuación para alcanzar este objetivo
- Si la oxigenación es baja, elegir una combinación FIO_2/PEEP (de la tabla FIO_2/PEEP) de la derecha
- Si la oxigenación es alta, elegir una combinación FIO_2/PEEP de la izquierda

Objetivo 3: pH arterial

Objetivo:
pH: 7,30-7,45

Algoritmo para la acidosis
Si el pH es 7,15-7,30
- ↑ la frecuencia hasta un pH > 7,30 o $PaCO_2$ < 25 mmHg (RR máx. = 35)
- Si la RR = 35 y el pH < 7,3, se puede administrar $NaHCO_3$

Si el pH es < 7,15
- ↑ la RR a 35
- Si la RR es = 35 y el pH es < 7,15, se puede ↑ Vt en etapas de 1 ml/kg hasta que el pH sea > 7,15 (*se podría sobrepasar el objetivo de la P_{plat}*)

Algoritmo para la alcalosis
Si el pH es > 7,45
- ↓ la RR hasta que la RR del paciente sea > RR fijada (*RR mínima fijada = 6/min*)

Tabla FIO_2/PEEP

FIO_2	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

*Basado en el algoritmo de ARDS Network.
†Si disminuye mucho la distensibilidad de la pared torácica (p. ej., ascitis masiva), podría resultar razonable o necesaria una P_{plat} > 30 cmH_2O (si el paciente se encuentra muy hipoxémico).

FIGURA 91-1. Estrategia de ventilación para los pacientes con un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) propuesta por la ARDS Network. FIO_2, fracción de oxígeno inspirado; $PaCO_2$, presión parcial arterial de dióxido de carbono; PaO_2, presión parcial arterial de oxígeno; PCP, peso corporal previsto; Pplat, presión en meseta; RR, frecuencia respiratoria; SpO_2, saturación de oxígeno basada en el pulsioxímetro; Vt, volumen corriente.

que condujo al desarrollo del SDRA (p. ej., antibióticos para una neumonía predisponente) y los corticoesteroides pueden reducir el daño subsiguiente, ningún tratamiento revierte directamente el daño alveolar difuso. Estos pacientes requieren ventilación mecánica como tratamiento de soporte vital para mejorar la oxigenación, disminuir el trabajo respiratorio y reducir el coste de oxígeno asociado a la respiración hasta que sus pulmones se recuperen de la lesión primaria que provocó el daño alveolar. El objetivo terapéutico principal es proporcionar un intercambio gaseoso adecuado, procurando, al mismo tiempo, que los pulmones dañados no se lesionen más con la estrategia de ventilación mecánica o con la respiración espontánea. Los métodos utilizados para lograr este objetivo se denominan ventilación protectora de los pulmones o estrategias de protección pulmonar.

Estrategias de ventilación protectora de los pulmones

Dado que el pulmón pesado y edematoso del SDRA se comporta como una esponja, la distribución de las lesiones está influida por la gravedad: la mayoría de los pacientes tienen una zona en declive que está consolidada y llena de líquido o atelectásica, y es reclutable; una zona que no está en declive, a menudo pequeña, de aspecto normal, y una zona media con regiones poco aireadas que pueden reclutarse para parecerse a las regiones que no están en declive. El reclutamiento alveolar, que puede producirse durante la ventilación, se ve facilitado por la PEEP o por niveles elevados transitorios de presión en las vías respiratorias. El intercambio gaseoso mejora a menudo con volúmenes corrientes elevados, pero a expensas de una distensión regional excesiva de las unidades pulmonares no afectadas por la enfermedad propiamente dicha, una estrategia de tratamiento que podría empeorar la lesión pulmonar y los resultados clínicos.

La lesión pulmonar inducida por la ventilación puede minimizarse con estrategias que eviten o disminuyan la distensión pulmonar regional excesiva. Por ejemplo, el uso de volúmenes corrientes más bajos (6 ml/kg de peso corporal previsto), junto con una presión de meseta inferior a 30 cmH_2O, puede disminuir la mortalidad aproximadamente en un 20% (de un valor absoluto de aproximadamente el 40 a aproximadamente el 30%) en comparación con 12 ml/kg de peso corporal previsto, a pesar de que los volúmenes corrientes más grandes proporcionan valores más altos de PaO_2 (fig. 91-1). Las estrategias de protección pulmonar también pueden ser útiles en pacientes ventilados que estén intubados por motivos distintos al SDRA (p. ej., pacientes intubados en la UCI, pacientes sometidos a operaciones quirúrgicas abdominales mayores y pacientes con muerte cerebral cuyos pulmones puedan donarse posteriormente para el trasplante).

Cuando se aplique una estrategia con un volumen corriente bajo, deben tenerse en cuenta algunas consideraciones. En primer lugar, los protocolos exigen un volumen corriente de 6 ml/kg o menos del peso corporal previsto si la presión de meseta es superior a 30 cmH_2O y permiten pequeños aumentos del volumen corriente si el paciente está gravemente angustiado y sufre un apilamiento respiratorio (es decir, volúmenes corrientes elevados no intencionados que se producen como consecuencia de una espiración incompleta entre ciclos inspiratorios consecutivos suministrados por el respirador). La presión de conducción puede reflejar mejor el riesgo de lesión, y pueden utilizarse con seguridad volúmenes corrientes mayores en los pacientes con un mayor cumplimiento,[11] con el fin de evitar las consecuencias perjudiciales de los volúmenes corrientes bajos (p. ej., acidosis respiratoria, mayor atelectasia, PaO_2 más baja, mala sincronía paciente-respirador y mayor necesidad de sedación). En segundo lugar, la acidosis respiratoria puede tratarse con estrategias cada vez más intensivas en función del pH arterial. En tercer lugar, en determinados pacientes con una pared torácica rígida o con presiones intratorácicas elevadas debido a la obesidad, es razonable que la presión meseta aumente a más de 30 cmH_2O.

Presión teleespiratoria positiva

Es necesario cierto nivel de PEEP para reducir la lesión pulmonar con el fin de reclutar unidades pulmonares y mantenerlas abiertas. La PEEP también puede utilizarse para mantener abiertas las vías respiratorias en casos de que se cierren.[12] La cuestión crítica, sin embargo, es cómo establecer el nivel óptimo de PEEP en un paciente individual y determinar si las intervenciones para reclutar unidades pulmonares y mantenerlas abiertas son más perjudiciales que permitir que las unidades pulmonares no se recluten. Un índice a pie de cama de la capacidad de reclutamiento pulmonar, denominado relación reclutamiento-inflación, mide el cambio en el volumen espirado cuando la PEEP se reduce bruscamente de 15 a 5 cmH_2O y calcula la distensibilidad del pulmón reclutado dividiendo el cambio en el volumen por el cambio de presión efectiva.[13]

Los datos indican que los niveles de PEEP más altos (unos 12-13 cmH_2O) pueden ser mejores que los niveles más bajos (unos 8 cmH_2O),[A13,A14] y los niveles de PEEP suelen individualizarse en función de la relación de la PEEP con la FIO_2 (v. fig. 91-1). Los niveles de PEEP más elevados se asocian probablemente a una disminución de la mortalidad en el SDRA grave y moderado (PaO_2/FIO_2 < 200 mmHg), pero no en los pacientes con un SDRA leve con relaciones PaO_2/FIO_2 más elevadas; una PEEP muy elevada asociada a maniobras de reclutamiento y a una estrategia a pulmón abierto puede ser perjudicial.[A15] No se ha demostrado que la PEEP guiada por las presiones esofágicas mejore los resultados cuando se utiliza en todos los pacientes, pero se han indicado posibles beneficios en la enfermedad menos grave y en los pacientes obesos.[A16]

Enfoques complementarios para la ventilación mecánica de los pacientes con SDRA

No se recomienda el uso sistemático de relajantes musculares en los pacientes con un SDRA moderado-grave,[A17] pero el uso juicioso de estos fármacos puede ser beneficioso en pacientes seleccionados (p. ej., pacientes con asincronía paciente-respirador que

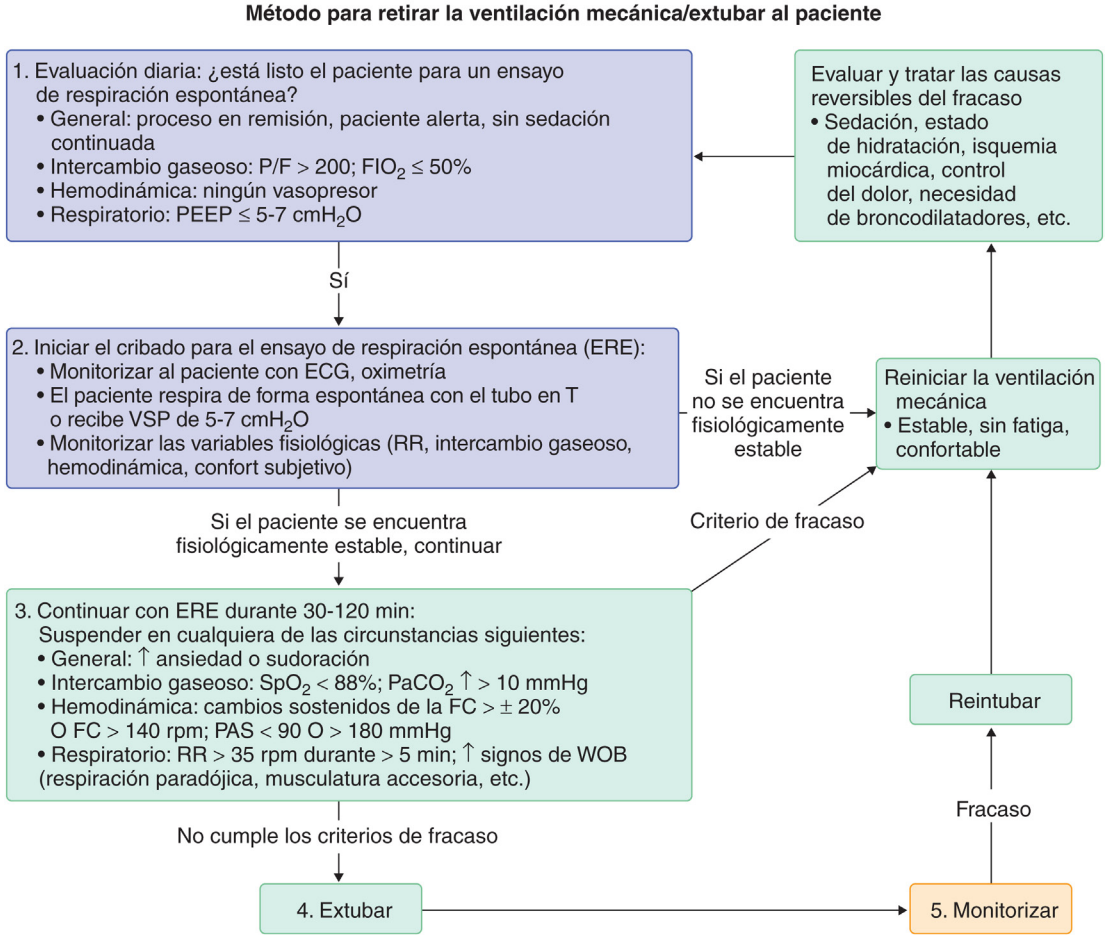

FIGURA 91-2. Algoritmo para evaluar si un paciente está listo para ser desconectado de la ventilación mecánica y extubado. ECG, electrocardiograma; FC, frecuencia cardíaca; $PaCO_2$, presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial; PAS, presión arterial sistólica; PEEP, presión teleespiratoria positiva; P/F, relación PaO_2/FIO_2; VSP, ventilación con soporte de presión; RR, frecuencia respiratoria; SpO_2, saturación de oxígeno basada en el pulsioxímetro; WOB, trabajo respiratorio.

conduce al apilamiento de la respiración o pacientes con esfuerzos inspiratorios muy grandes). El uso de la posición en decúbito prono en lugar de en supino en los pacientes con un SDRA mejora la oxigenación, permite una distribución más uniforme de la presión pleural y la distribución de la ventilación, reduce la lesión pulmonar inducida por el respirador debido a una distribución más óptima de la ventilación y disminuye la mortalidad aproximadamente en un 15% en los pacientes con un SDRA con PaO_2/FIO_2 inferior a 150 mmHg.[A18] Esta maniobra que salva vidas debe utilizarse independientemente de su efecto sobre la oxigenación en un paciente determinado.

ENFERMEDADES OBSTRUCTIVAS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

La principal anomalía fisiológica en los pacientes con enfermedades obstructivas de las vías respiratorias (p. ej., EPOC, asma) es un aumento de la resistencia de las vías respiratorias con una limitación al flujo de aire espiratorio corriente. El resultado es una hiperinflación dinámica, que se asocia a numerosas complicaciones. El primer objetivo en el soporte ventilatorio de estos pacientes es evitar la intubación mediante el uso de la ventilación no invasiva. Si el paciente muestra estabilidad hemodinámica y no necesita ser intubado para proteger la vía aérea, esta estrategia suele aplicarse utilizando presión de soporte y presión positiva al final de la espiración en la vía aérea.

OTRAS ENFERMEDADES

Si los pacientes requieren intubación, es importante minimizar la auto-PEEP, mantener una ventilación razonable (normalizando el pH más que $PaCO_2$) y descansar los músculos respiratorios para disminuir el coste de oxígeno de la respiración, minimizando al mismo tiempo las complicaciones yatrógenas de la ventilación mecánica. Estas estrategias dan tiempo para el diagnóstico y el tratamiento de la causa primaria de la exacerbación (caps. 75 y 76). Cuando el paciente está siendo asistido por el respirador y tiene una PEEP intrínseca superior a la PEEP externa, añadir PEEP externa para igualar la PEEP intrínseca del paciente es esencial para reducir el trabajo respiratorio.

Intubación y ventilación pulmonar

El objetivo clave después de la intubación de los pacientes con una obstrucción de las vías respiratorias es minimizar los efectos perjudiciales de la hiperinsuflación dinámica. El enfoque más eficaz consiste en minimizar la ventilación por minuto suministrada, aunque esta estrategia no normalice la $PaCO_2$. El uso juicioso de la sedación puede disminuir la producción de dióxido de carbono y mejorar la sincronía paciente-respirador, pero evitar la sedación puede reducir la duración de la ventilación y la hospitalización.

En los pacientes que padecen una EPOC y que respiran espontáneamente, la adición de PEEP externa (establecida) a un nivel justo inferior al necesario para superar la auto-PEEP no aumentará la hiperinsuflación y puede disminuir el esfuerzo inspiratorio que el paciente necesita generar para iniciar el flujo de aire inspiratorio. Sin embargo, esta estrategia no parece tan eficaz en los pacientes con un estado asmático.

La ventilación no invasiva o incluso la simple CPAP son extremadamente útiles en los pacientes con dificultad respiratoria relacionada con un edema pulmonar cardiógeno. Los pacientes obesos o con trastornos del sueño pueden requerir niveles de PEEP más elevados.

RETIRADA DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

Desde el momento en que se instaura la ventilación mecánica es importante empezar a planificar su eventual interrupción. Un aspecto clave de este enfoque es la evaluación en serie, con un tratamiento intensivo de los factores que contribuyen a la dependencia del respirador del paciente.

La preparación para la extubación requiere estabilidad clínica (p. ej., estabilidad hemodinámica sin necesidad de vasopresores o con una necesidad mínima de estos y necesidades de oxígeno que puedan satisfacerse con mascarilla facial tras la extubación)[14] (fig. 91-2). Una forma de evaluar si el paciente está listo para ser extubado es el uso del índice de respiración superficial rápida, que es la relación entre el volumen corriente en litros y la frecuencia respiratoria en respiraciones por minuto, medida tras 2 min de respiración espontánea. Si esta relación no es elevada (< 105 respiraciones/min/l), se recomienda un ensayo de respiración espontánea (v. fig. 91-2).

Los ensayos de respiración espontánea evalúan la capacidad del paciente para separarse del respirador, pero no predicen con exactitud los resultados de la extubación,[A19] que suelen estar relacionados con una tos débil, secreciones abundantes, microaspiraciones y un estado de vigilia limitado. Por ejemplo, una estrategia que empareje el despertar espontáneo, basado en la interrupción diaria de los sedantes, con ensayos de respiración espontánea puede mejorar las tasas de extubación, reducir la duración de la estancia en la UCI y disminuir la mortalidad al año. Sin embargo, la fisioterapia activa temprana no es beneficiosa en los pacientes intubados.[A20] Las ventajas de la interrupción temprana deben sopesarse con las consecuencias perjudiciales si los pacientes requieren una reintubación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Angus DC. Oxygen therapy for the critically ill. *N Engl J Med*. 2020;382:1054-6.
2. Spiesshoefer J, Kersten A, Enriquez Geppert J, et al. State-of-the-art opinion article on ventilator-induced diaphragm dysfunction: update on diagnosis, clinical course, and future treatment options. *Respiration*. 2023;102:74-82.
3. Ward J, Noel C. Basic modes of mechanical ventilation. *Emerg Med Clin North Am*. 2022;40:473-88.
4. Silva PL, Ball L, Rocco PRM, Pelosi P. Physiological and pathophysiological consequences of mechanical ventilation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022;43:321-34.
5. Russotto V, Myatra SN, Laffey JG, et al. Intubation practices and adverse peri-intubation events in critically ill patients from 29 countries. *JAMA*. 2021;325:1164-72.
6. De Santis Santiago R, Teggia Droghi M, Fumagalli J, et al. High pleural pressure prevents alveolar overdistension and hemodynamic collapse in ARDS with class III obesity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;203:575-84.
7. Hedenstierna G, Chen L, Brochard L. Airway closure, more harmful than atelectasis in intensive care? *Intensive Care Med*. 2020;46:2373-6.
8. Chen L, Del Sorbo L, Grieco DL, et al. Airway closure in acute respiratory distress syndrome: an underestimated and misinterpreted phenomenon. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:132-6.
9. Costa ELV, Slutsky A, Brochard LJ, et al. Ventilatory variables and mechanical power in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204:303-11.
10. Goligher EC, Dres M, Fan E, et al. Mechanical ventilation-induced diaphragm atrophy strongly impacts clinical outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:204-13.
11. Goligher EC, Costa ELV, Yarnell CJ, et al. Effect of lowering Vt on mortality in acute respiratory distress syndrome varies with respiratory system elastance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:1378-85.
12. Hedenstierna G, Chen L, Brochard L. Airway closure, more harmful than atelectasis in intensive care? *Intensive Care Med*. 2020;46:2373-6.
13. Chen L, Del Sorbo L, Grieco DL, et al. Potential for lung recruitment estimated by the recruitment-to-inflation ratio in acute respiratory distress syndrome. A clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:178-87.
14. Burns KEA, Agarwal A, Bosma KJ, et al. Liberation from mechanical ventilation: established and new insights. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022;43:461-70.
15. Rochwerg B, Einav S, Chaudhuri D, et al. The role for high flow nasal cannula as a respiratory support strategy in adults: a clinical practice guideline. *Intensive Care Med*. 2020;46:2226-37.
16. Thille AW, Coudroy R, Nay MA, et al. Beneficial effects of noninvasive ventilation after extubation in obese or overweight patients: a post hoc analysis of a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205:440-9.
17. Dupuis S, Brindamour D, Karzon S, et al. A systematic review of interventions to facilitate extubation in patients difficult-to-wean due to delirium, agitation, or anxiety and a meta-analysis of the effect of dexmedetomidine. *Can J Anaesth*. 2019;66:318-27.
18. Jubran A, Grant BJ, Duffner LA, et al. Long-term outcome after prolonged mechanical ventilation: a long-term acute-care hospital study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:1508-16.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

urgente. En un plazo de 3 a 5 días, aproximadamente el 15% de los pacientes requieren una reintubación, lo que se asocia a una mayor mortalidad que puede precipitar en parte la propia extubación fallida. La mayoría de los pacientes (entre el 60 y el 75%) serán extubados con éxito tras el primer ensayo de respiración espontánea, mientras que otros necesitarán intentos repetidos. Los pacientes con una alta probabilidad de éxito antes de la prueba (p. ej., los pacientes recién operados) pueden no necesitar una prueba formal de respiración espontánea y se les puede extubar en cuanto estén despiertos. La ventilación no invasiva,[15] especialmente en los pacientes obesos,[16] o el oxígeno nasal de flujo alto tras la extubación pueden reducir el riesgo de reintubación en 72 h, y una combinación de ambos es aún mejor.[A21]

Aparte de las nuevas complicaciones o de la persistencia de la lesión inicial, hay tres factores que contribuyen a la incapacidad para el destete y a prolongar el tiempo en el respirador: la debilidad muscular general y, más concretamente, la disfunción muscular respiratoria, que en parte puede estar causada por el proceso ventilatorio; los factores cardiovasculares y el estado del volumen, que pueden provocar un edema pulmonar inducido por el destete a través de la disfunción diastólica o la isquemia, y los factores neurológicos, incluida la sedación residual o la incapacidad de los pacientes para proteger sus vías respiratorias. Una estrategia de gestión de los líquidos basada en la medida del péptido natriurético cerebral puede reducir la duración del destete.

El destete gradual no es necesario. A los pacientes se les debe evaluar diariamente en cuanto a su idoneidad para la retirada del soporte ventilatorio. Si no están preparados, debe utilizarse una forma cómoda y que no produzca fatiga de ventilación mecánica entre las evaluaciones.

A pesar de los repetidos intentos de respiración espontánea, entre un 10 y un 15% de los pacientes seguirán dependiendo del respirador incluso después de 1 semana de intentos de destete. En estos pacientes, un enfoque global que incluya la movilización, la nutrición y los tratamientos centrados en factores psicológicos puede ser crucial,[17] la rehabilitación de los músculos respiratorios puede ser potencialmente beneficiosa y los centros especializados en destete pueden ser útiles.[18] En los pacientes que tienen una traqueostomía, los ensayos de máscaras de traqueostomía simples, durante los cuales los pacientes respiran sin asistencia a través de su traqueostomía durante períodos variables antes de ser reconectados al respirador, pueden ser el enfoque preferido para el destete.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Girardis M, Busani S, Damiani E, et al. Effect of conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit: the oxygen-ICU randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:1583-9.
A2. Chu DK, Kim LH, Young PJ, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018;391:1693-705.
A3. Mackle D, Bellomo R, ICU-ROX Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. et al. Conservative oxygen therapy during mechanical ventilation in the ICU. *N Engl J Med*. 2020;382:989-98.
A4. Semler MW, Casey JD, Lloyd BD, et al. Oxygen-saturation targets for critically ill adults receiving mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2022;387:1759-69.
A5. Kacmarek RM, Villar J, Parrilla D, et al. Neurally adjusted ventilatory assist in acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2020;46:2327-37.
A6. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, et al. Effect of helmet noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen on days free of respiratory support in patients with COVID-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure: the HENIVOT randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:1731-43.
A7. Rochwerg B, Einav S, Chaudhuri D, et al. The role for high flow nasal cannula as a respiratory support strategy in adults: a clinical practice guideline. *Intensive Care Med*. 2020;46:2226-37.
A8. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015;372:2185-96.
A9. Casey JD, Janz DR, Russell DW, et al. Bag-mask ventilation during tracheal intubation of critically ill adults. *N Engl J Med*. 2019;380:811-21.
A10. Olsen HT, Nedergaard HK, Strom T, et al. Nonsedation or light sedation in critically ill, mechanically ventilated patients. *N Engl J Med*. 2020;382:1103-11.
A11. Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, et al. Low-dose nocturnal dexmedetomidine prevents ICU delirium. A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:1147-56.
A12. Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, et al. Early Sedation with dexmedetomidine in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2019;380:2506-17.
A13. Algera AG, Pisani L, Serpa Neto A, et al. Effect of a lower vs higher positive end-expiratory pressure strategy on ventilator-free days in ICU patients without ARDS: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:2509-20.
A14. Santa Cruz R, Villarejo F, Irrazabal C, et al. High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3 CD009098.
A15. Cavalcanti AB, Suzumura EA, Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial I. et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:1335-45.
A16. Beitler JR, Sarge T, Banner-Goodspeed VM, et al. Effect of titrating positive end-expiratory pressure (PEEP) with an esophageal pressure-guided strategy vs an empirical high PEEP-Fio2 strategy on death and days free from mechanical ventilation among patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:846-57.
A17. Moss M, Huang DT, National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network. et al. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2019;380:1997-2008.
A18. Mushni L, Del Sorbo L, Adhikari NJ, et al. Prone position for acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14:S280-8.
A19. Thille AW, Gacouin A, Coudroy R, et al. Spontaneous-breathing trials with pressure-support ventilation or a T-piece. *N Engl J Med*. 2022;387:1843-54.
A20. Hodgson CL, Bailey M, Bellomo R, et al. Early active mobilization during mechanical ventilation in the ICU. *N Engl J Med*. 2022;387:1747-58.
A21. Thille AW, Muller G, Gacouin A, et al. Effect of postextubation high-flow nasal oxygen with noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen alone on reintubation among patients at high risk of extubation failure: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:1465-75.

92 ABORDAJE DEL PACIENTE CON SHOCK

DEREK C. ANGUS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

El shock, una disfunción circulatoria aguda que da lugar a una perfusión tisular inadecuada, es una urgencia médica que requiere un diagnóstico y una intervención rápidos para evitar el colapso circulatorio, el fallo orgánico multisistémico y la muerte. Las cuatro categorías principales de shock son estas: cardiógeno, distributivo, hipovolémico y obstructivo (fig. 92-1).

El shock cardiógeno (cap. 93) se debe a la insuficiencia de la bomba causada habitualmente por una isquemia aguda de miocardio, pero también por una disfunción valvular aguda, arritmias, miocarditis o rotura de la pared ventricular. El shock distributivo obedece a la pérdida del tono vasomotor periférico, casi siempre por una septicemia (cap. 94). Entre las causas más raras de shock distributivo se encuentran el shock neurógeno, habitualmente secundario a una lesión medular importante (cap. 368), y la anafilaxia (cap. 233). El shock hipovolémico se debe a la pérdida del volumen circulante secundaria a deshidratación, fugas vasculares profundas (p. ej., fugas endoteliales mediadas por toxinas de la fiebre del dengue) o hemorragia (p. ej., traumatismos, hemorragia perioperatoria o digestiva, o rotura de un aneurisma aórtico). El shock obstructivo, menos habitual, está producido por la obstrucción intrínseca de un vaso sanguíneo importante, como una embolia pulmonar en silla de montar (cap. 68), o por la compresión extrínseca, como en el taponamiento cardíaco (cap. 62), el estado asmático (cap. 75) o el neumotórax a tensión.

Los pacientes también pueden presentar formas combinadas de shock. Así, por ejemplo, el shock séptico puede abarcar la pérdida del tono neurovegetativo (distributivo), una depresión miocárdica (cardiógena) y la pérdida del volumen vascular (hipovolémica) por deshidratación y fugas vasculares.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., cada año se producen unos 500.000 casos de shock según los cálculos. El shock séptico, la causa más frecuente, representa más de 250.000 casos por año. El shock hemorrágico produce 60.000 muertes al año en EE. UU., debido sobre todo a traumatismos.[1] De los 650.000 casos anuales de infarto agudo de miocardio, alrededor de 25.000 (4%) experimentan un shock cardiógeno (cap. 93).[2] De los cerca de 200.000 pacientes que sufren una embolia pulmonar con repercusión clínica cada año, alrededor de 25.000 (13%) acuden con shock (o parada cardíaca). Así, más de la mitad de todos los shocks se deben a septicemia (principalmente, shock distributivo), una quinta parte a traumatismos (principalmente, shock hipovolémico),[3] una décima parte a enfermedad arterial coronaria (shock cardiógeno) y el resto (aproximadamente 20%) a otras causas. El shock se produce en ambos sexos, en todos los grupos de edad y en todos los grupos raciales y étnicos, y su incidencia depende de la frecuencia de las enfermedades precipitantes dentro de estas poblaciones.

BIOPATOLOGÍA

El shock se define de forma clásica según su fisiopatología cardiovascular: el aporte de oxígeno a los tejidos resulta insuficiente por una disminución del gasto cardíaco (shock hipovolémico, cardiógeno u obstructivo) o una alteración del tono vasomotor (shock distributivo). Sin embargo, estos cambios macrocirculatorios suelen acompañarse de alteraciones biopatológicas importantes en las células y los lechos tisulares de los órganos vitales.

Fisiopatología cardiovascular

En el *shock hipovolémico*, la disminución de la volemia circulante reduce el retorno venoso y, por tanto, la precarga cardíaca. Conforme disminuye la precarga, el corazón se desplaza

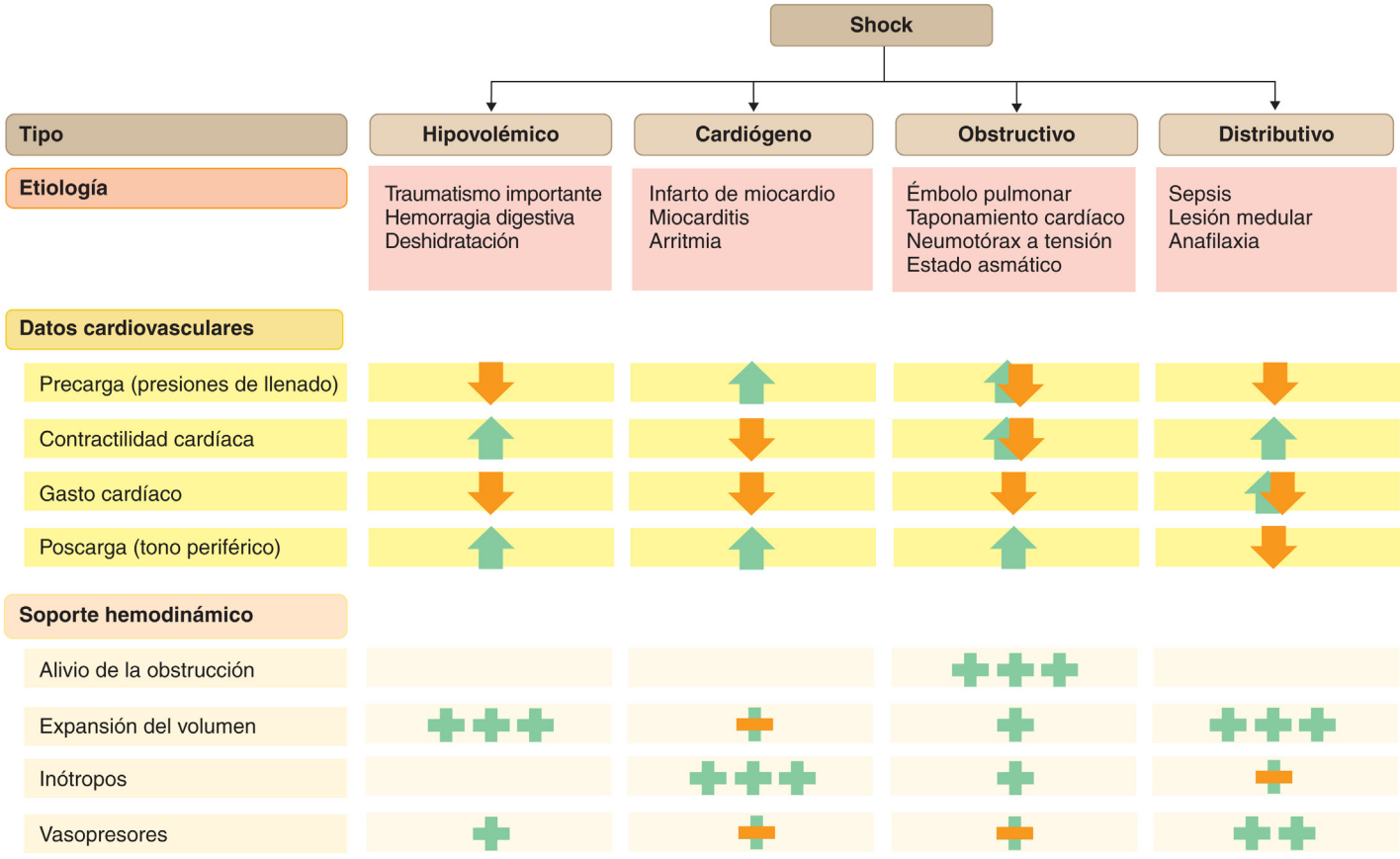

FIGURA 92-1. Causas, hallazgos cardiovasculares y soporte hemodinámico en los diferentes tipos de shock. Las *flechas* bidireccionales bajo los hallazgos cardiovasculares indican la variación de estos entre los pacientes con el tipo concreto de shock. El número de símbolos + bajo soporte hemodinámico indica la importancia del tratamiento. La combinación de + y – indica que la intervención podría resultar útil para algunos pacientes, aunque deba usarse con precaución.

a la izquierda en la curva de Starling hasta el punto de que desciende el volumen sistólico y, por tanto, el gasto cardíaco y el aporte de oxígeno. Las reducciones del gasto cardíaco y del aporte de oxígeno son detectadas por un complejo sistema de barorreceptores y quimiorreceptores que estimulan cambios compensatorios neurovegetativos y endocrinos en el corazón y los vasos sanguíneos. El tono vasomotor periférico aumenta en los vasos arteriales y de capacidad venosa, con lo que se reduce la capacidad total y aumentan de manera efectiva el volumen circulante, el retorno venoso y la precarga. Los cambios autorreguladores selectivos también redistribuyen el flujo sanguíneo de preferencia a los órganos vitales (p. ej., el corazón y el cerebro) a expensas de los lechos vasculares esplácnico, muscular y cutáneo. Además, la estimulación simpática del corazón induce taquicardia y aumenta el inotropismo, que eleva el gasto cardíaco. Esta compensación inicial sostiene una liberación efectiva de oxígeno. Sin embargo, a medida que disminuye la volemia, la compensación falla y se produce una hipoperfusión tisular de los órganos vitales.

En el *shock cardiógeno* (cap. 93), el gasto cardíaco baja debido a un fallo primario de la bomba más que a una reducción de la precarga. Cuando predomina la insuficiencia ventricular izquierda, el edema pulmonar concomitante (cap. 46) puede provocar hipoxemia arterial, que dificulta aún más la liberación de oxígeno. Los mecanismos compensatorios periféricos y centrales se parecen a los del shock hipovolémico, con la salvedad de que el incremento del tono simpático (que aumenta la contractilidad miocárdica) surte un efecto limitado.

En el *shock obstructivo*, el mecanismo que reduce el gasto cardíaco depende de la causa: la embolia pulmonar masiva (cap. 68) aumenta la poscarga del ventrículo derecho, pero reduce la precarga del ventrículo izquierdo, mientras que el neumotórax a tensión (cap. 86) y el taponamiento cardíaco (cap. 62) reducen sobre todo el gasto cardíaco a través de una disminución de la precarga (de forma similar a lo que sucede en el shock hipovolémico). Al igual que el shock cardiógeno, el shock obstructivo puede acompañarse de una oxigenación deficiente, que dificulta aún más la oxigenación.

En el *shock distributivo*, la autorregulación del tono vasomotor periférico se altera. Así, el shock neurógeno secundario a una lesión aguda de la médula (cap. 368) se debe a la pérdida del tono simpático, que determina una dilatación de los vasos de capacidad, un aumento de los cortocircuitos arteriovenosos y una pérdida de la autorregulación selectiva. La precarga se reduce, pero la poscarga también. Los mecanismos de compensación, como la taquicardia refleja, dependerán del nivel de lesión medular. Por tanto, los efectos sobre el gasto cardíaco varían (e incluso puede aumentar el gasto cardíaco), pero el aporte efectivo de oxígeno a los órganos vitales podría disminuir. El shock séptico (cap. 94) es, ante todo, una variante del shock distributivo desencadenado en principio por la liberación de mediadores circulantes con efectos locales en los vasos periféricos, que producen vasodilatación y fugas vasculares. Estos efectos limitan la autorregulación, aumentan la capacidad, y reducen el volumen absoluto y efectivo de sangre circulante, es decir, disminuyen la precarga y la poscarga, y poseen un efecto variable en el gasto cardíaco. Los mediadores inflamatorios liberados en la septicemia también ejercen efectos depresores directos sobre el miocardio. Conviene señalar que, debido tanto a la redistribución deficiente del flujo como a la extracción tisular anómala de oxígeno (v. más adelante), el shock distributivo puede persistir a pesar de una oxigenación aparentemente adecuada, y la sangre que regresa de los lechos periféricos puede mostrar un contenido de oxígeno normal o elevado.

Biopatología celular y orgánica

A medida que disminuye el aporte de oxígeno, los lechos tisulares hipoperfundidos van extrayendo cada vez más oxígeno, con lo que se reduce el contenido de oxígeno venoso, pero se preserva el metabolismo aeróbico. Si se sigue reduciendo el aporte de oxígeno, las células cambian a la glucólisis y generan ácido láctico y un déficit de base. El entorno ácido facilita la disociación entre el oxígeno y la hemoglobina, y compensa en parte las secuelas de la menor oxigenación. Las células también disminuyen su actividad mitocondrial, una forma de hipometabolismo protector para disminuir la demanda de oxígeno. Sin embargo, estos mecanismos compensatorios pueden verse desbordados, y en tal caso la isquemia y la acidosis se agravan.

Cuando la isquemia produce un estrés o lesión, las células liberan moléculas que señalizan a través de receptores de patrones moleculares asociados al daño (DAMP) y estimulan a las células inmunitarias innatas (caps. 35 y 36) para que liberen una cascada de mediadores inflamatorios que alteran la función y la permeabilidad endoteliales, la coagulación y la fibrinólisis, y el reclutamiento y la actividad de los leucocitos. Estos cambios interrumpen el flujo microvascular y aumentan el edema de los tejidos y la hipoxia. La hipoxia tisular también estimula directamente la liberación de mediadores vasoactivos, como el óxido nítrico, y la adenosina, y contribuye así a la regulación vasomotora anómala. La actividad mitocondrial reducida también se podría explicar por una mala adaptación; la utilización anómala del oxígeno exacerbaría la lesión celular. Después de una isquemia prolongada, la reperfusión puede agravar estos efectos a través de las especies reactivas de oxígeno, que inducen una lesión tisular local por isquemia-reperfusión. Así pues, con independencia de la causa inicial del shock, la isquemia tisular prolongada genera cambios locales característicos del shock distributivo, y estos cambios pueden persistir durante horas o días después de las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

medidas de reposición. La isquemia no tratada y prolongada acaba por agotar las reservas de trifosfato de adenosina (ATP); el resultado es que las células de los tejidos sufren un fallo bioenergético que desencadena la muerte generalizada de las células en apoptosis y necrosis.

Predisposición genética

Muchas de las enfermedades que predisponen al shock tienen una etiología multifactorial que incluye un componente génico. Por ejemplo, las variantes génicas en más de 243 locus (especialmente, el locus 9p21) se asocian con la enfermedad arterial coronaria, la causa principal del shock cardiógeno. Las personas con una valoración de riesgo génico alta de coronariopatía (una medida compuesta de más de 300 variantes génicas) presentan un riesgo mayor de sufrir episodios coronarios graves, como el infarto de miocardio agudo, la insuficiencia cardíaca o la muerte prematura. La susceptibilidad y el resultado del shock séptico se han vinculado también a las variaciones génicas, como las repeticiones en tándem en número variable, en genes que intervienen en la detección de productos microbianos (p. ej., lectina 2 de unión a la manosa y receptor del tipo *toll* [TLR] 4), la activación de la cascada inflamatoria (p. ej., factor de necrosis tumoral α) y en sucesos posteriores, como el reclutamiento de leucocitos (p. ej., factor 1 inhibidor de la migración de macrófagos) y la activación de la coagulación (p. ej., inhibidor 1 del activador del plasminógeno). Estas relaciones se encuentran, por ejemplo, bien documentadas en estudios sobre la enfermedad meningocócica de hermanos y familiares (cap. 274). Asimismo, se ha descrito una variación génica en otros componentes de la respuesta del huésped al shock, como los receptores simpáticos de la vasculatura periférica que se encargan de regular el tono vasomotor (p. ej., gen del receptor adrenérgico α 1B) y un amplio conjunto de funciones de células inmunitarias innatas.[4] Estas variaciones pueden modificar la evolución y el resultado del shock, así como la respuesta terapéutica a diversos preparados, como los vasopresores adrenérgicos. No obstante, ninguna de las variaciones descritas ha dado lugar todavía a un modelo clínico específico para el tratamiento del shock.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Manifestaciones incipientes

Antes de que el shock se manifieste con claridad, los rasgos clínicos dominantes son los del episodio desencadenante, como el dolor torácico de un infarto agudo de miocardio (cap. 58) o la fiebre, la tos y la producción de esputo purulento de una neumonía progresiva (cap. 85). Durante estas fases iniciales, los mecanismos compensatorios del organismo para garantizar una oxigenación adecuada solo producirán signos sutiles y síntomas inespecíficos (cap. 7). Así, la frecuencia respiratoria se elevará de forma habitual y causará una alcalosis respiratoria compensatoria de la acidosis metabólica incipiente. Las respuestas simpáticas a la hipovolemia absoluta o relativa comprenden taquicardia, posible aumento temporal de la presión arterial y vasoconstricción periférica, que puede dar lugar a una piel fría, cianosis periférica y un llenado capilar perezoso. De todas maneras, en los pacientes con un shock distributivo inminente, el deterioro del control vasomotor puede paradójicamente presentarse por calor y rubefacción en las extremidades.

Shock manifiesto

Las características cardinales del shock manifiesto son la hipotensión, junto con signos de perfusión inadecuada (tabla 92-1). De ordinario, una presión sistólica inferior a 90 mmHg o una presión arterial media inferior a 60 mmHg desbordan los mecanismos de autorregulación, y la vasoconstricción selectiva ya no logra preservar un flujo sanguíneo adecuado hacia los órganos vitales. Al disminuir la perfusión cerebral, aparecen confusión, desorientación, alteración de la conciencia o coma; los signos focales o localizadores no son característicos y hacen pensar en otro diagnóstico o en una enfermedad cerebrovascular preexistente (cap. 375) sensible a los estados de bajo flujo. La oliguria se instaura, pero podría no advertirse de inmediato. Los cambios en la piel serán más evidentes y el paciente presentará, en general, extremidades frías, húmedas y cianóticas, con una pérdida o disminución de los pulsos periféricos (cap. 7). La hipotermia es frecuente, incluso en el shock séptico.

La dependencia del metabolismo anaeróbico de los lechos hipoperfundidos da lugar a una acidosis metabólica con elevación del lactato (cap. 104) que estimula la respiración; sin embargo, a medida que el paciente se fatiga o se deteriora su estado mental, la respiración acelerada puede dar paso a una respiración agónica. Del mismo modo, aunque la taquicardia sea habitual, el empeoramiento de la hipotensión y la isquemia miocárdica en un estado de shock avanzado puede ocasionar una bradicardia paroxística. Pese a que la cianosis periférica constituya una característica temprana asidua, la cianosis central también ocurre con frecuencia en el shock cardiógeno y obstructivo. La extracción intensa de oxígeno, junto con una respiración dificultada, puede inducir una cianosis central, incluso en un shock hipotensivo o séptico. Todos los órganos se alteran, aunque no se detecten manifestaciones clínicas. Así, por ejemplo, los flujos esplácnico y hepático disminuyen mucho, lo que a menudo causa íleo e isquemia hepática (cap. 129).

TABLA 92-1 EXPLORACIÓN FÍSICA Y DATOS DE LABORATORIO SELECCIONADOS EN EL SHOCK

Sistema nervioso central	*Delirium* agudo, inquietud, desorientación, confusión y coma, que podrían obedecer a la disminución de la presión de perfusión cerebral (presión arterial media menos presión intracraneal). Los pacientes con hipertensión crónica o aumento de la presión intracraneal pueden encontrarse sintomáticos con una presión arterial normal. La respiración de Cheyne-Stokes se observa en la insuficiencia cardíaca descompensada grave. La ceguera puede representar la manifestación inicial o una complicación
Temperatura	La hipertermia determina una respiración tisular excesiva y mayores requerimientos sistémicos de oxígeno. Puede ocurrir una hipotermia si se reduce la oxigenación sistémica o el deterioro de la respiración celular disminuye la generación de calor
Piel	La frialdad en la región distal de las extremidades (combinación de niveles séricos bajos de bicarbonato y altos de lactato arterial) permite identificar a los pacientes con hipoperfusión. La palidez, la cianosis, la sudoración y la disminución del llenado capilar y las extremidades pálidas, oscuras, húmedas o moteadas denotan una hipoperfusión sistémica. La sequedad de las mucosas y la disminución de la turgencia de la piel indican un volumen vascular bajo. La temperatura baja en los dedos del pie se correlaciona con la intensidad del shock
Datos cardiovasculares generales	Distensión de las venas del cuello (p. ej., insuficiencia cardíaca, embolia pulmonar, taponamiento pericárdico) o aplanamiento de estas venas (p. ej., hipovolemia), taquicardia y arritmias. La disminución de la presión de perfusión coronaria causa a veces isquemia, disminución de la distensibilidad ventricular y aumento de la presión diastólica del ventrículo izquierdo. El soplo cardíaco en «rueda de molino» se ausculta a veces cuando ocurre un émbolo gaseoso
Frecuencia cardíaca	Habitualmente, elevada. Sin embargo, la bradicardia paradójica se da en pacientes con cardiopatías previas y hemorragia grave. La variabilidad de la frecuencia cardíaca se asocia a una evolución desfavorable
Presión arterial sistólica	En realidad, aumenta ligeramente si la contractilidad cardíaca se eleva en las fases iniciales del shock y luego desciende a medida que el shock avanza. Un episodio único de hipotensión no filiada con una presión sistólica < 80 mmHg conlleva una mortalidad hospitalaria del 18%
Presión arterial diastólica	Se correlaciona con la vasoconstricción arteriolar y puede elevarse al principio del shock para luego descender si fracasa la compensación cardiovascular
Presión del pulso	Se define como la diferencia entre la presión sistólica y diastólica, y se relaciona con el volumen sistólico y la rigidez de la aorta. Aumenta en las fases iniciales del shock y disminuye antes de que descienda la presión sistólica
Pulso paradójico	Variación exagerada de la presión arterial sistólica con la respiración (la presión sistólica disminuye > 10 mmHg con la inspiración) que se observa en el asma, el taponamiento cardíaco y la embolia gaseosa
Presión arterial media	Presión arterial diastólica + [presión de pulso/3]
Índice de shock	Frecuencia cardíaca/presión arterial sistólica. Valor normal = 0,5-0,7. La elevación persistente del índice de shock ($> 1,0$) indica un deterioro de la función ventricular izquierda (por la pérdida de sangre o de la depresión cardíaca) y se asocia a una mayor mortalidad
Sistema respiratorio	Taquipnea, aumento de la ventilación por minuto, aumento del espacio muerto, broncoespasmo, hipocapnia con progresión a insuficiencia respiratoria, lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria del adulto
Abdomen	Los estados de flujo bajo causan dolor abdominal, íleo, hemorragia digestiva, pancreatitis, colecistitis alitiásica, isquemia mesentérica e hígado de shock
Riñones	Como los riñones reciben el 20% del gasto cardíaco, un gasto cardíaco bajo reduce la filtración glomerular y redistribuye el flujo sanguíneo renal desde la corteza hacia la médula renales, causando oliguria. La poliuria paradójica del principio de la septicemia puede confundirse con una hidratación adecuada
Metabolismo	La alcalosis respiratoria es la primera anomalía acidobásica, pero, a medida que progresa el shock, se produce una acidosis metabólica. Pueden aparecer hiperglucemia, hipoglucemia e hiperpotasemia

Por cortesía de Emanuel P. Rivers, MD.

Shock críptico

En algunos pacientes, los signos de hipoperfusión y elevación de lactato ocurren en presencia de una presión arterial normal durante cierto tiempo, bien por una vasoconstricción pronunciada a expensas del flujo mermado y la hipoperfusión, bien porque la hipertensión previa del paciente enmascare el descenso importante de la presión arterial basal.

Shock no tratado

El tiempo que un paciente sobrevive en shock antes del diagnóstico y de la intervención terapéutica depende del estado físico previo del paciente y de la magnitud del episodio desencadenante. Por ejemplo, un paciente en shock por una hemorragia arterial intensa solo sobrevive unos minutos. Un paciente con un infarto agudo masivo de miocardio y el consiguiente shock cardiógeno solo sobrevive unas horas. Del mismo modo, el shock séptico por gramnegativos en pacientes con neutropenia inducida por la quimioterapia también puede causar la muerte en cuestión de horas. Sin embargo, otros pacientes sobreviven varios días en un estado mental alterado con hipotensión limítrofe y oliguria. Con independencia de la velocidad de deterioro, el shock no tratado progresa hacia una isquemia catastrófica, acidemia, fracaso de órganos vitales y muerte. El paciente entrará en coma, posiblemente con convulsiones típicas de una lesión cerebral anóxica; el deterioro de la isquemia miocárdica acelerará el fallo de la bomba y podría causar una arritmia mortal, y la respiración acabará siendo agónica o apneica.

Progresión habitual del shock tratado o parcialmente tratado

El período prolongado de hipoperfusión tisular puede alterar la función de cualquier lecho de un órgano o tejido vital. Así pues, aun cuando se reanime al paciente, las secuelas que pueden surgir en las horas y días siguientes comprenden la lesión renal aguda (cap. 106), el hígado de shock (caps. 133 y 140), el íleo y la isquemia intestinal (cap. 129), la lesión cerebral anóxica (cap. 373) y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 90).

DIAGNÓSTICO

Discernir si el paciente está en shock

El shock, un síndrome con múltiples causas, carece de criterios diagnósticos inequívocos. Más bien, el diagnóstico se basa en una constelación de características que no se explican por otras causas (v. tabla 92-1). Tres principios guían el diagnóstico del shock. En primer lugar, el contexto clínico es esencial para establecer el grado de sospecha, sobre todo del acontecimiento desencadenante. En segundo lugar, dado que el shock requiere tratamiento inmediato, el énfasis debe ponerse en el diagnóstico presuntivo; en caso de duda, se supondrá que el paciente sufre un shock hasta que se demuestre lo contrario. En tercer lugar, otras afecciones (p. ej., ictus agudo [cap. 376], sobredosis o intoxicación medicamentosas [cap. 96], o cetoacidosis diabética [caps. 104 y 210]) pueden imitar al shock y, sin embargo, estar presentes de manera concomitante; su presencia no debe inferirse como prueba de la ausencia de shock.

El shock se diagnostica cuando el paciente se encuentra hipotenso (presión arterial sistólica < 90 mmHg o presión arterial media < 60 mmHg), con signos de hipoperfusión que no se explican por otro diagnóstico. Incluso si otras enfermedades pudieran explicar las características clínicas, se presupondrá la presencia de shock hasta que se haya excluido de un modo definitivo, dada su gravedad y la necesidad de intervención inmediata. Estos valores de corte de la presión arterial reflejan la normativa para la población y resultan ciertamente arbitrarios. Así pues, los valores límite deberían interpretarse sobre la base de otros datos. Si la presión arterial es normal, pero los signos indican hipoperfusión, se analizará de inmediato el lactato sérico;[5] los valores superiores a 2 mmol/l son desde luego compatibles con hipoperfusión y shock. No obstante, en un entorno clínico apropiado, todo paciente con niveles elevados de lactato sérico que no se expliquen por otra causa (p. ej., elevación de lactato inducida por metformina o convulsión reciente) sufre un shock. Si bien la magnitud de la hipoperfusión se correlaciona ampliamente con el nivel sérico de lactato e incluso una elevación menor dentro del intervalo normal (habitualmente < 2 mmol/l) puede presagiar un mayor riesgo de muerte, la elevación leve del nivel de lactato no resulta específica del shock. Un valor de corte sensible, pero inespecífico, para la sospecha de shock es cualquier cifra mayor de 1 o de 1,5 mmol/l, si bien puede usarse, asimismo, un criterio discriminatorio menos sensible, pero más específico, a 4 mmol/l para establecer el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

Las urgencias agudas que se asemejan al shock son la alteración de conciencia debida a una serie de intoxicaciones y sobredosis medicamentosas (cap. 96), alteraciones metabólicas agudas (p. ej., hipoglucemia o cetoacidosis diabética; cap. 210), convulsiones (cap. 372), o ictus o hemorragia intracraneal sin focalidad (caps. 376 y 377). De manera análoga, la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda (cap. 90) secundaria a cualquier causa puede manifestarse como dificultad respiratoria, taquicardia y cianosis, y, por tanto, remedar el shock.

El shock está causado por un aporte insuficiente de oxígeno debido a una alteración cardiovascular, de modo que las enfermedades que alteran la relación entre el aporte y la demanda de oxígeno por otros mecanismos no representan un shock. Así, la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda (cap. 90) o la anemia grave (cap. 144) pueden causar hipoxia tisular, pero no constituyen estados de shock. Las alteraciones raras, como la intoxicación por cianuro (caps. 82 y 96), en la que el oxígeno no llega a los tejidos porque la hemoglobina no es capaz de liberarlo, o la intoxicación por monóxido de carbono (cap. 82), en la que el monóxido de carbono bloquea la unión del oxígeno a la hemoglobina de manera competitiva, no son ejemplos de shock verdadero.

Discernir el tipo de shock

La anamnesis y la exploración física proporcionan indicios poderosos sobre el tipo de shock. Si el paciente acude después de sufrir un traumatismo (cap. 97), una hemorragia digestiva (cap. 121) o diarrea intensa durante varios días (cap. 126), lo más probable es que se trate de un shock hipovolémico. Si la presentación apunta hacia un infarto agudo de miocardio (cap. 58), entonces lo más probable es un shock cardiógeno (cap. 93), y así sucesivamente. Además de la exploración física centrada en las características de los posibles acontecimientos desencadenantes, se prestará atención al color y la turgencia de la piel, a la presencia de pulsos periféricos y a los signos que revelan una obstrucción o un fallo de la bomba, como distensión venosa yugular, taquipnea, cianosis y crepitantes basales al final de la inspiración (caps. 39 y 71). La radiografía de tórax ayuda si se observan cardiomegalia y signos de edema pulmonar (v. fig. 44-2) en el shock cardiógeno o campos pulmonares oligohémicos en una embolia pulmonar masiva o el estado asmático. De todas maneras, la técnica rápida más útil de imagen es la ecografía en la cabecera de la cama (cap. 44) para evaluar si el tamaño, el llenado y la contractilidad de las cavidades cardíacas delata un shock cardiógeno (cap. 93); si existe un derrame pericárdico (cap. 62) que indique un shock obstructivo, y si se observa un colapso de la vena cava inferior compatible con un shock hipovolémico (tabla 92-2).

TRATAMIENTO

Primera hora

Cuando se trata a un paciente en estado de shock, el objetivo es restablecer la perfusión tisular lo antes posible, tarea que suele exigir el comienzo del tratamiento antes de establecer el diagnóstico y la causa definitivos (fig. 92-2). Los primeros pasos consisten en proporcionar un aporte adecuado de oxígeno a través de una precarga, gasto cardíaco y oxigenación arterial adecuados. Por tanto, el tratamiento se inicia colocando una vía intravenosa para la administración de líquidos (hemoderivados incluidos si están indicados) y preparados vasoac-

TABLA 92-2 PROTOCOLO (RÁPIDO) PARA LA ECOGRAFÍA EN EL SHOCK

EVALUACIÓN URGENTE	SHOCK HIPOVOLÉMICO	SHOCK CARDIÓGENO	SHOCK OBSTRUCTIVO	SHOCK DISTRIBUTIVO
Corazón	VI hipercontráctil Cavidad VI pequeña	VI hipocontráctil o dilatado	VI hipercontráctil Derrame pericárdico Taponamiento cardíaco Sobrecarga de VD Trombo cardíaco	VI hipercontráctil en el inicio de la septicemia, VI hipocontráctil en fases avanzadas de la septicemia
Estado de los líquidos	VCI aplanada Venas yugulares aplanadas Líquido peritoneal (pérdida de líquido) Líquido pleural (pérdida de líquido)	VCI distendida Venas yugulares distendidas Edema pulmonar Líquido pleural o peritoneal (pérdida de líquido)	VCI distendida Venas yugulares distendidas Neumotórax	VCI normal o pequeña en el inicio de la septicemia Líquido peritoneal o pleural (pérdida de líquido)
Sistema circulatorio extracardíaco	Aneurisma abdominal Disección aórtica	Normal	TVP	Normal

TVP, trombosis venosa profunda; VCI, vena cava inferior; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.
Datos tomados de Perera P, Mailhot T, Riley D, et al. The RUSH exam: Rapid Ultrasound in SHock in the evaluation of the critically ill. *Emerg Med Clin North Am.* 2010;28:29-56.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

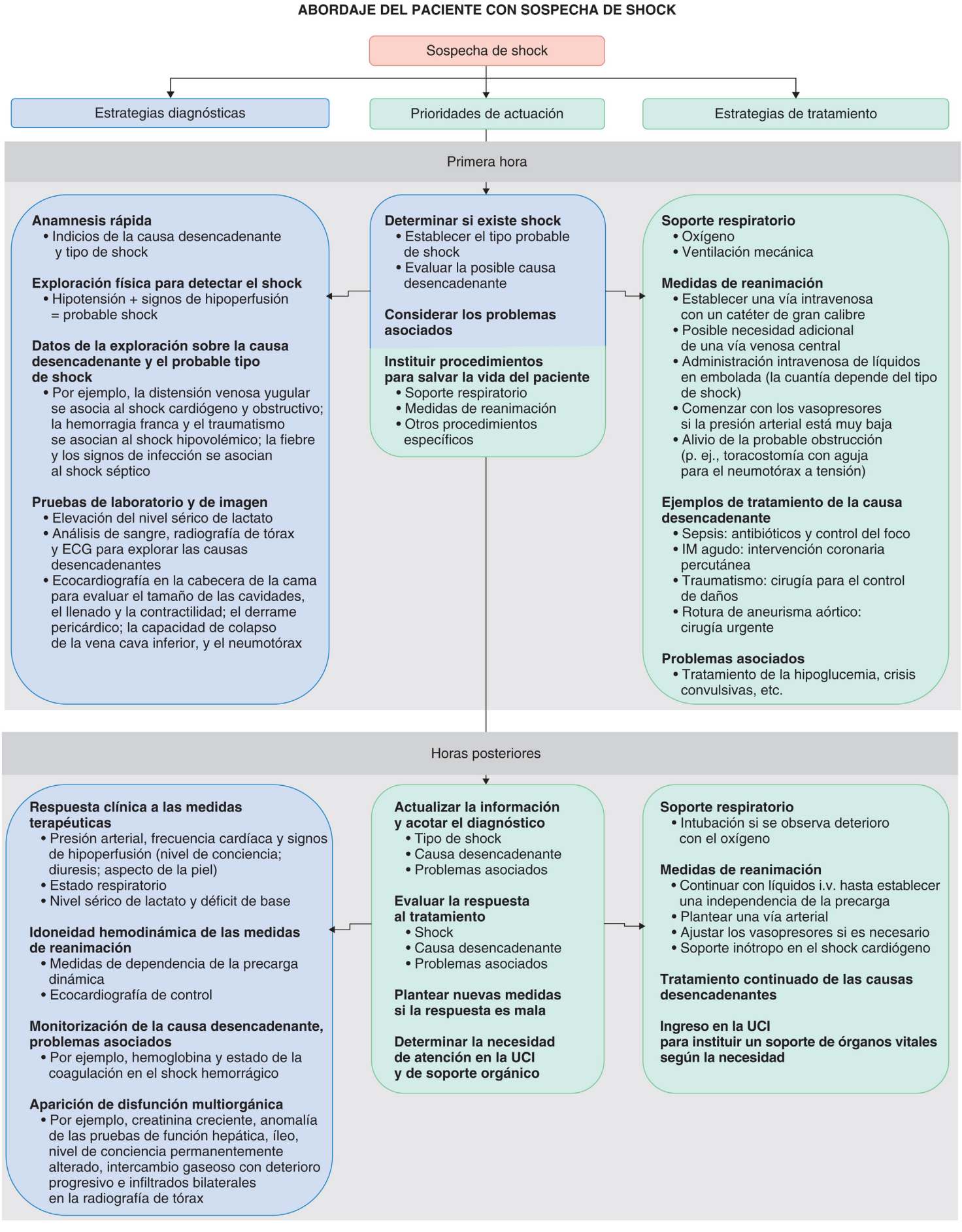

FIGURA 92-2. Principios de actuación para el diagnóstico y el tratamiento del shock. Los ejemplos pretenden ser representativos. En el texto correspondiente se ofrecen más detalles. ECG, electrocardiograma; IM, infarto de miocardio; i.v., intravenoso; UCI, unidad de cuidados intensivos.

tivos (en general, vasopresores), así como instituyendo un soporte ventilatorio (oxígeno suplementario o ventilación mecánica [cap. 91]). Dependiendo de la situación clínica, también se recomiendan el posicionamiento óptimo (p. ej., la posición de Trendelenburg con elevación de piernas y pies para aumentar la presión venosa) y otros procedimientos de emergencia (p. ej., toracostomía con aguja para aliviar un neumotórax a tensión).

Acceso intravenoso

Todas las medidas terapéuticas fundamentales se aplican por vía intravenosa, de ahí la prioridad del acceso intravenoso. Si se prevé la reposición de un volumen elevado (shock hipovolémico o distributivo), la colocación de una vía intravenosa de gran calibre (p. ej., dos catéteres periféricos de calibre 16 en caso de que uno de ellos funcione mal) facilitará la reposición rápida. Para la administración de vasopresores se prefiere el cateterismo venoso central, habitualmente en una vena subclavia o yugular interna, idealmente bajo guía ecográfica.[A1,A2] Debe observarse que el acceso central no facilita necesariamente una infusión más rápida de líquido, porque las vías centrales son más largas y la velocidad de infusión depende tanto del diámetro como de la longitud. Si se inserta una vía central para una infusión rápida, lo ideal es un catéter corto de 8,5 Fr. El acceso venoso central se obtendrá con una técnica estéril meticulosa; se puede utilizar una vena femoral, aunque el riesgo de infección aumenta.

Líquidos por vía intravenosa

La administración intravenosa de líquidos es el método principal para garantizar una precarga adecuada, el lugar de la curva de Starling (v. fig. 41-3) donde el aumento adicional de la precarga no incrementa el gasto (independencia de la precarga). Lo ideal es administrar líquidos por vía intravenosa hasta que el corazón se independice de la precarga, pero no hasta el punto de que el corazón se llene en exceso y se desplace demasiado a la derecha en la curva de Starling, con la consiguiente descompensación cardíaca, edema pulmonar y empeoramiento del aporte de oxígeno.[6] El volumen de la embolada inicial de líquidos se escogerá de forma algo empírica, pero normalmente se utiliza una dosis de provocación de 500 ml de cristaloides (p. ej., solución salina fisiológica, solución de Ringer lactato) durante 20-30 min, y las velocidades de infusión de 333 ml/h y 1 l/h producen resultados equivalentes.[A3] Cabe destacar que, incluso en un shock cardiógeno, en el que el paciente suele tener presiones de precarga altas, una pequeña embolada intravenosa de líquido (p. ej., 125-250 ml) mejora a veces el gasto cardíaco y la oxigenación.

Cuando el clínico esté seguro de que el llenado de los ventrículos resulta insuficiente (p. ej., hemorragia importante, deshidratación grave o shock séptico), la reposición se inicia con un gran volumen de líquido (20-30 ml/kg), administrado en embolada.[7] Sin embargo, si existe un edema pulmonar o un shock cardiógeno evidentes, parece más prudente administrar una cantidad menor (p. ej., una embolada de 250 ml).

En general, no se observa una clara ventaja de las soluciones coloides sobre las cristaloides,[A4] por lo que se prefieren las cristaloides (más baratas). Las soluciones cristaloides tienen un volumen de distribución mayor que las coloides, por lo que la expansión efectiva del volumen intravascular es menor una vez que se han redistribuido los líquidos. Con todo, no hay pruebas de que el uso de coloides durante la reposición inicial mejore los resultados de los pacientes. Las soluciones cristaloides «equilibradas», como PlasmaLyte o la solución de Ringer lactato, tienen un contenido de cloruro inferior al de la solución salina fisiológica, pero no está clara su posible ventaja con respecto a la solución salina para mejorar los resultados.[A5-A7] Las soluciones de hidroxietilalmidón no se recomiendan nunca, porque se asocian con peores resultados.

Sangre y hemoderivados

El shock hemorrágico se puede clasificar según el grado de pérdida hemática (tabla 92-3). En el shock hemorrágico inducido por un traumatismo (cap. 97), las guías proponen comenzar con 1-2 l de cristaloides por vía intravenosa y aumentar la reposición en casos de hemorragia masiva mediante la administración suplementaria de plasma, plaquetas y concentrados de eritrocitos en una proporción de 1:1:1 hasta que se controle la hemorragia.[8] Algunos expertos abogan por un enfoque similar frente a la hemorragia masiva no traumática, como una hemorragia digestiva alta (cap. 121), aunque los datos a favor de esta modalidad sean escasos.

En el shock séptico, los pacientes suelen encontrarse anémicos, principalmente porque la expansión considerable del volumen con los líquidos administrados por vía intravenosa provoca una anemia dilucional, aunque la hemólisis, la hemorragia inducida por la coagulopatía y la mielodepresión puedan también contribuir a la anemia con el paso del tiempo. La anemia dificulta el aporte de oxígeno, pero la transfusión de concentrados de eritrocitos a partir de una hemoglobina de 7 g/dl ofrece los mismos resultados que a partir de un valor de 9 g/dl.[A8] A diferencia del shock hemorrágico, el uso sistemático de plaquetas u otros hemoderivados carece de utilidad en el shock séptico.

La transfusión de hemoderivados en un shock cardiógeno (cap. 93) corre el riesgo de exacerbar el edema pulmonar y empeorar la insuficiencia cardíaca. En pacientes con un infarto agudo de miocardio, un umbral de transfusión de 8 g/dl es tan seguro como el de 10 g/dl,[A9] aunque resulta fundamental mantener un suministro de oxígeno miocárdico. Cuando se realiza una transfusión a un paciente con isquemia cardíaca y shock cardiógeno, ese paciente precisa una vigilancia cuidadosa para detectar signos de progresión de la insuficiencia cardíaca. La sangre y los hemoderivados no suelen necesitarse en un shock obstructivo.

TABLA 92-3 CLASIFICACIÓN DEL SHOCK HEMORRÁGICO*

	CLASE I	CLASE II	CLASE III	CLASE IV
Pérdida de sangre (ml)	Hasta 750	750-1.500	1.500-2.000	> 2.000
% volumen	Hasta 15	15-30	30-40	> 40
Frecuencia del pulso (lpm)	< 100	> 100	> 120	> 140
Presión arterial	Normal	Normal	Disminuida	Disminuida
Presión del pulso	Normal o aumentada	Disminuida	Disminuida	Disminuida
Frecuencia respiratoria (rpm)	14-20	20-30	30-40	> 35
Diuresis (ml/h)	> 30	20-30	5-15	Insignificante
Estado mental	Ansiedad mínima	Ansiedad leve	Angustia, confusión	Confusión, letargo
Reposición de líquidos	Cristaloides	Cristaloides	Cristaloides y sangre	Cristaloides y sangre

*Estimaciones para un paciente de 70 kg.
Tomado de Committee on Trauma of the American College of Surgeons. *Advanced Trauma Life Support for Doctors.* Chicago: American College of Surgeons; 1997:108.

Vasopresores

Los vasopresores (tabla 92-4) se requieren a menudo, porque no basta con los líquidos para restablecer la presión arterial, sobre todo en el shock distributivo.[9-11] Los vasopresores aumentan la poscarga, por lo que, para optimizar sus efectos, se necesita una hidratación adecuada. Es posible que los vasopresores deban iniciarse al mismo tiempo que la reposición de líquidos; después de una reposición adecuada de líquidos, a menudo se pueden reducir los vasopresores. En los pacientes con un shock vasodilatador, por ejemplo con una septicemia, las estrategias posteriores a la reposición que limitan los líquidos, de manera que dependen más de los vasopresores, producen resultados similares a las que restringen los vasopresores, con lo que dependen más de la administración de líquidos.[A10,A11] En el shock vasodilatador, la hipotensión permisiva para una presión arterial media objeto de 60-65 mmHg mediante la reducción de dosis de vasopresores no parece preferible a la atención normalizada.[A12]

El vasopresor preferido en el shock distributivo es la noradrenalina,[8] porque es un vasoconstrictor potente con suficientes efectos β-adrenérgicos que aumentan la contractibilidad miocárdica y protegen el corazón contra el aumento de la poscarga impuesta por la vasoconstricción. La dopamina ofrece la ventaja teórica de una vasodilatación selectiva de los lechos renal y esplácnico, pero no ha conferido nefroprotección en la práctica clínica; la dopamina también ejerció más efectos secundarios que la noradrenalina en un gran estudio sobre el shock séptico.

Los resultados de la vasopresina en monoterapia no superan los de la noradrenalina en el shock séptico,[A13] pero la primera resulta útil como vasopresor de segunda línea cuando la presión arterial sigue siendo inadecuada a pesar de las dosis altas de noradrenalina. La vasopresina también puede representar una alternativa útil a la noradrenalina en un shock distributivo no séptico.[A14] Un preparado sintético de angiotensina II surte efectos ahorradores de los vasopresores adrenérgicos en el shock distributivo y puede constituir una alternativa útil, pero no se puede recomendar por ahora de acuerdo con los datos conocidos.

Los vasopresores desempeñan un papel menor en el shock cardiógeno (cap. 93), pero podrían precisarse de forma pasajera en el shock hipovolémico u obstructivo hasta que se restablezcan el gasto cardíaco y la presión arterial. Todos los vasopresores aumentan la poscarga, lo cual puede empeorar la insuficiencia cardíaca y causar una vasoconstricción grave, que a su vez empeora la acidosis y la isquemia del tubo digestivo o las extremidades.

Otros preparados vasoactivos

Los preparados inótropos adrenérgicos (p. ej., dobutamina) y no adrenérgicos (p. ej., milrinona) se utilizan en el shock cardiógeno (cap. 93), pero no resultan útiles en otras formas de shock. El tratamiento con vasodilatadores podría ser útil en el shock cardiógeno, pues aumenta el gasto cardíaco al reducir la poscarga sin aumentar la demanda miocárdica de oxígeno (cap. 93). No obstante, este riesgo se agrava por la hipotensión, así que no constituye un tratamiento de rutina para otras formas de shock. Ciertos datos indican que el β-bloqueo podría ser útil en algunos pacientes en quienes la hiperestimulación con preparados sintéticos causa una disfunción miocárdica similar a la de pacientes con feocromocitoma, pero la utilidad clínica de esta modalidad es objeto de especulación en este momento.

Soporte respiratorio

Si bien la causa principal del aporte inadecuado de oxígeno es la insuficiencia cardiovascular, el suplemento de oxígeno puede aumentar el contenido de oxígeno en la sangre arterial, con lo que mejora la hipoxia tisular. Se aconseja administrar el oxígeno suplementario con mascarilla a todos los pacientes con sospecha de shock, y se pone más hincapié en la ventilación mecánica invasiva (cap. 91) con intubación endotraqueal en los pacientes con dificultad respiratoria importante o hipotensión o acidosis graves. Un paciente en estado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 92-4 VASOPRESORES

		VASCULATURA PERIFÉRICA		*EFECTOS CARDÍACOS*			
PREPARADO	**INTERVALO DE DOSIS i.v.**	**VASOCONSTRICCIÓN**	**VASODILATACIÓN**	**FRECUENCIA CARDÍACA**	**CONTRACTILIDAD**	**ARRITMIAS**	**USO HABITUAL**
Dopamina	1-4 µg/kg/min	0	1+	1+	1+	1+	La «dosis renal» no mejora la función renal; puede utilizarse en caso de bradicardia e hipotensión
	5-10 µg/kg/min	1-2+	1+	2+	2+	2+	
	11-20 µg/kg/min	2-3+	1+	2+	2+	3+	Gama de vasopresores
Vasopresina	0,04-0,1 unidades/min	3-4+	0	0	0	1+	Shock séptico, shock tras circulación extracorpórea, ningún beneficio sobre los resultados en la septicemia
Fenilefrina	20-200 µg/min	4+	0	0	0	1+	Shock vasodilatador; mejor preparado para la taquicardia supraventricular
Noradrenalina	1-20 µg/min	4+	0	2+	2+	2+	Vasopresor de primera línea para el shock séptico, shock vasodilatador
Adrenalina	1-20 µg/min	4+	0	4+	4+	4+	Shock resistente, shock con bradicardia, shock anafiláctico
Dobutamina	1-20 µg/kg/min	1+	2+	1-2+	3+	3+	Shock cardiógeno, shock séptico
Milrinona	Embolada de 37,5-75 µg/kg seguida de 0,375-0,75 µg/min	0	2+	1+	3+	2+	Shock cardiógeno, insuficiencia cardíaca derecha, dilata la arteria pulmonar; precaución en la insuficiencia renal

i.v., intravenoso.
Por cortesía de Emanuel P. Rivers, MD.

de shock que esté luchando para respirar a pesar de los suplementos de oxígeno precisa intubación sin un ensayo de ventilación no invasiva, porque esta podría resultar difícil de aplicar, no protege las vías respiratorias y es menos eficaz que la ventilación invasiva a la hora de reducir el trabajo respiratorio, facilitar el intercambio gaseoso y reclutar los alvéolos (cap. 90). La ventilación mecánica invasiva (cap. 91) protege las vías respiratorias, reduce el riesgo de aspiración, disminuye el trabajo respiratorio (y, por tanto, la demanda de oxígeno) y mejora el intercambio gaseoso (aumenta el aporte de oxígeno y facilita la alcalosis respiratoria compensatoria). En el shock cardiógeno (cap. 93), la ventilación mecánica proporciona como beneficio añadido una mejora del reclutamiento alveolar y un aumento de la presión transmural del corazón, que reduce la poscarga cardíaca y facilita la función ventricular.

La complicación principal de la ventilación mecánica en pacientes con shock es el empeoramiento inadvertido del gasto cardíaco y la hipotensión, porque la presión intratorácica positiva asociada a la ventilación mecánica retrasa el llenado del ventrículo derecho. Esta complicación se da más en los pacientes con shock hipovolémico (quienes más dependen de la precarga), pero el shock distributivo, el shock obstructivo debido a una compresión extrínseca y algunos shocks cardiógenos pueden depender de la precarga. Muchos sedantes utilizados de manera habitual durante la intubación, como el etomidato o las benzodiacepinas de acción corta, causan vasodilatación e hipotensión, que puede agravar este problema. Con frecuencia se requerirá una embolada intravenosa de líquidos (p. ej., 500 ml de suero fisiológico) antes o durante la intubación, junto con un uso prudente de sedantes, la evitación de la ventilación excesiva con presión positiva y un posible aumento de la dosis de vasopresores.

Posición corporal

Si el paciente se encuentra muy hipotenso, el llenado cardíaco y la perfusión cerebral se pueden aumentar colocando al paciente en decúbito o con las piernas elevadas (posición de Trendelenburg), sobre todo en casos de shock hipovolémico o distributivo. La intubación y la colocación de una vía central se simplifican asimismo en estas posiciones. No obstante, los pacientes con dificultad respiratoria intensa, en particular por edema pulmonar, no suelen tolerar el decúbito, y su hipoxemia podría empeorar. De manera análoga, hasta que se asegure la vía respiratoria, todo paciente que corra riesgo de vomitar sangre o contenido gástrico tiene más posibilidades de aspirar si el tratamiento se efectúa en decúbito. Además, cuando se sospecha un aumento de la presión intracraneal (p. ej., después de una hemorragia intracraneal grave [cap. 377], una insuficiencia hepática fulminante [cap. 140] o un traumatismo craneoencefálico [cap. 368]), el decúbito o la posición de Trendelenburg podrían empeorar de manera paradójica la perfusión cerebral.

Otras modalidades urgentes

En situaciones concretas se iniciarán de inmediato otras técnicas. Por ejemplo, ante un shock obstructivo secundario a taponamiento cardíaco (cap. 62), se efectuará un drenaje pericárdico urgente, y ante un neumotórax a tensión se procederá a un drenaje urgente del aire. Un paciente con traumatismo (cap. 97) puede requerir una faja pélvica u otro tipo de torniquete, una ecografía en la cabecera de la cama para evaluar una posible hemorragia intraabdominal y una tomografía computarizada o una laparotomía exploratoria urgentes, dependiendo de los hallazgos. De forma análoga, un paciente con una hemorragia digestiva alta evidente (cap. 121) precisa una endoscopia urgente. Los pacientes con shock séptico y dolor en el cuadrante superior derecho requieren antibióticos por vía intravenosa y una ecografía urgente seguida de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica si se observan conductos biliares dilatados o cálculos (cap. 141). Los pacientes con shock cardiógeno (cap. 93) precisan, en ocasiones, una intervención coronaria percutánea emergente (cap. 59). Además, los problemas que coexisten a menudo con el shock, como las convulsiones generalizadas (cap. 372), la intoxicación etílica aguda (cap. 364), la sobredosis medicamentosa (cap. 96) y la hiperglucemia (cap. 210), requieren una evaluación y un tratamiento urgentes.

Vigilancia de la idoneidad terapéutica de la reanimación

Después de la evaluación y el tratamiento iniciales, las horas posteriores resultan cruciales para confirmar el diagnóstico y la causa del shock, así como para vigilar la eficacia de las medidas terapéuticas. Entre los criterios simples de idoneidad terapéutica figuran el restablecimiento de la presión arterial, la mejora de los signos clínicos de hipoperfusión (p. ej., indicadores y sostenida y mejora del estado mental), y la mejora del déficit de base y la hiperlactatemia.

Por más que la presión arterial se pueda medir con el manguito de manometría, la falta de fiabilidad de este método en pacientes en estado de shock profundo obliga, en general, a colocar una vía arterial si el paciente no mejora con rapidez. No obstante, el restablecimiento de la presión arterial no significa que haya mejorado la oxigenación o que se haya restablecido la perfusión tisular. La mejora clínica y bioquímica podría retrasarse algunas horas respecto a la mejora de la oxigenación o incluso quedar enmascarada por el tratamiento médico, como la necesidad de sedantes, o por la aparición de una disfunción orgánica aguda a pesar de un tratamiento adecuado.

La colocación de un catéter arterial pulmonar permite monitorizar las presiones ventricular derecha y de enclavamiento capilar pulmonar, el volumen sistólico, el gasto cardíaco y la saturación de oxígeno en sangre venosa mixta. En los estados de shock, el aporte insuficiente de oxígeno determina una mayor extracción periférica de oxígeno y una saturación baja de oxígeno en la sangre venosa que retorna a las cavidades cardíacas derechas. Sin embargo, en varios ensayos clínicos no se han obtenido resultados mejores con tratamiento guiado por un catéter colocado en la arteria pulmonar, y ya no se recomienda para el tratamiento sistemático del shock.[12]

Una manera de evaluar la idoneidad de la reposición de líquidos es determinar las respuestas a las maniobras que aumentan la precarga. Algunos ejemplos son

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Cannon JW. Hemorrhagic shock. *N Engl J Med*. 2018;378:370-9.
2. Vallabhajosyula S, Patlolla SH, Dunlay SM, et al. Regional variation in the management and outcomes of acute myocardial infarction with cardiogenic chock in the United States. *Circ Heart Fail*. 2020;13:e006661.
3. Leech C, Turner J. Shock in trauma. *Emerg Med Clin North Am*. 2023;41:1-17.
4. Patin E, Hasan M, Bergstedt J, et al. Natural variation in the parameters of innate immune cells is preferentially driven by genetic factors. *Nat Immunol*. 2018;19:302-14.
5. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med*. 2021;49:e1063-143.
6. Kashani K, Omer T, Shaw AD. The intensivist's perspective of shock, volume management, and hemodynamic monitoring. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17:706-16.
7. Perner A, Cecconi M, Cronhjort M, et al. Expert statement for the management of hypovolemia in sepsis. *Intensive Care Med*. 2018;44:791-8.
8. Bonanno FG. Management of hemorrhagic shock: physiology approach, timing and strategies. *J Clin Med*. 2022;12:260.
9. Ammar MA, Ammar AA, Wieruszewski PM, et al. Timing of vasoactive agents and corticosteroid initiation in septic shock. *Ann Intensive Care*. 2022;12:47.
10. Hu K, Mathew R. Inotrope and vasopressor use in cardiogenic shock: what, when and why? *Curr Opin Crit Care*. 2022;28:419-25.
11. Russell JA, Gordon AC, Williams MD, et al. Vasopressor therapy in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021;42:59-77.
12. Sionis A, Rivas-Lasarte M, Mebazaa A, et al. Current use and impact on 30-day mortality of pulmonary artery catheter in cardiogenic shock patients: results from the CardShock study. *J Intensive Care Med*. 2020;35:1426-33.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la elevación pasiva de las piernas o la administración de carga de líquidos (p. ej., 500 ml de solución de Ringer lactato o solución salina al 0,9%) durante 30 min.

En varios ensayos multicéntricos de tratamiento orientado a los primeros objetivos, es decir, mejorar los valores de hemoglobina en la oxigenación, no se ha obtenido un beneficio mayor que con el tratamiento convencional. Así, por ejemplo, una presión venosa central baja indica hipovolemia, pero el tratamiento del shock séptico basado en las lecturas de la presión venosa central y los valores recomendados de la presión arterial no mejora los resultados.[A15] Por eso, las recomendaciones actuales hacen hincapié en una sospecha temprana del shock; un umbral bajo para analizar el lactato sérico; una administración rápida de antibióticos si la septicemia parece una posible causa (cap. 94), y una embolada intravenosa inicial de 20-30 ml/kg de líquidos, seguida de una vigilancia estrecha de la idoneidad de la reposición a través de la exploración clínica, análisis seriados del lactato en sangre o mediciones de la dependencia de la precarga, como una prueba de elevación pasiva de las piernas.

Tratamiento de soporte continuado

A menos que se disponga de instrucciones anticipadas del paciente para limitar la atención, el objetivo del tratamiento en el shock es salvar la vida del paciente. Los pacientes que no mejoran con rapidez suelen ingresar en una unidad de cuidados intensivos, donde se supervisa la función de los órganos vitales y se puede instituir un tratamiento adecuado de soporte.

En cuanto el paciente esté en condiciones o se contacte con la familia, se emprenderán conversaciones (esenciales) para conocer las preferencias de reanimación cardiopulmonar (cap. 7), ventilación mecánica (cap. 91) y otros aspectos de los cuidados intensivos (cap. 3). El médico debe proporcionar la mejor información posible sobre el diagnóstico, la posible evolución y el pronóstico.

PREVENCIÓN

El shock se puede prevenir evitando los acontecimientos desencadenantes (p. ej., traumatismos, septicemia, infarto de miocardio) o interviniendo enseguida si el paciente se encuentra grave para que no evolucione hacia el shock. Muchos hospitales han instituido sistemas de alerta temprana para desplegar equipos de respuesta rápida ante pacientes con constantes vitales anómalas (cap. 7). Estos programas facilitan la evaluación y el tratamiento precoces, y mejoran además los resultados.

PRONÓSTICO

La mortalidad actual del shock se aproxima al 25%. El grado de respuesta de la presión arterial, el gasto cardíaco y las medidas de hipoperfusión, como el lactato sérico, al tratamiento facilita el pronóstico; los signos tempranos de disfunción multiorgánica predicen la necesidad de cuidados intensivos prolongados y una mayor mortalidad. El pronóstico a largo plazo de los pacientes que sobreviven varía, pero depende de la edad, el estado habitual de salud, la evolución natural del acontecimiento desencadenante y la duración e intensidad del curso interhospitalario. Curiosamente, las características agudas del propio shock (p. ej., el grado de hipotensión) predicen la mortalidad a corto plazo, pero no tanto los resultados a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Brass P, Hellmich M, Kolodziej L, et al. Ultrasound guidance versus anatomical landmarks for subclavian or femoral vein catheterization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1 CD011447.
A2. Brass P, Hellmich M, Kolodziej L, et al. Ultrasound guidance versus anatomical landmarks for internal jugular vein catheterization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1 CD006962.
A3. Zampieri FG, Machado FR, Biondi RS, et al. Effect of slower vs faster intravenous fluid bolus rates on mortality in critically ill patients: the BaSICS randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326:830-8.
A4. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8 CD000567.
A5. Finfer S, Micallef S, Hammond N, et al. Balanced multielectrolyte solution versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2022;386:815-26.
A6. Zampieri FG, Machado FR, Biondi RS, et al. Effect of intravenous fluid treatment with a balanced solution vs 0.9% saline on mortality in critically ill patients: the BaSICS randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326:818-29.
A7. Hammond NE, Zampieri FG, Di Tanna GL, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults—a systematic review with meta-analysis. *NEJM Evidence*. 2022;1.
A8. Hirano Y, Miyoshi Y, Kondo Y, et al. Liberal versus restrictive red blood cell transfusion strategy in sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care*. 2019;23:262.
A9. Ducrocq G, Gonzalez-Juanatey JR, Puymirat E, et al. Effect of a restrictive vs liberal blood transfusion strategy on major cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction and anemia: the REALITY randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:552-60.
A10. Meyhoff TS, Hjortrup PB, Wetterslev J, et al. CLASSIC Trial Group. Restriction of intravenous fluid in ICU patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2022;386:2459-70.
A11. Shapiro NI, Douglas IS, Brower RG, et al. Early restrictive or liberal fluid management for sepsis-induced hypotension. *N Engl J Med*. 2023;388:499-510.
A12. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, et al. Effect of reduced exposure to vasopressors on 90-day mortality in older critically ill patients with vasodilatory hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:938-49.
A13. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:509-18.
A14. Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, et al. Vasopressin versus norepinephrine in patients with vasoplegic shock after cardiac surgery: the VANCS randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2017;126:85-93.
A15. Rowan KM, Angus DC, Bailey M, et al. Early, goal-directed therapy for septic shock—a patient-level meta-analysis. *N Engl J Med*. 2017;376:2223-34.

93 SHOCK CARDIÓGENO

STEVEN M. HOLLENBERG Y CLYDE W. YANCY

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

El shock cardiógeno se produce cuando el corazón es incapaz de proporcionar suficiente sangre para una perfusión adecuada de los tejidos. El shock cardiógeno es un síndrome hemodinámico definido por una hipotensión sistémica sostenida (PA sistólica inferior a 90 mmHg), una presión de enclavamiento capilar pulmonar elevada (PECP superior a 18 mmHg) y un índice cardíaco bajo (inferior a 2,2 l/min/m^2) (tabla 93-1). El diagnóstico de shock cardiógeno suele establecerse sobre criterios clínicos, esto es, hipotensión combinada con signos de hipoperfusión tisular, como oliguria, embotamiento sensorial y frialdad de las extremidades, en el contexto de una disfunción miocárdica. Para establecer el diagnóstico es importante documentar la disfunción miocárdica y descartar o corregir factores como hipovolemia, hipoxemia y acidosis.

EPIDEMIOLOGÍA

La causa clásica del shock cardiógeno (fig. 93-1) es la insuficiencia ventricular izquierda secundaria a un infarto agudo de miocardio (IM) extenso, a menudo con una complicación mecánica del IM (cap. 58).[1] Sin embargo, datos recientes señalan que la epidemiología está cambiando, con un aumento de la proporción de casos relacionados con la insuficiencia cardíaca crónica descompensada aguda (cap. 46).[2] Otras causas son la arritmia, la cardiopatía valvular y la circulación extracorpórea prolongada (tabla 93-2).[3] La miocarditis fulminante y la miocardiopatía inducida por el estrés *(takotsubo)* también pueden cursar con shock cardiógeno (cap. 47). El taponamiento cardíaco (cap. 62) y la embolia pulmonar masiva (cap. 68) con insuficiencia ventricular derecha aguda pueden causar shock sin edema pulmonar. Una consideración importante es que algunos shocks cardiógenos pueden tener un componente yatrógeno. El diagnóstico temprano del shock inminente y la identificación de los pacientes de alto riesgo para el shock son esenciales, tanto para acelerar la intervención como para evitar tratamientos que pudieran empeorar la hemodinámica.

Tras un descenso en las dos últimas décadas, la incidencia del shock cardiógeno que complica diversos síndromes clínicos agudos parece estar aumentando, aunque por razones poco claras. La mortalidad asociada al shock cardiógeno sigue disminuyendo, porque el tratamiento temprano eficaz y la adopción más generalizada de la revascularización temprana han mejorado los resultados.

Solo alrededor del 25% de los pacientes que sufren un shock cardiógeno en el contexto de un IM se encuentran en shock en el momento de la presentación inicial; en los demás,

TABLA 93-1 DIAGNÓSTICO DEL SHOCK CARDIÓGENO

SIGNOS CLÍNICOS
Hipotensión
Oliguria
Conciencia reducida
Extremidades frías y moteadas
CRITERIOS HEMODINÁMICOS
Presión arterial sistólica < 90 mmHg o disminución > 30 mmHg respecto al valor basal durante > 30 min
Índice cardíaco < 2,2 l/min/m^2
Presión capilar pulmonar en cuña > 18 mmHg
OTROS
Disfunción miocárdica documentada
Exclusión de hipovolemia, hipoxemia y acidosis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

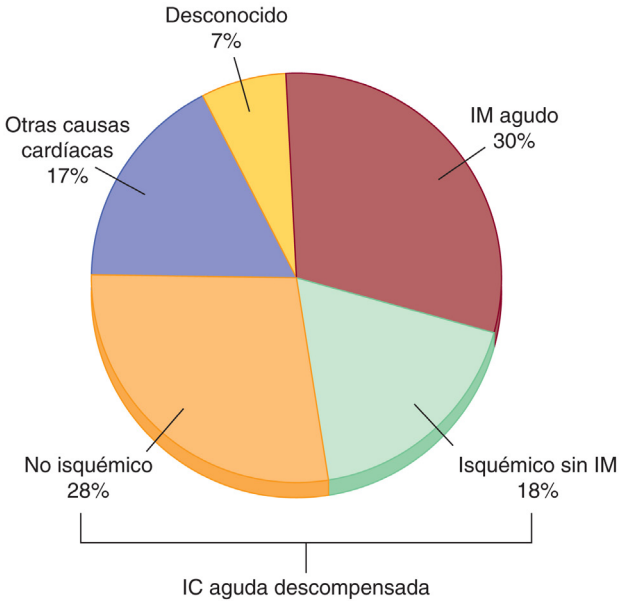

FIGURA 93-1. Causas de shock cardiógeno del registro de la Critical Care Trial Network. IC, insuficiencia cardíaca; IM, infarto de miocardio. (Berg DD, Bohula EA, van Diepen S, et al. Epidemiology of shock in contemporary cardiac intensive care units. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019;12:e005618.)

TABLA 93-2 CAUSAS DEL SHOCK CARDIÓGENO

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO
Fracaso de la bomba
Infarto extenso
Infarto menor con disfunción previa del ventrículo izquierdo
Extensión del infarto
Reinfarto
Expansión del infarto
Complicaciones mecánicas
Insuficiencia mitral aguda secundaria a rotura del músculo papilar
Comunicación interventricular
Rotura de la pared libre
Taponamiento pericárdico
Infarto del ventrículo derecho
MIOCARDIOPATÍA
Miocarditis
Miocardiopatía alrededor del parto
Insuficiencia cardíaca terminal de bajo gasto
Miocardiopatía hipertrófica con obstrucción del tracto de salida
Miocardiopatía por estrés
CARDIOPATÍA VALVULAR
Insuficiencia mitral aguda (rotura cordal)
Insuficiencia aórtica aguda
Estenosis aórtica o mitral con taquiarritmia u otra afección comórbida causante de descompensación
Disfunción valvular protésica
TAQUIARRITMIA
OTROS CUADROS
Circulación extracorpórea prolongada
Shock séptico con depresión miocárdica grave
Traumatismo cardíaco penetrante o cerrado
Rechazo de trasplante ortotópico
Embolia pulmonar masiva
Taponamiento pericárdico

el shock suele evolucionar a lo largo de varias horas, lo que indica que el tratamiento temprano puede prevenir el shock. Los pacientes con un shock temprano o tardío presentan características demográficas, anamnésicas, clínicas y hemodinámica similares.

Los factores de riesgo para el desarrollo de shock cardiógeno en el IM discurren en paralelo con los de la disfunción del VI y los de la gravedad de la arteriopatía coronaria (AC). Las características del paciente abarcan la edad avanzada, un IM anterior, la diabetes, la hipertensión, la AC de varios vasos, el IM previo o la enfermedad cardiovascular y la vasculopatía periférica. Los factores de riesgo clínicos consisten en una disminución de la fracción de eyección, los infartos más grandes y la falta de hipercinesia compensadora en los territorios miocárdicos alejados del infarto. Entre los precursores clínicos de un shock inminente están el grado de hipotensión y de taquicardia a su llegada al hospital. Los factores que predicen la mortalidad después de un shock cardiógeno reflejan la gravedad de la lesión aguda y de los cuadros mórbidos asociados.

La angiografía coronaria suele revelar una AC de varios vasos, con estenosis del tronco izquierdo en el 30% de los casos y enfermedad coronaria de tres vasos en el 60%. La AC de varios vasos explicaría el fracaso en la aparición de una hipercinesia compensatoria en segmentos miocárdicos remotos.

BIOPATOLOGÍA

El shock cardiógeno se caracteriza por una cascada descendente en la que la disfunción miocárdica disminuye el volumen sistólico, el gasto cardíaco y la presión arterial; estos cambios alteran la perfusión miocárdica, agravan la isquemia y deprimen aún más la función miocárdica, el gasto cardíaco y la perfusión sistémica. La disfunción diastólica concurrente aumenta la presión de la aurícula izquierda, lo que provoca una congestión pulmonar y una hipoxemia, y exacerba la isquemia miocárdica y deteriora el rendimiento ventricular.

Los mecanismos de compensación comprenden la estimulación simpática, que aumenta el ritmo y la contractilidad cardíacos, es decir, el gasto cardíaco, pero también la demanda de oxígeno del miocardio. La vasoconstricción compensatoria eleva la presión arterial, pero también la poscarga miocárdica, lo que reduce aún más la función cardíaca y aumenta la demanda miocárdica de oxígeno. A la vista de la falta de idoneidad de la perfusión, esta demanda aumentada puede agravar la isquemia y perpetuar un círculo vicioso que, si no se rompe, puede culminar en la muerte del paciente. La interrupción de este círculo de disfunción miocárdica e isquemia es la base de los regímenes terapéuticos para el shock cardiógeno.

Los pacientes con shock cardiógeno no siempre presentan una disfunción ventricular izquierda grave, por lo que a menudo operan mecanismos distintos al fallo primario de la bomba. Además, la resistencia vascular sistémica no siempre está elevada, lo que indica que la vasoconstricción compensadora no es universal. Las respuestas inflamatorias pueden contribuir a la vasodilatación y a la disfunción miocárdica en el shock cardiógeno.

Los pacientes con shock cardiógeno pueden tener zonas de miocardio no funcional, pero viable, debido al aturdimiento miocárdico, o a una disfunción postisquémica que persiste a pesar del restablecimiento del flujo sanguíneo normal. Algunos pacientes presentan segmentos miocárdicos hibernados con una función alterada en reposo persistente debido a una reducción grave del flujo sanguíneo coronario. Aunque conceptualmente distintas, ambas afecciones pueden solaparse; pueden producirse episodios repetitivos de aturdimiento miocárdico en zonas de miocardio viable subtendidas por una estenosis coronaria crítica. La función contráctil del miocardio en hibernación mejora con la revascularización y la gravedad del daño isquémico previo determina la intensidad del aturdimiento, lo cual proporciona la base para el restablecimiento temprano de la permeabilidad coronaria en el shock cardiógeno. La idea de que parte del tejido miocárdico podría recuperar su función pone de relieve la importancia de las medidas de soporte hemodinámico y de reducir al mínimo la necrosis miocárdica en los pacientes en estado de shock.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La exploración física debe orientarse a caracterizar el perfil hemodinámico del paciente evaluando la congestión («húmeda» o «seca») y la perfusión sistémica («fría» o «caliente») (tabla 93-3). Entre los signos de congestión del lado izquierdo (cap. 45) figuran los estertores pulmonares, mientras que la distensión venosa yugular (v. fig. 39-1), el edema periférico y la ascitis pueden indicar una congestión del lado derecho.

La mayoría de los pacientes con shock cardiógeno se presentan «húmedos» y «fríos», pero ocasionalmente también puede observarse un perfil de shock mixto, con congestión y vasodilatación («húmedo» y «caliente»). Los pacientes con shock suelen estar cenicientos o cianóticos, y presentan pulsos débiles, piel fría y extremidades moteadas. La hipoperfusión cerebral puede nublar el sensorio. Suele haber distensión venosa yugular y estertores pulmonares, aunque su ausencia no descarta el diagnóstico. Puede palparse un oleaje precordial resultante de una discinesia ventricular izquierda. Los tonos cardíacos pueden auscultarse a distancia, y suele haber un tercer y un cuarto tonos. En ocasiones se ausculta un soplo sistólico de insuficiencia mitral o de una comunicación interventricular, pero puede aparecer cualquiera de estas complicaciones sin un soplo audible (cap. 58). Se pueden observar signos o síntomas de disfunción renal, hepática, intestinal y cognitiva.

DIAGNÓSTICO

Una vez reconocidas las manifestaciones clínicas de un shock cardiógeno aparente, el médico debería confirmar su presencia y valorar su etiología, además de instaurar a la vez un tratamiento de soporte antes de que los órganos vitales sufran un daño irreversible. El médico debe hallar el equilibrio entre una búsqueda infatigable del diagnóstico etiológico antes de lograr la estabilización y un tratamiento empírico excesivamente intenso sin la caracterización adecuada del proceso fisiopatológico subyacente.

Debe realizarse un electrocardiograma (ECG) inmediatamente. En el shock cardiógeno secundario a IM agudo, el ECG suele mostrar sobre todo una elevación del segmento ST, pero en el 25% de los casos hay depresión del ST o cambios inespecíficos. Si se sospecha un IM agudo del VD, la elevación del segmento ST en las precordiales derechas modificadas puede ser diagnóstica (cap. 58). Un ECG que muestra ondas Q y un bloqueo de rama puede sugerir una enfermedad extensa.

TABLA 93-3 SIGNOS Y SÍNTOMAS DEL ESTADO DEL VOLUMEN Y LA PERFUSIÓN

SIGNOS Y SÍNTOMAS DE CONGESTIÓN
Ortopnea, disnea paroxística nocturna
Distensión venosa yugular
Reflujo abdominoyugular
Estertores
Hepatomegalia
Edema
Sensibilidad en el cuadrante superior derecho
SIGNOS POSIBLES DE HIPOPERFUSIÓN
Hipotensión
Presión de pulso estrecha
Obnubilación
Extremidades frías
Caquexia, pérdida muscular
Disminución de la tolerancia al ejercicio
Disfunción renal/hepática

Otras pruebas diagnósticas iniciales son la radiografía de tórax, un hemograma completo y la determinación de la gasometría, los electrólitos y los biomarcadores cardíacos. La acidosis metabólica con concentraciones séricas elevadas de lactato puede indicar una hipoperfusión global. Una ecografía en el punto de atención[4] o una radiografía de tórax pueden demostrar un edema pulmonar o apuntar a un diagnóstico alternativo, como cuando un mediastino ensanchado indica una disección aórtica (cap. 63).

Ecocardiografía

La ecocardiografía es una herramienta indispensable para confirmar el diagnóstico de shock cardiógeno[5] y se realizará lo antes posible, preferiblemente con Doppler (cap. 43). La ecocardiografía da información sobre la función sistólica general y regional, la función diastólica y la enfermedad valvular, y permite diagnosticar con rapidez las causas mecánicas del shock, como la rotura de los músculos papilares, la comunicación interventricular aguda, la rotura de la pared libre y el taponamiento (cap. 58).

Cateterismo cardíaco derecho

Si la anamnesis, la exploración física, la radiografía de tórax y el ecocardiograma muestran una hipoperfusión sistémica, un gasto cardíaco bajo y una elevación de la presión venosa, no siempre se precisa un cateterismo cardíaco derecho para el diagnóstico. No obstante, en caso de incertidumbre, la monitorización hemodinámica intervencionista resulta muy útil para describir la hemodinámica y excluir una disminución de volumen, un infarto del ventrículo derecho y complicaciones mecánicas.

Sin embargo, el cateterismo cardíaco derecho es más útil para optimizar el tratamiento en los pacientes inestables. En estos pacientes, las estimaciones clínicas de las presiones de llenado pueden ser poco fiables, y las presiones de llenado óptimas pueden ser superiores a las esperadas en pacientes individuales con una disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. Los cambios en la función miocárdica o las intervenciones terapéuticas, incluida la revascularización, modifican en ocasiones el gasto cardíaco y las presiones de llenado de forma brusca. La disfunción ventricular derecha concomitante suele pasar desapercibida en los pacientes con un shock cardiógeno y su importancia se subestima; el cateterismo cardíaco derecho es la vía mejor y más rápida para una evaluación hemodinámica de las cavidades cardíacas derechas en estos pacientes. La medida del gasto cardíaco y de la saturación de oxígeno en la sangre venosa mixta permite evaluar la función cardíaca y ayuda a seleccionar a los pacientes que deben recibir soporte circulatorio inótropo o mecánico. Algunos datos indican que, a diferencia de los pacientes con otras formas de shock o con insuficiencia cardíaca franca, el uso de la monitorización hemodinámica se asocia a una mejora de los resultados en los pacientes con un shock cardiógeno.[6]

TRATAMIENTO

Tratamiento inicial

La estabilización inicial del paciente con sospecha de shock cardiógeno consiste en la toma de una vía intravenosa, el oxígeno suplementario y la monitorización ECG continua (fig. 93-2).[7,8] La gestión por parte de un equipo de shock especializado tiene mejores resultados.[9] Muchos pacientes requieren la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica (cap. 91) no solo para mejorar el intercambio gaseoso, sino también para reducir el trabajo respiratorio y facilitar la sedación. Deben corregirse las anomalías electrolíticas. El alivio del dolor y la ansiedad con opiáceos (cap. 58) puede reducir la actividad simpática excesiva, así como disminuir la demanda de oxígeno, la precarga y la poscarga. Las arritmias (cap. 52) pueden reducir el gasto cardíaco y deben corregirse rápidamente con fármacos antiarrítmicos (v. tabla 52-2), una cardioversión o un marcapasos (cap. 54).

Si la causa es probablemente un IM agudo, deben administrarse inmediatamente ácido acetilsalicílico y heparina (cap. 58). Algunos tratamientos utilizados habitualmente en el IM agudo (p. ej., nitratos, β-bloqueantes, bloqueantes del sistema renina-angiotensina) podrían exacerbar la hipotensión en el shock cardiógeno y han obtenido peores resultados en los pacientes hipotensos. En consecuencia, estos fármacos deben evitarse en los pacientes con un estado hemodinámico tenue hasta que se estabilicen.[10]

Debe realizarse una valoración inicial del estado hídrico y de la perfusión sistémica.[11] La isquemia provoca una disfunción diastólica, de manera que suelen necesitarse presiones de llenado altas para mantener el volumen sistólico en algunos pacientes. Otros se benefician de las infusiones rápidas predeterminadas en bolos de 100 a 200 ml de cristaloides ajustadas hasta criterios de referencia clínicos. En los pacientes que no responden rápidamente al tratamiento puede plantearse la monitorización hemodinámica cruenta para calcular la presión de llenado a la cual se mejora al máximo el gasto cardíaco. El mantenimiento de una precarga adecuada es especialmente importante en los pacientes con un infarto ventricular derecho.

Una vez lograda la estabilización inicial y restablecida la presión arterial adecuada, se valorará la perfusión tisular. Si esta es adecuada, pero sigue habiendo una congestión pulmonar significativa, pueden administrarse diuréticos (p. ej., furosemida por vía intravenosa en bolo de 20-40 mg). Si la perfusión tisular sigue siendo inadecuada, deberían instaurarse un tratamiento inótropo o el soporte mecánico.

Vasopresores e inótropos

El mantenimiento de una presión arterial adecuada es esencial para romper el círculo vicioso de hipotensión progresiva e isquemia miocárdica adicional. Cuando la presión arterial sigue siendo inadecuada, puede ser necesario el tratamiento con vasopresores, ajustado no solo a la presión arterial, sino también a los índices clínicos de perfusión y de saturación de oxígeno en la sangre venosa mixta.[12] La noradrenalina actúa principalmente como vasoconstrictor (de 0,02 a 1,0 µg/kg/min), solo posee un efecto inótropo relativamente leve y aumenta el flujo coronario. Es preferible a la dopamina,[A1,A2] que actúa como inótropa (de 3 a 10 µg/kg/min) y como vasopresora (de 10 a 20 µg/kg/min). La adrenalina (de 0,05 a 2 µg/kg/min) aumenta tanto el tono vascular como el gasto cardíaco, pero se asocia a un shock más resistente y a un mayor desarreglo metabólico en comparación con la noradrenalina.[A3] La vasopresina (de 0,02 a 0,04 U/min) puede elevar la presión arterial en los pacientes resistentes a las catecolaminas. Las infusiones de vasopresores deben ajustarse cuidadosamente en los pacientes con un shock cardiógeno para mejorar al máximo la presión de perfusión coronaria con el menor aumento posible de la demanda miocárdica de oxígeno. Durante el ajuste inicial de los fármacos vasoactivos se recomiendan la monitorización hemodinámica invasiva con una vía arterial y el cateterismo temporal del corazón derecho.

Debería instaurarse un tratamiento con inótropos si la perfusión tisular sigue siendo inadecuada a pesar de la administración de noradrenalina. La dobutamina (de 2,5 a 20 µg/kg/min), un agonista selectivo del receptor adrenérgico β_1, puede mejorar la contractilidad miocárdica y aumentar el gasto cardíaco. Es el fármaco de elección inicial en los pacientes con presiones arteriales sistólicas mayores de 90 mmHg, pero puede agravar la hipotensión en algunos pacientes y puede precipitar taquiarritmias. La milrinona (un inhibidor de la fosfodiesterasa de 0,125 a 0,75 µg/kg/min sin dosis de carga) tiene menos efectos cronótropos y arritmógenos que la catecolamina, pero también tiene una semivida larga y puede causar hipotensión. La milrinona es equivalente a la dobutamina en los pacientes que se encuentran en shock cardiógeno.[A4]

Bombas de balón intraaórtico

Los balones de contrapulsación intraaórticos reducen la poscarga sistólica y aumentan la presión de perfusión diastólica sin aumentar la demanda de oxígeno, pero no mejoran significativamente el flujo sanguíneo distal a una estenosis coronaria crítica. A pesar de la justificación hemodinámica de su uso, los ensayos con asignación aleatoria no han mostrado ninguna mejora en la mortalidad a 30 días, 1 año o 6 años con la inserción de un balón de contrapulsación intraaórtico en los pacientes que presentan un shock cardiógeno y que se someten a una revascularización temprana por un IM agudo.[A5] Se desconoce si la inserción de un balón intraaórtico puede seguir siendo razonable para ayudar a pacientes ocasionales durante un período crítico de shock hasta que se emprenda un tratamiento definitivo. El fracaso de un balón intraaórtico para revertir la hipoperfusión, sin embargo, es un signo de mal pronóstico, y tales pacientes deben ser considerados para un apoyo mecánico más intenso, por ejemplo, un dispositivo de asistencia ventricular izquierda.

Shock cardiógeno que complica el IM agudo

Reperfusión

El tratamiento de soporte podría mejorar la presión arterial y el gasto cardíaco en el shock cardiógeno, pero el restablecimiento rápido del flujo miocárdico es la piedra angular del tratamiento en el shock cardiógeno secundario a un IM (cap. 58). La revascularización rápida es la única intervención que reduce de forma sistemática la mortalidad en los pacientes con un shock cardiógeno que complica un IM agudo,[13] y los ensayos con asignación aleatoria indican que se salvarán unos 13 pacientes al año por cada 100 pacientes tratados. Además, la mayoría de los supervivientes presentarán un buen estado funcional.

Los resultados son mejores cuando la ICP se realiza en las 6 h siguientes al inicio de los síntomas, pero los beneficios sobre la supervivencia siguen siendo demostrables hasta 18 h después del inicio del shock. En los pacientes con una enfermedad de varios vasos, los datos indican que la colocación de una endoprótesis en la lesión causante ofrece los mismos resultados que una ICP

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

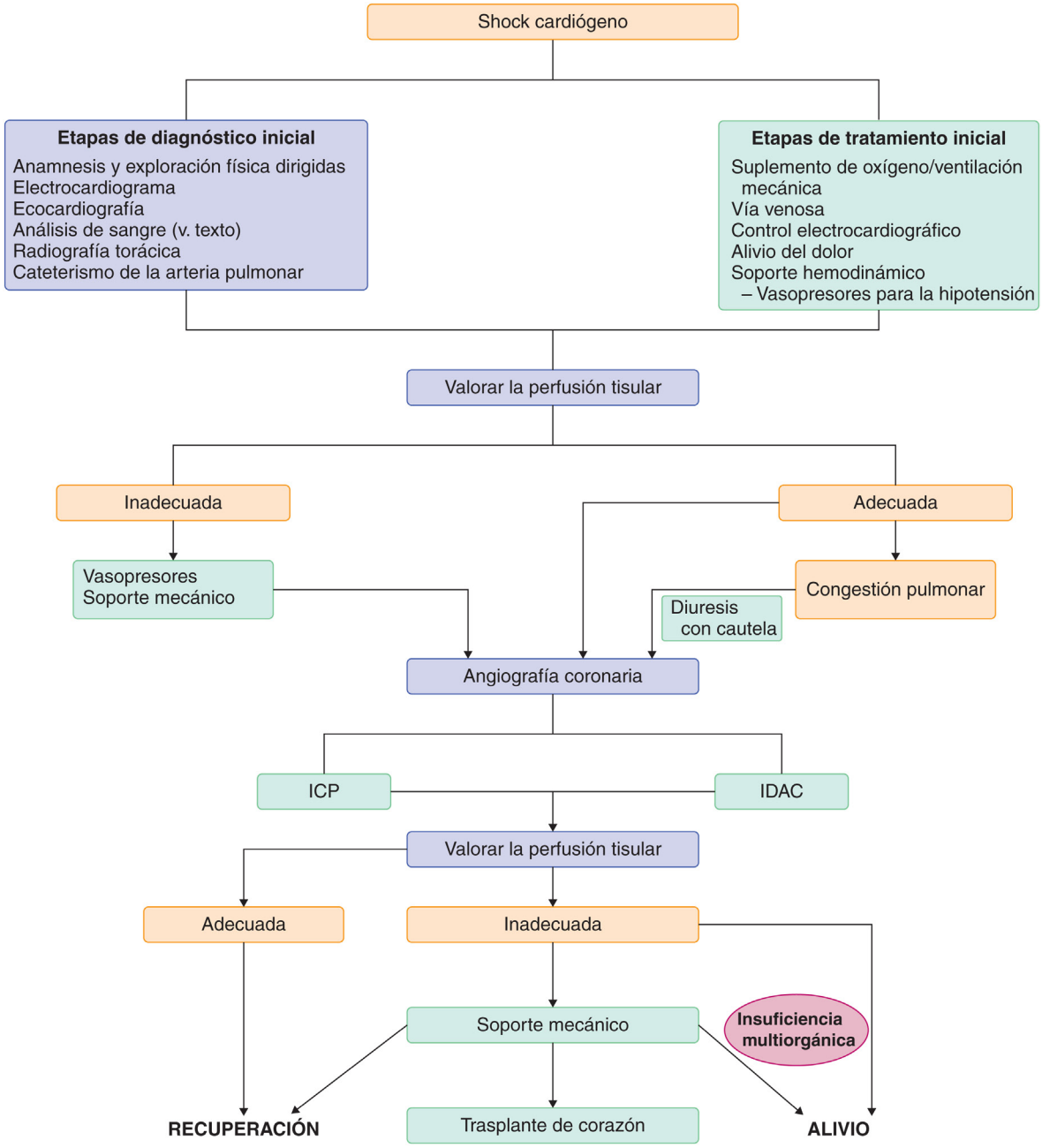

FIGURA 93-2. Aproximación al diagnóstico y tratamiento del shock cardiógeno causado por un infarto de miocardio. El infarto del ventrículo derecho y las complicaciones mecánicas se tratan en el texto. ICP, intervención coronaria percutánea; IDAC, injerto de derivación de arteria coronaria.

inmediata sobre varios vasos, con menos riesgo de que el paciente necesite un tratamiento sustitutivo de la función renal.[A6] Parece que también es beneficioso para los pacientes mayores de 75 años aptos para un tratamiento radical.[14]

Con el IDAC, las probabilidades de lograr una revascularización completa son mayores y se consiguen cifras de supervivencia a largo plazo comparables a las de la ICP, a menudo a pesar de que la anatomía coronaria es peor y la prevalencia de diabetes, mayor. No obstante, en la clínica, la cirugía de derivación aortocoronaria resulta práctica en menos del 10% de los casos.

Cuando el shock cardiógeno se debe a las complicaciones mecánicas de un IM (cap. 58), se recomienda la cirugía siempre que sea factible. En el caso de una insuficiencia mitral aguda secundaria a la rotura de músculos papilares, el soporte vasoactivo y mecánico son medidas temporales; el tratamiento definitivo consiste en una reparación o sustitución valvular quirúrgica rápida (cap. 60). Aunque la mortalidad oscila entre el 20 y el 40%, los resultados quirúrgicos están mejorando, y la supervivencia y la función ventricular mejoran en comparación con el tratamiento médico.

La cirugía a tiempo también es crítica en pacientes cuyo shock cardiógeno es consecuencia de una rotura del tabique ventricular o de la pared libre. Como las perforaciones están expuestas a fuerzas de cizallamiento, el foco de la rotura puede ampliarse bruscamente. La reparación puede resultar técnicamente difícil debido a la necesidad de suturar en zonas de necrosis. La mortalidad quirúrgica oscila entre el 20 y el 50%, y es especialmente alta en las roturas inferoposteriores serpiginosas, ya que están peor delimitadas que las roturas anteroapicales. La función ventricular derecha es un determinante importante del resultado en este contexto. No se ha llegado a un consenso sobre cuál es el momento más oportuno para realizar la operación, pero las normas recomiendan en la actualidad practicar pronto la reparación quirúrgica, habitualmente en las primeras 48 h después de la rotura. La colocación de un dispositivo de oclusión del tabique puede ayudar en algunos pacientes.

Soporte circulatorio mecánico

Los dispositivos mecánicos de soporte circulatorio percutáneo permiten, en teoría, cortar la espiral descendente de disfunción miocárdica, hipoperfusión e isquemia en el shock cardiógeno, dando así tiempo para la recuperación del miocardio.[15] Estos dispositivos aumentan, en distinta medida, la presión arterial y el gasto cardíaco, reducen las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y la poscarga, y favorecen la perfusión coronaria. Pueden proporcionar apoyo a corto plazo como puente hacia la recuperación o hacia el trasplante,[16] y a veces se utilizan como tratamiento final cuando no se puede realizar el trasplante.[17] Sin embargo, para el shock cardiógeno en el IM agudo, estos dispositivos mejoran la función hemodinámica, pero no han reducido la morbilidad.[A7]

La oxigenación con membrana extracorpórea (OMEC) proporciona soporte cardiopulmonar tanto para el corazón como para los pulmones a través de un oxigenador de membrana y un catéter de retorno arterial. La OMEC reduce la precarga ventricular derecha e izquierda, pero aumenta la poscarga ventricular izquierda, y puede ser útil para el shock cardiógeno resistente,[18,19] incluido el shock cardiógeno inducido por una septicemia que de otro modo sería resistente, aunque su momento y uso óptimos siguen siendo inciertos.[A8,20]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Samsky MD, Morrow DA, Proudfoot AG, et al. Cardiogenic shock after acute myocardial infarction: a review. *JAMA*. 2021;326:1840-50.
2. Berg DD, Bohula EA, Morrow DA. Epidemiology and causes of cardiogenic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2021;27:401-8.
3. Schrage B, Weimann J, Dabboura S, et al. Patient characteristics, treatment and outcome in non-ischemic vs. ischemic cardiogenic shock. *J Clin Med*. 2020;9:1-11.
4. Díaz-Gómez JL, Mayo PH, Koenig SJ. Point-of-care ultrasonography. *N Engl J Med*. 2021;385:1593-602.
5. Okutucu S, Fatihoglu SG, Lacoste MO, et al. Echocardiographic assessment in cardiogenic shock. *Herz*. 2021;46:467-75.
6. Garan AR, Kanwar M, Thayer KL, et al. Complete hemodynamic profiling with pulmonary artery catheters in cardiogenic shock is associated with lower in-hospital mortality. *JACC Heart Fail*. 2020;8:903-13.
7. Tehrani BN, Truesdell AG, Psotka MA, et al. A standardized and comprehensive approach to the management of cardiogenic shock. *JACC Heart Fail*. 2020;8:879-91.
8. Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, et al. 2019 ACC expert consensus decision pathway on risk assessment, management, and clinical trajectory of patients hospitalized with heart failure: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1966-2011.
9. Papolos AI, Kenigsberg BB, Berg DD, et al. Management and outcomes of cardiogenic shock in cardiac ICUs with versus without shock teams. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:1309-17.
10. Blumer V, Marbach J, Veasey T, Kanwar M. Role of medical management of cardiogenic shock in the era of mechanical circulatory support. *Curr Opin Cardiol*. 2022;37:250-60.
11. Krittanawong C, Rivera MR, Shaikh P, et al. Key concepts surrounding cardiogenic shock. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47:101303.
12. Bruno RR, Wolff G, Kelm M, et al. Pharmacological treatment of cardiogenic shock—a state of the art review. *Pharmacol Ther*. 2022;240:108230.
13. Henry TD, Tomey MI, Tamis-Holland JE, et al. Invasive management of acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e815-29.
14. Damluji AA, Bandeen-Roche K, Berkower C, et al. Percutaneous coronary intervention in older patients with ST-segment elevation myocardial infarction and cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1890-900.
15. Acosta ME, Belkin MN, Nathan S. Selection of percutaneous mechanical circulatory support in cardiogenic shock: patient-specific considerations and insights from contemporary clinical data. *Curr Opin Cardiol*. 2023;38:47-53.
16. Fernando SM, Mathew R, Sadeghirad B, et al. Inotropes, vasopressors, and mechanical circulatory support for treatment of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: a systematic review and network meta-analysis. *Can J Anesth*. 2022;69:1537-53.
17. Geller BJ, Sinha SS, Kapur NK, et al. Escalating and de-escalating temporary mechanical circulatory support in cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146:e50-68.
18. Freund A, Desch S, Pöss J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in infarct-related cardiogenic shock. *J Clin Med*. 2022;11:1256.
19. Tsangaris A, Alexy T, Kalra R, et al. Overview of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) support for the management of cardiogenic shock. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:686558.
20. Bréchot N, Hajage D, Kimmoun A, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation to rescue sepsis-induced cardiogenic shock: a retrospective, multicentre, international cohort study. *Lancet*. 2020;396:545-52.
21. Naidu SS, Baran DA, Jentzer JC, SHOCK SCAI. et al. stage classification expert consensus update: a review and incorporation of validation studies: this statement was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC) Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Thoracic Surgeons (STS) in December 2021. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:933-46.
22. Kapur NK, Kanwar M, Sinha SS, et al. Criteria for defining stages of cardiogenic shock severity. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:185-98.
23. Overtchouk P, Barthélémy O, Hauguel-Moreau M, et al. Angiographic predictors of outcome in myocardial infarction patients presenting with cardiogenic shock: a CULPRIT-SHOCK angiographic substudy. *EuroIntervention*. 2021;16:e1237-44.
24. Barnett CF, Brusca SB, Hanff TC, et al. Management of cardiogenic shock unrelated to acute myocardial infarction. *Can J Cardiol*. 2023;39:406-19.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La función ventricular derecha resulta clave para elegir entre las modalidades de soporte mecánico. A algunos pacientes con una insuficiencia cardíaca tanto derecha como izquierda podría beneficiarles un soporte biventricular inicial con adición de soporte ventricular derecho. El ventrículo izquierdo rara vez muestra una insuficiencia exclusiva durante mucho tiempo, y la evaluación de la hemodinámica del ventrículo derecho con monitorización hemodinámica intervencionista reviste importancia para optimizar las estrategias de soporte mecánico.

Shock cardiógeno no relacionado con el IM agudo

En la fase final de una miocardiopatía dilatada o restrictiva (cap. 47), un bajo gasto cardíaco puede provocar un shock cardiógeno.[21] En primer lugar, deben estudiarse los factores precipitantes reversibles. Algunos pacientes responderán al tratamiento inótropo y conseguirán un período breve de mejoría relativa. Los candidatos adecuados deben remitirse para su estudio como candidatos para un trasplante cardíaco (cap. 46) o un soporte mecánico. Una bomba circulatoria de levitación magnética completa puede proporcionar una supervivencia del 85% a los 6 meses (sin cirugía del dispositivo ni accidente cerebrovascular discapacitante) en pacientes debidamente seleccionados.[A9] Los dispositivos de asistencia ventricular izquierda pueden utilizarse como puente al trasplante o como tratamiento final. También estaría justificada una reunión informativa con el paciente sobre sus últimas voluntades en cuanto a la asistencia en la fase terminal.

La miocarditis aguda (cap. 47) puede tener una evolución fulminante con el desarrollo del shock en el 10-15% de los casos. Los pacientes con una miocarditis aguda suelen ser más jóvenes que los que tienen un shock cardiógeno secundario a un IM, y suelen presentarse con disnea, en lugar de dolor torácico. La ecocardiografía suele mostrar una disfunción ventricular izquierda global. En estos casos está indicado un tratamiento de soporte; algunos pacientes pueden precisar soporte circulatorio e incluso la consideración del trasplante cardíaco. No se ha comprobado que el tratamiento inmunodepresor mejore la evolución de la miocarditis fulminante.

Los pacientes con una miocardiopatía hipertrófica (cap. 47) muestran a veces una obstrucción grave del trayecto de salida y un shock. En estos casos, los diuréticos y el tratamiento inótropo suelen empeorar la obstrucción. La reposición cuidadosa de volumen y el uso de un agonista α puro, como la fenilefrina (0,1-0,3 mg/kg/min), permiten reducir la obstrucción aumentando la poscarga y el tamaño de la cavidad.

La miocardiopatía por estrés *(takotsubo)* (cap. 47) se manifiesta por dolor torácico y cambios en el ECG similares a los del IM agudo; el diagnóstico se establece mediante la exclusión de una obstrucción coronaria significativa y la hipocinesia apical característica con conservación basal. Algunos pacientes pueden tener una disfunción ventricular izquierda lo suficientemente grave como para producir un shock. El tratamiento es de soporte. La mayoría de los pacientes recuperan la función ventricular izquierda en cuestión de días o semanas, y el pronóstico a largo plazo es excelente.

La insuficiencia mitral aguda (cap. 60) se manifiesta por un edema pulmonar y una disminución del gasto cardíaco anterógrado. Las causas son, entre otras, la rotura del músculo papilar posterior en el IM agudo, la rotura cordal espontánea, la endocarditis infecciosa (cap. 61) y los traumatismos (cap. 97). La ecocardiografía es la técnica diagnóstica óptima. La estabilización inmediata puede incluir el tratamiento inótropo o vasopresor o el soporte mecánico para sostener el gasto cardíaco y la presión arterial. Sin embargo, el tratamiento definitivo implica la reparación o sustitución quirúrgica de la válvula (cap. 60).

La insuficiencia aórtica aguda se debe sobre todo a una endocarditis infecciosa (cap. 61) con destrucción de las valvas, pero también puede deberse a lesiones traumáticas (cap. 97) o a una disección aórtica aguda (cap. 63). La presión del pulso suele ser estrecha, lo que refleja la disminución del volumen sistólico anterógrado, y suelen faltar las pulsaciones oscilantes de la insuficiencia aórtica crónica. Las medidas temporales consisten en la disminución de la poscarga, con soporte vasopresor e inótropo, en función de las necesidades. El balón de contrapulsación intraaórtico está contraindicado, y una ralentización excesiva de la frecuencia cardíaca puede empeorar la hemodinámica al prolongar la diástole. El tratamiento definitivo es quirúrgico.

PRONÓSTICO

El shock cardiógeno sigue siendo la causa más frecuente de muerte en el IM agudo. Las cifras de supervivencia están mejorando a medida que se utilizan los avances en el tratamiento de apoyo y la reperfusión en pacientes adecuadamente seleccionados. Una presión arterial sistólica más baja, la acidosis y unas concentraciones séricas más altas de lactato y alanina aminotransferasa se asocian a un peor pronóstico.[22] La edad y el tiempo transcurrido hasta la revascularización predicen la supervivencia de forma independiente, pero los beneficios de la revascularización se observan en todos los niveles de riesgo. Una mejor perfusión miocárdica a nivel capilar, determinada por la angiografía realizada tras la revascularización, predice un mejor pronóstico.[23] La supervivencia media 1 año después de la revascularización temprana es del 50-55%, y el beneficio sobre la supervivencia se mantiene durante el seguimiento, con una supervivencia a los 5 años cercana al 45%. La calidad de vida de los supervivientes suele ser excelente; el 83% de los pacientes se encuentran asintomáticos o tienen solo una insuficiencia cardíaca levemente sintomática. El pronóstico de los pacientes con una enfermedad miocárdica no isquémica en fase terminal es muy desfavorable si no se procede al trasplante de corazón o al soporte mecánico a largo plazo.[24]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Schumann J, Henrich EV, Strobl H, et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1 CD009669.

A2. Rui Q, Jiang Y, Chen M, et al. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of cardiogenic shock: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e8402.

A3. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, et al. Epinephrine versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:173-82.

A4. Mathew R, Di Santi P, Jung RG, et al. Milrinone as compared with dobutamine in the treatment of cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2021;385:516-25.

A5. Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, et al. Intraaortic balloon pump in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: long-term 6-year outcome of the randomized IABP-SHOCK II trial. *Circulation*. 2019;139:395-403.

A6. Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. One-year outcomes after PCI strategies in cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2018;379:1699-710.

A7. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjauw KD, et al. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:278-87.

A8. Ostadal P, Rokyta R, Karasek J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in the therapy of cardiogenic shock: results of the ECMO-CS randomized clinical trial. *Circulation*. 2023;147:454-64.

A9. Mehra MR, Naka Y, Uriel N, et al. A fully magnetically levitated circulatory pump for advanced heart failure. *N Engl J Med*. 2017;376:440-50.

94 SHOCKS RELACIONADOS CON LA SEPTICEMIA

ANTHONY C. GORDON Y JAMES A. RUSSELL

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La *septicemia* se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta mal ajustada del huésped a la infección. La disfunción orgánica se define como un cambio agudo de dos o más puntos en la puntuación total de la escala de evaluación del fallo orgánico secuencial (SOFA)[1] (tabla 94-1). Además de la escala SOFA completa, la versión SOFA más breve y rápida, definida por una frecuencia respiratoria de 22/min o más, una alteración de la conciencia y una presión sistólica superior a 100 mmHg, proporciona criterios sencillos para el cribado rápido de la septicemia en la cabecera de la cama. La *bacteriemia* se define como el crecimiento de bacterias en los hemocultivos, pero no es necesario demostrar la infección para diagnosticar la septicemia desde el principio. El *shock séptico* también se redefinió en 2016 como un subgrupo de septicemias con hipotensión persistente que requiere la administración de vasopresores para mantener una presión arterial media de 65 mmHg o más acompañada de una concentración sérica de lactato superior a 18 mg/dl (2 mmol/l), a pesar de una reposición adecuada del volumen.[2]

EPIDEMIOLOGÍA

Cada año se producen más de 750.000 casos de septicemia grave o shock séptico en EE. UU., y se calcula que en todo el mundo se dan más de 48 millones de casos al año. La septicemia, que se diagnostica en el 6% de los ingresos hospitalarios de adultos en EE. UU., causa tantas muertes como el infarto agudo de miocardio, y el shock séptico y sus complicaciones representan las causas más habituales de muerte en las unidades de cuidados intensivos (UCI) no coronarias. En todo el mundo, la incidencia y la mortalidad estandarizadas por edad de la septicemia han disminuido sustancialmente en las últimas tres décadas, aunque menos en el África subsahariana.[3] Los costes de la atención médica asociados con la septicemia se aproximan a 20.000 millones de dólares al año solo en EE. UU. La incidencia del shock séptico aumenta a medida que los médicos realizan intervenciones quirúrgicas cada vez más radicales, hay microorganismos más resistentes en el entorno, y aumenta la prevalencia de la inmunodepresión secundaria a las enfermedades y al uso de medicamentos inmunodepresores. Entre los factores de riesgo para el shock séptico figuran la edad, las enfermedades crónicas subyacentes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 94-1 DETECCIÓN DE LA SEPTICEMIA Y EL SHOCK SÉPTICO

Paso 1. Realice un cribado de la septicemia utilizando la puntuación SOFA (evaluación del fallo orgánico relacionado con la septicemia) rápida: se da un punto por cada hallazgo adverso de la siguiente manera:

1. Frecuencia respiratoria ≥ 22 rpm
2. Alteración de la conciencia: puntuación de la escala del coma de Glasgow inferior a 15
3. Presión sistólica ≤ 100 mmHg

Paso 2. Diagnostique la septicemia como un aumento de 2 puntos en la SOFA de la siguiente manera:
SOFA secuencial

Paso 3. Diagnostique el shock séptico de la siguiente manera:
Uso de vasopresores (p. ej., noradrenalina, adrenalina, fenilefrina) para mantener una presión arterial media ≥ 65 mmHg
MÁS
Lactato sérico > 18 mg/dl (2 mmol/l) a pesar de una reposición adecuada de líquidos

PUNTUACIÓN DE LA EVALUACIÓN DEL FALLO ORGÁNICO RELACIONADA CON LA SEPTICEMIA (SOFA) SECUENCIAL

	PUNTUACIÓN				
SISTEMA	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Respiratorio (PaO_2/FIO_2)	≥ 400	< 400	< 300	< 200	< 100
Coagulación (recuento plaquetario × $10^3/\mu l$)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hígado (bilirrubina mg/dl [µmol/l])	< 1,2 (20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	> 12 (204)
Cardiovasculares	PAM ≥ 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Dopa < 5 (o cualquier dosis de Dob*)	Dopa 5,1-15 o Adre < 0,1 o Noradre ≤ 0,1	Dopa > 15 o Adre > 0,1 o Noradre > 0,1
SNC (escala de coma de Glasgow)†	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal (creat. mg/dl [µmol/l])	< 1,2 (100)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-400)	> 5 (440)
Diuresis, ml/día				< 500	< 200

*Las dosis de catecolamina se dan en µg/kg/min durante al menos 1 h.
†Las puntuaciones de la escala del coma de Glasgow varían entre 3 y 15; una puntuación más alta indica una mejor función neurológica.
Adre, adrenalina; Dob, dobutamina; Dopa, dopamina; FIO_2, fracción de oxígeno inspirado; Noradre, noradrenalina; PAM, presión arterial media; PaO_2, presión parcial de oxígeno; SNC, sistema nervioso central.
Adaptado de Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for septicemia and septic shock (Septicemia-3). *JAMA*. 2016;315:801-810.

(p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer) y los inmunodepresores. Los estudios señalan que los afroamericanos tienen una incidencia de septicemia mayor que los blancos (6,0 frente a 3,6 por cada 1.000 habitantes) y experimentan una mayor mortalidad en las UCI (32 frente a 29%) incluso después de ajustar el grado de pobreza. Se desconocen los mecanismos de esta aparente diferencia en el riesgo y la mortalidad por septicemia.

Las bacterias grampositivas o gramnegativas, los hongos y, muy raramente, los protozoos o las rickettsias pueden causar un shock séptico. Las causas cada vez más frecuentes de shock séptico son las bacterias grampositivas resistentes a los antibióticos, especialmente *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, los enterococos resistentes a la vancomicina y *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, así como, en ocasiones, los bacilos gramnegativos multirresistentes.

Las infecciones que más veces causan un shock séptico son la neumonía (alrededor de la mitad de los casos), la peritonitis, la pielonefritis, los abscesos (sobre todo, intraabdominales), la bacteriemia primaria, la colangitis, la celulitis, la fascitis necrosante y la meningitis. La neumonía hospitalaria es la causa más habitual de muerte por infección hospitalaria. Los hemocultivos dan un resultado positivo solo en un tercio de los pacientes con un shock séptico y el 20-30% de los casos dan un resultado negativo en los cultivos de cualquier foco.

El shock séptico se produce en alrededor del 20 al 30% de los pacientes hospitalizados con una enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19; cap. 336), probablemente con una fisiopatología similar a la de otras causas de shock séptico. Sin embargo, además, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2), que es el microorganismo causante de la COVID-19, se une e inhibe a la enzima 2 conversora de la angiotensina, que normalmente degrada la angiotensina II (un vasoconstrictor muy potente e inductor de la permeabilidad) en angiotensina 1-7 (un vasodilatador). Este efecto parece potenciar el daño pulmonar (cap. 335) y aumentar el riesgo de shock séptico.

BIOPATOLOGÍA

Al comienzo, el shock séptico activa la inflamación, como lo revelan la neutrofilia y la desviación hacia neutrófilos inmaduros y un fenotipo procoagulante (detectado por el aumento del índice normalizado internacional y la trombocitopenia) debido al aumento de la coagulación, la activación plaquetaria y la disminución de la fibrinólisis. Puede surgir un estado de inmunodepresión que puede contribuir a la muerte. Las diversas vías se amplifican entre sí: la inflamación desencadena la coagulación, la coagulación pone en marcha la inflamación y la hipoxia tisular amplifica tanto la inflamación como la coagulación, lo cual genera bucles de retroalimentación proinflamatoria y procoagulante positiva. Muchos mediadores críticos para el control homeostático de la infección también son nocivos para el huésped (p. ej., el factor de necrosis tumoral α [TNF-α], la interleucina 1 [IL-1]), lo que quizá explique en parte por qué los tratamientos que neutralizan a tales mediadores han sido en general ineficaces hasta la fecha.

La lesión endotelial generalizada es una característica importante del shock séptico; el endotelio lesionado es más permeable. En consecuencia, el líquido del edema rico en proteínas fluye hacia tejidos como el pulmón, donde provoca el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). En el shock séptico, las células endoteliales dañadas liberan óxido nítrico, un vasodilatador potente. El shock séptico también daña las células epiteliales del pulmón y del intestino. La lesión epitelial intestinal aumenta la permeabilidad intestinal y la translocación epitelial de las bacterias intestinales y las endotoxinas, lo que aumenta aún más el fenotipo inflamatorio del shock séptico.

Principio de la infección, respuesta inmunitaria innata, inflamación y endotelio

Las bacterias presentan endotoxinas en la superficie de las células (lipopolisacáridos [LPS] y ácido lipoteicoico [LTA] en las bacterias gramnegativas y grampositivas, respectivamente), que son los principales ligandos de los receptores de la inmunidad innata, sobre todo los de varias células inmunitarias que desencadenan la respuesta inflamatoria contra la septicemia. Las endotoxinas se trasladan desde las lipoproteínas de alta densidad (HDL) hasta las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (e-fig. 94-1), se eliminan principalmente por el hígado a través de los receptores para LDL, los mismos receptores que eliminan el colesterol de las LDL, y luego se excretan de manera inocua en la bilis (e-fig. 94-2). La depuración de las endotoxinas la modula la proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9); una actividad reducida de la PCSK9 aumenta el reciclado de los receptores para LDL en la superficie de los hepatocitos y, con ello, la depuración de las endotoxinas hepáticas.

La defensa del huésped se organiza en las respuestas inmunitarias innata y adaptativa. El sistema inmunitario innato utiliza receptores de reconocimiento de patrones (p. ej., receptores de tipo *toll* [TLR], receptores de lectina de tipo C, receptores de tipo 1 similares al gen inducible por ácido retinoico y receptores similares al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos) para unirse a patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos, es decir, moléculas muy bien conservadas de los microorganismos. El LPS y el LTA de las bacterias gramnegativas y grampositivas se unen al TLR-4 y al TLR-2, respectivamente (e-fig. 94-3; v. e-fig. 94-2). La unión a TLR-4 y TLR-2 inicia una cascada de señales intracelulares que determina el transporte nuclear del factor nuclear de transcripción κB (NF-κB), el cual inicia, a su vez, la transcripción de citocinas, como el TNF-α y la IL-6. Los receptores similares al dominio de oligomerización de unión de nucleótidos son importantes en la respuesta del inflamasoma frente a la septicemia. La IL-3 también amplifica la inflamación aguda y constituye una posible diana terapéutica en la septicemia.

Las citocinas regulan las moléculas de adhesión de los neutrófilos y las células endoteliales, y la activación de los neutrófilos da lugar a una destrucción bacteriana. Sin embargo, las citocinas también dañan directamente las células endoteliales del huésped, al igual que los neutrófilos activados, los monocitos y las plaquetas. La inhibición de

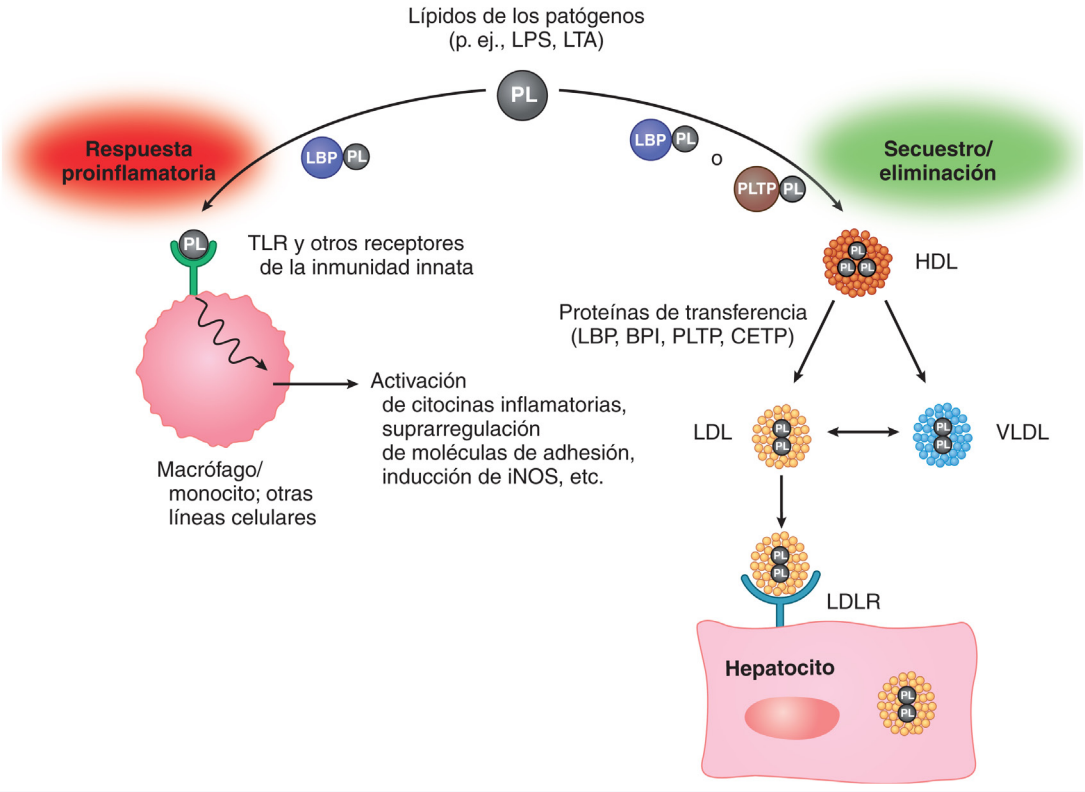

E-FIGURA 94-1. **Desplazamiento y eliminación de lípidos de microorganismos patógenos.** Los lípidos de los microorganismos patógenos (PL), como los lipopolisacáridos (LPS) y el ácido lipoteicoico (LTA), inducen una respuesta proinflamatoria *(lado izquierdo de la figura)* a través de los receptores de la inmunidad innata (receptor de tipo *toll* [TLR]), que desencadenan la respuesta inflamatoria, aumentan las moléculas de adhesión e incrementan la sintasa inducible de óxido nítrico (iNOS) o, por otra parte, son secuestrados y eliminados de la circulación *(lado derecho de la figura)*. Los pasos de esta vía consisten en la unión a proteínas de transferencia (proteínas de unión al LPS, LBP); proteínas bactericidas que aumentan la permeabilidad (BPI); proteínas de transferencia de fosfolípidos (PLTP), e incorporación a proteínas de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) en las partículas lipoproteicas, con traslado desde las lipoproteínas de alta densidad (HDL) hacia las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), unión a los receptores para LDL (LDLR) y posiblemente otros receptores, y eliminación fundamentalmente por el hígado. (Reproducido a partir de Walley KR, Thain KR, Russell JA, et al. PCSK9 is a critical regulator of the innate immune response and septic shock outcome. *Sci Transl Med.* 2014;6:258ra143.)

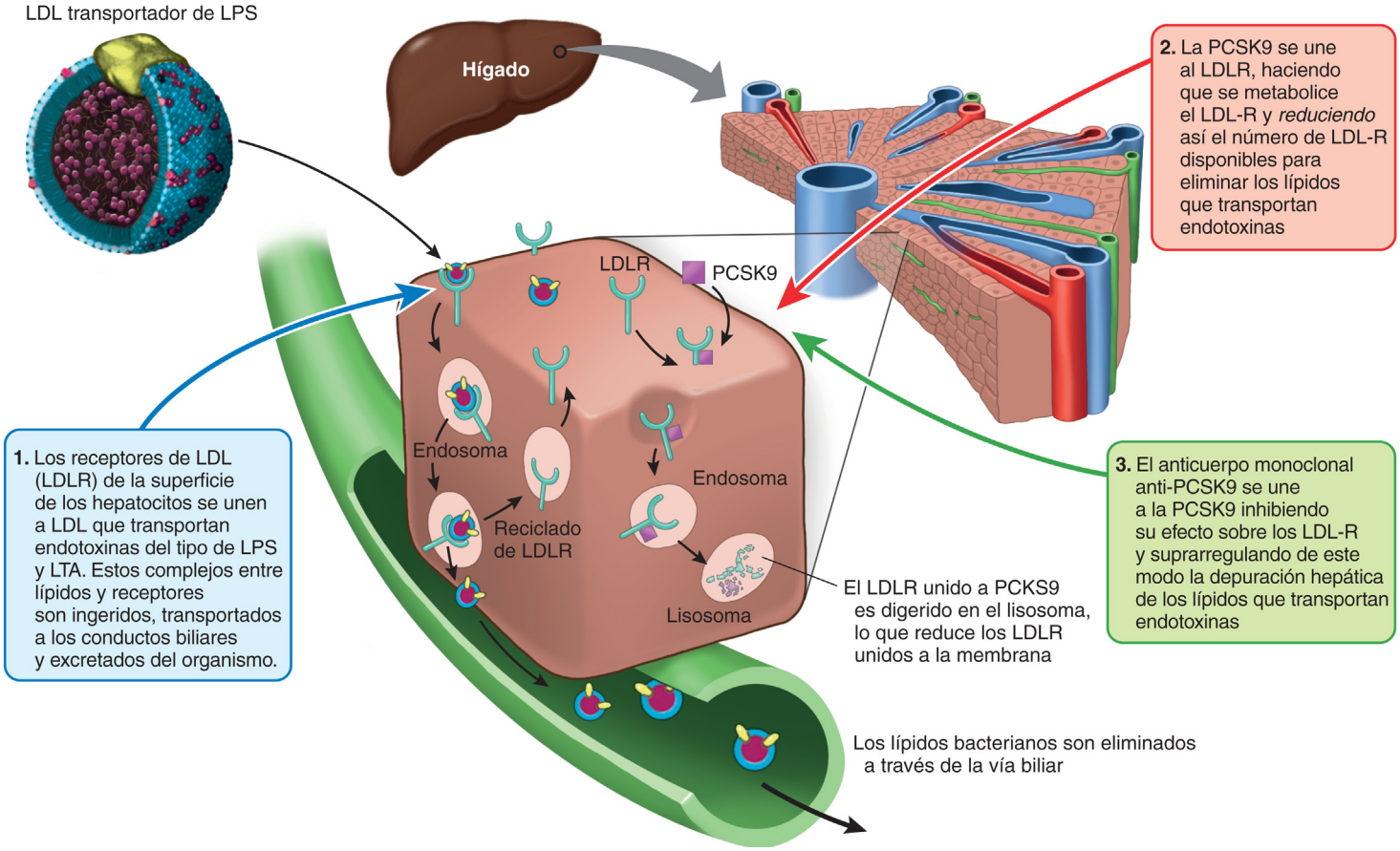

E-FIGURA 94-2. **Eliminación de la endotoxina por el hígado a través de la vía del receptor para los LDL.** Vista esquemática de los hepatocitos del hígado. La proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9) libre en el plasma se une a una porción extracelular cerca del extremo amino terminal del receptor para la LDL (LDLR) y fomenta el internamiento endosómico. La porción carboxiterminal de la PCSK9, que ahora forma un complejo con el LDLR, media la degradación de la PCSK9 y del LDLR. El resultado neto de la mayor actividad de la PCSK9 es un descenso de las concentraciones de LDLR asociados a la membrana. Los lípidos bacterianos, como la endotoxina y el ácido lipoteicoico, son transportados dentro de las LDL y otras lipoproteínas. La disminución de PCSK9 aumenta la depuración de las LDL y de los lípidos de los microorganismos patógenos asociados, lo que reduce los efectos nocivos de estos lípidos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

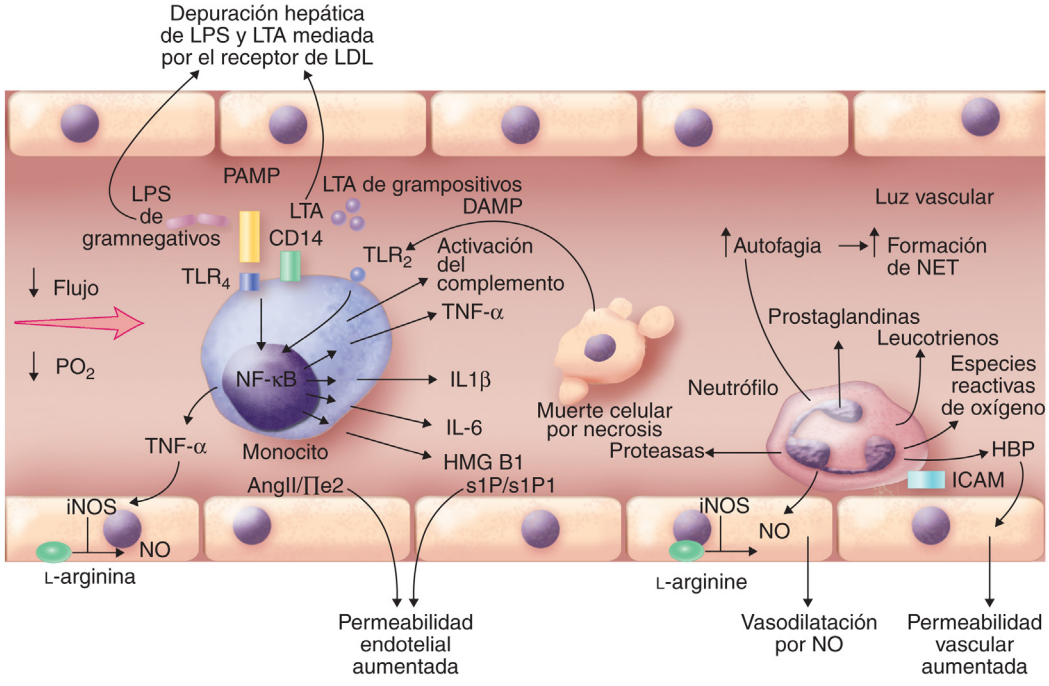

E-FIGURA 94-3. Respuestas inflamatorias a la septicemia. Las bacterias grampositivas y gramnegativas, los virus y los hongos tienen moléculas especiales en la pared celular llamadas patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos (PAMP) que se unen a receptores de reconocimiento de patrones (llamados receptores de tipo *toll* [TLR]) en la superficie de las células inmunitarias, así como a receptores lectina de tipo C, receptores de tipo 1 de la proteína inducible por el ácido retinoico y receptores para el dominio de oligomerización de unión de nucleótidos. Los receptores para el dominio de oligomerización de unión de nucleótidos alteran los complejos de proteínas en el inflamasoma. Los lipopolisacáridos (LPS) de los bacilos gramnegativos se unen al complejo proteína ligadora de LPS-CD14. El ácido lipoteicoico (LTA) de las bacterias grampositivas y los LPS de las bacterias gramnegativas se unen al TLR-2 y al TLR-4, respectivamente. La unión del TLR-2 y el TLR-4 a sus ligandos activa las vías de transducción de señales intracelulares que activan el factor de transcripción citosólico factor nuclear κB (NF-κB). El NF-κB activado se desplaza del citoplasma al núcleo, se une a los sitios de inicio de la transcripción y aumenta la transcripción de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), la interleucina 1β (IL-1β) y la interleucina 6 (IL-6). El aumento de la muerte celular por necrosis libera patrones moleculares asociados al daño (DAMP o alarminas) que se unen a los TLR y, por lo tanto, amplifican aún más la respuesta proinflamatoria por retroalimentación. El TNF-α, la IL-1β y la IL-6 son citocinas proinflamatorias que activan la respuesta inmunitaria adaptativa, pero también causan daños directos e indirectos al huésped (p. ej., por la activación del complemento). La activación de la inflamación por los LPS y el LTA se compensa con la eliminación de los LPS y el LTA mediada por el receptor hepático para las lipoproteínas de baja densidad (LDLR). La septicemia incrementa la actividad de la sintasa inducible del óxido nítrico (iNOS), que aumenta la síntesis de óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador. Las citocinas activan las células endoteliales mediante un aumento de receptores, como la molécula de adhesión intercelular (ICAM), y dañan las células endoteliales mediante la activación y unión de neutrófilos, monocitos, macrófagos y plaquetas a las células endoteliales. Estas células efectoras liberan mediadores, como las proteasas, las especies reactivas de oxígeno, las prostaglandinas y los leucotrienos. Las citocinas también activan la cascada de la coagulación. La autofagia aumenta en los neutrófilos, con lo que se incrementa la formación de trampas extracelulares del neutrófilo (NET). La autofagia sin regulación altera la formación de NET en la septicemia y se asocia a una disminución de la supervivencia. La permeabilidad endotelial se incrementa por sustancias nocivas, como la proteína ligadora de la heparina (HBP) liberada por los neutrófilos, la interacción del receptor para la angiopoyetina 2/Tie 2 y la unión del fosfato de esfingosina 1 (S1P) a su receptor S1P1 acoplado a la proteína G.

los primeros mediadores citocínicos de la septicemia, como el TNF-α y la IL-1β, no ha tenido éxito, probablemente porque el TNF-α y la IL-1β alcanzan un valor máximo y luego disminuyen con rapidez antes de que se pueda aplicar un tratamiento clínico con estos antagonistas.

Después de la respuesta inflamatoria temprana de las citocinas, las células inmunitarias, incluidos los macrófagos y los neutrófilos, liberan mediadores tardíos, como las proteínas de alta movilidad del grupo 1 (HMGB-1). Las HMGB-1 activan los neutrófilos, los monocitos y al endotelio. A diferencia de los antagonistas del TNF-α, los inhibidores de las HMGB-1 disminuyen la mortalidad, incluso si se administran 24 h después de la inducción de una peritonitis experimental.

En muchos tejidos, la autofagia es un proceso de autodegradación para el mantenimiento celular que se potencia en las células inmunitarias, el corazón, los pulmones, los riñones y el hígado durante la septicemia. La autofagia elimina las mitocondrias dañadas de los hepatocitos, regula la activación inflamatoria de las células inmunitarias (v. e-fig. 94-3) y es un mecanismo que propicia la supervivencia de los miocardiocitos. La autofagia sin regulación se asocia a una menor supervivencia en los modelos de septicemia. Las investigaciones sobre la autofagia revelan que la modulación de la autofagia en la septicemia podría resultar beneficiosa. La respuesta inflamatoria al shock séptico varía según la carga del microorganismo, el genotipo del huésped, las enfermedades subyacentes y los inmunodepresores administrados con anterioridad.

Lesión endotelial

En el shock séptico es habitual una lesión endotelial generalizada que aumenta la permeabilidad endotelial con la pérdida de proteínas y líquidos al espacio intersticial. La permeabilidad endotelial es una vía final común de la lesión tisular generalizada. Las citocinas y otros mediadores inflamatorios crean brechas entre las células endoteliales al romper las uniones intercelulares, modificar el citoesqueleto o dañar directamente las células endoteliales. En la septicemia se alteran varias vías de permeabilidad endotelial, entre ellas la del receptor 1 activado por la proteasa (PAR-1), y se produce la disgregación del complejo intercelular entre cadherina VE, catenina β y catenina p120. La unión al PAR-1 de la proteína C activada y la trombina en cantidad baja resulta citoprotectora, mientras que la estimulación del PAR-1 por la trombina en cantidad alta aumenta la permeabilidad endotelial. La unión de Slit a Robo4 mantiene la integridad de los complejos intercelulares entre la cadherina VE, la catenina β y la catenina p120, y, por tanto, preserva la permeabilidad endotelial. Entre los mediadores de la mayor permeabilidad en la septicemia se encuentran la proteína de unión a la heparina, la trombomodulina soluble, la angiopoyetina 2, el fosfato de esfingosina 1 y los péptidos natriuréticos.

La inmunidad adaptativa añade especificidad y amplifica la respuesta inmunitaria

Los microorganismos estimulan respuestas inmunitarias adaptativas (humorales y celulares) y específicas que amplifican la inmunidad innata. Los linfocitos B liberan inmunoglobulinas que se unen a los microorganismos y, por tanto, facilitan la entrada de los microorganismos en las células citolíticas naturales y los neutrófilos. En la septicemia, los linfocitos T cooperadores del tipo 1 (T_H1) suelen secretar citocinas proinflamatorias (TNF-α, IL-1β), y los linfocitos T cooperadores del tipo 2 (T_H2), citocinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10).

Respuesta de coagulación a la infección

El shock séptico activa el sistema de la coagulación, por lo que causa una coagulopatía asociada a la septicemia (e-fig. 94-4); en última instancia, el fibrinógeno se convierte en fibrina, que se une a las plaquetas para formar trombos microvasculares. Una respuesta procoagulante intensa o sostenida al shock séptico puede determinar una coagulación intravascular diseminada (CID; cap. 161) y una lesión tisular generalizada, incluida la amputación de los dedos y las extremidades. Las tres características fundamentales de la coagulopatía asociada a la septicemia son el aumento de la actividad procoagulante y la disminución de la actividad anticoagulante y fibrinolítica. Los trombos microvasculares amplifican la lesión endotelial por la liberación de mediadores inflamatorios y por la hipoxia tisular debida a la obstrucción del flujo sanguíneo.

En condiciones normales, los anticoagulantes naturales (proteína C, proteína S, antitrombina e inhibidor de la vía del factor tisular) mitigan la coagulación, mejoran la fibrinólisis y eliminan los microtrombos. La trombina α se une a la trombomodulina, que activa la proteína C cuando esta se une al receptor de la proteína C endotelial (EPCR). La proteína C activada suaviza el fenotipo procoagulante, porque inactiva los factores Va y VIIIa e inhibe la síntesis del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1). La proteína C activada también disminuye la apoptosis, la activación y adhesión de los leucocitos, y la producción de citocinas. La expresión endotelial de la trombomodulina se reduce en la meningococemia (cap. 274), lo cual explica, en parte, la CID profunda y característica del shock meningococémico.

El shock séptico reduce las concentraciones de los anticoagulantes naturales proteína C, proteína S, antitrombina e inhibidor de la vía del factor tisular. Además, los lipopolisacáridos y el TNF-α disminuyen la expresión de la trombomodulina y el EPCR, con lo que limitan aún más la activación de la proteína C. Los lipopolisacáridos y el TNF-α también aumentan las concentraciones de PAI-1, lo que inhibe la fibrinólisis. El sistema de coagulación está ligado a la respuesta inflamatoria por los receptores activados por la proteasa (PAR), en particular el PAR-1.

Hipoxia tisular en el shock séptico

La hipoxia tisular activa la inflamación de manera independiente (mediante la activación de NF-κB y citocinas, la síntesis de óxido nítrico y la activación de HMGB-1), induce la coagulación (mediante el factor tisular y el PAI-1) y activa los neutrófilos, los monocitos y las plaquetas. La hipoxia desinhibe el factor 1α inducible por la hipoxia (HIF-1α), que aumenta la eritropoyetina, y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La eritropoyetina protege el encéfalo y otros tejidos. El VEGF inhibe la fibrinólisis y aumenta la sintasa inducible del óxido nítrico, lo que incrementa la vasodilatación inducida por el óxido nítrico. Otros efectos nocivos del óxido nítrico son la inhibición de las acciones beneficiosas del HIF-1α (p. ej., aumento de la síntesis de eritropoyetina) durante la hipoxia. La hipoxia tisular también produce la liberación de patrones moleculares asociados al daño (alarminas), que son ligandos para los receptores de reconocimiento de patrones descritos antes, lo que aumenta la inflamación en el shock séptico.

Respuestas endocrinas relevantes para el soporte cardiovascular

Las interacciones complejas entre diversos sistemas endocrinos modulan el tono vascular, la frecuencia cardíaca y otras funciones no cardiovasculares, como la función inmunitaria. Los ejes principales estimulados que aumentan la producción de hormonas son la liberación de noradrenalina y adrenalina por la médula suprarrenal (cap. 209), la liberación hipotalámico-neurohipofisaria de vasopresina (cap. 204), la liberación hipotalámico-adenohipofisario-corticosuprarrenal de corticoesteroides (como la cortisona) (cap. 208) y la liberación de angiotensina II por el sistema de la renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (e-fig. 94-5). La noradrenalina se une a los receptores α_1, la vasopresina a los receptores V1a y la angiotensina II a los receptores para la angiotensina II del músculo liso para estimular la vasoconstricción mediada por el calcio. La cortisona modula la densidad de los receptores α_1. Las deficiencias en cada uno de estas concentraciones hormonales y la inhibición de los receptores pertinentes (como el V1a) explican, en parte, la necesidad de que los vasopresores, como la noradrenalina (primera línea) y la adrenalina, la vasopresina y posiblemente la angiotensina II (segunda línea), aumenten el tono vascular, produciendo una vasoconstricción en los pacientes que no respondan a la reposición de volumen.

Inmunodepresión y apoptosis de las células inmunitarias y epiteliales

El shock séptico puede iniciar un estado de inmunodepresión que puede superar la respuesta proinflamatoria que comienza poco después del inicio del shock séptico y puede ser mortal. Los pacientes se mueven a una velocidad diferente a través del equilibrio entre los estados proinflamatorio y antiinflamatorio/inmunodeprimido, lo cual probablemente explique la amplia variabilidad en la progresión clínica y la recuperación del shock séptico. La regulación humoral, celular y neural de la inmunidad ocasiona una inmunodepresión. La inmunodepresión se delata por la anergia, la linfopenia, la disminución de la concentración de CD4, la hipotermia y la infección nosocomial (e-fig. 94-6). La disfunción multiorgánica podría constituir un fenotipo inmunodeprimido debido a la apoptosis de células inmunitarias (linfocitos B y T, así como células dendríticas), epiteliales y endoteliales. Los linfocitos T $CD4^+$ activados evolucionan hacia un fenotipo proinflamatorio T_H1 (TNF-α, IL-1β) o antiinflamatorio T_H2 (IL-4, IL-10). La septicemia da lugar a la migración de un fenotipo T_H1 hacia un fenotipo T_H2; por ejemplo, la elevación persistente de la IL-10 se asocia a un mayor riesgo de muerte. La inmunodepresión también se instaura por la apoptosis de los linfocitos. Las citocinas proinflamatorias, los linfocitos B y T activados, y los glucocorticoides inducen una apoptosis de los linfocitos, mientras que el TNF-α y las endotoxinas inducen la apoptosis de las células epiteliales pulmonares e intestinales. Otras características tardías del shock séptico son la expansión de los linfocitos T reguladores y de las células mielocíticas supresoras, un descenso de la inflamación y, sin embargo, una fagocitosis anómala. El nervio vago activa el nervio esplénico, haciendo que los linfocitos T $CD4^+$ liberen acetilcolina, que atenúa aún más la inflamación.

Los pacientes sépticos pueden dividirse en subgrupos según las firmas transcriptómicas en la sangre y las diferencias clave en la expresión génica relacionadas con la inmunodepresión.[4] Estos subgrupos pueden responder de forma diferente a tratamientos como los corticoesteroides, lo que allana el camino para los abordajes de la medicina personalizada en el shock séptico.

La muerte por enfermedad infecciosa parece tener un componente hereditario. La septicemia es un ejemplo claro de una enfermedad poligénica relacionada con la interacción entre varios genes y una agresión ambiental (infección). Los polimorfismos de un solo nucleótido de las citocinas (TNF-α, IL-6, IL-10), los factores de coagulación (proteína C, fibrinógeno β), la vía de las catecolaminas (receptor adrenérgico β) y los genes de la inmunidad innata (CD14, TLR-1, TLR-2) se han asociado de una manera variable a un mayor riesgo de muerte por septicemia. Hasta la fecha, ninguno de estos hallazgos ha evolucionado hasta convertirse en biomarcadores diagnósticos ni pronósticos de utilidad clínica.

Disfunción cardiovascular

Las características principales de la disfunción cardiovascular en el shock séptico comprenden la vasodilatación, la hipovolemia, la disminución de la contractilidad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

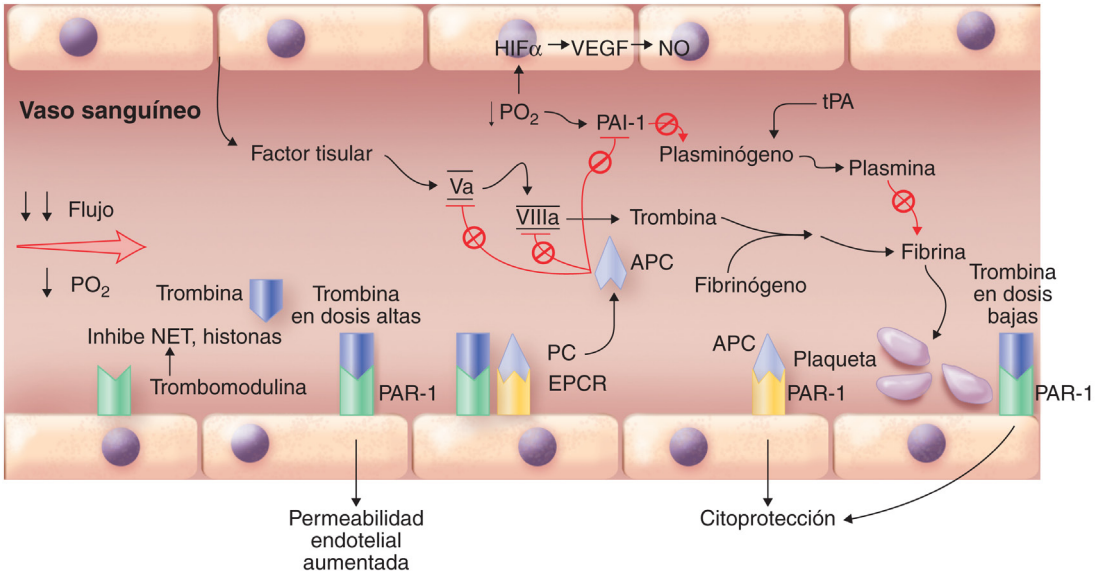

E-FIGURA 94-4. **Respuesta procoagulante en la septicemia.** La septicemia inicia la coagulación al estimular el aumento del factor tisular por el endotelio. Los receptores activados por proteasas (PAR), en especial el PAR-1, vinculan las respuestas inflamatorias y de coagulación a la septicemia. La activación de los factores Va y VIIIa determina la formación de la trombina α, que convierte el fibrinógeno en fibrina. La fibrina se une a las plaquetas que se adhieren a las células endoteliales, lo que forma trombos microvasculares. Los trombos microvasculares amplifican la lesión por la liberación de mediadores y por la obstrucción microvascular, que causa una isquemia distal y una hipoxia tisular. En condiciones normales, los anticoagulantes naturales –proteína C (PC), proteína S (PS), antitrombina e inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI)– mitigan la coagulación, mejoran la fibrinólisis y eliminan los microtrombos. La trombina α se une a la trombomodulina en las células endoteliales y así activa la unión de la PC al receptor endotelial para PC (EPCR). La PC forma un complejo con su cofactor PS. La unión de la PC al EPCR aumenta la activación de la PC hacia PC activada (APC). La APC inactiva mediante proteólisis los factores Va y VIIIa y disminuye la síntesis del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1). La septicemia disminuye las concentraciones de PC, PS, antitrombina y TFPI. Los lipopolisacáridos y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) disminuyen la trombomodulina y el EPCR, con lo que se reduce la activación de la PC. La unión al PAR-1 de la proteína C activada y la trombina en cantidad baja resulta cito-protectora, mientras que la estimulación del PAR-1 por la trombina en cantidad alta aumenta la permeabilidad endotelial. Los lipopolisacáridos y el TNF-α también inhiben el PAI-1, por lo que la fibrinólisis se inhibe. HIFα, factor α inducible por la hipoxia; NO, óxido nítrico; tPA, activador del plasminógeno tisular; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

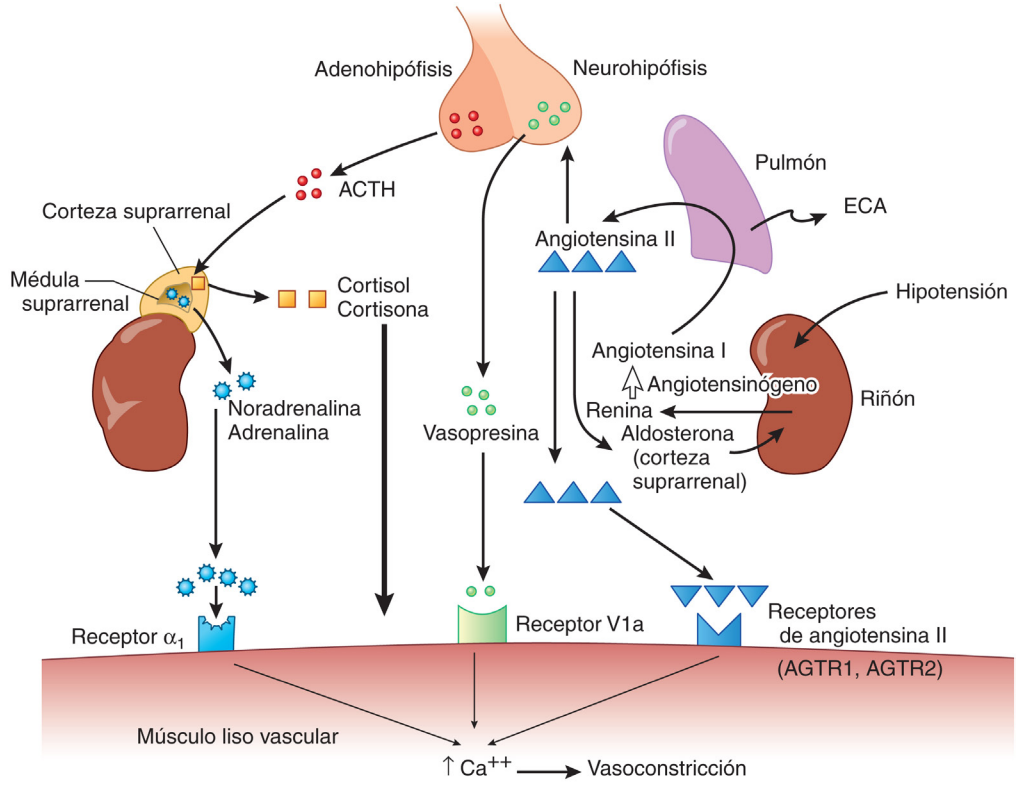

E-FIGURA 94-5. **Respuesta endocrina y tratamientos en el shock séptico.** La interacción compleja de varios ejes endocrinos esenciales en el shock séptico abarca: 1) la liberación de noradrenalina y adrenalina desde la médula suprarrenal; 2) la liberación de corticotropina (ACTH) desde la adenohipófisis, con la estimulación posterior de la síntesis y libera-ción de cortisona y cortisol por la corteza suprarrenal; 3) la liberación de vasopresina desde la neurohipófisis, y 4) la liberación de renina (en respuesta a la hipotensión) desde el riñón. La renina es convertida en angiotensina I por el angiotensinógeno (liberado por el hígado), y luego la angiotensina I se transforma en angiotensina II por la enzima conversora de la angiotensina (ECA) en los pulmones. La angiotensina II aumenta la síntesis y la liberación de aldosterona en la corteza suprarrenal y la aldosterona aumenta la retención de sodio en el riñón. La angiotensina II también aumenta la liberación de vasopresina. La noradrenalina y la adrenalina se unen a los receptores adrenérgicos α_1; la vasopresina, a los receptores V1a, y la angiotensina II, a los receptores para la angiotensina II (AGTR1 y AGTR2), todos ellos en el músculo liso vascular. Después de la unión de los ligandos, la transducción de señales intracelulares aumenta el calcio intracelular, lo que provoca una contracción del músculo liso vascular y una vasoconstricción. Los corticoesteroides tienen efectos cardiovasculares complejos que se comprenden de manera incompleta, pero abarcan la modulación de la densidad de los receptores α_1 y otras acciones que aumentan rápidamente la capacidad de respuesta a las catecolaminas, como la noradrenalina. Por esta razón, gran parte del tratamiento del shock séptico, como las infusiones de noradrenalina, vasopresina y posiblemente angiotensina II, así como la administración de hidrocortisona, se basa en los ejes endocrinos y en los efectos fisiopatológicos del shock séptico en la función endocrina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

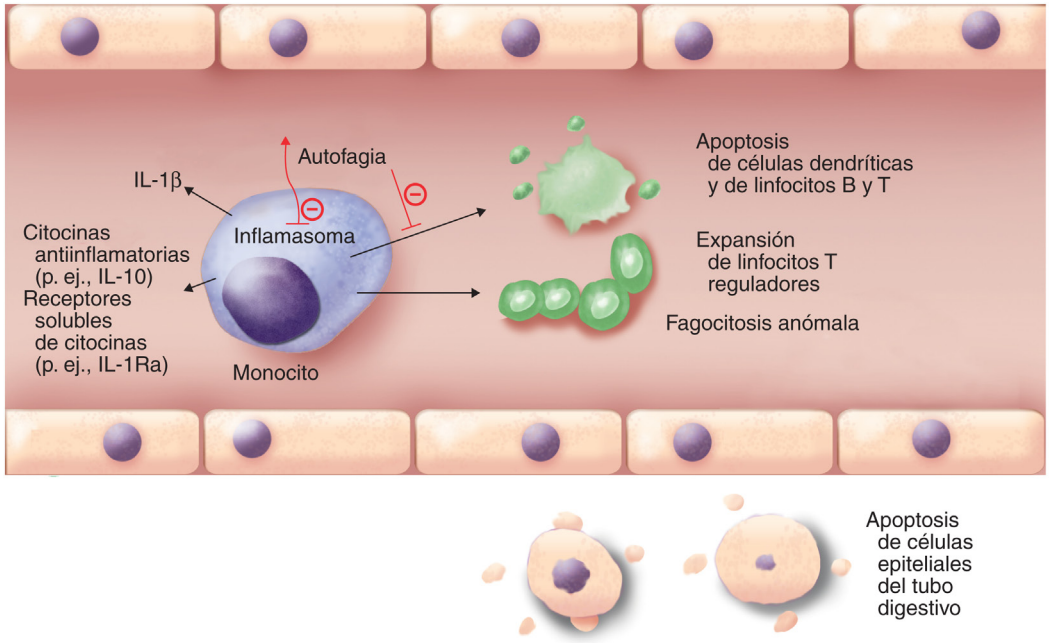

E-FIGURA 94-6. Inmunodepresión en la septicemia. Los monocitos liberan citocinas antiinflamatorias, como la IL-10, y receptores para citocinas solubles antiinflamatorias, como el IL-1Ra. Los monocitos también inducen la apoptosis de las células dendríticas y de los linfocitos B y T, y estimulan asimismo la expansión de los linfocitos T reguladores, aparte de alterar la fagocitosis. La inducción de autofagia es fundamental para la supervivencia y la diferenciación de los monocitos, y también inhibe la apoptosis de los monocitos y otras células. Los monocitos y los macrófagos también aprovechan la autofagia para inhibir la activación del inflamasoma y así limitar la síntesis y liberación de la IL-1β madura. IL, interleucina; IL-1Ra, antagonista del receptor para la interleucina 1.

ventricular y el aumento de la permeabilidad vascular. La perfusión inadecuada y la hipoxia de los tejidos son las manifestaciones cardinales de todos los tipos de shock. Las concentraciones periféricas de catecolaminas aumentan de forma drástica en el shock séptico, pero la vasodilatación periférica indica una disminución de la respuesta a estos vasoconstrictores endógenos. La vasodilatación en la septicemia está mediada, sobre todo, por el aumento en la síntesis de óxido nítrico y prostaciclina. El óxido nítrico se eleva por el efecto de una sintasa de óxido nítrico independiente del calcio inducida por la interacción entre las endotoxinas y las células endoteliales vasculares. La prostaciclina es liberada por las células endoteliales en respuesta tanto a las endotoxinas como a las citocinas inflamatorias. La adrenomedulina, una hormona vasodilatadora polivalente y sustancia cardiodepresora, se eleva en el shock séptico. Al principio del shock séptico, la mayoría de los pacientes muestran una taquicardia sinusal y, por definición, la necesidad de vasopresores debido a la disminución de la presión arterial (sistólica < 90 mmHg, descenso ≥ 40 mmHg de la presión sistólica inicial, o presión arterial media < 65 mmHg; v. tabla 94-1). El shock séptico es la forma clásica de shock distributivo (cap. 92), y se caracteriza por un aumento de la presión del pulso (pulsos saltones), una disminución de la resistencia vascular sistémica (piel caliente y enrojecida) y una hipovolemia funcional (presión venosa yugular baja). El shock distributivo presupone una distribución anómala del flujo sistémico, en la que alternan áreas de bajo flujo (y baja saturación venosa de oxígeno) con otras de alto flujo (y alta saturación venosa de oxígeno). No obstante, alrededor de un tercio de los pacientes con shock séptico presentan inicialmente hallazgos más típicos del shock hipovolémico (presión venosa central baja, saturación venosa central de oxígeno baja y extremidades frías y mal perfundidas), porque las manifestaciones clínicas dependen del estadio y la gravedad del shock séptico, así como de la cantidad de líquidos que se haya administrado. Después de la reposición de líquidos, los pacientes suelen manifestar los rasgos clínicos y hemodinámicos característicos del shock distributivo clásico.

El volumen vascular y la precarga ventricular suelen disminuir en el shock séptico temprano por varias razones. En primer lugar, los pacientes muestran un descenso de la volemia debido a la disminución del aporte de líquidos y al aumento de las pérdidas de líquidos como consecuencia de la fiebre, los vómitos y la diarrea en caso de enfermedad digestiva. En segundo lugar, la pérdida de líquidos del espacio intravascular al intersticial (fuga capilar) se debe a mediadores que inducen una lesión endotelial generalizada, que aumenta la permeabilidad capilar. La mayor permeabilidad capilar determina la pérdida de líquidos edematosos ricos en proteínas por el espacio intersticial. El aumento de la permeabilidad vascular agudiza las fugas vasculares transparietales para cualquier presión hidrostática transparietal dada, con lo que se genera un círculo vicioso. Los pacientes más enfermos tienen un aumento mayor de la permeabilidad endotelial, pero sufren mayores pérdidas de líquidos a terceros espacios, así que necesitan más aporte de líquidos. Sin embargo, si el aporte de líquidos eleva la presión hidrostática transparietal, aunque sea de manera discreta, los pacientes más enfermos presentarán una mayor fuga de líquido hacia los tejidos, con más edema orgánico, disfunción orgánica y mortalidad.

En el pulmón, el aumento de la permeabilidad capilar es un componente clave del SDRA (cap. 90). La precarga ventricular también disminuye en el shock séptico debido a la dilatación venosa inducida por mediadores, como el óxido nítrico. La dilatación venosa aumenta la capacidad venosa y el descenso relativo del volumen, lo que agrava el descenso absoluto del volumen. La poscarga ventricular se reduce debido a la excesiva liberación de vasodilatadores potentes, como el óxido nítrico, la prostaglandina I_2, el difosfato de adenosina y otros.

Además de la vasodilatación anómala, los pacientes presentan una vasoconstricción microvascular concomitante. La vasoconstricción microvascular podría no manifestarse en la clínica o causar una hipoxia tisular, que se detecta por el aumento de las concentraciones arteriales de lactato. La vasoconstricción microvascular se debe al aumento de noradrenalina, tromboxanos y otros vasoconstrictores locales. La hipoxia focal inducida por la vasoconstricción microvascular se exacerba con la obstrucción microvascular por las plaquetas y los leucocitos.

El desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno altera la relación global entre el aporte y el consumo de oxígeno. En condiciones normales, el consumo de oxígeno no depende del aporte dentro de un intervalo amplio. Cuando el aporte de oxígeno disminuye por debajo de un nivel crítico, el consumo de oxígeno disminuye, y aparece en un estado en el que el consumo de oxígeno depende de su aporte. A niveles inferiores al nivel crítico de aporte de oxígeno, el lactato sanguíneo aumenta como consecuencia de la hipoxia tisular, lo que explica, en parte, por qué una concentración sérica elevada de lactato es un componente del diagnóstico de shock séptico. La implicación clínica es que el aporte de oxígeno debe incrementarse por encima del nivel crítico (p. ej., aumentando el gasto cardíaco mediante la reposición de volumen, la infusión de dobutamina o la transfusión de eritrocitos).

La función cardiovascular se altera aún más en el shock séptico por la disminución de la contractilidad ventricular.[5] Pocos minutos después de reconocer a las bacterias, los miocardiocitos secretan citocinas proinflamatorias y quimiocinas que reclutan células inflamatorias. Los miocardiocitos expresan, simultáneamente, la molécula de adhesión a la superficie celular ICAM-1, que interactúa con los filamentos intracelulares de actina reduciendo la eficiencia contráctil. La disminución de la contractilidad ventricular puede ser difícil de detectar en clínica y solo se diagnostica mediante una exploración hemodinámica o ecocardiográfica. Numerosos mediadores circulantes de la septicemia, entre ellos las endotoxinas, las citocinas (p. ej., IL-6, TNF-α) y el óxido nítrico (liberado de manera local en la circulación coronaria), disminuyen la contractilidad. Las endotoxinas emiten señales a través de los TLR para aumentar la expresión de proteínas, por ejemplo, dos pequeñas moléculas reguladas por el calcio (S110A8 y S100A9), que determinan un descenso en el flujo de calcio dependiente de un receptor de los productos terminales de la glucación avanzada (RAGE), con lo que disminuye la fracción de eyección. La isquemia coronaria secundaria a la obstrucción microvascular es otro mecanismo de disminución de la contractilidad.

En las fases iniciales del shock séptico, los pacientes que finalmente sobreviven presentan un mayor volumen telediastólico en el ventrículo izquierdo que les ayuda a mantener el gasto cardíaco a pesar de la menor contractilidad. Por el contrario, quienes no sobreviven no aumentaron el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, con lo que se alteró el gasto cardíaco. En algunos pacientes con shock séptico, el SDRA concomitante causa una hipertensión pulmonar secundaria, que aumenta la poscarga del ventrículo derecho y desplaza el tabique interventricular de la derecha hacia la izquierda. Este desplazamiento septal disminuye el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo y limita aún más el gasto cardíaco.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes en shock séptico tienen una presión sistólica de 100 mmHg o menos, a menudo acompañada de una frecuencia respiratoria elevada (> 22/min) o un estado mental alterado. Alrededor del 80% de los pacientes tienen fiebre, pero también puede observarse una temperatura normal o incluso una hipotermia (en un 20% de los casos). En la presentación inicial, el foco infeccioso puede ser evidente, sobre todo si los pacientes tienen manifestaciones anteriores de un foco específico de infección, como una neumonía o una infección de la zona quirúrgica, o permanecer oculto.

La disfunción cardiovascular en el shock séptico se caracteriza por una disminución de la precarga (debido a la disminución del consumo, la pérdida de líquidos, los terceros espacios derivados del aumento de la permeabilidad y la dilatación venosa), una disminución de la poscarga y, a menudo, una disminución de la contractilidad ventricular. La disminución del volumen ventricular se detecta en la clínica por la presión venosa yugular baja y desde la perspectiva hemodinámica por la disminución de la presión venosa central. La resistencia del ventrículo izquierdo, o poscarga, también suele disminuir, y se detecta en la clínica por la piel caliente y enrojecida, y en el estudio hemodinámico por la disminución de la resistencia vascular sistémica.

DIAGNÓSTICO

La evaluación inicial de un paciente en estado crítico debe centrarse en las vías respiratorias (necesidad de intubación), la respiración (frecuencia respiratoria, dificultad respiratoria, pulsioximetría), la circulación (frecuencia cardíaca, presión arterial, presión venosa yugular, perfusión cutánea) y el comienzo rápido de la reanimación necesaria (fig. 94-1).[6] La gasometría arterial y las concentraciones de lactato son útiles, en particular porque la elevación del lactato representa un componente del diagnóstico clínico del shock séptico.

La exploración posterior tiene por objeto determinar el foco infeccioso y el estado de la función orgánica. Indican una neumonía (cap. 85) la tos, los esputos y la dificultad respiratoria; indica un empiema (cap. 86) el dolor torácico pleurítico. Los signos de peritonitis (cap. 128), una masa abdominal (cap. 118) y la sensibilidad (cap. 141) indican una septicemia abdominal (cap. 118). La pielonefritis (cap. 263) parece probable en los pacientes con disuria y dolor en la palpación en el ángulo costovertebral. La evaluación de la piel en busca de eritema (celulitis), eritema en el lugar del acceso vascular (septicemia de la vía), sensibilidad (fascitis necrosante; cap. 271), crepitación (mionecrosis anaerobia), y petequias y púrpura (meningococemia; cap. 274) puede ser esclarecedora. La cefalea, la rigidez del cuello y los signos de meningitis hacen sospechar una meningitis (cap. 381). Los signos de focalidad neurológica son compatibles con un absceso cerebral (cap. 382).

Entre los análisis de laboratorio útiles para identificar el foco de la infección se encuentran los cultivos y las tinciones de Gram pertinentes (sangre, esputo, orina, líquidos y líquido cefalorraquídeo). Los hemocultivos son positivos en alrededor del 30 al 40% de los pacientes con shock séptico, pero lo son con un tercio menos de frecuencia si se administraron antibióticos antes de extraer los cultivos.[7] En los pacientes con cultivos negativos, la secuenciación metagenómica dirigida a un gen ARN puede encontrar un microorganismo patógeno probable en cerca del 40% de los casos.[8] La radiografía de tórax facilita el diagnóstico de la neumonía, el empiema y el síndrome de dificultad respiratoria aguda.

La visualización directa del corazón mediante ecocardiografía transtorácica en la cabecera de la cama permite estimar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de inmediato. Esta técnica también se utiliza para evaluar el volumen intravascular (se diagnostica por el colapso de la vena cava inferior) y la disfunción valvular. Los signos ecocardiográficos de disminución de la contractilidad ventricular comprenden una disminución de las fracciones de eyección de los ventrículos derecho e izquierdo, y el aumento de los volúmenes telediastólico y telesistólico. En las fases tempranas del shock séptico, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuye, y se mantiene baja en los que no sobreviven. Entre los supervivientes, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo suele retornar a la normalidad en 5-10 días.

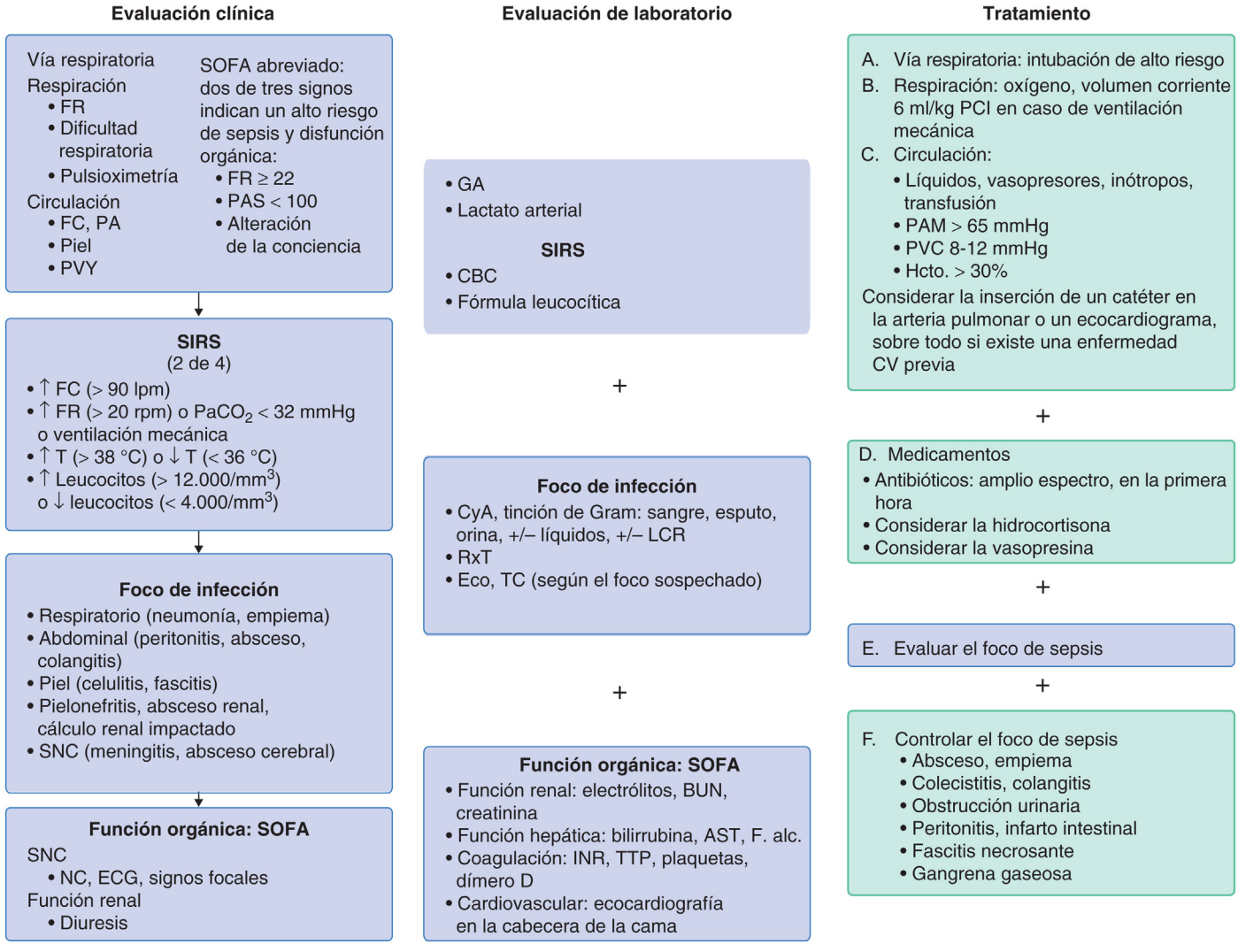

FIGURA 94-1. Algoritmo para la evaluación clínica y de laboratorio y el tratamiento del shock séptico. AST, aspartato aminotransferasa; BUN, nitrógeno ureico en la sangre; CBC, hemograma completo; CV, cardiovascular; CyA, cultivo y antibiograma; Eco, ecografía; F. alc., fosfatasa alcalina; FC, frecuencia cardíaca; FR, frecuencia respiratoria; GA, gasometría arterial; Hcto., hematocrito; INR, índice normalizado internacional; LCR, líquido cefalorraquídeo; NC, nivel de conciencia; PA, presión arterial; $PaCO_2$, presión parcial de dióxido de carbono; PAM, presión arterial media; PCI, peso corporal ideal; PVC, presión venosa central; PVY, presión venosa yugular; RxT, radiografía de tórax; SIRS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; SNC, sistema nervioso central; T, temperatura; TC, tomografía computarizada; TTP, tiempo de tromboplastina parcial.

En un shock séptico temprano, la presión venosa central suele reducirse, pero aumenta en respuesta a la reposición de volumen. Se puede determinar la saturación venosa central de oxígeno, el gasto cardíaco y la presión de llenado ventricular. Se recomienda medir la presión venosa central en los pacientes que requieran vasopresores porque su hipotensión no responda a la fluidoterapia aislada. La presión en la arteria pulmonar suele ser normal, pero a veces se eleva por la hipertensión pulmonar causada por el shock séptico. La presión de oclusión (o de enclavamiento) en la arteria pulmonar suele ser baja antes de la reposición de líquidos, pero resulta normal o elevada si el paciente sufre una cardiopatía de base (p. ej., insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio previo) o si la contractilidad del ventrículo izquierdo se reduce por la septicemia. El gasto cardíaco se encuentra bajo o normal antes de la reposición de líquidos y solo aumenta por encima de lo normal después de la fluidoterapia. Si la reposición de líquidos aumenta la presión venosa central y la presión de oclusión en la arteria pulmonar, pero no se eleva el gasto cardíaco, hay que sospechar una disfunción del ventrículo izquierdo.

Las constantes vitales y el recuento de leucocitos establecen rápidamente si el paciente padece el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. La ecografía y la tomografía computarizada del abdomen están indicadas si se sospecha una septicemia abdominal. Las pruebas de la función renal y hepática y de coagulación permiten evaluar la lesión renal aguda, la disfunción hepática y la coagulopatía asociada a la septicemia, respectivamente. Tras determinar el origen de la septicemia, el clínico debe abordar el control del origen drenando abscesos y empiemas; utilizando intervenciones dirigidas por imagen o intervenciones quirúrgicas abiertas para corregir la obstrucción de la vía urinaria, y operando la peritonitis, el infarto intestinal, la colecistitis, la colangitis, la fascitis necrosante y la gangrena gaseosa.

Diagnóstico diferencial

Los principales diagnósticos diferenciales del shock séptico son la pancreatitis aguda (cap. 130), el síndrome de la dificultad respiratoria aguda (cap. 90), la neumonitis por aspiración (cap. 82), los traumatismos múltiples (cap. 97), la tormenta de citocinas[9] y la operación quirúrgica mayor reciente sin infección (cap. 401). Otras causas de shock distributivo que conviene sopesar son el shock anafiláctico (el angioedema y los habones lo apuntan; cap. 407), el shock medular (traumatismo y paraplejía recientes; cap. 368), la insuficiencia suprarrenal aguda («piel bronceada», hiperpotasemia, alcalosis metabólica; cap. 208) y la insuficiencia hepática aguda o crónica reagudizada (ictericia, ascitis, encefalopatía; cap. 139).

El diagnóstico diferencial del shock séptico debe incluir las demás causas de shock: hipovolémico, cardiógeno y obstructivo (caps. 92 y 93). Los pacientes con un shock hipovolémico (p. ej., por pérdidas intrínsecas o extrínsecas de líquidos, hemorragia) se presentan con antecedentes y signos indicativos de hipovolemia (presión venosa yugular baja) e hipoperfusión cutánea (piel fría y húmeda, cianosis periférica, llenado capilar lento). El shock cardiógeno (p. ej., por infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o cirugía cardiovascular) se sospecha por la anamnesis, los signos de aumento de la presión de llenado (aumento de la presión venosa yugular, crepitaciones, S_3, edema pulmonar, cardiomegalia) y la hipoperfusión cutánea (cap. 93). Algunos pacientes con un infarto agudo de miocardio y shock cardiógeno presentan características de SIRS, con una vasodilatación excesiva sin infección. El shock obstructivo (p. ej., tromboembolia pulmonar [cap. 68], taponamiento cardíaco [cap. 62], neumotórax [cap. 86]) se manifiesta de forma análoga al cardiógeno.

TRATAMIENTO

Tratamiento respiratorio

Todos los pacientes en shock séptico requieren oxígeno al principio y muchos precisan ventilación mecánica, porque el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es la complicación más frecuente del shock séptico.[10] La intubación endotraqueal del paciente en shock séptico puede complicarse por el empeoramiento de la hipotensión, pero un bolo intravenoso de 500 ml

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de solución salina normal antes de la intubación no mejora los resultados en los pacientes críticos sometidos a intubación.[A1] La ventilación protectora del pulmón (ventilación mecánica que minimiza la lesión pulmonar mediante el uso de una combinación de estrategias, incluido un volumen corriente establecido, como de 6 a 8 ml/kg del peso corporal previsto [cuando se utiliza asistencia ventilatoria de volumen ciclado]) disminuye la mortalidad por SDRA (cap. 91).

Los pacientes que reciben ventilación mecánica necesitan una sedación adecuada, pero no excesiva, porque la sedación excesiva empeora la inestabilidad hemodinámica, prolonga la necesidad de ventilación mecánica y aumenta el riesgo de neumonía hospitalaria. La sedación se ajustará por medio de una exploración objetiva. La interrupción diaria de la sedación reduce la duración de la ventilación mecánica y de los cuidados intensivos. El uso de dexmedetomidina para inducir la sedación no mejora los resultados, incluido el *delirium*, en comparación con el propofol.[A2] El destete de la ventilación mecánica se asocia a menudo a una sobrecarga de líquidos por la reposición previa y el descenso de la presión intratorácica. Los pacientes cuyo destete se guíe por las concentraciones de los péptidos natriuréticos cerebrales muestran un destete más rápido y pasan menos días conectados al respirador, porque reciben un tratamiento diurético más radical.

Tratamiento circulatorio

El tratamiento temprano y urgente resulta esencial, pero no es necesario que se alcancen los objetivos específicos de la hemodinámica central o del aporte de oxígeno, ni se precisa la colocación de un catéter venoso central ni la administración de preparados inótropos o transfusiones de sangre.[A3] Los tratamientos habituales persiguen aumentar la perfusión y el aporte de oxígeno a los tejidos a través de un aumento de la presión arterial profundamente reducida, del gasto cardíaco insuficiente y de la saturación baja de oxígeno en la sangre arterial.

El objetivo general es lograr una presión arterial media adecuada (> 65 mmHg) y otros índices de perfusión como la diuresis (> 0,5 ml/kg/h), las concentraciones de lactato en la sangre (< 2 mmol/l), el estado mental y la perfusión cutánea. El criterio de una saturación venosa central de oxígeno superior al 70% o una depuración mínima de lactato del 10% resulta equivalente para evaluar la idoneidad de las medidas terapéuticas tempranas frente al shock séptico y para guiar el tratamiento.[11]

Un objetivo de presión arterial media de 65 a 70 mmHg suele ser tan eficaz como un objetivo de 80 a 85 mmHg[A4] o en comparación con los cuidados habituales.[A5] En los pacientes que padecen SDRA no se observan diferencias en los resultados con el tratamiento mediante un catéter arterial pulmonar frente a un catéter venoso central, por lo que se recomienda la medida y la monitorización de la presión venosa central (PVC) en los pacientes que requieren infusión de vasopresores. Los pacientes cuyo SDRA se controla después de 24 a 48 h con una estrategia conservadora de líquidos (en comparación con una estrategia liberal de líquidos) exhiben una menor duración de la asistencia ventilatoria mecánica y de la estancia en la UCI.

Los líquidos deben administrarse en un volumen adecuado, pero no excesivo. Las estrategias restrictivas y liberales de líquidos dan lugar a una mortalidad similar en los pacientes en shock séptico,[A6,A7] pero el enfoque restrictivo de líquidos requiere protocolos estrictos para identificar y tratar la hipovolemia con el fin de evitar un apoyo vasopresor más prevalente y de mayor duración. Deben administrarse líquidos (30 ml/kg de cristaloide intravenoso, ya sea solución salina al 0,9% o una solución equilibrada como la solución de Ringer lactato) durante las primeras 3 h, seguidos de líquidos adicionales para alcanzar y mantener la presión venosa central en 8-12 mmHg y una perfusión tisular adecuada (p. ej., actividad mental, diuresis). En adultos gravemente enfermos se utilizan a menudo los cristaloides equilibrados en lugar del cloruro sódico debido a las menores tasas de lesión renal aguda, la menor necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal y el menor número de muertes,[A8] pero un reciente ensayo doble ciego que comparaba una solución equilibrada con la salina no encontró diferencias en los resultados en un grupo diverso de pacientes de la UCI, incluido el subgrupo que tenía septicemia.[A9] No hay datos convincentes de que la albúmina resulte mejor que las soluciones cristaloides.[A10] No deben usarse las soluciones de hidroxietilalmidón en el shock séptico. La reposición excesiva de líquidos se asocia a un aumento de la mortalidad por shock séptico, y la elevación de la PVC podría indicar una sobrecarga de líquidos y un mayor riesgo de edema pulmonar. La insuficiencia cardíaca con una fracción de eyección disminuida es frecuente en los pacientes con septicemia,[12] y la administración de cantidades menores de líquidos (es decir, por debajo de los volúmenes recomendados por las directrices) es más segura y no se asocia a ninguna diferencia en la mortalidad ajustada al riesgo en comparación con los pacientes con fracciones de eyección normales.[13]

Deben añadirse vasopresores (p. ej., de primera línea: noradrenalina, de 1 a 50 µg/min; alternativa: adrenalina, de 1 a 30 µg/min) si la presión arterial media es inferior a 65 mmHg a pesar de un aporte de líquidos adecuado,[14] y la administración temprana a la vez que el aporte de líquidos parece mejorar el control temprano del shock séptico, pero no reducir claramente la mortalidad por shock séptico.[A11] La noradrenalina reduce la mortalidad ligera, pero no significativamente más que la dopamina si se utiliza como vasopresor de primera línea en pacientes con shock séptico; sin embargo, la noradrenalina se asocia a una menor cifra de arritmias, sobre todo de fibrilación auricular. La noradrenalina y la vasopresina son similares en cuanto a la prevención del fallo renal agudo en los pacientes con shock séptico.[A12] Estos datos acumulados indican que la noradrenalina es el vasopresor de primera línea preferido en el shock séptico.

Aunque la deficiencia de vasopresina y la disminución de los receptores para la vasopresina resulten habituales en el shock séptico, la infusión de vasopresina en dosis bajas añadida a la noradrenalina no mejora significativamente los resultados de la infusión aislada de noradrenalina en el shock séptico. Puede añadirse vasopresina (hasta 0,03 U/min) en pacientes que no respondan adecuadamente a la noradrenalina para aumentar la presión arterial media y disminuir la dosis de noradrenalina, pero la selepresina (un agonista de la vasopresina) no supone ninguna mejora cuando se añade a la noradrenalina.[A13] No se sabe con certeza si la infusión de vasopresina resulta beneficiosa para los pacientes con un shock menos grave.

La infusión de angiotensina II (20 ng/kg/min al principio, que se aumenta hasta un máximo de 200 ng/kg/min) puede disminuir las necesidades tempranas de noradrenalina y mejorar el componente cardiovascular de la escala SOFA. Sin embargo, no reduce significativamente la mortalidad. El levosimendán, un preparado inótropo y vasodilatador suave con propiedades antiinflamatorias, no proporciona ningún beneficio añadido a los pacientes con un shock séptico.

Algunos pacientes, especialmente los más jóvenes, presentan una taquicardia excesiva que limita el tiempo de llenado diastólico. Los β-bloqueantes intravenosos de acción corta (p. ej., el esmolol iniciado a unos 0,2 µg/kg/min y titulado hasta una frecuencia cardíaca objetivo de 80 a 90 latidos/min) han mostrado resultados alentadores,[A14] pero se necesitan más pruebas antes de recomendar este enfoque para el uso clínico habitual.

En algunos pacientes que sufren un shock séptico, el índice cardíaco es insuficiente, como se refleja en una saturación de oxígeno baja en la sangre venosa mixta a pesar de una elevada presión venosa central (> 12 mmHg) debido a una disfunción cardiovascular subyacente o a una disfunción aguda del ventrículo izquierdo secundaria a la septicemia. En tales pacientes, los médicos pueden considerar el uso de un fármaco inótropo (p. ej., dobutamina, inicialmente de 2 a 5 µg/kg/min y con aumentos hasta 20 µg/kg/min) para aumentar la contractilidad ventricular izquierda y elevar el gasto cardíaco. Sin embargo, la combinación de noradrenalina más dobutamina en el shock séptico se asocia a una mortalidad similar a la observada con la adrenalina sola, sin que se detecten diferencias en cuanto a la disfunción orgánica.

La fiebre es habitual en el shock séptico y puede surtir efectos beneficiosos de resistencia a la infección, pero también aumenta la demanda de oxígeno. La disminución de la fiebre puede reducir la necesidad de vasopresores y posiblemente el riesgo de encefalopatía séptica. El enfriamiento externo durante 48 h para mantener la temperatura corporal central entre 36,5 y 37 °C resulta seguro y podría disminuir la necesidad de vasopresores y la mortalidad a los 14 días. El enfriamiento para reducir la fiebre a valores normales parece especialmente prometedor en los pacientes con un shock séptico febril que reciben dosis altas de vasopresores o preparados inótropos, o que presentan una taquicardia intensa.

Transfusión de eritrocitos

La anemia es habitual en el shock séptico, pero la transfusión de eritrocitos puede aumentar el riesgo de infección hospitalaria y otras complicaciones, por lo que se ha generado un debate en torno al valor de hemoglobina requerido para la transfusión. Un umbral de transfusión de un nivel de hemoglobina de 7 g/dl equivale a un umbral de 9 a 10 g/dl en términos de necesidad de soporte vital o muerte, y un objetivo de este tipo puede disminuir la necesidad de transfusión.[A15] Los eritrocitos más frescos y compatibles disponibles no proporcionan mejores resultados que los eritrocitos habituales a los pacientes en shock séptico.[A16]

Medicamentos

Antibióticos

La administración temprana de antibióticos, idealmente antes de 1 h, es muy recomendable y permite acortar la duración de la administración de antibióticos sin aumentar la resistencia ni la necesidad posterior de antibióticos adicionales.[15] El efecto del meropenem por sí solo sobre la mortalidad y la disfunción orgánica equivale al de la combinación de meropenem y moxifloxacino. La adición de un tratamiento empírico con fluconazol no mejora los resultados en los pacientes en estado crítico sin neutropenia. La infusión continua de antibióticos β-lactámicos da lugar a tasas de curación clínica más elevadas 14 días después de la suspensión de los antibióticos, una consecución más idónea del objetivo farmacocinético/farmacodinámico y un mayor número de días sin respirador en comparación con un bolo intermitente de antibióticos, pero no mejora la supervivencia a los 30 días.[A17]

El foco infeccioso y los microorganismos infectantes del shock séptico no se suelen conocer al principio, y los clínicos a menudo han de seleccionar un régimen antibiótico empírico sin saber los resultados de los cultivos. Una vez obtenidas las muestras adecuadas para el cultivo, un especialista en enfermedades infecciosas guiará la administración en el plazo de 1 h (y teniendo en cuenta factores del huésped, como el estado inmunitario y alérgico) de antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa, que se completará con un control del foco infeccioso basado en un diagnóstico anatómico que podría requerir estudios de imagen (caps. 259 y 260; v. fig. 94-1). El tratamiento antibiótico empírico urgente (tabla 94-2) se guiará por la mayor frecuencia de bacterias grampositivas, la posibilidad de microorganismos resistentes y las características bacteriológicas locales. En un metaanálisis, las eficacias de las monoterapias antibióticas empíricas y del tratamiento antibiótico combinado parecen equivalentes para el tratamiento de la septicemia.[A18]

Los antibióticos de amplio espectro deben utilizarse durante el menor tiempo posible. Si se identifica un microorganismo causante, el régimen antibiótico debe reducirse rápidamente en un plazo de 3 a 5 días para disminuir la aparición de microorganismos resistentes. La duración de los antibióticos debe guiarse por la causa del shock séptico y revisarse periódicamente, pero los pacientes suelen necesitar de 7 a 10 días de tratamiento. En comparación con los cuidados habituales, el uso de antibióticos guiado por la procalcitonina (p. ej., una

reducción ≥ 80% en la concentración de procalcitonina o una concentración ≤ 0,5 µg/l en el día 5 o posterior) en pacientes en estado crítico puede disminuir la duración del tratamiento antibiótico y la hospitalización, pero su efecto sobre resultados más importantes está menos claro.[A19,A20]

Corticoesteroides

Los corticoesteroides administrados antes que los antibióticos parecen disminuir las secuelas neurológicas de la meningitis bacteriana (sobre todo, la neumocócica) (cap. 381). Aunque los corticoesteroides no previenen el shock séptico en los pacientes con septicemia, pero sin shock, la combinación de 50 mg de hidrocortisona intravenosa cada 6 h (200 mg/día) más 50 µg de fludrocortisona (por vía oral a través de sonda nasogástrica) una vez al día durante 7 días puede mejorar la mortalidad por todas las causas al cabo de 90 días en los pacientes con shock séptico.[A21] En comparación, el tratamiento con hidrocortisona (200 mg diarios por vía intravenosa) por sí solo se asocia a una menor duración del shock, pero no a una reducción de la mortalidad a los 90 días,[A22] y no se ha observado ningún beneficio de la combinación de hidrocortisona, vitamina C y tiamina en los ensayos clínicos con asignación aleatoria.[A23,A24] Las directrices actuales sobre la septicemia indican que no se utilicen corticoesteroides si la administración de líquidos y los vasopresores pueden restablecer la estabilidad hemodinámica, pero pueden añadirse dosis bajas de corticoesteroides (200 mg de hidrocortisona al día) o la combinación de hidrocortisona más fludrocortisona si no puede conseguirse la estabilidad hemodinámica. La única excepción es la COVID-19 (cap. 337), para la que los corticoesteroides (p. ej., 6 mg de dexametasona por vía intravenosa una vez al día) disminuyen la necesidad de ventilación y la mortalidad aproximadamente en un 30% en los pacientes que requieren oxígeno.[A25] El entusiasmo suscitado por el tratamiento esteroideo se debe atemperar por el riesgo de complicaciones, como la sobreinfección, la neuromiopatía, la hiperglucemia, la inmunodepresión y la alteración en la cicatrización de las heridas.

Hiperglucemia e insulinoterapia intensiva

La hiperglucemia y la resistencia a la insulina son frecuentes en el shock séptico, pero el tratamiento intensivo con insulina para controlar estrictamente las concentraciones de glucosa en la sangre no es beneficioso en los pacientes de las UCI médicas debido a las tasas significativamente más elevadas de hipoglucemia y quizá a una mayor mortalidad. La insulinoterapia radical para combatir la hiperglucemia que suele acompañar al tratamiento esteroideo no ofrece mejores resultados que el control habitual de la glucosa.

Disfunción renal y diálisis

La lesión renal aguda es una complicación importante del shock séptico debido a su morbilidad, mortalidad y consumo de recursos (fig. 94-2). En los pacientes en estado crítico que sufren una lesión renal aguda, la hemodiálisis (seis sesiones semanales) no resulta mejor que la hemodiálisis tradicional, y el tratamiento sustitutivo intensivo de la función renal tampoco ofrece mejores resultados que el tratamiento estándar en general o en los pacientes con septicemia.

El tratamiento de sustitución de la función renal continuo posiblemente se prefiera a la hemodiálisis intermitente en los pacientes con un shock séptico que continúan con inestabilidad hemodinámica. El uso de citrato regional para la anticoagulación aumenta la vida útil del filtro durante el tratamiento de sustitución de la función renal y reduce el riesgo de hemorragia.[A26]

Se desconoce cuándo debe iniciarse el tratamiento de sustitución de la función renal en los enfermos en estado crítico. Los ensayos más amplios no han mostrado ningún beneficio en la mortalidad cuando este tratamiento se inicia antes que con los criterios estándar.[A27] La oxigenación por membrana extracorpórea venoarterial puede ser beneficiosa en los pacientes con un shock cardiógeno inducido por una septicemia (cap. 93).

La dopamina en dosis bajas (2-4 µg/kg/min) no disminuye la necesidad de soporte renal ni mejora los resultados, y no se recomienda. La acidosis láctica es una complicación asidua del shock séptico, pero la administración de bicarbonato de sodio para combatir la acidosis láctica no mejora la hemodinámica ni la respuesta a los vasopresores.

Otros tratamientos

La profilaxis de la trombosis venosa profunda con heparina de masa molecular baja (HBPM) puede ser superior a la heparina no fraccionada en dosis bajas, porque puede disminuir el riesgo de émbolos pulmonares en los enfermos críticos. La HBPM se recomienda en los pacientes que no presenten una hemorragia activa, una coagulopatía ni una contraindicación para la heparina (v. fig. 94-2). La profilaxis de las úlceras por estrés con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H_2 reduce el riesgo de hemorragia digestiva.

La adición de vitamina C y tiamina no añade beneficios a los corticoesteroides solos,[A28] y, como ya se ha señalado, la combinación de tres fármacos puede no ser mejor que el placebo. La nutrición enteral suele ser más segura y eficaz que la nutrición parenteral total (cap. 198), pero a veces es necesaria la nutrición parenteral total en los pacientes con una septicemia abdominal, recién operados o con un traumatismo. La alimentación trófica inicial, con un aporte del 25% de los requerimientos calóricos normales, proporciona resultados similares a los de la alimentación enteral completa después de la estabilización de los pacientes con un shock séptico. El uso de sedantes, relajantes musculares y corticoesteroides se reducirá al mínimo, porque pueden exacerbar la encefalopatía séptica y la polineuropatía o miopatía de la septicemia. Los pacientes neutropénicos quizá mejoren con el factor estimulante de las colonias de granulocitos (cap. 153). El riesgo de infección hospitalaria disminuye gracias a los antibióticos de espectro reducido, al destete temprano de la ventilación mecánica, y la retirada y el cambio periódicos de los catéteres (cap. 261).

TABLA 94-2 POSIBLES REGÍMENES ANTIBIÓTICOS PARA LOS PACIENTES CON SHOCK SÉPTICO*

FOCO DE SEPTICEMIA	RÉGIMEN ANTIBIÓTICO INICIAL	RÉGIMEN ANTIBIÓTICO ALTERNATIVO
Neumonía adquirida en la comunidad	Cefalosporina de tercera generación (p. ej., 2 g de cefotaxima i.v. cada 6 h; 2 g de ceftriaxona i.v. cada 12 h; 2 g de ceftizoxima i.v. cada 8 h) *más* fluoroquinolona (p. ej., 400 mg de ciprofloxacino i.v. cada 12 h, 750 mg de levofloxacino i.v. cada 24 h, 400 mg de moxifloxacino i.v. cada 24 h) *o* macrólido (500 mg de azitromicina i.v. cada 24 h)	Piperacilina-tazobactam (3,375 g i.v. cada 6 h) *más* fluoroquinolona (p. ej., 400 mg de ciprofloxacino i.v. cada 12 h, 750 mg de levofloxacino i.v. cada 24 h, 400 mg de moxifloxacino 400 i.v. cada 24 h) *o* macrólido (500 mg de azitromicina i.v. cada 24 h)
Neumonía adquirida en el hospital	Vancomicina (15 mg/kg i.v. cada 8-12 h, si hay más riesgo de SARM) *o* linezolid (600 mg i.v. cada 12 h, si hay más riesgo de SARM) *más* carbapenémico (p. ej., 0,5 g de imipenem i.v. cada 6 h *o* 1 g de meropenem i.v. cada 8 h) *más* fluoroquinolona (p. ej., 400 mg de ciprofloxacino i.v. cada 12 h, 750 mg de levofloxacino i.v. cada 24 h)	Fluoroquinolona (400 mg de ciprofloxacino i.v. cada 12 h, 750 mg de levofloxacino i.v. cada 24 h) *más* vancomicina (1,5 g i.v. cada 12 h) *más* piperacilina-tazobactam (3,375 g i.v. cada 6 h) *o* ceftacidima (2 g i.v. cada 8 h) *o* aztreonam (2 g i.v. cada 8 h)
Peritonitis bacteriana espontánea	Ceftriaxona (1 g i.v. cada 12 h)	Moxifloxacino (400 mg i.v. cada 24 h)
Perforación gastrointestinal	Piperacilina-tazobactam (3,375 g i.v. cada 6 h) *o* carbapenémico (p. ej., 0,5 g de imipenem i.v. cada 6 h, 1 g de meropenem i.v. cada 8 h)	Cefepima (1 g i.v. cada 8 h) *más* metronidazol (500 mg i.v. cada 8 h) *o* Metronidazol (500 mg i.v. cada 8 h) *más* fluoroquinolona (p. ej., 400 mg de ciprofloxacino i.v. cada 12 h)
Vía urinaria	Cefalosporina de tercera generación (p. ej., 2 g de cefotaxima i.v. cada 6 h, 2 g de ceftriaxona i.v. cada 12 h o 2 g de ceftizoxima i.v. cada 8 h)	Ampicilina (2 g i.v. cada 4 h) *más* gentamicina (1,5 mg/kg i.v. cada 8 h) *o* ertapenem (1 g i.v. cada 24 h, si hay BLEE)
Fascitis necrosante	Vancomicina (15 mg/kg i.v. cada 8-12 h) *más* piperacilina-tazobactam (3,375 g i.v. cada 6 h) *más* clindamicina (600 mg i.v. cada 8 h)	Vancomicina (15 mg/kg i.v. cada 8-12 h) *más* ciprofloxacino (400 mg i.v. cada 12 h) *más* clindamicina (600 mg i.v. cada 8 h)
Bacteriemia primaria (huésped normal)	Piperacilina-tazobactam (3,375 g i.v. cada 6 h) *más* vancomicina (1,5 g i.v. cada 12 h)	Carbapenémico (p. ej., 0,5 g de imipenem i.v. cada 6 h, 1 g de meropenem i.v. cada 8 h) *más* vancomicina (1,5 g i.v. cada 12 h)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 94-2 POSIBLES REGÍMENES ANTIBIÓTICOS PARA LOS PACIENTES CON SHOCK SÉPTICO* *(cont.)*

FOCO DE SEPTICEMIA	RÉGIMEN ANTIBIÓTICO INICIAL	RÉGIMEN ANTIBIÓTICO ALTERNATIVO
Bacteriemia primaria (consumidores de drogas por vía intravenosa)	Vancomicina (1,5 g i.v. cada 12 h) *más* fluoroquinolona (p. ej., 400 mg de ciprofloxacino i.v. cada 12 h)	Piperacilina-tazobactam (3,375 g i.v. cada 6 h) *más* vancomicina (1,5 g i.v. cada 12 h)
Infección del torrente sanguíneo relacionada con el catéter (CR-BSI)	Vancomicina (1,5 g i.v. cada 12 h) +/− cefepima (2 g i.v. cada 8 h)	Vancomicina (1,5 g i.v. cada 12 h) +/− carbapenémico (p. ej., 0,5 g de imipenem i.v. cada 6 h, 1 g de meropenem i.v. cada 8 h)
Si cocos grampositivos en racimos ≥ 2 hemocultivos	Vancomicina (1,5 g i.v. cada 12 h)	Piperacilina-tazobactam (3,375 g i.v. cada 6 h) *o* ceftacidima (2 g i.v. cada 8 h) *o* aztreonam (2 g i.v. cada 8 h)
Neutropenia febril	Cefepima (2 g i.v. cada 8 h) *más* vancomicina (1,5 g i.v. cada 12 h)	Aztreonam (2 g i.v. cada 8 h) *más* gentamicina (1,5 mg/kg cada 8 h) *o* Cefepima (2 g i.v. cada 8 h) *más* gentamicina (1,5 mg/kg cada 8 h) *o* Piperacilina-tazobactam (3,375 g i.v. cada 6 h) *más* gentamicina (1,5 mg/kg cada 8 h) *o* Carbapenémico (p. ej., 0,5 g de imipenem i.v. cada 6 h, 1 g de meropenem i.v. cada 8 h) *más* gentamicina (1,5 mg/kg cada 8 h) Si alergia a β-lactámicos: Vancomicina (1,5 g i.v. cada 12 h) *más* gentamicina (1,5 mg/kg cada 8 h) *más* ciprofloxacino (400 mg i.v. cada 12 h)
Meningitis bacteriana	Ceftriaxona (2 g i.v. cada 12 h) *más* ampicilina (3 g i.v. cada 6 h) *más* vancomicina (1,5 g i.v. cada 12 h) *más* dexametasona (0,15 mg/kg i.v. cada 6 h durante 2-4 días)	Cocos grampositivos: vancomicina (1,5 g i.v. cada 12 h) *más* ceftriaxona (2 g i.v. cada 12 h) Diplococos gramnegativos: cefotaxima (2 g i.v. cada 4-6 h) o ceftriaxona (2 g i.v. cada 12 h) Bacilos grampositivos: ampicilina (3 g i.v. cada 6 h) *más* gentamicina (1,5 mg/kg i.v. cada 8 h) Bacilos gramnegativos: ceftacidima (2 g i.v. cada 8 h) *más* gentamicina (1,5 mg/kg i.v. cada 8 h) *o* cefepima (1 g i.v. cada 8 h) Todo lo anterior *más* dexametasona (0,15 mg/kg i.v. cada 6 h durante 2-4 días)
Celulitis†	Grave: Vancomicina (1,5 g i.v. cada 12 h) *más* piperacilina-tazobactam (3,375 g i.v. cada 6 h)	Moderada: Cefazolina (1-2 g i.v. cada 8 h) *o* ceftriaxona (2 g i.v. cada 12 h) *o* clindamicina (600 mg i.v. cada 8 h)

*La mayoría de las dosis de antibióticos se deben ajustar si hay disfunción hepática o renal. Algunos antibióticos requieren un ajuste basado en sus concentraciones (p. ej., gentamicina). Al seleccionar un medicamento, considere cuidadosamente los antecedentes de alergia a los antibióticos (en especial a la penicilina) del paciente.
†Evalúe la fascitis necrosante y considere la consulta con el cirujano; eleve la extremidad.
BLEE, microorganismos gramnegativos, incluidos los que producen β-lactamasas de espectro extendido (BLEE); i.v., intravenoso; SARM, *S. aureus* resistente a la meticilina.

PREVENCIÓN

Las medidas para prevenir la septicemia son, entre otras, el lavado de manos del cuidador antes y después del contacto con el paciente, la elevación de la cabecera de la cama para ayudar a prevenir la aspiración, las técnicas estériles para la inserción de los catéteres y, posiblemente, el uso de catéteres impregnados de antibióticos. La infección también se puede prevenir empleando sitios nuevos para los cambios de catéter, así como aislando a los pacientes con microorganismos resistentes y a los pacientes con una inmunodepresión grave.

Para evitar que la septicemia evolucione hacia un shock séptico, se requiere un diagnóstico temprano y medidas terapéuticas radicales.[16] Los antibióticos intravenosos tempranos (en menos de 1 h),[17] la administración de líquidos y la ventilación protectora de los pulmones son tratamientos críticos al principio del shock séptico (tabla 94-3). En los pacientes con una neumonía grave adquirida en la comunidad (cap. 85), la hidrocortisona (200 mg intravenosos diarios durante 4-8 días) puede reducir la necesidad de vasopresores.[A29]

PRONÓSTICO

La supervivencia y la calidad de vida después del alta hospitalaria tras un shock séptico siguen siendo más desfavorables de las esperadas durante al menos los siguientes 10 años. Así, por ejemplo, la mortalidad a los 28 días del shock séptico se aproxima al 20% en los centros académicos, donde es costumbre el inicio temprano de los tratamientos adecuados (sobre todo, antibióticos).[18] Las muertes en las primeras 72 h suelen deberse a un shock séptico rebelde a pesar las medidas progresivas de soporte vital. Las muertes diferidas (después del tercer día) obedecen, de ordinario, a una disfunción multiorgánica, a una infección hospitalaria o a ambas. El número de órganos con disfunción es un indicador de mal pronóstico, en particular en los pacientes que no mejoran o sufren una disfunción orgánica progresiva. Otros marcadores de pronóstico sombrío son la demora en las medidas de reposición de líquidos y de tratamiento con antibióticos, la edad avanzada, las enfermedades crónicas concomitantes subyacentes, las enfermedades críticas más graves, la elevación del lactato arterial y la necesidad de dosis altas de vasopresores. Los pacientes con un episodio de lesión renal aguda durante el shock séptico también muestran una supervivencia a largo plazo significativamente menor que quienes no lo sufren.

El creciente número de supervivientes del shock séptico pone de relieve la importancia de las secuelas a largo plazo, como depresión, disfunción cognitiva y trastorno por estrés postraumático. Los supervivientes del shock séptico corren un riesgo de reingreso hospitalario próximo al 35% durante 6 meses, riesgo mayor que el de los pacientes dados de alta tras un infarto agudo de miocardio, una insuficiencia cardíaca o una enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La calidad de vida suele verse afectada en los supervivientes de un shock séptico. Así, algunos supervivientes de un shock séptico acompañado de SDRA (cap. 90) muestran una disfunción neuromuscular (debilidad) y una disnea de esfuerzo u otra disfunción orgánica persistente. Por desgracia, en un ensayo de tratamiento más intensivo después del alta, comparado con el tratamiento habitual, no se advirtieron diferencias en la calidad de vida relacionada con la salud mental.[A30]

B. Respiración: oxígeno, con un volumen corriente de 6 ml/kg PCI en caso de ventilación mecánica.
Destete conforme al protocolo de ARDSNet (caps. 90 y 91)

C. Circulación
- Líquidos, vasopresores, inótropos, transfusión; los objetivos son:
  - PAM > 65 mmHg
  - PVC 8-12 mmHg
  - Hb 70-90 g/l

Considerar la inserción de un catéter en la arteria pulmonar o un ecocardiograma, sobre todo si existe una enfermedad CV previa; los objetivos son:
- Presión de enclavamiento 8-15 mmHg
- Índice cardíaco: normal o elevado

D. Medicamentos:
- Antibióticos: espectro reducido frente a la causa de la infección

Considerar:
- Hidrocortisona (v. texto): hidrocortisona, 50 mg por vía intravenosa cada 6 h diariamente durante 7 días
- Vasopresina, 0,01-0,03 U/min por vía intravenosa

Soporte orgánico adicional
- Función renal: reemplazo renal continuado
- Profilaxis de la TVP (p. ej., heparina de bajo peso molecular [p. ej., dalteparina, 5.000 UI por vía subcutánea cada día])
- Profilaxis de las úlceras de estrés: IBP (p. ej., pantoprazol, 40-80 mg por vía intravenosa una o 2 veces al día) o antagonistas H_2 (p. ej., ranitidina, 50 mg por vía intravenosa cada 8 h)
- Nutrición: se prefiere la enteral
- Sedación: intermitente con despertar diario

FIGURA 94-2. Apoyo crítico continuo y tratamiento en el shock séptico. ARDSNet, National Institute of Health Acute Respiratory Distress Syndrome de EE. UU.; Hb, hemoglobina; IBP, inhibidor de la bomba de protones; NG, nasogástrica; PAM, presión arterial media; PCI, peso corporal ideal; PVC, presión venosa central; TVP, trombosis venosa profunda.

TABLA 94-3 VARIABLES HEMODINÁMICAS, ABREVIATURAS Y VALORES NORMALES

Presión arterial: presión sistólica (PAS) (> 100 mmHg), presión diastólica, presión del pulso, presión arterial media (PAM) (> 65 mmHg)
Presión venosa central (PVC): normal, 6-12 mmHg
Presión arterial pulmonar (PAP): normal, 25/15 mmHg
Resistencia vascular pulmonar (RVP): normal, 150-250 dinas*s/cm^5

$$\left(=\frac{PAP-POAP}{CO}\times 80\right)$$

Presión de oclusión de la arteria pulmonar (POAP) o presión de enclavamiento de la arteria pulmonar (PEAP): normal, 8-15 mmHg
Resistencia vascular sistémica (RVS): normal, 900-1.400 dinas*s/cm^5

$$\left(=\frac{PAP-PVC}{CO}\times 80\right)$$

Gasto cardíaco (CO): normal, 5 l/min
Índice de volumen sistólico ventricular izquierdo (IVSVI): normal, (60-100 g × min/m^2), (SV × [PAM – PEAP] × 0,0136)
Suministro de oxígeno (DO_2): normal, 1 l/min (= CO × [Hb × 1,38 × SaO_2] + [0,003 × PO_2])
Consumo de oxígeno ($\dot{V}O_2$): normal, 250 ml/min (= CO × Hb × 1,38 × [SaO_2 – SvO_2] + [0,003 × (PaO_2 – PvO_2)])
Índice de extracción de oxígeno: normal, 0,23-0,32 (= $\dot{V}O_2/DO_2$)
Las variables hemodinámicas se normalizan a menudo para tener en cuenta las diferentes masas corporales dividiéndolas por el área de superficie corporal (SC)
Índice de resistencia vascular pulmonar (IRVP): normal (= RVP/SC)
Índice de resistencia vascular sistémica (IRVS): normal (= RVS/SC)
Índice cardíaco (IC): normal, 2,5-4,2 l/min/m^2 (= CO/SC)
Índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo (ITSVI): normal (= TSVI/SC)
Índice de liberación de oxígeno (IDO_2): normal, 460-650 ml/min/m^2 (= DO_2/SC)
Índice de consumo de oxígeno ($I\dot{V}O_2$): normal, 95-170 ml/min/m^2 (= $\dot{V}O_2$/SC)
Hb, concentración de hemoglobina en gramos/litro: el valor normal es de 12 a 15 mg/dl en las mujeres y aproximadamente un 10% superior en los hombres

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Russell DW, Casey JD, Gibbs KW, et al. Effect of fluid bolus administration on cardiovascular collapse among critically ill patients undergoing tracheal intubation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;328:270-9.
A2. Hughes CG, Mailloux PT, Devlin JW, et al. Dexmedetomidine or propofol for sedation in mechanically ventilated patients with sepsis. *N Engl J Med*. 2021;384:1424-36.
A3. Rowan KM, Angus DC, Bailey M, et al. Early, goal-directed therapy for septic shock—a patient-level meta-analysis. *N Engl J Med*. 2017;376:2223-34.
A4. Lamontagne F, Day AG, Meade MO, et al. Pooled analysis of higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy septic and vasodilatory shock. *Intensive Care Med*. 2018;44:12-21.
A5. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, et al. Effect of reduced exposure to vasopressors on 90-day mortality in older critically ill patients with vasodilatory hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:938-49.
A6. Shapiro NI, Douglas IS, Brower RG, et al. Early restrictive or liberal fluid management for sepsis-induced hypotension. *N Engl J Med*. 2023;388:499-510.
A7. Meyhoff TS, Hjortrup PB, Wetterslev J, et al. Restriction of intravenous fluid in ICU patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2022;386:2459-70.
A8. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378:829-39.
A9. Zampieri FG, Machado FR, Biondi RS, et al. Effect of intravenous fluid treatment with a balanced solution vs.0. 9% saline solution on mortality in critically ill patients. The BaSICS randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326:818-29.
A10. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8 CD000567.
A11. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, et al. Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER). A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:1097-105.
A12. Nagendran M, Russel JA, Walley KR, et al. Vasopressin in septic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med*. 2019;45:844-55.
A13. Laterre PF, Berry SM, Blemings A, et al. Effect of selepressin vs placebo on ventilator- and vasopressor-free days in patients with septic shock: the SEPSIS-ACT randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:1476-85.
A14. Lee YR, Seth MS, Soney D, et al. Benefits of beta-blockade in sepsis and septic shock: a systematic review. *Clin Drug Investig*. 2019;39:429-40.
A15. Hirano Y, Miyoshi Y, Kondo Y, et al. Liberal versus restrictive red blood cell transfusion strategy in sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care*. 2019;23:262.
A16. Cooper DJ, McQuilten ZK, Nichol A, et al. Age of red cells for transfusion and outcomes in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2017;377:1858-67.
A17. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, et al. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal beta-lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:108-20.
A18. Sjövall F, Perner A, Møller MH. Empirical mono- versus combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis—a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Infect*. 2017;74:331-44.
A19. Kynazopoulou E, Liaskou-Antoniou L, Adamis G, et al. Procalcitonin to reduce long-term infection-associated adverse events in sepsis. A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:202-10.
A20. Meier MA, Branche A, Neeser OL, et al. Procalcitonin-guided antibiotic treatment in patients with positive blood cultures: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Clin Infect Dis*. 2019;69:388-96.
A21. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2018;378:809-18.
A22. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2018;378:797-808.
A23. Moskowitz A, Huang DT, Hou PC, et al. Effect of ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine on organ injury in septic shock: the ACTS randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:642-50.
A24. Sevransky JE, Rothman RE, Hager DN, et al. Effect of vitamin C, thiamine, and hydrocortisone on ventilator- and vasopressor-free days in patients with sepsis: the VICTAS randomized clincial trial. *JAMA*. 2021;325:742-50.
A25. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020;324:1330-41.
A26. Zarbock A, Kullmar M, Kindgen-Milles D, et al. Effect of regional citrate anticoagulation vs. systemic heparin anticoagulation during continuous kidney replacement therapy on dialysis filter life span and mortality among critically ill patients with acute kidney injury. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:1629-39.
A27. The STARRT-AKI Investigators. Timing of initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2020;383:240-51.
A28. Fujii T, Luethi N, Young PJ, et al. Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock: the VITAMINS randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:423-31.
A29. Dequin PF, Meziani F, Quenot JP, et al. Hydrocortisone in severe community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2023; [Epub ahead of print.].
A30. Schmidt K, Schwarzkopf D, Baldwin LM, et al. Long-term courses of sepsis survivors: effects of a primary care management intervention. *Am J Med*. 2020;133:381-5 e5.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Napolitano LM. Sepsis 2018: definitions and guideline changes. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018;19:117-25.
2. Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock. *Lancet*. 2018;46:29-36.
3. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395:200-11.
4. Antcliffe DB, Burnham KL, Al-Beidh F, et al. Transcriptomic signatures in sepsis and a differential response to steroids. From the VANISH randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:980-6.
5. Ravikumar N, Arbaaz Sayed M, Poonsuph CJ, et al. Septic cardiomyopathy: from basics to management choices. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46:100767.
6. Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and septic shock—basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Med Clin North Am*. 2020;104:573-85.
7. Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K, et al. Blood culture results before and after antimicrobial administration in patients with severe manifestations of sepsis: a diagnostic study. *Ann Intern Med*. 2019;171:547-54.
8. Fida M, Wolf MJ, Hamdi A, et al. Detection of pathogenic bacteria from septic patients using 16S ribosomal RNA gene-targeted metagenomic sequencing. *Clin Infect Dis*. 2021;73:1165-72.
9. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med*. 2020;383:2255-73.
10. Maccagnan Pinheiro Besen BA, Tomazini BM, Pontes Azevedo LC. Mechanical ventilation in septic shock. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2021;34:107-12.
11. De Backer D, Cecconi M, Lipman J, et al. Challenges in the management of septic shock: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2019;45:420-33.
12. Urina Jassir D, Chaanine AH, Desai S, et al. Therapeutic dilemmas in mixed septic-cardiogenic shock. *Am J Med*. 2023;136:27-32.
13. Powell RE, Kennedy JN, Senussi MH, et al. Association between preexisting heart failure with reduced ejection fraction and fluid administration among patients with sepsis. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2235331.
14. Russell JA, Gordon AC, Williams MD, et al. Vasopressor therapy in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021;42:59-77.
15. Prescott HC, Seelye S, Wang XQ, et al. Temporal trends in antimicrobial prescribing during hospitalization for potential infection and sepsis. *JAMA Intern Med*. 2022;182:805-13.
16. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med*. 2021;49:e1063-143.
17. Rhee C, Chiotos K, Cosgrove SE, et al. Infectious Diseases Society of America position paper: recommended revisions to the National Severe Sepsis and Septic Shock Early Management Bundle (SEP-1) sepsis quality measure. *Clin Infect Dis*. 2021;72:541-52.
18. Kahn JM, Davis BS, Yabes JG, et al. Association between state-mandated protocolized sepsis care and in-hospital mortality among adults with sepsis. *JAMA*. 2019;322:240-50.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

95

TRASTORNOS DEBIDOS AL FRÍO Y AL CALOR

MICHAEL N. SAWKA Y FRANCIS G. O'CONNOR

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

REGULACIÓN DE LA TEMPERATURA

La temperatura corporal se regula mediante dos procesos paralelos que modifican el equilibrio del calor corporal: el conductual (ropa, protección, actividad física) y el fisiológico (flujo sanguíneo cutáneo, sudoración, escalofríos). Tanto los receptores térmicos periféricos (piel) como los centrales envían impulsos aferentes a un centro integrador del sistema nervioso central (hipotálamo, centro termorregulador), y cualquier desviación entre la variable regulada (temperatura corporal) y una variable de referencia teórica (temperatura de «punto de ajuste») produce una respuesta de pérdida o de conservación del calor.

Normalmente, el ser humano regula la temperatura corporal (central) a 37 °C aproximadamente y las personas sanas aclimatadas pueden tolerar fluctuaciones dentro de un margen estrecho de 35 a 41 °C; la temperatura central fuera de este margen puede provocar morbimortalidad. Según una estimación, alrededor del 8% de la mortalidad mundial puede atribuirse a temperaturas ambientales altas o bajas, y la mortalidad atribuible al frío supera ampliamente a la atribuible al calor en todo el mundo.[1]

No existe una única temperatura central, porque varía en diferentes puntos profundos del cuerpo, durante el reposo y el ejercicio físico, y con diferentes técnicas de medida.[2] La temperatura sanguínea arterial, que es el mejor indicador intervencionista de la temperatura central, es ligeramente menor que la encefálica. El índice incruento más preciso de la temperatura central es la temperatura esofágica, seguida en orden de preferencia por la temperatura rectal, en el tubo digestivo (píldora de telemetría) y oral. La temperatura en el oído (timpánica y en el conducto auditivo) o la temperatura registrada en la arteria temporal no son fiables para una evaluación clínica. La temperatura rectal es la que se recomienda con más frecuencia, por ser fácil de medir y no depender de las condiciones ambientales.

ENFERMEDAD TÉRMICA

DEFINICIÓN

Las enfermedades leves relacionadas con el calor son la miliaria rubra, la lipotimia térmica y los calambres por calor. La enfermedad grave por calor sigue un espectro que oscila entre el agotamiento por calor, la lesión térmica y el golpe de calor.

EPIDEMIOLOGÍA

Las enfermedades causadas por el calor, que están aumentando debido al calentamiento global, son responsables de una considerable morbilidad y mortalidad en el mundo actual.[3] La enfermedad grave por calor se asocia a diversos factores individuales, estados de salud, fármacos y factores ambientales (tabla 95-1). Las enfermedades causadas por el calor provocadas por el ejercicio se encuentran entre las principales causas de muerte en los deportistas jóvenes y su incidencia parece estar aumentando en EE. UU., sobre todo en las poblaciones vulnerables (p. ej., las personas sin hogar).[4] La enfermedad térmica típica causada por temperaturas medioambientales altas sigue siendo un problema relevante, sobre todo en las personas de edad avanzada confinadas en casas sin aire acondicionado.[5] La intoxicación por anticolinérgicos y simpaticomiméticos (cap. 96) puede provocar una hipertermia. La hipertermia maligna (cap. 400) es un trastorno infrecuente que afecta a personas con una predisposición genética La contracción rápida y masiva del músculo esquelético por la exposición a ciertos anestésicos volátiles (sobre todo halotano, sevoflurano, desflurano, isoflurano o enflurano) o relajantes musculares despolarizantes (p. ej., suxametonio) puede desencadenar elevaciones de la temperatura central muy por encima de los 43 °C. Sin embargo, algunos especulan que los trastornos por calor con ejercicio extremo pueden representar un síndrome similar. El síndrome maligno por psicofármacos (cap. 402) es una reacción hipertérmica idiosincrásica causada por la rigidez del músculo esquelético, secundaria al tratamiento psicofarmacológico (p. ej., antipsicóticos, antidepresivos, antieméticos y L-dopa). Tanto la hipertermia maligna como el síndrome maligno por psicofármacos son potencialmente mortales sin diagnóstico inmediato e intervención rápida.

La enfermedad térmica afecta también a personas de riesgo bajo que han tomado precauciones apropiadas respecto a situaciones a las que han estado expuestas en el pasado. Antes, estos casos inesperados se atribuían a la deshidratación (que empeora la termorregulación, y aumenta la hipertermia y el trabajo cardiovascular), pero en la actualidad se sospecha que una exposición previa al calor o un suceso concomitante (p. ej., enfermedad o lesión) pueden hacer que estas personas sean más propensas a una enfermedad grave por calor. Una teoría señala que la lesión o la enfermedad térmica amplifican la respuesta de fase aguda y aumentan la hipertermia del ejercicio, lo que causa una enfermedad por calor grave inesperada. Otra teoría sostiene que una infección anterior produce citocinas proinflamatorias que inactivan la capacidad de las células para protegerse contra el shock térmico.

TABLA 95-1 FACTORES QUE PREDISPONEN A UNA ENFERMEDAD GRAVE POR CALOR

FACTORES INDIVIDUALES
Falta de aclimatación
Baja forma física
Peso corporal excesivo
Deshidratación
Edad avanzada
Edad joven
Polimorfismos del receptor de tipo *toll* 4
ENFERMEDADES
Inflamación y fiebre
Infección viral o bacteriana
Enfermedad cardiovascular
Diabetes mellitus
Gastroenteritis
Erupción cutánea, quemaduras solares y quemaduras previas en grandes zonas de la piel
Convulsiones
Tormenta tiroidea
Síndrome neuroléptico maligno
Hipertermia maligna
Rasgo drepanocítico
Fibrosis quística
FÁRMACOS
Propiedades anticolinérgicas (atropina)
Antiepilépticos (topiramato)
Antihistamínicos
Medicamentos antiparkinsonianos
Glutetimida
Fenotiacinas
Antidepresivos tricíclicos
Anfetaminas, cocaína, éxtasis [3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA)]
Estimulantes ergógenos (p. ej., efedrina, efedra)
Litio
Diuréticos
β-bloqueantes
Etanol
Antiinflamatorios no esteroideos
FACTORES MEDIOAMBIENTALES
Temperatura alta
Humedad alta
Poco movimiento de aire
Falta de sombra
Ola de calor
Ejercicio físico
Ropa pesada
Exposiciones anteriores al calor con afectación

BIOPATOLOGÍA

La temperatura corporal puede elevarse a través de varios mecanismos: exposición al calor ambiental (disipación de calor impedida), ejercicio físico (aumento de producción de calor), fiebre por enfermedad sistémica (punto de ajuste alto con la consiguiente activación de escalofríos) y fármacos (síndrome maligno por psicofármacos e hipertermia maligna). Además, las personas febriles experimentan una elevación notable de la temperatura central cuando se exponen a un ambiente caluroso, el ejercicio físico o ambos. La temperatura y la humedad ambiental, los fármacos y la sobrecarga de calor por ejercicio obligan al sistema cardiovascular a proporcionar más flujo sanguíneo a la piel, donde la sangre se acumula en vasos distensibles y calientes como los de las extremidades. Cuando el flujo sanguíneo se desvía hacia la piel, la disminución de la perfusión de los intestinos y de otras vísceras puede causar una isquemia, una endotoxemia y una agresión oxidativa. Ciertas mutaciones frecuentes del receptor de tipo *toll* 4 se asocian a una hiporrespuesta a las endotoxinas. Además, una temperatura tisular excesivamente alta (shock térmico: > 41 °C) puede producir una lesión tisular directa. La magnitud y la duración del shock térmico determinan si las células responden mediante la adaptación (tolerancia térmica adquirida), la lesión o la muerte (apoptósica o necrótica). El shock térmico, la isquemia y las respuestas inflamatorias sistémicas causan una disfunción celular, una coagulopatía intravascular diseminada y un síndrome de disfunción multiorgánica (e-fig. 95-1). Además, la disminución del flujo sanguíneo encefálico, combinada con una alteración del metabolismo local alterado y una coagulopatía, puede provocar una disfunción del sistema nervioso central.

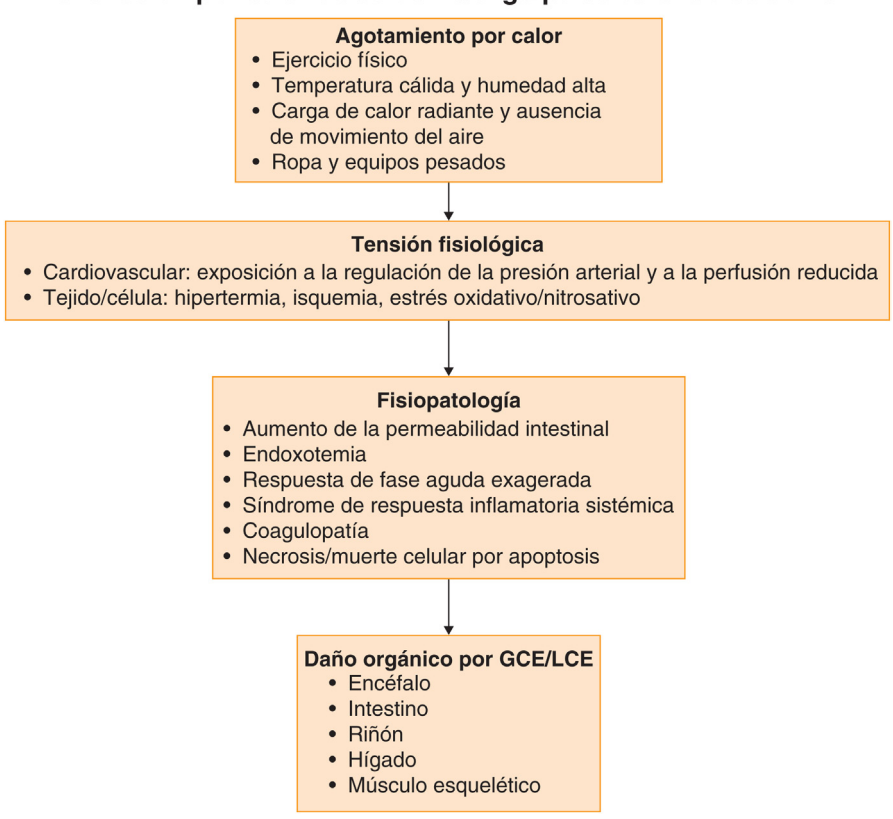

E-FIGURA 95-1. Progresión de la sobrecarga térmica a la lesión por calor de esfuerzo/el golpe de calor de esfuerzo. GCE, golpe de calor de esfuerzo; LCE, lesión por calor de esfuerzo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La enfermedad leve por calor es frecuente y puede reconocerse por sus manifestaciones clínicas. La miliaria rubra (exantema térmico) es consecuencia de la oclusión de los conductos de las glándulas sudoríparas ecrinas y puede complicarse con una infección estafilocócica secundaria. La lipotimia térmica (síncope) se debe a una insuficiencia circulatoria transitoria, como consecuencia de la acumulación de sangre en las venas periféricas, especialmente en las venas cutáneas y de las extremidades inferiores. Los calambres del músculo esquelético se producen con más frecuencia durante y después de un ejercicio intenso y, probablemente, están relacionados con la deshidratación, la pérdida de sodio o potasio y el cansancio neurológico, más que por el propio sobrecalentamiento.

Las enfermedades graves por calor abarcan el golpe de calor, las lesiones por calor y el agotamiento por calor; algunas personas progresan a lo largo de este espectro. Los pacientes sintomáticos (p. ej., mareo, marcha inestable, ataxia, cefalea, confusión, debilidad, cansancio, náusea, vómito, diarrea) precisan una evaluación inmediata del estado mental, la temperatura central (rectal) y otras constantes vitales. Las causas más frecuentes de ingreso hospitalario relacionadas con el calor son los trastornos de los líquidos y los electrólitos (caps. 102 y 103), la lesión renal aguda (cap. 106), la infección de la vía urinaria (cap. 263) y el golpe de calor. Hasta que se demuestre lo contrario, el golpe de calor debe ser el diagnóstico operativo inicial en toda víctima del calor con una alteración del estado mental.

El *agotamiento por calor* se define como síndrome de hipertermia (temperatura en el momento del episodio habitualmente ≤ 40 °C) y debilitamiento, durante o inmediatamente después del ejercicio con calor, acompañado de una disfunción tan solo leve del sistema nervioso central (cefalea, mareo, confusión leve), que desaparece rápidamente con la intervención. Es principalmente un episodio cardiovascular (gasto cardíaco insuficiente), acompañado a menudo de piel caliente sudorosa, deshidratación y colapso.

La *lesión térmica* es una enfermedad de moderada a grave, caracterizada por signos de lesión orgánica (p. ej., hígado, riñón, intestino) y tisular (p. ej., rabdomiólisis) sin síntomas neurológicos suficientes para considerarla un golpe de calor. Por lo general, se asocia a una temperatura corporal por encima de 40 °C.

El *golpe de calor* es una enfermedad grave caracterizada por cambios notables del estado mental, con temperaturas corporales generalmente altas, aunque no siempre, superiores a 40,5 °C.[6] Sin embargo, no todos los pacientes con una temperatura central superior a 40,5 °C padecen una lesión térmica o un golpe de calor, y puede observarse de manera transitoria una temperatura central tan alta después de un ejercicio intenso con calor. Para hacer el diagnóstico de golpe de calor debe tenerse en cuenta todo el cuadro clínico, incluidos el estado mental y las pruebas de laboratorio. La insolación se suele clasificar como clásica o de esfuerzo; la insolación clásica se observa sobre todo en sujetos por lo demás enfermos y comprometidos, y la insolación de esfuerzo se observa durante o después de un ejercicio vigoroso (tabla 95-2).

La insolación grave evoluciona a nivel clínico a través de tres fases distintas, más frecuentes en la insolación por esfuerzo que en la insolación clásica: una fase aguda hipertermoneurológica, una fase hematológico-enzimática y una fase renal-hepática tardía. En la fase aguda hipertermia-neurológica, la elevación acentuada de la temperatura de los tejidos y los órganos se asocia a una disfunción gastrointestinal y del sistema nervioso central. En la fase hematológico-enzimática, las manifestaciones van desde una leve activación de la coagulación y la fibrinólisis hasta una grave coagulación intravascular diseminada con concentraciones elevadas de aminotransferasa y creatina cinasa. La fase renal-hepática tardía se caracteriza por un fallo difuso de los órganos finales. En el golpe de calor fulminante, los pacientes presentan todas las anomalías asociadas al síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica (cap. 94).

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

La enfermedad térmica puede prevenirse mediante la aclimatación al calor y la tolerancia térmica adquirida, el mantenimiento de una hidratación adecuada y la evitación de la exposición al calor intenso.[7] El aporte adecuado de líquidos es fundamental, y las soluciones de rehidratación oral deben contener sodio y otros electrólitos para restablecer el volumen tanto intracelular como extracelular.

El tratamiento de una enfermedad grave por calor, que debe comenzar *in situ,* incluye el enfriamiento, la rehidratación y la monitorización (tabla 95-3).[8] La prioridad debe ser empezar de inmediato el enfriamiento corporal total y continuarlo hasta que la temperatura central baje de 38,8 °C. El enfriamiento corporal reduce la temperatura de la piel, lo que facilita la conducción y la convección desde la profundidad a la superficie, y disminuye el trabajo cardiovascular causando constricción arterial y venosa que redirige la sangre de vuelta al corazón. El método más eficaz es sumergir o empapar la piel en agua fría o con hielo con masaje de la piel,[9] pero otros métodos eficaces son empapar la piel, con una evaporación acelerada con ventiladores, o el uso de apósitos o compresas de hielo. Estos tratamientos incruentos se complementan con la infusión de suero fisiológico frío (≈4 °C). El enfriamiento puede provocar escalofríos, que habitualmente son insuficientes para aumentar la temperatura corporal, por lo que no es necesario tratarlos.

La atención hospitalaria del golpe de calor por esfuerzo, aunque es en gran medida de apoyo, puede escalar rápidamente a la compleja gestión del fallo multiorgánico fulminante.[10] La máxima prioridad para la atención al paciente sigue siendo la refrigeración urgente, incluido el líquido intravascular frío. El enfriamiento suele interrumpirse a una temperatura central de 38 a 39 °C para evitar un enfriamiento excesivo, pero esta práctica no se basa en datos de ensayos controlados.[11]

Los pacientes inconscientes están expuestos a un riesgo de regulación inadecuada de las vías respiratorias y en ellos es a veces necesaria intubación endotraqueal para prevenir la aspiración. Debe corregirse el déficit hidroelectrolítico. Otra prioridad es reponer el volumen plasmático con suficientes líquidos isotónicos (p. ej., suero fisiológico) para mantener una perfusión adecuada,

TABLA 95-2 COMPARACIÓN ENTRE LA INSOLACIÓN CLÁSICA Y LA DE ESFUERZO

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE	CLÁSICA	POR ESFUERZO
Edad	Niño pequeño o anciano	15-55 años
Salud	Enfermedad crónica	Habitualmente sano
Fiebre	Inusual	Frecuente
Clima prevalente	Frecuente en olas de calor	Variable
Actividad	Sedentaria	Ejercicio intenso
Fármacos	Diuréticos, antidepresivos, anticolinérgicos, fenotiacinas	Estimulantes ergógenos o cocaína
Sudoración	Ausente a menudo	Frecuente
Alteraciones acidobásicas	Alcalosis respiratoria	Acidosis láctica
Insuficiencia renal aguda	Infrecuente	Frecuente (≈15%)
Rabdomiólisis	Infrecuente	Frecuente (≈25%)
CK	Ligeramente alta	Muy alta (500-1.000 U/l)
ALT, AST	Ligeramente altas	Muy altas
Hiperpotasemia	Infrecuente	Frecuente
Hipocalcemia	Infrecuente	Frecuente
CID	Leve	Notable
Hipoglucemia	Infrecuente	Frecuente

ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; CID, coagulopatía intravascular diseminada; CK, creatina cinasa.

TABLA 95-3 TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES CAUSADAS POR EL CALOR

AGOTAMIENTO POR CALOR
Descanso y sombra
Aflojar y quitar la ropa
Posición en decúbito supino y elevación de las piernas
Enfriado activo de la piel
Líquidos por vía oral
Vigilar la temperatura central
Vigilar el estado mental
HIPERTERMIA
Proteger las vías respiratorias
Insertar al menos dos vías intravenosas de gran calibre
Monitorizar la temperatura central; las opciones son la sonda rectal, de la arteria pulmonar y esofágica
Enfriar activamente la piel hasta que la temperatura central alcance < 39 °C
Baños de hielo o inmersión en agua fría (≈22 °C de inmersión)
Humedecer la piel con agua (evite las friegas con alcohol)
Abanicado continuo
Exposición a un ambiente fresco
Compresas de hielo axilares o perineales y sábanas de hielo
Infusión de solución salina a temperatura ambiente
Lavado gástrico o colónico con solución salina helada
Lavado peritoneal con solución salina normal helada
Monitorizar el electrocardiograma para detectar arritmias
Obtener estudios diagnósticos seriados*

*Electrocardiograma, radiografía de tórax, hemograma completo con diferencial, recuento de plaquetas, análisis de orina, aminotransferasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, creatina cinasa, nitrógeno ureico en sangre, creatinina, fósforo, calcio, glucosa, electrólitos, ácido úrico, tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial, dímero D, fibrinógeno, gasometría arterial, cribado toxicológico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

evaluada mediante un control exhaustivo de la diuresis. Debe evitarse una corrección excesiva y rápida de los electrólitos séricos (p. ej., sodio). Si hay una rabdomiólisis (cap. 99) y una mioglobinuria, mantener el flujo de orina ayuda a prevenir la lesión renal.

Las fases hematológico-enzimática y renal-hepática deben anticiparse, ya que pueden requerir atención por parte de la subespecialidad adecuada. Debe vigilarse cuidadosamente a los pacientes para detectar posibles anomalías metabólicas (p. ej., hiperpotasemia; cap. 103), insuficiencia renal o hepática (caps. 116 y 140), coagulación intravascular diseminada (cap. 161), arritmias cardíacas (caps. 51 a 53) e insuficiencia respiratoria aguda (cap. 90). El tratamiento de estas complicaciones es en gran medida de apoyo, con tratamientos específicos como los indicados para cualquier paciente crítico. Los fármacos que hay que evitar son los antipiréticos y los sedantes con efectos colaterales hepáticos. El loracepam (de 1 a 2 mg por vía intravenosa durante 2-5 min, que se repite si es necesario) es un sedante seguro por su escasa hepatotoxicidad y su rápido metabolismo rápido, y está indicado en pacientes agresivos o con convulsiones.

En la enfermedad térmica ambiental o por esfuerzo, ningún tratamiento farmacológico aumenta el enfriamiento. Sin embargo, en los pacientes con hipertermia maligna, el dantroleno debe administrarse como un bolo de carga de 2,5 mg/kg por vía intravenosa, con dosis posteriores en bolo de 1 a 2,5 mg/kg cada 5 min por vía intravenosa según sea necesario (hasta una dosis de carga total máxima de 10 mg/kg) hasta que los signos hayan remitido.

PRONÓSTICO

Un solo episodio de agotamiento por calor no implica ninguna predisposición a una enfermedad térmica, y la mayoría de los pacientes se recuperan unas horas después del enfriamiento y la rehidratación. Sin embargo, los pacientes que llegan al hospital con un golpe de calor registran una mortalidad del 26 al 63%. Tanto en el golpe de calor típico como en el de esfuerzo, la mortalidad se correlaciona directamente con el grado y con la duración de la subida de temperatura, el retraso en el inicio del enfriamiento y el número de sistemas orgánicos afectados. La probabilidad de supervivencia hasta el alta puede estimarse en función de la gravedad prehospitalaria determinada por una frecuencia respiratoria de 22/min o superior, una puntuación de coma de Glasgow (v. tabla 368-1) inferior a 15, una presión arterial sistólica inferior a 100 mmHg, una frecuencia cardíaca superior a 100/min, una temperatura corporal de 38 °C o superior y una edad de 65 años o superior.[12] Aunque la mayoría de los pacientes que sobreviven a un golpe de calor se recuperan por completo, algunos sufren daños orgánicos permanentes.[13] La lesión neurológica con disfunción cerebelosa es el cuadro clínico más habitual. Los pacientes que se han recuperado de un golpe de calor con daño orgánico tienen una mayor mortalidad a largo plazo por enfermedades cardiovasculares, hepáticas y digestivas.

Los pacientes que han sufrido una lesión térmica o un golpe de calor no deben volver a exponerse al calor hasta recuperarse por completo, lo que puede suceder al cabo de semanas o meses, y alrededor del 10% de los pacientes con un golpe de calor se mantienen intolerantes al calor. La vuelta a la actividad física debe ser un proceso gradual de aumento de la actividad física sin exponerse al calor y luego combinada con la exposición al calor.[14]

LESIÓN POR FRÍO

DEFINICIÓN

Las lesiones por frío se diferencian en hipotermias y lesiones por frío periféricas. La hipotermia es el enfriamiento de todo el cuerpo, mientras que las lesiones por frío periféricas se localizan en las extremidades y en la piel expuesta. La hipotermia se divide en tres categorías: ligera (de ≈33 a ≈35 °C), moderada (de ≈27 a ≈32 °C) y profunda (< 27 °C). Las lesiones por frío periféricas pueden dividirse en sin congelación (eritema pernio, pie de trinchera) y con congelación. Tanto la hipotermia como las lesiones por frío periféricas se producen con frecuencia simultáneamente, y la prioridad terapéutica es el recalentamiento en la hipotermia moderada a profunda.

EPIDEMIOLOGÍA

La hipotermia accidental puede producirse en la mayoría de los climas, pero la exposición a condiciones frías y húmedas supone el mayor riesgo.[15] Diversos factores individuales, estados de salud, fármacos y factores ambientales están asociados a una predisposición a la lesión por frío (tabla 95-4). Las personas sin hogar corren un mayor riesgo debido a la exposición climática, que a menudo se ve agravada por el consumo concomitante de alcohol y otras sustancias tóxicas. En los pacientes con traumatismos (cap. 97), la hipotermia se asocia a aumento de la morbimortalidad. Los pacientes anestesiados sin calentar (cap. 400) suelen manifestar una hipotermia de 1-2 °C debido a una redistribución interna del calor corporal desde el centro hacia la periferia, por lo que debe plantearse el calentamiento para mantener la normotermia.

BIOPATOLOGÍA

La exposición al frío provoca una vasoconstricción periférica para disminuir la transferencia de calor entre la profundidad y la superficie (piel, grasa subcutánea) del cuerpo. Si el frío es intenso, los tejidos subyacentes (p. ej., músculo) se contraen para engrosar la capa aislante y reducir al mismo tiempo la extensión de la profundidad del cuerpo. Esta respuesta vasoconstrictora mantiene la temperatura central, aunque a expensas de bajar la temperatura tisular periférica, lo que contribuye al desarrollo de lesiones por frío periféricas. La hipotermia disminuye la actividad enzimática, interfiere en las funciones fisiológicas (p. ej., coagulación, respiración, conducción y ritmo cardíaco), altera la expresión de citocinas y puede causar una lesión celular y la muerte.

El mecanismo fisiopatológico de la congelación comprende cuatro fases anatomopatológicas solapadas: precongelación, congelación-descongelación, estasis vascular e isquémica tardía. La fase de precongelación consiste en un enfriamiento tisular acompañado de una vasoconstricción e isquemia, pero sin la formación de cristales de hielo. En la fase de congelación-descongelación se forman cristales de hielo intracelulares, que producen la degradación de las proteínas, el desplazamiento de electrólitos celulares, la deshidratación celular, la lisis de la membrana y la consiguiente muerte celular. En la fase de estasis vascular, los vasos fluctúan entre la constricción y la dilatación, y la sangre puede salir de los vasos o coagularse en su interior. La fase isquémica tardía se debe a la isquemia y el infarto tisulares progresivos, subsiguientes a una cascada de citocinas y prostaglandinas inflamatorias, una vasoconstricción intermitente con formación de trombo continua y una lesión por reperfusión secundaria.

TABLA 95-4 FACTORES QUE PREDISPONEN A LAS LESIONES POR FRÍO

FACTORES INDIVIDUALES
Ropa y alojamiento inadecuados
Delgadez y poca grasa corporal
Baja forma física
Ejercicio físico exhaustivo previo
Edad avanzada
Edad joven
Raza negra (hombres y mujeres)
ENFERMEDADES
Quemaduras
Diabetes mellitus
Hipoglucemia
Lesiones neurológicas
Demencia
Insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo, hipotiroidismo
Congelación previa o pie de trinchera
Fenómeno de Raynaud
Rasgo drepanocítico
Traumatismo
Lesión medular
DROGAS Y FÁRMACOS
Alcohol
Anestésicos
Antidepresivos
Antipsicóticos
Fármacos antitiroideos
Sedantes y opiáceos
FACTORES AMBIENTALES
Temperaturas frías
Elevado movimiento del aire
Lluvia e inmersión
Contacto de la piel con metales y combustibles
Exposición repetida al frío
Fatiga física
Inmovilidad
Entornos de gran altitud y baja tensión de oxígeno

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La hipotermia es una temperatura central inferior a 35 °C, y sus manifestaciones clínicas están relacionadas con la temperatura central alcanzada (tabla 95-5). La clásica onda J en el electrocardiograma (fig. 95-1) aparece a una temperatura central inferior a unos 33,8 °C.

El eritema pernio (sabañones) (cap. 66) está constituido por lesiones inflamatorias localizadas de la piel, habitualmente en la cara dorsal de los dedos, pero también en las orejas, la cara y la piel situada sobre la superficie anterior de la pierna expuesta. El pie de trinchera se debe a la exposición al frío prolongado y la humedad (p. ej., calcetines o guantes húmedos), que causa una dehiscencia de la piel y una lesión nerviosa. A menudo va acompañado de una infección y un aumento de la sensibilidad al dolor.

La congelación (cap. 66),[16] que es la congelación real de los tejidos, se ha clasificado tradicionalmente en primer grado (superficial, «congelación»), segundo grado (piel completa) con vesiculación cutánea superficial, tercer grado (tejido subcutáneo) con ampollas hemorrágicas y cuarto grado (tejido extenso y hueso). Los pacientes con congelación precisan una evaluación quirúrgica.

TABLA 95-5 HIPOTERMIA: ESTADIOS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS

ESTADO	TEMPERATURA CENTRAL (°C)	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Normotermia	37,0	
Hipotermia ligera	35,0	Diuresis por frío, escalofríos intensos
	33,8	Ataxia, falta de juicio, ECG onda J
	32,7	Amnesia, dificultad para medir la presión arterial
Hipotermia moderada	31,6	Estupor, pupilas dilatadas
	30,5	Cesan los escalofríos
	30,0	Arritmias cardíacas, insulina inactiva
	27,8	Inconsciencia, probable fibrilación ventricular
	26,6	Arreflexia muscular
Hipotermia profunda	25,5	Alteraciones acidobásicas, falta de respuesta al dolor
	23,8	Edema pulmonar, hipotensión
	22,7	Ausencia de reflejos corneales
	18,8	Parada cardíaca
	16,6	Electrocardiograma isoeléctrico
	14,2	Supervivencia de lactante mínima por hipotermia accidental
	9,0	Supervivencia de adulto mínima por hipotermia accidental

ECG, electrocardiograma.

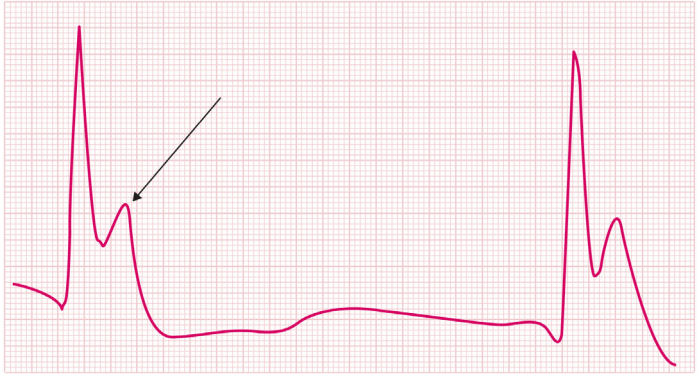

FIGURA 95-1. **Onda J (Osborne).**

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

El ser humano tiene poca capacidad de aclimatación al frío, por lo que la prevención depende principalmente de evitar la exposición al frío, y de una protección y un consumo adecuado de calorías para mantener el metabolismo.[17,18] El tratamiento de la hipotermia depende de la temperatura central (tabla 95-6). Debe quitarse la ropa húmeda al paciente y proporcionarle un aislamiento seco. Los escalofríos son un mecanismo fisiológico de recalentamiento efectivo y no deben intentar combatirse con fármacos.

Los pacientes con una hipotermia moderada y profunda necesitan un recalentamiento activo. El recalentamiento del paciente hipotérmico comprende técnicas pasivas (aislamiento para evitar una pérdida de calor adicional), centrales activas (p. ej., suero salino y oxígeno humidificado calientes) y externas (p. ej., botellas de agua caliente, mantas eléctricas). El recalentamiento a un ritmo de 0,5 a 1 °C por hora es aceptable en la mayoría de los pacientes, excepto en los que presentan traumatismos graves (porque la hipotermia dificulta la coagulación) o tienen una parada cardíaca, que precisan un recalentamiento intensivo.

Las complicaciones más frecuentes del recalentamiento de una persona hipotérmica son el descenso térmico secundario (bajada de la temperatura central por retorno de sangre fría a la circulación desde la periferia) y el shock secundario (hipotensión por vasodilatación periférica). Otra complicación posible del recalentamiento es la fibrilación ventricular, más difícil de tratar en presencia de una hipotermia moderada a profunda. Si se producen una taquicardia ventricular o una fibrilación ventricular, debe intentarse la desfibrilación (cap. 50). Si la taquicardia ventricular o la fibrilación ventricular persisten después de una descarga, deben realizarse intentos adicionales de desfibrilación, coincidentes con el recalentamiento, pero sin esperar para calentar al paciente a una temperatura corporal concreta. Por lo general, deben aplicarse las medidas de reanimación tradicionales (cap. 50). El soporte vital extracorpóreo es una opción ante una parada cardíaca resistente inducida por la hipotermia.[19]

TABLA 95-6 TRATAMIENTO DE LA HIPOTERMIA

ESTADO	TRATAMIENTO	RECALENTAMIENTO CORPORAL
Hipotermia ligera	Monitorizar las constantes vitales Solución salina caliente intravenosa Oxígeno Monitorizar el electrocardiograma en busca de arritmias	Abrigo Escalofríos Baño caliente Manta térmica activa
Hipotermia moderada	Estudios diagnósticos* Cuidados intensivos Anticipar la infección y la disfunción multiorgánica	Evitar la pérdida extra de calor complementando con recalentamiento de las vías respiratorias Irrigación colónica Diálisis peritoneal
Hipotermia profunda	Pruebas diagnósticas*	Recalentamiento central

*Véase la tabla 95-3. Además, lactato deshidrogenasa, lactato sérico, cortisol, tirotropina, T_3 y T_4.

El enfriamiento corporal provoca una diuresis por frío, por lo que es necesario reponer el volumen plasmático para mantener una perfusión adecuada. Los pacientes deben recibir una infusión intravenosa de 250 a 1.000 ml de glucosa al 5% en suero fisiológico caliente (40-42 °C). Se desaconseja la solución de lactato sódico compuesta, porque el hígado no puede metabolizar el lactato de manera eficiente durante la hipotermia. Debe hacerse un seguimiento a los pacientes para detectar alteraciones del potasio y de la glucosa. Si la hipoglucemia, el alcohol o la intoxicación por opiáceos están contribuyendo a la hipotermia, puede estar indicada la administración intravenosa de glucosa (50-100 ml de dextrosa al 50%), tiamina (100 mg) o naloxona (0,4-2 mg por vía intramuscular o intravenosa), respectivamente.

El tratamiento de la congelación se detalla en el capítulo 66.

PRONÓSTICO

Aunque las pruebas de imagen incruentas con pirofosfato de tecnecio o la resonancia magnética pronostican a menudo la probabilidad de viabilidad tisular, pueden pasar semanas hasta que se delimita con precisión la demarcación precisa del tejido que precisa la amputación. Dado que una intervención quirúrgica prematura o innecesaria es potencial causa de morbilidad, debe consultarse a un cirujano con experiencia en la evaluación y el tratamiento de la congelación para valorar la necesidad y el momento oportuno de las amputaciones.

SÍNDROMES HIPOTÉRMICOS

El broncoespasmo inducido por el ejercicio (cap. 75) lo desencadena la realización de ejercicio en aire frío, sobre todo en los pacientes con asma. La lividez reticular es un moteado irregular de las extremidades expuestas al frío. La crioglobulinemia (cap. 173) se produce cuando las inmunoglobulinas (IgM, IgG) precipitan de manera reversible después de enfriarse y contribuyen a alterar el flujo sanguíneo capilar en los tejidos hipotérmicos. La urticaria por frío (caps. 232 y 407) es el desarrollo de eritema y habones localizados y generales en la piel expuesta al frío. La hipotermia paroxística es un descenso periódico del punto de ajuste termorregulador y a menudo se asocia a anomalías hipotalámicas. El fenómeno de Raynaud (v. fig. 66-9) es una vasoconstricción intensa con sensibilidad al dolor en las extremidades expuestas al frío.

HIPOTERMIA POR TRAUMATISMO

En los pacientes que han sufrido un traumatismo (cap. 97), la hipotermia involuntaria (< 34 °C) se asocia a aumento de la morbimortalidad por una alteración de la coagulación, una vasoconstricción periférica, una depresión respiratoria y un aumento del riesgo de arritmias cardíacas. Los escalofríos empeoran los problemas de perfusión al precisar flujo sanguíneo para mantener el aumento del metabolismo en los músculos que se contraen. Los pacientes que han sufrido traumatismos están en ocasiones hipotérmicos por la pérdida de calor por las cavidades expuestas, la exposición ambiental, la infusión de líquidos fríos y la isquemia que disminuyen los depósitos energéticos celulares. En el tratamiento inicial de los pacientes con traumatismos hay que tomar la temperatura corporal y aplicar medidas apropiadas, como se ha señalado antes, para restablecer la temperatura normal.

HIPOTERMIA E HIPERTERMIA TERAPÉUTICAS

HIPOTERMIA TERAPÉUTICA

En los adultos tras una parada cardíaca extrahospitalaria (cap. 50), el enfriamiento terapéutico (un objetivo de 36 °C durante 24-48 h) para prevenir la hipertermia habitual

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Burkart KG, Brauer M, Aravkin AY, et al. Estimating the cause-specific relative risks of non-optimal temperature on daily mortality: a two-part modelling approach applied to the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2021;398:685-97.
2. Pecoraro V, Petri D, Constantino G, et al. The diagnostic accuracy of digital, infrared and mercury-in-gladd thermometers in measuring body temperature: a systematic review and network meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2021;16:1071-83.
3. Vicedo-Cabrera AM, Scovronick N, Sera F, et al. The burden of heat-related mortality attributable to recent human-induced climate change. *Nat Clim Chang*. 2021;11:492-500.
4. Kidd SA, Greco S, McKenzie K. Global climate implications for homelessness: a scoping review. *J Urban Health*. 2021;98:385-93.
5. Sherbakov T, Malig B, Guirguis K, et al. Ambient temperature and added heat wave effects on hospitalizations in California from 1999 to 2009. *Environ Res*. 2018;160:83-90.
6. Epstein Y, Yanovich R. Heatstroke. *N Engl J Med*. 2019;380:2449-59.
7. Racinais S, Hosokawa Y, Akama T, et al. IOC consensus statement on recommendations and regulations for sport events in the heat. *Br J Sports Med*. 2023;57:8-25.
8. DeGroot DW, O'Connor FG, Roberts WO. Exertional heat stroke: an evidence based approach to clinical assessment and management. *Exp Physiol*. 2022;107:1172-83.
9. Douma MJ, Aves T, Allan KS, et al. First aid cooling techniques for heat stroke and exertional hyperthermia: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2020;148:173-90.
10. Sorensen C, Hess J. Treatment and prevention of heat-related illness. *N Engl J Med*. 2022;387:1404-13.
11. Jung YS, Kim HH, Yang HW, et al. Targeted temperature management in patients with severe heatstroke: three case reports and treatment recommendations. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e23159.
12. Takegawa R, Kanda J, Yaguchi A, et al. A prehospital risk assessment tool predicts clinical outcomes in hospitalized patients with heat-related illness: a Japanese nationwide prospective observational study. *Sci Rep*. 2023;13:1189.
13. Bouchama A, Abuyassin B, Lehe C, et al. Classic and exertional heat stroke. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8:8.
14. Roberts WO, Armstrong LE, Sawka MN, et al. Exertional heat illness: recognition, management and return to activity. *Curr Sports Med Report*. 2021;20:470-84.
15. Dow J, Giesbrecht GG, Danzl DF, et al. Wilderness Medical Society clinical practice guidelines for out-of-hospital evaluation and treatment of accidental hypothermia. *Wilderness Environ Med*. 2019;30:S47-69.
16. Sheridan RL, Goverman JM, Walker TG. Diagnosis and treatment of frostbite. *N Engl J Med*. 2022;386:2213-20.
17. Yurkevicius BR, Alba BK, Seeley AD, et al. Human cold habituation: physiology, timeline, and modifiers. *Temperature (Austin)*. 2021;9:122-57.
18. Ferrer Marrero TM. Management of accidental hypothermia: a narrative review. *Med Intensiva*. 2020;44:392.
19. Saczkowski RS, Brown DJA, Abu-Laban RB, et al. Prediction and risk stratification of survival in accidental hypothermia requiring extracorporeal life support: an individual patient data meta-analysis. *Resuscitation*. 2018;127:51-7.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

puede mejorar la supervivencia y los resultados neurológicos,[A1,A2] pero no es mejor que la normotermia terapéutica (< 37,8 °C).[A3] Sin embargo, la hipotermia intrahospitalaria no mejora los resultados en los pacientes tras un traumatismo cerebral, los pacientes con hipertensión intracraneal,[A4] los pacientes tras una parada intrahospitalaria, los pacientes sometidos a una hemicraniectomía descompresiva por un accidente cerebrovascular maligno de la arteria cerebral mediav[A5] ni los pacientes con un estado epiléptico convulsivo (cap. 372).[A6]

HIPERTERMIA TERAPÉUTICA

El tratamiento mediante hipertermia (corporal total o regional) es una técnica experimental usada como complemento de la quimioterapia o la radioterapia en los pacientes con un cáncer avanzado. La hipertermia (40 a 43 °C) sola puede dañar o destruir las células cancerosas y, lo que es más importante, potencia la eficacia de la quimioterapia y de la radioterapia mediante el reblandecimiento del tejido tumoral, lo que reduce su presión intersticial.

El calor radiante aplicado desde fuera, las microondas o la circulación extracorpórea causan habitualmente una hipertermia local, regional o corporal total. Las temperaturas de los tejidos se alcanzan y mantienen según el protocolo específico del cáncer, seguido de una fase de enfriamiento pasivo. Los pacientes suelen estar sedados mientras se controlan las temperaturas central y cutánea. En la hipertermia regional, se calienta la región corporal en la que está el tumor mientras se administra una perfusión o se baña en una solución caliente que contiene fármacos antineoplásicos. En la actualidad está investigándose el posible efecto beneficioso de la hipertermia regional como tratamiento complementario del cáncer de próstata avanzado.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Holgersson J, Meyer MAS, Dankiewicz J, et al. Hypothermic versus normothermic temperature control after cardiac arrest. *NEJM Evidence*. 2022;1.

A2. Lascarrou JB, Merdji H, Le Gouge A, et al. Targeted temperature management for cardiac arrest with nonshockable rhythm. *N Engl J Med*. 2019;381:2327-37.

A3. Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, et al. Hypothermia versus normothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2021;384:2283-94.

A4. Cooper DJ, Nichol AD, Bailey M, et al. Effect of early sustained prophylactic hypothermia on neurologic outcomes among patients with severe traumatic brain injury: the POLAR randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320:2211-20.

A5. Neugebauer H, Schneider H, Bösel J, et al. Outcomes of hypothermia in addition to decompressive hemicraniectomy in treatment of malignant middle cerebral artery stroke: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2019;76:571-9.

A6. Legriel S, Lemiale V, Schenck M, et al. Hypothermia for neuroprotection in convulsive status epilepticus. *N Engl J Med*. 2016;375:2457-67.

96 INTOXICACIÓN AGUDA

LEWIS S. NELSON Y DIANE P. CALELLO

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

EPIDEMIOLOGÍA

Cada año se producen en EE. UU. unos 4 millones de casos de intoxicaciones, sospechadas o verificadas, y unos 300.000 ingresos hospitalarios relacionados con ellas. Los centros de toxicología prestan soporte en este ámbito y recogen datos de más de 2 millones de estas exposiciones al año.[1] Las muertes relacionadas con intoxicaciones se elevan en este momento a unas 10.000 anuales, y el número de muertes relacionadas con los opiáceos se ha triplicado desde 2000. Las intoxicaciones son la principal causa de muerte por lesión traumática en EE. UU., donde aproximadamente el 90% de esas muertes se deben a drogas, sobre todo opiáceos (75%), como la heroína, el fentanilo y analgésicos de venta con receta.[2] Sin embargo, en el mundo, los plaguicidas, los insecticidas, los cáusticos y las mordeduras de serpientes (cap. 98) también representan causas habituales. La incidencia de autointoxicaciones recurrentes intencionadas es del 12-18% y la mayoría se produce durante los 3 primeros meses posteriores al primer intento. Para reducir las muertes y la repetición de intentos debe insistirse en la necesidad de medidas reguladoras para mejorar la seguridad de los fármacos con receta, como una prescripción adecuada y un tratamiento intensivo de los pacientes intoxicados en el que debe incluirse una intervención psiquiátrica temprana para investigar la conducta suicida (cap. 362).

DIAGNÓSTICO

A pesar de la amplia variedad de toxinas a las que puede estar expuesto un paciente, las manifestaciones clínicas de las intoxicaciones son bastante limitadas. En la mayoría de los casos, es menos importante predecir con exactitud qué toxina es responsable de la intoxicación aguda que establecer un diagnóstico diferencial, basado en una anamnesis y una exploración física minuciosas, así como en pruebas de laboratorio básicas. La identificación de un *síndrome tóxico* específico orienta al médico hacia el diagnóstico probable, basándose solo en datos razonablemente fiables. Sobre esta base puede fundamentarse el tratamiento, que consiste en estabilización inicial, cuidados intensivos, descontaminación e incluso administración provisional de antídotos, guiándose por un conocimiento de la farmacología y de la fisiología del síndrome tóxico del paciente. Las medidas más avanzadas, como las aplicadas para favorecer la eliminación de tóxicos específicos, precisan habitualmente exploraciones repetidas, anamnesis adicional y pruebas de laboratorio adicionales. Sin embargo, incluso después de este abordaje, el cuadro clínico es a menudo impreciso, por exposiciones a varios tóxicos y por una evolución temporal poco definida desde la exposición inicial.

Anamnesis

Entre los detalles obtenidos sobre las exposiciones a tóxicos deberían incluirse los fármacos y otros tóxicos implicados, sus cantidades conocidas o estimadas, el tiempo y las rutas de exposición, los síntomas y signos del paciente y cualquier tratamiento ya administrado. La intoxicación puede deberse a una exposición aguda, crónica o crónica agudizada. Un *tóxico* se define como un compuesto químico capaz de lesionar un organismo biológico; esta definición abarca las toxinas, que provienen de organismos vivos (como plantas, bacterias y venenos), así como de sustancias sintéticas, como fármacos, drogas ilegales y productos industriales y otros compuestos químicos.[3] La determinación de la cronicidad es importante, porque los síntomas y los signos de la exposición crónica (cap. 20) pueden diferir de los que se observan en una exposición aguda o en una crónica agudizada. Por ejemplo, la historia de una insuficiencia multiorgánica aguda limita los tóxicos posibles a unos pocos gases, compuestos químicos y fármacos. Debería obtenerse una lista de los fármacos de los que dispone el paciente (p. ej., la medicación que esté tomando el paciente, el cónyuge, los familiares o los amigos), los fármacos sin receta, productos de herbolario y suplementos dietéticos, o remedios caseros y actividades laborales o de ocio. En la anamnesis laboral y del ocio deben incluirse la totalidad de las actividades laborales presentes y pasadas, así como las aficiones, centrándose en sustancias químicas, metales y gases. Las afecciones médicas conocidas pueden indicar las clases de fármacos de los que dispone el paciente. La obtención de la anamnesis, que puede ser incompleta o imprecisa si el paciente está confuso o ha intentado suicidarse, debería correlacionarse con las manifestaciones clínicas y con la evolución. Puede ser relevante una anamnesis de corroboración obtenida de familiares y de amigos, así como los hallazgos en la escena del suceso según la información del personal de los servicios de urgencias que ha transportado al paciente.

Exploración física

La exploración física debería centrarse en las constantes vitales; la exploración ocular y otorrinolaringológica, y de los sistemas nervioso, cardiopulmonar, gastrointestinal y cutáneo. Los hallazgos pueden indicar ciertos síndromes tóxicos, que son agrupaciones de signos y síntomas habituales de una clase concreta de tóxico. Entre las docenas de síndromes tóxicos que ayudan a evaluar al paciente y a orientar el tratamiento, los causados por adrenérgicos, anticolinérgicos, colinérgicos, opioides e hipnóticos-sedantes son los más importantes para el tratamiento urgente de los pacientes intoxicados (tabla 96-1). Los pacientes pueden presentar algunos o todos de estos síntomas y signos; un cuadro clínico incompleto no excluye la existencia de un síndrome tóxico concreto, y puede continuar siendo de ayuda para el médico a la hora de identificar la categoría correcta del tóxico implicado.

Constantes vitales

La *taquicardia,* que puede deberse a numerosos tóxicos, es más significativa en pacientes con síndromes tóxicos anticolinérgicos y simpaticomiméticos. Sin embargo, no suele ser un hallazgo útil, al poder asociarse a ansiedad y otros cuadros sin relación con una intoxicación. En el diagnóstico diferencial de una *bradicardia* inducida por tóxicos está más limitado y debe incluirse el consumo de antagonistas de los receptores adrenérgicos β, antagonistas de los canales del calcio de tipo L (diltiacem o verapamilo), esteroides cardioactivos, agonistas de los receptores adrenérgicos α periféricos (p. ej., fenilefrina, cuyos efectos están mediados por reflejos de barorreceptores), α_2-agonistas centrales como la clonidina, ácido γ-hidroxibutírico, opiáceos, hipnóticos-sedantes, baclofeno, pesticidas organofosforados y carbamatos, hongos que contengan muscarina (*Clitocybe, Inocybe* sp.), toxinas de origen vegetal o animal (p. ej., aconitina, andromedotoxina, ciguatoxina y veratridina, las cuales abren los canales de sodio en el miocardio), inhibi-

TABLA 96-1 SÍNDROMES TÓXICOS Y FÁRMACOS Y TÓXICOS ASOCIADOS

SÍNDROME TÓXICO	*CARACTERÍSTICAS DEL SÍNDROME*		FÁRMACOS/TÓXICOS REPRESENTATIVOS
	CONSTANTES VITALES	ÓRGANO TERMINAL	
Adrenérgico	Hipertensión, hipertermia, taquicardia, taquipnea	Agitación, arritmias, diaforesis, midriasis, convulsiones	Anfetaminas, cafeína, derivados de catinona, cocaína, efedrina, seudoefedrina, *Ephedra* sp., fenilefrina,* cannabinoides sintéticos, teofilina
Anticolinérgico	Hipertermia, taquicardia, presión arterial generalmente normal	Agitación, *delirium,* disminución o ausencia de ruidos intestinales, piel y mucosas secas y rubicundas, midriasis o visión borrosa, convulsiones, retención urinaria	Antagonistas del receptor H_1 de primera generación (p. ej., difenhidramina), alcaloides de la belladona (p. ej., escopolamina, atropina) procedentes de plantas (p. ej., *Datura* spp., *Atropa belladona, Hyoscyamus niger*), benzatropina, antidepresivos tricíclicos, diciclomina, relajantes musculares (p. ej., orfenadrina, ciclobenzaprina), trihexifenidilo
Colinomimético	Taquicardia o bradicardia†	Agitación, *delirium,* coma; broncorrea, broncoespasmo; diaforesis; fasciculaciones; lagrimeo; miosis; incontinencia urinaria; diarrea, vómitos; convulsiones	Carbamatos inhibidores de la colinesterasa (p. ej., fisostigmina, neostigmina), compuestos organofosforados, incluidos los plaguicidas (p. ej., diazinón, malatión) y agentes nerviosos (p. ej., somán, sarín, VX, novichok), especies de setas *Inocybe* o *Clitocybe*
Hipnóticos-sedantes	Generalmente casi normales con benzodiacepinas, aunque puede haber bradipnea o apnea, hipotensión leve y ligera hipotermia	Ataxia, depresión del SNC, hiporreflexia, lenguaje farfullante, estupor o coma	Barbitúricos, benzodiacepinas, bromuros, etanol, γ-hidroxibutirato y sus precursores, meprobamato, propofol, zolpidem
Opioides	Bradipnea o apnea, bradicardia, hipotensión (tardía), hipotermia	Depresión del SNC; hipotonía; miosis	Fentanilo, análogos del fentanilo, heroína, hidrocodona, oxicodona, morfina, buprenorfina, agonistas centrales α_2 (p. ej., clonidina, guanfacina)

*Puede producirse bradicardia refleja como consecuencia de un efecto agonista adrenérgico α puro.
†Dependiendo del tóxico específico, la taquicardia puede aparecer precozmente como consecuencia de un efecto nicotínico preganglionar; a medida que progresa la toxicidad, pueden predominar los efectos muscarínicos posganglionares y se desarrolla bradicardia.
SNC, sistema nervioso central.

dores terapéuticos de la colinesterasa (p. ej., fisostigmina) y algunos antiarrítmicos (p. ej., procainamida, flecainida y otros fármacos de las clases IA, IC y III, como amiodarona y sotalol). La bradicardia es también un signo preterminal relacionado con numerosos tóxicos altamente letales, como antidepresivos tricíclicos y cianuro.

Bastantes tóxicos provocan *hipotensión* (cap. 7). Los mecanismos fisiopatológicos principales son una disminución de la resistencia vascular periférica, un descenso de la contractilidad miocárdica, hipovolemia secundaria a pérdida digestiva o cutánea de volumen intravascular y, en ocasiones, a arritmias. Entre las causas habituales de *hipertensión* (cap. 64), que generalmente se debe a vasoconstricción, con o sin aumento del inotropismo, se incluyen el consumo de anfetaminas, cocaína, efedrina y productos similares, ergóticos, fenciclidina, nicotina, fenilefrina, hormonas tiroideas, yohimbina y toxicidad crónica por plomo. La presión arterial puede aumentar de forma temprana en la intoxicación por agonistas adrenérgicos α_2 centrales e inhibidores de la monoaminooxidasa, pero es previsible una hipotensión subsiguiente, que es más problemática.

La *hipertermia* (cap. 95) se produce con tóxicos que provocan agitación o una actividad psicomotora excesiva (p. ej., cocaína, fenciclidina, inhibidores de la monoaminooxidasa, estricnina), que desacoplan la fosforilación oxidativa (p. ej., salicilatos, 2,4-dinitrofenol), que aumentan el índice metabólico (p. ej., hormonas tiroideas), que alteran la sudoración (p. ej., antihistamínicos de primera generación, anticolinérgicos, fenotiacinas), que producen vasoconstricción (p. ej., anfetaminas, cocaína, efedrina) o que alteran la percepción del calor (p. ej., cocaína). Entre otros estados inducidos por tóxicos asociados a hipertermia se incluyen la hipertermia maligna y el síndrome neuroléptico maligno, el síndrome serotoninérgico, la fiebre por el humo de metales y neumonitis por aspiración. La *hipotermia* inducida por tóxicos suele deberse al consumo de hipnóticos-sedantes, opiáceos, barbitúricos, etanol, fenotiacinas o hipoglucemiantes (como insulina, sulfonilureas, meglitinidas) o, infrecuentemente, la fruta *blighia* inmadura. La saturación de oxígeno (v. fig. 90-1), medida mediante *pulsioximetría,* disminuye en la hipoxemia verdadera (v. tabla 90-3) o en la metahemoglobinemia (no proporcionalmente a la concentración; cap. 144), aunque puede permanecer normal o aumentada en pacientes con intoxicación por monóxido de carbono o cianuro (cap. 82).

Ojos, oídos, nariz y faringe

Los tóxicos que inducen miosis bilateral (fig. 96-1) sugieren un diagnóstico diferencial limitado que incluye α_2-agonistas centrales, como clonidina, guanfacina y las imidazolinas; olanzapina; opiáceos; compuestos organofosforados o carbamatos; inhibidores terapéuticos de la colinesterasa (p. ej., piridostigmina); fármacos mióticos oftalmológicos tópicos (p. ej., pilocarpina, carbacol), y de forma variable, fenciclidina, fenotiacinas, etanol y algunos hipnóticos-sedantes (cap. 392). La hemorragia pontina es el diagnóstico diferencial principal no toxicológico que debe considerarse en un paciente comatoso con pupilas mióticas (cap. 377). La midriasis es un hallazgo inespecífico. Una pupila dilatada de forma unilateral puede deberse a la aplicación ocular tópica de simpaticomiméticos (p. ej., fenilefrina), antihistamínicos o anticolinérgicos (p. ej., anticolinérgicos inhalados como ipratropio o tiotropio, polvo o savia de especies *Datura*) y puede estar provocada por un parche de escopolamina situado detrás de la oreja. La incapacidad para que se contraiga la pupila con gotas oftálmicas de pilocarpina tópica al 4% apoya el diagnóstico de una dilatación pupilar debida a un midriático tópico. Se han comunicado trastornos visuales, incluida una ceguera parcial o total, como resultado de una toxicidad sistémica con anticolinérgicos, monóxido de carbono, digital, etambutol, metanol, metilbromuro, quinina y agentes que se han asociado con un seudotumor cerebral, entre los que se incluyen antimicrobianos (p. ej., ampicilina, metronidazol, ácido nalidíxico, nitrofurantoína, sulfamidas y tetraciclinas), glucocorticoides, plomo, litio, anticonceptivos orales, fenotiacinas, fenitoína y vitamina A. Se han producido casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica después del uso de sildenafilo y de otros fármacos relacionados (cap. 216); se desconoce la relación etiológica.

Signos neurológicos

Numerosos tóxicos afectan al sistema nervioso central (SNC) y pueden producir *delirium* con agitación,[4] pérdida de nivel de conciencia[5] o crisis epilépticas (tabla 96-2). Las características que distinguen a cada tóxico pueden ayudar a establecer el diagnóstico correcto. Los pacientes con abstinencia a opiáceos (a diferencia de después de ser administrada naloxona) están alerta y orientados, mientras que los pacientes con abstinencia al alcohol, los barbitúricos, las benzodiacepinas y a otros hipnóticos-sedantes a menudo están desorientados. Un consumo importante de paracetamol o de ibuprofeno también puede producir depresión inicial del SNC. La isoniacida y la teofilina destacan por provocar crisis epilépticas refractarias a las dosis habituales de benzodiacepinas y de barbitúricos. La piridoxina controla las crisis inducidas por isoniacida al aumentar el ácido γ-aminobutírico en el SNC, cuya síntesis está inhibida por la isoniacida. El bupropión puede provocar convulsiones en dosis terapéuticas y en sobredosis. La fenitoína es relativamente ineficaz en la mayoría de las convulsiones causadas por tóxicos, probablemente por ausencia de un foco delimitado de convulsión en la mayoría mayor parte de los pacientes intoxicados. La ingestión de plantas o de hongos también puede producir depresión del SNC (p. ej., especies de *Rhododendron, Solanum* [dulcamara, uvas del diablo], *Taxus* [tejo] y *Sophora* [frijol de mescal]), estimulación del SNC (p. ej., *Catha edulis* [khat], *Strychnos nux vomica* [contiene estricnina], especies de *Cicuta* [cicuta acuática] y *Ephedra* [té mormón]), efectos similares a los de la atropina (p. ej., *Atropa belladonna* [solano furioso, belladona] y especies de *Datura* [estramonio]) y efectos colinomiméticos (p. ej., el género *Nicotiana* [tabaco], *Conium maculatum* [cicuta acuática] y los hongos *Inocybe* y *Clitocybe*). Las crisis también pueden desencadenarse con muchas de estas plantas y hongos que contienen giromitrinas (p. ej., morilla falsa, especies de *Gyromitra*) y muscimol (p. ej., *Amanita muscaria, Amanita pantherina*).

La axonopatía distal, una degeneración primaria de los axones del sistema nervioso periférico con degeneración secundaria de la vaina de mielina, es el tipo predominante

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

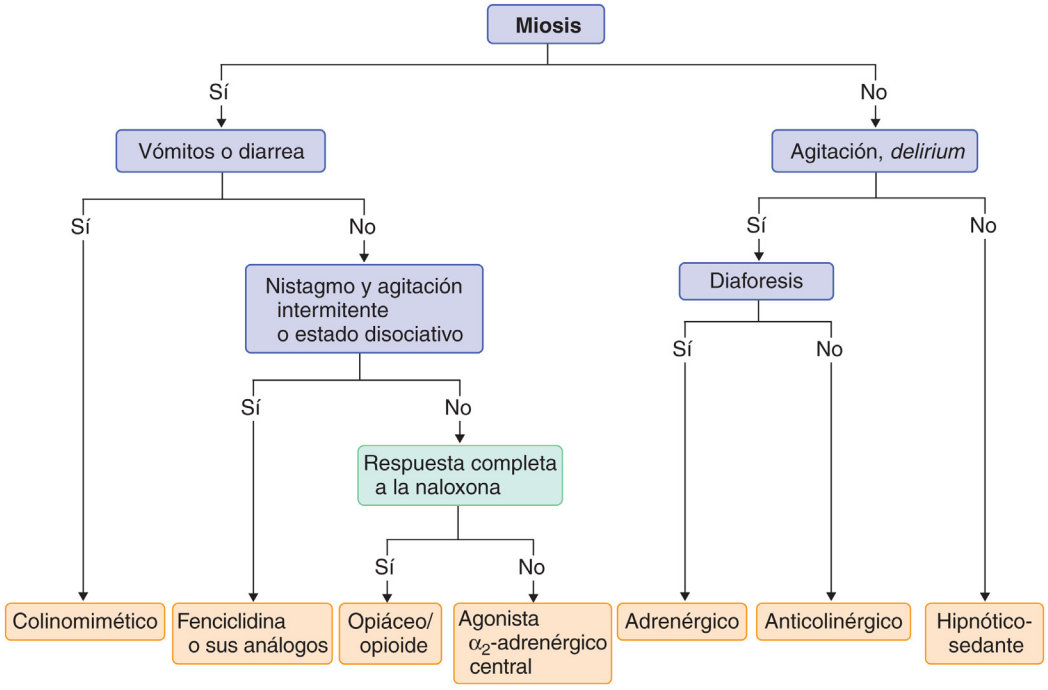

FIGURA 96-1. Algoritmo diagnóstico para valorar la miosis bilateral inducida por tóxicos. Obsérvese que los síndromes tóxicos atípicos son frecuentes debido a la exposición a varios tóxicos, por lo que el examinador se podría confundir si se basa exclusivamente en este signo.

de neuropatía periférica inducida por tóxicos. Suele mostrar un inicio insidioso y obedece a la exposición crónica; a menudo se observa una recuperación lenta cuando acaba la exposición, pero los efectos clínicos pueden ser permanentes según la exposición y la extensión del daño neuronal. La neuropatía puede ser sensitiva, motora o mixta. Entre los agentes etiológicos habituales se incluyen el monómero de acrilamida, el cloruro de alilo, el arsénico (inorgánico), la capsaicina, el disulfuro de carbono, el cloranfenicol, el cisplatino, la colchicina, el cianato, la dapsona, la didesoxicitidina, la didesoxiinosina, el disulfiram, el etambutol, el etanol, el óxido de etileno, las sales de oro, el hexaclorofeno, el *n*-hexano, la hidralacina, el interferón, la isoniacida, el plomo, el mercurio, el metilbromuro, la metil-*n*-butilcetona, el metronidazol, la nitrofurantoína, el óxido nitroso, algunos compuestos organofosforados, el fenol, el platino, la podofilotoxina, los bifenilos policlorados, la piridoxina, el tacrolimús, los taxoides, la talidomida, el talio, la vidarabina, los alcaloides de la vinca y el cloruro de vinilo. La amiodarona, el arsénico y el tricloroetileno pueden provocar una neuropatía desmielinizante, mientras que la piridoxina puede producir una neuronopatía sensitiva y, en ocasiones, dolorosa. Además, la neuropatía puede tener un origen multifactorial, como la carencia de vitaminas asociada al consumo crónico de etanol (cap. 384). La transmisión neuronal puede estar alterada por los aminoglucósidos; el veneno de especies de *Latrodectus* (arañas viudas negras; v. también cap. 98 sobre envenenamiento y lesiones relacionadas), escorpiones (solo el escorpión de coraza, *Centruroides sculpturatus,* en EE. UU.) y crotalina (p. ej., serpientes de cascabel) y serpientes de la familia Elapidae; la brevetoxina (mariscos) y la ciguatoxina (diversos peces); los relajantes neuromusculares; la nicotina y los alcaloides relacionados; las toxinas paralizantes de mariscos; la saxitoxina (marisco); los compuestos organofosforados y los carbamatos; la tetrodotoxina (pez globo *[fugu],* pulpo de anillo azul, salamandras, tritones y otros), y la veratridina (p. ej., eléboro falso). Los nervios craneales pueden verse afectados por disulfuro de carbono, ciguatoxina, ácido domoico (marisco), veneno de elápidos, metabolitos de etilenglicol, toxinas paralizantes de marisco, escorpión de coraza, saxitoxina, tetrodotoxina, talio y tricloroetileno. Es poco probable que las mononeuropatías y las neuropatías vasculíticas se deban a tóxicos (cap. 98).

Efectos cardiopulmonares

La exploración debería centrarse en la presión arterial, la frecuencia cardíaca, las alteraciones electrocardiográficas (esto es, ritmo, conducción, despolarización y repolarización) y los datos pulmonares, incluida la pulsioximetría. Entre los fármacos y otros tóxicos que pueden producir arritmias o alteraciones de la conducción se incluyen los antagonistas de los receptores adrenérgicos β, las butirofenonas (p. ej., haloperidol), los antagonistas de los canales del calcio de tipo L, los esteroides cardioactivos (p. ej., digoxina; bufadienólidos, que se encuentran en el veneno de sapos tóxicos y que están incorporadas en algunos afrodisíacos ilícitos, y cardenólidos, como la digoxina,[6] que se hallan en plantas como digital, adelfas y lirios del valle), los hidrocarburos halogenados, la cloroquina, la cocaína, los antidepresivos tricíclicos, el etanol, los hidrocarburos halogenados (p. ej., halotano, tricloroetileno), sales de magnesio y potasio, el propoxifeno, la tioridacina/mesoridacina, el bupropión y los antiarrítmicos y otros fármacos que afectan a los canales de sodio activados por voltaje (p. ej., bupivacaína, cloroquina, cocaína, antidepresivos tricíclicos, flecainida, mexiletina, quinidina, procainamida, propafenona) y a los canales de potasio (p. ej., antipsicóticos típicos y atípicos, citalopram/escitalopram y eritromicina [sobre todo cuando se toma simultáneamente con inhibidores del citocromo P-450 A; cap. 25], quinidina, sotalol y terfenadina). La ecocardiografía realizada a la cabecera del enfermo puede revelar una depresión de la contractilidad miocárdica como resultado de fármacos que bloquean el canal de sodio dependiente de voltaje, antagonistas de los receptores adrenérgicos β, antagonistas de los canales del calcio, antidepresivos tricíclicos, sales de magnesio y arsénico, ciguatoxina, cianuro, etanol, sales de hierro y veneno de escorpión.

Los tóxicos pueden provocar infinidad de efectos pulmonares, incluidas irritación de las vías respiratorias, afecciones parenquimatosas, enfermedades pleurales, enfermedades vasculares y barotraumatismo. Entre los síndromes y agentes etiológicos habituales se incluyen el edema pulmonar (antagonistas de los receptores adrenérgicos β, antagonistas de los canales del calcio, antiarrítmicos, daunorubicina y doxorubicina), el síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 90; anfetaminas, cadmio, cloro, cocaína, etclorvinol, metotrexato, opiáceos/heroína, paraquat, salicilatos e inhalación de humo, cloruro de cinc, metilbromuro, metilcloruro e hidrocarburos) y la fibrosis pulmonar de evolución rápida/bronquiolitis obliterante (óxidos de nitrógeno y paraquat). En el caso de la intoxicación por compuestos organofosforados neurotóxicos e insecticidas, la insuficiencia respiratoria aguda es la causa primaria más frecuente de muerte, pero algunos pacientes experimentan una disfunción diferida de la unión neuromuscular (es decir, un síndrome intermedio), neumonía por aspiración y síndrome de dificultad respiratoria aguda.[7]

Efectos gastrointestinales

Los síntomas como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal son inespecíficos y deben ser interpretados en el contexto de otros hallazgos. Entre los agentes que producen una toxicidad grave o potencialmente letal con signos gastrointestinales tempranos se incluyen la ingestión de importantes cantidades de ácidos o álcalis; los esteroides cardioactivos; la colchicina y otros tóxicos de los microtúbulos (p. ej., podofilina, vincristina); las sales de metales como el arsénico, el hierro, las sales de mercurio o talio, las setas que contengan amanitina *(Amanita phalloides, Amanita virosa, Amanita verna, Lepiota chlorophyllum),* las giromitrinas *(Gyromitra esculenta),* las orellaninas *(Cortinarius orellanus)* o la norleucina alénica *(Amanita smithiana);* la nicotina; los compuestos organofosforados, y la teofilina. Los daños cáusticos se producen en caso de ingestión de álcalis (p. ej., hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hipoclorito de sodio), ácidos (p. ej., ácidos acético, clorhídrico, oxálico, fosfórico, selenioso, sulfúrico o fluorhídrico) y otros agentes (p. ej., cloruro de benzalconio, peróxido de hidrógeno, fenol y cloruro de cinc).[8] Puede producirse un dolor abdominal intenso y rigidez en el envenenamiento de las extremidades inferiores con especies de *Latrodectus* (arañas viudas), sin relación con ninguna lesión orgánica directa. Puede existir hepatotoxicidad como un efecto adverso del uso terapéutico de bastantes fármacos; el paracetamol y el etanol son las causas más frecuentes de hepatotoxicidad inducida por tóxicos en EE. UU. (cap. 136). En caso de sobredosis de paracetamol, una

TABLA 96-2 EFECTOS DE LOS TÓXICOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

CATEGORÍAS DE TÓXICOS/SUSTANCIAS	*EFECTOS SOBRE EL SNC*		
	***DELIRIUM* AGITADO**	**DISMINUCIÓN DEL NIVEL DE CONCIENCIA**	**CONVULSIONES**
CLASES			
Alucinógenos	+	+	+ (MDMA, anfetaminas sustituidas)
Antagonistas del receptor adrenérgico β	+	+	+ (teofilina/cafeína)
Anticolinérgicos	+	+	+
Antidepresivos	+ (síndrome de la serotonina)	+	+ (bupropión, venlafaxina)
Antiepilépticos	+	+	+ (paradójicas con algunas sustancias)
Antipsicóticos		+	+
Hipnóticos-sedantes	+ (infrecuente, paradójico)	+	
Inhibidores de la monoaminooxidasa	+	+	+
Opiáceos	+ (abstinencia, tramadol)	+	+ (meperidina, tramadol dextrometorfano)
SUSTANCIAS			
Abstinencia alcohólica, barbitúricos, benzodiacepinas, otros hipnóticos-sedantes	+		+
Abstinencia de opiáceos	+		+ (solamente en recién nacidos)
Alcaloides de *Ephedra* y sustancias similares	+	+	+
Anfetaminas, cocaína	+	+ (después de consumo excesivo)	+
Antidepresivos (no IRSS)	+ (IMAO)	+	+
Antidepresivos IRSS/IRS/IRSN	+ (síndrome de la serotonina)	+	+
Antihistamínicos (primera generación, p. ej., difenhidramina)	+	+	+
Barbitúricos		+	
Benzodiacepinas	+ (infrecuente, paradójico)	+	
Compuestos organofosforados (p. ej., diazinón, malatión, agentes nerviosos) y carbamatos (p. ej., carbarilo, fisostigmina)	+	+	+
Etilenglicol, metanol		+	+
γ-hidroxibutirato y precursores	+ (paradójico, abstinencia)	+	+ (frente a mioclonía, abstinencia)
Inhibidores de la citocromo oxidasa (p. ej., monóxido de carbono, cianuro, sulfuro de hidrógeno, acidas)		+	+
Litio	+	+	+ (infrecuentes)
Salicilatos	+ *(delirium)*	+	+ (a menudo preterminal)

IMAO, inhibidores de la monoaminooxidasa; IRS, inhibidores de la recaptación de serotonina; IRSN, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; IRSS, inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina; MDMA, 3,4-metilendioximetanfetamina, también conocida como éxtasis; SNC, sistema nervioso central.

determinación temprana de la concentración de los aductos de proteínas del paracetamol puede predecir la probabilidad de hepatotoxicidad.[9] Entre otras sustancias hepatotóxicas notables se incluyen las aflatoxinas (en alimentos contaminados con *Aspergillus flavus*), los esteroides anabolizantes, los arsenicales, el tetracloruro de carbono, el sulfato de cobre, las setas con ciclopéptidos (p. ej., *Amanita phalloides*),[10] las especies de *Ephedra* (p. ej., *ma huang*), las sales de hierro, la metanfetamina, el aceite de menta-poleo, los alcaloides pirrolicidinas (diversas especies de plantas utilizadas en té de hierbas) y las dosis crónicas excesivas de vitamina A.

Signos dermatológicos

La piel, el cabello, las uñas y las membranas mucosas deberían examinarse para comprobar la presencia de signos de drogadicción intravenosa, la presencia o ausencia de hidratación cutánea y de las membranas mucosas, una coloración cutánea anómala, incluido eritema y cianosis; alopecia y alteraciones ungueales. Se han documentado lesiones cutáneas bullosas con la utilización crónica de barbitúricos, glutetimida, monóxido de carbono, meprobamato, metadona y ácido valproico. El gas mostaza de azufre produce grandes ampollas amarillas en la piel afectada. El color azulado puede tener un origen dérmico (como en la argiria, por una exposición excesiva a plata coloidal) o deberse a la cianosis. La cianosis puede reflejar hipoxia o metahemoglobinemia. Entre los agentes utilizados de forma habitual que pueden producir metahemoglobinemia se incluyen colorantes de anilinas, benzocaína y otros anestésicos del grupo amida, dapsona, naftaleno, nitratos, nitritos, fenazopiridina, rifampicina y sulfamidas. Puede producirse eritema cutáneo o rubefacción con anticolinérgicos, ingestión de ácido bórico, glutamato monosódico, niacina, toxicidad escombroide como resultado del consumo de pescado inadecuadamente refrigerado con un contenido en histidina elevado (p. ej., atún, *mahi-mahi,* serviola), vancomicina e interacciones entre el etanol y numerosos agentes que producen reacciones como el disulfiram o agentes similares (p. ej., disulfuro de carbono, algunas cefalosporinas, el hongo *Coprinus atramentarius,* disulfiram, griseofulvina, metronidazol o los herbicidas tiouram y tricloroetileno).

Tóxicos específicos

Puede sospecharse la intoxicación por algunos tóxicos habituales por sus manifestaciones características (tabla 96-3). Estas sospechas podrían orientar hacia un diagnóstico concreto y hacia estrategias terapéuticas que complementan la descontaminación general y el tratamiento de apoyo.

Pruebas diagnósticas

Las pruebas analíticas de fármacos deben guiarse por la anamnesis y la exploración física, haciendo hincapié en aquellas que pueden influir en el tratamiento. En la mayoría de los hospitales se dispone con facilidad de pruebas rápidas de cribado de sustancias en orina, pero su valor clínico se encuentra limitado por el número de sustancias que pueden ser analizadas y por la fiabilidad de las propias pruebas. Aunque estas pruebas son útiles para una evaluación psiquiátrica posterior, son menos fiables para el diagnóstico y el tratamiento urgentes. Por ejemplo, un resultado positivo de una prueba puede no estar relacionado con la situación del paciente porque los metabolitos de la sustancia pueden ser detectables durante días después de su consumo, según la sustancia, su dosis y la frecuencia de consumo. Además, pueden existir resultados falsos positivos y falsos negativos (tabla 96-4), por lo que el resultado del cribado debe verificarse con un segundo método, como una espectroscopia de masas por cromatografía de gases. Con el fin de disminuir la incidencia de resultados falsos positivos, debería considerarse el tipo de sustancia en una población concreta al determinar las sustancias que deben comprobarse. Una prueba con una especificidad del 99% para una sustancia con una prevalencia del 0,1% en una población produciría 10 resultados falsos positivos por cada resultado verdadero positivo. También se producen verdaderos positivos irrelevantes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 96-3 FISIOPATOLOGÍA, EFECTOS CLÍNICOS Y TRATAMIENTO DE FÁRMACOS Y TÓXICOS ESPECÍFICOS

FÁRMACO O TÓXICO	FISIOPATOLOGÍA	EFECTOS TÓXICOS	LABORATORIO	TERAPIA ESPECÍFICA
Anfetaminas (también las catinonas, que son una clase de anfetaminas con grupo cetónico)	Aumenta la liberación de noradrenalina y dopamina presinápticas Aumenta la liberación de serotonina (especialmente MDMA, catinonas, otros fármacos psicoactivos nuevos)	Leves: euforia, disminución del apetito, comportamiento repetitivo, alucinaciones Moderados: vómitos, agitación, hipertensión, taquicardia, midriasis, bruxismo, diaforesis Graves: hipertensión o hipotensión, arritmias, hipertermia, convulsiones, coma, insuficiencia multiorgánica, hiponatremia (SIADH), infarto/hemorragia cerebral	No es útil, bastantes falsos positivos y falsos negativos en las pruebas de cribado (v. tabla 96-4)	Cristaloides i.v. Enfriamiento externo Benzodiacepinas para controlar la agitación o las convulsiones Benzodiacepinas para la hipertensión Véase IRSS/IRS para las características y el tratamiento del síndrome serotoninérgico
Antagonistas de los canales del calcio	Bloqueo de los canales de calcio de tipo L dependientes de voltaje, por tanto disminuye la entrada de calcio a las células musculares miocárdicas (verapamilo, diltiacem) y del músculo liso vascular (todos los efectos de las dihidropiridinas, excepto el predominante) Disminuyen la liberación de insulina pancreática y aumentan la resistencia a la insulina	Bradiarritmias (verapamilo y diltiacem), hipotensión, hiperglucemia Taquicardia e hipotensión (dihidropiridinas, como amlodipino, nifedipino)	ECG No hay pruebas específicas	3 g (30 ml de una solución de gluconato de calcio al 10%) durante 10 min (60 s en casos *in extremis*). Repetir al cabo de 10-20 min hasta tres veces según sea necesario. Alternativa preferiblemente a través de una vía central; cloruro de calcio al 10%, 10 ml (1 g) durante 10 min (60 s si es *in extremis*) Los valores de Ca^{2+} ionizado no deberían exceder el doble de los valores normales (los casos graves serán refractarios al tratamiento con calcio) Glucagón, dosis altas de insulina y glucosa, catecolaminas y milrinona (similar al de los antagonistas adrenérgicos β) Tratamiento de emulsión de lípidos intravenosos para verapamilo y diltiacem, incierto para dihidropiridinas; indicado solo para pacientes moribundos
Antagonistas de los receptores adrenérgicos β[11]	Bloquean las catecolaminas de los receptores adrenérgicos β Acciones adicionales: • Antagonismo del receptor adrenérgico α y β: carvedilol, labetalol • Rectificador diferido del bloqueo del canal de potasio: sotalol	Bradiarritmias (con altas dosis); contractilidad miocárdica disminuida; hipotensión; depresión respiratoria; depresión de la conciencia con convulsiones o coma (fármacos lipófilos, p. ej., propranolol); intervalo QT prolongado (sotalol)	ECG No hay pruebas específicas	Insulina regular, 1 U/kg en bolo i.v. seguida de 1 U/kg/h (más dextrosa, que suele precisarse en 20-30 min para mantener la euglucemia), con ajuste ascendente cada 10 min hasta un máximo de 10 U/kg/h. Otras opciones son: 1) glucagón, 3-5 mg i.v. en 2 min; si no hay aumentos en la PA o en la FC, puede repetirse hasta 10 mg; si es eficaz inmediatamente, comenzar una infusión continua a 2-10 mg/h; o 2) infusión de noradrenalina ajustada a una PA y una FC (menos predecible) deseables Marcapasos eléctrico, BCIA o en casos refractarios tratamiento de emulsión de lípidos intravenosos
Antidepresivos tricíclicos	Bloqueo de los canales de sodio y potasio miocárdicos Bloqueo de los receptores adrenérgicos α y colinérgicos muscarínicos Inhibición de la recaptación de noradrenalina	Nivel de conciencia disminuido (puede producirse rápidamente), mioclonía, convulsiones, coma Síndrome tóxico anticolinérgico (v. tabla 96-1) Taquicardia sinusal, retrasos de conducción ventricular, arritmias ventriculares, asistolia Hipotensión	Los valores séricos no son útiles para el tratamiento	Bolos i.v. intermitentes de $NaHCO_3$ (1 mEq/kg) para limitar el QRS < 100 ms; la infusión de $NaHCO_3$ es menos efectiva; mantener el pH arterial en 7,5 porque la alcalosis y los iones sodio pueden mejorar la función cardiovascular Fármacos contraindicados: agentes antiarrítmicos tipo IA y IC, fisostigmina, flumacenilo
Etilenglicol/metanol (p. ej., anticongelante, limpiacristales, combustible de estufas usadas en acampadas)[12]	Etilenglicol: los metabolitos tóxicos (glucolato y oxalato) producen citotoxicidad en el SNC, los riñones, los pulmones, el corazón, el hígado, los músculos; la acidosis metabólica se debe a la acumulación de glucolato; el oxalato forma complejos con el calcio, por lo que puede producirse hipocalcemia Metanol: se metaboliza a ácido fórmico, el cual es responsable de la acidosis metabólica y de la inhibición del citocromo aa_3; entre los órganos diana se incluyen la retina, el nervio óptico y el SNC	Etilenglicol: depresión del SNC, edema cerebral, convulsiones, acidosis metabólica por hiato aniónico, insuficiencia renal con necrosis tubular aguda, edema pulmonar, miositis Metanol: náuseas, vómitos; edema cerebral, hemorragia, infartos; necrosis del tálamo y del putamen; acidosis metabólica por hiato aniónico; trastornos visuales, papiledema, disco óptico hiperémico, pupilas arreactivas	Valores séricos de etilenglicol y metanol; los valores pueden ser bajos o indetectables si se ha producido un metabolismo significativo El hiato osmolar debe interpretarse con cautela, si bien un valor muy elevado (> 50) indica muy probablemente la presencia de un alcohol tóxico Etilenglicol: valores de calcio sérico, creatinina y BUN; análisis de orina para buscar cristales de oxalato cálcico; puede producirse hiperlactatemia falsa con ciertos analizadores utilizando la oxidasa de L-lactato, la cual tiene una reacción cruzada con los metabolitos de los ácidos glicólico y glioxílico	Ambos: fomepizol[13] (inhibe la alcohol deshidrogenasa y bloquea la formación de metabolitos tóxicos), dosis de carga 15 mg/kg i.v., posteriormente 10 mg/kg i.v. cada 12 h en 4 dosis durante las 48 h siguientes, a continuación 15 mg/kg en las dosis siguientes; el intervalo de dosis es cada 12 h (cada 4 h durante la hemodiálisis con ajustes del intervalo de dosis al comienzo y al final); continuar hasta que ya no se detecten etilenglicol o metanol Ya no se recomienda el tratamiento con etanol Hemodiálisis: iniciar si valor ≥ 25 mg/dl o acidosis metabólica con toxicidad orgánica; continuar hasta resolución de la acidosis y concentraciones indetectables de etilenglicol o metanol (si está disponible) Monitorizar la presencia de edema cerebral con una posible herniación Etilenglicol: calcio i.v. para la hipocalcemia sintomática Metanol: ácido fólico 1-2 mg/kg (50-75 mg) i.v. cada 4 h × 24 h; dosis extra al finalizar la hemodiálisis; continuar hasta que ya no se detecte el metanol y desaparezca la acidosis

TABLA 96-3 FISIOPATOLOGÍA, EFECTOS CLÍNICOS Y TRATAMIENTO DE FÁRMACOS Y TÓXICOS ESPECÍFICOS *(cont.)*

FÁRMACO O TÓXICO	FISIOPATOLOGÍA	EFECTOS TÓXICOS	LABORATORIO	TERAPIA ESPECÍFICA
Esteroides cardioactivos, como digoxina, bufadienólidos (tóxico de sapo venenoso) y cardenólidos (p. ej., adelfas, lirios del valle, apocinos)	Inhibe la Na^+,K^+-ATPasa Disminución de la eferencia simpática desde el SNC Disminución de la sensibilidad del barorreceptor Aumento de la descarga vagal de acetilcolina	Bradiarritmias, incluidos bloqueo AV de segundo y de tercer grado y asistolia Ectopia ventricular, taquicardia, fibrilación Taquicardia de la unión, taquicardia auricular paroxística con bloqueo Debilidad, trastornos visuales, náuseas, vómitos	ECG Valores séricos de digoxina Potasio sérico (se produce hiperpotasemia en la intoxicación aguda y es pronóstico de mala evolución sin Fab; puede haber hipopotasemia en la intoxicación crónica debida a medicaciones concurrentes como la furosemida), valores de magnesio y creatinina	Están indicados fragmentos de anticuerpos específicos para digoxina (Fab) si el paciente tiene alteraciones del ritmo, como bradicardia sinusal, bloqueo Mobitz II o bloqueo AV de tercer grado, ectopia ventricular, potasio sérico ≥ 5 mEq/l si hay sobredosis aguda, ingestión de bufadienólido o de agentes que contengan cardenólido, o insuficiencia renal Dosis provisional Aguda: 10-20 viales Crónica: 3-6 viales Dosis calculada Aguda: número de viales = 2 × dosis de digoxina oral (mg) × 0,8. La corrección de la hiperpotasemia con intervenciones normalizadas no sirve de ayuda. No se administrarán sales de calcio. En caso de hipopotasemia (generalmente, sobredosis crónica) se debe reponer el potasio sérico Crónica: número de viales = valores de digoxina sérica (ng/ml) × peso (kg)/100
γ-hidroxibutirato (GHB) y sus precursores (γ-butirolactona y 1,4-butanodiol)	Efecto agonista sobre los receptores GHB del SNC; acción indirecta con los receptores opioides (puede aumentar las proencefalinas); metabolizado a GABA, interacciona con receptores $GABA_B$; disminuye la liberación de dopamina	SNC: pérdida rápida de conciencia, mioclonía/convulsiones, con recuperación a las 2-4 h Depresión respiratoria; bradicardia; náuseas, vómitos	No hay pruebas específicas para el tratamiento agudo. Disponibles pruebas forenses	Tratamiento de apoyo, incluido soporte respiratorio mientras sea necesario La abstinencia es similar a la abstinencia de hipnóticos-sedantes y puede tratarse con benzodiacepinas o fenobarbital
IRSS/IRS	Inhiben la recaptación de serotonina Los IRS tienen más efectos (p. ej., la duloxetina inhibe la recaptación de noradrenalina, la nefazodona inhibe los receptores serotoninérgicos $5\text{-}HT_2$, la trazodona inhibe los receptores adrenérgicos α periféricos, la venlafaxina inhibe la recaptación de noradrenalina y de dopamina)	Vómitos, visión borrosa, depresión del SNC, taquicardia Son raras las convulsiones y el coma, excepto con el bupropión Se han descrito *torsades de pointes* con citalopram Síndrome serotoninérgico: clonos, agitación, temblor, diaforesis, hiperreflexia; hipertermia e hipertonía en casos graves	No hay pruebas específicas Si se sospecha síndrome serotoninérgico: electrólitos, BUN, glucosa, enzimas hepáticas, estudio de coagulación, gasometría, radiografía de tórax	Soporte respiratorio mientras sea necesario Benzodiacepinas para la agitación y las convulsiones Síndrome serotoninérgico: considerar ciproheptadina, dosis inicial de 4-12 mg p.o., luego 2 mg p.o., cada 2 h (hasta un máximo de 32 mg/día), hasta que se resuelvan los síntomas Cuidados críticos para la hipertermia, rabdomiólisis, CID, SDRA, disfunción renal y hepática, *torsades de pointes;* el dantroleno no está indicado
Litio	Disminuye el inositol cerebral; altera la serotonina, la dopamina y la noradrenalina cerebrales; inhibe las adenilato ciclasas, incluidas las mediadas por la concentración renal y la función tiroidea inducidas por vasopresina	Toxicidad crónica generalmente más grave que la toxicidad aguda: temblor, hiperreflexia, mareos, descoordinación, clonos, confusión, ataxia; en casos graves, convulsiones (infrecuente), coma, muerte (muy infrecuente); la recuperación puede tardar semanas y pueden persistir déficits del SNC (frecuente) Disfunción del nódulo sinusal, prolongación del intervalo QT, alteraciones de la onda T, ondas U Diabetes insípida nefrógena, hipotiroidismo e hipertiroidismo, hipercalcemia, seudotumor cerebral Toxicidad aguda: náuseas, vómitos, diarrea y hallazgos neurológicos más leves	Valores séricos máximos: Dosis normal 2-3 h; hasta 5 h para litio de liberación mantenida Sobredosis aguda: El máximo puede diferirse ≥ 4-12 h	Reabastecer el volumen intravascular, mantener la diuresis a 1-2 ml/kg/h Considerar la descontaminación digestiva con solución electrolítica de polietilenglicol oral o NG en 1-2 h tras la sobredosis aguda o con fármacos de liberación mantenida Hemodiálisis* en pacientes con alteración del estado mental, ataxia, convulsiones, o coma o en pacientes con síntomas leves en el contexto de una sobredosis aguda o de insuficiencia renal Entre los tratamientos ineficaces o contraindicados están el carbón activado oral, los diuréticos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 96-3 FISIOPATOLOGÍA, EFECTOS CLÍNICOS Y TRATAMIENTO DE FÁRMACOS Y TÓXICOS ESPECÍFICOS *(cont.)*

FÁRMACO O TÓXICO	FISIOPATOLOGÍA	EFECTOS TÓXICOS	LABORATORIO	TERAPIA ESPECÍFICA
Opioides (p. ej., opiáceos [naturales]: morfina, codeína; semisintéticos: heroína, oxicodona, hidrocodona; sintéticos: metadona, fentanilo y análogos como el carfentanilo y el acetilfentanilo])	Efecto agonista en los receptores μ, κ y δ opiáceos en el SNC, lo que produce una hiperpolarización de la célula y una disminución en la liberación de neurotransmisores	Depresión del SNC, depresión respiratoria, miosis (v. tabla 96-1) Casi todos los fallecimientos se deben a depresión respiratoria, lo cual subraya la importancia de evaluar y tratar según la oxigenación y la ventilación pulmonar Existe riesgo de convulsiones con tramadol, meperidina Prolongación del QTc y *torsades de pointes* con metadona	El cribado rápido de fármacos en la orina detecta la morfina, no detecta bien los opiáceos sintéticos; algunas interferencias/irrelevantes (v. tabla 96-4)	Ventilar y oxigenar Naloxona i.v., 0,04 mg dosis inicial y ajustar cada 2-3 min en pacientes con probable adicción a opioides; en pacientes que nunca han recibido opioide se empieza con 0,4 mg; repetir en dosis frecuentes y crecientes hasta 10 mg si no hay respuesta Infusión continua para los síntomas recurrentes o para la ingestión de opiáceos de liberación mantenida; administrar el 50% de la dosis que produzca el efecto deseado 15 min después de obtener el efecto inicial, después infundir dos tercios de esta dosis cada hora; el ritmo de infusión puede aumentarse o disminuirse para mantener una ventilación normal y evitar los síntomas de abstinencia Tratamientos contraindicados: no debería utilizarse la naltrexona para revertir la intoxicación aguda por opiáceos Puede administrarse naloxona intranasal (2-4 mg) si no es posible por vía i.m./i.v.
Organofosforados y carbamatos (p. ej., diazinón, mevinfós, fentión, aldicarb); agentes nerviosos (p. ej., sarín); medicamentos (piridostigmina para la miastenia grave y donepecilo para la enfermedad de Alzheimer)	Inhiben la acetilcolinesterasa, por tanto, se produce una estimulación excesiva de acetilcolina de los receptores nicotínicos y muscarínicos en los sistemas nerviosos motores autónomo y somático, y en el SNC	Efectos de mediación nicotínica: taquicardia, midriasis, hipertensión, *delirium*, coma, convulsiones, debilidad muscular, fasciculaciones Efectos muscarínicos: salivación, lagrimeo, incontinencia urinaria, vómitos, defecación, miosis, broncorrea, broncoespasmo, bradicardia Los efectos muscarínicos o nicotínicos pueden ser mixtos e impredecibles en un paciente individual	Actividad plasmática (butirilcolinesterasa) o en eritrocitos (acetilcolinesterasa) < 50% de la normal (v. tabla 96-6) La recuperación clínica se produce antes de que se normalicen los valores plasmáticos de colinesterasa	Atropina, 1-2 mg mediante un bolo i.v. inicial, duplicar la dosis cada 5 min (2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg, y así sucesivamente) hasta desecar las secreciones bronquiales y lograr una oxigenación adecuada o hasta que cese el progreso; infusión continua al 10-20% de la dosis por hora estabilizadora; suspender la infusión si el paciente desarrolla signos o síntomas de síndrome tóxico anticolinérgico (v. tabla 96-1); reiniciar la infusión a un ritmo menor cuando cedan los signos o los síntomas Cloruro de pralidoxima, 30 mg/kg (máx. 2 g) mediante bolo i.v. durante 30 min; a continuación, 8-10 mg/kg/h (máx. 650 mg/h) en infusión continua; administrar lo antes posible tras la intoxicación; continuar 12-24 h después de que se deje de necesitar la atropina y se resuelvan los síntomas† Se administrarán benzodiacepinas en casos de agitación o convulsiones El sulfato de magnesio (4 g i.v. durante 30 min al ingreso en la UCI) puede disminuir la necesidad de atropina y de intubación y la estancia en la UCI[A1] En general, la sobredosis de medicación para el Alzheimer no precisa tratamiento
Paracetamol	NAPQI (metabolito tóxico) se une a las células hepáticas y tubulares renales, donde produce daños tisulares oxidantes; el paracetamol induce por sí mismo una disminución transitoria en el factor de coagulación VII funcional y puede aumentar el INR	Iniciales: náuseas, vómitos, coma, acidosis láctica en los casos graves Días 1-3: elevación del INR y de los valores de aminotransferasa; defensa en el CSD; aumento de la concentración de creatinina en los casos graves Días 4-14: recuperación gradual o aumento continuado en el INR y la creatinina, acidosis láctica, coma, edema cerebral, muerte	Valor potencialmente tóxico ≥ 150 μg/ml 4 h después de una ingestión única aguda‡ El INR puede estar elevado transitoriamente en las primeras 24 h debido a un descenso de factor VII funcional, y aumentos posteriores indican necrosis hepática; unos valores elevados de lactato sérico y acidosis se relacionan con la gravedad, pero valores altos de transaminasas y de bilirrubina no son predictivos de insuficiencia hepática Creatinina elevada en casos graves	*N*-acetilcisteína (v. guías de dosificación en tabla 96-6); NAC puede aumentar el INR, aunque no el TTPa§

TABLA 96-3 FISIOPATOLOGÍA, EFECTOS CLÍNICOS Y TRATAMIENTO DE FÁRMACOS Y TÓXICOS ESPECÍFICOS *(cont.)*

FÁRMACO O TÓXICO	FISIOPATOLOGÍA	EFECTOS TÓXICOS	LABORATORIO	TERAPIA ESPECÍFICA
Salicilatos[14]	Inhiben la ciclooxigenasa; disminuyen la formación de prostaglandinas y de tromboxano A_2; estimulan el centro respiratorio bulbar del SNC y el quimiorreceptor de la zona gatillo; alteran la función plaquetaria; interrumpen el metabolismo de los hidratos de carbono; desacoplan la fosforilación oxidativa; aumentan la permeabilidad vascular	Toxicidad aguda Leve: náuseas, vómitos, diaforesis, acúfenos, hipoacusia, hiperpnea, taquipnea Moderada/grave: confusión, *delirium,* coma, convulsiones, hipertermia, SDRA; puede producirse la muerte a las pocas horas de una sobredosis Toxicidad crónica: la misma que la aguda, pero puede no tener diaforesis o vómitos Considerar el diagnóstico en pacientes con confusión de reciente comienzo, acidosis metabólica con hiato aniónico o lesión pulmonar aguda	Valor de salicilato sérico: agudo: tóxico ≥ 30 mg/dl; un valor ≥ 100 mg/ dl indica toxicidad potencialmente letal con un posible deterioro clínico súbito, rápido; en la toxicidad crónica, los valores pueden estar mínimamente elevados (> 30 mg/dl), y la evaluación clínica es más fiable para calibrar el grado de toxicidad Gasometría arterial: alcalosis respiratoria con acidosis metabólica Acidosis metabólica por hiato aniónico TP y TTP prolongados, cetonuria, cetonemia	Múltiples dosis de carbón activado cada 2-3 h en la sobredosis aguda Frecuente vigilancia de los valores de salicilatos y del estado acidobásico Alcalinización de suero y orina con $NaHCO_3$ i.v. Hemodiálisis con hallazgos clínicos progresivos sobre todo neurológicos, hipertermia, insuficiencia renal, SDRA con cualquier nivel de salicilato moderadamente elevado o concentración de salicilato > 100 incluso con hallazgos clínicos leves

*Continuar la hemodiálisis hasta que el nivel sérico de litio sea inferior a 1 mEq/l. Repetir el análisis de los niveles 4-8 h después de la diálisis, y reiniciar la hemodiálisis si se observa un rebote significativo de los niveles o si existen manifestaciones clínicas de intoxicación por litio. Repetir este ciclo hasta que el nivel sérico de litio permanezca bajo o el paciente mantenga un buen estado clínico.

†En estudios con asignación aleatoria con control de placebo sobre pralidoxima en intoxicación aguda por organofosforados, no se apreciaron diferencias de mortalidad significativas ni necesidad de intubación.

‡Existe un nomograma para evaluar la toxicidad potencial de los valores extraídos una vez transcurridas más de 4 h tras la ingestión, disponible en https://en.wikipedia.org/wiki/Rumack–Matthew_nomogram.

§La *N*-acetilcisteína (NAC) intravenosa ha sustituido en general a la oral en la mayor parte de los casos, en gran medida por comodidad, no tanto por eficacia. En la mayoría de las situaciones en las que se usa debe aplicarse la pauta completa de 21 h de NAC intravenosa. La NAC oral, que sigue siendo una opción razonable, puede suspenderse en pacientes con enfermedad sin complicaciones después de una dosis de carga más seis dosis de mantenimiento si la concentración de aminotransferasa hepática es normal y no se detecta paracetamol; en caso contrario debe administrarse la pauta completa.

AV, auriculoventricular; BCIA, balón de contrapulsación intraaórtico; BUN, nitrógeno ureico en sangre; CID, coagulación intravascular diseminada; CSD, cuadrante superior derecho (abdomen); ECG, electrocardiograma; FC, frecuencia cardíaca; GABA, ácido γ-aminobutírico; INR, índice normalizado internacional; IRS, inhibidor de la recaptación de la serotonina; IRSS, inhibidor de la recaptación selectiva de la serotonina; i.v., intravenoso; MDMA, 3,4-metilendioximetanfetamina, también conocido como éxtasis o Molly; NAC, *N*-acetilcisteína; Na^+,K^+-ATPasa, trifosfatasa de adenosina, sodio, potasio; NAPQI, *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina; NG, nasogástrico; PA, presión arterial; p.o., por vía oral; QT, intervalo QT de un electrocardiograma, QTc, intervalo QT corregido respecto a la frecuencia de un electrocardiograma; SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; SIADH, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética; SNC, sistema nervioso central; TP, tiempo de protrombina; TTP, tiempo de tromboplastina parcial; TTPa, tiempo de tromboplastina parcial activado; UCI, unidad de cuidados intensivos.

TABLA 96-4 CRIBADO CUALITATIVO DE FÁRMACOS EN ORINA: CAUSAS DE RESULTADOS ERRÓNEOS*

FÁRMACO/TÓXICO	INTERFERENCIAS/REACCIONES CRUZADAS†	COMENTARIOS
Anfetaminas	Amantadina, bupropión, clorpromacina, efedrina, seudoefedrina, desoxiefedrina, alcaloides de la efedra (*Ephedra* spp.), mexiletina, fenilefrina, fenilpropanolamina, selegilina, trazodona	Muchos falsos positivos por simpaticomiméticos o positivos verdaderos por estimulantes prescritos; el inhalador nasal (desoxiefedrina) y la selegilina causan resultados positivos en la CG-EM; se requiere confirmación quiral; los nuevos inmunoensayos han reducido las tasas de falsos positivos, pero también la sensibilidad para el grupo de anfetaminas
Antidepresivos tricíclicos	Carbamacepina, ciclobenzaprina, ciproheptadina, difenhidramina, fenotiacinas, quetiapina	
Benzodiacepinas	Oxaprocina, sertralina	La mayoría de los análisis detectan oxacepam; detección inadecuada de benzodiacepinas sin metabolito de oxacepam (p. ej., alprazolam, loracepam, triazolam)
Cocaína	Té de hoja de coca (falsos positivos clínicos, todavía se considera un uso ilícito)	Pocos positivos falsos; la orina es fiable para detectar positivos verdaderos
Fenciclidina	Dextrometorfano, difenhidramina, doxilamina, ibuprofeno, ketamina, tramadol, venlafaxina	Puede utilizarse, aunque no es muy es fiable, para detectar dextrometorfano o ketamina
Opioides	Semillas de amapola (contienen morfina)	Los análisis detectan morfina; detección inadecuada de opioides semisintéticos y nula de opioides sintéticos (p. ej., fentanilo, meperidina, metadona, propoxifeno, oxicodona, buprenorfina)
Tetrahidrocannabinol	Dronabinol, efavirenz, inhibidores de la bomba de protones	Un resultado positivo rara vez tiene relevancia clínica y no indica un consumo reciente; no se detectan cannabinomiméticos sintéticos (p. ej., *spice,* K2) de forma fiable

*El médico debe tener en cuenta los adelantos en el cribado de fármacos y la variabilidad de los resultados de los inmunoanálisis al interpretar los resultados de los cribados farmacológicos cualitativos. Se comercializan muchos análisis, por lo que se aconseja consultar con el laboratorio analítico. Los resultados positivos de las pruebas de cribado se consideran presuntos y se deben comprobar mediante CG-EM u otro método analítico avanzado.

†Los reactivos cruzados son las sustancias que dan lugar a resultados verdaderos positivos, pero clínicamente irrelevantes en las pruebas de cribado de laboratorio; varían según el método de cribado.

CG-EM, cromatografía de gases-espectrometría de masa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 96-5 VALORES FARMACOLÓGICOS CUANTITATIVOS CLÍNICAMENTE IMPORTANTES

	VALORES	
FÁRMACO O TÓXICO	**TERAPÉUTICOS**	**TÓXICOS***
FUENTE: SANGRE O SUERO		
Ácido valproico	50-100 µg/ml	> 100 g/ml
Carbamacepina	4-12 µg/ml	> 15 µg/ml
Carboxihemoglobina	No fumadores: 0,5-1,5% Fumadores: 4-9%	> 20%†
Colinesterasa‡		
Suero (butirilcolinesterasa)	3.100-6.500 U/l	< 50% del valor normal
Eritrocitos (acetilcolinesterasa)	26,7-49,2 U/g de hemoglobina	< 50% del valor normal
Digoxina (≥ 6 h después de la dosis oral para tratamiento a largo plazo)	0,8-2,0 ng/ml§	> 2,0 ng/ml
Etanol	Ninguno medido	> 80 mg/dl‖
Etilenglicol	Ninguno medido	> 25 mg/dl
Fenitoína	10-20 µg/ml	> 20 g/ml
Fenobarbital	15-40 µg/ml	> 40 g/ml
Hierro	50-175 µg/dl	> 350 g/dl
Litio	0,6-1,2 mEq/l	> 1,2 mEq/l¶
Metahemoglobina	1-2%	> 15%
Metanol	Ninguno medido	> 25 mg/dl
Paracetamol**	10-30 µg/ml	≥ 150 µg/ml 4 h después de la ingestión††
Plomo	< 5 µg/dl	> 25 g/dl
Salicilatos	≤ 30 mg/dl	> 30 mg/dl
Teofilina	8-20 µg/ml	> 20 g/ml
	NORMALES	**TÓXICOS***
FUENTE: ORINA		
Arsénico	< 50 µg/día	> 100 g/orina de 24-h¶
Mercurio	< 20 µg/l	> 20 g/l¶
Talio	< 5,0 µg/l	> 200 g/l¶

*Se indica la concentración «tóxica» como referencia. En muchos tóxicos, estar por encima de esta cifra no indica necesidad de tratamiento específico ni mal pronóstico necesariamente. Sin embargo, generalmente indica necesidad de evaluación, observación o control adicionales. De manera análoga, según el contexto clínico, los niveles inferiores al intervalo «tóxico» pueden seguir teniendo relevancia.
†Valores menores pueden ser tóxicos en las mujeres embarazadas y en aquellas con una exposición prolongada al monóxido de carbono.
‡Consultar los valores normales en un laboratorio de referencia; los resultados dependen del análisis.
§Algunos pacientes pueden precisar valores por encima del rango terapéutico para controlar los síntomas.
‖La cifra de 80 mg/dl (0,08 g/dl) de alcohol es el límite legal para conducir un vehículo motorizado, pero no para otras actividades. Los efectos clínicos consiguientes distintos de la embriaguez son poco frecuentes para concentraciones inferiores a 200 mg/dl, incluso en los pacientes no expuestos al etanol.
¶Valores menores pueden indicar toxicidad si se detectan los signos clínicos adecuados. Para el mercurio y el arsénico deben determinarse las concentraciones inorgánicas y orgánicas cuando los valores totales sean elevados.
**Se han comunicado valores falsos positivos de 16-28 µg/ml en pacientes con valores de bilirrubina mayores de 17 mg/dl.
††Los valores extraídos transcurridas más de 4 h desde la ingestión deben trasladarse al nomograma proporcionado por Rumack y Matthew (Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics.* 1975;55:871-876) para valorar el potencial de toxicidad.

desde el punto de vista clínico, como cuando las semillas de amapola producen un resultado positivo para opiáceos. El error a la hora de considerar estas limitaciones de las pruebas de tóxicos puede provocar que se llegue a diagnósticos erróneos.

Las concentraciones en sangre y en orina de un número limitado de fármacos y tóxicos son útiles para el diagnóstico, el tratamiento o la monitorización (tabla 96-5). Los valores umbral de ciertos tóxicos indican la necesidad de realizar tratamientos específicos: paracetamol (*N*-acetilcisteína), etilenglicol (fomepizol y hemodiálisis), hierro (deferoxamina), metanol (fomepizol y hemodiálisis), metahemoglobina (azul de metileno) y salicilatos (alcalinización de la orina y hemodiálisis). En la intoxicación crónica con algunos fármacos, como salicilatos o teofilina, estos tratamientos pueden estar indicados con valores de fármacos más bajos. En general, cualquier toxicidad orgánica terminal que sea evidente o previsible (basada en la cantidad de tóxico ingerido y en el tiempo requerido para producir los efectos tóxicos) es más importante a la hora de determinar la necesidad de un tratamiento que una concentración concreta.

En el 0,3-1,9% de las intoxicaciones intencionadas se produce un consumo oculto de paracetamol con concentraciones séricas tóxicas. Dado que estos pacientes pueden estar asintomáticos hasta que se desarrolla la hepatotoxicidad y que la administración de un antídoto puede evitarla, la recomendación actual es determinar el paracetamol sérico en todos los pacientes con ingestión autolesiva intencionada.

Otras pruebas sanguíneas

La acidosis metabólica relacionada con un hiato aniónico que produce una acidosis láctica primaria puede estar causada por cianuro, sulfuro de hidrógeno, hierro, isoniacida, metformina, inhibidores de la transcriptasa inversa de los nucleósidos, fenformina, acida sódica y, raramente, paracetamol con valores séricos elevados. Una acidosis metabólica por hiato aniónico no relacionado con acidosis láctica se produce con dietilenglicol, etilenglicol, antiinflamatorios no esteroideos, metanol, salicilatos y tolueno. En las intoxicaciones producidas por ibuprofeno, metanol, propilenglicol y salicilatos también puede producirse acidosis láctica, aunque el valor es insuficiente para que corresponda al hiato aniónico. También puede producirse una acidosis metabólica por hiato aniónico en pacientes con agitación progresiva, hipertermia y rigidez muscular, como la producida en el síndrome neuroléptico maligno (cap. 402) o en algunos casos de rabdomiólisis (cap. 99) secundaria a tóxicos como doxilamina, fenciclidina, estricnina, cocaína y anfetaminas. Numerosos tóxicos producen concentraciones séricas elevadas de creatinina y de urea indicativas de un deterioro de la función renal. Existe una toxicidad renal directa con paracetamol, aminoglucósidos, cadmio, productos chinos botánicos para perder peso que contienen *Stephamia tetandra* o *Magnolia officinalis,* cromo, veneno de *Crotalus durissus,* dietilenglicol, diquat, etilenglicol, anestésicos fluorados, oro, heroína, litio (diabetes insípida), sales de mercurio, setas (*Amanita smithiana* y *Cortinarius* sp.), paraquat, medios de contraste radiológico, disolventes (p. ej., tetracloruro de carbono, tricloroetileno y tetracloroetileno, tolueno) y sulfamidas. Entre las sustancias que disminuyen la perfusión glomerular mediante la reducción del flujo renal se incluyen la anfotericina, los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina, los antagonistas de los receptores de angiotensina, la cocaína, la ciclosporina, el manitol (dosis crónicas excesivas), el metotrexato y los antiinflamatorios no esteroideos.

Pruebas de imagen

Una tomografía computarizada craneal puede detectar un edema cerebral potencialmente letal secundario a insuficiencia hepática inducida por tóxicos, etilenglicol y metanol. Asimismo, puede detectar una hemorragia intracraneal provocada por anticoagulantes, veneno de escorpión y simpaticomiméticos (p. ej., anfetaminas, cocaína, fenilpropanolamina). En una radiografía del abdomen pueden observarse comprimidos de sulfato ferroso radiopacos, paquetes llenos de drogas en los contrabandistas de drogas ilícitas («muleros») o metales como arsénico, plomo, mercurio y talio.

Síndromes diagnósticos

Dada la infinidad de combinaciones de síntomas, signos y datos de laboratorio, el establecimiento de un diagnóstico correcto en un paciente que no puede comunicarse puede ser desalentador. Una anamnesis exhaustiva obtenida de personas que han presenciado los hechos, de amigos y del personal médico extrahospitalario puede aportar una información crucial. Además, es posible reducir las posibilidades diagnósticas mediante hallazgos que pueden delimitar el diagnóstico diferencial con una certeza moderada. Por ejemplo, si se considera a un paciente con una pérdida de conciencia súbita, acidosis metabólica por hiato aniónico y bradicardia sin hipoxia. Entre las posibles causas relevantes de la lista de tóxicos que causan acidosis metabólica con brecha aniónica (v. anteriormente), junto con una pérdida repentina de conciencia se encuentran el sulfuro de hidrógeno, el cianuro y la acida sódica.

TRATAMIENTO

Estabilización inicial

Intubación y soporte respiratorio

Debería instaurarse un tratamiento apropiado de la vía respiratoria para corregir la hipoxemia y la acidosis respiratoria, así como para protegerla frente a la aspiración pulmonar (fig. 96-2); la intubación debería plantearse si el paciente presenta depresión del nivel de conciencia y disminución del reflejo nauseoso.[15] La intubación de secuencia rápida facilita el tratamiento de la vía respiratoria. Deberían preverse dificultades anatómicas en pacientes que han ingerido cáusticos (p. ej., quemaduras hipofaríngeas que puedan perforarse), angioedema producido por el tratamiento con un inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina o por la intoxicación por veneno de algunas serpientes de cascabel, como la serpiente de cascabel de cañaveral *(Crotalus horridus atricaudatus)* y la oriental con dorso de diamante *(Crotalus adamanteus)* (cap. 98); y por la inflamación secundaria a una lesión tisular directa (p. ej., inhalar hidrocarburos comprimidos, fumar *crack*) o secundaria a reacciones anafilácticas y anafilactoides. En estos casos puede estar indicada la intubación endotraqueal mediante un nasofaringoscopio flexible de fibra óptica. Puede existir hipoxemia con tóxicos que produzcan depresión del SNC, como opioides, antidepresivos, barbitúricos, hipnóticos-sedantes, agonistas centrales de los receptores adrenérgicos α_2 (clonidina) o sustancias que produzcan una alteración neuromuscular periférica, como nicotina, compuestos organofosforados, tetrodotoxina (pez globo, pulpo de anillo azul), botulismo o envenenamiento por elápidos (serpiente de coral), serpientes de cascabel del Mojave o ciertos celentéreos (cubomedusa; cap. 98).

La acidosis respiratoria puede empeorar rápidamente la toxicidad de los antidepresivos cíclicos y los salicilatos; la sedación de estos pacientes debe ir acompañada de la colocación inmediata de una vía respiratoria y de soporte ventilatorio para igualarse a la ventilación por minuto intrínseca del paciente. Los pacientes intoxicados pueden tener un riesgo aumentado de aspiración pulmonar debido a una depresión simultánea del SNC, a la disminución de los reflejos de la vía respiratoria, a la presencia de estómago lleno y al retraso en el vaciamiento gástrico.

El suxametonio puede producir una parálisis prolongada en pacientes con intoxicación por organofosforados y puede exacerbar la hiperpotasemia de los esteroides cardioactivos (p. ej., digoxina), del ácido fluorhídrico o de la rabdomiólisis (cap. 99). Esta última se ha comunicado con adrenérgicos, doxilamina, fenciclidina, heroína, monóxido de carbono, hongos del género *Tricholoma equestre* y en la intoxicación por veneno de serpientes crotálidas, escorpiones o arañas viudas (especie *Latrodectus*); en estos casos se prefiere la administración de relajantes no despolarizantes de acción corta, como vecuronio y rocuronio.

Soporte vital avanzado

Los algoritmos estándar de los cuidados cardiovasculares de urgencia (cap. 50) deben modificarse en función de los efectos producidos por cada veneno. La atropina a menudo no revierte la bradicardia secundaria a los antagonistas de los receptores adrenérgicos β, a los antagonistas de los canales de calcio del tipo L o a los esteroides cardioactivos, y de hecho puede mermar la capacidad para realizar una descontaminación gastrointestinal adecuada. En estos casos está indicado un tratamiento más específico con calcio intravenoso (antagonistas de los canales de calcio), dosis altas de glucagón (antagonistas de los receptores adrenérgicos β, antagonistas de los canales de calcio) o anticuerpos Fab específicos frente a la digoxina (glucósidos cardíacos). El tratamiento glucosa e insulina en dosis elevadas puede revertir con éxito la depresión miocárdica y las alteraciones de conducción en humanos intoxicados con antagonistas de los receptores adrenérgicos β y con antagonistas de los canales de calcio (tabla 96-6). El bicarbonato sódico administrado por vía intravenosa puede revertir los retrasos de la conducción cardíaca producidos por los antiarrítmicos con tasas de recuperación del bloqueo de los canales del sodio mayores de 1 s (IA e IC de la clasificación de Vaughan-Williams), cocaína, antidepresivos tricíclicos, difenhidramina y quinina. Los antagonistas del receptor adrenérgico β están relativamente contraindicados en pacientes con isquemia miocárdica aguda inducida por cocaína porque pueden producir vasoconstricción adrenérgica α sin oposición, pero la fentolamina puede revertir los efectos agonistas de la cocaína sobre los receptores adrenérgicos α (v. tabla 96-6). Las benzodiacepinas pueden revertir la taquicardia sinusal significativa que se observa con los simpaticomiméticos al reducir el flujo de salida autónomo del SNC. El calcio también puede salvar la vida en la intoxicación sistémica por ácido fluorhídrico y en la hipermagnesemia grave, y está indicado para tratar la hipocalcemia sintomática causada por la toxicidad del etilenglicol (v. tabla 96-6). La hipertensión inducida por fármacos puede ser transitoria; debería utilizarse nitroprusiato, fentolamina o labetalol si el tratamiento está clínicamente indicado (v. tabla 96-6). Por el contrario, las infusiones de vasopresores pueden estar indicadas en la hipotensión inducida por fármacos (cap. 92). En los pacientes con un colapso circulatorio inducido por tóxicos rebeldes al tratamiento más intenso, se administrará una emulsión lipídica por vía intravenosa a los intoxicados por tóxicos lipófilos (p. ej., antagonistas de los canales de calcio); los dispositivos de asistencia circulatoria ayudan al paciente hasta que se elimine el tóxico suficiente (v. detalles sobre dosificación en tabla 96-6) (cap. 93).

Descontaminación

Carbón activado

El carbón activado consta de productos pirolíticos que han sido limpiados especialmente para poseer una estructura porosa interna que pueda adsorber las sustancias; por tanto, se limita su adsorción sistémica. Una dosis única de carbón activado sin vaciamiento gástrico previo es el método de elección para el consumo de sustancias con la capacidad para producir toxicidad entre moderada y potencialmente mortal, y cuya capacidad para adsorberse por el carbón activado se conozca. La decisión de administrar carbón activado debe basarse en una valoración de riesgos/beneficios que tenga en cuenta el tipo de exposición, los efectos clínicos observados durante la evaluación, y las posibilidades del centro y del personal sanitario. En pacientes que probablemente obtendrán buenos resultados sin una descontaminación, la administración de carbón introduce incomodidades y riesgos innecesarios. Su empleo está justificado en los pacientes que se presentan de forma temprana (1-2 h) después de haber estado expuestos a una gran cantidad de la toxina en cuestión, que será probablemente adsorbida por el carbón, o bien a una toxina desconocida que se muestra con un cuadro clínico preocupante. No obstante, la eficacia demostrada del carbón activado para reducir las concentraciones de tóxicos en la sangre no se ha traducido en una reducción de la mortalidad.[A2]

La dosis oral es de aproximadamente 1 g/kg de peso corporal, con una dosis única máxima de 100 g. El carbón activado puede administrarse con fármacos antieméticos o administrarse a través de una sonda nasogástrica cuando sea necesario. La eficacia en la prevención de la absorción del tóxico disminuye con el tiempo, por lo que debería administrarse lo antes posible tras la ingestión.

El carbón activado no debe utilizarse en pacientes con riesgo de aspiración hasta que las vías respiratorias estén aseguradas, a fin de minimizar la aspiración; la cabeza del paciente también ha de permanecer elevada, salvo que se indique lo contrario. El carbón activado está contraindicado en pacientes con perforación intestinal, obstrucción intestinal funcional o mecánica, si ha habido ingestión de un hidrocarburo alifático puro, como gasolina o queroseno (no existe beneficio y hay un aumento del riesgo de aspiración), y en la ingestión de ácidos o álcalis cáusticos (no existe beneficio e interfiere en la endoscopia). Ciertas sustancias, como el litio, el hierro, las sales de metal y el etanol, no se adsorben de forma significativa al carbón activado, aunque tampoco se excluye su uso si el paciente ha ingerido de forma simultánea tóxicos que se adsorban al carbón activado. La aspiración pulmonar y la obstrucción intestinal secundarias al carbón activado espesado son las complicaciones más frecuentes cuando se administran múltiples dosis de carbón activado, aunque pueden evitarse interrumpiendo el tratamiento en pacientes con una función intestinal subóptima o una disminución de la eliminación fecal.

Vaciamiento gástrico

Dos métodos de vaciamiento gástrico, como la administración de jarabe de ipecacuana y el lavado orogástrico mediante una sonda de calibre grueso, ya no se utilizan; ambas son terapias relativamente ineficaces que aumentan en potencia el riesgo de aspiración. El jarabe de ipecacuana ya no se recomienda, y ningún estudio bien diseñado ha demostrado beneficios con el lavado gástrico cuando se compara con el uso de carbón activado exclusivamente. No obstante, el vaciamiento gástrico puede ser beneficioso en pacientes que hayan ingerido tóxicos que no se adsorban al carbón activado, que se sepa que producen una morbilidad significativa, o para los que una descontaminación intensiva pueda ofrecer la mejor oportunidad de supervivencia (p. ej., colchicina, acida sódica o fluoroacetato sódico). La eliminación de un tóxico líquido, como el etilenglicol, puede lograrse mediante la aspiración simple del contenido gástrico (sin lavado) a través de una sonda nasogástrica. Entre las contraindicaciones para el vaciamiento gástrico se incluyen las del carbón activado, la diátesis hemorrágica y la ingestión de objetos afilados. Puede ser necesaria la colocación de un tubo endotraqueal con manguito antes del lavado gástrico para proteger la vía respiratoria en pacientes con un descenso del nivel de conciencia y una alteración del reflejo nauseoso, pero no se requiere en todos los casos. Las principales complicaciones del vaciamiento gástrico son aspiración pulmonar, desgarros y perforaciones esofágicas, y laringoespasmo (con el lavado).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

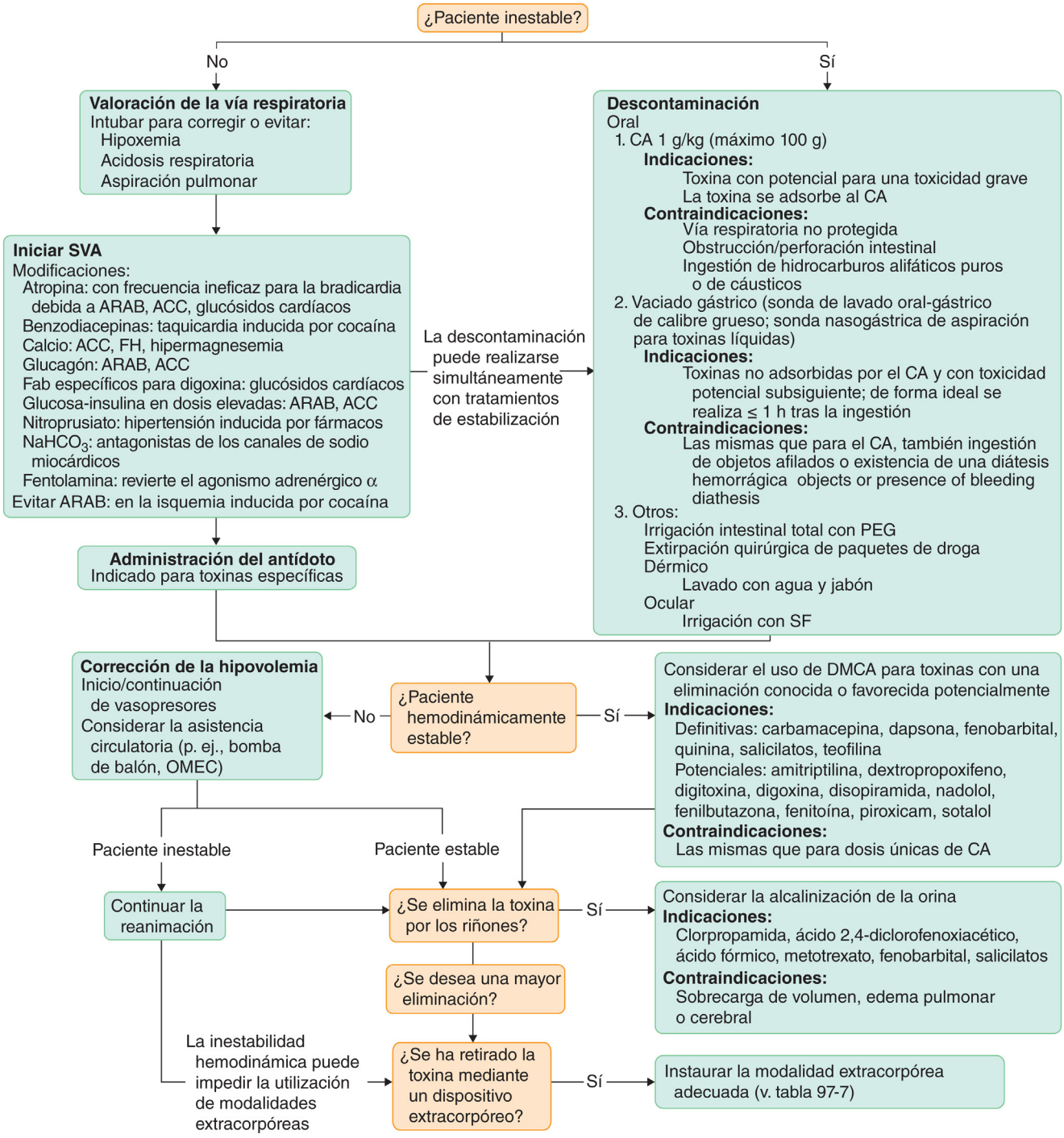

FIGURA 96-2. **Algoritmo para el tratamiento de la intoxicación aguda.** ACC, antagonistas de los canales del calcio de tipo L; ARAB, antagonistas de los receptores adrenérgicos β; CA, carbón activado; DMCA, dosis múltiple de carbón activado; FH, ácido fluorhídrico; OMEC, oxigenación por membrana extracorpórea; PEG, solución de polietilenglicol no absorbible; SF, solución fisiológica (0,9%); SVA, soporte vital avanzado.

Irrigación intestinal total

Se ha recomendado la irrigación intestinal total con una solución no absorbible de polietilenglicol para el hierro y los fármacos de liberación mantenida, para sustancias que no se adsorban al carbón activado y para «mulas» humanas (contrabandistas que degluten drogas ilegales en paquetes, normalmente heroína o cocaína). La complicación más frecuente es el vómito, y la irrigación intestinal total está contraindicada en pacientes con perforación intestinal, obstrucción, hemorragia o inestabilidad hemodinámica o respiratoria. Se recomienda una dosis inicial de 500 ml/h administrada por vía oral o mediante sonda nasogástrica, titulándola hasta 2.000 ml/h en la medida en que el paciente la tolere; el tratamiento continúa hasta que se aclare el contenido rectal. Pocas veces es necesario tratamiento quirúrgico para extraer los paquetes en traficantes con síntomas de toxicidad por cocaína o con obstrucción; la toxicidad de la heroína suele controlarse de forma adecuada con naloxona. Nunca debería intentarse la retirada endoscópica de los paquetes de cocaína debido al riesgo de que se rompan.

Antídotos

Pocos tóxicos poseen un tratamiento específico (v. tabla 96-6). Aunque pueden ser esenciales los antídotos para tratar determinadas intoxicaciones, su uso no excluye la necesidad de un cuidado de apoyo continuo y, en algunos casos, la eliminación extracorpórea.

Potenciación de la eliminación

Los métodos para acelerar la eliminación de tóxicos, fármacos o drogas del organismo son las dosis múltiples de carbón activado por vía oral, la alcalinización urinaria y la eliminación extracorpórea. Otro método, mediante el uso de resinas orales de intercambio iónico de sulfonato de poliestireno sódico y de colestiramina, ha potenciado de forma experimental la eliminación de litio, digoxina, digitoxina y organoclorados, aunque tiene una utilidad clínica limitada.

Dosis múltiples de carbón activado por vía oral

La base racional para la administración de dosis múltiples de carbón activado por vía oral incluye la adsorción de cualquier agente tóxico que permanezca en el tracto gastrointestinal (p. ej., fármacos de liberación mantenida, fármacos con absorción retardada, como los anticolinérgicos), que interfiera en la recirculación enterohepática y enteroentérica de tóxicos y que potencie la eliminación de fármacos con una semivida larga, un volumen de distribución menor de 1 l/kg de peso corporal y unión a proteínas bajas (denominada diálisis digestiva). En las

evidencias existentes se observa una eliminación potenciada de carbamacepina, dapsona, fenobarbital, quinina, salicilatos y teofilina, aunque también pueden ser eficaces las dosis múltiples de carbón activado para la intoxicación por amitriptilina, dextropropoxifeno, digitoxina, digoxina, disopiramida, nadolol, fenitoína, piroxicam y sotalol. No se ha determinado en estudios clínicos comparativos amplios si la mayor eliminación provocada por dosis repetidas de carbón activado disminuye la morbilidad y la mortalidad, excepto con adelfa amarilla e ingestión de organofosforados, en los que no se ha constatado efecto beneficioso alguno. Las recomendaciones habituales son una dosis media de 12,5 g de carbón activado (después de una dosis inicial de 1 g/kg de peso corporal con una dosis única máxima de 100 g) cada 4-6 h después de la dosis inicial. Las contraindicaciones para la dosis única de carbón activado se aplican también a las dosis múltiples. Las complicaciones observadas son aspiración pulmonar, obstrucción intestinal por el carbón espeso y desequilibrio electrolítico por dosis múltiples de un catártico administrado simultáneamente.

Alcalinización de la orina

La alcalinización de la orina, que aumenta la eliminación renal de ácidos débiles, se utiliza sobre todo para favorecer la eliminación de salicilatos, aunque con este método puede incrementarse la eliminación de clorpropamida, ácido 2,4-diclorofenoxiacético, ácido fórmico, metotrexato y fenobarbital. La alcalinización urinaria se consigue mediante un bolo intravenoso de 1-2 mEq de bicarbonato sódico por kilogramo de peso corporal, seguido de 3 ampollas (150 ml) de bicarbonato sódico (44 mEq/50 ml) en 850 ml de suero glucosado al 5% infundido a un ritmo 2 o 3 veces superior al ritmo de mantenimiento normal. Debería comprobarse cada hora el pH urinario y la infusión debe ajustarse para mantener la orina a un pH de 7,5-8,0. Debería administrarse potasio de forma simultánea para evitar la hipopotasemia, lo que evita la alcalinización de la orina a causa del exceso de hidrogeniones en los túbulos distales en su intercambio con el potasio (caps. 103 y 104). El pH sérico debería ser monitorizado y mantenerse por debajo de 7,55 para evitar una alcalinización excesiva. Entre las contraindicaciones para este tratamiento se incluyen la sobrecarga de volumen y el edema cerebral o pulmonar. No se recomienda la acidificación urinaria para favorecer la eliminación de bases débiles, como las anfetaminas, debido al peligro de que precipite la mioglobina en los túbulos en pacientes con rabdomiólisis.

Eliminación extracorpórea

Las técnicas extracorpóreas favorecen la eliminación de algunos fármacos y tóxicos, sobre todo de los que están en la sangre y no se eliminan bien.[17,18] Tales fármacos generalmente tienen cinéticas monocompartimentales, un volumen de distribución inferior a 1 l/kg y un aclaramiento endógeno de menos de 4 ml/min/kg (tabla 96-7). Para la hemodiálisis, el tóxico debe ser hidrosoluble, tener una masa molecular pequeña y mostrar una escasa unión a proteínas. Para el tratamiento de sustitución renal continua, el tóxico debe tener un peso molecular inferior al límite de permeabilidad del filtro de la membrana. Como grupo, estas formas de eliminación son lentas y probablemente poco efectivas en pacientes con intoxicación aguda. En raras ocasiones se ha utilizado la eliminación extracorpórea para tratar la intoxicación por aminoglucósidos, atenolol, bromuro, carbamacepina, dietilenglicol, isopropanol, magnesio, metformina, metotrexato, *N*-acetilprocainamida, fenobarbital, procainamida, sotalol y tricloroetanol (hidrato de cloral).

TABLA 96-6 ANTÍDOTOS E INDICACIONES DE USO[§]

ANTÍDOTO	INDICACIÓN DE USO	DOSIS*	OBJETIVO FINAL DEL TRATAMIENTO	COMENTARIOS
Antitoxina Crotalidae (Fab)[†,¶A3]	Crótalos (p. ej., serpiente de cascabel y cabeza de cobre; cap. 98)	Variable (se dispone de varios productos); la dosis inicial se seguirá de dosis repetidas cuando sea necesario	Detención de la progresión de la inflamación circunferencial y proximal Efectos sistémicos en resolución	Mejor perfil de seguridad que el de la antitoxina derivada de équidos histórica Las dosis repetidas están indicadas para la inflamación recurrente de tejidos blandos Menos efectivo para corregir trastornos hematológicos (es decir, coagulación y plaquetas)
Antitoxina, *Latrodectus* (equina)[†,¶]	Araña viuda negra (*Latrodectus* spp.)	1 vial diluido en 50-100 ml de SF, infundir durante un período de 1 h; puede repetirse	Resolución de los síntomas, constantes vitales normales	La dilución y la tasa de infusión lenta son críticas para evitar reacciones anafilactoides Entre las indicaciones se incluyen dolor grave que no responda a opiáceos e hipertensión grave Puede producirse enfermedad del suero El calcio i.v. resulta ineficaz
Atropina	Carbamatos Agentes nerviosos Compuestos organofosforados	2 mg i.v., duplicar la dosis cada 5 min para lograr una impregnación de atropina y estabilidad hemodinámica; comenzar a continuación una infusión continua del 10-20% de la dosis estabilizadora a la hora	Cese de secreciones orales y pulmonares excesivas, > 80 latidos/min, presión arterial sistólica > 80 mmHg	Se duplica la dosis cada 5 min (p. ej., 2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg) estimada para conseguir una impregnación por atropina en 30 min Detener la infusión si el paciente desarrolla signos o síntomas de un síndrome tóxico anticolinérgico (v. tabla 96-1); reiniciar la infusión a un ritmo más lento cuando cedan los signos o los síntomas
Azul de metileno	Sustancias productoras de metahemoglobina	Se administran 1-2 mg/kg de peso corporal (0,1-0,2 ml/kg) de azul de metileno i.v. al 1% durante 5 min; se repite la dosis en el caso de síntomas o signos persistentes o recurrentes	Resolución de la disnea y del estado mental alterado	Utilizar si el paciente está sintomático (es decir, disneico, con alteración del estado mental) La dosis máxima no debería exceder de 7 mg/kg (0,7 ml/kg) Contraindicado en pacientes con deficiencia de G6PD; puede provocar hemólisis Algunos tóxicos (p. ej., dapsona), pueden requerir un tratamiento prolongado
Calcio, sal[‡]	Antagonistas de los canales del calcio	Gluconato cálcico 10%, 30 ml (3 g) durante 10 min; puede administrarse en 1 min en cuadros críticos Cloruro cálcico 10%, 10 ml (1 g) durante 10 min; puede administrarse en 1 min en cuadros críticos	Reversión de la hipotensión; es posible que no revierta la bradicardia	*Todas las indicaciones:* Monitorizar las concentraciones de calcio ionizado La extravasación i.v. puede provocar necrosis tisular, sobre todo con el cloruro cálcico Puede administrarse a un ritmo más rápido del indicado en situaciones que amenacen de forma inminente la supervivencia (p. ej., en 1 min) El cloruro cálcico contiene 3 veces más calcio elemental que el gluconato cálcico
	Fluorhídrico, ácido	Toxicidad sistémica: gluconato cálcico al 10%, 1-3 g (10-30 ml) por dosis i.v. durante un período de 10 min. Repetir mientras sea necesario cada 5-10 min Toxicidad por vía tópica: cloruro de calcio al 10%, 1 g (10 ml) mezclado con lubricante hidrosoluble	Revertir las manifestaciones de hipocalcemia e hiperpotasemia potencialmente letales Tópico: reversión del dolor neuropático intenso por exposición dérmica	Puede diluirse y administrarse por vía intraarterial o i.v. con un bloqueo de Bier en la exposición de las extremidades o en quemaduras Tópico: aplicar sobre la piel bajo un vendaje oclusivo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 96-6 ANTÍDOTOS E INDICACIONES DE USO[§] *(cont.)*

ANTÍDOTO	INDICACIÓN DE USO	DOSIS*	OBJETIVO FINAL DEL TRATAMIENTO	COMENTARIOS
Calcio, sal[†] *(cont.)*	Hiperpotasemia (excepto la debida a glucósidos cardíacos)	Gluconato cálcico al 10% 1 g i.v. (10 ml) por dosis durante un período de 10 min. Repetir mientras sea necesario cada 5-10 min	Revertir la depresión miocárdica y los retrasos de conducción	Puede precipitar arritmias ventriculares
	Hipermagnesemia	Gluconato cálcico al 10% 1-2 g i.v. (10-20 ml) por dosis durante un período de 10 min. Repetir mientras sea necesario cada 5-10 min	Revertir la depresión respiratoria, la hipotensión y los bloqueos de conducción cardíaca	Deben instaurarse terapias simultáneas para aumentar la eliminación de magnesio
	Hipocalcemia (p. ej., etilenglicol)	Gluconato cálcico al 10% 0,5-1 g i.v. (5-10 ml) por dosis durante un período de 10 min. Repetir mientras sea necesario cada 10 min	Revertir la tetania	Corrección de la hipocalcemia sintomática; evitar la administración excesiva que pueda aumentar la producción de cristales de oxalato cálcico en la intoxicación por etilenglicol
L-carnitina	Hiperamoniemia o hepatotoxicidad incluida por valproato	100 mg/kg (máximo 6 g) i.v. a lo largo de 30 min, después 15 mg/kg i.v. a lo largo de 30 min cada 4 h (máx. 6 g/día)	Tratar hasta que se logre mejoría clínica	La levocarnitina es la forma activa Ajustar la dosis en la nefropatía terminal
Cianuro, equipo de antídoto Hidroxicobalamina (preferida) Tiosulfato de sodio	Cianuro	Hidroxicobalamina 5 g i.v. durante 5 min (15 ml/min); segunda dosis de 5 g si es necesario; el equipo completo de antídoto del cianuro rara vez está indicado si se dispone de hidroxicobalamina Tiosulfato sódico al 25%: 50 ml (12,5 g) i.v. durante un período de 10 min	Resolución de la acidosis láctica y los signos y síntomas clínicos moderados o graves: convulsiones, coma, disnea, apnea, hipotensión, bradicardia	La hidroxicobalamina da lugar a un color rojizo de la orina y la sangre, puede interferir en las pruebas de laboratorio de monóxido de carbono y lactato La dosis de tiosulfato sódico puede repetirse (los otros componentes del «equipo de antídoto de cianuro» provocan metahemoglobinemia y no deben administrarse en pacientes con posible intoxicación por monóxido de carbono; p. ej., exposición al fuego)
Deferoxamina	Sales de hierro	Empezar con 5 mg/kg/h, subir a 15 mg/kg/h i.v. (máximo 8 g/día) Leve a moderada: administrar durante 6-12 h Toxicidad grave: administrar durante 24 h	Resolución de los signos y síntomas clínicos La orina puede adquirir un color rosa, pero no es un indicador fiable del aclaramiento del hierro Las pruebas de laboratorio no son fiables mientras se administra antídoto	Indicaciones: pacientes sintomáticos con letargo, dolor abdominal intenso, hipovolemia, acidosis, shock; cualquier paciente sintomático con un valor sérico máximo de hierro > 350 g/dl Puede producirse hipotensión relacionada con la velocidad El tratamiento prolongado puede producir toxicidad pulmonar
Digoxina, fragmentos de anticuerpos específicos (Fab)	Digoxina Digital y plantas relacionadas (p. ej., adelfas, lirios del valle) Otros glucósidos cardíacos (p. ej., bufadienólidos [sapos *Bufo*])	Dosis de digoxina desconocida o valor sérico: toxicidad aguda, 10 viales; toxicidad crónica, 3-6 viales Dosis de digoxina conocida: 2 × dosis de digoxina oral (mg) × 0,8 Valor sérico de digoxina conocido: número de viales = [valor sérico (ng/ml) × peso (kg)] ÷ 100 Infusión de la dosis en 30 min Fuente de plantas o sapos de esteroides cardioactivos; 10-20 viales	Resolución de la hiperpotasemia, bradiarritmias sintomáticas, arritmias ventriculares; bloqueo cardíaco Mobitz II o de tercer grado	Cada vial contiene 0,5 mg de digoxina o digitoxina Monitorización del ECG y de los valores de potasio Los valores séricos de digoxina no son fiables después de la administración del antídoto, salvo que se determine de forma específica la digoxina libre en suero
Dimercaprol (BAL)	Sales de arsénico Sales de plomo Mercurio, sales elementales e inorgánicas	Arsénico inorgánico: 3-5 mg/kg i.m. cada 4 h durante 48 h y luego cada 12 h durante 7 a 10 días Plomo: 75 mg/m^2 (4 mg/kg) i.m. cada 4 h durante 5 días Mercurio inorgánico: 5 mg/kg i.m., después 2,5 mg/kg i.m. cada 12 h durante 10 días o hasta que el paciente mejore clínicamente	Arsénico: arsénico en orina de 24 h < 50 µg/l Plomo: encefalopatía resuelta, valor de plomo en sangre < 100 µg/dl, y puede comenzarse tratamiento con succímero Mercurio, elemental e inorgánico: mercurio en orina de 24 h < 20 µg/l	Preparado en aceite de cacahuete; inyección i.m. dolorosa y contraindicada en pacientes con alergia a los frutos secos La dosis máxima en el adulto es de 3 g/día BAL se inicia 4 h antes del comienzo con $CaNa_2EDTA$ concomitante para la encefalopatía por plomo La dosificación no está bien establecida para la toxicidad por arsénico y por mercurio elemental o inorgánico. No se usa para la intoxicación por mercurio orgánico Efectos adversos: inyecciones dolorosas, fiebre, diaforesis, agitación, cefaleas, sialorrea, náuseas/vómitos, hemólisis en pacientes con deficiencia de G6PD, quelación de metales esenciales Comprobar los valores de metales esenciales si se prolonga la quelación El succímero está reemplazando al BAL en bastantes indicaciones, excepto en la encefalopatía por plomo Los objetivos finales de tratamiento para el arsénico y el mercurio incluyen una mejoría en la situación clínica

TABLA 96-6 ANTÍDOTOS E INDICACIONES DE USO[§] *(cont.)*

ANTÍDOTO	INDICACIÓN DE USO	DOSIS*	OBJETIVO FINAL DEL TRATAMIENTO	COMENTARIOS
Edetato de calcio disódico ($CaNa_2EDTA$)	Plomo	1.500 mg/m^2/24 h (máximo 3 g) mediante infusión continua	Tratamiento durante 5 días, seguido un intervalo de 2 días; repetir hasta que la encefalopatía se resuelva, valor de plomo < 100 µg/dl y pueda comenzarse el tratamiento con succímero	Uso en pacientes con encefalopatía por plomo o con un valor de plomo > 100 g/dl Administrar BAL 4 h antes de iniciar $CaNa_2EDTA$ Hidratar al paciente y mantener una diuresis adecuada antes de iniciar el tratamiento Evitar tromboflebitis diluyendo en SF o en S_5G hasta una concentración ≤ 0,5% La sustitución de Na_2EDTA puede provocar una hipocalcemia fatal
Fisostigmina	Anticolinérgicos (p. ej., difenhidramina, estramonio [*Datura* sp.], escopolamina)	1-2 mg i.v. durante un período de 5 min, puede repetirse una vez al cabo de 5 min si no hay efecto y no hay efectos colinérgicos	Reversión de los efectos anticolinérgicos	La duración del efecto es de 60-90 min Benzodiacepinas utilizadas para el tratamiento posterior de la agitación y las convulsiones; raramente se usa fisostigmina adicional (p. ej., crisis refractarias o agitación) Entre los efectos adversos se incluyen crisis, secreciones orales excesivas y bradiarritmias; contraindicada en la toxicidad por antidepresivos tricíclicos
Flumacenilo[A4]	Benzodiacepinas	0,1 mg/min i.v. hasta una dosis total de 1 mg Alternativa: 0,2 mg i.v. durante 2 min; repetir con 0,3 mg y luego 0,5 mg. La dosis total sigue siendo de 1,0 mg	Reversión del coma	Uso limitado para revertir una respiración inadecuada en pacientes intoxicados por benzodiacepinas Los pacientes dependientes de benzodiacepinas pueden sufrir síndrome de abstinencia agudo Aumenta la presión intracraneal y el riesgo de convulsiones en presencia de un trastorno epiléptico subyacente o de ingestión de tóxicos generadores de convulsiones Monitorizar la recidiva de la sedación hasta 2 h después de la última dosis
Fólico, ácido (ácido tetrahidrofólico [leucovorina]) Metanol Metotrexato	Metanol Metotrexato	Intoxicación por metanol: 50 mg i.v. cada 4 h Sobredosis de metotrexato: 100 mg/m^2 i.v. durante 15-30 min cada 3-6 h; dosis más baja cuando se usa como «rescate» en quimioterapia	Metanol: metanol indetectable, aclaramiento de la acidosis metabólica Metotrexato: valor sérico < 1×10^{-8} mol/l	Terapia esencial para ambos tóxicos Escasos problemas por dosis excesiva cuando se usa para tratar la sobredosis de metotrexato Metotrexato: las ingestiones abundantes pueden precisar una dosis mayor Si está indicada, glucarpidasa administrada 2-4 h antes o después de ácido fólico
Fomepizol	Etilenglicol Metanol	Dosis inicial: 15 mg/kg bolo i.v. 10 mg/kg i.v. 4 dosis cada 12 h (48 h) Todas las dosis posteriores: 15 mg/kg i.v. cada 12 h Cuando se realiza hemodiálisis (HD): Inicio de la HD: dosis adicional si pasan > 6 h desde la última dosis Continuación de la HD: cada 4 h Fin de la HD (según la hora de la última dosis): < 1 h, sin dosis hasta la siguiente dosis programada inmediatamente después de finalizar la HD; 1-3 h, el 50% de la dosis; > 3 h, el 100% de la dosis	Ambos: concentración sérica < 25 mg/dl y resolución de la acidosis metabólica	Inicio inmediato si se sospecha toxicidad por alcohol sin esperar a analítica de confirmación El número de dosis no se afecta por el intervalo de tiempo entre dosis
Glucagón	Antagonistas de los receptores adrenérgicos β Antagonistas de los canales de calcio	Bolo de 3-5 mg i.v.; puede repetirse hasta conseguir un efecto clínico, posteriormente infusión de 2-10 mg/h	Reversión de la hipotensión y la bradicardia; reducir gradualmente la infusión	Puede precipitar vómitos; estar preparado para proteger la vía respiratoria Se produce una hiperglucemia leve Cantidades máximas de dosis desconocidas; se han comunicado bolos de dosis de hasta 30 mg La duración del efecto es de 15 min; por tanto, la infusión debe iniciarse inmediatamente
Hidroxicobalamina	Cianuro	Inicial: 5 g i.v. a lo largo de 15 min Segunda dosis: 5 g i.v. a lo largo de 15 min-2 h; dosis total máxima de 10 g Después de cada dosis de hidroxicobalamina administrar tiosulfato sódico al 25%: 50 ml (12,5 g) i.v. durante 10 min	Resolución de la acidosis láctica y signos y síntomas clínicos de moderados a graves: convulsiones, coma, disnea, apnea, hipotensión, bradicardia	Puede administrarse en bolo i.v. si el paciente está en parada cardíaca No administrar hidroxicobalamina y tiosulfato sódico por la misma vía i.v. Efectos adversos: coloración rojiza del plasma, la orina, las mucosas, la piel; hipertensión transitoria Interferencia en análisis colorimétricos de laboratorio: Valores aumentados: bilirrubina; creatinina; glucosa; hemoglobina; magnesio; Hb total por cooximetría, COHb%, MetHb% Valores disminuidos: AST, ALT, creatinina, O_2Hb% por cooximetría

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 96-6 ANTÍDOTOS E INDICACIONES DE USO[§] *(cont.)*

ANTÍDOTO	INDICACIÓN DE USO	DOSIS*	OBJETIVO FINAL DEL TRATAMIENTO	COMENTARIOS
Insulina-glucosa (terapia euglucémica hiperinsulinémica)	Antagonistas de los canales de calcio Antagonistas de los receptores adrenérgicos β	Insulina regular, bolo i.v. de 1 U/kg, seguido de 0,5-1 U/kg/h; ajustar hasta 10 U/kg/h según sea necesario Ajustar la dextrosa al 50% i.v. para evitar la hipoglucemia y reponer el potasio sérico según sea necesario	Reversión de la depresión miocárdica	Comenzar pronto para revertir la depresión miocárdica Monitorizar la glucosa y el potasio; puede producirse hipoglucemia durante y después del tratamiento Se produce hiperglucemia por una resistencia a la insulina inducida por antagonistas del calcio y los requerimientos iniciales de glucosa pueden ser menores de lo previsto La recuperación puede estar precedida por una normalización de los valores de glucosa con un requerimiento de glucosa aumentado para evitar la hipoglucemia
Lípidos, emulsión	Toxicidad cardíaca por anestésicos locales (p. ej., bupivacaína, ropivacaína) y otros tóxicos lipofílicos Provisional: verapamilo, diltiacem, antidepresivos tricíclicos, bupropión, propranolol y otros tóxicos lipófilos	Usar la formulación al 20% Bolo inicial: 1,5 ml/kg i.v. en 1 min, seguido inmediatamente de una infusión de 0,25 ml/kg/min en 30-60 min Puede repetir el bolo en caso de asistolia	Recuperación de la estabilidad hemodinámica	Uso distinto de bupivacaína basado en experimentos en animales y en casos clínicos en seres humanos Utilizar si fracasan las medidas de soporte vital avanzadas y, en general, solo si el paciente está moribundo; continuar con la RCP según las necesidades durante la administración del fármaco
N-acetilcisteína (NAC)[11]	Paracetamol[A5] Otras hepatotoxinas: tetracloruro de carbono, cloroformo, aceite de menta-poleo, amatoxina[16]	Intravenosa (preferida): Carga, 150 mg/kg durante un período de 1 h Infusión de mantenimiento, 12,5 mg/kg/h durante un período de 4 h; posteriormente, 6,25 mg/kg durante 16 h como infusión continua Oral (total 72 h): Carga, 140 mg/kg Mantenimiento (comenzar 4 h después de la dosis de carga), 70 mg/kg cada 4 h ×17 dosis i.v. (total 21 h)	Al final del tratamiento repetir los valores de AST y de APAP: si AST normal y APAP indetectable, completar el tratamiento; si AST normal y APAP detectable, continuar NAC; si AST elevada, continuar NAC Después de que el paciente haya recibido la pauta completa de NAC, si INR ≥ 2,0 o presenta hepatotoxicidad grave (AST > 1.000 U/l), seguir con NAC hasta INR < 2,0 y AST normal	Más eficaz si se inicia dentro de las primeras 8 h tras la ingestión de paracetamol; puede comenzarse en cualquier momento tras esta y es beneficioso en pacientes con hepatotoxicidad grave Una duración del tratamiento más prolongada puede ser necesaria en pacientes con concentraciones de paracetamol elevadas persistentes o hepatotoxicidad en curso Los objetivos finales de tratamiento simplificados para una facilidad en su uso El INR no es un indicador válido si se administró recientemente plasma fresco congelado
Naloxona	Opiáceos	Adicción a opioides posible: 40-50 µg (0,04-0,05 mg) i.v. con aumento de dosis progresivo para revertir los síntomas a la vez que se proporciona soporte respiratorio si fuera necesario y se evita prudentemente la abstinencia Adicción a opioides improbable: 0,4 mg por cualquier vía y subir hasta 10 mg Puede administrarse naloxona intranasal (2-4 mg) si no es posible i.m./i.v. Infusión continua: determinar dosis en bolo necesaria para revertir la depresión respiratoria; empezar la infusión con dos tercios de la dosis de reversión cada hora y aumentar para mantener respiraciones adecuadas; bolos repetidos con la mitad de la dosis de reversión 15 min después de revertir la depresión respiratoria	Inicial: reversión de la depresión respiratoria con resolución de la hipoxemia e hipercapnia Final: resolución de la depresión del SNC y respiratoria Evitar el despertar rápido y completo de los pacientes dependientes de los opiáceos para no precipitar la abstinencia Los efectos de la naloxona duran menos que los de la de la mayoría de los opiáceos, es probable que se precise una nueva sedación, ante lo cual resulta óptima una observación de varias horas	Preoxigenación del paciente con depresión respiratoria mediante una mascarilla conectada a reservorio o intubación antes de la administración Utilizar dosis más bajas en pacientes dependientes a opiáceos Algunos opiáceos (p. ej., buprenorfina) pueden requerir dosis mayores de naloxona (no es el caso del fentanilo) Utilizar una infusión continua para síntomas recurrentes y por la acción prolongada de algunas formulaciones (p. ej., morfina de liberación mantenida, metadona) Puede producirse una resedación No utilizar nalmefeno ni naltrexona para revertir la toxicidad aguda
Octreótido	Hipoglucemia inducida por sulfonilureas	50 µg s.c. cada 6 h	Resolución de hipoglucemia y ya no se requiere glucosa para mantener la euglucemia	Mantener la infusión de glucosa según las necesidades No es para la hipoglucemia inducida por sulfonilureas
Oxígeno hiperbárico (OHB)	Monóxido de carbono COHb > 25% independientemente de los síntomas, el 15% si está embarazada Síntomas o hallazgos graves con cualquier concentración elevada de COHb	3,0 atmósferas de presión durante 60 min (25 min de O_2, 5 min de aire, 25 min de O_2, 5 min de aire), posteriormente 2,0 atmósferas durante 65 min (30 min de O_2, 5 min de aire, 30 min de O_2), posteriormente «de superficie» a 1,0 atmósfera	Un tratamiento El tratamiento repetido es controvertido	Monóxido de carbono: los protocolos de tratamiento pueden variar OHB indicado para pérdida de conciencia; convulsiones; disfunción cerebelosa; deterioro cognitivo; cefaleas, náuseas y vómitos persistentes después de 4 h de terapia con O_2 independientemente de la repetición del valor de carboxihemoglobina

TABLA 96-6 ANTÍDOTOS E INDICACIONES DE USO[§] *(cont.)*

ANTÍDOTO	INDICACIÓN DE USO	DOSIS*	OBJETIVO FINAL DEL TRATAMIENTO	COMENTARIOS
Piridoxina	Etilenglicol Isoniacida Monometilhidracina (hongos *Gyromitra esculenta*)	100 mg i.v. (etilenglicol) 5 g i.v., repetir en convulsiones resistentes	Una dosis Resolución de las convulsiones	Eficacia teórica del etilenglicol en el incremento de la eliminación de metabolitos tóxicos La piridoxina puede ser necesaria incluso con benzodiacepinas para detener las convulsiones, aunque los pacientes pueden permanecer comatosos (isoniacida, hongos *Gyromitra*) Un exceso de dosificación puede producir neuropatía
Pralidoxima, cloruro	Compuestos organofosforados Gases nerviosos: sarín, VX	30 mg/kg i.v. (máx. 2 g) durante un período de 30 min, seguido de infusión continua de 8-10 mg/kg/h (máx. 650 mg/h)	Resolución de los signos y síntomas y no se requiere atropina durante más tiempo	Puede administrarse una dosis inicial durante un período de 2 min para los episodios clínicos que amenacen la supervivencia Administrar precozmente cuando se conozca el diagnóstico o exista una sospecha firme Eficacia variable, en función del organofosforado Los organofosforados liposolubles pueden requerir un tratamiento prolongado
Sodio, bicarbonato ($NaHCO_3$)	Reversión de los antagonistas de los canales del sodio miocárdicos (p. ej., antidepresivos tricíclicos, cocaína, antiarrítmicos antagonistas de los canales de sodio con un $\tau_{recuperación} > 1$ s, piperidina, fenotiacinas [tioridacina, mesoridacina])	1-2 mEq $NaHCO_3$/kg mediante bolos intermitentes i.v.; repetir mientras sea necesario	Estrechamiento del QRS prolongado, resolución de arritmias ventriculares, reversión de la hipotensión	Monitorizar el pH sanguíneo (pH óptimo de 7,50 aproximadamente), evitar pH > 7,55
	Distribución tisular alterada/eliminación potenciada de salicilatos; pueden ser usados en herbicidas clorofenoxi, ácido fórmico, metotrexato, fenobarbital	1-2 mEq $NaHCO_3$/kg, seguido de 3 ampollas (150 ml) de $NaHCO_3$ (44 mEq por 50 ml) en 850 ml de S_5G en infusión a una tasa 2 o 3 veces la de mantenimiento normal	Salicilato sérico < 30 mg/dl y paciente clínicamente estable	Objetivo de pH en sangre: 7,50-7,55 Monitorizar pH urinario cada hora, ajustar la infusión para mantener un pH urinario de 7,5-8,0 (evitar pH sanguíneo > 7,55) Monitorizar GA Mantener normopotasemia para permitir la alcalinización urinaria
Succímero (DMSA)	Arsénico Plomo Mercurio, todas las formas	10 mg/kg por dosis cada 8 h durante 5 días, seguidos cada 12 h durante 14 días Descanso farmacológico durante 2 semanas, repetir si no se alcanzó el objetivo final de tratamiento	Arsénico: arsénico en orina de 24 h < 50 µg/l Plomo: resolución de la encefalopatía, síntomas gastrointestinales, neuropatía, nefropatía, artralgias y mialgias y valor de plomo en sangre < 70 µg/dl Mercurio, elemental e inorgánico: mercurio en orina de 24 h < 20 µg/l Mercurio, orgánico: objetivo final no bien establecido	Quelante oral; entre los efectos adversos se incluyen exantema, elevaciones transitorias de la AST y fosfatasa alcalina, y molestias digestivas; la quelación de metales esenciales es mínima La dosificación para el arsénico y el mercurio no está bien establecida El objetivo terapéutico final para el mercurio orgánico no está establecido; la neurotoxicidad no responde al tratamiento quelante. Se indica quelación hasta que el valor sanguíneo de mercurio esté dentro del rango de valor normal para el laboratorio de referencia
Vitamina K	Anticoagulantes antagonistas de vitamina K (p. ej., warfarina, anticoagulantes rodenticidas de acción prolongada [ARAP]) (obsérvese que no es para normalizar un INR supraterapéutico en pacientes tratados con warfarina)	Subcutáneo: fitonadiona (K_1), 10-25 mg, repetir cada 6-12 h hasta iniciar vitamina K_1 por vía oral Oral: 25-50 mg cada 6 h; pueden requerirse dosis mayores	El INR es normal 48-72 h después de interrumpir el tratamiento con vitamina K_1 También puede monitorizarse la actividad del factor VII	Pueden producirse reacciones anafilactoides con la administración i.v. rápida Una hemorragia grave también puede requerir PFC, concentrado de proteína de protrombina (indicación no aprobada) o concentrados de factores Basar la decisión de tratar sobre los hallazgos de un INR elevado; no administrar vitamina K_1 de forma profiláctica Se puede requerir tratamiento oral durante meses en la intoxicación por ARAP debido a la lipofilia del tóxico con un aclaramiento lento del organismo

*Concentraciones de dosis y tiempos de infusión no descritos. Las dosis de los fármacos pueden tener que ajustarse en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

†Administrar la antitoxina en un entorno monitorizado; la antitoxina debe reconstituirse y luego diluirse; infundir inicialmente a un ritmo de 2 a 5 ml/h, y duplicar el ritmo de infusión cada 5 min según la tolerancia hasta administrar la totalidad a lo largo de 1 h.

‡Solución de cloruro cálcico al 10% = 100 mg/ml (27,2 mg/ml de calcio elemental); solución de gluconato cálcico al 10% = 100 mg/ml (9 mg/ml de calcio elemental).

§Véase también el capítulo 98.

¶Dada la frecuencia relativamente escasa de uso de estos antídotos, la prudencia aconseja, cuando resulte posible, confirmar las indicaciones, alternativas y dosis de estos antídotos con un centro de toxicología o con un médico toxicólogo.

ALT, alanina aminotransferasa; APAP, acetil-*p*-aminofenol (paracetamol); AST, aspartato aminotransferasa; BAL, dimercaprol; COHb%, porcentaje de carboxihemoglobina; DMSA, ácido 2,3-dimercaptosuccínico; ECG, electrocardiograma; GA, gasometría arterial; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; Hb, hemoglobina; HD, hemodiálisis; INR, índice normalizado internacional; i.v., intravenoso; MetHb%, porcentaje de metahemoglobinemia; O_2Hb%, porcentaje de oxihemoglobina; PFC, plasma fresco congelado; RCP, reanimación cardiopulmonar; $\tau_{recuperación}$, tiempo de recuperación del bloqueo farmacológico; s.c., subcutáneo; SF, solución fisiológica; S_5G, salino glucosado al 5%; SNC, sistema nervioso central.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, et al. 2019 annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 37th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020;58:1360-541.
2. National Institute on Drug Abuse. Drug overdose death rates. https://nida.nih.gov/research-topics/trends-statistics/overdose-death-rates. Accessed April 5, 2023.
3. Henretig FM, Kirk MA, McKay Jr CA. Hazardous chemical emergencies and poisonings. *N Engl J Med*. 2019;380:1638-55.
4. Cai A, Cai X. Toxin-induced acute delirium. *Neurol Clin*. 2020;38:781-98.
5. Liu S, O'Donnell J, Gladden RM, et al. Trends in nonfatal and fatal overdoses involving benzodiazepines—38 states and the District of Columbia, 2019-2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:1136-41.
6. Cole JB, Arens AM. Cardiotoxic medication poisoning. *Emerg Med Clin North Am*. 2022;40:395-416.
7. Ganie SY, Javaid D, Hajam YA, et al. Mechanisms and treatment strategies of organophosphate pesticide induced neurotoxicity in humans: a critical appraisal. *Toxicology*. 2022;472:153181.
8. Hoffman RS, Burns MM, Gosselin S. Ingestion of caustic substances. *N Engl J Med*. 2020;382:1739-48.
9. Chiew AL, James LP, Isbister GK, et al. Early acetaminophen-protein adducts predict hepatotoxicity following overdose (ATOM-5). *J Hepatol*. 2020;72:450-62.
10. Lecot J, Cellier M, Courtois A, et al. Cyclopeptide mushroom poisoning: a retrospective series of 204 patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2023; [Epub ahead of print.].
11. Rotella JA, Greene SL, Koutsogiannis Z, et al. Treatment for beta-blocker poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020;58:943-83.
12. Pressman P, Clemens R, Sahu S, et al. A review of methanol poisoning: a crisis beyond ocular toxicology. *Cutan Ocul Toxicol*. 2020;39:173-9.
13. Ross JA, Borek HA, Holstege CP, et al. Toxic alcohol poisoning. *Emerg Med Clin North Am*. 2022;40:327-41.
14. Palmer BF, Clegg DJ. Salicylate toxicity. *N Engl J Med*. 2020;382:2544-55.
15. Mégarbane B, Oberlin M, Alvarez JC, et al. Management of pharmaceutical and recreational drug poisoning. *Ann Intensive Care*. 2020;10:157.
16. Liu J, Chen Y, Gao Y, et al. N-acetylcysteine as a treatment for amatoxin poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020;58:1015-22.
17. Mullins ME, Kraut JA. The role of the nephrologist in management of poisoning and intoxication: core curriculum 2022. *Am J Kidney Dis*. 2022;79:877-89.
18. Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup Recommendations, https://www.extrip-workgroup.org. Accessed April 5, 2023.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 96-7 TÓXICOS FRECUENTES ELIMINADOS MEDIANTE HEMODIÁLISIS

TÓXICO	INDICACIONES	COMENTARIOS
Ácido valproico	Intoxicación grave con concentración sérica > 900 mg/l	Las indicaciones clínicas abarcan: disfunción hepática, coma, sobre todo con hiperamoniemia; deterioro del estado clínico a pesar de soporte intensivo
Etilenglicol	Valor sérico ≥ 50 mg/dl o valores más bajos con acidosis metabólica concomitante y evidencia de toxicidad orgánica o si no se dispone de fomepizol	Innecesario habitualmente en un paciente con un aclaramiento de creatinina y un estado acidobásico normales que esté recibiendo fomepizol
Fenobarbital	Indicaciones clínicas (p. ej., coma profundo)	Rara vez necesario, salvo cuando el paciente está hemodinámicamente inestable a pesar de un tratamiento de soporte intensivo
Litio*	Indicaciones clínicas, principalmente toxicidad del SNC (p. ej., deterioro del estado mental, ataxia, coma, convulsiones) en pacientes con concentraciones sanguíneas de litio elevadas	Utilizar dializado que contenga bicarbonato para disminuir el secuestro intracelular del litio por el intercambiador de Na^+/K^+
Metanol	Valor sérico ≥ 50 mg/dl o valores más bajos con acidosis metabólica concomitante y evidencia de toxicidad orgánica, o si no se dispone de fomepizol	Habitualmente requerida a causa de la semivida de eliminación lenta en presencia de fomepizol (media, 52 h; rango, 22-87 h), incluso en pacientes sin acidosis metabólica o evidencia de toxicidad orgánica
Salicilatos	Toxicidad aguda: concentración sérica ≥ 100 mg/dl sin anomalía clínica o < 100 mg/dl en presencia de indicación clínica. Toxicidad crónica: cualquier indicación clínica, normalmente estado mental alterado	La unión a proteínas séricas disminuye al aumentar los valores tóxicos, aumentando la cantidad de salicilato libre disponible para la eliminación por HD; las indicaciones clínicas abarcan una o más de las siguientes: deterioro de la función renal, alteración del estado mental, convulsiones, edema pulmonar, acidosis intratable, insuficiencia renal

*La hemodiafiltración elimina el litio; se desconoce el beneficio clínico de esta técnica.
HD, hemodiálisis; SNC, sistema nervioso central.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes que llega vivo al hospital sobrevive con una asistencia adecuada. Las tasas de mortalidad intrahospitalarias oscilan entre el 0,2 y el 0,5%.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Vijayakumar HN, Kannan S, Tejasvi C, et al. Study of effect of magnesium sulphate in management of acute organophosphorous pesticide poisoning. *Anesth Essays Res*. 2017;11:192-6.
A2. Juurlink DN. Activated charcoal for acute overdose: a reappraisal. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81:482-7.
A3. Gerardo CJ, Quackenbush E, Lewis B, et al. The efficacy of crotalidae polyvalent immune fab (ovine) antivenom versus placebo plus optional rescue therapy on recovery from copperhead snake envenomation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Ann Emerg Med*. 2017;70:233-44 e3.
A4. Razavizadeh AS, Zamani N, Ziaeefar P, et al. Protective effect of flumazenil infusion in severe acute benzodiazepine toxicity: a pilot randomized trial. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77:547-54.
A5. Chiew AL, Gluud C, Brok J, et al. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2 CD003328.

97 ASPECTOS MÉDICOS DE LOS TRAUMATISMOS Y LAS QUEMADURAS

ROBERT L. SHERIDAN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Los pacientes heridos o quemados son difíciles de tratar no solo por el gran número de alteraciones anatómicas posibles, sino también por las complejas cascadas fisiológicas desencadenadas por la lesión. Aunque resulten más intensas después de las quemaduras extensas, las alteraciones fisiológicas típicas son características de todas estas lesiones. Como consecuencia de ello, las intervenciones necesarias suelen ser previsibles con independencia del mecanismo de lesión.

EPIDEMIOLOGÍA

Solo en EE. UU., cada año unos 2,5 millones de personas resultan heridas, y entre 35.000 y 40.000 mueren en accidentes de automóvil, mientras que unas 120.000 resultan heridas y unas 40.000 mueren por disparos. Las quemaduras y las caídas los siguen en frecuencia. En todo el mundo, las lesiones traumáticas y las quemaduras son las causas más frecuentes de muerte en niños y adultos jóvenes.[1] En EE. UU., las lesiones solo siguen al cáncer y a las enfermedades cardíacas como causa de muerte. Muchos supervivientes a largo plazo a un traumatismo o a una quemadura presentan un grado alto de discapacidad, que genera un problema especialmente complejo y costoso, debido a la escasa edad de muchas de las víctimas.

El tiempo de muerte tras la lesión tiene una distribución trimodal. Al menos el 50% de las muertes ocurren pocos minutos después de la lesión como consecuencia de una hemorragia masiva o de una lesión encefálica sin posibilidad de supervivencia. Aproximadamente un tercio de las muertes sobrevienen pocas horas después de la lesión y habitualmente se deben a una hemorragia, la anoxia o un traumatismo encefálico progresivo. Este intervalo permite intervenir de forma muy urgente. Las muertes tardías se producen habitualmente por una disfunción multiorgánica o una infección grave en los días o semanas siguientes a la lesión. La probabilidad de sobrevivir a una lesión grave es mayor en las comunidades que están más cerca de los centros de traumatología importantes.[2]

BIOPATOLOGÍA

Respuesta local temprana a la lesión

La respuesta local a una lesión contusa, penetrante, eléctrica, por aplastamiento, térmica, por onda expansiva o de otro tipo varía en virtud de la energía transferida. Todas están asociadas a cierto grado de lesión secundaria a una trombosis microvascular progresiva, un edema progresivo y un deterioro secundario de la perfusión. Los mecanismos evitables más frecuentes están relacionados con el edema progresivo bajo una escara rígida o en compartimentos faciales, o con la lesión directa del flujo vascular de entrada o salida.

Respuesta general temprana a la lesión

La respuesta general temprana a las quemaduras y a un traumatismo local es impulsada por la pérdida de líquido y la liberación de mediadores vasoactivos en el tejido lesionado. En las lesiones más graves, como las quemaduras en más de un 20% de la superficie corporal, se produce un edema intersticial en la piel sin quemar, así como en órganos y tejidos blandos distantes. Esos efectos microvasculares a distancia, que pueden deteriorar la función de los órganos que no han sufrido lesión directa, explican la presencia frecuente de una disfunción pulmonar y de otros órganos en los pacientes con quemaduras extensas.

El síndrome de extravasación capilar, en el que tal extravasación es normalmente proporcional al grado de lesión, se debe a liberación de sustancias vasoactivas por el tejido lesionado y reperfundido. Como consecuencia de ello, durante las 18-24 h siguientes a una quemadura grave, los electrólitos y las moléculas coloides grandes difunden libremente al espacio intersticial.

Respuesta local tardía a la lesión

A las 72 h del traumatismo inicial, aproximadamente, los problemas locales en la herida son especialmente importantes en los pacientes con un daño extenso de los tejidos blandos, sobre todo por quemaduras o aplastamiento, con volúmenes extensos de tejido desvitalizado. El tejido aplastado o que recibe menos flujo sanguíneo sufre una necrosis progresiva. Cuando las bacterias se multiplican durante los días siguientes, las proteasas licuan la escara y el tejido necrosado, que después se desprende y deja un lecho de tejido de granulación. En los pacientes sanos con heridas y quemaduras más

TABLA 97-1 CLASES DE LESIÓN

TIPO DE LESIÓN	IMPLICACIONES CLÍNICAS	ERRORES FRECUENTES
Contusa, por traumatismo cerrado	Lesión gradual de tejidos blandos y huesos, edema Lesión vascular o visceral oculta	Consecuencias retardadas del edema Lesiones viscerales pasadas por alto y consecuencias secundarias
Penetrante	Las lesiones en tejidos blandos y huesos varían en función de la energía del objeto lesivo (p. ej., cuchillo frente a fragmento frente a bala) Lesión vascular o visceral oculta	Lesión vascular o visceral omitida Consecuencias secundarias de una lesión vascular omitida
Térmica	Lesión gradual de tejidos blandos (quemaduras de primer a cuarto grado) Fenómeno de fuga capilar	Apreciación inadecuada del fenómeno de fuga capilar y consiguiente insuficiencia de reanimación Evaluación inexacta de la herida y exceso de reanimación Progresión local imprevista de la lesión
Eléctrica	Variedad de lesión de tejidos blandos al aumentar el voltaje, y la duración y la calidad del contacto	Lesiones cardíacas y musculares ocultas Complicaciones secundarias del síndrome compartimental
Por aplastamiento	Lesión de tejidos blandos, huesos y vísceras gradual, con consecuencias secundarias de edema y de reperfusión	Subestimación de la gravedad de la herida Isquemia muscular inadvertida por isquemia primaria y edema por reperfusión
Onda expansiva	Gravedad gradual de la lesión (tipos de lesión primaria a cuaternaria) Lesión visceral oculta	Infravaloración de los componentes secundarios, terciarios y cuaternarios de la lesión Omisión de la lesión visceral asociada
Lesión por fragmentación	Varias penetraciones imprevisibles asociadas a lesión visceral y vascular	Lesión visceral y vascular omitida Traumatismo por explosión asociado

pequeñas (< 20% de la superficie corporal), este proceso infeccioso suele tolerarse bien. Sin embargo, si las heridas son más grandes, se produce una infección sistémica y ello explica la escasa supervivencia de los pacientes con quemaduras en más del 40% de la superficie corporal o con lesiones masivas de los tejidos blandos tratados con una escisión temprana de la herida incompleta.

Respuesta general hipermetabólica tardía a la lesión

Los pacientes con quemaduras extensas o con traumatismo importante sin quemadura reanimados satisfactoriamente presentan un descenso inicial del gasto cardíaco y del metabolismo. Después de una reanimación satisfactoria se produce una respuesta hipermetabólica, con un aumento casi del doble del gasto cardíaco y del gasto energético en reposo durante las siguientes 24-72 h. La magnitud de esta respuesta, que es mayor en las quemaduras extensas y en lesiones más graves, alcanza un punto máximo al doble de la tasa metabólica normal en personas sanas con quemaduras en ≥ 60% de la superficie corporal. La respuesta hipermetabólica se caracteriza por un aumento de la gluconeogenia, una resistencia a la insulina y un aumento del catabolismo proteico. Aunque no se conocen bien las causas de estos cambios fisiológicos, es posible que estén implicados en ellos la liberación de productos bacterianos, la disfunción de la barrera digestiva con la translocación de bacterias y de sus productos de degradación a la circulación, y el aumento de la secreción de glucagón, cortisol y catecolaminas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Entre los mecanismos habituales de lesión están las lesiones contusas, penetrantes, eléctricas, térmicas, por explosión y por aplastamiento (tabla 97-1), a menudo combinadas. Por ejemplo, muchos pacientes aplastados por el derrumbe de un edificio presentan un componente penetrante; y muchos pacientes que sufren lesiones de alto voltaje caen de una altura considerable, como un poste de la luz. En todos los mecanismos, el edema o la lesión vascular alteran la perfusión y causan una lesión secundaria.

Las lesiones por objetos contundentes suelen producirse en accidentes de tráfico y caídas. Las lesiones suelen ser multisistémicas. Las lesiones penetrantes de los tejidos blandos son muy diversas (fig. 97-1), pero el problema dominante es la posibilidad de una lesión oculta en estructuras vasculares, huesos o vísceras. El grado de lesión guarda relación directa con la energía del traumatismo. Por ejemplo, las armas de fuego con proyectiles de alta velocidad causan más lesión que las de menor velocidad, como consecuencia de un efecto de onda expansiva local denominado cavitación a lo largo de su trayectoria.

La lesión térmica (fig. 97-2) por cualquier mecanismo (llama, escaldadura, contacto) se asocia a lesión de tejidos blandos descrita en grados. Si las lesiones térmicas afectan a más del 15% de la superficie corporal, se produce un fenómeno de extravasación capilar difusa que continúa 18-24 h después de la lesión y afecta al tejido quemado y al sano. Este fenómeno puede provocar una insuficiencia cardiovascular y es la alteración fisiológica clave subyacente al estado de shock asociado a las quemaduras.[3]

La gravedad de las lesiones eléctricas (fig. 97-3) varía en función de la tensión, el flujo de corriente y la calidad del contacto. Las lesiones por voltaje bajo no suelen producir secuelas a distancia, pero las de voltaje alto se asocian con frecuencia a síndromes compartimentales, complicaciones cardíacas, pigmentación urinaria y otras lesiones traumáticas.

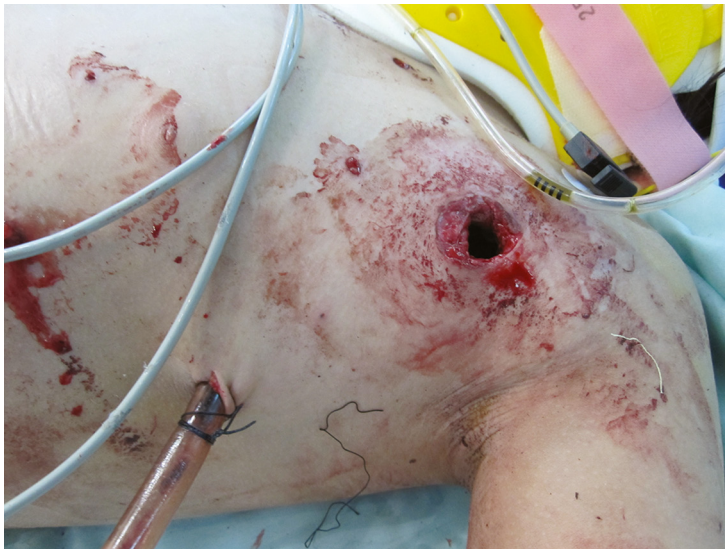

FIGURA 97-1. Las lesiones penetrantes suelen ir asociadas a traumatismos viscerales y óseos.



FIGURA 97-2. La lesión térmica tiene una profundidad variable. La evaluación inicial subestima con frecuencia esta profundidad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

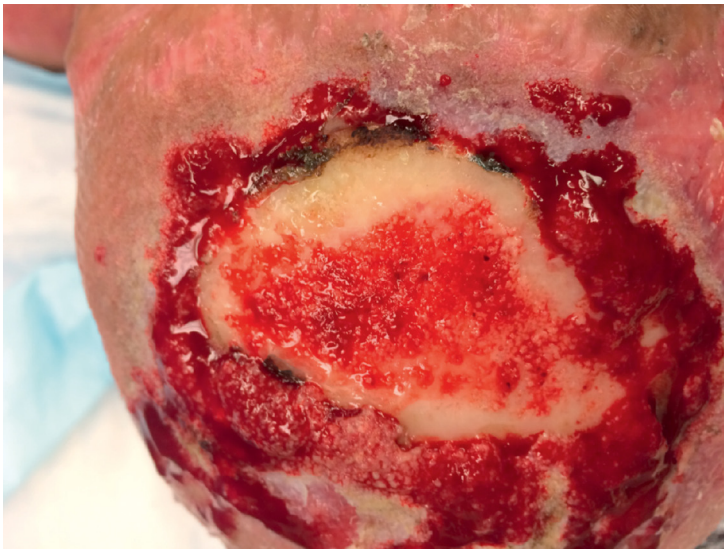

FIGURA 97-3. La lesión eléctrica puede asociarse a diversas secuelas generales, según la potencia de la corriente y el patrón de flujo.

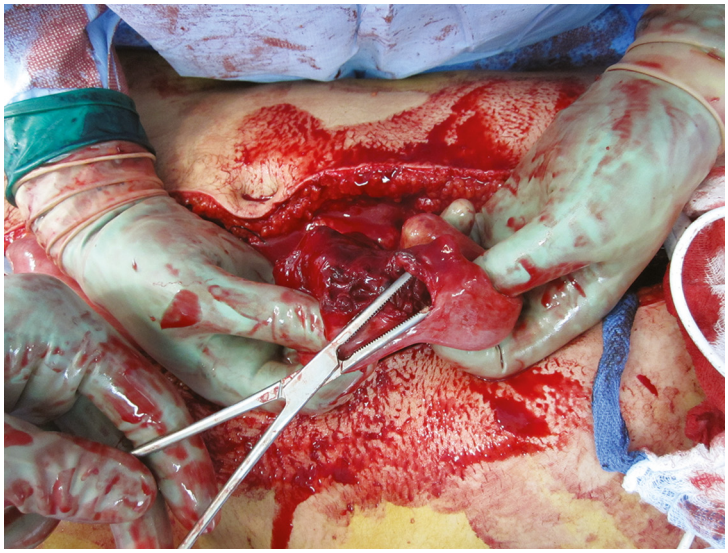

FIGURA 97-5. La lesión por explosión es un complejo de cuatro subtipos de lesión. Son frecuentes las lesiones inadvertidas.

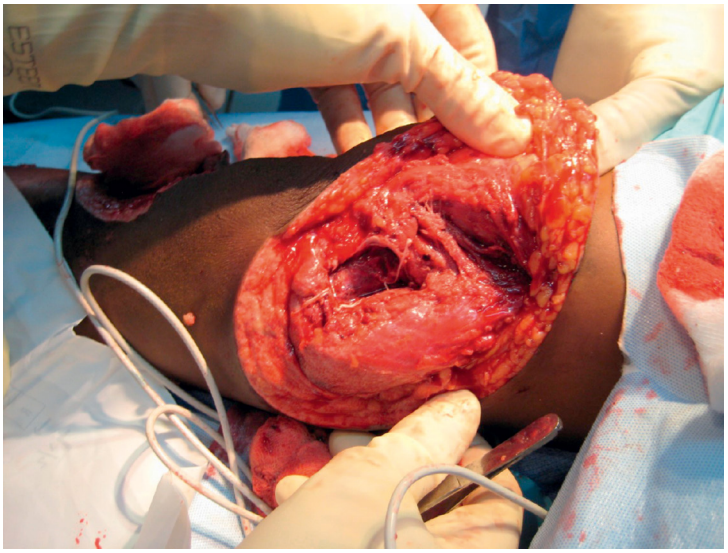

FIGURA 97-4. Las lesiones por aplastamiento suelen asociarse a lesiones musculares profundas infravaloradas.



FIGURA 97-6. La lesión por fragmentación es una forma específica de lesión penetrante asociada con frecuencia a lesiones inadvertidas.

Las lesiones por aplastamiento (fig. 97-4) comprenden lesiones directas de los tejidos blandos y daño isquémico secundario al síndrome compartimental o a la isquemia-reperfusión. Son frecuentes las lesiones óseas, viscerales y vasculares asociadas. Si no se extirpan los tejidos blandos necrosados, son frecuentes las complicaciones infecciosas graves.

Las lesiones por onda expansiva (fig. 97-5) son complejas y se diferencian en cuatro categorías: lesión primaria en estructuras que contienen aire y en el sistema nervioso central, lesión secundaria por restos volantes, lesión terciaria por colisiones con objetos estacionarios y lesión cuaternaria por aplastamiento asociado u otro tipo de traumatismo. Las lesiones por onda expansiva de cualquier tipo son en ocasiones poco llamativas o generan manifestaciones clínicas diferidas, y las lesiones viscerales a menudo pasan inadvertidas al principio.

Las lesiones por fragmentación (fig. 97-6) son penetrantes y se caracterizan por la presencia de varios cuerpos extraños de diversos tamaños y energías con trayectorias imprevisibles. Igual que las lesiones por ondas expansivas, al principio suele subestimarse el alcance de la lesión.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Las quemaduras y los traumatismos complejos se tratan mejor y con más rentabilidad en programas con un volumen alto de pacientes.[4] Los programas de las unidades de quemados y politraumatizados destacan la naturaleza integral del tratamiento de las lesiones mediante la implicación de la sociedad con campañas de prevención de lesiones, asistencia prehospitalaria exhaustiva, reanimación y tratamiento quirúrgico inmediatos, y reconstrucción y rehabilitación a largo plazo. La mayoría de estos programas comprenden unidades de cuidados intensivos integradas y quirófanos especializados. El equipo interdisciplinar está formado por médicos, ayudantes médicos, profesionales y auxiliares de enfermería, fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales, fisioterapeutas respiratorios, psiquiatras, asistentes sociales y administrativos. Es fundamental una coordinación y una comunicación planificada entre todos ellos.

La asistencia de los pacientes con una lesión multiorgánica grave es compleja y precisa un método longitudinal en cuatro fases.[5] La fase uno, que describe la evaluación y la reanimación inicial, acaba por lo general en las primeras 24 h. La fase dos comprende la escisión inicial de la herida en los pacientes quemados y la intervención quirúrgica inicial de reanimación y estabilización de las fracturas en los pacientes con traumatismos sin quemaduras. Esta fase se solapa a menudo con la fase uno, aunque suele concluir a las 72 h. La fase tres implica el cierre definitivo de la herida por quemaduras y la conclusión del tratamiento quirúrgico de los pacientes politraumatizados. La duración de esta fase es muy diversa según la lesión, pero normalmente termina en el momento del alta. La fase cuatro describe el largo proceso en ocasiones de reconstrucción, rehabilitación y reintegración. Esta fase de la asistencia abarca con frecuencia la última parte del ingreso hospitalario agudo, la rehabilitación con el paciente hospitalizado y una parte variable del período en el domicilio.

Asistencia prehospitalaria y transporte interhospitalario

Cuando se organizan los traslados al hospital e interhospitalarios, los problemas más importantes son mantener abiertas las vías respiratorias, asegurar un acceso venoso, colocar las sondas vesical y nasogástrica, conservar la temperatura corporal, administrar líquidos si el traslado dura más de 1 h, registrar las circunstancias de la lesión por parte del personal que no estará presente en el hospital receptor, intentar informar a la familia y anotar con precisión todas las intervenciones. La hipotermia (cap. 95) es un problema específico en los pacientes

quemados, porque pierden calor por evaporación. Los vehículos de transporte y las zonas de recepción del departamento de urgencias deben calentarse antes de la llegada del paciente. Los apósitos iniciales para las quemaduras deben ser sábanas limpias secas mejor que apósitos húmedos. El enfriamiento a los pocos minutos de una herida que afecta a menos del 15% de la superficie corporal puede ayudar a limitar la profundidad de la quemadura sin causar una hipotermia general, mientras que el enfriamiento después de varios minutos suele ser inútil.

Fase uno: evaluación inicial y reanimación

Reconocimiento primario

El método organizado de evaluación inicial de los pacientes lesionados comprende el reconocimiento primario y los sucesivos. El reconocimiento primario es una inspección inicial de anomalías evidentes en las vías respiratorias y en el estado circulatorio o neurológico que justifican una intervención muy urgente. Las vías respiratorias se mantienen viables mediante la intubación, si es necesaria. Los neumotórax con manifestaciones clínicas (cap. 86) deben descomprimirse, y los hemotórax deben diagnosticarse y evacuarse. En los casos sospechosos de taponamiento pericárdico (cap. 62), el diagnóstico suele confirmarse o descartarse mediante una ecografía portátil realizada en la cabecera del paciente. Se obtiene un acceso vascular y se inicia la reposición de líquidos. Es fundamental una valoración neurológica breve (cap. 366), que incluya la puntuación en la escala del coma de Glasgow.

Reconocimiento secundario

El reconocimiento secundario comprende una exploración física mucho más detallada, de la cabeza a los pies, cuando el paciente presenta unas vías respiratorias viables y estabilidad hemodinámica. La exploración física debe buscar signos de traumatismo craneoencefálico cerrado, fracturas craneales y faciales, y lesiones oculares y del oído, con fácil disposición para solicitar una tomografía computarizada (TC) craneal. El cuello debe estabilizarse y evaluarse en busca de una lesión. Las quemaduras se clasifican diferenciando las de primer grado, que solo afectan a la epidermis; las de segundo grado, que afectan a un espesor variable de la dermis; las de tercer grado, que afectan a toda la dermis, o las de cuarto grado, que afectan a la grasa, el músculo y el hueso.

Una preocupación constante es la posibilidad de obviar una lesión. En el caos de la atención inicial pueden pasarse por alto problemas importantes si no tienen una presentación inicial espectacular. Por desgracia, muchas lesiones, como el hematoma epidural y las perforaciones intestinales pequeñas, son poco patentes al principio y resultan muy graves horas o días después. La mejor manera de hacer frente a esta difícil realidad es contar con un método muy organizado que incluya tanto una evaluación inicial detallada como una revaluación posterior, de modo que se consideren y excluyan razonablemente todas las posibles lesiones.

Los proyectiles tienen a menudo una trayectoria imprevisible a través de los tejidos y el hueso, lo que aumenta la probabilidad de una lesión inadvertida. La lesión visceral inadvertida es frecuente también en las lesiones por fragmentación, sobre todo porque muchas veces resulta poco práctico realizar una exploración quirúrgica de todas las estructuras potencialmente dañadas. La exploración selectiva es guiada por la exploración inicial y seriada, y por las pruebas de imagen, cuando están disponibles.

Deben realizarse pruebas de imagen y de laboratorio apropiadas. El objetivo fundamental es analizar con atención el mecanismo de la lesión y descartar todas las posibles lesiones ocultas, con un grado de confianza razonable. Las lesiones de energía alta, como las quemaduras eléctricas, los accidentes de tráfico y las explosiones, provocan lesiones graves que pasan inadvertidas durante la evaluación inicial. La ecografía realizada en la cabecera del paciente se ha convertido en una prueba de imagen habitual, rápida y repetible, destinada a evaluar la presencia de líquido abdominal, habitualmente sangre. La TC craneal, torácica, abdominal y pélvica está justificada si el mecanismo de la lesión es indicativo de un traumatismo craneoencefálico o abdominal, y las imágenes tradicionales con la TC selectiva son tan buenas como las de la TC inmediata de todo el cuerpo.[A1] Las pruebas de imagen rápidas han reemplazado en gran medida a la exploración quirúrgica con fines diagnósticos, excepto en los pacientes inestables, en los que es necesaria exploración quirúrgica inmediata por una hemorragia activa.

Lesiones torácicas

El neumotórax a tensión (cap. 86), el hemotórax, el taponamiento cardíaco (cap. 62), el tórax inestable, el neumotórax abierto y la rotura de la aorta torácica (cap. 63) figuran entre las lesiones potencialmente mortales que deben tenerse en cuenta durante los estudios primario y secundario. Es preciso obtener una radiografía de tórax en decúbito supino de todos los pacientes con traumatismos para examinar los campos pulmonares, el contorno mediastínico y la pared torácica. La lesión de la aorta torácica es normalmente una complicación mortal inmediata de una lesión grave por aceleración-desaceleración, aunque algunos pacientes presentan un hematoma mediastínico contenido que precisa un diagnóstico y un tratamiento médico o quirúrgico urgentes.

En el caso de un traumatismo cerrado hay que sospechar una contusión miocárdica, sobre todo si tiene una fractura esternal o fracturas en los arcos costales anteriores. Estas contusiones cardíacas pueden causar anomalías electrocardiográficas, arritmias ventriculares y shock cardiógeno. Las lesiones arteriales coronarias son poco frecuentes, pero puede haber desgarros y disecciones que precisan una intervención coronaria percutánea urgente parecida a la de un infarto de miocardio con elevación del ST (cap. 58).

La conmoción cardíaca es una parada cardíaca súbita (cap. 50) después de un traumatismo torácico cerrado agudo por el impacto de una bola de béisbol, una bola de sófbol, una pastilla de *hockey* o una colisión. El traumatismo se produce durante un presumible período de vulnerabilidad eléctrica entre 15 y 30 ms antes del pico de la onda T y produce una fibrilación ventricular. La muerte es casi segura a menos que la víctima reciba una reanimación cardiopulmonar inmediata.

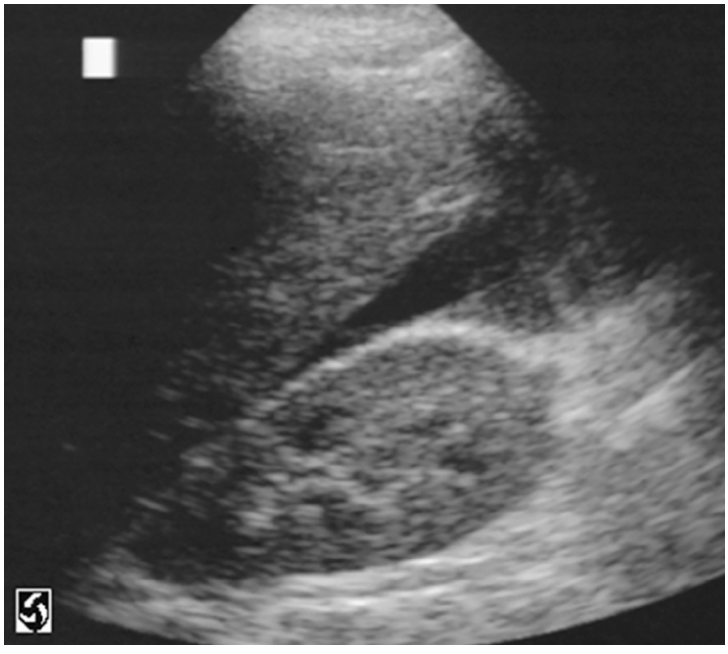

FIGURA 97-7. Ecografía abdominal focalizada para traumatismos (FAST) positiva. Se observa una acumulación de líquido que produce una banda negra entre el hígado y el riñón. El halo blanco es la grasa alrededor del riñón. Estos hallazgos son compatibles con la acumulación de líquido en la bolsa de Morison. (Por cortesía de Robert H. Demling, MD.)

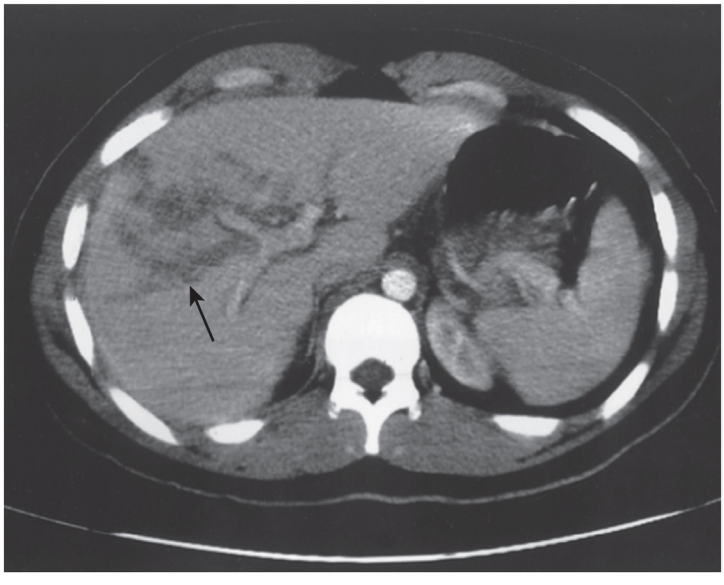

FIGURA 97-8. Lesión abdominal. Esta imagen de tomografía computarizada abdominal muestra una lesión en el lóbulo hepático derecho *(flecha)*. (Por cortesía de Robert H. Demling, MD.)

Lesiones abdominales

El hígado y el bazo son los órganos intraabdominales lesionados con más frecuencia. Los signos detectados en la exploración física abarcan las fracturas de las costillas inferiores, el dolor o la molestia en el cuadrante superior y el dolor referido al hombro por irritación diafragmática. La TC es la prueba de elección. Las lesiones de alto grado requieren cirugía, pero la mayoría de las lesiones menores se tratan de forma conservadora. La ecografía abdominal selectiva posee una sensibilidad del 95% para la detección de sangre libre en el abdomen (fig. 97-7), pero no suele revelar el foco. Una alternativa en los pacientes inestables o en entornos sin muchos medios es la aspiración o el lavado peritoneales diagnósticos. La TC abdominal es una técnica fiable para reconocer la lesión tanto intraperitoneal como retroperitoneal (fig. 97-8) y se prefiere a la aspiración o al lavado diagnósticos en pacientes estables. Para pacientes estables seleccionados cuya lesión contusa del hígado o del bazo se trata originalmente sin cirugía, el alta en el día 3 puede ser tan segura

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

como el alta en el día 5, siempre que el paciente esté estable y no tenga otras indicaciones para continuar hospitalizado.[A2]

Lesiones craneales y vertebrales

Los problemas neurológicos predominan a menudo en el pronóstico a largo plazo. La evaluación inicial del paciente con un traumatismo neurológico se centra en detectar las causas reversibles de elevación de la presión intracraneal o de disminución de la perfusión (cap. 368), pero la medida sistemática de la presión intracraneal no mejora el pronóstico.[6] Aunque el pronóstico permanece casi invariable desde el momento de sufrir la lesión, no deben desaprovecharse las oportunidades de una intervención temprana. Ello resulta especialmente importante para evitar una lesión neurológica secundaria, relacionada a menudo con disminución de la perfusión por hipotensión y edema cerebral.

La prevención de la lesión medular espinal (cap. 368) y la evaluación de la columna vertebral para detectar lesiones óseas o ligamentosas son otros componentes importantes de la evaluación inicial. Pueden obtenerse imágenes con TC multidetector con rapidez a fin de localizar lesiones vertebrales ocultas, y la resonancia magnética sistemática no suele estar indicada.[7]

Un método interdisciplinar de evaluación y tratamiento del dolor y de la ansiedad en los pacientes lesionados tiene efectos beneficiosos importantes a corto y a largo plazo. El abordaje convenientemente organizado facilita el tratamiento del dolor y de la ansiedad inevitables de modo organizado y uniforme, y permite a la unidad determinar la efectividad de intervenciones nuevas.

Reconocimiento terciario

El reconocimiento terciario es una exploración física repetida planificada, habitualmente 1 o 2 días después del ingreso, acompañada a menudo de pruebas de imagen localizadas.[8] El objetivo es descartar lesiones poco llamativas que hayan pasado desapercibidas y que causan una morbilidad considerable a largo plazo. Algunos ejemplos son las fracturas de los huesos pequeños de la muñeca o del pie, los desgarros profundos pequeños en el cuero cabelludo, las lesiones oculares poco aparentes y algunas lesiones abdominales, sobre todo las perforaciones retroperitoneales duodenales o del colon. Estas lesiones pueden convertirse en la causa principal de morbilidad a largo plazo del paciente si pasan inadvertidas durante la evaluación y el tratamiento iniciales.

Problemas principales de tratamiento

Reposición de líquidos y transfusión

El objetivo clínico es administrar líquido suficiente, aunque no demasiado,[9] para evitar la isquemia de los tejidos blandos por un aumento de la presión bajo la escara rígida o en los compartimentos musculares tensos. La gravedad del shock hemorrágico debe evaluarse y tratarse adecuadamente (tabla 97-2).

A lo largo de los años se han elaborado diferentes fórmulas para los pacientes quemados basadas en el peso, la superficie corporal y la extensión de las quemaduras. Son recomendaciones generales y es necesario un control fisiológico con un ajuste individual de las infusiones para cumplir los criterios de valoración de reanimación establecidos, como la diuresis, la deficiencia de bases y las constantes vitales (e-tabla 97-1).[10]

En los pacientes con traumatismos y quemaduras que reciben medidas terapéuticas adecuadas, la integridad capilar suele recuperarse al cabo de 18-24 h, y las necesidades de líquidos disminuyen hasta aproximadamente 1,5 veces las de mantenimiento en la mayoría de los casos. Al disminuir la velocidad de infusión de cristaloides isotónicos, el tratamiento tópico de las heridas extensas influye mucho en los electrólitos séricos. Las heridas tratadas con antibióticos tópicos no acuosos, como la crema de sulfadiacina argéntica o la crema de acetato de mafenida, favorecen la pérdida de agua a través de la escara y llevan a que se necesite agua libre. Por el contrario, las heridas tratadas con fármacos tópicos acuosos se asocian a una pérdida de electrólitos y una hiponatremia secundaria (cap. 102). Las concentraciones séricas de potasio, calcio y magnesio (caps. 103 a 105 y 227) deben controlarse con frecuencia y reponerse según sea necesario. En la mayoría de los pacientes puede iniciarse la nutrición enteral (cap. 198).

Las prácticas actuales de reposición de líquidos en los pacientes con traumatismos destacan la «hipotensión permisiva» inicial para disminuir la hemorragia temprana (caps. 90 y 92). En los pacientes con una presión arterial sistémica entre 60 y 80 mmHg se mantiene inicialmente una hipotensión ligera (80-90 mmHg) si están alerta y bien perfundidos. Después se trasladan de inmediato al quirófano para tratamiento quirúrgico antes de alcanzar una presión arterial normal. El uso temprano de hemoderivados como el plasma fresco congelado y los eritrocitos en vez de los cristaloides puede disminuir la coagulopatía y mejorar los resultados en los pacientes con una hemorragia activa. Entre los pacientes con traumatismos graves y hemorragias importantes, la administración temprana de plasma, plaquetas y eritrocitos en una relación de 1:1:1 ofrece mejores resultados que la relación 1:1:2 a la hora de lograr la hemostasia y reduce la muerte prematura por desangrado.[A3] El uso generalizado de torniquetes y vendajes compresivos antes de la intervención quirúrgica mejora todavía más el pronóstico, porque disminuye la pérdida de sangre. Ninguno de los distintos cristaloides tiene ventajas ni desventajas claras para tratar la hemorragia. El ácido tranexámico (p. ej., dosis de carga de 1 g durante 10 min, luego infusión de 1 g durante 8 h), que inhibe la trombólisis, comenzando dentro de las 8 h siguientes a la lesión puede reducir la hemorragia y mejorar la supervivencia en pacientes seleccionados que requieren una transfusión masiva.[A4]

La pigmentación de la orina es frecuente en las lesiones por voltaje alto, aplastamiento, onda expansiva o lesiones térmicas muy profundas. Se debe a la mioglobina y la hemoglobina liberadas por el músculo dañado (cap. 99) y por los eritrocitos. Para evitar lesiones tubulares renales (cap. 106) deben administrarse cristaloides para alcanzar una diuresis de 2 ml/kg/h (cap. 99).

Técnicas de descompresión

Un elemento importante de la evaluación inicial del paciente con traumatismos o quemado es detectar y tratar los síndromes compartimentales antes de que produzca una isquemia tisular irreversible.[11] La perfusión de las extremidades puede deteriorarse por quemaduras casi circunferenciales poco flexibles, y las cubiertas fasciales normales de los grupos musculares principales inducen en ocasiones un aumento de la presión en los tejidos blandos si los músculos han sufrido una lesión por aplastamiento, térmica o eléctrica, o en presencia de fracturas graves. Las extremidades en riesgo deben cubrirse con apósitos o vendajes simples, para facilitar una valoración frecuente de la temperatura, la flexibilidad, el movimiento voluntario, el dolor con el movimiento pasivo, los pulsos detectables, el flujo de presión baja mediante relleno capilar y las señales de Doppler en los vasos y las yemas de los dedos. Al valorar el relleno capilar es importante elevar la extremidad, porque incluso una extremidad moteada sin perfusión presenta relleno venoso cuando está en posición en declive. Las medidas de las presiones compartimentales pueden ser útiles en pacientes seleccionados y, si superan los 30 cmH_2O, se recomienda la descompresión. En la mayoría de las circunstancias, la exploración clínica seriada es suficiente para determinar la necesidad de hacer una escarotomía o una fasciotomía, lo que evita el riesgo de contaminación bacteriana al introducir catéteres de control de la presión a través de las heridas contaminadas. Las extremidades afectadas deben descomprimirse de inmediato mediante una escarotomía o una fasciotomía antes de que se produzca una necrosis tisular irreversible (e-fig. 97-1).

Síndrome compartimental abdominal

Si las vísceras abdominales están muy edematosas, puede producirse un síndrome compartimental.[12] Este síndrome, que habitualmente se debe al edema de la pared intestinal, se produce después de un traumatismo abdominal o tras una reperfusión intestinal por medidas de reanimación. Si la presión intraabdominal supera los 25 mmHg (34 cmH_2O), disminuyen el flujo sanguíneo renal, el retorno en la vena cava inferior y la movilidad diafragmática. Este síndrome se manifiesta normalmente con oliguria, hipotensión y ventilación dificultosa. El diagnóstico se realiza mediante una exploración clínica y la medida de la presión en la vejiga urinaria. El tratamiento consiste en la laparotomía con un cierre abdominal provisional.

Fase dos: tratamiento quirúrgico inicial

La fase dos comprende la escisión inicial de la herida en los pacientes quemados y la intervención quirúrgica inicial de reanimación y de estabilización de

TABLA 97-2 CLASIFICACIÓN Y TRATAMIENTO INICIAL DEL SHOCK HEMORRÁGICO*

	CLASE I	CLASE II	CLASE III	CLASE IV
Pérdida de sangre (ml)	≤ 750	750-1.500	1.500-2.000	≥ 2.000
Pérdida de sangre (% volumen sanguíneo)	≤ 15	15-30	30-40	≥ 40
Frecuencia cardíaca	< 100	> 100	> 120	≥ 140
Presión arterial	Normal	Normal	Baja	Baja
Prueba de relleno capilar	Normal	Positiva	Positiva	Positiva
Frecuencia respiratoria	14-20	20-30	30-40	> 35
Diuresis (ml/h)	≥ 30	20-30	5-15	Insignificante
Estado mental	Ansiedad ligera	Ansiedad moderada	Paciente ansioso y confuso	Paciente confuso y aletargado
Reposición de líquidos por vía intravenosa (regla 3:1)	Cristaloide	Cristaloide	Cristaloide + sangre	Cristaloide + sangre

*Para un adulto de 70 kg.

Tomado de Demling RH, Gates JD. Medical aspects of trauma and burn care. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine.* 24th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2012.

E-TABLA 97-1 FÓRMULA PARA LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA DE LÍQUIDOS EN CASO DE QUEMADURA

PRIMERAS 24 H

Adultos y niños > 20 kg

- Solución de Ringer lactato: 2-4 ml/kg por porcentaje de la superficie corporal total (SCT) quemada durante 24 h (primera mitad en las primeras 8 h)
- Coloide: en muchos pacientes, sobre todo en los que presentan pequeñas heridas, no se aconseja el uso de coloides en las primeras 24 h. No obstante, los coloides, casi siempre en forma de solución de albúmina al 5%, se utilizan cada vez más en las primeras fases de la reanimación de pacientes con grandes quemaduras. Este es un programa específico, y lo ideal es comentarlo con el servicio al que se remitirá al niño con una lesión importante

SEGUNDAS 24 H: TODOS LOS PACIENTES

- Cristaloides: para mantener la diuresis. Si se usa nitrato de plata, la filtración de sodio obligará a continuar con el cristaloide isotónico. Si se utilizan otros preparados tópicos, los requerimientos de agua libre son considerables. El sodio sérico se debe vigilar de cerca
- El soporte nutricional se iniciará en condiciones ideales por la vía enteral
- Coloide (albúmina al 5%):
  - Quemadura del 0-30%: ningún coloide
  - Quemadura del 30-50%: 0,3 ml/kg por porcentaje de SCT quemada durante 24 h
  - Quemadura del 50-70%: 0,4 ml/kg por porcentaje de SCT quemada durante 24 h
  - Quemadura del 70-100%: 0,5 ml/kg por porcentaje de SCT quemada durante 24 h



E-FIGURA 97-1. Las extremidades a tensión deben descomprimirse de inmediato mediante una escarotomía o una fasciotomía antes de que se produzca una necrosis tisular irreversible.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

las fracturas en los pacientes con traumatismos sin quemaduras. Esta fase se solapa a menudo con la fase uno, aunque suele concluir a las 72 h. Puede ser necesario que un cirujano especializado en politraumatismos coordine varios equipos quirúrgicos subespecializados para dirigir la atención global y resolver las prioridades conflictivas.

Escisión temprana de la herida

El desbridamiento por escisión de los tejidos blandos inviables o las quemaduras profundas –durante los primeros días que siguen a la lesión y antes de que se produzca una colonización microbiana intensa– reducirá la incidencia y la gravedad de la septicemia por quemaduras, aplastamiento u otros traumatismos de los tejidos blandos.

Cirugía de control de daños

La cirugía de control de daños incluye las medidas quirúrgicas más importantes que deben aplicarse para salvar la vida del paciente, y solo estas medidas se aplican inicialmente, lo que facilita que el paciente se encuentre más estable cuando vuelva al quirófano para someterse al abordaje quirúrgico definitivo, a menudo más prolongado. El ejemplo más representativo es el traumatismo abdominal, en el que inicialmente se tratan la hemorragia y la contaminación digestiva, dejando abierto el abdomen para llevar de nuevo al quirófano al paciente con mejor temperatura corporal y más estable 12-36 h después para realizar una anastomosis intestinal y un cierre abdominal definitivo. Este concepto puede aplicarse también al tratamiento quirúrgico de las fracturas. Si varios pacientes necesitan compartir recursos quirúrgicos limitados, acortar las operaciones individuales permite tratar más pacientes de manera urgente.

Fijación temprana de las fracturas

La fijación quirúrgica temprana de las fracturas de huesos largos es beneficiosa para los pacientes lesionados, al reducir las complicaciones de la inmovilización, facilitar la rehabilitación y probablemente aminorar el estado inflamatorio sistémico y la propensión a las complicaciones tromboembólicas.

Profilaxis de las complicaciones tromboembólicas, la hemorragia digestiva y la infección

Los traumatismos provocan un estado hipercoagulable, y los pacientes con lesiones graves son propensos a presentar trombosis venosas profundas y embolias pulmonares. La profilaxis con heparina de masa molecular baja o con medias de compresión automática se usa de manera sistemática en la mayoría de los programas de traumatismos.

Durante la fase hipodinámica inicial, con una disminución del flujo sanguíneo esplácnico, el paciente con una lesión o una quemadura grave puede sufrir una hemorragia digestiva. Esta complicación se evita mediante la profilaxis farmacológica sistemática, con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H_2.

No se recomiendan los antibióticos profilácticos,[A5] excepto quizá en los pacientes que tengan quemaduras graves y requieran ventilación mecánica o que hayan sido sometidos a un injerto de piel de espesor parcial, porque pueden favorecer el crecimiento de microorganismos resistentes.[13] No obstante, para el tratamiento óptimo de los pacientes febriles resultan imprescindibles la observación cuidadosa y los cultivos inmediatos.

Cuidados intensivos del lesionado o quemado

Muchos pacientes lesionados precisan una intubación provisional y la ventilación mecánica (cap. 91) para facilitar la reanimación, la evaluación y el tratamiento inicial. Algunos presentan una insuficiencia respiratoria (cap. 90) con necesidad de soporte prolongado con respirador.

Varios factores mecánicos y relacionados con la lesión contribuyen a la insuficiencia respiratoria en los pacientes con un traumatismo de la pared torácica o una contusión pulmonar. En los pacientes con lesiones más graves, como el tórax inestable, la fijación costal es una intervención útil.

En los pacientes quemados, las lesiones por inhalación (cap. 82) son una causa importante de insuficiencia respiratoria. El diagnóstico de la lesión por inhalación se basa en la anamnesis y en la exploración clínica, que ponen de manifiesto pelos nasales chamuscados y restos carbonosos en la boca y la faringe (e-fig. 97-2). La radiografía de tórax suele ser normal al principio. El tratamiento de la vía respiratoria es un reto, pero en general es similar al de los pacientes sin quemaduras.[14] La lesión por inhalación se asocia en ocasiones a la intoxicación por monóxido de carbono (cap. 82). El tratamiento de referencia es el oxígeno al 100% a presión atmosférica actual durante 6 h, reservando el oxígeno hiperbárico para los pacientes con concentración de carboxihemoglobina mayor del 30% o con cambios neurológicos.

La neumonía (cap. 85) o la traqueobronquitis (cap. 84) se producen en cerca del 30% de los pacientes quemados con lesiones por inhalación. El síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 90) es frecuente también en los pacientes quemados y con traumatismos, sobre todo en los que presentan septicemia, neumonía e insuficiencia multiorgánica. El tratamiento antibiótico se ajusta en función de la tinción de Gram y los cultivos de esputo, y no debe prolongarse más de 7-10 días. Las medidas intensivas de limpieza del árbol traqueobronquial, con una broncoscopia dirigida para eliminar las secreciones en pacientes seleccionados, es un elemento importante del tratamiento.

Problemas metabólicos posteriores a la reanimación

En los días siguientes a una reanimación efectiva es previsible un estado hiperdinámico caracterizado por un gasto cardíaco alto y una resistencia periférica baja. La extirpación del tejido necrosado, la prevención de la isquemia tisular mediante la reparación de las lesiones vasculares y el tratamiento rápido de los síndromes compartimentales reducirán la carga de tejido necrosado y disminuirán la infección que sigue a la lesión y el hipermetabolismo (e-fig. 97-3).

Se han ideado varias fórmulas para predecir las necesidades calóricas no proteicas (e-tabla 97-2). Una estimación aproximada de las calorías necesarias se sitúa entre 25 y 35 kcal/kg/día, con el valor inferior aplicable a pacientes más estables y mayores, y el superior asignable a los pacientes más jóvenes o con lesiones más graves. La administración de 2-3 g de proteínas por kilogramo y día satisface adecuadamente las necesidades de la mayoría de los pacientes lesionados.

La mejor vía de soporte nutricional es la enteral (cap. 198), empezando la alimentación con sonda durante la reanimación. Sin embargo, algunos pacientes, sobre todo los que presentan lesiones muy graves y abdominales o con una septicemia concomitante, no toleran la nutrición enteral a la velocidad adecuada y precisan una nutrición parenteral complementaria para recibir todos los nutrientes necesarios (cap. 198).

La modificación segura y fiable de los elementos adversos de la respuesta hipermetabólica, en concreto el catabolismo proteico, es un objetivo difícil de conseguir. Los fármacos anabolizantes, como la hormona de crecimiento humana recombinante y los esteroides anabolizantes, ayudan a recuperar el balance positivo de nitrógeno, pero no se usan de modo generalizado por sus complicaciones, coste y datos contradictorios respecto a la eficacia. Se han probado otras intervenciones, como la glutamina entérica,[A6] los antitérmicos, los bloqueantes β-adrenérgicos, la suplementación β-adrenérgica, los antiinflamatorios no esteroideos, la hormona del crecimiento recombinante, el factor de crecimiento similar a la insulina I y los esteroides anabolizantes, aunque los datos disponibles son insuficientes para recomendar cualquiera de estos como tratamiento de referencia.

Complicaciones infecciosas e insuficiencia multiorgánica

Los pacientes lesionados corren un riesgo elevado de sufrir multitud de complicaciones infecciosas (cap. 261). La disfunción multiorgánica y el shock séptico (cap. 94) son manifestaciones de la inflamación sistémica no controlada por la infección grave.

Fase tres: tratamiento quirúrgico definitivo

La fase tres comprende el cierre definitivo de las heridas por quemaduras y el tratamiento definitivo de las lesiones traumáticas. En pacientes con traumatismos sin quemaduras, esta fase consiste en la retirada de los apósitos con vacío y cierre definitivo, el cierre de las heridas de fasciotomía y la fijación de las fracturas faciales. La duración de esta fase varía mucho según la lesión, pero habitualmente acaba con el alta hospitalaria. Por ejemplo, en los pacientes quemados, esta fase de la asistencia es definida por la sustitución de membranas provisionales por injertos permanentes y el importante, pero laborioso, injerto de las manos y la cara.

Fase cuatro: rehabilitación y reintegración

La fase cuatro describe el largo proceso en ocasiones de reconstrucción, rehabilitación y reintegración.[15] Esta fase de la asistencia comienza con la rehabilitación del paciente hospitalizado y continúa en el domicilio. Según las características de la lesión, el proceso puede durar varias semanas, meses o incluso años. Los ejercicios pasivos de amplitud de movimiento diarios, la protección con férulas, las posiciones para evitar la deformidad y el fortalecimiento reducen la frecuencia de estas complicaciones.

El entorno de la recuperación es una consideración terapéutica importante. Los datos indican que el entorno familiar ejerce una influencia considerable en diversos aspectos de la recuperación, algunos de los cuales pueden modificarse. Es posible utilizar recursos públicos para facilitar la recuperación y son una parte importante de la planificación del alta. Los intentos de reducir el consumo de opiáceos durante la fase aguda pueden disminuir el consumo general de opiáceos durante el curso hospitalario y después.[A7]

REHABILITACIÓN DEL PACIENTE LESIONADO

REHABILITACIÓN DEL PACIENTE EN ESTADO CRÍTICO

Los ejercicios pasivos de amplitud de movimiento, la protección con férulas y la posición para evitar la deformidad disminuyen la contracción capsular y el acortamiento de los tendones y los grupos musculares causados por la inmovilización prolongada.

La recuperación emocional después de un traumatismo grave puede verse condicionada por una lesión neurológica o por el estrés postraumático. Estos problemas son previsibles y sus efectos adversos se atenúan mediante la aplicación temprana y continua del apoyo emocional a la familia y al paciente. Lo ideal es disponer de recursos psiquiátricos, de servicios sociales y psicológicos.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Lesión eléctrica

La parada cardiorrespiratoria se debe en ocasiones a una lesión eléctrica de bajo voltaje, aunque es más frecuente con la lesión eléctrica de alto voltaje. La necrosis tisular extensa puede liberar también potasio suficiente para alterar la función cardíaca. Todos los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



E-FIGURA 97-2. La lesión por inhalación se predice por la anamnesis y los signos de la exploración física, incluido el hollín en la boca y los dientes, tal y como se muestra aquí.

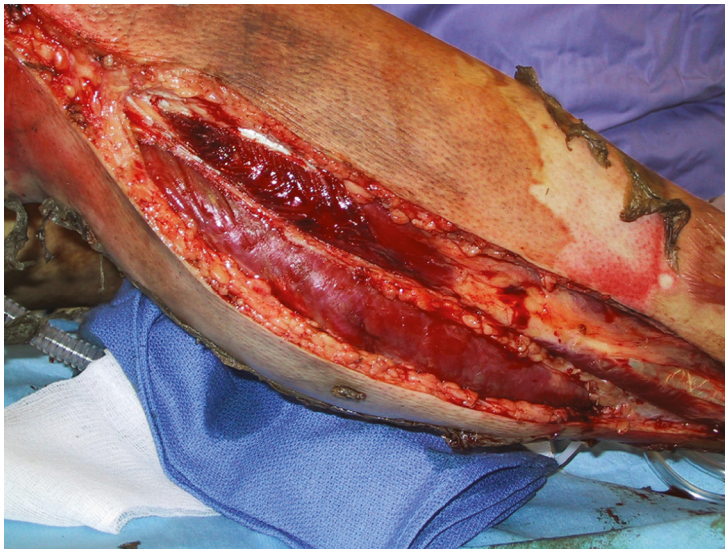

E-FIGURA 97-3. La prevención de la isquemia tisular de las extremidades edematosas mediante una escarotomía o una fasciotomía minimizará el volumen de tejido necrosado.

E-TABLA 97-2 ECUACIÓN DE HARRIS-BENEDICT MODIFICADA

HOMBRES
MB = 88,362 + (13,397 × peso en kg) + (4,799 × altura en cm) – (5,677 × edad en años)
MUJERES
MB = 447,593 + (9,247 × peso en kg) + (3,098 × altura en cm) – (4,330 × edad en años)

MB, metabolismo basal.
Tomado de Roza AM, Shizgal HM. The Harris Benedict equation reevaluated: resting energy requirements and the body cell mass. *Am J Clin Nutr.* 1984;40:168-182.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 97-3 CONSIDERACIONES PSICOSOCIALES Y FISIOLÓGICAS EN GERIATRÍA

- Los mecanismos de la lesión obedecen en mayor número a una movilidad o destreza mermadas
- Las lesiones podrían reflejar la dificultad para vivir la soledad de una manera segura
- Las lesiones ocurren durante episodios sincopales
- La reanimación se sopesará con cuidado si las quemaduras son muy extensas, sobre todo si hay una lesión por inhalación
- Los pacientes podrían contar con un documento de últimas voluntades, familiares o representantes para la atención médica, a quienes se consultará lo antes posible
- Las personas mayores carecen a menudo de la reserva fisiológica de los jóvenes
- La función pulmonar podría estar alterada por el tabaquismo inveterado
- Podría existir una enfermedad coronaria o vascular periférica oculta o manifiesta
- La fuerza muscular, incluida la de los músculos respiratorios, podría estar mermada
- La función renal podría encontrarse reducida, con la hipersensibilidad consiguiente a los fármacos nefrotóxicos o al daño hipotensor
- Las necesidades nutricionales de las personas mayores no se predicen bien con las ecuaciones tradicionales
- La piel de la persona de edad es delgada y, por tanto, sufre lesiones de todo el espesor con mayor facilidad y tolera peor la extracción repetida de zonas donantes
- Las personas mayores quizá vivan solas o con un cónyuge que no puede ocuparse de las necesidades posteriores al alta
- La planificación del alta podría resultar muy complicada y debe iniciarse pronto

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. James SL, Castle CD, Dingels ZV, et al. Global injury morbidity and mortality from 1990 to 2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Inj Prev*. 2020;26 i96-i114..
2. Jarman MP, Curriero FC, Haut ER, et al. Associations of distance to trauma care, community income, and neighborhood median age with rates of injury mortality. *JAMA Surg*. 2018;153:535-43.
3. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, et al. Burn injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:11.
4. Kuncir E, Spencer D, Feldman K, et al. 911 emergency medical services and re-triage to level I trauma centers. *J Am Coll Surg*. 2018;226:64-9.
5. King DR. Initial care of the severely injured patient. *N Engl J Med*. 2019;380:763-70.
6. Hawryluk GWJ, Citerio G, Hutchinson P, et al. Intracranial pressure: current perspectives on physiology and monitoring. *Intensive Care Med*. 2022;48:1471-81.
7. Chaudhary MJ, Canner JK, Haut ER. The effect of the Eastern Association for the Surgery of Trauma guideline on spinal magnetic resonance imaging use in obtunded adult blunt trauma patients over time. *J Surg Res*. 2022;270:58-67.
8. Mitchell BP, Stumpff K, Berry S, et al. The impact of the tertiary survey in an established trauma program. *Am Surg*. 2021;87:437-42.
9. Muldowney M, Aichholz P, Nathwani R, et al. Advances in hemorrhage control resuscitation. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2022;35:176-81.
10. Greenhalgh DG. Management of burns. *N Engl J Med*. 2019;380:2349-59.
11. Coccolini F, Improta M, Picetti E, et al. Timing of surgical intervention for compartment syndrome in different body region: systematic review of the literature. *World J Emerg Surg*. 2020;15:60.
12. Kimball EJ. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: a current review. *Curr Opin Crit Care*. 2021;27:164-8.
13. Robben PM, Ayalew MD, Chung KK, et al. Multi-drug-resistant organisms in burn infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2021;22:103-12.
14. Gigengack RK, Cleffken BI, Loer SA. Advances in airway management and mechanical ventilation in inhalation injury. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020;33:774-80.
15. Rattan A, Goyal D. ECG monitoring in high voltage electric injury patients presenting with normal ECG: time to revisit practice? *J Electrocardiol*. 2021;68:164-6.
16. van Ruler R, Eikendal T, Kooij FO, et al. A shocking injury: a clinical review of lightning injuries highlighting pitfalls and a treatment protocol. *Injury*. 2022;53:3070-7.
17. Guess KE, Fifolt M, Adams RC, et al. Life after trauma: a survey of level 1 trauma centers regarding posttraumatic stress disorder and acute stress disorder. *J Trauma Nurs*. 2019;26:223-33.

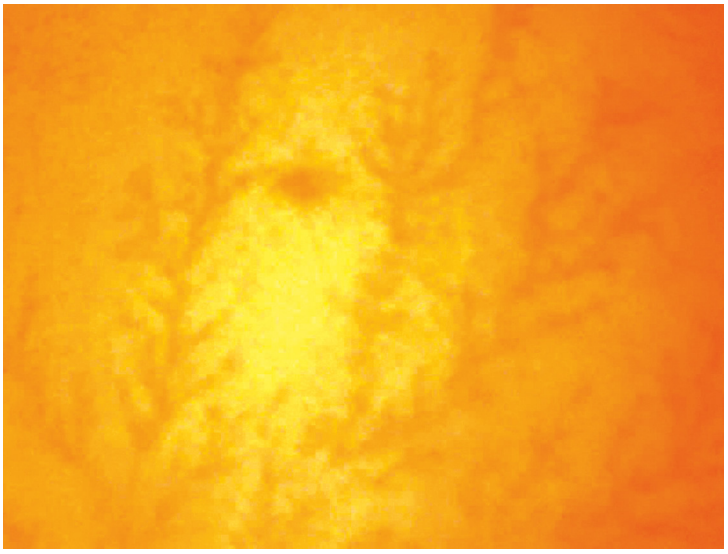

FIGURA 97-9. Las «flores de Lichtenberg» son un fenómeno cutáneo evanescente habitual en los pacientes a los que les ha alcanzado un rayo.

pacientes que sufren una lesión eléctrica de alto voltaje deben permanecer bajo control electrocardiográfico continuo durante 24-48 h como mínimo después de la última arritmia registrada, ya que las arritmias cardíacas reaparecen después de la reanimación o 24-48 h después de la lesión.

La necrosis muscular profunda puede pasar inicialmente desapercibida, por lo que a muchos pacientes les son útiles la exploración quirúrgica seriada y el desbridamiento. La recuperación de la función después del daño nervioso eléctrico directo es infrecuente. Por el contrario, los nervios que no sufren una lesión directa suelen recuperarse. En raras ocasiones, un síndrome polineurítico de inicio relativamente tardío puede causar déficits en la función de los nervios periféricos alejados de los puntos de contacto. Alrededor del 8% de los pacientes hospitalizados con lesiones eléctricas de alto voltaje graves mueren y otro 22% presentan déficits neurológicos permanentes a pesar de un tratamiento apropiado. La mayoría de los pacientes con lesiones de bajo voltaje, como las causadas por las quemaduras por una explosión eléctrica, sufren también secuelas a largo plazo, como síntomas neurológicos (pérdida de memoria, entumecimiento, cefalea, dolor crónico, debilidad) y osteomusculares (dolor, disminución del arco de movilidad, contractura).

Lesión por rayo

La parada cardiopulmonar es frecuente en los pacientes alcanzados por un rayo.[16] Las «flores de Lichtenberg» son un fenómeno cutáneo evanescente que suele observarse en los pacientes afectados por un rayo (fig. 97-9). También es usual el coma en fase aguda, que, sin embargo, suele corregirse en pocas horas. La queraunoparálisis, una parálisis causada por los rayos, se caracteriza por parestesias habitualmente transitorias y parálisis que aparecen a lo largo de varios días y suelen afectar a las extremidades inferiores. También pueden producir rotura del tímpano e hipoacusia. Si se aplica una reanimación cardiopulmonar inmediata, sobreviven alrededor de dos tercios de las víctimas del impacto de un rayo y los déficits neurológicos persistentes son relativamente infrecuentes.

Consideraciones en los extremos de edad

Los pacientes lesionados en los extremos de edad presentan varios problemas fisiológicos y psicosociales importantes que influyen directamente en la asistencia (e-tabla 97-3). Los ancianos no tienen la amplia reserva fisiológica de los jóvenes (cap. 24). La función cardiorrespiratoria puede estar deteriorada y es frecuente la vasculopatía periférica. La masa muscular y la fuerza de los músculos respiratorios suelen estar disminuidas. La menor reserva renal aumenta la sensibilidad a los fármacos nefrotóxicos. La piel está relativamente atrofiada y, por consiguiente, tolera peor las quemaduras y los injertos. Las necesidades nutricionales no se calculan bien con las ecuaciones habituales.

Como consecuencia de ello, una lesión grave a menudo cambia las condiciones de vida futuras de una persona anciana. Muchas lesiones son consecuencia de cambios cognitivos o funcionales (cap. 361) y a veces se asocian a episodios de síncope (cap. 49) que deben evaluarse de manera concomitante. Hay que valorar con atención la reanimación si las quemaduras son muy extensas o el traumatismo muy grave. Los datos indican que la mortalidad en los pacientes mayores de 60 años, con quemaduras en más del 40% de la superficie corporal y con una lesión por inhalación concomitante, se aproxima al 90%. Los pacientes pueden haber firmado un documento de voluntades anticipadas o tener familiares o representantes legales para cuestiones relativas a la atención sanitaria, a quienes se ha de consultar lo antes posible durante la asistencia (cap. 3).

Los ancianos plantean problemas psicosociales específicos en las unidades de quemados y traumatológicos. Pueden vivir solos o con un cónyuge que no asuma después del alta hospitalaria las necesidades asistenciales de la herida, de transporte o de apoyo general. En ocasiones, los hijos viven lejos o carecen de medios para prestarles apoyo. La planificación del alta puede ser difícil, con la necesidad de coordinar numerosos recursos públicos, y debe iniciarse lo antes posible.

Consecuencias emocionales de las lesiones

La mayoría de los pacientes que sufren lesiones importantes padecerán algún grado de trastorno por estrés agudo caracterizado por ansiedad, hipervigilancia, miedo y reexperimentación del suceso.[17] Esta reacción normal puede convertirse en patológica y debilitante como trastorno de estrés postraumático (cap. 362). El reconocimiento temprano y el apoyo emocional pueden frenar esta progresión y mejorar tanto la rehabilitación a corto plazo como la recuperación a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Sierink JC, Treskes K, Edwards MJ, et al. Immediate total-body CT scanning versus conventional imaging and selective CT scanning in patients with severe trauma (REACT-2): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:673-83.

A2. Kumar V, Mishra B, Joshi MK, et al. Early hospital discharge following non-operative management of blunt liver and splenic trauma: a pilot randomized controlled trial. *Injury*. 2021;52:260-5.

A3. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:471-82.

A4. Karl V, Thorn S, Mathes T, et al. Association of tranexamic acid administration with mortality and thromboembolic events in patients with traumatic injury: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e220625.

A5. Ramos G, Cirnistein W, Cerino GT, et al. Systemic antimicrobial prophylaxis in burn patients: systematic review. *J Hosp Infect*. 2017;97:105-14.

A6. Heyland DK, Wibbenmeyer L, Pollack JA, et al. A randomized trial of enteral glutamine for treatment of burn injuries. *N Engl J Med*. 2022;387:1001-10.

A7. Harvin JA, Albarado R, Truong VTT, et al. Multi-modal analgesic strategy for trauma: a pragmatic randomized clinical trial. *J Am Coll Surg*. 2021;232:241-51 e3.

98 ENVENENAMIENTO, MORDEDURAS Y PICADURAS

STEVEN A. SEIFERT†, RICHARD C. DART Y JULIAN WHITE

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

EPIDEMIOLOGÍA

El envenenamiento (p. ej., mordeduras de serpientes o picaduras de arañas, escorpiones y medusas) puede parecer un problema médico poco frecuente, pero afecta a millones de personas cada año y provoca cientos de miles de muertes (tabla 98-1). Por ejemplo, se calcula que el número anual de mordeduras de serpientes venenosas supera los 2,5 millones cada año y ocasiona más de 100.000 muertes, es decir, tiene una tasa de letalidad de alrededor de 1:25. Otro envenenamiento frecuente, las picaduras de medusa, afecta a más de 1 millón de personas cada año y su tasa de letalidad se aproxima a 1:10.000. Las características epidemiológicas de los envenenamientos diferirán según la región. En Australia, por ejemplo, las picaduras de araña motivan casi el doble de visitas hospitalarias que las mordeduras de serpiente. En EE. UU., las mordeduras de araña notificadas a los centros toxicológicos son aproximadamente iguales al número de mordeduras de serpientes venenosas (entre 5.000 y 10.000 al año),[1] mientras que los informes de envenenamientos por escorpiones son casi el doble.

BIOPATOLOGÍA

El envenenamiento se produce cuando un animal venenoso, normalmente a través de una mordedura o picadura, inyecta una cantidad de veneno que repercute en la fisiología de un animal objetivo. Un animal venenoso puede morder o picar sin inyectar el veneno suficiente como para causar ningún efecto («mordedura seca»),[2] por lo que no siempre

†Fallecido.

TABLA 98-1 IMPACTO MUNDIAL ANUAL ESTIMADO DE CIERTOS GRUPOS IMPORTANTES DE ANIMALES VENENOSOS QUE AFECTAN A LOS SERES HUMANOS

GRUPO DE ANIMALES VENENOSOS	NÚMERO ANUAL ESTIMADO DE NUEVOS CASOS	NÚMERO ANUAL ESTIMADO DE CASOS MORTALES
Serpientes venenosas	> 2,5 millones	> 100.000
Escorpiones	> 1 millón	< 5.000
Insectos con aguijón	> 1 millón	> 1.000 (principalmente debido a la reacción anafiláctica al veneno del aguijón)
Medusas	> 1 millón	< 100
Arañas	> 100.000	< 100
Peces espinosos venenosos y rayas	> 100.000	< 10
Garrapatas causantes de parálisis	> 1.000	< 10
Moluscos venenosos (pulpo de anillos azules, caracoles cónicos)	< 1.000	< 10

aparecerán signos de envenenamiento. La tasa de mordeduras secas variará según la especie y otras circunstancias. En EE. UU., por ejemplo, las mordeduras de vipéridos tienen una tasa de mordeduras secas del 20%, mientras que las de elápidos es del 50%. Algunas especies de serpientes no son venenosas, porque carecen del aparato venenoso.

El veneno es una mezcla a menudo compleja de varias sustancias, incluidas las toxinas. Los venenos se pueden producir en glándulas especializadas (p. ej., serpientes venenosas, escorpiones, arañas, caracoles cónicos, peces venenosos con aguijón, rayas) o en estructuras celulares (p. ej., nematocistos de medusa), o se adquieren del ambiente y se concentran en glándulas/órganos específicos (p. ej., pulpos venenosos). El veneno facilita la depredación del animal o su defensa a la depredación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de los envenenamientos se acompañan de hallazgos dermatológicos, con frecuencia en el lugar de la mordedura o picadura (fig. 98-1), empezando por la(s) marca(s) de pinchazo del aparato que muerde o pica. La lesión tisular local podría ser el resultado de efectos mecánicos o componentes citotóxicos del veneno que producen un edema tisular, que puede permanecer local, extenderse o progresar a la necrosis. Las serpientes, los escorpiones, las arañas y las medusas suelen tener venenos que pueden lesionar los tejidos.

Los efectos sistémicos pueden incluir las náuseas y los vómitos, las hemorragias, las trombosis, la insuficiencia renal, la neurotoxicidad e incluso anomalías hipofisarias o efectos más específicos en los órganos finales, como las alteraciones hematológicas, la toxicidad vascular, la nefrotoxicidad[3] o la neurotoxicidad. Por ejemplo, algunos venenos de serpientes, escorpiones y orugas pueden producir trombosis o hemorragias incontroladas. Los venenos de serpientes, garrapatas, pulpos de anillos azules y caracoles cónicos pueden todos ellos alterar la transmisión en la unión neuromuscular y causar una parálisis (tabla 98-2). Algunos escorpiones, arañas y medusas tienen venenos que causan un efecto neurotóxico excitador: dolor, sudoración, efectos neurovegetativos, cardiotoxicidad y edema pulmonar.

Los aspectos esenciales de la anamnesis comprenden la fecha, el lugar y las circunstancias de la mordedura o la picadura; si la mordedura o la picadura sucedieron una o varias veces; una descripción del animal agresor si se presenció el acto; el tipo y el momento de aplicación de los primeros auxilios; el tipo y el momento de aparición de cualquier síntoma; los antecedentes médicos relevantes, y los medicamentos administrados. Algunos casos de envenenamiento (p. ej., tentativa de captura o muerte del animal agresor; colecciones de animales venenosos, múltiples picaduras de una colonia de animales marinos) obedecen a varias mordeduras o picaduras, incluso de varios animales. Se investigará cualquier síntoma tóxico específico (p. ej., síntomas de parálisis progresiva, excitación nerviosa, miólisis, coagulopatía, cardiotoxicidad, lesión renal aguda, alergia) y efectos sistémicos (p. ej., cefalea, náuseas/vómitos, dolor abdominal, colapso, convulsiones). La exploración se dirigirá de manera análoga a los efectos específicos del veneno e incluirá un examen cuidadoso del lugar de la mordedura o la picadura y una exploración neurológica meticulosa (cap. 366).

Las pruebas de laboratorio variarán en función del probable animal causante y de los probables riesgos consiguientes (p. ej., perfil de coagulación si se trata de una serpiente venenosa). Solo se dispone de pruebas clínicas para la identificación del veneno para las mordeduras de serpientes australianas. Las pruebas hematológicas suelen consistir en un hemograma completo con un recuento plaquetario y en la determinación del fibrinógeno y del índice normalizado internacional (INR). En algunos lugares es útil la prueba de coagulación de sangre total de 20 min.

TRATAMIENTO

El diagnóstico del envenenamiento puede resultar evidente o la mordedura/picadura no llega a sospecharse y su presentación es críptica. Muchos casos de mordeduras/picaduras venenosas solo producen efectos leves, pero los acontecimientos clínicos progresan a veces con rapidez y requieren un tratamiento igualmente rápido. El mejor abordaje pasa por presuponer que cada caso de envenenamiento puede tornarse grave y por garantizar una evaluación inicial urgente según el contexto apropiado, seguida de una revisión continua durante el período de mayor riesgo. Conviene revaluar a todos los pacientes a intervalos de 10-15 min durante las primeras 8-12 h para detectar cualquier síntoma, signo o anomalía de laboratorio que pudiera aparecer.

Los primeros auxilios que se prestan a un paciente antes de que reciba la atención médica definitiva influyen a veces de manera significativa en el resultado final. Las mordeduras y picaduras son heridas traumáticas y requieren una limpieza minuciosa, la búsqueda de cuerpos extraños retenidos (p. ej., dientes, colmillos) y una profilaxis antitetánica como en cualquier herida contaminada (cap. 15). En general, los antibióticos profilácticos no previenen la infección, y los glucocorticoides, antihistamínicos u otros tratamientos antialérgicos no tienen ningún papel, a menos que el paciente sufra una reacción alérgica aguda. Además, muchos métodos de primeros auxilios de uso frecuente, como los torniquetes, las incisiones, los dispositivos de aspiración, las descargas eléctricas y las piedras de serpiente, son ineficaces o peligrosos y no deben utilizarse. Los primeros auxilios clave que merecen la pena son la inmovilización de la extremidad mordida y del paciente si es posible; la anticipación de la hinchazón con la retirada de joyas y el aflojamiento o retirada de la ropa ajustada; el apoyo de las vías respiratorias, la respiración y la circulación (caps. 7, 50, 90, 92) cuando sea necesario, y el traslado rápido a un centro médico. La crioterapia local reduce la respuesta inflamatoria local y puede reducir la dosis necesaria de tratamiento frente al antídoto y la duración de la hospitalización.[A1] Para tratar mordeduras de serpiente por especies que no causan daños importantes en los tejidos locales (p. ej., serpientes australianas, serpientes marinas, serpientes coral, kraits, cobras que no producen necrosis y serpientes de cascabel sudamericanas) y mordeduras de arañas embudo australianas, la técnica australiana de vendaje compresivo e inmovilización (e-fig. 98-1), consistente en envolver toda la extremidad con una venda, aplicando una presión que impida la circulación de la linfa de 40-70 mmHg en la extremidad superior y de 55-70 mmHg en la inferior, seguida de una inmovilización para retrasar la absorción del veneno, obstruye el flujo linfático, pero su aplicación eficaz requiere una destreza considerable. Las picaduras de cubomedusa deben irrigarse de manera copiosa con vinagre destilado («blanco») (5-8% de ácido acético), mientras que todas las demás picaduras de medusa y de peces o rayas responden a la inmersión en agua caliente (hasta 45 °C).

Algunos tipos de envenenamiento se asocian a una coagulopatía aguda, por lo que deben evitarse las canulaciones e inyecciones potencialmente problemáticas hasta que se haya corregido la coagulopatía. La hemólisis podría reducir la capacidad de transporte del oxígeno. El riesgo de hemorragia espontánea aumenta con un recuento plaquetario inferior a 50.000/µl y puede aparecer una hemorragia incontrolable o una trombosis con el consumo completo o casi completo de fibrinógeno. El consumo de factores de la cascada de coagulación también aumenta el riesgo de hemorragia espontánea si el INR supera 3.

En muchos casos de sospecha de envenenamiento, la administración intravenosa de un bolo de líquidos (p. ej., suero fisiológico o solución salina equilibrada, 10-20 ml/kg en la primera hora de tratamiento) resulta útil, sobre todo en pacientes con pérdidas de líquido por edema subcutáneo, diarrea o disminución del consumo.

Todo miembro edematoso se elevará y se vigilará con frecuencia para excluir una rabdomiólisis grave o un síndrome compartimental agudo (cap. 97). Salvo en el caso de las mordeduras de serpientes con colmillos especialmente largos, como las víboras de Gabón, los compartimentos tisulares delimitados por una fascia rígida suelen estar más profundos de lo que pueden alcanzar los colmillos de la mayoría de los animales venenosos. Una excepción es el compartimento tibial anterior, que está relativamente cerca de la superficie. No obstante, las presiones tisulares elevadas pueden ser el resultado del depósito subcutáneo del veneno y de la acumulación local de líquido que se extiende hasta los límites elásticos de la piel. Se puede considerar la intervención quirúrgica en los pacientes con aumentos medidos directamente en las presiones tisulares a pesar del antídoto adecuado, la elevación y el manitol al 20% (1 a 2 g/kg, i.v. durante 1 a 2 h), pero los estudios en animales han demostrado resultados superiores con el antídoto solo. De manera análoga, el desbridamiento del tejido necrosado se retrasará, en general, hasta después de que se hayan resuelto los problemas del envenenamiento agudo y se demorará varias semanas en las picaduras de arañas *Loxosceles*.

Si el paciente sufre manifestaciones de parálisis neurotóxica, podría precisar la intubación y la ventilación mecánica (cap. 91). El antídoto puede revertir la neurotoxicidad paralítica postsináptica, pero un anticolinesterásico (neostigmina, 35 µg/kg i.v.) también puede ser útil como tratamiento complementario. Los pacientes que respondan de forma convincente a la dosis inicial de neostigmina pueden recibir dosis repetidas (hasta 35 µg/kg cada 1-3 h, y hasta 140 µg/kg cada 24 h), junto con atropina, cuando sea necesario, para bloquear sus efectos secundarios muscarínicos. Sin embargo, el antídoto no revierte la parálisis respiratoria causada por las neurotoxinas presinápticas. La lesión renal aguda precisa en ocasiones la diálisis (cap. 117) durante días o semanas, si bien la función renal se suele recuperar. Si no se dispone de un antídoto eficaz para un animal venenoso importante, se aplicarán tratamientos sin el antídoto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



E-FIGURA 98-1. Vendaje de presión con inmovilización. Esta técnica consiste en retrasar la progresión central del veneno a través de los vasos linfáticos hasta que se pueda administrar un tratamiento definitivo (antídoto). Se desarrolló para combatir las mordeduras de elápidos australianos y otras serpientes que no producen habitualmente lesiones locales importantes en los tejidos, como las serpientes marinas, las serpientes de coral, los kraits, las mambas y algunas cobras no escupidoras. Esta técnica se considera inadecuada para la mayoría de los envenenamientos por vipéridos (p. ej., serpientes de cascabel de EE. UU., cabezas de cobre, bocas de algodón) que ocasionan una grave lesión de los tejidos locales. **Imagen superior.** Se coloca un vendaje ancho y limpio (crepé o elástico) sobre la zona de la mordedura con una presión casi equivalente a la aplicada sobre un esguince. En las mordeduras de los dedos, el vendaje se aplica proximal a la mano o al pie, y luego sobre todos los dedos juntos (en lugar de vendar solo el dedo mordido), porque podría ocurrir un deterioro vascular significativo si se instaura un edema local y aumentaría el riesgo de lesión del dedo afectado. **Imagen central.** Se coloca un vendaje elástico desde los dedos de los pies hasta la ingle con una presión casi equivalente a la aplicada sobre un esguince. Lo ideal sería obtener una presión constante de 50-70 mmHg bajo la venda para que no existiera ninguna alteración vascular del miembro. **Imagen inferior.** Se coloca una férula laxa en la extremidad para inmovilizarla. También es importante que el paciente permanezca inmóvil, dentro de lo posible.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 98-1. **Signos clínicos de envenenamiento. A.** Serpiente mordiendo un pulgar (serpiente marrón, *Pseudonaja affinis*). **B.** Marcas de mordeduras y arañazos en el pulgar, con una reacción local mínima (serpiente marrón, *Pseudonaja textilis*). **C.** Mordedura de pitón con gran número de marcas de dientes (no venenosas). **D.** Reacción en las primeras horas a la mordedura de una víbora de Russell *(Daboia siamensis)*. Coloración azul por formación temprana de ampollas hemorrágicas. **E.** Exudación local y equimosis (víbora bufadora, *Bitis arietans*). **F.** Edema local de la mano mordida (serpiente mulga, *Pseudechis australis*). **G.** Daño incipiente de la piel situada alrededor de la mordedura (jararaca, *Bothrops jararaca*). **H.** Necrosis cutánea en desarrollo alrededor del lugar de la mordedura (víbora de Russell, *Daboia siamensis*), con coloración azul por hematomas/sangrado en los tejidos blandos. **I.** Necrosis extensa de todo el espesor días después de la mordedura (víbora de Russell, *Daboia siamensis*). **J.** Rezume de la sangre alrededor del acceso i.v. indicativo de una coagulopatía activa (taipán del interior, *Oxyuranus microlepidotus*). **K.** Hematomas extensos en el miembro mordido indicativos de una coagulopatía (víbora de foseta verde, *Trimeresurus albolabris*). **L.** Hematomas masivos distantes del lugar de la mordedura indicativos de una coagulopatía intensa (víbora de Russell, *Daboia siamensis*). **M.** Quemosis indicativa de un síndrome de fuga capilar incipiente (víbora de Russell, *Daboia siamensis*). **N.** Ptosis bilateral incompleta indicativa de una parálisis flácida neurotóxica temprana (serpiente tigre, *Notechis scutatus*). **O.** Ptosis bilateral incompleta más oftalmoplejía lateral indicativa de una parálisis flácida neurotóxica progresiva (víbora de la muerte, *Acanthophis antarcticus*). **P.** Pupilas fijas y dilatadas indicativas de una parálisis flácida neurotóxica progresiva por mordedura de serpiente, sin enfermedad intracraneal (serpiente tigre, *Notechis scutatus*). **Q.** Parálisis flácida neurotóxica completa por mordedura de serpiente que requiere intubación y ventilación mecánica (taipán, *Oxyuranus scutellatus*). **R.** Mioglobinuria indicativa de una rabdomiólisis sistémica grave (serpiente mulga, *Pseudechis australis*). **S.** Picadura de araña viuda con blanqueamiento central y eritema circundante (araña de espalda roja, *Latrodectus hasselti*). **T.** Diaforesis generalizada secundaria a mordedura de la araña viuda (araña de espalda roja, *Latrodectus hasselti*). (Todas las imágenes tienen *copyright* © Prof. Julian White; reproducido con autorización.)

Antídoto

El antídoto se produce hiperinmunizando a un animal (casi siempre caballos, pero también ovejas, cabras, perros y conejos) contra el veneno, recuperando el anticuerpo y purificándolo hasta obtener el producto final.[4] El producto puede ser una IgG entera o sus fracciones $F(ab')_2$ o Fab; estos productos pueden someterse, además, a una purificación por diversos métodos para reducir los efectos adversos.

Si se conoce la identidad del animal venenoso, debe administrarse un antídoto monovalente específico de género o especie. Si se desconoce la identidad del animal, se prefiere un antídoto polivalente o una mezcla de antídotos. Debe buscarse un antídoto específico para la especie y adecuado para la localización geográfica, pero un antídoto paraespecífico, que haya sido producido para un género o especie diferente, puede ser en ocasiones eficaz. Los antídotos suelen dosificarse por viales, tal y como se especifica en los prospectos de los productos, ya que su poder neutralizante varía de un producto a otro. Dado que la cantidad de veneno que hay que neutralizar no se basa en el tamaño de la víctima, los niños pueden necesitar las mismas dosis de antídoto, o incluso mayores, y también pueden requerir que el antídoto se reconstituya en un volumen menor para ayudar a gestionar la carga de líquidos.

Entre los efectos adversos del antídoto están las reacciones de hipersensibilidad del tipo 1, con un inicio inmediato o temprano del prurito, una erupción urticariforme, las sibilancias, el edema laríngeo, la hipotensión y otros signos de reacción anafilactoide o anafilaxia (cap. 233). En EE. UU. ya no se recomienda la prueba cutánea de sensibilidad al antídoto, una práctica peligrosa y poco fiable. Las reacciones que no están mediadas por la IgE, que son inespecíficas y se relacionan con la velocidad de infusión, se suelen controlar con facilidad reduciendo o deteniendo la infusión, administrando antagonistas del receptor H_1 y H_2 (p. ej., difenhidramina, 25-50 mg i.v., y ranitidina, 25-50 mg i.v.) según la

TABLA 98-2 CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE ALGUNOS DE LOS PRINCIPALES EFECTOS DE LOS VENENOS QUE AFECTAN A LOS SERES HUMANOS Y DETERMINADOS GRUPOS DE ANIMALES EN LOS QUE PUEDE ADVERTIRSE ACTIVIDAD

ACTIVIDAD Y DIANA DE LA TOXINA	EFECTOS CLÍNICOS	MANIFESTACIONES CLÍNICAS PRINCIPALES	GRUPOS DE ANIMALES
Neurotoxicidad paralítica	Parálisis flácida progresiva descendente o ascendente (puede ser presináptica, postsináptica o intrasináptica [p. ej., fasciculinas])	Tipo descendente: paresia inicial de los nervios craneales que comienza con ptosis bilateral, progresa a debilidad de las extremidades, pérdida de protección de las vías respiratorias superiores, finalmente parálisis respiratoria Tipo ascendente: ataxia inicial, parálisis progresiva, finalmente parálisis respiratoria	• Algunas serpientes (descendente) • Garrapatas causantes de parálisis (ascendente) • Pulpo de anillos azules (descendente) • Algunos caracoles cónicos (descendente)
Neurotoxicidad excitadora	Neuroexcitación de comienzo rápido	Dolor local, sudoración, efectos de la tormenta neurovegetativa/catecolamínica, cardiotoxicidad, edema pulmonar	• Algunos escorpiones • Algunas arañas • Algunas medusas
Miotoxicidad	Daño sistémico progresivo de los músculos esqueléticos en todo el cuerpo *O* adyacentes al lugar de la mordedura/picadura	Sistémico: dolor muscular, debilidad, molestia, creatina cinasa en la sangre muy elevada, mioglobinuria; posible lesión renal aguda secundaria y cardiotoxicidad hiperpotasémica Local: dolor local, edema, posible síndrome compartimental	• Algunas serpientes
Hemostasia: procoagulante o anticoagulante/ antiplaquetario	Activación y/o consumo de componentes de la coagulación o inhibición de la coagulación	Varía según la diana de la toxina: consumo de fibrinógeno y/o plaquetas que causan diátesis hemorrágica, *O* inhibición de la hemostasia que causa diátesis hemorrágica, *O* formación de trombos con infarto embólico	• Algunas serpientes • Escorpión iraní *(Hemiscorpius)* • Orugas *Lonomia*
Hemorraginas: pared de los vasos sanguíneos	Daño directo de la pared vascular que eleva la permeabilidad vascular	Edema local, equimosis, sangrado Daño vascular sistémico, síndrome de fuga capilar	• Algunas serpientes
Cardiotoxinas	Daño cardíaco directo o indirecto	Colapso o insuficiencia cardíacos agudos	• Algunas serpientes • Algunos escorpiones • Algunas arañas • Medusa de caja
Nefrotoxinas	Daño renal directo o indirecto	Lesión renal aguda; varía desde una elevación leve de la creatinina en la sangre hasta la insuficiencia renal con anuria completa	• Algunas serpientes • Picaduras masivas de abejas y avispas
Necrotoxinas locales	Lesión progresiva de la piel/tejido local	La coloración de la piel puede progresar hasta la formación de ampollas *O* necrosis de la piel *O* necrosis de los tejidos subyacentes	• Algunas serpientes • Escorpión iraní *(Hemiscorpius)* • Arañas *Loxosceles* • Algunas medusas • Rayas
Toxinas alergénicas	Puede inducir una respuesta alérgica aguda, casi siempre durante mordeduras/picaduras posteriores	Varía desde la reacción inmunitaria local (edema, eritema, prurito) hasta la anafilaxia completa	• Potencialmente todos los animales venenosos • Problema particular de abejas, avispas y hormigas con aguijón

necesidad, y reiniciando la infusión a una velocidad más lenta. Las reacciones mediadas por la IgE se observan de ordinario en pacientes ya expuestos a los antídotos o los componentes del animal causal. Las reacciones mediadas por IgE, que suelen ser más graves, requieren la interrupción de la infusión, el tratamiento con antagonistas de los receptores H_1 y H_2 (como se ha indicado anteriormente) y, posiblemente, la adición de adrenalina (cap. 233).

Las reacciones de hipersensibilidad del tipo 3 («enfermedad del suero»), con erupción, fiebre, mialgias y artralgias, pueden manifestarse 5-21 días después del tratamiento con el antídoto (cap. 230). Estos efectos suelen controlarse fácilmente con antagonistas de los receptores H_1 y H_2 (v. anteriormente las recomendaciones de dosificación), analgesia y control de la temperatura (paracetamol, 1 g cada 6 h según sea necesario); los glucocorticoides orales (p. ej., prednisona, de 5 a 60 mg al día) son útiles si otros tratamientos no alivian los signos o síntomas.

Si se desconoce la identidad del animal, en particular si muerde una serpiente venenosa, el cuadro clínico característico podría señalar a la culpable. Este proceso puede mejorarse utilizando algoritmos diagnósticos, que están disponibles para Australia y partes de Asia (p. ej., consulte http://www.toxinology.com o https://apps.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms/database/).

SÍNDROMES ESPECÍFICOS DE ENVENENAMIENTO

SERPIENTES

Las serpientes son la causa global más importante de envenenamiento humano.[5] La composición del veneno no solo varía entre géneros y especies de serpientes, sino que también puede diferir entre individuos de la misma especie e incluso dentro de un mismo individuo a lo largo del tiempo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tasa de mordeduras secas varía entre las especies de serpientes, al igual que la longitud media de los colmillos, el volumen de veneno, la toxicidad del veneno y la gama de efectos clínicos que se observan con el envenenamiento (consulte www.toxinology.com o https://apps.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms/database/; e-tabla 98-1). Algunas especies de cobras africanas y asiáticas tienen colmillos especialmente desarrollados que les permiten escupir hacia adelante un chorro directo de veneno hasta 2 o 3 m de distancia. Apuntan de manera concreta a los ojos, donde el veneno causa un dolor instantáneo e intenso, un blefaroespasmo y una ceguera temporal, lo que incapacita a la víctima y permite que la serpiente escape. La oftalmia por saliva de veneno requiere una irrigación rápida y abundante, seguida de una inspección en busca de lesiones corneales. La oftalmia por saliva de veneno puede provocar una ceguera permanente, pero no causa envenenamiento sistémico ni requiere antídoto.

Parálisis neurotóxica

Las neurotoxinas presinápticas y postsinápticas del veneno de serpiente se dirigen a la unión neuromuscular y determinan una parálisis flácida descendente progresiva. En EE. UU., la mordedura de serpientes con liberación de neurotoxinas suele asociarse a las serpientes de coral (elápidos), pero algunas especies de serpientes de cascabel causan, asimismo, efectos neurotóxicos. Una vez dañado por las neurotoxinas presinápticas, el axón debe volver a crecer, un proceso que puede durar de días a semanas. Es fundamental que se detecten los primeros signos de parálisis incipiente y que se administre un antídoto antes de que aparezcan daños más extensos que el antídoto no pueda revertir. En cambio, las neurotoxinas postsinápticas se unen al receptor para la acetilcolina de la placa motora en la unión neuromuscular, fuera de la célula, por lo que el antídoto revierte este tipo de parálisis.

Miotoxicidad

Algunos venenos de serpiente contienen miotoxinas dirigidas al músculo, ya sea por vía sistémica (principalmente el músculo esquelético) o local en el miembro mordido adyacente. Las primeras producen una miotoxicidad progresiva grave, que a menudo alcanza el máximo más de 24 h después de la mordedura, y se caracteriza por dolor muscular, rabdomiólisis y elevaciones, en ocasiones masivas, de las concentraciones séricas de creatina cinasa (> 100.000 UI/l) y mioglobinuria. Puede seguirse de una lesión renal aguda y una cardiotoxicidad hiperpotasémica (cap. 99). La miotoxicidad local contribuye a la lesión de los tejidos del miembro mordido.

Coagulopatía

La coagulopatía de consumo reduce las concentraciones de fibrinógeno y puede provocar hemorragias, pero algunos venenos también inhiben la coagulación o interfieren en la función plaquetaria. Ciertas especies poseen además hemorraginas, que dañan los vasos sanguíneos, lo cual facilita la extravasación de la sangre, el edema y la posibilidad de una necrosis local o shock. La víbora de Martinica y las especies afines de *Bothrops* tienen toxinas procoagulantes que causan trombosis, con el infarto embólico consiguiente (p. ej., en el encéfalo, el corazón o los pulmones).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 98-1 SERPIENTES SELECCIONADAS CON IMPORTANCIA MÉDICA

		EFECTOS CLÍNICOS							
NOMBRE CIENTÍFICO	**NOMBRE COMÚN**	**NEUROTOXICIDAD PRESINÁPTICA**	**NEUROTOXICIDAD POSTSINÁPTICA**	**MIOTOXICIDAD**	**COAGULOPATÍA**	**LESIÓN RENAL AGUDA**	**HIPOTENSIÓN/ SHOCK**	**NECROSIS LOCAL**	**REGIÓN**
Viperidae (Crotalinae)	**Víboras de fosetas (Nuevo Mundo)**								NA, SA, AS
Crotalus spp.	Víboras de cascabel	r	–	–	+	–	+	+	NA
Agkistrodon spp.	Víboras de fosetas y mocasines	–	–	–	+	–	+	+	NA
Sistrurus spp.	Víboras de cascabel	–	–	–	+	–	–	+	NA
Crotalus spp.	Víboras de cabeza de lanza	+	–	+	+	+	–	–	SA
Bothrops spp.	Víboras de pestañas	–	–	–	+	+	+	+	SA
Bothriechis spp.	Víboras de fosetas	–	–	–	+	–	r	+	SA
Lachesis spp.	*Bushmaster*	–	–	–	+	+	+	+	SA
Calloselasma rhodostoma	Víboras de fosetas malayas	–	–	–	+	+	+	+	AS
Gloydius spp.	Víboras hocicudas	r	–	–	+	+	r	+	AS
Hypnale spp.	Víboras de fosetas de árboles verdes	–	–	–	+	+	+	r	AS
Trimeresurus spp.	Víboras de fosetas de cien pasos	–	–	–	+	+	r	+	AS
Protobothrops spp.	Víboras de cascabel	–	–	–	+	r	+	+	AS
Deinagkistrodon acutus	Víboras de fosetas y mocasines	–	–		+	–	+	+	
Viperidae (Viperinae)	**Víboras (Viejo Mundo)**								E, ME, AF, AS
Daboia russelii y *D. siamensis*	Víbora de Russell	r	–	r	+	+	+	+	AS
Echis spp.	Víboras con escamas de sierra	–	–	–	+	+	+	+	AF, ME, AS
Bitis spp.	Víbora bufadora, víbora de Gabón, etc.	r	–	–	+	r	+	+	AF, ME
Causus spp.	Víboras nocturnas	–	–	–	–	–	–	–	AF
Atheris spp.	Víboras de los arbustos	–	–	–	+	r	+	r	AF
Vipera spp.	Víboras con cuernos de sierra	r	r	–	+	r	+	+	E, ME, AF, AS
Macrovipera spp.									
Cerastes spp.	Víboras cornudas	–	–	–	+	r	+	+	AF, ME
Elapidae	**Cobras, kraits, etc.**								G
Micrurus spp.	Serpientes de coral	+	+	r	–	–	–	–	NA, SA
Naja spp.	Cobras	–	+	–	–	–	r	+	AF, ME, AS
Hemachatus haemachatus	*Rhinkals*	–	+	–	–	–	+	+	AF
Ophiophagus hannah	Cobra rey	–	+	–	–	–	+	+	AS
Bungarus spp.	Kraits	+	+	r	–	r	–	–	AS
Dendroaspis spp.	Mambas	+	–	–	–	–	r	r	AF
Acanthophis spp.	Víboras de la muerte	+	+	r	–	–	–	–	AU
Austrelaps spp.	Cabezas de cobre	+	+	r	r	–	–	–	AU
Hoplocephalus spp.	Serpientes de cabeza ancha	–	–	–	+	–	–	–	AU
Notechis scutatus	Serpientes tigres	+	+	+	+	+	–	r	AU
Oxyuranus spp.	Taipanes	+	+	+	+	r	–	–	AU
Pseudechis spp.	Mulga y serpientes negras	–	r	+	+	r	–	r	AU
Pseudonaja spp.	Serpientes marrones	r	r	–	+	+	–	–	AU
Tropidechis carinatus	Serpientes de escamas gruesas	+	+	+	+	r	–	–	AU
Hydrophiinae	**Serpientes marinas**								
Varias especies y géneros	Serpiente marina de vientre amarillo, etc.	–	+	+	–	+	–	–	Marinas
Colubridae (Colubrinae)	**Serpientes NFFC**								G
Dispholidus typus	Culebra arborícola	–	–	–	+	r	+	–	AF
Thelotornis spp.	Serpientes de vid	–	–	–	+	r	+	–	AF
Boiga spp.	Serpientes del árbol, etc.	–	–	–	–	–	–	–	AS, AU
Natricidae	**Serpientes NFFC**								AS, AU
Rhabdophis spp.	Serpientes de lomo de toro	–	–	–	+	r	+	–	AS
Lamprophiidae	**Víboras topo**								AF, ME
Atractaspis spp.	Víboras topo	–	–	–	+	–	+	+	AF, ME

Efectos clínicos: +, presente en muchas especies; –, generalmente no presente; r, raramente presente o presente solo en unas pocas especies; NFFC, colubroide sin colmillos frontales. Región: AF, África; AS, Asia; AU, Australia, Nueva Guinea, Pacífico; E, Europa; G, mundial; ME, Oriente Medio; NA, América del Norte; SA, América del Sur y Central.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Lesión del tejido local

Muchos venenos de serpiente causan lesiones significativas en los tejidos del lugar de la mordedura y adyacentes. La necrosis resultante, el desplazamiento de los líquidos y el shock secundario son a veces el efecto clínico más importante de la mordedura. La sobreinfección se debe, sobre todo, a especies de estreptococos y estafilococos, pero los microorganismos gramnegativos, en particular Enterobacteriaceae y enterococos, son frecuentes en Sudáfrica. El tratamiento profiláctico con amoxicilina-clavulánico no previene de manera eficaz la infección secundaria.

Otros efectos del envenenamiento

El veneno de la víbora de Russell puede causar un efecto nefrotóxico directo y una lesión renal aguda (cap. 106). Esta misma especie ocasiona un hipopituitarismo debido a un infarto de la adenohipófisis (cap. 205) y también un síndrome de fuga capilar grave. Otras especies de serpientes determinan una lesión renal aguda secundaria (cap. 106), que suele ser reversible, pero rara vez da lugar a una necrosis cortical renal irreversible.

TRATAMIENTO DE LAS MORDEDURAS DE SERPIENTE EN DETERMINADAS REGIONES

AMÉRICA DEL NORTE

Se estima que en EE. UU. se producen entre 6.000 y 8.000 mordeduras de serpientes venenosas cada año. Las víboras de foseta (es decir, Viperidae, la subfamilia Crotalinae –que incluye las serpientes de cascabel de los géneros *Crotalus* y *Sistrurus*– y especies de *Agkistrodon* –que incluyen la cabeza de cobre y la boca de algodón–) constituyen la gran mayoría de las mordeduras (e-fig. 98-2). Las serpientes de coral, el único elápido nativo (principalmente de la especie *Micrurus*), son responsables de menos de 100 mordeduras al año. Cada año se producen aproximadamente 50 envenenamientos por serpientes no autóctonas, sobre todo en colecciones privadas y zoológicos.

Mordeduras de vipéridos

La fácil disponibilidad de antídotos específicos para los vipéridos autóctonos de esta región y un sistema sanitario muy desarrollado han permitido que se produzcan menos de 10 muertes al año. Dado que los antídotos para los vipéridos -un antídoto Fab, CroFab™, y un antídoto $F(ab')_2$, Anavip™- son eficaces contra todas las especies de serpientes vipéridas norteamericanas y que la diferenciación de las mordeduras de serpientes coralinas, no venenosas y no autóctonas suele estar clara por la descripción y el contexto, no es necesario identificar a la serpiente. En EE. UU. se puede obtener asistencia especializada a través de los centros regionales de toxicología (1-800-222-1222).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El envenenamiento se da en un 80% de las mordeduras de vipéridos y cursa siempre con lesiones tisulares que se manifiestan como un edema de progresión proximal, una equimosis y, a veces, una pérdida tisular.[6] El dolor varía, pero a menudo resulta intenso. El edema puede ser difícil de reconocer en ciertas regiones corporales (p. ej., el muslo), y los pacientes precisan observación durante 8-12 h para asegurarse de que no aparezcan signos locales de envenenamiento. El edema subcutáneo circunferencial de las extremidades puede alcanzar los límites elásticos de la piel e incrementar la presión sobre los tejidos. La pérdida de líquido extravascular por un edema extenso puede mermar la volemia circulante y ocasionar una hipotensión o un shock.

Los efectos hematológicos, entre ellos la trombocitopenia, la hipofibrinogenemia o la prolongación del INR y del tiempo de tromboplastina parcial (TTP), pueden manifestarse solos o combinados y suelen comenzar 1 o 2 h después de la mordedura para alcanzar un máximo varias horas después. Es más probable que haya hemorragia y que sea más grave con las mordeduras de serpiente de cascabel, pero también puede suceder en los envenenamientos por la serpiente cabeza de cobre y boca de algodón. También pueden producirse otros efectos sistémicos, como las náuseas, los vómitos, la diaforesis, la hipotensión y la fasciculación muscular. Pueden observarse fasciculación y debilidad muscular en el Mojave *(C. sculpturatus)*, el Pacífico sur *(C. helleri)* y otras especies; rara vez evolucionan hacia la insuficiencia respiratoria, pero pueden causar un aumento de las concentraciones séricas de creatina cinasa. Los envenenamientos por serpientes de cascabel suelen resultar más graves que los de la serpiente cabeza de cobre o la boca de algodón. La elevación del miembro, el antídoto y el manitol (solución al 20%, 1-2 g/kg por vía intravenosa durante 1-2 h) reducen la presión sobre los tejidos locales. La fasciotomía no suele estar indicada ni resulta beneficiosa.

TRATAMIENTO

Hay que quitar cualquier objeto de bisutería y la ropa ajustada; la región corporal mordida se inmovilizará sin apretar y se aplicarán los cuidados habituales de las heridas. Se recomienda la inmovilización de la región corporal mordida en el mismo plano que el corazón. Puede ser necesaria una administración intensiva de líquidos, pero monitorizada adecuadamente con la infusión de solución salina normal, guiada por los signos del shock (cap. 92).

El tratamiento con antídotos suele iniciarse ante cualquier indicio de envenenamiento local, especialmente en los pacientes con una trombocitopenia significativa que empeora (< 100.000/µl) o hipofibrinogenemia (< 100 mg/dl). Cuando esté indicado el antídoto, debe iniciarse lo antes posible tras la picadura. La prolongación aislada del INR no suele requerir antídoto, pero una prolongación significativa (> 6) puede ser un marcador de una hipofibrinogenemia profunda.

En EE. UU. se dispone de dos antídotos. Uno es Fab ovino, el otro un Fab2 equino. Ambos han sido aprobados para todo tipo de mordeduras de serpiente crotálida (serpiente de cascabel, serpiente cabeza de cobre, mocasín de agua), y ambos comienzan con una infusión inicial para lograr el control seguida de dosis adicionales según indiquen los signos y los síntomas.

Para el antídoto Fab, una dosis inicial típica es de 4 a 6 ampollas, durante 1 h, con dosis adicionales de 4 a 6 ampollas cuando sea necesario para síntomas o signos progresivos o que empeoren. Tras el control inicial, se administran dosis de mantenimiento de 2 viales durante 1 h (infundidos lentamente durante los primeros 10 min) cada 6 h durante tres dosis adicionales. Los efectos locales y los factores de coagulación deben medirse después del tratamiento, antes del alta y unos 4-8 días después (tabla 98-3).[A2]

El antídoto $F(ab')2$ comienza con una infusión inicial de 10 viales durante 1 h, seguida de 10 viales adicionales para lograr el control inicial. Si se necesitan más dosis en función de los signos y síntomas, se administran bolos de 4 ampollas. Las dosis de mantenimiento no son necesarias para un control local persistente. Las anomalías hematológicas tardías son sustancialmente menores con el $F(ab')2$ que con el Fab.[A3] Se debe vigilar a los pacientes para detectar efectos locales y factores de coagulación después del tratamiento, antes del alta y unos 4-8 días después (v. tabla 98-3).[7]

La resolución completa y el retorno de la función pueden requerir varias semanas o meses. Las picaduras de cabeza de cobre y de mocasín de agua no suelen requerir antídoto adicional una vez logrado el control inicial. Rara vez se requiere un antídoto adicional para combatir la coagulopatía persistente, recidivante o de inicio tardío.

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo 1 al antídoto son infrecuentes, normalmente leves y relacionadas con la velocidad de administración. Cuando aparecen, se debe suspender el antídoto. Los antagonistas de los receptores H_1 (p. ej., empezando con difenhidramina, 25-50 mg por vía intravenosa cada 4-6 h, dosis máxima diaria de 400 mg) y H_2 (p. ej., empezando con cimetidina, 300 mg por vía intravenosa cada 6-8 h, dosis máxima diaria de 2.400 mg) y los preparados β-adrenérgicos (p. ej., salbutamol inhalado) se ajustarán para combatir los síntomas reactivos de las vías respiratorias. Se puede administrar adrenalina para controlar los síntomas y signos de anafilaxia. Si todavía se considera necesario el antídoto, puede administrarse a una velocidad de entre la mitad y la décima parte de la inicial, según la velocidad y la gravedad de la reacción inicial. La reacción de hipersensibilidad de tipo 3 («enfermedad del suero»), casi siempre leve y tratada de manera sintomática con difenhidramina (25-50 mg por vía oral cada 6 h con o sin prednisona, 5-60 mg por vía oral cada día durante 5 días), se observa en el 5-15% de los pacientes tratados con el antídoto entre 5 y 21 días después del tratamiento. El antídoto $F(ab')_2$ se sigue de cifras similares de reacciones de hipersensibilidad.

La infección es poco frecuente y los antibióticos no están indicados de manera profiláctica para prevenir la infección. Los efectos inflamatorios del veneno (eritema, calor, eritema linfático) pueden imitar la infección después de las primeras 24 h y, en ese momento, o si se advierte una franca necrosis, parece razonable administrar antibióticos. El espectro de microorganismos en la mordedura de serpiente, cuando se produce una infección, parece ser similar al de otras heridas contaminadas, es decir, sobre todo estreptococos y estafilococos, si bien varían con la ubicación geográfica.

Mordeduras por serpientes de coral

En virtud de su menor tamaño y sus colmillos cortos, las serpientes de coral (elápidos) causan envenenamiento solo en el 50% de las mordeduras. Los efectos locales en el envenenamiento por serpientes de coral varían: el dolor y el edema se dan en menos del 50% de los casos, por lo que su ausencia no descarta el envenenamiento.

Aproximadamente el 40% de los pacientes presentarán un edema local, pero la necrosis es rara. Los efectos sistémicos comprenden euforia, parestesia perioral, hipersalivación, náuseas y vómitos. Los efectos neurológicos abarcan una parálisis progresiva y descendente, que comienza por la musculatura bulbar (ptosis, diplopía, disfagia). Los músculos respiratorios se dañan en ocasiones, y se observa insuficiencia respiratoria y muerte. A veces, los síntomas tardan en aparecer, pero, en cuanto debutan las manifestaciones de los músculos bulbares, progresan con rapidez. No se necesita ningún control sistemático de laboratorio. Existe un antídoto eficaz para el envenenamiento por serpiente de coral norteamericana en https://www.pfizer.com/products/product-detail/north_american_coral_snake_antivenin. No se advierten efectos hematológicos.

TRATAMIENTO

Se puede plantear la inmovilización con un vendaje comprensivo o un manguito de presión arterial inflado para impedir el flujo linfático (extremidad superior, 50 mmHg; extremidad inferior, 70 mmHg) si el traslado dura mucho tiempo o se retrasa demasiado la administración del antídoto. La técnica de inmovilización con un vendaje comprensivo no se recomienda para las mordeduras de serpientes de crótalos norteamericanas, pero merece la pena frente a las mordeduras de serpientes de coral de América del Norte. El antídoto puede administrarse en casos con envenenamiento probable (p. ej., evidencia de penetración del colmillo y tiempo de contacto prolongado) antes de que se observen efectos neurológicos. Otra posibilidad es vigilar de cerca a los pacientes durante 24 h y abstenerse del tratamiento hasta que aparezcan signos neurológicos.

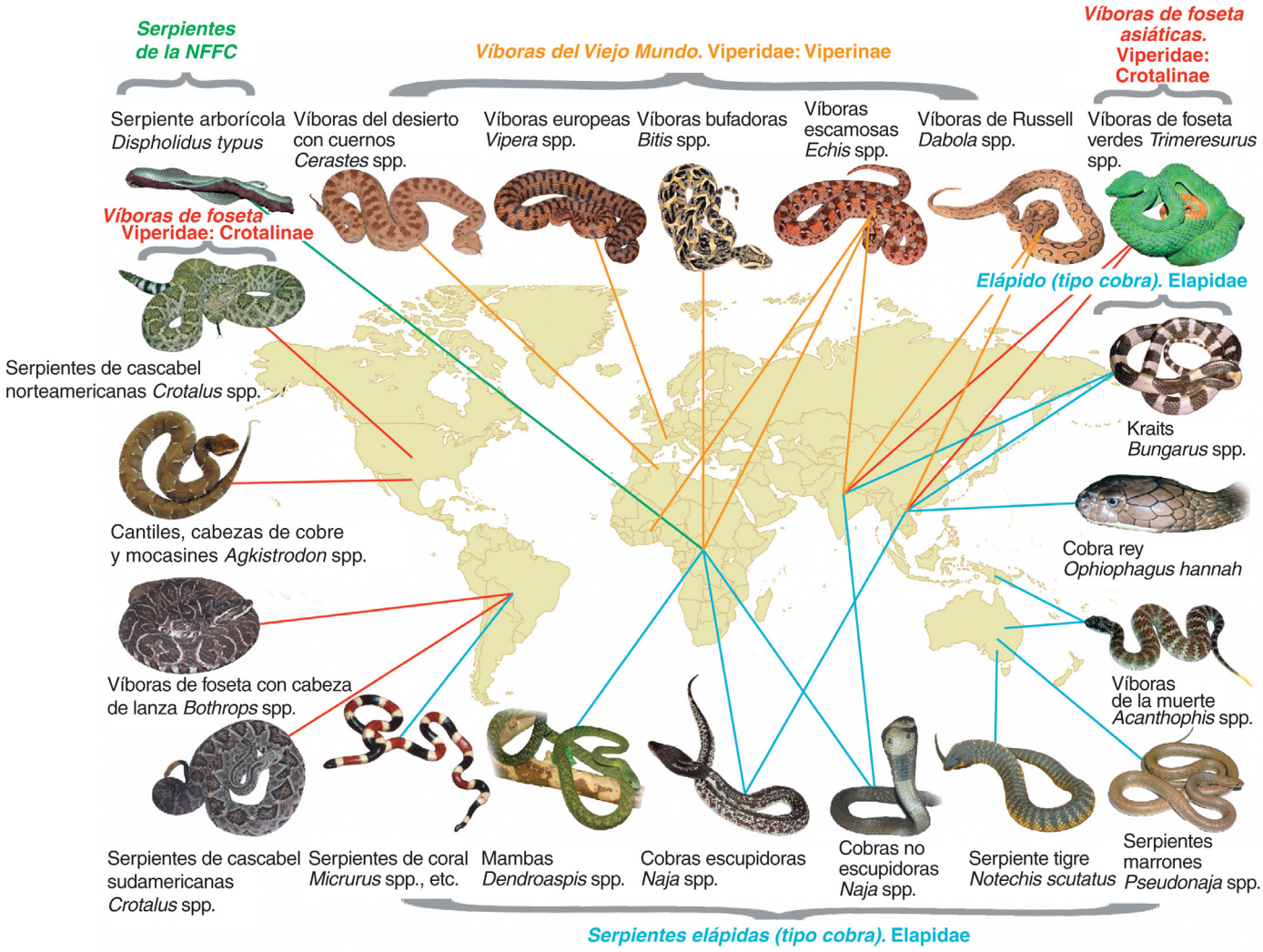

E-FIGURA 98-2. Representación global de las serpientes venenosas. Solo se ilustran algunas especies seleccionadas de importancia médica. (El diagrama y todas las imágenes tienen *copyright* © Prof. Julian White; reproducido con autorización.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 98-3 INVESTIGACIONES DE LABORATORIO PARA LAS PICADURAS DE CROTALINAS DE AMÉRICA DEL NORTE

Pruebas basales:
- Recuento de plaquetas, concentración de fibrinógeno, INR, TTP
- CK si hay signos de lesión muscular, fasciculación o presiones elevadas en los tejidos

Pruebas de control:
- Recuento de plaquetas, concentración de fibrinógeno, INR después de la dosis inicial del antídoto
- Añadir dímero D × 1
- Recuento de plaquetas, concentración de fibrinógeno e INR después de cada dosis de antídoto administrada por indicaciones hematológicas
- Concentración de fibrinógeno, INR antes del alta
- Recuento de plaquetas, concentración de fibrinógeno, INR a los 4 y 8 días del envenenamiento
- Repita cuando sea necesario si los valores resultan muy anómalos o se advierte una tendencia al empeoramiento

CK, creatina cinasa; INR, índice normalizado internacional; TTP, tiempo de tromboplastina parcial.

MÉXICO, AMÉRICA CENTRAL Y DEL SUR

El envenenamiento por serpientes causa más morbilidad y mortalidad en México, América Central y América del Sur que en América del Norte. Los vipéridos más importantes son especies de los géneros *Bothrops, Crotalus* y *Lachesis* (v. e-tabla 98-1). *Bothrops* spp. son la causa predominante de mordeduras de serpiente con relevancia médica en la mayor parte de América del Sur y Central, y pueden causar edema, ampollas, necrosis, desplazamientos de líquidos y efectos sistémicos, como la coagulopatía. Varias especies de *Micrurus* (serpiente de coral) de mayor tamaño producen neurotoxicidad, que se manifiesta como una parálisis descendente que en ocasiones determina una alteración y parada respiratorias. Los envenenamientos por serpientes de coral se evalúan y gestionan de forma similar a los envenenamientos por serpientes de coral norteamericanas. Existen antídotos apropiados para la mayoría de las especies en http://apps.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms/database/snakeframeset.html.

Otros géneros de víboras de foseta (incluidos *Agkistrodon, Atropoides, Bothriechis, Cerrophidion, Ophryacus, Porthidium*) ocasionan, en particular en América Central, un envenenamiento notable similar al de *Bothrops* spp. Comparadas con las serpientes de cascabel norteamericanas, las serpientes de cascabel sudamericanas (*Crotalus* spp.) suelen causar menos edema, ampollas y necrosis, pero un envenenamiento más generalizado, sobre todo efectos neurotóxicos (parálisis descendente), una rabdomiólisis sistémica con daño renal secundario y una coagulopatía procoagulante.

EUROPA

Las serpientes europeas de relevancia médica son las víboras nativas, sobre todo en el sur de Europa y los Balcanes, pero también en zonas de Escandinavia y en el Reino Unido. Algunas especies importantes causan un envenenamiento grave, incluso mortal, sobre todo en los niños.

El edema local puede extenderse con desplazamiento de los líquidos y shock secundario, en particular en los niños. A veces, aparece una coagulopatía con hemorragia y hematomas profusos. Se han notificado problemas cardíacos e incluso una lesión renal aguda. El veneno de algunas poblaciones de víboras, en especial *Vipera ammodytes* y *V. aspis,* contiene neurotoxinas que causan efectos paralizantes, sobre todo en los nervios craneales (p. ej., ptosis).

Las mordeduras importantes de víboras en Europa requieren el uso de un antídoto.[8] La dosis depende del tipo de antídoto, el tipo de serpiente y la gravedad del envenenamiento. El control agudo y continuado de los líquidos es importante. Existen centros de envenenamiento en varios países y deben utilizarse donde estén disponibles.

ASIA

En Asia hay muchas víboras venenosas (incluidas las víboras de foseta) y elápidos; en las aguas marinas costeras habitan serpientes marinas (v. e-tabla 98-1). La mordedura de serpientes y sus consecuencias son más frecuentes en Asia que en cualquier otra región del mundo, y las mordeduras de serpientes son ante todo una enfermedad profesional de los trabajadores rurales. Algunas explicaciones comprenden la diversidad de la fauna de serpientes, el tamaño de la población humana y el alcance de la exposición rural sin acceso a una buena atención de la salud. Solo en la India, al menos 45.000 personas mueren cada año por mordeduras de serpientes. En las regiones adyacentes al delta de los ríos de Bangladés, las mordeduras de serpientes representan la segunda causa más asidua de muerte durante las inundaciones, una cifra menor que la de los ahogamientos, pero mayor que todas las enfermedades infecciosas y de otro tipo. En Myanmar, la mordedura de serpientes representa más del 70% de todos los casos de lesión renal aguda. En Sri Lanka se registran hasta 40.000 mordeduras de serpiente al año.

La variedad de síndromes de envenenamiento por serpientes permite orientar el diagnóstico, que se basa en una anamnesis y una exploración física dirigidas, así como en pruebas sencillas de coagulopatía (prueba de coagulación de la sangre total en 20 min) y del daño renal (análisis de orina con tira reactiva, medida de la diuresis cada hora; e-tabla 98-2).

El antídoto es el pilar del tratamiento (www.toxinology.com, o https://apps.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms/database/), pero la disponibilidad y la calidad del antídoto son a menudo un problema. Algunos antídotos regionales conllevan cifras altas de reacciones adversas, incluida la anafilaxia, por lo que se recomienda la premedicación con adrenalina por vía subcutánea (0,25 ml de una solución 1:1.000, por vía subcutánea) para reducir el riesgo general. Los corticoesteroides, incluso por vía intravenosa, no resultan útiles; tampoco la administración de plasma fresco congelado para la coagulopatía debida a un envenenamiento por la víbora de Russell.[A4] La mortalidad tras las mordeduras de serpiente está relacionada con el retraso en el acceso al tratamiento y una atención subóptima.[9]

ÁFRICA

África es una región global importante para las mordeduras de serpientes,[10] pero no disponemos de estadísticas epidemiológicas amplias. Entre los ejemplos de riesgos conocidos figuran las mordeduras de víboras escamosas en el África occidental y las mordeduras de víboras bufadoras y de cobra en gran parte del África subsahariana. En las zonas más áridas del norte de África, las picaduras de escorpiones superan a las mordeduras de serpientes como causa principal de envenenamiento.

Entre las principales especies de serpientes africanas se encuentran las víboras (p. ej., víboras bufadoras y relacionadas, víboras escamosas, víboras nocturnas, víboras de arbusto, víboras cornudas del desierto, víboras cornudas persas, víboras; no hay ninguna víbora de foseta endémica en África) y los elápidos (p. ej., cobras, algunas de ellas escupidoras; serpientes de coral; mambas; serpientes de cuello anillado; cobras del desierto). Especies únicas en África y Oriente Medio son los áspides de madriguera con colmillos laterales. Ciertas serpientes africanas sin colmillos frontales producen un envenenamiento mortal (p. ej., serpientes arborícolas y de la vid). Rara vez la serpiente marina pelágica *(Pelamis platurus)* llega a las aguas costeras de África oriental.

Los efectos clínicos varían según el género y la especie (v. e-tabla 98-1). Las víboras bufadoras y las más emparentadas ocasionan hemorragias locales y rara vez una coagulopatía detectable.

TRATAMIENTO

Los principios de tratamiento son similares a los de otras regiones, pero el antídoto no está disponible o resulta inasequible en la mayor parte del África subsahariana. Cuando se dispone de antídoto, este resulta útil para las mordeduras de víboras escamosas, pero no siempre para combatir la coagulopatía causada por otras especies de *Echis* y *Cerastes*. En ese caso, es preferible reponer los factores de la coagulación. En los casos inusuales de coagulopatía grave causada por las mordeduras de serpientes arborícolas o de la vid, en particular en el último caso, para el que no se dispone de antídoto, se pueden administrar hemoderivados y concentrados de factores de coagulación.

El veneno de cobra escupidora lanzado al ojo puede causar una ceguera permanente si no se trata de la manera adecuada. Se requiere una irrigación copiosa urgente del ojo u ojos afectados con agua, solución salina, solución de Ringer, colirio comercial tamponado u otro líquido suave, más analgesia/anestesia según se necesite, seguida de una exploración de la lesión corneal y del tratamiento pertinente. El antídoto no se debe instilar en el ojo. No cabe esperar un envenenamiento sistémico si se escupe el veneno hacia el ojo.

AUSTRALIA Y NUEVA GUINEA

EPIDEMIOLOGÍA

Todas las serpientes venenosas de relevancia médica en Australia y Nueva Guinea son elápidos, que dan cuenta de más de 1.000 mordeduras anuales en Australia y 3.300 en Papúa Nueva Guinea.[11] En Australia, hasta varios centenares de pacientes precisarán un antídoto, y de dos a cuatro pacientes morirán en principio cada año, sobre todo por un colapso cardíaco prehospitalario. En Papúa Nueva Guinea se producen hasta 900 muertes cada año, la mayoría fuera del sistema hospitalario.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Cada serpiente puede tener un veneno distinto. Los efectos locales más notables son poco habituales en la mayoría de las especies, salvo el género *Pseudechis,* cuyas mordeduras producen un edema y dolor locales sin necrosis.

La combinación de los efectos sistémicos y locales se interpreta mediante algoritmos diagnósticos para poder determinar el tipo de serpiente y, en consecuencia, el tipo de antídoto necesario. (V. http://www.toxinology.com o https://apps.who.int/bloodproducts/snakeantivenoms/database/.)

El kit de detección de veneno ayuda a determinar qué tipo de antídoto debe usarse en un paciente con envenenamiento sistémico. Las pruebas de laboratorio han de incluir los estudios de la coagulación (INR, TTP, fibrinógeno, dímero D, recuento plaquetario, tiempo de coagulación de la sangre total), los electrólitos, las concentraciones de creatinina en el suero y de nitrógeno ureico en la sangre, y las concentraciones de creatinina cinasa repetidas en serie en casos asintomáticos durante al menos 12 h después de la mordedura de la serpiente o después de la aparición de cualquier síntoma o anomalía de laboratorio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 98-2 SÍNDROMES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD PARA LA MORDEDURA DE SERPIENTE EN EL SUDESTE ASIÁTICO

SÍNDROME	EFECTOS PRIMARIO	EFECTOS ADICIONALES	EFECTOS ADICIONALES	EFECTOS ADICIONALES	EFECTOS ADICIONALES	SERPIENTE MÁS PROBABLE
1	Efectos locales	Coagulopatía/hemorragia				Mordedura de víbora
2	Efectos locales	Coagulopatía/hemorragia	Shock o LRA			Víbora de Russell
2a	Efectos locales	Coagulopatía/hemorragia	Shock o LRA	Edema conjuntival (quemosis)	Insuficiencia hipofisaria aguda	Víbora de Russell (Myanmar y sur de la India)
2B	Efectos locales	Coagulopatía/hemorragia	Shock o LRA	Neurotoxicidad leve (ptosis, oftalmoplejía externa, parálisis facial)	Orina oscura (mioglobinuria)	Víbora de Russell (Sri Lanka y sur de la India)
3	Efectos locales	Parálisis neurotóxica				Cobra o cobra rey
4	Parálisis neurotóxica	Efectos locales mínimos o nulos				
4A	Parálisis neurotóxica	Efectos locales mínimos o nulos	Mordedura en tierra al dormir en el suelo	Con o sin dolor abdominal		Krait
4B	Parálisis neurotóxica	Efectos locales mínimos o nulos	Mordedura en el mar, estuario			Serpiente marina
4C	Parálisis neurotóxica	Efectos locales mínimos o nulos	Mordedura en Indonesia, Maluku o Papúa occidental	Coagulopatía/ hemorragia		Elápido australiano
5	Parálisis	Orina oscura y LRA				
5A	Parálisis	Orina oscura y LRA	Mordedura en tierra	Coagulopatía/ hemorragia		Víbora de Russell (Sri Lanka y sur de la India)
5B	Parálisis	Orina oscura y LRA	Mordedura en tierra al dormir en interiores			Krait *B. niger, B. Candidus, B. multicinctus* (Bangladés, Tailandia)
5C	Parálisis	Orina oscura y LRA	Mordedura en el mar, estuario	Coagulopatía/ hemorragia		Serpiente marina

LRA, lesión renal aguda.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO

El antídoto es el pilar del tratamiento de las mordeduras de serpiente en Australia y Nueva Guinea que causan un envenenamiento sistémico incipiente o establecido. Se prefieren los antídotos monovalentes si se llega a identificar el tipo de serpiente. Por lo demás, se dispone de un antídoto polivalente que cubre todas las especies de serpientes terrestres. Las serpientes marinas precisan un antídoto específico, pero, si no se dispone de él, el antídoto de la serpiente tigre proporciona cierto beneficio. El antídoto suele administrarse en un vial diluido e infundido por vía intravenosa durante 20 o 30 min.

Aunque el antídoto neutralice las toxinas circulantes, no repone los factores de coagulación consumidos, que deben reemplazarse solo si el paciente sufre una hemorragia potencialmente mortal a pesar del antídoto. En los pacientes que presentan una anemia hemolítica microangiopática (cap. 146) con una hemólisis intravascular, una trombocitopenia y una lesión renal aguda, pueden ser necesarias infusiones de plaquetas y diálisis. La plasmaféresis no tiene beneficios demostrados.

MANIPULADORES DE SERPIENTES Y MORDEDURAS DE SERPIENTES EXÓTICAS

Toda persona expuesta regularmente a serpientes venenosas corre riesgo, aun sin mordedura, de sufrir alergia a las serpientes o a su veneno, situación que se acelera en caso de mordeduras anteriores. Por eso, los cuidadores y los manipuladores de serpientes manifiestan en ocasiones reacciones anafilácticas importantes, incluso mortales, que eclipsan los efectos del propio envenenamiento. Del mismo modo, algunos pueden sufrir alergia al antídoto. Las mordeduras de serpientes exóticas o de especies no autóctonas[12] siempre deben dar lugar a una pronta consulta con expertos en la materia (p. ej., www.toxinology.com), preferiblemente un toxinólogo clínico de un centro regional de intoxicaciones.

ARTRÓPODOS

ARAÑAS

Los datos de Australia indican que las mordeduras de araña motivan casi el doble de visitas al hospital que las mordeduras de serpiente, pero muy pocas especies de arañas dañan a los seres humanos (e-fig. 98-3), y las muertes son sumamente inusuales.

Las *arañas viudas,* en particular las del género *Latrodectus,* se distribuyen por todo el mundo y probablemente causan más picaduras importantes que cualquier otro grupo de arañas. El veneno contiene α-latrotoxina, una potente toxina neuroexcitadora. El envenenamiento da lugar a un síndrome clásico, denominado latrodectismo, que se caracteriza por dolor local y sudoración, seguidos en los casos más graves de afectación regional y a veces sistémica, con dolor generalizado, sudoración, hipertensión y malestar, que persisten durante unos días o más. Las muertes son inusuales. El tratamiento del latrodectismo suscita controversia. El antídoto específico fue eficaz en un estudio estadounidense, pero no en un estudio australiano. Solo una minoría de pacientes sufren un latrodectismo importante, pero el control del dolor puede ser difícil. Un enfoque adecuado es utilizar primero la analgesia y reservar el antídoto para los síntomas graves que no respondan adecuadamente al tratamiento conservador en un plazo de 2 h.

Las *arañas reclusas,* género *Loxosceles,* tienen toxinas venenosas que causan daños en los tejidos locales y necrosis (aracnoidismo necrótico), así como un envenenamiento sistémico potencialmente mortal, con hemólisis intravascular, coagulopatía y fracaso multiorgánico. La mordedura suele ser indolora, pero la necrosis local se instaura lentamente y puede extenderse. No obstante, el aracnoidismo necrótico se diagnostica a menudo en exceso en las regiones donde la araña no es indígena.[13] El tratamiento es de apoyo, evitando en lo posible la intervención quirúrgica, porque el desbridamiento temprano puede propagar los efectos venenosos y la necrosis. En Brasil se dispone de un antídoto específico, pero las pruebas de su eficacia son contradictorias.

Las *arañas embudo* y las *arañas ratón,* que se limitan a Australia, portan un veneno que contiene potentes toxinas neuroexcitadoras capaces de matar a los seres humanos, si bien la mayoría de sus picaduras resultan leves. Las picaduras suelen producir dolor y la araña se queda a menudo agarrada. El paciente puede experimentar un envenenamiento sistémico rápido (en cuestión de minutos), parecido a una tormenta catecolamínica, y en algunos casos la muerte se produce en 60 min. Existe un antídoto específico muy eficaz, y no se han registrado muertes conocidas desde su uso.

La *araña armada o bananera,* género *Phoneutria,* es nativa de América del Sur, en especial de Brasil, pero a veces se transporta por accidente a otras regiones. Son arañas errantes de gran tamaño (longitud corporal de 17 a 48 mm y una envergadura de patas de 13 a 18 cm) cuyo veneno contiene toxinas neuroexcitadoras, con efectos algo similares al latrodectismo, aunque menos graves. El dolor y la estimulación neurovegetativa dominan el cuadro clínico; el priapismo es un signo frecuente en los muchachos. En Brasil, donde las mordeduras de este género representan una de las formas más comunes de picadura de araña, existe un antídoto específico. El antídoto se reserva para los casos más graves, y los demás casos se tratan con analgésicos y, si procede, con anestésicos locales.

La tarántula Goliat, con una longitud corporal de hasta 13 cm y un peso de hasta 175 g, se encuentra en los bosques húmedos de tierras altas del norte de Sudamérica. Puede picar a los humanos, pero, cuando se produce el envenenamiento, solo causa efectos leves similares a los de una picadura de avispa. Sus pelos urticantes también determinan una irritación intensa de la mucosa.

Otras especies de arañas, principalmente las más grandes, pican a veces a los humanos y generan efectos variables, como dolor local de duración limitada. El tratamiento es de soporte y sintomático, y no se conocen antídotos.

ESCORPIONES

Los escorpiones causan más casos mundiales de envenenamiento significativo en humanos que cualquier otro grupo de animales venenosos, excepto las serpientes.[14] Solo en México, por ejemplo, cada año se tratan más de 300.000 picaduras de escorpión. El veneno de los *escorpiones bútidos* es rico en toxinas peptídicas neuroexcitadoras, sobre todo toxinas de los canales iónicos, algunas de las cuales producen un dolor sustancial. El dolor local grave e inmediato puede ir seguido de una estimulación neurovegetativa rápida con sudoración, taquicardia o bradicardia, hipertensión y, en el caso de algunas especies, cardiotoxicidad y edema pulmonar. La picadura puede resultar mortal para los niños, pero rara vez para los adultos. Los escorpiones de corteza norteamericanos pueden causar manifestaciones poco usuales, como distonía ocular, movimientos atetoides de las extremidades y disminución de la conciencia.

Muy pocas especies tienen efectos mortales, en particular en los niños, pero la llegada de antídotos eficaces, administrados de preferencia por vía intravenosa,[A5] ha reducido en gran medida la mortalidad. La prazosina oral (30 µg/kg/dosis a intervalos de 3 h hasta la resolución del síndrome clínico) es útil como tratamiento complementario en los envenenamientos por *Hottentotta tamulus*.[A6] La dobutamina puede ser útil cuando el envenenamiento por escorpión provoca un edema pulmonar y un shock.[15]

Hemiscorpius lepturus es un escorpión particular de Irán, que produce casos graves y mortales. A diferencia de los escorpiones bútidos, esta especie tiene un veneno citotóxico, de efectos clínicos similares a los del veneno de la araña *Loxosceles*. Las picaduras causan un dolor local mínimo, pero, en el curso de las horas o días siguientes, se instaura una necrosis local inicialmente indolora que se puede extender y se asocia a una enfermedad generalizada con una hemólisis intravascular potencialmente mortal, una coagulopatía y un fracaso multiorgánico. En Irán se dispone de un antídoto.

GARRAPATAS

Las garrapatas son artrópodos arácnidos parásitos que se alimentan de otros animales; a menudo llevan una vida compleja en la que intervienen numerosas especies huéspedes. Unas pocas especies de garrapatas producen un veneno que contiene neurotoxinas paralizantes, pero la mayor importancia médica de las garrapatas y los ácaros es como vector de transmisión de enfermedades (caps. 297, 298, 303 y 324) o como causa directa de enfermedad.

Las *garrapatas* causantes de parálisis, tanto las de caparazón duro de las especies ixódicas como las de caparazón blando de las garrapatas argásidas, emiten una saliva venenosa que puede causar una parálisis flácida ascendente progresiva y potencialmente mortal. Las garrapatas más tóxicas, del género *Ixodes* de Australia, han causado más muertes que las arañas embudo o las arañas viudas en ese país. Sin embargo, la mayoría de las garrapatas paralizantes determinan una irritación local, incluso una reacción alérgica local, sin efectos neurotóxicos detectables. Cuando ocurren, suelen comenzar como una marcha atáxica y pueden progresar hasta una parálisis más generalizada, incluida la parálisis de los músculos respiratorios. A veces, la parálisis es local, como en el caso de la parálisis de Bell (cap. 388), después de que la garrapata se agarre detrás de la oreja cerca del séptimo nervio craneal.

El tratamiento consiste en extraer todas las garrapatas adheridas mediante una búsqueda cuidadosa en el cuero cabelludo, detrás y dentro de las orejas, y en los pliegues corporales. No se dispone de antídoto. Los pacientes con signos de neurotoxicidad precisan una observación estrecha durante 24 h (en Australia, al menos 48 h) y se les proporcionarán medidas de apoyo, incluida la ventilación mecánica si está indicada.

ÁCAROS

SARNA

La sarna humana está causada por la variante hominis de *Sarcoptes scabiei.* Este ácaro es un organismo patógeno humano obligado. La sarna, cuya prevalencia mundial varía entre el 0,2 y el 71,4% aproximadamente, es más frecuente en las regiones de América Latina y del Pacífico, pero en todas las regiones del mundo, excepto en Europa y en Oriente Medio, la prevalencia sobrepasa el 10%.[16] En todas las regiones del mundo, la infección se da con mucha más frecuencia en los niños y los adolescentes que en los adultos.

BIOPATOLOGÍA

Después de aparearse en la superficie cutánea, la hembra del ácaro surca la piel y pone huevos que eclosionan durante 3 o 4 días. Las larvas mudan al estadio adulto entre 30 y 60 días después. Los ácaros de todos los estadios pueden penetrar a través de la piel y alcanzar un número asombroso en las personas inmunodeprimidas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los adultos inmunocompetentes, la infección causa un prurito intenso tanto en la piel afectada como en la no afectada, con una erupción eritematosa simétrica y papulovesicular, sobre todo en los espacios interdigitales, las muñecas, los pliegues axilares anteriores, la zona periumbilical, las aréolas en las mujeres, y el pene y el escroto en los hombres. En la sarna nodular, los pacientes presentan nódulos de color pardo rojizo que producen un intenso picor, que oscilan entre 2 y 20 mm en la región axilar, la ingle, las nalgas y los genitales; estos nódulos representan una hipersensibilidad a los productos de los ácaros

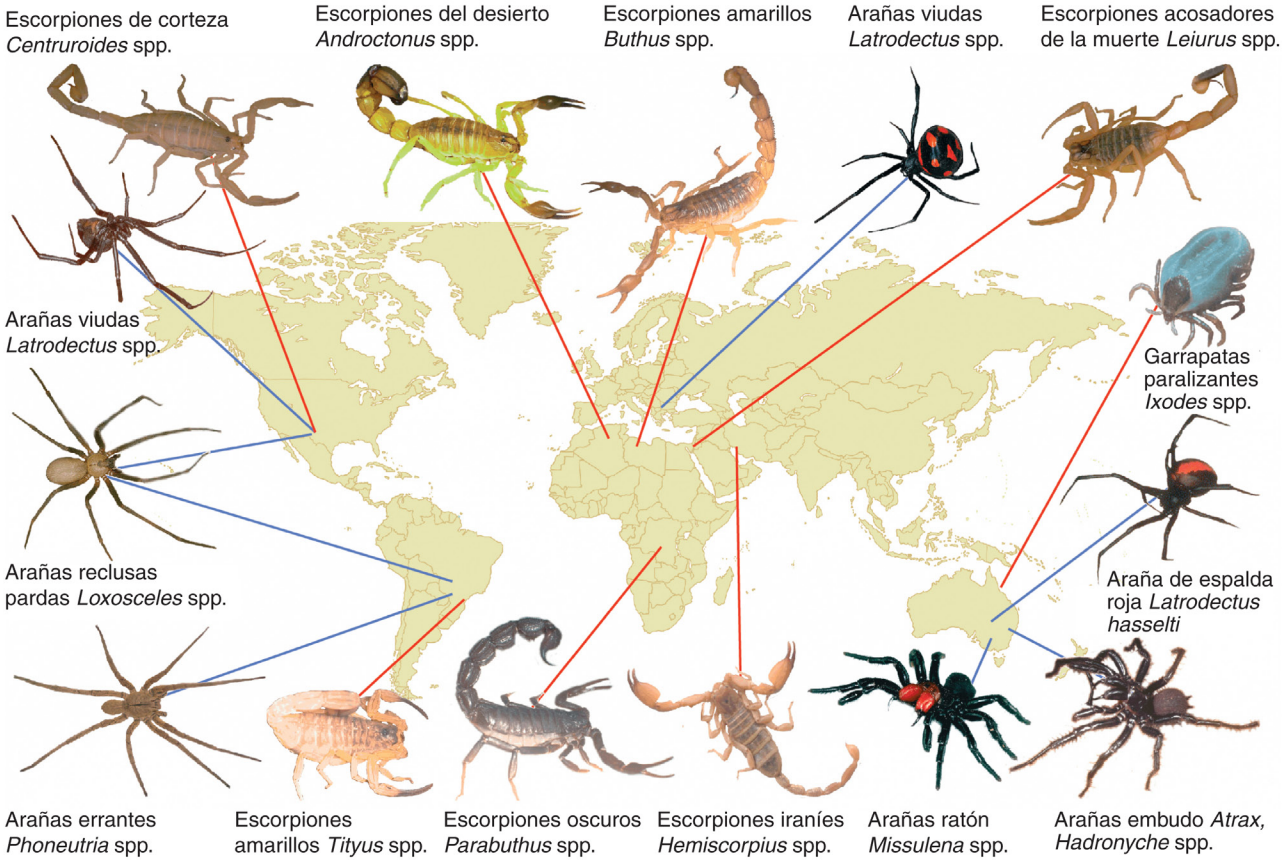

E-FIGURA 98-3. Representación global de los artrópodos venenosos. Solo se ilustran algunas especies selectas con relevancia médica. (El diagrama y todas las imágenes tienen *copyright* © Prof. Julian White; reproducido con autorización.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

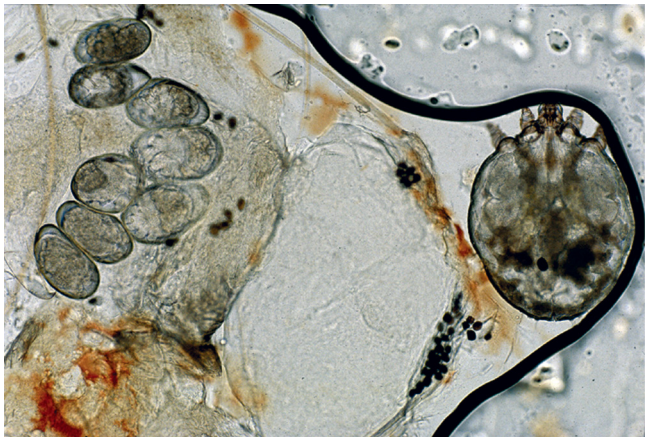

FIGURA 98-2. Preparación de sarna que muestra un ácaro adulto, huevos y heces. (Por cortesía de Dirk M. Elston, MD.)

y no contienen ácaros. Los surcos de los ácaros, líneas serpiginosas queratósicas cortas (de 1-4 mm de longitud) con un color entre gris y blanco, son más frecuentes en las manos y los pies. La sarna en costras se manifiesta en las personas inmunodeprimidas como costras de color entre plata y blanco en cualquier región corporal, pero sobre todo en las manos y las orejas. Los pacientes mayores pueden sufrir manifestaciones sutiles, con prurito leve y pápulas en el tronco y las extremidades.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece mediante la identificación directa de los ácaros, las bolitas de ácaros o los huevos en el microscopio (fig. 98-2). El diagnóstico también se establece por videodermatoscopia o por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y el enzimoinmunoanálisis (ELISA) de los productos del ácaro o la inmunoglobulina E (IgE) específica.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Las opciones tópicas comprenden la permetrina al 5% y el azufre precipitado del 2 al 10% en vaselina, el benzoato de bencilo del 10 al 25%, el monosulfiram del 5 al 25%, el malatión al 0,5% y la esdepaletrina al 0,63%. El crotamitón tópico al 10% es un preparado antisarnoso débil, pero con un efecto antipruriginoso eficaz; también posee actividad antibacteriana. La ivermectina oral (200-400 µg/kg, administrada como dosis única y repetida a los 10 días) es una alternativa eficaz al tratamiento tópico, y la administración masiva de ivermectina puede controlar la sarna en zonas endémicas,[A7] con beneficios que persisten durante al menos 3 años.[17] La ropa, incluida la de cama, se lavará a máquina a 60 °C o más y luego se secará con calor.

OTROS ÁCAROS

Los ácaros son ubicuos y causan con frecuencia una dermatitis consistente en una erupción papular, vesicular, urticarial o morbiliforme. Los ácaros llamados niguas suelen afectar a la parte inferior de las piernas, los bordes de la ropa interior y los genitales, y a veces ocasionan el síndrome peniano estival, con pápulas en el glande y el escroto molestas o ruinosas, que se asemejan a una sarna. En Asia y América del Sur, las niguas son vectores del tifus de los matorrales (cap. 302). En las zonas urbanas, los ácaros de los ratones domésticos transmiten la viruela rickettsiósica (cap. 302). En las zonas endémicas, toda escara de un paciente con fiebre aguda hace sospechar, sin duda, una infección rickettsiósica transmitida por los ácaros. La mayoría de las erupciones inducidas por ácaros se tratan de forma sintomática con corticoesteroides tópicos o con alcanfor y una loción mentolada.

CIEMPIÉS

Los ciempiés son artrópodos con numerosas patas que poseen pinzas con colmillos y glándulas venenosas asociadas en la cabeza. Las picaduras humanas de algunas especies, sobre todo de los ciempiés más grandes, provocan una reacción local dolorosa y a veces una herida en la piel que podría sobreinfectarse. El dolor dura poco, el envenenamiento generalizado es infrecuente y casi nunca se precisa tratamiento sintomático, salvo que ocurra una infección secundaria.

MILPIÉS

Los milpiés son artrópodos con numerosas patas que poseen glándulas venenosas en sus segmentos corporales. El contacto con la piel humana puede seguirse de la exudación de toxinas que ocasionan una irritación local dolorosa, un olor residual o manchas en la piel. Estas últimas simulan una necrosis o equimosis cutánea. No se dispone de ningún tratamiento y en general tampoco se necesita.

PIOJOS

Los piojos, ectoparásitos obligados, causan tres síndromes: *Pediculus humanus capitis* (piojo de la cabeza), *Pediculus humanus* (piojo del cuerpo) y *Pthirus pubis* (piojo cangrejo, ladilla).

PIOJOS DE LA CABEZA

Los piojos de la cabeza afectan a un número de entre 6 y 12 millones de personas cada año en EE. UU. La prevalencia en todo el mundo es mucho mayor, sobre todo en los niños de 3-12 años. Se transmiten por contacto directo o cercano a través de bufandas y sombreros.

Se sospechará la presencia de piojos en todo niño que refiera prurito en el cuero cabelludo acompañado de adenopatías cervicales. Las liendres se observan durante la inspección visual, en particular detrás de las orejas. En el cuero cabelludo se suelen apreciar pequeñas picaduras y sangre con costras. El diagnóstico definitivo exige la presencia de al menos un piojo vivo en el cuero cabelludo.

TRATAMIENTO

La loción Ulesfia contiene alcohol bencílico que destruye el piojo por aturdimiento y oclusión de su espiráculo respiratorio. La ivermectina (loción al 0,5% en una aplicación de 10 min en casa) tiene una eficacia del 95% al día, del 85% a los 7 días y del 74% a los 14 días del tratamiento. Para infestaciones resistentes en niños, la ivermectina oral (400 µg/kg, dos veces con un intervalo de 7 días) ofrece mejores resultados que la loción tópica de malatión al 0,5%. En los entornos epidémicos es eficaz la dimeticona,[A8] pero dos aplicaciones de un champú a base de extracto de neem son más ovicidas que la dimeticona típica.[A9]

PIOJOS DEL CUERPO

La infestación por piojos del cuerpo es habitual entre las personas sin hogar, así como entre refugiados o quienes viven guerras. El piojo actúa como vector de *Bartonella quintana* (causa la fiebre de las trincheras y endocarditis; cap. 291), *Rickettsia prowazekii* (causa el tifus epidémico; cap. 302) y *Borrelia recurrentis* (causa la fiebre recurrente transmitida por piojos; cap. 297).

Los piojos del cuerpo producen una erupción generalizada que se puede confundir con la dermatitis alérgica de contacto, la dermatitis atópica, un exantema viral o la sarna. El diagnóstico se realiza en la exploración física mediante la identificación de máculas cerúleas azuladas (fig. 98-3). Este hallazgo obliga a una búsqueda pormenorizada de piojos o liendres corporales, sobre todo en las costuras de la ropa.

Los piojos mueren durante el lavado y secado en caliente o planchado de la ropa del paciente. La permetrina también se puede aplicar a la ropa, pero no siempre se necesita.

LADILLAS

La infestación por ladillas es una enfermedad de transmisión sexual, a menudo concurrente con la infección por clamidia (cap. 294) o gonorrea (cap. 275). Los pacientes presentan un picor intenso. Se encuentran piojos y liendres en el vello del pubis, el pecho, el abdomen, las piernas y la cabeza. La infestación de las pestañas causa a veces una ftiriasis palpebral.

El tratamiento consiste en preparados tópicos como los usados para la pediculosis de la cabeza. Una alternativa es la ivermectina oral (200-400 µg/kg, repetido al cabo de 10 días).

HEMÍPTEROS: CHINCHES

Los chinches de la cama son cada vez más conocidos en las casas, hoteles y campus universitarios, y las aves, los murciélagos y el equipaje los pueden introducir en los edificios. Se esconden en las grietas y hendiduras de las camas, sobre todo siguiendo las costuras de los colchones. Una chinche es de color marrón rojizo y del tamaño de una garrapata pequeña (fig. 98-4). Sus picaduras, de manera característica en la cara, el cuello y los brazos, se presentan habitualmente encadenadas (fig. 98-5). El tratamiento sintomático se realiza con corticoesteroides tópicos (v. tabla 407-10), pero la desinfestación requiere el lavado y secado de toda la ropa de cama en un ambiente caliente, y la colocación del colchón y del somier dentro de una caja de plástico con cierre de cremallera.[18]

INSECTOS

Los insectos muestran la mayor diversidad de especies de cualquier grupo de animales, pero hay pocos venenosos o con relevancia médica. La miasis, una infestación ectoparasitaria por las larvas dípteras de las moscas, se adquiere con frecuencia durante los viajes a zonas de cría de animales. Las larvas deben extirparse con cirugía.

INSECTOS VENENOSOS

Se conocen solo dos órdenes de especies venenosas con gran relevancia médica: los himenópteros (hormigas, incluidas las hormigas de fuego, abejas y avispas) y los lepidópteros (polillas y mariposas).

Los himenópteros poseen un aparato ovipositor modificado que opera a modo de aguijón e inyecta el veneno (producido en una glándula venenosa intraabdominal). El veneno del himenóptero contiene péptidos sumamente alergénicos, y el mayor riesgo consiste en una alergia aguda, en particular la anafilaxia (cap. 233). La anafilaxia mortal por picaduras de abejas, avispas u hormigas causa tantas o más muertes que el envenenamiento verdadero en la mayoría de los países desarrollados. Los himenópteros suelen causar efectos locales, como dolor, eritema, edema, ampollas e incluso úlceras leves. Sin embargo, los ataques masivos con 500 o más picaduras ocasionan a veces un

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 98-3. Las máculas cerúleas son manchas de color rojo azulado que representan lugares donde se han alimentado los piojos del cuerpo. (Por cortesía de Dirk M. Elston, MD.)



FIGURA 98-4. Las chinches de la cama son de color marrón rojizo y del tamaño de las garrapatas pequeñas (~3 mm). (Por cortesía de Dirk M. Elston, MD.)

envenenamiento importante, caracterizado a menudo por una hemólisis, una insuficiencia renal aguda, complicaciones cardíacas y un fracaso de otros órganos. El tratamiento del envenenamiento generalizado por himenópteros es de soporte y sintomático, y comienza con la extracción urgente y rápida de cualquier aguijón incrustado residual (solo en caso de ataques masivos por abejas). Si una persona refiere antecedentes de una reacción intensa de hipersensibilidad del tipo 1 (p. ej., hipotensión, edema de las vías respiratorias), deberá llevar adrenalina a los entornos donde pudiera ocurrir la exposición. No se dispone en la actualidad de antídoto. Cualquier síntoma de anafilaxia requiere un tratamiento urgente (cap. 233).

Las larvas de los lepidópteros (orugas) suponen un riesgo para los seres humanos, porque sus pelos o espinas dorsales pueden causar una irritación local intensa de la piel. Los pelos se pueden extraer aplicando cinta adhesiva o americana en la zona expuesta. Para el dolor tras el envenenamiento por megalópidos (larvas de polilla), la anestesia local sola o combinada con analgésicos orales es mejor que los analgésicos solos.[19] El veneno de la oruga *Lonomia,* que se encuentra en la gran cuenca del Amazonas, contiene un procoagulante potente que induce una coagulopatía de consumo y provoca en ocasiones una hemorragia grave y mortal. En Brasil se dispone de un antídoto específico contra *Lonomia.*

ANIMALES MARINOS

Es probable que se produzcan frecuentes interacciones venenosas de carácter leve con los animales marinos, pero el envenenamiento grave es mucho menos habitual y las muertes ocurren pocas veces.[20] Algunas infecciones relacionadas con el envenenamiento marino se deben a microorganismos inusuales, como especies de *Vibrio*, especies de *Aeromonas, Mycobacterium marinum, Streptococcus iniae* y otros.

Las *medusas* causan un envenenamiento a través de su orgánulo urticante (nematocisto) ubicado en sus tentáculos o en su cuerpo principal. Cuando el cnidocilio hace



FIGURA 98-5. Las picaduras de las chinches suelen estar dispuestas en un patrón característico de «desayuno, comida y cena». (Por cortesía de Dirk M. Elston, MD.)

contacto con una membrana biológica, activa el túbulo punzante, que se evierte e inyecta veneno en la víctima en una fracción de segundo.

Por suerte, la mayoría de los venenos de las medusas causan dolor local, eritema y ampollas leves sin efectos sistémicos. Sin embargo, el veneno de las medusas puede resultar alergénico para algunas personas y ocasionar reacciones alérgicas si vuelven a picar en otro momento.

La medusa de caja (*Chironex fleckeri* y *Malo kingi*), llamada así por su forma de cubo, produce un potente veneno. Las picaduras suelen producir mucho dolor y pueden causar la muerte por parada cardíaca a los 5 min del envenenamiento. Otras medusas también ocasionan un envenenamiento grave. Ciertas medusas grandes, como una especie australiana o del Pacífico, cuentan con millones de nematocistos, cada uno de ellos capaz de inyectar veneno en microsegundos, que entra a veces en los capilares y causa un envenenamiento generalizado rápido. Sin embargo, el área de contacto con la piel de la mayoría de las picaduras es menor y no se inyecta el veneno suficiente para causar efectos que pongan en peligro la vida. Incluso las medusas pequeñas, como la irukandji australiana, administran una dosis potencialmente mortal de veneno.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la mayoría de las picaduras de medusas es de soporte y sintomático, pero la aplicación de agua caliente (a no más de 45 °C), preferentemente en forma de ducha caliente, suele proporcionar un alivio rápido y duradero. La medusa azul o carabela portuguesa se distribuye por todo el mundo. Causa un dolor local y la aparición de habones, y se asocia a reacciones alérgicas ocasionales. El tratamiento es de soporte y sintomático (p. ej., ducha de agua caliente). No se dispone de antídoto.

Ante una picadura de una medusa de caja, se prestará una reanimación cardiopulmonar prolongada (cap. 50) frente al colapso cardíaco, pues es probable que el efecto cardiotóxico remita en 60 min. Se dispone de un antídoto, pero su eficacia en los casos graves no está clara. En los casos menos graves está indicado el tratamiento de soporte y sintomático. Toda necrosis local de la vía del tentáculo se tratará como una quemadura.

El síndrome irukandji, causado por una picadura casi indolora, se caracteriza por la aparición de calambres musculares fuertes, sobre todo en la espalda, unos 15-60 min después de la picadura. Pueden observarse sudoración, hipertensión e incluso una alteración cardíaca con elevación de la troponina y edema pulmonar. La muerte es poco frecuente. No se dispone de antídoto.

PECES Y RAYAS CON AGUIJÓN VENENOSO

PEZ ESPINOSO VENENOSO

Muchas especies de peces han desarrollado espinas venenosas que, al perforar la piel, liberan veneno, que ocasiona un dolor local intenso e inmediato. Los efectos sistémicos son poco frecuentes. El tratamiento consiste en extraer cualquier espina residual de la herida. La inmersión en agua caliente (a no más de 45 °C) proporciona una analgesia adecuada, pero a veces se precisan fármacos orales, incluidos opiáceos (p. ej., oxicodona, 5-15 mg por vía oral cada 4 o 6 h) o incluso el bloqueo nervioso. Se dispone de un antídoto específico eficaz contra el pez piedra australiano.

RAYA VENENOSA

El aguijón de una raya venenosa causa un intenso dolor local, pero no un envenenamiento generalizado. El tratamiento consiste en la inmersión en agua caliente (a no más de 45 °C),[21] pero en ocasiones se requiere analgesia parenteral (p. ej., morfina, 4-10 mg i.v. cada 4 h) o un bloqueo nervioso regional. En las heridas extensas son adecuadas la exploración y la eliminación de cualquier resto del aguijón, seguidas de una irrigación abundante. Las picaduras en el abdomen o el tórax pueden provocar lesiones internas inmediatamente mortales o necrosis mortales que se desarrollan a nivel interno a lo largo

de varios días. Tales lesiones penetrantes justifican un examen cuidadoso y, en su caso, la exploración y limpieza de la vía de la herida para eliminar todo el tejido necrosado.

MOLUSCOS VENENOSOS

Algunas *especies de pulpos* venenosos tienen una neurotoxina paralítica potente, la tetrodotoxina, que provoca una parálisis flácida rápida (en 5-20 min), incluida una parálisis respiratoria, que suele persistir algunas horas. La picadura real no suele resultar dolorosa y, por tanto, pasa en ocasiones desapercibida. El tratamiento es de soporte y se centra en prestar soporte respiratorio hasta que la parálisis remita unas horas más tarde. No se dispone de antídoto.

Los *caracoles cónicos* disparan a sus presas dardos diminutos inoculados de veneno. Los seres humanos advierten un dolor instantáneo o ningún dolor importante, y luego suele instaurarse una parálisis flácida rápida que, en los casos graves, afecta a la musculatura respiratoria. El tratamiento es de soporte. No se dispone de antídoto.

Los *erizos de mar* poseen numerosas espinas afiladas que provocan tanto una lesión mecánica como un envenenamiento local. El resultado suele ser un dolor intenso sin efectos sistémicos. Las espinas retenidas actúan en ocasiones como nido de infección secundaria. El tratamiento es sintomático (analgesia; inmersión en agua caliente a no más de 45 °C), antibióticos si ocurre una infección secundaria, y una cuidadosa búsqueda y extracción quirúrgica de las espinas incrustadas.

Muchos *corales* producen cortes o abrasiones y es posible un envenenamiento local por nematocistos de coral. Los cortes causados por el coral de fuego producen un intenso dolor inmediato y una necrosis local posterior de la piel. Las heridas de los corales también se contaminan en ocasiones por microorganismos, y los restos de coral actúan como nido de infección. Aunque la lesión inicial parezca trivial, puede evolucionar hacia un problema mayor si no se le presta la debida atención. El tratamiento consiste en los cuidados habituales de la herida, la analgesia según la necesidad y los antibióticos para la infección secundaria.

Las *picaduras de la anémona de mar* pueden causar un envenenamiento con la aparición rápida de un dolor local intenso, que evoluciona hasta la aparición de vesículas o incluso úlceras o necrosis. El dolor persiste durante horas, días o incluso semanas. El tratamiento es sintomático y de soporte.

ENVENENAMIENTO POR ANIMALES MARINOS

ENVENENAMIENTO POR TETRODOTOXINA

La tetrodotoxina es una pequeña neurotoxina paralizante no peptídica de gran potencia. Está producida por microorganismos, y luego ciertos animales marinos la adquieren y acumulan con fines defensivos (p. ej., el pez *fugu*) o agresivos (p. ej., el pulpo de anillos azules). La cocción no destruye la tetrodotoxina, que puede permanecer en los animales contaminados que se preparan como alimento humano. La preparación competente de estos peces (es decir, la eliminación de tejidos y órganos con altas concentraciones de la toxina) reduce, pero no elimina completamente, el riesgo de intoxicación mortal.

El envenenamiento leve (grado 1) solo provoca un entumecimiento perioral, parestesias y náuseas. El envenenamiento de grado 2 se caracteriza por entumecimiento facial y de la lengua, paresia leve generalizada, incoordinación y habla entrecortada. La intoxicación más grave se define por una parálisis flácida generalizada con incapacidad para el habla, pupilas fijas y dilatadas, y una alteración respiratoria, a menudo con parálisis respiratoria.[22] La progresión y la muerte suceden a veces en 60 min. El tratamiento es de soporte y se centra en el soporte cardiopulmonar hasta que se degrade la toxina en unas horas.

INTOXICACIÓN POR CIGUATERA

La ciguatera es una pequeña toxina no peptídica, producida por los dinoflagelados y concentrada en la cadena alimentaria. El resultado es su acumulación en peces depredadores más grandes, sin ningún efecto aparente sobre ellos. Sin embargo, cuando el ser humano ingiere los peces más grandes, puede experimentar una intoxicación por ciguatera. La cocción no destruye la toxina. Los peces grandes habitualmente implicados son el tiburón, la barracuda, la lubina y otras especies depredadoras. La intoxicación por ciguatera se detecta solo cuando se produce un brote, porque el pescado parece sano y su sabor es normal.

Los síntomas clínicos aparecen por primera vez entre 6 y 12 h después de comer. Los efectos digestivos son náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Los síntomas sistémicos, de inicio variable y con una latencia de horas, se caracterizan por mialgias, artralgias, parestesias circulares, astenia, prurito generalizado, dolores de cabeza y sensibilidad anómala a la temperatura. Estos efectos pueden persistir de días a meses y se ven exacerbados en algunos pacientes por el consumo de alcohol o cualquier comida de pescado posterior.[23] Las muertes ocurren rara vez y se asocian a una deshidratación en la fase aguda, una insuficiencia cardíaca o un edema cerebral.

La ciguatera es llamativamente rebelde al tratamiento y no se dispone de un antídoto específico. Se ha recomendado el manitol (una dosis de 1 g/kg por vía intravenosa), pero los resultados de los ensayos son contradictorios. Se ha utilizado amitriptilina (p. ej., 25 mg por vía oral dos veces al día) con un resultado anecdótico. La indometacina (25 mg por vía oral tres veces al día) puede aliviar las artralgias.

INTOXICACIÓN POR PALITOXINA

La intoxicación por palitoxina se parece a la de la ciguatera, salvo que la toxina la producen corales zoántidos del Pacífico y el Mediterráneo. Un problema reciente en el Mediterráneo son las floraciones masivas de dinoflagelados que liberan espumas marinas (palitoxina en aerosol); estas exponen a los seres humanos en tierra firme y provocan una irritación de la piel, disnea y una obstrucción de las vías respiratorias. Algunas playas e incluso comunidades costeras se han cerrado durante estos episodios intensos de espumación. La limpieza de los acuarios tropicales también puede provocar la liberación aerosolizada de palitoxina y el consiguiente envenenamiento. El tratamiento es sintomático y de soporte.

INTOXICACIÓN POR MARISCO

La intoxicación por marisco puede obedecer a la contaminación de las pesquerías de marisco por floraciones de dinoflagelados productores de toxinas.

Las *toxinas paralíticas* de los mariscos son la saxitoxina y las gonyautoxinas. El entumecimiento (de las yemas de los dedos, los labios y la lengua), el dolor abdominal y las náuseas se instauran entre 30 y 120 min después de la ingestión, y se siguen de una parálisis flácida progresiva que puede evolucionar hacia una parálisis respiratoria completa. Los pacientes también notan vértigo, ataxia, ceguera transitoria, cefalea y dolor de espalda. No se dispone de ningún tratamiento específico. El tratamiento es sintomático y de soporte. Se han descrito muertes.

La *intoxicación neurotóxica por marisco* obedece a la brevetoxina, producida sobre todo por las almejas y las ostras. Las manifestaciones clínicas, que se observan varias horas después de la ingestión, consisten en efectos digestivos (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) seguidos de parestesias e incoordinación, pero no de parálisis. La intoxicación suele ser una enfermedad autolimitada no mortal que se trata con cuidados sintomáticos y de soporte.

El envenenamiento amnésico por marisco está causado por el ácido domoico, que se acumula predominantemente en los mejillones. Los efectos digestivos comienzan 6 h o más después de la ingestión, pero unos días o unas semanas más tarde algunos pacientes sufren encefalopatía, *delirium*, pérdida permanente de memoria y, con menos frecuencia, hipotensión, aumento de las secreciones pulmonares, arritmias cardíacas, hemiplejía, convulsiones y coma. Se han descrito algunos casos de muerte. El tratamiento es sintomático y de soporte.

La intoxicación diarreica por mariscos está producida por éteres policíclicos, como los derivados del ácido okadaico, que estimulan la acumulación excesiva de líquido intraintestinal. Los pacientes acuden horas después de la ingestión con manifestaciones digestivas graves, que pueden persistir durante días, y deshidratación. Los síntomas pueden imitar los de los contaminantes bacterianos (p. ej., *Vibrio parahaemolyticus* [cap. 278] y norovirus [cap. 350]). Se han descrito muertes en raras ocasiones. El tratamiento es sintomático y de soporte.

La intoxicación por escómbridos se debe a la histamina producida por la degradación de la histidina de peces muertos y almacenados en malas condiciones. La intoxicación por escómbridos es un problema de procesamiento y almacenamiento de alimentos más que una verdadera enfermedad por toxinas. Desde el punto de vista clínico, se manifiesta en la primera hora de la ingestión por erupción, refacción, taquicardia y, en casos más graves, cefalea, síntomas digestivos, broncoespasmo, hipotensión, angioedema y alteración respiratoria. En condiciones normales, remite de forma espontánea en 6-12 h o, a lo sumo, en 36 h. Se han notificado algunas muertes. El tratamiento incluye el uso de antihistamínicos (v. tabla 404-3), inhaladores β_2-adrenérgicos (p. ej., salbutamol cuando sea necesario), corticoesteroides (cap. 28) y adrenalina intramuscular (0,25 ml de una solución 1:1.000).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Canul-Caamal MA, Madrigal-Anaya JDC, Pastelin-Palacios RP, et al. Cryotherapy as a coadjuvant in crotaline snakebite management with F(ab')2 antivenom: a randomized pilot study. *Complement Ther Med*. 2020;54:102569.

A2. Gerardo CJ, Quackenbush E, Lewis B, et al. The efficacy of Crotalidae polyvalent immune Fab (ovine) antivenom versus placebo plus optional rescue therapy on recovery from copperhead snake envenomation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Ann Emerg Med*. 2017;70:233-44.

A3. Bush SP, Ruha AM, Seifert SA, et al. Comparison of F(ab′)2 versus fab antivenom for pit viper envenomation: a prospective, blinded, multicenter, randomized clinical trial. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015;53:37-45.

A4. Isbister GK, Jayamanne S, Mohamed F, et al. A randomized controlled trial of fresh frozen plasma for coagulopathy in Russell viper (Daboia russelii) envenoming. *J Thromb Haemost*. 2017;15:645-54.

A5. El-Asheer OM, Hammad EEM, Mohamad IL, et al. A randomized comparative study between intravenous and intramuscular scorpion antivenom regimens in children. *Toxicon*. 2019;159:45-9.

A6. Rodrigo C, Gnanathasan A. Management of scorpion envenoming: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Syst Rev*. 2017;6:1-12.

A7. Lake SJ, Kaldor JM, Hardy M, et al. Mass drug administration for the control of scabies: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2022;75:959-67.

A8. Kassiri H, Fahdani AE, Cheraghian B. Comparative efficacy of permethrin 1%, lindane 1%, and dimeticone 4% for the treatment of head louse infestation in Iran. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28:3506-14.

A9. Semmler M, Abdel-Ghaffar F, Gestmann F, et al. Randomized, investigator-blinded, controlled clinical study with lice shampoo (Licener®) versus dimethicone (Jacutin® Pedicul Fluid) for the treatment of infestations with head lice. *Parasitol Res*. 2017;116:1863-70.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Greene SC, Folt J, Wyatt K, et al. Epidemiology of fatal snakebites in the United States 1989-2018. *Am J Emerg Med*. 2021;45:309-16.
2. Pucca MB, Knudsen C, S Oliveira I, et al. Current knowledge on snake dry bites. *Toxins (Basel)*. 2020;12:668.
3. Kumar M, Arcot Thanjan M, Gopalakrishnan N, et al. Snake envenomation-induced acute kidney injury: prognosis and long-term renal outcomes. *Postgrad Med J*. 2022;98:264-8.
4. Seifert SA, Armitage JO, Sanchez EE. Snake envenomation. *N Engl J Med*. 2022;386:68-78.
5. Longbottom J, Shearer FM, Devine M, et al. Vulnerability to snakebite envenoming: a global mapping of hotspots. *Lancet*. 2018;392:673-84.
6. Gerardo CJ, Vissoci JRN, Evans CS, et al. Does this patient have a severe snake envenomation? The rational clinical examination systematic review. *JAMA Surg*. 2019;154:346-54.
7. Mascarenas DN, Fullerton L, Smolinske SC, et al. Comparison of F(ab')2 and Fab antivenoms in rattlesnake envenomation: first year's post-marketing experience with F(ab')2 in New Mexico. *Toxicon*. 2020;186:42-5.
8. Lamb T, Stewart D, Warrell DA, et al. Moderate-to-severe Vipera berus envenoming requiring ViperaTAb antivenom therapy in the UK. *Clin Toxicol (Phila)*. 2021;59:992-1001.
9. Hannan Wan Ibadullah WA, Azmi MF, Abas MI, et al. Determinants of snakebite mortality in Asia: a systematic review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;62:16-20.
10. *World Health Organization. Guidelines for the Prevention and Clinical Management of Snakebite in Africa*. Brazzaville: WHO (Regional Office for Africa); 2010. https://apps.who.int/iris/handle/10665/204458. Accessed April 2, 2023.
11. White J. CSL Biotherapies Pty. Ltd. *A clinician's guide to Australian venomous bites and stings*. Parkville VIC 3052, Australia. CSL Ltd. 2013. http://www.toxinology.com/fusebox.cfm?staticaction=generic_static_files/cgavbs_avh.html. Accessed April 2, 2023.
12. Basse J, Ruha AM, Baumgartner K, et al. Clinical presentations, treatments, and outcomes of non-native snake envenomations in the United States reported in the North American Snakebite Registry. *J Med Toxicol*. 2023;19:16-25.
13. Paolino G, Di Nicola MR, Di Pompeo P, et al. Key to medically relevant Italian spider bites: a practical quick recognition tool for clinicians. *Clin Ter*. 2021;172:336-46.
14. Warpinski GP, Ruha AM. North American envenomation syndromes. *Emerg Med Clin North Am*. 2022;40:313-26.
15. Bouaziz M, Ben Hamida C, Chelly H, et al. Dobutamine in the treatment of severe scorpion envenoming. *Toxicon*. 2020;182:54-8.
16. Engelman D, Cantey PT, Marks M, et al. The public health control of scabies: priorities for research and action. *Lancet*. 2019;394:81-92.
17. Marks M, Romani L, Sokana O, et al. Prevalence of scabies and impetigo 3 years after mass drug administration with ivermectin and azithromycin. *Clin Infect Dis*. 2020;70:1591-5.
18. Parola P, Izri A. Bedbugs. *N Engl J Med*. 2020;382:2230-7.
19. Pimenta Branco MM, Borrasca-Fernandes CF, Prado CC, et al. Management of severe pain after dermal contact with caterpillars (erucism): a prospective case series. *Clin Toxicol (Phila)*. 2019;57:338-42.
20. D'Ambra I, Lauritano C. A review of toxins from Cnidaria. *Mar Drugs*. 2020;18:507.
21. Myatt T, Nguyen BJ, Clark RF, et al. A prospective study of stingray injury and envenomation outcomes. *J Emerg Med*. 2018;55:213-7.
22. Alhatali B, Al Lawatia S, Khamis F, et al. A cluster of tetrodotoxin poisoning in Oman. *Clin Toxicol (Phila)*. 2021;1-5.
23. de Haro L, Schmitt C, Sinno-Tellier S, et al. Ciguatera fish poisoning in France: experience of the French Poison Control Centre Network from 2012 to 2019. *Clin Toxicol (Phila)*. 2021;59:252-5.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

99 RABDOMIÓLISIS

FRANCIS G. O'CONNOR Y PATRICIA A. DUSTER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La rabdomiólisis, un síndrome clínico agudo potencialmente mortal, refleja la disolución y la desintegración del músculo estriado, con liberación del contenido celular muscular a la circulación sistémica.[1] La mioglobinemia y la mioglobinuria son consecuencias frecuentes. Otras sustancias liberadas a partir de las células musculares afectadas (p. ej., calcio, potasio) pueden causar efectos sistémicos. La azoemia prerrenal, combinada con la toxicidad de la mioglobina libre sobre los túbulos renales, puede causar una lesión renal aguda (cap. 106), que empeora otras anomalías metabólicas. En casos extremos, las arritmias, causadas por la liberación de potasio intracelular y de ácidos orgánicos combinada con la hipocalcemia, son en ocasiones mortales.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia real de rabdomiólisis es incierta, debido a que no hay una definición de laboratorio ni criterios diagnósticos clínicos aceptados globalmente, pero en EE. UU. se estiman alrededor de 26.000 casos al año. El ejército estadounidense también registra más de 500 casos anuales de rabdomiólisis de esfuerzo.[2] Entre el 13 y el 67% de los pacientes con una rabdomiólisis presentan una lesión renal aguda, lo que supone un 5-10% de todos los casos de insuficiencia renal aguda en EE. UU. Además, la lesión renal aguda secundaria a la rabdomiólisis se asocia de forma independiente tanto a hospitalizaciones más prolongadas como a una mayor mortalidad.[3]

La rabdomiólisis es un trastorno clínico complejo y multifactorial, con múltiples causas potenciales hereditarias y adquiridas (tabla 99-1).[4] En adultos urbanos, el consumo de alcohol o de otras drogas, la compresión muscular y el estado epiléptico son causas frecuentes de rabdomiólisis. Diversas infecciones virales, como las gripes A y B, el herpes simple, el adenovirus, los ecovirus, el virus de la inmunodeficiencia humana, el citomegalovirus y, más recientemente, el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), pueden provocar una rabdomiólisis. En niños, la causa más frecuente es un traumatismo, seguido del coma hiperosmolar sin cetosis, la miositis viral, la distonía y la hipertermia maligna. La rabdomiólisis de esfuerzo por un ejercicio repetitivo es un problema también en deportistas jóvenes. Es importante recordar que va en aumento la observación de niños y adolescentes con una rabdomiólisis recurrente, que probablemente presentan trastornos metabólicos hereditarios.

Fármacos, drogas e intoxicaciones

Entre las intoxicaciones, las más frecuentes por drogas ilegales son las debidas al consumo de cocaína y heroína (cap. 365), con casi un 20% de las sobredosis de cocaína complicadas con una rabdomiólisis. Otras drogas ilegales, como las drogas de síntesis conocidas como «sales de baño» (cuyo componente principal es la metilendioxipirovalerona) y los cannabinoides sintéticos (conocidos como *spice*) se han asociado a la rabdomiólisis. Otras sustancias que provocan la rabdomiólisis son el alcohol (cap. 364), las anfetaminas, los derivados de la fenilalquilamina, los antipsicóticos, la cafeína y las estatinas.[5] Hasta el 10% de los pacientes que toman estatinas (cap. 190) sufren mialgias, pero las cifras notificadas de rabdomiólisis inducida por las estatinas oscilan entre 0 y 2,2 casos por cada 1.000 persona-años;[6] la cerivastatina es la que se asocia a las cifras más altas. Las estatinas también pueden provocar una miopatía autoinmunitaria por anticuerpos anti-HMG-CoA, con debilidad muscular proximal y elevaciones intensas de la creatina cinasa. Los suplementos dietéticos, en particular los que contienen combinaciones de estimulantes, también se han asociado a la rabdomiólisis por el ejercicio. La rabdomiólisis también se observa tras la corrección rápida de una hiponatremia intensa.

Rabdomiólisis por el ejercicio

La rabdomiólisis puede ser una consecuencia del esfuerzo en entornos deportivos (p. ej., béisbol, fútbol americano, atletismo, lucha, deportes de resistencia[7]), militares y de ejercicio recreativo, y especialmente con el entrenamiento de ejercicios de resistencia de alta intensidad. Por ejemplo, en una serie de pacientes con rabdomiólisis (definida como una concentración de creatina cinasa [CK] superior a 25.000 unidades/l), el 35% de los pacientes presentaron una rabdomiólisis de esfuerzo y la mayoría de ellos estaban relacionados con un entrenamiento de resistencia de alta intensidad. En otra serie, 35 de 225.000 visitas al servicio de urgencias de un centro urbano de atención terciaria se debieron a una rabdomiólisis de esfuerzo; la concentración media de CK fue de 40.000 U/l, pero ningún paciente sufrió una lesión renal aguda.

Según datos del ejército, la incidencia de rabdomiólisis de esfuerzo es mayor entre los hombres negros no hispanos (60 casos por cada 100.000 persona-años) que entre todos los demás grupos étnicos. Además, los sujetos con rasgo drepanocítico tienen un riesgo ligeramente mayor de rabdomiólisis de esfuerzo que los que no tienen el rasgo drepanocítico, aunque sus cursos clínicos posteriores no son diferentes.[8] Los factores de riesgo constantes de rabdomiólisis de esfuerzo son un mal estado de forma e introducción prematura de ejercicios repetitivos de alta intensidad (p. ej., sentadillas, flexiones, abdominales). Múltiples informes de casos en deportistas y militares identifican tanto el exceso de motivación como el liderazgo (p. ej., sargento instructor, entrenador, preparador físico) como importantes factores de riesgo. Aunque la mayoría de los casos remiten espontáneamente, sin signos de lesión muscular o renal a largo plazo, los pacientes con signos sistémicos, hallazgos clínicos generalizados o lesión renal aguda pueden tener una miopatía metabólica subyacente. Es importante señalar que el 25% de todos los casos de golpe de calor en el ámbito militar entre 1980 y 2000 estaban asociados a una rabdomiólisis de esfuerzo. Un 33% de los pacientes presentaron una lesión renal aguda.

Las características del esfuerzo extremo del servicio militar son extrapolables a la población reclusa y al personal de los servicios de urgencias. El ejercicio repetitivo sin supervisión puede causar una rabdomiólisis de esfuerzo en los reclusos. Entre los bomberos de Nueva York, 32 de 16.506 candidatos (0,2%) fueron ingresados por rabdomiólisis de esfuerzo después de una prueba de la forma física y 4 de ellos precisaron la hemodiálisis. En un grupo de 50 aspirantes a ingresar en el cuerpo de policía de Massachusetts, 13 fueron hospitalizados por una rabdomiólisis de esfuerzo y tenían una concentración de CK mayor de 32.000 U/l. Seis de ellos precisaron diálisis y uno murió 44 días después por complicaciones de la rabdomiólisis de esfuerzo, el golpe de calor, y la insuficiencia renal y hepática.

BIOPATOLOGÍA

Fisiopatología

Las características comunes de todos los casos de rabdomiólisis son la lesión directa o indirecta o la destrucción de células musculares con el desplazamiento de su contenido intracelular al líquido extracelular, la circulación o ambos (e-fig. 99-1). La función celular depende en buena medida de la relación entre la concentración intracelular de calcio (Ca^{2+}) y de sodio (Na^{+}). La Na^{+},K^{+}-ATPasa sarcolémica regula la concentración extracelular de Ca^{2+} mediante el intercambio de Na^{+} por Ca^{2+} a través del sarcolema. Una

TABLA 99-1 CAUSAS HEREDITARIAS Y ADQUIRIDAS DE RABDOMIÓLISIS

HEREDITARIAS	ADQUIRIDAS
Glucolítica/glucogenolítica (p. ej., enfermedad de McArdle [deficiencia de miofosforilasa])	Esfuerzo (p. ej., ejercicio, estado epiléptico, *delirium*, descarga eléctrica, estado asmático, reanimación cardiopulmonar; v. también tabla 99-2)
Oxidación de ácidos grasos (p. ej., deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa II)	Aplastamiento (p. ej., peso externo, inmovilidad prolongada, cirugía bariátrica)
Ciclo de Krebs (p. ej., deficiencia de aconitasa)	Isquemia (p. ej., oclusión arterial, síndrome compartimental, anemia falciforme, coagulación intravascular diseminada)
Vía de las pentosas fosfato (p. ej., deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa)	Temperaturas corporales extremas (p. ej., fiebre, insolación por esfuerzo, quemaduras, hipertermia maligna, hipotermia, rayos)
Ciclo de los nucleótidos de purina (p. ej., deficiencia de mioadenilato desaminasa)	Metabólicas (p. ej., hipopotasemia, hipernatremia o hiponatremia, hipofosfatemia, pancreatitis, cetoacidosis diabética, acidosis tubular renal, hipertiroidismo o hipotiroidismo, estados hiperosmolares no cetósicos)
Cadena respiratoria mitocondrial (p. ej., deficiencia de succinato deshidrogenasa)	Fármacos o toxinas (p. ej., anticolinérgicos, anfetaminas, antihistamínicos, arsénico, etanol, opiáceos, estatinas, cocaína, suxametonio, halotano, corticoesteroides, ciclosporina, itraconazol, fenotiacinas, sales de baño, cannabinoides sintéticos)
Predisposición a la hipertermia maligna (p. ej., mutaciones de la hipertermia maligna familiar *[RYR1]*), distrofia miotónica, distrofias de Duchenne y Becker)	Infecciones (p. ej., virus de Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana, herpes simple, gripe A y B, *Borrelia burgdorferi*, tétanos)
Otras (p. ej., mioglobinuria recurrente familiar)	Trastornos inflamatorios y autoinmunitarios (p. ej., polimiositis, dermatomiositis)

Modificado y reproducido con autorización de Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: a review. Muscle Nerve. 2002;25:332-347.

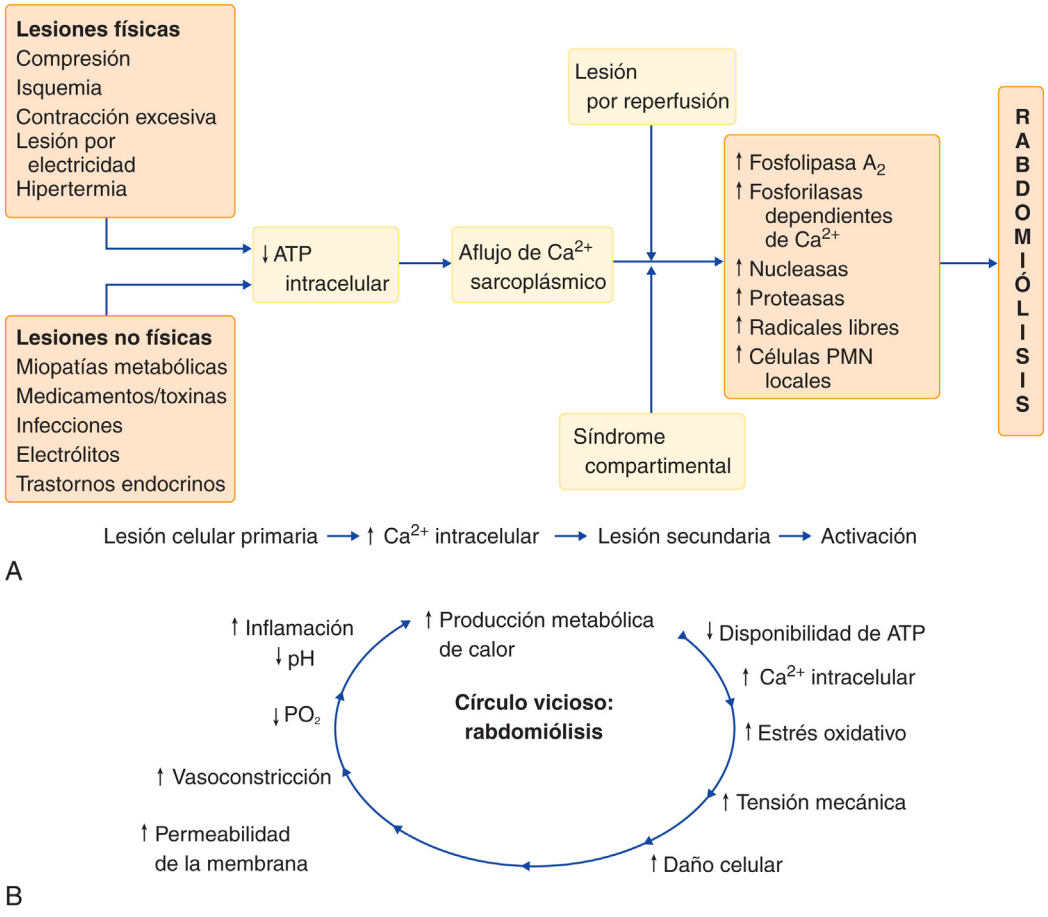

E-FIGURA 99-1. **A. Patogenia de la rabdomiólisis. B. Círculo vicioso de la rabdomiólisis. ATP, trifosfato de adenosina; PMN, polimorfonuclear.**

concentración intracelular baja de Na^+ crea un gradiente que extrae Ca^{2+} activamente intercambiándolo por iones Na^+. Este proceso mantiene la concentración intracelular de Ca^{2+} varios órdenes de magnitud por debajo de su concentración extracelular.

Cuando las células reciben una carga mecánica, se abren los canales activados por el estiramiento en el sarcolema, originando la entrada de Na^+ y de Ca^{2+}. El exceso de Ca^{2+} intracelular activa varios procesos patológicos: contracción persistente de las miofibras, disminución del trifosfato de adenosina (ATP), producción de radicales libres, activación de moléculas vasoactivas, liberación de proteasas y, en última instancia, muerte celular. Esta va seguida de la invasión de neutrófilos, que amplifican el daño mediante la liberación adicional de proteasas y un aumento de la producción de radicales libres. En vez de una necrosis simple, se produce una reacción miolítica inflamatoria autoalimentada. La activación del complemento es un factor clave de la lesión renal aguda.[9]

La rabdomiólisis puede complicarse todavía más con una lesión por reperfusión y un síndrome compartimental. En la lesión por reperfusión, la reanudación del flujo vascular después de un período prolongado de isquemia libera neutrófilos activados en combinación con una abundancia de oxígeno, lo que contribuye a la formación de radicales libres muy reactivos. La rabdomiólisis precipita con rapidez un síndrome compartimental agudo secundario, ya que la mayoría de los grupos musculares están contenidos en compartimentos fasciales rígidos. La tumefacción asociada al tejido traumatizado puede aumentar también la presión intracompartimental y provocar daños adicionales por la alteración del flujo sanguíneo venoso y arterial. De este modo, el síndrome compartimental también causa una rabdomiólisis.

Rabdomiólisis hereditaria y adquirida

La rabdomiólisis puede clasificarse como hereditaria o adquirida (v. tabla 99-1).

Rabdomiólisis hereditaria

En pacientes con episodios recurrentes de aumento de la concentración sérica de CK por bajo nivel de estrés o de esfuerzo es necesario indagar una posible miopatía metabólica. Los defectos génicos (p. ej., trastornos hereditarios de la glucogenólisis, glucólisis y metabolismo de lípidos y de purinas) alteran distintas vías que conducen a la formación de ATP.[10] En una serie de 77 pacientes a los que se realizó una biopsia por una mioglobinuria idiopática, el 47% tenían defectos enzimáticos. Los más frecuentes fueron las deficiencias de carnitina palmitoiltransferasa II[11] y de miofosforilasa. Las mutaciones del gen del receptor 1 para la rianodina también pueden ocasionar una rabdomiólisis.[12] Las carencias de carnitina palmitoiltransferasa, maltasa ácida y lipina son otras causas frecuentes de rabdomiólisis. La hipertermia maligna (caps. 400 y 402) es un trastorno farmacogenético heterogéneo potencialmente mortal que pueden desencadenar los anestésicos volátiles en los sujetos predispuestos. Cuando un paciente propenso se expone al anestésico desencadenante, la excesiva liberación de Ca^{2+} en el mioplasma origina un estado hipermetabólico que se manifiesta con hipercapnia, taquicardia y acidosis metabólica. Una predisposición genética a la hipertermia maligna puede estar relacionada con una predisposición a la rabdomiólisis por esfuerzo y a las lesiones por calor inducidas por el ejercicio a través de mutaciones en el gen del receptor 1 para la rianodina, pero esta asociación no se ha demostrado.

Rabdomiólisis adquirida

Fármacos, drogas y toxinas

Los fármacos, las drogas y las toxinas, también causas frecuentes de rabdomiólisis, actúan mediante diversos mecanismos, como la toxicidad directa de la membrana (p. ej., herbicidas), las alteraciones metabólicas indirectas (p. ej., anticolinérgicos), la isquemia (p. ej., cocaína) y la agitación (p. ej., cicuta). Las drogas más citadas como precipitantes de la rabdomiólisis son el alcohol, las estatinas, la cocaína, las anfetaminas y los antipsicóticos (fenotiacinas), aunque también están implicadas las nuevas drogas callejeras de diseño (conocidas como *spice* y sales de baño). El alcohol causa una rabdomiólisis mediante una combinación de mecanismos, como la inmovilización, la miotoxicidad directa y las anomalías electrolíticas. Las estatinas, que inhiben la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA)-reductasa, pueden inducir una miotoxicidad directa y un aumento prolongado de Ca^{2+} intracelular. Aunque por ahora no se conocen por completo los mecanismos precisos subyacentes a la miopatía por estatinas, es posible que empeore por la administración concomitante de inhibidores del citocromo P-450 3A4 (p. ej., itraconazol, eritromicina, ciclosporina, danazol) y fibratos, así como por el ejercicio físico, el consumo excesivo de alcohol y enfermedades concomitantes preexistentes. Las anfetaminas y las fenotiacinas pueden generar un cuadro clínico de rabdomiólisis mediante el síndrome serotoninérgico (cap. 402) y el síndrome maligno por psicofármacos (cap. 386), respectivamente. Los mecanismos por los que las «sales de baño» causan una rabdomiólisis podrían ser la toxicidad muscular directa, la hipertermia grave o los trastornos electrolíticos.

Infecciones

Tanto las infecciones virales como las bacterianas son posibles desencadenantes de la rabdomiólisis. La invasión celular o la generación de distintas toxinas pueden precipitar una rabdomiólisis causada por una infección. Las gripes A y B (cap. 332) son las causas virales más frecuentes, seguidas del virus de la inmunodeficiencia humana (cap. 355), el virus Coxsackie (cap. 349) y el virus de Epstein-Barr (cap. 348). La infección por el SARS-CoV-2 (cap. 336) también puede asociarse a una miositis y una rabdomiólisis.[14] Las bacterias más frecuentes que inducen una rabdomiólisis son las especies de *Legionella* (cap. 290), seguidas de *Francisella tularensis* (cap. 287) y *Streptococcus pneumoniae* (cap. 268). Se produce una lesión renal aguda en el 57% (33-100%) y en el 34% (0-100%) de los casos de rabdomiólisis bacteriana o viral, respectivamente.

Traumatismos

Los traumatismos son el motivo más habitual de rabdomiólisis. Las guerras, las catástrofes naturales y los accidentes de tráfico o laborales son causas frecuentes de «síndrome de aplastamiento» (cap. 97). Otras causas menos frecuentes de rabdomiólisis por traumatismo o compresión son los intentos de liberarse de ataduras, los golpes directos, el maltrato infantil, la tortura, la inmovilización prolongada (p. ej., anestesia, coma, estupor por alcohol o drogas) y las intervenciones de cirugía bariátrica o de otro tipo. El mecanismo principal del síndrome de aplastamiento y de rabdomiólisis inducida por la compresión es la reperfusión del tejido dañado después de un período de isquemia.

La desintegración muscular ocurre como respuesta al ejercicio extenuante en personas con una forma física buena y mala, sobre todo con ejercicios excéntricos (contracciones de alargamiento, como la bajada de pesas). De cualquier forma, conviene señalar que la desintegración muscular en respuesta al ejercicio es previsible y fisiológica, mientras que la rabdomiólisis por el ejercicio representa una respuesta fisiopatológica. Las personas pueden presentar dolores musculares de aparición tardía entre 1 y 3 días después de una sesión de ejercicio moderado a extenuante. Los datos esenciales que diferencian la rabdomiólisis del esfuerzo de la desintegración muscular fisiológica o las molestias musculares de aparición tardía son: 1) el dolor desproporcionado con respecto al previsible; 2) la tumefacción de los músculos; 3) la limitación significativa de la amplitud de movimiento activo y pasivo, y 4) la orina del color de un refresco de cola.

La rabdomiólisis externa se desencadena con el ejercicio combinado con una exposición al calor prolongada (cap. 95) y a la altitud, así como tras el uso de medicamentos (p. ej., anticolinérgicos) o suplementos dietéticos (p. ej., efedra, cafeína). Puede variar desde un acontecimiento clínico menor hasta un colapso catastrófico y la muerte; los mecanismos subyacentes son de naturaleza mecánica o metabólica, pero todos se asocian a concentraciones mioplásmicas elevadas de Ca^{2+}.

Varios polimorfismos génicos y trastornos hereditarios subyacentes se asocian a una rabdomiólisis de esfuerzo (tabla 99-2). Se han observado mutaciones múltiples en los genes de carnitina palmitoiltransferasa II y miofosforilasa y, aunque cada una de estas mutaciones se ha asociado a la mioglobinuria por ejercicio, las mutaciones no explican por sí solas los episodios clínicos. También se han detectado en personas con rabdomiólisis externa mutaciones y variantes en el gen del receptor para la rianodina 1 *(RYR1)*, frecuentes en la hipertermia maligna (cap. 400). Hay otros polimorfismos de un solo nucleótido asociados a la rabdomiólisis de esfuerzo grave en los genes que codifican la isoforma muscular de CK (*CKMM* Ncol), α-actinina 3 (*ACTN3* R577X) o cinasa de la cadena ligera de miosina (*MYLK* C37885A). Sin embargo, los datos son insuficientes para usar estas u otras variantes en la predicción de la propensión clínica individual a la rabdomiólisis inducida por la infección, las toxinas, el esfuerzo o los fármacos/drogas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones típicas de la rabdomiólisis son la mialgia aguda y la pigmenturia por la mioglobinuria asociadas a un aumento de las enzimas musculares séricas (CK en concreto). Muchas manifestaciones clínicas son inespecíficas, y la evolución y los signos

TABLA 99-2 MUTACIONES/VARIANTES GÉNICAS ASOCIADAS A LA RABDOMIÓLISIS DE ESFUERZO

GEN	
Receptor para la rianodina 1	*RyR1*
Mioadenilato desaminasa	*AMPDA1*
Carnitina palmitoiltransferasa II	*CPT2*
Miofosforilasa	*PYGM*
Fosfofructocinasa	*PFKM*
Fosforilasa *b* cinasa	*PHKA1*
Acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena muy larga	*ACAD9*
Fosfoglicerato mutasa	*PGAMM*
Fosfoglicerato cinasa	*PGK1*
Lactato deshidrogenasa	*LDHA*
Citocromo *c* oxidasa	*COX I, II y III*
Citocromo *b* (complejo III)	*CYTB*
ARNt mitocondrial	*Mt-tRNA*
β-sarcoglucano	*SGCB*
ADN mitocondrial	*MT-CO2*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

clínicos, los síntomas y las anomalías de laboratorio iniciales dependen, sin duda, de la causa subyacente y de la gravedad del episodio.[13]

La rabdomiólisis origina manifestaciones locales y sistémicas. Las manifestaciones locales, observadas por lo general en la región de los grupos musculares que son objeto de traumatismo, aparecen en las horas siguientes a este y pueden consistir en un dolor muscular espontáneo y en la palpación, y una tumefacción. Las manifestaciones sistémicas son la orina de color té, los escalofríos, la fiebre y el malestar general. En casos extremos, los pacientes sufren náuseas y vómitos, así como confusión, agitación o *delirium*. Siempre que se observan manifestaciones como escalofríos, fiebre, malestar general o afectación muscular extensa, debe sospecharse una miopatía metabólica subyacente.

Otro posible hallazgo clínico es un síndrome compartimental, que puede afectar a grupos musculares contenidos por una fascia, especialmente a los grupos musculares de la pierna, el antebrazo y el muslo. El dolor con estiramiento pasivo del grupo muscular y las anomalías sensitivas causadas por compresión nerviosa son manifestaciones iniciales del síndrome compartimental, mientras que la falta de pulso como consecuencia del deterioro vascular es un hallazgo tardío. Si el síndrome compartimental no se trata mediante una descompresión quirúrgica en un plazo de 6 a 8 h, pueden producirse daños isquémicos irreversibles en los músculos y los nervios.

Los hallazgos de laboratorio están relacionados con el grado de afectación muscular. Los hallazgos iniciales se relacionan con elevación de la concentración sérica de CK, mioglobina, potasio, urea y fosfato. Las concentraciones de CK suelen alcanzar un máximo de 2 a 5 días después de la lesión inicial; es más probable que las concentraciones de 15.000 a 20.000 U/l se asocien a una lesión renal aguda que las concentraciones inferiores, sobre todo cuando se trata del «síndrome de lesión por aplastamiento». La hipocalcemia, causada por la afluencia y el depósito de Ca^{2+} en el tejido muscular dañado, puede acompañar a la rabdomiólisis. También puede producirse una acidosis metabólica con hiato aniónico por la liberación de ácidos orgánicos del músculo dañado. Con la resolución de la rabdomiólisis, el Ca^{2+} secuestrado puede volver a la circulación y causar una hipercalcemia.

DIAGNÓSTICO

Concentración de creatina cinasa

La rabdomiólisis se diagnostica en presencia de signos clínicos de mionecrosis y de liberación a la circulación sistémica de contenido celular muscular, como la mioglobina, la creatinina, la CK, los ácidos orgánicos, el potasio, la aldolasa, la lactato deshidrogenasa y la hidroxibutirato deshidrogenasa. La CK-MM del músculo esquelético es abundante en el músculo esquelético y se libera como consecuencia de la destrucción muscular. En la rabdomiólisis es relativamente frecuente una concentración sérica mayor de 100.000 U/l. La CK es el marcador usado con más frecuencia para diagnosticar la rabdomiólisis, puesto que permanece en la circulación más tiempo que la mioglobina, y puede detectarse fácil y eficazmente. En la actualidad no hay una definición clínica ni de laboratorio de rabdomiólisis aceptada en todos los ámbitos, pero se ha propuesto un aumento de la CK de 5 a más de 50 veces el límite superior normal, así como cifras variables de aumento de la creatinina sérica. Es importante tener en cuenta que el sexo, la raza y el grado de actividad física habitual influyen en la concentración basal individual de CK. Por ejemplo, los hombres afroamericanos y los deportistas jóvenes pueden tener los valores más altos de CK basal, mientras que las mujeres que no son afroamericanas registran el valor más bajo. Por tanto, cuando se usa la concentración de CK para diagnosticar la rabdomiólisis, hay que tener en cuenta estos factores modificadores. En general, una cifra de CK 5 veces por encima de la normal, combinada con las manifestaciones clínicas apropiadas, se acepta como prueba de degradación muscular, potencialmente indicativa del diagnóstico de rabdomiólisis.

Análisis de mioglobina

La mioglobina debe ser el marcador más específico de la rabdomiólisis, porque sin enfermedad no se produce ninguna mioglobinuria. Sin embargo, las pruebas de laboratorio de la mioglobina sérica o urinaria son problemáticas y no siempre coincidentes. Solo una pequeña fracción de la mioglobina liberada en la circulación llega a los glomérulos, dado que, en circunstancias normales, la mioglobina está unida a globulinas plasmáticas. En presencia de un daño muscular grave, la concentración sérica de mioglobina sobrepasa la capacidad de unión de las proteínas circulantes, por lo que llega mioglobina libre a los glomérulos y finalmente a los túbulos renales. El aumento de la mioglobina sérica se produce antes que el aumento de la CK sérica, si bien la cinética de eliminación de la mioglobina sérica es más rápida que la de la CK, lo que provoca que la elevación, a menudo fugaz, de la mioglobina sérica sea un marcador menos fiable de lesión muscular. Además, el hígado metaboliza la mioglobina con rapidez.

La mioglobina urinaria no es un factor predictivo oportuno ni preciso de lesión renal aguda, dado que la mayoría de los laboratorios solo determinan la mioglobina urinaria una vez al día. No obstante, puede realizarse un cribado urinario de la rabdomiólisis con tiras reactivas. La porción de ortotoluidina de las tiras reactivas de orina adopta un color azul en presencia de hemoglobina o mioglobina, por lo que, si el sedimento de orina no contiene eritrocitos, se puede suponer, en el contexto clínico apropiado, que una lectura positiva de la tira reactiva indica la presencia de mioglobina.

Otras pruebas de laboratorio

Otros hallazgos de laboratorio en la rabdomiólisis aguda pueden ser la hipocalcemia, la hiperpotasemia, la hiperfosfatemia, la acidosis metabólica (láctica), la trombocitopenia y la coagulopatía intravascular diseminada. No es necesaria una biopsia muscular para establecer el diagnóstico de rabdomiólisis, aunque puede confirmarlo, sobre todo en los pacientes con una rabdomiólisis recurrente o si el diagnóstico no está claro. La evaluación histopatológica detecta generalmente una necrosis muscular, una pérdida de células musculares y estrías musculares sin células inflamatorias.

Diagnóstico diferencial

Los hallazgos clínicos de tumefacción muscular aguda o debilidad muscular (o ambas) con una orina rojiza marrón no siempre se deben a la rabdomiólisis, y el médico debe estar atento a interpretar oportunamente toda la información. El diagnóstico diferencial comprende trastornos que afectan a los miocitos de manera indirecta, como el síndrome de Guillain-Barré y la parálisis periódica. El síndrome de Guillain-Barré (cap. 388) difiere de la rabdomiólisis en que se caracteriza por una polineuropatía fulminante, habitualmente después de una infección viral. La parálisis periódica (cap. 389) se asocia con frecuencia a alteraciones electrolíticas transitorias y se distingue de la rabdomiólisis en que en la mayoría de los casos se produce después de períodos de reposo o de sueño.

La mioglobinuria produce un color rojizo marrón de la orina, aunque la orina de color té (o cola) no indica siempre la presencia de mioglobina. Otras enfermedades asociadas a la pigmentación de la orina son la hemoglobinuria por hemólisis, la nefropatía intrínseca, la porfiria, la glomerulonefritis aguda, la «seudonefritis deportiva» y factores externos, como el consumo de remolacha y de distintos fármacos (p. ej., fenitoína, rifampicina) o suplementos dietéticos (riboflavina o vitamina B_2).

El diagnóstico de rabdomiólisis está completo cuando el médico determina la causa. Este paso, aunque se da con frecuencia durante la anamnesis y la exploración física, puede precisar una evaluación diagnóstica adicional después de iniciar el tratamiento clínico durante la fase aguda. En los pacientes con una rabdomiólisis recurrente, antecedente familiar de rabdomiólisis o de hipertermia maligna, poca tolerancia al ejercicio, sin causa aparente o con una forma fulminante de rabdomiólisis, deben realizarse pruebas diagnósticas adicionales.

Entre ellas se cuentan la prueba del antebrazo no isquémico mediante ejercicio isométrico al 70% de la contracción voluntaria máxima durante 30 s en condiciones no isquémicas; la electromiografía; las determinaciones sanguíneas adicionales de enzimas musculares (p. ej., miopatías mitocondriales [cap. 389] y defectos del transporte de ácido grasos [cap. 389], glucogenosis [cap. 191], enfermedades asociadas a mioglobinuria); la biopsia muscular para detectar miopatías metabólicas específicas y otros defectos enzimáticos o génicos, o cualquier combinación de estas pruebas diagnósticas. La prueba del ejercicio del antebrazo ayuda a identificar causas génicas o metabólicas de la rabdomiólisis. En los pacientes que han sufrido un episodio de hipertermia maligna o una enfermedad térmica por esfuerzo puede ser apropiada una prueba de contractura con cafeína o halotano, que evalúa la fuerza producida por muestras de biopsia muscular después de una exposición por separado a la cafeína, el halotano y la cafeína/halotano en el laboratorio (cap. 400).

PREVENCIÓN

En la actualidad no hay medidas destinadas a prevenir la rabdomiólisis causada por las infecciones, los fármacos ni las toxinas, pero es posible que en el futuro se descubran algunas. La rabdomiólisis secundaria a la sobrecarga calórica o al ejercicio se previene mejor siguiendo las directrices recomendadas para la aclimatación y la ejecución progresiva del ejercicio. Para evitar una lesión muscular adicional, debe restablecerse lo antes posible el flujo sanguíneo en las zonas isquémicas, con el fin de disminuir el daño por isquemia-reperfusión.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la rabdomiólisis empieza con una anamnesis y una exploración física detalladas para identificar y tratar cualquier enfermedad subyacente. Las constantes vitales, la diuresis, y las concentraciones seriadas de electrólitos y CK deben obtenerse lo antes posible. Los pacientes requieren un tratamiento temprano intensivo para preservar la función renal (tabla 99-3).[15,16] La observación atenta y el tratamiento de las posibles complicaciones tempranas y tardías son fundamentales, y puede ser necesario el control en la unidad de cuidados intensivos.[17]

Hidratación

La hidratación es la clave para proteger la función renal en los pacientes con una rabdomiólisis; un retraso superior a 6 h en la administración de líquidos aumenta el riesgo de lesión renal aguda. La hidratación del paciente ingresado está indicada en las víctimas de síncope, traumatismo o lesión térmica por esfuerzo, así como en los pacientes con síntomas tempranos moderados, elevación de la CK más que moderada o alteración de la concentración sérica de creatinina, potasio, calcio, fosfato o bicarbonato. En los adultos, el objetivo es una diuresis de 300 ml/h durante 24 h como mínimo para evitar una lesión renal aguda. La hidratación se consigue mediante la administración intravenosa intensiva

de líquidos isotónicos a un ritmo apropiado para conseguir una diuresis de orina de 200 a 300 ml/h hasta que la concentración de CK empiece a bajar. Si la reposición de líquidos no corrige una hiperpotasemia y una acidosis metabólica resistentes al tratamiento, es posible que esté indicada la diálisis (cap. 106). Por el contrario, los adultos con síntomas leves y una concentración de CK menor de 3.000 U/l se consideran de riesgo bajo y pueden tratarse sin ingreso hospitalario con una hidratación oral intensiva, una disminución de la actividad física y un seguimiento exhaustivo.

Medidas terapéuticas específicas

La alcalinización de la orina disminuye la formación de cilindros y los efectos tóxicos de la mioglobina sobre los túbulos renales, inhibe la peroxidación de los lípidos y disminuye el riesgo de hiperpotasemia. Sin embargo, el tratamiento con bicarbonato puede hacer que el calcio precipite en los tejidos blandos y contribuye al estado hiperosmolar. El manitol es un diurético osmótico, expansor del plasma y antioxidante, aunque solo debe usarse después de lograr una función renal adecuada y utilizarse con mucha precaución en los pacientes con una función cardíaca precaria. Hasta ahora no hay datos convincentes de que la adición de bicarbonato sódico o manitol sea mejor que el tratamiento solo con líquidos.[18] El manitol solo debe utilizarse cuando sea necesario para mantener una diuresis objetivo.

El bicarbonato sódico se usa solo en pacientes con signos de acidosis sistémica y el manitol solo debe utilizarse si es necesario para mantener una diuresis de 300 ml/h (v. tabla 99-3). El depósito de calcio, que se produce al principio de la rabdomiólisis, está directamente relacionado con el grado de destrucción muscular y con la administración terapéutica, a menudo innecesaria, de calcio para corregir la hipocalcemia asintomática. La reversión terapéutica temprana de la hipocalcemia puede empeorar la calcificación ectópica y exacerbar la hipercalcemia exponencial durante la fase de resolución. Por tanto, la hipocalcemia solo debe tratarse cuando el paciente presente síntomas clínicos, signos de tetania o una hiperpotasemia grave.

Tratamiento del síndrome compartimental

El síndrome compartimental (cap. 97) es una complicación tardía bien conocida, así como una posible causa de rabdomiólisis. El síndrome compartimental es consecuencia directa de la lesión muscular asociada a un aumento de la permeabilidad vascular, una reposición intensiva de líquidos o el restablecimiento de la reperfusión. Debe sospecharse cuando los músculos están tensos y tumefactos, si la concentración de CK ha empezado a bajar y sube de nuevo o si se produce una alteración vasculonerviosa. En estos casos hay que medir la presión compartimental y, si es mayor de 30 mmHg, en ocasiones está indicada una fasciotomía urgente. Sin embargo, la fasciotomía tardía (> 12 h después del inicio de los síntomas) está relativamente contraindicada, ya que puede convertir una lesión cerrada en una herida abierta que aumenta el riesgo de infección grave.

Tratamiento de la lesión por aplastamiento

En los pacientes que presentan lesión por aplastamiento (cap. 97) se recomienda la hidratación intensiva *in situ* con solución fisiológica intravenosa. Si el daño es masivo, puede ser necesario amputar la extremidad para proteger el estado general del paciente. La puntuación en la escala de gravedad de la extremidad mutilada puede identificar una extremidad irrecuperable sobre la base del grado de lesión ósea y de los tejidos blandos, la presión arterial del paciente, la presencia de un pulso detectable y la edad (v. http://www.mdcalc.com/mangled-extremity-severity-score-mess-score/).

Hipertermia maligna

La rabdomiólisis por hipertermia maligna (cap. 400) precisa un diagnóstico rápido y un tratamiento intensivo. Debe suspenderse la administración de anestésicos, y al paciente se le debe tratar con entre 2,5 y 4 mg/kg de dantroleno sódico, seguidos de aproximadamente 1 mg/kg cada 4 h durante 48 h para evitar el empeoramiento.

TABLA 99-3 PASOS EN LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA LESIÓN RENAL AGUDA CAUSADA POR RABDOMIÓLISIS

Compruebe el estado del volumen extracelular, la presión venosa central y la diuresis*
Mida las concentraciones séricas de creatina cinasa. La medida de otras enzimas musculares (mioglobina, aldolasa, lactato deshidrogenasa, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa) añade poca información relevante para el diagnóstico o el tratamiento
Mida la concentración plasmática y urinaria de creatinina, potasio y sodio; nitrógeno ureico en sangre; calcio, magnesio y fosfato total e ionizado; ácido úrico y albúmina. Evalúe el estado acidobásico, el hemograma y la coagulación
Obtenga una tira reactiva de orina y examine el sedimento urinario
Identifique y suspenda los medicamentos nefrotóxicos y miotóxicos
Inicie la reposición de volumen con solución fisiológica i.v. sin demora a un ritmo aproximado de 400 ml/h (200-1.000 ml/h según el tamaño del paciente, el contexto clínico y la gravedad) y siga la evolución clínica o la presión venosa central
Logre de una diuresis de aproximadamente 3 ml/kg de peso/h (200-300 ml/h)
Mantenga la reposición de volumen hasta que desaparezca la mioglobinuria (orina clara o tira reactiva de orina negativa para sangre)
Considere el tratamiento con bicarbonato i.v. para la rabdomiólisis grave. Compruebe el pH de la orina: si es < 6,5, alterne cada litro de solución salina normal con 1 l de glucosa al 5% o solución salina al 0,45% más 100 mmol de bicarbonato (2 ampollas). Evite las soluciones que contengan potasio y lactato.
Considere el tratamiento con manitol i.v. solo si es necesario para mantener la diuresis objetivo. Si se utiliza manitol, deben añadirse 50 ml de manitol al 20% (1-2 g/kg al día [total, 120 g], administrados a razón de 5 g/h) a cada litro de líquido. Compruebe la osmolalidad plasmática y calcule el desequilibrio osmolal plasmático (cap. 106). Suspenda si no se restablece la diuresis (> 20 ml/h) en unas pocas horas
Compruebe con frecuencia las concentraciones séricas de potasio y calcio; identifique y trate las anomalías metabólicas
Corrija la hipocalcemia (cap. 227) solo si se producen síntomas (p. ej., tetania, convulsiones) o hiperpotasemia grave
La hiperpotasemia debe tratarse con el tratamiento médico estándar (cap. 103). Considere la diálisis si hay hiperpotasemia persistente (> 6,5 mmol/l) sintomática (determinada mediante electrocardiografía), aumento rápido de la concentración sérica de potasio, oliguria (< 0,5 ml de orina/kg/h durante 12 h), anuria, sobrecarga de volumen o acidosis metabólica persistente (pH < 7,1)
Investigue y trate la causa de la rabdomiólisis

*En el síndrome por aplastamiento (p. ej., terremoto, derrumbe de edificio, intervención quirúrgica bariátrica), inicie la reposición de volumen intensiva de inmediato antes de evacuar al paciente si la concentración de creatina cinasa > 15.000 U/l.
i.v., intravenoso.
Modificado de Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2009;361:62-72.

PRONÓSTICO

La consecuencia más grave de la rabdomiólisis es la lesión renal aguda, que afecta hasta al 67% de los pacientes, con independencia de la causa. Entre los factores predictivos del riesgo de necesitar un tratamiento renal sustitutivo o de muerte en pacientes con rabdomiólisis están la edad superior a los 50 años; una concentración sérica inicial de potasio más elevada; una concentración sérica inicial de creatinina de 1,4 mg/dl o superior; una concentración sérica inicial de calcio inferior a 7,5 mg/dl; una concentración sérica inicial de fosfato superior a 4,0 mg/dl;[19] una concentración sérica inicial de bicarbonato inferior a 1 mEq/l, y una causa que no sea el síncope, las convulsiones, el ejercicio, las estatinas ni la miositis (e-tabla 99-1).

El declive a largo plazo de la función renal se correlaciona mejor con la concentración sérica de mioglobina.[20] Una concentración inicial más alta de creatinina, pero no una concentración inicial más alta de creatina cinasa, también predice la lesión renal aguda y la mortalidad. La frecuencia de complicaciones oscila entre el 0% en los pacientes con ninguno de estos criterios y el 20% o más en los pacientes con cuatro o más criterios. En el síndrome compartimental, el pronóstico desfavorable se asocia a un período isquémico de más de 6 h.

El pronóstico de los pacientes con rabdomiólisis mejora mucho si el tratamiento empieza pronto después de determinar el diagnóstico. En los episodios leves, el pronóstico suele ser excelente y el paciente reanuda habitualmente las actividades habituales varias semanas después de que se normalice la concentración de CK. Sin embargo, algunos pacientes no recuperan la normalidad y siguen presentando un cansancio extremo y dolor muscular durante el esfuerzo. Estos pacientes precisan pruebas diagnósticas adicionales (prueba del antebrazo sin isquemia, electromiografía, enzimas de miopatía, biopsia muscular; cap. 389) para determinar si existe una miopatía metabólica subyacente. Los resultados de estas pruebas diagnósticas ayudan a determinar las recomendaciones futuras, aunque la tolerancia y la respuesta del paciente al ejercicio suave o más enérgico son factores importantes. La mayoría de los expertos coinciden en que la rabdomiólisis causada por las estatinas se considera una indicación para su suspensión.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 99-1 CÁLCULO DE LA PUNTUACIÓN DE McMAHON

- Edad en años:
  - < 50 = 0 puntos
  - 51-70 = 1 punto
  - 71-80 = 2 puntos
  - > 80 = 3 puntos
- Sexo femenino:
  - 1 punto
- Concentración sérica inicial de creatinina:
  - < 1,4 mg/dl (< 124 µM/l) = 0 puntos
  - 1,4-2,2 mg/dl (124-195 µM/l) = 1,5 puntos
  - > 2,2 mg/dl (195 µM/l) = 3 puntos
- Concentración sérica inicial de calcio:
  - < 7,5 mg/dl (1,88 mM/l) = 2 puntos.
- Concentración sérica inicial de fosfato:
  - < 4 mg/dl (1 mM/l) = 0 puntos.
  - 4-5,4 mg/dl (1-1,4 mM/l) = 1,5 puntos
  - > 5,4 mg/dl (>1,4 mM/l) = 3 puntos
- Concentración sérica inicial de bicarbonato:
  - < 19 mM/l = 2 puntos
- Concentración sérica inicial de creatina cinasa:
  - > 40.000 U/l = 2 puntos
- Rabdomiólisis NO causada por convulsiones, síncope, ejercicio, estatinas ni miositis:
  - 3 puntos.

INTERPRETACIÓN

PUNTUACIÓN DE McMAHON	GRUPO DE RIESGO	RECOMENDACIÓN
< 6	Riesgo bajo	Atención habitual (3% de riesgo de muerte o lesión renal aguda que requiera tratamiento renal sustitutivo)
≥ 6*	Riesgo no bajo	Iniciar un tratamiento de protección renal que incluya la administración de un volumen grande de líquidos intravenosos para alcanzar una diuresis de 1-2 ml/kg/h (aproximadamente un 50% de riesgo de muerte o de lesión renal aguda que requiera un tratamiento de sustitución renal en puntuaciones ≥ 10)

*La puntuación de McMahon predice la mortalidad o la lesión renal aguda en pacientes con rabdomiólisis. La puntuación debe utilizarse en los pacientes de 18 años o más con rabdomiólisis (concentración de creatina cinasa [CK] superior a 5.000 U/l en las 72 h siguientes al ingreso). La puntuación no debe utilizarse en pacientes con una enfermedad renal terminal preexistente o una CK elevada secundaria a un infarto de miocardio.

Tomado de McMahon GM, Zeng X, Waikar SS. A risk prediction score for kidney failure or mortality in rhabdomyolysis. *JAMA Intern Med.* 2013;173:1821-1828; y Simpson JP, Taylor A, Sudhan N, et al. Rhabdomyolysis and acute kidney injury: creatine kinase as a prognostic marker and validation of the McMahon Score in a 10-year cohort: a retrospective observational evaluation. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33:906-912; y https://www.mdcalc.com/mcmahon-score-rhabdomyolysis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Cabral BMI, Edding SN, Portocarrero JP, et al. Rhabdomyolysis. *Dis Mon*. 2020;66:101015.
2. Daniele DO, Murray J. Update: exertional rhabdomyolysis, active component, U.S. Armed Forces, 2017-2021. *MSMR*. 2022;29:15-20.
3. Yang CW, Li S, Dong Y, et al. Epidemiology and the impact of acute kidney injury on outcomes in patients with rhabdomyolysis. *J Clin Med*. 2021;10:1950.
4. Carneiro A, Viana-Gomes D, Macedo-da-Silva J, et al. Risk factors and future directions for preventing and diagnosing exertional rhabdomyolysis. *Neuromuscul Disord*. 2021;31:583-95.
5. Wen Z, Liang Y, Hao Y, et al. Drug-Induced Rhabdomyolysis Atlas (DIRA) for idiosyncratic adverse drug reaction management. *Drug Discov Today*. 2019;24:9-15.
6. Hilton-Jones D. Statin-related myopathies. *Pract Neurol*. 2018;18:97-105.
7. Rojas-Valverde D, Sánchez-Ureña B, Crowe J, et al. Exertional rhabdomyolysis and acute kidney injury in endurance sports: a systematic review. *Eur J Sport Sci*. 2021;21:261-74.
8. Webber BJ, Nye NS, Covey CJ, et al. Exertional rhabdomyolysis and sickle cell trait status in the U.S. Air Force, January 2009-December 2018. *MSMR*. 2021;28:15-9.
9. Boudhabhay I, Poillerat V, Grunenwald A, et al. Complement activation is a crucial driver of acute kidney injury in rhabdomyolysis. *Kidney Int*. 2021;99:581-97.
10. Cabrera-Serrano M, Ravenscroft G. Recent advances in our understanding of genetic rhabdomyolysis. *Curr Opin Neurol*. 2022;35:651-7.
11. Ivin N, Della Torre V, Sanders F, et al. Rhabdomyolysis caused by carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency: a case report and systematic review of the literature. *J Intensive Care Soc*. 2020;21:165-73.
12. Witting N, Laforet P, Voermans NC, et al. Phenotype and genotype of muscle ryanodine receptor rhabdomyolysis-myalgia syndrome. *Acta Neurol Scand*. 2018;137:452-61.
13. Baeza-Trinidad R. Rhabdomyolysis: a syndrome to be considered. *Med Clin (Barc)*. 2022;158:277-83.
14. Saud A, Naveen R, Aggarwal R, et al. COVID-19 and myositis: what we know so far. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23:63.
15. Michelsen J, Cordtz J, Liboriussen L, et al. Prevention of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury—a DASAIM/DSIT clinical practice guideline. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019;63:576-86.
16. Lee GX, Duong DK. Rhabdomyolysis: evidence-based management in the emergency department. *Emerg Med Pract*. 2020;22:1-20.
17. Long B, Koyfman A, Gottlieb M. An evidence-based narrative review of the emergency department evaluation and management of rhabdomyolysis. *Am J Emerg Med*. 2019;37:518-23.
18. Somagutta MR, Pagad S, Sridharan S, et al. Role of bicarbonates and mannitol in rhabdomyolysis: a comprehensive review. *Cureus*. 2020;12:e9742.
19. Wen T, Mao Z, Liu C, et al. Association between admission serum phosphate and risk of acute kidney injury in critically ill patients with rhabdomyolysis: a retrospective study based on MIMIC-III. *Injury*. 2023;54:189-97.
20. Candela N, Silva S, Georges B, et al. Short- and long-term renal outcomes following severe rhabdomyolysis: a French multicenter retrospective study of 387 patients. *Ann Intensive Care*. 2020;10:1-7.

100 APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL

ALI G. GHARAVI Y DONALD W. LANDRY

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Entre las funciones primordiales del riñón se encuentran la excreción de sustancias nitrogenadas de desecho; la excreción regulada de agua, sodio, potasio, calcio, magnesio, fosfato e hidrogeniones; y la síntesis de diversas hormonas, como el 1,25-dihidroxicolecalciferol, la eritropoyetina y la renina. La excreción de sustancias nitrogenadas de desecho depende exclusivamente de la capacidad de los riñones para producir un ultrafiltrado exento de proteínas y de células. El abordaje del paciente con nefropatía se centra sobre todo en las alteraciones de la ultrafiltración, y no así en los defectos de procesamiento de ciertos iones, moléculas, ácidos o del agua en los túbulos renales. Por ejemplo, un paciente puede presentar determinado defecto en la excreción renal de hidrogeniones (cap. 104), pero en este caso el «abordaje del paciente» va dirigido a evaluar la acidosis metabólica, una anomalía en cuyo diagnóstico diferencial hay que considerar muchas posibles causas, renales y extrarrenales. Por el contrario, los términos trastorno renal agudo (cap. 106) y enfermedad renal crónica (cap. 116) se refieren específica y exclusivamente a defectos en la función filtrante del riñón. Cuando la capacidad de filtración renal se encuentra reducida, pueden encontrarse alteradas también muchas otras funciones del riñón (p. ej., la síntesis de hormonas, la homeostasis electrolítica).

Las enfermedades tubulares primarias, como la necrosis tubular aguda (cap. 106) o las enfermedades tubulointersticiales (cap. 108), alteran también la filtración glomerular, provocando trastornos renales agudos o enfermedad renal crónica. Por el contrario, las anomalías de la ultrafiltración en las primeras fases de la enfermedad renal crónica pueden originar únicamente una disminución de la *calidad* del filtrado glomerular (p. ej., la presencia de albuminuria), y no una reducción de la *cantidad* de filtrado rico en sustancias nitrogenadas de desecho. De forma parecida, en el síndrome nefrótico la filtración glomerular (FG) puede ser normal, independientemente de la existencia de los defectos de ultrafiltración que dan lugar a la proteinuria masiva. Estas anomalías de la filtración pueden permitir incluso el paso de células, como eritrocitos, como ocurre en el síndrome nefrítico agudo (cap. 107), con o sin intensa proteinuria. También se puede dar la situación paradójica de que exista hematuria glomerular en ausencia de albuminuria. Por ejemplo, en las formas más leves de la nefropatía por inmunoglobulinas de clase A (IgA; cap. 107), ciertos defectos del filtro glomerular hacen posible la detección en orina de un número apreciable de eritrocitos por campo de gran aumento, aunque la concentración urinaria de albúmina se encuentre dentro de los límites normales (fig. 100-1).

En este capítulo se estudia el abordaje del paciente con trastornos renales agudos, síndromes glomerulares (nefrótico y nefrítico), enfermedades tubulointersticiales, vasculitis y trastornos vasculares renales, necrosis papilar renal y enfermedad renal crónica.

BIOPATOLOGÍA

En condiciones normales, los aproximadamente 2 millones de glomérulos renales filtran unos 180 l/día. El glomérulo renal no es simplemente un filtro, sino que se trata de un ultrafiltro que discrimina por tamaño y carga y que impide el paso al ultrafiltrado no solamente de células, sino también de proteínas de más de 60 kDa. Las proteínas más pequeñas son filtradas en grado variable y recuperadas después mediante endocitosis en el túbulo proximal, por lo que en condiciones normales la concentración urinaria de proteínas es baja. La enfermedad renal es el reflejo de anomalías cualitativas o cuantitativas del ultrafiltrado glomerular.

En los trastornos renales agudos, la FG normal puede irse reduciendo a lo largo de horas o días, mientras que en la enfermedad renal crónica este proceso se dilata a lo largo de meses o años. Una disminución aguda de la filtración glomerular es condición necesaria y suficiente para emitir un diagnóstico de trastorno renal agudo, pero los hallazgos anormales en orina pueden servir para averiguar la etiología de la enfermedad. La proteinuria, desde la microalbuminuria hasta las elevadas concentraciones propias del síndrome nefrótico (cap. 107), así como las células presentes en orina, desde unas pocas por campo de gran aumento hasta la piuria o la hematuria macroscópica, pueden ser la única manifestación de las fases iniciales de la enfermedad renal crónica. Según va avanzando la enfermedad, la FG se reduce cada vez más hasta que se hace precisa la diálisis o el trasplante (cap. 117) para prevenir o tratar el síndrome urémico.

DIAGNÓSTICO

Evaluación de la función renal

Aunque el método más exacto para evaluar la función renal consiste en determinar formalmente la FG con yotalamato, iohexol u otros marcadores parecidos, estas pruebas

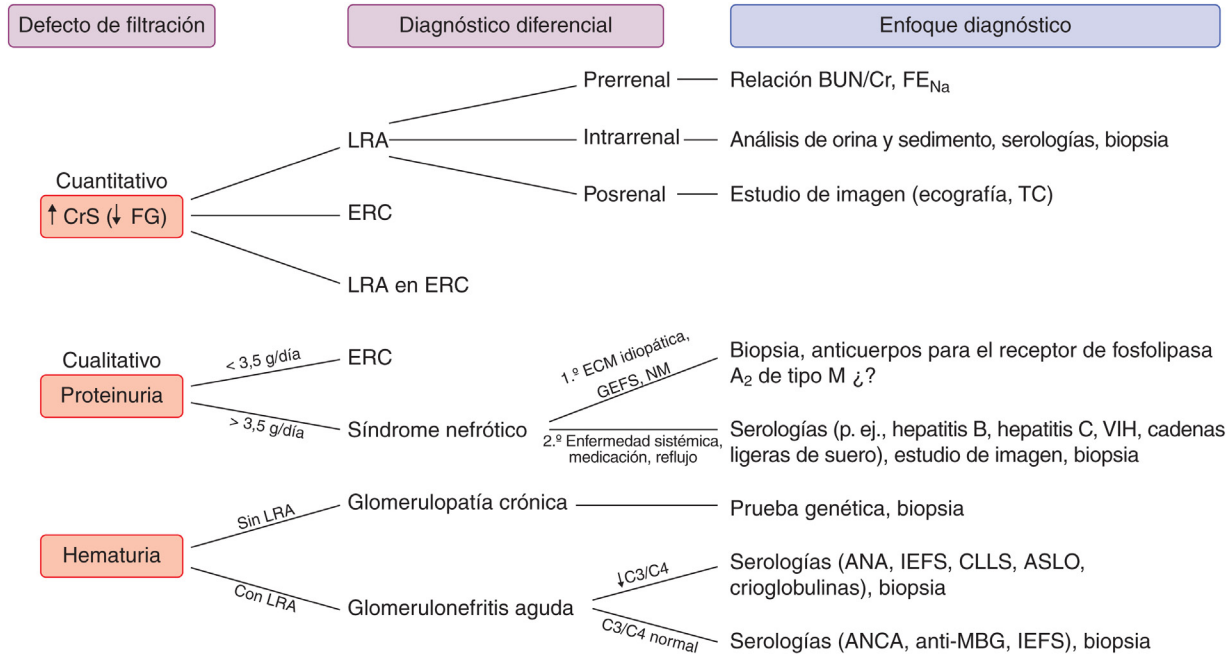

FIGURA 100-1. Perspectiva general del abordaje de las enfermedades renales. Los defectos cuantitativos de la filtración, puestos de manifiesto por una elevación de la concentración sérica de creatinina (CrS) y una disminución de la filtración glomerular (FG), hacen preciso diferenciar si se trata de una lesión renal aguda (LRA) o de una enfermedad renal crónica (ERC). A su vez, las LRA se suelen dividir en prerrenales, posrenales e intrínsecas. Los defectos cualitativos de la filtración se manifiestan en forma de proteinuria o hematuria, pueden ocurrir sin que se vea alterada la FG y muchas veces requieren llevar a cabo una biopsia para su diagnóstico. Las proteinurias superiores a 3,5 g/día son propias del síndrome nefrótico, que puede ser idiopático o secundario a otras enfermedades sistémicas, como las hepatitis B y C, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o la diabetes. La hematuria glomerular sin LRA es compatible con glomerulopatías crónicas, como la nefropatía por IgA, o enfermedades hereditarias, como la enfermedad de membrana basal delgada. Cuando la LRA va acompañada de hematuria se debe sospechar la existencia de glomerulonefritis aguda, que desde un punto de vista diagnóstico se puede dividir en las que cursan con concentraciones bajas de complemento (lesiones mediadas por complejos inmunitarios, como la nefritis lúpica, la glomerulonefritis postinfecciosa y la glomerulonefritis con crioglobulinas) y aquellas en que estas concentraciones son normales (entre las que son típicas las glomerulonefritis rápidamente progresivas debidas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos [ANCA] o antimembrana basal glomerular [anti-MBG]). ANA, anticuerpos antinucleares; ASLO, antiestreptolisina O; BUN, nitrógeno ureico en sangre; CLLS, cadenas ligeras libres en suero; Cr, creatinina; ECM, enfermedad con cambios mínimos; ECO, ecografía; FE$_{Na}$, fracción de excreción de sodio; GEFS, glomeruloesclerosis focal y segmentaria; IEFS, inmunoelectroforesis en suero; NM, nefropatía membranosa; TC, tomografía computarizada.

son demasiado caras y laboriosas como para ser utilizadas en la práctica clínica diaria. En la actualidad, los métodos más utilizados para estimar la FG son la concentración de creatinina sérica, el cálculo del aclaramiento de creatinina y diversas ecuaciones en que se incluye como variable la concentración sérica de creatinina.

En principio, la creatinina presente en suero no se secreta ni se reabsorbe, por lo que la cantidad de esta que se excreta en orina por unidad de tiempo coincide con la cantidad filtrada por el glomérulo durante ese período. En consecuencia, la velocidad de aclaramiento de creatinina permite estimar con una exactitud razonable la FG. Una disminución de la FG reduce el aclaramiento de creatinina sin inducir inmediatamente la producción muscular de creatinina; en consecuencia, la concentración de creatinina sérica aumenta. La variación de la concentración sérica de creatinina a lo largo del tiempo es un índice de la evolución de la enfermedad renal y sirve para diferenciar los trastornos renales agudos de la enfermedad renal crónica. No es aconsejable emplear exclusivamente la creatinina sérica para calcular la FG, debido a la diferente velocidad de producción de creatinina por cada individuo, en función, sobre todo, de las diferencias de masa muscular. Las mujeres y las personas mayores con disminuciones significativas de la FG pueden presentar concentraciones de creatinina engañosamente bajas. Además, la relación inversa entre la FG y la creatinina sérica (fig. 100-2) tiene implicaciones clínicas importantes que hay que tener muy en cuenta. Un pequeño aumento de la concentración de creatinina se corresponde con una acusada disminución de la FG, mientras que cambios aparentemente importantes en la concentración de creatinina sérica en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) más avanzada pueden reflejar cambios pequeños en la FG.

Aproximación al diagnóstico

No se recomienda el cribado de adultos asintomáticos sin factores de riesgo de enfermedad renal. La mayoría de los pacientes son diagnosticados al realizar pruebas de función renal debido a otras afecciones.

Algunas nefropatías pueden tener manifestaciones clínicas en sus estadios tempranos (p. ej., edema en el síndrome nefrótico [cap. 107] o exantema en vasculitis por IgA [cap. 249]). Sin embargo, debido a la gran reserva funcional del riñón, solo los deterioros significativos de la función renal dan lugar a manifestaciones clínicas. La insuficiencia renal avanzada (cap. 116) se asocia con anorexia, alteración del gusto, náuseas, vómitos, astenia, dificultades en el sueño y disnea por sobrecarga de volumen. La exploración física y las pruebas de laboratorio revelan malnutrición, hipertensión, hipervolemia, anemia, hiperlipidemia y enfermedad ósea. Una nefropatía más avanzada produce síndrome urémico, que puede manifestarse en forma de deterioro cognitivo, pericarditis, hiperpotasemia potencialmente mortal y acidosis, con lo que requiere un tratamiento sustitutivo de la función renal (cap. 117).

Los valores de creatinina sérica o de cistatina C para estimar la FG, junto con pruebas adicionales (p. ej., una muestra de orina de 24 h para determinar el aclaramiento de creatinina y la proteinuria), pueden confirmar el diagnóstico de nefropatía. El cálculo del aclaramiento de creatinina a partir de una muestra de orina de 24 h puede resultar incómodo para los pacientes y está sujeto a errores debido a las imprecisiones en la recogida de la orina. Para determinar con precisión el aclaramiento de la creatinina, se debe explicar al paciente que el día en que se inicia la recolección es preciso descartar la orina de la primera micción de la mañana, iniciando después la recolección y finalizándola con la primera micción del día siguiente. La ecuación utilizada para el cálculo del aclaramiento de creatinina es la siguiente:

$$\text{ClCr} = (\text{Cr orina} \times \text{V})/(\text{Cr plasma})$$

donde *ClCr* es el aclaramiento de creatinina; *Cr orina,* la concentración urinaria de creatinina; *V* es la velocidad del flujo urinario, y *Cr plasma,* la concentración plasmática de creatinina. El valor normal de la FG está comprendido entre 120 y 140 ml/min/1,73 m^2.

Debido a las limitaciones logísticas y prácticas de la toma de una muestra de orina de 24 h para la determinación directa de la FG, se han desarrollado varias ecuaciones que permiten calcular el valor de la FG basándose en las concentraciones de creatinina sérica o cistatina C[1-3] y en los valores de albuminuria (v. tabla 116-2). Aunque de utilidad para estadificar la enfermedad renal crónica, estas ecuaciones de estimación tienen limitaciones, sobre todo en las personas de edades avanzadas y en los extremos de la distribución (cap. 116).[4] Por ejemplo, la disminución fisiológica de la FG con la edad en los ancianos debe distinguirse de una reducción verdadera en la FG debida a una enfermedad renal. Todos los cálculos de la FG presuponen que el paciente se encuentra en un estado estacionario (tabla 100-1) y, por tanto, los valores serán imprecisos en las situaciones en las que la función renal experimente un cambio rápido (p. ej., en la lesión renal aguda; cap. 106). El aclaramiento de creatinina también sobrestima la FG en un 10%, aproximadamente, debido a la secreción tubular de creatinina. En los cálculos pueden influir además los fármacos o cuadros clínicos (como el síndrome nefrótico o la anemia drepanocítica), que podrían alterar la secreción de creatinina. En pacientes con concentraciones de creatinina próximas al límite superior del intervalo de referencia,[5] es posible que la cistatina C sea un parámetro más exacto para estimar la FG y tenga además valor pronóstico, si bien en la mayoría de las situaciones clínicas no tiene tanta utilidad como la estimación de la FG.

Análisis de orina

El análisis de orina puede ser muy útil, aunque no siempre es necesario solicitarlo en individuos asintomáticos de bajo riesgo. El color normal de la orina se debe a los urocromos, unos pigmentos que se excretan en esta. Hay muchos trastornos que confieren a la orina un color o aspecto anormal (tabla 100-2). El análisis básico de una muestra de orina se lleva a cabo mediante tiras reactivas disponibles comercialmente y un examen microscópico.

Tiras reactivas para análisis de orina

La *densidad* de la orina guarda generalmente una relación lineal con la osmolalidad. No obstante, puede estar elevada debido a la presencia de sustancias de peso molecular relativamente alto como la glucosa o algunos medios de contraste. Una de las características de la enfermedad renal crónica es una densidad fija de la orina de 1,010, un fenómeno denominado isostenuria (cap. 117).

El *pH urinario* normal es 5, como consecuencia de la excreción neta diaria de hidrogeniones. Tras las comidas es frecuente que el pH se torne básico, debido a una «marea alcalina» que tiene por objeto contrarrestar la excreción gástrica de hidrogeniones. También presentan un pH urinario elevado los pacientes que siguen dietas vegetarianas. Los pH urinarios excepcionalmente altos pueden ser reflejo de una infección con microorganismos ureolíticos, como *Proteus* spp. (cap. 263). En algunas formas de acidosis tubular renal se observan pH urinarios anormalmente elevados en una situación de acidosis metabólica sistémica sin aumento del hiato aniónico (cap. 104). En la acidosis tubular renal proximal el pH urinario es alto hasta que se alcanza el umbral de reabsorción tubular para el bicarbonato, que es anormalmente bajo. A partir de este momento, el pH se reduce a 5. En la acidosis tubular renal distal, la incapacidad para crear un gradiente suficiente de hidrogeniones da lugar a un pH urinario siempre superior a 5,5. En la acidosis tubular renal de tipo 4, el pH es muchas veces igual a 5,

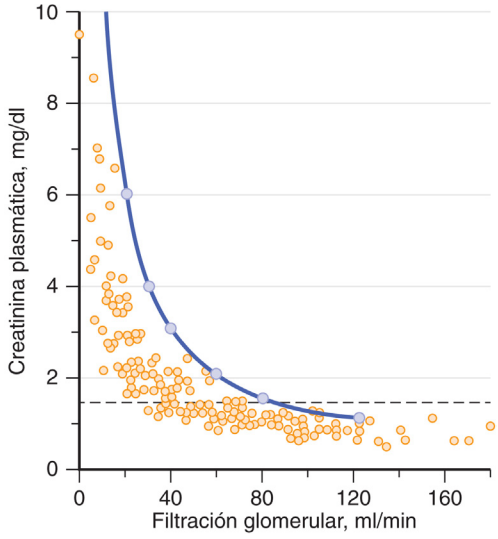

FIGURA 100-2. Relación entre creatinina plasmática y filtración glomerular determinada mediante el aclaramiento de inulina en 171 pacientes *(círculos).* La *línea continua* es una idealización de la relación entre estos parámetros si la creatinina fuera excretada exclusivamente por filtración glomerular; la *línea discontinua* indica el límite superior de «normalidad» (1,4 mg/dl) de la concentración de creatinina. (Reproducido a partir de Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985;28:830-838.)

TABLA 100-1 CONSIDERACIONES PARA LA INTERPRETACIÓN DE LOS VALORES DE FILTRACIÓN GLOMERULAR

PRESUNCIONES
Presunción de estado estacionario
Presunción de toma de muestra de orina completa de 24 h
FACTORES QUE MODIFICAN LA PRODUCCIÓN O SECRECIÓN DE CREATININA
Fármacos que reducen la secreción de creatinina (cimetidina, trimetoprim, inhibidores de difosfato de poliadenosina-ribosa polimerasa, inhibidores de tirosina cinasa)
Dieta (las comidas ricas en proteínas pueden elevar temporalmente la creatinina sérica)
Masa muscular (una masa muscular alta se asocia con aumento de la producción)
Rabdomiólisis (mayor liberación debido a la lesión muscular)
Síndrome nefrótico y anemia drepanocítica (aumento en la secreción)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 100-2 ASPECTO MACROSCÓPICO DE LA ORINA

ASPECTO	CAUSA
Lechoso	Orina ácida: cristales de urato Orina básica: fosfatos insolubles Infección: pus Espermatozoides Quiluria
Rosáceo	Hematuria (> 0,54 ml de sangre/l de orina)
Espumoso	Proteinuria
Azul o verde	Infección de las vías urinarias por *Pseudomonas* Bilirrubina Azul de metileno
Rosa o rojo	Colorantes derivados de anilina de los dulces Porfirinas (ortostatismo) Sangre, hemoglobina, mioglobina Fármacos: fenindiona, fenolftaleína Antocianinuria (remolacha)
Anaranjado	Fármacos: antraquinonas (laxantes), rifampicina Urobilinogenuria
Amarillo	Mepacrina Bilirrubina conjugada Fenacetina Riboflavina
Marrón o negro	Melanina (ortostatismo) Mioglobina (ortostatismo) Alcaptonuria
Verde o negro	Fenol Lisol
Marrón	Fármacos: fenazopiridina, furazolidona, L-dopa, niridazol Hemoglobina y mioglobina (ortostatismo) Bilirrubina

Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine.* 3rd ed. London: Mosby; 2003.

siendo con frecuencia positiva la carga neta de la orina, lo que confirma la ausencia de cantidades importantes de amonio en ella; este defecto, que está presente con gran frecuencia en pacientes aquejados de nefropatía diabética, se ve exacerbado por la hiperpotasemia asociada.

La *glucosa* en orina se detecta mediante tiras reactivas impregnadas con la enzima glucosa oxidasa. La glucosuria, que se detecta en la diabetes mellitus (cap. 210), en el embarazo, al modificarse el umbral tubular de reabsorción de glucosa, y en enfermedades tubulares que afectan al túbulo contorneado proximal y que provocan glucosuria tubular, es un factor de riesgo independiente de mortalidad. Cuando los datos indican la existencia de una disfunción generalizada de los túbulos proximales (p. ej., glucosuria, aminoaciduria, fosfaturia), nos encontramos ante el síndrome de Fanconi.

La detección de *proteínas* mediante tiras reactivas se basa en una técnica muy sensible en la que la presencia de proteínas induce un cambio de color a un pH establecido. Es especialmente sensible a la presencia de albúmina,[6] y mucho menos a la de otras proteínas, como las cadenas ligeras de la proteína de Bence Jones (cap. 173). Un resultado de 1+ equivale a aproximadamente 30 mg/dl de albuminuria, y uno de 3+ a más de 500 mg/dl de proteinuria. Como las técnicas que utilizan tiras reactivas no son de naturaleza cuantitativa, pequeñas cantidades de proteínas en un paciente con oliguria pueden aparentar una intensa proteinuria. La excreción de cantidades anormales de albúmina a concentraciones indetectables mediante tiras reactivas se denomina *microalbuminuria*. La excreción normal de albúmina, que es inferior a 30 mg/día, se puede detectar mediante radioinmunoanálisis o enzimoinmunoanálisis. La microalbuminuria es el primer rasgo clínico detectable de la nefropatía diabética (cap. 109). Cuanto más intensa sea la proteinuria, más rápidamente se va reduciendo la FG, independientemente del valor de esta última, e incluso después de una lesión renal aguda,[7] excepto en la enfermedad con cambios mínimos (cap. 107).

La tira reactiva para el grupo *hemo* permite detectar este último aprovechando la actividad de tipo peroxidasa de las moléculas de hemoglobina y mioglobina. La reacción se produce en presencia de hemoglobina, mioglobina o eritrocitos intactos. Las tiras reactivas de orina son muy sensibles (97%) y razonablemente específicas (75%) para la detección de la hematuria. Si la reacción frente al grupo hemo es fuertemente positiva y en el sedimento escasean los elementos formes, se debe sospechar la presencia de mioglobina, que se observa en pacientes con rabdomiólisis (cap. 99), o de hemoglobina libre, propia de individuos con anemias hemolíticas intravasculares (cap. 147). Dado que los eritrocitos se lisan rápidamente durante el almacenamiento, sobre todo si la orina es hipotónica, es posible que su negatividad en el análisis rutinario proporcione una falsa tranquilidad tras haberse detectado en una tira reactiva. La hematuria persistente, aislada, asintomática y microscópica es un factor de riesgo independiente significativo para el desarrollo posterior de insuficiencia renal terminal (cap. 116). Aunque la hematuria macroscópica asintomática se asocia a cáncer en el 8 al 25% de los casos, solo en torno al 2,5% de los pacientes con tira reactiva hematuria positiva presentan cáncer, y por debajo de 50 años, menos del 0,5%.

La detección de *leucocitos* mediante tiras reactivas se basa en la presencia de esterasa leucocítica. Esta enzima suele estar presente en infecciones (cap. 263) y en trastornos que cursan con inflamación. Cuando es positiva, resulta razonable realizar directamente un cultivo de orina sin necesidad de confirmación de leucocitos en un análisis microscópico de la orina.[8,9]

Sedimento urinario

En la orina pueden observarse eritrocitos, leucocitos, células tubulares, células de transición y células epiteliales escamosas.[10] Los cilindros se forman en los túbulos y pueden contener o no células y sustancias de desecho celular.

Hematuria

Los *eritrocitos* pueden proceder de vasos intrarrenales, de los glomérulos, de los túbulos o de cualquier parte del tracto urogenital (fig. 100-3). Los eritrocitos dismórficos son células que han sufrido deformaciones a su paso por los glomérulos y el intersticio medular, lo que no ocurre con los que proceden de otras regiones del tracto genitourinario (figs. 100-4 y 100-5); estas células suelen experimentar lisis y son menos refráctiles que los eritrocitos extraglomerulares. Los eritrocitos dismórficos se suelen fragmentar y muestran muchas veces poiquilocitosis y proyecciones en forma de burbuja, lo que se ha denominado eritrocitos «Mickey Mouse». Los eritrocitos dismórficos se identifican adecuadamente mediante microcopia de contraste de fases. La presencia de una mayoría de eritrocitos dismórficos en el sedimento urinario indica que la hematuria es de origen glomerular. La presencia de cilindros hemáticos suele bastar para confirmar la presencia de glomerulonefritis.

En individuos asintomáticos con tres o más eritrocitos por campo de gran aumento en una muestra de orina recogida correctamente, está indicada habitualmente la evaluación del tracto urinario inferior y superior, independientemente de que el paciente tome o no anticoagulantes,[11] siempre que se hayan descartado como causas la infección, la menstruación y el ejercicio vigoroso. Debe realizarse una cistoscopia para estudiar las vías urinarias bajas en pacientes mayores de 35 años o con factores de riesgo para neoplasias malignas de las vías urinarias. La evaluación de las vías urinarias altas generalmente se realiza mediante urografía por tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM).[12] Si se observan hallazgos sugestivos de enfermedad renal parenquimatosa intrínseca (eritrocitos dismórficos, cilindros eritrocíticos, proteinuria, cilindros celulares), es necesaria la evaluación nefrológica, pero no se descarta la necesidad de evaluación urológica.

Piuria

Los *leucocitos* aparecen con mayor frecuencia en las infecciones bacterianas de las vías urinarias, pero algunos pacientes con piuria evidente tendrán cultivos de orina negativos. Algunas causas infecciosas de piuria estéril son: tuberculosis (cap. 299), gonorrea (cap. 275), clamidia (cap. 294), micoplasma (cap. 293) y ureaplasma (caps. 293, 263 y 264), herpes genital (cap. 345), tricomoniasis (cap. 324), infecciones micóticas (cap. 307) y esquistosomiasis (cap. 326). Incluso cuando se confirma la bacteriuria, los pacientes asintomáticos no suelen requerir tratamiento (cap. 263).[13,14]

Los leucocitos también pueden aparecer en la nefritis intersticial aguda, en las infecciones por *Legionella* spp. (cap. 290) y *Leptospira* spp. (cap. 298), en la nefritis intersticial alérgica (cap. 108), en las enfermedades ateroembólicas (cap. 110), en enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis (cap. 83), en la nefritis intersticial relacionada con IgG4 y en el síndrome de nefritis y uveítis tubulointersticial (tabla 100-3). Las células mononucleares son frecuentes en los rechazos de trasplantes. Las células tubulares aparecen en muchos trastornos tubulointersticiales, así como en las lesiones isquémicas y nefrotóxicas, como el riñón del mieloma (cap. 173) o nefropatía por cilindros. Para la detección de eosinófilos son precisas tinciones especiales, siendo mucho menos sensible para ello la de Giemsa que la de Hansel (cap. 108). Los eosinófilos urinarios son característicos de la nefritis intersticial alérgica (cap. 108), pero también se observan en las enfermedades ateroembólicas (cap. 110), en la prostatitis (cap. 114) y en la vasculitis.

Cilindros y cristales

Los *cilindros* se forman en los túbulos y están compuestos de células atrapadas en una matriz hialina de proteínas de Tamm-Horsfall. Como los cilindros se forman en el parénquima renal, pueden orientar sobre el origen de los elementos celulares que contienen.

Los *cilindros hialinos* están compuestos de proteínas de Tamm-Horsfall que se forman en condiciones normales, y su número se incrementa después del ejercicio físico (fig. 100-6). Los *cilindros granulosos* contienen restos de células tubulares destruidas y se observan en procesos en que existen lesiones de los túbulos (fig. 100-7). Los *cilindros granulosos pigmentados* se observan en casos de rabdomiólisis (cap. 99) con mioglobinuria o, raramente, hemoglobinuria. Los *cilindros hemáticos* (fig. 100-8) se observan ocasionalmente en la nefritis intersticial alérgica y en la nefropatía diabética, pero aparecen frecuentemente en la glomerulonefritis aguda (cap. 107). La presencia

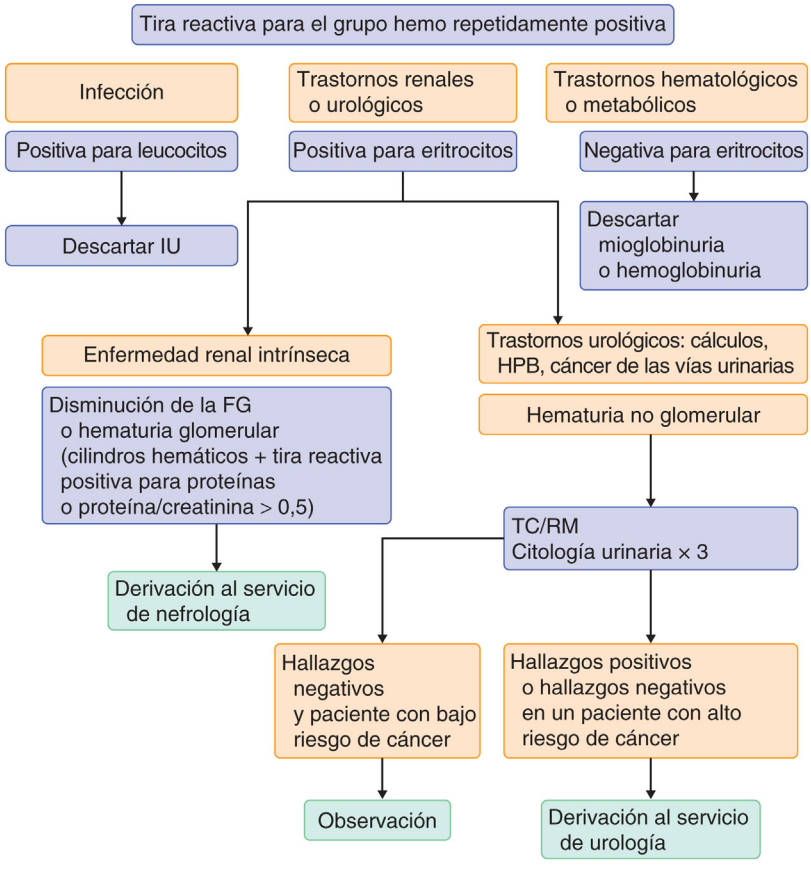

FIGURA 100-3. Algoritmo para la evaluación de la hematuria asintomática. FG, filtración glomerular; HPB, hiperplasia prostática benigna; IU, infecciones urinarias; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada. (Modificado de Cohen RA, Brown RS. Microscopic hematuria. *N Engl J Med.* 2003;348:2330-2338.)

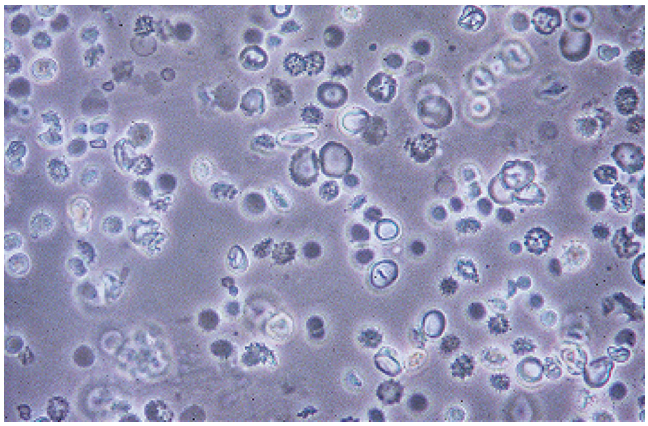

FIGURA 100-4. Eritrocitos dismórficos. Estos eritrocitos dismórficos presentan diferentes tamaños, formas y contenidos de hemoglobina, y son señal de sangrado glomerular. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology.* London: Mosby; 2000.)

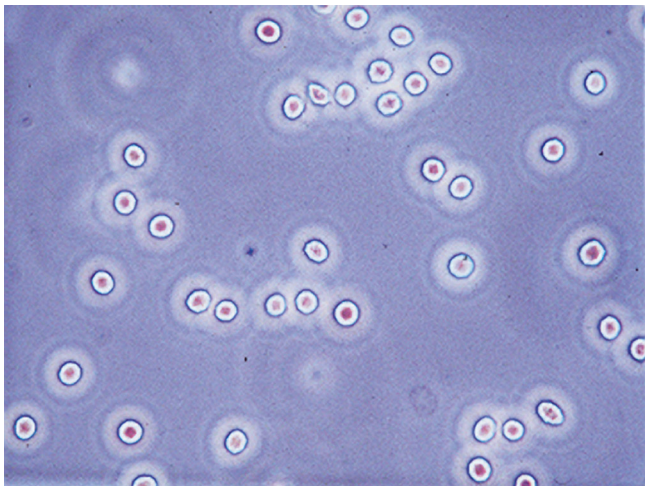

FIGURA 100-5. Eritrocitos isomorfos. Estos eritrocitos presentan tamaños, formas y contenidos de hemoglobina parecidos. Las células isomorfas implican sangrado no glomerular debido a anomalías como cálculos o papilomas, o a hemorragias en los quistes en la enfermedad poliquística renal. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology.* London: Mosby; 2000.)

de cilindros hemáticos en un paciente con hematuria microscópica puede orientar el diagnóstico hacia una lesión glomerular. Los *cilindros leucocíticos* son habituales en la pielonefritis (cap. 263) y en infecciones no bacterianas agudas y crónicas. También se observan en otros trastornos en que se dan procesos en el parénquima renal en que intervienen de una u otra manera los leucocitos, como en la nefritis intersticial alérgica (cap. 108), las enfermedades ateroembólicas (cap. 110) y las enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis (cap. 83). En contadas ocasiones, los cilindros leucocíticos pueden ser una característica prominente en muchas enfermedades consideradas clásicamente glomerulares, como la nefritis lúpica (cap. 245) y la glomerulonefritis asociada a anticuerpos frente a citoplasma de neutrófilos (ANCA; cap. 249). Los *cilindros de células tubulares* aparecen en cualquier lesión tubular aguda, y son los cilindros celulares predominantes en la necrosis tubular isquémica aguda (cap. 106). También se observan en las lesiones por nefrotoxicidad, como las inducidas por los aminoglucósidos o el cisplatino. Algunos cilindros pueden contener simultáneamente leucocitos y células tubulares.

Los *cristales* pueden constituir un hallazgo normal en la orina o ser señal de procesos fisiopatológicos. Algunos cristales, como los de forma hexagonal que se observan en la cistinuria (cap. 111), siempre son patológicos (fig. 100-9). Otros, como los octaédricos de oxalato de calcio (fig. 100-10), pueden aparecer en condiciones normales o indicar una intoxicación por etilenglicol (cap. 96). Los cristales en forma de ataúd de fosfato triple están compuestos de fosfato de amonio y magnesio (fig. 100-11) y aparecen en infecciones urinarias causadas por organismos capaces de hidrolizar la urea (cap. 263).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 100-3 CAUSAS DE PIURIA ESTÉRIL

INFECCIOSAS
Uso activo de antibióticos
Infección urinaria reciente tratada (en las últimas 2 semanas)
Tuberculosis (cap. 299)
Gonorrea (cap. 275) y clamidia (cap. 294)
Micoplasma y ureaplasma (cap. 293)
Herpes genital (cap. 345)
Tricomoniasis (cap. 324)
Infecciones fúngicas (cap. 307)
Esquistosomiasis (cap. 326)
Prostatitis (cap. 114)
Balanitis
Apendicitis (cap. 128)
NO INFECCIOSAS
Nefritis intersticial (p. ej., nefropatía por analgésicos; cap. 108)
Litiasis urinaria (cap. 111)
Poliquistosis renal (cap. 112)
Manipulación actual o reciente de las vías urinarias
Cistoscopia
Endoscopia
Cuerpos extraños, como mallas quirúrgicas uretrales o catéter retenido
Neoplasias de las vías urinarias (cap. 182)
Irradiación pélvica
Fístulas urinarias
Rechazo de trasplante renal (caps. 38 y 117)
Trombosis de la vena renal (cap. 110)
Necrosis papilar
Cistitis intersticial (cap. 263)
Enfermedades inflamatorias (p. ej., lupus eritematoso sistémico [cap. 245] o enfermedad de Kawasaki [cap. 249])

Adaptado de Wise GJ, Schlegel PN. Sterile pyuria. *N Engl J Med.* 2015;372:1048-1054.

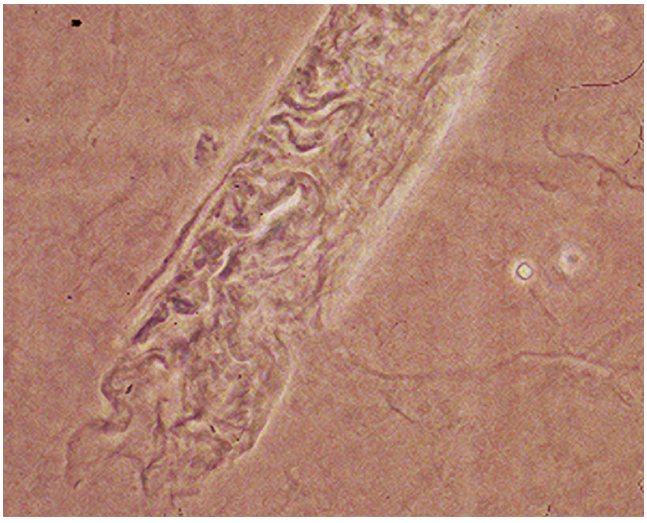

FIGURA 100-6. Cilindro hialino como los que aparecen en pequeñas cantidades en la orina normal. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology.* London: Mosby; 2000.)

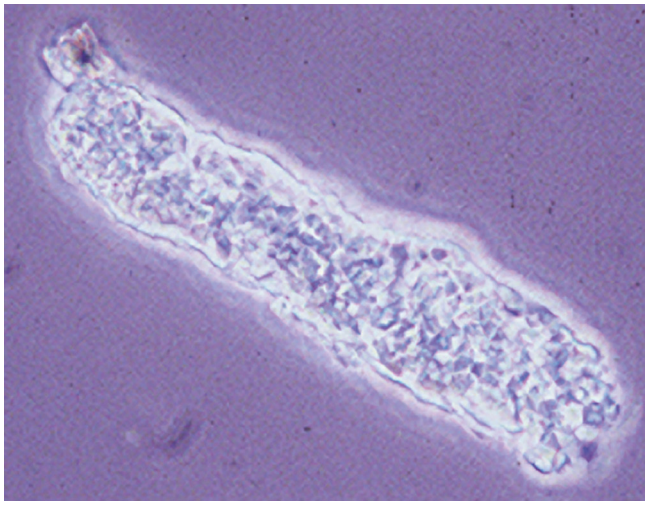

FIGURA 100-7. El número y el tamaño de los gránulos, así como su densidad en el cilindro, varían de un cilindro a otro. La presencia de eritrocitos en este cilindro puede significar que los gránulos proceden, al menos parcialmente, de eritrocitos lisados. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology.* London: Mosby; 2000.)

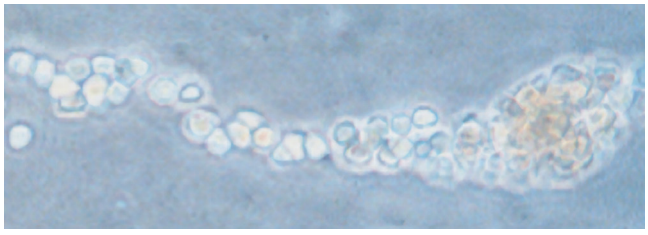

FIGURA 100-8. Un cilindro compuesto exclusivamente de eritrocitos refleja una intensa hematuria y enfermedad glomerular activa. Si la cantidad de eritrocitos en los cilindros excede los 100/ml, es posible que exista nefritis semilunar. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology.* London: Mosby; 2000.)

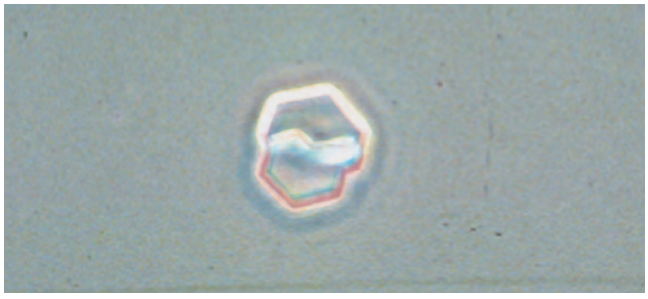

FIGURA 100-9. Típico cristal hexagonal de cistina. La presencia de un solo cristal permite diagnosticar cistinuria de forma definitiva. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology.* London: Mosby; 2000.)

Los cristales de ácido úrico, los de urato de sodio (fig. 100-12) y los de fosfato cálcico amorfo son muy frecuentes y no suelen implicar patología alguna.

Otros elementos

En el sedimento urinario pueden aparecer también bacterias. En el sedimento obtenido mediante centrifugación de la orina se pueden observar bacilos o cadenas de cocos, pero la mejor manera de identificar las bacterias es mediante una tinción de Gram de dicho sedimento. Otros elementos que se pueden detectar en el sedimento urinario son levaduras en gemación (muy refráctiles), tricomonas y espermatozoides.

Trastornos de los electrólitos

Los riñones regulan la homeostasis de diversos electrólitos. Los trastornos electrolíticos pueden acompañar a la insuficiencia renal o pueden reflejar alteraciones aisladas de la función tubular o defectos específicos en los transportadores de iones. La integridad funcional de los túbulos renales se puede evaluar calculando la fracción de excreción de un electrólito *X*.

$$FE = \frac{(orina_X)/(plasma_X)}{(orina_{Cr})/(plasma_{Cr})} \times 100 = \frac{(orina_X)/(plasma_{Cr})}{(orina_{Cr})/(plasma_X)} \times 100$$

Los desequilibrios en el manejo renal del sodio y el agua pueden conducir a la disminución del volumen extracelular o a la formación de edemas (cap. 102). La homeostasis del potasio está regulada principalmente en la nefrona distal, pero la ingesta alimentaria, los desplazamientos transcelulares y las pérdidas digestivas también contribuyen a su equilibrio (fig. 100-13; cap. 103). La homeostasis del calcio está regulada por las acciones de la hormona paratiroidea, la calcitonina y la vitamina D sobre los huesos, el intestino, los riñones y la paratiroides. Aunque el riñón también filtra y excreta Ca^{++}, el papel destacado de estas hormonas hace que los trastornos de hipocalcemia e hipercalcemia se estudien dentro de la endocrinología (cap. 227). La deficiencia de magnesio (cap. 105) puede deberse a disminución de la ingesta (ya sea por la dieta o por alteración de su absorción intestinal) o al aumento de las pérdidas por el tubo digestivo, los riñones o la piel. Por el contrario, la hipermagnesemia (cap. 105) aparece raramente en individuos

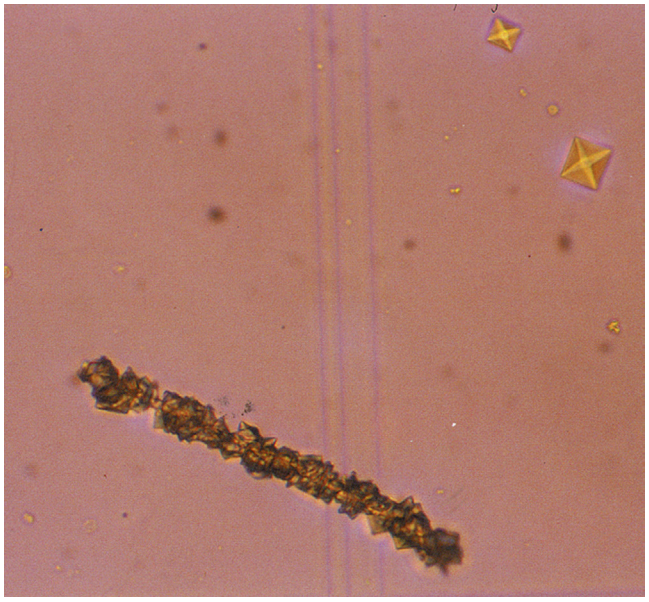

FIGURA 100-10. Cristales de oxalato. Seudocilindro de cristales de oxalato de calcio acompañado de cristales de oxalato de calcio anhidro. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology.* London: Mosby; 2000.)

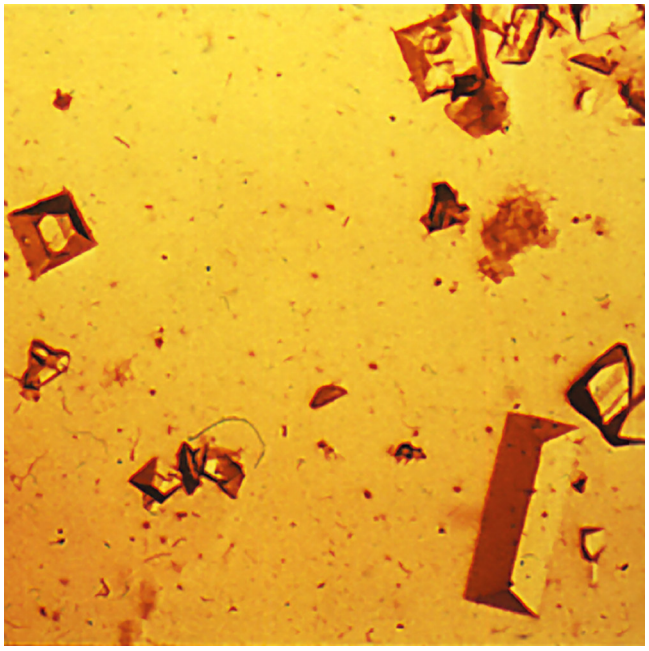

FIGURA 100-11. Cristales en forma de ataúd de fosfato de amonio y magnesio (estruvita). (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology.* London: Mosby; 2000.)

con FG normal cuando la ingesta supera la capacidad de eliminación renal (p. ej., por abuso de antiácidos con Mg^{++} o por administración parenteral en dosis altas por preeclampsia). Como sucede con el potasio, la hiperfosfatemia (cap. 105) puede deberse a disminución de la excreción (sobre todo en la insuficiencia renal crónica), a ingesta excesiva o a redistribución de fósforo celular. La hipofosfatemia también puede ser causada por desplazamiento al compartimento intracelular, o bien por desnutrición o pérdidas renales. Un fósforo urinario elevado en presencia de hipofosfatemia sugiere un defecto del túbulo renal, hiperparatiroidismo (cap. 227) o alguna forma de raquitismo (cap. 226), y puede evaluarse determinando su fracción de excreción.

SÍNDROMES RENALES ESPECÍFICOS

En este capítulo se estudia el abordaje del paciente con trastornos renales agudos (cap. 106), síndromes glomerulares (nefróticos y nefríticos; cap. 107), enfermedades tubulointersticiales (cap. 108), vasculitis y enfermedades vasculares renales (cap. 110), necrosis papilar y enfermedad renal crónica (cap. 116).

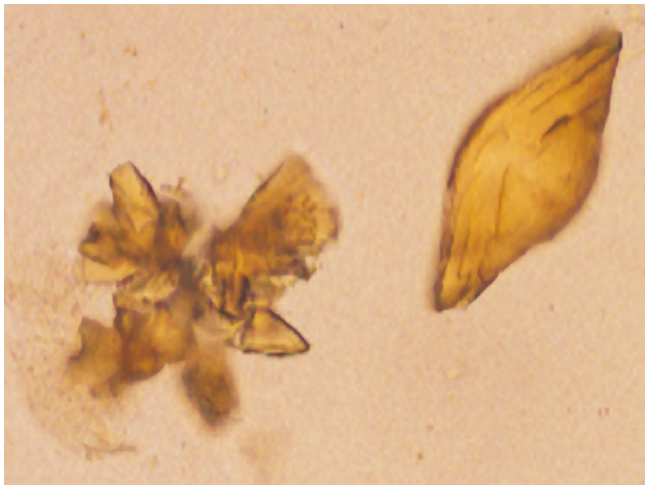

FIGURA 100-12. Cristales de urato. Cristales complejos que sugieren nefropatía aguda o nefrolitiasis por ácido úrico. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology.* London: Mosby; 2000.)

TRASTORNOS RENALES AGUDOS

Los trastornos renales agudos (cap. 106) son síndromes en los que la filtración glomerular se reduce en el plazo de unas pocas horas o días. La concentración de creatinina sérica se encuentra elevada tanto en la enfermedad renal aguda como en la crónica, pero una concentración creciente de esta es señal de una alteración renal aguda aislada o superpuesta a un trastorno crónico. Al tratarse de un órgano que filtra la sangre, el riñón siempre está expuesto a situaciones agudas de insuficiente perfusión arterial (cap. 110), como ocurre en las lesiones de origen prerrenal, o a la imposibilidad de expulsar la orina, como en el caso de obstrucción urinaria debida a hipertrofia prostática benigna (cap. 114). Por tanto, en los pacientes con trastornos renales agudos se han de investigar las posibles causas prerrenales, renales y posrenales. Entre los trastornos renales agudos se encuentran la necrosis tubular aguda (cap. 106), la nefritis intersticial aguda (cap. 108), la glomerulonefritis aguda (cap. 107) y las vasculitis y enfermedades vasculares (caps. 107, 110 y 249). La evaluación del paciente ha de ser cuidadosa y sistemática, debiendo iniciarse mediante una revisión exhaustiva de la historia clínica y una exploración física completa, todo ello seguido de las pertinentes pruebas de laboratorio y, en muchas ocasiones, de pruebas de imagen como la ecografía renal. La mayoría de los trastornos renales agudos en pacientes ingresados son debidos a causas hemodinámicas o tóxicas, por lo que es importante considerar y diferenciar bien la azoemia prerrenal y la necrosis tubular aguda.

DIAGNÓSTICO

Pruebas de laboratorio

La concentración normal de nitrógeno ureico en sangre (BUN), que es un subproducto del catabolismo de las proteínas, es aproximadamente 10 veces mayor que la concentración de creatinina. Como el cociente BUN/creatinina suele aumentar cuando el llenado arterial es insuficiente, el BUN se utiliza como marcador del volumen circulante efectivo. En la azoemia prerrenal el cociente BUN/creatinina puede llegar a 15-20, pero se reduce hasta aproximadamente 10 en la necrosis tubular aguda. No obstante, la concentración de BUN (y, en consecuencia, el cociente BUN/creatinina) puede encontrarse elevada también en otras circunstancias, como en las dietas hiperproteicas, las hemorragias intestinales o los tratamientos con esteroides o tetraciclinas. La concentración de BUN y el cociente BUN/creatinina pueden ser bajos en pacientes con una baja ingesta de proteínas, desnutridos o con hepatopatías.

En situaciones de oliguria e insuficiencia renal aguda (cap. 106), la excreción de sodio puede resultar útil para evaluar la función tubular. La fracción de excreción de sodio (FE_{Na}) se calcula de la siguiente manera:

$$FE_{Na} = (orina_{Na}/plasma_{Na})/(orina_{Cr}/plasma_{Cr}) \times 100$$

donde *Na* es la concentración de sodio (en mmol/l) y *Cr* es la concentración de creatinina (en mmol/l o mg/dl). En una situación de oliguria una FE_{Na} inferior al 1% suele ser señal de azoemia prerrenal, mientras que una FE_{Na} superior al 1% sugiere lesiones renales intrínsecas. Aunque este parámetro suele resultar útil, a veces se observan FE_{Na} inferiores al 1% en ausencia de trastornos prerrenales, como ocurre en situaciones de nefropatía inducida por medios de contraste (cap. 106), síndrome hepatorrenal (cap. 139), uropatía obstructiva (cap. 114), nefritis intersticial (cap. 108), glomerulonefritis (cap. 107) y rabdomiólisis (cap. 99). Por el contrario, se pueden observar FE_{Na} elevadas en situaciones en que sí que existe un trastorno prerrenal, como ocurre en los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

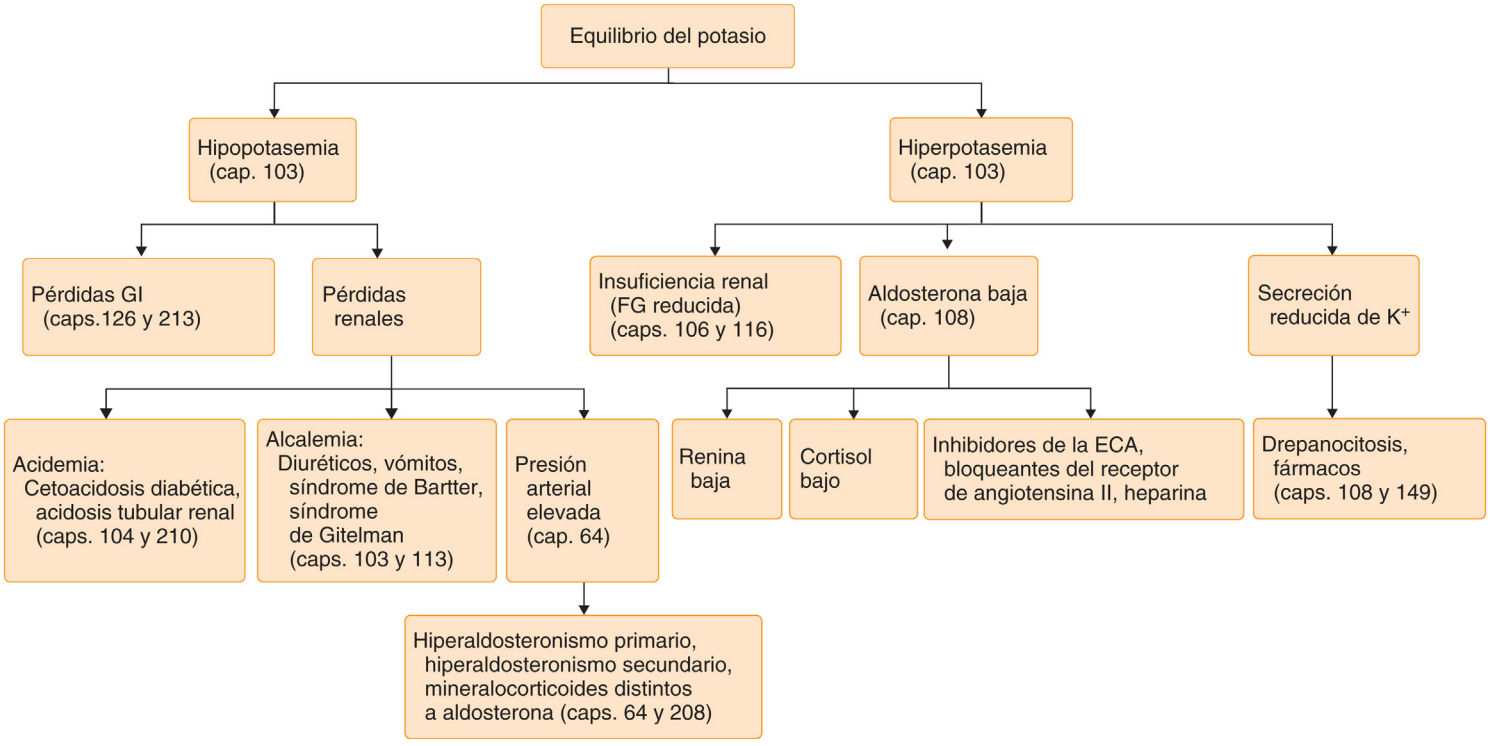

FIGURA 100-13. Regulación del equilibrio del potasio. ECA, enzima conversora de la angiotensina; FG, filtración glomerular; GI, gastrointestinales.

tratamientos con diuréticos, la insuficiencia suprarrenal (cap. 208), la pérdida cerebral de sal y la nefropatía por pérdida de sal (cap. 102). El valor de la FE_{Na} debe ser valorado en el contexto de la situación clínica concreta, porque hay pacientes normales o con enfermedades renales crónicas en los que puede presentar valores tanto altos como bajos. Por último, el volumen se evalúa mejor a la cabecera del paciente y no debe basarse únicamente en determinaciones de electrólitos.

Pruebas de imagen

La ecografía es la técnica de diagnóstico por imagen más utilizada en nefrología (fig. 100-14)[15] y proporciona información acerca de obstrucciones, tamaño de los riñones, presencia de masas y textura ecógena renal. La ecografía tiene una sensibilidad de solamente el 90% para la detección de hidronefrosis, por lo que no basta para excluir definitivamente la presencia de obstrucciones (cap. 114). Además, no sirve para detectar cálculos en los uréteres y en la vejiga, lo que limita su utilidad en este sentido (cap. 111). La ecografía sí que sirve para detectar trastornos vasculares, y las técnicas Doppler permiten analizar los índices de resistencia de los vasos renales. Estos índices de resistencia son esenciales para poder atribuir la disfunción renal a las anomalías vasculares detectadas (cap. 110). Un alto índice de resistencia supone la presencia de enfermedad parenquimatosa con cicatrización e implica que no es probable que una intervención directa sobre la propia enfermedad vascular sirva para mejorar el funcionamiento renal.

La técnica de elección para la detección de cálculos renales (cap. 111) es la TC, existiendo protocolos de estudio de riñones, uréteres y vejiga mediante los que es posible detectar cualquier tipo de cálculo, los cálculos no obstructivos y los que se encuentran alojados en los uréteres (fig. 100-15). Las masas renales son evaluables con TC con contraste o mediante ecografía renal. La angiografía por TC con contraste yodado sirve para detectar posibles estenosis de las arterias renales (cap. 110) con una exactitud comparable a la de la angiografía mediante RM.

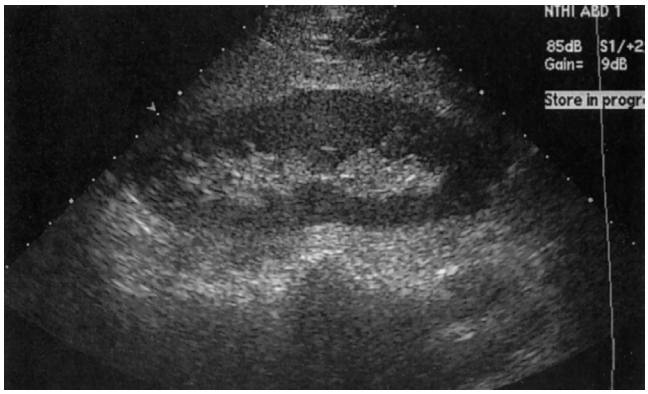

FIGURA 100-14. Hallazgos normales en la ecografía renal sagital. La corteza es hipoecógena en comparación con la grasa ecógena que contiene el seno renal. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology.* London: Mosby; 2000.)

SÍNDROMES GLOMERULARES: NEFRÓTICO Y NEFRÍTICO

El síndrome nefrótico (cap. 107) se caracteriza por la presencia de proteinuria superior a 3,5 g/día/1,73 m^2, que va acompañada de edema, hipertensión e hiperlipidemia. Otras consecuencias son una predisposición a las infecciones e hipercoagulabilidad. En general, las enfermedades asociadas al síndrome nefrótico no provocan insuficiencia renal aguda, si bien la enfermedad con cambios mínimos, la nefropatía asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la trombosis venosa renal bilateral (cap. 110) sí pueden producirla. Las causas del síndrome nefrótico idiopático primario son, en orden descendente de prevalencia, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, la nefropatía membranosa, la enfermedad con cambios mínimos y la glomerulonefritis membranoproliferativa. La nefropatía membranosa se ha asociado con la presencia de anticuerpos frente a receptores de fosfolipasa A_2 de tipo M. Entre las causas secundarias del síndrome nefrótico se encuentran la nefropatía diabética (cap. 109), la amiloidosis (cap. 174) y la nefritis lúpica membranosa (caps. 107 y 245).

El síndrome nefrítico agudo es una presentación poco frecuente, pero espectacular, de la glomerulonefritis aguda (cap. 107). La característica más destacable del síndrome nefrítico es la presencia de eritrocitos dismórficos y cilindros hemáticos, aunque su ausencia no basta para descartar el síndrome. El síndrome nefrítico agudo puede ser causado por cualquiera de las glomerulonefropatías de progresión rápida con vasculitis asociada a ANCA (granulomatosis con polivasculitis, polivasculitis microscópica y granulomatosis eosinofílica con polivasculitis), glomerulonefritis por anticuerpos frente a la membrana basal glomerular (anti-MBG) y glomerulonefritis causada por complejos inmunitarios (incluidos lupus eritematoso sistémico, crioglobulinemia, glomerulonefritis postinfecciosa, endocarditis, nefropatía por IgA y vasculitis por IgA). La rápida evolución de la disfunción renal suele requerir una evaluación urgente del paciente, habitualmente en un entorno hospitalario.

DIAGNÓSTICO

Pruebas de laboratorio

Una proteinuria (en forma de albuminuria) superior a 3,5 g/24 h es generalmente indicativa de enfermedad glomerular (cap. 107). No obstante, cantidades menores

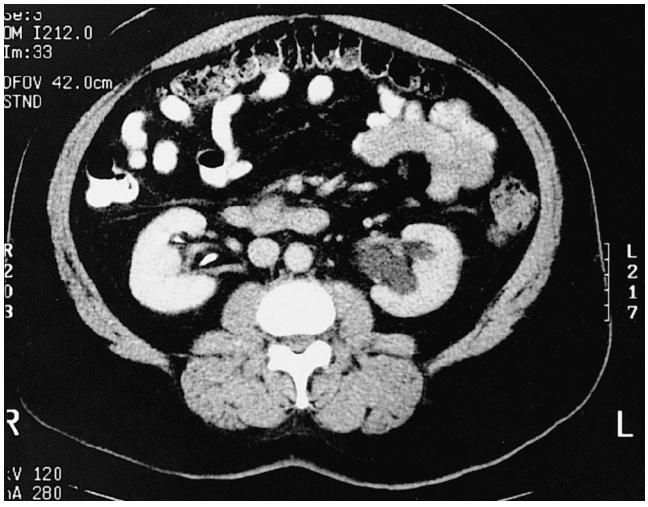

FIGURA 100-15. Excreción retardada en el riñón izquierdo debido a un cálculo distal. En la tomografía computarizada con contraste se aprecia la dilatación de la pelvis renal izquierda. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology.* London: Mosby; 2000.)

no bastan para excluirla, y la electroforesis puede resultar muy útil para determinar qué proteínas se están excretando (cap. 173). En determinadas ocasiones se observa proteinuria por desbordamiento de proteínas de bajo peso molecular, como las cadenas ligeras características de la proteinuria de Bence Jones, con concentraciones excretadas de más de 3,5 g/día, pero en ausencia de cualquier manifestación o implicación del síndrome nefrótico; el estudio electroforético de las proteínas excretadas en orina es muy útil para diferenciar estas entidades. La presencia de proteína de Bence Jones también se puede poner de manifiesto comparando los cocientes microalbúmina/creatinina y proteínas/creatinina, debido a la ausencia de albuminuria en presencia de una importante proteinuria. La recogida de orina se debe llevar a cabo descartando la primera micción de la mañana y recolectando a continuación toda la orina emitida durante ese día, a la que se añadirá la correspondiente a la primera micción del día siguiente.

La recogida de una muestra de orina de 24 h para determinar la excreción de proteínas es incómoda para el paciente y da lugar muchas veces a resultados inexactos. Por ello es interesante determinar las concentraciones de proteínas y creatinina en una muestra aislada de orina, lo que nos permite estimar la cantidad total de proteína excretada. Un cociente proteína/creatinina de 3 corresponde a una excreción de proteínas de aproximadamente 3 g/24 h. Utilizando este sistema, la máxima exactitud se obtiene analizando la primera orina de la mañana; por el contrario, la exactitud puede ser inadecuada en pacientes con proteinuria ortostática.

La evaluación de la función renal en presencia de proteinuria, especialmente cuando se sospecha la existencia de enfermedad glomerular, debe llevarse a cabo de forma escalonada desde la evaluación serológica no invasiva hasta llegar a una prueba que confirme definitivamente el diagnóstico, como por ejemplo una biopsia renal. En algunas ocasiones es preciso establecer rápidamente un diagnóstico, por lo que la biopsia renal puede ser llevada a cabo de forma precoz.

Serología

El título de *anticuerpos antinucleares* (ANA) puede ser útil en el estudio de las enfermedades glomerulares, ya sea en su forma nefrótica o nefrítica. Un título de ANA elevado (p. ej., 1:320) puede ser muy específico para el diagnóstico de nefritis lúpica (cap. 245), especialmente si va acompañado de anticuerpos frente a ADN de cadena doble o frente al antígeno Smith; en estos casos suele ser precisa la biopsia renal. Los títulos más bajos (p. ej., 1:80 o 1:40) son inespecíficos.

El título de *factor reumatoide* suele encontrarse elevado en pacientes con artritis reumatoide (cap. 243), pero la vasculitis no es frecuente y, cuando aparece, lo hace muy tarde. Se puede detectar factor reumatoide en algunas formas de crioglobulinemia (cap. 173); por ejemplo, las IgM y, en ocasiones, las IgG presentes en las crioglobulinemias de tipo II y III poseen actividad tipo factor reumatoide. El factor reumatoide también es un hallazgo inespecífico en la endocarditis bacteriana (cap. 61) y en la vasculitis sistémica (cap. 249).

La concentración de los componentes C3 y C4 del *complemento* y la dosis hemolítica al 50% del complemento (CH_{50}) se suelen determinar ante la sospecha de glomerulonefritis de evolución rápida (cap. 107). Las concentraciones del complemento suelen ser bajas en el lupus eritematoso sistémico activo (cap. 245), la glomerulonefritis postestreptocócica (cap. 107), la endocarditis (cap. 61), la glomerulonefritis membranoproliferativa, la crioglobulinemia (cap. 173), la nefritis por derivación con infección de una derivación ventriculoauricular y la glomerulonefritis asociada a abscesos viscerales. Una concentración especialmente baja de C4 en relación con C3 debe despertar la sospecha de crioglobulinemia.

En aproximadamente el 50% de los casos de nefropatía por IgA (cap. 107) y de vasculitis por IgA (cap. 107) se detectan concentraciones elevadas de IgA policlonal mediante *inmunoelectroforesis en suero.* Las elevaciones de las IgG policlonales se producen en diversas enfermedades sistémicas y constituyen un hallazgo inespecífico. La presencia de proteína monoclonal en suero debe hacer pensar en enfermedades asociadas a gammapatías monoclonales (cap. 173). En el diagnóstico diferencial se deben considerar la gammapatía monoclonal de significado incierto, el mieloma renal, los linfomas (cap. 171), la amiloidosis (cap. 174), la enfermedad por depósito de cadenas ligeras, la enfermedad por depósito de cadenas pesadas, la glomerulonefritis inmunotactoide y la crioglobulinemia. Estos trastornos, con la excepción de la gammapatía monoclonal de significado incierto, se han denominado colectivamente gammapatía monoclonal de significado renal cuando afectan al riñón. La concentración de proteína monoclonal es mayor en casos de mieloma múltiple, pero incluso pequeñas cantidades de proteínas de Bence Jones en suero pueden tener importancia clínica.

Si se sospecha la existencia de mieloma, siempre se debe llevar a cabo una *inmunoelectroforesis en orina.* Como en una proporción importante de los mielomas múltiples no se excretan cadenas pesadas en orina, y las cadenas ligeras en pequeñas cantidades pueden ser difícilmente detectables mediante inmunoelectroforesis en suero, se debe llevar a cabo una inmunoelectroforesis urinaria en busca de proteína de Bence Jones. En el mieloma de cadenas ligeras, los pacientes pueden presentar proteinuria de Bence Jones incluso en ausencia de un componente M en la inmunoelectroforesis sérica. La proteinuria de Bence Jones puede aparecer en el mieloma renal, la amiloidosis, la enfermedad por depósito de cadenas ligeras, el linfoma y, ocasionalmente, en la gammapatía monoclonal de significado incierto. No obstante, algunos pacientes con amiloidosis sistémica AL (por cadenas ligeras) presentan una inmunoelectroforesis sérica normal y ausencia de proteinuria de Bence Jones (cap. 173). La utilización de pruebas más sensibles para la detección de cadenas ligeras libres en suero y para la determinación del cociente entre cadenas ligeras κ y λ aumenta a su vez la sensibilidad de la detección de gammapatías monoclonales.

Las pruebas para la detección de *anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos* (ANCA) han permitido detectar con mayor precocidad y certeza las causas vasculíticas de la glomerulonefritis de progresión rápida (cap. 249), especialmente de la granulomatosis con polivasculitis, la polivasculitis microscópica y la granulomatosis eosinofílica con polivasculitis, cuando su presencia se confirma mediante enzimoinmunoanálisis. Los anticuerpos pueden dar lugar a dos patrones de tinción diferentes: la tinción perinuclear (p-ANCA) y la tinción citoplásmica (c-ANCA). De hecho, ambos antígenos presentan una distribución citoplásmica, no siendo la tinción perinuclear, sino un artefacto debido al método de fijación. En la mayoría de los casos el antígeno de los p-ANCA es la mieloperoxidasa (MPO), mientras que el antígeno para los c-ANCA es la proteinasa 3 (PR3). Los anticuerpos frente a la MPO se asocian a polivasculitis microscópica, glomerulonefritis semilunar idiopática y síndrome de Churg-Strauss (granulomatosis eosinofílica con polivasculitis; cap. 249). Los anticuerpos frente a PR3 suelen aparecer en la enfermedad clásica de granulomatosis con polivasculitis (antiguamente denominada granulomatosis de Wegener; cap. 249).

Los anticuerpos *antimembrana basal glomerular* (anti-MBG) son autoanticuerpos frente al antígeno de Goodpasture (cap. 107), que se encuentra situado en un dominio de la cadena α del colágeno de tipo 4. El síndrome de Goodpasture se puede diagnosticar con precocidad y exactitud mediante inmunofluorescencia, confirmándose a continuación el diagnóstico mediante *Western blot.* La tinción para anticuerpos frente a la MBG también puede ser positiva en presencia de ANCA. Se cree que en estos casos la formación de anticuerpos frente a la MBG es un proceso secundario a la exposición al antígeno de Goodpasture como consecuencia de las lesiones glomerulares.

Las *crioglobulinas* (cap. 173) son inmunoglobulinas termolábiles. En la crioglobulinemia de tipo I son de un único tipo monoclonal. Sin embargo, en las crioglobulinemias de tipos II y III entre la mezcla de inmunoglobulinas se encuentra una que presenta actividad de tipo factor reumatoide frente a IgG. Las crioglobulinas de tipos I y II originan trastornos clínicos con más frecuencia, sobre todo si los títulos son elevados. La crioglobulinemia de tipo III suele tener menor importancia clínica. La crioglobulinemia de tipo I se observa en la macroglobulinemia de Waldenström y en el mieloma múltiple (cap. 173); la de tipo II, en la infección por el virus de la hepatitis C (caps. 134 y 135), el síndrome de Sjögren (cap. 247), linfomas (caps. 171 y 172) y el lupus eritematoso sistémico (cap. 245); y la de tipo III, en la hepatitis C (caps. 134 y 135), las infecciones crónicas y los estados inflamatorios. Cuando la crioglobulinemia va asociada a hepatitis C, el ARN del virus de la hepatitis C (VHC) se concentra en el crioprecipitado como antígeno; el diagnóstico se puede establecer mediante la determinación del ARN en el crioprecipitado a 37 °C.

La nefropatía membranosa se asocia a la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes con antígeno de superficie de la hepatitis B detectable (cap. 135). La panarteritis nudosa clásica (cap. 249) se asocia ocasionalmente a la infección crónica por el VHB, generalmente con presencia de antígeno de superficie y antígeno e de hepatitis B. También se han detectado autoanticuerpos frente a los receptores de fosfolipasa A_2 de tipo M aproximadamente en el 70% de los casos de nefropatía membranosa idiopática y que tienen valor diagnóstico. En otro 5-10% de los casos se han detectado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

anticuerpos contra la proteína trombospondina 7A que contiene el dominio de tipo 1 (THSD7A).

La seropositividad frente a la hepatitis C se ha asociado a diversas enfermedades renales, como crioglobulinemia, glomerulonefritis membranoproliferativa y nefropatía membranosa. Para su evaluación se pueden llevar a cabo determinaciones de anticuerpos y de ARN del VHC. En algunas ocasiones es preciso llevar a cabo la detección de ARN del VHC en el crioprecipitado a 37 °C.

La nefropatía asociada al VIH (cap. 107) está relacionada con el síndrome nefrótico y la insuficiencia renal aguda. En presencia de estos síndromes, la serología frente al VIH y la determinación de la carga viral son pruebas que deben llevarse a cabo cuando el entorno clínico lo haga aconsejable.

La infección estreptocócica se puede confirmar como causante de glomerulonefritis postestreptocócica (cap. 107) mediante la determinación de anticuerpos frente a la ADNasa o la estreptolisina O. La infección reciente se puede confirmar mediante la titulación de muestras obtenidas durante la fase aguda y durante la convalecencia.

La velocidad de sedimentación globular (VSG) es una prueba bastante inespecífica para la evaluación de los trastornos renales. No obstante, una VSG elevada suele ser señal de vasculitis sistémica (cap. 249), mieloma múltiple (cap. 173) o cáncer como la causa subyacente. Sin embargo, la VSG también suele ser alta en el síndrome nefrótico (cap. 107), nefropatía diabética incluida (cap. 109).

Biopsia renal

No existen directrices definidas acerca de cuándo está indicada una biopsia renal. La mayoría de los nefrólogos la suele llevar a cabo en casos de adultos con síndrome nefrótico idiopático y de niños con síndrome nefrótico dependiente de esteroides o resistente a estos. Además, otra indicación muy clara para la biopsia es la insuficiencia renal aguda sin causa evidente. Es destacable que los pacientes que desarrollan trastornos renales en el entorno hospitalario rara vez son candidatos para la biopsia. Otros hallazgos clínicos anormales, como la hematuria macroscópica o microscópica, o la proteinuria subnefrótica, muchas veces, aunque no siempre, conducen a la realización de una biopsia. La biopsia renal se suele llevar a cabo por vía percutánea con guía por ecografía o TC en tiempo real. Entre un 1 y un 2% de los pacientes sin coagulopatía subyacente desarrolla hemorragias que requieren transfusión. El abordaje transyugular se puede utilizar en pacientes con alto riesgo de hemorragia.

Pruebas genéticas

Los factores hereditarios desempeñan un papel importante en la enfermedad renal y el 25-30% de los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen antecedentes familiares de nefropatía. Las pruebas genéticas pueden establecer un diagnóstico genético casi en el 10% de los pacientes con insuficiencia renal crónica y resultan útiles incluso en pacientes que se hayan sometido a una biopsia renal.[16,17] El rendimiento diagnóstico es mayor en los pacientes que presenten un inicio más temprano de la enfermedad, antecedentes familiares de nefropatía o características sindrómicas multiorgánicas. Este valor diagnóstico es máximo en personas con trastornos renales quísticos (20-50%) y en las que presenten síndrome nefrótico (5-25%), si bien la secuenciación del exoma alcanza también un rendimiento diagnóstico del 20% aproximadamente en pacientes con enfermedad renal crónica de causa desconocida, lo que permite detectar numerosas afecciones raras de todos los tipos clínicos de nefropatías (e-fig. 100-1).[18]

ENFERMEDADES TUBULOINTERSTICIALES

La presentación de las enfermedades tubulointersticiales (cap. 108) varía entre un trastorno renal agudo y una disfunción renal crónica, que se manifiesta inicialmente como insuficiencia renal leve y asintomática (tabla 100-4). Muchas veces el sedimento urinario contiene cantidades pequeñas o moderadas de proteínas, generalmente menos de 1 g/día, así como leucocitos, eritrocitos, células tubulares y cilindros leucocíticos. Los cilindros hemáticos son poco frecuentes en la nefritis intersticial aguda, siendo más característicos de la enfermedad glomerular.

VASCULITIS Y ENFERMEDADES VASCULARES RENALES

Las enfermedades vasculares del riñón se pueden dividir entre la obstrucción de grandes vasos y la de vasos medianos o pequeños (cap. 110). Las enfermedades vasculares renales son causa frecuente de hipertensión, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal. Aproximadamente el 90% de las estenosis arteriales renales son de origen ateroesclerótico, estando causado casi todo el 10% restante por la displasia fibromuscular, que es especialmente frecuente en mujeres de entre 20 y 50 años. Entre las enfermedades de los vasos arteriales de tamaño medio se encuentran la panarteritis nudosa, que se observa en pacientes con hepatitis B (caps. 134 y 135), infección por VIH (cap. 107) o, más raramente, hepatitis C (caps. 134 y 135). Los síntomas consisten en dolor abdominal, hipertensión e insuficiencia renal leve, muchas veces con un sedimento normal; entre los hallazgos diagnósticos se encuentran los microaneurismas en las bifurcaciones de las arterias de tamaño medio. Otras enfermedades que afectan a los vasos pequeños son las enfermedades ateroembólicas (cap. 110), que pueden aparecer tras la ejecución de procedimientos arteriográficos o quirúrgicos o, en raras ocasiones, espontáneamente. Este síndrome afecta típicamente a los riñones, al tracto gastrointestinal y a las extremidades inferiores, aunque cuando se ve implicado el cayado aórtico también puede afectar al sistema nervioso central.

TABLA 100-4 PRINCIPALES CAUSAS DE ENFERMEDAD TUBULOINTERSTICIAL

Necrosis tubular aguda isquémica y tóxica
Nefritis intersticial alérgica
Nefritis intersticial secundaria a una enfermedad vascular del colágeno relacionada con complejos inmunitarios, como la enfermedad de Sjögren o el lupus eritematoso sistémico
Enfermedades granulomatosas: sarcoidosis, nefritis tubulointersticial con uveítis
Nefritis intersticial relacionada con IgG4
Lesiones tubulares relacionadas con pigmentos: mioglobinuria, hemoglobinuria
Hipercalcemia con nefrocalcinosis
Obstrucción tubular: fármacos como el indinavir, ácido úrico en el síndrome de lisis tumoral
Mieloma renal o nefropatía con cilindros
Nefritis intersticial relacionada con infecciones: *Legionella* spp., *Leptospira* spp.
Enfermedades infiltrantes, como el linfoma

Ig, inmunoglobulina.

Entre las microangiopatías trombóticas se encuentran el síndrome urémico hemolítico y la púrpura trombocitopénica trombótica (cap. 158). Esta última va asociada a un inhibidor adquirido de una proteasa que escinde multímeros del factor de von Willebrand de elevado peso molecular o al déficit congénito de dicha proteasa. El síndrome urémico hemolítico es debido a lesiones endoteliales. En el síndrome urémico hemolítico con diarrea (o típico), estas lesiones endoteliales son causadas por la toxina Shiga, que producen las cepas de *Escherichia coli* O157:H7 infectantes. En el síndrome urémico hemolítico sin diarrea (atípico), el origen de las lesiones endoteliales es una regulación anómala de la vía alternativa del complemento. El síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos (cap. 67) puede originar trombosis y estenosis de los grandes vasos, así como microangiopatía trombótica con proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal. Si no se tratan adecuadamente, las crisis renales de la esclerodermia, una manifestación de la esclerosis sistémica (cap. 246), suelen conducir a una progresión inexorable hacia la insuficiencia renal terminal.

Las vasculitis sistémicas se pueden manifestar de diversas maneras, entre las que se encuentran manifestaciones cutáneas como exantema petequial, púrpura, gangrena digital y hemorragias en astilla. En la granulomatosis con polivasculitis (cap. 249) se producen otitis, sinusitis, epistaxis, hemoptisis y úlceras del tabique nasal. Una manifestación catastrófica del síndrome de Goodpasture (cap. 107), de la enfermedad por anticuerpos frente a la MBG o de las vasculitis asociadas a ANCA (cap. 249) es la hemorragia pulmonar. La vasculitis por IgA y la panarteritis nudosa clásica (cap. 249) pueden cursar con dolor e hinchazón abdominal y hemorragias gastrointestinales. Las vasculitis pueden dar lugar a síntomas neurológicos, como polivasculitis microscópica (cap. 249) y crioglobulinemia (cap. 173).

DIAGNÓSTICO

Evaluación radiológica

La resonancia magnética (RM) con angiografía mediante RM (fig. 100-16) es una prueba muy sensible para la detección de enfermedad vascular renal ateroesclerótica (cap. 110), pero tiende a sobrevalorar el grado de estenosis. Sin embargo, su exactitud para la detección de la displasia fibromuscular no se conoce tan bien. La RM también sirve para el estudio de masas renales. No es precisa la utilización de medios de contraste yodados para la RM, pero sí que se utilizan medios de contraste con gadolinio para estudios vasculares relacionados con el síndrome de fibrosis sistémica nefrógena en pacientes con insuficiencia renal avanzada (cap. 246).

La arteriografía renal es la técnica de elección para la evaluación de la estenosis arterial renal (cap. 110), y también se utiliza para el estudio de las malformaciones arteriovenosas, la panarteritis nudosa y otras lesiones vasculares de los riñones. Esta técnica invasiva requiere administrar medio de contraste yodado, por lo que acarrea un cierto riesgo de ateroembolia (cap. 110). En el curso de la angiografía se pueden llevar a cabo técnicas de angioplastia terapéutica e implantación de endoprótesis.

NECROSIS PAPILAR

La necrosis aguda de las papilas renales se asocia a anemia drepanocítica (cap. 149), nefropatía por analgésicos (cap. 108), nefropatía diabética (cap. 109) y pielonefritis obstructiva (cap. 263). En la drepanocitosis (cap. 149) el entorno hipóxico e hipertónico de la médula interna promueve la formación de drepanocitos, y su formación crónica en los vasos rectos origina isquemia medular. El consumo masivo y prolongado de analgésicos, particularmente de la combinación de ácido acetilsalicílico, cafeína y paracetamol, está relacionado con la nefritis intersticial crónica y con predisposición a la necrosis papilar (cap. 108); se cree que la isquemia medular es debida a la inhibición por parte del ácido

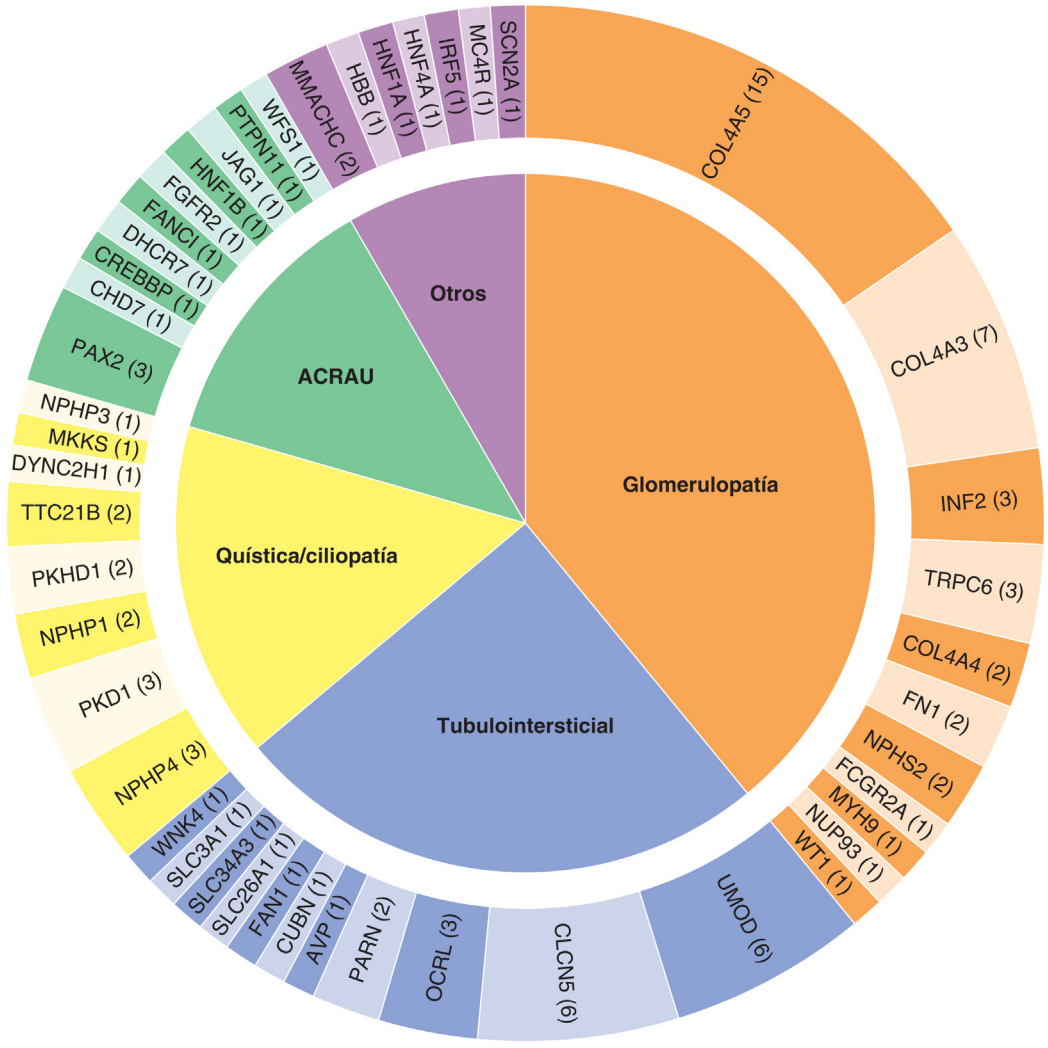

E-FIGURA 100-1. Diagnósticos en personas con nefropatía de origen desconocido. Una revisión de seis estudios pangenómicos identificó 47 etiologías genéticas distintas correspondientes a las categorías enumeradas en el disco interior. Los genes identificados se representan en el anillo exterior, con el número de pacientes afectados entre paréntesis. ACRAU, anomalías congénitas de los riñones y el aparato urinario. (Tomado de Hays T, Groopman EE, Gharavi AG. Genetic testing for kidney disease of unknown etiology. *Kidney Int*. 2020;98:590-600.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Delgado C, Baweja M, Crews DC, et al. A unifying approach for GFR estimation: recommendations of the NKF-ASN task force on reassessing the inclusion of race in diagnosing kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2022;79:268-88 e1.
2. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. New creatinine- and cystatin c-based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med*. 2021;385:1737-49.
3. Pottel H, Björk J, Rule AD, et al. Cystatin C-based equation to estimate GFR without the inclusion of race and sex. *N Engl J Med*. 2023;388:333-43.
4. Shafi T, Zhu X, Lirette ST, et al. Quantifying individual-level inaccuracy in glomerular filtration rate estimation: a cross-sectional study. *Ann Intern Med*. 2022;175:1073-82.
5. Hsu CY, Yang W, Parikh RV, et al. Race, genetic ancestry, and estimating kidney function in CKD. *N Engl J Med*. 2021;385:1750-60.
6. Benzing T, Salant D. Insights into glomerular filtration and albuminuria. *N Engl J Med*. 2021;384:1437-46.
7. Hsu CY, Chinchilli VM, Coca S, et al. Post-acute kidney injury proteinuria and subsequent kidney disease progression: the assessment, serial evaluation, and subsequent sequelae in acute kidney injury (ASSESS-AKI) study. *JAMA Intern Med*. 2020;180:402-10.
8. Chambliss AB, Mason HM, Van TT. Correlation of chemical urinalysis to microscopic urinalysis and urine culture: implications for reflex urinalysis workflows. *J Appl Lab Med*. 2020;5:724-31.
9. Andersen ES, Østergaard C, Röttger R, et al. POCT urine dipstick versus central laboratory analyses: diagnostic performance and logistics in the medical emergency department. *Clin Biochem*. 2023;111:17-25.
10. Cavanaugh C, Perazella MA. Urine sediment examination in the diagnosis and management of kidney disease: core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;73:258-72.
11. Ingelfinger JR. Hematuria in adults. *N Engl J Med*. 2021;385:153-63.
12. Judge C, Cifu AS, Faris S. Management of patients with microhematuria. *JAMA*. 2021;326:563-4.
13. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, et al. Clinical Practice Guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2019;68:e83-e110.
14. Luu T, Albarillo FS. Asymptomatic bacteriuria: prevalence, diagnosis, management, and current antimicrobial stewardship implementations. *Am J Med*. 2022;135:e236-44.
15. Gulati M, Cheng J, Loo JT, et al. Pictorial review: renal ultrasound. *Clin Imaging*. 2018;51:133-54.
16. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, et al. Diagnostic utility of exome sequencing for kidney disease. *N Engl J Med*. 2019;380:142-51.
17. KDIGO Conference Participants. Genetics in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2022;101:1126-41.
18. Hays T, Groopman EE, Gharavi AG. Genetic testing for kidney disease of unknown etiology. *Kidney Int*. 2020;98:590-600.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

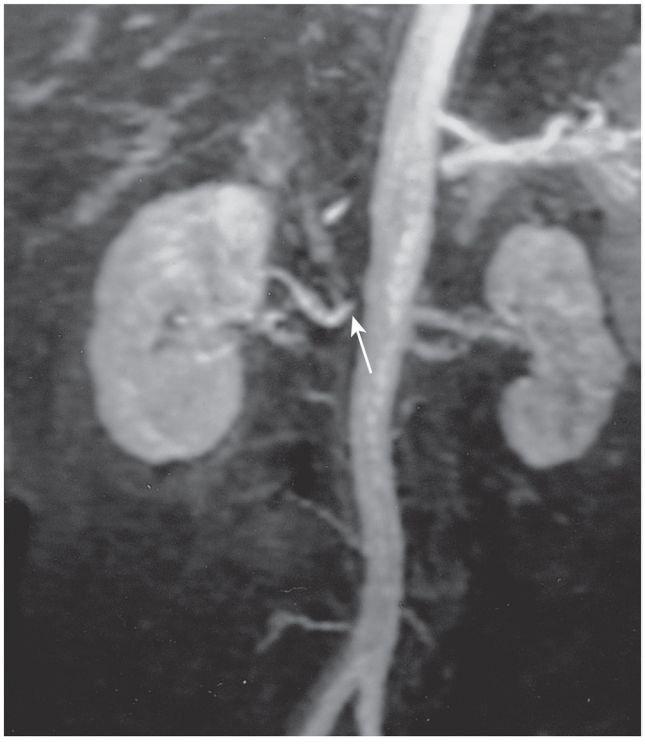

FIGURA 100-16. Angiografía por resonancia magnética. La imagen frontal tridimensional muestra estenosis en la arteria renal derecha *(flecha)*. (Tomado de Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology.* London: Mosby; 2000.)

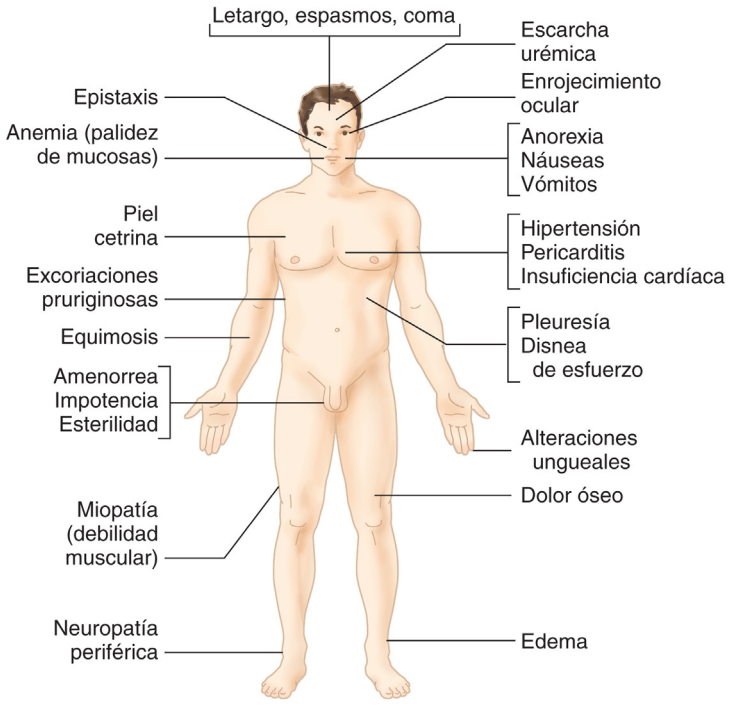

FIGURA 100-17. Síntomas y signos habituales de la insuficiencia renal crónica. (Reproducido a partir de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine.* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

acetilsalicílico de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras, mientras que se cree que los metabolitos de la fenacetina son directamente tóxicos. De la misma forma, parece que en la nefropatía diabética existen problemas de perfusión medular (cap. 109) y de pielonefritis obstructiva (cap. 114).

Las manifestaciones clínicas de la necrosis papilar pueden incluir dolor de costado y hematuria. Si las papilas se desprenden, la obstrucción se puede producir en la pelvis renal o el uréter del riñón afectado, y el dolor se puede desplazar desde el costado hacia la ingle. El desprendimiento papilar puede desencadenar una insuficiencia renal franca cuando existen anomalías del funcionamiento del riñón contralateral o si la obstrucción se produce a nivel de la vejiga o la uretra.

Clásicamente, la necrosis papilar se diagnostica mediante un pielograma intravenoso en el que se ponen de manifiesto los defectos del cáliz tras el desprendimiento papilar, pero en el caso de lesiones avanzadas se pueden conseguir resultados igualmente buenos con la TC con contraste. No obstante, si la papila necrosada no llega a desprenderse, el defecto es más sutil. El carcinoma de células de transición (cap. 182) puede aparecer junto con la necrosis papilar o simular esta última. Las posibles obstrucciones se deben despejar, pero por lo demás el tratamiento se limita al alivio del dolor y al mantenimiento de un buen estado de hidratación.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La enfermedad renal crónica se define como la presencia de lesiones renales o de una FG inferior a 60 ml/min/1,73 m^2 durante al menos 3 meses. Las lesiones renales consisten en una serie de anomalías anatomopatológicas o de marcadores bioquímicos renales, como alteraciones de la composición sanguínea o urinaria o imágenes radiológicas anormales. La microalbuminuria se define como la excreción de entre 30 y 300 mg de albúmina en 24 h. La enfermedad renal crónica se clasifica de acuerdo con la causa subyacente, el valor de la FG y el grado de albuminuria (v. fig. 116-2). Se calcula que un 12% de los habitantes de EE. UU. presenta una excreción urinaria de albúmina anormal, siendo mayor la frecuencia cuanto mayor es la edad. La insuficiencia renal se define como una FG inferior a 15 ml/min/1,73 m^2 acompañada de signos y síntomas de uremia o de la necesidad de implantar técnicas de reemplazo renal para tratar las complicaciones derivadas de la baja FG (fig. 100-17). La insuficiencia renal terminal comprende todos aquellos casos que requieren tratamiento mediante diálisis o trasplante, independientemente del valor de la FG.

Los pacientes con enfermedad renal crónica deben ser derivados a un nefrólogo. La atención debe ir dirigida a frenar la progresión de la enfermedad, a optimizar el tratamiento médico y a que la transición hacia los tratamientos de reemplazo renal sea lo más suave que sea posible (cap. 116). Entre los cuidados deben incluirse el control de la presión arterial, la administración de inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina o de bloqueantes de los receptores de angiotensina, si procede, asesoramiento dietético, un control meticuloso de las concentraciones de calcio y fósforo, así como de la de hormona paratiroidea, y el tratamiento de la anemia mediante la administración de eritropoyetina y suplementos de hierro. Cuando se haga necesario, es importante derivar cuanto antes a los pacientes con enfermedad renal crónica para el establecimiento de un punto de acceso para diálisis y para ser evaluados ante un posible trasplante (cap. 117).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

101 ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS RIÑONES

QAIS AL-AWQATI Y JONATHAN BARASCH

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

El riñón regula la composición iónica y el volumen de los líquidos corporales, la excreción de residuos nitrogenados, la eliminación de moléculas exógenas (p. ej., muchos fármacos), la síntesis de varias hormonas (p. ej., eritropoyetina) y el metabolismo de proteínas de bajo peso molecular (p. ej., insulina). Para poder llevar a cabo adecuadamente todas esas funciones, el riñón recibe el 25% del gasto cardíaco. La anatomía macroscópica del riñón es significativa por tener un peso de 150 g aproximadamente y una característica forma de alubia con unas dimensiones aproximadas de 11 × 6 × 2,5 cm. Si se realiza una bisección, se evidencia una estructura macroscópica con una corteza externa y una médula más central que se va estrechando en múltiples papilas que corresponden a los vértices de las llamadas pirámides (fig. 101-1).

El conocimiento de la fisiología renal, sin embargo, requiere que se aprecie la intrincada microestructura que le permite realizar funciones tan complejas. Aunque el riñón es un órgano, la *nefrona* es realmente la unidad de filtración independiente de este órgano. De media, cada riñón humano está compuesto de 1 millón de nefronas esencialmente idénticas. Cada nefrona individual realiza todas las funciones del riñón, y en líneas generales todas las nefronas son independientes unas de otras porque cada una tiene su

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

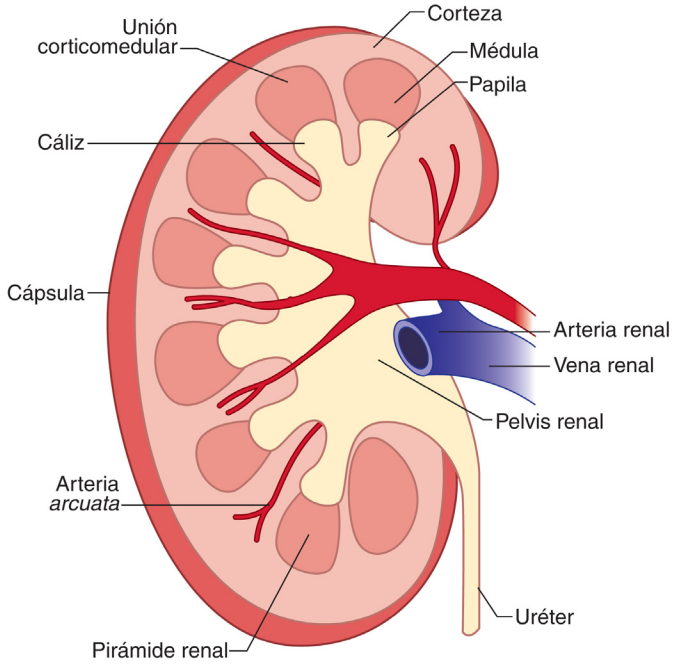

FIGURA 101-1. **Sección sagital del riñón humano que representa la anatomía macroscópica y la organización.**

propia inervación y su propio aporte sanguíneo. La nefrona consta de dos subunidades funcionales, el glomérulo, y los túbulos y conductos (fig. 101-2). El glomérulo comienza a partir de bifurcaciones de la arteriola aferente, que es una rama distal de la correspondiente arteria renal, hasta un ovillo de capilares. Los capilares glomerulares se invaginan en un epitelio con las células epiteliales viscerales adyacentes al capilar y las células epiteliales parietales fuera de este ovillo. El espacio entre las capas de células epiteliales es el espacio urinario.[1] El endotelio fenestrado del capilar glomerular, la membrana basal intermedia y los pedicelos de las células del epitelio visceral, llamadas podocitos, son los componentes de la barrera de filtración glomerular. El balance de presiones hidrostáticas y oncóticas conduce a la expulsión de un filtrado libre de proteínas dentro del espacio urinario a través de esta barrera. El espacio urinario después se prolonga con una serie de túbulos y conductos: el túbulo proximal, la rama delgada del asa de Henle, la rama gruesa del asa de Henle, el túbulo contorneado distal, el conducto colector cortical y el conducto colector medular. El conducto colector papilar se vacía a través de la papila renal en la pelvis renal y después al uréter. Los capilares glomerulares se fusionan para formar la arteriola eferente, un vaso que es sensible a la angiotensina II de un modo exquisito, y esta arteriola después se sigue de los capilares peritubulares (proximales). Este sistema permite la constricción de la arteriola eferente para regular la reabsorción tubular, como se describe más adelante.

La nefrona regula la homeostasis mediante tres acciones. Primera, en el glomérulo, las nefronas producen colectivamente hasta 120 ml/min de ultrafiltrado de la sangre. Segunda, los diferentes segmentos de la nefrona cambian la composición del filtrado por la transferencia de cerca del 99% de sus componentes (p. ej., glucosa, NaCl, agua) desde la luz a la sangre. Tercera, la secreción desde la sangre a la luz de electrólitos adicionales (p. ej., NH_4^+, K^+, HCO_3^-).

Para realizar estas funciones, cada segmento de la nefrona, con la excepción del segmento de conexión y de los conductos colectores, está compuesto de un solo tipo de células epiteliales cuya superficie luminal o apical (orientada hacia la orina) y cuya superficie basolateral (orientada hacia la sangre) expresan de forma diferente varias proteínas y lípidos. Por ejemplo, la membrana apical tiene habitualmente microvellosidades o cilios, mientras que la membrana basolateral no los tiene. La endocitosis y exocitosis polarizadas son, con frecuencia, importantes en la regulación del número de proteínas de transporte en la superficie apical. Además, las células epiteliales están unidas unas a otras por uniones estrechas, que les confieren una característica permeabilidad iónica en la capa epitelial. En gran parte existe transporte transepitelial a través de la célula, pero el transporte también puede producirse a través de las uniones estrechas (la *vía paracelular*). Por ejemplo, el transporte de sodio comienza con la entrada por la superficie luminal bajo un gradiente electroquímico, mientras que su salida en la superficie basolateral es contra gradiente y requiere la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP). La Na^+,K^+-ATPasa está localizada en la superficie basolateral de todo el epitelio, y todo el transporte «activo» que consume energía se acopla directa o indirectamente a ella, con la excepción del transporte de H^+ por la H^+-ATPasa. Cada segmento tiene una diferente composición de canales, transportadores y ATPasas, y cada segmento se regula por diferentes sensores químicos y físicos; así, la «orina final» contiene los componentes que deben ser expulsados para mantener la constancia de la composición corporal.

EL RIÑÓN CONTROLA EL VOLUMEN DEL LÍQUIDO EXTRACELULAR REGULANDO SU CONTENIDO EN SODIO

La filtración de 180 l/día de plasma que contienen 24.000 mEq de sodio se sigue de la reabsorción de más de 99% del sodio filtrado. Para la reabsorción del sodio se utiliza más del 90% del oxígeno consumido por el riñón. La reabsorción de sodio está regulada por receptores de volumen, que se localizan en la arteria carotídea y aumentan el estímulo β-simpático, que estimula la liberación de renina, una aspartato proteasa de las células granulares del aparato yuxtaglomerular que se sitúa próximo a la arteriola aferente que irriga el glomérulo. La renina rompe el angiotensinógeno para producir angiotensina I, que se convierte, localmente, en angiotensina II. La angiotensina II se liga a los receptores de angiotensina y contrae la arteriola eferente, lo que afecta a la hemodinámica glomerular. El incremento en la presión hidrostática dentro de los capilares glomerulares conduce a la formación de un ultrafiltrado del plasma. Como la filtración va progresando, la sangre, más rica en proteínas y por tanto oncóticamente más activa en el capilar glomerular, se opone a la presión hidrostática de este hasta que se consigue una presión de equilibrio antes de alcanzar la arteriola eferente. Consecuentemente, la angiotensina II puede que no cambie la filtración glomerular (FG) de forma marcada, pero puede incrementar la reabsorción tubular al reducir la presión hidrostática y aumentar la presión oncótica en los capilares peritubulares que rodean al túbulo proximal en forma de plexo; de ese modo favorece la reabsorción de agua y solutos como la urea.

A continuación, el filtrado glomerular pasa a los túbulos. El Na^+ atraviesa la célula hacia la membrana apical por cotransportadores, contratransportadores o canales de sodio específicos de cada segmento. La membrana apical del túbulo proximal contiene un intercambiador Na^+/H^+ (NHE3), un transportador de glucosa acoplado al Na^+ y un cotransportador de aminoácidos y fosfato acoplados al Na^+. Posteriormente, el Na^+ se transporta activamente por la Na^+,K^+-ATPasa basolateral dentro del espacio paracelular; de esa manera provoca una hipertonicidad local, que causa ósmosis a través de las uniones estrechas de baja resistencia de los segmentos iniciales del túbulo proximal (e-fig. 101-1).

En la rama ascendente gruesa del asa de Henle, el Na^+ se reabsorbe por el cotransportador Na-K-2Cl. La fuerza conductora de este transportador neutro consigue que el Na^+ y el Cl^- entren en la célula, pero el K^+ se recicla a través de la membrana apical; de ese modo se produce una despolarización del potencial de membrana transepitelial. En el túbulo contorneado distal, el Na^+ se reabsorbe por el cotransportador sensible a las tiacidas, que conduce Na^+ y Cl^- en una estricta estequiometría 1:1. El Na^+ sale como siempre por la Na^+,K^+-ATPasa, pero existe también un intercambiador Na/Ca basolateral. En este corto segmento, la mácula densa ayuda a controlar la FG regulando la liberación de renina a través de la secreción de adenosina y de prostaglandinas.

En las células principales del conducto colector, la aldosterona, que se produce en la zona glomerular de la corteza suprarrenal, es el último regulador crítico del balance de Na^+. La aldosterona aumenta la reabsorción de los últimos 50 a 100 mEq/día del sodio restante que queda en la luz tubular, aumentando el número de canales de sodio (ENaC) abiertos, aumentando la actividad de la Na^+,K^+-ATPasa basolateral.[2]

El péptido natriurético atrial (ANP), que se libera en la aurícula en respuesta a la sobrecarga de volumen, puede contrarrestar numerosas etapas que regulan la reabsorción de sodio. El ANP aumenta la filtración en el glomérulo mediante dilatación de la arteriola aferente; de esa manera aumenta la presión capilar glomerular y disminuye la presión oncótica. Además, el ANP aumenta la excreción de sodio por inhibir la liberación de renina, la producción de aldosterona y la reabsorción tubular de sodio en el conducto colector terminal.

EL RIÑÓN CONTROLA LA OSMOLARIDAD DE LOS LÍQUIDOS CORPORALES REGULANDO EL CONTENIDO DE AGUA

El agua se desplaza libremente por todas las células y compartimentos del organismo a través de canales llamados acuaporinas. La osmolaridad (concentración de agua) está regulada estrictamente para evitar que las células se hinchen o se contraigan en respuesta a los mecanismos que controlan la ingesta (sed) y la excreción de líquidos, por los cuales el riñón puede modificar la osmolaridad urinaria. En la rama ascendente gruesa, el túbulo distal y el conducto colector, hay canales que absorben sodio sin agua para diluir la orina. La reabsorción de NaCl y urea hacen que la médula sea una región con mucha osmolaridad, donde un flujo sanguíneo limitado mantiene el gradiente osmótico. Para concentrar la orina, el agua se reabsorbe del filtrado por este gradiente osmótico a medida que pasa a través de los túbulos colectores corticales y medulares.

La hormona antidiurética (ADH), llamada también *vasopresina*, es un componente crítico en la reabsorción de agua. Cambios de osmolaridad menores del 1% hacen que se contraigan las células de la neurohipófisis y que liberen ADH, mediante la activación de los canales TRPV1. En el riñón, la ADH se liga al receptor de vasopresina de tipo 2

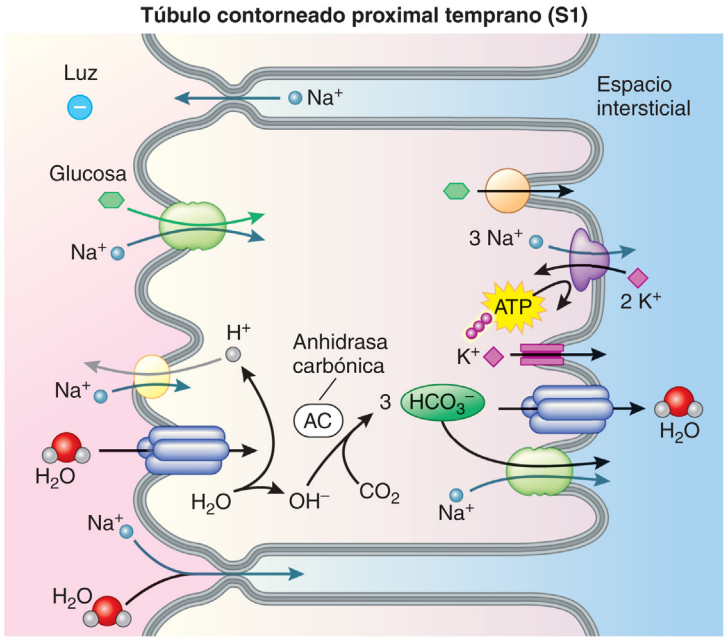

E-FIGURA 101-1. Reabsorción de sodio en la célula tubular proximal. (Figura tomada de Boron W, Boulpaep E. *Medical Physiology,* 3rd Edition. Elsevier; 2016. Tomado de la figura 35-4A.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

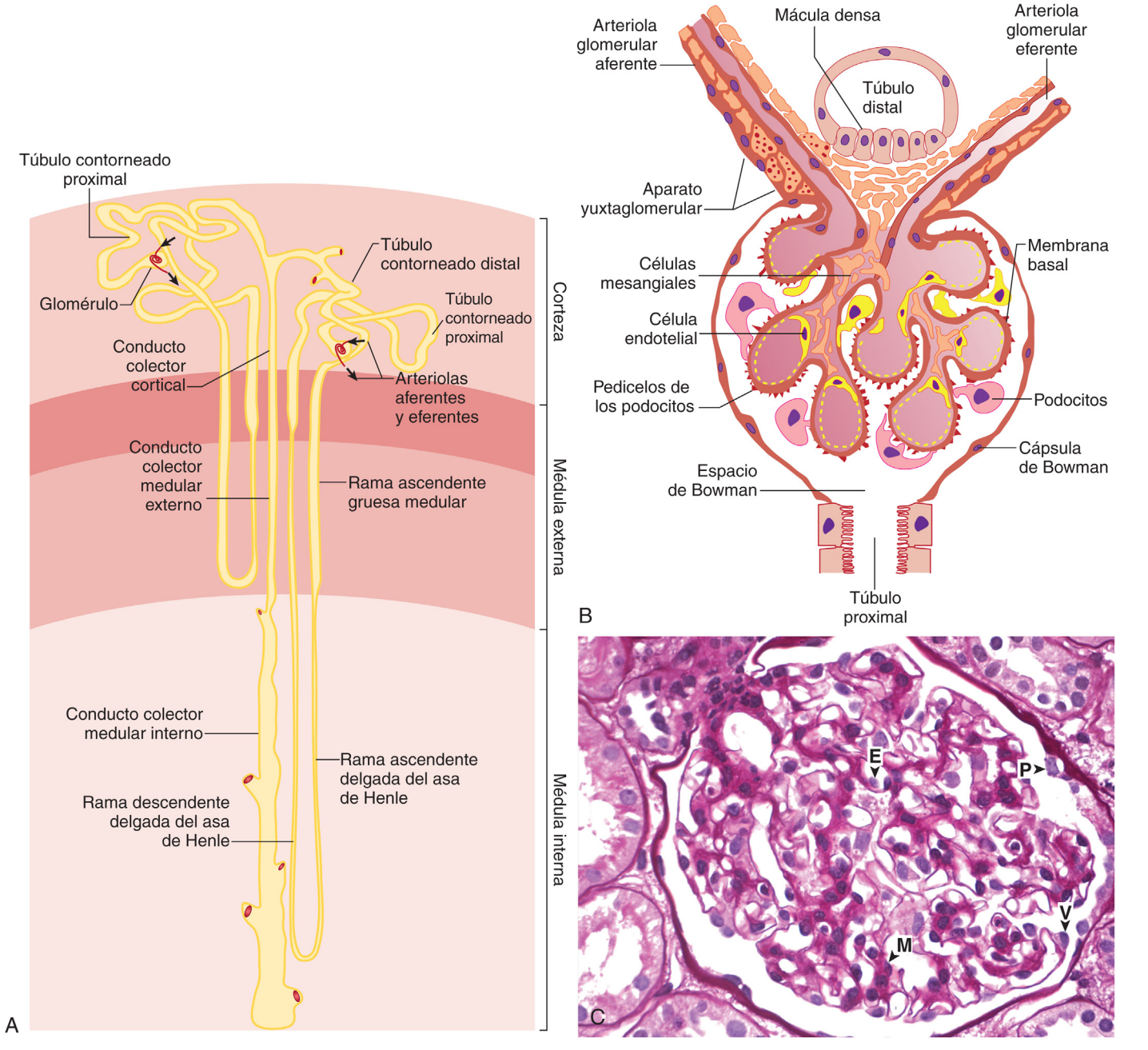

FIGURA 101-2. **Estructura de la nefrona. A.** Componentes de las nefronas corticales y yuxtaglomerulares. **B.** Anatomía del glomérulo. **C.** Microscopia de luz de un glomérulo humano. E, célula endotelial; M, célula mesangial; P, célula epitelial parietal; V, célula epitelial visceral. (**C**, por cortesía del Dr. Glen Markowitz.)

en los túbulos colectores y aumenta la permeabilidad del agua por la inserción reversible de un canal de agua, llamado *acuaporina 2,* en la membrana apical.[3] En las situaciones de privación de agua, la orina diluida generada por la rama ascendente gruesa entra en el segmento del túbulo colector cortical sensible a la vasopresina, donde la mayor parte del agua se absorbe dentro de la corteza para aumentar la osmolaridad del filtrado urinario a 300 mOsm, equivalente a la osmolaridad del plasma. Al recorrer el conducto colector medular, esta orina se concentra y se equilibra con la osmolaridad de la médula (fig. 101-3).[4]

EL RIÑÓN CONTROLA EL pH PLASMÁTICO REGULANDO EL CONTENIDO DE HCO_3^-

La concentración de H^+ libres en los líquidos intracelular y extracelular se mantiene alrededor de 40 nM (pH 7,4) por la excreción diaria de ácido o base en cantidades iguales a las que se generan por la ingesta diaria y por la actividad celular. La oxidación completa de los hidratos de carbono y de las grasas genera aproximadamente de 15 a 20 mol/día del ácido volátil CO_2, y los ácidos no volátiles que se generan por el metabolismo de las dietas ricas en proteínas suponen una cantidad de 60 a 80 mEq/día. El HCO_3^- es el tampón más importante porque se consume por el ácido metabólico, y de ese modo se produce CO_2 que puede ser exhalado y porque puede ser regenerado por el riñón. Las relaciones globales de este sistema tampón se describen en la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$pH = pK_a + \log [HCO_3^-] / \alpha PCO_2$$

donde pK_a es 6,1 y α representa el coeficiente de solubilidad de PCO_2 (que es 0,03). Como todos los tampones corporales (p. ej., el hueso, las proteínas intracelulares) están en equilibrio, los cambios en la concentración de HCO_3^- regulan el pH de los líquidos corporales.

El riñón reabsorbe alrededor de 5.000 mEq del HCO_3^- filtrado cada día. Además de esto, debe reponer el HCO_3^- perdido a consecuencia de la producción de ácidos por el metabolismo oxidativo. El túbulo proximal reabsorbe el HCO_3^- de la luz mediante la secreción de H^+ a través de un intercambiador apical Na^+/H^+, que se estimula directamente por la angiotensina II para secretar H^+ en un intercambio estricto de Na^+ 1:1; de ese modo media tanto en la absorción de Na^+ como en la secreción de H^+. Una H^+-ATPasa también está presente en la membrana apical. El H^+ secretado se titula con HCO_3^- filtrado, y, en una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica, se convierte a CO_2 y agua; de ese modo se permite la reabsorción de CO_2. La secreción de H^+ conduce a un exceso de OH^- en la célula, que se combina con el CO_2 para producir HCO_3^- celular, que sale atravesando la membrana basolateral, a través de un cotransportador Na- HCO_3^- (e-fig. 101-2).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

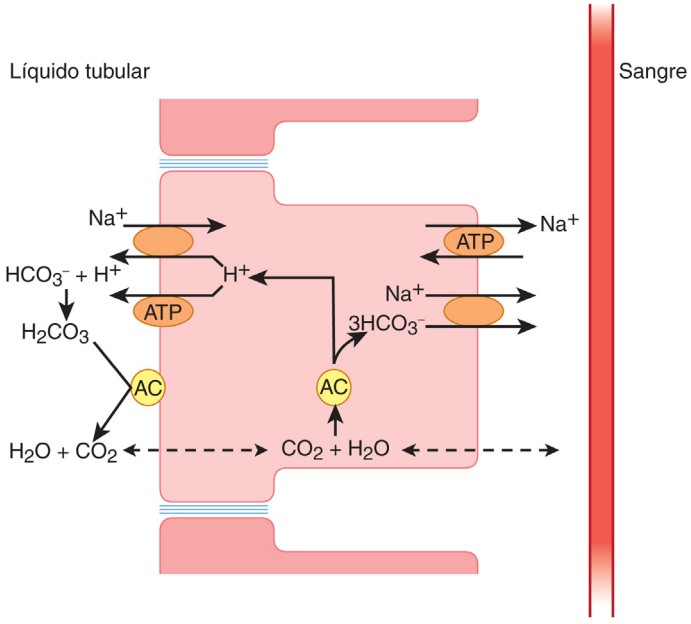

E-FIGURA 101-2. Transporte de iones en el túbulo proximal. AC, anhidrasa carbónica; ATP, trifosfato de adenosina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

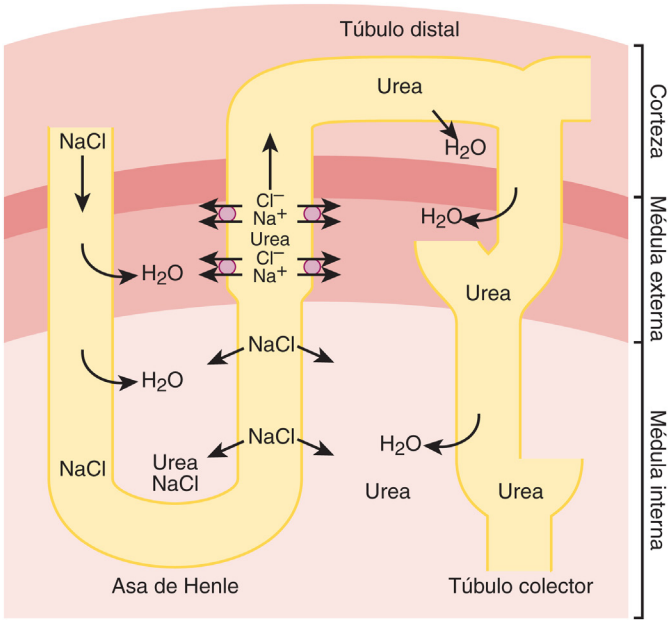

FIGURA 101-3. **Regulación del contenido de agua.**

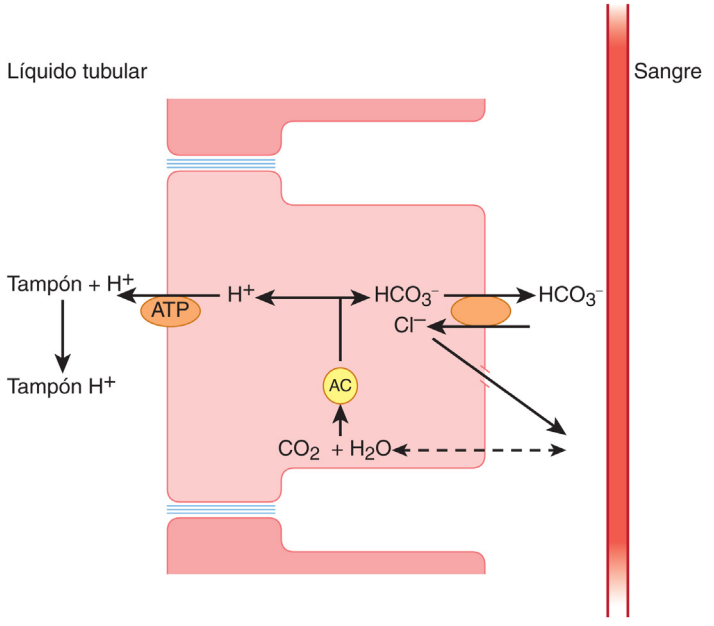

FIGURA 101-4. **Mecanismo de secreción de ácido en el conducto colector.** AC, anhidrasa carbónica; ATP, trifosfato de adenosina.

Dado que el túbulo proximal regula la reabsorción de bicarbonato, el conducto colector debe producir «nuevo» HCO_3^- para reemplazar aquel que se pierde en la titulación de ácidos no volátiles. Los túbulos colectores corticales contienen células intercaladas que median la secreción de H^+ células intercaladas α y células de tipo β que median la secreción de HCO_3^-, mientras que en la médula solo están presentes las células tipo α. En las células intercaladas α, la secreción de H^+ está mediada por la H^+-ATPasa que es desplazada a la membrana apical por la fusión de vesículas apicales estimulada por la PCO_2 del entorno (fig. 101-4).

En una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica II, el exceso de OH^- se carboxila utilizando CO_2 para formar HCO_3^-. Este HCO_3^- es transportado posteriormente a través de la superficie basolateral en intercambio con Cl^- por una variante del intercambiador de aniones de la célula roja que está intercalado de forma salteada (banda 3). Por el contrario, las células β secretan HCO_3^- mediante un intercambiador Cl/ HCO_3^- (pendrina) y una H^+-ATPasa basolateral. Una H^+,K^+-ATPasa en el túbulo colector puede jugar también un papel en la absorción de potasio y quizás en la secreción de H^+.

El túbulo colector es un «epitelio estrecho» que puede mantener gradientes eléctricos y de concentración. La secreción de H^+ reduce el pH del filtrado; el máximo gradiente es de 3 unidades de pH o 180 mV, pero tanto el tamaño del gradiente de pH como su potencial transepitelial de membrana pueden ser modificados para ajustar la secreción H^+. Por ejemplo, la absorción de Na^+ por la célula principal hiperpolariza el epitelio y así controla la secreción de H^+. La aldosterona, además de regular la absorción de Na^+, puede estimular de forma independiente la secreción de H^+; por tanto, es la principal hormona que estimula la secreción ácida en el túbulo colector. Por último, la acidosis metabólica crónica convierte las células intercaladas β en células intercaladas α, por lo que aumenta el número de células secretoras de ácido y disminuye el número de células secretoras de HCO_3^- en este segmento.

El H^+ secretado titula el NH_3 y el HPO_4^{2-} urinarios. El NH_3, que se sintetiza por la conversión de glutamina a α-cetoglutarato, se secreta dentro del túbulo proximal. En el asa de Henle y en los segmentos distales, el ion amonio, con una carga de protón, se transfiere al intersticio, de donde vuelve a entrar en la nefrona como gas de amonio. Una vez en la luz, el gas de amonio se convierte en amonio mediante la captación de un protón. La cantidad de NH_3 generado a partir de la glutamina aumenta por encima de 4 a 5 veces en situación de acidosis metabólica. La secreción neta de ácido es, consecuentemente, el NH_4^+ urinario más los ácidos débiles titulables (como el HPO_4^{2-}) menos el HCO_3^- urinario. Cada uno de estos componentes se regula por el riñón.

EL RIÑÓN REGULA EL POTASIO PLASMÁTICO MEDIANTE LA SECRECIÓN Y EL CONTROL DEL pH EXTRACELULAR

La concentración del potasio plasmático debe estar muy regulada porque el potencial de membrana de la mayoría de las células está regulado por la ratio de potasio intracelular/extracelular. La mayoría del potasio de la dieta se bombea al interior de las células por la Na^+,K^+-ATPasa, pero alrededor del 90% del potasio ingerido eventualmente debe ser excretado en la orina.[5] El K^+ se filtra, pero posteriormente se reabsorbe por el túbulo proximal y el asa de Henle. Después, el K^+ se secreta por el túbulo contorneado distal y por las células principales a través de canales apicales de potasio que se rectifican internamente (ROMK) y canales de gran conductancia para el potasio activados por calcio (BK). El gradiente, con más K^+ en la célula que en la luz, hace que salga K^+ de la célula. La secreción se aumenta por un incremento de la entrada del K^+ en la célula principal como resultado de una elevada concentración extracelular por la acidosis metabólica y por la aldosterona. La aldosterona aumenta la síntesis de la Na^+,K^+-ATPasa e incrementa la probabilidad de que los canales ROMK se abran. La aldosterona también aumenta la reabsorción de Na^+ por los ENaC y de ese modo hiperpolariza el potencial de membrana transepitelial, que aumenta la fuerza conductora para la secreción de potasio. Las cantidades elevadas de flujo urinario aportan un gran volumen de líquido que está esencialmente libre de K^+ y de esa manera se provee un gradiente de concentración. El flujo urinario también activa los sensores mecánicos de los flagelos que conducen a un aumento en el calcio intracelular, que alternativamente activa los canales BK. La reabsorción de potasio no está regulada con la misma amplitud que la retención de sodio, y se requiere una profunda depleción de potasio para que los riñones supriman por completo la excreción de potasio.

EL RIÑÓN REGULA EL PO_4 Y EL CA^{2+} PLASMÁTICOS MEDIANTE LA FUNCIÓN EXCRETORA Y LA SÍNTESIS DE VITAMINA D_3

El nivel de PO_4 regula de forma crítica la concentración de Ca^{2+} sérico. Debido a que sus concentraciones plasmáticas están muy cercanas a su producto de saturación, donde está el punto de cristalización, cualquier aumento significativo en el PO_4 da lugar a la precipitación de $CaPO_4$.

La concentración de PO_4 se regula por la filtración glomerular. Inicialmente, alrededor del 85% se reabsorbe por los cotransportadores NaPi-2a y NaPi-2c en el túbulo proximal. La hormona paratiroidea y el receptor heteromérico FGFR-Klotho, que liga el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), inhiben la expresión de NaPi y de ese modo incrementa la excreción de PO_4. A la inversa, el túbulo proximal fabrica vitamina D_3 (1,25-dihidroxicolecalciferol), al capturar 25-hidroxicolecalciferol ligado a megalina, su proteína de transporte que se ha filtrado en el glomérulo, en el borde en cepillo (e-fig. 101-3), después de que la 1α-hidroxilación se estimule por niveles bajos de Ca^{2+} y de PO_4. La 1,25-vitamina D_3 inhibe la hormona paratiroidea y estimula la reabsorción de PO_4 en el intestino y en el riñón; de ese modo contrarresta a la hormona paratiroidea y a la FGF23-Klotho. No obstante, la señal de Klotho bloquea la síntesis de 1,25-vitamina D_3 y de ese modo se sugiere que Klotho domina el control del PO_4.[6]

El nivel de calcio sérico también se regula por el riñón. Aproximadamente el 60% del calcio sérico se filtra, después de lo cual es absorbido en el túbulo proximal a través de la vía paracelular. La proteína de unión estrecha claudina 2 es fundamental para la selectividad del calcio en este segmento y las mutaciones en la misma conducen a hipercalciuria. El calcio es absorbido también por vía paracelular en el asa ascendente gruesa impulsado por el potencial de membrana positivo que es generado por el cotransportador Na-K-2Cl. Las mutaciones en las proteínas de unión estrecha claudina 14, 16 y 19 se han relacionado con causas monogénicas de hipercalciuria y nefrolitiasis.[7] Por el contrario, el calcio y el sodio se regulan de forma independiente en el túbulo contorneado distal por la hormona paratiroidea y la Klotho, que aumentan la reabsorción. El metabolismo del fosfato y del calcio se regula por el reclamo de sodio, la hormona paratiroidea, el 1,25-dihidroxicolecalciferol y la Klotho en diferentes segmentos de la nefrona.[8]

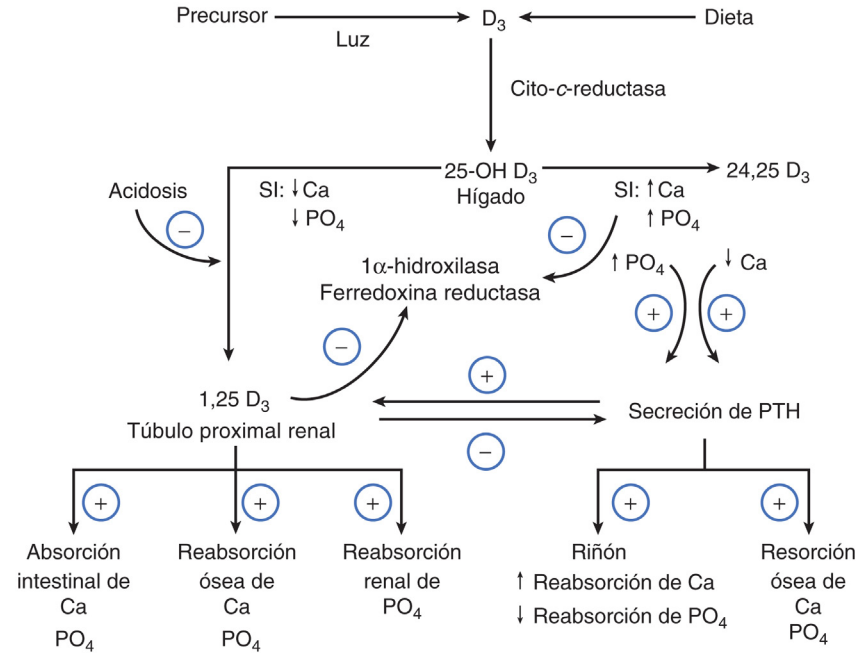

E-FIGURA 101-3. Metabolismo del calcio y del fosfato. PTH, hormona paratiroidea.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Benzing T, Salant D. Insights into glomerular filtration and albuminuria. *N Engl J Med*. 2021;384:1437-46.
2. Kleyman TR, Kashlan OB, Hughey RP. Epithelial Na(+) channel regulation by extracellular and intracellular factors. *Annu Rev Physiol*. 2018;80:263-81.
3. He J, Yang B. Aquaporins in renal diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20:1-16.
4. Adrogué HJ, Tucker BM, Madias NE. Clinical approach to assessing acid-base status: physiological vs Stewart. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2022;29:343-54.
5. Wieërs MLAJ, Mulder J, Rotmans JI, et al. Potassium and the kidney: a reciprocal relationship with clinical relevance. *Pediatr Nephrol*. 2022;37:2245-54.
6. Curry JN, Saurette M, Askari M, et al. Claudin-2 deficiency associates with hypercalciuria in mice and human kidney stone disease. *J Clin Invest*. 2020;130:1948-60.
7. Singh P, Harris PC, Sas DJ, et al. The genetics of kidney stone disease and nephrocalcinosis. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18:224-40.
8. Neyra JA, Hu MC, Moe OW. Klotho in clinical nephrology: diagnostic and therapeutic implications. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;16:162-76.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

102 TRASTORNOS DEL SODIO Y DEL AGUA

QAIS AL-AWQATI Y JAI RADHAKRISHNAN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

EPIDEMIOLOGÍA

Las principales alteraciones del agua y el sodio son la hipovolemia, la hipervolemia, la hiponatremia y la hipernatremia.[1] Hasta el 15-20% de los pacientes hospitalizados pueden desarrollar hiponatremia o hipernatremia. En pacientes ambulatorios, estas alteraciones son más frecuentes en ancianos y en pacientes polimedicados. Los pacientes pueden presentar combinaciones de anomalías en la osmolalidad y el volumen extracelulares (tabla 102-1). La hipovolemia, que puede deberse a deshidratación o hemorragia, puede causar síntomas posturales (cap. 7) o shock (cap. 94). Entre las causas frecuentes de sobrecarga de líquidos se encuentran la insuficiencia cardíaca (caps. 45 y 46), la disfunción renal y la insuficiencia hepática, que suelen provocar edema (v. fig. 39-7).[2]

TRASTORNOS DEL VOLUMEN DEL LÍQUIDO EXTRACELULAR

BIOPATOLOGÍA

Control del volumen del líquido extracelular

La regulación del volumen circulante es uno de los principales mecanismos homeostáticos del cuerpo, y las perturbaciones de esta regulación pueden causar una serie de entidades clínicas con elevada morbilidad y mortalidad. El agua representa aproximadamente el 60% del peso corporal (fig. 102-1). Dos tercios de esta agua son intracelulares, y el resto constituye el líquido extracelular. El riñón regula el volumen extracelular ajustando la cantidad de cloruro de sodio que excreta. Además, la excreción regulada de agua por el riñón mantiene la osmolalidad sérica dentro de unos límites estrechos. El riñón logra este objetivo al equilibrar la excreción de sal con su ingesta, a pesar de que la ingesta diaria de sal es muy variable por factores culturales, sociales y personales.

En estado de equilibrio, la excreción renal de sal es prácticamente igual a la ingesta de sal, ya que otras posibles vías de pérdida de sal del cuerpo (p. ej., glándulas sudoríparas y tubo digestivo) no contribuyen significativamente al mantenimiento del equilibrio salino. Cuando la ingesta dietética de sodio aumenta bruscamente (fig. 102-2), solo alrededor de la mitad del sodio adicional se elimina con la orina durante el primer día.

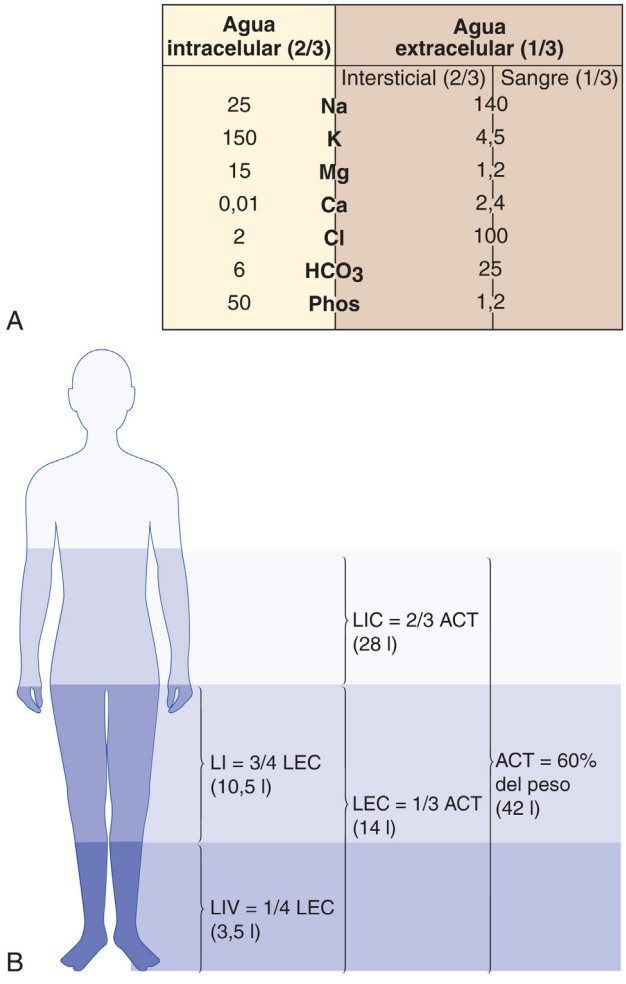

FIGURA 102-1. Composición de los compartimentos de líquidos corporales. Representación esquemática de **(A)** la composición electrolítica de los compartimentos en humanos y **(B)** los compartimentos líquidos corporales. En **A**, las concentraciones de electrólitos se indican en milimoles por litro; las concentraciones intracelulares son los valores típicos obtenidos en el músculo. En **B**, las áreas sombreadas representan el tamaño aproximado de cada compartimento en función del peso corporal. En un individuo de constitución normal, el contenido total de agua corporal es de alrededor del 60% del peso corporal. Dado que la concentración de agua en el tejido adiposo es baja, el cociente entre agua y peso corporal total es menor en las personas obesas. Los volúmenes relativos de cada compartimento se indican en forma de fracciones; entre paréntesis se muestra el volumen absoluto aproximado de cada compartimento (en litros) en un adulto de 70 kg. ACT, agua corporal total; Ca, calcio; Cl, cloruro; HCO_3, bicarbonato; K, potasio; LEC, líquido extracelular; LI, líquido intersticial; LIC, líquido intracelular; LIV, líquido intravascular; Mg, magnesio; Na, sodio; Phos, fosfato. (**B**, tomado de Verbalis JG. Body water osmolality. In: Wilkinson B, Jamison R, eds. *Textbook of Nephrology.* London: Chapman & Hall; 1997: 89-94. Reproducido con autorización de Hodder Arnold.)

TABLA 102-1 PROCESOS PATÓGENOS QUE CAUSAN ALTERACIONES DE LA HOMEOSTASIS DE SODIO Y LÍQUIDOS EN EL ORGANISMO

ESTADO CLÍNICO	VOLUMEN DE LEC	TONICIDAD DE LOS LÍQUIDOS CORPORALES	PROCESO PATÓGENO
Normales	↔	↔	ND
Isonatremia			
• Hipovolemia	↓	↔	Disminución del LEC
• Hipervolemia	↑	↔	Sobrecarga del LEC
Hipernatremia			
• Hipovolémica	↓	↑	Disminución del LEC $Na^+ > H_2O$
• Hipervolémica	↑		Sobrecarga del LEC $Na^+ > H_2O$
Hiponatremia			Pérdida neta de sodio en exceso de agua
• Normovolémica	↔	↓	
• Hipovolémica	↓		
• Hipervolémica	↑		

H_2O, agua; LEC, líquido extracelular; Na, sodio.

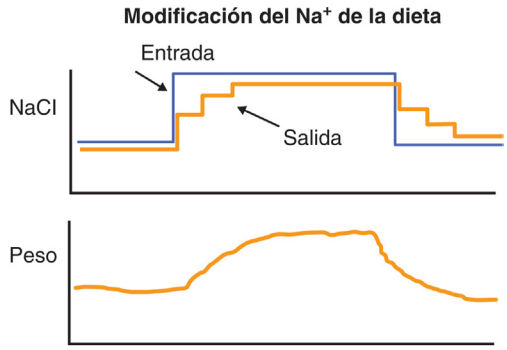

FIGURA 102-2. Evolución de la excreción de sodio y del peso en los seres humanos tras modificaciones bruscas de la ingesta diaria de sodio. Se mantiene un balance positivo de sodio durante varios días tras el incremento de la ingesta de sal. A medida que aumenta el volumen de líquido extracelular, la excreción de sodio aumenta hasta que se iguala la nueva ingesta inferior de sodio. Es esta reducción del sodio corporal y del líquido extracelular la que proporciona el estímulo para la disminución de la excreción de sodio. Na^+, sodio; NaCl, cloruro sódico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El resto del incremento de sal en la dieta se retiene y da lugar a un balance positivo de sodio. Cada día sucesivo con ingesta elevada de sodio se retiene una fracción menor del incremento de sal, debido a que la excreción de sodio va aumentando progresivamente en unos 3-5 días para adaptarse al nuevo nivel de ingesta. El peso corporal aumentará, porque el sodio retenido obligará a retener la cantidad de agua necesaria para mantener la isoosmolalidad. Este balance positivo de sodio y la expansión del compartimento de agua extracelular estimulan un aumento progresivo de la excreción de sodio, hasta que se compense el aumento de aporte. Una disminución brusca de la ingesta de sodio tampoco da lugar a una reducción similar inmediata de la excreción de sodio. Se producirá un balance negativo de sodio durante varios días y el volumen extracelular irá disminuyendo hasta que la baja ingesta de sodio se compense con una menor excreción de sodio. Se observan respuestas similares cuando se introduce una nueva fuente de sal (como líquidos intravenosos) o cuando se producen nuevas pérdidas de sal (como vómitos o diarrea).

Mecanismos aferentes

Para que un cambio del volumen dé lugar a un cambio en la excreción de sal se debe detectar el cambio del volumen extracelular. Las alteraciones del volumen extracelular estimulan receptores de volumen y presión que perciben cambios concomitantes del volumen intravascular, la presión arterial o la distensión de un lecho vascular particular. El aparato yuxtaglomerular es un sensor de volumen renal que libera renina cuando disminuye la presión de perfusión. Además de aumentar los niveles circulantes de angiotensina II (v. más adelante), la estimulación de estos receptores conduce a alteraciones en la concentración local de angiotensina, lo que disminuye profundamente la excreción de sal. Los receptores de volumen en el seno carotídeo y la aorta aumentan la actividad simpática en respuesta a la hipotensión. El tono simpático aumentado de la vascularización renal disminuye la excreción de sal. Los nervios simpáticos renales y las catecolaminas liberadas por la médula suprarrenal también estimulan la liberación de renina. Las aurículas contienen gránulos secretores que, como respuesta al aumento del volumen extracelular, liberan péptido natriurético auricular, que aumenta la excreción de sal y produce vasodilatación periférica. La activación de los receptores de volumen ubicados en los sinusoides intrahepáticos puede desempeñar un papel en la detección de cambios de volumen y del contenido de sal.

Mecanismos eferentes

Varios de los mecanismos eferentes, como la vía de la angiotensina-renina y el péptido natriurético auricular, actúan en parte modificando la hemodinámica glomerular, lo que, a su vez, afecta a la reabsorción tubular proximal de sal y agua. La filtración glomerular es impulsada por el equilibrio de dos fuerzas contrapuestas a través de la membrana capilar glomerular: la diferencia de presión hidrostática y la diferencia de presión osmótica coloidal. Prácticamente no hay proteínas en el filtrado glomerular. A medida que el plasma recorre el capilar glomerular, la concentración de albúmina aumenta, lo que genera una presión oncótica que se opone a la presión hidrostática y disminuye la velocidad de filtración. La filtración cesa cuando la presión osmótica coloidal aumenta para compensar la presión hidrostática (situación denominada equilibrio de la presión de filtración).

Como la arteriola eferente es un vaso de resistencia, la presión hidrostática peritubular es menor que la presión del capilar glomerular. Además, la presión oncótica de los capilares peritubulares es mayor que la presión hidrostática, porque se ha eliminado líquido libre de proteínas por filtración. Este equilibrio de fuerzas hidrostáticas y oncóticas en el capilar peritubular favorece la reabsorción tubular de líquido desde el espacio extracelular de los túbulos de regreso a los capilares. De este modo, cambios de la hemodinámica glomerular pueden alterar la reabsorción tubular, al cambiar la presión oncótica e hidrostática de los capilares peritubulares.

Los cambios en la hemodinámica glomerular y peritubular pueden influir en la tasa de reabsorción neta de sodio. La reabsorción del líquido filtrado se produce mediante transporte activo de sodio desde la luz tubular al espacio peritubular. El túbulo proximal es bastante «permeable», por lo que no puede mantener grandes gradientes de concentración o de potencial eléctrico. El sodio se acumula en el espacio intercelular, lo que provoca una hipertonicidad local. Posteriormente, el agua es aspirada por ósmosis a través de las células y las uniones permeables. La eliminación de este líquido hacia el capilar peritubular se produce porque el capilar peritubular tiene una mayor concentración de proteínas y una menor presión hidrostática que un capilar ordinario; estas fuerzas favorecen la reabsorción de líquido del espacio intercelular.

El sodio filtrado se reabsorbe pasivamente desde la luz tubular a la célula epitelial a favor de su gradiente de concentración. Luego se transporta activamente al canal intercelular lateral, que se comunica directamente con el espacio intersticial. Si la fuerza neta que impulsa la captación hacia el capilar disminuye, los cambios de conductividad y/o geométricos del complejo de unión estrecha pueden favorecer una mayor «fuga de retorno» del líquido hacia la luz tubular, disminuyendo así la reabsorción neta. Cuando esas fuerzas son de sentido contrario, la fuga disminuirá, lo que provocará un aumento de la reabsorción neta.

En principio, la excreción de sodio puede verse alterada por cambios en la cantidad filtrada o en la cantidad reabsorbida. En la práctica, deben tenerse en cuenta tanto la filtración glomerular como la reabsorción tubular al analizar las acciones del péptido natriurético auricular y la angiotensina II.

Renina-angiotensina II-aldosterona

La renina es liberada por el aparato yuxtaglomerular en respuesta a la hipotensión o a la depleción del volumen extracelular en ausencia de hipotensión. La inervación adrenérgica también estimula la liberación de renina en respuesta a los mismos estímulos. Además, la liberación de renina también es estimulada por las prostaglandinas, por la hipopotasemia y por el aumento de la cantidad de Na^+ que llega a la mácula densa. La renina circulante convierte el angiotensinógeno, producido principalmente por el hígado y secretado a la sangre, en angiotensina I. A su vez, la angiotensina I es convertida por una enzima conversora, situada en la superficie de las células endoteliales, en la hormona activa, la angiotensina II. La angiotensina II produce vasoconstricción periférica, y disminuye la excreción de sal en el túbulo proximal y distal.[3]

La angiotensina II aumenta la reabsorción de Na^+ del túbulo proximal al constreñir la arteriola eferente, lo que aumenta la fracción de filtración, lo que aumenta la presión oncótica del capilar peritubular, lo que aumenta la fuerza motriz para la reabsorción de Na^+ del espacio intersticial al capilar y disminuye la fuga hacia atrás. El aumento de la reabsorción de sodio y agua dará lugar a una mayor concentración de muchos solutos, entre ellos la urea y el ácido úrico, que se reabsorben a un ritmo más lento que el sodio y el agua. Dependiendo de su capacidad de reabsorción, estos solutos difundirán fuera del túbulo en mayor medida de lo normal. Dado que esta difusión es impulsada por una diferencia en la concentración, el nivel de nitrógeno ureico en la sangre (BUN) aumentará a un nivel más alto que el determinado por la reducción en las tasas de filtración. De hecho, el cociente de BUN:creatinina en el suero se suele elevar cuando aumentan los niveles de angiotensina. La angiotensina II también estimula el intercambiador Na^+:H, provocando así un aumento directo de la reabsorción de Na^+ a través de las células del túbulo proximal. La angiotensina II también estimula directamente los transportadores de Na^+ de la rama ascendente gruesa, el túbulo distal y el comienzo del túbulo colector.

Sin embargo, un efecto importante de la angiotensina II sobre la reabsorción de Na^+ es estimular la liberación de aldosterona de la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal. En el túbulo colector y en el final del túbulo distal, la aldosterona aumenta el número de canales de Na^+ (y también de K^+) abiertos, lo que conduce a una mayor entrada de Na^+ en la célula y, en consecuencia, a una mayor salida a la superficie basolateral a través de la Na^+,K^+-ATPasa, que también es estimulada por la aldosterona. Se estima que el Na^+ absorbido bajo la influencia de la aldosterona es de 50-100 mEq/día, lo que equivale a menos del 0,5% del filtrado. Sin embargo, debido a que actúa sobre los últimos 50-100 mEq que han escapado a la absorción, el efecto de la aldosterona sobre la excreción renal de sal y sobre el equilibrio total de sodio del organismo es crítico. En ausencia de aldosterona, como en la insuficiencia suprarrenal primaria (cap. 209), los pacientes desarrollarán un balance negativo de sal con una grave depleción de sal y shock a menos que su ingesta compense esta pérdida de sal.

Interacción entre la angiotensina II y las prostaglandinas

En el contexto de una perfusión renal disminuida, la filtración glomerular suele estar preservada. Este efecto está mediado por dos factores vasoactivos, la angiotensina II y las prostaglandinas, que tienen efectos opuestos en la vasculatura renal. La angiotensina II se une a los subtipos de receptores AT1 en la arteriola eferente y promueve la vasoconstricción. Concomitantemente, la liberación de prostaglandinas vasodilatadoras mitiga la constricción de las arteriolas aferentes. Este efecto combinado de constricción arteriolar eferente y dilatación arteriolar aferente mantiene la presión intraglomerular. Estos factores también tienen efectos opuestos en el manejo de la sal: la angiotensina II libera aldosterona para promover la absorción de sal en la nefrona distal, mientras que las prostaglandinas inhiben la absorción de sal en el asa de Henle. Los inhibidores del eje renina-angiotensina y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden producir descensos agudos de la filtración glomerular en el contexto de bajas presiones de perfusión renal (p. ej., depleción de volumen, insuficiencia cardíaca y cirrosis). Además, los AINE pueden inducir retención de sal en estas circunstancias (cap. 106).

Péptido natriurético auricular

El péptido natriurético auricular es un péptido de 28 aminoácidos que se libera de gránulos de almacenamiento de las aurículas derecha e izquierda en respuesta a una sobrecarga de volumen con distensión auricular o tras una taquiarritmia auricular. El péptido natriurético auricular inhibe la liberación de renina y, por tanto, inhibe indirectamente la producción de angiotensina II. En segundo lugar, el péptido natriurético auricular inhibe la producción de aldosterona, independientemente de la presencia de angiotensina II, hiperpotasemia o elevación de la hormona adrenocorticótropa. En tercer lugar, el péptido natriurético auricular aumenta la filtración glomerular y, por tanto, la cantidad de Na^+ susceptible de ser excretado. Por último, el péptido natriurético auricular inhibe directamente la reabsorción tubular de Na^+ en el túbulo colector terminal.

Inervación renal

Los nervios renales aumentan directamente el tono de las arterias aferente y eferente, lo que reduce el flujo plasmático renal y la filtración glomerular, favoreciendo la retención de Na^+. La estimulación de estos nervios provoca también liberación de renina y

angiotensina, lo que da lugar a retención de sal. Existen también neuronas simpáticas rodeando el túbulo proximal y la porción ascendente gruesa, donde su estimulación aumenta la absorción proximal de Na^+, aunque no se modifiquen significativamente la velocidad de filtración ni los niveles de renina y angiotensina.

HIPOVOLEMIA

La hipovolemia es una contracción del volumen intravascular que puede deberse a trastornos renales o no renales (tabla 102-2).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas de la hipovolemia dependen de su magnitud, de la velocidad a la que se haya desarrollado y del tipo de líquido perdido.[4] Una historia clínica detallada generalmente revelará hemorragias, poliuria, pérdidas digestivas, fármacos o sudoración excesiva. Sin embargo, la pérdida gradual de volumen, con contracción del volumen intravascular menor del 5%, puede ser asintomática y apenas da lugar a signos físicos. La contracción del volumen intravascular del 5 al 15% generalmente causa síntomas y signos, sobre todo mareos ortostáticos y debilidad. La sed es frecuente a medida que se agrava la pérdida de volumen. Cuando la pérdida de volumen es más rápida, puede provocar un fracaso hemodinámico (shock hipovolémico; cap. 92).

En la exploración física, la presión venosa yugular generalmente será inferior a 5 cmH_2O, en ausencia de factores de confusión. Hallazgos como menor turgencia de la piel o del globo ocular y las mucosas secas no son indicadores fiables de hipovolemia.

Se observa también una hipovolemia intravascular relativa en la vasodilatación que suele acompañar a la sepsis (cap. 94), a pesar de que no se hayan perdido líquidos del organismo. Estos pacientes pueden estar en estado crítico, pero normalmente tendrán las extremidades calientes, a diferencia de las extremidades frías, que son típicas de los pacientes en shock cardiógeno o hipovolémico verdadero (cap. 92). Sin embargo, la disminución de la perfusión tisular en la sepsis puede reducir el nivel de conciencia y causar oliguria, lesión renal aguda y acidosis láctica.

Además de oliguria con osmolalidad urinaria elevada y baja concentración de sodio en la orina (< 20 mEq/l), puede observarse hemoconcentración con aumento del nivel de hemoglobina, a menos que el paciente esté sangrando. La urea aumentará, a menudo de forma desproporcionada respecto al aumento de la creatinina sérica. La concentración sérica de albúmina a menudo aumenta en caso de pérdidas digestivas, urinarias o cutáneas de líquidos libres de albúmina, pero disminuye cuando se produce también pérdida de albúmina (p. ej., proteinuria, enteropatía con pérdida de proteínas y quemaduras). La pérdida de líquidos hipotónicos con ingesta o reposición insuficiente de agua produce hipernatremia. Los vómitos y la hipovolemia inducida por tiacidas y diuréticos de asa se acompañan a menudo de hipopotasemia con alcalosis metabólica. En cambio, la diarrea a menudo se asocia a acidosis metabólica sin brecha aniónica. La insuficiencia suprarrenal suele ir acompañada de hiperpotasemia y acidosis metabólica leve.

Un objetivo importante es evaluar la capacidad de respuesta al volumen (es decir, la probabilidad de que el paciente con sospecha de hipovolemia responda a la repleción de volumen), sobre todo en pacientes en estado crítico en los que la sobrecarga de volumen es tan nociva, o casi, como la depleción de volumen. Una evaluación estática del volumen intravascular mediante la medición de la presión venosa central o la presión arterial pulmonar de enclavamiento puede ser útil, pero no proporciona una medida fiable de la capacidad de respuesta al volumen. Las técnicas dinámicas que indican de forma más predecible la capacidad de respuesta al volumen incluyen la elevación pasiva de las piernas y la variación respiratoria del diámetro de la vena cava, la presión del pulso o el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo.

TABLA 102-2 CAUSAS DE HIPOVOLEMIA ABSOLUTA Y RELATIVA

RENALES
Absoluta
Diuréticos
Tubulopatías hereditarias con pérdida de sodio
Enfermedades tubulointersticiales
Obstrucción urinaria parcial o diuresis postobstrucción
Trastornos endocrinos (p. ej., hipoaldosteronismo o insuficiencia suprarrenal)
Relativa
Síndrome nefrótico
EXTRARRENALES
Absoluta
Hemorragia
Pérdidas de líquidos digestivos (p. ej., diarrea, vómitos, ileostomía o secreciones de colostomía)
Pérdida de líquidos por la piel (p. ej., quemaduras o sudor)
Pérdidas de líquidos respiratorios
Relativa
Pérdidas del tercer espacio (p. ej., sepsis, angioedema, pancreatitis, íleo, cirrosis con ascitis)

TRATAMIENTO

Hipovolemia absoluta

Al tratar la hipovolemia, el objetivo principal es restablecer la integridad hemodinámica y la perfusión tisular (cap. 92). El manejo clínico incluye el tratamiento de la enfermedad subyacente, la evaluación y reposición del déficit de volumen, el tratamiento de las anomalías electrolíticas y acidobásicas concomitantes y la reposición del volumen que se siga perdiendo.[5]

La elección de la fluidoterapia incluye cristaloides isotónicos (solución salina al 0,9% y solución de Ringer lactato), coloides (albúmina) y concentrados de eritrocitos. Generalmente, los cristaloides se utilizan como terapia de primera línea. Los cristaloides tamponados (p. ej., la solución de Ringer lactato o Plasmalyte-A) pueden tener una ventaja sobre la solución salina al 0,9% a la hora de evitar la acidosis dilucional y la propensión a la lesión renal aguda que acompañan a la rehidratación de gran volumen en pacientes críticos,[A1,A2] aunque los datos en pacientes críticos son menos claros.[A3,A4] El uso de albúmina no aporta ningún beneficio en prácticamente ninguna situación que no sea la cirrosis (cap. 139). No deben utilizarse coloides como el hetalmidón o el dextrano. En el shock hemorrágico suelen necesitarse concentrados de eritrocitos para corregir la anemia tras la rehidratación inicial con cristaloides.

La tasa de repleción de líquidos depende de la gravedad del déficit de volumen. En pacientes con shock hipovolémico (cap. 92) se recomienda la administración rápida de un cristaloide hasta que se normalicen los parámetros hemodinámicos. Con grados menores de compromiso hemodinámico pueden utilizarse uno o más bolos de cristaloides (p. ej., 500 ml de solución salina seguidos de una evaluación de la respuesta).[A5] En situaciones inciertas en las que es fundamental evitar la sobrecarga de líquidos, puede ser útil la evaluación dinámica del estado hidroelectrolítico (v. «Manifestaciones clínicas y diagnóstico»).

En caso de acidosis metabólica acompañante (cap. 104) puede añadirse bicarbonato sódico hipertónico a una solución salina al 0,45% o de dextrosa al 5% para crear un líquido de sustitución isotónico apropiado para la anomalía acidobásica. Del mismo modo, está indicado añadir cloruro potásico en pacientes con depleción de potasio concurrente (cap. 103).

La hipovolemia relativa provocada por la vasodilatación periférica requiere tratar la causa subyacente, como sepsis (cap. 94) o anafilaxia (cap. 233). Mientras se instaura este tratamiento, los cristaloides isotónicos son la base del tratamiento hasta que se normalicen la resistencia vascular y la capacidad de los vasos. Estos pacientes también pueden necesitar vasopresores (cap. 94).

HIPERVOLEMIA

La hipervolemia es una expansión principalmente del volumen extracelular debida a una retención renal primaria o secundaria de sodio (tabla 102-3).

BIOPATOLOGÍA

Insuficiencia cardíaca

Con la insuficiencia cardíaca (caps. 45 y 46), una disminución del gasto cardíaco activa los barorreceptores (e-fig. 102-1). Como resultado, aumenta la actividad simpática, se activa el sistema renina-angiotensina y aumentan los niveles de angiotensina II. La vasoconstricción de la arteriola eferente aumenta la presión hidrostática capilar glomerular, pero reduce el flujo plasmático renal. En la insuficiencia cardíaca temprana se mantiene la velocidad de filtración. En la insuficiencia cardíaca grave, la velocidad de filtración puede reducirse debido a la intensa disminución del flujo plasmático renal. Sin embargo, la fracción de filtración siempre es elevada, porque la disminución del flujo plasmático siempre es mayor que la disminución de la velocidad de filtración.

TABLA 102-3 ESTADOS RENALES PRIMARIOS Y SECUNDARIOS DE RETENCIÓN DE SODIO

PRIMARIOS
Insuficiencia renal oligúrica
Enfermedad renal crónica
Enfermedad glomerular, incluido el síndrome nefrótico
Obstrucción renovascular bilateral grave
Exceso de mineralocorticoides
Tubulopatías hereditarias con retención de sodio
SECUNDARIOS
Insuficiencia cardíaca
Cirrosis
Edema idiopático

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

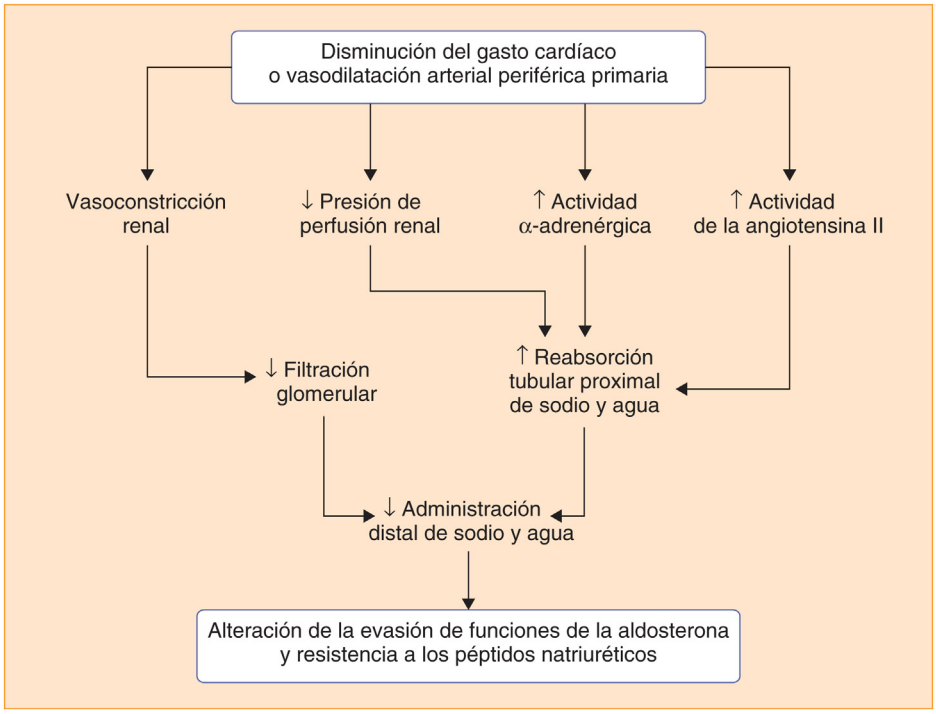

E-FIGURA 102-1. Retención de líquidos en la insuficiencia cardíaca. Mecanismos por los que el infrallenado arterial conduce a una disminución del aporte tubular distal de sodio y agua, a una alteración del escape de aldosterona y a una resistencia a la hormona péptido natriurético. (Reproducido con autorización de Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:577-585.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La menor presión hidrostática en los capilares peritubulares (debido a la menor filtración glomerular) y el aumento de la concentración de albúmina (debido al aumento de la fracción de filtración) favorecen una mayor absorción en el túbulo proximal, que es la principal causa de retención de sal en la insuficiencia cardíaca. La angiotensina II también estimula la liberación de aldosterona, que, a su vez, estimula la absorción de Na^+ en la nefrona más distal.

No todos los pacientes con insuficiencia cardíaca continúan acumulando sal. Después de la retención inicial, la expansión del volumen extracelular puede restablecer el gasto cardíaco a niveles casi normales, aunque con un volumen extracelular más alto de lo normal. En este nuevo estado se desactivan en gran medida los mecanismos compensadores iniciales: los niveles de angiotensina y aldosterona disminuirán, al igual que el tono simpático. En el nuevo estado de equilibrio, la excreción de sal igualará a la ingesta de sal. Sin embargo, si la insuficiencia cardíaca empeora, debido, por ejemplo, a un mayor daño del miocardio, el ciclo se repetirá. En la insuficiencia cardíaca grave, el paciente seguirá reteniendo sal y mantendrá un alto nivel de renina-angiotensina-aldosterona a pesar de la expansión masiva del volumen extracelular. Así pues, la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca consta de dos fases. La primera es una fase de retención de sal, renina elevada, angiotensina elevada y aldosterona elevada, durante la cual el volumen extracelular se expande progresivamente. La segunda fase se caracteriza por una actividad normal del eje renina-angiotensina-aldosterona, un volumen de líquido extracelular superior al normal y equilibrio de sal.

Cirrosis

La cirrosis hepática (cap. 139) se acompaña siempre de alteraciones de la excreción de sal, con la consiguiente aparición de edemas y ascitis. La hipertensión portal provoca la trasudación de líquido a la cavidad abdominal, con la consiguiente depleción del volumen intravascular. Además, la vasodilatación periférica reduce el «volumen plasmático efectivo», con la consiguiente retención de sal.

En general, la retención de sal parece ser previa al desarrollo de ascitis o hipertensión portal. El principal estímulo es la activación de receptores de volumen localizados en los sinusoides intrahepáticos. Este aumento de presión parece enviar una señal al riñón para que retenga sal y agua, produciendo una expansión de la volemia. A la vez que el riñón está reteniendo Na^+, la filtración glomerular y el flujo plasmático renal son normales, al igual que las concentraciones plasmáticas de renina y angiotensina. Aunque el volumen plasmático total está aumentado, la capacidad del lecho vascular visceral es mucho mayor en los pacientes cirróticos que en las personas sanas. Si el volumen plasmático extravisceral está disminuido o relativamente disminuido debido a la vasodilatación y el aumento de la capacidad visceral, el mecanismo de retención de sal es el mismo que el inducido por la simple depleción del volumen extracelular.

La ascitis (cap. 132) no se debe solo a la hipertensión portal. A medida que avanza la cirrosis, la hipertensión portal progresiva contribuye al trasudado excesivo de líquido hacia la cavidad peritoneal. Además, la albúmina secretada por los hepatocitos entra en el sistema linfático, que la lleva al conducto torácico y luego al torrente sanguíneo. Sin embargo, en la cirrosis, la arquitectura alterada de los lobulillos hepáticos hace que gran parte de la albúmina se vierta directamente al líquido ascítico. Por ello, aunque la concentración de albúmina en el líquido ascítico sea suficientemente baja como para ser clasificada como trasudado, en realidad es mucho más alta que la concentración de albúmina del líquido extravascular en otras partes del cuerpo. Además, cuando la función de síntesis hepática se deteriora y la concentración de albúmina sérica disminuye, la baja presión oncótica provoca el trasudado de líquido hacia el espacio intersticial. La depleción de volumen por cualquiera de estas causas promueve la retención de sal a través del aumento de la angiotensina II y la aldosterona.

Síndrome nefrótico y glomerulonefritis

La lesión inmunitaria del glomérulo provoca proteinuria y, casi siempre, retención de sal. Cuando la proteinuria es especialmente grave, se desarrolla el síndrome nefrótico (cap. 107).

En la mayoría de los adultos con síndrome nefrótico, el volumen plasmático parece normal o incluso ampliado, probablemente debido a la retención primaria de sal por el riñón. El aumento de la permeabilidad glomerular que provoca la proteinuria en estas enfermedades también incrementa la filtración de proteasas circulantes, que activan el canal epitelial de Na^+ (ENaC) en el túbulo colector, aumentando así la reabsorción de Na^+ independientemente de la aldosterona. En una minoría de pacientes (generalmente niños), la baja presión oncótica provoca una depleción del volumen intravascular y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que puede estimular la retención de sodio por el riñón.

En los pacientes con glomerulonefritis, la filtración glomerular está reducida; dado que la excreción de sal depende de cantidad del filtrado, la incapacidad para excretar una carga de sal es frecuente en la glomerulonefritis avanzada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas dependen de la cantidad y de la distribución relativa del líquido acumulado. Las manifestaciones más dañinas de la hipervolemia son la hipertensión, la congestión pulmonar, el derrame pleural con afectación respiratoria, la hepatopatía congestiva, la ascitis y los edemas periféricos, que pueden ser lo bastante graves como para afectar a la integridad cutánea y predisponer a la aparición de celulitis (cap. 408).

En la exploración física, la insuficiencia cardíaca izquierda se asocia a congestión venosa pulmonar manifestada por crepitantes pulmonares (cap. 45), y la insuficiencia cardíaca derecha se asocia a distensión venosa yugular (v. fig. 39-1), edema periférico, congestión hepática e incluso ascitis (v. fig. 132-4). El edema periférico con fóvea (v. fig. 39-6) no suele desarrollarse hasta que los pacientes tienen al menos 3 l de exceso de volumen intersticial. Los derrames pleurales suelen ser una manifestación de insuficiencia cardíaca combinada derecha e izquierda (caps. 45 y 46). Una hipotensión relativa sugiere insuficiencia cardíaca más grave o incluso shock cardiógeno (cap. 94). Cuando la hipotensión se debe a hipertensión portal (como ocurre en la cirrosis) o a hipoalbuminemia, las manifestaciones clínicas pueden ser similares a las de la insuficiencia cardíaca derecha pura, salvo que la presión venosa yugular no estará elevada, sino disminuida.

Las pruebas de laboratorio pueden mostrar datos de enfermedad cardíaca, pulmonar o hepática. En la insuficiencia cardíaca y otros estados de sobrecarga venosa central se observan valores elevados de péptido natriurético cerebral (BNP). La hipoalbuminemia se observa tanto en la cirrosis como en el síndrome nefrótico, pero este último se asocia a una proteinuria marcada (cap. 107). Un nivel elevado de creatinina sérica indica insuficiencia renal aguda o crónica, que puede ser intrínseca o relacionada con una insuficiencia cardíaca avanzada (síndrome cardiorrenal) o una cirrosis hepática (insuficiencia hepatorrenal).

TRATAMIENTO

El tratamiento debe dirigirse a la causa subyacente para optimizar los parámetros hemodinámicos en la insuficiencia cardíaca (cap. 46), mejorar la función hepática (cap. 139) o tratar el síndrome nefrótico (cap. 107). La reducción del exceso de volumen requiere un balance negativo de sodio, que puede lograrse mediante una terapia diurética en combinación con una restricción dietética de sodio. Si estas intervenciones son insuficientes, puede ser necesaria la extracción extracorpórea de líquidos mediante ultrafiltración.

Diuréticos

Los diuréticos (tabla 102-4) aumentan la excreción urinaria de sodio, al inhibir su reabsorción tubular (e-fig. 102-2).[6,7]

Diuréticos de asa

Los diuréticos de asa son los más potentes, incluso en pacientes que tienen una función renal relativamente comprometida. Los diuréticos de asa inducen la pérdida de sodio al inhibir la entrada acoplada de Na^+, Cl^- y K^+ en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, que es la responsable de la reabsorción de alrededor del 25% del sodio filtrado. Los diuréticos de asa también causan hipercalciuria, por lo que son útiles en algunos estados hipercalcémicos (cap. 227). Entre sus efectos secundarios están la hipopotasemia y la alcalosis metabólica.

Diuréticos del túbulo distal

Los diuréticos del túbulo distal se utilizan generalmente en las mismas condiciones que los diuréticos de asa, excepto en caso de enfermedad renal crónica y trastornos del metabolismo del calcio. Los diuréticos del túbulo distal bloquean el mecanismo de cotransporte de sodio-cloruro a través de las membranas plasmáticas apicales del túbulo distal. Los diuréticos tiacídicos favorecen la retención de calcio y son útiles en el tratamiento de los estados hipercalciúricos, incluidas algunas formas de nefrolitiasis (cap. 111). Al igual que los diuréticos de asa, los diuréticos tiacídicos pueden provocar hipopotasemia y alcalosis metabólica.

Diuréticos del túbulo colector

La espironolactona y la eplerenona compiten con la aldosterona e inhiben la absorción de sodio en el túbulo colector, donde también suprimen la secreción de potasio. El triamtereno y la amilorida, que bloquean directamente la absorción de sodio por las células del túbulo colector, también suprimen la secreción de potasio. Estos agentes del túbulo colector se utilizan en combinación con diuréticos tiacídicos y de asa para evitar la hipopotasemia, pero la hiperpotasemia puede complicar su uso imprudente. La espironolactona y la eplerenona son útiles para tratar trastornos caracterizados por hiperaldosteronismo secundario (como la cirrosis con ascitis), para estimular la natriuresis en pacientes hipopotasémicos y para bloquear competitivamente los receptores de mineralocorticoides no epiteliales en pacientes con disfunción ventricular izquierda (cap. 46).

Diuréticos del túbulo proximal

Los diuréticos del túbulo proximal rara vez, o nunca, se utilizan como terapia primaria, pero en ocasiones son útiles como suplementos de los diuréticos de asa cuando estos por sí solos no son suficientemente eficaces. La acetazolamida, que es un inhibidor de la anhidrasa carbónica, bloquea la reabsorción proximal de bicarbonato sódico y puede provocar acidosis hiperclorémica, a diferencia del resto de diuréticos, que actúan antes de la llegada del filtrado a la nefrona distal. Utilizada sola, la acetazolamida no produce diuresis significativas, ya que se mantiene la absorción tubular distal de sodio. Sin embargo, puede producir una pérdida de volumen significativa cuando se utiliza en combinación con diuréticos de asa. La metolazona bloquea la absorción de cloruro sódico en el túbulo proximal, así como en el comienzo del túbulo distal, pero puede causar fosfaturia.

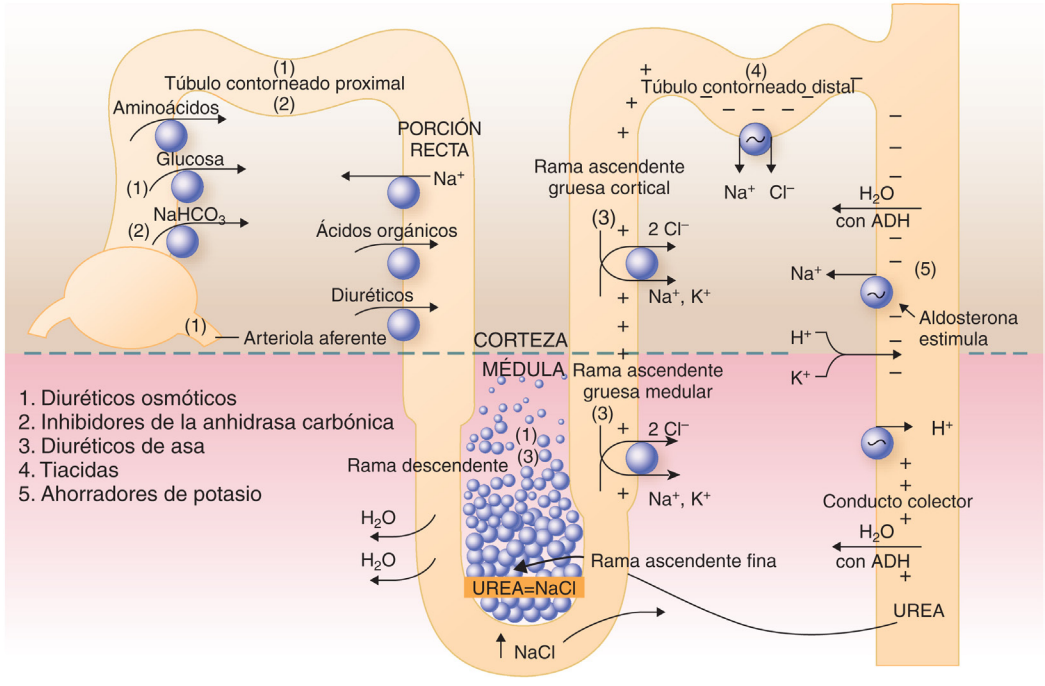

E-FIGURA 102-2. Principales procesos de transporte a lo largo de los segmentos de la nefrona y principales lugares de acción de los diuréticos. El lugar de acción de los diuréticos se muestra mediante números entre paréntesis en cada segmento de la nefrona; los números corresponden a los de la lista de diuréticos en la parte inferior izquierda de la figura. ADH, hormona antidiurética. (Tomado de Kokko JP. Diuretics. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, eds. *The Heart*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1998.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 102-4 DIURÉTICOS Y OTROS FÁRMACOS NATRIURÉTICOS

CLASES DE DIURÉTICOS DE USO FRECUENTE	INTERVALO DE DOSIS DIARIA	REACCIONES ADVERSAS (CLASE)	COMENTARIOS (CLASE)
Tiacidas (orales)		Exantema, neutropenia, trombocitopenia, hiperglucemia, hiperuricemia	Generalmente ineficaz con FG menor de 30-40 ml/mm (metolazona, 20-30 ml/mm)
Hidroclorotiacida	25-100 mg		
Metolazona	2,5-5 mg		
Clortalidona	20-50 mg		
Diuréticos de asa (orales o i.v.)		Ototoxicidad con dosis altas. Alteraciones electrolíticas	Inicio rápido, duración corta Dosis divididas en función renal normal; administrar por vía intravenosa en situaciones agudas o si la absorción gastrointestinal es reducida Pueden utilizarse hasta 500 mg de furosemida (o equivalente) en insuficiencia renal grave
Furosemida	20-320 mg		
Bumetanida	1-8 mg		
Torasemida	20-200 mg		
Diuréticos ahorradores de potasio (orales)		Hiperpotasemia	No muy potentes
Espironolactona	25-400 mg		
Triamtereno	25-100 mg		
Amilorida	5-20 mg		
Eplerenona	25-50 mg		
Vaptanes		Estreñimiento, aumento de la sed, hiperglucemia, hepatotoxicidad	Se utiliza para la hiponatremia hipervolémica
Tolvaptán (oral)	15-60 mg		
Conivaptán (i.v.)	20-40 mg i.v.		

FG, filtración glomerular; i.v., intravenoso.

Tratamiento diurético combinado

Los pacientes con grados graves de avidez renal de sodio pueden ser resistentes a las dosis convencionales de diuréticos de asa y pueden requerir combinaciones que actúen en diferentes lugares a lo largo de la nefrona. El uso de diversas combinaciones de un diurético de asa con un diurético tiacídico, un antagonista mineralocorticoide (p. ej., la espironolactona) o un diurético del túbulo proximal (p. ej., la acetazolamida) puede aumentar la pérdida de sodio en comparación con un diurético de asa solo. En estos pacientes deben vigilarse estrechamente las concentraciones plasmáticas de sodio, potasio, magnesio, calcio y fosfato.

La restricción de sodio no aumenta claramente el balance negativo de líquidos en comparación con lo que se puede lograr con furosemida sola. Sin embargo, si no se restringe el sodio en la dieta, los pacientes necesitarán dosis más altas de diuréticos y pueden volver a acumular líquido. Puede ser útil limitar el sodio a 50-100 mmol/día, para lo cual deben evitarse la sal añadida y los alimentos ricos en sodio. Los sustitutos de sodio también pueden ser útiles, pero deben usarse con precaución para evitar la hiperpotasemia en caso de que el sustituto de la sal contenga potasio. Hay que vigilar la ingesta calórica y la nutrición para garantizar que la dieta baja en sal no cause desnutrición proteico-energética. La restricción de agua no es una terapia apropiada para la hipervolemia a menos que se desarrolle hiponatremia. Del mismo modo, los antagonistas de los receptores V2 de la vasopresina, que pueden aumentar la pérdida de agua, no mejoran los síntomas de la insuficiencia cardíaca, pero pueden elevar la concentración sérica de sodio en pacientes que padecen hiponatremia (v. «Hiponatremia»).

Ultrafiltración extracorpórea

Un pequeño subgrupo de pacientes presenta una insuficiencia renal sobreañadida o una resistencia extrema a las acciones natriuréticas de los diuréticos. Estos pacientes pueden requerir la eliminación directa del exceso de volumen mediante ultrafiltración, hemodiálisis o diálisis peritoneal (cap. 117).

TRASTORNOS DE LA TONICIDAD DE LOS LÍQUIDOS CORPORALES: HIPONATREMIA E HIPERNATREMIA

BIOPATOLOGÍA

Regulación de la tonicidad de los líquidos corporales

La presión osmótica es una función de la suma de todos los solutos (en moles o equivalentes) en un volumen dado de líquidos corporales (osmolalidad). La tonicidad es igual a la osmolalidad menos la concentración de solutos ineficaces. La osmolalidad es una propiedad de una solución concreta y es independiente de cualquier membrana. La tonicidad es una propiedad de una solución en referencia a una membrana particular. La tonicidad (osmolalidad) es un parámetro fisiológico humano muy regulado, y variaciones razonables en la ingesta diaria de agua no modifican la osmolalidad en más de un 0,5%. El agua atraviesa libremente la mayoría de las membranas celulares mediante canales de agua (acuaporinas), por lo que no existen gradientes osmóticos entre los compartimentos de líquidos del organismo. A diferencia del agua, el sodio no puede atravesar libremente las membranas celulares. De este modo, cuando se bebe agua en gran volumen, se reduce la osmolalidad extracelular, lo que hace que entre agua en las células. Este intercambio provoca un aumento agudo del volumen celular, que suele ser bien tolerado, excepto en las células que están encerradas en compartimentos rígidos, como las cerebrales. Con el tiempo, los mecanismos compensatorios disminuirán o aumentarán los osmoles intracelulares en paralelo con los cambios en la osmolalidad extracelular, restaurando así el volumen celular hacia la normalidad. El fenómeno contrario se observa cuando la osmolalidad extracelular aumenta de forma aguda (p. ej., tras consumir una dieta rica en sal).

Se puede obtener una buena aproximación de la osmolalidad midiendo la concentración de sodio sérico o plasmático, ya que el sodio y sus contraiones (cloruro y bicarbonato) son responsables del 90% de la osmolalidad. Con solo unas pocas excepciones, una concentración normal de Na^+ refleja una osmolalidad normal. Así, los estados clínicos de osmolalidad baja o alta se denominan frecuentemente hiponatremia e hipernatremia, respectivamente.

Es importante destacar que la regulación de la presión osmótica depende totalmente de la regulación del contenido de agua y no del contenido de sodio. El *contenido* total de sodio de los líquidos corporales se relaciona más estrechamente con el volumen extracelular total, mientras que la *concentración* de sodio está relacionada con la osmolalidad o el contenido de agua. En la hiponatremia, el contenido total de sodio corporal puede ser alto, bajo o normal, pero, desde la perspectiva de la regulación osmolar, el contenido de agua es siempre demasiado alto en relación con el contenido de sodio.

El equilibrio entre la ingesta y la excreción de agua, y su relación con la ingesta y excreción de sodio determinan la osmolalidad sérica. El agua libre es el volumen de agua sin electrólitos. Por ejemplo, 1 l de cloruro sódico seminormal equivale a 0,5 l de solución salina normal y 0,5 l de agua libre, por lo que la infusión de 1 l de solución salina seminormal aumenta el contenido de agua libre en 0,5 l. Cuando se añaden electrólitos distintos del sodio (p. ej., potasio) a los líquidos, reducen el agua libre en cantidades correspondientes.

La tonicidad de los líquidos corporales (medida en el suero) refleja el balance entre las ganancias y las pérdidas de agua libre. Solo se regula la eliminación de agua libre renal; en estado de equilibrio, la eliminación renal de agua libre debe ser igual al aporte de agua libre menos las pérdidas de agua no renales. El aporte de agua libre equivale a la ingesta oral más el aporte intravenoso. Las pérdidas de agua libre no renales incluyen pérdidas insensibles cutáneas y respiratorias, así como cualquier pérdida de agua con las heces.

La ingesta oral varía en función de la sed y de los hábitos de cada individuo. La sed es estimulada por el aumento de la presión osmótica de los líquidos corporales, así como por estímulos no osmóticos, como la hipotensión o la depleción del volumen plasmático. Estos últimos pueden ser los estímulos dominantes, por lo que la sed, que se sacia solo con líquidos hipotónicos, puede estar estimulada incluso en presencia de hipoosmolaridad. Las pérdidas insensibles aumentan cuando sube la temperatura ambiental, con la fiebre o en presencia de lesiones cutáneas extensas, como las quemaduras (cap. 97). Estas variaciones pueden ser muy grandes; por ejemplo, la tasa máxima de sudoración es de alrededor de 1 l/h.

La producción renal de agua libre es una función del volumen de orina y de la concentración de los solutos urinarios (e-fig. 102-3). En el túbulo proximal, donde se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

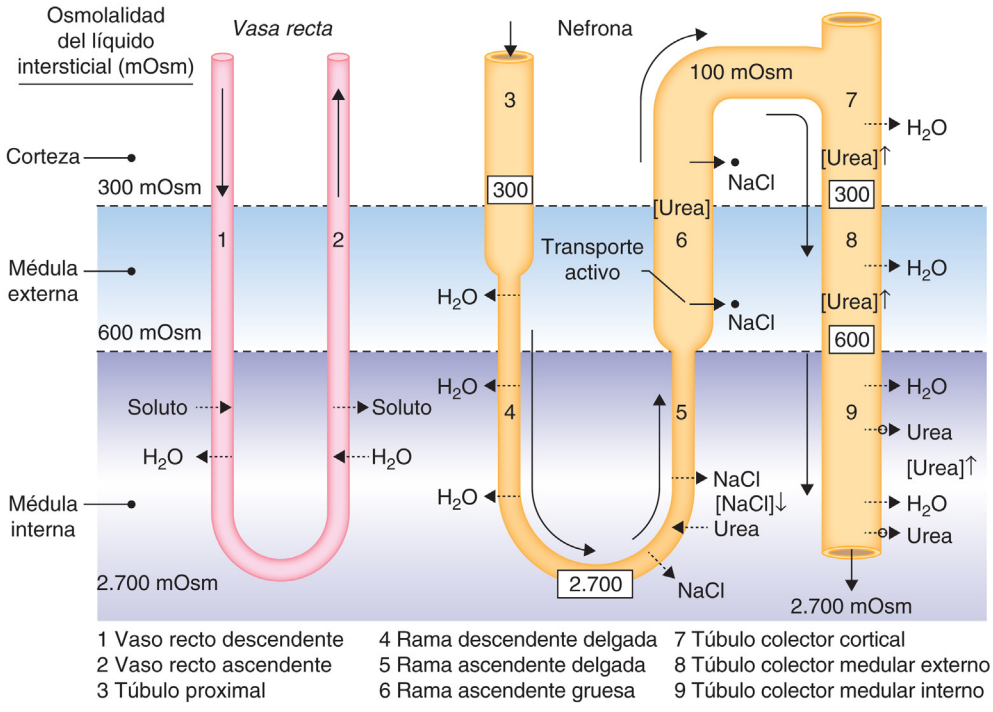

E-FIGURA 102-3. Diagrama de un vaso recto y una nefrona de asa larga. En la médula externa, el transporte activo de NaCl fuera de la rama ascendente gruesa impermeable al agua (indicada por las *flechas continuas* y los *puntos negros*) crea la pequeña diferencia de presión osmótica entre esa rama y la rama descendente, suficiente para que el mecanismo multiplicador por contracorriente clásico genere el gradiente osmótico (las osmolalidades aproximadas para el riñón de rata vienen dadas por los números en los *recuadros negros*). Para el mecanismo «pasivo» propuesto en la médula interna, la urea ([urea]) se concentra ([urea]↑) en los túbulos colectores corticales y medulares externos impermeables a la urea debido a la reabsorción de NaCl y agua (las *flechas discontinuas* indican movimiento pasivo). A continuación, la urea sale pasivamente de los túbulos colectores medulares internos a través de los transportadores de urea regulados por la vasopresina (UT-A1, UT-A3; *círculos abiertos* y *líneas discontinuas*) hacia el intersticio medular interno circundante. Este aumento de la concentración de urea en el intersticio medular interno extrae agua de la rama descendente delgada (RDD) y de los túbulos colectores medulares internos (TCIM), reduciendo así la concentración intersticial medular interna de NaCl ([NaCl]↓). Estos procesos dan lugar a una concentración de urea en el intersticio superior a la concentración de urea en las ramas ascendentes delgadas (RAD) y a una concentración de NaCl en las RAD superior a la concentración de NaCl en el intersticio. El NaCl tenderá entonces a difundirse fuera de los RAD *(flechas discontinuas)* y la urea tenderá a difundirse dentro de los RAD *(flechas discontinuas)*. Si la permeabilidad de los RAD al NaCl es suficientemente alta y a la urea suficientemente baja, el líquido intersticial se concentrará (produciendo el gradiente osmótico) a medida que el líquido RAD se diluye. El intercambio contracorriente de solutos y agua que ayuda a preservar este gradiente está indicado en el conducto deferente. Los segmentos están numerados según la clave. (Reproducido con autorización de Dantzler WH, Layton AT, Layton HE, et al. Urine-concentrating mechanism in the inner medulla: function of the thin limbs of the loops of Henle. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1781-1789.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

reabsorbe más del 60% del filtrado glomerular, la permeabilidad al agua es tan alta que la presión osmótica al final del segmento es similar a la del plasma. El volumen de filtrado glomerular que llega al asa de Henle varía según la filtración glomerular y el grado de reabsorción en el túbulo proximal. A medida que el líquido fluye a través de la rama ascendente gruesa, la reabsorción activa de sal, combinada con la baja permeabilidad al agua, hace que se diluya el líquido tubular. La sal que se reabsorbe (sin mucha agua) hacia la médula genera una región hiperosmolar. Este gradiente proporciona la fuerza impulsora para la reabsorción de agua en el túbulo colector. En la porción final de la rama ascendente gruesa y la porción inicial del túbulo distal, segmento denominado de dilución cortical, la reabsorción de sal, junto con la baja permeabilidad al agua, continúa reduciendo la tonicidad de la orina hasta un tercio de la plasmática. El volumen de líquido hipotónico que llega al túbulo colector es de unos 25 l/día. Si el túbulo colector es relativamente impermeable al agua, gran parte de este volumen puede excretarse. En el otro extremo, si el túbulo colector es totalmente permeable al agua y se mantiene el gradiente de concentración medular, el agua se reabsorbe al máximo y solo se excreta un pequeño volumen de orina concentrada (quizás 0,5 l con 1.200 mOsm/l). La arginina vasopresina, que es la hormona antidiurética humana (ADH), regula la permeabilidad del túbulo colector para el agua.

La ADH se sintetiza en los núcleos supraóptico y paraventricular y se almacena en la neurohipófisis. La sed está mediada por células vecinas entremezcladas con las células que sintetizan ADH. Los osmorreceptores hipotalámicos modulan la liberación de ADH en respuesta a cambios muy pequeños de la osmolalidad plasmática. Sin embargo, el nivel de ADH ya no disminuye más por debajo de cierta osmolalidad plasmática. Este umbral, que es característico de cada individuo, representa el punto de ajuste del *osmostato*. La ADH se libera a la circulación, donde tiene una semivida corta. La ADH activa dos tipos de receptores acoplados a proteínas G: V1, que media la vasoconstricción del músculo liso vascular, y V2, que se expresa en las células principales del túbulo colector del riñón. La membrana luminal de estas células es relativamente impermeable al agua. Sin embargo, la activación de los receptores V2 por la ADH provoca la inserción de un canal de agua específico, acuaporina 2, en la membrana luminal del túbulo colector cortical y medular, lo que conduce a una mayor absorción de agua impulsada por el gradiente osmótico.

Hay otros factores que también pueden estimular la liberación de ADH. El bajo llenado arterial en la hipotensión (cap. 64), la insuficiencia cardíaca (caps. 45 y 46), la cirrosis (cap. 139) y la depleción del volumen intravascular estimulan la liberación de ADH mediante la activación de los receptores del seno carotídeo y de la aurícula izquierda. Las disminuciones del volumen extracelular provocan un descenso del punto de ajuste del osmostato, pero aumentan la pendiente de la relación entre la secreción de ADH y la osmolalidad. En comparación con una persona normovolémica, la misma osmolalidad plasmática en una persona con depleción de volumen se asocia a un nivel más alto de ADH.

HIPONATREMIA

DEFINICIÓN

La hiponatremia se define como un sodio sérico inferior a 135 mmol/l, lo que corresponde a una osmolalidad sérica < 280 mOsm/kg $_{H2O}$ (tabla 102-5). La hiponatremia indica generalmente hipoosmolaridad, pero con dos excepciones. En primer lugar, en la hiperlipidemia marcada (cap. 190) o la paraproteinemia (cap. 173), la porción acuosa de un volumen de plasma se reduce. Dado que el Na^+ solo está presente en la fase acuosa, la concentración de Na^+ parece ser baja (seudohiponatremia), aunque la osmolalidad medida sea normal. En segundo lugar, la concentración sérica de Na^+ puede ser baja en presencia de concentraciones elevadas de osmoles efectivos, como ocurre con la hiperglucemia (cap. 210), las ingestiones de alcohol y el manitol. Estas moléculas no penetran fácilmente en las células, pero extraen agua de ellas, lo que provoca la dilución de la concentración sérica de Na^+ y conduce inicialmente a una osmolalidad sérica normal. Sin embargo, una deshidratación grave en presencia de elevaciones incontroladas de la glucemia puede provocar el síndrome hiperglucémico hiperosmolar (cap. 210), en el que el suero es hiperosmolar debido a la concentración elevada de estas sustancias osmóticamente activas.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de hiponatremia (concentración sérica de sodio < 135 mmol/l) llega a ser del 15 al 30% en pacientes hospitalizados. Utilizando una definición de concentración sérica de sodio < 130 a 131 mmol/l, que puede representar un umbral clínicamente más significativo, la incidencia es aproximadamente del 1 al 4%. En la población general no hospitalizada de EE. UU. se estima que la prevalencia de la hiponatremia (concentración sérica de sodio < 133 a 136 mmol/l) es del 1,7%.

BIOPATOLOGÍA

En todos los casos de hiponatremia hipoosmolar, o bien se eleva la ingesta de agua libre menos las pérdidas insensibles, o bien disminuye la producción renal de agua libre, o ambas cosas. La orina se diluye por la reabsorción de sodio en los segmentos de nefrona con una baja permeabilidad al agua. En ausencia de hormona antidiurética, dichos segmentos incluyen la rama gruesa ascendente de Henle, el túbulo distal y los túbulos colectores. La orina no se diluye en el túbulo proximal, porque la reabsorción de sodio es isoosmótica con respecto al plasma. Para que el riñón genere un gran volumen de orina diluida debe llegar un volumen suficiente a los segmentos distales de la nefrona. Varios mecanismos pueden alterar la capacidad del riñón para producir orina diluida, provocando hiponatremia (tabla 102-6).

Insuficiencia renal

Tanto en la insuficiencia renal aguda (cap. 106) como en la crónica grave (cap. 116), una filtración glomerular baja dificulta el aporte de líquido al segmento diluyente cortical distal de la nefrona. Dado que el volumen de orina es relativamente fijo, cualquier aumento de la ingesta de agua libre por encima del volumen limitado de orina provocará hiponatremia.

Polidipsia primaria

La capacidad del riñón normal para excretar agua libre en condiciones hemodinámicas normales es muy grande, de unos 20 l/día. Solo en raras ocasiones, como en la polidipsia psicógena, un paciente puede llegar a presentar hiponatremia simplemente por aumentar su ingesta de agua. El rasgo característico de la polidipsia psicógena es la coexistencia de hiponatremia y orina diluida al máximo (osmolalidad muy por debajo de 100 mOsm/kg).[8]

Dieta baja en solutos

Una dieta pobre en solutos provocará una disminución del aporte de orina a los segmentos diluyentes distales. Cuando esta dieta se combina con un aumento de la ingesta de agua libre, se produce hiponatremia. Por ejemplo, el síndrome de potomanía cervecera se produce cuando los pacientes consumen grandes volúmenes de cerveza (rica en hidratos de carbono y agua, pero pobre en sodio y proteínas), limitando así los solutos urinarios y, por tanto, la excreción urinaria de agua. Se observa un fenómeno similar con una dieta a base de té y tostadas.

Depleción del volumen extracelular

En la verdadera depleción de volumen, la génesis de la hiponatremia implica dos defectos: la secreción de hormona antidiurética a pesar de la hipoosmolaridad y, en

TABLA 102-5 DEFINICIONES DE HIPONATREMIA

	SODIO EN SUERO (mmol/l)	OSMOLALIDAD PLASMÁTICA (mOsm/kg H_2O)	ETIOLOGÍA
Hipoosmolar	< 135	Baja (< 280)	Agotamiento del volumen (verdadero y efectivo)
Isoosmolar	< 135	Normal (280-295)	Hiperlipidemia, paraproteinemia, hiperglucemia, alcoholes
Hiperosmolar	< 135	Alta (> 295)	Hiperglucemia, alcoholes (con deshidratación grave)

TABLA 102-6 MECANISMOS DE LA HIPONATREMIA

MECANISMO	EJEMPLOS
FG baja que conduce a una disminución del aporte a la nefrona distal	Insuficiencia renal aguda o crónica
Ingesta excesiva de agua libre que excede la capacidad renal para excretar agua libre	Polidipsia primaria
Dieta baja en solutos	«Potomanía de la cerveza» y «dieta del té y las tostadas»
Verdadero agotamiento del volumen extracelular	Diarrea y vómitos, hipoadrenalismo
Disminución efectiva del volumen plasmático	Insuficiencia cardíaca, cirrosis
Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH)	Véase la tabla 102-7
Múltiples mecanismos	Tiacidas, AINE

ADH, hormona antidiurética; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; FG, filtración glomerular.

menor medida, un aporte demasiado bajo de líquido tubular al segmento diluyente. La secreción de hormona antidiurética aumenta debido a la activación de los receptores de volumen. Si la depleción de volumen se trata con líquidos hipotónicos, se producirá hiponatremia. Los niveles de sodio en orina serán bajos y el ácido úrico sérico estará elevado en tales condiciones, con la excepción del uso activo de diuréticos, que elevará los niveles de sodio en orina. Se observan hallazgos similares en pacientes con una pérdida de volumen intravascular efectivo (p. ej., insuficiencia cardíaca), pero dichos pacientes presentarán edemas.

La hiponatremia inducida por tiacidas, que es una de las causas más frecuentes de hiponatremia inducida por fármacos, se produce aproximadamente en el 9% de los pacientes tratados,[9] especialmente en mujeres de edad avanzada. La patogenia de la hiponatremia es probablemente multifactorial, debido a un aumento de la ingesta de agua en un paciente con capacidad disminuida para excretar agua. Los diuréticos tiacídicos reducen la generación de agua libre, porque inhiben la reabsorción de Na^+ en el segmento diluyente. Además, la depleción de volumen leve causada por las tiacidas hace que salga menos líquido del túbulo proximal, reduciendo aún más el volumen de orina diluida generada por el riñón. Por último, el túbulo colector es más permeable al agua, probablemente debido, en parte, a un aumento de la hormona antidiurética inducido por una leve depleción de volumen. La hiponatremia es infrecuente con el uso crónico de diuréticos de asa, porque suprimen el gradiente de concentración medular, que se mantiene con los diuréticos tiacídicos.

La pérdida de sal cerebral es un trastorno poco frecuente que puede aparecer tras un traumatismo craneoencefálico, una hemorragia subaracnoidea o procedimientos neuroquirúrgicos. Su patogenia se atribuye a una pérdida de sal tubular proximal de etiología desconocida que conduce a una depleción de volumen y a la consiguiente estimulación de la hormona antidiurética. Dado que el ácido úrico también se pierde por el trastorno del túbulo proximal, las concentraciones urinarias de sodio y ácido úrico sérico son marcadores poco fiables de la depleción de volumen.

El hipoadrenalismo (cap. 208) se asocia típicamente a la hiponatremia, en gran parte debido a la depleción de volumen extracelular, que es una característica de esta enfermedad. La depleción de volumen se debe a una disminución de la reabsorción de sal en el túbulo colector debido a la ausencia de aldosterona. A diferencia de otros pacientes con depleción de volumen extracelular, la excreción urinaria de sodio será alta. La deficiencia de glucocorticoides también puede contribuir al desarrollo de hiponatremia (v. más adelante).

Reducción del volumen efectivo

En pacientes con insuficiencia cardíaca (caps. 45 y 46) y cirrosis (cap. 139), el volumen intraarterial suele ser bajo a pesar de la hipervolemia corporal total. La concentración de sodio en orina es baja y el ácido úrico sérico elevado, similar a lo que se observa en pacientes con depleción de volumen (en los que el sodio en orina puede no ser bajo en presencia de diuréticos).

Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)

En presencia de concentraciones elevadas de hormona antidiurética, el agua se reabsorbe con avidez en el túbulo colector. Si no se reduce la ingesta de agua, se producirá hiponatremia. Un aumento subclínico del volumen extracelular provocará una disminución de la reabsorción de sal. Los niveles de sodio en orina serán elevados y, como consecuencia de la disminución de la reabsorción tubular proximal de ácido úrico, el ácido úrico en suero será bajo.

El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH; tabla 102-7)[10] puede ser provocado por diversas afecciones, como tumores secretores de hormona antidiurética, diversos trastornos o del SNC y algunos fármacos (tabla 102-8). Los pacientes con SIADH inducido por tumores presentan niveles elevados de hormona antidiurética independientemente de la osmolalidad plasmática. Otros pacientes parecen tener un reajuste del osmostato (es decir, son capaces de suprimir la hormona antidiurética, pero con una concentración plasmática de sodio inferior a la normal). Otros parecen presentar un nivel bajo, pero persistente, de secreción de hormona antidiurética independientemente de la osmolalidad del plasma, como si hubiera una fuga continua de hormona antidiurética de la neurohipófisis. Otros pocos tienen respuestas perfectamente normales, lo que implica que podrían expresar otra hormona antidiurética.

El síndrome nefrógeno de antidiuresis inadecuada es una afección muy rara que es clínicamente similar al SIADH. En este trastorno, variantes génicas del *V2R* provocan la activación permanente del receptor V2 y dan lugar a la antidiuresis. A diferencia del SIADH, los niveles plasmáticos de vasopresina están suprimidos.

La deficiencia aislada de glucocorticoides se produce en asociación con trastornos de la adenohipófisis (cap. 205) que alteran la secreción normal de ACTH, provocando así una insuficiencia suprarrenal secundaria. La deficiencia de cortisol hace que no se supriman los niveles de vasopresina y la hiponatremia se parece más a la del SIADH que a la de la insuficiencia suprarrenal primaria clásica, en la que se produce hipovolemia como consecuencia de la falta de aldosterona.

Otras causas

El hipotiroidismo (cap. 207) es una causa poco frecuente de hiponatremia. Los pacientes suelen tener niveles elevados de hormona antidiurética, quizá debido a una disminución del gasto cardíaco. Sin embargo, la hipoosmolalidad con frecuencia es desproporcionada respecto a los signos clínicos de disminución del gasto cardíaco. La hormona tiroidea también parece necesaria para mantener el número de bombas de sodio en el riñón; puesto que la reabsorción de sal en la porción ascendente del asa de Henle depende del bombeo de sodio, se perderá más Na^+ en la orina.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhiben la síntesis de prostaglandinas y las prostaglandinas inhiben el efecto de la hormona antidiurética en el túbulo colector. Por lo tanto, los AINE aumentan la sensibilidad del túbulo a la ADH. Este efecto, por sí solo, no alterará la absorción de agua libre a menos que el nivel de vasopresina esté aumentado, como ocurre a menudo en el contexto de la depleción de volumen o la insuficiencia cardíaca. Además, las prostaglandinas aumentan también los efectos de la angiotensina II. Cuando se administran AINE a pacientes con depleción de volumen y angiotensina II elevada, se potencia el efecto de la angiotensina II, aumenta la fracción de filtración, aumenta la reabsorción tubular proximal de agua y disminuye

TABLA 102-7 CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

Disminución de la osmolalidad efectiva del líquido extracelular (plasma < 275 mOsmol/kg H_2O). Concentración urinaria inadecuada (U_{osm} > 100 mOsmol/kg H_2O con función renal normal) para el nivel de hipoosmolalidad plasmática
Euvolemia clínica, definida por la ausencia de signos de hipovolemia (ortostatismo, taquicardia, disminución de la turgencia cutánea, sequedad de las mucosas) o hipervolemia (edema subcutáneo, ascitis)
Excreción urinaria de sodio elevada (> 20 a 30 mmol/l) con una ingesta normal de sal y agua
Ausencia de otras causas potenciales de hipoosmolalidad euvolémica (p. ej., hipotiroidismo grave, hipocortisolismo [insuficiencia de glucocorticoides])
Función renal normal y ausencia de uso de diuréticos, en particular diuréticos tiacídicos

TABLA 102-8 CAUSAS DEL SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

PRODUCCIÓN ECTÓPICA DE ADH POR TUMORES
Carcinoma broncógeno (cap. 177)
Adenocarcinoma de páncreas (cap. 180)
Adenocarcinoma de duodeno (cap. 179)
Carcinoma de uréter (cap. 182)
Linfoma no hodgkiniano (cap. 171)
Enfermedad de Hodgkin (cap. 172)
Timoma (cap. 390)
ENFERMEDADES PULMONARES
Tuberculosis (cap. 299)
Neumonía (cap. 85)
Aspergilosis con cavitación (cap. 311)
Absceso pulmonar (cap. 78)
Infecciones torácicas crónicas (p. ej., bronquitis; cap. 78)
Ventilación mecánica con presión positiva (cap. 91)
ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Tumor cerebral (cap. 175)
Encefalitis (cap. 383)
Meningitis (cap. 381)
Absceso cerebral (cap. 382)
Traumatismo craneal (cap. 368)
Hemorragia subaracnoidea (cap. 377)
Síndrome de Guillain-Barré (cap. 380)
Porfiria aguda intermitente (cap. 194)
En respuesta al estrés (cap. 97)
INDUCIDO POR FÁRMOS
Análogos de AVP: desmopresina (cap. 206), oxitocina (cap. 206)
Agentes alquilantes/antimetabolitos (cap. 164)
Anticonvulsivos (cap. 372)
Agentes antipsicóticos (cap. 362)
Antidepresivos (cap. 362)
Nicotina (cap. 363)
Opiáceos (cap. 365)
3-4-metilendioximetanfetamina (éxtasis; cap. 365)

AVP, arginina vasopresina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el volumen del filtrado que llega al túbulo distal. Como resultado, disminuye la excreción de agua libre.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La hiponatremia, o concentración plasmática de sodio menor de 136 mmol/l, a menudo es un hallazgo incidental en análisis de rutina o bien se encuentra al estudiar otros síndromes clínicos. La hiponatremia puede ser hipertónica, isotónica o hipotónica. La hiponatremia hipertónica se debe a la acumulación de solutos eficaces que no contienen sodio, como concentraciones muy altas de glucosa en pacientes diabéticos, o a la administración de manitol o glicerol exógenos. La hiponatremia isotónica no se acompaña de ninguna alteración de otros electrólitos y casi siempre se debe a una seudohiponatremia por hiperlipidemia o hiperglobulinemia marcadas.

La hiponatremia hipotónica siempre refleja algún trastorno subyacente importante con retención anómala de agua corporal (v. tabla 102-6). La hiponatremia hipotónica se puede subclasificar en hipervolémica (p. ej., insuficiencia cardíaca [cap. 45], cirrosis con ascitis [cap. 139] o insuficiencia renal avanzada [cap. 116]) o hipovolémica (cuando se produce una mayor pérdida de sodio que de agua a través del tubo digestivo [diarrea] o con la orina [p. ej., diuréticos tiacídicos], o cuando el líquido de reposición ingerido o administrado es más hipotónico que el líquido perdido).

Los síntomas de la hiponatremia hipotónica dependen de su duración, gravedad y velocidad de instauración.[11] Cuando se desarrolla en horas o días, el edema cerebral puede manifestarse por dolor de cabeza, letargo, convulsiones y disminución del nivel de conciencia, que puede llegar hasta el coma y la muerte, especialmente en mujeres entre la menarquia y la menopausia.[12] Sin embargo, si la velocidad de descenso de la concentración plasmática de sodio es más gradual, la adaptación osmótica puede evitar manifestaciones clínicas graves incluso con hiponatremia grave (concentración plasmática de sodio < 120 mmol/l).

La evaluación cuidadosa, incluida la revisión de los valores previos de sodio plasmático, ayudará a determinar la velocidad de instauración y proporcionará pistas importantes sobre la etiología (fig. 102-3). La exploración física debe evaluar si hay hipervolemia (caps. 7 y 39). Por el contrario, la hipotensión ortostática y la taquicardia sugieren hipovolemia. Deben determinarse la urea, los electrólitos plasmáticos, el nivel de glucosa y la osmolalidad, con el fin de comparar la osmolalidad plasmática medida con la calculada mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Osmolalidad plasmática (mOsm/kg)} = 2\text{Na}^+ \text{ (mmol/l)} + (\text{nitrógeno ureico en sangre [mg/dl]}/2{,}8) + (\text{glucosa [mg/dl]}/18)$$

Otras pruebas analíticas que deben realizarse en pacientes seleccionados son pruebas de función hepática y medición de las concentraciones plasmáticas de creatinina, ácido úrico, hormona estimulante de la tiroides y cortisol; si está indicada, se debe realizar una prueba de estimulación con adrenocorticotropina (cap. 209). El aumento proporcional de la urea y la creatinina apunta a una enfermedad renal intrínseca, mientras que una elevación desproporcionada de la urea respecto a la creatinina sugiere hipovolemia con tendencia a la azoemia prerrenal (cap. 106). Por su parte, los niveles muy bajos de urea y de ácido úrico son típicos tanto del SIADH como del síndrome de pérdida de sal cerebral (v. «Hiponatremia normovolémica e hipovolémica»).

En torno al 85% de los pacientes hospitalizados con hiponatremia presentan hiponatremia verdadera, de los cuales alrededor del 25% están hipovolémicos, otro 25% tienen un estado edematoso, alrededor de un tercio están normovolémicos y el resto generalmente presentan insuficiencia renal. Dado que la concentración plasmática de sodio disminuye aproximadamente 1,6 mmol/l por cada aumento de 100 mg/dl (5,5 mmol/l) en la concentración plasmática de glucosa, una elevación acentuada de la concentración plasmática de glucosa puede causar hiponatremia *hipertónica*. A diferencia de la hiperglucemia, la urea elevada no altera la concentración plasmática de sodio, a pesar de que la urea contribuye a la osmolalidad plasmática medida en el laboratorio; por lo tanto, un paciente hiponatrémico con una osmolalidad plasmática normal o elevada en un análisis que pueda atribuirse por completo al aumento de la urea debe considerarse que presenta una hiponatremia hipotónica.

Una discrepancia en la cual la osmolalidad medida en el plasma excede la osmolalidad calculada, incluso tras tener en cuenta la glucosa y la urea, indica la presencia de algún soluto pequeño no identificado (brecha osmolar), como un alcohol (p. ej., etanol, metanol, etilenglicol o alcohol isopropílico) o un anión orgánico de algún ácido débil, que aumentan la brecha aniónica plasmática. Dado que estas pequeñas moléculas no

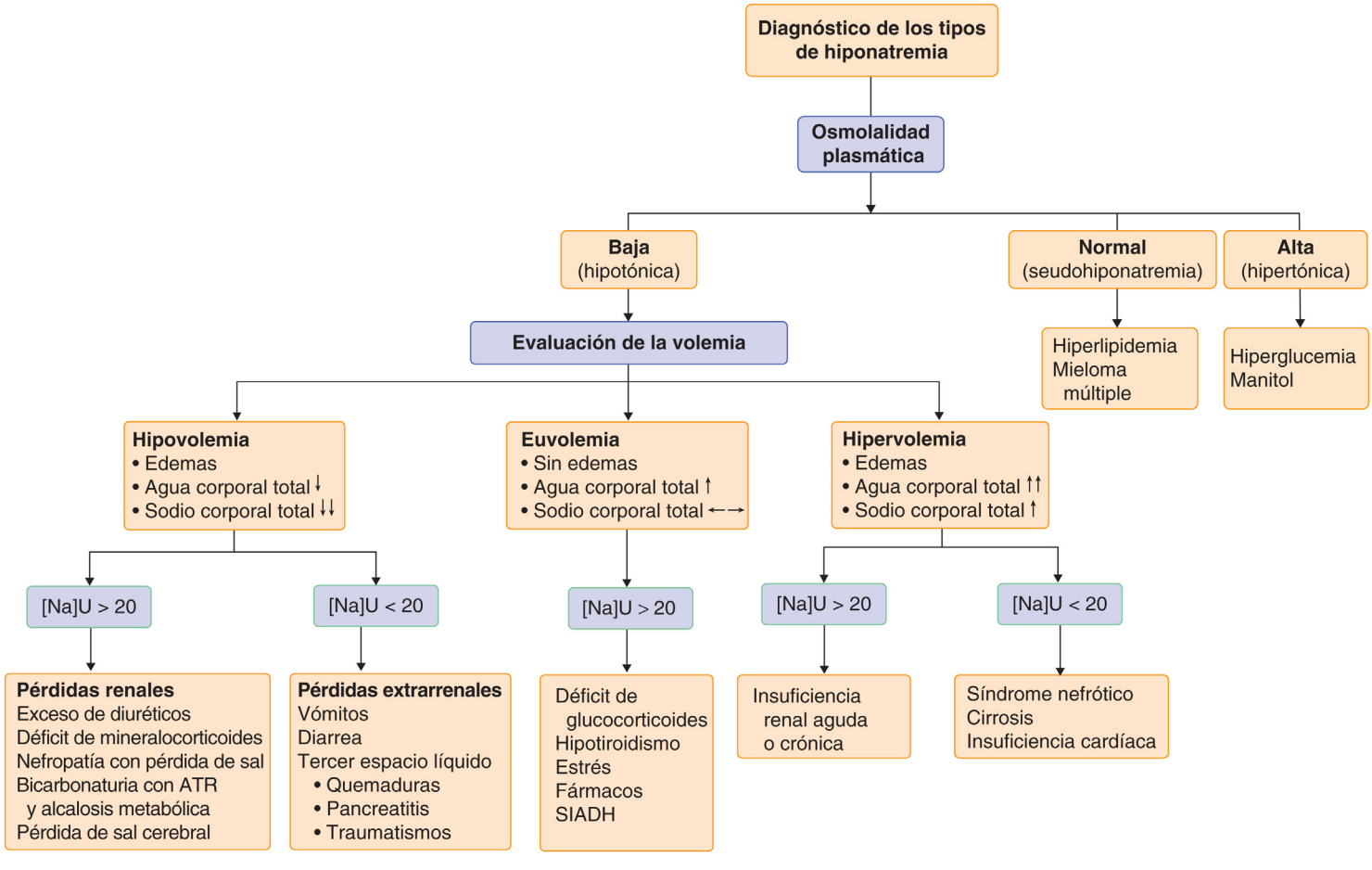

FIGURA 102-3. Enfoque diagnóstico de la hiponatremia. ATR, acidosis tubular renal; SIADH, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética; [Na]U, concentración urinaria de sodio. (Modificado de Halterman R, Berl T. Therapy of dysnatremic disorders. In: Brady H, Wilcox C, eds. *Therapy in Nephrology and Hypertension.* Philadelphia: Saunders; 1999:256; y datos tomados de Cohen DM, Ellison DH. Evaluating hyponatremia. *JAMA.* 2015;313:1260-1261.)

afectan al movimiento del agua, el equilibrio hídrico del paciente dependerá de la concentración plasmática de sodio. Sin embargo, ante una brecha osmolar elevada se debe investigar de manera exhaustiva un posible envenenamiento o intoxicación, o una acidosis orgánica (cap. 104).

Una vez establecida la existencia de una hiponatremia hipotónica verdadera, la evaluación tiene como objetivo clasificar la causa en tres categorías, en función del estado de volemia del paciente (v. fig. 102-3). Las alteraciones en las pruebas de la función hepática pueden indicar la presencia de una hepatopatía causante de hiponatremia hipervolémica. El diagnóstico de insuficiencia cardíaca es clínico, aunque puede verse apoyado por la cifra de BNP, la radiografía de tórax o el ecocardiograma (cap. 45).

En ausencia de edema clínicamente obvio, una concentración baja de sodio urinario (< 20 mmol/l) o una baja excreción fraccionaria de sodio (< 1%) respaldan el diagnóstico de hiponatremia hipovolémica secundaria a pérdidas extrarrenales o a pérdidas renales previas que ya han cesado. En la hipovolemia por pérdidas renales persistentes, la concentración urinaria de sodio puede mantenerse alta a pesar de la hipovolemia, pero la excreción fraccionaria de urea también puede ser baja (< 35%). Una alta concentración urinaria de potasio sugiere el uso de diuréticos eliminadores de potasio, mientras que la concentración urinaria de potasio será baja (< 20 mmol/l) cuando se pierde potasio debido a diarrea o vómitos.

La combinación de hiponatremia hipotónica sin hipovolemia, hipervolemia, hipotiroidismo o insuficiencia suprarrenal, junto con concentraciones plasmáticas bajas de urea y ácido úrico, es muy sugestiva de un SIADH. La concentración de sodio en orina suele ser superior a 40 mmol/l, a menudo superior a 100 mmol/l. La falta de mejoría sostenida tras una prueba de sobrecarga de volumen con líquido que contenga sal apoya aún más el diagnóstico de SIADH y debe impulsar la búsqueda de su causa (v. tabla 102-8). Una radiografía o una tomografía computarizada de tórax pueden ayudar a identificar lesiones intratorácicas asociadas con SIADH.

Hiponatremia hipervolémica

En la hiponatremia hipervolémica hay exceso tanto de agua como de sodio, pero el exceso de agua es mayor que el exceso de sodio. Las causas más frecuentes son la insuficiencia cardíaca (cap. 45), la cirrosis descompensada (cap. 139) con ascitis (cap. 132) y la insuficiencia renal avanzada (cap. 117), al igual que en la hipervolemia sin hiponatremia. La concentración urinaria de sodio es inferior a 20 mmol/l y la excreción fraccionaria de sodio es menor del 1% (a pesar de la obvia expansión del volumen, generalmente con edemas), salvo que se vea alterada por una natriuresis inducida por diuréticos.

Hiponatremia normovolémica e hipovolémica

Las hiponatremias normovolémica e hipovolémica pueden ser difíciles de distinguir entre sí, ya que la hipovolemia leve puede ser difícil de detectar mediante la anamnesis y la exploración física. La concentración urinaria baja de sodio y la excreción fraccionaria baja de sodio son típicas de la hipovolemia extrarrenal, pero la concentración urinaria de sodio generalmente está elevada cuando la hipovolemia se debe a pérdidas urinarias.

La hiponatremia hipovolémica siempre indica pérdida de sodio pasada o actual (a menudo junto con pérdida de potasio), acompañada por un menor grado de pérdida de agua, con niveles de ADH adecuadamente elevados en respuesta a la hipovolemia. En la mayoría de los casos, la pérdida de sodio provoca una depleción de volumen, que activa la sed, induciendo así al paciente a beber agua; como se retiene la liberación de hormona antidiurética mediada por el volumen, se desarrolla hiponatremia. La hiponatremia es una complicación frecuente de la diarrea (cap. 126) cuando el líquido diarreico es secretor y rico en electrólitos. La hiponatremia inducida por la sudoración ocurre en individuos que ingieren un gran volumen de líquidos hipotónicos, a menudo agua pura, mientras que pierden sodio con el sudor.

Entre las causas renales de hiponatremia hipovolémica (v. fig. 102-3) están la hiponatremia inducida por tiacidas y el síndrome de pérdida de sal cerebral. La hiponatremia inducida por tiacidas ocurre cuando pacientes con capacidad de dilución urinaria deteriorada excretan orina concentrada porque las tiacidas no afectan a la capacidad de la médula renal para concentrar la orina. Los pacientes tratados con tiacidas son especialmente susceptibles a la hiponatremia cuando ingieren o reciben soluciones hipotónicas que exceden su capacidad máxima de excretar agua libre de electrólitos con la orina. En la pérdida de sal cerebral, los pacientes que han sufrido un traumatismo craneoencefálico o una hemorragia intracraneal presentan una pérdida renal de sodio inapropiada; los niveles de hormona antidiurética aumentan y los pacientes desarrollan hiponatremia si después se ingiere o administra líquido hipotónico. El SIADH se caracteriza también por altas concentraciones de sodio urinario e hiponatremia, pero solo en la pérdida de sal cerebral se observa una excreción fraccionaria elevada de ácido úrico.

En la hiponatremia hipotónica normovolémica, una concentración urinaria de sodio superior a 40 mmol/l generalmente indica la presencia de un SIADH (v. tabla 102-8),[13] aunque el hipotiroidismo (cap. 207) y la insuficiencia de glucocorticoides suprarrenales (cap. 208) pueden asociarse a hiponatremia hipotónica similar a la del SIADH, pero sin hipovolemia clínicamente evidente. El embarazo, que también se asocia con sed y con disminución del umbral osmótico para la liberación de ADH, da lugar a hiponatremia leve (cap. 221).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hiponatremia varía en función de la urgencia de la situación clínica, su causa y el diagnóstico subyacente (v. fig. 102-3). Algunos datos sugieren que un bolo de solución salina al 3% (100 ml repetido hasta dos veces más) puede corregir la hiponatremia de forma segura y más rápida que una infusión continua. La hiponatremia debe abordarse desde el punto de vista de la ganancia de agua libre, comparada con la eliminación renal de agua.

El primer principio fundamental es que la velocidad de corrección debe guiarse por la edad, el sexo y el estado neurológico del paciente, así como por cualquier información sobre concentraciones plasmáticas de sodio, o valores de osmolalidad recientes o pasados. Una corrección demasiado tardía de la hiponatremia puede perpetuar el edema cerebral, provocando daños neurológicos irreversibles y la muerte, sobre todo en mujeres en edad reproductiva y en pacientes cuya hiponatremia se desarrolló a un ritmo que sobrepasó la velocidad de adaptación osmótica en el cerebro. Por el contrario, una corrección demasiado rápida o una hipercorrección de la concentración de sodio hasta un nivel más alto que el necesario para proteger al paciente de las secuelas neurológicas del edema cerebral pueden provocar el devastador, y a menudo irreversible, *síndrome de desmielinización osmótica* (cap. 384), que se caracteriza por nivel de conciencia fluctuante, parálisis seudobulbar, ataxia, disartria, dificultad para la deglución y alteraciones características del tronco encefálico en la resonancia magnética (v. fig. 384-3). Los factores de riesgo para el desarrollo del síndrome de desmielinización osmótica incluyen la hiponatremia grave (concentración sérica de sodio <105 mmol/l), la hipopotasemia, el trastorno por consumo de alcohol, la desnutrición y la enfermedad hepática avanzada.

El segundo principio es la importancia de identificar y tratar cualquier trastorno subyacente, como la hipervolemia de la insuficiencia cardíaca (caps. 45 y 46). En pacientes hipovolémicos, la administración adecuada de líquidos puede corregir la hiponatremia.

Hiponatremia sintomática aguda

La hiponatremia aguda sintomática requiere tratamiento urgente en casos de intoxicación hídrica aguda autoinducida (p. ej., por enfermedades psiquiátricas, como la psicosis aguda o la esquizofrenia, o en deportistas de resistencia), hiponatremia conocida con una duración < 24-48 h, hiponatremia de causa intracraneal (incluye el aumento de la presión intracraneal), o hiponatremia acompañada de convulsiones o coma, independientemente de su cronicidad. El objetivo es la corrección urgente de 4-6 mmol/l para prevenir la hernia cerebral y el daño neurológico por isquemia cerebral.

Si los síntomas son graves, deben infundirse 100 ml de NaCl al 3% por vía intravenosa durante 10 min, repitiendo dos veces según sea necesario.[14] Este enfoque de bolo rápido es tan bueno como una infusión continua para corregir la hiponatremia con un menor riesgo de sobrecorrección.[A6] Para síntomas de leves a moderados con bajo riesgo de herniación, debe infundirse NaCl al 3% a 0,5-2 ml/kg/h. No es necesario restringir el ritmo de corrección en los pacientes que presentan una verdadera hiponatremia aguda ni se debe revertir una posible sobrecorrección accidental. Sin embargo, si la hiponatremia pudiera ser crónica en lugar de aguda, deberían respetarse los límites para la corrección de la hiponatremia crónica.

Hiponatremia crónica

La hiponatremia sintomática y las concentraciones de sodio por debajo de 125-130 mmol/l requieren tratamiento específico, pero se pueden tolerar grados leves de hiponatremia asintomática durante largos períodos. A la hora de decidir las estrategias de tratamiento en estos pacientes que se sabe que han desarrollado hiponatremia, deben tenerse en cuenta la gravedad de los síntomas, los factores de riesgo del síndrome de desmielinización osmótica y la causa subyacente de la hiponatremia. Es fundamental vigilar con frecuencia la concentración plasmática de sodio y la osmolalidad. Si se supera la velocidad de corrección segura, se puede prevenir la desmielinización osmótica disminuyendo esta velocidad, volviendo a una concentración plasmática de sodio más baja con la administración racional de soluciones hipotónicas o administrando análogos de la vasopresina (v. más adelante).

Los pacientes con riesgo de síndrome de desmielinización osmótica son los que presentan hiponatremia con [Na^+] sérico < 120 mmol/l de > 48 h de duración. Algunos ejemplos son los pacientes ambulatorios que han estado bebiendo volúmenes convencionales de agua, están tratados con diuréticos tiacídicos o presentan hiponatremia adquirida en el hospital, con una duración conocida de > 48 h.

Para evitar el síndrome de desmielinización osmótica en estos pacientes, el objetivo del tratamiento es la corrección mínima de la concentración sérica de sodio de 4 a 8 mmol/l al día, con un objetivo inferior de 4 a 6 mmol/l al día si el riesgo de síndrome de desmielinización osmótica es alto. La tasa de corrección no debe exceder de 8 mmol/l en cualquier período de 24 h en pacientes con alto riesgo de síndrome de desmielinización osmótica, y no debe exceder de 10 a 12 mmol/l en cualquier período de 24 h (o 18 mmol/l en cualquier período de 48 h) para pacientes con riesgo normal de síndrome de desmielinización osmótica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

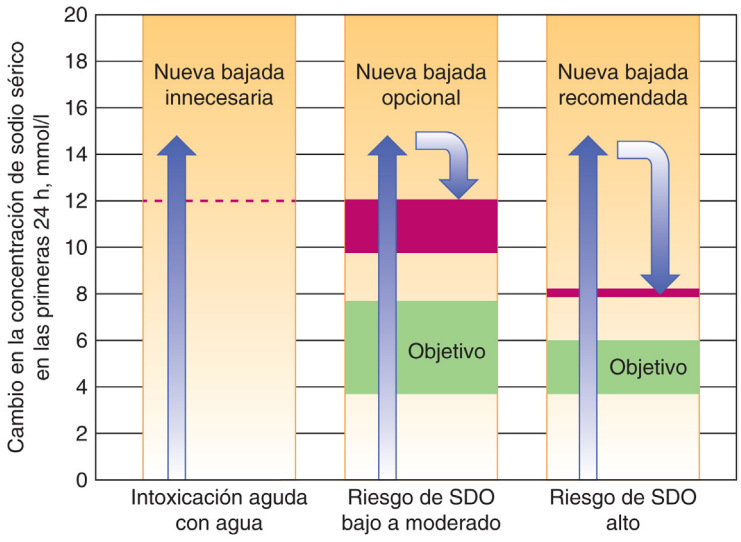

FIGURA 102-4. Recomendaciones para volver a reducir la concentración sérica de sodio ([Na]) hasta los objetivos *(verde)* para los pacientes que presenten una concentración sérica de [Na] < 120 mmol/l y superen los límites de corrección recomendados *(rojo)* en las primeras 24 h. SDO, síndrome de desmielinización osmótica. (Reproducido con autorización de Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med.* 2013;126:S1-S42.)

Si la corrección de la hiponatremia crónica ha sido accidentalmente excesiva, la intervención es probablemente innecesaria si la concentración inicial de sodio sérico era ≥ 120 mmol/l. Sin embargo, si se ha producido una corrección excesiva y la concentración de sodio sérico inicial era < 120 mmol/l, el sodio sérico debe reducirse hasta el nivel recomendado. Para volver a bajar la concentración sérica de sodio (fig. 102-4) debe administrarse desmopresina (2-4 µg cada 8 h por vía parenteral) para evitar nuevas pérdidas de agua, y las pérdidas de agua deben reponerse con dextrosa al 5% en agua por vía intravenosa a razón de 3 ml/kg/h. La siguiente dosis de un antagonista de la vasopresina debe suspenderse si la corrección es > 8 mmol/l. La concentración sérica de sodio debe comprobarse cada hora y la reposición de agua debe continuarse hasta que la concentración sérica de sodio alcance el objetivo. Se recomiendan dosis altas de glucocorticoides (p. ej., dexametasona, 4 mg cada 6 h) durante 24-48 h una vez lograda la corrección.

Hiponatremia hipervolémica

En la hiponatremia hipervolémica (p. ej., en la insuficiencia cardíaca), el objetivo es eliminar sal y agua, pero relativamente más de esta última. La restricción de agua es útil, pero, a menudo, resulta insuficiente. El tratamiento con el antagonista del receptor $_{V2}$ de la AVP, el tolvaptán (comenzando con 15 mg una vez al día, con una dosis máxima de 60 mg una vez al día) aumenta la concentración plasmática de sodio de forma significativa a los 30 días en pacientes con hiponatremia euvolémica o hipervolémica,[A7] pero también aumenta el riesgo de sobrecorrección.[A8] El tolvaptán no se recomienda en pacientes con cirrosis debido a su potencial toxicidad hepática.

Hiponatremia hipovolémica

Cuando la hipovolemia es evidente (historia clínica congruente, hipotensión ortostática, concentración baja de sodio en la orina en el contexto de pérdidas extrarrenales de líquidos, elevación de la urea plasmática desproporcionada respecto al aumento de la creatinina y concentraciones elevadas de ácido úrico), el tratamiento de elección es la solución salina isotónica. Sin embargo, se debe tener precaución al administrar solución salina isotónica a estos pacientes, porque la administración de pequeños volúmenes de esta solución a veces puede inducir una disminución brusca de la osmolalidad urinaria, con diuresis acuosa acompañante y corrección demasiado rápida de la hiponatremia. Por ello, es necesario el control horario de la diuresis, la osmolalidad urinaria, la concentración plasmática de sodio y la osmolalidad plasmática. Si se observa una caída rápida de la osmolalidad urinaria acompañada de diuresis acuosa, hay que detener inmediatamente la reposición de volumen y, en algunos casos, administrar soluciones hipotónicas o incluso análogos de la vasopresina (v. más adelante) para que el aumento de la concentración de sodio se produzca a la velocidad recomendada. Cuando la hipovolemia no es evidente, pero no se puede descartar, el descenso brusco de la osmolalidad urinaria ante una prueba de sobrecarga con solución salina confirma la sospecha de hipovolemia y, al mismo tiempo, inicia el tratamiento. Por el contrario, si no se observa una respuesta de este tipo, indica que el diagnóstico es de hiponatremia normovolémica.

Hiponatremia normovolémica

En pacientes con hiponatremia normovolémica, el enfoque terapéutico más apropiado es abordar el hipotiroidismo (cap. 207), la insuficiencia suprarrenal (cap. 208) o el SIADH causantes. Si no se puede identificar o revertir una causa subyacente, el tratamiento tendrá como objetivo generar gradualmente un balance hídrico neto negativo. La restricción de líquidos suele ser la estrategia de primera línea.

La restricción debe incluir todos los líquidos que se beban, no solo el agua, con el objetivo de una ingesta que esté 500 ml/día por debajo del volumen de orina de 24 h. No debe restringirse la ingesta de sodio ni de proteínas a menos que el paciente tenga otra indicación para hacerlo. Lamentablemente, la restricción de líquidos puede ser insuficiente en caso de una osmolalidad urinaria elevada (p. ej., > 500 mOsm/kg H_2O), cuando la suma de las concentraciones de sodio y potasio en orina supera la concentración de sodio en suero, cuando el volumen de orina de 24 h es < 1.500 ml/día o cuando el aumento de la concentración de sodio en suero es < 2 mmol/l/día a pesar de la restricción de líquidos por debajo de 1 l/día durante 24-48 h. En tales pacientes está indicado el tolvaptán oral en dosis progresivas (comenzando con 15 mg una vez al día y aumentando hasta un máximo de 60 mg una vez al día), especialmente en pacientes hospitalizados, siempre que el paciente tenga un mecanismo de la sed intacto para evitar la poliuria o la hipernatremia. Sin embargo, cuando el estado de volemia sea incierto, es mejor evitar estos agentes.

Los vaptanes no deben utilizarse en pacientes con hiponatremia hipovolémica, ni junto con otros tratamientos para la hiponatremia ni inmediatamente después de la interrupción de otros tratamientos para la hiponatremia, en particular NaCl al 3%. Durante las primeras 24-48 h tras iniciar el tratamiento debe controlarse la concentración sérica de sodio cada 6-8 h y debe mantenerse una ingesta libre de líquidos. La hiponatremia puede corregirse con demasiada rapidez si se administran vaptanes al mismo tiempo que se restringen los líquidos en pacientes que tienen un mecanismo de la sed defectuoso o alterado (p. ej., pacientes intubados o inconscientes), por lo que debe suministrarse suficiente líquido para evitar una corrección demasiado rápida debido a una diuresis hídrica no compensada. Los vaptanes deben suspenderse si el paciente desarrolla complicaciones que limiten su capacidad para solicitar, acceder o ingerir líquidos. En caso de hiponatremia grave y sintomática o de una concentración sérica de sodio inferior a < 120 mmol/l, el tratamiento debe realizarse con NaCl al 3%, que proporciona una corrección más rápida y segura de la concentración sérica de sodio que los antagonistas de la vasopresina. Si se produce una sobrecorrección, la concentración sérica de sodio puede ser reconducida a límites seguros, como en el caso de la hiponatremia aguda.

La urea (normalmente comenzando con 15 g/día diluidos en agua y divididos en dos o tres dosis diarias, y con la dosis aumentada hasta 90 g/día en función de la respuesta del paciente) puede aumentar la excreción de solutos urinarios y, por tanto, la excreción de agua en pacientes con SIADH. La urea se tolera bien y puede utilizarse de forma crónica en pacientes que padecen SIADH.

PRONÓSTICO

La hiponatremia es un marcador de peores resultados entre los pacientes hospitalizados. Un nivel de sodio sérico < 135 mmol/l se asocia con un aumento relativo de la tasa de ingreso en la unidad de cuidados intensivos de alrededor del 45%.[15]

HIPERNATREMIA

La hipernatremia (concentración plasmática de sodio superior a 144 mmol/l) siempre refleja un estado de hipertonicidad, con una concentración elevada de solutos osmóticamente activos en todos los compartimentos de líquidos corporales. En condiciones normales, las pérdidas diarias obligadas de agua son de unos 500 ml, y consisten principalmente en vapor de agua en el aire espirado y pérdidas insensibles con el sudor. La cantidad mínima de agua necesaria para mantener los solutos urinarios en disolución es de unos 500 ml/día. Sin embargo, en ambientes cálidos y secos, la sudoración puede provocar pérdidas masivas de agua de hasta 1 l/h. Si la ingesta diaria de agua es inferior a las pérdidas obligadas de agua, aumentará la presión osmótica de los líquidos corporales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Aunque la hipernatremia puede diagnosticarse como un hallazgo fortuito en el laboratorio, es más frecuente encontrarla en el contexto de alguna enfermedad subyacente grave, acompañada de otras alteraciones de la homeostasis de los líquidos corporales (tabla 102-9). Los pacientes con hipernatremia hipovolémica han perdido sodio y agua, pero la pérdida neta de agua es proporcionalmente mayor que la pérdida neta de sodio.

Las principales consecuencias clínicas del aumento de la tonicidad de los líquidos corporales son confusión, convulsiones, déficits neurológicos focales y nivel de conciencia progresivamente decreciente, que puede progresar al coma. En ausencia de algún problema neurológico subyacente o de alguna alteración del mecanismo de la sed, sería de esperar que el paciente se quejara de sed, a menos que la lesión neurológica hubiera alterado el nivel de conciencia. La falta de reposición de las pérdidas de líquido hipotónico suele reflejar una alteración del mecanismo de la sed, una discapacidad o enfermedad que impide que el paciente responda a la sed, o la falta de reconocimiento por parte del médico de la necesidad de reponer líquidos hipotónicos. En raras ocasiones, la alteración de la sed en pacientes que están despiertos y alerta puede deberse a lesión de los osmorreceptores hipotalámicos que controlan la percepción de la sed y la respuesta a la misma, que es un trastorno conocido como *hipodipsia primaria*. En pacientes con

TABLA 102-9 CAUSAS DE HIPERNATREMIA CLASIFICADAS POR VOLUMEN DE LÍQUIDO EXTRACELULAR (CONTENIDO TOTAL DE SODIO CORPORAL)

Hipervolemia	Exceso de solución salina hipertónica Soluciones hipertónicas de bicarbonato sódico
Hipertonicidad con casi normovolemia	Diabetes insípida Pérdidas de líquido con la fiebre
Hipovolemia	Pérdida gastrointestinal (diarrea, vómitos) Pérdida de líquidos cutáneos (quemaduras, sudor) Diuréticos de asa Diuresis osmótica Deterioro de la percepción de la sed

hipernatremia de duración suficiente como para que las células cerebrales experimenten una adaptación osmótica se observan pocas manifestaciones clínicas, o ninguna.

Entre las causas de hipernatremia están la pérdida de la sed o el aumento de las pérdidas insensibles de agua, la diabetes insípida o la diuresis osmótica. La insuficiencia renal (cap. 116) y la nefropatía tubulointersticial (cap. 108) causan defectos de concentración relativamente leves y tienden a no acompañarse de hipernatremia significativa, siempre que un mecanismo normal pueda compensarla con facilidad.

El diagnóstico de laboratorio de hipernatremia debe repetirse para confirmarlo y debe ser corroborado por una osmolalidad plasmática elevada. La causa subyacente generalmente es evidente a partir de la anamnesis y la exploración física.

En la hipernatremia hipovolémica con pérdidas de líquidos extrarrenales, la producción de orina suele ser inferior a 500 ml/día y la osmolalidad urinaria es la máxima para la edad (> 1.000 mOsm/kg en adultos jóvenes y va disminuyendo a > 600 mOsm/kg a los 60 años). La poliuria con osmolalidad urinaria submáxima indica alteración de la capacidad de concentrar la orina, debido a una enfermedad renal intrínseca subyacente o a diuréticos. Una osmolalidad urinaria menor de 100-200 mOsm/kg o una poliuria (> 3 l/día) combinada con excreción de solutos en la orina de 24 h menor de 600 mOsm/día sugiere diabetes insípida (v. más adelante). Por el contrario, una excreción diaria de solutos mayor de 800-1.000 mOsm/día sugiere diuresis osmótica.

La hipernatremia hipervolémica se asocia generalmente a la administración previa de soluciones que contienen sodio y los hallazgos en la exploración física son sugestivos de expansión del volumen. En ausencia de nefropatía intrínseca subyacente o uso de diuréticos, la osmolalidad de la orina es alta, porque el estímulo hipertónico para liberar vasopresina prevalece sobre los efectos de la hipervolemia.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hipernatremia hipovolémica sintomática grave constituye un reto y consiste en la corrección rápida del volumen perdido, seguida de la reposición gradual del déficit hídrico.[16] Si la contracción del volumen es grave, el líquido de elección es normalmente la solución salina isotónica, y el volumen y la velocidad de administración deben guiarse por parámetros clínicos relacionados con la reversión de la hipovolemia. Tras recuperarse la perfusión tisular, la reposición adicional de líquidos tiene como objetivo corregir el déficit de agua calculado:

$$\text{Déficit de agua corporal total} = 0{,}4 \times \text{peso premórbido} \times ([Na^+/140] - 1)$$

A diferencia de la reposición inicial de líquido isotónico, la reposición de agua debe ser gradual a lo largo de horas o días, de modo que la velocidad de reposición de agua se corresponda con la velocidad a la que los solutos intracelulares cerebrales pueden eliminarse de forma adaptativa, a menos que la hipernatremia se haya desarrollado claramente en cuestión de minutos a horas. El déficit de agua estimado debe reponerse de modo que la concentración plasmática de sodio disminuya entre 0,5 y 1,0 mmol/l/h, superando 6 mmol/l en 24 h, pero sin pasar de 10-12 mmol/l. Además del déficit de agua estimado, al reponer agua hay que tener en cuenta las pérdidas insensibles habituales, que son de al menos 1 l cada 24 h, a las que se deben añadir las pérdidas de agua (renales o digestivas) provocadas por la enfermedad subyacente. Los pacientes a menudo requieren grandes volúmenes de agua, que pueden llegar a 5-10 l, a lo largo del período de reposición. Estas necesidades de agua pueden cubrirse bebiendo agua o mediante la administración de una solución hipotónica intravenosa, como solución glucosada al 5% o solución salina al 45%. La concentración de sodio debe controlarse al menos cada 4 h, y debe vigilarse el estado de volemia del paciente para evitar la hipervolemia.

El estado hipertónico de la diabetes no controlada con hiperglucemia (cap. 210) requiere insulina, así como fluidoterapia.[17] Algunos pacientes hospitalizados con hipernatremia hipervolémica requieren soluciones hipotónicas combinadas con infusión continua de diuréticos de asa o incluso con eliminación extracorpórea del exceso de sodio y agua. Generalmente, una vez normalizada la concentración de sodio, cualquier paciente con el mecanismo de la sed intacto corregirá el estado hipertónico mediante la ingesta espontánea de líquidos orales.

TABLA 102-10 CAUSAS DE POLIURIA

DIURESIS ACUOSA
Diabetes insípida
Central (neurógena)
Hereditaria
Adquirida (p. ej., tumores, traumatismo o hipoxia)
Nefrógena
Hipercalcemia
Amiloidosis
Fármacos (p. ej., litio, foscarnet, cidofovir o vaptanes)
Síndrome de Sjögren
Drepanocitosis
Hereditaria
Polidipsia
Primaria (p. ej., hipotalámica)
Psicógena
DIURESIS DE SOLUTOS
Sodio
Exceso de ingesta de sodio (oral, enteral o parenteral)
Pérdidas renales de sodio (p. ej., tubulopatías hereditarias, nefritis intersticial o fármacos natriuréticos)
Aniones (el sodio es normalmente el catión asociado)
Excreción de cloruro (p. ej., síndrome de Bartter o diuréticos de asa)
Excreción de bicarbonato (p. ej., bicarbonato exógeno o inhibición de la anhidrasa carbónica)
Glucosa/cetoácidos
Cetoacidosis diabética
Síndrome hiperglucémico-hiperosmolar
Glucosuria renal
Azúcares alcoholes
Sobrecarga externa (p. ej., manitol o glicerol)
Urea
Sobrecarga exógena (p. ej., urea, proteínas y aminoácidos)
Fase diurética de la lesión renal aguda
Diuresis postobstructiva
Estados hipercatabólicos
Inducida por hemoglobina/mioglobina (posrabdomiólisis o reabsorción de un hematoma)
Otros
Contrastes radiológicos

PRONÓSTICO

La hipernatremia se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad, tanto en el hospital como tras el alta. Dado que la hipernatremia en adultos suele ir asociada a enfermedades graves, las tasas de mortalidad pueden reflejar la gravedad de las enfermedades subyacentes más que la de la hipernatremia en sí.

POLIURIA

La poliuria (tabla 102-10),[18] que se define como la producción de más de 3 l diarios de orina, debe distinguirse de la polaquiuria, o micción frecuente de pequeños volúmenes que, en conjunto, no superan esta cantidad diaria. La poliuria puede corresponder a una diuresis acuosa o a una diuresis de solutos.

La evaluación de la poliuria se centra en el análisis de la osmolalidad de la orina (fig. 102-5). Una osmolalidad urinaria < 100 mOsm/kg sugiere una diuresis de agua, mientras que una osmolalidad urinaria > 300 mOsm/kg suele estar relacionada con una diuresis de solutos.

DIABETES INSÍPIDA

El fallo en la liberación de la hormona antidiurética se denomina diabetes insípida central (cap. 206), mientras que la falta de respuesta a la hormona antidiurética se denomina diabetes insípida nefrógena.[19] En la diabetes insípida, la orina se diluye progresivamente a medida que asciende por el asa de Henle, alcanzando osmolalidades tan bajas como 100-150 mOsm/kg en el túbulo distal. En ausencia de hormona antidiurética, la orina se diluirá aún más en los túbulos colectores. El volumen diario de esta orina diluida puede llegar a 20 l.

La diabetes insípida central (cap. 206) es el resultado de la destrucción del hipotálamo por un tumor (cap. 204), un traumatismo craneoencefálico (cap. 368), una hemorragia (cap. 375), un traumatismo quirúrgico o por causas congénitas. Si el área afectada es extensa, el mecanismo de la sed también se verá afectado. Algunos pacientes con diabetes insípida parcial pueden concentrar su orina, aunque no a niveles máximos.

La diabetes insípida nefrógena puede ser causada por una mutación del receptor de vasopresina V2 o del canal de agua acuaporina 2.[20] Algunos fármacos también pueden causar diabetes insípida nefrógena al interferir en la acción de la hormona antidiurética, impidiendo así la inserción de los canales de agua de la acuaporina en la membrana

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

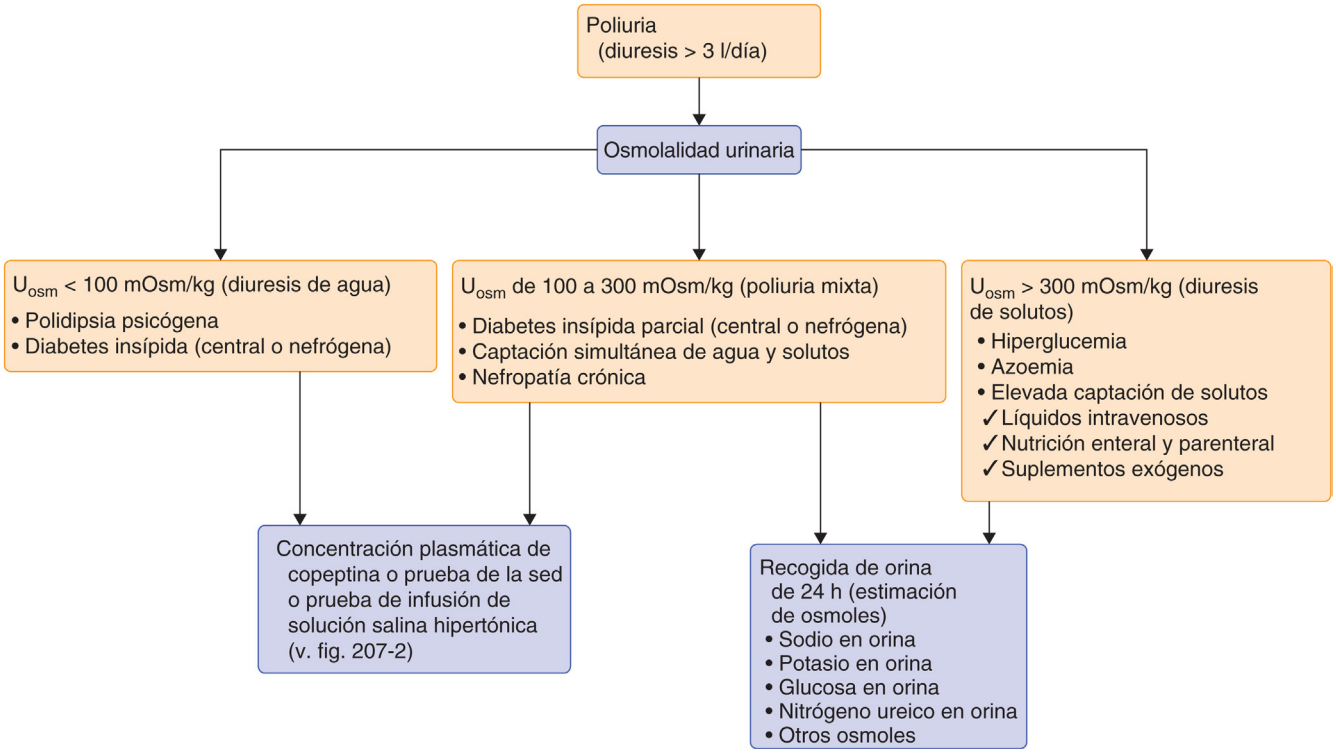

FIGURA 102-5. **Enfoque diagnóstico de la poliuria.** U_{osm}, osmolalidad urinaria. (Adaptado con autorización de Bhasin B, Velez JCQ. Evaluation of polyuria: the roles of solute loading and water diuresis. *Am J Kidney Dis.* 2016;67:507-511.)

luminal de las células principales de los túbulos colectores. Por ejemplo, el litio, utilizado en el tratamiento de la psicosis maníaco-depresiva (cap. 362), suele causar poliuria, que puede ser bastante intensa. La demeclociclina, una tetraciclina poco usada en la actualidad para afecciones dermatológicas, también causa diabetes insípida nefrógena, por lo que se emplea para tratar el SIADH que no puede controlarse mediante la restricción de agua.

Clínicamente, la poliuria, que puede ser masiva, es la manifestación principal de la enfermedad. Aunque la poliuria en sí misma no es perjudicial para la salud, sí que resulta molesto para el paciente tener que eliminar más de 6 o 7 l de orina al día. Sin embargo, puede ser peligrosa cuando el mecanismo de la sed se encuentra deprimido y se produce hiperosmolaridad. En estos pacientes, los episodios hiperosmolares repetidos a menudo acaban provocando un daño cerebral irreversible. Si está presente desde la infancia, la diabetes insípida suele dar lugar a una dilatación masiva de la pelvis renal, los uréteres y la vejiga.

DIURESIS OSMÓTICA

Se pueden excretar grandes volúmenes de orina ante la presencia de grandes cantidades de un soluto mal reabsorbido, generalmente glucosa. Por ejemplo, cuando la concentración de glucosa en la sangre supera la capacidad del riñón de reabsorber toda la glucosa filtrada, se produce una intensa glucosuria. De hecho, la poliuria y la polidipsia son las manifestaciones iniciales más frecuentes de la diabetes mellitus (cap. 210).

Cuanta más sangre fluye a través de la médula renal, más se reduce la concentración medular. En algunas situaciones clínicas, como la expansión del volumen intravascular y la diuresis osmótica, el flujo sanguíneo medular aumenta y se produce un lavado del gradiente medular. Los diuréticos osmóticos también alteran la capacidad de reabsorción de agua en el túbulo colector.

También se produce diuresis osmótica tras la resolución de una obstrucción del tracto urinario. En este caso, el principal agente osmótico es la urea, aunque otros solutos retenidos también ayudan a aumentar la diuresis.

Con la disminución progresiva del número de nefronas funcionales en la insuficiencia renal se reduce también la cantidad de solutos eliminados; por ello, la incapacidad de concentrar la orina, que se manifiesta por nicturia y poliuria, es un signo temprano de insuficiencia renal. El daño directo de los túbulos medulares también puede disminuir la reabsorción de sal, sobre todo en nefropatías tubulointersticiales (cap. 108), como la nefropatía por analgésicos y la enfermedad de células falciformes.

TRATAMIENTO

Las manifestaciones clínicas y el tratamiento de la poliuria deben abordar sus causas subyacentes (v. fig. 206-2). Dependiendo del tipo de líquidos y de fármacos utilizados al inicio de la poliuria, un porcentaje significativo de los pacientes poliúricos presentarán alteraciones del sodio y el volumen plasmáticos, por lo que el tratamiento también debe ir dirigido a corregir estas alteraciones hidroelectrolíticas acompañantes.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378:819-28.
A2. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378:829-39.
A3. Hammond DA, Lam SW, Rech MA, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2020;54:5-13.
A4. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8 CD000567.
A5. Zampieri FG, Machado FR, Biondi RS, et al. Effect of slower vs faster intravenous fluid bolus rates on mortality in critically ill patients: the BaSICS randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326:830-8.
A6. Baek SH, Jo YH, Ahn S, et al. Risk of overcorrection in rapid intermittent bolus vs slow continuous infusion therapies of hypertonic saline for patients with symptomatic hyponatremia: the SALSA randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181:81-92.
A7. Bhandari S, Peri A, Cranston I, et al. A systematic review of known interventions for the treatment of chronic nonhypovolaemic hypotonic hyponatraemia and a meta-analysis of the vaptans. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86:761-71.
A8. Zhou Y, Yang W, Liu G, et al. Risks of vaptans in hypernatremia and serum sodium overcorrection: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2021;75:e13939.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Roumelioti ME, Glew RH, Khitan ZJ, et al. Fluid balance concepts in medicine: principles and practice. *World J Nephrol*. 2018;7:1-28.
2. Seay NW, Lehrich RW, Greenberg A. Diagnosis and management of disorders of body tonicity-hyponatremia and hypernatremia: core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;75:272-86.
3. Nishiyama A, Kobori H. Independent regulation of renin–angiotensin–aldosterone system in the kidney. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22:1231-9.
4. Napolitano JD. The physical examination to assess for anemia and hypovolemia. *Med Clin North Am*. 2022;106:509-18.
5. Vincent J-L. Fluid management in the critically ill. *Kidney Int*. 2019;96:52-7.
6. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, et al. Diuretic therapy for patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1178-95.
7. Mullens W, Damman K, Harjola V-P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:137-55.
8. Ahmadi L, Goldman MB. Primary polydipsia: update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34:101469.
9. Filippone EJ, Ruzieh M, Foy A. Thiazide-associated hyponatremia: clinical manifestations and pathophysiology. *Am J Kidney Dis*. 2020;75:256-64.
10. Harrois A, Anstey JR. Diabetes insipidus and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone in critically ill patients. *Crit Care Clin*. 2019;35:187-200.
11. Peri A. Morbidity and mortality of hyponatremia. *Front Horm Res*. 2019;52:36-48.
12. Gankam Kengne F, Decaux G. Hyponatremia and the brain. *Kidney Int Rep*. 2018;3:24-35.
13. Martin-Grace J, Tomkins M, O'Reilly MW, et al. Approach to the patient: hyponatremia and the syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD). *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107:2362-76.
14. Adrogué HJ, Tucker BM, Madias NE. Diagnosis and management of hyponatremia: a review. *JAMA*. 2022;328:280-91.
15. Kutz A, Ebrahimi F, Aghlmandi S, et al. Risk of adverse clinical outcomes in hyponatremic adult patients hospitalized for acute medical conditions: a population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:3428-36.
16. Chand R, Chand R, Goldfarb DS. Hypernatremia in the intensive care unit. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2022;31:199-204.
17. Long B, Willis GC, Lentz S, et al. Diagnosis and management of the critically ill adult patient with hyperglycemic hyperosmolar state. *J Emerg Med*. 2021;61:365-75.
18. Nigro N, Grossmann M, Chiang C, et al. Polyuria-polydipsia syndrome: a diagnostic challenge. *Intern Med J*. 2018;48:244-53.
19. Vaz de Castro PAS, Bitencourt L, de Oliveira Campos JL, et al. Nephrogenic diabetes insipidus: a comprehensive overview. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022;35:421-34.
20. Hureaux M, Vargas-Poussou R. Genetic basis of nephrogenic diabetes insipidus. *Mol Cell Endocrinol*. 2023;560:111825.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

103 TRASTORNOS DEL POTASIO

JULIAN LAWRENCE SEIFTER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

El mantenimiento de la concentración de potasio, $[K^+]$, en el plasma sanguíneo dentro de un estrecho margen de normalidad, generalmente de aproximadamente 3,5 a 5,0 mmol/l, es fundamental para la salud. Se denomina *hiperpotasemia* al aumento de la $[K^+]$ plasmática de potasio e *hipopotasemia* a su disminución. En el cuerpo humano, el K^+ no está distribuido uniformemente en el agua corporal total. Aproximadamente dos tercios del agua corporal son intracelulares, y el K^+ es el principal catión dentro de este compartimento, donde alcanza concentraciones tan altas como 140 mEq/l. Por ello, más del 98% del K^+ se encuentra dentro de las células. El *exceso* de K^+ corporal total es menos frecuente que la *depleción* de K^+, salvo que la función renal esté comprometida. Se denomina *adaptación* al K^+ a los cambios de los mecanismos reguladores resultantes del exceso o déficit de K^+.

EPIDEMIOLOGÍA

Dado que el K^+ se encuentra ampliamente distribuido en las fuentes tanto vegetales como animales de la dieta, es difícil no ingerirlo. Como consecuencia, una persona sana que siga una dieta regular necesitará probablemente altas tasas de pérdidas de K^+ en la orina, principalmente por secreción en la nefrona distal cortical, para prevenir la hiperpotasemia. La gran disponibilidad de potasio en la dieta hace también que la hipopotasemia sea poco frecuente, salvo que se pierdan cantidades excesivas de potasio en los líquidos corporales renales o digestivos. El riñón ha de ser capaz tanto de eliminar grandes cantidades de potasio como, en otras ocasiones, de conservarlas.

Los trastornos del equilibrio del K^+ son frecuentes tanto en ambientes hospitalarios como extrahospitalarios. Las dietas ricas en K^+ y pobres en Na^+ se asocian a presión arterial más baja y reducen el riesgo de enfermedades cardiovasculares, entre ellas las cerebrovasculares y la nefropatía crónica. Se pueden observar ligeros descensos de la $[K^+]$ plasmática en deportistas sanos bien entrenados y durante el embarazo normal. Los pacientes con insuficiencia renal crónica (cap. 116) y diabetes con déficit de insulina (caps. 109 y 210) tienen tendencia a desarrollar hiperpotasemia cuando siguen dietas ricas en K^+ o tratamiento con medicaciones que interfieren en el sistema renina-angiotensina-aldosterona.[1] La desnutrición, las enfermedades digestivas, algunos diuréticos usados habitualmente y otras medicaciones pueden producir hipopotasemia. Algunas nefropatías, como las enfermedades intersticiales tubulares y la obstrucción de las vías urinarias, pueden asociarse a hiperpotasemia, mientras que otras, en especial si se asocian con el síndrome de Fanconi, provocan hipopotasemia. Algunas endocrinopatías, como la insuficiencia suprarrenal (cap. 208), causan típicamente hiperpotasemia, mientras que la hipopotasemia es un hallazgo frecuente en los pacientes con hiperaldosteronismo o con tumores con secreción ectópica de hormona adrenocorticótropa (ACTH; cap. 208).

Los estados poliúricos pueden conducir a una depleción de K^+ debido al aumento de las tasas de flujo urinario durante un período de tiempo. No obstante, la hipopotasemia crónica es, en sí misma, una causa de diabetes insípida nefrógena poliúrica (cap. 102).

BIOPATOLOGÍA

Balance del potasio

La mayoría de las células expresan adenosina trifosfatasa de sodio-potasio (Na^+,K^+-ATPasa) en sus membranas plasmáticas celulares y, por tanto, utilizan energía metabólica en forma de ATP para generar gradientes de Na^+ y de K^+. En consecuencia, la $[K^+]$ intracelular de potasio puede ser 35 veces mayor que la extracelular. Estos gradientes electroquímicos establecidos permiten el funcionamiento normal del músculo y el sistema nervioso, así como el transporte transcelular de solutos en los epitelios intestinal y renal. La entrada de K^+ en las células se compensa con su expulsión a través de canales y transportadores de K^+ de forma regulada y coordinada.

La cantidad corporal total de K^+ es de aproximadamente 50 mmol/kg de peso corporal, por lo que un individuo de 70 kg tiene unos depósitos de 3.500 mmol de K^+, la mayor parte en el músculo esquelético. El contenido de potasio en el líquido extracelular total es aproximadamente de 56 mmol, un valor próximo al contenido de potasio de una sola comida. Después de ingerir, por ejemplo, un filete de 225 g, una patata al horno, una ración de espinacas y un vaso de 225 g de zumo de tomate, el $[K^+]$ plasmático podría elevarse a 9,25 mmol/l, una cifra probablemente fatal si no fuera por la capacidad del potasio de distribuirse en cuestión de minutos desde el espacio extracelular al intracelular. El espacio intracelular, dado su gran volumen y contenido de potasio, puede admitir, o almacenar, una carga adicional de potasio sin cambios significativos en el $[K^+]$ plasmático o celular. En cambio, sin este desplazamiento, el K^+ aumentaría enormemente en el líquido extracelular, y el gran cambio producido en la diferencia de concentraciones provocaría, por mediación eléctrica, arritmias graves. Por suerte, los hidratos de carbono y los aminoácidos de una comida incrementan la secreción de insulina, lo que aumenta el desplazamiento de K^+ a las células. En unas horas, la eliminación renal de potasio se equipara a su ingestión en la dieta.

Debido a la discordancia entre las reservas corporales totales y el $[K^+]$ plasmático, por causa de los desplazamientos entre los compartimentos intracelular y extracelular, la concentración plasmática de potasio no refleja adecuadamente el potasio corporal total. La hiperpotasemia puede tener lugar pese a la depleción del K^+ corporal total (p. ej., cetoacidosis diabética con una diuresis osmótica que provoca pérdidas urinarias de Na^+ y K^+, una depleción en el volumen extracelular y una lesión renal aguda), y puede existir hipopotasemia pese un exceso de K^+ corporal total (p. ej., diarrea aguda en un paciente aquejado de una nefropatía crónica).

Importancia del potasio

El potasio es fundamental para un gran número de funciones esenciales, entre las que se incluyen reacciones enzimáticas que regulan la síntesis proteica y de glucógeno, así como el crecimiento y la división celular. Dentro de las variaciones de la dieta normal, una mayor ingesta de potasio y una reducción de la de sodio se asocian con reducción del riesgo cardiovascular.[2]

La habilidad que poseen las células para captar o eliminar potasio contribuye a regular el volumen celular durante períodos de estrés osmótico. Dada la magnitud relativa de las concentraciones celular y extracelular, tienden a producirse más cambios en la concentración extracelular de potasio, lo que, por tanto, influye más sobre las propiedades eléctricas a través de las membranas celulares. En las células excitables, como los miocitos cardíacos y el músculo esquelético, la relación entre las concentraciones de potasio intracelulares y extracelulares contribuye al potencial de reposo de membrana. La hipopotasemia hiperpolariza estas células y disminuye la conductancia para el potasio en algunos canales de potasio necesarios para la repolarización (cap. 48).

El aumento de la conductancia del potasio en la hiperpotasemia antagoniza la despolarización lenta normal y la disminución de la conductancia del potasio en el tejido del marcapasos, lo que convierte a la bradicardia sinusal en un primer signo común de hiperpotasemia. Ciertos fármacos anestésicos despolarizantes del músculo, como el suxametonio, pueden potenciar los efectos de la hiperpotasemia.

El potasio es un osmol tan importante como el sodio en los líquidos corporales. Las pérdidas de potasio, la depleción del volumen extracelular, el aumento en la ingesta de agua y la conservación de la capacidad de concentración urinaria en la médula contribuyen a la hiponatremia inducida por los diuréticos tiacídicos (cap. 102). Las pérdidas isoosmóticas simultáneas de sales de sodio y potasio en la diarrea acuosa (cap. 126) pueden dar lugar a una depleción isotónica del volumen extracelular. Del mismo modo, si se añade cloruro potásico a una solución salina isotónica, la solución hipertónica resultante provoca que el potasio entre a las células mientras el sodio sale, contribuyendo a la hipernatremia.

El potasio es también un mediador local importante del tono vascular en los lechos musculares. Durante el ejercicio, las concentraciones locales de potasio en el líquido intersticial pueden aumentar varias veces, provocando vasodilatación local para que llegue un mayor flujo sanguíneo a los músculos que trabajan, pero también una despolarización del sarcolema que genera fatiga muscular. Muy poco de ese potasio tisular local pasa al líquido extracelular total, y por ello el ejercicio no suele provocar hiperpotasemia intensa. Un deportista entrenado desarrolla un aumento adaptativo de Na^+,K^+-ATPasa que permite la recaptación eficiente del potasio por las células musculares, pero, aun así, puede tener bajo contenido plasmático de $[K^+]$ de forma crónica o hipopotasemia tras el ejercicio. Los corredores de maratón con experiencia saben que su dieta debe contener suficiente potasio para mejorar la resistencia muscular, ya que el exceso de ejercicio durante un estado de depleción de potasio puede provocar rabdomiólisis (cap. 99).

La excreción de potasio sigue un ritmo circadiano. Este ritmo parece incluir un mecanismo intestinal de anticipación que hace que el nivel máximo de excreción urinaria de potasio coincida con la ingesta dietética de potasio esperada. Esta relación probablemente utilice algún sensor de potasio en el tubo digestivo o en la circulación esplácnica o hepática. En seres humanos sanos, la excreción de potasio es mayor durante las horas diurnas y puede aumentar en varias veces después de una comida sin necesidad de que se produzca un cambio perceptible en la concentración sanguínea de potasio. Independientemente de la aldosterona, la relación directa entre el aumento de potasio y la excreción de sodio podría explicar la relación beneficiosa entre las dietas ricas en potasio y presiones arteriales más bajas. Además, el aumento del potasio de la dieta puede restablecer el descenso nocturno de la presión arterial, lo que podría reducir el riesgo cardíaco en pacientes hipertensos. La distribución del potasio entre los espacios extracelular e intracelular muestra una variación circadiana que podría contribuir a las variaciones diurnas de las arritmias cardíacas y de la muerte súbita en los pacientes de riesgo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Manejo renal del potasio

La excreción de potasio en el riñón comienza con la filtración. Debido a que la concentración de potasio extracelular es de aproximadamente 4 mmol/l, y la del sodio de 140 mmol/l, con diferencia se filtra menos potasio que sodio. El túbulo renal proximal reabsorbe potasio, sobre todo mediante la vía paracelular, durante el proceso de reabsorción de agua y sodio. En la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, el potasio se reabsorbe a través del cotransportador sodio-potasio 2 cloro (NKCC2) y también, al igual que el calcio y el magnesio, por reabsorción paracelular del catión. Este último mecanismo es consecuencia del desarrollo de una electropositividad luminal creada por el reciclado de K^+ hacia la luz a través de los canales de potasio medulares externos renales (ROMK) en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. El síndrome de Bartter (cap. 113) se debe a mutaciones de pérdida de función de NKCC2, de ROMK o del canal de cloruro.

El potasio no es reabsorbido ni secretado de manera apreciable por las células del túbulo contorneado distal inicial. El potasio que se reabsorbe más adelante hacia el intersticio del conducto colector medular vuelve a entrar en el líquido tubular por secreción en el asa descendente fina en un proceso conocido como reciclado medular de potasio. Esta disminución en el gradiente entre la luz y el líquido intersticial facilita el aumento de la excreción de potasio desde el conducto colector medular cuando se necesita.

El amonio luminal (NH_4^+) puede sustituir al potasio en la porción gruesa NKCC2; como resultado se incrementan las concentraciones de NH_4^+ en el intersticio medular provocando un aumento de la excreción neta de ácido a nivel del túbulo colector medular. En situaciones de hiperpotasemia en la orina aparece menos NH_4^+ debido a que la alta concentración de potasio luminal compite para su reabsorción con el NH_4^+ en la porción gruesa del asa. Como consecuencia, en los estados hiperpotasémicos se puede desarrollar una acidosis metabólica y la reducción de las concentraciones plasmáticas elevadas de potasio ayuda a tratar la acidosis.

En el caso de hipopotasemia, tanto por mecanismos de acidosis intracelular en el túbulo proximal como por otros mecanismos, se incrementan las enzimas glutaminasas y se produce más amonio. Este amonio produce una mayor concentración a nivel del líquido intersticial medular y por tanto incrementa la eliminación neta de ácido. La producción de amonio en la hipopotasemia permite que continúe la reabsorción de potasio dado que el NH_4^+ catiónico acompaña a los aniones excretados en la orina. El aumento en la producción de amonio en ocasiones tiene un efecto deletéreo porque contribuye a nefritis tubulointersticial crónica de la hipopotasemia crónica.

Cuando el líquido tubular llega a las porciones distal y colectora, más del 90% del potasio y el sodio filtrados se ha reabsorbido. La cantidad absoluta de sodio que debe reabsorberse supera con mucho la de potasio que es necesario excretar. Por tanto, se requiere que el mecanismo basolateral para la reabsorción de potasio evite la depleción de potasio. En caso de producirse esta depleción, el aumento en la ATPasa de hidrógeno-potasio (H^+,K^+-ATPasa) en la membrana apical de las células intercaladas del túbulo colector facilita una reabsorción adicional de potasio desde la orina. Este proceso puede dar lugar a una alcalosis metabólica. Es poco frecuente ver concentraciones de potasio en orina por debajo de los 5-10 mmol/l. Por el contrario, cuando tomamos una dieta rica en potasio, a la reabsorción del 90% del potasio filtrado por la nefrona proximal y distal le sigue una secreción neta de potasio en el conducto colector.

La secreción de potasio en el conducto colector cortical (e-fig. 103-1), que puede variar según las necesidades en hasta un 400%, está controlada por tres mecanismos principales: 1) despolarización de la membrana apical debido a que la corriente de Na^+ a través de los canales de Na^+ epiteliales (ENaC) impulsa la secreción de K^+ por la membrana apical; 2) canales de potasio secretores de la membrana apical regulados, y 3) dependencia del flujo del líquido tubular. El potasio urinario refleja estrechamente el potasio secretado por la nefrona distal.

Reabsorción temprana del sodio

La visión tradicional de la regulación de la secreción del potasio y, por tanto, de su excreción se ha basado en el papel central de la aldosterona, la hormona esteroidea sintetizada y secretada por la zona glomerular de la corteza suprarrenal. Los efectos renales de la aldosterona muestran una doble función de conservación del sodio y eliminación del potasio. La aldosterona es estimulada por la angiotensina II en estados hiperreninémicos y, de manera independiente, por la cantidad de potasio en la dieta. En lo que se ha denominado *paradoja de la aldosterona,* se evitan pérdidas no deseadas de potasio cuando se requiere retención de sodio (p. ej., a través del estímulo de angiotensina II) para mantener el volumen extracelular. Por el contrario, se evita la retención no deseada de sodio cuando la sobrecarga de potasio estimula, por sí sola, la secreción de aldosterona. La retroinhibición que une la aldosterona con el potasio sérico es fundamental para la regulación del potasio. El hiperaldosteronismo provoca pérdida de potasio, mientras que la hipopotasemia reduce la producción de aldosterona. La hiperpotasemia estimula la liberación de aldosterona, lo que favorece la eliminación urinaria de potasio.

El principal punto de la secreción de potasio es la nefrona distal sensible a la aldosterona, que está formada principalmente por las células principales del túbulo conector y el conducto colector cortical. La aldosterona regula la reabsorción de sodio mediante el canal epitelial de sodio apical. La reabsorción de sodio depende de las bajas concentraciones intracelulares de sodio generadas por la Na^+,K^+-ATPasa consumidora de energía en la membrana basolateral. Tanto el aumento del Na^+ intracelular como el del K^+ extracelular estimulan la Na^+,K^+-ATPasa.

Para optimizar la secreción de potasio, hay que desplazar sodio en grandes cantidades (dependiendo del flujo y la concentración de sodio del líquido tubular) para que se produzca reabsorción de sodio a través de los canales de sodio del epitelio apical de las células del conducto colector cortical. Si la cantidad de sodio no es limitante, la reabsorción del catión sodio crea una diferencia de potencial transepitelial con luz negativa. La aldosterona influye sobre esta diferencia de potencial transepitelial de varias maneras. El receptor de mineralocorticoides intracelular estimula la actividad y la densidad de los canales de sodio epiteliales y las enzimas Na^+,K^+-ATPasa basolaterales. El cortisol, que normalmente está presente en mayores concentraciones que la aldosterona, posee la misma afinidad por el receptor de aldosterona y, por tanto, puede provocar un aumento de la actividad de los canales de sodio epiteliales. Sin embargo, la enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 está presente en las células principales y convierte el cortisol en cortisona inactiva.

Función de los canales secretores de potasio y flujo tubular

La secreción de potasio requiere el funcionamiento adecuado de varios tipos de canales secretores de potasio de las membranas luminales de las células de la nefrona distal. En las membranas apicales de las células de los conductos colectores hay dos canales de potasio predominantes. El canal de potasio medular externo renal (ROMK), localizado en la membrana apical de las células principales de los túbulos conectores y los conductos colectores corticales, es sensible a la aldosterona, es estimulado por el potasio de la dieta y probablemente favorece la secreción constitucional de K^+ en condiciones basales. La aldosterona controla la nueva síntesis y acelera el ciclado del canal ROMK a la membrana apical. La célula principal también interviene en la reabsorción de agua como respuesta a la vasopresina. Entre los factores que regulan los canales ROMK están la hormona antidiurética (ADH) y el pH intracelular. El aumento de la actividad de los canales ROMK en respuesta a la ADH, junto con el efecto de la ADH de incremento de canales de sodio epiteliales y del flujo osmótico de agua, logra la máxima concentración posible de potasio en la orina con el bajo flujo tubular que acompaña a la antidiuresis. Cuando la ADH está suprimida, las concentraciones luminales de potasio son más bajas, lo que favorece la secreción de potasio a favor de sus gradientes, pero los niveles bajos de ADH también suprimen la actividad de los canales ROMK, con lo que se facilita la independencia de la regulación y la excreción de agua y K^+. La acidificación celular inhibe la secreción de potasio a través de un efecto sobre los canales ROMK, lo que proporciona un mecanismo renal para la disminución de la secreción electrógena de potasio cuando es necesaria la secreción de protones en las acidosis metabólica y respiratoria. En la alcalosis, la actividad de los canales ROMK está incrementada, lo que favorece la secreción de potasio, pero el resultado puede ser una pérdida significativa de potasio.

Otros canales de potasio, conocidos como canales maxi-K o big-K, abundan en las células principales y en las células intercaladas de los conductos colectores corticales, ya que las células intercaladas también intervienen en la secreción de potasio. Los canales big-K están estrechamente regulados por el flujo del líquido tubular. Uno de los mecanismos por los cuales el flujo influye sobre estos canales secretores de potasio es a través de la deformación de los cilios primarios de las células principales, que desencadena un incremento secundario del calcio celular que tiene efectos directos e indirectos que estimulan la secreción de potasio por los canales BK.

Mecanismos de excreción y función normal

El cotransporte de NaCl sensible a tiacidas es independiente de la aldosterona en la porción inicial del túbulo contorneado distal, pero es inhibido por sensores en las células relacionadas con la alta ingesta de potasio, con los mecanismos sensores digestivos y con genes CLOCK relacionados con el ritmo circadiano de excreción de potasio. La disminución de la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado distal temprano aumentará la llegada de sodio y agua a la nefrona distal sensible a la aldosterona. Allí, en respuesta a la liberación de aldosterona estimulada por el incremento del potasio plasmático, aumentan los canales de sodio epiteliales, con lo que aumenta la secreción de potasio. Para la regulación de la función del cotransportador de NaCl de los túbulos contorneados distales tempranos es fundamental una red de proteína cinasas, que incluye las cinasas «sin lisina» o cinasas WNK. Cuando los sensores basolaterales del túbulo contorneado distal inicial insensibles a la aldosterona detectan una pequeña caída en el $[K^+]$ en sangre durante la expansión salina, se activa un «interruptor» regulador que transmite información al lado apical en forma de fosforilaciones, que activan el cotransporte de NaCl y, con ello, aumentan la reabsorción de Na^+ en el túbulo contorneado distal. La reducción en el aporte de Na^+ al conducto colector común lleva a una menor secreción de K^+. Si la regulación del cotransporte de NaCl es incremental, el mecanismo que controla la reabsorción de NaCl a través del cotransportador de NaCl y la secreción posterior de K^+ actúa como un reóstato.

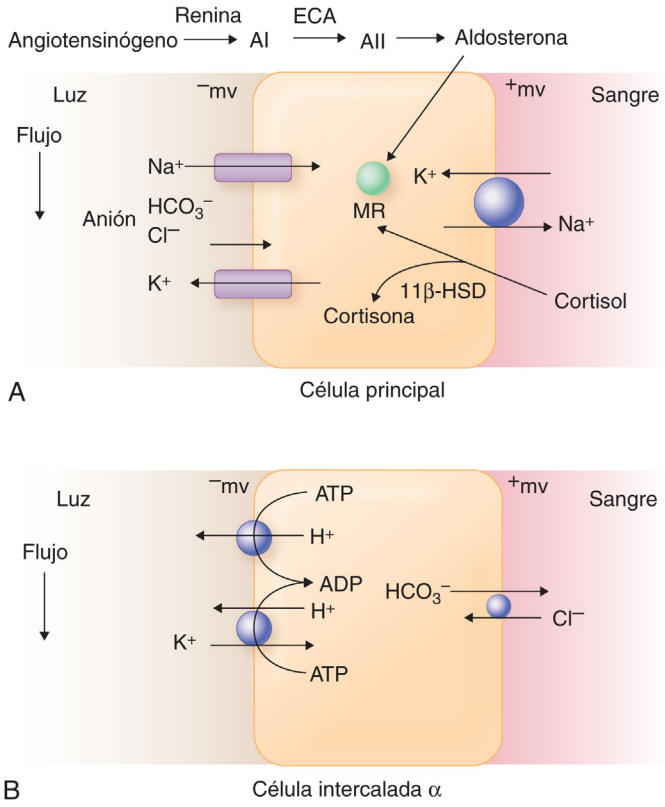

E-FIGURA 103-1. Dos tipos de células del conducto colector cortical. A. Las células principales realizan la reabsorción de sodio (Na^+) impulsada por la bomba de Na^+, K^+ basolateral. La entrada desde la luz se produce a través de los canales de Na^+ epiteliales, que hacen que la luz se cargue negativamente ($^-$mv). Este voltaje transepitelial estimula la secreción de potasio (K^+) a través del canal de potasio renal medular externo (ROMK). Los aniones reabsorbibles, como el cloruro (Cl^-), reducen la negatividad luminal y disminuyen la secreción de K^+. El bicarbonato (HCO_3^-) aumenta la secreción de K^+. Cuando el flujo es alto, aumenta la secreción neta de K^+, al activar los canales maxi-K o big-K y prevenir el desarrollo de altas concentraciones de K^+ en la luz. Se muestran los efectos del eje renina-angiotensina-aldosterona: la mayor activación del receptor de mineralocorticoides (MR) aumenta los canales de sodio epiteliales, el Na^+, la bomba de K^+ y los canales de K^+, lo que aumenta la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+. El cortisol también aumentaría la actividad del receptor MR, pero es inactivado por la enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11β-HSD). AI, angiotensina I; AII, angiotensina II; ECA, enzima conversora de la angiotensina; mv, milivoltios. **B.** Las células intercaladas son células ricas en anhidrasa carbónica que secretan ácido y reabsorben HCO_3^- . La secreción de H^+ por la H^+-ATPasa se ve favorecida por la carga negativa de la luz junto con el estímulo ejercido por la aldosterona sobre la reabsorción de Na^+ en las células principales vecinas. La K^+,H^+-ATPasa es una bomba eléctricamente neutra. El intercambiador de K^+/H^+, que reabsorbe K^+, es importante en los estados de depleción de K^+ en los que el K^+ urinario disminuye. Las células intercaladas también tienen canales apicales big-K, lo que indica que participan en la secreción de K^+. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En estados de reabsorción ávida de sodio, como los estados hipovolémicos, el síndrome hepatorrenal (cap. 139) y la insuficiencia cardíaca grave (cap. 45), el suministro de sodio desde segmentos más proximales puede convertirse en el paso limitante de la secreción de potasio. En la hipovolemia, la angiotensina II estimula la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, el túbulo contorneado distal inicial y final, y el túbulo conector, por lo que llega muy poco sodio a las células principales del conducto colector cortical. Las pérdidas de potasio son inferiores debido a la menor llegada de sodio y un intercambio inducido por la angiotensina II en el que intervienen cinasas WNK, reduce la actividad de los canales ROMK. Aunque la aldosterona continúa activando los canales de sodio epiteliales de la célula principal, la disminución de la llegada de sodio y de la secreción de potasio (que favorece la reabsorción de cloro en vez de potasio) permitirá que se reabsorba más NaCl mientras se limitan las pérdidas de potasio. La llegada de sodio puede aumentar cuando disminuye la angiotensina II por la expansión del volumen extracelular, pero la disminución de la aldosterona limita la eliminación de potasio.

Balance interno del potasio y alteraciones asociadas

Es fundamental que el proceso de tampón celular sea efectivo, ya que se produce un retraso de varias horas entre la ingesta de potasio con los alimentos y su excreción renal, y además el potasio pasa primero al líquido extracelular desde el tracto gastrointestinal (tabla 103-1).[3] En esencia, los incrementos en sangre del potasio posprandial se minimizan antes de que el potasio se elimine del organismo. Un factor fundamental en esta regulación después de las comidas es el sistema de retroalimentación en el que participan la insulina y el potasio. Un incremento del potasio sérico estimula la liberación de insulina por parte de las células β de los islotes pancreáticos. La insulina favorece el aumento de la captación de potasio por parte de las células, principalmente musculares, independientemente de su efecto en la captación de glucosa. De forma aguda, la captación de potasio se debe sobre todo al aumento de la actividad Na^+,K^+-ATPasa, mientras que de forma crónica se produce un aumento de la abundancia de estas enzimas en las membranas plasmáticas de estas células.

El sistema simpático es otro mecanismo fundamental que regula la distribución del potasio entre el medio intracelular y el extracelular. La activación β-adrenérgica favorece la captación de potasio por parte de los adipocitos y las células musculares, especialmente a través de los receptores β_2. Como sucede con la insulina, la captación de potasio es consecuencia del incremento de la actividad de la Na^+,K^+-ATPasa asociado con un aumento intracelular de la adenosina monofosfato cíclico. La respuesta adrenérgica es importante en cuanto a la regulación de la concentración de potasio sérico durante el ejercicio y es independiente del efecto adicional que las catecolaminas pueden tener en la glucemia con incrementos esperables en la secreción de insulina. En deportistas de competición, el incremento mantenido en el tiempo de las enzimas Na^+,K^+-ATPasa en las membranas celulares puede producir un descenso transitorio en las concentraciones séricas de potasio después del ejercicio. Por el mismo mecanismo, una persona sometida a una situación extrema de estrés puede tener hipopotasemia a través del efecto directo β_2 y a la acción de la insulina liberada por el incremento de la glucemia.

La fenilefrina, agonista de los receptores α-adrenérgicos, aumenta el potasio sérico. Es importante saber que la adrenalina, que también tiene efectos α-adrenérgicos, se asocia con un incremento transitorio en la liberación de potasio desde el hígado antes de un período más prolongado de descenso del potasio sérico mediado por el receptor β_2.

La acidosis metabólica aumenta los niveles de potasio más que la acidosis respiratoria; tanto la alcalosis metabólica como la respiratoria producen descenso de los niveles de potasio. La acidosis con hiato aniónico no aumenta los niveles de potasio, probablemente debido al movimiento del anión orgánico (p. ej., lactato) con protones que lo acompañan desde las células en el espacio extracelular. Por el contrario, la ingestión de sales de cloruro es la que ejerce un mayor efecto más sobre el nivel de potasio, debido a que la concentración de cloruro aumenta en el espacio extracelular. En la acidosis hiperclorémica, el cloruro entra en las células por intercambio cloruro-bicarbonato y vuelve a salir al espacio extracelular cotransportado con el potasio.

TABLA 103-1 FACTORES QUE REGULAN EL EQUILIBRIO INTERNO DE POTASIO

Ritmo circadiano
Insulina
Actividad β-adrenérgica
Equilibrio acidobásico
Magnesio
Aldosterona
Osmolalidad
Hormona tiroidea
Potasio extracelular
Sodio intracelular

La ingesta excesiva de sales cloruro de lisina o arginina está asociada con acidosis hiperpotasémica. El ácido ε-aminocaproico también puede causar hiperpotasemia, probablemente porque se intercambia con el potasio celular, como hacen los otros aminoácidos catiónicos.

Del mismo modo que una medición aislada del pH sanguíneo puede reflejar trastornos acidobásicos de causa mixta, también pueden coexistir muchos procesos que afectan a la concentración neta de potasio. La acidosis metabólica puede acompañarse de pérdidas diarreicas o urinarias de potasio suficientes para provocar hipopotasemia. En diabéticos, la acidosis metabólica también se puede asociar a deficiencia de insulina e insuficiencia renal, por lo que puede existir hiperpotasemia a pesar de las pérdidas urinarias de potasio impulsadas osmóticamente y de la depleción del potasio total del organismo.

Las hormonas del crecimiento y tiroidea participan en la regulación del potasio, pero los pacientes que presentan alteraciones en estas hormonas generalmente no tienen cambios significativos en sus niveles de potasio. Algunos pacientes con hipertiroidismo tienen una hipopotasemia leve, quizá en relación con un aumento en la actividad simpática. Hay situaciones que se asocian a una mayor necesidad de potasio; por ejemplo, en una gestación normal las concentraciones maternas de potasio pueden descender en la medida que el feto se desarrolla.

Es frecuente que la hipomagnesemia acompañe a la hipopotasemia. Tanto el potasio como el magnesio se encuentran predominantemente dentro de las células, pero la Na^+,K^+-ATPasa necesita magnesio para poder funcionar. Si el magnesio es deficitario, el potasio se distribuye en mayor proporción hacia el espacio extracelular, enmascarando, por tanto, el grado de déficit de potasio. Además, la deficiencia de magnesio hace que aumente la actividad de los canales renales secretores de potasio, por lo que la depleción de potasio es difícil de corregir si no se repone antes el magnesio.

Balance externo del potasio y alteraciones asociadas

Generalmente no más del 10-20% de la excreción de potasio se realiza a través del tracto gastrointestinal, pero la excreción a través del colon está aumentada en la insuficiencia renal, fundamentalmente a través de incrementos inducidos por el potasio en la actividad Na^+,K^+-ATPasa y en la aldosterona. En la insuficiencia renal, los mecanismos normales de la distribución del potasio adquieren una gran importancia.

Algunas situaciones que provocan las mayores pérdidas de potasio gastrointestinal son las diarreas secretoras del colon como resultado de infección o abuso de laxantes. Las enfermedades del intestino delgado, que pueden provocar diarrea líquida abundante, crean gradientes de concentración favorables para que se produzca una cuantiosa secreción de potasio por el colon. El síndrome de la diarrea acuosa e hipopotasemia se relaciona con tumores neuroendocrinos (cap. 213) que secretan péptido intestinal vasoactivo. En ocasiones, la secreción de potasio por sigma y recto provoca gran pérdida de potasio, como ocurre en pacientes con ureterosigmoidostomías. La sudoración o la salivación excesivas pueden ser otras fuentes de pérdida de potasio.

Los vómitos y la diarrea también pueden reducir la reserva de potasio. En la alcalosis gástrica, el potasio se pierde con la orina. En los trastornos tubulares renales, las pérdidas urinarias pueden superar a la ingesta cuando se excretan con la orina cantidades excesivas de productos osmóticos o aniónicos, o en pacientes que toman diuréticos.

Los pacientes con anemia perniciosa que reciben vitamina B_{12} para estimular la eritropoyesis pueden presentar una disminución del potasio extracelular y sufrir hipopotasemia a causa de la producción de nuevos eritrocitos. Las leucemias con alta tasa de replicación (cap. 168) también pueden provocar una caída en el nivel de potasio sérico y algunas formas de leucemia mielógena se asocian con niveles elevados de lisozima, lo que provoca pérdida urinaria de potasio.

La hiperpotasemia por exceso de aporte es poco frecuente a menos que el paciente tenga disfunción renal. Sin embargo, los pacientes con hemólisis activa, hemorragia interna o rabdomiólisis, sobre todo si la hemoglobinuria o la mioglobinuria provocan un fracaso renal agudo, rápidamente pueden desarrollar hiperpotasemia grave debido a una rápida liberación de los depósitos celulares de potasio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hipopotasemia

Las manifestaciones clínicas de la depleción de potasio incluyen hipertensión, retraso en el crecimiento y síntomas musculares como debilidad, calambres, fasciculaciones e incluso parálisis. En los casos más graves, el diafragma puede paralizarse provocando un fracaso respiratorio. Las arritmias cardíacas son un componente fundamental en las situaciones de hipopotasemia y generalmente suceden cuando desciende por debajo de 3 mmol/l o cuando aparecen simultáneamente isquemia, hipercalcemia o fármacos como la digoxina. Un paciente que de forma crónica tiene unos niveles bajos de potasio (p. ej., por empleo de diuréticos) puede ser especialmente vulnerable a taquiarritmias supraventriculares y ventriculares durante períodos de estrés, como en los traumatismos craneales, o durante el síndrome coronario agudo,[4] en el que también contribuye la isquemia cardíaca. La hipopotasemia típicamente se manifiesta en el electrocardiograma como ondas T amplias y aplanadas en respuesta a una fase prolongada de repolarización cardíaca. Las ondas U también son indicativas de este retraso en la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

repolarización (fig. 103-1). En el intestino, la hipopotasemia produce íleo paralítico, que puede interferir en su reposición oral.

Además de estos efectos a nivel sistémico, el riñón es especialmente sensible a la depleción de potasio. Los cambios estructurales en los glomérulos y en los túbulos producen una disminución de la filtración glomerular, un aumento a nivel proximal de la amoniogenia y de la reabsorción de bicarbonato sódico, y una excreción neta de ácido, causando y manteniendo así una alcalosis metabólica. En el caso de la diabetes insípida nefrógena, la depleción de potasio disminuye la expresión de canales para el agua dependientes de vasopresina (acuaporina 2) en las membranas plasmáticas luminales del túbulo colector. La hipopotasemia disminuye la secreción de insulina y puede asociarse con intolerancia a la glucosa.

Hiperpotasemia

La hiperpotasemia puede poner en peligro la vida, sobre todo si se instaura con gran rapidez. El efecto despolarizante en el potencial de membrana de reposo y la conductancia aumentada en el canal de potasio provocan los clásicos cambios electrocardiográficos de ondas T picudas y profundas que se relacionan con una repolarización rápida (fig. 103-2). Generalmente, la hiperpotasemia produce bradicardia sinusal. La parada cardíaca, la pérdida de las ondas P en el electrocardiograma y el alargamiento del intervalo QRS se ven en los casos más graves de hiperpotasemia, generalmente cuando se exceden los 6 mmol/l. Aunque hay algoritmos de aprendizaje profundo que indican que puede utilizarse el electrocardiograma para el cribado de hiperpotasemia,[5] la lectura habitual del electrocardiograma no es un indicador sensible para hiperpotasemia grave y la parada cardíaca puede producirse sin ninguna clínica previa. Al igual que en la hipopotasemia, en la hiperpotasemia grave puede haber parálisis de la musculatura esquelética, distinta a la parálisis hipopotasémica, que generalmente es de naturaleza ascendente.

DIAGNÓSTICO

La primera pista para detectar una alteración en el balance del potasio suele ser el hallazgo en una analítica de una concentración de potasio alterada, no porque se sospeche dicha alteración clínicamente. Cuando la concentración de potasio se encuentra tiene un valor superior al normal, lo primero que hay que descartar es la seudohiperpotasemia. La hemólisis producida en el tubo en el que se encuentra la muestra sanguínea suele ser causa de artefacto; en los casos de hemólisis inducida por el frío (cap. 147), es importante extraer la muestra y conservarla en un ambiente cálido. Algunos pacientes tienen seudohiperpotasemia como resultado de un elevado recuento plaquetario, generalmente aquellos que sobrepasan 1 millón/µl, o en la leucemia mielógena (cap. 170); en estos casos, el potasio se libera cuando se forma un coágulo en el tubo de ensayo. La determinación del nivel plasmático de potasio evitará estos artefactos. En algunas ocasiones, los niveles de potasio sérico pueden estar aumentados por la isquemia local que se produce cuando se aplica el torniquete y por la compresión del puño al extraer la sangre.

Debemos realizar una anamnesis detallada en relación con la medicación que toma el paciente, la historia familiar y posibles fuentes de exceso o pérdidas de potasio. En la exploración física hay que centrarse especialmente en la presión arterial, el estado del volumen extracelular, el ritmo y la frecuencia cardíacos, la fuerza muscular y los reflejos.

En el análisis de laboratorio se deben incluir hemograma, niveles séricos de sodio, cloro, bicarbonato, urea y creatinina. En los casos más graves hay que añadir gasometría arterial, niveles de creatina cinasa y magnesio. También es importante realizar un electrocardiograma en las 12 derivaciones. La velocidad de excreción urinaria de potasio en la orina recogida en un tiempo determinado es el mejor método para medir la excreción de K^+. En un paciente con hipopotasemia, una concentración urinaria de potasio mayor de 30 mEq/l sugiere pérdida renal de potasio, mientras que en las pérdidas extrarrenales las concentraciones urinarias de potasio suelen estar por debajo de 20 mEq/l. En situaciones de sobrecarga de potasio, el potasio en orina superará los 35 mEq/l, a menos que la hiperpotasemia sea secundaria a una menor excreción urinaria. Los niveles elevados de aldosterona producen una alta relación de potasio-sodio urinarios, mientras que en el hipoaldosteronismo sucede lo contrario. Dado que la reabsorción de agua dificulta la interpretación de la concentración urinaria de K^+, se puede distinguir la pérdida o retención urinaria de K^+ en estados de hipopotasemia o

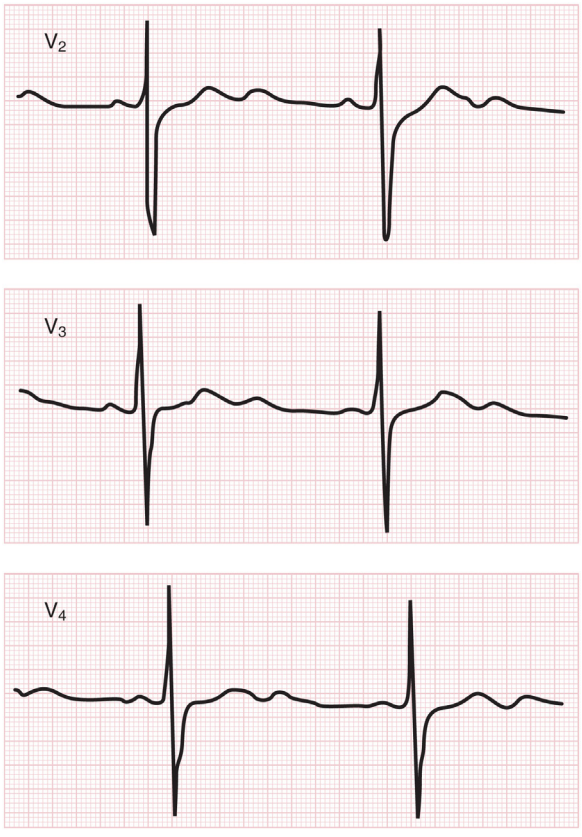

FIGURA 103-1. Manifestaciones electrocardiográficas de la hipopotasemia. La concentración de potasio en el suero es 2,2 mEq/l. El segmento ST está alargado, debido principalmente a la presencia de la onda U que sigue a la onda T, y esta se encuentra aplanada.

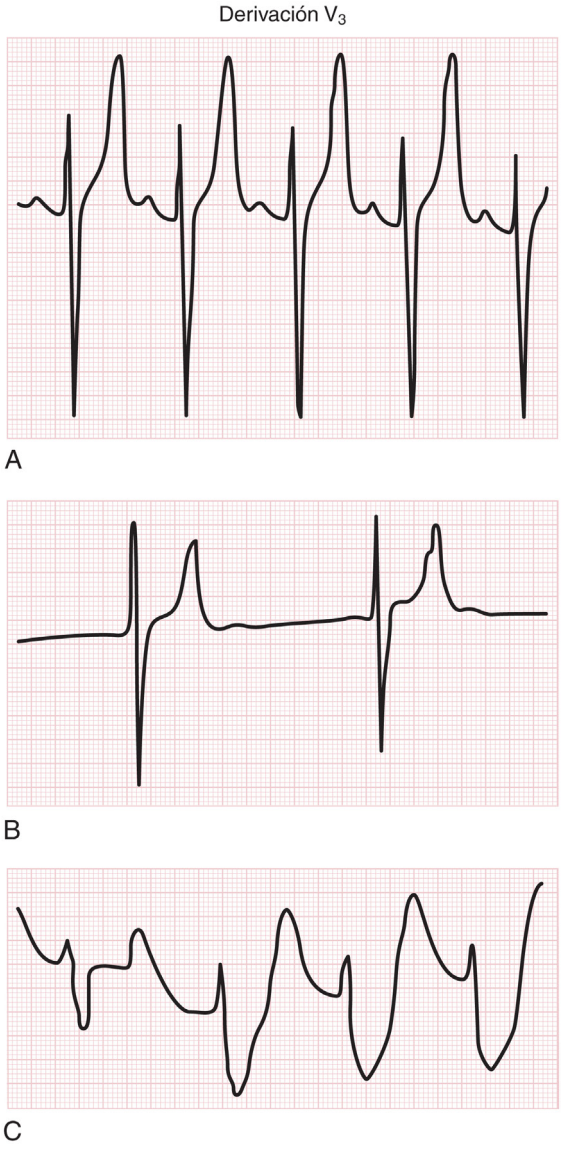

FIGURA 103-2. Efectos de la hiperpotasemia progresiva en el electrocardiograma. Todas las ilustraciones son en la derivación V_3. **A.** Concentración de potasio sérico ($[K^+]$) = 6,8 mEq/l; obsérvense las ondas T picudas junto con un ritmo sinusal normal. **B.** $[K^+]$ sérico = 8,9 mEq/l; obsérvense las ondas T picudas en ausencia de ondas P. **C.** $[K^+]$ sérico > 8,9 mEq/l; obsérvense la clásica onda sinusal con ausencia de ondas P, la marcada prolongación del complejo QRS y las ondas T picudas.

hiperpotasemia determinando el cociente $[K^+]:[Cr]$ en la orina y usando un umbral de 15-20 mEq por gramo de creatinina.

Trastornos hipopotasémicos

La causa más frecuente de hipopotasemia (tabla 103-2) en la práctica clínica habitual es el empleo de diuréticos tiacídicos o de asa.[6] Los pacientes pueden tener una presión sanguínea baja, normal o alta dependiendo de su estado de volumen y de si los diuréticos se han prescrito por hipertensión o insuficiencia cardíaca. Las causas más comunes de hipopotasemia aguda son la diarrea y los vómitos (fig. 103-3).

Síndromes de hipertensión e hipopotasemia

La determinación de los niveles plasmáticos de renina y aldosterona pueden ayudar a distinguir entre los distintos diagnósticos (v. tabla 103-2). El hiperaldosteronismo primario se asocia con niveles bajos de renina debido a la expansión de volumen.[7] Una relación aldosterona-renina de 30:1, corregida en función del potasio plasmático, sugiere un tumor cortical suprarrenal primario (aldosteronoma) o hiperplasia (cap. 208). Sin embargo, estos cocientes deben emplearse con precaución, y el valor absoluto de aldosterona es importante, sobre todo cuando tanto las concentraciones de renina como las de aldosterona son bajas.

Determinaciones más sensibles de la renina han llevado a una mayor detección de hiperaldosteronismos primarios (cap. 208), sobre todo de los debidos a microadenomas o a un aumento de los grupos de células suprarrenales en la zona glomerular. En los estadios tempranos, los signos pueden estar ausentes o manifestarse únicamente por sensibilidad a la sal e hipertensión sistémica, mientras que las fases más avanzadas se asocian normalmente con un síndrome plenamente desarrollado de hipertensión, alcalosis metabólica, hipomagnesemia e hipopotasemia.

El aporte al túbulo de grandes cantidades de cloruro sódico en el contexto de expansión de volumen y de la no supresión de la aldosterona da como resultado hipopotasemia, que mejora con restricción de sodio y empeora con la administración intravenosa de suero salino. En la hiperplasia suprarrenal congénita (cap. 208), como en el déficit de 11β-hidroxilasa, la alcalosis hipopotasémica se asocia con una producción excesiva de andrógenos. En pacientes con tumores secretores de renina o en la estenosis unilateral de la arteria renal, los niveles elevados de renina estimulan la secreción de angiotensina II y aldosterona, dando como resultado un incremento en la reabsorción de sodio, hipertensión y alcalosis metabólica hipopotasémica.

En algunos pacientes con exceso de producción de ACTH, como en la producción ectópica en el pulmón y otros tumores (cap. 164), el cortisol puede saturar el receptor de aldosterona y dar como resultado una alcalosis hipertensiva hipopotasémica. El paciente puede no presentar signos de síndrome de Cushing a corto plazo. En el aldosteronismo remediable por glucocorticoides, que es un trastorno familiar que se caracteriza por episodios de hipertensión e hipopotasemia, la replicación de un gen quimérico permite el acoplamiento del promotor de la 11β-hidroxilasa sensible a la ACTH, con la región donde se codifica la aldosterona sintetasa.

El ácido glicírrico, que aparece en el regaliz o licores de anís, inhibe la enzima renal 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, causando hipopotasemia, alcalosis metabólica e hipertensión. Una enfermedad genética poco frecuente conocida como síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides produce los mismos efectos debido a la deficiencia de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa. El síndrome provoca una relación alta de cortisol a cortisona; como resultado, la renina y la aldosterona se encuentran suprimidas por la expansión de volumen. La estimulación del cortisol por la ACTH puede desencadenar hipopotasemia.

Las mutaciones que produce la activación del ENaC provocan un incremento en la reabsorción de sodio (síndrome de Liddle; cap. 113). El síndrome puede distinguirse del hiperaldosteronismo primario o secundario por una reducción en los niveles de renina y aldosterona (v. también la figura 103-3 para un abordaje del paciente con hipopotasemia y alcalosis metabólica).

Síndromes de hipotensión e hipopotasemia

Al contrario que en los síndromes de hipertensión e hipopotasemia, en los que un incremento en la reabsorción de sodio es el desencadenante inicial, algunas alcalosis hipopotasémicas se asocian con una depleción del volumen extracelular. Una respuesta fisiológica a la depleción de volumen puede conllevar pérdidas de potasio como resultado de una reabsorción adecuada de sodio; se objetivarán signos de depleción del volumen extracelular o de hipotensión. Las diarreas secretoras, tanto si van asociadas con acidosis hiperclorémica o alcalosis hipoclorémica, provocan una depleción del volumen extracelular y secundariamente aumentan la renina y la aldosterona; el resultado es la pérdida de potasio tanto urinaria como gastrointestinal. Las pérdidas urinarias con alcalosis (p. ej., vómitos u otros síndromes de pérdida de cloruro) producen un grado mayor de depleción de potasio debido a la bicarbonaturia primaria y a la contracción del volumen.

El empleo de diuréticos, el síndrome de Bartter (cap. 113) y el síndrome de Gitelman (cap. 113) son causas tubulares renales de depleción de volumen extracelular, hipotensión y alcalosis hipopotasémica, hipoclorémica; el sodio y el cloro se pierden en la orina, y secundariamente se produce un aumento de renina y aldosterona. El flujo urinario aumentado contribuye de manera importante a incrementar las pérdidas de potasio en cada uno de estos ejemplos. En el síndrome de Bartter existen mutaciones que afectan a la función de los NKCC2 o a los canales de cloro o de potasio que se encuentran en la rama ascendente gruesa, mientras que el síndrome de Gitelman se caracteriza por mutaciones que inactivan o por alteraciones en la regulación del cotransportador NaCl en el túbulo distal. La hipopotasemia en el síndrome de Gitelman puede ser causada por hiperaldosteronismo secundario, bicarbonaturia o hipomagnesemia.

La clásica acidosis tubular renal distal de tipo 1 (caps. 104 y 113) a menudo se asocia con hipopotasemia, que puede mejorar con la corrección de la acidemia. Por el contrario, la acidosis tubular renal proximal, cuando se corrige con bicarbonato, a menudo conlleva un empeoramiento de la hipopotasemia debido a un aumento en las pérdidas de bicarbonato asociado al incremento de la carga filtrada de bicarbonato.

La acetazolamida, cuando se utiliza en un paciente con alcalosis, es un potente agente potasiurético. La depleción de volumen y el hiperaldosteronismo contribuyen a las pérdidas de potasio, como lo hace el consumo de bicarbonato, que parece tener un efecto directo en la secreción de potasio.

Las toxinas tubulares que se asocian a pérdidas graves de potasio incluyen aminoglucósidos, cisplatino e ifosfamida. La anfotericina B da como resultado un consumo significativo de potasio acompañado por acidosis tubular renal. El uso simultáneo de acetazolamida en estas circunstancias puede disminuir las pérdidas de potasio hasta un 50%.

En aquellos pacientes que tengan una hipopotasemia no explicada y alcalosis con depleción de volumen es necesario medir electrólitos en orina para determinar si el cloro urinario es bajo, como en el caso de vómitos o abuso de laxantes. Si la orina contiene

TABLA 103-2 CAUSAS DE HIPOPOTASEMIA Y EXCRECIÓN AUMENTADA DE POTASIO

CAUSAS DE EXCRECIÓN AUMENTADA DE K^+ E HIPOPOTASEMIA	RENINA	ALDOSTERONA	VOLUMEN EXTRACELULAR O PRESIÓN SANGUÍNEA	EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO
Aumento de ENaC: síndrome de Liddle	Baja	Baja	Alto	Alcalosis
Descenso de β-hidroxiesteroide deshidrogenasa: exceso aparente de mineralocorticoides, regaliz	Baja	Baja	Alto	Alcalosis
Tumor o hiperplasia suprarrenales	Baja	Alta	Alto	Alcalosis
Secreción ectópica de ACTH: síndrome de Cushing	Baja	Baja	Alto	Alcalosis
Hiperplasia suprarrenal congénita	Baja	Alta	Alto	Alcalosis
Estenosis unilateral de arteria renal	Alta	Alta	Alto	Alcalosis
Tumor secretor de renina	Alta	Alta	Alto	Alcalosis
Diuréticos				
Tiacidas	Alta	Alta	Bajo	Alcalosis
Furosemida	Alta	Alta	Bajo	Alcalosis
Acetazolamida	Alta	Alta	Variable	Acidosis
Síndrome de Bartter	Alta	Alta	Bajo	Alcalosis
Síndrome de Gitelman	Alta	Alta	Bajo	Alcalosis
Síndrome de Fanconi	Alta	Alta	Bajo	Acidosis
ATR distal	Alta	Alta	Bajo	Acidosis

ACTH, hormona adrenocorticótropa; ATR, acidosis tubular renal; ENaC, canal de Na^+ epitelial.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

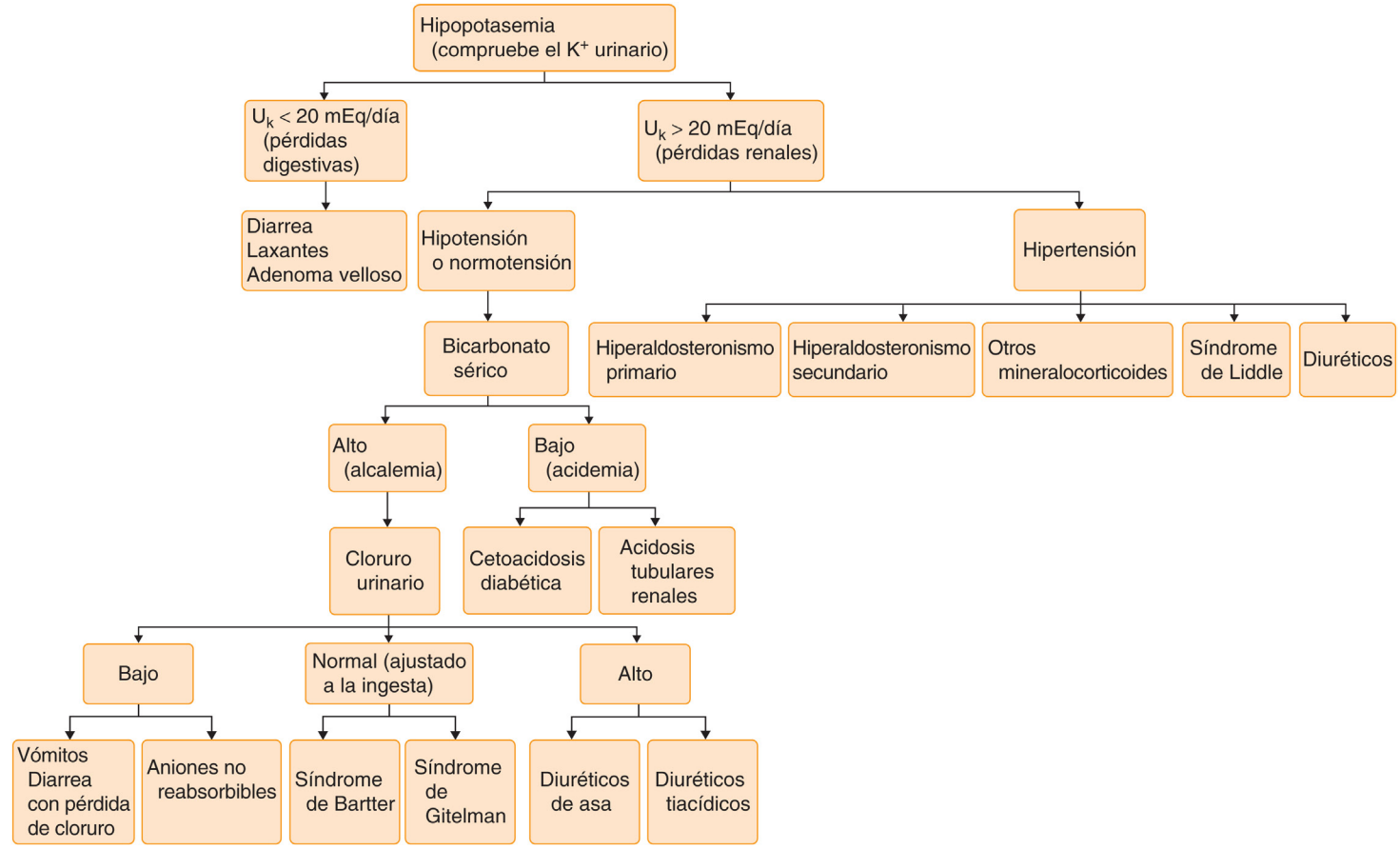

FIGURA 103-3. **Causas de hipopotasemia.**

TABLA 103-3 CAUSAS DE HIPERPOTASEMIA Y EXCRECIÓN DISMINUIDA DE POTASIO

CAUSAS DE EXCRECIÓN DISMINUIDA DE K^+ E HIPERPOTASEMIA	RENINA	ALDOSTERONA	VOLUMEN EXTRACELULAR O PRESIÓN SANGUÍNEA	EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO
ENaC disminuido	Alta	Alta	Bajo o normal	Normal o acidosis
Fármacos: amilorida, triamtereno, trimetoprim, litio Seudohipoaldosteronismo de tipo 1 mutación autosómica recesiva del ENaC				
Seudohipoaldosteronismo de tipo 1 mutación MR autosómica dominante	Alta	Alta	Bajo	Acidosis
Bloqueo MR: espironolactona, eplerenona, progesterona	Alta	Alta	Bajo	Acidosis
Hipoaldosteronismo: insuficiencia suprarrenal	Alta	Baja	Bajo	Acidosis
Hipoaldosteronismo hiporreninémico: AINE, β-bloqueantes, neuropatía autónoma	Baja	Baja	Bajo	Acidosis
Seudohipoaldosteronismo de tipo 2	Baja	Baja	Alto	Acidosis

AINE, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; ENaC, canal de Na^+ epitelial; MR, receptor mineralocorticoide.

cloro, deberá descartarse el uso de diuréticos; los síndromes de Gitelman o Bartter son otras posibilidades a tener en cuenta.

Trastornos hiperpotasémicos

En la práctica clínica, la hiperpotasemia aguda se ve con más frecuencia en la insuficiencia renal (cap. 117), en la acidosis (cap. 104) y con el daño muscular agudo producido en la rabdomiólisis (cap. 99) (tabla 103-3). La hiperpotasemia crónica comúnmente se ve con otros fármacos que reducen la secreción de potasio y con las tubulopatías.[8]

Síndromes hiperpotasémicos hipotensivos o normotensivos

Cuando las acidosis tubulares renales de tipo 4 clásicas (cap. 104) se deben a hipomineralocorticoidismo o a insuficiencia suprarrenal, la orina podrá acidificarse debido a un defecto en la producción de amonio. Por el contrario, las acidosis tubulares renales de tipo 4 que se asocian con una incapacidad para excretar suficiente ácido en la orina están causadas por enfermedades que afectan a la función de la nefrona distal, incluyendo el lupus eritematoso sistémico (cap. 245), la obstrucción del tracto urinario, la amiloidosis (cap. 174), la nefropatía asociada con el trasplante renal y de médula ósea (caps. 117 y 163) y la nefropatía por células falciformes (cap. 149). En los hombres que presentan insuficiencia renal de etiología desconocida acompañada de hiperpotasemia hay que descartar una posible obstrucción urinaria por patología prostática (cap. 114). Cada una de estas situaciones puede ir asociada con un fracaso en la capacidad de concentración de la orina (diabetes insípida nefrógena) o con acidosis metabólica hiperclorémica causada por alteración en la secreción de ácido.

El hipoaldosteronismo primario selectivo o la deficiencia cortical suprarrenal completa (cap. 209) se asocian con niveles elevados de renina y de aldosterona. El hipoaldosteronismo secundario puede verse en los estados hiporreninémicos producidos por los β-bloqueantes, los antagonistas de la renina o los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina y los bloqueantes de los receptores de la angiotensina incrementan la renina y disminuyen la aldosterona. La heparina, incluidas tanto la de bajo peso molecular como la fraccionada (cap. 70), puede producir hiperpotasemia, incluso con pequeñas dosis subcutáneas.

Determinadas entidades pueden afectar a la diferencia de potencial transepitelial y producir hiperpotasemia, acidosis y depleción del volumen extracelular; aquí se incluyen las mutaciones que inactivan el ENaC (seudohipoaldosteronismo de tipo 1 autosómico recesivo), que pueden acompañarse de niveles elevados de renina y aldosterona. El ENaC puede ser inhibido también por diuréticos ahorradores de potasio

(p. ej., amilorida o triamtereno) y ciertos fármacos secretados por los transportadores catiónicos orgánicos a nivel del túbulo proximal, como el trimetoprim y la pentamidina, además de por litio. La inhibición del receptor de la aldosterona puede realizarse con espironolactona y eplerenona.

Síndromes hiperpotasémicos e hipertensivos

Los AINE pueden producir hiperpotasemia, sobre todo en pacientes con enfermedad renal, disminuyendo la eliminación de sodio, aumentando la reabsorción de agua y disminuyendo la renina y la aldosterona. La hipertensión que se observa con los AINE suele ser causada por retención de agua y sal a nivel renal.

La ciclosporina o el tacrolimús pueden provocar acidosis hiperpotasémica. En el mecanismo está implicada la inhibición de la ciclooxigenasa 2 y por tanto el hipoaldosteronismo hiporreninémico. Se aprecia también una disminución en la secreción de potasio a nivel apical en el túbulo colector. La hipertensión hiperpotasémica familiar es una alteración genética (seudohipoaldosteronismo de tipo 2) asociado a hiperpotasemia, expansión de volumen y acidosis metabólica, y responde muy favorablemente a diuréticos tiacídicos. Se debe a la activación del cotransportador de NaCl del túbulo contorneado distal sensible a tiacidas por un mal funcionamiento de la acción reguladora de la cinasa WNK.

TRATAMIENTO

En ocasiones resulta complicado determinar el estado exacto del potasio corporal total a partir de los niveles de potasio sérico, debido a que una reducción del potasio sérico de solo 1 mmol/l puede ser el reflejo de una pérdida del mismo del orden de 100 a 300 mmol. Como consecuencia, el tratamiento debe estar guiado no solo por la concentración sérica de potasio, sino también por una evaluación minuciosa del paciente.[9,10]

Hipopotasemia

El objetivo del tratamiento agudo de la hipopotasemia es prevenir o controlar arritmias cardíacas potencialmente mortales y la parálisis. Los pacientes con mayor riesgo son los ancianos, pacientes con enfermedad hepática conocida o con problemas cardíacos y aquellos que tienen una caída brusca de la concentración de potasio sérico por debajo de los 2,5 mEq/l. El potasio debe atravesar el espacio extracelular antes de reponer los depósitos intracelulares, así es que resulta peligrosamente fácil reponer el potasio demasiado rápido. Debemos administrar potasio por vía oral si es posible. Si el nivel de potasio es mayor de 3 mEq/l, hemos de considerar un incremento en la dieta de alimentos ricos en potasio, y eliminar la causa subyacente de la hipopotasemia. Generalmente se empleará cloruro de potasio en una dosis de 40 a 100 mmol/día. La sal de cloruro tiene la ventaja de tratar de forma concomitante la alcalosis metabólica, pero existen otras formulaciones disponibles que incluyen citrato potásico (en el paciente acidótico) y fosfato potásico (para pacientes con déficit de fosfato). Si se administra un anión no reabsorbible que contenga potasio, como el gluconato, puede que no se reponga de forma adecuada el déficit de potasio. El potasio intravenoso se reserva para aquellos pacientes que no toleran la vía oral y para pacientes con hipopotasemia sintomática, parálisis o arritmias cardíacas. Generalmente se administra como solución de 20 a 40 mmol de potasio en 1 l de solución a una velocidad que no exceda los 10-20 mmol/h. Si el nivel de potasio es menor de 3 mmol/l o si se van a administrar más de 10 mmol/h, se debe mantener al paciente en monitorización para observar posibles complicaciones cardíacas. Tal vez se necesite un catéter venoso central para estas concentraciones más elevadas, y es mejor consultar con un especialista en nefrología y en farmacia.

En pacientes que tienen azoemia prerrenal asociada con hiperglucemia o alcalosis metabólica grave, la expansión de volumen con soluciones solo de cloruro sódico puede dar como resultado pérdidas de potasio que pongan en peligro la vida, a pesar de conseguir mejorar el volumen extracelular; en estos pacientes hay que administrar suplementos de potasio de forma precoz para prevenir complicaciones.

En un paciente con hipopotasemia hay que tener cuidado cuando se administran soluciones que contienen glucosa debido a que el aumento consiguiente de insulina puede descender aún más los niveles de potasio sérico. Es crucial monitorizar volumen de diuresis y las pérdidas de potasio en orina. Si estas son abundantes, en ocasiones es recomendable añadir un diurético ahorrador de potasio (p. ej., de 5 a 10 mg de amilorida por vía oral) y tratar la causa actual de la pérdida (p. ej., diarrea). El magnesio provoca un aumento adicional de la excreción de potasio y debe reponerse, si fuera necesario (cap. 105).

En enfermos hospitalizados, la hipopotasemia es una complicación frecuente de la administración de líquidos intravenosos. En pacientes con función renal normal, la hipopotasemia puede evitarse con una dosis de mantenimiento de potasio intravenoso. En el caso de pacientes extrahospitalarios, la hipopotasemia es un efecto secundario frecuente de la terapia con diuréticos. El potasio sérico debe mantenerse dentro del rango normal (> 3,5 mEq/l), especialmente en aquellos pacientes de alto riesgo. El tratamiento general en ellos consiste en añadir de 40 a 100 mmol de potasio al día en forma de sal de cloro, dependiendo de la respuesta de cada paciente.

Hiperpotasemia

Tratamiento urgente

Si la hiperpotasemia es grave, la concentración de potasio debe reducirse rápidamente mediante tratamientos que estabilicen las membranas cardíacas (calcio intravenoso) y desplacen el potasio al espacio intracelular (insulina, bicarbonato), a la vez que se inician tratamientos que consigan una pérdida de potasio neta (diuréticos, quelantes de potasio o hemodiálisis).[11]

Arritmias cardíacas

Si la hiperpotasemia se acompaña de arritmias cardíacas, es aconsejable el tratamiento de estas bajo monitorización antes de que el nivel sérico de potasio comience a disminuir, incluso con tratamientos enérgicos. El gluconato cálcico, 10 ml de solución al 10% (8,9 mg de calcio) durante 10 a 20 min es el tratamiento de elección indicado para estabilizar los efectos eléctricos en los miocitos excitados. Una alternativa es el cloruro de calcio (de 3 a 4 ml de una solución al 10%), pero ha de administrarse a través de un acceso venoso central porque la extravasación de la sal de cloruro puede provocar necrosis tisular. También pueden conseguirse pérdidas digestivas de potasio mediante el uso de fármacos quelantes de potasio.

Reducción de las concentraciones de potasio

La administración de calcio no reduce la concentración de potasio. Entre las opciones de acción rápida para disminuir los valores de potasio de forma aguda se incluyen un agonista β_2 inhalado o la combinación intravenosa de insulina más glucosa.

Normalmente se prefieren los agonistas β, ya que la adrenalina puede incrementar inicialmente la liberación de K^+ desde el hígado. El salbutamol por nebulizador (10-20 mg en 4 ml de solución salina durante 10 min) puede redistribuir el potasio de forma aguda, pero no debe ser el único tratamiento, ya que algunos pacientes no responden a él. En algunos casos se han utilizado agonistas β-adrenérgicos intravenosos (p. ej., salbutamol, 0,5 mg en 100 ml de dextrosa al 5% durante 15 min) para reducir los valores séricos de potasio aproximadamente en 1 mmol/l en cuestión de minutos u horas.

Si se opta por insulina más glucosa, las alternativas comprenden 100 ml de glucosa al 50% sola o con 10 unidades de insulina regular; la combinación logrará, en general, una reducción significativamente mayor de la concentración sérica de potasio (0,8 mmol/l frente a 0,5 mmol/l) a los 60 min, pero alrededor del 20% de los pacientes tratados con insulina desarrollarán hipoglucemia. Otra alternativa es administrar 5 unidades de insulina regular junto con una solución de glucosa al 10% durante 1 h hasta un total de 30 a 50 g en pacientes normoglucémicos. Debe vigilarse la glucemia, ya que un aumento brusco de la osmolalidad plasmática provocado por la glucosa podría empeorar la hiperpotasemia al provocar escape del potasio de las células junto con el flujo osmótico de agua.

El ciclosilicato de sodio y circonio (1,25-10 g tres veces al día), un agente cristalino oral con una alta afinidad de unión por el potasio en el aparato digestivo, puede reducir la concentración sérica de potasio en 1 h, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca.[A1] Se ha comprobado que este quelante de potasio es eficaz como adyuvante al tratamiento con glucosa e insulina.

El bicarbonato sódico en mezcla isotónica calculada para corregir el estatus acidobásico se reserva para pacientes con acidosis que requieren alcalinización, hay que tener cuidado para no producir hipocalcemia. Las complicaciones de la infusión del bicarbonato sódico incluyen hipernatremia, expansión de volumen y descenso del calcio iónico, pudiendo ocasionar tetania. Los pacientes diabéticos pueden estar deplecionados de potasio incluso aunque presenten hiperpotasemia; simultáneamente a la reposición de volumen, es necesario reponer potasio (cap. 210).

Si la hiperpotasemia tiene lugar en un escenario de contracción de volumen y oliguria, puede ser adecuada una expansión del volumen extracelular con solución salina para conseguir un aumento en la diuresis. Si un paciente presenta hiperpotasemia sin contracción de volumen ni insuficiencia renal, podrían ser eficaces los diuréticos eliminadores de potasio (p. ej., furosemida de 10 a 40 mg por vía intravenosa).

La hiperpotasemia de la hipertensión hiperpotasémica familiar responde muy bien a los diuréticos tiacídicos. En pacientes que presentan una insuficiencia renal avanzada o terminal, en especial en un paciente hiperpotasémico con expansión de volumen, se necesitará hemodiálisis (cap. 117) para eliminar el potasio del cuerpo de manera eficaz. No obstante, los pacientes sometidos a diálisis con dializado sin K^+ pueden desarrollar rápidamente hipopotasemia.

Tratamiento crónico

A largo plazo, la pérdida de potasio puede mantenerse empleando resinas de intercambio catiónico y una dieta baja en potasio.[12] El patiromer (4,2-8,4 g dos veces al día),[A2] una resina de intercambio de calcio-potasio no absorbible que actúa en el colon, puede reducir los niveles de potasio normales durante al menos 1 año. Se ha utilizado con éxito en pacientes con nefropatía diabética[A3] y en pacientes tratados con antihipertensivos retenedores de potasio.[A4] Su principal efecto secundario es el estreñimiento, pero también puede producir hipomagnesemia, diarrea, náuseas, molestias abdominales y flatulencia. Para evitar posibles interacciones, no se debe tomar ningún otro fármaco oral al menos 3 h antes o después del patiromer. En el tratamiento de la hipopotasemia también es eficaz el ciclosilicato de circonio, en dosis de 1,25-10 g tres veces al día.[A5,A6] El sulfonato de poliestireno sódico, en forma oral o como enema (cap. 116), en una dosis de 30-50 g reduce los niveles de potasio en cuestión de horas, pero su uso se ve muy limitado por sus numerosos efectos adversos, por lo que en la actualidad rara vez se utiliza.

Si al paciente se le expande el volumen, la administración de furosemida (40-100 mg), clorotiacida (500 mg) o acetazolamida (250-500 mg) aumentará el aclaramiento renal de potasio. Si por el contrario existe depleción de volumen, la expansión con suero salino isotónico mejorará el volumen urinario y, por tanto, la excreción de potasio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Di Lullo L, Ronco C, Granata A, et al. Chronic hyperkalemia in cardiorenal patients: risk factors, diagnosis, and new treatment options. *Cardiorenal Med*. 2019;9:8-21.
2. Ma Y, He FJ, Sun Q, et al. 24-hour urinary sodium and potassium excretion and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2022;386:252-63.
3. Kamel KS, Schreiber M, Halperin ML. Renal potassium physiology: integration of the renal response to dietary potassium depletion. *Kidney Int*. 2018;93:41-53.
4. Faxén J, Xu H, Evans M, et al. Potassium levels and risk of in-hospital arrhythmias and mortality in patients admitted with suspected acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2019;274:52-8.
5. Galloway CD, Valys AV, Shreibati JB, et al. Development and validation of a deep-learning model to screen for hyperkalemia from the electrocardiogram. *JAMA Cardiol*. 2019;4:428-36.
6. Grams ME, Hoenig MP, Hoorn EJ. Evaluation of hypokalemia. *JAMA*. 2021;325:1216-7.
7. Vaidya A, Carey RM. Evolution of the primary aldosteronism syndrome: updating the approach. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:3771-83.
8. Tromp J, van der Meer P. Hyperkalaemia: aetiology, epidemiology, and clinical significance. *Eur Heart J Suppl*. 2019;21:A6-A11.
9. Clase CM, Carrero JJ, Ellison DH, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int*. 2020;97:42-61.
10. Palmer BF, Carrero JJ, Clegg DJ, et al. Clinical management of hyperkalemia. *Mayo Clin Proc*. 2020;96:744-62.
11. Gupta AA, Self M, Mueller M, et al. Dispelling myths and misconceptions about the treatment of acute hyperkalemia. *Am J Emerg Med*. 2022;52:85-91.
12. St-Jules DE, Clegg DJ, Palmer BF, et al. Can novel potassium binders liberate people with chronic kidney disease from the low-potassium diet? *A cautionary tale*. 2022;17:467-72.
13. Statland JM, Fontaine B, Hanna MG, et al. Review of the diagnosis and treatment of periodic paralysis. *Muscle Nerve*. 2018;57:522-30.
14. Kovesdy CP, Matsushita K, Sang Y, et al. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018;39:1535-42.
15. Krogager ML, Søgaard P, Torp-Pedersen C, et al. Impact of plasma potassium normalization on short-term mortality in patients with hypertension and hyperkalemia. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e017087.
16. Toto F, Salvioni E, Magrì D, et al. Does moderate hyperkalemia influence survival in HF? Insights from the MECKI score data base. *Int J Cardiol*. 2023;371:273-7.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

SÍNDROMES CLÍNICOS ESPECÍFICOS

Parálisis periódica hipopotasémica

La parálisis periódica hipopotasémica familiar es un trastorno autosómico dominante causado habitualmente por mutaciones de ciertos canales de sodio del músculo esquelético dependientes del voltaje o de los canales de calcio de tipo L. Los ataques periódicos de hipopotasemia grave son desencadenados típicamente por estímulos que generalmente inducen hipopotasemia leve por entrada de potasio en las células. Entre los factores precipitantes están el aumento de los niveles de insulina tras la ingestión de hidratos de carbono o tras el ejercicio, cuando la concentración plasmática de potasio disminuye debido a la recaptación de potasio por la ATPasa. En individuos afectados, estos estímulos provocan una hipopotasemia progresiva e intensa, suficiente como para provocar una parálisis muscular por hiperpolarización del sarcolema. La causa del síndrome es un desequilibrio entre la corriente de salida del K^+ de las células y la entrada de los cationes Na^+ y Ca^{2+}. En las mutaciones familiares, la entrada de cationes con efecto despolarizante, normalmente muy pequeña en situaciones de hiperpolarización, se incrementa y, cuando se equilibra con la corriente de salida de K^+, da lugar a una despolarización paradójica. Esta despolarización, a su vez, inactiva el canal de sodio necesario para el potencial de acción rápida, por lo que la célula muscular deja de ser excitable. En la parálisis periódica hipopotasémica no familiar, la pérdida de la función de los canales de salida de potasio (Kir) condiciona una despolarización paradójica, la inactivación de los canales de sodio y la disminución de la excitabilidad.

La parálisis periódica familiar hipopotasémica suele presentarse clínicamente en los años de la adolescencia o comienzo de la edad adulta.[13] En algunos casos familiares se puede desarrollar una miopatía proximal progresiva (cap. 389). Los pacientes asiáticos, generalmente hombres con hipertiroidismo (cap. 207), presentan una mutación que reduce la función de un canal de salida de potasio, por lo que desarrollan parálisis episódica desencadenada por comidas ricas en hidratos de carbono o por reposo tras el ejercicio. En el síndrome de Anderson, que es otra forma de parálisis periódica hipopotasémica, también están afectados los canales de potasio cardíacos, lo que puede provocar arritmias cardíacas graves.

TRATAMIENTO

La parálisis periódica hipopotasémica se trata con dieta rica en potasio y un uso cuidadoso de inhibidores de la anhidrasa carbónica, como acetazolamida (125-500 mg/día) y diclofenamida (50-200 mg/día), que pueden reducir significativamente la frecuencia de los ataques. Estos fármacos funcionan, en parte, creando una acidosis hiperclorémica que compensa las pérdidas urinarias de potasio que causan. También se pueden usar bloqueantes β_2 (p. ej., propranolol, 20-40 mg dos veces al día).

Deficiencia de insulina

La distribución anormal del potasio entre las células y el espacio extracelular da como resultado hiperpotasemia que se asocia con acidosis, estados deficitarios de insulina y bloqueo β_2-adrenérgico. Aunque esto no siempre es posible, es mejor conocer los niveles de glucemia y potasio en un paciente diabético que se encuentra inconsciente antes de infundir soluciones concentradas de glucosa, debido al riesgo de agravar la hiperpotasemia.

Parálisis periódica hiperpotasémica

La parálisis periódica hiperpotasémica familiar es una miopatía producida por un defecto genético en los canales de sodio dependientes del voltaje en las células musculares esqueléticas. El ejercicio o la dieta aumentan el potasio en plasma, lo que provoca una leve despolarización de la célula muscular esquelética que entonces desenmascara el defecto del canal de sodio, que inhibe la excitabilidad celular. El tratamiento consiste en hacer comidas frecuentes y administrar acetazolamida (de 125 a 500 mg).

Sobredosis digitálica

El potasio compite con los lugares de unión de la digoxina en la Na^+,K^+-ATPasa; por tanto, si coexiste hipopotasemia, entonces la digoxina tendrá un efecto mayor, lo que puede provocar intoxicación digitálica (cap. 96). En casos graves de intoxicación por digoxina se desarrolla hiperpotasemia grave debido al bloqueo generalizado de Na^+,K^+-ATPasa.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con hipopotasemia e hiperpotasemia depende de la gravedad de la misma y de la enfermedad subyacente. La hipopotasemia se asocia con un aumento de la mortalidad, especialmente en pacientes con una cardiopatía,[14] y los pacientes con hiperpotasemia y sometidos a diálisis renal tienen una mortalidad cardiovascular más alta. Los pacientes hipertensos con cifras de potasio por encima o por debajo del intervalo de 4,1-4,7 mEq/l parecen presentar también una mayor mortalidad,[15] pero una hiperpotasemia moderada ($\leq$ 5,5 mEq/l) no tiene, aparentemente, efectos adversos en pacientes con insuficiencia cardíaca tratada.[16] La mayoría de los casos son leves (concentración de potasio, 3-3,5 mEq/l). Sin embargo, la mortalidad se multiplica hasta por 10 en los pacientes hospitalizados con hipopotasemia. Se estima que la hiperpotasemia ocurre entre el 1 y el 10% de los pacientes hospitalizados, de los que un 10% tienen hiperpotasemia grave (concentración de potasio > 6,0 mEq/l). La hiperpotasemia se asocia con un aumento de la mortalidad (14-41%), y es la causa del fallecimiento en el 2-5% de los pacientes con enfermedad renal terminal. Los pacientes con alteraciones electrocardiográficas son los de mayor riesgo, sobre todo en la fase aguda previa a que se logre reducir la concentración de potasio.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A — Bibliografía de grado A

A1. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med*. 2015;372:222-31.
A2. Meaney CJ, Beccari MV, Yang Y, et al. Systematic review and meta-analysis of patiromer and sodium zirconium cyclosilicate: a new armamentarium for the treatment of hyperkalemia. *Pharmacotherapy*. 2017;37:401-11.
A3. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, et al. Effect of patiromer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: the AMETHYST-DN randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:151-61.
A4. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med*. 2015;372:211-21.
A5. Zhang Y, Xu R, Wang F, et al. Effects and safety of a novel oral potassium-lowering drug-sodium zirconium cyclosilicate for the treatment of hyperkalemia: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35:1057-66.
A6. Spinowitz BS, Fishbane S, Pergola PE, et al. Sodium zirconium cyclosilicate among individuals with hyperkalemia: a 12-month phase 3 study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:798-809.

104 TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

JULIAN LAWRENCE SEIFTER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La capacidad de regular la concentración del ion H^+, o pH (definido como logaritmo negativo de la concentración de iones de hidrógeno), es fundamental para el funcionamiento normal del organismo. El equilibrio acidobásico puede evaluarse tanto en la sangre arterial como en la venosa. Decimos que existe *acidemia* cuando el pH arterial es menor de 7,35. Cuando el pH está por encima de 7,45, existe *alcalemia*. Sin embargo, diversos procesos pueden inducir simultáneamente un aumento o disminución del pH; estos procesos individuales se conocen como alcalosis o acidosis, respectivamente. Debido a que pueden coexistir una alcalosis y una acidosis simultáneas de igual magnitud, no siempre se observa un pH anormal en las alteraciones acidobásicas. Además, dado que el pH es una función de la relación entre la concentración de bicarbonato ($[HCO_3^-]$) en la sangre y la presión parcial de dióxido de carbono (PCO_2), el hallazgo de un nivel anormal de bicarbonato, por sí solo, no permite establecer la presencia de acidosis o alcalosis.

EPIDEMIOLOGÍA

Cualquier trastorno del equilibrio acidobásico debe alertar al médico de la posible presencia de un trastorno importante subyacente. Las acidosis con hiato aniónico se deben a trastornos metabólicos graves, que van desde la sepsis (cap. 94) o la uremia (cap. 116) hasta la cetoacidosis diabética (cap. 210) o intoxicaciones graves (cap. 96). Algunas alteraciones renales, así como la diarrea (cap. 126), pueden producir acidosis hiperclorémica (tabla 104-1). Las alcalosis metabólicas a menudo se deben a diuréticos, a alteraciones tubulares renales o a la pérdida de ácido del estómago debido a vómitos o a aspiración nasogástrica (tabla 104-2). La acidosis y la alcalosis respiratorias están relacionadas con alteraciones en la ventilación, que es mayor en situaciones como la sepsis (cap. 94) y la ansiedad y menor en muchos trastornos pulmonares y con depresión del sistema nervioso central (SNC) (caps. 71 y 89).

BIOPATOLOGÍA

El crecimiento, la división celular, la fertilización, y el metabolismo de las proteínas y la glucosa son ejemplos de procesos intracelulares sensibles al pH. Las células generan ácidos durante el metabolismo, y cada célula debe mantener un pH adecuado para su funcionamiento. Por ejemplo, la contractilidad cardíaca (cap. 41) disminuye cuando los miocitos cardíacos son demasiado ácidos. Los huesos y músculos se desarrollan mal en un ambiente ácido. El pH intracelular puede ser menor que el pH extracelular debido a

TABLA 104-1 EJEMPLOS DE ACIDOSIS HIPERCLORÉMICA

TIPO	CAUSA
Renal con hipopotasemia	ATR proximal, tipo 2 ATR distal, tipo 1 Algunas acidosis con hiato aniónico aumentado con aclaramiento aniónico elevado
Renal con hiperpotasemia	ATR de tipo 4 Hipoaldosteronismo hiporreninémico
No renal con hipopotasemia	Diarrea Derivaciones urinarias: ureteroileostomía, ureterosigmoidostomía
No renal con hiperpotasemia	NaCl, KCl, NH_4Cl, $CaCl_2$, Arg-HCl, Lys-HCl

ATR, acidosis tubular renal.

TABLA 104-2 EJEMPLOS DE ALCALOSIS METABÓLICA

TIPO	CAUSAS
Alcalosis hipoclorémica renal con hipopotasemia: sensible al cloruro con concentración de cloruro urinario > 20 mEq/l	Diuréticos de asa y distales Síndrome de Bartter Síndrome de Gitelman Estatus posthipercápnico
Alcalosis hipoclorémica no renal: sensible al cloruro con concentración de cloruro urinario < 20 mEq/l	Vómitos, aspiración nasogástrica Clorhidrorrea congénita Adenoma velloso
Alcalosis renal con expansión extracelular e hipopotasemia: resistente al cloruro con concentración de cloruro urinario > 20 mEq/l	Hiperaldosteronismo, primario y secundario a estenosis de la arterial renal unilateral Síndrome de Liddle
Alcalosis no renal, resistente al cloruro	$NaHCO_3$, acetato, citrato, lactato. Se desarrollará una alcalosis mínima, salvo que se acompañe de un proceso como hipopotasemia o hipovolemia
Alcalosis renal hipopotasémica	Excreción excesiva de aniones no reabsorbibles debido a la excreción de H^+ y K^+
Alcalosis no renal con disminución del hiato aniónico	Hipoalbuminemia

que las células son electronegativas respecto al líquido extracelular, pero no es tan ácido como lo sería si el H^+ alcanzase un equilibrio electroquímico con el líquido extracelular, lo que implica que todas las células usan energía para eliminar ácido de forma activa. Las células son capaces de tamponar una sobrecarga ácida, y existen vacuolas intracelulares que pueden utilizar adenosina trifosfatasas de hidrógeno (H^+-ATPasas) para secuestrar el exceso de ácido antes de transportarlo fuera de la célula. Los procesos de transporte localizados en las membranas plasmáticas pueden proteger a las células de sobrecargas ácidas y alcalinas. Los mecanismos concretos pueden diferir de unas células a otras, pero son similares a los empleados por los órganos excretores que eliminan finalmente el ácido neto producido por el organismo hacia el mundo exterior.[1,2]

En enfermedades graves, el pH arterial puede disminuir por debajo de 6,8 o aumentar por encima de 7,7. El ejercicio extenuante, al aumentar la producción metabólica de ácido láctico, puede disminuir el pH de forma transitoria, pero intensa, incluso en individuos sanos.

Al pH normal en sangre arterial, la concentración de iones de hidrógeno está en torno a los 40 nanoequivalentes (nEq) por litro, una concentración muy pequeña comparada con la concentración plasmática normal de sodio de 140 mEq/l. La concentración de ion hidrógeno en los líquidos corporales se encuentra en equilibrio con todos los múltiples ácidos débiles o tampones, como proteínas y fosfato (el principio isohídrico), pero los equilibrios acidobásicos a menudo se describen y analizan empleando el sistema CO_2/ HCO_3^- y la relación entre la concentración de protones (es decir, el pH) y el cociente entre HCO_3^- y CO_2. El sistema CO_2/ HCO_3^- es cuantitativamente el mayor tampón del cuerpo y sus parámetros son los que se miden clínicamente con mayor frecuencia. La ecuación de Henderson-Hasselbalch es una expresión logarítmica de esta relación.

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$$
$$pH = pK + \log [HCO_3]/0{,}03(PCO_2)$$

En esta ecuación, el p*K*, es decir, el logaritmo negativo de la constante de disociación de la reacción, es 6,1; 0,03 (mM/mmHg) es el factor de solubilidad del CO_2 en disolución. El producto de 0,03 × PCO_2 representa el CO_2 disuelto; el «CO_2 total» en el plasma es la suma del HCO_3^-, normalmente en torno a 25 mM y de 0,03 × PCO_2, normalmente en torno a 1,2 mM en la sangre arterial. Es importante resaltar que el pH es una función del *cociente* entre HCO_3^- y PCO_2. La concentración de HCO_3^- en el numerador está regulada por el riñón, y la PCO_2 está regulada por el pulmón.

Producción de ácido carbónico y eliminación de dióxido de carbono por el pulmón

El término *ácido volátil* se refiere a los aproximadamente 20.000 mmol/día de CO_2 producidos, junto con un equivalente equimolar de agua, por la respiración tisular. Este CO_2 es transportado desde los tejidos hasta el pulmón, donde es eliminado por la ventilación alveolar. La PCO_2 arterial en el estado de equilibrio es normalmente de 38 a 42 mmHg.

La oxidación de los hidratos de carbono, las grasas y el esqueleto de carbono de los aminoácidos da como resultado la producción de agua y CO_2. Para mantener una situación de equilibrio, cualquier ácido o base producido al día debe ser equivalente a lo que se elimina. Si la producción de CO_2 tisular excede a la eliminación de CO_2 por los pulmones, se produce acidosis respiratoria caracterizada por una elevación de la PCO_2. Si la eliminación de CO_2 excede a la producción, se desarrolla alcalosis respiratoria. La relación inversa entre la ventilación alveolar (la eliminación de CO_2) y la PCO_2 se demuestra por:

$$\text{Ventilación alveolar} \approx \text{eliminación de } CO_2 \div PCO_2$$

La circulación tiene un papel fundamental en el transporte del CO_2 tisular a los pulmones. Este proceso depende no solo de la respiración celular, sino también del flujo capilar tisular y de la difusión del CO_2 hasta la sangre y a través de las membranas de los eritrocitos, donde puede reaccionar con la hemoglobina y otras proteínas formando compuestos carbamino o combinándose con agua para convertirse en H^+ y HCO_3^- en una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica. El H^+ intracelular puede combinarse con la hemoglobina (por el efecto Bohr) y con el HCO_3^- intercambiado por el Cl^- plasmático a través de intercambiadores de aniones de los eritrocitos. La mayor parte del CO_2 tisular se transporta hasta el pulmón en forma de HCO_3^- en el plasma venoso. En comparación con la sangre arterial, la sangre venosa posee características de acidosis respiratoria. El pH venoso es normalmente unas 0,05 unidades más ácido que el pH arterial, su PCO_2 es de 5 a 6 mmHg superior a la de la sangre arterial, y su concentración de bicarbonato es normalmente mayor que las concentraciones arteriales.

En la enfermedad, la mayoría de los cambios que tienen lugar en la PCO_2 a menudo son producidos por modificaciones en la ventilación alveolar más que en la producción de CO_2. Así, la acidosis respiratoria es una consecuencia de una menor ventilación pulmonar debido a enfermedades pulmonares, del músculo esquelético o del SNC. Sin embargo, si la ventilación alveolar está comprometida, el aumento de producción de CO_2 empeorará la retención de CO_2. De forma similar, se desarrolla alcalosis respiratoria debido a hiperventilación más que por un descenso de la producción de CO_2. En cualquiera de los casos, cuando la tasa de eliminación de CO_2 (ventilación alveolar × PCO_2) de nuevo se iguala con la producción de CO_2, prevalecerá una nueva PCO_2 en estado de equilibrio, sin producirse retención o pérdida de ácido carbónico.

Producción de ácidos y eliminación por el riñón

Ácido no volátil o fijo es el término empleado para denominar los ácidos no carbónicos que se forman principalmente a partir del metabolismo de las proteínas. La tasa habitual de formación es de 1 a 2 mEq de H^+ por kilogramo de peso corporal por día. La mayoría de las dietas que contienen proteínas animales producen metabólicamente una cantidad neta positiva de ácidos no volátiles, principalmente ácido sulfúrico procedente de los aminoácidos cisteína y metionina, que contienen azufre. Otros ácidos se producen en forma de ácido fosfórico (a partir de fosfoproteínas, fosfolípidos y fosfonucleótidos) y de ácidos orgánicos no metabolizables, (p. ej., ácido úrico) y se forman clorhidratos a partir del metabolismo de los aminoácidos catiónicos lisina, arginina e histidina. Por el contrario, el HCO_3^- se genera a partir del metabolismo de los aniones orgánicos absorbidos por la dieta (p. ej., citrato, acetato).

En la ecuación de Henderson-Hasselbalch, consideremos la adición de un ácido metabólico HA (donde el anión A^- podría ser Cl^-, lactato, sulfito, monohidrogenofosfato o dihidrogenofosfato) a sangre que contiene Na^+ y HCO_3^-:

$$HA + NaHCO_3 \rightarrow Na^+ + A^- + H^+ + HCO_3^-$$

y

$$H^+ + HCO_3^- \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow CO_2 + H_2O$$

El CO_2 producido por este proceso no elevará la PCO_2 sanguínea si el sistema está bien ventilado, ya que la contribución del ácido metabólico representa solo una pequeña parte de la producción diaria de CO_2. Obsérvese que la adición de protones a los líquidos corporales por estos productos finales ácidos consume bicarbonato («bicarbonato perdido»), que debe ser repuesto por los riñones mientras elimina los protones y A^- hacia la orina. El proceso de excreción neta de H^+ y A^- es equivalente a la producción de un «nuevo» HCO_3^- para reponer el HCO_3^- perdido por la adición de HA, el ácido metabólico. El riñón debe excretar cualquier carga de ácidos no volátiles (o álcalis)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

para mantener la concentración sérica de HCO_3^- en equilibrio, dentro del intervalo de 22 a 28 mEq/l.

Cuando la dieta exige la excreción de ácidos, el pH urinario disminuirá hasta cifras tan bajas como 4,5-5,0 y la orina quedará teóricamente exenta de bicarbonato. En caso de sobrecarga alcalina, por el contrario, el riñón excretará el exceso de HCO_3^- filtrado, y el pH urinario se aproximará a una cifra máxima de 8,0 a 8,5. En la mayoría de los seres humanos, especialmente los que consumen proteínas animales o una dieta de «cenizas ácidas», predomina la necesidad de *excreción* neta de ácido. Sin embargo, algunos vegetarianos pueden consumir una dieta de «cenizas alcalinas» y deben eliminar álcalis netos para compensar la ingesta.

Riñón y bicarbonato en el equilibrio acidobásico

La misión fundamental del riñón para eliminar la excreción de ácido es reabsorber todo el HCO_3^- filtrado (e-fig. 104-1). Con una filtración glomerular normal (p. ej., ≈180 l/día en un adulto) y una concentración de HCO_3^- plasmático de 25 mEq/l, se filtran al día alrededor de 4.500 mEq de HCO_3^-. La pérdida incluso de una pequeña fracción de esa cantidad provocaría acidosis metabólica si no se repone con la ingesta de álcalis (HCO_3^-). Del mismo modo que la reabsorción de toda la glucosa filtrada no añade glucosa al organismo, la reabsorción de todo el HCO_3^- filtrado mantendrá una situación estacionaria, pero no satisfará la necesidad de generar nuevo HCO_3^-. Por tanto, el riñón debe realizar dos funciones: reabsorber todo el HCO_3^- filtrado y eliminar suficiente H^+ adicional (produciendo HCO_3^- en el proceso) para reemplazar las pérdidas de HCO_3^- por el ácido generado por el metabolismo celular. Los tampones urinarios son fundamentales, porque el pH urinario no puede reducirse lo suficiente como para excretar la cantidad de ácido necesaria para este propósito.

Túbulo proximal

El 80-90% de la reabsorción de HCO_3^- en el túbulo proximal se acompaña de la secreción de protones que hace que el líquido luminal sea más ácido (pH ≈ 6,5). La región luminal de las membranas de borde en cepillo de las células tubulares proximales contiene transportadores conocidos como intercambiadores Na/H (NHE3), que llevan a cabo la mayor proporción de la acidificación, y H^+-ATPasas vacuolares, que contribuyen en menor medida. A través de la función fisiológica de la Na^+,K^+-ATPasa de la membrana basolateral, el Na^+ celular permanece a una concentración baja, así que el Na^+ filtrado en la luz tubular entrará en las células intercambiándose con el H^+ secretado en la luz. Este H^+ se combina rápidamente con el HCO_3^- filtrado para formar H_2CO_3, que después se deshidrata rápidamente en la luz tubular para formar CO_2 y H_2O. Este último proceso es favorecido en gran medida por la gran superficie de las microvellosidades de las membranas y por la anhidrasa carbónica luminal (CA_{IV}). El CO_2 entra en la célula proximal por difusión a través de canales de agua apicales (acuaporina 1). El CO_2 del interior de la célula vuelve a formar HCO_3^-, en una reacción catalizada por la anhidrasa carbónica intracelular (CA_{II}). La célula, más alcalina tras la secreción apical de H^+, favorece la reacción que forma HCO_3^- a partir de $OH^- + CO_2$, catalizada por la anhidrasa carbónica. El HCO_3^- es entonces transportado de vuelta a la sangre por un cotransportador electrógeno de bicarbonato sódico (NBC_{el}), que utiliza 1 Na y 3 HCO_3^-, completando de este modo la reabsorción neta de Na^+ y de HCO_3^-. El transporte de carga negativa neta 1:3 por parte del NBC permite que el potencial de membrana negativo interior impulse el movimiento hacia fuera del Na^+ y el HCO_3^- en contra de un gradiente de Na^+ adverso en este proceso de reabsorción. El NBC en la membrana basolateral protege a la célula de la sobrecarga alcalina, consigue la reabsorción de HCO_3^- y actúa como mediador de un componente de la reabsorción de Na^+ sin necesitar directamente más trifosfato de adenosina (ATP). El proceso completo requiere ATP mitocondrial para la bomba Na^+/K^+, NBC y NHE3 intacto, y también a las dos isoformas de la anhidrasa carbónica. Adicionalmente, debe haber un gradiente iónico favorable para la entrada del Na^+ en la luz tubular, secreción de H^+ y transporte basolateral de HCO_3^-. El potencial negativo interno, que se debe a los gradientes de K^+ dirigidos al exterior, explica el modo en que un aumento en el valor sanguíneo de K^+ reduce la reabsorción proximal de HCO_3^- y la producción de NH_4^+. Por el contrario, la hipopotasemia tiende estimular la reabsorción de HCO_3^- y la producción de amonio. Cualquier alteración de estos factores puede afectar a la reabsorción proximal de HCO_3^- y producir pérdidas de HCO_3^- en la orina. También está claro que el proceso de acidificación en el túbulo proximal proporciona un mecanismo importante para la reabsorción de Na^+, lo que concuerda con la observación de que la reabsorción de HCO_3^- es estimulada por la angiotensina II y por el sistema nervioso simpático en defensa del volumen extracelular.

Del 10 al 15% del HCO_3^- filtrado se reabsorbe en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, así que generalmente solo una pequeña cantidad del HCO_3^- filtrado llega a los segmentos más distales de la nefrona.

Túbulo colector cortical

Los túbulos corticales conector y colector reabsorben menos del 10% del HCO_3^- filtrado. En las células principales, el Na^+ se reabsorbe desde la luz tubular a la célula a través del canal del sodio epitelial (ENaC), conducido interiormente a favor de potencial eléctrico y de gradiente directo. Con la reabsorción del Na^+, la luz del túbulo es electronegativa, favoreciendo la secreción tanto de K^+, a través de canales de potasio, como de H^+, a través de las H^+-ATPasas vacuolares que se encuentran en la superficie luminal de las células α-intercaladas vecinas, que son células secretoras de ácido. El H^+ secretado se combinará con el HCO_3^- restante en la luz para generar CO_2, con la consiguiente reabsorción de CO_2, formación de nuevo de HCO_3^- celular con la ayuda de la anhidrasa carbónica celular (CA_{II}), y después intercambio de HCO_3^- con entrada de Cl^- extracelular desde la célula a la sangre a través de los intercambiadores Cl^-/HCO_3^- de modo similar a los intercambiadores de aniones eritrocíticos (AE1) que participan en el transporte de CO_2 por la sangre. La nefrona distal, que tiene menos necesidades de reabsorción de bicarbonato que el túbulo proximal, carece de borde en cepillo y de anhidrasa carbónica luminal. Es en la región distal donde el pH del líquido tubular comienza a descender por debajo de 6,0.

Las células intercaladas β constituyen una población de células del túbulo colector que tienen polaridad inversa y secretan HCO_3^- hacia la luz tubular que intercambian con la entrada de Cl^- al interior de la célula. En estas células, las H^+-ATPasas se encuentran en la membrana celular que se sitúa hacia el lado sanguíneo. Una concentración elevada de HCO_3^-, como la que se ve en la alcalosis metabólica o tras una ingesta rica en residuos alcalinos, producirá un aumento de la secreción de HCO_3^- por estas células a través de la pendrina, que es el intercambiador apical de aniones Cl^-/HCO_3^-.

Túbulo colector medular

El túbulo colector medular continúa secretando protones dentro de la luz tubular, donde se alcanzan unos valores de pH de 4,5 a 5,0. El mecanismo se basa en la función continua de las H^+-ATPasas. Tanto en el túbulo colector cortical como en el medular actúa también un intercambiador de K^+/H^+ dependiente de ATP, perteneciente a la familia de las ATPasas gástricas y del colon.

Una vez que el HCO_3^- filtrado es completamente reabsorbido, aún se necesita al riñón para eliminar una cantidad neta adicional de equivalente ácido producida en el metabolismo. La mayoría de esta excreción de ácido se encuentra en forma de amonio (NH_4^+), que deriva del metabolismo de la glutamina en el túbulo proximal y de la titulación del fosfato filtrado a fosfato ácido (acidez titulable).

$$NH_3 + H^+ \leftrightarrow NH_4^+ \quad pK\ 9{,}1$$

y

$$HPO_4^{2-} + H^+ \leftrightarrow H_2PO_4^- \quad pK\ 6{,}8$$

Tampones urinarios

Debido a que las células del túbulo colector continúan secretando H^+ en la orina, se produce una disminución de la concentración luminal de HCO_3^- y un descenso en el pH, pero los tampones urinarios contrarrestan los H^+. La alcalinización que se produce en las células después de secretar el H^+ da como resultado la formación de HCO_3^- celular listo para ser transportado por la circulación sanguínea. Este proceso da lugar a la generación de «nuevo» HCO_3^-, que es independiente del HCO_3^- filtrado que se reabsorbe. Este nuevo HCO_3^- generado se une al ácido eliminado y se iguala con la cantidad de ácido que se produce, la cantidad de tampón que se consume por el ácido y la cantidad de aniones ácidos que se fijan, como sulfato, fosfato y Cl^-, que acompañan al H^+. El resultado es el mantenimiento del equilibrio acidobásico normal.

La capacidad que tiene el riñón para disminuir el pH urinario permite que los tampones capturen un protón. La excreción neta de ácido en orina se consigue no simplemente por un descenso del pH urinario, sino que en la mayoría de las ocasiones es por la titulación de estos tampones urinarios. Por ejemplo, un volumen urinario de 1 l con un pH de 5,0 contiene solo 10^{-5} molar de hidrogeniones, o 0,01 mmol, una cantidad insignificante comparada con la cantidad que se produce de ácido (≈1 mmol/kg/día). En la insuficiencia renal crónica, la incapacidad para producir el amonio suficiente provoca una orina pobremente tamponada, lo que da lugar a retención de ácido, aunque se sigue alcanzando la acidez máxima de la orina con respecto al pH.

Regulación de la secreción urinaria de ácido

Los mecanismos renales de acidificación urinaria son flexibles. Las H^+-ATPasas, los intercambiadores Na^+/H^+ y Cl^-/HCO_3^- pueden aumentar o disminuir su capacidad para manejar los equivalentes acidobásicos, dependiendo de la situación que se presente. Los mecanismos renales de amoniogenia también se regulan con el fin de servir a las necesidades acidobásicas del individuo. Las acidosis metabólica y respiratoria aumentan la capacidad para reabsorber HCO_3^-, y también aumentan la expresión de transportadores implicados en acidificar la orina. Al mismo tiempo, se estimula el transporte de glutamina en las células proximales, y una mayor producción de amonio facilita la excreción de ácidos, así como la generación de nuevo HCO_3^- en la nefrona distal. La alcalosis metabólica y la alcalosis respiratoria tienen los efectos opuestos.

La amoniogenia, que tiene un papel fundamental en la excreción urinaria de ácido, proporciona el principal aceptor de protones. El amonio se produce fundamentalmente en la célula tubular proximal por enzimas glutaminasas que se encuentran en las mitocondrias. La producción de amonio se incrementa si existe una carga metabólica de ácido en el organismo, acidosis respiratoria e hipocalcemia. El NH_4^+ puede conservar el potasio en situaciones de hipopotasemia al servir como un catión necesario para la excreción

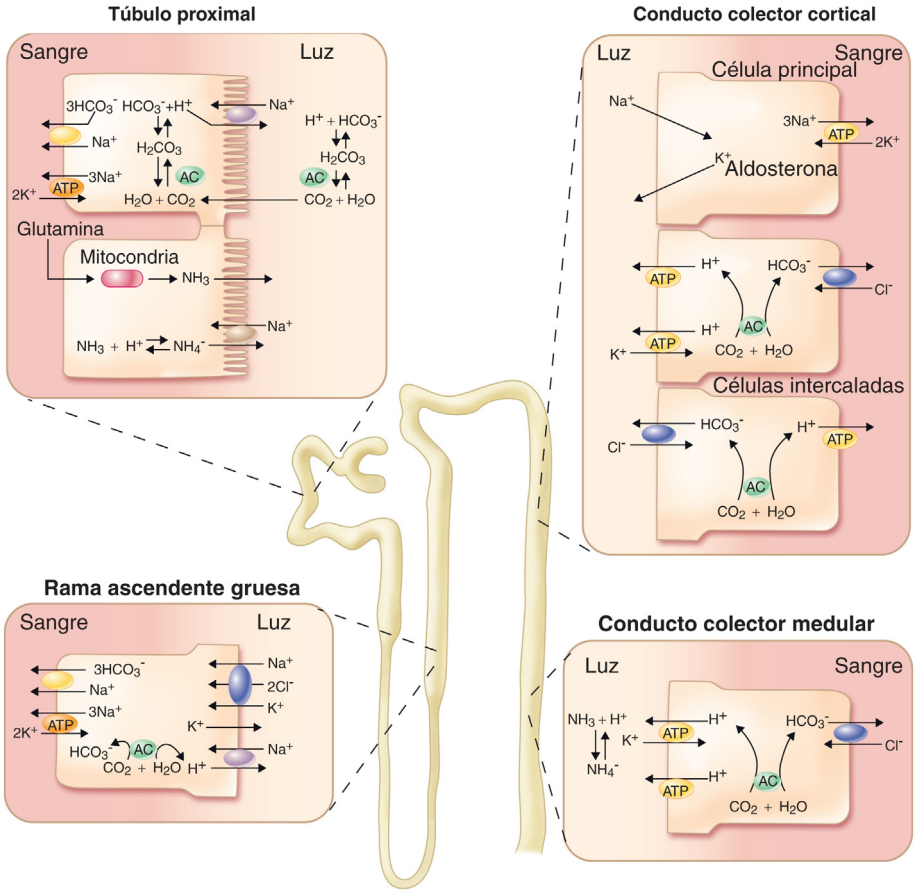

E-FIGURA 104-1. Mecanismos de acidificación renal. Como se muestra, en la mitocondria del túbulo proximal se producen dos moléculas de amoníaco por cada molécula de glutamina, una por la desaminación de glutamina a glutamato (glutaminasa) y otra por la desamidación de glutamato a α-cetoglutarato (glutamato deshidrogenasa). También se genera HCO_3^- por el metabolismo del α-cetoglutarato. AC, anhidrasa carbónica; ATP, trifosfato de adenosina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

del anión. En respuesta a la acidosis metabólica, el riñón puede excretar cloruro con amonio, con lo que preserva la capacidad de retención de Na^+.

La acidosis metabólica es un estado hipercatabólico con aumento de cortisol, lo que potencia la proteólisis en el músculo, e incrementa la liberación de glutamina y NH_3 a la circulación. En el hígado, la acidosis también reduce la actividad del ciclo de la urea, que normalmente consumiría NH_3 y HCO_3^- para formar carbamoilfosfato en la etapa reguladora inicial de la ureagenia. En la acidosis, el NH_3 se ve favorecido para producir glutamina hepática, que se transporta también hasta las células del túbulo proximal, donde enzimas mitocondriales eliminan NH_4^+ para ayudar a la excreción urinaria neta de ácido. El aumento asociado de α-cetoglutarato proporciona un sustrato para la gluconeogenia en el túbulo proximal renal y da lugar a la producción de HCO_3^-.

El amonio se secreta a nivel proximal por difusión no iónica en forma de NH_3 hacia el líquido tubular, donde puede unirse a un protón y formar de nuevo amonio (NH_4^+), o formar amonio dentro de la célula tubular proximal y ser secretado por intercambio Na^+/NH_4^+, un modo de funcionamiento del intercambiador Na^+/H^+. A continuación, el amonio se reabsorbe en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle a través del transportador Na-K-2Cl, donde se sustituye por K^+. Gracias al mecanismo de multiplicación de contracorriente, el NH_3/NH_4^+ se concentra en el líquido intersticial medular en vez de permanecer en el líquido tubular porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle cuando esta alcanza la región de la corteza renal, altamente perfundida, donde podría difundir a la circulación venosa sanguínea. El mecanismo de contracorriente también permite al amoníaco difundir al intersticio medular y, finalmente, a la luz del túbulo colector medular, donde será atrapado en forma de amonio en el líquido tubular ácido. La difusión de NH_3 por las membranas de las células del túbulo colector tiene lugar a través de la vía de las glucoproteínas que pertenecen a la familia de factor Rh, transportadores de amoníaco de los eritrocitos. La secreción eficaz de amonio en el túbulo colector y mediante la captura de ácido en la luz es esencial para la excreción de ácido desde el organismo.

La regulación se lleva a cabo a distintos niveles. Hormonas como la angiotensina II y las catecolaminas estimulan la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal al aumentar el intercambio sodio-hidrógeno y el cotransporte $NaHCO_3$. La aldosterona incrementa la H^+-ATPasa en la célula del túbulo colector y estimula la reabsorción de Na^+, aumentado de este modo la secreción de protones. Cuando existe un volumen bajo de líquido extracelular aumenta la reabsorción proximal de HCO_3^-, al igual que sucede en situaciones de hipopotasemia o si existe una PCO_2 alta. La hiperpotasemia (cap. 103) puede limitar el proceso de acidificación urinaria a través de la disminución de la cantidad de NH_3 absorbida en el asa gruesa y, por tanto, la cantidad que entra en el mecanismo multiplicador de contracorriente del asa de Henle. La hiperpotasemia reduce, además, la secreción de H^+ en el túbulo colector al predominar la necesidad de secretar K^+.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La valoración clínica de las alteraciones del equilibrio acidobásico generalmente comienza con la medición de gases en sangre arterial (fig. 104-1 y tabla 104-3). En determinadas situaciones se puede utilizar como alternativa la sangre venosa.

Resulta útil conceptualizar los trastornos del equilibrio acidobásico como un desplazamiento del equilibrio de acción de masas hacia las variables de la derecha o de la izquierda en la siguiente relación:

$$H^+ + HCO_3^- \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow CO_2 + H_2O$$

La adición de CO_2, como sucede en la acidosis respiratoria, producirá un aumento de las concentraciones de hidrógeno y de bicarbonato (lado izquierdo). La eliminación de CO_2, como en el caso de la alcalosis respiratoria, descenderá el CO_2, los protones y el bicarbonato (lado derecho). La adición de protones con un anión distinto al HCO_3^-, como en la acidosis metabólica, provocará una concentración aumentada de protones y una disminución de la concentración de bicarbonato. La eliminación de HCO_3^- con un catión como el Na^+, causa también de acidosis metabólica, aumentará la concentración de protones y disminuirá más aún la de HCO_3^-. La alcalosis metabólica podría ser causada por la administración de $NaHCO_3$, provocando un descenso en la concentración de protones o por la eliminación del H^+ con el cloruro, llevando de ese modo a una disminución de la concentración de protones y un aumento del HCO_3^-. Dada la relación entre la acidosis y la alcalosis metabólicas y la ganancia o pérdida de líquidos y electrólitos, los trastornos del equilibrio acidobásico pueden considerarse una consecuencia de desequilibrios electrolíticos.[3]

Cambios adaptativos

Pocos pacientes tienen solamente una alteración aislada del equilibrio acidobásico. En la mayoría de los casos se produce una compensación renal o respiratoria (o ambas) para contrarrestar el proceso primario acidobásico.[4]

Cuando funcionan normalmente, los pulmones mantienen un pH normal y una PCO_2 normal durante los cambios en la producción de ácidos volátiles. Los riñones también mantienen el equilibrio en aquellas situaciones en las que se modifica la producción de ácido. Solo cuando el exceso supere a la capacidad de eliminación de una carga de ácido o álcali se producirán manifestaciones clínicas. Los pacientes con enfermedades renales o pulmonares pueden responder menos favorablemente frente a alteraciones metabólicas y respiratorias.

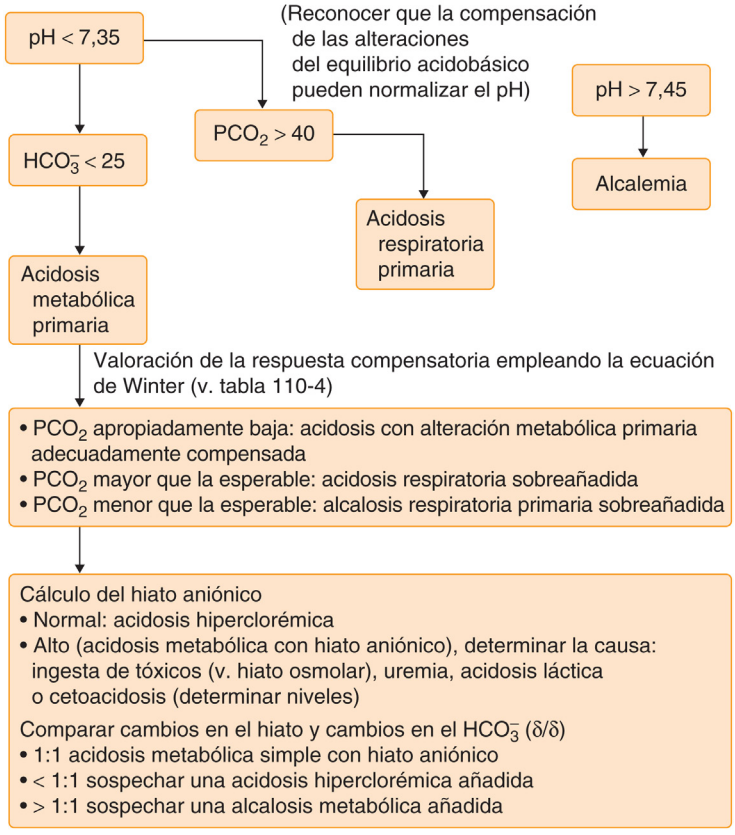

FIGURA 104-1. Evaluación de la acidemia. En una acidosis con hiato aniónico, en general no existe una relación 1:1 simple, debido a que los aniones orgánicos son eliminados de forma variable por órganos como el hígado y el riñón, y a que puede diferir el volumen de distribución aparente de los aniones orgánicos y el bicarbonato. En la acidosis láctica normalmente no existe una relación 1:1 debido al aclaramiento de ácido láctico de la circulación. En el ciclo de Cori, el ácido láctico de los músculos es captado por los hepatocitos a través de transportadores de ácidos monocarboxílicos y el lactato vuelve a formar glucosa por la vía gluconeógena. La glucosa se recicla en el músculo, donde es utilizada para generar más energía. Otro motivo por el cual la relación no es 1:1 reside en que el anión lactato puede ser aclarado junto con el Na^+ mediante su excreción urinaria.

Cuando se desarrolla una alteración en el equilibrio acidobásico, la respuesta inicial para modular la gravedad de la situación depende de la titulación de varias parejas de tampones del organismo. Por ejemplo, el fosfato, la hemoglobina y la albúmina modifican sus concentraciones de cargas positivas y no positivas. El organismo además intentará corregir el pH extracelular, pero generalmente no consigue llegar a un pH normal. Para las alteraciones metabólicas producidas por un aumento o descenso de ácidos no volátiles, la respuesta es respiratoria; para las alcalosis y acidosis respiratorias primarias la compensación se realiza a través del riñón (tabla 104-4). La dirección del cambio en HCO_3^- y PCO_2 es la misma cuando la alteración primaria se compensa; así la relación HCO_3^-/PCO_2 y el pH llegan a alcanzar valores más cercanos a la normalidad. Estas compensaciones requieren su tiempo, así que las alteraciones acidobásicas, especialmente las de causa respiratoria que requieren compensación renal, se clasifican como agudas (de duración menor a 24-48 h) o crónicas.

La sangre periférica en la mayoría de las ocasiones no refleja una respuesta compensatoria completa de las alteraciones acidobásicas, con la excepción ocasional de la alcalosis respiratoria crónica. La compensación total de la acidosis metabólica produciría el gasto de grandes cantidades de energía muscular respiratoria, lo que podría limitar una respuesta prolongada. La compensación total de la alcalosis metabólica provocaría hipoventilación excesiva y efectos adversos sobre la oxigenación. En ambas situaciones, el organismo necesita una desviación de la «normalidad» para impulsar una compensación renal continua. El grado de desviación puede ser muy variable. Por el contrario, el SNC regula estrechamente su pH, que se corrige casi por completo en 1 o 2 días. Antes de que se produzcan los mecanismos adaptativos, la alcalemia aguda se puede asociar a vasoconstricción cerebral e isquemia, mientras que la acidemia produce vasodilatación y edema cerebral. Los cambios bruscos en la PCO_2 sanguínea afectan a los quimiosensores más rápidamente que los cambios que se producen en el HCO_3^-, debido a que el CO_2 no iónico difunde más rápido y atraviesa antes la barrera hematoencefálica. El aumento en la concentración de CO_2 a nivel del SNC provoca la acidificación del líquido intersticial medular central que conlleva un aumento de la ventilación. El descenso de CO_2 en el SNC (alcalinización del centro respiratorio) provoca hipoventilación. Los cambios del equilibrio acidobásico se reflejan en la composición del líquido cefalorraquídeo (LCR).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 104-3 MEDICIONES DE LABORATORIO PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ALTERACIONES EN EL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

VALORACIÓN DEL pH	ACIDEMIA	ALCALEMIA
PCO_2 elevada	Acidosis respiratoria	Alcalosis metabólica
HCO_3^- elevado	Acidosis respiratoria	Alcalosis metabólica
PCO_2 descendida	Acidosis metabólica	Alcalosis respiratoria
HCO_3^- descendido	Acidosis metabólica	Alcalosis respiratoria
VALORACIÓN DE LA RESPUESTA COMPENSATORIA ESPERABLE		
Si se cumple lo esperado: se trata de una alteración simple con compensación o pueden ser unas alcalosis y acidosis metabólicas compensadas *No se cumple lo esperado:* se trata de una alteración mixta, pero el pH indica si domina la alcalosis o la acidosis *Si predomina una alteración metabólica,* una PCO_2 mayor que la prevista indica una acidosis respiratoria añadida. Una PCO_2 menor de la esperable indica una alcalosis respiratoria añadida *Si predomina la alteración respiratoria,* una concentración de HCO_3^- mayor de lo previsto es indicativa de una alcalosis metabólica añadida. Una concentración de HCO_3^- menor de lo esperable es reflejo de una acidosis metabólica añadida		
VALORACIÓN DEL HIATO ANIÓNICO		
Elevado: acidosis metabólica, tanto si existe acidemia como alcalemia. Si existe alcalemia, puede aparecer alcalosis adicional, respiratoria o metabólica *Si el hiato es mayor que la reducción del* HCO_3^-, considerar una alcalosis metabólica o acidosis respiratoria añadidas *Si el hiato es menor que la reducción de* HCO_3^-, considerar una acidosis sin hiato o alcalosis respiratoria añadidas		

TABLA 104-4 RESPUESTA COMPENSATORIA ESPERABLE FRENTE A LOS TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

ALTERACIÓN	RESPUESTA COMPENSATORIA ESPERABLE
Acidosis metabólica	Estado de equilibrio en 12-36 h PCO_2 esperable = 1,5 (HCO_3^- medido) + 8 ± 2 (ecuación de Winter)
Alcalosis metabólica	Menos predecible La PCO_2 esperable aumenta 0,5-0,7 mmHg por cada incremento de 1 mEq/l de HCO_3^-
Acidosis respiratoria	
Aguda	Incremento esperable de 1 mEq/l en el HCO_3^- por cada 10 mmHg que aumenta la PCO_2
Crónica, después de 24-36 h	Incremento esperable de 3 a 5 mEq/l en el HCO_3^- por cada 10 mmHg que aumenta la PCO_2
Alcalosis respiratoria	
Aguda	Disminución esperable de 1 a 2 mEq/l en el HCO_3^- por cada 10 mmHg que desciende la PCO_2
Crónica, después de 24-36 h	Disminución esperable de 5 mEq/l en el HCO_3^- por cada 10 mmHg que desciende la PCO_2

En la acidosis metabólica, los quimiosensores periféricos en el cuerpo carotídeo estimulan al SNC para que aumente la ventilación y con ello se reduzca la PCO_2. El descenso de la PCO_2 periférica provoca que el CO_2 disuelto abandone el SNC por delante del HCO_3^-; la alcalinización del líquido intersticial medular central después enlentecerá la respuesta hiperventilatoria hasta que se consiga una nueva situación de hipocapnia. Los pacientes tienen disnea o falta de aire de forma aguda, con respiraciones rápidas y superficiales. En los casos graves de acidemia metabólica, la respiración es profunda y entrecortada, llamada respiración de Kussmaul.

Cuando aumenta la concentración de bicarbonato debido a alcalosis metabólica, una respuesta hipoventilatoria, a través de los quimiosensores periféricos, provoca un aumento de la PCO_2. Como la PCO_2 aumenta, el CO_2 disuelto entrará en el LCR y acidificará el centro respiratorio. El estímulo respiratorio, en parte, antagonizará la señal periférica hasta que se alcance una situación estable de hipoventilación.

En la acidosis respiratoria, la hipoventilación aguda produce hipercapnia, debido a la reducción de la eliminación del dióxido de carbono. La caída en el pH sanguíneo y la acidificación de las células tubulares proximales produce una amoniogenia compensatoria y un aumento de la excreción neta de ácido por el riñón. Cuando el valor de la PCO_2 alcanza un nuevo estado de equilibrio, más elevado, lo que indica que la producción y eliminación de ácido carbónico se han igualado a ese nivel de hipoventilación, deja de retenerse el ácido, con lo cual ya no se requiere más amoniogenia ni excreción ácida neta. Sin embargo, el HCO_3^- producido durante el período de alta excreción de ácido persiste a un nivel alto debido a que la PCO_2 elevada y la hipovolemia hipoclorémica mantienen la reabsorción de HCO_3^- proximal. La hipocloremia, provocada por la excreción compensatoria inicial de NH_4Cl y el valor sérico elevado de HCO_3^-, y después mantenida por el alto valor de PCO_2, persiste hasta que se repone el volumen extracelular con NaCl. Una disminución abrupta en la PCO_2, por ejemplo, por ventilación mecánica, no puede corregir el valor alto de HCO_3^- hasta que el cloruro recupere sus valores normales. Si se redujera la PCO_2 antes de reponer el cloruro perdido, se produciría una alcalosis metabólica posthipercápnica.

En la alcalosis respiratoria, el factor desencadenante es un descenso en la PCO_2 debido a un incremento de la ventilación alveolar. En relación con la transición de la alcalosis respiratoria aguda a crónica, los mecanismos compensatorios que en un primer momento mantuvieron un pH sistémico más cercano a la normalidad no son requeridos por más tiempo, a medida que la producción y eliminación de CO_2 llegan a igualarse. Así pues, el descenso compensatorio inicial en la excreción renal de ácido producido por un aumento en las pérdidas del $NaHCO_3$ se detiene, pero aún permanecen las concentraciones séricas bajas de HCO_3^- y altas de Cl^- debido a que la hipercapnia persistente induce bicarbonaturia de los túbulos proximales. Una vez alcanzado un nivel de equilibrio más bajo de HCO_3^-, la excreción neta de ácido renal recupera su valor basal.

En conclusión, tanto si las alteraciones en el equilibrio acidobásico son simples (alteración con compensación) o complejas (presencia de varios procesos primarios simultáneos), es útil comparar la compensación para un solo proceso que se espera obtener frente a los parámetros que se objetivan con la medición de los gases arteriales (v. tabla 104-3). Por ejemplo, si la PCO_2 es más baja de lo esperable según la ecuación de Winters en un paciente con acidosis metabólica simple y compensada, entonces ha de sospecharse una alcalosis respiratoria primaria coexistente adicional que provoca que la PCO_2 descienda. Si la PCO_2 es mayor de lo esperado para un nivel bajo de bicarbonato en un paciente con acidosis metabólica, entonces coexistirá también una acidosis respiratoria.

ACIDOSIS METABÓLICA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

En la acidosis metabólica, el cambio inicial que se produce es un descenso del bicarbonato sérico.[5] La respuesta compensatoria consiste en aumentar la ventilación para reducir la PCO_2. El empeoramiento de la acidosis provoca un incremento de la ventilación alveolar.

La acidosis metabólica comienza con una alteración en el equilibrio entre la producción y la excreción neta de ácido (ENA) en forma de excreción de amonio urinario y excreción de fosfato ácido. Cuando se mide en la orina, el aumento de la excreción de fosfato ácido y otros ácidos débiles recibe el nombre de acidez titulable total. Considerando la siguiente relación, donde U_x representa la concentración urinaria y $\dot{V}$ la tasa de flujo urinario:

$$ENA = (U_{NH4} \times \dot{V}) + (U_{TAfos} \times \dot{V})(U_{HCO_3^-} \times \dot{V})$$

En situación normal, la tasa de excreción neta de ácido debe ser igual a su producción. La tasa normal de producción depende de la dieta. Si esta producción es normal, podría producirse acidosis metabólica debido a un fallo en la reabsorción de bicarbonato o a una secreción neta insuficiente de ácido, como sucede en la insuficiencia y en las acidosis tubulares renales. También en el caso de que se produzca una cantidad excesiva de ácido o si se producen grandes pérdidas extrarrenales de bicarbonato, se sobrepasa la capacidad de adaptación máxima para la excreción neta de ácido. Las fuentes endógenas de ácido incluyen la cetoacidosis y la acidosis láctica, mientras que las exógenas provienen de productos metabólicos ácidos de la ingestión de etilenglicol o metanol. En determinadas ocasiones pueden ingerirse ácidos inorgánicos fuertes. Cuando la carga neta de ácido permanece, entonces la concentración de bicarbonato sérico desciende. Sin embargo, el mantenimiento de una concentración baja constante de HCO_3^- sérico no garantiza que exista una nueva situación de equilibrio en la que la producción neta de ácido se iguale

a la excreción debido a que los sistemas tampón, por ejemplo, las sales de carbonato del hueso, pueden reducirse progresivamente debido a la retención continua de ácido, como sucede en la nefropatía crónica o en la acidosis tubular renal.

Las causas de acidosis metabólica generalmente se dividen en función de la presencia de hipercloremia o un hiato aniónico sérico elevado. El hiato aniónico sérico es la diferencia neta de cargas cuando la suma del cloruro y del bicarbonato se resta a la concentración sérica de sodio.

$$\text{Hiato aniónico} = [Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$$

El hiato aniónico normal proviene de las cargas aniónicas netas no medidas asociadas fundamentalmente con la albúmina. Cuando existe acidemia, la albúmina se encuentra en una forma más protónica, que disminuye el hiato normal. En la alcalemia, el efecto del pH es incrementar el hiato que se atribuye a la albúmina. Cada 1 g/dl de albúmina aproximadamente contribuye a 2,5 mEq/l de hiato aniónico normal. El hiato aniónico puede disminuir en hipoalbuminemia o ante un aumento de cationes no medidos, como en las paraproteínas del mieloma IgG, calcio, litio o magnesio. El hiato aniónico puede ser alto en presencia de aniones no medidos, como sulfatos, bromuros, yoduros y cadenas ligeras de inmunoglobulina A del mieloma. Cuando el hiato aniónico aumenta por encima de su valor normal que es de 10 a 12 mEq/l, por un anión ácido no clorhídrico, entonces es que existe una acidosis metabólica con hiato aniónico aumentado. El protón acompañante es el responsable de la disminución de la concentración de bicarbonato sérico. El grado de aumento en el hiato aniónico, algunas veces conocido como *hiato aniónico δ*, puede estimarse como la diferencia entre el hiato aniónico observado menos el valor normal de 10-12 mEq/l. De forma similar puede realizarse el cálculo del cambio de los valores de HCO_3^-, restando al HCO_3^- medido el valor normal de 25 mEq/l (el δ HCO_3^-). La comparación de los dos valores (el δ-δ) puede ayudar a identificar situaciones más complejas de la alteración del equilibrio acidobásico. Si el incremento en el hiato aniónico es mayor que el descenso del HCO_3^- sérico, se pone en marcha el mecanismo adicional por el que aumenta el nivel de HCO_3^-. El paciente puede presentar asociada una alcalosis metabólica o puede estar compensando la acidosis respiratoria crónica. Si la disminución del HCO_3^- sérico es mayor que el aumento del hiato aniónico, eso indica la presencia de otro proceso que eleva el Cl^- a la vez que reduce la concentración de HCO_3^-, como una acidosis hiperclorémica o una alcalosis respiratoria sobreañadidas. En la mayoría de las acidosis con hiato aniónico, el aumento del hiato aniónico y la disminución del HCO_3^- no suele ser superior a 1:1 porque la excreción de aniones urinarios con Na^+ hace que la acidosis tenga un componente hiperclorémico (v. fig. 104-1 y su leyenda). Por el contrario, cualquier tamponamiento del H^+ por tampones distintos al HCO_3^- reducirá el descenso del HCO_3^- en comparación con el aumento del hiato aniónico. En casos graves de acidosis con hiato aniónico, el Cl^- puede desplazarse al interior de las células, dando lugar a un hiato aniónico más alto en comparación con la disminución del HCO_3^-, es decir, a una acidosis con hiato aniónico hipoclorémica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los efectos de la acidosis metabólica dependen de la rapidez de instauración y de la gravedad. Los pacientes a menudo se quejan de cansancio, náuseas, vómitos, dificultades respiratorias y disnea de esfuerzo. En los casos agudos se objetivan respiraciones profundas, en las que a menudo participan los músculos accesorios; sin embargo, la hiperventilación es menos marcada en la acidemia metabólica crónica. Esta también puede provocar vasodilatación, taquicardia e hipotensión (cap. 92). El efecto inótropo negativo de la acidemia a nivel cardíaco produce exacerbación del shock séptico (cap. 94). La situación de estrés causada por la patología subyacente o por el aumento en la actividad corticoidea y adrenérgica que se produce en la acidemia puede elevar el recuento leucocítico en sangre periférica y causar hiperglucemia. Otros hallazgos pueden ser hiperpotasemia (cap. 103), hiperfosfatemia (cap. 105) e hiperuricemia (cap. 252), además de hipopotasemia (cap. 227) y marcadores de lesión ósea como resultado de un descenso en la síntesis renal de la 1,25-dihidroxivitamina D.

ACIDOSIS METABÓLICA CON HIATO ANIÓNICO

Diversas alteraciones pueden producir acidosis con hiato aniónico.[6] Una regla nemotécnica para recordar las más comunes es (en inglés) *gold mark:* glicoles (etileno y propileno), *o*xoprolina, L-lactato, D-lactato, *m*etanol, *á*cido acetilsalicílico, insuficiencia *r*enal y cetoacidosis (*k*etoacidosis). Dado que algunas causas son potencialmente mortales, es necesario un diagnóstico rápido. Debe calcularse el hiato osmolar en todos los casos de acidosis con hiato aniónico (tabla 104-5), ya que los alcoholes no iónicos tóxicos no medidos que contribuyen a la osmolalidad corporal, pero no a la acidez. Aunque no son ácidos propiamente dichos, estos alcoholes se oxidan para dar lugar a ácidos orgánicos no medidos peligrosos con aniones que contribuyen solo al hiato aniónico. El hiato osmolar se define como la diferencia entre la osmolalidad sérica medida y la calculada. La osmolalidad sérica debe determinarse mediante la técnica del descenso en el punto de coagulación y luego debe compararse con la osmolalidad calculada:

$$\text{Osmolalidad calculada} = 2(Na^+) + (\text{glucosa}\,[\text{mg/dl}] \div 18) + (\text{nitrógeno ureico en sangre}\,[\text{mg/dl}] \div 2{,}8)$$

TABLA 104-5 CAUSAS DE AUMENTO DE LOS HIATOS ANIÓNICO Y OSMOLAR

ACIDOSIS METABÓLICA CON HIATO ANIÓNICO	HIATO OSMOLAR
Uremia	No
Acidosis láctica	Variable/No
Acidosis D-láctica	No
Cetoacidosis diabética	No
Cetoacidosis por ayuno	No
Cetoacidosis alcohólica	Si hay etanol
Etilenglicol	Sí
Metanol	Sí
Salicilatos	No
5-oxoprolinuria (paracetamol)	No

ACIDOSIS URÉMICA

La acidosis metabólica de la enfermedad renal crónica avanzada (cap. 116) puede deberse a una fuga de HCO_3^- a nivel del túbulo, pero generalmente se presenta cuando la producción de amonio es inadecuada para facilitar la excreción de una carga normal de ácidos.[7] Debido a la baja capacidad de tamponamiento en la orina, numerosos pacientes con enfermedad renal mantienen la capacidad de acidificar su orina al máximo. Muchos aniones orgánicos e inorgánicos, como el sulfato o el fosfato, no se eliminan con filtraciones glomerulares estimadas por debajo de los 25 ml/min y constituyen un hiato aniónico aumentado en asociación con la acidosis metabólica. El valor del hiato generalmente es inferior a los 20 mEq/l y está integrado por sulfatos y fosfatos que se filtran en escasa cantidad y por aniones retenidos que se secretan de manera subóptima. Los pacientes renales que producen NH_3 al máximo para equilibrar la producción diaria de ácido pueden ser incapaces de acomodar cualquier producción adicional de ácido, como la que se produce en las acidosis metabólica o respiratoria, que requeriría un aumento de la producción de amoníaco. Los pacientes con filtración glomerular baja y una sobrecarga alcalina retendrán HCO_3^-, empeorando así la alcalosis metabólica y respiratoria. Por ejemplo, a menudo se produce una alcalosis metabólica en lugar de alcalinización urinaria cuando se utiliza HCO_3^- en un intento de alcalinizar la orina en un paciente con insuficiencia renal. La alteración sistémica del equilibrio acidobásico con disfunción tubular prominente se atribuye a la incapacidad del riñón para secretar hidrogeniones y para reabsorber y generar HCO_3^-. Esto se aprecia muy bien en los casos de lesión renal oligúrica aguda y se exacerba en situaciones de hipercatabolismo como en las infecciones. Una acidosis metabólica significativa y desproporcionada respecto a la gravedad de la enfermedad renal crónica de etiología desconocida debe hacer sospechar la existencia de una disfunción tubular debida a una obstrucción del tracto urinario o a trastornos tubulointersticiales crónicos (cap. 108), como los observados en la amiloidosis (cap. 174), el mieloma (cap. 173), las enfermedades autoinmunitarias (cap. 236) o la nefropatía por analgésicos (cap. 108).

Es importante tratar la acidosis metabólica de la enfermedad renal crónica.[8] El mantener una concentración de HCO_3^- por encima de 20 a 22 mEq/l, administrando $NaHCO_3$ a un ritmo de 1 mEq HCO_3^-/kg/día, enlentece la progresión de la enfermedad renal crónica y retrasa la situación de enfermedad renal terminal, además de mejorar el estado nutricional del paciente.

PRONÓSTICO

En estudios sobre la población, cifras bajas de bicarbonato sérico se asocian a mayor mortalidad por cualquier causa. El riesgo relativo de muerte es unas 2,6 veces mayor en pacientes con insuficiencia renal crónica y unas 1,7 veces mayor incluso en ausencia de esta.

SOBREPRODUCCIÓN DE ÁCIDOS ENDÓGENOS

Acidosis láctica

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El ejercicio físico intenso puede provocar una sobreproducción de ácido láctico, pero la verdadera acidosis láctica (valor de lactato > 4 mmol/l o > 36 mg/dl) se asocia a menudo a enfermedades graves, insuficiencia multiorgánica y aumento de la mortalidad. El ácido láctico, que es el producto final de la vía anaeróbica del metabolismo de la glucosa, se forma a partir del piruvato en una reacción catalizada por la lactato deshidrogenasa:

$$NADH + \text{piruvato} + H^+ \rightarrow \text{lactato} + NAD^+$$

Un cociente muy disminuido de nicotinamida adenina dinucleótido (NADH)/NAD favorecerá la producción de lactato. La conversión de etanol en acetaldehído y la conversión de β-hidroxibutirato en acetoacetato utilizan NAD y producen NADH. El metabolismo del alcohol puede generar un exceso de β-hidroxibutirato y acidosis láctica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 104-6 CAUSAS DE ACIDOSIS LÁCTICA

Shock (cap. 92): séptico (cap. 94), cardiógeno (cap. 93) o hipovolémico
Insuficiencia cardíaca avanzada (caps. 45 y 46)
Traumatismo grave (cap. 97)
Hipoxemia grave (cap. 90) con $PaO_2 < 30$ mmHg
Intoxicación por monóxido de carbono (cap. 82)
Anemia grave (cap. 144) con hemoglobina < 5 g/dl
Ejercicio vigoroso, convulsiones (cap. 372) o temblores (cap. 95)
Diabetes mellitus (cap. 210), generalmente asociada a cetoacidosis
Cáncer (especialmente linfomas [caps. 171 y 172], leucemias [caps. 168, 169 y 170] y tumores sólidos)
Hepatopatía con disminución del aclaramiento de lactato (cap. 140)
Altos niveles de metformina en plasma
Inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos
Cocaína (cap. 365)
Alcoholes tóxicos, metanol, etilenglicol, dietilenglicol (cap. 96)
Propilenglicol (cap. 96)
Salicilatos (cap. 70)
Cianuro (cap. 96)
β_2-agonistas (cap. 75)
Propofol (tras infusión prolongada a dosis altas dosis; cap. 400)
Deficiencia de tiamina en niños o adultos que reciben nutrición parenteral o en los que presentan beriberi fulminante (caps. 198 y 199)

Adaptado de Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med.* 2014;371:2309-2319.

La acidosis láctica se produce por un desequilibrio entre la producción de lactato y su aclaramiento, fundamentalmente en el hígado. La acidosis láctica, que aumenta el hiato aniónico, a menudo se debe al colapso circulatorio, la hipoxia, la sepsis y la disfunción mitocondrial por los cuales se incrementa el proceso de glucólisis anaerobia y la tasa de conversión de piruvato a lactato (tabla 104-6).[9] La sepsis (cap. 94) se asocia a concentraciones elevadas de lactato debido a su escasa eliminación y a la alteración de la gluconeogenia.[10] La acidosis láctica también puede deberse a actividad convulsiva (cap. 372), durante la cual se libera lactato de las células musculares que han soportado un período de metabolismo anaeróbico. Otras causas son el déficit de tiamina (cap. 199), la hipofosfatemia (cap. 105), la toxicidad por isoniacida (cap. 96) y situaciones de hipoglucemia (cap. 211). La metformina puede provocar acidosis láctica, sobre todo en pacientes ancianos con disfunción cardíaca, hepática o renal.

Los antirretrovirales nucleósidos (cap. 357), entre los que se incluye la zidovudina, pueden causar acidosis láctica y una alteración en la función renal como resultado de efectos tóxicos a nivel mitocondrial. La sobredosis de ácido acetilsalicílico también provoca una alteración en la función de la mitocondria (cap. 70), al igual que la toxicidad por hipoglicina cuando se ingiere el fruto inmaduro del «akí» (enfermedad del vómito de Jamaica). El antibiótico linezolid es otra causa de acidosis láctica.

La acidosis láctica también puede deberse a una sobreproducción de lactato, como sucede durante un esfuerzo muy intenso y en enfermedades malignas, especialmente en aquellas neoplasias con alta carga tumoral como linfomas o carcinomas metastásicos ampliamente extendidos. Las células tumorales pueden regular al alza la actividad glucolítica, haciendo que aumente la captación de glucosa por estas células y disminuya así su dependencia energética derivada de la mitocondria. Estos tumores pueden consumir gran cantidad de la glucosa y el fosfato inorgánico disponibles, provocando un síndrome de hipoglucemia, hipofosfatemia y acidosis láctica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La acidosis láctica generalmente se presenta con un pH sanguíneo de 7,35 o inferior y un HCO_3^- sérico de 20 mEq/l o inferior. Sin embargo, para hacer el diagnóstico, el nivel sérico de lactato debe medirse directamente en cualquier paciente con acidosis con hiato aniónico. También se deben obtener los niveles sanguíneos de glucosa, creatinina y nitrógeno ureico. En los casos en los que se sospeche ingesta de tóxicos (v. tabla 104-5) se debe llevar a cabo un despistaje de los mismos.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la acidosis láctica se basa en la corrección de la causa subyacente. Debe incrementarse la saturación venosa central de oxígeno, con un objetivo de al menos el 70%, mediante el restablecimiento de la perfusión tisular y la ventilación. En general, la presión arterial media debe mantenerse entre 65 y 70 mmHg, la frecuencia cardíaca por debajo de 100 latidos/min y la hemoglobina por encima de 7 g/dl.

El bicarbonato sódico está indicado cuando el pH arterial se encuentra por debajo de 7,0 o si la acidemia produce un descenso inótropo cardíaco o vasodilatación sistémica o shock. Es preferible administrar $NaHCO_3$ en mezcla isotónica con glucosa al 5% y agua, más que su administración en bolos hipertónicos, debido a que la última opción tiene el riesgo de producir hipernatremia y edema pulmonar. La cantidad de bicarbonato sódico que es necesario administrar para elevar el pH arterial hasta 7,2 debe calcularse multiplicando la concentración de bicarbonato deseada, menos la observada, por el 50% del peso corporal. En pacientes con acidosis grave pueden ser necesarios métodos de diálisis continua para administrar las cantidades calculadas de bicarbonato sin provocar sobrecarga de volumen. Debe evitarse una corrección completa.

En aquellos pacientes con acidosis metabólica después de convulsionar (cap. 372), el lactato se metaboliza rápidamente a HCO_3^- en el riñón y el hígado, y la acidosis se resuelve en 60 min. La administración de HCO_3^- en la mayoría de los casos no es necesaria, ya que puede transformarse en alcalosis metabólica a medida que el lactato se metaboliza, lo que puede provocar un descenso en el umbral de la convulsión.

Los pacientes con sobrecrecimiento bacteriano a nivel del intestino (cap. 126) pueden presentar un cuadro de desorientación, ataxia y acidosis metabólica con hiato aniónico tras una ingesta de hidratos de carbono debido a la producción bacteriana de D-lactato. Este isómero de L-lactato de mamífero puede medirse exclusivamente por un método específico para D-lactato. El tratamiento consiste en antibióticos por vía oral y una dieta apropiada.

PRONÓSTICO

La acidosis láctica grave se asocia a una alta tasa de mortalidad. Cuando el pH en menor de 7,2, solo el 17% de los pacientes que ingresan en las unidades de cuidados intensivos son dados de alta.

Cetoacidosis diabética

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La cetoacidosis diabética se define como hiperglucemia con acidosis metabólica como resultado de la generación de los ácidos de los aniones β-hidroxibutirato (hidroxiácido) y acetoacetato (cetoácido) en respuesta a un déficit de insulina y a una elevación de hormonas contrarreguladoras como el glucagón.[11] Generalmente aparece en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1, pero ocasionalmente también en los diabéticos de tipo 2 (cap. 210). La cetoacidosis diabética es más común en poblaciones vulnerables con menor acceso a una atención médica de calidad.

La falta de insulina incrementa la lipólisis del tejido adiposo; los ácidos grasos libres se transportan al hígado, donde la mitocondria hepática produce aniones de cetoácidos, incluyendo acetoacetato, a partir de la acetil-coenzima A. En presencia de una alta relación NADH/NAD, se produce la forma más reducida de β-hidroxibutirato.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas incluyen náuseas, vómitos, anorexia, polidipsia y poliuria. Los pacientes a menudo tienen respiración de Kussmaul y depleción de volumen. Entre los síntomas neurológicos destacan cansancio y letargo con depresión del sensorio. Con el tratamiento de la cetoacidosis diabética se produce un cambio en el estado acidobásico del LCR. Incluso sin la administración de bicarbonato, el pH del LCR disminuye debido a la respuesta ventilatoria para corregir la acidosis y el aumento súbito de la PCO_2. Sin embargo, no se ha establecido una correlación entre el descenso del pH del LCR y la depresión del sensorio. También se observa cetoacidosis en casos de emaciación, en los cuales suele ser leve y no asociada a hiperglucemia.

Los aniones de cetoácidos en la orina pueden acompañarse de cationes, incluyendo sodio y potasio, contribuyendo de ese modo a una diuresis osmótica con depleción de volumen y de potasio. El estado electrolítico global en la cetoacidosis diabética puede consistir en retención relativa de cloro, hiato aniónico mixto y acidosis hiperclorémica. La disminución del HCO_3^- δ puede ser superior al aumento del hiato aniónico, sobre todo si la filtración glomerular y la carga de los aniones de cetoácidos son elevadas, lo que facilita su excreción con sodio y potasio. El hiato aniónico en general será mayor cuando esté presente la insuficiencia renal debido a que los aniones adicionales no pueden ser aclarados desde el líquido extracelular.

DIAGNÓSTICO

Las tiras reactivas que contienen nitroprusiato empleadas para determinar las cetonas en orina pueden infraestimar el grado de cetosis debido a que no detectan el β-hidroxibutirato; de hecho, el test para cetona puede dar un resultado más positivo cuando el tratamiento ayuda a metabolizar el β-hidroxibutirato a acetoacetato. Este problema se resuelve midiendo directamente en suero el β-hidroxibutirato. Los pacientes diabéticos tienen una mayor tendencia a la acidosis láctica debido a que el incremento en la NADH favorece la formación de lactato a partir de piruvato, y la piruvato deshidrogenasa se inhibe en ausencia de insulina.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la cetoacidosis diabética (cap. 210) consiste en la repleción de volumen, administrar glucosa si es necesario para evitar hipoglucemia y reponer el potasio (cap. 103). El bicarbonato debería utilizarse solo si la cetoacidosis se acompaña de shock o si el pH arterial es menor de 7,0-7,1, evitando su administración en bolos. En ocasiones, el bicarbonato produce edema cerebral en cantidad significativa como para perder la conciencia o provocar la muerte del paciente.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes con cetoacidosis diabética se recuperan. En menos del 0,5% de los que tienen coma causado por edema cerebral, la tasa de mortalidad oscila entre el 20 y el 90%. El edema cerebral puede exacerbarse por la administración de bicarbonato, por lo que se desaconseja en esta situación.

Intoxicación por salicilatos

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La intoxicación por salicilatos puede deberse a sobredosis accidental, terapéutica o a intento autolítico (caps. 70 y 96).[12] El salicilato funciona como un desacoplador de la fosforilación oxidativa y en consecuencia se incrementa el consumo de oxígeno y aumenta la producción de CO_2, así como de ácido orgánico mixto, lo que provoca una acidosis metabólica por hiato aniónico. Sin embargo, el incremento en la ventilación alveolar debido a la estimulación de los quimiorreceptores centrales supera este aumento del CO_2.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La manifestación clínica más frecuente es una alcalosis respiratoria combinada con acidosis metabólica con hiato aniónico, aunque también puede manifestarse solamente como una de las dos. En los niños a menudo aparece acidosis metabólica, mientras que en los adultos generalmente predomina la alcalosis respiratoria. Pueden aparecer hipoglucemia, cetoacidosis y acidosis láctica. Otras manifestaciones de la intoxicación incluyen hemorragia, fiebre, náuseas y vómitos, hiperventilación, diaforesis, acúfenos y ocasionalmente poliuria a la que sigue oliguria. En los casos graves hay convulsiones, depresión respiratoria y coma. Algunas veces en adultos se produce edema pulmonar no cardiógeno.

La alcalosis respiratoria es el resultado de un efecto estimulador directo del salicilato en el centro de control respiratorio a nivel central. La intoxicación por salicilato también aumenta la tasa metabólica. El diagnóstico se sospecha por la clínica de presentación y se confirma determinando el nivel de salicilato (caps. 70 y 96).

El tratamiento de la intoxicación por salicilato (cap. 96) está encaminado a corregir la acidosis metabólica y a eliminar el salicilato. Si predomina la acidosis metabólica, debe administrarse bicarbonato en forma de sal sódica en función del cálculo estimado del déficit de bicarbonato. Los salicilatos se eliminan con una diuresis alcalina debido a que el anión salicilato es menos reabsorbible y predomina en la orina cuando el pH de esta aumenta. La alcalinización urinaria con acetazolamida se debe utilizar con precaución debido a que la inhibición de la anhidrasa carbónica puede dañar el transporte de CO_2 desde los tejidos a la sangre y empeorar la acidosis en el centro respiratorio. En las intoxicaciones graves (aquellas con niveles de salicilato mayores a 35-80 mg/dl) o cuando existe fracaso renal asociado puede ser necesaria la diálisis.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la intoxicación por salicilatos es mejor si el diagnóstico es temprano y se instaura con rapidez el tratamiento, siendo la evolución favorable en la mayoría de los pacientes. Aquellos que ingieren aceite de gaulteria (metilsalicilato) pueden tener un deterioro más grave debido a la alta liposolubilidad del compuesto.

Cetoacidosis alcohólica

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La cetoacidosis alcohólica aparece en pacientes que han bebido alcohol sin ingerir alimentos.[13] El mecanismo fisiopatológico se basa en la sobreproducción de los ácidos de β-hidroxibutirato y, en menor medida, al acetoacetato debido a un incremento en la producción de ácidos grasos libres a partir del tejido adiposo. El alcohol inhibe la conversión de lactato a glucosa en el hígado. La oxidación de etanol incrementa la ratio de NADH a NAD^+ y favorece la producción de β-hidroxibutirato a partir de acetoacetato. El daño que produce el alcohol en la mitocondria puede además aumentar la relación β-hidroxibutirato/acetoacetato al prevenir la reoxidación de NADH a NAD. El metabolismo oxidativo del etanol favorece la reacción de enzimas hidrogenasas para formar β-hidroxibutirato y lactato (oponiéndose a la producción de glucosa).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La cetoacidosis alcohólica generalmente deriva de un exceso de ingesta de alcohol y puede asociarse con síndrome de abstinencia (caps. 364 y 384) y un estado hiperadrenérgico. La cetoacidosis alcohólica produce dolor abdominal, vómitos, sensación de hambre y depleción de volumen. Al contrario que en la cetoacidosis diabética, el coma no es habitual. Los niveles de glucemia generalmente se encuentran bajos o normales y el de insulina bajo, con incremento de los niveles de glucagón (que favorece la cetogenia) y cortisol. Algunos pacientes tienen hiperglucemia debido a la respuesta aumentada de las catecolaminas.

DIAGNÓSTICO

Típicamente, los pacientes tienen en principio un hiato osmolar elevado por etanol o acetona. Cuando los valores séricos de alcohol o acetona llegan a cero, el hiato osmolar debería desaparecer. Un dato para el diagnóstico de la ingestión tóxica de alcohol es la presencia simultánea de una acidosis metabólica hiato aniónico y un hiato osmolar. El hiato osmolar, si es secundario a etanol, debería ser igual a la concentración de etanol en miligramos por decilitro dividido por 4,6. Si este cálculo no da como resultado el hiato esperado basado en los niveles de etanol, debe sospecharse la ingestión de otro alcohol, como metanol, isopropanol o etilenglicol (v. tabla 104-2).

Si es posible, deben determinarse directamente los niveles de etanol, etilenglicol, propilenglicol y metanol; cada uno se asocia con una acidosis metabólica. Al contrario, el isopropanol se metaboliza a acetona y provoca cetosis sin acidosis. Puede haber un hiato osmolar.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la acidosis metabólica alcohólica consiste en la repleción de volumen con una mezcla de salino normal en glucosado; la administración de tiamina (de 50 a 100 mg), el tratamiento de la hipoglucemia; además de corregir la hipofosfatemia (cap. 105), la hipopotasemia (cap. 103) o la hipomagnesemia (cap. 105) que a veces se encuentran presentes. Las alteraciones en el equilibrio acidobásico generalmente se resuelven en horas. Tanto la hipofosfatemia como el déficit de tiamina, que pueden estar presentes a partir de las 12-24 h de inicio del tratamiento en un paciente desnutrido, se exacerban por la administración de glucosa y pueden contribuir a la acidosis láctica asociada.

PRONÓSTICO

En la mayoría de los casos, el pronóstico de la cetoacidosis alcohólica es favorable. A largo plazo el pronóstico va más emparejado a otras complicaciones del abuso crónico de alcohol.

5-oxoprolinuria

La 5-oxoprolinuria es una forma adquirida de acidosis metabólica con hiato aniónico que se reconoce cada vez con mayor frecuencia en pacientes con depleción de glutatión asociada a enfermedades crónicas subyacentes, desnutrición, diabetes, alcoholismo o cáncer, sobre todo en el contexto de altas concentraciones terapéuticas o sobredosis de paracetamol. Se ha observado sin insuficiencia hepática concomitante. El glutatión, que es un tripéptido formado por glutamato, cisteína y glicina, tiene muchas funciones, entre ellas la protección frente a toxinas celulares, la lucha contra el estrés oxidativo y el transporte de aminoácidos al citosol por la vía de la γ-glutamiltranspeptidasa. Las formas hereditarias de 5-oxoprolinuria se asocian a deficiencias enzimáticas del ciclo de la γ-glutamiltranspeptidasa (síntesis de 5-oxoprolinasa y glutatión). La 5-oxoprolina se produce habitualmente mediante la liberación de los aminoácidos transportados del dipéptido γ-glutamilaminoácido. La enzima 5-oxoprolinasa vuelve a formar glutamato y lo reincorpora al ciclo en forma de glutamilcisteína. El paracetamol provoca una mayor depleción de glutatión debido a la unión de un metabolito suyo, *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPQI), al glutatión. Se debe considerar el tratamiento con *N*-acetilcisteína, en dosis similares a las usadas en la intoxicación por paracetamol (cap. 96), para evitar una mayor depleción de glutatión.

Intoxicaciones

Diversas intoxicaciones agudas pueden manifestarse en forma de acidosis con hiato aniónico (cap. 96).[14]

Etilenglicol

El etilenglicol (cap. 96) se encuentra fundamentalmente en anticongelantes y se emplea como disolvente industrial. Tiene un sabor dulce, y los pacientes en ocasiones lo ingieren como un sustituto del etanol. Aunque el etilenglicol por sí mismo no resulta especialmente dañino, sí lo son sus metabolitos, altamente tóxicos, como los ácidos del glioxilato y el glicolato, el ácido oxálico y los cetoaldehídos. El ácido glicólico es el principal responsable de la acidosis metabólica que se objetiva en estos casos. Además, el ácido glicólico puede registrarse como ácido láctico en las pruebas rápidas en sangre por el método de la lactato oxidasa, dando un falso valor elevado de lactato. Sin embargo, si se lleva a cabo un análisis de lactato en el laboratorio basado en la lactato deshidrogenasa, el lactato verdadero será significativamente menor que el valor obtenido por el método de la lactato oxidasa. La diferencia entre estos dos valores, conocida como hiato de lactato, representa ácido glicólico.

La intoxicación se caracteriza por síntomas profundos a nivel del SNC, incluyendo diplopía, convulsiones y coma, acidosis metabólica grave y fallo cardíaco, pulmonar y renal. Los pacientes a menudo están deshidratados e hipernatrémicos debido a la diuresis osmótica que se produce por la excreción renal de alcohol.

El hiato aniónico elevado se atribuye a los metabolitos del etilenglicol. También está presente un hiato osmolar elevado debido al alcohol sin carga. Sin embargo, el hiato osmolar puede no estar presente si todo el alcohol se ha convertido a formas tóxicas aniónicas. Los cristales de oxalato cálcico en la orina pueden provocar obstrucción intratubular e inflamación con lesión renal aguda. El tratamiento debe ir encaminado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

a rehidratar con salino y corregir la acidosis con $NaHCO_3$ basándose en la estimación del déficit de bicarbonato. Cuando existe un hiato osmolar, debe iniciarse la inhibición competitiva de la enzima alcohol deshidrogenasa con fomepizol a una dosis de carga de 15 a 20 mg/kg por vía intravenosa en 100 ml de salino normal durante 30 min a 1 h, seguida de una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg cada 12 h (cap. 96). Si se emplea etanol, se deberá administrar una solución de etanol al 10% en suero glucosado al 5% con dosis de carga de 0,6 g/kg por vía intravenosa y de mantenimiento 150 mg/kg por hora en pacientes alcohólicos o a 65 mg/kg por hora en los no alcohólicos. Los niveles de etanol deben mantenerse en torno a los 100-200 mg/dl. Este tratamiento tiene como objetivo prevenir el metabolismo del glicol a productos ácidos. La hemodiálisis se emplea en casos graves. Si se realiza un diagnóstico precoz y se instaura el tratamiento adecuado, los resultados son favorables. El fracaso renal puede ser reversible.

Metanol

El metanol, o alcohol de madera, es un componente de las lacas y del líquido del limpiaparabrisas, y es altamente tóxico para el SNC después de metabolizarse a formaldehído y a ácido fórmico. Algunos líquidos de automoción contienen actualmente propilenglicol, que es una molécula menos tóxica. La papilitis óptica puede provocar ceguera. Su detección puede ser más sencilla si se ha añadido fluoresceína al líquido que contiene metanol.

El tratamiento consiste en administrar inhibidores competitivos de la alcohol deshidrogenasa, entre los que se incluyen el etanol y el fomepizol, en similares cantidades a las que se emplean en las intoxicaciones por etilenglicol, con el fin de reducir la formación de aniones ácidos y el hiato aniónico mientras se mantenga un nivel de metanol más elevado en la sangre (cap. 96). La hemodiálisis puede ser necesaria para aumentar su eliminación. El diagnóstico y tratamiento precoces se asocian a mejores resultados, aunque puede persistir la pérdida de visión. Esta forma de presentación se asocia con peor pronóstico, especialmente si la cantidad consumida excede los 30 ml. Como ocurre con el etilenglicol, la presencia simultánea de etanol puede ayudar a enlentecer el metabolismo del metanol y mejorar la evolución del paciente.

Alcohol isopropílico

La ingesta tóxica de alcohol isopropílico (cap. 96), como en el caso del alcohol de frotar, no provoca un aumento del hiato aniónico o cetoacidosis porque el metabolito es la acetona, pero el test para cetonas es positivo y está presente un hiato osmolal elevado.

Propilenglicol

En determinadas ocasiones, a los pacientes en las unidades de cuidados intensivos se les administran altas dosis de benzodiacepinas por vía intravenosa, como loracepam o diacepam, que contienen propilenglicol en su disolución. Otros medicamentos que también incluyen este compuesto son el fenobarbital, fenitoína, nitroglicerina y esmolol. El propilenglicol se ha empleado como sustituto menos tóxico del metanol en el líquido de los limpiaparabrisas. Puede aparecer un hiato osmolal elevado y provocar sedación, fracaso en la retirada del respirador y un aumento del nivel de lactato. El propilenglicol puede provocar una acidosis láctica grave y los pacientes que presentan este trastorno pueden mostrar una diuresis osmótica masiva. La oxidación del propilenglicol, un glicol de tres carbonos, da lugar a los ácidos de lactato y piruvato. El tratamiento, basado en un diagnóstico precoz y en la retirada del agente responsable, suele tener un pronóstico favorable en la mayoría de los casos.

ACIDOSIS HIPERCLORÉMICA (HIATO ANIÓNICO NORMAL)

Las acidosis metabólicas hiperclorémicas (v. tabla 104-1) se producen por mecanismos renales y extrarrenales y se asocian a niveles de potasio sérico bajo, normal o elevado (fig. 104-2).

ACIDOSIS METABÓLICA HIPERCLORÉMICA DE CAUSA NO RENAL ASOCIADA A UN NIVEL DE POTASIO NORMAL O ELEVADO

Pueden producirse acidosis metabólicas hiperclorémicas con una concentración de potasio normal o elevada tras la administración de sales de cloruro como NaCl, KCl, $CaCl_2$, NH_4Cl, clorhidrato de arginina o de lisina, o del propio HCl. Si la cantidad de Cl^- que entra en el organismo excede a la capacidad del riñón para eliminar las sales de Cl^- en la orina, se producirá entonces hipercloremia. La electroneutralidad se mantiene por un descenso en la concentración de HCO_3^-, y se continúa con una acidosis hiperclorémica. Aumenta la producción renal de NH_3 con el fin de mejorar la excreción de HCl (NH_4Cl). Puede aparecer hiperpotasemia debido a que la acidemia favorece la salida de K^+ de las células. La acidemia también inhibe la secreción de K^+ en el túbulo renal colector.

ACIDOSIS METABÓLICA HIPERCLORÉMICA DE CAUSA NO RENAL ASOCIADA A HIPOPOTASEMIA

Las acidosis hiperclorémicas con hipopotasemia se deben a una pérdida de líquido corporal que es bajo en Cl^- relacionada con el Na^+ y K^+ cuando se compara con la relación Cl^-/Na^+ del líquido extracelular. Por ejemplo, las pérdidas de Na^+, K^+ y HCO_3^- que se producen en el síndrome del intestino corto con las deposiciones o los aniones de ácidos orgánicos producidos por las bacterias, como el butirato, provocan una diarrea colónica que produce acidosis hiperclorémica (cap. 126). Las secreciones pancreáticas (cap. 213) o las grandes pérdidas que hay en las zonas de ileostomía pueden producir pérdida de líquidos que contienen bicarbonato. Los secretagogos como el péptido intestinal vasoactivo (VIP), que se asocia a neoplasias del páncreas o de la cadena simpática (cap. 213), provocan una gran cantidad de pérdidas de HCO_3^- con las deposiciones, dando como resultado una acidosis metabólica hiperclorémica hipopotasémica. Si a esto

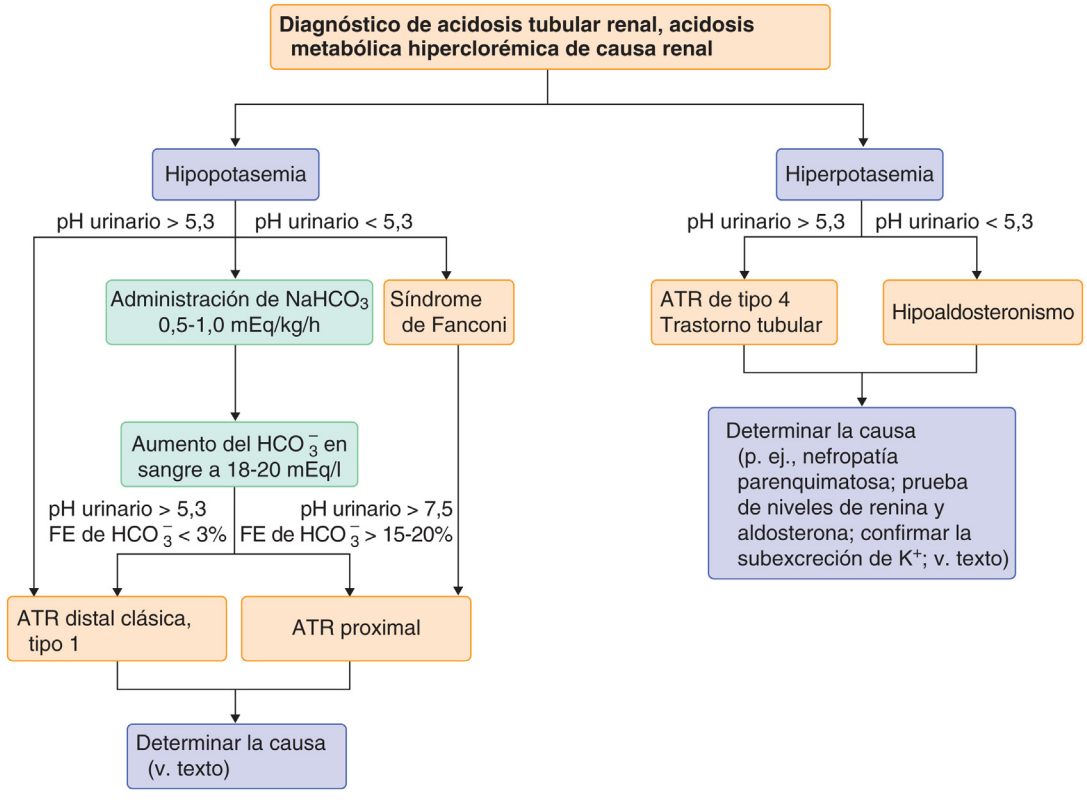

FIGURA 104-2. Evaluación del paciente con sospecha de acidosis tubular renal, acidosis metabólica hiperclorémica de origen renal. ATR, acidosis tubular renal; FE, fracción de excreción.

se le suma de forma concomitante una aclorhidria gástrica, aparece el síndrome conocido como *diarrea, hipopotasemia y acidosis hipoclorhídrica*. Las derivaciones urinarias, como las ureterosigmoidostomías y las derivaciones a íleon, pueden aumentar la absorción de cloruro al intercambiarse con el bicarbonato en el segmento intestinal y producir acidosis hiperclorémica. En presencia de bacterias ureolíticas, la absorción neta de NH_4Cl puede provocar acidosis hiperclorémica e hiperamoniemia.

ACIDOSIS TUBULAR RENAL DE TIPOS 1 Y 2

Acidosis tubular renal proximal

La acidosis tubular renal provoca la pérdida de los cationes Na^+ y K^+ en la orina con el HCO_3^- más que con el Cl^-, produciendo de ese modo hipercloremia.[15] La acidosis tubular proximal (tipo 2) se caracteriza por un descenso en el umbral de reabsorción del bicarbonato. El consumo de HCO_3^- y las pérdidas concomitantes de potasio se mantienen hasta que un nivel más bajo de bicarbonato sérico disminuye el HCO_3^- filtrado hasta un nivel en el cual la función combinada del túbulo proximal disfuncional y la nefrona distal lo pueden reabsorber por completo. En este punto, la orina pasa a ser ácida (pH < 5,3) y la producción neta de ácido iguala a la excreción neta de ácido, con un HCO_3^- plasmático bajo en el estado de equilibrio.

La acidosis tubular renal aislada proviene de mutaciones de transportadores específicos del túbulo proximal, como el cotransportador $NaHCO_3$, o del déficit hereditario de la anhidrasa carbónica. Más frecuentemente, la acidosis tubular renal proximal se asocia con el síndrome de Fanconi o con una disfunción tubular proximal generalizada. Entre las causas se encuentran (tabla 104-7) enfermedades genéticas como la deficiencia de la glucosa-6-fosfatasa (cap. 147), la cistinosis (cap. 113), la intolerancia hereditaria a la fructosa (cap. 189) y la enfermedad de Wilson (cap. 195). Hay que descartar mieloma múltiple (cap. 173) y síndrome de Sjögren (cap. 247) en los pacientes adultos. El hiperparatiroidismo primario (cap. 227) provoca una acidosis tubular renal proximal e hipofosfatemia secundaria a la inhibición del intercambiador Na^+/H^+ y del cotransportador de fosfato sódico en el túbulo proximal por la hormona paratiroidea a través del monofosfato de adenosina cíclico. El hiperparatiroidismo es una de las pocas causas de acidosis metabólica con hipercalcemia. El cociente Cl^-/fosfato en plasma puede estar elevado. La toxicidad por determinados fármacos como los aminoglucósidos, el cisplatino y la ifosfamida a veces ocasiona disfunción tubular renal proximal. El fármaco antirretroviral tenofovir, un análogo de nucleótido que inhibe la transcriptasa inversa, es una causa de síndrome de Fanconi. El síndrome puede verse también después de un trasplante renal (cap. 117).

Acidosis tubular renal distal

En la acidosis tubular renal distal (tipo 1), la falta de excreción de amonio conduce a una incapacidad para excretar el ácido adecuado; por tanto, existe una retención continuada de ácido en el organismo. A menudo el grado de acidemia es grave, con niveles de pH que alcanzan valores tan bajos como 7,2; mientras que el pH urinario generalmente excede 5,3.[16]

Se describen mutaciones similares en genes que codifican la H^+-ATPasa vacuolar distal que causan acidosis tubular renal distal y sordera con carácter autosómico recesivo. Las mutaciones que producen defecto en el intercambiador proteico Cl^-/HCO_3^- (AE1) dan como resultado formas autosómicas dominantes de acidosis tubular renal distal.[17]

La acidosis tubular renal distal (v. tabla 104-7) también se relaciona con enfermedades autoinmunitarias, incluyendo lupus eritematoso sistémico (cap. 245) y síndrome de Sjögren (cap. 247), y enfermedades genéticas como la anemia de células falciformes (cap. 149), la enfermedad de Wilson (cap. 195), la enfermedad de Fabry (cap. 192), las enfermedades quísticas renales (cap. 112) y la eliptocitosis hereditaria (cap. 147). La hipercalciuria y la hiperoxaluria pueden producir acidosis tubular renal distal; incluso puede presentarse nefrocalcinosis y nefrolitiasis. El aumento de la reabsorción de citrato en el túbulo proximal debido a la acidosis crónica también contribuye a la hipocitraturia, que es un factor de riesgo para la aparición de nefrolitiasis cálcicas (cap. 111). La orina crónicamente alcalina constituye un factor de riesgo para la formación de cálculos puros de $CaHPO_4$ (brushita) y otros tipos de fosfato de calcio. La amiloidosis (cap. 174) puede manifestarse con acidemia grave y otros datos de disfunción tubular, como la diabetes insípida nefrógena. Las enfermedades tubulointersticiales crónicas (cap. 108), como la nefropatía por reflujo (cap. 113) y la obstrucción del tracto urinario pueden causar acidosis tubular renal con hipopotasemia o hiperpotasemia. La nefritis tubulointersticial aguda también puede producir una acidosis tubular renal. Fármacos como la anfotericina B pueden producir acidosis tubular renal distal hipopotasémica. El topiramato, empleado en las migrañas, es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que puede producir acidosis tubular renal proximal y distal.

ACIDOSIS METABÓLICA HIPERCLORÉMICA DE CAUSA RENAL ASOCIADA A HIPERPOTASEMIA

La acidosis hiperclorémica con hiperpotasemia (tipo 4) indica disfunción del túbulo colector cortical, que es la región donde se produce la acidificación de la orina y las alteraciones en la secreción de potasio. Algunos pacientes con niveles elevados de potasio en sangre y acidosis hiperclorémica tienen un pH urinario por debajo de 5,3, mientras que otros tienen defectos tanto en el balance de potasio como en la acidificación urinaria. La hiperpotasemia por sí misma puede empeorar la acidosis metabólica al disminuir el acúmulo de NH_3 por el mecanismo de multiplicación de contracorriente a nivel del intersticio medular.

Entre las causas se encuentran el hipoaldosteronismo hiporreninémico, como sucede en la nefropatía diabética (cap. 109); otras enfermedades tubulointersticiales (cap. 108), generalmente con daño renal asociado; la anemia de células falciformes (cap. 149), y el empleo de fármacos como los β-bloqueantes y los antiinflamatorios no esteroideos. Pueden aparecer niveles bajos de renina y aldosterona en aquellos casos de hipertensión con expansión del volumen. La ciclosporina y el tacrolimús disminuyen las fuerzas eléctricas que permiten la secreción de K^+ y H^+. La acidosis hiperpotasémica con niveles elevados de renina y aldosterona aparece en la insuficiencia suprarrenal (cap. 208), el hipoaldosteronismo aislado (cap. 208) y con el empleo de inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina, inhibidores de renina y bloqueantes de los receptores de la angiotensina II. Unos niveles altos de renina y aldosterona son esperables cuando las células del túbulo colector renal son insensibles a la aldosterona, como en los casos de obstrucción al flujo urinario, anemia de células falciformes, amiloidosis y lupus eritematoso sistémico. La inhibición de la aldosterona con espironolactona o eplerenona puede provocar hiperpotasemia, al igual que la inhibición del ENaC por la amilorida, el triamtereno, el trimetoprim y el litio.

El seudohipoaldosteronismo de tipo 1 autosómico recesivo es debido a mutaciones que inactivan el canal de sodio ENaC, mientras que en el autosómico dominante aparecen mutaciones del receptor de mineralocorticoides. Ambas provocan hipovolemia,

TABLA 104-7 CAUSAS DE ACIDOSIS TUBULAR RENAL*

ATR DISTAL HIPOPOTASÉMICA (TIPO 1)
Nefropatías tubulares hereditarias
Mutaciones genéticas de la subunidad β de la H^+-ATPasa vacuolar
Déficit de tipo II de anhidrasa carbónica
Mutaciones del intercambiador Cl^-/HCO_3^- (AE1)
Causas genéticas
Anemia de células falciformes
Enfermedad de Fabry
Enfermedad de Wilson
Eliptocitosis
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Enfermedad renal quística medular
Trastornos autoinmunitarios
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Sjögren
Mieloma múltiple y amiloidosis
Fármacos: anfotericina, cisplatino, aminoglucósidos
Nefrocalcinosis y enfermedades que cursan con hipercalcemia
Nefropatías tubulointersticiales
Nefritis tubulointersticial aguda
Nefropatía por reflujo
Nefropatía por analgésicos
ATR PROXIMAL (TIPO 2)
Nefropatías tubulares hereditarias
Mutaciones del cotransportador $NaHCO_3$ (NBC)
Déficit de anhidrasa carbónica
Disfunción tubular proximal generalizada
Síndrome de Fanconi hereditario
Enfermedades genéticas: cistinosis, enfermedad por depósito de glucógeno (déficit de glucosa-6-fosfatasa), enfermedad de Wilson
Hormonales: hiperparatiroidismo, déficit de vitamina D
Mieloma múltiple
Lisozimuria
Síndrome de Sjögren
Trasplante renal
Metales pesados: cobalto, mercurio, plomo
Fármacos: ifosfamida, tetraciclinas caducadas, tenofovir, tacrolimús, aminoglucósidos
ATR HIPERPOTASÉMICA (TIPO 4)
Nefropatías con resistencia a la acción de la aldosterona
Diabetes mellitus
Amiloidosis
Lupus eritematoso sistémico
Uropatía obstructiva
Hiporreninismo
Neuropatía autónoma (diabética)
Anemia de células falciformes
Hipoaldosteronismo primario
Insuficiencia suprarrenal: enfermedad de Addison
Trastornos genéticos: seudohipoaldosteronismo
Fármacos: diuréticos ahorradores de potasio, amilorida, triamtereno, espironolactona, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, litio, trimetoprim, ciclosporina, tacrolimús, inhibidores de renina, inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II

*La acidosis tubular renal (ATR) de tipo 3 no se clasifica en otro listado aparte debido a que es una disfunción proximal y distal. La deficiencia de aldosterona pura reducirá la secreción de H^+ y K^+, con lo que provocará acidosis hiperpotasémica. Además, las enfermedades renales que afectan a las células tubulares pueden producir un descenso de la secreción urinaria de ácido y potasio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

acidosis metabólica e hiperpotasemia con aumento secundario de la renina y la aldosterona. En el síndrome de Gordon (seudohipoaldosteronismo de tipo 2), aumenta la reabsorción de Na^+ y Cl^- debido a una mayor actividad del transportador distal NaCl sensible a tiacidas, produciendo hipertensión, acidosis hiperpotasémica, expansión de volumen y, consecuentemente, niveles de renina y aldosterona disminuidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El anión, o carga, hiato urinario ayuda a diferenciar la acidosis tubular renal de la extrarrenal por pérdidas de bicarbonato (p. ej., por diarrea).[18] Debido a que la respuesta renal fisiológica a la acidosis metabólica es un incremento en la amoniogenia, la orina debería contener grandes cantidades de NH_4Cl mientras el riñón conserva sodio y potasio; la carga del hiato urinario, que es $(Na^+ + K^+) - Cl^-$, debería ser altamente negativa debido al NH_4^+ no medido.

En las nefropatías como la acidosis tubular renal distal, sin embargo, el hiato aniónico urinario será cero o tendrá un valor positivo debido tanto a una excreción inadecuada de amonio o a una excreción de sodio junto con potasio y bicarbonato. Con la acidosis tubular renal de tipo 2 (proximal), los pacientes a menudo tienen síndrome de Fanconi con glucosuria, fosfaturia, aminoaciduria y uricosuria. En la acidosis tubular renal proximal, el pH urinario en estado de equilibrio suele ser menor de 5,3, la acidosis no es grave (p. ej., el HCO_3^- generalmente no es menor de 16) y la excreción de ácido puede igualar a la producción en esta nueva situación de equilibrio.

Al contrario que en la acidosis tubular renal proximal, la acidosis tubular renal distal (tipo 1) suele ser una afectación metabólica más grave que se acompaña en ocasiones de hipercalciuria, nefrocalcinosis, cálculos renales de fosfato cálcico (cap. 111) y enfermedad ósea como raquitismo en niños u osteomalacia en adultos. Las acidosis tubulares renales distales y proximales generalmente pueden distinguirse a partir de una evaluación clínica detallada (v. fig. 104-2). Entre los datos útiles destacan la presencia de un pH urinario mayor de 5,3 en la acidosis tubular renal distal, pero no en la proximal durante la acidemia; una fracción de excreción de bicarbonato tan alta como del 10 al 15% en la acidosis tubular renal proximal tratada mediante la administración de álcalis, y el descenso del potasio sérico cuando se corrige la acidosis tubular proximal, pero no en el caso de la distal.

En pacientes con un hiato aniónico sérico elevado, los aniones no medidos, como los cetoácidos y el lactato, más que el NH_4^+, se encuentran en la orina; por tanto, un hiato aniónico urinario positivo no indica una acidosis tubular renal. En ocasiones la excreción renal rápida de ácidos orgánicos con el sodio y el potasio puede minimizar el aumento en el hiato aniónico sérico. En la acidosis metabólica de los adictos al pegamento, el hipurato, que es un producto del tolueno, se excreta rápidamente, dando así la apariencia de una acidosis metabólica sin hiato con un hiato aniónico urinario positivo que se asemeja a una acidosis tubular renal. Del mismo modo, si los cetoácidos se eliminan completamente con la orina, la cetoacidosis se manifestará como una acidosis hiperclorémica en vez de como una acidosis con hiato aniónico.

TRATAMIENTO

Si es posible, el tratamiento de la acidosis metabólica debería ir encaminado a corregir la causa subyacente, por ejemplo, suspendiendo el fármaco causante y permitir que los mecanismos homeostáticos del organismo corrijan las alteraciones en el equilibrio acidobásico.[19]

Aquellos pacientes con un pH menor de 7,2 se tratan con infusión de bicarbonato sódico,[20] a partir del cálculo estimado del déficit de bases en miliequivalentes, empleando la concentración de HCO_3^- sérico en miliequivalentes por litro:

$$\text{Cantidad de } HCO_3^- = (25 - [HCO_3^-]) \times \text{peso (kg)}/2$$

Este tratamiento resulta especialmente útil en pacientes con lesión renal aguda.[A1] De forma general, la corrección de la acidemia metabólica debería estar basada en la cantidad calculada, no administrando más del 50% de la cantidad estimada antes de recalcular. Además, esta ecuación solo se emplea para corregir el déficit; las pérdidas de 1 a 2 mEq/kg/día que se desarrollan a diario, que son equivalentes a la carga ácida diaria, deben reponerse en la acidosis tubular renal distal con $NaHCO_3$ o $KHCO_3$ (según si el paciente presenta hipopotasemia o hiperpotasemia). Pueden utilizarse sales de citrato (p. ej., 60-90 mEq/día de citrato de potasio en dosis fraccionadas) para conseguir un valor objetivo de bicarbonato sérico de 22 a 24 mEq/l. A veces la acidosis tubular renal distal se acompaña de hipopotasemia y esta puede mejorar con el tratamiento. Debe evitarse el uso de citrato como sal alcalinizante en pacientes con valores bajos de filtración glomerular, debido a que puede elevarse la absorción gastrointestinal de aluminio.

La acidosis tubular renal proximal en niños afecta a su crecimiento y se requieren grandes cantidades de bicarbonato por encima de 1 a 2 mEq/kg/día para corregir la acidosis, debido a que el álcali que se ingiere se excreta rápidamente en la orina alcalina. En adultos, el tratamiento a menudo se puede diferir en el tiempo debido a que la situación de equilibrio de la acidosis permite una excreción normal de ácido. La hipopotasemia puede empeorar con el tratamiento con bicarbonato de la acidosis tubular proximal.

En la acidosis tubular renal de tipo 4, el tratamiento de la hiperpotasemia con dieta pobre en potasio, diuréticos de asa o tiacídicos o resinas quelantes de potasio a menudo mejora la acidificación urinaria sin tener que emplear sales de bicarbonato. Sin embargo, los suplementos de bases en forma de bicarbonato de sodio o citrato de sodio (0,5-8 mEq/kg, o 30-60 mEq al día) más un diurético contribuyen a la excreción de potasio.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la acidosis tubular renal generalmente depende de la enfermedad subyacente, como en el caso del mieloma (cap. 173). En niños, determinadas entidades como la enfermedad renal quística medular (cap. 112) o la cistinosis (cap. 113) dan como resultado una insuficiencia renal en la adolescencia. Estos pacientes requieren tratamiento renal sustitutivo, incluyendo el trasplante. La acidosis metabólica crónica en los niños si no se trata bien, se asocia a raquitismo (cap. 226) y baja estatura.

ALCALOSIS METABÓLICA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

En la alcalosis metabólica, la alteración fundamental es la elevación de la concentración de bicarbonato en plasma. En respuesta al incremento del pH sistémico, desciende la ventilación alveolar para aumentar la PCO_2 y en consecuencia disminuye el pH.[21] Sin embargo, la compensación respiratoria generalmente es menos efectiva en los casos de alcalosis metabólica que en los de acidosis respiratoria. Existen varios factores que contribuyen a esta situación. El primero es el hecho de que la hipoventilación también disminuye la PO_2, que es un potente estímulo para los quimiorreceptores periféricos para incrementar la ventilación alveolar cuando la PO_2 desciende por debajo de 60 mmHg. Un segundo mecanismo que puede producir una compensación respiratoria directamente es la acidosis intracelular en el cerebro en el contexto de hipopotasemia. En la alcalosis metabólica aguda, inicialmente de forma paradójica se produce un cambio a situación de acidosis en el pH del LCR secundario a un aumento súbito en la PCO_2, de forma similar se produce un pH alcalino en el LCR en la acidosis metabólica aguda, y estas situaciones activan los quimiorreceptores centrales y aumenta el impulso ventilatorio a pesar de la estimulación periférica para disminuir la ventilación alveolar. En la alcalosis metabólica crónica, el pH del LCR puede volver a la normalidad, así que el impulso respiratorio se controla exclusivamente a través de los quimiorreceptores periféricos. El resultado es que la respuesta ventilatoria a la alcalosis metabólica es altamente variable: algunos pacientes con alcalosis metabólica mantienen una PCO_2 cercana a la normalidad, y el nivel raramente supera los 60 mmHg.

En el estado normal, la respuesta renal a la alcalosis metabólica consiste en un aumento de la filtración de bicarbonato, menor reabsorción proximal del mismo y secreción de bicarbonato en lugar de cloruro. La alcalosis metabólica requiere una fase de generación, en la que el HCO_3^- nuevo se añade al líquido extracelular, y una fase de mantenimiento, en la que la nueva concentración de HCO_3^- se mantiene en el tiempo. Sin la fase de mantenimiento, un riñón que mantenga normales las funciones tubular y de filtración tiene una elevada capacidad para excretar HCO_3^-, previniendo, por lo tanto, la alcalosis. El mantenimiento de una concentración elevada de HCO_3^- generalmente se produce por depleción de volumen, una filtración glomerular reducida, hipopotasemia o niveles bajos de cloruro.

ALCALOSIS METABÓLICA DE CAUSA RENAL ASOCIADA CON DEPLECIÓN DE VOLUMEN

La generación de alcalosis metabólica por el riñón puede deberse a una disminución en la reabsorción de NaCl tubular renal debido al uso de diuréticos o a trastornos hereditarios (p. ej., síndromes de Bartter o Gitelman). La alcalosis metabólica se asocia comúnmente con altas concentraciones de cloruro, especialmente cuando los diuréticos inhiben la reabsorción de sales de Cl^-. La pérdida de Cl^- produce hipocloremia, con un incremento compensatorio en el HCO_3^- plasmático para mantener la electroneutralidad. La depleción del volumen extracelular estimula el eje renina-angiotensina-aldosterona, y los niveles elevados de aldosterona, junto con el aumento de la llegada de Na^+ al túbulo distal y las tasas de flujo urinario dan como resultado un incremento en la secreción de K^+, H^+ y NH_4^+, con hipopotasemia y alcalosis metabólica hipopotasémica. La depleción de volumen y la hipopotasemia favorecen la reabsorción proximal de HCO_3^-, perpetuando de este modo la alcalosis, y la disminución por causa prerrenal de la filtración glomerular limita la filtración de HCO_3^-.

Entre los síndromes genéticos que se caracterizan por el consumo del cloruro de sodio urinario se incluyen el de Bartter y el de Gitelman (cap. 113). El síndrome de Bartter, de carácter autosómico recesivo, es un estado de pérdida de sal asociado con depleción de volumen extracelular y una excesiva pérdida urinaria de cloruro que produce hipopotasemia y alcalosis metabólica hipoclorémica. Secundariamente hay un aumento de los niveles sanguíneos de renina y aldosterona, además de hiperplasia celular renal yuxtaglomerular. El síndrome se asemeja a los efectos que provoca la furosemida en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle; se han descrito mutaciones a nivel del cotransportador Na-K-2Cl, el canal de potasio medular externo renal (ROMK) y en los canales de cloro CLC-Kb regulados por voltaje que median en la reabsorción de NaCl. Ya que la reabsorción de calcio se produce en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, el síndrome de Bartter (cap. 113), como la furosemida, provoca hipercalciuria y nefrocalcinosis además de poliuria, debido a la capacidad reducida de concentrar la orina.

El síndrome de Gitelman es una causa autosómica recesiva de depleción de volumen extracelular, consumo urinario de cloruro de sodio y alcalosis metabólica hipopotasémica. Es debido a mutaciones que inactivan al gen *SLC12A3* que a su vez codifica al cotransportador NaCl sensible a tiacidas a nivel del túbulo renal distal. La capacidad

para concentrar la orina no se ve afectada, y los pacientes tienen hipocalciuria porque la reabsorción disminuida de NaCl en el túbulo distal y la depleción de volumen potencian la reabsorción de Ca^{2+} en el túbulo proximal. La hipomagnesemia puede ser también grave debido a una reabsorción defectuosa de Mg^{2+} en el túbulo contorneado distal.

ALCALOSIS METABÓLICA DE CAUSA NO RENAL CON DEPLECIÓN DEL VOLUMEN EXTRACELULAR

La alcalosis metabólica aparece como resultado de pérdidas gastrointestinales de Cl^- o ganancias de HCO_3^- debido a vómitos, aspiración nasogástrica o algunas causas de diarrea secretora. En estos casos, el volumen extracelular se encuentra contraído, se desarrolla hipocloremia y los valores de cloruro en orina son inferiores a 20 mEq/l.

En el síndrome de Zollinger-Ellison (cap. 213), debido a secreción ácida gástrica inducida por un exceso de gastrina, aparecen deposiciones ácidas con alto contenido en cloruro. La diarrea no provoca acidosis metabólica, salvo cuando la relación electrolítica $[(Na^+ + K^+) - Cl^-]$ en las heces es menor que el HCO_3^- plasmático.

Las gastroenteritis infecciosas, la clorhidrorrea congénita y los adenomas vellosos son causa de pérdida de cloruro con las deposiciones. La clorhidrorrea congénita es una enfermedad autosómica recesiva en la que el intercambiador apical Cl^-/HCO_3^- del intestino es defectuoso y se asocia con una infrarregulación del gen adenoma *(DRA)*.

Al vomitar, el evento inicial es la pérdida de HCl. Esta secreción de HCl en la luz gástrica por parte de las células parietales es pareja a la absorción de HCO_3^- en el intercambio con cloruro a nivel de la membrana basolateral. Cuando en condiciones normales el ácido gástrico se excreta, un aumento leve del HCO_3^- sérico pasa a la orina y produce una «corriente alcalina». Con los vómitos, sin embargo, la pérdida neta de HCl genera alcalosis, y el aumento de HCO_3^- se filtra a través del glomérulo y se excreta por la orina acompañado por Na^+ y K^+; posteriormente comienza a desarrollarse depleción de volumen y K^+. Si los vómitos continúan, la depleción del volumen extracelular empeora, cae la filtración glomerular, se limita la filtración de HCO_3^-, se estimula el eje renina-angiotensina II-aldosterona, aumenta la reabsorción proximal de líquido y HCO_3^-, al igual que la reabsorción distal de Na^+ mediada por la acción de la aldosterona, mientras que un incremento de la secreción de H^+ aumenta la reabsorción de HCO_3^-. Estos efectos disminuyen la pérdida renal de Na^+ a expensas de mantener la alcalosis metabólica. La bicarbonaturia y el hiperaldosteronismo provocan pérdidas significativas de K^+ urinario, y aparece hipopotasemia. Esta hipopotasemia en este momento es por pérdidas renales, no gastrointestinales, como consecuencia de intentar mantener el volumen extracelular. La hipopotasemia además favorece una mayor reabsorción proximal de $NaHCO_3$, secreción distal de H^+ y reabsorción de K^+, todo ello a expensas de promover la reabsorción de HCO_3^-. Cuando cesan los vómitos o la aspiración nasogástrica, se produce un nuevo estado de equilibrio, desarrollándose la aciduria paradójica de la alcalosis metabólica cuando la reabsorción de HCO_3^- es completa y la orina contiene niveles bajos de Na^+, K^+ y Cl^-. El paciente puede estar hipovolémico, hipopotasémico y alcalémico, pero debido a que el balance acidobásico, el Na^+ y el K^+ se encuentran estrechamente unidos, generalmente se evita una depleción grave de volumen, así como la depleción de potasio y la alcalemia.

La mayoría de las alcalosis metabólicas de causa no renal con depleción de volumen se deben a pérdidas gastrointestinales. Sin embargo, algunos pacientes con fibrosis quística (cap. 77) desarrollan alcalosis hipoclorémica como consecuencia de un contenido excesivo de cloruro en el sudor en relación con la mutación del gen *CFTR*.

La glándula sudorípara, al igual que las células principales del riñón, contiene el canal de sodio epitelial sensible a aldosterona, de modo que la absorción de Na^+ a partir del conducto glandular hace que la luz sea electronegativa. Cuando la absorción de Cl^- está disminuida, como en la fibrosis quística (cap. 77), la luz se hace más negativa, por lo que disminuye la absorción de Na^+, Cl^- y líquido, y el sudor es más salado; la mayor pérdida proporcional de Cl^- genera una alcalosis metabólica hipoclorémica.

ALCALOSIS METABÓLICA DE CAUSA RENAL CON EXPANSIÓN DE VOLUMEN E HIPERTENSIÓN

Los factores renales que causan alcalosis metabólica y expansión de volumen se deben a un incremento proporcionalmente mayor en la reabsorción de Na^+ por encima del que se requiere para mantener un estado de equilibrio del balance de Na^+, más que la pérdida primaria del anión Cl^-. Como el Na^+ se reabsorbe, la electroneutralidad se mantiene por un incremento en el HCO_3^- plasmático; el Cl^- aparece en orina, pero la hipocloremia está ausente excepto en casos de alcalosis metabólica importante. En el riñón, la pérdida excesiva del ácido producido, como el NH_4Cl, genera una alcalosis metabólica, en la que el bicarbonato nuevo generado se produce por la secreción de protones a través de las H^+-ATPasas en la nefrona distal. El H^+ después se combina con NH_3 para formar NH_4^+ en orina.

El Na^+ se reabsorbe independientemente del Cl^- a nivel del túbulo colector cortical gracias a células sensibles a aldosterona que tienen ENaC. Cuando el Na^+ se reabsorbe en las células principales del túbulo colector cortical, la luz tubular es electronegativa y estimula tanto la secreción de K^+ como la de H^+ por las H^+-ATPasas electrógenas. Mientras el HCO_3^- permanece en la luz tubular, los protones que se han secretado completan su reabsorción. Otros protones adicionales que se secretan, se combinan con NH_3 y fosfatos, y llevan a la excreción neta de ácido. Cualquier incremento en el mecanismo secretor distal de H^+ producirá más ácido urinario; se generará más HCO_3^- nuevo y regresará al líquido extracelular que ahora se encuentra expandido, y se desarrollará alcalosis metabólica. El HCO_3^- plasmático aumentado se filtrará, pero en ausencia de un estímulo que incremente la reabsorción proximal de HCO_3^- fluirá distalmente para ser reabsorbido por la secreción aumentada de H^+ en el túbulo colector. Al principio la alcalosis es leve, pero la reabsorción de Na^+ que se encuentra aumentada en el túbulo colector cortical conducirá también a una mayor secreción de K^+ e hipopotasemia. La hipopotasemia aumenta la capacidad de reabsorción proximal de HCO_3^-, oponiéndose de ese modo a la expansión de volumen, así que la entrega distal de HCO_3^- disminuye. La secreción distal de H^+ más alta de lo normal titula los tampones urinarios, así que el HCO_3^- nuevo se forma en presencia de alta actividad de ENaC, haciendo así que empeore la alcalosis. La alcalosis alcanza un nuevo nivel de equilibrio solamente cuando la secreción distal de H^+ da lugar a la reabsorción de la cantidad restante de HCO_3^- filtrado en el túbulo colector. La alcalosis metabólica en los síndromes de hipermineralocortisolismo se sustenta por la hipopotasemia. En estos síndromes, la alcalosis metabólica es solo leve si el paciente dispone de K^+ suficiente.

ALCALOSIS METABÓLICA DE CAUSA NO RENAL ASOCIADA CON VOLUMEN NORMAL O EXPANDIDO

Si un paciente alcalótico no está hipoclorémico, la electroneutralidad debe estar mantenida por depleción de un anión diferente o por una excesiva concentración de un catión. Un ejemplo de alcalosis metabólica asociada con depleción de un anión que no sea el cloruro es la alcalosis hipoproteinémica con hipoalbuminemia y un hiato aniónico pequeño. El balance de cloruro es normal y aparece el cloruro en orina.

La alcalosis también puede deberse a la administración de sales básicas de HCO_3^- o aniones orgánicos metabolizables. La respuesta fisiológica a la ingesta de $NaHCO_3$ es una alcalinización urinaria rápida debido a un umbral de reabsorción de HCO_3^- inalterado. Sin embargo, un exceso de HCO_3^-, como el producido al alcalinizar la orina de un paciente, expande el volumen y provoca alcalemia, sobre todo en presencia de depleción de volumen o de filtración glomerular baja. El síndrome de leche-alcalinos se asocia con hipercalcemia y alcalemia; generalmente se observa en pacientes con insuficiencia renal que ingieren leche, vitamina D en exceso o antiácidos que contienen calcio. Otras situaciones en las que la ingesta de sales básicas produce alcalosis metabólica incluyen la infusión de gran cantidad de sales de sódicas de aniones orgánicos metabolizables como acetato, citrato, lactato o bicarbonato; la hiperalimentación con sales de acetato; la diálisis peritoneal crónica empleando lactato o acetato como líquido de diálisis; y las transfusiones masivas o la plasmaféresis, en las que se liberan grandes cantidades de citrato empleado como anticoagulante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La alcalosis metabólica leve por encima de un pH de 7,50 generalmente es asintomática. Cuando el pH es mayor de 7,55, la alcalosis por sí misma y su hipoventilación compensatoria en la mayoría de los casos se asocian con encefalopatía metabólica. Entre los síntomas se incluyen confusión, obnubilación, *delirium* y coma. Desciende el umbral para las convulsiones. Al aumentar el Ca^{2+} unido a proteínas y disminuir el Ca^{2+} ionizado, aparecen tetania, parestesias, calambres musculares y también se ven otros síntomas de hipopotasemia (cap. 227). En aquellos pacientes que tengan asociado un calcio disminuido preexistente, estos signos pueden aparecer con valores de pH por encima de 7,45. Otros hallazgos son la hipotensión y las taquiarritmias. Aumenta la producción de lactato como resultado de una mayor glucólisis anaeróbica.

DIAGNÓSTICO

La determinación del Cl^- urinario puede ser muy útil para diagnosticar la causa de la alcalosis metabólica y es importante distinguir si se trata de alcalosis sensible al cloro o resistente al mismo (fig. 104-3; v. tabla 104-2). La alcalosis metabólica sensible al cloro con bajo contenido de Cl^- urinario se asocia con una depleción de cloruro y del líquido extracelular, y aparece con pérdidas gástricas y empleo previo de diuréticos. La alcalosis metabólica sensible al cloro con alto contenido de Cl^- urinario se relaciona con síndrome de Bartter o Gitelman o con el consumo continuado de diuréticos. La alcalosis metabólica no sensible al cloro con Cl^- urinario elevado se observa en estados con expansión de volumen, como el hiperaldosteronismo primario, cuando la alcalosis metabólica se mantiene principalmente por la depleción de K^+. Una clave en el diagnóstico consiste en medir electrólitos en sangre. La concentración de HCO_3^- aumenta a medida que desciende el cloruro sérico (alcalosis hipoclorémica). La alcalosis metabólica resistente al cloro se ve en pacientes con expansión del líquido extracelular en situaciones como el hiperaldosteronismo primario y en la hipopotasemia.

Los vómitos, la aspiración nasogástrica y la diarrea son causas frecuentes de alcalosis metabólica. Sin embargo, el síndrome de Zollinger-Ellison (cap. 213), los adenomas vellosos (cap. 179) o los VIPomas (cap. 213) pueden ser más difíciles de diagnosticar a menos que exista un alto índice de sospecha.

Los pacientes con alcalosis metabólica hipopotasémica (v. fig. 104-3) con presión arterial normal o baja y concentraciones de cloruro en orina alrededor de los 25 mEq/l pueden estar tomando subrepticiamente diuréticos del tipo de la furosemida o las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

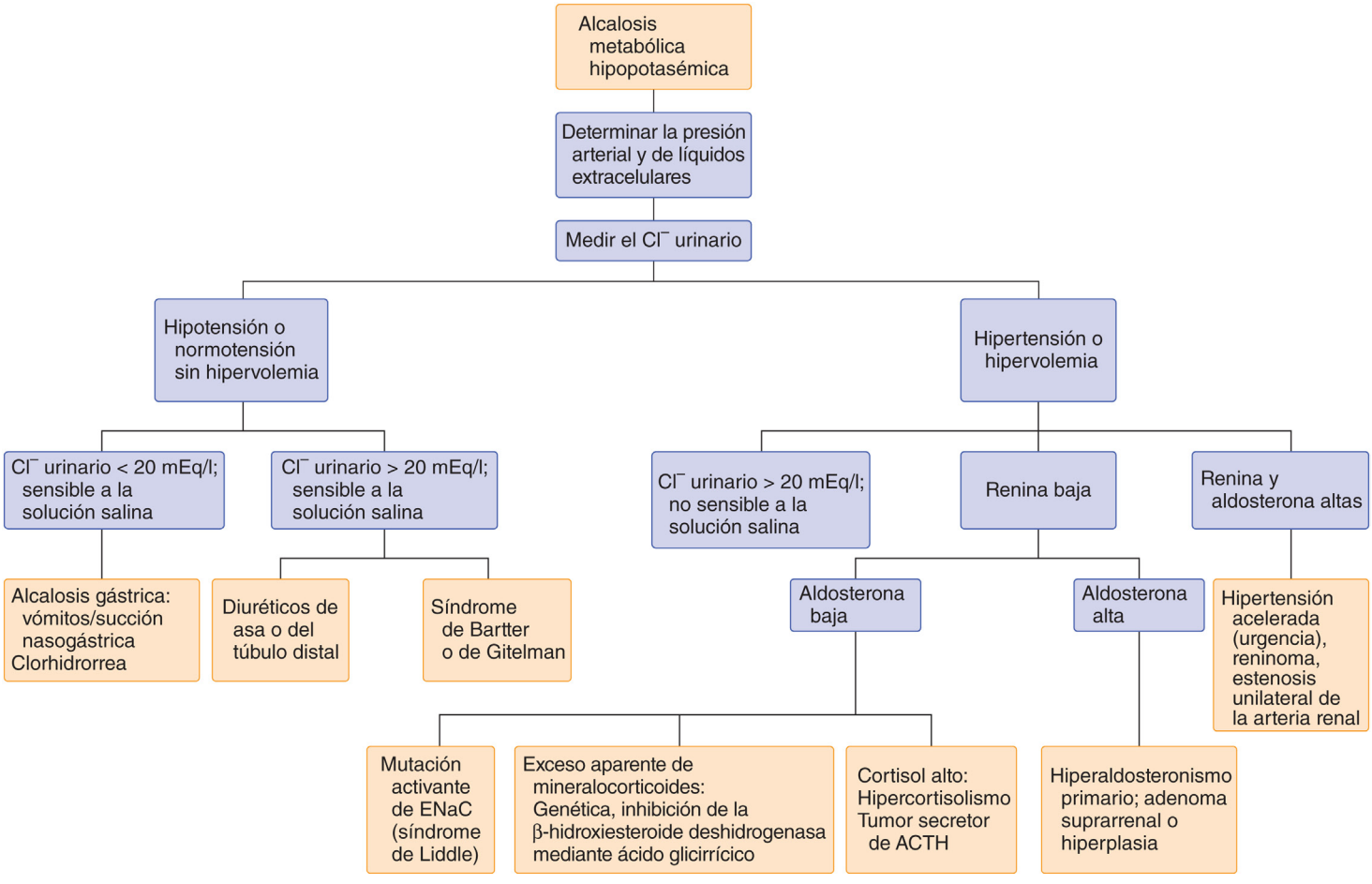

FIGURA 104-3. Evaluación del paciente con alcalosis metabólica hipopotasémica. ACTH, hormona adrenocorticótropa; Cl^-, cloruro; ENaC, canal de sodio epitelial.

tiacidas. La detección del fármaco se documenta mediante una prueba de análisis de diurético. Si la prueba es negativa, se deben considerar los síndromes de Bartter o Gitelman (cap. 113). El síndrome de Bartter es menos frecuente, generalmente más grave y aparece en pacientes jóvenes. La presencia de hipercalciuria es sugestiva de síndrome de Bartter, mientras que la hipocalciuria y la hipomagnesemia sugieren síndrome de Gitelman.

Las causas específicas de alcalosis renal con expansión de volumen e hipertensión pueden clasificarse de acuerdo a los niveles de renina y aldosterona. El aumento primario de la renina con elevación secundaria de la aldosterona aparece en pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal (cap. 110), tumores renales secretores de renina (cap. 64) y en casos de hipertensión maligna (cap. 64). Una renina baja y una aldosterona elevada son características del hiperaldosteronismo primario del adenoma o la hiperplasia suprarrenal (cap. 208). En el hipercortisolismo y en los tumores secretores de hormona adrenocorticótropa (cap. 208) existen niveles elevados de cortisol con expansión de volumen. La inhibición de la enzima intracelular 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 también producirá niveles bajos de renina, aldosterona y alcalosis hipopotasémica. Este bloqueo enzimático puede deberse a mutaciones genéticas (síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides) o al consumo excesivo de ácido glicírrico, presente en el regaliz y en bebidas que contienen anís. Otra causa de hipertensión con alcalosis hipopotasémica, pero con niveles bajos de renina y aldosterona es el síndrome de Liddle (cap. 113), debido a una mutación del canal de sodio en el túbulo colector cortical (ENaC) que produce una mayor reabsorción de Na^+.

La alcalosis metabólica puede aparecer también sin expansión de volumen cuando un anión no reabsorbible se encuentra en la luz del túbulo colector cortical. Los nitratos, sulfatos y determinados antibióticos como la nafcilina, la carbenicilina y la ticarcilina producen una secreción de K^+ y H^+ y reabsorción de Na^+. La administración tópica de nitrato en los quemados puede producir alcalosis.

TRATAMIENTO

En pacientes sensibles al cloro con depleción de volumen y de cloruro y, muy probablemente, también de potasio (v. tabla 104-2), el tratamiento se dirige a mejorar los factores que están manteniendo la alcalosis. Si se suministra solución salina y cloruro de potasio, se incrementará la bicarbonaturia y se corregirá la alcalosis metabólica.[22] En pacientes con alcalosis leve o moderada resulta eficaz liberalizar la ingesta de NaCl y administrar cloruro de potasio (20-80 mEq al día con dosis divididas) para aumentar la secreción renal de HCO_3^-. El déficit de K^+, aunque difícil de estimar a partir del $[K^+]$ plasmático, será probablemente al menos de 100 mEq por cada 1 mEq/l de descenso del $[K^+]$ en plasma. Salvo que los déficits de potasio se repongan simultáneamente a la expansión del volumen extracelular, la combinación de un aumento en la tasa de filtración de bicarbonato y un incremento persistente de la reabsorción tubular proximal de bicarbonato inducida por la hipopotasemia puede empeorar gravemente la hipopotasemia a medida que se desarrolle una bicarbonaturia y permanezcan los efectos residuales de la aldosterona. La resolución completa de la alcalosis no tendrá lugar hasta que se restaure el volumen y se normalice el K^+.

En un paciente con insuficiencia renal y vómitos, la elevación en $[HCO_3^-]$ puede ser más grave debido a una filtración renal insuficiente de HCO_3^- y puede requerir la administración de HCl o la diálisis. Si la situación derivada, por ejemplo, de una expansión de volumen con descenso del volumen eficaz hace poco prudente la administración de NaCl, los diuréticos ahorradores de potasio (cap. 102) pueden ayudar a corregir la alcalosis sin aumentar el edema o la pérdida de potasio. En ausencia de insuficiencia renal, la acetazolamida intravenosa (250-500 mg cada 8 h) puede ser eficaz, aunque podría aumentar de manera muy importante las pérdidas renales de K^+. En pacientes que presentan edema e insuficiencia renal es posible que el tratamiento con acetazolamida no tenga éxito, ante lo cual tal vez se necesite una administración prudente de soluciones diluidas de HCl (HCl 0,1 N). La cantidad de H^+, en miliequivalentes, se calcula como el producto del cambio deseado en la concentración sérica de HCO_3^- (mEq/l) por 0,5 veces el peso corporal en kilogramos. Es probable que este cálculo sobrestime la cantidad de ácido necesaria para la corrección, así que no se debe administrar más de un tercio de la cantidad antes de recalcular con el fin de evitar la acidosis metabólica. No debería marcarse como objetivo la corrección completa de HCO_3^-.

Entre los pacientes resistentes al cloro (v. tabla 104-2) se incluyen los que presentan un exceso de mineralocorticoides. En ellos la alcalosis metabólica puede disminuir al reemplazar el potasio o al bloquear la reabsorción de Na^+ con antagonistas de aldosterona, como la espironolactona, comenzando con 25 mg por vía oral, o amilorida, con 5 mg de inicio. La indometacina (75 mg al día) sirve para tratar con eficacia el síndrome de Bartter (cap. 113) interfiriendo en la prostaglandina E_2 al permitir una mayor reabsorción de NaCl en la porción gruesa ascendente del asa. Los síndromes de Gitelman y Bartter responden muy bien al tratamiento con combinación de cloruro de potasio (40-160 mEq al día según la gravedad de la hipopotasemia), un diurético ahorrador de potasio (p. ej., espironolactona, 100-300 mg al día, o eplerenona, 150 mg al día) y magnesio si fuera necesario.

ACIDOSIS RESPIRATORIA

La acidosis respiratoria se caracteriza por una elevación primaria en la PCO_2 como reflejo de un pH arterial descendido con elevaciones variables en la concentración de HCO_3^-. Generalmente se produce por un descenso en la ventilación alveolar debida a enfermedad pulmonar (cap. 90), agotamiento de la musculatura respiratoria, anomalías musculoesqueléticas de la pared torácica y alteraciones en el control de la ventilación (cap. 74).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos clínicos en la acidosis respiratoria se relacionan con el grado y duración de la misma y si se asocian o no a hipoxemia. Un aumento brusco en la PCO_2 puede provocar confusión, ansiedad, psicosis, asterixis, convulsiones y mioclonías, con depresión progresiva del nivel de conciencia y coma con una PCO_2 arterial mayor de 60 mmHg (narcosis por CO_2). La hipercapnia, que provoca un aumento del volumen y del flujo sanguíneo cerebral, ocasiona signos y síntomas de hipertensión intracraneal, incluyendo cefalea y papiledema. Otras manifestaciones de la acidosis respiratoria aguda son aquellas que se producen por la liberación de catecolaminas, como rubor cutáneo, diaforesis y mayor contractilidad miocárdica con incremento del volumen de eyección. Entre los síntomas de la hipercapnia crónica destacan astenia, letargo y confusión, además de los hallazgos que aparecen en la hipercapnia aguda.

El curso lento de algunas de estas enfermedades permite al riñón compensar de una manera adecuada aumentando la excreción de iones hidrógeno en forma de amonio, así como generando y reabsorbiendo bicarbonato para restaurar el pH hasta valores normales. Este proceso de compensación es máximo a partir de los 3-5 días de inicio de la acidosis respiratoria. A menudo, la acidosis respiratoria crónica se acompaña de hipoxemia, hipercapnia con la consiguiente retención crónica de $NaHCO_3$ y edemas (cardiopatía pulmonar).

DIAGNÓSTICO

Causas potenciales de acidosis respiratoria son fármacos de acción central, ictus e infecciones; enfermedades que cursan con obstrucción de la vía respiratoria, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 76) y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 90); alteración en la ventilación (cap. 74), y enfermedades neuromusculares como miastenia *gravis* (cap. 390) y distrofias musculares (cap. 389).

TRATAMIENTO

El tratamiento tanto de la acidosis respiratoria aguda como de la crónica debe ir dirigido fundamentalmente a corregir la enfermedad subyacente y asegurar una ventilación adecuada. En la acidosis respiratoria aguda hay que utilizar inmediatamente medidas para mejorar la acidemia y la hipoxemia, incluyendo, si es necesario, tanto la intubación como la ventilación mecánica asistida (cap. 91). Los pacientes con coma mixedematoso requieren tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea (cap. 207).

En pacientes con acidosis respiratoria crónica compensada, la corrección de la hipercapnia de forma inmediata y completa produce en ocasiones una alcalosis metabólica posthipercápnica. Los pacientes con hipercapnia e hipoxemia crónicas deben recibir el oxígeno necesario a pesar de que aumente su PCO_2. Esta elevación no se debe necesariamente a la pérdida del estímulo que supone la hipoxia para la ventilación, sino que puede deberse a la liberación de CO_2 de la hemoglobina en presencia de oxígeno, o a que la vasodilatación arteriolar inducida por el oxígeno aumenta la perfusión a alvéolos mal ventilados. Los pacientes que se están recuperando de una acidosis respiratoria crónica reagudizada precisan un estrecho seguimiento con el fin de corregir la hipopotasemia, la hipocloremia y la hipovolemia si estuvieran presentes, para permitir que haya una adecuada excreción renal de bicarbonato.

El tratamiento con bicarbonato no está indicado para la acidosis respiratoria a menos que el pH sea inferior a 7,0 y que el paciente vaya a ser intubado.[23] El tratamiento con bicarbonato no desempeña ningún papel en pacientes con insuficiencia renal (cap. 116), en quienes no existe la posibilidad de una adecuada excreción de ácidos compensatoria.

ALCALOSIS RESPIRATORIA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

En la alcalosis respiratoria, un descenso inicial de la PCO_2 se refleja en un aumento del pH arterial y reducciones variables de la concentración del bicarbonato en plasma. La causa más frecuente es la hiperventilación alveolar, no una menor producción de CO_2.

La hipocapnia aguda provoca una elevación inicial del pH del LCR y del medio intracelular a nivel cerebral. El aumento en el pH intracelular estimula la glucólisis, la vasoconstricción, la hipoxia y una mayor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, con lo que contrarresta la alcalosis metabólica al producir ácido láctico. Sin embargo, esta elevación del ácido láctico rápidamente se compensa debido a que la respuesta renal a la disminución de la reabsorción de bicarbonato reducirá el bicarbonato en sangre. La combinación del aumento de la demanda de oxígeno y una disminución en su liberación contribuyen a los efectos adversos que se producen en la alcalosis hipocápnica.

El flujo sanguíneo cerebral disminuye significativamente por la hipocapnia, que es un potente vasoconstrictor. En una acidosis respiratoria, el SNC se afecta inmediatamente debido a la permeabilidad de la barrera hematoencefálica para el CO_2. Además, como sucede en la acidosis respiratoria, el LCR y el pH intracelular muestran una respuesta inicial que se iguala al incremento del pH sistémico.

La compensación renal para la hipocapnia mantenida es completa a las 36-72 h. El mecanismo se apoya fundamentalmente en la reducción neta de la excreción renal de hidrogeniones, que en gran parte se lleva a cabo descendiendo la excreción de amonio y de acidez titulable. También disminuye el umbral de excreción de bicarbonato, y aparece bicarbonaturia. Como resultado, los niveles de bicarbonato disminuyen, y el pH arterial vuelve a la normalidad.

La exposición aguda a grandes altitudes (cap. 82) provoca hiperventilación inducida por la hipoxia. Su compensación requiere varios días y se caracteriza por un incremento progresivo de la hiperventilación, una disminución progresiva de la PCO_2 y una recuperación de la PO_2. El efecto del estímulo hipóxico sobre la ventilación es modulado inicialmente por los efectos de la alcalosis, tanto periféricos como centrales. Sin embargo, al disminuir el HCO_3^- en el LCR, disminuye la inhibición del estímulo central de la ventilación. Una vez alcanzado un estado de equilibrio, el estímulo de la ventilación depende de los efectos de la hipoxemia y la alcalemia sobre los quimiorreceptores periféricos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la alcalosis respiratoria van a depender del grado y la duración de la afección que la desencadenó, pero fundamentalmente son las de la enfermedad subyacente. La hipocapnia crónica no parece asociarse con síntomas clínicos relevantes.

Los síntomas de la hipocapnia aguda con una PCO_2 inferior a 30 mmHg se atribuyen fundamentalmente a la alcalemia, e incluyen mareo, parestesias en extremidades y peribucales, confusión, asterixis, hipotensión, convulsiones y coma. La sensación de ahogo y el dolor torácico que frecuentemente aparecen con la hiperventilación debido a dolor o por ansiedad no parecen estar relacionados con la hipocapnia en sí.

DIAGNÓSTICO

La hiperventilación alveolar que provoca alcalosis respiratoria se ve con la hipoxemia de la enfermedad pulmonar (cap. 71), la insuficiencia cardíaca (cap. 45), en grandes alturas (cap. 82) o con la anemia. La ventilación mecánica (cap. 91) es también una causa frecuente de alcalosis respiratoria. En raras ocasiones, los pacientes presentan síndrome de hiperventilación crónica sin ninguna enfermedad subyacente detectable.[24]

Otras destacables son también la estimulación primaria del quimiorreceptor central, como sucede en la sepsis (cap. 94), la cirrosis hepática (cap. 139), la intoxicación por salicilatos (caps. 70 y 96), en la corrección de la acidosis metabólica, la hipertermia (cap. 95) y el embarazo, además de la hiperventilación cortical por ansiedad o dolor. En estos casos, las señales centrales son más importantes que los quimiorreceptores periféricos hasta que el estímulo inicial desaparece.

Las enfermedades neurológicas más importantes que pueden estimular la hiperventilación alveolar son el ictus, infecciones, traumatismos o neoplasias. Pueden darse dos patrones respiratorios: hiperventilación central y respiración de Cheyne-Stokes (cap. 74). El primero se asocia a lesiones a nivel pontino-mesencefálico, es regular, pero con aumento de frecuencia y de volumen corriente. El segundo se caracteriza por períodos de hiperventilación alternando con apnea, y aparece en pacientes con lesiones corticales bilaterales o pontinas superiores y en pacientes con insuficiencia cardíaca.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la alcalosis respiratoria debe ir dirigido a tratar la causa subyacente que provoca la alteración. El síndrome de hiperventilación es un diagnóstico de exclusión, pero pacientes que tienen síntomas como tetania y síncope, y que no tienen otras causas más graves de hiperventilación pueden ser tratados mediante mascarilla con reservorio. Puede aparecer hipofosfatemia, que en la mayoría de los casos mejora con el tratamiento de la alcalosis. Los pacientes con alcalosis respiratoria secundaria al mal de las alturas pueden pretratarse con acetazolamida para inducir acidosis metabólica (cap. 82); así se previene una elevación excesiva en el pH, aunque deben adoptarse precauciones para garantizar una ingesta adecuada de K^+ que impida la hipopotasemia.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Jaber S, Paugam C, Futier E, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392:31-40.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Seifter JL. Body fluid compartments, cell membrane ion transport, electrolyte concentrations, and acid-base balance. *Semin Nephrol*. 2019;39:368-79.
2. Freeman SA, Grinstein S, Orlowski J. Determinants, maintenance, and function of organellar pH. *Physiol Rev*. 2023;103:515-606.
3. Berend K. Diagnostic use of base excess in acid-base disorders. *N Engl J Med*. 2018;378:1419-28.
4. Achanti A, Szerlip HM. Acid-base disorders in the critically ill patient. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023;18:102-12.
5. Solhjou Z, McGrath M. Metabolic acidosis. *NephSAP*. 2022;20:130-43.
6. Fenves AZ, Emmett M. Approach to patients with high anion gap metabolic acidosis: core curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*. 2021;78:590-600.
7. Adamczak M, Surma S. Metabolic acidosis in patients with CKD: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Kidney Dis (Basel)*. 2021;7:452-67.
8. Goraya N, Wesson DE. Clinical evidence that treatment of metabolic acidosis slows the progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28:267-77.
9. Kamel KS, Oh MS, Halperin ML. L-lactic acidosis: pathophysiology, classification, and causes; emphasis on biochemical and metabolic basis. *Kidney Int*. 2020;97:75-88.
10. Gattinoni L, Vasques F, Camporota L, et al. Understanding lactatemia in human sepsis. Potential impact for early management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:582-9.
11. Calimag APP, Chlebek S, Lerma EV, et al. Diabetic ketoacidosis. *Dis Mon*. 2022;101418.
12. Palmer BF, Clegg DJ. Salicylate toxicity. *N Engl J Med*. 2020;382:2544-55.
13. Long B, Lentz S, Gottlieb M. Alcoholic ketoacidosis: etiologies, evaluation, and management. *J Emerg Med*. 2021;61:658-65.
14. Judge BS. Metabolic acidosis: differentiating the causes in the poisoned patient. *Emerg Med Clin North Am*. 2022;40:251-64.
15. Kashoor I, Batlle D. Proximal renal tubular acidosis with and without Fanconi syndrome. *Kidney Res Clin Pract*. 2019;38:267-81.
16. Giglio S, Montini G, Trepiccione F, et al. Distal renal tubular acidosis: a systematic approach from diagnosis to treatment. *J Nephrol*. 2021;34:2073-83.
17. Mohebbi N, Wagner CA. Pathophysiology, diagnosis and treatment of inherited distal renal tubular acidosis. *J Nephrol*. 2018;31:511-22.
18. Trepiccione F, Walsh SB, Ariceta G, et al. Distal renal tubular acidosis: ERKNet/ESPN clinical practice points. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36:1585-96.
19. Alexander RT, Bitzan M. Renal tubular acidosis. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66:135-57.
20. Palmer BF, Kelepouris E, Clegg DJ. Renal tubular acidosis and management strategies: a narrative review. *Adv Ther*. 2021;38:949-68.
21. Krishnan N, Alpern R. Metabolic alkalosis. *NephSAP*. 2022;20:145-59.
22. Do C, Vasquez PC, Soleimani M. Metabolic alkalosis pathogenesis, diagnosis, and treatment: core curriculum 2022. *Am J Kidney Dis*. 2022;80:536-51.
23. Chand R, Swenson ER, Goldfarb DS. Sodium bicarbonate therapy for acute respiratory acidosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2021;30:223-30.
24. Tiotiu A, Ioan I, Poussel M, et al. Comparative analysis between available challenge tests in the hyperventilation syndrome. *Respir Med*. 2021;179:106329.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

105 TRASTORNOS DEL MAGNESIO Y EL FÓSFORO

ALAN S. L. YU

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

METABOLISMO DEL MAGNESIO

El magnesio es un importante componente mineral del esqueleto óseo e interviene como cofactor de muchas enzimas metabólicas, y en la regulación de los canales iónicos y de los transportadores en tejidos excitables.[1]

METABOLISMO NORMAL DEL MAGNESIO

La mayor parte del magnesio del organismo se encuentra en el hueso o a nivel intracelular, y solo el 1% se distribuye en el líquido extracelular. La concentración sérica normal es de 1,8 a 2,3 mg/dl (1,5-1,9 mEq/l). El aporte medio diario a través de la ingesta es de 300 mg, y se encuentra sobre todo en verduras, frutos secos, cereales de grano entero, leche y marisco. Se absorbe fundamentalmente en el yeyuno y el íleon. En el riñón, del 70 al 80% del magnesio se filtra por el glomérulo, y es reabsorbido en gran parte a lo largo del túbulo, sobre todo en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle. En situaciones de déficit o exceso de magnesio, la reabsorción tubular renal está rigurosamente controlada para que la excreción de magnesio se ajuste en función de las necesidades.[2]

DÉFICIT DE MAGNESIO

BIOPATOLOGÍA

El déficit de magnesio generalmente se detecta cuando la hipomagnesemia llega a ser evidente. Sin embargo, debido a que se almacena fundamentalmente a nivel intracelular, puede aparecer una depleción significativa del mismo antes de que se detecten alteraciones en sus niveles.

El déficit de magnesio puede deberse a deficiencia nutricional, malabsorción intestinal, redistribución al hueso o pérdidas cutáneas, gastrointestinales o renales (tabla 105-1). La ingesta recomendada diaria de magnesio es de 420 mg en hombres y 320 mg en mujeres. Aproximadamente el 25% de los alcohólicos tienen hipomagnesemia crónica debido a la combinación de una ingesta nutricional deficitaria junto con un aumento de pérdidas a través del riñón. Puede haber deficiencia de magnesio en situaciones de malnutrición proteico-calórica, aunque no es poco frecuente, y puede observarse hipomagnesemia aguda cuando se reinicia una alimentación adecuada, debido a una rápida captación de magnesio por las células. La malabsorción de grasas que se produce en la enfermedad celíaca, en la enfermedad de Crohn y en la resección de intestino delgado produce déficit de magnesio, debido a que los ácidos grasos libres se acumulan en la luz intestinal, donde se combinan con el magnesio para formar jabones insolubles. Los inhibidores de la bomba de protones también causan hipomagnesemia al inhibir su absorción intestinal, principalmente en pacientes que utilizan diuréticos simultáneamente.[3] Las secreciones del tubo digestivo más distales son ricas en magnesio, así que la diarrea del colon es una causa frecuente de hipomagnesemia. El sudor contiene una cantidad significativa de magnesio, y en los corredores de maratón o tras un ejercicio intenso y prolongado puede aparecer hipomagnesemia transitoria. También se pierde magnesio a través de las quemaduras cutáneas y el 40% de los pacientes con quemaduras graves están hipomagnesémicos (cap. 97).

TABLA 105-1 CAUSAS DE DEFICIENCIA DE MAGNESIO

Déficit nutricional
Alcoholismo*
Desnutrición
Síndrome de realimentación *(refeeding)*
Malabsorción intestinal*
Inhibidores de la bomba de protones
Pérdidas gastrointestinales
Diarrea colónica*
Fístula intestinal
Consumo excesivo de laxantes
Pérdidas cutáneas
Quemaduras*
Sudoración por ejercicio
Redistribución al hueso
Síndrome del hueso hambriento
Pérdidas renales
Poliuria (se incluye la diabetes mellitus)*
Expansión de volumen
Hiperaldosteronismo
Síndromes de Bartter y Gitelman
Hipercalcemia
Diuréticos tiacídicos y de asa*
Nefrotoxinas (cisplatino, anfotericina, aminoglucósidos, pentamidina, foscarnet, ciclosporina, tacrolimús)*
Anticuerpos monoclonales frente al factor de crecimiento epidérmico (cetuximab, panitumumab)*

*Causas más frecuentes.

En pacientes con hiperparatiroidismo grave (cap. 227) y con alto recambio óseo, la captación continua de minerales por parte del hueso tras la realización de paratiroidectomía ocasiona hipocalcemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia transitorias. Puede haber pérdidas renales de magnesio en la fase de recuperación de la necrosis tubular aguda o de la obstrucción del tracto urinario. La hipomagnesemia en frecuente en la diabetes mellitus (cap. 210), probablemente por una combinación de una escasa absorción intestinal causada por diuresis osmótica y una reabsorción tubular renal disminuida. La inhibición de la reabsorción de sodio en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle por diuréticos de asa y a nivel del túbulo distal por diuréticos tiacídicos provoca una inhibición de la reabsorción tubular de magnesio con la consiguiente pérdida renal del mismo. Las toxinas tubulares que son causa frecuente de pérdida renal de este mineral son el cisplatino, el carboplatino, la anfotericina B y los aminoglucósidos, que a menudo se asocian con hipopotasemia y en menor medida con acidosis tubular renal, además de los inhibidores de la calcineurina, como la ciclosporina y el tacrolimús, que también pueden causar hiperpotasemia. Los anticuerpos dirigidos frente al receptor del factor de crecimiento epidérmico, como cetuximab y panitumumab, que se emplean para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, reducen los canales de magnesio del túbulo distal y causan hipomagnesemia grave aislada.

La hipomagnesemia congénita generalmente se produce por pérdidas renales de magnesio y se subdivide en tres entidades fundamentales, dependiendo de la coexistencia con otras alteraciones hidroelectrolíticas: síndromes de Bartter y Gitelman, que se asocian con pérdida renal de sal y alcalosis metabólica hipopotasémica; hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis, e hipomagnesemia aislada, generalmente acompañada de hipocalcemia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Generalmente, la hipomagnesemia leve y moderada es asintomática. Los síntomas más frecuentes, entre los que destacan parestesias, tetania y convulsiones, son consecuencia del aumento de la excitabilidad neuronal. Estos síntomas pueden acompañarse con el signo de Chvostek (contracciones de los músculos de la mejilla cuando se percute levemente el nervio facial por delante del oído) o con el signo de Trousseau (se produce espasmo del carpo al comprimir el brazo con un torniquete o manguito de presión sanguínea). Las alteraciones cardíacas varían desde cambios electrocardiográficos leves (cambios inespecíficos en la onda T, ondas U, alargamiento del QT, alternancia de la repolarización) a arritmias graves, como taquicardia ventricular, *torsades de pointes* y fibrilación ventricular (cap. 53).

Es muy frecuente la asociación con hipopotasemia por dos razones: algunas de las causas de hipomagnesemia son también causa de pérdida de potasio y la hipomagnesemia por sí misma provoca pérdida renal de potasio. La hipomagnesemia grave también afecta a la secreción de la hormona paratiroidea e induce resistencia tisular a sus acciones, produciendo hipocalcemia.

DIAGNÓSTICO

La causa de la deficiencia de magnesio es a menudo obvia si revisamos la historia del paciente. En los casos en los que sea difícil su diagnóstico debe recogerse una muestra de orina aleatoria para determinar la fracción de excreción de magnesio (FE_{Mg}).

$$FE_{Mg} = \frac{\text{magnesio urinario} \times \text{creatinina sérica}}{0{,}7 \times \text{magnesio sérico} \times \text{creatinina urinaria}}$$

Si existen pérdidas extrarrenales (generalmente por diarrea, malabsorción o abuso de laxantes), la FE_{Mg} se encuentra disminuida ($< 4\%$). Un nivel alto de FE_{Mg} es indicativo de pérdida renal, a menudo secundaria a empleo subrepticio de diuréticos o a alguno de los trastornos familiares que cursan con pérdida de magnesio.

TRATAMIENTO

No está claro si ha de tratarse la hipomagnesemia leve y asintomática. Se recomienda reponer los depósitos de magnesio cuando los pacientes se encuentren sintomáticos, tengan alteraciones cardíacas subyacentes o convulsiones, en los casos en los que la hipomagnesemia coexista con hipocalcemia o hipopotasemia graves o ante una hipomagnesemia grave (< 1,4 mg/dl). En casos leves y en pacientes ambulatorios pueden emplearse las sales de magnesio por vía oral, como el óxido de magnesio (250-500 mg cuatro veces al día), pero con frecuencia producen diarrea, especialmente en dosis elevadas. Para el paciente

hospitalizado se utiliza el sulfato de magnesio por vía intravenosa (de 1 a 2 g cada 6 h). Debido a que la redistribución de este mineral desde los compartimentos extracelulares a los intracelulares es relativamente lenta, la concentración de magnesio sérico puede normalizarse antes de que los depósitos del organismo se repongan. Por tanto, se recomienda continuar administrándolo por vía intravenosa durante 1 o 2 días más después de conseguir la normomagnesemia. En los pacientes con función renal normal, cualquier exceso de magnesio se excreta por el riñón. Los efectos adversos de la administración intravenosa de magnesio son debidos fundamentalmente a hipermagnesemia transitoria, como rubor, hipotensión y parálisis flácida. La amilorida (10-20 mg por vía oral una vez al día) anula la pérdida renal de magnesio en algunos pacientes.

PRONÓSTICO

Los pacientes hospitalizados con hipomagnesemia tienen una mayor mortalidad a 1 año, presumiblemente porque es un marcador de una enfermedad más grave.[4] Los niveles bajos de magnesio sérico (< 1,7 mg/dl) también se asocian a un aumento aproximado del 35% de la mortalidad por todas las causas en la población general.[5] En los pacientes con déficit de magnesio por causa autolimitada es fácil conseguir una reposición de los depósitos. Sin embargo, en pacientes con pérdidas crónicas, como en el síndrome de Gitelman (cap. 113), resulta difícil en ocasiones mantener unos niveles adecuados solo con tratamiento por vía oral. Afortunadamente, estos individuos tienden a adaptarse a su hipomagnesemia crónica y la toleran bastante bien.

HIPERMAGNESEMIA

La hipermagnesemia transitoria aparece en pacientes a los que se les administra una dosis alta de magnesio por vía intravenosa, como ocurre en el caso de la preeclampsia. También está descrita en individuos que han consumido altas dosis de antiácidos o laxantes que contienen este mineral, especialmente en situaciones en las cuales la absorción intestinal está incrementada, como en la enfermedad inflamatoria intestinal y en la obstrucción intestinal. Sin embargo, el riñón tiene una gran capacidad para excretar el exceso de magnesio. Así, la hipermagnesemia crónica se observa casi exclusivamente en pacientes que tienen una filtración glomerular reducida, como en la enfermedad renal crónica (cap. 116), y que además toman cantidades excesivas de magnesio en forma de antiácidos, laxantes o enemas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La toxicidad por magnesio es una situación grave y potencialmente mortal. La hipermagnesemia leve (nivel de magnesio sérico > 4 a 6 mg/dl) produce hipotensión, náuseas, vómitos, rubor facial, retención de orina e íleo. Por encima de 8 a 12 mg/dl aparecen parálisis muscular esquelética flácida e hiporreflexia, además de bradiarritmias, depresión respiratoria, coma o parada cardíaca. En algunas ocasiones se ve un hiato aniónico sérico bajo o incluso negativo.

TRATAMIENTO

La hipermagnesemia leve en un paciente con una función renal aceptable generalmente no se trata debido a que el aclaramiento renal del magnesio es rápido y la semivida sérica normal del mismo es aproximadamente de 1 día. En situaciones de toxicidad grave, los efectos pueden antagonizarse temporalmente con la administración de sales de calcio por vía intravenosa (de 5 a 10 ml de cloruro cálcico al 10%). La excreción renal de magnesio puede incrementarse administrando furosemida (20-40 mg cada 4 h) junto con suero fisiológico (NaCl al 0,9% a 150 ml/h, ajustado para reponer las pérdidas urinarias). En pacientes con insuficiencia renal avanzada, el método más eficaz para eliminarlo es a través de la hemodiálisis.

PRONÓSTICO

La hipermagnesemia grave es potencialmente mortal. Los grados menores de hipermagnesemia suelen responder bien al tratamiento, pero la hipermagnesemia en el momento del ingreso hospitalario se asocia a una mayor mortalidad a 1 año.[6]

METABOLISMO DEL FÓSFORO

El fósforo tiene varias acciones fundamentales. Es uno de los principales componentes del mineral óseo, de los fosfolípidos de las membranas celulares y de los ácidos nucleicos. Forma enlaces de fosfato de alta energía en compuestos como el trifosfato de adenosina (ATP), se une a proteínas tras la traducción de las mismas como señal intracelular y es uno de los principales amortiguadores del pH en suero y orina.

METABOLISMO NORMAL DEL FÓSFORO

Del total del fósforo que se encuentra en el organismo, el 85% está en el hueso, el 14% en los compartimentos intracelulares y solo el 1% en el líquido extracelular. La concentración normal de fósforo en plasma es de 3 a 4,5 mg/dl (1-1,5 mM). La ingesta diaria es de 800 a 1.500 mg. Se encuentra en muchos alimentos, como los lácteos y derivados, la carne y los cereales, y se absorbe en el intestino delgado. El riñón excreta el exceso de fósforo, y este es el principal mecanismo a través del cual el organismo regula el fosfato extracelular. El 90% del fosfato sérico se filtra a través del glomérulo, y del 80 al 97% del filtrado se reabsorbe a lo largo de la nefrona, principalmente a nivel del túbulo contorneado proximal. La hormona paratiroidea y el factor de crecimiento de fibroblastos 23 aumentan la excreción renal de fosfato al inhibir el cotransportador sodio-fosfato en el túbulo proximal, mientras que la vitamina D aumenta la absorción intestinal de fosfato.

HIPOFOSFATEMIA

BIOPATOLOGÍA

La hipofosfatemia puede estar causada por una ingesta disminuida, una absorción intestinal alterada, una redistribución hacia las células o el hueso, o pérdidas renales (tabla 105-2 y fig. 105-1). El fosfato se agota con frecuencia en el trastorno por consumo de alcohol (cap. 364) debido a la ingesta de una dieta rica en hidratos de carbono y pobre en fosfato, así como a la pérdida renal de fosfato. Los antiácidos que contienen cationes divalentes se unen al fosfato en la luz intestinal para formar sales insolubles, lo que impide su absorción. El déficit de vitamina D conlleva un descenso en la absorción de fosfato a nivel intestinal, produciendo hipofosfatemia. La alcalosis respiratoria aguda (pero no la metabólica) (cap. 104), incluida la debida a la intoxicación por salicilatos, puede provocar una hipofosfatemia transitoria. En esta alteración aumenta el pH intracelular, estimulando de ese modo la glucólisis, que reduce las reservas intracelulares de fosfato inorgánico, lo que provoca un desplazamiento del fosfato al interior de las células.

La insulina también es un potente estímulo para la entrada del fosfato en las células. Los pacientes con cetoacidosis diabética (cap. 210) presentan a menudo hiperfosfatemia por el desplazamiento del fosfato fuera de las células por la falta de insulina, a pesar de que el fosfato corporal total esté en realidad disminuido como resultado de las pérdidas urinarias. El tratamiento con insulina puede desenmascarar una hipofosfatemia grave. De igual forma, en los pacientes desnutridos (cap. 197), que pueden tener los depósitos de fosfato deplecionados, si se hace una realimentación intensiva con sueros ricos en hidratos de carbono por vía intravenosa, puede haber una estimulación de la liberación de insulina y, como consecuencia, hipofosfatemia aguda.[7] Los inhibidores de la tirosina cinasa, como el imatinib, el sorafenib y el nilotinib, que se emplean en el tratamiento de diversos tumores (caps. 164 y 170), pueden causar hipofosfatemia, que parece ser debida a la inhibición de la reabsorción ósea o a un síndrome de Fanconi parcial.

La pérdida renal de fosfato generalmente se debe a una alteración en su reabsorción en el túbulo proximal. En el hiperparatiroidismo primario (cap. 227), la hipercalcemia se asocia típicamente con hipofosfatemia. El síndrome de Fanconi es una alteración generalizada del funcionamiento del túbulo proximal caracterizada por hipofosfatemia que se asocia con glucosuria, aminoaciduria, hipopotasemia y acidosis tubular renal de tipo II; puede estar causado por una variedad de alteraciones metabólicas hereditarias, mieloma múltiple (cap. 173), intoxicación por metales pesados (cap. 20), tratamiento con hierro intravenoso (cap. 144)[8] y fármacos como la ifosfamida, el cidofovir y el

TABLA 105-2 CAUSAS DE HIPOFOSFATEMIA

Déficit nutricional
Malnutrición/malabsorción
Alcoholismo*
Alteración de la absorción intestinal
Antiácidos
Diarrea crónica*
Déficit de vitamina D*
Redistribución al interior celular
Alcalosis respiratoria*
Insulina*
Síndrome de realimentación *(refeeding)*
Quemaduras*
Redistribución al hueso
Síndrome del hueso hambriento
Inhibidores de la tirosina cinasa (imatinib, sorafenib, nilotinib)
Pérdidas renales
Hiperparatiroidismo*
Tubulopatías renales
Síndrome de Fanconi
Fármacos (pentamidina, foscarnet, acetazolamida, tolueno, sobredosis de paracetamol, hierro intravenoso)
Síndrome de exceso de fosfatoninas
Osteomalacia oncógena
Raquitismo hipofosfatémico familiar
Eliminación extracorpórea
Hemodiafiltración venovenosa continua

*Causas más frecuentes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

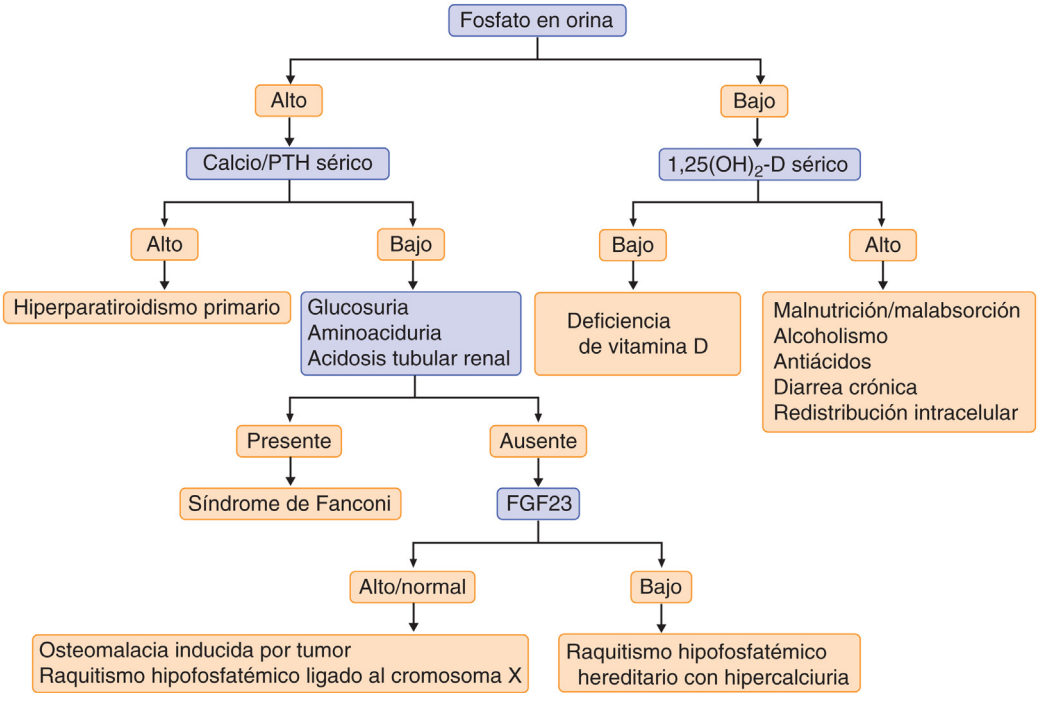

FIGURA 105-1. Enfoque diagnóstico de la hipofosfatemia crónica. $1,25(OH)_2$-D, 1,25-dihidroxivitamina D; FGF23, factor de crecimiento de fibroblastos 23; PTH, hormona paratiroidea.

tenofovir. Algunos diuréticos, especialmente los inhibidores de la anhidrasa carbónica, y algunos agentes antimicrobianos, como la pentamidina y el foscarnet, pueden causar fosfaturia.

La osteomalacia oncógena es un síndrome paraneoplásico (caps. 164 y 226) asociado principalmente a tumores mesenquimatosos que secretan una variedad de factores fosfatúricos, incluido el factor de crecimiento de fibroblastos 23, que se conocen colectivamente como fosfatoninas.[9] Un fenotipo similar se encuentra en el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, autosómico dominante y autosómico recesivo (cap. 226), que son trastornos hereditarios que se caracterizan por un aumento de los niveles o de la actividad del factor 23 de crecimiento de fibroblastos. El factor de crecimiento de fibroblastos 23 inhibe tanto la reabsorción tubular renal de fosfato como la 1α-hidroxilación del 25-hidroxicolecalciferol, lo que provoca hipofosfatemia, raquitismo u osteomalacia (cap. 226) y niveles séricos inadecuadamente bajos de 1,25-dihidroxicolecalciferol. Por último, los pacientes sometidos a tratamiento sustitutivo de la función renal mediante hemodiafiltración venovenosa continua (cap. 117) a menudo sufren depleción de fosfato y requieren reposición continua.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las complicaciones clínicas, que generalmente aparecen solo en los casos de hipofosfatemia grave (< 1 mg/dl), probablemente son debidas a la alteración en la composición de la membrana celular, la depleción de ATP (que especialmente afecta a tejidos con gran consumo energético, como el muscular cardíaco y el esquelético) y el descenso del 2,3-difosfoglicerato en los eritrocitos, con lo que se afecta el suministro de oxígeno a los tejidos. Las manifestaciones de la hipofosfatemia grave son encefalopatía, miocardiopatía dilatada, debilidad muscular generalizada que produce fracaso respiratorio, rabdomiólisis y hemólisis. La hipofosfatemia también afecta a la amoniogenia renal y disminuye la disponibilidad de tampones urinarios, alterando, por lo tanto, la excreción renal de ácidos y produciendo acidosis metabólica. La hipofosfatemia crónica aumenta la reabsorción ósea y causa osteomalacia.

DIAGNÓSTICO

La causa de hipofosfatemia suele ser evidente con la historia y el examen físico del paciente. Si esto no es suficiente, resulta útil medir tanto la excreción de fosfato en orina de 24 h como la fracción de excreción de fosfato (FE_{PO4}) en una muestra aislada de orina.

$$FE_{PO4} = \frac{\text{fosfato en orina} \times \text{creatinina sérica}}{\text{fosfato sérico} \times \text{creatinina en orina}}$$

En relación con la hipofosfatemia, la respuesta normal del riñón consiste en reducir la excreción de fosfato a menos de 100 mg/día o reducir la EF_{PO4} por debajo del 5%. Valores superiores sugieren la presencia de alguna de las causas de pérdida renal de fosfato.

TRATAMIENTO

Los pacientes con hipofosfatemia asintomática de leve a moderada, reservas corporales totales de fósforo normales y pérdidas continuas mínimas de fósforo (p. ej., hipofosfatemia causada por alcalosis respiratoria aguda) no requieren tratamiento. El fosfato debe reponerse en pacientes sintomáticos, en los que se sospeche que tienen depleción grave de los depósitos intracelulares (pacientes desnutridos o alcohólicos), cuando hay pérdidas renales o gastrointestinales continuas o en casos de hipofosfatemia grave (< 1 mg/dl).[10] La reposición por vía oral se realiza con sales de fosfato potásico o sódico (de 1 a 2 g/día) o con leche desnatada. En caso de hipofosfatemia grave se recomienda la administración de fósforo por vía intravenosa a dosis de 0,16 a 0,64 mmol/kg en 4-8 h, pero está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal o hipercalcemia. La hipofosfatemia se puede mejorar en los pacientes en hemodiafiltración venovenosa continua mediante el uso de dializados que contengan fosfato y soluciones de reposición. Las complicaciones del tratamiento con fosfato son hipocalcemia, calcificaciones metastásicas, hipotensión, insuficiencia renal aguda y arritmias, además de hipernatremia o hiperpotasemia acompañantes, dependiendo de la sal que se administre.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes con hipofosfatemia responden bien al tratamiento. Sin embargo, la hipofosfatemia es un marcador de la gravedad de la enfermedad en pacientes que requieren cuidados intensivos.[11]

HIPERFOSFATEMIA

BIOPATOLOGÍA

La seudohiperfosfatemia puede aparecer en muestras sanguíneas que se hemolizan o que son hiperglobulinémicas, como en el caso del mieloma múltiple (cap. 173). La hiperfosfatemia verdadera está causada por una ingesta excesiva de fosfato, un aumento de la absorción intestinal, la redistribución desde las reservas intracelulares o una excreción renal alterada (tabla 105-3 y fig. 105-2). Una reposición excesiva de fosfato también puede causar hiperfosfatemia. El fósforo contenido en laxantes y enemas en ocasiones se absorbe y produce hiperfosfatemia. La intoxicación por vitamina D o sus análogos incrementa la absorción intestinal tanto de calcio como de fósforo. Los trastornos acompañados de lisis celular masiva, como la rabdomiólisis (cap. 99) y el síndrome de lisis tumoral (cap. 164), liberan el fosfato intracelular al líquido extracelular, donde puede unirse al calcio y provocar hipocalcemia (cap. 227). Los pacientes con cetoacidosis diabética (cap. 210) suelen estar hiperfosfatémicos antes de iniciar el tratamiento, debido a la redistribución del mismo fuera de las células durante la situación de déficit de insulina. La disminución de la excreción de fosfato

TABLA 105-3 CAUSAS DE HIPERFOSFATEMIA

Ingesta de fosfato
Repleción de fosfato
Enemas y laxantes que contienen fosfato*
Aumento de la absorción intestinal
Toxicidad por vitamina D
Redistribución desde los depósitos intracelulares
Rabdomiólisis*
Síndrome de lisis tumoral
Cetoacidosis diabética
Descenso de la excreción renal
Insuficiencia renal*
Hipoparatiroidismo
Seudohipoparatiroidismo
Calcinosis tumoral familiar
Inhibidores del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (p. ej., erdafitinib, infigratinib, pemigatinib)

*Causas más frecuentes.

TRATAMIENTO

La hiperfosfatemia aguda en un paciente asintomático con función renal normal a menudo se resuelve espontáneamente cuando se excreta el exceso de fosfato. En pacientes sintomáticos y en los que tienen una función renal deteriorada, el fosfato puede eliminarse mediante depuración extracorpórea. Debido a que la movilización del fosfato desde los depósitos intracelulares es lenta, la hemodiafiltración venovenosa continua se considera más efectiva que la hemodiálisis intermitente. La hiperfosfatemia crónica (cap. 116) puede controlarse reduciendo al mínimo la ingesta dietética de fósforo y administrando quelantes orales de fosfato con las comidas. Las directrices actuales recomiendan minimizar el uso de sales de calcio en la enfermedad renal crónica (cap. 116), basándose en las pruebas de que los quelantes de fosfato no cálcicos, y especialmente el sevelamer (800 mg tres veces al día),[A1] pueden reducir la mortalidad por todas las causas en comparación con los captores cálcicos.[A2] El tenapanor (empezando con 5 mg dos veces al día y amentando progresivamente la dosis hasta 30 mg dos veces al día si es necesario), que es un inhibidor de la absorción paracelular de fósforo del intestino, puede reducir los niveles séricos de fosfato.[A3] El cinacalcet (comenzando con 30 mg diarios y aumentando la dosis hasta 180 mg diarios según sea necesario), que es un calcimimético utilizado en pacientes con enfermedad renal crónica para tratar el hiperparatiroidismo secundario, también reduce modestamente la concentración sérica de fosfato y puede considerarse en casos refractarios.

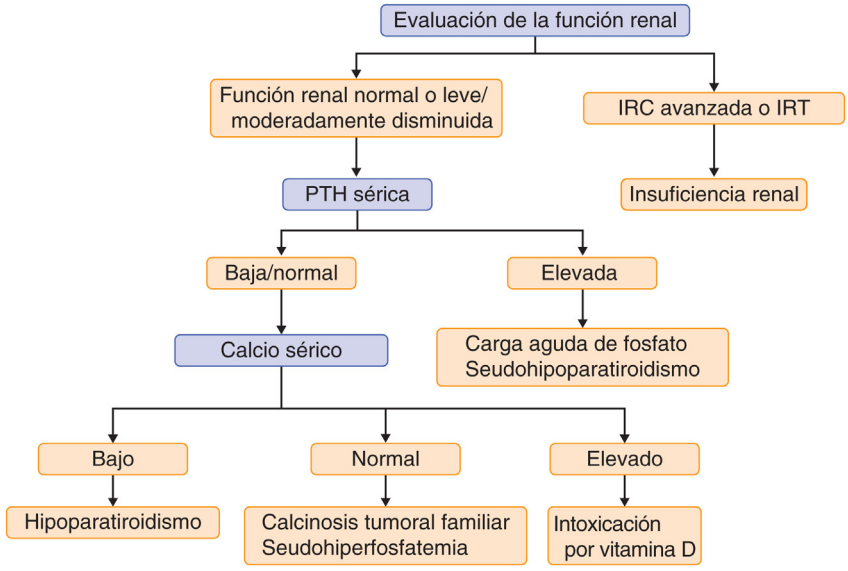

FIGURA 105-2. Abordaje diagnóstico de la hiperfosfatemia crónica; algoritmo diagnóstico basado en la hormona paratiroidea (PTH). IRC, insuficiencia renal crónica; IRT, insuficiencia renal terminal. (Reproducido a partir de Leaf DE, Wolf M. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis.* 2013;61:330-336.)

se debe con mayor frecuencia a una enfermedad renal aguda o crónica (cap. 116). Con una dieta normal, los niveles de fosfato sérico pueden mantenerse dentro de un rango normal hasta que la filtración glomerular desciende por debajo de los 25 ml/min. Sin embargo, situaciones incluso de insuficiencia renal leve pueden predisponer a la hiperfosfatemia si existe un consumo excesivo de sustancias que contienen fosfato, como, por ejemplo, los laxantes. La hormona paratiroidea estimula la excreción de fosfato en el túbulo proximal, por lo que el hipoparatiroidismo primario (cap. 227) se asocia a menudo con una hiperfosfatemia leve, así como con hipocalcemia.[12] Los fármacos oncológicos que inhiben los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (caps. 164 y 166) también pueden causar hiperfosfatemia al antagonizar el factor de crecimiento de fibroblastos 23.[13]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hiperfosfatemia aguda aumenta el riesgo de precipitación de fosfato cálcico con la consiguiente calcificación metastásica en los tejidos blandos, incluido el riñón, en el que puede provocar una lesión renal aguda (cap. 106).[14] Por ejemplo, la hiperfosfatemia aguda es un factor de riesgo independiente de lesión renal aguda en pacientes con rabdomiólisis (cap. 99).[15] La hipocalcemia resultante (cap. 227) puede dar lugar a tetania, hipotensión, convulsiones y arritmias cardíacas. La hiperfosfatemia de la enfermedad renal crónica (cap. 116) es un factor de riesgo para la calcificación coronaria y de otros vasos, y para el aumento de la mortalidad.

PRONÓSTICO

La hiperfosfatemia aguda grave puede ser una amenaza para la vida debido a la calcificación metastásica y el fallo multiorgánico, pero generalmente responde favorablemente a un tratamiento precoz. La hiperfosfatemia crónica en pacientes con enfermedad renal crónica (cap. 116) suele ser bastante resistente al tratamiento, sobre todo en individuos poco cumplidores, y se asocia a un aumento de la mortalidad a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Lioufas NM, Pascoe EM, Hawley CM, et al. Systematic review and meta-analyses of the effects of phosphate-lowering agents in nondialysis CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33:59-76.

A2. Phannajit J, Wonghakaeo N, Takkavatakam K, et al. The impact of phosphate lowering agents on clinical and laboratory outcomes in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nephrol.* 2022;35:473-91.

A3. Block GA, Rosenbaum DP, Yan A, et al. Efficacy and safety of tenapanor in patients with hyperphosphatemia receiving maintenance hemodialysis: a randomized phase 3 trial. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30:641-52.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Veronese N, Demurtas J, Pesolillo G, et al. Magnesium and health outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational and intervention studies. *Eur J Nutr*. 2020;59:263-72.
2. Fiorentini D, Cappadone C, Farruggia G, et al. Magnesium: biochemistry, nutrition, detection, and social impact of diseases linked to its deficiency. *Nutrients*. 2021;13:1136.
3. Gommers LMM, Hoenderop JGJ, de Baaij JHF. Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Acta Physiol (Oxf)*. 2022;235:e13846.
4. Thongprayoon C, Hansrivijit P, Petnak T, et al. Impact of serum magnesium levels at hospital discharge and one-year mortality. *Postgrad Med*. 2022;134:47-51.
5. Zhang X, Xia J, Del Gobbo LC, et al. Serum magnesium concentrations and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality among U.S. adults: results from the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Clin Nutr*. 2018;37:1541-9.
6. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Bathini T, et al. Impact of admission serum magnesium levels on long-term mortality in hospitalized patients. *Hosp Pract (1995)*. 2020;48:80-5.
7. Wong GJY, Pang JGT, Li YY, et al. Refeeding hypophosphatemia in patients receiving parenteral nutrition: prevalence, risk factors, and predicting its occurrence. *Nutr Clin Pract*. 2021;36:679-88.
8. Megapanou E, Florentin M, Milionis H, et al. Drug-induced hypophosphatemia: current insights. *Drug Saf*. 2020;43:197-210.
9. Rendina D, Abate V, Cacace G, et al. Tumor-induced osteomalacia: a systematic review and individual patient's data analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107:e3428-36.
10. Tebben PJ. Hypophosphatemia: a practical guide to evaluation and management. *Endocr Pract*. 2022;28:1091-9.
11. Sin JCK, King L, Ballard E, et al. Hypophosphatemia and outcomes in ICU: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Med*. 2021;36:1025-35.
12. Gafni RI, Collins MT. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2019;380:1738-47.
13. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21:671-84.
14. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Mao MA, et al. Admission hyperphosphatemia increases the risk of acute kidney injury in hospitalized patients. *J Nephrol*. 2018;46:121-7.
15. Wen T, Mao Z, Liu C, et al. Association between admission serum phosphate and risk of acute kidney injury in critically ill patients with rhabdomyolysis: a retrospective study based on MIMIC-III. *Injury*. 2023;54:189-97.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

106 LESIÓN RENAL AGUDA

ANUPAM AGARWAL Y JONATHAN BARASCH

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La lesión renal aguda (LRA), que es un síndrome clínico, se define por un defecto clínicamente evidente en la eliminación renal de materiales de desecho en el plazo aproximado de 1 semana tras un estímulo lesivo. Aunque las definiciones formales varían un poco, los componentes incluyen un aumento del nivel sérico del metabolito muscular creatinina de 0,3 mg/dl o superior (en 48 h), un aumento del nivel de creatinina hasta 1,5 veces superior al valor basal en 7 días o un descenso del volumen de orina a menos de 0,5 ml/kg/h durante 6 h o más (tabla 106-1). El grado de aumento de la creatinina sérica o de disminución de la diuresis suele indicarse en estadios que describen una pérdida funcional progresiva (v. tabla 106-1).

EPIDEMIOLOGÍA

Alrededor del 20 al 25% de los adultos hospitalizados presentan un nivel elevado de creatinina sérica. Entre los pacientes ingresados en el hospital procedentes de un servicio de urgencias, hasta el 45% presentan un nivel elevado de creatinina sérica, y la tasa es aún mayor (del 55 al 65%) entre los pacientes que ingresan en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Dado que el nivel de creatinina sérica es poco sensible para detectar el daño tubular o vascular, la verdadera incidencia de la lesión renal aguda es probablemente aún mayor.[1] Por el contrario, la lesión renal aguda adquirida en la comunidad es poco frecuente y se calcula que tiene una incidencia anual inferior al 1%. El nivel de creatinina sérica puede estar elevado por una variedad de razones, incluyendo subtipos prerrenales, intrarrenales y posrenales que son imposibles de distinguir sobre la base de una única medición del nivel de creatinina sérica (fig. 106-1).

La azoemia prerrenal, que es la causa más frecuente de un nivel elevado de creatinina sérica, se encuentra en el 15% de los pacientes ingresados en urgencias. La azoemia prerrenal es responsable de alrededor del 40% de los casos de lesión renal aguda adquirida en el hospital y hasta del 60 al 70% de los casos adquiridos en la comunidad, dependiendo de su definición precisa. La lesión renal aguda intrínseca, definida como 7 días o más de azoemia, está presente en el 5-6% de los pacientes que ingresan desde urgencias en EE. UU. y hasta en el 60% de los pacientes de la unidad de cuidados intensivos. La lesión renal aguda también es frecuente y está infradiagnosticada en los entornos de bajos recursos de todo el mundo.[2] La lesión renal aguda intrínseca que requiere diálisis ha aumentado considerablemente en las tres últimas décadas. En el caso de la lesión renal aguda posrenal, la incidencia depende de la edad y el sexo del paciente. La hipertrofia prostática en hombres mayores (cap. 114) es la principal causa.

TABLA 106-1 DEFINICIONES DE LESIÓN RENAL AGUDA DE KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO)

ESTADIO	CREATININA SÉRICA	DIURESIS
1	1,5-1,9 veces la basal O Elevación ≥ 0,3 mg/dl (≥ 26,5 µmol/l)	< 0,5 ml/kg/h durante 6 a 12 h
2	2,0-2,9 veces la basal	< 0,5 ml/kg/h durante ≥ 12 h
3	3,0 veces el valor basal O Aumento de la creatinina sérica a ≥ 4,0 mg/dl (≥ 353,6 µmol/l) O Inicio de tratamiento renal sustitutivo O En pacientes < 18 años, disminución de la FGe a < 35 ml/min/1,73 m^2	< 0,3 ml/kg/h durante ≥ 24 h O Anuria durante ≥ 12 h

FGe, filtración glomerular estimada.

Adaptado de Molitoris BA. Acute kidney injury. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Saunders; 2020.

Azoemia prerrenal/hipoperfusión

La azoemia prerrenal se produce cuando la hipoperfusión del riñón reduce el aclaramiento de creatinina sérica y agua, limitando así la diuresis. En la azoemia prerrenal, la función renal, incluido el nivel de creatinina sérica y la diuresis, puede corregirse en cuestión de horas infundiendo volumen, estimulando así el gasto cardíaco, o retirando los vasoconstrictores (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos [AINE], ciclosporina, medios de contraste radiológico). Aunque la evidencia de lesión tubular puede ser limitada, incluso 1 día de azoemia prerrenal puede provocar hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis y, por tanto, un aumento de la mortalidad (fig. 106-2). Los biomarcadores urinarios de lesión renal aguda no están especialmente elevados.

Las causas de la azoemia prerrenal incluyen la depleción verdadera de volumen intravascular debido a una ingesta oral limitada, fiebre y sudoración, quemaduras, diarrea, agentes diuréticos y hemorragias, así como la depleción del volumen efectivo por insuficiencia cardíaca (cap. 45) o insuficiencia hepática (cap. 140). Además, varios medicamentos pueden reducir la perfusión glomerular y elevar el nivel de creatinina sérica, como los AINE, los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (ECA) y los bloqueantes de los receptores de angiotensina. Estos medicamentos pueden tener un efecto dramático en el nivel de creatinina sérica cuando la perfusión renal se ve comprometida por la depleción de volumen u otras lesiones.

Lesión renal aguda intrínseca

La lesión renal aguda intrínseca puede afectar a cualquier porción del riñón o de su vasculatura. El hecho biopatológico principal es un descenso brusco de la función renal que no puede restablecerse hasta pasados varios días o incluso semanas debido a la lenta resolución de la vasoconstricción intensa, el daño tubular y la muerte celular, así como la inflamación intersticial con edema. Los biomarcadores urinarios de daño tubular están particularmente elevados. A diferencia de la azoemia prerrenal, el análisis molecular demuestra la activación de las vías inflamatoria, isquémica y de la coagulación.

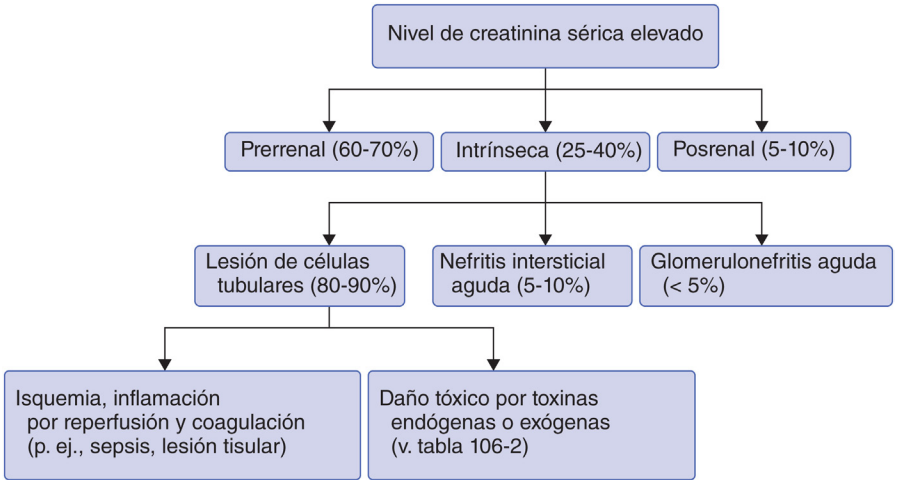

FIGURA 106-1. Categorías de lesión renal aguda. (Adaptado de Molitoris BA. Acute kidney injury. In: *Goldman L, Schafer AI, eds. Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Saunders; 2020.)

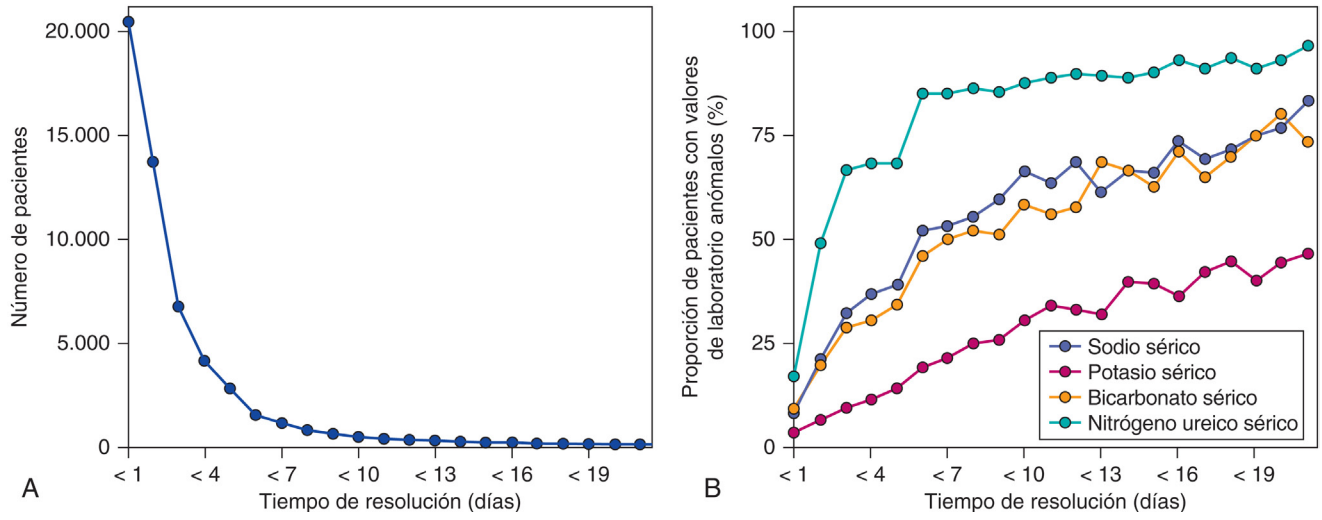

FIGURA 106-2. **Resolución rápida de una creatinina sérica elevada en la mayoría de los pacientes con lesión renal aguda. A.** En cerca de un tercio de los pacientes hospitalizados, la afección se resuelve en 24 h, en cerca del 60% lo hace en 48 h y en cerca del 70%, en 72 h tras cumplir los criterios de lesión renal aguda. **B.** Las anomalías electrolíticas se correlacionan con una elevación sostenida del nivel de creatinina sérica. (Datos tomados de Xu K, Rosenstiel P, Paragas N, et al. Unique transcriptional programs identify subtypes of AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:1729-1740.)

TABLA 106-2 TOXINAS TUBULARES RENALES MÁS FRECUENTES

Agentes antimicrobianos
Aciclovir
Aminoglucósidos
Anfotericina B
Foscarnet
Pentamidina
Sulfamidas
Tenofovir
Vancomicina
Cristales de oxalato cálcico
Cisplatino
Cocaína
Ciclosporina
Metales (p. ej., hierro, cadmio)
Metotrexato
Mioglobina/hemoglobina
Enzimas pancreáticas (endógenas)
Agentes de contraste radiológico
Tacrolimús
Tolueno
Cristales de ácido úrico
Etilenglicol

Adaptado de Molitoris BA. Acute kidney injury. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Saunders; 2020.

TABLA 106-3 MEDICAMENTOS ASOCIADOS A LA NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA

AGENTES ANTIMICROBIANOS
Aciclovir
Cefalosporinas
Ciprofloxacino
Indinavir
Penicilina
Rifampicina
Sulfonamidas (p. ej., trimetoprim-sulfametoxazol)
Vancomicina
DIURÉTICOS
Furosemida
Hidroclorotiacida
Triamtereno
OTROS
Alopurinol
Inhibidores de los puntos de control
Cimetidina
Antiinflamatorios no esteroideos
Inhibidores de la bomba de protones
Salicilatos (mesalamina)

Adaptado de Molitoris BA. Acute kidney injury. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Saunders; 2020.

Las causas de la lesión renal aguda intrínseca[3] incluyen la hipoperfusión isquémica que provoca una lesión celular, la lesión séptica,[4] la lesión inflamatoria y una miríada de toxinas renales (tabla 106-2), entre las que se incluyen toxinas intrínsecas (p. ej., mioglobina, hemoglobina, oxalato cálcico, ácido úrico y enzimas pancreáticas endógenas) y toxinas exógenas (p. ej., medios de contraste radiológico, antibióticos y metales). La lesión renal aguda no se desarrolla en todos los pacientes que están expuestos a agentes potencialmente tóxicos, pero los pacientes con defectos funcionales previos, como los ancianos con enfermedad renal crónica o los pacientes con depleción de volumen (p. ej., debido a diuréticos, quemaduras, insuficiencia cardíaca, cirrosis o hipoalbuminemia), tienen más probabilidades de sufrir una lesión tubular tóxica. Por ejemplo, el riesgo de desarrollar nefrotoxicidad por antibióticos es 10 veces mayor en los pacientes de alto riesgo.

La lesión del intersticio renal o nefritis intersticial aguda (cap. 108) se encuentra en alrededor del 15% de las muestras de biopsia de pacientes que presentan una lesión renal aguda intrínseca.[5] Entre los medicamentos implicados se encuentran las sulfonamidas, las penicilinas, las cefalosporinas, los inhibidores de la bomba de protones y los AINE (tabla 106-3). Además, los inhibidores de puntos de control desencadenan una nefritis intersticial aguda aproximadamente en el 5% de los pacientes tratados. Entre las bacterias y los virus que pueden causar lesiones intersticiales se encuentran *Legionella,* la leptospirosis, *Yersinia,* el estreptococo, *Mycobacterium tuberculosis,* el virus de Epstein-Barr, el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) y el citomegalovirus. Las infecciones fúngicas, incluidas la histoplasmosis y la coccidioidomicosis, así como la tuberculosis, están implicadas en la nefritis intersticial aguda granulomatosa. La nefritis intersticial también puede observarse en pacientes que padecen enfermedades autoinmunitarias sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico (cap. 245), el síndrome de Sjögren (cap. 247), la crioglobulinemia (cap. 173) y la cirrosis biliar primaria (cap. 141). La cristalización intratubular de compuestos como el ácido úrico, el oxalato cálcico, el aciclovir, las sulfonamidas, el metotrexato y las cadenas ligeras del mieloma pueden provocar una obstrucción tubular.

Lesión renal aguda posrenal

La lesión renal aguda posrenal se refiere a la obstrucción del flujo de salida urinario. Ambos riñones (o un único riñón solitario) deben estar obstruidos para causar una lesión renal aguda posrenal, ya que el nivel de creatinina sérica no es lo bastante sensible para detectar el daño renal por obstrucción parcial o unilateral. La obstrucción puede producirse en el tracto inferior debido a la constricción de la uretra o la base de la vejiga por hipertrofia prostática (cap. 114) o cáncer de próstata (cap. 186), cuello uterino (cap. 184) o vejiga (cap. 182). Los pacientes con enfermedad de la médula espinal o

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

diabetes también pueden desarrollar un nivel elevado de creatinina sérica debido a la obstrucción funcional por una vejiga neurógena. La obstrucción de ambos uréteres en el trígono vesical o a lo largo de su recorrido desde los riñones puede observarse en la fibrosis retroperitoneal (cap. 246), la endometriosis (cap. 218), el cáncer de colon metastásico (cap. 179) y los linfomas (caps. 171 y 172). El bloqueo intraluminal se produce cuando los cálculos renales (cap. 111), la necrosis papilar (cap. 100) o los coágulos sanguíneos obstruyen ambos uréteres.

BIOPATOLOGÍA

Los procesos moleculares que causan la lesión renal aguda pueden clasificarse según el lugar principal de actividad de la enfermedad. Dichos procesos incluyen la disminución de la perfusión renal, que puede reducir la filtración glomerular (FG) independientemente de si causa una lesión celular aguda, una enfermedad glomerular primaria, una lesión (tóxica, séptica, isquémica) en la nefrona o una inflamación y edema de los túbulos o el intersticio (fig. 106-3).

Lesión renal aguda prerrenal

Una reducción del volumen extracelular o intravascular, comúnmente denominada volumen arterial efectivo, afecta a muchos segmentos del riñón al activar los sistemas catecolamina-renina-angiotensina-aldosterona-hormona antidiurética. Estos reguladores determinan el tono arteriolar aferente y eferente en el glomérulo y, por tanto, la concentración de albúmina y la reabsorción de Na^+ y agua en el capilar posglomerular y en la nefrona. La cascada hormonal es más activa en la médula interna, donde la captación final de sal y agua impide una mayor depleción de volumen. Además, la recuperación de Na^+ es una señal proinflamatoria crítica que defiende al riñón de las infecciones urinarias durante los períodos en los que se reduce el flujo de orina.

Además de regular la transcripción de genes a través del eje hormonal, la volemia también regula la tensión de oxígeno en la médula renal. La hipovolemia reduce y la expansión de la volemia aumenta la presión parcial medular de oxígeno (pO_2), sin cambiar la pO_2 cortical. La azoemia prerrenal grave y prolongada puede dañar los túbulos medulares internos por hipoxia (tabla 106-4). Por el contrario, la reposición de volumen es necesaria para proteger el riñón cuando un segundo ataque, como un agente nefrotóxico o un contraste radiológico, puede dañar el riñón.

La lesión renal aguda prerrenal también puede ser consecuencia de una insuficiencia cardíaca, lo que se denomina lesión renal aguda cardiorrenal. Tanto la insuficiencia cardíaca congestiva derecha, que puede afectar a la vena renal, como la insuficiencia cardíaca izquierda, con disminución del gasto cardíaco, pueden reducir el volumen arterial efectivo y, en consecuencia, la filtración de creatinina.

Al principio del curso de la insuficiencia cardíaca (cap. 45) y al principio de la azoemia prerrenal, la FG permanece relativamente preservada, con solo pequeños aumentos del nivel de creatinina sérica, porque la hipoperfusión renal desencadena una cascada de respuestas hormonales que dilatan las arteriolas aferentes y constriñen las arteriolas eferentes para mantener la presión de perfusión glomerular y que estimulan a los túbulos a retener Na^+ y agua. Sin embargo, en fases más avanzadas, la expansión del volumen intravascular no mejora aún más la perfusión renal; más bien,

TABLA 106-4 AFECCIONES QUE CONDUCEN A LA LESIÓN RENAL AGUDA ISQUÉMICA

MECANISMO	TRASTORNO
Depleción grave de volumen e hipotensión	Hemorragia grave; pérdidas gastrointestinales, renales y dérmicas
Disminución grave del volumen intravascular efectivo	Insuficiencia cardíaca grave y cirrosis, síndrome hepatorrenal, peritonitis
Vasodilatación sistémica, vasoconstricción renal	Sepsis, síndrome hepatorrenal
Enfermedad renovascular de grandes vasos	Trombosis o embolia de la arteria renal, pinzamiento arterial intraoperatorio, estenosis de la arteria renal o embolia de colesterol
Enfermedad renovascular de pequeños vasos	Sepsis, vasculitis, ateroembolia, síndrome hemolítico urémico, hipertensión maligna, esclerodermia, preeclampsia, drepanocitosis, hipercalcemia, rechazo del trasplante
Flujo sanguíneo renal reducido	Ciclosporina, tacrolimús, inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina, antiinflamatorios no esteroideos, agentes de contraste radiológico

Adaptado de Molitoris BA. Acute kidney injury. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Saunders; 2020.

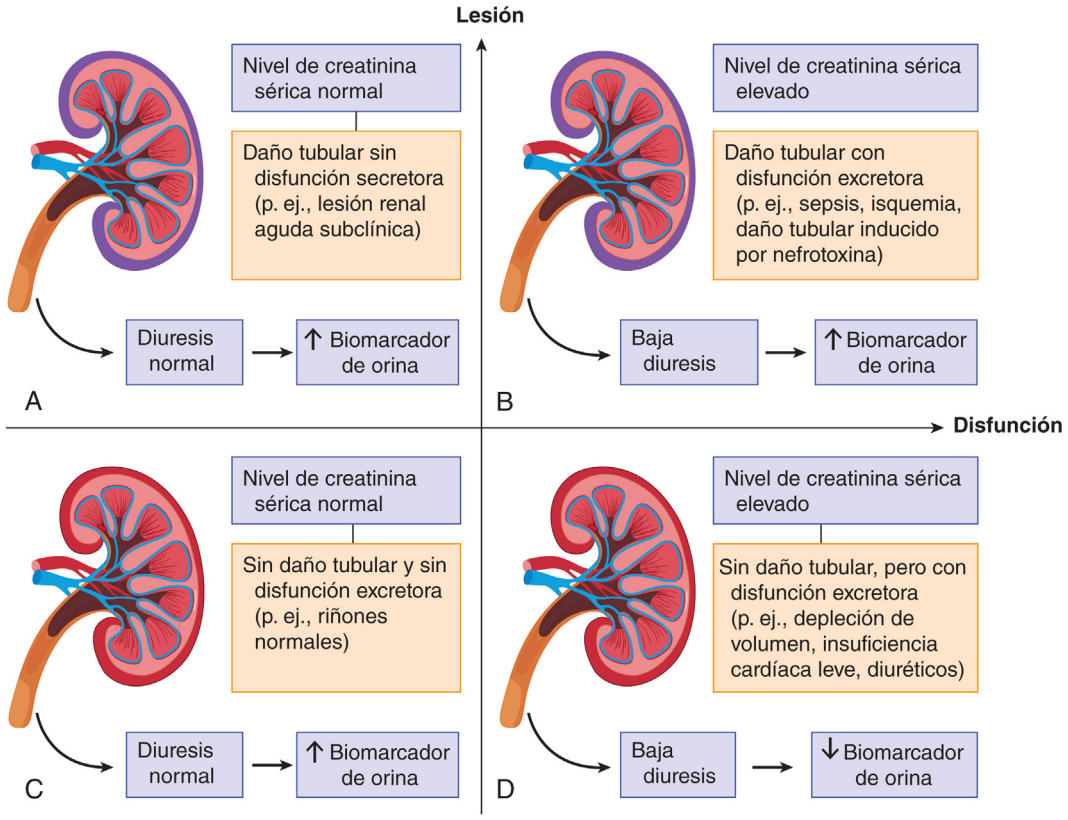

FIGURA 106-3. Tres formas de lesión renal aguda basadas en la intersección de un nivel elevado de creatinina sérica y biomarcadores urinarios. A. Daño parcial detectado por los biomarcadores, pero no por el nivel de creatinina sérica. **B.** Daño extenso detectado tanto por los biomarcadores como por el nivel de creatinina sérica. **C.** Riñón normal. **D.** Depleción de volumen detectada por un nivel elevado de creatinina sérica sin elevación de biomarcadores. (Adaptado de Desanti De Oliveira B, Xu K, Shen TH, et al. Molecular nephrology: types of acute tubular injury. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:599-612.)

la eliminación de volumen y la reducción de la congestión en las venas pulmonares y renales son beneficiosas incluso cuando aumenta el nivel de creatinina sérica si no existe también daño tubular.

Progresión de la lesión renal aguda prerrenal a intrínseca

La azoemia prerrenal e intrarrenal son procesos distintos, y en ellos actúan vías moleculares distintas, como la gluconeogénesis, el metabolismo lipídico y los reguladores antiinflamatorios en la lesión prerrenal, y la coagulación, la inflamación y el remodelado epitelial en la lesión intrarrenal. Sin embargo, cuando se superpone un segundo ataque, como un estímulo inflamatorio o tóxico, la hipovolemia exacerba el daño.[6] Sin una reposición temprana de volumen, la azoemia prerrenal puede contribuir a la lesión epitelial tubular.

Lesión renal aguda intrarrenal

La lesión renal aguda intrínseca puede clasificarse según el lugar primario de la lesión en tubular, intersticial, vascular o glomerular. La lesión tubular renal, antes denominada *necrosis tubular aguda* (NTA) y ahora *lesión tubular aguda* (LTA), suele producirse en el segmento S3 del túbulo proximal y en la rama ascendente gruesa medular de Henle, que son dos segmentos situados en la franja externa de la médula, donde la tensión de oxígeno es limitada. Diferentes formas de isquemia afectan preferentemente a estos segmentos: la isquemia caliente se dirige al túbulo proximal (S3), mientras que la isquemia fría, los vasoconstrictores, los agentes de contraste, la sepsis gramnegativa, la mioglobinuria y la obstrucción afectan a la rama ascendente gruesa medular de Henle. La lesión final puede depender del grado de hipoxia inducida por la isquemia (el túbulo proximal depende del metabolismo aeróbico, mientras que la rama ascendente gruesa medular de Henle puede utilizar metabolismos anaeróbicos) y de las variaciones segmentarias en la activación de las proteínas cinasas activadas por mitógenos.

Una causa muy frecuente de lesión renal aguda intrínseca es la sepsis. La fase de inicio de la lesión tubular asociada a la sepsis no está totalmente dilucidada, pero el lipopolisacárido se acumula en los túbulos proximales y después en los distales. La captación de lipopolisacárido se correlaciona con la ampliación de la distribución de los receptores de tipo *toll* (TLR), incluido el TLR4, el receptor del lipopolisacárido y su correceptor (CD14) desde los túbulos distales a los túbulos proximales en respuesta a la lesión.

Las toxinas tubulares inician el daño uniéndose a los receptores endocíticos (megalina y cubilina) y se dirigen a los lisosomas tubulares en el túbulo proximal, de forma similar a la vía seguida por el lipopolisacárido. Entre las numerosas toxinas endocíticas que también pueden someterse a endocitosis por la vía de la megalina se encuentran el cadmio, los antibióticos aminoglucósidos y otras toxinas de uso médico, como los medios de contraste radiológico intravenosos y el cisplatino (v. tabla 106-2).[7] La toxina endocítica más importante es la molécula endógena mioglobina (cap. 99), que contiene hemo y hierro, y desencadena la ferroptosis y la necroptosis. Las toxinas tubulares también agravan la lesión renal al inducir la vasoconstricción. Actúan de forma similar los medios de contraste radiológico, los AINE, la ciclosporina y las combinaciones de estos agentes con los inhibidores del sistema renina-angiotensina y los diuréticos.

Además de la toxicidad celular directa y la vasoconstricción, muchas toxinas y metabolitos pueden precipitar y bloquear así la función tubular. Entre los compuestos endógenos que pueden causar nefropatía cristalina se encuentran el oxalato cálcico (tanto la forma entérica común como la forma hiperoxalúrica primaria) y el ácido úrico. Entre los compuestos exógenos que crean obstrucción intratubular se encuentran el aciclovir, las sulfonamidas (sulfadiacina y sulfametoxazol), el ciprofloxacino, la vitamina C, el etilenglicol, el metotrexato, los inhibidores de la proteasa (p. ej., indinavir, darunavir) y las cadenas ligeras del mieloma múltiple (cap. 173).

Daño celular

La disfunción celular es típica en el túbulo proximal, particularmente en el segmento S3. En la fase inicial de la isquemia renal, la membrana apical con el borde en cepillo se desprende en briznas de las células. Posteriormente, se pierde la polaridad de las proteínas de membrana, debido a la pérdida de función de las uniones estrechas celulares. La retracción de las uniones estrechas y la pérdida de la barrera celular epitelial permiten la retrofiltración del filtrado glomerular hacia el intersticio, reduciendo así la eliminación de los desechos metabólicos. A medida que progresa la lesión, tanto las células proximales vivas como las necróticas se desprenden de la membrana basal y penetran en la luz tubular, donde acaban formando cilindros en el túbulo distal. Los cilindros contribuyen a reducir la FG al obstruir el flujo tubular de la orina en la unión del segmento S3 y la rama fina del asa Henle,[8] impidiendo así una mayor filtración en esa nefrona. La eliminación de los cilindros es necesaria para la recuperación; está mediada por proteasas y por proteínas fagocíticas que se unen a los cilindros intratubulares. Hacia el tercer día tras la lesión, los cilindros se eliminan de la mayor parte de la nefrona, pero los cilindros obstructivos pueden persistir en el segmento S3 o en la rama descendente del asa de Henle.

Durante la fase de muerte celular, la disfunción endotelial y una respuesta endotelial inflamatoria, particularmente en la unión corticomedular del riñón, son el resultado de una amplia señalización entre las células tubulares proximales y las células endoteliales adyacentes. Los leucocitos pueden bloquear el flujo sanguíneo mediante la adhesión celular y la formación de grupos de eritrocitos en pila de monedas. A su vez, los daños en la microvasculatura pueden generar anomalías en la coagulación. Cuando las células tubulares proximales se desdiferencian, proliferan y restauran la nefrona,[9] el riñón se recupera y la FG empieza a mejorar.

En la nefritis intersticial y vascular intersticial aguda (cap. 108), el edema intersticial contiene un infiltrado inflamatorio con linfocitos T, eosinófilos, monocitos y macrófagos que invaden la membrana basal tubular. En la nefritis intersticial crónica, los hallazgos característicos son la fibrosis intersticial y la atrofia tubular, pero la inflamación puede persistir. Sorprendentemente, un mayor grado de inflamación puede presagiar una mayor probabilidad de resolución.[10]

Enfermedad vascular

Las microangiopatías (p. ej., la sepsis [cap. 94], el síndrome urémico hemolítico [cap. 158], la púrpura trombótica trombocitopénica [cap. 158] y el síndrome HELLP [hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y recuento bajo de plaquetas; caps. 132 y 221]) también pueden causar lesiones renales agudas al producir coágulos de fibrina en el glomérulo y la microvasculatura. La lesión renal aguda relacionada con macroangiopatía se observa con la embolia, incluida la embolia de las placas de colesterol que se produce especialmente tras procedimientos vasculares invasivos (cap. 110), y la tromboembolia de mayor tamaño, como en la fibrilación auricular (cap. 52). Los infartos vasculares también pueden observarse con estados de hipercoagulabilidad como el síndrome nefrótico, el síndrome antifosfolipídico y la homocistinemia, así como con el uso de agentes anticonceptivos orales. La lesión renal aguda también puede estar causada ocasionalmente por una glomerulonefritis (cap. 107). A veces, la lesión glomerular forma parte de una enfermedad sistémica, como la nefritis lúpica sistémica (cap. 245), la granulomatosis con polivasculitis (cap. 249), la panarteritis nudosa (cap. 249), el síndrome de Goodpasture (cap. 107), la púrpura de Henoch-Schönlein (caps. 107 y 249) o el síndrome urémico hemolítico (cap. 158).

Lesión renal aguda posrenal

La lesión renal aguda posrenal está causada por la obstrucción del flujo luminal del filtrado glomerular. En esta condición, la FG permanece inicialmente en gran parte preservada, porque la arteriola aferente glomerular está dilatada. Sin embargo, si la obstrucción no se alivia rápidamente, la liberación de angiotensina II y tromboxano provoca vasoconstricción y reduce la FG. Si la obstrucción persiste durante más de 12 a 24 h, el flujo sanguíneo renal y la presión intratubular disminuyen, y la FG disminuye debido a las grandes zonas infraperfundidas de la corteza renal. Posteriormente, el riñón es invadido por macrófagos, que estimulan la fibrosis.

Lesión renal aguda en el contexto del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2, que causa la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), induce respuestas sistémicas, incluyendo una tormenta de citocinas, disfunción inmunitaria y metabólica, lesión endotelial, coagulopatía y microangiopatía (cap. 336).[11] El SARS-CoV-2 puede infectar directamente las células renales, donde provoca la desdiferenciación y la activación de vías profibróticas en los orgánulos.[12] La patología revela una lesión de las células tubulares proximales con pérdida de la membrana apical e inclusiones intracelulares. Además, los mecanismos no virales incluyen factores hemodinámicos, disfunción cardíaca, altos niveles de ventilación mecánica, hipovolemia, uso de fármacos nefrotóxicos y sepsis nosocomial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La lesión renal aguda suele ser clínicamente silenciosa y no presenta síntomas específicos en las primeras fases de la lesión. Solo algunos pacientes notarán un cambio en el volumen o el color de la orina. Las lesiones renales agudas obstructivas debidas a un cálculo (cap. 111) o a una necrosis papilar (cap. 100) pueden dar lugar a hematuria y a dolor en el flanco irradiado a la ingle ipsilateral, pero también pueden ser asintomáticas. La acidosis tubular renal distal (cap. 104) es una secuela frecuente de la uropatía obstructiva. En estados avanzados de lesión renal aguda se desarrollan síntomas urémicos (cap. 116) con anorexia, fatiga, náuseas y vómitos, prurito e inversión del ciclo sueño-vigilia. La exploración del paciente puede revelar edema pulmonar y edemas periféricos (cap. 45), complicaciones inflamatorias como un roce pericárdico o pleural, y complicaciones neurológicas de la uremia como mioclonías y asterixis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la lesión renal aguda se basa en un aumento del nivel de creatinina sérica y, posteriormente, en dilucidar la causa de la lesión. A pesar de la utilidad de una única medición de la creatinina sérica para demostrar la disfunción renal, una única medición de un nivel elevado de creatinina sérica no puede medir con precisión la pérdida funcional, porque carece de las propiedades cinéticas necesarias para determinar la función en ausencia de un estado de equilibrio. Además, el nivel de creatinina sérica y la diuresis no detectan la lesión de los túbulos renales en tiempo real, no detectan las lesiones que afectan a menos de un riñón entero ni distinguen los distintos síndromes clínicos que elevan los niveles de creatinina sérica. Por último, los niveles de creatinina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sérica se ven influidos por la masa muscular, el daño muscular, el estado nutricional y los medicamentos que bloquean el transporte tubular de la creatinina sérica (p. ej., la cimetidina, el trimetoprim, la pirimetamina y los salicilatos), elevando así la creatinina sérica en ausencia de lesión.[13]

Todos los pacientes con un nivel sérico de creatinina elevado de forma aguda deben ser evaluados con mediciones séricas de electrólitos, calcio, fósforo y un nivel de nitrógeno ureico en sangre, así como un hemograma completo con fórmula leucocítica. La tira reactiva de orina y la microscopia (tabla 106-5) pueden detectar sangre, células y cilindros típicos de diferentes formas de daño intrarrenal (cap. 100). Los niveles de Na^+ en orina y suero, y de creatinina sérica deben medirse simultáneamente para determinar la fracción de excreción de sodio (FE_{Na}), que mide la capacidad de los túbulos para reabsorber Na^+, normalizada para la reabsorción de agua mediante la medición de la creatinina en orina (tabla 106-6).

$$FE_{Na} = \frac{\text{Na urinario} \times \text{Cr plasmática}}{\text{Na plasmático} \times \text{Cr urinaria}} \times 100$$

En el contexto de la oliguria, una FE_{Na} elevada sugiere daño tubular. La fracción de excreción de cloruro (FE_{Cl}) puede sustituir a la FE_{Na}, porque el sodio urinario puede elevarse por la alcalosis sistémica cuando un nivel elevado de bicarbonato urinario obliga a eliminar sodio.

La azoemia prerrenal puede diagnosticarse por los signos de deshidratación y por su rápida resolución tras una prueba de sobrecarga líquida (p. ej., 100 ml intravenosos en 1 min o hasta 3-4 ml/kg en 5 min). En la lesión renal aguda verdadera temprana, la diuresis de 100 ml en la hora siguiente a la administración de furosemida intravenosa (1 o 1,5 mg/kg) puede evaluar la función tubular residual y predecir el posterior aumento de los niveles de creatinina sérica y la mortalidad.[14] Una ecografía renal es clave para excluir la azoemia posrenal causada por cálculos, malformaciones anatómicas y obstrucción infravesical.

Cuando el diagnóstico parece ser una verdadera lesión renal aguda, las mediciones de biomarcadores proteicos en orina (p. ej., inhibidor tisular de la metaloproteinasa de matriz 2-proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7 [TIMP2-IGFBP7], molécula de lesión renal 1 [KIM-1], lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos [NGAL] e interleucina 18) pueden detectar el estrés y el daño celular típicos de una lesión tubular y no de una simple azoemia prerrenal, incluso cuando el nivel de creatinina sérica acaba de empezar a elevarse debido a un descenso de la FG.[15] Basándose en su sensibilidad y especificidad para la lesión tubular, algunos de estos biomarcadores pueden ayudar a orientar la caracterización de la lesión renal aguda (v. fig. 106-3), pero su uso real en la práctica clínica ha sido limitado.

TABLA 106-5 HALLAZGOS FRECUENTES DEL ANÁLISIS DE ORINA EN UNA LESIÓN RENAL AGUDA

CAUSAS DE LESIÓN RENAL AGUDA	ANÁLISIS DE ORINA
Prerrenal	Normal o cilindros hialinos
Intrarrenal	
Lesión de la célula tubular	Cilindros pigmentados de color marrón fangoso, granulosos y epiteliales
Nefritis intersticial	Piuria, hematuria, proteinuria leve, cilindros granulosos y epiteliales, eosinófilos
Glomerulonefritis	Hematuria, proteinuria marcada, cilindros de eritrocitos, cilindros granulosos
Trastornos vasculares	Normal o hematuria, proteinuria leve
Posrenal	Normal o hematuria, cilindros granulosos, piuria

Adaptado de Molitoris BA. Acute kidney injury. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Saunders; 2020.

TABLA 106-6 VALORES DE FE_{NA} EN LAS DISTINTAS CAUSAS DE LESIÓN RENAL AGUDA

CAUSAS DE LESIÓN RENAL AGUDA	FE_{Na}	PROPORCIÓN BUN/CREATININA SÉRICA
Prerrenal	< 1%	> 20
Intrarrenal		< 10-15
Necrosis tubular	≥ 1%	
Nefritis intersticial	≥ 1%	
Glomerulonefritis (precozmente)	< 1%	
Trastornos vasculares (precozmente)	< 1%	
Posrenal	≥ 1%	> 20

FE_{Na}, fracción de excreción de sodio.
Adaptado de Molitoris BA. Acute kidney injury. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Saunders; 2020.

Azoemia prerrenal

La azoemia prerrenal se puede sospechar por antecedentes de vómitos, diarrea, hemorragia o ingesta oral deficiente. La insuficiencia cardíaca indica hipoperfusión, ya sea por enfermedad progresiva o por depleción de volumen debida a los diuréticos. Los medicamentos como los AINE, los inhibidores de la ECA y los bloqueantes de los receptores de la angiotensina, pueden causar azoemia prerrenal. La exploración física incluye hallazgos típicos de la infraperfusión, como hipotensión sistémica u ortostática, venas yugulares planas, mucosas secas y taquicardia refleja. Las pruebas de laboratorio en pacientes con azoemia prerrenal muestran unos niveles elevados de creatinina sérica y nitrógeno ureico en sangre (BUN). En la azoemia prerrenal, los pacientes tendrán normalmente una relación entre el BUN y la creatinina sérica superior a 20:1. La FE_{Na} es normalmente inferior al 1%. La FE_{Na} puede proporcionar información diagnóstica fiable sobre la lesión renal aguda solo si es inferior al 1%, ya que los niveles elevados de FE_{Na} se observan en muchas enfermedades. En pacientes que toman diuréticos o en presencia de solutos no reabsorbibles como la glucosa, una fracción de excreción de urea (FE_{Na}) inferior al 35% sugiere una lesión renal aguda prerrenal.

Lesión renal aguda intrarrenal

En la lesión renal aguda intrarrenal son frecuentes la hipotensión significativa, la sepsis y la exposición a nefrotoxinas (v. tablas 106-2 y 106-3). La exploración física no suele ser reveladora, salvo en caso de evidencia de hipervolemia (caps. 39 y 45). La exploración de la piel puede revelar fenómenos embólicos o una erupción congruente con una nefritis intersticial alérgica.

Las pruebas de laboratorio mostrarán niveles elevados de creatinina sérica y BUN. A diferencia de la azoemia prerrenal, en la que la elevación del nivel de creatinina sérica tiende a ser modesta y a estabilizarse por debajo de 4 mg/dl, el nivel de creatinina sérica en la lesión renal aguda intrarrenal puede aumentar rápidamente cada día. La FE_{Na} suele ser superior a 1 en las lesiones agudas, mientras que suele ser inferior a 1 en la sepsis precoz, la glomerulonefritis, la lesión renal aguda inducida por medios de contraste radiológico y los trastornos vasculares. El análisis de orina también puede ser útil para realizar el diagnóstico (v. tabla 106-6). En raras ocasiones, la nefritis intersticial aguda puede asociarse a eosinofilia periférica y urinaria, pero la eosinofilia también puede acompañar a las microembolias de colesterol (cap. 110). La interleucina (IL) 9 y el factor de necrosis tumoral (TNF) α urinarios pueden ser mejores marcadores de la nefritis intersticial aguda que los hallazgos urinarios.[16] Los biomarcadores pueden ayudar a detectar la lesión tubular intrarrenal a las pocas horas de la lesión, y sus niveles en la orina pueden distinguir las formas intrarrenales (los biomarcadores están muy elevados) de las prerrenales (los biomarcadores no están especialmente elevados) de lesión renal aguda.

Lesión renal aguda posrenal

Debe sospecharse una lesión renal aguda posrenal en pacientes con antecedentes de hipertrofia prostática (cap. 114), cáncer de próstata (cap. 186), linfoma (cap. 171), cáncer de cuello de útero (cap. 184) o enfermedad retroperitoneal. Sin embargo, la lesión renal aguda posrenal también debe considerarse cuando los pacientes presentan oliguria marcada (diuresis < 450 ml/día) o anuria (diuresis < 100 ml/día). La ecografía renal puede diagnosticar trastornos de la vejiga y de las vías urinarias superiores, mientras que un sondaje vesical que muestre un residuo urinario elevado es la mejor forma de diagnosticar trastornos de las vías urinarias bajas.

TRATAMIENTO

Líquidos y cuidados de apoyo

El tratamiento de la lesión renal aguda se centra inicialmente en optimizar el volumen intravascular y retirar cualquier agente agresor. Dado que la mayoría de los casos de niveles elevados de creatinina sérica son el resultado de una depleción reversible de volumen, la pronta reposición de volumen durante las primeras fases de la lesión renal aguda es el mejor modo de minimizar la lesión renal (fig. 106-4) y es fundamental para evitar la progresión a daño tubular (cap. 92). Sin embargo, la reposición agresiva de volumen debe vigilarse cuidadosamente en pacientes ancianos, pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca o cirrosis, o pacientes sépticos debido a la posibilidad de precipitar un edema pulmonar y/o periférico. El estado volémico puede controlarse mediante una estimación de la presión venosa central en la exploración física (caps. 39 y 45), así como mediante el control del retorno de la diuresis y la ecocardiografía (cap. 43).

La uropatía obstructiva posrenal por hipertrofia prostática (cap. 114) puede corregirse con frecuencia mediante la inserción de una sonda en la vejiga, a menudo seguida de una intervención quirúrgica definitiva. Sin embargo, cuando la obstrucción de la salida está causada por un tumor suele ser necesario colocar un catéter ureteral o un tubo de nefrostomía percutánea.

Para el daño tubular isquémico o séptico no se dispone de terapias específicas, pero las medidas generales de apoyo incluyen evitar las nefrotoxinas,

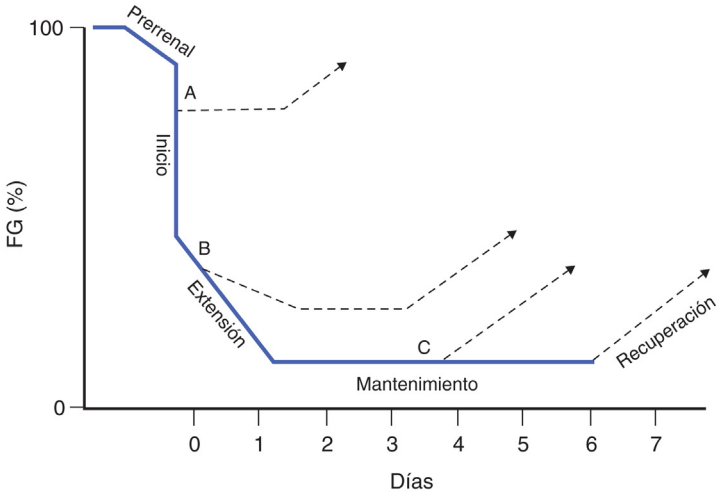

FIGURA 106-4. Fases de la lesión renal aguda. FG, filtración glomerular. (Tomado de Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 2002;62:1539-1549.)

mantener el equilibrio volémico, tratar las anomalías electrolíticas (con dietas bajas en sodio, potasio y proteínas) y tratar agresivamente cualquier afección comórbida o precipitante. La sobrecarga de volumen se trata con diuréticos diarios (p. ej., furosemida de 40 a 80 mg por vía intravenosa) y una dieta baja en sodio. La hiperpotasemia se trata generalmente con ciclosilicato de circonio sódico o patiromer (cap. 103) y una dieta baja en potasio. La hiperfosfatemia se trata con quelantes orales (cap. 105), la hipocalcemia con comprimidos de calcio (cap. 227) y la acidosis con comprimidos de $NaHCO_3$ (cap. 104). Interesantes estudios experimentales sugieren que una deficiencia de β-oxidación lipídica y la producción de β-hidroxibutirato empeoran el daño, y que el tratamiento con niacinamida puede resultar beneficioso.[17]

Inmunodepresión

La lesión renal aguda intrarrenal derivada de una glomerulonefritis (cap. 107), una vasculitis (cap. 249) o una enfermedad sistémica suele requerir un tratamiento inmunodepresor. Para la nefritis intersticial aguda se suele intentar un ensayo empírico de prednisona (a menudo comenzando con 1 mg/kg durante varios días, seguido de una disminución gradual a lo largo de 1 mes) (cap. 108).

Diálisis

La hemodiálisis aguda está indicada en caso de marcada sobrecarga de volumen, hiperpotasemia, acidosis y síntomas urémicos (p. ej., alteraciones del estado mental, encefalopatía franca, mioclonía, asterixis, convulsiones, pleuritis y pericarditis) que no responden a los cambios dietéticos ni a otros tratamientos.[18] La diálisis (cap. 117) se inicia generalmente cuando el nivel de creatinina sérica alcanza unos 10 mg/dl en pacientes sintomáticos, ya que iniciarla antes no supone un beneficio añadido[A1,A2] y puede dar lugar a una diálisis innecesaria en algunos pacientes.[A3] De hecho, retrasar la diálisis aún más (hasta la aparición de hiperpotasemia importante, acidosis metabólica o edema pulmonar) es tan seguro como iniciar la diálisis con un nivel de nitrógeno ureico en sangre de 112 mg/dl o tras 72 h de oliguria.[A4,A5] La dosis y la modalidad de diálisis no parecen afectar a los resultados.

PREVENCIÓN

La prevención empieza por detectar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar una lesión renal aguda por tener una enfermedad renal previa conocida o afecciones predisponentes, como diabetes, ateroesclerosis, hipertensión o insuficiencia cardíaca. La consulta con un nefrólogo antes de una exposición potencialmente nefrotóxica puede reducir estos riesgos. Los pasos clave incluyen mantener un volumen intravascular adecuado, evitar los medicamentos nefrotóxicos (p. ej., los AINE y los aminoglucósidos), reducir al mínimo el uso de medios de contraste radiológico, y controlar cuidadosamente la diuresis y los niveles de creatinina sérica después de las intervenciones que puedan causar/inducir una lesión renal aguda.

Para prevenir la lesión renal aguda asociada a medios de contraste puede ser útil la hidratación con cloruro sódico intravenoso, y el uso de rosuvastatina (40 mg al ingreso y luego 20 mg/día, o 10 mg/día durante 2 días antes y 3 días después del procedimiento) puede reducir el riesgo de lesión renal aguda en pacientes diabéticos y con enfermedad renal crónica.[A6] En comparación, ni el bicarbonato sódico intravenoso ni la acetilcisteína oral reducen este riesgo.[A7-A9] En la unidad de cuidados intensivos, la administración de cristaloides equilibrados (p. ej., solución de Ringer lactato) reduce el riesgo de lesión renal aguda en comparación con la solución salina normal,[A10] pero no se ha demostrado un beneficio similar en adultos no críticamente enfermos.[A11]

PRONÓSTICO

La lesión renal aguda prerrenal tiene el mejor pronóstico. Si se diagnostica y se trata a tiempo, la tasa de mortalidad es inferior al 10% y la mayoría de los pacientes recuperan totalmente su función renal. En el caso de la lesión renal aguda posrenal, el diagnóstico precoz y el tratamiento definitivo proporcionan una alta probabilidad de recuperación completa de la función renal, pero el pronóstico a largo plazo depende de la causa de la obstrucción.

En comparación, la lesión renal aguda intrarrenal tiene un resultado menos favorable, e incluso un aumento de 0,3 mg/dl en el nivel de creatinina sérica aumenta significativamente el riesgo, con tasas de mortalidad que oscilan entre el 30 y el 80%. La mortalidad es mayor en los pacientes mayores que sufren una lesión renal aguda adquirida en el hospital y que ingresan en unidades de cuidados intensivos. La lesión renal aguda acelera la progresión de la enfermedad renal crónica y suele ser la razón principal por la que esta evoluciona a una insuficiencia renal terminal (cap. 116). El pronóstico de la glomerulonefritis (cap. 107) y la vasculitis (cap. 249) dependen de la enfermedad específica. Más del 5% de los pacientes que requieren hemodiálisis recuperan una función renal suficiente para interrumpirla, pero la mayoría de los pacientes (y especialmente los pacientes que tienen una enfermedad renal subyacente previa) requieren una terapia renal sustitutiva crónica (cap. 117).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *N Engl J Med*. 2018;379:1431-42.
A2. Bagshaw SM, Wald R, Adhikari NKJ, et al. Timing of initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2020;383:240-51.
A3. Gaudry S, Hajage D, Benichou N, et al. Delayed versus early initiation of renal replacement therapy for severe acute kidney injury: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet*. 2020;395:1506-15.
A4. Li X, Liu C, Mao Z, et al. Timing of renal replacement therapy initiation for acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Crit Care*. 2021;25:15.
A5. Gaudry S, Hajage D, Martin-Lefevre L, et al. Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021;397:1293-300.
A6. Wang N, Qian P, Yan TD, et al. Periprocedural effects of statins on the incidence of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and trial sequential analysis. *Int J Cardiol*. 2016;206:143-52.
A7. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2018;378:603-14.
A8. Valette X, Desmeulles I, Savary B, et al. Sodium bicarbonate versus sodium chloride for preventing contrast-associated acute kidney injury in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2017;45:637-44.
A9. Timal RJ, Kooiman J, Sijpkens YWJ, et al. Effect of no prehydration vs sodium bicarbonate prehydration prior to contrast-enhanced computed tomography in the prevention of postcontrast acute kidney injury in adults with chronic kidney disease: the Kompas randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2020;180:533-41.
A10. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378:829-39.
A11. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378:819-28.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:607-25.
2. Macedo E, Hemmila U, Sharma SK, et al. Recognition and management of community-acquired acute kidney injury in low-resource settings in the ISN 0by25 trial: a multi-country feasibility study. *PLoS Med*. 2021;18:e1003408.
3. Turgut F, Awad AS, Abdel-Rahman EM. Acute kidney injury: medical causes and pathogenesis. *J Clin Med*. 2023;12:375.
4. Chang Y-M, Chou Y-T, Kan W-C, et al. Sepsis and acute kidney injury: a review focusing on the bidirectional interplay. *Int J Mol Sci*. 2022;23:9159.
5. Perazella MA, Rosner MH. Drug-induced acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17:1220-33.
6. Shen TH, Stauber J, Xu K, et al. Snapshots of nascent RNA reveal cell- and stimulus-specific responses to acute kidney injury. *JCI Insight*. 2022;7:e146374.
7. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, et al. Post-contrast acute kidney injury—part 1: definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: recommendations for updated ESUR contrast medium safety committee guidelines. *Eur Radiol*. 2018;28:2845-55.
8. Shin NS, Marlier A, Xu L, et al. Characterization of temporospatial distribution of renal tubular casts by nephron tracking after ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2022;322:F322-34.
9. Chang-Panesso M, Kadyrov FF, Lalli M, et al. FOXM1 drives proximal tubule proliferation during repair from acute ischemic kidney injury. *J Clin Invest*. 2019;129:5501-17.
10. Wendt R, Schliecker J, Beige J. Inflammatory leucocyte infiltrates are associated with recovery in biopsy-proven acute interstitial nephritis: a 20-year registry-based case series. *Clin Kidney J*. 2019;12:814-20.
11. Chan L, Chaudhary K, Saha A, et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32:151-60.
12. Jansen J, Reimer KC, Nagai JS, et al. SARS-CoV-2 infects the human kidney and drives fibrosis in kidney organoids. *Cell Stem Cell*. 2022;29:217-31 e8.
13. Desanti De Oliveira B, Xu K, Shen TH, et al. Molecular nephrology: types of acute tubular injury. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:599-612.
14. Rewa OG, Bagshaw SM, Wang X, et al. The furosemide stress test for prediction of worsening acute kidney injury in critically ill patients: a multicenter, prospective, observational study. *J Crit Care*. 2019;52:109-14.
15. Xu K, Shang N, Levitman A, et al. Elevated neutrophil gelatinase-associated lipocalin is associated with the severity of kidney injury and poor prognosis of patients with COVID-19. *Kidney Int Rep*. 2021;6:2979-92.
16. Moledina DG, Wilson FP, Pober JS, et al. Urine TNF-alpha and IL-9 for clinical diagnosis of acute interstitial nephritis. *JCI Insight*. 2019;4:e127456.
17. Raines NH, Ganatra S, Nissaisorakarn P, et al. Niacinamide may be associated with improved outcomes in COVID-19-related acute kidney injury: an observational study. *Kidney360*. 2021;2:33-41.
18. Gaudry S, Palevsky PM, Dreyfuss D. Extracorporeal kidney-replacement therapy for acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2022;386:964-75.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

107 ENFERMEDADES GLOMERULARES Y SÍNDROMES NEFRÓTICOS

JAI RADHAKRISHNAN Y M. BARRY STOKES

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

ENFERMEDADES GLOMERULARES

DEFINICIÓN

Cada *glomérulo,* la unidad filtrante básica del riñón, está constituido por un ovillo de capilares anastomosados formados por la ramificación de la arteriola aferente. De media, 1 millón de glomérulos constituyen cerca del 5% del peso de cada riñón y proporcionan casi 2 m^2 de superficie filtrante del capilar glomerular. La membrana basal glomerular constituye una barrera con selectividad tanto de tamaño como de carga para el paso de macromoléculas circulantes. Una enfermedad renal que afecte a todos los glomérulos se denomina *difusa* o *generalizada;* si solo están afectados algunos glomérulos, el proceso se denomina *focal.* A nivel del glomérulo individual, un proceso es *global* si la totalidad del ovillo glomerular está afectada, y *segmentario* si solo lo está una parte del glomérulo. A menudo se utilizan los términos descriptivos *proliferativa, esclerosante* y *necrosante* (p. ej., glomeruloesclerosis focal y segmentaria; nefritis lúpica proliferativa global difusa). La proliferación de semilunas extracapilares se debe a la acumulación de macrófagos, fibroblastos, células epiteliales proliferativas y fibrina dentro del espacio de Bowman. Tales hallazgos significan una enfermedad agresiva y, en consecuencia, un pronóstico adverso. La cicatrización del tejido entre los túbulos y los glomérulos, la fibrosis intersticial, también es un signo de mal pronóstico.

EPIDEMIOLOGÍA

Los trastornos glomerulares son una causa importante de insuficiencia renal terminal (cap. 117), y la nefropatía diabética (cap. 109), por sí sola, afecta a muchos millones de personas en todo el mundo. Las enfermedades glomerulares asociadas a agentes infecciosos como el paludismo (cap. 316), la esquistosomiasis (cap. 326), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH; cap. 355) y los virus de la hepatitis B y C (cap. 135) constituyen importantes problemas sanitarios en todo el mundo. Las manifestaciones de la lesión glomerular van desde la microhematuria y la albuminuria asintomáticas hasta la insuficiencia renal oligúrica rápidamente progresiva. Algunos pacientes desarrollan una retención masiva de líquidos y edemas al inicio de su enfermedad glomerular, mientras que otros solo presentan los lentos signos y síntomas insidiosos de la insuficiencia renal crónica (cap. 117).

BIOPATOLOGÍA

En una persona normal, la orina no contiene eritrocitos, la excreción urinaria de albúmina es inferior a 30 mg/día y la excreción urinaria total de proteínas es inferior a 140 mg/día. Las enfermedades glomerulares se caracterizan por la rotura de la pared capilar glomerular, lo que provoca hematuria con proteinuria debido a la pérdida de la barrera selectiva a las partículas en función del tamaño y la carga. Aunque los incrementos de la excreción urinaria de proteínas pueden proceder de la filtración de proteínas circulantes patológicas (p. ej., cadenas ligeras en el mieloma múltiple) o de la reabsorción tubular proximal deficiente de proteínas normales de bajo peso molecular filtradas (p. ej., β_2-microglobulina), la causa más frecuente de proteinuria, y en concreto de albuminuria, es la lesión glomerular.

La naturaleza de los procesos iniciadores varía entre las diferentes enfermedades glomerulares. El síndrome nefrótico y la glomerulonefritis (tabla 107-1) son las principales formas de enfermedad glomerular. En el síndrome nefrótico (nefrosis), la pérdida de proteínas plasmáticas sin inflamación es el principal mecanismo patogénico, mientras que la glomerulonefritis (nefritis) se caracteriza por una inflamación glomerular que provoca el paso de eritrocitos, leucocitos y proteínas plasmáticas a la orina. En algunas enfermedades inflamatorias (p. ej., la nefritis lúpica), la proteinuria de rango nefrótico puede ir acompañada de elementos celulares en un cuadro nefrótico-nefrítico, mientras que los pacientes con una afectación más leve pueden presentar solo proteinuria aislada o hematuria aislada.

En algunas afecciones, como la diabetes y la amiloidosis, las alteraciones estructurales y bioquímicas están claramente presentes en la pared del capilar glomerular. En otras, la lesión renal mediada por mecanismos inmunitarios está causada por el depósito de inmunocomplejos circulantes, la formación de inmunocomplejos *in situ,* los efectos localizados de anticuerpos antimembrana basal glomerular u otros mecanismos. Los defectos adquiridos en los podocitos glomerulares en un número cada vez más reconocido de glomerulopatías genéticas también se asocian a proteinuria y disfunción renal progresiva.

TABLA 107-1 HALLAZGOS TÍPICOS EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO FRENTE A LA NEFRITIS

SÍNDROME NEFRÓTICO	NEFRITIS
INSUFICIENCIA RENAL («AZOEMIA»)	
Infrecuente en la presentación	Frecuente en la presentación
PROTEINURIA	
Normalmente de alto grado (> 3 g/día)	Variable
HEMATURIA	
Escasa	Numerosos (a veces con cilindros de eritrocitos)
CILINDROS ERITROCÍTICOS EN ORINA	
Improbables	Probables

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos indicativos de un origen glomerular de la enfermedad renal son cilindros eritrocíticos (v. fig. 100-8) y eritrocitos dismórficos en el sedimento urinario, así como cantidades anormales de albuminuria. La excreción urinaria persistente de más de 500-1.000 eritrocitos por mililitro (o de más de 5 eritrocitos por campo de gran aumento en el microscopio) es patológica. Los eritrocitos dismórficos, que se deforman a causa de su paso por la pared capilar glomerular, así como los cilindros de eritrocitos, que se forman cuando estos eritrocitos se enredan en una matriz proteica en la luz tubular, también son indicativos de enfermedad glomerular.

La proteinuria asociada a enfermedad glomerular puede oscilar desde varios centenares de miligramos hasta más de 30 g diarios. En algunas enfermedades, como el síndrome nefrótico de cambios mínimos, la albúmina es la proteína predominante en la orina. En otras, como la glomerulonefritis esclerosante focal y la diabetes, la proteinuria, aunque está compuesta en gran parte de albúmina, es no selectiva y contiene muchas proteínas de peso molecular más alto.

DIAGNÓSTICO

Algunos pacientes tienen microhematuria asintomática o proteinuria, que se descubren en evaluaciones de rutina. Es probable que la hematuria microscópica asociada a eritrocitos deformes (dismórficos) o cilindros de eritrocitos sea de origen glomerular. Una proteinuria de rango subnefrótico puede deberse a proteinuria ortostática, ejercicio, hipertensión, enfermedad tubular o lesión glomerular.

En los pacientes con anomalías urinarias asintomáticas de origen glomerular, la lesión renal subyacente puede representar la fase inicial de una enfermedad glomerular progresiva o deberse a una lesión glomerular benigna no progresiva. En general, si los pacientes presentan menos de 0,5 a 1,0 g de proteinuria diaria o solo microhematuria glomerular con una filtración glomerular (FG) normal y sin indicios de enfermedad sistémica, no es necesario proceder a una biopsia renal diagnóstica. La mayoría de estos pacientes no necesitan tratamiento inmunosupresor. El paciente puede seguirse de cerca y la biopsia solo deberá realizarse en pacientes en quienes la proteinuria se incrementa progresivamente o se evidencia un descenso de la FG.[1]

SÍNDROME NEFRÓTICO

DEFINICIÓN

El síndrome nefrótico (v. tabla 107-1) se define por una albuminuria de más de 3 a 3,5 g/día (o una proporción de 3,0 a 3,5 mg de proteínas por mg de creatinina en una muestra de orina aleatoria) acompañada de hipoalbuminemia, edemas e hiperlipidemia. En la práctica, muchos clínicos se refieren a la proteinuria de rango nefrótico independientemente de si los pacientes presentan las demás manifestaciones del síndrome completo.

EPIDEMIOLOGÍA

La tasa de incidencia anual del síndrome nefrótico en EE. UU. es aproximadamente de 2 a 7 por cada 100.000 en niños menores de 16 años y aproximadamente de 3 por cada 100.000 entre los adultos. El síndrome nefrótico puede ser primario e idiopático (tabla 107-2) o puede deberse a enfermedades previas como la diabetes, la amiloidosis o el lupus eritematoso sistémico (tabla 107-3). Aunque la enfermedad de cambios mínimos es la causa más frecuente del síndrome nefrótico en niños, la nefropatía membranosa idiopática y la esclerosis glomerular segmentaria focal son las causas más frecuentes en adultos, y la primera es más frecuente en blancos y la segunda en negros.

BIOPATOLOGÍA

La hipoalbuminemia, que se debe generalmente a la pérdida urinaria de proteínas, también puede ser secundaria al catabolismo tubular proximal de la albúmina filtrada, la redistribución de la albúmina en el organismo y la reducción de su síntesis hepática. Como resultado, la relación entre la pérdida urinaria de proteínas y el nivel de albúmina sérica y otras consecuencias secundarias de la albuminuria nefrótica es variable.

TABLA 107-2 SUBTIPOS DE SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO EN ADULTOS

SUBTIPO	INCIDENCIA (%)
Enfermedad de cambios mínimos	5-10
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	20-25
Nefropatía membranosa	25-30
Glomerulonefritis membranoproliferativa	5
Otras glomerulonefritis proliferativas y esclerosantes	15-30

TABLA 107-3 SÍNDROME NEFRÓTICO ASOCIADO A CAUSAS ESPECÍFICAS (SÍNDROME NEFRÓTICO SECUNDARIO)

ENFERMEDADES SISTÉMICAS
Diabetes mellitus
Lupus eritematoso sistémico y otras colagenosis vasculares*
Amiloidosis (asociada a amiloide AL o AA)
INFECCIONES
Bacterianas (sífilis congénita y secundaria)*
Virales (hepatitis B, hepatitis C, infección por el VIH, mononucleosis infecciosa, infección por citomegalovirus)*
Parasitarias (paludismo, toxoplasmosis, esquistosomiasis, filariasis)*
RELACIONADAS CON FÁRMACOS
Oro, mercurio y metales pesados
Penicilamina
Antiinflamatorios no esteroideos, incluidos los inhibidores de la COX-2
Litio
Captopril
Heroína «callejera»
Otros: probenecid, clorpropamida, rifampicina, tolbutamida, fenindiona, pamidronato
ALÉRGENOS, VENENOS E INMUNIZACIONES
NEOPLASIAS
Linfoma de Hodgkin y leucemias/linfomas (con lesión de cambios mínimos)
Tumores sólidos (con nefropatía membranosa)
ENFERMEDADES HEREDITARIAS Y METABÓLICAS
Síndrome de Alport*
Enfermedad de Fabry
Anemia falciforme
Enfermedades de la vía alternativa del complemento (glomerulopatía por C3 y enfermedad de depósitos densos)*
Subtipos genéticos resultantes de mutaciones en genes que codifican proteínas podocitarias o proteínas mitocondriales (aisladas o sindrómicas)
OTROS
Relacionado con el embarazo (incluye la preeclampsia)
Nefropatía crónica del aloinjerto renal
Enfermedad del suero
Nefroesclerosis hipertensiva acelerada
Estenosis de la arteria renal
Obesidad
Nefropatía por reflujo

*Indica trastornos que también podrían presentarse como un síndrome nefrítico-nefrótico (eritrocitos, cilindros de eritrocitos con proteinuria de rango nefrótico).
COX, ciclooxigenasa; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

La retención de volumen y sal en el síndrome nefrótico puede ocurrir al menos a través de dos mecanismos principales diferentes. En una minoría de pacientes, la hipoalbuminemia reduce la presión oncótica del plasma y la depleción de volumen intravascular resultante conduce a la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, que aumenta la retención renal de sodio y líquido. Sin embargo, la retención primaria de sal en la nefrona distal, que se produce independientemente del eje renina-angiotensina-aldosterona, es probablemente la razón principal de la retención de sal y agua en la nefrosis.

La tromboembolia (caps. 67 y 68) se produce a menudo en pacientes con síndrome nefrótico. Esto puede deberse a las pérdidas urinarias de antitrombina III, proteína C y proteína S, que previenen la trombosis, y al aumento de la síntesis de proteínas de fase aguda, que favorecen la trombosis.

La hiperlipidemia (cap. 190), a veces extrema, es frecuente en el síndrome nefrótico, probablemente porque las bajas presiones oncóticas aumentan la síntesis hepática de apolipoproteínas. Las alteraciones en las enzimas reguladoras clave de la síntesis de lípidos también contribuyen a las anomalías lipídicas. La hiperlipidemia puede estar ausente en algunas causas de síndrome nefrótico (p. ej., el lupus eritematoso sistémico, la nefropatía asociada al VIH y la amiloidosis), ya sea por la afectación hepática o por un estado inflamatorio sistémico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes pueden presentar ganancia de peso, edema periférico cuando están sentados o de pie y periorbitario al despertar. La hipertensión es frecuente y puede haber grados variables de hematuria. La orina de 24 h (o cociente proteína/creatinina urinaria) suele mostrar una proteinuria mayor de 3-3,5 g. Los pacientes nefróticos suelen presentar un estado de hipercoagulabilidad (cap. 67) y están predispuestos a la trombosis venosa profunda (cap. 68), la embolia pulmonar (cap. 68) y la trombosis de la vena renal (cap. 110). Los pacientes con síndrome nefrótico tienen un mayor riesgo de complicaciones ateroescleróticas debido a la hipercoagulabilidad y también porque la mayoría de los pacientes nefróticos tienen niveles elevados de colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de lipoproteína(a), con un colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajo o normal.

DIAGNÓSTICO

La evaluación inicial del paciente nefrótico consta de pruebas de laboratorio para definir si el paciente tiene un síndrome nefrótico idiopático primario (v. tabla 107-2) o uno secundario a una enfermedad sistémica, una toxina o un medicamento (v. tabla 107-3). Entre las pruebas de cribado habituales se incluyen las pruebas de glucemia en ayunas y de hemoglobina glucosilada para descartar una diabetes, y la prueba de anticuerpos antinucleares para descartar una enfermedad vascular del colágeno. En pacientes con síndrome nefrítico o nefrótico-nefrítico, un nivel bajo de complemento sérico sugiere una enfermedad mediada por inmunocomplejos (tabla 107-4). En pacientes seleccionados puede ser útil la determinación de crioglobulinas, serologías de hepatitis B y C, pruebas del VIH, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), anticuerpos anti-MBG, proteínas séricas y proteinograma, entre otras pruebas.

A menudo se requiere una biopsia renal en el paciente nefrótico adulto. Es probable que los resultados de la biopsia en pacientes con proteinuria intensa y con síndrome nefrótico faciliten un diagnóstico específico, determinen el pronóstico y orienten el tratamiento.

TRATAMIENTO

El tratamiento varía según la causa específica.[2] Los niveles elevados de lípidos deberían recibir tratamiento (cap. 190). La anticoagulación oral crónica (cap. 70) con warfarina es necesaria si se producen complicaciones trombóticas y se recomienda habitualmente en pacientes con otros factores de riesgo de trombosis (p. ej., un episodio tromboembólico previo idiopático, inmovilización, insuficiencia cardíaca grave u obesidad mórbida). Se puede usar también la warfarina en pacientes con nefropatía membranosa con hipoalbuminemia (< 2,8 g/l) y con bajo riesgo de sangrado. Los datos son insuficientes en cuanto al uso de los anticoagulantes orales de acción directa.

El edema se trata con una dieta baja en sal y diuréticos de asa (v. tabla 102-4). El uso, con la dosis máxima tolerada, de inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (ECA) o de bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (v. tabla 64-7) suele reducir la proteinuria, aumentar el nivel de albúmina sérica, y mejorar el edema y la hiperlipidemia. La combinación de diuréticos de asa con albúmina intravenosa puede ser eficaz en pacientes con edema grave y signos de depleción de volumen.

SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO

ENFERMEDAD DE CAMBIOS MÍNIMOS

La enfermedad de cambios mínimos, que es el patrón más frecuente de síndrome nefrótico infantil, supone solo el 5-10% de los casos de síndrome nefrótico en adultos. Puede observarse un patrón histológico similar como reacción adversa a ciertos fármacos (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos [AINE], litio) o en asociación con ciertas neoplasias malignas (p. ej., la enfermedad de Hodgkin). La presencia de autoanticuerpos contra la proteína nefrina de los podocitos indica una patogenia autoinmunitaria, al menos en algunos casos.[3]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes suelen presentar ganancia de peso, y edema periorbitario y periférico. La proteinuria puede llegar en los pacientes adultos a una media de 10 g/día, y son poco frecuentes los niveles subnefróticos. Alrededor del 30% de los adultos afectados son hipertensos y el 30% presentan hematuria microscópica. Sin embargo, no se observa sedimento urinario activo con cilindros eritrocíticos. Muchos pacientes adultos tienen azoemia leve o moderada, que puede deberse a la hipoalbuminemia y la depleción de volumen intravascular o a la reducción de la permeabilidad y la filtración glomerulares. Los niveles de complemento y los resultados de las pruebas serológicas son normales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 107-4 NIVELES SÉRICOS DE COMPLEMENTO EN EL SÍNDROME NEFRÍTICO

NIVEL DE COMPLEMENTO REDUCIDO (NORMALMENTE CON NEFRITIS)
Glomerulonefritis relacionada con infecciones (p. ej., infecciones estreptocócicas, endocarditis, infecciones de derivación)
Lupus eritematoso sistémico
Crioglobulinemia
Glomerulopatías C3
NIVEL DE COMPLEMENTO SÉRICO NORMAL
Nefropatía por inmunoglobulina A y púrpura de Henoch-Schönlein
Enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular
Glomerulonefritis rápidamente progresiva pauciinmunitaria (p. ej., polivasculitis granulomatosa y polivasculitis microscópica)

DIAGNÓSTICO

En la enfermedad de cambios mínimos, la histopatología no suele revelar anomalías glomerulares en la microscopia óptica (fig. 107-1). Los túbulos pueden mostrar acumulación de gotas de lípidos procedentes de las lipoproteínas absorbidas (de ahí el término más antiguo de *nefrosis lipoidea*). Las tinciones de inmunofluorescencia y la microscopia electrónica (fig. 107-2) no muestran depósitos inmunitarios. En la microscopia electrónica, la membrana basal glomerular es normal y se observa el borramiento de los pedicelos de los podocitos viscerales a lo largo de casi toda la distribución del conjunto de las asas capilares (v. fig. 107-2).

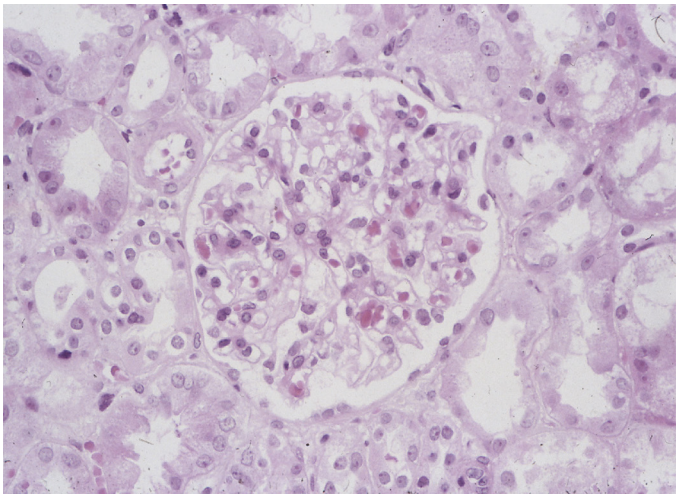

FIGURA 107-1. Aspecto en el microscopio óptico sin alteraciones llamativas de la glomerulopatía de la enfermedad de cambios mínimos. Los capilares glomerulares son permeables y no hay hipercelularidad glomerular.

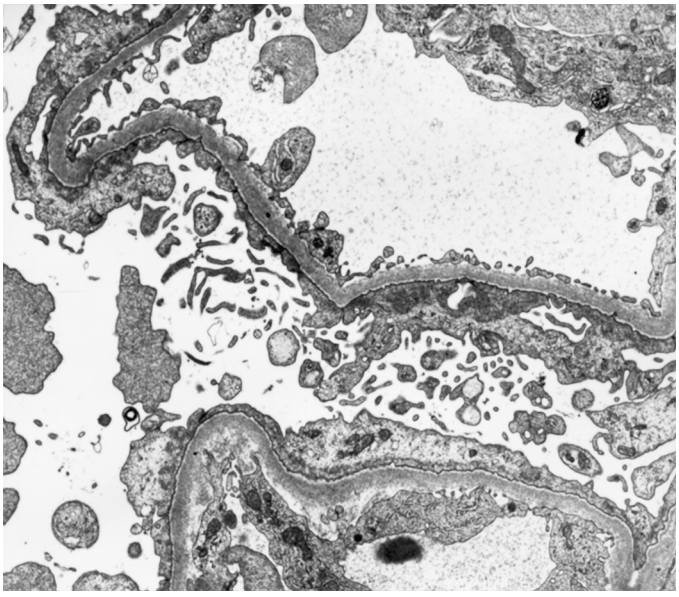

FIGURA 107-2. Enfermedad de cambios mínimos. Micrografía electrónica que muestra un amplio borramiento de los pedicelos podocitarios, con transformación microvellosa del epitelio visceral. No se observan depósitos electrodensos (acetato de uranilo, tinción con citrato de plomo; ×6.000).

TRATAMIENTO

El curso de la enfermedad de cambios mínimos suele ser de remisiones seguidas de recaídas. Aproximadamente entre el 75 y el 85% de los adultos responden a un régimen de prednisona diaria (1 mg/kg, máximo 80 mg) o en días alternos (2 mg/kg, máximo 120 mg), disminuida gradualmente tras 2 meses de tratamiento hasta completar un total de 5 a 6 meses de tratamiento.[A1] Los adultos no se consideran resistentes a los esteroides hasta que no han respondido a 16 semanas de tratamiento. El descenso de la dosis de esteroides después de la remisión debería ser gradual a lo largo de un período de 1-2 meses.

Alrededor del 40% de los adultos recidivan en 1 año. Las recaídas poco frecuentes pueden tratarse de forma similar al episodio inicial.

Sin embargo, en los adultos que tienen contraindicaciones para los corticoesteroides, que recaen con frecuencia o que se vuelven corticodependientes (incapaces de disminuir la dosis de prednisona sin proteinuria recurrente), las opciones equivalentemente eficaces son rituximab (1.000 mg i.v. repetidos a las 2 semanas), ciclosporina (3-5 mg/kg/día durante 4 meses), tacrolimús (0,05-0,1 mg/kg/día),[A2] o micofenolato mofetilo (750-1.000 mg dos veces al día). Debido a que la ciclosporina y el tacrolimús pueden ser nefrotóxicos, se deben controlar los niveles sanguíneos mínimos y se debe mantener el nivel más bajo que consiga la remisión. También puede utilizarse ciclofosfamida (hasta 2 mg/kg/día durante 8 semanas), pero es menos aconsejable por su potencial de toxicidad gonadal y supresión de la médula ósea.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad de cambios mínimos es excelente. Más del 50% de los pacientes con enfermedad de cambios mínimos tienen recaídas, y entre el 10 y el 20% pueden volverse dependientes de esteroides. La mayoría de los pacientes que presentan un deterioro progresivo de la función renal muestran glomeruloesclerosis focal y segmentaria en lugar de enfermedad de cambios mínimos en una biopsia renal posterior.

GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA

Alrededor de un 20% de los adultos con síndrome nefrótico idiopático presentan una glomeruloesclerosis focal y segmentaria en la biopsia. La incidencia de la glomeruloesclerosis segmentaria focal está aumentando en todas las razas, pero es especialmente frecuente en los estadounidenses de raza negra.

BIOPATOLOGÍA

Se cree que varios mecanismos subyacen a la glomeruloesclerosis segmentaria focal. En la glomeruloesclerosis segmentaria focal primaria, los factores de permeabilidad glomerular pueden causar lesiones directas en los podocitos. En la glomeruloesclerosis segmentaria focal secundaria, los medicamentos, las infecciones virales,[4] o los cambios adaptativos asociados a la hiperfiltración glomerular causan aparentemente la lesión (tabla 107-5).

La glomeruloesclerosis segmentaria focal también puede estar asociada a variantes genéticas de las proteínas podocitarias. Las variantes patógenas del colágeno 4 parecen perfilarse como la forma genética más frecuente de glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Otros defectos frecuentes son: un patrón autosómico recesivo causado por mutaciones en la proteína estructural podocina *(NPHS2)* y formas autosómicas dominantes, causadas por mutaciones de la proteína estructural α-actinina 4, el canal asociado al diafragma de la hendidura glomerular *TRPC6* o *INF2*, que codifica una formina (proteína reguladora de actina). La predisposición de los estadounidenses de raza negra a la glomeruloesclerosis focal y segmentaria está relacionada, en parte, con dos alelos de riesgo del gen de la apolipoproteína L1 *(APOL1)*, que aparentemente surgieron en alta frecuencia, porque la heterocigosis confiere protección contra la tripanosomiasis africana (cap. 317), pero cuya herencia bialélica aumenta el riesgo de glomeruloesclerosis focal y segmentaria entre 10 y 20 veces. En el contexto de la infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2), la variante colapsante de la glomeruloesclerosis segmentaria focal se ha asociado a alelos de apolipoproteína L1 de alto riesgo en pacientes estadounidenses de raza negra.[5]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria suelen presentar proteinuria, hipoalbuminemia y edemas. La ausencia de hipoalbuminemia se asocia a la glomeruloesclerosis focal y segmentaria secundaria a cambios adaptativos frente a la hiperfiltración glomerular, a diferencia de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria, en la que los pacientes muestran una albúmina sérica baja. Se observa hiper-

TABLA 107-5 CAUSAS DE GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA SECUNDARIA

SECUNDARIA A ALTERACIONES DE LAS CÉLULAS EPITELIALES GLOMERULARES	
Infecciones virales	Virus de la inmunodeficiencia humana (establecido) Citomegalovirus (probablemente) Parvovirus B19, virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis C (posiblemente) Síndrome hemofagocítico (posiblemente) Síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2 (con genotipo de riesgo *APOL1*)
Inducidas por fármacos	Terapia antiviral de acción directa Inhibidores mTOR Inhibidores de la calcineurina Antraciclinas Heroína (adulterantes) Litio Interferón Esteroides anabolizantes Antiinflamatorios no esteroideos
SECUNDARIA A CAMBIOS ADAPTATIVOS CON HIPERTENSIÓN GLOMERULAR	
Reducción del número de nefronas	Nefropatía por reflujo Displasia renal Oligomeganefronia Anemia falciforme Glomeruloesclerosis focal y segmentaria relacionada con la edad
Número normal de nefronas	Glomerulopatía relacionada con la obesidad Enfermedades glomerulares primarias Enfermedades sistémicas (p. ej., nefropatía diabética, nefroesclerosis hipertensiva)

APOL1, apolipoproteína L1; mTOR, diana de rapamicina en células de mamíferos.

tensión en un 30-50% de los pacientes y microhematuria en alrededor de la mitad de los pacientes. La FG está disminuida desde el principio del cuadro en un 20-30% de los pacientes. Los niveles de complemento y otros resultados de las pruebas serológicas son normales.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico requiere una biopsia renal. Mediante microscopia óptica solo algunos glomérulos (focal) presentan inicialmente zonas de cicatrización que afectan únicamente a porciones de un glomérulo (segmentaria) (fig. 107-3).[6] A medida que disminuye la función renal, las muestras de biopsia repetidas muestran una afectación glomerular más generalizada, con lesiones esclerosantes segmentarias y un mayor número de glomérulos globalmente escleróticos. La tinción con inmunofluorescencia muestra que la inmunoglobulina M (IgM) y el C3 suelen estar atrapados en las áreas de esclerosis glomerular. La microscopia electrónica no muestra depósitos de tipo inmunitario, solo fusión de los pedicelos de las células epiteliales viscerales. Normalmente, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria se asocia a un borramiento extenso y difuso de los pedicelos, mientras que estos hallazgos son segmentarios en el tipo adaptativo de glomeruloesclerosis segmentaria focal.

TRATAMIENTO

Para la glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria se utilizan corticoesteroides (p. ej., prednisona, 1 mg/kg/día, máximo 80 mg, o 2 mg/kg en días alternos, máximo 120 mg, según la tolerancia) como terapia inicial durante un mínimo de 3 a 4 meses y se reducen lentamente hasta completar un total de 6 meses de tratamiento si se observa remisión. Puede observarse una remisión completa o parcial hasta en un 40-60% de los pacientes, con preservación de la función renal a largo plazo. Los pacientes que no muestran ninguna mejoría en 4-8 semanas tienen menos probabilidades de responder y se les puede cambiar a una terapia de segunda línea, en lugar de continuar con dosis altas de corticoesteroides. Los pacientes que no alcanzan la remisión en 4 meses se consideran resistentes a los esteroides.

En pacientes resistentes a los esteroides, se recomienda ciclosporina (5-6 mg/kg/día) o tacrolimús (0,05-0,1 mg/kg/día).[A3] Se recomienda una duración mínima de 6 meses antes de declarar la resistencia a los inhibidores de la calcineurina. Si se produce la remisión, se recomienda un mínimo de 12 meses de terapia seguidos de una disminución lenta. Es necesario un control cuidadoso de la función renal y de los niveles séricos del fármaco para evitar la nefrotoxicidad. El rituximab (p. ej., dos dosis de 1 g con 1 semana de intervalo) se ha utilizado con éxito en pacientes dependientes de esteroides o con recaídas frecuentes,[7] pero es menos eficaz en pacientes resistentes a los esteroides.

Las formas genéticas de glomeruloesclerosis focal y segmentaria no suelen responder al tratamiento inmunosupresor. El tratamiento es conservador utilizando inhibidores de la ECA y bloqueantes de los receptores de angiotensina para el control de la presión arterial (v. tabla 64-7).

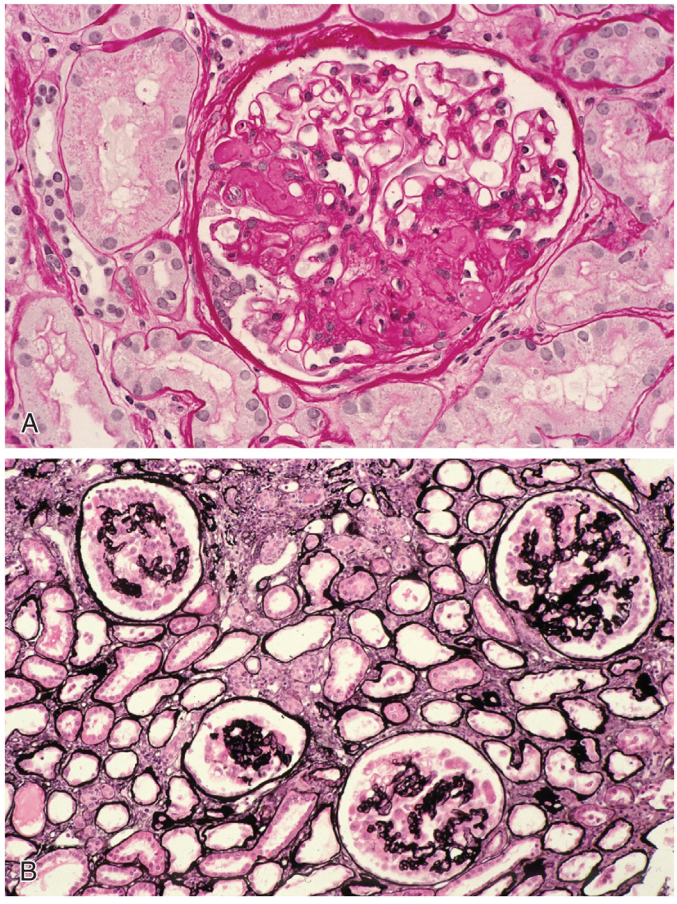

FIGURA 107-3. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria. A. Obliteración segmentaria de los capilares glomerulares por matriz acelular (esclerosis), que se tiñe de rojo con ácido peryódico de Schiff (PAS). **B.** Variante colapsante de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria focal que muestra un colapso implosivo de los capilares glomerulares e hiperplasia de las células epiteliales suprayacentes (tinción de plata).

PRONÓSTICO

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria no tratada suele evolucionar de forma progresiva a proteinuria y descenso de la FG. Las variantes histopatológicas de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria se asocian a diferencias epidemiológicas, clínicas y pronósticas. Por ejemplo, la variante «tip» (apical) tiene un curso relativamente benigno, mientras que la variante «colapsante» avanza más rápidamente hacia la insuficiencia renal.

Solo una minoría de los pacientes experimentan una remisión espontánea de la proteinuria, y la mayoría de los pacientes no tratados que no remiten acaban desarrollando una enfermedad renal terminal en un plazo de 5 a 20 años. Los pacientes con una remisión sostenida de su síndrome nefrótico tienen pocas probabilidades de evolucionar a una enfermedad renal terminal.

La mayoría de los pacientes con formas genéticas de glomeruloesclerosis focal y segmentaria son resistentes al tratamiento, tienen un curso progresivo y no experimentan recidivas de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria si reciben un trasplante de riñón. La glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria reaparece en el riñón trasplantado hasta en un 30% de los casos. Los pacientes más jóvenes, los que evolucionan rápidamente hacia la insuficiencia renal y los que tienen una recidiva previa tienen más probabilidades de recidiva en el aloinjerto.

NEFROPATÍA MEMBRANOSA

La nefropatía membranosa es el patrón más frecuente de síndrome nefrótico idiopático en los pacientes de raza blanca. También puede asociarse a infecciones (sífilis [cap. 295], hepatitis B y C [cap. 134]), lupus eritematoso sistémico (cap. 245), medicamentos (sales de oro, AINE) y ciertos tumores (tumores sólidos y linfomas). En la mayoría de los pacientes con nefropatía membranosa primaria, el antígeno de los depósitos inmunitarios es el receptor de la fosfolipasa de tipo M (PLA2R), que está presente en los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

podocitos.[8] Los anticuerpos anti-PLA2R circulantes, que son altamente específicos para el diagnóstico de la nefropatía membranosa primaria, se combinan con este antígeno para formar inmunocomplejos *in situ* en el lado epitelial de la membrana basal, lo que provoca proteinuria. Otros antígenos implicados recientemente y asociados a la nefropatía membranosa primaria son la exostosina, la NCAM-1 (molécula de adhesión celular neural 1), la NELL-1 (proteína similar al factor de crecimiento epidérmico neural 1), la PCDH7 (protocadherina 7) y la SEMA3B (semaforina 3B).[9] Alrededor del 10% de los pacientes presentan autoanticuerpos circulantes contra la trombospondina de tipo 1 que contiene el dominio 7 A (THSD7A), que se ha asociado a la nefropatía membranosa paraneoplásica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La nefropatía membranosa suele presentarse con proteinuria y edema. La hipertensión y la microhematuria no son infrecuentes, pero la función renal y la FG suelen estar preservadas en el momento de la presentación. A pesar del hallazgo de complemento en los depósitos inmunitarios del glomérulo, los niveles de complemento sérico son normales. La nefropatía membranosa es el patrón de síndrome nefrótico que se asocia con más frecuencia a estados de hipercoagulabilidad y a trombosis de la vena renal (cap. 110). La presencia de dolor repentino en el flanco, deterioro de la función renal o síntomas pulmonares agudos en un paciente con nefropatía membranosa debe impulsar una investigación de trombosis de la vena renal y émbolos pulmonares. Por el contrario, la presencia de una tromboembolia inexplicada de otro modo debe llevar a buscar un síndrome nefrótico.

DIAGNÓSTICO

No es necesaria una biopsia renal para confirmar el diagnóstico de nefropatía membranosa en pacientes con síndrome nefrótico, función renal intacta, ausencia de enfermedad sistémica y una prueba positiva de anticuerpos anti-PLA2R.[10] En caso contrario, se requiere una biopsia renal para hacer el diagnóstico y excluir otras glomerulopatías.

En la microscopia óptica, las asas capilares glomerulares suelen aparecer rígidas o engrosadas (fig. 107-4), pero no se observa proliferación celular. La tinción de inmunofluorescencia y la microscopia electrónica muestran depósitos inmunitarios a lo largo de las asas capilares glomerulares bajo la capa de células epiteliales viscerales (fig. 107-5). La presencia de anticuerpos circulantes frente al receptor de la fosfolipasa A_2 tipo M tiene una sensibilidad y una especificidad altas para el diagnóstico de nefropatía membranosa idiopática, al igual que el hallazgo del antígeno PLA2R en los depósitos inmunitarios renales.

En los pacientes que no presentan anti-PLA2R u otros anticuerpos descritos recientemente, la nefropatía membranosa puede ser el resultado de una afección subyacente. En estos pacientes debe realizarse una búsqueda de enfermedades sistémicas (p. ej., lupus eritematoso sistémico [cap. 245]), infecciones (p. ej., sífilis [cap. 295] y hepatitis B y C [cap. 134]) y neoplasias malignas ocultas.

TRATAMIENTO

Todos los pacientes deben recibir tratamiento sintomático óptimo, incluido el control de la presión arterial y dosis máximas toleradas de bloqueantes de la renina-angiotensina (v. tabla 64-7). La terapia inmunosupresora debe restringirse a los pacientes que se consideren en riesgo de daño renal progresivo (fig. 107-6).[A4,A5]

La ciclosporina (3,5 mg/kg/día, ajustada a niveles séricos de 125 a 225 µg/l) más prednisona (0,15 mg/kg/día hasta un máximo de 15 mg/día) es la terapia inicial recomendada. Los resultados con tacrolimús (0,05-0,10 mg/kg/día para alcanzar niveles valle de 3 a 8 ng/ml) han sido similares a los obtenidos con ciclosporina. La ciclosporina o el tacrolimús deben utilizarse durante un mínimo de 4 meses y retirarse si no hay respuesta. En caso de remisión, el tratamiento debe ser de un mínimo de 12 meses, normalmente con una lenta disminución posterior. El uso del anticuerpo anti-CD20 rituximab (1.000 mg i.v. × 2, con un intervalo de 2 semanas y repetido a los 6 meses, si es necesario) ha demostrado ser beneficioso para inducir la remisión.[A6] En pacientes con alto riesgo de progresión, la adición de rituximab tras 6 meses de tratamiento con ciclosporina es una alternativa. Sin embargo, la combinación de corticoesteroides (p. ej., metilprednisolona, 1 g/día por vía intravenosa durante 3 días, luego prednisona, 0,5 mg/kg/día por vía oral durante 27 días, en los meses 1, 3 y 5) más terapia citotóxica oral (ciclofosfamida, 2-2,5 mg/kg/día, durante 30 días en los meses 2, 4 y 6) es una alternativa al rituximab[A7] para los pacientes de alto riesgo y es la terapia recomendada para los pacientes de muy alto riesgo.

El seguimiento de los niveles de anticuerpos anti-PLA2R a los 6 meses del inicio de la terapia puede ser útil para evaluar la respuesta al tratamiento en los pacientes y puede utilizarse para guiar los ajustes de la terapia.[11] La remisión inmunitaria precede normalmente a la remisión de la proteinuria, y la desaparición del anticuerpo anti-PLA2R en los pacientes que fueron positivos permite interrumpir la inmunosupresión a pesar de la proteinuria persistente.

En los pacientes que no responden a la terapia inicial puede intentarse el tratamiento con medicamentos como el micofenolato mofetilo y la hormona adrenocorticótropa. Sin embargo, los pacientes que no respondan deben ser remitidos a un centro especializado con experiencia en el tratamiento de la nefropatía membranosa.

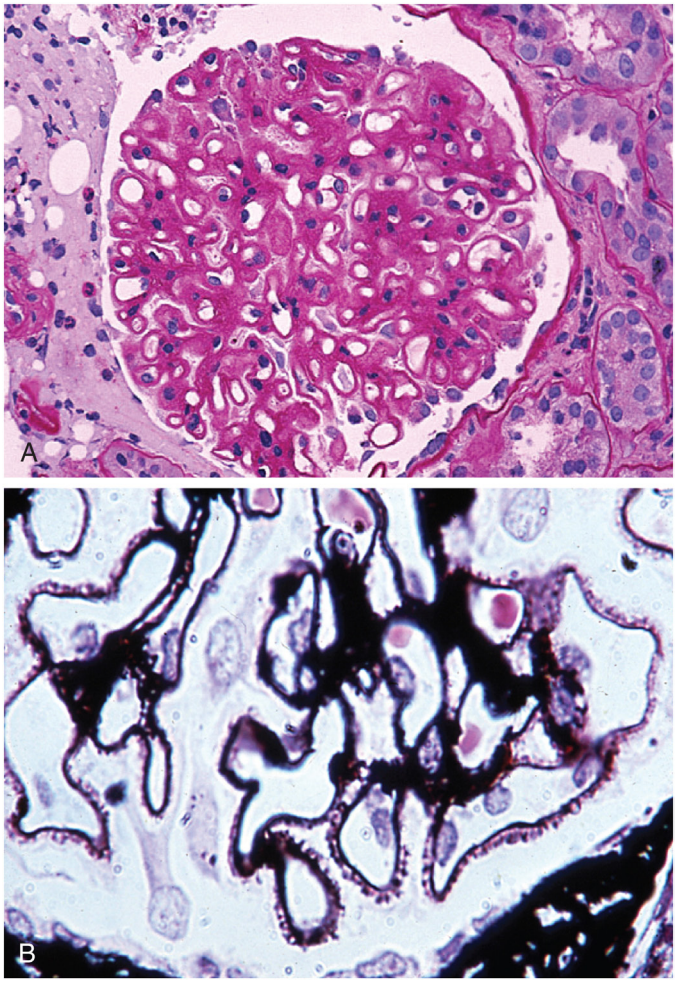

FIGURA 107-4. Nefropatía membranosa. A. Micrografía óptica de una nefropatía membranosa que muestra engrosamiento de la pared del capilar glomerular sin hipercelularidad. **B.** Tinción con plata de una nefropatía membranosa idiopática en la que se observa la formación de espigas a lo largo del lado externo de la membrana basal glomerular, correspondientes a proyecciones de la membrana basal entre los depósitos epimembranosos.

PRONÓSTICO

En la mayoría de las grandes series, la supervivencia renal en la nefropatía membranosa es superior al 75% a los 10 años, con una tasa de remisión espontánea del 20 al 30%. Los pacientes con nefropatía membranosa corren un mayor riesgo de desarrollar trombosis de las venas renales (cap. 110), especialmente cuando disminuyen sus niveles séricos de albúmina.

En general, los pacientes de mayor edad, los varones y los que tienen proteinuria intensa persistente tienen más probabilidad de progresar a insuficiencia renal y, por lo tanto, de beneficiarse del tratamiento. Los pacientes con nefropatía membranosa primaria y niveles bajos de anti-PLA2R tienen más probabilidades de sufrir una remisión espontánea que los pacientes con niveles elevados. La reducción del nivel circulante de anticuerpos contra PLA2R precede a la remisión en la mayoría de las personas y puede ser un predictor de remisión.

GLOMERULONEFRITIS Y SÍNDROME NEFRÍTICO

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Se calcula que la incidencia anual de la glomerulonefritis primaria en adultos estadounidenses oscila entre 0,2 y 2,5/100.000 al año, con tasas más bajas en niños. La patogenia de la glomerulonefritis incluye agentes infecciosos que activan la vía del complemento. La glomerulonefritis también puede estar causada por el depósito de inmunocomplejos en enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico (cap. 245) o la nefropatía por IgA, y por el efecto de anticuerpos circulantes dirigidos contra la membrana basal glomerular. El daño directo causado por leucocitos activados en presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos también puede provocar el síndrome nefrítico.

Los neutrófilos y los monocitos infiltrantes, así como las células glomerulares residentes, pueden lesionar el glomérulo a través de varios mediadores, como oxidantes, agentes quimiotácticos, proteasas, citocinas y factores de crecimiento. Algunos factores, como el

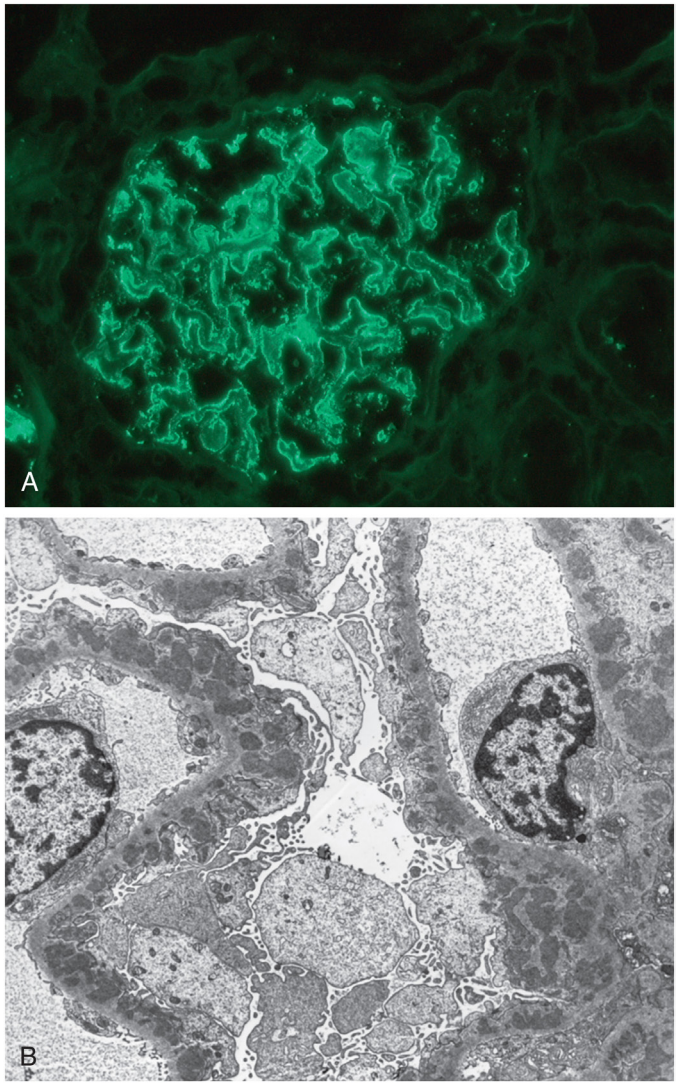

FIGURA 107-5. Glomerulopatía membranosa. A. Depósitos granulares de IgG en la pared capilar en la microscopia de inmunofluorescencia. **B.** En el estudio ultraestructural se ven numerosos depósitos electrodensos epimembranosos estrechamente adosados, separados por prolongaciones espiculares de la membrana basal (acetato de uranilo, tinción con citrato de plomo; ×2.500).

factor de crecimiento transformante β, se han relacionado con la posible glomeruloesclerosis y lesión glomerular crónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con glomerulonefritis presentan un cuadro nefrítico caracterizado por azoemia, oliguria, hipertensión, y un sedimento urinario activo con hematuria y cilindros de eritrocitos (v. fig. 100-8 y tabla 107-1).[12] La hipertensión es frecuente y está causada por la expansión del volumen intravascular. Los pacientes pueden notar una orina oscura, parduzca o de color cola o hematuria, y el sedimento urinario suele estar compuesto por eritrocitos, leucocitos y una variedad de cilindros, incluidos cilindros de eritrocitos. El grado de proteinuria es variable, desde subnefrótico hasta nefrótico. Es frecuente una alteración de la FG. Los niveles séricos de complemento pueden ser bajos en los casos relacionados con inmunocomplejos (v. tabla 107-4). Con independencia de la causa inductora, la glomerulonefritis se caracteriza en la microscopia óptica por hipercelularidad glomerular, que puede estar compuesta por células inflamatorias infiltrantes, proliferación de células glomerulares residentes o ambas. Los mecanismos asociados a las distintas formas de glomerulonefritis se basan en los patrones de tinción en la microscopia de inmunofluorescencia (fig. 107-7).

NEFROPATÍA POR INMUNOGLOBULINA A

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La nefropatía por IgA es la forma más frecuente de glomerulonefritis idiopática en todo el mundo; representa entre el 15 y el 40% de las glomerulonefritis primarias en zonas de Europa y Asia, pero es poco frecuente en personas de ascendencia africana. En EE. UU., algunos centros describen este diagnóstico hasta en un 20% de todas las glomerulopatías primarias. Afecta con mayor frecuencia a hombres que a mujeres, y el pico de incidencia se sitúa entre la segunda y la tercera décadas de la vida.

En la nefropatía por IgA, la mayoría de los pacientes y muchos de sus familiares directos presentan concentraciones circulantes elevadas de moléculas de IgA con deficiencia de galactosa en la región bisagra. La forma predominante de IgA está formada por IgA1 polimérica. Los pacientes, pero no sus familiares, presentan autoanticuerpos IgG e IgA circulantes frente a la IgA con deficiencia de galactosa. Se cree que es un fenómeno de «*second hit*», o segundo evento (p. ej., infección o estrés oxidativo, etc.), el que estimula la producción de estos anticuerpos, y luego los inmunocomplejos resultantes se depositan en los glomérulos, provocando una reacción inflamatoria, con la consiguiente glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La nefropatía por IgA suele presentarse como microhematuria asintomática con o sin proteinuria (la presentación más frecuente en adultos), o como episodios de hematuria macroscópica después de una infección de las vías respiratorias altas o del ejercicio (la forma más frecuente de presentación en niños y adultos jóvenes).[13,14] La hipertensión está presente en el 20-50% de todos los pacientes.

La nefropatía por IgA no cuenta con biomarcadores diagnósticos validados en suero u orina. Los niveles séricos de complemento suelen ser normales. El diagnóstico de la nefropatía por IgA se establece en la biopsia renal al encontrar depósitos de IgA dominantes o codominantes en la microscopia de inmunofluorescencia (fig. 107-8). También se observan a menudo depósitos de C3 e IgG. La microscopia óptica puede mostrar desde una proliferación mesangial leve, que es lo más frecuente, hasta una glomerulonefritis con semilunas grave. La microscopia electrónica suele mostrar depósitos densos de tipo inmunitario en las áreas mesangial y paramesangial.

Entre las causas secundarias de nefropatía por IgA se encuentran las virales (VIH [cap. 359], hepatitis viral [cap. 135]), la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127), las enfermedades autoinmunitarias (cap. 236), la cirrosis hepática (cap. 139) y la glomerulonefritis relacionada con infecciones con predominio de IgA. Las variantes de la nefropatía por IgA que requieren una intervención específica son el depósito de IgA con enfermedad de cambios mínimos, la nefropatía por IgA con lesión renal aguda y la nefropatía por IgA con glomerulonefritis rápidamente progresiva.

TRATAMIENTO

El principal objetivo del tratamiento de la nefropatía por IgA primaria es la optimización del tratamiento sintomático,[A8] incluida la optimización de la presión arterial, con restricción de sodio en la dieta, y el uso de bloqueantes de la renina-angiotensina en las dosis máximas toleradas (v. tabla 64-7) en los pacientes con proteinuria superior a 0,5 g/día, independientemente de si existe hipertensión. Los pacientes que presentan hematuria macroscópica y lesión renal aguda deben ser tratados de forma conservadora, porque la mayoría se recuperarán sin intervención. Ninguna intervención dietética específica afecta a la progresión.

En los pacientes con alto riesgo de progresión (definido como proteinuria > 0,75 a 1 g/día a pesar de ≥ 90 días de cuidados de apoyo optimizados) debe considerarse el tratamiento inmunosupresor, aunque sus beneficios renales se ven contrarrestados, al menos en parte, por sus efectos secundarios.[A9] Los corticoesteroides son los agentes preferidos, generalmente la prednisona (1 mg/kg/día durante 2 meses seguido de un programa de disminución progresiva durante un total de 6 meses).[A10] La budesonida oral de liberación dirigida (16 mg/día) en el íleon distal, donde la disfunción inmunitaria de la mucosa puede ser la causa precipitante de los complejos de IgA, reduce la proteinuria.[A11] La dapagliflocina (10 mg/día) se asocia a una reducción de la albuminuria y a un ritmo más lento de progresión de la enfermedad renal.[A12] Los aceites de pescado ω-3 no tienen beneficios probados y no se recomiendan. Los análogos del micofenolato y la hidroxicloroquina han demostrado su eficacia en pequeños ensayos realizados en China.

El síndrome nefrótico con depósitos mínimos de IgA se parece a la enfermedad de cambios mínimos y debe tratarse como tal (v. anteriormente). La glomerulonefritis rápidamente progresiva con semilunas (definida como un descenso ≥ 50% de la FGe en < 3 meses) puede ocurrir raramente con la nefropatía por IgA. Tales pacientes deben ser tratados con corticoesteroides y ciclofosfamida, de forma similar al tratamiento de la vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (v. más adelante).

PRONÓSTICO

El curso es variable, con algunos pacientes que no muestran ningún descenso de la FG durante décadas y otros que desarrollan el síndrome nefrótico, hipertensión e insuficiencia renal. La International IgAN Prediction Tool (https://qxmd.com/calculate/calculator_499/international-igan-prediction-tool-at-biopsyadults?_branch_match_id=656546875419766679) es un recurso valioso para cuantificar el riesgo de progresión y fundamentar la toma compartida de decisiones.[15]

Las tasas de supervivencia renal se estiman entre el 80 y el 85% a los 10 años y el 65% a los 20 años. Un porcentaje significativo de receptores de trasplante tienen una recidiva morfológica en el aloinjerto, pero la pérdida de este es infrecuente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto	Riesgo muy alto
• FGe normal, proteinuria < 3,5 g/día, y concentración de albúmina sérica > 3,0 g/dl O • FGe normal y proteinuria < 3,5 g/día (o una reducción de > 50% después de 6 meses de terapia conservativa con un inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina o un bloqueante del receptor de angiotensina)	• FGe normal, proteinuria > 3,5 g/día (y una reducción de la insuficiencia > 50% después de 6 meses de terapia conservativa con un inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina o un bloqueante del receptor de angiotensina) Y • Sin cumplir los criterios de riesgo alto	• FGe < 60 ml/min/1,73 m^2 y/o proteinuria > 8 g/día durante > 6 meses O • FGe normal, proteinuria > 3,5 g/día, y sin reducción > 50% después de 6 meses de terapia conservativa con un inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina o un bloqueante del receptor de angiotensina Y al menos uno de los siguientes: • Nivel de albúmina sérica < 2,5 g/dl • PLA2Rab > 50 UR/ml • α_1-microglobulina urinaria > 40 µg/min • IgG urinaria > 1 µg/min • β_2-microglobulina urinaria > 250 mg/día • Índice de selectividad > 0,20	• Síndrome nefrótico potencialmente mortal O • Deterioro rápido de la función renal que no se explica de otro modo
TRATAMIENTO			
Esperar y observar	Esperar y observar O rituximab O inhibidor de calcineurina ± corticoesteroides	Rituximab O ciclofosfamida + corticoesteroides O inhibidor de calcineurina + rituximab	Ciclofosfamida + corticoesteroides

FIGURA 107-6. Tratamiento de la nefropatía membranosa basado en el riesgo. FGe, filtración glomerular estimada (v. tabla 106-1); PLA2Rab, anticuerpos frente al receptor de tipo M. (Basado en datos tomados de Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO] Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021;100:S1-S276.)

Glomerulonefritis por inmunocomplejos	Enfermedad antimembrana basal glomerular	Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos/vasculitis de vasos pequeños
Depósitos granulares	**Depósitos lineales**	**Sin depósitos**
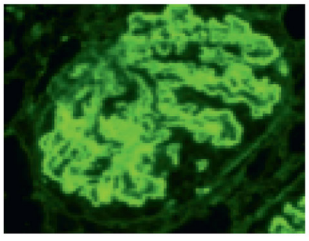	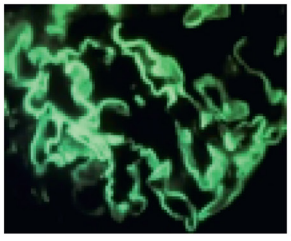	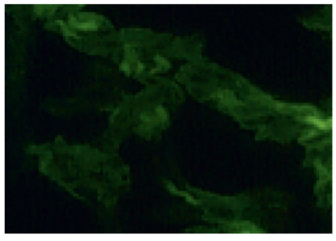
• Glomerulonefritis asociada a la infección • Nefritis lúpica • Glomerulopatía por C3 • Nefropatía por IgA • Gammapatía monoclonal	• Límite renal • Límite pulmonar • Afectación renal y pulmonar (síndrome de Goodpasture)	• Polivasculitis con granulomatosis • Polivasculitis microscópica • Granulomatosis eosinofílica con polivasculitis

FIGURA 107-7. Mecanismos de la glomerulonefritis basados en los patrones de inmunotinción.

VASCULITIS POR IgA (PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN)

La vasculitis por IgA, también llamada púrpura de Henoch-Schönlein (cap. 249), se caracteriza por una vasculitis de pequeños vasos con artralgias, púrpura cutánea y síntomas abdominales, así como una glomerulonefritis aguda proliferativa. La vasculitis por IgA es predominantemente una enfermedad de la infancia, aunque se dan casos en todas las edades.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas de la vasculitis por IgA (cap. 249) son hallazgos dermatológicos, gastrointestinales, reumatológicos y renales.[16] La afectación cutánea suele comenzar con un exantema macular que confluye en lesiones purpúricas (v. fig. 249-2) en los tobillos y las piernas, y ocasionalmente en los brazos y las nalgas. Los síntomas digestivos son retortijones, diarrea, náuseas y vómitos, con melenas y diarrea sanguinolenta en los casos más graves. Aunque las artralgias de las rodillas, muñecas y tobillos son habituales, una verdadera artritis es rara. Los síntomas que implican a diferentes órganos y sistemas pueden concurrir o aparecer por separado, y los episodios recidivantes no son infrecuentes durante el primer año.

La presentación clínica se asemeja a las vasculitis de pequeños vasos y a las vasculitis crioglobulinémicas. Como sucede en la nefropatía por IgA, los pacientes y sus familiares presentan concentraciones elevadas de moléculas de IgA circulantes que presentan deficiencia de galactosa. Las biopsias renales son idénticas a las observadas en la nefropatía por IgA. Las biopsias cutáneas suelen mostrar vasculitis leucocitoclástica de pequeños vasos con depósitos inmunitarios de IgA. La presencia de hipertensión y el grado de proteinuria influyen en el pronóstico renal, especialmente si persisten en el tiempo. Los enfoques de tratamiento son similares a los de la nefropatía por IgA.

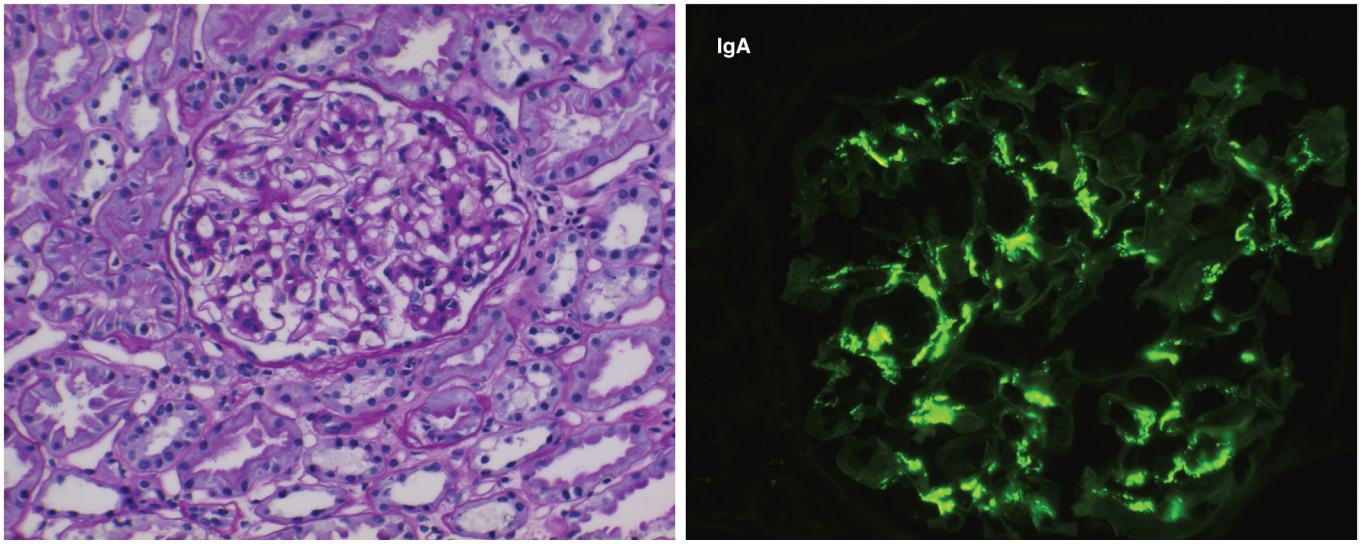

FIGURA 107-8. **Nefropatía por inmunoglobulina A (IgA) con proliferación de células mesangiales por microscopia óptica *(izquierda)* y depósito de IgA en la inmunofluorescencia *(derecha)*.**

GLOMERULONEFRITIS POSTESTREPTOCÓCICA

La glomerulonefritis postestreptocócica puede ocurrir como forma epidémica o como casos esporádicos después de la infección con cepas nefritógenas de estreptococo β-hemolítico del grupo A (cap. 269). La glomerulonefritis postestreptocócica es en gran medida una enfermedad de la infancia, aunque también se han documentado casos de enfermedad grave en adultos. La enfermedad es más frecuente después de episodios de faringitis, pero puede aparecer tras infecciones estreptocócicas en cualquier otra localización, y los casos asintomáticos son más numerosos que los casos clínicos. La glomerulonefritis postestreptocócica es una enfermedad aguda por inmunocomplejos, caracterizada por la formación de anticuerpos contra estreptococos, y el depósito de inmunocomplejos y complemento en el riñón. Con la mejora de las condiciones socioeconómicas, la incidencia de la glomerulonefritis postestreptocócica ha disminuido en las naciones desarrolladas. En los adultos, las infecciones bacterianas no estreptocócicas son las causas más frecuentes de glomerulonefritis relacionada con infecciones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de los casos se manifiestan con hematuria, proteinuria, hipertensión y síndrome nefrítico (v. tabla 107-1) entre 10 días y varias semanas después de una infección estreptocócica. Es posible que los cultivos de garganta y los cultivos de piel de las zonas sospechosas de afectación estreptocócica ya no muestren estreptococos β-hemolíticos del grupo A. Es frecuente detectar títulos elevados de varios anticuerpos (p. ej., antiestreptolisina O [ASLO] o antihialuronidasa [AHT]), y con frecuencia existen títulos elevados de un panel de anticuerpos contra antígenos estreptocócicos (como ASLO, AHT, antiestreptocinasa y anti-ADNasa), pero un cambio del título a lo largo del tiempo es más indicativo de una infección estreptocócica reciente. Más del 95% de los pacientes con glomerulonefritis postestreptocócica secundaria a faringitis y el 85% de los pacientes con infecciones cutáneas estreptocócicas presentan títulos de anticuerpos positivos. Los niveles de complemento C3 disminuyen en más del 90% de los pacientes durante el episodio de glomerulonefritis aguda.

En los pacientes con un episodio de síndrome nefrítico agudo clásico después de una infección estreptocócica documentada, un cambio del título de anticuerpos estreptocócicos y un nivel de complemento sérico disminuido, la biopsia renal añade poco al diagnóstico. En otros casos puede ser necesaria una biopsia para confirmar el diagnóstico. En la microscopia óptica (fig. 107-9), los glomérulos están notablemente agrandados y a menudo llenan el espacio de Bowman. Los glomérulos muestran hipercelularidad debido a infiltración de monocitos y células polimorfonucleares, así como una proliferación de elementos celulares glomerulares. Las luces de los capilares suelen estar comprimidas. En ocasiones, se observa proliferación extracapilar con formación de semilunas. En la microscopia de inmunofluorescencia hay un depósito granular grueso de IgG, IgM y complemento, sobre todo C3, a lo largo de la pared capilar. La microscopia electrónica muestra grandes depósitos subepiteliales en forma de cúpula y densos en electrones a lo largo de la membrana basal glomerular.

TRATAMIENTO

La terapia es sintomática y está dirigida a controlar la hipertensión (v. tabla 64-7) y la retención de líquidos con agentes diuréticos (v. tabla 102-4) según sea necesario. En la mayoría de los pacientes, esta enfermedad es autolimitada, con recuperación de la función renal y desaparición de la hipertensión en varias semanas.[17] Sin embargo, la presencia de una enfermedad renal subyacente, especialmente la nefropatía diabética, se asocia a un peor pronóstico. La proteinuria y la hematuria pueden resolverse más despacio, durante un período de meses.

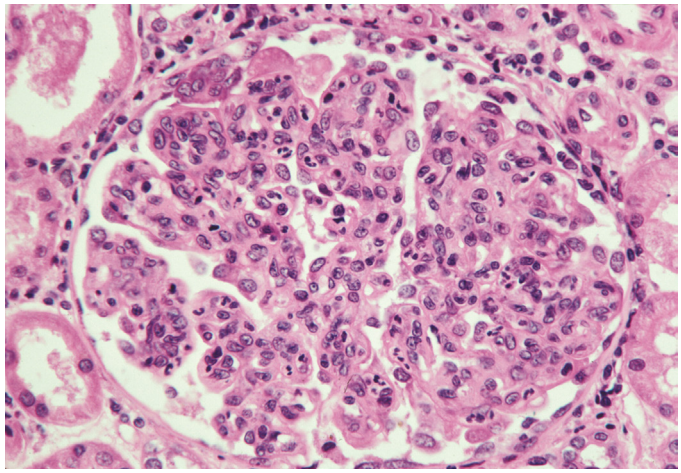

FIGURA 107-9. **Glomerulonefritis postestreptocócica. Glomérulo hipercelular infiltrado por numerosos leucocitos polimorfonucleares.**

GLOMERULONEFRITIS CON ENDOCARDITIS, ABSCESOS VISCERALES Y OTRAS INFECCIONES

Los pacientes con endocarditis bacteriana aguda y crónica pueden presentar diversas lesiones glomerulares (cap. 61). Aunque los fenómenos embólicos pueden causar isquemia e infartos glomerulares, la glomerulonefritis por inmunocomplejos es un hallazgo frecuente. Con la endocarditis por *Streptococcus viridans* puede observarse una glomerulonefritis proliferativa focal o difusa. Con el aumento de la incidencia de la endocarditis por *Staphylococcus aureus,* entre el 40 y el 80% de los pacientes presentan pruebas clínicas de una glomerulonefritis proliferativa por inmunocomplejos. La glomerulonefritis es más frecuente en la actualidad con la endocarditis bacteriana aguda que con la subaguda.[18]

Los pacientes suelen presentar hematuria y cilindros de eritrocitos urinarios, proteinuria que oscila entre menos de 1 g/día y niveles nefróticos, e insuficiencia renal progresiva. Los niveles séricos de complemento C3 suelen estar reducidos. En ocasiones, los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) pueden ser positivos, lo que da lugar a una confusión diagnóstica. La insuficiencia renal puede ser leve y reversible con una terapia antibiótica adecuada, o puede ser progresiva y conducir a la diálisis y a una insuficiencia renal irreversible.

También se puede producir una glomerulonefritis proliferativa por inmunocomplejos en pacientes con abscesos bacterianos viscerales profundos e infecciones como empiema pulmonar (cap. 86) y osteomielitis (cap. 251). Se han descrito también formas de glomerulonefritis aguda por inmunocomplejos en pacientes con neumonías bacterianas, incluido *Mycoplasma* (cap. 293), y en pacientes con infección crónica de derivaciones ventriculoauriculares cerebrales por hidrocefalia. Muchos de estos pacientes presentan proteinuria de rango nefrótico y una disfunción renal leve. Con una terapia antibiótica adecuada, la mayoría de las lesiones glomerulares se curan y la función renal se recupera.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 107-6 CLASIFICACIÓN DE LA GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA (EN SEMILUNAS)

PRIMARIA
Enfermedad por anticuerpos contra la membrana basal glomerular, síndrome de Goodpasture (con enfermedad pulmonar)
Mediada por inmunocomplejos
Pauciinmunitaria (normalmente positiva para anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos)
SECUNDARIA
Glomerulonefritis membranoproliferativa
Nefropatía por IgA, púrpura de Henoch-Schönlein
Glomerulonefritis postestreptocócica
Lupus eritematoso sistémico

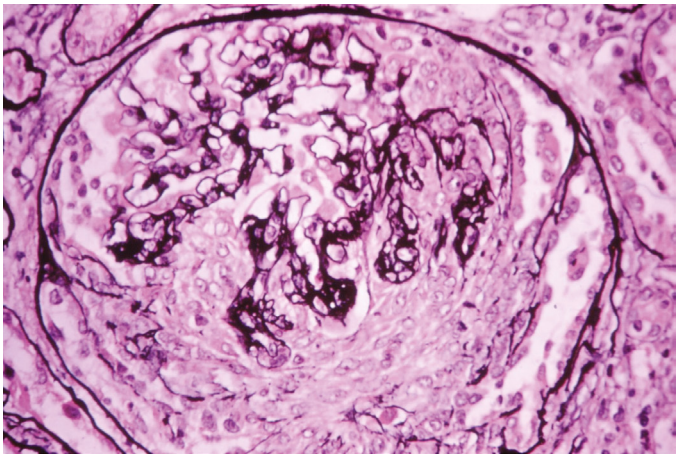

FIGURA 107-10. Glomerulonefritis rápidamente progresiva. Proliferación de células en el espacio de Bowman formando una media luna, con compresión del penacho glomerular.

También se asocia una mayor frecuencia de glomerulonefritis proliferativa a las infecciones estafilocócicas en pacientes con diabetes. Esta glomerulonefritis está asociada a depósitos inmunitarios de IgA (glomerulonefritis relacionada con infección con IgA dominante) en los glomérulos y tiene un mal pronóstico.

GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

La glomerulonefritis rápidamente progresiva incluye enfermedades glomerulares que evolucionan a insuficiencia renal en cuestión de semanas a meses (tabla 107-6).[19] La biopsia renal muestra una extensa proliferación extracapilar manifestada como formación de semilunas en el espacio de Bowman (fig. 107-10). Los mecanismos patogénicos son anticuerpos lineales antimembrana basal glomerular, depósito de inmunocomplejos granulares (p. ej., lupus eritematoso sistémico, vasculitis por IgA, glomerulonefritis relacionada con infecciones) y vasculitis pauciinmunitaria, normalmente ANCA-positiva, de pequeños vasos.

ENFERMEDAD POR ANTICUERPOS ANTIMEMBRANA BASAL GLOMERULAR

La enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular tiene dos picos de aparición: en la tercera década de la vida, predominantemente en hombres, y después de los 60 años, predominantemente en mujeres. La enfermedad antimembrana basal glomerular (fig. 107-11) está causada por anticuerpos circulantes dirigidos contra el dominio no colágeno de la cadena α_3 del colágeno de tipo IV. Estos anticuerpos lesionan la membrana basal glomerular, lo que produce una respuesta inflamatoria, roturas de la membrana basal glomerular y la formación de una glomerulonefritis proliferativa y a menudo con semilunas. Si los anticuerpos antimembrana basal glomerular reaccionan de forma cruzada con la membrana basal de los capilares pulmonares y la dañan, el paciente desarrolla hemorragia pulmonar y hemoptisis, una asociación denominada síndrome de Goodpasture y una de las diversas enfermedades que pueden presentarse con enfermedad renal y pulmonar concomitante (tabla 107-7).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes presentan un cuadro nefrítico (v. tabla 107-1). La función renal puede deteriorarse de normal a niveles que requieran diálisis en cuestión de días a semanas.[20] Los pacientes con afectación pulmonar pueden tener una hemoptisis potencialmente mortal con disnea e infiltrados alveolares difusos en la radiografía de tórax. En la anatomía patológica, la enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular muestra una glomerulonefritis proliferativa, a menudo con una proliferación grave en semilunas en el espacio de Bowman (v. fig. 107-10). En la inmunofluorescencia se observa un depósito lineal de inmunoglobulinas (generalmente IgG) a lo largo de la membrana basal glomerular (v. fig. 107-11), pero el microscopio electrónico no muestra depósitos electrodensos.

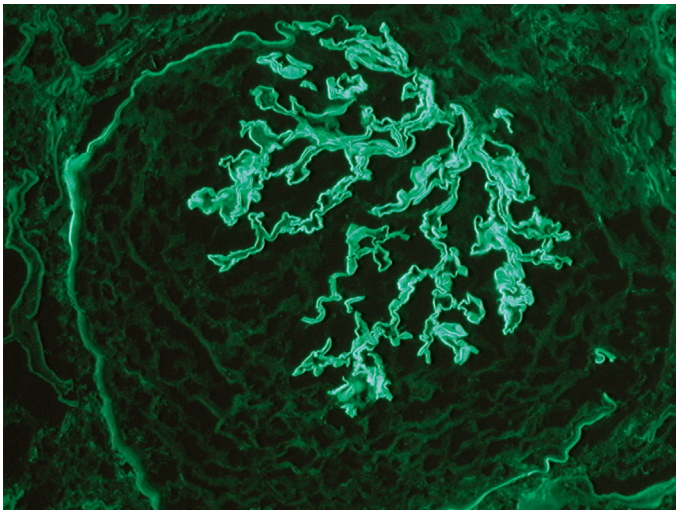

FIGURA 107-11. Glomerulonefritis por anticuerpos antimembrana basal glomerular. Una micrografía de inmunofluorescencia de una parte de un glomérulo con glomerulonefritis por anticuerpos antimembrana basal glomerular muestra una tinción lineal de la membrana basal glomerular para inmunoglobulina G (IgG) (tinción con isotiocianato de fluoresceína anti-IgG; ×400).

TABLA 107-7 SÍNDROMES CLÍNICOS DE ENFERMEDADES RENALES CON ENFERMEDADES PULMONARES CONCOMITANTES

ENFERMEDAD	MARCADOR
Síndrome de Goodpasture	Anticuerpos antimembrana basal glomerular +
Vasculitis de vasos pequeños (polivasculitis granulomatosa y polivasculitis microscópica)	Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos +
Vasculitis crioglobulinémica	Complemento C4 bajo, crioglobulinas séricas +
Lupus eritematoso sistémico	Anticuerpos anti-ADN +, hipocomplementemia
Síndrome nefrótico, trombosis de la vena renal, embolia pulmonar	TC de pulmón + o angio-TC +
Neumonía con glomerulonefritis por inmunocomplejos	Hipocomplementemia, inmunocomplejos circulantes
Pulmón urémico	Nivel de creatinina elevado

TC, tomografía computarizada.

TRATAMIENTO

Aunque el tratamiento de la enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular no se ha estudiado en grandes ensayos controlados, se recomienda una terapia inmunosupresora intensiva con corticoesteroides, ciclofosfamida y plasmaféresis. Es necesario un tratamiento rápido para evitar daños renales irreversibles y también es necesario en pacientes con hemorragia pulmonar. Las posibles excepciones al tratamiento inmunosupresor son los pacientes que presentan un 100% de semilunas o más de un 50% de glomeruloesclerosis global en una muestra de biopsia adecuada sin hemorragia pulmonar y que son tratados con diálisis en el momento de la presentación, porque el pronóstico de recuperación renal es malo.

Los corticoesteroides se administran en forma de pulso diario de metilprednisolona (15-30 mg/kg hasta una dosis máxima de 1.000 mg/día por vía intravenosa durante tres dosis), seguido de prednisona (1 mg/kg/día por vía oral hasta un máximo de 60 a 80 mg/día), y se reducen lentamente a lo largo de 6 meses. También se administra ciclofosfamida (2-3 mg/kg/día por vía oral, dosis ajustada a la función renal, la edad y el recuento de granulocitos) durante 3 meses. También

se recomienda la plasmaféresis diaria (40-50 ml/kg) con albúmina hasta que los anticuerpos antimembrana basal glomerular sean negativos, normalmente en 14 días. Esta terapia combinada es eficaz en el 90% de los pacientes con hemorragia pulmonar. En los pacientes que se presentan con una creatinina sérica inferior a 5,6 mg/dl, la supervivencia renal es de aproximadamente el 95% a los 5 años. Cuando la creatinina en el momento de la presentación es superior a 5,6 mg/dl, pero el paciente no requiere diálisis inmediata, la supervivencia renal es de aproximadamente el 80% a 1 año y del 50% a 5 años. Sin embargo, en los pacientes que requieren diálisis desde el principio, la recuperación renal solo se produce en aproximadamente el 8% de los pacientes al año. Las recaídas y recidivas son muy raras tras un trasplante de riñón.

GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA POR INMUNOCOMPLEJOS

El daño glomerular rápidamente progresivo mediado por inmunocomplejos puede observarse en glomerulopatías idiopáticas, como la nefropatía por IgA, la vasculitis por IgA y la glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática, o en enfermedades sistémicas, como la glomerulonefritis relacionada con infecciones, la vasculitis crioglobulinémica y el lupus eritematoso sistémico. Muchos casos de glomerulonefritis postinfecciosa con semilunas se resuelven con el tratamiento eficaz de la infección subyacente. Los tratamientos de los demás son los descritos en otras partes de este capítulo.

GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA PAUCIINMUNITARIA Y ASOCIADA A VASCULITIS

La glomerulonefritis rápidamente progresiva pauciinmunitaria incluye pacientes con y sin signos de vasculitis sistémica. La mayoría de los pacientes presentan anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) circulantes dirigidos contra componentes de los gránulos primarios de los neutrófilos.[21] Los síndromes clínicos de la vasculitis asociada a ANCA son la polivasculitis granulomatosa (cap. 249), la polivasculitis microscópica y la granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (cap. 249).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con vasculitis asociada a ANCA suelen presentar insuficiencia renal progresiva y un cuadro nefrítico (v. tabla 107-1). Los pacientes con polivasculitis microscópica suelen tener ANCA perinucleares (anticuerpos dirigidos contra la mieloperoxidasa del granulocito) y un cuadro clínico sistémico (cap. 249) con artritis, vasculitis leucocitoclástica cutánea, enfermedad pulmonar, y signos constitucionales y sistémicos. Los pacientes con polivasculitis granulomatosa suelen tener ANCA citoplásmicos (anticuerpos dirigidos contra una serina proteinasa del granulocito, anti-PR3) y afectación de las vías respiratorias superiores e inferiores por una vasculitis granulomatosa, junto con la glomerulonefritis pauciinmunitaria (cap. 249). Sin embargo, existe un solapamiento considerable entre estos grupos y algunos pacientes tienen tanto ANCA como anticuerpos antimembrana basal glomerular. Los pacientes con granulomatosis eosinofílica con polivasculitis suelen tener antecedentes de asma, infiltrados pulmonares y eosinofilia circulante. Si tienen ANCA, a menudo presentan también glomerulopatía. Aunque no existe una correlación directa entre los títulos de ANCA y la actividad de la enfermedad, los pacientes con títulos elevados (sobre todo títulos elevados de anti-PR3) y los que tienen un incremento mayor reciente de los títulos son más propensos a presentar brotes de su enfermedad.

TRATAMIENTO

Para la terapia de inducción (fig. 107-12) deben utilizarse corticoesteroides en combinación con ciclofosfamida o rituximab como tratamiento inicial. Los corticoesteroides suelen administrarse en forma de metilprednisolona en pulso (10-15 mg/kg/día hasta un máximo de 500-1.000 mg/día i.v. durante 3 días, seguido de prednisona o equivalente, 1 mg/kg/día por vía oral durante la primera semana). A los 6 meses, la prednisona debe reducirse a 5 mg/día en los pacientes tratados con ciclofosfamida y retirarse en los tratados con rituximab. La terapia complementaria con avacopán (30 mg dos veces al día durante 52 semanas en combinación con la terapia estándar), que es un inhibidor del receptor del complemento C5a y que puede permitir una menor exposición acumulativa a los corticoesteroides, se recomienda para la enfermedad grave.[A13] La ciclofosfamida puede administrarse por vía intravenosa (15 mg/kg i.v. cada 2-3 semanas durante 6-10 dosis) o por vía oral (1,5-2 mg/kg/día durante 3-6 meses). El rituximab, un anticuerpo monoclonal contra los linfocitos B CD20-positivos (375 mg/m^2 semanales durante 4 semanas, o 1 g a las 0 y 2 semanas), es eficaz y tan seguro como la ciclofosfamida a los 6 meses o más. El papel de la plasmaféresis es controvertido, pero puede considerarse en pacientes que tengan un nivel de creatinina sérica superior a 5,7 mg/dl (500 mmol/l), que requieran diálisis o que presenten un empeoramiento rápido de la función renal, así como en pacientes que presenten hemorragia alveolar difusa con hipoxemia. La plasmaféresis también se prescribe habitualmente en el síndrome de solapamiento de la vasculitis ANCA y la enfermedad antimembrana basal glomerular. En pacientes con vasculitis grave asociada a ANCA puede añadirse ciclofosfamida al rituximab.

El riesgo de recaída es significativo cuando la vasculitis asociada a ANCA se trata con inducción de ciclofosfamida, por lo que debe utilizarse azatioprina (1,5 mg/kg/día) con o sin dosis bajas de corticoesteroides (p. ej., prednisona 5 mg/día) o rituximab (500 mg en los meses 6, 12 y 18) sin corticoesteroides para prevenir la recaída (v. fig. 107-12). El micofenolato mofetilo o el metotrexato también se han utilizado en pacientes intolerantes o incapaces de tomar rituximab o azatioprina. Se desconoce la duración óptima de la terapia de mantenimiento tras alcanzar la remisión, pero debería ser de entre 18 meses y 4 años con azatioprina y de 18 meses con rituximab. Los pacientes con enfermedad recidivante deben ser tratados preferentemente con rituximab además de corticoesteroides.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la vasculitis asociada a ANCA no tratada es malo (cap. 249), con una mortalidad del 90% a los 2 años. A pesar del tratamiento, la mortalidad a los 5 años es del 25%, y la infección y la vasculitis activa son las principales causas de muerte. Afortunadamente, la vasculitis asociada a ANCA tiene pocas probabilidades de reaparecer en un aloinjerto renal.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA

La glomerulonefritis membranoproliferativa se clasifica en función de los hallazgos de inmunofluorescencia en las categorías mediada por inmunoglobulinas, mediada por complemento y no mediada ni por inmunoglobulinas ni por complemento (tabla 107-8).[22]

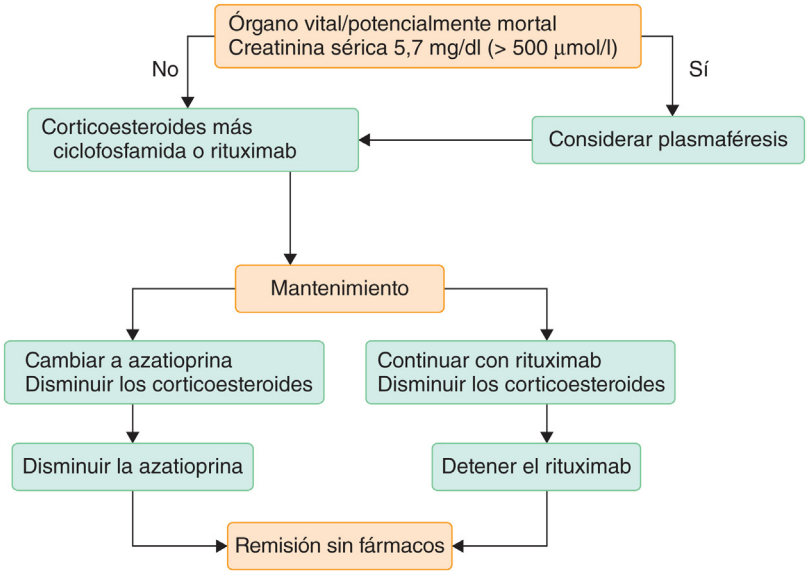

FIGURA 107-12. Régimen de tratamiento para la vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. (Basado en Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO] Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100:S1-S276.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 107-8 CAUSAS DE LESIÓN MEMBRANOPROLIFERATIVA

Mediada por inmunoglobulinas/ inmunocomplejos	**Depósitos de inmunocomplejos antígeno-anticuerpo como resultado de una infección:** • Viral: hepatitis C (incluida la asociada a crioglobulinemia mixta), hepatitis B • Bacteriana: endocarditis, derivación ventriculoauricular infectada, abscesos viscerales, lepra, meningitis meningocócica • Protozoos/otras infecciones: paludismo, esquistosomiasis, micoplasma, leishmaniosis, filariasis, histoplasmosis **Depósitos de inmunocomplejos como resultado de una enfermedad autoinmunitaria:** • Lupus eritematoso sistémico • Síndrome de Sjögren • Artritis reumatoide • Enfermedad mixta del tejido conectivo **Depósitos de Ig monoclonal como resultado de una gammapatía monoclonal debida a un trastorno de las células plasmáticas o de los linfocitos B** **Glomerulonefritis fibrilar** **Idiopática:** • No se da ninguna de las condiciones anteriores
Mediada por el complemento	**Glomerulonefritis por C3 y enfermedad de depósitos densos de C3:** • Mutaciones en las proteínas reguladoras del complemento: factor H del complemento, factor I del complemento, proteína 5 relacionada con el factor H del complemento • Mutaciones en los factores del complemento: C3 • Anticuerpos contra los factores del complemento: factores nefríticos C3, C4 y C5 • Anticuerpos contra las proteínas reguladoras del complemento: factor H del complemento, factor I del complemento, factor B del complemento **Glomerulonefritis C4 y enfermedad de depósitos densos de C4**
Patrón membranoproliferativo sin inmunocomplejos ni complemento	• Fase de curación del síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica • Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos (anticardiolipina) • Síndrome POEMS • Nefritis por radiación • Nefropatía asociada al trasplante de médula ósea • Microangiopatías trombóticas asociadas a fármacos • Anemia falciforme y policitemia • Disfibrinogenemia y otros estados protrombóticos • Deficiencia de antitripsina

POEMS, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína monoclonal, cambios cutáneos.

Entre las causas frecuentes de la glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por inmunoglobulinas se incluye el lupus eritematoso sistémico (cap. 245), infecciones como la hepatitis C (cap. 134) y la gammapatía monoclonal (cap. 173). La glomerulonefritis membranoproliferativa mediada por complemento incluye la enfermedad de depósitos densos y la glomerulonefritis por C3. El patrón de glomerulonefritis membranoproliferativa también puede observarse sin depósitos de complemento ni de inmunoglobulinas en microangiopatías trombóticas crónicas que se asocian a una lesión de las células endoteliales. Se ha propuesto que todos estos estímulos inducen el crecimiento de las células mesangiales glomerulares, que protruyen a lo largo de la pared del capilar glomerular y causan división de la membrana basal glomerular.

Las glomerulopatías C3, que son la enfermedad de depósitos densos y la glomerulonefritis C3, son enfermedades glomerulares raras caracterizadas por la activación sistémica incontrolada de la vía alternativa del complemento. Muchos pacientes tienen factor nefrítico C3, un autoanticuerpo que estabiliza la C3 convertasa de la vía alternativa del complemento, mientras que otros tienen deficiencias de factor H, factor I u otros inhibidores de la vía alternativa del complemento. La enfermedad de depósitos densos puede asociarse a lipodistrofia parcial. Los pacientes que presentan una activación de la vía alternativa del complemento y que tienen una glomerulonefritis proliferativa con depósitos de C3 que carecen de las características microscópicas electrónicas de la enfermedad de depósitos densos tienen glomerulonefritis por C3.

La mayoría de los pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa presentan proteinuria o síndrome nefrótico.[23] En la glomerulonefritis membranoproliferativa asociada a inmunoglobulinas se observan de forma intermitente niveles bajos de complemento sérico (C3 y C4), mientras que solo el nivel de C3 suele estar reducido en la enfermedad de depósitos densos. El diagnóstico de la enfermedad de depósitos densos requiere una biopsia renal que muestre componente C3 del complemento formando un patrón característico en forma de cinta alrededor de las asas capilares (fig. 107-13). Todos los pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa en una biopsia deben ser evaluados para detectar una enfermedad subyacente (v. tabla 107-8). Si no se encuentra ninguna causa, debe evaluarse, si es posible, la posibilidad de un trastorno relacionado con el complemento (cap. 37).

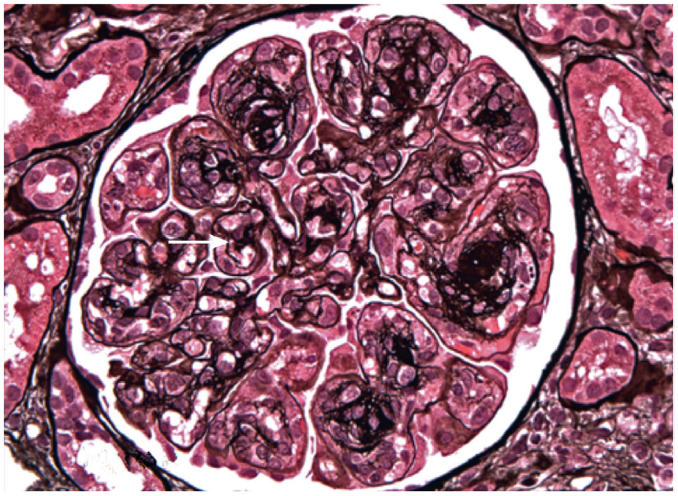

FIGURA 107-13. Glomerulonefritis membranoproliferativa. Obsérvense la lobulación del penacho glomerular y la duplicación de la membrana basal, como se aprecia en la tinción de plata.

TRATAMIENTO

Cuando se determina la causa de la glomerulonefritis membranoproliferativa por inmunocomplejos, el enfoque inicial del tratamiento debe centrarse en el proceso patológico subyacente. Para la glomerulonefritis membranoproliferativa idiopática por inmunocomplejos con proteinuria de 3 g/día o menos y función renal normal es suficiente el tratamiento sintomático con control de la presión arterial, preferiblemente con un inhibidor de la ECA o un bloqueante de los receptores de angiotensina (v. tabla 64-7). Para los pacientes con una función renal anormal, pero sin afectación semilunar ni sedimento urinario activo, con o sin proteinuria de rango nefrótico, deben prescribirse corticoesteroides y terapia inmunosupresora. La prednisona puede iniciarse a 1 mg/kg/día (dosis máxima de 60 a 80 mg/día) durante 12-16 semanas. Pueden añadirse análogos del ácido micofenólico (p. ej., micofenolato mofetilo 2-3 g/día) durante 6-12 meses si se observa una respuesta subóptima después de este tiempo, con una disminución progresiva de la prednisona a 20 mg/día. En pacientes refractarios puede administrarse ciclofosfamida (2 mg/kg/día, máximo 200 mg/día) con prednisona (10 mg/día durante 3-6 meses) o rituximab (1 g × 2 dosis con 2 semanas de intervalo, seguidas de una tercera dosis a los 6 meses). Para los pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa con semilunas rápidamente progresiva se recomienda el tratamiento con metilprednisolona intravenosa (1-3 g), seguida de corticoesteroides orales y ciclofosfamida oral, siguiendo una pauta similar a la utilizada para los pacientes con vasculitis asociada a ANCA.

Los pacientes con glomerulopatías C3 (enfermedad de depósitos densos y glomerulonefritis por C3) con enfermedad de moderada a grave (con proteinuria > 1 g/día y hematuria o con función renal en declive) pueden ser considerados para una terapia inmunosupresora con análogos del ácido micofenólico más corticoesteroides, con dosis similares a las de la glomerulonefritis membranoproliferativa por inmunocomplejos. Sin embargo, las pruebas de eficacia de estos últimos no están establecidas. Se está investigando activamente el papel de los inhibidores del complemento tanto en la glomerulonefritis membranoproliferativa por inmunocomplejos como en las glomerulopatías C3.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la glomerulonefritis membranoproliferativa depende de si los pacientes logran la remisión de la proteinuria y la estabilización de la función renal.[24] Entre el 50 y el 60% de los pacientes no tratados evolucionarán a una insuficiencia renal terminal en un plazo de 10 a 15 años, pero entre el 25 y el 40% de los pacientes no tratados seguirán teniendo una función renal normal. La remisión o mejoría espontánea se produce en menos del 10% de los casos. Con tratamiento, las tasas de remisión en estudios observacionales han variado del 30 al 50%.

ENFERMEDADES GLOMERULARES ASOCIADAS A DEFECTOS GENÉTICOS

Algunos pacientes con glomeruloesclerosis segmentaria focal presentan anomalías en los genes que codifican proteínas podocitarias, canales iónicos o componentes mitocondriales podocitarios. Otros pacientes, a menudo con antecedentes de enfermedad renal clínica en hermanos y otros familiares, presentan otras formas de nefritis hereditaria.[25]

Síndrome de Alport

El síndrome de Alport es una forma hereditaria de glomerulonefritis que suele manifestarse con hallazgos urinarios asintomáticos. En alrededor del 85% de los casos es una afección ligada al cromosoma X con hematuria y proteinuria, asociada a menudo con hipoacusia para frecuencias agudas y anomalías del cristalino (lenticono). La forma ligada al cromosoma X de la enfermedad se debe a una mutación en la cadena α_5 del colágeno de tipo IV *(COL4A5)*. Las mutaciones en las cadenas α_3 y α_4 del colágeno de tipo IV *(COL4A3, COL4A4)* causan formas dominantes o recesivas de la enfermedad.[26] Las formas recesivas de la enfermedad tienen una presentación grave y de inicio precoz, mientras que las formas dominantes de la enfermedad tienen un curso clínico muy variable, que va desde una función renal normal y estable hasta una insuficiencia renal progresiva. Los pacientes con variantes patógenas heterocigotas en *COL4A3/COL4A4* suelen estar infradiagnosticados y con frecuencia se etiquetan como enfermedad renal de causa desconocida. Aunque los hallazgos en la microscopia óptica varían desde lesiones mesangiales proliferativas leves hasta lesiones esclerosantes avanzadas, dependiendo del estadio de la biopsia, la microscopia electrónica suele mostrar áreas de adelgazamiento y áreas de desestructuración en láminas de la membrana basal glomerular.

El uso de inhibidores de la ECA (v. tabla 64-7) al inicio de la proteinuria retrasa la progresión de la insuficiencia renal, pero los varones con síndrome de Alport ligado al cromosoma X *(COL4A5)* presentan a menudo una glomeruloesclerosis progresiva y desarrollan una insuficiencia renal terminal. Debido a la inactivación aleatoria del cromosoma X, las mujeres con mutaciones en *COL4A5* tienden a presentar una enfermedad más leve y solo suelen evolucionar hacia la insuficiencia renal al final de su vida.

Enfermedad de Fabry

La enfermedad de Fabry (cap. 192), que está causada por un defecto genético recesivo de la α-galactosidasa ligado al cromosoma X, provoca el depósito de ceramida trihexosa en los riñones y otros órganos. Puede causar proteinuria progresiva e insuficiencia renal en los hombres y en algunas mujeres portadoras. Se asocia a telangiectasias cutáneas, por lo general en la zona del traje de baño, acroparestesias, alteraciones cardíacas y anomalías oculares. La reposición con la enzima recombinante agalsidasa β intravenosa logra una mejoría clínica.

Síndrome uña-rótula

El síndrome uña-rótula, que se asocia con alteraciones esqueléticas y deformidades ungueales, es una causa infrecuente de síndrome nefrótico. Se debe a una mutación autosómica dominante del factor de transcripción LMX1B, que regula la expresión génica del colágeno, la nefrina y la podocina. La progresión a una insuficiencia renal terminal es variable y se estima que oscila entre el 1 y el 15%. El uso de dosis máximas toleradas de inhibidores de la ECA o de bloqueantes de los receptores de angiotensina (v. tabla 64-7) puede reducir la proteinuria.

OTRAS ENFERMEDADES GLOMERULARES

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El patrón y el grado de afectación renal influyen enormemente en el curso y la terapia del lupus eritematoso sistémico (cap. 245). Aunque la incidencia de la enfermedad renal clínica en el lupus eritematoso sistémico varía del 15 al 75%, en la mayoría de las muestras de biopsia se encuentran pruebas histológicas de afectación renal.

La clasificación de la nefritis lúpica puede servir de guía para la terapia y el pronóstico (tabla 107-9).[27] En general, los pacientes con enfermedad de clases I y II presentan lesiones leves que no requieren terapia dirigida al riñón, mientras que todos los pacientes con lesiones de clase IV (nefritis lúpica proliferativa difusa) en la biopsia (fig. 107-14) requieren una terapia enérgica. Muchos pacientes con enfermedad de clase III (nefritis lúpica proliferativa focal), especialmente los pacientes que presentan lesiones necrosantes activas y grandes cantidades de depósitos subendoteliales, también se benefician de una terapia enérgica. El tratamiento óptimo no está tan claro en los pacientes de clase V (nefritis lúpica membranosa) y las recomendaciones varían desde un tratamiento intensivo uniforme hasta reservar dicho tratamiento para los que presentan actividad serológica o síndrome nefrótico más grave.

TRATAMIENTO

Todos los pacientes con nefritis lúpica deben ser tratados con hidroxicloroquina (6,5 mg/kg de peso ideal/día o 400 mg/día) o un antipalúdico equivalente si no existen contraindicaciones. Para los pacientes con nefritis lúpica de clase I o de clase II con proteinuria normal o de bajo grado no es necesario ningún tratamiento específico más allá del que se administra para el lupus extrarrenal. Se considera que los pacientes que presentan una nefritis lúpica de clases I/II con proteinuria de rango nefrótico padecen una podocitopatía lúpica; el tratamiento es el mismo que para la enfermedad de cambios mínimos (v. anteriormente).

La terapia inicial para los pacientes con nefritis lúpica activa de clases III o IV, con o sin componente membranoso, son los corticoesteroides, con dosis bajas de ciclofosfamida intravenosa o análogos del ácido micofenólico (fig. 107-15).[28]

TABLA 107-9 CLASIFICACIÓN DE LA NEFRITIS LÚPICA DE LA INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY/RENAL PATHOLOGY SOCIETY

CLASE	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
I. Nefritis lúpica mesangial mínima	Glomérulos normales por microscopia óptica, pero depósitos inmunitarios mesangiales por inmunofluorescencia
II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial	Hipercelularidad puramente mesangial por microscopia óptica, con depósitos inmunitarios mesangiales
III. Nefritis lúpica focal < 50% glomérulos implicados A. Activa A/C. Activa y crónica C. Crónica	Glomerulonefritis focal, segmentaria o global endo- o extracapilar activa o inactiva que afecte a < 50% de todos los glomérulos, normalmente con depósitos inmunitarios subendoteliales focales, con o sin alteraciones mesangiales
IV. Nefritis lúpica difusa (> 50% de glomérulos afectados); puede ser con afectación segmentaria o global (S o G) A. Activa A/C. Activa y crónica C. Crónica	Glomerulonefritis activa o inactiva difusa, segmentaria o global endo- o extracapilar que afecte a ≥ 50% de todos los glomérulos, normalmente con depósitos inmunitarios subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales
V. Glomerulonefritis lúpica membranosa	Depósitos inmunitarios subepiteliales globales o segmentarios o sus secuelas morfológicas por microscopia óptica y por inmunofluorescencia o microscopia electrónica, con o sin alteraciones mesangiales
VI. Nefritis lúpica esclerótica avanzada	≥ 90% de glomérulos globalmente esclerosados sin actividad residual

Basado en Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:241-250; y Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018;93:789-796.

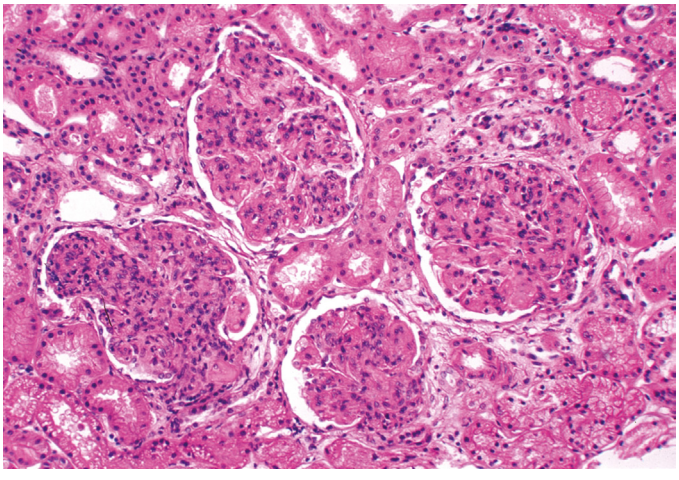

FIGURA 107-14. Nefritis lúpica proliferativa difusa. Obsérvese la afectación de todos los glomérulos.

Se ha utilizado un nuevo inhibidor de la calcineurina, la voclosporina (23,7 mg dos veces al día), con un análogo del ácido micofenólico y corticoesteroides en pacientes con una FGe ≥ 45 ml/min/1,73 m^2 con mejores tasas de respuesta.[A14] Del mismo modo, la adición de belimumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe el factor activador de los linfocitos B (a 10 mg/kg por vía intravenosa), a la terapia estándar aumenta la tasa de respuesta cuando se añade a la terapia inicial.[A15]

Tras el período de inducción, la dosis de prednisona debe reducirse por debajo de 5 a 7,5 mg/día y deben suspenderse otros medicamentos. Para la terapia de mantenimiento se prefiere el micofenolato mofetilo (1.000 mg dos veces al día) a la azatioprina (2 mg/kg/día). Si no se tolera ninguno de los dos, las alternativas son tacrolimús (valle aproximadamente 4-6 ng/ml o 5-7,4 nmol/l) o ciclosporina A (valle aproximadamente 60-100 ng/ml o 50-83 nmol/l) o mizoribina (3 mg/kg/día).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Corticoesteroides
Metilprednisolona intravenosa
(0,25-0,50 g diarios durante 1-3 días)
luego
prednisona oral
(0,6-1,0 mg/kg/día, máximo de 80 mg)

↓ Más

A. Ciclofosfamida
500 mg por vía intravenosa cada 2 semanas, 6 dosis,
0,5-1,0 g/m2 por vía intravenosa al mes durante 6 meses,
O 1,0-1,5 mg/kg/día por vía oral durante hasta 6 meses

O

B. Análogos del ácido micofenólico
Micofenolato mofetilo (1,0 a 1,5 g por vía oral dos veces al día)
o
Micofenolato de sodio (0,72 a 1,08 g por vía oral, dos veces al día)

↓ Más

A. Belimumab
(10 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas, 3 dosis,
luego cada 4 semanas)

O

B. Inhibidores de calcineurina
Voclosporina (23,7 mg por vía oral si FGe > 45 ml/min/1,73 m^2)

FIGURA 107-15. Tratamiento inicial de la nefritis lúpica activa de clase III/IV con o sin clase V. FGe, filtración glomerular estimada. (Adaptado de Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO] Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021;100:S1-S276.)

Muchos pacientes con nefritis lúpica (40-50%) producen autoanticuerpos contra ciertos fosfolípidos, incluidos anticuerpos anticardiolipina. Los pacientes que experimentan coagulación en los glomérulos y las arteriolas requieren anticoagulación con warfarina (cap. 70) o agentes antiplaquetarios (p. ej., ácido acetilsalicílico de 81 a 325 mg/día) o con ambos, así como medicamentos inmunosupresores.

PRONÓSTICO

A pesar de una terapia agresiva, entre el 10 y el 30% de los pacientes con nefritis lúpica desarrollan insuficiencia renal. Además, los pacientes con nefritis lúpica tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con los pacientes con lupus sin afectación renal (cap. 245). El riesgo de recurrencia de la nefritis lúpica en los aloinjertos renales es bajo.

DIABETES MELLITUS

La nefropatía diabética, que es la forma más frecuente de enfermedad glomerular en los países desarrollados, se trata en detalle en el capítulo 109.

GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE IMPORTANCIA RENAL

La gammapatía monoclonal de importancia renal se refiere a la asociación de trastornos clonales de linfocitos B o células plasmáticas que *per se* no cumplen los criterios para ser cáncer, pero que producen una inmunoglobulina monoclonal nefrotóxica que provoca enfermedad renal. La toxicidad de las cadenas ligeras es el resultado de múltiples mecanismos y la biopsia renal muestra normalmente un depósito monotípico (una sola cadena ligera y/o pesada) de inmunoglobulinas asociado a una variedad de patrones morfológicos.[29]

AMILOIDOSIS

Los depósitos renales de amiloide, ya sean de amiloide AL, AA o de formas hereditario-genéticas, se encuentran predominantemente dentro de los glomérulos, donde suelen aparecer como nódulos extracelulares eosinofílicos amorfos (cap. 174). En todas las amiloidosis, las proteínas forman láminas plegadas β que se depositan en los órganos. Todos los subtipos de amiloide muestran birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada con la tinción de rojo Congo. En la microscopia electrónica, el amiloide aparece como fibrillas rígidas no ramificadas de 8-10 nm de diámetro. En el amiloide AL, la sobre-

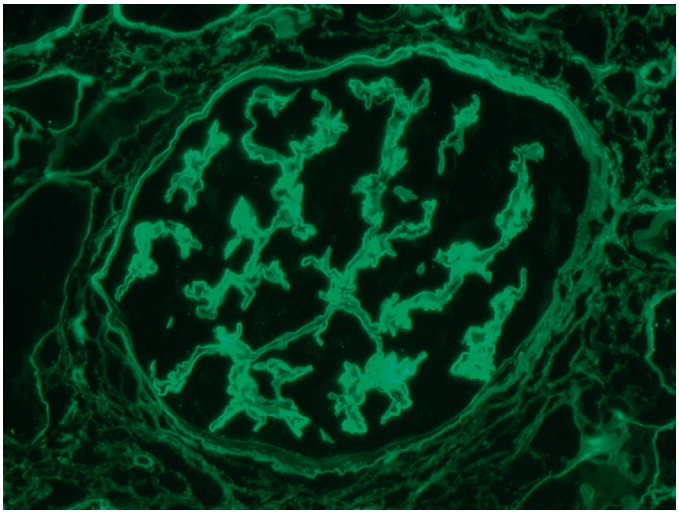

FIGURA 107-16. Enfermedad por depósito de cadenas ligeras. La inmunofluorescencia muestra una tinción lineal de las membranas basales glomerulares y tubulares para la cadena κ ligera.

producción de una cadena ligera anormal (λ 80%, κ 20%) puede detectarse mediante tinción de inmunofluorescencia que muestra cadenas ligeras λ o κ monotípicas. La mayoría de los pacientes presentan una proliferación clonal de células plasmáticas y no cumplen los criterios del mieloma múltiple. En la amiloidosis AA, los antisueros frente a proteína AA tiñen los glomérulos. Algunos pacientes con amiloidosis renal presentan variantes genéticas que conducen a la producción de proteínas amiloidógenas, como la transtirretina, la LECT2 y las apolipoproteínas.

Casi el 80% de los pacientes con amiloide AL padecen una enfermedad renal. Las manifestaciones renales son albuminuria e insuficiencia renal. La afectación amiloide extrarrenal puede causar enfermedad cardíaca (cap. 47) o neuropatía (cap. 388). El diagnóstico puede realizarse mediante biopsia de otro órgano distinto del riñón (p. ej., biopsia miocárdica, rectal o del panículo adiposo). Las estrategias de tratamiento de la amiloidosis AL renal son similares a las del mieloma múltiple y otras discrasias de células plasmáticas: trasplante de células madre y uso de agentes anticélulas plasmáticas, como los inhibidores del proteosoma (bortezomib, carfilzomib, daratumumab), dexametasona y lenalidomida (cap. 173).

El amiloide AA se asocia a afecciones inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide (cap. 243), la fiebre mediterránea familiar (cap. 240), la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127), la osteomielitis (cap. 251) y otras infecciones crónicas. El tratamiento se dirige al proceso inflamatorio subyacente. La terapia específica contra la enfermedad inflamatoria primaria (p. ej., el tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral en la artritis reumatoide o con colchicina en la fiebre mediterránea familiar) puede reducir la producción de proteína AA sérica en pacientes con amiloide AA.

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CADENAS LIGERAS

La enfermedad por depósito de cadenas ligeras, como la amiloidosis AL, es un trastorno sistémico causado por la hiperproducción y el depósito extracelular de una cadena ligera de inmunoglobulina monoclonal (cap. 173). Sin embargo, los depósitos no forman láminas plegadas β, no se tiñen con rojo Congo y son granulares en lugar de fibrilares. La mayoría de los pacientes con enfermedad por depósito de cadenas ligeras tienen una enfermedad linfoplasmocítica de linfocitos B similar al mieloma múltiple (cap. 173).

La albuminuria es frecuente y la mitad de los pacientes tienen síndrome nefrótico en la presentación, a menudo acompañado de hipertensión e insuficiencia renal. En la microscopia óptica, la mayoría de los glomérulos contienen nódulos glomerulares mesangiales eosinofílicos. Algunas biopsias muestran cilindros de cadenas ligeras asociados a cilindros laminados y fracturados eosinofílicos que obstruyen los túbulos, como se observa en el mieloma. La inmunofluorescencia muestra que una sola clase de cadena ligera de inmunoglobulina (κ en el 80% de los casos) tiñe con un patrón lineal difuso la membrana basal glomerular, los nódulos y las membranas basales tubulares (fig. 107-16). El tratamiento para la mayoría de los pacientes con enfermedad por depósito de cadenas ligeras es una quimioterapia similar a la del mieloma (cap. 173).

GLOMERULOPATÍA FIBRILAR-GLOMERULOPATÍA INMUNOTACTOIDE

Algunos pacientes con enfermedad renal presentan lesiones glomerulares con depósitos de proteínas fibrilares no amiloides cuyo tamaño oscila entre 12 y más de 50 nm.

Los pacientes con estas lesiones se han dividido en dos grupos. Los pacientes con glomerulonefritis fibrilar tienen fibrillas de 20 nm de diámetro que se depositan de forma aleatoria en la membrana basal glomerular y se asocian a acumulación de proteína DNAJB9 en depósitos. La glomerulonefritis inmunotactoide es una enfermedad mucho más rara que suele asociarse a enfermedades linfoproliferativas, en la que las fibrillas son mucho más grandes (30-50 nm) y tienen una subestructura tubular. La proteinuria se encuentra en casi todos los pacientes, y la hematuria, el síndrome nefrótico y la insuficiencia renal acaban desarrollándose en la mayoría de los pacientes. No existe ninguna terapia de beneficio probado para la glomerulopatía fibrilar *per se,* y es importante la búsqueda de un trastorno de los linfocitos B subyacente tratable.[30]

NEFROPATÍA ASOCIADA AL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

La infección por el VIH (cap. 355) se asocia a una serie de patrones de enfermedad renal, incluida la lesión renal aguda (cap. 106) y una forma particular de glomerulopatía que ahora se denomina nefropatía asociada al VIH. La nefropatía asociada al VIH se caracteriza por una proteinuria intensa y una rápida progresión hacia la insuficiencia renal. Con el microscopio óptico, la biopsia muestra colapso global difuso del ovillo glomerular, cambios tubulointersticiales intensos con inflamación intersticial, edema, dilatación microquística de los túbulos y cambios degenerativos tubulares marcados. La microscopia electrónica pone de manifiesto unas inclusiones tubulorreticulares en el endotelio glomerular.[31] El uso de inhibidores de la ECA o de bloqueantes de los receptores de angiotensina (v. tabla 64-7) y la terapia antirretroviral pueden disminuir la proteinuria y ralentizar la progresión hacia la insuficiencia renal. Además, los corticoides (p. ej., prednisona, 1 mg/kg durante 1 mes, seguida de una reducción paulatina durante varios meses) pueden ser beneficiosos en pacientes seleccionados con nefropatía asociada al VIH.

NEFROPATÍA ASOCIADA A LA COVID-19

El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) y la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) que provoca pueden asociarse a una lesión renal aguda. El examen *post mortem* en los casos mortales muestra una lesión tubular aguda difusa con una posible contribución de trombos macrovasculares y microvasculares focales. Las biopsias renales en pacientes con proteinuria y hematuria han demostrado un patrón de lesión glomerular dominante, sobre todo una glomerulopatía colapsante similar a los hallazgos observados en individuos infectados por el VIH con variantes del alelo de riesgo de la apolipoproteína L-1 *(APOL1)*. Otras manifestaciones glomerulares asociadas a la COVID-19 son la nefropatía membranosa, la vasculitis asociada a ANCA, la enfermedad antimembrana basal glomerular y la microangiopatía trombótica.[32] Además, se han notificado brotes agudos de nefritis lúpica, nefropatía por IgA y enfermedad de cambios mínimos. En raras ocasiones se ha informado de que las vacunas contra el SARS-CoV-2 se asocian a enfermedad glomerular recidivante o *de novo,* como nefropatía por IgA, enfermedad de cambios mínimos, vasculitis asociada a ANCA y otras. La patogenia de la enfermedad glomerular asociada a la COVID-19 o a las vacunas no se conoce, pero se postula que está relacionada con la activación inmunitaria.[33,34]

CRIOGLOBULINEMIA MIXTA

La crioglobulinemia (cap. 173) está causada por la producción de inmunoglobulinas circulantes que precipitan con el frío y se resolubilizan con el calor. La crioglobulinemia puede asociarse con infecciones, colagenosis vasculares y enfermedades linfoproliferativas, como el mieloma múltiple y la macroglobulinemia de Waldenström. Muchos pacientes en quienes se diagnosticó originalmente una glomerulonefritis debida a crioglobulinemia mixta esencial han resultado tener al final una enfermedad renal asociada a hepatitis C. Algunos pacientes desarrollan un cuadro nefrítico agudo con insuficiencia renal aguda. La mayoría de ellos tienen proteinuria y alrededor del 20% presentan síndrome nefrótico. La hipocomplementemia, sobre todo de los primeros componentes C1q a C4, es un hallazgo característico en la glomerulonefritis crioglobulinémica, tanto relacionada con la hepatitis C como idiopática. El tratamiento de la crioglobulinemia asociada a la hepatitis C incluye el tratamiento antiviral (cap. 135). Cuando existe una enfermedad renal importante, se han utilizado diversas combinaciones de corticoesteroides con o sin rituximab o ciclofosfamida o plasmaféresis bajo la orientación de expertos. La mayoría de los pacientes con enfermedad renal tienen un curso lento e indolente caracterizado por proteinuria, hipertensión, hematuria e insuficiencia renal.

MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS

Varias enfermedades sistémicas, como el síndrome urémico hemolítico (caps. 110 y 158), la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT; cap. 158) y el síndrome antifosfolipídico (cap. 67), así como la microangiopatía asociada a fármacos como la mitomicina y la ciclosporina, se caracterizan por microtrombosis de los capilares glomerulares y de las pequeñas arteriolas. Los hallazgos renales pueden ser dominantes o solo parte de un cuadro más generalizado de microangiopatía.

Las manifestaciones renales de la microangiopatía trombótica pueden constar de hematuria macroscópica o microhematuria, proteinuria que suele ser menor de 2 g/día, pero que puede alcanzar niveles nefróticos, e insuficiencia renal. Los pacientes pueden tener lesión renal aguda oligúrica o no oligúrica. Además de trombosis capilares crónicas glomerulares, la histología muestra en todas las microangiopatías un patrón de glomerulonefritis membranoproliferativa en la microscopia óptica sin depósitos inmunitarios ni de complemento en la inmunofluorescencia o la microscopia electrónica, áreas de lesión isquémica y proliferación de la íntima con estrechamiento luminal de arteriolas y arterias pequeñas por trombos.

En todas las microangiopatías trombóticas, el tratamiento consiste en la corrección de la hipovolemia, el control de la hipertensión y la utilización de la diálisis para los pacientes con insuficiencia renal grave. En la PTT asociada a un déficit adquirido o hereditario de la convertasa de von Willebrand ADAMTS-13 y en algunos otros casos, la plasmaféresis con plasma fresco congelado es beneficiosa (cap. 158).

En algunos pacientes cuyo síndrome urémico hemolítico no se asocia a la toxina Shiga se observan alteraciones de la vía alternativa del sistema del complemento. Estos pacientes con síndrome urémico hemolítico atípico pueden beneficiarse del eculizumab o el ravulizumab, que inhiben el complemento C5 (cap. 158). En el síndrome antifosfolipídico, la anticoagulación con heparina y luego con warfarina es útil (cap. 67).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Azukaitis K, Palmer SC, Strippoli GF, et al. Interventions for minimal change disease in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;3 DC001537.
A2. Li X, Liu Z, Wang L, et al. Tacrolimus monotherapy after intravenous methylprednisolone in adults with minimal change nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:1286-95.
A3. Hodson EM, Sinha A, Cooper TE. Interventions for focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;2 CD003233.
A4. von Groote TC, Williams G, Au EH, et al. Immunosuppressive treatment for primary membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;11 CD004293.
A5. Bose B, Chung EYM, Hong R, et al. Immunosuppression therapy for idiopathic membranous nephropathy: systematic review with network meta-analysis. *J Nephrol.* 2022;35:1159-70.
A6. Ou J-Y, Chen Y-W, Li T-L, et al. Evaluation of efficacy of rituximab for membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of 11 studies. *Nephrol Ther.* 2022;18:104-12.
A7. Fernández-Juárez G, Rojas-Rivera J, Logt AV, et al. The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2021;99:986-98.
A8. Rauen T, Wied S, Fitzner C, et al. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2020;98:1044-52.
A9. Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, et al. Effect of oral methylprednisolone on decline in kidney function or kidney failure in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial. *JAMA.* 2022;327:1888-98.
A10. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, et al. Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2015;373:2225-36.
A11. Fellström BC, Barratt J, Cook H, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet.* 2017;389:2117-27.
A12. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2021;100:215-24.
A13. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2021;384:599-609.
A14. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397:2070-80.
A15. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2020;383:1117-28.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int*. 2021;100:S1-S276.
2. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int*. 2021;100:753-79.
3. Watts AJB, Keller KH, Lerner G, et al. Discovery of autoantibodies targeting nephrin in minimal change disease supports a novel autoimmune etiology. *J Am Soc Nephrol*. 2022;33:238-52.
4. Muehlig AK, Gies S, Huber TB, et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis in viral infections. *Front Immunol*. 2022;12:800074.
5. Friedman DJ, Pollak MR. APOL1 nephropathy: from genetics to clinical applications. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16:294-303.
6. Shabaka A, Tato Ribera A, Fernández-Juárez G. Focal segmental glomerulosclerosis: state-of-the-art and clinical perspective. *Nephron*. 2020;144:413-27.
7. Hasrivijit P, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, et al. Rituximab therapy for focal segmental glomerulosclerosis and minimal change disease in adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2020;21:134.
8. Hoxha E, Reinhard L, Stahl RAK. Membranous nephropathy: new pathogenic mechanisms and their clinical implications. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18:466-78.
9. Sethi S. New 'antigens' in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32:268-78.
10. Bobart SA, Han H, Tehranian S, et al. Noninvasive diagnosis of PLA2R-associated membranous nephropathy: a validation study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16:1833-9.
11. Ronco P, Beck L, Debiec H, et al. Membranous nephropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:69.
12. Sethi S, De Vriese AS, Fervenza FC. Acute glomerulonephritis. *Lancet*. 2022;399:1646-63.
13. Pattrapornpisut P, Avila-Casado C, Reich HN. IgA nephropathy: core curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*. 2021;78:429-41.
14. Ingelfinger JR. Hematuria in adults. *N Engl J Med*. 2021;385:153-63.
15. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, et al. Evaluating a new international risk-prediction tool in IgA nephropathy. *JAMA Intern Med*. 2019;179:942-52.
16. Pillebout E, Sunderkötter C. IgA vasculitis. *Semin Immunopathol*. 2021;43:729-38.
17. Alhamoud MA, Salloot IZ, Mohiuddin SS, et al. A comprehensive review study on glomerulonephritis associated with post-streptococcal infection. *Cureus*. 2021;13:e20212.
18. Satoskar AA, Parikh SV, Nadasdy T. Epidemiology, pathogenesis, treatment and outcomes of infection-associated glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16:32-50.
19. Kaneko S, Yamagata K, Usui J, et al. Epidemiology and temporal changes in the prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: a nationwide 1989-2015 survey. *Clin Exp Nephrol*. 2022;26:234-46.
20. Ponticelli C, Calatroni M, Moroni G. Anti-glomerular basement membrane vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2023;22:103212.
21. Ronsin C, Georges M, Chapelet-Debout A, et al. ANCA-negative pauci-immune necrotizing glomerulonephritis: a case series and a new clinical classification. *Am J Kidney Dis*. 2022;79:56-68 e1.
22. Noris M, Daina E, Remuzzi G. Membranoproliferative glomerulonephritis: no longer the same disease and may need very different treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2021; gfab281..
23. Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS, et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int*. 2018;93:977-85.
24. Nakagawa N, Mizuno M, Kato S, et al. Demographic, clinical characteristics and treatment outcomes of immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis in Japan: a retrospective analysis of data from the Japan Renal Biopsy Registry. *PLoS One*. 2021;16:e0257397.
25. Groopman EE, Rasouly HM, Gharavi AG. Genomic medicine for kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:83-104.
26. Savige J, Storey H, Watson E, et al. Consensus statement on standards and guidelines for the molecular diagnostics of Alport syndrome: refining the ACMG criteria. *Eur J Hum Genet*. 2021;29:1186-97.
27. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018;93:789-96.
28. Mejia-Vilet JM, Malvar A, Arazi A, et al. The lupus nephritis management renaissance. *Kidney Int*. 2022;101:242-55.
29. Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:45-59.
30. Rosenstock JL, Markowitz GS. Fibrillary glomerulonephritis: an update. *Kidney Int Rep*. 2019;4:917-22.
31. Kudose S, Santoriello D, Bomback AS, et al. The spectrum of kidney biopsy findings in HIV-infected patients in the modern era. *Kidney Int*. 2020;97:1006-16.
32. Kapp ME, Fogo AB, Roufouse C, et al. Renal considerations in COVID-19: biology, pathology, and pathophysiology. *ASAIO J*. 2021;67:1087-96.
33. Bomback AS, Kudose S, D'Agati VD. De novo and relapsing glomerular diseases after COVID-19 vaccination: what do we know so far? *Am J Kidney Dis*. 2021;78:477-80.
34. Menez S, Parikh CR. Overview of acute kidney manifestations and management of patients with COVID-19. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2021;321:F403-10.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

108 NEFRITIS INTERSTICIAL

CYBELE GHOSSEIN Y ERIC G. NEILSON

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La nefritis intersticial se caracteriza por un infiltrado inflamatorio en el intersticio del riñón. Puede ser primaria e iniciarse a nivel tubulointersticial o aparecer como un fenómeno secundario y extenderse desde los vasos sanguíneos, incluidos los capilares glomerulares. La lesión del compartimento tubulointersticial puede deberse a fenómenos de autoinmunidad, una agresión tóxica, una infección o la exposición a un fármaco. En todos los casos, sin embargo, el proceso inflamatorio tiene un componente inmunitario que provoca la liberación de citocinas tisulares, lo que atrae linfocitos T y otros monocitos, que con el tiempo transforman el epitelio tubular en fibroblastos para producir fibrosis.[1]

La nefritis intersticial puede dividirse arbitrariamente en tipos agudos y crónicos. La forma aguda suele tener un comienzo brusco. Cuando los acontecimientos incitantes remiten, también lo hace la nefritis. Si esto ocurre en cuestión de días/semanas, la filtración glomerular tiende a normalizarse, con poco daño residual, salvo en pacientes con enfermedad preexistente. Cualquier causa de nefritis intersticial aguda puede transformarse en nefritis intersticial crónica.

La nefritis intersticial crónica es persistente y con el tiempo reduce el número de nefronas funcionantes al envolverlas y desestructurarlas, con fibrosis irreversible. Algunas veces, las lesiones aguda y crónica son difíciles de distinguir, ya que la destrucción tubulointersticial global puede suceder en cuestión de semanas.

EPIDEMIOLOGÍA

La nefritis intersticial aguda aparece de manera inesperada por diversas causas en personas por lo demás sanas. Alrededor del 1% de los pacientes con hematuria y proteinuria tienen una nefritis intersticial aguda, y se observa en el 1-15% de las series de autopsias. En las últimas décadas su prevalencia ha aumentado en los individuos mayores de 65 años, quizá debido a su exposición más frecuente a fármacos.

Aunque la causa más común de nefritis intersticial aguda es el uso de productos farmacéuticos,[2,3] otras causas importantes son las infecciones y las enfermedades autoinmunitarias (tabla 108-1). Casi cualquier clase de fármacos puede causar nefritis intersticial aguda, pero los antibióticos, los diuréticos, los inhibidores de la bomba de protones, los inhibidores de puntos de control inmunitarios y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) encabezan la lista. Los AINE causan tanto nefritis intersticial aguda como nefropatía crónica por analgésicos. La difteria en niños (cap. 272), la legionelosis (cap. 290), la leptospirosis (cap. 298), la histoplasmosis (cap. 308), la tuberculosis (cap. 299) y los virus ADN, como el citomegalovirus (cap. 347), el virus de Epstein-Barr (cap. 348) y el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave[4] (cap. 336), son causas bien reconocidas de nefritis intersticial aguda. La enfermedad antimembrana basal tubular es una causa infrecuente de nefritis intersticial autoinmunitaria.

Aunque la sarcoidosis o el síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis pueden manifestarse como nefritis intersticial aguda, a menudo evolucionan rápidamente a enfermedad crónica. Descrita inicialmente en la región mesoamericana, una nueva entidad denominada nefritis intersticial crónica en comunidades agrícolas (CINAC) se ha convertido en una epidemia en muchas partes del mundo. Inicialmente se pensó que se debía a una depleción de volumen episódica relacionada con el calor, pero ahora las pruebas sugieren que la exposición a pesticidas puede ser el factor causante.[5]

Todas las formas de lesión renal, con independencia del origen, progresan a enfermedad renal terminal a través de una fase terminal de nefritis intersticial crónica. Una gran variedad de enfermedades renales, como las glomerulonefritis (cap. 107), las enfermedades quísticas (cap. 112) y la diabetes (cap. 210), se inician lentamente en el túbulo-intersticio y a menudo pasan desapercibidas hasta fases avanzadas, cuando la biopsia muestra una nefritis intersticial crónica.

La nefritis intersticial crónica primaria puede estar causada por diversos procesos tóxicos, metabólicos, hematológicos, obstructivos e infecciosos (tabla 108-2). La ingestión crónica de seis o más comprimidos al día de paracetamol, ácido acetilsalicílico y AINE, en combinación durante al menos 3 años, también puede poner a los pacientes en riesgo de nefropatía por analgésicos. Las cadenas ligeras pueden causar lesiones tubulares en pacientes con mieloma múltiple (cap. 173). Más recientemente, los inhibidores de los puntos de control inmunitarios se han asociado con frecuencia a nefritis intersticial aguda, que puede evolucionar a lesión renal aguda grave.[6,7]

BIOPATOLOGÍA

Fisiopatología

Independientemente del origen de la inflamación renal, los riñones no fallan irreversiblemente hasta que se desarrollan la fibrosis y la atrofia tubular. La nefritis intersticial crónica es el equivalente anatomopatológico de la progresión clínica, ya que es la vía final común hacia la lesión tisular permanente. El grado de reducción de la filtración glomerular se correlaciona con el grado de lesión intersticial. El flujo urinario se ve dificultado por la obstrucción tubular. El incremento de la resistencia vascular causa una lesión tubular progresiva y fibrosis. Una reducción neta del área transversal de los vasos peritubulares incrementa la resistencia posglomerular hasta el grado en que el incremento compensador de la presión hidrostática capilar no puede normalizar por completo la filtración. La retroalimentación tubuloglomerular asume una relevancia cada vez mayor en la transición desde la glomerulonefritis aguda a la crónica cuando

TABLA 108-1 CAUSAS DE NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA

FÁRMACOS

Antibióticos
- Penicilinas
- Rifampicina, etambutol
- Sulfamidas
- Vancomicina
- Cefalosporinas
- Eritromicina
- Fluoroquinolonas
- Trimetoprim-sulfametoxazol
- Aciclovir

Antiinflamatorios no esteroideos
- Selectivos y no selectivos
- Inhibidores de la ciclooxigenasa 2

Diuréticos
- Tiacidas
- Furosemida
- Triamtereno

Varios
- Captopril
- Ranitidina
- Inhibidores de la bomba de protones
- Fenobarbital
- Difenilhidantoína
- Valproato sódico
- Carbamacepina
- Alopurinol
- Interferón
- Interleucina 2
- Tretinoína
- Inhibidores de los puntos de control inmunitarios
- Inhibidores de las polimerasas de nucleótidos
- Inhibidores de las tirosina cinasas

INFECCIONES

Bacterias
- *Legionella*
- *Brucella*
- *Difteria*
- *Streptococcus*
- *Staphylococcus*
- *Yersinia*
- *Salmonella*
- *Escherichia coli*
- *Campylobacter*

Virus
- Virus de Epstein-Barr
- Citomegalovirus
- Hantavirus
- Virus del herpes simple
- Virus de la hepatitis B
- Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave

Otros
- *Mycoplasma*
- *Rickettsia*
- *Leptospira*
- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Schistosoma mekongi*
- *Toxoplasma*
- *Chlamydia*

ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

Enfermedad antimembrana basal tubular
Síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis (NTIU)
Enfermedad de Kawasaki

TABLA 108-2 CAUSAS DE LA NEFRITIS INTERSTICIAL CRÓNICA

ENFERMEDADES HEREDITARIAS
Mutaciones mitocondriales
Nefritis cariomegálica
Enfermedad renal intersticial tubular autosómica dominante
ENFERMEDADES METABÓLICAS
Hipercalcemia, nefrocalcinosis
Hiperoxaluria
Hipopotasemia
Hiperuricemia
Cistinosis
Acidemia metilmalónica
FÁRMACOS Y TOXINAS
Analgésicos
Cadmio
Plomo
Productos botánicos para la salud, hierbas
Litio
Ciclosporina, tacrolimús
Cisplatino, metotrexato
Nitrosoureas
Pesticidas
ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS
Rechazo del aloinjerto renal
Granulomatosis con polivasculitis
Nefropatía tubulointersticial relacionada con la inmunoglobulina G4
Síndrome de Sjögren
Lupus eritematoso sistémico, vasculitis
Síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis (NTIU)
Sarcoidosis
ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS
Mieloma múltiple, cadenas ligeras
Linfoma
Anemia falciforme
INFECCIONES
Pielonefritis complicada
Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
Virus de Epstein-Barr
Malacoplaquia
Pielonefritis xantogranulomatosa
NEFROPATÍA OBSTRUCTIVA
Tumores
Cálculos
Obstrucción de la salida
Reflujo vesicoureteral
VARIAS
Enfermedad vascular relacionada con la edad
Hipertensión
Isquemia
Nefropatía balcánica (endémica)
Nefritis por radiación
Nefropatía por oxalato
Émbolos de colesterol

la autorregulación del flujo sanguíneo renal se interrumpe por la fibrosis tubulointersticial. La pérdida de la autorregulación por parte de la retroalimentación tubuloglomerular se debe a la ausencia o insensibilidad de la arteriola aferente. Quizá más significativo es el efecto de la presión intersticial sobre la sensibilidad del mecanismo de la retroalimentación. La atrofia tubular puede alterar el gradiente osmótico renal normal al disminuir el transporte de cloruro sódico a lo largo del túbulo proximal o de la rama gruesa ascendente del asa de Henle. El resultado es una escasa reabsorción de agua desde el filtrado glomerular, con hipostenuria y poliuria. Este incremento de agua y solutos en el líquido tubular causa una reducción adaptativa del proceso de filtración glomerular.

Los pacientes con síndrome de Fanconi presentan alteraciones del epitelio tubular proximal que alteran de forma variable la función del transportador en la zona de la lesión. Estos defectos tubulares se observan clásicamente de forma ocasional en el mieloma de cadenas ligeras, la cistinosis, el síndrome de Lowe y el síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis, así como tras la exposición a determinados fármacos, como el tenofovir o la ifosfamida.

Se están descubriendo poco a poco dianas antigénicas que involucran al inflamasoma y el sistema inmunitario en la nefritis intersticial. Los fármacos actúan como haptenos, imitan las estructuras endógenas del intersticio, alteran la regulación del sistema inmunitario o actúan según una combinación de estos mecanismos. Las bacterias, los hongos y los virus pueden infectar el riñón y causar la infiltración de células mononucleares o activar receptores de tipo *toll* del epitelio tubular, que después habilitan la respuesta adaptativa inmunitaria a los fenómenos del intersticio. Las enfermedades inmunitarias específicas de los riñones, como la enfermedad antimembrana basal tubular o la nefritis intersticial espontánea, permanecen limitadas al riñón, mientras que enfermedades sistémicas se extienden a este, donde causan una nefritis intersticial crónica y persistente.

Aunque la respuesta inmunitaria adaptativa es similar a la de otros tejidos, la activación de los linfocitos T tiene un papel preponderante en la nefritis intersticial. El depósito de anticuerpos (p. ej., enfermedad antimembrana basal tubular) y/o inmunocomplejos a lo largo de la membrana basal tubular (p. ej., lupus eritematoso sistémico) se observa de forma infrecuente. Los antígenos presentados por las moléculas de clase II del complejo principal de histocompatibilidad en los macrófagos, las células dendríticas y el epitelio tubular adyacente, en unión con las moléculas de reconocimiento asociativo, activan los mecanismos de los linfocitos T CD4/CD8. La actividad resultante de citocinas y proteasas lesiona los túbulos de las nefronas y las membranas basales, y provoca la formación de fibroblastos a nivel local mediante transición epiteliomesenquimatosa y que estos proliferen. El factor de crecimiento transformante β (TGF-β), el factor de crecimiento fibroblástico 2 y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas son especialmente activos en esta transición. Si la nefritis persiste, la fibrogenia hace desaparecer las nefronas y causa atrofia tubular; en los estadios finales, la reacción inflamatoria sobrepasa a los factores de supervivencia, y los linfocitos y los fibroblastos desaparecen por apoptosis, lo que deja una cicatriz fibrosa acelular.

En raras ocasiones, los pacientes pueden padecer una enfermedad renal tubulointersticial autosómica dominante (cap. 112)[8,9] causada por mutaciones en varios genes, como la uromodulina *(UMOD)*, el factor nuclear hepatocítico 1β *(HNF1B)*, la renina *(REN)* y la mucina 1 *(MUC1)*. Se ha sospechado desde hace mucho tiempo que los virus, incluido el de Epstein-Barr, contribuyen a la nefritis intersticial crónica idiopática. Es probable que la malacoplaquia y la pielonefritis xantogranulomatosa no sean defectos de la nefrogenia, sino más bien respuestas destructivas a la inflamación bacteriana del intersticio. Las alteraciones focales de la estructura renal pueden ser un nido para infecciones asociadas a abscesos perinéfricos, del psoas o peritoneales. Los niños con reflujo vesicoureteral (cap. 113) pueden tener episodios crónicos o repetidos de pielonefritis, pero no está claro si es más relevante el reflujo o la infección para la progresión hacia la insuficiencia renal. Tampoco existe acuerdo sobre si la pielonefritis recidivante por sí misma produce nefritis intersticial crónica en adultos.

Anatomía patológica

Por lo general, se afectan ambos riñones, excepto en casos unilaterales de infección, obstrucción o traumatismo. La reacción inflamatoria en la nefritis intersticial aguda está constituida sobre todo por linfocitos T y monocitos, aunque pueden estar presentes neutrófilos, células plasmáticas y eosinófilos. Los linfocitos T son de un fenotipo mixto con una superioridad clara de linfocitos $CD4^+$. El proceso infiltrante se asocia a edema intersticial, que aleja los túbulos entre sí y aumenta el tamaño de los riñones. La membrana basal tubular puede estar rota en los casos más graves, pero pocas veces se observan depósitos inmunitarios mediante inmunofluorescencia. En pacientes en tratamiento con antiproteína 1 de muerte celular programada (PD-1) y antiligando 1 de muerte programada (PD-L1), la inmunohistoquímica puede mostrar una tinción positiva de PD-1 o PD-L1 en pacientes con nefritis intersticial aguda por estas terapias.[10]

En la inspección macroscópica, el riñón en la nefritis intersticial crónica tiene un contorno irregular o aspecto contraído. Anatomopatológicamente, los epitelios tubulares se asientan sobre membranas basales tubulares engrosadas o interrumpidas, y a menudo se borran y se observan luces dilatadas; los túbulos acaban por desmantelarse y atrofiarse. El término *crónico* es relativo, debido a que puede comenzar a observarse fibrosis después de 7-10 días de inflamación mantenida. En la nefritis intersticial primaria, el compartimento glomerular acaba sucumbiendo al proceso fibrótico en curso; los glomérulos normales están rodeados de fibrosis periglomerular y posteriormente sufren una esclerosis segmentaria o global. El engrosamiento vascular crónico y los cambios glomerulares están presentes en los estadios avanzados de la enfermedad, por lo que determinar desde el punto de vista anatomopatológico cuál es la causa primaria puede ser difícil en algunas muestras de biopsia. La esclerosis glomerular progresiva también se produce con el envejecimiento y debe tenerse en cuenta a la hora de interpretar los hallazgos de la biopsia.

La formación de granulomas es una tercera categoría anatomopatológica, que puede observarse tanto en la nefritis intersticial aguda como en la crónica. En la nefritis intersticial granulomatosa aguda, los granulomas se encuentran dispersos y son no necróticos, con muy pocas células gigantes. Los granulomas en la nefritis intersticial

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 108-3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS FRECUENTES DE LA NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA

Antecedentes de hipersensibilidad al fármaco o infección reciente y toma de antibióticos
Aparición súbita de fiebre que dura de varios días a semanas
Grados variables de hipertensión
Aumento de la creatinina con $FE_{Na} > 1,0$; no se espera necrosis tubular aguda ni glomerulonefritis
Tamaño del riñón normal o aumentado
Hematuria con proteinuria leve (< 1,0 g)
Presencia de cilindros y leucocitos en el análisis de orina; raramente eosinófilos

FE_{Na}, fracción de excreción de sodio.

TABLA 108-4 CUÁNDO VALORAR LA BIOPSIA RENAL PARA DIAGNOSTICAR UNA NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA

El contexto, los antecedentes o los hallazgos clínicos no apoyan un diagnóstico de necrosis tubular aguda ni de depleción de volumen
El contexto clínico justifica un diagnóstico histológico para determinar el tipo de lesión, la extensión de la afectación o el grado de fibrosis
El paciente está lo suficientemente estable como para someterse a una biopsia y recibir fármacos inmunosupresores
El médico cree que la elección de la terapia o la duración del tratamiento están parcialmente determinadas por el tipo de lesión tisular

crónica contienen abundantes células gigantes y los causados por tuberculosis pueden necrosarse. Los fármacos son una causa frecuente de esta lesión en el contexto agudo y se ha descrito que la mayoría de los fármacos asociados a nefritis intersticial aguda provocan la formación de granulomas. Cuando se presentan numerosos granulomas en ausencia de exposición a fármacos, debe pensarse en la sarcoidosis (cap. 83), la granulomatosis con polivasculitis (cap. 249), la histoplasmosis (cap. 308) o la tuberculosis (cap. 299), dependiendo del contexto. Los granulomas renales que se observan en la granulomatosis con polivasculitis casi siempre van acompañados de patología glomerular y vascular.

NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes presentan un aumento asintomático de la concentración de creatinina sérica o anomalías en el análisis de orina, y se debe sospechar una nefritis intersticial aguda en un paciente con disminución brusca e inexplicada de la función renal.[11] Dado que la lesión renal suele ser asintomática, los pacientes pueden presentar ya una disfunción renal importante en el momento de la presentación inicial. Los pacientes también pueden presentar síntomas inespecíficos, como letargo o debilidad, y algunos pueden tener fiebre. La oliguria puede estar presente en pacientes que sufren una lesión renal aguda grave (cap. 106).

Varias características pueden distinguir la nefritis intersticial aguda de la necrosis tubular aguda (cap. 106) o de la glomerulonefritis (cap. 107; tabla 108-3).[12] La fiebre y el dolor ocasional en el flanco, debido a la distensión aguda de la cápsula renal, pueden producirse en caso de infección o de nefritis intersticial aguda inducida por fármacos. Las reacciones alérgicas pueden asociarse a erupción maculopapular, fiebre y eosinofilia, pero esta tríada se observa en menos del 33% de todos los pacientes con nefritis intersticial aguda; esta tríada es más frecuente en la nefritis intersticial aguda relacionada con antibióticos y rara vez se observa cuando la causa son los AINE. Estos signos y síntomas de las reacciones farmacológicas constituyen el denominado síndrome DRESS (*«drug rash»* o exantema farmacológico, *e*osinofilia y *s*íntomas *s*istémicos; cap. 407), que se asocia a nefritis intersticial hasta en el 40% de los pacientes con exposición permanente a ciertos fármacos.

El curso de la insuficiencia renal en la nefritis intersticial aguda progresa a lo largo de varios días o semanas y sigue la cinética de la respuesta inmunitaria primaria. Sin embargo, la insuficiencia renal puede ser súbita, especialmente en pacientes reexpuestos a un agente anterior. De forma excepcional, la evolución puede ser lenta, con reducción de la filtración glomerular a lo largo de meses si no se diagnostica el cuadro.

La aparición de la nefritis inducida por fármacos oscila entre días y semanas tras el inicio de la terapia, dependiendo de los antecedentes de exposición a fármacos. El cuadro clásico de una reacción a fármacos es un paciente febril con un proceso infeccioso en el que la fiebre remite mientras se encuentra en tratamiento con antibióticos, con reaparición de la fiebre varios días después.

DIAGNÓSTICO

Una anamnesis cuidadosa suele orientar hacia el diagnóstico (v. tabla 108-1). El análisis de orina es especialmente útil. En la mayoría de los casos se observa proteinuria de leve a moderada y hematuria. El sedimento suele mostrar eritrocitos y leucocitos, así como cilindros leucocíticos. Sin embargo, un sedimento de orina negativo no excluye el diagnóstico de nefritis intersticial aguda. La presencia de cilindros eritrocíticos (v. fig. 100-8) sugiere un trastorno glomerular. El hallazgo de eosinófilos en la orina apoya el diagnóstico de nefritis intersticial alérgica, pero el valor predictivo positivo es bajo, incluso con más del 5% de eosinófilos en la orina, y la ausencia de eosinofiluria no excluye el diagnóstico de nefritis intersticial aguda.

Un nivel elevado de creatinina sérica suele ser el primer resultado anormal de laboratorio en la nefritis intersticial. La creatinina sérica normal de 0,6-1,3 mg/dl varía con la masa muscular, la edad y el sexo. El diagnóstico precoz de una nefritis intersticial aguda requiere un alto grado de sospecha clínica, ya que el nivel de creatinina sérica puede estar solo levemente elevado incluso después de que los riñones pierdan la mitad de su función.

Dada la falta de afectación glomerular en la nefritis intersticial aguda, el grado de proteinuria es casi siempre inferior a 3 g por 24 h y es más típico que sea inferior a 1 g por 24 h. La proteinuria de rango nefrótico no se observa salvo en presencia de una lesión glomerular coexistente, como una lesión de cambios mínimos concurrente, que puede observarse en la nefritis intersticial inducida por AINE. Muchos pacientes con nefritis intersticial aguda también tienen una fracción de excreción de sodio (FE_{Na}) superior a 1 y ocasionalmente presentan oliguria.

Las pruebas de imagen tienen escasa utilidad diagnóstica. En la nefritis intersticial aguda, el riñón suele presentar un tamaño normal o ligeramente aumentado en las imágenes ecográficas o de TC. Un incremento de la ecogenicidad cortical puede correlacionarse con infiltrados intersticiales difusos en la biopsia renal.

Diagnóstico diferencial

En ocasiones, es difícil distinguir entre una necrosis tubular aguda no oligúrica, una nefritis intersticial aguda y una glomerulonefritis sin una biopsia.[13] La exposición a productos farmacéuticos es responsable de la mayoría de los casos de nefritis intersticial aguda, seguida de las infecciones y las enfermedades autoinmunitarias. Los defectos tubulares selectivos y los síndromes tubulares, como el síndrome de Fanconi adquirido proximal o la acidosis tubular renal distal, pueden observarse en la nefritis intersticial subaguda o crónica, pero son inusuales en la nefritis intersticial aguda.

Biopsia

Por último, el diagnóstico solo puede establecerse con certeza mediante biopsia renal, que confirma y valora la extensión de la inflamación intersticial aguda. Debe realizarse una biopsia en pacientes con insuficiencia renal aguda que presenten signos o síntomas sugestivos de un proceso intersticial y en los que no pueda excluirse por motivos clínicos una azoemia prerrenal y una necrosis tubular aguda evidente (tabla 108-4). En la nefritis intersticial aguda primaria, la biopsia muestra células inflamatorias, que suelen respetar los glomérulos hasta el final de la evolución (fig. 108-1A). Las lesiones que reducen la función renal suelen ser difusas, pero la lesión intersticial inducida por fármacos suele ser parcheada y suele comenzar en la profundidad de la corteza, más cerca de la unión corticomedular, antes de extenderse.

TRATAMIENTO

La principal intervención para la nefritis intersticial aguda es eliminar el fármaco incitante o tratar la causa subyacente, ya sea infecciosa o autoinmunitaria.[14] En series observacionales, los pacientes tratados con esteroides parecen evolucionar algo mejor, por lo que puede administrarse un tratamiento de prueba con prednisona (comenzando con 0,75-1,0 mg/kg/día por vía oral) diariamente durante aproximadamente 1 semana, y la respuesta puede evaluarse clínicamente. En los pacientes cuya enfermedad autoinmunitaria no responda a los esteroides o que desarrollen toxicidad por esteroides, puede probarse otro agente inmunosupresor, como el micofenolato mofetilo, la azatioprina o la ciclofosfamida, bajo la orientación de un experto. Estos agentes también pueden utilizarse como agentes ahorradores de esteroides si se necesita una terapia a largo plazo. La inmunosupresión con altas dosis no debe continuarse sin alguna evidencia de beneficio, porque los fármacos inmunosupresores en pacientes con azoemia pueden provocar infecciones graves e incluso la muerte. En tales casos, estos fármacos pueden reservarse para utilizarlos con el trasplante de riñón (cap. 117) si la enfermedad primaria no responde.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la nefritis intersticial aguda es bueno si se diagnostica en una etapa temprana, cuando la fibrosis es mínima.[15] Es esencial la eliminación precoz de los agentes agresores o el tratamiento rápido del trastorno subyacente cuando proceda. Sin embargo, la lesión tubular renal aguda puede ser el catalizador para el desarrollo de una insuficiencia renal crónica.[16]

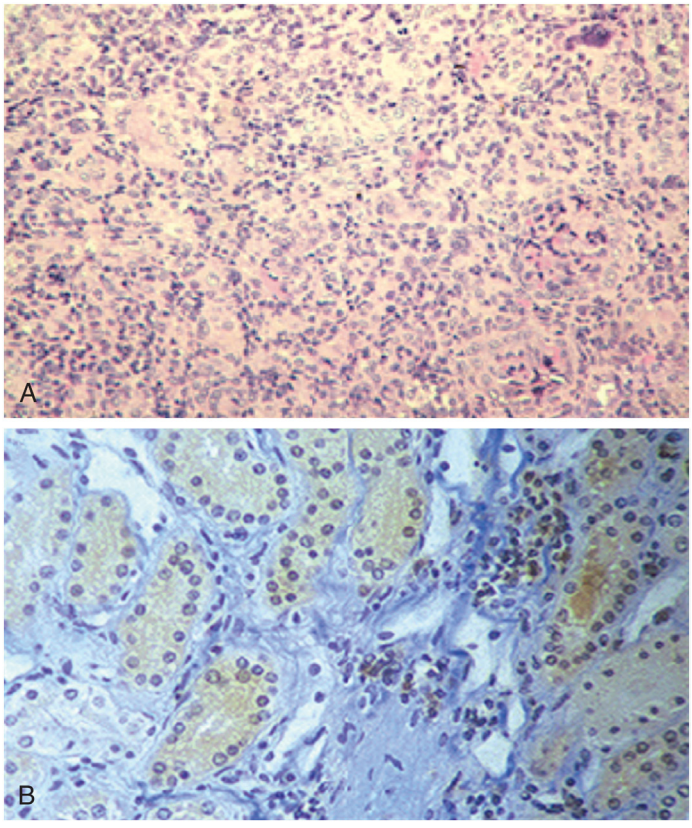

FIGURA 108-1. Nefritis intersticial en la biopsia. A. La nefritis intersticial aguda puede ser más agresiva cuando el intersticio está lleno de células mononucleares y células gigantes que destruyen casi todos los túbulos de las nefronas (hematoxilina-eosina). **B.** La nefritis intersticial crónica es un proceso más lento, con un depósito considerable de colágeno (*color azul;* tricrómico), desaparición de los túbulos y presencia de fibroblastos en el espacio intersticial ensanchado por la fibrosis.

NEFRITIS INTERSTICIAL CRÓNICA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con nefritis intersticial crónica primaria suelen presentar niveles elevados de creatinina sérica, y signos y síntomas de insuficiencia renal, como hematuria, isostenuria o hipostenuria, nicturia, fatiga y náuseas. La acidosis tubular es frecuente antes de que la filtración glomerular descienda por debajo de 25-30 ml/min. La anemia suele ser desproporcionada en relación con el grado de insuficiencia renal, y muchos pacientes tienen hipertensión, pero solo un edema mínimo, hasta que desarrollan fases avanzadas de insuficiencia renal. El síndrome de Fanconi adquirido puede observarse en pacientes con un nivel de creatinina sérica menor de 2,5 mg/dl en el contexto de exposición a fármacos, mieloma, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), exposición a plomo y nefropatía por productos de herbolario.

DIAGNÓSTICO

Una historia cuidadosa que incluya la exposición a fármacos o toxinas, las imágenes renales y los hallazgos de laboratorio puede apuntar a menudo a un diagnóstico probable (v. tabla 108-2). Como para cualquier paciente con indicios de insuficiencia renal, la evaluación incluye pruebas de laboratorio para determinar las posibles causas y la gravedad. Estas pruebas incluyen medidas de la función renal (nivel de creatinina sérica y de nitrógeno ureico en sangre), así como niveles de electrólitos séricos, calcio, fosfato, ácido úrico y albúmina. El análisis de orina suele mostrar una densidad específica fija de aproximadamente 1,010, glucosuria ocasional y proteinuria (a menudo < 1 g/l), y pueden observarse eritrocitos, leucocitos y cilindros granulares. Dependiendo del contexto clínico, la búsqueda de causas específicas puede incluir la electroforesis de proteínas séricas y urinarias, hemocultivos y cultivos de orina, y pruebas serológicas para enfermedades autoinmunitarias (p. ej., concentración de crioglobulinas, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos y concentración de anticuerpos antimembrana basal glomerular [v. tabla 236-3]), o para infecciones virales, sobre todo después de un trasplante renal (cap. 117).

En la nefritis intersticial crónica o subaguda pueden observarse ocasionalmente algunas alteraciones y síndromes tubulares, como el síndrome de Fanconi adquirido proximal (bicarbonaturia con dióxido de carbono en plasma [CO_2] < 20 mEq/l, aminoaciduria, pérdidas de fosfato, uricosuria y glucosuria) o la acidosis tubular renal distal de tipo 1 (pH urinario > 5,6, CO_2 en plasma < 20 mEq/l, con potasio bajo o alto). Los pacientes con síndrome de Fanconi desarrollan rápidamente orina alcalina (pH > 7,5) y aumento de la excreción fraccionaria de bicarbonato urinario cuando el bicarbonato sérico se eleva por encima de 20 mEq/l con una infusión intravenosa.

Las imágenes ecográficas pueden mostrar un aumento de la ecogenicidad y/o riñones atróficos. Las imágenes clásicas de la nefropatía por analgésicos en la TC son bastante específicas (fig. 108-2), con una reducción del tamaño global del riñón, cicatrices atróficas y un contorno cortical irregular, acompañado en ocasiones de necrosis papilar.

En la biopsia (v. tabla 108-4), la nefritis intersticial crónica se manifiesta por un infiltrado celular que acaba sustituyéndose por fibrosis tubulointersticial (fig. 108-1B). Los infiltrados de linfocitos y de escasos neutrófilos son dispersos y menos abundantes que en la nefritis intersticial aguda. Las pruebas genéticas pueden detectar una tubulopatía genética (caps. 108 y 113) en una minoría significativa de los pacientes.[17]

Causas específicas

Analgésicos

El ácido acetilsalicílico, el paracetamol y los AINE combinados son una fuente de metabolitos tóxicos, y pueden inducir isquemia medular y necrosis papilar, a veces con calcificación papilar.[18] Los tumores malignos uroteliales también son más frecuentes en este grupo de pacientes.

Nefropatía por ácido aristolóquico

El ácido aristolóquico se ha implicado como causa de la nefropatía de los Balcanes y la denominada nefropatía por hierbas chinas. Cada vez más personas toman vitaminas y preparados con plantas medicinales compradas en parafarmacias y herbolarios (cap. 30), y algunos de estos remedios contienen plantas que producen nefritis intersticial crónica. Los pacientes que están a dieta usan a menudo estos remedios y no consultan hasta estadios avanzados de la enfermedad, lo que incrementa el riesgo de neoplasias malignas uroteliales (cap. 182).

Nefropatía tubulointersticial por el virus de la inmunodeficiencia humana

La nefropatía de predominio tubulointersticial representa alrededor del 25% de las lesiones renales observadas en la biopsia en pacientes infectados por el VIH (cap. 359).[19] Las biopsias muestran dos tipos de afectación: tubulopatía o nefritis intersticial. En la tubulopatía, la lesión afecta al túbulo proximal. Alrededor del 80% de los casos están asociados a la exposición a fármacos, en particular al tenofovir (cap. 357), pero la infección por el VIH mal controlada es un factor de riesgo aún más importante. En torno al 30% de los pacientes mejoran con el tiempo. Los pacientes con nefritis tubulointersticial presentan un infiltrado mononuclear y cargas virales más persistentes, pero solo entre un 50 y un 60% se recuperan.

Síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis

Presente en cualquier edad, pero más frecuente en mujeres jóvenes y niños, este síndrome puede ser idiopático, genético o en respuesta a una exposición farmacológica.[20] La panuveítis anterior unilateral o bilateral (cap. 391) puede preceder o seguir a la evidencia de nefritis intersticial que comienza de forma aguda, pero puede persistir como lesión renal crónica. Si la función renal no está muy alterada, el síndrome de Fanconi concomitante puede sugerir una afectación del túbulo proximal.

Enfermedad vascular

La isquemia renal crónica debida a una enfermedad vascular puede causar nefritis intersticial, nefroesclerosis y fibrosis, que son las lesiones renales clásicas de la hipertensión no tratada (cap. 64). Se observan lesiones similares con el envejecimiento, la diabetes (cap. 109), la anemia falciforme (cap. 149) y la nefritis por radiación (cap. 18). Esta lesión intersticial de las enfermedades vasculares es muy diferente de la necrosis agresiva que se observa con la vasculitis aguda. En pacientes que están tomando inhibidores de la calcineurina, como la ciclosporina o el tacrolimús, la isquemia renal por vasoconstricción puede causar fibrosis intersticial, que a veces es difícil de distinguir del rechazo crónico del aloinjerto (cap. 117).

Nefritis intersticial relacionada con la inmunoglobulina G4

La nefritis intersticial relacionada con la inmunoglobulina G4 (IgG4) es un síndrome sistémico que se presenta en el riñón como masas inflamatorias asociadas a células plasmáticas, infiltrados de células mononucleares intersticiales y fibrosis estoriforme. Los pacientes pueden presentar lesiones en otros órganos, como el hígado, el páncreas, las parótidas, la tiroides y el miocardio.[21] Se pueden encontrar eosinofilia y concentraciones bajas de complemento. Las concentraciones séricas de IgG4 y las células plasmáticas tisulares están aumentadas, pero no está claro si los anticuerpos IgG4 son un biomarcador o son causales. La IgG4 se asocia también, por otro lado, a la nefropatía membranosa (cap. 107) y a la proteinuria de rango nefrótico.

Obstrucción

La obstrucción urinaria significativa, independientemente de su etiología, es una causa importante de nefritis intersticial crónica. La obstrucción completa o parcial del tracto urinario se acompaña de un descenso de la filtración glomerular y de alteraciones tubula-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

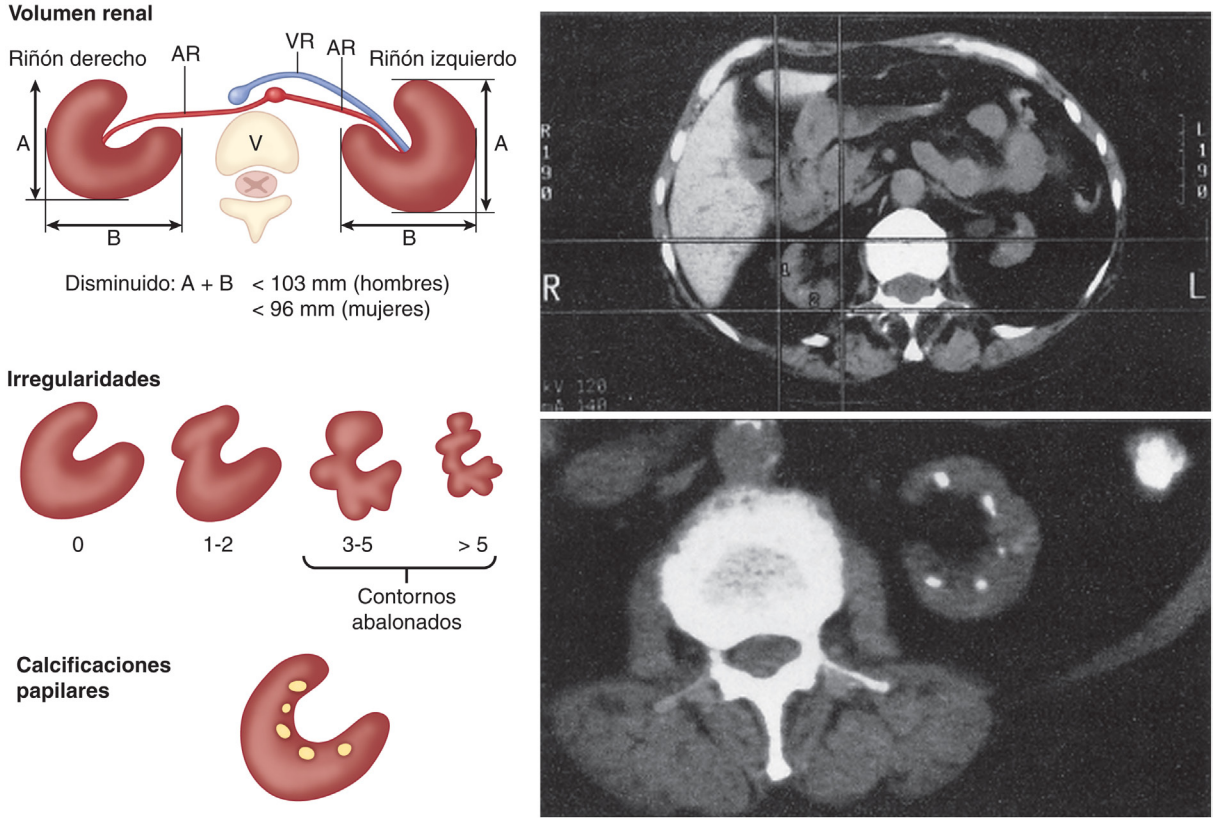

FIGURA 108-2. Cambios renales en la nefropatía por analgésicos vistos por tomografía. La tomografía computarizada muestra cambios estructurales, con reducción del volumen, nodularidad y calcificaciones. AR, arteria renal; V, vértebra; VR, vena renal. (Tomado de Elseviers MM, De Schepper A, Corthouts R, et al. High diagnostic performance of CT scan for analgesic nephropathy in patients with incipient to severe renal failure. *Kidney Int.* 1995;48:1316.)

res clásicas, como una disminución de la reabsorción de solutos, un empeoramiento de la excreción de H^+ y K^+, y un defecto medular de concentración resistente a la vasopresina. La obstrucción se asocia con un descenso de la filtración glomerular debido a una reducción del flujo plasmático y de la presión hidrostática, acompañado de liberación de angiotensina II, leucotrienos y óxido nítrico, proceso que provoca la infiltración de células mononucleares. Factores de crecimiento como el TGF-β, que liberan las células infiltrantes, pueden contribuir a la fibrosis intersticial y glomerular. La obstrucción es más frecuente en hombres que en mujeres y forma parte de la evaluación rutinaria de la insuficiencia renal mediante ecografía renal (caps. 106 y 114). Casi todos los riñones obstruidos se acaban infectando si la obstrucción no se remedia.

Hipercalcemia

La hipercalcemia puede disminuir la filtración glomerular debido a la vasoconstricción renal, al descenso del coeficiente de ultrafiltración glomerular y a la depleción de volumen como resultado de un defecto de concentración resistente a la vasopresina asociado a nefrocalcinosis y depósito de calcio alrededor de las membranas basales de los túbulos distales y los tubos colectores. De forma secundaria, este depósito provoca la infiltración de células mononucleares y la muerte tubular. La nefrocalcinosis también se produce en trastornos normocalcémicos de absorción aumentada de calcio a través del intestino (p. ej., sarcoidosis [cap. 83], intoxicación por vitamina D [cap. 227]), descomposición esquelética (neoplasias o mieloma múltiple [cap. 173]) o acidosis tubular renal distal clásica (cap. 104).

Mieloma

La insuficiencia renal crónica del mieloma múltiple (cap. 173) está causada por varios mecanismos, como la nefropatía por cilindros («riñón del mieloma»), la depleción de volumen coexistente, la hipercalcemia (cap. 227), la nefrocalcinosis (cap. 227) y la nefropatía por ácido úrico.[22] En los segmentos dilatados y atróficos de la nefrona distal se forman cilindros proteicos rodeados de células gigantes multinucleadas en infiltrados intersticiales. Los cilindros suelen contener tanto la proteína de Tamm-Horsfall como una cadena ligera patológica. A menudo existen infiltrados intersticiales de células plasmáticas y mononucleares, calcificaciones en el intersticio, y depósitos de amiloide en los vasos y los glomérulos. Las cadenas ligeras son nefrotóxicas al dañar directamente las células tubulares o por obstrucción intrarrenal debido a la formación de cilindros. En caso de exceso de producción de cadenas ligeras, la capacidad de reabsorción del túbulo proximal se ve desbordada, lo que conduce a su excreción urinaria como proteínas de Bence Jones. El daño tubular proximal también puede provocar el síndrome de Fanconi.

Toxicidad por plomo

Los análisis epidemiológicos apoyan la asociación entre una carga excesiva de plomo (cap. 20) y la enfermedad renal crónica. Los niveles de plomo en sangre solo reflejan una exposición reciente, no crónica, y pueden ser normales en pacientes que tienen una carga importante de plomo. El plomo se deposita de forma preferente en el túbulo proximal y la presencia de inclusiones nucleares dentro de las células tubulares proximales es característica de la nefropatía por plomo. La ingestión de whisky destilado ilegalmente, con su alto contenido en plomo, así como ciertas ocupaciones, como la fundición de plomo, pueden ser datos importantes en la anamnesis.

En adultos, la nefropatía por plomo produce nefritis intersticial crónica, fibrosis y nefroesclerosis. La disfunción tubular proximal puede producir defectos tubulares aislados o un síndrome de Fanconi completo. Los pacientes suelen presentar gota recurrente con tofos gotosos, hiperuricemia, hipertensión y anemia. Algunos laboratorios pueden medir la enzima ácido δ-aminolevulínico deshidratasa, que se inhibe por el plomo. Aunque los estudios de quelación pueden documentar la carga corporal de plomo, esta prueba es difícil de realizar en pacientes con insuficiencia renal. Las mediciones de fluorescencia con rayos X de los depósitos de plomo en el esqueleto *in vivo* se correlacionan bien con las pruebas de quelación con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), y tienen la ventaja de ser rápidas y no invasivas.

Toxicidad por cadmio

La nefropatía por cadmio (cap. 20) se observa en regiones donde la contaminación de las fundiciones da lugar a una exposición prolongada de bajo nivel. El cadmio se une a la metalotioneína y las células tubulares proximales captan estos complejos. El hígado y el riñón son los dos órganos principales en los que se acumula el cadmio. La vida media del cadmio en el organismo es superior a 10 años. Al igual que ocurre con los niveles sanguíneos de plomo, los niveles sanguíneos de cadmio descienden tras una exposición aguda debido a los extensos depósitos tisulares. Una vez superado un umbral de depósito renal, el exceso de cadmio se excreta por la orina. La intoxicación por cadmio provoca una disfunción tubular proximal irreversible, hipercalciuria, nefrolitiasis y enfermedad metabólica ósea con dolor (denominada en Japón «enfermedad *itai-itai*», que significa ¡ay! ¡ay!).

Nefropatía por oxalato

La nefropatía por oxalato es el resultado de la deposición de oxalato cálcico en el intersticio tubular, lo que provoca una leve inflamación secundaria, y atrofia y fibrosis tubular. Aunque la nefropatía por oxalato puede producirse en pacientes que tienen errores innatos primarios del metabolismo del glicolato que conducen

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. LeBleu VS, Neilson EG. Origin and functional heterogeneity of fibroblasts. *FASEB J*. 2020;34:3519-36.
2. Perazella MA, Rosner MH. Drug-induced acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17:1220-33.
3. Hadded S, Harzallah A, Chargui S, et al. Etiologies and prognostic factors of acute interstitial nephritis. *Nephrol Ther*. 2021;17:114-9.
4. Ng JH, Zaidan M, Jhaveri KD, et al. Acute tubulointerstitial nephritis and COVID-19. *Clin Kidney J*. 2021;14:2151-7.
5. Vervaet BA, Nast CC, Jayasumana C, et al. Chronic interstitial nephritis in agricultural communities is a toxin-induced proximal tubular nephropathy. *Kidney Int*. 2020;97:350-69.
6. Oleas D, Bolufer M, Agraz I, et al. Acute interstitial nephritis associated with immune checkpoint inhibitors: a single-centre experience. *Clin Kidney J*. 2020;14:1364-70.
7. Martínez-Valenzuela L, Draibe J, Fulladosa X, et al. Acute tubulointerstitial nephritis in clinical oncology: a comprehensive review. *Int J Mol Sci*. 2021;22:2326.
8. Živná M, Kidd KO, Barešová V, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease: a review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2022;190:309-24.
9. Wopperer FJ, Knaup KX, Stanzick KJ, et al. Diverse molecular causes of unsolved autosomal dominant tubulointerstitial kidney diseases. *Kidney Int*. 2022;102:405-20.
10. Cassol C, Satokar A, Lozanski G, et al. Anti-PD-1 immunotherapy may induce interstitial nephritis with increased tubular epithelial expression of PD-L1. *Kidney Int Rep*. 2019;4:1152-60.
11. Su T, Gu Y, Sun P, et al. Etiology and renal outcomes of acute tubulointerstitial nephritis: a single-center prospective cohort study in China. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:1180-8.
12. Moledina DG, Parikh CR. Differentiating acute interstitial nephritis from acute tubular injury: a challenge for clinicians. *Nephron*. 2019;143:211-6.
13. Moledina DG, Perazella MA. The challenges of acute interstitial nephritis: time to standardize. *Kidney360*. 2021;2:1051-5.
14. Schurder J, Buob D, Perrin P, et al. Acute interstitial nephritis: aetiology and management. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36:1799-802.
15. Huang L, Liang S, Dong J, et al. Prognosis of severe drug-induced acute interstitial nephritis requiring renal replacement therapy. *Ren Fail*. 2021;43:1020-7.
16. Liu BC, Tang TT, Lv LL, et al. Renal tubule injury: a driving force toward chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018;93:568-79.
17. Hureaux M, Ashton E, Dahan K, et al. High-throughput sequencing contributes to the diagnosis of tubulopathies and familial hypercalcemia hypocalciuria in adults. *Kidney Int*. 2019;96:1408-16.
18. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, et al. Pathophysiologial aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol*. 2019;41:124-30.
19. Cervantes CE, Atta MG. Updates on HIV and kidney disease. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2023;.
20. Regusci A, Lava SAG, Milani GP, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37:876-86.
21. Salvadori M, Tsalouchos A. Immunoglobulin G4-related kidney diseases: an updated review. *World J Nephrol*. 2018;7:29-40.
22. Royal V, Leung N, Troyanov S, et al. Clinicopathologic predictors of renal outcomes in light chain cast nephropathy: a multicenter retrospective study. *Blood*. 2020;135:1833-46.
23. Buysschaert B, Aydin S, Morelle J, et al. Etiologies, clinical features, and outcome of oxalate nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2020;5:1503-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

a una sobreproducción de oxalato (cap. 189), lo más habitual es que se produzca en pacientes que tienen causas secundarias de aumento de la excreción de oxalato (p. ej., pacientes con *bypass* gástrico en Y de Roux, enfermedad inflamatoria intestinal o síndrome del intestino corto), debido a una mayor disponibilidad y permeabilidad intestinal del oxalato o a una menor degradación del oxalato. El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha. Una recogida de orina de 24 h para medir la excreción de oxalato puede ayudar, pero en última instancia se necesita una biopsia renal para hacer el diagnóstico.[23]

Enfermedades intersticiales tubulares autosómicas dominantes

Las enfermedades tubulares intersticiales autosómicas dominantes son un grupo poco frecuente de síndromes hereditarios que provocan una enfermedad renal crónica progresiva y acaban conduciendo a la insuficiencia renal (cap. 112). Los diversos subtipos de enfermedad tubular intersticial autosómica dominante tienen un patrón de herencia autosómico dominante, se presentan en la infancia tardía o en la edad adulta temprana y son lentamente progresivos. Algunos pacientes pueden tener gota de inicio precoz. Las pruebas de imagen renales pueden mostrar pequeños quistes medulares. La biopsia renal suele mostrar hallazgos inespecíficos. Se puede realizar un diagnóstico provisional obteniendo una historia familiar exhaustiva en el contexto clínico adecuado. Las pruebas genéticas para detectar mutaciones en la uromodulina *(UMOD)* confirmarán el diagnóstico clínico en la mayoría de los pacientes, mientras que otros pacientes presentarán mutaciones en la renina *(REN)*, el factor nuclear hepatocítico 1β *(HNF1B)* o la mucina 1 *(MUC1)*.

TRATAMIENTO

Los factores inductores, como la obstrucción, infección, fármacos o toxinas, deberían eliminarse siempre que sea posible. La fibrosis intersticial crónica rara vez responde a un tratamiento agresivo. Sin embargo, en la nefritis intersticial relacionada con la inmunoglobulina G4, las lesiones renales de muchos pacientes responden enérgicamente al tratamiento con corticoesteroides. Además, el tratamiento de la nefritis tubulointersticial con síndrome de uveítis con dosis variables de metilprednisolona seguidas de prednisona oral bajo orientación experta puede ser beneficioso en algunos pacientes. También se han empleado pautas de duración variable de inmunodepresión complementaria o con el fin de reducir la dosis de esteroides, con micofenolato mofetilo o ciclofosfamida. La inmunosupresión también puede ser útil en la sarcoidosis (cap. 83).

Por lo demás, el tratamiento es como el de otras causas de enfermedad renal crónica. Los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina o los bloqueantes de los receptores de angiotensina II (v. tabla 64-7) se utilizan precozmente para ralentizar la progresión de la enfermedad, con un objetivo de presión arterial sistólica de 120/80 mmHg (caps. 64 y 117). Los inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa (v. tabla 210-6) pueden estar indicados en pacientes con una filtración glomerular < 75 ml/min (pero no < 45 ml/min para la empagliflocina o < 25 ml/min para la dapagliflocina, salvo en circunstancias especiales bajo supervisión experta) y una relación albúmina/creatinina > 200 mg/g para ralentizar la progresión de la enfermedad renal. El tratamiento precoz de la acidosis con bicarbonato sódico (comenzando con 650 mg dos veces al día) es importante para alcanzar un nivel objetivo de bicarbonato de 23 mEq/l. Otros objetivos terapéuticos son el tratamiento de la anemia sintomática con agentes estimulantes de la eritropoyesis para mantener una concentración de hemoglobina entre 10 y 11 g/l, el tratamiento de la hiperfosfatemia con quelantes de fosfato orales y el tratamiento del hiperparatiroidismo con análogos de la vitamina D activados (caps. 116 y 117).

Para ciertas causas concretas de nefritis intersticial crónica se requieren estrategias terapéuticas específicas. En la nefropatía por analgésicos, la suspensión de los analgésicos puede ayudar a reducir la progresión. En la hipercalcemia (cap. 227), el tratamiento se dirige a la enfermedad primaria: reducción de la concentración sérica de calcio cuando sea apropiado y corrección de las alteraciones acidobásicas.

El tratamiento adecuado cuando se sospecha una nefropatía por cilindros del mieloma múltiple consiste en quimioterapia para disminuir el exceso de producción de cadenas ligeras (cap. 173), el tratamiento de la hipercalcemia (cap. 227), la alcalinización de la orina con la adición de bicarbonato a líquidos hipotónicos y evitar los contrastes radiológicos, que pueden aumentar la nefrotoxicidad de las cadenas ligeras. Los diuréticos de asa deberían utilizarse con precaución, sobre todo en la situación de depleción de volumen.

El EDTA se recomienda como tratamiento de quelación para la toxicidad por plomo (cap. 20). El objetivo de la quelación es normalizar la prueba de movilización con EDTA. En algunos pacientes este tratamiento puede detener o invertir la progresión de la insuficiencia renal.

PRONÓSTICO

La nefritis intersticial crónica tiende a progresar despacio. Sin embargo, el pronóstico es muy variable y depende de la enfermedad subyacente, el grado de fibrosis, la presencia de glomeruloesclerosis en la biopsia renal y las afecciones concomitantes de los pacientes, incluidas las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

109 DIABETES Y RIÑÓN

RAYMOND C. HARRIS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

EPIDEMIOLOGÍA

En el mundo industrializado, la diabetes mellitus es la primera causa de enfermedad renal terminal (ERT). A pesar de los avances en la atención a los pacientes con diabetes, tanto la incidencia como la prevalencia de ERT secundaria a diabetes siguen aumentando. En EE. UU., casi el 50% de los enfermos que requieren diálisis o trasplante renal tienen una ERT a consecuencia de una nefropatía diabética y más del 40% de los nuevos casos (incidentes) de ERT son atribuibles a la diabetes. En la actualidad, más de 200.000 pacientes están siendo tratados en EE. UU. por una ERT provocada por una nefropatía diabética.

En EE. UU., Europa y Japón, más del 90% de los pacientes diabéticos corresponden al tipo 2 y no al tipo 1, insulinopénico (cap. 210). En los pacientes con diabetes de tipo 1 y de tipo 2, la tasa de incidencia de la enfermedad renal es equivalente cuando se controla a los pacientes durante un período de tiempo prolongado, y más del 80% de la ERT secundaria a la diabetes en EE. UU. se observa en pacientes con diabetes de tipo 2. La demografía de la ERT secundaria a la diabetes de tipo 2 refleja la prevalencia de la diabetes de tipo 2 en la población estadounidense, con una mayor incidencia en mujeres y en negros americanos, hispanoamericanos, nativos americanos y asiáticos americanos, con un pico de incidencia en las décadas quinta a séptima. Gran parte del aumento de mortalidad asociado a la diabetes de tipos 1 y 2 se debe a la prevalencia de nefropatía.

Dada la epidemia mundial de obesidad, la incidencia de la nefropatía diabética está aumentando en todo el mundo.[1,2] El tabaquismo, la hipertensión y los niveles elevados de colesterol en sangre pueden ser factores predisponentes para el desarrollo de nefropatía diabética en pacientes con diabetes de tipo 2.

BIOPATOLOGÍA

Hiperglucemia

Las secuelas metabólicas de la hiperglucemia parecen ser el principal factor para el desarrollo de la nefropatía diabética.[3] La hiperglucemia conduce a una mayor generación de especies reactivas de oxígeno; al agotamiento de la forma reducida de dinucleótido de nicotinamida (fosfato); a la activación de la vía del poliol, que puede conducir a la síntesis *de novo* de diacilglicerol y a una mayor actividad de la proteína cinasa C; a alteraciones en la vía de la hexosamina, y a la glucosilación no enzimática de proteínas (productos finales de glucosilación avanzada). Todas estas vías han sido implicadas en el desarrollo de la nefropatía diabética, y un mejor control de la glucosa reduce, en general, el riesgo de nefropatía y otras complicaciones diabéticas microvasculares.[4] Por ejemplo, pacientes con mutaciones de la glucocinasa que dan lugar a hiperglucemia leve (hemoglobina A_{1c} [HbA_{1c}] media, 6,9%) mostraban tasas menores de proteinuria, microalbuminuria o nefropatía que pacientes con diabetes de tipo 2 de larga duración, con niveles medios de HbA_{1c} del 7,8%. Por otra parte, los estudios de intervención aleatorizados demuestran claramente que un mejor control de la glucemia disminuye el desarrollo de nefropatía en la diabetes de tipo 1, y los estudios observacionales con biopsias renales repetidas muestran que las lesiones renales de la nefropatía diabética se pueden revertir con un trasplante de páncreas funcionante durante un tiempo prolongado.

Hemodinámica

Los pacientes con diabetes de tipo 1 y, en menor grado, de tipo 2 muestran un aumento de la filtración glomerular (FG), denominado hiperfiltración, que está mediado por una relajación proporcionalmente mayor de la arteriola aferente que de la arteriola eferente. Esta hiperfiltración hace aumentar el flujo sanguíneo glomerular y eleva la presión capilar glomerular. Los pacientes con diabetes mal controlada desarrollan también hipertrofia glomerular, con aumento de la superficie capilar del glomérulo. Estas alteraciones estructurales y hemodinámicas intraglomerulares pueden contribuir al desarrollo o la progresión (o ambos) del deterioro renal producido por la diabetes. El bloqueo del sistema renina-angiotensina con inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (ECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina y el uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 (SGLT2) reducen esta presión capilar intraglomerular elevada en animales de experimentación, por lo que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

esta hipótesis de hiperfiltración explica potencialmente cómo estos medicamentos ralentizan la progresión de la nefropatía diabética.

Hormonas y citocinas

Varias citocinas, hormonas y vías de señalización intracelular están implicadas en el desarrollo y/o la progresión de la nefropatía diabética, en particular el factor de crecimiento transformante β, el factor de crecimiento del tejido conectivo, la angiotensina II, el factor de crecimiento endotelial vascular, la endotelina, las prostaglandinas y el óxido nítrico.[5] Dado que estos factores también se han visto implicados en diversas enfermedades renales no diabéticas, no son específicos de la nefropatía diabética. Sin embargo, los agentes que interrumpen la producción y la señalización de la angiotensina II son muy eficaces para ralentizar la progresión de la nefropatía diabética.

Genética

Aunque un control deficiente de la glucemia y la presión arterial contribuye sin duda al desarrollo de la nefropatía diabética, esta puede o no aparecer en un paciente individual incluso después de muchos años de hipertensión e hiperglucemia. Los diabéticos de tipo 1 con hermanos afectados por una nefropatía diabética tienen un riesgo mayor del 70% de desarrollarla también. Los diabéticos de tipo 2 también parecen presentar una predisposición hereditaria al desarrollo o no de la nefropatía diabética.

Sin embargo, la nefropatía diabética es probablemente una enfermedad poligénica, y es probable que su desarrollo y progresión estén relacionados con la herencia de múltiples polimorfismos con efectos variables. Por ejemplo, los estadounidenses de raza negra con genotipos de riesgo genético de apolipoproteína 1 no tienen una mayor predisposición a desarrollar nefropatía diabética, pero la nefropatía tiene una progresión acelerada en esos pacientes. Además, la rareza de la nefropatía en los pacientes con mutaciones de la glucocinasa podría ser mayor que la explicada por sus niveles relativamente menores de HbA_{1c}. Los estudios sugieren un efecto de programación o memoria a largo plazo en el desarrollo de la nefropatía diabética, de modo que pacientes cuya diabetes de tipo 1 estuvo mal controlada en el pasado presentarán tasas de nefropatía más altas, aunque después hayan tenido un control glucémico excelente. Estos hallazgos sugieren la posible influencia de la programación epigenética, como, por ejemplo, la expresión glomerular de enzimas de las vías glucolítica, del sorbitol, del metilglioxal y mitocondriales, en pacientes con diabetes de tipo 1 que desarrollan nefropatía diabética.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad renal diabética progresa a través de cuatro etapas a ritmos variables en diferentes pacientes.[6,7]

Evolución natural

La nefropatía diabética progresa a través de cuatro etapas relativamente distintas (fig. 109-1).

Estadio I

En el estadio I, que comienza poco después de la manifestación clínica de la diabetes, el flujo sanguíneo renal y la FG aumentan hasta un 50%, y los glomérulos y túbulos renales se hipertrofian en comparación con los de sujetos normales de la misma edad y peso. Aunque los pacientes con diabetes de tipo 2 también tienden a presentar elevación de la FG durante las primeras fases de su enfermedad, este aumento no es tan intenso como el observado en la diabetes mellitus insulinodependiente. En este estadio no se observa macroalbuminuria (> 300 mg/24 h), pero ocasionalmente se puede detectar microalbuminuria transitoria (30-300 mg/24 h) mediante radioinmunoanálisis, enzimoinmunoanálisis de adsorción o tiras reactivas especiales, sobre todo si es inducida por estrés, ejercicio físico, una enfermedad intercurrente o mal control glucémico.[8] Generalmente, los diabéticos de tipo 1 no presentan hipertensión en estadios precoces, aunque sí está presente en el 10-25% de los diabéticos de tipo 2 en el momento de las evaluaciones iniciales.

Estadio II

Aproximadamente el 30% de los pacientes con diabetes de tipo 1 progresa al estadio 2, caracterizado por microalbuminuria persistente, después de una media de unos 10 años de diabetes. Aunque la FG se mantiene normal o elevada en este estadio, la histología renal se altera, con engrosamiento de la membrana basal glomerular y tubular, y expansión de la matriz mesangial. La microalbuminuria es más probable en pacientes con datos sugestivos de otras patologías microvasculares, sobre todo retinopatía proliferativa. La microalbuminuria es un indicio más específico de nefropatía en la diabetes de tipo 1 que en la de tipo 2, debido a la mayor incidencia en esta última de hipertensión, que puede por sí misma producir microalbuminuria.

Estadio III

La mayoría de los pacientes a quienes se detecta inicialmente microalbuminuria persistente progresan a nefropatía franca (estadio III) en 5-7 años. En este estadio, los pacientes presentan proteinuria franca (> 500 mg de proteínas totales por 24 h) y macroalbuminuria, detectables con una simple tira reactiva para proteínas urinarias. Con el inicio del estadio III, la filtración glomerular estimada (FGe) suele estar por debajo de los niveles normales para la edad y sigue disminuyendo a medida que avanza la enfermedad, pero el nivel de creatinina sérica puede permanecer en el rango normal. La presión arterial comienza a elevarse en los diabéticos de tipo 1 con nefropatía en estadio III. En diabéticos de tipo 2, que a menudo presentan hipertensión preexistente, esta suele hacerse más difícil de controlar.

Estadio IV

El estadio IV, o nefropatía diabética avanzada, se caracteriza por deterioro constante de la función renal y progresión a ERT. Los pacientes presentan habitualmente proteinuria intensa o en el rango nefrótico (> 3,5 g/24 h) e hipertensión sistémica, pero no tienen rastro alguno de lesiones inflamatorias glomerulares (cilindros de eritrocitos) o tubulointersticiales (leucocitos, cilindros leucocíticos). Los riñones pueden ser inadecuadamente grandes para el grado de insuficiencia renal observado. Sin embargo, algunos pacientes con diabetes de tipo 2 desarrollan enfermedad renal crónica sin proteinuria en el rango nefrótico. No está claro si esta diferencia representa una disparidad fundamental en la fisiopatología de los dos procesos o se corresponde con los efectos sinérgicos de otras afecciones renales, como una nefropatía hipertensiva.

Otras complicaciones renales

Los pacientes con diabetes presentan también con mayor frecuencia otras anomalías renales y genitourinarias. La acidosis metabólica de tipo IV (hiporreninémica, hipoaldosteronémica) (cap. 104) con hiperpotasemia se da con frecuencia en pacientes diabéticos que presentan una insuficiencia renal de leve a moderada. Estos pacientes deben ser vigilados cuidadosamente por si desarrollan una hiperpotasemia grave (cap. 103) en respuesta a la depleción de volumen o tras el inicio de fármacos que interfieren en el sistema renina-angiotensina, como los inhibidores de la ECA, los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, los bloqueantes β-adrenérgicos, los agentes antiinflamatorios no esteroideos y la heparina, así como los diuréticos ahorradores de potasio.

Los pacientes diabéticos presentan una mayor incidencia de infecciones bacterianas y micosis del aparato genitourinario (cap. 263). Además de las infecciones del tracto urinario inferior, tienen un mayor riesgo de pielonefritis, así como de abscesos intrarrenales y perinéfricos (cap. 263).

La estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal (cap. 110) se produce con más frecuencia en la población diabética de tipo 2 que en los individuos no diabéticos emparejados por edad y debe tenerse en cuenta si un paciente diabético presenta hipertensión intratable o un nivel de creatinina sérica en rápido aumento inmediatamente después del inicio de la terapia con un inhibidor de la ECA o un bloqueante de los receptores de la angiotensina. Otras causas de deterioro agudo de la función renal son la necrosis papilar con obstrucción ureteral por desprendimiento de una papila, la uropatía obstructiva provocada por una disfunción vesical secundaria a neuropatía autónoma y la necrosis tubular aguda inducida por medios de contraste (cap. 106). Además, los pacientes con diabetes también pueden presentar azoemia prerrenal o necrosis tubular aguda a consecuencia de una insuficiencia cardíaca, de una depleción de volumen por vómitos secundarios a gastroparesia (cap. 210) o de una diarrea secundaria a neuropatía autónoma.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de nefropatía diabética clínica[9] se basa en tres criterios principales: la presencia de proteinuria en un período determinado, la presencia de retinopatía (90-95% en el tipo 1 y 60-65% en el tipo 2) y la ausencia de otras causas de síndrome nefrótico o insuficiencia renal. En los pacientes con diabetes de tipo 1 que desarrollan una nefropatía diabética se observa una proteinuria significativa entre los 11 y los 23 años de la aparición de la diabetes. Aunque la microalbuminuria no siempre progresa a proteinuria clínica en estos pacientes, siempre la precede en los pacientes que progresan. Todos los pacientes con diabetes de tipo 1 deben someterse a un cribado de microalbuminuria 5 años después del diagnóstico y, posteriormente, cada año. Los pacientes que padecen diabetes de tipo 2 deben someterse a un cribado de microalbuminuria en el momento del diagnóstico y posteriormente cada año.

Biopsia renal

Rara vez se requiere una biopsia renal para hacer el diagnóstico, a menos que se sospeche otra causa de proteinuria e insuficiencia renal (caps. 100, 107 y 108). Si se realiza, la biopsia revelará una glomeruloesclerosis difusa o nodular (Kimmelstiel-Wilson). Aunque la lesión de Kimmelstiel-Wilson se considera patognomónica de la nefropatía diabética avanzada, solo se observa en alrededor del 25% de los pacientes. En la nefropatía por cadenas ligeras también puede observarse un patrón nodular de glomerulopatía que imita las lesiones de Kimmelstiel-Wilson (cap. 173). También pueden observarse lesiones nodulares glomerulares en la amiloidosis (cap. 174) y en la glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo II (cap. 107). Otro rasgo patognomónico de la nefropatía diabética es la hialinosis de las arteriolas aferentes y eferentes, que puede distinguirse de la lesión arteriolar de la hipertensión esencial, que afecta solo a la arteriola aferente. En la nefropatía diabética franca puede haber alteraciones tubulares secundarias a la hipoxia tubular que sean mediadoras del deterioro progresivo de la función renal, y la fibrosis tubulointersticial progresiva se relaciona muy estrechamente con el declive de la función renal.

	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Mediana de año de aparición	0	10	15-17	18-20
Pacientes con diabetes (%)	100	30-35	30	30

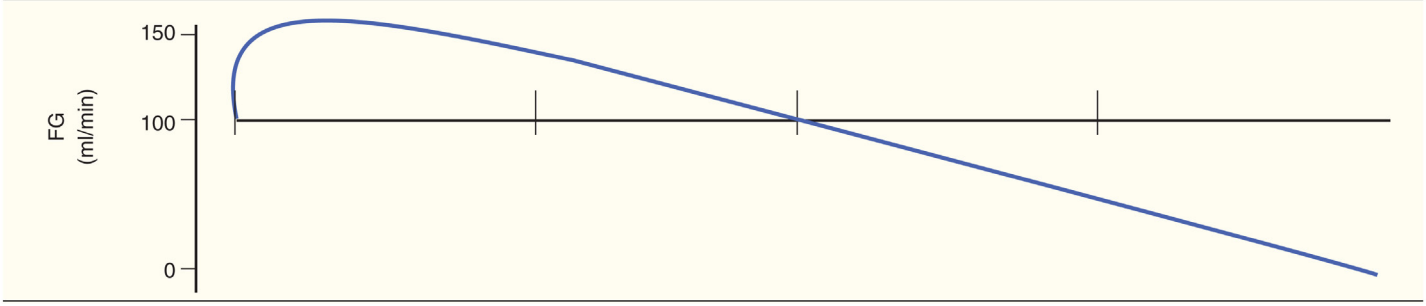

Proteínas en orina	Microalbuminuria ocasional y transitoria	Microalbuminuria persistente	Proteinuria (> 500 mg/24 h) y microalbuminuria (200 mg/24 h)	Proteinuria de rango nefrótico (< 3,5 g/24 h)
Manifestaciones sistémicas	Hipertensión: ausente en tipo 1, presente a menudo en tipo 2	Hipertensión: ausente en tipo 1, típica en tipo 2	Hipertensión: ausente en tipo 1 y empeoramiento en tipo 2	Manifestaciones de insuficiencia renal crónica
Morfología e histología renales	Hipertrofia renal	Engrosamiento de la membrana basal glomerular y expansión de la matriz mesangial	Glomeruloesclerosis focal (± lesiones nodulares o de Kimmelstiel-Wilson) Hialinosis microvascular y fibrosis tubulointersticial	El riñón puede seguir siendo inadecuadamente grande para el grado de insuficiencia renal Glomeruloesclerosis global y fibrosis tubulointersticial

FIGURA 109-1. Estadios de la nefropatía diabética. FG, filtración glomerular.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Control glucémico

Un buen control glucémico reduce la incidencia de nefropatía en los diabéticos de tipo 1 durante al menos 20 años o más, aunque no elimina por completo el riesgo (fig. 109-2).[10] En los pacientes con diabetes de tipo 2, un control estricto reduce la progresión de las complicaciones microvasculares, pero parece ser menos eficaz para reducir el riesgo de complicaciones macrovasculares. El objetivo del tratamiento diabético es una $_{HbA1c}$ del 7% o inferior, a menos que los pacientes presenten afecciones comórbidas importantes o un mayor riesgo de hipoglucemia.[A1,11]

La función renal disminuye entre la nefropatía diabética latente (estadio II) y franca (estadio III). Con el deterioro de la función renal, algunos hipoglucemiantes orales pasan a estar contraindicados (cap. 210). Debido al mayor riesgo de hipoglucemia prolongada, el uso de sulfonilureas está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal crónica en estadio 3b o superior (es decir, una FGe < 45). Debido al riesgo potencialmente mayor de acidosis láctica con el tratamiento con metformina en pacientes con insuficiencia renal, las directrices de tratamiento recomiendan actualmente no administrarla a pacientes con una creatinina sérica superior a 1,7. Además, a medida que disminuye la FG, las necesidades de insulina pueden disminuir debido a la menor degradación y eliminación de la insulina por el riñón enfermo (cap. 210).

El tratamiento de la enfermedad renal diabética se ha revolucionado con la llegada de los agentes inhibidores de SGLT2,[12,13] que reducen los niveles de glucosa sin provocar hipoglucemia.[A2] En múltiples estudios, el tratamiento con canagliflocina (dosis inicial de 100 mg una vez al día, aumentando a 300 mg a partir de la semana 13),[A3] empagliflocina (10 o 25 mg una vez al día),[A4] o dapagliflocina (10 mg una vez al día)[A5] ha reducido los acontecimientos cardiovasculares, incluida la progresión de la enfermedad renal, en pacientes con diabetes de tipo 2 (cap. 210).[A6] Además de reducir la glucosuria, estos inhibidores reducen la presión intraglomerular a través de la retroalimentación tubuloglomerular, promueven una diuresis osmótica y la natriuresis, y reducen la presión arterial. Estos agentes aumentan el riesgo de infecciones del tracto urinario, y actualmente no están aprobados para el tratamiento de pacientes con diabetes de tipo 1 debido al riesgo potencial de desarrollar cetoacidosis. Dado que el efecto reductor de la glucosa de los inhibidores de SGLT2 depende de la filtración glomerular, la recomendación actual es que deben suspenderse cuando la FGe cae por debajo de 30 ml/min.

Un enfoque alternativo, especialmente cuando la FG es demasiado baja para utilizar inhibidores de SGLT2, es utilizar uno de los análogos del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1) subcutáneos (fig. 109-3):[A7] liraglutida (1,2 o 1,8 mg una vez al día, añadidos a la insulina basal),[A8] semaglutida (dosis inicial de 0,25 mg durante 4 semanas, aumentando después a 0,5 mg durante 4 semanas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 0,5 mg o 1,0 mg semanales),[A9] o dulaglutida (1,5 mg semanales).[A10] La efpeglenatida

Estadio I	Control estricto de la glucemia Control de la PA: considerar el uso de IECA o ARA
Estadio II	Control estricto de la glucemia Control de la PA IECA o ARA Inhibidor de SGLT2* Finerenona Abandono del tabaco Reducción de peso Ejercicio Exploración ocular anual
Estadio III	Control de la PA IECA o ARA Inhibidor de SGLT2 o análogo de GLP-1* Finerenona Restricción de proteína en la dieta (a 0,8 g/kg/día de peso corporal ideal) Medicamentos antihiperlipidémicos
Estadio IV	Control de la PA IECA o ARA Inhibidor de SGLT2 o análogo de GLP-1† Finerenona Tratamiento de las manifestaciones del síndrome nefrótico y de la insuficiencia renal crónica Preparación del tratamiento sustitutivo renal, incluidas la prevención de alteraciones del metabolismo de calcio y fósforo, y la prevención de la anemia mediante el uso precoz de la eritropoyetina

FIGURA 109-2. Tratamiento de la nefropatía diabética. *Se prefiere el inhibidor de SGLT2, pero el análogo de GLP-1 es la alternativa si no pueden utilizarse o no se toleran. †Véase el texto para ajustes/interrupción en fase IV. ARA, antagonista de los receptores de la angiotensina; GLP-1, péptido similar al glucagón de tipo 1; IECA, inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina; PA, presión arterial; SGLT2, cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

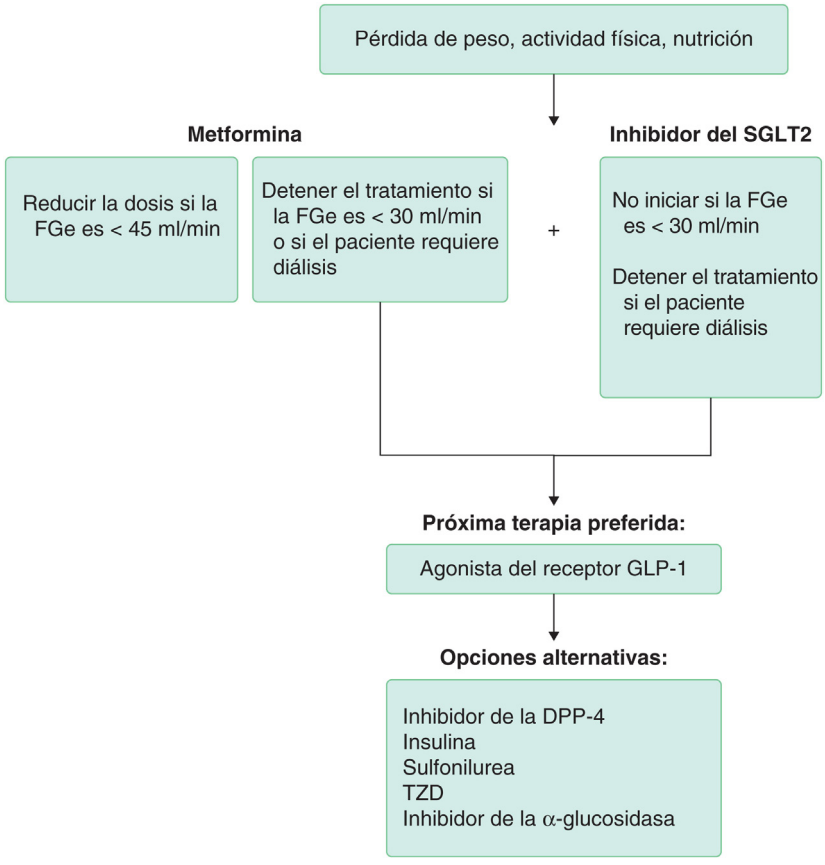

FIGURA 109-3. Enfoque de los hipoglucemiantes orales en la enfermedad renal diabética de tipo 2. DPP-4, dipeptidilpeptidasa 4; FGe, filtración glomerular estimada; GLP-1, péptido similar al glucagón de tipo 1; SGLT2, cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2; TZD, tiazolidinadiona.

(4-6 mg por vía subcutánea semanalmente) es otra opción experimental.[A11] Estos agentes también pueden ralentizar la progresión de la nefropatía diabética y reducir los acontecimientos cardiovasculares en la diabetes de tipo 2, y pueden continuarse hasta que la FG descienda a 15 ml/min. Estos agentes no causan cetoacidosis, pero pueden inducir hipoglucemia.

Control de la presión arterial

La presión arterial elevada es un importante factor de riesgo en la progresión de la nefropatía diabética. Para ralentizar la progresión de la nefropatía diabética, algunas directrices recomiendan un objetivo de presión arterial < 140/90 mmHg, mientras que otras recomiendan un objetivo < 130/80 mmHg.[14-16]

Los medicamentos que interfieren en el sistema renina-angiotensina, ya sean inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de angiotensina, son los agentes preferidos (v. tablas 64-8 y 64-9), con los antagonistas de los canales de calcio como terapia de segunda línea.[A12] Los inhibidores de SGLT2 también disminuyen la presión arterial y pueden reducir la necesidad de agentes antihipertensivos adicionales.[A13]

Debido a la elevada prevalencia de la acidosis tubular renal de tipo IV (cap. 104) y la estenosis de la arteria renal (cap. 110) asociadas a la nefropatía diabética, los pacientes tratados con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina deben someterse a una estrecha vigilancia de sus niveles séricos de potasio y creatinina durante la primera semana tras el inicio de la terapia. Si no se logra controlar la presión arterial con estos fármacos, se pueden agregar diuréticos y otros antihipertensivos, como β-bloqueantes cardioselectivos, α-bloqueantes y antagonistas de los canales de calcio no dihidropiridínicos (cap. 64).[A14] Los antagonistas de los canales de calcio dihidropiridínicos inducen vasodilatación arteriolar aferente selectiva y pueden aumentar la presión capilar intraglomerular, por lo que generalmente se reservan para pacientes que no logran controlar la presión arterial con otros fármacos.

Antagonismo de mineralocorticoides no esteroideos

La adición de un antagonista mineralocorticoide no esteroide, la finerenona (20 mg diarios), al tratamiento estándar con un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de angiotensina puede ralentizar significativamente la pérdida de función renal[A15] y proteger contra las complicaciones cardíacas en pacientes con nefropatía diabética de tipo 2.[A16] Aunque la hiperpotasemia es una complicación poco frecuente, están indicados un control y una gestión cuidadosos de los niveles de potasio cuando se añade este agente.

Medidas generales

Dado que la morbilidad y la mortalidad por enfermedad cardiovascular están significativamente aumentadas en los pacientes con nefropatía diabética, los médicos deben recomendar el abandono del hábito de fumar (cap. 363) y deben prescribir estatinas a los pacientes con hiperlipidemia (cap. 190). También se recomienda la restricción moderada de las proteínas alimentarias a 0,8 g/kg de peso corporal ideal al día. Aunque una mayor restricción proteica en la dieta podría retrasar la progresión de la nefropatía diabética, hay que tener también en cuenta las necesidades nutricionales de cada paciente.

Tratamiento renal sustitutivo

En general, el tratamiento de un paciente con diabetes que desarrolla una ERT es similar al de un paciente no diabético (cap. 116). Los pacientes en estadio III deben ser controlados por un nefrólogo y se debe comenzar a planear una modalidad de diálisis. Aunque la diálisis se suele iniciar cuando la FG desciende por debajo de 10 ml/min, a veces es necesario comenzarla antes en pacientes diabéticos con problemas de hipertensión dependiente de la volemia o hiperpotasemia que no puedan tratarse adecuadamente sin una terapia renal sustitutiva. La uremia y la gastroparesia también pueden provocar desnutrición o vómitos recurrentes incontrolables. Más del 80% de los pacientes con nefropatía diabética terminal reciben diálisis como modalidad de tratamiento renal sustitutivo (cap. 117), y aproximadamente 5 veces más se someten a hemodiálisis que a diálisis peritoneal (cap. 117).

Aproximadamente el 25% de los trasplantes renales realizados en EE. UU. se practican en pacientes diabéticos. El trasplante de páncreas o combinado de riñón y páncreas pueden mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes con nefropatía diabética al mejorar la neuropatía autónoma, retrasar o, quizás, corregir la retinopatía y evitar las posibles complicaciones de la administración de insulina. Sin embargo, cualquier modalidad de trasplante está limitada por la disponibilidad de órganos.

PRONÓSTICO

La nefropatía diabética es implacablemente progresiva, aunque una terapia médica adecuada puede ralentizar la progresión. Los datos epidemiológicos sugieren que la nefropatía diabética se asocia a una reducción de unos 15 años en la esperanza de vida debido a las complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes (cap. 210), así como a la propia enfermedad renal.

Debido a las patologías cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas asociadas, así como a su mayor riesgo de infecciones, la mortalidad de los pacientes con diabetes sometidos a uno de estos tipos de diálisis (cap. 117) es 1,5-2,0 veces mayor que la de los no diabéticos, lo que se corresponde con una supervivencia a los 5 años menor del 20% en pacientes diabéticos sometidos a diálisis crónica. El pronóstico es peor en

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, et al. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62:3-16.
2. Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, et al. The global epidemiology of diabetes and kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25:121-32.
3. Tuttle KR, Agarwal R, Alpers CE, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease. *Kidney Int*. 2022;102:248-60.
4. Lind M, Pivodic A, Svensson AM, et al. HbA1c level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population based cohort study. *Brit Med J*. 2019;366:1-9.
5. Rayego-Mateos S, Rodrigues-Diez RR, Fernandez-Fernandez B, et al. Targeting inflammation to treat diabetic kidney disease: the road to 2030. *Kidney Int*. 2023;103:282-96.
6. Chowdhury TA, Ali O. Diabetes and the kidney. *Clin Med (Lond)*. 2021;21:e318-22.
7. Oshima M, Shimizu M, Yamanouchi M, et al. Trajectories of kidney function in diabetes: a clinico-pathological update. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17:740-50.
8. Yu SM, Bonventre JV. Acute kidney injury and progression of diabetic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25:166-80.
9. Rodriguez F, Lee DJ, Gad SS, et al. Real-world diagnosis and treatment of diabetic kidney disease. *Adv Ther*. 2021;38:4425-41.
10. Sulaiman MK. Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:1-5.
11. American Diabetes Association. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44:S73-84.
12. Caruso I, Giorgino F. SGLT-2 inhibitors as cardio-renal protective agents. *Metabolism*. 2022;127:154937.
13. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 2022;45:3075-90.
14. Delanaye P, Scheen AJ. Preventing and treating kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20:277-94.
15. Whelton PK, Carey RM, Mancia G, et al. Harmonization of the American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology/European Society of Hypertension blood pressure/hypertension guidelines: comparisons, reflections, and recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:1192-201.
16. Pugliese G, Penno G, Natali A, et al. Diabetic kidney disease: new clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function". *J Nephrol*. 2020;33:9-35.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los pacientes con niveles de HbA_{1c} superiores al 8,5%. La supervivencia a largo plazo y la calidad de vida son superiores, en general, tras el trasplante renal, en comparación con la diálisis crónica. Sin embargo, las otras complicaciones microvasculares (retinopatía, neuropatía) no mejoran con el trasplante renal aislado.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, et al. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6 CD010137.
A2. Kaze AD, Zhuo M, Kim SC, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular, kidney, and safety outcomes among patients with diabetic kidney disease: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21:47.
A3. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295-306.
A4. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2023;388:117-27.
A5. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436-46.
A6. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:845-54.
A7. Kawai Y, Uneda K, Yamada T, et al. Comparison of effects of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus patients with/without albuminuria: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109146.
A8. Mann JFE, Fonseca V, Mosenzon O, et al. Effects of liraglutide versus placebo on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Circulation*. 2018;138:2908-18.
A9. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-44.
A10. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:121-30.
A11. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385:896-907.
A12. Nistor I, De Sutter J, Drechsler C, et al. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetes mellitus and advanced chronic kidney disease not on dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:12-22.
A13. Ye N, Jardine MJ, Oshima M, et al. Blood pressure effects of canagliflozin and clinical outcomes in type 2 diabetes and chronic kidney disease: insights from the CREDENCE trial. *Circulation*. 2021;143:1735-49.
A14. Huang R, Feng Y, Wang Y, et al. Comparative efficacy and safety of antihypertensive agents for adult diabetic patients with microalbuminuric kidney disease: a network meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12:1-22.
A15. Bakdris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:2219-29.
A16. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385:2252-63.

110 VASCULOPATÍAS RENALES

THOMAS M. COFFMAN Y STEPHEN R. SMITH

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Los trastornos vasculares del riñón incluyen la estenosis de la arteria renal, la embolización ateromatosa, el infarto renal y la trombosis de la vena renal. Cada una de estas anomalías tiene manifestaciones clínicas características, pero las opciones de tratamiento son limitadas, excepto en el caso de la displasia fibromuscular. Los riñones también pueden verse afectados por vasculitis sistémica, púrpura trombótica trombocitopénica, hipertensión maligna con necrosis fibrinoide, compresión extrínseca de los vasos renales, traumatismos, disección y lesiones inducidas por la radiación.

ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL

DEFINICIÓN

La estenosis de la arteria renal se define como el estrechamiento de una o ambas arterias renales, lo que provoca una reducción del flujo sanguíneo al riñón. La principal causa es la ateroesclerosis (alrededor del 90% de los casos), seguida de la displasia fibromuscular. Aunque la estenosis de la arteria renal suele ser asintomática, sus principales secuelas clínicas son la hipertensión y la reducción de la función renal. Un subconjunto de pacientes con estenosis de la arteria renal padece hipertensión renovascular, un diagnóstico que puede confirmarse cuando una intervención para corregir la estenosis de la arteria renal produce un descenso significativo de la presión arterial o una reducción de los medicamentos necesarios para controlarla.

EPIDEMIOLOGÍA

Algún grado de estenosis de la arteria renal está presente en el 10-20% de los pacientes que padecen hipertensión grave o resistente al tratamiento, hipertensión de reciente aparición, hipertensión que se desarrolla a una edad temprana o hipertensión con soplo abdominal. Se observa una prevalencia similar en pacientes cuyas arterias renales se visualizan durante una arteriografía coronaria por enfermedad arterial coronaria conocida o sospechada.

La ateroesclerosis es la causa más común de estenosis de la arteria renal y representa alrededor del 90% de los casos identificados clínicamente.[1,2] En el caso de la estenosis ateroesclerótica de la arteria renal, los factores de riesgo epidemiológicos reflejan los de la enfermedad vascular ateroesclerótica (cap. 40), incluidos factores de riesgo como la hiperlipidemia (cap. 190), la diabetes (cap. 210), la hipertensión (cap. 64), el tabaquismo (cap. 363) y la edad. La mayoría de los pacientes presentan evidencias de ateroesclerosis generalizada que afecta a las arterias coronarias, cerebrales y/o periféricas.

La displasia fibromuscular (cap. 66), que es una causa claramente menos frecuente de estenosis de la arteria renal en comparación con la ateroesclerosis, suele manifestarse entre los 20 y los 60 años, y es más frecuente en las mujeres. Aunque su prevalencia exacta en la población general no está clara, se observan lesiones fibromusculares leves y no obstructivas aproximadamente en el 4% de los individuos sometidos a arteriografías renales para su evaluación como donantes de trasplante renal. Aunque se han descrito grupos familiares de pacientes con displasia fibromuscular, la mayoría de los casos son esporádicos y aún no se han identificado asociaciones genéticas.[3] Entre las causas poco frecuentes de estenosis de la arteria renal se encuentran la disección de la arteria renal, los émbolos y la compresión extrínseca.[4]

BIOPATOLOGÍA

La biopatología de la estenosis ateroesclerótica de la arteria renal no difiere de la de la ateroesclerosis en otras arterias (cap. 41). La displasia fibromuscular es una enfermedad idiopática, segmentaria y no inflamatoria, que afecta principalmente a las capas medias de la arteria (cap. 63). Cualquier arteria puede estar implicada y alrededor del 90% de los individuos afectados presentan enfermedad multifocal.

Las secuelas patobiológicas de la estenosis aparente de la arteria renal dependen de la extensión y la rapidez de la reducción del flujo sanguíneo renal, así como de si están afectadas una o ambas arterias renales. Cuando la arteria renal tiene una estenosis del 70% o más y un gradiente sistólico máximo del 20 al 25% a través de esa estenosis, la reducción de la presión de perfusión al riñón desencadena la liberación de renina por el aparato yuxtaglomerular, activando así el sistema renina-angiotensina-aldosterona y provocando vasoconstricción, retención de líquido y sodio, e hipertensión, a veces acompañada de un edema pulmonar relámpago.

Con la estenosis bilateral de la arteria renal o la estenosis unilateral en un paciente con un riñón funcional solitario, las reducciones sostenidas de la filtración glomerular pueden provocar una enfermedad renal crónica, denominada nefropatía isquémica. Aunque los riñones son órganos de alto flujo cuyo consumo relativamente bajo de oxígeno proporciona cierta protección contra las consecuencias derivadas de la reducción del flujo sanguíneo renal, una estenosis crítica mantenida durante períodos prolongados puede causar una pérdida irreversible de la función renal. Es probable que mecanismos no hemodinámicos, como la activación de vías proinflamatorias y profibróticas, también desempeñen un papel. La expresión alterada de factores angiógenos, como el factor de crecimiento endotelial vascular, provoca un remodelado patológico de la microvasculatura renal. Estos factores no hemodinámicos pueden explicar, al menos en parte, por qué la función renal puede no mejorar significativamente después de procedimientos que restauran con éxito una permeabilidad normal de la arteria renal.

La naturaleza de la enfermedad vascular en la estenosis de la arteria renal difiere según la causa. En el caso de la ateroesclerosis, la estenosis está causada por la intrusión de placas ateroescleróticas, que pueden originarse en la aorta, en la luz de las arterias renales principales. En la enfermedad ateroesclerótica, la estenosis suele observarse en el segmento ostial del origen de la arteria renal, aunque también pueden producirse estenosis a lo largo de la totalidad de una o ambas arterias renales. Por el contrario, la displasia fibromuscular puede ser focal, pero lo más habitual es que sea multifocal y se caracterice por zonas de dilatación postestenótica, lo que da lugar al aspecto angiográfico de cuentas de collar. En la displasia fibromuscular, las lesiones suelen localizarse lejos del origen de la arteria renal, a menudo en la porción media del vaso o en la primera bifurcación arterial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la estenosis de la arteria renal pueden ser mínimas en muchos pacientes, y el diagnóstico se realiza a menudo de forma incidental en el curso

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de estudios vasculares no relacionados. La manifestación clínica más común de una estenosis significativa de la arteria renal es la hipertensión arterial (cap. 64). También puede observarse un edema pulmonar relámpago y puede ser más frecuente en pacientes que han tenido manifestaciones previas de insuficiencia cardíaca.

La hipertensión renovascular por displasia fibromuscular debe sospecharse en pacientes con aparición de hipertensión a una edad temprana, especialmente en mujeres, mientras que la hipertensión arterial renal ateroesclerótica debe considerarse cuando un paciente anciano o con ateroesclerosis en otros sistemas orgánicos desarrolla hipertensión de nueva aparición o el empeoramiento repentino de una hipertensión existente previamente bien controlada. La presencia de un soplo abdominal en la exploración física debe aumentar aún más el índice de sospecha.

En la estenosis de la arteria renal causada por la ateroesclerosis, el daño renal (es decir, la reducción de la filtración glomerular) suele ser lentamente progresivo, sin proteinuria ni sedimento urinario activo. En comparación, una reducción progresiva de la filtración glomerular es infrecuente en la displasia fibromuscular. Una disminución aguda precipitada de la filtración glomerular estimada tras iniciar la terapia con un inhibidor del sistema renina-angiotensina puede indicar una estenosis bilateral de la arteria renal o una estenosis unilateral en un paciente con un solo riñón funcionante.

DIAGNÓSTICO

Dado que establecer el diagnóstico de arteria renal ateroesclerótica influye principalmente en la elección entre terapias médicas (v. tabla 64-9) más que en guiar las terapias intervencionistas, el diagnóstico específico solo es útil en situaciones limitadas en las que una terapia antihipertensiva cuidadosa no tiene éxito (tabla 110-1).[5] En comparación, el diagnóstico y el tratamiento intervencionista de la displasia muscular fibromuscular pueden curar potencialmente la hipertensión y evitar sus complicaciones, por lo que es importante un diagnóstico precoz.

El diagnóstico de la estenosis de la arteria renal requiere un estudio de imagen mediante ecografía Doppler, angiografía por tomografía computarizada (ATC), angiografía por resonancia magnética (ARM) o arteriografía convencional, y la arteriografía se considera el patrón oro para el diagnóstico. La elección entre estas opciones depende de las características del paciente, de la experiencia local en diagnóstico por imagen y de si el diagnóstico modificaría la terapia. La ecografía Doppler requiere un operador cualificado, y suele ser menos sensible y específica que los métodos basados en el contraste. La ATC y la ARM requieren la exposición a material de contraste yodado o a base de gadolinio, respectivamente, y ambos pueden presentar toxicidades, especialmente en individuos con una función renal reducida. Otra opción es la ARM con ferumoxitol, que es un agente de contraste que contiene hierro sin riesgo de esclerosis nefrógena ni nefrotoxicidad, pero con una resolución algo menor. Sin embargo, las pruebas no invasivas conllevan una probabilidad significativa de sobrestimar el grado de estenosis en comparación con la arteriografía convencional, por lo que normalmente se requiere una angiografía por catéter confirmatoria para los pacientes que se consideran candidatos a una angioplastia o a la colocación de un *stent*.

Las estenosis ateroescleróticas son generalmente irregulares y pueden ser bilaterales (fig. 110-1), mientras que las estenosis de la displasia fibromuscular muestran típicamente un aspecto de «cuentas de collar» (fig. 110-2). Las mediciones aisladas de la actividad de la renina plasmática de la vena periférica tienen una utilidad limitada en el diagnóstico de la estenosis de la arteria renal, pero la medición de la actividad de la renina plasmática de la vena periférica o renal tras una dosis única de captopril puede tener cierto valor para determinar si una estenosis observada es hemodinámicamente significativa.

TABLA 110-1 SITUACIONES CLÍNICAS EN LAS QUE UN *STENT* O LA REVASCULARIZACIÓN QUIRÚRGICA PUEDEN ESTAR INDICADOS EN LA ESTENOSIS ATEROESCLERÓTICA DE LA ARTERIA RENAL

Edema pulmonar relámpago o síndrome coronario agudo recurrente con hipertensión y estenosis moderada o mayor de la arteria renal con un gradiente medio translesional en reposo ≥ 10 mmHg
Enfermedad renal crónica en estadio IV con estenosis bilateral moderada de la arteria renal y un gradiente medio translesional en reposo ≥ 10 mmHg y un tamaño del riñón > 7 cm de longitud de polo a polo
Insuficiencia renal crónica en estadio IV e isquemia renal global con estenosis grave unilateral de la arteria renal en un riñón solitario o estenosis grave bilateral de la arteria renal sin otra explicación
Hipertensión no controlada a pesar de las dosis máximas toleradas de al menos tres fármacos antihipertensivos, uno de los cuales es un diurético, y estenosis bilateral o solitaria grave de la arteria renal

TRATAMIENTO

Estenosis ateroesclerótica de la arteria renal

En el caso de la estenosis ateroesclerótica de la arteria renal, ni la angioplastia percutánea ni la colocación de endoprótesis proporcionan mejores resultados globales en comparación con el mejor tratamiento médico.[A1,A2] No obstante, algunos individuos (es decir, pacientes cuya hipertensión grave requiere tres medicamentos, que han sufrido un declive agudo reciente de la función renal o que tienen episodios de edema pulmonar relámpago) pueden tener un mejor control posterior de la presión arterial o de la función renal tras la colocación de un *stent* o la revascularización quirúrgica (v. tabla 110-1).[6-8]

En consecuencia, el tratamiento médico es el enfoque terapéutico preferido para la mayoría de los individuos con estenosis ateroesclerótica de la arteria renal. La mejor terapia médica, basada en la opinión de los expertos, incluye dejar de fumar (cap. 363), control de la hiperlipidemia (cap. 190), ácido

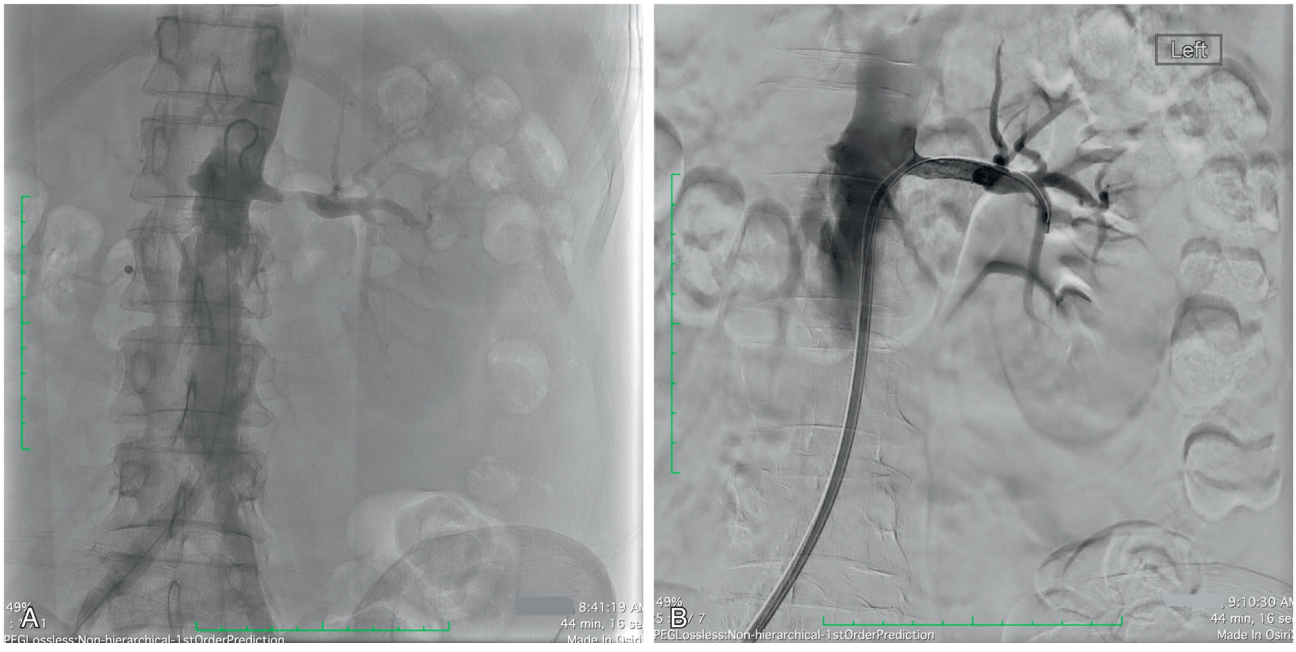

FIGURA 110-1. Ateroesclerosis de la arteria renal. A. Arteriografía renal que muestra una estenosis ateroesclerótica moderada de la arteria renal izquierda y una oclusión total de la arteria renal derecha en un paciente con hipertensión resistente y enfermedad renal crónica. **B.** Arteria renal izquierda con un *stent* colocado. La presión arterial del paciente no mejoró con la colocación de un *stent* en la arteria renal izquierda, pero sí mejoró drásticamente con la resección del riñón derecho atrófico, que no se veía en la arteriografía.

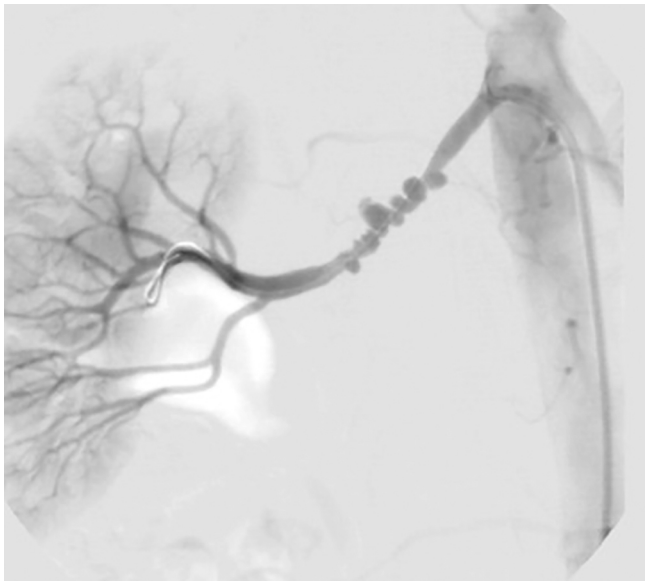

FIGURA 110-2. **Arteriografía renal derecha que muestra el aspecto de «cuentas de collar» de la displasia fibromuscular.**

acetilsalicílico (75-100 mg al día) y control de la hipertensión (cap. 64) con inhibidores del sistema renina-angiotensina (v. tablas 64-7 y 64-9) mientras se vigila cuidadosamente la función renal.

Displasia fibromuscular

En comparación, los datos no aleatorizados apoyan un beneficio de la angioplastia percutánea para los pacientes que tienen displasia fibromuscular en términos de mejora del control de la presión arterial en un 35-70% de los pacientes.[9] Las mujeres jóvenes con hipertensión grave pueden beneficiarse especialmente. La colocación de endoprótesis no suele ser necesaria en las lesiones de displasia fibromuscular. Dado que la displasia fibromuscular puede ser multifocal (cap. 66), los pacientes también pueden requerir una angioplastia por lesiones en otros lechos vasculares o pueden necesitar una angioplastia renal repetida por enfermedad recurrente en las arterias renales años después de una angioplastia satisfactoria.

PRONÓSTICO

Dado que la estenosis ateroesclerótica de la arteria renal suele ser una manifestación de enfermedad sistémica grave, es un signo de mal pronóstico y los pacientes corren un riesgo notablemente mayor de sufrir eventos isquémicos en otros órganos y de progresión de la insuficiencia renal. Para los pacientes con displasia fibromuscular, el pronóstico depende del éxito del tratamiento de la hipertensión, así como de la gravedad y la posibilidad de tratamiento de las lesiones en otros lechos vasculares (cap. 66).

EMBOLIZACIÓN ATEROMATOSA DEL SISTEMA ARTERIAL RENAL

DEFINICIÓN

La embolización ateromatosa por colesterol (cap. 66) es un síndrome multiorgánico, que en raras ocasiones puede estar causado por la rotura espontánea de una placa ateromatosa, pero que más comúnmente es una complicación asociada a procedimientos vasculares intervencionistas o al uso de anticoagulantes y agentes trombolíticos. Una lluvia de pequeñas partículas, incluidos cristales de colesterol desde las grandes arterias centrales hasta la circulación distal, puede afectar tanto a los riñones nativos como a los trasplantados. El síndrome clínico es distinto de la tromboembolia arterial, en la que trombos de mayor tamaño se alojan en arterias del territorio irrigado y provocan un infarto agudo.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia precisa de la embolización ateromatosa renal es difícil de determinar. Entre los pacientes con aneurismas de aorta abdominal conocidos, la incidencia es aproximadamente del 3% en 15 meses, mientras que la incidencia es solo del 1% en 3 años en pacientes con aneurisma de la aorta torácica.[10] La embolización ateromatosa se produce en cerca del 0,4% de los pacientes sometidos a cateterismo cardíaco izquierdo (cap. 59),[11] y cerca de dos tercios de estos casos afectan a los riñones. De los pacientes que desarrollan una embolización ateromatosa en ausencia de un procedimiento vascular, alrededor del 7% han estado tomando anticoagulantes o han recibido terapia trombolítica. En los pacientes mayores de 60 años sometidos a una biopsia renal por lesión renal aguda (cap. 106), alrededor del 5% presentan indicios de enfermedad ateroembólica. En consonancia con la epidemiología de la ateroesclerosis, la enfermedad ateroembólica se observa con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada que presentan una elevada carga de enfermedad vascular sistémica.

BIOPATOLOGÍA

Debido a su pequeño tamaño, los émbolos de colesterol no suelen causar una alteración significativa del flujo sanguíneo renal, sino que tienden a alojarse y ocluir arteriolas más pequeñas, de 100 a 200 µm, como las arterias arqueadas e interlobulillares y los capilares glomerulares. La presencia de los cristales en las luces vasculares provoca una respuesta inflamatoria compleja con isquemia y necrosis asociadas. La lesión glomerular está presumiblemente relacionada con efectos secundarios de la ateroembolización, incluida la activación de mediadores inmunitarios e inflamatorios. La fase inicial de la reacción inflamatoria incluye neutrófilos y eosinófilos, pero a continuación se produce una reacción a cuerpo extraño caracterizada por células gigantes multinucleadas y macrófagos. El inflamasoma NLRP3 ha sido implicado en la génesis de la respuesta inflamatoria. El complemento se activa, al igual que el sistema renina-angiotensina, y algunos pacientes presentan niveles séricos reducidos de complemento. Los émbolos pueden eliminarse con el tiempo mediante fibrinólisis y captación por las células endoteliales, seguida de su liberación al espacio perivascular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque un procedimiento vascular invasivo precedente es un acontecimiento precipitante importante, las manifestaciones clínicas pueden hacerse patentes de días a meses después del procedimiento. La afectación de otros lechos vasculares es frecuente y la presencia de ateroembolias extrarrenales, como livedo reticular (v. fig. 66-4), una erupción petequial o purpúrica (cap. 66), dedos isquémicos o amaurosis fugaz con placas de Hollenhorst, en el examen oftalmoscópico apoyan firmemente el diagnóstico.

La presentación clínica de la embolización ateromatosa en los riñones es notoriamente variable, pero la hipertensión y el descenso lento de la filtración glomerular son características constantes. En consecuencia, el diagnóstico diferencial es amplio y a menudo incluye la necrosis tubular aguda (cap. 106), la nefrotoxicidad por contraste (cap. 59), la nefritis intersticial alérgica (cap. 108) y la vasculitis (cap. 249).[12]

DIAGNÓSTICO

No se dispone de pruebas de laboratorio patognomónicas, pero puede aparecer eosinofilia en sangre periférica en fases iniciales y los niveles de complemento son bajos en una minoría de casos. Los marcadores inflamatorios, como la velocidad de sedimentación globular y el nivel de proteína C reactiva, suelen estar elevados. El análisis de orina suele ser negativo, pero puede producirse proteinuria abundante. Un sedimento urinario con eritrocitos es sugestivo de glomerulonefritis aguda y se observa raramente.

La biopsia de tejido, normalmente de riñón, piel o músculo, proporciona un diagnóstico definitivo, pero no es necesaria en pacientes con antecedentes de un procedimiento vascular reciente acompañado de hallazgos físicos sugestivos de embolización. En la biopsia renal, la característica histológica patognomónica en la microscopia óptica es la presencia de hendiduras de cristales de colesterol (fig. 110-3). El proceso histopatológico es irregular y la sensibilidad de la biopsia renal puede mejorarse de aproximadamente el 75% con un único núcleo de biopsia a cerca del 95% con los dos núcleos estándar. La glomeruloesclerosis segmentaria focal también se observa en una parte sustancial de las biopsias.

TRATAMIENTO

Aunque a menudo se prescriben corticoesteroides, no se ha demostrado que ningún tratamiento específico sea beneficioso. No obstante, el tratamiento con estatinas de dosis moderada a alta (v. tabla 190-2) puede asociarse a mejores resultados, ya sea en el inicio o tras el diagnóstico. En ausencia de una terapia médica eficaz, la prevención de nuevas embolizaciones hace hincapié en evitar, si es posible, los anticoagulantes y los procedimientos vasculares intervencionistas. Se recomienda el control de la presión arterial, preferiblemente con un inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina o un bloqueante de los receptores de angiotensina (v. tabla 64-9).

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con ateroembolia renal es malo.[13] Aproximadamente el 30% de los pacientes evolucionan a una enfermedad renal terminal que requiere diálisis, aunque una minoría de los pacientes que inician diálisis pueden recuperar finalmente una función renal suficiente para interrumpir la diálisis. La mediana de supervivencia desde el momento del diagnóstico es de unos 5,5 años, y la mayoría de los pacientes mueren por complicaciones cardiovasculares, como reflejo de la gravedad de su enfermedad vascular ateroesclerótica subyacente.

INFARTO RENAL

La oclusión de una arteria renal principal o segmentaria es un hecho infrecuente, que representa entre el 0,004 y el 0,007% de las visitas a los servicios de urgencias. Por lo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

general, la causa puede atribuirse a uno de estos tres procesos: tromboembolia, una anomalía vascular renal o trombosis en un contexto de hipercoagulabilidad (cap. 67). A pesar de una evaluación rigurosa,[14] hasta un 20-30% de los casos no tienen una causa identificable.

La fuente más común de tromboembolia causante de infarto renal es la fibrilación auricular (cap. 52), pero las tromboembolias al riñón también pueden surgir de una endocarditis (cap. 61), un émbolo paradójico a través de un foramen oval permeable (cap. 55), un mixoma auricular (cap. 47) o un aneurisma aórtico (cap. 63). Aunque el infarto renal por tromboembolia suele afectar a un solo riñón, también puede observarse enfermedad bilateral y suelen verse múltiples áreas segmentarias de infarto.

Las anomalías vasculares más comunes asociadas al infarto renal son la disección espontánea de un aneurisma de la arteria renal y la displasia fibromuscular. Sin embargo, el infarto también puede observarse tras un traumatismo y después de procedimientos endovasculares.

Los trastornos de hipercoagulabilidad asociados al infarto renal, a menudo bilateral, incluyen la trombofilia (cap. 67), el síndrome antifosfolipídico (cap. 160), el estado de hipercoagulabilidad asociado al síndrome nefrótico (cap. 107) y en el contexto de la hipercoagulabilidad asociada al coronavirus 2019 (COVID-19) (cap. 336).[15] La vasculitis (cap. 249) es una causa muy rara de infarto renal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La presentación clínica del infarto renal puede ser bastante inespecífica y parecerse a la de otros trastornos más comunes como la pielonefritis (cap. 263) o la nefrolitiasis (cap. 111).[16] El dolor en el costado es el síntoma de presentación más común, a veces acompañado de náuseas y fiebre, y a menudo acompañado de un aumento de la presión arterial, que puede ser drásticamente elevada. Si la causa es embólica, pueden presentarse síntomas atribuibles a émbolos en otros lechos vasculares. Son frecuentes la leucocitosis y las elevaciones de la velocidad de sedimentación globular, del nivel de proteína C reactiva y del nivel de lactato deshidrogenasa.

El diagnóstico se confirma mediante técnicas de imagen transversal, normalmente mediante una angiografía por TC, que es rápida y precisa, y muestra los hallazgos típicos de una falta de realce segmentaria indicativa de infarto. En individuos con una filtración glomerular reducida, la obtención de imágenes por ARM utilizando un contraste no basado en el gadolinio, como el ferumoxitol, es una alternativa segura. Si se sospecha una lesión en la arteria renal principal, puede estar justificada una arteriografía de contraste con catéter.

TRATAMIENTO

El tratamiento depende de la presunta causa del infarto. Si una arteria renal está totalmente ocluida por un trombo, la infusión intraarterial de un agente trombolítico puede resultar beneficiosa. Si se sospecha una embolia procedente del corazón, está indicada la anticoagulación sistémica inmediata con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular (v. tabla 70-3) seguida de una terapia anticoagulante a largo plazo. Se desconoce si los anticoagulantes de acción directa (v. tabla 70-6) son superiores a la warfarina a largo plazo en esta afección. El beneficio a largo plazo de la anticoagulación sistémica en pacientes con infarto renal idiopático es incierto. La intervención quirúrgica o percutánea suele limitarse a los pacientes que presentan oclusiones bilaterales, oclusiones de un riñón solitario, trombosis traumática de la arteria renal o trombosis relacionada con el procedimiento.

PRONÓSTICO

El pronóstico en el infarto renal se correlaciona con la extensión del parénquima renal afectado y si el tratamiento puede restablecer la perfusión en un plazo de 60 a 90 min. Dado que las lesiones suelen ser segmentarias, autolimitadas y no afectan a todo el riñón, las perspectivas de mantener una función renal adecuada son mejores que en los pacientes con enfermedad ateroembólica, en los que la lesión tiende a ser difusa. A los 60 meses, alrededor del 45% de los pacientes tienen hipertensión y dos tercios padecen una enfermedad renal crónica en estadio 3 o superior (cap. 116).[17] Las imágenes de seguimiento suelen mostrar que el riñón afectado es de menor tamaño y tiene una función reducida en comparación con los riñones contralaterales no afectados, pero la mayoría de los pacientes no requieren diálisis.

TROMBOSIS DE LA VENA RENAL

La oclusión trombótica completa o parcial de una o ambas venas renales es una afección rara que se produce casi exclusivamente cuando están presentes al menos dos de los tres componentes de la tríada de Virchow: bajo flujo sanguíneo o estasis, traumatismo del endotelio e hipercoagulabilidad. Los varones se ven afectados con más frecuencia que las mujeres, y la vena renal izquierda está implicada más a menudo que la derecha, raramente debido a la compresión extrínseca de la vena renal izquierda por la arteria mesentérica superior y la aorta.[18] El escenario más común para la trombosis de la vena renal es el síndrome nefrótico (cap. 107), en el que la hipoalbuminemia grave se asocia con la pérdida urinaria de inhibidores de la coagulación (p. ej., proteína S y antitrombina III), un aumento de los factores procoagulantes (p. ej., fibrinógeno y

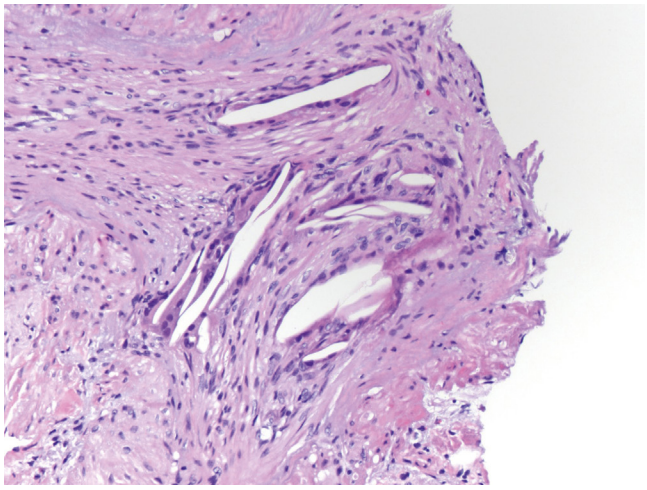

FIGURA 110-3. Biopsia renal teñida con hematoxilina-eosina que muestra hendiduras de colesterol en una arteriola renal.

β-tromboglobulina) y una presión oncótica baja. De las causas del síndrome nefrótico, la glomerulopatía membranosa es la más comúnmente asociada a la trombosis de la vena renal, aunque la incidencia del 1% no es lo suficientemente alta como para justificar un cribado rutinario. Las causas primarias de hipercoagulabilidad (cap. 67), como el factor V Leiden y el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, también están asociadas a la trombosis de la vena renal.[19,20] Los traumatismos pueden causar trombosis de la vena renal, con mayor frecuencia tras un trasplante de riñón, cuando la tensión mecánica o el acodamiento de la vena renal en combinación con un bajo flujo sanguíneo tras el trasplante pueden causar trombosis. El carcinoma de células renales (cap. 182) que invade la vena renal y la vena cava inferior puede inducir una trombosis. La depleción profunda de volumen puede provocar un bajo flujo sanguíneo en las venas renales y raramente causar trombosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La trombosis de la vena renal puede ser asintomática, sobre todo si es crónica. En el contexto agudo, sin embargo, puede aparecer dolor en el costado, fiebre, náuseas y vómitos, junto con hematuria macroscópica. El diagnóstico diferencial suele incluir la pielonefritis (cap. 263) y la nefrolitiasis (cap. 111). Si está implicada la vena renal izquierda, la vena gonadal puede distenderse, provocando así el síndrome de congestión pélvica en las mujeres y la hinchazón dolorosa del testículo izquierdo en los hombres.

Aunque la ecografía Doppler es una prueba de cribado razonable y suele ser el estudio de elección para detectar la trombosis de la vena renal tras un trasplante de riñón, el diagnóstico se realiza más fácilmente en los riñones nativos mediante angiografía por TC o venografía por RM. Los hallazgos característicos incluyen el agrandamiento del riñón y la vena renal, la excreción retardada del contraste con un nefrograma persistente, y la distorsión de la pelvis renal y los cálices. En casos más crónicos, los uréteres pueden presentar zonas de compresión por venas varicosas.

TRATAMIENTO

Los pacientes con trombosis unilateral asintomática de la vena renal y buena función renal pueden no necesitar anticoagulación. Para los pacientes con trombosis sintomática aguda de la vena renal, la anticoagulación con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular (v. tabla 70-3) debe ir seguida de anticoagulación oral con warfarina hasta un objetivo de INR de 2,0 a 3,0[21] para evitar nuevos episodios tromboembólicos y preservar la función renal, a menos que los pacientes tengan contraindicaciones para dicho tratamiento. La instilación de agentes trombolíticos en la vena renal o, en raras ocasiones, la trombectomía quirúrgica se reservan para la trombosis bilateral aguda de la vena renal o para la trombosis unilateral de la vena renal en un riñón funcional solitario. La heparina de bajo peso molecular a largo plazo puede ser preferible para la trombosis de la vena renal asociada a un carcinoma de células renales. Se desconoce la duración óptima de la anticoagulación sistémica, pero esta puede interrumpirse en pacientes cuya nefropatía membranosa entra en remisión.

PRONÓSTICO

La anticoagulación sistémica suele tener éxito en la prevención de nuevos episodios tromboembólicos con una tasa aceptable de complicaciones hemorrágicas, sobre todo si no se utiliza simultáneamente un tratamiento antiagregante plaquetario. El pronóstico renal depende, en gran medida, de la causa de la trombosis de la vena renal y de si esa causa se resuelve, persiste o reaparece.[22]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Colbert GB, Abra G, Lerma EV. Update and review of renal artery stenosis. *Dis Mon*. 2021;67:101118.
2. Safian RD. Renal artery stenosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2021;65:60-70.
3. Gornik HL, Persu A, Adlam D, et al. First international consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *Vasc Med*. 2019;24:164-89.
4. Persu A, Canning C, Prejbisz A, et al. Beyond atherosclerosis and fibromuscular dysplasia: rare causes of renovascular hypertension. *Hypertension*. 2021;78:898-911.
5. Fay KS, Cohen DL. Resistant hypertension in people with CKD: a review. *Am J Kidney Dis*. 2020;77:110-21.
6. Abu-Amer N, Kukuy OL, Kunin M, et al. Treatment of severe renal artery stenosis with acute kidney injury requiring hemodialysis by percutaneous transluminal renal angioplasty and stent implantation. *J Vasc Interv Radiol*. 2022;33:707-14 e2.
7. Pini A, Faggioli G, Pini R, et al. Assessment and management of transplant renal artery stenosis. A literature review. *Ann Vasc Surg*. 2022;82:13-29.
8. de Bhailis Á, Al-Chalabi S, Hagemann R, et al. Managing acute presentations of atheromatous renal artery stenosis. *BMC Nephrol*. 2022;23:210.
9. Faconti L, Morselli F, Sinha M, et al. Fibromuscular dysplasia and hypertension: a statement on behalf of the British and Irish Hypertension Society. *J Hum Hypertens*. 2021;35:1051-3.
10. Ozkok A. Cholesterol-embolization syndrome: current perspectives. *Vasc Health and Risk Manage*. 2019;15:209-20.
11. Takahashi K, Omuro A, Ohya M, et al. Incidence, risk factors, and prognosis of cholesterol crystal embolism because of percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2022;167:15-9.
12. Agrawal A, Ziccardi MR, Witzke C, et al. Cholesterol embolization syndrome: an under-recognized entity in cardiovascular interventions. *J Interv Cardiol*. 2018;31:407-15.
13. Toriu N, Sumida K, Mizuno H, et al. Long-term outcome of biopsy-proven cholesterol crystal embolism. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23:1181-7.
14. Faucon A, Bobrie G, Jannot A, et al. Cause of renal infarction: a retrospective analysis of 186 consecutive cases. *J Hypertens*. 2018;36:634-40.
15. Ammous A, Ghaffar MA, El-Charabaty E, et al. Renal infarction in a COVID-19 patient. *J Nephrol*. 2021;34:267-8.
16. Woo S, Lee CA, Lee JW, et al. Predictors for distinguishing renal infarction from urolithiasis in the emergency department: a randomly matched retrospective case-control study. *J Emerg Med*. 2023;64:31-9.
17. Delezire A, Terrasse M, Bouet J, et al. Acute renal infarction: long-term renal outcome and prognostic factors. *J Nephrol*. 2021;34:1501-9.
18. Kolber MK, Cui Z, Chen CK, et al. Nutcracker syndrome: diagnosis and therapy. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021;11:1140-9.
19. Shatzel JJ, O'Donnell M, Olson SR, et al. Venous thrombosis in unusual sites: a practical review for the hematologist. *Eur J Haematol*. 2019;102:53-62.
20. Tektonidou MG. Antiphospholipid syndrome nephropathy: from pathogenesis to treatment. *Front Immunol*. 2018;9:1181.
21. Abbattista M, Capecchi M, Martinelli I. Treatment of unusual thrombotic manifestations. *Blood*. 2020;135:326-34.
22. Kelddal S, Nykjaer KM, Gregerson JW, et al. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome prevents thromboembolic complications. *BMC Nephrol*. 2019;20:139.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Piaggio D, Bracale U, Pecchia L, et al. Endovascular treatment versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery stenosis: an updated systematic review. *Ann Vasc Surg*. 2019;61:445-54.

A2. Raman G, Adam GP, Halladay CW, et al. Comparative effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: an updated systematic review. *Ann Intern Med*. 2016;165:635-49.

111 NEFROLITIASIS

DAVID A. BUSHINSKY

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Los cálculos renales están compuestos por cristales sobre una matriz proteica. La mayoría de los cristales contienen calcio, generalmente formando complejos con oxalato, fosfato o ambos, mientras que otros cálculos están formados por ácido úrico, fosfato amónico magnésico (estruvita) o cistina, solos o en combinación. Los cálculos renales se forman cuando la saturación de sus componentes excede la solubilidad de la fase sólida en la orina.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual de cálculos renales en los países industrializados supera un caso por 1.000 personas; el riesgo de padecerlos a lo largo de la vida es del 10% en mujeres y del 15% en hombres. La máxima incidencia de formación de cálculos se da en la cuarta y la quinta décadas de la vida, y la prevalencia aumenta con la edad hasta aproximadamente los 70 años en hombres y los 60 años en mujeres. En EE. UU., la prevalencia de nefrolitiasis ha aumentado desde el 3% a finales de la década de los setenta a más del 5%, aumento que probablemente se deba a cambios en la dieta y otros hábitos, así como a un diagnóstico más preciso.[1] El coste económico anual de los cálculos renales se estima en más de 5.000 millones de dólares en EE. UU.

En EE. UU., las personas de raza blanca desarrollan cálculos con mayor frecuencia que otros grupos étnicos. Los cálculos son más frecuentes en climas cálidos y secos, quizás debido a que la mayor pérdida de líquidos a través de la piel y el epitelio respiratorio hace que la orina sea más concentrada. En muchas ocupaciones resulta incómodo acudir al cuarto de baño y estos individuos a menudo evitan ingerir líquidos para no tener que orinar, con lo cual excretan una orina más concentrada. La rehidratación insuficiente en personas que practican actividades físicas y tienen grandes pérdidas insensibles también provoca orina concentrada.

La obesidad se acompaña de un mayor riesgo de formación de cálculos renales. Los individuos de más de 100 kg o con un índice de masa corporal mayor de 30 forman cálculos con una frecuencia significativamente mayor que los individuos de 68 kg o con un índice de masa corporal entre 21 y 22,9.

El tipo de cálculo varía en distintas partes del mundo,[2] pero en EE. UU., la mayoría de los cálculos son de oxalato cálcico y/o fosfato cálcico (> 80%), y menos del 10% corresponden a cálculos puros de ácido úrico. Sin embargo, en el Mediterráneo y Oriente Próximo, el 70% de los cálculos son de ácido úrico. Los cálculos de fosfato amónico magnésico (estruvita) representan del 1 al 25% de los cálculos, mientras que los cálculos de cistina constituyen el 1-2%.[3]

BIOPATOLOGÍA

El hueso humano está constituido por calcio y fosfato, principalmente en forma de apatita. Cuando los seres humanos alcanzan su talla de adulto y sus esqueletos están completamente mineralizados, la cantidad neta de calcio absorbida por un individuo debe ser excretada con la orina, salvo en mujeres gestantes. Del mismo modo, el fosfato absorbido que no sea necesario para la mineralización ósea o el crecimiento celular debe ser excretado. El oxalato es un producto final del metabolismo y también debe excretarse con la orina. La necesidad de conservación de agua por un organismo terrestre, como el ser humano, hace que a menudo estos iones se excreten disueltos en cantidades relativamente escasas de orina, promoviéndose así el aumento de la saturación respecto a las fases sólidas del oxalato cálcico y/o el fosfato cálcico. El aumento de la saturación favorece la formación de cristales de fase sólida y se expresa como el cociente entre la actividad iónica del oxalato cálcico (o fosfato cálcico) y su solubilidad. Cuando el cociente es superior a 1, lo que se denomina sobresaturación, se puede formar una fase sólida, aunque las sustancias siguen disueltas con cocientes inferiores a 1. Cuando la orina está sobresaturada, los iones pueden unirse entre sí dando lugar a una fase sólida más estable, en un proceso denominado *nucleación*. La nucleación es homogénea cuando se unen iones similares dando lugar a cristales. La nucleación heterogénea es más frecuente y más favorable termodinámicamente, y se produce cuando los cristales crecen sobre cristales distintos o sobre otros materiales, como restos celulares en la orina. Aunque el organismo humano produce inhibidores de la formación de cálculos, como la osteopontina y la proteína de Tamm-Horsfall, la sobresaturación puede superar esta inhibición, dando lugar a la formación de una fase sólida.

Cálculos de calcio

Entre el 70 y el 80% de los cálculos renales contienen calcio, a menudo formando complejos con oxalato o fosfato. Los cálculos renales que contienen calcio suelen deberse a una excreción excesiva de calcio (hipercalciuria), de oxalato (hiperoxaluria) o de urato (hiperuricosuria), o a una excreción insuficiente de citrato (hipocitraturia).[4]

La formación de cálculos de calcio posee un fuerte componente genético.[5] Se cree que la hipercalciuria idiopática es un trastorno poligénico caracterizado por una regulación errónea generalizada del transporte del calcio en riñón, intestino y huesos, que da lugar a un aumento del calcio urinario. Una serie de polimorfismos de un solo nucleótido en genes que codifican el receptor sensor de calcio, el receptor de vitamina D y la osteopontina, entre otros, se han relacionado con la nefrolitiasis cálcica. En conjunto, 14 mutaciones monogénicas explican el 15% de las nefrolitiasis/nefrocalcinosis, y los factores genéticos parecen explicar en torno al 20-35% de la variación interindividual en la excreción de iones fundamentales para la formación de cálculos.

El oxalato urinario procede del metabolismo endógeno del glioxilato y el ácido ascórbico, así como de fuentes alimentarias como el cacao, frutos secos, té y ciertas verduras de hoja verde como las espinacas. Las tres principales causas de hiperoxaluria son la ingesta excesiva de oxalato *(oxaluria alimentaria)*, la absorción intestinal excesiva de oxalato *(oxaluria entérica)* que se observa paradójicamente en trastornos con malabsorción intestinal y la producción excesiva de oxalato endógeno observada en la deficiencia de ciertas enzimas hepáticas (*hiperoxaluria primaria;* cap. 189). Además, el etilenglicol, un anticongelante muy usado en automóviles, se metaboliza a oxalato y puede provocar excreción urinaria excesiva de oxalato junto con acidosis metabólica grave e insuficiencia renal (cap. 96).

La oxaluria entérica provoca niveles urinarios elevados de oxalato (60-100 mg/día).[6] En trastornos con malabsorción gastrointestinal, como la enfermedad de Crohn (cap. 127), la celiaquía (cap. 126), derivaciones yeyunoileales (cap. 201) o la pancreatitis crónica (cap. 130), los ácidos grasos mal absorbidos se unen al calcio en la dieta, dejando así que el oxalato pase libremente al colon, donde es más probable que se absorba debido a la presencia de ácidos biliares; este exceso de oxalato se filtra posteriormente por el glomérulo y se excreta con la orina. Las bacterias intestinales también pueden influir en las concentraciones de oxalato al degradarlo, con lo que impiden su absorción o incluso estimulan su secreción desde la circulación al intestino.

La hiperoxaluria primaria (cap. 189) se debe a defectos en las enzimas hepáticas de la vía hepática del glioxilato; los resultados son la producción de una cantidad sustancial de oxalato endógeno y una elevación marcada de oxalato urinario (80-300 mg/día).[7] El oxalato se deposita en numerosos órganos, como corazón, médula ósea, músculos y parénquima renal, donde provoca insuficiencia renal, miocardiopatía y supresión de la médula ósea a edades tempranas. La hiperoxaluria primaria de tipo 1, que se produce en alrededor del 80% de los casos, se debe al déficit de la enzima hepática alanina glioxilato aminotransferasa, que convierte el glioxilato en glicina, a causa de una de las numerosas mutaciones del gen *AGXT*. Ante la deficiencia de alanina glioxilato aminotransferasa, el glioxilato se convierte en oxalato. La hiperoxaluria primaria de tipo 2 más leve, que representa aproximadamente el 10% de los casos, se debe a la falta de reductasa de D-glicerato y reductasa de glioxilato, a causa de mutaciones del gen *GRHPR*. La hiperoxaluria primaria de tipo 3, que representa en torno al 5% de los casos, se debe a mutaciones del gen *HOGA1* que cataliza la escisión de 4-hidroxi-2-oxoglutarato en piruvato y glioxilato.

La nefrolitiasis y la nefrocalcinosis también pueden ser consecuencia de diversos trastornos monogénicos, como la enfermedad de Dent (nefrolitiasis recesiva ligada al cromosoma X; cap. 113), el síndrome de McCune-Albright (caps. 212 y 229), la osteogenia imperfecta de tipo 1 (cap. 239) y la deficiencia congénita de lactasa (cap. 126).

El citrato inhibe la formación de cálculos al combinarse con el calcio dando lugar a un compuesto soluble que reduce el calcio disponible para unirse con el oxalato o el fosfato. El principal factor de riesgo para la hipocitraturia es una elevada ingesta de proteínas. Los hombres suelen presentar menores concentraciones urinarias de citrato que las mujeres. La acidosis tubular renal distal (cap. 104) favorece la formación de cálculos de fosfato calcio debido a la desmineralización ósea y al pH tubular alcalino.

Los cálculos de oxalato cálcico se forman sobre depósitos de fosfato cálcico denominados placas de Randall, que se localizan en las papilas renales. La formación de placas de Randall se correlaciona positivamente con la excreción urinaria de calcio y negativamente con el volumen y el pH urinarios. Estos cristales de fosfato cálcico, en forma de apatita, surgen alrededor de la porción delgada del asa de Henle y se extienden hacia el intersticio sin erosionar la luz tubular ni dañar las células tubulares.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los cristales se desplazan hacia el espacio urinario, donde forman placas de Randall, que son visibles endoscópicamente y que también pueden observarse en forma de calcificaciones medulares en la tomografía computarizada (TC). Cuando la orina está supersaturada respecto al oxalato cálcico, estos iones pueden formar un cristal que va aumentando de tamaño hasta varios milímetros o incluso 1 cm. El cálculo puede desprenderse de la placa de Randall y migrar hacia el uréter, donde puede causar irritación e incluso obstrucción.

Cálculos de ácido úrico

La incidencia de los cálculos de ácido úrico parece estar aumentando en EE. UU., en paralelo al aumento de la obesidad, que ocasiona resistencia a la insulina y un pH urinario muy bajo.[8] El ácido úrico es más de 5 veces más soluble a un pH de 6,5 que a un pH de 5,3. La diarrea y las dietas ricas en proteínas animales pueden favorecer que el pH urinario sea más ácido. La mayoría de los pacientes con cálculos de ácido úrico presentan pH urinario bajo y algunos también volumen urinario bajo o niveles elevados de ácido úrico en orina. Los formadores de cálculos de ácido úrico presentan un mayor peso corporal y una mayor incidencia de resistencia a la insulina y de diabetes mellitus de tipo 2. La resistencia a la insulina también altera la excreción urinaria de amonio, dando como resultado una mayor excreción de iones de hidrógeno en forma de ácidos titulables y un pH urinario más bajo, lo que reduce la solubilidad del amonio.

Se puede observar hiperuricosuria en pacientes que toman gran cantidad de purinas en su dieta como las que se encuentran en vísceras, marisco, algunos pescados (p. ej., anchoas, sardinas, arenques y caballas), extractos de carne (p. ej., caldos y consomés) y proteínas. Los trastornos hiperuricémicos, como la gota (cap. 252), trastornos mieloproliferativos, síndrome de lisis tumoral y ciertos errores congénitos del metabolismo, también contribuyen al aumento del ácido úrico urinario. Fármacos como los salicilatos y el probenecid pueden ser hiperuricosúricos.

Cálculos de estruvita

Los cálculos de estruvita, también llamados *cálculos de fosfato triple, cálculos de fosfato amónico magnésico* o *cálculos infecciosos,* representan solo del 10 al 25% de todos los cálculos, pero constituyen la mayoría de los cálculos coraliformes, que son cálculos de gran tamaño que se extienden más allá de un único cáliz renal.[9] Los cálculos de estruvita son mucho más frecuentes en mujeres que en hombres, en gran medida debido a la mayor susceptibilidad de estas a sufrir infecciones de las vías urinarias superiores (cap. 263). De manera similar, cualquier paciente con estasis urinaria, como los pacientes con vejiga neurógena, sondas urinarias permanentes o lesiones de la médula espinal, presenta mayor propensión a desarrollar cálculos de estruvita.

Los cálculos de estruvita se forman solo en presencia de un aumento en la producción de amonio y orina alcalina (pH ≥ 7), lo que solo sucede en presencia de bacterias productoras de ureasa. *Proteus mirabilis* (cap. 281) es una bacteria productora de ureasa frecuente, aunque otras bacterias gramnegativas y grampositivas, como *Klebsiella* spp. y *Staphylococcus epidermidis,* además de *Mycoplasma* spp. (cap. 293) y especies de levaduras, también pueden producir ureasa. Por el contrario, *Escherichia coli* no produce ureasa.

Cálculos de cistina

La cistinuria (cap. 113), que es un trastorno autosómico dominante con penetrancia incompleta o un trastorno autosómico recesivo producido por mutaciones del gen *SLC3A1* o del gen *SLC7A9,* produce disminución de la reabsorción tubular renal y excreción urinaria excesiva de los aminoácidos dibásicos cistina, ornitina, lisina y arginina.[10] La excreción urinaria de cistina resultante supera su solubilidad de unos 250 mg/l y permite la formación de cálculos. Aunque los individuos normales excretan entre 30 y 50 mg/día de cistina, los heterocigotos para cistinuria excretan unos 400 mg/día y los homocigotos a menudo excretan unos 600 mg/día. Por ello, los homocigotos deben excretar más de 2 l de orina cada día para evitar la formación de cálculos. La cistinuria

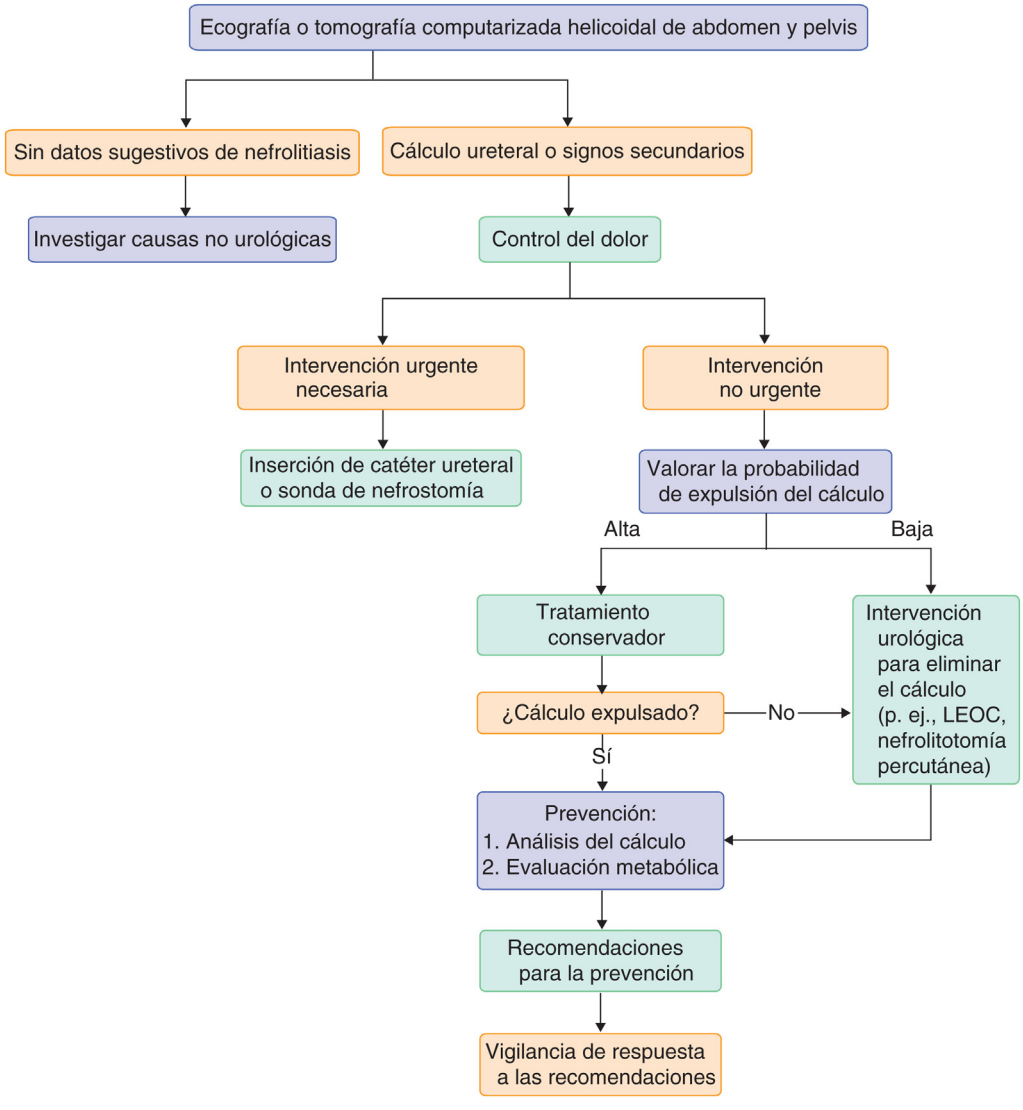

FIGURA 111-1. Algoritmo para la evaluación de una sospecha de cólico renal. LEOC, litotricia extracorpórea por ondas de choque. (Tomado de Curhan GC. Nephrolithiasis. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Textbook of Medicine.* 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.)

no tiene relación con el trastorno mucho más grave llamado *cistinosis* (cap. 113), que provoca acumulación extensa de cistina intracelular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con cálculos renales a menudo presentan dolor y/o hematuria y con menor frecuencia con infecciones del tracto urinario (cap. 263) o insuficiencia renal aguda (cap. 106) por obstrucción bilateral u obstrucción unilateral de un riñón funcionante único (fig. 111-1). Muchos pacientes sufren un cólico ureteral intenso. El dolor es de comienzo súbito y de gran intensidad en la fosa renal. El dolor puede irradiar hacia delante por el abdomen y hacia abajo en dirección al pliegue inguinal, los testículos o los labios mayores mientras el cálculo desciende por el uréter hacia la unión ureterovesical. El dolor desaparece solo cuando el cálculo es expulsado o eliminado. Es frecuente la hematuria microscópica o macroscópica, y algunos pacientes pueden consultar por hematuria indolora (v. fig. 100-3). El hallazgo de un cálculo en las pruebas radiológicas no descarta otra causa. Por el contrario, incluso cálculos de gran tamaño pueden ser asintomáticos y ser descubiertos solo cuando se investigan otros síntomas no relacionados. La obstrucción provocada por los cálculos también puede ser indolora. La nefrolitiasis debe incluirse siempre en el diagnóstico diferencial de nefropatías agudas o crónicas de causa no explicada (caps. 106 y 116).

DIAGNÓSTICO

La exploración física puede sugerir la presencia de cálculos renales, pero no permite diagnosticarlos. Algunos pacientes presentan dolor a la palpación en fosa renal y en algún caso excepcional un paciente con hiperuricemia puede presentar tofos (cap. 252). Sin embargo, la exploración física sirve sobre todo para descartar otras posibles causas de dolor. Cuando se sospeche una litiasis renal, generalmente es obligado realizar un estudio radiológico. Las pruebas radiológicas pueden diferirse, sin embargo, en pacientes en quienes el diagnóstico es claro, no presentan datos sugestivos de infección, pueden comer y beber, y pueden ser tratados con analgésicos orales.

La ecografía es una forma fácil y rápida de detectar una posible obstrucción urinaria sin exponer al paciente a radiaciones ionizantes. La ecografía puede detectar cálculos renales clínicamente significativos con una sensibilidad cercana al 85% para los cálculos ureterales causantes de síntomas agudos. De los pacientes que acuden a urgencias por posible nefrolitiasis, los sometidos a ecografía presentan una exposición acumulada a la radiación más baja que los aleatorizados a TC, sin que se observen diferencias significativas en cuanto a diagnósticos de alto riesgo, efectos adversos graves, escalas de dolor, reingresos o visitas a urgencias.[A1] La TC helicoidal o una TC de baja radiación sin contraste radiológico puede detectar cálculos renales con una sensibilidad y especificidad que superan el 95% (fig. 111-2).[11] También puede diferenciar, en función de la densidad del cálculo, entre cálculos que contienen calcio y cálculos de cistina o de ácido úrico. Otra ventaja de la TC helicoidal es que a menudo permite determinar la causa del dolor abdominal no provocado por cálculos (cap. 119). En ciertas situaciones, como ocurre en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que presentan cálculos inducidos por un inhibidor de la proteasa, suele ser necesario realizar una TC helicoidal con contraste, ya que estos cálculos no son radiopacos y no obstruyen el uréter.

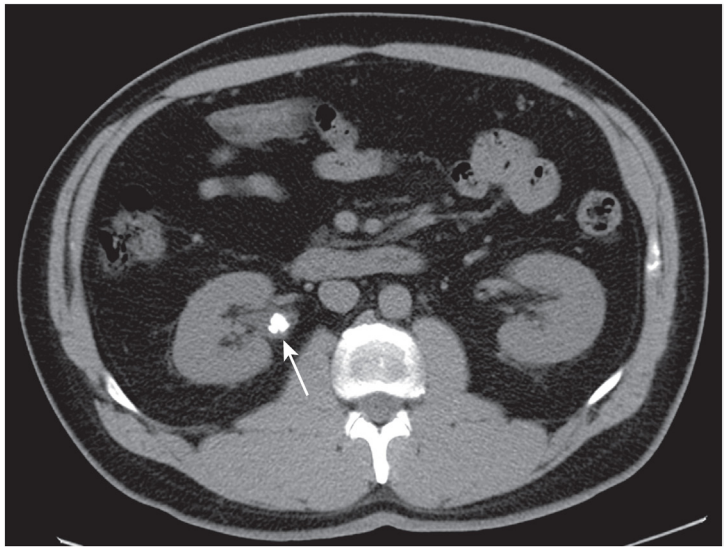

FIGURA 111-2. Tomografía computarizada (TC) helicoidal de alta resolución de la parte superior del abdomen que muestra un cálculo en la pelvis renal derecha *(flecha).* No hay hidronefrosis. (Tomado de Curhan GC. Clinical crossroads: a 44-year-old woman with kidney stones. *JAMA.* 2005;293:1107-1114.)

Alrededor el 90% de los cálculos renales son radiopacos y pueden detectarse en una radiografía simple de abdomen. Sin embargo, a menudo el cálculo puede estar enmascarado por heces, vértebras o gas abdominal, por lo que la sensibilidad de la radiografía simple de abdomen es de alrededor del 55% y su especificidad, de solo un 75%. Los cálculos de ácido úrico son radiotransparentes y no pueden detectarse radiológicamente sin contraste.

La urografía intravenosa presenta una sensibilidad en torno al 75% y una especificidad mayor del 90% para la detección de cálculos renales. La urografía intravenosa también es útil para identificar anomalías estructurales de las vías urinarias como el riñón en esponja medular (cap. 112) que predispone a la formación de cálculos. Sin embargo, la urografía intravenosa a menudo no detecta cálculos renales radiotransparentes no obstructivos, ya que no crean un defecto de repleción. La urografía intravenosa expone al paciente a más radiación que la radiografía simple, pero menos que la TC. También conlleva riesgo por el uso de contraste radiográfico, que es mayor en individuos con alguna alteración renal previa. Debido a la gran disponibilidad actual de la ecografía y de la TC helicoidal, la urografía intravenosa se indica en raras ocasiones.

TRATAMIENTO

Tratamiento médico

Dado que el dolor del cólico renal puede ser insoportable, el control analgésico es fundamental una vez establecido el diagnóstico. Si las náuseas y vómitos impiden el uso de medicación oral, es necesario dar medicación parenteral. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (v. tabla 26-4) son tan eficaces, o más, que los opiáceos en el cólico renal y se prefieren por tener menos efectos secundarios.[A2,A3] Una opción intravenosa o intramuscular es el ketorolaco (15-30 mg) y una opción oral es el ibuprofeno (200-400 mg/dosis cada 4-6 h hasta una dosis máxima diaria de 1,2 g) en pacientes que pueden tolerar medicación oral. Dado que los AINE pueden producir insuficiencia renal agua, especialmente en pacientes deshidratados o con una lesión renal previa, es fundamental una buena hidratación (p. ej., solución salina a 75-150 ml/h), aunque ni la fluidoterapia a gran volumen ni los diuréticos favorecen la expulsión del cálculo. Si fuera necesario, puede añadirse oxicodona oral (5-15 mg cada 4-6 h según se necesite) al ibuprofeno para el control del dolor en el ámbito ambulatorio. En pacientes con deterioro renal debería reducirse la dosis y la frecuencia de administración de oxicodona.

Tratamiento médico expulsivo

Los cálculos renales de 5 mm o menores tienen aproximadamente un 70% de probabilidad de ser expulsados espontáneamente, mientras que para los cálculos de 5-7 mm esta probabilidad es del 60%; para los de 7-9 mm, del 48%, y para los de 9 mm o mayores, del 25%. Cuanto más distal se localice una litiasis ureteral, más probable es que se expulse espontáneamente. Se puede intentar, con cautela, el tratamiento médico expulsivo de cálculos ureterales menores de 10 mm de diámetro durante 4 a 6 semanas si el dolor está controlado, la función renal es normal y no hay datos sugestivos de infección del tracto urinario o de obstrucción significativa.[12] El paciente debe ser seguido estrechamente, generalmente con ecografías repetidas, cada 1-2 semanas.

El tratamiento expulsivo puede reducir el espasmo ureteral y aumentar las tasas de expulsión espontánea en alrededor del 50% de los casos. Los metaanálisis demuestran un beneficio general para el α-bloqueante tamsulosina (0,4 mg/día por vía oral),[A4,A5] que parece promover el paso del cálculo de forma más rápida y eficaz que el bloqueante de los canales del calcio nifedipino (nifedipino XL, 30 mg/día o dos veces al día). Otras opciones incluyen un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 (p. ej., tadalafilo, 10 mg/día, durante 10 días) o un bloqueante selectivo del receptor α_{1a} (p. ej., silodosina 0,4 mg/día). La silodosina parece más eficaz que la tamsulosina para facilitar la expulsión de cálculos ureterales distales grandes.[A6]

Tratamiento quirúrgico inicial

Los cálculos que causan obstrucción, infección, lesión renal aguda o dolor intratable deben eliminarse rápidamente. En general, los cálculos más grandes y proximales tienen menos probabilidades de ser expulsados espontáneamente, incluso con tratamiento médico expulsivo, por lo que está indicada una intervención más temprana. Alrededor del 15% de todos los cálculos renales requieren una intervención para su eliminación. Por ejemplo, la extracción de cálculos renales pequeños y asintomáticos en el momento de la intervención quirúrgica para extraer un cálculo ureteral o contralateral reduce la tasa de recidivas.[A7]

El enfoque para la eliminación de los cálculos depende de su tamaño, localización y composición, así como de la anatomía de las vías urinarias. Las principales opciones para la eliminación de cálculos ureterales son la nefrolitotomía percutánea, la litotricia extracorpórea por ondas de choque y ureteroscopia; rara vez se requiere la cirugía abierta. La nefrolitotomía percutánea consiste en la introducción de un endoscopio flexible en las vías urinarias a través del riñón. La litotricia extracorpórea por ondas de choque enfoca ondas sonoras externas sobre el cálculo renal, haciendo que se desintegre en pequeños fragmentos que pueden expulsarse más fácilmente de forma espontánea. La ureteroscopia implica el paso de un ureteroscopio por el uréter con eliminación o fragmentación por láser del cálculo. Los metaanálisis sugieren que los cálculos ureterales deben tratarse mediante ureteroscopia o litotricia por ondas de choque, y no por nefrolitotomía percutánea, y que este último tratamiento es el de elección para cálculos renales en el polo inferior y para la mayoría de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cálculos renales de gran tamaño (≥ 15 mm),[A8] ya que logra tasas mayores de eliminación de cálculos y una menor necesidad de retratamientos, aunque se asocia a más complicaciones, generalmente leves, y a una hospitalización más prolongada que la litotricia por ondas de choque.

Evaluación médica

Tras un episodio inicial de litiasis, la tasa de recurrencia en los pacientes no tratados se calcula en torno al 25% en los 3-5 años siguientes y es de aproximadamente el 50% a 5-10 años. En consecuencia, todo paciente que haya formado un cálculo debe ser estudiado con el objetivo de prevenir la formación de nuevos cálculos. La anamnesis debe centrarse en descubrir los factores que predisponen a la formación de cálculos. Todos los cálculos deben ser analizados para ayudar a determinar la alteración metabólica subyacente y el tratamiento.[13]

Es fundamental una anamnesis dietética detallada, que incluya un cálculo de la ingesta de líquidos. A muchos formadores de cálculos se les indica erróneamente que eliminen todo el calcio de su dieta, práctica que no solo aumenta la formación de cálculos, sino que también pueden inducir la desmineralización ósea. Debe calcularse la ingesta de sodio, ya que la excreción de sodio obligar a excretar calcio, lo cual puede acabar condicionando una sobresaturación urinaria. La ingesta excesiva de proteínas animales aumenta la producción de ácidos metabólicos, lo que aumenta la desmineralización ósea y la calciuria.

Los trastornos hipercalcémicos, incluidas neoplasias malignas (cap. 227), hiperparatiroidismo (cap. 227) y sarcoidosis (cap. 83), a menudo provocan hipercalciuria, aumento de la sobresaturación urinaria y formación de cálculos de calcio. Trastornos digestivos con malabsorción, como la enfermedad de Crohn (cap. 127) y la celiaquía (cap. 126), o las cirugías bariátricas (cap. 201), como la resección ileal o la derivación yeyunoileal, a menudo provocan formación de cálculos de oxalato cálcico debido a la mayor absorción y excreción de oxalato y a la depleción de volumen.

Entre las medicaciones que pueden provocar formación de cálculos de calcio se encuentran los diuréticos de asa, que aumentan la excreción urinaria de calcio, así como los salicilatos y el probenecid, que aumentan la excreción urinaria de ácido úrico. Otros fármacos que pueden precipitar ellos mismos formando cálculos son el aciclovir i.v., sulfadiacina en dosis altas, triamtereno y los agentes antirretrovirales indinavir y nelfinavir. Hay además fármacos, como acetazolamida y topiramato, que inhiben la actividad de la anhidrasa carbónica tubular renal, y pueden provocar acidosis metabólica, resorción ósea, hipercalciuria, menor excreción urinaria de citrato y aumento del pH urinario, todo lo cual puede favorecer la formación de cálculos de fosfato cálcico.

El número y frecuencia de cálculos formados, la edad del paciente al desarrollar el primer cálculo, el tamaño del cálculo y su composición son también datos importantes. Los cálculos desarrollados a edades tempranas sugieren algún trastorno genético, como hiperoxaluria primaria o cistinuria. Los cálculos coraliformes de gran tamaño en pacientes ancianos están formados generalmente por estruvita. La respuesta del cálculo al tratamiento también aporta información: los cálculos de cistina no se fragmentan bien con la litotricia y los cálculos que recidivan con frecuencia en el mismo riñón sugieren una alteración anatómica unilateral.

Las pruebas básicas de laboratorio deben incluir la determinación de electrólitos séricos (sodio, potasio, cloruro y bicarbonato), creatinina, calcio, fósforo, ácido úrico, 25-hidroxivitamina D y hormona estimulante del tiroides. Si el calcio sérico se encuentra por encima del rango medio normal y el fósforo sérico por debajo, debe determinarse el nivel de hormona paratiroidea sérica.

Una densidad urinaria elevada sugiere ingesta insuficiente de líquidos. La hematuria puede indicar irritación de la superficie urotelial por un cálculo. En los formadores de cálculos pueden observarse cristales característicos (v. fig. 100-10) con mayor frecuencia que en los no formadores de cálculos. La presencia de cristales hexagonales (v. fig. 100-9) obliga a descartar una cistinuria. Los pacientes con cálculos de estruvita suelen presentar pH urinario elevado (> 7,4) debido a la descomposición de la urea en amoníaco y bicarbonato, pero un pH urinario bajo (< 5,5) aumenta la sospecha de litiasis de ácido úrico. La combinación de pH urinario elevado y bacteriuria (cap. 263) sugiere cálculos de estruvita. Debido a que la producción de ureasa puede estimular la formación de cálculos de estruvita a pesar de recuentos bajos de colonias bacterianas, el laboratorio debe identificar todas las bacterias y determinar la sensibilidad a antibióticos incluso con recuentos de colonias bajos. Si no se aíslan bacterias, deben solicitarse cultivos para *Ureaplasma urealyticum*. La combinación de pH urinario elevado (6,5-7,2) y niveles séricos de bicarbonato o potasio bajos es muy sugestiva de acidosis tubular renal distal (cap. 104).

En pacientes con cálculos recurrentes y/o con factores de alto riesgo de recurrencia, el análisis de orina de 24 h puede determinar los niveles de calcio, oxalato, citrato, sodio, urato, fósforo y creatinina, así como el cómputo de la sobresaturación respecto a oxalato cálcico, fosfato cálcico y ácido úrico (tabla 111-1). El aumento en la excreción de iones de los componentes de un cálculo conduce a un incremento en las tasas de formación de cálculos recurrentes. Una sobresaturación elevada debe impulsar al profesional clínico a determinar los componentes urinarios causantes de la sobresaturación y a tomar medidas para corregir estas anomalías. La cistina debe ser cuantificada también al menos una vez en todo formador de cálculos para descartar cistinuria y de manera regular en los pacientes que forman cálculos de cistina. En caso de tomar complejos multivitamínicos deben suspenderse unos 5 días antes de la recogida para evitar cualquier efecto antioxidante en la muestra urinaria.

TABLA 111-1 VALORES ÓPTIMOS EN ORINA DE 24 h EN PACIENTES CON NEFROLITIASIS

PARÁMETRO	VALOR
Volumen	> 2-2,5 l
pH	> 5,5 y < 7,0 (no necesaria muestra de 24 h)
Calcio	< 250 mg
Oxalato	< 40 mg
Sodio	< 2.000 mg
Ácido úrico	< 750 mg
Fósforo	< 1.100 mg
Citrato	> 320 mg
Sobresaturación con respecto a oxalato cálcico	< 5
Sobresaturación con respecto a fosfato cálcico	0,5-2
Sobresaturación con respecto a ácido úrico	0-1

Debe determinarse la creatinina urinaria para confirmar que la recogida ha sido completa. La creatinina debe ser > 15 mg/kg en hombres y > 10 mg/kg en mujeres. La sobresaturación es el cociente entre el producto de actividad iónica y su producto de solubilidad.

PREVENCIÓN DE CÁLCULOS RECURRENTES

El tratamiento preventivo (fig. 111-3) se basa sobre todo en aconsejar al paciente que incremente su ingesta hídrica hasta lograr un volumen urinario mayor de 2 l al día, con lo que se reducirá la formación de nuevos cálculos en alrededor de un 50%.[A9,A10]

Cálculos de calcio

Dado que la excreción urinaria de calcio se correlaciona directamente con la excreción urinaria de sodio, la reducción de la ingesta de sodio reducirá la excreción urinaria de calcio y la sobresaturación.[14] Los pacientes con cálculos de calcio deben limitar la ingesta diaria de sodio a no más de 2 g/día y reducir la ingesta de proteínas animales a 0,8-1,0 g/kg/día.

La ingesta de calcio recomendada para un hombre o mujer de 19 a 50 años es de 1.000 mg de calcio elemental por día. Diversos estudios han observado una menor formación de cálculos de calcio cuando se consumen dietas con calcio en cantidades normales, probablemente porque es necesaria una ingesta adecuada de calcio para que el oxalato de la dieta se fije al intestino y evite su absorción. Se prefieren los productos lácteos a los suplementos de calcio porque los estudios clínicos indican que las mujeres que toman suplementos de vitamina D y calcio presentan un aumento significativo de la formación de cálculos.

Los pacientes con hipercalciuria persistente a menudo se benefician de la toma de diuréticos tiacídicos de larga acción (p. ej., 12,5/25 mg/día de clortalidona), que reducen directamente el calcio urinario y disminuyen la formación de cálculos recurrentes en alrededor del 50%.[A11] Sin embargo, un diurético tiacídico de corta acción suministrado una vez al día no reduce las recidivas sintomáticas.[A12] Las tiacidas solo son eficaces si los pacientes restringen el sodio de la dieta. En pacientes con hipercolesterolemia o hiperglucemia se puede emplear indapamida (1,25-5 mg/día), que tiene menos efecto sobre estos parámetros. Si los pacientes desarrollan hipopotasemia se aconseja incrementar la ingesta de potasio con la dieta o administrar un suplemento de potasio. Debe prescribirse alopurinol como en la gota (300 mg diarios; cap. 252). El citrato potásico (10-40 mEq/día) aumenta la excreción urinaria de citrato, se une al calcio urinario y disminuye más aún la formación de cálculos recurrentes.[A13] El citrato potásico se comercializa en forma de comprimidos de matriz de cera. Se puede repetir la recogida de orina de 24 h en 1-2 meses para evaluar la respuesta al tratamiento. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 (SGLT2) parecen reducir el riesgo de nefrolitiasis en un 50%,[A14] si bien actualmente no se recomiendan para un uso profiláctico sistemático.

Se debe aconsejar a los pacientes con hiperoxaluria de origen dietético que limiten o eviten alimentos ricos en oxalato, como el cacao, los frutos secos, el té y las verduras de hoja verde, como las espinacas. Dado que el calcio y el oxalato de los alimentos se combinan entre sí en el intestino, los pacientes deberían consumir estos alimentos junto con alimentos que contenga calcio. En el caso de la hiperoxaluria entérica, el tratamiento se dirige en primer lugar a la enfermedad subyacente y a tratar la causa de la esteatorrea (cap. 126). Debe restringirse el oxalato en la dieta y deben ingerirse en la misma comida calcio y oxalato. Una alternativa razonable a la dieta baja en oxalato es una dieta pobre en grasas, rica en frutas, verduras y productos lácteos bajos en grasa, rica en cereales, pescado, aves, legumbres y frutos secos y que contenga menos dulces, azúcares añadidos y carne roja. Es también beneficioso aumentar la ingesta de líquidos y tomar citrato potásico. La reloxaliasa, una enzima de degradación de oxalato no absorbible oral,[15] se encuentra actualmente en fase de ensayos clínicos.

En algunos pacientes con hiperoxaluria primaria de tipo 1, la piridoxina (vitamina B_6) puede aumentar la actividad enzimática y reducir la producción de oxalato. Estos

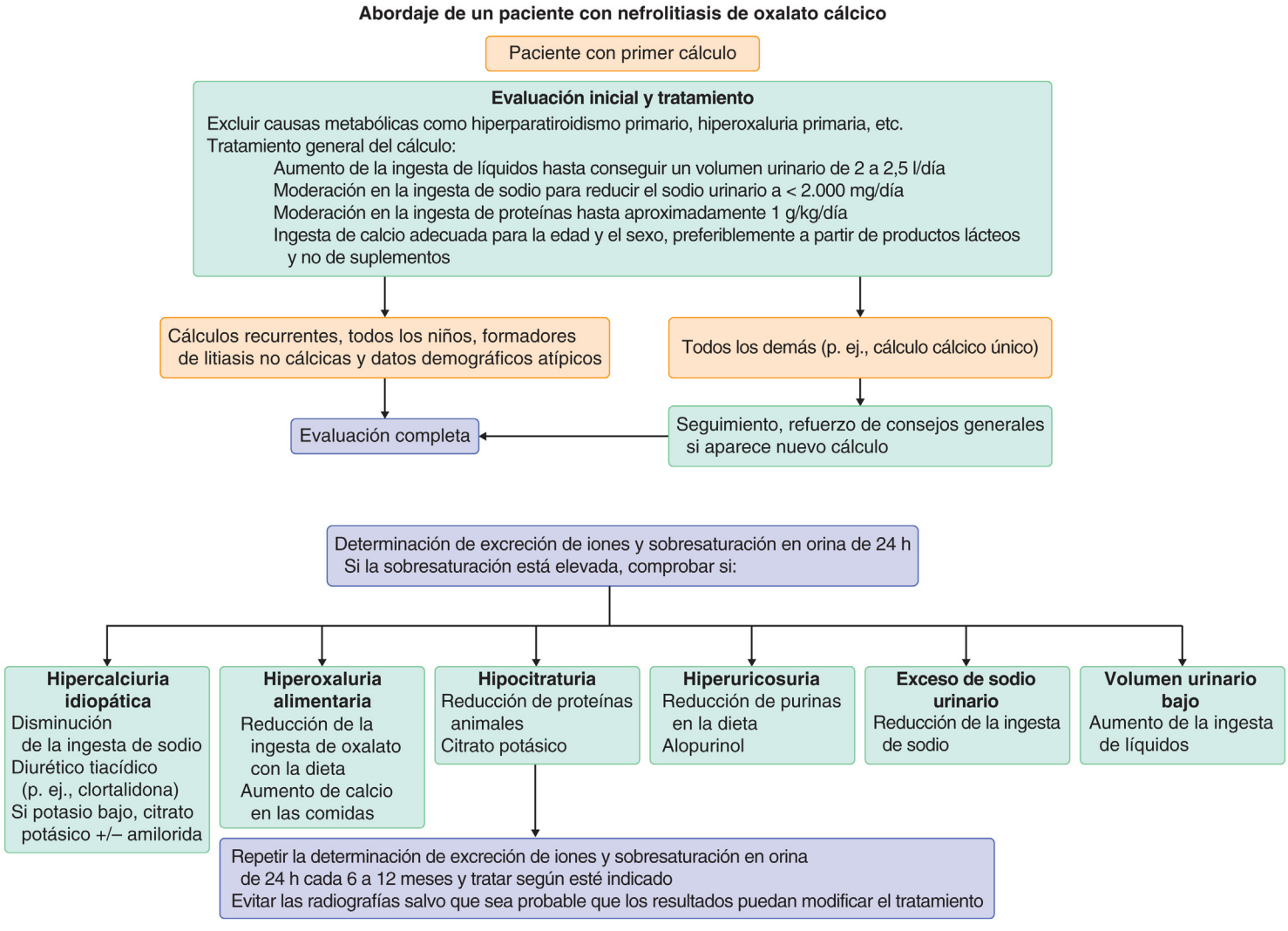

FIGURA 111-3. **Abordaje de un paciente con nefrolitiasis de oxalato cálcico.**

pacientes deben ser tratados también con medidas que reduzcan la precipitación de oxalato de calcio, como una amplia ingesta de líquidos y citrato de potasio (10-40 mEq/día). El lumasirán, que es un ARN de interferencia pequeño capaz de reducir los valores de glucolato oxidasa con el resultado de una menor producción de oxalato, disminuye las concentraciones urinarias de oxalato aproximadamente en el 50% y los valores plasmáticos de oxalato hasta el rango normal en pacientes que presentan hiperoxaluria primaria de tipo 1.[A15] El lumasirán tiene la capacidad de eliminar las manifestaciones clínicas, como la insuficiencia renal, de la hiperoxaluria primaria de tipo 1, así como de evitar la necesidad de un trasplante de hígado curativo. Todos los pacientes con hiperoxaluria primaria de tipo 1 deben ser remitidos a centros especializados para valorar su tratamiento mediante esta opción terapéutica.

Pueden encontrarse cálculos de calcio en pacientes con hiperuricosuria. Estos pacientes a menudo excretan con la orina cantidades excesivas de ácido úrico, pero normales de calcio y oxalato. En comparación con los pacientes con cálculos puros de ácido úrico, generalmente presentan un pH urinario más alto (cerca de 5,5). No está claro el mecanismo por el que el ácido úrico favorece la formación de cálculos de calcio. El tratamiento generalmente consiste en restricción de purinas en la dieta, aumento de la ingesta de líquidos y toma de alopurinol (300 mg/día) si es necesario.

Si la moderación en la ingesta proteica no es suficiente en pacientes con hipocitraturia, se administra citrato potásico oral (10 a 40 mEq/día). Deben controlarse estrechamente los niveles séricos de potasio y bicarbonato, especialmente en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Cálculos de ácido úrico

Los cálculos de ácido úrico son radiotransparentes y, por tanto, para visualizarlos suele ser necesario emplear TC. El tratamiento de los pacientes con cálculos de ácido úrico comienza con medidas inespecíficas como aumentar la ingesta de líquidos, llevar una dieta baja en purinas y reducir la ingesta de proteínas animales para aumentar el pH urinario. A ser posible, el pH urinario debe elevarse hasta aproximadamente 6,5 a 7,0, nivel que no solo previene la nueva formación de cálculos, sino que también puede disolver cálculos de ácido úrico preexistentes sin favorecer la precipitación de fosfato cálcico. Puede ser necesario administrar citrato potásico (10-40 mEq/día) para elevar suficientemente el pH urinario. Si todo ello fracasa, se puede instaurar tratamiento con el inhibidor de la anhidrasa carbónica acetazolamida (250-500 mg/día) para elevar el pH urinario. Dado que puede existir al mismo tiempo hiperuricemia, puede estar indicado el uso de alopurinol (100-300 mg/día) para reducir las concentraciones séricas de ácido úrico.

Cálculos de estruvita

Los cálculos de estruvita crecen con rapidez hasta alcanzar gran tamaño y pueden volver a formarse muy deprisa si no se eliminan por completo. El tratamiento exige la eliminación quirúrgica completa del cálculo junto con antibióticos apropiados a largo plazo (cap. 263) ajustado a los cultivos de los fragmentos litiásicos obtenidos en la cirugía. Los antibióticos deben mantenerse en dosis completa hasta que la orina sea estéril y posteriormente deben mantenerse en dosis bajas. Deben realizar cultivos mensuales hasta que la orina sea estéril durante 3 meses consecutivos. Entonces se pueden suspender los antibióticos y se continúa con cultivos de control mensuales durante 1 año más.

Cálculos de cistina

Los cálculos de cistina, que generalmente se desarrollan en la segunda o tercera décadas de la vida, son radiopacos y pueden presentarse en forma de cálculo coraliforme o de múltiples cálculos. Debe sospecharse esta enfermedad en cualquier paciente con cálculos a edad temprana, nefrolitiasis muy recurrente y antecedentes familiares de la enfermedad. Aunque la presencia de los clásicos cristales hexagonales de cistina en la orina (v. fig. 100-9) pueden sugerir el diagnóstico, siempre que exista sospecha de la enfermedad se debe realizar una determinación cuantitativa de cistina en una muestra de orina de 24 h.[16]

El objetivo del tratamiento es reducir la concentración urinaria de cistina por debajo de sus límites de solubilidad.[17] Hay que aconsejar a los pacientes que beban agua en cantidad suficiente para mantener la cistina excretada en solución. También deben moderar el consumo de sodio y alimentos ricos en proteínas animales, que contienen grandes cantidades de metionina, una precursora de la cistina. Dado que la cistina es más

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Chewcharat A, Curhan G. Trends in the prevalence of kidney stones in the United States from 2007 to 2016. *Urolithiasis*. 2021;49:27-39.
2. Halinski A, Bhatti KH, Boeri L, et al. Stone composition of renal stone formers from different global regions. *Arch Ital Urol Androl*. 2021;93:307-12.
3. Thongprayoon C, Krambeck AE, Rule AD. Determining the true burden of kidney stone disease. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16:736-46.
4. Alexander RT, Fuster DG, Dimke H. Mechanisms underlying calcium nephrolithiasis. *Annu Rev Physiol*. 2022;84:559-83.
5. Singh P, Harris PC, Sas DJ, et al. The genetics of kidney stone disease and nephrocalcinosis. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18:224-40.
6. Ermer T, Nazzal L, Tio MC, et al. Oxalate homeostasis. *Nat Rev Nephrol*. 2023;19:123-38.
7. Sas DJ, Enders FT, Mehta RA, et al. Clinical features of genetically confirmed patients with primary hyperoxaluria identified by clinical indication versus familial screening. *Kidney Int*. 2020;97:786-92.
8. Bobulescu IA, Park SK, Xu LHR, et al. Net acid excretion and urinary organic anions in idiopathic uric acid nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:411-20.
9. Terry RS, Preminger GM. Metabolic evaluation and medical management of staghorn calculi. *Asian J Urol*. 2020;7:122-9.
10. Moussa M, Papatsoris AG, Abou Chakra M, et al. Update on cystine stones: current and future concepts in treatment. *Intractable Rare Dis Res*. 2020;9:71-8.
11. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. The evaluation and management of urolithiasis in the ED: a review of the literature. *Am J Emerg Med*. 2018;36:699-706.
12. Rule AD, Lieske JC, Pais Jr VM. Management of kidney stones in 2020. *JAMA*. 2020;323:1961-2.
13. Williams Jr JC, Gambaro G, Rodgers A, et al. Urine and stone analysis for the investigation of the renal stone former: a consensus conference. *Urolithiasis*. 2021;49:1-16.
14. Lin BB, Lin ME, Huang RH, et al. Dietary and lifestyle factors for primary prevention of nephrolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2020;21:267.
15. Lieske JC, Lingeman JE, Ferraro PM. Randomized placebo-controlled trial of reloxaliase in enteric hyperoxaluria. *NEJM Evidence*. 2022;1 EVIDoa2100053..
16. Eisner BH, Goldfarb DS, Baum MA, et al. Evaluation and medical management of patients with cystine nephrolithiasis: a consensus statement. *J Endourol*. 2020;34:1103-10.
17. Servais A, Thomas K, Dello Strologo L, et al. Cystinuria: clinical practice recommendation. *Kidney Int*. 2021;99:48-58.
18. Li S, Iremashvili V, Vernez SL, et al. Effect of stone composition on surgical stone recurrence: single center longitudinal analysis. *Can J Urol*. 2021;28:10744-9.
19. Lovegrove CE, Geraghty RM, Yang B, et al. Natural history of small asymptomatic kidney and residual stones over a long-term follow-up: systematic review over 25 years. *BJU Int*. 2022;129:442-56.
20. Tan RYP, Rao NN, Horwood CM, et al. Recurrent nephrolithiasis and loss of kidney function: a cohort study. *Int Urol Nephrol*. 2023;55:1539-47.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

soluble a pH más altos, se puede recurrir a la alcalinización urinaria con citrato potásico (10-40 mEq/día) con el fin de mantener un pH ≥ 7,0. Existen agentes quelantes que reducen la concentración de cistina libre al formar compuestos más solubles y deben ser prescritos por un especialista debido a la incidencia elevada de efectos secundarios.

PRONÓSTICO

La tasa de recurrencia de la nefrolitiasis de oxalato cálcico es de en torno al 25% a los 3-5 años y de aproximadamente el 50% a los 5-10 años, y esta tasa es aún mayor para los cálculos de cistina, ácido úrico y estruvita.[18] En los cálculos que todavía no han provocado síntomas, el riesgo de desarrollarlos varía ampliamente según los estudios, si bien el tamaño del cálculo no es predictivo de una futura nefrolitiasis sintomática.[19] Los pacientes con cálculos renales a menudo presentan más calcificación aórtica y menor densidad ósea, lo que apoya la teoría de que existe una alteración de la regulación de la homeostasis del calcio en los pacientes formadores de cálculos cálcicos. Los pacientes con nefrolitiasis tienen un riesgo mayor de pérdida de la función renal[20] y también presentan un mayor riesgo de cardiopatía coronaria y de accidente cerebrovascular.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Wang RC, Fahimi J, Dillon D, et al. Effect of an ultrasound-first clinical decision tool in emergency department patients with suspected nephrolithiasis: a randomized trial. *Am J Emerg Med*. 2022;60:164-70.

A2. Pathan SA, Mitra B, Straney LD, et al. Delivering safe and effective analgesia for management of renal colic in the emergency department: a double-blind, multigroup, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1999-2007.

A3. Pathan SA, Mitra B, Cameron PA. A systematic review and meta-analysis comparing the efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, opioids, and paracetamol in the treatment of acute renal colic. *Eur Urol*. 2018;73:583-95.

A4. Hollingsworth JM, Canales BK, Rogers MA, et al. Alpha blockers for treatment of ureteric stones: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;355:1-11.

A5. Campschroer T, Zhu X, Vernooij RW, et al. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4 CD008509.

A6. Liu XJ, Wen JG, Wan YD, et al. Role of silodosin as medical expulsive therapy in ureteral calculi: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Urolithiasis*. 2018;46:212-8.

A7. Sorensen MD, Harper JD, Borofsky MS, et al. Removal of small, asymptomatic kidney stones and incidence of relapse. *N Engl J Med*. 2022;387:506-13.

A8. Tsai SH, Chung HJ, Tseng PT, et al. Comparison of the efficacy and safety of shockwave lithotripsy, retrograde intrarenal surgery, percutaneous nephrolithotomy, and minimally invasive percutaneous nephrolithotomy for lower-pole renal stones: a systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e19403.

A9. Bao Y, Tu X, Wei Q. Water for preventing urinary stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2 CD004292.

A10. Wang Z, Zhang Y, Wei W. Effect of dietary treatment and fluid intake on the prevention of recurrent calcium stones and changes in urine composition: a meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2021;16:e0250257.

A11. Li DF, Gao YL, Liu HC, et al. Use of thiazide diuretics for the prevention of recurrent kidney calculi: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med*. 2020;18:106.

A12. Dhayat NA, Bonny O, Roth B, et al. Hydrochlorothiazide and prevention of kidney-stone recurrence. *N Engl J Med*. 2023;388:781-91.

A13. Phillips R, Hanchanale VS, Myatt A, et al. Citrate salts for preventing and treating calcium containing kidney stones in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;10 CD010057.

A14. Balasubramanian P, Wanner C, Ferreira JP, et al. . *Empagliflozin and decreased risk of nephrolithiasis: a potential new role for SGLT2 inhibition? J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107:e3003-7.

A15. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, et al. Lumasiran, an RNAi therapeutic for primary hyperoxaluria type 1. *N Engl J Med*. 2021;384:1216-26.

112 NEFROPATÍAS QUÍSTICAS

M. AMIN ARNAOUT

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El término *nefropatías quísticas* hace referencia a un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios y adquiridos caracterizados por la presencia de quistes renales unilaterales o bilaterales.[1] Cuando aparecen en forma única o en pequeño número y en ausencia de cualquier otra patología, los quistes renales se denominan *quistes simples*. Los quistes simples están presentes aproximadamente en el 50% de los individuos mayores de 40 años. Generalmente no son loculados y tienden a sobresalir en la superficie renal (fig. 112-1). Las poliquistosis renales (PQR), por el contrario, constituyen un grupo clínicamente

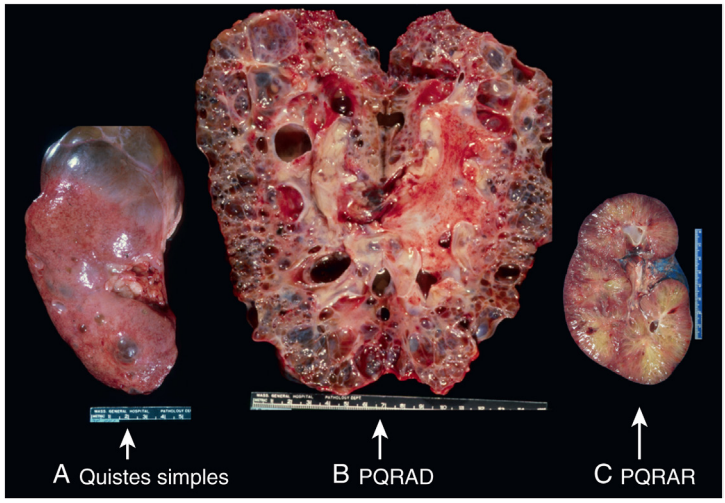

FIGURA 112-1. Aspecto macroscópico de nefropatías quísticas seleccionadas. A. Fotografía de un riñón con múltiples quistes simples. Los quistes sobresalen de la superficie de un riñón de tamaño normal. B. Corte sagital del riñón de un adulto con poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD). Los múltiples quistes macroscópicos conforman un riñón aumentado de tamaño, pero todavía reniforme (obsérvense los signos de hemorragia antigua dentro de algunos de los quistes). (Por cortesía del Dr. Robert Colvin, Massachusetts General Hospital.) C. Corte transversal sagital de un segmento renal de un paciente con poliquistosis renal autosómica recesiva (PQRAR). Muestra múltiples quistes pequeños, alineados radialmente (de 0,2 a 1,8 cm en su mayor dimensión), que sustituyen a toda la corteza y la médula y se disponen perpendicularmente a la superficie externa. También se observan focos parcheados de hemorragia. (Por cortesía de la Dra. Alyaa Al-Ibraheemi, Boston Children's Hospital.)

importante de trastornos de causa genética caracterizados por quistes renales normalmente bilaterales, muy numerosos y expansivos. Las PQR se clasifican en dominantes, recesivas o ligadas al cromosoma X en función de su patrón de herencia. La PQR autosómica dominante, con una tasa de prevalencia de entre 1 de cada 400 y 1 de cada 2.000,[2] se encuentra entre las enfermedades monogénicas más comunes en humanos y es responsable de entre el 8 y el 10% de todas las enfermedades renales terminales en EE. UU. La PQR autosómica dominante se desarrolla de forma dependiente de la edad y afecta principalmente a los adultos. La PQR autosómica recesiva, por el contrario, es un trastorno infantil relativamente raro que aparece en 1 de cada 6.000 a 50.000 nacidos vivos. Existen otras nefropatías hereditarias poco frecuentes que desarrollan quistes renales y varias PQR sindrómicas (tabla 112-1). En conjunto, la PQR hereditaria afecta a ambos sexos y a todas las razas por igual, y su tratamiento supone un coste anual de más de 1.000 millones de dólares solo en EE. UU. Se denomina *nefropatía quística adquirida* a los quistes renales bilaterales múltiples que aparecen en el 90% de los pacientes que han recibido diálisis durante 8 años o más. La nefropatía quística adquirida se asocia con un mayor riesgo de carcinoma de células renales.

POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE

BIOPATOLOGÍA

La PQR autosómica dominante es un trastorno sistémico caracterizado por la formación de quistes en múltiples órganos, incluidos los riñones, otros órganos ductales y el sistema cardiovascular. Los quistes renales aparecen a partir de protuberancias de los túbulos y pueden surgir en cualquier porción de la nefrona, y afectan hasta al 1% de las nefronas. Estas protuberancias se expanden y con el tiempo se separan de los túbulos originales, dando lugar a quistes (fig. 112-2). El crecimiento de los quistes se debe a la proliferación de las células que revisten el quiste y a la acumulación de líquido anormal que se produce cuando la secreción de líquido impulsada por el cloruro supera a la absorción. La expansión y la fibrosis del quiste (inducida por quimiocinas, citocinas y factores de crecimiento derivados del epitelio quístico que atraen macrófagos y fibroblastos) provocan compresión y obstrucción de los túbulos normales no quísticos, provocando dilatación tubular proximal. Los riñones adquieren un gran volumen y la función renal disminuye progresivamente.

Genética

La PQRAD se debe a mutaciones heterogéneas de *PKD1* y *PKD2* que explican aproximadamente el 80 y el 15% de los casos, respectivamente. Las mutaciones en *GANAB, DNAJB11*[3] y *ALG9,* que codifican enzimas del retículo endoplásmico implicadas en la vía biosintética de las proteínas, representan menos del 1% de los casos. Los portadores de mutaciones de pérdida de función en *GANAB,* que codifica GIIα, padecen PQR autosómica dominante leve y grados variables de enfermedad hepática poliquística. Los portadores de mutaciones inactivadoras en *DNAJB11,* que codifica la proteína chaperona ERdj3, presentan un híbrido fenotípico de PQR autosómica dominante y

TABLA 112-1 COMPARACIÓN ENTRE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS NEFROPATÍAS QUÍSTICAS

ENFERMEDAD	HERENCIA	FRECUENCIA	PRODUCTO GÉNICO	EDAD DE INICIO	ORIGEN DE LOS QUISTES	NEFROMEGALIA	CAUSA DE ERT	OTRAS MANIFESTACIONES
Quistes simples	No	50% en personas de 40 años o más	Ninguno*	Edad adulta	Cualquier localización (generalmente cortical)	No	No	Ninguna
NPQA	No	90% de los pacientes con ERT a los 8 años	Ninguno*	Años tras el comienzo de la ERT	Túbulos proximal y distal	Raramente	No	Ninguna
PQRAD	AD	1:400-1.000	Policistina 1 (PC1); Policistina 2 (PC2); GIIα; ERdj3; ALG9	20-40 años	Cualquiera (incluida la cápsula de Bowman)	Sí No (para ERdi3, ALG9)	Sí (para PC1, PC2 o ERdj3) No (para GIIα o ALG9)	Principalmente en la enfermedad PKD1/PKD2: quistes hepáticos, aneurismas cerebrales, hipertensión, prolapso de la válvula mitral, cálculos renales e infecciones urinarias
PQRAR	AR	1:10.000-40.000	Fibrocistina/ poliductina; DZIP1L	Primer año de vida	Nefrona distal, conducto colector	Sí	Sí	Fibrosis hepática Hipertensión Hipoplasia pulmonar
NPH	AR	1:80.000	Nefrocistinas (NPH1-20) MAPKBP1	Infancia o adolescencia	Asa de Henle, túbulo contorneado distal	No	Sí	Degeneración de la retina Malformaciones neurológicas, esqueléticas, hepáticas y cardíacas
ETIAD-UMOD	AD	Rara	Uromodulina	Adolescencia	Corticomedular	No	Sí	Gota
ETIAD-MUC1	AD	Rara	Mucina 1	Adolescencia	Corticomedular	No	Sí	Gota (menos frecuente y de aparición más tardía)
ETIAD-REN	AD	Rara	Renina	Infancia	Corticomedular	No	Sí	Anemia Gota de inicio precoz Hiperpotasemia Hipotensión leve
ETIAD-SEC61A1	AD	Rara	Subunidad α_1 del translocón Sec61	Infancia	Glomerular	No	Sí	Anemia Infecciones recurrentes Gota de aparición precoz Defectos del desarrollo Deterioro cognitivo
ETIAD-HNF1β	AD; espontánea	Rara	HFN1β	Infancia o edad adulta	Corticomedular	Raramente	Variable	Diabetes de inicio precoz e hipoplasia pancreática Hipomagnesemia Hipertiroidismo Anomalías de la función hepática Gota Anomalías renales y urogenitales Discapacidad intelectual Riesgo de carcinoma de células renales
EMR	No; AD	1:5.000-20.000	Ninguno*	Edad adulta	Conducto colector medular	No	No	Cálculos renales
Síndrome de Bardet-Biedl	AR	1:65.000-160.000	BBS1-21	Niños	Cálices renales	Raramente	Sí	Sindactilia y polidactilia Obesidad Distrofia de retina Hipogenitalismo masculino Hipertensión Discapacidad intelectual
Síndrome orofaciodigital 1	DX	1:250.000	Proteína OFD1	Infancia o edad adulta	Glomérulos renales	Raramente	Sí	Malformación de la cara, la cavidad oral y los dedos Quistes hepáticos Discapacidad intelectual
PQRHH	AR	Rara	Fosfomanomutasa 2	Infancia	Glomérulos renales	Sí	Sí	Convulsiones hipoglucémicas Quistes hepáticos ocasionales Fenotipo similar a la PQRAR
Esclerosis tuberosa	AD	1:10.000	Hamartina (TSC1), tuberina (TSC2)	Infancia	Asa de Henle, túbulo contorneado distal	Raramente	Raramente	Carcinoma de células renales Tuberosidades Convulsiones Angiomiolipomas Hipertensión
Síndrome de VHL	AD	1:40.000	Proteína VHL	20-30 años	Nefronas corticales	Raramente	Raramente	Angioma retiniano Hemangioblastoma del SNC Carcinoma de células renales Feocromocitoma

*Sin susceptibilidad genética conocida.

AD, autosómica dominante; ALG9, α-1,2-manosiltransferasa; AR, autosómica recesiva; DX, dominante ligada al cromosoma X; DZIP1L, proteína de interacción similar a DAZ 1; EMR, espongiosis medular renal; ERdj3, glucoproteína homóloga del DnaJ del RE codificada por el miembro 11 de la subfamilia B homóloga del DnaJ; ERT, enfermedad renal terminal; ETIAD, enfermedad renal tubulointersticial autosómica dominante; GIIα, subunidad α de la glucosidasa II; HNF1β, factor nuclear de hepatocitos 1β; MUC1, mucina 1; NPH, nefronoptisis; NPQA, nefropatía quística adquirida; PQRAD, poliquistosis renal autosómica dominante; PQRAR, poliquistosis renal autosómica recesiva; PQRHH, PQR con hipoglucemia hiperinsulinémica; REN, renina; SNC, sistema nervioso central; UMOD, uromodulina; VHL, von Hippel-Lindau.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

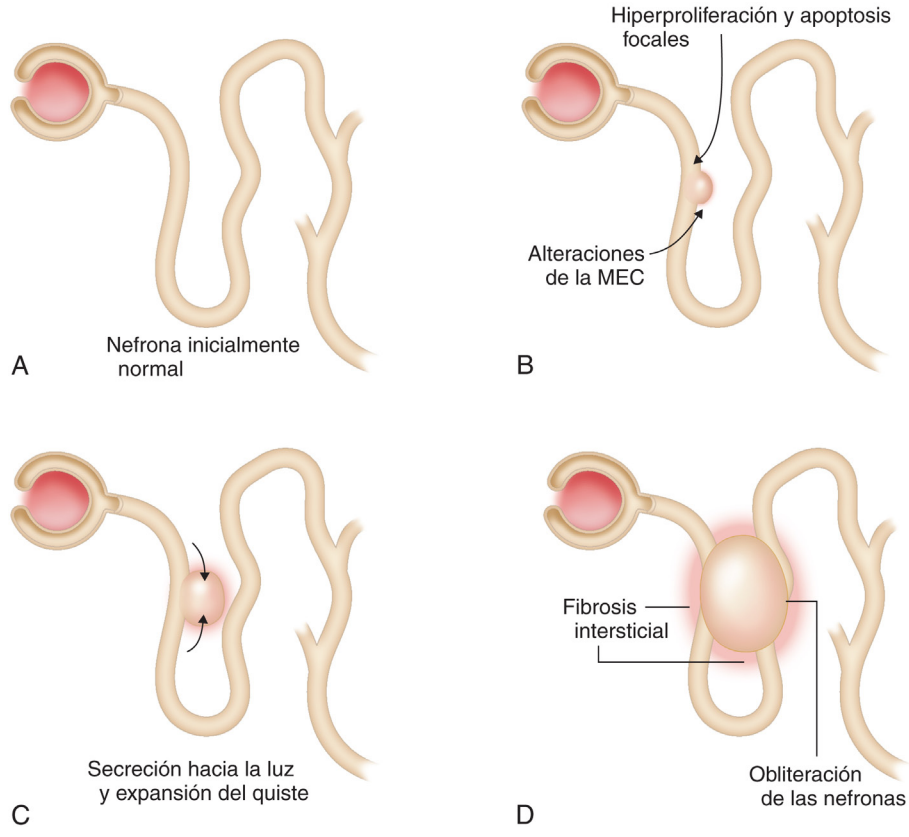

FIGURA 112-2. A-D. Pasos implicados en la formación de los quistes en la poliquistosis renal autosómica dominante. Obsérvese que este proceso ocurre cientos o miles de veces a lo largo de la evolución natural de la enfermedad. MEC, matriz extracelular.

enfermedad renal tubulointersticial (ETI) autosómica dominante, caracterizado por riñones quísticos de tamaño normal, quistes hepáticos y fibrosis intersticial progresiva que conducen a una enfermedad renal terminal de aparición tardía y que recuerda a la ETI-UMOD autosómica dominante (la proteostasis defectuosa causada por las variantes *DNAJB11* podría afectar también al tráfico de uromodulina). Los portadores de mutaciones inactivadoras en *ALG9,* que codifica la α-1,2-manosiltransferasa, desarrollan quistes renales y hepáticos, pero tienen una enfermedad más leve que la PQR autosómica dominante típica. En la PQRAD asociada a *GANAB, DNAJB11* y *ALG9,* la cistogenia parece estar impulsada por defectos variables en el plegamiento y la maduración de la PC1. En una minoría de los casos de PQR autosómica dominante no se encuentran mutaciones demostrables en estos genes, lo que sugiere que pueden estar implicados genes adicionales.[4]

El gen *PKD1* tiene una longitud de 54 kb y se localiza en el cromosoma 16p13.3, adyacente al gen de la esclerosis tuberosa 2 *(TSC2). PKD1* posee 46 exones, genera un transcrito de 14 kb y codifica una proteína de 4.302 residuos llamada policistina 1 (PC1), primer miembro descrito de una extensa familia de proteínas policistinas. La región 5' del gen *PKD1* humano (hasta el exón 33) se repite en el mismo cromosoma, dando lugar a aproximadamente seis copias de seudogenes similares a *PKD1,* que deben distinguirse del gen *PKD1* mediante análisis mutacional directo. La mayoría de las mutaciones en *PKD1* son mutaciones de truncamiento inactivadoras o afectan a la biogenia, el tráfico o la estabilidad de la proteína. Hasta la fecha, se han identificado más de 2.300 mutaciones en todo el gen (http://pkdb.mayo.edu/), pero especialmente en la mitad 3'. Las mutaciones con pérdida de función y las mutaciones en la mitad 5' del gen se asocian a una enfermedad más grave, en la que solo alrededor del 20% de los pacientes conservan una función renal adecuada a los 60 años (en comparación con alrededor del 40% de los que presentan mutaciones en 3').

El gen de 68 kb *PKD2* se localiza en el cromosoma 4q13-23. Transcribe 15 exones y genera un transcrito de 5 kb, que codifica una proteína de 968 residuos denominada policistina 2 (PC2). Hasta la fecha se han identificado 278 mutaciones heterogéneas del gen *PKD2.* La aparición de un mayor número de quistes a edades tempranas en la enfermedad por el gen *PKD1* en comparación con la del gen *PKD2* se debe probablemente a la mayor frecuencia de mutaciones en la región codificante del gen *PKD1,* que es más larga, y a la presencia de seis seudogenes similares a *PKD1* que podrían estar implicados en conversiones y reestructuraciones génicas por recombinación.

Dado que los quistes renales se forman a partir aproximadamente de un 1% de las nefronas, se ha propuesto que la inactivación somática del alelo *PKD1* o *PKD2* normal podría ser el principal mecanismo desencadenante del quiste (modelo del segundo evento o *second hit* somático). De forma alternativa, el estado de haploinsuficiencia de *PKD1* o *PKD2* provocaría amplias fluctuaciones estocásticas del nivel del producto del gen normal, pudiendo situarlo por debajo de un umbral crítico, causante de la enfermedad, en ausencia de un segundo evento somático (modelo de haploinsuficiencia). La inestabilidad genómica asociada al estado haploide de *PKD1* o *PKD2* puede aumentar la probabilidad de segundos aciertos somáticos, que contribuyen a la progresión de la enfermedad al proporcionar a los quistes una ventaja de crecimiento o supervivencia.

Existen grandes variaciones en el inicio y la gravedad de la PQR autosómica dominante, incluso entre los miembros afectados de una misma familia. Esta variabilidad podría deberse a variaciones en la frecuencia y momento concreto de inactivación somática del alelo normal respectivo. La variabilidad en el comienzo en gravedad también podría deberse a una herencia bilineal de alelos mutantes de *PKD1* y *PKD2* o a la herencia de variantes hipomorfas o de penetrancia incompleta de uno de los genes. El mosaicismo de un progenitor en quien la mutación ha surgido *de novo* podría provocar que uno de los hijos desarrolle la enfermedad mientras que otro permanece libre de ella, a pesar de compartir un haplotipo heredado idéntico en el locus *PKD.* La herencia digénica de alelos mutantes *PKD1, PKHD1, TSC2* o *HNF1B* puede dar origen a PQRAD en la infancia. Otros locus modificadores más allá de los genes conocidos de la enfermedad, así como factores de riesgo no genéticos (p. ej., el tabaquismo, la cafeína, la lesión renal aguda y las hormonas sexuales masculinas), también pueden modular la formación de quistes renales.

Productos génicos

PKD1 codifica la PC1, que consiste en una gran glucoproteína similar a un receptor de 11 pasos con un extremo carboxilo citoplásmico relativamente corto (e-fig. 112-1). El ectodominio PC1 contiene múltiples motivos estructurales funcionales, que también están presentes en los receptores de adhesión celular, lo que sugiere su participación en las interacciones célula-célula o célula-matriz (o ambas). La PC2, codificada por *PKD2,* es un canal de tipo potencial receptor transitorio atípico de seis pasos con aminoterminales y carboxiterminales citoplásmicos. Su segmento de seis transmembranas muestra homología con el segmento de seis transmembranas carboxiterminal de la PC1. La unión de la PC1 a la PC2 y la escisión de la PC1 en el sitio proteolítico del receptor acoplado a proteína G (que da lugar a fragmentos N-terminal y C-terminal que permanecen unidos) son necesarias para su plegamiento normal y su exportación del retículo endoplásmico al aparato de Golgi y posteriormente a la superficie de la célula. Las nuevas pruebas sugieren que la función principal del complejo PC1/PC2 se encuentra en los cilios primarios que se expresan de forma ubicua en las superficies celulares. El complejo PC1/PC2 transita desde el aparato de Golgi a través de vesículas portadoras de policistina hasta las fibras de transición y luego sufre un tráfico facilitado para entrar en el cilio.[5]

La PC1 y la PC2 se expresan ampliamente con distribuciones no idénticas superpuestas en los tejidos. La expresión de la PC1 es máxima durante el desarrollo renal y dis-

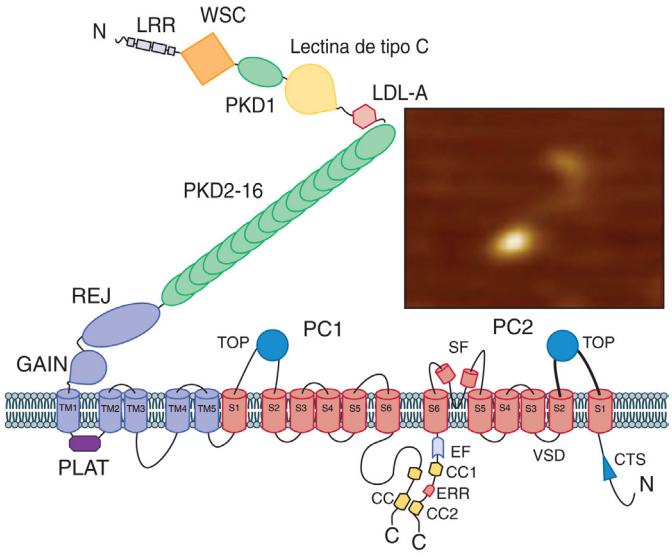

E-FIGURA 112-1. Esquema de la policistina 1 (PC1) y la policistina 2 (PC2). La PC1 es una glucoproteína multidominio con 11 segmentos transmembrana (TM) posibles, de los cuales los seis C-terminales (S1-S6, coloreados en rosa) guardan homología con los seis segmentos transmembrana de la PC2. La PC1 contiene una región rica en leucina (LRR); un componente de la pared celular y del estrés (WSC); una lectina tipo C; un dominio similar al receptor A de lipoproteínas de baja densidad (LDL-A); dominios similares a inmunoglobulinas (PKD1-16); un dominio receptor de gelatina de huevo (REJ); un dominio inductor de autoproteólisis del receptor acoplado a proteína G (GAIN), que contiene el sitio proteolítico del receptor acoplado a proteína G (GPS) necesario para la activación de la PC1; un dominio de toxina PC1-lipooxigenasa α (PLAT), y un dominio de apertura tetragonal para policistinas (TOP). El esquema de la PC1 se ha dibujado tras la obtención de imágenes de la PC1 mediante microscopia de fuerza atómica *(detalle)*, donde la PC1 de longitud completa aparecía como dos manchas de tamaño desigual. La más pequeña representa los dominios LRR N-terminal, LDL-A, PKD1 y lectina de tipo C, mientras que la más grande incluye los dominios REJ y GAIN. La cadena de 35 nm que conecta las dos manchas probablemente contiene los dominios PKD2-16 en tándem. El monómero PC2 incluye un dominio TOP; un dominio sensor de voltaje (VSD), que comprende S1-S4; un dominio de poro entre S5 y S6, que incluye dos hélices de poro que rodean el filtro de selectividad (SF); un motivo de unión al calcio EF-*hand*; una señal de retención del retículo endoplásmico (ERR); un dominio en espiral (CC) que interactúa con un dominio CC en PC1, y una secuencia de orientación ciliar (CTS).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

minuye progresivamente a partir de entonces, limitándose principalmente al conducto colector en el riñón adulto normal, aunque puede aumentar en respuesta a una lesión renal. Por el contrario, la expresión renal de PC2 se mantiene a lo largo del desarrollo y es predominante en la porción ascendente gruesa y túbulos corticales distales medulares del riñón adulto normal. La alteración del complejo PC1/PC2 en los cilios primarios parece ser crítica para la génesis del fenotipo de la PQR, pero la función precisa que desempeña el complejo PC1/PC2 en los cilios primarios sigue siendo oscura.

Estudios experimentales han sugerido que los túbulos renales en desarrollo, con alto índice proliferativo, son más sensibles a la reducción de los niveles de PC1 o PC2 y que la intensidad de la enfermedad se modifica radicalmente dependiendo de cuándo se produzca la inactivación génica. El mantenimiento de índices proliferativos más elevados en el epitelio de la nefrona distal en relación con el de la nefrona proximal puede explicar el predominio de quistes en la nefrona distal en la PQR autosómica dominante en adultos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La PQR autosómica dominante tiene una presentación muy variable, incluso dentro de una misma familia. Las características clínicas de la PQR autosómica dominante asociada a *PKD2* son indistinguibles de las de la enfermedad asociada a *PKD1*. Sin embargo, la enfermedad por *PKD2* es más leve, con una edad media de inicio superior (alrededor de 75 años frente a 55 años para la enfermedad asociada al gen *PKD1*) debido a que se desarrollan menos quistes a edades tempranas, más que a un crecimiento más lento de los quistes.

A pesar de una penetrancia estimada del 100% a la edad de 90 años, solo la mitad de los individuos con mutaciones heterocigotas en *PKD1* o *PKD2* llegan a ser diagnosticados clínicamente de PQR autosómica dominante. De ellos, la mayoría se presentan en la tercera o la cuarta décadas de la vida con síntomas referibles a la enfermedad quística renal. Sin embargo, la PQR autosómica dominante puede desarrollarse a cualquier edad, incluida la infancia, y puede tener una presentación no renal. La nefromegalia puede dominar el cuadro clínico, con distensión, molestias o dolores abdominales; sin embargo, la nefromegalia también puede descubrirse casualmente en la exploración física o tras realizar estudios radiológicos del abdomen.

La nicturia, uno de los primeros signos de función renal anormal en la PQR autosómica dominante, refleja el deterioro precoz de la capacidad para concentrar la orina debido a la alteración de la arquitectura renal por los quistes. La hematuria es típica, pero la proteinuria es menor que en otras muchas nefropatías. Los quistes pueden sangrar y a veces se rompen, lo que puede ocurrir espontáneamente o tras un traumatismo, provocando dolor intenso y hematuria. La infección quística recidivante (cap. 263), generalmente por microorganismos que infectan con frecuencia las vías urinarias, se caracteriza por dolor abdominal o en fosa renal, fiebre, escalofríos, leucocitosis y, ocasionalmente, sepsis. Aparecen cálculos renales (cap. 111) en el 20-36% de los pacientes, y los cálculos de ácido úrico son algo más frecuentes que los de oxalato cálcico; entre los factores predisponentes están la estasis urinaria, la menor reabsorción de urea en la médula, el bajo pH urinario, la hipocitraturia, la hiperoxaluria, la hipercalciuria y la hipomagnesuria. La anemia es menos llamativa que en otras nefropatías, probablemente debido a que la secreción de eritropoyetina se mantiene relativamente conservada.

La afectación cardiovascular, frecuente en la PQR autosómica dominante, se manifiesta por disfunción diastólica biventricular, incluso en pacientes jóvenes con presión arterial y función renal normales, aneurismas aórticos torácicos y abdominales, y aneurismas cervicocefálicos y coronarios. La hipertensión arterial está presente en alrededor del 70% de los casos antes de que aparezca la disfunción renal. El desarrollo de hipertensión a una edad temprana se asocia con un riesgo 4 veces mayor de enfermedad renal terminal y una mayor morbilidad cardiovascular. El riesgo de preeclampsia también es mayor que en la población general.

El aneurisma intracraneal se produce en el 4-8% de los pacientes asintomáticos con PQR autosómica dominante, pero la incidencia es mayor en los pacientes con antecedentes familiares de aneurisma intracraneal no roto (10% de riesgo) o roto (20% de riesgo; cap. 377). Los aneurismas asociados a la PQR autosómica dominante tienden a romperse a menor tamaño y en individuos más jóvenes (de media, 10 años más jóvenes que entre la población general). Aunque suelen ser clínicamente asintomáticos, hay aneurismas cerebrales intactos que pueden producir síntomas neurológicos focales y cefaleas. Por el contrario, los aneurismas que se rompen pueden provocar hemorragias subaracnoideas (cap. 377) con presentaciones aparatosas, como cefalea intensa, convulsiones, alteración del nivel de conciencia y muerte. Los aneurismas aórticos y de las arterias coronarias también son más prevalentes en los pacientes con PQR autosómica dominante, y la frecuencia de insuficiencia aórtica está aumentada.

Aunque casi nunca son lo bastante graves como para provocar una enfermedad hepática terminal, los quistes hepáticos dependientes de la edad se producen en un 30-80% de los pacientes con PQR autosómica dominante, y pueden provocar signos y síntomas de efecto de masa, infección, hemorragia y rotura.[6] La ingesta de estrógenos y la multiparidad en las mujeres son factores de riesgo para desarrollar quistes hepáticos más grandes y sintomáticos. Los quistes que se forman a veces en otros órganos, como el páncreas, el bazo, el cerebro, los ovarios, el epidídimo y la próstata, suelen ser asintomáticos. Pueden observarse alteraciones de los espermatozoides o de su movilidad, pero raramente provocan infertilidad masculina. Las bronquiectasias (cap. 78) son tres veces más frecuentes, las hernias inguinales pueden ser más prevalentes, y la diverticulosis colónica y la diverticulitis son más comunes en pacientes con enfermedad renal terminal con PQR autosómica dominante.

DIAGNÓSTICO

La nefromegalia, que aparece normalmente en la tercera o la cuarta décadas de la vida en personas con antecedentes familiares, y las manifestaciones extrarrenales frecuentes, como la hipertensión, son datos que hacen sospechar el diagnóstico de PQR autosómica dominante. La ecografía suele confirmar el diagnóstico. Dado que solo alrededor del 75% de los individuos presentan antecedentes familiares de PQR autosómica dominante, puede ser necesaria la exploración ecográfica de padres o abuelos asintomáticos para descubrir una PQR autosómica dominante silenciosa relevante desde el punto de vista diagnóstico.[7]

El diagnóstico de la PQR autosómica dominante puede realizarse en un individuo asintomático mediante ecografía (fig. 112-3A). Para no confundirla con los quistes simples, frecuentes con la edad, la PQR autosómica dominante se diagnostica cuando se observan al menos tres quistes renales (distribuidos en un riñón o ambos) en individuos de 15 a 29 años (sensibilidad, 0,82; especificidad, 1,0) o de 30 a 39 años (sensibilidad, 0,96; especificidad, 1,0), cuando se observan al menos dos quistes en cada riñón en individuos de 40 a 59 años (sensibilidad, 1,0; especificidad 0,99) o cuando se observan al menos cuatro quistes en cada riñón en individuos de 60 años o más (sensibilidad, 1,0; especificidad, 1,0). Menos de dos quistes renales en un individuo de una familia con PQR autosómica dominante de genotipo desconocido y de 40 años o más, o bien la ausencia de quistes renales en un individuo de 30 a 39 años, son suficientes para descartar la enfermedad, con valores predictivos negativos del 100 y del 99,3%, respectivamente. Una ecografía negativa es menos precisa para descartar la enfermedad en individuos menores de 30 años, por lo que se recomienda la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM). Cuando un familiar joven es evaluado como posible donante para un enfermo con PQR autosómica dominante terminal, es necesario realizar una TC tridimensional o una angiografía por resonancia magnética, ya que estas pruebas pueden detectar quistes de 3 mm, a diferencia de la ecografía, que solo detecta quistes de 10 mm.

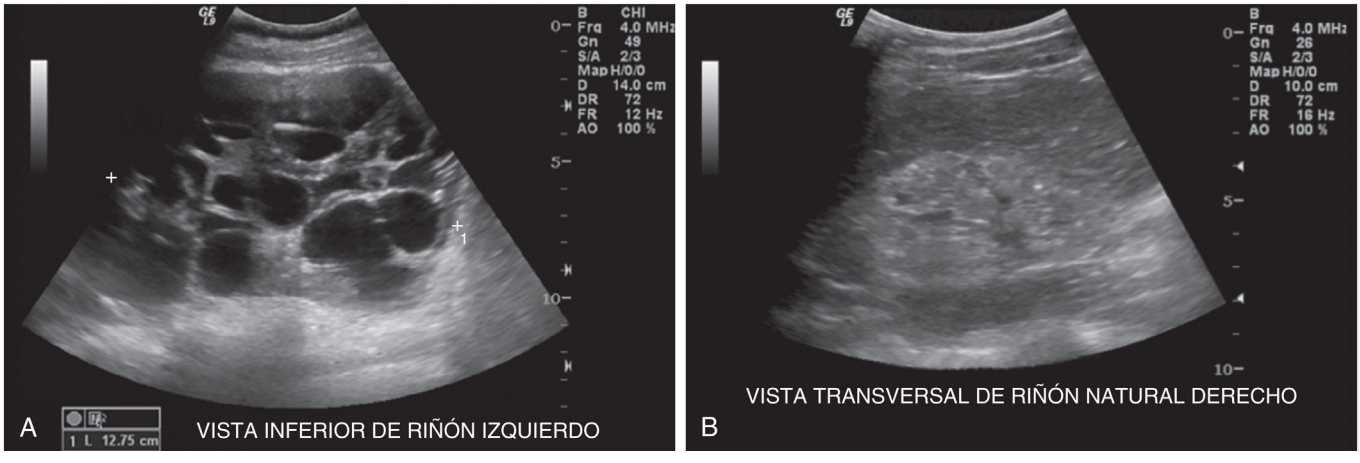

FIGURA 112-3. A. Imagen ecográfica de un riñón de un paciente con poliquistosis renal autosómica dominante. B. Imagen ecográfica de un riñón de un paciente con poliquistosis renal autosómica recesiva. (Por cortesía del Dr. Javier M. Romero y la Dra. Jennifer A. McDowell, Massachusetts General Hospital.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cada vez se detectan más aneurismas cerebrales con resonancia magnética en pacientes con PQR autosómica dominante. La angiografía cerebral de cuatro vasos sigue siendo el método de referencia y a menudo se emplea en la planificación quirúrgica.

El diagnóstico basado en el ADN de la PQR autosómica dominante mediante secuenciación directa está disponible comercialmente y detecta mutaciones en más del 90% de los individuos afectados. La secuenciación del genoma completo podría lograr una sensibilidad y una especificidad mucho mayores para el diagnóstico, ya que permite distinguir mejor entre el gen *PKD1* y seis seudogenes similares.[8] También puede detectar el mosaicismo, que representa alrededor del 10% de los casos que de otro modo pasarían desapercibidos por las pruebas genéticas.[9] Las pruebas se recomiendan cuando los resultados de los estudios de imagen son equívocos, en un donante de trasplante joven de una familia con PQR autosómica dominante cuando los resultados de los estudios de imagen son negativos, o para facilitar el diagnóstico genético preimplantacional.[10]

Seguimiento de la enfermedad renal progresiva

A pesar de la continua expansión de los quistes renales, la filtración glomerular (FG) y el nivel de creatinina sérica se mantienen generalmente dentro del rango normal en los pacientes con PQR autosómica dominante hasta la cuarta o la sexta décadas de vida. Estos marcadores no son, por tanto, lo bastante sensibles para vigilar la progresión de la afectación renal, especialmente en pacientes jóvenes. La disminución del flujo sanguíneo renal es el indicador más sensible de progresión. La estimación del volumen renal total ajustado a la estatura a partir de las mediciones de la longitud, la anchura y el grosor del riñón mediante RM, TC o ultrasonografía puede monitorizar de forma fiable la progresión de la enfermedad en las primeras fases de la PQR autosómica dominante cuando la FG aún se encuentra en el rango normal, y cada incremento de 100 ml del volumen renal total ajustado a la estatura multiplica aproximadamente por 1,5 las probabilidades de alcanzar el estadio 3 de la enfermedad renal crónica. Aunque la RM con contraste de gadolinio muestra con gran detalle las estructuras renales, se recomienda vigilar el volumen renal con RM sin gadolinio, especialmente en pacientes con PQR autosómica dominante con FG disminuida, debido al riesgo de fibrosis sistémica nefrógena (cap. 246), que puede empeorar aún más la insuficiencia renal. El volumen renal total ajustado a la estatura aumenta progresivamente en la mayoría de los pacientes que padecen PQR autosómica dominante, pero a ritmos muy diferentes, que oscilan entre menos del 1 y más del 10% anual. La función renal disminuye a medida que los riñones se agrandan,[11] y los pacientes que padecen una PQR autosómica dominante rápidamente progresiva son los que tienen más probabilidades de beneficiarse del tratamiento.[12]

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Las estrategias de tratamiento están dirigidas a vigilar las complicaciones de la PQR autosómica dominante y a tratarlas, así como a proporcionar asesoramiento genético.[13] Son fundamentales el seguimiento y el tratamiento eficaz de la hipertensión (cap. 64; v. tablas 64-7 y 64-9), ya que los pacientes hipertensos presentan un mayor incremento anual del volumen renal, además de una mayor prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda, cardiopatía isquémica e ictus, en comparación con los normotensos. Los objetivos de control de la presión arterial son los mismos que en otras nefropatías, es decir, presión arterial de 120/80 mmHg o menos con ausencia de síntomas. Los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina o los bloqueantes de los receptores de angiotensina son los fármacos antihipertensivos de primera línea en la PQR autosómica dominante. Los pacientes hipertensos con PQR autosómica dominante que son jóvenes (de 15 a 49 años), tienen nefropatía quística en estadio 1 o 2 y no padecen diabetes mellitus ni comorbilidades cardiovasculares significativas pueden beneficiarse de presiones sanguíneas de 95/60 a 110/75 mmHg, un nivel asociado a un aumento más lento del volumen renal total, un mayor descenso del índice de masa ventricular izquierda y una mayor reducción de la excreción urinaria de albúmina, pero no a un retraso en la reducción de la filtración glomerular. La restricción de sal en la dieta también puede ser beneficiosa en el tratamiento de la PQR autosómica dominante.

El tolvaptán oral (de 45 a 90 mg por la mañana y de 15 a 30 mg por la tarde según tolerancia) ralentiza el aumento del volumen renal total y la disminución de la función renal en pacientes con un aclaramiento de creatinina normal y en pacientes con enfermedad renal de moderada a avanzada.[A1,14,15] También puede reducir el dolor renal.[A2] El efecto clínico, pequeño, pero significativo, podría deberse a proliferación celular reducida, a efectos hemodinámicos intrarrenales directos o a ambos. El tolvaptán induce un riesgo 4 veces mayor de lesión hepatocelular, por lo que es necesario realizar pruebas de la función hepática antes del inicio y en intervalos específicos (a las 2 y 4 semanas, luego mensualmente durante 18 meses y posteriormente cada 3 meses) en todos los pacientes con PQR autosómica dominante.[16] En general, casi el 25% de los pacientes no toleran el tolvaptán, y no se utiliza de forma rutinaria en niños.

El tratamiento de las infecciones de las vías urinarias (cap. 263) y la prevención de la nefrolitiasis (cap. 111) son iguales que en la población general y se basan en el tratamiento antimicrobiano y el aumento de la ingesta de líquidos, respectivamente. Las infecciones de los quistes renales y hepáticos responden bien a antibióticos lipófilos con capacidad de penetrar en el quiste, como ciprofloxacino, trimetoprim, clindamicina y vancomicina. La elección del antibiótico se realiza en función de las sensibilidades en los cultivos de sangre u orina.

Los quistes pueden sangrar y romperse, provocando dolor y hematuria, que generalmente se tratan de forma conservadora con reposo y analgésicos; es mejor evitar los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), debido a su acción antiagregante plaquetaria y a su posible toxicidad renal. Como alternativas pueden emplearse paracetamol en dosis de 500 mg hasta cada 4 h en caso de dolor leve o moderado y fármacos no opiáceos como el tramadol en dosis de 50 mg hasta cada 4 h para el dolor moderado a intenso. Se pueden añadir opiáceos orales o transdérmicos (v. tabla 26-6) si es necesario. Se debe aconsejar a los pacientes con riñones agrandados que eviten los deportes de contacto y, si los riñones son muy grandes, deben evitar el uso de cinturones y cinturones de seguridad. Algunos pacientes con quistes especialmente dolorosos pueden responder a la aspiración del líquido del quiste, al destechamiento de este o a la esclerosis con etanol.

La nefrectomía rara vez está indicada antes de la aparición de la enfermedad renal terminal. Las terapias de sustitución renal, incluido el trasplante renal (cap. 117), son al menos tan eficaces como en otras causas de enfermedad renal terminal.[17]

El agrandamiento quístico masivo del hígado que suele observarse hacia la mediana edad en las mujeres con PQR autosómica dominante hace que sea prudente evitar la ingesta de estrógenos y los embarazos repetidos. La hepatectomía parcial ha conseguido mejorar la calidad de vida de los pacientes con hepatomegalia masiva, pero el trasplante de hígado es la única terapia curativa.[18]

No se recomienda el cribado mediante angiografía por resonancia magnética en personas asintomáticas sin antecedentes familiares de aneurisma cerebral o hemorragia subaracnoidea. Sí se aconseja, no obstante, en individuos con antecedentes personales o familiares y en quienes experimenten cefaleas intensas o síntomas o signos del sistema nervioso central de nueva aparición. También se puede contemplar en sujetos con ocupaciones de alto riesgo, como pilotos de avión y pacientes con ansiedad incapacitante. El riesgo de que un paciente con antecedentes familiares desarrolle un nuevo aneurisma tras una angiografía por resonancia magnética inicialmente negativa es del 2,6% tras un seguimiento medio de 9,8 años, por lo que el nuevo cribado cada 5 o 10 años puede ser suficiente en estos casos, sobre todo en pacientes con hipertensión de comienzo precoz o antecedentes de tabaquismo intenso. Los individuos asintomáticos con antecedentes familiares de aneurismas cerebrales y angiografía por resonancia magnética positiva deben ser seguidos estrechamente por un neurocirujano y vigilados mediante angiografía por resonancia magnética anual. La decisión de practicar un pinzamiento quirúrgico o una embolización endovascular debe tomarse en función de la edad del paciente, el tamaño del aneurisma y su localización, así como de los antecedentes de hemorragia cerebral previa (cap. 377).

Debe avisarse a los pacientes de que sus hijos tienen una probabilidad del 50% de heredar la mutación de la línea germinal causante de la enfermedad. Las pruebas de ADN son las más útiles para identificar la mutación de la línea germinal prenatalmente o antes de la implantación. En el futuro, la mayor disponibilidad y el menor coste del diagnóstico a través del ADN y el desarrollo de nuevas y prometedoras opciones terapéuticas convertirán el asesoramiento genético en un componente cada vez más importante de la prevención.

Tratamientos experimentales

Los esfuerzos terapéuticos se dirigen en la actualidad contra la proliferación excesiva del epitelio quístico y la secreción anómala de líquido hacia el interior de los quistes (e-fig. 112-2).[19] El análogo de la somatostatina metabólicamente estable octreótido (de liberación prolongada en una dosis de 40 mg cada 28 días)[20] puede ralentizar la expansión de los quistes renales, pero no frena el declive de la función renal y además se asocia a efectos secundarios sustanciales.[A3] La inhibición indirecta de mTOR a través de la activación de AMPK con metformina (v. e-fig. 112-2) se ha mostrado prometedora en un ensayo de fase II.[A4] El bosutinib, un inhibidor doble oral de las tirosina cinasas Src/Bcr-Abl, puede reducir el aumento del volumen renal, pero no se ha demostrado que reduzca el deterioro de la FG.[A5] Está en marcha un ensayo que evalúa el valor del tesevatinib, que es un inhibidor multicinasa, en la progresión del volumen renal total ajustado a la estatura en la PQR autosómica dominante.

PRONÓSTICO

La tasa de progresión de la enfermedad renal es mayor en los hombres con hipertensión mal controlada, una edad temprana en el momento del diagnóstico, mutaciones (sobre todo truncamientos) en *PKD1* y un volumen renal total inicial ajustado a la estatura más elevado.[21] Una mayor ingesta de sal, pero no de proteínas, se asocia con una enfermedad de progresión más rápida.[22] Los quistes renales se desarrollan antes en la enfermedad por *PKD1* que por *PKD2,* aunque la velocidad de expansión es similar, lo que indica que la diferencia fenotípica básica afecta a la aparición del quiste y no a su crecimiento. Mientras que la presencia de un miembro de la familia afectado que haya desarrollado una enfermedad renal terminal antes de los 60 años es altamente predictiva de la enfermedad PKD1 (valor predictivo positivo, 100%; sensibilidad, 75%), el desarrollo de una enfermedad renal terminal después de los 70 años en un miembro de la familia es altamente predictivo de la enfermedad PKD2 (valor predictivo positivo, 95%; sensibilidad, 75%). Aproximadamente el 5% de todos los pacientes de PQR autosómica dominante con aneurismas cerebrales mueren por rotura del aneurisma.

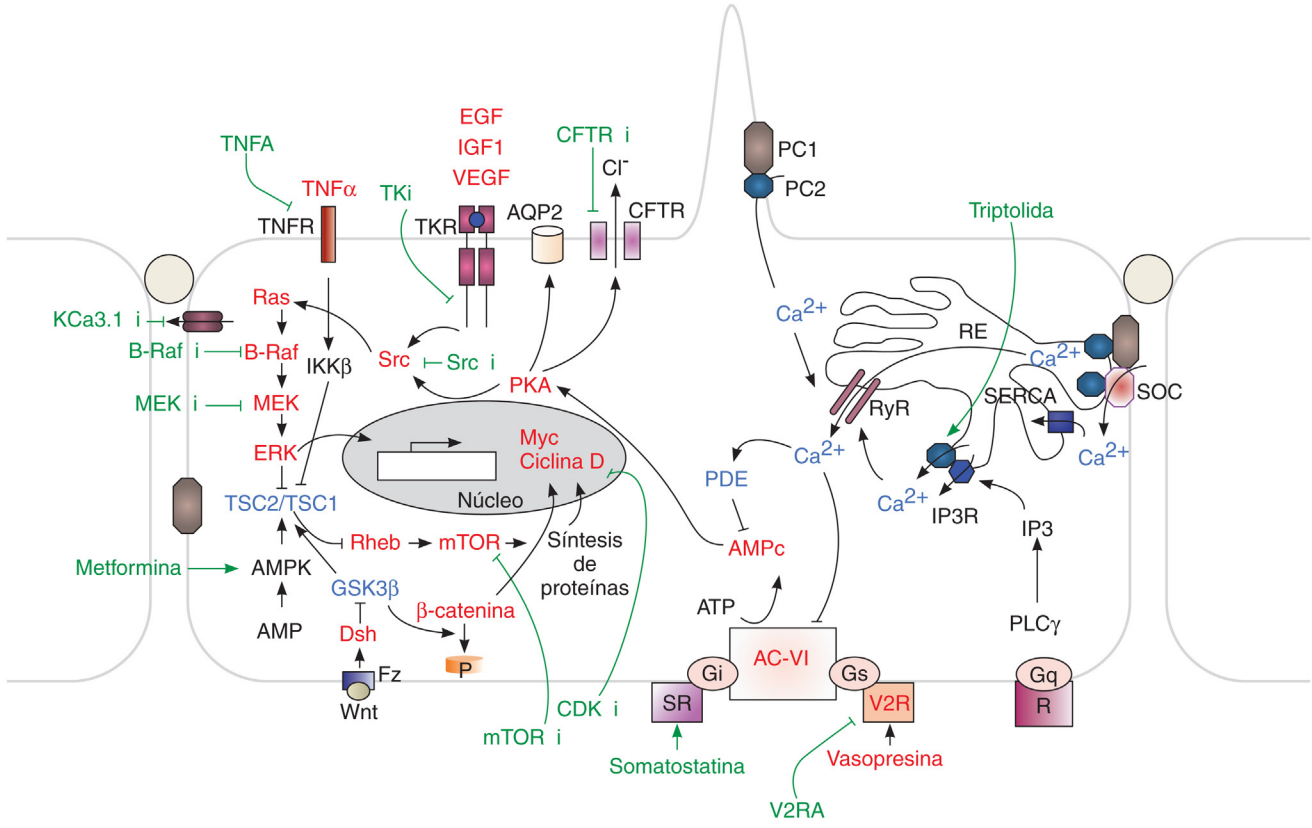

E-FIGURA 112-2. Vías de señalización que están reguladas al alza o a la baja en la poliquistosis renal y lugares de las intervenciones terapéuticas actuales. Las vías reguladas al alza aparecen en *rojo;* las vías reguladas a la baja, en *azul,* y los fármacos potenciales, en *verde*. El complejo ciliar PC1/PC2 parece mediar la entrada de calcio (Ca^{2+}) en la célula, donde desencadena la liberación de Ca^{2+} del retículo endoplásmico (RE) a través del receptor de rianodina (RyR). El complejo PC1/PC2 regula la actividad del canal de Ca^{2+} (SOC) e interactúa con el receptor de inositol 1,4,5-trifosfato (IP3) (IP3R) para regular la liberación de calcio del RE. La disminución de la afluencia de calcio mediada por PC1/PC2 aumenta el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) intracelular, que estimula, a través de la proteína cinasa A (PKA), la secreción de cloruro y agua a través de la membrana luminal mediante el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) y los canales de acuaporina 2 (AQP2) sensibles a la vasopresina, respectivamente, y activa la señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK). El canal de cloruro TMEM16A activado por ATP (no mostrado) también puede contribuir a la secreción de cloruro. La fosforilación de la tuberina por MAPK, su direccionamiento inadecuado a la membrana plasmática debido a la interacción defectuosa con PC1, el aumento del factor de necrosis tumoral α (TNFα) o la disminución de la señalización de la proteína cinasa activada por 5'AMP (AMPK) pueden disociar el complejo tuberina-hamartina, con lo que se activan el homólogo Ras enriquecido en proteína de unión al trifosfato de guanosina cerebral (Rheb) y la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR). La activación de MAPK y mTOR promueve la transición G1/S y la proliferación celular a través de la regulación positiva de la ciclina D y la traducción de proteínas, respectivamente. El aumento de la señalización Wnt, a través de la vía PI3K/NF-κB (no mostrada), también activa mTOR y la vía mitógena β-catenina. La regulación a la baja de la vía AMPK/TSC y de GSK3β, así como la regulación al alza de MYC y HIF1α (no mostradas), promueven la glucólisis aeróbica que alimenta la proliferación celular. AC-VI, adenilato ciclasa 6, la AC predominante en las células principales del conducto colector; CDK, proteína cinasa dependiente de ciclina; Dsh, *dishevelled*; Fz, *frizzled* receptor; Gq R, receptores acoplados a proteína G q; GSK3β, glucógeno sintasa cinasa 3 β; i, inhibidor; KCa3.1, canal 3.1 de K dependiente de Ca^{2+}; MYC, protooncogén c-myc; P, proteosoma; PDE, fosfodiesterasa (PDE1 en las células principales del conducto colector); PKA, proteína cinasa A; PLCγ, fosfolipasa Cγ; SERCA, bomba de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico; SR, receptor de somatostatina sst2; TNFA, antagonista del factor de necrosis tumoral; TSC, proteínas de la esclerosis tuberosa hamartina (TSC1) y tuberina (TSC2); V2R, receptor de vasopresina V2; V2RA, antagonistas del receptor de vasopresina V2. (Modificado originalmente de Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2009;76:149-168.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA RECESIVA

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La PQR autosómica recesiva es un trastorno multisistémico de la infancia caracterizado por una PQR grave y precoz dominada por la dilatación de los conductos colectores renales, hipertensión sistémica, disgenesia de la placa ductal biliar en neonatos y fibrosis del tracto portal en niños mayores.[23]

BIOPATOLOGÍA

La PQR autosómica recesiva está causada principalmente por mutaciones heterogéneas en *PKHD1* (enfermedad poliquística renal y hepática 1) y, en raras ocasiones, por mutaciones en *DZIP1L*. El gen *PKHD1* se localiza en el cromosoma 6q21, posee 67 exones y abarca una región genómica de unas 470 kb; el segmento de lectura abierta más largo es de 12.222 pares de bases de longitud. *PKHD1* codifica una proteína de membrana única tipo I, fibrocistina/poliductina, que comprende 4.074 aminoácidos, con un gran segmento extracelular que contiene múltiples dominios IPT/TIG (similar a *I*g, *P*lexinas, factores de *t*ranscripción), un dominio PA14, un dominio PbH1 (P*arallel* β-h*elix repeat*), dos dominios G8, un sitio de escisión y un corto extremo carboxilo citoplásmico que incluye una señal de orientación a los cilios. La función fisiológica precisa de la fibrocistina/poliductina en el epitelio de los conductos colectores y biliares no está clara, pero se sabe que sus dominios median la motilidad y la invasión celular (dominios IPT), la unión de proteínas extracelulares e hidratos de carbono, y el procesamiento catalítico (dominios PA14, PbH1 y G8). Transcritos de *PKHD1* empalmados de forma alternativa codifican una proteína de membrana con dominios extracelulares variables, así como formas que carecen del segmento transmembrana. Las mutaciones truncantes bialélicas en *PKHD1* se asocian a enfermedad renal perinatal, mientras que los pacientes con mutaciones de sentido erróneo bialélicas pueden presentarla más tarde, porque se produce alguna proteína funcional.

La fibrocistina se expresa predominantemente en los conductos colectores corticales y medulares, las ramas ascendentes gruesas de Henle y los conductos biliares. También se encuentra en menor grado en el páncreas, el hígado y los pulmones, que también se ven afectados en la PQR autosómica recesiva. La fibrocistina interactúa con la PC2 dentro del complejo PC1/PC2, donde la pérdida de fibrocistina regula a la baja la PC2. Las interacciones fibrocistina-PC2 pueden regular la función del complejo PC1/PC2 ciliar.

Localizado en el cromosoma 3q22, 1-q23 *DZIP1L* codifica DZIP1L, que se expresa ampliamente y se localiza principalmente en los centríolos y el extremo distal de los cuerpos basales. La localización de PC1 y PC2 en la membrana ciliar está comprometida en las células mutantes de DZIP1L, lo que sugiere que se requiere DZIP1L para regular la integridad de la zona de transición.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la PQR autosómica recesiva puede presentarse como quistes renales descubiertos radiográficamente de forma prenatal o durante la edad adulta, suele manifestarse como masas abdominales bilaterales e insuficiencia renal en la infancia. La tasa de mortalidad es del 30%, debido a hipoplasia pulmonar grave; esta hipoplasia pulmonar probablemente se deba al oligohidramnios secundario a la nefropatía intrauterina. La hipertensión es casi universal, aparece normalmente antes de que sea evidente la insuficiencia renal y probablemente acelere el deterioro de la función renal. Pueden observarse manifestaciones de disfunción tubular renal, como poliuria, enuresis, hiponatremia y acidosis metabólica hiperclorémica. También pueden producirse complicaciones relacionadas con infección y rotura de quistes, aunque la hematuria es poco frecuente.

La fibrosis hepática, secundaria a dilatación de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos, se manifiesta por colangitis ascendente recidivante (cap. 141) y por hipertensión portal con esplenomegalia y varices esofágicas. La fibrosis pancreática con repercusión clínica es rara.

DIAGNÓSTICO

La demostración mediante ecografía abdominal (fig. 112-3B) o TC de riñones poliquísticos simétricamente agrandados que conservan su forma reniforme (debido a la dilatación microquística uniforme de los túbulos distales y los conductos colectores) y de fibrosis hepática es suficiente para diagnosticar la PQR autosómica recesiva. A diferencia de los quistes de PQR autosómicos dominantes, los quistes de PQR autosómicos recesivos tienden a conservar sus conexiones con la nefrona de origen.

Aparte de algún hermano afectado ocasionalmente, no suele haber antecedentes familiares. Distinguir la PQR autosómica recesiva de la autosómica dominante, especialmente en pacientes que se presentan en la infancia o la edad adulta, puede requerir una biopsia hepática para documentar una fibrosis hepática que de otro modo sería indetectable. Los diagnósticos basados en genes en la PQR autosómica recesiva son útiles para realizar un diagnóstico firme,[24] especialmente en pacientes con enfermedad de aparición tardía, y son útiles en el diagnóstico preimplantacional y prenatal. Las mutaciones en *DZIP1L* son considerablemente más raras que las mutaciones en *PKHD1*, quizá en parte debido al mayor tamaño de *PKHD1*.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

En ausencia de una terapia específica para la PQR autosómica recesiva, los objetivos de la gestión se centran en la detección precoz y en el tratamiento de las complicaciones de la hipertensión, la infección de las vías urinarias o de los quistes, la enfermedad renal terminal y la hipertensión portal. El trasplante renal puede ser necesario en niños mayores con PQR autosómica recesiva que presentan enfermedad renal perinatal. El tratamiento de la hipertensión portal puede requerir un trasplante hepático o una derivación portosistémica (cap. 140). El tratamiento de la hipertensión comienza con inhibidores de la ECA y bloqueantes de los receptores de angiotensina (v. tablas 64-7 y 64-9), que suelen ser eficaces. Como en todos los niños con enfermedad renal terminal, la atención a la nutrición y a la osteodistrofia renal es primordial (cap. 116). Con la mejora de la sensibilidad de los diagnósticos basados en genes, el asesoramiento prenatal desempeñará un papel más activo en la prevención.

PRONÓSTICO

En los pacientes con PQR autosómica recesiva, las tasas de mortalidad más elevadas se producen durante el primer año de vida. Hombres y mujeres se ven afectados por igual. Alrededor del 50 al 80% de los pacientes que sobreviven este período viven más de 15 años. La enfermedad renal terminal con quistes macroscópicos, fibrosis intersticial y riñones encogidos puede tardar hasta 20 años en desarrollarse; pero, en raras ocasiones, nunca llega a producirse.

NEFRONOPTISIS

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La nefronoptisis es la causa genética más común de enfermedad renal terminal en la infancia y la adolescencia, durante las cuales representa entre el 5 y el 15% de los casos de enfermedad renal terminal. Se trata de un trastorno renal autosómico recesivo causado por mutaciones en una serie de genes que codifican las proteínas de la nefronoptisis (nefrocistinas), que se expresan en el centrosoma y el cuerpo basal de los cilios primarios, y algunas también se localizan en las uniones adherentes o las adhesiones focales de los epitelios.[25] Las mutaciones homocigotas y heterocigotas compuestas en al menos 20 genes conocidos (*NPH1* a *NPH20* y *MAPKBP1*) representan alrededor del 30% de los casos. Se han descrito variantes infantil, juvenil y de la adolescencia en función de la edad media de aparición de la ERT. La nefronoptisis infantil se caracteriza por mutaciones en el gen *NPH2*. La forma juvenil es la más común y está causada por mutaciones en *NPH1*. La forma adolescente está causada por mutaciones en *NPH3*. Las mutaciones en *MAPKBP1*, que codifica MAPKBP1, una proteína de unión a microtúbulos, son una causa poco frecuente de nefronoptisis independiente de los cilios de aparición tardía.

La nefronoptisis se caracteriza anatomopatológicamente por fibrosis intersticial renal, por atrofia tubular con engrosamiento y destrucción de la membrana basal, y por quistes y divertículos renales localizados sobre todo en las asas de Henle y los túbulos distales a la altura de la unión corticomedular. El tamaño del riñón suele ser normal o reducido, excepto en la rara variante infantil, que conduce a una insuficiencia renal terminal a los 3 años de edad. La expresión de genes *NPH* en localizaciones extrarrenales explica las alteraciones retinianas, neurológicas, hepáticas y esqueléticas asociadas. Cada uno de los genes *NPH* se asocia a un fenotipo algo distinto, aunque algunos comparten fenotipos comunes, explicados por interacciones proteína-proteína entre dos o más nefrocistinas. Los síndromes cerebelooculorrenales asociados a la nefronoptisis pueden incluir a veces una retinosis pigmentaria de aparición precoz cuando el síndrome está causado por mutaciones en *NPH5* y *NPH6*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de presentación son poliuria, retraso del crecimiento y anemia. La poliuria aparece pronto, debido a la menor capacidad de concentración de la orina y a la pérdida de sal. La disminución de la tasa de crecimiento está relacionada con la deshidratación crónica, y el retraso del crecimiento y la anemia se producen con la aparición de la enfermedad renal terminal. La presión arterial es normal y no hay edemas antes del desarrollo de la insuficiencia renal. No hay hematuria ni proteinuria, o son mínimas. Los pacientes con mutaciones de genes *NPH* específicos pueden presentar también defectos oculares, apraxia oculomotora, amaurosis congénita, retinitis pigmentaria, anomalías de los nervios, ataxia cerebelosa, convulsiones, fibrosis hepática, defectos esqueléticos, escoliosis, fisura palatina y transposición visceral.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica del trastorno en un paciente pediátrico o adolescente que presente una enfermedad renal terminal y manifestaciones extrarrenales como movimientos oculares anormales, discapacidad intelectual y polidactilia. El diagnóstico diferencial incluye la displasia renal, la PQR autosómica dominante de aparición temprana, la obstrucción de las vías urinarias, la ETI autosómica dominante y la PQR autosómica recesiva. Deben obtenerse una ecografía abdominal, una RM

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

(sin gadolinio), una electrorretinografía y la evaluación neurológica y oftalmológica completa para estudiar el estado renal, hepático, retiniano y neurológico del paciente. Una ecografía renal que muestre pérdida de la diferenciación corticomedular, aumento de la ecogenicidad del parénquima y, en ocasiones, pequeños quistes medulares o corticomedulares en un riñón de tamaño normal o moderadamente disminuido es muy sugestiva de nefronoptisis juvenil en un niño con uremia grave. Las pruebas genéticas pueden ser necesarias para establecer un diagnóstico concluyente. Si no se dispone de pruebas genéticas, puede ser necesaria la biopsia renal para buscar signos de nefritis tubulointersticial crónica que confirmen el diagnóstico.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento es en buena medida sintomático, y se centra en la insuficiencia renal progresiva y la necesidad de diálisis y trasplante. Las pruebas genéticas prenatales en familias con diagnóstico genético de nefronoptisis son factibles. Las pruebas de ADN son las más útiles para identificar la mutación de la línea germinal prenatalmente o antes de la implantación.

NEFROPATÍA TUBULOINTERSTICIAL AUTOSÓMICA DOMINANTE (NEFROPATÍA QUÍSTICA MEDULAR)

La nefropatía tubulointersticial autosómica dominante es un grupo de trastornos genéticos caracterizados por herencia autosómica dominante, quistes medulares y pérdida lentamente progresiva de la función renal a partir de la adolescencia.[26] Comparte una serie de características histológicas con la nefronoptisis, como la desintegración de la membrana basal tubular, la formación de quistes tubulares, y la inflamación y la fibrosis tubulointersticial.

Las mutaciones en uno de los cinco genes –*UMOD/MCKD2, MUC1/MCKD1, REN, SEC61A1* y *HNF1B*– causan la enfermedad renal tubulointersticial autosómica dominante. El gen *UMOD* del cromosoma 16p12 codifica una proteína no ciliar de 85 kDa, la uromodulina, que se expresa en el lado luminal del epitelio renal de la rama ascendente gruesa del asa de Henle y de los túbulos contorneados distales tempranos. La nefropatía por uromodulina (también conocida como nefropatía hiperuricémica juvenil familiar de tipo 1, enfermedad por almacenamiento de uromodulina y nefropatía glomeruloquística) es el subtipo más frecuente y representa la mayoría de los casos. Datos recientes indican que las mutaciones de *UMOD* en la uromodulina se encuentran en un 2-3% de adultos con enfermedad renal crónica. Las mutaciones dificultan el funcionamiento del transportador de Na-K-2Cl sensible a la furosemida en la membrana apical de la rama gruesa ascendente, lo que provoca pérdidas leves de sodio y contracción de la volemia, con aumento secundario de la reabsorción de urato en el túbulo proximal e hiperuricemia. La acumulación intracelular de la proteína mutante causa la muerte de las células tubulares. Los pacientes afectados no tienen una mayor incidencia de infecciones de las vías urinarias ni de cálculos renales.

El gen *MUC1* del cromosoma 1q21 codifica la mucina 1, una proteína transmembrana expresada en la nefrona distal, el tubo digestivo, las vías respiratorias y la piel, sin función conocida. El fenotipo autosómico dominante TKP-MUC1, que se limita a los riñones, representa aproximadamente el 30% de las nefropatías tubulointersticiales autosómicas dominantes. La gota y la hiperuricemia se manifiestan tarde, y son secundarias a la pérdida de la función renal.

Las mutaciones en *REN,* que codifica la renina en el cromosoma 1q32.1, son causas más raras de enfermedad renal tubulointersticial autosómica dominante. Las manifestaciones clínicas y analíticas son similares a las de otros estados con renina baja. La anemia, causada por la disminución de los niveles de angiotensina II (un regulador positivo de la eritropoyesis), precede al desarrollo de la enfermedad renal crónica. La hiperuricemia es temprana, probablemente debido a la hipotensión relativa y al aumento de la absorción proximal de ácido úrico. La acumulación de renina anormal provoca la muerte de las células tubulares e insuficiencia renal crónica.

La nefropatía *HNF1B* es el resultado de mutaciones en el gen que codifica el factor de transcripción ampliamente expresado factor nuclear hepatocítico 1β. El gen *HNF1B* se localiza en el cromosoma 17q12 y media en el desarrollo de diversos tejidos, como el riñón, el hígado, el páncreas y el aparato genital. Esta nefropatía quística puede ir acompañada de distintas manifestaciones renales y extrarrenales (v. tabla 112-1). La función renal puede ser normal o declinar hasta la enfermedad renal terminal. Ni el tipo de mutación ni su posición se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Los quistes corticomedulares, presentes en la mayoría de los pacientes adultos con enfermedad renal tubulointersticial autosómica dominante, no siempre pueden reconocerse en la ecografía o la tomografía computarizada, porque suelen ser muy pequeños. El diagnóstico de presunción se basa en los antecedentes familiares claros y un sedimento urinario suave con mínima proteinuria. Es necesario realizar un análisis de mutaciones para establecer el diagnóstico definitivo.

TRATAMIENTO

A excepción del tratamiento de la hiperuricemia y la gota, cuando están presentes (cap. 252), el tratamiento de la insuficiencia pancreática (en la enfermedad renal tubulointersticial autosómica dominante-HNF1B) y de la hipotensión arterial y la hiperpotasemia (en la enfermedad renal tubulointersticial autosómica dominante-REN) es similar al de los pacientes con nefronoptisis.

ESPONGIOSIS MEDULAR RENAL

La espongiosis medular renal (riñón en esponja medular), un trastorno poco frecuente de patogenia desconocida, se caracteriza por dilataciones del conducto colector medular interno y papilar adquiridas de forma congénita, hipercalciuria, y un leve defecto de concentración y acidificación urinarias secundario a una disfunción tubular.[27] La espongiosis medular renal no suele ser hereditaria, aunque se ha descrito una herencia autosómica dominante en varias familias.

Los pacientes suelen consultar por hematuria microscópica o macroscópica y cálculos renales recidivantes, generalmente en la segunda o la tercera décadas de la vida. La espongiosis medular renal puede ser también un hallazgo casual en una urografía intravenosa, donde se observa una acumulación característica del material de contraste en los conductos colectores quísticos. El diagnóstico diferencial incluye otras causas de nefrocalcinosis medular, como el hiperparatiroidismo, la acidosis tubular renal de tipo I, la hipervitaminosis D, el síndrome de leche y alcalinos, y la sarcoidosis.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento básico tiene como objetivo prevenir la formación de cálculos estabilizando el pH urinario. La enfermedad renal terminal es infrecuente y el pronóstico a largo plazo es excelente.

OTROS SÍNDROMES QUÍSTICOS HEREDITARIOS

ESCLEROSIS TUBEROSA Y SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU

La formación de quistes renales autosómica dominante se observa en la esclerosis tuberosa y el síndrome de von Hippel-Lindau (cap. 385). En la esclerosis tuberosa, la formación de quistes suele ir asociada a la hipertensión; este trastorno puede parecerse a la PQR autosómica dominante y se asocia a una incidencia aproximada del 5% de carcinoma de células renales. En el síndrome de von Hippel-Lindau, la formación de quistes también puede dar lugar a rasgos de PQR autosómica dominante; lo que es más importante, el síndrome se asocia a una incidencia del 25% de carcinoma de células renales.

TRATAMIENTO

El tratamiento se detalla en el capítulo 385.

SÍNDROMES INFANTILES POCO FRECUENTES

El síndrome de Bardet-Biedl es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por pérdida de visión, obesidad, hipertensión, retraso en el desarrollo de las habilidades motoras, problemas de comportamiento, y distrofia de las manos, los riñones y los genitales masculinos. Se han identificado mutaciones al menos en 21 genes implicados en el mantenimiento y la función de los cilios. En torno al 45% de los casos se deben a mutaciones de *BBS1* o *BBS10,* pero en alrededor del 25% de los casos no se ha identificado el gen defectuoso. En los riñones aparecen sobre todo quistes y dilataciones caliciales que se diagnostican mejor con la urografía intravenosa que con la ecografía. La afectación de la función renal es frecuente y constituye una causa importante de mortalidad.

El síndrome orofaciodigital es una ciliopatía poco frecuente que afecta al desarrollo neurológico y se caracteriza por malformaciones en el cerebro, la cara, la cavidad bucal y los dedos. Se hereda con un patrón dominante ligado a X y se debe a defectos del gen *OFD1,* que codifica la proteína OFD1, expresada en el centrosoma y el cuerpo basal de los cilios primarios, aunque su función no se ha determinado. Se observan quistes renales (sobre todo glomerulares) hasta en el 50% de los pacientes, todos ellos de sexo femenino; los varones portadores de la mutación fallecen en el útero. Se han notificado casos de insuficiencia renal terminal en niñas y mujeres afectadas de edades comprendidas entre los 11 y los 72 años.

La poliquistosis renal con hipoglucemia hiperinsulinémica la causan mutaciones bialélicas del gen *PMM2,* que codifica la fosfomanomutasa 2, una isomerasa implicada en la síntesis de dolicol-P-oligosacáridos. La poliquistosis renal hipoglucémica hiperinsulinémica se presenta en la primera infancia con crisis hipoglucémicas debidas a una secreción de insulina alterada, riñones glomeruloquísticos agrandados y quistes hepáticos ocasionales. La gravedad de la nefropatía quística es variable y pocos pacientes evolucionan a una enfermedad renal terminal.[28]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris P, et al. Polycystic kidney disease. *Nature Rev Dis Primers*. 2018;4:50.
2. Solazzo A, Testa F, Giovanella S, et al. The prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): a meta-analysis of European literature and prevalence evaluation in the Italian province of Modena suggest that ADPKD is a rare and underdiagnosed condition. *PLoS ONE*. 2018;13:e0190430.
3. Chang AR, Moore BS, Luo JZ, et al. Exome sequencing of a clinical population for autosomal dominant polycystic kidney disease. *JAMA*. 2022;328:2412-21.
4. Barroso-Gil M, Olinger E, Sayer JA. Molecular genetics of renal ciliopathies. *Biochem Soc Trans*. 2021;49:1205-20.
5. Hu J, Harris PC. Regulation of polycystin expression, maturation and trafficking. *Cell Signal*. 2020;72:109630.
6. Neijenhuis MK, Kievit W, Verheesen SM, et al. Impact of liver volume on polycystic liver disease-related symptoms and quality of life. *United European Gastroenterol J*. 2018;6:81-8.
7. Cornec-Le Gall E, Alam A, Perrone RD. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2019;393:919-35.
8. Burgmaier K, Brinker L, Erger F, et al. Refining genotype–phenotype correlations in 304 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease and PKHD1 gene variants. *Kidney Int*. 2021;100:650-9.
9. Hopp K, Cornec-Le Gall E, Senum SR, et al. Detection and characterization of mosaicism in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2020;97:370-82.
10. Sekine A, Hidaka S, Moriyama T, et al. Cystic kidney diseases that require a differential diagnosis from autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *J Clin Med*. 2022;11:6528.
11. McEwan P, Bennett Wilton H, Ong ACM, et al. A model to predict disease progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): the ADPKD Outcomes Model. *BMC Nephrol*. 2018;19:37.
12. Bae KT, Shi T, Tao C, et al. Expanded imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31:1640-51.
13. Harris T, Sandford R, de Coninck B, et al. European ADPKD Forum multidisciplinary position statement on autosomal dominant polycystic kidney disease care: European ADPKD Forum and Multispecialist Roundtable participants. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:563-73.
14. Torres VE, Gansevoort RT, Perrone RD, et al. Tolvaptan in ADPKD patients with very low kidney function. *Kid Int Rep*. 2021;6:2171-8.
15. Müller RU, Messchendorp AL, Birn H, et al. An update on the use of tolvaptan for autosomal dominant polycystic kidney disease: consensus statement on behalf of the ERA Working Group on Inherited Kidney Disorders, the European Rare Kidney Disease Reference Network and Polycystic Kidney Disease International. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37:825-39.
16. Chebib FT, Perrone RD, Chapman AB, et al. A practical guide for treatment of rapidly progressive ADPKD with tolvaptan. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:2458-70.
17. Boonpheng B, Thongpryoon C, Wijarnpreecha K, et al. Outcomes of patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease on peritoneal dialysis: a meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2019;24:638-46.
18. Roediger R, Dieterich D, Chanumolu P, et al. Polycystic kidney/liver disease. *Clin Liver Dis*. 2022;26:229-43.
19. Capuano I, Buonanno P, Riccio E, et al. Therapeutic advances in ADPKD: the future awaits. *J Nephrol*. 2022;35:397-415.
20. Capuano I, Buonanno P, Riccio E, et al. Tolvaptan vs. somatostatin in the treatment of ADPKD: a review of the literature. *Clin Nephrol*. 2022;97:131-40.
21. Xue C, Zhou C, Mei C. Total kidney volume: the most valuable predictor of autosomal dominant polycystic kidney disease progression. *Kidney Int*. 2018;93:540-2.
22. Kramers BJ, Koorevaar IW, Drenth JPH, et al. Salt, but not protein intake, is associated with accelerated disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2020;98:989-98.
23. Wicher D, Obrycki L, Jankowska I. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical aspects and diagnostic challenges. *J Pediatr Genet*. 2021;10:1-8.
24. Burgmaier K, Brinker L, Erger F, et al. Refining genotype–phenotype correlations in 304 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease and PKHD1 gene variants. *Kidney Int*. 2021;100:650-9.
25. Gupta S, Ozimek-Kulik JE, Phillips JK, Nephronophthisis:. pathology and molecular pathogenesis of a rare kidney genetic disease. *Genes (Basel)*. 2021;12:1762.
26. Mabillard H, Sayer JA, Olinger E. Clinical and genetic spectra of autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38:271-82.
27. Imam TH, Patail H, Patail H. Medullary sponge kidney: current perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2019;12:213-8.
28. Dorval G, Jeanpierre C, Morinière V, et al. Cystic kidney diseases associated with mutations in phosphomannomutase 2 promotor: a large spectrum of phenotypes. *Pediatr Nephrol*. 2021;36:2361-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO

El control de la presión arterial (cap. 64) es importante. En el caso de la poliquistosis renal hipoglucémica hiperinsulinémica, la terapia crónica con diazóxido puede tratar la hipoglucemia. Actualmente no se dispone de tratamientos específicos para estas afecciones y los niños afectados deben ser tratados en centros especializados.

NEFROPATÍA QUÍSTICA ADQUIRIDA

La nefropatía quística adquirida se limita en gran medida a la población con enfermedad renal terminal en diálisis (cap. 117). Los quistes se forman a partir de dilataciones de los túbulos proximales y distales en pequeños riñones con insuficiencia terminal, independientemente de su causa, modo de diálisis o presencia de un riñón trasplantado funcionante. Los factores de riesgo identificables incluyen la duración de la enfermedad renal terminal, la edad avanzada, el sexo masculino, la raza negra y la hipopotasemia crónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La nefropatía quística adquirida suele ser asintomática, pero en ocasiones los riñones pueden alcanzar gran tamaño, y ocasionar molestias abdominales y dolor. La hemorragia quística es más frecuente que la infección y se manifiesta por dolor en la fosa renal, anemia o hematuria. La complicación más importante de la nefropatía quística adquirida es la degeneración maligna, que da lugar a un carcinoma de células renales (cap. 182). Los carcinomas suelen manifestarse por hematuria, y son entre 2 y 200 veces más frecuentes en pacientes con nefropatía quística adquirida que en otros enfermos en diálisis.

La nefropatía quística adquirida se diagnostica mediante ecografía o tomografía computarizada (TC), que demuestran la existencia de quistes renales múltiples y bilaterales en un paciente con insuficiencia renal crónica preexistente o enfermedad renal terminal. A diferencia de la PQR autosómica dominante o recesiva, los riñones no suelen estar agrandados y no existen antecedentes familiares de PQR. La TC o la RM renal son preferibles para detectar quistes en riñones pequeños y para detectar neoplasias malignas.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

No se dispone de estrategias para prevenir la aparición o retrasar la expansión de quistes renales en pacientes en hemodiálisis, pero los quistes pueden estabilizarse o remitir tras un trasplante renal satisfactorio. La hematuria macroscópica o de nueva aparición es sospechosa de carcinoma de células renales (cap. 182), que debe ser evaluado con ecografía y TC con contraste. Cualquier indicio de formación de tabiques, material sólido o captación de contraste en un quiste es sospechoso de carcinoma y justifica plantear la nefrectomía.

PRONÓSTICO

La nefropatía quística adquirida asintomática no afecta a la supervivencia. La incidencia de carcinoma de células renales en pacientes con nefropatía quística adquirida es de aproximadamente un 0,18% anual. Aunque la metástasis es menos frecuente en el momento del diagnóstico en pacientes con nefropatía quística adquirida que en otros pacientes con carcinoma de células renales, las tasas de mortalidad a 5 años son más elevadas, probablemente relacionadas con la coexistencia casi invariable de enfermedad renal terminal.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Lu J, Xu W, Gong L, et al. Efficacy and safety of tolvaptan versus placebo in the treatment of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2022;55:631-40.

A2. Casteleijn NF, Blais JD, Chapman AB, et al. Tolvaptan and kidney pain in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: secondary analysis from a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2017;69:210-9.

A3. Griffiths J, Mills MT, Ong AC. Long-acting somatostatin analogue treatments in autosomal dominant polycystic kidney disease and polycystic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10:e032620.

A4. Perrone RD, Abebe KZ, et al. Primary results of the randomized trial of metformin administration in polycystic kidney disease (TAME PKD). *Kidney Int*. 2021;100:684-96.

A5. Tesar V, Ciechanowski K, Pei Y, et al. Bosutinib versus placebo for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:3404-13.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

113 NEFROPATÍAS HEREDITARIAS Y ANOMALÍAS RENALES/URINARIAS DEL DESARROLLO

LISA M. GUAY-WOODFORD

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

NEFROPATÍAS HEREDITARIAS

El túbulo proximal es el responsable de la reabsorción de la mayor parte de la glucosa, aminoácidos, ácido úrico, fosfato, bicarbonato y proteínas de bajo peso molecular que se filtran. El asa de Henle y la nefrona distal reabsorben alrededor del 30% del cloruro sódico filtrado y el 50% de los cationes divalentes filtrados. El túbulo colector, sometido al control regulador de la aldosterona, realiza un ajuste fino de la reabsorción de sodio, y secreta iones potasio e hidrogeniones. En el túbulo colector terminal, la hormona antidiurética regula la reabsorción de agua y la concentración de la orina.

Los trastornos tubulares renales hereditarios son un grupo de afecciones en las que se altera la reabsorción tubular renal normal de iones, solutos orgánicos y agua (cap. 102) debido a defectos en genes simples.[1] Estos defectos se pueden clasificar según el segmento de la nefrona afectado (tabla 113-1).

ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN DEL TÚBULO PROXIMAL

CISTINURIA

La cistinuria se caracteriza por la reabsorción defectuosa en el túbulo proximal de cistina y aminoácidos dibásicos, lo que da lugar al aumento de excreción de cistina y al riesgo de formación de cálculos urinarios con cistina (cap. 111).[2] Este rasgo autosómico recesivo tiene una prevalencia estimada de 1 de cada 7.000 personas. Se han identificado dos genes de la cistinuria: *SLC3A1*, que codifica la subunidad pesada, rBAT; y *SLC7A9*, que codifica la subunidad ligera, $b^{O,+AT}$. Varios estudios amplios indican que las mutaciones de *SLC3A1* son más frecuentes que las de *SLC7A9*. Las mutaciones en *SLC3A1* causan la cistinuria de tipo A, las mutaciones en *SLC7A9* causan la cistinuria de tipo B y las mutaciones en ambos genes causan la cistinuria de genotipo mixto.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Aunque la gravedad de la enfermedad es similar en todos los tipos de cistinurias, la presentación clínica puede ser muy variable, y la enfermedad puede debutar desde la lactancia a la séptima década de la vida. Los cálculos de cistina son radiopacos y a menudo forman nidos para cálculos secundarios de oxalato cálcico. Los síntomas consisten en cólico renal, que se puede asociar a obstrucción y/o infección de las vías urinarias. Los niños afectados se pueden identificar por los niveles elevados de cistina en orina, pero las pruebas deben realizarse después de que el transporte tubular haya madurado por completo (a los 2 años de edad). Las pruebas genéticas están disponibles, pero no son obligatorias para el diagnóstico, que puede establecerse mediante el análisis de cálculos y/o el análisis cuantitativo de orina de 24 h.

TRATAMIENTO

La terapia conservadora con hidratación (gravedad específica objetivo < 1,005), ingesta reducida de sodio (niños, de 1 a 1,5 mEq/día; adultos, 100 mEq/día), ingesta reducida de metionina alimentaria y alcalinización urinaria es suficiente para muchos pacientes con cistinuria. Sin embargo, los cálculos recurrentes pueden causar daños renales, por lo que estos pacientes deben ser tratados con agentes que contengan tioles, como la D-penicilamina (dosis pediátrica, de 20 a 30 mg/kg/día en cuatro dosis divididas; dosis para adultos, de 0,5 a 1,2 g/día en cuatro dosis divididas) o la tiopronina (dosis pediátrica, de 15 a 40 mg/kg/día en tres dosis divididas; dosis para adultos, de 800 a 1.500 mg/día divididos en tres dosis). La terapia debe mantener la concentración de cistina libre urinaria por debajo de 250 mg/l.

CISTINOSIS

La cistinosis es la causa heredada más frecuente de síndrome de Fanconi renal. También afecta a los ojos, músculos, sistema nervioso central, pulmones y varios órganos endocrinos. Es una enfermedad autosómica recesiva producida por mutaciones del gen *CTNS*, que codifica la cistinosina, un transportador lisosómico de cistina. Los defectos de este transportador provocan la acumulación de cristales intralisosómicos de cistina y una destrucción celular generalizada.

TABLA 113-1 NEFROPATÍAS HEREDITARIAS SEGÚN EL SEGMENTO DE NEFRONA

SEGMENTO DE NEFRONA	TRASTORNO	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS RENALES PRINCIPALES
TÚBULO PROXIMAL			
	Glucosuria renal	AR	Glucosuria aislada
	Acidosis tubular renal proximal	AR	Acidosis metabólica hiperclorémica hipopotasémica
	Deficiencia de anhidrasa carbónica II	AR	Acidosis tubular renal mixta proximal y distal
	Enfermedad de Hartnup	AR	Aminoaciduria neutra
	Intolerancia a la proteína lisinúrica	AR	Intolerancia a proteínas, aminoaciduria básica
	Cistinuria	AR	Tipo A: cálculos urinarios Tipo B: cálculos urinarios
	Cistinosis	AR	Infantil: síndrome de Fanconi renal De aparición tardía: síndrome de Fanconi renal No nefropática: síndrome de Fanconi renal
	Raquitismo hipofosfatémico	Ligado al cromosoma X AD AR	Pérdida renal de fosfato, hipofosfatemia Pérdida renal de fosfato, hipofosfatemia Pérdida renal de fosfato, hipofosfatemia
	Enfermedad de Dent	Ligada al cromosoma X	Enfermedad de Dent 1: nefrocalcinosis, cálculos urinarios; proteinuria de bajo peso molecular Enfermedad de Dent 2: nefrocalcinosis, cálculos urinarios; proteinuria de bajo peso molecular
	Síndrome de Lowe	Ligada al cromosoma X	Síndrome de Fanconi renal
	Intolerancia hereditaria a la fructosa	AR	Síndrome de Fanconi renal
	Tirosinemia de tipo I	AR	Síndrome de Fanconi renal
	Enfermedad de Wilson	AR	Síndrome de Fanconi renal
	Síndrome de Fanconi-Bickel	AR	Síndrome de Fanconi renal con glucogenosis hepatorrenal
	Hipouricemia renal	AR	Hipouricemia, nefrolitiasis e insuficiencia renal aguda inducida por el ejercicio
ASA DE HENLE			
	Síndrome de Bartter	AR AD	Tipo I: alcalosis metabólica hipopotasémica hipoclorémica Tipo II: alcalosis metabólica hipopotasémica hipoclorémica Tipo III: alcalosis metabólica hipopotasémica hipoclorémica Tipo IV: alcalosis metabólica hipopotasémica hipoclorémica Tipo V: alcalosis metabólica hipopotasémica hipoclorémica
TÚBULO DISTAL			
	Síndrome de Gitelman	AR	Alcalosis metabólica hipoclorémica hipopotasémica
	Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria	AR	Grave pérdida renal de magnesio y calcio
	Hipomagnesemia aislada	AD	Pérdida renal de magnesio
	Síndrome SeSAME (síndrome EAST)	AR	Hipopotasemia, alcalosis metabólica e hipomagnesemia
TÚBULO COLECTOR			
	Síndrome de Liddle	AD	Hipertensión hiporreninémica
	Hiperaldosteronismo remediable por glucocorticoides	AD	Hipertensión hiporreninémica
	Exceso aparente de mineralocorticoides	AR	Hipertensión hiporreninémica
	Seudohipoaldosteronismo de tipo 1	AR AD	AR: acidosis metabólica hipopotasémica hiponatrémica AD: acidosis metabólica hipopotasémica hiponatrémica
	Seudohipoaldosteronismo de tipo 2 (síndrome de Gordon)	AD	Hipertensión hiporreninémica con hiperpotasemia
	Acidosis tubular renal distal	AR AD	Acidosis metabólica hipopotasémica hiperclorémica Acidosis metabólica hipopotasémica hiperclorémica
	Deficiencia de anhidrasa carbónica II	AR	Acidosis tubular renal mixta proximal y distal
	Diabetes insípida nefrógena	Ligada al cromosoma X AR y AD	Defecto de concentración urinaria Defecto de concentración urinaria

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; SeSAME, convulsiones, sordera neurosensorial, ataxia, discapacidad intelectual (retraso mental) y desequilibrios electrolíticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Se han descrito tres presentaciones clínicas. La forma más grave es la cistinosis del lactante (clásica), que se manifiesta en el primer año de vida con acidosis tubular renal, retraso del crecimiento y aparición de un síndrome de Fanconi renal, con aminoaciduria, glucosuria, fosfaturia y proteinuria de bajo peso molecular.

En los pacientes no tratados, el daño renal progresivo provoca una insuficiencia renal terminal a los 10 años de edad. Una forma menos grave, de comienzo tardío (juvenil o intermedio), produce disfunción renal en la adolescencia y cursa con depósito de cistina en la córnea. La forma más leve, una forma ocular no nefropática, produce fotofobia, pero no problemas renales.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El pilar de la terapia es la cisteamina oral (dosis: 60-90 mg/kg/día o 1,35-1,90 g/m^2/día, dividida cada 6 h), que es un aminotiol que puede reducir el contenido intracelular de cistina en un 90%.[3] En los pacientes bien tratados, la cisteamina retrasa el deterioro renal funcional, mejora el crecimiento, previene el hipotiroidismo y disminuye el contenido muscular de cistina. Por ello, el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado y rápido son críticos para prevenir o retrasar de forma significativa las complicaciones de la cistinosis. La dosificación dos veces al día con bitartrato de cisteamina de liberación retardada (aproximadamente al 70% de la dosis habitual del paciente) es tan eficaz como la cisteamina para reducir los niveles de cistina en los leucocitos en pacientes con cistinosis nefropática.

ENFERMEDAD DE DENT

La enfermedad de Dent es un trastorno tubular renal recesivo ligado a X caracterizado por proteinuria de bajo peso molecular, hipercalciuria con nefrocalcinosis e insuficiencia renal progresiva. La proteinuria de bajo peso molecular es la manifestación clínica más constante, pero la variabilidad es muy amplia en las otras manifestaciones de disfunción tubular proximal. Se han notificado presentaciones atípicas, como aminoaciduria, glucosuria, uricosuria/hipouricemia, potasiuria/hipopotasemia y fosfaturia/hipofosfatemia. En dos tercios de los pacientes, la enfermedad se debe a mutaciones del gen *CLCN5* (Dent-1). Una proporción menor de pacientes (del 15 al 20%) presentan mutaciones en el *OCRL* (Dent-2), el gen asociado al síndrome oculocerebrorrenal de Lowe.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

No se dispone de ningún tratamiento específico, por lo que el tratamiento está destinado a reducir la nefrolitiasis y la nefrocalcinosis con diuréticos tiacídicos y, a menudo, citrato de potasio (cap. 111). La insuficiencia renal terminal se produce con una edad mediana de 40 años.[4]

ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN DEL ASA DE HENLE Y DEL TÚBULO DISTAL

TRASTORNOS DE BARTTER-GITELMAN

Los síndromes de Bartter-Gitelman son un grupo de trastornos que se caracterizan por una reducción notable del transporte de sal en la rama ascendente gruesa del asa de Henle (síndrome de Bartter) o en el túbulo contorneado distal (síndrome de Gitelman).[5]

El síndrome de Bartter es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en uno de cinco genes: *SLC12A2,* que codifica el cotransportador de sodio-potasio-cloruro NKCC2; *KCNJ1,* que codifica el canal iónico de potasio ROMK1; *CLCNKB,* que codifica el canal iónico de cloruro basolateral ClC-Kb; *BSND,* que codifica la barttina, una subunidad reguladora necesaria para que el canal de cloruro basolateral se dirija a la membrana, y *MAGED,* que codifica el antígeno de melanoma D2 (MAGE-D2). Los defectos de estos genes causan el síndrome de Bartter de los tipos I, II, III, IV y V, respectivamente. Los cinco síndromes se caracterizan por una alteración del transporte de sal en la rama gruesa ascendente. Además, las mutaciones graves de ganancia de función en *CASR,* el gen que codifica el receptor CaSR sensible a los iones de calcio extracelular, pueden causar un fenotipo similar al de Bartter (denominado subforma Bartter de la hipocalcemia familiar), que se distingue de los demás por la transmisión autosómica dominante y la hipercalciuria hipocalcémica asociada. La mayoría de los pacientes con síndrome de Gitelman presentan defectos en *SLC12A3,* el gen que codifica el cotransportador de sodio-cloruro NCCT. Sin embargo, una minoría de los pacientes con fenotipo de Gitelman presentan mutaciones de *CLCNKB.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con síndrome de Bartter muestran pérdida renal de sal, hipotensión arterial, poliuria, alcalosis metabólica hipopotasémica[6] e hipercalciuria, con un riesgo variable de nefrocalcinosis. El síndrome de Bartter simula los efectos del tratamiento crónico con furosemida (e-fig. 113-1). Sin embargo, los individuos con síndrome de Gitelman presentan un trastorno que recuerda a los efectos de la administración a largo plazo de tiacidas: pérdida renal de sal más leve, presión arterial normal, alcalosis metabólica hipopotasémica, hipomagnesemia e hipocalciuria. Las diferencias clínicas entre los síndromes de Bartter y Gitelman se relacionan con la gravedad de la pérdida de sal, mientras que las diferencias fenotípicas entre los tipos I a V de Bartter se correlacionan con las funciones fisiológicas específicas de los transportadores o canales individuales en el riñón y otros órganos.

Las pruebas genéticas pueden confirmar estos diagnósticos detectando la mutación específica. Sin embargo, no suele ser necesario en la práctica clínica.

TRATAMIENTO

El elemento principal del tratamiento consiste en la reposición de las pérdidas de agua y sal y la suplementación de potasio para mantener unos niveles séricos superiores a 3 mEq/dl.[7] Para los pacientes con síndrome de Bartter perinatal (tipos I, II, IV, V) pueden ser beneficiosos los antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., indometacina 2-4 mg/kg/día en dos a cuatro dosis divididas). En pacientes con síndrome de Gitelman y síndrome de Bartter de tipo III se puede necesitar un suplemento oral de magnesio para mantener unos niveles séricos superiores a 1,2 mg/dl. En los pacientes que padecen el síndrome de Gitelman con hipopotasemia sintomática persistente a pesar del cumplimiento terapéutico o que presentan efectos secundarios inaceptables puede resultar eficaz el tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., amilorida 10-20 mg/día), un antagonista selectivo de la aldosterona (eplerenona 150 mg/día) o una combinación de estos agentes.

ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN DEL TÚBULO COLECTOR

SÍNDROME DE LIDDLE (SEUDOALDOSTERONISMO)

El síndrome de Liddle es una forma de hipertensión autosómica dominante sensible a la sal (cap. 64) producida por una mutación de las subunidades β o γ del canal epitelial del sodio, que se expresa en la superficie apical de las células del túbulo colector y desempeña un papel fundamental en el mantenimiento del equilibrio de la sal y la presión arterial.[6] Tanto la subunidad β como la subunidad γ regulan la actividad de canal de la subunidad α. Las mutaciones de cualquiera de las subunidades reguladoras producen un aumento de la actividad del canal epitelial del sodio y síndrome de Liddle. La hipertensión grave se presenta, por lo general, en la infancia, con signos de alcalosis metabólica hipopotasémica que semeja un aldosteronismo primario. Sin embargo, la secreción de renina y aldosterona está suprimida en este trastorno.

TRATAMIENTO

Las alteraciones clínicas pueden mejorar con una dieta baja en sal más diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., amilorida, 5-20 mg/día o triamtereno, 100-200 mg dos veces al día), que actúa como un antagonista del canal epitelial del sodio. La espironolactona no es útil, porque las alteraciones genéticas en las subunidades reguladoras interrumpen la regulación mineralocorticoide del canal.

ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL

La acidosis tubular renal distal es el resultado de la incapacidad de las células intercaladas α del conducto colector para excretar ácidos fijos (v. fig. 104-1). Se han descrito formas tanto autosómicas dominantes como autosómicas recesivas de acidosis tubular renal distal. Las mutaciones en el gen *CA2* que codifica la anhidrasa carbónica II o en el gen *SLC4A1* que codifica el intercambiador cloruro-bicarbonato AE1 causan acidosis tubular renal distal autosómica dominante y raramente se asocian a formas recesivas de la enfermedad. Las mutaciones en los genes que codifican las subunidades de la bomba de protones de la hidrógeno-adenosina trifosfatasa vacuolar (H^+-ATPasa tipo V) son las causas principales de la acidosis tubular renal distal autosómica recesiva. Las ATPasas de tipo V son complejos proteicos ubicuos de múltiples subunidades, que median el transporte de protones dependiente de ATP. En el riñón, las ATPasas de tipo V son las principales bombas de protones en la nefrona distal y participan en la secreción neta de protones (generación de bicarbonato) o en la reabsorción de protones (secreción neta de bicarbonato). Los defectos en dos genes, *ATP6V1B1* y *ATP6V0A4,* que codifican subunidades de la H^+-ATPasa, causan acidosis tubular renal distal con o sin sordera neurosensorial asociada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las consecuencias clínicas consisten en acidosis metabólica hiperclorémica hipopotasémica, retraso del crecimiento, hipercalciuria, hipocitraturia, nefrocalcinosis, nefrolitiasis, raquitismo en niños y osteomalacia en adultos. La acidosis tubular renal distal clásica puede distinguirse de otras acidosis metabólicas por un pH urinario inapropiadamente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

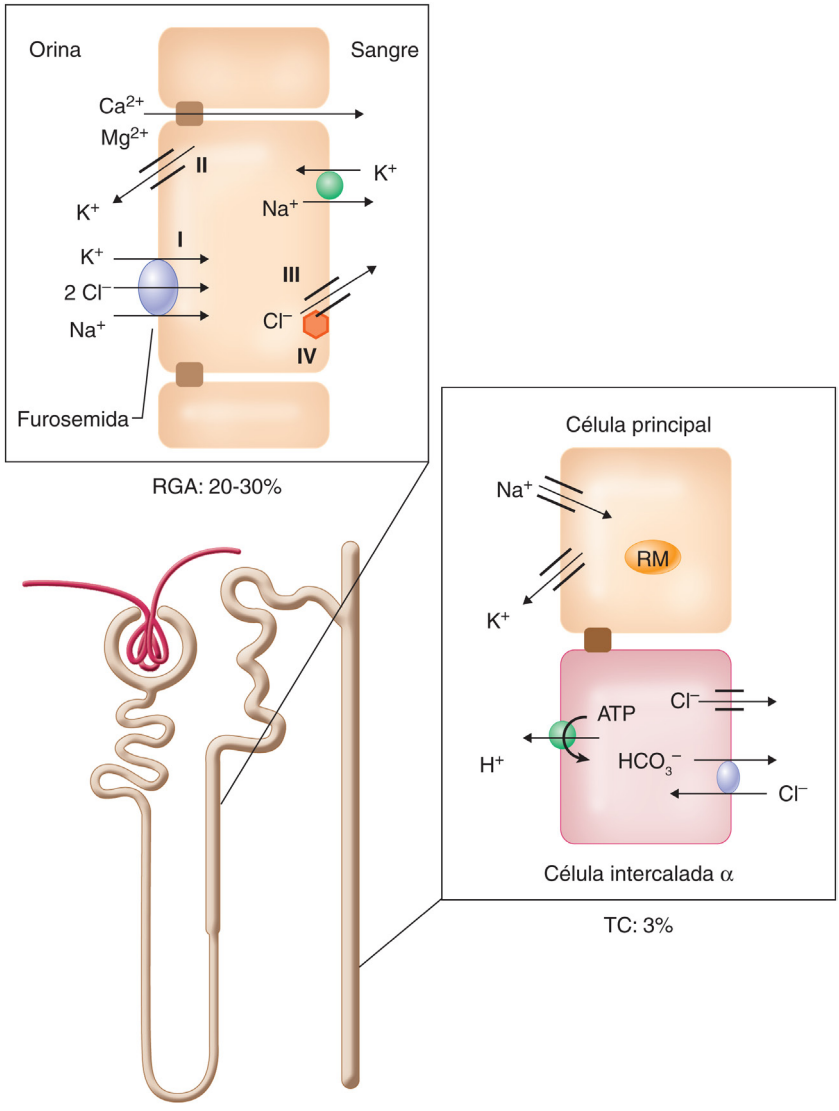

E-FIGURA 113-1. Transporte en la rama gruesa ascendente (RGA) y fisiopatología del síndrome de Bartter. El sodio (Na^+), el potasio (K^+) y el cloruro (Cl^-) se reabsorben a través de la membrana apical mediante el cotransportador de sodio-potasio-cloruro NKCC2 (defectuoso en el síndrome de Bartter de tipo I). El NKCC2 puede ser inhibido por la furosemida. Las mutaciones en el gen que codifica MAGE-D2 provocan una disminución transitoria de la expresión de NKCC2, lo que da lugar al síndrome de Bartter de tipo V. La función óptima de NKCC2 requiere la unión de los tres iones. El potasio se recicla a través del canal ROMK1 (defectuoso en el síndrome de Bartter de tipo II). Estos procesos de transporte apical dan como resultado un exceso relativo de cargas positivas en la luz tubular, lo que proporciona la fuerza impulsora para la absorción paracelular de calcio (Ca^{2+}) y magnesio (Mg^{2+}). El Na^+ sale a través de la membrana basolateral por la bomba adenosina trifosfatasa de sodio-potasio (Na^+,K^+-ATPasa), mientras que el Cl^- sale por los canales de cloruro ClC-Kb (defectuosos en el síndrome de Bartter de tipo III) y ClC-Ka. Ambos canales requieren barttina (defectuosa en el síndrome de Bartter de tipo IV) para situarse adecuadamente en la membrana. La RGA reabsorbe alrededor del 25% de la carga de sodio filtrada, mientras que el túbulo colector (TC) reabsorbe en torno al 3% de la carga de sodio. La intensa disminución de la reabsorción de sodio por la RGA provoca pérdida de sal, estimulación del sistema renina-aldosterona y aumento, inducido por la aldosterona, de la secreción de iones de potasio e hidrógeno en la TC, con aparición de alcalosis metabólica hipopotasémica. HCO_3^-, bicarbonato; RM, receptor mineralocorticoide.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

alto (> 5,5), una excreción ácida neta disminuida, una brecha aniónica urinaria positiva y una concentración urinaria de amonio baja (tabla 113-2).[8]

TRATAMIENTO

El tratamiento con suplementos alcalinos en forma de sales de citrato (1-2 mEq/kg/día en adultos y 3-6 mEq/kg/día en niños) corrige la acidosis metabólica, así como la hipocitraturia, y previene así la nefrolitiasis.[9] A diferencia de la acidosis tubular renal proximal, la pérdida urinaria de potasio puede mejorarse solo con terapia alcalina.

DESARROLLO DEL RIÑÓN Y LAS VÍAS URINARIAS

El riñón y el tracto urogenital humanos se desarrollan a partir de tres estructuras embrionarias principales: el mesénquima metanéfrico, el conducto mesonéfrico (conducto de Wolff) y la cloaca (fig. 113-1). En las semanas 4 o 5 de gestación, el brote ureteral se origina como un divertículo del conducto mesonéfrico. Las interacciones recíprocas entre las ramificaciones del brote ureteral y el mesénquima metanéfrico inducen el desarrollo renal, donde el metanefros experimenta una transformación epitelial para formar los glomérulos, y los túbulos proximales y distales. Las ramificaciones del brote ureteral originan los tubos colectores, la pelvis renal, el uréter y el trígono vesical. Aproximadamente el 60% de la masa de nefronas se forma en la segunda mitad de la gestación, y el número de nefronas en el riñón humano normal varía ampliamente de unas 250.000 a más de 2 millones.

De forma simultánea a los acontecimientos nefrógenos iniciales, el tabique urorrectal divide la cloaca en el seno urogenital y el futuro recto. A partir del conducto mesonéfrico se desarrolla el trígono de la vejiga urinaria, que constituye la parte posterior de la pared vesical. En las semanas 5 o 6 de gestación, el segundo conducto genital (conducto mülleriano) aparece y discurre paralelo al conducto de Wolff. En los hombres, el conducto mülleriano regresa después, mientras que el conducto de Wolff da origen al epidídimo, los conductos deferentes, las vesículas seminales y el conducto eyaculador. En las mujeres, el conducto de Wolff regresa y los conductos de Müller se fusionan para formar el primordio ureterovaginal, que se une con el seno urogenital y da lugar al útero, las trompas de Falopio y la parte proximal de la vagina. El resto del alantoides forma el uraco, un cordón fibroso que conecta la vejiga con el ombligo.

ANOMALÍAS DE LAS VÍAS URINARIAS

Las anomalías congénitas del riñón y las vías urinarias abarcan un conjunto diverso de malformaciones estructurales causadas por defectos en el desarrollo del sistema urinario.[10] Estas anomalías se dan entre el 3 y el 11% de la población, y representan aproximadamente el 50% de todas las anomalías congénitas.[11] Aunque entre el 10 y el 20% de los casos son atribuibles a mutaciones de un solo gen o a trastornos genómicos, la mayoría de los casos esporádicos parecen implicar interacciones complejas de múltiples variantes genéticas y factores ambientales.[12,13]

La malformación más frecuente (~20%) es la obstrucción de la unión pieloureteral. Las anomalías del parénquima renal pueden consistir en agenesia, hipoplasia, displasia, malrotación y ectopia. Entre las alteraciones pieloureterales están el megauréter, el uréter ectópico, el riñón en herradura, la duplicidad del sistema colector y el reflujo vesicoureteral. Pueden aparecer simultáneamente anomalías de las válvulas uretrales posteriores. La vigilancia ecográfica prenatal ha mejorado mucho la detección y la rapidez en el inicio del tratamiento, aunque estos trastornos siguen siendo una causa importante de mortalidad infantil, así como de morbilidad en niños mayores y adultos, incluso con progresión a insuficiencia renal.

AGENESIA RENAL

La agenesia renal refleja un fracaso completo de la nefrogenia. La agenesia unilateral puede ocurrir como una alteración aislada o como un componente de alteraciones sindrómicas, como el síndrome de Turner (cap. 214). Como entidad aislada, la ausencia completa de un riñón aparece en 1 de cada 1.000-1.500 personas. La incidencia es más alta en hombres y su frecuencia es algo mayor en el lado izquierdo; en cerca de la mitad de los pacientes, el uréter y el hemitrígono homolaterales también están ausentes. El riñón restante suele estar aumentado de tamaño por hipertrofia compensadora, pero puede ser ectópico o presentar malrotación. Se observa reflujo vesicoureteral en el lado contralateral en alrededor del 30% de los pacientes.

La agenesia renal se suele asociar con anomalías genitales, lo que sugiere que representa un defecto de un campo morfogenético. En las mujeres, la ausencia de la trompa de Falopio ipsilateral, y la malformación del útero y la vagina se deben a un mal desarrollo del conducto de Müller, mientras que, en los hombres, las estructuras derivadas del conducto de Wolff, como los conductos deferentes y las vesículas seminales, a menudo están ausentes. Otras anomalías asociadas pueden afectar al sistema cardiovascular (30%), al sistema musculoesquelético (14%) y a la glándula suprarrenal (10%). Se observa agenesia renal unilateral en el 30% de los pacientes con el síndrome VACTERL, una asociación de defectos vertebrales, anales, cardíacos, traqueoesofágicos, renales y de las extremidades.

La agenesia renal bilateral tiene una incidencia estimada de 1 de cada 4.000 nacimientos y se asocia a la secuencia de Potter, que consiste en hipoplasia pulmonar, una cara característica, y deformidades de la columna y las extremidades. Estos niños nacen con un grado crítico de hipoplasia pulmonar que es incompatible con la supervivencia. La asociación familiar de agenesia renal uni- o bilateral, displasia renal e hidronefrosis congénita aparece en el síndrome hereditario de adisplasia renal (entrada 191830 de Online Mendelian Inheritance in Man [OMIM]), una rara enfermedad autosómica dominante con penetrancia variable.

HIPOPLASIA RENAL

El término *hipoplasia renal* describe unos riñones pequeños con nefronas normalmente diferenciadas, pero disminuidas en número. La *oligomeganefronia* describe una forma de hipoplasia renal bilateral con una notable reducción del número de nefronas, e hipertrofia asociada de los glomérulos y túbulos individuales. Esta anomalía aparece de forma esporádica como defecto aislado del desarrollo que debe diferenciarse de la atrofia renal adquirida y de trastornos genéticos, nefronoptisis y nefropatía tubulointersticial autosómica dominante (antes conocida como nefropatía quística medular). La función renal disminuye lentamente, con progresión a enfermedad renal terminal en la segunda o la tercera décadas de la vida.

DISPLASIA RENAL

La displasia renal, que se puede asociar con varias anomalías del tamaño renal, se debe a una diferenciación metanéfrica anómala que causa la presencia de elementos renales con una diferenciación anómala y/o incompleta. Los pequeños riñones displásicos suelen denominarse *aplásicos*. Los grandes riñones displásicos a menudo son quísticos; el tipo más extremo se denomina *displasia renal multiquística*.

La displasia unilateral puede ser asintomática hasta bien entrada la vida adulta. Los pequeños riñones aplásicos y los grandes riñones displásicos multiquísticos no son funcionantes y se pueden distinguir de la agenesia renal mediante pruebas de imagen. El uréter ipsilateral suele ser atrésico. Son frecuentes las malformaciones contralaterales, como obstrucción y reflujo vesicoureteral. Los riñones multiquísticos unilaterales involucionan con el tiempo y a menudo desaparecen. La aplasia unilateral y la displasia multiquística pueden ser manifestaciones de un síndrome hereditario de displasia renal. Los riñones displásicos multiquísticos bilaterales son incompatibles con la supervivencia neonatal.

TABLA 113-2 CARACTERÍSTICAS DE LAS ACIDOSIS TUBULARES RENALES HEREDITARIAS

TRASTORNO	DEFECTO DEL TRANSPORTE RENAL	pH URINARIO MÍNIMO DURANTE LA ACIDOSIS	SUPLEMENTO ALCALINO	HAU EN LA ACIDOSIS
Acidosis tubular renal proximal	↓ Reabsorción proximal de bicarbonato	< 5,5	Niños: 10-15 mEq/kg/día de HCO_3^-	0 o +
Deficiencia de anhidrasa carbónica II	↓ Reabsorción proximal de bicarbonato y ↓ acidificación distal	Variable	Variable	0 o +
Acidosis tubular renal distal	↓ Acidificación distal	> 5,5	Adultos: 1-2 mEq HCO_3^-/kg/día Niños: 3-6 mEq HCO_3^-/kg/día	+ +

En la acidosis tubular renal, el HAU suele ser 0 o positivo. En comparación, el HAU es negativo en la acidosis metabólica asociada a la enfermedad diarreica.
HAU, hiato aniónico urinario ($[Na^+] + [K^+] - [Cl^-]$); HCO_3^-, bicarbonato.

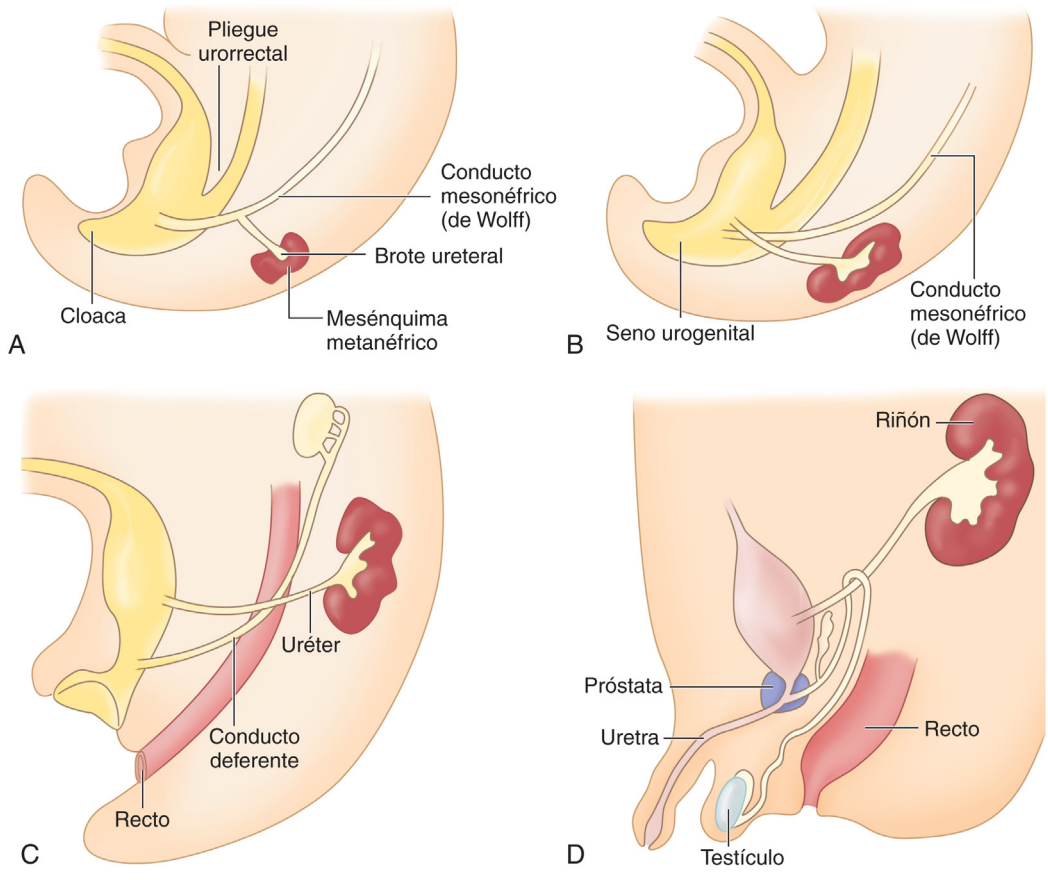

FIGURA 113-1. Acontecimientos clave en el desarrollo del aparato genitourinario masculino. En el embrión de 4 semanas, el brote ureteral aparece desde el conducto de Wolff (A). Las interacciones recíprocas entre las ramificaciones del brote ureteral y el mesénquima metanéfrico inducen el desarrollo del riñón. De forma simultánea, la cloaca se divide por el pliegue urorrectal en el seno urogenital y el futuro recto (B). En el embrión masculino de 8 semanas, el conducto de Wolff comienza a originar el epidídimo, las vesículas seminales y la parte caudal del conducto deferente (C). A las 9 semanas, el crecimiento axial de la columna vertebral fetal impulsa el ascenso renal desde la pelvis a su posición lumbar final. Los genitales externos se desarrollan entre las semanas 8 y 16, y los testículos comienzan su descenso en el séptimo mes de gestación (D).

ANOMALÍAS ESTRUCTURALES DE LOS RIÑONES Y LOS URÉTERES

ECTOPIA Y MALROTACIÓN RENALES

El desarrollo del riñón metanéfrico se inicia caudalmente. En la novena semana de gestación, el riñón ha ascendido a su nivel normal (L1-L3) y la pelvis renal ha rotado 90° hacia la línea media. Las alteraciones del ascenso y/o el fracaso de la rotación son frecuentes. La ectopia renal bilateral se suele asociar a fusión renal. La anomalía de fusión más frecuente es el riñón en herradura, que aparece en 1 de cada 500 recién nacidos, con un predominio masculino 2:1. El ascenso renal está impedido por la raíz de la arteria mesentérica inferior (fig. 113-2A). Una ectopia renal cruzada puede aparecer con o sin fusión. Los riñones supernumerarios (adicionales) suelen ser ectópicos y de localización variable. Aunque casi un tercio de los pacientes con ectopia renal permanece asintomático, la asociación de una pelvis renal malrotada aumenta el riesgo de hidronefrosis, infección y formación de cálculos.

ANOMALÍAS PIELOURETERALES

La obstrucción de la unión pieloureteral impide el flujo de la orina desde la pelvis renal al uréter. Es una de las anomalías de las vías urinarias más frecuentes en lactantes, se da en 1 de cada 1.000 nacidos vivos con predominio masculino. En la obstrucción congénita de la unión pieloureteral, las alteraciones urológicas del sistema contralateral son frecuentes, incluidas la agenesia renal, la displasia renal, la displasia multiquística y el reflujo vesicoureteral. La obstrucción de la unión pieloureteral puede aparecer en adultos secundaria a compresión externa, acodamiento o estenosis del uréter proximal. La intervención quirúrgica está indicada si existe un deterioro asociado de la función renal, pielonefritis, cálculos o dolor.

El *hidrocáliz,* o *hidrocalicosis,* es la dilatación de un cáliz mayor que puede aparecer por una obstrucción intrínseca, como en la estenosis infundibular, o en el contexto de una compresión extrínseca de la pelvis, como la debida a vasos o quistes parapiélicos. En comparación, la *megacalicosis* representa una lesión displásica no obstructiva que se ve sobre todo en hombres, en quienes los cálices están dilatados y generalmente aumentados en número. La hipoplasia medular renal asociada produce malformación de las papilas renales.

Los *divertículos caliciales* son estructuras quísticas conectadas con un cáliz menor por un estrecho canal adyacente. En las pruebas de imagen, estos divertículos se suelen rellenar con material de contraste, lo que los distingue de los quistes renales parenquimatosos.

La duplicación parcial de la pelvis renal y el uréter es una anomalía común que aparece con mayor frecuencia en mujeres, suele ser unilateral y es asintomática desde el punto de vista clínico.

ANOMALÍAS URETERALES

Un *uréter ectópico* suele reflejar una duplicación renal y ureteral completa. Alrededor de un 10% son bilaterales. El uréter ectópico suele drenar el polo superior displásico de una duplicidad renal y se inserta por debajo de la unión vesicoureteral normal en la parte baja del trígono de la vejiga o en la uretra proximal. El uréter ectópico aparece con mayor frecuencia en mujeres, y los sitios de inserción incluyen la vagina y la vulva, con la consiguiente incontinencia. Un uréter ectópico se asocia a menudo con un ureterocele, que es una dilatación quística del uréter terminal (fig. 113-2B). En los niños, los ureteroceles se pueden asociar con infección de las vías urinarias y obstrucción del cuello vesical, o incluso del uréter contralateral. En los adultos, la presentación clínica suele implicar una infección asociada, cálculos ureterales o ambos.

Un *megauréter,* o dilatación marcada del uréter, tiene múltiples causas posibles, como la obstrucción ureteral intrínseca por un cálculo, la obstrucción del tracto de salida vesical, el reflujo vesicoureteral y la compresión externa del uréter distal. Por el contrario, el megauréter primario se debe a una obstrucción funcional del uréter distal por un segmento sin peristaltismo (fig. 113-2C).

REFLUJO VESICOURETERAL

En las vías urinarias normal, el reflujo urinario de la vejiga hacia los uréteres se impide por un mecanismo funcional similar a una válvula a nivel de la unión vesicoureteral. La competencia de esta válvula depende de varios factores críticos, como la longitud intramural del uréter, la posición del orificio ureteral en la vejiga y la integridad de la musculatura de la pared vesical.

El reflujo vesicoureteral primario se produce por incompetencia de la unión vesicoureteral secundaria a una menor longitud del segmento submucoso de uréter y a la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

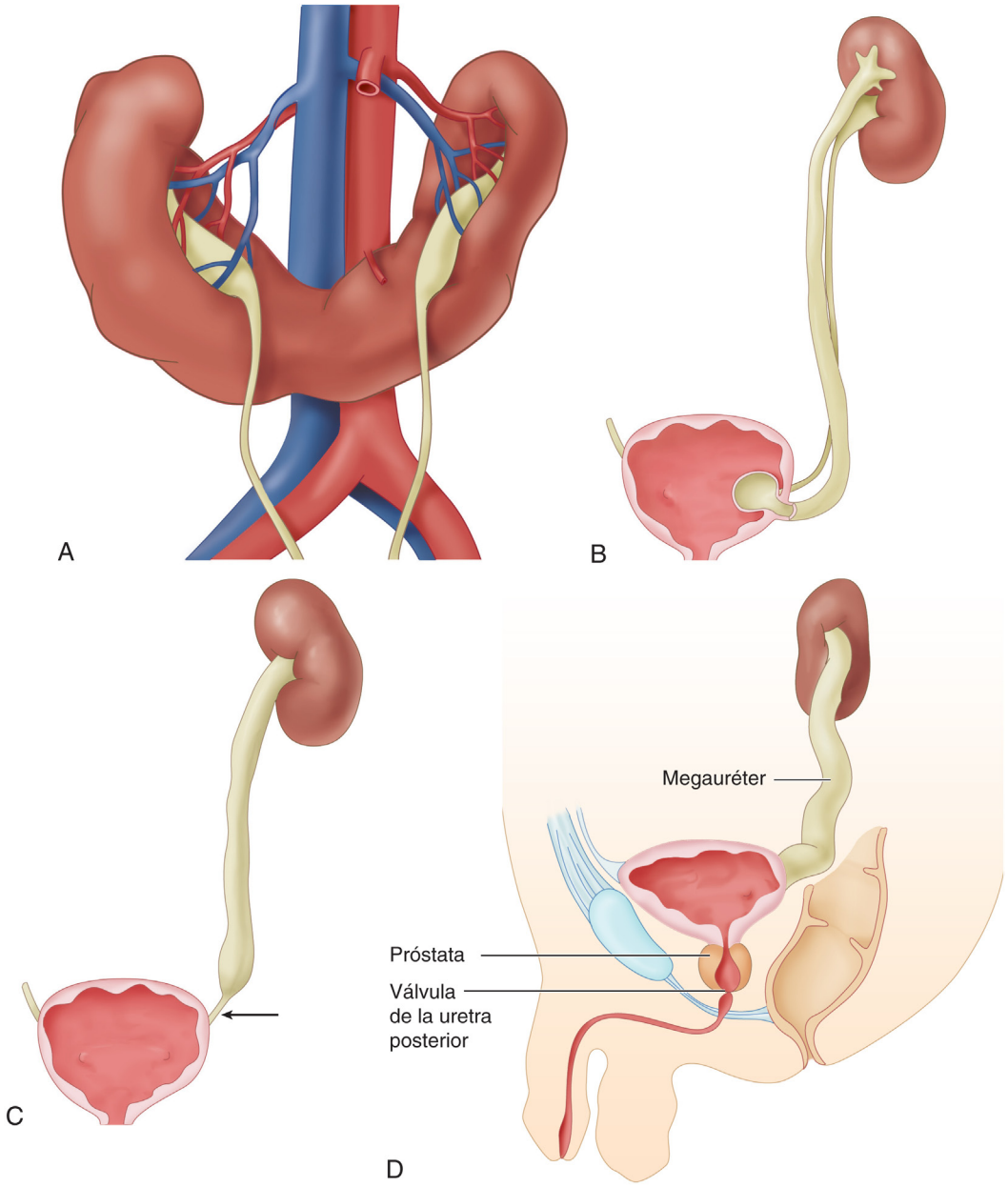

FIGURA 113-2. Anomalías del desarrollo de las vías urinarias. A. Riñón en herradura. **B.** Uréter ectópico asociado con ureterocele. **C.** Megauréter con segmento aperistáltico *(flecha)*. **D.** Obstrucción del tracto de salida de la vejiga producida por válvulas de la uretra posterior.

posición lateral ectópica de su orificio. La incidencia estimada es del 1-2% en niños. La agrupación familiar del reflujo vesicoureteral sugiere que los factores genéticos contribuyen a la patogenia, pero cada gen implicado solo da cuenta de un pequeño número de pacientes afectados.[14]

A medida que el uréter intramural se alarga con la edad, el reflujo vesicoureteral primario tiende a remitir o desaparecer. El reflujo vesicoureteral también puede ser secundario a un desarrollo inadecuado obstructivo de vías urinarias inferiores en los niños, como en el síndrome de la tríada y en las válvulas de la uretra posterior, o secundario a masas que obstruyan la vejiga o la uretra (en adultos). En el reflujo vesicoureteral, tanto primario como secundario, el reflujo intrarrenal puede originar el desarrollo de una nefropatía por reflujo, una lesión tubulointersticial (cap. 108) asociada con cicatrices macroscópicas en los polos renales. Además, el desarrollo de una lesión glomerular compatible con glomeruloesclerosis segmentaria y focal (cap. 107) puede producir proteinuria, hipertensión y pérdida progresiva de la función renal.

Se diagnostica reflujo vesicoureteral primario en el 30-40% de los niños a quienes se les realizan pruebas de imagen tras sufrir infecciones de las vías urinarias (cap. 263). Las infecciones urinarias frecuentes, los grados más altos de reflujo vesicoureteral y la presencia de disfunción vesical e intestinal son factores de riesgo de cicatrización cortical renal, y las tasas de resolución espontánea del reflujo y de éxito de la cirugía endoscópica dependen de la disfunción vesical e intestinal.

TRATAMIENTO

Para los niños con reflujo vesicoureteral de grado I a IV, la profilaxis antimicrobiana no disminuye el riesgo de cicatrización renal,[A1] que se produce con una frecuencia significativamente mayor en los riñones con reflujo de grado IV que en los riñones con reflujo de grado bajo o sin reflujo. Para la mayoría de los pacientes se prefiere el tratamiento conservador, utilizando un enfoque individualizado, basado en el riesgo y bajo supervisión experta. Una inyección endoscópica de un copolímero de dextranómero/ácido hialurónico proporciona un tratamiento eficaz y seguro a largo plazo en cerca del 80% de los pacientes tratados con reflujo vesicoureteral avanzado,[15,16] pero la cirugía tiene una tasa de curación mayor.[A2] Se necesitan más estudios para determinar si este enfoque mínimamente invasivo debería sustituir a la corrección quirúrgica tradicional como terapia de primera línea en muchos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Iancu D, Ashton E. Inherited renal tubulopathies: challenges and controversies. *Genes (Basel)*. 2020;11:277.
2. D'Ambrosio V, Capolongo G, Goldfarb D, et al. Cystinuria: an update on pathophysiology, genetics, and clinical management. *Pediatr Nephrol*. 2022;37:1705-11.
3. Levtchenko E, Servais A, Hulton SA, et al. Expert guidance on the multidisciplinary management of cystinosis in adolescent and adult patients. *Clin Kidney J*. 2022;15:1675-84.
4. Ehlayel AM, Copelovitch L. Update on Dent disease. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66:169-78.
5. Guo W, Ji P, Xie Y. Genetic diagnosis and treatment of hereditary renal tubular disease with hypokalemia and alkalosis. *J Nephrol*. 2023;36:575-91.
6. Blanchard A. Pathophysiologic approach in genetic hypokalemia: an update. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2023;84:298-307.
7. Konrad M, Nijenhuis T, Ariceta G, et al. Diagnosis and management of Bartter syndrome: executive summary of the consensus and recommendations from the European Rare Kidney Disease Reference Network Working Group for Tubular Disorders. *Kidney Int*. 2021;99:324-35.
8. Giglio S, Montini G, Trepiccione F, et al. Distal renal tubular acidosis: a systematic approach from diagnosis to treatment. *J Nephrol*. 2021;34:2073-83.
9. Trepiccione F, Walsh SB, Ariceta G, et al. Distal renal tubular acidosis: ERKNet/ESPN clinical practice points. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36:1585-96.
10. Stein D, McNamara E. Congenital anomalies of the kidneys and urinary tract. *Clin Perinatol*. 2022;49:791-8.
11. Houat AP, Guimaraes CTS, Takahashi MS, et al. Congenital anomalies of the upper urinary tract: a comprehensive review. *Radiographics*. 2021;41:462-86.
12. Kohl S, Habbig S, Weber LT, et al. Molecular causes of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Mol Cell Pediatr*. 2021;8:2.
13. Khan K, Ahram DF, Liu YP, et al. Multidisciplinary approaches for elucidating genetics and molecular pathogenesis of urinary tract malformations. *Kidney Int*. 2022;101:473-84.
14. Woolf AS, Lopes FM, Ranjzad P, et al. Congenital disorders of the human urinary tract: recent insights from genetic and molecular studies. *Front Pediatr*. 2019;7:136.
15. Friedmacher F, Colhoun E, Puri P. Endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid as first line treatment in 851 consecutive children with high grade vesicoureteral reflux: efficacy and long-term results. *J Urol*. 2018;200:650-5.
16. Kirsch AJ, Cooper CS, Läckgren G. Non-animal stabilized hyaluronic acid/dextranomer gel (NASHA/Dx, Deflux) for endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: what have we learned over the last 20 years? *Urology*. 2021;157:15-28.
17. Pitsava G, Feldkamp ML, Pankratz N, et al. Exome sequencing of child-parent trios with bladder exstrophy: findings in 26 children. *Am J Med Genet A*. 2021;185:3028-41.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ALTERACIONES DE LAS VÍAS URINARIAS INFERIORES

SÍNDROME DE LA TRÍADA (SÍNDROME DE ABDOMEN EN CIRUELA PASA, SÍNDROME DE EAGLE-BARRETT)

El síndrome de la tríada, también denominado síndrome de abdomen en ciruela pasa o síndrome de Eagle-Barrett, comprende varias anomalías, incluidas la deficiencia o ausencia congénita de la musculatura de la pared abdominal, la dilatación ureteral macroscópica, el engrosamiento de la pared vesical, la hipoplasia prostática y la ausencia de descenso testicular bilateral (criptorquidia). El síndrome completo solo se manifiesta en varones y los supervivientes suelen ser estériles. Los pacientes con síndrome incompleto pueden tener anomalías de la musculatura de la pared abdominal, la vejiga y las vías urinarias superiores; el 3-5% de estos pacientes son mujeres. Aunque todavía no se han definido las causas moleculares específicas, los defectos del desarrollo mesenquimatoso parecen causar una diferenciación deficiente de la próstata y la vejiga, aplasia del músculo liso ureteral, con la consecuente ausencia de peristaltismo ureteral, y grados variables de displasia renal. Los pacientes con síndrome de la tríada presentan malformaciones anorrectales asociadas, anomalías musculoesqueléticas y, en raras ocasiones, anomalías cardíacas. En el período posnatal inmediato, el pronóstico depende de la gravedad de los defectos extragenitourinarios. El pronóstico a largo plazo se basa en el grado de displasia renal y en el éxito del tratamiento urodinámico.

ANOMALÍAS VESICALES

La extrofia vesical se produce por un defecto del cierre de la línea media de la pared anterior inferior del abdomen, la vejiga y los genitales externos. Las anomalías se han atribuido a un defecto primario de la diferenciación de la membrana cloacal, pero los fenómenos moleculares precisos siguen sin estar claros. Las variantes en los genes implicados en la morfogenia de las vías urinarias están relacionadas con la patogenia de la extrofia de vejiga.[17] En los casos graves, la extrofia vesical se puede asociar con ano imperforado y atresia rectal. Los estudios clínicos sugieren una correlación entre el éxito de la reconstrucción vesical y la conservación de la función renal a largo plazo.

En los adultos, la vejiga neurógena o neuropática (cap. 115) responde a diversas causas, como traumatismos del sistema nervioso central, ictus, enfermedad de Parkinson, traumatismos espinales, esclerosis múltiple y lesión de nervios periféricos por cirugía o traumatismos. En los niños, el mielomeningocele (espina bífida) es la causa más frecuente de disfunción vesical neurógena. Otras formas de mielodisplasia, como la disrafia espinal (espina bífida oculta) o la agenesia sacra, son etiologías menos frecuentes.

TRATAMIENTO

El tratamiento se centra en la gestión de la incontinencia (cap. 115), y en la prevención y el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias (cap. 263).

VÁLVULAS DE LA URETRA POSTERIOR

En los niños varones, las válvulas de la uretra posterior son la causa más frecuente de obstrucción del tracto de salida de la vejiga, con la consiguiente hidronefrosis y megauréter bilaterales. Sin embargo, entre todos los lactantes con hidronefrosis, solo el 10% tienen estas válvulas. La obstrucción uretral se produce por una reabsorción defectuosa de los pliegues mucosos en la uretra posterior, justo a nivel distal del *veru montanum* de la uretra prostática. Como consecuencia, se produce dilatación de la uretra proximal, hipertrofia y trabeculación de la pared vesical, reflujo vesicoureteral asociado y grados variables de displasia renal (fig. 113-2D). Las estrategias de tratamiento quirúrgico dependen de la edad del niño y del grado de insuficiencia renal asociada. La supervivencia y el pronóstico renal a largo plazo dependen de la gravedad de la displasia renal asociada.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP, et al. Renal scarring in the randomized intervention for children with vesicoureteral reflux (RIVUR) trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:54-61.

A2. Salih EM, Eldamanhory H, Selmy GI, et al. Comparison of subureteral endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid and Lich-Gregoir ureteral reimplantation in the treatment of pediatric primary vesicoureteral reflux: a prospective randomized study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2021;31:719-23.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

114

HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA Y PROSTATITIS

STEVEN A. KAPLAN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA

DEFINICIÓN

La glándula prostática está formada por cuatro zonas: periférica, central, transicional y estroma. También puede dividirse por lóbulos: anterior, posterior, lateral y medio (fig. 114-1).

El volumen normal de la próstata en los hombres jóvenes es de unos 20 ml (donde 1 ml equivale a 1 g), pero aumenta de una media de unos 24 a 38 ml entre los 50 y los 80 años. En la hiperplasia benigna de próstata (HBP), el volumen calculado supera los 30 ml, pero el grado de agrandamiento prostático que provoca síntomas es muy variable.

EPIDEMIOLOGÍA

La edad es el principal factor de riesgo de la HBP. El diagnóstico histológico de HBP se desarrollará aproximadamente en el 50% de los hombres mayores de 50 años y en el 90% de los hombres de más de 80 años. De ellos, en torno al 50% presentarán síntomas apreciables del tracto urinario inferior, cuya prevalencia aumenta de modo lineal entre los 40 y los 80 años. Con el aumento de la longevidad en todo el mundo, la HBP se ha convertido en un importante reto mundial.[1]

BIOPATOLOGÍA

Cuando la vejiga se va llenando de orina, normalmente es capaz de mantener una presión intravesical baja a través de la estimulación nerviosa simpática, a pesar del aumento de volumen. Sin embargo, una próstata agrandada puede provocar síntomas del tracto urinario inferior por obstrucción directa del flujo urinario o por aumento del tono muscular prostático. Los hombres con obstrucción infravesical por HBP a menudo presentan un detrusor hiperactivo y también pueden sufrir retención urinaria. Además, cambios en la vascularización de la próstata o la vejiga urinaria pueden contribuir a la aparición de síntomas. El crecimiento de la glándula prostática depende de los andrógenos y de los receptores de andrógenos, y se reduce mediante inhibidores de la 5α-reductasa

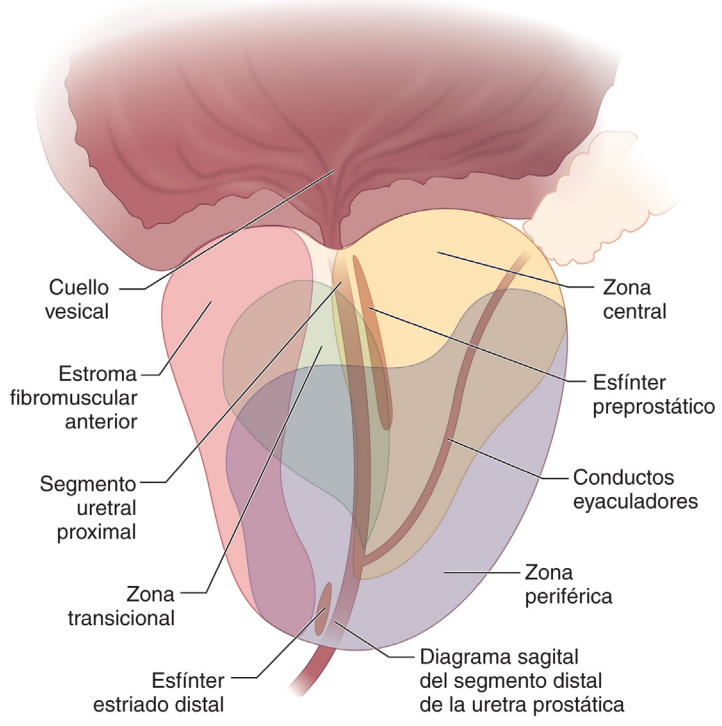

FIGURA 114-1. **Anatomía de la próstata.**

que bloquean la conversión de testosterona en dihidrotestosterona.[2] El aumento del volumen resulta normalmente de la combinación de hipertrofia estromal e hiperplasia glandular, sobre todo en la zona central. La HBP es un diagnóstico histológico definido por la proliferación del músculo liso y las células epiteliales de la zona transicional de la próstata.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hiperplasia benigna de próstata puede provocar síntomas en el tracto urinario inferior que pueden tener un importante impacto negativo en la calidad de vida. Los síntomas del tracto urinario inferior a menudo indican la presencia de obstrucción infravesical secundaria a HBP. Los síntomas pueden empeorar significativamente la calidad de vida relacionada con la salud y se clasifican en síntomas de vaciado (es decir, retardo, chorro débil, esfuerzo miccional y micción prolongada), de llenado (es decir, polaquiuria, urgencia, nicturia, incontinencia de urgencia y micciones de pequeño volumen) o posmiccionales (es decir, goteo posmiccional, vaciamiento incompleto).[3] La mayoría de los pacientes con síntomas del tracto urinario inferior consultan por una combinación de estos síntomas. Los síntomas de la vejiga hiperactiva (cap. 115) y los síntomas del tracto urinario inferior secundarios a la HBP a menudo coinciden.

DIAGNÓSTICO

La evaluación debe comenzar con la revisión de los antecedentes médicos y las medicaciones del paciente. La anamnesis debe incluir cualquier causa de disfunción vesical, como enfermedades cerebrovasculares, procedimientos quirúrgicos o enfermedades prostáticas previas. Los diuréticos y algunos medicamentos sin receta, como descongestionantes nasales y antihistamínicos, pueden exacerbar los síntomas urinarios del paciente. Además, factores dietéticos como el agua, la cafeína, el alcohol y los edulcorantes artificiales pueden influir en gran medida sobre las manifestaciones clínicas, al actuar como irritantes vesicales directos o como diuréticos. Los síntomas urinarios deben ser evaluados de forma normalizada con instrumentos validados como la International Prostate Symptom Score (IPSS) (fig. 114-2) y observados a lo largo del tiempo.

Hay que realizar una exploración física abdominal, ya que el hallazgo de una vejiga palpable podría indicar la presencia de retención urinaria. La exploración física debe incluir un tacto prostático para evaluar el tamaño y la posible presencia de nódulos. El tacto rectal proporciona solo una estimación aproximada del tamaño prostático, ya que solo se palpa la mitad posterior de la glándula. Es importante realizar también una exploración neurológica dirigida para evaluar el estado mental del paciente, su estado de deambulación, la función neuromuscular de las extremidades inferiores y el tono del esfínter anal.

Resultados de laboratorio

Debe realizarse un análisis de orina para descartar hematuria e infección del tracto urinario (cap. 263). Debe determinarse también el antígeno prostático específico (PSA), que puede detectar cánceres de próstata asintomáticos (cap. 186) que podrían requerir tratamiento incluso en hombres que no serían candidatos a tratamiento en caso de no presentar síntomas. Sin embargo, los resultados deben interpretarse con cautela, ya que la cifra de PSA se relaciona con el volumen prostático incluso en ausencia de cáncer. Si hay dudas diagnósticas, se deben determinar parámetros objetivos, como el flujo máximo urinario, mediante flujometría, y el volumen residual posmiccional de la vejiga, mediante ecografía.[4] Aunque no existe relación directa entre los síntomas del tracto urinario inferior y parámetros objetivos como el tamaño prostático o la velocidad del flujo, tanto el volumen prostático como los niveles de PSA suelen predecir el avance de los síntomas. La obstrucción infravesical prolongada puede progresar a vaciamiento vesical incompleto, ureterohidronefrosis bilateral y, finalmente, insuficiencia renal aguda y/o crónica. Dada la miríada de nuevas opciones terapéuticas mínimamente invasivas y quirúrgicas, debe considerarse la medición del volumen prostático por vía abdominal o transrectal.

Otras causas de disfunción vesical que deben tenerse en cuenta al estudiar hombres con síntomas del tracto urinario inferior son el cáncer vesical (cap. 182), la diabetes (cap. 210), las estenosis uretrales y los cálculos vesicales. La ausencia de hematuria indica que el cáncer vesical es poco probable, pero hay que realizar una cistoscopia en los hombres con síntomas de HBP que presenten también hematuria. Algunos trastornos neurológicos, como la enfermedad de Parkinson (cap. 378) y la esclerosis múltiple (cap. 380), también pueden provocar síntomas del tracto urinario inferior en los varones.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la HBP es mejorar los síntomas subjetivos y la calidad de vida, además de frenar la progresión de la enfermedad.[5] Con el tiempo, el tratamiento quirúrgico ha ido cediendo el paso al tratamiento médico.[6,7]

Los hombres con síntomas leves, es decir, con una puntuación igual o inferior a 7 en el cuestionario IPSS, solo requieren seguimiento (fig. 114-3). Algunos cambios de hábitos que pueden mejorar los síntomas son la restricción de líquidos, la micción programada y la doble micción. Los pacientes con síntomas moderados, es decir, con 8 a 19 puntos en la IPSS y poco preocupados por sus síntomas, pueden requerir solo revisiones periódicas para comprobar si se desarrollan complicaciones como retención urinaria, hematuria refractaria, infecciones u otras. Los hombres con síntomas más importantes deben recibir tratamiento médico.[8]

Medicamentos

Los anti-α-adrenérgicos, que reducen la resistencia infravesical al relajar el músculo liso uretral y posiblemente el tono del esfínter estriado, se consideran el tratamiento de primera línea de los síntomas del tracto urinario inferior del hombre[A1] (tabla 114-1). Entre sus efectos secundarios están la hipotensión ortostática, la disfunción sexual y el mareo. Todos los fármacos de este tipo deben suspenderse antes de la cirugía de cataratas para evitar el síndrome del iris flácido.

Los inhibidores de la 5α-reductasa dutasterida y finasterida también son eficaces para el tratamiento de la HBP, con pruebas que sugieren que se prefiere la dutasterida.[A2] Estos fármacos reducen el tamaño prostático al suprimir la producción de testosterona y dihidrotestosterona. En consecuencia, estos fármacos reducen el número de episodios de retención aguda de orina y la necesidad de tratamientos quirúrgicos de la HBP, especialmente en los pacientes con próstatas de mayor volumen. Entre sus efectos secundarios están la disfunción eréctil, la disminución de la libido y la reducción de volumen del eyaculado.

El inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 tadalafilo también mejora los síntomas del tracto urinario inferior y las puntuaciones de la IPSS secundarias a la HBP.[A3] Sin embargo, el tadalafilo no es tan eficaz como los antagonistas α-adrenérgicos o los inhibidores de la 5α-reductasa para mejorar el flujo urinario máximo.

Los fármacos antimuscarínicos, que bloquean los receptores colinérgicos muscarínicos de la vejiga reduciendo la hiperactividad provocada por cambios en la función del detrusor, son seguros y eficaces para el tratamiento de la HBP. Se pueden emplear tolterodina, solifenacina y fesoterodina.

Otra clase de agentes utilizados para tratar los síntomas de la vejiga hiperactiva son los β_3-agonistas, como el mirabegrón y el vibegrón. El mirabegrón y el vibegrón estimulan los receptores β_3, provocando así la relajación del músculo liso de la vejiga.[A4]

El tratamiento farmacológico combinado puede ser útil cuando un único fármaco es insuficiente. Los datos indican que la mejor combinación es la adición de un inhibidor de 5α-reductasa a un bloqueante α-adrenérgico,[A5] aunque también es eficaz la combinación de un bloqueante α-adrenérgico y un inhibidor de la fosfodiesterasa 5.[A6,A7] Del mismo modo, la combinación de tamsulosina, dutasterida y un agente antimuscarínico o agonistas A β_3 (v. tabla 114-1) puede mejorar los síntomas de vejiga hiperactiva que hayan respondido inadecuadamente a la tamsulosina sola.[A8] Los preparados de *Serenoa repens,* el agente fitoterápico más utilizado, no han mejorado los parámetros urinarios durante un período de tratamiento de 12 meses en estudios aleatorizados y no se recomiendan ni siquiera como tratamiento complementario.

Tratamientos quirúrgicos

Existen muchas opciones de tratamiento mínimamente invasivo para la HBP.[9,10] Los dispositivos de apertura uretral consisten en la inserción de implantes transprostáticos mediante un cistoscopio para abrir mecánicamente la uretra prostática. Este tratamiento se limita a pacientes con una próstata inferior a 80 g y sin hipertrofia significativa del lóbulo medio, en los que es tan bueno o mejor que la prostatectomía quirúrgica.[A9] El tratamiento transuretral con vapor de agua inducido por radiofrecuencia provoca una necrosis coagulativa del tejido prostático y reduce el volumen de la próstata.[A10] Deben sopesarse las ventajas de estos procedimientos (es decir, menor riesgo de eyaculación retrógrada, estenosis, hematuria y transfusiones sanguíneas) frente al mayor riesgo de disuria, retención urinaria, recurrencia de los síntomas y necesidad de nuevos tratamientos, en comparación con la resección transuretral de la próstata.[A11]

La resección transuretral de la próstata con base electroquirúrgica, ya sea mediante abordaje monopolar o bipolar, es el tratamiento de referencia endoscópico de la HBP sintomática. Debido a los avances del tratamiento médico y a las opciones mínimamente invasivas, el número de intervenciones de resección transuretral de la próstata practicadas en EE. UU. ha disminuido, aunque sigue siendo la intervención urológica más frecuente.

En la resección bipolar transuretral de próstata se utiliza un electrocauterio bipolar en lugar de monopolar y solución salina como irrigante. Este procedimiento reseca gran cantidad de tejido prostático de las zonas transicional y central, con menos complicaciones, como hiponatremia o hemorragia perioperatoria, que requieren transfusión. En pacientes con próstatas de tamaño muy agrandado (es decir, 80 g o más) las intervenciones de resección transuretral de la próstata pueden resultar demasiado prolongadas, por lo que puede ser necesario un abordaje quirúrgico abierto para lograr eliminar una cantidad suficiente del tejido prostático obstructivo.

Otras tecnologías quirúrgicas incluyen diversas técnicas de vaporización por láser[A12] o la terapia de microondas.[A13] Las tecnologías con láser pueden ser una alternativa eficaz a los abordajes electroquirúrgicos, aunque todavía no se ha determinado su durabilidad a largo plazo. La embolización de la arteria prostática es otro posible tratamiento, aunque se dispone de poca información sobre su eficacia y seguridad.[A14]

	Ninguna	Menos de una vez de cada cinco	Menos de la mitad de veces	La mitad de veces aprox.	Más de la mitad de veces	Casi siempre
1. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar?	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
2. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que volver a orinar en las 2 h siguientes después de haber orinado?	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
3. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha notado que, al orinar, paraba y comenzaba de nuevo varias veces?	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
4. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar?	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
5. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha observado que el chorro de orina es poco fuerte?	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
6. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que apretar o hacer fuerza para comenzar a orinar?	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐

7. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces suele tener que levantarse para orinar desde que se va a la cama por la noche hasta que se levanta por la mañana?

0 ☐	Ninguna	1 ☐	Una vez	2 ☐	Dos veces	3 ☐	Tres veces	4 ☐	Cuatro veces	5 ☐ Cinco o más veces

Puntuación IPSS total = suma de las preguntas 1-7 = _____

Calidad de vida relacionada con los síntomas urinarios

¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de su vida con sus síntomas tal y como los experimenta ahora?

Feliz	Muy satisfecho	Más bien satisfecho	Tan satisfecho como insatisfecho	Más bien insatisfecho	Muy insatisfecho	Fatal
0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐

FIGURA 114-2. International Prostate Symptom Score (IPSS). Las siete preguntas sobre síntomas componen una escala desarrollada inicialmente por la American Urological Association. La octava pregunta sobre calidad de vida se puntúa por separado. (Tomado de Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia: the Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol.* 1992;148:1549.)

PRONÓSTICO

Con el tiempo, los síntomas de la HBP suelen aumentar y requieren medicación o un procedimiento. Los episodios recurrentes de prostatitis pueden exacerbar los síntomas. Debe asesorarse a los pacientes sobre la probabilidad de progresión, la historia natural de los síntomas del tracto urinario inferior (incluido el riesgo de infecciones urinarias [cap. 263]) relacionados con la HBP y las opciones de tratamiento que pueden ofrecerse.

PROSTATITIS

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El diagnóstico de prostatitis suele ser clínico, es decir, suele estar basado en los signos y síntomas provocados por la inflamación de la próstata. La prevalencia global de prostatitis es de alrededor del 8% y afecta a hombres de edad muy variable. La hinchazón o inflamación de la próstata, que puede deberse a distintas causas, puede tener un gran impacto sobre la calidad de vida. El actual sistema de clasificación define los distintos tipos de prostatitis en función de que sea aguda o crónica, asociada a infección o asociada a dolor pélvico (tabla 114-2).

Los microorganismos causantes de la prostatitis bacteriana aguda son similares a los que causan otras infecciones genitourinarias frecuentes (cap. 263), y entre ellos destacan *Escherichia coli* y *Enterococcus* spp. Alrededor del 60% de los pacientes con prostatitis bacteriana crónica presentan datos sugestivos de infección activa en las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de las secreciones prostáticas, y *Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma genitalium* y *Mycoplasma hominis* son los microorganismos hallados con mayor frecuencia. No obstante, la patogenia de la prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico sigue sin estar aclarada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La prostatitis bacteriana aguda (tipo I) se caracteriza por una infección aguda de la próstata. Los síntomas de presentación consisten en dolor pélvico, perineal, peniano o eyaculatorio, así como síntomas miccionales irritativos u obstructivos y disfunción sexual. Los pacientes con infecciones graves pueden presentar fiebre y escalofríos, y desarrollar una sepsis (cap. 94). La prostatitis de tipo II se caracteriza por episodios recurrentes o reinfecciones por el mismo microorganismo. Estos pacientes tienden a presentar una afectación menor durante cada episodio, y generalmente tienen síntomas miccionales y dolor.

La prostatitis de tipo III se caracteriza por molestias o dolor pélvico durante más de 3 de los 6 meses previos a la evaluación. Los pacientes de tipo III presentan cultivos urinarios repetidamente negativos. La clasificación en tipos IIIa o IIIb depende de la presencia de leucocitos en semen, orina posmasaje prostático o secreciones prostáticas. Los pacientes con prostatitis de tipo IV no experimentan ningún síntoma de prostatitis. Se encuentran leucocitos o células inflamatorias en el tejido prostático, el semen o las secreciones prostáticas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de prostatitis requiere anamnesis cuidadosa, exploración física y estudio de la orina. El médico debe interrogar sobre historia miccional, historia sexual, síntomas, dolor, trastornos neurológicos y cirugías pélvicas previas. El índice de síntomas de prostatitis crónica de los National Institutes of Health (NIH-CPSI), que es un cuestionario normalizado para la evaluación de la prostatitis, consta de nueve partes referidas a los tres principales ámbitos de la prostatitis: dolor, síntomas urinarios y calidad de vida (fig. 114-4). El NIH-CPSI no es específico para establecer el diagnóstico de prostatitis, pero es muy útil para valorar longitudinalmente cambios en los síntomas con el tiempo una vez realizado un diagnóstico de prostatitis. La exploración física debe incluir abdomen, genitales externos, perineo y tacto rectal. Debe prestarse especial atención a identificar zonas de molestia en la pared de la pelvis, anomalías estructurales o dolor prostático durante el tacto rectal.

Pruebas de laboratorio

Deben practicarse en todos los pacientes análisis y cultivo de orina. Históricamente se recomendaba la prueba de los cuatro vasos, con muestras de la orina recogidas en el momento inicial, a mitad del chorro, secreciones prostáticas exprimidas durante el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

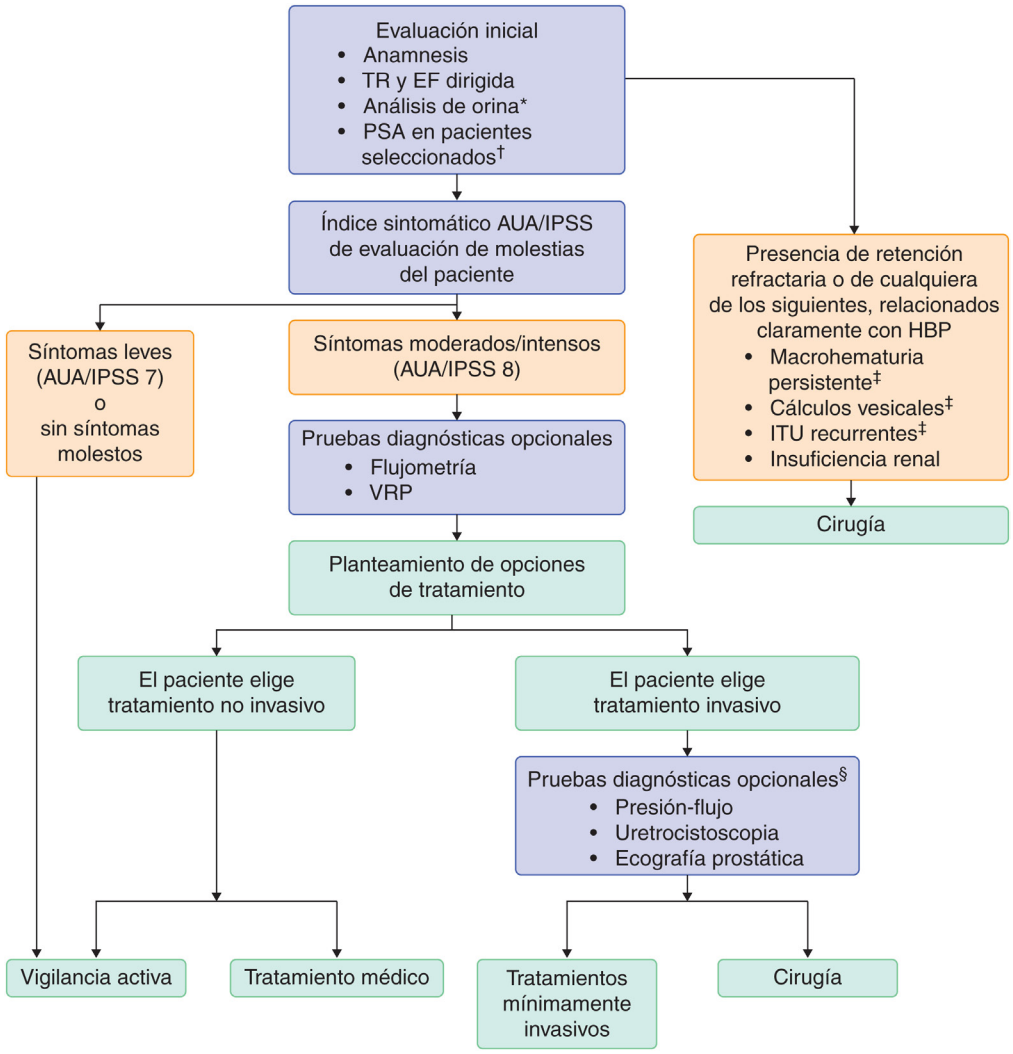

FIGURA 114-3. **Algoritmo de tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata (HBP). *En pacientes con hemorragia prostática clínicamente significativa puede utilizarse un tratamiento con un inhibidor de la 5α-reductasa. Si persiste la hemorragia, está indicada la cirugía ablativa tisular. †Pacientes con una esperanza de vida de al menos 10 años para los que el conocimiento de la presencia de cáncer de próstata cambiaría el tratamiento o pacientes para los que la medición del PSA podría cambiar el tratamiento de los síntomas miccionales. ‡Después de agotar otras opciones terapéuticas. §Algunas pruebas diagnósticas se utilizan para predecir la respuesta a la terapia. Los estudios de presión-flujo son más útiles en los hombres antes de la cirugía. AUA, American Urological Association; EF, exploración física; IPSS, International Prostate Symptom Score; ITU, infección del tracto urinario; PSA, antígeno prostático específico; TR, tacto rectal; VRP, volumen residual posmiccional. (©2003 American Urological Association Educations and Research, Inc.)**

TABLA 114-1 FÁRMACOS ORALES Y DOSIS DIARIAS RECOMENDADAS PARA LOS SÍNTOMAS DEL TRACTO URINARIO INFERIOR DEL HOMBRE

α-BLOQUEANTES	INHIBIDORES DE LA 5α-REDUCTASA	α-BLOQUEANTE E INHIBIDOR DE LA 5α-REDUCTASA	ANTIMUSCARÍNICOS	INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA DE TIPO 5	ACTIVADOR DEL RECEPTOR β_3-ADRENÉRGICO
Alfuzosina 10 mg	Dutasterida 0,5 mg	Dutasterida y tamsulosina 0,5/0,4 mg	Darifenacina 7,5 15 mg	Tadalafilo 5 mg	Mirabegrón 25, 50 mg
Doxazosina 1-8 mg	Finasterida 5 mg		Fesoterodina 4, 8 mg	El sildenafilo y el vardenafilo no han sido aprobados por la FDA para la HBP	Vibegrón 75 mg
Tamsulosina 0,4 mg			Oxibutinina 5, 10, 15 mg		
Terazosina 1-10 mg			Oxibutinina XL 5, 10, 15 mg ER		
Silodosina 4, 8 mg			Tolterodina 1, 2 mg Tolterodina LA 2, 4 mg ER Trospio 20, 60 mg Solifenacina 5, 10 mg		

ER, liberación prolongada; FDA, Food and Drug Administration de EE. UU.; HBP, hiperplasia benigna de próstata; LA, acción prolongada; XL, liberación prolongada.

TABLA 114-2 CLASIFICACIÓN DE LAS PROSTATITIS

	CATEGORÍAS			
	I	**II**	**III**	**IV**
Denominación	Prostatitis bacteriana aguda	Prostatitis bacteriana crónica	Prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico (PC/SDPC) IIIa. SDPC inflamatorio IIIb. SDPC no inflamatorio	Prostatitis inflamatoria asintomática
Características	Infección aguda de la próstata	Infección recurrente o recidivante por el mismo microorganismo; no aguda	El 90% de los casos de prostatitis crónica se suponen no bacterianos; diagnóstico de exclusión Síntomas característicos Molestias o dolor en la región pélvica durante más de 3 meses en los últimos 6 meses Dolor pélvico, perineal, peniano o eyaculatorio, síntomas miccionales irritativos u obstructivos; disfunción sexual Sin infecciones urinarias recurrentes documentadas; cultivos repetidos negativos Clasificación en IIIa o IIIb determinada por la presencia de leucocitos en el semen, la orina tras el masaje prostático o la secreción prostática	Ausencia de síntomas de prostatitis Presencia de leucocitos o células inflamatorias en tejido prostático, semen o secreciones prostáticas

tacto rectal y orina evacuada tras el masaje prostático. La presencia de leucocitos en la tercera muestra apoya el diagnóstico de prostatitis. Si hay leucocitos, pero no bacterias, indica inflamación compatible con prostatitis no bacteriana. Sin embargo, este método de las cuatro muestras raramente se emplea hoy en día, ya que no ha demostrado ser útil como prueba diagnóstica ni para decidir el tratamiento. Se ha sustituido por un cultivo de semen o un cultivo de orina de mitad del chorro y por el estudio de una muestra de orina recogida tras un masaje prostático.

Los métodos urodinámicos aportan mucha información en los pacientes con predominio de síntomas miccionales. La medición del volumen residual posmiccional, los estudios de presión-flujo o el estudio videourodinámico pueden detectar otros trastornos, como obstrucción prostática, obstrucción primaria del cuello vesical, micción disfuncional, obstrucción uretral y disinergia detrusor-esfínter. En estos trastornos, a diferencia de la prostatitis, hay muchas opciones terapéuticas eficaces.

La medición del volumen urinario residual posmiccional mediante ecografía es útil para detectar el vaciado incompleto, ya que la retención urinaria puede ser un factor de riesgo para infecciones recurrentes.[11] Un flujo urinario máximo bajo es muy sospechoso de obstrucción infravesical, hipocontractilidad del detrusor o ambos, como explicación alternativa de los síntomas del tracto urinario inferior y del bajo flujo. Sin embargo, en los pacientes con prostatitis crónica que no responden al tratamiento puede ser útil el análisis mediante PCR del semen en busca de microorganismos con requisitos especiales de cultivo (p. ej., *C. trachomatis, U. urealyticum, Mycoplasma* spp. y *Neisseria gonorrhoeae*). Se pueden realizar cultivos de muestras uretrales para estudiar a los pacientes con posibles enfermedades de transmisión sexual no diagnosticadas (cap. 264). Otra prueba diagnóstica es el análisis y cultivo de semen, que es útil en pacientes que refieren olor anormal del semen o infertilidad.

La cistoscopia es complementaria al estudio urodinámico en la evaluación de la prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico, especialmente antes de cualquier posible intervención quirúrgica. También debe realizarse cistoscopia en caso de hematuria o hallazgos anormales en la citología, ya que el cáncer de próstata (cap. 186) o el de vejiga (cap. 182) pueden producir síntomas similares a los del síndrome de dolor pélvico crónico.

Las pruebas de PSA deben solicitarse dentro del plan de cribado del cáncer de próstata (cap. 186), pero no tienen ningún papel específico en la evaluación de los síntomas de prostatitis. La prostatitis aguda puede aumentar las concentraciones séricas de PSA, pero estas generalmente se normalizan tras el tratamiento con antibióticos adecuados en 1-3 meses. El PSA puede estar elevado o fluctuante en pacientes con prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico. Los pacientes con prostatitis crónica no muestran un descenso tan claro del PSA tras un ciclo de antibióticos. Entre uno y dos tercios de los hombres sometidos a biopsia de próstata presentan inflamación crónica, aunque la correlación con los síntomas de prostatitis no es muy clara.

La ecografía transrectal puede identificar un absceso prostático y se recomienda, en general, en pacientes con prostatitis reiteradas o que no responden al tratamiento. No se ha establecido la posible utilidad de tomografía computarizada pélvica o de la resonancia magnética transrectal.

TRATAMIENTO

Prostatitis bacteriana aguda

Los antibióticos orales o intravenosos generalmente curan la prostatitis aguda y la progresión a prostatitis bacteriana crónica es rara.[12] Los antibióticos de primera línea más usados son las fluoroquinolonas orales (p. ej., levofloxacino 500 mg una vez al día u ofloxacino 300 mg dos veces al día) y las sulfonamidas (p. ej., trimetoprim/sulfametoxazol 160 mg/800 mg dos veces al día) durante 6 semanas. Los pacientes que no toleren medicaciones orales o con signos de sepsis pueden requerir antibióticos de amplio espectro intravenosos (p. ej., ampicilina 2 g cada 6 h más gentamicina 1,5 mg/kg cada 8 h hasta que desaparezca la fiebre), seguidos de 6 semanas de tratamiento oral como el descrito anteriormente. Un absceso prostático puede requerir una terapia intervencionista.[13]

Prostatitis bacteriana crónica

El tratamiento antibiótico es el pilar básico del tratamiento de la prostatitis bacteriana.[14] Los antibióticos con buena liposolubilidad, buena cobertura de bacterias entéricas y pK_a elevado son los que mejor penetran en la próstata. Entre ellos están las quinolonas, los medicamentos basados en sulfamidas, los macrólidos, las tetraciclinas y los aminoglucósidos. Las fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino 500 mg dos veces al día, levofloxacino 500 mg una vez al día u ofloxacino 300 mg dos veces al día) muestran resultados equivalentes en pacientes con prostatitis crónica bacteriana y se usan habitualmente como tratamiento de primera línea. En casos en los que se sospeche que la prostatitis bacteriana crónica puede estar provocada por bacterias atípicas, como las clamidias, se pueden lograr mejores resultados con antibióticos macrólidos como la azitromicina (500 mg dos veces al día). La mayoría de los estudios demuestran que el tratamiento de 30 días es eficaz, aunque algunos médicos prescriben 6 semanas de tratamiento, como en la prostatitis aguda, debido a que la tasa de recurrencias llega al 40% en 1 año. La administración de los antibióticos mediante inyección intraprostática o inyección anal submucosa se utiliza raramente.

Tratamientos para la prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico

No se ha determinado el tratamiento óptimo para la prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico. La respuesta al tratamiento a menudo es decepcionante.[15] Los cursos prolongados de antibióticos no suelen ser eficaces. Una opción es realizar pruebas de PCR de las secreciones prostáticas tras masaje y emplear antibióticos solo si el resultado es positivo. El tratamiento empírico actual utiliza una combinación de α-bloqueantes, antagonistas adrenérgicos, inhibidores de la fosfodiesterasa 5[A15,A16] y antiinflamatorios (p. ej., ibuprofeno 400 mg tres veces al día o naproxeno 200 mg dos veces al día). Se han probado neurolépticos, como la gabapentina, pero no parecen ser más eficaces que el placebo y presentan efectos secundarios. No se ha demostrado la posible utilidad del alopurinol. Se han empleado diversos agentes fitoterápicos, pero su efecto no ha sido claro ni constante en diversos estudios.

Entre los tratamientos sintomáticos están los baños de asiento calientes y dietas especiales que eliminan alimentos muy condimentados, cafeína, alcohol y otros irritantes urinarios. Las terapias conductuales y la reducción del estrés pueden aumentar la eficacia de los medicamentos,[A17] y las terapias dirigidas a mejorar la relajación y a reeducar la función muscular del suelo pélvico pueden mejorar los síntomas en individuos muy estresados con vaciado disfuncional. Otras opciones son la biorregulación y la reeducación vesical. Algunos tratamientos no demostrados son el masaje de puntos gatillo combinado con relajación y estimulación electromagnética del suelo pélvico, la acupuntura y la estimulación percutánea del nervio tibial.[A18] El masaje prostático puede combinarse con otros tratamientos, pero su eficacia ha sido variable.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Índice de síntomas de prostatitis crónica de los NIH (NIH-CPSI)

Dolor o malestar

1. Durante la semana pasada, ¿ha tenido usted dolor o molestia en las siguientes partes del cuerpo?

	Sí	No
a. En el área entre el recto y los testículos (perineo)	❑1	❑0
b. En los testículos	❑1	❑0
c. En la punta del pene (no relacionados con orinar)	❑1	❑0
d. Debajo de la cintura, en el área del pubis o de la vejiga	❑1	❑0

2. Durante la semana pasada, ¿ha tenido usted:

	Sí	No
a. Dolor o ardor al orinar?	❑1	❑0
b. Dolor o molestia durante o después del orgasmo (eyaculación)?	❑1	❑0

3. Durante la semana pasada, ¿con qué frecuencia ha tenido usted dolor o molestia en estas partes de su cuerpo?

❑ 0 Nunca
❑ 1 Pocas veces
❑ 2 Algunas veces
❑ 3 Muchas veces
❑ 4 Casi siempre
❑ 5 Siempre

4. ¿Qué número describe mejor el nivel PROMEDIO de dolor o molestia, en los días que lo tuvo, durante la semana pasada?

❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑ ❑
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
SIN DOLOR — DOLOR TAN FUERTE COMO USTED SE PUEDA IMAGINAR

Micción

5. Durante la semana pasada, ¿con qué frecuencia ha tenido usted la sensación de que no se le vació completamente la vejiga al terminar de orinar?

❑ 0 Ni una vez
❑ 1 Menos de una de cada cinco veces
❑ 2 Menos de la mitad de las veces
❑ 3 Más o menos la mitad de las veces
❑ 4 Más de la mitad de las veces
❑ 5 Casi siempre

6. Durante la semana pasada, ¿con qué frecuencia tuvo usted que volver a orinar menos de 2 h después de haber orinado?

❑ 0 Ni una vez
❑ 1 Menos de una de cada cinco veces
❑ 2 Menos de la mitad de las veces
❑ 3 Más o menos la mitad de las veces
❑ 4 Más de la mitad de las veces
❑ 5 Casi siempre

Efecto de los síntomas

7. Durante la semana pasada, ¿cuánto han impedido sus síntomas que usted hiciera las cosas que habitualmente hace?

❑ 0 Nada
❑ 1 Solo un poco
❑ 2 Algo
❑ 3 Mucho

8. ¿Cuánto pensó en sus síntomas durante la semana pasada?

❑ 0 Nada
❑ 1 Solo un poco
❑ 2 Algo
❑ 3 Mucho

Calidad de vida

9. ¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de su vida con síntomas iguales a los que ha tenido durante la semana pasada?

❑ 0 Encantado
❑ 1 Complacido
❑ 2 En general, satisfecho
❑ 3 Con sentimientos contrarios, confundido (igualmente satisfecho e insatisfecho)
❑ 4 En general, insatisfecho
❑ 5 Descontento
❑ 6 Muy mal

Puntuación del índice de síntomas de prostatitis crónica de los NIH

Dolor: total de las preguntas 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 3 y 4 = _____

Síntomas urinarios: total de las preguntas 5 y 6 = _____

Efecto sobre la calidad de vida: total de las preguntas 7, 8 y 9 = _____

FIGURA 114-4. Índice de síntomas de prostatitis crónica de los National Institutes of Health (NIH). (Modificado de Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ Jr, et al. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Urol.* 1999;162:369-375.)

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes con prostatitis de tipo I se tratan eficazmente con antibióticos orales o intravenosos, aunque algunos casos no responden al tratamiento y progresan a prostatitis de tipo II. La historia natural de las prostatitis de tipo II, de tipo III y de tipo IV sigue siendo poco conocida.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Jung JH, Kim J, MacDonald R, et al. Silodosin for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11 CD012615.

A2. Li Y, Ma J, Qin XH, et al. The efficacy and safety of dutasteride and finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Transl Androl Urol.* 2022; 11:313-24.

A3. Cui J, Cao D, Bai Y, et al. Efficacy and safety of 12-week monotherapy with once daily 5 mg tadalafil for lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia: evidence-based analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:744012.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Launer BM, McVary KT, Ricke WA, et al. The rising worldwide impact of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 2021;127:722-8.
2. Da Silva MHA, De Souza DB. Current evidence for the involvement of sex steroid receptors and sex hormones in benign prostatic hyperplasia. *Res Rep Urol*. 2019;11:1-8.
3. Alawamlh OAH, Goueli R, Lee RK. Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia, and urinary retention. *Med Clin North Am*. 2018;102:301-11.
4. Plochocki A, King B. Medical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 2022;49:231-8.
5. Devlin CM, Simms MS, Maitland NJ. Benign prostatic hyperplasia—what do we know? *BJU Int*. 2021;127:389-99.
6. Drugs for benign prostatic hyperplasia. . *Med Lett Drugs Ther*. 2022;64:65-9.
7. Lerner LB, McVary KT, Barry MJ, et al. Management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA Guideline Part I—initial work-up and medical management. *J Urol*. 2021;206:806-17.
8. Lerner LB, McVary KT, Barry MJ, et al. Management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA Guideline Part II—surgical evaluation and treatment. *J Urol*. 2021;206:818-26.
9. Foster HE, Barry MJ, Dahm P, et al. Surgical management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA guideline. *J Urol*. 2018;200:612-9.
10. Elterman D, Gao B, Lu S, et al. New technologies for treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 2022;49:11-22.
11. Shakur A, Hames K, O'Shea A, et al. Prostatitis: imaging appearances and diagnostic considerations. *Clin Radiol*. 2021;76:416-26.
12. Matsumoto M, Yamamoto S. AAUS guideline for acute bacterial prostatitis 2021. *J Infect Chemother*. 2021;27:1277-83.
13. Ackerman AL, Parameshwar PS, Anger JT. Diagnosis and treatment of patients with prostatic abscess in the post-antibiotic era. *Int J Urol*. 2018;25:103-10.
14. Lam JC, Lang R, Stokes W, How I. manage bacterial prostatitis. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29:32-7.
15. Pena VN, Engel N, Gabrielson AT, et al. Diagnostic and management strategies for patients with chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. *Drugs Aging*. 2021;38:845-86.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A4. Sebastianelli A, Russo GI, Kaplan SA, et al. Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract symptoms/overactive bladder: comparison with placebo and tolterodine. *Int J Urol*. 2018;25:196-205.
A5. Kang D, Hu C, Fu Y, et al. Combination of alpha-blocker and 5α-reductase inhibitor for treatment of benign prostatic hyperplasia. *Clin Invest Med*. 2017;40:E200-10.
A6. Takeda M, Yokoyama O, Yoshida M, et al. Safety and efficacy of the combination of once-daily tadalafil and alpha-1 blocker in Japanese men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo-controlled, cross-over study. *Int J Urol*. 2017;24:539-47.
A7. Zhang J, Li X, Yang B, et al. Alpha-blockers with or without phosphodiesterase type 5 inhibitor for treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*. 2019;37:143-53.
A8. Yamanishi T, Asakura H, Seki N, et al. Efficacy and safety of combination therapy with tamsulosin, dutasteride and imidafenacin for the management of overactive bladder symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a multicenter, randomized, open-label, controlled trial (DIrecT study). *Int J Urol*. 2017;24:525-31.
A9. Franco JVA, Jung JH, Imamura M, et al. Minimally invasive treatments for benign prostatic hyperplasia: a Cochrane network meta-analysis. *BJU Int*. 2022;130:142-56.
A10. McVary KT, Gittelman MC, Goldberg KA, et al. Final 5-year outcomes of the multicenter randomized sham-controlled trial of a water vapor thermal therapy for treatment of moderate to severe lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2021;206:715-24.
A11. Franco JV, Jung JH, Imamura M, et al. Minimally invasive treatments for lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;7 CD013656.
A12. Wei HB, Guo BY, Tu YF, et al. Comparison of the efficacy and safety of transurethral laser versus open prostatectomy for patients with large-sized benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of comparative trials. *Investig Clin Urol*. 2022;63:262-72.
A13. Franco JV, Garegnani L. Escobar Liquitay CM et al Transurethral microwave thermotherapy for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;6 CD004135.
A14. Jung JH, McCutcheon KA, Borofsky M, et al. Prostatic arterial embolisation for men with benign prostatic hyperplasia: a Cochrane review. *BJU Int*. 2023;131:32-45.
A15. Franco JVA, Turk T, Jung JH, et al. Pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a Cochrane systematic review. *BJU Int*. 2020;125:490-6.
A16. Deng W, Du X, Zhou W, et al. Systematic review and meta-analysis: α-adrenergic receptor blockers in chronic prostatitis. *Ann Palliat Med*. 2021;10:9870-8.
A17. Burgio KL, Kraus SR, Johnson Jr TM, et al. Effectiveness of combined behavioral and drug therapy for overactive bladder symptoms in men: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2020;180:411-9.
A18. Qin Z, Wu J, Tian J, et al. Network meta-analysis of the efficacy of acupuncture, alpha-blockers and antibiotics on chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Sci Rep*. 2016;6:1-11.

115 INCONTINENCIA URINARIA

NEIL M. RESNICK Y CATHERINE E. DUBEAU

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La incontinencia urinaria es la pérdida involuntaria de orina suficiente para constituir un problema sanitario o social.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la incontinencia, que es más de dos veces más frecuente en mujeres que en hombres, aumenta con la edad, si bien al menos el 11% de las mujeres de 22 a 27 años refieren algún grado de incontinencia urinaria.[1] La incontinencia afecta a entre el 15 y el 30% de los adultos mayores que viven en casa, a un tercio de los que se encuentran en centros de cuidados intensivos y a más de la mitad de los que están en residencias de ancianos. Su coste estimado en EE. UU. superó los 83.000 millones de dólares en 2020, con unos gastos de bolsillo para los pacientes de más de 500 dólares.

La incontinencia urinaria predispone a erupciones perineales, úlceras por presión, infecciones del tracto urinario, caídas y fracturas, y se asocia a vergüenza, estigmatización, aislamiento, depresión, ansiedad, disfunción sexual y riesgo de internamiento en un centro asistencial. Muchos ancianos gravemente enfermos lo consideran un desenlace peor que la muerte.

A pesar de su prevalencia y de sus consecuencias adversas, la incontinencia geriátrica sigue estando muy desatendida, tanto por los pacientes como por los médicos. Este olvido es desafortunado, porque su mayor prevalencia con la edad se relaciona más con las enfermedades asociadas a la edad y las deficiencias funcionales que con la edad en sí. Y, lo que es más importante, la incontinencia suele ser tratable y a menudo curable en todas las edades, incluso en los pacientes más frágiles, aunque el enfoque en los pacientes mayores debe ser más amplio que el empleado en los más jóvenes.[2]

BIOPATOLOGÍA

En cualquier edad, la continencia no solo depende de la integridad de la función del tracto urinario inferior, sino también de la presencia de un estado mental, movilidad, motivación y destreza manual adecuados. Aunque la incontinencia en los pacientes más jóvenes rara vez se asocia a déficits en estos dominios, tales déficits se dan con frecuencia en los pacientes de más edad y pueden causar o exacerbar la incontinencia o influir en los enfoques terapéuticos. Algunos datos sugieren que la genómica[3] y el microbioma[4] pueden desempeñar un papel en el aumento de la susceptibilidad, sobre todo en el caso de la incontinencia de urgencia.

Con la edad, la capacidad de la vejiga no cambia, pero la sensibilidad y la contractilidad de la vejiga disminuyen.[5] A nivel celular, el músculo liso del detrusor desarrolla un «patrón de banda densa» caracterizado por bandas sarcolémicas densas con cavéolas agotadas. Este agotamiento puede mediar en la disminución de la contractilidad de la vejiga relacionada con la edad. Además, se desarrolla un patrón de disyunción incompleta caracterizado por uniones protuberantes dispersas que puede ser la causa de la elevada prevalencia de contracciones involuntarias de la vejiga (hiperactividad del detrusor) en adultos mayores de ambos sexos. Es probable que la isquemia y/o la inflamación de la vejiga también contribuyan.[6] La longitud uretral y la fuerza del esfínter son menores en las mujeres, mientras que la próstata se agranda en la mayoría de los hombres y causa obstrucción en cerca del 50% de ellos. El volumen residual posmiccional en la vejiga también aumenta en ambos sexos, pero normalmente a menos de 100 ml. Además, las personas mayores suelen excretar la mayor parte de su ingesta de líquidos por la noche, incluso en ausencia de insuficiencia venosa, enfermedad renal, insuficiencia cardíaca u obstrucción prostática. Dado que este cambio en la excreción nocturna de líquidos va unido a un aumento de los trastornos del sueño asociado a la edad, la mayoría de los adultos mayores sufren al menos un episodio de nicturia por noche.

Ninguno de estos cambios relacionados con la edad provoca la incontinencia, pero todos predisponen a ella. Esta predisposición, combinada con la mayor probabilidad de que una persona mayor se enfrente a una lesión patológica, fisiológica o farmacológica adicional, explica el aumento de la prevalencia de la incontinencia con la edad. Así pues, la aparición o el agravamiento de la incontinencia en una persona mayor se debe a menudo a precipitantes ajenos al tracto urinario inferior y susceptibles de intervención médica.

Causas de la incontinencia transitoria

La incontinencia es transitoria hasta en un tercio de los ancianos que viven en la comunidad y hasta en la mitad de los pacientes hospitalizados de forma aguda. Aunque la mayoría de las causas transitorias son ajenas al tracto urinario inferior (tabla 115-1), hay tres puntos que merecen destacarse. En primer lugar, el riesgo de incontinencia transitoria aumenta si, además de cambios fisiológicos del tracto urinario inferior, también existen cambios patológicos. Es más probable que los agentes anticolinérgicos provoquen retención e incontinencia por rebosamiento en personas con una vejiga débil u obstruida, mientras que es más probable que el exceso de orina provoque incontinencia de urgencia en individuos con hiperactividad del detrusor o movilidad reducida. En segundo lugar, estas causas transitorias pueden persistir si no se tratan y no deben descartarse por el mero hecho de que la incontinencia sea de larga duración. En tercer lugar, la identificación de la causa más frecuente tiene poco valor, porque las causas varían en cada persona, y la incontinencia geriátrica rara vez se debe a una sola causa.

Causas de la incontinencia establecida relacionadas con el tracto urinario inferior

Hiperactividad del detrusor

La hiperactividad del detrusor, también llamada contracción involuntaria de la vejiga o *vejiga hiperactiva,* suele causar *incontinencia de urgencia* y es el tipo más frecuente de disfunción del tracto urinario inferior en las personas mayores incontinentes, en las que representa alrededor de dos tercios de los casos. Histológicamente, la hiperactividad del detrusor se asocia con el patrón de disyunción completa, con ensanchamiento del espacio intercelular, reducción de las uniones normales (intermedias) de las células musculares, y aparición de nuevas uniones protuberantes y estribos ultraestrechos que conectan las células entre sí formando cadenas. Estas conexiones pueden mediar un cambio en el acoplamiento celular de un mecanismo mecánico a uno eléctrico que da lugar a la contracción involuntaria de la vejiga. Otras causas potenciales son la isquemia, las anomalías en los miofibroblastos suburoteliales, y los cambios en los mecanismos de control estructural y funcional del sistema nervioso central.

En cualquier edad, la hiperactividad del detrusor suele ser idiopática, pero puede estar asociada a otras causas diversas que pueden afectar al pronóstico y al tratamiento. Entre estas afecciones se incluyen las enfermedades cerebrales, las lesiones de la neurona motora superior (caps. 369 y 387), la obstrucción uretral, la incontinencia de esfuerzo, el cálculo vesical y el carcinoma de vejiga (cap. 182).

Incontinencia de esfuerzo

La incontinencia de esfuerzo, que es la segunda causa más frecuente de incontinencia en mujeres mayores y la causa dominante en mujeres de mediana edad, suele reflejar un soporte uretral insuficiente más cierto grado de debilidad del esfínter. Las mujeres obesas tienen más probabilidades de evolucionar a una incontinencia mixta con el tiempo.[7] La incontinencia de esfuerzo es poco frecuente en los hombres, pero puede deberse a daños en el esfínter tras una prostatectomía radical, pero no transuretral.

Obstrucción uretral

La obstrucción uretral es la segunda causa más frecuente de incontinencia establecida en hombres mayores, aunque la mayoría de los hombres obstruidos no son incontinentes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 115-1 CAUSAS DE LA INCONTINENCIA TRANSITORIA

Delirium	Resultado de una enfermedad subyacente o de la medicación; la incontinencia es secundaria y remite una vez que se corrige la causa del *delirium*	
Infección: ITU *sintomática*	La ITU aguda y sintomática puede causar o empeorar la incontinencia, pero la bacteriuria *asintomática,* mucho más frecuente, no	
Uretritis/vaginitis atrófica	Se caracteriza por erosiones vaginales, telangiectasias, petequias y friabilidad; puede causar incontinencia o contribuir a ella	
Productos farmacéuticos	*Tipo de fármaco:*	*Efectos potenciales sobre la continencia:*
	Sedantes-hipnóticos (p. ej., benzodiacepinas de acción prolongada; alcohol)	Sedación, *delirium,* disminución de la movilidad
	Anticolinérgicos (diciclomina, disopiramida, antihistamínicos sedantes, antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, ciclobenzaprina, antiparkinsonianos, antidepresivos [no ISRS])	Retención urinaria, incontinencia por rebosamiento, *delirium,* impactación; los antipsicóticos también disminuyen la movilidad
	Opiáceos	Retención urinaria, impactación fecal, sedación, *delirium*
	Antagonistas α-adrenérgicos	Relaja el esfínter; puede inducir incontinencia de esfuerzo en las mujeres
	Agonistas α-adrenérgicos	Retención urinaria en hombres (tensar el esfínter, próstata)
	Bloqueantes de los canales de calcio, especialmente las dihidropiridinas	Diuresis nocturna por retención de líquidos
	Diuréticos del «asa» (los agentes similares a las tiacidas solo la provocan en raras ocasiones)	Poliuria, polaquiuria, tenesmo vesical
	AINE	Diuresis nocturna por retención de líquidos
	Tiazolidinedionas	Diuresis nocturna por retención de líquidos
	Algunos nociceptivos (gabapentina, pregabalina)	Diuresis nocturna por retención de líquidos; sedación; *delirium*
	Agonistas de los receptores de la dopamina (p. ej., ropinirol, pramipexol)	Diuresis nocturna por retención de líquidos
	Inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina	La tos inducida por fármacos provoca incontinencia de esfuerzo en las mujeres
	Vincristina	Retención urinaria por neuropatía
	Inhibidores de la colinesterasa	Incontinencia urinaria
Exceso de diuresis	Por una gran ingesta, agentes diuréticos (bebidas con cafeína, alcohol) y trastornos metabólicos (hiperglucemia, hipercalcemia); la incontinencia nocturna puede deberse a una apnea obstructiva del sueño o a la movilización de un edema periférico (insuficiencia cardíaca, insuficiencia venosa, efectos secundarios de los medicamentos)	
Movilidad restringida	A menudo es el resultado de afecciones pasadas por alto y corregibles como la artritis, el dolor, los problemas en los pies, la hipotensión posprandial o el miedo a caerse	
Retención fecal	Puede causar incontinencia fecal y urinaria, que remiten con la desimpactación	

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina; ITU, infección del tracto urinario.
Adaptado de Resnick NM, Tadic SD, Yalla SV. Geriatric incontinence and voiding dysfunction. In: Wein AJ, Novick AC, Partin AW, et al, eds. *Campbell-Walsh Urology,* 10th ed. St. Louis: Elsevier; 2012.

Cuando la obstrucción se asocia a incontinencia, suele presentarse como incontinencia de urgencia debido a la hiperactividad del detrusor asociada; la incontinencia por rebosamiento es infrecuente. La obstrucción infravesical es poco frecuente en las mujeres, pero puede ser el resultado de una suspensión del cuello de la vejiga o de un retorcimiento uretral asociado a un cistocele grande.

Hipoactividad del detrusor

La hipoactividad del detrusor suele ser idiopática. Cuando provoca incontinencia, se asocia a la incontinencia por rebosamiento (< 10% de las incontinencias).

Inervación dañada

Los daños en la inervación del tracto urinario inferior pueden causar varios tipos de disfunción. Una lesión cerebral puede causar hiperactividad del detrusor. Una lesión de la médula espinal (caps. 175 y 369) por encima del nivel sacro puede causar tanto hiperactividad del detrusor como disinergia detrusor-esfínter, una afección en la que el esfínter se contrae en lugar de relajarse durante la contracción del detrusor; el resultado puede ser una obstrucción infravesical grave e hidronefrosis. Una lesión de la médula espinal por debajo del nivel sacro puede causar hipoactividad del detrusor, debilidad del esfínter o ambas. Los daños en los nervios periféricos y autónomos pueden causar aún problemas adicionales, como la disminución del vaciado de la vejiga y de la sensibilidad en el síndrome de taquicardia postural.[8] Así pues, dado que *vejiga neurógena* es un término tan inespecífico, es preferible referirse a la disfunción específica causante de la incontinencia.

Causas de la incontinencia no relacionada con el tracto urinario inferior (incontinencia funcional)

La incontinencia «funcional», que a menudo se cita como un tipo distinto de incontinencia geriátrica y se atribuye a déficits de cognición y movilidad, implica que la función del tracto urinario es normal. Sin embargo, la función normal del tracto urinario es la excepción, incluso en ancianos continentes, y rara vez se observa en ancianos incontinentes. Además, la incontinencia no es inevitable, ni siquiera con demencia o inmovilidad. Entre los residentes que viven en un centro asistencial con demencia más grave, casi el 20% son continentes; entre los que pueden transferirse de una cama a una silla, casi la mitad son continentes. Las personas con deficiencias funcionales también son las más propensas a sufrir factores que provocan incontinencia transitoria, y un diagnóstico de incontinencia funcional puede hacer que no se detecten estas causas reversibles. Por último, si las personas con problemas funcionales también padecen obstrucción uretral o incontinencia de esfuerzo, pueden beneficiarse de una terapia específica. No obstante, el deterioro funcional contribuye a menudo a la incontinencia, y abordar sus causas y las de la incontinencia transitoria puede mejorar la incontinencia lo suficiente como para obviar la necesidad de más investigaciones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la incontinencia transitoria dependen de la afección subyacente. En ocasiones, los pacientes presentan una incontinencia más difícil de caracterizar clínicamente sin pruebas adicionales.

Hiperactividad del detrusor

La hiperactividad del detrusor suele manifestarse como *incontinencia de urgencia,* caracterizada por pérdidas que siguen a la aparición o intensificación *brusca* de un deseo de orinar y la salida de una cantidad de orina de moderada a grande. La frecuencia urinaria (> 8 micciones/día) y la nicturia también están presentes con frecuencia. Algunos pacientes con hiperactividad del detrusor pueden presentar fugas precipitadas sin síntomas de urgencia.

La hiperactividad del detrusor existe en dos subconjuntos en las personas mayores: uno en el que la función contráctil está preservada y otro en el que está deteriorada. Esta última afección, denominada *hiperactividad del detrusor con contractilidad alterada,* tiene varias implicaciones. En primer lugar, debido a que la vejiga es débil, estos pacientes pueden desarrollar retención urinaria, que puede imitar la observada en pacientes con obstrucción infravesical y subactividad del detrusor. En segundo lugar, incluso en ausencia de retención, la hiperactividad del detrusor con contractilidad alterada imita otras causas de incontinencia del tracto urinario inferior. Por ejemplo, si la contracción involuntaria del detrusor se produce coincidiendo con una maniobra de esfuerzo y si no se detecta la contracción débil, la hiperactividad del detrusor con contractilidad alterada se diagnosticará erróneamente como incontinencia de esfuerzo. Alternativamente, dado que la hiperactividad del detrusor con contractilidad alterada puede asociarse a urgencia urinaria, polaquiuria, flujo débil, orina residual elevada (p. ej., > 150 ml) y trabeculación de la vejiga, en los hombres puede simular una obstrucción prostática. En tercer lugar, el uso de un relajante vesical para la hiperactividad del detrusor con contractilidad alterada puede provocar retención urinaria debido a la debilidad de la vejiga, lo que requeriría una dosis menor o un enfoque terapéutico alternativo.

Incontinencia de esfuerzo e incontinencia mixta

La incontinencia de esfuerzo es la fuga que coincide instantáneamente tanto con el inicio como con el cese de una tos u otra causa de aumento de la presión abdominal; las fugas nocturnas son raras. Algunas mujeres presentan tanto incontinencia de urgencia como

de esfuerzo, lo que se denomina *incontinencia mixta*. Para planificar el tratamiento, es útil determinar qué componente es el más molesto. En los hombres con daños en el esfínter tras una prostatectomía radical, las fugas se asemejan al goteo intermitente de un grifo con fugas.

DIAGNÓSTICO

Las personas mayores, en particular, deben someterse a pruebas de detección de la incontinencia. Además de una evaluación clínica específica (tabla 115-2),[9,10] un diario miccional puede proporcionar pistas diagnósticas y guiar la terapia (e-fig. 115-1). Por ejemplo, la incontinencia que solo se produce entre las 8:00 h y el mediodía puede estar causada por un diurético de asa matutino. La incontinencia que se produce por la noche en un hombre demente con insuficiencia cardíaca, pero no durante una siesta de 4 h en su silla de ruedas, se debe probablemente a la diuresis nocturna asociada a su insuficiencia cardíaca y no a la demencia, el deterioro de la movilidad o la obstrucción prostática. Una mujer con incontinencia de esfuerzo dependiente del volumen puede tener fugas solo al ir a orinar después de una noche completa de sueño, cuando su vejiga contiene más de 400 ml, más de lo que contiene durante sus horas continentes de vigilia.

Dado que la retención urinaria es difícil de detectar mediante la exploración y puede afectar al diagnóstico y a la terapia, normalmente debe determinarse el volumen residual posmiccional, excepto en una mujer de mediana edad que solo desee una terapia conductual para una presentación clásica de incontinencia de esfuerzo.[11,12] Por lo general, las pruebas urodinámicas solo se recomiendan cuando se requiere certeza diagnóstica o antes de una intervención quirúrgica no rutinaria (no se requieren antes de la mayoría de las intervenciones quirúrgicas para la incontinencia de esfuerzo no complicada) o si existen pruebas de una causa subyacente grave de la incontinencia, como una lesión cerebral o de la médula espinal, o una hidronefrosis. La evaluación urodinámica comprende una batería de pruebas diseñadas para evaluar el tracto urinario inferior durante las fases de llenado y vaciado de la micción. La selección entre las pruebas depende del entorno clínico y de la pregunta que se quiera responder; por ejemplo, la medición de la presión del detrusor y del flujo de orina durante el vaciado puede determinar si existe obstrucción uretral, mientras que la monitorización de las presiones de la vejiga y la uretra durante la fase de llenado y con la tos puede ser útil en pacientes con una presentación atípica de incontinencia mixta.

TABLA 115-2 EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA INCONTINENCIA URINARIA

ANAMNESIS
Tipo de síntoma (urgencia, esfuerzo, rebosamiento o mixto)
Frecuencia, gravedad y duración de la incontinencia
Patrón (diurno, nocturno o ambos; también, p. ej., después de tomar medicamentos)
Precipitantes
Síntomas asociados (esfuerzo al orinar, vaciado incompleto, disuria, hematuria, molestias o entumecimiento suprapúbico/perineal)
Alteración del hábito intestinal/función sexual (debido a la proximidad con la vejiga y a la inervación compartida)
Otros factores relevantes (cáncer, enfermedad aguda, enfermedad neurológica, cirugía/radioterapia pélvica o del tracto urinario inferior)
Medicamentos, incluidos los de venta sin receta (v. tabla 115-1)
EXPLORACIÓN FÍSICA
Examen general para identificar y/o evaluar afecciones médicas relevantes (p. ej., insuficiencia cardíaca, edema periférico)
Evaluación breve de la función cognitiva y física (p. ej., MiniCog, Get Up and Go [v. caps. 361 y 371])
Si se sospecha incontinencia de esfuerzo, determine si las pérdidas *coinciden* con el inicio *y* el cese de una tos única y enérgica
Palpación de la distensión de la vejiga tras la micción
Examen pélvico para detectar vaginitis atrófica, liquen escleroso, masa, prolapso (si sobrepasa la vagina, aumenta el riesgo de retención urinaria)
Tacto rectal para detectar irritación cutánea, tono en reposo y control voluntario del esfínter anal, nódulo prostático; impactación fecal (*nota:* el tamaño de la próstata se correlaciona mal con la presencia de obstrucción uretral)
Exploración neurológica, especialmente el estado mental y la exploración elemental, incluidos los reflejos sacros y la sensibilidad perineal
INVESTIGACIÓN INICIAL
Diario miccional (v. e-fig. 115-1)
Estudio metabólico (electrólitos, calcio, glucosa y nitrógeno ureico, según proceda)
Medir el volumen residual posmiccional, mediante ecografía portátil si se dispone de ella
Análisis de orina para detectar hematuria estéril o infección; cultivo si la incontinencia es de nueva aparición o empeora
Ecografía renal para detectar hidronefrosis en hombres cuyo volumen de orina residual posmiccional supera unos 200 ml
Citología de orina para pacientes con hematuria, dolor o incontinencia inexplicable de nueva aparición o que empeora
Uroflujometría para hombres en los que se sospecha obstrucción uretral
Cistoscopia para pacientes con hematuria, sospecha de patología del tracto urinario inferior (p. ej., fístula vesical, cálculo o tumor; divertículo uretral) o necesidad de cirugía del tracto urinario inferior

Adaptado de Resnick NM, Yalla SV. Management of urinary incontinence in the elderly. *N Engl J Med.* 1985;313:800-805.

TRATAMIENTO

Una terapia óptima requiere un enfoque multifactorial (tabla 115-3) que incluya el tratamiento de cualquier causa asociada, las afecciones médicas subyacentes, las deficiencias funcionales, la ingesta de líquidos y la propia anomalía del tracto urinario.[13] El tratamiento de los precipitantes por sí solo puede ser suficiente para restaurar la continencia, incluso si existe una disfunción coexistente del tracto urinario. Por ejemplo, un brote de artritis de cadera en una mujer con sobreactividad del detrusor relacionada con la edad puede disminuir la movilidad lo suficiente como para convertir su urgencia urinaria en incontinencia. El tratamiento de la artritis, y no de las contracciones involuntarias del detrusor, no solo restablecerá la continencia, sino que también disminuirá el dolor y mejorará la movilidad. Debido a su frecuencia, reversibilidad y asociación con la morbilidad más allá de la incontinencia, cualquier causa transitoria (v. tabla 115-1) debe abordarse en primer lugar.

Aunque las compresas y los pañales tienen su papel, siguen siendo un complemento de una terapia más específica. Las sondas urinarias deben utilizarse raramente para la incontinencia crónica debido al alto riesgo de infección del tracto urinario (cap. 263).

Intervenciones sobre el estilo de vida

Las intervenciones en el estilo de vida incluyen la educación, el autocontrol con un diario miccional, el ajuste de la ingesta de líquidos y cafeína, la pérdida de peso para las mujeres con sobrepeso y con incontinencia de esfuerzo, dejar de fumar y el uso de ayudas (p. ej., un orinal de cabecera).[A1] Las aplicaciones basadas en el teléfono también resultan prometedoras para la autogestión de la incontinencia de urgencia y mixta.[A2] Los pacientes disponen de útiles recursos en línea.[14-16]

Terapia conductual

La terapia conductual[17] incluye ejercicios para los músculos pélvicos y reeducación de la vejiga (aumento progresivo de los intervalos entre micciones, estrategias para hacer frente a la urgencia).[A3] Para cada opción, la educación en grupo es una alternativa eficaz a la instrucción individual.[A4]

Para la incontinencia de esfuerzo, los ejercicios de los músculos pélvicos son eficaces, pero menos que la cirugía,[A5] y la combinación de ambos no mejora la eficacia.[A6] La acupuntura[A7] y los pesarios[18] también pueden ser eficaces.

Para la incontinencia de urgencia, la terapia conductual es tan eficaz como la farmacoterapia. Sin embargo, la combinación de ambas es más eficaz que cualquiera de ellas por separado,[A8] porque ninguna de las dos terapias suele abolir las contracciones involuntarias de la vejiga.

En el caso de los pacientes que viven en centros asistenciales con discapacidad cognitiva, pero que pueden decir su nombre y tienen movilidad parcial, los recordatorios diurnos regulares para orinar («micción provocada») han demostrado su eficacia para la incontinencia diurna. Los controles de la ropa seca o mojada y las prendas protectoras son apropiados para los demás.[A9]

Farmacoterapia

Los fármacos aprobados actualmente no han demostrado su eficacia para la incontinencia de esfuerzo o la incontinencia por rebosamiento. Para la incontinencia de urgencia, varios relajantes vesicales son modestos e igualmente eficaces (tabla 115-4), incluso en pacientes vulnerables de edad avanzada.[A10] Todos los agentes anticolinérgicos pueden causar sequedad de boca, estreñimiento y visión borrosa, con algunas variaciones entre los fármacos. Su uso también puede asociarse a un deterioro cognitivo a corto y largo plazo, aunque esta complicación parece ser muy infrecuente.[19] No obstante, cada uno de ellos puede ser bien tolerado, incluso en pacientes ancianos con deterioro cognitivo, cuando se prescriben adecuadamente y se vigila el estado cognitivo. Los pacientes que estén tomando un inhibidor de la colinesterasa, que puede causar incontinencia, tienen tres opciones: retrasar la intervención porque la incontinencia suele remitir, reconsiderar los beneficios de continuar el tratamiento con el inhibidor de la colinesterasa o considerar la posibilidad de añadir un agente no anticolinérgico.

La elección entre estos fármacos también puede depender de otras consideraciones. Por ejemplo, la oxibutinina de liberación inmediata tiene el inicio de acción más rápido, lo que la convierte en una opción barata y eficaz para los pacientes que necesitan un control en momentos predecibles. Otros fármacos, aunque más caros, pueden utilizarse con menos frecuencia y pueden tolerarse mejor para su uso diario.

Los agonistas β_3-adrenérgicos mirabegrón[A11] y vibegrón tienen una eficacia similar a la de los agentes anticolinérgicos y pueden ser preferibles cuando exista preocupación por los efectos adversos anticolinérgicos o cognitivos. En caso necesario, el mirabegrón también puede combinarse con un anticolinérgico para mejorar su eficacia. La desmopresina debe evitarse en personas de edad avanzada, debido al riesgo de hiponatremia grave.

En última instancia, la elección de la medicación debe depender de la facilidad de uso, el coste y la evitación de efectos adversos en un paciente individual. Independientemente del fármaco seleccionado, la clave es comenzar con una dosis baja e incrementarla lentamente, teniendo en cuenta que el beneficio

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Fecha	Hora	Volumen miccionado (ml)	¿Está mojado o seco?	Volumen aproximado de incontinencia	Comentarios
5/4	15:40 pm	240	Mojado	Ligero	
	18:05 pm	210	Seco		
	20:15 pm	150	Seco		Agua corriente
	22:20 pm	150	Mojado	15 ml	Movimiento intestinal
	22:30 pm	30	Seco		
6/4	3:15 am	270	Mojado	Ligero	
	6:05 am	300	Mojado	Ligero	
	7:40 am	200	Seco		
	9:50 am	¿?	Seco		
	11:20 am	200	Seco		
	12:50 pm	180	Seco		
	13:40 pm	240	Seco		
	15:35 pm	160	Seco		
	18:00 pm	170	Seco		
	20:20 pm	215	Mojado	Ligero	Agua corriente
	10:25 pm	130	Seco		

E-FIGURA 115-1. Ejemplo de diario miccional. Diario miccional de un hombre incontinente de 75 años. La evaluación urodinámica excluyó la obstrucción uretral y confirmó el diagnóstico de hiperactividad del detrusor con contractilidad alterada. Obsérvese la diuresis de 24 h de casi 3 l debido a la creencia de que beber 10 vasos de líquido al día era «bueno para mi salud». (No lo mencionó hasta que se le preguntó por el registro miccional.) Dado el volumen miccional típico de 150 a 250 ml y un residuo posmiccional medido de 150 ml, la ingesta excesiva de líquidos estaba desbordando su capacidad vesical habitual de 400 ml (150 + 250 ml). Aunque las contracciones involuntarias de la vejiga estaban presentes, el componente de volumen fácilmente reversible del problema, combinado con el riesgo de precipitar la retención urinaria con un agente anticolinérgico, motivó el tratamiento solo con restricción de volumen. Después de que la diuresis diaria descendiera a 1.500 ml, la polaquiuria disminuyó y la incontinencia se resolvió. (Adaptado de DuBeau CE, Resnick NM. Evaluation of the causes and severity of geriatric incontinence: a critical appraisal. *Urol Clin North Am.* 1991;18:243-256.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

total puede no ser evidente hasta pasados 2 o 3 meses y que los efectos adversos pueden contrarrestar el beneficio. Con esta dosis ajustada, la incontinencia de urgencia puede controlarse aproximadamente en un tercio de los pacientes y mejora sustancialmente en otro tercio. Las tasas de éxito son más bajas en pacientes con demencia moderada-grave.

Para la incontinencia urinaria en el contexto de una vaginitis atrófica, puede ser útil un tratamiento de estrógenos tópicos de 3 a 12 meses, aunque los estrógenos orales pueden empeorar la incontinencia.[A12]

Intervenciones quirúrgicas

Incontinencia de esfuerzo

Para las mujeres con incontinencia de esfuerzo o incontinencia mixta con predominio de esfuerzo, la cirugía ha demostrado ser eficaz y relativamente duradera en todas las edades. La inyección periuretral de aumento de volumen puede ayudar a las mujeres frágiles o con incontinencia de esfuerzo leve, pero, en general, no restablece la continencia.[20] Sin embargo, los procedimientos de suspensión con cabestrillo uretral y cinta uretral media pueden curar a la mayoría de las mujeres durante al menos 5 años. Para las mujeres con incontinencia de esfuerzo más compleja y las que tienen una capacidad cognitiva y funcional adecuada, un esfínter artificial puede ser moderadamente eficaz, aunque la experiencia es aún limitada.

Incontinencia de urgencia

Para la incontinencia de urgencia, los procedimientos quirúrgicos, como la neuromodulación,[21] la estimulación del nervio tibial[22] y las inyecciones de toxina botulínica,[A13] son tratamientos de tercera línea. Los limitados datos disponibles sugieren que su eficacia puede ser solo modestamente mejor que la eficacia de la farmacoterapia y que a los pacientes mayores puede no irles tan bien como a los más jóvenes. Los pacientes mayores tratados con toxina botulínica también son más propensos a desarrollar retención urinaria e infecciones del tracto urinario.

Cuestiones específicas de los hombres

Aparte de la vaginitis atrófica, las causas transitorias de incontinencia en los hombres son las mismas que en las mujeres. Sin embargo, debido a la frecuencia del agrandamiento de la próstata, la retención urinaria se produce con mayor frecuencia en el contexto de afecciones que suprimen la contractilidad del detrusor (p. ej., la impactación fecal) o el uso de fármacos como los anticolinérgicos, los agonistas α-adrenérgicos y los opiáceos. La incontinencia de urgencia es igual de común en hombres que en mujeres, pero puede estar asociada a una próstata obstructiva. Las consideraciones terapéuticas para la incontinencia relacionada con la hipertrofia prostática incluyen los agonistas α-adrenérgicos y los inhibidores de la 5α-reductasa, así como la cirugía prostática (v. tabla 115-3, fig. 114-3 y tabla 114-1). Los antimuscarínicos y el mirabegrón (ambos utilizados en combinación con un α-bloqueante) también son útiles. La toxina botulínica también puede ser útil, pero parece ser menos eficaz que en las mujeres.[A14] La incontinencia de esfuerzo es rara en los hombres, a menos que se hayan sometido a una prostatectomía radical (no a una resección transuretral) por carcinoma.[23] En estos casos, la cirugía contra la incontinencia, como la operación de cabestrillo masculino o la creación de un esfínter urinario artificial, tiene un éxito moderado[A15] pero suele reservarse para la incontinencia que es de moderada a grave y persiste durante más de 1 año en hombres que, por lo demás, tienen un buen pronóstico. Al igual que en las mujeres, la incontinencia por rebosamiento es infrecuente, pero, cuando se presenta, en los hombres es más probable que se deba a una obstrucción.

PREVENCIÓN

Los datos sugieren que los programas de educación y modificación del comportamiento basados en grupos o en la comunidad pueden ser útiles en las mujeres mayores. La pérdida de peso puede reducir el riesgo de incontinencia de esfuerzo.[24]

TABLA 115-3 ENFOQUE ESCALONADO DEL TRATAMIENTO DE LA INCONTINENCIA URINARIA*

TRASTORNO	TIPO CLÍNICO DE INCONTINENCIA†	TRATAMIENTO
Hiperactividad del detrusor con contractilidad normal	Urgencia	1. Reentrenamiento vesical o regímenes de micción programada 2. ± Medicación relajante de la vejiga si es necesaria y no está contraindicada (v. tabla 115-4). Si el tratamiento fracasa, considere la neuroestimulación tibial posterior, la neuromodulación sacra o la inyección intradetrusor de toxina botulínica 3. El sondaje vesical por sí solo no suele ser útil, porque los espasmos del detrusor suelen aumentar, lo que provoca fugas alrededor del catéter 4. En casos seleccionados, induzca farmacológicamente la retención urinaria y añada un cateterismo intermitente o permanente‡
Hiperactividad del detrusor con contractilidad alterada	Urgencia§	1. Si la vejiga se vacía adecuadamente, métodos conductuales (como arriba) ± medicación relajante de la vejiga (dosis bajas; especialmente factible si coexiste incompetencia del esfínter) 2. Si la orina residual es > 150 ml, técnicas miccionales aumentadas¶ o sondaje intermitente (± medicación relajante de la vejiga). Si ninguna de las dos cosas es factible, prenda interior o catéter permanente‡ 3. En casos seleccionados, induzca farmacológicamente la retención urinaria y añada un cateterismo intermitente o permanente‡
Incontinencia de esfuerzo	Esfuerzo	1. Métodos conservadores (pérdida de peso si hay obesidad; tratamiento de la tos o de la vaginitis atrófica; maniobras físicas para evitar las pérdidas [p. ej., tensar los músculos pélvicos antes de toser, cruzar las piernas]; ocasionalmente, el uso de un tampón o pesario es útil) 2. Si se identifica un umbral de fuga ≥ 150 ml, ajuste la excreción de líquidos y los intervalos de vaciado adecuadamente 3. Ejercicios musculares pélvicos ± biorretroalimentación/conos intravaginales ponderados; deben continuar indefinidamente 4. Cirugía (cabestrillo, esfínter artificial, inyecciones periuretrales de aumento de volumen)
Obstrucción uretral (cap. 114)	Urgencia/rebosamiento‖	1. Métodos conservadores (incluido el ajuste de la excreción de líquidos, el reentrenamiento vesical/micción programada) si se han excluido la hidronefrosis, la ITU sintomática recurrente y la hematuria 2. Antagonista α-adrenérgico (α_{1a} específico puede ser mejor tolerado en pacientes con hipotensión ortostática) 3. Considere también la posibilidad de añadir un relajante vesical si coexiste una hiperactividad del detrusor, el volumen residual posmiccional es pequeño y no se desea/es factible la cirugía; *¡vigile el volumen residual posmiccional!* 4. Inhibidor de la 5α-reductasa, si no está contraindicado y el paciente lo prefiere o no es candidato a cirugía; el beneficio clínico tarda meses 5. La cirugía (incisión, prostatectomía) es una alternativa eficaz antes o después de estos pasos
Detrusor hipoactivo	Rebosamiento	1. Descomprima durante al menos varios días (cuanto mayor sea el volumen residual posmiccional, más larga deberá ser la descompresión [hasta 1 mes]) y realice a continuación un ensayo miccional 2. Excluya la obstrucción uretral si no se ha hecho ya 3. Si no puede vaciar o si el volumen residual posmiccional sigue siendo grande, intente técnicas de micción forzada¶ ± antagonista α-adrenérgico, pero solo si es posible vaciar algo; el betanecol raramente es útil 4. Si falla o no es posible el vaciado, cateterismo intermitente o permanente‡

*Estos tratamientos deben iniciarse solo después de que se haya asegurado un acceso adecuado al servicio, se hayan tratado las afecciones contribuyentes (p. ej., vaginitis atrófica, ITU, impactación fecal, insuficiencia cardíaca), se haya optimizado la gestión de líquidos y se hayan abordado las medicaciones innecesarias o exacerbantes. Para más detalles, véase el texto.

†*Urgencia:* fuga en ausencia de maniobras de esfuerzo y de retención urinaria, generalmente precedida de la aparición o intensificación *brusca* de la necesidad de orinar; esfuerzo: fuga que coincide instantáneamente con maniobras de esfuerzo, en ausencia de retención urinaria o de contracción del detrusor; rebosamiento: fuga frecuente de pequeñas cantidades asociada a la retención urinaria.

‡La profilaxis de las ITU puede utilizarse para las ITU sintomáticas recurrentes, pero solo si el catéter no es permanente.

§También puede imitar la incontinencia de esfuerzo o por rebosamiento.

‖También puede causar «goteo» posmiccional solo, que se trata de forma conservadora (p. ej., sentándose para miccionar y dejando más tiempo, «micción doble», y en los hombres «ordeñando» suavemente la uretra después de miccionar).

¶Las técnicas de micción forzada incluyen las maniobras de Credé (aplicación de presión suprapúbica) y Valsalva (esfuerzo), y la micción doble. Deben realizarse solo después de que haya comenzado el vaciado.

Adaptado y actualizado de Resnick NM. Voiding dysfunction and urinary incontinence. In: Beck JC, ed. *Geriatric Review Syllabus.* New York: American Geriatrics Society; 2011:141-154.

ITU, infección del tracto urinario.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Lamerton TJ, Mielke GI, Brown WJ. Urinary incontinence in young women: risk factors, management strategies, help-seeking behavior, and perceptions about bladder control. *Neurourol Urodyn*. 2020;39:2284-92.
2. Vaughan CP, Markland AD, Smith PP, et al. Report and research agenda of the American Geriatrics Society and National Institute on Aging bedside-to-bench conference on urinary incontinence in older adults: a translational research agenda for a complex geriatric syndrome. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66:773-82.
3. Penney KL, Townsend MK, Turman C, et al. Genome-wide association study for urinary and fecal incontinence in women. *J Urol*. 2020;203:978-83.
4. Price TK, Lin H, Gao X, et al. Bladder bacterial diversity differs in continent and incontinent women: a cross-sectional study. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223 729.e1-729 e10.
5. Hartigan SM, Reynolds WS, Smith PP. Dilemmas in management of the geriatric bladder. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2019;14:272-9.
6. Speich JE, Tarcan T, Hashitani H, et al. Are oxidative stress and ischemia significant causes of bladder damage leading to lower urinary tract dysfunction? Report from the ICI-RS 2019. *Neurourol Urodyn*. 2020;39(Suppl 3):S16-22.
7. Minassian VA, Hagan KA, Erekson E, et al. The natural history of urinary incontinence subtypes in the Nurses' Health Studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222 163.e1-163 e8.
8. Faure Walker N, Gall R, Gall N, et al. The postural tachycardia syndrome (PoTS) bladder-urodynamic findings. *Urology*. 2021;153:107-12.
9. Vaughan CP, Markland AD. Urinary incontinence in women. *Ann Intern Med*. 2020;172:17-32.
10. Nambiar AK, Arlandis S, Bø K, et al. European Association of Urology guidelines on the diagnosis and management of female non-neurogenic lower urinary tract symptoms. Part 1: diagnostics, overactive bladder, stress urinary incontinence, and mixed urinary incontinence. *Eur Urol*. 2022;82:49-59.
11. Capobianco G, Madonia M, Morelli S, et al. Management of female stress urinary incontinence: a care pathway and update. *Maturitas*. 2018;109:32-8.
12. Robert M, Ross S. No. 186-conservative management of urinary incontinence. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40:e119-25.
13. Russo E, Caretto M, Giannini A, et al. Management of urinary incontinence in postmenopausal women: an EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021;143:223-30.
14. The Simon Foundation for Continence. www.simonfoundation.org. Accessed April 25, 2023.
15. National Association for Continence. www.nafc.org. Accessed April 25, 2023.
16. Canadian Deprescribing Network. Continence Across Continents to Upend Stigma and Dependency (CACTUS-D) Trial. Mind over Bladder Tool. https://www.deprescribingnetwork.ca/s/MIND-OVER-BLADDER-Tool1_CaraT.pdf. Accessed April 25, 2023.
17. Wu JM. Stress incontinence in women. *N Engl J Med*. 2021;384:2428-36.
18. Klein J, Stoddard M, Rardin C, et al. The role of pessaries in the treatment of women with stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2022;28:e171-8.
19. Welk B, Richardson K, Panicker JN. The cognitive effect of anticholinergics for patients with overactive bladder. *Nat Rev Urol*. 2021;18:686-700.
20. Capobianco G, Azzena A, Saderi L, et al. Urolastic®, a new bulking agent for treatment of stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*. 2018;29:1239-47.
21. Tutulo M, Ammirati E, Heesakers J, et al. Efficacy and safety of sacral and percutaneous tibial neuromodulation in non-neurogenic lower urinary tract dysfunction and chronic pelvic pain: a systematic. review of the literature. *Eur Urol*. 2018;73:406-18.
22. Wang M, Jian Z, Ma Y, et al. Percutaneous tibial nerve stimulation for overactive bladder syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2020;31:2457-3247.
23. Koch GE, Kaufman MR. Male stress urinary incontinence. *Urol Clin North Am*. 2022;49:403-18.
24. Sheridan W, Da Silva AS, Leca B, et al. Weight loss with bariatric surgery or behaviour modification and the impact on female obesity-related urine incontinence: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Clin Obes*. 2021;11:e12450.
25. Soysal P, Veronese N, Ippoliti S, et al. The impact of urinary incontinence on multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analysis of observational studies. *Aging Clin Exp Res*. 2023;35:479-95.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 115-4 FÁRMACOS RELAJANTES VESICALES PARA LA INCONTINENCIA DE URGENCIA

- Anticolinérgicos
  Oxibutinina IR, 7,5-20 mg/día (2,5-5 mg tres o cuatro veces al día; las dosis > 2,5 mg cuatro veces al día pueden ser problemáticas y raramente útiles); oxibutinina XL, 5-30 mg una vez al día; parche de oxibutinina (3,9 mg/día) dos veces por semana; gel de oxibutinina al 10% (1 g tópico una vez al día)
  Tolterodina, 1-2 mg dos veces al día; tolterodina LA, 4 mg una vez al día
  Darifenacina, 7,5-15 mg una vez al día
  Solifenacina, 5-10 mg una vez al día
  Trospio, 20 mg diarios a dos veces al día; 60 mg (liberación prolongada) una vez al día
  Fesoterodina, 4-8 mg una vez al día
- Agonista β_3-adrenérgico
  Mirabegrón, 25-50 mg una vez al día
  Vibegrón 75 mg al día

PRONÓSTICO

La incontinencia se asocia a disfunciones sexuales y a otros efectos adversos sobre la calidad de vida.[25] Los escasos datos sugieren que la incontinencia progresa aproximadamente en un tercio de los pacientes y remite en alrededor del 10 al 15%, aunque no está claro qué parte de la remisión refleja la intervención o la mejora del estado funcional o médico.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Kilpatrick KA, Paton P, Subbarayan S, et al. Non-pharmacological, non-surgical interventions for urinary incontinence in older persons: a systematic review of systematic reviews. The SENATOR project ONTOP series. *Maturitas*. 2020;133:42-8.
A2. Wadensten T, Nyström E, Nord A, et al. App-based self-management of urgency and mixed urinary incontinence in women: one-year follow-up. *Neurourol Urodyn*. 2022;41:945-54.
A3. Dumoulin C, Cacciari LP, Hay-Smith EJC. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10 CD005654.
A4. Dumoulin C, Morin M, Danieli C, et al. Group-based vs individual pelvic floor muscle training to treat urinary incontinence in older women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1284-93.
A5. Balk EM, Rofeberg VN, Adam GP, et al. Pharmacologic and nonpharmacologic treatments for urinary incontinence in women: a systematic review and network meta-analysis of clinical outcomes. *Ann Intern Med*. 2019;170:465-79.
A6. Sung VW, Borello-France D, Newman DK, et al. Effect of behavioral and pelvic floor muscle therapy combined with surgery vs surgery alone on incontinence symptoms among women with mixed urinary incontinence: the ESTEEM randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:1066-76.
A7. Liu Z, Liu Y, Xu H, et al. Effect of electroacupuncture on urinary leakage among women with stress urinary incontinence: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:2493-501.
A8. Burgio KL, Krause SR. Johnson 2nd TM et al Effectiveness of combined behavioral and drug therapy for overactive bladder symptoms in men: a randomized controlled clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2020;180:411-9.
A9. Roe B, Flanagan L, Maden M. Systematic review of systematic reviews for the management of urinary incontinence and promotion of continence using conservative behavioural approaches in older people in care homes. *J Adv Nurs*. 2015;71:1464-83.
A10. Wagg A, Staskin D, Engel E, et al. Efficacy, safety, and tolerability of mirabegron in patients aged > 65yr with overactive bladder wet: a phase IV, double-blind, randomized, placebo-controlled study (PILLAR). *Eur Urol*. 2020;77:211-20.
A11. Drake MJ, Chapple C, Esen AA, et al. Efficacy and safety of mirabegron add-on therapy to solifenacin in incontinent overactive bladder patients with an inadequate response to initial 4-week solifenacin monotherapy: a randomised double-blind multicentre phase 3b study (BESIDE). *Eur Urol*. 2016;70:136-45.
A12. Rahn DD, Ward RM, Sanses TV, et al. Vaginal estrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines. *Int Urogynecol J*. 2015;26:3-13.
A13. Ginsberg DA, Drake MJ, Kaufmann A, et al. Long-term treatment with onabotulinumtoxina results in consistent, durable improvements in health related quality of life in patients with overactive bladder. *J Urol*. 2017;198:897-904.
A14. De Nunzio C, Brucker N, Bschleipfer T, et al. Beyond antimuscarinics: a review of pharmacological and interventional options for overactive bladder management in men. *Eur Urol*. 2021;79:492-504.
A15. Abrams P, Constable LD, Cooper D, et al. Outcomes of a noninferiority randomised controlled trial of surgery for men with urodynamic stress incontinence after prostate surgery (MASTER). *Eur Urol*. 2021;79:812-23.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

116

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

ANDREW S. LEVEY Y MARK J. SARNAK

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

La insuficiencia renal crónica representa un grupo heterogéneo de trastornos cada vez más frecuentes a medida que envejece la población. La diabetes (cap. 210), la hipertensión (cap. 64) y las enfermedades glomerulares autoinmunitarias (cap. 107) son las causas más comunes de insuficiencia renal crónica en todo el mundo, pero las infecciones sistémicas, la toxicidad de los fármacos y las exposiciones ambientales son causas importantes en poblaciones seleccionadas. Independientemente de la causa, muchas enfermedades renales siguen un curso progresivo y causan complicaciones en prácticamente todos los sistemas orgánicos. En los pacientes en los que el ritmo de progresión de la enfermedad es rápido o la esperanza de vida es larga, la enfermedad puede culminar en una insuficiencia renal que desemboque en uremia y muerte.

DEFINICIÓN

La insuficiencia renal crónica se define como la presencia de un marcador de daño renal, como más de 30 mg/día de albuminuria, o una filtración glomerular inferior a 60 ml/min/1,73 m^2 durante 3 meses o más.[1] El valor umbral para la albuminuria refleja una elevación de más del triple por encima del valor normal de 5 a 10 mg/día, mientras que la filtración glomerular umbral refleja una reducción de más del 50% por debajo del valor normal de aproximadamente 125 ml/min/1,73 m^2. Independientemente de la edad, ambas anomalías se asocian a un mayor riesgo de insuficiencia renal progresiva, alteración del metabolismo y la excreción de muchos fármacos por el riñón, complicaciones y muerte (e-fig. 116-1).[2]

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la insuficiencia renal crónica en los adultos estadounidenses es aproximadamente del 11,5% (fig. 116-1), incluyendo aproximadamente el 4,7% de la población que tiene albuminuria aumentada con una filtración glomerular superior a 60 ml/min/1,73 m^2 (estadios G1 y G2) y el 6,8% de la población que tiene una filtración glomerular inferior a 60 ml/min/1,73 m^2 (estadios G3 a G5). La filtración glomerular disminuye a un ritmo medio de aproximadamente 1 ml/min/1,73 m^2 por año después de los 40 años aproximadamente, pero con un amplio rango entre individuos. No se conoce bien la causa del declive con la edad, pero este puede deberse a la senectud, a una insuficiencia renal o a ambas. Independientemente de la causa, el 25% de los individuos en EE. UU. tienen una filtración glomerular inferior a 60 ml/min/1,73 m^2 a la edad de 70 años o más.

En EE. UU., se calcula que unas 800.000 personas, equivalentes a alrededor del 0,25% de la población, padecen insuficiencia renal (estadio G5) y requieren terapia renal sustitutiva con diálisis o trasplante (cap. 117), y esta prevalencia ha ido aumentando aproximadamente en 20.000 al año debido al crecimiento y envejecimiento de la población.[3] Sin embargo, la incidencia ajustada a la edad del inicio de la terapia renal sustitutiva ha ido disminuyendo, quizá debido a un tratamiento mejor y más precoz. Por desgracia, el aumento de la prevalencia de la obesidad puede incrementar la incidencia de la insuficiencia renal en los próximos años debido a la aparición más temprana de la diabetes y la hipertensión.

Se calcula que la prevalencia mundial de la insuficiencia renal en adultos y niños es de alrededor del 9%, es decir, unos 700 millones de personas.[4] Alrededor del 30% de las enfermedades renales crónicas se atribuyen a la diabetes. La mortalidad anual por insuficiencia renal crónica es aproximadamente de 1,2 millones debido a la propia insuficiencia renal y de 1,4 millones debido a una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares, lo que representa alrededor del 4,6% de la mortalidad total y la convierte en la duodécima causa de muerte en el mundo. Los años de vida perdidos ajustados a la discapacidad varían mucho entre las distintas regiones del mundo (e-fig. 116-2). El riesgo de padecer una insuficiencia renal crónica está asociado a una mayor susceptibilidad (p. ej., edad avanzada, antecedentes familiares, antecedentes de insuficiencia renal aguda, pertenencia a una minoría étnica o racial en EE. UU., masa reducida de nefronas debido al bajo peso al nacer o a una nefrectomía parcial o completa previa), o a la exposición a afecciones que causan insuficiencia renal crónica, como la diabetes y la hipertensión (tabla 116-1). La insuficiencia renal crónica es más común en personas mayores, varones, negros e hispanos en EE. UU.[5]

Las causas de la insuficiencia renal se clasifican según el lugar de los hallazgos patológicos (p. ej., glomerulares, tubulointersticiales, vasculares, y enfermedades quísticas y congénitas que afectan a múltiples lugares), así como según la presencia o ausencia de enfermedad sistémica que afecte al riñón. Entre los adultos mayores, la diabetes y la

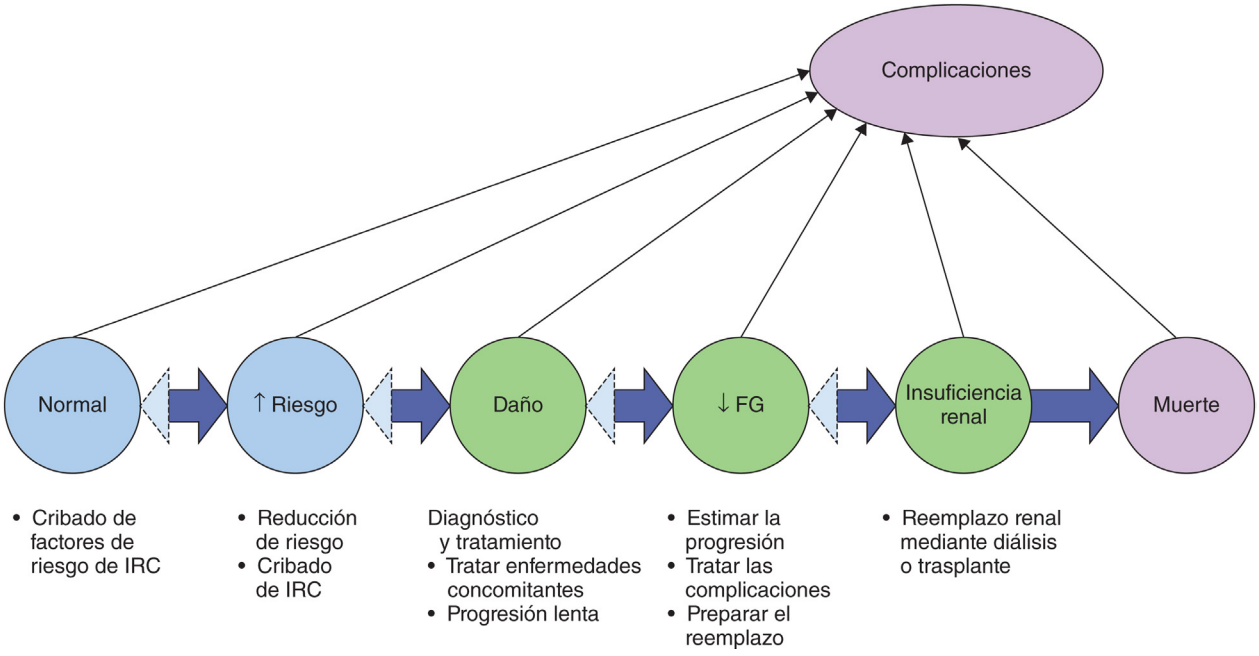

E-FIGURA 116-1. Modelo conceptual de la insuficiencia renal crónica. El diagrama presenta el proceso continuo de desarrollo, progresión y complicaciones de la insuficiencia renal crónica (IRC) y las estrategias para mejorar los resultados. El verde representa las etapas de la IRC; el azul, los antecedentes potenciales de la IRC; el morado, las consecuencias de la IRC. Las *flechas horizontales* representan el desarrollo, la progresión y la remisión de la IRC. Las *flechas* que apuntan de izquierda a derecha subrayan la naturaleza progresiva de la IRC. Las *puntas de flecha discontinuas* que apuntan de derecha a izquierda significan que la remisión es menos frecuente que la progresión. Las *flechas diagonales* representan complicaciones, referidas a afecciones que se dan con más frecuencia en pacientes con IRC frente a los que no la padecen. Las complicaciones también pueden surgir de los efectos adversos de las intervenciones para prevenir o tratar la enfermedad. FG, filtración glomerular. (Tomado de Levey AS. A decade after the KDOQI CKD guidelines. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:683-685.)

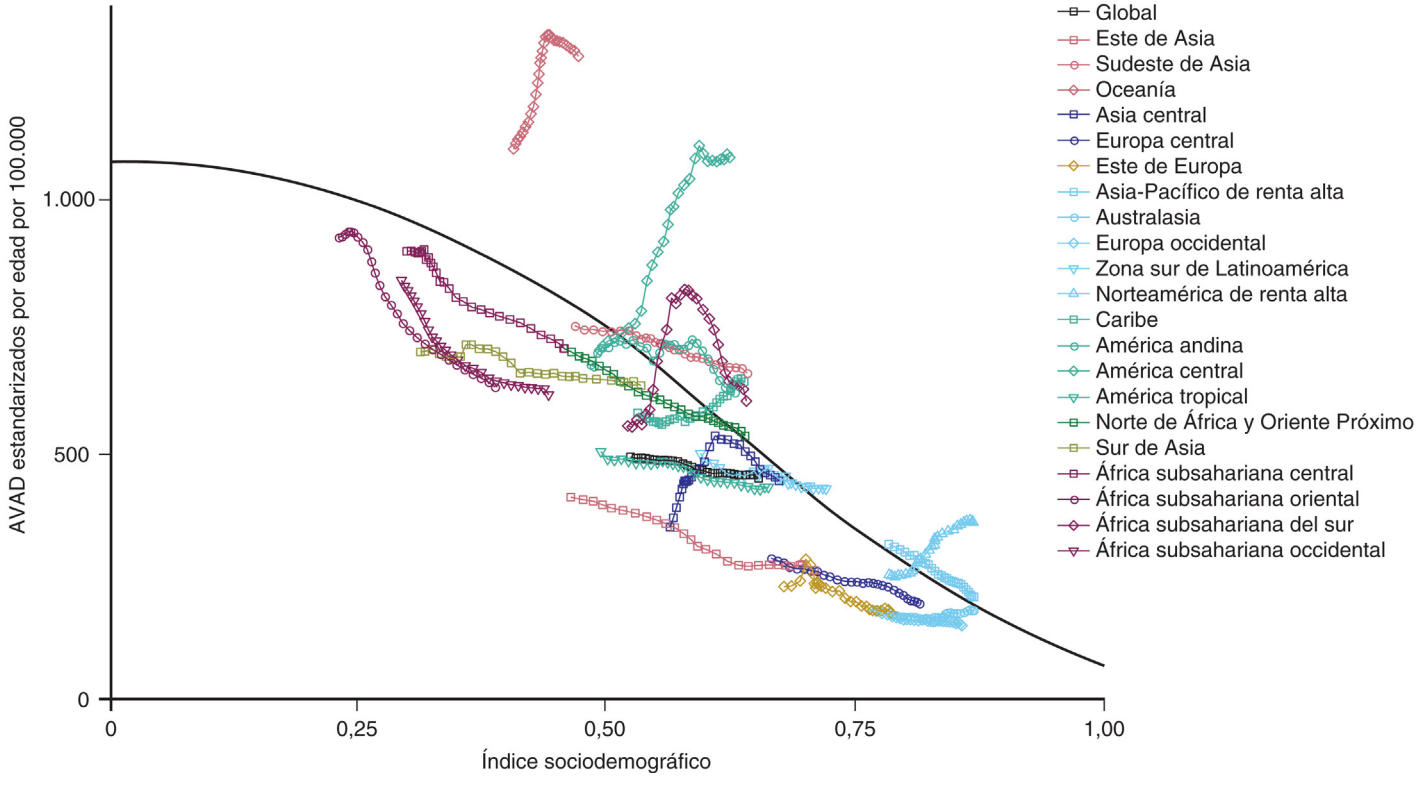

E-FIGURA 116-2. Tasa estandarizada por edad de años de vida ajustados por discapacidad para la insuficiencia renal crónica para 21 regiones del mundo según el índice sociodemográfico, 1990-2017. La *línea negra continua* muestra los valores esperados para los años de vida ajustados por discapacidad en todo el espectro del índice sociodemográfico. AVAD, años de vida ajustados por discapacidad (suma de años de vida perdidos por muerte y discapacidad). (Tomado de Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395:709-733.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

		Estadios de albuminuria (descripción e intervalos)		
		A1	A2	A3
		Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
		< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
Estadios de la filtración glomerular (ml/min/1,73 m^2)	G1, normal o alto, > 90	56%	2%	0,4%
	G2, reducción leve, 60-89	33%	2%	0,3%
	G3, reducción leve a moderada, 45-59	4%	0,8%	0,2%
	G3b, reducción moderada a grave, 30-44	1,0%	0,4%	0,2%
	G4, reducción grave, 15-29	0,2%	0,1%	0,1%
	G5, insuficiencia renal, < 15	0%	0%	0,1%

FIGURA 116-1. Porcentaje aproximado de la población estadounidense según la filtración glomerular y la albuminuria. Para los estudios de población, la insuficiencia renal crónica se define generalmente como una albuminuria superior a 30 mg/día o una filtración glomerular disminuida (< 60 ml/min/1,73 m^2). La prevalencia de la insuficiencia renal crónica en los adultos estadounidenses es del 11,5%, que es la suma redondeada de todas las celdas sombreadas. Los estadios de albuminuria A2 y A3 corresponden a la microalbuminuria y la macroalbuminuria, respectivamente. El estadio A3 de albuminuria incluye la albuminuria de rango nefrótico (superior a unos 2.000 mg/día). La albuminuria (en mg/día) es igual a la albuminuria (en mg/g) si la excreción urinaria de creatinina es igual a 1,0 g/día. Para la albuminuria: 1,0 mg/g = 0,113 mg/mmol. FG, filtración glomerular. El pronóstico está codificado por colores: blanco = riesgo bajo; amarillo = riesgo moderadamente elevado; naranja = riesgo elevado; rojo = riesgo muy elevado. (Modificado de Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO]. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150; y basado en datos de la National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES] 1999-2006.)

hipertensión son las causas más comunes en Europa y Norteamérica, mientras que las anomalías congénitas del riñón y las vías urinarias (cap. 113) y las enfermedades glomerulares (cap. 107) son más frecuentes en niños y adultos jóvenes. Las enfermedades glomerulares autoinmunitarias también son frecuentes en Asia oriental (cap. 107). Las infecciones crónicas que causan enfermedades glomerulares e intersticiales son más frecuentes en los países de ingresos bajos y medios. Se sabe que las enfermedades tubulointersticiales son endémicas en ciertas zonas debido a la exposición al ácido aristolóquico, los metales pesados, las partículas finas o el calor extremo y el trabajo agrícola (cap. 108). Un factor de riesgo importante en las personas de ascendencia africana occidental es la herencia de dos de las variantes G1 o G2 de *APOL1,* probablemente reflejo de una ventaja selectiva de la resistencia al *Trypanosoma brucei,*[6] que confiere un riesgo aproximadamente 4 veces mayor de insuficiencia renal.

BIOPATOLOGÍA

Independientemente del mecanismo inicial, la mayoría de las enfermedades renales progresan a través de una vía final común que culmina en características patológicas de esclerosis glomerular, intersticial y vascular en las que la atrofia tubular coexiste con la hipertrofia glomerular y tubular y la formación de quistes. Estos cambios patológicos provocan un aumento progresivo de la albuminuria y un descenso de la filtración glomerular.

En estado de salud, la proteinuria es mínima debido a la baja permeabilidad de la pared capilar glomerular a las proteínas plasmáticas de alto peso molecular y a la eficaz reabsorción tubular mediada por receptores de las proteínas plasmáticas filtradas de bajo peso molecular (fig. 116-2).[7] La tasa normal de excreción de proteínas en orina y de albúmina suele ser inferior a 50 y 10 mg/día, respectivamente. La proteinuria puede clasificarse por el aumento de la permeabilidad glomerular a las macromoléculas (glomerular; cap. 107), la disminución de la reabsorción tubular de las proteínas filtradas (tubular; cap. 108) debido a trastornos del epitelio tubular o el aumento de la carga filtrada de proteínas de bajo peso molecular, como las cadenas ligeras de inmunoglobulinas. Independientemente de la causa, la presencia de albúmina y otras macromoléculas en el filtrado glomerular puede estar asociada a un daño tubular e intersticial progresivo, contribuyendo así a la subsiguiente disminución de la filtración glomerular.

Un gran aumento de la albuminuria (superior a unos 2,0 g/día, lo que corresponde a una proteinuria superior a unos 3,5 g/día) puede dar lugar a un síndrome nefrótico (cap. 107), con una disminución del nivel de albúmina sérica, edema, hipercolesterolemia e hipercoagulabilidad (tabla 116-2). La pérdida de albúmina en la orina disminuye la presión oncótica plasmática, lo que provoca una redistribución del plasma al espacio intersticial, un aumento de la reabsorción tubular renal de cloruro de sodio y agua, y la retención de líquido extracelular (cap. 107). La disminución de la presión oncótica estimula el aumento de la producción de proteínas plasmáticas por el hígado, incluidas las apolipoproteínas, lo que conduce a la hiperlipidemia. La pérdida urinaria de proteínas anticoagulantes (p. ej., antitrombina, proteínas S y C) y el aumento de la producción hepática de factores de coagulación y otras proteínas procoagulantes dan lugar a una hipercoagulabilidad que puede manifestarse como trombosis venosa renal o venosa profunda.[8] La disminución del volumen plasmático y el edema intersticial en el riñón pueden causar una lesión renal aguda. Los aumentos más pequeños de la albuminuria (30-2.000 mg/día, A2 a A3, rango subnefrótico) pueden ser paralelos al daño endotelial en otros órganos y estar asociados a señales proinflamatorias o protrom-

TABLA 116-1 CAUSAS DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

	EJEMPLOS DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS QUE AFECTAN AL RIÑÓN	EJEMPLOS DE ENFERMEDAD RENAL PRIMARIA (AUSENCIA DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS QUE AFECTEN AL RIÑÓN)
Enfermedades glomerulares (cap. 107)	Diabetes (cap. 210), obesidad (cap. 201), enfermedades autoinmunitarias sistémicas (lupus eritematoso sistémico [cap. 245], vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, crioglobulinemia, púrpura de Henoch-Schönlein [cap. 249], síndrome de Goodpasture), infecciones sistémicas (endocarditis bacteriana o infección endovascular [cap. 47], virus de la inmunodeficiencia humana [cap. 359], virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C [cap. 135], esquistosomiasis [cap. 326]), fármacos (inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular, oro, penicilamina, pamidronato), neoplasia (enfermedad por depósito de cadenas ligeras, amiloidosis [cap. 174])	Glomerulonefritis proliferativa difusa, focal o semilunar (postinfecciosa, nefropatía por inmunoglobulina A, nefritis glomerular por factor 3 del complemento, nefritis por anticuerpos antimembrana basal glomerular); glomeruloesclerosis focal y segmentaria, nefropatía membranosa, enfermedad por cambios mínimos, podocitopatías hereditarias
Enfermedades tubulointersticiales (cap. 108)	Infecciones sistémicas (*Legionella* [cap. 290], leptospirosis, estreptococos [cap. 268]), autoinmunitarias (nefritis intersticial aguda, nefritis tubulointersticial y uveítis [cap. 108], lupus eritematoso sistémico [cap. 245], síndrome de Sjögren [cap. 247], nefritis intersticial por inmunoglobulina G4), sarcoidosis (cap. 83), medicamentos (antiinflamatorios no esteroideos, contraste yodado, inhibidores de la calcineurina, antibióticos aminoglucósidos, antibióticos β-lactámicos, vancomicina, tenofovir, anfotericina, cisplatino, ifosfamida), trastornos metabólicos (hiperuricemia debida a la lisis tumoral, hipopotasemia [cap. 103], hipercalcemia [cap. 227]), toxinas ambientales (metales pesados, ácido aristolóquico [cap. 20]), neoplasia (p. ej., mieloma múltiple [cap. 173])	Infecciones urinarias (bacterias, micobacterias, esquistosomiasis), cálculos, obstrucción, enfermedades tubulointersticiales hereditarias (autosómica dominante [enfermedad quística medular], autosómica recesiva [nefronoptisis])
Enfermedades vasculares	Ateroesclerosis (cap. 65), hipertensión (cap. 64), isquemia (cap. 110), émbolos de colesterol (cap. 66), microangiopatía trombótica (síndrome urémico hemolítico [cap. 158], púrpura trombótica trombocitopénica [cap. 158]), esclerosis sistémica (cap. 246)	Displasia fibromuscular, radiación
Enfermedades quísticas y congénitas	Enfermedad renal poliquística (cap. 112), síndrome de Alport, enfermedad de Fabry (cap. 192)	Anomalías congénitas del riñón y el tracto urinario (ACRTU)

Las enfermedades genéticas no se consideran por separado, porque actualmente se reconoce que algunas enfermedades de cada categoría tienen determinantes genéticos.
Adaptado de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.

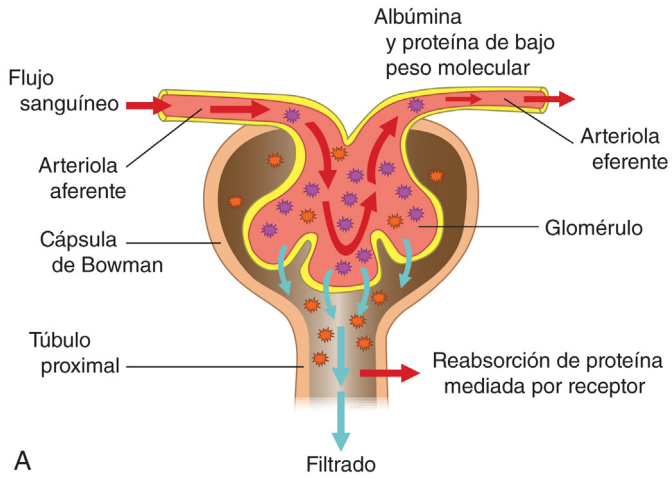

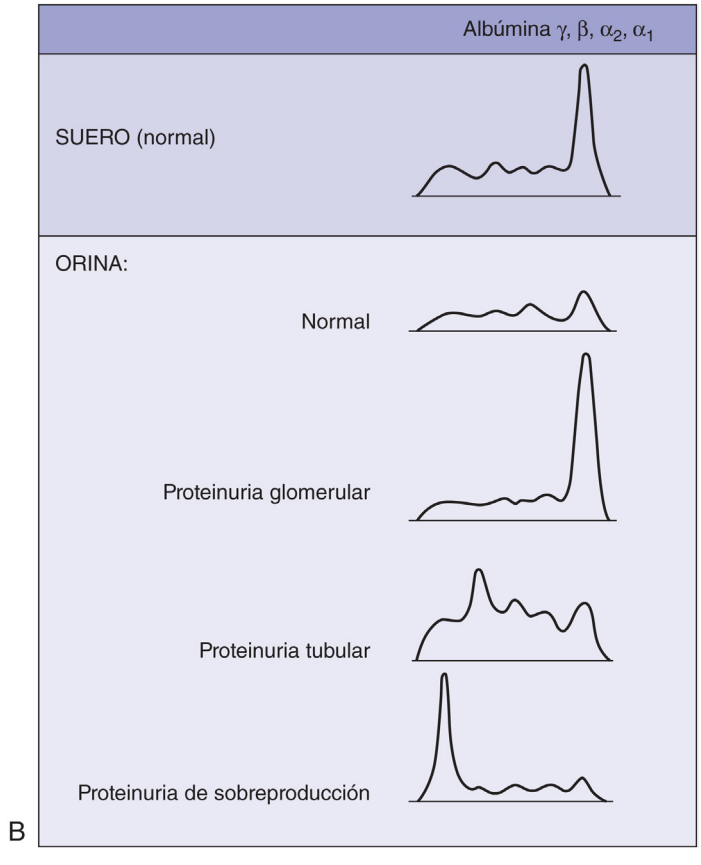

FIGURA 116-2. Fisiopatología de la proteinuria. A. Barrera de filtración glomerular a las macromoléculas (albúmina) y reabsorción tubular de proteínas de bajo peso molecular. **B.** Electroforesis de proteínas séricas normales y patrones de proteinuria. **A.** En la salud, la proteinuria es mínima, debido a la baja permeabilidad de la pared capilar glomerular a las proteínas séricas de alto peso molecular, como la albúmina (*símbolos morados,* aproximadamente 65.000 Da) y las gammaglobulinas (aproximadamente 150.000 Da), así como a la eficaz reabsorción tubular mediada por receptores de las proteínas séricas filtradas de bajo peso molecular, como las α_1-, α_2- y β-globulinas(p. ej., β_2-microglobulina, cistatina C, proteína β-traza y cadenas ligeras de inmunoglobulina; *símbolos naranjas,* aproximadamente de 10.000 a 20.000 Da). Otras proteínas presentes en la orina normal son las secretadas por el túbulo, como la uromodulina (la proteína más abundante en la orina normal y presente en agregados de hasta varios millones de daltons), y las procedentes de los tractos urinario inferior y genital. **B.** Electroforesis de proteínas séricas normales que muestra picos separados para la albúmina y las globulinas (α_1, α_2, β y γ), según el peso molecular y la carga (la albúmina es la más aniónica). La electroforesis de proteínas en orina normal muestra cantidades mínimas de todas las proteínas séricas. La proteinuria glomerular muestra predominantemente albúmina; la proteinuria tubular muestra predominantemente α_1-, α_2- y β-globulinas, y la proteinuria por sobreproducción muestra inmunoglobulinas de cadena ligera. Estos patrones también pueden detectarse mediante la medición de la albúmina urinaria y la proteína total, la proteína sérica específica de bajo peso molecular o las cadenas ligeras y la inmunofijación. (Tomado de Stevens LA, Lafayette LA, Perrone RD, et al. Laboratory evaluation of kidney disease. In: RW Schrier, ed. *Diseases of the Kidney and Urinary Tract.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:299-336.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 116-2 TRASTORNOS CLÍNICOS DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA, MECANISMO, MANIFESTACIONES Y GESTIÓN (PLAN DE ACCIÓN CLÍNICA) POR FILTRACIÓN GLOMERULAR Y ESTADIOS DE ALBUMINURIA

ESTADIO DE ALBUMINURIA	TASA DE EXCRECIÓN DE ALBÚMINA (mg/24 h) Y RELACIÓN APROXIMADAMENTE IGUAL ENTRE ALBÚMINA Y CREATININA (mg/g)*	TRASTORNO	MECANISMO	MANIFESTACIONES	TRATAMIENTO (PLAN DE ACCIÓN CLÍNICA)*
A1	< 30				Diagnosticar y tratar la causa Tratar las afecciones comórbidas Evaluar los factores de riesgo reversibles de la IRC Iniciar medidas para ralentizar la progresión de la IRC y reducir el riesgo de ECV (estilo de vida y dieta, control de la presión arterial, control glucémico en la diabetes, tratamiento hipolipidemiante y antitrombótico si está indicado)
A2	30-299	Mayor riesgo de disminución de la FG Mayor riesgo de ECV	Daño tubulointersticial por captación de macromoléculas filtradas Estado proinflamatorio y protrombótico	Progresión de la IRC ECV clínica	Inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de angiotensina; inhibidores del SGLT2; antagonistas de los receptores de mineralocorticoides y agonistas de GLP-1 en la diabetes
A3	≥ 300	Síndrome nefrótico si la relación albúmina/creatinina es superior a unos 2.000 o la relación proteínas/creatinina superior a unos 3.500	Baja presión oncótica sérica; aumento de la síntesis hepática de lipoproteínas; pérdida de proteínas anticoagulantes séricas; edema renal	Albúmina sérica baja (< 3,5 g/dl), edema, hiperlipidemia, TVP, disminución aguda de la FG	Diuréticos, estatinas, anticoagulantes, infusiones de albúmina según sea necesario para el edema refractario o el descenso agudo de la FG
ESTADIO DE FG	**FG (ml/min/1,73 m²)**	**TRASTORNO**	**MECANISMO**	**MANIFESTACIONES**	**TRATAMIENTO (PLAN DE ACCIÓN CLÍNICA)***
G1	> 90				Diagnosticar y tratar la causa Tratar las afecciones comórbidas Evaluar los factores de riesgo reversibles de la IRC Iniciar medidas para ralentizar la progresión de la IRC y reducir el riesgo de ECV (estilo de vida y dieta, control de la presión arterial, control glucémico en la diabetes, tratamiento hipolipidemiante y antitrombótico si está indicado)
G2	60-89				Estimación de la progresión
G3a† G3b†	45-59 30-44	Mayor riesgo de disminución de la FG			Considerar la terapia alcalina y la restricción de proteínas en la dieta
		Mayor riesgo de ECV	Factores de riesgo de ECV no tradicionales relacionados con la IRC	Hipertensión, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, apoplejía	Considerar la posibilidad de intensificar el control de los factores de riesgo de ECV
		Toxicidad de los fármacos	Disminución de la excreción de fármacos	Aumento de las concentraciones séricas de fármacos, efectos secundarios, interacciones medicamentosas	Ajustar las dosis de medicación según se indique
		Enfermedad ósea metabólica, calcificación vascular y de tejidos blandos	Disminución de la vitamina D_3 activa, aumento de la PTH y del factor de crecimiento de fibroblastos 23	Fósforo sérico elevado, calcio sérico normal o bajo, aumento de la reabsorción ósea (osteítis fibrosa quística), disminución de la formación ósea (osteomalacia)	Restricción dietética de fosfato, quelantes de fosfato, calcitriol, calcimiméticos
		Anemia	Disminución de la eritropoyetina, aumento de la hepcidina, deficiencia relativa de hierro, menor supervivencia de los eritrocitos	Hemoglobina baja, VCM normal, recuento bajo de reticulocitos	Hierro, agentes estimulantes de la eritropoyetina, estabilizadores del factor inducible por hipoxia, transfusiones de eritrocitos
		Desnutrición	Disminución de la ingesta de proteínas y energía	Pérdida de peso, albúmina sérica baja	Remisión a un nutricionista dietista titulado, ingesta adecuada de proteínas
		Acidosis metabólica, hiperpotasemia	Disminución de la renina y la aldosterona (en algunos pacientes), disminución de la secreción de ácido, disminución de la secreción de potasio	Bicarbonato sérico bajo, brecha aniónica sérica alta o normal, potasio sérico alto	Terapia alcalina, restricción dietética de potasio, quelantes de potasio
		Trastornos sexuales y reproductivos	Aumento de la prolactina	Amenorrea, menorragia, impotencia, oligospermia, galactorrea	

TABLA 116-2 TRASTORNOS CLÍNICOS DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA, MECANISMO, MANIFESTACIONES Y GESTIÓN (PLAN DE ACCIÓN CLÍNICA) POR FILTRACIÓN GLOMERULAR Y ESTADIOS DE ALBUMINURIA *(cont.)*

ESTADIO DE FG	FG (ml/min/1,73 m²)	TRASTORNO	MECANISMO	MANIFESTACIONES	TRATAMIENTO (PLAN DE ACCIÓN CLÍNICA)*
G4	15-29			Muchos de los trastornos señalados anteriormente (p. ej., hipertensión, 75%; anemia, 30%; hiperfosfatemia, 20%)	Prepararse para una terapia renal sustitutiva (trasplante y/o diálisis) o un tratamiento conservador integral
G5	< 15	Síntomas de la uremia	Retención de solutos tóxicos	Fatiga, anorexia, náuseas, vómitos, neuropatía periférica, prurito, serositis (derrames pericárdicos y pleurales), encefalopatía, mayor riesgo de infecciones, coagulopatía con hemorragia gastrointestinal Otros de los trastornos señalados anteriormente (p. ej., hipertensión, 75%; anemia, 50%; hiperfosfatemia, 30%)	Si hay síntomas de uremia, iniciar terapia renal sustitutiva o tratamiento conservador integral Tratar los síntomas

*El plan de acción clínica es acumulativo, lo que significa que el plan para etapas posteriores (FG más baja y albuminuria más alta) incluye el plan de etapas anteriores (FG más alta y albuminuria más baja).
†Existe una amplia variabilidad en el nivel de FG en el que se producen las manifestaciones clínicas. Las manifestaciones pueden detectarse mediante pruebas de laboratorio en los estadios G3a a G3b. El tratamiento suele aplazarse hasta los estadios G3b a G4.
ECA, inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina; ECV, enfermedad cardiovascular; FG, filtración glomerular; GLP-1, péptido similar al glucagón de tipo 1; IRC, insuficiencia renal crónica; PTH, hormona paratiroidea; SGLT2, proteína transportadora de sodio-glucosa de tipo 2; TVP, trombosis venosa profunda; VCM, volumen corpuscular medio.

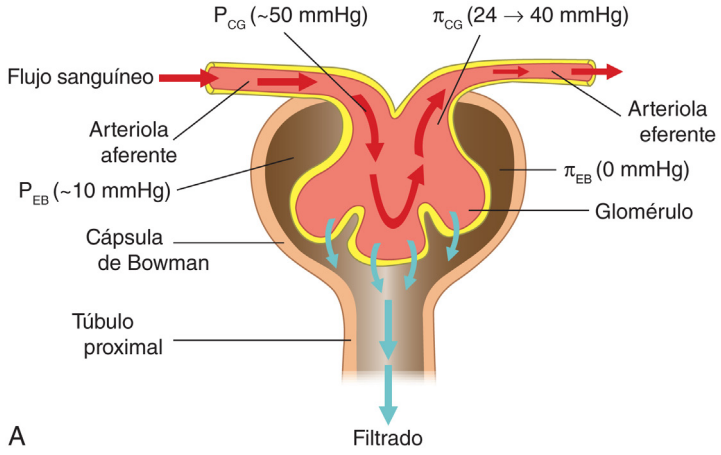

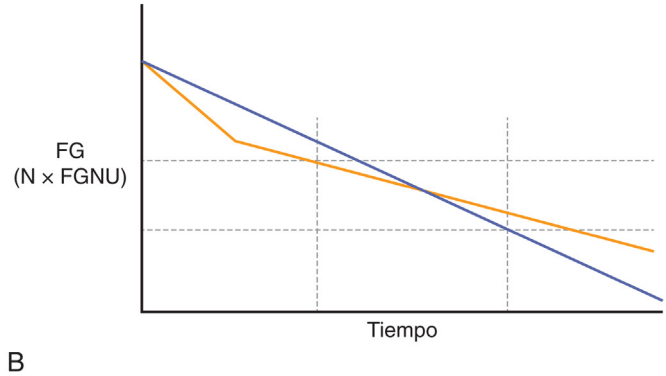

Progresión: el número de nefronas se reduce, pero la filtración glomerular de nefrona única se mantiene

Posible efecto de tratamiento:
- Corto plazo: la filtración glomerular de nefrona única se reduce, pero el número de nefronas es estable
- Largo plazo: la filtración glomerular de nefrona única es estable, con una reducción más lenta en el número de nefronas

FIGURA 116-3. Fisiopatología de la disminución de la filtración glomerular. A. Determinantes hemodinámicos de la filtración glomerular de nefrona única. B. Mecanismo de las intervenciones para ralentizar el descenso de la filtración glomerular. A. En la salud, una filtración glomerular elevada refleja un gradiente de presión de filtración elevado a través de la pared capilar glomerular (la diferencia entre el gradiente de presión hidrostática [la presión hidrostática en la cápsula glomerular (P_{CG}) comparada con la presión en el espacio de Bowman (P_{EB})] y los gradientes de presión oncótica [la presión oncótica en el capilar glomerular (π_{CG}) comparada con la presión oncótica en el espacio de Bowman (π_{EB})]) y el elevado coeficiente de ultrafiltración de la pared capilar glomerular (K_F el producto de la superficie por la permeabilidad hidráulica). B. La filtración glomerular es el producto del número de nefronas por la tasa media de filtración glomerular de una sola nefrona. Una disminución de la filtración glomerular refleja una pérdida de nefronas. Algunas terapias para la insuficiencia renal crónica reducen la filtración glomerular de nefrona única, pero ralentizan la pérdida de nefronas, con lo que disminuyen inicialmente la filtración glomerular (efecto a corto plazo), pero posteriormente ralentizan la tasa de disminución de la filtración glomerular (efecto a largo plazo). FG, filtración glomerular; FGNU, FG de nefrona única.

bóticas que aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular y otras complicaciones de la insuficiencia renal crónica.

En estado de salud, la filtración glomerular normal es de aproximadamente 125 ml/min/1,73 m² en adultos jóvenes debido a un elevado gradiente de presión de filtración (la diferencia entre los gradientes de presión hidrostática y oncótica) a través de la pared capilar glomerular y a su elevado coeficiente de ultrafiltración (el producto de la superficie por la permeabilidad hidráulica) (fig. 116-3). En principio, la filtración glomerular es el producto del número de nefronas (aproximadamente 1 millón por

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

riñón) por la filtración glomerular media de una sola nefrona. La disminución de la filtración glomerular suele deberse a una disminución del número de nefronas y a un aumento de la filtración glomerular por nefrona remanente (hiperfiltración de nefrona única). Esta hiperfiltración está causada por el efecto combinado de la hipertrofia glomerular y el aumento de la presión de filtración por la disminución de la resistencia capilar glomerular, con una mayor reducción de la resistencia aferente que de la eferente. Estos cambios pueden considerarse adaptativos, porque el aumento de la filtración glomerular de una sola nefrona permite la excreción continuada de solutos a pesar de la disminución del número de nefronas, pero también son desadaptativos, porque el aumento de la presión puede dañar las nefronas remanentes, provocando así una pérdida progresiva de nefronas y una mayor disminución de la filtración glomerular. El número de nefronas también puede verse reducido en los bebés prematuros y con bajo peso al nacer, lo que conlleva un mayor riesgo posterior de desarrollar una insuficiencia renal crónica.[9] Otros numerosos mecanismos, con o sin hiperfiltración y proteinuria, pueden contribuir a la progresión de la insuficiencia renal.

Las terapias dirigidas a las adaptaciones glomerulares pueden reducir la presión de filtración aumentando la resistencia aferente o disminuyendo la resistencia eferente e induciendo un descenso inicialmente más rápido de la filtración glomerular (efecto a corto plazo o agudo), seguido de una ralentización posterior de la tasa de descenso de la filtración glomerular (efecto a largo plazo o crónico), presumiblemente por la ralentización de la pérdida de nefronas (v. fig. 116-3B). La albuminuria también suele reducirse con estas terapias.

El síndrome urémico, que se produce cuando la filtración glomerular es inferior a 15 ml/min/1,73 m^2 (estadio G5, insuficiencia renal), se caracteriza por la retención de solutos que normalmente son excretados por el riñón (p. ej., urea, creatinina, fósforo, ion hidrógeno, potasio, sodio, cloruro, aniones no medidos, proteínas de bajo peso molecular, lípidos e hidratos de carbono; v. tabla 116-2). El aumento de la concentración de solutos retenidos puede ser directamente tóxico para las células, como las del sistema neuromuscular e inmunitario. Además, la retención de solutos también puede estimular los sistemas reguladores para intentar mantener su excreción neta disminuyendo su reabsorción o aumentando su secreción. Sin embargo, estas adaptaciones tubulares pueden ser desadaptativas, porque tienen consecuencias adversas en otros sistemas orgánicos. Por ejemplo, la hormona paratiroidea (PTH) aumenta en respuesta a la retención de fosfato; el resultado es la reabsorción de hueso y la posibilidad de hiperparatiroidismo terciario si el hiperparatiroidismo se vuelve autónomo (cap. 227). Las funciones endocrinas y metabólicas del riñón también tienden a disminuir paralelamente a la disminución de la función excretora; algunos ejemplos son la disminución de la producción de eritropoyetina y 1,25-dihidroxicolecalciferol (vitamina D_3 activada), así como la disminución de la producción urinaria de amoníaco.

Con descensos menores de la filtración glomerular, la retención de solutos es menos marcada, pero aun así puede causar complicaciones (v. tabla 116-2). Por ejemplo, la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal crónica padecen hipertensión, a menudo con aparición en los estadios G1 a G2, debido a una combinación de aumento del volumen de líquido extracelular por la retención de cloruro sódico y aumento de la resistencia vascular sistémica por una deficiencia de óxido nítrico y un fallo en la supresión del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina.

El aumento de la PTH y la deficiencia de vitamina $_{D3}$ activa son algunas de las complicaciones más tempranas de la disminución de la filtración glomerular, que se producen generalmente en el estadio G3a. La enfermedad ósea metabólica de la insuficiencia renal crónica incluye la osteodistrofia renal, así como la calcificación vascular y de los tejidos blandos. La osteodistrofia renal se caracteriza por una combinación de lesiones óseas por aumento de la secreción de PTH (osteítis fibrosa quística) y una carencia de vitamina D_3 activa (osteomalacia).

La anemia de la insuficiencia renal crónica (cap. 144) es hipoproliferativa y normocrómica, debido en gran parte a una deficiencia de eritropoyetina, a la acumulación de hepcidina y a una deficiencia relativa de hierro. Sin embargo, la supervivencia de los eritrocitos también disminuye. Por lo general, la anemia aparece por primera vez en los estadios G3a a G3b, pero suele ser leve (hemoglobina > 10 g/dl) hasta el estadio G4.

El desgaste muscular y graso se debe principalmente a la disminución de la ingesta de proteínas y energía debido a la anorexia, aunque los síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea) pueden contribuir en el estadio G5. También pueden producirse deficiencias de micronutrientes. Otras causas del desgaste muscular y graso pueden ser la acumulación de leptina, la deficiencia de grelina, la inflamación y la acidosis metabólica. La desnutrición también puede ser un efecto secundario de las restricciones dietéticas.

La acidosis metabólica (cap. 104) en la insuficiencia renal crónica está causada por la retención de iones hidrógeno debido a la disminución de la secreción tubular. La causa más común (acidosis urémica) es la disminución de la producción de amoníaco debido a la disminución de la masa de nefronas en los estadios G3b a G5. En las fases G4 a G5 se produce una elevación concomitante de la brecha aniónica debido a la reducción de la filtración de aniones no medidos. No obstante, se conserva un pH urinario ácido y el nivel de bicarbonato sérico suele estabilizarse entre 12 y 18 mEq/l debido a la amortiguación de los iones de hidrógeno retenidos en el hueso. Las causas de la acidosis metabólica en la insuficiencia renal crónica en los estadios G1 a G2 incluyen el deterioro de la acidificación (p. ej., acidosis tubular renal distal, pH urinario no ácido, generalmente con hipopotasemia), alteración de la reabsorción de bicarbonato (acidosis tubular renal proximal, pH urinario alcalino durante la fase de generación, pero pH urinario ácido en la fase de estado estacionario, generalmente con hipopotasemia), e hipoaldosteronismo hiporreninémico (acidosis tubular renal de tipo 4, pH urinario ácido, generalmente con hiperpotasemia).

La hiperpotasemia (cap. 103), que suele comenzar en los estadios G3b a G4, suele estar causada por la retención de potasio debido a una combinación de ingesta dietética excesiva, disminución de la carga filtrada y disminución de la secreción tubular. La retención de potasio estimula directamente la secreción de aldosterona por la zona glomerulosa suprarrenal, lo que provoca un aumento de la secreción tubular de potasio. La inhibición del sistema renina-angiotensina conduce a una secreción deficiente de aldosterona y a una acidosis tubular renal de tipo 4 con la hiperpotasemia resultante. Las causas de hiperpotasemia sin retención de potasio incluyen el desplazamiento transcelular de potasio del líquido intracelular al extracelular (p. ej., debido a acidosis metabólica, hiperglucemia o bloqueo β-adrenérgico) o la lisis celular.

Al disminuir la filtración glomerular, se retiene la prolactina. Los niveles elevados de prolactina contribuyen a las alteraciones del eje hipotalámico-hipofisario y pueden causar trastornos sexuales y reproductivos en las fases G3b a G4. La toxicidad de los numerosos solutos retenidos provoca neuropatía periférica, encefalopatía urémica y un mayor riesgo de infecciones en el estadio G5.

La insuficiencia renal crónica es un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares, incluida la ateroesclerosis (p. ej., la isquemia coronaria y el infarto de miocardio, la isquemia cerebral y el ictus, y la enfermedad vascular aórtica y periférica), la hipertrofia ventricular izquierda y la insuficiencia cardíaca. Además de la mayor prevalencia de factores de riesgo tradicionales (p. ej., edad avanzada, sexo masculino, diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, obesidad, tabaquismo e inactividad física) en pacientes con insuficiencia renal crónica, la propia insuficiencia renal crónica también parece ser un factor de riesgo para la hipertrofia ventricular izquierda y la enfermedad cardiovascular, debido, en parte, al aumento de los niveles del factor de crecimiento de fibroblastos 23, así como a estados proinflamatorios y protrombóticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas dependen del grado de albuminuria y de la gravedad de la reducción de la filtración glomerular (v. tabla 116-2).[10] La insuficiencia renal crónica suele ser silenciosa en sus primeras fases. La manifestación más temprana puede ser la aparición o el empeoramiento de hipertensión, anomalías en un análisis de orina, anomalías electrolíticas o acidobásicas, o el desarrollo de edema. A menudo los síntomas son inespecíficos, como la fatiga o la lasitud.

La albuminuria indica generalmente daño glomerular y es el marcador más precoz de daño renal en afecciones como la diabetes, la hipertensión y la obesidad. La albuminuria de rango subnefrótico (30-2.000 mg/día, estadios A2 a A3) tiene pocas manifestaciones clínicas, pero se asocia a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, anemia, infecciones y deterioro cognitivo. El síndrome nefrótico puede causar edema grave, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, o lesión renal aguda.

Una disminución de la filtración glomerular puede conducir a la acumulación de fármacos que se excretan por el riñón, con un mayor riesgo de efectos secundarios debido a la toxicidad y a las interacciones entre fármacos. También pueden producirse efectos secundarios debido al aumento de la toxicidad renal de los agentes de contraste radiográfico que contienen yodo y a la toxicidad sistémica del gadolinio (cap. 246). La lesión renal aguda sobreañadida (cap. 106) es frecuente debido a los efectos secundarios de los fármacos utilizados para tratar la insuficiencia renal crónica, las enfermedades cardiovasculares y otras afecciones comórbidas que aparecen con frecuencia.

Muchas manifestaciones clínicas de la disminución de la filtración glomerular pueden producirse en los estadios G3b a G4. La osteodistrofia renal puede causar fracturas patológicas y masas de tejidos blandos. La hiperfosfatemia puede elevar el producto de la concentración de calcio-fosfato por encima de su solubilidad en el líquido extracelular, provocando la calcificación de los tejidos blandos y vasculares, lo que conduce a la falta de flexibilidad de las grandes arterias, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca y, en raras ocasiones, necrosis de la piel y de los tejidos blandos subyacentes debido a la isquemia (calcifilaxias). La anemia puede causar debilidad y contribuir a la insuficiencia cardíaca. El desgaste muscular y graso puede causar pérdida de peso, a menudo superpuesta a una obesidad preexistente. En el estadio G3b, la brecha aniónica sérica puede estar en el rango normal (acidosis metabólica con brecha aniónica normal). En los estadios G4 a G5, la brecha aniónica sérica suele aumentar debido a la retención de aniones inorgánicos (fosfatos y sulfatos) y aparece una acidosis metabólica de brecha aniónica elevada. Las consecuencias de la acidosis metabólica crónica en la insuficiencia renal crónica incluyen la osteopenia debida a la disolución de las sales de calcio, así como el desgaste muscular y una progresión más rápida de la insuficiencia renal. La hiperpotasemia leve (potasio sérico de 5,0 a 5,5 mEq/l; cap. 103) es frecuente, especialmente en pacientes tratados con fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona. La hiperpotasemia moderada (potasio sérico de 5,5 a 6,5 mEq/l) es más frecuente en el estadio G3b y la hiperpotasemia grave (potasio sérico > 6,5 mEq/l) se observa con la insuficiencia renal crónica más avanzada. Los trastornos sexuales y reproductivos pueden incluir amenorrea, menorragia, impotencia, oligospermia o galactorrea.

La insuficiencia renal (filtración glomerular < 15 ml/min 1,73 m^2, estadio G5) puede dar lugar a signos de uremia. El síndrome urémico incluye hipertensión, sobrecarga de líquido extracelular, enfermedad ósea metabólica, anemia, desnutrición, neuropatía periférica, prurito, síntomas gastrointestinales, pericarditis (cap. 62), encefalopatía y un mayor riesgo de infecciones.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con posible insuficiencia renal crónica deben ser evaluados sistemáticamente (tabla 116-3) para definir si cumplen los criterios diagnósticos (tabla 116-4), basándose en el grado de su albuminuria (> 30 mg/día), el descenso de su filtración glomerular (< 60 ml/min 1,73 m^2) y la cronicidad de estos cambios (3 meses o más) (tabla 116-5). En los pacientes en los que se determina que padecen una insuficiencia renal crónica, esta debe clasificarse según su gravedad, basándose en el grado de albuminuria y en la filtración glomerular (v. fig. 116-1 y tabla 116-2), así como en su causa (v. tabla 116-1).

TABLA 116-3 GUÍA PARA LA DETECCIÓN, EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

1. **Reconocimiento de un mayor riesgo de insuficiencia renal crónica**	• Mayor susceptibilidad a la insuficiencia renal crónica • Exposición a condiciones que causan insuficiencia renal crónica
2. **Pruebas para la insuficiencia renal crónica**	• Medir la creatinina sérica para estimar la filtración glomerular • Medir la albúmina urinaria • Evaluar otros marcadores de daño renal específicos del riesgo (sedimento de orina, anomalías de imagen, síndromes tubulares renales, biopsia renal) • Realizar pruebas de confirmación (si está indicado)
3. **Detección de la insuficiencia renal crónica**	• Duración > 3 meses (documentada o inferida) • Marcadores de daño renal • Filtración glomerular < 60 ml/min/1,73 m^2 (estimada o medida)
4. **Evaluación del diagnóstico clínico para la aplicación de una terapia específica para cada causa**	• Enfermedad renal diabética (tipo 1 o 2) • Enfermedad renal no diabética (enfermedad glomerular distinta de la glomeruloesclerosis diabética, enfermedades vasculares, enfermedades tubulointersticiales, enfermedades quísticas o congénitas) • Enfermedad renal en receptores de trasplantes de riñón
5. **Evaluación del estadio para la aplicación de la terapia independiente de la causa basada en el estadio**	• Estadios de albuminuria • Etapas de la filtración glomerular
6. **Pronóstico (evaluación del riesgo con detección, evaluación y tratamiento adaptados al riesgo del paciente)**	• Instrumentos de predicción que utilizan el nivel de albuminuria y la filtración glomerular más otros factores específicos del resultado (insuficiencia renal, progresión de la enfermedad renal, lesión renal aguda, insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular y otras complicaciones, mortalidad)

Modificado de Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012;379:165-180.

TABLA 116-4 CRITERIOS PARA LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (CUALQUIERA DE LOS SIGUIENTES PRESENTE DURANTE > 3 MESES)

Marcadores de daño renal (uno o más)	Albuminuria (tasa de excreción de albúmina ≥ 30 mg/24 h; cociente albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g; estadios A2-A3 del cociente albúmina/creatinina) Anomalías del sedimento urinario Anomalías del diagnóstico por imagen Anomalías electrolíticas y de otro tipo debidas a trastornos tubulares Anomalías patológicas Antecedentes de trasplante renal
Disminución de la FG	Filtración glomerular < 60 ml/min/1,73 m^2 (estadios de la filtración glomerular G3a-G5)

Tomado de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150.

Evaluación de la duración

La evaluación de la duración de la insuficiencia renal distingue la insuficiencia renal crónica (> 3 meses) de la lesión renal aguda (cap. 106).[11] La duración puede documentarse mediante la revisión de historiales médicos anteriores o inferirse a partir de hallazgos específicos. Por ejemplo, la oliguria o una filtración glomerular disminuida en el contexto de una enfermedad aguda sugieren una lesión renal aguda. Unos riñones pequeños en los estudios de imagen o una enfermedad crónica significan insuficiencia renal crónica. Muchas enfermedades renales pueden causar enfermedad aguda o crónica, pero la necrosis tubular aguda, la causa más común de lesión renal aguda, no tiene fase crónica, y la enfermedad renal diabética, la causa más común de insuficiencia renal crónica, no tiene fase aguda.

Evaluación de marcadores de daño renal

La albuminuria significa un aumento de la permeabilidad glomerular y una gran cantidad de albuminuria significa generalmente una enfermedad glomerular. La tasa de excreción de albúmina en una muestra de orina cronometrada es el patrón oro para evaluar la albuminuria, pero se recomienda como prueba inicial una relación albúmina/creatinina en una muestra de orina «puntual» no cronometrada por su especificidad y comodidad.[12] A título orientativo, una tasa de excreción de albúmina inferior a 30 mg/día corresponde aproximadamente a una tasa de excreción de proteínas inferior a 150 mg/día y a una lectura de proteínas negativa o de trazas en la tira reactiva. Una tasa de excreción de albúmina superior a 300 mg/día corresponde aproximadamente a una tasa de excreción de proteínas superior a 500 mg/día y a una tira reactiva positiva 1+ o superior. Los trastornos tubulares renales pueden causar anomalías de los electrólitos séricos y urinarios, así como del pH urinario, la glucosa, los aminoácidos y las proteínas de bajo peso molecular en ausencia de otros marcadores de daño renal o de una filtración glomerular disminuida. La evaluación de estos trastornos suele requerir la derivación a especialistas.

La evaluación del sedimento urinario puede ser útil para determinar si la hematuria o la piuria reflejan daño renal (cap. 101). Los eritrocitos dismórficos indican una enfermedad glomerular (cap. 107); los cilindros de eritrocitos, una glomerulonefritis proliferativa (cap. 107), y los cilindros de leucocitos, una pielonefritis (cap. 263) o una nefritis tubulointersticial (cap. 108). Los cuerpos grasos ovalados y los cilindros grasos se encuentran en enfermedades con proteinuria. Pueden observarse células epiteliales tubulares renales y cilindros en cualquier enfermedad renal parenquimatosa; en ausencia de hematuria y proteinuria, dichas células pueden indicar necrosis tubular aguda.

La ecografía suele ser la primera modalidad de diagnóstico por imagen, porque no es invasiva, no requiere contraste y tiene una alta sensibilidad para detectar hidronefrosis, cicatrices corticales, masas (caps. 182 y 186), cálculos (cap. 111), poliquistosis renal (cap. 112) y riñones grandes o pequeños. La TC y la RM con contraste o la angiografía diagnóstica pueden ser necesarias para delimitar mejor las estructuras renales, y los procedimientos percutáneos anterógrados o cistoscópicos retrógrados pueden ser necesarios para evaluar el sistema colector renal.

Las alteraciones anatomopatológicas constituyen el método de referencia para diagnosticar el daño renal, pero la biopsia del riñón es un procedimiento invasivo que suele reservarse para la evaluación de pacientes con marcadores de daño renal o disminución de la filtración glomerular cuando el conocimiento de los hallazgos patológicos afectará al tratamiento. La principal complicación de la biopsia percutánea es la hemorragia, que se produce con mayor frecuencia en pacientes con hipertensión o con filtración glomerular baja, y cuando se biopsian riñones nativos, en comparación con los trasplantados.

Evaluación de la filtración glomerular

Aproximadamente el 90% de los laboratorios clínicos de EE. UU. informan de la filtración glomerular (FG) estimada siempre que se mide una creatinina sérica. Las ecuaciones para estimar la FG estimada utilizan las concentraciones séricas de creatinina y cistatina (tabla 116-6), que son marcadores endógenos de filtración que varían inversamente con la filtración glomerular estimada, además de variables demográficas (como la edad o, a veces, el sexo, pero no la raza), que sirven como marcador indirecto de factores distintos de la filtración glomerular que influyen en sus concentraciones séricas.[13,14] Entre los factores distintos de la filtración glomerular que influyen en la concentración sérica de creatinina se incluyen la cantidad aportada por los músculos y la dieta, la secreción tubular y la eliminación extrarrenal por las bacterias intestinales. Por desgracia, la FG estimada carece de precisión; en poblaciones sin sesgo sistemático, solo entre el 80 y el 90% de los cálculos de FG estimada se sitúan dentro del 30% de la filtración glomerular medida. Puede observarse una subestimación sistemática de la filtración glomerular medida en individuos que tienen una gran masa muscular, que comen grandes cantidades de carne, que toman suplementos de creatina o que son tratados con medicamentos que inhiben la secreción tubular de creatinina (p. ej., trimetoprim, fenofibrato, ritonavir, cobicistat, dolutegravir y otros agentes antivirales) o que inhiben la creatininasa bacteriana (antibióticos de amplio espectro). Por el contrario, puede observarse una sobrestimación sistemática de la filtración glomerular medida en individuos con desgaste muscular, que siguen una dieta vegetariana o baja en proteínas, o que tienen grandes pérdidas de líquido extravascular que contiene

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 116-5 EVALUACIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Duración > 3 meses según la documentación o por deducción. Es necesario conocer la duración para distinguir la insuficiencia renal crónica de la lesión renal aguda

- La evaluación clínica puede indicar la duración
  - Revisión de los datos de laboratorio anteriores
  - La enfermedad aguda o la oliguria sugieren una lesión renal aguda
  - Una enfermedad crónica o unos riñones pequeños indican una insuficiencia renal crónica
- La documentación sobre la duración no suele estar disponible en los estudios epidemiológicos

Daño renal definido por anomalías estructurales o anomalías funcionales distintas de la disminución de la filtración glomerular. Los marcadores del daño renal pueden sugerir la causa de la enfermedad

La albuminuria como marcador del daño renal. Aumento de la permeabilidad glomerular, relación albúmina/creatinina en orina > 30 mg/g

- La relación albúmina/creatinina urinaria normal en adultos jóvenes es ≤ 10 mg/g. Los estadios de la relación albúmina/creatinina en orina de 10-29, 30-300 y > 300 mg son alto-normal, alto y muy alto, respectivamente
- El valor umbral de 30 mg/g corresponde aproximadamente a valores de la tira reactiva de orina de trazas o 1+, dependiendo de la concentración de orina
- La elevada relación albúmina/creatinina en orina puede confirmarse mediante la excreción de albúmina en orina en una recogida de orina cronometrada

Anomalías en el sedimento urinario como marcadores de daño renal

- Eritrocitos dismórficos en la enfermedad glomerular
- Cilindros de eritrocitos en la glomerulonefritis proliferativa
- Cilindros leucocíticos en pielonefritis o nefritis intersticial
- Cuerpos grasos ovalados o cilindros grasos en enfermedades con proteinuria
- Cilindros granulares y células epiteliales tubulares renales en muchas enfermedades parenquimatosas (inespecíficas)

Anomalías de imagen como marcadores de daño renal (ecografía, tomografía computarizada y resonancia magnética con o sin contraste, gammagrafías isotópicas, angiografía)

- Hidronefrosis por obstrucción
- Cicatrización cortical debida a infartos, pielonefritis o reflujo vesicoureteral
- Enfermedad poliquística renal
- Cálculos renales
- Estenosis de la arteria renal
- Masas renales o riñones agrandados debido a enfermedades infiltrativas
- Riñones pequeños y ecógenos (frecuente en fases avanzadas de la insuficiencia renal crónica debido a muchas enfermedades del parénquima)

Síndromes tubulares renales como marcadores de daño renal

- Acidosis tubular renal
- Diabetes insípida nefrógena
- Síndromes de Bartter y Gitelman
- Síndrome de Fanconi
- Cistinuria
- Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis

Anomalías patológicas como marcadores de daño renal

- Enfermedades glomerulares
- Enfermedades vasculares
- Enfermedades tubulointersticiales
- Enfermedades quísticas
- Enfermedades congénitas

Filtración glomerular (FG) < 60 ml/min/1,73 m^2

- La filtración glomerular es el mejor índice global de la función renal en la salud y la enfermedad
- La filtración glomerular normal en adultos jóvenes es de unos 125 ml/min/1,73 m^2; la filtración glomerular < 15 ml/min/1,73 m^2 se define como insuficiencia renal
- La filtración glomerular puede evaluarse midiendo los aclaramientos de los marcadores de filtración exógenos (filtración glomerular medida) o estimarse a partir de las concentraciones séricas de los marcadores de filtración endógenos (filtración glomerular estimada)
- La filtración glomerular estimada mediante la creatinina sérica es el primer paso en la evaluación de la filtración glomerular
  - Los determinantes de la tasa de filtración no glomerular de la creatinina sérica incluyen la generación por el músculo o la dieta, la secreción tubular y la eliminación extrarrenal por la creatininasa bacteriana del tracto gastrointestinal
  - En poblaciones con enfermedad aguda o enfermedad crónica comórbida, la filtración glomerular estimada a partir de la creatinina puede tener un error sistemático (sesgo) en comparación con la filtración glomerular medida
  - En las poblaciones en las que la filtración glomerular estimada a partir de la creatinina no tiene sesgo, la filtración glomerular estimada a partir de la creatinina carece de precisión: solo el 80-90% de las tasas de filtración glomerular estimadas están dentro del 30% de la filtración glomerular medida
- Las pruebas confirmatorias de la disminución de la filtración glomerular estimada a partir de la creatinina incluyen la filtración glomerular estimada utilizando la cistatina C sérica o la combinación de creatinina sérica y cistatina C; el aclaramiento de creatinina medido, o la filtración glomerular medida utilizando inulina, iotalamato, iohexol, ácido etilendiaminotetraacético o ácido dietilentriaminopentaacético

Causa de la insuficiencia renal crónica. La clasificación de la causa se basa en

- Localización de anomalías patológicas documentadas o presuntas
- Presencia o ausencia de enfermedad sistémica que afecte a los riñones

Modificado de Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012;379:165-180.

creatinina, como cuando se drenan continuamente derrames pleurales o peritoneales y se sustituyen por líquidos intravenosos. La cistatina C es un marcador de filtración alternativo que se recomienda como prueba confirmatoria para estimar la filtración glomerular. La cistatina C sérica no se ve afectada por la masa muscular, la dieta o la secreción tubular, pero sí por el tabaquismo, la obesidad, la inflamación, las hormonas tiroideas y los glucocorticoides, independientemente de la filtración glomerular. La estimación de la filtración glomerular mediante la cistatina C no es más precisa que una filtración glomerular estimada mediante la creatinina, pero juntas son más precisas que cualquiera de las dos por separado.

Evaluación de la causa

Para evaluar la causa, la clasificación puede simplificarse en enfermedades de los riñones nativos de causa diabética (cap. 109) o no diabética y enfermedades de los riñones trasplantados (cap. 117). En general, las pruebas diagnósticas adicionales deben guiarse por la probabilidad de detectar una enfermedad tratable (cap. 100).

La enfermedad renal diabética es la causa más común de enfermedad renal en adultos en los países de ingresos altos, y las características clínicas de la glomeruloesclerosis diabética pueden reconocerse fácilmente sin necesidad de pruebas diagnósticas especializadas (cap. 109). El empeoramiento lento de la albuminuria, la hipertensión y un

TABLA 116-6 ECUACIONES PARA ESTIMAR LA FILTRACIÓN GLOMERULAR

Utilizando solo el nivel de creatinina sérica $142 \times$ mín. $(Scr/k,1)^{\alpha} \times$ máx. $(Scr/k,1)^{-1,200} \times 0,9938^{edad} \times 1,012$ [si es mujer] donde Scr es la creatinina sérica, k es 0,7 para las mujeres y 0,9 los hombres, α es –0,241 para las mujeres y –0,302 para los hombres, mín. indica el mínimo de Scr/k o 1, máx. indica el máximo de Scr/k o 1
Utilizando solo el nivel de cistatina sérica $133 \times$ mín. $(Scys/0,8,1)^{-0,499} \times$ máx. $(Scys/0,8,1)^{-1,328} \times 0,9962^{edad} \times 0,932$ [si es mujer] donde Scys es la cistatina C sérica
Utilizando tanto el nivel de creatinina sérica como el de cistatina sérica $135 \times$ mín. $(Scr/k,1)^{\alpha} \times$ máx. $(Scr/k,1)^{-0,544} \times$ mín. $(Scys/0,8,1)^{-0,323} \times$ máx. $(Scys/0,8,1)^{-0,778} \times 0,9961^{edad} \times 0,963$ [si es mujer] donde Scr es la creatinina sérica, Scys es la cistatina C sérica, k es 0,7 para las mujeres y 0,9 para los hombres, α es –0,219 para las mujeres y –0,144 para los hombres, mín. indica el mínimo de Scr/k o 1, máx. indica el máximo de Scr/k o 1

Tomado de National Kidney Foundation calculator: https://kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.

descenso progresivo de la filtración glomerular son típicos, mientras que la hematuria, la piuria y las anomalías de imagen suelen estar ausentes.

Entre las enfermedades renales no diabéticas, la nefroesclerosis hipertensiva (cap. 64) es la más frecuente. No tiene marcadores distintivos, pero el aumento de la albuminuria puede producirse antes o después de la aparición de una disminución de la filtración glomerular. La retinopatía hipertensiva (v. fig. 391-24) y la hipertrofia ventricular izquierda son frecuentes, mientras que la hematuria, la piuria y las anomalías en las pruebas de imagen suelen estar ausentes. Sin embargo, la hipertensión es una complicación común de otras enfermedades renales, y un sedimento de orina anormal o antecedentes familiares de aparición precoz de enfermedad renal sugieren otra causa primaria de la enfermedad renal. Muchos casos de presunta nefroesclerosis hipertensiva en individuos de ascendencia africana occidental pueden estar asociados a variantes patógenas de *APOL1* (cap. 107).

TRATAMIENTO

Principios generales

El tratamiento, que depende de la causa de la insuficiencia renal crónica y de su estadio, debe comenzar tan pronto como se detecte la enfermedad. El tratamiento específico de los factores que causan la insuficiencia renal crónica puede inducir la remisión y ralentizar la progresión. Las terapias por etapas, dirigidas por el nivel de albuminuria y la filtración glomerular, tienen como objetivo ralentizar la progresión y prevenir las complicaciones de la insuficiencia renal crónica, independientemente de la causa (v. tabla 116-2). Las recomendaciones basadas en los estadios son acumulativas, por lo que las recomendaciones para los estadios tardíos incluyen las recomendaciones para los estadios tempranos. Aunque muchos problemas comunes pueden ser tratados, con ayuda de las guías clínicas existentes, por no nefrólogos, se recomienda la derivación a nefrología especializada para pacientes con un diagnóstico incierto, una relación albúmina/creatinina superior a 300 mg/g (estadio A3), una filtración glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m^2 (estadio G4 a G5) o complicaciones difíciles de tratar.

Tratamiento específico de la insuficiencia renal crónica

El control de la glucemia (cap. 210) puede retrasar el desarrollo de la glomeruloesclerosis diabética y el control de la presión arterial (cap. 64) puede retrasar el desarrollo de la nefroesclerosis hipertensiva. Sin embargo, ningún tratamiento específico puede revertir ninguna de las dos enfermedades. Para los pacientes que padecen enfermedad renal diabética, el objetivo de $_{HbA1c}$ recomendado es similar al de los pacientes que padecen diabetes sin enfermedad renal, aunque pueden ser apropiados objetivos menos estrictos para los pacientes con afecciones comórbidas. Existen tratamientos específicos (v. tabla 116-1) para muchas otras causas de enfermedad renal no diabética, como las enfermedades glomerulares (cap. 107), y, en el caso de la exposición a fármacos tóxicos (cap. 106), se debe proceder a la retirada de los mismos.

Tratamiento por etapas independiente de la causa

Las terapias para ralentizar la progresión de la insuficiencia renal crónica y reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica son los pilares del tratamiento para la mayoría de los pacientes. Los pacientes deben evitar los fármacos tóxicos para los riñones y reducir la dosis de los fármacos que se excretan por el riñón.

Recomendaciones sobre el estilo de vida y la dieta

Al igual que en la población general, se recomienda un patrón de alimentación saludable, actividad física y dejar el tabaco para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Un patrón de alimentación saludable tiene en cuenta todos los alimentos y bebidas dentro de un nivel calórico adecuado y limita las grasas saturadas y las grasas *trans,* los azúcares añadidos y el sodio. Una dieta de tipo mediterráneo (v. fig. 13-1) puede mejorar los perfiles lipídicos, y una dieta DASH baja en sodio (v. tabla 13-4) puede bajar la presión arterial y reducir la producción de ácido.[15] Se recomienda la restricción de sodio en la dieta (< 2,0 g/día) para los pacientes que padecen hipertensión. La ración dietética recomendada de proteínas para la población general es aproximadamente de 0,8 g/kg/día, lo que está muy por debajo de la ingesta media de proteínas en los países de renta alta. Algunas directrices recomiendan una ingesta de proteínas alimentarias de 0,6 a 0,8 g/kg/día en las etapas G3 a G5 por su efecto favorable en la mejora de la retención de solutos y por su potencial para ralentizar la progresión de la insuficiencia renal crónica. Se recomienda mantener una ingesta energética total de 25 a 35 kcal/kg/día mientras se consume una dieta baja en proteínas para evitar la malnutrición proteico-calórica. La participación de un nutricionista dietista titulado es esencial.

Control de la presión arterial

Una presión arterial sistólica inferior a 130 mmHg es clave y algunas directrices recomiendan una presión arterial sistólica inferior a 120 mmHg (utilizando mediciones estandarizadas en el consultorio).[16] Se recomienda precaución, porque un objetivo de presión arterial más bajo puede asociarse inicialmente a un mayor riesgo de reducción de la filtración glomerular, especialmente en pacientes de edad avanzada con afecciones comórbidas. La inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona con un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de angiotensina (v. tablas 64-7 y 64-9) se recomienda a los pacientes con albuminuria con o sin diabetes para reducir la albuminuria y ralentizar el descenso de la filtración glomerular,[A1] con diuréticos[A2] y antagonistas de los canales del calcio como agentes adicionales y antagonistas de los canales del calcio como tercer agente (cap. 64). Los antagonistas no esteroideos de los receptores de mineralocorticoides (p. ej., finerenona 20 mg una vez al día si la filtración glomerular es superior a 60 ml/min/1,73 m^2 y 10 mg una vez al día si es de 25 a 59 ml/mm/1,73 m^2) también son eficaces en pacientes con diabetes y albuminuria.[A3,A4]

Inhibición de la proteína transportadora de sodio-glucosa de tipo 2 (SGLT2) y agonistas del péptido similar al glucagón de tipo 1

Los inhibidores del SGLT2 reducen el cotransporte de sodio y glucosa en el túbulo proximal, lo que provoca natriuresis, pérdida de peso y una presión arterial más baja. El tratamiento con estos medicamentos[17] reduce la albuminuria, ralentiza el descenso de la filtración glomerular, y disminuye el riesgo de insuficiencia renal y enfermedad cardiovascular en pacientes que presentan albuminuria con enfermedad renal diabética (cap. 109) o no diabética.[A5-A7] Estos agentes (p. ej., canagliflocina 100 mg al día, dapagliflocina 5 mg al día y empagliflocina 10 mg al día) se recomiendan para pacientes con albuminuria que tienen diabetes de tipo 2 (cap. 109) o que no tienen diabetes, pero no están aprobados para su uso en pacientes que tienen diabetes de tipo 1. Los agonistas del péptido similar al glucagón de tipo 1 también reducen la albuminuria y ralentizan el descenso de la filtración glomerular en pacientes con diabetes de tipo 2 y albuminuria.[18]

Terapia hipolipidemiante y agentes antitrombóticos

Los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen un mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares (cap. 40). Se recomienda una dieta sana (caps. 13 y 201), estatinas (cap. 190) y otras terapias para reducir los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y reducir así este riesgo.[19] Cuando están clínicamente indicados, los agentes antitrombóticos parecen tener una eficacia similar a la de los pacientes que no padecen insuficiencia renal crónica; sin embargo, el riesgo de efectos secundarios hemorrágicos es mayor en los pacientes con insuficiencia renal crónica, y a menudo debe ajustarse la dosis de agentes antitrombóticos (cap. 70). En contraste con su beneficio cardiovascular, ni la terapia hipolipidemiante ni los agentes antitrombóticos parecen tener un efecto beneficioso sobre la progresión de la propia insuficiencia renal.

Tratamiento de las complicaciones de la albuminuria

Los diuréticos suelen ser necesarios para controlar el edema debido al síndrome nefrótico (cap. 107). En los casos refractarios, puede administrarse al mismo tiempo una infusión de albúmina.[20] Los inhibidores de la ECA y los bloqueantes de los receptores de angiotensina (v. tabla 64-7) son útiles para reducir la albuminuria, pero pueden causar hipotensión e hiperpotasemia. Los anticoagulantes pueden utilizarse para prevenir o tratar la trombosis venosa profunda (cap. 68) y la trombosis venosa renal (cap. 110).

Tratamiento de las complicaciones de una filtración glomerular disminuida

El álcali exógeno puede prevenir y tratar la acidosis metabólica debida a la insuficiencia renal crónica. También puede ralentizar el descenso de la filtración glomerular en pacientes con o sin acidosis metabólica y en la enfermedad renal diabética y no diabética.[A8] Una dosis inicial razonable es bicarbonato sódico a 650 mg dos veces al día, ajustándola hasta lograr un objetivo de bicarbonato sérico de aproximadamente 22 a 24 mEq/l. La retención de volumen de líquido extracelular puede ser un riesgo potencial de la terapia con bicarbonato sódico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

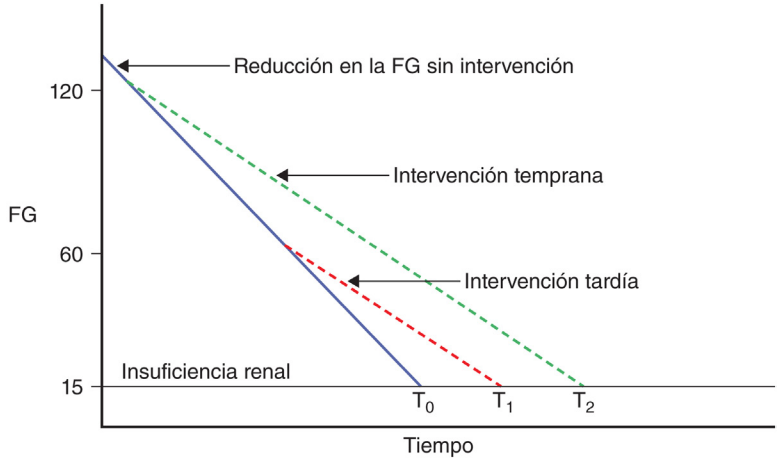

E-FIGURA 116-3. Efecto beneficioso de la intervención precoz frente a la tardía para la IRC. El gráfico muestra el descenso de la FG frente al tiempo transcurrido desde el inicio de la IRC en ausencia de intervención (línea azul), tras una intervención tardía (línea roja) y tras una intervención temprana (línea verde). T_0 representa el intervalo desde el inicio de la IRC hasta la aparición de la insuficiencia renal (estadio G5, 15 ml/min/1,73 m^2) en ausencia de tratamiento. T_1 representa el intervalo hasta la aparición de insuficiencia renal si se inicia el tratamiento cuando se detecta una disminución de la FG (G3a, $<$ 60 ml/min/1,73 m^2). T_2 representa el intervalo hasta la aparición de insuficiencia renal si se inicia el tratamiento antes de que disminuya la FG al detectar marcadores de daño renal (G1, $>$ 90 ml/min/1,73 m^2). Los intervalos de T_0 a T_2 y T_1 representan el beneficio de la intervención temprana frente a la tardía, respectivamente. FG, filtración glomerular; IRC, insuficiencia renal crónica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Levey AS, Grams ME, Inker LA. Uses of GFR and albuminuria level in acute and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2022;386:2120-8.
2. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, et al. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2021;398:786-802.
3. United States Renal Data System. *End Stage Renal Disease: Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Treatment Modalities. 2020 USRDS Annual Data Report: 2020*. https://adr.usrds.org/2020/end-stage-renal-disease/1-incidence-prevalence-patient-characteristics-and-treatment-modalities. Accessed March 9, 2023.
4. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395:709-33.
5. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl*. 2022;12:7-11.
6. Freedman BI, Kopp JB, Sampson MG. KS. APOL1 at 10 years: progress and next steps. *Kidney Int*. 2021;99:1296-302.
7. Benzing T, Salant D. Insights into glomerular filtration and albuminuria. *N Engl J Med*. 2021;384:1437-46.
8. Go AS, Tan TC, Chertow GM, et al. Primary nephrotic syndrome and risks of ESKD, cardiovascular events, and death: the Kaiser Permanente Nephrotic Syndrome Study. *JASN*. 2021; ASN. 2020111583.
9. Luyckx VA, Brenner BM. Clinical consequences of developmental programming of low nephron number. *Anat Rec (Hoboken)*. 2020;303:2613-31.
10. Inker LA, Grams ME, Levey AS, et al. Relationship of estimated GFR and albuminuria to concurrent laboratory abnormalities: an individual participant data meta-analysis in a global consortium. *Am J Kidney Dis*. 2019;73:206-17.
11. Lameire NH, Levin A, Kellum JA, et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int*. 2021;100:516-26.
12. Sumida K, Nadkarni GN, Grams ME, et al. Conversion of urine protein-creatinine ratio or urine dipstick protein to urine albumin-creatinine ratio for use in chronic kidney disease screening and prognosis: an individual participant-based meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2020;173:426-35.
13. Pottel H, Björk J, Rule AD, et al. Cystatin C-based equation to estimate GFR without the inclusion of race and sex. *N Engl J Med*. 2023;388:333-43.
14. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med*. 2021;385:1737-49.
15. MacLaughlin HL, Friedman AN, Ikizler TA. Nutrition in kidney disease: core curriculum 2022. *Am J Kidney Dis*. 2022;79:437-49.
16. Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2021;99:S1-S87.
17. Mende CW. Chronic kidney disease and SGLT2 inhibitors: a review of the evolving treatment landscape. *Adv Ther*. 2022;39:148-64.
18. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 2022;45:3075-90.
19. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, et al. Chronic kidney disease and coronary artery disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1823-38.
20. Floege J, Barbour SJ, Cattran DC, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;95:268-80.
21. Clase CM, Carrero JJ, Ellison DH, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2020;97:42-61.
22. Shlipak MG, Tummalapalli SL, Boulware LE, et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2021;99:34-47.
23. Grams ME, Sang Y, Ballew SH, et al. Predicting timing of clinical outcomes in patients with chronic kidney disease and severely decreased glomerular filtration rate. *Kidney Int*. 2018;93:1442-51.

La hiperpotasemia leve (nivel de potasio de 5 a 5,5 mEq/l) no suele requerir más tratamiento que la educación para evitar los alimentos con grandes concentraciones de potasio. Los niveles superiores a 5,5 mEq/l suelen requerir tratamiento[21] (cap. 103). La terapia urgente para los niveles más altos puede incluir gluconato cálcico para prevenir las arritmias cardíacas; insulina, glucosa y bicarbonato para desplazar el potasio del líquido extracelular al intracelular; diuréticos de asa, quelantes de potasio y diálisis para eliminar el potasio del organismo, y tratamiento de las causas reversibles de la hiperpotasemia. Si no hay trastornos reversibles, la prevención incluye la restricción de potasio en la dieta (< 2 g/día) y quelantes de potasio (cap. 103).

La enfermedad ósea metabólica se trata con quelantes de fosfato para mantener un nivel normal de fósforo sérico (cap. 105) y con vitamina D_3 activada (p. ej., calcitriol a partir de 0,25 a 0,5 µg por vía oral cada día o cada 2 días en función de la filtración glomerular y del nivel de PTH) o sus análogos. En pacientes en diálisis, deben utilizarse calcimiméticos (p. ej., cinacalcet a partir de 30 mg diarios por vía oral) para suprimir la PTH. La paratiroidectomía subtotal es necesaria en los casos refractarios de hiperparatiroidismo terciario (cap. 207).

El tratamiento de la anemia sintomática incluye la reposición de hierro si está indicado, agentes estimulantes de la eritropoyesis y transfusiones de eritrocitos. Para estimular la eritropoyesis, los agentes estimulantes de la eritropoyesis (p. ej., la darbepoetina α a partir de 0,45 µg/kg cada 4 semanas) suelen iniciarse cuando el nivel de hemoglobina es inferior a 9 g/dl en pacientes que presentan síntomas de anemia, que probablemente necesiten transfusiones de eritrocitos y en los que el objetivo es reducir el riesgo de aloinmunización u otros riesgos relacionados con las transfusiones (cap. 162). Los agentes estimulantes de la eritropoyesis se asocian a un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y enfermedades cardiovasculares, por lo que suelen reservarse para pacientes con insuficiencia renal crónica en estadios G4 a G5 y se utilizan para elevar el nivel de hemoglobina solo hasta 10-11 g/dl, porque niveles más altos se asocian a más complicaciones cardiovasculares. Los agentes estabilizadores del factor inducible por hipoxia también son eficaces para elevar el nivel de hemoglobina,[A9,A10] pero actualmente no están aprobados en EE. UU. para pacientes que no estén siendo tratados mediante diálisis debido a problemas de seguridad.

Terapia renal sustitutiva y cuidados al final de la vida

La insuficiencia renal (filtración glomerular < 15 ml/min/1,73 m^2), que es la fase final de la insuficiencia renal crónica, se trata durante el mayor tiempo posible con cuidados conservadores integrales, que consisten en la gestión de los trastornos clínicos y los síntomas de la uremia para mantener la calidad de vida sin diálisis. Cuando estos cuidados ya no son adecuados para controlar los síntomas y signos, se requiere una terapia renal sustitutiva (cap. 117). La diálisis es eficaz para resolver los síntomas y signos más graves, pero se asocia a muchas complicaciones y a menudo no da lugar a la resolución completa de los síntomas y signos. Dado que tanto la calidad de vida como la supervivencia son limitadas con la diálisis, especialmente en el caso de los pacientes de edad avanzada, se prefiere el trasplante de riñón, siempre que sea posible, para resolver los síntomas y prolongar la vida. Por desgracia, no está disponible para todos los pacientes.

Los cuidados al final de la vida (cap. 3) se refieren al mantenimiento del confort al final de la vida en pacientes tratados mediante trasplante, diálisis o cuidados conservadores integrales. Se recomienda un modelo de decisión compartida para la aplicación de estas modalidades de terapia, y la planificación debe comenzar mucho antes de la aparición de los síntomas urémicos.

PREVENCIÓN

La prevención primaria de la insuficiencia renal crónica hace referencia a la prevención y el tratamiento de los factores de riesgo de la insuficiencia renal crónica, como la diabetes, la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares y otros trastornos sistémicos asociados, así como a la reducción de la exposición a fármacos y toxinas ambientales que causan enfermedades renales. La adopción de directrices de salud pública para un estilo de vida y una dieta saludables puede reducir la prevalencia de la hipertensión, la diabetes, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares. La prevención secundaria para ralentizar la progresión de la enfermedad renal se basa en la detección precoz, como la evaluación de la albuminuria para valorar el daño renal y el nivel de creatinina sérica para estimar la filtración glomerular, en pacientes con hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades sistémicas asociadas a un mayor riesgo de insuficiencia renal crónica.[22] No evaluar los marcadores de daño renal retrasa la detección de la insuficiencia renal crónica y la capacidad de aplicar medidas para frenar su progresión. La detección de albuminuria u otros marcadores de daño renal permite aplicar medidas para ralentizar la progresión antes de que disminuya la filtración glomerular, aumentando así potencialmente el intervalo hasta la aparición de insuficiencia renal (e-fig. 116-3). La prevención terciaria en la insuficiencia renal crónica se refiere a la terapia de sustitución renal para la insuficiencia renal con el fin de prevenir complicaciones y la muerte.

PRONÓSTICO

El pronóstico en la insuficiencia renal crónica depende principalmente de la causa de la enfermedad, del nivel de albuminuria y de la filtración glomerular, así como de la disponibilidad de tratamiento. La insuficiencia renal suele progresar incluso después de que las enfermedades que la causaron inicialmente ya no estén activas. Esto se debe a factores como la hipertensión sistémica, la proteinuria, el aumento de la presión capilar glomerular con aumento de la filtración glomerular y la acumulación de nefrotoxinas.

La estratificación del riesgo es una consideración importante para la detección, evaluación y tratamiento de la insuficiencia renal crónica. La ecuación de riesgo de insuficiencia renal (https://ckdpcrisk.org/kidneyfailurerisk/) predice el riesgo a 2 y 5 años de insuficiencia renal con terapia de sustitución en personas con una filtración glomerular inferior a 60 ml/min/1,73 m^2 utilizando cuatro variables (edad, sexo, filtración glomerular y relación albúmina/creatinina) u ocho variables (las mismas cuatro variables más albúmina sérica, bicarbonato, calcio y fósforo). El instrumento Timing of Clinical Outcomes in CKD with Severely Decreased GFR (https://ckdpcrisk.org/lowgfrevents/) predice el riesgo a 2 y 4 años de insuficiencia renal con terapia sustitutiva, enfermedad cardiovascular y muerte en personas con una filtración glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m^2 a partir de 10 variables (edad, sexo, raza, filtración glomerular, relación albúmina/creatinina, presión arterial sistólica, índice de masa corporal, presencia o ausencia de diabetes, antecedentes de tabaquismo y antecedentes de enfermedad cardiovascular).[23]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, et al. Renin-angiotensin system inhibition in advanced chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2022;387:2021-32.
A2. Agarwal R, Sinha AD, Cramer AE, et al. Chlorthalidone for hypertension in advanced chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2021;385:2507-19.
A3. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:2219-29.
A4. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385:2252-63.
A5. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease (DAPA-CKD). *N Engl J Med*. 2020;383:1436-46.
A6. Heerspink HJL, Sjöström CD, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2021;42:1216-27.
A7. Herrington WG, Staplin N, The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2023;288:117-27.
A8. Hutlin S, Hood C, Campbell KL, et al. A systematic review and meta-analysis on effects of bicarbonate therapy on kidney outcomes. *Kidney Int Rep*. 2020;6:695-705.
A9. Chertow GM, Pergola PE, Farag YMK, et al. Vadadustat in patients with anemia and non-dialysis-dependent CKD. *N Engl J Med*. 2021;384:1589-600.
A10. Singh AK, Carroll K, McMurray JJV, et al. Daprodustat for the treatment of anemia in patients not undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2021;385:2313-24.

117 TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RENAL IRREVERSIBLE

DAVID COHEN Y ANTHONY MICHAEL VALERI

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

La insuficiencia renal crónica (cap. 116) tiende a progresar con el tiempo a medida que la hipertensión capilar glomerular provoca hiperfiltración glomerular, que, a su vez, ocasiona una lesión progresiva, glomeruloesclerosis, fibrosis tubulointersticial y pérdida progresiva de nefronas, independientemente de la causa inicial. La insuficiencia renal terminal irreversible y avanzada requiere tratamiento de depuración renal, que puede dividirse, a grandes rasgos, en hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal. En EE. UU., unas 800.000 personas reciben algún tipo de terapia renal sustitutiva; aproximadamente 480.000 personas reciben hemodiálisis en un centro, 16.000 personas reciben hemodiálisis en casa, 65.000 personas están en diálisis peritoneal y 245.000 tienen un trasplante de riñón en funcionamiento. Aproximadamente 180.000 personas desarrollan cada año una enfermedad renal terminal.[1]

El tratamiento de depuración renal debe iniciarse cuando los trastornos hidroelectrolíticos, en especial la hiperpotasemia, la acidosis o la sobrecarga de volumen, ya no pueden controlarse con modificaciones dietéticas y medicaciones (cap. 116), o cuando

aparecen síntomas urémicos como anorexia, náuseas, vómitos, gastritis, pericarditis o encefalopatía (tabla 117-1). Normalmente, el tratamiento de depuración renal es obligado cuando la filtración glomerular estimada (FGe) es inferior a 10 ml/min, aunque puede ser necesaria con una FGe de 10 a 15 ml/min cuando hay patologías concomitantes, sobre todo la insuficiencia cardíaca, que hacen el tratamiento aún más difícil y comprometido. En un pequeño ensayo aleatorizado sobre pacientes críticos con lesión renal aguda en estadio 2 (definido por una creatinina sérica ≥ 2 veces el valor basal o una diuresis < 0,5 ml/kg/h durante ≥ 12 h y una concentración plasmática de lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos > 150 ng/ml), el inicio temprano del tratamiento renal sustitutivo redujo la mortalidad a los 90 días en comparación con el inicio tardío.[A1] Sin embargo, ensayos aleatorizados más amplios de pacientes de la unidad de cuidados intensivos con lesión renal aguda en estadio 3 no mostraron ninguna reducción de la mortalidad, y los pacientes cuya diálisis se retrasó tendieron a tener una diuresis más temprana, menos acontecimientos adversos y una duración más corta de la terapia de sustitución renal.[A2,A3] El inicio convencional de la diálisis con una creatinina de 7,5 mg/dl no es mejor que el inicio con una cifra de creatinina aproximada de 10 mg/dl.[A4] Además, el tratamiento sustitutivo renal dialítico intensivo no es mejor que el tratamiento dialítico estándar, y la hemodiálisis intermitente y el tratamiento de depuración renal continua conducen a resultados clínicos similares en la insuficiencia renal aguda. También es importante verificar que el paciente reciba la diálisis prescrita y que se logren los objetivos deseados. Algunos pacientes, especialmente los que presentan estados hipercatabólicos, los pacientes con traumatismos y los pacientes que reciben glucocorticoides, pueden necesitar diálisis más de tres veces por semana para lograr un resultado adecuado. Ni la furosemida ni la dopamina en dosis bajas mejoran el resultado, aunque las dosis bajas de dopamina pueden mejorar temporalmente los parámetros fisiológicos renales.

La hemodiálisis se basa en la difusión a través de una membrana artificial semipermeable, mientras que la diálisis peritoneal pone la sangre y la solución de diálisis en contacto a través de una membrana biológica natural. La difusión de los solutos a favor de sus gradientes de concentración respectivos a través de una membrana semipermeable elimina los productos de desecho nitrogenados y corrige los desequilibrios de potasio, calcio, magnesio, fósforo y ácido. Además, el agua plasmática se filtra a través de la membrana y, por convección, arrastra solutos a través de la membrana en concentración aproximadamente igual a la del plasma. Las concentraciones de electrólitos en la solución de diálisis no son necesariamente fisiológicas, sino que se modifican intencionadamente en sus concentraciones de potasio, calcio, magnesio y bicarbonato para favorecer la corrección del plasma hacia un estado fisiológico más normal. Por ejemplo, una solución de diálisis típica puede tener una concentración de potasio de 2 mEq/l y una concentración de bicarbonato de 35 mEq/l para permitir la corrección de la hiperpotasemia y de la acidosis metabólica urémica. La convección a través de la membrana de diálisis es impulsada por un gradiente de presión hidrostática aplicado a través de la membrana (hemodiálisis) o por un gradiente de presión oncótica empleando concentraciones elevadas de dextrosa o un hidrato de carbono polimérico grande, poco absorbible, en la solución de diálisis (diálisis peritoneal) para la eliminación y filtración del exceso de sal y agua del organismo.

DIÁLISIS

HEMODIÁLISIS

La hemodiálisis convencional se realiza normalmente en una unidad ambulatoria donde los pacientes son tratados tres veces por semana durante 3 o 4 h por sesión. Las determinaciones usadas para comprobar la eficacia del tratamiento se basan en el aclaramiento de la urea (como marcador indirecto molecular de la generación y el aclaramiento de productos de desecho nitrogenados de pequeño peso molecular, < 500 Da). La medida más simple es el coeficiente de reducción de la urea, que es la caída porcentual del nivel de urea en la sangre en cada sesión de diálisis, con un objetivo del 65% o más, o el aclaramiento de urea normalizado unicompartimental según el modelo cinético de la urea de volumen variable unicompartimental *(spKt/V)* de 1,2 o superior en un programa de diálisis tres veces por semana. Pueden realizarse determinaciones más precisas para ajustar mejor la diálisis en un paciente concreto. Un protocolo más intensivo para aumentar el aclaramiento de urea con un aumento del 40% en el *spKt/V* de 1,32 a 1,53 en un programa de tres sesiones semanales no mejora la supervivencia, quizás debido a que aumenta la probabilidad de hipotensión durante la diálisis. La hemodiálisis más frecuente, sea en un centro de diálisis o mediante hemodiálisis nocturna domiciliaria seis veces por semana, mejora resultados, como las determinaciones de calidad de vida relacionada con el riñón, la presión arterial, la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y las concentraciones séricas de fósforo, pero no ha reducido la mortalidad a 12 meses, aunque el seguimiento más prolongado (mediana de 3,6 años) mostró una reducción de la mortalidad del 46%.[A5]

Los pacientes en hemodiálisis se ven expuestos a un gran volumen de solución de diálisis (normalmente de 36 a 48 l/h durante la diálisis) y deben ser protegidos frente a cantidades incluso mínimas de impurezas, como oligoelementos, bacterias y endotoxinas bacterianas, en la solución de diálisis. Por ello, las soluciones de diálisis se preparan a partir de concentrados que se diluyen con agua preparada mediante sistemas de ósmosis inversa o tanques desionizadores para eliminar cationes y aniones vestigiales, y después se pasan por filtros con poros micrométricos para eliminar bacterias y sus subproductos. La exposición a bajas concentraciones de bacterias o subproductos bacterianos puede contribuir a la inflamación crónica observada en algunos pacientes en hemodiálisis.

En enfermos críticos que estén hemodinámicamente inestables, una alternativa es la hemofiltración venovenosa continua, que requiere un acceso venoso central (catéter de doble luz) y flujos sanguíneos de 150 a 300 ml/min. El agua plasmática a presión atraviesa una membrana de alta permeabilidad, lo que permite eliminar tanto agua como solutos de hasta unos 60 kDa. A diferencia de la hemodiálisis, la urea, la creatinina y el fosfato se eliminan a tasas similares (aclaramiento convectivo) durante la hemofiltración, pero con un mejor aclaramiento de solutos de mayor peso molecular («moléculas medias»). El filtrado se desecha y el líquido perdido se repone parcialmente con una solución que contiene la mayoría de los componentes cristaloides del plasma a concentraciones fisiológicas. Sin embargo, no se ha demostrado con estudios aleatorizados que la hemofiltración venovenosa continua mejore la supervivencia en comparación con la hemodiálisis intermitente en pacientes con insuficiencia renal aguda.

Nuevos métodos de hemodiálisis, utilizados sobre todo fuera de EE. UU., han tratado de aprovechar la convección para aumentar la depuración de moléculas de tamaño medio empleando membranas de diálisis de alto flujo y tasas de ultrafiltración de más de 20 l de líquido por sesión de diálisis. En un amplio estudio aleatorizado, esta técnica, denominada hemofiltración en línea posdilucional de alta eficacia, redujo la mortalidad por cualquier causa en un 30%.

Las toxinas urémicas se clasifican en metabolitos/solutos de bajo peso molecular (< 500 Da), metabolitos/solutos derivados de proteínas de peso molecular medio (500-60.000) y solutos unidos a proteínas. La hemodiálisis convencional es más eficaz en la eliminación de solutos urémicos de bajo peso molecular (< 500 Da). Un método para aumentar la eliminación de los solutos urémicos de mayor peso molecular («moléculas medias» en el rango de 500 a 5.000 Da) consiste en prolongar el tiempo en diálisis para permitir una mayor difusión de estas moléculas a través de la membrana de diálisis. Sin embargo, los beneficios de este enfoque siguen sin estar claros. Otro método para aumentar el aclaramiento de los solutos urémicos de peso molecular medio es el uso de membranas con poros de mayor tamaño (denominadas dializadores de punto de corte medio), que son capaces de lograr aclaramientos comparables o, para las moléculas situadas en el extremo superior de este rango, superiores a la hemodiafiltración con dializadores estándar. La preocupación, sin embargo, es la filtración y pérdida de albúmina, y las implicaciones a largo plazo en términos de estado nutricional general.[A6–A8]

Las complicaciones más frecuentes durante la hemodiálisis son los problemas de acceso vascular, la hipotensión, los calambres musculares, las náuseas, los vómitos, la cefalea y el dolor torácico. La eliminación excesiva de líquidos es la causa más frecuente de hipotensión, pero la hipotensión persistente puede estar causada por sepsis (cap. 94), isquemia miocárdica (cap. 57), taponamiento pericárdico (cap. 62), arritmias (caps. 49 a 53) y hemorragia activa. Una complicación poco común es la embolia aérea (cap. 68), que se manifiesta por agitación, tos, disnea y dolor torácico. El paciente debe recibir oxígeno al 100% y colocarse con el lado izquierdo hacia abajo (posición de Duran) en Trendelenburg, o en posición plana y supina, en un intento de atrapar el aire en el ventrículo derecho.

TABLA 117-1 INDICACIONES PARA LA DIÁLISIS EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Encefalopatía o neuropatía urémica
Pericarditis o pleuritis
Hemorragia atribuible a la uremia
Sobrecarga de líquidos refractaria a los diuréticos
Hipertensión que responde mal a la medicación
Hiperpotasemia persistente, acidosis metabólica, hipercalcemia, hipocalcemia o hiperfosfatemia refractaria al tratamiento médico
Desnutrición o pérdida de peso
Náuseas y vómitos persistentes

Tomado de Tolkoff-Rubin N. Treatment of irreversible renal failure. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.

DIÁLISIS PERITONEAL

La diálisis peritoneal,[2] que es un método alternativo de tratamiento de depuración renal, suele ser efectuada en el domicilio por parte del paciente o un familiar. El paciente lleva un catéter de diálisis peritoneal implantado a través de un túnel creado quirúrgicamente en la pared abdominal e introducido en la cavidad peritoneal. A través del extremo del catéter, situado en la pelvis, se instila una solución de diálisis en la cavidad peritoneal y posteriormente se drena la solución. La diálisis peritoneal utiliza la membrana peritoneal, integrada por el peritoneo visceral, el tejido intersticial y los capilares mesentéricos,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

como filtro para la difusión de los solutos y la convección del agua plasmática. Algunas variantes son la diálisis peritoneal ambulatoria continua, que suele emplear recambios de 1,5 a 3 l de solución de diálisis peritoneal instilados en el abdomen a través de un catéter de Tenckhoff cuatro veces al día; la diálisis peritoneal automatizada, que se realiza con una máquina cicladora con ciclos nocturnos de 1,5 a 3 l de solución de diálisis que se introducen y se extraen del abdomen cuatro o cinco veces a lo largo de la noche, y la diálisis peritoneal cíclica continua, un híbrido de la diálisis peritoneal ambulatoria continua y la diálisis peritoneal automatizada que utiliza ciclos nocturnos combinados con uno o dos recambios manuales diurnos. El parámetro *Kt/V* es el volumen total de aclaramiento de urea *(Kt)* en función del volumen de distribución de la urea *(V)*, que es aproximadamente igual al agua corporal total. En los pacientes tratados con diálisis peritoneal, la función renal residual suele ser importante para garantizar una eliminación adecuada de las toxinas urémicas. En estos pacientes, la función renal residual se mide periódicamente mediante una recogida de orina de 24 h. A continuación, también se mide la cantidad de aclaramiento de urea del líquido drenado de la cavidad abdominal del paciente tras un intercambio de dializado para asegurarse de que el aclaramiento total de urea, procedente del dializado más la función renal residual, cumple el aclaramiento mínimo que se recomienda para el paciente.

El aclaramiento de pequeños solutos es un factor predictivo clave de la supervivencia de los pacientes sometidos a diálisis peritoneal, y la función renal residual también desempeña un papel fundamental. Las recomendaciones actuales defienden un objetivo mínimo de *Kt/V* de urea de al menos 1,7 por semana. Hay que hacer esfuerzos por mantener la función renal residual el máximo tiempo posible evitando nefrotóxicos, como fármacos antiinflamatorios no esteroideos, agentes de contraste yodados y aminoglucósidos. La prescripción de la diálisis peritoneal debe ajustarse con el tiempo en función de la disminución de la función renal residual.

PROBLEMAS MÉDICOS

El tratamiento de depuración renal se preocupa no solo de la eliminación suficiente de los productos de desecho nitrogenados, de la restauración de equilibrio electrolítico y acidobásico, y del control del equilibrio hidrosalino, sino también de mantener las vías de acceso adecuadas para la diálisis, de la nutrición y del tratamiento de la anemia, las alteraciones óseas y el riesgo cardiovascular.

Vías de acceso

La vía de acceso óptimo para la hemodiálisis es una fístula arteriovenosa con vena nativa, que puede crearse mediante la anastomosis quirúrgica de la arteria radial a la vena cefálica o de la arteria braquial a las venas braquiocefálica o basílica. Si las venas de un paciente no son adecuadas, se puede recurrir a la alternativa de poner un injerto sintético entre las arterias radial, braquial o axilar y las venas braquiocefálica, basílica o axilar. Habitualmente, estos injertos están hechos de un polímero sintético: el politetrafluoroetileno expandido. Con menor frecuencia, se puede obtener de forma urgente un acceso temporal con un catéter de diálisis venoso central de doble luz insertado en la vena yugular interna (preferiblemente) o en la vena subclavia (mejor la derecha que la izquierda). La vía de acceso para la diálisis debe ser vigilada periódicamente mediante Doppler para detectar estenosis que puedan reducir el flujo sanguíneo o hacerlo insuficiente, dando lugar a un aclaramiento insuficiente de la urea y, si no se tratan, a trombosis. Estas estenosis pueden tratarse mediante angioplastia transluminal percutánea, con balones recubiertos de fármacos preferibles a la angioplastia estándar,[A9] aunque a veces es necesario colocar un *stent* para mantener una permeabilidad luminal adecuada.

Nutrición

La nutrición adecuada es importante para obtener los mejores resultados del tratamiento de depuración renal. La frecuencia de hospitalización es menor cuando los pacientes ingieren al menos 1 g/kg/día de proteínas. Otro marcador del estado nutricional es la concentración sérica de albúmina, que generalmente es un predictor razonable de los resultados del tratamiento de depuración renal.

Anemia

La anemia de la insuficiencia renal terminal se debe a la menor producción de eritropoyetina por los riñones enfermos, a la menor vida media de los eritrocitos y a la posible pérdida de eritrocitos en el circuito de diálisis extracorpóreo y por el aparato digestivo (por la anticoagulación intermitente durante el procedimiento de hemodiálisis). Los agentes estimulantes de la eritropoyesis deben intentar evitar las transfusiones manteniendo la concentración de hemoglobina, en general, por encima de 9 g/dl, pero sin sobrepasar los 11 g/dl, ya que concentraciones más altas se asocian a más complicaciones cardiovasculares. Los pacientes con deficiencia absoluta o relativa de hierro, como lo demuestra una saturación de transferrina menor del 20-25% o una concentración sérica de ferritina menor de 200, a menudo son relativamente resistentes a los agentes estimulantes de la eritropoyesis y pueden beneficiarse de la administración simultánea de un ciclo de 1 g (durante 8-10 sesiones de diálisis) de hierro intravenoso (sacarosa férrica, gluconato férrico, ferumoxitol o carboximaltosa férrica).[A10]

A diferencia de la clase original de agentes estimulantes eritropoyéticos, que eran eritropoyetina o formas modificadas de la misma, una nueva clase de agentes (p. ej., roxadustat, vadadustat y daprodustat) inhiben el metabolismo y la degradación de la subunidad α del factor inducible por hipoxia.[A11-A13] Este factor estimula la producción de eritropoyetina del riñón y el hígado, y también aumenta la movilización y utilización del hierro de las reservas del sistema reticuloendotelial al suprimir la producción de hepcidina en el hígado. El daprodustat es el primero de estos fármacos aprobado por la Food and Drug Administration de EE. UU. para el tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis.

Osteopatía metabólica

La enfermedad ósea metabólica y el desequilibrio de fósforo son comunes en la enfermedad renal terminal. Las manifestaciones clínicas de la osteodistrofia renal (cap. 116) pueden ir desde la enfermedad ósea adinámica a la osteomalacia (cap. 226), pasando por el hiperparatiroidismo secundario (cap. 227) y la osteítis fibrosa quística. Los objetivos del tratamiento son lograr una concentración sérica de fósforo normal o próxima al rango fisiológico, generalmente de 2,5 a 5,5 g/dl; un producto de fósforo-calcio corregido (0,8 × [4 − concentración sérica de albúmina] + concentración sérica de calcio]) menor de 55, y una concentración de hormona paratiroidea entre 2 y 9 veces el límite superior de la normalidad.[3] El tratamiento consiste en la restricción del fosfato de la dieta a 750-1.000 mg/día de fósforo elemental, el uso de quelantes de fosfato (carbonato o acetato cálcicos, carbonato de sevelamer, carbonato de lantano y otros agentes catiónicos, magnesio o ion férrico) con las comidas para que se unan al fosfato en el intestino reduciendo su absorción; el uso de formas activadas de vitamina D (p. ej., calcitriol [0,5-4 μg i.v. o 0,5-1 μg p.o.], paricalcitol [1-15 μg i.v. o p.o.] o doxercalciferol [1-6 μg i.v. o 5-20 μg p.o.] en cada sesión de hemodiálisis) para estimular la supresión de la secreción de hormona paratiroidea en las células del paratiroides, y cinacalcet (30-180 mg diarios) para reducir significativamente el hiperparatiroidismo secundario en cerca del 70%, aunque esto no supone un mayor beneficio sobre la supervivencia en relación con el tratamiento con vitamina D activada únicamente. La etelcalcetida, que es un calcimimético intravenoso, es decir, administrado durante las sesiones de diálisis, parece ser una alternativa igual de eficaz que el cinacalcet oral diario.[A14]

La hiperfosfatemia también puede provocar prurito, que se da en cerca del 50% de los pacientes. Sin embargo, si persiste el prurito de moderado a grave, la difelicefalina intravenosa (0,5 μg/kg tres veces por semana) puede reducir significativamente el picor y mejorar la calidad de vida relacionada con el prurito.[A15] Reducir el nivel de fósforo sérico es el tratamiento clave.

Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes en diálisis. La base principal del control de la presión arterial en el tratamiento de depuración renal es alcanzar el menor peso tolerable tras la diálisis para facilitar el control de la presión arterial y mejorar la sensibilidad del organismo a los fármacos antihipertensivos. El enfoque general del tratamiento con medicación antihipertensiva es similar al de otros pacientes, con la excepción de que los diuréticos no son útiles (v. tablas 64-7 y 64-9). La presión arterial interdialítica ideal u objetivo para el paciente con enfermedad renal terminal es probablemente de 125 a 145 mmHg sistólica.

La insuficiencia renal crónica dependiente de diálisis es una indicación para el mismo tipo de tratamiento con ácido acetilsalicílico y bloqueantes β-adrenérgicos empleado en los supervivientes de un infarto de miocardio (caps. 57 y 58). A menudo se recomienda el tratamiento con estatinas (cap. 190), aunque las estatinas no han demostrado reducir los episodios cardiovasculares graves ni la mortalidad general en los pacientes en diálisis a pesar de lograr una clara reducción clínica de los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad. El uso de espironolactona (25 mg diarios) puede reducir el riesgo de episodios cardiovasculares o cerebrovasculares en alrededor del 50%. Es importante el control de la diabetes (cap. 210), aunque la mortalidad de los pacientes en hemodiálisis no aumenta mientras la concentración de hemoglobina A_{1c} no sea del 8,5% o mayor. En pacientes con insuficiencia renal crónica y enfermedad coronaria estable moderada o grave, una estrategia de tratamiento invasivo coronario inicial no es mejor que una estrategia conservadora basada en las directrices.[A16,A17]

Amiloidosis

La amiloidosis asociada a la diálisis (cap. 174), observada normalmente en pacientes dializados durante más de 10-12 años, se debe al depósito de productos finales del catabolismo de la β_2-microglobulina en forma de fibrillas de amiloide. El síndrome clínico incluye el síndrome del túnel carpiano (cap. 388), la artropatía y la neuropatía autónoma (cap. 386).

Infección

La infección es la segunda causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes en diálisis. Por ejemplo, los pacientes en hemodiálisis representan alrededor del 8% de todos los pacientes que desarrollan endocarditis bacteriana (cap. 61), y son igualmente frecuentes las endocarditis por *S. aureus* y por enterococos.[4]

En el caso de la hemodiálisis, las vías de acceso vascular son la fuente principal de bacterias y dan lugar al 75% de todos los casos de bacteriemia. En un paciente con

una posible bacteriemia relacionada con un catéter deben obtenerse muestras para cultivo del catéter y de una vena periférica. La mayoría de las infecciones de las vías de acceso vascular son producidas por estafilococos (cap. 267) y deben ser tratadas empíricamente con vancomicina (15-20 mg/kg o 1 g, aproximadamente), al final de cada sesión de diálisis, ajustada a las concentraciones sanguíneas, a menos que en los cultivos se demuestre otro microorganismo. En pacientes con sepsis sistémica (cap. 94) e inestabilidad hemodinámica, la vía debe ser retirada inmediatamente y solo se recolocará una vez que los hemocultivos sean negativos durante al menos 48 h y haya desaparecido la fiebre.

Provisionalmente, la diálisis puede realizarse a través de una vía de acceso alternativa, como un catéter no tunelizado temporal. Se recomiendan ciclos prolongados de tratamiento antibiótico (4-8 semanas) si la bacteriemia o fungemia persiste después de retirar el catéter o en pacientes con datos sugestivos de endocarditis (cap. 61), artritis séptica (cap. 251), osteomielitis (cap. 251), absceso epidural (cap. 381) u otras infecciones metastásicas.

En el caso de la diálisis peritoneal, la infección es la razón más frecuente para tener que retirar el catéter y suspender el tratamiento. Hay que sospechar infección ante la presencia de eritema, dolor en la palpación, induración o secreción purulenta o hemática. Hay que sospechar peritonitis en pacientes con dolor abdominal y dializado turbio; la exploración física generalmente muestra dolor en la palpación abdominal, a menudo con dolor de rebote. El recuento de leucocitos en el líquido peritoneal está normalmente por encima de 100/μl con predominio de neutrófilos, aunque pueden predominar los linfocitos en caso de infección por hongos o micobacterias. Las infecciones polimicrobianas deben plantear la posibilidad de un divertículo perforado (cap. 128), un apéndice roto (cap. 128), un intestino isquémico (cap. 129), una hernia encarcelada (cap. 128), una pancreatitis (cap. 130) o afecciones ginecológicas (caps. 184 y 219) y deben motivar una tomografía computarizada abdominal urgente. *Staphylococcus epidermidis* (cap. 267) es la causa más frecuente de peritonitis, aunque el *Pseudomonas* spp. (cap. 282) representa del 5 al 8% de los casos. El tratamiento empírico inicial recomendado es intraperitoneal, salvo que haya datos sugestivos de bacteriemia o diseminación hematógena de la infección. Se pueden emplear vancomicina (15-30 mg/kg en un recambio cada 5-7 días, en función de las concentraciones séricas) o una cefalosporina (p. ej., cefazolina, 15-20 mg/kg en un recambio diario), junto con la administración intravenosa o intraperitoneal de cefalosporinas de tercera generación con actividad antipseudomonas (p. ej., ceftacidima, 1-1,5 g en un recambio diario) o gentamicina (0,6 mg/kg en un recambio diario) durante al menos 2 semanas.

Staphylococcus aureus (cap. 267) es el microorganismo más frecuente en las infecciones de los sitios de salida y túneles. Las opciones de tratamiento incluyen penicilinas empíricas orales resistentes a la penicilinasa (p. ej., dicloxacilina, 250-500 mg dos veces al día), fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino, 250 mg dos veces al día o 500 mg al día), trimetoprim-sulfametoxazol (p. ej., 80 mg/400 mg dos veces al día o 160 mg/800 mg al día) y cefalosporinas (p. ej., cefalexina, 500 mg dos o tres veces al día). La vancomicina debe evitarse como tratamiento de primera línea, excepto para *S. aureus* resistente a la meticilina. La aplicación de pomada nasal con mupirocina en el punto de salida dos veces al día durante 5 días cada 4 semanas reduce significativamente la incidencia de infecciones por *S. aureus* en el punto de salida.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal en diálisis crónica depende de la edad y de las enfermedades concomitantes, sobre todo, la diabetes. En promedio, la tasa de supervivencia a los 5 años es aproximadamente de un 40-50%, y es similar para la hemodiálisis y la diálisis peritoneal. Las tasas de supervivencia son notablemente inferiores a las de la población estadounidense emparejada por edad (tabla 117-2). La principal causa de muerte es la parada cardíaca arrítmica, pero alrededor del 15% de las muertes están relacionadas con la retirada de la diálisis.

TRASPLANTE RENAL

Para los pacientes adecuados, el trasplante renal sigue siendo el mejor tratamiento para la enfermedad renal crónica avanzada. El éxito del trasplante renal ha mejorado radicalmente durante las últimas décadas debido a las mejoras de las técnicas quirúrgicas y de los cuidados médicos, y a medicaciones inmunodepresoras más eficaces y seguras. Aunque los receptores de trasplantes no tienen una esperanza de vida normal, las tasas actuales de supervivencia a 5 años son casi el doble que las de pacientes similares que permanecen en diálisis o en lista de espera para un trasplante. Se ha demostrado que varios axiomas mantenidos durante mucho tiempo son falsos, sobre todo la necesidad de una terapia con esteroides a largo plazo, la imposibilidad del trasplante ante la presencia de anticuerpos antiantígenos leucocíticos humanos (HLA) del donante (prueba cruzada positiva), la imposibilidad de trasplantar pares donante-receptor ABO incompatibles y la imposibilidad de crear tolerancia a largo plazo. A pesar de estos grandes progresos, el número de pacientes en la lista de espera supera con mucho el número de riñones disponibles, y las tasas de supervivencia a largo plazo de los riñones y de los pacientes siguen siendo decepcionantes.

EPIDEMIOLOGÍA

Cada año se realizan en EE. UU. más de 26.000 trasplantes renales totales, incluidos los combinados de riñón-páncreas, riñón-hígado y riñón-corazón. La enfermedad más frecuente que conduce al trasplante renal es la nefroesclerosis diabética (cap. 109), seguida de la nefroesclerosis hipertensiva (cap. 110) y otras formas de glomerulonefritis (cap. 107). La edad de los receptores de trasplantes renales varía desde lactantes hasta personas de más de 80 años, aunque la mayoría tienen de 35 a 64 años. Alrededor del 65% de los riñones trasplantados en EE. UU. proceden de donantes fallecidos, y el 35% restante, de donantes vivos, entre ellos familiares genéticamente relacionados y donantes no relacionados genéticamente, generalmente cónyuges o amigos. El número de donantes de riñón fallecidos ha aumentado en los últimos años, en parte debido a la epidemia de opiáceos, mientras que el número de donantes vivos se ha mantenido relativamente constante, al igual que el número de pacientes en lista de espera activa para un trasplante. En la actualidad, el número de pacientes en lista de espera activa es 3 veces mayor que la oferta de riñones y, como consecuencia, la mediana del tiempo de espera para un paciente en lista para un trasplante de riñón supera los 4 años. Menos del 50% de los candidatos en lista de espera son trasplantados en los 5 años siguientes a su inclusión en la lista, y aproximadamente un tercio fallece o es retirado de la lista de espera sin haber recibido un trasplante. Debido a la mejora de la supervivencia y a la reducción de los costes del trasplante de riñón en comparación con la diálisis,

TABLA 117-2 AÑOS DE VIDA RESTANTES ESPERADOS EN PACIENTES PREVALENTES CON ENFERMEDAD RENAL TERMINAL Y EN LA POBLACIÓN GENERAL, POR EDAD, SEXO Y MODALIDAD DE TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RENAL TERMINAL

	PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL, 2020					
	DIÁLISIS		*TRASPLANTE*		*POBLACIÓN GENERAL DE EE. UU.*	
EDAD	**MUJER**	**HOMBRE**	**MUJER**	**HOMBRE**	**MUJER**	**HOMBRE**
40-44	8,9	9,4	26,7	24,4	39,6	35,3
45-49	7,7	8,2	23,0	20,8	35,0	30,9
50-54	6,8	7,0	19,6	17,4	30,6	26,8
55-59	5,9	6,0	16,5	14,5	26,3	22,8
60-64	5,1	5,0	13,6	11,9	22,2	19,1
65-69	4,4	4,2	10,9	9,7	18,2	15,7
70-74	3,7	3,6	8,7	7,7	14,5	12,4
75-79	3,3	3,0	6,9*	6,0*	11,1	9,4
80-84	2,8	2,6			8,1	6,9
+85	2,4	2,1			3,8	3,3

La tabla muestra el tiempo de vida restante previsto, en años, para la población con insuficiencia renal terminal prevalente en 2020 y la población general estadounidense. La tabla ilustra el marcado acortamiento de la esperanza de vida prevista para los pacientes con enfermedad renal terminal en relación con los que no la padecen. En los individuos de 40-44 años, por ejemplo, hay una diferencia de esperanza de vida proyectada > 25 años entre los hombres que reciben diálisis (esperanza de 9,4 años) y los hombres de la población general (esperanza de 35,3 años); la diferencia es > 30 años para las mujeres que reciben diálisis.
*Para pacientes mayores de 75 años.
Fuente de datos: USRDS ESRD database. 2022 Annual Data Report, End Stage Renal Disease Chapter 6, Table 6-1, https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2022, y National Vital Statistics Report Volume 71, 2022. United States Life Tables 2020, Tables 2,3.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el Gobierno estadounidense ha adoptado recientemente iniciativas para fomentar el aumento de las tasas de trasplante en pacientes con enfermedad renal terminal.[5]

Tasas de éxito del trasplante renal

En los trasplantes de riñón de donante fallecido, la tasa global de éxito a 1 año es aproximadamente del 93%, y la tasa de éxito a 10 años es aproximadamente del 50%. Para los receptores de trasplantes de riñón de donante vivo, la tasa global de éxito a 1 año es superior al 97% y la tasa de éxito a 10 años es del 65%.

DONACIÓN RENAL

Los posibles *donantes de riñón vivos* son sometidos a una evaluación exhaustiva para garantizar que la función renal ajustada en función de la edad es normal, que el riesgo quirúrgico de la nefrectomía del donante es aceptablemente bajo y que no existen problemas médicos que pudieran aumentar el riesgo de futuras nefropatías en el donante. Además, se estudia a todos los donantes para descartar infecciones transmisibles o neoplasias malignas.

Los posibles donantes deben ser capaces de entender los riesgos y beneficios de la donación renal, no pueden ser coaccionados para donar y no pueden poner como condición para la donación la recepción de dinero u otros bienes de valor. Las leyes federales prohíben la compraventa de órganos. Aunque datos recientes sugieren que los donantes vivos de riñón tienen un riesgo entre 3,5 y 5,3 veces mayor de desarrollar una enfermedad renal terminal en comparación con los no donantes sanos durante los 10 años posteriores a la donación, el riesgo absoluto sigue siendo inferior al 1%.[6] La hipertensión gestacional o preeclampsia también es más probable en donantes renales que en pacientes comparables que no han sido donantes.

Los receptores potenciales que tienen un donante vivo dispuesto y adecuado desde el punto de vista médico y psicosocial, pero que tienen anticuerpos HLA antidonante preformados o son incompatibles con el grupo sanguíneo de su donante potencial, pueden recibir trasplantes con éxito mediante protocolos de desensibilización que implican inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis para reducir el nivel de anticuerpos HLA antidonante o isoaglutininas. A pesar del gran éxito a corto plazo, la alta incidencia de rechazo mediado por anticuerpos hace que las tasas de éxito a largo plazo sean algo decepcionantes, del 60-70% a los 5 años. Sin embargo, los datos indican que los pacientes que reciben trasplantes de riñón de donantes vivos incompatibles con el HLA siguen obteniendo un beneficio de supervivencia sustancial en comparación con pacientes similares que esperan trasplantes compatibles de donantes fallecidos o que permanecen en la lista de espera. Una alternativa cada vez más popular a la desensibilización es la donación cruzada. En este escenario, dos receptores, cada uno con un donante vivo incompatible que es compatible con el otro receptor, intercambian donantes, creando así dos parejas donante-receptor inmunitariamente compatibles. Los más de 1.000 trasplantes anuales de donación emparejada realizados en EE. UU. representan ya aproximadamente el 15% de todos los trasplantes de donante vivo. En algunas situaciones, los intercambios más complicados pueden implicar a varios pares donante-receptor.

La mayoría de los donantes fallecidos presentan muerte cerebral debido a traumatismos craneoencefálicos (cap. 368), catástrofes cerebrovasculares (cap. 377) o anoxia (cap. 50), pero siguen manteniendo una circulación normal. La Uniform Anatomical Gift Act de 1968 y sus revisiones posteriores equiparan la muerte cerebral con el fallecimiento (cap. 2) y permiten la donación de órganos una vez declarada la muerte cerebral, siempre que exista consentimiento por parte de los familiares del fallecido. Tanto los hechos relacionados con la muerte cerebral como la extracción de los órganos pueden provocar daño renal agudo, por lo que a menudo se practican biopsias renales antes de la implantación para comprobar la calidad del riñón y su longevidad potencial.

La escasez de órganos disponibles continúa condicionando el desarrollo de los trasplantes clínicos. Los intentos de aumentar el número de órganos de donantes han incluido el uso de riñones de menor calidad, como los procedentes de donantes de edad avanzada o con antecedentes de diabetes mellitus o hipertensión. Los riñones de donantes fallecidos se clasifican ahora según un sistema de calificación continua: el Kidney Donor Profile Index (KDPI). Las características utilizadas para calcular el KDPI incluyen la edad, la altura y el peso del donante, la creatinina sérica, los antecedentes de hipertensión, los antecedentes de diabetes, el estado de hepatitis C, si la donación se produjo tras una muerte cardíaca y la causa del fallecimiento. Las puntuaciones más bajas del KDPI (riñones de más calidad) se asocian a un menor riesgo intrínseco calculado de insuficiencia renal (funcionamiento más prolongado esperado tras el trasplante), mientras que el trasplante de riñones con puntuaciones más altas del KDPI se asocia a tiempos calculados de supervivencia del aloinjerto más cortos. Este pronóstico facilita la toma de decisiones fundamentadas por parte de los pacientes y los médicos. El desarrollo de algoritmos para facilitar el empleo óptimo de riñones subóptimos sigue constituyendo un reto. Se han desarrollado también protocolos para facilitar la recuperación de órganos de donantes fallecidos después del cese de la función cardíaca (donación en asistolia). Estos riñones funcionan tan bien como los obtenidos mediante la donación tradicional tras la muerte cerebral.

Las iniciativas para aumentar la reserva de donantes fallecidos incluyen el trasplante de riñón de un donante seropositivo al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a un receptor infectado por el VIH. Con la disponibilidad de un tratamiento curativo para la hepatitis C (cap. 135), los riñones de donantes infectados pueden utilizarse ahora para receptores negativos para la hepatitis C, que reciben entonces una terapia antiviral inmediatamente después del trasplante.[7,8]

¿QUIÉN ES CANDIDATO A UN TRASPLANTE RENAL?

Todos los pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada deben ser informados de la posibilidad de recibir un trasplante. Los candidatos deben someterse a una evaluación médica y psicosocial exhaustiva adecuada a su edad y sexo para determinar su idoneidad. Los principales elementos de la evaluación incluyen una valoración del riesgo cardiovascular,[9,10] la idoneidad urológica, la detección del cáncer, el riesgo de infección y la fragilidad general. Dado que las enfermedades cardiovasculares son frecuentes en los pacientes con insuficiencia renal terminal, las pruebas cardiovasculares suelen realizarse en pacientes mayores de 50 años y en pacientes con antecedentes de diabetes (cap. 401). En general, las contraindicaciones para el trasplante incluyen la infección activa no controlada, el cáncer no susceptible de tratamiento, la enfermedad cardíaca avanzada no tratable, la cirrosis, la enfermedad pulmonar crónica avanzada, la incapacidad para seguir el régimen médico postrasplante por razones psicosociales y el bajo riesgo perioperatorio. Para pacientes por lo demás aptos con enfermedad hepática, pulmonar o cardíaca avanzada, el trasplante combinado de hígado-riñón, pulmón-riñón o corazón-riñón puede ser una opción adecuada. A pesar de las directrices consensuadas, los criterios para incluir en la lista a un candidato a trasplante varían entre los centros de trasplante.[11]

ASIGNACIÓN

Los sistemas nacionales de EE. UU. (la United Network for Organ Sharing) y de prácticamente todos los países supervisan la distribución de riñones de donantes fallecidos. Dado el desequilibrio entre la demanda y la oferta, este sistema de asignación intenta equilibrar la equidad y la utilidad. Se da cierta prioridad a los pacientes con mayores probabilidades de supervivencia del aloinjerto, pero todos los candidatos aptos tienen la oportunidad de recibir un riñón.

El sistema nacional para la asignación de órganos de donantes fallecidos en EE. UU. está dividido en 58 áreas, cada una con una organización responsable de la obtención y asignación de los órganos de donantes fallecidos. La distribución de estos órganos es primero local, luego regional y finalmente nacional si no existe un receptor local compatible. El tiempo de espera para la inclusión en la lista activa puede comenzar a partir de la fecha en que el paciente inicia la diálisis por primera vez, o cuando su FGe es < 20 ml/min. El sistema actual de asignación prioriza en gran medida a los candidatos que llevan más tiempo en la lista de espera para recibir el primer riñón compatible disponible que corresponda a su grupo sanguíneo. Cada paciente en lista de espera recibe una puntuación de supervivencia estimada postrasplante (EPTS) basada en cuatro factores: tiempo en diálisis, diagnóstico actual de diabetes, trasplantes previos de órganos sólidos y edad. Los pacientes con puntuaciones EPTS bajas (mayor supervivencia prevista después del trasplante) tienen prioridad para recibir órganos de donantes con una función prevista más larga, con lo que se pone en práctica el ajuste por longevidad en la asignación renal. Se tiene especial consideración con los niños que están en lista de espera antes de los 18 años, los pacientes con altos niveles de anticuerpos anti-HLA (para los que es difícil encontrar donantes compatibles), los pacientes que reciben trasplantes combinados (corazón-riñón, hígado-riñón o pulmón-riñón) y los pacientes para los que un donante potencial tiene un alto grado de compatibilidad HLA.[12]

INMUNODEPRESIÓN

A pesar de que varios estudios han observado supervivencia del injerto renal a largo plazo sin utilizar ninguna medicación en un pequeño número de pacientes cuidadosamente seleccionados sometidos a complicados regímenes de acondicionamiento, la inmunodepresión a largo plazo sigue siendo obligatoria en casi todos los pacientes para lograr la supervivencia prolongada del injerto renal. Los principales impulsores de la respuesta inmunitaria contra un alotrasplante y, por tanto, el principal obstáculo para la aceptación de órganos son los antígenos HLA (cap. 38). Los hermanos con HLA idéntico presentan las mejores tasas de supervivencia a largo plazo y, cuanto mayor sea el grado de discordancia en los antígenos del HLA, los resultados a largo plazo son peores (cap. 38).

El tratamiento inmunodepresor puede dividirse en tres fases: inducción, mantenimiento y antirrechazo (tabla 117-3). La inducción de inmunodepresión se logra con la administración de anticuerpos antilinfocíticos durante la primera semana inmediatamente después del trasplante. Por inmunodepresión de mantenimiento se entiende la lograda con medicaciones diarias mientras el aloinjerto está funcionando. La terapia antirrechazo se administra para tratar los episodios de rechazo agudo o crónico.

Para aproximadamente dos tercios de los pacientes, la terapia de mantenimiento estándar para la prevención a largo plazo del rechazo del aloinjerto renal es un régimen de tres fármacos: un inhibidor de la calcineurina, un inhibidor de la síntesis de purinas y un corticoesteroide: tacrolimús, micofenolato y prednisona. En aproximadamente un tercio de los pacientes con un riesgo de rechazo de bajo a moderado, los corticoesteroides pueden retirarse con seguridad en la primera semana tras el trasplante,[A18] y se continúa con un régimen de terapia dual de micofenolato y tacrolimús. Los resultados parecen similares con ambos regímenes. Sin embargo, en un ensayo aleatorizado, la sustitución de la ciclosporina por belatacept (un bloqueante de la coestimulación) redujo el riesgo

de muerte por fallo del injerto a los 7 años en más de un 40% y dio lugar a una mejora significativa de la función del aloinjerto sin un aumento de ningún acontecimiento adverso, a pesar de un mayor número de episodios de rechazo agudo precoz.[A19]

El tratamiento de inducción consiste en anticuerpos antilinfocíticos policlonales o monoclonales administrados durante la primera semana después del trasplante. Alrededor del 80% de los receptores de trasplantes renales son tratados en centros que administran tratamiento de inducción, la mayoría de ellos con suero antilinfocítico policlonal obtenido a partir de conejos (generalmente, una dosis total de 6 mg/kg) y los demás con basiliximab (20 mg, días 0 y 4) o alemtuzumab (30 mg dosis única). Los objetivos del tratamiento de inducción son reducir el número de episodios de rechazo agudo en las primeras semanas o meses después del trasplante, reducir el número total de episodios de rechazo agudo a largo plazo y mejorar las tasas de éxito a largo plazo. La adición de productos biológicos celulares (linfocitos T reguladores, células dendríticas o macrófagos) es un enfoque experimental que se está investigando, con el objetivo de permitir una reducción de la inmunosupresión a largo plazo, sin comprometer los resultados (cap. 38).[13]

RECHAZO Y SU TRATAMIENTO

A pesar de la disponibilidad de medicamentos inmunodepresores más eficaces y más seguros, el rechazo sigue siendo una amenaza siempre presente, y una proporción significativa de los fracasos de aloinjertos se debe, en última instancia, a lesiones mediadas por el sistema inmunitario. Clásicamente se consideran tres tipos de rechazo: hiperagudo, agudo y crónico. Las definiciones histológicas del rechazo agudo y crónico se basan en criterios (Clasificación de Banff) establecidos y actualizados periódicamente por un grupo de trabajo de patólogos y clínicos. Más recientemente, se ha reconocido la categoría de rechazo crónico mediado por linfocitos T y se han esbozado criterios para su diagnóstico.[14]

El rechazo hiperagudo se produce cuando se trasplanta un riñón a un receptor presensibilizado frente al donante. Los anticuerpos antidonante circulantes preformados del receptor pueden dirigirse contra los antígenos HLA, contra los antígenos del grupo sanguíneo (ABO) o contra los antígenos de células endoteliales expresados en el riñón del donante. El resultado es una lesión endotelial inmediata y la trombosis irreversible del trasplante. Debido a la preselección de todos los pares de donante y receptor para descartar la presencia de estos anticuerpos antidonante, el rechazo hiperagudo se produce en menos del 1% de todos los trasplantes renales.

El rechazo agudo se caracteriza clínicamente por un aumento de la concentración sérica de creatinina durante días o semanas, generalmente en ausencia de síntomas. En el estudio anatomopatológico, el rechazo agudo suele ser «celular» y se caracteriza por un infiltrado de linfocitos T en los túbulos, el intersticio y las estructuras vasculares en los casos más graves. El rechazo agudo se produce solo en el 10-15% de los pacientes trasplantados durante el primer año a partir del trasplante y en un 10% más durante el segundo año. La mayoría de los rechazos agudos se produce en los primeros 3-6 meses después del trasplante y son clínicamente leves, tratables y reversibles. Deben excluirse otras causas de disfunción del aloinjerto (p. ej., factores hemodinámicos como la hipotensión y la depleción de volumen, la obstrucción de las vías urinarias, nefrotoxicidad por fármacos y nefropatía por poliomavirus BK). Es necesaria la biopsia percutánea del aloinjerto para establecer el diagnóstico con certeza, para determinar el tipo y la gravedad del rechazo, y para poder tomar decisiones terapéuticas. El rechazo celular agudo debe ser tratado inmediatamente, bien con tratamiento con dosis altas de corticoesteroides intravenosos en las formas más leves o con sueros antilinfocíticos policlonales en episodios de rechazo agudo resistentes a esteroides o más graves. Dicho tratamiento suele ser eficaz para resolver el episodio.

Entre el 10 y el 20% de los pacientes presentan una lesión aguda de rechazo mediada por anticuerpos, debida a anticuerpos preformados antidonante o al desarrollo de anticuerpos específicos contra el donante *de novo*. Una característica distintiva del rechazo agudo mediado por anticuerpos es el depósito de C4d, un metabolito del componente del complemento C4, en los capilares peritubulares, acompañado de células inflamatorias en los capilares peritubulares. Este rechazo mediado por anticuerpos puede producirse solo o combinado con un rechazo celular. El rechazo mediado por anticuerpos precoz es mucho más frecuente en pacientes con antecedentes de exposición a aloantígenos a través de transfusiones, embarazo o un trasplante previo. El desarrollo de reactivos sensibles para la detección de anticuerpos antidonante circulantes ha facilitado el diagnóstico del rechazo mediado por anticuerpos. El tratamiento es más problemático, y los pacientes suelen recibir plasmaféresis para eliminar los anticuerpos antidonante, corticoesteroides en dosis altas y/o globulina antilinfocítica policlonal, así como diversos regímenes de inmunoglobulina intravenosa. Aunque este tratamiento suele ser eficaz para revertir el rechazo agudo mediado por anticuerpos, la eliminación satisfactoria del anticuerpo antidonante y la prevención de la resíntesis de aloanticuerpos son mucho más difíciles. El rechazo crónico mediado por anticuerpos sigue con frecuencia a un episodio de rechazo agudo mediado por anticuerpos.

El rechazo crónico se caracteriza por una lenta disminución de la función del aloinjerto, generalmente durante un período de meses a años, y con frecuencia acompañada de proteinuria. Aunque puede producirse en ausencia de episodios documentados de rechazo agudo y después de muchos años de función estable del aloinjerto, el rechazo agudo precoz es un factor de riesgo importante para el desarrollo más adelante de rechazo crónico y de fracaso del aloinjerto. El desarrollo de anticuerpos anti-HLA específicos del donante parece ser un fuerte factor de riesgo para el posterior fracaso del aloinjerto. También es probable que los anticuerpos dirigidos a locus no HLA desempeñen un papel importante.[15,16] Los anticuerpos anti-HLA son detectables en un alto porcentaje de casos de disfunción crónica del aloinjerto.[17] La biopsia puede mostrar evidencias de lesión inducida por linfocitos T, lesión inducida por anticuerpos con depósitos de C4d, glomerulopatía del trasplante o una combinación de estos hallazgos. Sin embargo, en muchos pacientes con deterioro a largo plazo de la función del aloinjerto, los únicos hallazgos son fibrosis intersticial y atrofia tubular, a menudo acompañadas de hialinosis

TABLA 117-3 MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES USADOS EN EL TRASPLANTE RENAL

CLASE	FÁRMACOS	TIPO DE USO	MECANISMO DE ACCIÓN	PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS
Esteroides	Prednisona, metilprednisolona	Inducción, mantenimiento, antirrechazo	Múltiples puntos, antiinflamatorio; inhiben la producción de múltiples citocinas	Mala cicatrización de heridas, aumento de peso, diabetes, acné, hipertensión, aspecto cushingoide
Inhibidores de la calcineurina	Tacrolimús y ciclosporina	Mantenimiento	Inhibición de la calcineurina, impide la producción de interleucina 2	Nefrotoxicidad, hipertensión, diabetes mellitus
Inhibidores de la síntesis de purinas	Azatioprina	Mantenimiento	Se metaboliza a 6-mercaptopurina	Anemia, leucopenia, trombocitopenia
	Ácido micofenólico	Mantenimiento	Inhibición de la síntesis de purinas a través de la inhibición de la monofosfato de inosina deshidrogenasa, específica de la vía *de novo* de purinas de la que dependen los linfocitos	Anemia, leucopenia, trombocitopenia, teratógeno
Inhibidores de mTOR	Sirolimús, everolimús	Mantenimiento	Inhibición de mTOR (diana de rapamicina en células de mamífero), bloqueo de la respuesta linfocítica a los factores de crecimiento	Mala cicatrización de heridas, proteinuria, hiperlipidemia
Bloqueo de la coestimulación	Belatacept	Mantenimiento	Proteína de fusión recombinante humana que combina la porción extracelular del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) con el fragmento Fc de la IgG humana, se une al receptor de CTLA-4, e impide la acción de CTLA-4 sobre el linfocito T y la coestimulación	Enfermedad linfoproliferativa postrasplante del sistema nervioso central
Anticuerpos deplecionantes de linfocitos T	Timoglobulinas	Inducción, antirrechazo	Suero antilinfocítico policlonal obtenido de conejos (múltiples dianas)	Reacciones infusionales, leucopenia, trombocitopenia
	Alemtuzumab	Inducción	Anti-CDS2	
Anticuerpos monoclonales anti-IL2R	Basiliximab	Inducción	Bloqueo del receptor de interleucina 2 (IL-2R)	Reacciones infusionales infrecuentes

IgG, inmunoglobulina G.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

arteriolar, sin pruebas claras de la causa. Desgraciadamente, no se ha demostrado que ningún tratamiento sea eficaz para el rechazo crónico mediado por linfocitos T o anticuerpos, que son causas frecuentes de fracaso del aloinjerto a largo plazo.

OTRAS COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE RENAL

La inmunodepresión en receptores de trasplante renal se asocia con una serie de efectos adversos, los más importantes de los cuales son la infección, las neoplasias malignas y la nefrotoxicidad.

Infección

Las infecciones que aparecen durante las primeras semanas después del trasplante son por lo general nosocomiales (cap. 260), derivadas del donante, presentes en el receptor en el momento del trasplante o resultado de complicaciones del procedimiento quirúrgico, como las infecciones de la herida, asociadas a catéteres o de las vías urinarias (cap. 263) (fig. 117-1). El siguiente es un período de 5 a 6 meses durante el cual es más probable que ocurran infecciones oportunistas o reactivaciones de infecciones latentes, como una infección por citomegalovirus (CMV) (cap. 347) o por el virus de Epstein-Barr (VEB) (cap. 348). Más adelante, cuando se disminuyen las dosis de la medicación inmunodepresora, son más frecuentes las infecciones extrahospitalarias. Este desarrollo cronológico se debe, en parte, a la profilaxis frente a infecciones, que se administra a todos los receptores de trasplantes renales para reducir las complicaciones infecciosas durante los períodos de mayor riesgo, como antibióticos perioperatorios para prevenir la infección de la herida y de las vías urinarias (cap. 263), trimetoprim-sulfametoxazol para prevenir la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (cap. 313), nistatina o clotrimazol orales para prevenir la candidiasis oral (cap. 310) y valganciclovir oral (v. tabla 328-4) para prevenir la enfermedad por CMV (cap. 347). Las infecciones de las vías urinarias (cap. 263) son las infecciones bacterianas que con mayor frecuencia causan la hospitalización en los receptores de trasplante renal, y el microorganismo más frecuente es *Escherichia coli*.

Hasta un 30% de los pacientes desarrollan una infección activa por el poliomavirus BK (cap. 341), que es trófico para los epitelios urinarios. En el 5-10% de los pacientes, esta infección provoca tubulitis y nefritis intersticial, que pueden dañar considerablemente el aloinjerto. Histológicamente, la nefritis por poliomavirus BK suele ser difícil de distinguir del rechazo agudo sin el uso de una tinción especial para SV40 que identifique el antígeno T grande del virus BK. Aproximadamente del 80 al 90% de la población general presenta serología que indica exposición al poliomavirus BK, por lo que la infección en los receptores de trasplantes renales podría ser debida a reactivación, sobreinfección o infección primaria. Curiosamente, la nefropatía BK es muy poco frecuente en los receptores de otros tipos de trasplante de órganos, que también están inmunodeprimidos. El indicador no invasivo más importante de posible nefropatía viral BK es la viremia BK, que puede ser documentada aproximadamente en el 10-20% de los receptores de trasplante renal. Actualmente se estima que el 5-10% de todos los receptores de trasplante renal desarrollan nefritis y disfunción del aloinjerto inducidas por el virus BK, lo que lleva al fracaso del trasplante aproximadamente en la mitad de esos pacientes. Es muy recomendable la monitorización de la viremia o viruria de BK, especialmente en el primer año postrasplante. La viremia por BK y la nefropatía viral por BK deberían tratarse inicialmente con una reducción de la inmunodepresión. No existe ninguna terapia antiviral eficaz para los pacientes que no responden a la inmunosupresión reducida.

La infección por CMV (cap. 347) sigue siendo una causa importante de morbilidad en los receptores de un trasplante renal. El CMV está ampliamente distribuido en la población general, con tasas de seroprevalencia que van del 40 al 90%, por lo que las infecciones pueden ser debidas a reactivación, sobreinfección o infección primaria. La enfermedad por CMV puede limitarse a fiebre y malestar general, pero con frecuencia causa una morbilidad, e incluso una mortalidad, significativas tras infectar el tubo digestivo, los pulmones o el hígado. La mayoría de los centros de trasplante utilizan valganciclovir oral (v. tabla 328-4) para la profilaxis frente al CMV durante 7 meses o más después del trasplante en todos los pacientes con riesgo, especialmente los receptores seronegativos que reciben trasplantes de donantes seropositivos. Otra alternativa es la vigilancia intensiva postrasplante, reservando el tratamiento para los pacientes que desarrollen viremia. Independientemente de la estrategia inicial, en torno al 10% de los pacientes presentan activación viral más tarde y requieren tratamiento adicional. La terapia antiviral (cap. 328) suele ser muy eficaz.

La infección por el VEB (cap. 348) también puede representar una infección primaria, una reactivación o una sobreinfección. El VEB puede causar un síndrome similar a la mononucleosis, pero lo que más preocupa en los pacientes con trasplante renal es una forma de linfoma denominada enfermedad linfoproliferativa postrasplante (caps. 171 y 348).

Los pacientes de trasplante renal infectados por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave tienen una mortalidad más elevada (del 15 al 30%) que la población general.[18] No existe un protocolo consensuado para la reducción segura de la inmunosupresión que proteja el aloinjerto a la vez que mitiga el curso de la infección. La vacunación contra la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) parece eficaz y protectora contra la enfermedad grave, aunque menos que en la población no inmunodeprimida.[19]

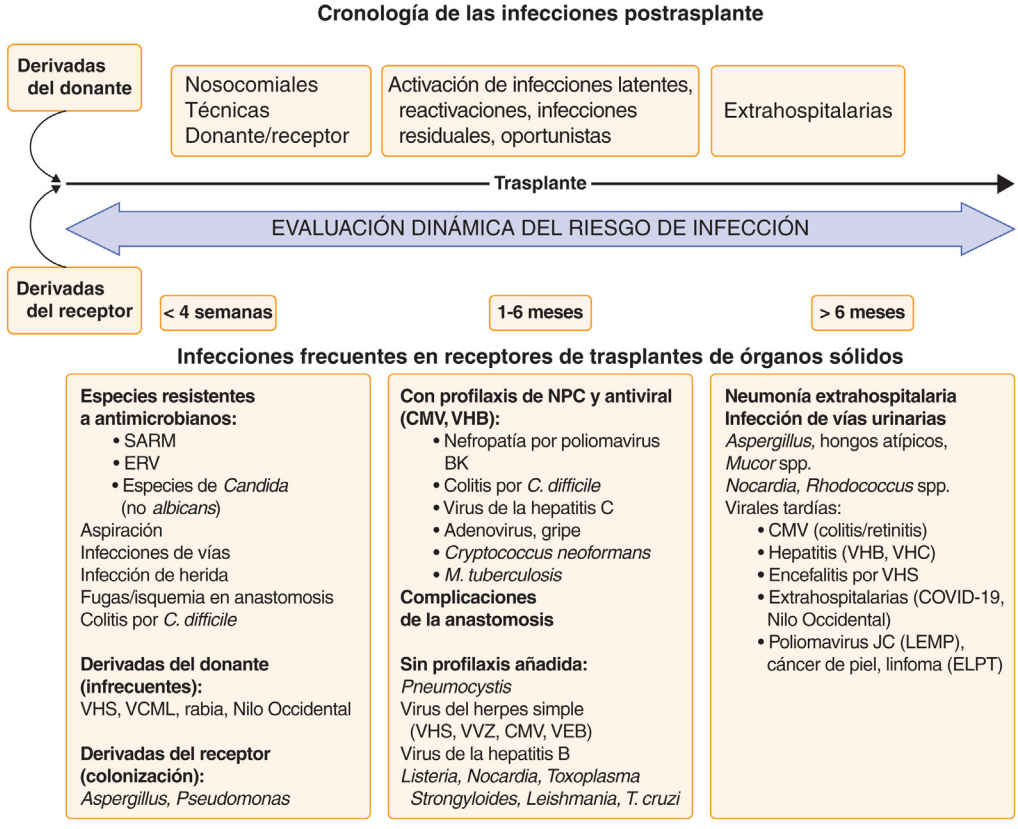

FIGURA 117-1. Cronología de las infecciones postrasplante. CMV, citomegalovirus; COVID-19, enfermedad por coronavirus 2019; ELPT, enfermedad linfoproliferativa postrasplante; ERV, enterococos resistentes a la vancomicina; LEMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva; NPC, neumonía por *Pneumocystis;* SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; VCML, virus de la coriomeningitis linfocítica; VEB, virus de Epstein-Barr; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; VHS, virus del herpes simple; VVZ, virus de la varicela-zóster. (Tomado de Fishman JA. Introduction: infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9[Suppl 4]:S3-S6.)

Neoplasias malignas

Los receptores de trasplantes desarrollan algunas neoplasias malignas con mayor frecuencia que la población general.[20] Estos tumores malignos incluyen el trastorno linfoproliferativo postrasplante relacionado con el VEB, el sarcoma de Kaposi (cap. 359) causado por el virus del herpes humano 8 (cap. 345), y los carcinomas cervicales (cap. 184) y anales (cap. 131) causados por el virus del papiloma humano (cap. 344). La enfermedad linfoproliferativa postrasplante afecta sobre todo al aloinjerto renal, pero puede afectar a cualquier órgano, incluyendo el tubo digestivo, el pulmón y el sistema nervioso central. El tratamiento generalmente consiste en reducir la inmunodepresión y administrar quimioterapia (cap. 171). La supervivencia de los pacientes a largo plazo se acerca al 75%.

El riesgo relativo de muchos carcinomas sólidos frecuentes también aumenta prácticamente al doble, con la excepción de los cánceres de piel no melanocíticos; el riesgo absoluto sigue siendo bajo. El riesgo vitalicio de cánceres de piel no melanocíticos (cap. 188) puede llegar al 70%. Es muy recomendable realizar una revisión anual de la piel y no pasar por alto el uso de cremas de protección frente a rayos ultravioletas. Por lo demás, los receptores de trasplantes deben seguir las mismas pautas de cribado estándar que la población general para el cáncer de mama (cap. 183), colon (cap. 179), próstata (cap. 186) y pulmón (cap. 177). No se sabe si es necesario reducir la inmunodepresión en pacientes que desarrollan neoplasias malignas, salvo en el caso de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante.

Nefrotoxicidad inducida por los inhibidores de la calcineurina

Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimús; cap. 28), que son probablemente los medicamentos antirrechazo más efectivos utilizados en el trasplante de riñón, pueden producir, irónicamente, un deterioro crónico, generalmente leve y estable, de la FG en casi todos los pacientes que los reciben. Algunos pacientes que experimentan una brusca elevación de las concentraciones sanguíneas del fármaco pueden presentar una nefrotoxicidad sobreañadida por ciclosporina o tacrolimús, aguda y reversible. Estos episodios agudos suelen resolverse cuando se reduce la dosis de ciclosporina o tacrolimús. Más preocupante resulta la nefrotoxicidad irreversible a largo plazo inducida por los inhibidores de la calcineurina, que puede provocar el fracaso del trasplante. Este diagnóstico suele ser difícil de demostrar, ya que los hallazgos histológicos absolutamente específicos en la biopsia son escasos o nulos. En consecuencia, es fundamental vigilar estrechamente la concentración de los inhibidores de la calcineurina para evitar concentraciones supraterapéuticas (con riesgo de nefrotoxicidad e infección) o subterapéuticas (riesgo de rechazo).

Diabetes de reciente aparición

A los 36 meses del trasplante, el 30-40% de los pacientes desarrollan intolerancia a la glucosa o diabetes franca, que puede ser causada por los corticoesteroides, el tacrolimús y, en menor grado, la ciclosporina. El tratamiento es igual al de la diabetes en la población general (cap. 210), con el ajuste apropiado de las dosis de insulina y fármacos orales según la función renal. Los pacientes que desarrollan diabetes presentan peor pronóstico, con tasas más altas de episodios cardiovasculares, fracaso del injerto y muerte. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 (SGLT2) pueden ser opciones de tratamiento seguras y adecuadas para los pacientes trasplantados, quizá incluso para los pacientes sin diabetes mellitus.[A20]

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE TRAS EL TRASPLANTE RENAL

En los meses iniciales después del trasplante, los pacientes son atendidos generalmente todas las semanas. Posteriormente, este intervalo se amplía normalmente a una vez al mes durante el resto del primer año y cada 2-6 meses a partir de entonces. Como pruebas de rutina se determinan la presión arterial, la función renal, las concentraciones sanguíneas de los inhibidores de la calcineurina, concentraciones de lípidos, glucemia, pruebas de poliomavirus BK y proteinuria. Está indicado el análisis de reacción en cadena de la polimerasa para CMV o VEB en algunos pacientes seleccionados. También se recomienda el seguimiento de la osteopatía metabólica, determinando las concentraciones de hormona paratiroidea y vitamina D, y practicando densitometrías óseas. Es muy recomendable la vacunación frente a la gripe y el neumococo de todos los receptores de trasplante renal, aunque las vacunas vivas están contraindicadas (cap. 15).

PRONÓSTICO

La supervivencia del aloinjerto renal a los 5 años es aproximadamente del 90% para los receptores de riñones de donantes vivos y del 75% para los receptores de riñones de donantes fallecidos. Las tasas de supervivencia a 10 años son aproximadamente del 70% y del 45-50%, respectivamente.[21] La pérdida del aloinjerto con vuelta a la diálisis o nuevo trasplante sucede en alrededor del 50% de los fracasos crónicos del trasplante.[22] La causa más frecuente de pérdida progresiva de la función del aloinjerto es el rechazo crónico, aunque también puede deberse a causas no inmunitarias, como la nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina, hipertensión, diabetes o glomerulopatía recurrente (tabla 117-4). Una evaluación estandarizada (tabla 117-5) puede ayudar a establecer la causa.

TABLA 117-4 CAUSAS FRECUENTES DE DISFUNCIÓN DEL ALOINJERTO RENAL

Depleción de volumen: náuseas, vómitos, diarrea, escasa ingesta de líquidos, hemorragia
Inducción de medicamentos: diuréticos, antihipertensivos, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la calcineurina, inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina
Obstrucción del tracto urinario: obstrucción infravesical, obstrucción ureteral
Estenosis de la arteria renal trasplantada
Infección: bacteriemia, infección del tracto urinario
Rechazo: mediado por células, mediado por anticuerpos

TABLA 117-5 EVALUACIÓN DE LA DISFUNCIÓN DEL ALOINJERTO RENAL

Anamnesis: ingesta y pérdida de líquidos, cambios de medicación, fiebre
Exploración física: presión arterial, pulso, temperatura, peso, edema, sensibilidad o hinchazón del aloinjerto
Pruebas de laboratorio: nivel de creatinina sérica, detección del virus BK mediante análisis de reacción en cadena de la polimerasa en orina o sangre, niveles de inhibidores de la calcineurina, pruebas de anticuerpos antidonante, análisis de proteínas en orina, cultivos de orina y sangre
Ecografía Doppler: para evaluar una posible obstrucción de las vías urinarias o una estenosis de la arteria renal del trasplante
Biopsia renal

La importancia de los factores inmunitarios (o dependientes de aloantígenos) queda ilustrada por el hecho de que los trasplantes de donante vivo entre hermanos HLA-idénticos censurados por fallecimiento tienen una supervivencia del injerto a los 10 años del 94%, en comparación con el 81% de los riñones de padres u otros donantes vivos menos compatibles y del 40-50% en general de los receptores de riñón de cadáver.[23] Los riñones de donante fallecido con cero o unas discordancias de HLA-A, B o DR presentan una tasa de éxitos más alta (cercana al 65% a los 10 años) que los riñones de donante fallecido con dos o más antígenos discrepantes, que presentan tasas de supervivencia absolutas entre un 15 y un 30% menores.

Existen otros factores no relacionados con la inmunidad frente al aloinjerto que también se asocian a menores tasas de éxito a largo plazo. Entre ellos están la hipertensión, un riñón procedente de un donante más añoso (> 50 años), la hiperlipidemia, la diabetes mellitus, la nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina, las glomerulopatías recurrentes y una respuesta inadaptativa a los trastornos hemodinámicos, provocada por el flujo y la presión glomerular elevados. La toxicidad crónica de los inhibidores de la calcineurina conduce a una enfermedad renal terminal al menos en el 5-10% de los receptores de trasplantes no renales y es probable que tenga al menos un impacto comparable a largo plazo en los pacientes con trasplante renal. Casi todas las glomerulopatías primarias (cap. 107), entre ellas la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, la nefropatía membranosa, la glomerulonefritis membranoproliferativa y la nefropatía por inmunoglobulina A (IgA), pueden recidivar tras el trasplante. La glomerulonefritis recurrente es una causa frecuente de proteinuria y síndrome nefrótico tras el trasplante, y puede ser la responsable hasta de un 10% de los fracasos del injerto. Por ejemplo, el fracaso del injerto es significativamente mayor en pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, nefropatía membranosa y nefropatía por IgA que en la poliquistosis renal del adulto. Ante un aloinjerto renal de larga duración que presenta deterioro progresivo de la función renal o proteinuria es necesario realizar una biopsia renal para establecer el diagnóstico y para distinguir entre causas de origen inmunitario y no inmunitario. Si los biomarcadores no invasivos de lesión real o inminente del aloinjerto (p. ej., ADN circulante libre de células derivadas del donante o paneles de expresión génica en sangre periférica u orina) sustituirán a la biopsia renal, al menos en algunas situaciones, es un área de investigación activa. En el otro 50% de los fallos, el paciente muere con un aloinjerto funcionante. La causa más frecuente de fallecimiento en estos pacientes es cardiovascular, debido a la alta prevalencia de diabetes, hipertensión e hiperlipidemia, así como a la alta carga de patología cardiovascular preexistente en los candidatos a trasplante. Aunque no existen directrices específicas para la prevención, el control o el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares después del trasplante renal, se aplican las recomendaciones generales para reducir los factores de riesgo, como el uso de estatinas (cap. 190) y de antihipertensivos para mantener la presión arterial dentro de unos límites aceptables (cap. 64). Las otras causas principales de muerte a largo plazo en los receptores de trasplantes renales son las infecciones, la sepsis y las enfermedades malignas, todas ellas complicaciones de la inmunosupresión a largo plazo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2190-9.

A2. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2016;375:122-33.

A3. Bagshaw SM, Wald R, Adhikari NKJ, et al. Timing of initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2020;383:240-51.

A4. Gaudry S, Hajage D, Benichou N, et al. Delayed versus early initiation of renal replacement therapy for severe acute kidney injury: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet*. 2020;395:1506-15.

A5. Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, et al. Long-term effects of frequent in-center hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:1830-6.

A6. Hull KL, March DS, Churchward DR, et al. The effect of extended-hours hemodialysis on outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hemodial Int*. 2020;24:133-47.

A7. Kirsch AH, Lyko R, Nilsson LG, et al. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:165-72.

A8. Weiner DE, Falzon L, Skoufos L, et al. Efficacy and safety of expanded hemodialysis with the Theranova 400 Dialyzer: a randomized controlled trial. *CJASN*. 2020;15:1310-9.

A9. Lookstein RA, Haruguchi H, Ouriel K, et al. Drug-coated balloons for dysfunctional dialysis arteriovenous fistulas. *N Engl J Med*. 2020;383:733-42.

A10. Macdougall IC, White C, Anker SD, et al. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 2019;380:447-58.

A11. Chen N, Hao C, Liu B-C, et al. Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis. *N Engl J Med*. 2019;381:1011-22.

A12. Eckardt K-U, Agarwal R, Aswad A, et al. Safety and efficacy of vadadustat for anemia in patients undergoing dialysis. *New Engl J Med*. 2021;384:1601-12.

A13. Singh AK, Carroll K, Perkovic V, et al. Daprodustat for the treatment of anemia in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2021;385:2325-35.

A14. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, et al. Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:156-64.

A15. Fishbane S, Jamal A, Munera C, et al. A phase 3 trial of difelikefalin in hemodialysis patients with pruritus. *N Engl J Med*. 2020;382:222-32.

A16. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, et al. Health status after invasive or conservative care in coronary and advanced kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1619-28.

A17. Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, et al. Management of coronary disease in patients with advanced kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1608-18.

A18. Woodle ES, Gill JS, Clark S, et al. Early corticosteroid cessation vs long-term corticosteroid therapy in kidney transplant recipients: long-term outcomes of a randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2021;156:307-14.

A19. Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, et al. Belatacept and long-term outcomes in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2016;374:333-43.

A20. Halden TAS, Kvitne KE, Midtvedt K, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in renal transplant recipients with posttransplant diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2019;42:1067-74.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. United States Renal Data System (USRDS). 2022 Annual Data Report. https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2022. Accessed February 4, 2023.
2. Teitelbaum I. Peritoneal dialysis. *N Engl J Med*. 2021;385:1786-95.
3. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). www.kdigo.org. Accessed March 24, 2023.
4. Pericàs JM, Llopis J, Jiménez-Exposito MJ, et al. Infective endocarditis in patients on chronic hemodialysis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1629-40.
5. Centers for Medicare & Medicaid Services. Kidney care choices model, https://innovation.cms.gov/innovation-models/kidney-care-choices-kcc-model. Accessed March 24, 2023.
6. O'Keeffe LM, Ramond A, Oliver-Williams C, et al. Mid- and long-term health risks in living kidney donors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2018;168:276-84.
7. Durand CM, Zhang W, Brown DM, et al. A prospective multicenter pilot study of HIV-positive deceased donor to HIV-positive recipient kidney transplantation: HOPE in action. *Amer J Transplantation*. 2021;21:1754-64.
8. Potluri VS, Goldberg DS, Mohan S, et al. National trends in utilization and 1-year outcomes with transplantation of HCV-viremic kidneys. *JASN*. 2019;30:1939-51.
9. Tan S, Thang YW, Mulley WR, et al. Prognostic value of exercise capacity in kidney transplant candidates. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e025862.
10. Aziz F, Jorgenson M, Garg N, et al. New approaches to cardiovascular disease and its management in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2022;106:1143-58.
11. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, et al. KDIGO clinical practice guideline in the evaluation and management of candidates for kidney transplantation. *Transplantation*. 2020;104:S11-S103.
12. Organ Procurement and Transplantation Network. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) policies. https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1200/optn_policies.pdf. Policy 8:128-155. Accessed March 24, 2023.
13. Sawitzki B, Harden PN, Reinke P, et al. Regulatory cell therapy in kidney transplantation (the ONE study): a harmonised design and analysis of seven non-randomised, single-arm, phase 1/2A trials. *Lancet*. 2020;395:1627-39.
14. Loupy A, Haas M, Roufosse C, et al. The Banff 2019 kidney meeting report (I): updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2020;20:2318-31.
15. Steers NJ, Li Y, Drace Z, et al. Genomic mismatch at LIMS1 locus and kidney allograft rejection. *N Engl J Med*. 2019;380:1918-28.
16. Reindl-Schwaighofer R, Heinzel A, Kainz A, et al. Contribution of non-HLA incompatibility between donor and recipient to kidney allograft survival: genome-wide analysis in a prospective cohort. *Lancet*. 2019;393:910-7.
17. Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-mediated rejection of solid-organ allografts. *N Engl J Med*. 2018;379:1150-60.
18. Caillard S, Chavarot N, Francois H, et al. Is Covid-19 infection more severe in kidney transplant recipients? *Am J Transplant*. 2021;21:1295-303.
19. Vinson AJ, Anzalone AJ, Sun J, et al. The risk and consequences of breakthrough SARS-CoV-2 infection in solid organ transplant recipients relative to non-immunosuppressed controls. *Am J Transplant*. 2022;22:2418-32.
20. Al-Adra D, Al-Qaoud T, Fowler K, et al. De novo malignancies after kidney transplantation. *Clin J Amer Soc Nephrol*. 2022;17:434-43.
21. Lentine KL, Smith JM, Hart A, et al. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant*. 2022;22(Suppl 2):21-136.
22. Hariharan S, Israni AK, Danovitch G. Long-term survival after kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2021;385:729-43.
23. D'Costa MR, Bentall A, Denic A, et al. Chronic histologic changes are present regardless of HLA mismatches: evidence from HLA-identical living donor kidney transplants. *Transplantation*. 2021;105:e244-56.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

118 APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL

KENNETH R. MCQUAID

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

El tracto gastrointestinal (GI) luminal (esófago, estómago, duodeno, intestino delgado y grueso, y ano) y el páncreas son responsables de la digestión, la absorción de nutrientes y líquidos y el almacenamiento temporal y la excreción de los residuos no digeridos. El tracto GI presenta un revestimiento epitelial con una ingente superficie que permite la absorción intestinal y actúa como barrera para los microorganismos. Además, el tracto GI cuenta con un importante sistema inmunitario innato y adaptativo, que actúa como interfaz con los antígenos alimentarios luminales, las proteínas del huésped, las bacterias comensales y patógenas y los parásitos, y que decide qué antígenos se toleran y cuáles requieren activación inmunitaria.[1] El tracto GI también contiene un extenso sistema endocrino que regula la ingesta alimentaria, el control del peso y la homeostasis de la glucosa, así como las secreciones del estómago, el intestino y el páncreas. Por último, presenta un sistema nervioso entérico, integrado con los sistemas nerviosos autónomo y central, que controla el vaciamiento gástrico, la motilidad intestinal y la defecación.[2]

Numerosas enfermedades, tanto del propio tracto GI como de otras localizaciones, pueden alterar la función normal, induciendo lesiones estructurales (erosión, úlcera, perforación, estenosis u obstrucción), hemorragia, inflamación, absorción y secreción de nutrientes y electrólitos anómalas o alteración de la motilidad. A pesar de su complejidad anatómica y fisiológica, el sistema GI cuenta solamente con un limitado repertorio de signos y síntomas para expresar alteraciones que pueden ser graves o clínicamente intrascendentes: dolor abdominal, pirosis, regurgitación, disfagia, odinofagia, dispepsia, náuseas y vómitos, gases y distensión abdominal, pérdida de peso, diarrea, estreñimiento, hemorragia del tracto gastrointestinal patente u oculta e incontinencia.

APROXIMACIÓN GENERAL A LOS PACIENTES CON SIGNOS Y SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES

La anamnesis y la evaluación física adecuadas en general delimitan el diagnóstico diferencial de los motivos de consulta gastrointestinales. En consecuencia, casi siempre es posible establecer un diagnóstico específico mediante el uso prudente de los datos aportados por pruebas de laboratorio y estudios endoscópicos y de imagen (tabla 118-1). No debe sorprender que la localización del dolor abdominal guarde una correlación significativa con el órgano afectado.[3]

HISTORIA CLÍNICA

El clínico debe deducir cuál es la naturaleza del motivo de la consulta, evaluando su agudeza, gravedad, localización, irradiación, duración, patrón (uniforme o cólico; de desarrollo repentino o gradual) y relación con alimentos, comidas y deposiciones. Los síntomas que afectan al tracto GI casi siempre mejoran o empeoran con las comidas o las deposiciones. Para síntomas iniciados poco tiempo antes, es importante conocer la ingesta dietética reciente, los antecedentes de medicación, la potencial exposición a infecciones entéricas, enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) o infecciones de transmisión sexual (cap. 264) y los viajes recientes. Resulta asimismo útil determinar si existen signos o síntomas que indiquen afectación sistémica, tales como fiebre, pérdida de peso, artralgias, fatiga, debilidad y exantema.

La mayoría de las enfermedades GI no susceptibles de tratamiento quirúrgico se manifiestan con síntomas leves o moderados que se desarrollan de forma gradual y no requieren atención inmediata. Los síntomas agudos que sí requieren valoración urgente son el dolor abdominal intenso y la hemorragia GI manifiesta (cap. 121), evidenciada por hematemesis, melena o hematoquecia de gran volumen. El dolor abdominal intenso o muy intenso que se desarrolla de forma aguda durante minutos u horas hace necesaria una evaluación urgente que permita determinar si se ha de intervenir quirúrgicamente. Los vómitos o diarreas graves con signos de deshidratación precisan asimismo evaluación urgente.

Los síntomas leves o moderados, crónicos o intermitentes, que se manifiesten durante períodos prolongados pueden evaluarse con criterios de prudencia. Una proporción sustancial de las dolencias GI crónicas no tiene una base orgánica o bioquímica evidente y, en última instancia, se clasifica como trastornos GI *funcionales* (cap. 123). Las afecciones que han cursado a lo largo de años rara vez pueden atribuirse a trastornos estructurales fáciles de corregir. En pacientes con síntomas GI crónicos es importante deducir y abordar convenientemente los motivos por los que en ese momento se requiere evaluación, entre los cuales se cuentan la posible preocupación por enfermedad subyacente grave (en especial cáncer), el cambio en la naturaleza o la gravedad de los síntomas, los factores generadores de estrés vital y la depresión. Preguntar al paciente qué es lo que cree o teme aporta en ocasiones una perspectiva de la proporción de la dolencia que puede ser atribuida a estos factores de amplificación, con independencia de que el problema sea de origen funcional o estructural.

Debe obtenerse un historial dietético (cap. 198). Cuando se presentan síntomas agudos de náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal, se debe repasar la ingesta de las últimas 24-48 h para buscar indicios de una posible enfermedad de origen alimentario, como la debida a la exposición a alimentos o aguas contaminadas o la presencia de síntomas similares en otras personas (cap. 262). Deberá evaluarse la posible exposición a COVID-19 durante los 10 días anteriores.[4] En enfermedades crónicas o intermitentes, el repaso de las comidas y los tipos de alimentos tomados durante el día o los 2 días anteriores proporciona información sobre los hábitos alimentarios y las cantidades y los tipos de frutas y verduras, cereales integrales, fibra, grasas y productos lácteos que el paciente ha ingerido. En ocasiones se identifica una relación entre alimentos específicos y síntomas. Por ejemplo, los productos lácteos (intolerancia a la lactosa), cereales integrales, legumbres u hortalizas crucíferas, o alimentos grasos (malabsorción) pueden causar dolor, flatulencia o diarrea, en tanto que una dieta baja en fibra puede causar estreñimiento crónico. Es necesario identificar posibles cambios de peso corporal, recientes o a más largo plazo. Una pérdida involuntaria superior al 5% del peso corporal durante los 12 meses anteriores ha de ser motivo de preocupación ante una posible enfermedad grave o una malnutrición significativa (cap. 197).

Es necesario determinar el número y la consistencia de las deposiciones e investigar cualquier cambio del hábito intestinal. Los signos de hemorragia GI aguda (melena o hematoquecia) o de colitis inflamatoria (sangre, moco o pus) se han de analizar igualmente. La mejora de los síntomas tras la expulsión de gases o después de una deposición es indicativa de un trastorno del colon o anorrectal.

ANTECEDENTES MÉDICOS

Los antecedentes médicos han de repasarse a fin de detectar trastornos que pudieran causar síntomas agudos o crónicos, entre ellos alteraciones endocrinas como la diabetes (cap. 210) y la disfunción tiroidea (cap. 207), enfermedades cardiovasculares como insuficiencia cardíaca (cap. 45) y enfermedad vascular periférica (cap. 65), hepatopatía crónica e hipertensión portal (cap. 139), enfermedades neurológicas como la enfermedad de Parkinson (cap. 378) y trastornos neuromusculares (cap. 366) y trastornos reumatológicos y del tejido conectivo vascular (cap. 236). Además de su efecto sobre la función del tracto GI, la gravedad de estas alteraciones debe ser tenida en cuenta cuando se valoran los riesgos de los estudios diagnósticos y, en especial, de la endoscopia. Los pacientes con insuficiencia respiratoria sintomática o avanzada (cap. 90), apnea del sueño (cap. 374), enfermedad cardíaca valvular (cap. 60), enfermedad arterial coronaria (cap. 39), insuficiencia cardíaca (cap. 45), cirrosis (cap. 139), enfermedad cerebrovascular (cap. 375), afección neuromuscular (cap. 390) o demencia (cap. 371) presentan riesgo elevado de complicaciones relacionadas con la sedación durante la endoscopia.

Es preciso obtener una lista de los medicamentos, con o sin receta, las vitaminas y los minerales y los suplementos nutricionales que el paciente toma, prestando especial atención a los que se tomen desde hace poco o a los que se hayan cambiado. Es frecuente que se tomen suplementos a base de plantas medicinales (cap. 30), que, sin embargo, no son mencionados a no ser que se pregunte expresamente por su uso. Los medicamentos son causas potenciales de odinofagia, dispepsia, náuseas y vómitos, dolor abdominal, diarrea y estreñimiento. Debe comprobarse el posible uso de antiagregantes, como los anticoagulantes. En pacientes con hemorragia GI aguda que deban someterse a un abordaje terapéutico es necesario sopesar las ventajas y los riesgos de interrumpir o continuar la administración de estos fármacos.

ANTECEDENTES SOCIALES

Se han de analizar las relaciones personales del paciente, su historia laboral, calidad de vida, ingesta de alcohol (cap. 364) y consumo de tabaco (cap. 363). Esta información puede resultar muy útil para observar las interacciones, tanto verbales como no verbales, entre el paciente y su acompañante o cuidador durante la entrevista. El alcohol puede producir pirosis, dispepsia, náuseas, diarrea o hepatopatía crónica. Muchos pacientes se muestran reacios a revelar cuál es su ingesta real de alcohol si se les inquiere directamente. En consecuencia, además de preguntarles con qué frecuencia beben (días/semana y bebidas/día), a veces aportan información idónea al preguntar cuál es la bebida favorita del paciente y de qué modo la adquiere y consume (localización, volumen y frecuencia). El consumo de tabaco va asociado a mayor riesgo de pirosis, úlcera péptica, enfermedad de Crohn y neoplasias malignas GI.

Los médicos deben recabar información sobre el grado en el que los síntomas influyen en la vida del paciente. La afectación GI influye a menudo en las pautas dietéticas y los hábitos intestinales, el sueño y la sensación de vitalidad. La preocupación por las intolerancias alimentarias, la incapacidad de comer y de efectuar deposiciones con comodidad, por la diarrea o los gases incontrolados y por el tenesmo o la incontinencia fecales afecta a la vida social, a las relaciones personales y sexuales, al trabajo y al estado de ánimo del paciente.

También se han de analizar los antecedentes sociales con el fin de identificar factores estresantes que precipiten o exacerben los síntomas GI, contándose entre ellos posibles conflictos conyugales o interpersonales, enfermedad personal o de un familiar, duelo por

la pérdida de alguien cercano, presiones económicas y pérdida o cambio de trabajo. Al obtener esta información conviene indicar al paciente que el estrés empeora numerosos trastornos y preguntarle si considera que ese puede ser su caso.

En pacientes ancianos, discapacitados o marginados, es importante saber cómo consiguen y preparan sus comidas y cuál es su grado de acceso al aseo y a la higiene. Para pacientes sometidos a técnicas GI, es importante determinar si existen barreras mentales, físicas o sociales que dificulten el cumplimiento de las instrucciones previas a la realización de la técnica (p. ej., la preparación intestinal) y si hay un adulto capacitado que acompañe al paciente antes y después de la intervención y le observe en casa en caso necesario.

ANTECEDENTES FAMILIARES

Es preciso analizar los antecedentes familiares en busca de posibles trastornos GI de componente hereditario, en especial de enfermedad celíaca (cap. 126), enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127) y neoplasia maligna GI, ginecológica y genitourinaria.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Exploración no abdominal

En la exploración no abdominal ha de valorarse el estado nutricional (cap. 198) y cualquier posible signo de afectación sistémica que dé lugar a síntomas GI o que pueda ser considerado al sopesar los riesgos y beneficios de nuevas pruebas, sobre todo de la endoscopia. En todos los pacientes han de registrarse las constantes vitales. La febrícula (< 38 °C) es frecuente en trastornos inflamatorios, como la gastroenteritis, la enfermedad inflamatoria intestinal, la apendicitis, la colecistitis y la diverticulitis. La fiebre alta (> 39 °C) es indicativa de sepsis, infección pélvica o intraabdominal (p. ej., por colangitis, enfermedad inflamatoria pélvica o pielonefritis) o peritonitis. La inestabilidad hemodinámica (hipotensión o taquicardia) es por su parte indicio de depleción intravascular producida por ingesta oral inadecuada, hemorragia GI o intraabdominal aguda, diarrea grave o peritonitis. El índice de masa corporal inferior a 18 es indicativo de malnutrición.

Es necesario realizar una exploración general en la que se evalúen posibles signos de pérdida de peso (emaciación grasa y muscular), malnutrición (piel seca o fina, pérdida de pelo, edema, anasarca) y carencias vitamínicas (pelagra, escorbuto). Las lesiones cutáneas a veces aportan datos sobre posibles trastornos sistémicos, como hepatopatía (ictericia, telangiectasias en araña, eritema palmar), enfermedad inflamatoria intestinal (eritema nudoso, piodermia gangrenosa), enfermedad celíaca (dermatitis herpetiforme), vasculitis y neoplasias malignas GI poco frecuentes, síndromes poliposos y tumores endocrinos pancreáticos (caps. 178, 179 y 213). En la exploración oral se debe investigar la posible presencia de candidiasis (que puede ser indicio de inmunodepresión), úlceras (inducidas por enfermedad inflamatoria intestinal, vasculitis, infección viral o carencias vitamínicas) y glositis o queilitis angular (también por carencias vitamínicas). Con la excepción de los ganglios linfáticos supraclaviculares, los ganglios linfáticos periféricos no se ven implicados en las enfermedades GI, aunque deben explorarse si se sospecha una infección sistémica o neoplasia maligna avanzada (cap. 154). La exploración de los pulmones y el sistema cardiovascular debe centrarse en la detección de alteraciones que puedan aumentar el riesgo de la sedación moderada en caso de que fuera necesaria una endoscopia (insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca) y de trastornos que aumenten el riesgo de isquemia intestinal (fibrilación auricular, valvulopatía, enfermedad vascular periférica) (cap. 129). Es preciso evaluar las extremidades, con el fin de detectar edema y explorar los pulsos periféricos. Por último, ha de realizarse una breve valoración neurológica para detectar la potencial presencia de masas intracraneales y otros trastornos neurológicos que pueden manifestarse con síntomas GI.

Exploración abdominal

La exploración abdominal comienza con una exploración visual del abdomen y la región inguinal para detectar la presencia de cicatrices (por cirugía o traumatismo anterior), asimetría (indicativa de masa u organomegalia), distensión (por obesidad, ascitis o íleo u obstrucción intestinal), venas periumbilicales prominentes (indicativas de hipertensión portal) o hernias (umbilical, ventral, inguinal). La exploración continúa mediante auscultación seguida de percusión, y concluye con palpación, leve y profunda.

En pacientes *sin* dolor abdominal, la auscultación de los ruidos intestinales para evaluar la motilidad intestinal presenta una utilidad limitada y puede omitirse. La percusión puede realizarse antes o al mismo tiempo que la palpación superficial o profunda. La percusión inicial sutil y superficial del abdomen superior, medio e inferior resulta de utilidad para identificar áreas de sonido mate y timpánico, así como para localizar áreas imprevistas de dolor o sensibilidad dolorosa antes de la palpación. Una percusión más extensa aporta una información más completa sobre el tamaño del hígado y el bazo, la distensión gástrica o intestinal, la distensión de la vejiga y la ascitis (caps. 132 y 139). Una palpación ligera y suave favorece la relajación abdominal y permite la detección de resistencia muscular (defensa), dolor a la palpación abdominal y masas superficiales en la pared abdominal o el abdomen. La palpación más profunda de los órganos abdominales (hígado, bazo, riñones, aorta) y de la cavidad abdominal puede detectar aumento de tamaño o masas anómalas. Es necesario evaluar el tamaño, la localización, la movilidad y el contenido (sólido, líquido o gaseoso) de las masas, superficiales o profundas, así como la presencia o ausencia de sensibilidad a la palpación. La coherencia de la respuesta del paciente a la palpación, con o sin distracción, es particularmente útil en los casos en los que se sospecha de molestias abdominales funcionales crónicas. Entre las masas superficiales se cuentan hernias, ganglios linfáticos, abscesos subcutáneos, lipomas y hematomas. Las masas abdominales profundas pueden ser producidas por neoplasias (hígado, vesícula, páncreas, estómago, intestino, riñón), abscesos (apendicitis, diverticulitis, enfermedad de Crohn) o aneurismas aórticos.

La exploración del cuadrante superior derecho ha de valorar el tamaño, el contorno, la consistencia y la sensibilidad del hígado. El tamaño del hígado se estima por aproximación por percusión de los bordes hepáticos superior e inferior, evaluando la matidez en la línea medioclavicular. El contorno y la sensibilidad del hígado se valoran mejor indicando al paciente que contenga la respiración, por palpación profunda a lo largo del borde costal. La exploración del cuadrante superior izquierdo resulta útil para detectar la esplenomegalia (cap. 154), aunque es frecuente que un bazo de tamaño normal, o incluso uno aumentado, no pueda detectarse. La percusión del cuadrante superior izquierdo en la zona de la décima costilla (posterior a la línea medioaxilar) puede producir un sonido mate esplénico diferenciado del sonido timpánico gástrico o del colon. La punta de un bazo aumentado de tamaño puede palparse durante la inspiración si la persona que realiza la exploración sujeta el borde costal izquierdo con la mano derecha. Debe sospecharse una ascitis en pacientes con abdomen protuberante y flancos prominentes. Para evaluar la ascitis es necesario percutir los flancos, a fin de determinar el nivel de matidez. Si la matidez de los flancos parece aumentada, la prueba más sensible para detectar la ascitis consiste en comprobar el «cambio» de la matidez cuando el paciente pasa de la posición de decúbito supino a la de decúbito lateral.

Tacto rectal y exploraciones pélvicas

El tacto rectal resulta desagradable e incómodo, por lo que debe realizarse solo cuando sea necesario, por ejemplo, en pacientes con síntomas perianales o rectales, incontinencia, dificultad para defecar, sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal y dolor abdominal agudo. El tacto, con o sin prueba de sangre oculta en heces, no es útil para detectar el cáncer colorrectal (cap. 179). Sin embargo, en pacientes con hemorragia GI aguda o crónica (cap. 121), es un medio rápido de valorar el color de las heces y la sangre oculta en ellas. La región perianal debe explorarse para detectar exantemas, suciedad (indicativa de incontinencia o fístula), fístulas, fisuras, acrocordones, hemorroides externas y hemorroides internas prolapsadas (cap. 131). Tras una suave inserción del dedo, se deben valorar el tono en reposo y la contracción voluntaria. A continuación, se procede a un barrido circular de la bóveda rectal para detectar por palpación posibles masas, sensibilidad o fluctuación.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Pruebas sanguíneas

Entre las pruebas sanguíneas de rutina que se realizan en la evaluación de pacientes con síntomas GI se cuentan el hemograma completo, las pruebas hepáticas (cap. 133), la química sérica y, en determinados casos, las enzimas pancreáticas y los marcadores inflamatorios. Entre las causas GI de anemia cabe mencionar la hemorragia GI aguda o crónica, la enfermedad inflamatoria intestinal, la malabsorción de nutrientes (folato, hierro o vitamina B_{12}) y la hepatopatía crónica. La microcitosis es indicativa de ferropenia debida a pérdida de sangre GI crónica o malabsorción. La macrocitosis puede atribuirse a malabsorción de folato o B_{12}, fármacos (p. ej., inmunomoduladores empleados en la enfermedad inflamatoria intestinal) o hepatopatía crónica. La elevación del recuento de plaquetas indica inflamación crónica (p. ej., por enfermedad inflamatoria intestinal) o pérdida de sangre GI con producción medular compensatoria. Por su parte, un recuento plaquetario bajo es atribuible a hipertensión portal con secuestro esplénico. Los niveles bajos de albúmina sérica se relacionan con trastornos GI crónicos que dan lugar a pérdida de peso, malabsorción de nutrientes, inflamación crónica, pérdida de proteínas a través de una mucosa GI anómala (es decir, enteropatía con pérdida de proteínas) o reducción de la síntesis hepática (p. ej., por hepatopatía crónica). Los resultados anómalos de las pruebas hepáticas pueden ser consecuencia de enfermedades hepáticas crónicas, trastornos del páncreas o las vías biliares o medicamentos (cap. 133). La amilasa y la lipasa séricas se obtienen para proceder a la valoración de la pancreatitis (cap. 130) en pacientes con dolor abdominal agudo. La elevación de los marcadores inflamatorios, como la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva, no es específica, aunque resulta de utilidad en el tratamiento de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127).

La ferritina sérica refleja el hierro corporal total y puede estar reducida en pacientes con pérdida de sangre GI crónica o malabsorción intestinal (p. ej., en la enfermedad celíaca). Los trastornos de malabsorción que dan lugar a esteatorrea producen en ocasiones carencias de vitaminas liposolubles (A, D, E, K) (cap. 126). El índice normalizado internacional sérico está a veces elevado en pacientes con colestasis debida a malabsorción de vitamina K o en pacientes con hepatopatía crónica debida a disminución de la función de síntesis hepática. La vitamina B_{12} sérica puede estar disminuida en pacientes con gastritis autoinmunitaria (anemia perniciosa), cirugía de derivación gástrica o malabsorción por proliferación bacteriana en el intestino delgado o enfermedad del íleon terminal (p. ej., enfermedad de Crohn).

Las pruebas especializadas de laboratorio que resultan útiles para el diagnóstico de enfermedades concretas son el antígeno de *Helicobacter pylori* en las heces de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 118-1 ABORDAJE DE SIGNOS Y SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES FRECUENTES

	DOLOR ABDOMINAL	HEMORRAGIA GI	DIARREA	ESTEATORREA	ESTREÑIMIENTO
Antecedentes (determinar los siguientes)	Duración: aguda o crónica Inicio: repentino, en 1-2 h o gradual Carácter: visceral (vago o sordo, repentino o espasmódico, difuso) o parietal (intenso, bien localizado, empeora con el movimiento) Localización: superior, media o inferior; irradiación Síntomas asociados: vómitos, hematemesis, diarrea, hematoquecia, melena, estreñimiento normal o resistente, ictericia Episodios previos Otras enfermedades	Aguda o crónica (duración); intermitente o continua; cantidad; hematemesis, melena o hematoquecia; dolor asociado y localización; síntomas de anemia (p. ej., disnea, dolor torácico o aturdimiento); medicamentos utilizados (en especial ácido acetilsalicílico, AINE y anticoagulantes); episodios previos; factores de riesgo de hepatopatía crónica (alcohol, hepatitis)	Aguda (< 2 semanas) o crónica (duración); fiebre, pérdida de peso o dolor abdominal; carácter de las heces, número de deposiciones/24 h, acuosa o sanguinolenta, volumen abundante o escaso, cambio en el volumen con las comidas, heces grasas; antecedentes dietéticos (en especial, lactosa); antecedentes de EII, enfermedad pancreática; cirugía intestinal, DM; cambios recientes en la medicación o uso de antibióticos; brotes en la comunidad o síntomas similares en miembros de la familia; exposición potencial a alimentos contaminados; ancianos con inmunodepresión; riesgo de VIH o enfermedad de transmisión sexual; COVID-19	Duración; pérdida de peso; número de deposiciones, consistencia (grasa), presencia de sangre; dolor abdominal; flatulencia; antecedentes de ingesta excesiva de alcohol, hepatopatía crónica, pancreatitis, dismotilidad intestinal, cirugía, DM; antecedentes de propensión a la formación de hematomas, ceguera nocturna, dolor óseo, osteoporosis, dermatitis herpetiforme	Agudo o crónico (duración); edad; número de deposiciones por semana; dificultades para defecar (esfuerzo, evacuación incompleta, manipulación digital); distensión o malestar abdominales; sangre en heces, pérdida de peso; ingesta de fibra y líquidos en la dieta; enfermedad crónica (DM, neuromuscular, endocrina); cirugías abdominales; medicamentos; deterioro de la movilidad
Hallazgos físicos (evaluar los siguientes)	Fiebre, FC, PA Aspecto: calmado, agitado, inmóvil Inspección: piel, distensión, hernias Ruidos intestinales: presentes, ausentes, intensos Percusión y palpación: organomegalia, masas (absceso), sensibilidad focal, defensa Signos peritoneales: dolor agudo con tos, agitación, percusión, palpación ligera	FC, PA, hallazgos ortostáticos; dolor abdominal, presente o no; signos de hepatopatía crónica e hipertensión portal (pueden indicar presencia de varices); ictericia, angiomas en araña, hepatoesplenomegalia, ascitis; examen de aspirado nasogástrico para detectar sangre («posos de café» o sangre roja); examen de heces para detectar sangre (hemocultivo) y determinar el color (melena, sangre granate o roja)	FC, PA, hallazgos ortostáticos; fiebre; consunción; presencia de sensibilidad abdominal o masa; enfermedad perianal; síntomas extraintestinales de EII (p. ej., úlceras orales, artritis o eritema nudoso)	Consunción, presencia o ausencia de masa o sensibilidad abdominal; exantema (carencias vitamínicas) o equimosis excesivas (deficiencia de vitamina K), ictericia o signos de hepatopatía crónica	Valoración de la movilidad y los trastornos médicos crónicos; distensión abdominal; heces palpables en el cuadrante inferior izquierdo; exploración rectal para localizar posibles heces impactadas, fisura anal, prolapso rectal, descenso del suelo pélvico con el esfuerzo, rectocele
Pruebas de laboratorio	HC, BUN, Cr, glucosa, amilasa, lipasa, pruebas hepáticas (ALT, AST, bilirrubina, fosfatasa alcalina), albúmina, INR, análisis de orina, β-HCG en orina; hisopo nasal para COVID-19	HC, BUN, Cr, pruebas hepáticas, INR, tipo y compatibilidad cruzada	HC, BUN, Cr, glucosa, electrólitos, pruebas hepáticas, albúmina, proteína C reactiva Casos seleccionados: consideración de cromogranina A sérica, VIP, calcitonina, gastrina, glucagón, 5-HIAA en orina, heces para cultivo, huevos, parásitos o pruebas de PCR múltiple; hisopo nasal para COVID-19; consideración de peso, grasa, elastasa, calprotectina, electrólitos fecales, evaluación de laxantes	HC, glucosa, pruebas hepáticas, albúmina, electrólitos, anticuerpo de enfermedad celíaca (IgA anti-tTG o antiendomisiales o EMA o IgG PDG, en caso de deficiencia de IgA); valoración de absorción de vitaminas (A y D) y minerales e INR (K es liposoluble), folato, hierro, calcio, fosfato, B_{12}; elastasa y detección de presencia de grasa en heces; cuantificación de grasa fecal; prueba del aliento para detectar sobrecrecimiento bacteriano	HC, Chem-7, calcio, magnesio, fosfato, PFT; los pacientes con estreñimiento grave pueden someterse a manometría anal con expulsión de balón
Endoscopia	EGD, colonoscopia	EGD, colonoscopia, enteroscopia, estudio con cápsula inalámbrica	Colonoscopia (con inspección del íleon) con biopsias; EGD con biopsias duodenales; estudio con cápsula inalámbrica	EGD con biopsias duodenales	Colonoscopia en caso de cambios recientes en el hábito intestinal
Diagnóstico por imagen	TC o ecografía; enterografía por RM o TC; angiografía	Angiografía por TC, angiografía	Enterografía de intestino delgado: TC, RM (enfermedad de Crohn); gammagrafía de receptor de somatostatina	TC abdominal (calcificaciones pancreáticas, dilatación biliar)	Generalmente no necesario; estudios de tránsito de colon; RM o defecografía con bario

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; ALT, alanina transaminasa; AST, aspartato transaminasa; BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; COVID-19, enfermedad por coronavirus 2019; Cr, creatinina; DM, diabetes mellitus; EGD, esofagogastroduodenoscopia; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; EMA, anticuerpo endomisial; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; FC, frecuencia cardíaca; GI, gastrointestinal; HbA_{1c}, hemoglobina A_{1c}; HC, hemograma completo; HCG, gonadotropina coriónica humana; 5-HIAA, ácido 5-hidroxiindolacético; INR, índice normalizado internacional; KCl, cloruro de potasio; PA, presión arterial; PDG, péptido desamidado de gliadina; PFT, pruebas de función tiroidea; RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central; TC, tomografía computarizada; tTG, transglutaminasa tisular; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VIP, polipéptido intestinal vasoactivo; VSG, velocidad de sedimentación globular.
Modificado de Proctor DD. Approach to the patient with gastrointestinal disease. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine,* 23rd ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008.

NÁUSEAS Y VÓMITOS	DISFAGIA	ODINOFAGIA	PIROSIS Y REGURGITACIÓN	ANOREXIA	PÉRDIDA DE PESO
Náuseas con o sin emesis; agudos o crónicos (duración), intermitentes o constantes, presencia o ausencia de dolor abdominal intenso; enfermedades comórbidas, en especial úlcera péptica y trastornos endocrinos (DM), cardíacos, psiquiátricos; medicamentos; antecedentes de consumo excesivo de alcohol; COVID-19	Orofaríngea o esofágica, para sólidos o líquidos; aguda o crónica (duración); intermitente o progresiva; síntomas de ERGE presentes o ausentes; pérdida de peso; antecedentes de impactaciones alimentarias, alergias, alteraciones atópicas, cambios cutáneos, manos frías (fenómeno de Raynaud)	Duración del dolor al deglutir; inmunodepresión subyacente (p. ej., VIH, infección, DM); ingestión de cáusticos; uso de fármacos causantes de lesiones tópicas (en especial AINE, KCl, bisfosfonatos, hierro, antibióticos, zidovudina)	Duración de los síntomas; localización; relación con las comidas o con alimentos específicos; síntomas nocturnos; disfagia o dolor torácico; manifestaciones extraesofágicas: tos, ronquera, asma	Aguda o crónica (duración); asociación a diferentes alimentos; enfermedad psiquiátrica (p. ej., depresión, demencia); trastornos médicos crónicos o no diagnosticados (p. ej., DM, enfermedad tiroidea o suprarrenal, EPOC, insuficiencia cardíaca avanzada, insuficiencia renal, neoplasia maligna, infección por el VIH); uso de medicamentos	Aguda o crónica (duración); edad; magnitud total (> 5% resulta significativa); intencionada o no; aumento o disminución del apetito; rápida o gradual; cambio en la actividad física; documentada o no documentada; fiebre o sudoración; anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, esteatorrea, sangre en heces; dolor abdominal; antecedentes o síntomas de enfermedad médica crónica, neurológica o psiquiátrica; medicamentos; consumo de alcohol y drogas
Agudos con dolor abdominal intenso: evaluación de obstrucción GI, pancreatitis, isquemia mesentérica, apendicitis, cólico biliar u otras alteraciones causantes de peritonitis Agudos sin dolor abdominal: evaluación de embarazo, medicamentos, intoxicación alimentaria, gastroenteritis infecciosa, COVID-19, hepatitis, enfermedad del SNC, íleo postoperatorio Crónicos: evaluación de medicamentos, obstrucción crónica de la salida gástrica (por úlcera o neoplasia maligna), deterioro de la motilidad GI (gastroparesia), otros trastornos médicos crónicos, alteraciones intracraneales, enfermedades psiquiátricas (bulimia)	En general normales. Es necesario evaluar la orofaringe y el cuello para detectar linfoadenopatías y masas; evaluación de la piel para comprobar posibles cambios esclerodérmicos	En general normales; evaluación de la orofaringe para detectar aftas, lesiones herpéticas, lesiones cáusticas; exploración general para hallar signos de inmunodepresión subyacente	En general normales, a no ser que se presenten manifestaciones extraesofágicas	Consunción; fiebre; signos de bulimia (p. ej., pérdida del esmalte dental, ulceraciones y callosidades en los nudillos); masas abdominales, ganglios linfáticos hipertrofiados	Consunción; malnutrición, mala dentición o dentadura postiza mal ajustada; tiromegalia; EPOC o insuficiencia cardíaca; masas abdominales; ganglios linfáticos hipertrofiados; masas pélvicas en mujeres; neuropatía diabética; signos de depresión, demencia o bulimia
β-HCG, HC, electrólitos séricos, BUN, Cr, glucosa, HbA_{1c}, pruebas hepáticas, albúmina, PFT, cortisol	HC; eosinofilia o IgE elevada en algunos pacientes con esofagitis eosinofílica	HC, prueba del VIH, glucosa en ayunas	Generalmente normal	HC, Chem-7, pruebas hepáticas, albúmina, prueba del VIH, PFT	HC, Chem-7, HbA_{1c}, PFT, pruebas hepáticas, proteína C reactiva o VSG, calcio, fosfato, albúmina, prueba del VIH, cortisol matutino
EGD para descartar obstrucción de la salida gástrica	EGD con biopsias o dilatación, estudio de la motilidad esofágica	EGD con biopsias	EGD (para detectar esofagitis erosiva o esófago de Barrett); registro ambulatorio de pH/impedancia	Orientada a la detección de la enfermedad subyacente (p. ej., si se sospecha de una causa GI; puede ser útil la EGD o la colonoscopia con biopsias)	Orientada a la detección de la enfermedad subyacente (p. ej., si se sospecha de una causa GI; puede ser útil la EGD o la colonoscopia con biopsias)
TC abdominal; en casos crónicos se consideran también la TC craneal, el estudio del vaciamiento gástrico; TC o enterografía RM	Esofagografía (tránsito de bario) que muestra estenosis, anillo de Schatzki, masas	Generalmente no necesario	Generalmente no necesario	Orientado a la detección de la enfermedad subyacente (p. ej., si se sospecha de una causa GI, la TC abdominal puede resultar útil)	Orientado a la detección de la enfermedad subyacente (p. ej., la TC torácica o abdominal puede resultar útil)

pacientes con enfermedad ulcerosa duodenal o dispepsia, los anticuerpos inmunoglobulina A (IgA) contra la antitransglutaminasa tisular o el péptido desamidado del gluten (IgG) en la celiaquía y el CA-19-9 en las neoplasias malignas pancreatobiliares.

Examen de las heces

La prueba de sangre oculta en heces se emplea para evaluar la anemia ferropénica en la pérdida de sangre GI aguda o crónica. En pacientes con diarrea aguda estará indicada la investigación de agentes infecciosos si la diarrea es sanguinolenta e intensa con un dolor abdominal importante o fiebre, o cuando el paciente presenta inmunodepresión. En la mayoría de las situaciones clínicas, en la actualidad se prefieren las pruebas moleculares de muestras de heces para la determinación selectiva inicial de un grupo de bacterias (entre ellas *Clostridioides difficile*), virus y parásitos, con resultados disponibles en 1-5 h.[5,6] Las muestras de heces pueden remitirse para detección de leucocitos o determinación de lactoferrina, cultivo de patógenos bacterianos de rutina (p. ej., *Salmonella, Campylobacter, Shigella*) y, en pacientes seleccionados, pruebas de *C. difficile, Escherichia coli O157:H7,* toxina Shiga y parásitos *(Giardia, Entamoeba histolytica)*. Para distinguir entre distintas causas de diarrea crónica (cap. 126) pueden enviarse muestras de heces para la determinación de electrólitos, leucocitos (microscopia, calprotectina o lactoferrina), elastasa y grasa fecal.

ENDOSCOPIA Y RADIOLOGÍA

Los estudios de endoscopia (cap. 120) y radiología (cap. 119) desempeñan un papel destacado en la evaluación y el tratamiento de numerosos trastornos GI. La manometría esofágica y el estudio del pH y la impedancia esofágicos pueden ser útiles para evaluar la pirosis, el reflujo y otros síntomas esofágicos (cap. 124). La manometría anorrectal se emplea a su vez en pacientes con incontinencia fecal y disfunción defecatoria (cap. 131). Las pruebas en el aire espirado se utilizan en el diagnóstico de la infección por *H. pylori* (prueba de la ureasa en el aliento; cap. 125), de la intolerancia a la lactosa y de la proliferación bacteriana en el intestino delgado (prueba del aliento de hidrógeno y metano con lactulosa o glucosa; cap. 126).

El diagnóstico de un trastorno GI funcional se establece después de descartar los trastornos orgánicos, mediante evaluación clínica y pruebas diagnósticas seleccionadas y dirigidas. Es conveniente evitar el «exceso de pruebas». En este contexto, la atención ha de centrarse en hallar una «causa» de los síntomas, a fin de establecer una estrategia de afrontamiento y adaptación satisfactoria.

DOLOR ABDOMINAL

El dolor abdominal, síntoma frecuente en los pacientes, tanto en la consulta como en el servicio de urgencias, puede ser benigno y autolimitado o bien el síntoma de presentación de una enfermedad grave, de potencial riesgo vital. El dolor abdominal crónico, presente durante meses o años, en ausencia de otras dolencias orgánicas, es casi siempre de origen funcional y no requiere evaluación urgente. Por el contrario, la mayoría de los pacientes con dolor abdominal agudo intenso requieren una evaluación completa pero de urgencia, que detecte con rapidez una afección aguda de tratamiento quirúrgico (cap. 128).

BIOPATOLOGÍA

La estimulación de las vísceras abdominales huecas es mediada por fibras aferentes esplácnicas, en la pared muscular, el peritoneo visceral y el mesenterio, que son sensibles a la distensión y la contracción. Los nervios aferentes viscerales están organizados de forma laxa, inervan diversos órganos y penetran en la médula espinal a diferentes niveles. En consecuencia, el dolor visceral es indefinido o sordo y difuso. Cuando refieren la localización del dolor, los pacientes a menudo mueven la mano sobre el abdomen superior, medio o inferior. En la mayoría de los casos el dolor visceral es uniforme, aunque también puede haber dolor espasmódico intermitente o «cólico», como consecuencia de las contracciones peristálticas producidas por obstrucción parcial o completa del intestino delgado, el uréter o las trompas de Falopio. A diferencia de lo que sucede en la inervación visceral, el peritoneo parietal está inervado por una densa red de fibras nerviosas que sigue una distribución vertebral de T6 a L1. Las fibras del dolor del peritoneo parietal son estimuladas por el estiramiento o la distensión de la cavidad abdominal o el retroperitoneo, por irritación directa debida a infección, pus o secreciones (p. ej., por rotura de una víscera), o por inflamación causada por contacto entre el peritoneo parietal y un órgano adyacente inflamado (como en la apendicitis). El dolor parietal es agudo, bien tipificado e indicado por el paciente en una localización precisa, a menudo señalándola con un dedo.

Los órganos digestivos (hígado, sistema biliar, páncreas y tracto GI) se forman en el desarrollo embriológico a partir de estructuras de la línea media que presentan inervación bilateral. En consecuencia, es característico que el dolor visceral GI se localice a lo largo de la línea media abdominal.

DOLOR ABDOMINAL AGUDO

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anamnesis

La anamnesis debe determinar la evolución temporal, el carácter y la localización y el patrón de radiación del dolor (tabla 118-2). El dolor abdominal intenso que comienza repentinamente, en segundos o minutos, indica un episodio de consecuencias potencialmente muy graves, como rotura esofágica, úlcera péptica o víscera perforada, rotura de

TABLA 118-2 MANIFESTACIONES TÍPICAS DE LAS PRINCIPALES CAUSAS DE DOLOR ABDOMINAL AGUDO Y CRÓNICO

TRASTORNO	LOCALIZACIÓN	CALIDAD	INICIO	FACTORES AGRAVANTES O ATENUANTES	SÍNTOMAS O SIGNOS ASOCIADOS	ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS
Enfermedad ulcerosa péptica (cap. 125)	Epigástrica, ocasionalmente CSD, en ocasiones poco frecuentes CSI	Dispepsia: molestia dolorosa leve o moderada, dolor urente, espasmódico; plenitud posprandial	Días	Alivio variable con antiácidos; mejora, empeoramiento o ausencia de relación con las comidas	Recurrentes; factores asociados (p. ej., *Helicobacter pylori,* ácido acetilsalicílico, AINE)	Anemia, endoscopia superior, prueba de *H. pylori*
Pancreatitis aguda (cap. 130)	Epigástrica, irradia al centro de la espalda (ocasionalmente CSD o CSI)	Difusa, constante, punzante, penetrante	1-2 h	Dolor agravado por los alimentos; mejora al tumbarse y con opiáceos	Náuseas y vómitos intensos; ruidos intestinales reducidos o ausentes; factores asociados (p. ej., alcohol, cálculos biliares)	Amilasa y lipasa elevadas, TC
Colecistitis aguda (cap. 141)	Epigástrica, con posterior desplazamiento a CSD; puede irradiar a la derecha	Gradual, constante, en aumento, moderada o grave	Horas	Puede presentarse tras una comida grasa; mejora con opiáceos y cirugía	Náuseas, algunos vómitos, fiebre	Recuento leucocítico elevado, ecografía o TC
Apendicitis aguda (cap. 128)	Periumbilical, con posterior desplazamiento a CID	Inicialmente indefinida; gradual, incremento continuo hasta dolor intenso y localizado	Horas	Dolor no provocado; mejora con opiáceos y cirugía	Anorexia, náuseas, estreñimiento resistente, vómitos ocasionales, fiebre en fase avanzada	Recuento leucocítico elevado, ecografía o TC
Diverticulitis (cap. 128)	CII o suprapúbica	De moderada a grave, constante o espasmódico, penetrante o sordo, localizado	De horas a días	Dolor no provocado; mejora con opiáceos y antibióticos o cirugía	Anorexia, náuseas, distensión, estreñimiento, heces sueltas; alivio parcial con expulsión de flatulencias o deposición; fiebre en fase avanzada	Recuento leucocítico elevado, TC
Rotura de víscera y peritonitis (cap. 128)	Difusa	Dolor intenso	De minutos a horas	Empeora con tos o movimiento; mejora al tumbarse o con opiáceos o cirugía	Fiebre, anorexia, náuseas, vómitos; ausencia de ruidos intestinales; sensibilidad dolorosa a la percusión y a la palpación superficial, rebote; defensa y rigidez (en fase avanzada); paciente reacio al movimiento	Recuento leucocítico elevado, TC

TABLA 118-2 MANIFESTACIONES TÍPICAS DE LAS PRINCIPALES CAUSAS DE DOLOR ABDOMINAL AGUDO Y CRÓNICO *(cont.)*

TRASTORNO	LOCALIZACIÓN	CALIDAD	INICIO	FACTORES AGRAVANTES O ATENUANTES	SÍNTOMAS O SIGNOS ASOCIADOS	ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS
Isquemia intestinal (cap. 129)	Intestino delgado: periumbilical; colon proximal (derecho): periumbilical o en el CID; colon distal: CII	Dolor punzante intenso desproporcionado para los hallazgos físicos	Minutos	Isquemia crónica: el dolor aparece después de comer; isquemia aguda: generalmente dolor no provocado; mejora con opiáceos, disolución de trombo, colocación de endoprótesis, resección quirúrgica	Náuseas, diarrea sanguinolenta; factores asociados (p. ej. hipotensión, arritmias cardíacas)	Recuento leucocítico elevado; TC o RM con angiografía o colonoscopia (isquemia de colon)
Hernia estrangulada (cap. 128)	Localizada	Dolor penetrante, localizado e intenso; espasmódico o constante	De minutos a horas	Antecedentes de hernia; dolor no provocado; mejora con opiáceos y descompresión, por ejemplo mediante cirugía	Anorexia, náuseas, vómitos, ausencia de deposiciones o flatulencias en caso de obstrucción; ruidos intestinales variables, hiperactivos en fase inicial en caso de obstrucción, pero ausentes en la fase avanzada, en especial con peritonitis	Recuento leucocítico elevado, TC, ecografía
Obstrucción de los intestinos delgado o grueso (cap. 128)	Intestino delgado: periumbilical; colon proximal (derecho): periumbilical o en abdomen derecho; colon distal (izquierdo): CII	Fase inicial: dolor difuso, cólico, espasmódico; fase avanzada: constante y mejor localizado	De horas a días	Dolor agravado por el alimento; mejora con opiáceos, descompresión con SNG o cirugía	Distensión, anorexia, náuseas, vómitos; ausencia de deposiciones o flatulencias; intestino delgado: aumento de los ruidos intestinales hiperperistálticos (fase inicial) o abdomen silencioso (fase avanzada); intestino grueso: ruidos intestinales variables; factores asociados (p. ej., hernia, cirugía previa)	TC
Absceso abdominal (cap. 128)	Dolor localizado sobre el absceso, generalmente en CII o CID	Gradual, intenso, constante	Días	El dolor puede agravarse con el movimiento; mejora con drenaje del absceso	Fiebre, anorexia, náuseas, masa abdominal	Recuento leucocítico elevado, TC
Hepatitis aguda (cap. 134)	CSD	Sordo o intenso; localizado	Días	Empeora con la inspiración profunda	Ictericia, anorexia, náuseas; hígado aumentado de tamaño y sensible a la palpación; factores asociados (p. ej., alcohol, infección)	Resultados anómalos de las pruebas hepáticas
ERGE (cap. 124)	Subesternal o epigástrica	Urente, corrosivo	De días a años	Dolor provocado por comidas abundantes o grasas y posición de decúbito supino; alivio con antiácidos	Dolor recurrente; puede haber regurgitación, disfagia o manifestaciones extraesofágicas (p. ej., asma, tos crónica, laringitis)	Endoscopia superior (generalmente normal), registro ambulatorio de pH/impedancia
Dispepsia no ulcerosa (funcional) (cap. 123)	Epigástrica	Molestia de leve a moderada, dolor urente, corrosivo, plenitud posprandial	Años	El dolor puede empeorar con las comidas; no se diferencia de forma fiable de la enfermedad ulcerosa a partir de la anamnesis solamente	Otros síntomas de trastornos funcionales (SII, fibromialgia, dolor pélvico)	EGD normal
SII (cap. 123)	Variable; generalmente en abdomen inferior	Indefinido, espasmódico; sensación de urgencia fecal	Años	El dolor puede ser precipitado por factores dietéticos o estrés; asociado a cambios en las características intestinales (p. ej., frecuencia, forma, dificultad para defecar); alivio con deposiciones	Plenitud y distensión abdominal	Sigmoidoscopia, colonoscopia y TC normales, aunque no suelen ser necesarias para el diagnóstico
Pancreatitis crónica (cap. 130)	Epigástrica o periumbilical, irradia al centro de la espalda	Dolor intenso, localizado	De días a años	Dolor agravado por el alimento; mejora con opiáceos	Anorexia, náuseas, vómitos; factores asociados (p. ej., alcohol); DM (en enfermedad avanzada)	La amilasa y la lipasa pueden ser normales; la TC puede mostrar calcificaciones, conducto pancreático dilatado o seudoquiste; aumento de la grasa fecal y disminución de la elastasa fecal en caso de insuficiencia pancreática
Enterocolitis inflamatoria o infecciosa (caps. 128 y 262)	Intestino delgado: periumbilical; intestino grueso: lados izquierdo o derecho del abdomen sobre el colon; recto: tenesmo	Espasmódica	De horas a días	Mejora con las deposiciones y el tratamiento de la causa subyacente	Náuseas, vómitos, diarrea sanguinolenta; factores asociados (p. ej., infecciosos: transmisión alimentaria, EII: duración prolongada, antecedentes familiares)	Estudios fecales para cultivo, colonoscopia con biopsias

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; CID, cuadrante inferior derecho; CII, cuadrante inferior izquierdo; CSD, cuadrante superior derecho; CSI, cuadrante superior izquierdo; DM, diabetes mellitus; EGD, esofagogastroduodenoscopia; ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; RM, resonancia magnética; SII, síndrome del intestino irritable; SNG, sonda nasogástrica; TC, tomografía computarizada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

embarazo ectópico, rotura de aneurisma aórtico, isquemia mesentérica aguda o infarto de miocardio. El dolor que evoluciona a lo largo de 1 o 2 h es compatible con un trastorno inflamatorio de progresión rápida, (p. ej., colecistitis, apendicitis, pancreatitis), obstrucción aguda de una víscera (obstrucción del intestino delgado, que en ocasiones está relacionada con adherencias de la cirugía intraperitoneal previa;[7] cólico ureteral) o isquemia de un órgano producida por irrigación sanguínea estrangulada (vólvulo, hernia estrangulada, torsión ovárica). Un dolor menos intenso desarrollado a lo largo de varias horas suele corresponder a una alteración médica más que quirúrgica, por ejemplo, debida a trastornos del tracto GI superior (dispepsia), trastornos intestinales (gastroenteritis, enfermedad inflamatoria intestinal), procesos hepáticos (hepatitis, absceso), trastornos urinarios (cistitis, pielonefritis) e infecciones ginecológicas. No obstante, no se deben pasar por alto posibles alteraciones susceptibles de tratamiento quirúrgico que en ocasiones son de evolución lenta, como la colecistitis (cap. 141), la apendicitis o la diverticulitis (cap. 128) y los abscesos intraabdominales.

El carácter del dolor proporciona información importante sobre si los síntomas son debidos a estimulación visceral o a estimulación parietal (peritonitis). En ocasiones, los pacientes con peritonitis refieren dolor localizado intenso o irritación con actividades o maniobras que producen estiramiento o desplazamiento del peritoneo parietal, como caminar, moverse en la cama o toser. Por ello tienden a mantenerse inmóviles a fin de evitar la estimulación dolorosa. Por el contrario, para obtener alivio de sus síntomas, los pacientes con dolor visceral pueden moverse o caminar agitados o intentar defecar.

La localización del dolor en el abdomen superior, medio o inferior es un indicador poco específico pero importante de cara al diagnóstico (fig. 118-1). El dolor visceral que afecta al abdomen superior (esófago, estómago, duodeno proximal, conducto biliar, vesícula biliar, páncreas) se suele manifestar en el epigastrio. El dolor originado en el abdomen medio (intestino delgado, apéndice, colon ascendente, colon transverso proximal) se presenta en una localización periumbilical. Por su parte, el derivado del abdomen inferior (colon transverso distal, colon izquierdo, recto) se localiza en la línea media, entre el ombligo y la sínfisis del pubis. Los órganos intraabdominales pares, como los riñones, los uréteres, los ovarios y las trompas de Falopio, presentan inervación unilateral, lo que hace que el dolor se localice en el lado del órgano afectado. A medida que determinadas alteraciones quirúrgicas evolucionan, el carácter y la localización del dolor pasan de tener un patrón visceral a presentar uno parietal. Así, la colecistitis (cap. 141) en fase inicial puede presentarse con dolor epigástrico difuso en la línea media, que se transforma en dolor penetrante en el cuadrante superior derecho cuando se desarrolla la irritación del peritoneo. Análogamente, la apendicitis (cap. 128) suele comenzar con un dolor periumbilical indefinido y difuso que evoluciona a dolor agudo bien localizado en el cuadrante inferior derecho cuando sobreviene la peritonitis.

La anorexia, los vómitos, la diarrea, la distensión y el estreñimiento son manifestaciones frecuentes en los trastornos tanto médicos como quirúrgicos. Aunque son inespecíficos, la *ausencia* de cualquiera de ellos es un indicador contrario a un posible trastorno quirúrgico o médico de urgencia, ya que las dolencias graves suelen dar lugar a estimulación refleja o a inhibición del peristaltismo gástrico e intestinal. Los vómitos son, asimismo, frecuentes en los trastornos médicos y quirúrgicos que afectan al tracto GI superior, como la gastroenteritis aguda, la pancreatitis, la obstrucción gástrica o del intestino delgado o la afección de las vías biliares. El dolor previo al inicio de los vómitos es característico de los trastornos quirúrgicos, mientras que lo inverso es propio de las alteraciones médicas (p. ej., intoxicaciones alimentarias, gastroenteritis). El dolor abdominal con diarrea significativa suele corresponder a enfermedades médicas (p. ej., gastroenteritis, enfermedad inflamatoria intestinal). Aunque el estreñimiento por sí solo es un síntoma inespecífico, la ausencia de deposiciones y gases es compatible con obstrucción intestinal completa o con íleo paralítico.

Cuando el dolor abdominal agudo va acompañado de ictericia, ello constituye prácticamente siempre una indicación de trastorno hepatobiliar (cap. 133), como obstrucción de los conductos biliares (coledocolitiasis, carcinoma pancreático, colangiocarcinoma), complicaciones de la colecistitis aguda, hepatitis aguda (viral, isquémica) y neoplasia maligna hepática. La posibilidad de colangitis ha de ser considerada y descartada en todos los pacientes que presentan dolor abdominal e ictericia, en especial si el paciente padece fiebre, escalofríos, hipotensión, estado mental alterado o leucocitosis. La hematemesis con dolor en el abdomen superior puede ser indicio de desgarro de Mallory-Weiss, gastritis alcohólica o enfermedad ulcerosa péptica. La hematoquecia con dolor abdominal suele ser consecuencia de trastornos médicos como la gastroenteritis infecciosa o la enfermedad inflamatoria intestinal, aunque también se debe en ocasiones a colitis isquémica o isquemia mesentérica. La hematuria macroscópica puede asociarse a cistitis (cap. 263) o a cálculos ureterales (cap. 111). El dolor abdominal con pérdida de peso se relaciona con enfermedad inflamatoria intestinal, isquemia mesentérica crónica o neoplasias malignas GI avanzadas. En mujeres, el retraso menstrual, el dolor en los anejos, el manchado vaginal o los calambres pueden ser indicativos de embarazo, embarazo ectópico o aborto espontáneo. El dolor agudo entre ciclos menstruales suele ser producido por folículos ováricos o por rotura de quistes en el cuerpo lúteo. El dolor pélvico con fiebre, escalofríos o secreción cervical es indicio de enfermedad inflamatoria pélvica.

Los antecedentes médicos y la revisión de sistemas pueden poner sobre aviso de afecciones sistémicas y extraabdominales que se presenten con dolor abdominal. Los síndromes coronarios agudos (cap. 57), la insuficiencia cardíaca (cap. 45), la neumonía (cap. 85) o el empiema pleural producen dispepsia, dolor epigástrico o en los cuadrantes

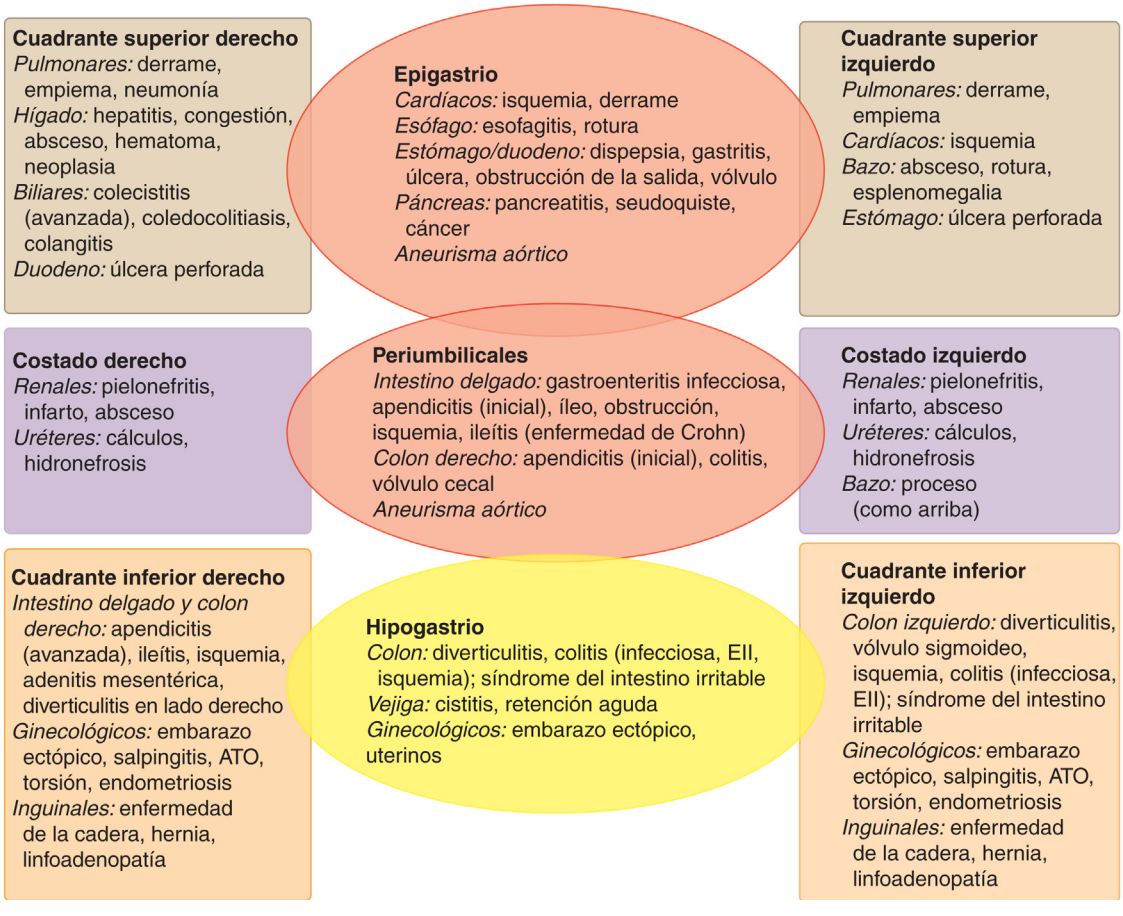

FIGURA 118-1. Diagnóstico diferencial del dolor abdominal por su localización inicial. ATO, absceso tuboovárico; EII, enfermedad inflamatoria intestinal.

superiores derecho e izquierdo, náuseas y vómitos. Los trastornos metabólicos como uremia (cap. 116), diabetes con hiperglucemia o cetoacidosis (cap. 210), hipercalcemia (cap. 227) o insuficiencia corticosuprarrenal aguda (cap. 208) producen dolor, náuseas, vómitos y diarreas. La porfiria intermitente aguda (cap. 194) y la fiebre mediterránea familiar (cap. 254) pueden causar episodios recurrentes de dolor intenso y peritonitis, a veces diagnosticada de forma errónea y que da lugar a intervenciones quirúrgicas innecesarias. Otras causas de dolor abdominal agudo son el síndrome de abstinencia de drogas (cap. 365), las picaduras de insectos o reptiles (cap. 98) y las intoxicaciones por plomo o arsénico (cap. 20).

Exploración física

La exploración física debe identificar las enfermedades de riesgo vital que requieren evaluación quirúrgica urgente. No obstante, debe ser ordenada, cuidadosa y completa. Si el encargado de realizarla palpa de inmediato la localización de máximo dolor, es poco probable que el paciente se relaje y coopere en el resto de la exploración.

En primer lugar, es necesario observar al paciente e inspeccionar el abdomen. La mayoría de los pacientes se mantienen calmados, cooperadores y con capacidad de movimiento durante la exploración. Si el paciente se retuerce de dolor o está agitado, es posible que el dolor se deba a distensión visceral (p. ej., por cólico renal u obstrucción intestinal), mientras que es probable que los que se mantienen inmóviles padezcan una peritonitis. El leve movimiento de la cama o la tos pueden inducir dolor intenso y localizado en pacientes con dolor parietal, no en los casos de dolor visceral. La auscultación ha de realizarse antes de la palpación o la percusión, de modo que la actividad intestinal no se vea alterada. Un abdomen silencioso, con la excepción de crujidos o tintineos poco frecuentes, es indicativo de peritonitis o íleo. Los ruidos peristálticos fuertes que se producen en sincronía con dolor abdominal apuntan a la posibilidad de una obstrucción intestinal. La percusión superficial sobre el abdomen superior, medio o inferior permite determinar cualquier localización de sensibilidad focal a la palpación indicativa de peritonitis. La palpación ligera ha de realizarse con uno o dos dedos (no con toda la mano), comenzando en una posición alejada de la localización en la que el paciente sitúa el dolor y aproximándose de manera gradual a ella. A continuación, se procede a una cuidadosa palpación profunda de todo el abdomen, también gradual, incluida la región sensible. En la palpación es conveniente intentar localizar un posible aneurisma aórtico abdominal (cap. 63). La exploración también debe incluir los conductos inguinal y femoral, el ombligo y las cicatrices quirúrgicas, a fin de detectar posibles signos de hernias incarceradas. La presencia de sensibilidad focal a la palpación indica irritación del peritoneo parietal. Durante la palpación puede registrarse tensión voluntaria o involuntaria de la pared muscular («defensa»). Comprimiendo suave pero firmemente el abdomen con una mano, la defensa voluntaria suele ceder, permitiendo que la exploración continúe. La defensa involuntaria persistente apunta a una posible peritonitis con contracción refleja de la pared muscular. En pacientes con sospecha de peritonitis no se recomiendan pruebas de «sensibilidad de rebote», ya que causan un dolor significativo y no suelen ser necesarias para el diagnóstico. Cuando en la presentación hay indicios patentes de que se trata de un trastorno GI no grave pero el paciente muestra una significativa sensibilidad a la palpación, resulta útil emplear el estetoscopio para aparentar que se están escuchando los ruidos intestinales, pero en realidad se reproduce la presión de la palpación. En pacientes con ansiedad, con dolencias funcionales o que buscan una ganancia secundaria se suele apreciar una significativa diferencia entre la reacción a la palpación y la mostrada a la presión ejercida con el estetoscopio. En la mayoría de los pacientes con dolor abdominal agudo es aconsejable proceder a un tacto rectal, a fin de evaluar la sensibilidad o la fluctuación indicativas de absceso perirrectal y valorar las heces para detectar en ellas signos de sangre macroscópica u oculta. Las mujeres con dolor en el abdomen inferior han de someterse a exploración a cargo de un médico experimentado que evalúe una posible enfermedad ginecológica. Ciertos hallazgos específicos o muy manifiestos apuntan a diagnósticos concretos (tabla 118-3).

Grupos de población especiales

Una mayor pericia es necesaria para la evaluación de pacientes en los que los signos y síntomas pueden ser mínimos hasta que la enfermedad está muy avanzada. Entre ellos se cuentan los ancianos (cap. 24) y quienes padecen demencia (cap. 371), trastornos psiquiátricos (cap. 362) o lesiones de la médula espinal. Un diagnóstico al ingreso de «estado mental alterado», «retraso del desarrollo», «estreñimiento resistente» o «fiebre de origen desconocido» puede estar fundamentado en alteraciones intraabdominales graves. Los trastornos que pueden ser pasados por alto en ancianos son la perforación intestinal, la obstrucción intestinal, la colecistitis, la diverticulitis, el vólvulo, la isquemia mesentérica y el aneurisma aórtico abdominal. En pacientes con hepatopatía crónica, la presencia de ascitis enmascara en ocasiones los signos y síntomas de trastornos quirúrgicos graves como colecistitis, apendicitis y diverticulitis. Incluso en presencia de perforación, los signos de peritonitis en ocasiones están ausentes, debido a que el líquido de ascitis separa el peritoneo visceral del parietal. Análogamente, las poblaciones inmunodeprimidas, expuestas a riesgo de complicaciones infecciosas, relacionadas con fármacos y yatrógenas, pueden manifestar escasos hallazgos físicos o anomalías analíticas. Debido a las limitaciones de la evaluación clínica en estas poblaciones más vulnerables, existe en ellas un umbral bajo para el uso de las técnicas de imagen abdominal.

TABLA 118-3 SIGNOS FÍSICOS EN PACIENTES CON DOLOR ABDOMINAL AGUDO

SIGNO	DESCRIPCIÓN	DIAGNÓSTICO
Signo de Murphy	Cese de la inspiración durante la exploración del cuadrante superior derecho	Colecistitis aguda
Signo de McBurney	Sensibilidad dolorosa entre la espina ilíaca anterosuperior y el ombligo	Apendicitis aguda
Signo de Cullen	Coloración azulada periumbilical	Hemorragia retroperitoneal Hemorragia pancreática Rotura de aneurisma aórtico abdominal
Signo de Grey Turner	Coloración azulada en los flancos	Hemorragia retroperitoneal Hemorragia pancreática Rotura de aneurisma aórtico abdominal
Signo de Kehr	Dolor intenso en el hombro izquierdo	Rotura esplénica Rotura de embarazo ectópico
Signo del obturador	Dolor con rotación de la cadera derecha flexionada	Apendicitis
Signo del psoas	Dolor con elevación de la pierna recta contra resistencia (lado derecho)	Apendicitis

Desarrollo de dolor abdominal en el hospital

Cuando se registra dolor de nuevo desarrollo en un paciente hospitalizado, este suele ser causado por un número limitado de alteraciones. Las complicaciones posteriores a intervenciones y técnicas pueden causar perforación, infección o hemorragia (intraperitoneal, retroperitoneal o en órganos sólidos). La derivación de flujo de sangre esplácnica en pacientes con dolencias médicas o quirúrgicas graves es, en ocasiones, motivo de gastritis por tensión, isquemia mesentérica no oclusiva o colecistitis alitiásica. El íleo adinámico o la seudoobstrucción aguda de colon son habituales en pacientes en estado crítico o postoperatorios y se manifiestan con dolor abdominal difuso y distensión. La colitis por *C. difficile* (cap. 271) es causa frecuente de dolor, diarrea y distensión, en especial en pacientes bajo tratamiento antibiótico. El estreñimiento (cap. 122) es un problema frecuente en pacientes hospitalizados, que puede pasar desapercibido hasta que se desarrollan dolor y distensión. Finalmente, cabe puntualizar que numerosos fármacos inducen dispepsia y dolor abdominal.

DIAGNÓSTICO

En los pacientes con dolor abdominal agudo es necesario obtener un hemograma completo con recuento diferencial. La leucocitosis está presente en la mayor parte de las enfermedades de tratamiento quirúrgico (fig. 118-2). En mujeres en edad de procrear se requiere una prueba de embarazo. Los valores séricos de electrólitos y las concentraciones de glucosa, nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina determinan la hidratación, el equilibrio acidobásico y la función renal. La química hepática y las enzimas pancreáticas suelen obtenerse en la mayoría de los pacientes y en especial en los que presentan dolor abdominal superior, ictericia o vómitos. Una elevación de la concentración de aspartato o alanina aminotransferasa puede ser indicativa de coledocolitiasis con obstrucción biliar aguda (cap. 141), pancreatitis aguda por cálculos biliares (cap. 130) o un proceso hepatocelular (cap. 134). La ictericia dolorosa con elevación significativa de la concentración de fosfatasa alcalina suele ser reflejo de colestasis producida por obstrucción biliar extrahepática (cap. 141). Los niveles de amilasa y lipasa están elevados en la mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda, aunque también se registran elevaciones menores en casos de víscera perforada o isquemia mesentérica (cap. 129). En el análisis de orina pueden identificarse piuria, hematuria o bacteriuria por cálculos ureterales (cap. 111) o infección de las vías urinarias (cap. 263).

Técnicas de imagen

La ecografía es la técnica preferida en caso de sospecha de embarazo y para evaluar otros trastornos ginecológicos agudos, como el absceso tuboovárico, un quiste del cuerpo lúteo roto o una torsión ovárica. También se prefiere para la evaluación de la sospecha de colecistitis aguda (cap. 141) y cálculos ureterales con hidronefrosis y para la evaluación a la cabecera de la cama de pacientes inestables. En la mayor parte de los demás contextos, la tomografía computarizada (TC) abdominal con contraste oral e intravenoso (cuando es posible) es la opción preferida, que puede proporcionar un diagnóstico definitivo hasta en el 90% de los pacientes con dolor abdominal intenso agudo[A1] (cap. 119). La TC abdominal puede resultar falsamente negativa en las fases iniciales de la pancreatitis aguda, isquemia mesentérica, colecistitis, apendicitis[8] y diverticulitis, sobre todo si se realiza sin contraste.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

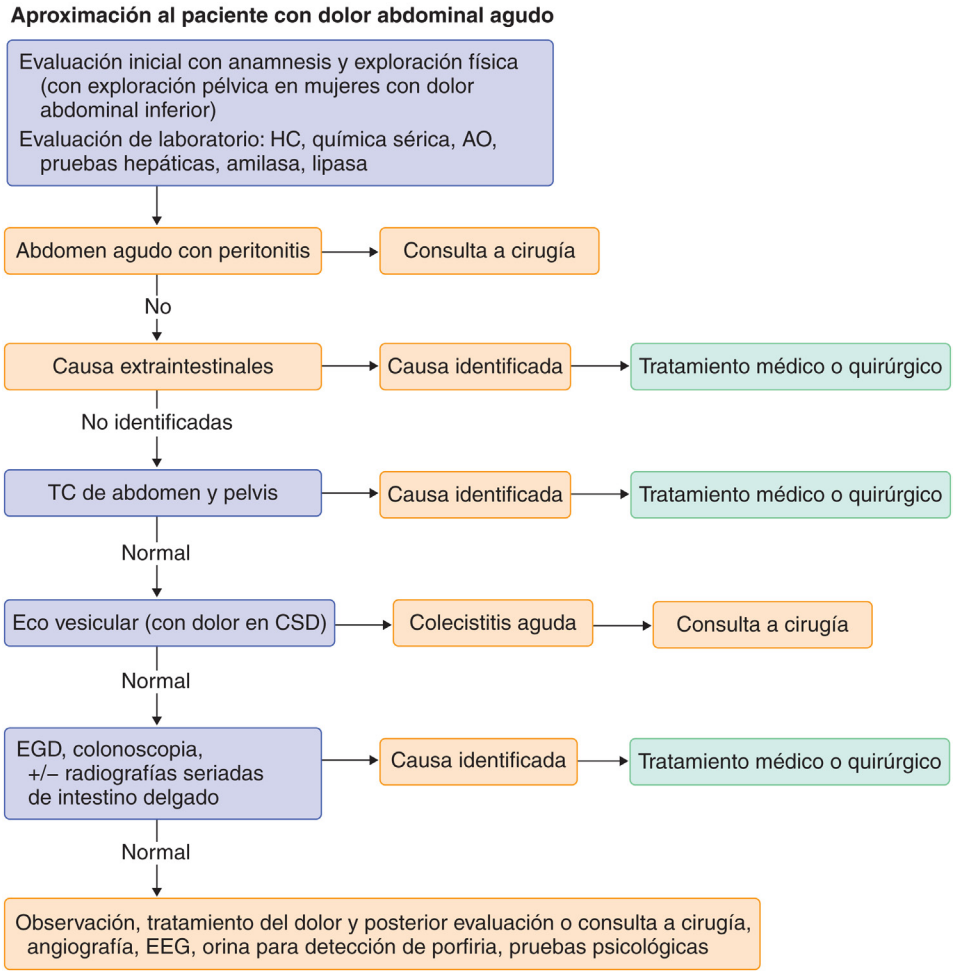

FIGURA 118-2. Aproximación al paciente con dolor abdominal agudo. AO, análisis de orina; CSD, cuadrante superior derecho; Eco, ecografía; EEG, electroencefalografía; EGD, esofagogastroduodenoscopia; HC, hemograma completo; TC, tomografía computarizada.

TRATAMIENTO

Una vez que el diagnóstico está claramente establecido, se inicia el tratamiento del trastorno subyacente. Para la apendicitis aguda no complicada diagnosticada por TC, los antibióticos son una alternativa a la cirugía de urgencia,[A2] que, sin embargo, se asocian a una tasa de reingreso o cirugía del 25-30% en el siguiente año. En consecuencia, el consenso internacional tiende a ser favorable a la cirugía urgente.[9] En pacientes con diverticulitis, los antibióticos son el tratamiento de primera línea habitual (cap. 128).[10] En pacientes con dolor abdominal inespecífico y un diagnóstico no definido, la laparoscopia temprana es útil a efectos diagnósticos, si bien sus resultados en lo que respecta a tasas de complicaciones, rehospitalización y duración del ingreso no son mejores que cuando se mantiene una estrategia de observación.

DOLOR ABDOMINAL CRÓNICO

El dolor abdominal crónico o recurrente presente durante meses o años puede ser debido a una causa estructural (orgánica), aunque la mayoría de los pacientes presentan un trastorno funcional, por ejemplo, síndrome del intestino irritable (cap. 123). Entre las causas orgánicas frecuentes de dolor abdominal crónico se cuentan fármacos con efectos secundarios GI, enfermedad ulcerosa péptica (cap. 125), enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127), pancreatitis crónica (cap. 130), enfermedad de las vías biliares (cap. 141), cánceres GI (caps. 178 y 179) y endometriosis (cap. 218). El médico debe diferenciar a los pacientes con síntomas o signos de enfermedad orgánica, en los que está justificada una ulterior investigación diagnóstica, de aquellos con probable afectación funcional (fig. 118-3). Aunque los trastornos funcionales se producen en todos los grupos de edad, los síntomas suelen comenzar antes de los 40 años. Los signos de «alarma», que sugieren un posible trastorno intestinal y que son incompatibles con los trastornos funcionales son fiebre, dolor intenso, pérdida de peso significativa, ictericia, disfagia progresiva, vómitos recurrentes, dolor nocturno o diarrea y heces sanguinolentas o prueba de sangre oculta en heces positiva. En los trastornos funcionales, los valores de laboratorio deben ser normales. En consecuencia, una evaluación en la que no se detectan anemia, leucocitosis o concentraciones alteradas de hierro, albúmina, proteína C reactiva o vitaminas A, D o B_{12} parece ser contraria a la detección de una enfermedad estructural u orgánica.

En pacientes de menos de 50 años con sospecha de trastorno funcional y sin signos de alarma (p. ej., antecedentes familiares de cáncer de colon o enfermedad inflamatoria intestinal o anomalías en pruebas de detección selectiva sanguíneas) se han de reducir al mínimo las pruebas ulteriores y se ha de prestar atención sobre todo a los síntomas, el afrontamiento y los cambios en el estilo de vida (cap. 123). En pacientes con enfermedad orgánica, las pruebas a menudo incluyen una combinación de endoscopia GI superior, colonoscopia y ecografía o TC.

GASES Y DISTENSIÓN ABDOMINAL

ERUCTOS

Los eructos, debidos a la liberación voluntaria o involuntaria de gas desde el esófago o el estómago, suelen producirse durante una comida o después de la misma. Casi en todos los casos se deben a deglución de aire, que se ve favorecida por comer rápido, beber bebidas gaseosas, masticar chicle o fumar. En el estómago, el gas también puede ser producido por fármacos antiácidos, en especial el bicarbonato sódico, que neutraliza rápidamente los ácidos gástricos y libera dióxido de carbono. Los eructos rara vez son reflejo de una disfunción GI grave, aunque en ocasiones son más frecuentes en pacientes con reflujo gastroesofágico (cap. 124), dispepsia funcional (cap. 123) o gastroparesia (cap. 122). Los eructos supragástricos crónicos, excesivos y repetidos constituyen un trastorno funcional causado por la ingestión pasajera de aire en el esófago (debido a la contracción subconsciente del diafragma y a la relajación del esfínter esofágico superior) con su expulsión consiguiente; se tratan mediante modificación conductual.

FLATULENCIAS

Las flatulencias o «gases» son productos normales de la digestión. Los adultos sanos emiten flatulencias de 10 a 20 veces diarias y excretan hasta 1.500 ml a través de ellas. En consecuencia, es difícil distinguir a los pacientes con una producción de gas anómala o excesiva de los que simplemente se alarman ante una producción normal. El aumento de las flatulencias con diarrea es en ocasiones indicio de trastornos de malabsorción, en afecciones como la enfermedad celíaca (cap. 126), la insuficiencia pancreática (cap. 130) y la proliferación bacteriana en el intestino delgado (cap. 126).

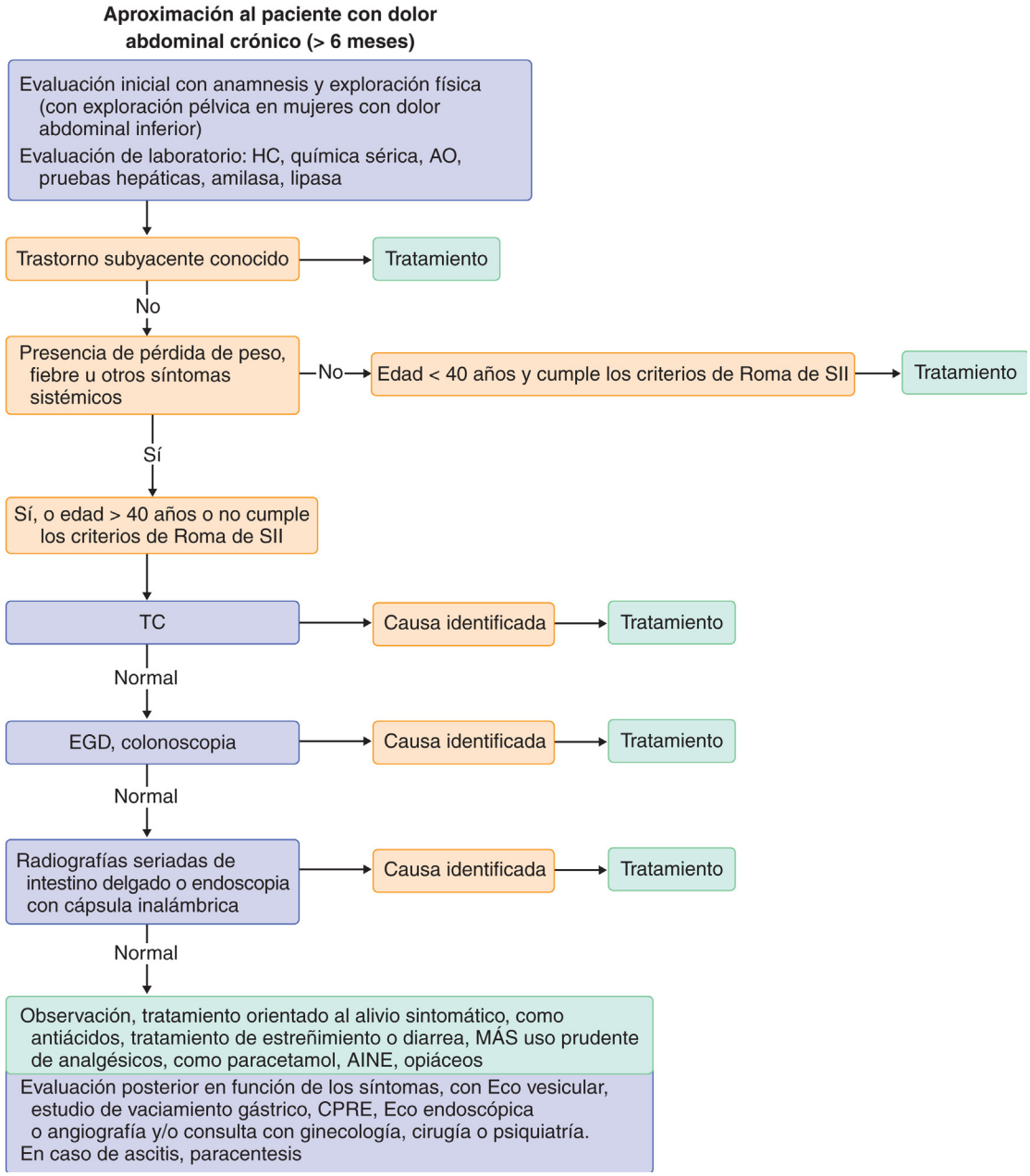

FIGURA 118-3. Aproximación al paciente con dolor abdominal crónico. AINE, antiinflamatorios no esteroideos; AO, análisis de orina; CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; Eco, ecografía; EGD, esofagogastroduodenoscopia; HC, hemograma completo; SII, síndrome del intestino irritable; TC, tomografía computarizada.

Las flatulencias de los adultos sanos provienen de dos fuentes: el aire deglutido y la fermentación bacteriana en el colon de oligosacáridos fermentables, disacáridos y monosacáridos y polioles, es decir, hidratos de carbono de cadena corta que se absorben de manera incompleta en el intestino delgado y dan lugar a la producción de dióxido de carbono o metano en el colon. Las sustancias citadas anteriormente comprenden la lactosa (productos lácteos), la fructosa, los fructanos, los polioles y los galactooligosacáridos. La fructosa está presente en la fruta, sobre todo en las manzanas y peras, y es uno de los componentes principales de los jarabes de maíz tan extendidos como edulcorantes. Entre los polioles se encuentran el sorbitol, un azúcar natural de las frutas con hueso (melocotones, albaricoques, ciruelas, ciruelas pasas) y un edulcorante habitual que se añade a los caramelos sin azúcar, así como la trehalosa, presente en las setas. Los fructanos y los oligosacáridos están contenidos en muchas crucíferas (repollo, brócoli, coliflor, coles de Bruselas, nabos, colinabos), ajo, cebollas, legumbres (judías, soja, lentejas, guisantes), pasta y cereales integrales.[11]

HINCHAZÓN Y DISTENSIÓN

La hinchazón y la distensión son síntomas habituales en los pacientes que presentan trastornos GI funcionales (cap. 123).[12] Como síntomas crónicos aislados casi nunca son causados por una enfermedad estructural grave. La hinchazón funcional puede ser causada por aumento de la sensibilidad a los incrementos menores de gases intestinales o por alteración del tránsito de los gases, siempre que el volumen total de gases intestinales se mantenga dentro de límites normales. La aparición aguda de distensión junto con síntomas de alarma, como calambres abdominales, pérdida de peso, náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea, justifica una evaluación más en profundidad para detectar posibles trastornos relacionados con obstrucción intestinal (cap. 128) o malabsorción (cap. 126).

TRATAMIENTO

Los pacientes con antecedentes de flatulencias de duración prolongada en ausencia de otros síntomas o signos de enfermedad GI pueden ser sometidos a un tratamiento conservador. En la mayoría de los casos los síntomas mejoran evitando las bebidas gaseosas, el chicle, los edulcorantes con sorbitol y fructosa y las verduras y hortalizas productoras de gases.[A3] La deficiencia de lactasa puede confirmarse mediante una prueba de aliento para lactosa. La enfermedad GI subyacente es indicada por el comienzo reciente de las flatulencias junto con otros síntomas de afección orgánica, como pérdida de peso, dolor abdominal, diarrea, distensión y resultados anómalos de la analítica (cap. 126). Un análisis de grasas fecales positivo confirma la malabsorción y justifica nuevas investigaciones (v. tabla 126-6). La sospecha de proliferación bacteriana en el intestino delgado puede confirmarse por prueba del aliento para hidratos de carbono[A4] o bien puede tratarse empíricamente con antibióticos.

Mientras la rifaximina (550 mg tres veces al día durante 2 semanas) es eficaz frente al meteorismo funcional, el dolor y las heces sueltas o acuosas, los cambios en la dieta y conductuales y la tranquilidad con respecto a las causas también pueden ser de utilidad.[A5] Aunque algunos estudios clínicos señalan la obtención de beneficios con el consumo de probióticos, los datos globales no son concluyentes.[13] En un ensayo aleatorizado de pacientes con síndrome del intestino irritable y predominio de meteorismo, este signo, junto con el dolor y la flatulencia, se vio mejorado a través de un trasplante fecal.[A6]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PÉRDIDA DE PESO INVOLUNTARIA

La pérdida de peso no intencionada de más de un 5% con respecto al peso basal en un período de 12 meses se relaciona a menudo con una dolencia médica o psiquiátrica grave subyacente.[14] Rara vez es el único signo de presentación en los trastornos médicos, aunque a menudo se detecta durante la evaluación clínica de otros motivos de consulta. La pérdida de peso crónica en ancianos suele ser producida por depresión, demencia, dificultad de masticación o deglución, neoplasia maligna, medicamentos, alcoholismo o limitaciones físicas y sociales para obtener, preparar y tomar los alimentos (tabla 118-4) (cap. 23). En ciertos pacientes ancianos se registra una pérdida de peso gradual debida a la disminución de la masa corporal magra. En pacientes jóvenes, la causa más habitual de la pérdida de peso son los trastornos alimentarios (cap. 200) y endocrinos (caps. 207 y 208), o alteraciones GI crónicas como la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127) o la enfermedad celíaca (cap. 126). En patologías médicas crónicas, la pérdida de peso

TABLA 118-4 CAUSAS DE PÉRDIDA INVOLUNTARIA DE PESO

TRASTORNO	CALIDAD	DURACIÓN	FACTORES AGRAVANTES O ATENUANTES	SÍNTOMAS O SIGNOS ASOCIADOS	ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS
PÉRDIDA DE PESO DEBIDA A CAUSAS GASTROINTESTINALES					
Neoplasia maligna GI y neoplasia hepatobiliar (caps. 178-181)	Progresión rápida	Meses	Mejora con tratamiento oncológico (p. ej., cirugía, RT, quimioterapia)	Disfagia (esofágica); anorexia, náuseas, vómitos (obstrucción gástrica o del intestino delgado o grueso); sangre visible u oculta en heces; hábitos intestinales alterados, ictericia o hepatomegalia (obstrucción biliar, tumor hepático, enfermedad metastásica); anemia ferropénica	HC, PSOH, ferritina, CEA, CA-19-9, AFP, EGD, colonoscopia, TC abdominal, PET
Malabsorción (cap. 126) (absorción inadecuada de nutrientes por insuficiencia pancreática, trastornos de la mucosa del intestino delgado o proliferación bacteriana)	Progresiva, lenta	De meses a años	Diarrea o esteatorrea, flatulencia excesiva; empeora al comer y remite con régimen de NPO	Generalmente asociada a aumento del apetito; puede haber anemia (hierro, B_{12}, folato), osteoporosis u osteomalacia (vitamina D, calcio, fósforo); equimosis fáciles (vitamina K), ceguera nocturna (vitamina A)	Heces para evaluar la presencia de grasa fecal (cualitativo o cuantitativo); elastasa fecal; vitaminas A y D e INR; calcio, ferritina, B_{12}, albúmina; anticuerpos de enfermedad celíaca (p. ej., anticuerpos IgA anti-tTG, o antiendomisiales; IgG antipéptido desamidado de gliadina); EGD con biopsia de intestino delgado; prueba del aliento para detectar proliferación bacteriana
Enfermedad inflamatoria intestinal (en especial enfermedad de Crohn) (cap. 127)	Progresiva, lenta	Meses	Comer produce dolor, calambres, aumento de la diarrea y urgencia fecal; mejora con dieta baja en residuos o régimen de NPO	Heces sanguinolentas, calambres y dolor abdominales, enfermedad perianal, manifestaciones extraintestinales (p. ej., úlceras orales, uveítis, eritema nudoso, artralgias)	HC, albúmina, VSG, CRP, calprotectina fecal, colonoscopia con biopsias, enterografía por TC o RM, estudio con cápsula inalámbrica
Trastornos de la motilidad GI (cap. 122)	Intermitente, lenta	Años	Empeoran al comer	Puede haber náuseas, vómitos, distensión, diarrea o estreñimiento	EGD y colonoscopia, estudio de vaciamiento gástrico, enterografía por TC o RM, biopsias intestinales quirúrgicas de grosor completo
Cirrosis (cap. 139)	Consunción muscular con edema, por lo que el peso puede aumentar	De meses a años	Empeora con ingesta de sal o líquidos	Ascitis, edema periférico	Biopsia hepática
Isquemia intestinal crónica (cap. 129)	Progresiva	De meses a años	Empeora al comer	Temor a comer; dolor abdominal posprandial, náuseas; enfermedad ateroesclerótica asociada	Angiografía por TC o RM
PÉRDIDA DE PESO SECUNDARIA A CAUSAS NO GASTROINTESTINALES					
Ingesta calórica insuficiente o inadecuada debida a factores sociales (cap. 197)	Intermitente o progresiva, aguda (en hospitalizados) o crónica	De días a meses o años	Frecuente en ancianos y adolescentes; acentuada por mala dentición o dentadura postiza mal ajustada	El paciente tomará comida si dispone de ella	Revisión del historial dietético y de cómo se adquiere y se prepara la comida
Medicamentos	Intermitente o progresiva	Meses	El cuadro empeora con los medicamentos; remite al suspender el uso del fármaco causante	Anorexia, náuseas, vómitos	Revisión de consumo de alcohol, drogas y medicamentos con receta (estimulantes, antidepresivos, metformina, análogos del péptido similar al glucagón 1, dopamina, anticolinérgicos, agentes cardiovasculares)
Neoplasia maligna no GI	Progresiva	Meses	Mejora con tratamiento oncológico (p. ej., RT, quimioterapia)	Anorexia, náuseas, vómitos; dolor; enfermedad metastásica	Calcio, cortisol; TC para evaluar la enfermedad subyacente, PET
Trastornos endocrinos: DM, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal (caps. 207, 208 y 210)	DM: aumento o disminución del apetito, saciedad precoz; hipertiroidismo: aumento del apetito	De meses a años	Empeora en caso de enfermedad crónica	DM: gastroparesia, neuropatía, retinopatía, nefropatía Insuficiencia suprarrenal: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal	Glucosa sérica, HbA_{1c}, PFT, cortisol

TABLA 118-4 CAUSAS DE PÉRDIDA INVOLUNTARIA DE PESO *(cont.)*

TRASTORNO	CALIDAD	DURACIÓN	FACTORES AGRAVANTES O ATENUANTES	SÍNTOMAS O SIGNOS ASOCIADOS	ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS
Infecciones crónicas, como el VIH y la TB (caps. 299 y 359)	Progresiva, rápida	Meses	Mejoran con tratamiento dirigido y acetato de megestrol	Náuseas, anorexia, otras infecciones	Prueba del VIH, PPD, cultivos, biopsias si son necesarias
Trastornos inflamatorios sistémicos	Progresiva, lenta	De meses a años	Mejora con tratamiento dirigido o acetato de megestrol	Artritis, exantema, vasculitis	ANA, RF, VSG, CRP
Insuficiencia renal crónica (cap. 116)	Progresiva, lenta; el edema puede producir aumento de peso	De meses a años	Mejora con diálisis o acetato de megestrol	Náuseas, anorexia, ganancia de peso	BUN, Cr, aclaramiento de creatinina de 24 h
EPOC o insuficiencia cardíaca avanzadas (caps. 45 y 76)	Progresiva, lenta	De meses a años	Mejora con oxígeno y tratamiento específico	Fatiga, disnea, edema, consunción	Pruebas de función pulmonar o ecocardiografía bidimensional
Enfermedad psiquiátrica: depresión, enfermedad maníaco-depresiva (cap. 362)	Progresiva, lenta	De meses a años	Depresión frecuente en ancianos; apatía; fase maníaca asociada a hiperactividad y reducción de la ingesta	Pruebas psicológicas	
Trastornos alimentarios psicógenos: anorexia nerviosa, bulimia (cap. 200)	Intermitente o progresiva	De meses a años	Empeoran ante factores estresantes	Rechazo de alimentos, pérdida del esmalte dental, callos y úlceras en proceso de cicatrización en las manos	Valoración psiquiátrica
Consumo de drogas (alcohol, opiáceos, estimulantes del SNC)	Intermitente o progresiva	Meses	Remite con la suspensión del consumo	Anorexia, náuseas, vómitos	Entrevista minuciosa, los pacientes suelen tender a negar o minimizar el consumo

AFP, α-fetoproteína; ANA, anticuerpo antinuclear; BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; CEA, antígeno carcinoembrionario; Cr, creatinina; CRP, proteína C reactiva; DM, diabetes mellitus; EGD, esofagogastroduodenoscopia; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GI, gastrointestinal; HC, hemograma completo; INR, índice normalizado internacional; NPO, nada por boca; PET, tomografía por emisión de positrones; PFT, pruebas de función tiroidea; PPD, derivado de proteína purificada; PSOH, prueba de sangre oculta en heces; RF, factor reumatoide; RM, resonancia magnética; RT, radioterapia; SNC, sistema nervioso central; TB, tuberculosis; TC, tomografía computarizada; tTG, transglutaminasa tisular; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VSG, velocidad de sedimentación globular.
Modificado de Proctor DD. Approach to the patient with gastrointestinal disease. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine,* 23rd ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008.

involuntaria suele deberse a una combinación de disminución del apetito (anorexia) y niveles variables de caquexia. Como ejemplo pueden citarse la neoplasia maligna avanzada, las infecciones crónicas (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], tuberculosis), la insuficiencia cardíaca, las enfermedades crónicas de riñón e hígado, la enfermedad pulmonar terminal y la insuficiencia suprarrenal. La pérdida de peso que tiene lugar con apetito normal o mayor de lo habitual es indicativa de aumento del metabolismo y del gasto energético, como consecuencia de trastornos endocrinos como la diabetes mal controlada (cap. 210), el hipertiroidismo (cap. 207) o los trastornos GI inducidos por malabsorción de los alimentos (cap. 126). Las alteraciones GI crónicas que producen estrechamiento progresivo u obstrucción del esófago (cáncer, acalasia), el estómago (cáncer, úlcera péptica con obstrucción de la salida gástrica), el intestino delgado (enfermedad de Crohn) o la circulación arterial (isquemia mesentérica crónica) son potenciales causas de pérdida de peso por disfagia, vómitos o dolor posprandial, que limitan la capacidad de ingerir suficientes calorías.

DIAGNÓSTICO

La causa de la pérdida de peso (v. tabla 118-4) suele resultar evidente en función de la anamnesis, la exploración física y las pruebas de laboratorio de rutina, entre las que se cuentan el hemograma completo, los electrólitos, los valores químicos hepáticos, la tirotropina, el análisis de orina y, si procede, la serología del VIH (fig. 118-4). En pacientes fumadores, que tienen síntomas respiratorios o que tienen más de 40 años es necesario obtener una radiografía de tórax. En un estudio de grandes dimensiones, los pacientes con pérdida de peso involuntaria presentaban un riesgo doble o triple de recibir un nuevo diagnóstico de cáncer en los 2 años siguientes, si bien la tasa absoluta de dicho diagnóstico se situaba en tan solo el 2,2%.[15]

Los signos de deshidratación o malnutrición grave requieren evaluación de las carencias nutricionales (cap. 197) y soporte nutricional (cap. 198). Los demás síntomas y signos obligan a barajar otras pruebas diagnósticas. La pérdida de peso con aumento del apetito justifica la valoración de la función tiroidea (cap. 207), la intolerancia a la glucosa (cap. 210) y la malabsorción (cap. 126). La sospecha de malabsorción debe confirmarse mediante análisis positivo de grasa fecal. Los síntomas GI indicativos de obstrucción o neoplasia maligna GI oculta se evalúan mediante endoscopia GI superior, serie radiográfica GI superior, colonoscopia o TC abdominal. El estudio psiquiátrico está justificado en pacientes con signos de depresión, demencia inicial o trastornos alimentarios. Hasta en el 25% de los casos no se encuentra causa alguna para explicar la pérdida de peso.[16]

NÁUSEAS Y VÓMITOS

La *náusea* es una sensación desagradable de necesidad inminente de vomitar. Por su parte, el *vómito* es la expulsión forzada por la boca del contenido gástrico, como consecuencia de una contracción retrógrada del duodeno y el antro, con compresión de la musculatura toracoabdominal. Las náuseas y los vómitos pueden ser causados por numerosos trastornos GI y no GI, pero se clasifican en función de su cronicidad y de la presencia de dolor abdominal. Los vómitos agudos *con* dolor abdominal intenso son indicativos de enfermedad grave, que puede requerir intervención quirúrgica. Entre las posibles enfermedades se cuentan la obstrucción GI (cap. 128), la isquemia mesentérica (cap. 129), la pancreatitis (cap. 130), el cólico biliar (cap. 141) o los trastornos que inducen peritonitis (cap. 128), como apendicitis o víscera perforada. Los vómitos agudos *sin* dolor abdominal son mayoritariamente producidos por embarazo (cap. 221), infarto de miocardio (cap. 58), fármacos (incluidos los quimioterápicos), cefalea migrañosa (cap. 367), intoxicación alimentaria (cap. 262), gastroenteritis infecciosa (cap. 262), hepatitis (caps. 134 y 135), hemorragia GI superior, íleo postoperatorio, mareo (cap. 396), neuritis vestibular (cap. 396) o enfermedad aguda del sistema nervioso central. Los síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos o diarrea acuosa) están presentes en hasta el 10% de los pacientes con infección grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2 o virus del síndrome respiratorio agudo grave 2; cap. 336) y pueden preceder a los síntomas respiratorios. Las náuseas y los vómitos crónicos recurrentes *con* dolor abdominal son habitualmente debidos a trastornos GI que dan lugar a obstrucción parcial o intermitente del estómago o del intestino delgado y a afecciones que provocan seudoobstrucción intestinal crónica (cap. 122). Por su parte, las náuseas y los vómitos crónicos *sin* dolor abdominal se asocian a alteración del vaciamiento gástrico o de la motilidad intestinal, o bien a causas no GI, entre las que se cuentan los fármacos, los cannabinoides,[17] el embarazo, los trastornos intracraneales, la cardiopatía, la enfermedad endocrinológica, los trastornos del laberinto, las enfermedades psiquiátricas (comprendida la bulimia), la gastroparesia, el síndrome de vómitos cíclicos y trastornos funcionales. Los vómitos de alimento no digerido tomado horas antes apuntan a una posible obstrucción gástrica o gastroparesia. Por último, la distensión abdominal o la emesis feculenta indican posible obstrucción del intestino delgado.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de los casos de vómitos agudos sin dolor abdominal son autolimitados y no requieren evaluación (fig. 118-5). Es necesario descartar los síntomas relacionados con la medicación y el embarazo. Cuando los vómitos son intensos, es necesario valorar los electrólitos séricos. La hiperglucemia puede causar gastroparesia. La elevación de los valores químicos hepáticos y las enzimas pancreáticas se asocia a enfermedad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

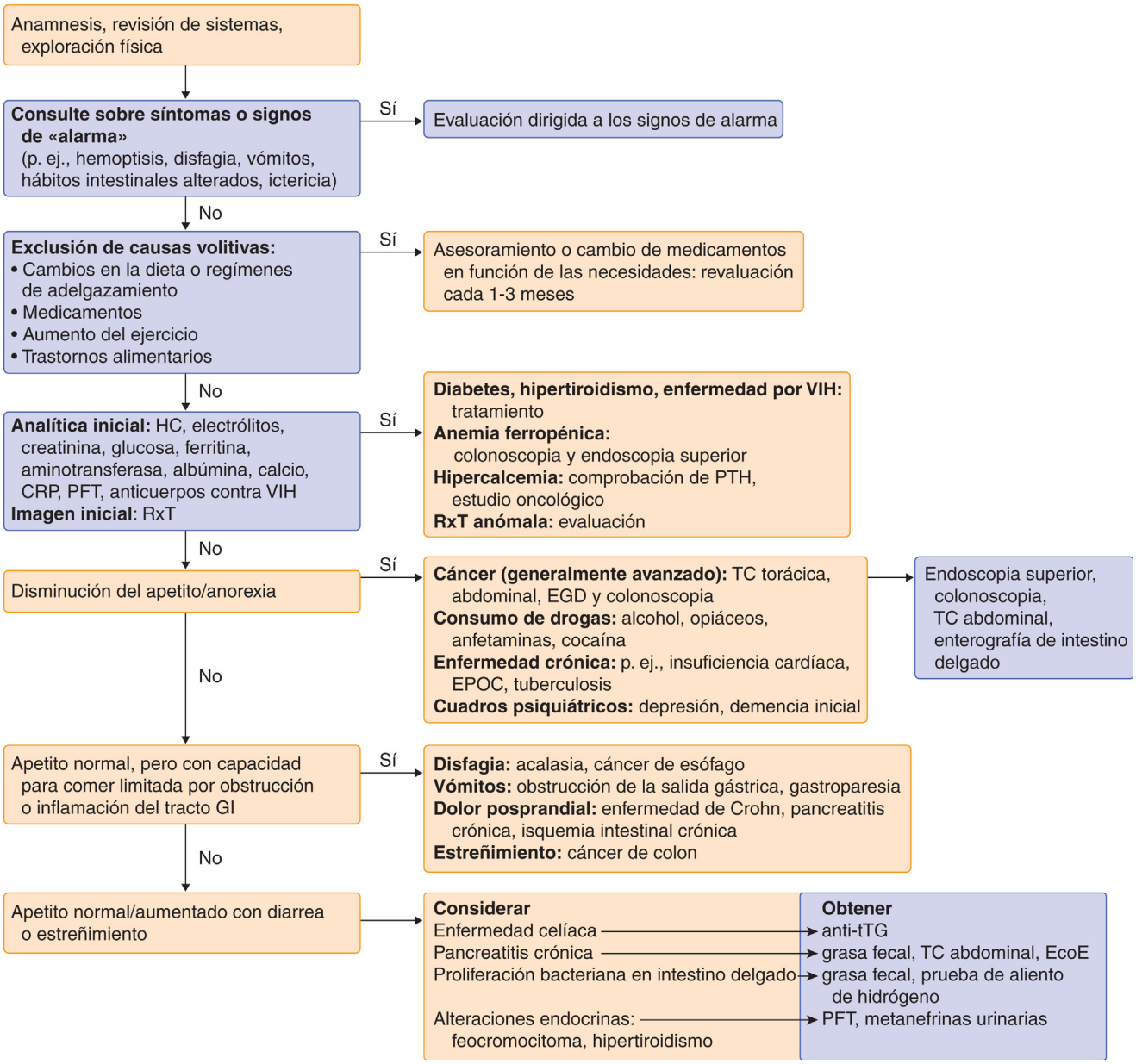

FIGURA 118-4. **Aproximación al paciente con pérdida de peso involuntaria superior al 5%. CRP, proteína C reactiva; EcoE, ecografía endoscópica; EGD, esofagogastroduodenoscopia; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GI, gastrointestinal; HC, hemograma completo; PFT, pruebas de función tiroidea; PTH, hormona paratiroidea; RxT, radiografía de tórax; TC, tomografía computarizada; tTG, transglutaminasa tisular; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.**

hepatobiliar o pancreática. En pacientes con dolor abdominal agudo y vómitos se obtiene una radiografía simple o una TC abdominal para detectar indicios de obstrucción intestinal, víscera perforada o enfermedad pancreatobiliar. Ante casos de vómitos crónicos de origen incierto, el objetivo debe ser diferenciar los trastornos GI estructurales, los de la motilidad GI y los no GI. Pueden estar indicados la esofagogastroduodenoscopia, la enterografía, los estudios radiológicos con cortes transversales de abdomen, los estudios de motilidad y la TC o la resonancia magnética craneales.

TRATAMIENTO

El abordaje del tratamiento médico de las náuseas y los vómitos depende de su causa (tabla 118-5). Los pacientes tratados con quimioterapia moderadamente emetógena reciben con frecuencia un antagonista[18] de los receptores de 5-HT_3 y dexametasona; en los regímenes altamente emetógenos[20] se añade un antagonista del receptor de neurocinina 1,[19] o bien olanzapina.[A7] Para pacientes con regímenes levemente emetógenos o que presentan vómitos por otras causas, el alivio sintomático[21] suele conseguirse con monoterapia o tratamiento combinado con anticolinérgicos, antagonistas de los receptores de dopamina, antagonistas[A8] de los receptores de 5-HT_3 o cannabinoides.[A9] En caso de vómitos refractarios debidos a gastroparesia puede considerarse la estimulación eléctrica gástrica[A10] o la piloromiotomía endoscópica peroral.[22]

ESTREÑIMIENTO

El estreñimiento (cap. 122), el síntoma digestivo más frecuente, afecta al 15% de la población. El término puede hacer referencia a menos de tres deposiciones por semana, a heces duras o apelmazadas o a dificultad para defecar, caracterizada por esfuerzo, sensación de obstrucción o evacuación incompleta, o necesidad de realizar manipulaciones manuales para favorecer la evacuación. El estreñimiento se relaciona con alteraciones sistémicas que ralentizan el tránsito a través del colon, como enfermedad neuromuscular, trastornos endocrinos o anomalías electrolíticas. También se asocia a lesiones que obstruyen el paso de las heces a través del colon distal o del anorrecto, como neoplasias, estenosis, prolapso y aganglionosis (enfermedad de Hirschsprung).[23] El estreñimiento inducido por opioides es cada vez más común, debido a la epidemia de uso de estos fármacos.

TRATAMIENTO

En la mayoría de los pacientes no se encuentra una causa aparente, y se considera que su estreñimiento es idiopático crónico debido a inercia del colon, defecación disinérgica o trastornos funcionales (p. ej., síndrome del intestino irritable). La mayor parte de los pacientes pueden recibir tratamiento con buenos resultados mediante la ingesta adecuada de líquidos, suplementos de fibra, agentes osmóticos (polietilenglicol) y/o laxantes estimulantes sin receta (p. ej., bisacodilo, 5-10 mg, o sena, 17,6-34,4 mg).[A11] El abordaje del estreñimiento resistente crónico puede requerir el consumo de linaclotida (72-290 µg cada día), plecanatida (3 mg diarios), lubiprostona (24 µg dos veces al día) o prucaloprida (1-2 mg una vez al día; v. tabla 122-3), mientras que los pacientes con disinergia tal vez respondan bien a la biorretroalimentación.[24] En caso de estreñimiento inducido por opioides, como tratamiento inicial se recomienda una combinación de un osmótico y un laxante estimulante. Los pacientes con una respuesta inadecuada pueden beneficiarse de la inclusión de un antagonista del receptor de opioide µ de acción periférica (p. ej., naloxona, naloxegol o naldemedina) o del agonista del receptor de la serotonina 4 prucaloprida (1-2 mg diarios; v. tabla 122-3).[A12]

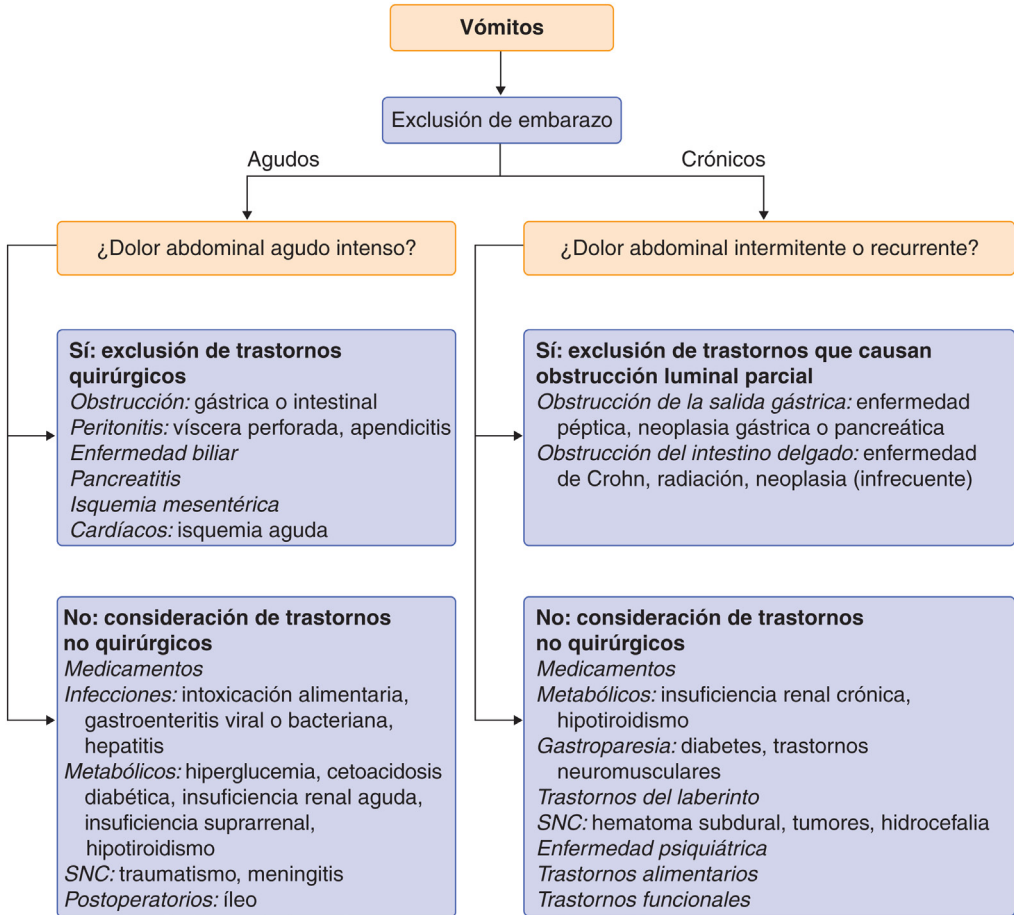

FIGURA 118-5. **Aproximación al paciente con vómitos.** SNC, sistema nervioso central.

TABLA 118-5 TRATAMIENTO MÉDICO DE NÁUSEAS Y VÓMITOS

FÁRMACO	INDICACIONES HABITUALES	DOSIS HABITUAL (INTERVALO)	VÍA	COMENTARIOS
ANTICOLINÉRGICOS-ANTIHISTAMÍNICOS	Con la mayor frecuencia: TGINV, mareo, vértigo			Efectos secundarios: sedación, mareo, *delirium*, visión borrosa, glaucoma, broncoespasmo, taquicardia, retención de orina Evite el consumo simultáneo de alcohol o depresores del SNC; utilícelos con precaución en ancianos
Parche de escopolamina	Cin.	1,5 mg/72 h	Parche	
Dimenhidrinato	Cin.	50 mg (50-100 mg) cada 4-6 h	p.o., i.m., i.v.	Máximo 400 mg/24 h
Ciclicina	Cin., TGINV	50 mg cada 8 h	p.o., i.m.	Máximo 200 mg/24 h
Meclicina	Cin., V	25-50 mg cada 24 h	p.o.	
Difenhidramina	TGINV	25-50 mg cada 6 h 50-100 mg cada 6 h	p.o., i.v. i.m.	
Prometacina	TGINV, NVPO, Cin.	25 mg (12,5-25 mg) cada 6-12 h	p.o., p.r.	Derivado de la fenotiacina que carece de efectos antidopaminérgicos significativos
		25 mg (12,5-50 mg) cada 4-6 h	i.v., i.m.	Evite la extravasación perivascular o la inyección subcutánea (necrosis tisular grave)
Trimetobenzamida	TGINV, NVPO	200 mg cada 6-8 h	i.m.	
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA DOPAMINA	Con la mayor frecuencia: trastornos gastrointestinales agudos no quirúrgicos (gastroenteritis viral), NVPO, QT			Efectos secundarios: síntomas neuromusculares (extrapiramidales): agitación, inquietud, movimientos involuntarios, distonía, tortícolis, laringoespasmo, rasgos parkinsonianos
Proclorperacina	TGINV, NVPO, QT con riesgo emético bajo	5-10 mg cada 6-8 h	p.o., i.v., i.m.	Dosis máxima de 20-40 mg/24 h; evite la inyección subcutánea (irritación)
		25 mg cada 12 h	p.r.	
Metoclopramida	TGINV QT ligeramente emetógena	10 mg (10-20 mg) cada 6-8 h 1-2 mg/kg antes y 2 h después de la QT	p.o., i.v., i.m. i.v.	Escasa eficacia a estas dosis Las dosis elevadas no son frecuentes por la disponibilidad de regímenes de QT más seguros y eficaces; uso con difenhidramina para reducir los efectos adversos
Droperidol	NVPO	2,5 mg (1,25-5 mg) en preinducción y cada 4-6 h cuando sea necesario	i.v., i.m.	Puede inducir prolongación del QTc y *torsades de pointes;* su uso se limita a pacientes que no responden a otros fármacos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 118-5 TRATAMIENTO MÉDICO DE NÁUSEAS Y VÓMITOS *(cont.)*

FÁRMACO	INDICACIONES HABITUALES	DOSIS HABITUAL (INTERVALO)	VÍA	COMENTARIOS
Olanzapina	QT ligeramente emetógena: utilizada en combinación con otros 2-3 antieméticos	10 mg cada 24 h los días 1-4	p.o.	Antipsicótico que bloquea los receptores de la dopamina D_2 y la serotonina 5-HT_2: los efectos secundarios incluyen sedación e hiperglucemia
CORTICOIDES				
Dexametasona	NVPO QT	4-8 mg una vez en preinducción 8-20 mg el día 1; 8 mg los días 2-4	p.o., i.v. p.o., i.v.	Más beneficiosa cuando se usa con otros fármacos (p. ej., AR de la 5-HT_3, AR de la neurocinina 1)
BENZODIACEPINAS				Utilizadas para reducir la ansiedad y los vómitos anticipatorios
Loracepam	QT	1-2 mg cada 4-6 h	p.o., i.v.	
CANNABINOIDES				Pueden estimular el apetito; los efectos secundarios adversos (sedación, mareo, disforia, boca seca) limitan su uso
Dronabinol	TGINV, QT	5-10 mg cada 6-8 h	p.o.	
Nabilona	TGINV, QT	1-2 mg cada 12 h	p.o.	
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE 5-HT_3	NVPO, QT			Todos excepto el palonosetrón pueden provocar prolongación del QTc (dependiente de la dosis) con riesgo de arritmias cardíacas Prevención de NVPO: administración i.v. inmediatamente antes de la inducción de la anestesia Prevención de vómitos inducidos por QT: administración de dosis única de 30 min (i.v.) a 1 h (p.o.) antes de la QT
Ondansetrón	NVPO	4 mg una vez 4-8 mg	i.v. p.o.	
	QT, NVRad	8 mg una vez	i.v.	
Granisetrón	QT, NVRad	1 mg dos veces al día 1 mg una vez	p.o. i.v.	
Dolasetrón	QT, NVPO	100 mg una vez al día	Solo p.o.	
Palonosetrón	QT	0,25 mg dosis única 0,5 mg	i.v. p.o., 1-3 días	Antagonista de segunda generación con mayor afinidad por receptores de 5-HT_3 y vida media más larga; no provoca prolongación del QTc
	NVPO	0,075 mg	i.v.	
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA NEUROCININA 1	QT altamente emetógena			Uso exclusivo en combinación con un AR de la 5-HT_3 o dexametasona
Aprepitant		125 mg el día 1; 80 mg los días 2-3	p.o.	
Rolapitant		180 mg 1-2 h antes de la QT	p.o.	
Fosaprepitant		150 mg el día 1	i.v.	80 mg de aprepitant p.o. los días 2-3
Combinación netupitant 300 g/ palonosetrón 0,5 mg		1 cápsula 1 h antes de la QT	p.o.	
REGÍMENES ANTIEMÉTICOS PARA QUIMIOTERAPIA				
QT levemente emetógena	Opción 1	8 mg de dexametasona	i.v. o p.o.	Solo una dosis
	Opción 2	Antagonista de los receptores de dopamina		Solo una dosis
	Opción 3	AR de la 5-HT_3		Solo una dosis
QT moderadamente emetógena		Día 1: AR de la 5-HT_3 más 8 mg de dexametasona con o sin AR de neurocinina 1	i.v. o p.o.	Días 2-3: continuación con el AR de la 5-HT_3 y/o los 8 mg de dexametasona para reducir la emesis retardada
QT altamente emetógena		Día 1: AR de la 5-HT_3 más 12 mg de dexametasona más AR de neurocinina 1 más olanzapina	i.v. o p.o.	Días 2-4: olanzapina y dexametasona, 8 mg p.o./día; si se administra aprepitant el día 1, se continúa con 80 mg los días 2-4. Los regímenes pueden variar

AR, antagonista de receptor; Cin., cinetosis; 5-HT_3, serotonina o 5-hidroxitriptamina 3; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; NVPO, náuseas y vómitos postoperatorios; NVRad, náuseas y vómitos inducidos por radiación; p.o., vía oral; p.r., vía rectal; QT, quimioterapia; SNC, sistema nervioso central; TGINV, trastornos gastrointestinales no quirúrgicos agudos asociados a náuseas y vómitos (p. ej., gastroenteritis viral); V, vértigo.
Modificado de Proctor DD. Approach to the patient with gastrointestinal disease. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine,* 23rd ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2008.

HEMORRAGIA DIGESTIVA

La hemorragia digestiva (cap. 121) puede ser aguda y clínicamente aparente (manifiesta) o crónica, lenta y clínicamente inaparente (oculta). La localización de la hemorragia oculta se describe como superior o inferior, según su fuente sea proximal o distal al ligamento de Treitz (duodeno distal). La hemorragia GI superior, 3 veces más frecuente que la inferior, se manifiesta con emesis sanguinolenta (hematemesis), vómitos en posos de café y, en la mayoría de los casos, heces negras (melenas). Entre las causas habituales de hemorragia significativa se cuentan la úlcera péptica, las varices esofágicas, los des-

garros de Mallory-Weiss, la gastritis erosiva o la esofagitis y las ectasias vasculares.[25] La hemorragia GI inferior importante se manifiesta por volumen significativo de heces sanguinolentas de color granate o rojo intenso (hematoquecia). Aunque el 80-90% de los pacientes con hematoquecia presentan origen inferior de la hemorragia, la hemorragia GI superior masiva también es causa de este síntoma. Aproximadamente el 95% de las hemorragias GI inferiores significativas se originan en el colon, mientras el 5% lo hace en el intestino delgado. La hemorragia GI inferior es más frecuente en personas de más de 50 años, y la diverticulosis es la responsable del 60% de los casos; el resto se deben a isquemia, neoplasias, úlceras, ectasias vasculares o hemorroides. En pacientes de menos de 50 años, la hemorragia suele atribuirse a enfermedad inflamatoria intestinal, hemorroides o colitis infecciosa, si bien la incidencia de neoplasia en el colon es cada vez mayor en pacientes de 40 a 50 años.[26]

El término sangre oculta en heces hace referencia a la pérdida de sangre GI de pequeño volumen, no aparente para el paciente, pero detectable mediante pruebas específicas. La hemorragia oculta crónica puede dar lugar a una anemia ferropénica.[27] Para localizar la fuente de la hemorragia oculta se utilizan la endoscopia superior y la colonoscopia. Las causas más comunes son neoplasia gastroesofágica o de colon, esofagitis o gastritis erosiva, enfermedad ulcerosa o ectasias vasculares. En pacientes con carencia de hierro recurrente y pérdida de sangre oculta en los que el origen no se detecta por endoscopia superior o inferior, se procede a endoscopia con videocápsula, enterografía por TC o enteroscopia, a fin de localizar una posible pequeña fuente intestinal (ectasia vascular, úlcera o neoplasia).

INCONTINENCIA FECAL

La incontinencia fecal (cap. 131) guarda relación con diversos factores, como heces sólidas o semisólidas, reservorio rectal elástico y distensible, capacidad de percepción de la plenitud rectal, esfínter anal interno (músculo involuntario inervado por el sistema nervioso entérico) intacto, esfínter anal externo y músculo puborrectal (músculos voluntarios inervados por el nervio pudendo) intactos y capacidad mental y física para ir al servicio cuando es necesario.[28] La incontinencia menor, que afecta al 10% de la población de más de 70 años, se caracteriza por la incapacidad de controlar las flatulencias o por la filtración de materia fecal, que ensucia la zona perianal y la ropa interior. Tiende a ser intermitente y a producirse después de las deposiciones, al toser, levantar peso o expeler gases, o cuando las heces son sueltas. La incontinencia mayor se caracteriza, por su parte, por incapacidad parcial o completa de controlar de manera fiable las deposiciones, con la consiguiente expulsión involuntaria de las heces; requiere uso de pañales. Afecta a menos del 1% de la población y casi siempre se asocia a trastornos del sistema nervioso central, que dan lugar a disminución de la conciencia de las necesidades intestinales, neuropatía o lesión de los esfínteres anales.

OTROS PROCESOS GASTROINTESTINALES

La pirosis, la regurgitación esofágica, la disfagia,[29] la odinofagia y el dolor torácico no cardíaco son signos de afectación del esófago (cap. 124). La *dispepsia,* que comprende síntomas abdominales superiores o epigástricos (ardor, dolor, saciedad precoz, plenitud posprandial), molestos, intermitentes y moderados o leves, puede deberse a úlcera péptica (cap. 125) o a enfermedad esofágica (cap. 124) o tener un origen funcional (cap. 123).[30] Un abordaje diagnóstico ordenado (fig. 118-6) ayuda a diferenciar las distintas causas, a evitar pruebas innecesarias y a minimizar los síntomas.

La diarrea, que fisiopatológicamente se define como un aumento del peso de las heces de más de 200 g/día, se asocia a malabsorción de sustancias osmóticamente activas o a aumento de la secreción intestinal de electrólitos y agua. No obstante, en la práctica clínica, las heces se pesan pocas veces y el término *diarrea* se refiere más al aumento de la fluidez o la frecuencia de las deposiciones (más de tres al día). Es importante distinguir la diarrea aguda y la crónica (cap. 126), ya que sus tratamientos son diferentes. En adultos jóvenes con diarrea crónica, las principales causas son el síndrome del intestino irritable (cap. 123), la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127), la colitis microscópica (cap. 126), la diarrea por ácidos biliares,[31] la malabsorción, ciertos fármacos y aditivos alimentarios y la diabetes (cap. 210).

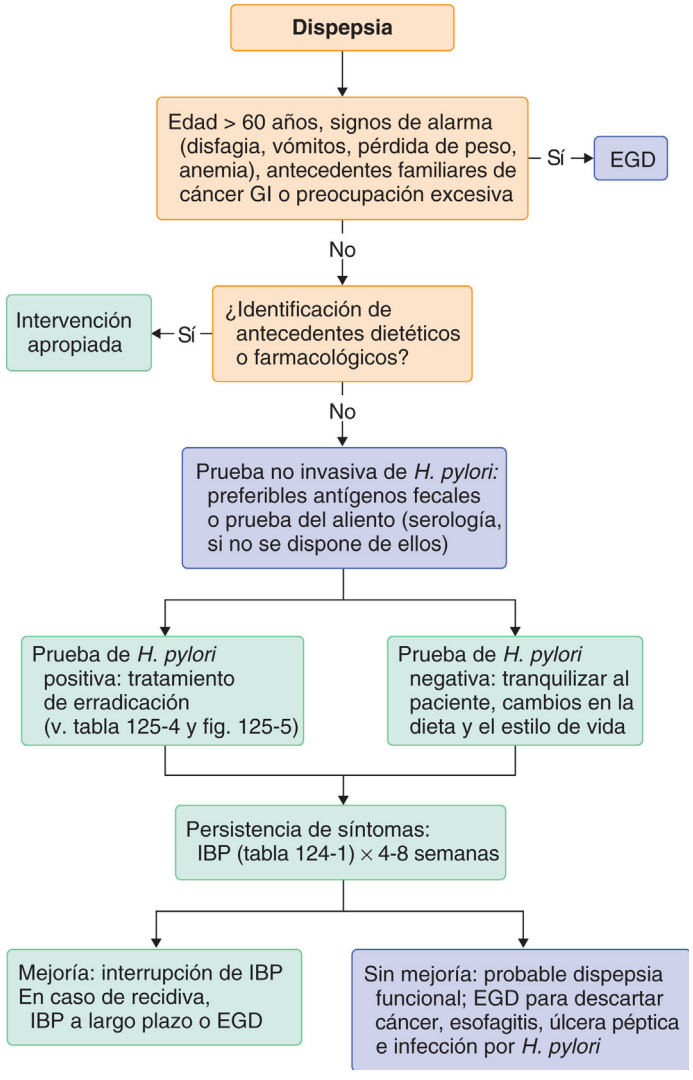

FIGURA 118-6. Aproximación al paciente con dispepsia. EGD, esofagogastroduodenoscopia; GI, gastrointestinal; IBP, inhibidor de la bomba de protones.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Hajibandeh S, Loutfi M, Hajibandeh S, et al. Routine versus selective computed tomography in non-traumatic acute abdominal pain: meta-analysis of randomised trials. *Langenbecks Arch Surg.* 2020;405:283-91.

A2. de Almeida Leite RM, Seo DJ, Gomez-Eslava B, et al. Nonoperative vs operative management of uncomplicated acute appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg.* 2022;157:828-34.

A3. Zhang Y, Feng L, Wang X, et al. Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols diet compared with traditional dietary advice for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a parallel-group, randomized controlled trial with analysis of clinical and microbiological factors associated with patient outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2021;113:1531-45.

A4. Hammer HF, Fox MR, Keller J, et al. European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients: European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Neurogastroenterology and Motility, and European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition consensus. *United European Gastroenterol J.* 2022;10:15-40.

A5. Black CJ, Staudacher HM, Ford AC. Efficacy of a low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Gut.* 2022;71:1117-26.

A6. Holvoet T, Joosens M, Vazquez-Castellanos JF, et al. Fecal microbiota transplantation reduces symptoms in some patients with irritable bowel syndrome with predominant abdominal bloating: short- and long-term results from a placebo-controlled randomized trial. *Gastroenterology.* 2021;160:145-57.

A7. Hashimoto H, Abe M, Tokuyama O, et al. Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:242-9.

A8. Weibel S, Schaefer MS, Raj D, et al. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting after general anesthesia: an abridged Cochrane network meta-analysis. *Anaesthesia.* 2021;76:962-73.

A9. Chow R, Valdez C, Chow N, et al. Oral cannabinoid for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting—a systematic review and meta-analysis. *Support Care Canc.* 2020;28:2095-103.

A10. Ducrotte P, Coffin B, Bonaz B, et al. Gastric electrical stimulation reduces refractory vomiting in a randomized crossover trial. *Gastroenterology.* 2020;158:506-14.

A11. Rao SS, Brenner DM. Efficacy and safety of over-the-counter therapies for chronic constipation: an updated systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2021;116:1156-81.

A12. Vijayvargiya P, Camilleri M, Vijayvargiya P, et al. Systematic review with meta-analysis: efficacy and safety of treatments for opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52:37-53.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Brown H, Esterhazy D. Intestinal immune compartmentalization: implications of tissue specific determinants in health and disease. *Mucosal Immunology*. 2021;14:1259-70.
2. Holland AM, Bon-Frauches AC, Keszthelyi D, et al. The enteric nervous system in gastrointestinal disease etiology. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78:4713-33.
3. Yamashita S, Tago M, Katsuki NE, et al. Relationships between sites of abdominal pain and the organs involved: a prospective observational study. *BMJ Open*. 2020;10:1-9.
4. Sultan S, Altayar O, Siddique S, et al. AGA Institute rapid review of the gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19, meta-analysis of international data, and recommendations of the consultative management of patients with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020;159:320-34.
5. Roy C, Robert D, Bénéjat L, et al. Performance evaluation of the Novodiag Bacterial GE+ multiplex PCR assay. *J Clin Microbiol*. 2020;58:e01033-e1120.
6. Zhong Y, Wang Y, Zhao T, et al. Multiplex real-time SYBR Green I PCR assays for simultaneous detection of 15 common enteric pathogens in stool samples. *Mol Cell Probes*. 2020;53:101619.
7. ten Broek RPG, Krielen P, Di Saverio S, et al. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2017 update of the evidence-based guidelines from the World Society of Emergency Surgery ASBO working group. *World J Emer Surg*. 2018;13:24-37.
8. Rud B, Vejborg TS, Rappeport ED, et al. Computed tomography for the diagnosis of acute appendicitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019 CD009977.
9. Di Saverio S, Podda M, De Simone B, et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World J Surg*. 2020;15:27.
10. Peery AF, Shaukat A, Strate LL. AGA Clinical Practice Update on medical management of colonic diverticulitis: expert review. *Gastroenterology*. 2021;180:906-11.
11. Lenhart A, Dong T, Joshi S, et al. Effect of exclusion diets on symptom severity and the gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;20:e465-83.
12. Lacy BE, Cangemi D, Vazquez-Roque M. Management of chronic abdominal distension and bloating. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:219-31 e1.
13. Su GL, Ko CW, Bercik P, et al. AGA Clinical Practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2020;159:697-705.
14. Odio CD, O'Brien CR, Jacox J, et al. Cryptic cachexia. *N Engl J Med*. 2020;383:68-74.
15. Nicholson BD, Hamilton W, Koshiaris C, et al. The association between unexpected weight loss and cancer diagnosis in primary care: a matched cohort analysis of 65,000 presentations. *Br J Cancer*. 2020;122:1848-56.
16. Perera LA, Chopra A, Shaw AL. Approach to patients with unintended weight loss. *Med Clin N Am*. 2021;105:175-86.
17. Maselli DB, Camilleri M. Pharmacology, clinical effects, and therapeutic potential of cannabinoids for gastrointestinal and liver diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:1748-58 e2.
18. Hsu YC, Chen CY, Tam KW, et al. Effectiveness of palonosetron versus granisetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77:1597-609.
19. Shirley M. Netupitant/palosetron: a review of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs*. 2021;81:1331-42.
20. Gabby ME, Bugin K, Lyons E. Review article: the evolution of endpoint assessment for chemotherapy-induced nausea and vomiting and post-operative nausea and vomiting—a perspective from the US Food and Drug Administration. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54:7-13.
21. Schlesinger T, Meybohm P, Kranke P. Postoperative nausea and vomiting: risk factors, prediction tools, and algorithms. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2022;36:117-23.
22. Kamal F, Khan MA, Lee-Smith W, et al. Systematic review with meta-analysis: one-year outcomes of peroral endoscopic mytomy for refractory gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55:168-77.
23. Barbara G, Barbaro MR, Marasco G, et al. Chronic constipation: from pathophysiology to management. *Minerva Gastroenterol*. 2023; [Epub ahead of print.].
24. Sharma A, Herekar A, Yan Y, et al. Dyssenergic defecation and other evacuation disorders. *Gastroenterol Clin North Am*. 2022;51:55-69.
25. Mullady D, Wang AY, Waschke KA. AGA Clinical Practice Update on endoscopic therapies for non-variceal upper gastrointestinal bleeding: expert review. *Gastroenterology*. 2021;159:1120-8.
26. Triantafyllou K, Gkolfakis P, Gralnek IM, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2021;53:850-68.
27. Ko DW, Siddique SM, Patel A, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the gastrointestinal evaluation of iron deficiency anemia. *Gastroenterology*. 2020;159:1085-94.
28. Menees S, Chey WD. Fecal incontinence: pathogenesis, diagnosis, and updated treatment strategies. *Gastroenterol Clin North Am*. 2022;51:71-91.
29. Nigam GB, Vasant DH, Dhar A. Curriculum review: investigation and management of dysphagia. *Frontline Gastroenterol*. 2021;13:254-61.
30. Wauters L, Dickman R, Drug V, et al. United European (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33:e14238.
31. Camilleri M, Vijayvargiya P. The role of bile acids in chronic diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 2021;15:1596-603.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

119 TÉCNICAS DE IMAGEN DIAGNÓSTICA EN GASTROENTEROLOGÍA

LAURA R. CARUCCI

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Diversas modalidades de imagen diagnóstica son útiles para evaluar el tubo digestivo y el sistema hepatobiliar en relación con una serie de síntomas, como dolor abdominal (cap. 118), náuseas (cap. 118), vómitos, pirosis (cap. 123), diarrea (cap. 126), estreñimiento (cap. 122), distensión abdominal, hemorragia GI (cap. 121), pérdida de peso (cap. 118) o resultados anómalos de pruebas de laboratorio. Las modalidades de imagen utilizadas para estos procedimientos comprenden la radiografía, radioscopia, ecografía, tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) y medicina nuclear. Cada modalidad conlleva una utilidad variable con ventajas e inconvenientes.[1,2] Además, estas modalidades ofrecen técnicas avanzadas para la obtención de imágenes del tubo digestivo y sistema hepatobiliar, como enterografía por TC y RM, colonografía por TC (colonoscopia virtual), colangiopancreatografía por RM (CPRM), elastografía por RM, angiografía por TC y RM, y tomografía por emisión de positrones (PET)/TC.

RADIOGRAFÍA SIMPLE

La radiografía aporta una evaluación rápida, barata, muy accesible y portátil del abdomen y la pelvis. Pueden solicitarse radiografías abdominales para evaluar el dolor abdominal agudo y valorar la presencia de obstrucción, íleo, perforación, alteraciones posquirúrgicas, sondas y catéteres. Los distintos tipos de tejido absorben una cantidad variable del haz de radiación. El hueso absorbe más del haz y será de color blanco, mientras que el gas transmitirá más del haz al detector y tendrá un color negro. Por lo tanto, las radiografías se emplean para valorar el patrón de gas intestinal, las calcificaciones, los cuerpos extraños radiopacos y las estructuras óseas, y también pueden aportar cierta información sobre los tejidos blandos. Aunque la radiografía es una modalidad de primera línea muy accesible, las radiografías abdominales son menos sensibles y específicas que la TC para muchas enfermedades que afectan al abdomen y la pelvis, y la TC proporciona información mucho más detallada sobre la extensión global y la gravedad de los procesos patológicos.

Las radiografías abdominales muestran la distribución del gas intestinal y el calibre del intestino. Es preferible una combinación de radiografías en decúbito supino y posición vertical o en decúbito mejor que solo en decúbito supino, y aportan más detalles sobre una posible obstrucción intestinal o presencia de aire extraluminal. El patrón del gas intestinal y los niveles hidroaéreos ayudan a distinguir entre entidades como obstrucción del intestino delgado (fig. 119-1), obstrucción del colon, vólvulo o íleo. Además del gas intestinal, las radiografías pueden revelar gas en localizaciones atípicas o inesperadas, incluyendo neumoperitoneo (fig. 119-2), neumatosis (fig. 119-3), neumobilia, gas en la vena porta, gas retroperitoneal, enfisema subcutáneo, gas en un absceso o gas en la vesícula biliar.

El neumoperitoneo se detecta en las radiografías en decúbito supino por la presencia de gas a ambos lados de la pared intestinal (signo de Rigler); áreas transparentes lineales, anguladas o triangulares; gas en la porción menos inferior del abdomen en la línea media, bajo el tendón central del diafragma; o contorneado de espacios y estructuras como el ligamento falciforme (v. fig. 119-2). Una radiografía en posición vertical o decúbito aumenta la sensibilidad para detectar aire libre. Con una colocación del paciente y técnica óptimas, en la radiografía abdominal se observan incluso 1-2 ml de aire libre. Sin embargo, solo es posible identificar neumoperitoneo en el 50% de los pacientes con perforación visceral documentada debido a limitaciones técnicas, como mala calidad de la imagen, campo de visión subóptimo y exclusión de la cavidad peritoneal superior en la imagen. La TC es la modalidad diagnóstica más precisa y sensible para detectar neumoperitoneo.

Las radiografías abdominales también son útiles para evaluar focos radiopacos como calcificaciones (cálculos biliares, renales, fecalitos), cuerpos extraños (cuerpos extraños ingeridos o insertados, fragmentos de proyectiles), dispositivos quirúrgicos (banda gástrica bariátrica) (fig. 119-4), drenajes, tubos y material quirúrgico retenido (esponjas, almohadillas abdominales, agujas). La radiografía localiza cuerpos extraños intraabdominales radiopacos con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 100%.

RADIOSCOPIA

Los estudios de radioscopia utilizan medios de contraste que pueden tragarse, inyectarse o instilarse en el tubo digestivo durante la obtención de las imágenes radiográficas. Los estudios radioscópicos son relativamente rápidos, baratos, poco o nada invasivos y están ampliamente disponibles. Las técnicas habituales de radioscopia digestiva que pueden realizarse son el tránsito con bario modificado, esofagograma, serie digestiva alta, serie digestiva alta con finalización en el intestino delgado, enema con contraste, enema de colostomía y defecografía.

Los medios de contraste empleados consisten en contraste yodado hidrosoluble, bario y aire. Es preferible el contraste hidrosoluble en caso de posibles fugas, perforaciones, sospecha de cuerpos extraños impactados y tras traumatismos, cirugía o instrumentación. En los demás casos se prefiere el bario.

Las técnicas de doble contraste, que utilizan bario junto con aire con el fin de distender la luz, son las mejores para obtener detalles de la mucosa (fig. 119-5). Las técnicas

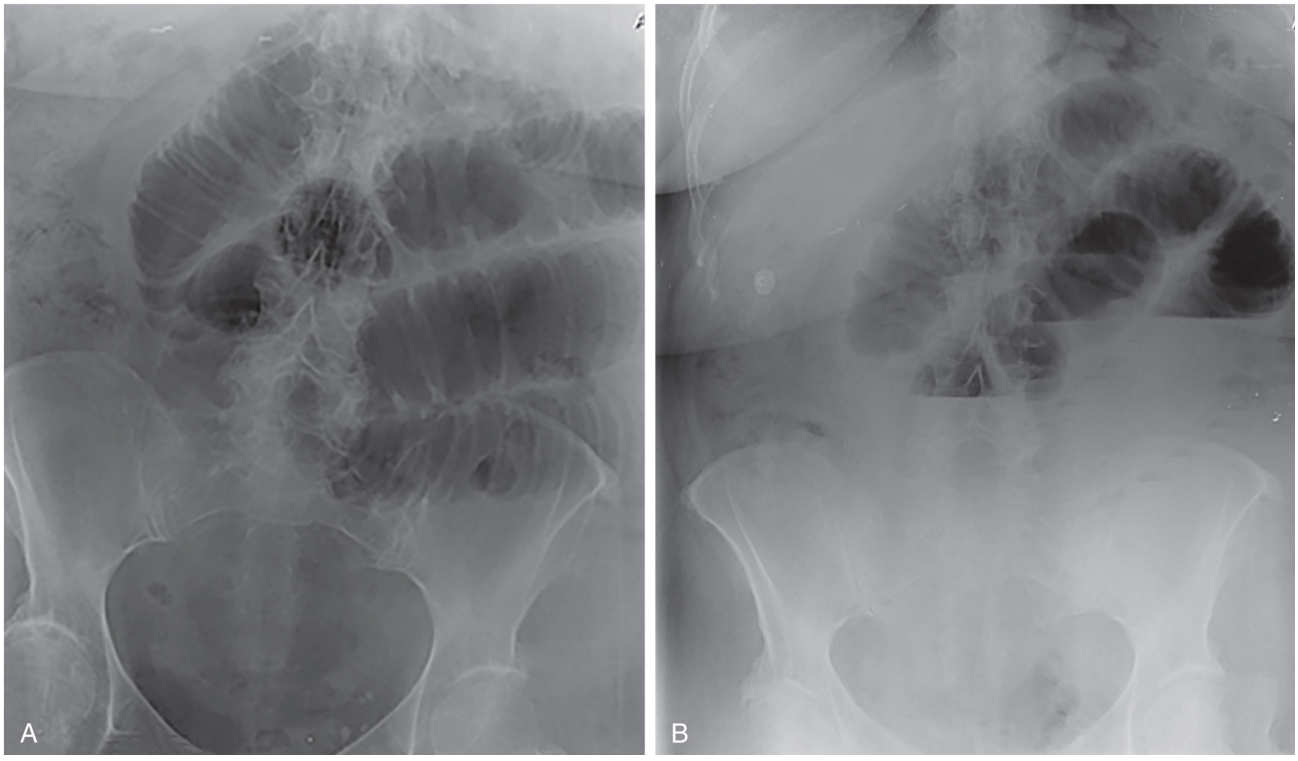

FIGURA 119-1. Obstrucción del intestino delgado. Las radiografías de abdomen en decúbito supino (A) y posición vertical (B) muestran asas de intestino delgado dilatadas y llenas de gas con una pequeña cantidad de gas en el colon. El colon no está dilatado. Se observan niveles hidroaéreos en el intestino delgado en la radiografía obtenida en posición vertical. Los hallazgos son compatibles con una obstrucción del intestino delgado.

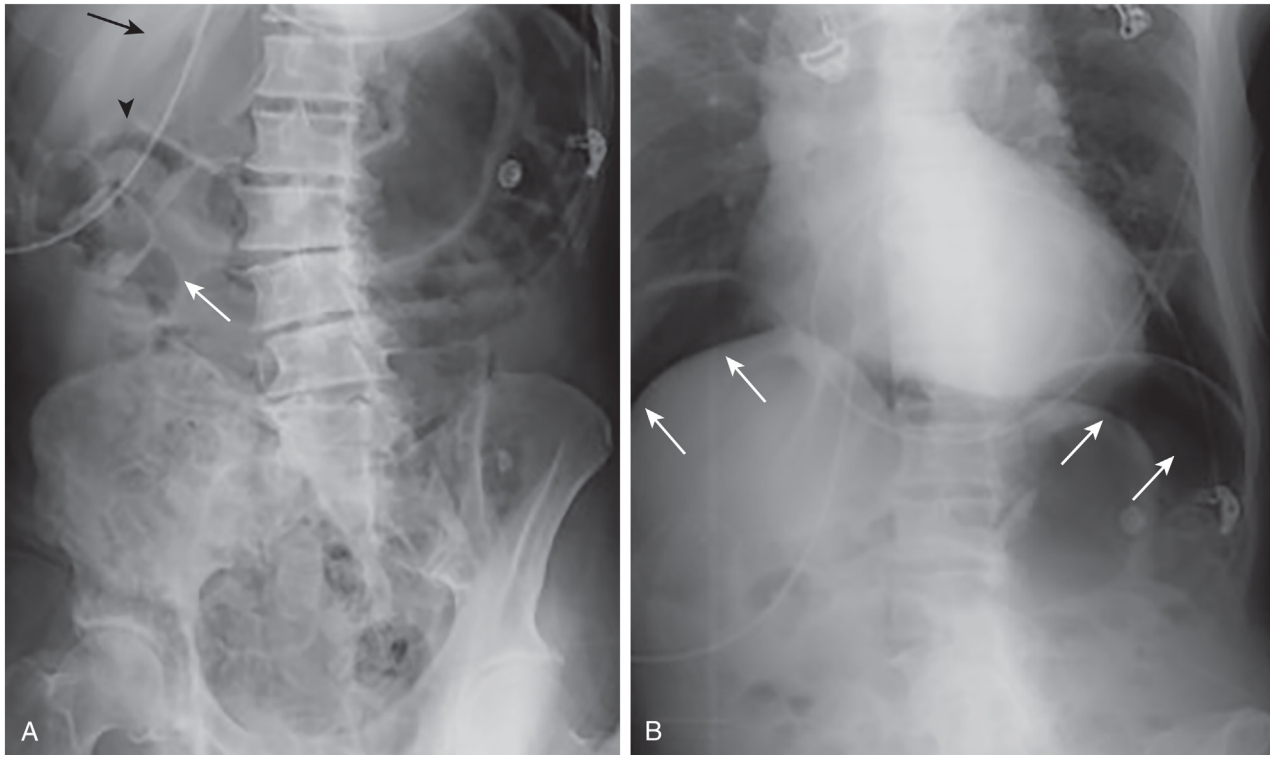

FIGURA 119-2. Neumoperitoneo. A. Una radiografía del abdomen en decúbito supino muestra neumoperitoneo. Hay un aumento de la transparencia en todo el abdomen superior *(flecha negra)* con gas angulado en el hipocondrio derecho *(punta de flecha)*, y ambos lados de la pared intestinal son visibles (signo de Rigler) *(flecha blanca)*. **B.** La radiografía en posición vertical confirma una gran cantidad de aire libre estratificado bajo el diafragma *(flechas)*.

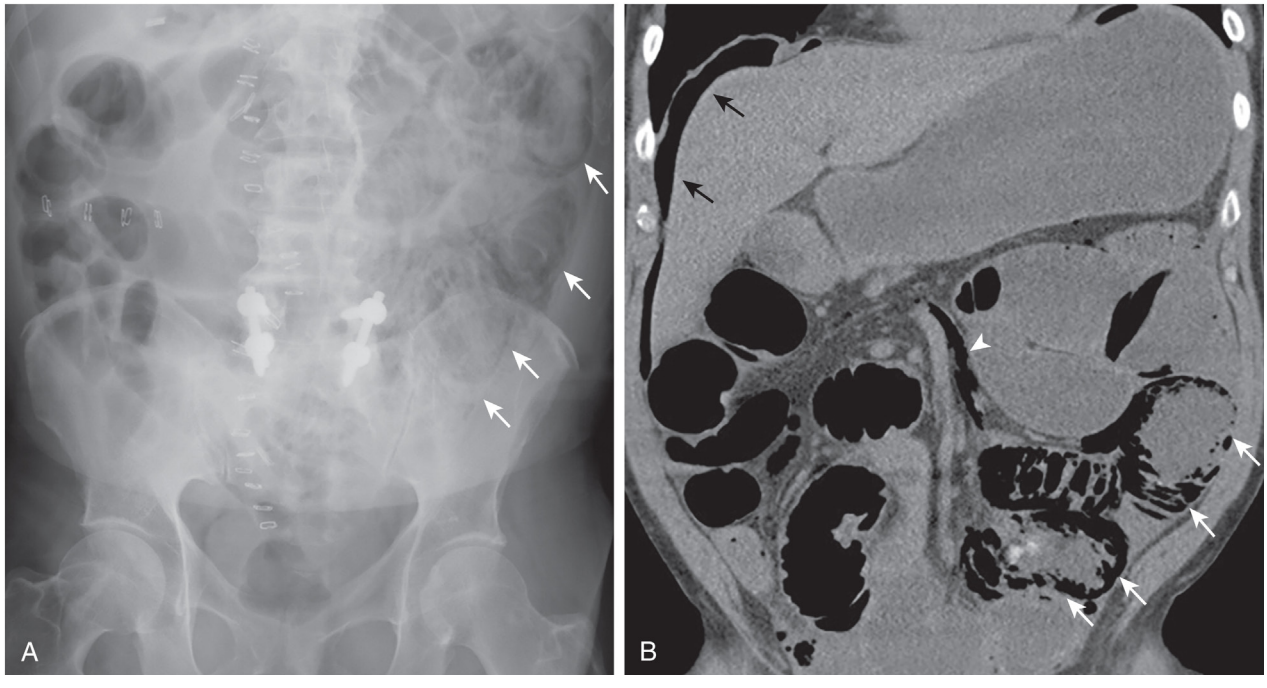

FIGURA 119-3. Neumatosis. A. La radiografía abdominal en decúbito supino muestra asas de intestino delgado dilatadas con la pared transparente debida a neumatosis *(flechas)*. Obsérvense también las grapas cutáneas y la instrumentación en la columna lumbar. **B.** La neumatosis se ve mucho más fácilmente en el corte frontal de una tomografía computarizada (TC) sin contraste intravenoso *(flechas blancas)*. En la TC también se aprecia gas venoso mesentérico asociado *(punta de flecha)* y aire libre *(flechas negras)*.

de contraste único se utilizan en pacientes debilitados o en el postoperatorio y para evaluar la presencia de fugas (fig. 119-6).

Los estudios de radioscopia digestiva evalúan la luz intestinal, pero apenas proporcionan información acerca de las estructuras circundantes más allá de los hallazgos secundarios, como el efecto de masa y el desplazamiento. Los estudios radioscópicos aportan información anatómica, estructural, mucosa y funcional sobre el intestino. En concreto, los estudios radioscópicos pueden detectar anomalías congénitas, afecciones infecciosas o inflamatorias (incluida la enfermedad inflamatoria intestinal; cap. 127), defectos de llenado (pólipos, masas) (v. fig. 119-5), excrecencias (p. ej., úlceras [cap. 125], divertículos [cap. 128]), extravasación (fuga) (v. fig. 119-6), fístulas y obstrucción (p. ej., masa, estenosis, enfermedad adhesiva, intususcepción). Asimismo, los estudios radioscópicos son idóneos para evaluar la anatomía posquirúrgica y las complicaciones (v. fig. 119-4). Aunque la TC es un estudio de alto rendimiento para el diagnóstico de la obstrucción del intestino delgado y su causa, las series digestivas altas con finalización en el intestino delgado evalúan mejor la causa y el grado de obstrucción y aportan información útil sobre el tiempo de tránsito intestinal. La radioscopia también se emplea para intervenciones, como inserción y recolocación de sondas de alimentación y drenaje. Sin embargo, en el caso de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, la enterografía por TC y RM se realiza actualmente con mucha más frecuencia que el seguimiento radioscópico del intestino delgado. Del mismo modo,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

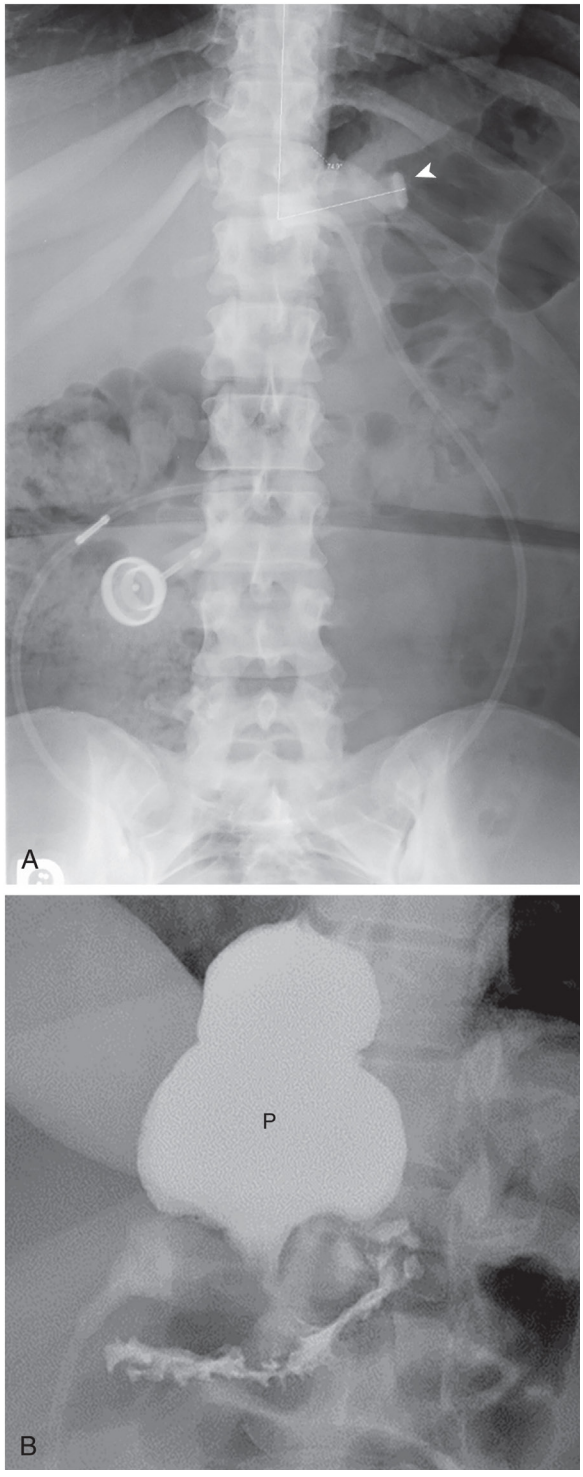

FIGURA 119-4. Cirugía bariátrica con banda gástrica: deslizamiento de la banda con herniación del fondo. A. La radiografía abdominal en decúbito supino muestra un dispositivo de banda gástrica. La radiografía permite evaluar los componentes quirúrgicos, incluida la propia banda *(punta de flecha),* el tubo de conexión y el depósito inyectable. La banda inflable alrededor del estómago proximal está situada demasiado baja y en posición horizontal *(punta de flecha).* **B.** Una imagen puntual de radioscopia digestiva alta muestra una bolsa gástrica dilatada *(P)* por encima de la banda, con obstrucción parcial debida al deslizamiento de la banda con herniación del fondo.

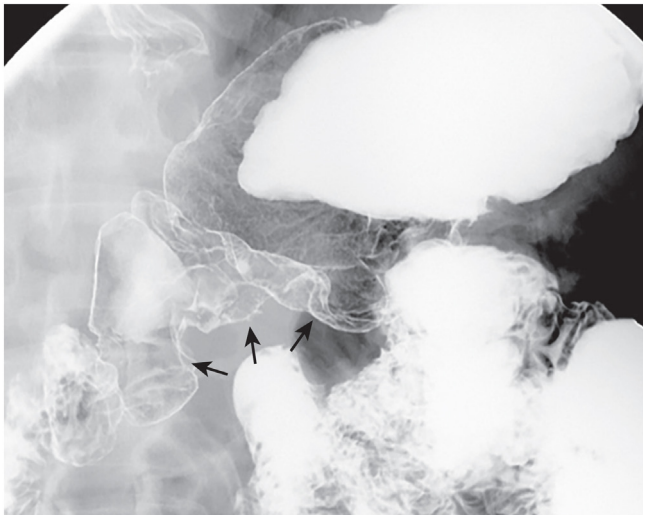

FIGURA 119-5. Cáncer gástrico. Una imagen puntual de radioscopia digestiva alta con doble contraste muestra una masa lobulada a lo largo de la curvatura mayor del cuerpo gástrico *(flechas),* concordante con una neoplasia gástrica primaria.

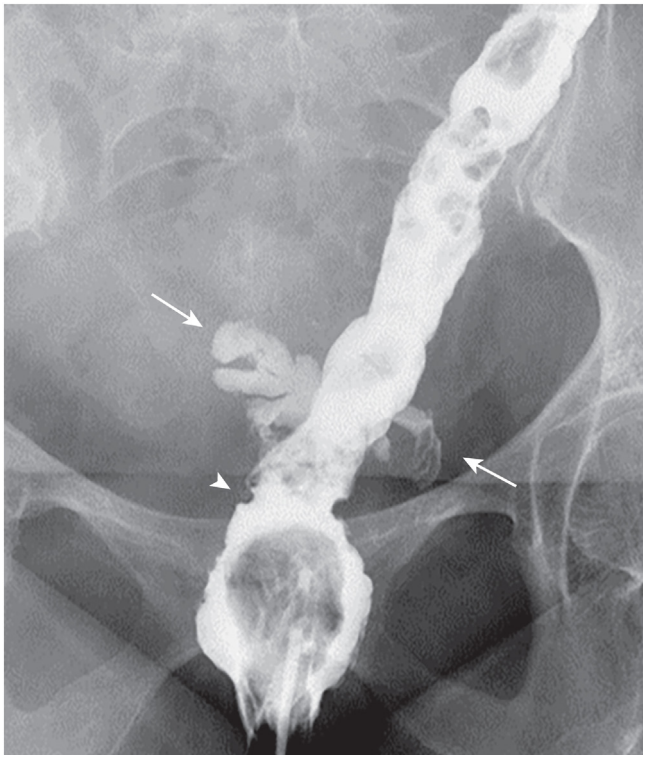

FIGURA 119-6. Fuga anastomótica colorrectal. Un enema de contraste único con contraste hidrosoluble muestra una anastomosis colorrectal *(punta de flecha)* así como una gran acumulación de contraste extraluminal amorfo *(flechas)* debido a una fuga anastomótica.

la colonografía por TC es más frecuente que el enema de bario de doble contraste para detectar el cáncer colorrectal.

La radioscopia, que permite obtener imágenes en tiempo real y observar los cambios a lo largo del tiempo, se emplea para evaluar el mecanismo de deglución, la motilidad y el reflujo esofágicos y el tiempo de tránsito intestinal. Por ejemplo, un esofagograma evalúa diversas anomalías estructurales y de la mucosa (como úlceras, estenosis, masas y hernia de hiato), valora la motilidad esofágica y detecta el reflujo gastroesofágico y sus complicaciones (fig. 119-7).[3] El tránsito con bario modificado y los esofagogramas suman un porcentaje mayor de los estudios radioscópicos que se realizan en la actualidad,[4] porque la faringe y el esófago no se evalúan tan fácilmente con técnicas a base de cortes transversales.[5] El tránsito con bario modificado evalúa el mecanismo de deglución, valora la aspiración mediante diversas consistencias y maniobras compensatorias y determina posibles estrategias para mejorar la función deglutoria;[6] resulta especialmente útil en pacientes con trastornos neurológicos y musculoesqueléticos, traumatismos, infecciones respiratorias altas recidivantes y neumonía por aspiración.

ECOGRAFÍA

La ecografía abdominal proporciona imágenes en tiempo real mediante ondas sónicas de alta frecuencia emitidas por un transductor o sonda, que habitualmente se coloca sobre la superficie de la piel. Las ondas sónicas rebotan en el transductor en distintos grados según el tipo de tejido, creando así imágenes de los órganos sólidos y la vascularización del abdomen. La ecografía no es invasiva, es portátil y no utiliza radiaciones ionizantes ni contrastes yodados. Estas características hacen de la ecografía una primera prueba excelente para evaluar a los pacientes con sospecha de enfermedad o anomalías del hígado, vesícula biliar, árbol biliar, bazo, páncreas, riñones y cavidad abdominal, así

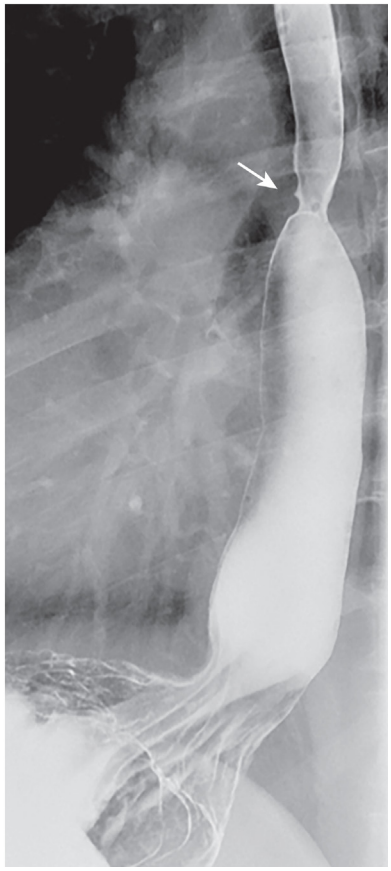

FIGURA 119-7. Esófago de Barrett. Una imagen puntual radioscópica de un esofagograma muestra la unión gastroesofágica expandida; también se observó reflujo gastroesofágico espontáneo cuantioso en la radioscopia. La estenosis focal con una discreta irregularidad asociada en el esófago torácico medio-superior *(flecha)* se debe al esófago de Barrett.

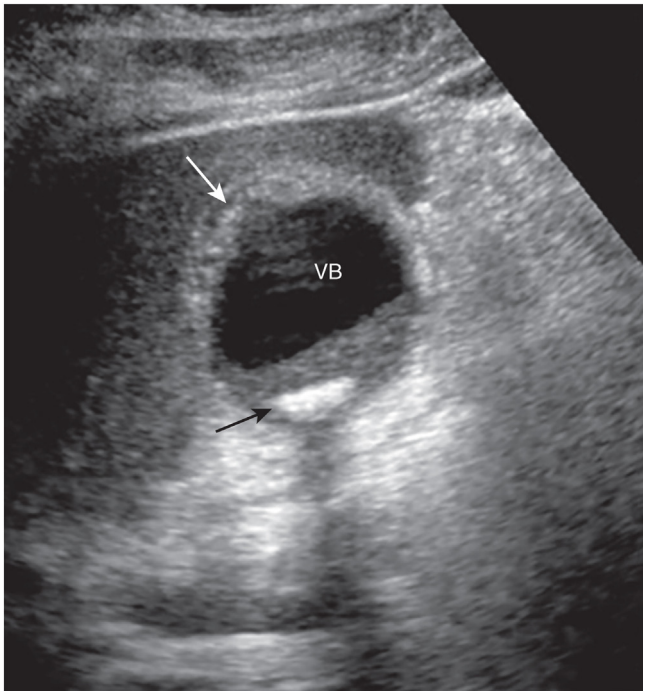

FIGURA 119-8. Colelitiasis y colecistitis aguda. La ecografía de la vesícula biliar *(VB)* muestra cálculos ecógenos con sombra *(flecha negra)* rodeados de barro estratificado. También se observa engrosamiento de la pared de la vesícula biliar *(flecha blanca)* con una pequeña cantidad de líquido adyacente. En la prueba se detectó asimismo el signo de Murphy ecográfico.

como de la vena cava inferior, aorta y vena porta. La ecografía también se lleva a cabo con sondas transvaginales, transrectales o endoscópicas, y puede emplearse para biopsias e intervenciones guiadas por imagen.

Sin embargo, las imágenes solo se adquieren allá donde se coloca la sonda, por lo que la ecografía es dependiente del operador. Además, puede resultar difícil evaluar todo el contenido del abdomen debido a un hábito corporal grande, la colocación del paciente y artefactos por los vendajes cutáneos y los gases intestinales. Las ondas de ultrasonido quedan bloqueadas por el gas intestinal, lo que a menudo limita la evaluación del conducto biliar común y el páncreas. Por este motivo, una evaluación más detallada suele requerir una TC u otras modalidades.

La ecografía hepática con Doppler aporta información más detallada sobre la vasculatura hepática y es capaz de evaluar la apertura vascular, la dirección del flujo y las ondas vasculares. Las técnicas de ecografía Doppler también pueden utilizarse para diagnosticar trombosis vasculares (cap. 129), varices (cap. 139), transformación cavernomatosa de la vena porta, aneurismas y anomalías vasculares (cap. 129).

La ecografía es muy adecuada para evaluar la vesícula biliar (cap. 141) y el dolor del hipocondrio derecho.[7] Las ondas sónicas se desplazan a través del líquido, por lo que la ecografía es una modalidad ideal para evaluar la vesícula biliar. La vesícula biliar normal está llena de líquido, transmite el sonido y aparece hipoecoica (oscura) en la ecografía. Los cálculos biliares aparecen ecógenos (brillantes) y dan lugar a una «sombra acústica», ya que las ondas sónicas no se propagan a través de los cálculos (fig. 119-8). La ecografía es el método de elección para el diagnóstico de los cálculos biliares con una alta sensibilidad y precisión (> 95%), y es capaz de diferenciar la colelitiasis del barro biliar, los pólipos o las masas. En la colecistitis aguda, la ecografía puede mostrar cálculos biliares, engrosamiento de la pared de la vesícula, líquido adyacente, distensión de la vesícula biliar (v. fig. 119-8) y el signo de Murphy ecográfico (dolor al contacto focal correspondiente a una vesícula biliar localizada ecográficamente). Es posible detectar la dilatación del conducto biliar, pero no siempre se muestra la causa si el conducto común y el páncreas están borrados por el gas intestinal. Puede realizarse RM o TC para evaluar la etiología de la obstrucción biliar (p. ej., masa pancreática, coledocolitiasis).

La ecografía es útil para evaluar los procesos hepáticos difusos, y valora el tamaño, la morfología y la ecotextura del hígado. En la cirrosis (cap. 139), el hígado aparece ecógeno, heterogéneo y de contorno nodular (fig. 119-9).[8] La ecografía también identifica hallazgos de la hipertensión portal, como esplenomegalia, ascitis y vasos colaterales. La ecografía detecta lesiones focales de órganos sólidos y es capaz de establecer inmediatamente la naturaleza quística o sólida de una lesión. Pueden utilizarse técnicas Doppler para determinar la vascularidad de la lesión (v. fig. 119-9). La TC y la RM son globalmente superiores a la ecografía para caracterizar las lesiones hepáticas (p. ej., lesiones benignas, tumor primario, metástasis), pero la ecografía con contraste ayuda a caracterizar ecográficamente una lesión hepática. La ecografía tras la inyección intravenosa (i.v.) de contraste, consistente en gas dentro de microburbujas, puede mostrar el realce de las lesiones.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La TC, que utiliza rayos X, obtiene imágenes de todo el contenido del abdomen y la pelvis en solo unos minutos, a la vez que proporciona un excelente detalle anatómico. Las imágenes se reconstruyen en varios planos y también es posible generar imágenes tridimensionales. La TC abdominopélvica, que permite evaluar el intestino además de los órganos sólidos, el mesenterio, el peritoneo y la vasculatura, suele realizarse con contraste yodado intravenoso para proporcionar un examen más detallado del contenido abdominal. También es posible administrar un contraste oral para ayudar a evaluar el intestino. El contraste se administra asimismo en ocasiones por vía rectal o se inyecta en la vejiga, una fístula o un catéter de drenaje antes de la obtención de imágenes.

La TC del abdomen y la pelvis es ideal para valorar a los pacientes que se presentan con abdomen agudo (caps. 118 y 128), porque es capaz de detectar incluso un neumoperitoneo mínimo y evalúa la totalidad del intestino y la vasculatura abdominal. El aire libre, la neumatosis, los abscesos y los signos de infección, peritonitis incluida, se visualizan más fácilmente con la TC que con la radiografía (v. fig. 119-3). La TC también puede evaluar procesos intestinales, como apendicitis (v. figs. 128-3 y 128-4),[9] diverticulitis (fig. 119-10; v. fig. 128-6),[10] vólvulo, intususcepción (fig. 119-11), afecciones infecciosas e inflamatorias (incluida la enfermedad inflamatoria intestinal; cap. 127), isquemia (cap. 129),[11] traumatismos, perforación, fístulas, obstrucción intestinal y masas intrínsecas o extrínsecas. La TC permite además diagnosticar entidades relativamente benignas que en ocasiones simulan trastornos más graves al presentarse con un abdomen agudo, como la apendicitis epiploica y el infarto de epiplón.

La TC detecta procesos difusos que afectan al hígado, cirrosis incluida, junto con sus posibles hallazgos y complicaciones asociados, como esplenomegalia, ascitis, vasos colaterales y neoplasia hepatocelular (v. fig. 119-9). Los procesos pancreáticos difusos, como la pancreatitis (cap. 130) y sus complicaciones asociadas (p. ej., ascitis, colecciones de líquido, trombosis vasculares y seudoaneurismas), también se caracterizan bien con TC. La TC es mejor que la ecografía para detallar si una lesión es probablemente benigna o maligna (p. ej., hemangioma hepático, quiste, tumor primario o metástasis).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

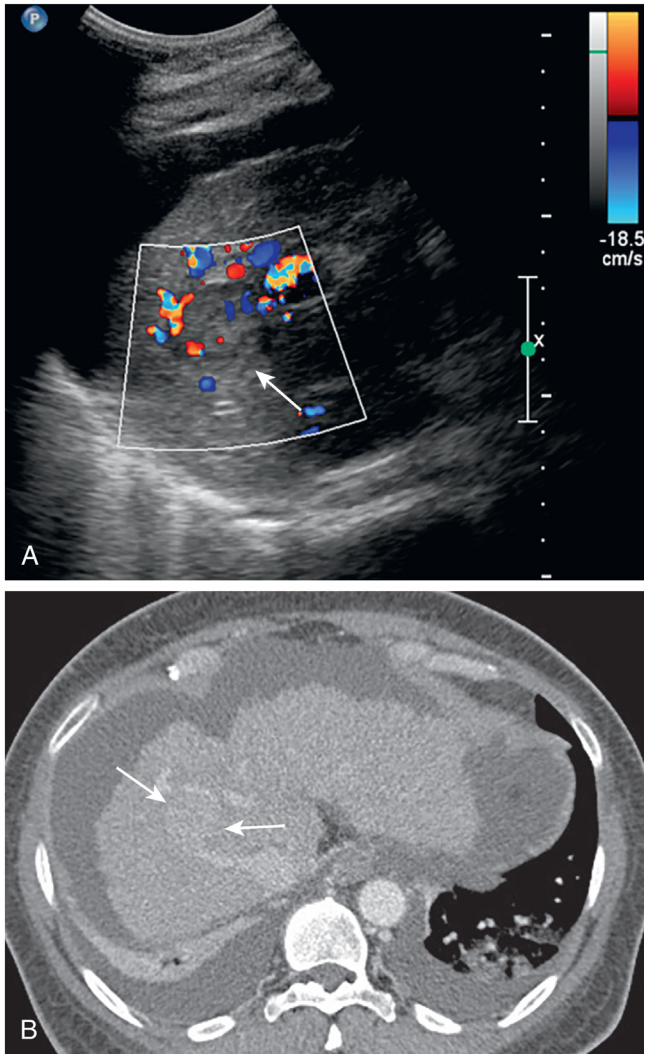

FIGURA 119-9. Cirrosis con carcinoma hepatocelular. A. La ecografía abdominal con técnica Doppler color muestra un hígado pequeño, nodular, ecógeno y heterogéneo debido a una cirrosis. Se detecta una masa focal con vascularidad interna observada con Doppler color *(flecha)*. Hay líquido perihepático. **B.** La TC con contraste en el mismo paciente pone de manifiesto un hígado nodular y cirrótico; ascitis; y la lesión hepática captadora correspondiente *(flechas)* concordante con un carcinoma hepatocelular.

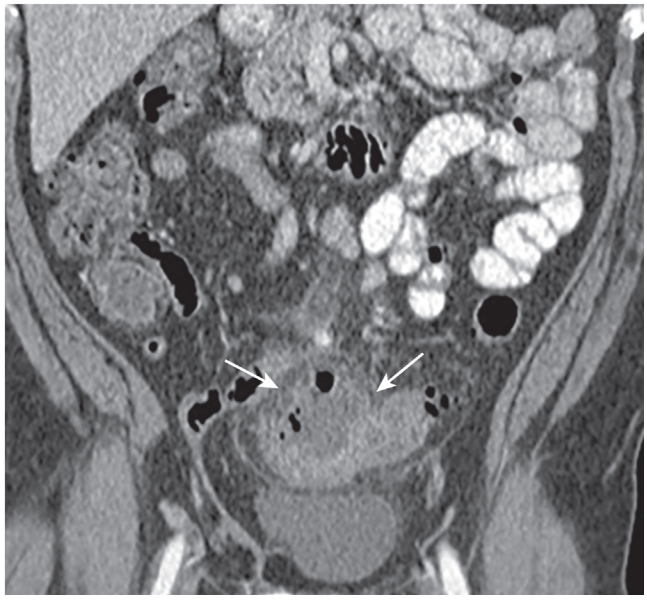

FIGURA 119-10. Diverticulitis sigmoidea aguda con absceso. El corte frontal de TC con contraste revela diverticulosis en el colon sigmoide. Hay engrosamiento focal de la pared del colon sigmoide con cambios inflamatorios adyacentes y un absceso *(flechas)* a lo largo del colon sigmoide debido a diverticulitis.



FIGURA 119-11. Obstrucción del intestino delgado por intususcepción tras una derivación gástrica en Y de Roux. El corte frontal de TC con contraste muestra dilatación notable del intestino delgado concordante con obstrucción y debida a intususcepción *(flechas)* en la anastomosis yeyunoyeyunal en un paciente que había sido objeto de una derivación gástrica en Y de Roux. Obsérvense los clips cerca de la anastomosis gastroyeyunal *(punta de flecha)*.

La ecografía, más sensible que la TC para la detección de colelitiasis, debe ser la primera prueba en la evaluación de la propia vesícula biliar. Sin embargo, la TC permite visualizar todo el árbol biliar y la causa subyacente de la obstrucción biliar (p. ej., una masa pancreática), pero la RM es más sensible para la detección de la coledocolitiasis.

Además del intestino y los órganos sólidos, el mesenterio y el peritoneo también se incluyen en su totalidad en la TC, lo que permite diagnosticar masas mesentéricas, implantes tumorales, adenopatías, hematomas, abscesos, ascitis, peritonitis y carcinomatosis. La TC es capaz de determinar la extensión de la enfermedad por el abdomen y la pelvis. La TC con contraste i.v. también permite evaluar la vasculatura mesentérica y hepática (fig. 119-12), la aorta, la vena cava inferior y los posibles vasos colaterales. La TC se utiliza a menudo para diagnosticar y estadificar tumores primarios en el abdomen y la pelvis, y para evaluar la presencia de metástasis en ganglios linfáticos, órganos sólidos, peritoneo y hueso (fig. 119-13). La TC también se emplea para valorar la respuesta terapéutica de los tumores.

La angiografía por TC es útil para diagnosticar enfermedad ateroesclerótica, trombosis arterial, enfermedad embólica, vasculitis, aneurismas, disecciones, atrapamiento vascular por un tumor, isquemia mesentérica y hemorragia digestiva. Ligeras modificaciones en el protocolo y en el tiempo de imagen permiten una evaluación óptima de estos procesos, y la angiografía por TC no invasiva ha sustituido en gran medida a la angiografía convencional en muchas indicaciones.

La enterografía por TC es un estudio por TC optimizado para evaluar el intestino delgado. Se administra un contraste oral neutro para distender el intestino y contraste i.v. para evaluar la pared intestinal y su patrón de captación. La enterografía por TC identifica zonas de afectación intestinal y de inflamación activa en la enfermedad inflamatoria intestinal, además de valorar complicaciones como estenosis, fístulas, abscesos y obstrucción. La enterografía por TC también es capaz de evaluar posibles masas del intestino delgado y determinar una causa de obstrucción de grado bajo, intermitente o crónica del intestino delgado.

La colonografía por TC, o colonoscopia virtual, constituye una prueba de cribado del cáncer colorrectal con poca dosis de radiación, no invasiva, segura y eficaz. La colonografía por TC detecta pólipos precancerosos antes de que se desarrolle el

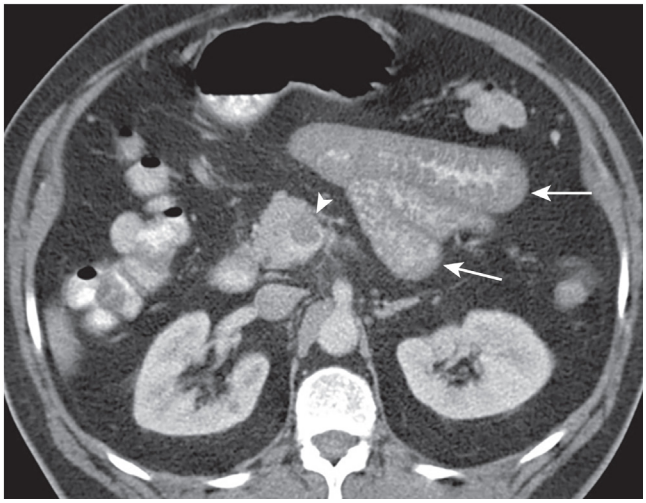

FIGURA 119-12. Trombosis de la vena mesentérica superior (VMS). La imagen de TC con contraste intravenoso muestra un defecto de llenado en la VMS concordante con un trombo *(punta de flecha)*. El engrosamiento asociado de la pared yeyunal *(flechas)* se debe a alteraciones isquémicas.

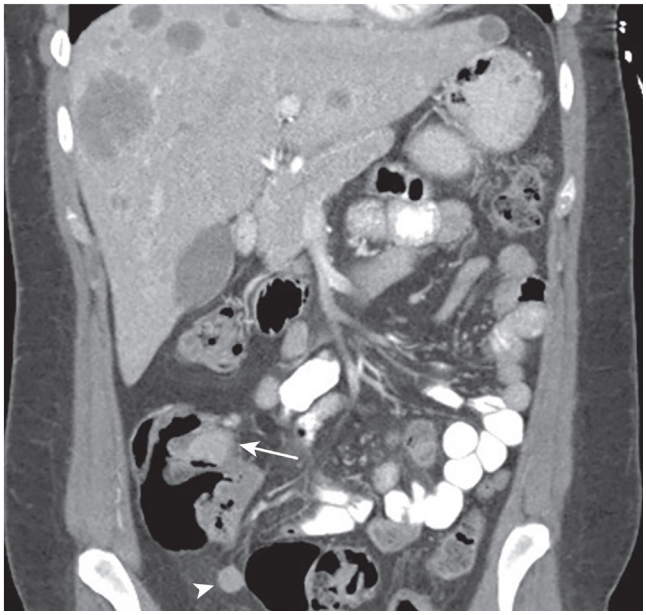

FIGURA 119-13. Tumor neuroendocrino metastásico. El corte frontal de TC con contraste muestra una masa que capta a lo largo de la válvula ileocecal *(flecha)* compatible con un tumor neuroendocrino primario. Se observan múltiples metástasis hepáticas, así como un implante tumoral peritoneal en la fosa ilíaca derecha *(punta de flecha)*.

cáncer.[12] Se examina todo el colon sin necesidad de sedar al paciente. Se utilizan técnicas de visualización bidimensionales y tridimensionales para «sobrevolar» el interior del colon (fig. 119-14). En la actualidad, la colonografía por TC está ampliamente aceptada como alternativa a la colonoscopia convencional para el cribado del cáncer colorrectal.[13]

RESONANCIA MAGNÉTICA

La RM, que utiliza un potente campo magnético para generar imágenes de alta resolución que pueden obtenerse en cualquier plano, proporciona un excelente detalle de los tejidos blandos, lo que permite una mejor caracterización de las lesiones focales que la TC. Al igual que la TC, la RM obtiene imágenes de todo el contenido abdominal. La RM permite muchas opciones de diagnóstico por imagen, y los estudios suelen adaptarse a la indicación específica proporcionada. Sin embargo, la RM requiere mucho más tiempo para la obtención de imágenes y, por lo tanto, puede dar lugar a problemas de claustrofobia, así como artefactos respiratorios o de movimiento. El potente campo magnético necesario para la RM también provoca artefactos, problemas de seguridad y ciertas contraindicaciones, en gran parte relacionadas con dispositivos implantados (bombas de perfusión, clips vasculares, implantes, ciertos marcapasos).

La RM evalúa los procesos difusos que afectan a un órgano sólido, como el hígado, y los hallazgos asociados. La RM permite detectar y caracterizar las lesiones focales incluso mejor que la TC. Por ejemplo, la RM diferencia las lesiones hepáticas focales en función de sus propiedades tisulares, incluidos quistes, hamartomas biliares, hemangiomas, hiperplasia nodular focal, carcinomas hepatocelulares (cap. 181) y metástasis (fig. 119-15). Los medios de contraste intravenosos a base de gadolinio ayudan a caracterizar las lesiones y la afectación vascular (fig. 119-16). La caracterización de las lesiones hepáticas en concreto mejora aún más con contrastes de gadolinio específicos para el hepatocito que son captados por el hígado y excretados en la bilis, lo que permite distinguir lesiones como la hiperplasia nodular focal de las metástasis. La RM también puede utilizarse para diagnosticar y estadificar tumores, como el cáncer rectal; la RM es capaz de localizar el tumor, determinar la extensión del tumor en la pared rectal y valorar la afectación de los ganglios linfáticos circundantes y otras estructuras.

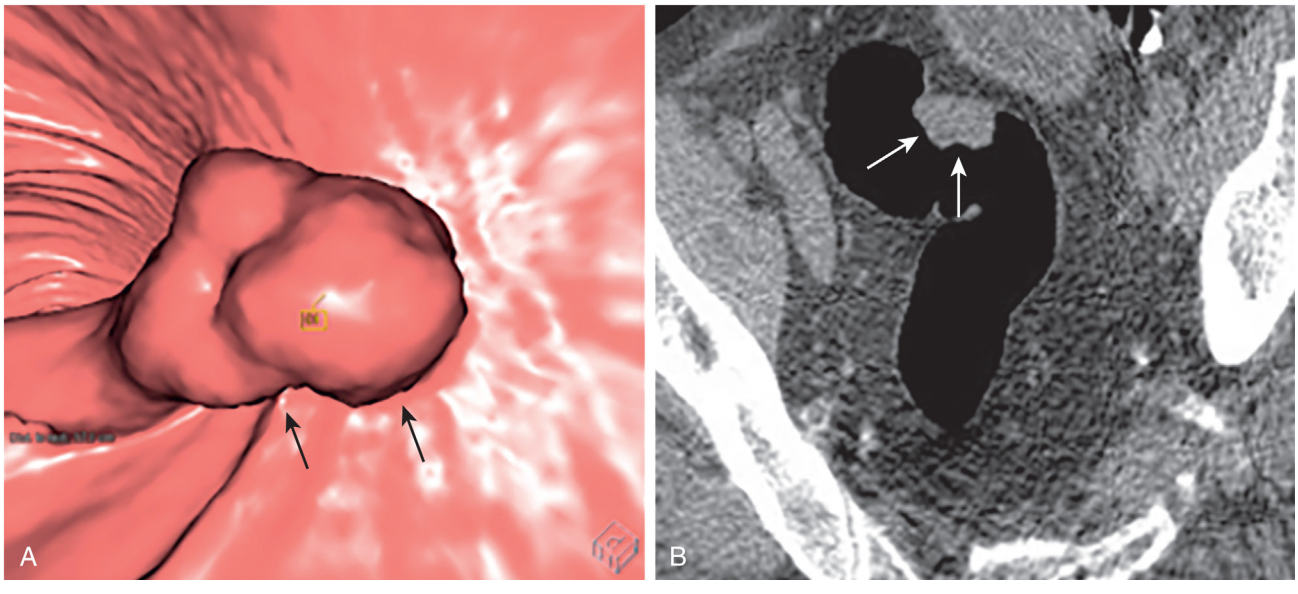

FIGURA 119-14. Lesión polipoide en el colon sigmoide en la colonografía por TC de cribado. La imagen intraluminal en 3D (A) y la imagen de TC en 2D (B) muestran una lesión polipoide lobulada de 2,5 cm en el colon sigmoide *(flechas)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

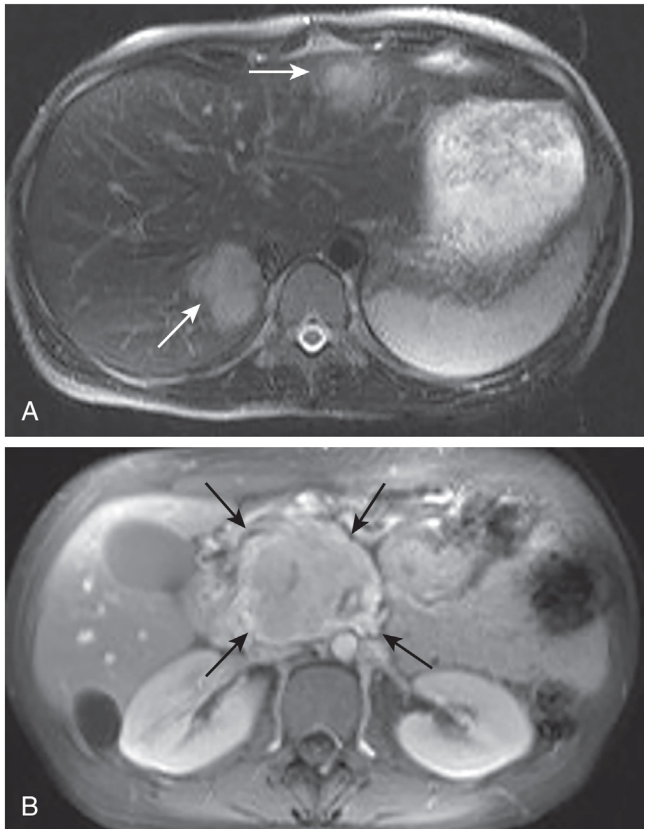

FIGURA 119-15. Tumor neuroendocrino pancreático con metástasis hepáticas. **A.** La imagen axial de resonancia magnética (RM) ponderada en T2 muestra dos lesiones moderadamente blancas en el hígado *(flechas)*. Se observó captación heterogénea del contraste (no se muestra). Las características de la prueba de imagen son compatibles con metástasis hepática. **B.** Imagen axial de RM poscontraste T1 con supresión de grasa en un corte abdominal más bajo que muestra una gran masa heterogénea en el páncreas proximal *(flechas)* concordante con un tumor neuroendocrino pancreático.

La RM permite la evaluación cuantitativa en el hígado. La RM se emplea para detectar y cuantificar la grasa hepática (esteatosis hepática) (fig. 119-17) y el depósito de hierro hepático (hemosiderosis, hemocromatosis; cap. 196).[14] Además, la elastografía por RM es una técnica no invasiva que evalúa la rigidez del hígado y, por tanto, estima y estadifica la fibrosis en pacientes con hepatopatía.[15]

La RM identifica las obstrucciones biliares y determina su causa, como coledocolitiasis y masas pancreáticas (fig. 119-18). La colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM), un método no invasivo para examinar los conductos biliares y pancreáticos, ha sustituido a la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en muchas indicaciones diagnósticas. Las secuencias de CPRM están optimizadas para

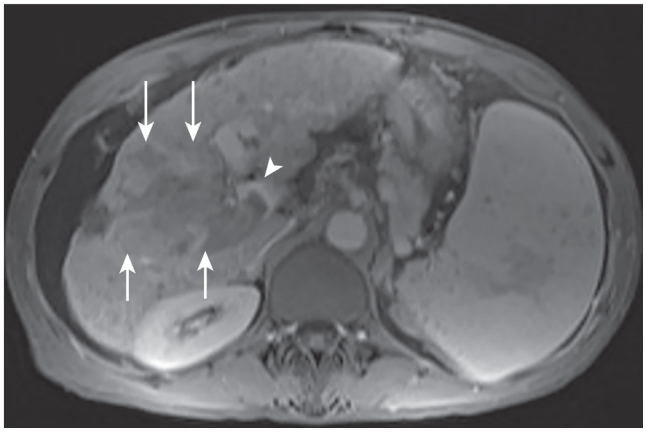

FIGURA 119-16. Carcinoma hepatocelular con trombo tumoral en la vena porta principal. La imagen de RM axial poscontraste T1 con supresión de grasa del abdomen muestra cirrosis con ascitis y esplenomegalia. Está presente una gran masa mal definida en el lóbulo derecho *(flechas)* compatible con carcinoma hepatocelular. Hay extensión hacia la vena porta principal con trombo tumoral *(punta de flecha)*.

mostrar líquidos, por ejemplo, en el árbol biliar y el conducto pancreático. Esta técnica es útil para diagnosticar litiasis biliar (fig. 119-19), estenosis, colangitis, masas, variantes anatómicas y la relación de las masas con los conductos.

La angiografía por RM resulta especialmente útil en pacientes que no pueden someterse a una angiografía por TC debido a insuficiencia renal o alergia a los contrastes yodados. La enterografía por RM evalúa la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, así como las complicaciones asociadas, como estenosis (fig. 119-20), fístulas, obstrucción y abscesos. Al igual que en la enterografía por TC, se administra contraste oral neutro y contraste i.v. para determinar el patrón de captación de la pared intestinal. La RM permite una evaluación más detallada del engrosamiento de la pared intestinal y es capaz de determinar la presencia de edema o fibrosis en la pared intestinal. Como no emite radiación ionizante, la enterografía por RM resulta especialmente útil en pacientes jóvenes que padecen enfermedad inflamatoria intestinal y que necesitarán múltiples estudios a lo largo de la vida.

MEDICINA NUCLEAR

Los estudios funcionales de medicina nuclear en los procesos digestivos incluyen el vaciamiento gástrico y la gammagrafía hepatobiliar. Un estudio del vaciamiento gástrico puede diagnosticar la gastroparesia y el retraso del vaciamiento gástrico (cap. 122). Se ingiere una pequeña cantidad de comida marcada con material radiactivo y se obtienen imágenes del estómago a lo largo del tiempo para determinar cómo se vacía. La gammagrafía hepatobiliar (colescintigrafía, gammagrafía hepatobiliar con ácido iminodiacético [HIDA]) diagnostica problemas del funcionamiento hepático, los conductos biliares y la vesícula biliar (cap. 141). Por vía intravenosa se inyecta un compuesto radiomarcado, que es captado por el hígado, excretado en la bilis y, posteriormente, pasa al intestino delgado.

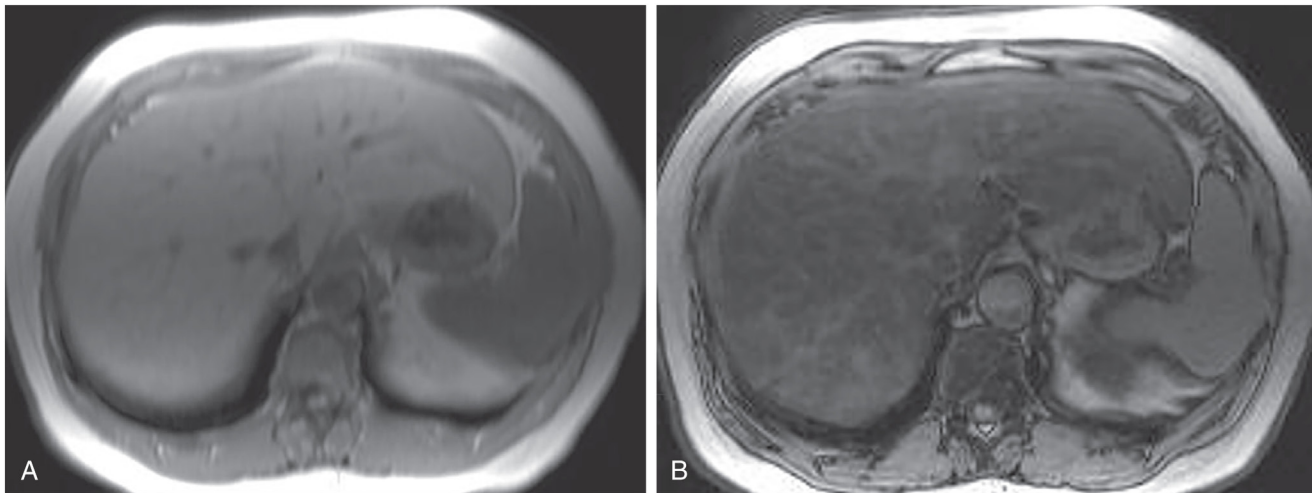

FIGURA 119-17. Esteatosis hepática con imágenes de desplazamiento químico. La resonancia magnética axial T1 en fase (A) y fuera de fase (B) muestra una pérdida pronunciada de la intensidad de la señal en todo el hígado en las imágenes fuera de fase en comparación con las imágenes en fase (el hígado está más oscuro) debido a la esteatosis hepática difusa.

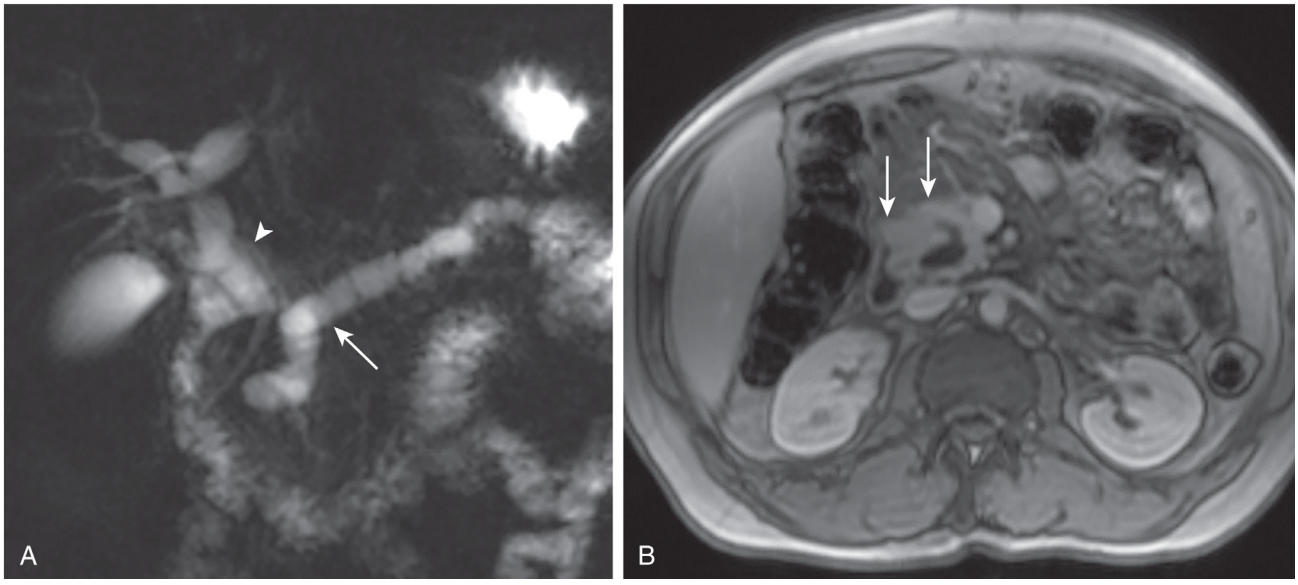

FIGURA 119-18. Dilatación ductal biliar y pancreática debida a un cáncer de la cabeza del páncreas. A. El corte frontal de una colangiopancreatografía por resonancia magnética ponderada en T2 de cortes gruesos muestra un signo de doble conducto con dilatación ductal biliar *(punta de flecha)* y pancreática *(flecha)* con transición abrupta en el páncreas proximal. Hay una endoprótesis biliar permanente. **B.** La resonancia magnética axial poscontraste T1 con supresión de grasa muestra una masa en la cabeza pancreática *(flechas)* compatible con cáncer de páncreas primario.

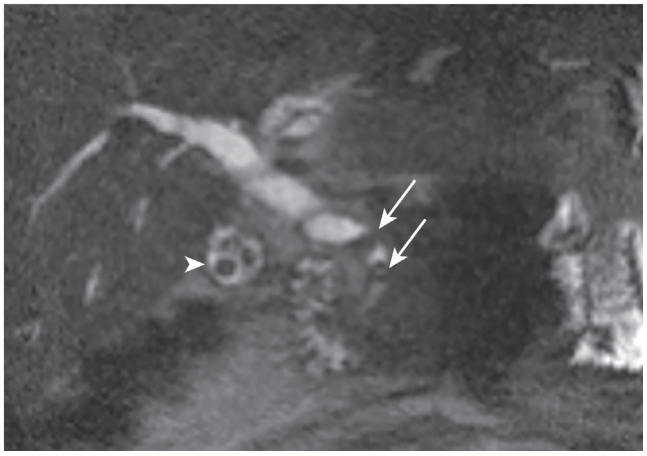

FIGURA 119-19. Coledocolitiasis. Corte frontal de una colangiopancreatografía por resonancia magnética ponderada en T2 que muestra dilatación ductal biliar con dos defectos de llenado en el conducto común *(flechas)* concordantes con coledocolitiasis. Se observan también cálculos en la vesícula biliar *(punta de flecha)*.

Las imágenes a lo largo del tiempo muestran cómo de bien se vacía la vesícula biliar y pueden utilizarse para diagnosticar colecistitis aguda, colecistitis alitiásica, obstrucción biliar, fugas o fístulas biliares y anomalías biliares congénitas. Este estudio resulta especialmente útil tras una ecografía no determinante de una posible colecistitis aguda.

La gammagrafía de la hemorragia digestiva es un medio no invasivo de diagnosticar y localizar un foco de hemorragia digestiva activa (cap. 121), con una sensibilidad notificada del 93% y una especificidad del 95%. Este estudio, que se realiza sobre todo con eritrocitos marcados con ^{99m}Tc, detecta hemorragias activas en la luz intestinal de una cuantía de tan solo 0,1 ml/min. Esta prueba también permite obtener imágenes a lo largo de varias horas, por lo que resulta especialmente útil en caso de hemorragias intermitentes.

Los estudios de medicina nuclear también son útiles en el diagnóstico y la estadificación de tumores. La prueba de octreótido marcado con ^{111}In (Octreoscan) se utiliza para visualizar tumores que contengan receptores de somatostatina, ya que el octreótido es un análogo de la somatostatina. Este enfoque es especialmente útil para el diagnóstico, la estadificación y el seguimiento de los tumores neuroendocrinos (gastrinoma, insulinoma y glucagonoma; cap. 213), tumores carcinoides, paragangliomas y tumores de las células de los islotes pancreáticos (cap. 211).

La tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa marcada con ^{18}F (^{18}F-FDG-PET) es una potente herramienta de imagen para evaluar muchos tipos de cáncer y proporciona información funcional sobre las células cancerosas. La ^{18}F-FDG, un análogo de la glucosa, se acumula en los tejidos malignos porque las células malignas tienen una tasa elevada de actividad glucolítica en comparación con las células normales

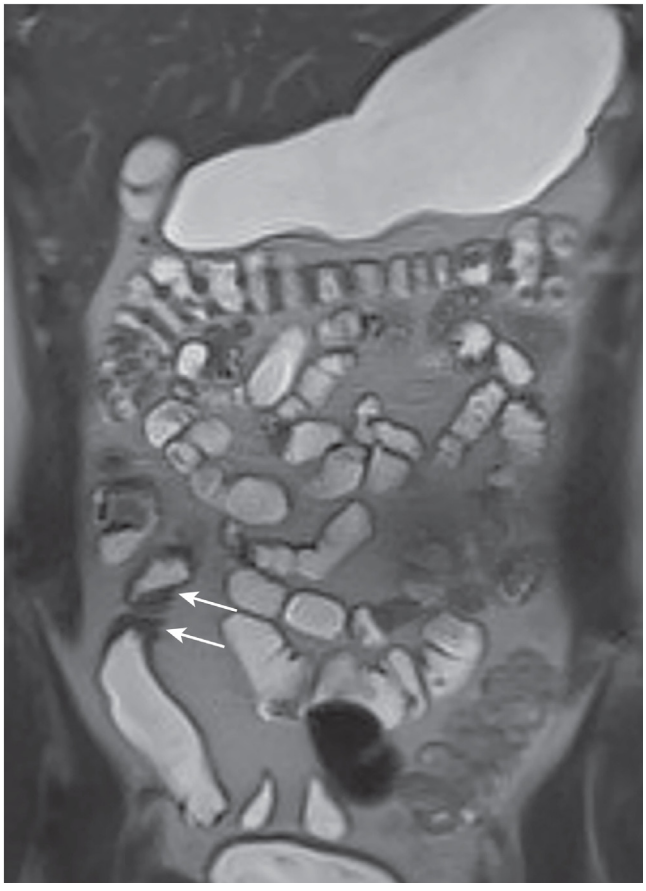

FIGURA 119-20. Enfermedad de Crohn en la enterografía por resonancia magnética (RM). Corte frontal de RM ponderada en T2 que muestra afectación por la enfermedad de Crohn del íleon distal con engrosamiento de la pared y proliferación fibrograsa asociada del mesenterio. Hay una estenosis leve *(flechas)* con dilatación proximal leve.

circundantes. Por lo tanto, las células malignas muestran una mayor captación de ^{18}F-FDG en las imágenes. La PET con ^{18}F-FDG utilizada junto con la TC (es decir, la PET/TC) proporciona información biológica, funcional y anatómica, y es posible correlacionar las zonas de mayor captación con las imágenes de TC acompañantes (fig. 119-21). Este enfoque se emplea para diagnosticar y estadificar tumores, buscar metástasis y valorar la presencia de tumor residual o recidivante tras el tratamiento. Como la PET proporciona información metabólica, es superior a la TC por sí sola para

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

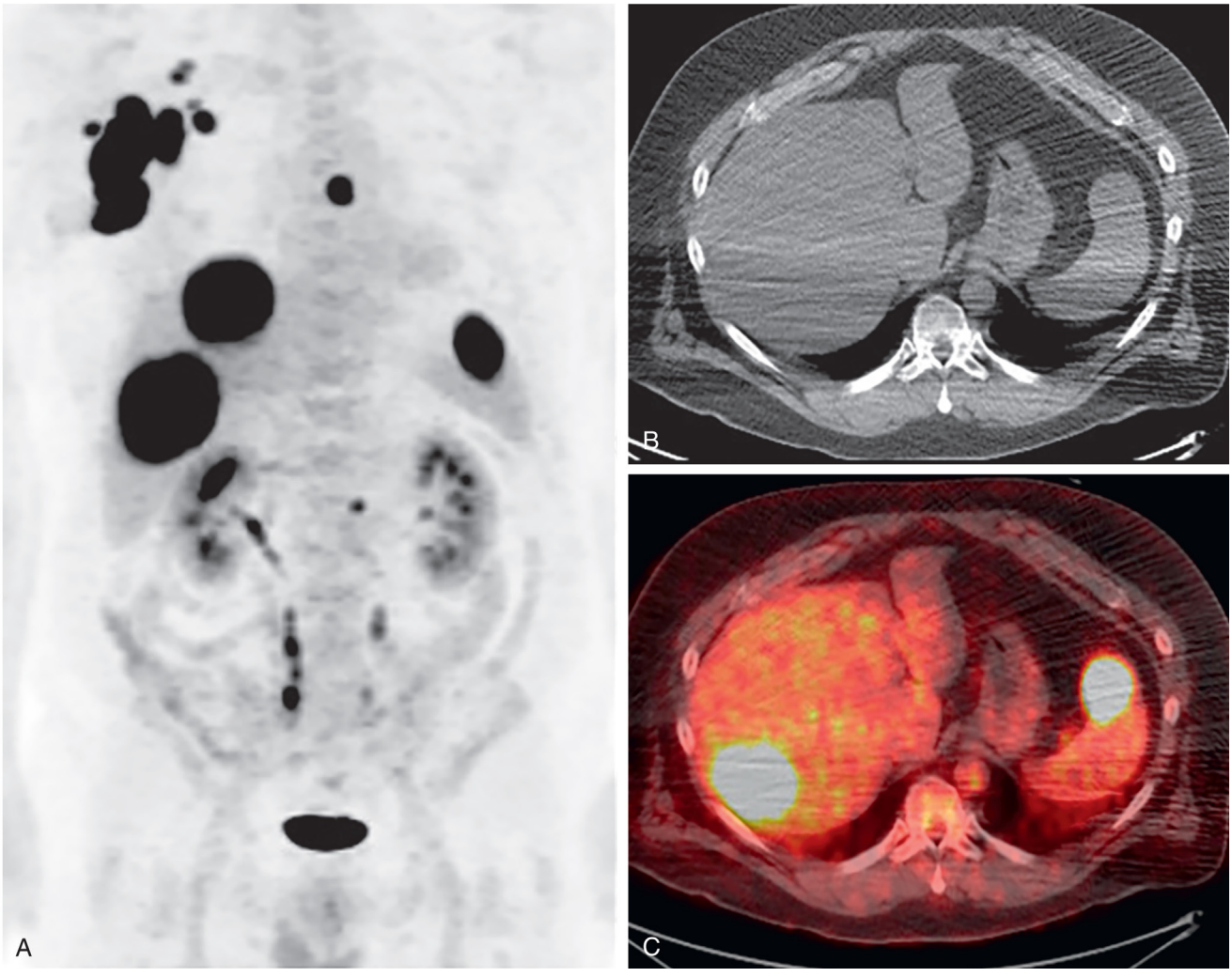

FIGURA 119-21. Metástasis en la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC). A. Corte frontal de PET que muestra un aumento de la captación en linfoadenopatías axilares derechas y mediastínicas, así como afectación del hígado y el bazo. **B.** Las lesiones en el hígado y el bazo son apenas perceptibles en la TC axial sin contraste. **C.** Estas lesiones resultan mucho más llamativas en la imagen fusionada de PET/TC axial.

distinguir el tumor activo de la cicatriz tratada. La PET/RM, que utiliza imágenes de RM de alta resolución junto a la PET, es una nueva tecnología prometedora con características similares, pero actualmente está mucho menos disponible que la PET/TC.

TÉCNICAS INTERVENCIONISTAS

Pueden realizarse diversas técnicas intervencionistas (cap. 120) en el tubo digestivo y el sistema hepatobiliar guiadas por radioscopia, ecografía o TC. En algunos casos, la combinación de modalidades permite la técnica más segura. La guía por RM es mucho menos frecuente debido al mayor tiempo necesario para obtener las imágenes y a las consideraciones especiales debidas al campo magnético.

Las técnicas intervencionistas con guía de imagen comprenden la aspiración con aguja fina o la biopsia en cilindro de una masa, drenaje de abscesos, inserción percutánea de sondas de colecistostomía, drenaje e intervención biliares, inserción de sondas de alimentación y paracentesis. En los tumores hepáticos (cap. 181) es posible realizar una ablación guiada por TC o ecografía (incluidas crioablación, ablación térmica y ablación con alcohol) y resulta especialmente útil para los tumores irresecables y en pacientes que son malos candidatos a la cirugía.

Las técnicas intervencionistas vasculares consisten en el tratamiento de aneurismas o seudoaneurismas (como los secundarios a pancreatitis), el diagnóstico y tratamiento de hemorragias digestivas, la inserción de una derivación portosistémica intrahepática transyugular (cap. 139) y la quimioembolización. La quimioembolización se emplea para tratar lesiones hepáticas primarias o metastásicas (cap. 181). Los compuestos quimioterapéuticos se inyectan directamente en la arteria que irriga un tumor, y a continuación se emboliza la arteria, atrapando así los fármacos en la zona del tumor y permitiendo un tratamiento con dosis quimioterapéuticas más altas, pero con menos toxicidad sistémica.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Caraiani C, Yi D, Petresc B, et al. Indications for abdominal imaging: when and what to choose? *J Ultrason*. 2020;20:e43-54.
2. Wolfe C, Halsey-Nichols M, Ritter K. Abdominal pain in the emergency department: how to select the correct imaging for diagnosis. *Open Access Emerg Med*. 2022;14:335-45.
3. Dhar SI, Nativ-Zeltzer N, Starmer H, et al. The American Broncho-Esophagological Association position statement on swallowing fluoroscopy. *Laryngoscope*. 2023;133:255-68.
4. DiSantis DJ, Lewis JI, Menias CO, et al. Imaging tips for performing a perfect barium swallow. *Radiographics*. 2019;39:1325-6.
5. Hawkins D, Cabrera CI, Kominsky R, et al. Dysphagia evaluation: the added value of concurrent MBS and esophagram. *Laryngoscope*. 2021;131:2666-70.
6. Martin-Harris B, Canon CL, Bonilha HS, et al. Best practices in modified barium swallow studies. *Am J Speech Lang Pathol*. 2020;29:1078-93.
7. Peterson CM, McNamara MM, Kamel IR, et al. ACR Appropriateness Criteria® right upper quadrant pain. *J Am Coll Radiol*. 2019;16:S235-43.
8. Bashir MR, Horowitz JM, Kamel IR, et al. ACR Appropriateness Criteria® chronic liver disease. *J Am Coll Radiol*. 2020;17:S70-80.
9. Park JH, Salminen P, Tannaphai P. Low-dose abdominal CT for evaluating suspected appendicitis in adolescents and young adults: review of evidence. *Korean J Radiol*. 2022;23:517-28.
10. Galgano SJ, McNamara MM, Peterson CM, et al. ACR Appropriateness Criteria® left lower quadrant pain-suspected diverticulitis. *J Am Coll Radiol*. 2019;16:S141-9.
11. Yu H, Kirkpatrick IDC. An update on acute mesenteric ischemia. *Can Assoc Radiol J*. 2023;74:160-71.
12. Pickhardt PJ, Correale L, Hassan C. Positive predictive value for colorectal lesions at CT colonography: analysis of factors impacting results in a large screening cohort. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;213:W1-8.
13. Jain S, Maque J, Galoosian A, et al. Optimal strategies for colorectal cancer screening. *Curr Treat Options Oncol*. 2022;23:474-93.
14. Pooler BD, Hernando D, Reeder SB. Clinical implementation of a focused MRI protocol for hepatic fat and iron quantification. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;213:90-5.
15. Virarkar M, Morani AC, Taggart MW, et al. Liver fibrosis assessment. *Semin Ultrasound CT MR*. 2021;42:381-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

120 ENDOSCOPIA DIGESTIVA

KENNETH K. WANG

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Las tres aplicaciones principales de la endoscopia digestiva en medicina son: aplicaciones diagnósticas para identificar el origen de una hemorragia digestiva, estadificar cánceres digestivos y obtener muestras para histología o cultivo; aplicaciones terapéuticas, como hemostasia, resección de lesiones, remodelado del tubo digestivo para tratar la obesidad y crear comunicaciones, ya sea entre luces o hacia colecciones de líquido; y técnicas de modalidad combinada con radiología intervencionista o cirugía. En la práctica actual, la endoscopia digestiva ha pasado de ser principalmente una técnica diagnóstica directa para el colon y la luz del tubo digestivo superior a convertirse en una técnica diagnóstica más versátil y ahora también terapéutica.

En EE. UU., la endoscopia en personas sanas suele realizarse bajo sedación profunda con propofol, pero la sedación consciente con midazolam y fentanilo es una alternativa en técnicas sencillas (cap. 400). En los pacientes adecuados que deseen conducir poco después de la endoscopia o que no puedan ir acompañados de un familiar o amigo es posible realizarla sin sedación.

Lo ideal es que los pacientes suspendan los anticoagulantes y los antiagregantes antes de la técnica el tiempo necesario para revertir sus efectos (cap. 70) y los reinicien consultando a los especialistas que los recomendaron (tabla 120-1).[1] La anticoagulación de transición (v. fig. 399-3) aumenta por lo general el riesgo de hemorragia periintervención sin reducir el riesgo de tromboembolias[A1] y solo se considerará en pacientes con un riesgo tromboembólico muy alto.[2]

Cada técnica tiene indicaciones específicas, pero también conlleva riesgos (tabla 120-2).

ENDOSCOPIA DIAGNÓSTICA

ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

La endoscopia digestiva alta consiste en el examen de una parte de la faringe posterior, incluida la epiglotis, la zona del esfínter esofágico superior, la laringe y la valécula. Se visualiza todo el esófago y el estómago. El bulbo duodenal y las porciones primera y segunda del duodeno se incluyen como parte del examen habitual.

TABLA 120-1 TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO PARA LA ENDOSCOPIA PROGRAMADA

	RIESGO ENDOSCÓPICO DE HEMORRAGIA	
Riesgo de trombosis bajo a alto	**BAJO***	**ALTO†**
	Continuar con anticoagulante	Suspender la warfarina, después retomarla el mismo día del procedimiento Retrasar el reinicio del ACOD hasta lograr una adecuada hemostasia
	Continuar con antiagregantes plaquetarios	Continuar con ácido acetilsalicílico y suspender los inhibidores de $P2Y_{12}$ durante al menos 5 días y cambiar a ácido acetilsalicílico (o continuar con ácido acetilsalicílico si está en terapia doble)
		Si hay alto riesgo de trombosis,‡ considerar seriamente el tratamiento de transición con HBPM (p. ej., enoxaparina, 1,5 mg/kg cada 24 h o 1,0 mg/kg cada 12 h) hasta que el anticoagulante oral sea de nuevo eficaz Retrasar la nueva toma de ACOD hasta que se logre una hemostasia adecuada

*Endoscopia digestiva alta, colonoscopia o sigmoidoscopia flexible diagnósticas, incluida la biopsia de la mucosa; colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; endoscopia con cápsula; implantación de endoprótesis enterales (controvertida); ecografía endoscópica sin aspiración con aguja fina; coagulación con plasma de argón; ablación de Barrett.

†Polipectomía, esfinterotomía biliar o pancreática, tratamiento de varices, gastrostomía o yeyunostomía endoscópica percutánea, enteroscopia terapéutica asistida por balón, ecografía endoscópica con aspiración con aguja fina, hemostasia endoscópica, ablación tumoral, cistogastrostomía, resección ampular, resección endoscópica de la mucosa, disección endoscópica de la submucosa, dilatación neumática o con bujía.

‡Prótesis de válvula mitral, prótesis de válvula aórtica tipo «bola-jaula» o de disco basculante, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio recientes (menos de 6 meses), tromboembolia venosa reciente (menos de 3 meses), trombofilia grave (deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina; anticuerpos antifosfolipídicos).

ACOD, anticoagulante oral de acción directa; HBPM, heparina de bajo peso molecular.

Adaptado de ASGE Standards of Practice Committee, Acosta RD, Abraham, NS, et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2016;83:3-16.

INSTRUMENTO

Los endoscopios flexibles están equipados con un chip de vídeo de alta resolución en el extremo de un tubo flexible y dos haces de luz de fibra óptica. El endoscopio tiene un puerto de agua para la irrigación de las lentes de la cámara y un puerto de aspiración capaz de extraer líquidos y que funciona como puerto de instrumentación por el que se introducen diversos accesorios (p. ej., pinzas de biopsia para obtener tejido, cepillos destinados a obtener muestras citológicas, asas para extirpar pólipos o sondas bipolares que cauterizan vasos sangrantes).

PREPARACIÓN

Todas las endoscopias altas requieren ayuno durante al menos 6 h antes de la técnica para permitir una visualización adecuada. Los pacientes que vayan a someterse a una miotomía endoscópica por vía oral para la acalasia deberán seguir una dieta líquida los 2 días previos a la intervención. Se administran de forma universal antibióticos de amplio espectro (p. ej., cefazolina, 2 g, por vía intravenosa antes de la intervención) debido a la estasis y al sobrecrecimiento bacteriano del esófago. Los medicamentos de uso prolongado pueden tomarse por vía oral la mañana de la intervención, con el mínimo líquido oral posible para ayudar a tragar los comprimidos.

En pacientes con antecedentes de aspiración o deterioro cognitivo puede ser aconsejable la intubación traqueal previa a la técnica para proteger las vías respiratorias. La intubación previa a la prueba también suele ser necesaria para evitar la aspiración de sangre en pacientes con hemorragia digestiva alta activa, sobre todo en aquellos con cirrosis e hipertensión portal conocidas, ya que no estarán totalmente alerta tras la endoscopia. También hay que considerar la protección de las vías respiratorias en pacientes con gastroparesia o con obstrucción gástrica o esofágica debido a la probabilidad de que exista retención de alimentos.

INDICACIONES

Una indicación frecuente de la endoscopia digestiva alta es determinar la presencia de enfermedades digestivas tales como úlceras o esofagitis y/o explicar un síntoma (tabla 120-3).

TÉCNICA

A menos que el paciente esté intubado, la endoscopia se realiza con el paciente en decúbito lateral izquierdo para reducir la posibilidad de aspiración. Se inspecciona el esófago, especialmente en busca de esofagitis y varices, y después el estómago en busca de varices gástricas, úlceras, indicios de metaplasia intestinal o gastritis, y neoplasias (fig. 120-1). La retroflexión es necesaria en el fondo del estómago para visualizar el cardias gástrico así como la incisura, que es uno de los lugares más probables de metaplasia intestinal. A continuación, se avanza el endoscopio hasta la segunda porción del duodeno. El endoscopio estándar visualiza la papila de Vater en aproximadamente tan solo el 50% de los casos porque se encuentra en la pared lateral del duodeno y no dentro del campo de visión.

Complementos de la endoscopia estándar

Uno de los medios de contraste que aumentan la visibilidad de las neoplasias planas es la solución de Lugol, que se diluye y pulveriza sobre la superficie del esófago epidermoide para ayudar a diagnosticar la neoplasia epidermoide. La mucosa epidermoide normal capta el yodo y adopta un color marrón, mientras que las zonas neoplásicas con cáncer o displasia no captarán el yodo y aparecerán como tejido sin teñir que deberá biopsiarse o resecarse en función del grado de sospecha. Una alternativa muy utilizada son las imágenes de banda estrecha, que utilizan luz azul para iluminar la mucosa y resaltar sus características, en particular los pequeños patrones capilares de la mucosa que se distorsionan en el tejido displásico. En el estómago, una mezcla de ácido acético e índigo carmín es capaz de detectar el carcinoma gástrico y también realza sus bordes para guiar la resección en bloque. Sin embargo, a pesar de su utilidad, los colorantes no son populares en los países occidentales debido a las dificultades de aplicación y a la contaminación que generan en el endoscopio. No obstante, en pacientes de alto riesgo, como aquellos con síndrome de Lynch (cap. 179), los medios de contraste mejoran la detección de pequeños cánceres gástricos incipientes. Otras herramientas para ayudar en el diagnóstico de la enfermedad premaligna consisten en dispositivos como la endomicroscopia láser confocal que amplifica las imágenes de la mucosa y es capaz de evaluar la porosidad del sistema microvascular, pero este enfoque casi nunca se usa en la práctica clínica, en parte porque requiere la administración de fluoresceína intravenosa. La endomicroscopia láser de volumen, que es una versión de la tomografía de coherencia óptica, tiene el potencial de explorar grandes áreas tisulares con alta resolución sin medios de contraste y está disponible comercialmente para explorar el esófago.

ECOGRAFÍA ENDOSCÓPICA

La ecografía endoscópica combina un endoscopio con una sonda ecográfica en su extremo para visualizar la anatomía en tres dimensiones. Las señales de Doppler pulsado evalúan el flujo sanguíneo, y la elastografía, las características del tejido.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 120-2 COMPLICACIONES DE LA ENDOSCOPIA

COMPLICACIONES DE LA ENDOSCOPIA	INCIDENCIA (%)	PROFILAXIS ESPECÍFICA
COMPLICACIONES GENERALES		
Complicaciones relacionadas principalmente con la sedación (depresión cardiovascular y respiratoria después de la técnica, aspiración)	0,6-0,7	Protección de las vías respiratorias en caso de hemorragia digestiva alta masiva Evaluación médica previa a la técnica, monitorización durante la misma y después Consulta de anestesiología para pacientes de alto riesgo
Perforación	0,1-0,3 (endoscopia alta) 0,14-0,25 (colonoscopia)	Ninguna (excepto una técnica cuidadosa, posible beneficio para la técnica «bajo el agua»)
Hemorragia	0,3 (endoscopia alta) 0,7-2,5 (polipectomía)	Hay que sopesar cuidadosamente el riesgo y los beneficios Interrumpa o reduzca el uso de anticoagulantes antes de técnicas de alto riesgo
Bacteriemia y complicaciones infecciosas (endocarditis, ascitis bacteriana)	< 0,1	Antibióticos para pacientes con riesgo de endocarditis (con válvulas artificiales, derivaciones pulmonares sistémicas o antecedentes de endocarditis), con injertos vasculares sintéticos y con ascitis bacteriana (cirróticos)
Muerte	0,6 (endoscopia superior) 0,2 (colonoscopia)	
COMPLICACIONES ASOCIADAS A TÉCNICAS ESPECIALIZADAS		
Pancreatitis (CPRE)	3-20	Indometacina rectal
Colangitis (CPRE)	0,1-2	Antibióticos previos a la técnica
Infecciones de heridas (GEP)	3-4	Antibióticos previos a la técnica

CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; GEP, gastrostomía endoscópica percutánea.
Tomado de Pasricha PJ. Gastrointestinal endoscopy. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*, 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:834-840.

TABLA 120-3 INDICACIONES PARA LA ENDOSCOPIA ALTA DEL TUBO DIGESTIVO

- Dispepsia que no responde al tratamiento médico
- Desarrollo de síntomas de alarma como disfagia, odinofagia, pérdida de peso
- Síntomas persistentes de reflujo a pesar de la terapia médica
- Vigilancia de neoplasias del tubo digestivo superior
- Hemorragia que se considera secundaria a origen digestivo alto o hemorragia digestiva oculta

INSTRUMENTO

Un instrumento de disposición circular es el mejor para cartografiar la superficie visceral del esófago y el duodeno, mientras que el endoscopio ecográfico de disposición lineal se utiliza para la aspiración con aguja y las biopsias porque puede emplear la ecografía Doppler para asegurarse de que la aguja sortea las estructuras vasculares y es capaz de observar la aguja a lo largo de todo su recorrido en un ganglio linfático o un órgano.

PREPARACIÓN

La preparación para una ecografía endoscópica digestiva alta es similar a la de la endoscopia. Los parámetros de coagulación deben normalizarse antes de poder realizar una ecografía endoscópica, aspiración con aguja fina o biopsia. Por lo general se utiliza sedación profunda debido a la duración de la técnica.

INDICACIONES

Las indicaciones más habituales de la ecografía endoscópica son la estadificación de los cánceres esofágicos, gástricos, pancreáticos y biliares mediante la determinación de su profundidad, grado de afectación circunferencial y tamaño global.[3,4] La biopsia con aguja fina está indicada en las lesiones que requieren una información detallada de la arquitectura del tejido (p. ej., linfoma) o del tipo de infiltración (p. ej., pancreatitis autoinmunitaria). La ecografía guía la aspiración con aguja fina de los ganglios linfáticos o las metástasis en órganos sólidos, especialmente en el hígado. También es una prueba complementaria para estadificar el cáncer pulmonar cuando los ganglios linfáticos no son accesibles desde los bronquios. Otras indicaciones son definir la vascularidad de una lesión, medir la presión portal o evaluar y actuar terapéuticamente sobre los vasos arteriales que irrigan lesiones sangrantes como las úlceras.

TÉCNICA

El ecoendoscopio se introduce en el esófago como un endoscopio normal. Sin embargo, la parte de transductor del endoscopio es rígida y tiene un diámetro mayor que la de un endoscopio, por lo que el paso resulta más difícil en presencia de obstrucciones mecánicas, por ejemplo, un divertículo esofágico, o protuberancias óseas en la columna cervical. La exploración comienza en la faringe posterior, donde son muy evidentes estructuras como la glándula tiroides y las arterias carótidas. Es posible examinar el cayado de la aorta, la ventana aortopulmonar, la aorta descendente, la aurícula izquierda y los vasos pulmonares. Por lo general, la exploración permite seguir la aorta hasta el abdomen, donde la visualización del ligamento gastrohepático, la arteria mesentérica superior y el tronco celíaco proporciona puntos de referencia en el abdomen. El tronco celíaco da origen a la arteria esplénica y permite visualizar el cuerpo y la cola del páncreas. El lóbulo izquierdo del hígado se explora fácilmente, al igual que la vesícula biliar. Desde el duodeno se observa la vena porta, el árbol biliar y la cabeza del páncreas, y la ecografía puede utilizarse para guiar la biopsia de una masa pancreática (fig. 120-2). Es posible tomar muestras de cualquier lesión, como ganglios linfáticos, con el ecoendoscopio lineal. Algunas lesiones que parecen evidentes en la tomografía computarizada (TC) resultan invisibles en la ecografía, pero las lesiones pequeñas alrededor del páncreas suelen visualizarse mejor en la ecografía endoscópica. Es posible realizar biopsias y aspirados de forma habitual.

Bajo control ecográfico pueden colocarse endoprótesis terapéuticas en la vesícula biliar a través de la pared gástrica para descomprimir una vesícula inflamada[5] o en el yeyuno con el fin de sortear una obstrucción causada por un cáncer de páncreas. El acceso vascular con ecografía endoscópica es capaz de medir las presiones portales, embolizar los puntos de hemorragia arterial a los que no se puede acceder con radiología intervencionista y definir los vasos que alimentan las úlceras sangrantes.

COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA (CPRE)

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) examina el árbol biliar y los conductos pancreáticos. La CPRE suele incluir radioscopia para visualizar el contraste perfundido dentro del sistema pancreático o biliar, por lo que todos los pacientes deben ser candidatos adecuados a la exposición a medios de contraste y radiación.

INSTRUMENTO

El endoscopio de visión lateral típico tiene una punta rígida de longitud muy similar a la del ecoendoscopio, con los mismos problemas en cuanto al paso hasta el esófago. El duodenoscopio terapéutico mide unos 125 cm de largo con un puerto operativo de 4,2 mm que permite el paso de accesorios como el colangioscopio. El puerto también dispone de una palanca que permite al usuario angular un catéter hacia la ampolla de Vater.

PREPARACIÓN

Los pacientes deben estar en ayunas como para una endoscopia digestiva alta habitual. El instrumento visualiza a 90° con respecto al eje del endoscopio y no tiene capacidad de visualización hacia delante, por lo hay que estar seguro de que el esófago está libre de divertículos, estenosis o tumores. Como preparación para la inyección del contraste y para la técnica intervencionista debe determinarse el estado de la coagulación y normalizarlo si es posible. Si el riesgo de desencadenar una pancreatitis es alto (p. ej., paciente de menor edad, sexo femenino, disfunción del esfínter de Oddi, pancreatitis previa, bilirrubina sérica anómala), la profilaxis previa a la prueba con un enema de sulindaco (100 mg) disminuye el riesgo de pancreatitis inducida por la CPRE.[A2]

INDICACIONES

La CPRE suele realizarse para evaluar una ictericia obstructiva, una pancreatitis o una masa pancreática cuando otras pruebas de imagen son inciertas o muestran lesiones que requieren tratamiento, como un cálculo del conducto biliar común. Por ejemplo, la sos-

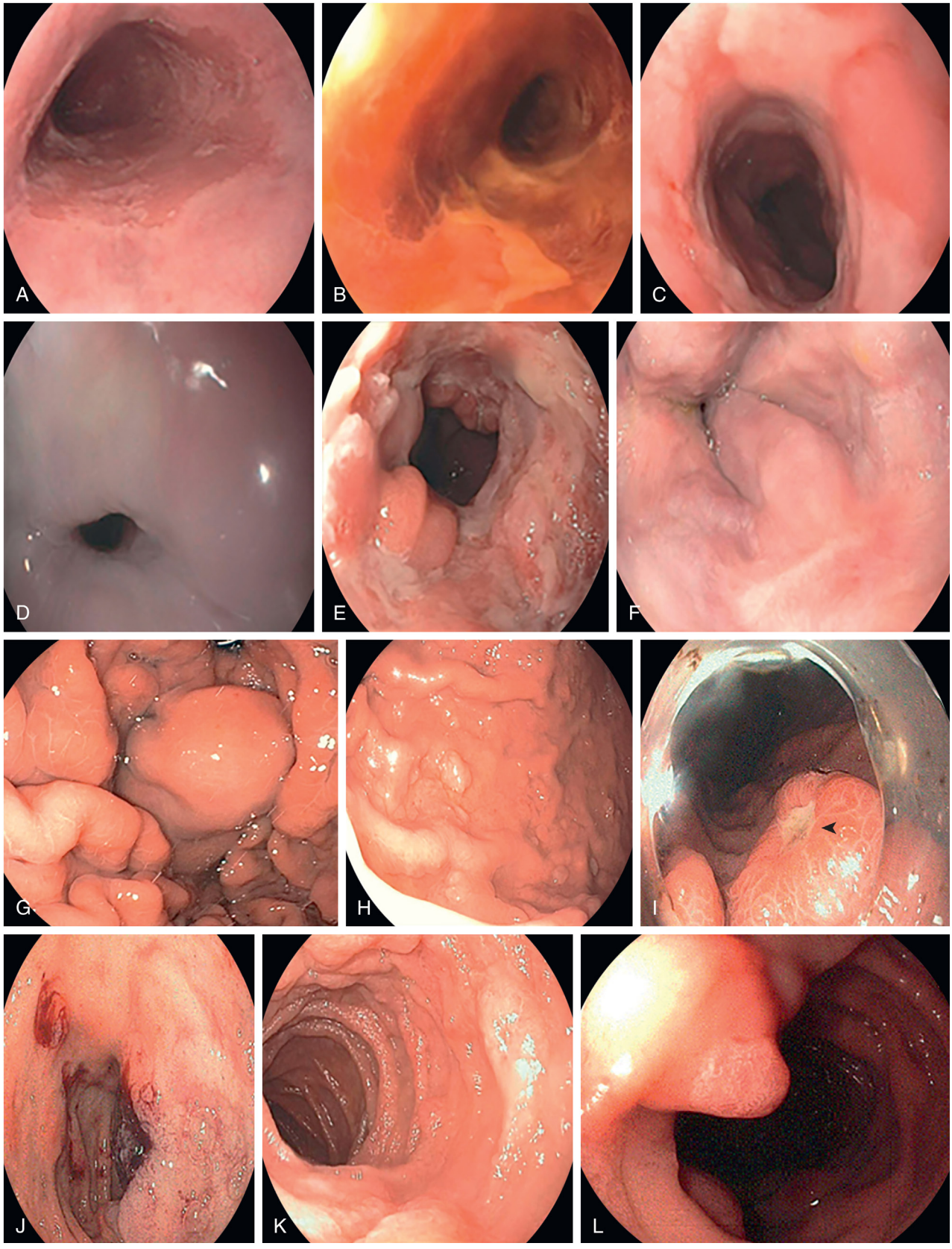

FIGURA 120-1. **Imágenes endoscópicas de anomalías que pueden observarse en el tubo digestivo superior. A.** Esófago de Barrett con zonas de mucosa de color salmón indicativas de metaplasia intestinal esofágica. **B.** Tras la aplicación de solución de Lugol en la mucosa esofágica, las zonas de mucosa de aspecto blanquecino que no captan el yodo indican displasia. **C.** Estrías de inflamación concordantes con esofagitis erosiva relativamente grave. **D.** Estenosis esofágica con estrechamiento de la luz esofágica, sin muestras de inflamación. **E.** Cáncer penetrante de esófago distal. **F.** Varices esofágicas submucosas cerca de la unión gastroesofágica sin muestras de hemorragia reciente. **G.** Pliegues rugosos en el estómago: el pliegue ampliado en el centro de la figura representa una variz gástrica. **H.** Pólipo hiperplásico, frecuente en pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones y por lo general benignos, en el centro de la imagen. **I.** Úlcera *(punta de flecha)* elevada en el cuerpo del estómago. **J.** Úlcera duodenal en el bulbo del duodeno. **K.** Adenoma (centro de la imagen) en el duodeno, donde se observan pólipos adenomatosos, aunque a menudo se encuentran glándulas de Brunner benignas en el bulbo duodenal. **L.** Ampolla de Vater normal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

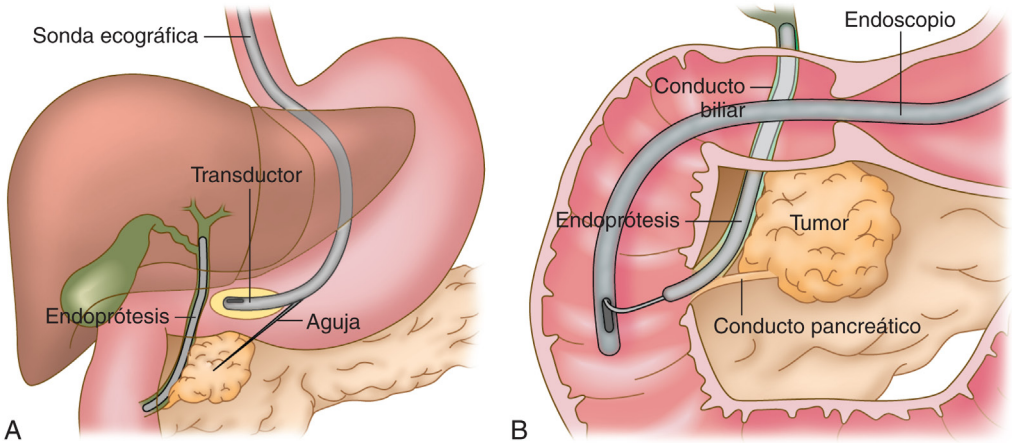

FIGURA 120-2. **Biopsia de una masa pancreática guiada por ecografía endoscópica (A) y colocación de una endoprótesis en una estenosis maligna del conducto biliar con colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (B).** (Tomado de Brugge WR, Van Dam J: Pancreatic and biliary endoscopy. *N Engl J Med.* 1999;341:1808-1816. Copyright ©1999 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)

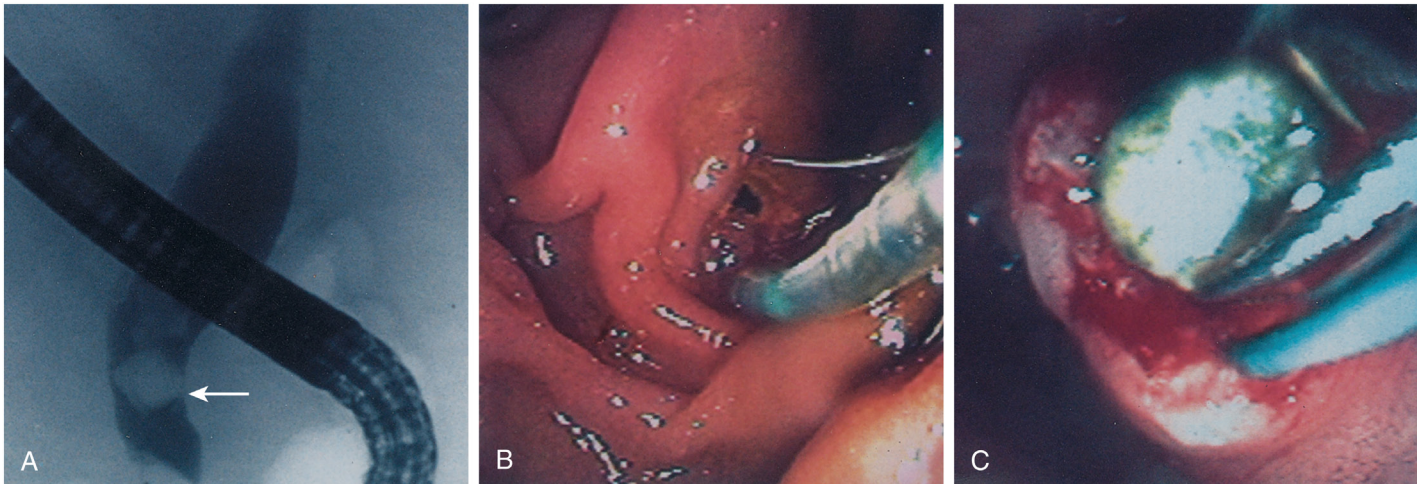

FIGURA 120-3. **Esfinterotomía biliar y extracción del cálculo del conducto biliar. A.** Imagen de colangiografía retrógrada endoscópica que muestra cálculos *(flecha)* en el colédoco distal. **B.** Imagen endoscópica de un esfinterótomo en el conducto biliar, con la guía cortando el techo de la ampolla (esfínter). **C.** Se está extrayendo un cálculo del conducto biliar mediante una cesta introducida por endoscopia. (Por cortesía de Pankaj Jay Pasricha, MD.)

pecha de coledocolitiasis justifica la CPRE para su diagnóstico y el posible tratamiento (fig. 120-3). La CPRE también se realiza a menudo en la pancreatitis crónica y los pólipos de la ampolla. En la pancreatitis aguda (cap. 130), la CPRE suele retrasarse hasta que la inflamación haya remitido, a menos que la sospecha de alteración ductal pancreática requiera la inserción de una endoprótesis. Las estenosis ductales biliares o pancreáticas indeterminadas halladas en la colangiopancreatografía por resonancia magnética (cap. 119) pueden requerir cepillados y biopsias en la CPRE para definir su histología.

TÉCNICA

El endoscopio suele introducirse a ciegas mediante guía manual. Cuando el instrumento pasa a la segunda porción del duodeno se identifica la ampolla de Vater. El conducto pancreático suele localizarse directamente perpendicular a la mucosa, mientras que el conducto biliar común está mucho más angulado. En los pacientes que tienen un *pancreas divisum* a veces es necesario canalizar la papila menor, que suele encontrarse en la primera porción del duodeno, para acceder al conducto pancreático principal. Una vez identificado el conducto adecuado en la radioscopia con contraste o mediante el uso de una guía a través del endoscopio, se introducen accesorios con fines terapéuticos (p. ej., extraer un cálculo o insertar una endoprótesis para sortear estenosis o tumores) o diagnósticos (p. ej., obtener tejido de una estenosis o masa indeterminada). Es posible introducir endoscopios de pequeño calibre a través de un duodenoscopio terapéutico (se requiere un puerto operativo de mayor tamaño) para visualizar los conductos pancreáticos o biliares y tomar pequeñas biopsias o muestras citológicas de cualquier lesión sospechosa.[6]

ENTEROSCOPIA

En la endoscopia digestiva alta habitual, la visualización se extiende por lo general tan solo hasta la segunda porción del duodeno. La forma más fácil de visualizar todo el duodeno y una porción significativa del yeyuno proximal (alrededor de medio metro) es utilizar la enteroscopia de pulsión, que suele realizarse con un colonoscopio pediátrico. La mayoría de las lesiones digestivas hemorrágicas ocultas (cap. 121) son visibles con esta técnica. Otros accesorios permiten al endoscopista extraer cuerpos extraños, tomar muestras para diagnóstico, realizar polipectomías, colocar endoprótesis, dilatar estenosis e incluso tratar lesiones sangrantes como las telangiectasias. Si la lesión está fuera del alcance de estos instrumentos, se puede recurrir a intervenciones técnicamente más difíciles.

PREPARACIÓN

La preparación es la misma que para la endoscopia digestiva alta.

INSTRUMENTO

El enteroscopio de pulsión estándar suele ser un colonoscopio pediátrico que se introduce por vía oral a través del estómago hasta el intestino delgado. La enteroscopia de balón único con sobretubo permite guiar el enteroscopio hasta el intestino delgado. Las técnicas con un solo balón son capaces de examinar zonas modificadas anatómicamente, como en los pacientes que han sido objeto de cirugía bariátrica con una anastomosis en Y de Roux.

Para explorar el yeyuno en toda su longitud se infla y desinfla un sistema de balón doble, con balones en un sobretubo y en el extremo distal del endoscopio, con el fin de fruncir el intestino delgado sobre el tallo del endoscopio. Al colapsar el intestino delgado sobre la cubierta del endoscopio es posible hacer avanzar lentamente el instrumento a través de todo el intestino delgado. Un dispositivo motorizado de enteroscopia en espiral[7] con un sobretubo que enrosca el intestino sobre el tubo es una alternativa emergente al uso del balón para traccionar el intestino sobre el sobretubo. Es posible practicar un tatuaje endoscópico en el punto más distal alcanzado por la enteroscopia anterógrada, de modo que el examen colonoscópico desde abajo pueda avanzar a través de la válvula ileocecal y a continuación, hasta el tatuaje, confirmando así que se ha explorado todo el intestino delgado.

INDICACIONES

Las indicaciones de la enteroscopia suelen estar relacionadas con la hemorragia digestiva oculta (cap. 121) o con una mejor definición de una lesión visualizada en las pruebas de imagen del intestino delgado. Puede utilizarse para definir la extensión de la enfermedad, como en el caso del esprúe celíaco (cap. 126) o la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127), si es necesario. Los usos terapéuticos incluyen facilitar la inserción de sondas yeyunales de alimentación, dilatación de estenosis, ayuda para realizar una CPRE en casos de anatomía modificada, como tras una derivación intestinal, y la extirpación de pólipos del intestino delgado.

TÉCNICA

Los pacientes se colocan en decúbito lateral izquierdo para reducir el riesgo de aspiración. El paso de este dispositivo requiere radioscopia para confirmar la ubicación del enteroscopio cuando se encuentran lesiones. Además, las opciones de tratamiento son limitadas dada la gran longitud (200 cm) del instrumento. El instrumento es útil en el diagnóstico de trastornos que han eludido otras técnicas, como pérdida de sangre en el intestino delgado (cap. 121), masas del intestino delgado (cap. 179) y enfermedades inflamatorias y malabsortivas del intestino (cap. 126).

COLONOSCOPIA

La colonoscopia se utiliza con fines diagnósticos y terapéuticos desde el recto hasta la válvula ileocecal. El uso del colonoscopio requiere familiarizarse con la anatomía del colon y la tendencia de este a retorcerse y formar bucles en el colon sigmoide y transverso, lo que crea dificultades para hacer avanzar el instrumento a menos que se reduzcan esos bucles. Los pliegues haustrales del colon también dificultan la visualización.

INSTRUMENTO

El colonoscopio estándar para adultos mide unos 168 cm de longitud y tiene un puerto más grande para la aspiración y la introducción de accesorios, en comparación con el endoscopio digestivo alto. Sin embargo, el diámetro del colonoscopio también es mayor y el tubo de inserción es más flexible para permitir la retroflexión en varios puntos críticos del colon, como el ciego o el recto. El diámetro del colonoscopio identifica estenosis colónicas importantes porque será incapaz de atravesarlas.

PREPARACIÓN

Una buena preparación del colon, esencial para un examen completo,[8] constituye a menudo la parte más desagradable de la prueba, y los pacientes lo cumplirán mejor si se les insiste encarecidamente en que realicen la preparación según las indicaciones.[A3] La preparación habitual de alto volumen utiliza un compuesto osmótico no absorbible (polietilenglicol) mezclado con agua y bebido por el paciente en dosis fraccionadas (la mitad la noche anterior a la prueba y la otra mitad esa misma mañana). Este método de dosis fraccionadas se tolera mejor y es más eficaz para eliminar las heces que los regímenes de dosis única.[A4] Refrigerar la solución suele ser útil para reducir su sabor, y chupar trozos de limón o cubitos de hielo también puede atenuar su sabor. Algunos pacientes encuentran que beber la solución a través de una pajita disminuye asimismo su desagradable sabor. Por último, masticar chicle antes de beber un vaso de la solución consigue igualmente que el preparado sea menos desagradable. Aunque los pacientes suelen confiar en el color de la deposición y en la ausencia de heces sólidas como indicadores de una preparación adecuada, deben seguir tomando el preparado intestinal completo hasta consumirlo en su totalidad para garantizar una preparación adecuada del colon. En los pacientes con riesgo de mala preparación (p. ej., pacientes que han mostrado malas preparaciones en el pasado, pacientes no ambulatorios ingresados y aquellos incapaces de realizar la preparación completa, como los pacientes con gastroparesia diabética), también puede ser necesario instaurar una dieta líquida de 24 a 36 h antes de la colonoscopia programada y aumentar la cantidad de solución para evitar la presencia de alimentos sólidos en el tubo digestivo y garantizar la limpieza adecuada del colon. Las consecuencias de una preparación inadecuada incluyen la necesidad de repetir la preparación para una nueva prueba, la posibilidad de no detectar lesiones significativas en el colon y más riesgo de acontecimientos adversos como perforación o hemorragia.

INDICACIONES

La colonoscopia se realiza con mayor frecuencia para detectar el cáncer de colon (cap. 179). También está indicada para evaluar una posible hemorragia digestiva baja (cap. 121) por trastornos como tumores o pólipos (cap. 179), enfermedades inflamatorias intestinales (cap. 127), enfermedad diverticular (cap. 128) o telangiectasias mucosas (figs. 120-4 y 120-5).

TÉCNICA

La técnica suele comenzar con el paciente en decúbito lateral izquierdo, que por lo general permite llegar más fácilmente al colon sigmoide. Se puede recolocar al paciente en decúbito supino una vez alcanzada la flexura esplénica, sobre todo cuando se emplea la inmersión en agua, que se tolera mejor y es muy útil en la extirpación de pólipos, en lugar de la insuflación de dióxido de carbono, que suele ser incómoda y produce náuseas y distensión tras la intervención. La técnica de inmersión en agua instila agua

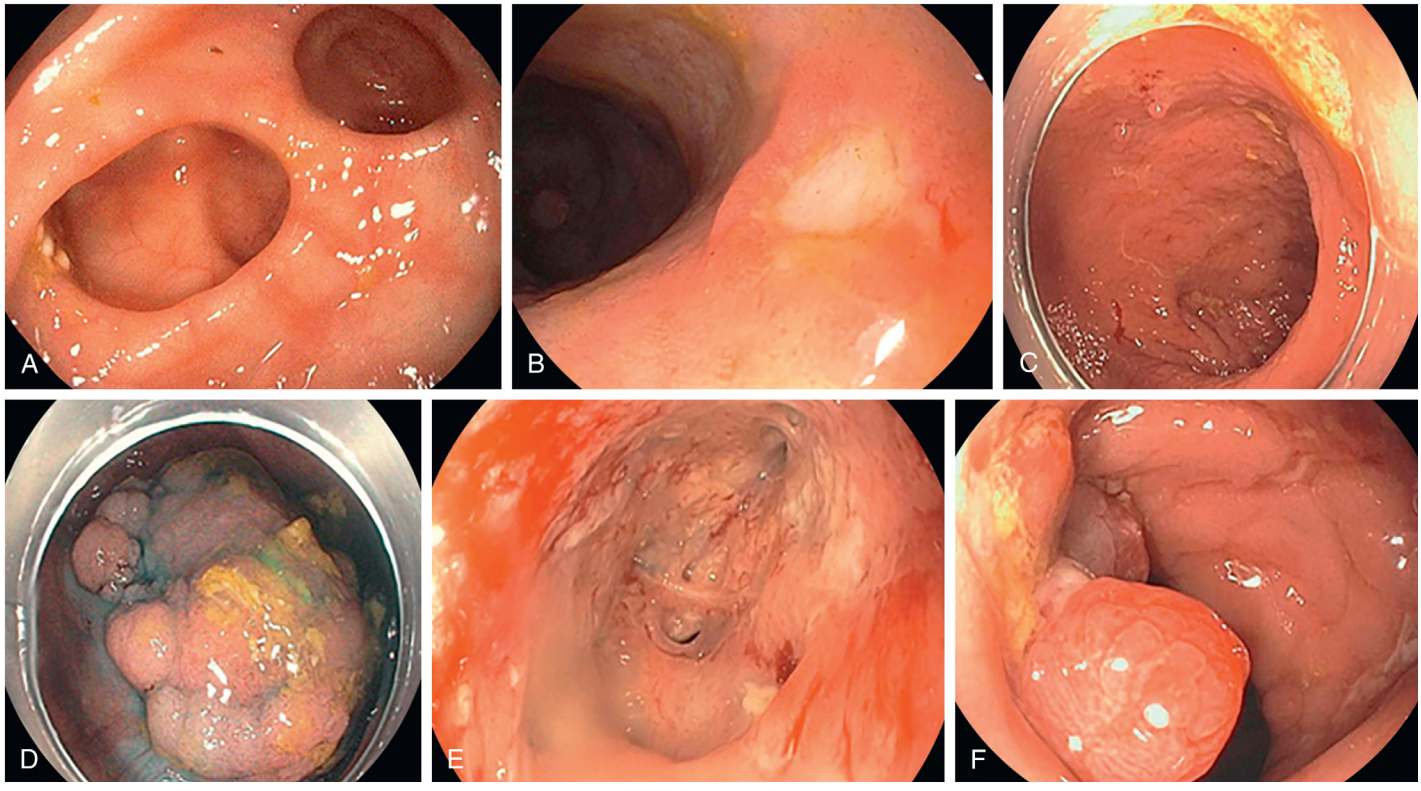

FIGURA 120-4. Imágenes de trastornos del colon. A. Divertículos colónicos de boca amplia, que son hallazgos normales sobre todo en pacientes ancianos. **B.** Úlcera del colon descubierta con frecuencia en el contexto de la enfermedad inflamatoria intestinal, sobre todo en la enfermedad de Crohn. **C.** Colitis ulcerosa crónica, con pequeños seudopólipos indicativos de enfermedad crónica. **D.** Gran pólipo del colon, probablemente un adenoma; a pesar de su tamaño, habitualmente este pólipo puede extirparse por vía endoscópica. **E.** Colon ulcerado con una fístula en la base. Las úlceras colónicas tienen el potencial de fistulizarse a la vejiga, vagina, intestino delgado y estómago, dependiendo de la localización de la fístula. **F.** Pólipo ulcerado con bordes polipoides, sospechoso de transformación maligna.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

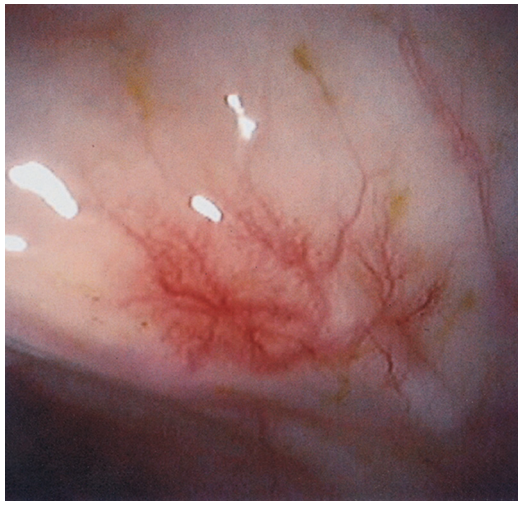

FIGURA 120-5. Telangiectasia mucosa (malformación arteriovenosa) en el colon. El paciente se presentó con hematoquecia. La lesión fue cauterizada posteriormente por endoscopia. (Por cortesía de Pankaj Jay Pasricha, MD.)

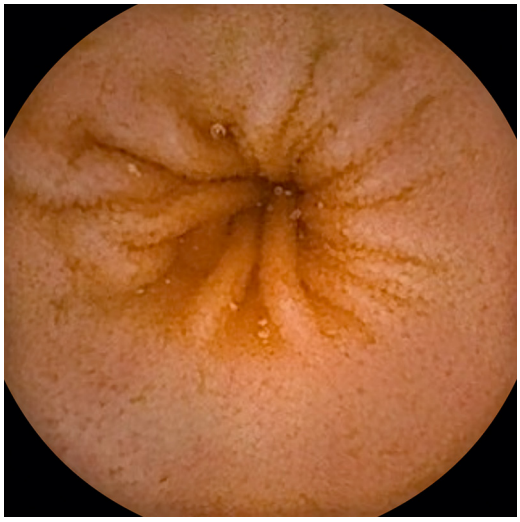

FIGURA 120-6. Intestino delgado de aspecto típicamente normal en la endoscopia con cápsula. Aunque la resolución es muy inferior a la de la endoscopia estándar, las vellosidades se aprecian fácilmente en las imágenes de la cápsula.

caliente en el colon para distenderlo. La naturaleza hipotónica del líquido permite que el agua se infiltre en la mucosa, facilitando así la extirpación de los pólipos de colon. El examen del ciego y del lado derecho del colon suele ser mejor en la retirada con el paciente en decúbito supino.

Dado que a menudo se encuentran y extirpan pólipos, los pacientes deben suspender sus anticoagulantes y antiagregantes con tiempo suficiente para garantizar una hemostasia adecuada.[9] Las técnicas de extirpación mediante pequeñas asas de alambre son habituales, pero las asas de diseño especial son capaces de asir incluso pólipos planos, y los dispositivos combinados inyectan líquido debajo de los pólipos para ayudar a su extirpación segura proporcionando una almohadilla por debajo de la lesión. La polipectomía por inmersión en agua facilita del mismo modo la tumefacción de la mucosa con líquido hipotónico sin necesidad de inyecciones. Sin embargo, si la colonoscopia se está realizando para evaluar una hemorragia digestiva, la polipectomía suele aplazarse porque la hemorragia posterior a la intervención podría confundirse fácilmente con el sangrado del área hemorrágica original.[10]

ENDOSCOPIA CON CÁPSULA

La cápsula endoscópica se desarrolló inicialmente para detectar lesiones en el intestino delgado. Las cápsulas dirigibles también permiten visualizar el estómago y el colon. Con las imágenes actuales de alta resolución, la cápsula es capaz de detectar focos de hemorragia y marcar los lugares con anomalías de la mucosa para una revisión endoscópica posterior.

INSTRUMENTO

El dispositivo es literalmente una cápsula que se ingiere, de unos 11 mm de diámetro y 26 mm de longitud, con una cámara montada en uno o ambos extremos y que puede tomar de 2 a 18 imágenes por segundo según el tipo de dispositivo. Las cámaras funcionan con pilas y toman imágenes durante un período de 8-12 h. Al paciente se le acopla una antena que se sujeta a la piel sobre el abdomen y recibe y almacena las imágenes para descargarlas en una estación de trabajo.

PREPARACIÓN

Antes de la prueba de imagen del intestino delgado para detectar hemorragias se suele indicar a los pacientes que eviten comer alimentos que puedan dejar restos en el intestino delgado, como semillas de frutas o verduras. Los pacientes también deben evitar temporalmente los suplementos de hierro. En la tarde-noche del día anterior a la intervención suele administrarse una solución de preparación intestinal para ayudar a eliminar cualquier resto de comida que pueda ocultar lesiones importantes. Una vez ingerida la cápsula, el paciente puede empezar a tomar líquidos claros unas 2 h después y alimentos ligeros cerca de 4 h más tarde. Los pacientes no pueden estar cerca de campos electromagnéticos intensos (p. ej., resonancia magnética) hasta que excreten la cápsula. El paciente debe asegurarse asimismo de que la grabadora está operativa inspeccionando su luz parpadeante.

INDICACIONES

Las tres indicaciones más habituales de la endoscopia por cápsula son encontrar el área de una hemorragia incierta, definir la extensión de la enfermedad inflamatoria intestinal y examinar un hallazgo de otras pruebas de imagen, como una lesión sospechosa de linfoma.[11] Una indicación más controvertida es investigar la causa del dolor abdominal crónico.

TÉCNICA

El paciente devuelve la grabadora, que será descargada y revisada por un médico con la formación debida. La inteligencia artificial del programa informático identificará las zonas de lesiones sospechosas, que se marcarán para su revisión. También quedan indicadas las zonas de posible hemorragia. A continuación, el médico revisará todas las imágenes en busca de posibles fuentes de hemorragia o zonas anómalas que puedan indicar una hemorragia, como úlceras (fig. 120-6). Como las imágenes no se revisan hasta después del paso de la cápsula, no es posible utilizar los dispositivos actuales con fines terapéuticos; sin embargo, las nuevas generaciones de cápsulas dirigibles bajo control magnético podrían equiparse con opciones potencialmente terapéuticas, como aerosoles hemostáticos que se liberarían al identificar una zona sospechosa.

ENDOSCOPIA AVANZADA

PRUEBAS DE IMAGEN AVANZADAS

Con el uso de colorantes *in vivo* como la fluoresceína es posible visualizar incluso el flujo sanguíneo capilar. La estructura glandular y el microentorno de las lesiones neoplásicas incipientes se visualizan por endomicroscopia láser confocal a través de un endoscopio estándar, mediante aspiración con aguja fina guiada por ecografía endoscópica en las estructuras quísticas o con un duodenoscopio para ver la pared del conducto biliar. La tomografía de coherencia óptica es capaz de visualizar 7 cm lineales de esófago con una sola exploración, lo que permite reconstruir la mucosa en imágenes bidimensionales y tridimensionales que evalúan la extensión de la displasia. Los métodos electrónicos de realce están sustituyendo a la cromoendoscopia con colorantes para detectar neoplasias gástricas. La visualización de los vasos sanguíneos en los tumores luminales predice la profundidad de la invasión tumoral con una precisión excelente.

RESECCIÓN DE TEJIDOS

La mayoría de los pólipos grandes y los cánceres incipientes pueden extirparse con técnicas endoscópicas avanzadas. Un ejemplo es la resección endoscópica de la mucosa, mediante la cual se aplica un pequeño capuchón a la punta del endoscopio para permitir que la aspiración arrastre el tejido hacia el capuchón y, a continuación, se utiliza un asa de alambre con cauterizador para resecar el tejido. El tejido se introduce en el capuchón y se extrae a través del endoscopio. Las variaciones de esta técnica incluyen la aplicación de bandas que pellizcan el tejido después de introducirlo en el capuchón para facilitar la aplicación del asa. La disección endoscópica de la submucosa es capaz de resecar grandes lesiones en bloque, eliminando así todo el tejido neoplásico por completo mediante un corte alrededor de la zona de la neoplasia y la posterior disección minuciosa de la mucosa de la capa muscular subyacente. En el caso del esófago de Barrett (cap. 124), la resección en bloque de la mucosa seguida de un tratamiento de ablación reduce el riesgo de progresión de displasia de bajo grado a displasia de un grado superior.[A5,A6]

La miotomía peroral[12] es útil para tratar la acalasia, con resultados como mínimo equivalentes a los de la cirugía abierta en los pacientes adecuados.[A7] También resulta útil en algunos casos de obstrucción pilórica de la salida gástrica y gastroparesia.[13] Esta técnica se realiza practicando una incisión en la mucosa que permite introducir el endoscopio hasta la submucosa para tunelizar a lo largo de la *muscularis propria*. La capa muscular se incide entonces de forma similar a una miotomía de Heller, salvo que normalmente solo se corta la capa muscular circular interna. El túnel se sella después con clips hemostáticos, lo que permite un cierre más fácil.

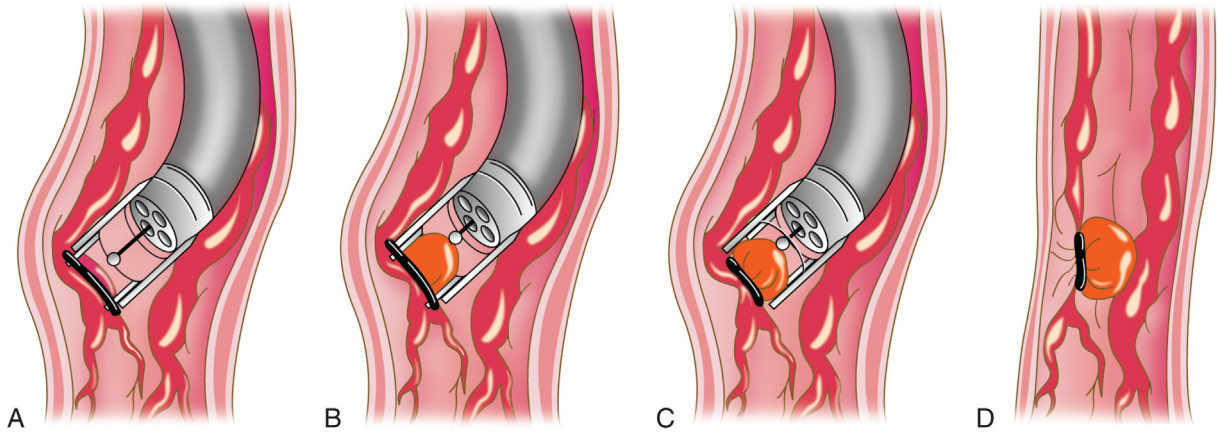

FIGURA 120-7. Técnica de ligadura endoscópica de varices. A. El endoscopio, al que se fija un dispositivo de ligadura, es puesto en contacto con la variz justo por encima de la unión gastroesofágica. **B.** Se aplica aspiración, retrayendo la mucosa que contiene la variz hacia el espacio muerto creado al final del endoscopio por el dispositivo de ligadura. **C.** Se tira del cable de tracción, colocando la banda alrededor del tejido aspirado. **D.** Ligadura completada. (Tomado de Pasricha PJ. Gastrointestinal endoscopy. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:834-840.)

En el colon, la cauterización habitual del tejido que rodea a un pólipo resecado se realiza mediante la técnica de avulsión, que consiste en asir el tejido con una pequeña pinza que aplica el electrocauterio a los bordes de la resección. Esta técnica disminuye el riesgo de reaparición de los pólipos.

VARICES ESOFÁGICAS

Los pacientes con hipertensión portal son habitualmente objeto de endoscopia para descartar posibles varices esofágicas o gástricas (cap. 139). Se recomienda el tratamiento profiláctico en pacientes que hayan sangrado previamente, cuando existan varices esofágicas de gran tamaño y si la endoscopia muestra estigmas varicosos como seudoaneurismas o coágulos de fibrina concordantes con hemorragias previas. Las hemorragias activas por varices resultan a veces difíciles de tratar endoscópicamente porque las zonas sangrantes no siempre son visibles. Entre las medidas temporales está el uso de una sonda que tapone la hemorragia ocluyendo los vasos de la unión gastroesofágica con un balón. Si esta estrategia no tiene éxito, se infla entonces el balón esofágico para taponar las varices esofágicas. Una vez controlada la hemorragia, es posible ligar con bandas las varices (fig. 120-7) para ocluirlas. El mejor modo de tratar las varices gástricas sangrantes suele ser inyectar minuciosamente pegamento de cianoacrilato, que produce la coagulación dentro del vaso.

REMODELACIÓN DE ÓRGANOS

Los dispositivos endoscópicos para crear una fundoplicatura destinada a controlar la enfermedad por reflujo gastroesofágico (cap. 124)[14] solo son útiles en casos seleccionados, porque la reparación de la hernia diafragmática también es necesaria en pacientes que tienen hernias lo bastante grandes como para requerir un intervención que controle el reflujo.[A8] En las intervenciones bariátricas es posible realizar la plicatura del estómago por vía endoscópica, de forma similar a una operación quirúrgica de manguito gástrico, pero sin extirpar tejido gástrico.[15] Otras técnicas endoscópicas para la pérdida de peso consisten en la inserción a corto plazo (menos de 6 meses) de balones gástricos que provocan saciedad precoz y pérdida de peso moderada.[A9] La malabsorción puede estar producida por eludir el duodeno con una endoprótesis o bien por la ablación de la mucosa duodenal.[16]

CREACIÓN DE ANASTOMOSIS

La creación endoscópica de una abertura percutánea en la luz del tubo digestivo proporciona acceso para la introducción directa de alimentos en el estómago (gastrostomía endoscópica percutánea) o el yeyuno (en pacientes con alto riesgo de aspiración) en pacientes que requieren nutrición a largo plazo (cap. 198). La creación de una anastomosis entre el conducto biliar y el estómago, mediante la inserción de una endoprótesis guiada por ecografía endoscópica bajo radioscopia, descomprime la obstrucción biliar en pacientes que padecen cáncer de páncreas o biliar distal (caps. 180 y 181). La inserción de endoprótesis para sortear la obstrucción duodenal causada por un tumor pancreático es otra opción paliativa.[17] Sin embargo, estas anastomosis internas solo resultan paliativas a corto plazo por las modificaciones anatómicas que se producen a medida que avanza el tumor.

REPARACIÓN DE COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS

Las técnicas endoscópicas pueden reparar fugas anastomóticas, drenar abscesos alrededor de las superficies luminales, completar la resección quirúrgica de tumores que presentan bordes positivos para neoplasia y restaurar la integridad luminal en zonas de estenosis postoperatorias. En las estenosis causadas por isquemia quirúrgica, la colocación temporal de una endoprótesis metálica totalmente recubierta logra una mejoría a corto plazo, pero suele producirse la reestenosis cuando se retira la endoprótesis, algo necesario porque su permanencia a largo plazo provoca la erosión de la endoprótesis y la posibilidad de perforación y hemorragia. El drenaje de los abscesos se consigue mediante la colocación guiada por ecografía endoscópica de endoprótesis metálicas que permiten el acceso al interior del absceso y la posterior limpieza de este con el endoscopio;[18] a medida que el absceso se drena es posible retirar finalmente las endoprótesis. Pueden colocarse esponjas compactas en la luz de los abscesos alrededor del esófago para ayudar a limpiarlos.

TÉCNICAS COMBINADAS

En las técnicas conjuntas, un radiólogo intervencionista introduce guías en el sistema biliar para ayudar al endoscopista a identificar la ubicación de una papila oculta o atravesar una estenosis que no es posible superar utilizando guías insertadas proximalmente a través de la papila. En las estenosis esofágicas graves se realiza una gastrostomía y, a continuación, se introduce un endoscopio en el estómago, desde donde se avanza proximalmente hacia la boca para encontrarse con un endoscopio insertado por el especialista en aparato digestivo desde la garganta.[19] Utilizando herramientas de corte es posible construir una luz entre los dos endoscopios. Las resecciones de espesor total del tubo digestivo suelen ser más eficaces y seguras para el paciente cuando se realizan mediante técnicas combinadas por un endoscopista y un cirujano, y el cierre del defecto se realiza por vía laparoscópica.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Kuo HC, Liu FL, Chen JT, et al. Thromboembolic and bleeding risk of periprocedural bridging anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2020;43:441-9.

A2. Kang X, Guo X, Chen Z, et al. The incidence and severity of post-ERCP pancreatitis in patients receiving standard administration of NSAIDs: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2022;26:2380-9.

A3. Guo X, Yang Z, Zhao L, et al. Enhanced instructions improve the quality of bowel preparation for colonoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc.* 2017;85:90-7 e6.

A4. Radaelli F, Paggi S, Hassan C, et al. Split-dose preparation for colonoscopy increases adenoma detection rate: a randomised controlled trial in an organised screening programme. *Gut.* 2017;66:270-7.

A5. Qumseya BJ, Wani S, Gendy S, et al. Disease progression in Barrett's low-grade dysplasia with radiofrequency ablation compared with surveillance: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:849-65.

A6. Pouw RE, Klaver E, Phoa KN, et al. Radiofrequency ablation for low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: long-term outcome of a randomized trial. *Gastrointest Endosc.* 2020;92:569-74.

A7. Mundre P, Black CJ, Mohammed N, et al. Efficacy of surgical or endoscopic treatment of idiopathic achalasia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:30-8.

A8. Xie P, Yan J, Ye L, et al. Efficacy of different endoscopic treatments in patients with gastroesophageal reflux disease: a systematic review and network meta-analysis. *Surgl Endosc.* 2021;35:1500-10.

A9. Loo JH, Lim YH, Seah HL, et al. Intragastric balloon as bridging therapy prior to bariatric surgery for patients with severe obesity (BMI ≥ 50 kg/m^2): a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg.* 2022;32:489-502.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Milling TJ, Refaai MA, Sengupta M. Anticoagulant reversal in gastrointestinal bleeding: review of treatment guidelines. *Dig Dis Sci*. 2021;66:3698-714.
2. Barkun AN, Douketis J, Noseworthy PA, et al. Management of patients on anticoagulants and antiplatelets during acute gastrointestinal bleeding and the peri-endoscopic period: a clinical practice guideline dissemination tool. *Am J Gastroenterol*. 2022;117:513-9.
3. Malikowski T, Levy MJ, Gleeson FC, et al. Endoscopic ultrasound/fine needle aspiration is effective for lymph node staging in patients with cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2020;72:940-8.
4. Chen L, Li Y, Gao X, et al. High diagnostic accuracy and safety of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in malignant lymph nodes: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2021;66:2763-75.
5. Ligresti D, Amata M, Barresi L, et al. The lumen-apposing metal stent (LAMS)-in-LAMS technique as an intraprocedural rescue treatment during endoscopic ultrasound-guided gastroenterostomy. *Endoscopy*. 2019;51:E331-2.
6. Becq A, Soualy A, Camus M. Cholangioscopy for biliary diseases. *Curr Opin Gastroenterol*. 2023;39:67-74.
7. Beyna T, Arvanitakis M, Schneider M, et al. Total motorized spiral enteroscopy: first prospective clinical feasibility trial. *Gastrointest Endosc*. 2021;93:1362-70.
8. Hassan C, East J, Radaelli F, et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline—update 2019. *Endoscopy*. 2019;51:775-94.
9. Lau LH, Guo CL, Yip TC, et al. Risks of post-colonoscopic polypectomy bleeding and thromboembolism with warfarin and direct oral anticoagulants: a population-based analysis. *Gut*. 2022;71:100-10.
10. Kaltenbach T, Anderson JC, Burke CA, et al. Endoscopic removal of colorectal lesions: recommendations by the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2020;158:1095-129.
11. Pennazio M, Rondonotti E, Despott EJ, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline—Update 2022. *Endoscopy*. 2023;55:58-95.
12. Lois AW, Oelschlager BK, Wright AS, et al. Use and safety of per-oral endoscopic myotomy for achalasia in the US. *JAMA Surg*. 2022;157:490-7.
13. Vosoughi K, Ichkhanian Y, Benias P, et al. Gastric per-oral endoscopic myotomy (G-POEM) for refractory gastroparesis: results from an international prospective trial. *Gut*. 2022;71:25-33.
14. Jaruvongvanich VK, Matar R, Reisenauer J, et al. Hiatal hernia repair with transoral incisionless fundoplication versus Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: a retrospective study. *Endosc Int Open*. 2023;11:E11-8.
15. Gys B, Plaeke P, Lamme B, et al. Endoscopic gastric plication for morbid obesity: a systematic review and meta-analysis of published data over time. *Obes Surg*. 2019;29:3021-9.
16. Hindryckx P, Degroote H. Lumen-apposing metal stents for approved and off-label indications: a single-centre experience. *Surg Endosc*. 2021;35:6013-20.
17. Hathorn KE, Canakis A, Baron TH, et al. EUS-guided transhepatic biliary drainage: a large single-center US experience. *Gastrointest Endosc*. 2022;95:443-51.
18. Bhenswala P, Lakhana M, Gress FG, et al. Novel uses of lumen-apposing metal stents: a review of the literature. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55:641-51.
19. Mavrogenis G, Bazerbachi F, Markoglou K, et al. Bidirectional recanalization of a complete post-tradiation stricture of the hypopharynx and esophagus. *Endoscopy*. 2022;54:E709-10.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

121 HEMORRAGIA DIGESTIVA

THOMAS O. KOVACS Y DENNIS M. JENSEN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

La hemorragia digestiva (HD) se puede manifestar clínicamente por un sangrado patente de los tramos altos (esófago, estómago y duodeno) o bajos (colon) o de lugares poco accesibles (por lo general, intestino delgado) del tubo digestivo.[1] Otra posibilidad es que el sangrado oculto se detecte por una anemia ferropénica (cap. 145) o por el resultado positivo de la sangre oculta en heces (cap. 179).

La HD es un problema clínico frecuente en todo el mundo y se sigue asociando a una morbimortalidad importante. La tasa anual de hospitalización por hemorragia digestiva alta se estima actualmente en unos 300.000 ingresos al año en EE. UU. Las hemorragias digestivas bajas son menos frecuentes, en torno al 20% de la tasa de hemorragias digestivas altas, pero aumentan considerablemente con la edad y podrían llegar a ser más frecuentes que las altas en los ancianos. En conjunto, de los pacientes ingresados por HD, el 40% se localiza en los tramos altos, el 25% en los bajos y el 35% en una zona no definida. Las tasas de mortalidad de la hemorragia digestiva alta (HDA) son elevadas (del 3,5 al 7%) en EE. UU.

HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La HDA se produce en un lugar proximal al ligamento de Treitz. Estos pacientes suelen presentarse con hematemesis (vómitos de sangre o en «posos de café») o melena (heces negras como el alquitrán). Alrededor de la mitad de los pacientes de una serie amplia tuvieron hematemesis y melena; un 30%, solo hematemesis, y un 20%, solo melena. No obstante, en ocasiones la única manifestación de una úlcera sangrante es la hematoquecia (expulsión de sangre roja o coágulos por el recto) y en el 15% de todos los pacientes que acuden por hematoquecia el origen del sangrado es alto. La enfermedad por úlcera péptica (fig. 121-1) es la causa más frecuente de hemorragia digestiva alta aguda, representa alrededor del 40% de los casos. Otras causas frecuentes son las varices esofágicas y gástricas, y la esofagitis erosiva. El sangrado por varices, que se produce en el seno de la hipertensión portal, está descrito en el capítulo 139. Otros trastornos, como desgarros de Mallory-Weiss (fig. 121-2; cap. 124), angiodisplasia, estómago en sandía, tumores y lesión de Dieulafoy, se dan con menos frecuencia que la úlcera péptica (tabla 121-1). La mortalidad de la hemorragia no ulcerosa es similar a la causada por úlceras en pacientes de alto riesgo, por lo que todas las causas de HDA contribuyen a su morbilidad y al costo de su asistencia.

DIAGNÓSTICO

La evaluación inicial consiste en anamnesis, constantes vitales, exploración física (incluido el tacto rectal) y pruebas de laboratorio. Hay que hacer preguntas al paciente que ayuden a determinar las posibilidades diagnósticas del foco hemorrágico. Así, se sospechará un sangrado por úlcera péptica (cap. 125) si el paciente toma ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a diario. Si sufre o se sospecha una hepatopatía, se pensará fundamentalmente en una hemorragia asociada a hipertensión portal (varices o gastropatía por hipertensión portal; cap. 139). El consumo abundante de alcohol o los vómitos apuntan a un desgarro de Mallory-Weiss (cap. 124). La presencia prolongada de una sonda de alimentación o de una sonda nasogástrica y los antecedentes de enfermedad por reflujo gastroesofágico obligan a sospechar esofagitis erosiva grave (cap. 124).

El médico tiene que comprobar las constantes vitales y prestar atención a los signos de hipovolemia, como hipotensión, taquicardia y cambios ortostáticos. La piel del paciente debe examinarse en busca de petequias (v. fig. 158-2), púrpura (v. fig. 406-10), angiomas en araña y eritema palmar (v. fig. 132-2), y el abdomen se explorará en busca de ascitis (v. fig. 132-4), hepatomegalia o esplenomegalia, que pueden indicar hipertensión portal. El dolor durante la palpación o la detección de una masa denotan en ocasiones un tumor intraabdominal.

No se recomienda la inserción universal de una sonda nasogástrica u orogástrica en pacientes con HDA. No obstante, esas sondas resultan útiles en determinados pacientes para situar el sangrado en el tubo digestivo alto en pacientes con hematoquecia, inestabilidad hemodinámica y ausencia de signos patentes de HDA, ayudar a limpiar la sangre gástrica, a fin de obtener una mejor visualización endoscópica, y minimizar el riesgo de aspiración.

Se extraerá una muestra de sangre periférica para los análisis habituales de hematología, bioquímica, función hepática y coagulación, así como tipificación y pruebas cruzadas



FIGURA 121-1. Gran úlcera duodenal con un vaso visible sangrante.



FIGURA 121-2. Desgarro de Mallory-Weiss con un coágulo suprayacente en la unión gastroesofágica.

TABLA 121-1 CAUSAS DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA GRAVE EN UN HOSPITALARIO TERCIARIO

DIAGNÓSTICO	INCIDENCIA (%)
Úlcera péptica (gástrica o duodenal)	38
Varices gástricas o esofágicas	16
Esofagitis erosiva	13
Tumores del tubo digestivo superior	7
Angiomas del tubo digestivo superior*	6
Desgarro de Mallory-Weiss	4
Erosiones gástricas o duodenales	4
Lesión de Dieulafoy	2
Otros†	2
No se detecta ninguna causa en el tubo digestivo superior‡	8

*Los angiomas de esta región comprenden la angiectasia simple o múltiple, el estómago en sandía y la telangiectasia de Osler-Weber-Rendu.
†Otras lesiones consistieron en anastomosis quirúrgicas, úlceras de Cameron, fístulas aortoentéricas y hemobilia.
‡No se detectó ninguna causa en el esófago, el estómago o el duodeno, pero el 2% presentaba focos de sangrado bucal, nasal o faríngeo.

(cap. 162). La concentración de hemoglobina y el hematocrito no siempre reflejan la pérdida de sangre porque el equilibrio con los líquidos extravasculares tarda de 24 a 72 h en alcanzarse. Un recuento plaquetario bajo denota hepatopatía crónica, dilución, reacción medicamentosa o un trastorno hematológico. En una HDA, el nitrógeno ureico sanguíneo suele aumentar más que la creatinina, debido a la mayor absorción intestinal de urea tras la descomposición de las proteínas de la sangre. Sin embargo, se trata de un fenómeno equívoco en caso de insuficiencia renal o de tránsito rápido de la sangre. En las hepatopatías crónicas y en pacientes que toman warfarina o acenocumarol, el índice normalizado internacional se eleva.

TRATAMIENTO

Fase aguda

Las medidas de reanimación deben iniciarse al mismo tiempo que la valoración en el servicio de urgencias y se mantendrán durante el ingreso.[2] Se recomienda insertar vías intravenosas de gran calibre (14 o 16 G) y perfundir suero salino fisiológico a la velocidad necesaria para mantener la estabilidad hemodinámica. La estrategia restrictiva de transfusión (limitar las transfusiones de concentrados de eritrocitos solo si la hemoglobina es < 7 g/dl, con un objetivo postransfusional de 7-9 g/dl) se prefiere a la estrategia liberal porque reduce la mortalidad a los 45 días y el resangrado en los pacientes con HDA aguda.[3] Estos resultados son generalizables a pacientes con HDA no masiva,[A1] no así para pacientes hipotensos con hemorragia grave o con enfermedad cardiovascular asociada, en los que se recomienda un objetivo de hemoglobina de 9-10 g/dl.[4] Las directrices también abogan por la transfusión de plaquetas en pacientes con hemorragia activa y un recuento bajo de plaquetas (< 50.000/µl), pero no hay ningún beneficio de las transfusiones de plaquetas en pacientes que toman antiagregantes con cifras de plaquetas normales. En los pacientes que presentan una hemorragia digestiva alta mientras están tomando anticoagulantes, como antagonistas de la vitamina K o anticoagulantes orales de acción directa, es razonable proceder a la endoscopia digestiva alta antes de corregir los efectos de la medicación. Para prevenir la aspiración, que es causa de morbimortalidad importante, hay que plantear la intubación endotraqueal en pacientes con hematemesis activa o alteración del estado mental.

Hemorragia de origen no varicoso

Tratamiento endoscópico

La endoscopia permite identificar el foco de sangrado y realizar hemostasia terapéutica en la mayoría de las ocasiones.[5] Si un paciente tiene signos de hemorragia activa (hematemesis, sangre roja en el lavado nasogástrico o inestabilidad hemodinámica), será objeto cuanto antes de una endoscopia urgente (en menos de 12 h) tras la reanimación médica. La administración intravenosa de un procinético (bien 250 mg de eritromicina o 10 mg de metoclopramida) de 30 a 60 min antes de la endoscopia ayuda a movilizar la sangre fuera del estómago, en dirección al intestino delgado, mejorando así la visualización endoscópica. En otros pacientes, la endoscopia entre 6 y 24 h después de la presentación parece ser tan segura y eficaz como la endoscopia urgente.[A2,A3]

Aparte de localizar el foco hemorrágico, el estudio endoscópico aporta información pronóstica y estratifica el riesgo de resangrado sobre la base de la presencia, o ausencia, de signos de hemorragia reciente (tabla 121-2).[6] Además de los signos endoscópicos, otros factores clínicos y analíticos que auguran un mal pronóstico son edad avanzada, comienzo de la hemorragia dentro del hospital, trastornos concomitantes (especialmente hepatopatía, nefropatía y neoplasias malignas), shock, coagulopatías, presencia de sangre fresca en el lavado nasogástrico y necesidad de varias transfusiones de sangre. La estratificación del riesgo mediante sistemas de puntuación clínicos, como el índice de Glasgow-Blatchford (tabla 121-3), también puede identificar a los pacientes con un riesgo muy bajo (puntuación = 0-1) de resangrado o mortalidad y permitir así un alta segura y temprana del servicio de urgencias con seguimiento ambulatorio.

El objetivo del tratamiento endoscópico es detener el sangrado agudo y reducir el riesgo de recidiva. Casi todos los tratamientos endoscópicos se diseñaron para la hemorragia por úlcera péptica, pero pueden aplicarse a otras causas no ulcerosas cuyo origen esté en las arterias subyacentes. Los tratamientos disponibles consisten en inyecciones (adrenalina o esclerosantes como el etanol absoluto), coagulación térmica (con sonda multipolar/bipolar o calentador) y compresión mecánica (clips hemostáticos). El tratamiento con una inyección resulta eficaz, seguro y barato, pero a veces no basta para la hemostasia definitiva si se usa sola. Si se combina la inyección de adrenalina con termocoagulación o los hemoclips, más del 95% de los pacientes con hemorragia activa logra la hemostasia, y las tasas de resangrado descienden en más de un 50%. Un dispositivo de mayor tamaño, con clip sobre el endoscopio, puede ser útil para pacientes que vuelven a sangrar después de la hemostasia inicial.[A4,A5]

El tratamiento endoscópico se reserva para las lesiones con signos de alto riesgo de resangrado (p. ej., hemorragia arterial activa, vaso visible sin sangrado o un coágulo adherido) o de riesgo moderado, como el rezumado de sangre, hemorragia sin coágulos asociados o vaso visible no sangrante.[7] No está justificado en los signos de bajo riesgo (úlcera de base limpia o mancha plana pigmentada, a menos que el flujo sanguíneo arterial circule por debajo de la mancha plana), que presentan el menor riesgo de resangrado (fig. 121-3). Ciertas causas de HDA, como erosiones y neoplasias gástricas o duodenales, no suelen ser susceptibles de tratamiento endoscópico y requieren el tratamiento médico o quirúrgico pertinentes.

TABLA 121-2 SIGNOS ENDOSCÓPICOS DE HEMORRAGIA RECIENTE PARA LAS HEMORRAGIAS POR ÚLCERA PÉPTICA

SIGNOS	PREVALENCIA (%)	RIESGO DE RESANGRADO CON TRATAMIENTO MÉDICO (%)	RIESGO DE RESANGRADO TRAS HEMOSTASIA ENDOSCÓPICA (%)*
Hemorragia en chorro activa	12	80-90	15-30
Vaso visible no sangrante	22	40-50	15-30
Coágulo adherido	10	30-35	15-20
Rezuma sangre sin otros signos	14	10-20	0-5
Mancha plana con flujo sanguíneo arterial subyacente	5	10-20	0-5
Mancha plana sin flujo sanguíneo subyacente	5	< 5	—†
Úlcera de base limpia	32	3	—†

*El riesgo de hemorragia disminuye con la administración de un inhibidor de la bomba de protones una vez lograda la hemostasia endoscópica.
†La hemostasia endoscópica no se recomienda para úlceras de base limpia o manchas planas sin flujo sanguíneo subyacente.
Tomado de Kovacs TOG, Jensen DM. Endoscopic therapy for severe ulcer bleeding gastrointestinal. *Endosc Clin N Am.* 2011;21:681-696; y Jensen DM, Kovacs TOG, Ohning GV, et al. Doppler endoscopic probe monitoring of blood flow improves risk stratification and outcomes of patients with severe non-variceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology.* 2017;152:1310-1318.

TABLA 121-3 ÍNDICE DE GLASGOW-BLATCHFORD

MARCADOR DE RIESGO AL INGRESO	PUNTUACIÓN
Urea en sangre (mg/dl)	
18,2-22,3	2
22,4-27,9	3
28,0-69,9	4
≥ 70%	6
Hemoglobina (g/dl)	
Hombres	
12-13	1
10-11,9	3
< 10	6
Mujeres	
10-12	1
< 10	6
Presión arterial sistólica (mmHg)	
100-109	1
90-99	2
< 90%	3
Pulso ≥ 100/min	1
Anamnesis y trastornos concomitantes	
Melena	1
Síncope	2
Enfermedad hepática*	2
Insuficiencia cardíaca†	2

*Antecedentes conocidos o hallazgos clínicos y de laboratorio de hepatopatía crónica o aguda.
†Antecedentes conocidos o hallazgos clínicos y ecocardiográficos de insuficiencia cardíaca.

La hemorragia recidivante tras el tratamiento endoscópico eleva directamente la mortalidad, aumenta la necesidad de transfusiones y prolonga los ingresos. Los factores predictivos independientes de hemorragia recidivante tras un tratamiento endoscópico satisfactorio comprenden inestabilidad hemodinámica, enfermedad concomitante, localización duodenal posterior y úlcera de gran tamaño. Los pacientes con estas características de úlcera de alto riesgo podrían beneficiarse de una clasificación inicial y tratamiento posthemostasia más intensivos.

El uso de una sonda endoscópica Doppler para detectar flujo sanguíneo subyacente a los signos de una HDA reciente de origen no varicoso constituye un medio más objetivo de estratificar el riesgo de los pacientes con hemorragia ulcerosa, así como un método seguro y eficaz de mejorar los resultados. La persistencia de una señal Doppler positiva tras el tratamiento endoscópico se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

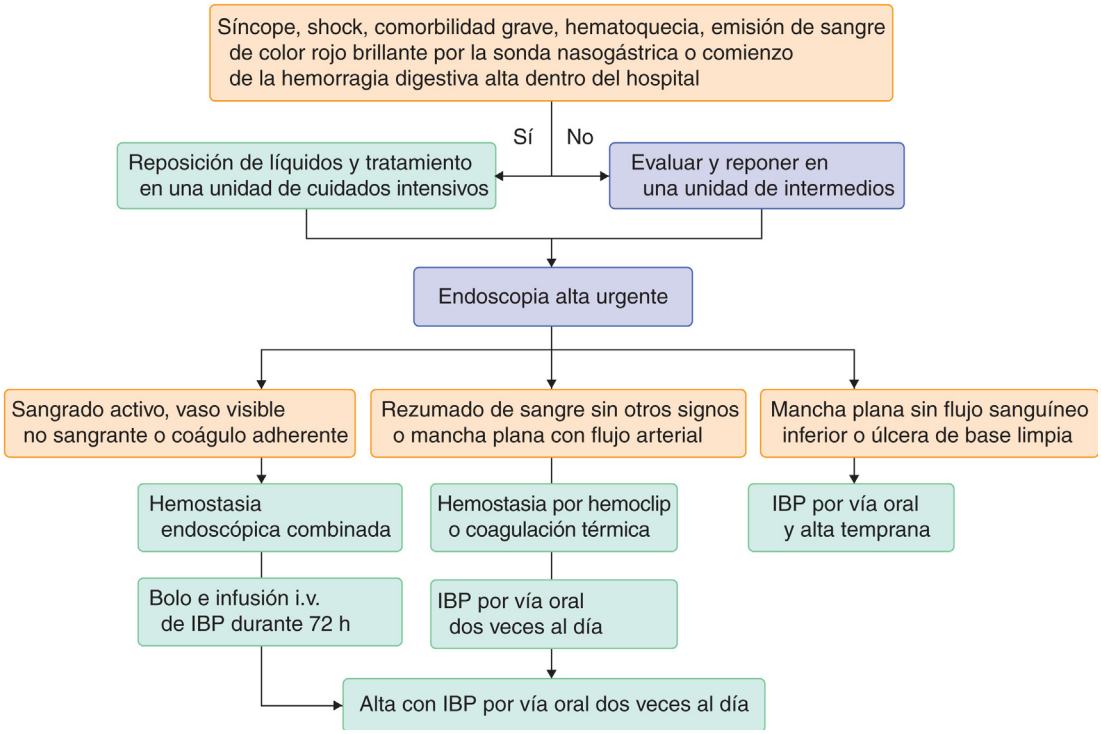

FIGURA 121-3. Algoritmo para el tratamiento de la hemorragia digestiva alta no varicosa. IBP, inhibidor de la bomba de protones; i.v., vía intravenosa.

correlaciona con resangrado, y la hemostasia endoscópica guiada con Doppler reduce de modo significativo las tasas de resangrado a 30 días, en comparación con la hemostasia estándar guiada visualmente.[A6] Los pacientes con flujo de sangre arterial residual tras la hemostasia endoscópica tienen tasas de resangrado significativamente superiores a las de los pacientes en los que dicho flujo se obstruye de manera satisfactoria.

Tratamiento médico

La causa más habitual de HDA es la enfermedad por úlcera péptica, y la causa más frecuente de esta última en países desarrollados es el consumo de AINE. Hay que suspender el ácido acetilsalicílico y los AINE de los pacientes con úlceras pépticas sangrantes, salvo que exista alguna contraindicación (p. ej., profilaxis secundaria de accidentes cerebrovasculares). Los pacientes con infección documentada por *Helicobacter pylori* recibirán tratamiento combinado con antibióticos y un inhibidor de la bomba de protones (cap. 125). Una vez documentada la erradicación de *H. pylori,* no es necesario mantener el tratamiento antisecretor, salvo que el paciente también precise AINE o anticoagulantes.

Los inhibidores de la bomba de protones (v. tabla 124-1) constituyen la base del tratamiento médico para la hemostasia y curación de las lesiones pépticas. La supresión del ácido fomenta la agregación plaquetaria y la formación de coágulos, y reduce el riesgo de nuevas hemorragias. Los inhibidores de la bomba de protones, administrados en dosis altas por vía intravenosa (en bolo seguido de perfusión continua [p. ej., pantoprazol 80 mg seguidos de 8 mg/h durante 72 h]), reducen las tasas de resangrado y la mortalidad de los pacientes con signos de hemorragia reciente de alto riesgo, una vez lograda una hemostasia endoscópica satisfactoria. Si el paciente muestra signos de alto riesgo, este mismo régimen o un tratamiento intermitente con inhibidores de la bomba de protones en dosis altas puede ser igual de eficaz.[8] Los pacientes con signos de riesgo bajo o nulo se tratan con un inhibidor de la bomba de protones (p. ej., esomeprazol o pantoprazol, 40 mg dos veces al día) por vía oral; en estos casos puede plantearse el alta temprana. El tratamiento preendoscópico con inhibidores de la bomba de protones es controvertido, ya que no altera los resultados clínicos, pero puede reducir la gravedad de los signos de una hemorragia reciente y disminuir la necesidad de la intervención endoscópica. Por eso, ante un paciente con hemorragia ulcerosa probable se puede administrar un bolo intravenoso de inhibidores de la bomba de protones mientras se aguarda la endoscopia, por más que este tratamiento no deba reemplazar ni postergar la endoscopia.

El enfoque terapéutico óptimo para los pacientes que presentan una hemorragia digestiva relacionada con úlceras pépticas mientras están siendo tratados con antiagregantes o anticoagulantes es objeto de controversia, pero por lo general es importante revertir rápidamente los tratamientos antitrombóticos (cap. 70).[9] En pacientes que sufren una úlcera péptica sangrante mientras están siendo tratados con ácido acetilsalicílico en dosis bajas y se someten a una hemostasia endoscópica satisfactoria y a tratamiento intravenoso con inhibidores de la bomba de protones en dosis altas, la incidencia de resangrado ulceroso a los 30 días es el doble (10 frente a 5%) en los pacientes que continúan tomando ácido acetilsalicílico en dosis bajas que en aquellos que suspendieron el fármaco. Sin embargo, quienes siguieron con la dosis baja de ácido acetilsalicílico presentaron una tasa de mortalidad significativamente menor que la del grupo placebo, debido al número más bajo de complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares. De acuerdo con las recomendaciones actuales,[10] los pacientes con HDA que precisen profilaxis cardiovascular secundaria deben reanudar cuanto antes el tratamiento con dosis bajas de ácido acetilsalicílico, porque los riesgos cardiovasculares sobrepasan a los digestivos (habitualmente, en un plazo de 7 días) y han de continuar con los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., esomeprazol o pantoprazol, 40 mg/día). Esta estrategia aumenta el riesgo de hemorragia recidivante en un 65% aproximadamente, pero también disminuye el riesgo de tromboembolia en torno al 65% y la mortalidad por todas las causas en un 50% más o menos.[11] De los anticoagulantes orales de acción directa, el apixabán (cap. 70) podría asociarse con el riesgo más bajo de hemorragia digestiva grave.[12]

Los pacientes con úlceras pépticas idiopáticas (sin *H. pylori,* sin AINE) deben recibir tratamiento de supresión del ácido a largo plazo. Para este fin, algunos datos escasos indican que los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores 2 de la histamina son prácticamente igual de eficaces, aunque los primeros quizás resulten ligeramente mejores.[A7]

Hemorragia por varices

El tratamiento de la hemorragia por varices se expone en el capítulo 139.

HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La hemorragia digestiva baja (HDB) hace referencia habitualmente al sangrado procedente del colon y la región anorrectal. La HDB grave tiene una incidencia anual de 20 por 100.000 habitantes, mucho más baja que la HDA. Se trata de pacientes habitualmente mayores que se presentan con hematoquecia y, de ordinario, sin alteraciones ortostáticas. En caso de ortostatismo se sospechará HDA masiva, que se da en el 15-20% de las hematoquecias graves. La causa más habitual de hemorragia colorrectal grave es la diverticulosis (cap. 128). Otras causas frecuentes son las hemorroides internas (cap. 131), colitis isquémica (cap. 129), úlcera rectal (cap. 131) y hemorragia retrasada por úlceras pospolipectomía en una media de 8 días (rango, de 5 h a 17 días) después de la intervención (tabla 121-4). La hemorragia se detiene y no recidiva en la mayoría de los casos. La tasa global de mortalidad de la HDB oscila entre 2 y 4%.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con hematoquecia requieren una obtención minuciosa de la anamnesis, exploración física y pruebas de laboratorio análogas a las correspondientes a la HDA.[13] La anamnesis facilita el diagnóstico diferencial. Los antecedentes de diverticulosis (v. figs. 128-5 y 128-6) pueden hacer sospechar una hemorragia diverticular (cap. 128). Los retortijones seguidos de diarrea sanguinolenta hacen pensar en colitis isquémica (v. fig. 129-2). La polipectomía reciente aumenta la probabilidad de hemorragia pospolipectomía.

Tras la reposición de líquidos, la mayoría de los casos requiere una colonoscopia, aunque la sigmoidoscopia o anoscopia flexible son las alternativas si la probabilidad de sangrado anorrectal o distal del colon es alta (fig. 121-4). La colonoscopia resulta determinante para detectar el foco luminal de sangrado, así como para la hemostasia potencial de las lesiones susceptibles de tratamiento.[14] La colonoscopia urgente en las 12 h siguientes al ingreso mejora el rendimiento diagnóstico, pero no ha demostrado que reduzca la tasa de resangrado ni las necesidades de transfusión.[A8] Para preparar bien el colon y visualizar su mucosa es necesaria la limpieza intestinal con 6 l o más de una solución de polietilenglicol antes de la intervención. El tratamiento colonoscópico (v. fig. 121-4) de los focos hemorrágicos con signos de hemorragia (fig. 121-5) utiliza los mismos métodos (adrenalina y termocoagulación o hemoclips) que los usados en la HDA. Además, durante la colonoscopia es factible coagular las angiectasias y tomar biopsias de los focos hemorrágicos.[15]

Si no se detecta el origen de la hemorragia en la colonoscopia, está indicada una endoscopia alta. En caso de que ambas sean negativas, la vía preferida para examinar un foco de hemorragia en el intestino delgado es la endoscopia por cápsula (cap. 120), si el centro dispone de ella. Otra posibilidad, si persiste el sangrado o es demasiado rápido para realizar la colonoscopia, consiste en una gammagrafía con eritrocitos marcados o una angiografía para localizar el origen de la hemorragia. La gammagrafía con eritrocitos facilita la localización si la velocidad de sangrado es de 0,1 ml/min como mínimo. Sin embargo, una gammagrafía positiva localiza la hemorragia en una región general del abdomen, no en una zona anatómica específica. La angiografía por TC, capaz de detectar hemorragias con velocidades de 0,3 a 0,5 ml/min, es una prueba de imagen más útil para identificar el origen anatómico de la hemorragia. La angiografía ofrece la ventaja de tratar el foco hemorrágico mediante embolización del vaso sangrante. Sin embargo, requiere una velocidad mayor de sangrado (como mínimo, 0,5 ml/min). Estos estudios de imagen no pueden identificar signos no hemorrágicos y no suelen ofrecer un diagnóstico etiológico.

TABLA 121-4 CAUSAS COLÓNICAS MÁS FRECUENTES DE HEMATOQUECIA GRAVE EN UNA SERIE DE 486 CASOS (EXPRESADOS COMO PORCENTAJE DEL ORIGEN EN EL COLON)*

CAUSA	FRECUENCIA
Diverticulosis	32%
Hemorroides internas	13%
Colitis isquémica	12%
Úlceras rectales	8%
Angiodisplasia, angiectasia, angiomas del colon o proctopatía por radiación	7%
Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, otras colitis	6%
Úlcera pospolipectomía	5%
Otro origen en el tubo digestivo bajo	6%

*Son causas menos frecuentes las úlceras o suturas anastomóticas quirúrgicas, la colopatía por antiinflamatorios no esteroideos, las metástasis, la colopatía por hipertensión portal, el linfoma y la endometriosis.

TRATAMIENTO

Rara vez se precisa cirugía para la hemostasia de una HDB, porque en la mayoría de las ocasiones el sangrado es autolimitado o se controla fácilmente con el tratamiento médico o endoscópico.[16] Las indicaciones principales de la cirugía son las lesiones malignas (caps. 131 y 179), lesiones con hemorragia difusa que no responden al tratamiento médico (como la isquemia; cap. 129) y la hemorragia diverticular recidivante (cap. 128). Si el foco de sangrado se localiza en el preoperatorio en una zona concreta del colon, es posible realizar una resección segmentaria en vez de colectomía subtotal. En pacientes con HDB durante el tratamiento con ácido acetilsalicílico, seguir tomando este fármaco se asocia a un riesgo mayor de HDB repetida, pero a menos riesgo de episodios cardiovasculares graves y muerte.[17] Los pacientes que presentan una hemorragia digestiva mientras toman medicamentos antitrombóticos para trastornos ateroescleróticos (p. ej., enfermedad arterial coronaria, vascular periférica o cerebrovascular) tienen 20 veces más probabilidades de sufrir una nueva hemorragia digestiva[18] y requieren la misma evaluación intensiva que los que sangran sin tomar esos fármacos.

HEMORRAGIA DIGESTIVA OCULTA Y DE ORIGEN DESCONOCIDO

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La hemorragia digestiva de origen desconocido es un sangrado persistente o recidivante, a pesar de la evaluación inicial negativa consistente en endoscopia alta, enteroscopia de pulsión (que alcanza zonas más distales del intestino delgado), colonoscopia y estudio radiológico del intestino delgado, por ejemplo, por tránsito del intestino delgado o entero-

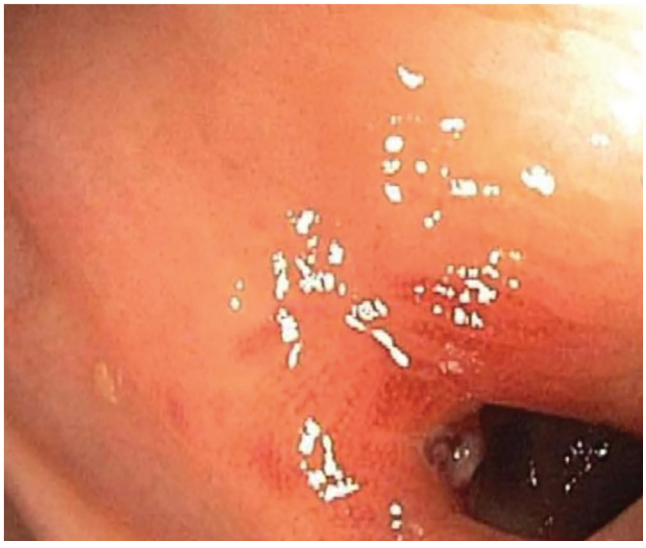

FIGURA 121-5. **Divertículo de colon con un vaso visible.**

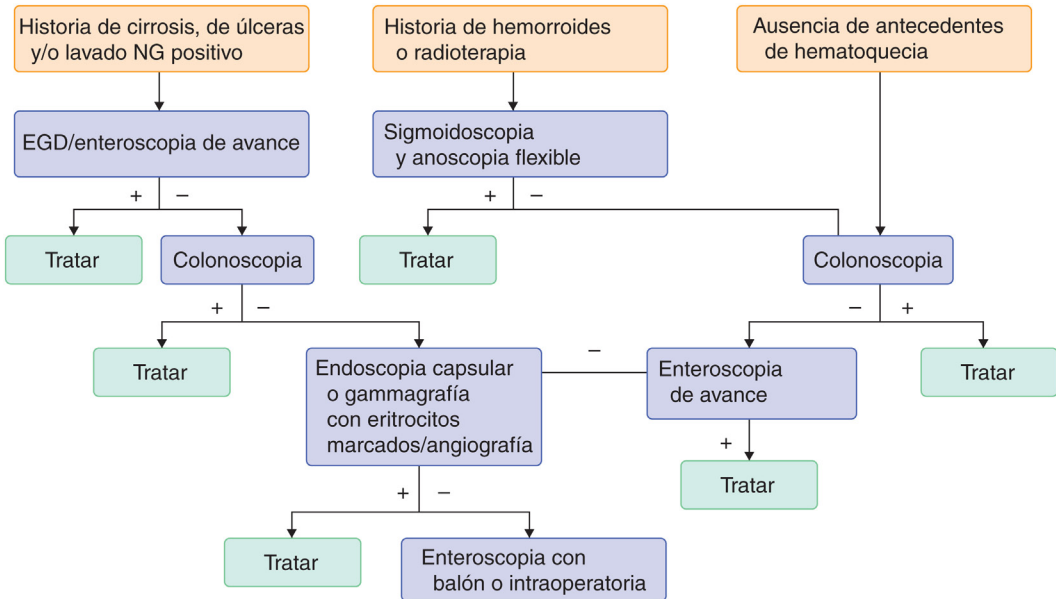

FIGURA 121-4. **Algoritmo de manejo de la hematoquecia grave.** EGD, esofagogastroduodenoscopia; NG, nasogástrico; +, hallazgos diagnósticos; –, sin hallazgos diagnósticos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

grafía por TC o RM.[19] Estas hemorragias de origen desconocido se clasifican en patentes (melenas, deposiciones de color rojo oscuro o hematoquecia) y ocultas (resultado positivo de la prueba de sangre oculta en heces, casi siempre en el seno de una anemia ferropénica).

En la mayoría de las series amplias de pacientes ingresados se ha considerado de origen desconocido el 5% de las hemorragias digestivas patentes; el 75% de estos casos sangraba por una zona del intestino delgado situada fuera del alcance de la endoscopia alta o del colonoscopio. Las angiectasias (v. fig. 120-5) son la causa más frecuente de hemorragia del intestino delgado, seguidas de las úlceras y los tumores (tabla 121-5). Otras causas de hemorragia digestiva de origen desconocido son las lesiones situadas dentro del alcance de los endoscopios tradicionales que no se reconocen, sin embargo, como foco hemorrágico (p. ej., una gran hernia de hiato con las lesiones denominadas úlceras de Cameron en la endoscopia, o hemorroides internas en la colonoscopia) y lesiones con sangrado intermitente como la de Dieulafoy (v. fig. 121-5),[20] un vaso submucoso aberrante sin úlcera.

TABLA 121-5 LESIONES DETECTADAS EN EL INTESTINO DELGADO DE 488 PACIENTES DURANTE UNA ENTEROSCOPIA CON DOBLE BALÓN POR HEMORRAGIA DIGESTIVA DE ORIGEN DESCONOCIDO

LESIÓN	FRECUENCIA (RANGO)
Ninguna	40% (0-57)
Angiectasias	31% (6-55)
Ulceraciones	13% (2-35)
Neoplasias malignas	8% (3-26)
Otras	6% (2-22)

La ferropenia (cap. 145) tiene una prevalencia de 2-5% en hombres adultos y mujeres posmenopáusicas. Se debe a pérdidas de sangre ocultas o patentes (p. ej., lesiones del tubo digestivo, menorragia), malabsorción de hierro (celiaquía, gastritis atrófica) y destrucción de eritrocitos (hemólisis). Debe sospecharse ante un paciente con un volumen corpuscular medio reducido, ferritina baja o saturación de transferrina baja.

DIAGNÓSTICO

Los enfoques para detectar la hemorragia digestiva franca y la oculta de origen no conocido son parecidos (fig. 121-6). En el caso de la hemorragia patente recidivante se repetirá la endoscopia alta, la enteroscopia de pulsión y la colonoscopia; el tipo de hemorragia dictará qué técnica endoscópica ha de aplicarse en primer lugar. Si existe hematoquecia, se procederá primero a la colonoscopia más anoscopia. Si hay melena, se realizará una enteroscopia de pulsión del intestino delgado. Si la primera técnica no da resultado, el examen proseguirá por el extremo opuesto. Si el resultado de la segunda prueba es negativo, debe realizarse una endoscopia por cápsula (cap. 120).[21] Si se detecta una hemorragia del intestino delgado con la endoscopia por cápsula, las iniciativas destinadas a diagnosticar y tratar la hemorragia proseguirán mediante una enteroscopia profunda (utilizando un sobretubo con balón para deslizarse a zonas aún más distales del intestino delgado) o la enteroscopia intraoperatoria. Todos estos enteroscopios largos facilitan el diagnóstico y la hemostasia. Si la endoscopia por cápsula no es diagnóstica y tiene lugar un resangrado rápido, recurriremos a la gammagrafía con eritrocitos marcados o a la angiografía para localizar el foco y facilitar la enteroscopia intraoperatoria posterior.

Ante una hemorragia digestiva oculta, se realizará primero una colonoscopia porque la prueba de sangre oculta en heces se diseñó para cribar el cáncer colorrectal (cap. 179). Luego se continuará con una endoscopia alta y enteroscopia de pulsión si la colonoscopia es normal. Posteriormente, el algoritmo es el mismo que el de la hemorragia patente; no obstante, si el resultado de la endoscopia por cápsula fuera negativo, las iniciativas se centrarán en medidas de soporte, más que en proseguir la evaluación.

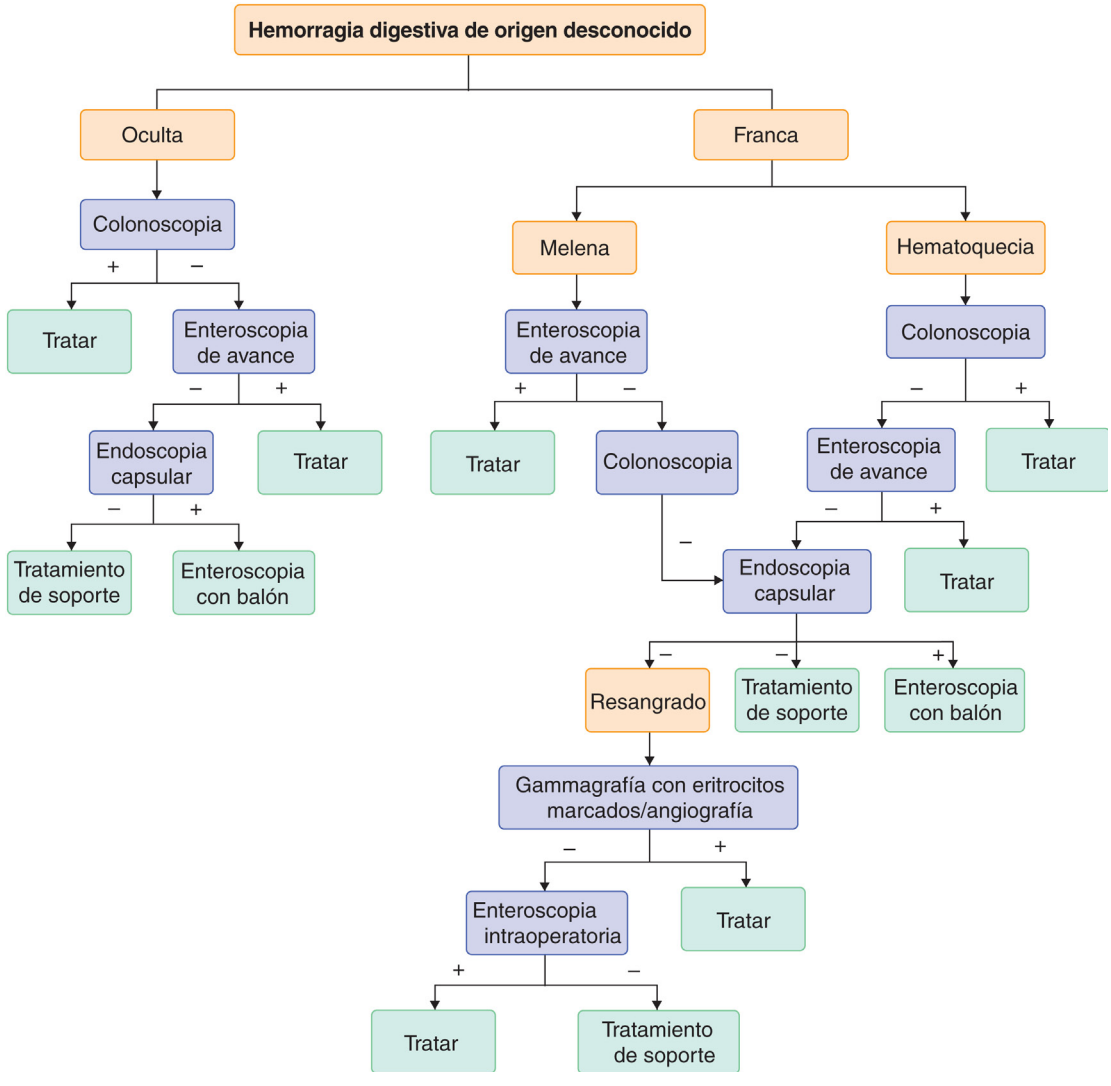

FIGURA 121-6. Algoritmo para el tratamiento de la hemorragia digestiva de origen desconocido. +, hallazgos diagnósticos; –, sin hallazgos diagnósticos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Tokar JL, Higa JT. Acute gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*. 2022;175:ITC17-32.
2. Stanley AJ, Laine L. Management of acute upper gastrointestinal bleeding. *BMJ*. 2019;364:1-13.
3. Oakland K, Jairath V, Murphy MF. Advances in transfusion medicine: gastrointestinal bleeding. *Transfus Med*. 2018;28:132-9.
4. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, et al. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: guideline recommendations from the International Consensus Group. *Ann Intern Med*. 2019;171: 805-22.
5. Mullady DK, Wang AY, Waschke KA. AGA clinical practice update on endoscopic therapies for non-variceal upper gastrointestinal bleeding: expert review. *Gastroenterology*. 2020;159:1120-8.
6. Laine L, Barkun AN, Saltzman JR, et al. ACG clinical guideline: upper gastrointestinal and ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:899-917.
7. Sung JJY, Chiu PCY, Chan FKL, et al. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018. *Gut*. 2018;67:1757-68.
8. Piran S, Schulman S. Treatment of bleeding complications in patients on anticoagulant therapy. *Blood*. 2019;133:425-35.
9. Milling TJ, Refaai MA, Sengupta N, et al. Anticoagulant reversal in gastrointestinal bleeding: review of treatment guidelines. *Dig Dis Sci*. 2021;66:3698-714.
10. Abraham NS, Barkun AN, Sauer BG, et al. American College of Gastroenterology-Canadian Association of Gastroenterology clinical practice guideline: management of anticoagulants and antiplatelets during acute gastrointestinal bleeding and the periendoscopic period. *Am J Gastroenterol*. 2022;117:542-58.
11. Tapaskar N, Pang A, Werner DA, et al. Resuming anticoagulation following hospitalization for gastrointestinal bleeding is associated with reduced thromboembolic events and improved mortality: results from a systematic review a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2021;66:554-66.
12. Radadiya D, Devani K, Brahmbhatt B, et al. Major gastrointestinal bleeding risk with direct oral anticoagulants: does type and dose matter?—A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(1S Suppl 1):e50-8.
13. Triantafyllou K, Gkolfakis P, Gralnek IM, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2021;53:850-68.
14. Shiratori Y, Ishii N, Aoki T, et al. Timing of colonoscopy in acute lower GI bleeding: a multicenter retrospective cohort study. *Gastrointest Endosc*. 2023;97:89-99 e10.
15. Sengupta N, Cifu AS. Management of patients with acute lower gastrointestinal tract bleeding. *JAMA*. 2018;320:86-7.
16. Oakland K, Chadwick G, East JE, et al. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2019;68:776-89.
17. Kyaw MH, Chan FKL. Managing antithrombotic agents in the setting of acute gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2018;28:351-61.
18. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Bleeding and new cancer diagnosis in patients with atherosclerosis. *Circulation*. 2019;140:1451-9.
19. Chang MA, Savides TJ. Endoscopic management of nonvariceal, nonulcer upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2018;28:291-306.
20. Nulsen B, Jensen DM, Kovacs TOG, et al. Outcomes in severe upper GI hemorrhage from Dieulafoy's lesion with monitoring of arterial blood flow. *Dig Dis Sci*. 2021;66:3495-504.
21. Sorge A, Elli L, Rondonotti E, et al. Enteroscopy in diagnosis and treatment of small bowel bleeding: a Delphi expert consensus. *Dig Liver Dis*. 2023;55:29-39.
22. Snook J, Bhala N, Beales ILP, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut*. 2021;70:2030-51.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Anemia ferropénica

La evaluación digestiva de la anemia ferropénica (cap. 145) está indicada en hombres adultos, cualquiera que sea su edad, y mujeres posmenopáusicas. Las mujeres que aún no han llegado a la menopausia requieren un estudio digestivo una vez descartadas las causas evidentes o potenciales de ferropenia o pérdidas de sangre, como menorragia crónica. La colonoscopia es la primera técnica y se sigue con la endoscopia alta y la enteroscopia de pulsión si el resultado de la primera es negativo.[22] Se tomarán biopsias del duodeno para descartar celiaquía (cap. 126). En ausencia de otras fuentes potenciales de anemia ferropénica, es necesario tratar *H. pylori* si está presente, ya que la infección por esta bacteria reduce la absorción de hierro, y puede producir microerosiones que sangren. Si estas tres técnicas endoscópicas no revelan el origen, debe realizarse una endoscopia por cápsula. Si el estudio de la cápsula es negativo, hay que proseguir el estudio de las causas no digestivas de ferropenia (cap. 145).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Odutayo A, Desborough MJR, Trivella M, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:354-60.

A2. Lau JYW, Yu Y, Tang RSY, et al. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2020;382:1299-308.

A3. Merola E, Michielan A, de Pretis G. Optimal timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2021;16:1331-40.

A4. Jensen DM, Kovacs T, Ghassemi KA, et al. Randomized controlled trial of over-the-scope clip as initial treatment of severe nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:2315-23 e2.

A5. Meier B, Wannhoff A, Denzer U, et al. Over-the-scope-clips versus standard treatment in high-risk patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a randomised controlled trial (STING-2). *Gut*. 2022;71:1251-8.

A6. Jensen DM, Kovacs TOG, Ohning GV, et al. Doppler endoscopic probe monitoring of blood flow improves risk stratification and outcomes of patients with severe nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology*. 2017;152:1310-8.

A7. Wong GLH, Lau LHS, Ching JYL, et al. Prevention of recurrent idiopathic gastroduodenal ulcer bleeding: a double-blind, randomized trial. *Gut*. 2020;69:652-7.

A8. Niikura R, Nagata N, Yamada A, et al. Efficacy and safety of early vs elective colonoscopy for acute lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2020;158:168-75.

122 TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL

MICHAEL CAMILLERI

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Los trastornos de la motilidad son consecuencia de las alteraciones del control neuromuscular del tubo digestivo. Entre los síntomas asociados a ellos están las náuseas repetidas o crónicas, los vómitos, la distensión y las molestias abdominales y el estreñimiento o la diarrea en ausencia de obstrucción intestinal.

BIOPATOLOGÍA

Fisiología normal

Control neuroentérico

La función motora del tubo digestivo depende de la contracción de las células musculares lisas y de su integración y modulación por los nervios entéricos y extrínsecos, así como por las células marcapaso, como las células intersticiales de Cajal. El control neural extrínseco depende de nervios parasimpáticos craneales y sacros (excitadores para el músculo no esfinteriano) y la inervación simpática toracolumbar (excitadora para los esfínteres, inhibidora para el músculo no esfinteriano). El nervio vago inerva desde el estómago hasta el colon derecho. La inervación parasimpática del colon distal proviene de los segmentos sacros S2 a S4. Las fibras simpáticas del intestino proximal y medio y del colon se originan de la columna intermediolateral de la médula espinal (T5 a T10 y T11 a L3, respectivamente). Los ganglios prevertebrales integran los impulsos aferentes del intestino y median en el control reflejo de las vísceras abdominales.

El sistema nervioso entérico, que lleva a cabo el control autónomo del intestino, está formado por unos 100 millones de neuronas organizadas en plexos ganglionados. El plexo mientérico mayor o de Auerbach, entre las capas musculares longitudinal y circular, es responsable de la motilidad, y el plexo submucoso o de Meissner controla la absorción, la secreción y el flujo sanguíneo de la mucosa. El sistema nervioso entérico es asimismo muy importante para la función aferente visceral.

Las células marcapaso, que coordinan la contracción muscular y perciben la distorsión, sirven de intermediarias entre los nervios entéricos y las células musculares lisas. La actividad de control eléctrico se propaga por interneuronas de los segmentos intestinales contiguos mediante la activación neuroquímica por transmisores de carácter excitador (p. ej., acetilcolina, sustancia P) o inhibidor (p. ej., óxido nítrico, somatostatina).

Motilidad gástrica y del intestino delgado

Las funciones motoras del estómago y el intestino delgado se caracterizan por patrones diferentes de actividad motora en el ayuno y el período posprandial (e-fig. 122-1). El ayuno se caracteriza por un fenómeno motor cíclico, el complejo motor migratorio interdigestivo. En personas sanas se completa un ciclo de dicho complejo cada 60-90 min. El complejo tiene tres fases: quiescencia (fase I), actividad de presión intermitente (fase II) y un frente de actividad (fase III) durante el cual el estómago y el intestino delgado se contraen a sus frecuencias máximas (3 por minuto en el estómago, 12 por minuto en el duodeno y 8 por minuto en el íleon). Otro patrón motor característico del intestino delgado distal es la contracción propagada prolongada, que vacía los residuos del íleon en el colon en los desplazamientos del bolo.

En respuesta a la ingesta de alimentos, el estómago proximal los acoge mediante una reducción del tono mediada por el vago, facilitando así la ingesta sin aumentar la presión. Los líquidos son evacuados del estómago siguiendo un patrón exponencial, y la velocidad de vaciamiento varía con el contenido calórico y la viscosidad. El tiempo de semivaciamiento para los líquidos sin nutrientes en personas sanas suele ser inferior a 20 min. Por su parte, los sólidos se retienen selectivamente en el estómago, donde son objeto de digestión ácida y péptica, así como un proceso de «batido» o triturado por la acción de las intensas fuerzas de cizalladura de líquidos en el antro. Las partículas de alimento digeribles son evacuadas cuando su tamaño se reduce por trituración hasta menos de 2 mm. El vaciamiento gástrico de sólidos se caracteriza por un período inicial de latencia, seguido de una fase de vaciamiento lineal posterior a dicha latencia. La secreción de las hormonas que intervienen en el proceso motor y digestivo (p. ej., gastrina para la secreción ácida; colecistocinina para la contracción de la vesícula biliar y la secreción biliar y pancreática; y glucagón, insulina e incretinas, como el péptido similar al glucagón 1, para la regulación de la glucosa) se integra con la llegada del alimento o quimo a diferentes niveles del intestino, con el fin de garantizar su digestión óptima y la señal de saciedad.

El intestino delgado transporta los sólidos y los líquidos aproximadamente a la misma velocidad. Como consecuencia de la fase de latencia en el transporte de sólidos desde el estómago, los líquidos suelen llegar al colon antes que los sólidos. El quimo pasa del íleon al colon en bolos intermitentes impulsados por contracciones. En el período posprandial, el complejo motor migratorio interdigestivo es sustituido por un patrón irregular de actividad contráctil que persiste durante aproximadamente 1 h por cada 200 kcal ingeridas.

El vómito se caracteriza por una secuencia estereotipada de actos motores que incluyen contracciones del estómago, los músculos abdominales y el diafragma. Esta secuencia va seguida de inmediato en el intestino delgado proximal por una respuesta contráctil propagada y rítmica similar al complejo motor migratorio.

Motilidad del colon

El colon normal se caracteriza por presentar una serie de contracciones de corta duración (fásicas) y una contractilidad o tono «de fondo». Las contracciones fásicas no propagadas segmentan el colon y facilitan la mezcla, la retención de residuos y la formación de heces sólidas. Las contracciones propagadas de gran amplitud, que superan los 75 mmHg, se difunden a lo largo de una distancia de al menos 15 cm con una velocidad de propagación de 0,15-2,2 cm/segundo y contribuyen al desplazamiento de las heces por el colon. En personas sanas, estas contracciones se producen de media cinco o seis veces al día, con más frecuencia después de tomar alimentos, y entre las 6 de la mañana y las 2 del mediodía.

El tránsito colónico es lento la mayor parte del tiempo, pero rápido en otras ocasiones. Los residuos pueden quedar retenidos durante períodos prolongados en el colon ascendente y transverso; o bien un movimiento masivo traslada el contenido al colon sigmoide en cuestión de segundos. La ingesta estimula el desplazamiento del contenido colónico (respuesta gastrocólica). En personas sanas, el tiempo de tránsito de la boca al ciego es de unas 6 h, mientras que el tiempo de tránsito a través del colon derecho, izquierdo y sigmoide es de unas 12 h para cada uno. Una ingesta calórica reducida ralentiza el tránsito colónico, mientras que las comidas superiores a 500 kcal, especialmente si son abundantes en grasas, estimulan la motilidad y la propulsión del colon. La obstrucción de la salida en pacientes con disfunción del suelo pélvico o supresión voluntaria de la defecación suele ralentizar el tránsito por el colon y disminuir la respuesta motora a la ingesta.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

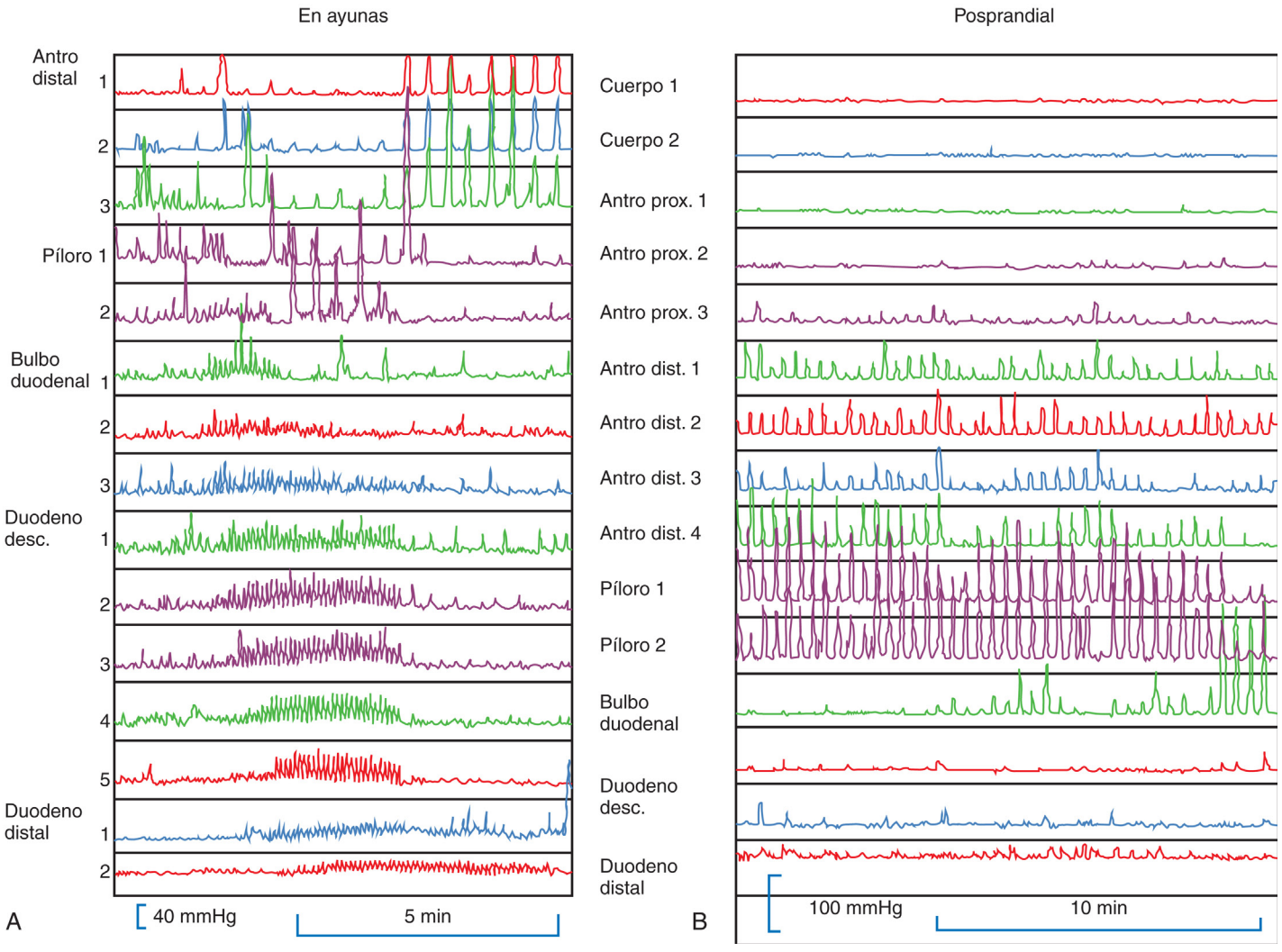

E-FIGURA 122-1. A. Complejo motor migratorio (CMM) en el patrón motor gástrico y del intestino delgado del estado interdigestivo. La motilidad interdigestiva comienza después de que la digestión y la absorción de nutrientes se hayan completado, 2-3 h después de una comida. Los sensores gástricos muestran que el CMM se inicia en forma de contracciones de gran amplitud (3 por minuto) en el estómago distal. La actividad en el estómago migra al intestino delgado, llegando al íleon. (Tomado de Camilleri M. Physiological fundamentals of neurogastroenterology: motility, absorption, sensation. In: *Neurogastroenterology and Gastrointestinal Motility in Clinical Practice.* Valdovinos Diaz MA, Remes-Troche JM, Coss-Adame E, eds. Mexico City, Mexico: Permanyer Publishers; 2017.) **B.** Manometría gastroduodenal en sujeto sano que muestra contracciones en el período posprandial desde el cuerpo gástrico hasta el duodeno. Desc., descendente; Dist., distal; Prox., proximal. (Tomado de Nelson AD, Camilleri M, Acosta A, et al. Effects of ghrelin receptor agonist, relamorelin, on gastric motor functions and satiation in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28:1705-1713.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

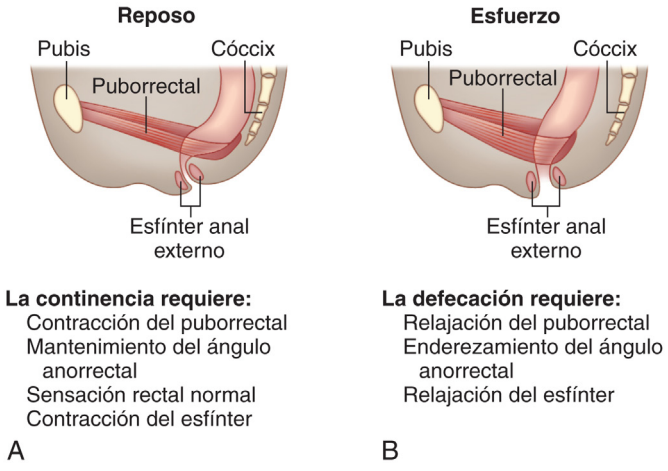

FIGURA 122-1. Funciones del suelo pélvico y anorrectal durante la continencia y la defecación. Vista sagital de la pelvis en posición de reposo (A) y defecación (B). El funcionamiento coordinado del suelo pélvico (puborrectal) y del esfínter anal es esencial para la continencia y la defecación.

La reabsorción de líquido también influye en el tránsito digestivo.[1] Al intestino llegan aproximadamente 9 l de líquido por la ingesta oral y las secreciones endógenas. El intestino delgado entrega en torno a 1,5 l de líquido al colon, donde la mayor parte de él es reabsorbido, quedando un máximo de unos 200 ml de agua en las heces normales. El colon puede reabsorber hasta 3 l de líquido en 24 h, a menos que el flujo ileocólico o la motilidad colónica desborden la capacidad de reabsorción del colon.

Defecación y continencia

La defecación normal requiere una serie de acciones coordinadas del colon, el recto, el suelo pélvico y los músculos del esfínter anal (fig. 122-1). La distensión del recto da lugar a la relajación del esfínter anal interno (reflejo inhibidor rectoanal) y a la contracción simultánea del esfínter anal externo para mantener la continencia. La zona de transición anal es capaz de percibir la diferencia entre heces líquidas, sólidas y gases.

ENFERMEDADES POR TRÁNSITO LENTO EN EL ESTÓMAGO Y EL INTESTINO DELGADO

BIOPATOLOGÍA

Las alteraciones de la motilidad gastrointestinal (tabla 122-1) son consecuencia de trastornos del sistema nervioso extrínseco, del sistema nervioso entérico, de los marcapasos intestinales o del músculo liso. Los patrones neuropáticos se caracterizan por contracciones de amplitud normal pero descoordinadas, mientras que las miopatías muestran contracciones de baja amplitud (media < 40 mmHg en el antro y < 10 mmHg en el intestino delgado).

Entre los defectos genéticos que dan lugar a dismotilidad congénita cabe citar las anomalías de *RET*, el gen que codifica el receptor de la tirosina cinasa, y las alteraciones del sistema de la endotelina B. Las células de la cresta neural migran desde la cresta vagal y sacra hasta el intestino en desarrollo y, con el tiempo, colonizan todo el conducto alimentario en desarrollo y sus anejos. La endotelina B sirve para retrasar la maduración de las células que migran de la cresta neural, lo que facilita la colonización de todo el intestino por las células nerviosas.

TRASTORNOS NEUROPÁTICOS EXTRÍNSECOS

Entre los procesos neuropáticos extrínsecos se incluyen la vagotomía, los traumatismos, la enfermedad de Parkinson (cap. 378), la diabetes (cap. 210), la amiloidosis (cap. 174), el síndrome paraneoplásico asociado habitualmente al carcinoma de células pequeñas de pulmón (cap. 177) y el efecto de medicamentos, como los agonistas α_2-adrenérgicos, los análogos del péptido 1 similar al glucagón, los opiáceos y los anticolinérgicos, sobre el control neural.

El daño de los nervios autónomos puede provocar alteraciones motoras, secretoras y sensitivas, que con mayor frecuencia causan estreñimiento. La motilidad y el tono colónicos en ayunas siguen siendo normales, pero una menor respuesta del colon izquierdo a la ingesta, así como la disminución del tono y la sensibilidad rectales, tienen el potencial de causar dilatación colorrectal e impactación fecal.

TRASTORNOS NEUROPÁTICOS INTRÍNSECOS Y ENTÉRICOS

Los trastornos del sistema nervioso entérico o de las células intersticiales de Cajal suelen ser el resultado de un proceso infeccioso (p. ej., viral), degenerativo, inmunitario o inflamatorio asociado a la infiltración del plexo mientérico por células inflamatorias.

TABLA 122-1 CLASIFICACIÓN DE LA GASTROPARESIA Y LA SEUDOOBSTRUCCIÓN

TIPO	NEUROPÁTICO	MIOPÁTICO
Infiltrante	Esclerosis sistémica progresiva Amiloidosis	Esclerosis sistémica progresiva Amiloidosis Lupus eritematoso sistémico Síndrome de Ehlers-Danlos Dermatomiositis
Familiar	Neuropatías viscerales familiares	Miopatías viscerales familiares Miopatías metabólicas
Idiopático	Seudoobstrucción intestinal idiopática	Miopatía de vísceras huecas esporádica
Neurológico	Porfiria Intoxicación por metales pesados Tumor del tronco del encéfalo Enfermedad de Parkinson Esclerosis múltiple Transección medular	Miotonía Otras distrofias
Infeccioso	Enfermedad de Chagas Citomegalovirus Virus de Norwalk Virus de Epstein-Barr	
Inducido por fármacos	Antidepresivos tricíclicos Opiáceos Anticolinérgicos Antihipertensivos Dopaminérgicos Vincristina Laxantes	
Paraneoplásico	Cáncer de pulmón de células pequeñas Síndrome carcinoide	
Posquirúrgico/ lesiones	Posvagotomía con o sin piloroplastia o resección gástrica Lesión medular	
Endocrino	Diabetes mellitus Hipotiroidismo o hipertiroidismo Hipoparatiroidismo	

TRASTORNOS DEL MÚSCULO LISO

Las alteraciones del músculo liso dan lugar a trastornos importantes del vaciamiento gástrico y del tránsito a través del intestino delgado y el colon. Las alteraciones de la motilidad pueden ser consecuencia de procesos metabólicos como el hipotiroidismo (cap. 207) y el hiperparatiroidismo (cap. 227), aunque los pacientes suelen presentarse sobre todo con estreñimiento. La esclerodermia genera en ocasiones dilatación general o focal, divertículos de boca ancha y retraso del tránsito en el estómago, el intestino delgado y el colon. La amplitud de las contracciones se reduce y el sobrecrecimiento bacteriano puede causar esteatorrea o neumatosis intestinal. La encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial es una enfermedad autosómica recesiva que puede manifestarse con insuficiencia hepática en neonatos, crisis epilépticas o diarrea en lactantes, y seudoobstrucción intestinal crónica o insuficiencia hepática en adultos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características clínicas de la gastroparesia[1,2] y la seudoobstrucción intestinal crónica[3] son similares y consisten en náuseas, vómitos, saciedad precoz, molestias abdominales, distensión, sensación de plenitud y anorexia. Los casos graves, que se dan sobre todo en pacientes con trastornos del músculo liso, pueden ir acompañados de dilatación, pérdida de peso, agotamiento de las reservas de minerales y vitaminas. La diarrea y el estreñimiento indican que el trastorno de la motilidad se extiende más allá del estómago. Los vómitos tienen el potencial de provocar neumonía por aspiración (cap. 88) o desgarros esofágicos de Mallory-Weiss (caps. 121 y 124), y los pacientes con trastornos generalizados de la motilidad presentan a veces anomalías de la deglución o tránsito colónico retardado.

En estos casos resulta esencial la obtención de los antecedentes familiares y farmacológicos. La revisión por sistemas puede poner de manifiesto una colagenosis subyacente (p. ej., esclerodermia) o alteraciones del control neural autónomo extrínseco, como mareo ortostático, problemas de erección o eyaculación, infecciones repetidas de las vías urinarias, sequedad en boca, ojos o vagina, dificultades de acomodación visual con luz intensa y ausencia de sudoración.

En la exploración física, el chapoteo provocado por una sacudida con la mano del explorador es indicativo de estasis, generalmente en el estómago. Las manos y la boca pueden mostrar signos del fenómeno de Raynaud o esclerodermia (cap. 246). La

exploración de las respuestas pupilares (a la luz y la acomodación), los movimientos oculares externos, la presión sanguínea en decúbito y de pie, y las características generales de una neuropatía periférica identifican a los pacientes con alteraciones neurológicas asociadas (p. ej., neuropatía diabética) o citopatías mitocondriales (v. «Trastornos del músculo liso»).

El diagnóstico diferencial incluye obstrucción mecánica, trastornos digestivos funcionales, anorexia nerviosa y síndrome de rumiación. Este último es un trastorno relativamente frecuente e infradiagnosticado que se presenta con la regurgitación sin esfuerzos de alimentos sin digerir en el período posprandial inicial (de 0 de 30 min) después de prácticamente todas las comidas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico requiere la documentación de un retraso en el vaciamiento gástrico de una comida sólida digerible. El médico debe evaluar la gravedad de los síntomas y el estado de hidratación y nutrición del paciente. Los objetivos de la evaluación se centran en determinar qué regiones del tubo digestivo son las que presentan un funcionamiento inadecuado y si los síntomas son debidos a neuropatía o a miopatía (fig. 122-2). Los pasos esenciales a este respecto son los que se enumeran a continuación:

1. *Sospechar y descartar obstrucción mecánica* mediante endoscopia digestiva alta y estudios de imagen del intestino delgado, incluido el tránsito de intestino delgado, enterografía por tomografía computarizada y enteroclisis por resonancia magnética. Debe evitarse la endoscopia con cápsula por el posible riesgo de retención de esta. No obstante, estos estudios rara vez sirven para determinar la causa, excepto en el caso de la esclerosis sistémica y la citopatía mitocondrial, que se caracterizan por megaduodeno, múltiples divertículos en el intestino delgado y neumatosis intestinal.
2. *Valorar la motilidad gástrica y del intestino delgado.* Una vez descartada una obstrucción mecánica y otros diagnósticos como enfermedad de Crohn (cap. 127), debe realizarse un registro del tránsito del estómago utilizando una comida sólida radiomarcada seguida de gammagrafía a las 0, 1, 2, 3, 4 y 6 h, o una prueba de aliento con isótopos estables. El retraso del vaciamiento gástrico se asocia a síntomas de gastroparesia.[4] Si se conoce la causa subyacente de la alteración de la motilidad, no suele ser necesario realizar más pruebas diagnósticas. Si, en cambio, la etiología no está clara, la manometría gastroduodenal, mediante un tubo con múltiples canales y sensores insertado en el estómago distal y el intestino delgado proximal, permite diferenciar entre proceso neuropático (contracciones de amplitud normal, pero patrones de contractilidad anómalos) y miopático (contracciones de baja amplitud en los segmentos afectados, normalmente < 10 mmHg en el intestino delgado). La cápsula de motilidad inalámbrica también valora la amplitud de la contracción si el intestino no está dilatado más de 5 cm. La manometría podría identificar asimismo el espasmo pilórico, que en ocasiones responde a la miotomía endoscópica peroral.
3. *Identificar la patogenia* (v. tabla 122-1). Otras pruebas para detectar causas neuropáticas evalúan la disfunción autónoma (cap. 389), los autoanticuerpos asociados a síndromes paraneoplásicos y la función del tronco del encéfalo. En pacientes con trastornos miopáticos de causa incierta, la evaluación ha de centrarse en la amiloidosis (electroforesis de inmunoglobulinas, aspirado de grasa o biopsia rectal; cap. 174), esclerosis sistémica (topoisomerasa I; cap. 246) y enfermedad tiroidea (cap. 207). En el contexto apropiado puede ser necesario descartar porfiria (cap. 194) y enfermedad de Chagas (cap. 318). La diabetes mellitus (cap. 210) se asocia a gastroparesia, espasmo del píloro, seudoobstrucción gastrointestinal, diarrea, estreñimiento e incontinencia fecal.[5] En los casos resistentes pueden ser necesarias pruebas genéticas o una biopsia que incluya todo el espesor del intestino delgado (e-fig. 122-2) para identificar trastornos metabólicos musculares y citopatías mitocondriales (cap. 389).
4. *Identificar las complicaciones de los trastornos de la motilidad, como sobrecrecimiento bacteriano, deshidratación y desnutrición.* En pacientes que se presenten con diarrea es importante valorar el estado nutricional y descartar el sobrecrecimiento bacteriano mediante el cultivo de aspirados del intestino delgado o prueba de hidrógeno en el aire espirado tras la administración de glucosa marcada con hidrógeno (cap. 126). El sobrecrecimiento bacteriano es relativamente infrecuente en los trastornos neuropáticos, mientras que se detecta más a menudo en los miopáticos, como la esclerodermia, que se asocian con más frecuencia a dilatación o contracciones de baja amplitud. A veces se utiliza un ciclo de antibióticos sin más estudios (v. más adelante) en vez de recurrir a las pruebas formales.

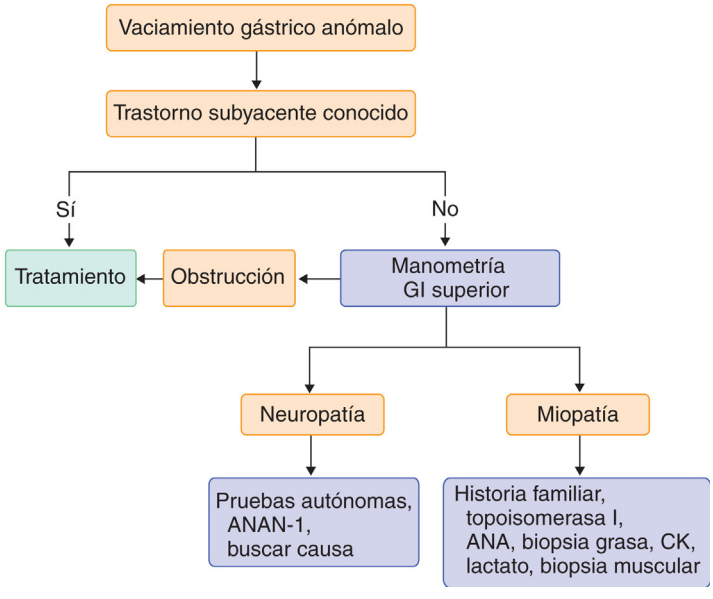

FIGURA 122-2. Diagrama de flujo que esquematiza los pasos del diagnóstico de la gastroparesia idiopática y de la seudoobstrucción intestinal. ANA, anticuerpo antinuclear; ANAN-1, anticuerpo antinuclear neuronal tipo 1; CK, creatina cinasa.

TRATAMIENTO

La rehidratación, repleción de electrólitos y administración de suplementos nutricionales resultan especialmente importantes durante las reagudizaciones de la gastroparesia y la seudoobstrucción intestinal crónica. Las medidas nutricionales iniciales incluyen pequeñas comidas con partículas sólidas (sólidos batidos) o suplementos alimenticios líquidos bajos en fibra con adición de hierro, folato, calcio y vitaminas D, K y B_{12} en las cantidades diarias recomendadas habitualmente. En pacientes con síntomas más graves puede ser necesaria la suplementación enteral o parenteral.[6] Si se prevé que la suplementación enteral va a ser necesaria durante más de 3 meses, se recomienda el uso de una sonda de yeyunostomía. Estas sondas se pueden colocar con la ayuda de un endoscopio. Las sondas de gastrostomía deben evitarse en pacientes con gastroparesia, excepto para proceder a la evacuación del contenido.

Tratamiento médico

Procinéticos

A menudo, los medicamentos aumentan el vaciamiento gástrico y mejoran los síntomas en pacientes con trastornos de la motilidad neuromusculares.[A1] El tradipitant (antagonista experimental del receptor 1 de taquicinina administrado por vía oral en dosis de 85 mg dos veces al día) reduce significativamente las náuseas y vómitos en pacientes con gastroparesia diabética o idiopática.[A2] El aprepitant (125 mg/día durante 4 semanas) también parece eficaz contra la gastroparesia y los trastornos relacionados.[A3]

La eritromicina, un antibiótico macrólido que estimula los receptores de motilina en las dosis más altas (250-500 mg) y los mecanismos colinérgicos en las más bajas (40-80 mg) acelera el vaciamiento gástrico en la gastroparesia. La eritromicina es más eficaz si se administra por vía intravenosa (3 mg/kg cada 8 h en perfusión lenta) durante las reagudizaciones de la gastroparesia. Su eficacia disminuye a los 14 días debido a taquifilaxia. A veces también se usa piridostigmina (30-60 mg cada 6 h en comprimidos o formulación líquida). En pacientes que no responden a otros tratamientos, la metoclopramida (antagonista de la dopamina con efectos procinéticos y antieméticos ligeros) resulta útil durante un máximo de 3 meses en forma de comprimido oral de dispersión rápida, aerosol intranasal, jarabe o preparado parenteral. Debe tomarse por vía oral (15-30 min antes de las comidas y al acostarse). Las dosis habituales son 5-10 mg cuatro veces al día, aunque hay pacientes que experimentan efectos secundarios (cambios de humor, ansiedad) con dosis relativamente bajas (incluso 30-40 mg/día).

La domperidona (10-20 mg, tres veces al día antes de las comidas) es otro antagonista dopaminérgico disponible a través de una solicitud de fármaco en investigación Food and Drug Administration de EE. UU. y el Institutional Review Board local. Su eficacia parece similar a la de la metoclopramida, con menor riesgo de movimientos involuntarios. Pueden producirse arritmias cardíacas inducidas por la domperidona en pacientes con polimorfismos específicos en el gen del citocromo P-450 3A4, que codifica la enzima encargada de metabolizar la domperidona (cap. 25). Ninguna guía recomienda el cribado genético.

Son medicamentos experimentales para la gastroparesia relamorelina, un agonista del receptor de la grelina (administrado por vía subcutánea una o dos veces al día), que acelera el vaciamiento gástrico y mejora los síntomas de la gastroparesia en pacientes diabéticos,[A4] y felcisetrag, agonista del receptor 5-HT_4 intravenoso, que acelera el vaciamiento gástrico en la gastroparesia idiopática y diabética.[A5]

Antieméticos

Los antieméticos (v. tabla 118-5), como difenhidramina (25 mg por vía oral hasta dos veces al día durante un máximo de 3 meses) y prometacina (por vía oral o en supositorio, 25 mg hasta dos veces al día) pueden ser eficaces en náuseas y vómitos en pacientes con gastroparesia y seudoobstrucción intestinal. También es posible utilizar antagonistas de la serotonina 5-HT_3 (p. ej., ondansetrón, comprimidos de 4 u 8 mg o comprimidos de disolución oral; o granisetrón, comercializado en forma de parche transdérmico).

Otros enfoques

El octreótido (50 µg s.c. al acostarse), análogo cíclico de la somatostatina, induce una actividad en el intestino delgado que se asemeja a la fase III del complejo motor migratorio interdigestivo. De hecho, retrasa el vaciamiento gástrico y el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

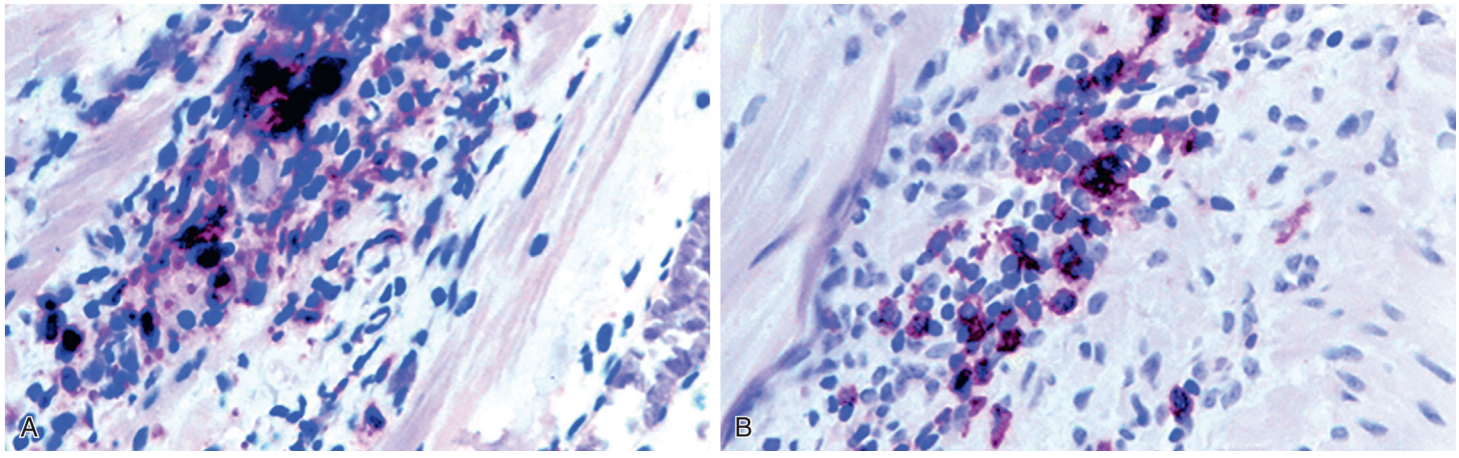

E-FIGURA 122-2. Microfotografías que muestran los dos tipos de linfocitos T, CD4 (A) y CD8 (B), detectables en el plexo mientérico del intestino delgado (íleon proximal) de un hombre de 20 años con seudoobstrucción intestinal crónica. Adviértanse las intensas inmunorreactividades de CD4 y CD8 que representan el componente predominante del infiltrado inmunitario observado en casos de ganglionitis linfocítica. Técnica inmunohistoquímica de fosfatasa alcalina y antifosfatasa alcalina (×120) en **A** y **B.** (Tomado de De Giorgio R, Camilleri M. Human enteric neuropathies: morphology and molecular pathology. *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16:515-531.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tránsito por el intestino delgado. El octreótido puede utilizarse antes de dormir para impulsar los residuos hacia el colon y evitar el sobrecrecimiento bacteriano.

El tratamiento antibiótico, normalmente empleando diferentes antibióticos durante 7-10 días de cada mes en un intento de evitar resistencias bacterianas, está indicado en pacientes con sobrecrecimiento bacteriano documentado y sintomático. Los antibióticos más habituales son doxiciclina (50-100 mg dos veces al día), metronidazol (250 mg tres veces al día) y trimetoprim-sulfametoxazol de doble dosis (2 comprimidos dos veces al día). El uso de antibióticos en pacientes con diarrea y malabsorción de grasas secundaria al sobrecrecimiento bacteriano logra una mejoría notoria de los síntomas.

Tratamiento quirúrgico y endoscópico

La descompresión quirúrgica rara vez es necesaria en pacientes con seudoobstrucción crónica. No obstante, la enterostomía de descarga (yeyunostomía) resulta eficaz para mejorar la distensión abdominal y la sensación de plenitud, además de reducir la frecuencia con la cual es necesario recurrir a la intubación nasogástrica y al ingreso para tratar las reagudizaciones, si se compara con la situación previa a la colocación de la sonda. El acceso al intestino delgado mediante enterostomía también aporta un medio para suministrar nutrientes y debe plantearse en pacientes con síntomas intermitentes. El tratamiento quirúrgico será valorado asimismo en los casos en los que el trastorno de la motilidad se localice en una porción resecable del intestino: se considerarán la gastrectomía completa, en pacientes con síndrome de estasis poscirugía gástrica, y la colectomía con ileorrectostomía, en casos de estreñimiento no tratable asociado a seudoobstrucción colónica crónica.

La estimulación eléctrica gástrica puede mejorar los síntomas en algunos pacientes con gastroparesia grave.[A6] La inyección de toxina botulínica en el píloro, seguida, si tiene éxito, de una miotomía endoscópica peroral gástrica o cirugía pilórica, es un tratamiento prometedor para los casos problemáticos.[7]

En la actualidad, el trasplante de intestino delgado queda limitado a pacientes con insuficiencia intestinal y hepatopatía reversible inducida por la nutrición parenteral total, o con sepsis relacionada con el uso de catéteres potencialmente mortal o recidivante. El trasplante aislado de intestino delgado se asocia a mayores tasas de supervivencia del injerto y del paciente, y con menos complicaciones por rechazo o infección.

ENFERMEDADES POR TRÁNSITO RÁPIDO EN EL ESTÓMAGO Y EL INTESTINO DELGADO

SÍNDROME DE VACIAMIENTO RÁPIDO Y VACIAMIENTO GÁSTRICO ACELERADO

El síndrome de vaciamiento rápido y el vaciamiento gástrico acelerado suelen seguir a las intervenciones de vagotomía troncular y drenaje gástrico (cap. 125), fundoplicatura para la enfermedad por reflujo gastroesofágico (cap. 124) o técnicas bariátricas como gastrectomía en manguito o derivación gástrica en Y de Roux. Un contenido calórico elevado (habitualmente de hidratos de carbono) en la fase líquida de la comida evoca una respuesta insulínica rápida con hipoglucemia secundaria.

El tratamiento del síndrome de vaciamiento rápido y del vaciamiento gástrico acelerado se centra en la importancia de las estrategias dietéticas, como evitar las bebidas con alto contenido en nutrientes y, posiblemente, en la adición de goma guar o pectina para retrasar el vaciamiento gástrico de los líquidos. El tratamiento farmacológico con octreótido, 25-100 µg por vía subcutánea antes de las comidas, retrasa el tránsito intestinal e inhibe las respuestas hormonales que provocan la hipoglucemia.

DISMOTILIDAD ASOCIADA A TRÁNSITO RÁPIDO DEL INTESTINO DELGADO

El tránsito rápido de material a través del intestino delgado puede producirse en la diarrea posvagotomía (cap. 126), el síndrome del intestino corto (cap. 126), la diarrea diabética (cap. 126) y la diarrea del síndrome carcinoide (cap. 213) y dar lugar a pérdidas importantes de líquidos y electrólitos. La resección o enfermedad ileal y la malabsorción idiopática de ácidos biliares tienen el potencial de inducir secreción colónica y diarrea secundaria. El tránsito acelerado se confirma mediante estudios gammagráficos.

Los objetivos del tratamiento son restablecer la hidratación y la nutrición y ralentizar el tránsito del intestino delgado evitando las bebidas hiperosmolares y sustituyéndolas por soluciones de rehidratación oral isoosmolares o hipoosmolares. El contenido de grasas en la dieta debe reducirse aproximadamente a 50 g/día para evitar la llegada al colon de la grasa no absorbida. Asimismo, hay que corregir todas las posibles deficiencias electrolíticas y nutricionales de calcio, magnesio, potasio y vitaminas hidrosolubles y liposolubles. En pacientes con menos de 1 m de intestino delgado restante quizás sea imposible mantener la homeostasis de líquidos y electrólitos sin recurrir al soporte parenteral. En pacientes con segmentos de mayor longitud, la nutrición oral, la farmacoterapia y los suplementos son eficaces casi siempre.

El opiáceo loperamida (2-4 mg 30 min antes de las comidas y al acostarse, con una dosis total de 16 mg/día) suprime la respuesta motora a la alimentación y mejora los síntomas. La fijación de ácidos biliares (p. ej., con colestiramina [4 g tres veces al día] o colesevelam [1,875 g dos veces al día]) está indicada en pacientes con malabsorción de ácidos biliares, sospechada o confirmada.[8] La clonidina (0,1 mg al día en comprimidos orales o parches dérmicos) o los antagonistas de 5-HT_3 (p. ej., ondansetrón, 4-8 mg tres veces al día) se añaden alguna vez al tratamiento con loperamida. Por su parte, el octreótido (50 µg s.c. tres veces al día, 5 min antes de las comidas) puede usarse en pacientes en los que los fármacos orales resultan ineficaces o son mal tolerados.

TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD DEL COLON

ESTREÑIMIENTO

EPIDEMIOLOGÍA

El estreñimiento es un problema clínico frecuente, referido por cerca del 20% de la población. En EE. UU., el porcentaje de personas que exponen la necesidad de realizar esfuerzos excesivos para defecar alcanza el 40%.[9]

BIOPATOLOGÍA

En el estreñimiento funcional, el tránsito es normal y no hay trastorno de la evacuación. Los pacientes que lo padecen pueden experimentar dolor asociado al propio estreñimiento y hay solapamiento con el síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante (cap. 123). En pacientes con estreñimiento por tránsito lento adquirido, no asociado a dilatación del colon, el número de células intersticiales de Cajal en las diferentes capas del colon está reducido, comparado con los controles.

El megarrecto y el megacolon idiopáticos pueden ser tanto congénitos como adquiridos y en ellos se sospecha un posible defecto en el sistema nervioso entérico. En el megacolon, el segmento dilatado muestra una contractilidad fásica normal pero el tono colónico está disminuido, con hipertrofia del músculo liso y fibrosis de las capas *muscularis mucosae,* muscular circular y muscular longitudinal.

Los defectos adquiridos del sistema nervioso entérico pueden dar lugar a estreñimiento en la enfermedad de Chagas (cap. 318), producida por infección por *Trypanosoma cruzi* y que provoca la destrucción de neuronas mientéricas.

DIAGNÓSTICO

Es esencial distinguir un trastorno de la evacuación, también llamado obstrucción funcional del tracto de salida (tabla 122-2), del estreñimiento causado por tránsito lento o por otras causas.[10] En un centro hospitalario de nivel terciario, cerca del 25% de los pacientes que se presentaron con estreñimiento tenían alteraciones de la evacuación, y el resto mostraba estreñimiento asociado a tránsito normal (denominado también estreñimiento funcional) o a tránsito colónico retrasado (llamado entonces estreñi-

TABLA 122-2 SIGNOS CLÍNICOS INDICATIVOS DE UN TRASTORNO DE LA EVACUACIÓN

ANAMNESIS
Esfuerzo prolongado para expulsar las heces
Adopción de posturas inusuales en el inodoro para facilitar la expulsión de las heces
Apoyo del perineo o introducción de dedos en el recto o la vagina para facilitar el vaciamiento rectal
Incapacidad de expulsar el líquido del enema
Estreñimiento tras colectomía subtotal por estreñimiento
TACTO RECTAL (CON EL PACIENTE EN DECÚBITO LATERAL IZQUIERDO)
Inspección
El ano «se propulsa» hacia delante al simular el esfuerzo durante la defecación
El borde anal desciende < 1 o > 4 cm durante los intentos de simular el esfuerzo durante la defecación
El perineo se abomba durante el esfuerzo para defecar y la mucosa rectal se prolapsa a través del ano
Palpación
El tono elevado del esfínter anal en reposo impide la entrada fácil del dedo explorador (en ausencia de una afección perianal dolorosa, p. ej., fisura anal)
La presión del esfínter anal durante el estrechamiento voluntario del mismo es mínimamente superior al tono en reposo
El perineo desciende < 1 o > 4 cm durante los intentos de simular el esfuerzo de la defecación
El músculo puborrectal palpable a través de la pared rectal posterior es doloroso al contacto
Prolapso palpable de la mucosa durante la defecación
«Defecto» en la pared anterior del recto, indicativo de rectocele
MANOMETRÍA ANORRECTAL Y EXPULSIÓN DEL BALÓN (CON EL PACIENTE EN DECÚBITO LATERAL IZQUIERDO)
Tono medio del esfínter anal en reposo > 80 cmH_2O o presión de compresión > 240 cmH_2O
Imposibilidad de expulsar el balón a pesar de añadir 200 g de peso
RADIOGRAFÍA ABDOMINOPÉLVICA
Área de gas rectal > 9 cm^2

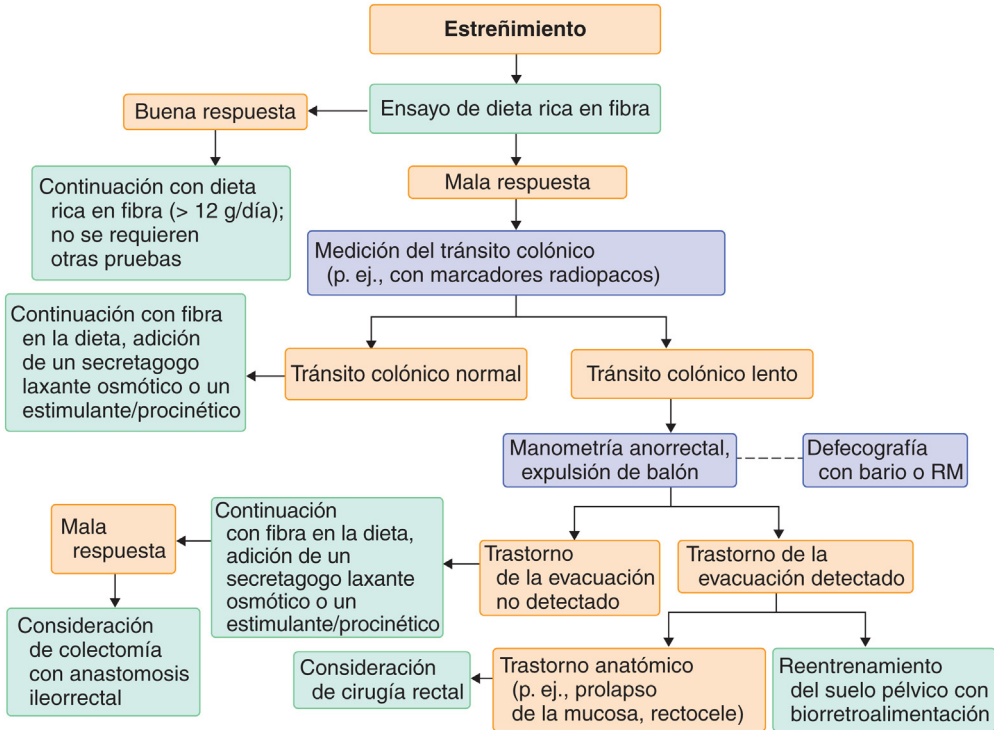

FIGURA 122-3. **Algoritmo de tratamiento del estreñimiento.**

miento por tránsito lento). La caracterización de los pacientes estreñidos sin trastornos de la evacuación rectal (fig. 122-3) se basa en la medición del tránsito con marcadores radiopacos o por gammagrafía.

TRATAMIENTO

La ingesta media de fibra diaria es del orden de 12 g/día. En pacientes con estreñimiento de tránsito normal, 20 a 30 g/día son eficaces para mejorar el estreñimiento. Sin embargo, en los que padecen estreñimiento por tránsito lento, estreñimiento inducido por fármacos o trastornos de la evacuación, un suplemento de 30 g de fibra al día no logra mejora alguna. Un segundo paso consiste en añadir un laxante osmótico, como una sal de magnesio[A7] o solución de polietilenglicol, para potenciar la retención de líquido dentro de la luz por fuerzas osmóticas, aumentar la fluidez y facilitar el transporte aboral del contenido del colon. Si estas medidas no son suficientes, puede añadirse un procinético o estimulante,[11] como bisacodilo (5-10 mg cada 1-2 días) (tabla 122-3).[A8]

En los casos más difíciles de tratar, la prucaloprida (1-2 mg/día) acelera el tránsito colónico y es útil en el estreñimiento crónico.[A9] Otras estrategias farmacológicas consisten en lubiprostona (24 µg dos veces al día); linaclotida (72, 145 o 290 µg/día) o plecanatida (3 mg). Estos fármacos, así como el naloxegol (antagonista µ-opioide periférico en dosis de 12,5 o 25 mg/día), metilnaltrexona (0,15 mg/kg por vía subcutánea en días alternos durante 2 semanas o 450 mg/día por vía oral), naldemedina (0,2 mg/día), y la combinación de oxicodona con naloxona (esta última desplaza a la oxicodona de los receptores µ-opioides del intestino) son eficaces en pacientes con estreñimiento inducido por opiáceos como complicación de una enfermedad avanzada o dolor no oncológico.[A10]

Cuando estas estrategias no funcionan, hay que volver a evaluar al paciente para descartar trastornos de la evacuación (cap. 131). Si se detecta, los programas terapéuticos de biorretroalimentación con relajación muscular de los esfínteres anales y el suelo de la pelvis logran una tasa de curación del estreñimiento del 70% o más.

Tratamiento quirúrgico

En pacientes cuyo estreñimiento no está asociado a un trastorno de la evacuación y que no responden a los tratamientos médicos más intensivos (incluidas las combinaciones aquí citadas), la colectomía subtotal con ileorrectostomía por vía laparoscópica resulta eficaz para hacer que el estreñimiento remita.

TABLA 122-3 TRATAMIENTOS PARA EL ESTREÑIMIENTO CRÓNICO

ESTREÑIMIENTO IDIOPÁTICO
Compuestos formadores de masa
Psilio (10 g/día), metilcelulosa, policarbófilo cálcico, dextrina de trigo
Sustancias no absorbibles
PEG 3350 (17 g/día) Lactulosa (20 g/día) Hidróxido de magnesio (1 g/día)
Estimulantes
Bisacodilo (5-10 mg/día) Sena (8,6 mg, 2-4 comprimidos/día) Prucaloprida (1-2 mg/día)
Fármacos secretores
Lubiprostona (24 µg dos veces al día)* Linaclotida (72, 145 o 290 µg/día) Plecanatida (3 mg/día)
ESTREÑIMIENTO INDUCIDO POR OPIOIDES
Antagonistas de los receptores opioides
Naloxegol (12,5-25 mg/día) Naloxona/oxicodona (20 mg/40 mg) Metilnaltrexona (0,15 mg/kg por vía subcutánea en días alternos durante 2 semanas o 450 mg por vía oral al día) Naldemedina (0,2 mg/día)

*También indicada para el estreñimiento inducido por opioides.
PEG 3350, polietilenglicol con electrólitos.
Adaptado de Wald A. Constipation: advances in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2016;315:185-191.

ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG

DEFINICIÓN

La enfermedad de Hirschsprung se da en 1 de cada 5.000 nacidos vivos. Se caracteriza por la existencia de un segmento localizado de estrechamiento del colon distal, debido a la ausencia del desarrollo local de los nervios intrínsecos del plexo mientérico.[12]

BIOPATOLOGÍA

En la enfermedad de Hirschsprung y en la seudoobstrucción intestinal crónica se ha detectado un déficit relativo de células intersticiales de Cajal *KIT*-positivo. La mayoría de los casos familiares y esporádicos de enfermedad de Hirschsprung se asocian a mutaciones del oncogén *RET*, pero también se han descrito mutaciones de *EDNRB*, *GDNF* y *EDN3*. La enfermedad de Hirschsprung está bien caracterizada desde el punto de vista histológico por la ausencia de células ganglionares en los plexos mientérico y submucoso y por la presencia de troncos nerviosos hipertrofiados en el espacio que normalmente ocupan las células ganglionares. La deficiencia de los receptores del factor de crecimiento nervioso también contribuye a la disfunción de las capas musculares del colon en la enfermedad de Hirschsprung. Se cree que el estrechamiento y el defecto de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Camilleri M, Sanders KM. Gastroparesis. *Gastroenterology*. 2022;162:68-87.
2. Camilleri M, Kuo B, Nguyen L, et al. ACG clinical guideline: gastroparesis. *Am J Gastroenterol*. 2022;117:1197-220.
3. Piao X, Ying GW, Chaney MJ, et al. Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction. *Cureus*. 2021;13:e16563.
4. Huang I-H, Schol J, Carbone F, et al. Prevalence of delayed gastric emptying in patients with gastroparesis-like symptoms. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023; [Epub ahead of print.].
5. Goyal RK. Gastric emptying abnormalities in diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2021;384:1742-51.
6. Nightingale JMD, Paine P, McLaughlin J, et al. The management of adult patients with severe chronic small intestinal dysmotility. *Gut*. 2020;69:2074-92.
7. Vosoughi K, Ichkhanian Y, Benias P, et al. Gastric per-oral endoscopic myotomy (G-POEM) for refractory gastroparesis: results from an international prospective trial. *Gut*. 2022;71:25-33.
8. Camilleri M, Vijayvargiya P. The role of bile acids in chronic diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:1596-603.
9. Scott SM, Simrén M, Farmer AD, et al. Chronic constipation in adults: contemporary perspectives and clinical challenges. 1: epidemiology, diagnosis, clinical associations, pathophysiology and investigation. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33:e14050.
10. Bharucha AE, Lacy BE. Mechanisms, evaluation, and management of chronic constipation. *Gastroenterology*. 2020;158:1232-49 e3.
11. Brenner DM, Harris LA, Chang CH, et al. Real-world treatment strategies to improve outcomes in patients with chronic idiopathic constipation and irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol*. 2022;117:S21-6.
12. Chanpong A, Borrelli O, Thapar N. Hirschsprung disease and paediatric intestinal pseudo-obstruction. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2022;56-7.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

relajación en el segmento aganglionar se deben a la carencia de neuronas que contienen óxido nítrico sintasa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad de Hirschsprung suele diagnosticarse al nacer debido a la incapacidad para eliminar el meconio o a la presencia de megacolon, aunque también puede detectarse en la infancia por la presencia de retención fecal, estreñimiento o distensión abdominal. El comienzo de los síntomas o la realización del diagnóstico después de los 10 años son infrecuentes.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en el característico estrechamiento focal del colon, la ausencia de reflejo inhibidor rectoanal (la relajación de la presión del esfínter anal en reposo durante la distensión de un balón en el recto depende de la preservación y maduración natural de los nervios intrínsecos en el intestino distal) y en una muestra de biopsia rectal profunda que muestre la ausencia de neuronas submucosas con troncos nerviosos hipertrofiados.

TRATAMIENTO

El tratamiento se centra en la escisión del segmento intestinal afectado o una técnica de invaginación mediante la cual el intestino normal se anastomosa al recto inferior, justo por encima de los esfínteres anales.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Vijayvargiya P, Camilleri M, Chedid V, et al. Effects of promotility agents on gastric emptying and symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2019;156:1650-60.
A2. Carlin JL, Liberman VR, Dahal A, et al. Efficacy and safety of tradipitant in patients with diabetic and idiopathic gastroparesis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2021;160:76-87 e4.
A3. Pasricha PJ, Yates KP, Sarosiek I, et al. Aprepitant has mixed effects on nausea and reduces other symptoms in patients with gastroparesis and related disorders. *Gastroenterology*. 2018;154:65-76.
A4. Camilleri M, McCallum RW, Tack J, et al. Efficacy and safety of relamorelin in diabetics with symptoms of gastroparesis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2017;153:1240-50.
A5. Chedid V, Brandler J, Arndt K, et al. Randomised study: effects of the 5 HT4 receptor agonist felcisetrag versus placebo on gut transit in patients with gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53:1010-20.
A6. Ducrotte P, Coffin B, Bonaz B, et al. Gastric electrical stimulation reduces refractory vomiting in a randomized crossover trial. *Gastroenterology*. 2020;158:506-14 e2.
A7. Morishita D, Tomita T, Mori S, et al. Senna versus magnesium oxide for the treatment of chronic constipation: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:152-61.
A8. Rao SSC, Brenner DM. Efficacy and safety of over-the-counter therapies for chronic constipation: an updated systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:1156-81.
A9. Luthra P, Camilleri M, Burr NE, et al. Efficacy of drugs in chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:831-44.
A10. Vijayvargiya P, Camilleri M, Vijayvargiya P, et al. Systematic review with meta-analysis: efficacy and safety of treatments for opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52:37-53.

123 SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE Y SÍNDROMES DIGESTIVOS ALTOS FUNCIONALES

LIN CHANG

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Los trastornos digestivos funcionales son un conjunto de trastornos digestivos crónicos que se caracterizan por síntomas específicos en función de la región afectada.[1] Clásicamente se ha considerado que los trastornos digestivos funcionales son síndromes sin una base estructural o bioquímica que explique sus características clínicas. Sin embargo, cada vez se implica más a las alteraciones en la comunicación bidireccional entre el cerebro y el intestino en sus trastornos de motilidad, hipersensibilidad visceral, alteración de la función mucosa e inmunitaria, alteración de la microbiota intestinal y cambios en el procesamiento del sistema nervioso central (SNC), todo lo cual varía según la persona o incluso en la misma persona a lo largo del tiempo. Como resultado, estas entidades se denominan ahora trastornos de la interacción intestino-encéfalo.

El sistema de clasificación más actual y utilizado son los criterios diagnósticos de Roma IV, que han definido una serie de trastornos digestivos funcionales, de los cuales los más frecuentes con diferencia son el síndrome del intestino irritable, la dispepsia funcional y el ardor funcional. Basándose en estos criterios, se estima que la prevalencia mundial de los trastornos digestivos funcionales alcanza el 40%.[2]

SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

DEFINICIÓN

El síndrome del intestino irritable se caracteriza por dolor abdominal crónico o recidivante asociado a alteraciones en la forma y/o frecuencia de las deposiciones (es decir, diarrea y/o estreñimiento). El síndrome del intestino irritable, un diagnóstico frecuente en consultas de atención primaria y especializada, es un trastorno intestinal funcional atribuible al tubo digestivo medio o bajo. También incluye el estreñimiento funcional (denominado asimismo estreñimiento idiopático crónico), la diarrea funcional y la distensión abdominal/sensación de plenitud funcional. Los trastornos intestinales funcionales conforman un conjunto de síndromes que tienen el potencial de pasar de uno en otro a lo largo del tiempo debido a su evolución natural, respuesta al tratamiento o a ambas cosas. Por ejemplo, un paciente puede presentarse inicialmente con síntomas de estreñimiento funcional, como deposiciones duras e infrecuentes y esfuerzo para defecar sin dolor abdominal, para más tarde desarrollar dolor abdominal asociado al estreñimiento y cumplir los criterios del síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante.

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome del intestino irritable se observa en todo el mundo, pero su prevalencia varía en función de la región geográfica, los criterios diagnósticos y la población estudiada. En EE. UU., Canadá y el Reino Unido, la prevalencia estimada del síndrome del intestino irritable basada en los criterios diagnósticos actuales de Roma IV es 4,6%,[3] pero la prevalencia era mayor cuando se utilizaban criterios más antiguos y menos restrictivos. En un estudio epidemiológico global realizado en 33 países de los seis continentes, la prevalencia mundial del síndrome del intestino irritable fue 4,1% según los criterios de Roma IV, pero era más frecuente en mujeres (5,2%) que en hombres (2,9%).[4] Si se usa predominantemente el diagnóstico médico del síndrome del intestino irritable, la incidencia estimada está en torno a 38 por cada 10.000 persona-años.

Los tres subtipos principales del síndrome del intestino irritable se basan en el aspecto habitual de las heces (es decir, síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante, síndrome del intestino irritable con diarrea predominante y síndrome del intestino irritable con hábito intestinal mixto). Los pacientes que padecen síndrome del intestino irritable pero cuyo patrón del tipo de las deposiciones no cumple los criterios de uno de estos tres subtipos de hábito intestinal se definen como pacientes con síndrome del intestino irritable sin clasificar. Utilizando los criterios de Roma IV, el síndrome del intestino irritable con diarrea predominante y el síndrome del intestino irritable con hábito intestinal mixto representaban cada uno un 35-40% de los pacientes con intestino irritable, el síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante sumaba alrededor del 25 y menos del 5% eran pacientes con síndrome del intestino irritable sin clasificar. No obstante, los subtipos del síndrome irritable pueden cambiar con el tiempo en el mismo paciente.

Hasta el 50% de las personas con síntomas del síndrome del intestino irritable no buscan atención sanitaria, pero se calcula que los trastornos intestinales funcionales dan lugar, no obstante, a unos 4,4 millones de consultas médicas anuales.[5] Cuando acuden a los servicios sanitarios, los pacientes con síndrome del intestino irritable tienen más probabilidades de ser objeto de pruebas diagnósticas y cirugías abdominales o pélvicas en comparación con otros pacientes, aunque muchas de estas intervenciones no son necesarias ni están recomendadas por las directrices de las sociedades profesionales. La búsqueda de atención sanitaria motivada por los síntomas del síndrome del intestino irritable se asocia a mayor edad, más preocupación por la función intestinal, la distensión abdominal y una mayor afectación de las actividades sociales. Los pacientes con síndrome del intestino irritable también generan más consultas sanitarias y un aumento de los costes asociados a síntomas extradigestivos, así como notables trastornos concomitantes de índole somática y psicológica. Además del aumento de los gastos médicos directos, el síndrome del intestino irritable se asocia con absentismo laboral y deterioro de la productividad laboral.

BIOPATOLOGÍA

El síndrome del intestino irritable es un trastorno multifactorial causado por la desregulación de las interacciones intestino-cerebro, lo que conduce a alteraciones de la motilidad intestinal, percepción visceral, función del sistema nervioso autónomo, capacidad de respuesta al estrés, función inmunitaria y de la mucosa, microbiota intestinal y modulación por el SNC de las aferencias sensitivas viscerales. Los factores de

riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollar el síndrome del intestino irritable y de desencadenar brotes sintomáticos son predisposición genética, factores ambientales (p. ej., experiencias adversas en la infancia y gastroenteritis infecciosas), la alimentación y el estrés.

Factores familiares y genéticos

El síndrome del intestino irritable se agrupa en familias, y las probabilidades de tener familiares afectados son 1,75-2,75 veces mayores que entre los familiares de personas no afectadas. Sin embargo, hay indicios convincentes que demuestran que los factores ambientales también influyen en la presencia del síndrome del intestino irritable, potencialmente en mayor medida que la heredabilidad genética.

Grandes estudios de asociación de todo el genoma han descubierto que los polimorfismos en el cromosoma 9q31.2 son significativamente más frecuentes en mujeres con síndrome del intestino irritable en comparación con los controles, no así en los hombres. Otro estudio de gran tamaño encontró seis locus de susceptibilidad independientes. Cuatro de estos seis locus también se han asociado a trastornos afectivos y de ansiedad y/o a genes expresados en el sistema nervioso, lo que apunta a la importancia de las vías neuronales del eje encéfalo-intestino.

Alrededor del 2-3% de los pacientes con síndrome del intestino irritable presentan variantes genéticas infrecuentes que pueden dar lugar a una anomalía funcional en el tubo digestivo.[6] Estas variantes incluyen polimorfismos funcionales del canal dependiente de voltaje $Na_v1.5$ *(SCN5A)* que causan una canalopatía y potencialmente la pérdida de función en la dependencia del voltaje o la mecanosensibilidad, y variantes del gen de la sacarasa-isomaltasa indicativas de cantidades reducidas de una enzima de los disacáridos que quizás proteja frente a la diarrea crónica. Otras asociaciones consisten en un alelo corto en homocigosis del gen transportador de serotonina *(5-HTTLPR)* y polimorfismos en los genes que codifican los receptores de serotonina tipo 3. Sin embargo, todos estos hallazgos deben interpretarse con cautela hasta que los estudios de tratamiento validen su causalidad.

Síndrome del intestino irritable postinfección

El factor de riesgo más potente para el síndrome del intestino irritable, especialmente el síndrome del intestino irritable con diarrea predominante, es una infección digestiva aguda, que multiplica por 4 aproximadamente el riesgo de síndrome del intestino irritable a los 12 meses, independientemente de si la infección fue bacteriana, viral o por protozoos/parásitos.[7] El riesgo aumenta especialmente en las personas de menos edad, mujeres o con antecedentes de enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia, enfermedad diarreica más grave, ansiedad o depresión.

Acontecimientos vitales estresantes

Un factor de riesgo importante para el desarrollo y las reagudizaciones del síndrome del intestino irritable son los acontecimientos vitales estresantes.[8] Los acontecimientos vitales estresantes implicados incluyen malos tratos físicos, sexuales o emocionales/verbales; antecedentes de enfermedad grave; muerte o enfermedad mental de un progenitor; encarcelamiento de una persona del hogar, y exposición a acciones de guerra.

Aumento de la percepción visceral

La percepción de los estímulos intestinales está influida por la actividad integrada y la comunicación entre la luz intestinal, la mucosa, la submucosa, el sistema nervioso entérico y el SNC.[9,10] Los estímulos dentro del intestino (p. ej., actividad contráctil, distensión) se detectan y transmiten a través de nervios aferentes primarios que se proyectan al asta dorsal de la médula espinal, con neuronas situadas en los ganglios de la raíz dorsal. Estas aferencias sensitivas ascienden a lo largo de la columna dorsal y a continuación hasta el núcleo ventroposterolateral contralateral del tálamo, núcleos del tronco del encéfalo y regiones corticales. Los estímulos viscerales son evaluados por la red de proyección y la ínsula, que valoran la importancia de estas señales y si se perciben como sensaciones intestinales normales, molestias abdominales o dolor. Los dos principales sistemas encefálicos eferentes hacia el intestino son el sistema nervioso autónomo y las vías descendentes moduladoras del dolor. El sistema nervioso autónomo regula y modula la motilidad intestinal, las respuestas inmunitarias y la sensibilidad, mientras que las vías facilitadoras e inhibidoras del dolor regulan la sensibilidad al dolor a nivel de las neuronas dorsales de la médula espinal, que reciben las aferencias viscerales.

La mayor percepción de los estímulos viscerales y los síntomas del síndrome del intestino irritable se desarrollan a partir de una mayor sensibilidad de las vías aferentes viscerales (sensibilización periférica) o bien de la amplificación central de las aferencias visceral a nivel del encéfalo y la médula espinal (sensibilización central). La sensibilización periférica de los nervios sensitivos se produce cuando estos son activados por mediadores liberados por células inmunitarias y/o epiteliales, como ocurre en la inflamación y la infección.

Los pacientes con síndrome del intestino irritable tienen por lo general umbrales más bajos de dolor o malestar cuando se exponen a la distensión rectal o colónica con balón (es decir, hipersensibilidad visceral) en comparación con personas sanas. Sin embargo, esta hipersensibilidad solo se observa característicamente en un subgrupo de los de pacientes con síndrome del intestino irritable y se correlaciona tan solo ligeramente con la gravedad de sus síntomas.

Alteración del procesamiento y la modulación en el SNC

Los estudios de imagen encefálica multimodales han demostrado alteraciones estructurales y funcionales en las redes encefálicas relacionadas con tareas en pacientes con síndrome del intestino irritable. Los hallazgos de neuroimagen asociados al síndrome del intestino irritable incluyen un mayor volumen y espesor de la corteza sensitivo-motora que se correlaciona con la gravedad de los síntomas, alteraciones en la conectividad funcional en estado de reposo de la ínsula anterior y la amígdala, mayor implicación de las redes proyectivas de detección y excitación emocional en respuesta a la distensión rectal con balón, disminución de la retroalimentación inhibidora corticolímbica y mayor activación de la red autónoma central que regula la respuesta del sistema nervioso autónomo. Estos hallazgos respaldan la participación del SNC y de las interacciones encéfalo-intestino en la fisiopatología del síndrome del intestino irritable.

Tránsito y motilidad intestinal

Las alteraciones de la motilidad del intestino delgado y del colon en el síndrome del intestino irritable consisten en mayor motilidad colónica durante el ayuno, en el estado posprandial y ante estresores psicológicos o físicos. Un subgrupo de pacientes con síndrome del intestino irritable con diarrea predominante tiene un tiempo de tránsito intestinal más rápido inducido por el estrés psicológico y físico. Alrededor del 50% de los pacientes con síndrome del intestino irritable con diarrea predominante presentan tiempos de tránsito por el colon acelerados.

Factores digestivos periféricos

El intestino integra una red de células y mediadores que afectan a la función digestiva y contribuyen a los síntomas del síndrome del intestino irritable. Esta red intestinal periférica se comunica con el cerebro a través de múltiples vías: neuronales, endocrinas e inflamatorias. La comunicación encéfalo-intestino está mediada principalmente por las vías del sistema nervioso autónomo que se dirigen el intestino.

Los pacientes con síndrome del intestino irritable presentan un aumento de los nervios de la mucosa colónica que expresan sustancia P, el receptor de potencial transitorio de tipo 1 para el cannabinoide vainilloide y receptores activados por proteasa. Algunos pacientes con síndrome del intestino irritable tienen alterada la función de barrera de la mucosa y disminuida la expresión de las proteínas de las uniones estrechas en el yeyuno y el colon. El aumento de la permeabilidad se ha asociado a una mayor intensidad del dolor abdominal, hiperalgesia visceral y alteración del hábito intestinal. La activación inmunitaria en la que intervienen mastocitos y linfocitos T podría mediar la disfunción de la barrera intestinal, las anomalías de la motilidad y el dolor visceral en los síndromes del intestino irritable.

Se ha demostrado una mayor activación inmunitaria en la mucosa colónica de los pacientes con síndromes del intestino irritable, incluido un número mayor de mastocitos adyacentes a las neuronas sensitivas de la mucosa del colon. Los mastocitos liberan mediadores como la histamina que quizás activen los nervios aferentes y provoquen sensibilización periférica y aumento del dolor abdominal. La alteración de la barrera mucosa asociada a los cambios en la expresión de proteínas de la unión estrecha en respuesta a los alérgenos alimentarios indica que los pacientes con síndrome del intestino irritable tienen alergias alimentarias no clásicas que podrían contribuir a los síntomas posprandiales.

La microbiota fecal de los pacientes con síndrome del intestino irritable muestra a menudo abundancia de Enterobacteriaceae, familia Lactobacillaceae, y género *Bacteroides,* así como una menor cantidad de Clostridiales I, género *Faecalibacterium,* y género *Bifidobacterium.*[11] Estos hallazgos son biológicamente plausibles porque los microbios que están aumentados en el síndrome del intestino irritable producen ácidos orgánicos (p. ej., ácido láctico), reducen las glucoproteínas de la mucosa o incluyen bacterias patógenas. Los microbios que disminuyen en el síndrome del intestino irritable producen butirato, que es una fuente de energía para las células epiteliales, tienen efectos antiinflamatorios y se cree que mantienen la salud intestinal. Alrededor del 25% de los pacientes con síndrome del intestino irritable tienen diarrea por ácidos biliares.

Desregulación de la capacidad de respuesta al estrés

Cada vez hay más indicios de que el síndrome del intestino irritable es un trastorno sensible al estrés. La respuesta al estrés del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal en respuesta al estrés experimental o a estímulos hormonales en pacientes con síndrome del intestino irritable está desregulada en comparación con los controles sanos. Este estrés es capaz de aumentar la sensibilidad visceral, la motilidad y permeabilidad intestinales y las respuestas inmunitarias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La característica distintiva del síndrome del intestino irritable es el dolor crónico o recidivante asociado a diarrea, estreñimiento o ambos.[12] Los síntomas posprandiales, referidos por cerca de dos tercios de los pacientes, son dolor abdominal, distensión y flatulencia. Los síntomas relacionados con las comidas suelen desencadenarse por comidas copiosas, alimentos abundantes en hidratos de carbono o grasas, café, alcohol y alimentos especiados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las mujeres con síndrome del intestino irritable tienen más probabilidades de sufrir estreñimiento y menos de sufrir diarrea que los hombres. Los síntomas pueden empeorar justo antes de la menstruación, cuando disminuyen las concentraciones de estrógeno y progesterona. El síndrome del intestino irritable también se diagnostica con más frecuencia en pacientes menores de 50 años.

Entre los síntomas y afecciones extraintestinales que pueden coexistir con el síndrome del intestino irritable están el trastorno de la articulación temporomandibular, cistitis intersticial/síndrome de la vejiga dolorosa, dismenorrea (cap. 218), migrañas (cap. 367), fibromialgia (cap. 253), síndrome de fatiga crónica (cap. 253), ansiedad (cap. 362), depresión (cap. 362) y somatización. Los pacientes con síndrome del intestino irritable también refieren con más frecuencia alteraciones subjetivas del sueño (cap. 374), especialmente cuando tienen síntomas digestivos más graves.

En aproximadamente un tercio de los pacientes, el síndrome del intestino irritable coexiste con otros trastornos digestivos funcionales, como dispepsia y ardor funcional.[13] La mayoría de los pacientes experimentan una menor calidad de vida por los síntomas digestivos, el dolor abdominal y el estrés psicológico. Por ejemplo, los pacientes suelen manifestar problemas de concentración, sentirse cohibidos y tener miedo a salir de casa, viajar o estar en lugares sin baño.

DIAGNÓSTICO

Criterios basados en los síntomas

Un enfoque sistemático con pruebas diagnósticas limitadas suele ser suficiente para realizar el diagnóstico del síndrome del intestino irritable (fig. 123-1), utilizando los criterios de Roma IV basados en los síntomas (tabla 123-1).[14] Los criterios de Roma

TABLA 123-1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

1. Síntomas:
   - A. Dolor abdominal recidivante (por lo menos, 1 día a la semana, de media, en los 3 últimos meses) con síntomas desde 6 meses antes como mínimo y asociado a dos o más de los siguientes criterios:
     - Relacionado con la defecación
     - Asociado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones
     - Asociado con un cambio en la forma (aspecto) de la deposición
   - B. Síntomas que respaldan, de manera acumulativa, el diagnóstico de síndrome del intestino irritable:
     - Frecuencia anómala de deposiciones: ≤ 3 deposiciones por semana o > 3 deposiciones al día
     - Forma anómala de las heces: heces irregulares/duras o sueltas/acuosas
     - Esfuerzo para defecar
     - Urgencia defecatoria
     - Sensación de defecación incompleta
     - Expulsión de moco
     - Meteorismo o sensación de distensión abdominal
2. Ausencia de síntomas de alarma, como:
   - Síntomas de nueva aparición a una edad ≥ 50 años
   - Pérdida de peso involuntaria
   - Hematoquecia o melena no relacionada con hemorroides
   - Diarrea nocturna
   - Anemia
   - Masa abdominal palpable o linfoadenopatías
   - Antecedentes familiares de cáncer colorrectal, enfermedad inflamatoria intestinal o celiaquía

Adaptado de Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1393-1407; y Mayer EA. Functional gastrointestinal disorders: irritable bowel syndrome, dyspepsia, esophageal chest pain, and heartburn. In: Goldman L, Schafer A, eds. *Goldman-Cecil Medicine*, 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:852-859.

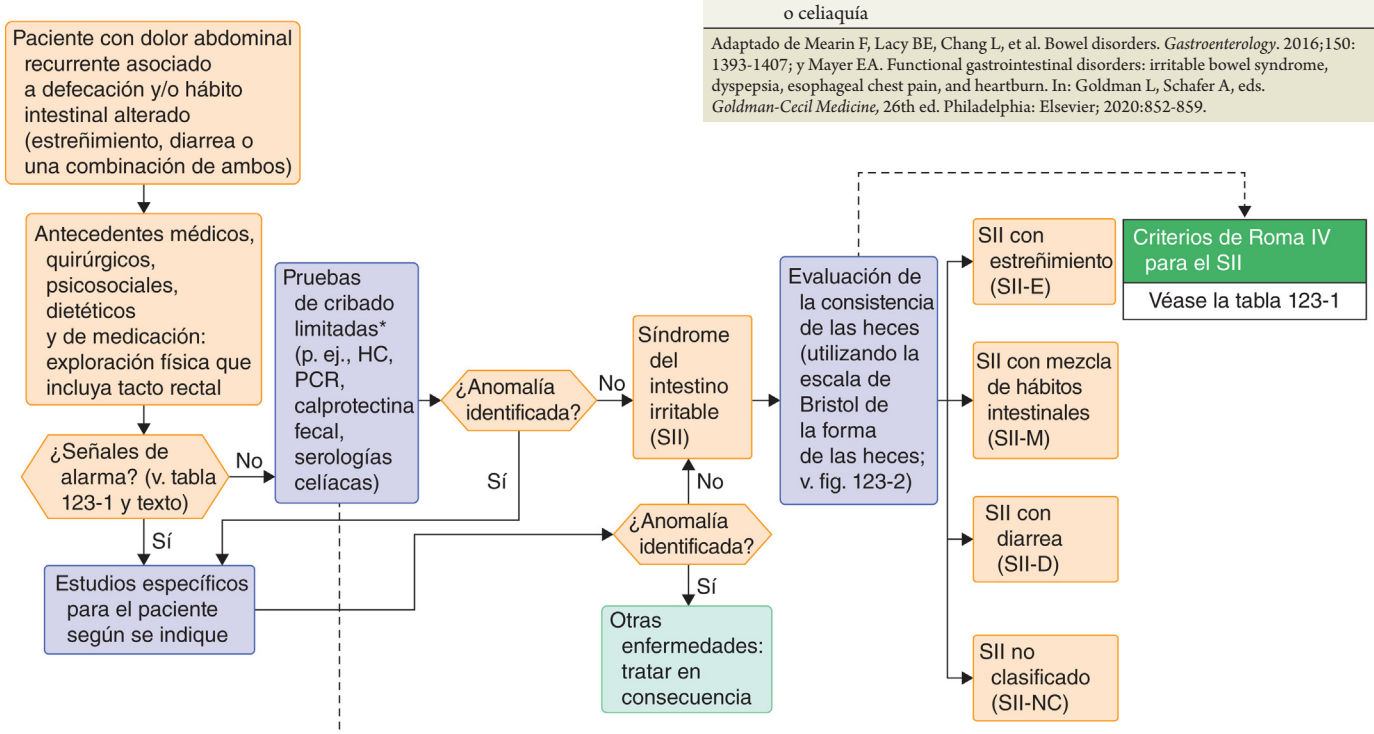

*Pruebas de cribado limitadas

Recomendado	Población con SII	No recomendado
Estrategia de diagnóstico positivo frente a diagnóstico por exclusión	Todos los SII	Análisis de heces
Serologías celíacas	SII-D	Colonoscopia sistemática en < 45 años
Calprotectina/lactoferrina fecal	SII-D	Pruebas de alergia o insensibilidad alimentaria
Proteína C reactiva	SII-D	Prueba de hidrógeno en el aliento con lactulosa o glucosa
Pruebas de diarrea por ácido biliar	SII-D cuando se sospecha de diarrea por ácido biliar	
Antígeno de *Giardia* en heces	SII-D si *Giardia* es endémica	
Pruebas de fisiología anorrectal	SII cuando se sospecha de disfunción del suelo pélvico y/o estreñimiento refractario	

FIGURA 123-1. Algoritmo diagnóstico del síndrome del intestino irritable. Las recomendaciones para la realización restringida de pruebas diagnósticas están resumidas a partir de las directrices de las sociedades científicas. Se muestran los criterios diagnósticos de Roma IV para el síndrome del intestino irritable. PCR, proteína C reactiva; SII, síndrome del intestino irritable. (Tomado de Chang L. How to Approach a Patient with Difficult to Treat IBS. Invited review, Gastroenterology, Mentoring, Education and Training section. *Gastroenterology* 2021;161[4]:1092-1098.)

también clasifican el síndrome del intestino irritable en subtipos de acuerdo con el tipo más frecuente de deposiciones (fig. 123-2) en un momento en que el paciente no esté tomando medicamentos para tratar la diarrea ni el estreñimiento.

El diagnóstico diferencial de los síntomas compatibles con síndrome del intestino irritable abarca la celiaquía (cap. 126), enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; cap. 127), colitis microscópica o colágena (cap. 126), cáncer de colon (cap. 127), diarrea por ácidos biliares (cap. 126) e intolerancias alimentarias. Las manifestaciones de alerta o «señales de alarma» que indican estos diagnósticos alternativos son: inicio de los síntomas después de los 50 años; hemorragia rectal; pérdida de peso; anemia ferropénica; diarrea nocturna; y antecedentes familiares de cáncer de colon, enfermedad inflamatoria intestinal o celiaquía. La presencia de una señal de alarma obliga a realizar una evaluación diagnóstica específica de los síntomas clínicos. Sin embargo, las pruebas no suelen revelar otra causa de los síntomas del paciente, y muchos pacientes con señales de alerta reciben finalmente el diagnóstico de síndrome del intestino irritable.

Pruebas diagnósticas

Como el síndrome del intestino irritable es un diagnóstico de exclusión, las pruebas diagnósticas (tabla 123-2; v. fig. 123-1;) se dirigen a excluir otras causas potenciales de los síntomas del paciente.[15] Las directrices recomiendan una determinación en suero de antitransglutaminasa tisular IgA para valorar una posible celiaquía, con biopsia duodenal si la prueba serológica es positiva. Sin embargo, como la deficiencia de IgA no es infrecuente en la población general, esta prueba puede dar un falso negativo y debe combinarse con la concentración de IgA total. En los pacientes con deficiencia de IgA hay que emplear la concentración sérica de antitransglutaminasa tisular IgG y /o IgG contra péptido de gliadina desaminado para el cribado de la celiaquía.

La mayoría de las directrices se posicionan en contra de la colonoscopia sistemática en pacientes menores de 45 a 50 años sin señales de alarma.[16] Si se realiza una colonoscopia, deben tomarse biopsias aleatorias del colon en pacientes con síntomas diarreicos para evaluar si hay colitis microscópica o colágena.



FIGURA 123-2. Escala de Bristol de la forma de las heces. (© 2000 Rome Foundation, Inc. Todos los derechos reservados.)

TABLA 123-2 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN LA EVALUACIÓN DE LA SOSPECHA DE SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

1. Pruebas recomendadas habitualmente
Hemograma
Proteína C reactiva
Calprotectina/lactoferrina fecal
Serologías celíacas (concentración de IgA antitransglutaminasa tisular y de IgA)
Colonoscopia en síntomas de síndrome del intestino irritable de nueva aparición a una edad ≥ 50 años
Prueba de *Giardia* en heces (antígeno o PCR) en zonas endémicas
Análisis de heces para detectar bacterias y parásitos si existe un historial de viajes relevante
2. Pruebas NO recomendadas habitualmente
Colonoscopia en personas < 50 años sin características de alarma
Estudios de heces para detectar infecciones sin antecedentes de viajes a regiones de alto riesgo
Pruebas de alergia o intolerancia alimentaria
Pruebas de hidrógeno en el aliento con lactosa o glucosa

Ig, inmunoglobulina; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

TRATAMIENTO

Enfoque global

Un diagnóstico rápido y claro facilita el tratamiento adecuado en el momento oportuno. La aceptación del diagnóstico por parte del paciente, su capacidad para reconocer los patrones sintomáticos fluctuantes y sus conocimientos sobre cómo prevenir los brotes y tratar los síntomas cuando aparecen contribuyen a aumentar la sensación de control sobre ellos. Proporcionar recursos educativos permite asumir el síndrome del intestino irritable como una entidad real y habilita a los pacientes para aprender a controlar sus síntomas.

El tratamiento debe tener en cuenta los síntomas más molestos, la gravedad de los síntomas, el impacto de los síntomas en la calidad de vida, la presencia de trastornos concomitantes, el impacto psicológico, los tratamientos previos y las preferencias del paciente.[17-19] Una relación médico-paciente basada en una comunicación eficaz es de suma importancia para proporcionar una atención eficaz y mejorar los resultados del paciente.[20]

Los síntomas leves del síndrome del intestino irritable tienen poco o ningún impacto en la calidad de vida del paciente y puede que no requieran nada más que establecer un diagnóstico positivo de síndrome del intestino irritable, educación, tranquilidad, consejos dietéticos y medicamentos sin receta. Los síntomas moderados que afectan a las actividades cotidianas suelen requerir también farmacoterapia. Los síntomas graves, que tienen un impacto significativo en la calidad de vida, coexisten con malestar psicológico o síntomas extradigestivos o no han respondido a tratamientos anteriores, requieren un enfoque integrado, normalmente con tratamiento tanto farmacológico como conductual.[21] Las estrategias para prevenir los brotes consisten en evitar los desencadenantes dietéticos y los estresores que agravan los síntomas. En el síndrome del intestino irritable con diarrea predominante (v. fig. 123-2) y el síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante (fig. 123-3), los tratamientos suelen centrarse en intervenciones para normalizar el hábito intestinal y reducir el dolor abdominal.

Tratamientos para los diversos tipos de síndrome del intestino irritable

Dieta

El tratamiento dietético es un tratamiento de primera línea para el síndrome del intestino irritable. Un diario de alimentos y síntomas de 1-2 semanas ayuda a determinar si los síntomas se desencadenan por alimentos específicos que deben evitarse.[22] La dieta baja en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP) tiene el potencial de mejorar los síntomas globales del intestino irritable, especialmente en pacientes con diarrea predominante, y también reduce el dolor y la distensión abdominal, y el hábito intestinal anómalo.[A1,A2] Lo mejor es que esta dieta sea explicada y supervisada por un dietista experto, que también dirigirá la reintroducción gradual de alimentos si la dieta de eliminación estricta tiene éxito. En comparación, una dieta sin gluten tiene un beneficio menos claro, aunque puede intentarse en pacientes en quienes los productos con gluten agravan sistemáticamente los síntomas.

Fibra soluble

Los suplementos de fibra (hasta 25-35 g/día de fibra de psilio) resultan útiles, sobre todo en pacientes con estreñimiento predominante, y también es posible probarlos en otros pacientes. Sin embargo, la fibra provoca en ocasiones molestias abdominales y gases, por lo que deben utilizarse dosis más bajas al principio, seguidas de un aumento gradual.[A3] Las directrices recomiendan específicamente la fibra soluble (p. ej., psilio), no así la insoluble (p. ej., salvado de trigo). Aunque es menos probable que el psilio mejore los síntomas globales en comparación con los medicamentos, también tiene menos posibilidades de causar efectos adversos.

Medicamentos

Los medicamentos ayudan a aliviar los espasmos, el estreñimiento, la diarrea y el dolor del síndrome del intestino irritable (tabla 123-3).[23]

Antiespasmódicos y aceite de menta

Los compuestos antiespasmódicos, que ejercen sus beneficios potenciales a través de un efecto directo sobre el músculo liso intestinal o mediante propiedades anticolinérgicas o antimuscarínicas, son por lo general eficaces para mejorar los síntomas del síndrome del intestino irritable.[24] Los efectos adversos más frecuentes son sequedad de boca, mareos y visión borrosa. El aceite de menta también es útil para aliviar el dolor abdominal y los síntomas globales del síndrome del intestino irritable.

Probióticos

Los productos probióticos combinados reducen los síntomas globales del síndrome del intestino irritable en torno a un 20%,[25] pero los datos de los estudios

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

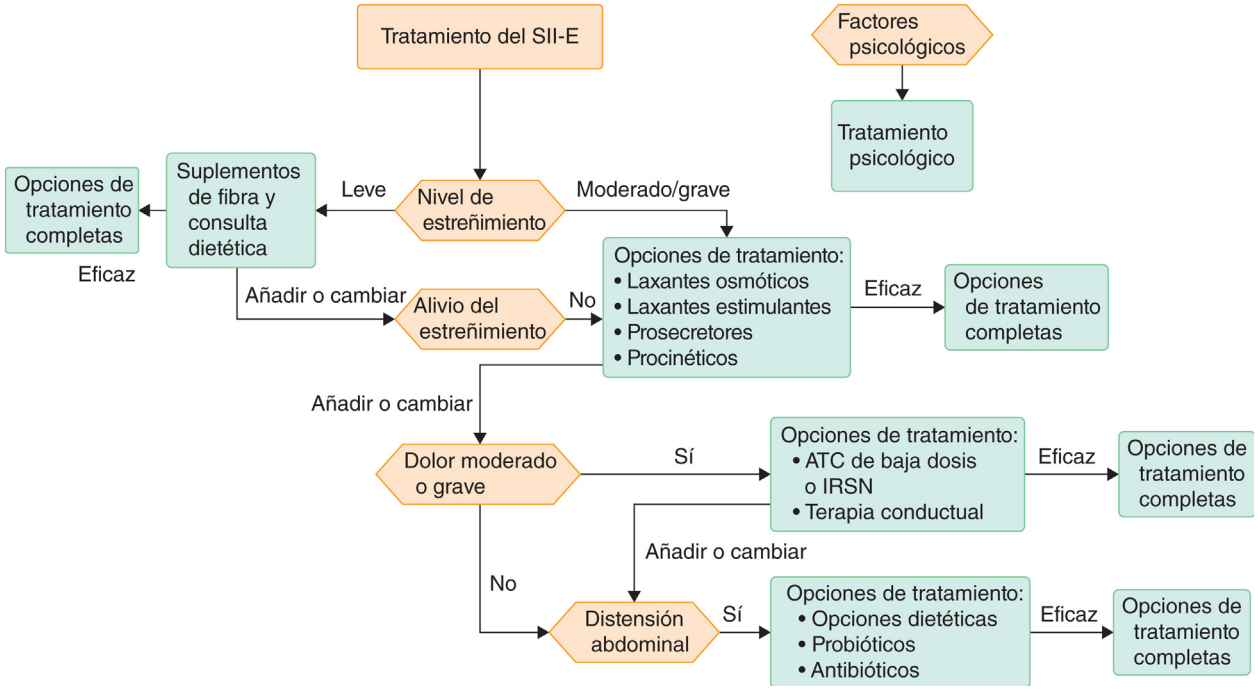

FIGURA 123-3. **Algoritmo de tratamiento del síndrome del intestino irritable con predominio de estreñimiento (SII-E).** ATC, antidepresivos tricíclicos; IRSN, inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina. (© 2000 Rome Foundation, Inc. Todos los derechos reservados.)

TABLA 123-3 TRATAMIENTOS ORALES BASADOS EN LA EVIDENCIA PARA EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

SÍNTOMAS Y MEDICAMENTOS	DOSIS	EFECTOS SECUNDARIOS FRECUENTES O GRAVES
DOLOR Y ESPASMOS		
Antiespasmódicos		
Aceite de menta	1-2 cápsulas 3 veces/día o según sea necesario	Pirosis, náuseas, vómitos
Hiosciamina	0,125 mg 3-4 veces/día o según sea necesario	Boca seca, visión borrosa, mareos, estreñimiento
Diciclomina	10 mg 3-4 veces/día o según sea necesario	Boca seca, visión borrosa, mareos
Neuromoduladores centrales		
Amitriptilina (ATC)	10-25 mg al acostarse, se puede subir gradualmente hasta 100 mg al acostarse	Sedación, boca seca, estreñimiento
Desipramina (ATC)	10-25 mg al acostarse, se puede incrementar subir gradualmente hasta 100 mg al acostarse	Boca seca, mareos
Nortriptilina (ATC)	10-25 mg al acostarse, se puede subir gradualmente hasta 100 mg al acostarse	
Citalopram (ISRS)	5-20 mg/día	
Fluoxetina (ISRS)	20-40 mg/día	Disfunción sexual, cefaleas, náuseas, sedación, insomnio, mareos, sudoración, síntomas de abstinencia
Paroxetina (ISRS)	10-50 mg/día	
Sertralina (ISRS)	25-150 mg/día	
ESTREÑIMIENTO		
Laxantes y moduladores de la secreción		
Polietilenglicol 3350	17 g en 125 ml de agua al día	Náuseas, distensión abdominal
Lactulosa	10 g/día, se puede subir a 20-40 g/día	Diarrea, distensión, retortijones
Lubiprostona	8 µg 2 veces/día	Náuseas, diarrea, cefalea, dolor y molestias abdominales
Linaclotida	290 µg/día	Diarrea, dolor abdominal, flatulencia
Plecanatida	3 mg/día	Diarrea, flatulencia
Tenapanor	50 mg 2 veces/día	Diarrea, distensión abdominal, flatulencia
Procinético		
Tegaserod (agonista 5-HT_4)	6 mg 2 veces/día en mujeres menores de 65 años sin antecedentes de episodios cardiovasculares isquémicos	Diarrea, cefaleas, náuseas, flatulencia
DIARREA		
Fármacos que actúan sobre los receptores opioides		
Loperamida	2 mg, se puede subir hasta 4 mg 4 veces/día	Estreñimiento
Eluxadolina	75-100 mg 2 veces/día	Estreñimiento, náuseas, disfunción del esfínter de Oddi, pancreatitis
Antagonistas 5-HT_3		
Alosetrón	0,5-1,0 mg 2 veces/día	Estreñimiento, colitis isquémica (infrecuente)

TABLA 123-3 TRATAMIENTOS ORALES BASADOS EN LA EVIDENCIA PARA EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE *(cont.)*

SÍNTOMAS Y MEDICAMENTOS	DOSIS	EFECTOS SECUNDARIOS FRECUENTES O GRAVES
Secuestrantes de ácidos biliares		
Secuestrantes de ácidos biliares (colestiramina, colesevelam)	Colestiramina: empezar con 2-4 g/día y subir hasta 24 g/día según respuesta Colesevelam: 2 comprimidos de 625 mg 2 veces/día Colestipol: 1 g 2 veces/día, se puede subir en 1 g/día en días alternos hasta 16 g/día según la respuesta	Retortijones, estreñimiento
DISTENSIÓN ABDOMINAL		
Antibióticos		
Rifaximina	550 mg 3 veces/día durante 14 días	Dolor abdominal, náuseas
Probióticos		
Bifidobacterium infantis 35624	1 cápsula/día	Ninguno
Bifidobacterium animalis	1 envase 2 veces/día	Ninguno

ATC, antidepresivo tricíclico; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.
Adaptado de Mayer EA. Functional gastrointestinal disorders: irritable bowel syndrome, dyspepsia, esophageal chest pain, and heartburn. In: Goldman L, Schafer A, eds. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:852-859.

aleatorizados son contradictorios, al igual que las recomendaciones de diversas sociedades profesionales. Los probióticos podrían ser sobre todo útiles en pacientes con distensión abdominal persistente.

Neuromoduladores centrales encéfalo-intestino

Los neuromoduladores encefalointestinales de acción central se usan para tratar los síntomas del intestino irritable y no necesariamente la ansiedad o la depresión. Estos compuestos, que comprenden los antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (v. tabla 362-5), podrían disminuir la percepción del dolor modulando el procesamiento del SNC de los estímulos viscerales, potenciando las vías inhibidoras descendentes del dolor, disminuyendo la actividad de los nervios aferentes sensitivos primarios, alterando el tránsito gastrointestinal y tratando los síntomas psicológicos concomitantes.

El análisis de los datos agrupados de los diferentes estudios indica que los antidepresivos tricíclicos (v. tabla 362-5) mejoran los síntomas globales del síndrome del intestino irritable en aproximadamente el 35% de los pacientes[A4] y podrían ser especialmente útiles para el dolor abdominal. Las formulaciones preferidas son la desipramina o la nortriptilina (10-25 mg al acostarse), que tienen menos probabilidades de provocar sedación, estreñimiento y sequedad de boca.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tienen aparentemente una eficacia similar para mejorar los síntomas globales, con menos efectos secundarios que los tricíclicos, pero no parecen ser tan eficaces para reducir el dolor abdominal. Los inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina también disminuyen el dolor crónico, sobre todo en pacientes que no toleran o no pueden tomar antidepresivos tricíclicos.

Farmacoterapia para el síndrome del intestino irritable con estreñimiento predominante (v. fig. 123-2)

Los medicamentos deben utilizarse en pacientes que presenten síntomas al menos moderadamente graves a pesar de las intervenciones dietéticas y los productos que se obtienen sin receta.[26] Por lo general, los medicamentos deben probarse secuencialmente durante 8-12 semanas, ya que sus efectos máximos para reducir el dolor abdominal, las molestias y la hinchazón pueden requerir al menos de 6 a 8 semanas de tratamiento. El tratamiento combinado no ha sido evaluado en estudios clínicos aleatorizados, pero es posible emplearlo en la práctica clínica si los pacientes presentan una respuesta parcial a un tratamiento único.

Laxantes sin receta

Los laxantes osmóticos, como el polietilenglicol, son compuestos de uso frecuente, venta libre y relativamente baratos, seguros y bien tolerados por los pacientes con síndrome de intestino irritable con estreñimiento predominante. El polietilenglicol es eficaz para mejorar la frecuencia y la forma de las deposiciones, no así para reducir el dolor abdominal o los síntomas globales. Los efectos secundarios consisten en dolor abdominal, diarrea, náuseas y flatulencia, todos ellos dependientes de la dosis.

Lubiprostona

La lubiprostona (8 µg dos veces al día), activador de los canales de cloro de acción periférica que aumenta la secreción intestinal de cloro, mejora los síntomas de estreñimiento, consistencia de las heces, esfuerzo al defecar, y dolor, distensión y molestias abdominales en pacientes con síndrome de intestino irritable con estreñimiento predominante.[A5,A6] Los efectos secundarios más comunes de la lubiprostona son las náuseas, que pueden reducirse tomando el fármaco con las comidas, y la diarrea.

Linaclotida y plecanatida

La linaclotida y la plecanatida son péptidos de absorción mínima que activan los receptores de guanilato ciclasa C en la vertiente luminal del epitelio intestinal, aumentan los niveles de monofosfato de guanosina cíclico y provocan una mayor secreción luminal de cloro y bicarbonato. Es posible que la linaclotida también disminuya la activación de los nervios sensitivos viscerales, reduciendo así el dolor abdominal. La linaclotida (290 µg/día) reduce el dolor abdominal y aumenta las deposiciones espontáneas.[A7] La plecanatida (3 mg/día) logra beneficios similares.[A8] El efecto secundario más común de ambos compuestos es la diarrea, que quizás remita si se emplean dosis más bajas.

Tenapanor

El tenapanor es un inhibidor de molécula pequeña, mínimamente absorbido, de la isoforma 3 del intercambiador digestivo de sodio/hidrógeno, un transportador que interviene en la reabsorción de sodio y agua. El tenapanor (50 mg dos veces al día) es eficaz para tratar el estreñimiento y el dolor abdominal,[A9] siendo la diarrea su efecto adverso más frecuente.

Tratamientos farmacológicos para el síndrome del intestino irritable con diarrea predominante (fig. 123-4)

Agonistas de los receptores µ-opioides

La loperamida, un agonista opioide periférico, es eficaz para reducir la frecuencia de las deposiciones en pacientes que padecen síndrome del intestino irritable con diarrea predominante, pero no mejora los síntomas globales del síndrome del intestino irritable ni el dolor abdominal.[27] Debido a su falta de efecto sobre los síntomas globales, la loperamida es un tratamiento de primera línea sobre todo para pacientes con dolor abdominal leve.

La eluxadolina (comenzando con 100 mg dos veces al día pero reduciendo la dosis a 75 mg dos veces al día si no se tolera la dosis más alta) es un agonista de los receptores µ- y κ-opioides y un antagonista de los receptores δ-opioides que resulta eficaz para reducir la diarrea y el dolor abdominal en pacientes con síndrome del intestino irritable con diarrea predominante.[A10] Las contraindicaciones son insuficiencia hepática leve o moderada, falta de vesícula biliar, obstrucción conocida o sospechada de las vías biliares, enfermedad pancreática, disfunción del esfínter de Oddi y trastorno por consumo de alcohol. Los efectos secundarios más frecuentes son las náuseas y el estreñimiento.

Rifaximina

La rifaximina es un antibiótico de amplio espectro y absorción mínima que está aprobado para el tratamiento del síndrome del intestino irritable con diarrea en una dosis de 550 mg tres veces al día durante 14 días.[A11] Un nuevo tratamiento posterior de hasta tres ciclos de rifaximina también resulta eficaz. La rifaximina suele tolerarse bien, pero los efectos secundarios más frecuentes son las náuseas y el dolor abdominal.

Alosetrón

El alosetrón es un antagonista del receptor 5-HT_3 que influye en el eje encéfalo-intestino para ralentizar el tránsito digestivo y reducir la hipersensibilidad visceral. Como el alosetrón puede causar colitis isquémica (tasa de 1,1/1.000 paciente-años) y complicaciones graves de estreñimiento (0,66/1.000 paciente-años), solo está disponible en EE. UU. bajo una estrategia de evaluación y reducción de riesgos con supervisión experta para mujeres con síndrome de intestino irritable grave con diarrea predominante y fracaso del tratamiento convencional.

Secuestrantes de ácidos biliares

Se considera que algunos pacientes con síndrome del intestino irritable con diarrea predominante tienen diarrea por ácidos biliares (cap. 141), que se confirma midiendo las concentraciones fecales de ácidos biliares. De confirmarse, la diarrea biliar se trata con un secuestrante de ácidos biliares (v. tabla 123-3), pero también puede plantearse un intento con un secuestrante de ácidos biliares sin más pruebas.

Intervenciones psicológicas

Los tratamientos psicológicos que reducen los síntomas sensibles al estrés del síndrome del intestino irritable consisten en la terapia cognitivo-conductual

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

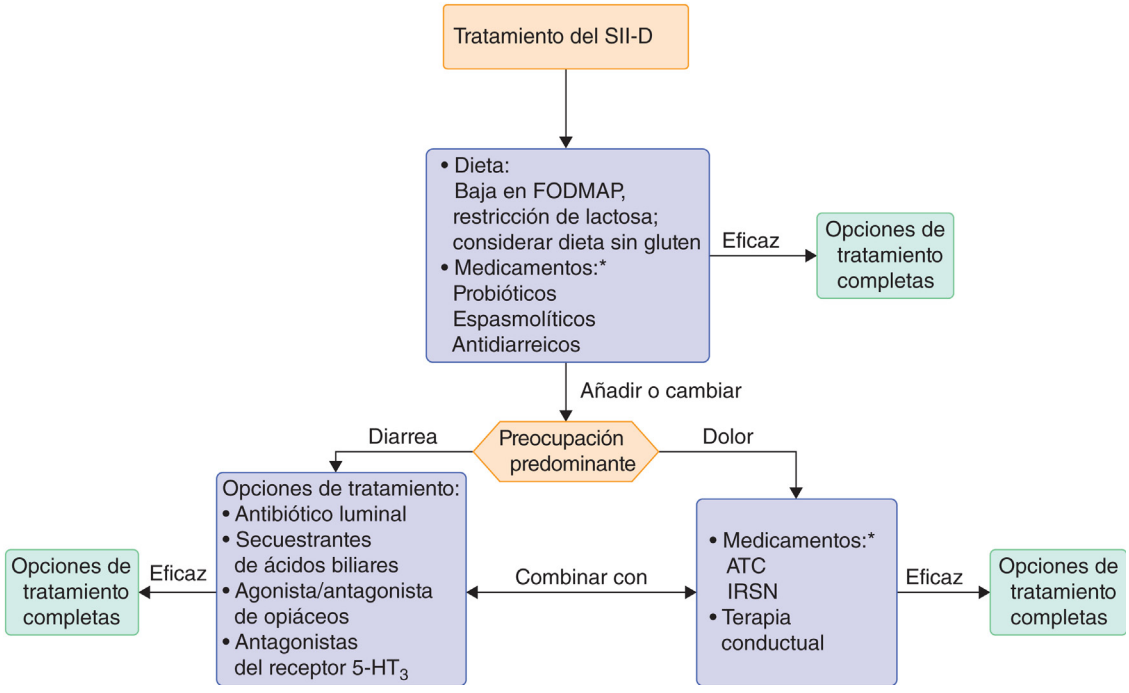

FIGURA 123-4. **Algoritmo de tratamiento del síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea (SII-D). *Véase la tabla 123-3. ATC, antidepresivos tricíclicos; FODMAP, oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables; IRSN, inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina. (© 2000 Rome Foundation, Inc. Todos los derechos reservados.)**

estándar y de contacto mínimo, hipnoterapia dirigida al intestino, entrenamiento/terapia de relajación, psicoterapia, meditación de atención plena *(mindfulness)*, gestión del estrés y entrenamiento en conciencia y expresión emocional.[A12] La terapia cognitivo-conductual pretende reducir los pensamientos desadaptativos que influyen en los comportamientos y las respuestas emocionales, agravando así los síntomas físicos. La hipnoterapia dirigida al intestino se centra en la relajación y las indicaciones repetidas centradas en mejorar la comunicación intestino-cerebro y en reinterpretar las señales viscerales que surgen del intestino durante actividades habituales, por ejemplo la digestión, como algo natural, no molesto y banal. Para las pacientes con síntomas persistentes a pesar del tratamiento estándar, un modelo asistencial integrado de médicos que trabajen en sinergia con dietistas, psicólogos sanitarios e incluso terapeutas del suelo pélvico, en persona o mediante programas en línea, tiene el potencial de mejorar la calidad de vida.[28] En comparación con los tratamientos y la educación habituales, las terapias psicológicas se asocian a una reducción de aproximadamente el 30% de los síntomas del síndrome del intestino irritable y se recomiendan para pacientes seleccionados que comprendan la función de la terapia conductual cerebro-intestino en el síndrome del intestino irritable, dispongan de tiempo y motivación para realizar cambios de comportamiento, y experimenten evitación y angustia significativa en relación con los síntomas y/o respondan poco a otros tratamientos (v. figs. 123-2 y 123-3).

PRONÓSTICO

Alrededor del 30 al 45% de los pacientes con síndrome del intestino irritable presentan síntomas persistentes durante un período de hasta 12 años. Los síntomas psicológicos, especialmente la ansiedad y una percepción negativa de los acontecimientos vitales estresantes, se asocian a síntomas persistentes. Otros factores de riesgo para la persistencia de los síntomas son el sexo femenino, menor edad y ansiedad o depresión previas.

DISPEPSIA FUNCIONAL

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La dispepsia funcional es el trastorno digestivo funcional más frecuente, con una prevalencia de alrededor del 7%. Los criterios diagnósticos de Roma IV para la dispepsia funcional comprenden plenitud posprandial molesta (es decir, que afecta a las actividades habituales), saciedad precoz, dolor epigástrico y/o ardor epigástrico en ausencia de enfermedad estructural que explique estos síntomas (tabla 123-4). La pirosis, que está excluida de la definición de dispepsia funcional, puede sin embargo coexistir con ella. El síndrome de dolor epigástrico y el síndrome de malestar posprandial son los dos subtipos de dispepsia funcional (tabla 123-5). El síndrome de dolor epigástrico se caracteriza por un molesto dolor o ardor epigástrico durante uno o más días a la semana en los últimos 3 meses. El síndrome de malestar posprandial se define como saciedad precoz molesta o plenitud posprandial durante 3 o más días a la semana en los 3 meses anteriores. Casi dos tercios de los pacientes con dispepsia funcional tienen el síndrome de malestar posprandial, más del 15%, síndrome de dolor epigástrico y el resto presenta síntomas propios de los dos síndromes que se solapan.

TABLA 123-4 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ROMA IV PARA LA DISPEPSIA FUNCIONAL*

1. Uno o más de los siguientes síntomas molestos:
   - Plenitud posprandial
   - Saciedad precoz
   - Dolor epigástrico
   - Ardor epigástrico

y

2. Ausencia de signos de enfermedad estructural (incluida una endoscopia alta) que puedan explicar los síntomas

*Los criterios deben cumplirse durante los 3 últimos meses, con inicio de los síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico.

Adaptado de Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1380-1392.

Entre los factores de riesgo de la dispepsia funcional se encuentran el sexo femenino, tabaquismo, uso de antiinflamatorios no esteroideos, gastroenteritis aguda, trastornos psicológicos (sobre todo ansiedad) y la infección *por Helicobacter pylori* (cap. 125).[29] La erradicación de *H. pylori* tiene una probabilidad estadísticamente significativa, pero desgraciadamente pequeña, de aliviar los síntomas de la dispepsia funcional. Si un paciente que presenta síntomas de dispepsia funcional también tiene infección por *H. pylori* y la erradicación de *H. pylori* resuelve estos síntomas, se clasifica como gastritis por *H. pylori* y no como con dispepsia funcional.

BIOPATOLOGÍA

La biopatología de la dispepsia funcional incluye vaciamiento gástrico retardado o rápido, hipersensibilidad visceral y alteración de la acomodación gástrica, así como hipersensibilidad gástrica y duodenal a la distensión o al ácido, la inflamación de bajo grado (p. ej., eosinofilia), permeabilidad de la mucosa y antígenos alimentarios. Alrededor del 30% de los pacientes con dispepsia funcional presentan un retraso del vaciamiento gástrico, lo que suscita el debate actual sobre si estos pacientes deben ser diagnosticados de dispepsia funcional con vaciamiento gástrico retrasado o de gastroparesia (cap. 122). Sin embargo, los síntomas, aparte de las náuseas intensas, no se correlacionan bien con el tiempo de vaciamiento gástrico.[30]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La evaluación diagnóstica inicial de la dispepsia funcional se basa en la valoración de los síntomas y las características de alarma (fig. 123-5).[31] La presencia de características de alarma (tabla 123-6) justifica una endoscopia digestiva alta para descartar trastornos como cáncer gástrico (cap. 178) o enfermedad esofágica grave (cap. 124), así como para realizar una biopsia dirigida a detectar *H. pylori*. Si no hay características de alarma y el paciente es menor de 60 años (o menor de 55 años en regiones con alta prevalencia de cáncer gástrico), no es necesaria la endoscopia, pero están indicadas las pruebas no invasivas para *H. pylori* (p. ej., prueba de antígenos en heces [v. tabla 125-3 y fig. 125-5]).

TABLA 123-5 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ROMA IV PARA SUBGRUPOS DE PACIENTES CON DISPEPSIA FUNCIONAL*

SÍNDROME DE MALESTAR POSPRANDIAL

Uno o dos de los síntomas molestos siguientes al menos 3 días por semana:
1. Plenitud posprandial (lo suficientemente intensa como para afectar a las actividades habituales)
2. Saciedad precoz

Criterios de apoyo

1. También pueden estar presentes dolor o ardor epigástrico posprandial, distensión epigástrica, eructos excesivos y náuseas
2. Los vómitos justifican la consideración de otro diagnóstico
3. La pirosis no es un síntoma dispéptico, pero a menudo coexiste
4. Los síntomas que se alivian con la evacuación de heces o gases no deben considerarse parte de la dispepsia por lo general

SÍNDROME DE DOLOR EPIGÁSTRICO

Tiene que incluir al menos uno de los siguientes síntomas molestos como mínimo 1 día a la semana:
1. Dolor epigástrico (lo suficientemente intenso como para afectar a las actividades habituales)
2. Ardor epigástrico (lo suficientemente intenso como para afectar a las actividades habituales)

Criterios de apoyo

1. El dolor puede ser inducido por la ingesta de una comida, aliviarse con alimentos o aparecer en ayunas
2. También pueden estar presentes distensión epigástrica posprandial, eructos excesivos y náuseas
3. Los vómitos persistentes probablemente indican otro trastorno
4. La pirosis no es un síntoma dispéptico, pero a menudo coexiste
5. El dolor no cumple los criterios de dolor biliar
6. Los síntomas que se alivian con la evacuación de heces o gases no deben considerarse parte de la dispepsia por lo general

*Los criterios deben cumplirse durante los 3 últimos meses, con inicio de los síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico.

Adaptado de Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1380-1392.

TABLA 123-6 SÍNTOMAS DE ALARMA ASOCIADOS A UNA NEOPLASIA MALIGNA DIGESTIVA ALTA SUBYACENTE

Pérdida de peso involuntaria
Dispepsia de nueva aparición después de los 55 años
Disfagia
Vómitos persistentes
Cualquier hemorragia digestiva manifiesta, hematemesis o melena
Antecedentes familiares de cáncer esofágico o gástrico
Anemia ferropénica
Masa o ganglios linfáticos abdominales palpables

Tomado de Mayer EA. Functional gastrointestinal disorders: irritable bowel syndrome, dyspepsia, esophageal chest pain, and heartburn. In: Goldman L, Schafer A, eds. *Goldman-Cecil Medicine*, 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:852-859.

TRATAMIENTO

Si no se detecta *H. pylori*, suele recomendarse un tratamiento sin más pruebas con un inhibidor de la bomba de protones (v. tabla 124-1).[A13] Si los síntomas persisten, el tratamiento adicional depende del subtipo de dispepsia funcional. En pacientes con síndrome de malestar posprandial, la buspirona (10 mg tres veces al día) y la mirtazapina (15 mg al acostarse) han demostrado ser eficaces. Los antidepresivos tricíclicos (v. tabla 362-5) alivian los síntomas en comparación con el placebo, sobre todo en pacientes que presentan dolor abdominal y un tiempo de vaciamiento gástrico normal.

PRONÓSTICO

El pronóstico a largo plazo de la dispepsia funcional resulta favorable en la mayoría de los pacientes, y la esperanza de vida es similar a la de la población general.

PIROSIS FUNCIONAL

La pirosis funcional es una molestia o dolor urente retroesternal que se irradia retroesternalmente, no responde a un tratamiento antisecretor óptimo y no se acompaña de enfermedad por reflujo gastroesofágico ni de anomalías de la mucosa, la motilidad o la estructura esofágica que expliquen los síntomas. Aunque se detecte cierto reflujo

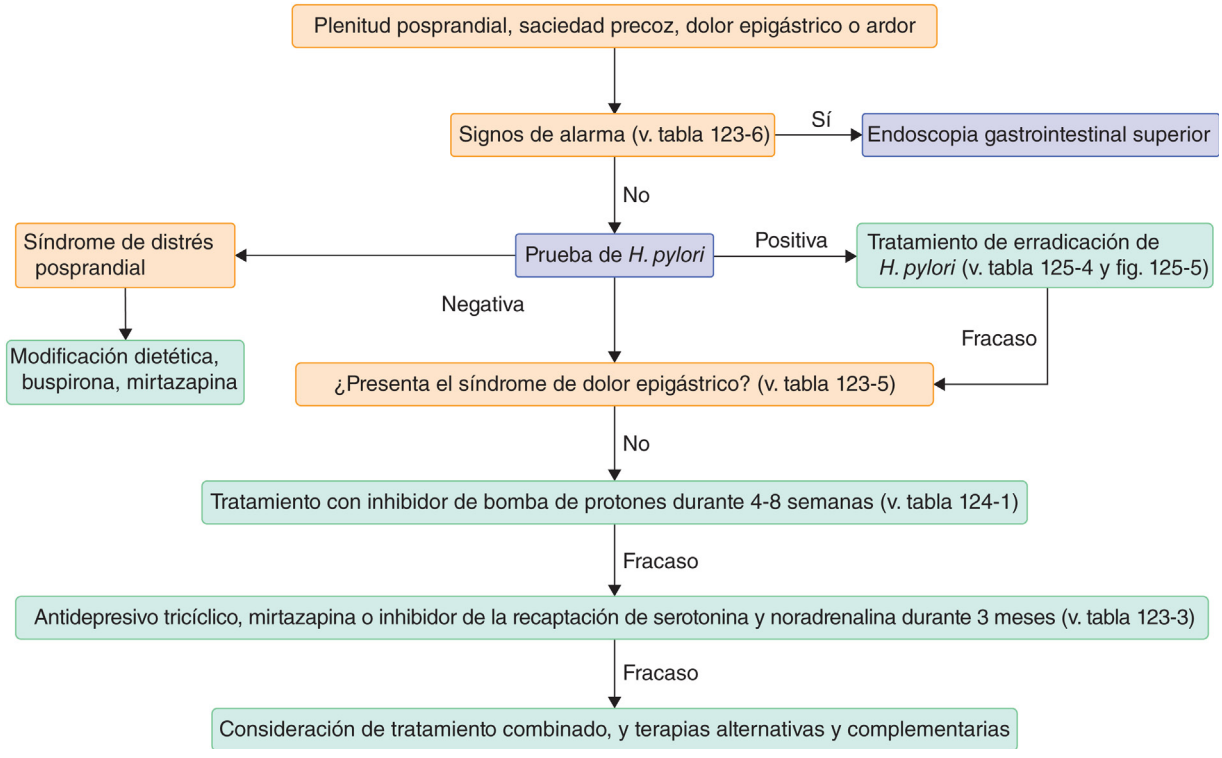

FIGURA 123-5. Algoritmo para la dispepsia funcional. Enfoque recomendado para los pacientes que se presentan con dolor epigástrico, plenitud posprandial y saciedad precoz, que cumplen los criterios diagnósticos de Roma IV para la dispepsia funcional (v. tabla 123-4) y que no presentan señales de alarma (v. tabla 123-6). En el caso de fracaso del tratamiento, el médico debe revaluar todos los hallazgos clínicos y de laboratorio, a fin de determinar si otras pruebas diagnósticas podrían ser útiles para valorar causas alternativas de los síntomas. (Tomado Mayer EA. Functional gastrointestinal disorders: irritable bowel syndrome, dyspepsia, esophageal chest pain, and heartburn. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:852-859.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

gastroesofágico, los síntomas no se correlacionan con él. Si bien los pacientes pueden presentar cierto grado de malestar epigástrico, predominan los síntomas torácicos.

EPIDEMIOLOGÍA

La pirosis funcional es muy común. La prevalencia global de pirosis funcional es de aproximadamente el 1%, pero se acerca al 25% en pacientes con pirosis que responde a un inhibidor de la bomba de protones y al 50% en aquellos con pirosis que no responde a un inhibidor de la bomba de protones. La presencia de síndrome de intestino irritable coexistente es un factor predictivo sólido de pirosis funcional.

BIOPATOLOGÍA

La biopatología de la pirosis funcional está relacionada probablemente con hipersensibilidad visceral a la distensión del antro y el esófago, alteración de la motilidad esofágica en ausencia de un trastorno de la motilidad clínicamente detectable y factores psicológicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con pirosis funcional, que, a diferencia de la dispepsia, se siente en el tórax más que en el abdomen, refieren síntomas característicos de la pirosis desencadenados habitualmente por la ingesta de alimentos y el estrés psicosocial, y resistentes al tratamiento supresor del ácido con inhibidores de la bomba de protones. Por definición, el estudio endoscópico y la monitorización del pH esofágico resultan negativos.

DIAGNÓSTICO

Se realizará una endoscopia con biopsias en pacientes cuyos síntomas de pirosis no respondan a un ciclo adecuado de tratamiento empírico con inhibidores de la bomba de protones, con el fin de descartar otras enfermedades esofágicas o gástricas, como esofagitis eosinofílica, esofagitis inducida por comprimidos, estenosis, esófago de Barrett y neoplasias malignas (cap. 124). Si la endoscopia es normal, la monitorización ambulatoria del pH, sola o con impedancia, debe realizarse sin supresión ácida en pacientes que no tengan reflujo gastroesofágico demostrado y con supresión ácida en aquellos con reflujo gastroesofágico demostrado. Si el tiempo de exposición al ácido del esófago (pH < 4) es inferior al 4% del tiempo de un estudio completo, se realizará una manometría esofágica de alta resolución para descartar un trastorno importante de la motilidad esofágica como la acalasia (cap. 124).

Según los criterios de Roma IV (tabla 123-7), se diagnostica pirosis funcional si la pirosis está presente al menos dos veces por semana con todos los criterios siguientes: ausencia de alivio de los síntomas con un tratamiento antisecretor óptimo; ausencia de reflujo gastroesofágico, esofagitis eosinofílica o trastornos motores esofágicos importantes (p. ej., acalasia, espasmo esofágico difuso); y síntomas presentes desde hace 3 meses con un inicio de los síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la pirosis funcional consiste en modificaciones del estilo de vida, farmacoterapia con neuromoduladores y terapia conductual.[32] Las modificaciones del estilo de vida incluyen la identificación y el control de los factores desencadenantes, como alimentos, estrés o actividades físicas que precipitan los síntomas. Los medicamentos antisecretores, como los inhibidores de la bomba de protones en dosis estándar o doble (p. ej., omeprazol 20 mg una o dos veces al día; v. tabla 124-1) resultan útiles, sobre todo si hay reflujo gastroesofágico concomitante.[33] Los antidepresivos tricíclicos en dosis bajas (p. ej., imipramina; comenzando con 10-20 mg al acostarse) o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (p. ej., fluoxetina 10-20 mg/día) se consideran el pilar del tratamiento de la pirosis funcional. En caso de pirosis realmente resistente causada por el reflujo, la fundoplicatura de Nissen laparoscópica es mejor que el tratamiento médico continuado (cap. 124). La terapia cognitivo-conductual puede ser útil. La acupuntura y la hipnoterapia dirigidas al esófago (cap. 30) se reservan para los casos resistentes.

PRONÓSTICO

No conocemos con certeza el pronóstico y la evolución natural a largo plazo de la pirosis funcional. Hasta dos tercios de los pacientes siguen padeciendo pirosis a lo largo de 2 años de seguimiento, mientras que en torno al 20% experimenta una reducción de los síntomas.

DOLOR TORÁCICO FUNCIONAL DE PROBABLE ORIGEN ESOFÁGICO

DEFINICIÓN

El dolor torácico funcional de presunto origen esofágico (tabla 123-8) es un dolor torácico crónico localizado en la línea media que no se explica por causas cardíacas, reflujo gastroesofágico ni trastornos de la motilidad esofágica (caps. 39 y 124).

TABLA 123-7 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ROMA IV PARA LA PIROSIS FUNCIONAL*

Deben incluir todos los siguientes:

- Molestia o dolor retroesternal urente
- No hay alivio de los síntomas a pesar de un tratamiento antisecretor óptimo
- Ausencia de signos de que el reflujo gastroesofágico (exposición anómala al ácido y síntomas) o la esofagitis eosinofílica sean la causa de los síntomas
- Ausencia de trastornos motores esofágicos importantes (p. ej., acalasia/obstrucción del flujo de salida de la unión esofagogástrica, espasmo esofágico difuso, esófago en martillo neumático, ausencia de peristaltismo)

*Los criterios deben cumplirse durante los 3 últimos meses, con inicio de los síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico, y una frecuencia de al menos dos veces por semana.

Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1368-1379.

TABLA 123-8 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ROMA IV PARA EL DOLOR TORÁCICO FUNCIONAL DE PROBABLE ORIGEN ESOFÁGICO*

Deben incluir todos los siguientes:

- Dolor o molestia retroesternal en el tórax; hay que descartar las causas cardíacas
- Ausencia de síntomas esofágicos asociados, como pirosis o disfagia
- Ausencia de signos de que el reflujo gastroesofágico o la esofagitis eosinofílica son la causa del síntoma
- Ausencia de trastornos esofágicos motores importantes (p. ej., acalasia/obstrucción del flujo de salida esofagogástrico, espasmo esofágico difuso, esófago en martillo neumático, peristaltismo ausente)

*Los criterios deben cumplirse durante los 3 últimos meses, con inicio de los síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico, con una frecuencia de al menos una vez por semana.

Tomado de Mayer EA. Functional gastrointestinal disorders: irritable bowel syndrome, dyspepsia, esophageal chest pain, and heartburn. In: Goldman L, Schafer A, eds. *Goldman-Cecil Medicine*, 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:852-859.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El dolor torácico funcional tiene una tasa de prevalencia de hasta el 25% y es una de las causas principales de dolor torácico agudo (v. tabla 39-2), especialmente en los pacientes más jóvenes. Afecta por igual a hombres y mujeres, y es más frecuente en personas jóvenes, quizá porque la tranquilización repetida disminuye la queja en otros individuos. Sin embargo, muchos pacientes son objeto de evaluaciones cardíacas diagnósticas repetidas e innecesarias. Los pacientes con dolor torácico funcional suelen tener ansiedad o ataques de pánico (cap. 362), lo que apunta a una relación entre dolor torácico funcional y problemas psicológicos.

Se cree que la biopatología del dolor torácico esofágico es similar a la de la pirosis funcional. Sin embargo, también se ha implicado una mayor contracción de la musculatura esofágica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dolor torácico funcional es a menudo indistinguible del dolor de la isquemia aguda del miocardio o del infarto de miocardio (caps. 57 y 58). Aunque el dolor es típicamente retroesternal, puede irradiarse al brazo y al cuello. El dolor no está relacionado con el esfuerzo y puede persistir durante horas.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes que presenten dolor torácico (v. tabla 39-2) sospechoso de angina o infarto agudo de miocardio (caps. 56 a 58) deben someterse rápidamente a una evaluación cardíaca. Una prueba con nitroglicerina no es útil para el diagnóstico porque alivia tanto el espasmo esofágico como la isquemia del miocardio. Si la evaluación cardíaca es negativa, deben evaluarse otras causas de dolor torácico funcional (tabla 123-9), pero las evaluaciones cardíacas repetidas por síntomas recidivantes no suelen ser útiles (cap. 39). El dolor en la pared torácica, dolor a la palpación o los cambios del dolor con el movimiento suelen ser de origen musculoesquelético (cap. 39).

La asociación con ciertos alimentos o una pirosis o dispepsia concomitantes diferencian a veces entre causas inducidas por el ácido y causas no relacionadas con el ácido. En pacientes con síntomas de alarma (v. tabla 123-6), como pérdida de peso, disfagia progresiva o anemia, se requiere una endoscopia digestiva alta. Las pruebas para detectar trastornos de la motilidad esofágica (cap. 124) son útiles en caso de síntomas graves o repetidos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, et al. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *Lancet*. 2020;396:1664-74.
2. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation global study. *Gastroenterology*. 2021;160:99-114 e3.
3. Palsson OS, Whitehead W, Törnblom H, et al. Prevalence of Rome IV functional bowel disorders among adults in the United States, Canada, and the United Kingdom. *Gastroenterology*. 2020;158:1262-73 e3.
4. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160:99-114 e3.
5. Ma C, Congly SE, Novak KL, et al. Epidemiologic burden and treatment of chronic symptomatic functional bowel disorders in the United States: a nationwide analysis. *Gastroenterology*. 2021;160:88-98 e4.
6. Eijsbouts C, Zheng T, Kennedy NA, et al. Genome-wide analysis of 53,400 people with irritable bowel syndrome highlights shared genetic pathways with mood and anxiety disorders. *Nat Genet*. 2021;53:1543-52.
7. Barbara G, Grover M, Bercik P, et al. Rome Foundation working team report on post-infection irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2019;156:46-58 e7.
8. Zia JK, Lenhart A, Yang PL, et al. Risk factors for abdominal pain-related disorders of gut-brain interaction in adults and children: a systematic review. *Gastroenterology*. 2022;163:995-1023.
9. Videlock EJ, Chang L. Latest insights on the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021;50:505-22.
10. Mayer EA, Ryu HJ, Bhatt RR. The neurobiology of irritable bowel syndrome. *Mol Psychiatry*. 2023;[Epub ahead of print.].
11. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, et al. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gastroenterology*. 2019;157:97-108.
12. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, et al. Irritable bowel syndrome. *Lancet*. 2020;396:1675-88.
13. Aziz I, Palsson OS, Törnblom H, et al. The prevalence and impact of overlapping Rome IV-diagnosed functional gastrointestinal disorders on somatization, quality of life, and healthcare utilization: a cross-sectional general population study in three countries. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:86-96.
14. Schiller LR. Evaluation of chronic diarrhea and irritable bowel syndrome with diarrhea in adults in the era of precision medicine. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:660-9.
15. Smalley W, Falck-Ytter C, Carrasco-Labra A, et al. AGA clinical practice guidelines on the laboratory evaluation of functional diarrhea and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in adults (IBS-D). *Gastroenterology*. 2019;157:851-4.
16. Vasant DH, Paine PA, Black CJ, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2021;70:1214-40.
17. Moayyedi P, Andrews CN, MacQueen G, et al. Canadian Association of Gastroenterology clinical practice guideline for the management of irritable bowel syndrome (IBS). *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019;2:6-29.
18. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, et al. ACG clinical guideline: management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:17-44.
19. Black CJ, Ford AC. Best management of irritable bowel syndrome. *Frontline Gasterenterol*. 2021;12:303-15.
20. Drossman DA, Chang L, Deutsch JK, et al. A review of the evidence and recommendations on communication skills and the patient–provider relationship: a Rome Foundation working team report. *Gastroenterology*. 2021;161:1670-88 e7.
21. Chang L. How to approach a patient with difficult-to-treat IBS. *Gastroenterology*. 2021;161:1092-8 e3.
22. Chey WD, Hashash JG, Manning L, et al. AGA clinical practice update on the role of diet in irritable bowel syndrome: expert review. *Gastroenterology*. 2022;162:1737-45 e5.
23. Camilleri M, Boeckxstaens G. Irritable bowel syndrome: treatment based on pathophysiology and biomarkers. *Gut*. 2023;72:590-9.
24. Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, et al. American College of Gastroenterology monograph on management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:1-18.
25. Su GL, Ko CW, Bercik P, et al. AGA clinical practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2020;159:697-705.
26. Chang L, Sultan S, Lembo A, et al. AGA clinical practice guideline on the pharmacological management of irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology*. 2022;163:118-36.
27. Lembo A, Sultan S, Chang L, et al. AGA clinical practice guideline on the pharmacological management of irritable bowel syndrome with diarrhea. *Gastroenterology*. 2022;163:137-51.
28. Chey WD, Keefer L, Whelan K, et al. Behavioral and diet therapies in integrated care for patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2021;160:47-62.
29. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, et al. Functional dyspepsia. *Lancet*. 2020;396:1689-702.
30. Pasricha PJ, Grover M, Yates KP, et al. Functional dyspepsia and gastroparesis in tertiary care are interchangeable syndromes with common clinical and pathologic features. *Gastroenterology*. 2021;160:2006-17.
31. Black CJ, Paine PA, Agrawal A, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. *Gut*. 2022;71:1697-723.
32. Fass R, Zerbib F, Gyawali CP. AGA clinical practice update on functional heartburn: expert review. *Gastroenterology*. 2020;158:2286-93.
33. Lee YY, Wu JCY. Management of patients with functional heartburn. *Gastroenterology*. 2018;154:2018-21.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 123-9 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL DOLOR TORÁCICO FUNCIONAL

CAUSAS ESOFÁGICAS ORGÁNICAS
Enfermedad por reflujo gastroesofágico
Acalasia
Esofagitis inducida por virus o comprimidos
Esofagitis eosinofílica
CAUSAS EXTRADIGESTIVAS
Dolor torácico cardíaco
Dolor de la pared torácica
Enfermedad pulmonar
Ataque de pánico

Tomado de Mayer EA. Functional gastrointestinal disorders: irritable bowel syndrome, dyspepsia, esophageal chest pain, and heartburn. In: Goldman L, Schafer A, eds. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:852-859.

TRATAMIENTO

Muchos pacientes con dolor torácico funcional padecen un trastorno de reflujo gastroesofágico atípico (cap. 124) y se benefician de un intento terapéutico con un inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol 20 mg/día). La duración óptima del tratamiento no está clara, pero debe intentarse interrumpir los inhibidores de la bomba de protones tras varios meses de tratamiento satisfactorio. Si la respuesta del paciente es equívoca, se plantearán las pruebas de pH de 24 h (cap. 124). En los pacientes que no respondan a un inhibidor de la bomba de protones deben realizarse pruebas para detectar trastornos de la motilidad esofágica (cap. 124) en busca de trastornos como contracciones de gran amplitud, espasmo esofágico difuso o acalasia. Hay que abordar explícitamente los temores acerca de una posible cardiopatía y los pacientes deberán tranquilizarse con los resultados negativos de la evaluación cardíaca.

Los antidepresivos tricíclicos en dosis bajas (p. ej., amitriptilina, imipramina o desipramina 10-50 mg al acostarse) pueden ser útiles. Para los síntomas persistentes, la terapia cognitivo-conductual o la reducción del estrés basada en *mindfulness* pueden ser beneficiosas.

PRONÓSTICO

El dolor torácico funcional tiene un pronóstico benigno, aunque muchos pacientes solicitan evaluaciones cardíacas repetidas si los síntomas persisten y disminuyen la calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Black CJ, Staudacher HM, Ford AC. Efficacy of a low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2022;71:1117-26.

A2. Carbone F, Van den Houte K, Besard L, et al. Diet or medication in primary care patients with IBS: the DOMINO study - a randomised trial supported by the Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE Trials Programme) and the Rome Foundation Research Institute. *Gut*. 2022;71:2226-32.

A3. Black CJ, Yuan Y, Selinger CP, et al. Efficacy of soluble fibre, antispasmodic drugs, and gut–brain neuromodulators in irritable bowel syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:117-31.

A4. Ford AC, Lacy BE, Harris LA, et al. Effect of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:21-39.

A5. Black CJ, Burr NE, Quigley EMM, et al. Efficacy of secretagogues in patients with irritable bowel syndrome with constipation: systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018;155:1753-63.

A6. Nelson AD, Black CJ, Houghton LA, et al. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of licensed drugs for abdominal bloating in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54:98-108.

A7. Atluri DK, Chandar AK, Bharucha AE, et al. Effect of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C): a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:499-509.

A8. Shah ED, Kim HM, Schoenfeld P. Efficacy and tolerability of guanylate cyclase-C agonists for irritable bowel syndrome with constipation and chronic idiopathic constipation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2018;11:329-38.

A9. Chey WD, Lembo AJ, Yang Y, et al. Efficacy of tenapanor in treating patients with irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, placebo-controlled phase 3 trial (T3MPO-2). *Am J Gastroenterol*. 2021;116:1294-303.

A10. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, et al. Eluxadoline for irritable bowel syndrome with diarrhea. *N Engl J Med*. 2016;374:242-53.

A11. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, et al. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2016;151:1113-21.

A12. Black CJ, Thakur ER, Houghton LA, et al. Efficacy of psychological therapies for irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2020;69:1441-51.

A13. Ford AC, Tsipotis E, Yuan Y, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: updated systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2022;71:1967-75.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

124

ENFERMEDADES DEL ESÓFAGO

GARY W. FALK Y DAVID A. KATZKA

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA NORMALES

El esófago, con una longitud media de 27 cm, es un tubo muscular hueco, formado por las capas mucosa, submucosa y muscular, y que carece de capa serosa. La mucosa es un epitelio epidermoide estratificado no queratinizado que experimenta una transición a epitelio cilíndrico en la unión gastroesofágica. La capa muscular del esófago está compuesta por músculo estriado en el tercio superior y por músculo liso en los dos tercios inferiores. Estos componentes musculares están dispuestos en una capa circular interna y una longitudinal externa. Entre las capas musculares circular y longitudinal se sitúa el plexo de Auerbach (mientérico), mientras que el plexo de Meissner se localiza en la submucosa e inerva la capa muscular de la mucosa. El esófago está delimitado por el esfínter esofágico superior proximalmente y el esfínter esofágico inferior distalmente. El esfínter esofágico superior integra contribuciones funcionales procedentes del músculo constrictor inferior de la faringe proximalmente y del cricofaríngeo distalmente. Por el contrario, el esfínter esofágico inferior es anatómica e histológicamente indiferenciable del esófago inferior. La vascularización de la porción cervical procede de ramas de la arteria tiroidea inferior. El segmento intratorácico del esófago recibe su vascularización de las arterias bronquiales y de ramas directas de la aorta, mientras que su porción abdominal es irrigada por las arterias gástrica izquierda y frénica inferior. El drenaje venoso sigue a los vasos arteriales en las porciones cervical y abdominal, mientras que el esófago torácico drena al sistema ácigos y hemiácigos. De forma análoga, el drenaje linfático del esófago es segmentario, de modo que el segmento cervical drena a los ganglios linfáticos cervicales profundos, el torácico lo hace a los ganglios mediastínicos superiores y posteriores y la parte abdominal drena a los ganglios linfáticos gástricos y celíacos.

Las funciones motoras del esófago se centran en el transporte del bolo alimenticio desde la orofaringe hasta el estómago y en evitar que el alimento retroceda al propio esófago una vez que ha pasado al estómago. El esfínter esofágico superior y el tercio esofágico proximal componen la primera porción del órgano. El esfínter esofágico superior tiene una longitud aproximada de 2-4 cm. El nervio laríngeo recurrente inerva la porción inferior del esfínter y un plexo faríngeo inerva la porción superior del esfínter esofágico superior. Las capas musculares cierran la luz esofágica y acortan el esófago a fin de facilitar el transporte anterógrado a través del esófago proximal. Una vez que el alimento atraviesa el esófago proximal pasa a los dos tercios distales, donde el peristaltismo se consigue mediante la contracción muscular secuencial mediada por la interacción de neurotransmisores inhibidores y excitadores. El peristaltismo puede ser primario, es decir, iniciado por una deglución, o secundario, si es estimulado por el reflujo del contenido gástrico. Aunque los mecanismos locales se encargan del control de la mayor parte de la función motora esofágica, la aferencia vagal es importante en el esófago distal, en el que las miopatías del músculo liso y neuropatías autónomas son causa de disfunción. El esófago distal está separado del estómago por el esfínter esofágico inferior, de unos 4-5 cm de longitud y funcionalmente diferenciado, ya que mantiene una zona de alta presión tónica. Este esfínter se relaja casi por completo tras la deglución a fin de permitir el paso de alimento y, a continuación, recupera su tono para actuar como barrera contra el reflujo. Asimismo, se relaja transitoriamente con fenómenos normales, como los eructos o el vómito. El nervio vago, la acetilcolina y el óxido nítrico influyen en el tono, aunque el tono del esfínter esofágico inferior se ve afectado por el diafragma crural cuando el esófago atraviesa el hiato diafragmático.

Pruebas de función esofágica

Entre las pruebas de función esofágica se cuentan la esofagografía con bario, la manometría esofágica de alta resolución y la prueba de impedancia esofágica. La esofagografía con bario (cap. 119) aporta información anatómica y fisiológica sobre lesiones luminales, como neoplasias malignas, úlceras, divertículos, hernia de hiato y estenosis; lesiones intramurales, por ejemplo leiomiomas, y lesiones extrínsecas, como las producidas por compresión vascular (aorta, aurícula derecha, arteria subclavia) o lesiones sólidas (neoplasia maligna pulmonar, adenopatías), que compriman el esófago. La radiografía es también una herramienta excelente para el estudio de los patrones de motilidad como el peristaltismo, con material de contraste líquido o sólido, al visualizar con precisión cómo se encarga el esófago de trasladar en bolo, en vez de deducir la función a partir de los cambios de presión o impedancia.

La manometría esofágica de alta resolución mide los cambios de presión generados por la contracción de la pared esofágica y los cambios de tono a través de varios sensores que registran de manera simultánea la presión desde la faringe hasta el esfínter esofágico inferior.[1] La impedancia esofágica detecta el movimiento del bolo intraluminal a través

de la conductancia registrada entre electrodos introducidos a través de un catéter; la conductancia depende de la sustancia que está en contacto con cada electrodo. El aire, un mal conductor de la corriente eléctrica, dará valores de impedancia elevados, mientras que los líquidos deglutidos o refluidos, que son excelentes conductores de la electricidad, generarán señales de baja impedancia. A partir de tales mediciones, la dirección y velocidad del transporte del aire y el bolo ayudan a evaluar la función peristáltica y el reflujo de contenido gástrico ácido y no ácido. La impedancia también refleja la permeabilidad de la mucosa esofágica de una zona en concreto, proporcionando una perspectiva mejor de la integridad de la mucosa y de la enfermedad en trastornos inflamatorios o metaplásicos.

Una sonda de imagen luminal funcional es un dispositivo en forma de globo que mide las presiones en respuesta a distensiones volumétricas controladas. Cuando se utiliza en el esófago, es capaz de medir la distensibilidad de la pared esofágica y del esfínter esofágico inferior, así como la motilidad del cuerpo esofágico. Esta técnica se utiliza cada vez más para evaluar trastornos como esofagitis eosinofílica, acalasia, obstrucción de la salida de la unión esofagogástrica y la disfagia inexplicable.

Síntomas de enfermedad esofágica

El síntoma más frecuente de enfermedad esofágica es la pirosis, definida como sensación de ardor subesternal. El dolor torácico sin pirosis característica aparece en numerosos trastornos del esófago, por ejemplo, reflujo gastroesofágico, y en trastornos del movimiento como la acalasia. Sin embargo, el dolor esofágico e incluso la pirosis resultan en ocasiones indiferenciables de la angina cardíaca (cap. 39), por lo que se ha de prestar atención cuando un paciente con riesgo de padecer enfermedad arterial coronaria refiera pirosis por primera vez.

La disfagia, o dificultad para deglutir, es otro síntoma destacado de la enfermedad esofágica. La disfagia solo para alimentos sólidos suele presentarse en el caso de lesiones estructurales, que causan constricción esofágica, mientras que la disfagia tanto para sólidos como para líquidos es más habitual en los trastornos de la motilidad. Con frecuencia, los pacientes con disfagia orofaríngea refieren una sensación de «adherencia» del alimento en la garganta o incapacidad para hacer avanzar el bolo alimenticio de la boca a la faringe. Asimismo, en ocasiones indican la necesidad de efectuar varios movimientos de deglución hasta que consiguen hacer pasar el bolo. Como los pares craneales que controlan habitualmente la fase inicial de la deglución también son responsables de otras funciones, entre los síntomas asociados a la disfagia orofaríngea cabe mencionar salivación, disartria (por disfunción lingual), regurgitación nasal (por ausencia de sellado de las fosas nasales) y tos con aspiración (debido a la falta de elevación y cobertura del vestíbulo laríngeo). La disfagia inducida por anomalías en el cuerpo del esófago es referida en ocasiones al tórax o al cuello, por lo que su localización no se correlaciona con la de la enfermedad. La disfagia da lugar asimismo a diversas adaptaciones comportamentales, como comer despacio, aversión a ciertos alimentos, evitación de alimentos sólidos duros o ingesta de gran cantidad de líquido con las comidas sólidas.

La regurgitación, otro síntoma esofágico característico, puede describirse como la sensación de que el alimento retrocede hacia el tórax o, de manera más notoria, hasta la boca. Cuando la regurgitación se produce al principio de la comida, apunta a una lesión proximal. Si tiene lugar al final de la comida, se correlaciona con anomalías de la motilidad, como la acalasia.

La impactación de alimento es un síntoma esofágico extremo. Cuando la impactación se produce en la orofaringe, puede dar lugar a impactación o compresión traqueal. En las lesiones esofágicas más distales la impactación puede producirse en cualquier momento de la comida, casi siempre por causas mecánicas. Los pacientes experimentan dolor torácico súbito y sensación de adherencia del alimento, por lo general sólido, como carne, verduras y hortalizas crudas o bolas de arroz pegajosas. Si la impactación es completa, los pacientes, incapaces de tragar las secreciones por el bolo obstructor, están expuestos al riesgo de aspiración, rotura y perforación del esófago.

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

DEFINICIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se desarrolla cuando el reflujo del contenido gástrico al esófago produce síntomas molestos o complicaciones.

EPIDEMIOLOGÍA

Se cree que la ERGE, definida como al menos un episodio semanal de pirosis o regurgitación ácida, presenta una prevalencia entre 10 y 20% en los países occidentales, y menos del 5% en Asia. En EE. UU. se calcula que hasta el 44% de las personas han tenido síntomas de ERGE y el 30% los tuvo la semana anterior. La prevalencia también tiende a ser mayor en Norteamérica que en Europa, y en este último continente es más alta en los países septentrionales que en los meridionales. Entre los factores de riesgo de ERGE se cuentan la obesidad, sobre todo la obesidad central, y, posiblemente, la edad avanzada. También se ha detectado un componente genético, ya que la ERGE es más frecuente en pacientes con antecedentes familiares, y en gemelos monocigotos que en dicigotos.

BIOPATOLOGÍA

El esófago está protegido de los efectos perjudiciales del contenido gástrico refluido por una barrera antirreflujo en la unión gastroesofágica, mecanismos de limpieza y factores defensores epiteliales. La barrera antirreflujo está conformada por el esfínter esofágico inferior, diafragma crural, ligamento frenoesofágico y ángulo de His, que hace que el esófago entre oblicuamente en el estómago. La unión del esfínter esofágico inferior al diafragma crural determina un aumento de la presión durante la inspiración y cuando se eleva la presión intraabdominal. La perturbación de los mecanismos de defensa normales conduce a grados patológicos de reflujo.

El reflujo del contenido gástrico del estómago al esófago tiene lugar en personas sanas, si bien en ellas el contenido gástrico refluido es eliminado a través de un proceso consistente en dos pasos: eliminación del volumen refluido por medio del peristaltismo y neutralización de pequeñas cantidades de ácido residual por la saliva deglutida, ligeramente alcalina. En personas sanas normales, el reflujo fisiológico tiene lugar sobre todo cuando el esfínter esofágico inferior se relaja transitoriamente en ausencia de deglución debido a un reflejo mediado por el vago que es estimulado por la distensión gástrica. En pacientes con ERGE, la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior o una presión en reposo baja del mismo puede dar lugar a regurgitación, especialmente cuando aumenta la presión intraabdominal. En algunos pacientes, el aumento primario de la presión intraabdominal supera la presión normal del esfínter esofágico inferior. Estos pacientes pueden presentar una variante con rumiaciones y/o eructos supragástricos del reflujo gastroesofágico.[2]

La hernia de hiato, que origina la separación espacial axial y vertical entre los efectos potenciadores del diafragma crural y el esfínter esofágico inferior, predispone a episodios de reflujo al aumentar la amplitud de la abertura de la unión gastroesofágica y reducir la presión del esfínter esofágico inferior. El resultado es una mayor exposición del esófago a los ácidos y contenidos gástricos, con más episodios de reflujo durante la relajación fisiológica transitoria del esfínter y/o el aumento de la presión gástrica. Las hernias también sirven de depósito del contenido gástrico cuando los mecanismos normales de limpieza del esófago dan lugar a la retención de líquidos en el saco herniario. Este contenido tiene el potencial de refluir al esófago cuando el esfínter esofágico inferior se relaja en la siguiente deglución.

Las personas normales también presentan una bolsa de ácido no neutralizado en el cardias gástrico que escapa a los efectos neutralizadores de la comida en el período posprandial. Esta región es una fuente de reflujo posprandial y tal vez explique la inflamación crónica detectada a menudo en el cardias y la porción distal del esófago. Esta bolsa de ácido es más frecuente y de mayor longitud en los pacientes con reflujo, comparado con personas sanas. El desplazamiento de la bolsa de ácido hacia una hernia de hiato parece aumentar, además, el reflujo ácido de los pacientes con ERGE.

El aumento de la grasa intraabdominal que acompaña a la obesidad eleva la presión intragástrica, lo que aumenta el gradiente de presión gastroesofágico y la frecuencia de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, predisponiendo así al paso del contenido gástrico al esófago. Además, la obesidad favorece la separación espacial del diafragma crural y el esfínter esofágico inferior, predisponiendo a las personas obesas a la hernia de hiato. El síndrome metabólico (cap. 210), que se asocia con obesidad, también podría promover el daño esofágico en la ERGE de forma independiente.

Los mecanismos de defensa normales basados en el peristaltismo y la saliva también se encuentran deteriorados en ocasiones. La disfunción peristáltica se asocia a una mayor gravedad de la esofagitis, y la limpieza por peristaltismo se torna ineficaz cuando la amplitud de las contracciones esofágicas es inferior a 20 mmHg. La producción de saliva se altera por numerosos mecanismos, como fumar y el síndrome de Sjögren (cap. 247).

La mucosa esofágica dispone de varias líneas de defensa. Una primera barrera preepitelial está constituida por una pequeña capa de agua estática combinada con bicarbonato procedente de la saliva deglutida y de las secreciones de las glándulas submucosas. La segunda defensa epitelial está compuesta por las membranas celulares y las uniones intercelulares estrechas, neutralizadores celulares e intercelulares y transportadores iónicos de la membrana celular. La línea de defensa postepitelial está formada por la vascularización del esófago. El ácido y la pepsina acidificada del material refluido son los factores esenciales que dañan las uniones intercelulares, incrementan la permeabilidad intracelular y ensanchan los espacios intercelulares. Si una cantidad suficiente de material refluido difunde a los espacios intercelulares, es posible que se produzca daño celular. Los síntomas y signos de ERGE se desarrollan cuando el epitelio defectuoso entra en contacto con el ácido, la pepsina y otros contenidos gástricos nocivos refluidos. Además del efecto perjudicial directo del ácido, la pepsina y la bilis refluidos, los jugos gástricos de reflujo estimulan la secreción por parte de las células epiteliales esofágicas de quimiocinas que atraen células inflamatorias al esófago, con el consiguiente daño de la mucosa esofágica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas clásicos de la ERGE son pirosis y regurgitación de ácido. Entre los atípicos se cuentan el dolor torácico, la disfagia y la odinofagia. Las manifestaciones extraesofágicas de la enfermedad por reflujo consisten en tos (cap. 71), laringitis (cap. 397), asma (cap. 75) y erosiones dentales, pero estos síntomas son más fácilmente atribuibles a la ERGE si van acompañados de los signos y síntomas clásicos de la enfermedad por

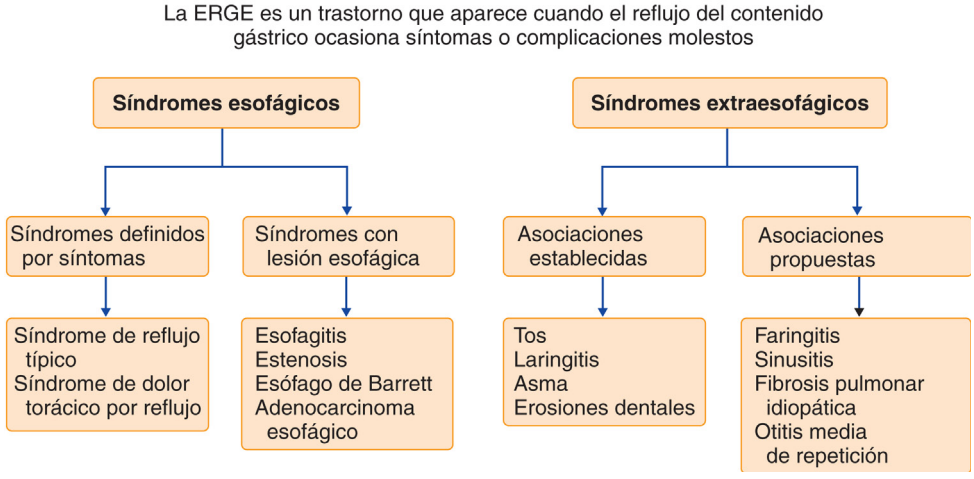

FIGURA 124-1. Clasificación de Montreal de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). (Tomado de Vakil N, van Zanten S, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1900-1920.)

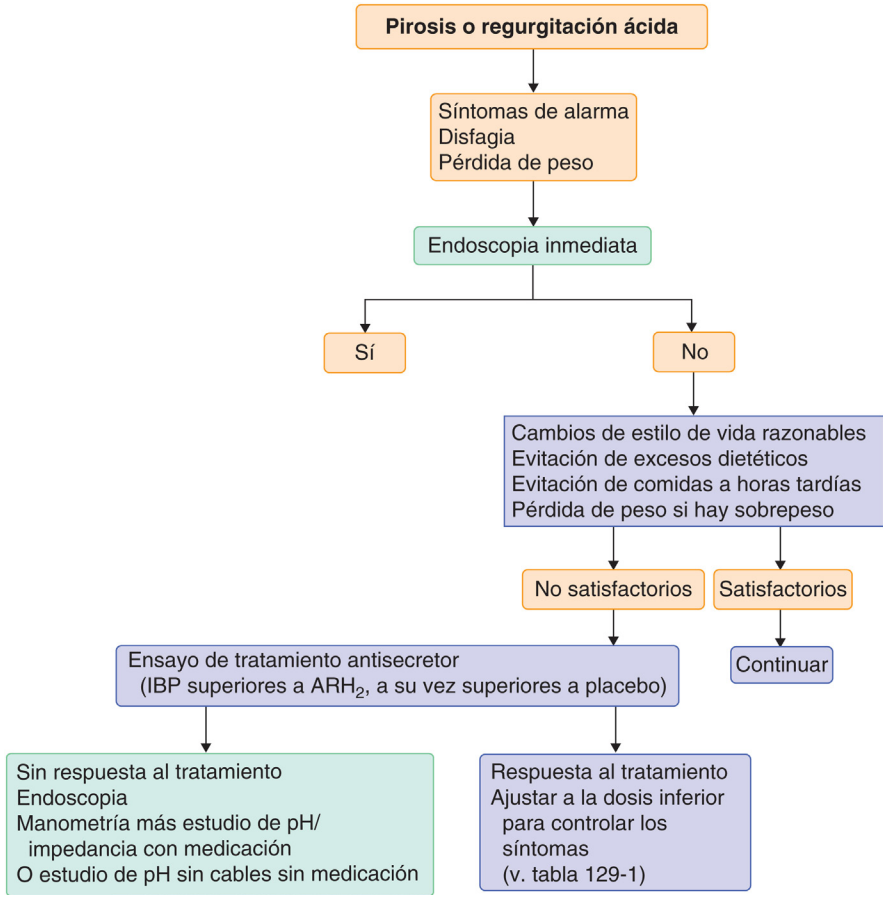

FIGURA 124-2. Algoritmo para el tratamiento de los síntomas de pirosis o regurgitación. La cirugía está indicada solo para pacientes que no toleran el tratamiento antisecretor o que presentan síntomas continuados, sobre todo regurgitación si se ha documentado reflujo. ARH_2, antagonista de los receptores de histamina 2; IBP, inhibidor de la bomba de protones. (Basado en Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2008;135:1392-1413.)

reflujo y de pruebas objetivas que demuestren un aumento del reflujo (fig. 124-1). Otras asociaciones que no responden de manera fiable a la supresión ácida y, por lo tanto, no están claramente relacionadas con la ERGE son faringitis, sinusitis, otitis media, carraspeo constante y fibrosis pulmonar idiopática.

Cuando el excesivo contenido gástrico supera a los factores protectores de la mucosa en el esófago, es posible que la esofagitis se manifieste en forma de erosiones o ulceraciones esofágicas, y tiene el potencial de conducir asimismo a fibrosis con estenosis, metaplasia cilíndrica (esófago de Barrett) o adenocarcinoma esofágico (cap. 178). Sin embargo, en torno a dos tercios de las personas afectadas por síntomas de reflujo no presentan signos de lesión esofágica en la endoscopia.

DIAGNÓSTICO

Cuando la ERGE se asocia a signos y síntomas típicos, como pirosis o regurgitación ácida, que responden al tratamiento antisecretor, no es necesaria una evaluación diagnóstica,[3] excepto quizá en pacientes con características de alto riesgo para el esófago de Barrett, como tabaquismo, edad avanzada y ausencia de infección por *H. pylori*.[4] Sin embargo, las recomendaciones sobre el cribado varían, y la rentabilidad del cribado es incierta.[5]

La endoscopia diagnóstica sí procede, en cambio, en personas que no respondan a 4-8 semanas de tratamiento o tengan síntomas o signos de alarma como disfagia, pérdida de peso (v. fig. 118-4), anemia, hemorragia digestiva o pirosis persistente (fig. 124-2).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La endoscopia permite detectar una posible esofagitis erosiva y complicaciones como estenosis péptica (fig. 124-3) y esófago de Barrett (fig. 124-4). La biopsia de mucosa, fundamental en estos casos, descarta trastornos potencialmente similares a la ERGE, como la esofagitis eosinofílica. No obstante, la mayoría de los pacientes no presentan daño en la mucosa en la endoscopia, con independencia de que tomen o no tratamiento antisecretor.

La manometría esofágica permite descartar la acalasia en los pacientes con síntomas compatibles. Las pruebas de reflujo esofágico pueden realizarse mediante dispositivos insertados en la luz esofágica durante 48 a 96 h, o con la monitorización combinada de impedancia y pH durante 24 h.[6] Las pruebas de pacientes que no reciben tratamiento antisecretor documentan la exposición anómala del esófago al ácido y establecen la relación entre los síntomas y los episodios de reflujo. Las pruebas para personas con tratamiento supresor del ácido deben considerarse solo en casos de ERGE establecida, y en los que la monitorización del pH y la impedancia permiten determinar la relación, si la hay, entre síntomas resistentes y episodios de reflujo, permitiendo así descartar la ERGE como causa de los síntomas persistentes. El tránsito con bario no ocupa ningún lugar en la evaluación diagnóstica de los pacientes con enfermedad por reflujo no complicada.



FIGURA 124-3. Radiografía con bario de una estenosis péptica del esófago. (Por cortesía de Marc Levine, MD.)

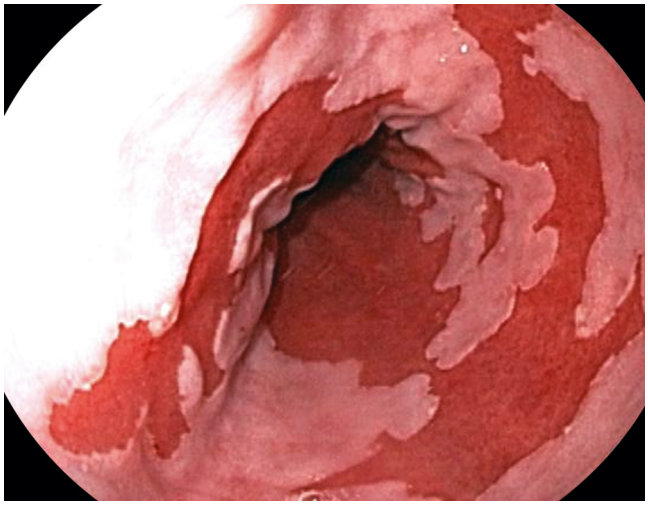

FIGURA 124-4. Aspecto endoscópico del esófago de Barrett. Obsérvese el color blanquecino de la mucosa epidermoide normal, desplazada por encima del final auténtico del esófago. La mucosa intermedia es de color rosa salmón.

TRATAMIENTO

Aunque evitar los alimentos y las bebidas que generan síntomas, como alcohol, café, comidas picantes y cenas a horas tardías, tiene sentido desde el punto de vista fisiológico, no contamos con datos obtenidos por estudios clínicos que corroboren este planteamiento. La elevación del cabecero de la cama, habitualmente con una cuña, para pacientes con regurgitación o pirosis nocturnas también tiene sentido. Dada la asociación entre obesidad y síntomas de ERGE, la pérdida de peso debe formar parte de todos los programas terapéuticos para pacientes obesos.

La inhibición de la secreción gástrica (tabla 124-1) es la base del tratamiento agudo de la ERGE,[7] y los inhibidores de la bomba de protones (IBP) resultan más eficaces que los antagonistas de los receptores de histamina (H_2), tanto en lo que respecta a la curación de la esofagitis como en el control de los síntomas.[A1] Por ejemplo, una pauta de tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones dos veces al día logra una cicatrización endoscópica más rápida, pero no una resolución más rápida de los síntomas, en comparación con una pauta de una vez al día tan solo.[A1] Sin embargo, la curación de la esofagitis es más previsible que la mejora de los síntomas de pirosis, incluso con IBP. No existen diferencias sustanciales en la eficacia terapéutica entre los diferentes IBP.

Dada la cronicidad de los síntomas de reflujo, suele ser necesario un tratamiento de mantenimiento a largo plazo con inhibidores de la bomba de protones, sobre todo en pacientes con esofagitis erosiva. Las dosis deben ser ajustadas al mínimo necesario para controlar los síntomas. Los datos que apoyan el uso de IBP en el tratamiento de los síndromes de ERGE extraesofágicos son poco concluyentes, aunque en algunos pacientes, habitualmente en aquellos cuyos síntomas van acompañados de pirosis y regurgitación de ácido, tienen efectos beneficiosos. El perfil de seguridad de los IBP es excelente, si bien pueden presentar efectos adversos a corto plazo, como cefaleas y diarrea. El uso a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones se ha asociado a una serie de consecuencias adversas (carencia de vitamina B_{12}, infección por *Clostridioides difficile*, neumonía adquirida en la comunidad, fractura de cadera, enfermedad metabólica ósea, diabetes mellitus y sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado), pero la magnitud de dichos riesgos es lo suficientemente baja como para que no contrarresten su beneficio.[8]

TABLA 124-1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LOS TRASTORNOS ESOFÁGICOS

FÁRMACO	DOSIS
ANTIÁCIDOS: LÍQUIDOS (PARA NEUTRALIZAR EL ÁCIDO Y AUMENTAR LA PEEI)	
Por ejemplo, antiácidos de magnesio-aluminio (capacidad de neutralización del ácido, 25 mEq/5 ml)*	15 ml 4 veces/día, 1 h después de las comidas y al acostarse, o según sea necesario
ALGINATO SÓDICO, BICARBONATO SÓDICO Y CARBONATO CÁLCICO (PARA REDUCIR EL REFLUJO MEDIANTE UNA BARRERA MECÁNICA VISCOSA, Y NEUTRALIZAR EL ÁCIDO)	
$Al(OH)_3$, $NaHCO_3$, trisilicato de Mg, ácido algínico	2-4 comprimidos 4 veces/día y al acostarse o cuando sea necesario
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE H_2 (PARA REDUCIR LA SECRECIÓN DE ÁCIDO)	
Cimetidina	400 mg 2 veces/día o 200 mg 4 veces/día
Ranitidina	150 mg 2-4 veces/día o 10 ml 4 veces/día; dosis de mantenimiento, 150 mg o 10 ml 2 veces/día
Famotidina	20-40 mg 2 veces/día o 2,5-5 ml 2 veces/día
Nizatidina	150 mg 2 veces/día
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (PARA REDUCIR LA SECRECIÓN DE ÁCIDO Y EL VOLUMEN GÁSTRICO)†	
Omeprazol	20-40 mg/día; dosis de mantenimiento, 20 mg/día
Lansoprazol	15-30 mg/día; dosis de mantenimiento, 15 mg/día
Pantoprazol	40 mg/día; dosis de mantenimiento, 40 mg/día
Rabeprazol	20 mg/día; dosis de mantenimiento, 10-20 mg/día
Esomeprazol	20-40 mg/día; dosis de mantenimiento, 20 mg/día
Dexlansoprazol	30-60 mg/día; dosis de mantenimiento, 30 mg/día

*Los pacientes con reflujo no suelen ser hipersecretores de ácido gástrico, de modo que las dosis terapéuticas de antiácidos se basan en su capacidad (normal) de neutralizar las tasas basales de secreción ácida, aproximadamente 1-7 mEq/h (media, 2 mEq/h) y las tasas de secreción ácida máxima estimulada por las comidas de 10-60 mEq/h (media, 30 mEq/h).

†El tratamiento con dosis altas consiste en la administración dos veces al día de la dosis diaria habitual.

$Al(OH)_3$, hidróxido de aluminio; H_2, histamina; Mg, magnesio; $NaHCO_3$, bicarbonato de sodio; PEEI, presión del esfínter esofágico inferior.

Aunque los IBP son superiores a los antagonistas de los receptores de H_2 para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo y también para el alivio a corto plazo, estos últimos son superiores al placebo y resultan de utilidad en pacientes que no toleran los IBP. No existen datos de alta calidad que respalden la práctica habitual de utilizar metoclopramida en monoterapia o como complemento del tratamiento supresor del ácido; además, sus posibles efectos adversos desaconsejan el uso de este fármaco en los pacientes con ERGE. En los pacientes con síntomas persistentes a pesar del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, la monitorización inalámbrica prolongada sin inhibidores de la bomba de protones permite identificar a los pacientes cuyos síntomas no están relacionados con el ácido y que pueden interrumpir con seguridad este tratamiento.[A2]

Sin embargo, si los pacientes tienen esofagitis documentada, no toleran los inhibidores de la bomba de protones o no responden a ellos, o regurgitan grandes volúmenes, debe considerarse la posibilidad de una intervención antirreflujo.[9] Las opciones mínimamente invasivas más recientes en pacientes minuciosamente seleccionados (incluida la plicatura de espesor total, diversos enfoques para potenciar el esfínter esofágico inferior y la fundoplicatura transoral sin incisión) pueden normalizar la exposición ácida esofágica en aproximadamente el 50% de los pacientes.

La cirugía antirreflujo constituye una opción en caso de esofagitis documentada si el paciente no tolera los IBP o no responde a ellos o regurgita grandes volúmenes. La cirugía antirreflujo laparoscópica ofrece el mismo resultado que el tratamiento mantenido con IBP para curar la esofagitis y tratar la ERGE crónica de los pacientes que responden inicialmente a esta medicación. Sin embargo, en pacientes con regurgitación persistente a pesar del tratamiento con IBP, para aliviar los síntomas es mejor la cirugía laparoscópica que el tratamiento médico continuado,[A3,A4] aunque el 15-20% de los pacientes presentan síntomas recurrentes lo suficientemente graves como para justificar otra intervención. La cirugía tiene también una serie de complicaciones graves que pueden mermar la calidad de vida, como disfagia, lesión del nervio vago, síndrome de flatulencias y diarrea.

PRONÓSTICO

Los pacientes con ERGE responden bien por lo general a las medidas antirreflujo conservadoras y al tratamiento con IBP. Cuando es necesaria cirugía, el pronóstico suele ser excelente.

ESTENOSIS PÉPTICAS

Las estenosis esofágicas son complicaciones bien conocidas de la ERGE, en especial en pacientes de edad avanzada con síntomas de reflujo de larga duración, si bien los estudios poblacionales indican que la incidencia de las estenosis de nueva aparición o recidivantes está disminuyendo. Se cree que las estenosis pépticas son consecuencia de una inflamación grave, que da lugar a fibrosis, formación de cicatrices, acortamiento del esófago y pérdida de la distensibilidad de la luz.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas característicos son disfagia para sólidos, con o sin antecedentes de pirosis o regurgitación de ácido. Las estenosis pueden diagnosticarse mediante tránsito de bario o endoscopia alta, si bien las esofagografías con bario (v. fig. 124-3) presentan una mayor sensibilidad en la detección de lesiones sutiles, en especial si se realizan con un medio de provocación sólido, como un comprimido impregnado de bario. Sin embargo, las estenosis pépticas deben distinguirse de muchas otras causas de estrechamiento luminal, como comprimidos, inserción previa de una sonda nasogástrica, neoplasia, infección, radiación, anastomosis quirúrgica, algunas enfermedades sistémicas, sustancias cáusticas, esofagitis eosinofílica, liquen plano y compresión extrínseca. Como consecuencia de ello, la biopsia endoscópica y la citología son fundamentales en la diferenciación de las causas benignas y malignas de estenosis.

TRATAMIENTO

La dilatación endoscópica, que sigue siendo el tratamiento fundamental, ha de realizarse de manera gradual hasta conseguir un diámetro de la luz lo suficientemente amplio para aliviar los síntomas, habitualmente de 13 mm o más. Una vez efectuada la dilatación, se debe administrar un tratamiento crónico con IBP (v. tabla 124-1). Para estenosis pépticas recalcitrantes, la inyección de triamcinolona en la estenosis ofrece mejores resultados que la inyección de placebo en pacientes tratados mediante dilatación con balón y administración posterior de IBP.

PRONÓSTICO

La dilatación endoscópica suele aliviar los síntomas, aunque en una minoría significativa de pacientes es necesario realizarla de forma repetida.

ESÓFAGO DE BARRETT

El esófago de Barrett, trastorno adquirido que es consecuencia de una lesión grave de la mucosa esofágica, consiste en un cambio metaplásico en el revestimiento del esófago tubular distal, donde el epitelio epidermoide normal es reemplazado por epitelio cilíndrico. La alteración tendría escasa importancia de no ser por su reconocida asociación con el adenocarcinoma de esófago (cap. 178). No obstante, el riesgo de cáncer en pacientes con esófago de Barrett es bajo.

EPIDEMIOLOGÍA

El esófago de Barrett se encuentra en aproximadamente el 5-15% de los pacientes que son objeto de una endoscopia por síntomas de ERGE.[10] Los estudios poblacionales indican que la prevalencia de esófago de Barrett está en torno a 1,3-1,6%, si bien el 45% de los pacientes afectados no presentan síntomas de reflujo. Se trata de una enfermedad que afecta predominantemente a hombres blancos de mediana edad, aunque el 25% de los casos se dan en mujeres o en personas de menos de 50 años. La prevalencia del esófago de Barrett aumenta hasta estabilizarse entre la séptima y la novena décadas de vida. Entre los factores de riesgo se cuentan los episodios frecuentes y prolongados de reflujo, el tabaquismo, el sexo masculino, la edad avanzada y la obesidad masculina de patrón central.

BIOPATOLOGÍA

El esófago de Barrett se produce como consecuencia de una lesión grave de la mucosa esofágica. De manera característica, el esófago se expone a una mayor cantidad de ácido, demostrada con la monitorización del pH durante 24 h, y de bilis; y estos pacientes casi siempre tienen hernia de hiato, típicamente más larga y asociada a mayores defectos que los observados en pacientes sin esófago de Barrett. No obstante, no está clara la razón por la que algunos pacientes con ERGE desarrollan esófago de Barrett y otros no, ni tampoco cuál es la célula de origen de la metaplasia cilíndrica. Los posibles motivos son la desdiferenciación de epitelio epidermoide en epitelio cilíndrico o la estimulación de células madre de la capa basal del epitelio esofágico, de glándulas submucosas, del cardias gástrico o células madre embrionarias residuales en la unión gastroesofágica o bien de la médula ósea. El factor de transcripción CDX2, inducido por el ácido y las sales biliares, participa aparentemente en el desarrollo del epitelio cilíndrico en la porción distal del esófago y la unión gastroesofágica.[11] Un pequeño grupo de pacientes muestra predisposición hereditaria hacia el esófago de Barrett, aunque la genética de la enfermedad no se conoce en su totalidad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El desarrollo de síntomas de reflujo a edad temprana, la mayor duración de los síntomas de reflujo, mayor gravedad de los síntomas de reflujo nocturno y antecedentes de complicaciones de la ERGE, como esofagitis, ulceración, estenosis y hemorragia, aumentan la probabilidad de padecer esófago de Barrett. Sin embargo, los pacientes que lo tienen son difíciles de distinguir clínicamente de aquellos cuya ERGE no está complicada por un esófago con revestimiento cilíndrico. Los pacientes con esófago de Barrett pueden presentar paradójicamente una sensibilidad alterada a la perfusión de ácido en el esófago e incluso no presentar síntomas de ERGE.

DIAGNÓSTICO

En la endoscopia, el esófago de Barrett se caracteriza por el desplazamiento de la unión epidermoide cilíndrica, que se distancia en sentido proximal de la unión gastroesofágica, definida como el extremo proximal de los pliegues gástricos (v. fig. 124-4). El diagnóstico se establece cuando una biopsia determina que la unión epidermoide cilíndrica está desplazada 1 cm o más en sentido proximal a la unión gastroesofágica y si se detecta metaplasia intestinal, caracterizada en parte por la presencia de células caliciformes que contienen mucina ácida.[12]

La unión precisa entre el estómago y el esófago puede resultar difícil de determinar en la endoscopia debido a la presencia de hernia de hiato, inflamación, o por la naturaleza dinámica de la propia unión gastroesofágica. Si la unión epidermoide cilíndrica está por encima del nivel de la unión gastroesofágica según queda definida por el extremo proximal de los pliegues gástricos, es necesario obtener muestras de biopsia para confirmar la presencia de metaplasia cilíndrica.

La metaplasia intestinal o de epitelio cilíndrico se observa en el cardias de personas sanas y también en las afectadas por enfermedad por reflujo crónica, y la prevalencia de la misma en una unión gastroesofágica de aspecto normal oscila entre 5 y 36%. Se han notificado casos de displasia y un mayor riesgo de carcinoma en pacientes con metaplasia intestinal de la unión gastroesofágica o el cardias, pero la magnitud de ese riesgo parece ser mucho menor que la del esófago de Barrett y no justifica la vigilancia.

Otro enfoque potencial para el diagnóstico es el factor 3 de la citoesponja, que es un dispositivo no endoscópico de recogida de células unido a un biomarcador inmunohistoquímico. Esta pequeña esponja de malla dentro de una cápsula de gelatina soluble está unida a un hilo grueso. El paciente ingiere la cápsula, que se recupera unos 5 min después. La malla raspa ligeramente la mucosa esofágica, recogiendo así células para su análisis. En un estudio aleatorizado, este enfoque aumentó significativamente el diagnóstico precoz del esófago de Barrett.[A5]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO

Los pacientes diagnosticados de esófago de Barrett requieren endoscopias de control con intervalos regulares (fig. 124-5). Es habitual que estos pacientes estén preocupados por el riesgo de cáncer, que en ocasiones sobrestiman; además, deben hacer frente a primas más elevadas para contratar seguros de vida y es posible que reciban información contradictoria sobre el mejor modo de tratar su trastorno.

Los IBP (v. tabla 124-1), que son la base del tratamiento médico del esófago de Barrett, alivian notablemente los síntomas y curan la esofagitis. Sin embargo, los IBP ni siquiera en dosis altas logran una regresión clara de la histología de Barrett, quizá porque el alivio de los síntomas de reflujo no equivale necesariamente a la normalización de la exposición esofágica al ácido. De hecho, la exposición anómala al ácido persiste en aproximadamente el 25% de los pacientes con esófago de Barrett, aunque tomen IBP dos veces al día. La importancia precisa del control completo de la exposición esofágica al ácido en pacientes con esófago de Barrett sigue siendo desconocida, pero la combinación de un tratamiento con IBP en dosis altas más ácido acetilsalicílico (300-325 mg/día) reduce la progresión a displasia de alto grado, adenocarcinoma o muerte en pacientes con metaplasia de Barrett.[A6] La cirugía antirreflujo alivia los síntomas de ERGE y las indicaciones quirúrgicas son las mismas que las de los pacientes de ERGE sin esófago de Barrett. Sin embargo, la cirugía no debe considerarse la mejor herramienta de prevención del cáncer.

Las actuales directrices de práctica clínica, basadas en datos observacionales, recomiendan la vigilancia endoscópica de los pacientes con esófago de Barrett documentado, con la finalidad de detectar la displasia y el cáncer en un estadio precoz y potencialmente curable.[12] Antes de incorporarse a un programa de vigilancia, los pacientes han de ser asesorados sobre los posibles riesgos y beneficios, entre los que se cuentan las limitaciones de la endoscopia de vigilancia y la importancia de cumplir con los intervalos de control adecuados. Otras consideraciones son la edad, la probabilidad de supervivencia a 5 años y la capacidad de tolerar las intervenciones endoscópicas y quirúrgicas para el tratamiento precoz del adenocarcinoma esofágico.

Una vez controlada la inflamación inducida por la ERGE con tratamiento antisecretor, deben obtenerse biopsias sistemáticas de los cuatro cuadrantes en intervalos de 2 cm a lo largo de toda la longitud del segmento de Barrett. Las zonas de la mucosa con anomalías, en especial en un contexto de displasia de alto grado, deben ser resecadas endoscópicamente. Los intervalos de vigilancia, que dependen de la presencia y el grado de malignidad de la displasia, se basan en un conocimiento limitado de la biología del adenocarcinoma esofágico. Los pacientes sin displasia precisan vigilancia cada 3-5 años después de un estudio inicial negativo. Si se detecta una displasia de bajo grado, el diagnóstico deberá confirmarlo, en primer lugar, un anatomopatólogo experto en este campo, dada la enorme variabilidad interobservador en la interpretación de estas biopsias. Una vez confirmada, se aconseja un tratamiento intensivo con IBP (v. tabla 124-1) para reducir la inflamación y la regeneración, que podrían dificultar la interpretación anatomopatológica. A continuación, se planifica una nueva endoscopia a los 6 meses del diagnóstico inicial. Si se confirma de nuevo la displasia de bajo grado, las opciones pasan por vigilancia cada 6 a 12 meses o ablación con radiofrecuencia, si bien esta última reduce significativamente el riesgo de evolución hacia una displasia de alto grado o adenocarcinoma en los 3 años siguientes.[A5]

Si se encuentra una displasia de alto grado, el diagnóstico deberá confirmarlo un anatomopatólogo experto en aparato digestivo. En pacientes con displasia de alto grado confirmada, en lugar de la cirugía o vigilancia continuada, hoy se recomienda el tratamiento de ablación endoscópica con ablación por radiofrecuencia, resección endoscópica de la mucosa o una combinación de ambas.[13] Ante una displasia de alto grado con anomalías visibles se aconseja la resección endoscópica de la mucosa para el diagnóstico y la estadificación óptimos. La cirugía (esofaguectomía) se reserva solo para los pacientes que no responden a la ablación endoscópica o si el cáncer está más allá del estadio T1a (cáncer intramucoso).

PRONÓSTICO

Actualmente se calcula que el riesgo de que un paciente con esófago de Barrett desarrolle un adenocarcinoma esofágico es de aproximadamente el 0,1-0,3% anual. Con una vigilancia adecuada,[14] la mayoría de los pacientes con esófago de Barrett nunca desarrollarán un adenocarcinoma esofágico y fallecerán por otras causas.

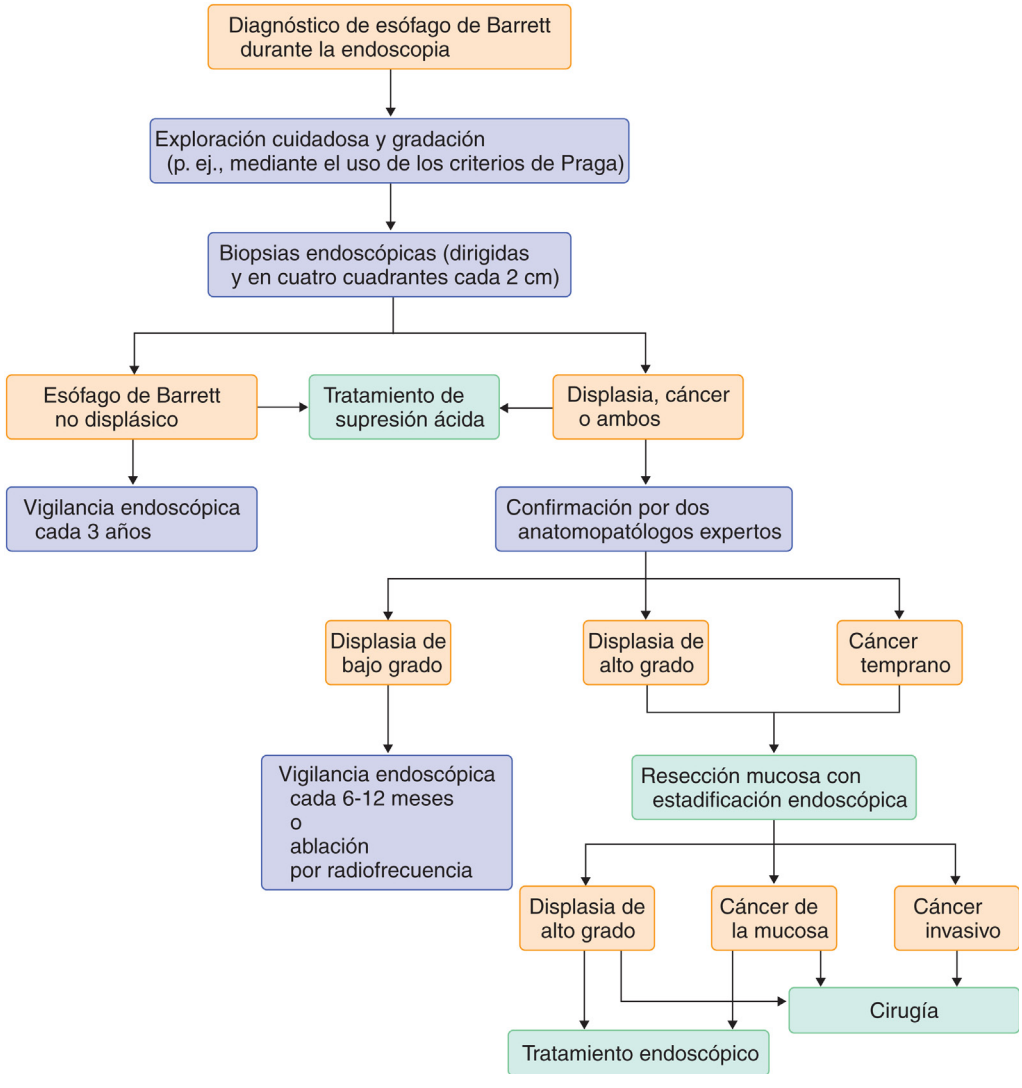

FIGURA 124-5. Algoritmo de tratamiento propuesto para pacientes con esófago de Barrett. (Tomado de Sharma P. Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 2009;361:2548-2556.)

ESOFAGITIS

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

La esofagitis eosinofílica probablemente está causada por una respuesta inmunitaria o antigénica aberrante a alimentos y aeroalérgenos que inducen inflamación crónica con eosinofilia densa de la mucosa esofágica. La enfermedad es más frecuente en niños, adolescentes y adultos jóvenes, aunque los adultos de mediana edad también resultan a menudo afectados. La prevalencia estimada es 0,5-1 caso por cada 1.000 habitantes. Con frecuencia, los pacientes tienen antecedentes personales y familiares de otros trastornos alérgicos. La existencia de perfiles genéticos anómalos en casi el 50% de los niños afectados por este trastorno apunta a una posible predisposición genética.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los niños se presentan con crecimiento insuficiente, náuseas, vómitos, dolor abdominal y síntomas de dispepsia, mientras que los adultos lo hacen con disfagia para sólidos, impactación de alimentos o dolor torácico. El síndrome de Boerhaave (v. más adelante) también puede producirse en esta enfermedad. El diagnóstico se realiza por los hallazgos clásicos en la endoscopia, como surcos lineales, exudados blancos y anillos múltiples (fig. 124-6), acompañados de biopsias que demuestren una infiltración por eosinófilos (tabla 124-2) en ausencia de otras afecciones causantes de eosinofilia esofágica, como ERGE, acalasia, vasculitis, síndrome hipereosinofílico, enfermedad de Crohn, síndrome de Ehlers-Danlos, enfermedad del injerto contra el huésped, infecciones e hipersensibilidad a fármacos. La gravedad del trastorno y la respuesta al tratamiento se valoran con criterios endoscópicos e histológicos.[15]

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Las opciones terapéuticas para la esofagitis eosinofílica consisten en dietas de eliminación de alimentos,[A8] inhibidores de la bomba de protones (v. tabla 124-1) y corticoesteroides tópicos.[16-18] Muchos pacientes se beneficiarán una dieta de eliminación de uno, dos, cuatro (o seis) alimentos sin más pruebas, que retire la proteína de la leche de vaca (caseína), soja, trigo, huevos, cacahuetes/frutos secos de cáscara y marisco. También es posible prescribir una dieta elemental en caso de enfermedad grave. Solo se requiere una evaluación formal de la alergia (cap. 230) en personas con enfermedades atópicas acompañantes. Los corticoesteroides tópicos (p. ej., fluticasona ingerida, 880 µg dos veces al día; comprimidos bucodispersables de budesonida, 0,5 mg dos veces al día; o suspensión de budesonida, 1 mg dos veces al día) mantienen la remisión de forma segura en el 75% de los pacientes, mientras que hasta el 95% recaen cuando se interrumpe el tratamiento.[A9,A10] El dupilumab (300 mg subcutáneos una vez por semana durante 12 semanas) es una opción útil.[A11,19]

La mayoría de los pacientes evolucionan bien tras el tratamiento inicial. Sin embargo, la recaída es habitual cuando se interrumpe el tratamiento, y a menudo es necesario un tratamiento crónico, especialmente en aquellos con complicaciones previas como impactación de alimentos, estenosis o un esófago de calibre estrecho.

ESOFAGITIS INDUCIDA POR PASTILLAS

Las pastillas (tabla 124-3) causan lesiones esofágicas al generar una solución ácida cáustica (p. ej., ácido ascórbico y sulfato ferroso) o una solución alcalina cáustica (p. ej., alendronato, pilas de botón ingeridas accidentalmente), al poner una solución hiperosmolar en contacto con la mucosa esofágica (p. ej., cloruro potásico) o provocando toxicidad farmacológica directa sobre la mucosa esofágica (p. ej., tetraciclina). Dado que el contacto prolongado es una parte esencial del desarrollo de lesión, entre los factores que predisponen a la esofagitis inducida por pastillas se cuentan obstáculos anatómicos como estenosis, un cayado aórtico prominente que comprima el esófago o una ingesta inadecuada de la pastilla por falta del líquido o por postura inapropiada (p. ej., tumbarse inmediatamente después de tomarla). Los fármacos que producen este trastorno con mayor frecuencia son las tetraciclinas y sus derivados, pero también están implicados otros como antiinflamatorios no esteroideos, bisfosfonatos, sulfato ferroso, quinidina y cloruro potásico.

Los pacientes suelen referir odinofagia intensa de inicio agudo. Los hallazgos radiográficos o endoscópicos van desde úlceras definidas hasta esofagitis difusa. Por lo general, el tratamiento es de soporte, con suspensión de la medicación hasta que la lesión remita. Aunque habitualmente se recomienda un tratamiento de supresión ácida, no existen pruebas concluyentes de su efecto beneficioso. Los pacientes recibirán instrucciones detalladas acerca de no tumbarse inmediatamente después de tomar los medicamentos y tomarlos con una cantidad idónea de líquido, a fin de evitar este tipo de lesión. Rara vez la lesión inducida por pastillas produce estenosis o incluso fístulas.

LESIÓN CÁUSTICA

Las lesiones esofágicas cáusticas, de efectos potencialmente devastadores, pueden estar causadas por soluciones muy alcalinas, como el hidróxido sódico, o por soluciones fuertemente ácidas, como el ácido sulfúrico. Los productos más frecuentes que contienen este tipo de sustancias son los limpiadores de tuberías, domésticos o industriales,

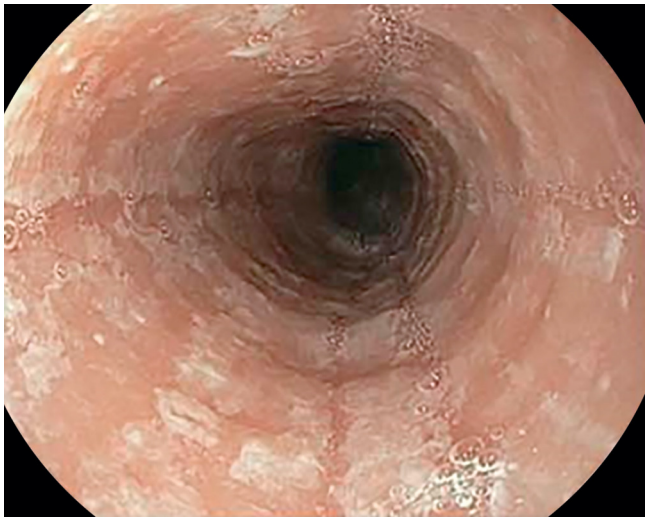

FIGURA 124-6. Imagen endoscópica ondulada (anillada) del esófago en la esofagitis eosinofílica.

TABLA 124-2 DIRECTRICES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

- Hallazgos demográficos y endoscópicos característicos
- Síntomas clínicos de disfunción esofágica
- *Al menos* 15 eosinófilos por campo de gran aumento de la biopsia
- Exclusión de otras causas de eosinofilia esofágica

TABLA 124-3 MEDICAMENTOS ASOCIADOS HABITUALMENTE A ESOFAGITIS O LESIÓN ESOFÁGICA

ANTIBIÓTICOS
Tetraciclina
Doxiciclina
Clindamicina
Penicilina
Rifampicina
Cloxacilina
ANTIVIRALES
Zalcitabina
Zidovudina
Nelfinavir
BISFOSFONATOS
Alendronato
Etidronato
Pamidronato
QUIMIOTERÁPICOS
Dactinomicina
Bleomicina
Citarabina
Daunorubicina
5-fluorouracilo
Metotrexato
Vincristina
Crizotinib
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS
Ácido acetilsalicílico
Naproxeno
Ibuprofeno
OTROS FÁRMACOS
Quinidina
Cloruro potásico
Sulfato ferroso
Ácido ascórbico
Multivitamínicos
Teofilina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

aunque las sustancias corrosivas también están presentes en alisadores de cabello, limpiadores de hornos e inodoros y pilas de botón. Los pacientes tienen que ser objeto de una endoscopia de urgencia para determinar el grado de la lesión, lo que ayuda a establecer el pronóstico a largo plazo. No existen indicios concluyentes que apoyen el uso sistemático de corticoesteroides o antibióticos. Muchos pacientes padecerán este trastorno toda su vida, con estenosis crónicas que requieren dilataciones frecuentes o incluso reconstrucción del esófago. En pacientes con lesión inicial grave aumenta de modo considerable el riesgo de cáncer esofágico.

TRASTORNOS MOTORES DEL ESÓFAGO

DISFUNCIÓN OROFARÍNGEA

Los músculos cricofaríngeo y constrictor inferior de la faringe están formados por músculo estriado e inervados por neuronas motoras superiores, el tronco del encéfalo y la corteza cerebral. Los trastornos miopáticos y neuropáticos primarios pueden dar lugar a disfunción. La causa neurológica más frecuente de disfagia orofaríngea es el accidente cerebrovascular (cap. 376). Otros trastornos neuropáticos que también afectan a la función son miastenia *gravis* (cap. 390), tumores del tronco cerebral (cap. 175), esclerosis lateral amiotrófica (cap. 387), enfermedad de Parkinson (cap. 378), enfermedad de Alzheimer (cap. 371), síndrome pospolio (cap. 349), síndrome de Guillain-Barré (cap. 388) y botulismo (cap. 271). Los trastornos miógenos que causan disfunción comprenden síndromes paraneoplásicos mediados por anticuerpos (cap. 164), enfermedad tiroidea (cap. 207), miopatías primarias (cap. 389) como la dermatomiositis y la miositis con cuerpos de inclusión, y fármacos causantes de miopatía, por ejemplo estatinas y amiodarona.

Los pacientes con anomalías orofaríngeas experimentan disfagia, a menudo acompañada de tos en el período posprandial, ronquera y neumonía por aspiración. El tratamiento se centra en la causa miopática o neurológica subyacente y tratamiento para la deglución, si bien el pronóstico suele ser infausto debido a las limitadas opciones terapéuticas.

ACALASIA

La acalasia, que es el prototipo de trastorno de la motilidad esofágica,[20] se caracteriza por la relajación insuficiente del esfínter esofágico inferior acompañada de la pérdida del peristaltismo esofágico.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La acalasia aparece en pacientes de prácticamente cualquier edad, desde lactantes a nonagenarios, aunque se presenta con más frecuencia entre los 30 y los 60 años. La prevalencia en EE. UU. es de 10 por 100.000, y es igual la distribución por razas y sexos. La fisiopatología de la acalasia refleja muy probablemente una plexopatía mientérica autoinmunitaria mediada por anticuerpos en el esfínter esofágico inferior y una neuropatía generalizada en el cuerpo del esófago. El episodio desencadenante no se conoce con precisión, aunque se piensa en una posible causa viral. La lesión del esfínter esofágico inferior da lugar a un déficit selectivo y relativo de óxido nítrico. Ante esta pérdida del principal neurotransmisor inhibidor funcional, el esfínter pierde su capacidad de relajarse. El proceso neuroquímico que conduce al aperistaltismo no se conoce con precisión.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas característicos de la acalasia son disfagia para sólidos y líquidos, regurgitación y dolor torácico. Algunos pacientes presentan síntomas más sutiles, como pirosis, probablemente causada por estasis esofágica del contenido alimentario ácido, pérdida de peso y neumonía por aspiración. En esos casos el diagnóstico suele retrasarse.

El diagnóstico de acalasia se basa en la manometría esofágica y el tránsito baritado. La imagen radiográfica clásica consiste en dilatación del esófago, con estasis del contraste y aspecto en «pico de pájaro» del esfínter esofágico inferior (fig. 124-7). La manometría identifica presiones residuales elevadas en el esfínter esofágico inferior y contracciones simultáneas o bien ausencia completa de contracciones peristálticas (e-fig. 124-1). Se está estudiando si los sistemas de clasificación basados en los hallazgos manométricos predicen la respuesta. Se recomienda la endoscopia para descartar causas secundarias de acalasia, como cáncer de la unión gastroesofágica. En ocasiones, los pacientes se presentan con dilatación masiva del esófago y retención de alimentos significativa. Radiográficamente, estos pacientes desarrollan un esófago «sigmoideo», similar en la placa al aspecto del colon sigmoide.

La acalasia puede ser una presentación paraneoplásica de ciertas neoplasias malignas, especialmente del carcinoma de células pequeñas del pulmón (cap. 177). En estos pacientes, el tumor produce anticuerpos antineuronales (anti-Hu) que median la plexopatía autoinmunitaria del esfínter esofágico inferior y dan lugar a un síndrome idéntico a la acalasia primaria. Algunos tumores, como el cáncer gástrico proximal, también dan metástasis o se extienden directamente al esfínter esofágico inferior, produciendo un cuadro similar al de la acalasia, posiblemente debido a compresión extrínseca o infiltración tumoral.

TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas para reducir la obstrucción funcional al nivel del esfínter esofágico inferior consisten en inyección intraesfinteriana de toxina botulínica, dilatación neumática, miotomía quirúrgica y miotomía endoscópica peroral. La inyección de toxina botulínica durante la endoscopia reduce los síntomas y mejora el vaciamiento esofágico hasta en el 90% de los pacientes. Como es característico que los síntomas recidiven tras 6-24 meses, este tratamiento resulta más adecuado en pacientes que no sean candidatos a otros abordajes más definitivos o para confirmar el diagnóstico de acalasia cuando los criterios clínicos, radiográficos y manométricos no sean concluyentes.

En la dilatación neumática se inserta un balón neumático de 30-40 mm mediante radioscopia en la luz del esfínter esofágico inferior. A continuación, el balón se infla para desgarrar las fibras musculares del esfínter. Por lo general, la dilatación neumática logra remisiones de los síntomas de 5 años de duración en el 70% de los pacientes, mientras que tres dilataciones resultan satisfactorias en el 90% de los pacientes. El inconveniente de esta intervención es el riesgo de perforación, que se produce en menos del 1% de los pacientes en manos experimentadas.

Un tercer abordaje es la miotomía de Heller, que actualmente se suele realizar por laparoscopia. Esta miotomía larga comienza al menos 2 cm por debajo del esfínter esofágico inferior y se extiende hasta unos 6 cm por encima; se realiza asimismo una fundoplicatura laxa para prevenir el reflujo gastroesofágico. La tasa de éxito a 5 años se aproxima al 90%. Los estudios controlados y aleatorizados indican que la dilatación neumática y la miotomía de Heller ofrecen resultados clínicos comparables a los 2 años.[A12]

La miotomía endoscópica peroral es una alternativa a la miotomía laparoscópica. Los resultados a los 2 años son iguales o mejores que los de la dilatación neumática[A13,A14] o la miotomía de Heller laparoscópica, y los datos de seguimiento a largo plazo resultan alentadores; sin embargo, se observa reflujo en cerca del 50% de los pacientes. En consecuencia, los pacientes deben ser conscientes de esta cuestión a la hora de elegir entre el abordaje endoscópico y el laparoscópico, y tienen que someterse a una endoscopia entre 6 y 12 meses después de la miotomía endoscópica peroral.[21]

En pacientes con dilatación masiva, la disfunción esofágica obliga en ocasiones a una esofagectomía total debido a los síntomas potencialmente mortales como pérdida de peso continuada, neumonías por aspiración repetidas o compresión traqueal. En pacientes con un síndrome paraneoplásico subyacente, el tratamiento del tumor puede ser útil, y se ha probado la toxina botulínica con éxito ocasional.

PRONÓSTICO

Ninguno de los abordajes es curativo y todos son paliativos. La recidiva de los síntomas puede estar relacionada con miotomía incompleta, hernia o reversión de la fundoplicatura, estenosis esofágicas, esófago de Barrett o con la propia evolución natural de la enfermedad. Los pacientes con acalasia también están predispuestos a padecer carcinoma epidermoide de esófago, aunque la evidencia científica actual no respalda el cribado del cáncer.

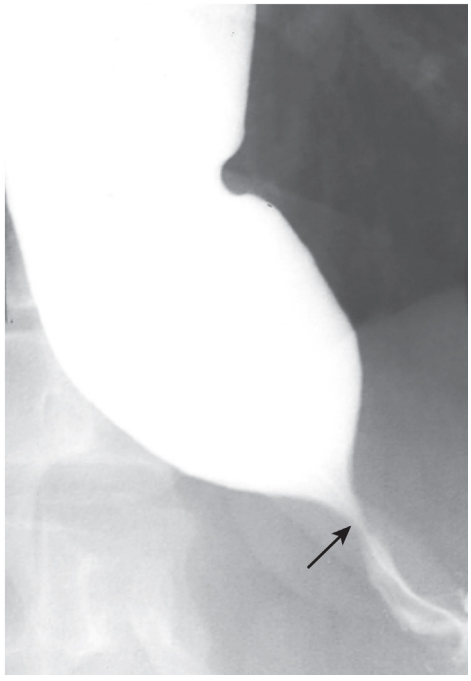

FIGURA 124-7. Esofagografía de un paciente con acalasia idiopática. Obsérvese que el esófago dilatado y el afilamiento distal dan lugar a una deformidad en «pico de pájaro» en la zona del esfínter esofágico inferior *(flecha)*. (Por cortesía de Marc Levine, MD.)

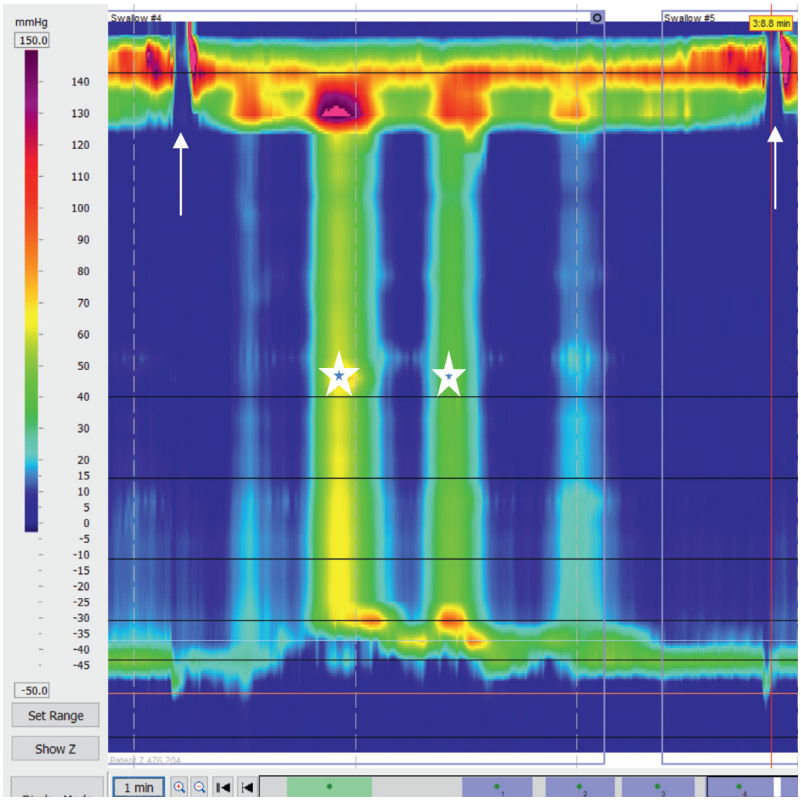

E-FIGURA 124-1. Patrón de alta resolución de la acalasia tipo II. La zona proximal de alta presión es el esfínter esofágico superior. La zona inferior de alta presión es el esfínter esofágico inferior. Las degluciones están señaladas con *flechas.* Las *estrellas* representan ejemplos de presurizaciones isobáricas en respuesta a la deglución. Obsérvese que el esfínter esofágico inferior se desplaza proximalmente con la deglución.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ESPASMO ESOFÁGICO DIFUSO

El espasmo esofágico difuso se encuentra en menos del 5% de los pacientes que son objeto de una manometría por síntomas de dolor torácico, disfagia o ambos. La fisiopatología del espasmo esofágico difuso no se conoce con precisión, aunque sabemos que la deficiencia de óxido nítrico en el cuerpo del esófago puede dar lugar a la pérdida del control del peristaltismo esofágico, a presiones elevadas y a contracciones rápidas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

De forma característica, los pacientes presentan síntomas de dolor torácico intermitente (cap. 123), disfagia o ambos. En la ecografía endoscópica los pacientes presentan en ocasiones un engrosamiento de las capas musculares circular y longitudinal. Desde el punto de vista manométrico, el espasmo esofágico difuso se define como contracciones rápidas y prematuras en al menos el 20% del total de degluciones, acompañadas de un peristaltismo normal.[22] Radiográficamente, el espasmo esofágico difuso se caracteriza por la presencia del esófago «en sacacorchos» con múltiples contracciones simultáneas que ocluyen la luz (fig. 124-8).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de estos pacientes resulta complejo y los estudios clínicos no han constatado la eficacia de ningún tratamiento. Se puede probar un tratamiento sin otras pruebas con fármacos que relajen el músculo liso o aumenten el contenido de óxido nítrico, como hiosciamina (0,125 mg por vía sublingual), antagonistas del calcio (nifedipino, 10 mg por vía sublingual), nitroglicerina (0,3 mg por vía sublingual) y sildenafilo (50 mg por vía oral). La inyección de toxina botulínica en el cuerpo esofágico ha logrado resultados contradictorios. Los antidepresivos, en especial los tricíclicos en dosis bajas (p. ej., imipramina, 10-50 mg al acostarse), han obtenido algunos resultados satisfactorios. Para pacientes con disfagia, las opciones sobre el esfínter consisten en inyección de toxina botulínica y dilatación neumática, pero la cirugía no está indicada a no ser que haya signos de acalasia. Los primeros resultados de la miotomía endoscópica peroral son alentadores. Por lo general, estos trastornos son complejos de tratar, pero no suponen un riesgo vital para el paciente.

OTROS TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD

El esófago en martillo neumático y el peristaltismo hipertensivo son diagnósticos manométricos recién descritos que corresponden al antiguo esófago en cascanueces. Ambos se caracterizan por contracciones peristálticas de gran amplitud y un significado clínico incierto. A menudo es necesario el tratamiento antisecretor con IBP (v. tabla 124-1).

La relajación incompleta aislada del esfínter esofágico inferior, también conocida como obstrucción del flujo de salida de la unión esofagogástrica, puede representar una variante de la acalasia y debe tratarse como tal en pacientes con disfagia y hallazgos o estudios de imagen funcional o planimetría de impedancia a favor de este diagnóstico. Esta entidad también presenta en ocasiones anomalías estructurales y vasculares en las proximidades de la unión gastroesofágica. Todos los pacientes con datos manométricos de contracciones de baja amplitud, ausencia de contracciones o contracciones con pausas largas tienen un peristaltismo débil, como es habitual en los casos de ERGE grave.

ANOMALÍAS ESTRUCTURALES

BARRAS DEL CRICOFARÍNGEO

Una barra del cricofaríngeo diagnosticada por una impresión prominente del cricofaríngeo refleja la incapacidad de relajar al máximo el esfínter esofágico superior durante el flujo de bario, con una disminución sostenida de la distensibilidad. La disminución de la superficie transversal de dicho esfínter probablemente esté causada por fibrosis. Este trastorno puede ser asintomático o ir acompañado de síntomas de disfagia orofaríngea para sólidos. El tratamiento de los pacientes sintomáticos consiste en la dilatación de gran calibre o bien una miotomía quirúrgica o endoscópica; los resultados clínicos suelen ser excelentes.

DIVERTÍCULOS ESOFÁGICOS

Los divertículos esofágicos se encuentran en menos del 1% de los estudios radiográficos digestivos altos y son responsables de menos del 5% de los casos de disfagia. Pueden presentarse en tres localizaciones: por encima del esfínter esofágico superior, en el esófago medio e inmediatamente por encima del esfínter esofágico inferior.

El *divertículo de Zenker* es una bolsa que protruye en sentido posterior por encima del esfínter esofágico superior (fig. 124-9). Esta protrusión se produce a través de una región triangular conocida como triángulo de Killian, cuyo límite superior lo forman fibras del músculo constrictor inferior y el inferior depende del músculo cricofaríngeo. Se cree que está causado por el aumento de la presión hipofaríngea resultante de la reducción de la distensibilidad y de la apertura insuficiente del esfínter esofágico superior. Los divertículos pequeños pueden ser asintomáticos, aunque el aumento de su tamaño se asocia a sensación de globo faríngeo, disfagia para sólidos y líquidos, regurgitación de alimento no digerido, halitosis y aspiración. Aunque los pacientes asintomáticos no requieren tratamiento, cuando hay síntomas está indicada la cirugía abierta o endoscópica. Tras la cirugía, el pronóstico es excelente.

Los *divertículos mesoesofágicos,* que son evaginaciones focales en la mitad del esófago, se cree que están relacionados con anomalías subyacentes de la motilidad esofágica. Una tuberculosis pasada puede dar lugar a este tipo de divertículos. Entre sus síntomas característicos cabe mencionar la disfagia, con o sin regurgitación, y el diagnóstico se suele establecer por radiografía con contraste de bario. La diverticulectomía quirúrgica con miotomía o la miotomía endoscópica se reservan para los pacientes con síntomas.

Los *divertículos epifrénicos* son hernias de la mucosa y la submucosa a través de las capas musculares en los 10 cm distales del esófago. Normalmente están causados por la obstrucción funcional del esfínter esofágico inferior secundaria a anomalías subyacentes de la motilidad esofágica, como acalasia o espasmo esofágico difuso, pero también se asocian a obstrucción mecánica producida por un leiomioma, cirugía previa, estenosis,



FIGURA 124-8. Esofagografía con contraste de bario que muestra el esófago «en sacacorchos» de un paciente con espasmo esofágico difuso. El paciente presentaba disfagia, dolor torácico y hallazgos endoscópicos normales. (Por cortesía de Marc Levine, MD.)

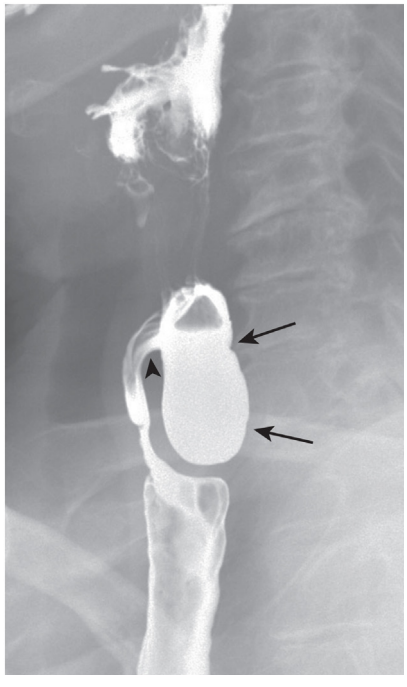

FIGURA 124-9. Radiografía con bario de un divertículo de Zenker *(flechas)* y cricofaríngeo *(punta de flecha)*. (Por cortesía de Marc Levine, MD.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tumor estenosante o membranas. Los divertículos epifrénicos pueden ser asintomáticos o producir disfagia, regurgitación, odinofagia, dolor torácico, pirosis o aspiración. El diagnóstico se establece clásicamente por radiografía con contraste de bario (fig. 124-10), aunque se recomienda la endoscopia para descartar una posible causa estructural de obstrucción, y la manometría esofágica con el fin de evaluar las anomalías de la motilidad subyacentes. Los pacientes asintomáticos no necesitan tratamiento; en cambio, los sintomáticos responden bien a diverticulectomía quirúrgica, reparación del defecto de la pared esofágica y alivio de la obstrucción subyacente, por lo general mediante miotomía y fundoplicatura parcial.

ANILLOS Y MEMBRANAS

Los anillos esofágicos son áreas concéntricas de estrechamiento, habitualmente en el esófago distal. El *anillo de Schatzki* (fig. 124-11) es un estrechamiento delgado, fijo, circular y tipo membrana que se forma en la unión gastroesofágica, típicamente en el borde proximal de una hernia de hiato. Su causa puede ser congénita, secundaria a un pliegue de mucosa redundante o bien estar relacionada con reflujo gastroesofágico. Suelen aparecer síntomas cuando el anillo da lugar a una luz de 13 mm de diámetro o menos. Los síntomas clásicos son disfagia intermitente e impactación de alimentos sólidos. La mejor técnica diagnóstica es la radiografía con contraste de bario, sobre todo para anillos de más de 13 mm de diámetro que pueden pasar desapercibidos en la endoscopia. El tratamiento se basa en el uso de dilatadores de calibre grande, de al menos 18 mm de diámetro. La administración a largo plazo de IBP (v. tabla 124-1) podría prevenir las recidivas. La mayoría de los pacientes sufren recidivas tras una sola dilatación.

Los *anillos musculares,* que se localizan varios centímetros por encima de la unión epidermoide cilíndrica, están compuestos de mucosa, submucosa y músculo. El tránsito baritado y la endoscopia ponen de manifiesto una constricción focal de diámetro variable. No está claro el tratamiento óptimo. La dilatación solo logra un alivio parcial o temporal. Otras modalidades de tratamiento consisten en la inyección de toxina botulínica y fármacos anticolinérgicos.

Las *membranas esofágicas* son áreas membranosas de estrechamiento delgadas y excéntricas que pueden aparecer en cualquier parte del esófago, aunque son más frecuentes en la región proximal (fig. 124-12). La patogenia de las membranas es desconocida, aunque se asocian a diversas enfermedades sistémicas como trastornos cutáneos ampollosos, enfermedad del injerto contra el huésped crónica y anemia ferropénica.

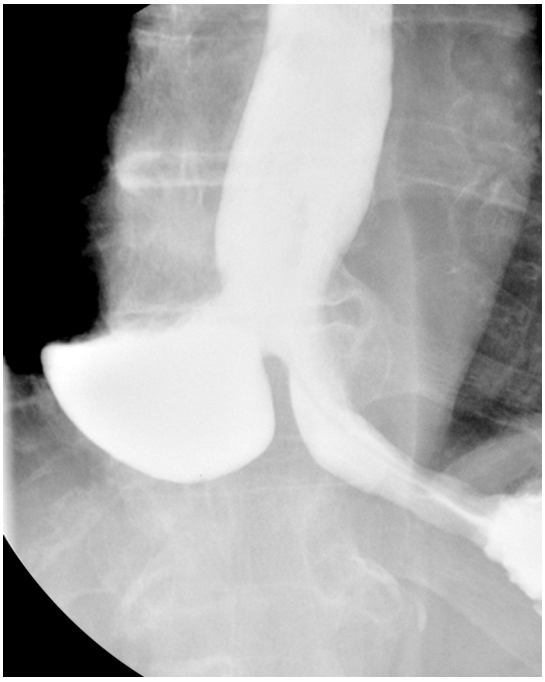

FIGURA 124-10. Tránsito con bario de un divertículo epifrénico esofágico. (Por cortesía de Marc Levine, MD.)

HERNIA DE HIATO

La hernia de hiato se produce por herniación de elementos de la cavidad abdominal a través del hiato diafragmático. La hernia deslizante, o tipo I, en la que la unión gastroesofágica se desplaza por encima del hiato diafragmático, es la más frecuente. Las hernias de hiato tipo I pueden ser asintomáticas o producir pirosis o regurgitación ácida. El tratamiento es el mismo que el de la ERGE.

En la hernia de tipo II, o paraesofágica verdadera, que es infrecuente, la unión gastroesofágica está en su localización normal, pero el fondo y partes de la curvatura mayor del estómago se hernian hacia el mediastino a lo largo del esófago. En la hernia de tipo III o paraesofágica mixta la unión gastroesofágica y una parte significativa del estómago se hernian hacia el mediastino. Los dos tipos de hernias paraesofágicas se presentan con síntomas de molestias posprandiales como dolor epigástrico, dolor torácico, plenitud subesternal, disnea, náuseas o vómitos. En las hernias de hiato grandes, en las que al menos un tercio del estómago está en el tórax, puede haber anemia ferropénica. Las erosiones gástricas lineales en la parte superior de los pliegues gástricos a nivel del diafragma se han mencionado como causa de la pérdida crónica de sangre. Las hernias paraesofágicas asintomáticas no requieren cirugía. Las hernias paraesofágicas sintomáticas obligan al tratamiento quirúrgico por el riesgo de estrangulación, hemorragia, perforación y obstrucción.



FIGURA 124-11. Radiografía con bario de un anillo de Schatzki. (Por cortesía de Marc Levine, MD.)



FIGURA 124-12. Radiografía con bario de una membrana esofágica. (Por cortesía de Marc Levine, MD.)

ENFERMEDADES SISTÉMICAS Y ESÓFAGO

ESCLERODERMIA

Hasta el 90% de los pacientes con esclerodermia (cap. 246) tienen afectación esofágica, lo que la convierte en la anomalía digestiva más frecuente de la enfermedad.[23] Los signos manométricos y radiológicos clásicos son ausencia de peristaltismo de los dos tercios distales del esófago y la hipotensión o dilatación del esfínter esofágico inferior en la manometría o radiografía, respectivamente. Solo un tercio de los pacientes con esclerodermia presentan estos hallazgos clásicos. Estos hallazgos se deben inicialmente a la neuropatía y posteriormente a la miopatía. La manifestación clínica cardinal es el reflujo gastroesofágico grave. También puede haber retraso del vaciamiento gástrico. La retención esofágica tan notable provoca en ocasiones una esofagitis por *Candida*. La dilatación (en la radiografía) o hipotensión (en la manometría) del esfínter esofágico inferior apunta sin duda a este diagnóstico. El tratamiento con IBP es la base del abordaje terapéutico (v. tabla 124-1). Los cambios del estilo de vida, como ingesta de comidas poco abundantes y frecuentes y no ingerir alimentos durante la noche, reducen los síntomas gástricos. La cirugía antirreflujo agrava la disfagia al crear una zona de alta presión funcional en el esófago distal, y por este motivo suele estar contraindicada. Desafortunadamente, numerosos pacientes padecen ERGE crónica y corren el riesgo de desarrollar esófago de Barrett y estenosis repetidas.

AMILOIDOSIS

La amiloidosis (cap. 174) puede producir disfunción del músculo liso y el sistema nervioso autónomo que afecta al esófago de un modo similar a la esclerodermia. Los pacientes experimentan disfagia y reflujo grave como consecuencia del aperistaltismo esofágico y de la presencia de un esfínter esofágico inferior hipotenso. La disfagia no solo es una posible consecuencia de los cambios en la motilidad, sino también de la rigidez esofágica difusa y la pérdida de distensibilidad debida a la infiltración amiloide de la pared esofágica. Rara vez se desarrolla un patrón similar al de la acalasia. Las manifestaciones esofágicas de la amiloidosis no mejoran con ningún tratamiento salvo el de la enfermedad subyacente y la administración de dosis altas de IBP dos veces al día.

OTRAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS

La dermatomiositis (cap. 248) afecta principalmente al músculo estriado de la orofaringe y al esófago proximal, aunque en ocasiones el esófago distal pierde la función peristáltica normal. Los síntomas son orofaríngeos o esofágicos dependiendo de la localización de mayor afectación muscular. A veces la disfagia es un síntoma de presentación inicial de la dermatomiositis, y el esófago se ve afectado en 10-50% de los pacientes. El tratamiento se dirige a la miositis generalizada, ya que no hay un abordaje terapéutico específico para el esófago. En ocasiones el tratamiento de la deglución resulta útil. El retorno de la deglución suele llegar después de la recuperación de otros síntomas relacionados con el músculo estriado.

La afectación esofágica en el *lupus eritematoso sistémico* (cap. 245) no es tan importante como en la esclerodermia, la dermatomiositis o la enfermedad mixta del tejido conectivo. La disfagia se registra en menos del 15% de los pacientes y presenta una posible correlación con disminución de la salivación por síndrome de Sjögren secundario o reducción del peristaltismo esofágico. Otras causas de síntomas esofágicos en pacientes con lupus eritematoso sistémico son ERGE, úlceras esofágicas, infección del esófago y esofagitis inducida por medicamentos. La *enfermedad de Behçet* (cap. 249) produce úlceras esofágicas en menos del 15% de los pacientes afectados. Es característico que las úlceras se localicen en el tercio medio del esófago y a menudo se asocian a otras úlceras en el estómago, íleon o colon. Entre las lesiones esofágicas infrecuentes se cuentan las estenosis, las varices y las fístulas que conectan con la tráquea. Estas complicaciones son graves e incapacitantes.

La afectación esofágica en la *enfermedad de Crohn* (cap. 127) es poco habitual, aunque se ha descrito en 1-2% de los pacientes. Ocasionalmente aparece enfermedad esofágica aislada. Las úlceras son las manifestaciones más frecuentes, aunque también se han descrito estenosis, fisuras, fístulas esofagobronquiales, abscesos mediastínicos y lesiones aftoides. Es característico que los pacientes refieran disfagia y odinofagia. El tratamiento y el pronóstico son los de la enfermedad de Crohn subyacente.

En el *síndrome de Ehlers-Danlos* (cap. 239) las hernias de hiato son frecuentes y es posible que se observen también defectos esofágicos estructurales, como divertículos epifrénicos gigantes, megaesófago y rotura esofágica espontánea.

TRASTORNOS CUTÁNEOS QUE AFECTAN AL ESÓFAGO

El *liquen plano* (cap. 405) suele afectar al esófago. La enfermedad se desarrolla habitualmente entre la cuarta y la séptima década de vida. Histológicamente, las lesiones presentes en el 25-50% de los pacientes muestran un infiltrado inflamatorio linfohistiocítico característico y queratinocitos basales apoptósicos conocidos como cuerpos de Civatte. Lo habitual es que las lesiones aparezcan en la mucosa oral y la lengua, si bien la enfermedad también puede manifestarse en otras áreas de la boca, esófago, conjuntiva, nariz, laringe, estómago, vejiga y ano. La mayoría de los pacientes están asintomáticos o experimentan síntomas menores, aunque los pacientes con liquen plano esofágico grave a menudo desarrollan estenosis y pueden presentarse con disfagia, odinofagia y pérdida de peso. Las estenosis son típicamente proximales, aunque su longitud y localización son variables, y en ocasiones afectan a la mayor parte del cuerpo del esófago. Los pacientes pueden presentarse con liquen plano esofágico en ausencia de enfermedad extraesofágica. Los hallazgos endoscópicos, en ocasiones sutiles e inespecíficos, consisten en mucosa erosionada, anomalías focales hiperémicas y placas o pápulas submucosas. Los corticoesteroides sistémicos en dosis altas, comenzando con al menos 40 mg de prednisona con suspensión gradual a lo largo de 1 o 2 meses, suelen resultar eficaces, aunque al suspenderlos son habituales las recidivas. Se han intentado también tacrolimús, metotrexato y corticoesteroides tópicos. La dilatación y la administración intralesional de corticoesteroides alivian los síntomas asociados a estenosis, aunque los síntomas reaparecen a menudo en menos de 1 año, y obligan a repetir las dilataciones. Las lesiones esofágicas del liquen plano tienen potencial maligno.

Los pacientes con *pénfigo vulgar* (cap. 406) que sufren brotes agudos presentan síntomas digestivos altos (disfagia, odinofagia o ardor retroesternal) en el 80% de los casos y lesiones de pénfigo esofágico constatadas mediante biopsia en cerca del 50%. Es poco frecuente que el pénfigo vulgar quede limitado al esófago. El pénfigo paraneoplásico (cap. 406), descrito en la mayoría de los casos en relación con enfermedad linforreticular, también afecta al esófago. Como las lesiones cutáneas, las esofágicas pueden ser ampollas flácidas o erosiones, aunque también aparecen en forma de líneas longitudinales rojas a lo largo de todo el esófago. Al igual que el pénfigo cutáneo y el oral, el pénfigo esofágico suele tratarse con corticoesteroides.

En el *penfigoide de membranas mucosas* (penfigoide cicatricial; cap. 406), el esófago es la localización más habitual de la afectación digestiva, si bien la enfermedad esofágica aparece en menos del 15% de los pacientes. La enfermedad esofágica llega a aparecer hasta 10 años después del inicio de la enfermedad y a veces es la única localización de la misma. Los pacientes refieren disfagia y odinofagia. Es característica la presencia de erosiones, estenosis, bullas o membranas en las pruebas de imagen. El tratamiento suele ser el mismo que el de la enfermedad cutánea.

En la *epidermólisis ampollosa distrófica* (cap. 406), entre el 70 y el 95% de los pacientes desarrollan estenosis o estrechamientos esofágicos. Los estrechamientos son especialmente frecuentes en niños con epidermólisis ampollosa distrófica recesiva, mientras que menos del 10% de los pacientes afectados por el patrón dominante de la enfermedad ha desarrollado estrechamientos a los 50 años de edad.

INFECCIONES DEL ESÓFAGO

VIRUS DEL HERPES SIMPLE

La esofagitis por virus del herpes simple (VHS; cap. 345), producida habitualmente por el VHS-1, es una enfermedad bien conocida en pacientes inmunodeprimidos que, no obstante, también puede afectar a personas inmunocompetentes. Es prototípica la presentación con odinofagia intensa. La endoscopia y la radiología suelen mostrar numerosas úlceras y mucosa friable, predominantemente en el esófago distal. En las biopsias de mucosa se observan cuerpos de inclusión intranucleares característicos. Según la gravedad de la afectación esofágica y el estado de salud global del paciente, el tratamiento consiste en aciclovir intravenoso en dosis de 5 mg/kg cada 8 h durante 7 días, o aciclovir oral en dosis de 400 mg cinco veces al día durante 7 días, combinado con un tratamiento sintomático.

CANDIDIASIS

La candidiasis esofágica es frecuente en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o con deterioro de la inmunidad celular debido a neoplasias hematológicas, tratamiento inmunodepresor o diabetes mellitus.[24] La candidiasis esofágica también aparece en pacientes inmunocompetentes tratados con corticoesteroides y en personas con estasis esofágica significativa, como aquellos con acalasia o esclerodermia avanzadas. La presentación característica de la candidiasis esofágica consiste en odinofagia, disfagia y dolor torácico. En la endoscopia se detectan placas mucosas amarillo-blanquecinas, dispersas o coalescentes (fig. 124-13). Debido a la alta prevalencia de candidiasis esofágica en pacientes con el VIH, algunos médicos recomiendan el tratamiento sin más pruebas de los pacientes con el VIH sintomáticos, reservando la endoscopia para los síntomas resistentes. La candidiasis orofaríngea leve se trata con clotrimazol tópico (1 comprimido para chupar de 10 mg cinco veces al día durante 7-14 días) o nistatina (600.000 unidades cuatro veces al día, 7-10 días), en tanto que el fluconazol oral (100 mg/día, 7-14 días) se emplea en la candidiasis esofágica y en la orofaríngea moderada y grave.[25] El fluconazol y el desoxicolato de anfotericina B por vía intravenosa (cap. 307) son opciones apropiadas para la candidiasis esofágica grave y la toxemia, y en pacientes que no toleren el tratamiento oral.

CITOMEGALOVIRUS

La infección por citomegalovirus (CMV; cap. 347) del esófago se observa casi exclusivamente en pacientes inmunodeprimidos. Los pacientes infectados por el VIH

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

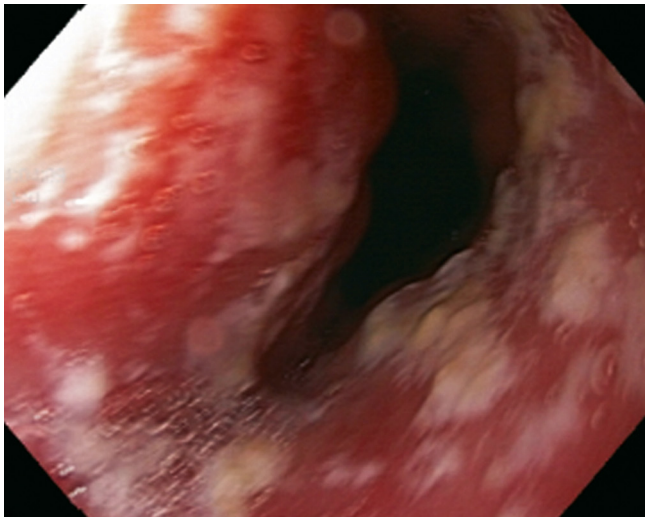

FIGURA 124-13. **Esofagitis por *Candida*.**

con recuentos bajos de CD4 son los afectados más habituales, aunque la infección también se produce en receptores de trasplantes con tratamiento inmunodepresor o pacientes de cáncer inmunodeprimidos. Es característica la presencia de odinofagia intensa con signos radiográficos o endoscópicos de úlceras esofágicas. El tratamiento consiste habitualmente en ganciclovir intravenoso (5 mg/kg una o dos veces al día durante 10-14 días) o foscarnet (90 mg/kg cada 8-12 h hasta que se produzca la curación).

ESOFAGITIS BACTERIANA

La infección bacteriana del esófago es poco frecuente, aunque puede producirse en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en aquellos con neutropenia y neoplasias malignas. Los pacientes se presentan con dolor torácico, odinofagia o ambos, y la endoscopia pone de manifiesto erosiones extensas, por lo general en el esófago distal. La biopsia y la tinción de Gram detectan inflamación aguda y crónica y bacterias, habitualmente grampositivas, sobre todo estreptococos del grupo *viridans, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis* y *Bacillus.* El tratamiento consiste en los antibióticos adecuados administrados por vía parenteral.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Las infecciones esofágicas por el virus del papiloma humano (VPH; cap. 344) suelen ser asintomáticas. Las lesiones por el VPH se encuentran con mayor frecuencia en el esófago medio o distal en forma de máculas eritematosas, placas blancas, nódulos o lesiones en hoja de helecho profusas. El diagnóstico se establece mediante la detección histológica de coilocitosis (núcleo atípico rodeado por un anillo), presencia de células gigantes o tinciones inmunohistoquímicas. No suele ser necesario el tratamiento, aunque las lesiones más grandes en ocasiones precisan extirpación por endoscopia. Otros tratamientos, como interferón, bleomicina y etopósido, han logrado resultados variables. La infección por el VPH aumenta el riesgo de padecer carcinoma epidermoide del esófago (cap. 178), aunque desconocemos la utilidad de la vigilancia.

TRASTORNOS ESOFÁGICOS MIXTOS

URGENCIAS ESOFÁGICAS

SÍNDROME DE BOERHAAVE

El síndrome de Boerhaave, o rotura espontánea del esófago, es un desgarro transmural de todo el espesor de la pared esofágica. Una súbita elevación de la presión intraesofágica durante el vómito violento es la causa en la mayor parte de los casos. Es más habitual el desgarro en el tercio inferior del esófago, de 2 a 3 cm en sentido proximal a la unión gastroesofágica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La presentación clásica consiste en vómitos, dolor en el tórax inferior y enfisema subcutáneo. Otros posibles hallazgos son derrame pleural, especialmente izquierdo, taquipnea, rigidez abdominal, hipotensión y fiebre. Como se trata de un cuadro infrecuente y no siempre se refieren antecedentes de vómitos, es frecuente que la rotura se detecte solo tras el desarrollo de mediastinitis.

En la radiografía de tórax se observa en ocasiones ensanchamiento del mediastino, derrame pleural unilateral, hidroneumotórax y neumomediastino. La esofagografía, en general con un medio hidrosoluble, revela extravasación, aunque a veces se dan falsos negativos. La tomografía computarizada (TC) con contraste oral, tal vez la mejor opción diagnóstica, pone de manifiesto típicamente la presencia de aire en el mediastino.

DESGARRO DE MALLORY-WEISS

El desgarro de Mallory-Weiss (v. fig. 124-2) se produce en la mucosa, a menudo en la unión gastroesofágica, y por lo general está causado por vómitos o náuseas intensos. El síndrome es más habitual en alcohólicos. Aproximadamente en el 85% de los casos se asocia a hemorragia digestiva alta aguda, que hace necesaria la transfusión en el 70% de los pacientes y requiere intervención de urgencia en el 10%. La mortalidad es del 5%, similar a la correspondiente a las úlceras sangrantes graves. La mayor parte de los desgarros remiten espontáneamente en un plazo de 48 h.

PERFORACIÓN YATRÓGENA

La perforación esofágica puede producirse como consecuencia de diversas causas yatrógenas, como endoscopia, dilatación, ecoendoscopia, cirugía, así como por ingestión de un cuerpo extraño. Entre los síntomas típicos cabe citar el dolor torácico, con o sin dolor abdominal, enfisema subcutáneo y fiebre. El diagnóstico se establece inmediatamente en el momento de la endoscopia o bien en la radiografía. Las radiografías de tórax muestran neumomediastino, enfisema subcutáneo, hidrotórax o hidroneumotórax. El tránsito con Gastrografin puede poner de manifiesto una fuga, en tanto que la TC torácica detecta la presencia de aire mediastínico. Las perforaciones agudas son urgencias de riesgo vital que obligan al cierre inmediato antes de que se contamine el mediastino. En la perforación aguda causada por una endoscopia, las grapas o endoprótesis endoscópicas son una opción posible. Otra posibilidad es el tratamiento conservador para perforaciones contenidas con mínima contaminación mediastínica, pleural o peritoneal, y sin signos obvios de sepsis. En general, el pronóstico es bueno si la perforación se detecta y se trata pronto, preferiblemente en un plazo de 12 a 24 h.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El resultado del tratamiento depende de la precocidad de la detección del trastorno y de la enfermedad subyacente. El abordaje clásico se centra en la reparación quirúrgica, junto con la administración de antibióticos de amplio espectro y soporte nutricional, especialmente si el diagnóstico se establece en las primeras 24 h. El tratamiento conservador intensivo, con drenaje percutáneo, antibióticos parenterales de amplio espectro y nutrición también ha arrojado resultados satisfactorios. En pacientes seleccionados, la inserción endoscópica de endoprótesis metálicas cubiertas autoexpandibles o de clips montados sobre el endoscopio, con o sin drenaje pleural según sea necesario, es una opción. Sin tratamiento, la tasa de mortalidad llega al 100%.

CUERPOS EXTRAÑOS

La impactación de alimentos o cuerpos extraños es una causa de urgencia digestiva frecuente. La impactación de carne es más frecuente en adultos, aunque son muchos los objetos que pueden ingerirse de forma accidental o voluntariamente, por ejemplo, pilas, monedas y fragmentos de hueso. Muchos pacientes presentan anomalías esofágicas subyacentes, como anillos de Schatzki, estenosis, esofagitis eosinofílica, tumor o acalasia. La presentación clínica consiste en disfagia, odinofagia, sensación de cuerpo extraño, dolor torácico, salivación excesiva y dificultad para eliminar las secreciones. Se recomienda la extracción endoscópica inmediata o el avance suave del bolo alimenticio con protección simultánea de las vías respiratorias, ya que una impactación prolongada puede dar lugar a la penetración en la pared esofágica, seguida de perforación y mediastinitis.

VARICES ESOFÁGICAS

Las varices esofágicas se describen en el capítulo 139.

FÍSTULAS ESOFÁGICAS

Las fístulas traqueoesofágicas se deben a muy diferentes causas, tales como traumatismos, esofagitis infecciosa, necrosis tras intubación endotraqueal prolongada, cáncer de esófago y radioterapia. Es habitual que los pacientes se encuentren en estado crítico, y puede que no toleren la cirugía. Una posible opción terapéutica son las endoprótesis metálicas.

Las fístulas auriculoesofágicas son una complicación inusual de la ablación por radiofrecuencia (cap. 54) para tratar la fibrilación auricular. Su presentación clínica es inespecífica y consiste en disfagia, fiebre, leucocitosis, bacteriemia, hemorragia intestinal masiva y shock séptico. El diagnóstico precisa de un elevado índice de sospecha y se ve facilitado por la TC torácica. Es necesario el abordaje quirúrgico. Si la identificación y el tratamiento se realizan de manera precoz el pronóstico resulta excelente; en caso contrario, es muy negativo.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Patel DA, Yadlapati R, Vaezi MF. Esophageal motility disorders: current approach to diagnostics and therapeutics. *Gastroenterology*. 2022;162:1617-34.
2. Sawada A, Guzman M, Nikaki K, et al. Identification of different phenotypes of esophageal reflux hypersensitivity and implications for treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:690-8.
3. Katzka DA, Kahrilas PJ. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *BMJ*. 2020;371 m3786.
4. Cook MB, Thrift AP. Epidemiology of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: implications for screening and surveillance. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2021;31:1-26.
5. Inadomi JM, Saxena N. Screening and surveillance for Barrett's esophagus: is it cost-effective? *Dig Dis Sci*. 2018;63:2094-104.
6. Rusu RI, Fox MR, Tucker E, et al. Validation of the Lyon classification for GORD diagnosis: acid exposure time assessed by prolonged wireless pH monitoring in healthy controls and patients with erosive oesophagitis. *Gut*. 2021;70:2230-7.
7. Fass R. Gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med*. 2022;387:1207-16.
8. Dhar A, Maw F, Dallal HJ. Side effects of drug treatments for gastro-oesophageal reflux disease: current controversies. *Frontline Gastroenterol*. 2022;13:45-9.
9. Zerbib F, Bredenoord AJ, Fass R, et al. ESNM/ANMS consensus paper: diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33:e14075.
10. Eusebi LH, Cirota GG, Zagari RM, et al. Global prevalence of Barrett's oesophagus and oesophageal cancer in individuals with gastro-oesophageal reflux: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2021;70:456-63.
11. Evans JA, Carlotti E, Lin ML, et al. Clonal transitions and phenotypic evolution in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2022;162:1197-209.
12. Sharma P. Barrett esophagus: a review. *JAMA*. 2022;328:663-71.
13. Sharma P, Shaheen NJ, Katzka D, et al. AGA clinical practice update on endoscopic treatment of Barrett's esophagus with dysplasia and/or early cancer: expert review. *Gastroenterology*. 2020;158:760-9.
14. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. Diagnosis and management of Barrett's esophagus: an updated ACG guideline. *Am J Gastroenterol*. 2022;117:559-87.
15. Patel RV, Hirano I. New developments in the diagnosis, therapy, and monitoring of eosinophilic esophagitis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16:15-26.
16. Patel RV, Hirano I, Gonsalves N. Eosinophilic esophagitis: etiology and therapy. *Annu Rev Med*. 2021;72:183-97.
17. Muir A, Falk GW. Eosinophilic esophagitis: a review. *JAMA*. 2021;326:1310-8.
18. Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut*. 2022;71:1459-87.
19. Aceves SS, Dellon ES, Greenhawt M, et al. Clinical guidance for the use of dupilumab in eosinophilic esophagitis: a yardstick. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;130:371-8.
20. Mittal R, Vaezi MF. Esophageal motility disorders and gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1961-72.
21. Cappell MS, Stavropoulos SN, Friedel D. Updated systematic review of achalasia, with a focus on POEM therapy. *Dig Dis Sci*. 2020;65:38-65.
22. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0©. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33:e14058.
23. Voulgaris TA, Karamanolis GP. Esophageal manifestation in patients with scleroderma. *World J Clin Cases*. 2021;9:5408-19.
24. Hoversten P, Otaki F, Katzka DA. Course of esophageal candidiasis and outcomes of patients at a single center. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:200-2.
25. Mohamed AA, Lu XL, Mounmin FA. Diagnosis and treatment of esophageal candidiasis: current updates. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019;2019:3585136.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ANOMALÍAS CONGÉNITAS

ATRESIA ESOFÁGICA Y FÍSTULA TRAQUEOESOFÁGICA

Los niños con anomalías esofágicas congénitas habitualmente sobreviven y alcanzan la edad adulta tras haber sido sometidos con éxito a tratamiento quirúrgico. De adultos, estos pacientes suelen padecer reflujo gastroesofágico que hace necesario el tratamiento con IBP. Las estenosis en anastomosis quirúrgicas previas son habituales, y también es frecuente que sean necesarias las dilataciones endoscópicas periódicas. También puede producirse esofagitis eosinofílica.

MUCOSA GÁSTRICA HETEROTÓPICA (ISLOTE DE ENTRADA)

La mucosa gástrica heterotópica, constituida por áreas de epitelio cilíndrico gástrico, está presente en el 4,5% de los adultos y suele detectarse de forma accidental en endoscopias sistemáticas. Es característica la presencia de un islote de epitelio cilíndrico rojo de tamaño variable, de unos pocos milímetros a unos cuantos centímetros, inmediatamente por debajo del cricofaríngeo. Los islotes de entrada se asocian a ronquera, dolor de garganta y sensación de globo faríngeo. También se han descrito casos de estenosis, úlceras y, excepcionalmente, transformación maligna. Las opciones terapéuticas comprenden el uso de IBP (v. tabla 124-1) y la ablación endoscópica.

OTROS TRASTORNOS ESOFÁGICOS CONGÉNITOS

Los quistes de duplicación, situados en cualquier punto del esófago, están en continuidad con la luz esofágica o separados de ella. Los síntomas, que pueden aparecer inicialmente en la edad adulta, consisten en disfagia por compresión luminal, dolor torácico y regurgitación. El tratamiento es quirúrgico.

La disfagia lusoria está causada por una arteria subclavia derecha aberrante, que se origina en el lado derecho del cayado aórtico y produce compresión parcial del esófago al pasar al lado izquierdo. Los pacientes refieren en ocasiones disfagia. Por lo general, esta alteración se detecta de manera accidental en los tránsitos de bario, donde se visualiza como una impresión diagonal transversal en la unión de los tercios proximal y medio del esófago. La cirugía rara vez está indicada, debido a la complejidad de la intervención y a la dificultad para establecer una relación clara entre hallazgos radiográficos y síntomas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Zhang H, Yang Z, Ni Z, et al. A meta-analysis and systematic review of the efficacy of twice daily PPIs versus once daily for treatment of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:9865963.

A2. Yadlapati R, Masihi M, Gyawali CP, et al. Ambulatory reflux monitoring guides proton pump inhibitor discontinuation in patients with gastroesophageal reflux symptoms: a clinical trial. *Gastroenterology*. 2021;160:174-82.

A3. Richter JE, Kumar A, Lipka S, et al. Efficacy of laparoscopic Nissen fundoplication vs transoral incisionless fundoplication or proton pump inhibitors in patients with gastroesophageal reflux disease: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018;154:1298-308.

A4. Spechler SJ, Hunter JM, Jones KM, et al. Randomized trial of medical versus surgical treatment for refractory heartburn. *N Engl J Med*. 2019;381:1513-23.

A5. Fitzgerald RC, di Pietro M, O'Donovan M, et al. Cytosponge-trefoil factor 3 versus usual care to identify Barrett's oesophagus in a primary care setting: a multicentre, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396:333-44.

A6. Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2018;392:400-8.

A7. Qumseya BJ, Wani S, Gendy S, et al. Disease progression in Barrett's low-grade dysplasia with radiofrequency ablation compared with surveillance: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:849-65.

A8. Mayerhofer C, Kavallar AM, Aldrian D, et al. Efficacy of elimination diets in eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;S1542-3565(23) 00078-2. [Epub ahead of print.]

A9. Dellon ES, Lucendo AJ, Schlag C, et al. Fluticasone propionate orally disintegrating tablet (APT-1011) for eosinophilic esophagitis: randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:2485-94.

A10. Straumann A, Lucendo AJ, Miehlke S, et al. Budesonide orodispersible tablets maintain remission in a randomized, placebo-controlled trial of patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2020;159:1672-85.

A11. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Dupilumab in adults and adolescents with eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med*. 2022;387:2317-30.

A12. Baniya R, Upadhaya S, Khan J, et al. Laparoscopic esophageal myotomy versus pneumatic dilation in the treatment of idiopathic achalasia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017;10:241-8.

A13. Ponds FA, Fockens P, Lei A, et al. Effect of peroral endoscopic myotomy vs pneumatic dilation on symptom severity and treatment outcomes among treatment-naive patients with achalasia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:134-44.

A14. Werner YB, Hakanson B, Martinek J, et al. Endoscopic or surgical myotomy in patients with idiopathic achalasia. *N Engl J Med*. 2019;381:2219-29.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

125

ENFERMEDAD PÉPTICA ÁCIDA

ERNST J. KUIPERS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Las enfermedades pépticas ácidas pueden afectar al esófago (cap. 124), el estómago y el duodeno. Los síntomas dispépticos también se producen en pacientes que no presentan anomalías endoscópicas y conforman la denominada *dispepsia no ulcerosa* (cap. 123).

DEFINICIONES

Las úlceras gástrica y duodenal suelen desarrollarse en áreas de mucosa inflamada. Esta inflamación, denominada *gastritis, duodenitis* o *bulbitis,* puede reconocerse por signos endoscópicos de edema y eritema de la mucosa, aunque es necesaria una evaluación microscópica de la biopsia endoscópica para establecer un diagnóstico definitivo de inflamación de la mucosa.

La gastritis suele clasificarse en virtud de criterios endoscópicos e histológicos, con predominio de granulocitos en la gastritis activa y de células mononucleares en la gastritis crónica. La gastritis también se clasifica en función del segmento de estómago afectado: predominante en antro, predominante en cuerpo o pangastritis. Por último, la ausencia o presencia de estadios premalignos de lesión de la mucosa, como consecuencia de la inflamación prolongada, define la distinción entre gastritis no atrófica y atrófica, respectivamente. La endoscopia de alta definición, combinada con el aumento y el realce de imágenes, permite la adecuada visualización de los signos de gastritis, atrofia y metaplasia intestinal. Los rasgos característicos de gastritis comprenden nodularidad antral, ausencia de vénulas de conexión y pliegues gástricos engrosados. A veces, la mucosa presenta un típico aspecto de empedrado en miniatura, denominado *gastritis nodular* (particularmente frecuente en niños colonizados por *Helicobacter pylori*), o pliegues muy engrosados sin evidencia de cáncer, que definen la *gastritis hipertrófica.* La desaparición de los pliegues gástricos y el realce de la vasculatura mucosa son propios de la *gastritis atrófica.* La atrofia puede ir acompañada de *metaplasia intestinal,* que se muestra como parches grises blanquecinos (con endoscopia de luz blanca) o líneas de color azul claro («crestas azul claro») en la superficie mucosa (con imagen de banda estrecha).

Una *úlcera péptica* es un defecto mucoso que presenta un diámetro de al menos 0,5 cm y que penetra en la capa muscular de la mucosa. Los defectos mucosos de menores dimensiones se denominan *erosiones* (fig. 125-1). Las úlceras gástricas se subdividen en proximales, localizadas en el cuerpo del estómago, y distales, situadas en el antro y el ángulo del estómago. Aparecen sobre todo a lo largo de la curvatura menor, en particular en la mucosa del área de transición entre el cuerpo y la zona antral. Esta zona de transición a menudo se encuentra en el área del ángulo, pero puede desplazarse proximalmente. Las úlceras duodenales se suelen desarrollar en la pared anterior o posterior del bulbo duodenal (fig. 125-2) u, ocasionalmente, en ambas (úlceras «enfrentadas» o «que se besan»). Las lesiones distales al bulbo duodenal se denominan *úlceras posbulbares*. Los pacientes que previamente se han sometido a resección gástrica (técnicas

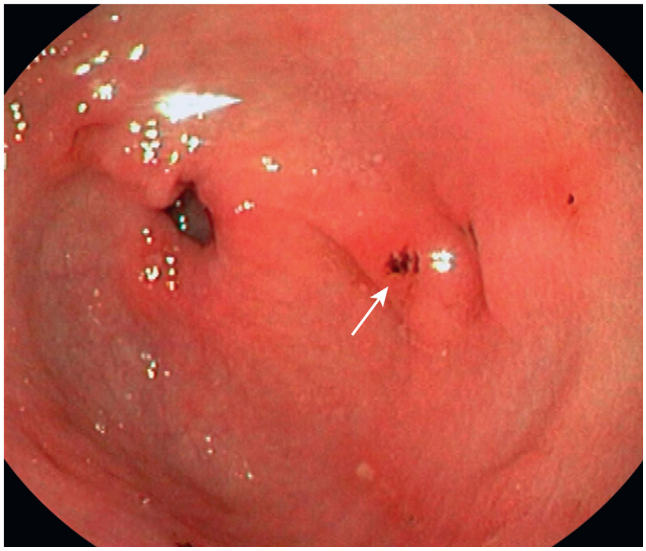

FIGURA 125-1. Imagen endoscópica de una gastritis erosiva no complicada. La erosión aparece como una pequeña discontinuidad superficial de la mucosa con una base de color negro *(flecha).*

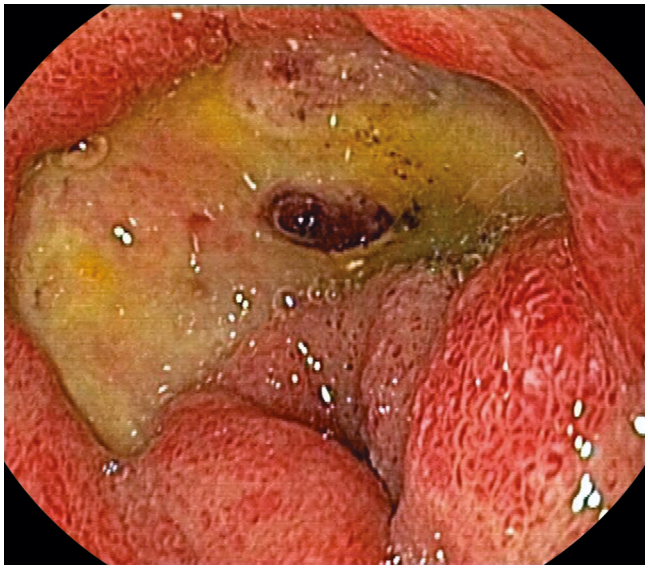

FIGURA 125-2. Imagen endoscópica de una úlcera en la pared anterior del bulbo duodenal. La úlcera presenta una base limpia, con un vaso visible que aparece como una mancha protruida de color rojo oscuro próxima al borde inferior de la úlcera. La mucosa circundante está inflamada e hinchada.

de Billroth I o II) o a un *bypass* gástrico (cap. 201) pueden desarrollar ulceración en la anastomosis (*úlcera anastomótica* o *marginal*). Sin embargo, las úlceras asociadas a la técnica de Billroth II se localizan predominantemente en la mucosa yeyunal, en la unión entre las asas aferente y eferente. Otras úlceras pépticas pueden aparecer en localizaciones de mucosa gástrica metaplásica o heterotópica, por ejemplo, en un divertículo de Meckel, en el recto o en un esófago de Barrett. Los pacientes con hernia de hiato grande pueden desarrollar ulceraciones gástricas, llamadas *úlceras de Cameron,* en la hernia. Las *úlceras de Dieulafoy,* que son pequeños defectos mucosos sobre una arteriola intramural, pueden causar hemorragia grave. Aunque estas lesiones aparecen en todo el tracto gastrointestinal, dos tercios de ellas se producen en el estómago.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia mundial de la gastritis es reflejo de la prevalencia del *H. pylori*. La colonización con esta bacteria está casi siempre asociada a gastritis crónica activa, que persiste tanto tiempo como el individuo permanezca colonizado, y solo desaparece lentamente en un plazo de 6-24 meses después de la erradicación de la bacteria. Se estima que 4.400 millones de personas en todo el mundo están colonizadas con *H. pylori.*[1] La colonización ocurre, de ordinario, en la primera década de la vida y se mantiene después de forma indefinida. Las elevadas tasas de colonización de los países en vías de desarrollo determinan una alta prevalencia de gastritis por *H. pylori* (a menudo ≥ 75%) en todos los grupos etarios, incluidos los niños. La exposición a la colonización por esta bacteria en la infancia de los países occidentales ha descendido de manera llamativa en los últimos decenios, creando un fenómeno de cohorte natal en la prevalencia de la gastritis por *H. pylori* que, en la actualidad, afecta a menos del 20% de los adultos jóvenes y a una cifra del 40 al 60% de las personas mayores. Según estudios recientes, este descenso en la prevalencia de *H. pylori* en la infancia puede verse ralentizada por factores como el uso cada vez mayor de guarderías. Con todo, el descenso de *H. pylori* en las poblaciones de los países desarrollados ha sido inexorable.

Aunque la úlcera péptica está estrechamente relacionada con la gastritis y la duodenitis por *H. pylori,* la epidemiología de la enfermedad ulcerosa ha venido mostrando notables variaciones cronológicas, incluso en los tiempos en los que la distribución de *H. pylori* era ubicua. La incidencia de la úlcera péptica aumentó considerablemente en los países occidentales a finales del siglo XIX y principios del XX y ha ido disminuyendo a lo largo de los últimos 40 años, aunque aún es un trastorno frecuente. Se cree que la reducción de esa incidencia, asociada a la reducción del número de ingresos hospitalarios y de cirugía por úlcera péptica, es reflejo de la disminución en la prevalencia de la colonización gástrica por *H. pylori*. También es resultado de la aplicación generalizada de tratamientos de erradicación, que disminuyen la incidencia de las úlceras recurrentes en pacientes con *H. pylori* positivo, y el uso generalizado de fármacos de supresión ácida. No obstante, la incidencia de los ingresos hospitalarios por complicaciones ulcerosas y la mortalidad por úlcera han mostrado un descenso mucho menos marcado tanto en EE. UU. como en otros países debido a que la reducción de las úlceras asociadas a *H. pylori* en personas jóvenes tiene como contrapartida parcial el aumento de las úlceras asociadas a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en personas de edad avanzada.

En los países occidentales, las úlceras duodenales son más frecuentes que las gástricas. Se trata de una enfermedad que se presenta predominantemente entre los 20 y los 50 años, mientras que la úlcera gástrica suele registrarse en pacientes de más de 40 años.

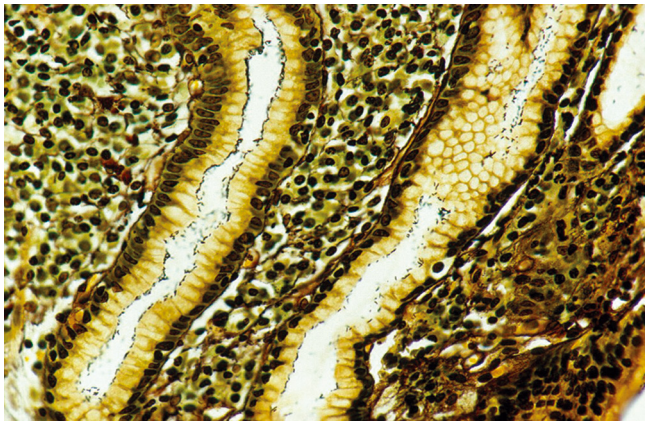

FIGURA 125-3. Mucosa gástrica colonizada con *Helicobacter pylori,* que aparece en forma de bacilos curvados en la superficie de la mucosa.

La incidencia de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal oscila entre 1 y 2 de cada 1.000 personas al año. Aunque la prevalencia de la colonización por *H. pylori* es prácticamente idéntica en las personas de ambos sexos, dos tercios de los pacientes son hombres. Más del 50% de los pacientes presentan úlceras de repetición en los 12 meses siguientes a la curación si no son tratados. El tratamiento de mantenimiento con supresores de ácido reduce esta tasa, pero solo las medidas terapéuticas que eliminan la causa subyacente de la úlcera permiten prevenir las recaídas.

BIOPATOLOGÍA

Helicobacter pylori

La mayor parte de las úlceras pépticas se asocian a *H. pylori* (fig. 125-3).[2] Sin embargo, muchas personas positivas para *H. pylori* no presentan síntomas específicos ni padecen úlcera. El riesgo estimado de desarrollo de la enfermedad en los pacientes con una colonización persistente por *H. pylori* oscila entre el 5 y el 15%, es decir, de 3 a 8 veces superior que en las personas negativas para *H. pylori*. El riesgo de aparición de úlcera en presencia de *H. pylori* viene determinado por la combinación de varios factores relacionados con el huésped y la bacteria. Entre los factores relacionados con el huésped cabe citar la respuesta inmunitaria, el consumo de tabaco y el estrés. Estudios pangenómicos de asociación han hallado una relación entre polimorfismos del gen del receptor de tipo *toll* y el gen interleucina 1β y la prevalencia de *H. pylori*. Esta relación podría explicar, en parte, la variación en el riesgo de colonización por *H. pylori* y, en consecuencia, el riesgo de la enfermedad asociada, incluida la úlcera péptica. Los factores bacterianos que mejoran la inflamación de la mucosa y aumentan el riesgo de úlcera son la producción elevada del producto *VacA,* que refleja la presencia del genotipo s1m1; una gran inducción de citocinas debido a la presencia de genes del islote de patogenicidad *cag;* y una mayor adherencia al epitelio gástrico como consecuencia de la expresión bacteriana de *babA* y de *oipA*.

Antiinflamatorios no esteroideos y ácido acetilsalicílico

Otra causa frecuente de úlcera gastroduodenal es el uso de AINE. Al menos entre el 2 y el 4% de la población utiliza a diario ácido acetilsalicílico, derivados del ácido acético (diclofenaco, indometacina, sulindaco) o derivados del ácido propiónico (ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno). El riesgo de la enfermedad ulcerosa depende de la dosis y de la duración. A los 14 días de ese tipo de tratamiento, aproximadamente el 5% de los pacientes desarrollan erosiones o úlceras. En pacientes que prolongan el tratamiento durante 4 semanas o más, esta proporción aumenta hasta el 10%, pero muchos son clínicamente asintomáticos. La presencia concomitante de infección por *H. pylori* incrementa la incidencia de las úlceras relacionadas con AINE.

El riesgo de úlcera durante la toma de AINE es mayor para los pacientes de más de 60 años, aquellos con antecedentes de úlcera, los que toman corticoides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o antagonistas de la aldosterona, y los que sufren enfermedades asociadas importantes. Entre los pacientes que toman anticoagulantes, del tipo de la warfarina o los nuevos anticoagulantes orales (inhibidores de la trombina y del factor Xa) o que sufren enfermedades asociadas graves, es más fácil que la úlcera inducida por AINE produzca una hemorragia gastroduodenal con peligro para la vida.

En función de sus tipos de actividad, los AINE se dividen en inhibidores de las ciclooxigenasas 1 (COX-1) y 2 (COX-2) (cap. 26). La enzima COX-1 está implicada en la producción de prostaglandinas, que intervienen en la regulación celular normal. La enzima COX-2, también participante en la producción de prostaglandinas, es inducida por las respuestas inflamatorias. La mayoría de los AINE presenta un efecto inhibidor de la COX no selectivo, en tanto que los inhibidores selectivos de la COX-2 se asocian a menos úlceras gastroduodenales, si bien su uso ha sido limitado, debido a los efectos adversos coronarios que producen (cap. 26). La importante correlación entre AINE y úlcera y el riesgo de úlceras de repetición con su uso continuado requiere que los

pacientes con úlcera sean minuciosamente evaluados en lo que respecta a la utilización de AINE.

Enfermedad ulcerosa en pacientes negativos para *Helicobacter pylori* o no relacionada con AINE

La presencia de *H. pylori* y AINE es responsable en la mayoría de las series de entre el 80 y el 95% de los casos de enfermedad ulcerosa. El resto se suelen definir como casos de enfermedad péptica ácida *idiopáticos, H. pylori negativos* o *no relacionados con AINE*. La proporción de enfermedad ulcerosa idiopática está aumentando a nivel mundial a medida que la prevalencia de *H. pylori* disminuye. Además, es probable que algunas úlceras en pacientes positivos para *H. pylori* no fueran causadas por la bacteria. Este principio es compatible con el hecho de que algunos pacientes positivos para *H. pylori* con enfermedad ulcerosa desarrollen úlceras de repetición tras la erradicación del microorganismo y, en consecuencia, presenten presumiblemente una enfermedad de tipo idiopático. No se sabe si el aumento del diagnóstico es simplemente proporcional a la reducción del número de úlceras asociadas a *H. pylori* o si refleja un verdadero incremento de la incidencia de úlceras idiopáticas.

En pacientes con enfermedad ulcerosa idiopática, los indicios específicos de la causa subyacente son aportados por la historia médica, que incluye enfermedades comórbidas y uso de fármacos; el aspecto endoscópico de la úlcera, y los signos histológicos de los márgenes de la úlcera y su entorno. En la mayoría de los casos, estos datos iniciales pueden servir de orientación para ulteriores estudios diagnósticos (tabla 125-1).

Enfermedad ulcerosa maligna

Las úlceras gastroduodenales pueden ser consecuencia de una enfermedad maligna subyacente. En el estómago, estos tumores son adenocarcinomas gástricos y, ocasionalmente, linfomas de tejido linfoide asociados a mucosa (MALT) (cap. 178). Las úlceras malignas en el duodeno pueden ser debidas a carcinomas duodenales primarios o a cánceres pancreáticos penetrantes. Los cánceres de duodeno mantienen cierta asociación con síndromes de poliposis, en particular con la poliposis adenomatosa familiar y, en menor medida, con la poliposis asociada a *MUTYH* y el síndrome de Peutz-Jeghers (cap. 179). Tanto en el estómago como en el duodeno, la enfermedad ulcerosa también puede ser causada por tumores metastásicos, incluidos cánceres de mama, colon, tiroides o riñón, o por melanoma, linfoma diseminado o sarcoma de Kaposi. Las úlceras malignas son típicamente irregulares en su forma y con bordes sobreelevados, aunque también pueden aparecer como planas o deprimidas. Los actuales endoscopios de alta resolución y gran aumento permiten la visualización de la estructura mucosa alterada que rodea a la úlcera, incluidos los cambios en el patrón microvascular. Los adenomas gástricos primarios a menudo aparecen en áreas mucosas con cambios metaplásicos atróficos e intestinales. Para establecer un diagnóstico definido de neoplasia maligna son necesarias numerosas muestras de biopsia, generalmente de los bordes de la úlcera.

Trastornos inflamatorios sistémicos

Un escaso número de úlceras gastroduodenales se deben a enfermedades inflamatorias sistémicas y, en particular, a la enfermedad de Crohn (cap. 127). Con frecuencia, los

TABLA 125-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ENFERMEDAD ULCEROSA PÉPTICA

ORIGEN	ALTERACIÓN	FRECUENCIA*	PRUEBA DIAGNÓSTICA	HALLAZGOS
Microorganismos	*Helicobacter pylori*	Muy común	Pruebas de *H. pylori* Histología	Bacterias, enzimas, antígenos, anticuerpos Gastritis
	Helicobacter heilmannii	Poco frecuente	Histología	Bacterias espirales, gastritis
	Treponema pallidum	Muy poco frecuente	Serología	Anticuerpos
	Infección micobacteriana	Muy poco frecuente	Histología, pruebas de respuesta inmunitaria, radiografía de tórax	Bacterias ácido-alcohol resistentes, granulomas, respuesta inmunitaria, infiltrado pulmonar
	Citomegalovirus, virus del herpes simple de tipo 1; virus de Epstein-Barr	Poco frecuente	Histología, serología	Inclusiones virales, anticuerpos
Uso de fármacos/drogas	AINE, ácido acetilsalicílico	Muy común	Historia, pruebas de orina	Uso de AINE
	Bisfosfonatos	Poco frecuente	Historia	Uso de bisfosfonatos
	Corticoides	Poco frecuente	Historia	Uso de corticoides, enfermedad comórbida
	Anfetaminas, cocaína	Poco frecuente	Historia, prueba de drogas	Consumo de drogas
	Anticoagulantes, coagulopatía	Poco frecuente	Endoscopia	Úlcera tras hemorragia intramural
	Inhibidores de punto de control inmunitario	Poco frecuente	Endoscopia	Ulceración
	Sulfonato de poliestireno y calcio	Poco frecuente	Endoscopia	Ulceración
Neoplasia maligna	Cáncer gástrico	Común	Histología	Neoplasia maligna
	Cáncer duodenal	Poco frecuente	Histología, TC	Neoplasia maligna
	Cáncer pancreático	Común	Histología, TC	Neoplasia maligna
	Linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa	Poco frecuente	Histología	Neoplasia maligna
	Cáncer metastásico	Poco frecuente	Histología	Neoplasia maligna
	Sarcoma gástrico	Muy poco frecuente	Histología	Neoplasia maligna
Síndromes de gastritis	Gastritis eosinofílica	Poco frecuente	Histología	Infiltración eosinofílica
	Gastritis linfocítica	Poco frecuente	Histología, valoración selectiva de enfermedad celíaca	Infiltración linfocítica, atrofia vellosa
Síndromes por hipersecreción de ácido	Síndrome de Zollinger-Ellison	Poco frecuente	Gastrina sérica, prueba de secretina	Hipergastrinemia extrema, prueba de secretina positiva
	Hiperfunción de células G antrales	Muy poco frecuente	Gastrina sérica, prueba de secretina	Hipergastrinemia moderada, prueba de secretina negativa
	Antro gástrico retenido	Muy poco frecuente	Antecedentes médicos, gastrina	Resección Billroth II, hipergastrinemia
	Mastocitosis sistémica	Muy poco frecuente	Histología de áreas afectadas	Infiltración de mastocitos
	Leucemia mieloide crónica	Muy poco frecuente	Evaluación de la leucemia	Leucemia
Isquemia	Oclusión vascular mesentérica	Común	Angiografía	Enfermedad vascular
	Policitemia vera	Poco frecuente	Hemograma	Policitemia
Tipos de úlcera específicos	Úlcera de Cameron	Común	Endoscopia	Úlcera en hernia de hiato grande
	Úlcera marginal	Común	Endoscopia	Úlcera en anastomosis
	Úlcera de Dieulafoy	Común	Endoscopia	Foco hemorrágico aislado con mínima discontinuidad de la mucosa
Inflamación sistémica	Enfermedad de Crohn	Común	Histología, ileocolonoscopia	Inflamación, granulomas
	Vasculitis	Poco frecuente	Histología, evaluación sistémica	Vasculitis, signos de enfermedad sistémica
	Amiloidosis gástrica	Muy poco frecuente	Histología	Depósito de amiloide
Otras alteraciones	Úlcera por estrés	Bastante frecuente en pacientes de unidades de cuidados intensivos	Endoscopia	—
	Radioterapia, quimioterapia	Poco frecuente	Endoscopia, historia	—

*Frecuencia como causa de enfermedad ulcerosa péptica.
AINE, antiinflamatorios no esteroideos; TC, tomografía computarizada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pacientes con enfermedad de Crohn que afecta al tracto gastrointestinal proximal presentan úlceras múltiples, que se caracterizan por su forma longitudinal irregular. Las úlceras en el duodeno se desarrollan sobre los pliegues de Kerckring. Los pacientes con úlceras duodenales causadas por enfermedad de Crohn no presentan de forma invariable evidencias de enfermedad en otras partes del tracto digestivo y, por otra parte, las pruebas hematológicas no siempre indican en ellos la presencia de un trastorno inflamatorio intestinal activo. La detección de inflamación ulcerosa en otras localizaciones del tracto digestivo, en particular en el íleon terminal y el colon, prestan un consistente apoyo al diagnóstico de enfermedad de Crohn, al igual que los granulomas no caseosos en las muestras de biopsia. Sin embargo, la ausencia de granulomas no descarta el diagnóstico de enfermedad de Crohn, ni su presencia tampoco es específica, dado que se asocian también a gastritis por *H. pylori* y a otras afecciones, en particular a sarcoidosis (cap. 83). La sarcoidosis también produce enfermedad ulcerosa gastroduodenal.

Entre otros trastornos inflamatorios que pueden producir gastritis o úlceras gastroduodenales cabe citar varias formas de vasculitis que afectan al sistema mesentérico, en particular la enfermedad de Behçet (cap. 249), la púrpura de Henoch-Schönlein (cap. 249), la arteritis de Takayasu (caps. 63 y 249), la panarteritis nudosa (cap. 249), el lupus eritematoso sistémico (cap. 245), el síndrome de Churg-Strauss (cap. 249) y la polivasculitis granulomatosa (cap. 249). La gastroduodenitis linfocítica, en estrecha correlación con la enfermedad celíaca (cap. 126), puede dar lugar a úlcera duodenal y a la posterior formación de una red estenótica. La enfermedad ulcerosa puede darse también en pacientes con policitemia vera (cap. 152), posiblemente en correlación con la disminución del flujo sanguíneo mucoso. La vasculitis subyacente a la enfermedad ulcerosa debe tenerse en cuenta en pacientes con úlcera crónica o recurrente en los que se hayan descartado otras causas. La flebitis linfocítica, un trastorno inflamatorio vasculítico poco frecuente que afecta a las venas mesentéricas, puede ser causa de úlcera gástrica. La amiloidosis sistémica (cap. 174), que afecta a la pared del estómago, en ocasiones desencadena una úlcera gástrica. Se han descrito casos poco frecuentes de úlcera duodenal en presencia de páncreas anular o bandas congénitas que obstruyan el duodeno descendente.

Síndromes hipergastrinémicos

Las úlceras pépticas a veces son consecuencia de la hiperacidez gástrica crónica relacionada con la hipergastrinemia. El trastorno hipergastrinémico más importante es el síndrome de Zollinger-Ellison (cap. 213), afección caracterizada por una significativa hiperacidez, que da lugar a enfermedad ulcerosa péptica grave debida a un tumor endocrino productor de gastrina. Los pacientes afectados suelen presentar úlceras duodenales bulbares y posbulbares, refractarias al tratamiento convencional de supresión del ácido. El diagnóstico puede confirmarse por la presencia de unas concentraciones elevadas de gastrina sérica en ayunas (generalmente, pero no siempre, con un aumento $\geq$ 10 veces y $>$ 1.000 pg/ml). En ocasiones se observan concentraciones de gastrina similares en pacientes de úlcera crónica tratados con dosis elevadas de inhibidores de la bomba de protones. Para diferenciar los casos pueden realizarse pruebas de secretina: en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison, una inyección de secretina (1 U/kg) da lugar a un incremento de la concentración de gastrina sérica de más de un 50%, o concentraciones de 120 pg/ml o superiores en personas con una concentración de gastrina en ayunas que no alcance valores superiores a 10 veces lo normal. Se pueden realizar algunas pruebas de imagen, como tomografía computarizada (TC), resonancia magnética, gammagrafía con isótopos, ecografía endoscópica, endoscopia con videocápsula o enteroscopia asistida con balón, para detectar el tumor primario, que a menudo está localizado en el páncreas o en el intestino delgado proximal. En algunos pacientes, el síndrome de Zollinger-Ellison se desarrolla como parte de una neoplasia endocrina múltiple (cap. 212), particularmente en asociación con hiperparatiroidismo. Otros síndromes de hiperacidez hipergastrinémica son el síndrome de antro gástrico retenido (v. más adelante) y la hiperfunción de las células G antrales. En esta última, las concentraciones de gastrina sérica en ayunas están solo moderadamente elevadas y no aumentan tras la inyección de secretina, aunque responden en cambio de forma exagerada a las comidas, dando lugar a hiperacidez. Cuando el trastorno se da en un paciente positivo para *H. pylori,* el tratamiento de erradicación puede resultar curativo. Sin embargo, algunos pacientes con hiperfunción de células G son negativos para *H. pylori*.

Isquemia

La estenosis u oclusión del tronco celíaco o la arteria mesentérica superior (cap. 129) también puede producir ulceraciones de la mucosa del tracto digestivo proximal (fig. 125-4). Estas úlceras suelen darse entre pacientes mayores con una ateroesclerosis grave o factores de riesgo para ello, aunque también pueden darse en personas más jóvenes con obstrucción mesentérica debida a otras causas, así como en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica marcada. Las úlceras isquémicas tienden a remitir lentamente y a recidivar. En la endoscopia puede apreciarse palidez de la mucosa, acorde con la disminución del flujo sanguíneo que llega a ella. La isquemia mesentérica superior se asocia a menudo a dolor abdominal superior, que puede ser desencadenado por una comida o por la actividad física. Estos síntomas hacen que, en ocasiones, los pacientes reduzcan su ingesta alimentaria y, consecuentemente, pierdan peso antes de su presentación clínica. La prevalencia de la isquemia mesentérica superior con enfermedad ulcerosa secundaria no se conoce, en parte debido a su presentación variable, que incluye aparición gradual de síntomas, falta de pruebas diagnósticas estandarizadas y fiables y escasa familiaridad de los médicos con el trastorno.[3] La evaluación diagnóstica incluye una ecografía dúplex para valoración del flujo vascular y una angiografía convencional o por TC de las arterias afectadas. La perfusión de la mucosa gastrointestinal puede determinarse funcionalmente mediante tonometría y medición directa de la saturación de oxígeno en la mucosa durante la endoscopia; sin embargo, la disponibilidad de estos métodos es limitada.

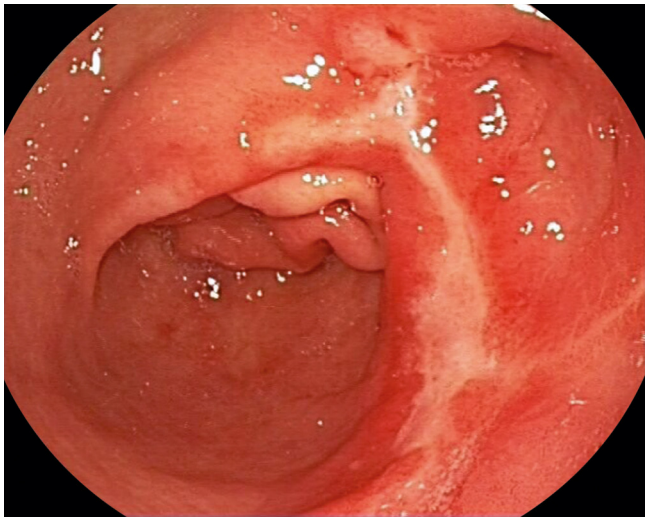

FIGURA 125-4. Imagen endoscópica de una úlcera gástrica irregular en la pared posterior y la curvatura menor en un paciente con isquemia mesentérica crónica producida por estenosis subtotal del tronco celíaco.

Úlceras por estrés

Los pacientes que padecen una alteración médica grave, como traumatismo importante, sepsis, quemaduras extensas, traumatismo craneoencefálico o fallo multiorgánico, pueden desarrollar úlceras por estrés en el estómago o el duodeno. Entre los principales factores de riesgo de este tipo de úlcera en pacientes con enfermedad grave se cuentan la ventilación mecánica, la coagulopatía y la hipotensión, aunque factores como la insuficiencia hepática o renal y el uso de fármacos ulcerógenos pueden contribuir también al desarrollo de úlceras. Este tipo de úlceras aparecen con independencia de la colonización por *H. pylori*. Las asociadas a lesión craneal se conocen como úlceras de Cushing, mientras que las vinculadas a quemaduras extensas se denominan úlceras de Curling. En el pasado, las úlceras de estrés eran frecuentes en los pacientes de unidades de cuidados intensivos. Sin embargo, las mejoras en la asistencia general en estas unidades, que incluyen medidas como asistencia respiratoria y hemodinámica, inhibición de la secreción de ácido y atención más adecuada a la nutrición, han reducido la incidencia de este tipo de úlceras, que en la actualidad solo afectan al 1-2% de este tipo de pacientes. Las úlceras de estrés pueden ser asintomáticas, aunque también pueden dar lugar a complicaciones, en especial a hemorragia.

Otros factores

Úlcera de Cameron

Los pacientes con hernia de hiato (cap. 124) de dimensiones considerables pueden presentarse con úlceras gástricas proximales, a las que se denomina *úlceras de Cameron,* que aparecen a nivel del hiato, donde el estómago es comprimido. Estas úlceras suelen ser asintomáticas, aunque en ocasiones dan lugar a hemorragia, oculta o manifiesta. Durante la endoscopia gastrointestinal alta, los pacientes con hernia de hiato grande y anemia ferropénica han de ser sometidos a una minuciosa inspección en posición normal y en retroversión, para detectar la posible presencia de úlceras de Cameron.

Úlcera anastomótica o marginal

En ocasiones, los pacientes que han sido sometidos a gastrectomía parcial desarrollan úlceras recidivantes, a menudo localizadas en la anastomosis o en el interior del yeyuno, en posición inmediatamente opuesta a la anastomosis. En concreto, la isquemia y la inflamación crónica motivadas por el reflujo biliar pueden producir este tipo de úlceras. Si se descarta un cáncer en la biopsia, el tratamiento consiste en la supresión del ácido y la erradicación de *H. pylori,* si procede. Las úlceras anastomóticas tras la cirugía gástrica bariátrica se relacionan, al parecer, con isquemia local. No guardan una clara correlación con *H. pylori,* y la erradicación preoperatoria de *H. pylori* no parece disminuir su incidencia. Sin embargo, el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede reducir su incidencia. La enfermedad ulcerosa péptica puede también asociarse al síndrome del antro gástrico retenido; el antro no se extirpa completamente del muñón duodenal desconectado durante la gastrectomía parcial. Como luego tampoco

se expone al ácido y, por lo tanto, no experimenta una infrarregulación fisiológica, el antro sigue secretando gastrina a pesar de unos valores de ácido normales o incluso elevados. También pueden producirse úlceras marginales tras la cirugía bariátrica de derivación gástrica en Y de Roux.

Otros microorganismos

La colonización por *Helicobacter heilmannii* (antes conocido como *Gastrospirillum hominis*) probablemente es de origen zoonótico y con frecuencia se asocia a gastritis leve y, a veces, a enfermedad ulcerosa transitoria. La úlcera también puede ser consecuencia de una sífilis secundaria (cap. 295), infección por micobacterias (cap. 299), infección por virus del herpes simple de tipo 1 (cap. 371), virus de la varicela-zóster (cap. 346), infección por citomegalovirus (cap. 347) o virus de Epstein-Barr (cap. 348).

Alcohol

El consumo de alcohol, importante a corto plazo o moderado-importante a largo plazo, da lugar en ocasiones a signos de gastritis, aguda o crónica. No existe evidencia de que este tipo de gastritis implique riesgo significativo de úlcera péptica, aunque el alcohol aumenta el riesgo de hemorragia en los pacientes con enfermedad ulcerosa péptica.

Síndromes hiperhistamínicos

De forma similar a lo que sucede en los síndromes hipergastrinémicos, la elevación persistente de la histamina también da lugar a hiperacidez, debida a la estimulación crónica de las células parietales. Se observan concentraciones altas de histamina en dos síndromes poco frecuentes. La *mastocitosis sistémica* (cap. 235) se caracteriza por proliferación de mastocitos en la médula ósea, la piel, el hígado, el bazo y el tracto gastrointestinal, a menudo asociada a liberación de histamina y de otras sustancias vasoactivas, espontánea o activada por algún desencadenante (p. ej., alcohol). Con frecuencia, los pacientes con mastocitosis sistémica presentan síntomas gastrointestinales, como dolor, diarrea y pérdida de sangre. La úlcera se debe a hipersecreción crónica de ácido gástrico. Entre los posibles indicios diagnósticos se cuentan síntomas de prurito, urticaria o exantema. La médula ósea y los infiltrados de mastocitos del órgano afectado son portadores de una mutación de *C-kit* específica y expresan CD2 y CD25. La hipersecreción de histamina que da lugar a úlcera péptica también se observa en la *leucemia mieloide crónica* (cap. 170) con basofilia.

Otros fármacos y drogas

Los bisfosfonatos por vía oral, muy utilizados en el tratamiento de la osteoporosis (cap. 225), pueden inducir erosiones y ulceraciones gástricas en el 3-10% de los pacientes tratados. El riesgo de enfermedad ulcerosa aumenta de forma sinérgica si se toman AINE, si bien ello es probablemente independiente de la colonización por *H. pylori*. Aunque el tratamiento con corticoides también puede verse complicado por una úlcera péptica, el riesgo relativo está solo ligeramente elevado, excepto en pacientes que presenten enfermedades comórbidas graves, sean sometidos a tratamientos prolongados o con dosis elevadas, o bien hayan padecido úlceras con anterioridad. Los demás pacientes que sean tratados con corticoides no presentan riesgo importante de úlcera, por lo que no requieren medidas de prevención. De manera análoga, el uso de antagonistas de la aldosterona también conlleva un mayor riesgo de úlcera péptica y sangrado ulceroso, posiblemente relacionado con una alteración en la cicatrización de la mucosa.

Los consumidores de anfetaminas y cocaína en forma de *crack* (cap. 365) con frecuencia padecen enfermedad ulcerosa, a menudo con perforación, probablemente debido a insuficiencia vascular. La quimioterapia, sobre todo si se aplica mediante infusión intraarterial en dosis elevadas en el sistema celíaco, puede verse complicada por enfermedad ulcerosa. Los pacientes tratados con anticoagulantes y los tratados de otras coagulopatías desarrollan en ocasiones poco frecuentes un hematoma intramural del tracto gastrointestinal. Dependiendo de su localización, estos hematomas pueden causar obstrucción, aunque en ocasiones también dejan grandes úlceras cuando se rompen y se abren a la luz. La radioterapia de la parte superior del abdomen también se complica a veces por una úlcera isquémica crónica, en especial como una complicación tardía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad péptica ácida (tabla 125-2) no siempre permiten predecir las distintas presentaciones morfológicas que se encuentran en la endoscopia. En realidad, una úlcera silente solo se reconoce cuando se presenta de forma brusca con alguna complicación, las más de las veces perforación o hemorragia, o, de manera accidental, cuando se realizan pruebas diagnósticas por otras razones. Sin embargo, la presentación típica de la enfermedad péptica ácida se produce con episodios recurrentes de dolor. El dolor se localiza de forma casi invariable en el epigastrio, aunque puede irradiar hacia la espalda o, con menos frecuencia, hacia el tórax u otras regiones del abdomen (v. tabla 125-2). Algunos pacientes describen el dolor como urente o punzante, mientras que otros refieren una sensación de vacío en el estómago, calificada como *hambre dolorosa.* Realmente, el dolor puede remitir con la ingestión de alimento, y reaparecer en el período posprandial. No obstante, el momento en el que el dolor se manifiesta, correlacionado con los efectos de alivio producidos por el alimento, es más bien inespecífico, y puede registrarse también en pacientes con dispepsia funcional y sin úlcera. El dolor epigástrico nocturno que despierta al paciente varias horas después de una cena tardía es un rasgo más significativo como manifestación de dolor ulceroso.

TABLA 125-2 SÍNTOMAS Y SIGNOS CLAVE DE LA ÚLCERA PÉPTICA

ÚLCERA NO COMPLICADA
Sin síntomas («úlcera silente» hasta en un 40% de los casos)
Dolor epigástrico
El dolor puede irradiarse a la espalda, el tórax, otras partes del abdomen (más probable hacia arriba, menos hacia abajo)
Dolor nocturno (más específico), «hambre dolorosa» aliviado con las comidas o continuo (menos específico)
Náuseas
Vómitos
Pirosis (se asemeja o se asocia a reflujo gastroesofágico)
ÚLCERA COMPLICADA
Dolor abdominal intenso
Shock
Rigidez de abdomen en tabla (con rebote y otros signos de irritación peritoneal)
Aire intraperitoneal libre
Hemorragia
Hematemesis y/o melena
Cambios hemodinámicos, anemia
Historia previa de síntomas de úlcera (80%)
Obstrucción del tracto de salida gástrico
Saciedad, incapacidad de ingerir alimento, eructos
Náuseas, vómitos (y trastornos relacionados)
Pérdida de peso

Además de dolor durante los episodios sintomáticos, los pacientes pueden referir sensación de ardor retroesternal (pirosis) o regurgitación ácida a la garganta, ambos síntomas asociados a reflujo gastroesofágico (cap. 124), que es agravado por hiperacidez o por vaciamiento gástrico retardado. También se presentan náuseas y vómitos, aunque estos son síntomas poco específicos. La presencia de diarrea significativa puede ser indicativa de un posible síndrome de Zollinger-Ellison (cap. 213), si bien la diarrea también se asocia al consumo de cantidades importantes de antiácidos que contengan magnesio. En pacientes no tratados, los síntomas tienden a ser intermitentes, con exacerbaciones diarias de dolor, que se pueden prolongar de 2 a 8 semanas, separadas por prolongados intervalos asintomáticos. Durante los períodos de remisión, los pacientes suelen encontrarse bien y pueden incluso tomar comidas abundantes o picantes sin aparentes molestias.

Exploración física

La exploración física no suele revelar datos de importancia. Si se ha registrado una hemorragia significativa (cap. 121), el paciente puede presentarse con palidez o estar incluso hipovolémico (cap. 92). Siempre es útil consultar sobre las características de las heces, ya que la hemorragia relacionada con úlcera se manifiesta a veces no solo con hematemesis evidente, sino también de forma insidiosa con melena (heces negras). Si ocurre un sangrado masivo por la úlcera, con un tránsito intestinal rápido de la sangre, el paciente podría también evacuar sangre roja por el recto. Cuando un paciente presenta perforación aguda, normalmente se desarrolla un dolor epigástrico y abdominal intenso y en el afectado se aprecia un sufrimiento evidente. Es característica la contracción intensa de los músculos abdominales, evidente a la palpación, además de la presencia de rebote y otros signos de irritación peritoneal. En presencia de grandes cantidades de aire intraabdominal, la percusión pone en ocasiones de manifiesto hipertimpanismo sobre el hígado.

DIAGNÓSTICO

Cuando un paciente se presenta con síntomas compatibles con enfermedad ulcerosa, el diagnóstico debe plantearse a través de dos vías diferenciadas pero complementarias: la confirmación de la alteración anatómica y la investigación de su causa (tabla 125-3). En la mayoría de los casos es aconsejable seguir ambas vías de manera simultánea, aunque en ocasiones puede omitirse la verificación anatómica, con la consiguiente reducción de costos, y proceder a un tratamiento basado en la causa probable.

Diagnóstico anatómico

La endoscopia digestiva alta (cap. 120) es la herramienta fundamental para el estudio de los pacientes con sospecha de enfermedad péptica ácida. La técnica permite detectar una gastritis erosiva (v. fig. 125-1) o una úlcera en la pared gástrica o bien en el bulbo duodenal (v. fig. 125-2). Debido a la alta prevalencia y a la mejoría de los síntomas de dispepsia, la endoscopia no suele llevarse a cabo de inmediato, sino que se limita a aquellos pacientes que presentan síntomas persistentes o recurrentes. Sin embargo, la endoscopia inmediata está indicada en pacientes con síntomas de alarma, en particular pérdida de peso, disfagia, anorexia, vómitos significativos, anemia o signos de hemorragia oculta o franca.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 125-3 VÍAS Y HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS EN LA ENFERMEDAD ULCEROSA

VÍA 1: DIAGNÓSTICO MORFOLÓGICO
Gastroduodenoscopia
Contraste de bario (alternativa menos útil)
Ecografía endoscópica (solo en determinados casos)
Tomografía computarizada (útil en casos seleccionados)
VÍA 2: DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO
Pruebas para la detección de *Helicobacter pylori*
Estudio histológico de la mucosa gástrica con las tinciones adecuadas
Anticuerpos séricos
Prueba de antígeno en heces
Prueba de aliento con urea-carbono 13
Úlcera asociada al uso de antiinflamatorios no esteroideos
Antecedentes de ingestión de medicamentos
Agregación plaquetaria reducida
Identificación molecular de fármacos, profármacos, metabolitos (prueba compleja, costosa)
Síndromes hipersecretores ácidos
Elevación de la gastrina sérica
Pruebas de provocación de gastrina (secretina intravenosa, comida)
Análisis de jugo gástrico (titulación del ácido)

La exploración endoscópica, que es la prueba diagnóstica de referencia, presenta sensibilidad y especificidad elevadas para la detección de la enfermedad ulcerosa. Las localizaciones más comunes de una úlcera péptica son el estómago y el bulbo duodenal, aunque también pueden darse casos en el esófago, el intestino delgado y el divertículo de Meckel revestido de mucosa gástrica heterotópica. La ecografía endoscópica permite asimismo detectar un componente submucoso no sospechado o el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, que se da en casos de neoplasia gástrica, en especial linfoma y linitis plástica (cap. 178). Las úlceras en la pared posterior del bulbo duodenal, en particular en la transición del bulbo a la porción descendente posbulbar del duodeno, son más difíciles de visualizar. En ocasiones requieren la utilización de un endoscopio de visión lateral, particularmente cuando es necesario un tratamiento endoscópico. Otras regiones en las que las úlceras gastroduodenales pueden pasar desapercibidas son el cardias y el ángulo gástrico. Las lesiones de Dieulafoy pueden ser difíciles de diagnosticar al caracterizarse por defectos mucosos pequeños y hemorragia intermitente. Algunos pacientes requieren más de una endoscopia, preferiblemente durante la hemorragia aguda, para localizar la lesión. La endoscopia también resulta útil para determinar la presencia de trastornos concomitantes, incluidas esofagitis y duodenitis, o para la detección de complicaciones como hemorragia o vaso visible (v. fig. 125-2); para la obtención de muestras de biopsia, para evaluación histológica o detección de *Helicobacter pylori* (v. fig. 125-3), o para las potenciales intervenciones terapéuticas.

En casos poco habituales, como una posible estenosis que bloquee el avance del endoscopio, está indicado el tránsito baritado convencional (cap. 119). Si se sospecha una enfermedad neoplásica subyacente, son necesarios estudios adicionales mediante ecoendoscopia o TC. El endoscopista debe obtener muestras de biopsia de todas las úlceras y en especial de aquellas que presenten aspecto sospechoso, a fin de descartar posibles enfermedades neoplásicas subyacentes. Dado que la probabilidad de que las úlceras duodenales sean de carácter maligno es menor, no se suelen solicitar biopsias salvo en caso de sospecha específica de neoplasia maligna.

Diagnóstico etiológico

El diagnóstico puede orientarse hacia el establecimiento de la causa de la úlcera. El primer paso es determinar si *H. pylori* está presente, ya que este es el principal factor de riesgo de enfermedad ulcerosa y puede contribuir al desarrollo de úlceras producidas por AINE y otras causas desencadenantes.

Pruebas de detección de *Helicobacter pylori*

En poblaciones con alta prevalencia de *H. pylori,* casi todos los pacientes con úlcera péptica son positivos para *H. pylori,* por lo que las pruebas diagnósticas suponen un escaso valor añadido, excepto en el caso de que sean necesarias pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. La prevalencia de la bacteria se mantiene elevada entre los inmigrantes procedentes de los países en vías de desarrollo, donde la mayor parte de la población se convierte en positiva para *H. pylori* en su juventud. En los países occidentales, aproximadamente el 50% de las personas de más de 65 años están colonizadas por *H. pylori,* si bien esta prevalencia disminuye hasta menos del 20% en menores de 30 años. En personas jóvenes, la proporción de pacientes con úlcera negativos para *H. pylori* es mayor que la registrada en pacientes mayores, lo que hace que la prueba de detección de *H. pylori,* seguida del correspondiente tratamiento en pacientes positivos, resulte más atractiva que el tratamiento empírico.

La presencia de *H. pylori* puede constatarse mediante cuatro procedimientos diferentes: biopsias gástricas, suero, heces o prueba de aliento.[4] El primer método, las *biopsias de mucosa gástrica,* es el procedimiento estándar cuando la endoscopia se realiza inicialmente para establecer el diagnóstico. La tinción de hematoxilina y eosina de rutina es sensible y específica para la detección de *H. pylori.* No obstante, la precisión de la técnica puede verse afectada por errores en la toma de muestras, la inadecuada orientación de la muestra o el tratamiento reciente con inhibidores de la bomba de protones o antibióticos. La presencia de *H. pylori* en biopsias de mucosa gástrica también puede valorarse mediante pruebas de ureasa rápida, de alto valor predictivo positivo, aunque se registran falsos negativos en pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones o antibióticos, o en pacientes con gastritis atrófica y metaplasia intestinal pronunciadas. Por último, las biopsias pueden cultivarse para detectar *H. pylori* cuando es importante valorar la resistencia antimicrobiana en pacientes con enfermedad recurrente tras un tratamiento antibiótico previo.

Una segunda opción es la *serología,* que es una prueba sencilla, poco costosa y precisa, aunque su valor predictivo es menor en áreas en las que la prevalencia de *H. pylori* es baja. La serología no es útil para confirmar si la bacteria ha sido erradicada con antibióticos, ya que pueden pasar 6 meses, o incluso 1 o 2 años, hasta que los anticuerpos frente a *H. pylori* disminuyan hasta niveles indetectables.

Una tercera opción es la *prueba de los antígenos de H. pylori en heces,* cuya exactitud se parece a la de la prueba serológica normalizada. Por último, la *prueba de aliento con urea marcada con carbono 13 o carbono 14,* que se basa en la actividad de ureasa de *H. pylori,* es una prueba no invasiva y relativamente sencilla, que, no obstante, resulta más costosa que las de heces o sanguíneas. Aunque la prueba normalmente se negativiza desde el momento en el que se inicia el tratamiento, se recomienda realizarla en un plazo mínimo de 6 a 8 semanas después de finalizar el tratamiento antibiótico para reducir los falsos negativos.

Antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE se suelen considerar como supuesta causa de úlcera, en función de la información obtenida del paciente. La valoración del uso de AINE en un paciente que se presenta con úlcera resulta en ocasiones compleja, tanto porque son medicamentos que se toman con frecuencia y de manera intermitente como por la amplia variedad de fármacos de este grupo que pueden obtenerse sin receta en la mayoría de los países. La utilización de AINE se suele evaluar mediante una anamnesis detallada, centrándose no solo en la toma actual o reciente de estos fármacos, sobre todo en los tratamientos con medicamentos de acceso no controlado y sin receta, sino también en síntomas de dolor, por ejemplo, musculoesquelético. En ocasiones es útil recabar información de otras personas, como familiares, médicos de familia o farmacéuticos. Si se sospecha un uso oculto de AINE, pueden determinarse directamente las concentraciones séricas o urinarias de ácido acetilsalicílico y derivados de AINE o, en el caso del ácido acetilsalicílico, es posible proceder a la valoración indirecta, mediante un examen de agregación plaquetaria, aunque no se trata de pruebas comunes en la práctica clínica.

Síndromes hipersecretores

Los síndromes hipersecretores no relacionados con *H. pylori* ni AINE son causas poco frecuentes de enfermedad ulcerosa que se diagnostican mediante pruebas especiales (v. tabla 125-3). El síndrome de Zollinger-Ellison debe considerarse como causa probable en pacientes con úlceras múltiples, particularmente en localizaciones poco habituales, como las distales al bulbo duodenal, y cuando haya diarrea, infrecuente en la enfermedad ulcerosa péptica relacionada con *H. pylori*. Los síndromes hipergastrinémicos (p. ej., síndrome de Zollinger-Ellison, hiperplasia de células G antrales) se diagnostican mejor mediante determinación de las concentraciones séricas de gastrina, tanto basales como tras estimulación con secretina intravenosa (detección de gastrinoma) o con una comida de prueba (detección de hiperplasia de células G antrales). Cuando se detectan precozmente, los gastrinomas pueden ser resecables (cap. 213).

El análisis del jugo gástrico por aspiración cuantificada de jugo gástrico a través de una sonda nasogástrica (tanto basal como tras estimulación con pentagastrina subcutánea) está indicado solo en dos circunstancias poco habituales: en pacientes que presentan concentraciones séricas de gastrina elevadas indicativas de síndrome de Zollinger-Ellison o hiperplasia de células G antrales, pero que presentan respuestas equívocas a las pruebas de provocación gástrica estándar; y en pacientes que presentan signos indirectos de hipersecreción gástrica (como pliegues hipertrofiados y abundante líquido claro en la endoscopia), con concentraciones de gastrina normales y pruebas de provocación negativas, pero que aún se mantienen hipersecretores, como en el caso de los pacientes con úlcera recurrente, a pesar de haberse sometido a vagotomía, con o sin antrectomía. Se considera que la prueba es positiva cuando la producción de ácido basal es mayor de 15 mEq/h, o mayor de 5 mEq/h en pacientes postoperatorios.

El diagnóstico de síndrome de Zollinger-Ellison se confirma mejor con un análisis del jugo gástrico que muestre una producción de ácido basal superior a 15 mEq/h, asociado a una concentración de gastrina sérica en ayunas superior a 1.000 pg/ml en presencia de un pH gástrico inferior a 2. Para sortear el engorroso análisis gástrico prolongado, puede resultar adecuada una determinación de pH que ponga de manifiesto un pH en ayunas de 2 o menos. Cuando las concentraciones de gastrina oscilan entre 100 y 1.000 pg/ml y el pH intragástrico es > 2, un incremento de la gastrina sérica de más de 200 pg/ml después de una prueba de estimulación con secretina es indicativo del diagnóstico. La elevación de la concentración de gastrina sérica por sí sola no es suficiente para establecer el diagnóstico de síndrome de Zollinger-Ellison, debido a que la gastrina sérica tiende a aumentar

en el tiempo en caso de gastritis atrófica y también puede estar muy incrementada en pacientes sometidos a tratamiento con inhibidores de la bomba de protones.

Otras causas

En enfermos en los que la úlcera gastroduodenal no pueda atribuirse a colonización con *H. pylori,* uso de AINE o síndrome hipersecretor, el establecimiento de un diagnóstico etiológico definido puede requerir una evaluación más completa, comenzando por una historia médica que se oriente hacia la intervención de otros agentes ulcerógenos y la presencia de síntomas que sugieran una posible enfermedad sistémica subyacente. El paso siguiente ha de ser la evaluación de las muestras de biopsia de los bordes de la úlcera y del antro, el cuerpo y el duodeno. Es posible que las muestras de biopsia pongan de manifiesto signos patentes o de sospecha de neoplasia maligna, en particular de adenocarcinoma (cap. 178) o linfoma. En tales casos, la evaluación diagnóstica ulterior ha de incluir la estadificación de la neoplasia maligna. De forma alternativa, las biopsias pueden proporcionar evidencia de otros trastornos infecciosos, tipos específicos de gastritis, celiaquía, isquemia, amiloidosis o trastorno inflamatorio sistémico. Estos datos pueden combinarse con indicios proporcionados por la evaluación endoscópica, incluido el carácter y la localización de la úlcera, los signos de isquemia y los signos de inflamación en otras localizaciones. Una evaluación más detallada debe dirigirse hacia la posible presencia de trastornos sistémicos y puede incluir radiografía de tórax, angiografía, colonoscopia y TC abdominal.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de los síntomas similares a los de la úlcera comprende numerosos trastornos de los órganos abdominales superiores, incluidas las enfermedades malignas del estómago (cap. 178), el duodeno (cap. 179), el páncreas (cap. 180) o las vías biliares (cap. 181). El diagnóstico diferencial de los síntomas abdominales altos incluye también enfermedades hepáticas y cálculos biliares (cap. 141), pancreatitis (cap. 130) y trastornos de la motilidad (cap. 122). En numerosos pacientes con síntomas dispépticos abdominales altos no es posible identificar causas subyacentes. Dentro de este grupo de etiologías «no ulcerosas» o de dispepsia funcional, en ocasiones son característicos los síntomas de reflujo gastroesofágico, ulcerosos o de dismotilidad. Algunos pacientes (en general el 5%) se benefician de la erradicación de *H. pylori,* con una leve disminución de los síntomas de dispepsia a lo largo de un período de entre 12 y 24 meses. Sin embargo, la dispepsia funcional no es una causa confirmada ni ampliamente aceptada para el tratamiento de *H. pylori*. Si el tratamiento se considera en un caso determinado, tanto el médico como el paciente deben estar preparados para afrontar la posible persistencia de los síntomas a pesar de la erradicación de la bacteria, así como a la posible aparición de *H. pylori* resistente a los antimicrobianos, lo que a veces da lugar a una espiral de varios ciclos terapéuticos con la intención de erradicar los microorganismos resistentes.

Entorno diagnóstico: presentación clínica aguda o inicial

Los pacientes jóvenes ($\leq$ 45 años) sin síntomas o signos de alarma, como anemia, pérdida rápida de peso u otras evidencias de enfermedad grave, no requieren necesariamente endoscopia, ya que la enfermedad maligna es improbable. Cuando un paciente que vive en una parte del mundo con prevalencia relativamente alta de infección por *H. pylori* ($>$ 10% de la población positiva) es atendido por un médico, puede iniciarse un planteamiento de prueba y tratamiento con una determinación del antígeno de la bacteria en heces, una prueba de aliento de urea o una prueba serológica para *H. pylori.* Pese a su práctica habitual, jamás se ha documentado, sin embargo, que el planteamiento de prueba y tratamiento mejore la evolución, salvo que exista una enfermedad ulcerosa péptica confirmada en la endoscopia. Si la prueba *H. pylori* es positiva, se puede tratar al paciente con la medicación correspondiente para erradicar *H. pylori* (v. más adelante) y observarlo durante 4 a 6 semanas. Si un paciente con síntomas dispépticos está tomando un AINE, por vía oral o parenteral, la primera modalidad terapéutica consiste en suspender esta medicación y prescribir un inhibidor de la bomba de protones durante 4-6 semanas. Si el resultado de *H. pylori* es negativo y el enfermo no toma ningún AINE o no mejora tras la retirada de esta medicación, está indicada una endoscopia para averiguar si existe una úlcera.

Sin embargo, lo habitual es que los gastroenterólogos suelan proceder directamente a la endoscopia. Si no se aprecian anomalías aparentes o si el estudio endoscópico pone de manifiesto una «gastritis» sin úlcera evidente, puede obtenerse una biopsia para confirmar la presencia de *H. pylori* mediante examen histológico o prueba de ureasa. Si se detecta *H. pylori,* se puede aplicar tratamiento de erradicación. No obstante, la eficacia en la erradicación de *H. pylori,* como alivio de los síntomas dispépticos funcionales, solo se alcanza en un número de casos de un 6 a un 12% mayor que con el placebo;[A1] el tratamiento de erradicación aumenta el riesgo de los síntomas de reflujo (cap. 124), sobre todo entre los pacientes asiáticos.

Si en el examen endoscópico se detecta una úlcera, su localización condicionará el enfoque subsiguiente. Una úlcera en el bulbo duodenal supone solo una remota posibilidad de lesión maligna y no requiere ser examinada mediante biopsia. En cambio, la biopsia es obligada en caso de que la endoscopia localice una lesión ulcerosa gástrica, dado que la enfermedad gástrica maligna puede dar lugar en primera instancia a manifestaciones clínicas similares y, morfológicamente, se asemeja en ocasiones a la enfermedad ulcerosa benigna. Incluso en el caso de que la valoración histológica no identifique un proceso maligno, se recomienda repetir la endoscopia aproximadamente 1 mes después del tratamiento para verificar la cicatrización y tomar una biopsia de la cicatriz.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO

Úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*

A menudo las úlceras asociadas a *H. pylori* remiten de forma espontánea, aunque el tratamiento de supresión ácida acelera la curación y mejora los síntomas. Un ciclo de 4 semanas de tratamiento de supresión ácida cura el 70-80% de las úlceras, porcentaje que llega a aumentar hasta el 90% tras 8 semanas. Sin embargo, si la infección por *H. pylori* persiste, las úlceras recurren en un porcentaje de pacientes comprendido entre el 50 y el 90% en un plazo de 12 a 24 meses. Dicho porcentaje se reduce al 20-30% con mantenimiento de la supresión ácida y llega a menos del 5% con erradicación de *H. pylori*.[A2] El tratamiento de erradicación es, pues, obligado (tabla 125-4).[5,6] El éxito del tratamiento de erradicación depende mucho de la observancia terapéutica y de la resistencia a los antimicrobianos.[7,8] La resistencia de *H. pylori* al metronidazol varía entre el 20 y el 80% en el mundo. La resistencia a la claritromicina está aumentando y oscila entre el 10 y el 50% en muchas regiones, debido a la difusión de los macrólidos para tratar las infecciones respiratorias altas. La resistencia a la amoxicilina y la tetraciclina ocurre pocas veces y no se suele destacar en la práctica clínica. La resistencia al levofloxacino era muy infrecuente hace una década, pero ahora oscila entre el 10 y el 50% en muchas regiones del mundo. Ante este aumento mundial de la prevalencia de resistencia a los antimicrobianos se siguen modificando los regímenes para erradicar *H. pylori*.

El régimen convencional es el tratamiento empírico «triple» durante 14 días.[9,10] Este tratamiento continúa siendo una pauta estándar para regiones y poblaciones con una resistencia a la claritromicina inferior al 15%, como las del norte de Europa y Norteamérica. Se combina un inhibidor de la bomba de protones o un bloqueante ácido competitivo con el potasio (vonoprazán, 20 mg dos veces al día)[A3] con dos antibióticos, en general combinaciones de amoxicilina, un nitroimidazol, y claritromicina, que se sustituye a veces por levofloxacino.[A4] La dosis doble del inhibidor de la bomba de protones (dosis equivalente a 40 mg de omeprazol dos veces al día) aumenta también las tasas de erradicación en un 10% y es el tratamiento preferido. Para pacientes en los que este tratamiento fracasa, un ciclo de 14 días de tratamiento cuádruple (v. más adelante) erradica *H. pylori* en un 80% adicional de pacientes (fig. 125-5). La adición de cápsulas de probióticos al tratamiento triple estándar parece acelerar la resolución de los síntomas y aumenta la erradicación de *H. pylori*.[A5]

Debido al aumento de la prevalencia de la resistencia antimicrobiana, se están recomendando cada vez más los tratamientos «cuádruples» iniciales[A6] o el tratamiento antibiótico guiado por antibiograma,[A7] en detrimento del «tratamiento triple» inicial, por su mejor eficacia de primera línea. El tratamiento cuádruple basado en bismuto consiste en un inhibidor de la bomba de protones, un compuesto de bismuto y dos antibióticos, en general tetraciclina y nitroimidazol (v. tabla 125-4). Este régimen erradica el *H. pylori* entre el 85 y el 90% de los casos. Los tratamientos cuádruples sin bismuto se basan en un inhibidor de la bomba de protones más tres antibióticos, que suelen administrarse durante 14 días (v. tabla 125-4). Las tres formas de tratamiento cuádruple sin bismuto (secuencial, híbrida y concomitante) se diferencian en la pauta de dosificación de los antibióticos. El tratamiento secuencial consiste en un inhibidor de la bomba de protones más amoxicilina, que suele administrarse durante 5 días, seguido de un inhibidor de la bomba de protones más claritromicina y nitroimidazol durante 5 días más. El tratamiento secuencial de 10 días posee la misma eficacia que el tratamiento triple de 14 días.[A8] El tratamiento híbrido comienza con la misma combinación de inhibidor de la bomba de protones más amoxicilina durante 5 días y prosigue con amoxicilina durante los 5 días siguientes junto con claritromicina y metronidazol. Para el tratamiento concomitante se administran estos mismos fármacos de forma simultánea durante 14 días y es el más eficaz, sobre todo si se ha administrado durante 14 días con un inhibidor de la bomba de protones en dosis de 40 mg, dos veces al día.

La continuación del tratamiento de supresión ácida después de la administración de antibióticos es necesaria solo en casos en los que los síntomas persistan o en casos de enfermedad ulcerosa complicada hasta que se haya confirmado la erradicación de *H. pylori*. La constatación de la eficacia terapéutica debe retrasarse al menos 1 mes tras el final del tratamiento a fin de evitar falsos negativos relacionados con la supresión temporal del microorganismo sin que se haya producido la erradicación. Cuando es necesario realizar una nueva endoscopia (p. ej., en una úlcera gástrica que requiere repetición del examen histológico para descartar una posible neoplasia maligna), la nueva valoración selectiva de *H. pylori* puede realizarse en muestras de biopsia gástrica para examen histológico, cultivo o prueba de ureasa. Si no hay indicaciones clínicas para repetir la endoscopia, el estado de la bacteria se determina mediante una prueba de aliento con urea-carbono 13, antígeno de *H. pylori* en heces o serología repetida. La determinación serológica se basa en una disminución de más del 40 o 50% en los niveles de inmunoglobulina G en los primeros 6 meses siguientes al tratamiento, en comparación con los valores anteriores al mismo; en condiciones ideales, la muestra previa al tratamiento (congelada) y la posterior al tratamiento deberían examinarse de manera simultánea en el mismo laboratorio con la misma técnica.

Tras la erradicación satisfactoria de *H. pylori* el riesgo de infección recurrente en la mayoría de la población es menor al 1% por año. En una parte minoritaria de los pacientes, las úlceras recidivan, bien por reinfección, bien por presencia de otro factor ulcerógeno, en especial el uso de AINE. El tratamiento cuádruple con quinolonas (que incluya bismuto) durante 10 días o más es un excelente abordaje de segunda línea para pacientes que no responden al tratamiento inicial.[11]

Enfermedad relacionada con el uso de antiinflamatorios no esteroideos

En pacientes diagnosticados de enfermedad péptica ácida mientras están tomando AINE o ácido acetilsalicílico, el primer paso es interrumpir esta medicación. La

TABLA 125-4 PERSPECTIVA GENERAL DE LOS ANTIBIÓTICOS ORALES USADOS PARA LA ERRADICACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI*

TIPO DE FÁRMACO	FÁRMACO	DOSIS DEL TRATAMIENTO TRIPLE*	DOSIS DEL TRATAMIENTO CUÁDRUPLE† CON BISMUTO	DOSIS DEL TRATAMIENTO CUÁDRUPLE‡ SIN BISMUTO
De supresión ácida	Inhibidor de la bomba de protones Bloqueante ácido competitivo de potasio	40 mg dos veces al día§ 20 mg dos veces al día††	20-40 mg dos veces al día§ 20 mg dos veces al día††	20-40 mg dos veces al día§ 20 mg dos veces al día††
Antimicrobianos estándar	Compuesto de bismuto‖ Amoxicilina Metronidazol¶ Claritromicina Tetraciclina	 1 g dos veces al día 500 mg dos veces al día 500 mg dos veces al día	2 comprimidos dos veces al día 1 g dos veces al día 500 mg tres veces al día 500 mg cuatro veces al día	 1 g dos veces al día 500 mg dos veces al día 500 mg dos veces al día
Antimicrobianos de rescate	Levofloxacino** Rifabutina Furazolidona Doxiciclina Nitazoxanida	500 mg al día 150 mg dos veces al día 100 mg dos veces al día	500 mg al día 150 mg dos veces al día 100 mg dos veces al día 100 mg dos veces al día 500 mg dos veces al día	500 mg al día 100 mg dos veces al día 500 mg dos veces al día

*El tratamiento triple consta de un inhibidor de la bomba de protones o compuesto de bismuto, con dos de los antibióticos citados, normalmente administrados de 7 a 14 días.
†El tratamiento cuádruple basado en bismuto consiste en un inhibidor de la bomba de protones más una combinación de un compuesto de bismuto y dos antibióticos, y se administra generalmente de 7 a 14 días.
‡El tratamiento cuádruple sin bismuto consiste en un inhibidor de la bomba de protones más tres antibióticos y suele administrarse durante 10 días, prolongándose a veces hasta 14. Las tres formas de tratamiento cuádruple sin bismuto difieren en las pautas de dosificación de los antibióticos: 1) el tratamiento secuencial se basa en amoxicilina durante la primera mitad del ciclo y en metronidazol y claritromicina durante la segunda; 2) el tratamiento híbrido comienza con amoxicilina en la primera mitad y prosigue con amoxicilina, claritromicina y metronidazol en la segunda; 3) el tratamiento concomitante combina estos tres antibióticos a lo largo de 10 a 14 días. A veces se utilizan otras combinaciones de antibióticos.
§Dosis del inhibidor de la bomba de protones equivalente a 20-40 mg de omeprazol dos veces al día. (Véase la tabla 124-1 para las dosis de otros inhibidores de la bomba de protones.)
‖Subsalicilato o subcitrato de bismuto.
¶Una alternativa es tinidazol, 500 mg dos veces al día.
**Las alternativas son moxifloxacino, 400 mg cuatro veces al día, y sitafloxacino, 100 mg dos veces al día.
††Equivalente a vonoprazán, 20 mg dos veces al día.

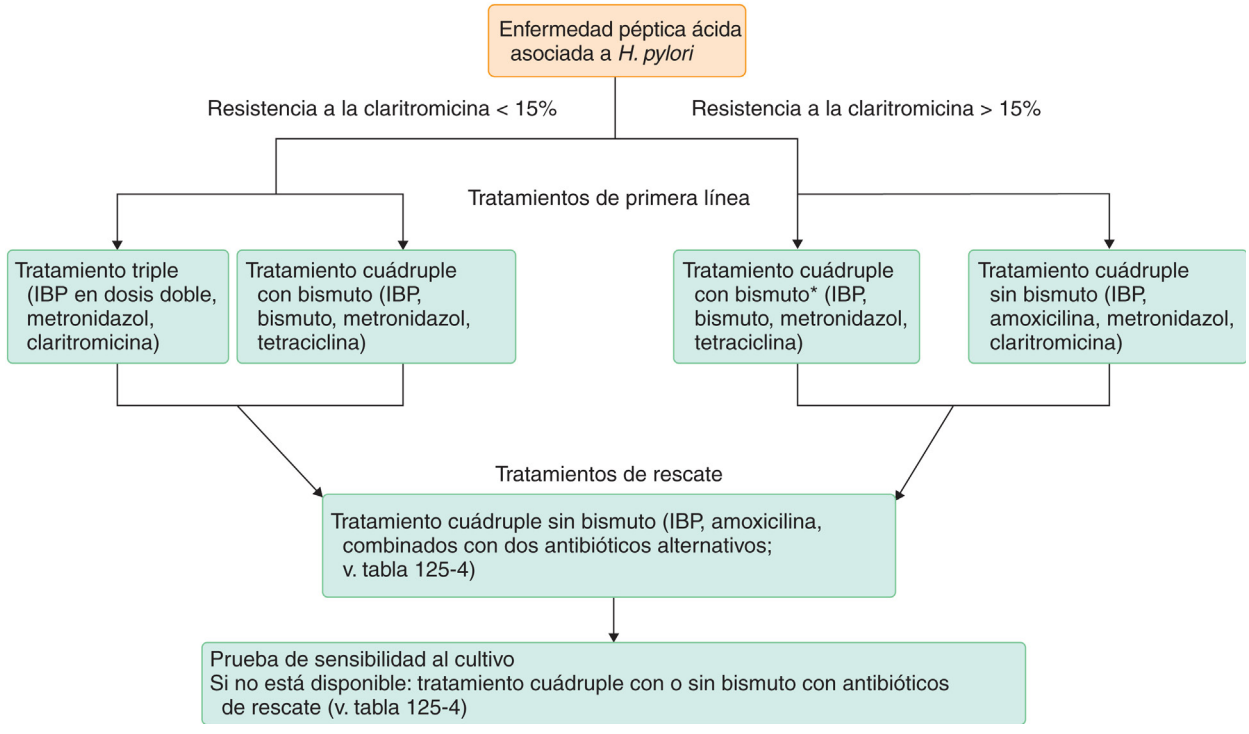

FIGURA 125-5. Abordaje de la enfermedad péptica ácida asociada a *H. pylori*. Véanse el texto y la tabla 125-4 para consultar información sobre la duración del tratamiento. IBP, inhibidor de la bomba de protones. *Tratamiento preferido si hay resistencia a la claritromicina > 15%.

supresión ácida con un inhibidor de la bomba de protones (en dosis similares a las empleadas para *H. pylori*) da lugar a la remisión del 85% de las úlceras gástricas y a más del 90% de las duodenales inducidas por AINE en 8 semanas de tratamiento; mientras que la supresión de ácido con un antagonista de los receptores de histamina 2 (H_2), en dosis equivalente a 300 mg de ranitidina, dos veces al día (v. tabla 125-1), determina la curación de aproximadamente el 70% de las úlceras en un plazo de 8 semanas. El misoprostol, un agente protector de la mucosa (200 mg cuatro veces al día) tiene un efecto similar a los bloqueantes H_2. El tratamiento debe prolongarse al menos durante 8 semanas, y es necesario un tratamiento de mantenimiento en pacientes que continúan tomando AINE. Las úlceras gástricas, las lesiones de mayores dimensiones y las recidivantes se curan más despacio.

La aparición de una úlcera durante el tratamiento con AINE indica una posible relación causal, aunque los pacientes también pueden someterse a pruebas de *H. pylori*. En sujetos positivos para *H. pylori* cabe la posibilidad de tomar en consideración el tratamiento de erradicación, si bien no hay parámetros clínicos evidentes que distingan entre estos factores etiológicos.

Enfermedad ulcerosa idiopática

Los pacientes con enfermedad ulcerosa idiopática, en la que las causas subyacentes no se conocen a pesar de proceder a una minuciosa evaluación de las mismas, se tratan principalmente mediante supresión ácida, generalmente con un inhibidor de la bomba de protones, ya que están expuestos a riesgo importante de recidiva. Una vez que la causa se ha identificado y se ha tratado adecuadamente, se puede suspender la supresión ácida si no existen factores de riesgo adicionales de enfermedad ulcerosa, como tratamiento con AINE o infección por *H. pylori*. Si no se aclara la causa de la úlcera idiopática y hay dudas sobre la idoneidad de las pruebas diagnósticas de *H. pylori*, se puede plantear un tratamiento empírico de erradicación, sobre todo si hay signos histológicos de gastritis crónica activa sin ninguna otra explicación. Si guarda relación con una infección no detectada por *H. pylori*, la gastritis debería desaparecer lentamente después de un tratamiento de erradicación satisfactorio.

TABLA 125-5 PARÁMETROS DE LOS SISTEMAS DE PUNTUACIÓN DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA DE ROCKALL, BLATCHFORD Y AIMS65*

CATEGORÍAS EVALUADAS	PARÁMETROS PARA LA PUNTUACIÓN	*SISTEMA DE ROCKALL*†		*SISTEMA DE BLATCHFORD*‡		*AIMS65*§	
		PARÁMETRO	PUNTUACIÓN	PARÁMETRO	PUNTUACIÓN	PARÁMETRO	PUNTUACIÓN
Edad	Edad (años)	60-79 ≥ 80	1 2	N/P	—	> 65	1
Estado clínico	Presión arterial sistólica	< 100	2	100-109 90-99 < 90	1 2 3	≥ 90	1
	Frecuencia cardíaca	> 100	1	> 100	1	N/P	—
	Melena	N/P	—	Presente	1	N/P	—
	Síncope	N/P	—	Presente	1	N/P	—
	Alteración del estado de conciencia	N/P	—	N/P	—	Presente	1
	Comorbilidades	Cualquier comorbilidad importante Insuficiencia renal o hepática, neoplasia maligna diseminada	2 3	Hepatopatía Insuficiencia cardíaca	2 2	N/P	—
Parámetros de laboratorio	Urea en sangre, mmol/l	N/P	—	6,5-7,9 8,0-9,9 10-24,9 > 25,0	2 3 4 6	N/P	—
	Hemoglobina, g/dl	N/P	— —	Hombres: 12,0-13,0 Mujeres: 10,0-12,0 Hombres: 10,0-12,0 Hombres y mujeres: < 10,0	1 1 3 6	N/P	—
	INR	N/P	—	N/P	—	> 1,5	1
	Albúmina	N/P	—	N/P	—	< 3,0 g/dl	1
Endoscopia	Diagnóstico endoscópico	Ningún foco o desgarro de Mallory-Weiss Neoplasia maligna de los tramos altos del tubo digestivo Cualquier otro diagnóstico	0 2 1	N/P	—	N/P	—
	Estigmas endoscópicos de hemorragia reciente	Ninguno/solo puntos oscuros Sangre/coágulo/vaso	0 2	N/P	—	N/P	—

*Los sistemas de Blatchford (Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR, et al. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. *Lancet*. 2009;373:42-47) y AIMS65 (Saltzman JR, Tabak YP, Hyett BH, et al. A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2011;74:1215-1224) son sistemas de puntuación previos a la endoscopia; el sistema de Rockall (Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, et al. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*. 1996;38:316-321) tiene un componente previo y otro posterior a la endoscopia. El sistema de Blatchford es una herramienta que facilita la decisión sobre el alta temprana de pacientes seleccionados con realización posterior de una endoscopia en régimen ambulatorio. La puntuación de Rockall ayuda a evaluar el riesgo de resangrado y mortalidad. El sistema AIMS65 predice la mortalidad.

†Puntuaciones anteriores y posteriores a la endoscopia. El riesgo bajo se define como una puntuación ≤ 2, el riesgo alto se define como una puntuación ≥ 6.

‡El riesgo bajo se define como una puntuación de 0.

§El riesgo bajo se define como una puntuación ≤ 1, y el alto, como una puntuación ≥ 2.

INR, índice normalizado internacional; N/P, no procede.

que el que presenta el clopidogrel en monoterapia. Cuando un paciente que requiere tratamiento antiagregante se presenta con una úlcera sangrante, dicho tratamiento ha de mantenerse o reanudarse lo antes posible si el riesgo de que se produzca un episodio cardiovascular es superior al planteado por la hemorragia recurrente.

Perforación

La perforación puede manifestarse como un episodio agudo en el que el contenido gástrico se vierte a la cavidad peritoneal o, de forma más gradual, por penetración lenta de la úlcera en los tejidos adyacentes. Una perforación libre aguda da lugar a dolor abdominal súbito e intenso asociado a espasmo muscular, que produce rigidez en tabla del abdomen y otras manifestaciones de irritación peritoneal. Es frecuente el shock hemodinámico secundario. El diagnóstico clínico puede confirmarse en aproximadamente el 80% de los casos mediante radiografía torácica simple con el paciente en pie (fig. 125-6). Si persisten las dudas, es posible realizar una TC. La leucocitosis y la

TABLA 125-6 RESULTADOS DE LA ENDOSCOPIA EN PACIENTES CON ÚLCERA SANGRANTE

RESULTADO ENDOSCÓPICO	CARACTERÍSTICAS DE LA ÚLCERA*	RIESGO DE HEMORRAGIA RECURRENTE (%)
Hemorragia activa	Hemorragia arterial	80-90
	Hemorragia babeante	10-30
Estigmas de hemorragia reciente	Vaso visible no sangrante	50-60
	Coágulo adherente	25-35
	Mancha pigmentada plana	0-8
Ausencia de signos de hemorragia	Base de la úlcera limpia	0-12

*Las características de la úlcera determinan el riesgo de recurrencia de la hemorragia durante el seguimiento.

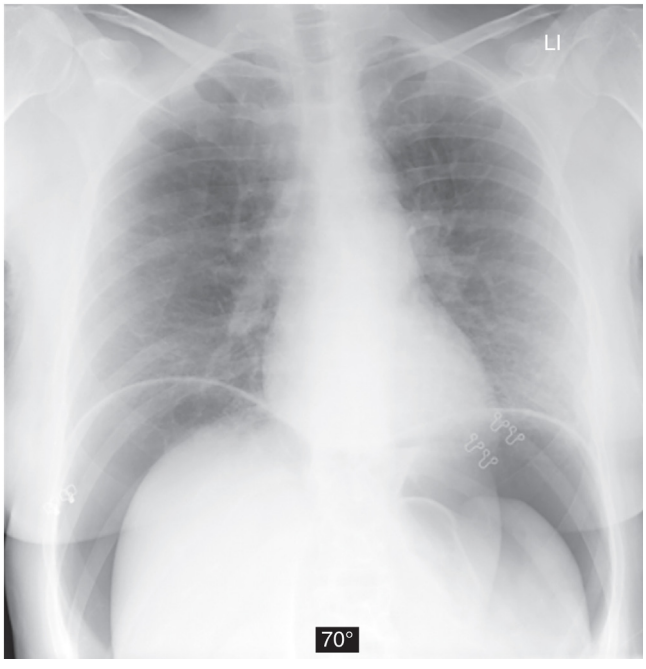

FIGURA 125-6. Radiografía torácica simple de un paciente en decúbito supino con úlcera perforada. La imagen muestra aire libre bajo el diafragma.

PREVENCIÓN

Prevención primaria

En pacientes con síntomas de dispepsia se plantea a veces una estrategia de prueba y tratamiento para la colonización por *H. pylori,* aunque no hay un modo específico de prevenir la enfermedad ulcerosa asociada a *H. pylori*. En cambio, la prevención primaria de la úlcera asociada a AINE es ampliamente recomendada para pacientes de alto riesgo, por úlcera previa, enfermedad concomitante grave o uso de warfarina o corticoides en dosis elevadas, así como para pacientes críticos en unidades de cuidados intensivos. Los bloqueantes H_2 (a una dosis equivalente a 300 mg de ranitidina dos veces al día; v. tabla 124-1) previenen parcialmente la enfermedad ulcerosa duodenal durante el tratamiento con AINE, pero no tienen efecto en la prevención de las úlceras gástricas más que en dosis elevadas (equivalentes a 40 mg de famotidina dos veces al día). Los inhibidores de la bomba de protones[A9] (a una dosis equivalente a 20 mg de omeprazol una vez al día; v. tabla 124-1) y el misoprostol (en dosis variables de 400 a 800 mg/día) protegen parcialmente contra las úlceras tanto gástricas como duodenales durante el uso de AINE. El misoprostol y los inhibidores de la bomba de protones son igualmente eficaces, aunque el cumplimiento del tratamiento es menor en el caso del misoprostol como consecuencia de sus efectos adversos. Los pacientes deben ser advertidos de la importancia del cumplimiento, ya que menos de un 80% del cumplimiento en gastroprotección se asocia a un riesgo de desarrollo de enfermedad ulcerosa superior al doble que el de los pacientes en los que el cumplimiento es correcto. Durante el tratamiento con ácido acetilsalicílico en dosis bajas está indicada la prevención primaria para esos mismos grupos de riesgo, por medio de un inhibidor de la bomba de protones o un antagonista de los receptores de H_2.[A10] La erradicación de *H. pylori* también puede reducir la incidencia de la hemorragia por úlcera péptica asociada al ácido acetilsalicílico.[A11] Para la prevención de las úlceras de estrés en pacientes en unidades de cuidados intensivos,[12] los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores de H_2 tienen una eficacia aproximadamente igual, si bien algunos datos apuntan a que podrían ser preferibles los primeros.[A12]

Prevención secundaria

La prevención secundaria de la úlcera asociada a *H. pylori* es obligada y se centra en la erradicación bacteriana satisfactoria. Las pruebas destinadas a verificar el estado de colonización de *H. pylori* tras el tratamiento de erradicación están indicadas en pacientes con enfermedad ulcerosa complicada previa o con síntomas persistentes o recurrentes después de dicho tratamiento, así como en pacientes que no hayan completado el ciclo terapéutico.

La prevención secundaria de la enfermedad ulcerosa relacionada con AINE se consigue de manera preferente mediante suspensión de la administración de los fármacos. En pacientes que han de continuar tomándolos, se recomienda cambiar a un inhibidor selectivo de la COX-2[A13] en combinación con un inhibidor de la bomba de protones, a una dosis equivalente a 20 mg de esomeprazol dos veces al día, en especial en el caso de pacientes con enfermedad ulcerosa complicada. Esta combinación se asocia a menor riesgo de complicaciones de úlcera péptica secundaria que el tratamiento con el inhibidor de la COX-2 solo.

La prevención secundaria de las úlceras recurrentes en pacientes que toman ácido acetilsalicílico depende del estado de colonización de *H. pylori*. En pacientes positivos para *H. pylori,* la erradicación de la bacteria es tan eficaz como los inhibidores de la bomba de protones en la prevención de las úlceras recurrentes. Los pacientes negativos para *H. pylori* requieren un tratamiento de supresión ácida, a una dosis equivalente a 20 mg de esomeprazol dos veces al día.[A14] La prevención secundaria de la enfermedad ulcerosa idiopática consiste fundamentalmente en tratamiento de mantenimiento con un inhibidor de la bomba de protones y abordaje terapéutico de la enfermedad subyacente. Si se duda de la exactitud en la evaluación diagnóstica de *H. pylori,* se puede plantear un ciclo empírico de tratamiento de erradicación.

Complicaciones

Hemorragia

La hemorragia (cap. 121), que es la complicación más frecuente de la enfermedad ulcerosa péptica, se registra aproximadamente en 1 de cada 6 pacientes con úlcera en el curso de su enfermedad ulcerosa activa. Las úlceras producidas por AINE son responsables de una gran parte de estas hemorragias. Así, la úlcera péptica es la principal causa de hemorragia gastrointestinal alta no varicosa, y es responsable del 40-60% de los casos en la mayoría de las poblaciones. La hemorragia se asocia a un riesgo del 5-15% de reaparición del sangrado y de hasta el 10% de mortalidad. La hemorragia puede producirse en forma de secuencia continua a partir de un episodio agudo grave asociado a shock hemodinámico y a elevada mortalidad o en forma de pérdida de sangre lenta e intermitente, que da lugar a una anemia crónica. Aproximadamente el 80% de los pacientes con úlceras sangrantes refieren antecedentes de enfermedad sintomática previa y del 20-30% han sufrido una hemorragia previa. La valoración de la magnitud de la hemorragia es de una importancia capital para determinar la necesidad de transfusión y el tratamiento subsiguiente (tabla 125-5). Los niveles iniciales de hematocrito pueden inducir a error y es probable que estén reducidos debido a la hemodilución. La hemorragia rápida suele hacerse aparente en función de los signos clínicos (palidez, presión sistólica $\leq$ 100 mmHg, pulso $\geq$ 100 latidos/min). En estos casos está indicada la expansión del volumen circulante inmediata con líquidos destinada a evitar el colapso circulatorio. La transfusión es necesaria en pacientes con anemia pronunciada. La transfusión restrictiva utilizando un umbral de hemoglobina de 70-80 g/l se asocia a menos transfusiones y menor riesgo de resangrado y mortalidad.[A15] La mortalidad está particularmente relacionada con complicaciones de la hemorragia, como aspiración y exacerbación de enfermedades subyacentes, como enfermedades pulmonares, cardiovasculares, renales y hepáticas. En ocasiones poco frecuentes, los pacientes pueden realmente perder sangre hasta morir, en especial cuando se ve afectada una gran arteria, por ejemplo, cuando una úlcera en la parte posterior del bulbo duodenal perfora la arteria gastroduodenal. Por eso, la detención de este tipo de hemorragia constituye una urgencia médica.[13]

El tratamiento inicial está orientado hacia la estabilización hemodinámica. La endoscopia es la base del mismo y ha de realizarse de forma urgente o en las primeras 24 h desde la presentación en casos de alto riesgo, sobre todo en pacientes hemodinámicamente inestables, que requieren transfusión o que presentan enfermedades concurrentes más graves.[14] La endoscopia puede llevarse a cabo para confirmar el origen de la hemorragia y, si es necesario, aportar el tratamiento adecuado para detener el sangrado y prevenir la recurrencia del mismo.

El aspecto de la úlcera determina la necesidad de tratamiento endoscópico y el riesgo de reaparición del sangrado (tabla 125-6) y mortalidad. Las úlceras con «base limpia» y las que presentan manchas planas pigmentadas tienen bajo riesgo de nueva hemorragia y no requieren tratamiento endoscópico. Por el contrario, las úlceras con hemorragia activa o estigmas de sangrado reciente, en particular en un vaso visible o un coágulo adherente, requieren tratamiento para detener la hemorragia y reducir el alto riesgo de recurrencia.

El tratamiento endoscópico puede dar lugar a una reducción a un tercio de los episodios de recurrencia hemorrágica y de la necesidad de intervención quirúrgica y a una disminución del 40% en la mortalidad. Las modalidades de tratamiento incluyen inyección de adrenalina o de un esclerosante, termocoagulación y presión mecánica con clips. La termocoagulación puede llevarse a cabo por contacto directo, por ejemplo, con una sonda térmica, o por un método sin contacto, por ejemplo, mediante coagulación con plasma de argón. La eficacia de estos métodos es, en general, equiparable, excepto por el hecho de que la inyección de adrenalina por sí sola resulta inferior a otras modalidades, aunque en cambio puede ser de utilidad en combinación con cualquiera de ellas. Si se halla un coágulo adherente, es necesario intentar eliminarlo con flujo de agua o con un asa a fin de valorar la base ulcerosa subyacente y proceder al tratamiento de los posibles vasos visibles subyacentes a fin de reducir el riesgo de reaparición del sangrado.

La administración preendoscópica de tratamiento intravenoso con inhibidores de la bomba de protones (a una dosis equivalente a 80 mg de esomeprazol, seguida por infusión continua de 8 mg/h hasta la endoscopia) reduce la hemorragia y la necesidad de tratamiento endoscópico urgente, pero no tiene ningún efecto sobre la necesidad de transfusión, la reaparición de la hemorragia o la muerte. En los pacientes con hemorragia activa o signos de sangrado reciente, el tratamiento endoscópico debe ir seguido de administración intravenosa de un bolo de un inhibidor de la bomba de protones a una dosis equivalente a 80 mg de esomeprazol durante 30 min, seguida por infusión continua a una dosis equivalente de esomeprazol de 8 mg/h durante 72 h, con el fin de disminuir la reaparición de la hemorragia y la necesidad de ulteriores intervenciones. El tratamiento oral o intravenoso intermitente a intervalos de 6-12 h, con una dosis diaria acumulada equivalente a 80-160 mg de esomeprazol, puede ser igualmente eficaz, aunque son necesarias más evidencias en pacientes de países occidentales. Otros abordajes como el uso de ácido tranexámico, vasopresina, somatostatina y octreótido deben considerarse experimentales (cap. 121). Una segunda endoscopia no está indicada como procedimiento de rutina, aunque puede considerarse en casos de muy alto riesgo, en especial cuando existen dudas sobre la idoneidad de la visualización o el tratamiento iniciales.

En torno al 70-80% de las recurrencias hemorrágicas se producen en los 3 primeros días y en general se tratan con repetición de la endoscopia. Si esta no consigue detener la hemorragia o evitar la recurrencia, la cirugía y la radiología intervencionista son opciones equivalentes. La cirugía incluye el suturado de la úlcera y la oclusión de la arteria de alimentación, que suele ser la gastroduodenal. La radiología intervencionista emplea la angiografía para insertar espirales en el vaso responsable en el lugar de la hemorragia. La experiencia observacional registrada en un solo centro indica que cada uno de estos métodos es de eficacia equiparable cuando es realizada por profesionales experimentados, por lo que la elección depende de la disponibilidad y la capacidad a nivel local.

El riesgo de muerte por hemorragia gastrointestinal alta puede estimarse mediante cinco parámetros clínicos y endoscópicos (v. tabla 125-5). En numerosos estudios, la mortalidad de pacientes con úlcera péptica sangrante fue inferior al 2% en los pacientes con una puntuación de 2 o menos, del 10% en los que tenían puntuaciones de entre 3 y 5, y de más del 46% en los que presentaban 6 puntos o más. El tratamiento de los pacientes que se recuperan tras una hemorragia por úlcera péptica es similar al de los pacientes con úlceras no complicadas. La erradicación de *H. pylori* proporciona una excelente protección contra la recurrencia y el resangrado en las úlceras relacionadas con *H. pylori*. Las úlceras por AINE se tratan preferentemente mediante la suspensión de su uso o, si ello no es viable, mediante la combinación de un inhibidor de la COX-2 y un inhibidor de la bomba de protones, a una dosis equivalente a 20 mg de esomeprazol dos veces al día. En pacientes con antecedentes de hemorragia ulcerosa y enfermedad cardiovascular concomitante que precisa tratamiento antiagregante, la combinación de ácido acetilsalicílico en dosis bajas y un inhibidor de la bomba de protones en dosis equivalentes a 20 mg de esomeprazol dos veces al día se asocia a menor riesgo de úlcera complicada

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Leja M, Grinberga-Derica I, Bilgilier C, et al. Review: epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2019;24(Suppl 1):e12635.
2. Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2019;380:1158-65.
3. Terlouw LG, Moelker A, Abrahamsen J. European guidelines on chronic mesenteric ischaemia—joint United European Gastroenterology, European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, Netherlands Association of Hepatogastroenterologists, Hellenic Society of Gastroenterology, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, and Dutch Mesenteric Ischemia Study group clinical guidelines on the diagnosis and treatment of patients with chronic mesenteric ischaemia. *United European Gastroenterol J*. 2020;8:371-95.
4. Ansari S, Yamaoka Y. Helicobacter pylori infection, its laboratory diagnosis, and antimicrobial resistance: a perspective of clinical relevance. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35:e0025821.
5. Romano M, Gravina AG, Eusebi LH, et al. Management of Helicobacter pylori infection: guidelines of the Italian society of gastroenterology (SIGE) and the Italian society of digestive endoscopy (SIED). *Dig Liver Dis*. 2022;54:1153-61.
6. Kamada T, Satoh K, Itoh T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56:303-22.
7. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, et al. European registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EUReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21,533 patients. *Gut*. 2021;70:40-54.
8. Argueta EA, Alsamman MA, Moss SF, D'Agata EMC. Impact of antimicrobial resistance on eradication of *Helicobacter pylori* in a US population. *Gastroenterology*. 2021;160:2181-3.
9. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut*. 2022; [Epub ahead of print.].
10. Siddique O, Ovalle A, Siddique AS, et al. Helicobacter pylori infection: an update for the internist in the age of increasing global antibiotic resistance. *Am J Med*. 2018;131:473-9.
11. Shah SC, Iyer PG, Moss SF. AGA clinical practice update on the management of refractory *Helicobacter pylori* infection: expert review. *Gastroenterology*. 2021;160:1831-41.
12. Clarke K, Adler N, Agrawal D, et al. Indications for the use of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis and peptic ulcer bleeding in hospitalized patients. *Am J Med*. 2022;135:313-7.
13. Laine L, Barkun AN, Saltzman JR, et al. ACG clinical guideline: upper gastrointestinal and ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:899-917.
14. Sung JJY, Laine L, Kuipers EJ, Barkun AN. Towards personalised management for non-variceal gastrointestinal bleeding. *Gut*. 2021;70:818-24.
15. Tarasconi A, Coccolini F, Biffl WL, et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World J Emerg Surg*. 2020;15:3.
16. Lo C-H, Ni P, Yan Y, et al. Association of proton pump inhibitor use with all-cause and cause-specific mortality. *Gastroenterology*. 2022;163:852-61 e2.
17. Choi IJ, Kim CG, Lee JY, et al. Family history of gastric cancer and *Helicobacter pylori* treatment. *N Engl J Med*. 2020;382:427-36.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

elevación de la proteína C reactiva se desarrollan con rapidez, y puede registrarse una hiperamilasemia leve. El tratamiento se inicia con la corrección de los desequilibrios hemodinámicos y de líquidos y electrólitos. La aspiración nasogástrica resulta útil y se suelen administrar también antibióticos como profilaxis (p. ej., 1 g de amoxicilina-clavulánico cada 8 h por vía intravenosa). A no ser que exista contraindicación expresa, la cirugía de urgencia suele estar indicada,[15] aunque a veces son preferibles planteamientos más conservadores. Dado el éxito en la consecución de la curación a largo plazo de las úlceras mediante erradicación de *H. pylori* e interrupción del uso de AINE, la sutura de la úlcera perforada puede resultar adecuada y permite evitar una vagotomía más radical, con o sin resección gástrica.

Intratabilidad

Intratabilidad es un término aplicado exclusivamente al paciente con úlcera persistente incluso después de un tratamiento intensivo y prolongado con inhibidores de la bomba de protones. Los síntomas pueden estar o no presentes. Estos casos, poco frecuentes, pueden ser consecuencia de seguimiento inadecuado del tratamiento recomendado, uso oculto de medicamentos ulcerógenos u otras enfermedades (p. ej., enfermedad de Crohn, isquemia, infección bacteriana por agentes distintos de *H. pylori* o infecciones virales). La vagotomía quirúrgica y la piloroplastia casi siempre pueden evitarse mediante la identificación de alguno de los factores mencionados y el establecimiento del correspondiente diagnóstico.

La enfermedad péptica ácida relacionada con consumo de alcohol o bisfosfonatos ha de tratarse mediante la interrupción de la ingestión del agente desencadenante. El tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison requiere dosis elevadas de inhibidores de la bomba de protones y/o cirugía (cap. 213). Por su parte, la enfermedad de Crohn (cap. 127), la vasculitis (cap. 249), la sarcoidosis (cap. 83), la policitemia vera (cap. 152), la amiloidosis (cap. 174) y otras causas poco frecuentes de úlcera han de tratarse sobre la base del abordaje terapéutico de la enfermedad subyacente. Las úlceras de estrés y las de Cameron se tratan mediante supresión ácida intensa (p. ej., 20 mg de omeprazol dos veces al día).

Estenosis

La obstrucción del tracto de salida gástrico es en la actualidad una complicación poco habitual de la enfermedad ulcerosa, dada la generalización de la detección y el tratamiento precoces de esta enfermedad. La mayoría de los pacientes que desarrollan una obstrucción clínicamente significativa han padecido una úlcera en el bulbo duodenal y/o el canal pilórico. El edema y la inflamación pueden desempeñar una función importante y, ocasionalmente, algún paciente con enfermedad activa se presenta con síntomas de obstrucción del tracto de salida gástrico, tales como náuseas, vómitos y estasis gástrica, sin estenosis fibrosa crónica. El tratamiento debe basarse en tres elementos clave. El primero es la aspiración mediante sonda nasogástrica y lavado gástrico para eliminar los residuos retenidos en el estómago, seguida de inmediato por endoscopia. Este paso facilita el diagnóstico preciso. Si cuando el tubo se pinza se reanudan los vómitos, en ocasiones es necesario mantener durante varios días la succión nasogástrica. El segundo paso es un tratamiento antisecretor intenso mediante inhibidores de la bomba de protones por vía intravenosa, en dosis equivalentes a un bolo de 80 mg de esomeprazol a lo largo de 30 min, seguido de infusión continua a 8 mg/h. Por último, es necesario proceder al tratamiento de la enfermedad ulcerosa subyacente, generalmente mediante erradicación de *H. pylori* e interrupción del uso de AINE. Si el tratamiento inicial resuelve la situación clínica y el paciente puede volver a comer, con frecuencia no es necesario instaurar un nuevo tratamiento específico de la estenosis del tracto de salida. No obstante, si la cicatriz aparece fibrosa y tirante, en ocasiones es necesario recurrir a la dilatación endoscópica con balón o la cirugía.

PRONÓSTICO

La mayoría de las úlceras pépticas curan de manera espontánea en cuestión de semanas o meses. Sin embargo, si no se trata adecuadamente el trastorno de base, un porcentaje elevado de ellas recidivará. Las úlceras iniciales y recidivantes pueden ocasionar complicaciones. Las cuatro complicaciones fundamentales son la refractariedad terapéutica, la perforación, la hemorragia y la estenosis. Cada una de estas situaciones exige una modalidad específica de tratamiento. Los pacientes con una enfermedad ulcerosa complicada corren particular riesgo de complicaciones recurrentes y precisan una evaluación cuidadosa para la prevención secundaria. En pacientes que toman tratamiento de supresión ácida a largo plazo, en especial con inhibidores de la bomba de protones, están aumentados los riesgos de neumonía adquirida en la comunidad y carencia de vitamina B_{12} (caps. 150 y 199), aunque no la mortalidad global.[16] El tratamiento de la infección por *H. pylori* parece reducir el riesgo de cánceres gástricos.[17,A6]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Ford AC, Tsipotis E, Yuan Y, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: updated systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2022. [Epub ahead of print.]

A2. Ford AC, Gurusamy KS, Delaney B, et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori-positive people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4 CD003840.

A3. Shinozaki S, Kobayashi Y, Osawa H, et al. Effectiveness and safety of vonoprazan versus proton pump inhibitors for second-line Helicobacter pylori eradication therapy: systematic review and meta-analysis. *Digestion*. 2021;102:319-25.

A4. Rokkas T, Gisbert JP, Malfertheiner P, et al. Comparative effectiveness of multiple different first-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection: a network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2021;161:495-507.

A5. Yu M, Zhang R, Ni P, et al. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *H. pylori* eradication: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PloS One*. 2019;14:e0223309.

A6. Liou JM, Fang YJ, Chen CC, et al. Concomitant, bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of Helicobacter pylori: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*. 2016;388:2355-65.

A7. Gingold-Belfer R, Niv Y, Schmilovitz-Weiss H, et al. Susceptibility-guided versus empirical treatment for *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36:2649-58.

A8. Nyssen OP, McNicholl AG, Megraud F, et al. Sequential versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;6 CD009034.

A9. Yang M, He M, Zhao M, et al. Proton pump inhibitors for preventing non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastrointestinal toxicity: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2017;33:973-80.

A10. Chan FK, Kyaw M, Tanigawa T, et al. Similar efficacy of proton-pump inhibitors vs H2-receptor antagonists in reducing risk of upper gastrointestinal bleeding or ulcers in high-risk users of low-dose aspirin. *Gastroenterology*. 2017;152:105-10.

A11. Hawkey C, Avery A, Coupland CAC, et al. Helicobacter pylori eradication for primary prevention of peptic ulcer bleeding in older patients prescribed aspirin in primary care (HEAT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2022;400:1597-606.

A12. Alhazzani W, Alshamsi F, Belley-Cote E, et al. Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med*. 2018;44:1-11.

A13. Chan FKL, Ching JYL, Tse YK, et al. Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiothrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial. *Lancet*. 2017;389:2375-82.

A14. Scally B, Emberson JR, Spata E, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:231-41.

A15. Odutayo A, Desborough MJ, Trivella M, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:354-60.

A16. Ford AC, Yuan Y, Forman D, et al. Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7 CD005583.

126 APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON DIARREA Y MALABSORCIÓN

CAROL E. SEMRAD

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIONES

La frecuencia normal de defecación oscila entre tres deposiciones a la semana y tres al día. Como síntoma, la diarrea puede describirse como una disminución de la consistencia de las heces (aumento de su fluidez), deposiciones efectuadas con sensación de urgencia y molestias abdominales o aumento en la frecuencia de las deposiciones. La consistencia se define como la correlación entre el agua fecal y la capacidad de captación de agua de los sólidos insolubles de las heces, que están compuestos de masa bacteriana y fibra ingerida en la dieta. Dada la dificultad que implica medir la consistencia de las heces, y debido a que su contenido es predominantemente agua (del 60 al 85%), el peso de las heces puede ser un sustituto válido de la consistencia.

Como signo, la diarrea se define como el peso o volumen de heces medido en un período de 24-72 h. El peso de las heces diarias de niños y adultos es de menos de 200 g, y un peso superior se convierte en una definición realmente objetiva de la diarrea. No obstante, esta definición no concuerda con un 20% de los síntomas diarreicos en pacientes que eliminan heces sueltas que no alcanzan ese peso al día.

Las diarreas agudas son las que persisten durante menos de 2 o 3 semanas o, más ocasionalmente, entre 6 y 8 semanas. La causa más común de diarrea aguda es la infección. Por su parte, las diarreas crónicas persisten como mínimo 4 semanas, y, más habitualmente, de 6 a 8 semanas o más. Existen cuatro mecanismos de diarrea: la osmótica, la secretora, la exudativa y la de motilidad alterada. Dado que numerosas enfermedades diarreicas se deben a más de uno de dichos mecanismos, resulta de utilidad clínica clasificar la diarrea como malabsortiva (grasa), acuosa e inflamatoria.

EPIDEMIOLOGÍA

La diarrea es una causa importante de mortalidad en el mundo y resulta particularmente problemática para ancianos y para niños menores de 5 años en los países en vías de desarrollo. Los trastornos diarreicos infecciosos producen aproximadamente 445.000 defunciones infantiles al año en todo el mundo, a pesar de la mejora en el uso de las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

soluciones de rehidratación oral y los suplementos de cinc y de vitamina A. La infección por rotavirus (cap. 350) es la causa más frecuente de diarrea mortal en la infancia, si bien la introducción de la vacuna monovalente oral contra el rotavirus ha reducido significativamente la tasa de mortalidad tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo.

Los norovirus han superado a los rotavirus como primera causa de gastroenteritis con necesidad de atención médica en EE. UU. Cada año, cerca de 48 millones de norteamericanos sufren esta enfermedad transmitida por los alimentos que causa unos 128.000 ingresos y 3.000 muertes al año, sobre todo en la tercera edad. Los principales patógenos causantes de diarrea generan cada año un costo estimado, entre atención sanitaria y bajas laborales, de 17.600 millones de dólares.

BIOPATOLOGÍA

Transporte de líquidos y electrólitos

Con independencia de que una persona ingiera un alimento hipotónico, como pueda ser un bistec y agua, o hipertónico, como un vaso de leche y un bollo, el volumen de la ingesta se ve aumentado por las secreciones gástricas, pancreáticas, biliares y duodenales. El duodeno permeable convierte este alimento en prácticamente isotónico, con un contenido en electrólitos similar al del plasma cuando alcanza el yeyuno proximal. Cuando la papilla intestinal avanza hacia el colon, la concentración de Na^+ en el líquido luminal permanece constante, pero la de Cl^- se reduce hasta 60 o 70 mmol/l, en tanto que el bicarbonato (HCO_3^-) aumenta hasta una concentración similar, como consecuencia de los mecanismos de transporte de Cl^- y HCO_3^- en el enterocito y de la secreción de HCO_3^- en el íleon (e-fig. 126-1A y B). En el colon, el K^+ es secretado y los mecanismos de transporte de Na^+ del colonocito, junto con la baja permeabilidad epitelial, extraen el Na^+ y el líquido de las heces. Como resultado de ello, el contenido de Na^+ de las heces disminuye hasta entre 30 y 40 mmol/l; el K^+ aumenta de 5 a 10 mmol/l en el intestino delgado hasta 75-90 mmol/l en el colon; y los cationes divalentes poco absorbibles, como el Mg^{2+} y el Ca^{2+}, se concentran en las heces, en valores de 5 a 100 mmol/l. La concentración de aniones en el colon cambia de manera drástica, debido a que la degradación bacteriana de los hidratos de carbono (es decir, almidones no absorbidos, azúcares y fibra) da lugar a la formación de ácidos grasos de cadena corta que alcanzan concentraciones de 80 a 180 mmol/l. Con el pH del colon, estos están presentes en forma de aniones orgánicos, como acetato, propionato y butirato. En un contexto de malabsorción de hidratos de carbono, la generación de concentraciones elevadas de estos ácidos grasos de cadena corta puede hacer que el pH de las heces disminuya hasta valores del orden de 4 o menos. La osmolaridad de las heces es aproximadamente la misma que la del plasma (de 280 a 300 mOsm/kg H_2O) cuando son evacuadas.

A escala celular, el transporte de Na^+ por el epitelio desde la luz intestinal a la sangre (por azúcares acoplados a Na^+ y transporte de aminoácidos en el intestino delgado, por proteínas de intercambio Na^+/H^+ en el intestino delgado y el colon proximal y por canales de Na^+ [ENaC] regulados por aldosterona en el colon distal) crea un gradiente osmótico favorable a la absorción (e-fig. 126-1A y C). El transporte de cloruro por el epitelio desde la sangre a la luz intestinal (por el regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística [RCFQ] y por el canal de cloruro activado por calcio en el intestino delgado y el colon) crea un gradiente osmótico para la secreción (e-fig. 126-1B). Normalmente, en el intestino hay un estado de absorción neta, regulado por nervios adrenérgicos extrínsecos y neuropéptidos y hormonas proabsortivos (e-fig. 126-1D). La estimulación de la secreción por parte de neurotransmisores, hormonas y mediadores inflamatorios (tabla 126-1) puede contrarrestar este equilibrio. La heterocigosis para la mutación con cambio de sentido (c.2519G→T) de GUCY2C en el cromosoma 12 produce diarrea familiar al incrementar la señalización GC-C.

La diarrea se debe fundamentalmente a alteraciones en el transporte de líquidos y electrólitos intestinales y, en menor medida, a la función del músculo liso. Cada 24 h entran en el duodeno de 8 a 10 l de líquido. La dieta aporta 2 l de dicho líquido, mientras que el resto procede de las secreciones salivales, gástricas, hepáticas, pancreáticas e intestinales. El intestino delgado absorbe normalmente de 8 a 9 l (80%) de estos líquidos y deja 1,5 l para su absorción en el colon. Del líquido restante, el colon absorbe todo excepto 100 ml. La diarrea puede ser debida a un aumento de la secreción por parte del intestino delgado o el colon si se supera la capacidad de absorción diaria máxima (4 l) de este último. Alternativamente, si el colon está afectado por una enfermedad y no puede absorber ni tan siquiera los 1,5 l que normalmente aporta el intestino delgado, también se produce diarrea.

Las diarreas acuosas pueden ser consecuencia de mecanismos osmóticos, secretores o inflamatorios. Con la ingestión de solutos mal absorbidos (p. ej., Mg^{2+}) o no absorbibles (polietilenglicol, lactulosa o, en casos de deficiencia de lactasa, lactosa), la fuerza osmótica de los solutos atrae al agua y, en segunda instancia, a los iones sodio y cloruro, a la luz intestinal. Una considerable proporción de la osmolaridad de las heces deriva del soluto no absorbido. Esta diferencia entre la osmolaridad de las heces y la suma de los electrólitos presentes en ellas es la causa de la diarrea osmótica.

La secreción activa de cloruro o la absorción inhibida de sodio, que también crean un gradiente osmótico favorable al desplazamiento de líquido de la sangre a la luz, explica la fisiopatología de las diarreas secretoras. Los agentes que incrementan en los enterocitos la adenosina monofosfato cíclico (AMPc) (p. ej., las toxinas del cólera o las prostaglandinas), la guanosina monofosfato cíclico (GMPc) (p ej., la toxina estable de *Escherichia coli*) o el calcio ionizado intracelular (Ca^{2+}) (p. ej., la acetilcolina) (v. tabla 126-1), inhiben la absorción de Na^+ no asociado a nutrientes y estimulan la secreción de Cl^- (v. tabla 126-1 y e-fig. 126-1B y D).

TABLA 126-1 ESTÍMULOS DE LA SECRECIÓN INTESTINAL

AGENTE	MEDIADOR INTRACELULAR	ENFERMEDAD DIARREICA RELACIONADA
Cólera, *Escherichia coli*, toxina termolábil de *Salmonella, Yersinia*	AMPc	Diarrea del viajero, regiones endémicas
Toxina termoestable de *E. coli*	GMPc	
Rotatoxina (NSP4)	¿?	Gastroenteritis viral
Serotonina, PAF	Ca	Inflamatoria, alérgica
PG, leucotrienos	AMPc, Ca	Bacterias entéricas invasoras,* enfermedades inflamatorias intestinales
PG	AMPc	Adenoma velloso
Histamina	Ca	Alergias intestinales, mastocitosis, intoxicación por escombroides
VIP	AMPc	VIPoma, ganglioneuromas
5-HT, sustancia P, bradicinina	Ca	Carcinoide maligno
Calcitonina	¿?	Carcinoma medular tiroideo
Acetilcolina	Ca	Insecticidas, intoxicación por gases nerviosos, fármacos colinérgicos
Ácido ricinoleico	AMPc, Ca	Abuso de laxantes†
Cafeína	AMPc	Café, sodas, té

*Especies de *Shigella, Clostridioides difficile, Escherichia coli* enteroinvasiva, *Vibrio parahaemolyticus, Clostridium perfringens.*
†También fenolftaleína, antraquinonas, bisacodilo, dioctilsulfosuccinato sódico y sena.
AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; Ca, calcio; GMPc, monofosfato de guanosina cíclico; 5-HT, 5-hidroxitriptamina; PAF, factor activador de plaquetas; PG, prostaglandina; VIP, péptido intestinal vasoactivo.

La diarrea inflamatoria, que puede ser acuosa o sanguinolenta, se caracteriza por lesión de los enterocitos, atrofia vellosa e hiperplasia de las criptas. Las membranas de los enterocitos dañados del intestino delgado presentan disminución de la actividad de disacaridasa y péptido hidrolasa, mecanismos de transporte de azúcares o aminoácidos asociados a Na^+ reducidos o ausentes, y transportadores de absorción de cloruro sódico también reducidos o ausentes. Por su parte, las células de las criptas hiperplásicas mantienen su capacidad de secreción de Cl^- (y tal vez de HCO_3^-). Cuando la inflamación es grave, la lesión o ulceración vascular inmunomediada permite que sangre, pus y proteínas se filtren desde los capilares y los vasos linfáticos (exudado), contribuyendo así a la diarrea. La activación de linfocitos, fagocitos y fibroblastos libera varios mediadores inflamatorios que dan lugar a secreción intestinal de cloruro (v. e-fig. 126-1D). También se liberan a la sangre interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (TNF), que causan fiebre, anorexia y malestar general.

DIARREA AGUDA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aproximadamente el 80% de las diarreas agudas son debidas a infecciones por virus, bacterias y parásitos. Las restantes son debidas a ingestión de medicamentos con capacidad osmótica, que estimulan la secreción de líquidos intestinales, dañan el epitelio intestinal o contienen azúcares poco absorbibles o no absorbibles (p. ej., sorbitol) o, con menor frecuencia, a impactación fecal, inflamación pélvica (p. ej., por apendicitis aguda [cap. 128]) o isquemia intestinal (cap. 129).

Diarrea infecciosa originada por alimentos o agua

La mayoría de las diarreas infecciosas se adquieren por transmisión fecal-oral a partir de agua, alimentos o contacto de persona a persona (tabla 126-2). A menudo, los pacientes con diarrea infecciosa refieren náuseas, vómitos y calambres abdominales asociados a diarrea acuosa, malabsortiva o con sangre, y fiebre (disentería). Como se ha podido documentar utilizando métodos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la mayor parte de los brotes de gastroenteritis aguda no bacteriana, en EE. UU. y en otros países, son causados por norovirus (agente Norwalk; cap. 350). Los rotavirus (cap. 350) causan diarrea predominantemente en lactantes, en general en los meses de invierno, aunque también pueden dar lugar a diarrea aguda no estacional en adultos, sobre todo ancianos.[1] Los mecanismos de estas diarreas incluyen disminución de la absorción de líquidos, por destrucción de los enterocitos vellosos y estimulación de la secreción de líquidos por la rotatoxina NSP4, y activación viral del sistema nervioso entérico. El virus del Ébola (Filoviridae) infecta las células endoteliales, los macrófagos y las células dendríticas. Se desconoce el mecanismo de la diarrea acuosa masiva.

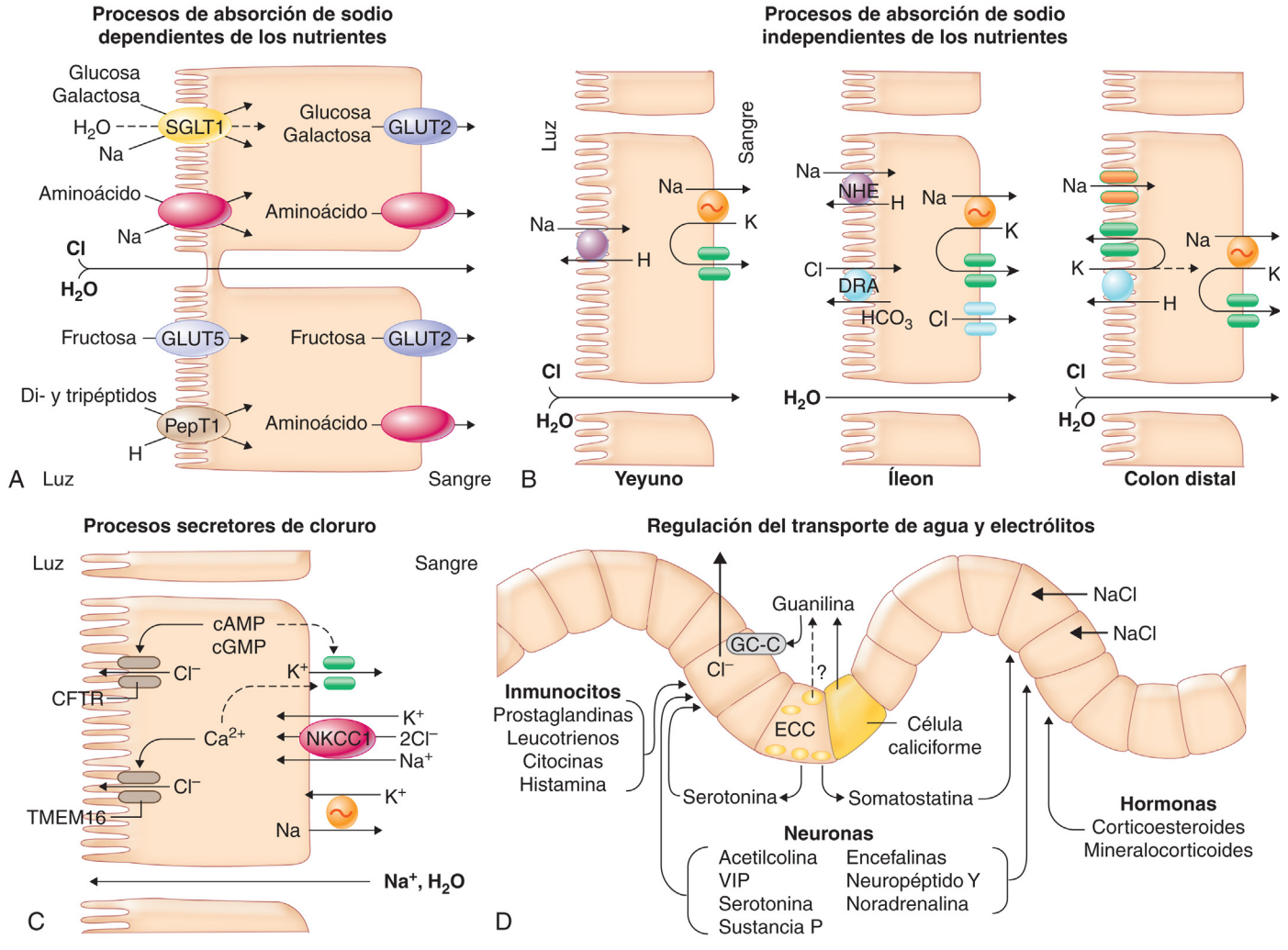

E-FIGURA 126-1. Mecanismos de transporte intestinal de agua y electrólitos. A. El sodio es absorbido por procesos de transporte dependientes e independientes de los nutrientes, en el intestino delgado, y por un canal del sodio (ENaC), en el colon. Los intercambiadores Na^+/H^+ (NHE) y Cl^-/HCO_3^- (DRA) son inhibidos por agentes que elevan el monofosfato de adenosina cíclico *(cAMP)*, el monofosfato de guanosina cíclico *(cGMP)* o el calcio intracelulares. **B.** Secreción de cloruro por las células de las criptas intestinales. El cloruro puede secretarse activamente a través del intestino delgado y el colon. Los mediadores intracelulares de la secreción (cAMP, cGMP, Ca^{2+}) abren los canales de Cl^- apicales (reguladores de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística [CFTR], canal del cloruro activado por calcio [TMEM16]) y los canales del K^+ basolaterales. El cloruro pasa de las células de las criptas a la luz intestinal, favoreciendo el desplazamiento de Cl^- de la sangre a las células por acción del cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ *(NKCC1)*. El bicarbonato (HCO_3^-) también puede ser secretado por el canal de CFTR. **C.** Absorción de sodio intestinal. El sodio es activamente absorbido en las células vellosas del intestino delgado y las superficiales del colon. La adenosina trifosfatasa de sodio-potasio (Na^+,K^+-ATPasa), presente en la membrana basolateral celular, mantiene una baja concentración celular de Na^+ y un interior celular electronegativo, que favorecen el paso de Na^+ a través de la membrana apical, de la luz a la célula. En el intestino delgado, la glucosa y la galactosa son absorbidas con sodio y agua en la membrana apical por el transportador del ligando sodio-glucosa (SGLT1). Diversos portadores de aminoácidos dependientes del sodio, algunos con solapamiento de especificidades de sustrato, transportan aminoácidos catiónicos, aniónicos y neutros a las células vellosas. Los dipéptidos y tripéptidos son transportados por un portador de oligopéptidos acoplado al hidrógeno, *PepT1*, que es controlado por iones de hidrógeno luminales generados por el intercambiador Na^+/H^+. La fructosa es absorbida por el transportador de glucosa facilitador (GLUT5). **D.** Regulación del transporte intestinal de agua y electrólitos. Normalmente, el intestino está en estado de absorción neta bajo control de los nervios adrenérgicos extrínsecos desde el sistema nervioso simpático. La guanilina, el ligando natural del receptor de toxinas de *Escherichia coli* estable (guanilato ciclasa unida a membrana [GC-C]), puede ser importante en la regulación de la secreción de cloruro local. El tono normal del intestino es modificado por el sistema nervioso entérico, las células endocrinas e inflamatorias en la mucosa intestinal mucosa y las hormonas circulantes. El sistema nervioso entérico libera diversos neurotransmisores, algunos de los cuales estimulan la secreción de cloruro (p. ej., péptido intestinal vasoactivo [VIP], acetilcolina), y otros que promueven la absorción de sodio (p. ej., encefalinas, neuropéptido Y). Las hormonas producidas localmente a partir de células enterocromafines (CEC) en el epitelio intestinal y los mediadores inflamatorios liberados por inmunocitos afectan a los enterocitos y los nervios próximos. Las hormonas circulantes (p. ej., aldosterona, glucocorticoides) aumentan la absorción de sodio en el intestino. Los glucocorticoides también inhiben la liberación de ácido araquidónico y la producción de prostaglandinas por células inflamatorias. DRA (SLC26), regulado a la baja en el adenoma; NHE (SLC9), intercambiador sodio-hidrógeno.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 126-2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIARREA INFECCIOSA AGUDA Y DE LA ENFERMEDAD INFECCIOSA TRANSMITIDA POR ALIMENTOS

VEHÍCULO	PATÓGENOS CLÁSICOS
Agua (y alimentos lavados con ella)	*Vibrio cholerae,* norovirus (Norwalk), *Giardia, Cryptosporidium*
Alimentos	
Aves	*Salmonella, Campylobacter,* especies de *Shigella*
Carne de vacuno, zumos de fruta no pasteurizados	*Escherichia coli* enterohemorrágica
Carne de cerdo	Tenias
Pescado y marisco (incluidos *sushi* y *gefilte*)	*V. cholerae, Vibrio parahaemolyticus* y *Vibrio vulnificus;* especies de *Salmonella* y *Shigella;* virus de la hepatitis A y B; tenias; *Anisakis*
Queso, leche	Especies de *Listeria*
Huevos	Especies de *Salmonella*
Alimentos con mayonesa y dulces con crema	Intoxicaciones alimentarias por estafilococos y clostridios
Arroz frito	*Bacillus cereus*
Bayas frescas	Especies de *Cyclospora*
Verduras o frutas en conserva	Especies de *Clostridium*
Coles	*E. coli* enterohemorrágica, especies de *Salmonella*
Contagio de animales a personas (contacto con mascotas y ganado)	*Salmonella, Campylobacter, Cryptosporidium, E. coli* enterohemorrágica y especies de *Giardia*
Contacto de persona a persona (incluidas las relaciones sexuales)	Todas las bacterias y todos los virus y parásitos entéricos
Guarderías	*Shigella, Campylobacter, Cryptosporidium* y especies de *Giardia;* virus; *Clostridioides difficile*
Hospitalización, antibióticos o quimioterapia	*C. difficile*
Piscinas	Especies de *Giardia* y *Cryptosporidium*
Viajes al extranjero	*E. coli* de diversos tipos; especies de *Salmonella, Shigella, Campylobacter, Giardia* y *Cryptosporidium; Entamoeba histolytica*

Modificado de Powell DW. Approach to the patient with diarrhea. In: Yamada T, Alpers DH, Owyang C, et al., eds. *Textbook of Gastroenterology,* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999.

La incidencia de enfermedades bacterianas transmitidas por alimentos en EE. UU. se redujo significativamente durante la pandemia asociada a la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), en gran parte debido al menor número de viajes internacionales pero también, probablemente, a la mejora en la higiene de manos, el cierre de algunos centros de cuidados infantiles y al descenso en el número de comidas en restaurantes.[2] La incidencia es máxima para *Campylobacter jejuni* (cap. 279), seguida por *Salmonella* (cap. 284) y *E. coli* O157:H7 (cap. 280) y, con menor frecuencia, *Shigella* (cap. 285), *Yersinia, Vibrio* (cap. 278), *Cyclospora* (cap. 324) y listeria (cap. 272). La infección por *Vibrio* se debe predominantemente al consumo de marisco crudo. Los brotes de *E. coli* O157:H7 se han producido en granjas-escuela para niños o por consumo de carne picada poco hecha o verduras de hoja verde. Estas bacterias suelen invadir la parte distal del intestino delgado y el colon, donde se multiplican intracelularmente y lesionan el epitelio. La diarrea es inducida por estimulación de la secreción intestinal por parte de mediadores inflamatorios, por disminución de la absorción a través del epitelio dañado y por exudado de proteínas a la luz intestinal. Las especies del género *Shigella* y *E. coli* enterohemorrágica producen una toxina similar, la «toxina Shiga», que es citotóxica para las células epiteliales intestinales y causa inflamación, daño celular y diarrea con sangre y pus.

En parques acuáticos se han registrado brotes de infección por *Cryptosporidium* (cap. 321). Este parásito produce diarrea al adherirse y fusionarse con las membranas celulares epiteliales en el intestino delgado, con el consiguiente daño a las células. Entre los microorganismos específicos del marisco se cuentan *Vibrio parahaemolyticus* (cap. 278), causante de diarrea acuosa o con sangre, y *Vibrio vulnificus,* que produce también diarrea acuosa y, en especial en pacientes con enfermedades hepáticas, puede dar lugar a una septicemia de pronóstico letal. La ingestión de carne contaminada por *(Bacillus anthracis)* (carbunco; cap. 272) produce fiebre, dolor abdominal difuso y heces sanguinolentas y vómitos. El agente causante del carbunco invade la mucosa intestinal; y el microorganismo, o la toxina del carbunco, producen inflamación, ulceración y necrosis.

Además de las infecciones entéricas, ciertas infecciones sistémicas (p. ej., la hepatitis viral [cap. 134], la listeriosis [cap. 272], la legionelosis [cap. 290]), micoplasma e infecciones emergentes (p. ej., por hantavirus [cap. 351], el síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 [SARS-CoV-2; cap. 336] o la gripe aviar [cap. 332]) pueden ser causa de diarrea importante o manifestarse a través de ella.

Intoxicaciones alimentarias y ambientales

Las intoxicaciones alimentarias se producen por acumulación de toxinas en los alimentos como consecuencia del crecimiento de microorganismos productores de toxinas, entre los más habituales de los cuales se cuentan *Staphylococcus aureus* (cap. 267), *Bacillus cereus, Clostridium perfringens* (cap. 271) y *Clostridium botulinum* (cap. 271). La diarrea suele ser de inicio rápido, en general antes de 4 h desde la ingestión, y a menudo se asocia a vómitos. Las toxinas naturales también son responsables de la intoxicación por consumo de hongos *(Amanita)* (cap. 96), que también puede producir insuficiencia hepática y renal.

Las intoxicaciones ambientales pueden deberse a metales pesados (arsénico de los raticidas, oro, plomo, mercurio) que interfieren en la producción de energía por parte de las células. El arsénico (cap. 20) en dosis elevadas produce, además, colapso cardiovascular. Las intoxicaciones por insecticidas (organofosforados y carbamatos) suelen afectar a personas que trabajan en el campo o son debidas al consumo de plantas o infusiones contaminadas (cap. 96); la diarrea, el exceso de salivación y las secreciones pulmonares son debidos a secreción de cloruro estimulada por acetilcolina en el intestino y otros epitelios. Los pacientes a menudo presentan vómitos y calambres abdominales asociados.

El pescado y el marisco son fuentes frecuentes de intoxicaciones alimentarias, en especial peces y moluscos bivalvos. La mayor parte de estas toxinas producen combinaciones variables de síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) y neurológicos (hormigueo y quemazón peribucales, rubor facial, sudoración, cefalea, palpitaciones y mareo) en un plazo de pocas horas después de la ingestión del pescado (cap. 98). Síntomas similares son referidos por los pacientes afectados por la llamada intoxicación escombroide, causada por la ingestión de carne en mal estado de pescados como el atún, la dorada, el pez espada o la caballa, que produce importantes cantidades de histamina (cap. 98).

Los dinoflagelados marinos (algas) producen toxinas que causan una intoxicación paralizante o diarreica por ingestión de marisco y ciguatera (cap. 98). Los brotes esporádicos de intoxicaciones diarreicas, conocidas como «mareas rojas», tienen lugar cuando los moluscos bivalvos ingieren dinoflagelados productores de saxitoxinas (bloqueantes de los canales del calcio sensibles al voltaje) y ácido okadoico (toxina liposoluble que inhibe la serina y la treonina proteína fosfatasas 1 y 2 A). La ingestión de moluscos contaminados por los humanos produce diarrea y síntomas neurológicos. Las saxitoxinas producen síntomas predominantemente neurológicos (intoxicación paralítica, neurotóxica o amnésica), mientras que el ácido okadoico causa manifestaciones sobre todo gastrointestinales (intoxicación diarreica).

El paso a la cadena alimentaria de otra especie de dinoflagelado *(Gambierdiscus toxicus)* a pescados como la caballa, la serviola, el pargo, el mero o la barracuda, da lugar a la acumulación de ciguatoxina (cap. 98), causante de una intoxicación por pescado llamada ciguatera. La ciguatoxina activa los canales del sodio sensibles al voltaje, generando síntomas neurológicos y gastrointestinales. En EE. UU., los pescados del área del estuario del Albemarle-Pamlico, en la costa este, pueden ingerir dinoflagelados tóxicos causantes de la intoxicación por *Pfiesteria piscicida*. Las toxinas de estos dinoflagelados producen náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y síntomas neurológicos, tales como debilidad, mialgia, prurito, parestesias peribucales e inversión de la percepción de la temperatura, y alteraciones psiquiátricas y pérdidas de memoria. Los síntomas neurológicos pueden persistir durante meses o años. La intoxicación que produce el *fugu* o pez globo se debe a la tetrodotoxina, bloqueante de los canales del calcio sensibles a voltaje, que induce síntomas neurológicos, parálisis respiratoria y, en ocasiones, la muerte.

Diarrea del viajero

Los habitantes de Norteamérica que viajan a países en desarrollo o que realizan viajes en avión o se embarcan en cruceros están expuestos a alto riesgo de diarrea infecciosa aguda. Las causas habituales de diarrea del viajero (cap. 265) son norovirus, *E. coli* enterotóxica o enteroagregativa, *Shigella* y *Giardia*.[3] La toxina de *E. coli* termoestable se une a la guanilato ciclasa en el borde en cepillo de la membrana del enterocito, en el que causa un aumento del GMPc intracelular. La toxina de *E. coli* termolábil, similar a la del cólera, se une al monosialoganglósido GM_1 en la membrana con borde en cepillo, dando lugar a la activación de la adenilato ciclasa y a la elevación del AMPc intracelular. El AMPc y el GMPc estimulan la secreción de cloruro intestinal e inhiben la absorción de sodio y cloruro independiente de los nutrientes. La absorción de sodio-glucosa no se ve afectada, lo que constituye la base del tratamiento de rehidratación. La toxina del cólera se une de manera permanente a la adenilato ciclasa, hasta que se produce el recambio natural del epitelio intestinal, en un plazo de 5-7 días, lo que determina una secreción persistente y una diarrea intensa. La

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

secuenciación del ADN para detectar secuencias genómicas de aislados de *Vibrio cholerae* hace pensar en su introducción humana como causa de brotes recientes. La mayoría de los seis casos anuales de cólera notificados, por término medio, en EE. UU. se asocian a viajes.

Diarrea asociada a antibióticos

Los antibióticos son causa frecuente de la diarrea contraída en el ámbito hospitalario que aparece en aproximadamente el 20% de los pacientes que son tratados con antibióticos de amplio espectro, con aproximadamente el 30% de los casos causados por *Clostridioides difficile* (cap. 271). Recientemente se han desarrollado cepas de esta bacteria que inducen elevación de las concentraciones de las toxinas A y B y de una toxina binaria. Estas cepas se asocian a incremento de la incidencia y la gravedad de las infecciones por *C. difficile,* incluyendo un tipo de colitis fulminante que puede ser causa de colectomía o incluso de la muerte de la persona infectada. Las toxinas A y B producidas por esta bacteria causan diarrea. En modelos animales se ha observado que la IL-8, la sustancia P y el leucotrieno B_4 median la secreción de fluido intestinal estimulada por toxina A. *C. difficile* puede, pues, dar lugar a diarrea grave, colitis seudomembranosa o megacolon tóxico.

Diarreas hospitalarias (nosocomiales)

La diarrea es la enfermedad nosocomial más frecuente en pacientes hospitalizados o ingresados en residencias de asistencia continuada. Entre las causas frecuentes se cuentan la diarrea asociada a antibióticos, la infección por *C. difficile,* los fármacos, la impactación fecal, la alimentación por sonda y las enfermedades subyacentes. Los laxantes y antiácidos que contienen magnesio y la lactulosa son desencadenantes de diarreas osmóticas. Los laxantes con bisacodilo producen diarrea secretora. Las formulaciones líquidas de ciertos medicamentos también son posibles desencadenantes (diarrea por jarabes), debido a las elevadas cantidades de sorbitol u otros azúcares no absorbibles (p. ej., manitol) utilizadas para endulzar los jarabes. Los pacientes a los que les son administrados estos fármacos líquidos por sonda pueden llegar a recibir hasta 20 g de sorbitol al día. Una causa de diarrea importante, aunque poco conocida, es la alimentación (por sonda) enteral (cap. 198), particularmente en pacientes en estado crítico, que a menudo desarrollan diarrea. Los factores implicados pueden ser, en este caso, la dismotilidad, el aumento de la permeabilidad intestinal y el bajo contenido en sodio de las fórmulas enterales.

Entre los pacientes ingresados en centros de salud mental y residencias de ancianos se registran tasas elevadas de diarrea infecciosa nosocomial (p. ej., por *C. difficile* y, menos frecuentemente, por *Shigella, Salmonella, E. coli* hemorrágica*, Giardia* y *Entamoeba histolytica*). La diarrea infecciosa, el 50% o más de cuyos casos se debe a *C. difficile,* también es frecuente en centros de asistencia a enfermos agudos. Las infecciones graves por *C. difficile* también se han notificado en mujeres durante el periparto. Si no se lleva a los enfermos hospitalizados comida procedente del exterior, la probabilidad de infección nosocomial producida por *Salmonella* o *Shigella* es muy escasa. Los pacientes inmunodeprimidos son igualmente susceptibles de infecciones virales nosocomiales (rotavirus, norovirus, adenovirus y virus de Coxsackie).

Diarrea relacionada con el tratamiento del cáncer y otros medicamentos

La radioterapia abdominal o de todo el cuerpo casi siempre determina un aumento de la frecuencia de las deposiciones, a menudo líquidas. La quimioterapia contra el cáncer con amsacrina, azacitidina, citarabina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, floxuridina, 5-fluorouracilo, 6-mercaptopurina, metotrexato, plicamicina, IL-2 y resveratrol puede causar diarrea leve o moderada. El irinotecán (CPT-11) o el oxaliplatino y la combinación de 5-fluorouracilo y leucovorina son causas frecuentes de diarrea acuosa grave.

Los inhibidores del punto de control inmunitario del antígeno de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y del ligando de muerte programada PD-(L) provocan diarrea en hasta el 40% de los pacientes. La causa es una colitis con o sin enteritis. La evaluación de pacientes con diarrea importante (> 4 deposiciones sobre la situación basal) incluye la exclusión de posibles infecciones, la medida de la calprotectina o la lactoferrina fecales y/o biopsias endoscópicas.[4] Si no se reconoce y no se trata, esta forma de colitis grave puede ser fatal.

El olmesartán, un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA), produce una diarrea intensa debido a una enteropatía parecida al esprúe. Los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (IECA) pueden producir dolor abdominal y diarrea por angioedema visceral. La colchicina, la neomicina, el metotrexato y el ácido paraaminosalicílico dañan la membrana enterocítica. La colestiramina, el colestipol y el colesevelam se unen a las sales biliares y, a veces, causan una diarrea malabsortiva, sobre todo entre pacientes con resección ileal. El tratamiento con sales de oro ocasiona inflamación intestinal y diarrea.

Diarrea de guardería

En EE. UU., más de 7 millones de niños acuden a guarderías, en las que es muy elevada la prevalencia de diarrea, y las infecciones secundarias de miembros de la familia se producen en un 10-20% de los casos. La mayoría de los brotes se debe a rotavirus o norovirus. Menos frecuentes son *Shigella* (cap. 285), *Giardia* (cap. 322) y *Cryptosporidium* (cap. 321).

Diarrea del corredor

La diarrea afecta al 10-25% de las personas que realizan ejercicio intenso, sobre todo si son mujeres corredoras de maratón o triatletas. Algunos deportistas padecen asociación con dolores cólicos, tenesmo fecal, náuseas o vómitos. La fisiopatología de la diarrea del corredor es desconocida. La liberación de secretagogos intestinales, en especial prostaglandinas u hormonas, o isquemia pueden verse implicadas.

DIAGNÓSTICO

La diarrea acuosa aguda puede deberse a infecciones, toxinas alimentarias o medicamentos, o bien puede ser indicio del comienzo de una enfermedad crónica (fig. 126-1; v. tablas 126-1 y 126-2). La prueba de PCR múltiple en heces es un método rápido y sensible de detectar patógenos bacterianos, virales y parasitarios (cap. 262), pero que no distingue las partículas de los microorganismos vivos ni proporciona sensibilidad antibiótica. El abordaje diagnóstico en pacientes con fiebre y diarrea acuosa o sanguinolenta debe centrarse en las pruebas de PCR múltiple fecal para detección de patógenos.[5] La obtención de un resultado positivo debe ir seguida de un cultivo y determinación de la sensibilidad frente a antimicrobianos y trazado de contactos. En aquellas personas que hayan viajado recientemente a una zona de cólera endémico será preciso realizar una prueba de *Vibrio*.

Las pruebas sistemáticas de heces no están indicadas cuando la diarrea aparece después de 3-5 días de hospitalización, excepto en pacientes con neutropenia, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o signos de infección enteral. En pacientes con más de tres deposiciones acuosas diarias, sobre todo si han consumido antibióticos recientemente, han estado hospitalizados o se encuentran en el periparto, se recomienda un abordaje consistente en dos pruebas para el diagnóstico de *C. difficile* (cap. 271). Tras obtener una PCR de heces o una prueba de glutamato deshidrogenasa con resultado positivo se realizará un enzimoinmunoanálisis de toxinas para ayudar a distinguir una infección verdadera de un estado de portador.[6]

Entre los organismos que causan diarrea pero que no son sometidos a pruebas de rutina por los laboratorios microbiológicos se cuentan *Yersinia* (cap. 288), *Plesiomonas, E. coli* enterohemorrágica serotipo O157:H7 (cap. 280), *Aeromonas, Cyclospora,* microsporidios y *Vibrio* no cólera (cap. 278). Parásitos como *Giardia* (cap. 322), *Cryptosporidium* (cap. 321) y *Strongyloides* (cap. 327) pueden resultar difíciles de detectar en heces, aunque pueden diagnosticarse mediante pruebas antigénicas en heces o biopsia intestinal (cap. 262).

TRATAMIENTO

Entre los objetivos del tratamiento de la diarrea cabe citar, cuando proceda, la reposición de líquidos, el uso de fármacos antidiarreicos, el soporte nutricional y el tratamiento antimicrobiano. Dado que la muerte en pacientes con diarrea aguda se produce por deshidratación, la primera tarea ha de ser la valoración del grado de deshidratación y la reposición de las carencias de líquidos y electrólitos.

Reposición de líquidos

Los pacientes con deshidratación grave deben tratarse por vía intravenosa con solución de Ringer lactato o salina, con potasio y bicarbonato adicional, según las necesidades. Las soluciones de rehidratación oral, empleadas con profusión en la reposición de pérdidas de líquidos y electrólitos causadas por diarrea, resultan eficaces porque contienen sodio, azúcares y, con frecuencia, aminoácidos que utilizan transportadores de la captación de sodio dependientes de los nutrientes. En pacientes conscientes con deshidratación de leve a moderada, la solución de rehidratación oral es tan eficaz como la intravenosa en la reposición de las pérdidas de líquidos y electrólitos. En lactantes y niños, las soluciones de rehidratación oral pueden administrarse en volúmenes de 50 a 100 ml/kg durante 4 o 6 h; en general, los adultos necesitan beber 1.000 ml/h. Las soluciones de osmolaridad reducida (75 mmol/l de Na^{2+}, osmolaridad de 245 mmol/l frente a 90 mmol/l de Na^{2+}, osmolaridad de 311 mmol/l en soluciones estándar) son mejor toleradas y resultan más eficaces en la diarrea no colérica, si bien pueden producir hiponatremia en pacientes con diarrea de gran volumen, particularmente en niños. Aunque son eficaces en la rehidratación del paciente, las soluciones con base de glucosa empeoran en ocasiones la diarrea. A diferencia de las soluciones con base de glucosa, las soluciones con base de polímeros de arroz disminuyen la diarrea en las víctimas de cólera. El arroz es digerido para formar numerosos monómeros de glucosa que ayudan a la absorción de las secreciones intestinales. Estas soluciones pueden no reducir el volumen de heces en la diarrea aguda, pero rehidratan de manera eficaz al paciente, aunque esta continúe. Una vez conseguida la rehidratación, se administran soluciones de rehidratación oral a tasas iguales que la pérdida de heces y las pérdidas insensibles hasta que la diarrea cesa.

Reducción de la diarrea

El subsalicilato de bismuto (525 mg por vía oral cada 30 min a 1 h para 5 dosis, que pueden repetirse el día 2) resulta seguro y eficaz en la diarrea infecciosa bacteriana. Los opiáceos y los anticolinérgicos no se recomiendan para la diarrea infecciosa bacteriana, ya que paralizan la motilidad intestinal y predisponen al incremento de la colonización, la invasión y la excreción prolongada de organismos infecciosos. El opiáceo loperamida es seguro en la diarrea aguda o la diarrea del viajero, siempre que no se administre a pacientes con disentería (fiebre alta con sangre o pus en las heces) y, sobre todo, cuando se administra con antibióticos eficaces concomitantes. Una combinación de loperamida (2 mg por vía oral cuatro veces al día) y simeticona (125 mg por vía oral cuatro veces al día) puede reducir los calambres abdominales y la duración de la diarrea del viajero. El racecadotrilo (100 mg por vía oral tres veces al día en adultos; 1,5 mg/kg de peso corporal por vía oral tres veces al día en niños), un inhibidor de la encefalinasa intestinal que es antisecretor, pero no paraliza la motilidad intestinal, resulta eficaz en el tratamiento de la diarrea aguda en niños y adultos. La diarrea asociada a nutrición enteral (cap. 198) con frecuencia puede tratarse con pectina

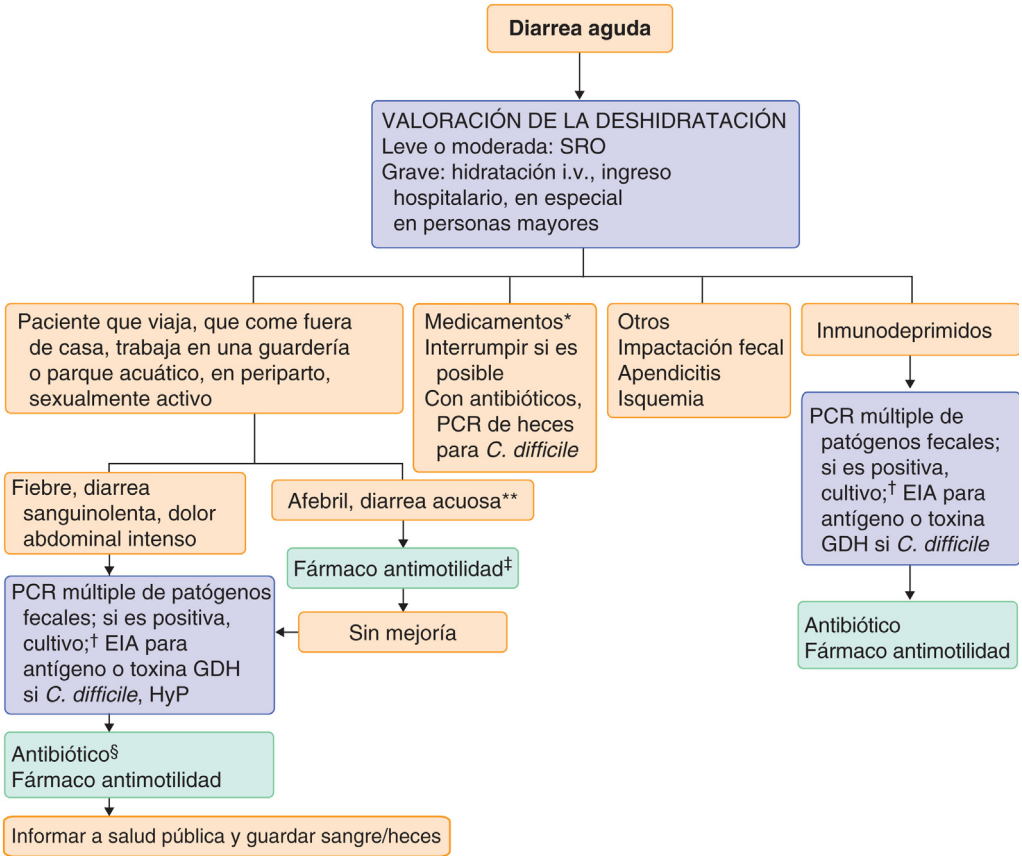

FIGURA 126-1. Abordaje del diagnóstico de la diarrea aguda. *Más de 700 medicamentos producen diarrea, entre ellos pueden citarse: la cafeína, los inhibidores de la proteasa, los inhibidores del punto de control inmunitario, las preparaciones tiroideas, la metformina, el micofenolato mofetilo, el sirolimús, los fármacos colinérgicos, la colchicina, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los inhibidores de la bomba de protones, los bloqueantes de la histamina 2, los derivados del 5-ASA, los inhibidores y los bloqueantes de los receptores de la enzima conversora de la angiotensina, el bisacodilo, la sena, el aloe, las antraquinonas y los fármacos que contengan magnesio o fósforo. †Solicitud específica de cultivo para *Yersinia, Plesiomonas, Vibrio, Escherichia coli* enterohemorrágica serotipo O157:H7 y *Aeromonas* en caso de sospecha. **Pruebas de *Vibrio* si se ha viajado a una zona de cólera endémico. ‡En caso de alto grado de sospecha de infección por *Clostridioides difficile* o infección bacteriana invasiva, se debe esperar a los estudios de PCR antes de comenzar. El racecadotrilo tiene efectos antisecretores, sin paralización de la motilidad intestinal y puede utilizarse si se halla disponible. §No recomendado para pacientes con diarrea sanguinolenta por *E. coli* O157:H7. EIA, enzimoinmunoanálisis; GDH, glutamato deshidrogenasa; HyP, huevos y parásitos; i.v., intravenoso; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SRO, solución de rehidratación oral.**

(4 g/kg de peso corporal al día) o, si no hay contraindicaciones, con loperamida (2 mg por vía oral cuatro veces al día durante 3 a 7 días, hasta una dosis máxima de 16 mg/día). La diarrea no es motivo para la retirada de la alimentación por sonda a no ser que el volumen de heces sea mayor de 1 l/día.

Los ansiolíticos (p. ej., 2 mg de diacepam por vía oral de dos a cuatro veces al día) y antieméticos (p. ej., 12,5 a 25 mg de prometacina por vía oral una o dos veces al día) que reducen la percepción sensorial suelen hacer que los síntomas sean más tolerables y su uso resulta seguro. Ciertos alimentos o sustancias derivadas de los mismos (plátanos verdes, pectinas [almidones resistentes a la amilasa], cinc) aminoran la cantidad o la duración de la diarrea en niños. Los almidones resistentes a la amilasa no absorbidos son metabolizados en el colon formando ácidos grasos de cadena corta que favorecen la absorción de líquidos. La suplementación con cinc (20 mg de cinc elemental por vía oral una vez al día) resulta eficaz en la prevención de recidivas de diarrea en niños malnutridos. La carencia de cobre es una potencial complicación del tratamiento prolongado con cinc. Los probióticos no aportan beneficio a los niños con diarrea aguda,[A1] mientras que ensayos aleatorizados extensos no se han notificado en adultos.

Antibióticos

Mientras el médico espera los resultados del coprocultivo para orientar el tratamiento específico (cap. 266), las fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino en dosis de 500 mg por vía oral dos veces al día durante 1-3 días, o levofloxacino en dosis de 500 mg por vía oral durante 1-3 días) son el tratamiento de elección cuando los antibióticos están indicados (v. fig. 126-1). El trimetoprim-sulfametoxazol (1 comprimido de doble potencia por vía oral dos veces al día durante 5 días o dos comprimidos de potencia simple por vía oral dos veces al día durante 5 días) es el tratamiento de segunda línea. Si el complejo de síntomas indica una posible infección por *Campylobacter,* debe añadirse azitromicina (500 mg/día por vía oral durante 3 días). Con independencia de la causa de la diarrea infecciosa, los pacientes inmunodeprimidos, los que presentan prótesis valvulares, vasculares u ortopédicas, los que padecen anemias hemolíticas congénitas (especialmente si la salmonelosis está involucrada) y los de muy corta edad o los ancianos deben ser tratados con antibióticos.

Determinadas diarreas infecciosas deben tratarse con antibióticos, entre ellas las asociadas a shigelosis (cap. 285), cólera (cap. 278), enterocolitis seudomembranosa (cap. 271), infecciones parasitarias (caps. 321 a 323) y enfermedades de transmisión sexual (cap. 264). El tratamiento de la infección por el serotipo O157:H7 de *E. coli* no se recomienda en la actualidad, ya que los antibióticos utilizados en el momento presente no parecen resultar de utilidad y la incidencia de complicaciones (síndrome urémico hemolítico) puede ser mayor después de la antibioterapia. Los antibióticos no son eficaces para la diarrea viral o la criptosporidiosis.

Para la diarrea del viajero, ciprofloxacino (500 mg por vía oral dos veces al día durante 3 días) es una opción terapéutica eficaz. El antibiótico no absorbible rifaximina (200 mg por vía oral tres veces al día o 400 mg dos veces al día durante 3 días) es seguro y eficaz para la diarrea del viajero contraída en México, aunque en ocasiones no es eficaz contra las infecciones por *Campylobacter* y *Shigella*.

Se han generado cepas resistentes a fluoroquinolonas y a trimetoprim-sulfametoxazol de *Shigella, E. coli, Salmonella, Campylobacter* y *C. difficile*. La azitromicina (500 mg por vía oral el día 1 y 250 mg/día por vía oral durante 4 días) puede ser una opción eficaz contra las cepas resistentes de *Shigella* y *Campylobacter* y para la diarrea del viajero contraída en México.

Si existe base epidemiológica para sospechar una infección por *C. difficile,* la fidaxomicina (200 mg por vía oral dos veces al día durante 10 días) es superior a la vancomicina oral (125 mg por vía oral cuatro veces al día durante 10 días)[A2] para prevenir la infección recurrente. Si fuera posible, se interrumpirán otros antibióticos y supresores del ácido gástrico, que son factores de riesgo de infección recurrente.[7] En pacientes con infección recurrente por *C. difficile* y alto riesgo de recurrencia la inmunoterapia con bezlotuxumab (anticuerpo monoclonal contra la toxina B de *C. difficile,* administrado en dosis única de 10 mg/kg por vía intravenosa [i.v.] infundida durante 1 h) disminuye las tasas de recidiva.[A3] El trasplante de microbiota fecal es más eficaz que la vancomicina para tratar recidivas, con tasas de resolución del 90%, muy superiores a las del 30% de la vancomicina.[A4] La diarrea inducida por antibióticos no asociada a *C. difficile* suele ser leve y autolimitada y en general remite espontáneamente o en respuesta a tratamiento con colestiramina (4 g por vía oral cuatro veces al día durante 2 semanas).

El tratamiento de la diarrea leve o moderada inducida por quimioterapia o radiación incluye loperamida (2 mg por vía oral cuatro veces al día) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (p. ej., naproxeno en dosis de 250 a 500 mg por vía oral dos veces al día). El octreótido constituye una opción eficaz en pacientes con diarrea grave, en dosis de hasta 700 µg/día por vía subcutánea (s.c.). El tratamiento de la diarrea debida a enterocolitis por inhibidores del punto de control inmunitario incluye interrumpir el consumo del agente agresor e iniciar un abordaje con glucocorticoides sistémicos (el equivalente a 0,5-2 mg/kg de prednisona por vía oral o intravenosa), con un período de disminución progresiva de 4 a 6 semanas. Si no se observa respuesta en 72 h o cuando, transcurrida 1 semana, dicha respuesta sea incompleta, debería administrarse infliximab (5 mg/kg) o vedolizumab (300 mg) por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PREVENCIÓN

La vacunación contra los rotavirus (cap. 350) reduce el riesgo de infección y muerte y generalmente da lugar a síntomas más leves en los infectados. Las personas que viajan a países de alto riesgo (Centroamérica y otras áreas de Latinoamérica, África, Asia, Oriente Medio) deben evitar el consumo de agua corriente, hielo o carne, pescado y verduras crudos (cap. 265). La vacuna por vía oral del cólera contra la toxina B recombinante y células enteras muertas (rBS-WC) resulta eficaz en la prevención de la cepa O1 El Tor y parcialmente eficaz contra las cepas de *E. coli* enterotoxígena. La vacuna del cólera se recomienda para los trabajadores que prestan ayuda humanitaria a los enfermos y para el personal sanitario que trabaja en países en los que la enfermedad es endémica, así como para las personas con inmunodepresión, enfermedad crónica o hipoclorhidria. Para detener los brotes de cólera en países endémicos, las comunidades vulnerables deben ser vacunadas y tener acceso a agua potable limpia.

El subsalicilato de bismuto (525 mg por vía oral cuatro veces al día durante hasta 3 semanas) es eficaz para prevenir la diarrea del viajero en comparación con el placebo. La rifaximina (de 200 a 1.100 mg/día por vía oral durante 2 semanas) es eficaz para reducir el riesgo de diarrea del viajero en México y se recomienda para quienes presentan alto riesgo de complicaciones de salud.[A5] La combinación de rifaximina más loperamida es mejor que cualquiera de las dos solas. Muchos deportistas que pueden ser candidatos a padecer diarrea del corredor emplean loperamida y AINE como profilaxis, aunque no se ha confirmado su eficacia en este contexto. Los probióticos (p. ej., lactobacilos y bifidobacterias) por vía oral no previenen con eficacia la diarrea aguda asociada a los antibióticos.

DIARREA AGUDA PERSISTENTE

La diarrea persistente durante más de 2 semanas se desarrolla en alrededor del 3% de las personas que viajan a países en desarrollo. Entre sus causas comunes se cuentan infecciones parasitarias (p. ej., *Giardia* [cap. 322], *Cryptosporidium* [cap. 321]) y bacterianas (p. ej., *E. coli* enteroagregativa [cap. 280], *Shigella* [cap. 285] y *Salmonella* [cap. 284]). La evaluación debe incluir cultivo de patógenos bacterianos y métodos de detección de infecciones bacterianas, virales y protozoarias (p. ej., PCR múltiple), así como microscopia para detección de infecciones protozoarias. El tratamiento antimicrobiano provisional puede administrarse a pacientes que han regresado recientemente de países en desarrollo, aunque es preferible administrarlo basándose en los resultados de las pruebas de laboratorio.

DIARREA CRÓNICA

Se estima que en torno al 5% de la población estadounidense padece diarrea crónica y que aproximadamente el 40% de las personas que la padecen son mayores de 60 años. Las causas de diarrea crónica son las diarreas infecciosas o inflamatorias persistentes, los síndromes de malabsorción y las diarreas acuosas (tabla 126-3).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con malabsorción (tabla 126-4) pueden acudir con diversas manifestaciones gastrointestinales o extraintestinales (tabla 126-5). La malabsorción importante de grasas e hidratos de carbono suele inducir una diarrea crónica, retortijones abdominales, gas, flatulencia y pérdida de peso. La esteatorrea (grasa en las heces) se manifiesta por deposiciones oleosas, malolientes, difíciles de limpiar del inodoro. Las deposiciones pueden ser grandes y voluminosas (p. ej., insuficiencia pancreática) o acuosas (p. ej., sobrecrecimiento bacteriano, enfermedades de la mucosa). Las personas con malabsorción también sufren manifestaciones por las carencias de vitaminas y minerales. La disnea puede deberse a la anemia por carencia de hierro, cobre, ácido fólico o vitamina B_{12}. Las manifestaciones de malabsorción de calcio, magnesio o vitamina D comprenden parestesias y tetania secundaria a hipocalcemia o hipomagnesemia, así como dolor óseo por fracturas relacionadas con osteomalacia u osteoporosis. Las parestesias y la ataxia son manifestaciones de la carencia de cobalamina y vitamina E. De forma alternativa, la neuropatía se podría explicar por malnutrición o carencia de cobre. La dermatitis herpetiforme (cap. 406) es una erupción ampollosa, urente y pruriginosa en las superficies de extensión y en las nalgas asociada a la enfermedad celíaca.

Las diarreas inflamatorias se manifiestan por fiebre y dolor abdominal o edema que denota una pérdida crónica de proteínas. El paciente tiene varias deposiciones sanguinolentas, de escaso volumen, junto con tenesmo, lo que denota una proctitis, o bien sufre una diarrea grave como consecuencia de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) o de una enfermedad celíaca. Las manifestaciones generales de la enfermedad inflamatoria intestinal abarcan poliartritis migratoria, sacroilitis, eritema nudoso, piodermia gangrenosa, vasculitis leucocitoclástica, uveítis y úlceras aftosas bucales.

DIAGNÓSTICO

La anamnesis y la exploración física detalladas facilitan el diagnóstico del 25 al 50% de los casos de diarrea crónica (fig. 126-2; v. tabla 126-1). En adultos jóvenes con diarrea crónica, las principales causas son síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis microscópica, diarrea por ácidos biliares, malabsorción, fármacos, aditivos alimentarios, enfermedad tiroidea y diabetes mellitus. La tasa diagnóstica se eleva hasta el 75% si se añade un coprocultivo y el examen de huevos y parásitos, la determinación de la grasa fecal y la sigmoidoscopia o colonoscopia flexible con biopsia. El 25% restante de las diarreas crónicas precisan un estudio exhaustivo y, en ocasiones, el ingreso para llegar al diagnóstico.

TABLA 126-3 CAUSAS DE LA DIARREA CRÓNICA

- Diarrea infecciosa persistente (v. tabla 126-2)
  - Diarrea de Brainerd
- Síndromes malabsortivos (v. tablas 126-4 y 126-6)
  - Causas frecuentes
    - Enfermedad celíaca
    - Infección (*Giardia lamblia,* relacionadas con el VIH/sida)
    - Esprúe tropical
    - Enfermedad de Crohn
    - Enteritis por radiación
    - Cirugía de derivación gástrica
    - Síndrome de vaciamiento rápido
    - Pancreatitis crónica
    - Sobrecrecimiento bacteriano intestinal
- Diarrea acuosa
  - Diarrea osmótica
    - Carencia de disacaridasas (lactasa, sacarasa)
    - Fosfato/sulfato de magnesio y de sodio
    - Sorbitol, fructosa
  - Alcohol
  - Facticia
  - Diarrea acuosa funcional (síndrome del intestino irritable)
- Secretora pura
  - Tumores secretores de hormonas (VIPoma, tumor neuroendocrino, gastrinoma, cáncer medular de tiroides)
  - Mastocitosis sistémica
  - Adenoma velloso
- Idiopática
- Diarreas inflamatorias
  - Enfermedad inflamatoria intestinal
  - Gastroenteritis eosinofílica
  - Colitis microscópica (colágena o linfocítica)
  - Alergia a alimentos

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VIP, péptido intestinal vasoactivo.

TABLA 126-4 CAUSAS DE MALABSORCIÓN

MECANISMO DE MALABSORCIÓN	ALTERACIONES
Deterioro de la mezcla	Gastrectomía total/parcial Cirugía de derivación gástrica
Deterioro de la lipólisis	Pancreatitis crónica Cáncer pancreático Deficiencia congénita de lipasa o colipasa Gastrinoma
Deterioro de la formación de micelas	Hepatopatía grave Sobrecrecimiento bacteriano Enfermedad de Crohn Resección ileal Gastrinoma
Deterioro de la absorción por las mucosas	Deficiencia de lactasa Abetalipoproteinemia Giardiasis Enfermedad celíaca Esprúe tropical Agammaglobulinemia Amiloidosis Relacionadas con sida Enteritis por radiación Enfermedad del injerto contra el huésped Enfermedad de Whipple Gastroenteritis eosinofílica Fármacos Linfoma Enteritis autoinmunitaria Síndrome del intestino corto
Deterioro de la aportación de nutrientes	Linfangiectasia congénita Linfoma Tuberculosis Pericarditis congestiva Insuficiencia cardíaca congestiva grave
Desconocido	Hipoparatiroidismo Insuficiencia suprarrenal Hipertiroidismo Síndrome carcinoide

TABLA 126-5 SECUELAS CLÍNICAS DE LA MALABSORCIÓN DE NUTRIENTES, AGUA Y ELECTRÓLITOS

NUTRIENTE MAL ABSORBIDO	MANIFESTACIÓN CLÍNICA
Proteínas	Caquexia, edema
Hidratos de carbono y grasas	Diarrea, retortijones abdominales y flatulencia, pérdida de peso y retraso del crecimiento
Líquidos y electrólitos	Diarrea, deshidratación
Hierro	Anemia, queilosis, estomatitis angular
Calcio y vitamina D	Dolor óseo, fracturas, tetania
Magnesio	Parestesias, tetania
Vitamina B_{12} y ácido fólico	Anemia, glositis, queilosis, parestesias, ataxia (solo vitamina B_{12})
Vitamina E	Parestesias, ataxia, retinopatía
Vitamina A	Ceguera nocturna, xeroftalmía, hiperqueratosis, diarrea
Vitamina K	Equimosis
Riboflavina	Estomatitis angular, queilosis
Cinc	Dermatitis, hipogeusia, diarrea
Selenio	Miocardiopatía
Ácidos grasos esenciales	Dermatitis
Cobre	Anemia, deterioro mental, neuropatía

La emisión de 10 a 20 deposiciones diarias, sin respuesta al ayuno, denota diarrea secretora (fig. 126-3).[8] Los antecedentes de úlcera péptica hacen pensar en gastrinoma (cap. 213) o mastocitosis sistémica (cap. 235). La exploración física ayuda solo si se aprecia la tiromegalia del carcinoma medular (cap. 207), la rubefacción cutánea de los tumores neuroendocrinos y la mastocitosis sistémica, el dermografismo de la mastocitosis sistémica o el eritema necrolítico migratorio del glucagonoma (cap. 213). La disfunción neurovegetativa (p. ej., hipotensión postural, impotencia, sudoración gustativa) se da casi siempre en la diarrea diabética.

El estudio de la malabsorción comienza por una investigación cuidadosa del ritmo intestinal y una descripción de las heces, adelgazamiento, viajes, tolerancia a los alimentos o leche, enfermedades digestivas, pancreáticas o hepáticas, cirugía abdominal, radioterapia o quimioterapia, antecedentes familiares y consumo de medicamentos y alcohol.

Análisis de sangre

Las determinaciones (v. fig. 126-2) de hierro, ácido fólico, vitamina B_{12}, tiempo de protrombina (vitamina K) y otras vitaminas liposolubles (A, E y D) en la sangre completan el estudio de la malabsorción. Se solicitarán pruebas específicas de anticuerpos si se sospecha una enfermedad celíaca (v. más adelante). Los hallazgos de leucocitosis, eosinofilia, velocidad de sedimentación globular elevada o proteína C reactiva, hipoalbuminemia o disminución de las proteínas totales en suero o en sangre periférica denotan una diarrea inflamatoria, cuyo rasgo patognomónico es la presencia de sangre, macroscópica u oculta, y leucocitos o calprotectina (una proteína leucocítica no degradable) en la deposición.

Pruebas de imagen

La malabsorción se sospecha si se aprecia calcificación pancreática en una radiografía simple de abdomen (cap. 119). Ciertas enfermedades (p. ej., cirugía gástrica previa, fís-

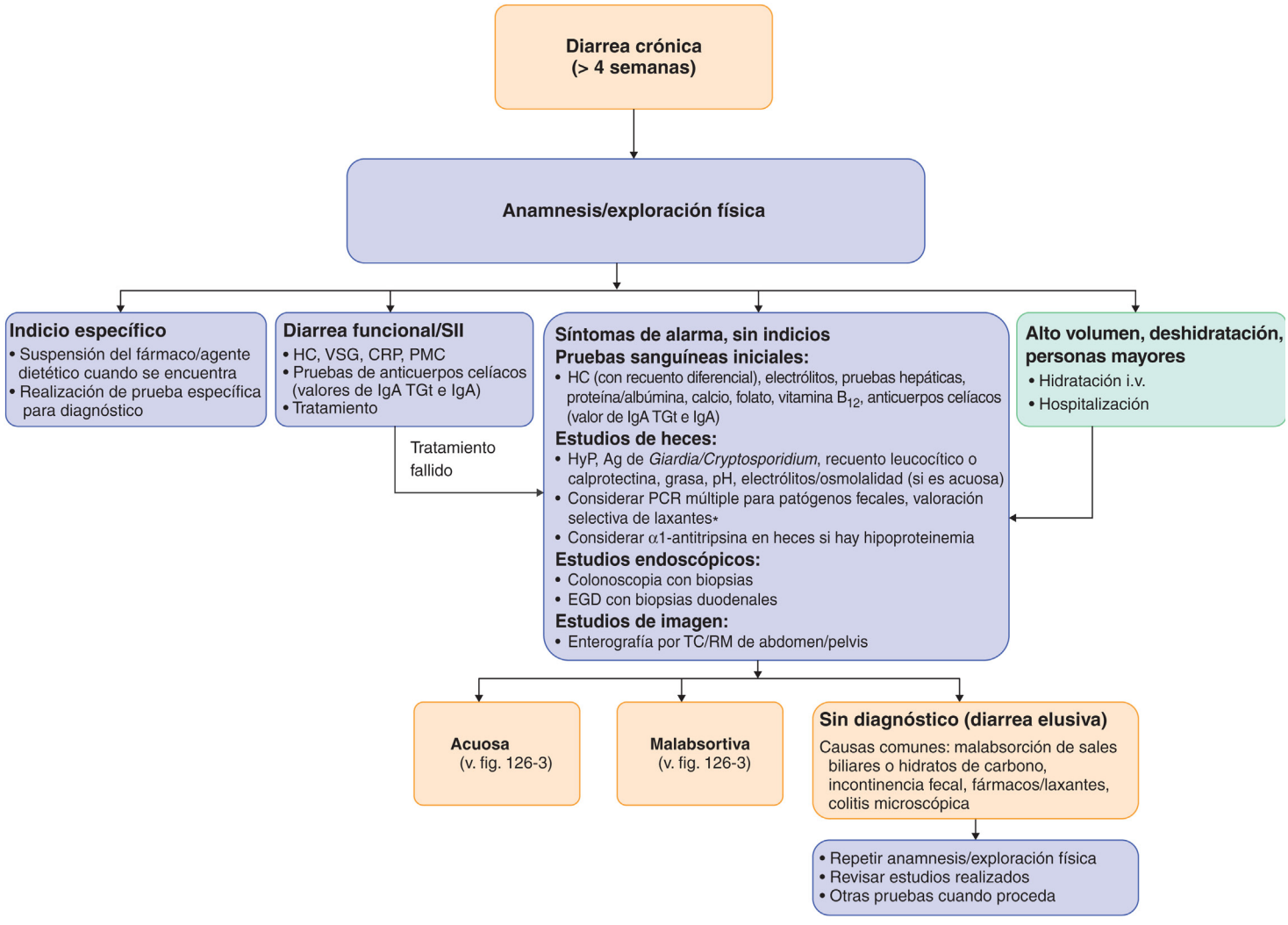

FIGURA 126-2. Abordaje inicial de la diarrea crónica. *Proceda con PCR múltiple de patógenos fecales en pacientes inmunodeprimidos; realice una valoración selectiva de laxantes en caso de sospecha de uso abusivo de los mismos. Ag, antígeno; CRP, proteína C reactiva; EGD, esofagogastroduodenoscopia; HC, hemograma completo; HyP, huevos y parásitos; IgA, inmunoglobulina A; i.v., intravenoso; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PMC, panel metabólico completo; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada; TGt, transglutaminasa tisular; VSG, velocidad de sedimentación globular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

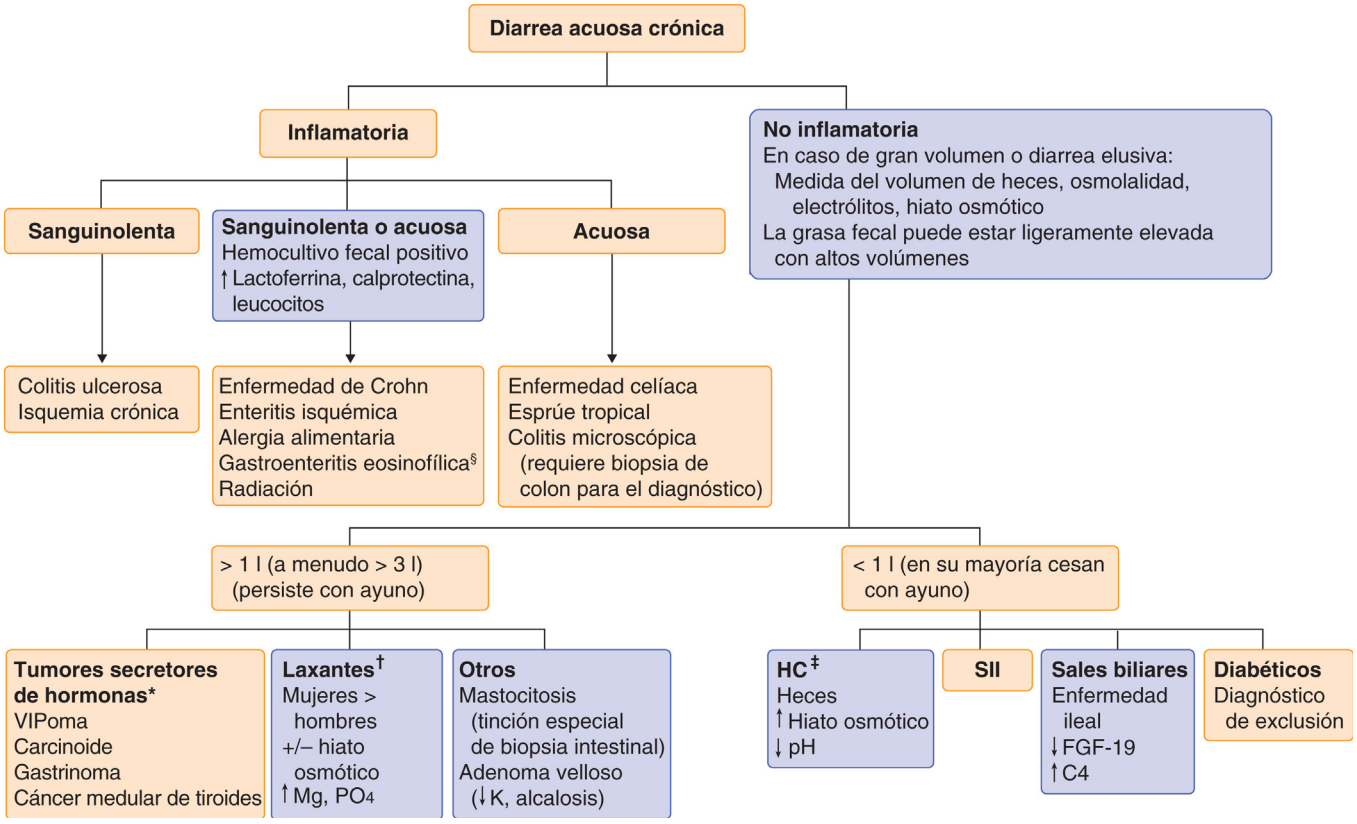

FIGURA 126-3. Enfoque de la evaluación de la diarrea acuosa. Numerosas diarreas obedecen a más de un mecanismo (p. ej., osmótica, secretora o inflamatoria). Otras posibles causas son fármacos, postoperatorio (vagotomía, fundoplicatura de Nissen, colecistectomía), hipertiroidismo y consumo de alcohol. *VIPoma: «cólera pancreático» con > 3 l diarios de eliminación de heces, nivel elevado de VIP. Carcinoide: nivel elevado de ácido 5-hidroxiindolacético, OctreoScan positivo. Gastrinoma: nivel de gastrina elevado, prueba de estimulación de secretina positiva, diarrea por alto volumen de secreción ácida. Cáncer medular tiroideo: concentración elevada de calcitonina. †El volumen de heces puede ser alto o bajo dependiendo de la dosis ingerida; puede responder al ayuno. ‡La malabsorción de hidratos de carbono (HC) puede deberse a deficiencia de lactasa, fructosa en la dieta, sorbitol en dulces para diabéticos o medicamentos líquidos. §Para el diagnóstico puede ser necesaria una biopsia de grosor completo. C4, 7α-hidroxi-4-colesten-3-ona; FGF, factor de crecimiento de fibroblastos; SII, síndrome del intestino irritable.

tulas gastrocólicas, asas ciegas de anastomosis intestinales anteriores, estenosis de intestino delgado, divertículos múltiples en el yeyuno, alteraciones de la motilidad intestinal causantes de sobrecrecimiento bacteriano) se detectan con la tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) del abdomen tras administrar contraste por vía oral o en el estudio esofagogastroduodenal tradicional y estudios del intestino delgado con bario. La enterografía por TC o RM, basada en el uso de un contraste neutro por vía oral para realzar la pared intestinal, muestra en ocasiones signos diagnósticos de una enfermedad inflamatoria intestinal avanzada o alteraciones que indican linfoma, gastroenteritis eosinofílica o enterocolitis por radiación. La gammagrafía de los receptores de somatostatina con tomografía por emisión de positrones (PET) con dotatato marcado con galio 68 o cobre 64 resulta útil para localizar tumores neuroendocrinos.

Endoscopia y biopsia

La endoscopia alta con biopsia duodenal está indicada si las pruebas serológicas de enfermedad celíaca resultan positivas o hay indicios diagnósticos de malabsorción en la mucosa del intestino delgado (cap. 120). Algunos pacientes con enfermedad celíaca pueden sufrir una inflamación leve o una enfermedad segmentaria de la mucosa y precisan biopsias del bulbo duodenal o enteroscopia con biopsia yeyunal para el diagnóstico. Se utilizan la endoscopia con videocápsulas (cap. 120) y la enteroscopia asistida por balón para diagnosticar celiaquía resistente y otras enfermedades de los tramos más distales del intestino delgado. La colonoscopia hasta el íleon terminal está indicada para detectar adenomas vellosos, colitis microscópicas, mastocitosis o una enfermedad inflamatoria intestinal temprana en pacientes con una diarrea acuosa intensa o poco clara. La colonoscopia también puede revelar una pigmentación parda, indicativa de melanosis del colon por el consumo crónico de laxantes antracénicos. La úlcera del íleon terminal revela a veces una enfermedad intestinal infecciosa o inflamatoria.

Otras pruebas de laboratorio

Malabsorción

Si la diarrea crónica es el síntoma de presentación, se solicitarán un examen de huevos y parásitos en las heces y una PCR, o un análisis de identificación antigénica de *Giardia* en las heces mediante inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA). La determinación de la grasa fecal con una dieta rica en grasas (70 a 100 g/día) es la mejor prueba para cribar la malabsorción (tabla 126-6). Si el resultado de la grasa fecal es negativo, se planteará una malabsorción selectiva de hidratos de carbono u otras causas de la diarrea acuosa. Si el resultado es positivo, se ampliará el estudio según la sospecha clínica concreta. Si se baraja una insuficiencia pancreática, se solicitará un estudio de imagen del páncreas; si se sospecha un sobrecrecimiento bacteriano, se cultivará un aspirado intestinal o se solicitará una prueba del aliento. Las pruebas con contraste del intestino delgado ayudan a detectar anomalías estructurales que predisponen al sobrecrecimiento bacteriano (tabla 126-7). Si se piensa en una lesión proximal de la mucosa, se obtendrán varias muestras de biopsia duodenal. Si no hay ningún indicio, la enterografía por TC o RM facilita la detección de enfermedades de la mucosa en los tramos intermedios y distales del intestino delgado. Algunas personas con enfermedad celíaca acuden por una deficiencia selectiva de nutrientes sin diarrea. En estos casos, deben realizarse pruebas de anticuerpos de inmunoglobulina A (IgA) antitransglutaminasa tisular (TGt) y se determinará el valor total de IgA. Si el paciente con diarrea grave o malnutrición está ingresado, se suele efectuar un estudio más directo con una prueba de heces por PCR múltiple en busca de patógenos; determinación de la grasa fecal; un estudio de imagen abdominal, y una biopsia del intestino delgado y colon.

Diarrea acuosa

Las pruebas del aliento que analizan la excreción respiratoria de H_2 y metano tras la administración de hidratos de carbono evalúan la malabsorción de hidratos de carbono o el sobrecrecimiento bacteriano (v. tabla 126-6).

El diagnóstico de tumores neuroendocrinos poco frecuentes, como carcinoides, gastrinoma, VIPoma, carcinoma medular del tiroides, glucagonoma, somatostatinoma y mastocitosis sistémica se establece por la elevación de las cifras en la sangre de serotonina, cromogranina A o ácido 5-hidroxiindolacético en orina, así como de la concentración sérica de gastrina, péptido intestinal vasoactivo, calcitonina, glucagón, somatostatina, histamina o prostaglandinas (cap. 213). La gammagrafía de los receptores de somatostatina y la PET con dotatato son útiles para el diagnóstico y la evaluación de los tumores neuroendocrinos (cap. 213).

Diarrea inflamatoria

La sangre oculta en heces, los leucocitos y la calprotectina constituyen pruebas útiles de la inflamación intestinal. La videoendoscopia capsular del intestino delgado revela, en ocasiones, úlceras en tramos distales del intestino delgado que no se aprecian con la endoscopia alta o baja convencional ni se detectan en el estudio radiológico de imagen habitual. Sin embargo, los pacientes con enfermedad de Crohn o que reciben tratamiento intenso con AINE corren mucho riesgo de retener la cápsula en el intestino delgado, sobre todo si hay antecedentes de síntomas obstructivos. La prueba más sensible de la

TABLA 126-6 PRUEBAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA MALABSORCIÓN*

PRUEBA	COMENTARIOS
PRUEBAS GENERALES DE ABSORCIÓN	
Prueba de grasa en heces cuantitativa	Prueba de referencia para la malabsorción de grasas. Requiere ingestión de una dieta rica en grasas (70-100 g) durante 2 días antes y durante la toma de muestras. Se recogen las heces durante 2-3 días. Normalmente, se excretan < 7 g/24 h con una dieta alta en grasas. Pueden registrarse anomalías límite de 8-14 g/24 h en diarreas secretoras u osmóticas que no están causadas por malabsorción. Si la ingesta de grasas es inadecuada, se obtienen resultados falsos negativos. Pueden obtenerse resultados falsos positivos si se ingiere la grasa no absorbible olestra o se administran laxantes de aceites minerales o supositorios rectales (p. ej., manteca de cacao) al paciente antes de recoger las deposiciones
Prueba de grasa en heces cualitativa	El método de resonancia magnética nuclear determina el porcentaje de grasa en heces (lo normal es un valor < 20%). La prueba depende de una adecuada ingesta de grasa (100 g/día). Hay niveles elevados de sensibilidad (90%) y especificidad (90%) con malabsorción grasa > 10 g/24 h. La sensibilidad disminuye cuando la excreción fecal de grasa oscila entre 6 y 10 g/24 h
Prueba del aliento de hidrógeno	La de mayor utilidad en el diagnóstico de la deficiencia de lactasa. Se administra una dosis oral de lactosa (25 g) tras medir los niveles basales de H_2 en aliento. La única fuente de H_2 en los mamíferos es la fermentación bacteriana. La lactosa no absorbida es metabolizada por las bacterias colónicas, dando lugar a un exceso de H_2 en el aliento. Un *pico tardío* (a las 3-6 h) > 20 ppm de H_2 exhalado tras la ingestión de lactosa es indicativo de malabsorción de lactosa. También puede realizarse la prueba para medir la absorción de otros hidratos de carbono (p. ej., sacarosa, glucosa, fructosa)
PRUEBAS ESPECÍFICAS DE MALABSORCIÓN	
Pruebas de función pancreática	
Prueba de estimulación de secretina	Es la prueba de referencia de la función pancreática. Requiere intubación duodenal con un tubo de doble luz y obtención de jugo pancreático en respuesta a la secretina i.v. Permite la medición de bicarbonato (HCO_3^-) y enzimas pancreáticas. Es sensible en lo que respecta a la función pancreática, pero resulta laboriosa e invasiva
CPRM potenciada por secretina	Prueba no invasiva para la detección de disfunción exocrina en la pancreatitis crónica temprana. La relación de intensidad de señal entre el páncreas y el bazo tiene una importante correlación positiva con el valor de bicarbonato de líquido pancreático medido por la prueba de secretina ductal. Una relación de 1:2 se asocia a una sensibilidad del 77% y una especificidad del 83% de diagnóstico de disfunción pancreática exocrina, y guarda asimismo una estrecha correlación con la histopatología de pancreatitis crónica no cálcica
Prueba de elastasa 1 fecal	Prueba de heces para evaluar la función pancreática. Igual sensibilidad que la de estimulación de secretina para el diagnóstico de insuficiencia pancreática moderada o grave. No es fiable en caso de insuficiencia leve. Se dan falsos positivos con volumen aumentado de heces y enfermedades de la mucosa intestinal
Pruebas de sobrecrecimiento bacteriano	
Cultivo cuantitativo de aspirado del intestino delgado	Prueba de referencia para el sobrecrecimiento bacteriano. Un valor de unidades formadoras de colonias (UFC)/ml superior a 10^3 en el yeyuno es indicativo de sobrecrecimiento bacteriano. Requiere una toma de muestras especial de anaerobios, rápido cultivo en placas de anaerobios y aerobios, y precauciones para evitar la contaminación orofaríngea. Se dan falsos negativos en caso de divertículos yeyunales focales y cuando el sobrecrecimiento es distal al punto aspirado
Prueba del aliento de hidrógeno	La prueba de aliento de 50 g de glucosa tiene una sensibilidad del 90% para el crecimiento de 10^5 bacterias de tipo colónico en el intestino delgado. Si hay sobrecrecimiento bacteriano, el exceso de H_2 se excreta con el aliento. Un nivel temprano de hidrógeno (< 90 min) > 20 ppm indica crecimiento bacteriano. La especificidad aumenta cuando se utiliza una gammagrafía isotópica simultánea para definir el tiempo de tránsito al ciego. En pacientes con tránsito rápido se producen resultados falsos positivos. Se dan falsos negativos en presencia de organismos no productores de hidrógeno. La determinación concomitante de metano en el aliento mejora la sensibilidad de la prueba
Pruebas de enfermedad de la mucosa	
Biopsia de intestino delgado	Se obtiene para establecer un diagnóstico específico cuando hay sospecha elevada de enfermedad intestinal. Se obtienen varias muestras de biopsia (4-5) para optimizar el rendimiento diagnóstico. Las muestras de biopsia duodenal distales suelen ser adecuadas para el diagnóstico, aunque en ocasiones son necesarias biopsias del bulbo duodenal o una enteroscopia con muestras de biopsia yeyunal. La biopsia de intestino delgado proporciona un diagnóstico específico para algunas enfermedades (p. ej., infección intestinal, enfermedad de Whipple, abetalipoproteinemia, agammaglobulinemia, linfangiectasias, linfoma, amiloidosis). En otras afecciones, como la enfermedad celíaca y el esprúe tropical, las muestras de biopsia presentan hallazgos característicos, pero el diagnóstico se establece por serología celíaca positiva o en función de la mejora tras un tratamiento específico
Prueba de función ileal	
Prueba de ^{75}SeHCAT	Se trata de una prueba de la absorción de ácidos biliares. Siete días después de la ingestión de ácido homocólico conjugado con taurina radiomarcado con selenio sintético (^{75}SeHCAT), la retención corporal total es medida con un dispositivo de recuento gammagráfico. El resultado se expresa como fracción de la ingestión basal. Los valores de retención < 10% son anómalos e indican malabsorción de ácidos biliares, con una sensibilidad del 80-90% y una especificidad del 70-100%. La dosis de radiación es equivalente a la de una radiografía simple de tórax. Las enfermedades hepáticas y el sobrecrecimiento bacteriano pueden dar resultados falsos. Su uso no está aprobado en EE. UU.

*No todas esas pruebas son fácilmente accesibles. Una sospecha significativa de cualquier enfermedad justifica un estudio completo y prolongado y la realización de la prueba de mejor rendimiento diagnóstico. En algunos casos, un tratamiento empírico, como la eliminación de la dieta de la lactosa en un paciente con intolerancia a la lactosa, pero por lo demás sano, es pertinente sin la realización de ninguna otra prueba.
CPRM, colangiopancreatografía por resonancia magnética.

enteropatía perdedora de proteínas es la determinación de las pérdidas intestinales de proteínas en las heces de 24 h o el aclaramiento de α_1-antitripsina.

Estudio de las heces en la diarrea de origen desconocido

El estudio de las heces representa un complemento valioso para el diagnóstico etiológico de la diarrea. Las deposiciones voluminosas y grasientas de la esteatorrea y las sanguinolentas de la inflamación intestinal resultan características. En las heces recogidas (v. tabla 126-6) se analizan el peso, el volumen, la grasa, los electrólitos (Na^+, K^+, Cl^-), la osmolalidad y el pH y se investiga la posible presencia de laxantes (SO_4^{2-}, PO_4^{2-}, Mg^{2+}). Se puede analizar la emetina (componente de la ipecacuana), el bisacodilo, el aceite de ricino y la antraquinona en las heces y en la orina.

La malabsorción de hidratos de carbono reduce el pH fecal debido a la fermentación de los hidratos de carbono hacia ácidos grasos de cadena corta en el colon. Un pH fecal inferior a 5,3 suele denotar una malabsorción por hidratos de carbono, mientras que en los síndromes malabsortivos generales el pH de las heces suele exceder de 5,6 y, habitualmente, es mayor de 6,0.

El hiato osmótico fecal normal, que es la diferencia entre la osmolalidad fecal (o 290 mOsm) y el doble de la concentración fecal de Na^+ y K^+, varía entre 50 y 125. En las diarreas secretoras, la capacidad del colon para regular las concentraciones electrolíticas se ve desbordada y el hiato osmótico fecal desciende por debajo de 50; la concentración de electrólitos fecales prácticamente se asemeja a la plasmática (las concentraciones de Na^+ suelen ser > 90 mmol/l, y las de K^+ < 10 mmol/l), salvo por la mayor concentración de HCO_3^- (en general > 50 mmol/l). En la diarrea osmótica, la presencia de solutos sin carga o de cationes no determinados en la luz del colon atrae el agua, reduce las concentraciones fecales de Na^+ (habitualmente < 60 mmol/l) y K^+ y determina un hiato osmótico fecal mayor de 125. Las heces con concentraciones de Na^+ de entre 60

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 126-7 ANOMALÍAS FAVORECEDORAS DEL SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO

ESTRUCTURALES
Asas intestinales ciegas
Anastomosis intestinal terminal o lateral
Resección de la válvula ileocecal
Divertículos de duodeno y yeyuno
Estenosis (enfermedad de Crohn, enteritis por radiación)
Bridas (postoperatorias)
Fístulas gastroyeyunocólicas
MOTORAS
Esclerodermia
Diabetes mellitus
Seudoobstrucción idiopática
HIPOCLORHIDRIA
Gastritis atrófica
Inhibidores de la bomba de protones
MISCELÁNEA
Estados de inmunodeficiencia
Pancreatitis
Cirrosis
Insuficiencia renal crónica

y 90 mmol/l y un hiato osmótico calculado de entre 50 y 100 se dan en las anomalías secretoras y malabsortivas. Los pacientes con diarrea inducida por Mg^{2+} son diagnosticados por los valores fecales de Mg^{2+} superiores a 50 mmol/l. Las diarreas inducidas por el anión sodio (Na_2SO_4, Na_2PO_4) remedan la diarrea secretora por el alto contenido fecal de Na^+ (> 90 mmol/l), pero no hay hiato osmótico; esta diarrea se diagnostica determinando la concentración fecal de Cl^- porque estos aniones desplazan el Cl^- fecal disminuyendo el valor fecal de Cl^- (habitualmente < 20 mmol/l). Una osmolalidad fecal baja indica una contaminación de las heces por orina diluida o agua en el caso de la diarrea facticia.

CAUSAS ESPECÍFICAS DE DIARREA CRÓNICA

DIARREAS INFECCIOSAS PROLONGADAS Y PERSISTENTES

Las diarreas infecciosas prolongadas (> 2 semanas) pueden deberse a infecciones recurrentes o persistentes. Estas diarreas suelen afectar a niños expuestos a agua potable en condiciones poco seguras en países en desarrollo, a pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) o que padecen inmunodepresión por otras razones, o a personas que han realizado viajes recientemente. La diarrea infecciosa de repetición o prolongada puede dar lugar a malnutrición grave y muerte (tasa de mortalidad del 50%). El tratamiento infantil incluye soporte nutricional con suplementos de vitamina A (200.000 UI por vía oral dos veces al año) y cinc (20 mg de cinc elemental al día por vía oral durante 14 días). La afectación grave puede requerir nutrición parenteral total.

En pacientes con sida, la diarrea prolongada puede ser causada por agentes tratables, como *E. histolytica, Giardia* o *Strongyloides,* o por organismos difíciles de tratar o no tratables, como *Cryptosporidium, Isospora belli* o microsporidios. En estos casos, el tratamiento más eficaz es el antirretroviral, destinado a mejorar el sistema inmunitario (cap. 357).

En las personas que regresan de viajes a países en desarrollo con diarrea infecciosa que persiste durante más de 3 o 4 semanas, las heces deben someterse a cultivo y a examen de huevos y parásitos. En pacientes con antecedentes recientes de uso de antibióticos se han de realizar también pruebas de detección de toxina de *C. difficile* o PCR. Cualquier microorganismo específico que sea identificado debe ser convenientemente tratado. Cuando el tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol o con una fluoroquinolona no es satisfactorio, puede probarse con tetraciclina (en dosis de 250 mg por vía oral cuatro veces al día durante 7-10 días), doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día durante 7-10 días) o metronidazol (250 mg por vía oral tres veces al día durante 7-10 días). Después de documentar una diarrea infecciosa, el 25% de los pacientes experimentan dolor, distensión abdominal, tenesmo rectal, sensación de evacuación incompleta y heces sueltas durante 6 meses o más. Algunos de estos pacientes padecen enfermedad celíaca, por lo que, en este contexto, está justificada la detección selectiva (v. más adelante). Cuando no se halla ninguna otra causa, se considera que estos pacientes presentan un síndrome del intestino irritable postinfeccioso.

Se han referido brotes esporádicos de diarrea intensa y prolongada, a menudo de más de 1 año de duración. Esta forma de diarrea prolongada se denomina *diarrea de Brainerd* y el organismo que la causa aún no ha sido identificado. Su tratamiento es complejo; la colestiramina (4 g por vía oral tres veces al día) puede resultar de utilidad.

SÍNDROMES MALABSORTIVOS

La malabsorción se debe a múltiples enfermedades, fármacos (p. ej., el inhibidor de la lipasa orlistat; cap. 201) y productos nutricionales (la grasa no absorbible olestra) que afectan a la digestión intraluminal, la absorción mucosa o la liberación de nutrientes a la circulación sistémica (e-fig. 126-2; v. tabla 126-4). La grasa de la dieta es el nutriente más difícil de absorber. Las heces grasas (esteatorrea) son el signo característico de la malabsorción, cuya mejor forma de diagnóstico es la realización de una prueba de grasa en heces. La malabsorción no siempre produce diarrea. Pueden aparecer signos de deficiencia mineral o vitamínica en pacientes sin diarrea. Una minuciosa historia clínica resulta básica para orientar las pruebas posteriores para confirmar la sospecha de malabsorción y establecer un diagnóstico específico (fig. 126-4). Los objetivos del tratamiento se centran en corregir o tratar la enfermedad subyacente y reponer las pérdidas de agua, electrólitos y nutrientes.

TRASTORNOS QUE AFECTAN A LA DIGESTIÓN INTRALUMINAL

La mayor parte de la digestión y la absorción de nutrientes tiene lugar en el intestino delgado (v. e-fig. 126-2). Los hidratos de carbono y la mayor parte de las proteínas de la dieta son hidrosolubles y fácilmente digeribles por las enzimas pancreáticas. Las proteasas pancreáticas (tripsinógeno, quimotripsinógeno, procarboxipeptidasas) son secretadas por las células acinares en formas inactivas. La liberación inicial de tripsina a partir del tripsinógeno por acción de la peptidasa enteropeptidasa (enterocinasa) del borde de cepillo duodenal permite a la tripsina naciente escindir el tripsinógeno restante y otras proteasas, para que asuman sus formas activas.

La mayoría de las grasas de la dieta (triglicéridos de cadena larga, colesterol, y vitaminas liposolubles) son insolubles en agua; antes de ser absorbidas por la mucosa intestinal, han de experimentar lipólisis e incorporación a las micelas mixtas. La lipasa pancreática, en presencia de su cofactor, la colipasa, escinde los triglicéridos de cadena larga para formar ácidos grasos y monoglicéridos. Los productos de la lipólisis interactúan con las sales biliares y los fosfolípidos para formar micelas mixtas, que también incorporan colesterol y vitaminas liposolubles (D, A, K y E) en sus centros hidrófobos. El bicarbonato secretado por las células de los conductos pancreáticos es fisiológicamente importante para neutralizar el ácido gástrico, debido a que la actividad enzimática pancreática y la formación de micelas de sales biliares son óptimas a un pH luminal comprendido entre 6 y 8.

ALTERACIONES DE LA MEZCLA

Las alteraciones quirúrgicas, como la gastrectomía parcial con gastroyeyunostomía (anastomosis Billroth II) o la cirugía de derivación gastrointestinal para la obesidad, dan lugar a la liberación de secreciones biliares y pancreáticas al intestino en puntos alejados de la entrada del contenido gástrico. Este desequilibrio puede dar lugar a deterioro de la lipólisis y de la formación de micelas, con la consiguiente malabsorción de grasa. La derivación del duodeno también afecta a la absorción de hierro, folato y calcio. El tránsito rápido a través del yeyuno contribuye a aumentar la malabsorción de nutrientes. Los individuos que presentan este tipo de trastornos manifiestan, además, anastomosis quirúrgicas que predisponen al sobrecrecimiento bacteriano.

SÍNDROME DE VACIAMIENTO GÁSTRICO RÁPIDO

Después de las intervenciones quirúrgicas esofágicas (esofagectomía distal, miotomía para tratar la acalasia), gástricas (gastrectomía, intervención de Whipple sin conservación del píloro, gastroyeyunostomía, fundoplicatura de Nissen y reparación de hernia de hiato) y bariátricas (Y de Roux, derivación gástrica), la liberación no regulada de azúcares concentrados y alimento al duodeno y el yeyuno se traduce en alteración del control de la insulina, mala digestión, movimientos osmóticos de líquidos a la luz intestinal y tránsito rápido, que hace que el tiempo de contacto intestinal sea insuficiente para la absorción de nutrientes. El péptido semejante al glucagón 1 (GLP-1) desempeña un papel fundamental en la respuesta fisiopatológica de la hipoglucemia hiperinsulinémica después de la ingestión de azúcares concentrados.[9] Los pacientes presentan diarrea grave, malabsorción, calambres abdominales, gases y pérdida de peso. En algunos casos también hay sudoración, mareo y función cognitiva alterada por hipoglucemia posprandial. El diagnóstico se establece según los síntomas característicos y de acuerdo con los resultados de una prueba mixta de tolerancia a los alimentos o un seguimiento continuo de la glucosa para detectar hipoglucemia.

El tratamiento se realiza con una dieta pobre en alimentos azucarados repartida en seis tomas diarias de pequeño volumen. La administración de pectina (15 g con cada comida) retrasa a veces el vaciamiento gástrico en pacientes que conservan el estómago. Si el paciente no responde a las medidas dietéticas, los síntomas de vaciamiento rápido mejoran con un análogo de la somatostatina de corta acción (p. ej., octreótido, 25 a 200 μg s.c., tres veces al día) o con la preparación intramuscular (10 a 20 mg al mes), que se tolera mejor. Si se observa una hipoglucemia reactiva que aparece de 1 a 3 h después de las comidas (*dumping* tardío), los inhibidores de la hidrolasa α-glucosidasa (p. ej., acarbosa, en dosis de 50 a 100 mg por vía oral tres veces al día) ayudan al bloquear la absorción de hidratos de carbono en el intestino delgado. La alimentación continua con sonda yeyunal también resulta eficaz. Otro tratamiento prometedor, con antagonistas del receptor de GLP-1, se aplica en pacientes con hipoglucemia sintomática.

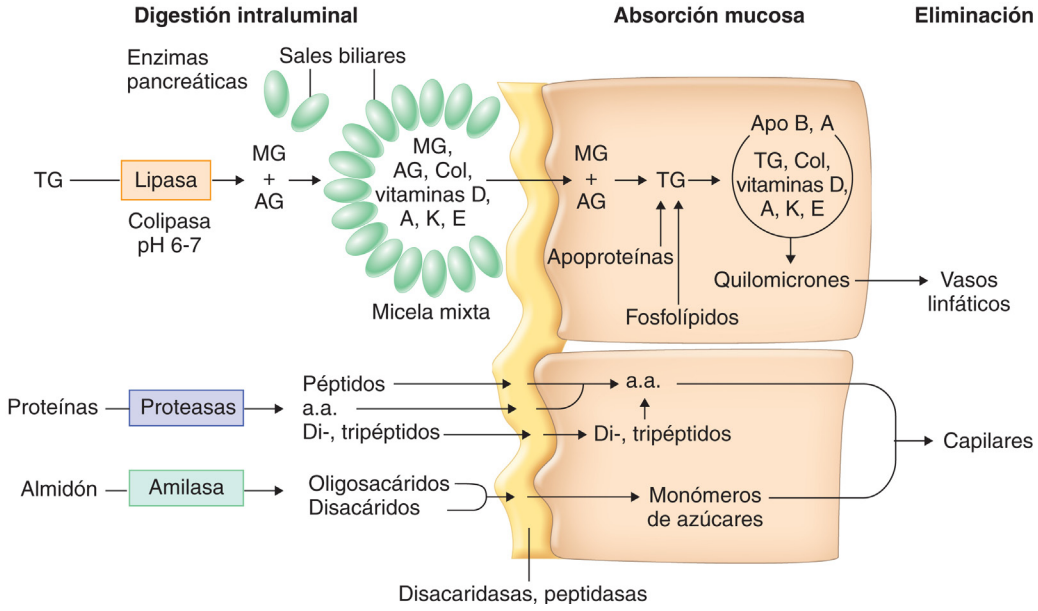

E-FIGURA 126-2. Fases de la digestión intestinal y la absorción de grasas, proteínas e hidratos de carbono de la dieta. a.a., aminoácidos; AG, ácidos grasos; Apo B, A, apolipoproteínas B y A; Col, colesterol; MG, monoglicéridos; TG, triglicéridos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

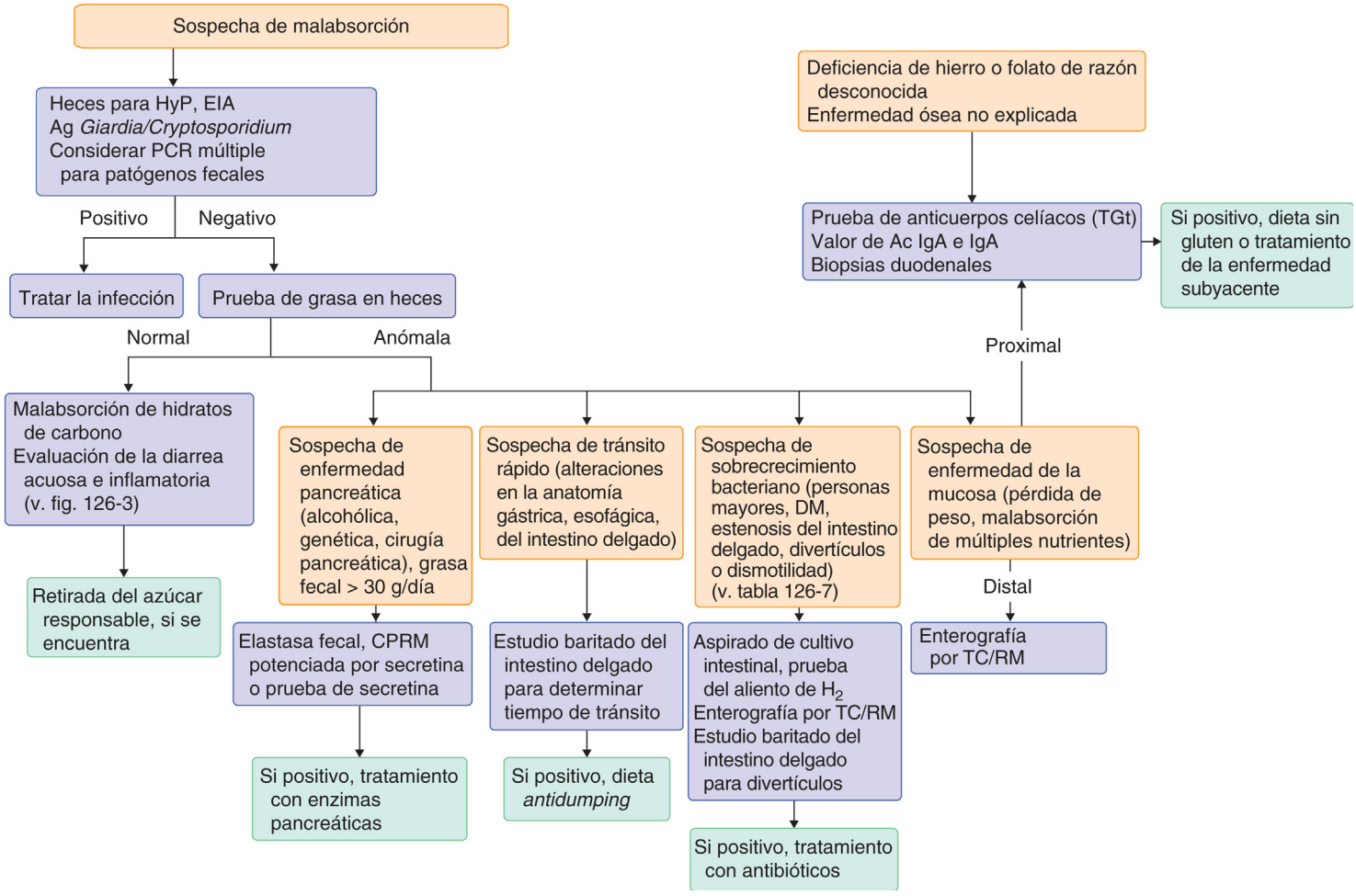

FIGURA 126-4. Enfoque del diagnóstico de malabsorción. Ac, anticuerpo; Ag, antígeno; CPRM, colangiopancreatografía por resonancia magnética; DM, diabetes mellitus; EIA, enzimoinmunoanálisis; HyP, huevos y parásitos; Ig, inmunoglobulina; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada; TGt, transglutaminasa tisular.

DETERIORO DE LA LIPÓLISIS

Una deficiencia de lipasa pancreática puede ser causada por ausencia congénita de la misma o por destrucción de la glándula pancreática debida a pancreatitis relacionada con consumo de alcohol, fibrosis quística o cáncer de páncreas. La lipasa pancreática puede, asimismo, ser desnaturalizada por exceso de secreción de ácido gástrico (p. ej., por gastrinoma; cap. 213). En estos casos, la desnaturalización de la lipasa se puede evitar mediante el tratamiento con dosis altas de inhibidores de la bomba de protones (p. ej., 60 mg/día de omeprazol por vía oral) para bloquear la secreción de ácido.

PANCREATITIS CRÓNICA

La pancreatitis crónica (cap. 130) es la causa más común de insuficiencia pancreática y deterioro de la lipólisis. En EE. UU., la principal causa de pancreatitis crónica es el trastorno por consumo de alcohol. Por el contrario, la pancreatitis tropical (nutricional) es más común a nivel mundial. La malabsorción de grasas no se produce hasta que más del 90% del páncreas se ha destruido.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los afectados de malabsorción por causas pancreáticas presentan de forma característica heces voluminosas, con mucha grasa (generalmente > 30 g de grasa al día), dolor abdominal y diabetes, aunque algunos se presentan con diabetes en ausencia de síntomas gastrointestinales. Las heces no suelen ser acuosas, porque los triglicéridos no digeridos forman grandes gotas de emulsión con escasa fuerza osmótica y, a diferencia de los ácidos grasos, no estimulan la secreción de agua y electrólitos en el colon. El déficit de vitaminas liposolubles se observa solo de forma ocasional, presumiblemente debido a que la lipasa gástrica y pancreática residual genera los suficientes ácidos grasos como para que se produzca cierta formación de micelas. En casos graves puede haber malabsorción de proteínas subclínica, manifestada por la presencia de fibras de carne no digerida en las heces, y malabsorción de hidratos de carbono también subclínica, que determina la deposición de heces flotantes por la presencia de gas en ellas. Cuando se produce, la pérdida de peso se debe en la mayor parte de los casos a una disminución de la ingesta oral para evitar el dolor abdominal o la diarrea y, más ocasionalmente, a malabsorción. La reposición de enzimas pancreáticas y los analgésicos constituyen el pilar del tratamiento de la pancreatitis crónica (v. tabla 130-5).

DIAGNÓSTICO

Entre el 30 y el 40% de los individuos con pancreatitis crónica relacionada con consumo de alcohol presentan calcificaciones en las radiografías abdominales. La prueba de grasas fecales, cualitativa o cuantitativa, es positiva en los pacientes que presentan una destrucción pancreática de más del 90%. Las pruebas no invasivas de función pancreática no son lo suficientemente sensibles para detectar una insuficiencia leve o moderada, por lo que es preferible la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) potenciada con secretina o la prueba de estimulación de secretina endoscópica (v. tabla 126-6), si puede llevarse a cabo.

DETERIORO DE LA FORMACIÓN DE MICELAS

La concentración de sales biliares en la luz intestinal puede disminuir hasta niveles inferiores a los de la concentración crítica (2 o 3 mmol/l) necesaria para la formación de micelas, como consecuencia de la reducción de la síntesis de sales biliares (enfermedad hepática grave), la disminución de la liberación de sales biliares (colestasis) o la eliminación de las sales biliares luminales (sobrecrecimiento bacteriano, enfermedad del íleon terminal o resección ileal, tratamiento con colestiramina o hipersecreción ácida). La malabsorción de grasas debida a deterioro de la formación de micelas no suele ser tan grave como la asociada a deficiencia de lipasa pancreática, presumiblemente debido al hecho de que los ácidos grasos y los monoglicéridos forman estructuras laminares, que pueden, en cierta medida, ser absorbidas. No obstante, la malabsorción de vitaminas liposolubles (D, A, K y E) en ocasiones es significativa, ya que la formación de micelas es necesaria para su absorción.

Disminución de la síntesis y el aporte de sales biliares

La malabsorción se presenta a veces en individuos con enfermedad hepática colestásica u obstrucción de los conductos biliares, así como en algunos pacientes que se han sometido a colecistectomía previa.[10] Las consecuencias clínicas de la malabsorción se observan con mayor frecuencia en mujeres aquejadas de colangitis biliar primaria, debido a la naturaleza prolongada de la enfermedad. Aunque estas personas pueden desarrollar esteatorrea, la osteoporosis o, con menor frecuencia, la osteomalacia es la presentación más frecuente. La causa de la enfermedad ósea en este tipo de pacientes no se conoce bien y en ocasiones no se relaciona con carencia de vitamina D. La enfermedad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ósea se trata con suplementos de calcio (y vitamina D, si está documentada la carencia de la misma), ejercicios de carga y bisfosfonatos (p. ej., alendronato, 10 mg/día por vía oral o 70 mg por vía oral una vez a la semana).

Sobrecrecimiento bacteriano intestinal

En la luz del intestino delgado superior de sujetos sanos, solo se pueden obtener cultivos de un pequeño número de lactobacilos, enterococos, aerobios grampositivos o anaerobios facultativos. La motilidad y el ácido son los dos factores más importantes para el control del número de bacterias en esta parte del intestino delgado. Cualquier alteración que produzca estasis local o recirculación del contenido luminal del colon favorece el desarrollo de una flora predominantemente «colónica» (coliformes y anaerobios, como *Bacteroides* y *Clostridium*) en el intestino delgado (v. tabla 126-7).[11] Las bacterias anaerobias afectan a la formación de micelas debido a la liberación de colilamidasas, que dan lugar a la desconjugación de las sales biliares. Es más probable que estas sales biliares desconjugadas, de pK_a alto, se presenten en su forma protonada en el intervalo normal de pH del intestino delgado superior, comprendido entre 6 y 7, y pueden ser absorbidas pasivamente. Como consecuencia de ello, la concentración de sales biliares disminuye en la luz intestinal y puede llegar a reducirse hasta por debajo del nivel crítico de concentración micelar, lo que determina malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles. En caso de sobrecrecimiento bacteriano generalizado también puede haber carencia de vitamina B_{12} y malabsorción de hidratos de carbono. Las bacterias anaerobias ingieren esta vitamina y liberan proteasas, que degradan las disacaridasas de la membrana en borde de cepillo. Aunque las bacterias anaerobias usan la vitamina B_{12}, también sintetizan folato. Los afectados por sobrecrecimiento bacteriano pueden presentar unas concentraciones séricas de vitamina B_{12} bajas, mientras que las de folato serán normales o elevadas. Ello ayuda a diferenciar el sobrecrecimiento bacteriano del esprúe tropical, en el que la vitamina B_{12} y el folato presentan concentraciones bajas por la disminución de la captación por la mucosa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las personas con sobrecrecimiento bacteriano pueden presentarse con diarrea, dolores cólicos abdominales, gas y distensión abdominal, anorexia, pérdida de peso y signos y síntomas de carencias de vitamina B_{12} y vitaminas liposolubles. La diarrea acuosa se produce debido a la carga osmótica de hidratos de carbono no absorbidos y a la estimulación de la secreción colónica por los ácidos grasos no absorbidos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sobrecrecimiento bacteriano ha de considerarse en ancianos y en pacientes con predisposición a los trastornos subyacentes (v. tabla 126-7).[12] El sobrecrecimiento puede asociarse a síndrome del intestino irritable. La identificación de valores superiores a 10^3 UFC/ml en un cultivo de aspirado del intestino delgado es la pauta de referencia para el diagnóstico, aunque no es una prueba fácilmente accesible. Las opciones no invasivas, que tienen un amplio rango de sensibilidad y especificidad en comparación con el cultivo intestinal, son las pruebas de aliento con sustrato de hidratos de carbono de hidrógeno y de metano tras la administración de glucosa (v. tabla 126-6). En personas con concentraciones bajas de vitamina B_{12}, la prueba de Schilling, si está disponible, antes y después de la antibioterapia en ocasiones resulta diagnóstica (cap. 150).

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento se centran en corregir la alteración estructural o de la motilidad, erradicar la bacteria causante y proporcionar soporte nutricional.[13] La administración de agentes reductores de la acidez ha de interrumpirse, si es posible. El tratamiento con antibióticos debe basarse en los resultados del cultivo siempre que sea posible; en caso contrario, se recurre al tratamiento empírico. La rifaximina (400 mg por vía oral tres veces al día) es eficaz,[A6] aunque lo es menos en personas con un asa intestinal excluida (ciega). La tetraciclina (250 a 500 mg por vía oral cuatro veces al día), doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día) o un antibiótico de amplio espectro eficaz contra aerobios y anaerobios entéricos (ciprofloxacino, 500 mg por vía oral dos veces al día; amoxicilina/clavulánico, 250 a 500 mg por vía oral tres veces al día; cefalexina, 250 mg por vía oral cuatro veces al día con metronidazol, 250 mg por vía oral tres veces al día) deben administrarse en ciclos de 14 días. En pacientes con dismotilidad del intestino delgado, los agentes procinéticos, como la prucalopride (2-4 mg por vía oral una vez al día), la metoclopramida (10 mg por vía oral cuatro veces al día) o la eritromicina (250-500 mg por vía oral cuatro veces al día) pueden probarse en el tratamiento de los trastornos de la motilidad del intestino delgado, pero a menudo no son eficaces. El octreótido (50 µg por vía subcutánea cada día) mejora la motilidad y reduce el sobrecrecimiento bacteriano en personas con esclerodermia. Si la anomalía estructural o la alteración de la motilidad no pueden corregirse, el paciente queda expuesto a riesgo de malnutrición y deficiencias de vitamina B_{12} y vitaminas liposolubles. En estos pacientes a veces es necesario recurrir a tratamiento cíclico (de 1 a 3 semanas de cada 4 o 6) con antibióticos rotatorios, para prevenir episodios de recurrencia de sobrecrecimiento bacteriano. Si son necesarios suplementos calóricos, pueden administrarse triglicéridos de cadena media, ya que no dependen de la formación de micelas para su absorción. También pueden evaluarse los tratamientos mensuales con vitamina B_{12} y suplementos de vitaminas D, A, K y E y calcio.

ENFERMEDAD ILEAL

La enfermedad del íleon terminal suele ser debida a enfermedad de Crohn, que puede dar lugar también a resección ileal, aunque también se relaciona en ocasiones con enteritis por radiación, esprúe tropical, tuberculosis, infección por *Yersinia* o malabsorción idiopática de sales biliares. Estas enfermedades dan lugar a pérdida de sales biliares en el colon.

Las consecuencias clínicas de la malabsorción de sales biliares se relacionan directamente con la longitud del íleon terminal afectado por enfermedad o resección. En un adulto, si está afectado o se ha resecado un segmento de menos de 100 cm, se produce diarrea acuosa debido a la estimulación de la secreción de líquido en el colon por parte de las sales biliares no absorbidas. La diarrea por sales biliares responde al tratamiento con colestiramina (de 2 a 4 g con las comidas).[14] Si más de 100 cm de íleon están afectados o son resecados, la pérdida de sales biliares en el colon (> 3 g/día) excede la capacidad de aumento de la síntesis de sales en el hígado, las reservas de las mismas disminuyen y la formación de micelas se ve alterada. Como consecuencia de ello se produce esteatorrea, y la secreción intestinal inducida por los ácidos grasos actúa de forma sinérgica con la secreción inducida por ácidos biliares, dando lugar a diarrea. El tratamiento se centra en una dieta baja en grasas, vitamina B_{12} (de 300 a 1.000 µg por vía subcutánea o intramuscular una vez al mes), suplementos dietéticos de calcio (500 mg por vía oral dos o tres veces al día, procediendo al control del calcio en orina de 24 h para comprobar la idoneidad de la dosis) y un suplemento múltiple de vitaminas y minerales. Para la diarrea se administra un agente que reduzca la motilidad. Los fijadores de sales biliares hacen que la diarrea empeore. Puede procederse a la valoración selectiva de las deficiencias de vitaminas liposolubles (vitaminas A y E, 25-OH vitamina D y tiempo de protrombina) y de la enfermedad ósea (densitometría ósea, calcio sérico, hormona paratiroidea intacta, calcio en orina de 24 h).

Tres complicaciones a largo plazo de la pérdida crónica de sales biliares y la malabsorción de grasas son los cálculos renales, la enfermedad ósea (osteoporosis y osteomalacia) y los cálculos biliares. Los cálculos renales de oxalato se forman como consecuencia del exceso en la absorción de oxalato libre en el colon. El oxalato libre se genera cuando los ácidos grasos no absorbidos se fijan al calcio luminal, que no está así disponible para fijarse al oxalato. En ocasiones, estos cálculos pueden evitarse con una dieta baja en grasa y en oxalatos y con suplementos de calcio. La enfermedad ósea es causada por el deterioro de la formación de micelas, con la consiguiente disminución de la absorción de vitamina D. La exposición al sol durante todo el año reduce la incidencia de esta complicación. A las personas susceptibles se les deben administrar suplementos de vitamina D (50.000 U por vía oral de una a tres veces por semana) y de calcio (500 mg por vía oral dos o tres veces al día). No obstante, los niveles de vitamina D y calcio sérico y urinario deben controlarse para establecer la respuesta al tratamiento, ya que un exceso de vitamina D puede resultar tóxico. Los mecanismos de formación de cálculos biliares en este tipo de personas no están claros. Los cálculos pigmentarios son los más frecuentes.

TRASTORNOS QUE ALTERAN LA ABSORCIÓN DE LA MUCOSA

BIOPATOLOGÍA

Los nutrientes son absorbidos en toda la longitud del intestino delgado, con excepción del hierro y el folato, que son absorbidos en el duodeno y el yeyuno proximal, y de las sales biliares y la cobalamina (vitamina B_{12}), que se absorben en el íleon distal. La eficacia de la captación de nutrientes en la mucosa se ve condicionada por la cantidad de células vellosas absortivas, por la presencia de hidrolasas funcionales y de proteínas específicas de transporte de nutrientes en la membrana de borde en cepillo, y por el tiempo de tránsito. Este último determina el tiempo de contacto del contenido luminal con la membrana de borde en cepillo e influye en la eficacia de la captación de nutrientes a través de la mucosa.

La malabsorción de la mucosa puede deberse a carencias específicas (por lo general, congénitas), de enzimas de borde en cepillo o transportadores de nutrientes, o a enfermedades generalizadas que afectan a la mucosa del intestino delgado o dan lugar a su resección o su derivación quirúrgicas. En estas afecciones generales, los nutrientes mal absorbidos dependen de la localización de la lesión intestinal (proximal, distal o difusa) y de la gravedad de la lesión. En ellas, el principal mecanismo de malabsorción es la disminución de la superficie de absorción disponible. Algunas afecciones (infección, enfermedad celíaca, esprúe tropical, alergias alimentarias y EICH) se caracterizan por inflamación intestinal y aplanamiento de las vellosidades. Otras, en cambio, quedan tipificadas por ulceración (yeyunitis ulcerativa, diarrea por AINE, enfermedad de Crohn), infiltración (amiloidosis) o isquemia (enteritis por radiación, isquemia mesentérica).

Los ácidos grasos de cadena larga son transportados a través de la membrana microvellosa de las células epiteliales vellosas por CD36 y por la proteína de transporte de ácidos grasos FATP4. Las sales biliares de las micelas mixtas permanecen en la luz intestinal y son absorbidas en el íleon distal por cotransporte dependiente de sodio. Los oligosacáridos y los oligopéptidos más grandes (productos de la digestión de enzimas pancreáticas), la sacarosa y la lactosa, son hidrolizados a continuación por la acción de enzimas presentes en la membrana de borde en cepillo de las células epiteliales vellosas, antes de ser absorbidos. Aunque solo los azúcares monómeros (glucosa, galactosa,

fructosa) pueden ser captados en la membrana celular epitelial apical, los dipéptidos y tripéptidos también son captados por la célula con facilidad.

Las vitaminas hidrosolubles son fácilmente absorbidas en el intestino delgado. En cambio, las liposolubles, los minerales y la cobalamina se absorben con mayor dificultad, ya que requieren formación de micelas (vitaminas D, A, K y E), una carga divalente (magnesio, calcio, hierro) o sitios determinados para su captación en el intestino (hierro, cobalamina). El calcio se absorbe mejor en el intestino delgado proximal, por un canal del calcio dependiente de la vitamina D (TRPV6). El magnesio es absorbido en el intestino delgado por miembros de la familia de receptores de potencial transitorio (TRPM6 y TRPM7). Se han detectado mutaciones de TRPM6 en la hipomagnesemia hereditaria, un trastorno raro. El hierro ferroso es transportado a las células del epitelio intestinal por un transportador de iones metálicos acoplado a protón (DMT1 o Nramp2), que presenta especificidad por el Fe^{2+} y por otros cationes divalentes (Mn^{2+}, Co^{2+}, Cd^{2+}, Cu^{2+}, Ni^{2+} y Pb^{2+}). La forma reducida de cobre (Cu^{1+}) es absorbida por el transportador de cobre 1 (CTR1). El cinc (Zn^{2+}) es absorbido predominantemente por la proteína ZIP4 semejante a Srt e Irt. La absorción de calcio y hierro no hemínico se ve reforzada por la solubilización con ácido clorhídrico. Los compuestos intraluminales como los oxalatos, los fitatos y los ácidos grasos de cadena larga se fijan al calcio y el magnesio, disminuyendo su absorción. Las personas con enfermedad mucosa grave o con síndrome del intestino corto que presentan una alta excreción fecal pierden magnesio y cinc a través de las secreciones endógenas.

Los folatos (caps. 150 y 199) son tanto ingeridos con la dieta como producidos por bacterias en el colon. Los folatos aportados por la dieta son reducidos a su forma de monoglutamato en la luz del intestino proximal y se absorben predominantemente por un transportador de folato acoplado a protones. Su carencia puede ser causada por una ingesta deficitaria o por malabsorción secundaria a enfermedad intestinal o fármacos.

Las cobalaminas (caps. 150 y 199) abundan en los alimentos que contienen proteínas animales (p. ej., carnes, mariscos, huevos, leche). En la dieta, la cobalamina se libera desde el alimento en el estómago por la digestión ácido-péptica y, en el pH gástrico, se une a la haptocorrina. Las enzimas pancreáticas degradan la haptocorrina, con lo que liberan cobalamina que se une al factor intrínseco gástrico, a su vez secretado por las células parietales. El complejo de factor intrínseco-cobalamina se traslada entonces al íleon distal y se une al complejo cubam (cubilina y la proteína transmembrana de tipo 1 *amnionless*). Una vez transportado a los enterocitos ileales, el factor intrínseco se degrada; la cobalamina se une a la transcobalamina II y es transportada por el torrente sanguíneo hasta los tejidos diana. Diversas mutaciones en los factores necesarios para estos procesos pueden provocar deficiencia de cobalamina juvenil hereditaria. La deficiencia de cobalamina (vitamina B_{12}) en los países industrializados por una mala ingesta dietética es poco habitual, y más bien es debida a la incapacidad para absorberla. Esta incapacidad se relaciona con falta de factor intrínseco, consumo de cobalamina por sobrecrecimiento de bacterias anaerobias en la luz del intestino delgado, enfermedad del íleon o resección del mismo, o deficiencia de transcobalamina II. La cobalamina se encuentra en grandes cantidades en el hígado (de 2 a 5 mg) y es reabsorbida de la bilis a través de la circulación enterohepática, por lo que las pérdidas diarias se limitan a menos de 1 µg. Para que se desarrolle una carencia de cobalamina tras eliminarla de la dieta suelen pasar hasta 10 o 12 años, si bien, en caso de síndrome de malabsorción, puede presentarse más rápidamente (en un período de entre 2 y 5 años). Si la falta de ácido gástrico da lugar a malabsorción de la cobalamina alimentaria, el tratamiento con suplementación de cianocobalamina oral (cap. 150) resulta eficaz.

DEFICIENCIA DE LACTASA

EPIDEMIOLOGÍA

La deficiencia adquirida de lactasa es la causa más frecuente de malabsorción selectiva de hidratos de carbono. La mayor parte de las personas, excepto las de origen noreuropeo, comienzan a ver disminuida la actividad de lactasa en torno a los 2 años de edad. La prevalencia de la deficiencia de lactasa es mayor (del 85 al 100%) en personas de origen asiático, africanos o indios nativos norteamericanos.

BIOPATOLOGÍA

La persistencia o no de la actividad de la lactasa se asocia con un polimorfismo de un solo nucleótido C/T_{-13910}, que se encuentra en el gen de la lactasa en el locus cromosómico 2q21-22. La hipolactasia se asocia al genotipo C/C_{-13910} en diversos grupos étnicos. El mecanismo a través del cual esta variante regula a la baja el gen de la lactasa no se conoce, aunque los estudios funcionales al respecto parecen indicar que se ven implicadas alteraciones dependientes del genotipo en los niveles de ARN mensajero.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los adultos con deficiencia de lactasa presentan como síntomas característicos gases, distensión abdominal y diarrea tras la ingestión de leche o derivados lácteos, aunque sin pérdida de peso. La lactosa no absorbida es osmóticamente activa, lo que da lugar a la liberación de agua e iones a la luz intestinal.[15] Al alcanzar el colon, las bacterias metabolizan la lactosa a ácidos grasos de cadena corta, dióxido de carbono e hidrógeno gaseoso. Los ácidos grasos de cadena corta son transportados con el sodio a las células epiteliales del colon, facilitando la reabsorción de líquidos en él. Si la capacidad de reabsorción de ácidos de cadena corta en el colon se ve superada, se produce diarrea osmótica (v. más adelante el análisis de la malabsorción de hidratos de carbono en la diarrea acuosa).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la deficiencia de lactasa adquirida puede establecerse mediante tratamiento empírico con una dieta libre de lactosa, que da lugar a la remisión de los síntomas; por prueba de aliento de hidrógeno tras administración oral de lactosa; o mediante pruebas genéticas. Numerosas enfermedades intestinales dan lugar a deficiencia de lactasa reversible. Se cuentan entre ellas la gastroenteritis viral, la enfermedad celíaca, la giardiasis y el sobrecrecimiento bacteriano.

ENFERMEDAD CELÍACA

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad celíaca es un trastorno crónico inflamatorio del intestino delgado precipitado por la ingestión de trigo, centeno y cebada en individuos genéticamente predispuestos.[16] La prevalencia en la población general mundial es de aproximadamente el 1%. Entre los grupos de alto riesgo de enfermedad celíaca se cuentan los parientes de primer grado y las personas con diabetes mellitus de tipo 1, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, enfermedad hepática autoinmunitaria y síndromes de Down, Turner o Williams. En torno al 5% de los pacientes diagnosticados de síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea o de colitis microscópica (linfocítica) padecen enfermedad celíaca.

BIOPATOLOGÍA

Los factores genéticos y ambientales son importantes en el desarrollo de la enfermedad celíaca, y hay datos que indican relación con infección previa por reovirus.[17] Cerca del 10% de los familiares en primer grado de los sujetos afectados sufren enfermedad celíaca. La predisposición se ha cartografiado en la región del antígeno leucocítico humano (HLA)-D del cromosoma 6. Más del 90% de los europeos septentrionales con enfermedad celíaca presentan el heterodímero DQ2 codificado por los alelos DQA1*0501 y DQB1*0201, en comparación con la cifra del 20 al 30% de los controles. Un grupo menor de celíacos porta el HLA-DQ8. Muchos alelos no HLA identificados en los estudios de asociación en todo el genoma justifican una pequeña fracción del riesgo genético. Casi todos estos genes participan en las respuestas inmunitarias adaptativa e innata. Se han detectado variantes solapadas en la diabetes, artritis reumatoide y enfermedad de Crohn.

La fracción proteica del gluten del trigo, soluble en alcohol, las gliadinas y prolaminas similares del centeno y la cebada, causan inflamación intestinal en personas susceptibles. La avena, que contiene prolaminas ricas en glutamina, pero no así en prolina, rara vez es tóxica. Las gliadinas y las prolaminas similares con alto contenido en prolina son relativamente resistentes a la digestión por parte de las proteasas humanas. Entre los sujetos con enfermedad celíaca se han identificado muchos péptidos de gliadinas y prolamina que estimulan los clones de linfocitos T intestinales restringidos por HLA-DQ2 y HLA-DQ8. Mediante extensos cribados de los linfocitos de la sangre se han identificado tres péptidos inmunodominantes de prolaminas del trigo, cebada y centeno entre los celíacos con el alelo DQ2; los péptidos dominantes difieren entre los celíacos con DQ8. La proteína DQ2 expresada en células que presentan el antígeno carga positivamente los receptáculos de unión. La TGt (autoantígeno reconocido por el anticuerpo endomisial) puede favorecer la inflamación intestinal por desamidación de determinados residuos de glutamina en la gliadina y prolaminas similares, para dar lugar a ácido glutámico con carga negativa. En la forma desamidada, la mayor parte de los péptidos de la gliadina presentan una mayor afinidad de unión por DQ2 y son estimuladores más potentes de los linfocitos T sensibilizados al gluten. La atrofia de las vellosidades puede ser consecuencia de la inflamación desencadenada por el γ-interferón liberado por los linfocitos T CD4 restringidos por DQ2 o DQ8 en la lámina propia. Los linfocitos intraepiteliales también pueden producir directamente la muerte de las células epiteliales bajo la influencia de la IL-15 liberada por los enterocitos sometidos a estrés.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad celíaca suele manifestarse en etapas tempranas de la vida, en torno a los 2 años de edad (después de que el trigo se incorpore a la dieta), o, más tarde, entre la segunda y la cuarta décadas de vida, aunque puede aparecer a cualquier edad. Su primera manifestación puede producirse tras cirugía abdominal o tras un episodio de diarrea infecciosa.

Los adultos celíacos en EE. UU. a menudo presentan anemia u osteoporosis sin diarrea y con otros síntomas gastrointestinales leves o ausentes. Otras manifestaciones extraintestinales de la enfermedad celíaca son exantema (dermatitis herpetiforme), trastornos neurológicos (neuropatía periférica, ataxia, epilepsia), trastornos psiquiátricos (depresión, paranoia), trastornos reproductivos (infertilidad, aborto espontáneo), baja talla, hipoplasia del esmalte dental, hepatitis crónica y pancreatitis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

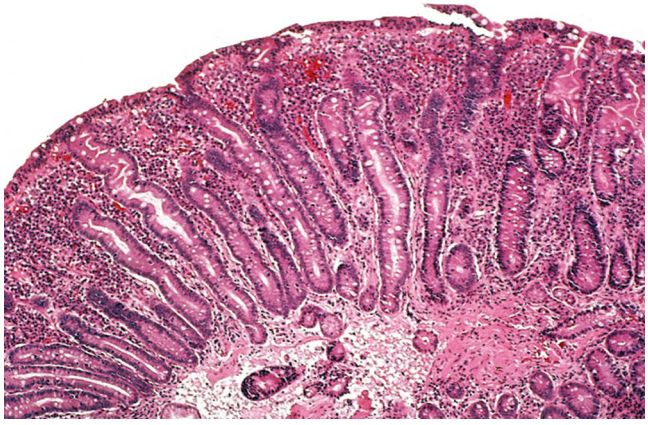

FIGURA 126-5. Aspecto de biopsia intestinal con vellosidades aplanadas, criptas hiperplásicas y linfocitos intraepiteliales aumentados. (Por cortesía de John Hart, MD.)

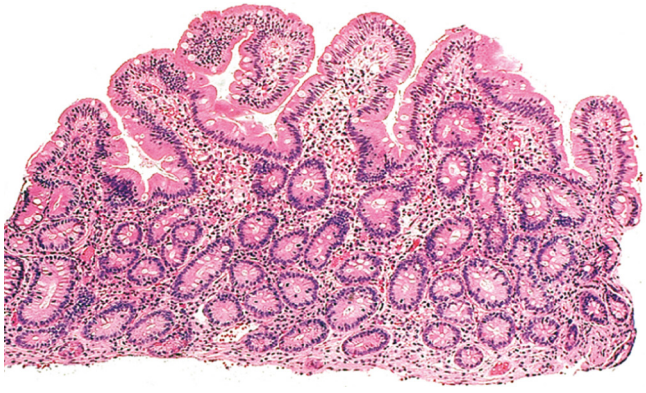

FIGURA 126-6. Regeneración de las vellosidades tras el comienzo de una dieta sin gluten. (Por cortesía de John Hart, MD.)

Una minoría de pacientes se presentan con diarrea grave, pérdida de peso o retraso del crecimiento y manifestaciones clínicas asociadas a deficiencias de vitaminas y minerales. La carencia de cobalamina es más frecuente de lo que antes se creía (se da en el 10% de los pacientes) y se suele corregir por sí misma con una dieta sin gluten. Los individuos sintomáticos requieren suplementos de vitamina B_{12}. La diarrea se desarrolla por diversos mecanismos, incluidos la disminución de la superficie de absorción de agua y electrólitos, el efecto osmótico de los nutrientes luminales no absorbidos, el aumento de la superficie para la secreción de cloruro (hiperplasia de las criptas) y la estimulación de la secreción de líquidos intestinales por los mediadores inflamatorios y los ácidos grasos no absorbidos. Algunos pacientes presentan alteración de la secreción de enzimas pancreáticas, debida a reducción en la liberación de colecistocinina mucosa o a sobrecrecimiento bacteriano, que pueden contribuir al desarrollo de diarrea. Las personas no celíacas con hipersensibilidad al gluten manifiestan síntomas intestinales y extraintestinales relacionados con el trigo que se parecen a los de la enfermedad celíaca, pero sin inflamación intestinal ni marcadores serológicos de la enfermedad celíaca. Los agentes causales pueden ser oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP) o proteínas de trigo, con o sin gluten (inhibidores de la amilasa-tripsina).

DIAGNÓSTICO

El cribado de rutina para la enfermedad celíaca no se recomienda. No obstante, en personas con síntomas sutiles o en grupos de alto riesgo sintomáticos, el cribado con una prueba de anticuerpos IgA anti-TGt, es una estrategia de alta rentabilidad.[18] El título alto (con aumentos > 10 veces) del anticuerpo IgA anti-TGt resulta virtualmente diagnóstico de enfermedad celíaca. Los anticuerpos IgA frente a EMA, detectados por inmunofluorescencia indirecta, resultan muy sensibles (90%) y específicos (95 a 99%) para la enfermedad celíaca activa en los laboratorios experimentados. La prueba ELISA que detecta los anticuerpos contra TGt posee la misma sensibilidad que la prueba EMA, pero es menos específica en títulos más bajos. La prueba inmunofluorométrica de anticuerpos contra gliadina desamidada (un péptido γ-gliadina sintético biotinilado en el que la glutamina es reemplazada por ácido glutámico) posee una sensibilidad y una especificidad inferiores a las de los anticuerpos IgA anti-TGt.

Los pacientes con una enfermedad leve pueden presentar resultados negativos en el estudio de anticuerpos.[19] Los sujetos con deficiencia selectiva de IgA (presente hasta en el 3% de los celíacos) tienen un resultado negativo en las pruebas de anticuerpos IgA anti-TGt, péptido gliadínico y EMA. En estos pacientes, los anticuerpos IgG contra gliadina desamidada, con una sensibilidad y una especificidad cercanas a la de los anticuerpos IgA anti-TGt, son útiles en el diagnóstico. Si el resultado es equívoco (pruebas serológicas negativas y resultado equívoco de la biopsia o pruebas serológicas positivas y resultado normal de la biopsia), la genotipificación HLA permite descartar el diagnóstico de enfermedad celíaca entre personas que carecen de los genes *DQ2* y *DQ8*.

El diagnóstico de enfermedad celíaca puede confirmarse por las alteraciones características de la biopsia duodenal y su mejora cuando se instituye una dieta sin gluten (figs. 126-5 y 126-6). El aplanamiento de la mucosa se observa en la endoscopia en forma de pliegues duodenales festoneados o disminuidos. Los rasgos característicos de la biopsia son vellosidades ausentes o romas (atrofia vellosa), hiperplasia de criptas, aumento de linfocitos intraepiteliales e infiltración de la lámina propia por células plasmáticas y linfocitos. En algunos casos, el único hallazgo anómalo en la biopsia es el aumento de linfocitos intraepiteliales. No obstante, en las personas con un título de anticuerpos IgA TGt superior en 10 veces al umbral positivo se observa un valor predictivo suficientemente alto de que la biopsia duodenal presentará alteraciones características de la enfermedad celíaca, de modo que en este subconjunto de pacientes no es necesaria biopsia.[20,21] La decisión de realizar dicha biopsia para el diagnóstico se tomará de acuerdo con las indicaciones de un gastroenterólogo.

TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en una dieta libre de gluten de por vida. Los cereales trigo, centeno y cebada deben quedar excluidos de la dieta, mientras que el arroz y el maíz son tolerados. La avena, si no tiene restos de trigo, también es tolerada en la mayoría de los casos. La remisión lo más rápida posible a un dietista registrado con conocimientos en la dieta sin gluten o a un grupo de apoyo para celíacos o una página web de reputación reconocida es crucial, destinada a fomentar el seguimiento de la dieta. Debido a la posible deficiencia secundaria de lactasa, también es recomendable una dieta libre de lactosa hasta que los síntomas remitan.

En un ensayo preliminar, la inhibición de transglutaminasa 2 atenuó el daño en la mucosa mediado por el gluten y tendió a mejorar los síntomas.[A7] Otros tratamientos en estudio incluyen enzimas orales exógenas que degradan los péptidos del gluten, reguladores de unión firme, inhibidores de IL-15 e inmunoterapias para promover la tolerancia al gluten oral.

En las personas con enfermedad celíaca mayores de 30 años ha de realizarse una densitometría ósea, ya que el 70% de ellas padecen osteopenia u osteoporosis. Los pacientes con diarrea y pérdida de peso deben someterse a valoración selectiva de posibles carencias de vitaminas y minerales. Las deficiencias de vitaminas y minerales deben ser corregidas (tabla 126-8) y las mujeres en edad gestante han de recibir suplementos de ácido fólico. A menudo la masa ósea mejora tan solo con una dieta sin gluten. Los pacientes con carencia de vitamina D o calcio han de ser tratados con suplementos (cap. 199), controlando la dosis en función de los niveles de 25-OH vitamina D y con un análisis de orina de 24 h para la determinación del calcio. La enfermedad celíaca se asocia con un aumento en el riesgo de ingreso hospitalario por gripe e infección neumocócica, por lo que se recomienda la vacunación contra ambas entidades.

La mayoría de los pacientes con atrofia vellosa seronegativa no tienen enfermedad celíaca. La mayor parte de tales pacientes presentan atrofia vellosa debido a otra causa o experimentarán mejora espontánea a pesar de seguir tomando gluten.

PRONÓSTICO

El 90% de los pacientes con enfermedad celíaca tratados mediante dieta sin gluten experimentan mejora de los síntomas en un plazo de 2 semanas. La principal causa de mala respuesta a la dieta es el mantenimiento de la ingesta de gluten. Otras posibilidades son una infección intestinal no diagnosticada (v. más adelante), un diagnóstico alternativo (p. ej., consumo de ARA sobre todo por pacientes mayores con enteropatía de tipo esprúe, pero serología negativa para la enfermedad celíaca, agammaglobulinemia [diagnosticada por hipogammaglobulinemia y falta de células plasmáticas en la biopsia del intestino delgado], enteritis autoinmunitaria [diagnosticada mediante anticuerpos antienterocitos positivos y apoptosis de las criptas o pérdida de células caliciformes en la biopsia de intestino delgado]), sobrecrecimiento bacteriano, insuficiencia pancreática, colitis microscópica u otras alergias alimentarias (leche de vaca, proteína de soja). Entre el 4 y el 40% de los pacientes con enfermedad celíaca que experimentan una mejoría sintomática presentan una recuperación histológica incompleta con la dieta libre de gluten; en estos pacientes, los síntomas y la histología mejoran con una dieta más rigurosa. Un pequeño porcentaje de pacientes con síntomas graves y enteropatía no mejora a pesar de la dieta sin gluten estricta. En tales pacientes está indicada la repetición de la biopsia intestinal con estudios de marcadores linfocíticos especiales. En algunos casos se observa deposición de colágeno bajo la superficie epitelial (esprúe colágeno) o una población policlonal de linfocitos intraepiteliales (enfermedad celíaca refractaria de tipo I). Otros padecen yeyunitis ulcerativa o albergan una población monoclonal de linfocitos T intraepiteliales con fenotipo aberrante, o bien reordenamientos del gen receptor γ de linfocitos T clonales (enfermedad celíaca refractaria de tipo II), lo que constituye un factor predictivo de linfoma de linfocitos T asociado a enteropatía (cap. 171), indicativo de mal pronóstico. La endoscopia con videocápsula y la enteroscopia asistida con balón ayudan a establecer este diagnóstico. Los pacientes con esprúe

TABLA 126-8 DOSIS DE VITAMINAS Y MINERALES UTILIZADAS EN EL TRATAMIENTO DE LA MALABSORCIÓN

VITAMINA	DOSIS ORAL	DOSIS PARENTERAL
Vitamina A*	A hidrosoluble, 25.000 U/día†	
Vitamina E	E hidrosoluble, 400-800 U/día†	
Vitamina D‡	25.000-50.000 U/día	
Vitamina K	5 mg/día	
Ácido fólico	1 mg/día	
Calcio§	1.500-2.000 mg de calcio elemental/día Citrato cálcico, 500 mg de calcio/comprimido† Carbonato cálcico, 500 mg de calcio/comprimido†	
Magnesio	Solución de gluconato de magnesio†	2 ml de solución al 50% (8 mEq), dosis total, i.m. en ambas nalgas
	1-3 cucharaditas (12-36 mEq de magnesio) en 1-2 l de SRO o de bebida isotónica tomados a lo largo del día	
	Cloruro de magnesio hexahidrato†, 100-600 mg de magnesio elemental/día	
Cinc	Gluconato de cinc†	
	20-50 mg de cinc elemental/día‖	
Hierro	150-300 mg de hierro elemental/día	Hierro hidróxido sacarosa¶
	Complejo hierro-polisacáridos†	Complejo de gluconato férrico de sodio¶
	Sulfato o gluconato de hierro	Hierro dextrano (como el calculado para la anemia) (i.v. o i.m.;¶ cap. 145)
Vitaminas del complejo B	1 comprimido de megadosis/día	
Vitamina B_{12}	2 mg/día	1 mg i.m. o s.c. al mes**
Cobre	Sulfato de cobre 2-3 mg/día	1-2 mg i.v./día

*Controle el nivel de vitamina A para evitar la toxicidad, en especial en pacientes con hipertrigliceridemia.
†Forma mejor absorbida o con menos efectos secundarios.
‡Controle los niveles de calcio sérico y 25-OH vitamina D para evitar la toxicidad.
§Controle el calcio en orina de 24 h para valorar la idoneidad de la dosis.
‖Si la excreción intestinal es alta ha de administrarse cinc adicional. Controle la carencia de cobre con dosis elevadas.
¶El tratamiento parenteral ha de administrarse en un entorno ambulatorio supervisado ante el riesgo de reacciones potencialmente mortales. Menor riesgo de reacciones mortales que con hierro dextrano.
**Para la deficiencia de vitamina B_{12}, 1 mg i.m. o s.c. dos veces por semana durante 4 semanas; a continuación, una vez al mes.
i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; s.c., subcutáneo; SRO, solución de rehidratación oral.

colágeno, enteritis autoinmunitaria o enfermedad celíaca refractaria de tipo I responden a menudo al tratamiento con prednisona (de 20 a 40 mg/día por vía oral) o budesonida (9 mg en cápsula abierta por vía oral al día).

Los pacientes con enfermedad celíaca tienen más posibilidades de sufrir otras enfermedades autoinmunitarias, como diabetes de tipo 1, tiroiditis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, colangitis biliar primaria, hepatitis autoinmunitaria, vitíligo y pancreatitis. Curiosamente, un tercio de los pacientes con ataxia esporádica idiopática tienen anticuerpos antitransglutaminasa 6, compatibles con enfermedad inducida por el gluten.

Los enfermos celíacos presentan un riesgo de mortalidad aumentado en un 15-35%.[22] También tienen un riesgo mayor de cáncer, en particular de padecer linfoma de linfocitos B y cáncer del intestino delgado[23] (cap. 171), con un riesgo máximo durante el primer año posterior al diagnóstico y en pacientes de más de 60 años. El linfoma de linfocitos T intestinal es infrecuente, aunque debe sospecharse en personas que experimenten dolor abdominal, recaída de los síntomas tras la respuesta inicial a la dieta libre de gluten o enfermedad celíaca refractaria.

ESPRÚE TROPICAL

El esprúe tropical es una enfermedad inflamatoria del intestino delgado asociada a sobrecrecimiento de bacterias, predominantemente coliformes. Afecta a personas que viven en la India, el Sudeste Asiático, Puerto Rico y otras zonas del Caribe, o que viajan a ellas. Con la expansión del turismo y la economía global, esta podría representar una causa poco conocida de enteropatía o confundirse con la enfermedad celíaca. Los afectados presentan de forma característica diarrea y anemia megaloblástica secundaria a carencias de vitamina B_{12} y folato, aunque algunos pacientes solo padecen anemia. La biopsia intestinal muestra atrofia vellosa subtotal y parcheada en el intestino delgado proximal y distal, que puede deberse al efecto de las toxinas bacterianas sobre la estructura intestinal o a los efectos secundarios de la carencia de vitamina B_{12} en el intestino (intestino megaloblástico). El diagnóstico se fundamenta en la historia, la documentación de deficiencia de vitamina B_{12} y/o folato y la presencia de anomalías en el informe de biopsia. El tratamiento consiste en un ciclo prolongado de tetraciclina (250 mg por vía oral cuatro veces al día) o doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día), ácido fólico (5 mg/día por vía oral) y, si hay una carencia asociada, inyecciones de vitamina B_{12} (1.000 µg por semana) hasta que remitan los síntomas. El 20% recidiva o se reinfecta, sobre todo las personas nativas de los trópicos.

GIARDIA LAMBLIA

La infección por *Giardia lamblia* (cap. 322), la más común en EE. UU. entre las protozoarias, produce malabsorción en personas infectadas con numerosos trofozoítos, sobre todo en huéspedes inmunocomprometidos o con déficit de IgA. La malabsorción se registra cuando numerosos organismos cubren el epitelio y dan lugar a inflamación de la mucosa, lo que determina el aplanamiento de las vellosidades y la disminución de la superficie de absorción. La prueba de heces para detección de huevos y parásitos en esta fase con frecuencia es negativa por la fijación de los organismos al intestino delgado proximal. El diagnóstico puede establecerse por PCR, por ELISA de captura de antígeno en heces o por biopsia duodenal.

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

La diarrea, la malabsorción y la consunción son frecuentes en enfermos de sida, aunque se registran cada vez con menor frecuencia a medida que mejoran los tratamientos antirretrovirales (cap. 359). En pacientes que reciben antirretrovirales de gran actividad es más probable que la diarrea se deba a los inhibidores de la proteasa que a infección entérica.

La malabsorción suele deberse a infección por criptosporidios, complejo *Mycobacterium avium-intracellulare, I. belli* o microsporidios. La *enteropatía por sida* (término usado cuando no se identifica ningún organismo) también da lugar a malabsorción. Entre los mecanismos de la malabsorción y la diarrea se cuentan la atrofia vellosa, el aumento de la permeabilidad intestinal, el tránsito rápido del intestino delgado (en pacientes con infección protozoaria) y la lesión ultraestructural de los enterocitos (en la enteropatía por sida). En los pacientes con sida y diarrea, los resultados de las pruebas de determinación de grasa fecal a menudo son anómalos. Los niveles de albúmina sérica, vitamina B_{12} y cinc con frecuencia son bajos. La carencia de vitamina B_{12} es producida sobre todo por enfermedad del íleon, aunque la reducción del factor intrínseco y de la transcobalamina II puede contribuir a su desarrollo. El tratamiento de la malabsorción debe centrarse en la restauración del sistema inmunitario, actuando sobre la infección por el VIH subyacente con antirretrovirales. Si es posible, se debe proceder al tratamiento antibiótico del organismo agresor. Cuando este no puede ser erradicado, se registran diarrea crónica y malabsorción. El tratamiento en estos casos se basa en la administración de agentes antimotilidad y en una dieta libre de lactosa y baja en grasas. El tratamiento de reposición de las enzimas pancreáticas puede probarse en pacientes con infección por el VIH que toman antirretrovirales de elevada actividad o análogos nucleosídicos y que padecen malabsorción de grasas de origen oculto. Cuando son necesarios suplementos calóricos, se toleran mejor los suplementos orales líquidos predigeridos ricos en triglicéridos de cadena media (semielementales). Se ha de proceder a la valoración selectiva de las deficiencias de vitaminas y minerales y a su correspondiente tratamiento.

ENFERMEDAD DE WHIPPLE

La enfermedad de Whipple (cap. 305), que es una causa poco frecuente de malabsorción, se manifiesta por síntomas gastrointestinales asociados a otros síntomas sistémicos, como fiebre, dolor articular o alteraciones neurológicas.[24] En torno a un tercio de los pacientes presenta afectación cardíaca, y la más habitual es la endocarditis con cultivo negativo. Ocasionalmente, los afectados padecen enfermedad ocular o neurológica sin síntomas gastrointestinales. El actinomiceto grampositivo *Tropheryma whipplei* puede detectarse mediante PCR a partir de muestras de biopsia duodenal, jugos gástricos, saliva, orina[25] o heces. La biopsia de intestino delgado muestra vellosidades aplanadas e infiltración de la lámina propia con grandes macrófagos, que presentan tinción positiva con ácido peryódico de Schiff y están llenos de microorganismos. Es importante diferenciar estos macrófagos de los macrófagos infectados por complejo *M. avium-intracellulare* (cap. 300), que presentan tinción ácido-alcohol resistente positiva y se hallan en enfermos de sida. El tratamiento se basa en un ciclo prolongado con antibióticos de amplio espectro (p. ej., ceftriaxona 2 g/día i.v. o meropenem 1 g i.v. tres veces al día; a continuación 160 mg de trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol por vía oral dos veces al día durante 1 año). Se producen recidivas, aunque el tratamiento inicial con ceftriaxona o meropenem parenteral parece que baja su incidencia.

ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL HUÉSPED

La diarrea se registra con frecuencia después de un trasplante alógeno de células madre hematopoyéticas (cap. 163). Inmediatamente después del trasplante, la diarrea es producida por los efectos tóxicos del tratamiento citorreductor en el epitelio intestinal. Entre

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los 20 y los 100 días siguientes al trasplante, en cambio, la diarrea suele deberse a EICH o a infección. Clínicamente, los pacientes de EICH se presentan con exantema cutáneo, colestasis hepática, mucositis bucal, anorexia, náuseas, vómitos, calambres abdominales y diarrea. El diagnóstico de EICH en el tracto gastrointestinal puede establecerse por biopsia del estómago, el intestino delgado o el colon. En casos leves, la mucosa aparece normal en la endoscopia, aunque en la biopsia se puede detectar apoptosis de las glándulas gástricas o de las células de las criptas. En casos graves, la denudación del epitelio intestinal da lugar a diarrea y malabsorción y con frecuencia requiere soporte nutricional parenteral. El octreótido (en dosis s.c. de 50 a 250 µg tres veces al día) resulta útil para limitar el volumen de heces. El tratamiento de la EICH aguda se realiza con corticoides (o globulina antitimocítica o ruxolitinib para enfermedad resistente a los esteroides), combinados con soporte nutricional parenteral hasta recuperar la función intestinal.

SÍNDROME DEL INTESTINO CORTO

La malabsorción producida por la resección o derivación quirúrgica del intestino delgado se denomina síndrome del intestino corto. Las causas más habituales en EE. UU. son la resección masiva del yeyuno como consecuencia de estrangulación intestinal, vólvulo o isquemia (mesentérica o tras cirugía intraabdominal) y la exclusión del yeyuno durante la cirugía de derivación gástrica. El síndrome del intestino corto por la enfermedad de Crohn y la enteritis por radiación es ahora menos habitual gracias a la mejora de los tratamientos farmacológicos y de la radioterapia. La gravedad de la malabsorción depende de la localización y la extensión de la resección, la capacidad de hiperplasia, dilatación y elongación adaptativas y la función del intestino residual. Los mecanismos de malabsorción tras resección del intestino delgado incluyen reducción de la superficie de absorción, disminución de la concentración de las sales biliares luminales, tránsito rápido y sobrecrecimiento bacteriano. La resección yeyunal limitada es mejor tolerada, ya que la absorción de sales biliares y vitamina B_{12} se mantiene normal. La resección ileal se tolera peor, dadas las consecuencias de la pérdida de sales biliares y la limitada capacidad del yeyuno para la hiperplasia adaptativa. La hiperplasia adaptativa del intestino delgado residual después de la resección depende de los nutrientes, las secreciones endógenas (jugo pancreático y biliar), los factores locales (péptidos trébol, prostaglandinas, poliaminas), hormona de crecimiento y factores de crecimiento (factor de crecimiento epidérmico [EGF], factor de crecimiento similar a la insulina 1 [IGF-1], factor de crecimiento transformante α [TGF-α], IL-11). El péptido glucagonoide 2 (GLP-2) producido por las células L del íleon terminal y del colon es un fuerte estimulador de la hiperplasia adaptativa del yeyuno en respuesta a las comidas. En sistemas de cultivo se han desarrollado satisfactoriamente organoides epiteliales con la tecnología de las células madre intestinales, pero la regeneración intestinal aún no se ha logrado.

Cuando se preservan menos de 100 cm de yeyuno, el colon desempeña un importante papel en la recuperación calórica y la reabsorción de líquidos. Los hidratos de carbono mal absorbidos son digeridos por las bacterias del colon para formar ácidos grasos de cadena corta, que también son absorbidos en el colon.

TRATAMIENTO

En pacientes que no han perdido el colon, la nutrición parenteral puede evitarse utilizando una dieta rica en hidratos de carbono complejos, solución de rehidratación oral, un agente acidorreductor y un agente antimotilidad (loperamida en 2-8 mg por vía oral hasta cuatro veces al día; difenoxilato y atropina en 1-2 comprimidos por vía oral hasta cuatro veces al día; codeína en 15-60 mg por vía oral hasta cuatro veces al día).[26] En comparación, los individuos con menos de 100 cm de yeyuno y sin colon tienen elevadas pérdidas por la yeyunostomía y con frecuencia necesitan líquidos intravenosos o nutrición parenteral para sobrevivir. Estos individuos pierden sodio, cloruro, bicarbonato, magnesio, cinc y agua a través del flujo de la ostomía. Las modificaciones de la dieta deben incluir componentes dietéticos ricos en sales y nutrientes administrados en comidas pequeñas. Una solución de rehidratación oral con una concentración de sodio entre 75 y 90 mmol/l se absorbe mejor. Son necesarias dosis orales de vitaminas y minerales superiores a las habitualmente recomendadas en EE. UU. (v. tabla 126-8). La vitamina B_{12} debe administrarse por vía parenteral (de 500 a 1.000 µg por vía intramuscular o subcutánea mensualmente). Las carencias de magnesio a menudo son difíciles de reponer con magnesio oral, debido a su efecto osmótico en la luz del intestino. Una preparación de magnesio líquido añadida a una solución de rehidratación oral e ingerida a lo largo del día puede minimizar las pérdidas de líquido inducidas por magnesio. Los agentes antimotilidad potentes, como la tintura de opio (de 0,3 a 1 ml por vía oral cuatro veces al día) o morfina en solución con 20 mg/ml (1 ml por vía oral cuatro veces al día), con frecuencia son necesarios para hacer más lento el tránsito y conseguir que el tiempo de contacto para la absorción de nutrientes sea el mayor posible. El alto volumen de la eliminación en la yeyunostomía puede reducirse inhibiendo las secreciones endógenas con un inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol, 40 mg por vía oral una vez al día, o lansoprazol, 30 mg por vía oral una vez al día), y en casos graves (> 3 l de eliminación al día), con octreótido (de 100 a 250 µg por vía subcutánea tres veces al día; si ello resulta eficaz, se debe pasar a una dosis mensual equivalente de acción prolongada). El efecto positivo de este fármaco puede, no obstante, verse reducido con dosis superiores a 300 µg/día, por su potencial para inhibir la adaptación intestinal y para afectar a la secreción de enzimas pancreáticas.

En los casos más graves deben administrarse suplementos calóricos mediante alimentación por sonda o nutrición parenteral nocturnas. El tratamiento con hormona del crecimiento (0,1 mg/kg/día por vía subcutánea) con o sin glutamina (30 g/día por vía oral) durante 4 semanas, reduce las necesidades de nutrición parenteral en pacientes sometidos a resecciones intestinales masivas. La teduglutida (0,05 mg/kg/día por vía subcutánea), un análogo del péptido 2 similar al glucagón, que estimula la hiperplasia adaptativa en el intestino remanente tras resección, mejora la absorción y reduce la necesidad de nutrición parenteral. El trasplante de intestino delgado se planteará si un sujeto precisa nutrición parenteral para sobrevivir y experimenta después una hepatopatía progresiva o problemas para el acceso venoso. La bioingeniería intestinal mediante el uso de organoides y sistemas de estructura constituye un tratamiento futuro prometedor.[27]

PRONÓSTICO

Entre las complicaciones a largo plazo se cuentan la enfermedad ósea, los cálculos renales (cálculos de oxalato si está presente el colon, y de urato en caso de yeyunostomía), los cálculos biliares, el sobrecrecimiento bacteriano, las carencias de vitaminas liposolubles, la carencia de ácidos grasos esenciales y la acidosis D-láctica.

ALTERACIONES QUE AFECTAN A LA LIBERACIÓN DE NUTRIENTES A LA CIRCULACIÓN SISTÉMICA

Los lípidos insolubles (presentes en los quilomicrones) son exocitados a través de la membrana basolateral de las células epiteliales a los vasos linfáticos intestinales. Desde allí pasan a los vasos linfáticos mesentéricos y a la circulación general a través del conducto torácico. Los azúcares monómeros, los aminoácidos y los ácidos grasos de cadena media son transportados a través de la membrana basolateral de las células epiteliales intestinales a los capilares y a la circulación portal. Los azúcares monómeros son transportados a través de dicha membrana por la isoforma del transportador de glucosa facilitador (GLUT2) y los aminoácidos por transportadores facilitadores para los mismos (v. e-fig. 126-1C).

AFECTACIÓN DEL DRENAJE LINFÁTICO

Las enfermedades que producen obstrucción linfática intestinal, como la linfangiectasia congénita primaria (fallo en la conexión de los vasos linfáticos intestinales), y las enfermedades que pueden dar lugar a linfangiectasia secundaria (linfoma, tuberculosis, sarcoma de Kaposi, fibrosis retroperitoneal, pericarditis constrictiva o insuficiencia cardíaca grave) dan lugar a malabsorción de grasas. El aumento de la presión en los vasos linfáticos intestinales produce extravasación y, a veces, rotura de los mismos, con salida de la linfa a la luz intestinal y pérdida de lípidos, gammaglobulinas, albúmina y linfocitos. El diagnóstico de linfangiectasia se establece mediante biopsia intestinal, aunque su causa específica en ocasiones es difícil de determinar. Los afectados por linfangiectasias presentan malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles, así como pérdida de proteínas que pasan a la luz intestinal. La presentación más habitual es el edema hipoproteinémico. El tratamiento nutricional incluye dieta baja en grasas y rica en proteínas y suplementos de triglicéridos de cadena media, que son absorbidos directamente a la circulación portal. Si se registran carencias de ellas, también pueden administrarse vitaminas liposolubles.

MALABSORCIÓN Y DIARREA CONGÉNITAS

Diversos trastornos congénitos, en su mayoría autosómicos recesivos, alteran la digestión de nutrientes, el transporte de células epiteliales o la arquitectura epitelial vellosa. Estos trastornos suelen manifestarse en las primeras semanas de vida y son potenciales objetivos del tratamiento con células madre.

Las mutaciones en disacaridasas comprenden deficiencias de lactasa (inhabitual), sacarosa-isomaltasa, maltasa-glucoamilasa y trehalasa (enzima que digiere la trehalosa contenida en setas). Estos trastornos se caracterizan por diarrea osmótica cuando el azúcar causante es introducido en la dieta. El diagnóstico se establece a partir de un valor bajo de pH fecal (por conversión del azúcar mal absorbido en ácidos grasos de cadena corta por las bacterias colónicas), de la detección de actividad enzimática reducida en la biopsia duodenal y de pruebas genéticas. El tratamiento consiste en aportar en la alimentación fuentes alternativas de hidratos de carbono. La deficiencia congénita de enterocinasa (enteropeptidasa) debida a mutaciones de sentido alterado en el gen produce malabsorción de proteínas grave, debida a incapacidad para activar el tripsinógeno y otras proteasas pancreáticas en la luz intestinal. El tratamiento consiste el administrar enzimas pancreáticas suplementarias.

Los defectos en las proteínas de transporte epitelial incluyen malabsorción congénita de glucosa-galactosa (mutación en el gen *SGLT1*), que da lugar a malabsorción grave de hidratos de carbono. Las diarreas por cloruro y sodio congénitas son trastornos autosómicos recesivos infrecuentes causados por mutaciones en el intercambiador Cl^-/HCO_3^- (SLC26) epitelial y en el intercambiador Na^+/H^+ (SCL9A3, GUCY2C), respectivamente. Estos trastornos causan polihidramnios materno y asas intestinales llenas de líquido en la fase intrauterina, así como diarrea grave al nacer. El diagnóstico en el recién nacido se establece por presencia de concentraciones de cloruro fecal altas y alcalosis

metabólica en la diarrea por cloruro congénita, y de concentraciones de sodio fecal altas y acidosis metabólica en la diarrea por sodio congénita, además de por pruebas genéticas.

La abetalipoproteinemia se debe a defectos en la formación de quilomicrones y exocitosis en la membrana basolateral de las células epiteliales intestinales, necesarias para la liberación de lípidos a la circulación sistémica. Las mutaciones en la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (MTP), el gen de la apolipoproteína B y el SAR1B (que activa la proteína de recubrimiento de las vesículas en el retículo endoplásmico) provocan retención de quilomicrones en las células epiteliales. Los niños con este trastorno padecen malabsorción de grasas y las consecuencias de la carencia de vitamina E (retinopatía y degeneración espinocerebelosa). Las pruebas bioquímicas muestran bajas concentraciones plasmáticas de apolipoproteína B, triglicéridos y colesterol. Las anomalías de los lípidos de membrana causan acantosis de eritrocitos (acantocitos). La biopsia intestinal, que es diagnóstica, se caracteriza por congestión de las células epiteliales con gotículas de lípidos. El tratamiento consiste en dieta baja en grasas, con contenido de triglicéridos de cadena media y dosis altas de vitaminas hidrosolubles, en especial de vitamina E.

Las mutaciones de pérdida de función homocigotas en el gen que codifica la CD55 (factor de aceleración de la descomposición del complemento con hiperactivación de complemento) causan enteropatía perdedora de proteínas, a menudo acompañada de linfangiectasia intestinal primaria, edema por hipoproteinemia y malabsorción. Los afectados presentan a veces infecciones recurrentes y enfermedad tromboembólica angiopática (síndrome CHAPLE).

Los defectos en la estructura de la célula epitelial vellosa se manifiestan al nacer, con malabsorción grave. La enfermedad de inclusión de microvellosidades se debe a defectos en el transporte intraepitelial de proteínas celulares y polarización epitelial. Se han identificado mutaciones en los genes de la proteína motora miosina de tipo 5 *(MYO5B)* y la sintaxina 3 *(STX3)*. La enteropatía en penacho se caracteriza por enterocitos desorganizados en las puntas de las vellosidades (penachos). Se han identificado mutaciones en EpCAM y SPINK2, indicativas de trastornos en la formación de uniones estrechas. La mayoría de los lactantes con estos trastornos requieren nutrición parenteral o trasplante de intestino delgado para sobrevivir.

DIARREA ACUOSA

La diarrea acuosa puede deberse a mecanismos osmóticos, secretores, inflamatorios o, a menudo, combinados (v. fig. 126-3).

INGESTIÓN DE SOLUTOS NO ABSORBIBLES O POCO ABSORBIBLES

DIARREAS POR FOSFATO/SULFATO DE MAGNESIO Y SODIO

El fosfato y el sulfato de magnesio son sales minerales mal absorbidas. Las personas que toman cantidades significativas de antiácidos a base de magnesio o suplementos multiminerales/multivitamínicos de elevada concentración, o las que toman a escondidas laxantes que contienen magnesio o laxantes aniónicos no absorbibles, como Na_2PO_4 (fosfato neutro) o Na_2SO_4 (sal de Glauber o de Carlsbad), pueden desarrollar importantes diarreas acuosas inducidas osmóticamente, en ocasiones de gran volumen.

DIARREA POR SORBITOL Y FRUCTOSA

Los alimentos dietéticos, la goma de mascar, los caramelos y los fármacos en forma de jarabe endulzados con sorbitol, un hidrato de carbono no absorbible, en ocasiones producen diarrea. El excesivo consumo de peras, ciruelas pasas, melocotones y zumo de manzana, que también contienen sorbitol y fructosa, un azúcar poco absorbible, también pueden determinar la aparición de diarrea. La mayor parte de los refrescos se endulzan actualmente con jarabe de maíz, que contiene fructosa, y pueden ser causantes de diarrea cuando se toman en concentraciones elevadas.

TRÁNSITO INTESTINAL RÁPIDO

Una pequeña cantidad de los hidratos de carbono ingeridos con la dieta no son absorbidos en el intestino delgado normal. Las dietas de alto contenido en hidratos de carbono y bajas en grasas pueden dar lugar a un vaciamiento gástrico rápido y a una aceleración de la motilidad del intestino delgado, con la malabsorción de hidratos de carbono y la diarrea osmótica consiguientes. El tiempo rápido de tránsito orocecal también se da en la tirotoxicosis (cap. 207). Debido a la producción de gases H_2 y dióxido de carbono por las bacterias del colon, los síntomas de exceso de gas abdominal y dolores cólicos abdominales pueden ser síntomas predominantes.

DIARREA POR ÁCIDOS BILIARES

La malabsorción ileal de ácidos biliares da lugar a estimulación de la secreción de líquidos colónicos y a diarrea acuosa. Existen tres tipos de diarreas inducidas por malabsorción de ácidos biliares. Las de tipo 1 son consecuencia de enfermedades graves (p. ej., enfermedad de Crohn), resección o derivación del íleon distal, que hacen que las sales biliares escapen a la absorción (v. anteriormente). La diarrea de tipo 2 es congénita, raras veces es consecuencia de un defecto en el transportador de ácido biliar con sodio intestinal, pero, más habitualmente, es debida al aumento de la producción de sales biliares asociada a la disminución de los niveles de factor de crecimiento de fibroblastos 19 (FGF-19), un factor de crecimiento fibroblástico intestinal, que normalmente regula a la baja la síntesis de sales biliares en el hígado y aumenta la concentración en sangre de 7α-hidroxi-4-colesten-3-ona (7αC4), un marcador de la síntesis de ácidos biliares en la sangre. El resultado de ello es el aumento de la producción de sales biliares, que llega a superar la reabsorción de las mismas en el íleon. La de tipo 3 es causada por diferentes trastornos, entre los que se cuentan la colecistectomía previa, la enfermedad celíaca, la insuficiencia pancreática, la colitis microscópica, el sobrecrecimiento bacteriano, la cirugía gástrica o la vagotomía. Entre los mecanismos propuestos cabe citar los problemas en el almacenamiento de sales biliares, el aumento de su producción, la disminución de su reciclado o la saturación de la absorción.

La diarrea por ácidos biliares primaria (tipo 2) se considera en la actualidad responsable hasta del 30% de los casos de síndrome del intestino funcional o irritable con diarrea crónica (cap. 123).[28] El diagnóstico se establece por pruebas con ácido homocólico conjugado con taurina marcado con selenio 75 (^{75}SeHCAT) (v. tabla 126-6), una muestra de heces de 48 h para evaluar los ácidos biliares con una dieta alta en grasas o un análisis de sangre en ayunas que mida las concentraciones de FGF-19 y C4.

TRATAMIENTO

La diarrea de los tipos 1 y 2 a menudo responde a colestiramina (2-4 g orales de dos a cuatro veces al día), colestipol (5 g orales dos o tres veces al día), o al quelante de sales biliares colesevelam, más potente y mejor tolerado (un comprimido oral de 625 mg de dos a seis veces al día). El ácido obeticólico (25 mg orales al día), un agonista del receptor X farnesoide que estimula la producción de FGF-19, puede aminorar la frecuencia de la diarrea por ácidos biliares, aunque con posibilidad de provocar prurito.[29] El uso crónico de quelantes de sales biliares lleva implícito un potencial riesgo de carencia de vitaminas liposolubles. Aunque muchos pacientes con diarrea de tipo 3 responden a la colestiramina o al colesevelam, otros no lo hacen. En estos pacientes, el uso de fármacos que alteran la motilidad intestinal, como los opiáceos (p. ej., loperamida, 2 a 4 mg por vía oral de dos a cuatro veces al día) o los anticolinérgicos (p. ej., sulfato de hiosciamina, 0,125 a 0,250 mg por vía oral de dos a cuatro veces al día) puede resultar positivo.

DIARREAS SECRETORAS VERDADERAS

Las diarreas secretoras de alto volumen (v. fig. 126-3) pueden estar causadas por hormonas o citocinas que son secretadas por tumores endocrinos poco frecuentes, entre los que se incluyen los tumores carcinoides (cap. 213), los gastrinomas (cap. 213), los vipomas pancreáticos (cap. 213) y el carcinoma medular de tiroides (cap. 207). La diarrea también se da en el 60-80% de los pacientes afectados de mastocitosis sistémica (cap. 235). La diarrea por gastrinoma se distingue por el hecho de que es causada por grandes volúmenes de secreción rica en ácido clorhídrico, que superan la capacidad de reabsorción del colon, y por la mala digestión de las grasas, como consecuencia de la inactivación del pH de la lipasa pancreática y la precipitación de las sales biliares.

ADENOMAS VELLOSOS

Los adenomas vellosos grandes (de 4 a 18 cm), particularmente en el recto y, de manera ocasional, en el colon sigmoide, producen una diarrea secretora de 500 a 3.000 ml/24 h caracterizada por hipopotasemia, heces ricas en cloruro y alcalosis metabólica. El incremento del número de células caliciformes y de prostaglandina E_2 es responsable de la diarrea. La pérdida de cloruro en las heces y la alcalosis metabólica también se registran en la clororrea congénita, causada por un defecto en el transportador de Cl^-/HCO_3^- intestinal. La alcalosis metabólica diferencia estas dos diarreas de la mayoría de las restantes, que suelen inducir acidosis metabólica. El adenoma velloso se diagnostica en general mediante colonoscopia. La indometacina (25-100 mg/día por vía oral), un antagonista de las prostaglandinas, reduce la diarrea en algunos casos. La resección es curativa.

DIARREA RELACIONADA CON DIABETES MELLITUS

En pacientes diabéticos es más frecuente el estreñimiento que la diarrea (cap. 210). La diarrea acuosa de gran volumen, a menudo con incontinencia nocturna, se registra en el 20% de los pacientes con diabetes de tipo 1 mal controlada. Estos pacientes suelen presentar neuropatía, nefropatía y retinopatía concomitantes. La diarrea se debe en estos casos a diferentes causas, como enfermedad celíaca, incontinencia anal, sobrecrecimiento bacteriano relacionado con dismotilidad, fármacos (metformina, acarbosa) y neuropatía autónoma. Si no se halla una causa específica, suele resultar de utilidad la clonidina (dosis inicial de 0,1 mg por vía oral dos veces al día con ajuste gradual lento hasta un máximo de 0,5 a 0,6 mg por vía oral dos veces al día). Los pacientes con neuropatía a menudo presentan deterioro de la función del esfínter anal. La loperamida en dosis altas (4 mg por vía oral cuatro veces al día) puede mejorar la incontinencia.

DIARREA RELACIONADA CON ALCOHOL

La diarrea relacionada con el consumo de alcohol (cap. 364) puede relacionarse con tránsito intestinal rápido, disminución de la secreción biliar y pancreática, carencias nutricionales como las de folato o vitamina B_{12}, o neuropatía entérica asociada a consumo de alcohol. El consumo masivo a veces da lugar a diarrea aguda, aunque también puede ser

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

crónica y acuosa y persistir durante días o semanas. El proceso suele remitir con abstinencia de consumo de alcohol, nutrición adecuada y reposición de las carencias vitamínicas.

DIARREA AUTOINDUCIDA (FACTICIA)

En aproximadamente el 30% de los pacientes atendidos en los centros de tercer nivel se registra diarrea crónica por abuso de laxantes. La diarrea suele ser intensa y acuosa, a menudo con síntomas nocturnos. Algunos pacientes presentan dolor abdominal, pérdida de peso, náuseas, vómitos, miopatía hipopotasémica y acidosis. El volumen de las heces oscila entre los 300 y los 3.000 ml diarios, dependiendo de la dosis de laxante ingerida. En EE. UU., el fármaco causal más frecuente es el bisacodilo. Otros posibles desencadenantes son las antraquinonas (sena, cáscara sagrada, aloe, ruibarbo) o los laxantes osmóticos (fosfato neutro, sales de Epsom o citrato de magnesio). Algunos pacientes toman otros medicamentos que pueden causar diarrea, como los diuréticos furosemida y ácido etacrínico.

Más del 90% de los pacientes que abusan de los laxantes son mujeres con trastornos alimentarios subyacentes, como la anorexia o la bulimia nerviosa (cap. 200), o mujeres de mediana edad que presentan historias médicas complejas y que en buena parte de los casos trabajan o han trabajado en el ámbito de la asistencia sanitaria. En pacientes con diarrea de origen desconocido ha de procederse a la búsqueda selectiva de laxantes en las heces y la orina (v. más adelante) con el fin de descartar este síndrome, antes de proceder a una evaluación médica más amplia de otras posibles causas de diarrea crónica.

DIARREA SECRETORA IDIOPÁTICA CRÓNICA

En un pequeño subconjunto de pacientes con diarrea secretora no se encuentra causa alguna que la produzca, aunque se proceda a una evaluación minuciosa. Estos casos se designan como diarrea secretora idiopática crónica. En la mayoría de los pacientes, la diarrea remite en un plazo de 6 a 24 meses, lo que indica una posible diarrea postinfecciosa o de Brainerd. Si no se alcanza ningún diagnóstico después de proceder a pruebas completas y de investigar un posible consumo abusivo oculto de laxantes, está justificado un ensayo terapéutico con fármacos fijadores de sales biliares (p. ej., colestiramina 4 g por vía oral antes de las comidas tres veces al día o colesevelam, más potente, en comprimidos de 625 mg de dos a seis veces al día) u opiáceos (p. ej., loperamida 2 mg por vía oral cuatro veces al día, o hasta una dosis máxima diaria de 16 mg).

DIARREAS INFLAMATORIAS

La diarrea debida a inflamación se caracteriza por heces acuosas o sanguinolentas, leucocitos fecales y pérdida de proteínas en las heces (v. fig. 126-3).

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Véase el capítulo 127.

GASTROENTERITIS EOSINOFÍLICA

La gastroenteritis eosinofílica es un trastorno de etiología desconocida cada vez más reconocido, que se caracteriza por infiltración de eosinófilos en las capas mucosas, musculares o serosas del tracto gastrointestinal.[30] Los mastocitos desempeñan un papel en la patogenia. Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan antecedentes atópicos. La infestación por nematodos (cap. 327) ha de descartarse antes de establecer este diagnóstico. La diarrea se produce en un 30-60% de los casos de enfermedad de la mucosa. Los pacientes con afectación de la capa muscular a menudo presentan dolor abdominal, náuseas y vómitos, indicativos de obstrucción de la salida gástrica o intestinal. En el 70% de los pacientes, aproximadamente, hay eosinofilia periférica. La enfermedad puede afectar a todo el tracto gastrointestinal, desde el esófago hasta el ano, o puede limitarse a un segmento del mismo. Cuando la afectación es difusa, los pacientes pueden presentar esteatorrea, enteropatía perdedora de proteínas y pérdida de sangre.

El tratamiento incluye dieta de eliminación o una dieta elemental. La budesonida (9 mg orales al día) o la prednisona (0,5-1 mg/kg orales al día) son muy eficaces, aunque las recidivas son frecuentes cuando los corticoides se retiran gradualmente. El lirentelimab, un anticuerpo monoclonal contra siglec 8 (lectina semejante a inmunoglobulina de unión a ácido siálico 8 expresada en eosinófilos y mastocitos) constituye un tratamiento prometedor que reduce significativamente los recuentos tisulares de eosinófilos y mejora los síntomas clínicos.[A8]

COLITIS MICROSCÓPICA (COLÁGENA Y LINFOCÍTICA)

Estas dos alteraciones, conjuntamente conocidas como *colitis microscópicas,* pueden corresponder o no a una única enfermedad o a variantes de la misma.[31] La colitis linfocítica presenta igual prevalencia en hombres y mujeres, mientras que la colitis colágena es 10 veces más frecuente en mujeres de mediana edad o ancianas. Este tipo de trastornos se relacionan con enfermedad autoinmunitaria o con uso de AINE. En personas con enfermedad celíaca se registra un aumento de la prevalencia (5%) de la colitis microscópica. Estas colitis pueden clasificarse como diarreas inflamatorias o secretoras. Se ha establecido una relación epidemiológica con medicamentos como AINE, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina y el tabaquismo. Los niveles aumentados de prostaglandinas luminales pueden ser los desencadenantes de la diarrea. Las infecciones entéricas, la hipersensibilidad alimentaria y la bilis intraluminal se han propuesto como posibles activadores de la liberación de prostaglandinas a partir de linfocitos.

Los antidiarreicos, como la loperamida (2 mg por vía oral cuatro veces al día), constituyen el pilar del tratamiento para la diarrea leve, que suele seguir una evolución benigna y autolimitada. La budesonida (entre 4,5 y 9 mg por vía oral al día) es el tratamiento más eficaz.[A9] Si el paciente no tolera o no responde, una alternativa es el subsalicilato de bismuto (8 comprimidos masticables de 262 mg por vía oral al día). Los pacientes con enfermedad refractaria precisan corticoides (p. ej., prednisona, 40 mg/día por vía oral), un ensayo terapéutico con azatioprina o anticuerpos anti-TNF-α.

ALERGIA E HIPERSENSIBILIDAD ALIMENTARIA

Las alergias o sensibilidades a los alimentos, en especial a la leche de vaca y a la proteína de huevo, son una causa contrastada de enterocolitis en niños, y se registra una frecuencia estimada en torno al 5%. Se producen dolores cólicos abdominales, diarrea y, en ocasiones, vómitos poco después de la ingestión del alérgeno (cap. 233). En el 20-25% de adultos se han referido reacciones de hipersensibilidad a los alimentos que pueden producir ansiedad y trastornos de la alimentación.[32] El papel desempeñado por las alergias alimentarias que producen diarrea en el adulto es menos conocido, debido a la falta de una prueba diagnóstica fiable. Las pruebas de alergia presentan una mala correlación con la alergia intestinal. Entre los alérgenos alimentarios más comunes se cuentan la leche, la soja, los huevos, el marisco, los frutos secos y el trigo. Las dietas con eliminación secuencial pueden ser diagnósticas y terapéuticas.

ENTERITIS POR RADIACIÓN

Los pacientes sometidos a radiación pélvica por neoplasias malignas del tracto urogenital femenino, del aparato digestivo o de la próstata en el hombre pueden desarrollar enterocolitis crónica por radiación,[33] de 6 a 24 meses después de someterse a una dosis de radiación total de más de 40 o 60 Gy (caps. 18 y 128). No obstante, los síntomas llegan a manifestarse hasta 20 años después del tratamiento. Las anomalías de aparición precoz incluyen el aumento de los mediadores inflamatorios, el incremento de la estimulación colinérgica del tejido intestinal y la apoptosis de células endoteliales que precede a la de células epiteliales. Este último dato indica que la lesión vascular es el episodio principal. La diarrea puede ser producida por malabsorción de ácidos biliares si el íleon está dañado, por sobrecrecimiento bacteriano si la radiación causa pequeñas estenosis o derivación en el intestino, o por inflamación crónica del intestino delgado y del colon inducida por radiación. El tránsito rápido también contribuye a la malabsorción y la diarrea.

TRATAMIENTO

Con frecuencia el tratamiento no es satisfactorio. Los antiinflamatorios (mesalamina, corticoides) y los antibióticos se han probado con escaso éxito. La colestiramina (4 g por vía oral tres veces al día) y los AINE (p. ej., naproxeno en dosis de 250 a 500 mg por vía oral dos veces al día) pueden resultar de utilidad, al igual que los opiáceos (2 mg por vía oral de loperamida cuatro veces al día o 3 mg por vía oral de loperamida-*N*-óxido dos veces al día). El tratamiento con oxígeno hiperbárico puede resultar útil para la enfermedad resistente. La cirugía se acompaña de una alta morbilidad.

GASTROENTEROPATÍA PERDEDORA DE PROTEÍNAS

La pérdida grave de proteínas en el tracto gastrointestinal puede ser causada por enfermedades mucosas como linfangiectasias, obstrucción linfática, infección parasitaria o bacteriana, gastritis (cap. 125), cáncer gástrico, colitis colágena, enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127), enfermedad celíaca, sarcoidosis (cap. 83), linfoma (cap. 171), tuberculosis (cap. 299), enfermedad de Ménétrier (cap. 178), gastroenteritis eosinofílica y alergias alimentarias. Diversas enfermedades extraintestinales, como el lupus eritematoso sistémico (cap. 245), la insuficiencia cardíaca (cap. 45) y la pericarditis constrictiva (cap. 62) también pueden ser posibles agentes causales. Los pacientes con lupus eritematoso sistémico (cap. 245) se presentan en ocasiones con enteropatía perdedora de proteínas como única manifestación de la enfermedad.

La presentación clínica típica es hipoproteinemia con edema. Un síntoma frecuente es la diarrea, aunque no siempre aparece. Según la causa, los pacientes pueden presentar linfocitopenia (por obstrucción linfática), esteatorrea y carencias de vitaminas liposolubles (especialmente, en linfangiectasia intestinal primaria o enfermedad celíaca).

En la evaluación se incluye la exclusión de nefropatías, hepatopatías y cardiopatías como causas, seguida de estudios para identificar enfermedades de la mucosa gastrointestinal. La RM puede desempeñar un papel importante en la detección de edema intestinal/mesentérico y dilatación linfática. La prueba de aclaramiento de α1-antitripsina tiene utilidad para el diagnóstico y para la evaluación de la magnitud de pérdida de proteínas.[34] El tratamiento se centra en la enfermedad subyacente.

OTRAS ENFERMEDADES

La trombosis mesentérica aguda arterial o venosa se manifiesta con diarrea aguda con sangre. En cambio, la isquemia vascular mesentérica crónica (cap. 129) lo hace con diarrea acuosa. La tuberculosis (cap. 299) y la histoplasmosis (cap. 308) gastrointestinales

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Bányai K, Estes MK, Martella V, et al. Viral gastroenteritis. *Lancet*. 2018;392:175-86.
2. Ray LC, Collins JP, Griffin PM, et al. Decreased incidence of infections caused by pathogens transmitted commonly through food during the COVID-19 pandemic—foodborne diseases active surveillance network, 10 U.S. sites, 2017-2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:1332-6.
3. Adler AV, Ciccotti HR, Trivitt SJH, et al. What's new in travellers' diarrhoea: updates on epidemiology, diagnostics, treatment and long-term consequences. *J Travel Med*. 2022;29 taab099.
4. Dougan M, Wang Y, Rubio-Tapia A, et al. AGA clinical practice update on diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor colitis and hepatitis: expert review. *Gastroenterology*. 2021;160:1384-93.
5. Teh R, Tee WD, Tan E, et al. Review of the role of gastrointestinal multiplex polymerase chain reaction in the management of diarrheal illness. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36:3286-97.
6. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, et al. ACG clinical guidelines: prevention, diagnosis, and treatment of Clostridioides difficile infections. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:1124-11475.
7. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:S1-S21.
8. Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. *Gut*. 2018;67:1380-99.
9. Danowitz M, De Leon DD. The role of GLP-1 signaling in hypoglycemia due to hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:863184.
10. Camilleri M, Nurko S. Bile acid diarrhea in adults and adolescents. *Neurogastroenterol Motil*. 2022;34:e14287.
11. Bushyhead D, Quigley EMM. Small intestinal bacterial overgrowth—pathophysiology and its implications for definition and management. *Gastroenterology*. 2022;163:593-607.
12. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, et al. ACG clinical guideline: small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:165-78.
13. Quigley EMM, Murray JA, Pimentel M. AGA clinical practice update on small intestinal bacterial overgrowth: expert review. *Gastroenterology*. 2020;159:1526-32.
14. Farrugia A, Arasaradnam R. Bile acid diarrhoea: pathophysiology, diagnosis and management. *Frontline Gastroenterol*. 2020;12:500-7.
15. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, et al. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut*. 2019;68:2080-91.
16. Al-Toma A, Volta U. Auricchio et al European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7:583-613.
17. Iversen R, Sollid LM. The immunobiology and pathogenesis of celiac disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2023;18:47-70.
18. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, et al. Coeliac disease. *Lancet*. 2022;399:2413-26.
19. Leonard MM, Lebwohl B, Rubio-Tapia A, et al. AGA clinical practice update on the evaluation and management of seronegative enteropathies: expert review. *Gastroenterology*. 2021;160:437-44.
20. Beig J, Rostami K, Hayman DTS, et al. Is duodenal biopsy always necessary for the diagnosis of coeliac disease in adult patients with high anti-tissue transglutaminase (TTG) antibody titres? *Frontline Gastroenterol*. 2022;13:287-94.
21. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, et al. American College of Gastroenterology Guidelines update: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2023;118:59-76.
22. Lebwohl B, Green PHR, Söderling J, et al. Association between celiac disease and mortality risk in a Swedish population. *JAMA*. 2020;323:1277-85.
23. Emilsson L, Semrad C, Lebwohl B, et al. Risk of small bowel adenocarcinoma, adenomas, and carcinoids in a nationwide cohort of individuals with celiac disease. *Gastroenterology*. 2020;159:1686-94.
24. Boumaza A, Zaaouz EB, Arrindell J, et al. Whipple's disease and *Tropheryma whipplei* infections: from bench to bedside. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:e280-91.
25. Moter A, Janneck M, Wolters M, et al. Potential role for urine polymerase chain reaction in the diagnosis of Whipple's disease. *Clin Infect Dis*. 2019;68:1089-97.
26. Cuerda C, Pironi L, Arends J, et al. ESPEN practical guideline: chronic intestinal failure. *Clin Nutr*. 2021;40:5196-220.
27. Meran L, Tullie L, Eaton S, et al. Bioengineering human intestinal mucosal grafts using patient-derived organoids, fibroblasts and scaffolds. *Nat Protoc*. 2023;18:108-35.
28. Camilleri M, Nurko S. Bile acid diarrhea in adults and adolescents. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;e14287.
29. Walters WRF, Arasaradnam R, Andreyev HJN. Diagnosis and management of bile acid diarrhoea: a survey of UK expert opinion and practice. *Frontline Gastroenterol*. 2020;11:358-63.
30. Chen PH, Anderson L, Zhang K, et al. Eosinophilic gastritis/gastroenteritis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2021;23:1324.
31. Miehlke S, Guagnozzi D, Zabana Y, et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations. *United European Gastroenterol J*. 2021;9:13-37.
32. Tedner SG, Asarnoj A, Thulin H, et al. Food allergy and hypersensitivity reactions in children and adults—a review. *J Intern Med*. 2022;291:283-302.
33. Hale MF. Radiation enteritis: from diagnosis to management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020;36:208-14.
34. Elli L, Topa M, Rimondi A. Protein-losing enteropathy. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020;36:238-44.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

también dan lugar a diarrea, que puede ser con sangre o acuosa, al igual que sucede en ciertas enfermedades inmunitarias, como el síndrome de Behçet y el de Churg-Strauss. Todas estas enfermedades pueden ser erróneamente diagnosticadas como enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127). En ocasiones, la enterocolitis neutropénica, una ileocolitis que se da en pacientes con neutropenia y leucemia, es producida por *C. difficile*.

TRATAMIENTO

Los agentes antidiarreicos son de dos tipos: los que se utilizan en las diarreas leves o moderadas y los empleados en las diarreas secretoras graves. Un importante inconveniente de los opiáceos, los antidiarreicos más habitualmente prescritos, es que carecen de efecto antisecretor. En cambio, actúan disminuyendo la motilidad intestinal, permitiendo un mayor tiempo de contacto con la mucosa para mejorar la absorción de líquidos. La excepción es el racecadotrilo, un inhibidor de las encefalinasas, que bloquea la secreción de líquido intestinal sin afectar a la motilidad.

Los agentes formadores de masa (*psyllium,* 7 g en 250 ml de agua por vía oral hasta cinco veces al día, y metilcelulosa de 3 a 6 comprimidos dos veces al día con 300 ml de agua) actúan uniéndose al agua y aumentando la consistencia de las heces. Se ha demostrado que la pectina se caracteriza por su actividad proabsortiva. Esos agentes son de utilidad en pacientes con incontinencia fecal. El subsalicilato de bismuto (524 mg por vía oral cada hora, hasta 8 dosis diarias) presenta leves efectos antisecretores y antimotilidad y es eficaz y seguro en las diarreas leves.

Los opiáceos resultan adecuados para los síntomas de las diarreas leves o moderadas. La tintura de opio desodorizada, la codeína y el difenoxilato con atropina han sido reemplazados en buena medida por la loperamida. Esta no atraviesa la barrera hematoencefálica y mantiene un elevado metabolismo de primer paso en el hígado, presenta una buena relación terapéutico-tóxica y carece esencialmente de potencial adictivo. Su uso resulta seguro en adultos, incluso en dosis totales de hasta 24 mg/día. La dosis habitual es de 2 a 4 mg, de dos a cuatro veces al día. En ocasiones, los opiáceos son perjudiciales en caso de diarrea grave, ya que pueden acumularse grandes volúmenes de líquido en la luz intestinal (tercer espacio) y la excreción fecal ya no resulta una referencia fiable para la reposición de pérdidas de líquido. Estos efectos antimotilidad constituyen un problema en la diarrea infecciosa, ya que la estasis puede favorecer la invasión bacteriana y retardar el aclaramiento de microorganismos del intestino. Los opiáceos y los anticolinérgicos también son peligrosos en la enfermedad inflamatoria intestinal o en la infección por *C. difficile* graves, en las que pueden hacer que se desarrolle un megacolon.

Los antidiarreicos que se emplean en el tratamiento de diarreas secretoras e inflamatorias graves suelen presentar perfiles de efectos secundarios importantes. La octreótido, un análogo de la somatostatina (dosis inicial de 100 a 600 µg por vía subcutánea en 2-4 dosis repartidas a lo largo del día; dosis máxima de 1.500 µg diarios) atenúa la diarrea en el síndrome carcinoide y los tumores neuroendocrinos, debido a que inhibe la secreción hormonal del tumor. También es eficaz en el síndrome de vaciamiento gástrico rápido y en las diarreas relacionadas con quimioterapia. El octreótido de acción prolongada (de 20 a 30 mg por vía intramuscular) se encuentra disponible para ser administrado una vez al mes. El octreótido puede suprimir la secreción enzimática pancreática agravando la diarrea; asimismo es de utilidad limitada en la diarrea por síndrome del intestino corto o por sida. El crofelemer (125 mg por vía oral dos veces al día), un inhibidor de los canales de cloruro extraído del látex de la corteza del árbol sudamericano *Croton lechleri,* mejora la diarrea crónica relacionada con el VIH. Los agentes como la fenotiacina y los bloqueantes de los canales del calcio tienen efectos antisecretores leves, aunque sus efectos secundarios limitan su uso. La clonidina (dosis inicial de 0,1 mg por vía oral dos veces al día, con ajuste lento hasta una dosis máxima de 0,5-0,6 mg dos veces al día) es el agente más útil para tratar la diarrea por abstinencia de opiáceos y, a veces, en pacientes con diarrea diabética. La hipotensión postural limita su utilidad, en especial en diabéticos. El alosetrón (0,5 mg por vía oral dos veces al día durante 4 semanas; dosis máxima de 1 mg por vía oral dos veces al día) también puede estar justificado en casos de síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea grave. Las asociaciones a colitis isquémica y estreñimiento grave condicionan su uso. La indometacina (de 250 a 500 mg por vía oral dos veces al día), bloqueante de la ciclooxigenasa que inhibe la producción de prostaglandinas, es útil en el tratamiento de las diarreas producidas por radiación aguda, sida o adenoma velloso del recto o el colon. Ocasionalmente resulta de utilidad en tumores neuroendocrinos y alergias alimentarias. Para la gastroenteritis eosinofílica, los corticoides (20-40 mg/día por vía oral de prednisona durante 7-10 días) son la base del tratamiento. El lirentelimab, un anticuerpo monoclonal contra siglec 8, depleciona los eosinófilos, inhibe la activación de los mastocitos y constituye una nueva y prometedora modalidad terapéutica. Las dietas de eliminación de alimentos no suelen ser eficaces. El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal se expone en el capítulo 127.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Vassilopoulou L, Spyromitrou-Xioufi P, Ladomenou F. Effectiveness of probiotics and synbiotics in reducing duration of acute infectious diarrhea in pediatric patients in developed countries: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2021;180:2907-20.

A2. Okumura H, Fukushima A, Taieb V, et al. Fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection: a network meta-analysis. *J Infect Chemother*. 2020;26:43-50.

A3. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2017;376:305-17.

A4. Dembrovszky F, Gede N, Szakács Z, et al. Fecal microbiota transplantation may be the best option in treating multiple *Clostridioides difficile* infection: a network meta-analysis. *Infect Dis Ther*. 2021;10:201-11.

A5. Fan H, Gao L, Yin Z, et al. Probiotics and rifaximin for the prevention of travelers' diarrhea: a systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101:e30921.

A6. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:604-16.

A7. Schuppan D, Mäki M, Lundin KEA, et al. A randomized trial of a transglutaminase 2 inhibitor for celiac disease. *N Engl J Med*. 2021;385:35-45.

A8. Dellon ES, Peterson KA, Murray JA, et al. Anti-siglec-8 antibody for eosinophilic gastritis and duodenitis. *N Engl J Med*. 2020;383:1624-34.

A9. Münch A, Bohr J, Miehlke S, et al. Low-dose budesonide for maintenance of clinical remission in collagenous colitis: a randomised, placebo-controlled. 12-month trial. Gut. 2016;65:47-56.

127 ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

GARY R. LICHTENSTEIN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal engloba dos trastornos inflamatorios idiopáticos crónicos: colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Las características clínicas, endoscópicas e histológicas son clave para el diagnóstico de estas enfermedades, aunque no existe un hallazgo concreto absolutamente diagnóstico de una enfermedad u otra. La ulceración de la mucosa en la enfermedad de Crohn puede ser transmural y aparecer en cualquier zona del tubo digestivo, aunque lo hace sobre todo en el íleon distal y el colon proximal. El signo característico de la colitis ulcerosa es la ulceración continua que comienza en el recto y se limita al colon. Aproximadamente el 10% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentan «enfermedad inflamatoria intestinal indeterminada», término que se utiliza cuando no es posible diferenciar entre colitis de Crohn y colitis ulcerosa.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad inflamatoria intestinal aparece en todo el mundo, pero la incidencia máxima se da en Norteamérica, Reino Unido y norte de Europa. Los datos apuntan a un aumento en la incidencia y prevalencia a lo largo del tiempo en las distintas regiones del mundo, aunque la colitis ulcerosa sigue siendo algo más prevalente que la enfermedad de Crohn.[1] Se calcula que la incidencia de la colitis ulcerosa en Norteamérica es de aproximadamente 19 por 100.000 persona-años y de 24 por 100.000 persona-años en Europa, con una prevalencia de aproximadamente 280 por 100.000 personas en Norteamérica y hasta 500 por 100.000 personas en Europa. Se estima que la incidencia de la enfermedad de Crohn en Norteamérica es de aproximadamente 20 por 100.000 persona-años y de 13 por 100.000 persona-años en Europa, con una prevalencia de aproximadamente 320 por 100.000 persona-años en Norteamérica y en Europa.[1]

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa aparecen a cualquier edad, si bien la incidencia máxima se registra entre la segunda y la cuarta décadas; en el séptimo decenio aparece un segundo máximo. La proporción de hombres y mujeres en estas dos enfermedades no revela ninguna preferencia.

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son trastornos poligénicos complejos, de modo que los antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal constituyen un factor de riesgo. Ambos trastornos se registran en todos los grupos étnicos y socioeconómicos, aunque su incidencia es mayor en la población blanca y en la de origen judío del este europeo (asquenazíes). En Norteamérica y Reino Unido, sin embargo, la incidencia de la enfermedad de Crohn en afroamericanos y afrocaribeños parece acercarse a la registrada en la población de raza blanca. Los estudios realizados en migrantes que residen en Reino Unido procedentes de ciertos países en desarrollo del sur de Asia indican una prevalencia mayor de enfermedad inflamatoria intestinal en las generaciones siguientes, presumiblemente debido a las influencias ambientales.

El consumo de tabaco se asocia a un peor pronóstico en pacientes con enfermedad de Crohn, pero a una mejor evolución de la enfermedad en la colitis ulcerosa. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) parecen asociarse con enfermedad inflamatoria intestinal de nueva aparición y a reagudizaciones de la enfermedad. Se ha

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sugerido que la apendicectomía por una indicación inflamatoria podría ser protectora frente al desarrollo de colitis ulcerosa. La dieta no afecta de forma clara a la evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal.

BIOPATOLOGÍA

Aunque no se conoce el desencadenante de la enfermedad inflamatoria intestinal, las tres principales vías que probablemente la activan son predisposición genética, desregulación inmunitaria y un desencadenante ambiental.[2] Una posible explicación sería que la incapacidad del sistema inmunitario innato para eliminar los antígenos microbianos, combinada con una mayor permeabilidad del epitelio a los antígenos, conduce en último término a una respuesta inmunitaria de adaptación más activa de lo normal.[3]

Genética

Entre un 5 y un 20% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen un familiar con la misma enfermedad. Los familiares de primer grado presentan 10-15 veces más riesgo de desarrollar enfermedad inflamatoria intestinal. La tasa de concordancia de enfermedad de Crohn en gemelos idénticos, hermanos y familiares de primer grado es 50, 0-3 y 5-10% respectivamente. La colitis ulcerosa sigue patrones genéticos similares, pero con tasas de riesgo ligeramente más bajas. El 20% de los pacientes con antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal presentarán un tipo de enfermedad discordante: un miembro del par familiar tendrá enfermedad de Crohn y el otro, colitis ulcerosa.

Se han asociado a la enfermedad inflamatoria intestinal más de 200 locus de susceptibilidad génica, al menos 30 específicos de la enfermedad de Crohn y más de 20 específicos de la colitis ulcerosa.[4] *NOD2/CARD15,* que se localiza en el cromosoma 16 (16q12) y se expresa en las células de Paneth del epitelio intestinal, los macrófagos y las células dendríticas, participa en la expresión de un receptor intracelular que detecta el dipéptido muramilo, que es un componente del peptidoglicano de las bacterias grampositivas. La activación de *NOD2* conduce a la activación del factor nuclear κB (NF-κB), que media la transcripción de numerosas citocinas proinflamatorias. Una mutación en el dominio rico en leucina de la proteína NOD2, que interacciona con el lipopolisacárido bacteriano, provoca el fracaso de la activación del NF-κB y está asociado al desarrollo de enfermedad de Crohn.

El gen *ATG16L1* del cromosoma 2 y el gen *IRGM* del cromosoma 5 se han relacionado también con una mayor susceptibilidad a la enfermedad de Crohn. Ambos son miembros de una familia de genes implicados en la autofagia, un proceso autónomo que participa en el mantenimiento de la homeostasis celular y el recambio de orgánulos, así como en el procesamiento de patógenos intracelulares, la presentación posterior de los antígenos y la regulación de la señalización celular. Los polimorfismos del gen del receptor de tipo *toll* 4 (TLR-4) se asocian tanto a enfermedad de Crohn como a colitis ulcerosa. Los polimorfismos del gen del receptor de la interleucina 23 (IL-23) se asocian con colitis ulcerosa y un riesgo variable de enfermedad de Crohn. La presencia de una mutación sin sentido del gen de la adenilato ciclasa 7 *(ADCY7)* provoca una respuesta inflamatoria excesiva que predispone a la colitis ulcerosa. Los polimorfismos de clase II del antígeno leucocítico humano (HLA), especialmente en moléculas HLA-DR, podrían conferir un riesgo mayor de colitis ulcerosa, y posiblemente también de enfermedad de Crohn. El gen *OCTN1* (situado en el cromosoma 5q31) y el gen *DLG5* (cromosoma 10) se asocian también con la enfermedad de Crohn. *DLG5* codifica una proteína estructural importante para mantener la integridad epitelial en varios órganos, mientras que *OCTN1* codifica un canal iónico que regula la señalización intercelular en el epitelio intestinal.

La enfermedad inflamatoria intestinal se ha asociado, asimismo, al síndrome de Turner (cap. 214), la glucogenosis de tipo Ib (cap. 191) y el síndrome de Hermansky-Pudlak (tríada de albinismo, defectos de la agregación plaquetaria y acumulación de un pigmento ceroide en los tejidos) (cap. 159). La enfermedad inflamatoria intestinal también está asociada a diversas enfermedades que tienen una predisposición genética conocida, como espondilitis anquilosante (cap. 244), psoriasis (cap. 405), atopia (cap. 230), eccema (cap. 405), esprúe celíaco (cap. 126), fibrosis quística (cap. 77), colangitis esclerosante primaria (cap. 141), esclerosis múltiple (cap. 380), enfermedad tiroidea autoinmunitaria (cap. 207), anemia hemolítica autoinmunitaria (cap. 146), cirrosis biliar primaria (cap. 141), miastenia grave (cap. 390) y síndrome de Cogan (cap. 249).

FISIOPATOLOGÍA

Es probable que los microorganismos también participen en el desarrollo de la enfermedad inflamatoria intestinal. En diversos modelos animales de colitis, esta no se desarrolla en un medio estéril, pero es posible inducirla tras la introducción de bacterias comensales. Por ejemplo, la infección por helmintos protege a ratones con mutaciones de *Nod2,* que sin dicha infección serían susceptibles a la enfermedad de Crohn, inhibiendo la colonización por una especie inflamatoria de *Bacteroides.* Recientemente se ha implicado a *Debaryomyces hansenii* (también conocido como *Candida famata*) como un hongo presente en el tejido de la enfermedad de Crohn y que puede provocar una cicatrización desregulada.[5]

El desvío del tránsito fecal fuera de la inflamación mucosa activa, por ejemplo, con una ileostomía, también sirve para mejorar la inflamación en la enfermedad de Crohn. La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa afectan preferentemente al íleon terminal y el colon, que contienen la concentración más alta de bacterias, cerca de 10^{12} microorganismos por gramo de contenido luminal. Los antibióticos, especialmente los de cobertura de anaerobios de amplio espectro, son de gran ayuda en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Más recientemente, diversos polimorfismos genéticos asociados con la identificación del ambiente microbiano intestinal y el desencadenamiento de una respuesta inmunitaria han sido relacionados con la enfermedad inflamatoria intestinal.

Tanto la enfermedad de Crohn como la colitis ulcerosa son el resultado de una desregulación del sistema inmunitario innato que activa los linfocitos T y desencadena una respuesta humoral. Los linfocitos T_H17, que se encuentran activados en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa, son estimulados por la IL-23, producida por células presentadoras de antígenos.

Las dietas de estilo occidental (que suelen ser abundantes en proteínas, grasas, sal, azúcar, otros aditivos y conservantes, pero escasas en fruta, verdura y fibra) se asocian a un riesgo casi 2 veces mayor de desarrollar enfermedad inflamatoria intestinal.[6] Estos alimentos y aditivos podrían alterar la microbiota intestinal y propagar la activación inmunitaria.

Anatomía patológica

Enfermedad de Crohn

Como resultado de la desregulación del sistema inmunitario, los pacientes con enfermedad de Crohn desarrollan úlceras aftosas, que son úlceras superficiales de la mucosa. Al avanzar la enfermedad, la ulceración se torna más profunda, transmural y aislada; puede dar lugar a un patrón serpiginoso y aparecer en cualquier punto desde la boca hasta el ano, en una distribución discontinua. La localización más frecuente de la ulceración es la región ileocecal. En algunos pacientes, la enfermedad crónica conduce a la formación de estrechamientos fibrosos y aproximadamente el 30% de los pacientes desarrollan fístulas en la evolución de su enfermedad.

En la enfermedad de Crohn inicial los hallazgos histopatológicos se caracterizan por un infiltrado inflamatorio agudo en la lámina propia, con criptitis y abscesos en las criptas. Más adelante en el proceso de la enfermedad, la arquitectura de las criptas se distorsiona, con aparición de un infiltrado linfocítico y el consiguiente acortamiento y ramificación de las criptas. Los granulomas no caseificantes, que se encuentran hasta en un 15% de las muestras de biopsias endoscópicas y hasta en el 70% de las piezas quirúrgicas, no son específicos de la enfermedad de Crohn, pero ayudan a confirmar el diagnóstico en presencia de otras características típicas.

Las piezas quirúrgicas también pueden mostrar inflamación transmural de la pared intestinal y aparición de grasa sobre la superficie serosa.

Colitis ulcerosa

En la colitis ulcerosa leve, la mucosa tiene un aspecto granular, hiperémico y edematoso. Al agravarse la enfermedad, la mucosa se ulcera y las úlceras pueden extenderse a la lámina propia. La colitis ulcerosa comienza en el recto y es posible su extensión en sentido proximal siguiendo un patrón continuo, pero solo afecta al colon. Pueden formarse seudopólipos debido a la regeneración epitelial tras ataques agudos repetidos. En la enfermedad crónica, la mucosa colónica llega a perder el patrón normal de pliegues, el colon se acorta y es posible que muestre cierto estrechamiento.

En la colitis ulcerosa temprana, los hallazgos histopatológicos se caracterizan por necrosis epitelial, un infiltrado inflamatorio agudo en la lámina propia, con criptitis y abscesos de la cripta. En la enfermedad crónica, se observan un infiltrado linfocítico predominante y una alteración de la arquitectura de las criptas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la enfermedad inflamatoria intestinal son diversos y pueden ser consecuencia de la localización de la enfermedad, la duración de la misma y de posibles complicaciones anatómicas de la enfermedad, como estenosis y fístulas en la enfermedad de Crohn (tabla 127-1).

TABLA 127-1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE CROHN Y LA COLITIS ULCEROSA

CARACTERÍSTICAS	ENFERMEDAD DE CROHN	COLITIS ULCEROSA
Máximo de edad de inicio (años de edad)	15-30, segundo máximo en la 7.ª década	20-40, segundo máximo más pequeño aparte de la 7.ª década
Distribución por sexo (M/H)	1,2/1	1/1
Lugares potenciales de afectación digestiva	Del esófago al ano	Colon
Áreas sin afectación	+	–
Inflamación transmural	+	–
Tipo de ulceración	Habitualmente definida	Continua
Fístula	+	–
Estenosis	+	–
Enfermedad perianal (fisura, acrocordones)	+	–

Síntomas

Enfermedad de Crohn

El íleon terminal resulta afectado en cerca del 70% de los pacientes con enfermedad de Crohn. La enfermedad ileal primaria se registra en el 30% de los pacientes, mientras que la ileocólica se presenta en el 40%. Los síntomas consisten en dolor abdominal, de forma típica en la fosa ilíaca derecha, diarrea, hematoquecia y cansancio. Si la enfermedad es más grave, puede haber fiebre y pérdida de peso. Algunos pacientes se presentan con síntomas obstructivos, como dolor abdominal, distensión abdominal y náuseas.[7]

Solo cerca del 5% de los pacientes desarrollan enfermedad de Crohn en el tubo digestivo alto, y menos del 2% de los pacientes presentan enfermedad de Crohn esofágica. Las personas con enfermedad de Crohn del tubo digestivo alto pueden presentar disfagia, odinofagia, dolor torácico o pirosis. La enfermedad gastroduodenal se registra en el 0,5-4% de los pacientes y suele presentarse junto con enfermedad distal. Los síntomas pueden incluir dolor abdominal alto. La enfermedad yeyunal aislada es infrecuente; si está afectado el yeyuno, también lo estará el intestino delgado distal. Hasta un 30% de los pacientes presenta enfermedad perianal (cap. 131), que abarca el desarrollo de fístulas, abscesos, fisuras y acrocordones. Los síntomas de enfermedad perianal consisten en dolor y secreción. Si hay abscesos es posible que aparezca fiebre.

Las fístulas, tractos internos que conectan un órgano con otro (p. ej., rectovaginal, enterovesicular, perianal) o con la superficie de la piel (p. ej., ano y piel), pueden producirse en cualquier parte del tubo digestivo y se desarrollan en el 20-40% de los pacientes de Crohn. La enfermedad de Crohn penetrante también es causa de abscesos intraabdominales y perianales debido a fístulas con un fondo ciego o a perforación intestinal. Las fístulas externas, que se presentan con síntomas de salida de líquido por orificio cutáneo, son enterocutáneas o perianales. Las fístulas internas pueden ser enteroentéricas, rectovaginales o enterocólicas. Los pacientes se presentan con dolor abdominal persistente, fiebre y un absceso en dicha localización.

Colitis ulcerosa

Como sucede en la enfermedad de Crohn, los síntomas y signos de la colitis ulcerosa dependen de la extensión y la gravedad de la enfermedad. En el momento del diagnóstico, entre un 14 y un 37% de los pacientes presentan pancolitis, el 36-41% muestran extensión más allá del recto y un 44-49% presentan proctosigmoiditis. Los síntomas son hematoquecia, diarrea, tenesmo, producción excesiva de moco, defecación imperiosa y dolor abdominal. En caso de proctitis o proctosigmoiditis, los pacientes presentan en ocasiones estreñimiento con dificultad para la defecación. En los casos de afectación colónica más extensa y grave, los pacientes muestran también pérdida de peso y fiebre. También es posible la presencia de náuseas y vómitos por el dolor abdominal, astenia debida a la anemia y edemas periféricos como consecuencia de hipoalbuminemia.

Exploración física

Los signos de la exploración física son representativos del tipo de enfermedad, así como de su localización y gravedad. En la enfermedad de Crohn puede haber úlceras orales. La localización del dolor a la palpación en el abdomen suele reflejar la localización de la afectación intestinal. En la enfermedad de Crohn, el dolor a la palpación abdominal se localiza de forma característica en la fosa ilíaca derecha y consiste en ocupación o una masa, según la gravedad de la inflamación. Los signos peritoneales aparecen cuando una enfermedad de Crohn penetrante causa perforación intestinal. La exploración rectal revela en ocasiones acrocordones, hemorroides, fisuras y fístulas. Además, el hallazgo de una estenosis rectal puede ser un signo de afectación actual o pasada de Crohn.

Manifestaciones extraintestinales

La artropatía, la manifestación extraintestinal más frecuente (tabla 127-2), afecta hasta el 10-20% de los pacientes. Las artralgias periféricas, artritis, espondilitis anquilosante (cap. 244) y la sacroilitis pueden reagudizarse con los síntomas digestivos. Los trastornos dermatológicos, como eritema nudoso (10-15% de los pacientes; v. fig. 407-24) y piodermia gangrenosa (1-2% de los pacientes; cap. 240), aparecen hasta en el 15% de los pacientes. Los trastornos oculares, especialmente uveítis y episcleritis (cap. 391), se producen en el 5-15% de los pacientes con enfermedad del intestino irritable. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal también tienen un riesgo del 10% de sufrir cálculos renales, especialmente de oxalato cálcico (cap. 111), en el marco de la malabsorción grasa de la enfermedad de Crohn en el intestino delgado. Los cálculos de ácido úrico aparecen en caso de reducción grave del volumen. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente aquellos con colitis ulcerosa, presentan un riesgo aumentado de colangitis esclerosante primaria: el 2-7,5% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal desarrollan este trastorno y el 70-80% de los afectados por colangitis esclerosante tienen enfermedad inflamatoria intestinal subyacente (cap. 141).

Complicaciones extraintestinales

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal son susceptibles de sufrir complicaciones extraintestinales por la propia enfermedad o por los medicamentos utilizados para su tratamiento. Entre las complicaciones se incluyen la osteoporosis, osteomalacia, complicaciones artríticas, episodios tromboembólicos, enfermedad pulmonar[7] y complicaciones renales, dermatológicas y neurológicas. Se produce osteoporosis en cerca del 15% de los pacientes y el tratamiento con corticoesteroides (cap. 28) representa el factor de riesgo principal; la necrosis avascular de la cadera y la artritis séptica son complicaciones inusuales de los corticoesteroides y otros inmunodepresores. La queilitis es una consecuencia posible de la anemia ferropénica (cap. 145). Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentan un riesgo mayor de enfermedad tromboembólica, especialmente en caso de enfermedad intestinal activa, incluso comparado con otras enfermedades autoinmunitarias como artritis reumatoide y celiaquía. La amiloidosis secundaria con afectación renal es una de las secuelas de la inflamación crónica. El asma es la enfermedad pulmonar más frecuente asociada a la enfermedad de Crohn. Los pacientes también corren el riesgo de padecer neuritis óptica y esclerosis múltiple (cap. 380), así como neuropatía periférica (cap. 388) por deficiencia de vitamina B_{12}, que puede producirse debido a una absorción deficiente secundaria a enfermedad activa del intestino delgado, resección quirúrgica o sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado.

TABLA 127-2 COMPLICACIONES EXTRAINTESTINALES DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

COMPLICACIONES	ENFERMEDAD DE CROHN	COLITIS ULCEROSA
Trastornos oculares (uveítis, episcleritis)	+	+
Artropatía	+	+
Úlceras orales	+	–
Trastornos de la piel (piodermia gangrenosa, eritema nudoso)	+	+
Litiasis renal	+	+
Colangitis esclerosante primaria	+	+
Trastornos óseos (osteoporosis, osteomalacia)	+	–
Enfermedad tromboembólica	+	+
Deficiencia de B_{12}	+	–

DIAGNÓSTICO

Cuando la diarrea (cap. 126) es el síntoma predominante, la evaluación inicial debe consistir en anamnesis médica completa, pruebas para la colitis infecciosa (cap. 126) y evaluación de trastornos endocrino-metabólicos como hipertiroidismo (cap. 207) e hipocalcemia (cap. 227). Las infecciones por organismos como *Salmonella* (cap. 284), *Shigella* (cap. 285), *Amoeba* (cap. 323), *Giardia* (cap. 322), *Escherichia coli* O157:H7 (cap. 280) y *Campylobacter* (cap. 279) se acompañan de diarrea sanguinolenta, calambres abdominales y un aspecto endoscópico de la mucosa idéntico al de la colitis ulcerosa. Son necesarios estudios de heces para diagnosticar o descartar estas infecciones. Si la hematoquecia y el dolor abdominal son los síntomas predominantes, el diagnóstico diferencial es amplio (tabla 127-3).

Evaluación diagnóstica

Evaluación endoscópica

En pacientes con síntomas indicativos de enfermedad inflamatoria intestinal y sin muestras de infección que explique sus síntomas, la evaluación endoscópica es esencial. La colonoscopia es la prueba endoscópica inicial en pacientes que se presentan con síntomas del tubo digestivo bajo, como diarrea y hematoquecia, excepto en presencia de síntomas peritoneales agudos graves. La colonoscopia hasta el íleon terminal incluido es importante ante un diagnóstico potencial de enfermedad inflamatoria intestinal. Las pruebas de imagen del intestino delgado (como tránsito del intestino delgado o enterografía por tomografía computarizada [TC], o enterografía por resonancia magnética [RM]) también son en ocasiones necesarias para determinar si existe afectación del intestino delgado o establecer la distribución de la enfermedad. La endoscopia con cápsula resulta de utilidad si todas las demás pruebas radiológicas y endoscópicas no han sido diagnósticas pero se sigue sospechando enfermedad de Crohn del intestino delgado. Los hallazgos obtenidos en la endoscopia con cápsula deben ir seguidos de una endoscopia para la obtención de biopsias. No se debe realizar endoscopia con cápsula si la enfermedad de Crohn se ha complicado con una estenosis conocida del intestino delgado. Si no se está seguro de la presencia de una estenosis, es posible usar inicialmente una cápsula disgregable para averiguar si pasa.

Enfermedad de Crohn

Los hallazgos endoscópicos iniciales de la enfermedad de Crohn son pequeñas úlceras mucosas superficiales, también llamadas úlceras aftosas. Al avanzar la gravedad de la enfermedad, las úlceras se tornan más profundas y pueden ser redondas, lineales o serpiginosas. El aspecto «en empedrado» de la mucosa se debe a la intersección de úlceras transversales y longitudinales, y las «piedras» representan áreas de mucosa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 127-3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ILEÍTIS Y COLITIS

INFECCIONES
Bacterias
- *Aeromonas*
- *Campylobacter jejuni*
- *Chlamydia* (proctitis)
- *Clostridioides difficile*
- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Salmonella*
- *Shigella*
- *Escherichia coli* enterohemorrágica
- *Yersinia*

Virus
- Citomegalovirus
- Virus del herpes simple (proctitis)
- Virus de la inmunodeficiencia humana

Hongos
- *Histoplasma capsulatum*

Parásitos
- *Entamoeba histolytica*
- Helmintos

VASCULARES
Colagenosis
- Enfermedad de Behçet
- Síndrome de Churg-Strauss
- Púrpura de Henoch-Schönlein
- Lupus eritematoso sistémico
- Panarteritis nudosa

Isquemia

MEDICAMENTOS/TÓXICOS
- Antiinflamatorios no esteroideos
- Suplementos de enzimas pancreáticas: colopatía fibrosante
- Preparados intestinales de fosfato disódico dodecahidratado/fosfato monosódico dihidratado
- Radiación

INFLAMATORIAS
- Apendicitis
- Enfermedad diverticular
- Gastroenteritis eosinofílica
- Yeyunoileítis ulcerosa no granulomatosa (celiaquía)

NEOPLASIAS
- Carcinoide
- Carcinoma primario o metastásico
- Linfoma
- Micosis fungoide
- Histiocitosis maligna

MISCELÁNEA
- Amiloidosis
- Sarcoidosis
- Endometriosis
- Abscesos tuboováricos

Modificado de Aberra FN, Lichtenstein GR. Crohn disease. In: Talley NJ, Kane SV, Wallace MD, eds. *Practical Gastroenterology and Hepatology: Small and Large Intestine*. Wiley-Blackwell; 2010:225-235.

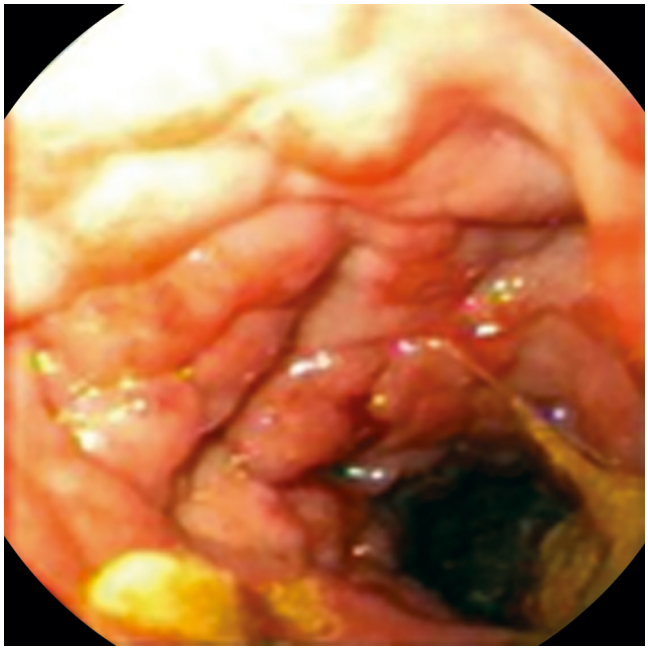

FIGURA 127-1. Aspecto endoscópico de la enfermedad de Crohn con patrón en empedrado.

normal (fig. 127-1). Las áreas de ulceración, que aparecen intercaladas de manera característica con áreas «indemnes» normales, pueden observarse en cualquier punto desde el esófago hasta el ano, pero son más frecuentes en la región ileocecal. La enfermedad colónica aislada se registra en el 25% de los pacientes y el 60% presentará afectación rectal, dificultando así el diagnóstico diferencial con la colitis ulcerosa.

El diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal depende de un examen histopatológico preciso, de ahí la importancia de la biopsia de las zonas dañadas. Los hallazgos de infiltrado inflamatorio en la lámina propia y distorsión de la arquitectura de las criptas apoyan el diagnóstico (fig. 127-2). El diagnóstico de enfermedad de Crohn se establece exclusivamente con el examen histopatológico si se observan granulomas no caseificantes, aunque pocas veces se encuentran granulomas en las biopsias endoscópicas. El diagnóstico de enfermedad de Crohn suele basarse en una combinación de información recabada de los hallazgos histopatológicos, la colonoscopia y las pruebas de imagen del intestino delgado.

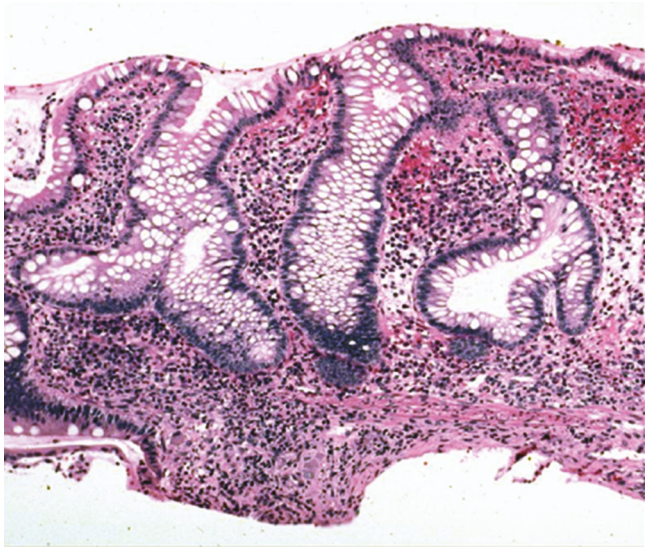

FIGURA 127-2. En la colitis ulcerosa, la histopatología de biopsias colónicas muestra características de distorsión de criptas e infiltración linfocítica en la mucosa. (Modificado de AGA Institute Slides 2010.)

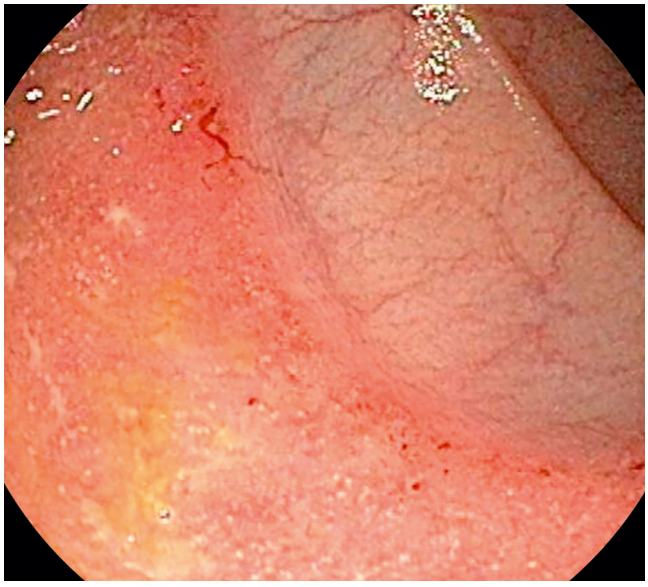

FIGURA 127-3. Aspecto endoscópico de la colitis ulcerosa.

Un patrón discontinuo de ulceración, úlceras en el intestino delgado o tubo digestivo alto, y la presencia de fístulas respaldan el diagnóstico de enfermedad de Crohn. La ulceración de colon y de intestino delgado se registra en otros trastornos, como infecciones que no siempre se detectan en las pruebas habituales de heces (como *E. coli* enterohemorrágica), trastornos vasculares, enterocolitis relacionada con la inmunidad, neoplasias, diverticulitis, radiación y ciertos medicamentos, por ejemplo, AINE (v. tabla 127-3).

Colitis ulcerosa

El diagnóstico de colitis ulcerosa se basa en los hallazgos endoscópicos (vídeo 127-1) y la histopatología.[8] Al comienzo del proceso patológico los pacientes desarrollan eritema mucoso difuso, con pérdida del patrón vascular normal de la mucosa. En la enfermedad leve, la mucosa puede tener un aspecto granular y edematoso. Al agravarse la enfermedad, la mucosa se torna más friable, sangra fácilmente por contacto y es posible que acabe por ulcerarse (fig. 127-3). Los hallazgos endoscópicos, que comienzan en el recto y se extienden en sentido proximal siguiendo un patrón continuo, afectan solo al colon. El término «ileítis retrógrada» describe el efecto de «salpicadura» de la colitis ulcerosa y no debe tomarse como una afectación auténtica del íleon terminal por la colitis ulcerosa. En ocasiones se forman pólipos debido a la regeneración epitelial después de ataques repetidos en pacientes con enfermedad de larga duración. Se cree que la presencia de seudopólipos es un marcador de enfermedad más grave. En la enfermedad crónica, la mucosa colónica puede perder su patrón de pliegues normal, y el colon, acortarse y parecer estrechado. Una observación endoscópica minuciosa que incluya la observación del patrón vascular, hemorragia y ulceración permite valorar la gravedad de la colitis ulcerosa y controlar su respuesta al tratamiento.

Aspectos como la distorsión de las criptas, inflamación mucosa continua de inicio en el recto, ausencia de granulomas y de afectación del intestino delgado son concordantes con la colitis ulcerosa. Es posible que, tempranamente en el proceso patológico, no se observen los hallazgos inflamatorios crónicos, como distorsión de las criptas, y en tal caso es más difícil realizar el diagnóstico.

Radiología

Las imágenes radiológicas son esenciales y deben obtenerse prácticamente siempre ante la sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente de enfermedad de Crohn. La enterografía por TC y la enterografía por resonancia magnética (RM) han sustituido a los estudios con bario (como el tránsito gastroduodenal, el tránsito del intestino delgado o el enema opaco) en el diagnóstico del alcance, la gravedad y el tipo (estenosis y fístulas) de la enfermedad de Crohn. La enterografía por TC o RM también es útil para detectar abscesos abdominales y perineales.

Hallazgos de laboratorio

La anemia puede ser consecuencia de la enfermedad crónica, pérdida de sangre o carencias nutricionales de hierro, folato o vitamina B_{12}. Un recuento de leucocitos ligeramente elevado indica enfermedad activa, mientras que una elevación notable apunta a abscesos o alguna otra complicación supurativa. La velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva son marcadores inflamatorios séricos inespecíficos que se utilizan normalmente para monitorizar la controlar la actividad de la enfermedad. Las concentraciones fecales de calprotectina tienden a estar altas en la enfermedad activa y más bajas cuando los pacientes se mantienen en remisión.[9] La hipoalbuminemia es indicativa de malnutrición y resulta frecuente en la enfermedad activa. La enfermedad ileal o la resección de más de 100 cm de íleon distal dan lugar a una disminución de la concentración sérica de vitamina B_{12} debida a malabsorción.

Marcadores serológicos

Los marcadores serológicos resultan de ayuda, pero no pueden utilizarse de manera independiente para diagnosticar enfermedad inflamatoria intestinal. Los anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), que son anticuerpos contra una levadura, están presentes en el 40-70% de los pacientes con enfermedad de Crohn y en menos del 15% de aquellos con colitis ulcerosa. La combinación de títulos elevados de ASCA tanto IgG como IgA es altamente específica de enfermedad de Crohn, oscilando entre 89 y 100%. Se encuentran anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares (pANCA) en el 20% de los pacientes con enfermedad de Crohn, sobre todo con enfermedad predominante de colon, y en el 55% de los pacientes con colitis ulcerosa. La enfermedad pANCA-negativa y ASCA-positiva se asocia a una sensibilidad del 55% y a una especificidad del 93% para enfermedad de Crohn. Los anticuerpos antimicrobianos anti-I2 (proteína procedente de *Pseudomonas fluorescens* relacionada con la enfermedad de Crohn), anti-Cbir1 (antígeno similar a la flagelina) y anti-OmpC (porina C de membrana externa de *E. coli*) también se asocian a la enfermedad de Crohn.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento médico es reducir la inflamación y, en consecuencia, inducir y mantener la remisión clínica, curando al mismo tiempo la mucosa. Los medicamentos utilizados para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal comprenden los grupos de 5-aminosalicilato (5-ASA), antibióticos, corticoesteroides, inmunomoduladores (azatioprina, mercaptopurina, metotrexato y ozanimod) y biológicos (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, vedolizumab, natalizumab y ustekinumab; tabla 127-4). El tratamiento médico específico seleccionado[10] se basa en la localización, extensión (enfermedad no penetrante y no estenosante, estenosante, y penetrante y fistulizante), gravedad de la enfermedad y pronóstico futuro. Los pacientes con enfermedad de alto riesgo (alto potencial de cirugía o complicaciones en el futuro, como fístulas o abscesos) o de alta actividad patológica se consideran candidatos al tratamiento con biológicos.[11] También se utiliza el tratamiento médico de soporte, como antidiarreicos y antiespasmódicos. En los pacientes mayores de 60 años, que representan alrededor del 15% de los nuevos casos diagnosticados, la relación riesgo-beneficio de los tratamientos más intensivos quizás sea menos favorable.[12]

Grupos del tratamiento médico

5-aminosalicilato

El 5-ASA, que actúa como antiinflamatorio tópico en la luz intestinal, se utiliza para tratar la colitis leve y moderada y como tratamiento de mantenimiento en pacientes en remisión.[A1,A2] La sulfasalacina es la combinación de una sulfapiridina con 5-ASA; el 5-ASA es el responsable de la propiedad antiinflamatoria de este fármaco, mientras que la sulfapiridina constituye el transportador que permite que el 5-ASA llegue al colon. Otras fórmulas orales de 5-ASA facilitan que este llegue al intestino en virtud de diferentes mecanismos. La mesalacina se libera en el intestino según un modelo de liberación ligado al pH, mientras que la sulfasalacina, olsalacina y balsalacida se liberan en el intestino gracias a la escisión por bacterias de un enlace covalente en el profármaco que separa el 5-ASA del transportador. Los supositorios y enemas de 5-ASA resultan también eficaces para inducir y mantener la remisión de la colitis ulcerosa que afecta al recto y al sigma. Los efectos adversos asociados a los 5-ASA son poco frecuentes pero incluyen náuseas, dispepsia, caída del cabello, cefalea, pancreatitis, empeoramiento de la diarrea y reacciones de hipersensibilidad.

Corticoesteroides

Los corticoesteroides se emplean fundamentalmente para tratar los brotes de colitis ulcerosa y de enfermedad de Crohn. Las fórmulas orales pueden utilizarse en caso de enfermedad leve o moderada, mientras que los corticoesteroides sistémicos se utilizan en la enfermedad moderada y grave.

La budesonida con cubierta entérica, una fórmula de liberación ileal dependiente del pH, es un corticoesteroide oral con alta actividad tópica y baja biodisponibilidad sistémica (10%). La budesonida con cubierta entérica está indicada para el tratamiento de la enfermedad de Crohn ileocecal leve y moderada. La budesonida MMX se libera en el colon y está comercializada para tratar la colitis ulcerosa con actividad leve o moderada. La espuma de budesonida se administra por vía rectal con un aplicador en el colon, para la colitis ulcerosa leve y moderadamente activa, limitada al recto y el colon sigmoide. Los corticoesteroides orales como prednisona y metilprednisolona se utilizan para la enfermedad moderada y grave, comenzando por dosis que van de 40 a 60 mg/día durante 1 o 2 semanas, luego se suele suspender gradualmente a lo largo de 8 a 12 semanas. La metilprednisolona intravenosa se utiliza para la enfermedad grave, con dosis comprendidas también entre 40 y 60 mg/día. Cuando los síntomas están controlados no se recomiendan los corticoesteroides sistémicos debido a sus importantes efectos secundarios y falta de eficacia para mantener la remisión (cap. 28).

Inmunomodulación

En los pacientes que siguen sintomáticos a pesar del tratamiento con 5-ASA o que padecen enfermedad de Crohn[A3] o colitis ulcerosa moderada o grave,[A4] los inmunomoduladores aportan beneficios sustanciales.[13]

Inhibición de la cinasa Janus

El tofacitinib (inhibidor oral no selectivo de la familia de la cinasa Janus) tiene un inicio de actividad más rápido para la colitis ulcerosa moderada y grave[A5] en dosis de 10 mg por vía oral dos veces al día durante al menos 8 semanas, y después 5-10 mg dos veces al día; se suspenderá si no se consigue un beneficio terapéutico adecuado a las 16 semanas. Los efectos secundarios consisten en activación de herpes zóster no sistémico, perfil de lípidos anómalo, trombosis y riesgo potencial de linfoma.

El upadacitinib (inhibidor oral selectivo de la familia de la cinasa Janus) tiene un inicio de actividad rápido y está aprobado para el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada y gravemente activa.[A6] La dosis de inducción (45 mg una vez al día durante 8 semanas) debe ir seguida de una dosis de mantenimiento (normalmente 15 mg una vez al día, aunque puede considerarse 30 mg una vez al día para pacientes con enfermedad resistente, grave o extensa), pero la dosificación debe ser con la dosis eficaz más baja en cada paciente. El upadacitinib debe suspenderse si no se consigue una respuesta terapéutica adecuada con la dosis de 30 mg.

Fármacos antifactor de necrosis tumoral α

El tratamiento con anticuerpos monoclonales dirigidos al factor de necrosis tumoral α (anti-TNF-α) comprende infliximab (anticuerpo monoclonal IgG-1 quimérico ratón-humano que se perfunde por vía intravenosa), adalimumab y golimumab (anticuerpos IgG-1 totalmente humanos autoadministrados por vía subcutánea), y certolizumab pegol (fragmento Fab pegilado quimérico de IgG-4 contra TNF-α que se administra por vía subcutánea). El infliximab es eficaz contra la enfermedad de Crohn moderada y grave, enfermedad de Crohn fistulizante y colitis ulcerosa moderada y grave que no haya respondido al tratamiento convencional, así como en pacientes que padecen colitis ulcerosa con indicadores pronósticos de alto riesgo. El adalimumab y el certolizumab pegol son eficaces para la enfermedad de Crohn moderada y grave que no haya respondido al tratamiento convencional, y el adalimumab y el golimumab resultan útiles en la colitis ulcerosa moderada y grave sin respuesta al tratamiento convencional o con enfermedad muy activa acompañada de indicadores pronósticos de alto riesgo.

En pacientes con enfermedad de Crohn inicial, la aplicación en el momento oportuno y el incremento gradual de un tratamiento anti-TNF-α basado en síntomas y biomarcadores (p. ej., calprotectina fecal ≥ 250 µg/g de heces, proteína C reactiva ≥ 5 mg/l, índice de actividad de la enfermedad de Crohn ≥ 150 [e-tabla 127-1] o uso de prednisona en la semana anterior) dan lugar a mejores resultados clínicos y endoscópicos que las decisiones orientadas en función de los síntomas exclusivamente. Sin embargo, antes de considerar el tratamiento anti-TNF, es necesario sopesar riesgos y beneficios en cada paciente concreto, dados los riesgos potenciales, como infecciones y neoplasias malignas.

Otros fármacos biológicos

El natalizumab (anticuerpo monoclonal IgG-4 humanizado, contra la subunidad α_4 de las integrinas $\alpha_4\beta_1$ y $\alpha_4\beta_7$ expresadas en todos los leucocitos excepto los neutrófilos) es útil para el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada y grave resistente a otros tratamientos, pero hay que seguir pautas estrictas debido a su riesgo asociado de leucoencefalopatía multifocal progresiva (cap. 341). Otra pequeña molécula de adherencia, el vedolizumab (v. tabla 127-4) se utiliza en pacientes que padecen colitis ulcerosa moderada y grave y en pacientes adultos con enfermedad de Crohn moderada y grave cuando uno o más tratamientos habituales (corticoesteroides, inmunomoduladores o medicamentos anti-TNF) no han logrado una respuesta adecuada. El ustekinumab (anticuerpo monoclonal contra la subunidad p40 de la interleucina 12 y la inter-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 127-1 ÍNDICE DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

VARIABLE CLÍNICA O ANALÍTICA	FACTOR DE PONDERACIÓN
Número de deposiciones líquidas o blandas cada día × 7 días	× 2
Dolor abdominal (graduado de 0 a 3 en intensidad) cada día × 7 días	× 5
Bienestar global valorado subjetivamente, de 0 (bien) a 4 (horrible) cada día × 7 días	× 7
Presencia de complicaciones (v. abajo)	× 20
Uso de difenoxilato-atropina u opiáceos para la diarrea	× 30
Presencia de una masa abdominal (0 = no, 2 = dudosa, 5 = definida)	× 10
Hematocrito < 0,47 en hombres o < 0,42 en mujeres	× 6
Desviación porcentual del peso estándar	× 1

Se añade un punto a cada conjunto de complicaciones:
- Presencia de dolores articulares (artralgia) o artritis manifiesta.
- Inflamación del iris o presencia de uveítis.
- Presencia de eritema nudoso, piodermia gangrenosa o úlceras aftosas orales.
- Presencia de fisuras, fístulas o abscesos anales.
- Otras fístulas.
- Fiebre en la semana anterior.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 127-4 TRATAMIENTOS MÉDICOS DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

FÁRMACO	DOSIS	LUGAR DE LIBERACIÓN
5-AMINOSALICILATOS		
Sulfasalacina	2-6 g/día p.o.	Colon
Mesalacina	2,4-4,8 g/día p.o.	Íleon distal, colon
Olsalacina	1-3 g/día p.o.	Colon
Balsalacida	6,25 g/día p.o.	Colon
Mesalacina	2-4 g/día p.o.	Duodeno, yeyuno, íleon, colon
Mesalacina, enema, supositorio	4 g/día (enema) 1 g/día (supositorio)	Recto/sigmoide Recto
Mesalacina, supositorio	1 g/día (supositorio)	Recto
CORTICOESTEROIDES		
Budesonida	Inducción: 9 mg/día p.o. Mantenimiento: 6 mg/día p.o.	Intestino delgado
Budesonida (MMX)	Inducción: 9 mg/día p.o.	Colon
Budesonida (espuma)	2 mg de budesonida por dosis fija 1 dosis fija administrada 2 veces/día durante 2 semanas seguida de 1 dosis fija administrada 1 vez/día durante 4 semanas	Colon
Prednisona	0,25-0,75 mg/kg/día p.o.	Sistémico
Metilprednisolona	40-60 mg/día i.v.	Sistémico
INMUNOMODULADORES		
Upadacitinib	45 mg p.o. 1 vez/día durante 8 semanas y después 15 mg/día p.o. durante al menos 8 semanas más. Puede considerarse una dosis de mantenimiento de 30 mg p.o. 1 vez/día en pacientes con enfermedad resistente, grave o extensa. El upadacitinib debe interrumpirse si no se consigue una respuesta terapéutica adecuada con la dosis de 30 mg	
Tofacitinib	10 mg p.o. 2 veces/día × 8 semanas; a continuación, 5-10 mg p.o. 2 veces/día × 8 semanas más y después 10 mg 2 veces/día durante al menos 8 semanas; seguidos de 5 o 10 mg 2 veces/día, dependiendo de la respuesta terapéutica	Sistémico
6-mercaptopurina	1,5 mg/kg/día p.o.	Sistémico
Azatioprina	2,5 mg/kg/día p.o.	Sistémico
Metotrexato	Inducción: 25 mg/semana s.c. durante 4 meses Mantenimiento: 15-25 mg/semana s.c.	Sistémico
Ciclosporina	2-4 mg/kg/día i.v.	Sistémico
Ozanimod	1 mg/día p.o.	Sistémico
FÁRMACOS BIOLÓGICOS		
Infliximab	Inducción: 5 mg/kg i.v. las semanas 0, 2, 6 Mantenimiento: 5-10 mg/kg i.v. cada 8 semanas	Sistémico
Adalimumab	Inducción: 160 mg s.c. la semana 0, 80 mg la semana 2 Mantenimiento: 40 mg s.c. cada 2 semanas	Sistémico
Golimumab	Inducción: 200 mg/semana s.c. la semana 0 y 100 mg la semana 2 Mantenimiento: 100 mg cada 4 semanas s.c.	Sistémico
Certolizumab pegol	Inducción: 400 mg s.c. las semanas 0, 2, 4 Mantenimiento: 400 mg s.c. cada 4 semanas	Sistémico
Natalizumab	300 mg i.v. cada 4 semanas	Sistémico
Vedolizumab	Inducción: 300 mg i.v. a las 0, 2 y 6 semanas Mantenimiento: 300 mg i.v. cada 8 semanas	Sistémico
Ustekinumab	Inducción: intravenosa: hasta 55 kg: 260 mg; más de 55 a 85 kg: 390 mg; más de 85 kg: 520 mg Mantenimiento: 90 mg s.c. cada 8 semanas	
Risankizumab	Inducción: 600 mg i.v. en las semanas 0, 4 y 8 Mantenimiento: 180 o 360 mg s.c. la semana 12 y cada 8 semanas a partir de entonces	

i.v., vía intravenosa; p.o., vía oral; s.c., vía subcutánea.

leucina 23), utilizado como tratamiento de inducción intravenoso seguido de un tratamiento de mantenimiento subcutáneo, es capaz de inducir y mantener la remisión clínica en pacientes con colitis ulcerosa moderada y gravemente activa.[A7] El risankizumab (anticuerpo monoclonal contra la subunidad p19 de la interleucina 23) administrado por vía intravenosa en la inducción y seguido de tratamiento de mantenimiento subcutáneo (v. cuadro 127-4) induce y mantiene la remisión clínica en pacientes con enfermedad de Crohn moderada y gravemente activa.[A8,A9] El ozanimod (agonista oral del fosfato de esfingosina que reduce los linfocitos en dosis de 1 mg/día) tiene un rápido inicio de acción y logra la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con colitis ulcerosa moderada y grave.[A10]

Otros inmunomoduladores

La azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato han caído en desuso como tratamiento primario de los pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn debido a la superior eficacia y mejores perfiles de seguridad de los fármacos biológicos y de otro tipo. Estos inmunomoduladores tienen un inicio de acción lento y suelen ser necesarios varios meses de administración antes de lograr efectos beneficiosos, de modo que se usan principalmente para el mantenimiento de la remisión.

La azatioprina, el profármaco de la 6-mercaptopurina, se prescribe de forma característica en dosis de 2-3 mg/kg/día; la dosis equivalente de 6-mercaptopurina sería 1,5 mg/kg/día. Sus efectos secundarios son reacciones alérgicas, pancreatitis, mielodepresión, náuseas, infecciones, hepatotoxicidad y neoplasias malignas, especialmente linfoma. El recuento de leucocitos y la bioquímica hepática deben controlarse de manera regular. El metotrexato, un antagonista del ácido fólico, se administra en dosis de 25 mg por vía intramuscular o subcutánea una vez a la semana durante 16 semanas en la enfermedad de Crohn activa y 15-25 mg por vía intramuscular o subcutánea una vez a la semana para mantener la remisión. Además de su uso como tratamiento primario de la

enfermedad de Crohn, el metotrexato se ha utilizado junto con otros fármacos biológicos para reducir la inmunogenicidad.

Antibióticos

No se conoce el mecanismo exacto del efecto beneficioso de los antibióticos de amplio espectro en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Los posibles mecanismos son eliminación del sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, erradicación de un desencadenante antigénico mediado por bacterias gracias a la modificación del microbioma intestinal y acciones inmunodepresoras potenciales (p. ej., metronidazol). El papel fundamental de los antibióticos se centra en la enfermedad de Crohn, en la que el metronidazol (10-20 mg/kg/día durante 4-8 semanas), el ciprofloxacino (500 mg por vía oral [p.o.] dos veces al día durante 4-8 semanas) o ambos constituyen tratamientos de inducción fundamentales para las fístulas perianales. Los antibióticos no se usan como tratamiento primario en la colitis ulcerosa ni la enfermedad de Crohn luminal porque no inducen la curación de la mucosa.

Tratamiento médico de la enfermedad de Crohn

Enfermedad de Crohn leve o moderada

La sulfasalacina (3 a 6 g/día) es superior al placebo en el tratamiento de los síntomas activos de la enfermedad de Crohn ileocólica y colónica, con tasas de respuesta del 45-55% para la enfermedad leve y moderada.[14] Sin embargo, la sulfasalacina no resulta claramente eficaz en la afectación del intestino delgado por sí misma (fig. 127-4) y no se ha demostrado que cure la mucosa colónica ni ileal. Para la enfermedad de Crohn leve o moderada que afecta al intestino delgado distal o al colon proximal, la budesonida con cubierta entérica (9 mg/día) logra una tasa de respuesta próxima al 70% a las 8 semanas y es considerablemente más eficaz que la mesalacina (4 g/día) para la afectación ileal distal y del colon derecho. La inmunodepresión combinada temprana con un antagonista anti-TNF-α y un antimetabolito es más eficaz que el tratamiento convencional y que cualquiera de esos fármacos en monoterapia.

La enfermedad de Crohn del tubo digestivo alto (yeyuno, duodeno, estómago y esófago) es infrecuente, de modo que apenas contamos con estudios clínicos para valorar tratamientos de esas localizaciones. Puesto que los tratamientos locales como 5-ASA y budesonida no se liberan en estas localizaciones, los inmunodepresores sistémicos (azatioprina, mercaptopurina, metotrexato, infliximab, adalimumab y certolizumab pegol, natalizumab, vedolizumab, risankizumab y ustekinumab; v. dosificación en tabla 127-4) son los pilares del tratamiento.[15] En ausencia de estudios comparativos, el tratamiento inicial podría consistir en fármacos anti-TNF solos o combinados con un antimetabolito (6-mercaptopurina, azatioprina o metotrexato), ustekinumab, risankizumab o vedolizumab.

Enfermedad de Crohn moderada o grave

Los pacientes con enfermedad moderada o grave suelen tratarse inicialmente con corticoesteroides sistémicos, pero estos no deben utilizarse como tratamiento de mantenimiento. Los fármacos biológicos se usan inicialmente como tratamiento en pacientes con enfermedad de alto riesgo o actividad grave de la enfermedad.[16,17] Un metaanálisis indica que adalimumab, infliximab más azatioprina o ustekinumab son los tres tratamientos más eficaces para la inducción y el mantenimiento de la remisión de la enfermedad de Crohn.[A11] El infliximab (5 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas y luego cada 8 semanas), solo o combinado con azatioprina (2,5 mg/kg/día), resulta más eficaz que la azatioprina sola y es preferible un tratamiento combinado de partida (corticoesteroides, azatioprina diaria e infliximab) a reservar esta modalidad para los pacientes sin respuesta a los corticoesteroides más azatioprina o con enfermedad agresiva. Sin embargo, el beneficio de emplear estos medicamentos como tratamiento combinado frente a la monoterapia individual debe evaluarse en el contexto del riesgo potencial de su uso a largo plazo.

De los pacientes con enfermedad de Crohn tratados durante al menos 1 año con infliximab y azatioprina, aproximadamente el 50% experimentará una recaída en el plazo de 1 año tras la suspensión del infliximab. Por el notable aumento del riesgo de linfoma en pacientes menores de 35 años, especialmente hombres, suele usarse metotrexato en lugar de azatioprina o 6-mercaptopurina en esta población de pacientes. En los pacientes que no respondan al tratamiento convencional, incluido un anti-TNF (p. ej., adalimumab o certolizumab pegol) se puede plantear vedolizumab, ustekinumab o natalizumab (v. dosificación en tabla 127-4).

En los casos de enfermedad de Crohn grave, los pacientes han de ser ingresados, mantenidos en dieta absoluta, rehidratados con líquidos intravenosos y tratados con corticoesteroides por vía parenteral. A los pacientes que respondan a los corticoesteroides parenterales se les pasa a corticoesteroides orales en dosis altas (prednisona, 40-60 mg/día), reduciendo gradualmente la dosis de prednisona. En los pacientes con enfermedad de Crohn grave que no respondan a los corticoesteroides parenterales en 3-5 días hay que considerar la administración de infliximab o bien cirugía. La nutrición parenteral total (cap. 198) puede ser de ayuda como tratamiento coadyuvante.

Enfermedad de Crohn fistulizante

Un tercio de los pacientes con enfermedad de Crohn presentan fístulas (cap. 131), y las perianales son las más frecuentes. Las fístulas internas asintomáticas rara vez requieren tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento inmunodepresor hay que descartar abscesos concomitantes, que pueden aparecer en las fístulas. En ocasiones es necesaria la cirugía. El tratamiento médico depende de la localización y las complicaciones asociadas.

Las fístulas enterocutáneas de alto gasto en el marco de la afectación del intestino delgado proximal provocan débitos de más de 500 ml/día, y pueden ser causa de una grave depleción de volumen. El tratamiento inicial requiere la reposición de volumen. En el postoperatorio suele quedar una abertura fistulosa en el área de la herida y es obligado proteger la piel en fase de curación frente a posibles infecciones causadas por el drenaje bien de la bolsa de ostomía, bien del catéter utilizado para las fístulas de alto gasto. Las fístulas de alto gasto casi nunca se cierran espontáneamente y suelen requerir cierre quirúrgico. Las fístulas de bajo gasto se tratan inicialmente con anti-TNF-α (p. ej., infliximab, adalimumab o certolizumab; v. dosificación en tabla 127-4).

Las fístulas perianales se clasifican en simples y complejas (cap. 131). Las fístulas simples se localizan por debajo de la línea dentada (es decir, de la mayor parte del esfínter anal) y tienen un solo trayecto. Las fístulas complejas atraviesan la región interesfinteriana (localización alta), transesfinteriana o supraesfinteriana, y puede tener múltiples trayectos. Las fístulas simples responden bien al tratamiento médico, inicialmente con metronidazol (10-20 mg/kg/día p.o. durante 4-8 semanas) y/o ciprofloxacino (500 mg p.o. dos veces al

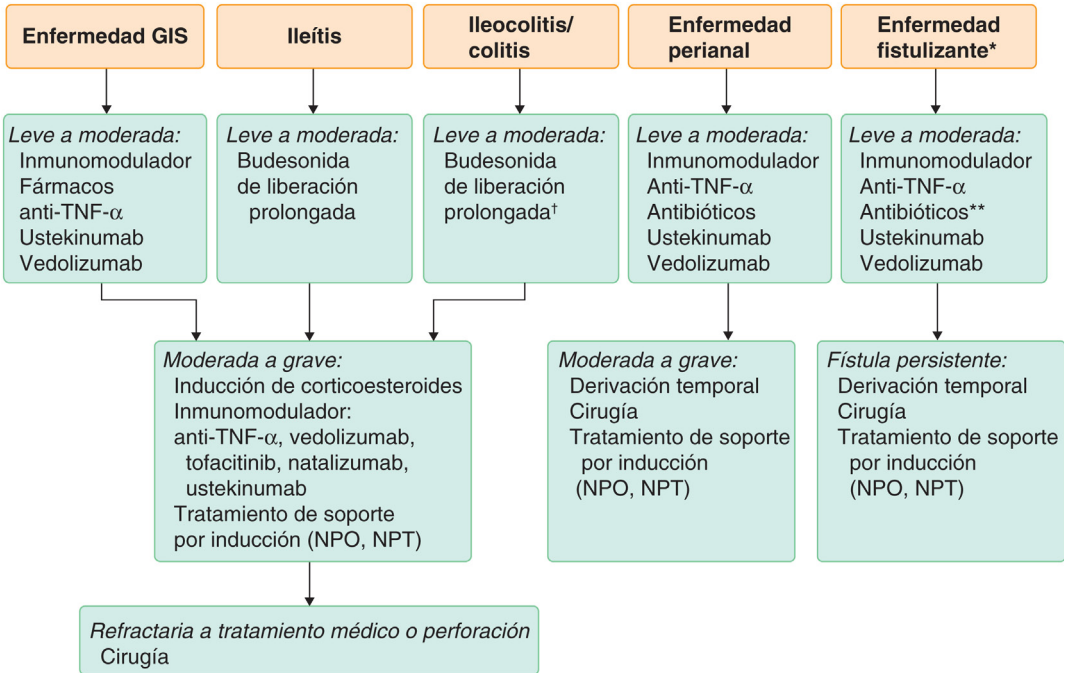

FIGURA 127-4. Algoritmo de tratamiento de la enfermedad de Crohn. *Hay que descartar abscesos antes de iniciar el tratamiento médico. †Afectación del colon proximal por la enfermedad. **Localización perianal. GIS, gastrointestinal superior; NPO, dieta absoluta; NPT, nutrición parenteral total; TNF-α, factor de necrosis tumoral α.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

día durante 4-8 semanas), pero los pacientes también requerirán tratamiento adicional de la fístula y de la posible enfermedad coexistente de la mucosa bajo supervisión experta. Los anti-TNF-α, ustekinumab y vedolizumab (v. dosificación en tabla 127-4) son el tratamiento médico de primera línea. Los pacientes con fístulas, pero sin enfermedad de Crohn de la mucosa rectal, suelen responder bien a la fistulotomía, mientras que aquellos con afectación mucosa se beneficiarán en mayor medida del uso de seton en vez de la fistulotomía. Las fístulas complejas suelen requerir una combinación de tratamiento quirúrgico y médico. En caso de enfermedad intratable, la derivación colónica o ileal permite la curación rectal y perianal; en los casos graves llega a ser necesaria la proctocolectomía.

En el caso de las fístulas rectovaginales relacionadas con la enfermedad de Crohn, antes de la intervención quirúrgica suele plantearse el tratamiento médico con fármacos anti-TNF-α (v. dosificación en tabla 127-4) o incluso azatioprina o 6-mercaptopurina. Pueden plantearse abordajes quirúrgicos como fistulotomía y cirugía de colgajo de avance mucoso.

Las fístulas enterovesicales o colovesicales pueden tratarse con fármacos antimetabolitos o anti-TNF-α, o con ambos, aunque las infecciones recidivantes de las vías urinarias son una indicación para la cirugía. La cirugía supone habitualmente la resección del segmento intestinal afectado y el cierre del defecto vesical.

Las fístulas internas asintomáticas, como las enteroentéricas, no requieren intervención quirúrgica, pero puede considerarse el tratamiento con un anti-TNF (v. dosificación en tabla 127-4) o quizá azatioprina o 6-mercaptopurina y/o un fármaco biológico. Las fístulas internas, como las cologástricas y coloduodenales, pueden causar síntomas importantes por la exclusión de parte del intestino. Si el tratamiento médico fracasa o se forma un absceso, se recomienda la cirugía.

Tratamiento médico de la colitis ulcerosa

La orientación de la decisión sobre qué tratamiento es apropiado para un paciente específico con colitis ulcerosa depende de distintos factores, como la distribución anatómica de la enfermedad, la intensidad de su actividad y su riesgo (pronóstico) (fig. 127-5).[18] Al centrarnos en la distribución anatómica de la colitis ulcerosa como guía para determinar el tratamiento, existen varias opciones: supositorios, enemas de retención, espuma tópica, tratamiento oral y tratamiento parenteral. Los supositorios son eficaces para tratar la proctitis en los 20 cm distales del colon. La espuma tópica y los enemas resultan eficaces en la colitis distal y del lado izquierdo. El tratamiento oral y el parenteral son eficaces en todas las localizaciones de la enfermedad.[19]

Proctitis

Para la proctitis ulcerosa activa, el 5-ASA tópico (enema y supositorio) en combinación con un tratamiento oral ofrece mejores resultados que el tratamiento oral por sí solo.[20] El 5-ASA tópico es superior a los corticoesteroides tópicos para el tratamiento de la proctitis ulcerosa activa; el 5-ASA rectal logra una respuesta más rápida cuando se administra junto con 5-ASA oral. Los enemas, supositorios o espumas de corticoesteroides[A12] también se emplean si fracasa el 5-ASA. Es posible utilizar enemas de retención de 5-ASA o corticoesteroides para la enfermedad activa hasta la flexura esplénica (es decir, recto, colon sigmoide y colon descendente). Otro abordaje de la proctitis o la colitis distal consiste en un aminosalicilato oral, aunque la respuesta puede tardar hasta 3 o 4 semanas. Además, la budesonida de liberación prolongada (budesonida MMX) y la espuma de budesonida tópica,[A13] utilizadas una vez al día, son útiles para la proctosigmoiditis ulcerosa leve o moderadamente activa y tienen menos efectos secundarios de naturaleza corticoesteroidea que los corticoesteroides convencionales.

Colitis extensa leve o moderada

En pacientes con colitis ulcerosa de actividad leve o moderada que se extiende proximal a la flexura esplénica, el fármaco de elección inicial es 5-ASA oral; la eficacia crece en paralelo a la dosis. Incluso ante una enfermedad más extensa, complementar el 5-ASA oral con enemas o supositorios de 5-ASA ayuda a reducir los síntomas de defecación imperiosa resultantes de la afectación rectal, y la budesonida MMX logra un beneficio suplementario. En pacientes con más de cinco o seis deposiciones al día, en aquellos en los que se desea una respuesta más rápida o en los que no han respondido a 3 o 4 semanas de 5-ASA, el tratamiento de elección son los corticoesteroides orales. Los pacientes con diarrea grave, síntomas sistémicos o cantidades importantes de sangre en las heces comenzarán por 40 mg/día de prednisona; la mayoría de los pacientes responden a los corticoesteroides orales en unos días. Una vez controlados los síntomas, la prednisona se reduce gradualmente en 5 mg cada 1-2 semanas. Los pacientes que respondan a la prednisona oral y a los que sea posible retirar el fármaco por completo deben mantenerse con 5-ASA.

Colitis grave

Si los pacientes con colitis ulcerosa grave no empiezan a responder a los corticoesteroides en una dosis equivalente de metilprednisolona 60 mg i.v. en un plazo de 3-5 días o no responden completamente en 7-10 días, las opciones son colectomía, infliximab o ciclosporina[21] (v. dosificación en tabla 127-4). El tofacitinib (10 mg dos veces al día) también mejora los síntomas y mantiene la remisión en pacientes con colitis ulcerosa activa moderada y grave.[22] El ozanimod (1 mg/día por vía oral) también resulta eficaz en estos casos para inducir y mantener la remisión.

En los pacientes cuya enfermedad se recrudece cada vez que se retiran o se reduce la dosis de los corticoesteroides hay que evitar la tentación de continuar con estos fármacos en dosis altas. Si el paciente requiere una dosis importante (> 15 mg/día de prednisona) durante más de 4 meses, hay que plantearse la posibilidad de probar un fármaco biológico (infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab o ustekinumab) o un inmunomodulador (azatioprina, mercaptopurina, ozanimod, tofacitinib o upadacitinib) para mantener la remisión.[A14-A16] Todos esos compuestos son eficaces, pero el vedolizumab podría ser la opción más eficaz y segura.[A17] La elección entre estos fármacos requiere la orientación de expertos y la consideración de la presencia o ausencia de manifestaciones extraintestinales, gravedad de la enfermedad, presencia o ausencia de otros trastornos concomitantes, preferencias del paciente y cobertura del seguro. Debe intentarse reducir la dosis de corticoesteroides, y el objetivo terapéutico es la retirada completa de estos fármacos.

El trasplante microbiano fecal es una opción experimental para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Los datos hasta ahora son prometedores pero no concluyentes.[23]

Brote agudo

La indicación más frecuente para el ingreso en pacientes con colitis ulcerosa es la diarrea resistente, aunque las hemorragias también son frecuentes Los pacientes con colitis ulcerosa activa grave han de ser evaluados por posible megacolon tóxico mediante TC o radiografía abdominal. Los medicamentos antidiarreicos y anticolinérgicos están contraindicados en pacientes con colitis ulcerosa grave debido al riesgo de megacolon tóxico. Los pilares del tratamiento de la colitis ulcerosa grave son la rehidratación con líquidos intravenosos y los corticoesteroides intravenosos (hidrocortisona, 300 mg/día; prednisolona, 60-80 mg/día; o metilprednisolona, 40-60 mg/día). La nutrición parenteral total (cap. 198) puede ser necesaria en pacientes con desnutrición. Los pacientes con sig-

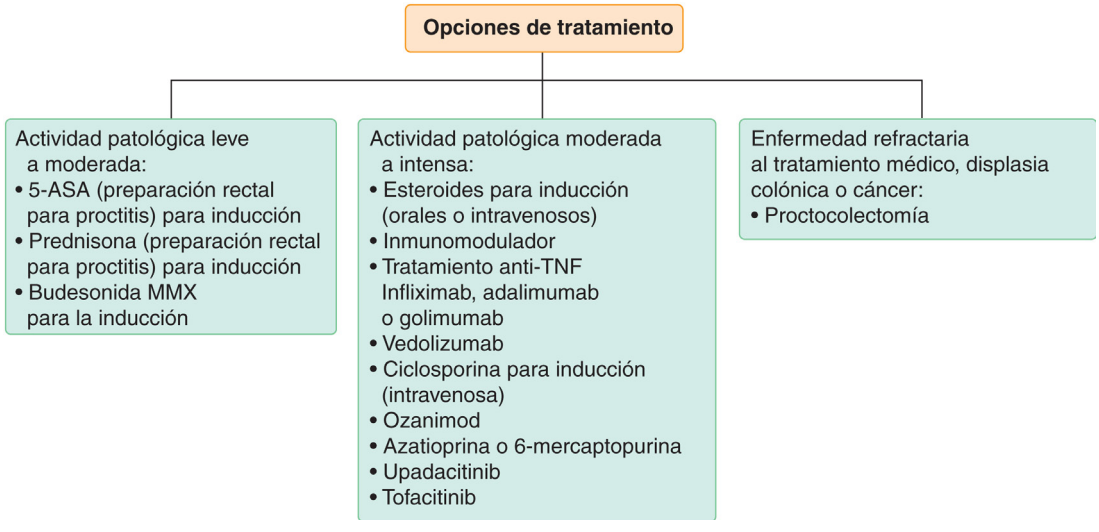

FIGURA 127-5. Algoritmo de tratamiento de la colitis ulcerosa. 5-ASA, ácido 5-aminosalicílico; MMX, sistema multimatriz; TNF, factor de necrosis tumoral.

nos peritoneales o signos de infección sistémica deben recibir antibióticos parenterales (cap. 128). Los pacientes que no respondan en 3-5 días deben ser considerados para una colectomía, un ciclo de ciclosporina intravenosa o de infliximab (v. dosificación en tabla 127-4).

Tratamiento de mantenimiento

Los aminosalicilatos disminuyen la enfermedad recidivante en pacientes con colitis ulcerosa, y básicamente todos los pacientes deberían recibir tratamiento de mantenimiento con un preparado de 5-ASA. Sin embargo, la utilidad de los preparados de 5-ASA en pacientes que están utilizando fármacos biológicos está menos establecida, y los datos indican que una vez que el paciente inicia una terapia biológica, los aminosalicilatos no añaden beneficio clínico y pueden suspenderse. Los corticoesteroides no son eficaces como tratamiento de mantenimiento y no deben utilizarse. Azatioprina, 6-mercaptopurina, tofacitinib, upadacitinib, ozanimod, infliximab, adalimumab (160 mg en la semana 0, 80 mg en la semana 2 y, a continuación, 40 mg cada 2 semanas), ustekinumab y golimumab (v. dosificación en tabla 127-4) son eficaces para el tratamiento de mantenimiento en pacientes cuya colitis ulcerosa no se controla con 5-ASA.

Tratamiento quirúrgico

Enfermedad de Crohn

La resección quirúrgica no cura la enfermedad de Crohn y es probable que se registren recidivas después de la resección, de modo que el abordaje debe ser conservador en cuanto a la extensión de la resección intestinal. El fracaso del tratamiento médico es una causa frecuente de resección en pacientes con enfermedad de Crohn, pero las complicaciones (p. ej., obstrucción, fístula y absceso) a menudo son indicaciones para la resección. Globalmente, la probabilidad de que un paciente de enfermedad de Crohn sea sometido a cirugía al cabo de 1, 5 y 10 años es de aproximadamente 12, 18 y 26%, respectivamente.

En el caso de la enfermedad de Crohn del intestino delgado, la intervención quirúrgica más frecuente es la resección segmentaria por obstrucción o fístula; la incidencia de recidivas de gravedad suficiente como para requerir nuevas intervenciones quirúrgicas tras una resección ileal o ileocólica está en torno al 25% a los 10 años y al 35% a los 15 años en ausencia de tratamiento con fármacos biológicos. En pacientes con enfermedad colónica extensa que incluya el recto, la técnica de elección es la proctocolectomía total con ileostomía de Brooke (terminal). La colectomía total con anastomosis anal de la bolsa ileal no es apropiada en la colitis de Crohn, debido a que la recidiva de la enfermedad en el segmento ileal de la nueva bolsa requeriría repetir la operación, con la consiguiente pérdida de un segmento largo del íleon. La monoterapia anti-TNF (p. ej., infliximab, adalimumab o certolizumab; v. dosificación en tabla 127-4) parece ser la estrategia más eficaz para la profilaxis postoperatoria de la enfermedad de Crohn,[A18] pero el ustekinumab y el vedolizumab (v. dosificación en tabla 127-4) también pueden ser eficaces.

Colitis ulcerosa

En la colitis ulcerosa, la colectomía es una intervención curativa. La colectomía de urgencia llega a ser necesaria en pacientes con megacolon tóxico o un ataque fulminante grave sin megacolon tóxico. Afortunadamente, la mejora del tratamiento médico ha reducido sustancialmente la necesidad de colectomía por enfermedad resistente a aproximadamente un 3% a 1 año, 7% a los 5 años y 10% a los 10 años.[24] La decisión a favor o en contra de la colectomía y entre los distintos tipos de cirugía requiere consultar con expertos. La operación estándar para la colitis ulcerosa es la proctocolectomía con ileostomía de Brooke, pero la creación de una bolsa a partir de los 30 cm terminales del íleon traccionando el extremo distal de la bolsa a través del canal anal preserva la función anal y evita la ileostomía. La anastomosis ileoanal se complica en ocasiones por inflamación de la bolsa ileal (denominada *pouchitis*), que puede tratarse con antibióticos (habitualmente metronidazol, 500 mg tres veces al día o 20 mg/kg/día, o ciprofloxacino, 500 mg dos veces al día durante 2 semanas). El riesgo de malignidad (v. más adelante) también es una indicación para la colectomía.

Complicaciones

Enfermedad de Crohn

Abscesos

Los abscesos, complicaciones frecuentes en la enfermedad de Crohn, son el resultado de la extensión de una úlcera o fisura de la mucosa a través de la pared intestinal y hasta el tejido extraintestinal. La salida del contenido intestinal a la cavidad peritoneal a través de una fisura da lugar a un absceso. Se registran abscesos en el 15-20% de los pacientes con enfermedad de Crohn, especialmente en el íleon terminal. Las manifestaciones características del absceso intraabdominal son fiebre, dolor abdominal, dolor al contacto abdominal y leucocitosis. La TC es la modalidad preferida para el diagnóstico del absceso intraabdominal. Está indicada la antibioterapia de amplio espectro, incluyendo cobertura de anaerobios. En pacientes con enfermedad de Crohn el drenaje percutáneo de los abscesos quizás mejore el cuadro clínico, pero no constituye un tratamiento adecuado debido a la comunicación persistente entre la cavidad del absceso y la luz intestinal. Para el tratamiento definitivo suele ser necesaria la resección del intestino afectado.

Obstrucción

La obstrucción es una complicación frecuente de la enfermedad de Crohn, especialmente en el intestino delgado, y una de las indicaciones principales para la cirugía. En la enfermedad de Crohn, el engrosamiento de la mucosa debido a inflamación aguda, hiperplasia muscular y formación de cicatriz como resultado de inflamación previa, o por adherencias puede causar obstrucción del intestino delgado. La obstrucción también se produce por impactación de un bolo de alimento fibroso en una estenosis estable y de larga duración. La obstrucción se pone de manifiesto por dolor abdominal tipo retortijón y diarrea que empeora después de las comidas y se resuelve con el ayuno. Las estenosis se evalúan mediante enterografía por TC, enterografía por RM, estudios con contraste oral, enema opaco o colonoscopia, dependiendo de la localización anatómica. Los corticoesteroides (p. ej., metilprednisolona, 40-60 mg/día i.v., o hidrocortisona, 200-300 mg/día i.v., durante 5-14 días) son de utilidad si la inflamación aguda es un componente importante del proceso obstructivo, no así cuando la obstrucción se debe a fibrosis. Un error frecuente en el tratamiento de la enfermedad de Crohn es el tratamiento inadecuado con ciclos largos de corticoesteroides en pacientes con síntomas obstructivos por lesiones anatómicas fijas. Si la obstrucción no se resuelve mediante aspiración con sonda nasogástrica y corticoesteroides será necesaria la cirugía.[25]

Enfermedad perianal

La enfermedad perianal es una complicación potencialmente incapacitante de la enfermedad de Crohn. Las ulceraciones en el canal anal pueden confluir y dar lugar a la formación de una fístula (cap. 131). Los orificios fistulosos se encuentran con mayor frecuencia en la piel perianal, pero pueden aparecer en la ingle, la vulva o el escroto. Las fístulas se acompañan de salida de material seroso o purulento. Si la fístula no drena libremente, se produce la acumulación local de pus (absceso perianal), con enrojecimiento, dolor e induración. El dolor de un absceso perianal empeora por la presión local al defecar, sentarse o caminar el paciente. La manifestación física característica de un absceso es el enrojecimiento con dolor en el examen digital; también puede haber fluctuación. La enfermedad de Crohn perianal grave persistente dar lugar a la destrucción del esfínter anal y a la consiguiente incontinencia fecal. La evaluación adecuada de la enfermedad perianal suele requerir exploración endoscópica bajo anestesia. La RM o la TC de cortes transversales definen la presencia y la extensión de los abscesos perianales. Los objetivos del tratamiento en caso de enfermedad perianal son alivio de los síntomas locales y preservación del esfínter. La enfermedad limitada se aborda con baños de asiento y metronidazol, pero la mayor parte de los casos requieren también un drenaje externo adecuado. El infliximab, el adalimumab, el certolizumab pegol, el ustekinumab, el vedolizumab, la azatioprina y la 6-mercaptopurina (v. dosificación en tabla 127-4) resultan útiles para curar la enfermedad perianal, pero esta puede reactivarse al suspender el fármaco. Las células madre alógenas expandidas derivadas de tejido adiposo constituyen un tratamiento experimental de las fístulas perianales complejas en pacientes cuya enfermedad de Crohn no responde a tratamientos convencionales, biológicos o ambos.

Colitis ulcerosa

Una de las complicaciones más importantes de la colitis ulcerosa es el megacolon tóxico: dilatación del colon hasta un diámetro superior a los 6 cm que se asocia a empeoramiento del estado clínico del paciente y aparición de fiebre, taquicardia y leucocitosis. La exploración física puede poner de manifiesto hipotensión ortostática, dolor a la palpación abdominal sobre el área de distribución del colon y ruidos hidroaéreos ausentes o hipoactivos. Los fármacos que reducen la motilidad digestiva, como antiespasmódicos y antidiarreicos, tienen el potencial de desencadenar o agravar el megacolon tóxico. El tratamiento médico está diseñado para reducir la probabilidad de perforación y devolver al colon su actividad motora normal lo antes posible. El paciente se mantiene en dieta absoluta y se instaura la aspiración nasogástrica. Deben administrarse líquidos intravenosos para rehidratación y corrección de las anomalías electrolíticas. En previsión de una posible peritonitis como resultado de la perforación, se administran antibióticos de amplio espectro, como, por ejemplo: ampicilina-sulbactam, en dosis de 1 g de ampicilina más 0,5 g de sulbactam, 1,5-3 g cada 6 h durante 5-14 días; 500 mg/día i.v. de levofloxacino más 500 mg de metronidazol i.v. o p.o. dos veces al día; 500 mg de cefazolina i.v. tres veces al día más 500 mg de metronidazol i.v. o p.o. dos veces al día; o trimetoprim-sulfametoxazol, 8-10 mg/kg/día i.v. o p.o. en 2 o 4 dosis fraccionadas, más 500 mg de metronidazol i.v. o p.o. dos veces al día durante unos 7 días o hasta la mejora de los síntomas. Los corticoesteroides parenterales se administran en una dosis equivalente a más de 40-60 mg de prednisona al día. Entre los signos de mejoría están la reducción del perímetro abdominal y la reanudación de los ruidos hidroaéreos. Indican deterioro el desarrollo de dolor de rebote a la palpación, el aumento del perímetro abdominal y el colapso cardiovascular. Si el paciente no empieza a mostrar signos de mejoría clínica en las primeras 24-48 h de tratamiento médico, el riesgo de perforación aumenta de manera importante, y está indicada la colectomía quirúrgica.

Seguimiento

Cáncer de colon, displasia y vigilancia colonoscópica

El riesgo de cáncer colorrectal (cap. 179) aumenta a partir de los 8 años de enfermedad y sigue elevándose los años posteriores.[26] La incidencia del adenocarcinoma colorrectal es un 60-100% mayor en las personas con enfermedad inflamatoria intestinal que en la población general, pero ha ido disminuyendo con el tiempo, probablemente al menos en parte debido a los avances de los tratamientos modernos. Los pacientes con colitis ulcerosa extensa presentan un aumento marcado del riesgo de cáncer de colon, los pacientes con enfermedad del lado izquierdo muestran un riesgo intermedio y aquellos con colitis ulcerosa

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de larga duración corren riesgo de cáncer colorrectal incluso si sus síntomas han sido relativamente leves o la enfermedad lleva inactiva 10-15 años.

Los cánceres de colon pueden ser submucosos y pasar desapercibidos en la colonoscopia. El cáncer de colon en pacientes con colitis ulcerosa se asocia sobre todo a cambios displásicos en la mucosa, a menudo en múltiples localizaciones dentro del colon. Si bien los datos más recientes indican que casi todas las displasias son visibles, no todas se detectan mediante inspección visual, por lo que es necesario el examen microscópico de las biopsias.

En pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución, las directrices de práctica actuales recomiendan la colonoscopia con vigilancia mediante cromoendoscopia o imágenes de banda estrecha, con biopsias de lesiones anómalas o biopsias de colon aleatorias, comenzando 8 años después del inicio de la enfermedad y repitiéndose cada 1-2 años.[27] Si las muestras revelan displasia y no es posible identificar una lesión polipoide separada con bordes bien definidos, se recomienda la colectomía.[28]

El riesgo de cáncer de colon en pacientes con colitis de Crohn es similar al riesgo en pacientes con colitis ulcerosa de extensión similar. En pacientes con colitis de Crohn también está recomendada la colonoscopia de vigilancia.

Gestación

La fertilidad en mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal suele ser normal o solo mínimamente reducida y la incidencia de partos prematuros, mortinatos y defectos del desarrollo en los hijos de mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal, salvo complicaciones fetales, podría ser ligeramente mayor cuando la enfermedad de la mujer está clínicamente activa, independientemente del tratamiento médico. Una proctocolectomía previa o la presencia de una ileostomía no es un impedimento para que se complete con éxito la gestación, pero las mujeres sometidas a cirugía de anastomosis anal con bolsa ileal y proctocolectomía total muestran una fertilidad marcadamente reducida.

Si la enfermedad de una mujer está inactiva en el momento de la concepción, es probable que se mantenga inactiva durante la gestación. La colitis ulcerosa activa en el momento de la concepción tiende a empeorar. En pacientes con enfermedad de Crohn activa en el momento de la concepción, el grado de actividad sigue siendo el mismo en dos tercios de las mujeres; en el tercio restante, algunas pacientes mejoran clínicamente y el resto empeoran.

La sulfasalacina no daña al feto, pero las mujeres embarazadas tienen mayores requerimientos de ácido fólico y la sulfasalacina interfiere en la absorción de folato por inhibición competitiva de la enzima yeyunal folato conjugasa. Por consiguiente, las mujeres que estén tomando sulfasalacina y se queden embarazadas o deseen una gestación deben tomar suplementos de folato (1 mg dos veces al día) como garantía de que el feto recibirá cantidades adecuadas para su normal desarrollo. El uso de corticoesteroides por parte de las gestantes con enfermedad inflamatoria intestinal se asocia a una tasa mayor de rotura prematura de las membranas y una tasa más alta de labio leporino. Por lo general, parece ser que el riesgo para la gestación del tratamiento con sulfasalacina o corticoesteroides es menor que el riesgo de permitir que la actividad de la enfermedad quede sin tratamiento.

La mayor parte de los datos sobre la teratogenicidad de la azatioprina y la 6-mercaptopurina en la gestación provienen de la bibliografía sobre trasplantes y contemplan dosis más altas que las utilizadas habitualmente en la enfermedad inflamatoria intestinal. Entre los efectos fetales referidos en la población objeto de trasplantes se encuentran las malformaciones congénitas, inmunodepresión, prematuridad y retraso en el crecimiento. No se conocen en su totalidad los riesgos de dichos medicamentos en la enfermedad inflamatoria intestinal, dado que solo se ha estudiado formalmente a un pequeño número de estas pacientes.

El infliximab, el adalimumab, el golimumab, el certolizumab pegol, el vedolizumab y el ustekinumab se consideran seguros durante la gestación, pero los riesgos de estos fármacos no se conocen por completo, ya que solo se ha estudiado formalmente a un número relativamente pequeño de pacientes. Hasta la fecha, los datos son inadecuados para evaluar el riesgo fetal y dirigir el tratamiento con ozanimod, upadacitinib y tofacitinib durante el embarazo.

PRONÓSTICO

Colitis ulcerosa

La repetición de brotes y remisiones caracteriza a la colitis ulcerosa. Un ataque inicial rápidamente progresivo da lugar a graves complicaciones en alrededor del 10% de los pacientes. La recuperación completa tras un único ataque puede producirse en otro 10% de los pacientes. Algunos pacientes quizás hayan tenido en realidad una infección aguda no detectada en lugar de una verdadera colitis ulcerosa. La probabilidad de que un paciente con enfermedad clínicamente inactiva se mantenga en situación de remisión el año siguiente es del 80-90%. En comparación, los pacientes con enfermedad clínicamente activa tienen una probabilidad de recaída del 70% el año siguiente.

Los pacientes que se presentan con proctitis ulcerosa tienen el mejor pronóstico global y solo alrededor de un 5% de los pacientes con proctitis requerirán colectomía a lo largo de su vida. Las complicaciones graves son muy infrecuentes, pero la enfermedad se extenderá más proximalmente en el colon hasta en un 50% de los pacientes. La mortalidad relacionada con la colitis ulcerosa ha disminuido de manera importante desde la introducción de los corticoesteroides, y hay estudios recientes que indican que las tasas de supervivencia a largo plazo de los pacientes con colitis ulcerosa son similares a las de la población general.

Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn presenta de forma característica remisiones y recaídas. Un paciente con enfermedad de Crohn clínicamente activa tiene una probabilidad del 70-80% de padecer la enfermedad activa durante el año siguiente, mientras que el 80% de los pacientes en remisión mantendrán tal estado el año siguiente. Durante un período de 4 años, en torno al 25% de los pacientes presentarán enfermedad activa de forma persistente después del diagnóstico, el 25% se mantendrán en remisión y un 50% presentarán una evolución fluctuante, con años de remisión y años de enfermedad clínicamente activa. Aproximadamente un 75-80% de todos los pacientes con enfermedad de Crohn luminal y fistulizante requerirán intervención quirúrgica para su enfermedad y aproximadamente el 50% de ellos precisarán cirugía a los 6 meses del diagnóstico. La tasa de una segunda intervención quirúrgica por enfermedad de Crohn luminal oscila entre el 25 y el 38% en 5 años, y un 40-70% requerirán una nueva intervención en 15 años.

En pacientes con enfermedad de Crohn la tasa de mortalidad es más alta, 1,3-1,5 veces mayor que la de la población general, independientemente de si presentan afectación de intestino grueso o delgado o de ambos. Esta mortalidad elevada, más notable en los primeros años después del diagnóstico, suele estar relacionada con complicaciones de la enfermedad de Crohn (p. ej., cáncer colorrectal, shock, depleción de volumen, desnutrición de proteínas y calorías, y anemia). Se desconoce si el uso intensivo de inmunomoduladores y fármacos biológicos modificarán la evolución natural de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Wang Y, Parker CE, Feagan BG, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;5 CD000544.

A2. Wang Y, Parker CE, Bhanji T, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4 CD000543.

A3. Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, et al. Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2022;72:264-74.

A4. Burr NE, Gracie DJ, Black CJ, et al. Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2022;71:1976-87.

A5. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1723-36.

A6. Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet*. 2022;399:2113-28.

A7. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019;381:1201-14.

A8. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *Lancet*. 2022;399:2031-46.

A9. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet*. 2022;399:2015-30.

A10. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, et al. Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2021;385:1280-91.

A11. Singh S, Murad MH, Fumery M, et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:1002-14.

A12. Sandborn WJ, Bosworth B, Zakko S, et al. Budesonide foam induces remission in patients with mild to moderate ulcerative proctitis and ulcerative proctosigmoiditis. *Gastroenterology*. 2015;148:740-50.

A13. Sandborn WJ, Bosworth B, Zakko S, et al. Budesonide foam induces remission in patients with mild to moderate ulcerative proctitis and ulcerative proctosigmoiditis. *Gastroenterology*. 2015;148:740-50.

A14. Archer R, Tappenden P, Ren S, et al. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy (including a review of TA140 and TA262): clinical effectiveness systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2016;20:1-326.

A15. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus Jr EV, et al. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019;381:1215-26.

A16. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019;381:1201-14.

A17. Lasa JS, Olivera PA, Danese S, et al. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7:161-70.

A18. Singh S, Garg SK, Pardi DS, et al. Comparative efficacy of pharmacologic interventions in preventing relapse of Crohn's disease after surgery: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;148:64-76.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018;390:2769-78.
2. Chang JT. Pathophysiology of inflammatory bowel diseases. *N Engl J Med*. 2020;383:2652-64.
3. Du L, Ha C. Epidemiology and pathogenesis of ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49:643-54.
4. Ouahed J, Spencer E, Kotlarz D, et al. Very early onset inflammatory bowel disease: a clinical approach with a focus on the role of genetics and underlying immune deficiencies. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26:820-42.
5. Jain U, Ver Heul AM, Xiong S, et al. Debaryomyces is enriched in Crohn's disease intestinal tissue and impairs healing in mice. *Science*. 2021;371:1154-9.
6. Li T, Qiu Y, Yang HS, et al. Systematic review and meta-analysis: association of a pre-illness Western dietary pattern with the risk of developing inflammatory bowel disease. *J Dig Dis*. 2020;21:362-71.
7. Gupta S, Allegretti JR. Mimics of Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2022;51:241-69.
8. Kaenkumchorn T, Wahbeh G. Ulcerative colitis: making the diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49:655-69.
9. Chen F, Hu Y, Fan YH, et al. Clinical value of fecal calprotectin in predicting mucosal healing in patients with ulcerative colitis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:679264.
10. Agrawal M, Spencer EA, Colombel JF, et al. Approach to the management of recently diagnosed inflammatory bowel disease patients: a user's guide for adult and pediatric gastroenterologists. *Gastroenterology*. 2021;161:47-65.
11. Amiot A, Bouguen G, Bonnaud G, et al. Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: update of a French national consensus. *Dig Liver Dis*. 2021;53:35-43.
12. Hong SJ, Galati J, Katz S. Crohn's disease of the elderly: unique biology and therapeutic efficacy and safety. *Gastroenterol Clin North Am*. 2022;51:425-40.
13. Kobayashi T, Hibi T, Improving IBD. outcomes in the era of many treatment options. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20:79-80.
14. Claytor J, Kumar P, Ananthakrishnan AN, et al. Mild Crohn's disease: definition and management. *Curr Gastroenterol Rep*. 2023;25:45-51.
15. Cushing K, Higgins PDR. Management of Crohn disease: a review. *JAMA*. 2021;325:69-80.
16. Feuerstein JD, Ho EY, Shmidt E, et al. AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2021;160:2496-508.
17. Singh S, Proctor D, Scott FI, et al. AGA technical review on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2021;160:2512-2556. e9.
18. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, et al. AGA clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2020;158:1450-61.
19. Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, et al. AGA clinical practice guidelines on the management of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2019;156:748-64.
20. Vanga R, Long MD. Contemporary management of ulcerative colitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20:1-9.
21. Nakase H. Acute severe ulcerative colitis: optimal strategies for drug therapy. *Gut Liver*. 2023;17:49-57.
22. Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Quirk D, et al. Efficacy and safety of extended induction with tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:1821-30 e3.
23. Matsuoka K. Fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis. *Immunol Med*. 2021;44:30-4.
24. Tsai L, Ma C, Dulai PS, et al. Contemporary risk of surgery in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:2031-45 e11.
25. Loras C, Mañosa M, Andújar X, et al. Position statement. Recommendations of the Spanish Group on Crohn's disease and ulcerative colitis (GETECCU) on the treatment of strictures in Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2022;45:315-34.
26. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:384-413.
27. Clarke WT, Feuerstein JD. Updates in colorectal cancer screening in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34:208-16.
28. Sicilia B, Vicente R, Arias L, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's disease and ulcerative colitis (Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa - GETECCU) on dysplasia screening in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44:435-47.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

128 ENFERMEDADES INFLAMATORIAS Y ESTRUCTURALES DEL INTESTINO, EL PERITONEO, EL MESENTERIO Y EL EPIPLÓN

JOHN F. KUEMMERLE

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

ANOMALÍAS ESTRUCTURALES CONGÉNITAS

DIVERTÍCULO DE MECKEL

El divertículo de Meckel, la anomalía congénita más frecuente del tubo digestivo, está presente en el 2-3% de la población y es más prevalente entre los hombres. El divertículo de Meckel se produce cuando no se cierra el conducto onfalomesentérico o vitelino en el desarrollo; este conducto comunica el saco vitelino fetal con el primordio intestinal. El divertículo, situado en el borde antimesentérico, suele localizarse en los 100 cm proximales a la válvula ileocecal y, de ordinario, tiene un tamaño de 1 a 10 cm. Casi la mitad de los divertículos de Meckel contienen tejido heterotópico, con más frecuencia gástrico o pancreático, pero habitualmente no ambos. La presencia de tejido heterotópico se correlaciona con la aparición de complicaciones sintomáticas, y el riesgo a lo largo de la vida se aproxima al 6%.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las complicaciones de un divertículo de Meckel son hemorragia digestiva baja, obstrucción, diverticulitis y perforación.[1] El sangrado tiene lugar si la mucosa gástrica heterotópica produce ácido, causante de úlceras ileales. La obstrucción se debe a la formación de un vólvulo alrededor del divertículo, a la invaginación del divertículo en el intestino o a la herniación del divertículo y del intestino adyacente. Pueden producirse hernias inguinales, crurales y umbilicales. La inflamación repetida y crónica del cuello diverticular y del íleon circundante también da lugar a fibrosis y obstrucción intestinal. Las complicaciones más habituales son hemorragia intestinal en la infancia y obstrucción en la vida adulta.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del divertículo de Meckel no resulta sencillo. En caso de hemorragia se realizan gammagrafías con pertecnetato de sodio (^{99m}Tc) porque la mucosa gástrica normal y la heterotópica captan ese radioisótopo (fig. 128-1). Esta prueba tiene una sensibilidad y especificidad altas en la infancia, pero los falsos positivos y negativos aumentan en la vida adulta. La enfermedad de Crohn (cap. 127) y otras enfermedades inflamatorias del íleon pueden arrojar resultados falsos positivos. El tránsito baritado del intestino delgado no ayuda, por regla general, porque el divertículo no se rellena por el contraste. La enteroclisis aumenta el rendimiento del tránsito baritado al incrementar la presión y el llenado del divertículo. Con la angiografía se visualiza la arteria vitelina residual proveniente de la arteria mesentérica superior o de una de sus ramas; este vaso irriga directamente el divertículo o el íleon adyacente. La endoscopia con cápsula (cap. 120) y la enteroscopia con doble balón del intestino delgado permiten detectar el divertículo de Meckel durante el estudio de una hemorragia de origen desconocido.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de la hemorragia, obstrucción o perforación asociadas a un divertículo de Meckel consiste en la resección quirúrgica abierta o laparoscópica del divertículo y, posiblemente del íleon adyacente ulcerado y sangrante. La resección quirúrgica de un divertículo de Meckel descubierto de manera casual en una cirugía por otro motivo es objeto de controversia, dado el riesgo bajo de complicaciones a lo largo de la vida, si bien se planteará ante hombres jóvenes, pacientes con divertículos grandes o aquellos con sospecha de tejido heterotópico. El pronóstico, después de la detección y tratamiento, resulta excelente porque una vez extirpado el divertículo desaparece el riesgo de complicaciones.

ATRESIA Y ESTENOSIS INTESTINAL, MALROTACIÓN, GASTROSQUISIS Y ONFALOCELE

Los trastornos congénitos de atresia y estenosis intestinal, malrotación, gastrosquisis y onfalocele suelen manifestarse en la etapa de lactante y al comienzo de la infancia; en ocasiones se establece el diagnóstico de estenosis o malrotación en un adulto. Con la excepción de la estenosis pilórica, estas anomalías comportan una morbimortalidad importante a largo plazo, incluso después de la corrección quirúrgica. Los enfermos con malrotación o gastrosquisis suelen presentar complicaciones de la operación, como bridas, obstrucción intestinal o hernias de la pared abdominal. Los pacientes con atresia intestinal y el consiguiente síndrome de intestino corto muestran, además, una morbimortalidad significativa relacionada con la insuficiencia intestinal y la necesidad de nutrición parenteral total a largo plazo.

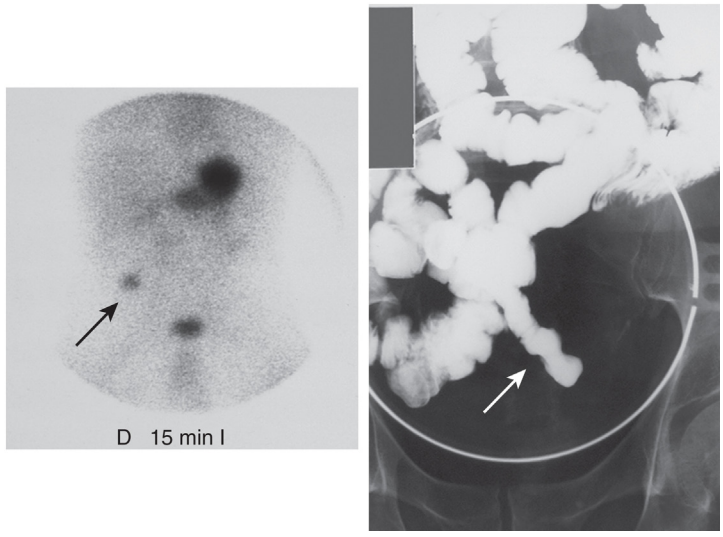

FIGURA 128-1. Divertículo de Meckel. Esta gammagrafía con ^{99m}Tc pertecnetato muestra la captación del radioisótopo por un divertículo de Meckel (*flecha* del panel izquierdo) y por el estómago y la vejiga. El tránsito baritado del mismo paciente también revela el divertículo de Meckel (*flecha* del panel derecho).

TRASTORNOS ESTRUCTURALES ADQUIRIDOS

VÓLVULO

El vólvulo intestinal, torsión patológica del intestino alrededor del mesenterio, puede obstruir el intestino proximal. Por la participación del mesenterio, las posibles complicaciones son deterioro vascular, necrosis intestinal, perforación intestinal y peritonitis. Las regiones más vulnerables al vólvulo son colon sigmoide, ciego y, a veces, colon transverso; la incidencia anual es de 2-6 casos por 100.000 según los cálculos. El vólvulo sigmoideo es el más frecuente en los hombres, con un máximo en la novena década de vida, mientras que el cecal resulta más habitual en las mujeres, que suelen presentarse en la séptima década. Los ancianos ingresados en centros y residencias tienen el riesgo máximo. El vólvulo del intestino delgado es infrecuente en los adultos estadounidenses, pero puede deberse a anomalías previas, como malrotación o bandas congénitas de Ladd.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El vólvulo se presenta con síntomas y signos de obstrucción intestinal aguda, incluido dolor posiblemente desproporcionado para los hallazgos físicos. Por lo general hay náuseas y vómitos. Otras veces la presentación es más insidiosa o intermitente, con estreñimiento, uso de laxantes y dilatación ya conocida del colon. Los signos físicos comprenden distensión abdominal, timpanismo en la percusión, rebote, defensa y rigidez. El dolor progresivo y con la palpación denota a veces isquemia y perforación del colon.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del vólvulo del colon se realiza mediante la radiografía de abdomen, que revela un colon distendido, desaparición de las haustras y el signo característico del «tubo doblado», con el vértice en el hipocondrio derecho (fig. 128-2A) o el signo «omega» (fig. 128-2B). Si hay un vólvulo cecal se apreciará dilatación del ciego en el epigastrio o el hipocondrio izquierdo. La radiografía con contraste hidrosoluble permite identificar el punto de obstrucción causada por el vólvulo.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los pacientes con vólvulo del colon precisan dieta absoluta, así como descompresión mediante sonda nasogástrica (NG) y reposición de volumen con los líquidos necesarios. Si no hay una obstrucción completa ni signos de isquemia o perforación, se puede proceder a una colonoscopia urgente en pacientes con vólvulo sigmoideo para intentar reducirlo; esta maniobra resulta eficaz en el 75% de los casos.[2] La intervención quirúrgica está indicada si el vólvulo afecta al ciego, colon transverso o intestino delgado, así como tras la reducción por colonoscopia de un vólvulo sigmoideo debido al riesgo de recidiva. La tasa de mortalidad del vólvulo sigmoideo alcanza el 9%; la del cecal, el 7%; y en el vólvulo sigmoideo y cecal combinado o del colon transverso, en torno al 17%.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

INVAGINACIÓN

La invaginación intestinal se produce cuando se introduce un segmento del intestino dentro del intestino distal adyacente, causando obstrucción e isquemia. La invaginación suele afectar solo al intestino delgado, pero hay casos de invaginación del intestino delgado dentro del colon. Aunque constituye una causa frecuente de obstrucción del intestino delgado en la infancia, sobre todo tras la vacunación frente al rotavirus (cap. 350), se da poco en los adultos y representa tan solo el 5% de las obstrucciones del intestino delgado. Así como pocas veces se descubre la causa de la invaginación pediátrica, esta se detecta en el 90% de las invaginaciones del adulto. Las causas precipitantes características en los adultos son los pólipos del intestino delgado, tumores benignos (como leiomiomas y neurofibromas), tumores malignos, enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127), bridas postoperatorias, divertículo de Meckel y sondas de alimentación.[3]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes se presentan con síntomas de obstrucción intestinal parcial, es decir, dolor, náuseas y vómitos, y algunos sufren diarrea con hemorragia oculta o patente. El cuadro clínico resulta confuso si el enfermo describe síntomas intermitentes después de un episodio con resolución espontánea. En la exploración se palpa, en ocasiones, una masa. La evacuación de heces en «jalea de grosella» es característica de la invaginación, sobre todo de la infantil.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico suele establecerse por tomografía computarizada (TC), que muestra una lesión característica en forma de diana o salchicha con atenuación alternante, alta y baja, reflejo de los segmentos intestinales invaginados. No obstante, dada la presentación confusa de la invaginación en adultos, para un estudio adecuado hay que combinar las radiografías simples con el tránsito digestivo alto y el enema opaco.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Las invaginaciones del colon en adultos se tratan por vía quirúrgica, dada la alta probabilidad de que la causa sea una neoplasia maligna del colon. En la invaginación del intestino delgado un estudio aleatorizado mostró que la reducción hidrostática es superior a la reducción neumática en niños.[A1] Se ha intentado este enfoque en los adultos que carecen de una lesión causal importante. No obstante, muchos adultos con invaginación del intestino delgado presentan una causa conocida, de modo que el tratamiento consiste, sobre todo, en la intervención quirúrgica con resección intestinal, que no solo resuelve la obstrucción, sino que además facilita el diagnóstico de la lesión causal. Si es posible diagnosticar y corregir la causa predisponente, el pronóstico resulta favorable y las tasas de recidiva son bajas. Si no es posible corregir por completo la causa subyacente, como sucede en la neurofibromatosis (cap. 385) o bridas, la invaginación puede recidivar.

HERNIAS

Desde el punto de vista anatómico, las hernias contienen la víscera herniada, el saco (pared interna de la hernia revestida por peritoneo) y el anillo herniario. La hernia externa se produce cuando la víscera sale del abdomen y la interna cuando se encuentra en un lugar anómalo dentro de la cavidad abdominal. Las hernias secundarias se producen en lugares previos de incisión o lesión. El 90% de todas las hernias son incisionales, inguinales o umbilicales. Las hernias son frecuentes y afectan al 5% de la población a lo largo de la vida. La incidencia acumulada a lo largo de la vida de las hernias inguinales alcanza el 43% en los hombres y el 6% en las mujeres. En cambio, las hernias crurales, umbilicales e incisionales son el doble de frecuentes en el sexo femenino.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HERNIAS ESPECÍFICAS

Hernias epigástricas

Las hernias epigástricas se producen en zonas de debilidad congénita de la línea media, entre la apófisis xifoides y el ombligo a lo largo de la línea alba. Las hernias epigástricas pequeñas pueden ser asintomáticas o difíciles de detectar. Las hernias epigástricas de mayor tamaño se presentan en forma de nódulos, a veces con dolor al contacto. Puede haber varias hernias. El diagnóstico se realiza por la exploración física complementada con ecografía o TC. Si la hernia produce síntomas o complicaciones, se repara en el quirófano.

Hernias umbilicales

Las hernias umbilicales se asocian a obesidad, multiparidad y ascitis. Se presentan como una masa voluminosa palpable en el ombligo. Es frecuente la incarceración del intestino delgado o del epiplón, y en un tercio de las hernias umbilicales se produce estrangulación. Las hernias umbilicales se operan cuando producen síntomas o se asocian a complicaciones; la reparación con malla es preferible a la reparación con suturas,[A2] pero hay que controlar la ascitis para que sea eficaz la intervención quirúrgica de la hernia.

Hernias inguinales

Las hernias inguinales producen un bulto en esta región, sobre todo con las maniobras de Valsalva. Las hernias inguinales directas aparecen en una zona de debilidad de la base del triángulo de Hesselbach, mientras que las indirectas se sitúan lateralmente a este triángulo. Tanto unas como otras se encuentran por encima del ligamento inguinal. Las hernias crurales se producen por debajo del ligamento inguinal en el conducto femoral. El dolor suele ser leve; no obstante, un dolor abdominal más intenso o tipo cólico hace pensar en incarceración o estrangulación. Durante la palpación es posible detectar una hernia inguinal que aumenta de tamaño con la bipedestación o el aumento de la presión intraabdominal, con una maniobra de Valsalva por ejemplo, si bien la palpación resulta complicada en los pacientes obesos. Si el caso no está claro,

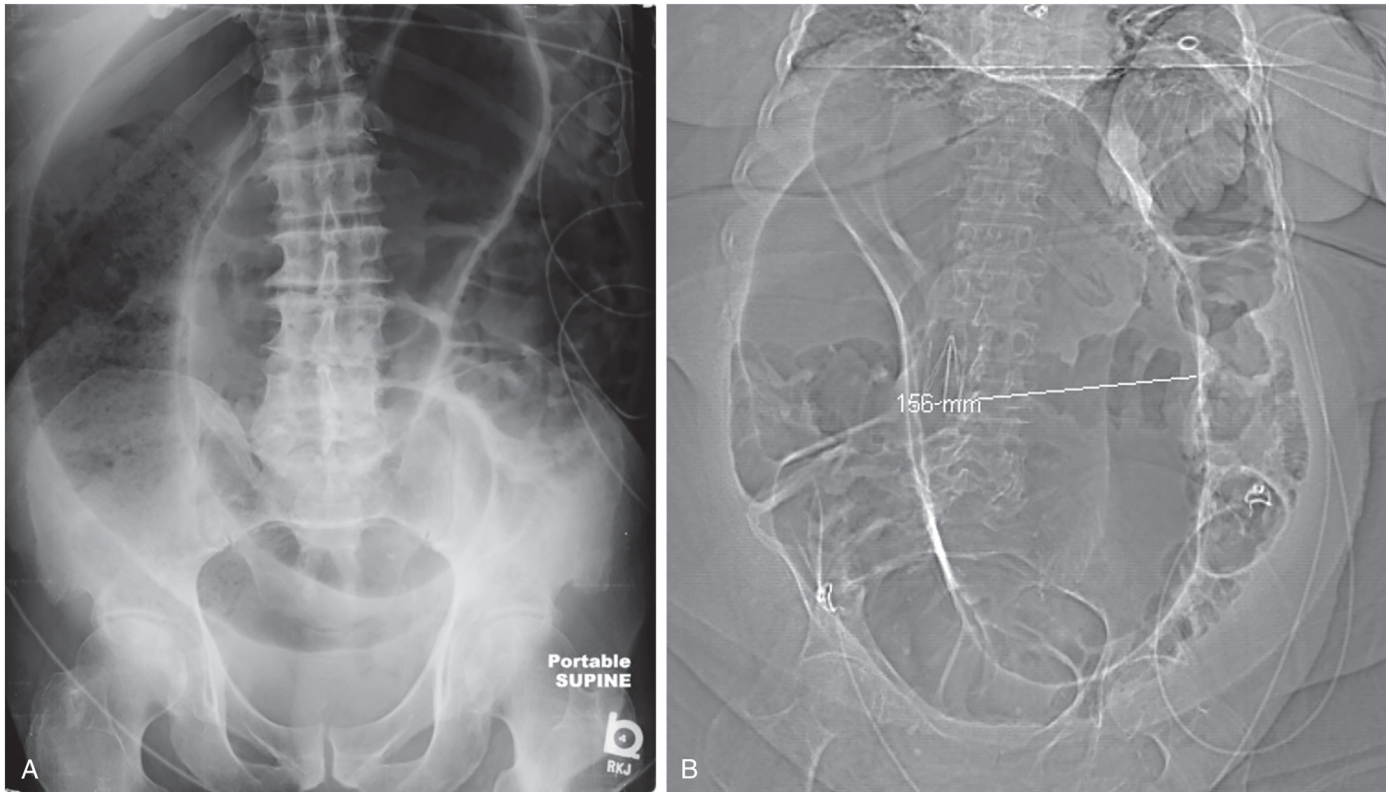

FIGURA 128-2. Vólvulo sigmoide. El vólvulo se aprecia en la radiografía simple de abdomen. **A.** Signo de «tubo interno doblado». **B.** Signo de «omega» o «grano de café».

la TC es útil. El diagnóstico diferencial de un bulto inguinal abarca, además, adenopatías, lipomas y otros tumores, torsión de un testículo no descendido y abscesos. Las hernias crurales se reparan en cuanto se diagnostican debido al riesgo de estrangulación. Como la estrangulación solo se detecta de manera fiable en el quirófano, si hay síntomas más graves es obligatoria la intervención quirúrgica precoz.

La observación expectante es una opción razonable en hombres con hernias inguinales mínimamente sintomáticas, aunque la mayoría de los hombres serán derivados en último término para cirugía, principalmente por dolor, en un plazo de 10 años.[4] El tratamiento de las hernias inguinales sintomáticas es quirúrgico, ahora por lo general mediante técnicas abiertas con malla o reparación laparoscópica, siendo las técnicas con malla las que con más probabilidad logran resultados ligeramente mejores a largo plazo.[A3] La reparación abierta se realiza con anestesia local, mientras que la laparoscópica, que globalmente causa menor dolor postoperatorio y una recuperación más pronta de las actividades normales, requiere anestesia general y comporta un pequeño riesgo de lesión intraabdominal importante.[5]

Hernias pélvicas

Las hernias pélvicas se producen a través de un suelo pélvico debilitado y se dan 6 veces más en las mujeres, sobre todo con el envejecimiento. La forma más habitual es la hernia a través del agujero obturatriz; otras variantes, menos habituales, son la hernia a través del agujero ciático o las hernias perineales a través de la musculatura del suelo pélvico. La mayoría de las hernias obturatrices se presentan con obstrucción intestinal aguda. En ocasiones se palpa una masa dolorosa cerca del canal obturatriz durante el tacto rectal o vaginal. La mitad de los pacientes refiere dolor en la cara interna del muslo durante la rotación interna de la cadera. El diagnóstico se facilita mediante la TC. El tratamiento es quirúrgico.

Hernias incisionales

Las hernias incisionales se desarrollan en el 1-4% de las incisiones de laparotomía. Estas hernias causan molestias abdominales crónicas, sobre todo con las maniobras que elevan la presión intraabdominal. La reparación suele realizarse con malla protésica, que parece ofrecer mejores resultados que la reparación con suturas[6] y resulta también útil como profilaxis frente a una futura hernia incisional en una laparotomía de la línea media.[A4]

Son menos frecuentes las hernias lumbares (que afectan más al sexo masculino, tras operaciones por traumatismos), las hernias de Spigel a través de la línea semilunar de los ancianos y las hernias internas que se producen cuando un órgano intraperitoneal protruye dentro de otro compartimento del abdomen. Algunas hernias aparecen por defectos creados en el quirófano o por un defecto congénito (p. ej., paraduodenal, pericecal o del agujero de Winslow). Hasta el 15% de las hernias internas tiene lugar a través de defectos mesentéricos o epiploicos. La mayoría de los pacientes se presentan con síntomas intermitentes de dolor y obstrucción o estrangulación intestinal. Los estudios radiológicos proporcionan una ayuda variable. El diagnóstico diferencial ha de incluir el vólvulo, las bridas y los tumores. El diagnóstico se puede hacer con estudios de bario y TC. La cirugía está indicada para reducir la víscera herniada y cerrar posibles defectos.

INFLAMACIÓN DEL INTESTINO Y EL COLON

APENDICITIS

La apendicitis, el trastorno intraabdominal que con más frecuencia requiere cirugía urgente, afecta a cerca de 1 de cada 1.000 adultos al año en todo el mundo.[7] Su prevalencia a lo largo de la vida llega al 8,7% en los hombres y 6,9% en las mujeres. Las tasas de apendicectomía a lo largo de la vida son más altas: 12% en el sexo masculino y 23% en el femenino, porque a veces cuesta confirmar el diagnóstico mediante métodos no invasivos y debido a la costumbre de operar al paciente cuando existe una sospecha elevada.[8] Aproximadamente uno de cada tres pacientes presenta obstrucción luminal del apéndice vermiforme, sobre todo por apendicolitos, pero también por hiperplasia linfoide o tumores, incluido el carcinoide (cap. 213). La apendicitis gangrenosa casi siempre se asocia a obstrucción luminal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial de la apendicitis es amplio (tabla 128-1). Las directrices actuales para el diagnóstico consisten en una anamnesis característica y hallazgos físicos de dolor abdominal, dolor localizado durante la palpación y otros signos de apendicitis aguda, como incremento del dolor en la fosa ilíaca derecha con la tos, dolor con la flexión y rotación interna de la cadera, dolor con la extensión pasiva de la cadera derecha y acentuación del dolor en la fosa ilíaca derecha al palpar la fosa ilíaca izquierda. Los signos analíticos de inflamación son leucocitosis (más de 10.000 leucocitos/μl y habitualmente menos de 18.000, salvo que haya ocurrido perforación), desviación a la izquierda y marcadores elevados como proteína C reactiva o procalcitonina. El uso de un método estandarizado, el índice de apendicitis en adultos (tabla 128-2),[9] reduce las pruebas de imagen y los ingresos hospitalarios innecesarios.[A5] No obstante, ninguna de estas pruebas es lo suficientemente precisa para establecer o descartar el diagnóstico de apendicitis en pacientes con una puntuación de probabilidad intermedia. La prueba diagnóstica preferida es la TC multidetector, preferiblemente con una TC de baja dosis, 2 mSv, que tiene una sensibilidad y especificidad de al menos el 94%[A6] y quizás mayor, y también es capaz de detectar perforación (figs. 128-3 y 128-4). La TC sin contraste es casi tan buena como la TC con contraste para diagnosticar la apendicitis aguda,[10] a la vez que limita la exposición al contraste yodado y sus posibles efectos adversos en pacientes en los que supone un problema. La ecografía a la cabecera del paciente resulta útil si es positiva, aunque un resultado negativo no descarta el diagnóstico. La ecografía, incluso en manos expertas, es menos sensible y específica: un 83 y 93%, respectivamente, que la TC, pero resulta útil cuando la TC está contraindicada, como en embarazadas o en caso de sospecha de embarazo ectópico. La resonancia magnética no es mejor que la TC, pero constituye una opción segura para las mujeres embarazadas.[11]

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Si se sospecha una apendicitis aguda, está indicado consultar urgentemente con el cirujano y la apendicectomía. Se prefiere la apendicectomía laparoscópica a la abierta por las tasas menores de complicaciones postoperatorias y a un retorno más rápido a la alimentación y la actividad normales, excepto en el caso de la apendicectomía abierta en pacientes con signos de perforación.[A7] La administración preoperatoria de antibióticos (p. ej., cefotetán, 2 g por vía intravenosa, o cefoxitina, 2 g por vía intravenosa seguida de 3 dosis postoperatorias, o ticarcilina-clavulánico) reduce las complicaciones infecciosas de una apendicitis no complicada por lo demás. La perforación apendicular acrecienta el riesgo de mortalidad desde 0,0002 hasta el 3% y aumenta la tasa de morbilidad del 3 al 47%, por lo que clásicamente se admite que una laparotomía negativa constituye un compromiso aceptable ante el riesgo de pasar por alto una apendicitis verdadera.

Un enfoque no quirúrgico con antibióticos para tratar la apendicitis no complicada[12] reduce la morbilidad quirúrgica habitual, pero a costa de un aumento de más del doble en las complicaciones, incluido cerca de un 2% de riesgo de rotura, un 1% de apendicitis gangrenosa y un 25-30% de necesidad de reingreso o cirugía en un plazo de 3 a 12 meses.[A8,A9] Si se eligen antibióticos para la apendicitis no complicada, 2 días de ertapenem intravenoso (1 g/día) seguido de 5 días de levofloxacino oral (500 mg/día) y metronidazol (500 mg tres veces al día) es ligeramente mejor que 7 días de moxifloxacino oral (400 mg/día).[A10]

Los beneficios de la cirugía son más notables en pacientes con apendicolitos. En EE. UU., el consenso de los profesionales tiende a ir a favor de la apendicectomía quirúrgica, excepto en pacientes que hayan tenido complicaciones quirúrgicas previas, pero se recomienda tomar decisiones informadas porque muchos pacientes quizás prefieran un enfoque no quirúrgico.[12]

La apendicectomía inmediata ante un apéndice perforado y abscesificado logra resultados parecidos a la estrategia de drenaje percutáneo guiado por ecografía o TC, administración intravenosa (i.v.) de antibióticos y apendicectomía laparoscópica unas 10 semanas más tarde. Ante una perforación, la administración de ceftriaxona y metronidazol una vez al día durante 7-10 días surte el mismo efecto que el tratamiento con 3 dosis.

Más del 15% de los enfermos experimentan complicaciones y cerca del 3% de los pacientes de apendicitis perforada fallecen. La apendicitis no perforada tratada en el quirófano rara vez se complica. El pronóstico de los pacientes apendicectomizados por una posible apendicitis no confirmada depende de la

TABLA 128-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA APENDICITIS AGUDA

CAUSAS QUIRÚRGICAS
Obstrucción intestinal
Invaginación
Colecistitis aguda (cap. 141)
Adenitis mesentérica (especialmente por infección por adenovirus; cap. 333)
Diverticulitis de Meckel
Diverticulitis del colon derecho
CAUSAS UROLÓGICAS
Nefrolitiasis derecha (cap. 111)
Pielonefritis derecha (cap. 263)
CAUSAS GINECOLÓGICAS
Embarazo ectópico o tubárico
Quiste ovárico roto o en torsión
Salpingitis derecha o absceso tuboovárico (cap. 264)
CAUSAS MÉDICAS
Enterocolitis por *Yersinia* (cap. 288) o *Campylobacter* (cap. 279)
Ileítis de Crohn (cap. 127)
Neumonía (cap. 85)
Cetoacidosis diabética (cap. 210)
Neuralgia herpética (especialmente nervios 10.° y 11.° derechos; cap. 346)
Porfiria (cap. 194)
Colitis tuberculosa (cap. 299)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 128-2 ÍNDICE DE LA APENDICITIS EN ADULTOS

	VARIABLE	VALOR
Síntomas y hallazgos	Dolor en la FID	2
	Desplazamiento del dolor	2
	Dolor en la palpación en la FID	
	Mujer de 16-49 años	1
	Todos los demás	3
	Defensa	
	Leve	2
	Moderada o intensa	3
Análisis	Leucocitosis (leucocitos/µl)	
	≥ 7.200 y < 10.900	1
	≥ 10.900 y < 14.900	2
	≥ 14.000	3
	Proporción de neutrófilos (%)	
	≥ 62 y < 75	2
	≥ 75 y < 83	3
	≥ 83	4
	CRP (mg/l) y síntomas > 24 h	
	≥ 4 y < 11	2
	≥ 11 y < 25	3
	≥ 25 y < 83	5
	≥ 83	1
	CRP (mg/l) y síntomas > 24 h	
	≥ 12 y < 53	2
	≥ 53 y < 152	2
	≥ 152	1
Puntuación total	≤ 10, baja probabilidad 11-15, probabilidad intermedia ≥ 16, alta probabilidad	

Calculadora en línea: http://www.appendicitisscore.com/.
CRP, proteína C reactiva; FID, fosa ilíaca derecha.
Tomado de Sammalkorpi HE, Mentula P, Lepp.niemi A. A new adult appendicitis score improves diagnostic accuracy of acute appendicitis—a prospective study. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:114.

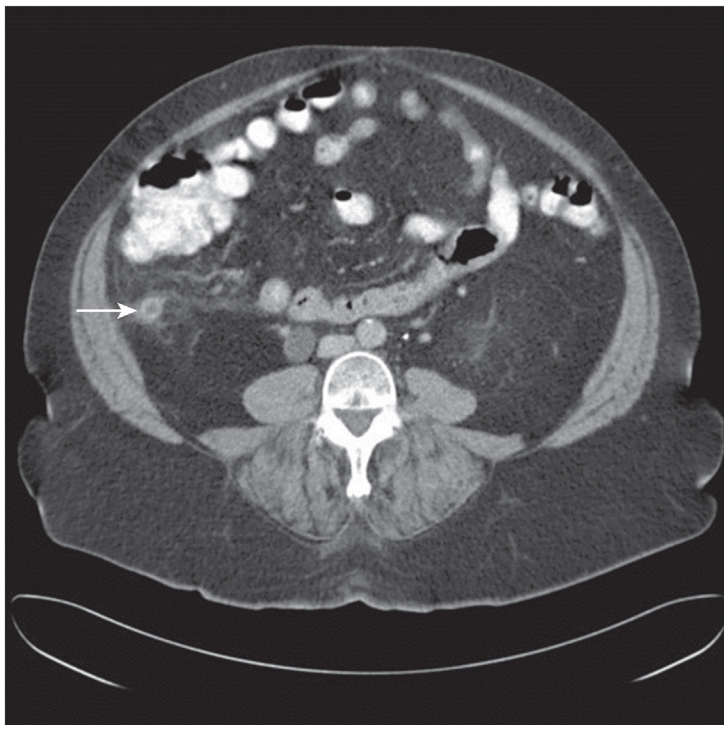

FIGURA 128-3. Apendicitis. La tomografía computarizada muestra un apéndice inflamado, de diámetro superior de 1 cm *(flecha)*, compatible con apendicitis aguda no complicada.

existencia de una enfermedad de base, como enfermedad de Crohn (cap. 127) o un tumor carcinoide (cap. 213). En los adultos mayores de 40 años el riesgo de desarrollar cáncer de colon derecho podría multiplicarse hasta por 10,[13] por lo que es obligatorio un seguimiento minucioso.

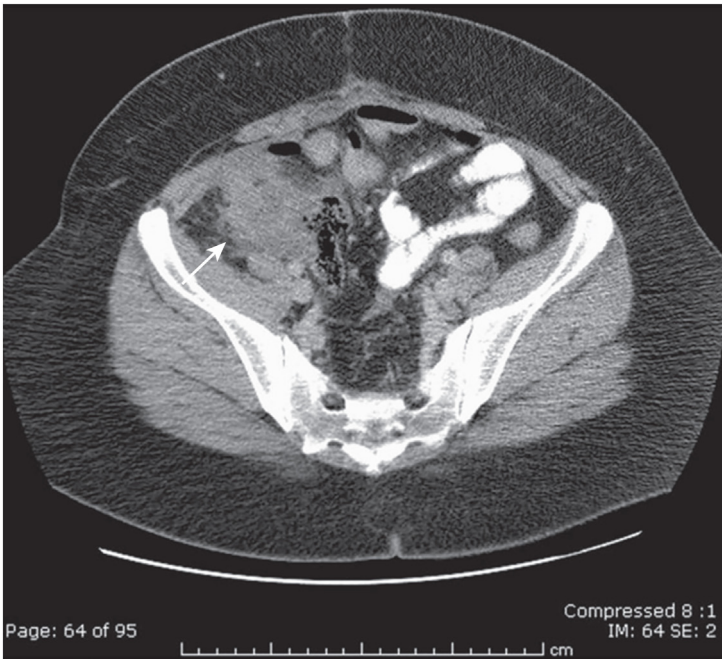

FIGURA 128-4. Apendicitis. La tomografía computarizada revela una apendicitis complicada con perforación y absceso *(flecha)*. (Por cortesía de Charlene Prather, MD.)

DIVERTICULITIS DEL COLON

Los divertículos del colon son técnicamente seudodivertículos. Se forman al herniarse la mucosa y submucosa del colon a través de la *muscularis propria* del colon. La diverticulosis origina diversos problemas, como diverticulitis o infección del divertículo, y hemorragia diverticular, que se manifiesta por hemorragia digestiva baja aguda (cap. 121).[14] La enfermedad diverticular (fig. 128-5 y e-fig. 128-1) afecta a cerca del 10% de los adultos de mediana edad y aumenta su prevalencia hasta cerca del 80% en los ancianos. La diverticulitis aguda es actualmente más frecuente que la apendicitis aguda en los servicios de urgencias de los países desarrollados.[14]

Los divertículos del colon se forman en el lugar donde la arteria nutricia, los vasos rectos, penetra la *muscularis propria.* La diverticulosis en la población occidental suele afectar al colon izquierdo y se ha atribuido al bajo contenido de fibra de las dietas occidentales típicas, si bien algunos estudios epidemiológicos recientes cuestionan esta hipótesis. La diverticulosis puede producirse en cualquier lugar del colon, y en las poblaciones asiáticas se da más en el lado derecho.

El riesgo de diverticulitis a lo largo de la vida llega al 25%. Al parecer, la diverticulitis se produce cuando el material impactado en el divertículo comprime la vascularización y ocasiona una microperforación. La diverticulitis se puede complicar con perforación libre, abscesos o fístulas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las diverticulosis del colon cursan de forma asintomática. El paciente con diverticulitis suele presentarse con dolor localizado, fiebre y anorexia. El dolor se irradia a la espalda, el flanco o la región suprapúbica. Las náuseas y los vómitos, el estreñimiento o la diarrea y los síntomas urinarios están presentes en grado variable. En la exploración habitualmente se aprecia dolor con la palpación de la fosa ilíaca izquierda, a veces con defensa localizada o una masa palpable. Los signos de rebote o peritoneales obligan a sospechar una perforación libre. El sangrado diverticular visible se produce pocas veces en el seno de una diverticulitis aguda. Hay leucocitosis. Si el divertículo con inflamación aguda está adyacente a la vejiga, puede aparecer piuria estéril.

DIAGNÓSTICO

La sospecha clínica de diverticulitis aguda solo es correcta en el 40-56% de los casos, por lo que el diagnóstico debe confirmarse en el contexto adecuado mediante leucocitosis más ecografía o TC que muestre diverticulosis del colon con inflamación localizada de la pared colónica y grasa pericólica en la zona de la diverticulitis aguda.[15,16] La TC también pone de manifiesto perforaciones libres, abscesos y fístulas (fig. 128-6). Por el mayor riesgo de perforación están contraindicadas las pruebas invasivas, como enema opaco o colonoscopia, si se baraja el diagnóstico de diverticulitis aguda. El diagnóstico diferencial de la diverticulitis aguda comprende enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127), gastroenteritis, apendicitis y cáncer de colon (cap. 179) con perforación.



E-FIGURA 128-1. Divertículos del colon. Radiografía simple abdominal que muestra bario residual en divertículos dispersos a lo largo del colon. (Por cortesía de Charlene Prather, MD.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

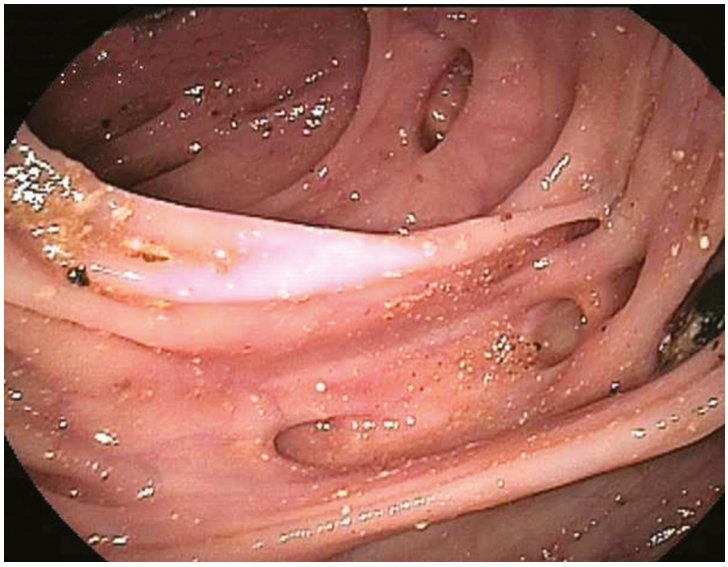

FIGURA 128-5. Diverticulosis sigmoidea. Aspecto colonoscópico de la diverticulosis sigmoidea.

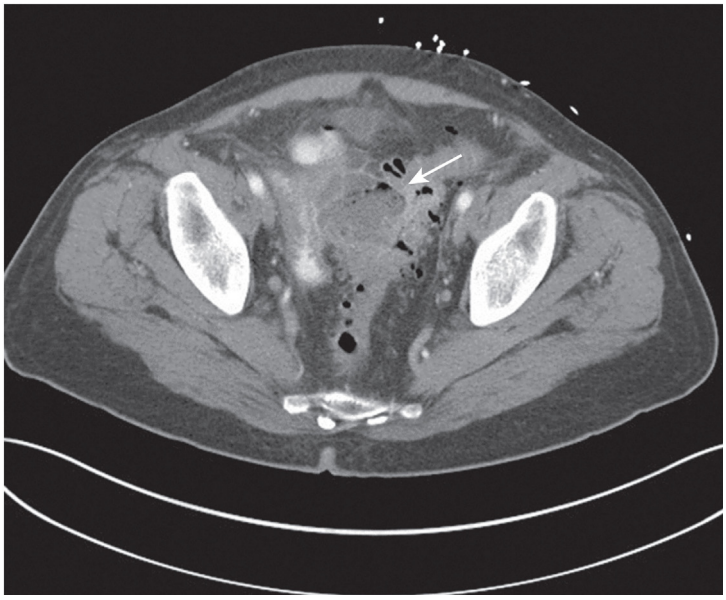

FIGURA 128-6. Diverticulitis. La tomografía computarizada pone de manifiesto diverticulitis aguda con perforación. Se aprecia un absceso *(flecha)* que aparece como una colección llena de aire y líquido.

TRATAMIENTO

La diverticulitis perforada con salida de materia fecal a todo el peritoneo es una urgencia quirúrgica de riesgo vital. Para la diverticulitis con peritonitis purulenta pero no fecal, los estudios aleatorizados que comparan el lavado peritoneal laparoscópico con la resección quirúrgica no han mostrado esencialmente ninguna diferencia en los resultados.[A11] Para la diverticulitis con formación de abscesos focales, el tratamiento es el drenaje percutáneo guiado por TC y la cirugía posterior, por lo general laparoscópica y normalmente después de 6 semanas.[17]

La diverticulitis aguda no complicada suele tratarse con antibióticos, pero estos tienen un beneficio limitado.[A12] Un ciclo de 7-10 días de antibióticos orales (p. ej., amoxicilina-clavulánico[18] [500 mg/125 mg] solo o ciprofloxacino [750 mg dos veces al día] más metronidazol [500 mg cuatro veces al día]), quizás después de una única dosis intravenosa de antibióticos, es tan eficaz y seguro como el ingreso para administrar antibióticos intravenosos.[19] Los pacientes que toleren líquidos claros pueden tratarse de forma ambulatoria, incrementando gradualmente la ingesta. Aquellos que no toleran ningún alimento han de ingresar en el hospital para la administración intravenosa de líquidos y antibióticos (p. ej., levofloxacino, 750 mg/día, y metronidazol, 500 mg/6 h, o piperacilina-tazobactam, 3,375 g/6 h). Para las infecciones de divertículos y otras infecciones intraabdominales que hayan tenido el tratamiento quirúrgico adecuado, una antibioterapia de duración fija de unos 4 días proporciona resultados similares a los de ciclos más largos aplicados hasta después de la resolución de las anomalías fisiológicas (en torno a 8 días).

Los riesgos asociados a un episodio de diverticulitis no complicada son bajos, con una tasa de mortalidad inferior al 1%, pero la diverticulitis complicada, definida como la asociada a abscesos, fístulas, obstrucción o perforación libre, comporta una morbilidad mayor del paciente ingresado (25% de los casos) y una mortalidad de hasta el 5%. Es más, estos riesgos aumentan con el segundo episodio de diverticulitis complicada. Normalmente se ha recomendado colectomía segmentaria programada a los pacientes después de dos o tres episodios de diverticulitis complicada y en pacientes jóvenes incluso con un primer episodio. No obstante, los datos científicos recientes revelan que el riesgo de diverticulitis complicada tras la convalecencia de una diverticulitis no complicada solo llega al 5% y es, en realidad, menor, no mayor, tras los episodios sucesivos de diverticulitis no complicada. Sin embargo, probablemente sea preferible la cirugía profiláctica programada en pacientes que tengan tres o más episodios de diverticulitis aguda en un plazo de 2 años o que presenten molestias abdominales persistentes durante más de 3 meses tras un episodio confirmado de diverticulitis del lado izquierdo.[A13-A15]

La diverticulitis aguda se puede complicar por colitis o estenosis tardías. Cerca del 40% de los pacientes con diverticulitis complicada experimentan una morbilidad importante; la tasa de mortalidad roza el 6%, pero solo llega al 2% si no hay perforación. No hay pruebas convincentes de que una dieta con fibra abundante prevenga la enfermedad diverticular recidivante ni de que deban recomendarse o evitarse los frutos secos ni cualquier alimento concreto.

OTROS TRASTORNOS INFLAMATORIOS INTESTINALES

ÚLCERAS DEL INTESTINO DELGADO

La mayoría de las úlceras idiopáticas primarias se localizan en la porción media o distal del íleon y son únicas o múltiples. Se precisa una anamnesis minuciosa para descartar otras causas precipitantes de úlceras del intestino delgado, como exposición a medicamentos y otras enfermedades sistémicas (tabla 128-3). Estas úlceras se diferencian en el examen anatomopatológico de la enfermedad de Crohn o la yeyunoileítis ulcerosa crónica por la ausencia de granulomas. Los estudios con contraste baritado, incluida la enteroclisis, permiten establecer el diagnóstico, y la enterografía por TC o resonancia magnética también son útiles. Si no hay obstrucción intestinal, la prueba de elección suele ser la endoscopia con cápsula. El tratamiento con antiinflamatorios o inmunodepresores no ha surtido efecto. El tratamiento suele dirigirse a las complicaciones, como perforación y obstrucción, y se basa en la resección quirúrgica segmentaria. Sin embargo, el riesgo de recidiva ulcerosa es alto.

Las úlceras yatrógenas son frecuentes y se producen por antiinflamatorios no esteroideos (AINE), preparaciones de cloruro potásico, fármacos vasoactivos, antimetabolitos y cocaína. La endoscopia con videocápsula es capaz de determinar el diagnóstico (fig. 128-7). La lesión por los AINE se parece a la enfermedad de Crohn: lesión transmural y riesgo de estenosis. El tratamiento se dirige a evitar el compuesto nocivo en la medida de lo posible. Un estudio aleatorizado reciente demostró que la adición de un inhibidor de la bomba de protones a un AINE no selectivo en realidad eleva el riesgo a corto plazo de lesión del intestino delgado inducida por fármacos.[A16]

Diversos trastornos sistémicos también se manifiestan por úlceras del intestino delgado. Los pacientes con enfermedad de Crohn (cap. 127) pueden sufrir úlceras en cualquier tramo del tubo digestivo. El lupus eritematoso sistémico (cap. 245), la artritis reumatoide (cap. 243), la esclerodermia (cap. 246), la panarteritis nudosa (cap. 249) y la púrpura de Henoch-Schönlein (cap. 249) pueden presentarse con úlceras del intestino delgado que se cree que son secundarias a microtrombosis y vasculitis. La vasculitis mesentérica se manifiesta por náuseas, vómitos, fiebre y hemorragia digestiva.

La enfermedad de Behçet (cap. 249) es un proceso sistémico causante de úlceras intestinales, habitualmente en la región ileocecal, en menos del 1% de los casos. Los síntomas se parecen a los de la enfermedad de Crohn, pero, en el examen anatomopatológico, las úlceras de la enfermedad de Behçet son profundas y carecen de inflamación circundante y granulomas. El tratamiento óptimo de esta enfermedad sigue siendo incierto. Los pacientes suelen recibir tratamiento inmunomodulador (cap. 249), mientras que la cirugía se reserva para las complicaciones relacionadas con las úlceras.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 128-3 CAUSAS DE ÚLCERAS EN EL INTESTINO DELGADO

GRUPO	CAUSAS
Ácido	Divertículo de Meckel, síndrome de Zollinger-Ellison
Idiopáticas	Úlcera primaria, enfermedad de Behçet
Inducida por medicamentos	Cloruro de potasio, AINE, antimetabolitos
Infecciosas	Tuberculosis, fiebre tifoidea, *Yersinia*, sobreinfección por *Strongyloides*
Inflamatorias	Enfermedad de Crohn, LES, yeyunoileítis crónica
Metabólicas	Uremia
Neoplásicas	Histiocitosis maligna, linfoma, adenocarcinoma
Radiación	Enteritis por radiación
Vasculares	Insuficiencia vascular mesentérica, vasculitis, arteritis

AINE, antiinflamatorio no esteroideo; LES, lupus eritematoso sistémico.

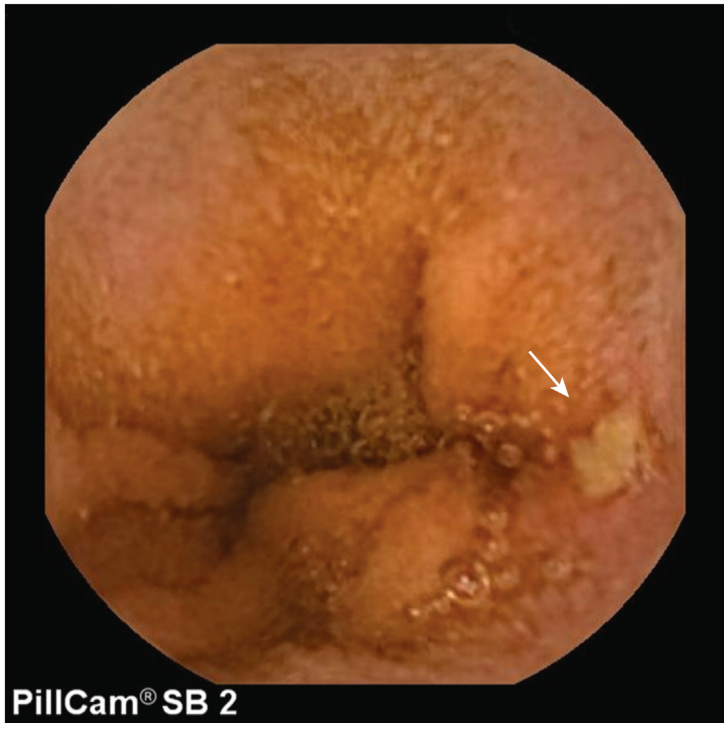

FIGURA 128-7. Enteropatía inducida por antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Aspecto en la endoscopia con cápsula inalámbrica de una úlcera yeyunal *(flecha)* causada por la toma de AINE.

La sarcoidosis (cap. 83) pocas veces afecta al intestino. Su presentación se asemeja a la de la enfermedad de Crohn, con úlceras en el intestino delgado y grueso y granulomas no caseificantes. Los enfermos tienen con frecuencia náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y enteropatía con pérdida de proteínas. El tratamiento se dirige al control de la enfermedad sistémica.

Mycobacterium tuberculosis (cap. 299) suele afectar al íleon distal y el ciego. La evolución con mejorías y recaídas remeda los síntomas y la localización de una enfermedad de Crohn. El diagnóstico se sospecha por los antecedentes de exposición, sobre todo en las regiones endémicas, y se confirma mediante colonoscopia más biopsia, tinciones y cultivo. El tratamiento es el mismo que el de la tuberculosis diseminada (cap. 299).

La infección por *Histoplasma capsulatum* (cap. 308) se manifiesta por úlceras y masas polipoideas que simulan tumores, por lo general en pacientes inmunodeprimidos. Los pacientes se presentan con diarrea, sangrado y obstrucción. En la biopsia se aprecian granulomas que deben diferenciarse de los de la enfermedad de Crohn, tuberculosis y sarcoidosis. El tratamiento se basa en el control de la infección sistémica.

La enterocolitis neutropénica o tiflitis (e-fig. 128-2)[20] es una inflamación del intestino o del colon, habitualmente en la fase de neutropenia, que ocurre de 10 a 14 días después de una quimioterapia de inducción con dosis altas. Se caracteriza por dolor en la fosa ilíaca derecha, distensión y diarrea, a veces hemorrágica. Estos hallazgos en sí mismos son inespecíficos y similares a la colitis asociada a *Clostridioides difficile* (cap. 271) y a la colitis isquémica (cap. 129). El diagnóstico se basa en los signos característicos de la TC: engrosamiento de la pared intestinal; distensión del intestino, sobre todo del ciego; y alteraciones inflamatorias asociadas. El tratamiento es conservador, mediante reposo intestinal y descompresión si hay dilatación, así como antibióticos de amplio espectro. Muchas veces se emplean factores estimulantes de los leucocitos para revertir la neutropenia (cap. 153). El tratamiento de la hemorragia es de soporte, con transfusiones y corrección de posibles coagulopatías. La cirugía está indicada en caso de hemorragia incoercible o perforación. Los síntomas remiten enseguida cuando se resuelve la neutropenia.

ANGIOEDEMA VISCERAL

El angioedema visceral puede ser idiopático o bien una complicación de la deficiencia hereditaria o adquirida del inhibidor de la C1 esterasa (cap. 232), hipocomplementemia, ciertos medicamentos (en particular, inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina) o alimentos. Los pacientes con angioedema digestivo suelen presentarse con dolor y distensión del abdomen, náuseas, vómitos y diarrea. Algunos también muestran signos de edema en las mucosas, habones, sibilancias o disnea. Asimismo, en algunos casos se aprecian en la TC asas de intestino delgado engrosadas y llenas de líquido, y ascitis. Los síntomas se producen por lo general de forma intermitente, persisten de 1 a 3 días y es posible que reaparezcan periódicamente El diagnóstico se establece si la retirada del medicamento o alimento responsables se sigue de mejoría, valores reducidos de C4 en el suero, concentraciones bajas de C1 esterasa o la disminución de su actividad funcional. La deficiencia del inhibidor de la C1 esterasa se trata satisfactoriamente con inhibidores de C1 (cap. 232).

ENTERITIS POR RADIACIÓN

Las lesiones por radiación[21] se producen en el intestino delgado o grueso como resultado del tratamiento de tumores ginecológicos, urológicos, rectales o retroperitoneales. La lesión aguda, que tiene lugar en el transcurso del tratamiento, se acompaña de náuseas, diarrea y molestias abdominales o rectales. El riesgo depende de la dosis de radiación. La lesión crónica suele aparecer de 6 meses a 2 años después del tratamiento y se manifiesta por obstrucción intestinal progresiva secundaria a la inflamación mantenida y fibrosis. Los pacientes con proctitis por radiación se presentan con dolor y sangrado rectales y, en ocasiones, diarrea.

La lesión por radiación aguda suele limitarse espontáneamente a la fase de tratamiento, si bien evoluciona hacia la lesión por radiación crónica del intestino delgado en un 5% de los casos y hasta un 15% de los pacientes sufren proctitis crónica por radiación. En los estudios de bario y la TC se aprecia la enteritis por radiación y las estenosis. En la endoscopia se observa el patrón característico de neovascularización telangiectásica de la proctitis por radiación.

De la tercera parte a la mitad de los casos sufre sangrado, que puede ser leve e intermitente o más cuantioso. Las probabilidades de remisión del paciente que no precisa transfusión llegan al 70%, pero se reducen hasta el 20% entre aquellos con enteritis por radiación crónica que requieren alguna transfusión; estos últimos presentan una tasa elevada de morbilidad e incluso de mortalidad. La proctitis por radiación puede ser difícil de tratar.

Dos tratamientos, la coagulación endoscópica con plasma de argón y la perfusión rectal de formol, demostraron tener una eficacia similar en un ECA reciente.[A17] La cirugía para la enteritis por radiación intestinal, necesaria hasta en un tercio de los pacientes con estenosis o hemorragia, se asocia a una alta tasa de complicaciones y debe evitarse en la medida de lo posible.

ENFERMEDADES PERITONEALES

PERITONITIS

La peritonitis, una inflamación local o generalizada del peritoneo visceral y parietal, puede ser primaria o secundaria. La peritonitis primaria del adulto consiste en la infección espontánea del líquido ascítico en un paciente con cirrosis (cap. 139), sin que exista un foco intraabdominal claro. El empleo de tratamiento supresor de la secreción ácida triplica, al parecer, el riesgo de la peritonitis bacteriana espontánea en los pacientes ingresados con cirrosis.

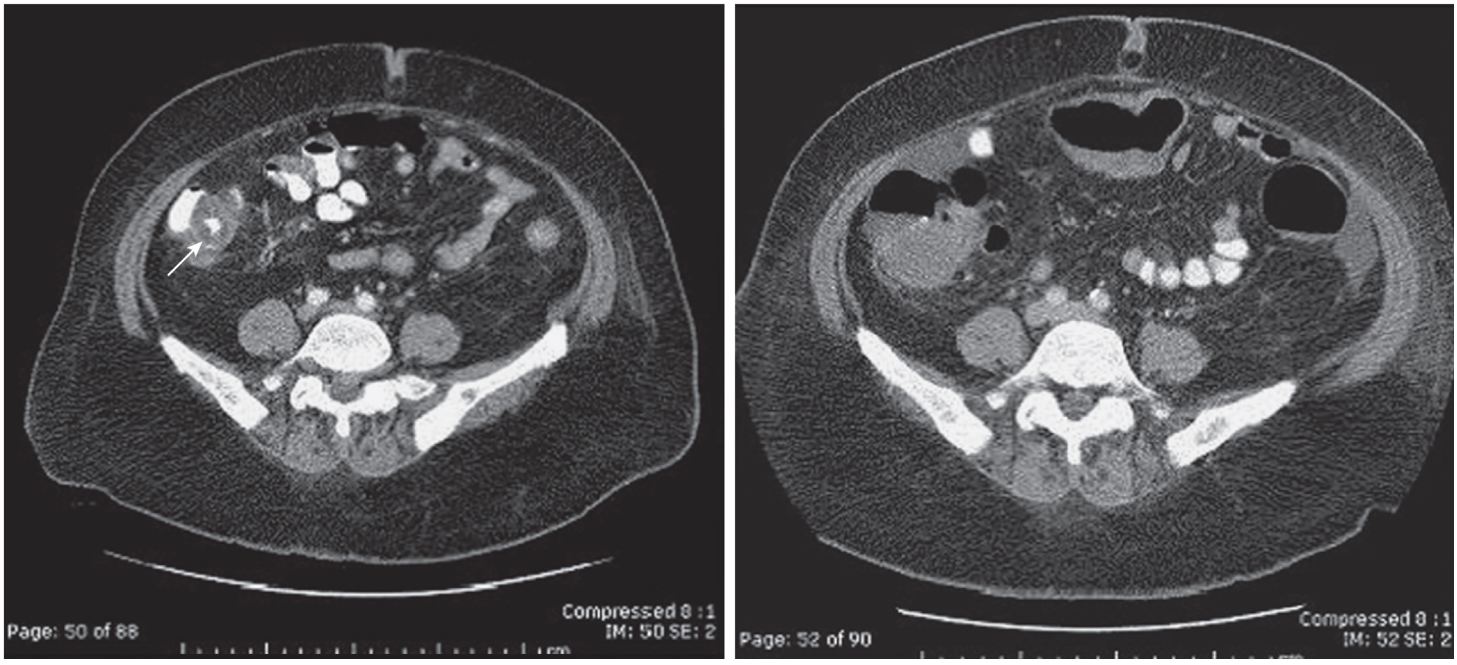

E-FIGURA 128-2. Tomografías computarizadas que muestran colitis neutropénica. La *imagen izquierda* revela engrosamiento de la pared del ciego *(flecha)*. Después de 8 días, una tomografía de seguimiento muestra resolución *(imagen derecha)*. (Por cortesía de Charlene Prather, MD.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La peritonitis secundaria surge cuando la enfermedad o la lesión del intestino provoca contaminación bacteriana por una perforación visceral (p. ej., enfermedad ulcerosa péptica, apendicitis, diverticulitis, traumatismo penetrante o yatrógena), causas yatrógenas (p. ej., diálisis peritoneal o contaminación quirúrgica), enfermedades granulomatosas (p. ej., tuberculosis o infecciones fúngicas) o exposiciones a sustancias químicas o asépticas (p. ej., bilis, orina o bario usado como contraste).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El dolor abdominal es el sello distintivo de la peritonitis. Puede ser de aparición súbita en caso de perforación visceral, o de naturaleza más insidiosa en el contexto de causas granulomatosas o químicas. Los pacientes con peritonitis suelen permanecer en decúbito supino con las rodillas flexionadas y una respiración superficial. En la exploración del abdomen se observa distensión y dolor con la palpación, defensa localizada o generalizada y rigidez. Los síntomas asociados comprenden fiebre, náuseas, vómitos y leucocitosis con desviación a la izquierda. En algunos casos de peritonitis bacteriana se desarrolla rápidamente shock séptico (cap. 94).

La peritonitis granulomatosa tiene una presentación más insidiosa, y el 70% de los enfermos presentan síntomas durante 4 meses antes del diagnóstico. Los síntomas sistémicos consisten en fiebre, malestar, anorexia y pérdida de peso. Hay dolor difuso en la palpación del abdomen. No siempre se encuentra leucocitosis.

Los pacientes con peritonitis tuberculosa (cap. 299) suelen tener un resultado positivo en la prueba cutánea o infiltrados en la radiografía de tórax. El líquido peritoneal contiene característicamente muchas proteínas (< 3 g/dl), poca glucosa (< 30 mg/dl) y leucocitos abundantes (< 250 células/µl); las tinciones y cultivos del líquido no ayudan, pero las pruebas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) pueden proporcionar el diagnóstico. El aspecto laparoscópico de la peritonitis tuberculosa es característico: masas fibrosas en el peritoneo parietal y granulomas.

La radiografía simple de abdomen revela en ocasiones signos de íleo paralítico, y el aire libre debajo del diafragma en las proyecciones en bipedestación confirma la perforación visceral. La TC posee más sensibilidad, 70-100%, que la radiografía simple a la hora de detectar el aire libre y, además, indica a veces la causa (fig. 128-8). La TC/tomografía por emisión de positrones resulta útil para distinguir la peritonitis tuberculosa de la carcinomatosis peritoneal.[22]

En pacientes jóvenes, apendicitis y úlcera duodenal perforada (cap. 125) son causas frecuentes. En los pacientes mayores son más frecuentes los divertículos perforados y el cáncer (cap. 179). En las mujeres en edad fértil hay que tener en cuenta el embarazo tubárico y la rotura de un absceso tuboovárico (caps. 264 y 275). La peritonitis secundaria suele obedecer a una flora bacteriana mixta: *Escherichia coli, Streptococcus faecalis, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella mirabilis, Bacteroides fragilis, Clostridium* y estreptococos anaerobios.

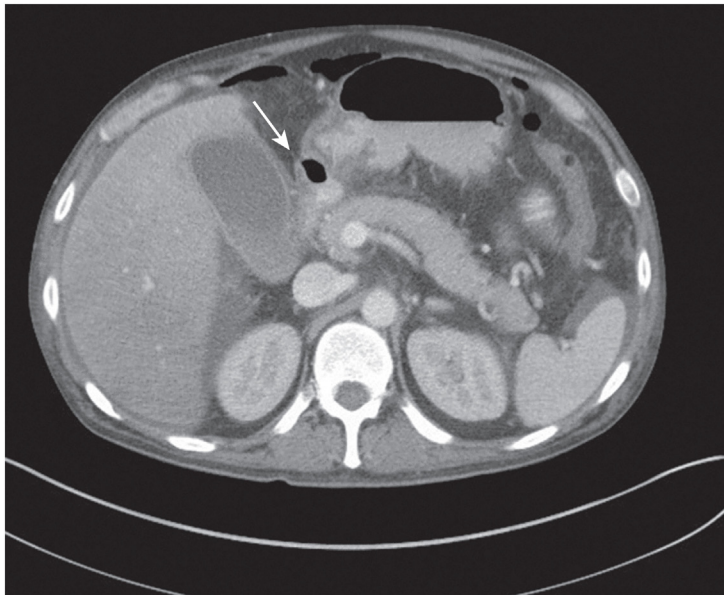

FIGURA 128-8. Peritonitis. Esta tomografía computarizada de un paciente con peritonitis revela engrosamiento de la pared duodenal por perforación de una úlcera duodenal *(flecha)* detectada en la exploración quirúrgica.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de la peritonitis supurativa aguda se basa en la reposición inmediata y adecuada de líquidos i.v. y la administración de antibióticos de amplio espectro i.v. Los regímenes terapéuticos son: piperacilina-tazobactam, 3,375 g/6 h; ampicilina-sulbactam, 3,0 g/6 h; ciprofloxacino, 500 mg/12 h, con metronidazol, 1 g/12 h; levofloxacino, 750 mg/24 h; cefepima, 2 g/12 h, con metronidazol, 1 g/12 h; o imipenem-cilastatina sódica, 500 mg/6 h.[A18] El diagnóstico precoz y la intervención quirúrgica resultan esenciales ante una peritonitis aguda por perforación visceral. El pilar del tratamiento de la peritonitis tuberculosa consiste en un régimen con varios fármacos 6 meses como mínimo (cap. 299).

La peritonitis química aséptica se puede complicar con infección bacteriana secundaria. Su tratamiento se parece al de la peritonitis supurativa aguda y hay que intervenir para controlar el foco de contaminación peritoneal.

El pronóstico de la peritonitis depende de su causa y de la rapidez del tratamiento. La tasa de mortalidad es baja, hasta del 15%, en pacientes con causas susceptibles de corrección, como un apéndice perforado, y que no hayan desarrollado insuficiencia multiorgánica antes del tratamiento, pero se eleva hasta el 50% en la peritonitis infecciosa postoperatoria.

PERITONITIS COMO COMPLICACIÓN DE LA DIÁLISIS PERITONEAL AMBULATORIA CRÓNICA

La complicación más frecuente de la diálisis peritoneal ambulatoria crónica es la peritonitis infecciosa por contaminación bacteriana (cap. 117), que suele deberse a una mala técnica. A diferencia de la peritonitis supurativa aguda polimicrobiana, la que complica este tipo de diálisis suele ser monomicrobiana, por cocos grampositivos en la mayoría de los casos y por gramnegativos en el resto. Es infrecuente la peritonitis fúngica. Sus síntomas parecen más leves que los de otros tipos de peritonitis y muchos pacientes se presentan con dolor abdominal difuso, febrícula y leucocitosis. El líquido de intercambio suele estar turbio y a veces constituye el único signo de la infección. El diagnóstico se basa en estos signos físicos, una solución de diálisis turbia con menos de 100 leucocitos/µl y el cultivo positivo de la solución que revela el microorganismo en cuestión. El tratamiento se realiza con antibióticos por vía intraperitoneal. Hay que retirar el catéter de diálisis si no se observa una respuesta adecuada al tratamiento, existe peritonitis fúngica o tuberculosa, o una infección concomitante de la piel. El riesgo de peritonitis se reduce mediante el uso prudente de vancomicina intravenosa y nistatina o fluconazol orales profilácticos.[A19]

BRIDAS

Las adherencias peritoneales, que son la causa más frecuente de obstrucción intestinal,[23] se producen en cualquier momento después de una laparotomía,[24] con tasas aproximadamente un tercio más bajas tras laparoscopia que con cirugía abierta.[25] Las adherencias son también la causa más frecuente de obstrucción del intestino delgado en pacientes que no han sido objeto de cirugía abdominal previa.[26] Los pacientes con infección intraabdominal, isquemia y peritonitis corren más riesgo. Los pacientes se presentan con obstrucción intestinal completa o incompleta, que suele manifestarse por dolor abdominal de tipo cólico, náuseas y vómitos (también vómitos feculentos), distensión abdominal y ausencia de emisión de flatulencias o heces. La obstrucción se diagnostica en la radiografía simple o la TC por la presencia de dilatación intestinal y niveles hidroaéreos con el intestino distal a la obstrucción descomprimido (fig. 128-9). El tratamiento de las obstrucciones intestinales consiste en descompresión con sonda nasogástrica y reposición de líquidos. Se puede intentar el tratamiento conservador ante una obstrucción intestinal parcial o si el paciente ha sufrido numerosas laparotomías previas que complican la exploración quirúrgica. No obstante, hay que proceder a la laparotomía urgente para liberar las bridas antes de que se produzca isquemia intestinal. Ante un paciente con dolor abdominal crónico se evitará la exploración quirúrgica para liberar bridas si no existen signos claros de obstrucción por esta causa. Un enfermo con bridas postoperatorias puede acabar con una obstrucción intestinal y desarrollar nuevas bridas a pesar de la liberación quirúrgica de las mismas.

CARCINOMATOSIS PERITONEAL Y ASCITIS MALIGNA

La carcinomatosis peritoneal surge cuando una neoplasia maligna se extiende por la cavidad peritoneal y acaba envolviendo las vísceras. La causa puede ser un tumor primario de la cavidad peritoneal (p. ej., mesotelioma y sarcoma), la diseminación de una neoplasia maligna intraabdominal (p. ej., tumores del estómago, colon, páncreas, ovario o sistema neuroendocrino), linfomas, extensión metastásica de enfermedades malignas extraabdominales (p. ej., tumores de mama, pulmón o melanoma) y seudomixoma peritoneal (trastorno infrecuente con implantes peritoneales gelatinosos procedentes de neoplasias mucinosas del apéndice o el ovario).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

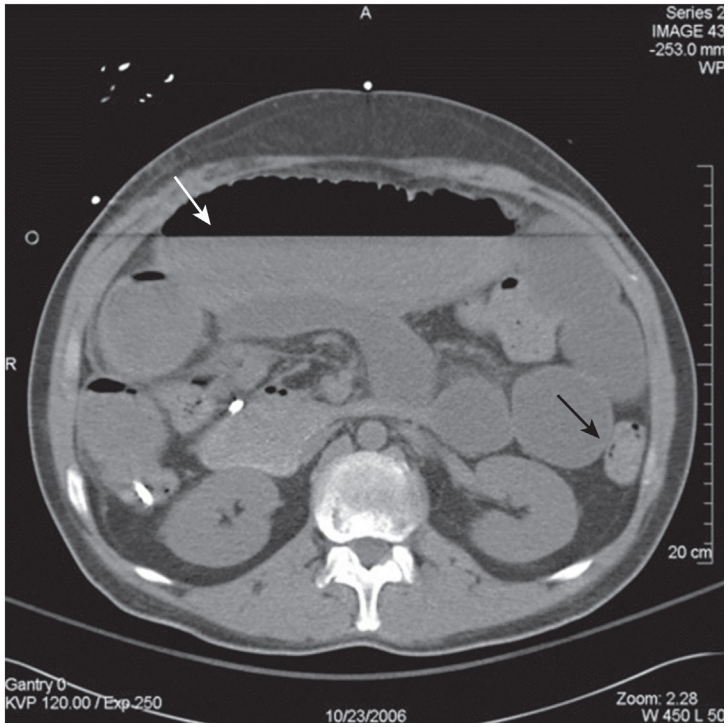

FIGURA 128-9. Obstrucción del intestino delgado. En esta tomografía computarizada se aprecia la dilatación del intestino delgado lleno de líquido *(flecha blanca)* y un colon no dilatado *(flecha negra)* de un paciente con obstrucción del intestino delgado por bridas descubiertas durante la exploración quirúrgica.

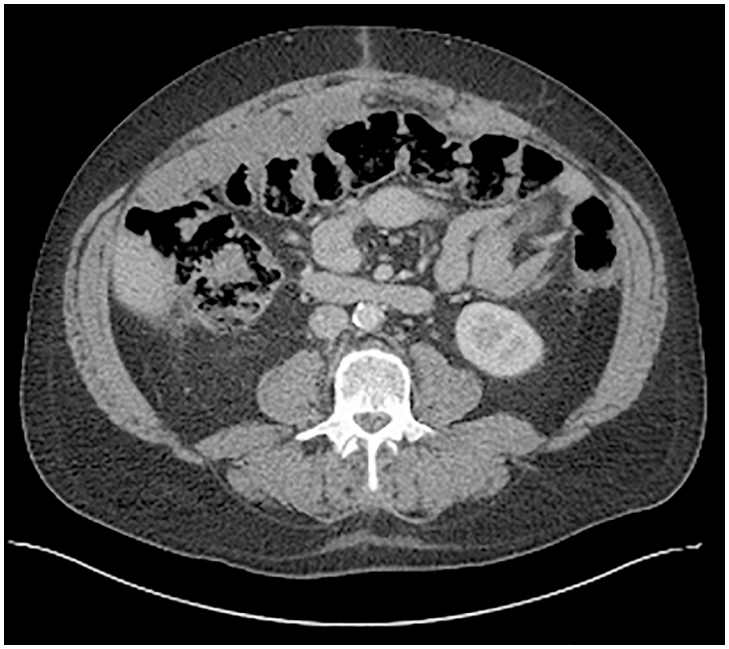

FIGURA 128-10. Carcinomatosis. Tomografía computarizada que muestra carcinomatosis peritoneal en un paciente con cáncer de colon.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La presentación de la carcinomatosis peritoneal es inespecífica: dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos, malestar general y pérdida de peso. La ascitis es el signo más frecuente. La ascitis maligna es infrecuente y representa menos del 10% de las ascitis.

La ecografía permite documentar la ascitis, pero para identificar la carcinomatosis y el origen de la causa se prefiere la TC (fig. 128-10). Puede efectuarse una paracentesis diagnóstica para el recuento de leucocitos y fórmula diferencial, cultivo y examen citológico. Un gradiente entre albúmina sérica y líquido ascítico inferior a 1,1 mg/dl sugiere ascitis maligna, aunque el diagnóstico diferencial incluye además ascitis pancreática (cap. 130), síndrome nefrótico (cap. 107) y tuberculosis peritoneal. La laparoscopia permite visualizar el implante tumoral característico que sobresale del peritoneo. La biopsia y las tinciones pertinentes revelan la presencia de mesotelioma (caps. 86 y 177) al detectar ácido hialurónico en la tinción con azul alcián de una muestra con tinción negativa para el antígeno carcinoembrionario y sin mucina en la tinción con ácido peryódico de Schiff. En cambio, los carcinomas no contienen ácido hialurónico, sino mucina, y muestran una tinción positiva para el antígeno carcinoembrionario.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento suele ser paliativo debido a la presentación tardía de la enfermedad. La ascitis maligna responde mal a los tratamientos diuréticos y a veces son necesarias paracentesis terapéuticas repetidas. Según indican los datos recientes, la cirugía citorreductora y la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica aportan cierto beneficio.

ENFERMEDADES DEL MESENTERIO Y EL EPIPLÓN

El diagnóstico diferencial de las enfermedades mesentéricas y epiploicas abarca una serie de enfermedades infrecuentes, entre otras, inflamaciones, quistes y tumores benignos o malignos (tabla 128-4).

La paniculitis mesentérica se produce en la mediana edad o después y muestra una ligera predilección masculina. Los síntomas suelen consistir en dolor abdominal inespecífico, pérdida de peso, náuseas, vómitos y febrícula, aunque algunos pacientes se presentan con abdomen agudo. En la mayoría de los casos se advierte una masa palpable. El diagnóstico se confirma en la TC. Hay que biopsiar la lesión para descartar causas malignas, pero, por lo general, no es posible la resección completa. Se ha descrito una mejoría significativa de los síntomas de este proceso, de ordinario autolimitado, con progesterona, corticoesteroides, azatioprina y ciclofosfamida, pero no hay datos científicos para recomendar su uso generalizado.

Los quistes y tumores sólidos del mesenterio y el epiplón son trastornos infrecuentes. La presentación se caracteriza por una constelación de síntomas inespecíficos. Se diagnostican por TC. La resección quirúrgica proporciona el diagnóstico definitivo y determina si existe un proceso benigno o maligno.

La fibromatosis mesentérica (tumores desmoides) es una enfermedad no inflamatoria infrecuente que puede estar asociada a la poliposis adenomatosa familiar (cap. 179). Los tumores fibromatosos tienen alta agresividad local y se manifiestan como masas intraabdominales estables o de crecimiento rápido. Su tasa de recidiva tras la resección quirúrgica incompleta es elevada en pacientes con enfermedad multicéntrica o cuando las precipita el propio traumatismo quirúrgico.

TABLA 128-4 ENFERMEDADES MESENTÉRICAS

ENFERMEDAD INFLAMATORIA PRIMARIA
Paniculitis
Mesenteritis retráctil
QUISTES
Del desarrollo
Traumáticos
Neoplásicos
Infecciosos
TUMORES
Tumores benignos
Lipoma
Leiomioma
Hemangioma
Tumores malignos
Liposarcoma
Leiomiosarcoma
Rabdomiosarcoma
Metástasis
Fibromatosis mesentérica

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Mohammed AA, Mohammed MR. Emergency presentations of Meckel's diverticulum in adults. *Surg Res Pract*. 2022;2022:6912043.
2. Atamanalp SS. Endoscopic decompression of sigmoid volvulus: review of 748 patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2022;32:763-7.
3. Panzera F, Di Venere B, Rizzi M, et al. Bowel intussusception in adult: prevalence, diagnostic tools and therapy. *World J Methodol*. 2021;11:81-7.
4. Reistrup H, Fonnes S, Rosenberg J. Watchful waiting vs repair for asymptomatic or minimally symptomatic inguinal hernia in men: a systematic review. *Hernia*. 2021;25:1121-8.
5. Meier J, Stevens A, Berger M, et al. Comparison of postoperative outcomes of laparoscopic vs open inguinal hernia repair. *JAMA Surg*. 2023;158:172-80.
6. Warren JA, Love M. Incisional hernia repair: minimally invasive approaches. *Surg Clin North Am*. 2018;98:537-59.
7. Moris D, Paulson EK, Pappas TN. Diagnosis and management of acute appendicitis in adults: a review. *JAMA*. 2021;326:2299-311.
8. Sartelli M, Baiocchi GL, Di Saverio S, et al. Prospective observational study on acute appendicitis worldwide (POSAW). *World J Emerg Surg*. 2018;13:1-10.
9. Bhangu A. Evaluation of appendicitis risk prediction models in adults with suspected appendicitis. *Br J Surg*. 2020;107:73-86.
10. Eurboonyanun K, Rungwiriyawanich P, Chamadol N, et al. Accuracy of nonenhanced CT vs contrast-enhanced CT for diagnosis of acute appendicitis in adults. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2021;50:315-20.
11. Motavaselian M, Bayati F, Amani-Beni R, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging for detection of acute appendicitis in pregnant women; a systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2022;10:e81.
12. Talan DA, Di Saverio S. Treatment of acute uncomplicated appendicitis. *N Engl J Med*. 2021;385:1116-23.
13. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Morgan R, et al. The incidence of right-sided colon cancer in patients aged over 40 years with acute appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2020;79:1-5.
14. Saren R, Aspegren S, Paajanen H, et al. Incidence of acute diverticulitis compared to appendicitis in emergency wards: a 10-year nationwide register and cohort study from Finland. *Scand J Gastroenterol*. 2023;58:151-6.
15. Balk EM, Adam GP, Bhuma MR, et al. Diagnostic imaging and medical management of acute left-sided colonic diverticulitis: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2022;175:379-87.
16. Peery AF, Shaukat A, Strate LL. AGA clinical practice update on medical management of colonic diverticulitis: expert review. *Gastroenterology*. 2021;160:906-11 e1.
17. Fowler H, Gachabayov M, Vimalachandran D, et al. Failure of nonoperative management in patients with acute diverticulitis complicated by abscess: a systematic review. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36:1367-83.
18. Gaber CE, Kinlaw AC, Edwards JK, et al. Comparative effectiveness and harms of antibiotics for outpatient diverticulitis: two nationwide cohort studies. *Ann Intern Med*. 2021;174:737-46.
19. Qaseem A, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Lin JS, et al. Diagnosis and management of acute left-sided colonic diverticulitis: a clinical guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2022;175:399-415.
20. Abu-Sbeih H, Ali FS, Chen E, et al. Neutropenic enterocolitis: clinical features and outcomes. *Dis Colon Rectum*. 2020;63:381-8.
21. Hale MF. Radiation enteritis: from diagnosis to management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020;36:208-14.
22. Duan H, Xu D, Lu R, et al. Characterizing omental PET/CT findings for differentiating tuberculous peritonitis from peritoneal carcinomatosis. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46:5574-85.
23. Sinclair M, Culkin A, Douds AC, et al. Delay in transit: selected recommendations from the NCEPOD report on acute bowel obstruction. *Frontline Gastroenterol*. 2022;13:186-92.
24. Podda M, Khan M, Di Saverio S. Adhesive small bowel obstruction and the six w's: who, how, why, when, what, and where to diagnose and operate? *Scand J Surg*. 2021;110:159-69.
25. Krielen P, Stommel MWJ, Pargmae P, et al. Adhesion-related readmissions after open and laparoscopic surgery: a retrospective cohort study (SCAR update). *Lancet*. 2020;395:33-41.
26. Yang TWW, Prabhakaran S, Bell S, et al. Non-operative management for small bowel obstruction in a virgin abdomen: a systematic review. *ANZ J Surg*. 2021;91:802-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía de grado A

A1. Xie X, Wu Y, Wang Q, et al. A randomized trial of pneumatic reduction versus hydrostatic reduction for intussusception in pediatric patients. *J Pediatr Surg*. 2018;53:1464-8.
A2. Kaufmann R, Halm JA, Eker HH, et al. Mesh versus suture repair of umbilical hernia in adults: a randomised, double-blind, controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2018;391:860-9.
A3. Lockhart K, Dunn D, Teo S, et al. Mesh versus non-mesh for inguinal and femoral hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9:CD011517.
A4. Jairam AP, Timmermans L, Eker HH, et al. Prevention of incisional hernia with prophylactic onlay and sublay mesh reinforcement versus primary suture only in midline laparotomies (PRIMA): 2-year follow-up of a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390:567-76.
A5. Andersson M, Kolodziej B, Andersson RE. Randomized clinical trial of Appendicitis Inflammatory Response score-based management of patients with suspected appendicitis. *Br J Surg*. 2017;104:1451-61.
A6. Group LOCAT. Low-dose CT for the diagnosis of appendicitis in adolescents and young adults (LOCAT): a pragmatic, multicentre, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:793-804.
A7. Talha A, El-Haddad H, Ghazal AE, et al. Laparoscopic versus open appendectomy for perforated appendicitis in adults: randomized clinical trial. *Surg Endosc*. 2020;34:907-14.
A8. Collaborative CODA, Davidson GH, Flum DR, et al. Antibiotics versus appendectomy for acute appendicitis—longer-term outcomes. *N Engl J Med*. 2021;385:2395-7.
A9. Flum DR, Davidson GH, Monsell SE, et al. A randomized trial comparing antibiotics with appendectomy for appendicitis. *N Engl J Med*. 2020;383:1907-19.
A10. Sippola S, Haijanen J. Gronroos et al Effect of oral moxifloxacin vs intravenous ertapenem plus oral levofloxacin for treatment of uncomplicated acute appendicitis: the APPAC II randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:353-62.
A11. Azhar N, Johanssen A, Sundström T, et al. Laparoscopic lavage vs primary resection for acute perforated diverticulitis: long-term outcomes from the Scandinavian diverticulitis (SCANDIV) randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2021;156:121-7.
A12. Araya-Quezada C, Torres-Bavestrello L, Gómez-Barbieri G, et al. Antibiotics for acute uncomplicated diverticulitis in hospitalized patients. *Medwave*. 2021;21:e8140.
A13. van de Wall BJ, Stam MA, Draaisma WA, et al. Surgery versus conservative management for recurrent and ongoing left-sided diverticulitis (DIRECT trial): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:13-22.
A14. Bolkenstein HE, Consten ECJ, van der Palen J, et al. Long-term outcome of surgery versus conservative management for recurrent and ongoing complaints after an episode of diverticulitis: 5-year follow-up results of a multicenter randomized controlled trial (DIRECT-Trial). *Ann Surg*. 2019;269:612-20.
A15. Santos A, Mentula P, Pinta T, et al. Comparing laparoscopic elective sigmoid resection with conservative treatment in improving quality of life of patients with diverticulitis: the laparoscopic elective sigmoid resection following diverticulitis (LASER) randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2021;156:129-36.
A16. Washio E, Esaki M, Maehata Y, et al. Proton pump inhibitors increase incidence of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel injury: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:809-15.
A17. Furtado FS, Furtado GB, Oliviera AT, et al. Endorectal formalin instillation or argon plasma coagulation for hemorrhagic radiation proctopathy therapy: a prospective and randomized clinical trial. *Gastrointest Endosc*. 2021;93:1393-400.
A18. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med*. 2015;372:1996-2005.
A19. Campbell D, Mudge DW, Craig JC, et al. Antimicrobial agents for preventing peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4 CD004679.

129

ENFERMEDADES VASCULARES DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

CHARLES J. KAHI

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

ISQUEMIA INTESTINAL

La isquemia intestinal puede deberse a varios trastornos que inducen disminución de la irrigación del intestino. La propia lesión, así como su presentación, tratamiento y pronóstico, varían en función de la agudeza, el vaso o vasos esplácnicos afectados, la presencia o ausencia de circulación colateral, el segmento intestinal afectado y su longitud, y de si está afectada la circulación arterial o venosa. El reconocimiento y el tratamiento inmediatos son esenciales para la mejora de los resultados de los pacientes.[1]

EPIDEMIOLOGÍA

Alrededor de 1 de cada 1.000 ingresos hospitalarios está relacionado con la isquemia intestinal. Esta puede ser oclusiva o no oclusiva, y se diferencia también en aguda o crónica, arterial o venosa y del intestino delgado o el colon. Los factores de riesgo de isquemia intestinal comprenden edad avanzada y alteraciones que predisponen a enfermedad arterial (p. ej., ateroesclerosis, displasia fibromuscular, aneurisma aórtico abdominal, traumatismo, vasculitis), embolia (p. ej., arritmias cardíacas, cardioversión, insuficiencia cardíaca, cardiomegalia, discinesia, cardiopatía valvular, infarto de miocardio reciente, cateterismo cardíaco, trombo intracardíaco o embolia ateromatosa por colesterol), estados de flujo bajo (p. ej., sepsis, gasto cardíaco reducido, fármacos vasoconstrictores) y trombosis patológicas (estados hipercoagulables o de hiperviscosidad, hipertensión portal, traumatismos, neoplasias malignas, inflamación). Las trombosis intestinales arterial y venosa se han observado asimismo como una complicación del síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (cap. 336).[2]

BIOPATOLOGÍA

El flujo sanguíneo al sistema digestivo es suministrado en buena parte por el eje celíaco, la arteria mesentérica superior y la arteria mesentérica inferior. Del eje celíaco surgen la arteria gástrica izquierda, la arteria hepática común y la arteria esplénica. Estas arterias y sus ramas (gastroduodenal, gastroepiploica derecha y pancreatoduodenal superior anterior) irrigan partes del esófago (también irrigado por las arterias aorta, intercostales derechas, bronquial, tiroidea inferior, gástrica corta y frénica izquierda), el estómago, el duodeno, el páncreas y el hígado. La arteria mesentérica superior irriga la mayor parte del intestino delgado y el colon derecho por medio de las arterias pancreatoduodenales inferiores (anterior y posterior), la cólica media, la cólica derecha y las arterias ileocólicas. La arteria mesentérica inferior irriga el colon izquierdo, a través de la arteria cólica izquierda, y el recto proximal, por medio de la arteria rectal superior. El recto distal recibe irrigación arterial de la arteria ilíaca interna. Los vasos colaterales conectan los tres sistemas principales: las arterias mesentéricas superior e inferior pueden comunicarse a través de la arteria marginal de Drummond, que discurre a lo largo del borde mesentérico, las anastomosis de la arteria mesentérica (arco de Riolano) en el seno del mesenterio y la arteria anastomótica central. El eje celíaco y la arteria mesentérica superior están conectados por la arcada pancreatoduodenal (formada a partir de la rama pancreatoduodenal superior del eje celíaco y la rama pancreatoduodenal inferior de la arteria mesentérica superior), el arco de Barkow y el arco de Bühler. Los vasos colaterales varían de persona a persona, aunque, en general, el estómago, el duodeno y el recto tienen ramas colaterales extensas y, por ello, son más resistentes a los episodios isquémicos. En cambio, la flexura esplénica y el colon descendente tienen colaterales más limitadas, que crean áreas «limítrofes» más vulnerables a la isquemia en los estados de flujo sanguíneo bajo.

El flujo sanguíneo al intestino es regulado por el sistema nervioso simpático, la angiotensina II, la vasopresina y las prostaglandinas. En condiciones normales, el flujo sanguíneo intestinal es responsable de alrededor del 10% del gasto cardíaco, porcentaje que puede aumentar hasta el 25% en estado posprandial. El intestino se adapta a una reducción del 75% del flujo sanguíneo hasta durante 12 h, ya sea por causas arteriales, venosas, oclusivas o no oclusivas. Esta adaptabilidad se debe a que solo una fracción de los capilares mesentéricos está abierta en circunstancias normales, y el intestino responde al flujo sanguíneo reducido aumentando el flujo capilar y la eficacia de la extracción de oxígeno. Sin embargo, la reducción prolongada e intensa del flujo sanguíneo puede producir vasoconstricción mesentérica generalizada, que disminuye el flujo a través de las ramas colaterales, induciendo isquemia, potencialmente irreversible, aunque se corrija la causa subyacente. La liberación reducida de oxígeno y nutrientes al intestino produce lesión isquémica. La reperfusión después de un episodio isquémico también puede dañar el intestino. Estos mecanismos lesionales son mediados por radicales de oxígeno, síntesis endotelial reducida de óxido nítrico y aumento de la respuesta inflamatoria celular. En etapas tempranas, el daño afecta a la mucosa intestinal, aunque puede progresar a necrosis transmural.

ISQUEMIA MESENTÉRICA AGUDA

La isquemia mesentérica aguda del intestino delgado se considera una urgencia médica, en la que el retraso en la identificación y el tratamiento puede causar la muerte en un período de tiempo breve. La isquemia mesentérica aguda debe distinguirse de la isquemia de colon, que suele tener mejor pronóstico. Las categorías de la isquemia mesentérica aguda comprenden la embolia o la trombosis de la arteria mesentérica superior, la isquemia mesentérica no oclusiva, la isquemia segmentaria focal y la trombosis venosa mesentérica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Un alto índice de sospecha es fundamental para que el diagnóstico pueda establecerse antes de que el intestino sufra un daño irreversible. Un síntoma cardinal es el dolor abdominal, habitualmente desproporcionado en relación con el dolor en la palpación abdominal generado en la exploración física.[3] El dolor puede ser periumbilical o difuso. En general, la isquemia mesentérica aguda debe considerarse en pacientes de edad avanzada que desarrollan dolor abdominal de inicio rápido en un contexto de arritmia cardíaca, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente, cateterismo aórtico retrógrado o hipotensión. También debe sospecharse en pacientes más jóvenes con estados hipercoagulables (cap. 67) o que toman sustancias vasoactivas (cap. 365) y con dolor abdominal persistente de causa desconocida. Otras características de la presentación comprenden fiebre, náuseas y vómitos, diarrea y distensión abdominal. En pacientes ancianos, los síntomas de presentación pueden ser inespecíficos, por ejemplo, asociados a estado mental alterado.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La pauta y la rapidez del inicio de los síntomas a menudo ofrecen indicios sobre la etiología. Los pacientes con embolia pueden presentar dolor abdominal repentino y esfuerzo al defecar, mientras que un inicio y una evolución más graduales se suelen observar en la trombosis venosa mesentérica. En la isquemia mesentérica no oclusiva, el dolor puede estar ausente o no ser un rasgo dominante. La hemorragia gastrointestinal oculta es común en la isquemia mesentérica aguda; no así la manifiesta (a diferencia de lo que sucede en la isquemia de colon); su detección suele ser un episodio de aparición tardía y de mal pronóstico asociado a infarto intestinal. Si la isquemia mesentérica aguda progresa, los signos abdominales pueden hacerse más patentes, con dolor en la palpación, distensión y hallazgos peritoneales.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas de laboratorio pueden ser al principio normales y, en general, carecen de fiabilidad suficiente para establecer un diagnóstico precoz.[4] El dímero D es un marcador inicial sensible que, no obstante, tiene tasas elevadas de falsos positivos. Pueden registrarse leucocitosis (> 15.000/ml con desviación neutrofílica) y elevaciones en las concentraciones de amilasa sérica, fosfato, lactato deshidrogenasa, creatina cinasa, aminotransferasas y lactato, que, sin embargo, se suelen asociar a una fase más tardía de la enfermedad y carecen de la sensibilidad y la especificidad suficientes. En la actualidad se encuentran en estudio nuevos marcadores serológicos, aunque todavía no se han introducido en la práctica habitual.

Las radiografías simples resultan habitualmente poco o nada reveladoras en la isquemia mesentérica aguda temprana. Al progresar la lesión isquémica, las anomalías comprenden íleo, signo de impronta digital (por hemorragia submucosa), neumatosis lineal o gas venoso portal. Aunque estos hallazgos son inespecíficos, su presencia se correlaciona con peor pronóstico; las radiografías simples son útiles para descartar otros trastornos. La ecografía Doppler en general no se recomienda, ya que solo permite evaluar las partes proximales del eje celíaco y la arteria mesentérica superior, y no es fiable en la valoración de la isquemia mesentérica no oclusiva. Las imágenes de tomografía computarizada (TC) del abdomen y la pelvis pueden ser normales en la isquemia mesentérica aguda temprana o revelar engrosamiento de la pared intestinal, hemorragia submucosa, trombosis venosa mesentérica, infiltración mesentérica, neumatosis o gas venoso portal en casos más avanzados (fig. 129-1).

La TC con contraste estándar es más útil para el diagnóstico de la trombosis venosa mesentérica, mientras que suele resultar de menor utilidad para diagnosticar la isquemia mesentérica aguda, especialmente en sus estadios tempranos. La angiografía por TC es la modalidad diagnóstica de elección,[5] con una sensibilidad y una especificidad del orden del 95%, y permite la evaluación concomitante de otras estructuras abdominales. La angiografía por TC debe realizarse sin contraste oral, debido al riesgo de ocultar los vasos mesentéricos y retrasar el diagnóstico. La angiografía por resonancia magnética (RM) también tiene una alta precisión diagnóstica y, en ocasiones, es preferible para pacientes hipersensibles al colorante de contraste yodado, aunque su disponibilidad es menor que la de la angiografía por TC y su realización lleva más tiempo que la de esta. Las angiografías por TC y RM tienen un buen rendimiento para la isquemia mesentérica aguda oclusiva, mientras que son menos fiables para la isquemia mesentérica no oclusiva. El método de referencia para el diagnóstico y la clasificación específica de la isquemia mesentérica aguda es la angiografía mesentérica selectiva, que también tiene aplicaciones terapéuticas para la administración de medicamentos o la colocación de endoprótesis. Sin embargo, dada su amplia disponibilidad y su facilidad de realización, la angiografía por TC ha reemplazado en buena medida a la angiografía convencional en el diagnóstico primario de la isquemia mesentérica aguda.

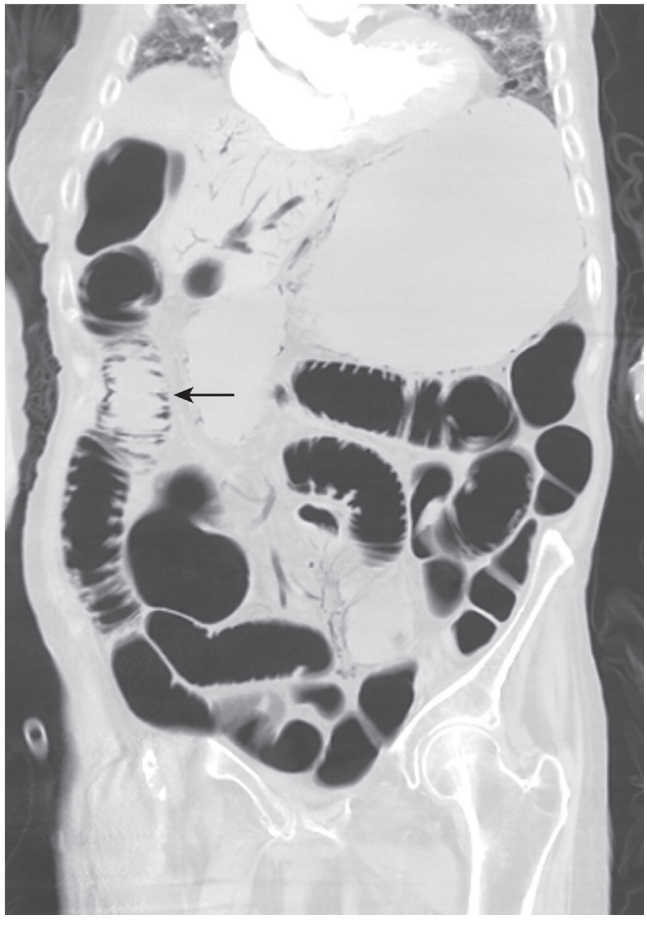

FIGURA 129-1. Neumatosis *(flecha)* y gas venoso portal intrahepático en un paciente con arritmias cardíacas e isquemia del intestino delgado. (Tomado de Gore RM, Yaghmai V, Thakrar KH, et al. Imaging in intestinal ischemic disorders. *Radiol Clin North Am.* 2008;46:845-875.)

PRONÓSTICO

La isquemia mesentérica aguda causante de infarto intestinal se asocia a una tasa de mortalidad superior al 70%, aunque el diagnóstico y el tratamiento precoces mejoran significativamente los resultados. Las tasas de supervivencia a 2 años están próximas al 90% utilizando abordajes multidisciplinares y multimodales intensivos.

TRATAMIENTO

La isquemia mesentérica aguda arterial que afecta al intestino delgado se asocia a una elevada mortalidad (superior al 70% si hay infarto intestinal). El diagnóstico y el tratamiento tempranos son esenciales,[6] y los pacientes se benefician del enfoque multidisciplinar (fig. 129-2).

El abordaje inicial para todos los pacientes comprende reposición de líquidos intravasculares, antibióticos de amplio espectro con cobertura para gramnegativos y anaerobios, destinados a prevenir la sepsis secundaria a translocación bacteriana desde el intestino (p. ej., una cefalosporina de tercera generación o una fluoroquinolona más metronidazol y piperacilina-tazobactam; v. tabla 266-4), y atención a factores precipitantes subyacentes, como insuficiencia cardíaca (cap. 46) o arritmias cardíacas (caps. 52 y 53). La presencia de hallazgos peritoneales o de datos de imagen indicativos de necrosis intestinal transmural ha de dar paso a una laparotomía exploratoria urgente. Si es viable, la angiografía preoperatoria resulta útil, porque ayuda a adecuar el abordaje quirúrgico y se asocia a reducción significativa de la morbimortalidad postoperatoria, en particular para la isquemia mesentérica aguda oclusiva. Dependiendo del subtipo de isquemia mesentérica y de la gravedad de la afectación del paciente, la cirugía puede incluir embolectomía, trombectomía, resección del intestino necrótico y derivación vascular.[7] La papaverina (60 mg en bolo seguidos de 30-60 mg/h en infusión continua durante entre 12 y 48 h) es un inhibidor de la fosfodiesterasa utilizado pre- y postoperatoriamente para la isquemia mesentérica aguda oclusiva (embolia y trombosis de la arteria mesentérica superior) y como modalidad de tratamiento primario para la isquemia mesentérica no oclusiva, a fin de minimizar la vasoconstricción esplácnica y de reducir el riesgo de lesión por reperfusión. También pueden utilizarse otros vasodilatadores como el alprostadilo (bolo de 20 µg seguido de una infusión de 60-80 µg/24 h hasta la mejoría clínica).[8] Las opciones para los pacientes con isquemia mesentérica aguda oclusiva que no necesitan cirugía comprenden trombólisis y colocación de endoprótesis endovasculares. La atención a largo plazo incluye abordaje de los factores predisponentes (p. ej., abandono del consumo de tabaco, tratamiento hipolipemiante), tratamiento de por vida con ácido acetilsalicílico en pacientes sometidos a cirugía y tratamiento antiagregante plaquetario dual (normalmente con ácido acetilsalicílico más clopidogrel), en pacientes sometidos a intervención endovascular (cap. 59).

SÍNDROMES DE ISQUEMIA MESENTÉRICA AGUDA ESPECÍFICOS

Trombosis de la arteria mesentérica superior

Se estima que la trombosis de la arteria mesentérica superior, también referida como enfermedad oclusiva arterial mesentérica aguda, causa más del 50% de los casos de isquemia mesentérica aguda. Puede producirse en un contexto de una isquemia mesentérica crónica sintomática (v. más adelante) en entre el 20 y el 50% de los casos. Los pacientes que la sufren habitualmente refieren dolor abdominal posprandial preexistente, pérdida de peso y sitofobia (miedo a comer). La enfermedad ateroesclerótica que afecta a otros lechos vasculares (coronario, carotídeo, arterial periférico) es común, y los factores de riesgo se solapan con los de la ateroesclerosis en general (edad, consumo de tabaco, hipertensión, diabetes, hiperlipidemia). La localización más habitual de la trombosis se sitúa inmediatamente distal al origen de la arteria mesentérica superior. El diagnóstico puede establecerse mediante angiografía por TC o RM, aunque la angiografía selectiva con catéter mesentérico se emplea a menudo para dirigir y administrar el tratamiento. La papaverina (p. ej., 60 mg en bolo seguidos de 30-60 mg/h en infusión continua durante 12 a 48 h) u otro vasodilatador como el alprostadilo (bolo de 20 µg seguido de infusión de 60-80 µg/24 h hasta obtener una mejoría clínica) se administran en la arteria

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

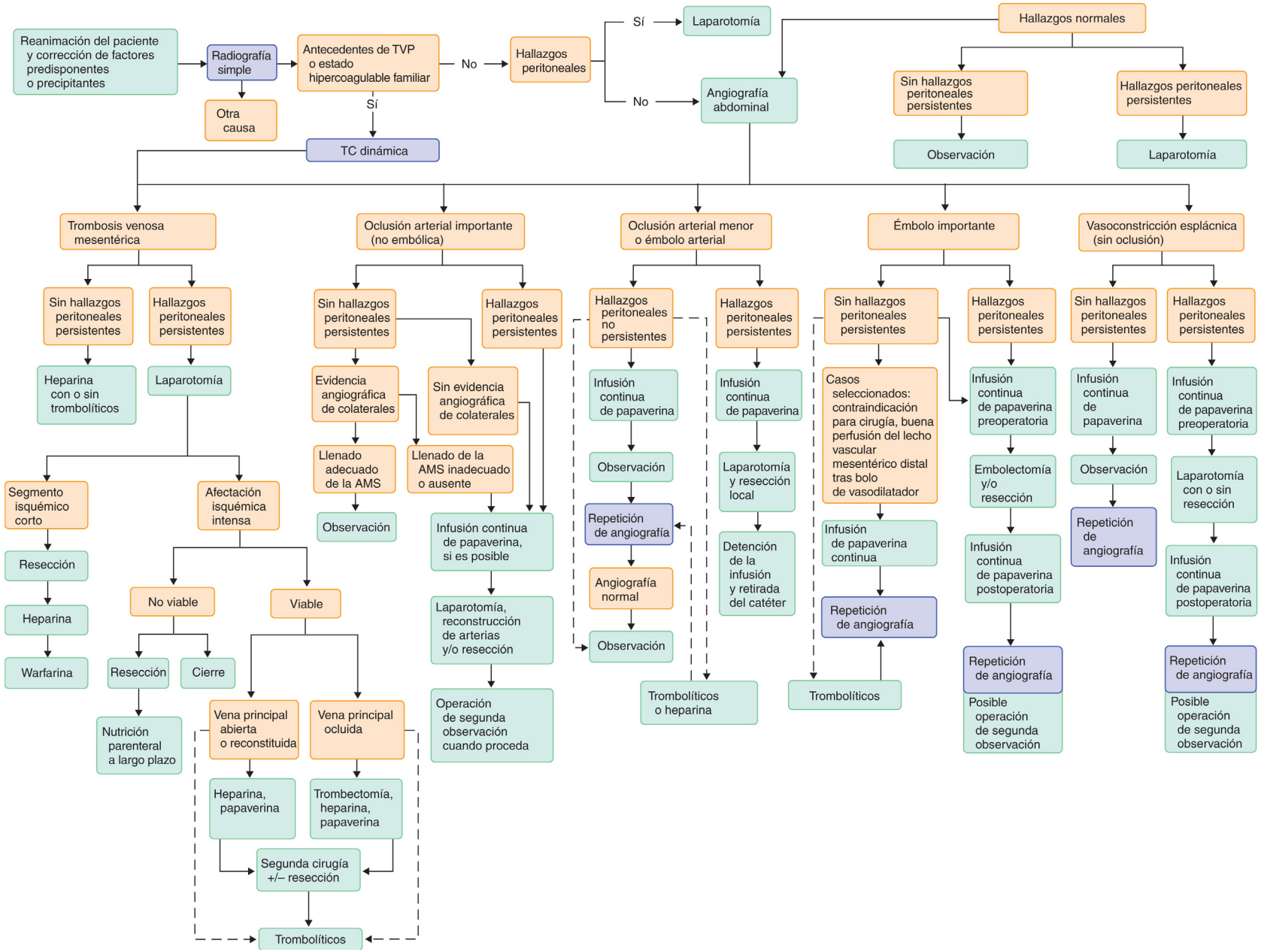

FIGURA 129-2. **Algoritmo para el manejo de pacientes con sospecha de isquemia mesentérica aguda: diagnóstico y tratamiento.** Las *líneas continuas* indican un plan de manejo aceptado; las *discontinuas* indican uno alternativo. AMS, arteria mesentérica superior; TC, tomografía computarizada; TVP, trombosis venosa profunda. (Tomado de American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on intestinal ischemia. *Gastroenterology.* 2000;118:951-953 [algoritmo corregido en *Gastroenterology.* 2000;119:281].)

mesentérica superior para aliviar la vasoconstricción esplácnica refleja. El tratamiento trombolítico (con activador del plasminógeno tisular infundido a 0,5-1 mg/h), con o sin angioplastia y colocación de endoprótesis endovascular, es una opción en casos seleccionados, aunque la mayoría de los pacientes precisan trombectomía quirúrgica e injerto de derivación.

Embolia de la arteria mesentérica superior

La embolia de la arteria mesentérica superior es responsable de alrededor del 30% de los casos de isquemia mesentérica aguda. Suele deberse a trombos murales auriculares o ventriculares izquierdos, debidos, por ejemplo, a fibrilación auricular, que tienden a impactarse en situación inmediatamente distal al origen de la arteria mesentérica superior (e-fig. 129-1). Algunos pacientes con émbolos menores (distales al origen de la arteria ileocólica) o con oclusión incompleta pueden ser candidatos a tratamiento trombolítico con activador del plasminógeno tisular, administrado con un catéter insertado en proximidad del émbolo, con objeto de lisar el material del coágulo y aliviar el dolor abdominal. Los émbolos que se alojan en situación proximal respecto del origen de la arteria ileocólica se denominan mayores, y los pacientes que los presentan suelen requerir laparotomía, al igual que los pacientes con hallazgos peritoneales. Las intervenciones quirúrgicas, como la embolectomía y la resección intestinal, dependen de los hallazgos operatorios. Algunos pacientes requieren cirugía de segunda observación en 24 h para revaluar la viabilidad del intestino delgado y la idoneidad de la resección. Vasodilatadores como la papaverina o el alprostadilo se utilizan de modo similar al del tratamiento de la trombosis de la arteria mesentérica superior. Los pacientes con embolia de la arteria mesentérica superior pueden beneficiarse de la anticoagulación sistémica (con heparina no fraccionada) para prevenir la propagación de coágulos y la ulterior embolización distal, aunque este beneficio debe sopesarse en relación con el riesgo de hemorragia. Si se realiza la cirugía, la anticoagulación se reinstaura en 24 h postoperatoriamente. Los pacientes con fibrilación auricular y episodios embólicos generalmente requieren anticoagulación a largo plazo (cap. 52).

Isquemia mesentérica no oclusiva

La isquemia mesentérica no oclusiva causa hasta el 20% de los casos de isquemia mesentérica aguda. El síndrome se debe a vasoconstricción esplácnica, que inicialmente tiene lugar como mecanismo protector en situaciones de bajo flujo sanguíneo arterial al intestino, como el observado en los pacientes con arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, shock, sepsis, quemaduras, pancreatitis, hemorragia, diálisis y vasoespasmo debido a sustancias vasoactivas (p. ej., cocaína, digoxina, vasopresina o anfetaminas). En pacientes con isquemia mesentérica no oclusiva, la vasoconstricción esplácnica persiste a pesar de la corrección del episodio precipitante, lo que da lugar a isquemia intestinal. El dolor abdominal no es en ocasiones un rasgo destacado y, a menudo, es enmascarado por otras características clínicas, como la inestabilidad cardiovascular. Dada la fisiopatología subyacente, el patrón de asistencia estándar para la isquemia mesentérica no oclusiva se centra en la corrección del episodio o episodios desencadenantes, el diagnóstico por angiografía mesentérica selectiva y el tratamiento con infusión continua de un vasodilatador (v. anteriormente) en la arteria mesentérica superior, para revertir la vasoconstricción esplácnica. La infusión se mantiene hasta que la angiografía (generalmente repetida a diario) muestra que la vasoconstricción se ha resuelto (fig. 129-3A y 3B). La exploración quirúrgica con resección del intestino necrótico está indicada en presencia de hallazgos peritoneales.

Isquemia segmentaria focal

La isquemia segmentaria focal tiene mejor pronóstico que otras formas de isquemia mesentérica aguda, porque la longitud del intestino afectado y el alcance de la necrosis suelen ser más limitados. Entre sus causas se cuentan émbolos ateromatosos (cap. 66), vasculitis (v. más adelante), hernias estranguladas (cap. 128), radioterapia (cap. 18) y uso de anticonceptivos orales (cap. 220). Algunos pacientes desarrollan enteritis crónica con estenosis, que puede simular la enfermedad de Crohn. El tratamiento consiste en resección quirúrgica del intestino afectado.

Trombosis venosa mesentérica

Las trombosis venosas esplácnica[9] y mesentérica, causantes de alrededor del 10% de los casos de isquemia mesentérica aguda, presentan formas agudas y subagudas, diferenciadas según la duración desde el inicio de los síntomas. Los pacientes con trombosis venosa mesentérica subaguda pueden presentar síntomas fluctuantes (dolor abdominal, náuseas, distensión, diarrea), persistentes durante semanas o meses. Muchos pacientes presentan estado hipercoagulable, hereditario o adquirido (tabla 129-1), o hipertensión portal, aunque algunas no tienen causa identificable. La vena mesentérica superior, a menudo con afectación de las venas porta y esplénica, es la trombosada con más frecuencia, mientras que la vena mesentérica inferior rara vez se ve involucrada. Los síntomas de presentación en la trombosis aguda son similares a los de las formas arteriales de isquemia mesentérica aguda, sobre todo en lo que respecta al dolor, desproporcionado en relación con los hallazgos de la exploración física. La hemorragia digestiva, si está presente, suele ser indicativa de infarto intestinal.

La TC con contraste i.v. tiene una precisión superior al 90% en el diagnóstico de la trombosis venosa mesentérica y es la modalidad de elección, por su disponibilidad y su fácil realización. Sus hallazgos incluyen engrosamiento y realce de la pared intestinal, distensión, mesenterio difuminado, bordes de la pared intestinal indiferenciados, ascitis de nuevo desarrollo y dilatación de la vena mesentérica superior, con trombo intraluminal. La venografía por RM tiene una precisión diagnóstica muy alta, pero es menos accesible, de realización más prolongada y más costosa. La angiografía mesentérica selectiva ayuda a establecer el diagnóstico y guiar el tratamiento (fig. 129-4), si bien no suele ser necesaria cuando la TC estándar es diagnóstica.

El tratamiento sigue principios similares a los de la isquemia mesentérica aguda arterial: reposición de líquidos, antibióticos con cobertura para gramnegativos y anaerobios (p. ej., una cefalosporina de tercera generación o una fluoroquinolona más metronidazol y piperacilina-tazobactam; v. tabla 266-4), evitación de vasoconstrictores y anticoagulación sistémica con heparina (v. tabla 68-6).[10] La presencia de hallazgos peritoneales u

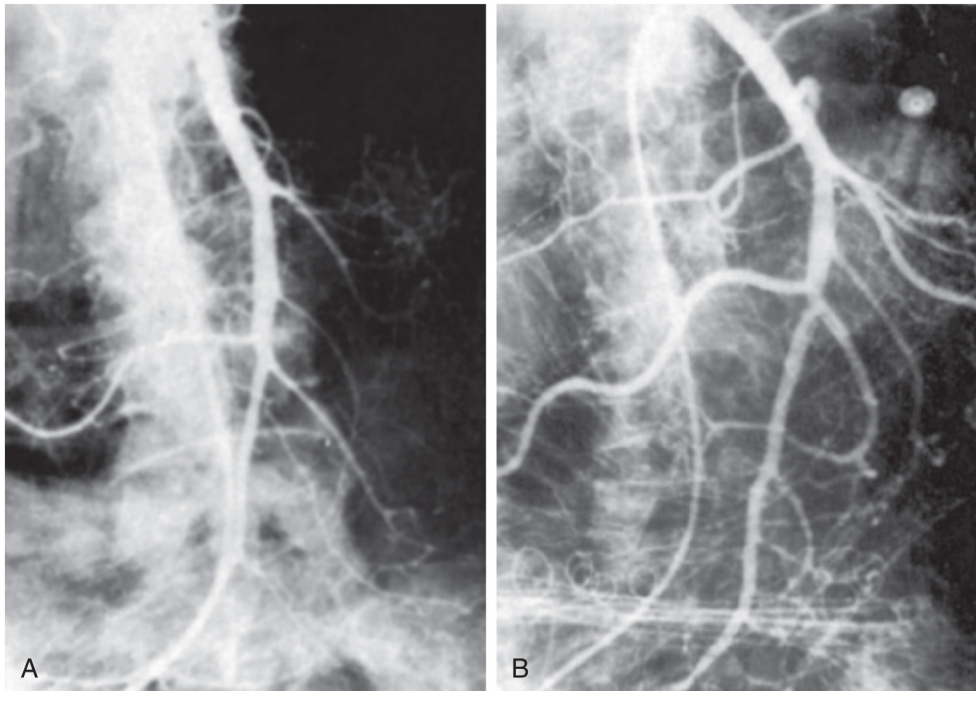

FIGURA 129-3. Placas seleccionadas de angiografía mesentérica superior. A. Vasoconstricción difusa característica de la isquemia mesentérica no oclusiva. **B.** La infusión intraarterial de papaverina (30-60 mg/h) produjo vasodilatación.

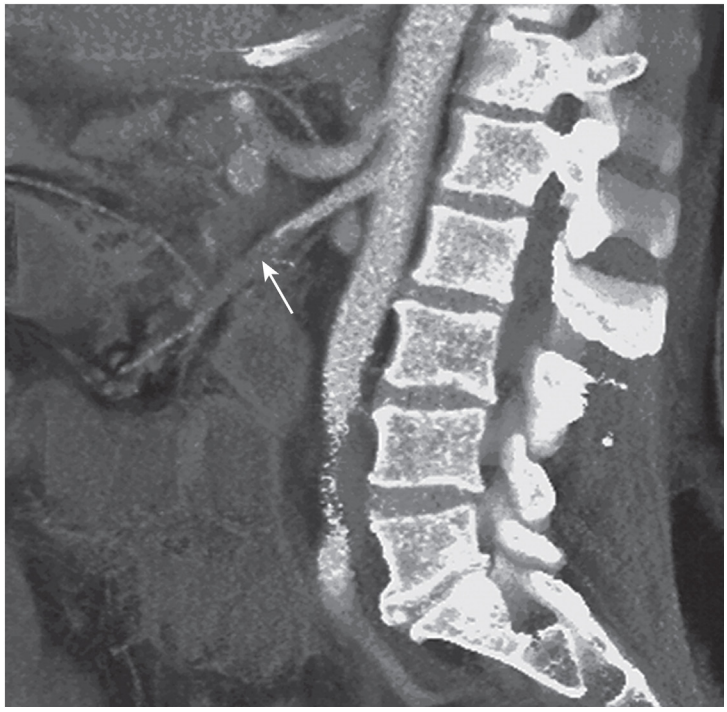

E-FIGURA 129-1. Isquemia arterial mesentérica superior. Angiografía por tomografía computarizada que muestra un trombo de baja densidad *(flecha)* en la arteria mesentérica superior. (Tomado de Gore RM, Yaghmai V, Thakrar KH, et al. Imaging in intestinal ischemic disorders. *Radiol Clin North Am.* 2008;46:845-875.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 129-1 TRASTORNOS Y FACTORES ASOCIADOS A TROMBOSIS VENOSA MESENTÉRICA

ESTADOS PROTROMBÓTICOS (CAP. 67)
Deficiencia de antitrombina
Deficiencia de proteína C
Deficiencia de proteína S
Factor V Leiden
Mutación G20210A en el gen de la protrombina
Anticuerpos antifosfolipídicos
Hiperhomocisteinemia
Anticonceptivos orales
Embarazo
Neoplasias
INFLAMACIÓN Y SEPSIS INTRAABDOMINALES
Peritonitis
Pancreatitis
Diverticulitis
Enfermedad inflamatoria intestinal
Apendicitis
Colecistitis
TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Policitemia vera
Trombocitopenia esencial
Drepanocitosis
CIRROSIS HEPÁTICA
Hipertensión portal
Escleroterapia de varices
OTROS
Cirugía abdominal
Traumatismo abdominal cerrado

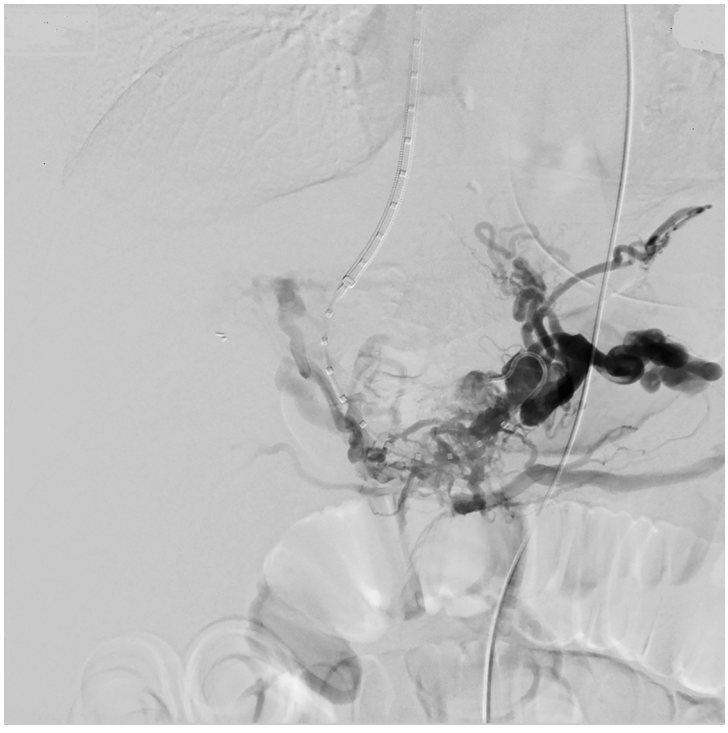

FIGURA 129-4. Angiografía mesentérica selectiva de un paciente con trombosis venosa mesentérica superior y trombosis venosa portal extrahepática.

otros indicios de sospecha de infarto intestinal requiere laparotomía, con o sin resección intestinal, e infusión de un vasodilatador. Determinados pacientes pueden beneficiarse del tratamiento trombolítico. Los pacientes con trombosis venosa mesentérica y un estado hipercoagulable subyacente deben recibir tratamiento de anticoagulación de por vida, con warfarina o un anticoagulante oral de acción directa (tabla 70-6);[11] de no ser así, se cree que un ciclo de 3 a 6 meses de anticoagulación puede ser adecuado. El pronóstico de la trombosis venosa mesentérica es generalmente mejor que el de las variantes arteriales de la isquemia mesentérica aguda.



FIGURA 129-5. Angiografía por tomografía computarizada de un paciente que tenía isquemia mesentérica crónica y fue tratado con colocación de endoprótesis endovascular en el eje celíaco y la arteria mesentérica superior. Obsérvese la enfermedad ateroesclerótica extensa.

La trombosis venosa mesentérica crónica se diferencia de las formas aguda y subaguda; los pacientes pueden presentar hemorragia digestiva por varices esofágicas o gástricas, debidas a trombosis de las venas porta o esplénica, en ausencia de síntomas en el momento del episodio trombótico inicial. El tratamiento se orienta al control de la hemorragia y la hipertensión portal subyacente.

ISQUEMIA MESENTÉRICA CRÓNICA

La isquemia mesentérica crónica, casi siempre provocada por enfermedad ateroesclerótica de los vasos mesentéricos, generalmente afecta a los orígenes de al menos dos de las tres arterias mesentéricas principales (eje celíaco, arteria mesentérica superior, arteria mesentérica inferior) (fig. 129-5). Los factores de riesgo son los mismos que los de la ateroesclerosis (cap. 40), incluidos edad, consumo de tabaco, hipertensión, diabetes e hiperlipidemia, y son muchos los pacientes con enfermedad ateroesclerótica que afecta a otros lechos vasculares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Un síntoma distintivo es el dolor posprandial en el abdomen superior o medio, que se inicia en los 30 min siguientes a la comida, incrementando su intensidad y con remisión gradual en unas horas. Puede haber pérdida de peso por sitofobia; otros síntomas son náuseas, vómitos, meteorismo, diarrea y estreñimiento. El síndrome puede progresar con el tiempo y, en ocasiones, los episodios de dolor se hacen más prolongados y no relacionados con la comida, lo que indica agravamiento del estrechamiento vascular y mayor riesgo de trombosis aguda. La aparición de dolor súbito intenso en un paciente con isquemia mesentérica crónica conocida o sospechada es indicativa de un episodio trombótico agudo superpuesto. Asociaciones infrecuentes son úlceras gastroduodenales idiopáticas que no cicatrizan con supresión ácida, signos de atrofia vellosa en la biopsia de intestino delgado y vaciamiento gástrico retardado. Los hallazgos físicos en pacientes con enfermedad avanzada pueden incluir caquexia o un soplo abdominal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de isquemia mesentérica crónica puede resultar complejo: la prevalencia de la ateroesclerosis es alta en pacientes de edad avanzada, y el dolor abdominal no se debe en ocasiones a enfermedad oclusiva vascular mesentérica. Es posible que modalidades de imagen como la angiografía por TC revelen estenosis en los vasos mesentéricos, pero no determinen si hay isquemia. La ecografía Doppler permite

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

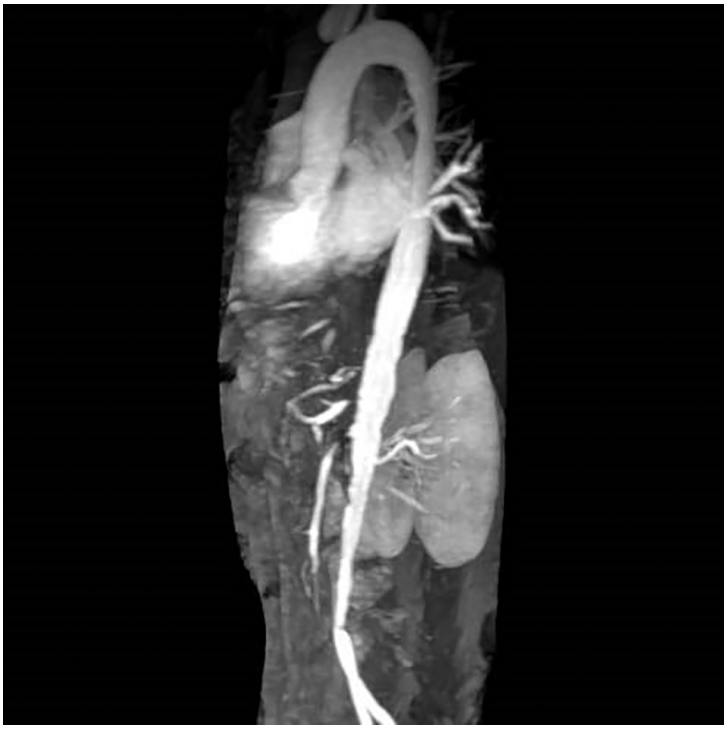

FIGURA 129-6. Angiografía por resonancia magnética en un paciente con isquemia mesentérica crónica. Esta imagen muestra una estenosis importante en el origen del eje celíaco y la arteria mesentérica superior. (Por cortesía de Thomas Casciani, MD.)

detectar estenosis en las caras proximales del eje celíaco y la arteria mesentérica superior. Velocidades de flujo aumentadas de al menos 200 cm/s (eje celíaco) y 275 cm/s (arteria mesentérica superior) se asocian a una estenosis de al menos el 70%. Las angiografías por TC y por RM (fig. 129-6 y vídeo 129-1) son útiles para detectar estenosis arteriales, pero no son lo bastante sensibles para descartar la isquemia mesentérica crónica, cuando la probabilidad previa a la prueba es alta. La prueba de ejercicio con tonometría gástrica, que mide el gradiente de PCO_2 arterial gástrico (un aumento tras el ejercicio es indicativo de isquemia), ha mostrado resultados prometedores, pero no está disponible de manera generalizada. La angiografía mesentérica selectiva continúa siendo un pilar de la evaluación, ya que el diagnóstico requiere presencia de síntomas clínicos, oclusión de al menos dos de los tres vasos mesentéricos principales y exclusión de otras potenciales causas de dolor abdominal posprandial (p. ej., cáncer, gastroparesia, vólvulo, obstrucción intestinal, enfermedad pancreatobiliar, hernias paraesofágicas).

TRATAMIENTO

En pacientes con síntomas compatibles con isquemia mesentérica crónica, hallazgos angiográficos apropiados y sin otras potenciales causas, está indicada la revascularización. La angioplastia mesentérica, con o sin colocación de endoprótesis, es el tratamiento de elección, de manera que la cirugía abierta se reserva para pacientes más jóvenes seleccionados y para los considerados no adecuados para reparación endovascular,[12,13] y se asocia a menores tiempos de hospitalización y morbilidad. No obstante, la cirugía es más eficaz, ya que se asocia a mejores tasas de permeabilidad a largo plazo y menor riesgo de síntomas recurrentes.

ISQUEMIA DE COLON

La isquemia de colon es el más común de los síndromes isquémicos del intestino. Se diagnostica en el 10-20% de los pacientes que acuden al hospital con hemorragia digestiva inferior, y su incidencia se estima en alrededor de 16 de cada 100.000 persona-años en la población general. La isquemia de colon también se llama «colitis isquémica», aunque en ella no hay una fase inflamatoria que se encuentre de manera sistemática, por lo que se prefiere la denominación de isquemia de colon. La isquemia de colon engloba un espectro de lesiones, constituido por colopatía reversible (la más común, con una incidencia de en torno al 50%), colitis transitoria, colitis crónica, estenosis, gangrena y colitis universal fulminante. La mayoría de los casos se dan en pacientes de edad avanzada (> 60 años), en los que la causa más frecuente es la hipoperfusión no oclusiva transitoria de un segmento colónico, a menudo sin causa aparente. Aunque los pacientes de edad avanzada son propensos a la isquemia de colon en áreas «limítrofes» del colon (flexura esplénica-colon descendente), un patrón segmentario de afectación es común, más habitualmente en el colon izquierdo. En pacientes más jóvenes, la isquemia de colon puede estar causada más probablemente por el uso de sustancias vasoactivas (p. ej., cocaína, metanfetaminas), vasculitis o estados hipercoagulables (tabla 129-2).

TABLA 129-2 TRASTORNOS Y MEDICAMENTOS ASOCIADOS A ISQUEMIA DE COLON

CARDIOVASCULARES
Ateroesclerosis
Cardiopatía isquémica
Enfermedad cerebrovascular
Enfermedad vascular periférica
Fibrilación auricular
Hipertensión
Hipotensión
Insuficiencia cardíaca congestiva
Shock
PULMONARES
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
GASTROINTESTINALES
Diarrea
Estreñimiento
Síndrome del intestino irritable
OTRAS ALTERACIONES MÉDICAS
Diabetes
Trastornos reumatológicos
CIRUGÍA
Cirugía abdominal
Cirugía cardiovascular (incluida la aórtica)
Ileostomía
Laparoscopia
MEDICAMENTOS Y DROGAS
Alcaloides del cornezuelo del centeno
Antibióticos
Descongestivos (incluida la seudoefedrina)
Diuréticos
Drogas ilegales (anfetaminas, cocaína)
Inhibidores del apetito
Inmunomoduladores (antifactor de necrosis tumoral α, interferón)
Laxantes
Medicamentos inductores de estreñimiento
Psicótropos
Quimioterápicos (incluidos los taxanos)
Serotoninérgicos (incluido el alosetrón)
Tratamientos hormonales (incluidos los anticonceptivos orales)

Adaptado de Brandt LJ, Feuerstadt P, Longstreth GF, et al. ACG clinical guideline: epidemiology, risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and management of colon ischemia (CI). *Am J Gastroenterol.* 2015;110:18-44.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con isquemia de colon presentan un cuadro agudo de dolor abdominal, a menudo en el cuadrante inferior izquierdo, asociado a necesidad imperiosa de defecar, diarrea y hematoquecia. También se puede producir expulsión de heces de color rojo oscuro, aunque la hemorragia rara vez es intensa. Los pacientes pueden tener fiebre y taquicardia. La exploración física habitualmente revela dolor en la palpación sobre la parte afectada del colon, así como distensión abdominal. Los pacientes con isquemia de colon del lado derecho aislada tienden a experimentar un dolor más intenso, que enmascara la hemorragia. Como en la isquemia mesentérica aguda, la presencia de hallazgos peritoneales obliga a una inmediata consulta quirúrgica. Alrededor del 25% de los casos de isquemia de colon son de isquemia del lado derecho aislada, que puede complicar los estados de bajo flujo, como la hipotensión y la sepsis, la nefropatía crónica y hemodiálisis, presumiblemente secundarios a desviaciones de líquido intravascular.

DIAGNÓSTICO

Ninguna prueba concreta puede diagnosticar de manera concluyente la isquemia de colon, pero el diagnóstico puede establecerse con un uso acertado de las modalidades diagnósticas en el contexto clínico apropiado.[14] El diagnóstico diferencial incluye enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; cap. 127), colitis infecciosa (cap. 126) y obstrucción mecánica debida a cáncer colorrectal (cap. 179), impactación fecal o estenosis.

Las pruebas de laboratorio pueden ser normales, aunque la presencia de leucocitosis y concentraciones hemáticas elevadas de nitrógeno ureico y lactato son indicativas



FIGURA 129-7. Isquemia de colon. Hay engrosamiento mural *(flechas)* del colon descendente proximal y edema submucoso. (Tomado de Gore RM, Yaghmai V, Thakrar KH, et al. Imaging in intestinal ischemic disorders. *Radiol Clin North Am.* 2008;46:845-875.)

de una evolución más grave. Las radiografías simples pueden ser normales o mostrar signo de impronta digital. Una TC con contraste i.v., útil para descartar otras posibilidades diagnósticas y para valorar la gravedad y la distribución del proceso isquémico, puede mostrar edema colónico segmentario e inflamación con o sin infiltrado inflamatorio pericólico (fig. 129-7). Sin embargo, estos hallazgos son inespecíficos y también están presentes en la enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis infecciosa y la diverticulitis. La colonoscopia es la prueba de elección para diagnosticar la isquemia de colon, ya que permite la visualización directa de la biopsia de la mucosa y la valoración de la distribución y gravedad del proceso patológico. La mayoría de los hallazgos colonoscópicos son inespecíficos (eritema, edema, úlceras parcheadas segmentarias, hemorragias subepiteliales), aunque la presencia de un «signo de banda única» (e-fig. 129-2) en el colon izquierdo es un indicador fiable de isquemia de colon. La angiografía visceral habitualmente no es necesaria. No obstante, los pacientes con isquemia de colon del lado derecho aislada tienden a experimentar una evolución más agresiva. Esto se debe a que la arteria mesentérica superior irriga el lado derecho del colon y la mayor parte del intestino delgado, de modo que la isquemia confinada al colon derecho puede ser un episodio centinela de la isquemia que afecta al intestino delgado (e-fig. 129-3).

A diferencia de los pacientes con isquemia de colon izquierdo, los que presentan isquemia de colon derecho aislada han de someterse a una angiografía por TC o una angiografía tradicional, con objeto de evaluar la circulación mesentérica para detectar una posible oclusión de la arteria mesentérica superior.

TRATAMIENTO

La isquemia de colon suele ser autolimitada, y sus síntomas, en general, se resuelven en 2 o 3 días con medidas de soporte, entre ellas reposición de volumen, reposo intestinal, corrección de trastornos causantes de hipoperfusión, como la hipotensión sistémica, evitación de medicamentos vasoconstrictores y uso de antibióticos de amplio espectro (p. ej., una cefalosporina de tercera generación o una fluoroquinolona más metronidazol y piperacilina-tazobactam; v. tabla 266-4) con cobertura de gramnegativos y anaerobios, en especial en pacientes con isquemia de colon grave (fig. 129-8). La cirugía se reserva para pacientes con signos y síntomas de gangrena, perforación o hemorragia masiva.[15] Los pacientes con síntomas persistentes tienen una mayor incidencia de complicaciones, como gangrena, perforación, colitis segmentaria y estenosis. Las estenosis, que pueden formarse durante semanas o meses, requieren, en ocasiones, resección quirúrgica.

VASCULITIS

Las vasculitis (cap. 249) puede afectar al tracto gastrointestinal, habitualmente en asociación con afectación sistémica. Las manifestaciones gastrointestinales, que dependen del tamaño de los vasos afectados, comprenden dolor abdominal, náuseas o vómitos, diarrea y hemorragia manifiesta. El proceso isquémico suele deberse a depósito de inmunocomplejos, que da lugar a la activación del complemento y a la consiguiente inflamación, que puede más tarde inducir isquemia segmentaria focal. En general, el tratamiento requiere fármacos inmunodepresores (cap. 28) o resección quirúrgica, en determinas situaciones.

VASCULITIS DE VASOS GRANDES

La *enfermedad de Takayasu* y la *arteritis de células gigantes* (cap. 63) rara vez afectan a la circulación mesentérica. La arteritis de Takayasu afecta de manera mayoritaria a mujeres jóvenes de origen asiático y se ha asociado a colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (cap. 127).

VASCULITIS DE VASOS MEDIANOS

La *panarteritis nudosa* (cap. 249) es el diagnóstico subyacente más común en las vasculitis que afectan al tracto gastrointestinal. La enfermedad se caracteriza por microaneurismas segmentarios, más frecuentes en el intestino delgado que en el colon. Entre los posibles órganos afectados se cuentan vesícula biliar, bazo, hígado y páncreas. El síndrome puede asociarse a infección por hepatitis B crónica (cap. 135). El dolor abdominal es el síntoma más frecuente, aunque se han referido también hemorragia digestiva y perforación.

El *síndrome mucocutáneo ganglionar febril infantil* (enfermedad de Kawasaki; cap. 249) es una vasculitis necrosante que puede afectar a niños de corta edad y causa dolor abdominal, íleo, obstrucción y perforación.

La *papulosis atrófica maligna* (enfermedad de Degos) es una inhabitual enfermedad vascular oclusiva, que afecta sobre todo a la piel y al intestino. En ella puede haber perforación espontánea debida a isquemia y tiene un mal pronóstico.

VASCULITIS DE VASOS PEQUEÑOS

El *lupus eritematoso sistémico* (cap. 245) se asocia a múltiples manifestaciones gastrointestinales.[16] La vasculitis lúpica que afecta a los vasos mesentéricos puede presentar un síndrome clínico de isquemia segmentaria focal o isquemia mesentérica crónica, aunque algunos pacientes desarrollan una significativa hemorragia digestiva. La vasculitis mesentérica por lupus exige reconocimiento y tratamiento inmunodepresor rápidos.

La *vasculitis asociada al anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)* incluye granulomatosis con polivasculitis, polivasculitis microscópica y granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (síndrome de Churg-Strauss; cap. 249). La afectación del aparato digestivo es variable, y los síntomas más comunes son el dolor y la hemorragia abdominales.

La *púrpura de Henoch-Schönlein* (cap. 249) habitualmente afecta a niños con púrpura palpable, artritis y dolor abdominal. Su causa es el depósito de inmunocomplejos de inmunoglobulina A en las paredes de los vasos sanguíneos. La afectación gastrointestinal es frecuente y, habitualmente, se manifiesta con dolor y sangrado por hemorragias mucosas o submucosas.

La *vasculitis por hipersensibilidad* rara vez afecta a los vasos esplácnicos y se asocia a diversos fármacos, compuestos químicos e infecciones.

La *enfermedad de Behçet* (cap. 249) se caracteriza por úlceras orales y genitales, con vasculitis de vasos tanto grandes como pequeños. Sus manifestaciones gastrointestinales comprenden dolor abdominal, diarrea, hemorragia franca y perforación por úlceras profundas. El área ileocecal es la más afectada.[17]

En todas estas afecciones, el tratamiento se dirige a corregir la vasculitis subyacente.

ANOMALÍAS Y TRASTORNOS VASCULARES

Las anomalías vasculares del tracto gastrointestinal son comunes, en especial en edades avanzadas. La *angiectasia* (también llamada ectasia vascular) es un término general que hace referencia al proceso en virtud del cual un vaso sanguíneo se alarga o se dilata. A menudo, el término *angiodisplasia* se ha utilizado indistintamente para aludir a la angiectasia. La *telangiectasia* es similar, pero este término se emplea habitualmente en el contexto de los trastornos sistémicos, como la telangiectasia hemorrágica hereditaria y la esclerodermia. Una *malformación arteriovenosa* es una lesión congénita, mientras que el *angioma* es una neoplasia vascular que puede ser benigna (hemangioma) o maligna (angiosarcoma).

ANGIECTASIA

La angiectasia es la anomalía vascular más frecuente del tracto gastrointestinal, y su prevalencia aumenta con la edad. Las angiectasias se forman en arteriolas, vénulas y capilares mucosos y submucosos de pared delgada y distorsionados. Se localizan más habitualmente en el ciego y el colon ascendente, pueden ser únicas o múltiples y a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

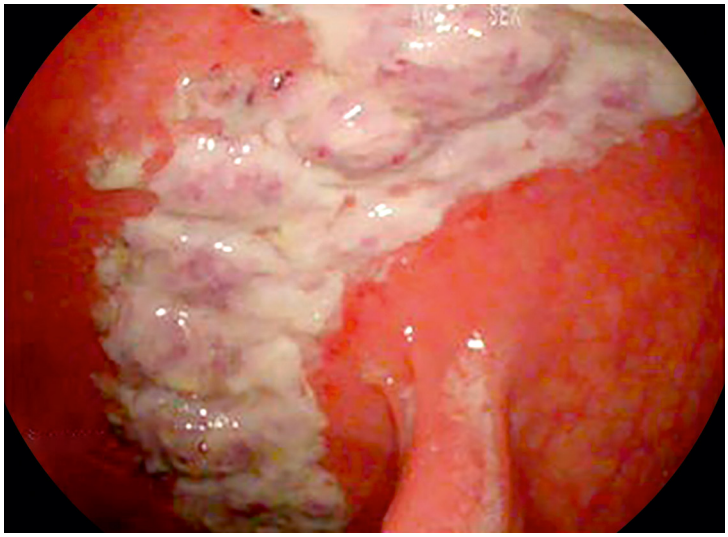

E-FIGURA 129-2. «Signo de banda única», con una úlcera lineal a lo largo del eje longitudinal del colon. (Tomado de Brandt LJ, Feuerstadt P. Beyond low flow: how I manage ischemic colitis. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:1672-1674.)

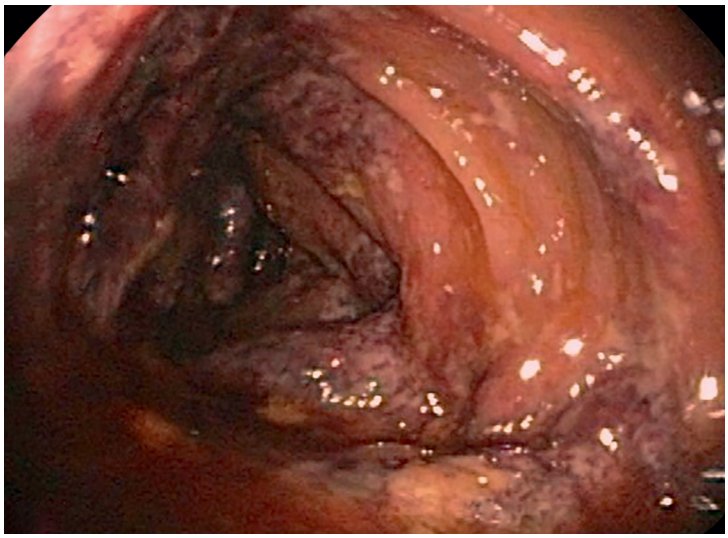

E-FIGURA 129-3. Inflamación y necrosis graves en el colon ascendente de un paciente con isquemia de colon.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

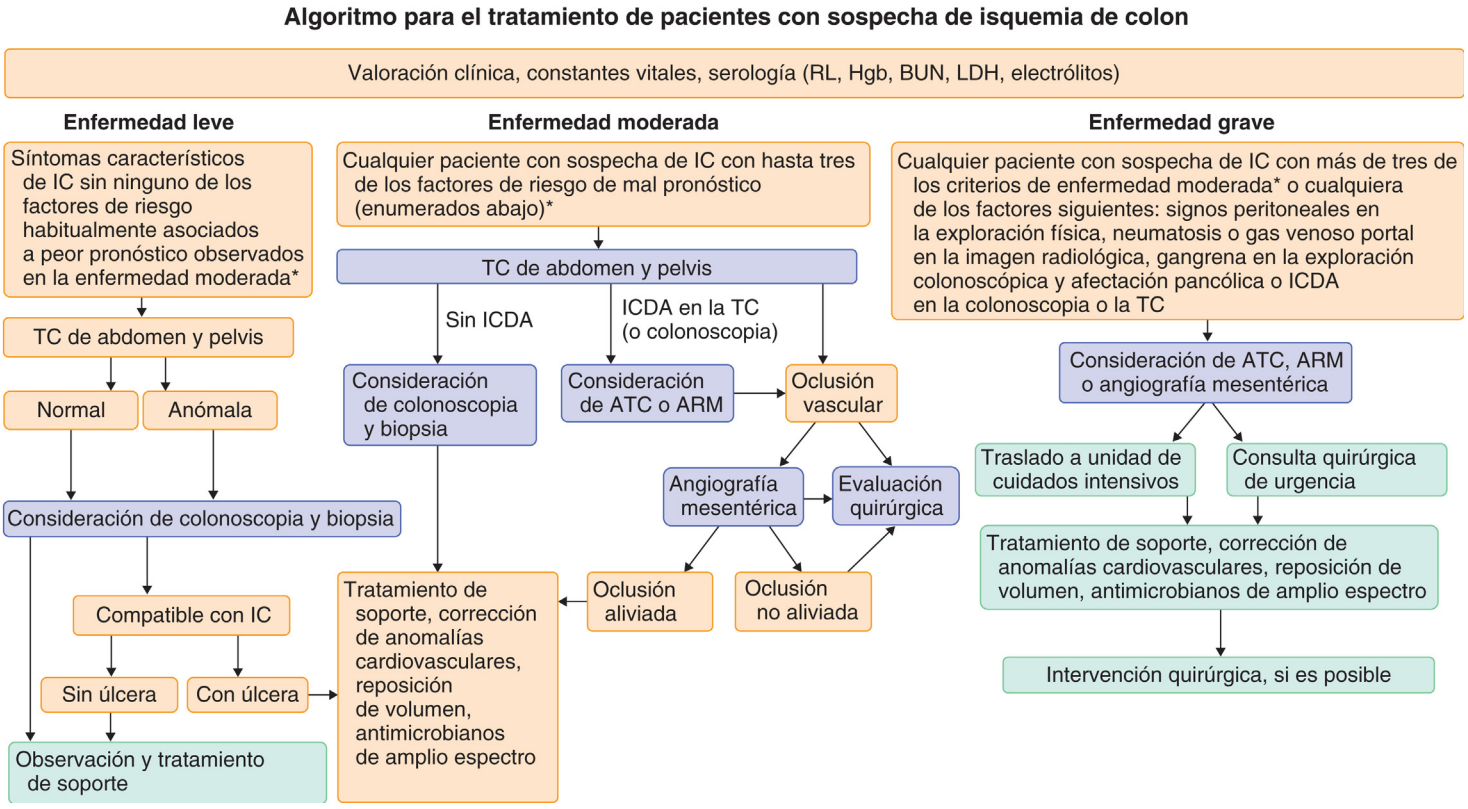

FIGURA 129-8. Algoritmo de la isquemia de colon. Diagnóstico y tratamiento de la isquemia de colon (IC) basados en la gravedad de la enfermedad. *Factores de riesgo asociados con un mal pronóstico: sexo masculino, hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg), taquicardia (FC > 100 lpm), dolor abdominal sin hemorragia rectal, BUN > 20 mg/dl, Hgb < 12 g/dl, LDH > 350 U/l, sodio sérico < 136 mEq/l (mmol/l), RL > 15 × 10^9/cm. ARM, angiografía por resonancia magnética; ATC, angiografía por tomografía computarizada; BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; Hgb, hemoglobina; ICDA, isquemia de colon derecha aislada; LDH, lactato deshidrogenasa; RL, recuento de leucocitos; TC, tomografía computarizada. (Tomado de Brandt LJ, Feuerstadt P, Longstreth GF, et al. ACG clinical guideline: epidemiology, risk factors, patterns of presentation, diagnosis, and management of colon ischemia [CI]. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:18-44.)

veces se hallan simultáneamente en el intestino delgado y el estómago. Sus asociaciones comprenden esclerosis sistémica (cap. 246), insuficiencia renal crónica (cap. 116), enfermedad de von Willebrand (cap. 159), estenosis aórtica (cap. 60) y dispositivos de asistencia ventricular izquierda (cap. 93).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las angiectasias son asintomáticas y se detectan de forma accidental en la endoscopia. No obstante, algunas producen hemorragia indolora, que puede ser oculta o franca (hematoquecia, melena, hematemesis).[18] El sangrado suele ser recurrente y leve, si bien alrededor del 15% de los pacientes desarrollan hemorragia masiva.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece con mayor frecuencia en la endoscopia, bien de manera accidental bien durante los estudios para detectar anemia o hemorragia digestiva (fig. 129-9). Las lesiones pueden ser difíciles de distinguir en pacientes hipovolémicos o que han recibido petidina como sedación. En este último caso puede considerarse la administración de naloxona para revertir el efecto del opioide y mejorar la visualización. Las angiectasias del intestino delgado más allá del alcance de los endoscopios requieren endoscopia con videocápsula[19] o enteroscopia del intestino delgado asistida por balón para establecer el diagnóstico y el tratamiento (cap. 121).

TRATAMIENTO

Las angiectasias halladas accidentalmente en la endoscopia o la colonoscopia en personas asintomáticas no requieren intervención. Las modalidades endoscópicas, que pueden controlar de manera eficaz la hemorragia por angiectasias, incluyen la electrocoagulación bipolar, la coagulación con plasma de argón (e-fig. 129-4A y B) y la aplicación de hemoclips. En algunos pacientes se produce resangrado, lo que obliga a repetir la intervención. Cuando la hemostasia endoscópica no es factible, por hemorragia activa o localización de la lesión inaccesible, la angiografía visceral puede ser diagnóstica y terapéutica, al permitir la embolización de la lesión sangrante. La talidomida (25 mg por vía oral cuatro veces al día) tiene propiedades antiangiógenas y se ha notificado su eficacia en algunos pacientes con hemorragia por angiectasias intestinales resistente al tratamiento. Otras opciones farmacológicas comprenden el octreótido (50-100 µg por vía subcutánea dos veces al día) y el bevacizumab (5 mg/kg cada 2 semanas hasta un total de seis infusiones).

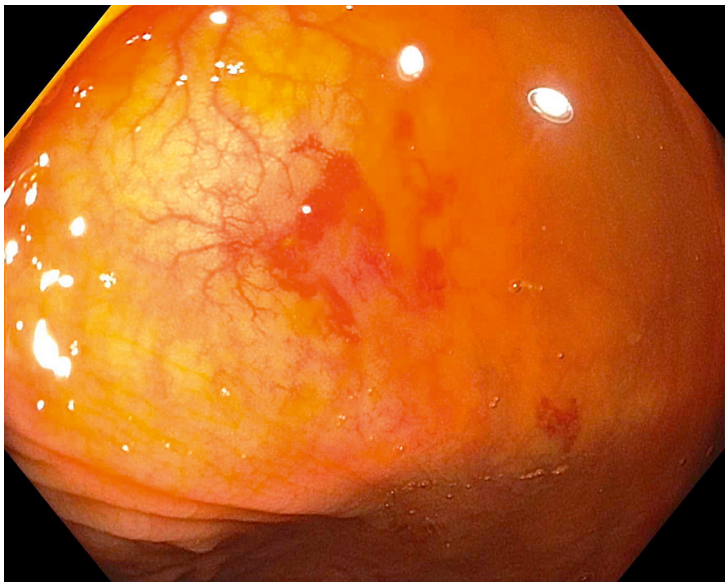

FIGURA 129-9. Angiectasia colónica.

LESIÓN DE DIEULAFOY

La lesión de Dieulafoy consiste en una arteria submucosa de calibre persistente con un defecto mucoso sobre ella. Suele hallarse en la porción proximal del estómago, a 6 cm o menos de la unión gastroesofágica, aunque también se han comunicado casos en el esófago, el intestino delgado, el colon y el recto. Sus manifestaciones clínicas comprenden hemorragia franca (cap. 121), que puede ser súbita, masiva y recurrente (fig. 129-10). En algunos pacientes, el diagnóstico se retrasa a veces, porque la protuberancia vascular puede ser sutil y difícil de visualizar en la endoscopia.

El tratamiento endoscópico es habitualmente eficaz.[20] Las opciones incluyen inyección, electrocoagulación, coagulación con plasma de argón, ligadura con banda y aplicación de hemoclips.

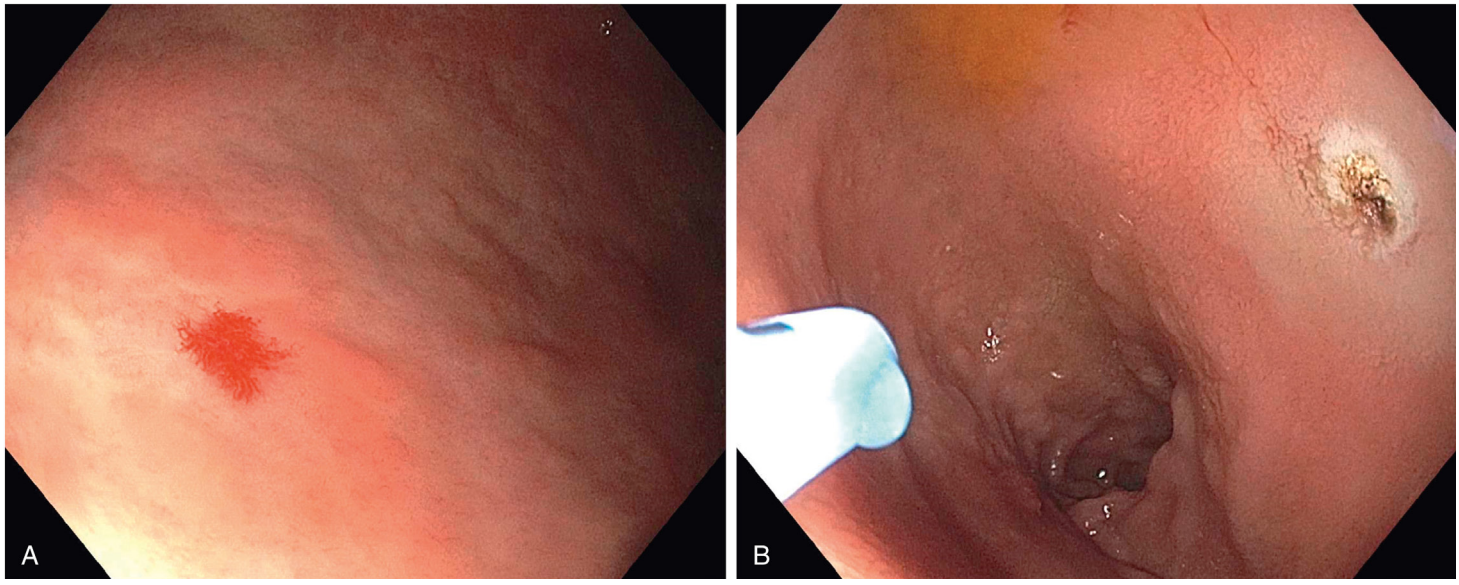

E-FIGURA 129-4. **Angiectasia gástrica. A.** Angiectasia gástrica en un paciente con anemia ferropénica. **B.** Tras ablación mediante coagulación con plasma de argón.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

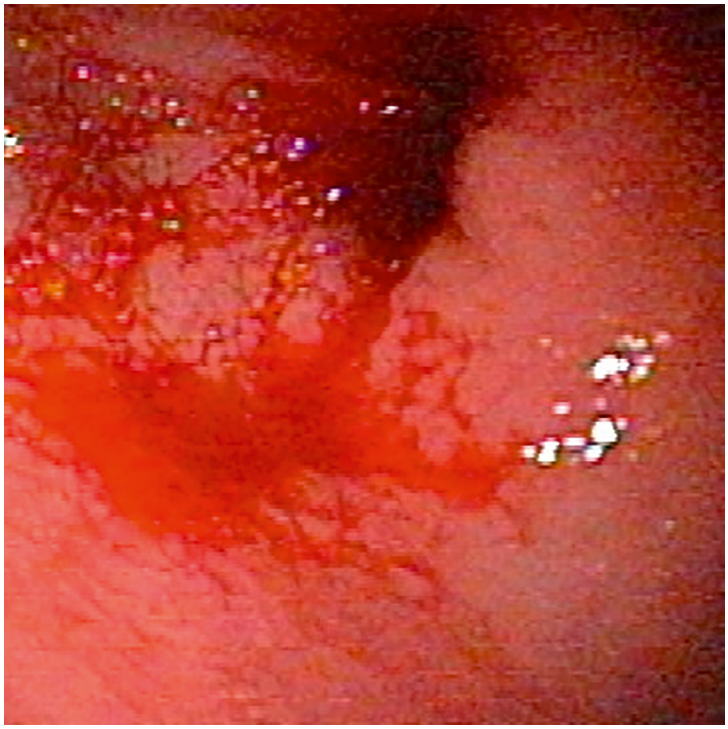

FIGURA 129-10. **Hemorragia súbita por una lesión de Dieulafoy en el estómago de un paciente con melena.**

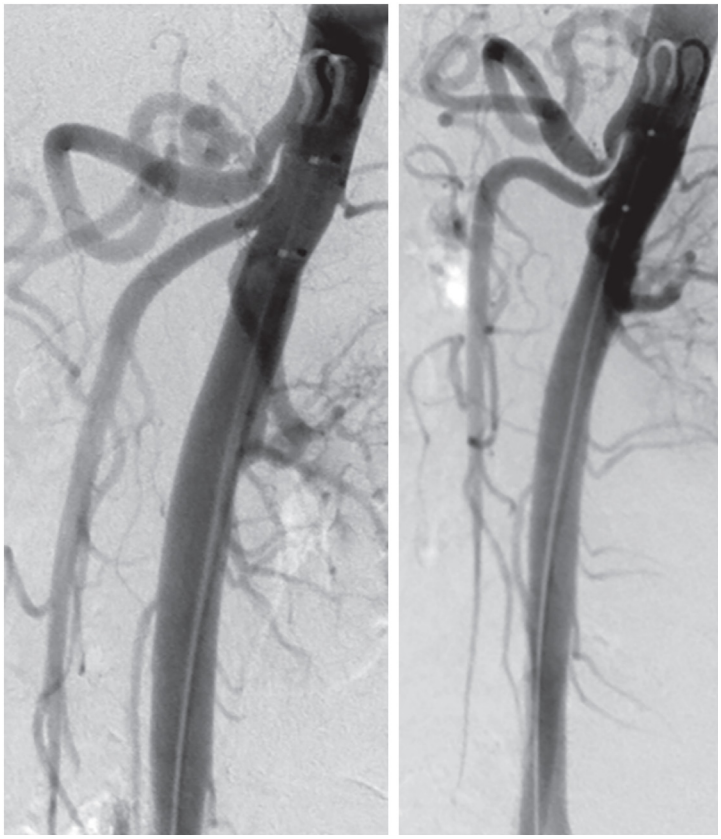

FIGURA 129-11. **El síndrome de compresión de la arteria celíaca se debe a la posición baja del ligamento arqueado mediano, que provoca una compresión de la arteria celíaca. Este fenómeno se acentúa durante la espiración. (Por cortesía de Himanshu Shah, MD.)**

TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA

La telangiectasia hemorrágica hereditaria, también conocida como enfermedad de Osler-Weber-Rendu (cap. 159), es un trastorno hereditario autosómico dominante. En general, los pacientes presentan telangiectasias visibles en los labios y las membranas mucosas, así como telangiectasias no visibles en el tracto gastrointestinal y otros órganos. El espectro de síntomas varía con la edad: los niños afectados tienden a tener frecuentes epistaxis, mientras que la hemorragia digestiva franca recurrente predomina en los grupos de edad más avanzada. Las telangiectasias en los labios (v. fig. 159-3), la mucosa bucal y la lengua son altamente indicativas del diagnóstico. La mayoría de los pacientes tienen melena recurrente (a veces mezclada con sangre deglutida de la epistaxis), y algunos se hacen dependientes de las transfusiones. El diagnóstico se basa en criterios clínicos (epistaxis, telangiectasias, lesiones viscerales, telangiectasia hemorrágica hereditaria en un familiar de primer grado) y puede confirmarse mediante pruebas de detección de mutaciones en los genes del receptor de tipo cinasa 1 de la endoglina y la activina. El abordaje endoscópico es la base del tratamiento, en particular con lesiones hemorrágicas activas.

OTRAS ECTASIAS

Los pacientes con *síndrome de Turner* (cap. 217), *esclerodermia* (cap. 246) y *síndrome CREST* (cap. 246) pueden también presentar telangiectasias gastrointestinales. En pacientes con hipertensión portal (cap. 139), las ectasias vasculares afectan a vénulas y capilares en el estómago *(gastropatía congestiva),* el intestino delgado *(enteropatía congestiva)* y el colon *(colopatía congestiva)*. En el estómago, las ectasias y la trombosis pueden dar lugar al llamado estómago en sandía (ectasia vascular antral gástrica), en el que las estrías eritematosas, similares a las rayas de una sandía, son visibles por endoscopia en el antro y radian hacia el píloro, e incluso hacia el cardias gástrico. La hemorragia oculta es frecuente y puede haber melena. Si la reposición de hierro no es suficiente por sí sola, la coagulación con plasma de argón es el tratamiento de elección.

FÍSTULAS AORTOENTÉRICAS

Tras la cirugía abdominal de un aneurisma aórtico abdominal (cap. 63), puede desarrollarse una *fístula aortoentérica,* a menudo por infección del injerto. Habitualmente, las fístulas se comunican con la tercera o la cuarta porción del duodeno y pueden formarse varios años después de la cirugía. Como consecuencia de ellas, es posible una hemorragia digestiva masiva o incluso mortal. Cuando se produce una hemorragia digestiva en pacientes que se han sometido a cirugía aórtica abdominal previa, la evaluación debe incluir una endoscopia alta urgente, para descartar otro origen de la hemorragia. La TC ayuda al diagnóstico, que debe sospecharse en un contexto clínico apropiado. Si no se encuentra de manera concluyente un origen hemorrágico alternativo, está indicada la cirugía exploratoria.

Una *fístula auriculoesofágica* puede ser causada por lesión térmica del corazón o el esófago. Ejemplos de los factores precipitantes son las técnicas de ablación por radiofrecuencia para tratar arritmias (cap. 54) o el esófago de Barrett (cap. 124).

SÍNDROME DE COMPRESIÓN DE LA ARTERIA CELÍACA

El síndrome de compresión de la arteria celíaca, también llamado síndrome del ligamento arqueado mediano, es un raro y poco conocido síndrome seudoisquémico. La mayoría de los pacientes son jóvenes y, por lo demás, sanos. El dolor abdominal superior posprandial y la diarrea pueden deberse a compresión extrínseca del eje celíaco por el ligamento arqueado mediano del diafragma o por presión sobre el propio ganglio celíaco. La sitofobia puede dar lugar a una considerable pérdida de peso, y algunos pacientes presentan un soplo epigástrico, que se intensifica con la espiración. La angiografía visceral sirve para avalar el diagnóstico (fig. 129-11), aunque los pacientes asintomáticos en ocasiones también muestran en la angiografía un soplo localizado, e incluso compresión del eje celíaco. El tratamiento quirúrgico es una opción si los pacientes presentan síntomas no explicables por otro mecanismo y compatibles con el síndrome.

SÍNDROME DE LA ARTERIA MESENTÉRICA SUPERIOR

El síndrome de la arteria mesentérica superior se debe a compresión del duodeno por la arteria mesentérica superior, como consecuencia del estrechamiento del ángulo entre la arteria mesentérica superior y la aorta. La consiguiente obstrucción mecánica puede inducir una rápida pérdida de peso por obstrucción de la salida gástrica, que produce dolor abdominal y vómitos posprandiales. Las pruebas de imagen suelen mostrar evidencia de obstrucción en la tercera porción del duodeno, con un punto de corte y dilatación proximal. El tratamiento de la alteración subyacente (con nutrición adecuada y ganancia de peso) puede ser curativo, si bien a veces es necesaria la cirugía.

HEMANGIOMAS

Los hemangiomas son tumores vasculares poco frecuentes, habitualmente benignos, que pueden desarrollarse en todo el tracto gastrointestinal, a menudo en el recto o el colon. Pueden ser únicos o múltiples, y se clasifican como cavernosos, capilares o mixtos. Los hemangiomas rectales cavernosos tienden a ser grandes y sangran con profusión, mientras que los de colon pueden producir hemorragia oculta, de desarrollo lento. Los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

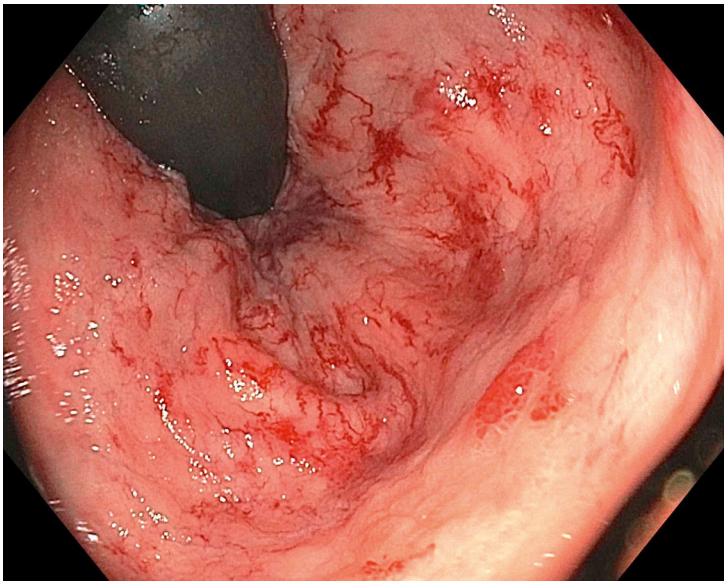

FIGURA 129-12. Proctopatía por radiación. Imagen retroflexionada del recto, que muestra múltiples ectasias vasculares grandes y serpiginosas, en un paciente con hematoquecia y antecedentes de radioterapia por cáncer de próstata.

hemangiomas pequeños se pueden tratar endoscópicamente, mientras que las lesiones grandes o múltiples requieren a menudo resección quirúrgica. Entre las neoplasias vasculares malignas inhabituales se cuentan los *angiosarcomas* y los *hemangioendoteliomas.*

PROCTOPATÍA POR RADIACIÓN

Una lesión mediada por radiación frecuente del tracto gastrointestinal es la proctopatía por radiación (cap. 128), habitual en pacientes tratados de cáncer de próstata. Los pacientes con proctopatía aguda por radiación (en las primeras 6 semanas de tratamiento) pueden presentar tenesmo y diarrea, mientras que los afectados por proctopatía crónica por radiación (con inicio entre 6 y 24 meses después del tratamiento) presentan a menudo hematoquecia significativa debida a ectasias vasculares asociadas con radiación. La endoscopia revela fibrosis mucosa y proliferación de ectasias vasculares, que son el origen del sangrado (fig. 129-12). La coagulación con plasma de argón es habitualmente un tratamiento eficaz de la hemorragia.

ENFERMEDAD VASCULAR HEPÁTICA Y ESPLÉNICA

Las anomalías de las arterias y las venas hepáticas y esplénicas afectan a menos de 1 persona de cada 2.000.

SÍNDROME DE BUDD-CHIARI

El síndrome de Budd-Chiari se debe a cualquier proceso que interfiera en el flujo de salida normal a través de la vena hepática, como pericarditis constrictiva (cap. 62) y enfermedad venooclusiva (cap. 136). Su causa más común es la trombosis de una, dos o las tres venas hepáticas principales, con o sin extensión del trombo e incluso con oclusión del flujo en la vena cava inferior.[21] Más del 50% de los casos de síndrome de Budd-Chiari se relacionan con un estado hipercoagulable (cap. 67), como los derivados de mutación génica en el factor V (Leiden), síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos, deficiencia de proteínas C o S, deficiencia de antitrombina III, un trastorno mieloproliferativo crónico (p. ej., policitemia vera [cap. 152], trombocitopenia esencial [cap. 152], metaplasia mieloide [cap. 152]), hemoglobinuria paroxística nocturna y otros trastornos con estado hipercoagulable (cap. 67). Otras causas comprenden neoplasias malignas (compresión directa o invasión de las venas hepáticas), infecciones (absceso hepático), embarazo, trastornos inflamatorios (p. ej., sarcoidosis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad del tejido conectivo), obstrucción membranosa (membranas) de la vena cava inferior o trombosis espontánea, asociados todos ellos al estado hipercoagulable (cap. 67).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome de Budd-Chiari habitualmente progresa de manera gradual durante semanas o meses, en los que los pacientes desarrollan hepatomegalia, dolor abdominal superior y ascitis. Pocos pacientes tienen una presentación aguda con encefalopatía, ictericia, ascitis e insuficiencia hepática.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de los pacientes presentan solo elevaciones inespecíficas leves o moderadas de las concentraciones séricas de aspartato y alanina aminotransferasa. El análisis de mutaciones en *JAK2* puede detectar un trastorno mieloproliferativo crónico. Si la causa no está clara, son apropiados los cribados de factor V Leiden, síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos, deficiencia de proteínas C o S o deficiencia de antitrombina III. La ecografía Doppler hepática es la prueba diagnóstica inicial de elección.[22] La TC con contraste o la angiografía por RM pueden detectar ausencia de flujo venoso hepático o trombosis venosa (o ambos). El diagnóstico se confirma por venografía hepática (v. fig. 129-7), que también sirve para orientar el tratamiento.

TRATAMIENTO

El abordaje incluye diagnóstico y tratamiento de trastornos subyacentes, anticoagulación (heparina intravenosa; v. tabla 68-6) para prevenir la propagación de trombos, y tratamiento de la ascitis (p. ej., con diuréticos; cap. 139). Para restaurar el flujo venoso hepático, la mayoría de los pacientes precisan técnicas radiológicas intervencionistas, como angioplastia, colocación de endoprótesis o derivaciones portosistémicas intrahepáticas transyugulares.[23] Si las técnicas endovasculares no tienen éxito, una derivación quirúrgica puede drenar las venas porta y/o mesentéricas a la vena cava inferior. El trasplante hepático (cap. 140) puede considerarse en la insuficiencia hepática fulminante o la cirrosis (o en ambas). La mayoría de los pacientes necesitan anticoagulación de por vida con warfarina o con alguno de los nuevos anticoagulantes orales (cap. 70), incluso después de un trasplante hepático.

PRONÓSTICO

La supervivencia a 5 años es de más del 80%, aunque alrededor del 50% de los pacientes sufren una hemorragia importante, a menudo relacionada con el tratamiento invasivo.

TROMBOSIS VENOSA PORTAL

Las causas más habituales de trombosis venosa portal aguda son cirrosis, estados hipercoagulables, neoplasia maligna intraabdominal, trastornos inflamatorios (p. ej., pancreatitis, enfermedad de Crohn) y procedimientos médicos (p. ej., esplenectomía, colecistectomía, gastrectomía, trasplante hepático, derivación portosistémica intrahepática transyugular). Como en el síndrome de Budd-Chiari, muchos pacientes presentan una mutación en *JAK2.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas comprenden hipertensión portal con hemorragia varicosa y ascitis (cap. 139).[24] El dolor abdominal puede indicar isquemia intestinal a medida que el trombo se extiende a la vena mesentérica superior. Fiebre, escalofríos y dolor en la palpación hepática sugieren pileflebitis, que puede provocar sepsis sistémica. El diagnóstico habitualmente se establece por ecografía Doppler o angiografía por TC o RM.

TRATAMIENTO

Se recomienda anticoagulación con warfarina (tablas 70-2 y 70-4) en un índice internacional normalizado (INR) de 2 a 3 o con enoxaparina (1 mg/kg por vía subcutánea dos veces al día) durante al menos 3 meses y debe continuarse de forma crónica en pacientes con factores de riesgo persistentes de trombosis o en los que el trombo se extiende a las venas mesentéricas.[25] La pileflebitis suele requerir antibióticos parenterales intravenosos (p. ej., piperacilina/tazobactam, ticarcilina/clavulanato, carbapenem o una cefalosporina de tercera generación más metronidazol; cap. 266). Los antibióticos parenterales se administran normalmente durante unas 2 semanas, y el tiempo de tratamiento total es de al menos 6 semanas, de manera que la elección de los antibióticos está guiada por los resultados del hemocultivo.

En pacientes con cirrosis complicada por trombosis venosa portal aguda o crónica, se recomienda endoscopia, para diagnosticar y tratar las varices esofágicas (cap. 120).

Los pacientes con trombosis venosa portal *crónica* pueden ser asintomáticos, aunque con frecuencia presentan hipertensión portal e hiperesplenismo. La colangiopatía biliar es una posible causa de ictericia, que requiere colocación de endoprótesis biliar. Tras el tratamiento de las varices, los pacientes no cirróticos se benefician del uso de rivaroxabán (15 mg al día) si no presentan factores de riesgo importantes de trombosis[A1] y, en ocasiones, de la anticoagulación crónica con warfarina (cap. 68) cuando presentan factores activos de riesgo de trombosis. La derivación portosistémica intrahepática transyugular es más eficaz que la ligadura con banda endoscópica más propranolol en la prevención de hemorragia varicosa futura en estos pacientes (cap. 139).[A2]

PRONÓSTICO

Las tasas de mortalidad de pacientes tratados son inferiores al 10%.

TROMBOSIS VENOSA ESPLÉNICA

La trombosis venosa esplénica suele deberse a tumor (p. ej., cáncer pancreático), pancreatitis o traumatismo. A menudo se desarrollan varices gástricas aisladas y esplenome-

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Gnanapandithan K, Feurestadt P. Review article: mesenteric ischemia. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22:17.
2. Gebran A, El Moheb M, Argandykov D, et al. Mesenteric ischemia in patients with coronavirus 2019: a scoping review. *Surg Infect (Larchmt)*. 2022;23:781-6.
3. Lendzion RJ, Frahm-Jensen G, Keck J. Acute mesenteric ischemia. *Clin Colon Rectal Surg*. 2022;35:227-36.
4. Blaser AR, Acosta S, Arabi Y. A clinical approach to acute mesenteric ischemia. *Curr Opin Crit Care*. 2021;27:183-92.
5. Olson MC, Bach CR, Wells ML, et al. Imaging of bowel ischemia: an update, from the *AJR* special series on emergency radiology. *AJR Am J Roentgenol*. 2023;220:173-85.
6. Kärkkäinen JM. Acute mesenteric ischemia: a challenge for the acute care surgeon. *Scand J Surg*. 2021;110:150-8.
7. Sakamoto T, Kubota T, Funakoshi H, et al. Multidisciplinary management of acute mesenteric ischemia: surgery and endovascular intervention. *World J Gastrointest Surg*. 2021;13:806-13.
8. Stahl K, Rittgerodt N, Busch M, et al. Nonocclusive mesenteric ischemia and interventional local vasodilatory therapy: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Intensive Care Med*. 2020;35:128-39.
9. Abbattista M, Capecchi M, Martinelli I. Treatment of unusual thrombotic manifestations. *Blood*. 2020;135:326-34.
10. Acosta S, Salim S. Management of acute mesenteric venous thrombosis: a systematic review of contemporary studies. *Scand J Surg*. 2021;110:123-9.
11. Janczak DT, Mimier MK, McBane RD, et al. Rivaroxaban and apixaban for initial treatment of acute venous thromboembolism of atypical location. *Mayo Clin Proc*. 2018;93:40-7.
12. Anandan AS, Silva M. Chronic mesenteric ischemia: diagnosis & management. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;80:104138.
13. Huber TS, Björck M, Chandra A, et al. Chronic mesenteric ischemia: clinical practice guidelines from the Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg*. 2021;73:87S-115S.
14. Maimone A, De Ceglie A, Siersema PD, et al. Colon ischemia: a comprehensive review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021;45:101592.
15. Hung A, Calderbank T, Samaan MA, et al. Ischaemic colitis: practical challenges and evidence-based recommendations for management. *Front Gastroenterol*. 2019;12:44-52.
16. Frittoli RB, Vivaldo JF, Costallat LTL, et al. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100106.
17. Gong L, Zhang YL, Sun LX, et al. Mucosal healing in intestinal Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis*. 2021;22:83-90.
18. Iio S, Oka S, Sumioka A, et al. Characteristics and treatment outcomes of small-bowel angioectasia in systemic sclerosis patients: a retrospective observational study. *Intern Med*. 2022;61:615-22.
19. Wu RM, Fisher LR. Role of video capsule in small bowel bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2021;31:277-306.
20. Ali H, Bolick NL, Pamarthy R, et al. Inpatient outcomes of Dieulafoy's lesions in the United States. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2022;35:291-6.
21. Valla DC. Budd-Chiari syndrome/hepatic venous outflow tract obstruction. *Hepatol Int*. 2018;12:168-80.
22. Lupasci I, Dumbrava VT. Diagnosis and therapy of Budd Chiari syndrome. *Med Pharm Rep*. 2021;94:S68-71.
23. Sharma A, Keshava SN, Eapen A, et al. An update on the management of Budd-Chiari syndrome. *Dig Dis Sci*. 2021;66:1780-90.
24. Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, development, and treatment of portal vein thrombosis in patients with and without cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019;156:1582-99.
25. Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, et al. Vascular liver disorders, portal vein thrombosis, and procedural bleeding in patients with liver disease: 2020 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021;73:366-413.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

galia. La función hepática y la presión portal son normales. La ecografía Doppler, la RM y la TC ayudan a establecer el diagnóstico. En pacientes sintomáticos, la esplenectomía es el tratamiento de elección.

ENFERMEDAD ARTERIAL HEPÁTICA Y ESPLÉNICA

La enfermedad arterial hepática no oclusiva *(hepatitis isquémica)* se desarrolla si la irrigación arterial del hígado es inadecuada, habitualmente como consecuencia de un shock grave o sostenido (cap. 92), hipotensión, hipovolemia o sepsis. Las concentraciones de aminotransferasas suelen elevarse de forma aguda, por encima de 1.000 U/l, y recuperan su valor basal en un 40-60% al día tras el restablecimiento del flujo arterial hepático adecuado.

La trombosis de la arteria hepática es extremadamente inhabitual, excepto después de un trasplante hepático (cap. 140), en el que puede presentarse con pruebas de función hepática anómalas, lesión de conductos biliares (p. ej., estenosis biliar, colangitis, absceso hepático) o insuficiencia hepática. La ecografía Doppler y la angiografía confirman el diagnóstico. Con frecuencia, los pacientes requieren colocación de endoprótesis biliar con drenaje de posibles abscesos, seguida de reconstrucción quirúrgica de la arteria hepática o de repetición del trasplante hepático.

Los aneurismas arteriales esplénicos o hepáticos son causados habitualmente por ateroesclerosis, vasculitis, traumatismo, hipertensión portal, pancreatitis, infección o embarazo. Las manifestaciones clínicas comprenden dolor abdominal y hemorragia intraabdominal. Los aneurismas arteriales hepáticos pueden producir hemobilia. El diagnóstico se establece por angiografía. Los aneurismas sintomáticos (generalmente de 1 cm o más en la arteria hepática y de 2 cm o más en la arteria esplénica) requieren cirugía. Los aneurismas de la arteria esplénica descubiertos durante el embarazo presentan una mayor probabilidad de hemorragia y deben tratarse, generalmente mediante radiología intervencionista.

Las fístulas de la arteria hepática a la vena porta se observan de manera ocasional en la telangiectasia hemorrágica hereditaria, o como consecuencia de traumatismo o neoplasia maligna. La hipertensión portal resultante produce dolor abdominal, ascitis y hemorragia digestiva. La afectación de la arteria hepática puede dar lugar a estenosis biliares e infección hepatobiliar. En estas fístulas a veces son necesarios embolización radiográfica, cirugía o trasplante de hígado.

TRASTORNOS VASCULARES DIVERSOS

El *síndrome de nevo azul en tetina de goma* se caracteriza por malformaciones cutáneas de color morado-azul oscuro, que afectan al tracto gastrointestinal, sobre todo al intestino delgado. Puede producirse hemorragia digestiva, pero el tratamiento endoscópico está en general contraindicado, porque las lesiones afectan en ocasiones a todo el espesor del intestino. Suele ser necesaria resección quirúrgica.

En el síndrome de *Klippel-Trénaunay* se observan hemangiomas cutáneos de color vino de Oporto, hemihipertrofia y venas varicosas. La forma de *Parkes Weber* incluye fístulas arteriovenosas; la afectación gastrointestinal es infrecuente.

En el *síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IV* (cap. 239) se desarrollan isquemia y perforación de intestino delgado, así como rotura arterial. Los pacientes con *seudoxantoma elástico de tipo I* (cap. 239) están expuestos a riesgo de hemorragia gastrointestinal o intraperitoneal, al igual que los pacientes con *aneurismas arteriales viscerales* debidos a ateroesclerosis, fibrodisplasia, vasculitis, traumatismo, hipertensión portal, pancreatitis o embarazo.

La *tromboangitis obliterante* (enfermedad de Berger; cap. 66) habitualmente afecta a hombres jóvenes fumadores. La afectación mesentérica es infrecuente y suele manifestarse por oclusiones distales de la circulación mesentérica.

La *papulosis atrófica maligna* (enfermedad de Degos) es una enfermedad vascular oclusiva poco frecuente que afecta principalmente a la piel y al intestino. Puede producirse una perforación espontánea debida a isquemia, y la enfermedad tiene un mal pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Plessier A, Goria O, Cervoni JP, et al. Rivaroxaban prophylaxis in noncirrhotic portal vein thrombosis. *NEJM Evid*. 2022;1.

A2. Lv Y, Qi X, He C, et al. Covered TIPS versus endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: a randomised controlled trial. *Gut*. 2018;67:2156-68.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

130

PANCREATITIS

CHRIS E. FORSMARK

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

PANCREATITIS AGUDA

DEFINICIÓN

La pancreatitis aguda es un episodio aislado de lesión celular e inflamación en el páncreas, en general con síntomas de dolor abdominal, náuseas y vómitos. El cuadro va acompañado de elevaciones de las concentraciones séricas de amilasa o lipasa y/o evidencia radiográfica de inflamación, edema o necrosis pancreáticos. Aunque el páncreas puede recuperar su función y su aspecto normales después de un episodio, la recuperación no es, en ocasiones, completa, especialmente si la necrosis es sustancial. En pacientes con episodios recurrentes puede haber un cambio de inflamación, necrosis y apoptosis agudas a inflamación y fibrosis crónicas, características de la pancreatitis crónica. Las pancreatitis aguda y crónica forman una secuencia continua, y, en ocasiones, es difícil diferenciar la pancreatitis recidivante aguda de la que evoluciona a pancreatitis crónica.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la pancreatitis aguda en EE. UU. se sitúa en torno a 40 casos por cada 100.000 habitantes, con alrededor de 300.000 ingresos hospitalarios anuales, lo que convierte a la enfermedad en uno de los diagnósticos de alta gastrointestinal más frecuente en los hospitales estadounidenses. El costo de la asistencia a estos pacientes se sitúa entre 4.000 y 6.000 millones de dólares al año. La incidencia de la pancreatitis aguda está aumentando en EE. UU. y en muchos otros países,[1] debido al creciente uso de pruebas diagnósticas y a la también creciente prevalencia de cálculos biliares y otros factores de riesgo en el contexto de la epidemia de obesidad.

BIOPATOLOGÍA

La pancreatitis aguda está causada por la activación prematura de enzimas digestivas en las células acinares pancreáticas. El calcio intracelular aumentado y la activación de la transición del tripsinógeno a tripsina parecen ser los pasos iniciales críticos, y a continuación la tripsina activa otras proteasas en el interior de la glándula.[2] Estas enzimas activadas producen lesión celular y necrosis. La necrosis puede afectar al páncreas, así como a la grasa y a las estructuras circundantes, y dar lugar a extravasación de líquido a los espacios retroperitoneales adyacentes (pérdidas en el «tercer espacio»). La necrosis en grado suficiente como para ser visible en una tomografía computarizada realzada con contraste (TC) suele definir la llamada pancreatitis necrosante aguda y se diferencia de la pancreatitis intersticial, más leve, en la que la necrosis no es visible en la TC. Además del daño pancreático, la liberación de citocinas proinflamatorias y enzimas digestivas activadas a la circulación sistémica puede generar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y fracaso orgánico, que incluye hipotensión, insuficiencia renal y síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 90). Los cálculos biliares (cap. 141) y el alcohol (cap. 364) son responsables conjuntamente de aproximadamente dos terceras partes del total de los casos de pancreatitis aguda, si bien sus causas varían por edad y sexo, y la causa es desconocida en una significativa proporción de casos (tabla 130-1).

Colelitiasis (cap. 141)

El paso de un cálculo biliar a través de la ampolla de Vater con obstrucción del conducto pancreático es el episodio inicial de la pancreatitis litiásica. Solo alrededor del 5% de todos los pacientes con cálculos biliares desarrollan pancreatitis, y los que presentan cálculos más pequeños (≤ 5 mm), que pueden atravesar el conducto cístico y alcanzar la ampolla, son los expuestos a mayor riesgo. La microlitiasis, definida como presencia de diminutos cálculos biliares y/o barro biliar, no visibles fácilmente en las pruebas de imagen habituales, es, con frecuencia, la causa de la afección en pacientes a los que inicialmente se les asignó un diagnóstico de pancreatitis idiopática aguda.

Alcohol (cap. 364)

Antes del desarrollo de una pancreatitis suelen ser necesarios más de 5 años de ingesta de alcohol, promediando más de entre cinco y ocho bebidas alcohólicas al día, si bien la mayor parte de las personas con ese nivel de ingesta no la desarrollan.[3] En este contexto se han propuesto diversos cofactores, como una dieta alta en grasas, mutaciones genéticas coexistentes y consumo de tabaco. La evidencia es mayor en lo que respecta a este último. Llegado el tiempo en el que los pacientes presentan un primer episodio de pancreatitis alcohólica aguda, la mayoría de ellos ya registran evidencias subyacentes de pancreatitis crónica. El pico máximo de incidencia de pancreatitis alcohólica se produce

TABLA 130-1 CAUSAS DE PANCREATITIS AGUDA

ETIOLOGÍA	EJEMPLOS
Cálculos biliares	Colelitiasis (cap. 141) Microlitiasis
Fármacos y toxinas	Alcohol etílico y metílico (caps. 364 y 96) Tabaco (cap. 363) Azatioprina, 6-mercaptopurina, pentamidina, didanosina, sulfamidas, tiacidas, aminosalicilatos, ácido valproico y otros Veneno de escorpión (cap. 98) Insecticidas organofosforados (cap. 96)
Metabólica	Hiperlipidemia (cap. 190) Hipercalcemia (cap. 227)
Traumatismo	Post-CPRE (cap. 120) Traumatismo contuso o penetrante Postoperatorio
Obstrucción del conducto pancreático	Estenosis benigna del conducto pancreático Estenosis benigna de la ampolla (p. ej., por enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, divertículo) Adenoma o adenocarcinoma de la ampolla (cap. 181) Adenocarcinoma ductal pancreático (cap. 180) Neoplasia mucinosa papilar intraductal (cap. 180)
Infecciones	Citomegalovirus (cap. 347), parotiditis (cap. 340), rubéola (cap. 339), Coxsackie B (cap. 349), *Candida* (cap. 310), histoplasmosis (cap. 308), *Ascaris* (cap. 327)
Genética	Mutaciones en *PRSS1* Mutación en *CFTR* Mutación en *SPINK1* Otras mutaciones
Pancreatitis autoinmunitaria	Tipo 1 Tipo 2
Pancreatitis idiopática	

CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

entre los 20 y los 50 años, y la patología es más frecuente en los hombres. El mecanismo de la lesión pancreática alcohólica consta de una combinación de toxicidad directa, estrés oxidativo y alteraciones de la secreción de enzimas pancreáticas.

Fármacos, toxinas y factores metabólicos

La pancreatitis inducida por fármacos es una manifestación infrecuente y, en general, idiosincrásica. Aunque son muchos los medicamentos que se han relacionado con ella, la evidencia más convincente se asocia a la 6-mercaptopurina y la azatioprina (hasta un 4% de tasas de ataques), así como al ácido valproico (la causa principal en un análisis de más de 1.000 casos de pancreatitis aguda inducida por fármacos).[4] Otros agentes comprenden la L-asparaginasa, la didanosina, la pentamidina, la furosemida, la mesalamina, el ciprofloxacino, la prednisona, la olanzapina, las sulfamidas y los aminosalicilatos. Las sustancias tóxicas que producen pancreatitis aguda incluyen el alcohol metílico, los insecticidas organofosforados y el veneno de ciertos escorpiones.

Las concentraciones séricas de triglicéridos superiores a 500 mg/dl, y habitualmente mayores de 1.000 mg/dl, pueden inducir pancreatitis aguda, aunque el mecanismo implicado no se conoce.[5] El riesgo parece ser más alto en personas con sobrepeso.[6] La hipercalcemia es una causa muy poco común de pancreatitis aguda.

Traumatismo

El traumatismo yatrógeno en el páncreas y el conducto pancreático durante la realización de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE; cap. 120) puede causar pancreatitis, con un riesgo promedio inferior al 5% en pacientes con cálculos simples o neoplasia maligna en el colédoco, aunque puede aumentar hasta el 20% en algunos subgrupos de alto riesgo.

Los traumatismos penetrantes o contusos, que pueden oscilar entre una contusión ligera y una lesión por aplastamiento importante, e incluso por sección transversal de la glándula, pueden provocar pancreatitis. La presentación aguda es la pauta habitual, aunque algunos pacientes con lesión leve muestran presentación subaguda o crónica. La lesión isquémica de la glándula puede producirse tras técnicas quirúrgicas, sobre todo de circulación extracorpórea, y causa pancreatitis grave.

Obstrucción del conducto pancreático

La obstrucción del conducto pancreático por un adenocarcinoma ductal pancreático (cap. 180), un adenoma o carcinoma de la ampolla o una neoplasia mucinosa papilar intraductal pueden causar pancreatitis aguda. El diagnóstico de obstrucción del conducto pancreático suele establecerse con resonancia magnética (RM) con colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) o con ecoendoscopia (ecografía endoscópica). Las estenosis benignas del conducto pancreático en la ampolla de Vater se asocian a enfermedad celíaca (celiaquía) (cap. 126), enfermedad de Crohn duodenal (cap. 127) y divertículo periampular. La evidencia actual no indica que la disfunción del esfínter de Oddi sea una causa de pancreatitis aguda. Existen estudios en curso del *pancreas divisum* como posible etiología de la pancreatitis aguda.

Infecciones

Ascaris lumbricoides (cap. 327) causa pancreatitis por obstrucción del conducto pancreático, ya que los helmintos migran a través de la ampolla de Vater. Entre los virus que pueden infectar directamente las células acinares pancreáticas, causando pancreatitis, se cuentan el citomegalovirus (cap. 347), el virus de Coxsackie B (cap. 349), el adenovirus (cap. 349) y el virus de la parotiditis (cap. 340).

Pancreatitis autoinmunitaria

Se han identificado dos formas de pancreatitis autoinmunitaria.[7] La presentación más frecuente es la ictericia obstructiva que simula un adenocarcinoma pancreático o una pancreatitis crónica. Ambas se tratan en el epígrafe «Pancreatitis crónica».

Genética

Las mutaciones en el gen del tripsinógeno catiónico *(PRSS1),* que se ha identificado en el gen de familias con pancreatitis hereditaria, son más frecuentes en asociación a pancreatitis crónica, si bien a veces se detectan al principio de la evolución de la pancreatitis aguda. Múltiples mutaciones y polimorfismos adicionales se relacionan con la pancreatitis tanto aguda como crónica. Estos genes afectados comprenden el regulador de la conductancia de la fibrosis quística *(CFTR),* el inhibidor de la serina proteasa de tipo kazal 1 *(SPINK1),* el de la quimotripsina C, el receptor sensor del calcio, la carboxietil-lipasa, los de las claudinas y otros.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dolor abdominal, las náuseas y los vómitos son los síntomas distintivos de la pancreatitis aguda. El dolor abdominal se suele situar en el epigastrio y a menudo irradia a la espalda. El dolor es continuo, alcanza su intensidad máxima en 30-60 min y persiste durante días. Estos síntomas característicos pueden quedar enmascarados en pacientes que presentan *delirium,* fracaso multiorgánico o coma.

La exploración física suele detectar taquicardia. En los casos más graves se observan hipotensión, taquipnea, disnea y febrícula. Puede haber confusión, *delirium* y, muy ocasionalmente, incluso coma. El abdomen está a menudo distendido, con ruidos abdominales disminuidos. La sensibilidad dolorosa en la palpación del abdomen, epigástrica o más difusa, es característica, mientras que el rebote y la defensa son inhabituales. En ocasiones se nota matidez en la percusión en los campos pulmonares inferiores debido a derrame pleural. De manera infrecuente, en la exploración física se aprecian equimosis en el costado o el área lumbar (signo de Grey-Turner) o en la región umbilical (signo de Cullen), que se forman cuando el líquido y la sangre fluyen a estos espacios desde el retroperitoneo. A veces hay ictericia en caso de obstrucción biliar por un cálculo. La presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (cap. 94) es predictiva de una pancreatitis más grave. Taquicardia, disnea, taquipnea, hipotensión ortostática, derrame pleural, desaturación de oxígeno o shock indican pérdidas más importantes en el tercer espacio, mayor probabilidad de diversas complicaciones y peor pronóstico. La pancreatitis más grave se caracteriza por necrosis pancreática y peripancreática más sustancial, mayores acumulaciones de líquido peripancreático y mayor disfunción de órganos peripancreáticos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de pancreatitis aguda lo indican las características clínicas y lo confirman estudios de laboratorio y de imagen, que descartan otros trastornos intraabdominales importantes y ayudan a definir la gravedad y la causa más probable de la pancreatitis.[8]

Dicho diagnóstico de pancreatitis aguda requiere al menos dos de los tres criterios siguientes: dolor abdominal compatible con pancreatitis, amilasa o lipasa séricas de al menos 3 veces el límite superior de normalidad y signos compatibles con pancreatitis aguda en el estudio de imagen (TC con contraste, RM o ecografía). Los pacientes con pancreatitis leve no presentan complicaciones locales (acumulación de líquido pancreático o necrosis) o sistémicas (complicaciones por fallo orgánico), en los afectados por pancreatitis moderada aparecen complicaciones locales y/o insuficiencia transitoria en los sistemas orgánicos que persisten durante menos de 48 h, y en los que padecen pancreatitis grave se registra fracaso orgánico persistente durante más de 48 h.

Pruebas de laboratorio

Amilasa y lipasa

La mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda tienen elevaciones de las concentraciones séricas de amilasa o lipasa a las pocas horas del inicio de los síntomas. La

lipasa suele preferirse a la amilasa como prueba diagnóstica, por su mayor especificidad. Aunque la elevación en más de 3 veces el límite superior de normalidad es el valor de corte recomendado para diagnosticar la pancreatitis aguda, hasta el 25% de los casos pueden no alcanzar este umbral. Las concentraciones de lipasa tienden a mantenerse elevadas durante más tiempo que las de amilasa, pero ambas disminuyen gradualmente a lo largo de varios días. Las elevaciones en más de 3 veces el límite superior de normalidad son más específicas de la pancreatitis aguda. Los valores de amilasa y lipasa son a veces normales en los pacientes con pancreatitis aguda, en especial si la medición se retrasa varios días tras el inicio de los síntomas, y la hipertrigliceridemia puede interferir en la precisión de la medición. Ambas enzimas se eliminan por el riñón, y la insuficiencia renal puede determinar una falsa elevación del nivel de estas enzimas hasta 5 veces el límite superior de la normalidad en ausencia de pancreatitis.

Las concentraciones de amilasa y lipasa pueden estar asimismo elevadas en otras alteraciones que simulan una pancreatitis aguda, como isquemia e infarto intestinales (cap. 129), obstrucción intestinal (cap. 128), colecistitis (cap. 141) y coledocolitiasis (cap. 141). Los valores de amilasa se elevan también por embarazo ectópico, salpingitis aguda y diversas alteraciones extraabdominales, como parotiditis (cap. 340), cáncer de pulmón (cap. 177) y traumatismo craneal (cap. 368).

En algunos pacientes solo está elevada la concentración de amilasa o la de lipasa. Las mediciones seriadas de amilasa o lipasa en pacientes con pancreatitis aguda establecida no son útiles para la toma de decisiones clínicas. En pacientes con ataques recurrentes de pancreatitis, el valor máximo de amilasa o lipasa tiende a disminuir de forma progresiva.

Otras pruebas de laboratorio

En la pancreatitis grave puede haber leucocitosis, azoemia y hemoconcentración. La falta de normalización del nitrógeno ureico en la sangre (BUN) o del hematocrito con la reposición de líquidos se asocia a mayores pérdidas en el tercer espacio y a peor pronóstico. En ocasiones se desarrollan hiperglucemia, hipocalcemia e hipertrigliceridemia leve. Las elevaciones en las concentraciones de alanina aminotransferasa en más de 3 veces el límite superior de normalidad son más indicativas de colelitiasis, si bien cualquier elevación importante en los valores de bioquímica hepática elevan la probabilidad de una pancreatitis litiásica (cap. 141).

Determinación de la etiología

Para identificar la causa de la pancreatitis aguda, la anamnesis debe centrarse en el consumo de alcohol y tabaco, el eventual cólico biliar previo, los antecedentes farmacológicos y familiares, y los posibles traumatismos recientes. Dado que la colelitiasis es la principal causa de pancreatitis aguda, responsable de aproximadamente el 40% de los casos, todos los pacientes deben someterse a una exploración ecográfica abdominal para detectar cálculos biliares. La pancreatitis litiásica debe sospecharse si en los estudios de imagen se observan cálculos o un conducto biliar dilatado, o si existen valores anómalos de bioquímica hepática.

Una minuciosa anamnesis, a menudo con confirmación de los familiares, contribuye a diagnosticar la pancreatitis alcohólica, responsable de alrededor del 20% de los casos, así como la pancreatitis inducida por fármacos o toxinas y la traumática. Los valores de bioquímica sérica ayudan a identificar casos inusuales provocados por hipertrigliceridemia grave (> 1.000 mg/dl).

Si estos abordajes iniciales no son reveladores, la RM con CPRM o ecoendoscopia permite detectar cálculos biliares pequeños, microlitiasis o causas malignas o premalignas subyacentes (sobre todo en pacientes de más de 40 años).[9] Los estudios más especializados, como las pruebas genéticas, suelen reservarse para pacientes que han sufrido ataques múltiples de pancreatitis idiopática.

En el 25% de los pacientes en los que no se ha identificado una causa tras una evaluación inicial básica, la microlitiasis es la explicación subyacente más común. Con evaluación y pruebas adicionales, solo en torno al 10% de los pacientes se clasifican en última instancia como afectados por pancreatitis verdaderamente idiopática, más común en mujeres, sobre todo de edad avanzada, que en hombres.

Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen se utilizan no solo para establecer el diagnóstico, sino también para determinar la causa y el pronóstico. En la mayoría de los pacientes, la ecografía y la TC se usan de manera complementaria.

La *ecografía abdominal* permite confirmar la presencia de pancreatitis aguda, documentando el aumento de tamaño del páncreas, el edema o las colecciones de líquido peripancreático asociadas. La visualización del páncreas puede verse limitada por la constitución corporal o la superposición de gas intestinal. En pacientes con pancreatitis litiásica, la ecografía es más precisa que la TC en la identificación de cálculos biliares en la vesícula o de un colédoco dilatado.

En cambio, la *TC* tiene mayor precisión que la ecografía en la confirmación del diagnóstico de pancreatitis aguda y en la documentación de la presencia de necrosis pancreática y colecciones de líquido peripancreático. La TC es también particularmente útil para descartar trastornos intraabdominales que pueden simular una pancreatitis aguda. En una TC con contraste intravenoso, el parénquima pancreático que se opacifica continúa siendo viable, mientras que el que no lo hace se considera necrótico (fig. 130-1). El grado de necrosis del páncreas tiene importancia pronóstica, aunque no se suele apreciar con claridad en la TC hasta al menos 3 días después de la presentación de la enfermedad. La TC no se solicita de manera rutinaria para todos los pacientes con pancreatitis aguda, pero debe realizarse si el diagnóstico no está claro y en pacientes que tienen un primer ataque, enfermedad grave o complicaciones sistémicas, o bien si la enfermedad tarda en mejorar.

La *RM* es equivalente a la TC en cuanto a su capacidad para documentar la pancreatitis aguda, identificar la necrosis y diagnosticar o descartar otras enfermedades que pueden simular una pancreatitis aguda. Además, la CPRM es sensiblemente mejor que la TC en la identificación de cálculos biliares. En pacientes en estado crítico, la RM es más difícil de realizar que la TC.

La *CPRE* y la ecoendoscopia son esenciales tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de la pancreatitis aguda. La ecoendoscopia, que se emplea sobre todo para establecer la causa cuando la evaluación inicial es poco reveladora, resulta especialmente precisa para la identificación de una neoplasia maligna subyacente, lesiones premalignas, como el adenoma de la ampolla, cálculos biliares pequeños o microlitiasis. La CPRE no se usa para el diagnóstico, pero puede ser muy útil a efectos terapéuticos.

Determinación de la gravedad

La pancreatitis grave se caracteriza por fracaso orgánico sistémico y por complicaciones pancreáticas locales, como necrosis, colecciones de líquidos o seudoquistes.[10] La disfunción del órgano puede ser única o múltiple, de inicio temprano o tardío, y progresiva, persistente o transitoria. En la pancreatitis grave aguda, como parte de la respuesta sistémica inflamatoria, los cuadros más frecuentes son insuficiencia renal, insuficiencia pulmonar e insuficiencia circulatoria.

Durante el ataque agudo, colecciones de líquidos mal delimitadas alrededor del páncreas se extienden a varios espacios retroperitoneales y peritoneales. La mayoría de este líquido inflamatorio se resolverá, aunque parte se acumulará formando una colección de líquido más redondeada y circunscrita, llamada seudoquiste (fig. 130-2). De modo similar, áreas de necrosis pancreática y parapancreática formarán en último término una pared circundante, comenzando a ablandarse y licuarse y constituyendo en realidad una «necrosis pancreática compartimentada». En lo referente a licuefacción y necrosis, el proceso suele llevar varias semanas. Es importante distinguir los seudoquistes de la necrosis pancreática compartimentada. En la TC parecen similares, pero son fáciles de diferenciar mediante RM o ecoendoscopia, ya que las colecciones necróticas contienen material tanto sólido como líquido. Los mayores grados o cantidades de necrosis se correlacionan generalmente con un elevado riesgo de resultado adverso, en particular si la infección se desarrolla en tejido necrótico desvitalizado. Muchos de los pacientes con necrosis pancreática pueden no desarrollar fracaso orgánico. En cualquier caso, este es bastante infrecuente en ausencia de necrosis pancreática.

Estratificación del riesgo

Diversas características clínicas identifican a los pacientes con mayor riesgo, entre ellos los de mayor edad, los obesos y los que presentan enfermedades concomitantes más graves o más numerosas. En particular, la obesidad incrementa de forma drástica el riesgo de padecer una pancreatitis más grave. Características clínicas adicionales que

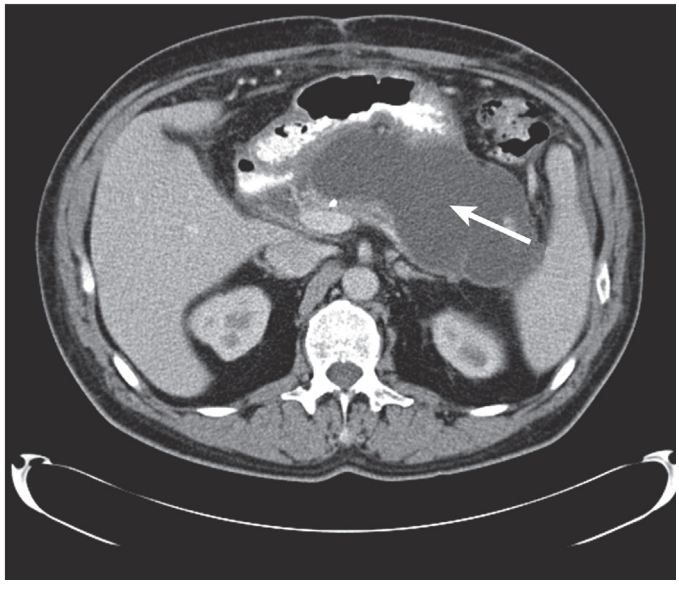

FIGURA 130-1. **Tomografía computarizada que muestra una extensa área del páncreas sin realce con contraste intravenoso *(flecha)*, compatible con necrosis pancreática.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

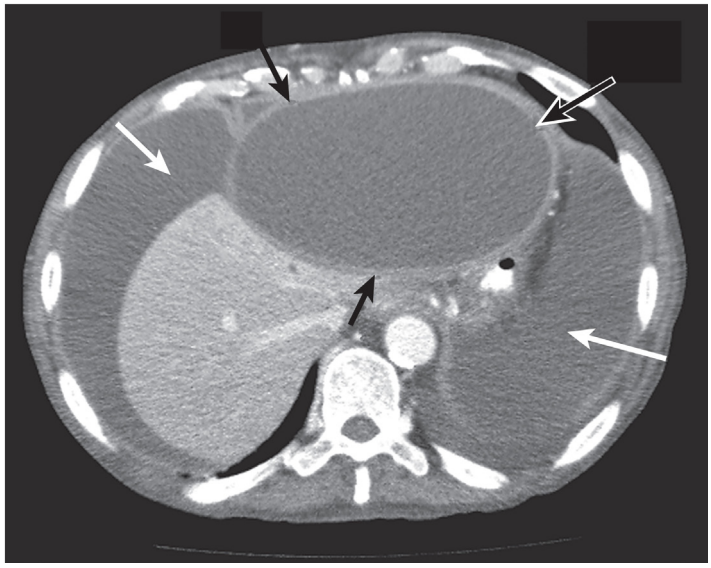

FIGURA 130-2. **Se observa un seudoquiste de gran tamaño *(flechas negras).* Además, se aprecia ascitis que rodea el hígado *(flechas blancas),* debida a una fuga del seudoquiste (ascitis pancreática).**

TABLA 130-2 COMPLICACIONES DE LA PANCREATITIS AGUDA

COMPLICACIÓN	EJEMPLOS
Complicaciones sistémicas	Hipotensión y shock Síndrome de dificultad respiratoria del adulto Insuficiencia renal aguda Coagulación intravascular diseminada Hipocalcemia Hipertrigliceridemia Hiperglucemia Encefalopatía y coma
Hemorragia digestiva	Úlcera de estrés Seudoaneurisma
Complicaciones locales (pancreáticas)	Colección de líquido peripancreático aguda Seudoquiste (infectado y estéril) Colección necrótica aguda Necrosis pancreática compartimentada (infectada y estéril) Obstrucción duodenal y biliar

pueden ser predictivas comprenden la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sobre todo si persiste durante más de 48 h, y los datos de laboratorio compatibles con depleción de volumen intravascular (hematocrito o BUN elevados). Además de contar con esta estimación cualitativa del pronóstico, se han desarrollado sistemas de puntuación de múltiples factores, con objeto de ayudar a orientar a los profesionales clínicos en el calibrado del pronóstico, sin que exista, sin embargo, evidencia de que estos complejos sistemas de puntuación sean superiores al criterio clínico experimentado.

TRATAMIENTO

Medidas generales de soporte

La mayoría de los pacientes se recuperan en algunos días, aunque no suele ser posible identificarlos en el momento del ingreso.

Inicialmente se recomienda para todos los pacientes una dieta absoluta. El control del dolor requiere con frecuencia opiáceos por vía parenteral, y la hidromorfona (en dosis divididas de 1 a 2 mg i.v. cada 4-6 h, con posterior ajuste según las necesidades) es, en general, la opción preferida.

Sin embargo, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden ser tan útiles como los opiáceos en 24 h.[A1] Los pacientes con pérdida en el tercer espacio significativa, a menudo incrementada por ingesta oral inadecuada previa o pérdida de líquidos por vómitos, presentarán evidencia de hipovolemia. Incluso en la pancreatitis leve, las pérdidas de líquido pueden ser sustanciales. La reposición de líquidos (cap. 92) apropiada se recomienda en todas las guías clínicas.[11] Se prefiere una reposición de líquidos moderada (1,5 ml/kg/h de solución de Ringer lactato en todos los pacientes, precedida por un bolo de 10 ml/kg solo si el paciente presenta hipovolemia), con revaluación y ajuste a las 12, 24, 48 y 72 h[A2] para corregir la presión arterial y el pulso, reducir el hematocrito y el BUN hasta valores normales y asegurar una diuresis de al menos 0,5 ml/kg/h. Una infusión más agresiva de líquido empeora los resultados, principalmente al elevar el riesgo de insuficiencia respiratoria por sobrecarga de líquidos, pero también de fracaso orgánico, insuficiencia cardíaca y síndrome compartimental abdominal. Para evitar estos posibles efectos adversos, el tratamiento con líquidos debe guiarse por el principio de que el paciente disponga de la reserva fisiológica necesaria para manejarlo.

En ocasiones es necesario el tratamiento de náuseas y vómitos, para el que se prefieren, en general, los antagonistas de la 5-HT_3 (tabla 118-5). La succión nasogástrica rara vez es necesaria.

Los pacientes con pancreatitis leve o moderada pueden tomar alimento cuando sienten que son capaces de tolerarlo, incluso antes de que las concentraciones enzimáticas se hayan normalizado por completo o de que el dolor esté completamente ausente. Iniciar la alimentación oral en las 48 h siguientes a la hospitalización es tan seguro como comenzarla más tarde, y reduce también la duración de la estancia hospitalaria. No es necesario empezar con una dieta de líquidos claros: la alimentación puede iniciarse con una dieta sólida pobre en grasa como primera comida.

En pacientes con pancreatitis más grave (basándose en el fracaso orgánico temprano, pérdidas de líquido en el tercer espacio sustanciales o enfermedades concomitantes) es apropiado el ingreso en una unidad de cuidados intermedios o en una unidad de cuidados intensivos (UCI). El atento control del fracaso orgánico progresivo, las complicaciones metabólicas y el estado de líquidos es fundamental en estos pacientes. En pacientes con pancreatitis grave, la nutrición enteral (alimentación oral o con sonda) es más segura y menos costosa que la nutrición parenteral total, que debe emplearse muy ocasionalmente. En pacientes cuya enfermedad parece lo bastante grave como para que no sean capaces de comer durante 5 a 7 días, es posible considerar la alimentación con sonda. Como alternativa, una opción razonable es esperar hasta 5 días para ver si los pacientes con pancreatitis grave aguda pueden comer, reservando la alimentación con sonda para lo que no puedan comer después de esos 5 días.[12] En pacientes a los que se les da alimentación con sonda, es indiferente que la sonda sea nasogástrica, nasoduodenal o nasoyeyunal. Por otra parte, no hay evidencia de que las fórmulas elementales o semielementales sean mejores que las fórmulas poliméricas estándar.

Tratamiento de las complicaciones

En la mayoría de los pacientes con una pancreatitis aguda de tipo litiásico, el cálculo biliar responsable ha pasado ya al duodeno, pero los que presentan cálculos persistentes o múltiples corren mayor riesgo de colangitis y (posiblemente) de pancreatitis grave. Las actuales guías clínicas recomiendan la CPRE urgente en pacientes cuya pancreatitis litiásica es complicada por evidencia de colangitis (p. ej., fiebre, ictericia, dolor en el cuadrante superior derecho) y CPRE precoz para los pacientes con evidencia de persistencia del cálculo biliar (p. ej., cálculo persistente visible en el estudio de imagen, ictericia, dilatación persistente de la vía biliar o deterioro de la bioquímica hepática 48 h después del ingreso). En pacientes con pancreatitis grave, manifestada por un fracaso orgánico temprano y progresivo, pero que no presentan colangitis, la CPRE no ofrece mejor resultado que los cuidados conservadores.[A3]

Las complicaciones sistémicas (tabla 130-2) de la pancreatitis aguda grave incluyen algunas que se parecen a las observadas en otros pacientes de la UCI (p. ej., neumonía asociada al respirador, infección del acceso vascular), así como los problemas metabólicos específicos que aparecen en este contexto.[13] La hiperglucemia es frecuente y contribuye a tasas más elevadas de infección. En una pancreatitis grave, las cifras de calcio iónico suelen ser normales, pero la hipocalcemia es común, debido a la disminución de la concentración de albúmina sérica. No se requiere tratamiento si no se detecta ningún signo de hipocalcemia, como tetania o signo de Chvostek (cap. 227). La hipertrigliceridemia leve es común, pero la hipertrigliceridemia subyacente no produce pancreatitis aguda, salvo que la concentración de triglicéridos sobrepase los 1.000 mg/dl. Las concentraciones de triglicéridos descienden de inmediato si el paciente se somete a una dieta absoluta.

Las infecciones en pacientes con pancreatitis aguda incluyen infecciones urinarias, neumonía, infecciones de la vía de acceso vascular e infección por *Clostridioides difficile.* La asistencia de enfermería de alta calidad, la estrategia antibiótica apropiada y la cuidadosa atención a catéteres y vías pueden minimizar estas infecciones. Por otro lado, los pacientes con pancreatitis necrosante sufren necrosis pancreática infectada. Aunque la necrosis infectada tiene un impacto sustancial en el pronóstico, los antibióticos profilácticos no aportan beneficios a los pacientes con necrosis estéril. La necrosis infectada suele ocurrir en 2-3 semanas desde el inicio de la enfermedad y va precedida de fiebre, leucocitosis y dolor abdominal de intensificación progresiva. Los microorganismos responsables suelen ser bacilos gramnegativos y otros miembros de la flora intestinal, aunque *Staphylococcus aureus* también reviste importancia. Si se sospecha una necrosis infectada, se solicitará una TC con contraste. El hallazgo de gas en la colección necrótica es un signo, específico, pero no sensible, de necrosis infectada. La aspiración con aguja fina, dirigida por TC, del área necrótica puede realizarse para obtener una muestra para cultivo y tinción de Gram, que, sin embargo, no es necesaria en pacientes cuyas características clínicas, como fiebre, leucocitosis y agravamiento del dolor abdominal, son firmemente indicativas de necrosis pancreática infectada. Los antibióticos con cirugía diferida, si fuera necesaria, ofrecen resultados tan positivos como el drenaje quirúrgico inmediato en una pancreatitis necrosante infectada.[A4] Los antibióticos con penetración apropiada en la necrosis (p. ej., imipenem/cilastatina 500 mg i.v. cada 8 h, meropenem 500 mg i.v. cada 8 h,

metronidazol 500 mg i.v. cada 8 h más ciprofloxacino 400 mg i.v. cada 8 h o ceftacidima 500 mg i.v. cada 8 h; v. tabla 266-4) deben iniciarse si la infección se sospecha o se documenta, ajustando el régimen específico al microorganismo, si se conoce. El uso de antibióticos intravenosos debe mantenerse durante varias semanas para permitir que el material necrótico se delimite totalmente, empiece a licuarse y quede encapsulado. Si los pacientes sufren sepsis, parece razonable la colocación de un drenaje percutáneo en la colección para estabilizar al paciente. Cuando esta necrosis compartimentada está lo bastante licuada como para permitir abordajes menos invasivos, pueden aplicarse tratamientos percutáneos, endoscópicos o de cirugía mínimamente invasiva.[14] En general se prefiere la necrosectomía transgástrica endoscópica, aunque también son eficaces los abordajes mínimamente invasivos.[A5-A7] El drenaje quirúrgico abierto debe evitarse.

Las colecciones de líquido alrededor del páncreas (colecciones de líquido peripancreático agudas) son comunes en la pancreatitis aguda y no requieren tratamiento específico. La mayoría se resuelven espontáneamente, aunque algunas maduran formando un seudoquiste encapsulado. Es importante distinguir un seudoquiste (en general, fuera de los confines del páncreas y lleno de líquido) de un área de necrosis (en general, dentro de los confines del páncreas y formada por una mezcla de material sólido y líquido). El tratamiento tampoco es necesario para los seudoquistes asintomáticos, aunque sean grandes, mientras que sí está indicado para seudoquistes que producen dolor abdominal, obstruyen una víscera hueca circundante o se asocian a infección o hemorragia. Un seudoquiste puede tratarse de manera satisfactoria mediante procedimientos percutáneos, endoscópicos o de cirugía mínimamente invasiva, y la elección entre ellos depende del conocimiento y la experiencia en la intervención a nivel local y de la localización anatómica.

En ocasiones, la hemorragia complica un seudoquiste y el sangrado en el quiste puede alcanzar el intestino por el conducto pancreático. En algunos pacientes, la hemorragia en el seudoquiste puede deberse a un seudoaneurisma de una arteria visceral próxima; este tipo de hemorragia suele ser masiva. Una hemorragia digestiva idiopática o una súbita caída sin explicación del hematocrito en un paciente con pancreatitis o un seudoquiste requieren una TC con contraste urgente, seguida de embolización si se identifica un seudoaneurisma.

Tratamiento para la prevención de la pancreatitis recidivante

La prevención de las recidivas requiere un conocimiento preciso de su causa precipitante. Es importante insistir en la abstinencia del consumo de alcohol y tabaco, con indicación de los recursos apropiados para facilitarla. La colecistectomía previene ulteriores ataques de pancreatitis litiásica y debe realizarse en la hospitalización inicial.[A8] En pacientes con presunta pancreatitis aguda «idiopática», una colecistectomía empírica puede considerarse, si se han descartado eventuales causas alternativas,[15] ya que en muchos de estos pacientes la colelitiasis es la etiología.[A9] En pacientes con pancreatitis litiásica, pero que no son buenos candidatos a cirugía, la esfinterotomía biliar endoscópica proporciona una protección razonable frente a ataques posteriores. El control de los lípidos séricos previene, asimismo, ataques ulteriores de pancreatitis hipertrigliceridémica. El tratamiento de las lesiones que obstruyen el conducto pancreático, como estenosis y adenomas de la ampolla, previene igualmente la recidiva.

El riesgo de pancreatitis post-CPRE se reduce con una cuidadosa selección de los pacientes, el uso de supositorios de AINE durante la intervención, la hidratación intravenosa agresiva o la colocación de endoprótesis temporales de pequeño calibre en el conducto pancreático.[A10]

PRONÓSTICO

Más del 80% del total de pacientes con pancreatitis aguda se recuperan pronto sin desarrollar pancreatitis grave, aunque hasta el 30% pueden terminar por desarrollar diabetes o insuficiencia pancreática exocrina. La mortalidad suele deberse a fracaso multiorgánico, bien por la propia pancreatitis aguda o bien por infecciones intrahospitalarias, como la infección de colecciones de líquido pancreáticas o de tejido pancreático necrótico. El fracaso orgánico precoz (en las primeras 24 h desde el ingreso), el fracaso multiorgánico y el fracaso de órgano persistente o progresivo (más allá de las 48 h desde el ingreso) se asocian a hospitalización prolongada, ingreso en la UCI, necesidad de cirugía y muerte. La mortalidad global es del orden del 2%, si bien alcanza hasta el 30% en pacientes con enfermedades concomitantes más graves (en particular, en obesos) y en pacientes que desarrollan necrosis pancreática, infección o fracaso orgánico. Aunque la asistencia de alta calidad en la UCI disminuye la mortalidad, ningún tratamiento específico ha demostrado hasta el momento que reduzca estos riesgos.

Para los pacientes con pancreatitis alcohólica aguda, la mortalidad a largo plazo es unas 4 veces mayor que la de la población general, casi siempre por alteraciones relacionadas con el alcohol. La pancreatitis aguda debida a hipertrigliceridemia presenta también un pronóstico adverso. En las producidas por otras causas, la mortalidad presenta una mínima elevación con respecto a la de la población general.

PANCREATITIS CRÓNICA

DEFINICIÓN

La pancreatitis crónica es un síndrome asociado a un amplio espectro de factores predisponentes de riesgo y desencadenantes ambientales. Generalmente, evoluciona después de episodios de pancreatitis aguda recurrente, y la transición entre las formas aguda y crónica es a menudo difícil de identificar. Sus rasgos habituales incluyen dolor abdominal, insuficiencia exocrina y/o endocrina, y evidencia de imagen de atrofia pancreática, calcificación o conducto pancreático dilatado.[16] La progresión de la pancreatitis crónica es variable, pero el cuadro a menudo culmina con fibrosis pancreática irreversible y generalizada, con inflamación crónica y daño de nervios, conductos, ácinos e islotes.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la pancreatitis crónica sintomática en los países occidentales es de entre 40 y 70 de cada 100.000 personas, con una incidencia estimada de entre 5 y 8 casos por 100.000 personas. En EE. UU., la pancreatitis crónica es la causa de unas 125.000 consultas ambulatorias y 25.000 hospitalizaciones anuales. Es interesante el hecho de que la prevalencia de los signos histológicos de pancreatitis crónica en los estudios de autopsia se aproxima al 5%, lo que indica que muchas personas experimentan algún daño crónico en el páncreas como consecuencia del envejecimiento normal, otras enfermedades (p. ej., diabetes) o la exposición a toxinas (p. ej., por tabaquismo o consumo de alcohol), por más que, a lo largo de la vida, no manifiesten ningún síntoma o signo de pancreatitis crónica.

BIOPATOLOGÍA

Múltiples polimorfismos y mutaciones genéticos pueden predisponer a la pancreatitis crónica, y diversos desencadenantes ambientales e inmunitarios dan inicio a la enfermedad.[17] Episodios de inflamación aguda, clínicos o subclínicos, en último término alteran el ambiente inflamatorio del páncreas, con desplazamiento a inflamación crónica, lesión celular, muerte celular, activación de las células estrelladas del páncreas y progresión a fibrosis. Este proceso se autoperpetúa y da lugar al característico daño histológico.

Los mecanismos del dolor de la pancreatitis crónica son complejos. El daño de los nervios nociceptivos pancreáticos y la interacción neuroinmunitaria promovidos por el estado inflamatorio crónico constituyen la principal causa del dolor, si bien el dolor crónico puede llegar a producir hiperalgesia visceral, de la médula espinal y central.

Alcohol y tabaco

El alcohol causa alrededor del 50% del total de casos de pancreatitis crónica en EE. UU. El riesgo depende de la dosis, aunque en general requiere una ingesta sostenida de 4 o 5 bebidas alcohólicas al día durante más de 5 años. La mayoría de las personas (el 95%) que consumen esta elevada cantidad de alcohol no desarrollan pancreatitis crónica, lo que apunta a importantes cofactores, tales como factores de riesgo genéticos y consumo de cigarrillos. El tabaquismo, que aumenta el riesgo de pancreatitis crónica en 2-3 veces, con efecto dependiente de la dosis, se estima que es responsable de un 25% del riesgo atribuible de pancreatitis crónica, y que la continuación del consumo de tabaco tras el diagnóstico acelera la evolución de la enfermedad. Este riesgo parece ser sinérgico, por lo que la combinación de alcohol y tabaco supone un efecto superior al aditivo.

Genética

La pancreatitis hereditaria es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por aparición temprana de pancreatitis aguda y crónica, desarrollo de insuficiencia pancreática exocrina y endocrina, y un alto riesgo de adenocarcinoma ductal de páncreas (cap. 180). Según parece, las mutaciones del gen *PRSS1* determinan una ganancia de función, de forma que el tripsinógeno mutante, una vez activado a tripsina, resulta difícil de inactivar. Esta tripsina, si por su cuantía desborda los mecanismos protectores habituales, puede activar otras enzimas pancreáticas, produciendo daño glandular y, en última instancia, pancreatitis crónica. Uno de los mecanismos protectores es el inhibidor de la tripsina llamado proteína *SPINK1*. Las mutaciones de pérdida de función en *SPINK1* predisponen a pancreatitis crónica. Las mutaciones relevantes del regulador de la conductancia en *CFTR* dan lugar a fibrosis quística (cap. 77), que puede asociarse a pancreatitis crónica y atrofia del páncreas, dependiendo de la localización de la mutación. Ciertas mutaciones de *CFTR* predisponen a la pancreatitis crónica sin ocasionar las manifestaciones sinopulmonares de la fibrosis quística clásica. Diversos polimorfismos genéticos adicionales en los genes del receptor detector de calcio, la quimotripsina C, la carboxietil-lipasa, las claudinas y otros también se asocian a pancreatitis crónica. Con excepción del *PRSS1*, estos polimorfismos predisponen a la pancreatitis crónica y pueden actuar como genes modificadores, aunque no son causa suficiente para el desarrollo de la enfermedad.

Obstrucción del conducto pancreático

La obstrucción crónica del conducto pancreático por trastornos benignos, premalignos y malignos puede provocar pancreatitis crónica, generando en la glándula flujo retrógrado desde la obstrucción. Ejemplos de ella son enfermedades duodenales causantes de obstrucción en la ampolla (enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, adenoma o carcinoma), así como estenosis del conducto pancreático benignas (tras pancreatitis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

grave, cirugía pancreática o traumatismo abdominal) y malignas (adenocarcinoma ductal pancreático, neoplasias mucinosas papilares intraductales).

Otras causas

La pancreatitis autoinmunitaria es una enfermedad que suele presentarse como una masa en el páncreas, con ictericia obstructiva, que simula un cáncer, aunque también se manifiesta como pancreatitis crónica y, rara vez, aguda.[18] Dado que el cáncer es más frecuente que la pancreatitis autoinmunitaria, debe descartarse (habitualmente mediante ecoendoscopia). La pancreatitis autoinmunitaria de tipo 1 se caracteriza por edema difuso del páncreas, elevación de la IgG4 en el suero y afectación de otros órganos, en especial con estenosis biliares, inflamación de las glándulas salivales, fibrosis retroperitoneal y lesiones renales. Histológicamente, estos órganos están infiltrados por células inflamatorias crónicas, sobre todo por células plasmáticas portadoras de IgG4 en su superficie, ya que forma parte del espectro de la enfermedad relacionada con IgG4.[19] La pancreatitis autoinmunitaria de tipo 2, que afecta solo al páncreas y no se asocia a elevaciones de IgG4, puede solaparse con la colangitis autoinmunitaria.

Aunque la mayoría de las pancreatitis crónicas suceden a múltiples episodios de pancreatitis aguda, un solo ataque agudo grave que cause una sustancial necrosis pancreática puede provocar una estenosis ductal o destruir la suficiente cantidad de glándula como para producir una insuficiencia exocrina y endocrina. Otras enfermedades que ocasionan ataques repetidos de pancreatitis pueden conducir a una pancreatitis crónica. Por ejemplo, la hipertrigliceridemia causa pancreatitis aguda recurrente, que desemboca en pancreatitis crónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma más habitual es el dolor abdominal, responsable del gran efecto negativo sobre la calidad de vida. Puede ser episódico o constante, y generalmente se presenta en el epigastrio, con irradiación a la espalda.[20] Algunos pacientes presentan un episodio de pancreatitis aguda, para después desarrollar evidencia de pancreatitis crónica, mientras que otros muestran una pancreatitis crónica en su primera presentación. Si el dolor es episódico, el paciente puede clasificarse como afectado por pancreatitis aguda o por un brote agudo de pancreatitis crónica. Cuando el dolor es intenso, aparecen náuseas y vómitos. El dolor empeora, mejora o se estabiliza a lo largo del tiempo. Hasta el 5% de los pacientes no experimentan dolor, sino insuficiencia pancreática exocrina (esteatorrea, pérdida de peso) o endocrina (diabetes mellitus). La enfermedad tiende a progresar con el tiempo, aun cuando se erradique la causa original (p. ej., alcohol). En ocasiones, el dolor se autoperpetúa, incluso aunque el tratamiento tenga éxito.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede sospecharse por las características clínicas, pero debe confirmarse mediante pruebas que identifican el daño estructural del páncreas o la alteración de su función (tabla 130-3).[21] Las concentraciones séricas de amilasa o lipasa no son útiles para el diagnóstico de la pancreatitis crónica. El valor sérico del tripsinógeno (también llamado tripsina) es anormalmente bajo en pacientes con pancreatitis crónica lo bastante avanzada como para causar esteatorrea, aunque a veces es normal en pacientes con un nivel de avance menor de la enfermedad. Las concentraciones séricas de glucosa están elevadas en pacientes con insuficiencia endocrina.

La pancreatitis crónica es una enfermedad lentamente progresiva y pueden pasar años sin que se aprecien daño glandular visible (p. ej., en la TC) o insuficiencia funcional (p. ej., con esteatorrea o diabetes mellitus). La precisión de todas las pruebas diagnósticas es mayor si la enfermedad está muy avanzada y, para todas ellas, es menor en las etapas iniciales.

Desde un punto de vista práctico, el diagnóstico se establece en la mayor parte de los pacientes por TC o RM.[22] El desafío diagnóstico se centra en los pacientes que presentan un síndrome de dolor intenso indicativo de pancreatitis crónica, pero que muestran una TC o una RM normales o mínimamente anómalas. En ellos, la RM con CPRM-secretina o la ecoendoscopia son las mejores opciones, salvo que se disponga de una prueba de función pancreática basada en la secretina. La CPRE no debe emplearse solo a efectos diagnósticos.

Alrededor del 20% de los pacientes con pancreatitis crónica no muestran ninguna causa clara, y estos casos son más frecuentes en las mujeres. Algunos pacientes pueden tener mutaciones genéticas subyacentes y otros pueden consumir de manera oculta alcohol y/o tabaco. Se diferencian dos formas generales de pancreatitis idiopática crónica. En la primera, el dolor es el rasgo predominante, y el inicio de la enfermedad se produce en la edad adulta joven. En el segundo, el comienzo tiene lugar en la mediana edad y las insuficiencias exocrina y endocrina, en vez del dolor abdominal, son las principales manifestaciones clínicas. A medida que se identifican más polimorfismos genéticos, es menor la prevalencia relativa de la pancreatitis idiopática.

Pruebas de la estructura pancreática

Las radiografías simples de abdomen revelan en ocasiones calcificaciones pancreáticas difusas o focales en pacientes con pancreatitis crónica avanzada. Pese a su especificidad para la pancreatitis crónica, estos signos se detectan solo después de años de enfermedad.

La ecografía abdominal tiene una utilidad limitada, porque el gas superpuesto a menudo limita la capacidad de visualizar el páncreas. Un conducto pancreático anómalo, las calcificaciones pancreáticas, la atrofia glandular o las alteraciones de la textura ecógena se registran en alrededor de un 60% de los pacientes.

La TC es la prueba diagnóstica más usada para la pancreatitis crónica y permite obtener imágenes de gran calidad del páncreas y del conducto pancreático. Los signos característicos comprenden dilatación de la vía pancreática, calcificaciones ductales o parenquimatosas y atrofia (fig. 130-3). Estas alteraciones estructurales tardan años en aparecer, de modo que la TC resulta poco precisa en las etapas iniciales o en las pancreatitis crónicas menos avanzadas. Al igual que la TC, la RM proporciona imágenes detalladas del páncreas, y la adición de la CPRM facilita una evaluación incluso mejor de la morfología del conducto pancreático. La secretina puede administrarse en el momento de la CPRM, ya que facilita la visualización del conducto pancreático. La RM con CPRM-secretina es más sensible que la TC para detectar los cambios tempranos de la pancreatitis crónica.

La ecoendoscopia ofrece imágenes muy detalladas del parénquima y del conducto pancreáticos (fig. 130-4). Un resultado normal de la ecoendoscopia descarta prácticamente una pancreatitis crónica, mientras que una anomalía importante en ella es altamente compatible con la pancreatitis crónica. La CPRE ofrece las imágenes más detalladas del conducto pancreático, así como la oportunidad de aplicar un tratamiento (v. más adelante). Las alteraciones del conducto comprenden dilatación, irregularidad, cálculos ductales y estenosis (fig. 130-5). No obstante, la CPRE comporta riesgo de pancreatitis, por lo que solo debe usarse cuando esté planificado un tratamiento.

Pruebas de función pancreática

La cuantificación de la grasa en las heces recogidas durante 72 h, durante la toma de una dieta rica en grasa, permite documentar la esteatorrea, pero apenas se realiza. El análisis cualitativo de la grasa con tinción de Sudán de una muestra fecal ofrece escasa sensibi-

TABLA 130-3 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA LA PANCREATITIS CRÓNICA*

ESTRUCTURALES	FUNCIONALES
Biopsia	Prueba hormonal (secretina)
Ecoendoscopia	Elastasa fecal
Resonancia magnética con colangiopancreatografía por resonancia magnética, con o sin infusión de secretina	Concentración sérica de tripsina
	Grasa fecal
	Nivel de glucemia
Tomografía computarizada	
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	
Ecografía	
Radiografía simple de abdomen	

*Enumeradas en orden aproximado de sensibilidad decreciente.

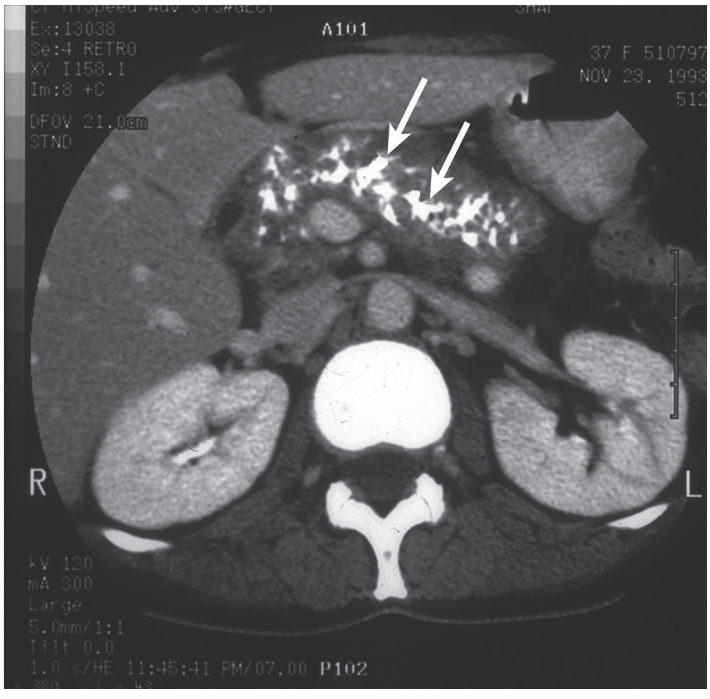

FIGURA 130-3. **Tomografía computarizada que muestra una calcificación pancreática en un paciente con pancreatitis crónica de larga duración *(flechas).***

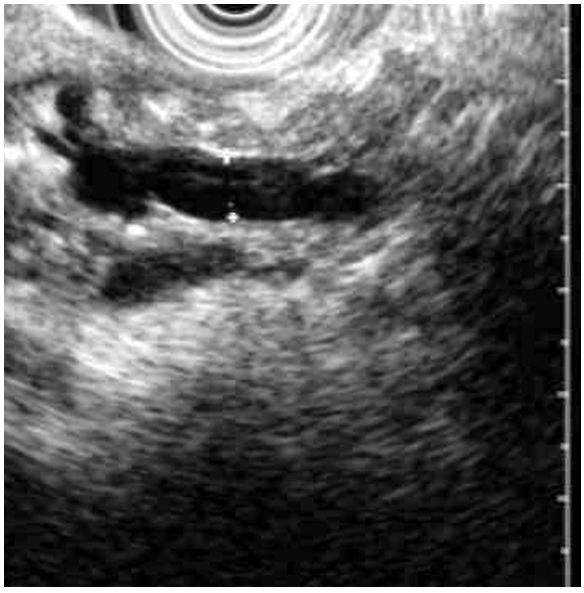

FIGURA 130-4. **Ecoendoscopia en un paciente con pancreatitis crónica que muestra un conducto pancreático dilatado *(marcas en el borde del conducto principal)*.**

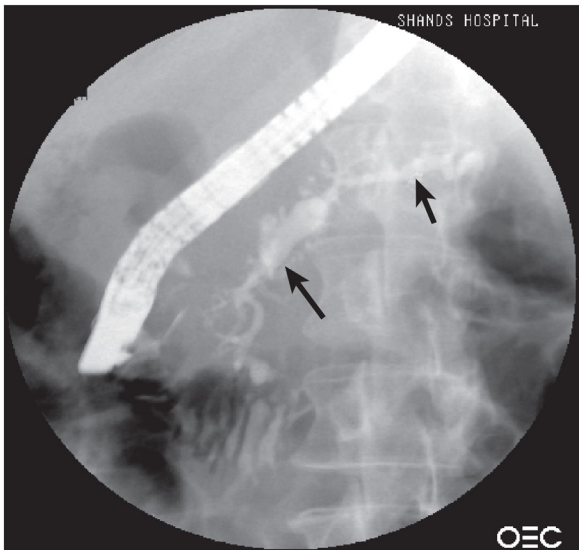

FIGURA 130-5. **Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica que muestra un conducto pancreático muy irregular, con áreas de dilatación y estenosis, en un paciente con pancreatitis crónica *(flechas)*.**

lidad y especificidad. Las concentraciones fecales de elastasa pancreática disminuyen por debajo de 200 µg/g en pacientes con una insuficiencia pancreática exocrina. Esta prueba se puede efectuar si el paciente recibe tratamiento con enzimas pancreáticas.

En una de las pruebas directas de la función pancreática se introduce un tubo o endoscopio hasta el duodeno, donde se recogen las secreciones pancreáticas y se analiza en ellas la concentración de bicarbonato tras una dosis suprafisiológica de secretina. Un estudio normal se define con al menos una de las muestras con una concentración máxima de bicarbonato de 80 mEq/l o más. Esta prueba se hace anómala en la pancreatitis antes que cualquier otra en el proceso de la enfermedad, por lo que es más adecuada para diagnosticar la pancreatitis crónica temprana. No obstante, la prueba no es muy accesible ni se utiliza mucho.

TRATAMIENTO

El tratamiento del dolor comienza con medidas firmes, destinadas a conseguir que los pacientes dejen de consumir alcohol y tabaco, si pudieran aplicarse.

Tratamiento del dolor

Muchos pacientes necesitan analgésicos. Es apropiado empezar con los menos potentes (como AINE o tramadol en dosis de 50-100 mg cada 6 h). En la mayoría de los casos resulta apropiado añadir un fármaco complementario, como un gabapentoide (p. ej., pregabalina con inicio a 75 mg dos veces al día), un antidepresivo tricíclico (p. ej., amitriptilina, comenzando con 50 mg por la noche, o nortriptilina, comenzando con 10 mg, también por la noche), un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina o un inhibidor combinado de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina, con la dosis de inicio habitual (v. tabla 362-5).[23] También se utilizan combinaciones de estos fármacos complementarios. Los antioxidantes (mezclas de selenio, vitaminas E y C, β-caroteno y metionina) también ejercen un efecto beneficioso sobre el dolor en determinados pacientes con deficiencias preexistentes.

El agravamiento súbito del dolor requiere la investigación de complicaciones específicamente tratables, como seudoquiste, obstrucción de un órgano hueco circundante (p. ej., duodeno o conducto biliar) o carcinoma superpuesto. Una TC o una RM de buena calidad son en general suficientes para descartar estas posibilidades. Estas pruebas de imagen pueden ayudar también a elegir el tratamiento adecuado. Los pacientes con un conducto dilatado (generalmente > 5 mm) son los mejores candidatos a tratamiento endoscópico y quirúrgico para el dolor. Los pacientes sin dilatación del conducto no son adecuados para la mayor parte de los abordajes endoscópicos y quirúrgicos, por lo que deben enfocarse al tratamiento médico (tabla 130-4). Por desgracia, a menudo el dolor persiste a pesar del tratamiento. Un bloqueo del plexo celíaco con bupivacaína puede efectuarse de forma relativamente fácil y segura, aunque la consecución de un alivio sustancial del dolor es impredecible y, en el mejor de los casos, se obtiene solo durante semanas.

Otros tratamientos médicos

El tratamiento con enzimas pancreáticas se utiliza habitualmente para tratar la insuficiencia exocrina y, en ocasiones, el dolor, aunque se carece de evidencia sobre su eficacia a este último respecto. La pancreatitis autoinmunitaria responde con prontitud al tratamiento con esteroides (en general, 40 mg de prednisona diarios durante 4 semanas, con posterior disminución a 5 mg/semana durante las 7 semanas siguientes), si bien son comunes las recidivas, sobre todo en pacientes con obstrucción biliar. Para mantener la remisión puede necesitarse continuar con prednisolona en una dosis diaria baja (p. ej., 5-7,5 mg diarios durante 3 años)[A11] o emplear agentes alternativos (p. ej., azatioprina o rituximab, bajo la dirección de un especialista).

Tratamiento endoscópico y litotricia

La CPRE se usa para dilatar estenosis y colocar endoprótesis en ellas. Los cálculos ductales, si no son demasiado grandes ni están impactados, también se pueden extraer. La litotricia de los cálculos de mayor tamaño es necesaria, casi siempre, para disgregar el cálculo hasta fragmentos de tamaño manejables. La CPRE alcanza su máxima utilidad en pacientes con obstrucción dominante en la cabeza pancreática con dilatación ductal retrógrada. Desde el punto de vista técnico, esta modalidad surte efecto en más del 80% de los pacientes seleccionados cuidadosamente; el dolor desaparece en el 70-80% de las ocasiones, aunque el tratamiento suele requerir varias intervenciones endoscópicas.[24]

Tratamiento quirúrgico

En general, la cirugía requiere un conducto pancreático dilatado y es, en cierta medida, más eficaz y duradera que el tratamiento endoscópico.[A12] En este contexto, la cirugía implica descompresión del conducto pancreático, resección del páncreas o una combinación de ambos. La intervención más habitual, la técnica de Puestow modificada, pasa por la incisión longitudinal del conducto pancreático desde el cuerpo del páncreas hasta un punto lo más cercano posible al duodeno; este conducto se recubre con un asa de intestino delgado desfuncionalizada para drenarlo. En el momento de la cirugía se inciden las estenosis ductales y se pueden extraer los cálculos del conducto. La intervención es relativamente sencilla si el conducto pancreático está dilatado (> 5 mm). El alivio del dolor a corto plazo es adecuado (> 80%), y alrededor del 50% de los pacientes obtienen un alivio prolongado. Otra intervención quirúrgica contra

TABLA 130-4 TRATAMIENTO DEL DOLOR

Tratamiento médico	Analgésicos y agentes complementarios • Tramadol, 50 mg, 1-2 dosis tres veces al día • Pregabalina, iniciando con 75 mg dos veces al día • Gabapentina, iniciando con 100 mg por la noche • Amitriptilina, iniciando con 50 mg por la noche • Nortriptilina, iniciando con 10 mg por la noche • ISRS (p. ej., citalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina) en las dosis de inicio recomendadas (v. tabla 362-5) Antioxidantes • Mezcla característica que contenga vitamina C (1.000 mg), vitamina E (300 UI), selenio (500 µg), metionina (2 g) y β-caroteno (10.000 UI) en la dosis diaria total
Bloqueo nervioso	Bloqueo nervioso guiado por ecoendoscopia
Tratamiento endoscópico	Endoprótesis Extracción de cálculos, litotricia
Tratamiento quirúrgico	Pancreatoyeyunostomía (operación de Puestow modificada) Resección pancreática parcial (operación de Whipple, resección de la cabeza del páncreas con preservación del duodeno, otras opciones) Pancreatectomía total con autotrasplante de islotes

ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina; TC, tomografía computarizada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el dolor es la resección pancreática parcial, casi siempre de la cabeza glandular. Estas operaciones, que comprenden la pancreatoduodenectomía clásica (operación de Whipple), así como diversas variaciones de la resección de la cabeza pancreática con preservación del duodeno, proporcionan el mismo alivio del dolor a corto plazo,[A13] así como mayor alivio a largo plazo que la técnica de Puestow modificada, aunque tal vez con mayor morbilidad. Algunas evidencias señalan que resulta más eficaz una intervención quirúrgica en un momento temprano durante la evolución clínica.[A14] La pancreatectomía total, asociada en general a autotrasplante de células de los islotes obtenidas en cultivo, se considera actualmente una opción de último recurso en adultos.

Insuficiencia exocrina

La esteatorrea y la digestión defectuosa solo aparecen cuando se pierde el 90% de la secreción enzimática del páncreas, pasados al menos 5-10 años de la enfermedad. El paciente puede notar pérdida de peso y observar heces oleosas, y no siempre presenta diarrea.[25] Los pacientes con pancreatitis crónica e insuficiencia exocrina digieren mal las grasas, las proteínas y los hidratos de carbono, pero la digestión defectuosa de las grasas es, en general, la más intensa (incluyendo la de las vitaminas liposolubles, en particular la vitamina D). El diagnóstico de insuficiencia exocrina habitualmente lo indican síntomas como heces oleosas o flotantes y pérdida de peso. El análisis de las heces recogidas durante 72 h es el método más preciso para documentar la esteatorrea y calibrar la eficacia del tratamiento, si bien rara vez se realiza. La alternativa óptima al análisis de la grasa en las heces de 72 h son las características clínicas y una elastasa fecal inferior a 200 µg/g, unidas a una respuesta adecuada al tratamiento de reposición enzimática.

El tratamiento de reposición de enzimas pancreáticas (tabla 130-5) puede normalizar la absorción de grasas y vitaminas hidrosolubles, mantener la nutrición y el peso normales, y prevenir complicaciones como la osteoporosis.[A15] Se dispone de cápsulas con recubrimiento entérico y de comprimidos sin él. Las enzimas se identifican en función del contenido de lipasa del comprimido o la cápsula, aunque todas ellas contienen también proteasas y amilasa. El objetivo del tratamiento enzimático es administrar, como mínimo, el 10% de la producción pancreática normal con cada comida (90.000 unidades USP de lipasa/comida). La mayoría de los pacientes continúan produciendo algunas enzimas (incluida lipasa gástrica), por lo que puede no ser necesario prescribir la dosis completa de 90.000 unidades USP con cada comida. Parece razonable empezar con una dosis de entre 40.000 y 50.000 unidades.

Si se opta por preparaciones sin recubrimiento entérico, es necesario un tratamiento concomitante con un antagonista H_2 (p. ej., famotidina 20 mg dos veces diarias o equivalente) o un inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol 20 mg diarios o equivalente), con objeto de evitar la desnaturalización de lipasa. Este cotratamiento no es necesario con preparaciones con recubrimiento entérico. Las enzimas deben tomarse durante las comidas. Los suplementos de vitamina D (de 400 a 1.000 UI diarias) y calcio (de 1,0 a 1,5 g diarios) están indicados, debido al riesgo de osteoporosis (cap. 225) y osteopenia. Se recomiendan mediciones periódicas de concentraciones de vitaminas liposolubles y pruebas periódicas de densidad mineral ósea. En general, el tratamiento satisfactorio de reposición enzimática se define como ganancia de peso, reducción o ausencia de sustancias oleosas visibles en las heces y normalización de las concentraciones de vitaminas liposolubles. El fracaso del tratamiento enzimático suele obedecer a la administración de dosis insuficientes. El aumento de la dosis hasta la completa de 90.000 unidades USP durante las comidas y el fomento del cumplimiento son medidas adecuadas como primer paso. En EE. UU. no se dispone de productos genéricos, por lo que el costo puede ser una importante causa de falta de cumplimiento. Algunos pacientes pueden no responder por la presencia de una segunda alteración que también cause malabsorción, por ejemplo, proliferación bacteriana en el intestino delgado.

Insuficiencia endocrina

De forma similar a la insuficiencia exocrina, la diabetes mellitus (cap. 210) es una complicación muy tardía de la pancreatitis crónica, que se manifiesta años o décadas después del inicio de la enfermedad. A diferencia de lo que sucede en la diabetes mellitus de tipo 1, la destrucción de todo el islote, que define lo que se ha dado en llamar diabetes mellitus de tipo 3 C, disminuye la secreción tanto de insulina como de glucagón.[26] La ausencia de glucagón aumenta el riesgo de que un tratamiento con insulina excesivamente agresivo produzca hipoglucemia. Así pues, en la mayoría de los pacientes, el tratamiento con insulina no se dirige a un control excesivamente riguroso de la glucosa. Desgraciadamente, estos pacientes están expuestos a un riesgo similar de complicaciones microvasculares que el de los demás pacientes con diabetes.

Seudoquiste pancreático

Los seudoquistes pancreáticos, si se detectan en casos de pancreatitis crónica, suelen estar maduros y disponer de una cápsula visible que los rodea. Como en la pancreatitis aguda, los seudoquistes benignos de la pancreatitis crónica no requieren tratamiento si no producen síntomas y no están infectados. No obstante, algunas estructuras quísticas situadas dentro del páncreas y alrededor de él son neoplasias quísticas (cap. 180), no seudoquistes. Los seudoquistes sintomáticos precisan drenaje, mientras que las neoplasias requieren resección. Las características que indican una neoplasia quística comprenden un quiste con una pared gruesa o nodular, un quiste con múltiples tabicaciones internas o un quiste presente en un paciente sin antecedentes de pancreatitis. Cualquier combinación de tales características debe dar lugar a una investigación más a fondo, generalmente con ecoendoscopia y aspiración.

Los seudoquistes sintomáticos pueden tratarse con técnicas endoscópicas, percutáneas o quirúrgicas con igual eficacia. En la mayoría de los centros, el drenaje guiado por ecoendoscopia se está convirtiendo en el abordaje de primera línea, con excelentes resultados a corto y a largo plazo. Las complicaciones de los seudoquistes incluyen infección, hemorragia (comentada anteriormente) y rotura. Los seudoquistes pueden experimentar fugas al compartimento peritoneal (ascitis pancreática) o al tórax (derrame pleural de origen pancreático). Los pacientes suelen presentar distensión abdominal o disnea, más que dolor abdominal. La concentración de amilasa en el líquido excede por lo general las 4.000 U/l. El tratamiento endoscópico, mediante la colocación de una endoprótesis a través de la conexión entre el seudoquiste y el conducto pancreático, es muy eficaz en esta situación.

Neoplasia maligna

La pancreatitis crónica representa un importante factor de riesgo de adenocarcinoma ductal pancreático (cap. 180), con un índice de riesgo a lo largo de la vida del orden del 4%, de entre 8 y 16 veces superior al de la población general.[27] En la pancreatitis crónica pueden encontrarse mutaciones *KRAS*. En pacientes con pancreatitis hereditaria que, además, son fumadores, el riesgo de cáncer es mayor y puede ascender hasta el 40%. Otras causas genéticas y el consumo de tabaco también elevan el riesgo de neoplasia maligna pancreática secundaria, como lo hace asimismo la diabetes mellitus de tipo 3C. En un páncreas ya enfermo, a veces es difícil visualizar el cáncer.

TABLA 130-5 TRATAMIENTO ENZIMÁTICO DE LA INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA

PRODUCTO	FORMULACIÓN	CONTENIDO DE LIPASA/ CÁPSULA O COMPRIMIDO*
Zenpep	Porcina con recubrimiento entérico	3.000; 5.000; 10.000; 15.000; 20.000; 25.000; 40.000
Creon	Porcina con recubrimiento entérico	3.000; 6.000; 12.000; 24.000; 36.000
Pancreaze	Porcina con recubrimiento entérico	4.200; 10.500; 16.800; 21.000; 37.000
Pertzye	Porcina con recubrimiento entérico con bicarbonato	4.000; 8.000; 16.000; 24.000
Viokace	Comprimido de origen porcino sin recubrimiento entérico†	10.440; 20.880

*En unidades USP.
†Debe coadministrarse con un antagonista H_2 (p. ej., famotidina, 20 mg dos veces al día) o un inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol, 20 mg/día).

PREVENCIÓN

En la actualidad no existen métodos fiables para prevenir la pancreatitis crónica. Los pacientes expuestos a riesgo de padecer la enfermedad, como los miembros de familias con pancreatitis hereditaria o los que presentan predisposiciones genéticas importantes, deben evitar el alcohol y el tabaco. De manera similar, los pacientes con pancreatitis crónica establecida tienen igualmente que evitarlos, ya que aceleran la progresión.

PRONÓSTICO

Con un seguimiento prolongado de entre 10 y 20 años, se determina que la mayoría de los pacientes desarrollan insuficiencia exocrina o endocrina. La mortalidad global está aumentada entre 3 y 6 veces en relación con la de los controles equiparados por edad. Los pacientes en los que la causa de la enfermedad es la edad avanzada o el consumo de tabaco o alcohol presentan mayor riesgo de mortalidad. En conjunto, la tasa de supervivencia a 10 años se aproxima al 70%, y la de supervivencia a 20 años es de alrededor del 45%. La muerte no suele deberse a la propia pancreatitis, sino a neoplasia maligna, complicaciones postoperatorias y complicaciones asociadas al alcohol (cap. 364) o el tabaco (cap. 363).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Thavanesan N, White S, Lee S, et al. Analgesia in the initial management of acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *World J Surg*. 2022;46:878-90.
A2. de-Madaria E, Buxbaum JL, Maisonneuve P, et al. Aggressive or moderate fluid resuscitation in acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 2022;387:989-1000.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, et al. Global incidence of acute pancreatitis is increasing over time: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2022;162:122-34.
2. Habtezion A, Gukovskaya AS, Pandol SJ. Acute pancreatitis: a multifaceted set of organelle and cellular interaction. *Gastroenterology*. 2019;156:1941-50.
3. Barreto SG, Habtezion A, Gukovskaya A, et al. Critical thresholds: key to unlocking the door to the prevention and specific treatments for acute pancreatitis. *Gut*. 2021;70:194-203.
4. Meczker Á, Hanák L, Párniczky A, et al. Analysis of 1060 cases of drug-induced acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2020;159:1958-61 e8.
5. Yang AL. McNabb-Baltar. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2020;20:795-800.
6. Hansen SEJ, Madsen CM, Varbo A, et al. Body mass index, triglycerides, and risk of acute pancreatitis: a population-based study of 118 000 individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:dgz059.
7. Nagpal SJS, Sharma A, Chari ST. Autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:1301-9.
8. Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute pancreatitis: a review. *JAMA*. 2021;325:382-90.
9. Hallensleben ND, Umans DS, Bouwense SA, et al. The diagnostic work-up and outcomes of "presumed" idiopathic acute pancreatitis: a post-hoc analysis of a multicentre observational cohort. *United European Gastroenterol J*. 2020;8:340-50.
10. Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, et al. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2020;396:726-34.
11. Jaber S, Garnier M, Asehnoune K, et al. Guidelines for the management of patients with severe acute pancreatitis, 2021. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2022;41:101060.
12. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, et al. ESPN guidelines on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr*. 2020;39:612-31.
13. Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, et al. Acute pancreatitis: diagnosis and treatment. *Drugs*. 2022;82:1251-76.
14. Maurer LR, Fagenholz PJ. Contemporary surgical management of pancreatic necrosis. *JAMA Surg*. 2023;158:81-8.
15. Umans DS, Hallensleben ND, Verdonk REC, et al. Recurrence of idiopathic acute pancreatitis after cholecystectomy: systematic review and meta-analysis. *Br J Surg*. 2020;1078:191-9.
16. Beyer G, Habtezion A, Werner J, et al. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2020;396:499-512.
17. Lee B, Adamska JZ, Namkoong H, et al. Distinct immune characteristics distinguish hereditary and idiopathic chronic pancreatitis. *J Clin Invest*. 2020;130:2705-11.
18. Vege SS, Chari ST. Chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 2022;386:869-78.
19. Miyabe K, Zen Y, Cornell LD, et al. Gastrointestinal and extra-intestinal manifestations of IgG4-related disease. *Gastroenterology*. 2018;155:990-1003.
20. Kempeneers MA, Issa Y, Verdonk RC, et al. Pain patterns in chronic pancreatitis: a nationwide longitudinal cohort study. *Gut*. 2021;70:1724-33.
21. Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and management of chronic pancreatitis: a review. *JAMA*. 2019;322:2422-34.
22. Tirkes T, Shah ZK, Takahashi N, et al. Reporting standards for chronic pancreatitis by using CT, MRI, and MR cholangiopancreatography: the Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Radiology*. 2019;290:207-15.
23. Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, et al. ACG clinical guidelines: chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:322-39.
24. Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, et al. European guideline on IgG4-related digestive disease—UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J*. 2020;8:637-66.
25. de Rijk FEM, van Veldhuisen CL, Besselink MG, et al. Diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: an international expert survey and case vignette study. *Pancreatology*. 2022;22:457-65.
26. Goodarzi MO, Petrov MS, Andersen DK, et al. Diabetes in chronic pancreatitis: risk factors and natural history. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021;37:526-31.
27. Munigala S, Subramaniam DS, Subramaniam DP, et al. Incidence and risk of pancreatic cancer in patients with a new diagnosis of chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2022;67:708-15.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A3. Schepers NJ, Hallensleben NDL, Besselink MG, et al. Urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy versus conservative treatment in predicted severe acute gallstone pancreatitis (APEC): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396:167-76.
A4. Boxhoorn L, van Dijk SM, van Grinsven J, et al. Immediate versus postponed intervention for infected necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2021;385:1372-81.
A5. Bang JY, Arnoletti JP, Holt BA, et al. An endoscopic transluminal approach, compared with minimally invasive surgery, reduces complications and costs for patients with necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156:1027-40.
A6. van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2018;391:51-8.
A7. Hollemans RA, Bakker OJ, Boermeester MA, et al. Superiority of step-up approach vs open necrosectomy in long-term follow-up of patients with necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156:1016-26.
A8. Moody N, Adiamah A, Yanni F, Gomez D. Meta-analysis of randomized clinical trials of early *versus* delayed cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis. *Br J Surg*. 2019;106:1442-51.
A9. Räty S, Pulkkinen J, Nordback I, et al. Can laparoscopic cholecystectomy prevent recurrent idiopathic acute pancreatitis? A prospective randomized multicenter trial. *Ann Surg*. 2015;262:736-41.
A10. Akshintala VS, Sperner Weiland CJ, Bhullar FA, et al. Non-steroidal anti-inflamamtory drugs, intravenous fluids, pancreatic stents, or their combinations for the prevention of post-endoscopic retrograde choloangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021; S2468-1253.
A11. Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, et al. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2017;66:487-94.
A12. Ahmed Ali U, Pahlplatz JM, Nealon WH, et al. Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;3 CD007884.
A13. Diener MK, Huttner FJ, Kieser M, et al. Partial pancreatoduodenectomy versus duodenum-preserving pancreatic head resection in chronic pancreatitis: the multicentre, randomised, controlled, double-blind ChroPac trial. *Lancet*. 2017;390:1027-37.
A14. Issa Y, Kempeneers MA, Bruno MJ, et al. Effect of early surgery vs endoscopy-first approach on pain in patients with chronic pancreatitis: the ESCAPE randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:237-47.
A15. de la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66:1354-5.

131 ENFERMEDADES DEL RECTO Y EL ANO

ROBERT D. MADOFF Y GENEVIEVE B. MELTON

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

ANATOMÍA

Recto

El recto y el conducto anal conforman la porción final del intestino posterior. En general, el colon cursa distalmente hacia el recto a nivel del promontorio sacro, donde las tenias del colon se desdoblan para formar una capa muscular longitudinal continua y extenderse de 12 a 18 cm en sentido distal. El peritoneo reviste los dos tercios superiores del recto por delante y generalmente algo menos a los lados. El recto y su mesenterio están rodeados posteriormente por una fascia endopélvica, y este paquete anatómico contiene las importantes estructuras linfovasculares que deben extirparse de forma íntegra durante la cirugía del cáncer rectal. El recto también posee dos o tres curvaturas dentro de su luz, creadas por pliegues de la submucosa denominados válvulas de Houston. La segunda válvula suele tomarse como límite aproximado de la cavidad intraperitoneal en el plano anterior.

La irrigación del recto proviene de la arteria mesentérica inferior proximalmente y de las arterias ilíacas internas distalmente. La mesentérica inferior termina como arteria rectal superior y perfunde el recto y el tercio superior del conducto anal. Además, las arterias ilíacas internas emiten las arterias rectales medias y las arterias rectales inferiores (la inferior por intermedio de la arteria pudenda interna) que nutren la porción distal del recto y el conducto anal. El recto proximal drena predominantemente hacia el plexo venoso rectal superior y después hacia la vena mesentérica inferior y el sistema venoso portal. En cambio, la porción caudal del recto y el conducto anal drenan principalmente en la circulación venosa general por vía de las venas rectales inferior y media que llegan a las venas ilíacas internas y la vena cava inferior. En general, el drenaje linfático del recto sigue la irrigación arterial, de manera que la diseminación linfática de los tumores rectales cursa a través de los ganglios mesentéricos inferiores y linfáticos ilíacos internos. Como consecuencia de la irrigación y el drenaje duales del recto, la diseminación pulmonar metastásica se produce antes y con mayor frecuencia en los cánceres rectales que en los de colon. La inervación del recto depende del plexo simpático y del parasimpático. Los nervios simpáticos se originan en los tres primeros segmentos lumbares de la médula, y el parasimpático, en las tres raíces caudales de los nervios sacros.

Conducto anal

El conducto anal, que comienza a la altura del músculo *elevador del ano* y se extiende hasta la abertura de los márgenes anales, tiene una longitud aproximada de 2,5 a 5 cm y está rodeado de los músculos esfinterianos interno y externo del ano. La unión anorrectal, fácil de apreciar durante el tacto rectal, es el punto en el que el recto se angula posteriormente a partir del eje del conducto anal. El esfínter interno, que da cuenta de casi el 70% del tono anal en reposo, es una prolongación de la capa de músculo circular liso interno del recto. El músculo esfínter externo contiene músculo esquelético y está sujeto al control voluntario. La línea dentada se localiza proximalmente a unos 2 cm de los márgenes anales (abertura anal). Las hemorroides se clasifican como internas o externas según su ubicación relativa proximal o distal a la línea dentada.

La túnica mucosa sufre cambios histológicos a lo largo del conducto anal. En el plano superior, el conducto anal se compone de epitelio cilíndrico que remeda el del recto. Entre 1 y 2 cm por encima del plano de la línea dentada existe una zona de transición donde se encuentran células epiteliales cilíndricas, cuboidales, transicionales y escamosas. De esta mezcla de células deriva el término «basaloide», que se relaciona con los cánceres del conducto anal y marca el límite proximal para la vigilancia del cáncer anal. El epitelio escamoso distal a esta línea se extiende hasta los márgenes del ano y la piel perianal, añadiendo, en última instancia, folículos glandulares y pilosos que remedan la piel de otros lugares del cuerpo. Las glándulas anales infectadas representan una causa frecuente de absceso anal y fístula. Debajo de la línea dentada, el drenaje linfático generalmente va a los ganglios inguinales. El esfínter anal externo está inervado por fibras de S4 y por el nervio rectal inferior a través del nervio pudendo. Esta sensibilidad somática desaparece de 1 a 2 cm por encima de la línea dentada, lo que explica por qué algunos procedimientos, como la ligadura de las hemorroides, se pueden realizar en la consulta sin anestesia.

ENFERMEDADES ANORRECTALES ESPECÍFICAS

Hemorroides

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Se estima que, cada año, 15 millones o más de estadounidenses, entre el 5 y el 12% de los adultos, experimentan síntomas asociados a las hemorroides; estas personas generan más de 4 millones de consultas anuales. No obstante, la incidencia y prevalencia verdaderas de las hemorroides son desconocidas, ya que varias alteraciones anorrectales que suelen atribuirse a «hemorroides» son, en realidad, causadas por otros trastornos.

A pesar de la noción extendida de que las hemorroides suponen siempre una anomalía, en realidad son estructuras normales que se reconocen incluso en el feto. Las hemorroides son cojinetes vasculares formados por tejido conectivo, músculo liso y arteriolas y venas. Desde el punto de vista funcional, contribuyen probablemente a la continencia fecal global al actuar como tapón maleable que mejora el sellado del conducto anal.

Las hemorroides *no* son varices rectales, una entidad diferente que puede desarrollarse en un contexto de hipertensión portal. La *enfermedad hemorroidal* es un término más adecuado que describe el estado patológico de las hemorroides que generan los síntomas. El componente arteriolar de las hemorroides explica por qué el sangrado hemorroidal suele adoptar un color rojo brillante y puede resultar copioso. Los factores causales de los síntomas hemorroidales abarcan el estreñimiento, la diarrea, una edad avanzada, el embarazo y los esfuerzos prolongados con la defecación. Con el tiempo, el estiramiento del conducto anal daña el tejido de soporte y determina un desplazamiento interior de los cojinetes vasculares. Aunque no se haya establecido de forma rigurosa ninguno de estos factores precipitantes, cada uno de ellos puede incrementar la presión abdominal u obstruir el retorno venoso, ocasionando ingurgitación y aumento de tamaño de los cojinetes vasculares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El síntoma más frecuente de las hemorroides internas es la emisión de sangre de color rojo brillante. Este sangrado suele ser indoloro y, de ordinario, se aprecia en el papel higiénico o en la taza del inodoro. La cantidad de sangre varía, pero los enfermos pueden describir en ocasiones goteo o chorreo de la sangre en la taza. La emisión de sangre oscura o mezclada con la deposición hace pensar en un foco más proximal. Las hemorroides internas se clasifican según los síntomas que ocasionan. A medida que aumentan de tamaño las hemorroides internas, también se asocian con una redundancia de la mucosa rectal que protruye desde el ano con la defecación. Las hemorroides tempranas sangran sin prolapsar (grado 1). La protrusión inicial se reduce de forma espontánea (grado 2), pero la más avanzada exige la reducción digital (grado 3) y, en la forma final, se torna irreductible (grado 4) (fig. 131-1). Las hemorroides internas carecen de sensibilidad y no producen prurito, pero pueden ocasionar picor por el manchado perianal asociado o el depósito de moco motivado por el prolapso de la mucosa. Además, algunos enfermos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 131-1. Hemorroides internas y externas irreductibles de grado 4.



FIGURA 131-2. Hemorroide externa trombosada.

refieren una presión o incomodidad anal, una secreción de moco, la presencia de tejido adicional en los márgenes del ano (es decir, prolapso de la mucosa) o una sensación de evacuación incompleta.

Los sujetos con síntomas anorrectales acuden, en general, quejándose de «hemorroides» o son derivados con este diagnóstico por otros médicos. Es verdad que puede haber hemorroides, pero no suelen ser el origen de la molestia. Por eso resulta siempre incorrecto (y a veces peligroso) que el médico efectúe este diagnóstico sin una evaluación adecuada. Por suerte, la exploración inicial es sencilla y el diagnóstico correcto suele sospecharse simplemente por la historia y se confirma con una exploración visual y endoscópica limitada. Las hemorroides internas se ven de forma óptima con un anoscopio ranurado.

El sangrado rectal no debe nunca atribuirse exclusivamente a las hemorroides, incluso cuando estas son visibles; se precisa, como mínimo, una sigmoidoscopia flexible para descartar enfermedades de carácter proximal. Si los síntomas resultan más preocupantes o existe un alto riesgo (p. ej., antecedentes personales o familiares de cáncer colorrectal, sangrado persistente a pesar de realizar un tratamiento adecuado, personas mayores de 45 años que no siguen programas de cribado), se realizará una exploración completa del intestino grueso mediante colonoscopia. La creciente incidencia de los cánceres de colon y recto (cap. 179) en personas de menos de 45 años pone de relieve el hecho de que los síntomas rectales idiopáticos requieren una minuciosa evaluación a cualquier edad, y no deben ser atribuidos simplemente a «hemorroides».

Las hemorroides externas suelen ser asintomáticas y deben diferenciarse de los acrocordones perianales que pueden dificultar la higiene perianal, sobre todo cuando son grandes o alargados. Las hemorroides externas se tornan sintomáticas cuando se trombosan, produciendo dolor y edema agudos (fig. 131-2). Las hemorroides externas trombosadas, que suelen diagnosticarse mediante inspección simple del ano, aparecen como un abultamiento externo, cubierto de anodermo y piel, con trombosis subyacente que da un aspecto morado. Algunos pacientes acuden con una trombosis circunferencial extensa que requiere una consulta urgente con el cirujano.

TABLA 131-1 HEMORROIDES INTERNAS: GRADUACIÓN Y TRATAMIENTO

GRADO	SÍNTOMAS Y SIGNOS	TRATAMIENTO
1	Hemorragia Ningún prolapso	Modificaciones dietéticas* Ligadura con banda Coagulación con infrarrojos Escleroterapia (inyección)
2	Prolapso con reducción espontánea Sangrado, escape	Ligadura con banda Coagulación con infrarrojos Modificaciones dietéticas* Escleroterapia (inyección) Ligadura de la arteria hemorroidal con Doppler
3	Prolapso con necesidad de reducción digital Sangrado, escape	Hemorroidectomía quirúrgica Ligadura con banda Modificaciones dietéticas* Ligadura de la arteria hemorroidal con Doppler
4	Prolapso irreductible Estrangulación	Hemorroidectomía quirúrgica Hemorroidectomía urgente

*Las modificaciones dietéticas consisten en el consumo de fibra, salvado o *psyllium* y agua. Estos cambios de la alimentación resultan siempre adecuados para combatir las hemorroides y prevenir las recidivas después de la colocación de una banda o de la cirugía (o de ambas).

TRATAMIENTO

Las hemorroides de grado 1 responden, de ordinario, a la manipulación dietética aislada, basada en un incremento de la fibra, adición de suplementos y aumento de la ingestión de agua (tabla 131-1).[1,2] El objetivo, que no siempre se logra alcanzar, es de 25 a 30 g de fibra y ocho vasos diarios de agua. Los pacientes a menudo precisan un suplemento de fibra dietética para alcanzar la ingesta de fibra recomendada. En la educación del paciente se debe incluir el mantenimiento de hábitos intestinales adecuados, que incluye limitar el tiempo que se pasa en el inodoro y evitar esfuerzos durante la defecación.

Las hemorroides más avanzadas precisan tratamiento específico, casi siempre ambulatorio. La técnica más popular y sencilla es la ligadura con banda: se coloca una diminuta banda de goma (diámetro interno de aproximadamente 1 mm) alrededor de una determinada cantidad de mucosa rectal redundante y de la hemorroide que prolapsa, bastante por encima de la línea dentada. El tejido estrechado por la banda se esfacela a los 7-14 días, episodio ocasionalmente precedido de sangrado rectal, que puede ser significativo en raros casos. El resultado de la cirugía consiste en un efecto de pexia en la hemorroide prolapsada y la ligadura de parte del flujo sanguíneo a la propia hemorroide. En la mayoría de los pacientes, la recuperación es relativamente satisfactoria. Las bandas se pueden volver a colocar a las 3-4 semanas hasta que se controlen el sangrado y la protrusión. Las bandas que se colocan demasiado cerca de la línea dentada pueden producir un dolor intenso y deben retirarse de inmediato. No se debe efectuar la ligadura con bandas en enfermos con alto riesgo de hemorragia como consecuencia de coagulopatías intrínsecas o del tratamiento anticoagulante, salvo que estos medicamentos puedan retirarse antes de la intervención, pues el riesgo de hemorragia aumenta después de la misma. Tratamientos alternativos en régimen ambulatorio para las hemorroides internas moderadas comprenden escleroterapia con inyecciones y coagulación con infrarrojos. Las hemorroides externas trombosadas que están en la fase temprana de su curso (hasta 72 h desde su aparición), no han respondido al tratamiento conservador o se trombosan repetidamente también pueden tratarse por escisión en la consulta bajo anestesia local o, si así lo requieren el tamaño o la localización, por escisión en quirófano.

La hemorroidectomía quirúrgica se precisa solo en una minoría de casos con enfermedad avanzada. Las indicaciones para la hemorroidectomía son el prolapso irreductible, un componente externo sustancial y el fracaso de los tratamientos más conservadores. La modalidad más habitual es la hemorroidectomía escisional, que suele efectuarse de forma ambulatoria. La hemorroidectomía por escisión también puede realizarse mediante un dispositivo de coagulación que sella el tejido, con resultados comparables y con una tasa de recurrencia potencialmente menor (evidencia débil).[A1] Un abordaje alternativo es la ligadura de la arteria hemorroidal guiada por Doppler, después de la cual se han documentado tasas de recurrencia del 3 al 60%. Las hemorroides recurrentes son menos habituales tras la ligadura de la arteria hemorroidal que después de una sola ligadura con banda de caucho,[A2] si bien la ligadura de la arteria hemorroidal debe realizarse normalmente en el quirófano y se asocia con mayor dolor. La hemorroidopexia con grapas, que consiste en resecar un anillo de mucosa rectal, proximal a las hemorroides internas, empleando una grapadora circular, se utiliza cada vez menos debido a su más alta tasa de recurrencia y a un riesgo reducido, pero preocupante, de complicaciones importantes, como dolor crónico, fístula rectovaginal y sangrado por la línea de sutura con las grapas.

ABSCESO PERIANAL

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Diversos espacios superficiales y profundos, alrededor del recto y del conducto anal, contienen normalmente tejido areolar laxo que puede constituir un espacio potencial de infección perianal. El absceso perianal es una enfermedad frecuente, pero no se ha documentado bien su incidencia. Cerca del 80% de los abscesos perianales son producidos por infecciones de las glándulas anales que llegan hasta la piel; no obstante, otras causas son las infecciones simples de la piel, los traumatismos, la enfermedad inflamatoria intestinal, la cirugía anorrectal, las neoplasias malignas y la inmunodepresión.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de los enfermos acude refiriendo dolor y edema perianales con o sin eventos previos como traumatismo. En la mayor parte de las ocasiones se aprecia eritema localizado, dolor con la palpación y fluctuación en la exploración física. Sin embargo, estos signos suelen faltar en abscesos en ciertas localizaciones, como el absceso interesfinteriano en el plano situado entre los músculos esfinterianos interno y externo, así como los localizados en la zona por encima de los elevadores del ano e isquiorrectal profunda. Cabe sospechar estos abscesos por los antecedentes de dolor progresivo y fiebre y por el dolor perianal durante la palpación en el examen físico.

Como ocurre con cualquier trastorno anal que provoca dolor agudo, se debe evitar, en principio, el tacto rectal. De la misma manera, está contraindicada la instrumentación en la consulta con un anoscopio o proctoscopio, porque estas exploraciones ocasionan un intenso dolor y aportan normalmente poca o ninguna información diagnóstica. Si no se establece la causa del dolor agudo en la consulta, está indicada una exploración inmediata bajo anestesia. La tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) o la ecografía endorrectal pueden proporcionar una información valiosa, particularmente en entornos de enfermedad oculta, recurrente o compleja.

TRATAMIENTO

El tratamiento del absceso perianal consiste en la incisión y drenaje inmediatos, generalmente en régimen ambulatorio.[3] Los abscesos grandes o profundos (p. ej., retroanal o en herradura) se exploran mejor en el quirófano bajo sedación. Los antibióticos no penetran adecuadamente en las cavidades de los abscesos, y la extensión de una infección local puede provocar sepsis y problemas complejos a largo plazo. Por lo tanto, el tratamiento con antibióticos es inadecuado y nunca debe administrarse en un intento de evitar o retrasar la incisión y el drenaje. Tras incisión y drenaje, los antibióticos (p. ej., 7 días de metronidazol oral, 500 mg cada 8 h, y ciprofloxacino, 500 mg cada 12 h, además de la atención estándar) pueden reducir la tasa de formación de fístula subsiguiente.[A3] Los antibióticos se recomiendan especialmente en pacientes inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con el VIH mal controlado o con diabetes mellitus, receptores de trasplantes y pacientes sometidos a quimioterapia), pacientes con celulitis extensa o síntomas generales graves y pacientes con alto riesgo de infección endovascular (p. ej., con cortocircuitos cardíacos o prótesis valvulares). Si el paciente no mejora después de la incisión y el drenaje, está indicada la revisión quirúrgica inmediata, ya que puede existir un absceso residual que siga requiriendo drenaje.

FÍSTULA ANAL

EPIDEMIOLOGÍA

Una fístula anal, que es la forma crónica de un absceso perianal en la que el trayecto de la glándula anal infectada a la cavidad del absceso no cicatriza adecuadamente, puede registrarse en el 30-50% de los pacientes después de un absceso perianal.[4] Esto suele manifestarse por uno o más trayectos crónicos desde el conducto anal hasta la piel perianal. La incidencia de las fístulas anales se aproxima a 8,6 por 100.000. Las fístulas son 2 o 3 veces más comunes en el sexo masculino.

BIOPATOLOGÍA

Después del drenaje de un absceso perianal, el orificio interno –el lugar de la línea dentada en el que se originó la glándula infectada– puede mantenerse permeable, dejando un foco de infección recurrente, así como un trayecto desde la glándula anal interna hasta la cavidad de absceso y su sitio de drenaje. Las fístulas anales múltiples o atípicas obligan a sospechar el diagnóstico de enfermedad de Crohn, que en ocasiones puede ser confinado a la región perianal.

Las fístulas anales se caracterizan por su relación con el complejo esfinteriano. La fístula más sencilla y frecuente (aproximadamente 70%) es la interesfinteriana, situada en el plano entre los músculos esfínteres interno y externo. Las fístulas transesfinterianas (aproximadamente 20-25%), que atraviesan los esfínteres interno y externo, se clasifican como bajas, si solo atraviesan la parte distal del esfínter externo, o altas, si atraviesan las porciones más proximales del esfínter externo. Las fístulas supraesfinterianas se originan en la línea dentada y saltan sobre todo el complejo esfinteriano. Las fístulas extraesfinterianas poseen orificios internos alejados de la línea dentada; la mayoría se origina a partir de un absceso pélvico causado por una rotura apendicular (cap. 128), diverticulitis (cap. 128) o enfermedad de Crohn (cap. 127).[5] La fístula en herradura, que tiene orificios externos con trayectos asociados situados a ambos lados del plano sagital medio, presenta en general una abertura interna única en la parte posterior de la línea media.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las fístulas anales se presentan a veces como abscesos recurrentes en el mismo lugar que el original o como un drenaje purulento persistente, y en ocasiones intermitente, de una zona abscesificada que no termina de curar. Algunos pacientes creen que la zona lleva varias semanas o más curada antes de experimentar la misma sensación de «forúnculo» *(boil)* en la zona, con rotura espontánea y alivio de los síntomas.

El diagnóstico de la fístula anal se establece por la historia clínica y por la visualización de un orificio externo en la piel perianal. A veces se palpa el trayecto fibroso de la fístula desde la piel hasta el conducto anal. En otras ocasiones se ve un orificio interno en la anoscopia, pero no es necesaria una abertura interna visible para identificar una fístula y establecer un diagnóstico de sospecha.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las fístulas anales es quirúrgico. La mayor parte de las fístulas se curan dejándolas abiertas por medio de una fistulotomía para que desaparezca el foco original de infección del orificio interno. El trayecto fistuloso puede cicatrizar después de forma secundaria. No obstante, esta técnica separa el músculo esfinteriano y aumenta el riesgo de incontinencia fecal en función de la cantidad de músculo dañado. En general, las fístulas interesfinterianas y transesfinterianas bajas se pueden dejar abiertas de un modo seguro si el paciente tiene una continencia basal normal y no existen factores predisponentes a la diarrea (p. ej., colitis) o recidiva de las fístulas (p. ej., enfermedad de Crohn). La estructura esfinteriana anterior es relativamente corta y está expuesta a lesión tras un parto vaginal; por eso, la fistulotomía de fístulas anteriores debe barajarse con cuidado en las mujeres.

Si se reconoce una fístula alta o compleja, el primer paso suele consistir en la colocación de un sedal, sutura u otro material (en la actualidad, un bucle vascular de Silastic) que se pasa a través del trayecto fistuloso fuera del ano y se fija sobre sí mismo. El sedal garantiza que el orificio externo de la fístula no cicatrizará sobre él, con lo que las probabilidades de recidiva del absceso disminuyen mucho. Al cabo de unas semanas, el trayecto a menudo ha cicatrizado alrededor del sedal y se torna fibrótico. Las modalidades de tratamiento para eliminar el orificio interno comprenden la reparación endorrectal con colgajo de avance y la ligadura del trayecto fistuloso interesfinteriano. Como las fístulas asociadas a la enfermedad de Crohn tienden a ser múltiples y recidivantes, se evita la fistulotomía, salvo en las fístulas más superficiales. En general, los pacientes con enfermedad de Crohn son los que más se benefician de los sedales de drenaje a largo plazo y del tratamiento conservador de la enfermedad de base (fig. 131-3).

PRONÓSTICO

Después de una intervención quirúrgica apropiada, aproximadamente el 85% de las fístulas anales siguen cicatrizadas a los 6 años.

FISURA ANAL

EPIDEMIOLOGÍA

Las fisuras anales pueden producirse a cualquier edad, pero suelen afectar a adultos jóvenes. La distribución por sexos es equivalente.



FIGURA 131-3. Fístulas de la enfermedad de Crohn. Hay varios sedales de Silastic con diversos trayectos adicionales de drenaje y signos de la cirugía previa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 131-4. Fisura anal. Este desgarro longitudinal se produce justo dentro del margen anal.

BIOPATOLOGÍA

La fisura anal, que es un desgarro longitudinal típicamente con ulceración del anodermo, se produce justo dentro de los márgenes anales (fig. 131-4). La fisiopatología de las fisuras anales se basa en la hipertonía del esfínter anal interno. Las fisuras anales se dan de forma característica en la línea media, casi siempre en el plano posterior, si bien el 15% se sitúan delante o delante y detrás. Las fisuras que «se salen de la línea media» pueden representar una fisura habitual, pero suelen exigir exploración bajo anestesia con la toma de muestras para cultivo, biopsia y examen anatomopatológico para descartar otras causas como un cáncer anal, enfermedad de Crohn, sífilis, infección por el VIH, leucemia o tuberculosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con fisuras anales suelen acudir con dolor durante la defecación o tras la misma. En ocasiones, las fisuras aparecen a raíz de un episodio de estreñimiento o de un período de diarrea excesiva, si bien, por lo general, no se observa ningún episodio desencadenante concreto. Los pacientes refieren normalmente un dolor anal intenso con la deposición que persiste durante horas o incluso que se exacerba con la siguiente defecación. En ocasiones se produce un sangrado leve rojo brillante, casi siempre en forma de estrías sobre la deposición o el papel higiénico. Así como la fisura anal aguda es una hendidura superficial de la piel perianal y el anodermo, la fisura anal crónica, que debe persistir, por definición, entre 6 y 8 semanas, como mínimo, a menudo se asocia a un pliegue cutáneo «centinela» (así llamado porque su presencia debe señalar la existencia de una fisura) o una papila anal hipertrofiada justo proximal a la fisura de la línea dentada, así como desgarro y ulceración más extensos. Las fisuras consolidadas pueden tener márgenes fibróticos con «bordes enrollados» del anodermo y fibras visibles del esfínter anal interno en su base.

La mayoría de las fisuras se detectan con facilidad en la exploración física aplicando una tracción antagónica en las nalgas. En general, no se precisa ninguna exploración adicional cuando se detecta una fisura anal clásica. En principio, el tacto rectal y la endoscopia deben diferirse hasta que el paciente se haya curado para no causarle dolor. De todas maneras, será preciso advertir al paciente de que necesitará una exploración posterior, que podría incluir anoscopia o colonoscopia para descartar otra afección anorrectal o más proximal.

TRATAMIENTO

Además de tratar cualquier alteración intestinal desencadenante (p. ej., estreñimiento o diarrea), la mayor parte de los tratamientos para fisuras anales se dirigen contra la hipertonía del esfínter anal interno.[6] Cerca del 40% de las fisuras cura con la suplementación de fibras y el aumento del aporte de líquidos, incluida la gran mayoría de fisuras agudas. Se recomienda, asimismo, la toma de baños de asiento para el alivio sintomático, sobre todo después de la deposición.

Existen dos modalidades farmacológicas que potencian el efecto de la dieta y los baños de asiento: los relajantes esfinterianos por vía tópica y la inyección de toxina botulínica. La nitroglicerina tópica (0,2-0,8%) o un bloqueante tópico de los canales de calcio, como el gel de diltiacem (2%), aplicados externamente alrededor del orificio anal de dos a cuatro veces al día, reducen el tono del esfínter y suelen facilitar la curación. Estos dos fármacos poseen una eficacia parecida, pero la nitroglicerina tiene un inconveniente porque produce cefalea, aturdimiento o síncope por vasodilatación generalizada en un 25% de los casos. Parece que la inyección de toxina botulínica en el esfínter anal interno favorece la cicatrización, con tasas de recidiva similares a las de los tratamientos tópicos. En general, estas medidas más conservadoras, por desgracia, apenas mejoran los resultados del placebo a la hora de curar las fisuras crónicas y la mitad de los enfermos experimenta recidivas.

Si fracasa el tratamiento conservador o si el enfermo no es capaz de cumplir un abordaje terapéutico farmacológico, una medida adecuada y generalmente segura, fácil de ejecutar bajo anestesia local por vía ambulatoria, es la esfinterotomía interna lateral.[A4] La recuperación después de una esfinterotomía interna lateral es rápida y en más del 90% de los casos se produce la curación de la fisura. La esfinterotomía, como tratamiento de primera línea, proporciona tasas más altas de curación, menos recaídas y menos efectos secundarios que la nitroglicerina por vía tópica, así como menos síntomas, mayor satisfacción y ninguna diferencia en la continencia a largo plazo. No obstante, un porcentaje pequeño de pacientes sometidos a esfinterotomía sufre escapes leves o incluso incontinencia franca. Así pues, la esfinterotomía debe «personalizarse» para ajustar la cantidad de esfínter anal interno, de acuerdo con el tamaño de la fisura y la cantidad total de esfínter anal interno, de modo que pueda mantenerse el suficiente músculo esfinteriano. Cuando estos pacientes presentan fisuras resistentes al tratamiento, un ensayo de inyección de toxina botulínica, potencialmente en unión de un relajante esfinteriano tópico, es con frecuencia una buena alternativa. Un nuevo tratamiento experimental consiste en la inyección de tejido adiposo autólogo recién obtenido, para el que se ha documentado una curación de hasta el 55% de las fístulas perianales en pacientes con enfermedad de Crohn.[7]

PRURITO ANAL

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia notificada del prurito anal varía desde el 1 hasta el 5% en la población general y probablemente sea mucho mayor. Los hombres suelen afectarse más que las mujeres (4:1), y el trastorno es más habitual entre la cuarta y sexta décadas de la vida. El prurito primario o idiopático da cuenta del 50 al 90% de todos los casos de prurito anal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El prurito anal o picor perianal es un síntoma muy frecuente, pero no constituye ninguna enfermedad en sí misma. La causa más habitual probablemente sea la falta de higiene perianal, exacerbada muchas veces por el rascado que produce excoriación de la piel, más inflamación y empeoramiento del prurito.[8] Entre las causas secundarias cabe citar las enfermedades dermatológicas, infecciosas, generalizadas y de la parte baja del tubo digestivo, así como los irritantes locales. Algunas de estas fuentes son las hemorroides con prolapso, las fístulas anales y la incontinencia anal, así como enfermedades específicas de la piel como la dermatitis de contacto, la psoriasis, el liquen escleroso, las neoplasias intraepiteliales escamosas (anteriormente llamada enfermedad de Bowen) y la enfermedad de Paget perianal (adenocarcinoma intraepidérmico).

El diagnóstico suele basarse en la anamnesis –picor refractario a pesar del ensayo de varios medicamentos que no precisan receta– y en la exploración física, con la que se descartan otros focos evidentes de prurito. La intensidad de este trastorno se clasifica como estadio 0, piel normal; estadio 1, piel eritematosa e inflamada; estadio 2, piel liquenizada; y estadio 3, piel liquenizada, así como pliegues gruesos y, a menudo, ulceraciones.

TRATAMIENTO

El ensayo terapéutico de tratamiento sintomático empírico surte efecto en más del 90% de los casos. Las modalidades pasan por una mejora de la higiene, la evitación de los alérgenos de contacto potenciales (p. ej., jabones y tratamientos tópicos accesibles sin receta) y el uso de talco para absorber la humedad excesiva o una crema de barrera como el óxido de cinc.[9] El rascado mecánico perpetúa el ciclo de inflamación y debe evitarse en todos los casos. Algunos enfermos mejoran absteniéndose de ciertos alimentos, incluidas las bebidas con cafeína, alcohol, leche, chocolate y tomates. Los esteroides tópicos de acción débil, como la hidrocortisona al 1%, resultan en ocasiones valiosos, pero los preparados más potentes de esteroides suelen ser contraproducentes y deben evitarse si no existe una indicación dermatológica específica. La colocación de un trocito de algodón absorbente en el margen anal ayuda a eliminar la humedad y recoger el material drenado antes de que establezca contacto prolongado con la piel. Otras medidas complementarias son el secado de la piel perianal con un secador de pelo después del baño y la sustitución del papel higiénico por toallitas hipoalergénicas sin detergentes, desodorantes o alcohol. Hay que obtener biopsias de la piel y consultar al dermatólogo si se sospecha un trastorno dermatológico primario o si la irritación perianal no cura con el tratamiento conservador.

INCONTINENCIA FECAL

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La emisión involuntaria de heces o flatulencias es un problema relativamente frecuente que, cuando es intenso, lleva a la marginación y la debilitación social. Cerca del 2% de los estadounidenses refiere síntomas de incontinencia, y la prevalencia es más común en mujeres y en los ancianos, y también es considerablemente mayor entre los enfermos que acuden a atención primaria o al especialista en gastroenterología. Casi la mitad de los pacientes estadounidenses que viven en residencias de ancianos sufre incontinencia fecal. Ciertos factores, como la vergüenza, la negación y el grado de los síntomas, impiden determinar la prevalencia verdadera. Los pacientes que presentan incontinencia fecal suelen padecer también incontinencia urinaria (cap. 115), y hasta el 25% de las mujeres con incontinencia fecal presenta, al menos, un trastorno asociado del suelo de la pelvis.

La continencia normal depende de la interacción coordinada entre varias vías neurales diferentes y las estructuras pélvicas y perineales. Además, algunos factores, como la motilidad intestinal, la consistencia de las heces, la eficacia en la deposición, el estado cognitivo y la integridad del esfínter intervienen en la regulación normal.[10] La alteración esfinteriana asociada al parto vaginal es una causa frecuente que afecta, de ordinario, a las mujeres jóvenes; muchas mujeres incontinentes que acuden en etapas posteriores de la vida sufren una lesión del esfínter que ya no pueden compensar. Otras causas de incontinencia son el fecaloma, la lesión quirúrgica o traumática del esfínter, el prolapso rectal, los trastornos neurológicos (p. ej., neuropatía diabética, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, lesión cerebral o medular), diarrea crónica, demencia, alteración de la movilidad y acceso dificultado a los aseos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La incontinencia fecal es un síntoma y no una enfermedad, por lo que el diagnóstico se basa exclusivamente en la anamnesis. La evaluación concreta del enfermo con incontinencia puede abarcar una manometría anal, la ecografía anal, evaluación del nervio pudendo y la defecografía. La ecoendoscopia anal, generalmente una prueba útil, delimita con exactitud la anatomía del esfínter y detecta sus defectos de manera fiable. Algunos enfermos con incontinencia fecal pueden sufrir trastornos asociados, como una evacuación dificultada, el prolapso de estructuras pélvicas o la incontinencia urinaria. Debe procederse al estudio uroginecológico cuando proceda.

TRATAMIENTO

La incontinencia leve suele responder con adición de un suplemento de fibra para hacer las heces menos líquidas y el uso de un preparado antiperistáltico, como la loperamida (2 a 4 mg hasta cuatro veces al día) para tratar la diarrea. A veces también la biorretroalimentación surte efecto.

Si el sujeto presenta alteración esfinteriana importante, se suele observar una mejoría considerable tras la reparación quirúrgica (esfinteroplastia) (fig. 131-5). Por desgracia, esta mejoría tiende a desaparecer con el tiempo, por lo que, normalmente, se prefiere como opción la modulación del nervio sacro, que requiere introducción de un electrodo en el agujero sacro S3 e implantación de un estimulador eléctrico. La modulación del nervio sacro es sumamente eficaz frente a la incontinencia fecal:[11] el 40% de los pacientes recupera la continencia y otro 45% obtiene una mejoría al cabo de 36 meses.

Si el paciente sufre un defecto del esfínter, una opción es la modulación del nervio sacro y otra la inyección transanal de dextranómero de ácido hialurónico esterilizado bajo la mucosa. Estas inyecciones aportan volumen al tejido perianal y facilitan su coaptación. En consecuencia, el tratamiento con inyección es más eficaz en pacientes con una pequeña cantidad de fugas y sin pérdida completa del control de las deposiciones. Después de dos sesiones terapéuticas, con cuatro inyecciones cada una, la incontinencia fecal reportada disminuye en un 50%, pero muchos pacientes precisan una repetición de las inyecciones. Este tratamiento no se aplicará a pacientes inmunodeprimidos o que hayan recibido radioterapia con anterioridad, ni a aquellos con prolapso rectal o con enfermedad inflamatoria intestinal.

Se barajará la creación de un orificio de colostomía si el paciente sufre una incontinencia refractaria grave. A pesar del rechazo inicial, casi todos los pacientes recuperan el control de la función intestinal y refieren una mejoría considerable de la calidad de vida.

PROLAPSO RECTAL

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El prolapso rectal es la protrusión de todo el espesor del recto más allá del esfínter anal. Se da en el 1% de los adultos mayores de 65 años, y las mujeres representan cerca del 90% de los casos. El prolapso está producido por una invaginación rectal interna que acaba acentuándose y luego progresa para que todo el grosor de la pared rectal protruya al exterior. Los factores de riesgo son la multiparidad, los antecedentes de cirugía pélvica, un índice de masa corporal elevado, la diarrea o el estreñimiento crónicos con esfuerzos significativos, los trastornos del tejido conectivo y las enfermedades neurológicas. Los prolapsos no corregidos también se siguen, con frecuencia, de incontinencia fecal por el estiramiento mecánico del complejo esfinteriano que ocasiona una lesión de los nervios pudendos por distensión, con pérdida franca de material fecal cuando la mucosa rectal se prolapsa externamente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La manifestación clínica principal del prolapso rectal es la masa que protruye a través del recto (fig. 131-6). La protrusión se produce en general con la deposición, pero, a medida que pasa el tiempo, también puede aparecer con la tos o el estornudo y, al final, de manera espontánea. Cerca del 75% de los pacientes refieren molestias leves de incontinencia fecal, y del 15 al 65%, síntomas de «estreñimiento», a menudo provocados por tentativas vanas para evacuar el recto invaginado. Otros síntomas

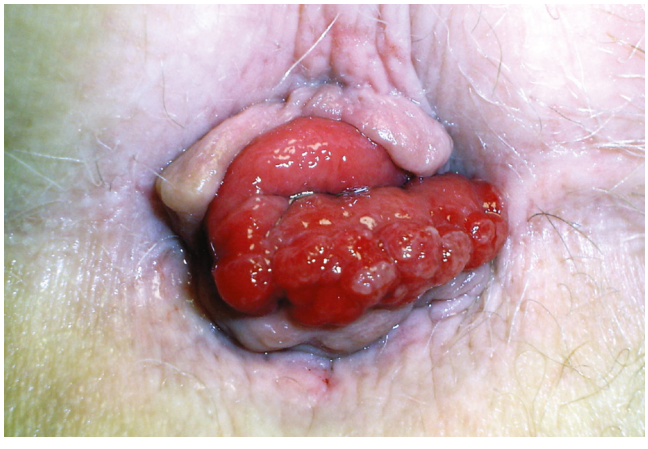

FIGURA 131-6. Prolapso de la mucosa rectal. La manifestación clínica fundamental del prolapso rectal es una masa que protruye desde el recto.

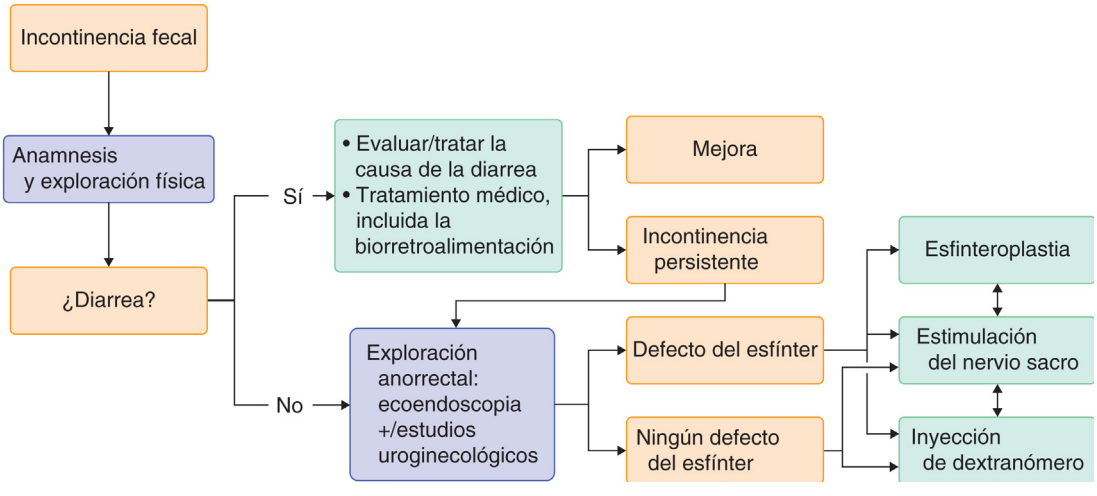

FIGURA 131-5. Algoritmo para la incontinencia fecal. (Adaptado de Madoff RD, Parker SC, Varma MG, et al. Fecal incontinence in adults. *Lancet*. 2004;364:621-632.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

asociados son la secreción crónica de mucosidad, las molestias pélvicas y el sangrado leve. En raras ocasiones el enfermo acude por un prolapso incarcerado o estrangulado que exige una intervención urgente.

El diagnóstico del prolapso rectal se confirma en la exploración física. El prolapso de todo el espesor, caracterizado por pliegues concéntricos de mucosa en el recto, debe separarse del prolapso circunferencial de la mucosa, que se distingue por los pliegues radiales en solitario. El prolapso se detecta, a menudo, con facilidad pidiendo al paciente que realice un esfuerzo de defecación en la taza del retrete. Los estudios complementarios no modifican, en principio, el tratamiento, pero la colonoscopia debe realizarse para ayudar a descartar otras lesiones. La defecografía se utiliza también para el diagnóstico de la invaginación rectal interna y las alteraciones asociadas del suelo de la pelvis, como el rectocele y el enterocele.

TRATAMIENTO

Las medidas conservadoras no corrigen el prolapso rectal, por lo que solo se plantearán para los pacientes con prolapsos levísimos y mínimamente sintomáticos o que no pueden someterse a la cirugía. El procedimiento de elección es una rectopexia ventral con malla (biológica o no absorbible), que implica movilización en sentido anterior del recto, sutura de la malla a la pared rectal anterior y, a continuación, fijación de la malla al sacro. Esta intervención, que puede realizarse por vía laparoscópica o por medios robóticos, ayuda a corregir los rectoceles y, se asocia a menos estreñimiento postoperatorio y recurrencia que otras alternativas anteriores.[A5]

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El virus del papiloma humano (VPH), que produce la infección más frecuente transmitida por vía sexual, es una causa de displasia y cáncer del ano. Cerca de 40 subtipos del VPH causantes de infecciones anogenitales se dividen en tipos de bajo riesgo (p. ej., tipos 6 y 11), causantes de verrugas anales (condiloma acuminado), y tipos de alto riesgo (p. ej., tipos 16, 18 y 33), causantes de displasia y cáncer del ano. La infección por el VPH se asocia a cánceres del cuello uterino, vulva, vagina y pene y algunos enfermos presentan displasia o cáncer asociados al VPH en varios lugares. Más del 90% de los cánceres anales obedece a la infección por el VPH.

La incidencia del cáncer anal está aumentando sin cesar desde 0,6 por 100.000 habitantes en 1973 hasta 1,0 por 100.000 en 2001 y 2,0 por 100.000 en 2018. Solo en EE. UU., se calcula que cada año 9.090 personas desarrollan cáncer de ano y que aproximadamente 1.400 morirán por esta causa.[12] Estas tendencias epidemiológicas se han atribuido a un incremento especialmente rápido de los cánceres anales entre hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres, sobre todo los infectados por el VIH. La prevalencia de la infección anal por el VPH, incluidos los serotipos de alto riesgo, es alta en las poblaciones de riesgo (trabajadores del sexo, adictos a drogas por vía intravenosa, receptores de trasplantes, hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres, y hombres y mujeres infectados por el VIH). Además, la displasia anal es habitual en las poblaciones de riesgo, como lo refleja la prevalencia de displasia anal de alto grado, del 30 al 50%, entre los hombres seropositivos (VIH) que mantienen relaciones sexuales con otros hombres y recibieron atención en las consultas especializadas de Nueva York y San Francisco. Otros factores de riesgo asociados a displasia y cáncer de ano son los antecedentes de displasia o neoplasia maligna genital (cuello uterino, vagina y vulva) relacionada con el VPH, las enfermedades previas contagiadas por vía sexual, el coito con recepción anal, la presencia de varias parejas sexuales y el consumo de cigarrillos.

VERRUGAS ANALES

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las verrugas anales pueden manifestarse en la piel perianal y dentro del conducto anal. Son lesiones elevadas, epitelizadas (cuando salen al exterior) y de base estrecha. El espectro de aspecto de dichas lesiones varía de verrugas individuales dispersas a una masa de verrugas confluente (fig. 131-7).

TRATAMIENTO

Las verrugas externas se tratan con podofilina o imiquimod por vía tópica, pero las extensas suelen precisar escisión quirúrgica o fulguración. Las verrugas no tratadas rara vez evolucionan hacia tumores de Buschke-Löwenstein, es decir, condiloma acuminado gigante, localmente invasivo, que contiene a menudo cáncer *in situ* o invasivo. Las verrugas anales, sobre todo las de los pacientes de alto riesgo, auguran un alto riesgo de recidiva, que puede progresar a displasia y cáncer anal,[13] y suelen precisar varios tratamientos locales y vigilancia permanente para prevenir el cáncer.



FIGURA 131-7. Condiloma anal. Puede darse en forma de verrugas aisladas o como una masa confluyente.

CÁNCER ANAL

El cáncer anal es casi siempre manifestación de infección por el VPH (cap. 344), en especial por los VPH 16 y 18.[14] Otros cánceres anales significativos, aunque menos frecuentes, son el adenocarcinoma, el melanoma y la enfermedad de Paget.

El cáncer anal es un trastorno común en la población VIH-positiva, en especial en hombres que tienen sexo con otros hombres. En EE. UU., el cáncer anal es casi 20 veces más frecuente en individuos VIH-positivos que en la población no infectada por el virus. No obstante, su incidencia ha ido disminuyendo, en torno a un 7% anual, desde 2008, presumiblemente por la mejora de los tratamientos antirretrovirales. Otros factores de riesgo independientes son bajos recuentos de CD4 en el punto nadir y consumo de alcohol y tabaco.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas más frecuentes del cáncer anal son el sangrado, el dolor y la masa palpable. El cáncer puede verse externamente como una masa ulcerada o palparse dentro del conducto anal. Las lesiones de displasia anal se manifiestan como verrugas anales o lesiones pigmentadas y planas o resultan invisibles a simple vista. Se visualizan de manera óptima con el microscopio anal tras la aplicación tópica de ácido acético al 3-5% (v. más adelante). Para el diagnóstico se precisa la biopsia.[15]

La palpación minuciosa de los ganglios linfáticos inguinales es fundamental para detectar la presencia de adenopatías con repercusión clínica, pero la estadificación correcta de las neoplasias malignas del conducto anal exige una TC de tórax, abdomen y pelvis. La RM pélvica es útil para explorar el tamaño y la profundidad de la lesión, así como la presencia y localización de los posibles ganglios linfáticos regionales implicados.

La gran mayoría de los cánceres anales son variantes del carcinoma epidermoide. Los términos *displasia anal, neoplasia intraepitelial anal* y *lesión intraepitelial escamosa* difieren ligeramente pero a menudo se usan de manera indistinta. Las lesiones intraepiteliales escamosas se dividen en grupos de grado bajo (LIEB) y de grado alto (LIEA); mientras los primeros pueden ser transitorios, los segundos se consideran, en general, premalignos aun cuando puedan resolverse espontáneamente en el 20% de los pacientes, aproximadamente, en especial en los de menos de 45 años de edad que no presentan VPH-16 persistente.[16] La neoplasia intraepitelial anal (NIA), un término anticuado que ha sido sustituido por el de intraepitelial escamosa, se divide en los grados 1, 2 y 3, donde los grados 2 y 3 se clasifican como lesiones de grado alto. El carcinoma epidermoide *in situ* corresponde a una lesión intraepitelial escamosa de alto grado y la neoplasia intraepitelial anal tiene un grado 3.

El carcinoma epidermoide del ano se clasifica en dos grupos según su localización: cánceres de los márgenes anales (se extienden desde el orificio anal en una distancia de hasta 5 cm) y cánceres del conducto anal. Los tumores que se ven externamente pero se extienden hasta el conducto anal se consideran lesiones del conducto anal.

TRATAMIENTO

El tratamiento del paciente con displasia anal suscita controversia. Muchos expertos recomiendan el cribado y el tratamiento basándose en el aplicado al cáncer de cuello uterino (cap. 184), que es otra enfermedad asociada al VPH. El cribado de las personas de alto riesgo con frotis anales con la técnica de Papanicolaou y el estudio del ano con un microscopio de alta definición (análogo a la colposcopia del cuello uterino) se aplican cuando se observa una citología anómala. Con esta técnica se pueden identificar las lesiones displásicas y proceder a su ablación focal[A6] o tratamiento tópico con imiquimod o 5-fluorouracilo. Las tasas notificadas de respuesta completa varían de manera significativa (≈30-80%), y los efectos secundarios (dolor, irritación y ulceración) obligan a veces a retirar el tratamiento. La displasia más extensa exige la ablación en el quirófano dirigida por microscopio.

La quimiorradioterapia es el tratamiento convencional de primera línea de cáncer epidermoide del conducto anal. Los protocolos actuales de radioterapia se basan en una radioterapia con haz externo de 45 Gy en 25 sesiones, con un refuerzo sobre el tumor primario y los ganglios inguinales afectados hasta completar una dosis total de 54 a 59 Gy. La quimioterapia convencional consiste en 5-fluorouracilo (1.000 mg/m^2 en 24 h, en infusión continua durante 96 h, comenzando los días 1 y 29), combinado con mitomicina C (en general, 10 mg/m^2 en bolo intravenoso los días 1 y 29). La resección abdominoperineal con colostomía permanente se reserva para los tumores que no responden a la quimiorradioterapia y los que recidivan. De manera análoga, la disección ganglionar inguinal solo está indicada si las adenopatías inguinales no responden a la quimiorradioterapia.

Los cánceres epidermoides tempranos del margen anal se pueden tratar mediante extirpación local si es posible obtener un margen satisfactorio sin dañar el esfínter anal y si no hay signos de propagación ganglionar. Los tumores más avanzados de los márgenes anales se tratan mediante quimiorradioterapia, según se ha descrito para los del conducto anal. La quimiorradioterapia combinada representa el tratamiento primario de la mayoría de los carcinomas epidermoides del conducto anal.

PREVENCIÓN

Además de su demostrada eficacia en la prevención de la neoplasia cervicouterina en mujeres, la vacunación contra el VPH parece eficaz en la prevención de las lesiones genitales externas y la neoplasia intraepitelial en hombres no infectados por el VIH. El uso de una vacuna contra el VPH puede reducir las neoplasias intraepiteliales anales en los hombres que tienen sexo con otros hombres, pero no parecen beneficiar a los infectados con el VIH.[A7]

La vacunación sistemática contra el VPH se recomienda a los 11 o 12 años de edad, aunque la vacuna puede administrarse a partir de los 9 años, tanto en niños como en niñas (cap. 15).[17] La vacunación tardía está recomendada en mujeres de edades comprendidas entre los 13 y los 26 años no vacunadas previamente, en hombres de entre 13 y 21 años, y en personas que no hayan completado la serie vacunal. Para hombres de entre 22 y 26 años, la vacuna tardía contra el VPH se recomienda para los que tienen sexo con otros hombres y para los inmunodeprimidos (incluidos los infectados por el VIH).

OTRAS ENFERMEDADES ANORRECTALES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Algunas enfermedades de transmisión sexual (cap. 264) de la región anorrectal se dan más entre las personas que practican el coito con recepción anal. Los agentes causales habituales son *Treponema pallidum* (cap. 295), *Neisseria gonorrhoeae* (cap. 275), *Chlamydia trachomatis* (cap. 294), virus del herpes simple (cap. 345) y VIH (cap. 353). Otros patógenos de transmisión sexual son *Shigella* (cap. 285), *Campylobacter jejuni* (cap. 279), *Haemophilus ducreyi* (cap. 276), *Calymmatobacterium granulomatis* (cap. 292), *Entamoeba histolytica* (cap. 323), *Giardia lamblia* (cap. 322) y *Isospora belli* (cap. 324).

La presentación es muy variable, desde un curso asintomático hasta dolor anal, prurito, secreción, fiebre, retortijones y diarrea sanguinolenta. Se requiere la sospecha clínica seguida de las pruebas específicas pertinentes para establecer el diagnóstico correcto, y el clínico debe plantearse la posibilidad de infecciones simultáneas con más de un agente. El tratamiento se dirige a la infección específica.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Aibuedefe B, Kling SM, Philp MM, et al. An update on surgical treatment of hemorrhoidal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36:2041-9.

A2. Brown SR, Tiernan JP, Watson AJM, et al. Haemorrhoidal artery ligation versus rubber band ligation for the management of symptomatic second-degree and third-degree haemorrhoids (HubBLe): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388:356-64.

A3. Ghahramani L, Minaie MR, Arasteh P, et al. Antibiotic therapy for prevention of fistula in-ano after incision and drainage of simple perianal abscess: a randomized single blind clinical trial. *Surgery*. 2017;162:1017-25.

A4. Emile SH, Khan SM, Adejumo A, et al. Ligation of intersphincteric fistula tract (LIFT) in treatment of anal fistula: an updated systematic review, meta-analysis, and meta-regression of the predictors of failure. *Surgery*. 2020;167:484-92.

A5. Lobb HS, Kearsey CC, Ahmed S, et al. Suture rectopexy versus ventral mesh rectopexy for complete full-thickness rectal prolapse and intussusception: systematic review and meta-analysis. *BJS Open*. 2021;5 zraa037.

A6. Palefsky JM, Lee JY, Jay N, et al. Treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to prevent anal cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:2273-82.

A7. Wilkin TJ, Chen H, Cespedes MS, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in human immunodeficiency virus-infected adults aged 27 years or older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. *Clin Infect Dis*. 2018;67:1339-46.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Davis BR, Lee-Kong SA, Migaly J, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guidelines for the management of hemorrhoids. *Dis Colon Rectum*. 2018;61:284-92.
2. Gallo G, Martellucci J, Sturiale A, et al. Consensus statement of the Italian society of colorectal surgery (SICCR): management and treatment of hemorrhoidal disease. *Tech Coloproctol*. 2020;24:145-64.
3. Amato A, Bottini C, De Nardi P, et al. Evaluation and management of perianal abscess and anal fistula: SICCR position statement. *Tech Coloproctol*. 2020;24:127-43.
4. Lunsford TN, Atia MA, Kagbo-Kue S. A pain in the butt: hemorrhoids, fissures, fistulas, and other anorectal syndromes. *Gastroenterol Clin North Am*. 2022;51:123-44.
5. Tsai L, McCurdy JD, Ma C, et al. Epidemiology and natural history of perianal Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of population-based cohorts. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28:1477-84.
6. Lu Y, Kwaan MR, Lin AY. Diagnosis and treatment of anal fissures in 2021. *JAMA*. 2021;325:688-9.
7. Dige A, Hougaard HT, Agnholt J, et al. Efficacy of injection of freshly collected autologous adipose tissue into perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2019;156:2208-16.
8. Ortega AE, Delgadillo X. Idiopathic pruritus ani and acute perianal dermatitis. *Clin Colon Rectal Surg*. 2019;32:327-32.
9. Sacks OA, Beresneva O. Causes and management of pruritus ani. *Dis Colon Rectum*. 2023;66:10-3.
10. Trzpis M, Sun G, Chen J-H, et al. Novel insights into physiological mechanisms underlying fecal continence. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2023;324:G1-9.
11. Menees S, Chey WD. Fecal incontinence: pathogenesis, diagnosis, and updated treatment strategies. *Gastroenterol Clin North Am*. 2022;51:71-91.
12. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018. Bethesda, MD: National Cancer Institute. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/.based on November 2020 SEER data submission, posted to the SEER website, April 2021. Accessed March 31, 2023.
13. Brogden DRL, Walsh U, Pellino G, et al. Evaluating the efficacy of treatment options for anal intra-epithelial neoplasia: a systematic review. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36:213-26.
14. Eng C, Ciombor KK, Cho M, et al. Anal cancer: emerging standards in a rare disease. *J Clin Oncol*. 2022;40:2774-88.
15. Gonçalves JCN, Macedo ACL, Madeira K, et al. Accuracy of anal cytology for diagnostic of precursor lesions of anal cancer: systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2019;62:112-20.
16. Poynten IM, Jin F, Roberts JM, et al. The natural history of anal high-grade squamous intraepithelial lesions in gay and bisexual men. *Clin Infect Dis*. 2021;72:853-61.
17. Human papillomavirus. vaccination: ACOG Committee opinion summary, number 809. *Obstet Gynecol*. 2020;136:435-6.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

132 APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON ENFERMEDAD HEPÁTICA

PAUL MARTIN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

El hígado posee diversas funciones fundamentales, como el metabolismo de los productos de los alimentos ingeridos, la producción de aminoácidos para formar proteínas, la detoxificación de los fármacos ingeridos, la conversión de las sustancias nitrogenadas presentes en el intestino en urea, la formación de factores de coagulación, el metabolismo de la bilirrubina, el procesamiento de los lípidos absorbidos por el intestino y la excreción de sus productos como bilis. El hígado también almacena glucógeno, que es una fuente de glucosa, y ayuda a controlar las infecciones bacterianas al eliminar bacterias del torrente sanguíneo. Estas diversas funciones reflejan las actividades de los hepatocitos, las células de las vías biliares denominadas colangiocitos, las células de Kupffer y los fibroblastos portales.

El hígado posee un aporte sanguíneo doble: el 70% proviene de la vena porta, encargada del drenaje del intestino, y el resto llega desde la arteria hepática. Tras la llegada al hígado, la sangre portal, rica en nutrientes, pasa a través de los sinusoides hepáticos en contacto estrecho con los hepatocitos, que los tapizan antes de drenar en la vena hepática. Los hepatocitos detoxifican, metabolizan y sintetizan los productos de la digestión. La bilirrubina, que es producida por la degradación de los eritrocitos y de otras hemoproteínas por las células reticuloendoteliales principalmente en el hígado y el bazo, es transportada a los hepatocitos unida a la albúmina, y es solubilizada por los hepatocitos para la excreción biliar.

Las hepatopatías pueden causar pérdida de la capacidad hepatocelular, con disminución de las funciones de síntesis, excreción y detoxificación. La disfunción hepatocítica resulta en la alteración de la producción de factores de coagulación, albúmina y otras proteínas, así como en la disminución de la producción endógena de lípidos. La lesión hepatocítica de diferentes etiologías, como virus, alcohol, enfermedades autoinmunitarias o toxicidad farmacológica, se acompaña de la salida de enzimas celulares a la circulación sistémica (cap. 133). La coagulopatía, la disminución de la albúmina sérica y la hiperbilirrubinemia se observan en las lesiones hepatocelulares más graves. La hipertensión portal se debe a la alteración del flujo sanguíneo intrahepático de baja presión desde la circulación portal a la circulación venosa sistémica, debida a la fibrosis hepática. La hipertensión portal da lugar a la acumulación de ascitis abdominal y al desarrollo de colaterales venosas portosistémicas con derivación portosistémica, con formación de varices y desarrollo de encefalopatía hepática. Las patologías vasculares, como la trombosis de la vena porta, pueden producir hipertensión portal sin enfermedad hepática parenquimatosa.

La diversidad de las funciones hepáticas, su complicada vasculatura y su íntima relación con el árbol biliar contribuyen a las manifestaciones divergentes de la enfermedad hepática. A menudo, el motivo de consulta indica si la causa es difusa, como una hepatitis viral aguda con daño extenso de los hepatocitos manifestada por malestar general o fatiga, o localizada, por ejemplo, una obstrucción biliar por un cálculo en el colédoco manifestada como un dolor abdominal intenso. Los pacientes pueden presentar numerosos síntomas, como náuseas y anorexia, debido a enfermedades hepatocelulares, acompañados de molestias en el hipocondrio derecho debido al estiramiento de la cápsula hepática por la inflamación y el edema de las células parenquimatosas. Los pacientes con hepatopatías más avanzadas, como la cirrosis descompensada (cap. 139), pueden presentar disfunción hepatocítica sustancial con ictericia y coagulopatía, además de hipertensión portal con ascitis y varices hemorrágicas sangrantes. Muchos de los pacientes que presentan síntomas o signos hepáticos pueden presentar enfermedades extrahepáticas; por ejemplo, un hígado agrandado y doloroso a la palpación puede deberse a enfermedades sistémicas, como insuficiencia cardíaca con congestión hepática, en vez de a una enfermedad hepática primaria. En los pacientes cirróticos, la presentación inicial de una hepatopatía no diagnosticada previamente puede ser una complicación importante, como una hemorragia varicosa, que a su vez puede precipitar una encefalopatía hepática y otras características de la descompensación hepática franca.

HISTORIA

Los pacientes con hepatopatías solicitan asistencia médica por diversos motivos,[1] desde el descubrimiento accidental de alteraciones de las pruebas bioquímicas hepáticas[2] hasta la cirrosis descompensada. Muchos de los síntomas relacionados con las enfermedades hepáticas, como el cansancio, son inespecíficos, por lo que, a no ser que la enfermedad hepática se considere en el diagnóstico diferencial, el reconocimiento del origen hepático de estos síntomas puede verse retrasado.

En la práctica clínica, las enfermedades hepáticas asintomáticas se manifiestan con frecuencia como alteraciones en las pruebas bioquímicas hepáticas durante el estudio para contratar un seguro de vida, una exploración física anual o un intento de donación de sangre. Es importante preguntar cuándo se han hecho análisis bioquímicos hepáticos para determinar si la disfunción hepática es de larga evolución o más reciente. En un paciente con disfunción hepática se debe preguntar acerca de la presencia de malestar general, anorexia, cansancio y cambios en el peso corporal. La ictericia (cap. 133) es la manifestación evidente de una posible hepatopatía. Antes que la ictericia escleral, los pacientes pueden notar que sus deposiciones son más claras o su orina más oscura. La ausencia de estos cambios sugiere que la hiperbilirrubinemia no conjugada se debe a hemólisis en vez de una hepatopatía intrínseca. No es infrecuente que un paciente no se dé cuenta de su ictericia hasta que esta es percibida por otras personas.

El dolor abdominal (cap. 118) relacionado con las hepatopatías puede tener diversas explicaciones. Los cálculos biliares sintomáticos (cap. 141) pueden manifestarse con un cuadro agudo de molestias importantes en el epigastrio o en el hipocondrio derecho, a menudo tras una comida copiosa y asociado frecuentemente con náuseas y vómitos. El dolor a menudo es continuo en vez de tipo cólico y puede irradiarse extensamente, incluso al tórax o a la espalda. Un paciente puede no ser capaz de lograr una postura que alivie el dolor, que puede durar varias horas. El dolor más persistente, especialmente si se asocia con pérdida de peso e ictericia, debe suscitar la sospecha de que la obstrucción del conducto biliar se debe a una neoplasia maligna. El dolor también es frecuente en las hepatopatías parenquimatosas en ausencia de enfermedad de las vías biliares. Muchos pacientes con enfermedades hepatocelulares crónicas, como la hepatitis C crónica (cap. 135) o la hepatopatía grasa no alcohólica (HGNA) (cap. 138), presentan molestias vagas en el hipocondrio derecho que no se asocian con factores agravantes o mitigantes particulares. El dolor abdominal, que puede ser grave, también es frecuente en las hepatitis virales agudas (cap. 134), así como en la congestión hepática que se debe a la hipertensión retrógrada en la insuficiencia cardíaca o en la oclusión de la vena hepática, como en el síndrome de Budd-Chiari (cap. 129).

El cansancio, la anorexia y el malestar general pueden estar presentes tanto en las hepatopatías agudas como en las crónicas. En las agudas, como en la hepatitis viral aguda (cap. 134), las hepatopatías inducidas por fármacos (cap. 136) o la presentación aguda de una hepatitis autoinmunitaria (cap. 135), los pacientes pueden presentar cansancio importante, náuseas y malestar general con pérdida de apetito y una gran pérdida de peso asociada. El asco a los cigarrillos se considera una característica de la hepatitis viral aguda. El cansancio también es importante en las hepatopatías crónicas, como en la hepatitis C crónica (cap. 135). El prurito es una característica destacada de las enfermedades colestásicas, como la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante o las reacciones farmacológicas colestásicas, en especial cuando los pacientes presentan una ictericia franca; sin embargo, el prurito también se presenta en las hepatopatías parenquimatosas crónicas, principalmente en la hepatitis C crónica y en la hepatitis viral aguda. La facilidad para las equimosis en los pacientes con hepatopatías refleja la coagulopatía y/o la trombocitopenia.

En un paciente con disfunción hepática, la fiebre se observa en los pródromos de la hepatitis A aguda, así como en la hepatitis alcohólica y en las hepatopatías de origen farmacológico. En un paciente en el que se sospeche una obstrucción biliar, la fiebre sugiere una colangitis bacteriana o una colecistitis aguda. En un paciente con hepatopatía, lo más frecuente es que la ascitis sea un signo de cirrosis e hipertensión portal. Los pacientes refieren un aumento de perímetro abdominal, que puede verse precedido por edema en los tobillos. La ganancia de peso debida a la retención de líquidos puede verse enmascarada por la pérdida concomitante de masa muscular. La aparición de ascitis en ausencia de antecedentes de hepatopatía sugiere una patología vascular, como la oclusión de la vena hepática (cap. 129), o una causa no hepática de ascitis, como el síndrome nefrótico o la insuficiencia cardíaca. La acumulación de ascitis en un paciente con una hepatopatía puede ser sutil, con un aumento lentamente progresivo de la circunferencia de la cintura, o puede ser más rápida, como en los pacientes cirróticos que reciben líquidos de reanimación tras sufrir una hemorragia gastrointestinal. Aunque la ascitis en un paciente con una enfermedad hepática implica la presencia de cirrosis, la ascitis también puede complicar las hepatopatías agudas graves, como la hepatitis alcohólica y la hepatitis viral, en las que sugiere un mal pronóstico.

La encefalopatía hepática (cap. 139), un trastorno neuropsiquiátrico de los pacientes con enfermedades hepáticas, puede presentarse con manifestaciones que oscilan desde las alteraciones cognitivas leves al coma profundo.[3] Entre los síntomas precoces se encuentran las alteraciones de los patrones del sueño, con insomnio nocturno y somnolencia durante el día. La encefalopatía más avanzada puede dar lugar a alteraciones de la memoria, confusión y dificultad para acometer las tareas cotidianas. Sin embargo, la aparición reciente de confusión o coma en un paciente con hepatopatía no siempre debe atribuirse a un cuadro de encefalopatía hepática hasta que no se hayan descartado otras causas, como la sobredosis de sedantes o un hematoma subdural. Los factores precipitantes importantes de la encefalopatía hepática en un paciente cirrótico son la hemorragia gastrointestinal, la infección bacteriana (p. ej., peritonitis bacteriana espontánea), los desequilibrios electrolíticos y la insuficiencia renal, que deben ser excluidos durante la evaluación clínica inicial. En un paciente con insuficiencia hepática aguda, el coma debido a edema cerebral puede ser indistinguible de la encefalopatía hepática avanzada, a no ser que la elevación de la presión intracraneal produzca un edema de papila.

La hemorragia gastrointestinal debida a varices suele ser abundante y a menudo es de comienzo repentino. Clásicamente cursa con hematemesis o melenas (cap. 121) y frecuentemente la hipotensión postural coexistente o el presíncope indican una importante pérdida de sangre. El aumento de la concentración de proteínas en el intestino puede causar un cuadro de encefalopatía hepática. Aparte de las varices, se debe considerar la gastropatía portal como otra causa de hemorragia gastrointestinal en los pacientes con hepatopatías (cap. 121).

FACTORES DE RIESGO DE LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Un aspecto importante de la historia clínica es la identificación de los posibles factores de riesgo de las enfermedades hepáticas. La historia debe incluir una serie de preguntas dirigidas acerca del consumo de alcohol, incluyendo la frecuencia y el patrón del consumo (cap. 364). Se debe indagar acerca de la edad de inicio del consumo de alcohol y si dicho consumo ha aumentado con el tiempo. También debe preguntarse a los familiares acerca de su percepción de la ingesta alcohólica del paciente y si esta ha causado dificultades en las relaciones personales o en el rendimiento laboral. Otros datos indicativos del consumo abusivo de alcohol son las condenas por conducir bajo sus efectos, los accidentes con vehículos de motor y los síntomas físicos de dependencia del alcohol (cap. 364). Puede ser preciso realizar preguntas con más cautela para conocer si el paciente utiliza drogas ilegales. No es infrecuente que un paciente en el que se sospeche una hepatitis viral admita fumar marihuana o esnifar cocaína, pero no utilizar drogas por vía intravenosa. Con la mayor frecuencia diagnóstica de hepatopatías grasas no alcohólicas como causa de disfunción hepática (cap. 138), se debe valorar la presencia de enfermedades coexistentes, como la diabetes mellitus, la hiperlipidemia, la apnea del sueño o la ganancia de peso.

Se debe valorar la ingesta de fármacos, con receta médica o sin ella, ya que la hepatopatía inducida por estos es una causa importante de disfunción hepática aparentemente criptógena y no se limita a los fármacos con finalidad terapéutica (cap. 136).[4] Cada vez aumenta más el consumo de productos de herbolario y «naturales» (cap. 30) para remediar diversas enfermedades, y los pacientes pueden olvidar mencionar su uso porque no consideran que estos productos presenten efectos secundarios o pueden percibir que el médico no aprueba su utilización. Al igual que ocurre con el alcohol, es importante cuantificar la cantidad de medicación ingerida y a lo largo de cuánto tiempo. Los antecedentes sociales deben incluir detalles acerca de viajes recientes y contacto con pacientes con hepatitis viral, ya sea en el ámbito laboral, familiar o mediante relaciones sexuales. También es importante preguntar acerca de la práctica de actividad física intensa que pueda resultar en la elevación de la concentración de aminotransferasa de origen no hepático.

VALORACIÓN DE LA DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

El diagnóstico diferencial de un paciente con enfermedad hepática depende en gran parte de la presentación, como la ictericia o la ascitis. Sin embargo, en muchos pacientes, la valoración temporal de hallazgos más sutiles, como la elevación de las aminotransferasas, es difícil de determinar. Se deben revisar los resultados de análisis sanguíneos previos para determinar si la disfunción hepática es antigua o más reciente. La disfunción hepática de menos de 6 meses de duración se considera aguda, y las alteraciones que persisten más de 6 meses es poco probable que se resuelvan espontáneamente. Si el paciente ha sido sometido a una colecistectomía, es importante determinar la indicación. Los cálculos biliares silentes detectados de forma casual se consideran, a veces, la causa de las anomalías bioquímicas de un paciente con hepatopatía parenquimatosa y pueden motivar una colecistectomía innecesaria. La trombocitopenia debida a hipertensión portal en un paciente con cirrosis desconocida puede haber sido estudiada en el pasado sin haber llegado a un diagnóstico firme.

REVISIÓN DE OTROS SISTEMAS

A pesar de prestar atención a los síntomas relacionados con el hígado, es importante no pasar por alto otras pistas, enfermedades asociadas y complicaciones. Los síntomas de sequedad ocular y bucal son frecuentes en la colangitis biliar primaria (cap. 141); esta enfermedad hepática también se asocia con cuadros de esclerodermia florida y síndrome CREST (cap. 246). La disnea en un paciente con disfunción hepática puede reflejar una insuficiencia cardíaca con congestión hepática (cap. 45). Otra posibilidad es el síndrome hepatopulmonar (cap. 139), con el síntoma característico de platipnea-disnea (a menudo con opresión torácica) que empeora en la posición vertical debido al agravamiento de la descoordinación entre la ventilación y la perfusión, secundaria a la derivación intrapulmonar. Un hidrotórax en una cirrosis descompensada puede producir disnea, al igual que un enfisema en los pacientes con hepatopatía debida al déficit de α_1-antitripsina. El antecedente de una menopausia prematura es frecuente en las mujeres de mediana edad con cirrosis, al igual que la disminución de la libido y de la potencia sexual en los hombres cirróticos. En las hepatitis virales son frecuentes las artralgias, y la hemocromatosis (cap. 196) puede presentarse con afectación de las articulaciones interfalángicas proximales o condrocalcinosis de las rodillas; la hiperpigmentación cutánea y la diabetes mellitus son otras características de esta enfermedad. La osteopenia acelerada se produce en muchas enfermedades hepáticas, como la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria y la cirrosis alcohólica; la osteopenia puede verse agravada por el uso de corticoides en la hepatitis autoinmunitaria. La neuropatía periférica alcohólica (cap. 384) puede presentarse con dolor, así como con parestesias. El temblor y la falta de atención en un paciente más joven con disfunción hepática apuntan a una enfermedad de Wilson (cap. 195). La diarrea y la hemorragia rectal en un paciente con hepatopatía colestásica indican la asociación con una enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127).

ANTECEDENTES FAMILIARES

En los antecedentes familiares se debe incluir una indagación no solo acerca de los familiares con enfermedades hepáticas, sino acerca de las enfermedades extrahepáticas. Las enfermedades hepáticas hereditarias (v. más adelante), como la enfermedad de Wilson y la hemocromatosis, pueden presentarse en varios hermanos. En el déficit de α_1-antitripsina, algunos miembros de la familia pueden sufrir principalmente un enfisema en lugar de cirrosis. Asimismo, la insuficiencia renal en un familiar de un paciente con quistes hepáticos sugiere una enfermedad poliquística del adulto (cap. 112). Los antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal pueden ser una pista sugestiva de colangitis esclerosante primaria en un paciente con alteraciones bioquímicas hepáticas de tipo colestásico. Los antecedentes en los pacientes en los que se sospeche una hepatopatía alcohólica pueden revelar la presencia de alcoholismo en otros miembros de la familia.

EXPLORACIÓN FÍSICA

ESTADO GENERAL

Ante un paciente con sospecha de enfermedad hepática hay que resistirse, por todos los medios, a la tentación de palpar de inmediato el abdomen y despreciar, en consecuencia, otros posibles indicios diagnósticos de interés. Además de buscar la ictericia, la observación inicial debe determinar si existe atrofia muscular, estigmas cutáneos de enfermedades hepáticas, distensión abdominal y edema periférico. Los signos vitales pueden reflejar la circulación hiperdinámica característica de la cirrosis, con taquicardia de reposo, presión de pulso amplia y presión arterial baja debido a la vasodilatación periférica. El fetor hepático, descrito como un olor dulzón, debe detectarse durante la espiración de un paciente cirrótico y debe diferenciarse de la halitosis, más frecuente y debida a la mala higiene dental.

HALLAZGOS MUCOCUTÁNEOS

La ictericia (fig. 132-1) se confirma mejor explorando la esclerótica o, si es necesario, bajo la lengua, donde la elastina retiene bilirrubina. La coloración grisácea de la piel en la hemocromatosis puede ser más evidente en los pliegues cutáneos inguinales o axilares. La acantosis *nigricans* se observa en la esteatosis hepática no alcohólica (cap. 138). El anillo de Kayser-Fleischer (v. fig. 195-2), debido al depósito de cobre en la membrana de Descemet, es un círculo pardo alrededor de la periferia del iris y puede precisar una exploración con lámpara de hendidura para ser detectado; siempre debe ser buscado en un paciente en el que se sospeche la enfermedad de Wilson (cap. 195). Los problemas dentales son característicos en los alcohólicos o en los usuarios de drogas, y las caries dentales excesivas pueden deberse a la disminución de la producción de saliva que se ve en los pacientes con síndrome seco. En ocasiones es posible observar tumefacción de la glándula parótida en los pacientes alcohólicos. En el síndrome hepatopulmonar pueden observarse cianosis y dedos en palillo de tambor. La atrofia del músculo temporal y la piel facial en «papel moneda», debido a la atrofia con telangiectasias, son signos de hepatopatía avanzada. Los xantelasmas, por el depósito de lípidos, pueden observarse en la piel de los párpados y la región periorbitaria de los pacientes con hepatopatías colestásicas. Los nevos en araña faciales o torácicos no son patognomónicos de las enfermedades hepáticas, en especial en las mujeres, pero son sugestivos si se encuentran presentes en cantidades abundantes. El eritema palmar (fig. 132-2) puede ser normal en las mujeres, pero en los hombres es indicativo de una enfermedad hepática. La



FIGURA 132-1. Ictericia escleral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 132-2. Eritema palmar.



FIGURA 132-4. Ascitis.



FIGURA 132-3. Cabeza de medusa. En la fotografía se observa una cabeza de medusa acentuada por una gran cantidad de ascitis en un paciente que está siendo preparado para un trasplante hepático. Se observa un extenso plexo venoso que emana de la región umbilical e irradia a través de la pared abdominal anterior. Obsérvese la gran vena que atraviesa inferiormente a lo largo del costado derecho *(flechas)*. Se trata de la vena epigástrica superficial, que drena en la vena ilíaca externa. (Tomado de Henseler KP, Pozniak MA, Le FT, et al. Three-dimensional CT angiography of spontaneous portosystemic shunts. *Radiographics.* 2001;21:691-704.)

contractura de Dupuytren (v. fig. 138-1), la retracción de la fascia palmar con la contractura posterior de las palmas y los dedos puede ser un signo de hepatopatía alcohólica, aunque también puede observarse en pacientes con epilepsia o diabetes mellitus, así como en individuos que tienen contracturas relacionadas con el trabajo. Las petequias y la equimosis reflejan la alteración de la producción de factores de coagulación y el hiperesplenismo en las hepatopatías avanzadas. En las enfermedades hepáticas avanzadas también pueden observarse puntos blancos en las uñas. En el tórax y las extremidades de los pacientes con enfermedades hepáticas colestásicas pueden observarse marcas de rascado por prurito; el respeto del centro de la espalda puede dar lugar a un área menos pigmentada con forma de mariposa, debido a que los pacientes no pueden alcanzar dicha zona con sus uñas.

EXPLORACIÓN ABDOMINAL

La distensión abdominal con ascitis y la dilatación de las venas colaterales debido a la hipertensión portal son los signos floridos de las hepatopatías avanzadas. La cabeza de medusa *(caput medusae)* (fig. 132-3) en la región periumbilical indica la recanalización de la vena umbilical debida a hipertensión portal.

La percusión del abdomen confirma la presencia de la ascitis (fig. 132-4). La matidez móvil se debe al desplazamiento de la ascitis a la porción más dependiente del abdomen. El sujeto es examinado en posición de decúbito supino y el abdomen es percutido desde la línea media hacia los lados izquierdo o derecho. La variación de sonido timpánico a sonido mate indica un cambio de aire a líquido, y la localización del cambio determina la superficie de esa acumulación líquida. A continuación, el explorador debe percutir más allá del punto en el que la matidez se percibe y se ha de pedir al paciente que se gire hacia el examinador. Con el sujeto de costado, el examinador percute de nuevo en el mismo punto donde el sonido timpánico cambió a matidez. Si dicho punto presenta ahora un carácter timpánico, se ha detectado una matidez móvil como resultado del movimiento de los límites entre aire y líquido; este hallazgo corrobora la presencia de ascitis. A efectos confirmatorios, esta maniobra ha de realizarse secuencialmente sobre cada costado. Una onda líquida puede percibirse colocando el borde medial de la mano sobre el abdomen y percutiendo las paredes abdominales izquierda o derecha. La onda resultante será percibida por la primera mano. En los pacientes con ascitis crónica es frecuente encontrar edema escrotal y hernias en la pared abdominal. El dolor a la palpación abdominal en un paciente con ascitis es indicativo de peritonitis (p. ej., peritonitis bacteriana espontánea o tras perforación de una víscera hueca). Sin embargo, se debe destacar que el dolor a la palpación abdominal con frecuencia está ausente, incluso ante una peritonitis bacteriana espontánea.

El hígado es mate a la percusión. La percusión del hipocondrio derecho puede determinar el tamaño del hígado, que normalmente es de 6 a 12 cm en la línea clavicular media. El tamaño del hígado puede disminuir en los pacientes con cirrosis, mientras que en la congestión hepática secundaria a insuficiencia cardíaca, en las hepatopatías grasas no alcohólicas y en las cirrosis colestásicas se detecta hepatomegalia (fig. 132-5). La mejor forma de explorar el hígado es con el paciente en posición de decúbito supino, los brazos en paralelo a los costados y las rodillas flexionadas, para relajar los músculos abdominales. La palpación debe comenzar en el cuadrante inferior derecho y dirigirse hacia arriba en dirección a la caja torácica, hasta localizar la posición del borde hepático. En condiciones normales dicho borde es liso y, en ocasiones, ligeramente sensible a la palpación. En general, cuando el hígado se percibe hasta 2 cm por debajo del borde costal derecho, es considerado normal, pero un hígado de tamaño normal puede ser desplazado hacia abajo por otras patologías, como el enfisema. En personas delgadas, el borde hepático puede percibirse en la inspiración profunda, incluso cuando su tamaño es normal.

El hígado puede palparse duro e irregular, como en la cirrosis, o ligeramente doloroso a la palpación, aumentado de tamaño y liso, como en la hepatitis viral aguda, en la hepatitis alcohólica o en la congestión hepática, como ocurre en la insuficiencia cardíaca derecha. El hígado puede extenderse más allá de la línea media, y el lóbulo izquierdo se percibe en ocasiones en el epigastrio. Cuando la localización del borde hepático es dudosa, la prueba de rascado puede ser más precisa que la palpación.[A1] Dicha prueba se realiza colocando la campana del estetoscopio en el cuadrante superior derecho sobre la caja torácica y rascando la superficie de la pared abdominal desde el centro del abdomen hacia el hígado; el ruido del rascado se ve amplificado en el área en la que se asienta el hígado. En presencia de ascitis, el borde del hígado puede ser detectado ejerciendo una presión súbita con las puntas de los dedos bajo la caja torácica.

La palpación de la vesícula biliar sugiere la existencia de una obstrucción del sistema biliar, mientras que el dolor a la palpación durante la inspiración (signo de Murphy) sugiere una colecistitis aguda. El dolor importante a la palpación hepática acompañado de hepatomegalia se observa en los pacientes con un absceso hepático (cap. 137).

La esplenomegalia (cap. 154) se sospecha por la matidez a la percusión entre las costillas 9.ª y 11.ª en la línea medioaxilar izquierda. La palpación de la punta del bazo implica hipertensión portal en un paciente con hepatopatía crónica, aunque un bazo aumentado de tamaño también puede detectarse en una hepatitis viral aguda y en enfermedades infiltrantes que afecten tanto al hígado como al bazo (v. tabla 154-5). Es obligatorio realizar una exploración rectal si se sospecha una hemorragia gastrointestinal por la presencia de melenas, anemia o encefalopatía hepática sin explicación.

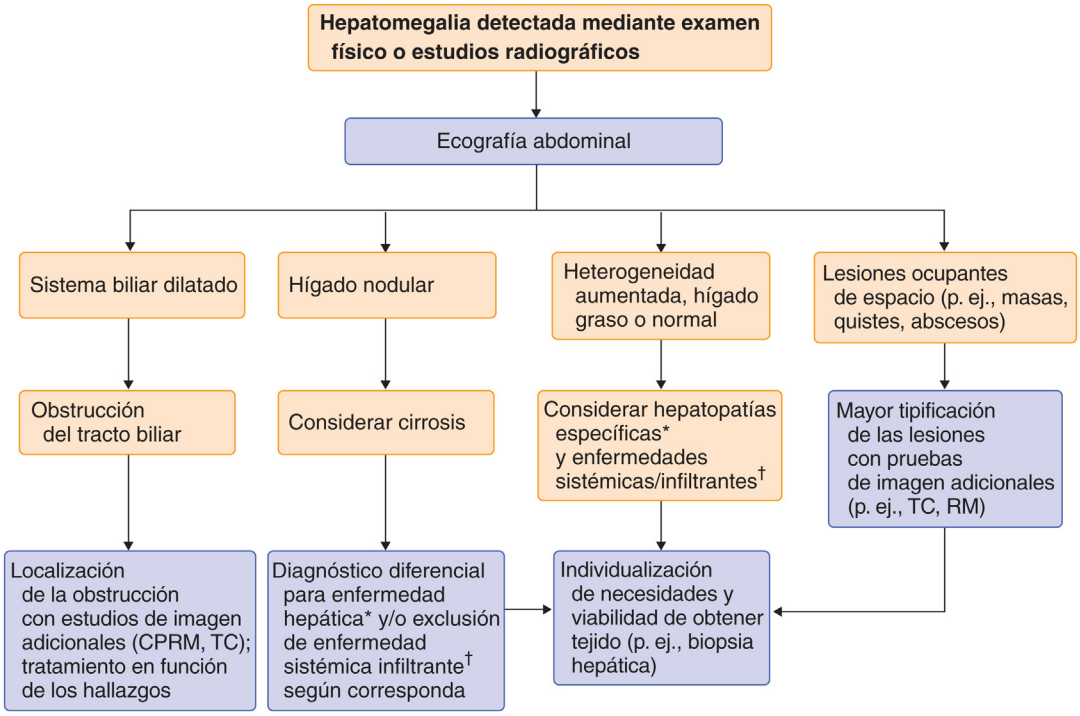

FIGURA 132-5. Enfoque diagnóstico de la hepatomegalia. *Entre las enfermedades a descartar se encuentran la hepatitis viral, las hepatopatías inducidas por alcohol o drogas, la esteatohepatitis, la enfermedad hepática autoinmunitaria y los trastornos metabólicos como la hematocromatosis, la enfermedad de Wilson y la deficiencia de α_1-antitripsina. †Entre las enfermedades sistémicas e infiltrantes se encuentran la amiloidosis, el linfoma, la sarcoidosis y los procesos infecciosos como la tuberculosis diseminada y la fungemia. CPRM, colangiopancreatografía por resonancia magnética; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

TABLA 132-1 APROXIMACIÓN A LOS TRASTORNOS HEPÁTICOS FRECUENTES

PRESENTACIÓN	SÍNTOMAS FRECUENTES	SIGNOS FÍSICOS FRECUENTES	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	DIAGNÓSTICOS FRECUENTES
Ascitis	Distensión y dolor abdominal, edema de tobillos	Matidez en el costado Matidez móvil Oleada de líquido	Ecografía Doppler Paracentesis diagnóstica Análisis de orina	Cirrosis Síndrome de Budd-Chiari Insuficiencia cardíaca Síndrome nefrótico
Encefalopatía hepática	Trastornos del sueño, desorientación, confusión, coma	Asterixis Deterioro de la actividad mental Fetor hepático	Amoníaco sérico Hemocultivos Sangre oculta en heces Creatinina y electrólitos séricos	Cirrosis descompensada Insuficiencia hepática aguda Otras encefalopatías metabólicas (renal, respiratoria)
Masa hepática	Ninguno o dolor abdominal	Soplo o roce hepático	α-fetoproteína Ecografía TC RM Biopsia	Lesiones benignas: hemangioma, adenoma, hiperplasia nodular focal Lesiones malignas: carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma, metástasis
Dolor abdominal	Náuseas, vómitos, fiebre	Dolor a la palpación del hipocondrio derecho Vesícula biliar palpable Signo de Murphy	Ecografía Gammagrafía con HIDA Paracentesis en caso de existir ascitis	Cólico biliar Colecistitis aguda Congestión hepática Metástasis hepáticas

HIDA, ácido iminodiacético hepatobiliar; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

EXPLORACIÓN FÍSICA COMPLETA

La presencia de estertores y elevación de la presión venosa yugular sugieren que la congestión hepática es secundaria a una insuficiencia cardíaca o a una enfermedad pericárdica.[5] La pérdida de los caracteres sexuales secundarios en las enfermedades hepáticas se caracteriza por la pérdida del vello axilar y púbico, así como por la feminización de la complexión corporal en los hombres. También puede producirse atrofia testicular. El edema periférico es frecuente en la cirrosis descompensada y puede presentarse antes de que la ascitis sea evidente.

Entre las alteraciones neuropsiquiátricas pueden encontrarse cambios sutiles en la personalidad o una encefalopatía hepática más manifiesta. La apraxia constructiva (p. ej., la incapacidad para dibujar una estrella de cinco puntas o escribir de forma legible) en un paciente plenamente consciente es un hallazgo característico de la encefalopatía hepática. La asterixis, que se caracteriza por una serie de movimientos de flexión y extensión de las muñecas, se aprecia colocando al paciente con los brazos extendidos, las manos en dorsiflexión máxima y los dedos separados durante al menos 15 s. El temblor es inespecífico (cap. 379), pero también es frecuente en la cirrosis avanzada.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS (TABLA 132-1)

PRUEBAS DE LABORATORIO

En la evaluación inicial de enfermedad hepática se deben realizar una serie de análisis de sangre que pongan de manifiesto la necroinflamación hepática (aminotransferasas séricas), la disfunción colestásica de la vía biliar (fosfatasa alcalina, γ-glutamiltranspeptidasa), la función excretora (bilirrubina) y la función de síntesis (factores de coagulación, albúmina) (cap. 133). En la disfunción hepatocelular causada por la hepatitis viral (cap. 134), la concentración de aminotransferasas se encuentra aumentada, siendo la elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) mayor que la de la aspartato aminotransferasa (AST). En la hepatitis alcohólica (cap. 138), la elevación de la AST es mayor que la de la ALT. En los pacientes con obstrucción biliar o enfermedades hepáticas colestásicas (cap. 141), como en la cirrosis biliar primaria o en las reacciones medicamentosas colestásicas, la bilirrubina, y generalmente la concentración de fosfatasa alcalina, se encuentran elevadas. La alteración de la función de síntesis da lugar a la disminución de la concentración de albúmina sérica a lo largo de días o semanas. El tiempo de protrombina, expresado como el índice normalizado internacional (INR), es una prueba más sensible de la función de síntesis hepática y aparece prolongado al cabo de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

algunas horas después de producirse una lesión hepática. La hipertensión portal debida a cirrosis o fibrosis hepática avanzada resulta en la disminución del recuento plaquetario secundaria a hiperesplenismo. Aunque estos patrones generales de disfunción hepática resultan útiles en la evaluación inicial de una enfermedad hepática, son inespecíficos. Por ejemplo, un paciente con una alteración principalmente hepatocelular y valores altos de aminotransferasas puede tener también una elevación de la concentración de bilirrubina y de la fosfatasa alcalina, así como una disminución de la concentración sérica de albúmina en caso de que la lesión hepática sea grave. De cualquier modo, estos análisis iniciales deberían revelar un patrón predominante de la anomalía y orientar el estudio diagnóstico ulterior a través de pruebas serológicas y de imagen del abdomen, que tendrían que seleccionarse y orientarse con detenimiento después de la evaluación clínica inicial.

PRUEBAS DE IMAGEN ABDOMINALES

Las radiografías abdominales simples por lo general no desempeñan un papel importante en la evaluación del paciente con sospecha de enfermedad hepática. Una excepción es el paciente con dolor abdominal intenso en el que es importante descartar la perforación de una víscera hueca sugerida por la presencia de aire libre infradiafragmático.

La ecografía debe ser la exploración inicial en los pacientes con ictericia obstructiva. Puede confirmar la presencia de dilatación de los conductos biliares en los pacientes con obstrucción biliar y a menudo puede identificar la causa, como una masa pancreática o un cálculo biliar alojado en el conducto biliar común. La ecografía también puede determinar si el parénquima hepático presenta alteraciones difusas, como en los pacientes con hepatitis viral aguda; puede identificar zonas hiperecógenas en el hígado de pacientes con hepatopatías grasas no alcohólicas, o puede demostrar ecos más irregulares en la cirrosis. Además de confirmar la presencia de ascitis, la ecografía puede identificar otros signos de hipertensión portal, como la esplenomegalia o las varices intraabdominales. La ecografía Doppler puede valorar el flujo sanguíneo a través de los vasos hepáticos y portales. El estudio ecográfico puede identificar masas hepáticas y diferenciar una masa quística de una lesión sólida (v. más adelante). Con la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) se observan más detalles de los vasos, las masas y las estructuras vasculares hepáticos. La sensibilidad de la ecografía, la TC con contraste y la RM a la hora de evaluar las lesiones hepáticas focales es similar. La RM puede proporcionar un colangiograma detallado, lo que ayuda a evitar la práctica de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, más invasiva, en muchos pacientes en los que se sospecha una obstrucción o una enfermedad del conducto biliar (caps. 119 y 120).

La elastografía transitoria evalúa la fibrosis hepática midiendo la rigidez del hígado por la propagación de las ondas de cizalla a través del tejido hepático y ha reemplazado en gran medida a la biopsia hepática.[6] Además de medir la rigidez del hígado, la elastografía transitoria, a menudo combinada con ecografía estándar, puede detectar el grado de atenuación por la grasa y, en consecuencia, también la esteatosis hepática. La elastografía basada en la resonancia magnética se prefiere en presencia de ascitis u obesidad.[7] Una puntuación de rigidez baja y un recuento plaquetario normal permiten identificar a pacientes con un riesgo bajo de varices hemorrágicas.[8]

MEDICIÓN DE LA PRESIÓN POR VÍA TRANSYUGULAR

Las mediciones de presión por vía transyugular están indicadas en los pacientes que presentan hipertensión portal con presentaciones atípicas (p. ej., cuando no está claro si la causa es la enfermedad hepática) o, en ocasiones, para evaluar si la hipertensión portal es suficientemente importante para justificar una profilaxis de varices hemorrágicas (cap. 139). La presión venosa hepática libre se mide tras introducir un catéter bajo radioscopia en la vena hepática. El catéter se introduce más hasta que se «enclava» en una pequeña vénula hepática. La vénula se ocluye con un pequeño balón y se mide la presión de la vena hepática ocluida, que refleja la presión sinusoidal hepática. El gradiente de presión portal, obtenido sustrayendo la medición de la presión libre de la medición de la presión ocluida, es normalmente inferior a 5 mmHg. Las varices se forman cuando el gradiente es superior a 10 mmHg, mientras que la ascitis y la hemorragia varicosa se presentan solo cuando el gradiente supera los 12 mmHg. El abordaje transyugular también aumenta la seguridad de la biopsia hepática en presencia de ascitis, coagulopatía o trombocitopenia cuando la biopsia cutánea percutánea estándar es peligrosa.

BIOPSIA HEPÁTICA

Aunque la biopsia de hígado haya constituido la prueba definitiva para evaluar la gravedad de la inflamación hepática y la fibrosis en la enfermedad hepatocelular difusa, su uso ha disminuido en gran parte por la disponibilidad de la elastografía transitoria. No obstante, conserva un papel importante en el diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria (cap. 135), hepatotoxicidad por medicamentos (cap. 136) y colangitis esclerosante primaria de pequeños conductos (cap. 141).[9] Sin embargo, debido a sus posibles complicaciones, como la hemorragia intraabdominal, la biopsia solo se recomienda cuando las pruebas menos invasivas no han logrado un diagnóstico o pronóstico definitivos o si, para lograr el diagnóstico definitivo, se necesita información adicional,[10] como una determinación cuantitativa del cobre hepático en el caso de la enfermedad de Wilson o del hierro hepático en la hemocromatosis (v. más adelante). La biopsia hepática con guía radiológica también está indicada si los métodos no invasivos no permiten caracterizar una masa hepática como benigna o maligna.[11]

ASCITIS DE RECIENTE COMIENZO

Las tres causas principales de ascitis en EE. UU. son la cirrosis (85%; cap. 139), las neoplasias malignas peritoneales (7%) y la insuficiencia cardíaca (3%; cap. 46); el síndrome nefrótico (cap. 107) y la tuberculosis (cap. 299) dan cuenta del resto. La paracentesis diagnóstica, que es la prueba inicial apropiada, tiene una baja tasa de complicaciones, como fuga de líquido ascítico (en el 5% de los pacientes con cirrosis) y hemorragias o infecciones (menos del 2%). Un gradiente entre la albúmina sérica y ascítica (definido como la concentración sérica de albúmina menos la concentración ascítica) de 1,1 g/dl o superior denota hipertensión portal con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 90%. Si el valor de las proteínas en el líquido ascítico es inferior a 2,5 g/dl, la causa más probable de la hipertensión portal es la cirrosis. Si el valor de las proteínas en el líquido ascítico es superior a 2,5 g/dl, la causa más probable de la hipertensión portal (v. tabla 139-3) es la insuficiencia cardíaca, y este diagnóstico se puede confirmar por la elevación de la proteína natriurética cerebral (cap. 45). Si el gradiente es inferior a 1,1 g/dl y las proteínas del líquido ascítico se encuentran bajas, lo más probable es que la causa sea maligna. La ascitis maligna también suele asociarse a un recuento ascítico de leucocitos superior a 500/μl. La peritonitis bacteriana espontánea (cap. 128) se diagnostica por un recuento ascítico de neutrófilos superior a 250 células/μl o más si se descartan las causas secundarias de peritonitis.

MASA HEPÁTICA

Una masa hepática se puede descubrir en diversas circunstancias y suele constituir un hallazgo casual en un estudio de imagen del abdomen con otra indicación. Inicialmente hay que averiguar si la masa es quística o sólida (fig. 132-6).[12]

QUISTES HEPÁTICOS

Casi todos los quistes hepáticos son benignos y de detección casual. Los quistes hepáticos simples son típicamente solitarios y asintomáticos, pero los de mayor tamaño provocan molestias abdominales. La ecografía, habitualmente diagnóstica, revela un espacio anecoico lleno de líquido, una pared imperceptible y un realce acústico posterior (fig. 132-7A y B). Algunos signos preocupantes, como la presencia de síntomas o el tamaño creciente, obligan a descartar un cistoadenoma. El cistoadenoma se muestra como una masa hipoecoica de paredes irregulares y con tabiques. Está indicada la resección hepática, puesto que pueden malignizarse.

Los quistes hepáticos múltiples denotan, a veces, una enfermedad poliquística del adulto de carácter autosómico dominante.[13] La poliquistosis hepática puede asociarse a la renal (cap. 112) o no. La poliquistosis hepática aislada se relaciona con mutaciones del gen *PRCKSCH,* que codifica la subunidad β de la enzima glucosidasa 2, y de Sec63, parte de un gran complejo proteico que interviene en el transporte de las proteínas en el retículo endoplásmico, aunque se han descrito también otras muchas mutaciones genéticas.[14] La enfermedad poliquística hepática de los adultos es de carácter asintomático, por más que algunos pacientes perciban un dolor sordo en el hipocondrio derecho, plenitud, una sensación de masa y un aumento del perímetro abdominal. La rotura de un quiste, el sangrado en el interior de un quiste, la infección o la torsión de un quiste ocasionan un dolor intenso. En la exploración física se detecta hepatomegalia, caquexia por adelgazamiento y ascitis. Conforme aumentan el número y el tamaño con la edad, los quistes pueden tornarse palpables. En la ecografía se ven varios quistes llenos de líquido, sin ecos internos, salvo que sangren o se infecten. El tratamiento con análogos de la somatostatina de acción prolongada (p. ej., lanreótido, 120 mg por vía subcutánea cada 4 semanas) pueden reducir el volumen de los quistes hepáticos de manera moderada.[A2] Las intervenciones indicadas frente a los síntomas comprenden la aspiración o la resección. De ordinario, la poliquistosis hepática no produce ninguna alteración clínica del hígado y su pronóstico depende de la gravedad de la poliquistosis renal concomitante. No obstante, en ocasiones, los quistes grandes, sintomáticos o sangrantes obligan a sopesar el trasplante de hígado,[15] generalmente combinado con el de riñón (cap. 117) para combatir los quistes y la insuficiencia renales asociados.

La enfermedad de Caroli, una rara anomalía congénita con dilatación quística del árbol biliar intrahepático, se acompaña de colangitis y cálculos biliares.[16] Muchos pacientes acaban desarrollando un colangiocarcinoma (cap. 141). La colangiopancreatografía por resonancia magnética revela dilataciones intrahepáticas, con conductos normales en el intervalo, y un colédoco normal. La colangitis se trata por vía endoscópica, aunque, al final, algunos precisen resección o trasplante de hígado.

MASA HEPÁTICA SÓLIDA

La mayoría de las masas hepáticas sólidas cursan de forma asintomática; algunos enfermos refieren molestias vagas en el hipocondrio derecho. El comienzo brusco de un dolor más intenso denota una complicación, del tipo de hemorragia o rotura. La aproximación a una masa hepática sólida (fig. 132-8) depende de la presencia o

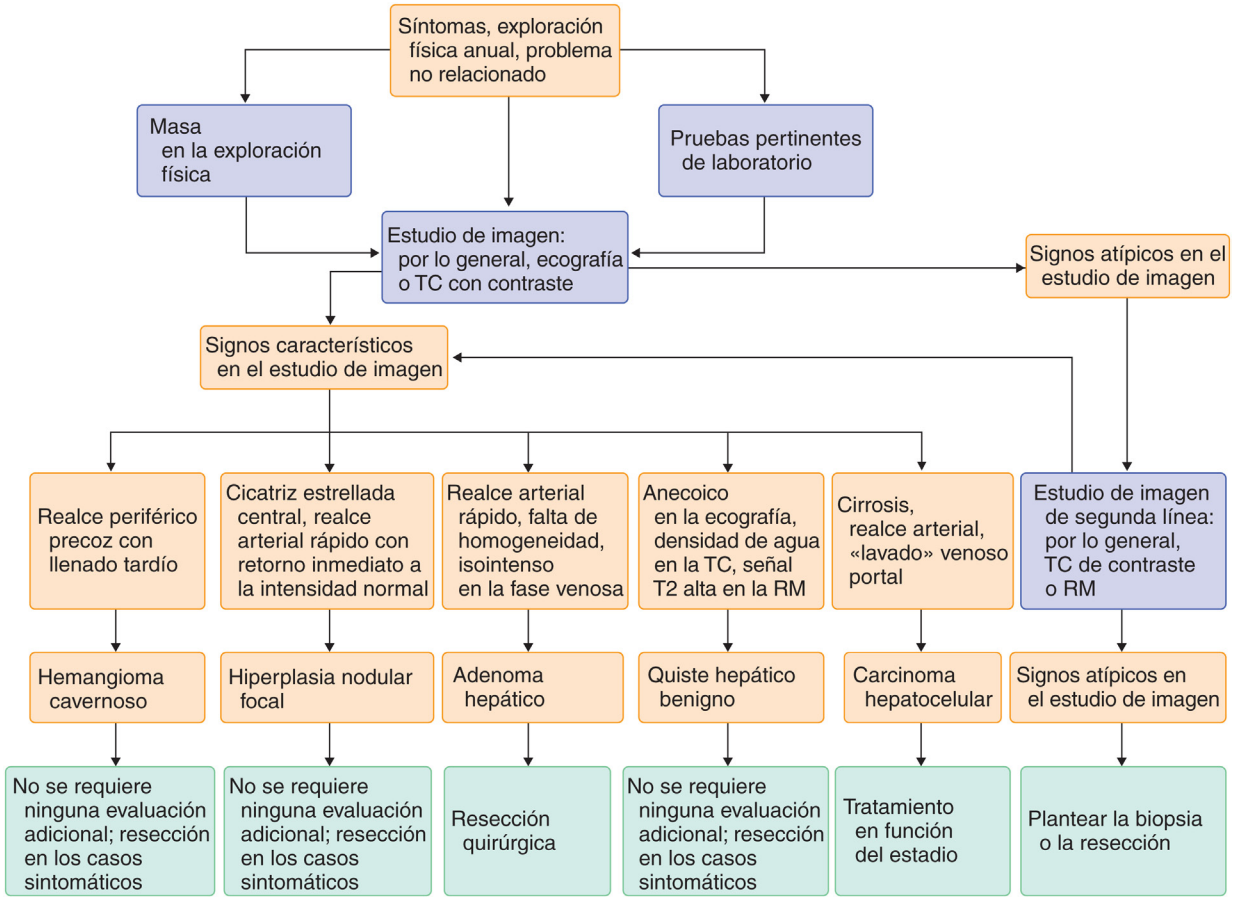

FIGURA 132-6. Método para evaluar al paciente con una masa en el hígado. Este diagrama de flujo ofrece un algoritmo para el estudio y tratamiento de las masas hepáticas frecuentes. RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada. (Tomado de Roberts LR. Liver and biliary tract tumors. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine,* 24th ed. Philadelphia: Saunders; 2012.)

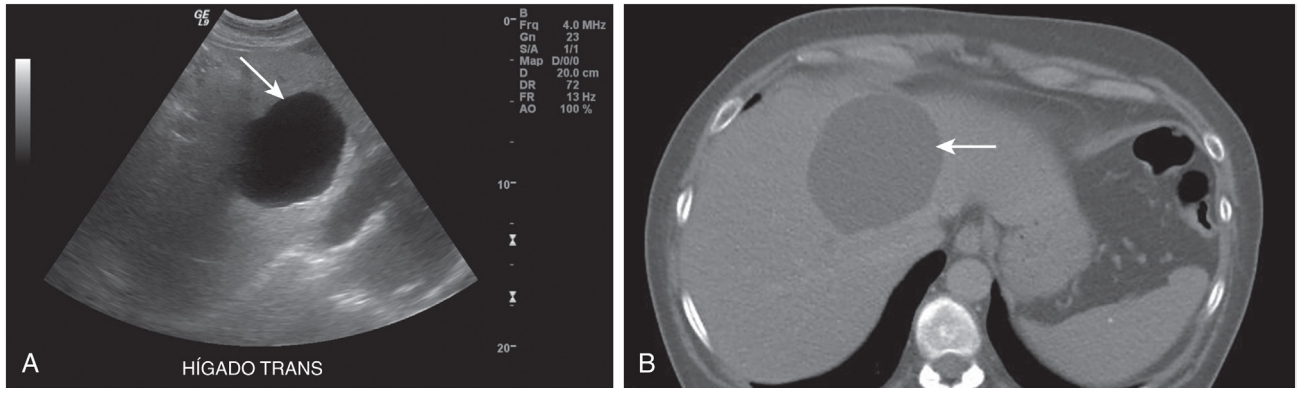

FIGURA 132-7. Quiste hepático simple. A. En la ecografía se aprecian un contenido claro y una pared imperceptible *(flecha)*. **B.** En la tomografía computarizada, el quiste hepático simple se caracteriza por la ausencia de tabicación y una pared imperceptible *(flecha)*. (Por cortesía del Dr. B. Madrazo.)

ausencia de una hepatopatía crónica de base, por ejemplo, una hepatitis viral crónica, y de si existe alguna neoplasia maligna extrahepática que pueda producir metástasis hepáticas. Si existe una hepatopatía crónica, se considerará que la masa sólida constituye un hepatocarcinoma primario (cap. 181) mientras no se demuestre lo contrario. En cambio, una lesión sólida sin ninguna hepatopatía de base tiene más posibilidades de resultar benigna y ser un hallazgo casual. Los adenomas hepáticos benignos están descritos con frecuencia entre mujeres jóvenes y de mediana edad y no se acompañan de disfunción hepática. Con los estudios modernos de contraste se suele establecer un diagnóstico radiológico fiable de la naturaleza de la masa hepática sólida. Algunos ejemplos relevantes son el llenado periférico inicial y la retención del contraste por el hemangioma (v. fig. 132-8A a C), el llenado arterial rápido del hepatocarcinoma con posterior «lavado» del contraste durante la fase venosa portal (v. fig. 181-4) o la cicatriz central característica de la hiperplasia nodular focal (fig. 132-8D). Si no se puede determinar de manera adecuada la etiología benigna con un método no invasivo, podría precisarse una biopsia.

Los hemangiomas hepáticos representan la masa sólida benigna más frecuente. Se trata de una lesión hiperecoica, con un aspecto hipervascular característico en la TC de contraste abdominal o en la RM. Por lo común no se requiere intervención a menos que se asocie claramente a síntomas abdominales, experimente un aumento de tamaño o se complique, por ejemplo, con una rotura.

Los adenomas hepáticos (cap. 181) son tumores epiteliales benignos del hígado asociados con el uso de anticonceptivos orales con un mayor contenido de estrógenos. En la ecografía, estos adenomas son hiperecoicos, como consecuencia de su contenido de grasa; algunos, no obstante, resultan anecoicos después del sangrado. La TC de contraste y la RM revelan un realce arterial y una intensidad variable de la señal como reflejo de la posible esteatosis y hemorragia. Para el diagnóstico se precisa una biopsia. Las complicaciones potenciales de los adenomas, sobre todo si miden más de 5 cm, comprenden la hemorragia y la rotura espontáneas. La transformación maligna es más frecuente en los hombres y en caso de adenomas con una mutación en el exón 3 de la β-catenina. En estos pacientes, y en los que presentan adenomas de más de 5 cm, está

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

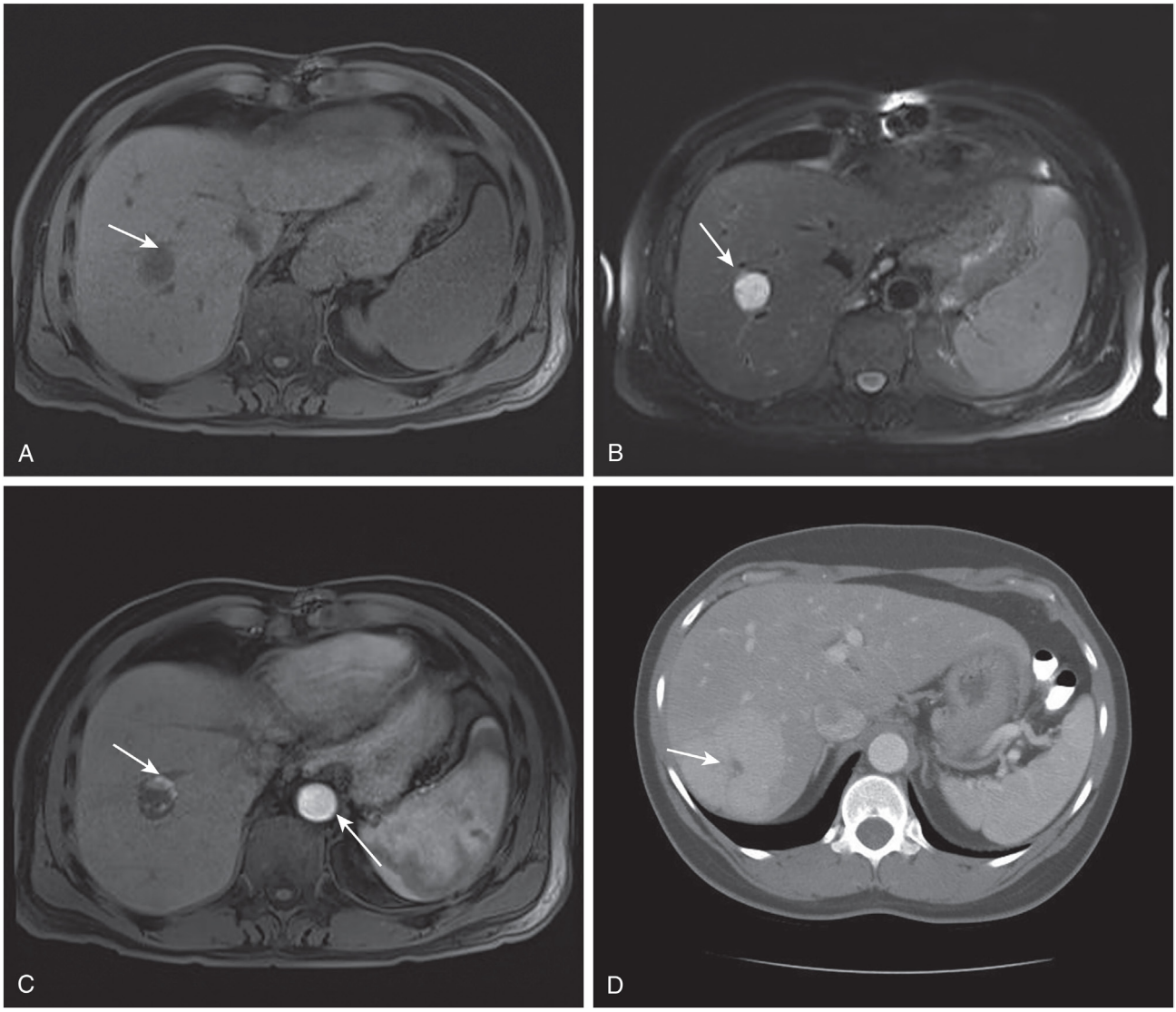

FIGURA 132-8. Masa hepática sólida. A. Este hemangioma se visualiza como una masa sólida *(flecha)* en la fase T1 de la resonancia magnética (RM). **B.** El hemangioma de la imagen T2 se caracteriza por una alta densidad de la señal *(flecha)*. **C.** Este hemangioma se rellena lentamente *(flecha corta)* desde la periferia tras la administración intravenosa del contraste *(flecha larga)*. **D.** La hiperplasia nodular focal se caracteriza por una cicatriz central *(flecha)* en la fase venosa tardía de la TC con contraste. (Por cortesía del Dr. B. Madrazo.)

indicada una resección hepática profiláctica.[17] La retirada de los anticonceptivos orales puede reducir su tamaño.

La hiperplasia nodular focal, una lesión benigna caracterizada por una cicatriz central, supuestamente constituye una respuesta hiperplásica a una malformación vascular. La identificación de la cicatriz por ecografía, TC o RM resulta diagnóstica (v. fig. 132-8D). Se aconseja observación si no hay síntomas.

La hiperplasia regenerativa nodular se caracteriza por múltiples nódulos regenerativos de 1 a 3 mm, agrupados en torno a tríadas portales. Acompañan a diversos trastornos generales, en particular autoinmunitarios, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso diseminado y la polimialgia reumática, enfermedades neoplásicas como los síndromes mieloproliferativos, y medicamentos, incluidas las tiopurinas. Los síntomas, cuando aparecen, reflejan la hipertensión portal asociada. Se diagnostica mediante biopsia, que revela hepatocitos hipertrofiados, aglomerados alrededor del centro de los nódulos, con una atrofia periférica. El tratamiento se dirige a la hipertensión portal asociada (cap. 139).

El hepatocarcinoma (cap. 181) es una complicación frecuente de la cirrosis de cualquier causa y de la hepatitis B crónica, incluso sin cirrosis. En general, los pacientes presentan signos de cirrosis con disfunción hepática. Hoy se aconseja la vigilancia preventiva de cribado del hepatocarcinoma a las personas de riesgo, de manera que el tumor se detecta cada vez más en una fase asintomática y potencialmente curable. El hepatocarcinoma aparece como una masa sólida en la ecografía. Dado que predomina la vascularización arterial, en comparación con la del parénquima hepático sano, el hepatocarcinoma capta enseguida el contraste administrado por vía intravenosa y luego lo «lava» en las imágenes de TC o RM (v. fig. 181-4). La α-fetoproteína en el suero se eleva en un 60% de las ocasiones. Las modalidades terapéuticas dependen del tamaño del tumor y de la gravedad de la hepatopatía asociada.

PACIENTE CON ENFERMEDAD HEPÁTICA HEREDITARIA

La hemocromatosis, la enfermedad de Wilson, la fibrosis quística y la deficiencia de α_1-antitripsina son las principales enfermedades hereditarias del hígado adulto. Estos trastornos deberán sospecharse por sus manifestaciones extrahepáticas o bien detectarse durante el estudio de una disfunción hepática no filiada.

La hemocromatosis hereditaria (cap. 196), la enfermedad hepática hereditaria más frecuente, suele obedecer a mutaciones del gen *HFE* (ubicado en el cromosoma 6p22.2), casi siempre en C282Y y H63D. Cerca de 1 de cada 250 personas con ascendencia en Europa del Norte muestra homocigosis para C282Y, la principal mutación de *HFE*, pero solo una minoría experimenta las manifestaciones fenotípicas.[18] Las anomalías bioquímicas hepáticas, cuando aparecen, son inespecíficas. El diagnóstico definitivo se confirma por la detección del estado homocigoto o heterocigoto compuesto (C282Y/H63D) para C282Y. La RM o la TC confirman el exceso de hierro hepático. No se requiere una biopsia de hígado para el diagnóstico, pero se aconseja si la ferritina sérica sobrepasa 1.000 µg/l, porque es probable que el paciente sufra cirrosis. El hierro se acumula en los hepatocitos, pero no en las células de Kupffer, siguiendo un gradiente periportal-pericentral (fig. 132-9). En cambio, la sobrecarga secundaria de hierro se acumula en las células de Kupffer en estados como la eritropoyesis ineficaz. La determinación cuantitativa del hierro en el tejido hepático, calculada como micromoles de hierro/gramo de peso hepático seco/edad, confirma el diagnóstico. La hemocromatosis se trata mediante flebotomía (cap. 196).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Macpherson I, Abeysekera KWM, Harris R, et al. Identification of liver disease: why and how. *Frontline Gastroenterol*. 2022;13:367-73.
2. Reutemann B, Gordon FD. Evaluation of the patient with markedly abnormal liver enzymes. *Clin Liver Dis*. 2023;27:1-16.
3. Rahimi RS, Brown KA, Flamm KA, et al. Overt hepatic encephalopathy: current pharmacologic treatments and improving clinical outcomes. *Am J Med*. 2021;134:1330-8.
4. Björnsson HK, Björnsson ES. Drug-induced liver injury: pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. *Eur J Intern Med*. 2022;97:26-31.
5. Scalzo N, Canastar M, Lebovics E. Part 1: disease of the heart and liver: a relationship that cuts both ways. *Cardiol Rev*. 2022;30:111-22.
6. Fang C, Lim A, Sidhu PS. Ultrasound-based liver elastography in the assessment of fibrosis. *Clin Radiol*. 2020;75:822-31.
7. Idilman IS, Li J, Yin M, et al. MR elastography of liver: current status and future perspectives. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45:3444-62.
8. Protopapas AA, Mylopoulou T, Papadopoulos VP, et al. Validating and expanding the Baveno VI criteria for esophageal varices in patients with advanced liver disease: a multicenter study. *Ann Gastroenterol*. 2020;33:87-94.
9. Boyd A, Cain O, Chauhan A, et al. Medical liver biopsy: background, indications, procedure and histopathology. *Frontline Gastroenterol*. 2020;11:40-7.
10. Neuberger J, Patel J, Caldwell H, et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Gut*. 2020;69:1382-403.
11. Khalifa A, Sasso R, Rockey DC. Role of liver biopsy in assessment of radiologically identified liver masses. *Dig Dis Sci*. 2022;67:337-43.
12. Chernyak V, Horowitz JM, Expert Panel on Gastrointestinal Imaging. et al. ACR Appropriateness Criteria® liver lesion-initial characterization. *J Am Coll Radiol*. 2020;17:S429-46.
13. Lewis J. Pathology of fibropolycystic liver diseases. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021;17:238-43.
14. Boerrigter MM, Bongers EMH, Lugtenberg D, et al. Polycystic liver disease genes: practical considerations for genetic testing. *Eur J Med Genet*. 2021;64:104160.
15. Zhang ZY, Wang ZM, Huang Y. Polycystic liver disease: classification, diagnosis, treatment process, and clinical management. *World J Hepatol*. 2020;12:72-83.
16. Fabris L, Fiorotto R, Spirli C, et al. Pathobiology of inherited biliary diseases: a roadmap to understand acquired liver diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16:497-511.
17. Krause K, Tanabe KK. A shifting paradigm in diagnosis and management of hepatic adenoma. *Ann Surg Oncol*. 2020;27:3330-8.
18. Lim DR, Vidyasankar G, Phua C, et al. Clinical penetrance of hereditary hemochromatosis–related end-organ damage of C282Y homozygosity, a Newfoundland experience. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020;11:e00258.
19. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med*. 2020;382:1443-55.
20. Patel D, McAllister SL, Teckman JH. Alpha-1 antitrypsin deficiency liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:23.
21. Strnad P, Mandorfer M, Choudhury G, et al. Fazirsiran for liver disease associated with alpha$_1$-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med*. 2022;387:514-24.
22. Moini M, To U, Schilsky ML. Recent advances in Wilson disease. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:21.
23. Dana J, Debray D, Beaufrère A, et al. Cystic fibrosis-related liver disease: clinical presentations, diagnostic and monitoring approaches in the era of CFTR modulator therapies. *J Hepatol*. 2022;76:420-34.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

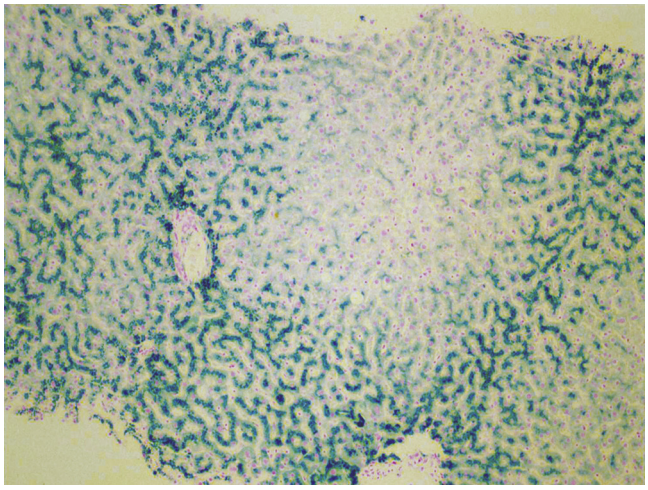

FIGURA 132-9. Biopsia hepática de hemocromatosis (tinción con azul de Prusia para el hierro). Se observa una distribución periportal del hierro depositado, sobre todo en las células parenquimatosas (hepatocitos). (Tomado de Bacon BR. Inherited and metabolic disorders of the liver. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine,* 24th ed. Philadelphia: Saunders; 2012.)

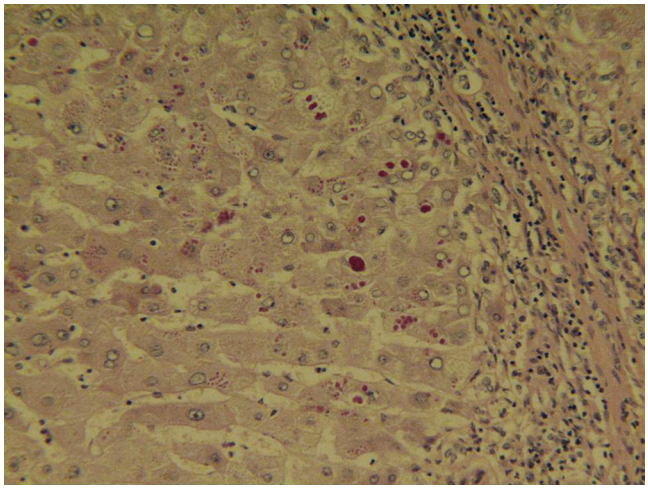

FIGURA 132-10. Biopsia hepática en la deficiencia de α_1-antitripsina. En la tinción con ácido peryódico de Schiff se observan glóbulos de α_1-antitripsina resistentes a la diastasa, con un característico color magenta en la periferia del lobulillo. (Tomado de Bacon BR. Inherited and metabolic disorders of the liver. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine,* 24th ed. Philadelphia: Saunders; 2012.)

La deficiencia de α_1-antitripsina, producida por mutaciones hereditarias de este inhibidor de la serina proteasa, impide su salida de los hepatocitos, donde su acumulación ocasiona inflamación, fibrosis y cirrosis.[19] La deficiencia de la α_1-antitripsina circulante da lugar a un enfisema panlobulillar (cap. 76), incluso entre los no fumadores. Esta enfermedad es más común en personas de ascendencia europea. Sigue una herencia autosómica recesiva, de tipo codominante, porque cada alelo aporta la mitad de la α_1-antitripsina circulante. Se han detectado multitud de alelos del gen del inhibidor de la proteinasa (Pi): MM se asocia con valores normales circulantes de α_1-antitripsina, mientras que los alelos anómalos más frecuentes S y Z comportan valores reducidos. Los homocigotos PiZZ, con la deficiencia más intensa de α_1-antitripsina, solo presentan un 15% de los valores normales circulantes y propenden a las enfermedades del hígado y de los pulmones. La enfermedad hepática ofrece una distribución bimodal: la hepatitis y la ictericia colestásica neonatales se manifiestan en las épocas iniciales de la vida, mientras que la cirrosis lo hace en la vida adulta. Solo un tercio de los adultos con el fenotipo PiZZ experimentan cirrosis, es decir, otros cofactores intervienen en la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, la heterocigosidad de Pi*Z, presente en el 2,4% de la población blanca, aumenta el riesgo de cirrosis secundaria a la hepatopatía grasa alcohólica o no alcohólica (cap. 139) en torno a 6 veces.[20] Algunos fenotipos de la deficiencia de α_1-antitripsina (p. ej., PiMZ o PiSZ) aumentan el riesgo de hepatopatía, mientras que las variantes nulas se caracterizan por enfermedades pulmonares, pero no hepáticas. Esta enfermedad se sospechará ante valores bajos de la α_1-1 globulina en una electroforesis de las proteínas; el diagnóstico se confirma por la presencia de una baja concentración de α_1-antitripsina en el suero, seguida del análisis Pi para determinar el fenotipo. En general, las anomalías en las pruebas de función hepática son inespecíficas, si bien la cifra de albúmina puede estar disminuida y el INR prolongado si existe cirrosis. La biopsia hepática, que revela la magnitud de la fibrosis, se caracteriza por glóbulos resistentes a la diastasa, que se tiñen con el ácido peryódico de Schiff (PAS), en la periferia del lobulillo (fig. 132-10). La infusión intravenosa semanal de concentrados de la proteína α_1-antitripsina, aprobada por la Food and Drug Administration de EE. UU., podría evitar la progresión de la enfermedad pulmonar al restablecer la concentración sérica y alveolar de α_1-antitripsina. El fazirsirán, un fármaco terapéutico de ARN de interferencia, ofrece un abordaje experimental para mejorar las alteraciones en las enzimas hepáticas.[21]

La enfermedad de Wilson (cap. 195) es la acumulación excesiva de cobre en los tejidos hepáticos y extrahepáticos debido a un trastorno hereditario en el transporte del cobre desde los hepatocitos hacia la bilis. Las manifestaciones hepáticas abarcan hepatitis crónica y cirrosis, casi siempre en la cuarta década de la vida, aunque pueden manifestarse después. Un hallazgo característico de la manifestación fulminante de la enfermedad de Wilson es la hemólisis, con valores anormalmente bajos de la fosfatasa alcalina, ictericia y coagulopatía. En general, los pacientes presentan elevación de las aminotransferasas sin hemólisis en el momento inicial. El diagnóstico suele establecerse por la elevación de los niveles de cobre en orina de 24 h y el descenso de la ceruloplasmina en el suero; no obstante, si el caso no está claro, la cuantificación del contenido hepático elevado de cobre mediante biopsia resulta definitiva.[22] La quelación del cobre evita la progresión de la enfermedad.

La fibrosis quística (cap. 77) suele estar dominada por complicaciones pulmonares, por más que la enfermedad hepática represente una causa esencial de morbilidad y mortalidad para los adultos.[23] La cirrosis biliar (cap. 141) puede deberse a una viscosidad anómala de la bilis entre los pacientes con elevación de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina. Se desconoce si los nuevos tratamientos de las alteraciones pulmonares de la fibrosis quística mejorarán la hepatopatía. El ácido ursodesoxicólico mejora los resultados de las pruebas bioquímicas, pero no influye en la evolución. La cirrosis descompensada puede requerir un trasplante de hígado (cap. 140).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Huelsen A, Fischer J, Hegarty J, et al. The scratch test for identifying the lower liver edge is at least as accurate as percussion and is significantly more effective for young trainees-a randomised comparative trial. *N Z Med J*. 2016;129:53-63.

A2. Griffiths J, Mills MT, Ong AC. Long-acting somatostatin analogue treatments in autosomal dominant polycystic kidney disease and polycystic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10:e032620.

133 APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON ICTERICIA O ALTERACIONES EN LAS PRUEBAS HEPÁTICAS

KEVIN M. KORENBLAT

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

ICTERICIA E HIPERBILIRRUBINEMIA

DEFINICIÓN

La ictericia, del griego *ikteros* (amarillo), es la coloración amarillo-anaranjada de la piel, la esclerótica y las membranas mucosas como consecuencia de la elevación de la concentración plasmática de bilirrubina. La hiperbilirrubinemia leve puede ser clínicamente indetectable, pero la ictericia se hace patente cuando la concentración plasmática de bilirrubina excede de 3-4 mg/dl, con variaciones en función de la pigmentación del paciente, las condiciones de observación y la fracción de bilirrubina que se encuentre elevada. La hiperbilirrubinemia puede ser el resultado de un aumento de la producción de bilirrubina o de defectos hereditarios o adquiridos en el metabolismo de la bilirrubina hepática.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIOPATOLOGÍA

Metabolismo de la bilirrubina

Producción de bilirrubina

La bilirrubina es el producto de degradación del grupo hemo de las hemoproteínas, un tipo de proteínas implicadas en el transporte o el metabolismo del oxígeno (e-fig. 133-1). Los adultos sanos producen unos 4 mg de bilirrubina por kilogramo de peso corporal al día. Entre el 70 y el 90% de la bilirrubina procede de la hemoglobina en los eritrocitos, que a su vez son secuestrados y destruidos por las células fagocíticas mononucleares en el sistema reticuloendotelial, sobre todo en el bazo, el hígado y la médula ósea. El resto procede del recambio de hemoproteínas no hemoglobínicas, como la mioglobina, los citocromos P-450, la catalasa y la peroxidasa, principalmente en el hígado. La eritropoyesis ineficaz, que es la destrucción prematura de los eritrocitos recién formados en la médula ósea, contribuye en una fracción menor. La bilirrubina es algo más que un subproducto de una vía de degradación; tiene propiedades antioxidantes e inmunomoduladoras, y es un ligando para algunos receptores celulares.[1]

La conversión en dos fases del hemo en bilirrubina comienza con la apertura de la molécula de hemo en el carbono del puente α por acción de la enzima microsómica hemooxigenasa, proceso que da lugar a la formación de cantidades equimolares de monóxido de carbono y del tetrapirrol verde biliverdina. Esta sustancia atóxica e hidrosoluble es el principal metabolito del hemo excretado en aves, reptiles y anfibios. Sin embargo, la biliverdina no puede atravesar la placenta. Por lo tanto, su reducción a bilirrubina en los mamíferos por acción de una segunda enzima, la *biliverdina reductasa,* permite su eliminación transplacentaria del feto a la circulación materna, de la cual puede ser excretada por el hígado materno. La bilirrubina no conjugada producida en la periferia es transportada al hígado en el plasma. Debido a su insolubilidad en medios acuosos, se mantiene en solución por medio de una unión estrecha, aunque reversible, a la albúmina. Diversos compuestos, entre los que se cuentan salicilatos, sulfamidas, furosemida y agentes de contraste radiográfico, desplazan competitivamente a la bilirrubina de sus sitios de fijación en la molécula de albúmina, fenómeno que tiene escasa significación clínica, excepto en el caso de los recién nacidos, en los que el aumento de la concentración de bilirrubina no fijada eleva el riesgo de querníctero.

Disposición de la bilirrubina en el hígado

Una de las principales funciones del hígado es la excreción de la bilirrubina producida en el organismo (v. e-fig. 133-1), ya que su microanatomía especializada potencia la extracción de compuestos fijados a proteínas de la circulación. El traslado hepático de bilirrubina de la sangre a la bilis se produce a través de cuatro pasos diferenciados: 1) captación de bilirrubina no conjugada, mediante transporte facilitado y, en menor medida, por difusión; 2) fijación intracelular, sobre todo a determinadas proteínas citosólicas de la familia de la glutatión-*S*-transferasa; 3) conversión en el retículo endoplásmico de bilirrubina no conjugada en monoglucurónidos y diglucurónidos de bilirrubina por una isoforma de la uridina 5'-difosfato (UDP)-glucuronosiltransferasa, designada como UGT1A1, codificada por el complejo génico *UGT1,* y 4) transferencia de los monoglucurónidos y diglucurónidos de bilirrubina a la bilis, por acción de un transportador dependiente del trifosfato de adenosina (ATP) de la membrana canalicular, designado como proteína 2 asociada a multirresistencia a fármacos (MRP2) y también conocida como transportador de aniones orgánico multiespecífico canalicular (cMOAT) o miembro 2 de la subfamilia C de transportadores de casete de unión a ATP (ABCC2). MRP2 está codificada por el gen *ABCC2,* un gen de la superfamilia de genes transportadores de casete de unión al ATP (ABC). La bilirrubina conjugada es secretada también a través de la membrana sinusoidal del hepatocito por la proteína 3 asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MRP3), en particular cuando se supera la capacidad de transporte de la MRP2. MRP2 y MRP3 comparten una identidad de aminoácidos del 48%.

La conjugación de la bilirrubina no conjugada a monoglucurónidos y diglucurónidos de bilirrubina es un proceso esencial que aumenta en gran medida la solubilidad en agua de la bilirrubina, favoreciendo su eliminación del cuerpo y, al mismo tiempo, reduciendo su capacidad para difundirse a través de las membranas biológicas, incluida la hematoencefálica. En lactantes, la reducción de la capacidad de conjugación de la bilirrubina da lugar a una hiperbilirrubinemia no conjugada (ictericia fisiológica del recién nacido). Si es grave, esta hiperbilirrubinemia puede desembocar en un querníctero. La fototerapia mediante exposición a luz en el espectro azul (390 a 470 nm) convierte la bilirrubina en fotoisómeros hidrosolubles que son fácilmente excretados en la bilis, protegiendo así al sistema nervioso central de la toxicidad. Los síndromes de Gilbert y de Crigler-Najjar de tipos 1 y 2 se caracterizan por hiperbilirrubinemia no conjugada. En cambio, el síndrome de Dubin-Johnson, que es causado por defectos hereditarios de MRP2, queda tipificado por una hiperbilirrubinemia conjugada o mixta. La pérdida de función de las proteínas OATP1B1 y OATP1B3 de transporte de iones y compuestos orgánicos a través de la membrana causa el síndrome de Rotor, también una hiperbilirrubinemia conjugada o mixta.

Circulación enterohepática y excreción de la bilirrubina

La bilis normal contiene una media de menos del 5% de bilirrubina no conjugada, el 7% de monoconjugados y el 90% de diconjugados de bilirrubina. Tras su secreción canalicular, la bilirrubina conjugada pasa por el aparato gastrointestinal sin ser reabsorbida ni por la vesícula biliar ni por la mucosa intestinal. Aunque parte de la bilirrubina llega a las heces, la mayor parte es convertida en urobilinógeno y en compuestos relacionados por las bacterias del íleon y el colon. El urobilinógeno se reabsorbe y vuelve al hígado a través de la circulación portal, donde se reexcreta en la bilis. Este proceso de recirculación enterohepática se produce con el urobilinógeno, las sales biliares y algunos medicamentos. Todo el urobilinógeno que no sea captado por el hígado alcanza la circulación sistémica, desde la cual es aclarado por los riñones. La excreción urinaria normal de urobilinógeno es de 4 mg/día o menos. La hemólisis aumenta la carga de bilirrubina que entra en el intestino y, en consecuencia, la cantidad de urobilinógeno formado y reabsorbido. La enfermedad hepática reduce la extracción hepática de bilirrubina; como consecuencia de ello, los niveles plasmáticos de urobilinógeno aumentan y se incrementa su cantidad excretada en la orina. La colestasis, la obstrucción del conducto biliar o los antibióticos de amplio espectro, que reducen o eliminan la conversión bacteriana de bilirrubina en urobilinógeno, disminuyen la formación y la excreción urinaria de urobilinógeno.

La bilirrubina no conjugada no suele alcanzar el intestino, excepto en recién nacidos o a través de vías alternativas poco definidas, en presencia de hiperbilirrubinemia no conjugada grave (p. ej., en el síndrome de Crigler-Najjar de tipo 1). En tales circunstancias, la bilirrubina no conjugada es reabsorbida en el intestino, con el consiguiente incremento de la hiperbilirrubinemia.

Medición de la bilirrubina en plasma

La concentración de bilirrubina plasmática total en adultos normales es de menos de 1-1,5 mg/dl. Las técnicas analíticas modernas muestran que el plasma normal contiene principalmente bilirrubina no conjugada, habiendo solo trazas de formas conjugadas. Los laboratorios clínicos cuantifican la bilirrubina plasmática mediante una reacción en la que el pigmento es desacoplado por un reactivo diazo, en condiciones ácidas, para formar azobilirrubina que es cuantificable por espectrofotometría. Los conjugados de bilirrubina reaccionan con facilidad (bilirrubina de reacción «rápida» o «directa»). En cambio, la bilirrubina no conjugada reacciona lentamente, debido a que el punto de ataque por parte del reactivo diazo está protegido por un enlace de hidrógeno interno. La medición de la concentración total de bilirrubina plasmática requiere la adición de un agente, como un detergente, para solubilizar la bilirrubina no conjugada.

La bilirrubina de reacción «indirecta» se calcula sustrayendo la de reacción directa de la total. Aunque los médicos equiparan tradicionalmente la fracción de reacción directa de la bilirrubina en plasma con la bilirrubina conjugada y la fracción indirecta con la bilirrubina no conjugada, este enfoque es, en el mejor de los casos, una aproximación. La interpretación sin matices de las fracciones directa e indirecta como reflejo de la bilirrubina conjugada y no conjugada, respectivamente, puede conducir a errores de diagnóstico, sobre todo en el diagnóstico de las hiperbilirrubinemias hereditarias. En la práctica, entre el 10 y el 20% de la bilirrubina del plasma normal da lugar a una reacción diazo rápida (directa), incluso aunque más del 95% de la bilirrubina total en el plasma normal sea no conjugada. Así, para casi cualquier concentración de bilirrubina total, una fracción de reacción directa de menos del 15% de la bilirrubina total puede considerarse como no conjugada en su totalidad.

Cuando la fracción de reacción directa es mayor del 15%, una simple prueba de orina con tira reactiva para bilirrubinuria puede aclarar la situación. La bilirrubina no conjugada no se excreta por la orina con independencia de la magnitud de su concentración, ya que su fijación a la albúmina es demasiado firme para una filtración glomerular adecuada y no es secretada por los túbulos. En comparación, la bilirrubina conjugada en la sangre en condiciones de enfermedad hepática parenquimatosa u obstrucción del conducto biliar está poco unida a la albúmina y se filtra fácilmente a nivel del glomérulo. Incluso grados modestos de hiperbilirrubinemia conjugada dan lugar a bilirrubinuria, que es *siempre* un hallazgo patológico. En la hiperbilirrubinemia conjugada prolongada, parte de la bilirrubina conjugada está enlazada *covalentemente* con la albúmina, y produce lo que se conoce como fracción de bilirrubina delta (δ). Aunque la bilirrubina δ da lugar a una reacción diazo directa, no es filtrable por el glomérulo y no aparece en la orina, sino que desaparece lentamente del plasma, con una vida media de entre 14 y 21 días, que es la de la albúmina a la que está unida. La bilirrubina δ puede explicar la lentitud con la que se resuelve una hiperbilirrubinemia mixta o predominantemente conjugada (directa) a medida que mejora la hepatitis o se alivia la obstrucción biliar. Aunque la bilirrubina δ no es fácil de medir, su presencia puede deducirse cuando persiste un nivel elevado de bilirrubina directa tras la remisión de la bilirrubinuria.

La bilirrubinometría transcutánea es otro método para determinar la bilirrubina de los lactantes con ictericia neonatal. Se basa en la determinación de la luz reflejada a partir de la transmisión percutánea de la luz visible y se puede utilizar para el cribado neonatal.

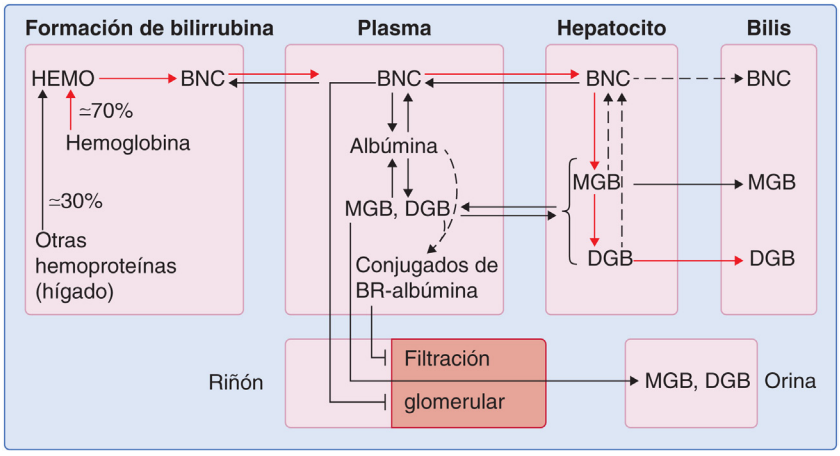

E-FIGURA 133-1. Visión general del metabolismo de la bilirrubina. La bilirrubina no conjugada (BNC) formada por la degradación del grupo hemo de la hemoglobina y de otras hemoproteínas es transportada en el plasma, fijada reversiblemente a la albúmina y convertida en el hígado en monoglucurónido de bilirrubina (MGB) y diglucurónido de bilirrubina (DGB), siendo este último la forma predominante secretada en la bilis. El MGB y el DGB juntos son responsables de menos del 5% de la bilirrubina sérica normal. En los pacientes con enfermedad hepatobiliar, el MGB y el DGB se acumulan en el plasma y aparecen en la orina. Los glucurónidos de bilirrubina en plasma también reaccionan, no enzimáticamente, con la albúmina y tal vez con otras proteínas séricas para formar conjugados de proteínas, no presentes en la orina y con una vida media similar a la de la albúmina. BR, bilirrubina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cinética de la bilirrubina

La concentración plasmática de bilirrubina no conjugada ([BNC]) refleja el equilibrio entre la tasa de producción de bilirrubina (TPB) y el aclaramiento hepático de bilirrubina (A_{BR}) según la relación:

$$[BNC] \approx TPB / A_{BR}$$

El A_{BR} es análogo al aclaramiento de creatinina en las pruebas de función renal; se trata de una medida de la velocidad a la que la bilirrubina es aclarada del plasma, y constituye una prueba cuantitativa de valoración de la función hepática. Esta ecuación indica que la [BNC] es directamente proporcional a la TPB e inversamente proporcional al A_{BR}, proporcionando una base para la clasificación de las hiperbilirrubinemias no conjugadas en función de su patogenia.

Aumento de la producción de bilirrubina

El aumento en la producción de bilirrubina puede deberse a hemólisis, destrucción acelerada de eritrocitos transfundidos, reabsorción de hematomas o eritropoyesis ineficaz (p. ej., por intoxicación por plomo, anemia megaloblástica relacionada con carencias de ácido fólico o vitamina B_{12}, anemia sideroblástica, porfiria eritropoyética congénita o enfermedades mieloproliferativas o mielodisplásicas). En tales contextos, los resultados de otras pruebas hepáticas suelen ser normales y la hiperbilirrubinemia es ligera, excediendo rara vez los 4 mg/dl; los valores más altos suponen disfunción hepática concomitante. No obstante, tras una transfusión de sangre o después de la reabsorción de hematomas masivos causados por traumatismos, el aumento de la carga de bilirrubina puede ser transitoriamente suficiente para dar lugar a una ictericia apreciable. Las causas de la hemólisis son múltiples (caps. 146 y 147). Además de en trastornos sanguíneos específicos, la hemólisis leve se da en numerosas enfermedades adquiridas. En el caso de enfermedades sistémicas que provoquen cierto grado de disfunción hepática, la hemólisis genera un componente de hiperbilirrubinemia conjugada, además de una concentración elevada de bilirrubina no conjugada. La hemólisis prolongada da lugar a la formación de cálculos biliares pigmentados que contienen sales cálcicas de bilirrubina.

Disminución del aclaramiento hepático de bilirrubina

Disminución de la captación de bilirrubina

La captación de bilirrubina por los hepatocitos se debe tanto al transporte facilitado como a la difusión pasiva. Se cree que la disminución de la captación de bilirrubina explica el aumento inicial de la bilirrubina no conjugada asociado al uso de rifampicina.

Deterioro de la conjugación de bilirrubina

La causa más frecuente de disminución del aclaramiento de bilirrubina es la reducción en la actividad de conjugación de la bilirrubina. La conjugación de bilirrubina con ácido glucurónico es catalizada por una UDP-glucuronosiltransferasa, designada como UGT1A1 y codificada por el complejo génico *UGT1*. El gen *UGT1A1* se origina por un ensamblado alternativo de una variante del exón 1, específica de la bilirrubina, a la que se designa como exón A_1, con cuatro exones comunes (del exón 2 al 5) que codifican el extremo carboxilo-terminal compartido de todas las proteínas codificadas por *UGT1*. La región promotora suele contener una secuencia de tipo $A(TA)_6TAA$ TATA.

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON HIPERBILIRRUBINEMIA

La hiperbilirrubinemia y la ictericia pueden deberse a trastornos aislados del metabolismo de la bilirrubina, enfermedad hepática u obstrucción del tracto biliar. La ictericia es el signo más visible de las enfermedades hepatobiliares de diferentes causas (tabla 133-1).

TRASTORNOS GENÉTICOS DE LA CONJUGACIÓN DE BILIRRUBINA

Las hiperbilirrubinemias hereditarias (tabla 133-2) constituyen un grupo de cinco síndromes en los que la hiperbilirrubinemia se produce como anomalía bioquímica aislada, sin evidencia de hepatopatía.

SÍNDROME DE CRIGLER-NAJJAR Y SÍNDROME DE GILBERT

Los síndromes de Crigler-Najjar de tipos 1 y 2 y el síndrome de Gilbert son formas hereditarias de hiperbilirrubinemia no conjugada que obedecen, sobre todo, a mutaciones de *UGT1A1* conocidas desde hace más de dos decenios. En el tipo 1 de Crigler-Najjar, la actividad enzimática funcional es prácticamente nula; en el tipo 2 de Crigler-Najjar, la actividad enzimática puede llegar al 10% de lo normal; y en el síndrome de Gilbert, la actividad enzimática es del 10 al 33% de los niveles normales. Las concentraciones de bilirrubina resultantes son de 18 a 45, de 6 a 25 y de 1,5 a 4 mg/dl, respectivamente (v. tabla 133-2). Dado que la actividad enzimática de UGT1A1 debe ser menos del 50% de lo normal para dar lugar a hiperbilirrubinemia no conjugada, la expresión fenotípica de las mutaciones en esta enzima requiere homocigosidad o heterocigosidad doble. Cada uno de estos trastornos es heredado en un patrón autosómico recesivo. Las personas de ascendencia negra o blanca con síndrome de Gilbert son típicamente homocigotos para la mutación del promotor A $(TA)_7TAA$; este polimorfismo se denomina *UGT1A1*28*. En algunos pacientes japoneses afectados por el síndrome de Gilbert se han observado mutaciones estructurales en el exón 1 de *UGT1A1* que inducen leves reducciones en la actividad enzimática. Hasta la fecha se han identificado al menos 130 mutaciones diferentes de *UGT1A1* asociadas a la hiperbilirrubinemia hereditaria, incluidas las vinculadas al Crigler-Najjar de tipo 1 y 2. En otros estudios realizados en pacientes con hiperbilirrubinemia no conjugada también se han identificado mutaciones y polimorfismos en varias regiones adicionales de *UGT1A*, incluida su región promotora, en la proteína SCLO1B1 transportadora de solutos y en las enzimas hemo oxigenasa y biliverdina reductasa A, que influyen en las concentraciones séricas de bilirrubina.

Síndrome de Crigler-Najjar de tipo 1

El síndrome de Crigler-Najjar de tipo 1 se caracteriza por una marcada hiperbilirrubinemia no conjugada que aparece en el período neonatal, persiste a lo largo de la vida y no responde al fenobarbital.[2] La mayoría de los pacientes (tipo 1A) presentan defectos en la conjugación con glucurónido de una serie de sustratos, además de la bilirrubina, como consecuencia de mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en uno de los exones comunes (del 2 al 5) del complejo *UGT1*. En un subconjunto menor de pacientes (tipo 1B), una mutación en el exón A1 específico de la bilirrubina limita el defecto a la conjugación de esta. Existen 59 mutaciones del gen *UGT1A1* estructuralmente distintas que pueden ser causa del síndrome de Crigler-Najjar de tipo 1. Su rasgo común es que todas ellas codifican proteínas con actividad enzimática nula o residual.

Antes de que se dispusiera de la fototerapia, la mayoría de los pacientes con Crigler-Najjar de tipo 1 morían por encefalopatía bilirrubínica (querníctero) durante la lactancia o la primera infancia. El tratamiento óptimo para pacientes neurológicamente indemnes incluye: en torno a 12 h al día de fototerapia desde el nacimiento y durante la infancia, en ocasiones complementada con exanguinotransfusión en el período neonatal; uso de fosfatos de calcio orales para fijar los isómeros de bilirrubina generados por la fototerapia y, de este modo, interrumpir su circulación enterohepática; y trasplante de hígado precoz, antes de que se inicie el daño cerebral. La plasmaféresis puede controlar temporalmente los incrementos bruscos de la bilirrubina.

Síndrome de Crigler-Najjar de tipo 2

En el síndrome de Crigler-Najjar de tipo 2, las concentraciones de bilirrubina plasmática son más bajas que en el tipo 1 y pueden reducirse hasta 3-5 mg/dl con fenobarbital. Se han identificado 48 mutaciones distintas del gen *UGT1A1* asociadas a este tipo de síndrome, que codifican una bilirrubina-UDP-glucuronosiltransferasa con actividad enzimática muy disminuida pero detectable. Aunque es mucho menos frecuente en casos de Crigler-Najjar de tipo 2, el querníctero se ha registrado en todos los grupos de edad y está típicamente asociado a factores que elevan temporalmente la concentración plasmática de bilirrubina por encima del valor de referencia (p. ej., ayuno o enfermedad intercurrente). Por ello, a menudo se recomienda el tratamiento con fenobarbital; una dosis única a la hora de acostarse suele mantener concentraciones plasmáticas de bilirrubina clínicamente seguras.

Síndrome de Gilbert

El síndrome de Gilbert es la forma más común de las hiperbilirrubinemias hereditarias.[3] El polimorfismo más común es el polimorfismo homocigoto A $(TA)_7TAA$ del promotor designado como alelo UGT1A1*28. Las frecuencias alélicas aproximadas son del 42, 30 y 10% en las poblaciones negra, blanca y asiática, respectivamente. En las poblaciones asiáticas, los polimorfismos en las regiones codificantes son más frecuentes que el alelo *28. La alta prevalencia del síndrome de Gilbert a menudo explica la frecuencia de la hiperbilirrubinemia leve no conjugada en los receptores de trasplantes de hígado y por qué los estudios a nivel poblacional de los niveles de bilirrubina suelen mostrar un sesgo hacia los valores más altos. En la mayoría de los casos, las concentraciones plasmáticas de bilirrubina son inferiores a 3 mg/dl, aunque son frecuentes los valores tanto inferiores como superiores, con aumentos de hasta 2 o 3 veces en casos de ayuno o enfermedad intercurrente. La distinción fenotípica entre el síndrome de Gilbert y la normalidad es a veces imprecisa. El fenobarbital tiene capacidad para inducir la actividad de enzimas hepáticas, normalizando así tanto la concentración de bilirrubina como el A_{BR}. En el síndrome de Gilbert parecen ser normales el metabolismo farmacológico oxidativo y la absorción, el transporte y la eliminación de la mayor parte de los xenobióticos que son metabolizados por glucuronidación. Una significativa excepción al respecto es el fármaco antitumoral irinotecán (CPT-11), cuyo metabolito activo (SN-38) es glucuronizado específicamente por UGT1A1. En pacientes con síndrome de Gilbert, el irinotecán puede dar lugar a diarrea intratable, mielodepresión u otros graves efectos tóxicos. El modulador de estrógenos raloxifeno también es un sustrato de la UGT1A1, y la presencia del alelo homocigoto *28 da lugar a una exposición 2 veces mayor al medicamento y a un mayor aumento de la densidad ósea. El síndrome de Gilbert no se asocia a ninguna enfermedad, pero se conocen publicaciones aisladas en las que se sugiere una asociación del alelo UGT1A1*28 con un menor riesgo de enfermedades cardiovasculares y de enfermedades inflamatorias, asociación atribuida a los efectos vasodilatadores y antioxidantes de la bilirrubina y de la hemooxigenasa.[4]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 133-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA Y LA ICTERICIA

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA SIN ENFERMEDAD HEPÁTICA
Hiperbilirrubinemia conjugada
Aumento de la producción de bilirrubina
Ejemplos: hemólisis, eritropoyesis ineficaz, transfusión sanguínea, reabsorción de hematomas
Reducción de la captación hepatocelular
Ejemplos: fármacos (p. ej., rifampicina)
Reducción de la conjugación
Ejemplos: síndromes de Gilbert y Crigler-Najjar, ictericia fisiológica del recién nacido, ictericia por leche materna, inhibidores de la proteasa del VIH
Hiperbilirrubinemia conjugada o mixta
Reducción del transporte canalicular: síndrome de Dubin-Johnson
Disminución de la recaptación de conjugados de bilirrubina: síndrome de Rotor
ENFERMEDAD HEPÁTICA
Disfunción hepatocelular aguda o crónica
Lesión hepatocelular aguda o subaguda
Ejemplos: hepatitis viral A, B, C, E; hepatotoxinas (p. ej., etanol, paracetamol, envenenamiento por hongos *[Amanita phalloides]*), fármacos (p. ej., isoniacida o diclofenaco), enfermedades metabólicas (p. ej., enfermedad de Wilson, síndrome de Reye), relacionadas con el embarazo (p. ej., hígado graso agudo del embarazo, HELLP), isquemia hepática (p. ej., shock)
Enfermedad hepatocelular crónica
Ejemplos: hepatitis B, B y D, C y E, hepatotoxinas (p. ej., disolventes orgánicos, vitamina A); esteatosis hepática alcohólica y no alcohólica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad metabólica (enfermedad de Wilson, hemocromatosis, deficiencia de α_1-antitripsina)
Trastornos hepáticos con colestasis
Trastornos colestásicos familiares
Trastornos monogenéticos
Ejemplos: colestasis intrahepática recurrente benigna, colestasis intrahepática familiar progresiva, síndrome de neurohepatopatía de tipo Navajo, colestasis de los indios norteamericanos
Trastornos infiltrantes difusos
Trastornos colestásicos familiares de patogenia desconocida
Ejemplos: síndrome de Aagenaes
Ejemplos: enfermedades granulomatosas (p. ej., infecciones bacterianas, micobacterianas, fúngicas, rickettsiales y treponematosas, sarcoidosis, linfoma), medicamentos (p. ej., fenitoína, carbamacepina), amiloidosis, neoplasias infiltrantes, hematopoyesis extramedular
Inflamación de los conductillos biliares intrahepáticos y/o los conductos portales
Ejemplos: colangitis biliar primaria, rechazo de aloinjerto hepático, enfermedad del injerto contra el huésped, por fármacos
Otros trastornos
Ejemplos: presentación atípica de hepatitis viral o alcohólica, colestasis intrahepática del embarazo, ictericia por anticonceptivos, estrógenos, esteroides anabólicos, colestasis postoperatoria, colestasis por sepsis, nutrición parenteral total, daño hepático inducido por fármacos (amoxicilina-clavulanato)
OBSTRUCCIÓN DEL CONDUCTO BILIAR
Coledocolitiasis
Enfermedades de las vías biliares
Inflamación, infección
Ejemplos: colangitis esclerosante primaria, colangiopatía del sida, trombosis de la arteria hepática, quimioterapia con bomba de infusión arterial hepática, estenosis biliares postoperatorias
Neoplasias (p. ej., colangiocarcinoma)
Compresión extrínseca del árbol biliar
Neoplasias
Ejemplos: carcinoma pancreático, linfoadenopatía metastásica, hepatoma
Pancreatitis con o sin formación de seudoquistes
Hipertrofia vascular (p. ej., aneurisma, transformación cavernosa de la vena porta)

HELLP, hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y recuento plaquetario bajo; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

HIPERBILIRRUBINEMIA NO CONJUGADA EN EL PERÍODO NEONATAL

La mayor parte de los recién nacidos presentan una ictericia leve y fisiológica por hiperbilirrubinemia no conjugada leve entre 2 y 5 días después del parto, debido a la inmadurez hepática y a los bajos niveles de UGT1A1. Los neonatos también pueden sufrir ictericia precoz y tardía por la leche materna a causa de dos procesos. La ictericia de aparición temprana se produce entre 1 y 3 días de vida y se atribuye a la ingesta reducida de calorías asociada a la lactancia materna. La ictericia de aparición tardía se produce a los 4 o 5 días del nacimiento y puede deberse a la inhibición de la conjugación de la bilirrubina por el esteroide progestacional 3α,20β-pregnandiol y ciertos ácidos grasos presentes en la leche materna. Los valores máximos de bilirrubina suelen ser de menos de 5-10 mg/dl, y los niveles recuperan los valores normales en un plazo de 2 semanas, una vez que los mecanismos de procesamiento de bilirrubina maduran. La prematuridad, con o sin hemólisis, se asocia a niveles elevados de bilirrubina, que pueden requerir fototerapia.

HIPERBILIRRUBINEMIA CONJUGADA O MIXTA

Dos trastornos hereditarios fenotípicamente similares, pero diferentes desde el punto de vista de su mecanismo, son los síndromes de Dubin-Johnson y de Rotor, que se caracterizan por hiperbilirrubinemia conjugada o mixta, con valores normales de otras pruebas hepáticas estándar (v. tabla 133-2). El síndrome de Dubin-Johnson es el resultado de cualquiera de varias mutaciones en el gen *ABCC2* que codifica la MRP2, y el síndrome de Rotor está asociado a mutaciones en *SLCO1B1* y *SLCO1B3*. Los niveles de bilirrubina sérica tienden a estar modestamente elevados (de 2 a 5 mg/dl), y los niveles de aminotransferasas tienden a ser normales.

Tanto en el síndrome de Dubin-Johnson como en el de Rotor, la función hepática es normal. Los síndromes pueden distinguirse de otras afecciones y entre sí mediante el análisis de la excreción de porfirinas en orina. En el síndrome de Dubin-Johnson, los niveles totales de coproporfirina en orina son normales, pero la coproporfirina I constituye el 80% del total; normalmente la coproporfirina III es el 75% del total.[5] En el síndrome de Rotor, los niveles totales de coproporfirina están elevados de 2 a 5 veces.

AFECTACIÓN DEL HÍGADO Y EL TRACTO BILIAR

La ictericia es un signo frecuente de disfunción hepatobiliar generalizada, tanto aguda como crónica. La enfermedad hepatobiliar ictérica es fácilmente distinguible de los trastornos aislados del metabolismo de la bilirrubina, ya que el aumento en la concentración plasmática de esta se produce en asociación con otros marcadores de lesión hepatobiliar (fig. 133-1).

Entre las hepatopatías pueden diferenciarse aquellas en las que la lesión primaria es consecuencia de la inflamación y la necrosis hepatocelular, de la inhibición del flujo biliar (colestasis) o de una combinación de las dos. Los trastornos colestásicos pueden subdividirse los debidos a la obstrucción mecánica del flujo de las vías biliares y los debidos a colestasis intrahepática, que pueden ser secundarios a numerosas enfermedades, entre las que se encuentran síndromes colestásicos familiares y enfermedades infiltrantes, otras enfermedades neoplásicas e inflamatorias y daño hepático inducido por fármacos (v. tabla 133-1).

TABLA 133-2 PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS TRASTORNOS HEREDITARIOS DEL METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

	SÍNDROME DE CRIGLER-NAJJAR				
CARACTERÍSTICA	**TIPO 1**	**TIPO 2**	**SÍNDROME DE GILBERT**	**SÍNDROME DE DUBIN-JOHNSON**	**SÍNDROME DE ROTOR**
Incidencia	Muy infrecuente	Infrecuente	Hasta el 12% de la población	Infrecuente	Infrecuente
Bilirrubina sérica total (mg/dl)	18-45 (en general > 20), no conjugada	6-25 (en general ≤ 20), no conjugada	Típicamente ≤ 4 en ausencia de ayuno o hemólisis; en su mayoría no conjugada	Típicamente 2-5, menos frecuente ≤ 25; alrededor del 60% de reacción directa	Generalmente 3-7, en ocasiones ≤ 20; alrededor del 60% de reacción directa
Defecto(s) en el metabolismo de la bilirrubina*	Actividad conjugante de la UGT1A1 de bilirrubina significativamente reducida: trazas o ausente	Actividad conjugante de la UGT1A1 de bilirrubina reducida: ≤ 10% de la normal	Actividad conjugante de la UGT1A1 de bilirrubina típicamente reducida al 10-33% de la normal; disminución de la captación de la bilirrubina en algunos casos; hemólisis leve hasta en el 50% de los pacientes	Deterioro de la secreción canalicular de bilirrubina conjugada por mutación de MRP2	Deterioro de la secreción hepática o el almacenamiento de bilirrubina conjugada por alteración en la recaptación de conjugados de bilirrubina debida a mutaciones simultáneas de OATP1B1 y OATP1B3
Pruebas hepáticas de rutina	Normales	Normales	Normales	Normales	Normales
Ácidos biliares séricos	Normales	Normales	Normales	Generalmente normales	Normales
Respuestas farmacológicas/características especiales	Sin respuesta al fenobarbital	El fenobarbital reduce la bilirrubina a ≤ 75%	El fenobarbital reduce la bilirrubina, a veces a su valor normal	Aumento de la concentración de bilirrubina con estrógenos; patrón diagnóstico de isómeros de coproporfirina en orina (el valor total es normal, con el isómero I incrementado a ≥ 80% del total)	Patrón característico de excreción de coproporfirina en orina (total aumentado ≤ 2,5 veces en ≈65% de los casos, aunque el isómero I es siempre < 80% del total)
Características clínicas principales	Querníctero durante la lactancia si no se trata; puede aparecer más tarde, a pesar del tratamiento	Infrecuente desarrollo tardío de querníctero con el ayuno	Ninguna	Hepatoesplenomegalia ocasional	Ninguna
Morfología/histología hepática	Normales	Normales	Normales; en ocasiones, aumento del pigmento lipofuscina	Hígado macroscópicamente negro; pigmento centrolobulillar irregular oscuro	Normales
Fracciones de bilirrubina biliar†	> 90% no conjugada	La fracción mayor es monoconjugada (media del 57%)	Predominantemente diconjugada, aunque con aumento de la monoconjugada (media del 23%)	Conjugados mixtos; se han notificado aumentos de diconjugados	Conjugados aumentados
Herencia (todas autosómicas)	Recesiva	Recesiva	Mutación promotora recesiva; mutación de sentido erróneo a menudo dominante	Recesiva; en raras ocasiones en algunas familias es dominante	Recesiva
Diagnóstico	Hallazgos clínicos y de laboratorio; ausencia de respuesta al fenobarbital	Hallazgos clínicos y de laboratorio; respuesta al fenobarbital	Hallazgos clínicos y de laboratorio; genotipo promotor; biopsia hepática raramente necesaria	Hallazgos clínicos y de laboratorio; biopsia hepática innecesaria si se dispone de estudios de coproporfirina	Hallazgos clínicos y de laboratorio; análisis de coproporfirina en orina
Tratamiento	Fototerapia o protoporfirina-estaño a corto plazo; trasplante de hígado como tratamiento definitivo	Considere el fenobarbital si el valor de partida de la bilirrubina es ≥ 8 mg/dl	Innecesario	Evite estrógenos; no es necesario otro tratamiento	No requiere tratamiento

*UGT1A1 es la isoforma específica de bilirrubina de la familia UGT1 de uridina difosfato glucuronosiltransferasas.
†Bilirrubina en bilis normal: < 5% es bilirrubina no conjugada, con una media del 7% de monoconjugados de bilirrubina y el 90% de diconjugados.

SÍNDROMES DE COLESTASIS FAMILIAR

La secreción biliar, esencial para la eliminación de los desechos metabólicos y la solubilización y absorción posterior de determinados nutrientes, es un proceso complejo, que genera gasto energético y en el que tres genes que codifican transportadores ABC (con casete de unión a ATP, *ATP8B1, ABCB11* y *ABCB4*) desempeñan una función esencial. Los trastornos colestásicos de la infancia (e-tabla 133-1) pueden estar causados por una amplia gama de afecciones del desarrollo, hereditarias y adquiridas. Los trastornos congénitos del desarrollo de las vías biliares incluyen la atresia biliar extrahepática, la colestasis intrahepática familiar progresiva[6] y el síndrome de Alagille.[7]

Los signos y síntomas asociados a la colestasis intrahepática familiar progresiva 1 incluyen retraso del crecimiento, diarrea, ictericia y prurito.[8] El prurito de los trastornos colestásicos puede tratarse mediante la interrupción de la circulación enterohepática bloqueando el transportador apical de sales biliares en el íleon.[9] El odevixibat (40 µg/kg por vía oral una vez al día) está indicado para el tratamiento del prurito en pacientes de 3 meses de edad o mayores con colestasis intrahepática familiar progresiva, y el maralixibat (190 µg/kg por vía oral al día durante 7 días, después 380 µg/kg al día, según tolerancia) está indicado para el tratamiento del prurito colestásico en pacientes de 1 año de edad o mayores con síndrome de Alagille.[A1] El tratamiento también puede incluir la reducción de los ácidos biliares mediante una derivación biliar externa parcial, en la que la bilis de la vesícula biliar se drena por un conducto yeyunal al exterior.

La colestasis intrahepática recurrente benigna es una enfermedad autosómica recesiva rara que se caracteriza por episodios recidivantes, a veces incapacitantes, de malestar general, prurito e ictericia, de inicio en la infancia o en la vida adulta y con una duración variable de semanas a meses. Los intervalos entre los episodios pueden variar de meses

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 133-1 TRASTORNOS COLESTÁSICOS ASOCIADOS A TRASTORNOS DE UN SOLO GEN

TRASTORNO	GEN	CROMOSOMA	PROTEÍNAS	FENOTIPO CLÍNICO
Colestasis intrahepática familiar progresiva de tipo 1	*ATP8B1*	18q21-22	Fosfatidilserina flipasa	Colestasis, leve; fibrosis lobulillar
Colestasis intrahepática familiar progresiva de tipo 2	*ABCB11*	2q24	Translocasa canalicular de sales biliares	Colestasis canalicular
Colestasis intrahepática familiar progresiva de tipo 3	*ABCB4*	7q21	Fosfatidilcolina (lecitina) flopasa	Colestasis
Colestasis intrahepática familiar progresiva de tipo 4	*TJP2*	9q21.11	Proteínas de las uniones estrechas; organización de las uniones intercelulares	Colestasis; enfermedad hepática progresiva en la primera infancia
Colestasis intrahepática familiar progresiva de tipo 5	*NR1H4*	12q23.1	Receptor nuclear de ácidos biliares FXR	Colestasis de inicio neonatal; coagulopatía grave independiente de la vitamina K
Colestasis intrahepática familiar progresiva de tipo 6	*MYO5B*	18q21.1	Mantenimiento de la polaridad de los hepatocitos	Colestasis
Colestasis intrahepática recurrente benigna	*ATP8B1; ABCB11*	18q21-22; 2q24	Fosfatidilserina flipasa; translocasa canalicular de sales biliares	Colestasis
Síndrome de Alagille	*JAG1*	20p12.2	Ligando para NOTCH	Hipoplasia de las vías biliares; cardiopatía congénita; anomalías oftalmológicas y vertebrales
Neurohepatopatía de tipo Navajo	*MPV17*	2p23.3	Proteína de la membrana mitocondrial interna	Cirrosis; neuropatía sensitivomotora; acidosis metabólica; retraso del crecimiento
Colestasis de los nativos norteamericanos	*CIRH1A*	16q22	Proteína nucleolar	Ictericia neonatal; fibrosis hepática progresiva; también informes de personas con mutaciones homocigotas sin fenotipo de enfermedad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

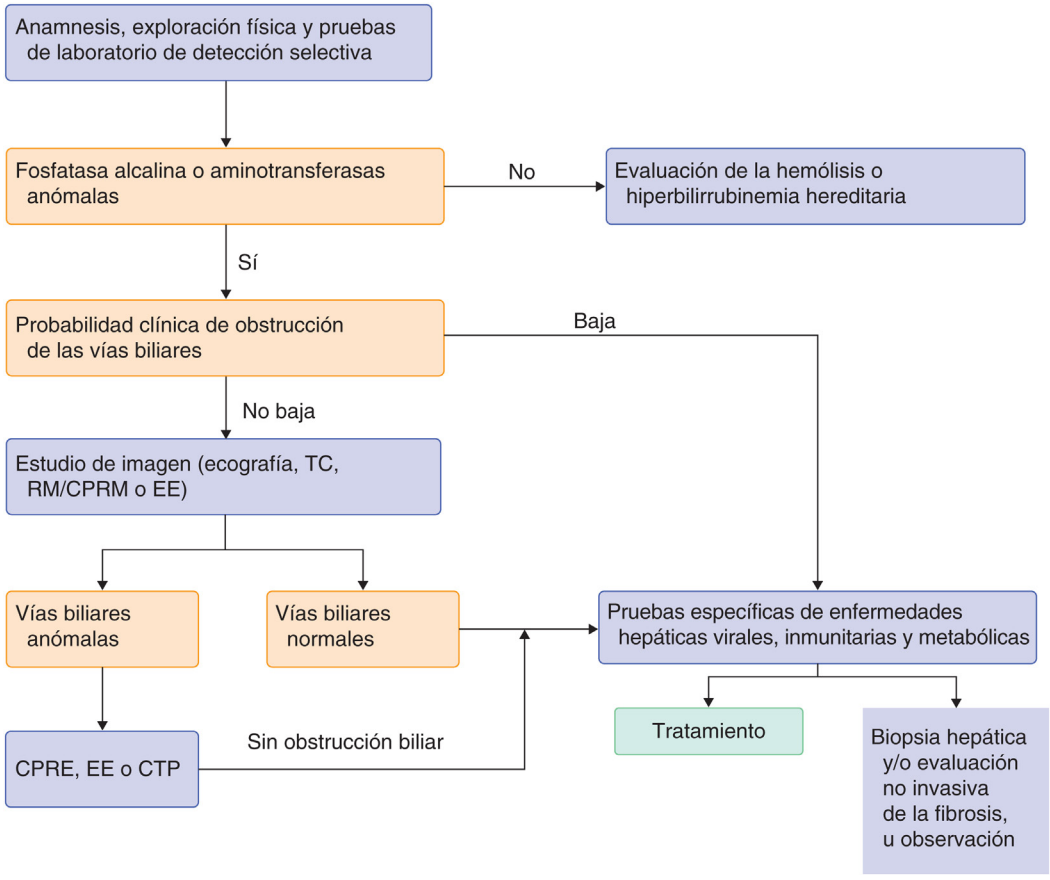

FIGURA 133-1. Algoritmo diagnóstico para la evaluación de la hiperbilirrubinemia y otras alteraciones de las pruebas hepáticas y de los signos y/o síntomas indicativos de hepatopatía. CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; CPRM, colangiopancreatografía por resonancia magnética; CTP, colangiografía transhepática percutánea; EE, ecografía endoscópica; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada. (Modificado de Lidofsky SD, Scharschmidt BF. Jaundice. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease.* 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998:227.)

a años, y los cuidados se dirigen a controlar los síntomas de fatiga y prurito. Algunos casos se asocian a una fibrosis hepática progresiva.

DEFECTOS DE CONJUGACIÓN ADQUIRIDOS

En la hepatitis avanzada o en la cirrosis (cap. 139) se produce una pequeña reducción de la capacidad de conjugación de la bilirrubina. No obstante, en este contexto, la conjugación queda más preservada que la excreción canalicular. Ciertas perturbaciones farmacológicas y metabólicas también determinan reducciones adquiridas de la conjugación de bilirrubina. Entre los medicamentos conocidos por inhibir la función de la UGT1A1 se encuentran los inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (indinavir y atazanavir) y el sorafenib, que es un inhibidor multicinasa. Diversos fármacos (p. ej., pregnandiol y los antibióticos cloranfenicol y gentamicina) pueden ser causa de hiperbilirrubinemia no conjugada por inhibición de UGT1A1. En los casos en los que se da esta circunstancia, la presencia de síndrome de Gilbert amplifica la hiperbilirrubinemia.

ICTERICIA EN EL EMBARAZO

La ictericia del embarazo (cap. 221) abarca cualquier hepatopatía sucedida durante la gestación.[10] Las alteraciones propias de la gestación consisten en una elevación de las aminotransferasas y de la bilirrubina durante el primer trimestre con hiperemesis gravídica. La colestasis intrahepática del embarazo, que se produce durante los trimestres segundo y tercero, se asocia a muerte intrauterina y remite de forma espontánea tras el parto. Las mutaciones y las variaciones de secuencia en los genes que codifican los transportadores biliares, en particular *ABCB4* y *ABCB11,* están descritas en algunos de estos casos, no en todos. El hígado graso agudo o el síndrome HELLP (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y plaquetas bajas) se asocian a preeclampsia en el tercer trimestre. El hígado graso agudo puede simular una insuficiencia hepática fulminante, y para que la madre se recupere es imprescindible adelantar el parto.

ICTERICIA POSTOPERATORIA

Este síndrome multifactorial puede ser causado por un aumento en la producción de bilirrubina (p. ej., por lisis de eritrocitos transfundidos o reabsorción de hematomas), por disminución del aclaramiento hepático (p. ej., por bacteriemia, endotoxemia, nutrición parenteral o hipoxia perioperatoria) o por ambos. La hiperbilirrubinemia postoperatoria (cap. 401) va acompañada a menudo de un aumento de varias veces el valor normal de las concentraciones de fosfatasa alcalina, la GGT o ambas. Como máximo, los niveles de aminotransferasas presentan elevaciones de escasa magnitud, y la función sintética suele ser normal. El diagnóstico diferencial incluye la obstrucción biliar (cap. 141) o la lesión hepatocelular relacionada con el shock, la lesión por medicación (cap. 136) o la hepatitis viral (caps. 134 y 135). La resolución de la ictericia postoperatoria suele ir paralela a la evolución postoperatoria general.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico preciso y la distinción entre patologías agudas y crónicas dependen muchas veces de la adecuada selección e interpretación de las pruebas de laboratorio y los estudios de imagen pertinentes. Las pruebas empleadas en la evaluación inicial de la enfermedad hepática se encuadran en dos áreas: 1) pruebas indicativas de lesión, más comúnmente los niveles de aminotransferasas, y 2) pruebas que miden, o al menos reflejan, el estado funcional real. Los resultados de las pruebas de laboratorio pueden ser informativos por la magnitud de su desviación del intervalo de referencia, o como datos dicotómicos para distinguir lo normal de lo anormal. Las determinaciones seriadas a menudo pueden ser útiles para evaluar el curso de la enfermedad o el resultado de una intervención.

Pruebas de enzimas séricas

Los niveles de enzimas hepáticas hallados en plasma indican el nivel de renovación o de lesión de los hepatocitos. Se considera que los niveles circulantes normales reflejan las enzimas liberadas durante la renovación normal de los hepatocitos. La lesión y la muerte celulares activan las fosfolipasas, que crean agujeros en la membrana citoplásmica incrementando la liberación del contenido intracelular.

Aminotransferasas

Las aminotransferasas catalizan la transferencia del grupo α-amino del aspartato (aspartato aminotransferasa [AST]) o la alanina (alanina aminotransferasa [ALT]) al grupo α-ceto del α-cetoglutarato, con fosfato de piridoxal (vitamina B_6) como cofactor. Los métodos de laboratorio que valoran la actividad aminotransferasa requieren suplementos con vitamina B_6 para evitar la actividad falsamente disminuida en los pacientes con déficit de esta vitamina.

Los niveles séricos normales, que se establecen localmente a partir de muestras obtenidas de poblaciones sanas, varían mucho entre las distintas poblaciones, pero suelen

establecerse en 40 UI/l o menos (v. «Apéndice»). Las desviaciones de los intervalos de referencia deben expresarse como múltiplos de los límites superiores del intervalo de referencia. Los valores > 20 veces el límite superior de la normalidad pueden producirse con una lesión aguda de los hepatocitos por shock, infección viral o lesión inmunitaria o inducida por medicación. La ALT es una enzima puramente citosólica. Distintas formas de AST están presentes en el citosol y la mitocondria, y AST se localiza también en la membrana citoplásmica. La expresión de la isoforma mitocondrial y su exportación fisiológica desde el hepatocito son reguladas al alza por el etanol.

Los niveles circulantes de AST y ALT están elevados en la mayor parte de las enfermedades hepáticas,[11] y el grado de actividad aminotransferasa observado en el plasma refleja de modo aproximado la actividad de la enfermedad en curso. Sin embargo, hay excepciones y las aminotransferasas pueden tanto subestimar como sobrestimar el grado de lesión hepática. En la hepatitis relacionada con el alcohol (cap. 138), los niveles de aminotransferasa superiores a 10 veces el límite superior de la normalidad son infrecuentes, y los niveles que superan este umbral pueden sugerir una causa adicional de lesión orgánica. En la esteatosis hepática no alcohólica (cap. 138), pueden observarse valores normales de ALT en un número considerable de pacientes con esteatohepatitis, fibrosis o incluso cirrosis. Por el contrario, afecciones tan diversas como la estenosis papilar, la coledocolitiasis transitoria (cap. 141) y algunas formas de hepatitis viral aguda (cap. 134) manifiestan cambios histológicos mínimos a pesar de niveles de aminotransferasa superiores a 10 veces el límite superior de la normalidad. A la inversa, los niveles de aminotransferasas pueden disminuir en el curso de una necrosis hepática masiva, dado que, en este caso, la extensión de la lesión hepática es tal que apenas se mantiene una pequeña actividad enzimática. En raras ocasiones, los autoanticuerpos frente a la AST producen complejos enzima-autoanticuerpos, denominados macroenzimas, que experimentan un aclaramiento retrasado de la circulación.

Los niveles de aminotransferasas resultan útiles de varias formas. En primer lugar, proporcionan una prueba de cribado relativamente específica para la enfermedad hepatobiliar, incluido el diagnóstico de hepatitis B o C crónicas no sospechadas previamente. Aunque los niveles de AST puedan aumentar en enfermedades de otros órganos (en particular, el miocardio y el músculo esquelético), la fuente del aumento de la actividad de las aminotransferasas a menudo se aclara examinando el contexto clínico. Los niveles de aminotransferasa también se utilizan para controlar la actividad de una enfermedad hepática parenquimatosa aguda o crónica y su respuesta a la terapia.

Los niveles de aminotransferasas también pueden ser elevados en pacientes con enfermedad sistémica grave. Por ejemplo, los niveles de aminotransferasas pueden estar elevados en más del 90% de los pacientes hospitalizados con infección por coronavirus 2019 (COVID-19; cap. 336),[12] en los que parecen indicar lesión hepática.

En ocasiones proporcionan indicios diagnósticos. En la mayoría de las enfermedades del hígado, la relación entre AST y ALT es de 1 o menos. Sin embargo, dicha relación es superior a 2 o más en el hígado graso alcohólico y la hepatitis alcohólica (cap. 138), lo que refleja el aumento de la síntesis y la secreción de AST mitocondrial en el plasma, y la pérdida selectiva de actividad de ALT, causada a su vez por la deficiencia de piridoxina, habitual en el alcoholismo. Un cociente AST/ALT elevado también se produce en la insuficiencia hepática aguda de la enfermedad de Wilson (cap. 195).

Fosfatasas alcalinas

Las fosfatasas alcalinas son enzimas de amplia distribución (p. ej., en hígado, conductos biliares, intestino, huesos, riñones, placenta y leucocitos), que catalizan la liberación de ortofosfato a partir de sustratos éster con pH alcalino. El nivel de actividad sérica normal en adultos depende de la edad y el sexo del paciente, así como del método de medición.[13] Dos métodos actualizados actualmente presentan límites normales superiores de 85 y 110 UI/l (v. «Apéndice»). Los niveles séricos superiores al intervalo de referencia son normales en los niños y durante el embarazo. La fosfatasa alcalina del hueso participa en el depósito de hidroxiapatita en el osteoide. En otras localizaciones, incluido el hígado, la actividad de la fosfatasa alcalina puede facilitar el movimiento de las moléculas a través de las membranas celulares. La actividad sérica de la fosfatasa alcalina suele reflejar principalmente las isoenzimas hepáticas y óseas, aunque la forma intestinal puede ser responsable de entre el 20 y el 60% del total después de ingerir una comida grasa y los grupos sanguíneos B y O se asocian a aumentos prolongados. En la última fase del embarazo se registra una sustancial contribución placentaria al nivel de fosfatasa alcalina. La isoenzima Regan, una variante que parece idéntica a la forma placentaria, se asocia con hepatocarcinomas (cap. 181), cáncer de pulmón (cap. 177) y otras neoplasias.

Las elevaciones de la fosfatasa alcalina sérica en la enfermedad hepatobiliar colestásica son el resultado de dos mecanismos diferentes: el incremento de la síntesis y secreción de la enzima y la solubilización, a partir de la superficie apical canalicular de los hepatocitos y de la superficie luminal de las células epiteliales biliares, debida al aumento de las concentraciones de ácidos biliares que se produce en la colestasis. El primer paso en la evaluación de la fosfatasa alcalina es dilucidar el origen de la elevación. La placenta, el hueso y el intestino son fuentes no hepatobiliares, y puede observarse un aumento de la actividad en el embarazo y en trastornos de mayor recambio óseo, como la enfermedad de Paget (cap. 228), la osteomalacia (cap. 226) y la enfermedad metastásica ósea. Cuando la fuente de la fosfatasa alcalina no está clara a partir de la historia clínica, la elevación de la γ-glutamiltransferasa (GGT) o la 5'-nucleotidasa (5'-NT) sugieren un origen hepatobiliar. La interpretación de una GGT normal es más complicada; aunque la GGT puede ser normal en trastornos no hepatobiliares, también suele ser normal en la colestasis intrahepática del embarazo y en algunos trastornos colestásicos familiares. Con una semivida sérica de aproximadamente 1 semana, los niveles séricos de fosfatasa alcalina pueden permanecer elevados durante días o semanas después de la remisión de una obstrucción biliar. Este retraso resulta especialmente engañoso cuando va acompañado de hiperbilirrubinemia directa prolongada, como consecuencia del retardo en el aclaramiento de la bilirrubina δ.

En muchos trastornos del parénquima hepático, entre los que se cuentan la hepatitis y la cirrosis, se producen ligeros aumentos de la fosfatasa alcalina (< 3 veces el límite superior de los valores normales). Los incrementos de mayor alcance (3-10 veces el límite superior de los valores normales) suelen ser indicativos de obstrucción del flujo biliar. Aunque los niveles más elevados son reflejo en general de obstrucción del conducto biliar común, también pueden observarse elevaciones por la obstrucción de los conductos biliares intrahepáticos por enfermedades infiltrantes debidas a trastornos granulomatosos (sarcoidosis [cap. 83], infección por micobacterias [caps. 299 y 300], neoplasias malignas (linfoma, colangiocarcinoma o tumores metastásicos) o amiloidosis (cap. 174).

Otras enzimas hepáticas

La 5'-nucleotidasa (5'-NT) es una enzima de la membrana plasmática que separa el ortofosfato de la posición 5' de la pentosa del fosfato de adenosina o de inosina. La leucina aminopeptidasa (LAP) es una peptidasa celular ubicua. Los niveles séricos de ambas enzimas suelen estar aumentados en la colestasis. En consecuencia, su principal utilidad es la de confirmar si un nivel elevado de fosfatasa alcalina es de origen hepatobiliar. Las dos pueden estar elevadas en las últimas fases del embarazo normal.

La γ-glutamiltranspeptidasa está presente en numerosos tejidos. Su actividad sérica aumenta en la enfermedad hepatobiliar, aunque también en las enfermedades neuromusculares, pancreáticas (incluso en ausencia de obstrucción biliar) o pulmonares y durante la ingestión de etanol y otros inductores de enzimas microsómicas. No obstante, debido a que los niveles séricos de GGT suelen ser normales en la enfermedad ósea, la enzima puede ser útil para confirmar el origen hepático de la elevación de la fosfatasa alcalina. Los niveles de lactato deshidrogenasa a menudo están elevados en la isquemia hepática y en otros trastornos que determinan una necrosis hepática.

Pruebas basadas en el aclaramiento de metabolitos y fármacos

Una función destacada del hígado es la eliminación de diferentes metabolitos y toxinas de la sangre. En la enfermedad hepática, el aclaramiento de dichas moléculas puede verse deteriorado por pérdida de células del parénquima, disminución de la secreción de bilis, obstrucción biliar, reducción de la captación o el metabolismo celulares, o flujo sanguíneo hepático disminuido o heterogéneo. Los niveles séricos de los metabolitos producidos con una velocidad relativamente constante (p. ej., la bilirrubina) pueden constituir indicadores muy útiles de la función hepática.

Bilirrubina

El diagnóstico diferencial de la hiperbilirrubinemia (v. anteriormente) incluye la enfermedad hepática generalizada, los trastornos hereditarios del metabolismo de la bilirrubina (p. ej., síndromes de Gilbert, de Crigler-Najjar, de Dubin-Johnson y de Rotor) y las alteraciones no hepáticas (p. ej., hemólisis). Los niveles más elevados de bilirrubina se correlacionan con un peor pronóstico en la mayoría de las hepatopatías crónicas.

Amoníaco

El amoníaco, un subproducto del metabolismo de los aminoácidos, es eliminado de la sangre por el hígado y convertido en urea a través del ciclo de Krebs-Henseleit, para ser excretado a continuación por los riñones. En presencia de una derivación portosistémica o una disfunción hepática grave, los niveles de amoníaco aumentan. Las mediciones de amoníaco en sangre se utilizan típicamente para confirmar el diagnóstico de encefalopatía hepática (cap. 139); sin embargo, no se correlacionan bien con la gravedad de la encefalopatía (cap. 139). Las correlaciones pueden mejorar si la medición se realiza rápidamente sobre una muestra de sangre arterial congelada. Los niveles elevados también se registran cuando la producción de amoníaco es incrementada por acción de la flora intestinal, por el riñón (como respuesta a alcalosis metabólica o hipopotasemia) o en ciertos trastornos genéticos poco frecuentes que afectan a la vía de la síntesis de urea.[14]

Pruebas que reflejan la función de síntesis hepática

Pruebas de coagulación

Tiempo de protrombina

El tiempo de protrombina (TP) refleja las concentraciones plasmáticas de factores de las vías extrínseca y común, es decir, de los factores VII, X y V, y de la protrombina y el fibrinógeno. En la mayoría de los casos, un TP prolongado es debido a carencia de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

vitamina K, enfermedad hepática o el uso terapéutico de anticoagulantes similares a la warfarina. La vitamina K, liposoluble, se halla en numerosos alimentos y es también sintetizada por las bacterias intestinales (cap. 161). La carencia de esta vitamina puede ser consecuencia de ingesta insuficiente en la dieta o de estados de malabsorción, incluida la malabsorción causada por la colestasis, y en casos de supresión antibiótica de la flora intestinal, sobre todo en pacientes que reciben una reposición inadecuada de vitamina K.

De forma característica, las semividas de los factores de coagulación son inferiores a 1 día. El factor VII, que presenta la semivida más corta, suele ser el que primero y de forma más significativa ve reducido su nivel durante períodos de síntesis hepática defectuosa. Dado que el TP depende del factor VII, responde rápidamente cuando se producen cambios en la función sintética hepática. Por tanto, es útil para la monitorización de la evolución de las hepatopatías agudas, ya que una prolongación significativa o creciente del TP puede indicar un mal pronóstico (caps. 139 y 140). Un TP anormal que se deba únicamente a la deficiencia de vitamina K suele normalizarse en un plazo de 24 a 48 h tras la reposición parenteral; sin embargo, si la disminución de la síntesis de factores de coagulación refleja una disfunción hepatocítica, puede haber poca o ninguna respuesta a la vitamina K.

Aunque la prolongación del TP en las hepatopatías suele aceptarse como un indicio de un defecto en la síntesis de los factores de la coagulación, en las hepatopatías se altera tanto la síntesis de proteínas procoagulantes como anticoagulantes. Las consecuencias fisiológicas de este reequilibrio de la coagulación pueden preservar la respuesta coagulante. La prolongación del TP también puede reflejar una disfibrinogenemia adquirida o una anemia hemolítica con acantocitos, que pueden darse en la cirrosis descompensada (cap. 139).

Albúmina

La albúmina se produce solamente en el hígado. Su concentración plasmática es reflejo del equilibrio entre su tasa de síntesis (100-200 mg/kg/día) y su semivida plasmática de unos 21 días. La tasa de síntesis se ve afectada por el estado nutricional del paciente, los niveles de hormonas tiroideas y glucocorticoides, la presión osmótica coloidal del plasma, la exposición a hepatotoxinas (p. ej., alcohol) y la presencia de trastornos sistémicos o enfermedad hepática. Numerosas afecciones incrementan las pérdidas de albúmina y reducen su vida media plasmática. Se cuentan entre ellas el síndrome nefrótico (cap. 107), la enteropatía con pérdida de proteínas (cap. 126), las quemaduras graves (cap. 97), la dermatitis exfoliativa y la hemorragia gastrointestinal grave (cap. 121). La hipoalbuminemia en la cirrosis indica una disminución de la función sintética hepática.

Pruebas hematológicas para enfermedad hepática

En hepatopatías agudas de moderadas a graves pueden observarse grados variables de citopenia en las tres líneas celulares. El hallazgo más frecuente es la trombocitopenia debida a hiperesplenismo, que puede ser un marcador indirecto de hipertensión portal. La anemia puede deberse a hemólisis leve o depresión medular. La supresión de la médula ósea puede ser producida por etanol o fármacos, y la anemia aplásica tiene una asociación, infrecuente, pero reconocida, con la hepatitis viral aguda. El síndrome de Zieve (anemia hemolítica con acantocitos e hipertrigliceridemia) es una complicación poco habitual, pero bien caracterizada, de la hepatopatía alcohólica grave (cap. 138). También puede existir leucopenia leve, a menudo con linfocitos atípicos. La hepatopatía crónica, especialmente si es colestásica, puede ir acompañada de células diana, eritrocitos con una membrana celular expandida que refleja anomalías en los lípidos séricos.

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON ICTERICIA O ALTERACIONES EN LAS PRUEBAS HEPÁTICAS

Anamnesis, exploración física y pruebas de laboratorio iniciales

Los pacientes con enfermedad hepática pueden presentar ictericia u otros signos o síntomas, aunque en ocasiones la patología se detecta en pacientes asintomáticos en los que se observan resultados anómalos de las pruebas hepáticas realizadas durante evaluaciones de rutina. Con independencia de la modalidad con la que el paciente acceda a la atención médica, la aproximación diagnóstica (v. fig. 133-1) se inicia con la obtención de una detallada historia y una minuciosa exploración física, así como con la realización de estudios de laboratorio de detección selectiva (medición de la bilirrubina total y directa, ALT, AST, niveles de fosfatasa alcalina y del TP), con el fin de formular un primer diagnóstico diferencial.[15,16] La capacidad de distinguir entre enfermedad hepática y obstrucción de las vías biliares es el principal objetivo de la evaluación inicial (tabla 133-3).

Los antecedentes relevantes para la evaluación de la enfermedad hepática incluyen la cuantificación del consumo de alcohol, el uso de medicamentos, incluidos los suplementos complementarios y alternativos, el consumo de drogas inyectables, la cirugía hepatobiliar previa y los antecedentes familiares de enfermedad hepática. Los signos

TABLA 133-3 ICTERICIA OBSTRUCTIVA FRENTE A ENFERMEDAD HEPÁTICA COLESTÁSICA

CARACTERÍSTICA	INDICATIVO DE ICTERICIA OBSTRUCTIVA	INDICATIVO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA PARENQUIMATOSA
Anamnesis	Dolor abdominal Fiebre, escalofríos Cirugía biliar previa Heces acólicas	Anorexia, malestar general, mialgias, indicativo de pródromo viral Exposición infecciosa conocida Uso de drogas inyectables o cocaína intranasal Exposición a hepatotoxina conocida Antecedentes familiares de ictericia
Exploración física	Fiebre alta Sensibilidad abdominal Masa abdominal palpable	Ascitis Otros signos de hepatopatía (p. ej., venas abdominales prominentes, ginecomastia, angiomas en araña, asterixis, encefalopatía, anillos de Kayser-Fleischer)
Pruebas de laboratorio	Nivel elevado de fosfatasa alcalina con diversos grados de hiperbilirrubinemia Tiempo de protrombina que es normal o se normaliza con la administración de vitamina K	Niveles elevados de aminotransferasas Tiempo de protrombina prolongado que no se corrige con la administración de vitamina K Análisis de sangre indicativos de enfermedad hepática específica

físicos de cirrosis (p. ej., angiomas en araña, ginecomastia, ascitis o esplenomegalia) apuntan hacia un diagnóstico de enfermedad parenquimatosa crónica. Las pruebas de laboratorio deben ayudar a distinguir la lesión hepatocelular primaria de un cuadro colestásico o mixto. Deben evaluarse la función sintética hepática y los signos de hipertensión portal (trombocitopenia). Las pruebas serológicas pueden dilucidar aún más las causas de la enfermedad hepática. También es importante reconocer que los patrones de laboratorio por sí solos no suelen ser suficientes para establecer o excluir un diagnóstico.

Pruebas de imagen

Si se sospecha obstrucción extrahepática, es posible determinar su localización y su naturaleza en casi todos los pacientes. Un planteamiento inicial razonable es el basado en la realización de un estudio no invasivo, con ecografía o colangiopancreatografía por RM (CPRM), para determinar si está dilatado el sistema biliar intrahepático o extrahepático, o ambos, lo que implica la presencia de una obstrucción mecánica. Debido a su menor coste, su portabilidad y su comodidad, la ecografía suele ser el procedimiento de elección para el diagnóstico de la colelitiasis (caps. 132 y 141). La obstrucción biliar puede ser menos evidente en la cirrosis, y la dilatación biliar leve sin obstrucción es frecuente tras la colecistectomía.

El árbol biliar se puede examinar mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE; cap. 120) o colangiografía transhepática percutánea. La ecografía endoscópica (EE) (cap. 120) es una técnica complementaria que permite proceder a un análisis ecográfico interno del páncreas, los conductos biliares extrahepáticos y los ganglios linfáticos y vasos sanguíneos regionales. La EE combinada con aspiración con aguja fina permite obtener muestras de alteraciones en áreas como los conductos biliares y el páncreas, en los que la consecución de muestras por medios percutáneos es generalmente complicada.

Selección de pruebas de imagen

La ecografía hepática es la prueba de detección selectiva ideal para evaluar la arquitectura hepática y valorar la nodularidad de la superficie del hígado y masas parenquimatosas, así como para descartar la obstrucción biliar. La ecografía es relativamente barata en comparación con otras pruebas de imagen, está disponible fácilmente y evita la radiación ionizante. La identificación de masas en el estudio ecográfico motiva con frecuencia la realización de estudios de imagen transversales con TC o resonancia magnética. Si las pruebas de imagen revelan signos de obstrucción biliar o si a pesar de los hallazgos en las pruebas de imagen se sigue sospechando su existencia, la colangiografía mediante CPRE o CTP, que ofrece posibilidades tanto terapéuticas como diagnósticas, puede ser una opción apropiada. En pacientes con una probabilidad intermedia de obstrucción, la CPRM es un estudio razonable. Los servicios de radiología pueden presentar diferentes

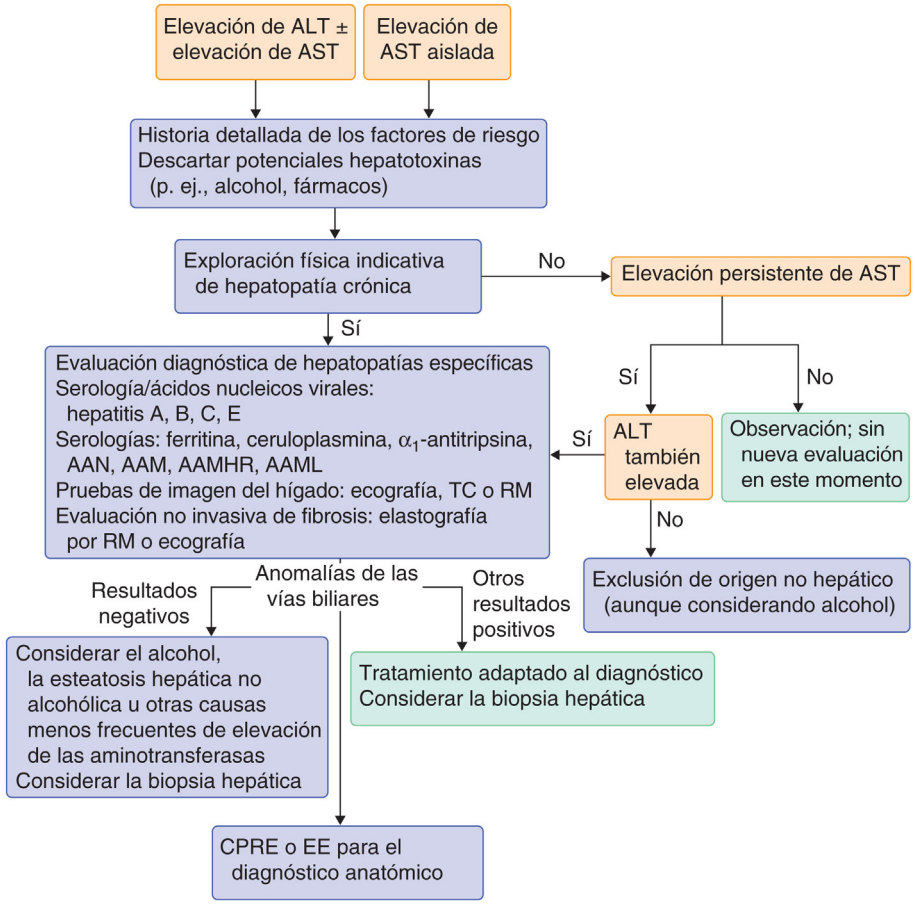

FIGURA 133-2. **Método para la evaluación de los niveles séricos elevados aislados de alanina aminotransferasa *(ALT)*, de aspartato aminotransferasa *(AST)* o de ambos en pacientes asintomáticos.** **AAM, anticuerpos antimitocondriales; AAMHR, anticuerpos antimicrosómicos de hígado y riñón; AAML, anticuerpos antimúsculo liso; AAN, anticuerpos antinucleares; CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; EE, ecografía endoscópica; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.**

niveles de experiencia y su personal puede servir de ayuda a la hora de seleccionar el mejor método para cada paciente.

Anomalías asintomáticas de las aminotransferasas

Los datos epidemiológicos indican que hasta el 25% de los adultos estadounidenses asintomáticos presentan una alteración leve o moderada de los niveles de aminotransferasas. El descubrimiento accidental de tales anomalías es la forma actualmente más habitual de detección de enfermedades hepáticas. Mientras que hasta un tercio de estos pacientes no presentan elevación en las pruebas repetidas, otros pueden presentar cualquiera de las formas más frecuentes de enfermedad hepática, incluidas la hepatitis viral crónica (cap. 135) y la esteatosis hepática no alcohólica (cap. 138). Las elevaciones persistentes de los niveles de pruebas hepáticas deben provocar una evaluación clínica cuidadosa (fig. 133-2), incluyendo pruebas de laboratorio de los niveles de aminotransferasas y de la función sintética hepática. Los estudios serológicos para detectar afecciones virales, autoinmunitarias y metabólicas pueden aportar más datos para el diagnóstico. Cuando proceda, los cambios en los niveles de aminotransferasas observados en respuesta a la pérdida de peso, la retirada de medicamentos o la abstinencia alcohólica pueden ser muy útiles. La evaluación puede verse reforzada por la elastografía para evaluar la fibrosis hepática o la biopsia hepática cuando la caracterización del tejido sea necesaria para el diagnóstico (cap. 132).

Elevación de la fosfatasa alcalina

Una anamnesis cuidadosa identifica a los pacientes con riesgo de colestasis intrahepática relacionada con fármacos o toxinas (cap. 136). La presencia de adenopatías hiliares o artritis puede implicar sarcoidosis (cap. 83), aunque puede haber sarcoidosis hepática sin enfermedad extrahepática. En muchos pacientes, la elevación aislada del nivel de fosfatasa alcalina no se relaciona con causas hepáticas; así sucede en casos de embarazo o enfermedad ósea. El origen de la elevación de la fosfatasa alcalina se averigua determinando las fracciones constituyentes (fig. 133-3). Es altamente probable un origen hepático si la GGT muestra también un valor anómalo.

Las pruebas de imagen del hígado y del árbol biliar son necesarias cuando la fosfatasa alcalina es de origen hepatobiliar. El enfoque diagnóstico suele comenzar con la ecografía hepática, pero la CPRM puede ser una primera opción adecuada en, por ejemplo, personas que padezcan enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127), en las que aumenta la probabilidad de colangitis esclerosante primaria (cap. 141). Los estudios serológicos deberían incluir anticuerpos antimitocondriales; un resultado positivo hace pensar en una colangitis biliar primaria. Otras causas menos frecuentes de prueba hepática colestásica son (entre otras) la amiloidosis (cap. 174), la tuberculosis (cap. 299), las infecciones fúngicas, la hematopoyesis extramedular, la histiocitosis de células de Langerhans (cap. 155), las neoplasias infiltrantes y la sepsis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Vitek L. The protective role of the heme catabolic pathway in hepatic disorders. *Antioxid Redox Signal*. 2021;35:734-52.
2. Aronson SJ, Junge N, Trabelsi M, et al. Disease burden and management of Crigler-Najjar syndrome: report of a world registry. *Liver Int*. 2022;42:1593-604.
3. King D, Armstrong MJ. Overview of Gilbert's syndrome. *Drug Ther Bull*. 2019;57:27-31.
4. Vitek L. Bilirubin as a signaling molecule. *Med Res Rev*. 2020;40:1335-51.
5. Hasosah M, Zidan A, Qurashi M, et al. Clinical characteristics and liver profiles of Dubin-Johnson syndrome in neonates: multicenter retrospective study. *Arch Pediatr*. 2022;29:267-71.
6. Vitale G, Gitto S, Vukotic R, et al. Familial intrahepatic cholestasis: new and wide perspectives. *Dig Liver Dis*. 2019;51:922-33.
7. Vandriel SM, Li L-T, She H, et al. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: results from the GALA study. *Hepatology*. 2023;77:512-29.
8. Jones-Hughes T, Campbell J, Crathorne L. Epidemiology and burden of progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:255.
9. Karpen SJ, Kelly D, Mack C, et al. Ileal bile acid transporter inhibition as an anticholestatic therapeutic target in biliary atresia and other cholestatic disorders. *Hepatol Int*. 2020;14:677-89.
10. Roediger R, Fleckenstein J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: natural history and current management. *Semin Liver Dis*. 2021;41:103-8.
11. Schreiner AD, Mauldin PD, Moran WP, et al. Assessing the burden of abnormal LFTs and the role of the electronic health record: a retrospective study. *Am J Med Sci*. 2018;355:537-43.
12. Bloom PP, Meyerowitz EA, Reinus Z, et al. Liver biochemistries in hospitalized patients with COVID-19. *Hepatol Baltim Md*. 2021;73:890-900.
13. Gonzalez H, Imam Z, Wong R, et al. Normal alkaline phosphatase levels are dependent on race/ethnicity: National Health and Nutrition Examination Survey data. *BMJ Open Gastroenterol*. 2020;7:e000502.
14. Nagamani SCS, Ali S, Izem R, et al. Biomarkers for liver disease in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. 2021;133:148-56.
15. Tran AN, Lim JK. Care of the patient with abnormal liver test results. *Ann Intern Med*. 2021;174:ITC129-44.
16. Reutemann B, Gordon FD. Evaluation of the patient with markedly abnormal liver enzymes. *Clin Liver Dis*. 2023;27:1-16.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

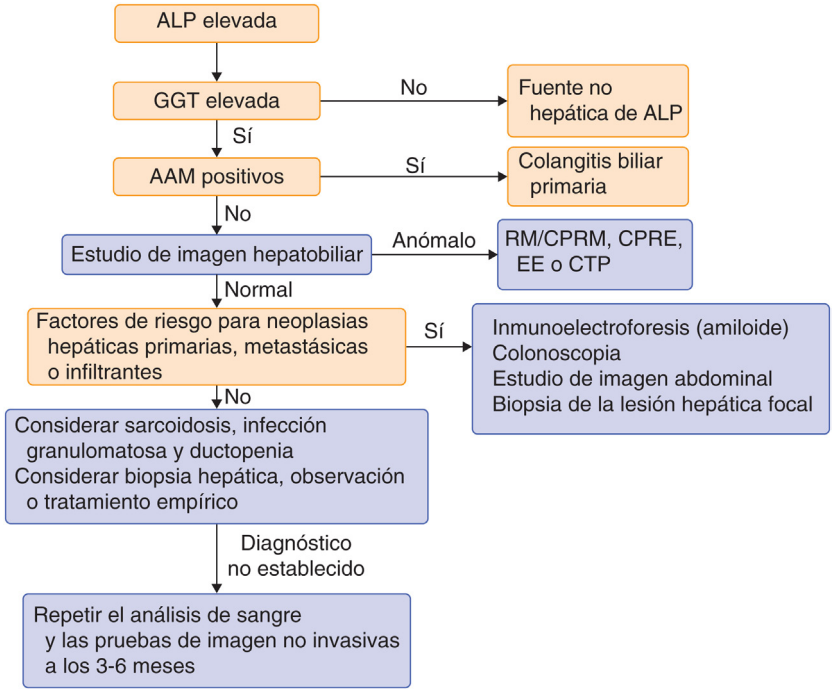

FIGURA 133-3. Método para la evaluación del paciente asintomático con niveles séricos elevados aislados de fosfatasa alcalina (ALP). En casos con un alto índice de sospecha de enfermedad de las vías biliares (p. ej., colangitis esclerosante), puede estar indicada la colangiografía, incluso aunque el estudio ecográfico sea normal. AAM, anticuerpos antimitocondriales; CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; CPRM, colangiopancreatografía por resonancia magnética; CTP, colangiografía transhepática percutánea; EE, ecografía endoscópica; GGT, γ-glutamiltranspeptidasa; RM, resonancia magnética.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. *Lancet*. 2021;398:1581-92.

134 HEPATITIS VIRAL AGUDA

JEAN-MICHEL PAWLOTSKY

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

La infección por virus hepatótropos produce un episodio agudo de inflamación hepática, conocido como *hepatitis aguda*, que puede evolucionar a la eliminación espontánea del agente infeccioso o a su persistencia, lo que a su vez da lugar a una infección crónica por un subgrupo de estos virus. Cinco virus de la hepatitis son responsables de la gran mayoría de casos de hepatitis aguda (tabla 134-1):[1] el virus de la hepatitis A (VHA), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la hepatitis D o virus δ (VHD), que es un viroide defectivo que utiliza el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) como envoltorio, y el virus de la hepatitis E (VHE).[2] Otros virus pueden producir una enfermedad hepática inflamatoria, entre los que se encuentran miembros de la familia de los virus del herpes simple, como el citomegalovirus humano, el virus de Epstein-Barr y el virus del herpes simple. En un estudio realizado en España, las causas más frecuentes de casos de hepatitis viral aguda fueron: 28% de hepatitis B, 18% de hepatitis C, 14% de hepatitis A y 14% de virus de Epstein-Barr (cap. 348),[3] si bien la infección por el síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) también se acompaña a menudo de hepatitis aguda. La infección por adenovirus ha dado origen a brotes de hepatitis en niños. Se desconoce hasta qué punto otros virus, como el parvovirus B19 o el virus del herpes simple humano 6, también pueden producir hepatitis aguda. El cuadro de los pacientes que presentan un síndrome de hepatitis viral aguda, pero con pruebas virológicas negativas, se denomina hepatitis no A-E, que quizás pueda ser debido a virus hepatótropos que aún no han sido identificados. La incidencia mundial de la hepatitis viral aguda está disminuyendo debido a la mejora global de la higiene y al desarrollo y uso de vacunas eficaces frente al VHB y, en menor medida, el VHA, y quizás en un futuro, frente al VHE.

TABLA 134-1 VIRUS RESPONSABLES DE LA HEPATITIS VIRAL AGUDA Y PROBABILIDAD DE EVOLUCIÓN CRÓNICA

VIRUS	EVOLUCIÓN A HEPATITIS VIRAL CRÓNICA
Virus de la hepatitis A	Nunca
Virus de la hepatitis B	De > 90% (adquisición perinatal) a < 1% (infección en adultos)
Virus de la hepatitis C	50-80%
Virus de la hepatitis D o δ	Del 2% (coinfección) al 90% (sobreinfección)
Virus de la hepatitis E	En ocasiones en pacientes inmunodeprimidos
Otros virus Citomegalovirus humano Virus de Epstein-Barr Virus del herpes simple Virus del herpes simple humano 6 Parvovirus B_{19} SARS-CoV-2	Pueden evolucionar a infección crónica (excepto SARS-CoV-2), no asociada con hepatitis crónica

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA HEPATITIS VIRAL AGUDA

BIOPATOLOGÍA

La hepatitis viral aguda se caracteriza por la necroinflamación hepática. Como ninguno de los virus hepatótropos es citopático, la lesión hepática se debe a una intensa reacción citotóxica mediada por linfocitos T frente a los hepatocitos infectados que expresan antígenos virales en su superficie. Las citocinas proinflamatorias, los linfocitos citolíticos espontáneos y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos también parecen desempeñar un papel en la necroinflamación hepática. La eliminación inmunitaria exitosa puede conseguir la eliminación viral, que puede asociarse o no con inmunidad de por vida en función del agente infeccioso. La reacción inmunitaria en ocasiones es tan potente que el paciente sufre una hepatitis fulminante o subfulminante que precisa un trasplante hepático (cap. 140). En algunos pacientes (la proporción varía en función

del virus responsable de la hepatitis aguda), la respuesta inmunitaria fracasa y evoluciona a la infección crónica (cap. 135).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras la infección tiene lugar un período de incubación de días a semanas, dependiendo del agente causal (fig. 134-1). Este período de incubación se caracteriza generalmente por síntomas inespecíficos, como fatiga, náusea, pérdida de apetito, síntomas seudogripales y/o dolor en el hipocondrio derecho (tabla 134-2). El período de incubación a menudo se caracteriza por leucopenia y linfocitosis relativa. Los síntomas mediados por mecanismos inmunitarios son el exantema, la urticaria, las artralgias, el edema angioneurótico y la fiebre, que están presentes en el 10-20% de los pacientes durante la fase preictérica.

En la fase aguda de la enfermedad, los síntomas son muy variables, desde formas asintomáticas a subictéricas, ictéricas o graves y fulminantes. La forma ictérica, que no es infrecuente, se caracteriza por fatiga, anorexia, náuseas, disgeusia, ictericia, coluria, acolia y pérdida de peso. En la exploración física se observa ictericia y dolor a la palpación hepática. Puede existir hepatoesplenomegalia. En las pruebas de laboratorio, la hepatitis viral aguda se caracteriza por la elevación de la concentración de bilirrubina sérica total y directa, y de aminotransferasas, que a menudo se encuentran en valores 10 veces superiores al límite normal máximo. La hepatitis aguda colestásica suele asociarse con prurito e ictericia prolongada y fluctuante. Después de 1-3 semanas de media, los signos clínicos y las alteraciones de las pruebas de laboratorio mejoran progresivamente y vuelven a la normalidad. Sin embargo, algunos pacientes pueden sufrir una recidiva antes de la curación definitiva.

Las formas fulminantes de hepatitis viral aguda se caracterizan por signos de insuficiencia hepática (cap. 140), como cambios de personalidad, conducta agresiva, trastornos del sueño y encefalopatía hepática. El coma puede aparecer con rapidez, y pueden producirse hemorragias extensas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hepatitis aguda debe sospecharse ante una elevación de la concentración sérica de aminotransferasas, que generalmente se encuentran a unos niveles 10 veces superiores al límite superior de la normalidad (tabla 134-3). Las concentraciones de bilirrubina total y directa se encuentran elevadas si la hepatitis es ictérica o subictérica. La concentración de fosfatasa alcalina puede encontrarse elevada en caso de hepatitis colestásica.

Las pruebas serológicas y posteriormente las moleculares identifican el agente causal. En general no se precisa practicar una biopsia hepática ni técnicas incruentas para evaluar la inflamación y la fibrosis del hígado. Todos los casos de hepatitis aguda deben ser notificados a las autoridades sanitarias nacionales, autonómicas o locales tan pronto como sea posible tras su diagnóstico.

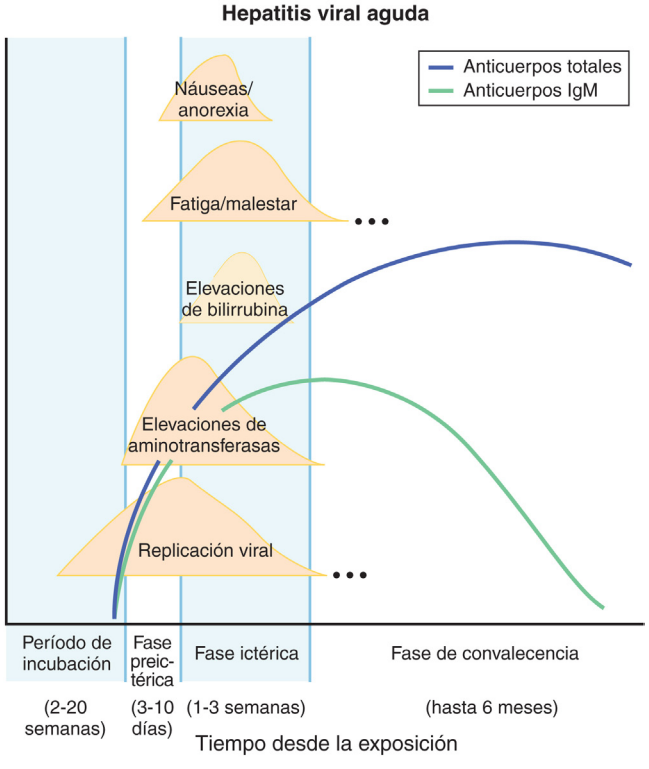

FIGURA 134-1. Evolución típica de la hepatitis viral aguda. IgM, inmunoglobulina M.

TABLA 134-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HEPATITIS VIRAL AGUDA

FASES DE LA INFECCIÓN	DURACIÓN*	MANIFESTACIONES*
Incubación	2-20 semanas	Virus detectable en sangre Concentraciones de aminotransferasas y bilirrubina normales Anticuerpos no detectables
Preictérica	3-10 días	Síntomas inespecíficos: fatiga, anorexia, náuseas, dolor vago en el hipocondrio derecho Pico de títulos virales Las concentraciones de aminotransferasas comienzan a elevarse Reacción de hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos (≈10-20% de los casos) con exantema, urticaria, artralgias, fiebre
Ictérica	1-3 semanas	Aparece la ictericia; se observan coluria y acolia Los síntomas inespecíficos empeoran Puede existir pérdida de peso, disgeusia y prurito Puede aparecer hepatoesplenomegalia Las concentraciones de aminotransferasas son típicamente > 10 veces los valores normales Aparecen los anticuerpos Los títulos virales disminuyen Manifestaciones extrahepáticas raras (meningitis aséptica, encefalitis, convulsiones, parálisis flácida ascendente, síndrome nefrótico, artritis seronegativa)
Recuperación	Hasta 6 meses	Los síntomas desaparecen gradualmente Aumenta la concentración de anticuerpos Las concentraciones de aminotransferasas y bilirrubina se normalizan
Crónica	Tras 6 meses	Véase el capítulo 135

*Varía según los virus.

TABLA 134-3 PRUEBAS DE LABORATORIO ANTE LA SOSPECHA DE HEPATITIS VIRAL AGUDA

EVALUACIÓN GENERAL
Alanina aminotransferasa Aspartato aminotransferasa Fosfatasa alcalina Índice normalizado internacional (INR)
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE PRIMERA LÍNEA
IgM anti-VHA HBsAg, IgM anti-HBc Anticuerpos anti-VHC ARN del VHC IgM anti-VHE
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE SEGUNDA LÍNEA
IgM anti-VHA presente: no se aconseja ninguna HBsAg e IgM anti-HBc presentes: antígeno del VHD, anticuerpos anti-VHD ARN del VHC presente con o sin anticuerpos anti-VHC: no se aconseja ninguna IgM anti-VHE presente: no se aconseja ninguna Ausencia de marcadores virológicos: véase la figura 134-3

HBc, núcleo *(core)* de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; IgM, inmunoglobulina M; VHA, virus de la hepatitis A; VHC, virus de la hepatitis C; VHD, virus de la hepatitis D; VHE, virus de la hepatitis E.

TRATAMIENTO

Además del tratamiento antiviral específico de la hepatitis B y C,[4] los pacientes con hepatitis viral aguda deberían evitar el consumo de alcohol y de paracetamol. Las relaciones sexuales deben evitarse si la pareja carece de protección (es decir, no vacunada contra el VHB). En los pacientes con hepatitis fulminante o subfulminante se debe proporcionar medidas de soporte en una unidad de cuidados intensivos y valorar el trasplante hepático (cap. 140).

PRONÓSTICO

El pronóstico depende del grado de prolongación del tiempo de protrombina, así como del grado de elevación de la concentración de bilirrubina y lactato. La concentración de factor V inferior al 40% o la presencia de cualquier signo de encefalopatía son indicaciones para hospitalizar al paciente. La muerte es sumamente rara y solo se produce en los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

casos fulminantes. Otros signos de mal pronóstico son el empeoramiento persistente de la ictericia, la ascitis y la disminución aguda del tamaño del hígado. Las concentraciones séricas de aminotransferasas y del genoma viral carecen de valor pronóstico.

HEPATITIS A

DEFINICIÓN

El patógeno

El VHA es un miembro de la familia Picornaviridae, género *Hepatovirus*. La partícula viral de la hepatitis A consiste en una nucleocápside icosaédrica no recubierta de 27 nm, que expresa el antígeno de la hepatitis A y contiene su genoma en una cadena de ARN con una longitud de aproximadamente 7,5 kb. En el ser humano se han descrito tres genotipos diferentes del VHA (genotipos I, II y III, divididos a su vez en los subtipos A y B). El genotipo I es el más frecuente a nivel mundial. En primates no humanos se han identificado otros genotipos. En la actualidad se desconoce hasta qué punto los diferentes genotipos se asocian con distintos tipos clínicos de la infección.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por el VHA posee una distribución mundial, y las infecciones pueden ser esporádicas o presentarse en brotes epidémicos. La incidencia de casos agudos y la seroprevalencia varían en función de la higiene, las condiciones de salubridad, las viviendas y los estándares socioeconómicos de una región, observándose seroprevalencias tan bajas como aproximadamente el 13% en Suecia y hasta del 100% en muchos países con condiciones de saneamiento y prácticas higiénicas deficientes. En los países en vías de desarrollo, la infección se produce generalmente a edades más tempranas, y la mayoría de la población ha sufrido exposición y está protegida después de los 10 años de edad. Sin embargo, en los países con buenas condiciones higiénicas y de saneamiento, la infección puede producirse a cualquier edad, y la prevalencia de pacientes inmunes expuestos aumenta lentamente con la edad. En EE. UU., según los Centers for Disease Control and Prevention, la incidencia de hepatitis aguda ha disminuido desde 12,0 casos/100.000 habitantes en 1995 a 0,5 casos/100.000 habitantes en 2012, si bien posteriormente aumentó hasta 3,8 casos por 100.000 en 2018 debido a brotes extendidos entre personas sin hogar y consumidores de drogas.

El VHA suele transmitirse por vía fecal-oral, más frecuentemente de forma directa de persona a persona o a través de la ingesta de alimentos[5] o agua contaminados con heces. Se han descrito casos de transmisión por transfusiones sanguíneas y casos aislados de aparente transmisión perinatal. En el grupo de alto riesgo de contraer una hepatitis A aguda se encuentran los viajeros que se desplazan a países en vías de desarrollo, los niños que acuden a guarderías o sus padres, los hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres, los usuarios de drogas por vía parenteral, las personas sin hogar, los pacientes que reciben productos del plasma para la hemofilia y los residentes en asilos.[6]

BIOPATOLOGÍA

El genoma sirve como ARN mensajero y contiene un único marco de lectura abierto que codifica proteínas virales estructurales y no estructurales. Tras la unión a un receptor específico de la superficie de los hepatocitos, el virus penetra en las células y es desprovisto de su envoltura. Los acontecimientos posteriores que tienen lugar exclusivamente en el citoplasma incluyen la traducción de un único marco de lectura abierto en una poliproteína que es posteriormente procesada para generar las proteínas virales maduras; la replicación en un complejo de replicación unido a la membrana que genera nuevos genomas virales, que posteriormente son utilizados para la producción de proteínas virales y el ensamblaje de partículas virales, y el empaquetado de los nuevos genomas formados en partículas nuevas que son exportadas fuera de las células. El virus es secretado en la bilis y, en menor medida, al suero.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Generalmente, el período de incubación es de 15-45 días (v. tabla 134-2). En la mayoría de los casos, la infección aguda sigue un curso leve y pasa desapercibido. La incidencia de casos sintomáticos ictéricos aumenta con la edad a la que se produce la infección.[7] La hepatitis A aguda puede precisar hospitalización en los adultos hasta en el 13% de los casos, y en el 10% de los pacientes evoluciona de modo prolongado a lo largo de 6-9 meses. La hepatitis A es la causa más frecuente de hepatitis colestásica recidivante.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hepatitis A aguda se basa en la detección de inmunoglobulinas M (IgM) anti-VHA en el suero mediante inmunoanálisis. Los niveles séricos de IgM alcanzan sus valores máximos durante el segundo mes de la infección (fig. 134-2). El ARN del VHA puede detectarse transitoriamente en las heces y en otros líquidos corporales mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) 3-10 días antes del comienzo de la enfermedad y durante 1-2 semanas después; sin embargo, las pruebas para la detección del ARN del VHA no son necesarias. Cuando la infección se resuelve, la IgM anti-VHA desaparece tras 4-12 meses, pero la IgG anti-VHA persiste de por vida y confiere protección completa y duradera frente a la infección.

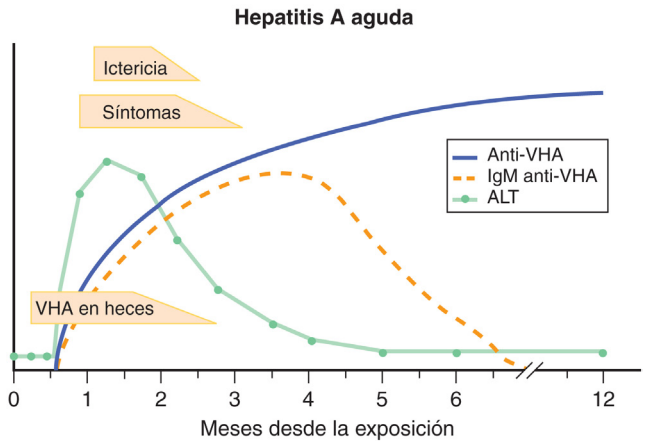

FIGURA 134-2. Evolución serológica de la hepatitis A aguda. ALT, alanina aminotransferasa; IgM, inmunoglobulina M; VHA, virus de la hepatitis A.

TRATAMIENTO

Como la infección por el VHA es autolimitada, no es preciso administrar ningún tratamiento antiviral específico. En los casos graves, los pacientes pueden precisar hospitalización. Si la función hepática se deteriora, puede ser preciso valorar el trasplante hepático, que es la única opción terapéutica para la insuficiencia hepática aguda (cap. 140).

PREVENCIÓN

Las vacunas frente al VHA (cap. 15) se componen de antígenos purificados del virus de la hepatitis A inactivado, obtenido de células en cultivo. Se recomienda administrar dos dosis de la vacuna con intervalos de 6-18 meses. Todas las vacunas son muy inmunógenas y prácticamente todas las personas sanas vacunadas desarrollan anticuerpos protectores frente al VHA. Los pacientes con hepatopatías crónicas también responden a la vacunación, pero pueden producir títulos más bajos de anticuerpos anti-VHA. La pauta de vacunación acelerada, administrando la vacuna los días 0, 7 y 21, también resulta efectiva y se recomienda cuando se planea un viaje a zonas endémicas. Las vacunas frente al VHA son bien toleradas y tras su administración no se han descrito efectos adversos graves; se pueden administrar con seguridad con otras vacunas o inmunoglobulinas sin comprometer la aparición de anticuerpos protectores. También se dispone de vacunas combinadas frente al VHA y el VHB. Las tasas de seroconversión son más bajas en los pacientes inmunodeprimidos.

La vacunación frente al VHA está recomendada en los pacientes no inmunizados que planean viajar a países endémicos, profesionales sanitarios, hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres, personas que estén en contacto con pacientes con hepatitis A y pacientes con hepatopatías crónicas. Los programas de vacunación infantil consiguen una disminución significativa de la infección por el VHA, lo que justifica su uso como parte de los esfuerzos por controlar la enfermedad en los países endémicos. Antes de la vacunación pueden realizarse pruebas serológicas para detectar IgG anti-VHA en los adultos nacidos en países endémicos y en personas mayores de 50 años nacidas en áreas industrializadas, ya que las personas en las que se detectan IgG están protegidas y no deben ser vacunadas. Para la profilaxis posterior a la exposición, tanto la vacunación contra el VHA como la inmunoglobulina poseen una eficacia del 98%, y la vacunación ofrece la ventaja de prevenir los casos secundarios. La vacuna contra el VHA y la inmunoglobulina se administran habitualmente juntas en este contexto.

Los estudios de seguimiento a largo plazo tras la vacunación completa frente al VHA demuestran que los títulos de IgG anti-VHA disminuyen bruscamente durante el primer año tras la vacunación, pero permanecen detectables en casi todos los pacientes durante al menos 10 años. Los títulos protectores anti-VHA persisten durante al menos 27 años tras la vacunación exitosa de niños y adultos jóvenes.

PRONÓSTICO

La hepatitis A aguda suele resolverse sin complicaciones en 3-4 semanas y nunca se cronifica. Se han descrito elevaciones prolongadas de las concentraciones séricas de aminotransferasas. También se han observado recidivas semanas después de la infección aguda. Los cuadros prolongados pueden presentarse en los niños y en los pacientes inmunodeprimidos.

La hepatitis A colestásica es rara y tiene buen pronóstico, con recuperación completa en pocas semanas. La hepatitis A fulminante es rara, se presenta en menos del 0,1% de los casos, pero su incidencia y mortalidad aumentan cuanto mayor sea la edad del paciente en el momento de contraer la infección. En EE. UU., el 4% de todos los casos

de hepatitis fulminante se debe a la infección por el VHA. En términos globales, la mortalidad de la hepatitis A aguda es del 1,8% en los pacientes de más de 50 años. En los pacientes con hepatitis B crónica, la sobreinfección por el VHA se asocia con una morbimortalidad 6-23 veces mayor.

HEPATITIS B AGUDA

DEFINICIÓN

El patógeno

El VHB es un miembro de la familia Hepadnaviridae, género *Hepadnavirus*. El virión infeccioso, la partícula Dane, tiene un diámetro de 42-47 nm. Posee una envoltura y una cápside o núcleo *(core)* que contiene el genoma de ADN circular parcialmente bicatenario y la polimerasa del VHB. El genoma del VHB es el más pequeño de los virus humanos conocidos, con aproximadamente 3.000 nucleótidos.

EPIDEMIOLOGÍA

Dos mil millones de personas en todo el mundo han estado en contacto con el VHB y aproximadamente 300 millones sufren la infección crónica. En EE. UU., aproximadamente el 0,3% de la población presenta una infección crónica. Aunque la incidencia mundial de infección crónica por el VHB se encuentra en disminución como consecuencia de la prevención y la administración de vacunas, la prevalencia absoluta de personas con infección crónica ha aumentado debido al incremento de la población mundial. Los viriones del VHB se producen y circulan en cantidades muy abundantes en los pacientes infectados, que son muy contagiosos. La transmisión de las infecciones agudas por el VHB tiene lugar por medio de cuatro rutas principales: 1) transmisión sexual, que es la forma principal en las áreas industrializadas; 2) transmisión perinatal de madre a hijo, que se asocia con una tasa muy elevada (> 90%) de infección crónica y es la vía principal de transmisión del VHB en Asia; 3) transmisión horizontal a través de contacto interpersonal no sexual, frecuente en jóvenes en África y asociada con evolución a cronicidad en el 15% de los casos, y 4) transmisión percutánea por sangre y hemoderivados, materiales médicos o quirúrgicos contaminados o inyección de drogas por vía parenteral.

En los países industrializados, entre los grupos de alto riesgo de sufrir infección por el VHB se encuentran las personas nacidas en áreas en las que el VHB es endémico, incluyendo inmigrantes y niños adoptados; la población no vacunada en la infancia y cuyos padres nacieron en regiones en las que el VHB es endémico; los contactos domésticos y sexuales de pacientes HBsAg-positivos; las personas que en algún momento han consumido drogas por vía parenteral; las personas con múltiples contactos sexuales o antecedentes de enfermedades de transmisión sexual; los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres; los reclusos en prisiones; los pacientes infectados con el VHC o el VIH; los pacientes sometidos a diálisis renal; los receptores de sangre o hemoderivados antes de 1987, y los profesionales sanitarios.[8]

BIOPATOLOGÍA

El genoma del VHB contiene cuatro marcos de lectura abiertos solapados que codifican diversas proteínas virales estructurales y no estructurales. El gen pre-S/S codifica las tres proteínas de superficie: pequeña (S, *small*), mediana (M) y grande (L, *large*), que expresan el HBsAg. El gen pre-C/C codifica la proteína del núcleo *(core)* que expresa el antígeno del núcleo de la hepatitis B (HBc) y la proteína e de la hepatitis B (HBe), una proteína no estructural secretada que desempeña un papel en la tolerancia inmunitaria a la replicación del VHB. El gen P codifica la polimerasa del VHB, cuyas dos unidades (una transcriptasa inversa y una ARNasa H) codifican dos enzimas que participan en la replicación del VHB. Por último, el gen X codifica la proteína X, un transactivador que participa en la replicación del VHB y que posee propiedades oncógenas. La sangre de los pacientes infectados no solo contiene virus infecciosos, sino también una gran cantidad de envolturas vacías, no infecciosas, del VHB.

El complejo ciclo vital del VHB consta de múltiples etapas: fijación al polipéptido cotransportador de taurocolato de sodio, la principal molécula receptora del VHB en la superficie de los hepatocitos; la internalización; la fusión y la liberación en el citoplasma celular de la nucleocápside que contiene el genoma ADN del VHB y la molécula polimerasa asociada; el transporte al núcleo, donde tiene lugar la pérdida de la cápside y se libera el genoma ADN; la transformación del genoma viral por la polimerasa viral en un ADN circular cerrado covalentemente, que es la forma episómica responsable de la persistencia del genoma del VHB en el núcleo de los hepatocitos infectados; la generación de ARN pregenómico, que sirve de molde para la transcripción inversa que genera la cadena larga de ADN; la degradación del ARN pregenómico por la actividad de la ARNasa H de la polimerasa viral; la actividad de la ADN polimerasa dependiente de ADN de la unidad de la transcriptasa inversa, que sintetiza la cadena corta complementaria de ADN en nucleocápsides de nueva formación, y, por último, la gemación en el retículo endoplásmico, la maduración y la exportación de los nuevos viriones formados.

Los 10 genotipos del VHB (A-J), que se diferencian en aproximadamente el 8% de su secuencia de nucleótidos genómicos, poseen distribuciones geográficas diferentes y pueden asociarse con diferentes cursos clínicos. El genotipo A predomina en el norte de Europa y Europa occidental, mientras que el genotipo D es el más frecuente en los países mediterráneos y de Europa del Este. En la población no asiática de EE. UU., el genotipo A predomina en los hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres, mientras que el genotipo D es el más frecuente en los usuarios de drogas por vía intravenosa. En Asia y en los inmigrantes asiáticos que viven en países industrializados predominan los genotipos B y C. En Asia, el genotipo C se asocia con una mayor incidencia de hepatopatía grave y carcinoma hepatocelular en comparación con el genotipo B, debido quizás a que este genotipo se propaga antes que los otros.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Típicamente, el período de incubación es de 30-150 días. La ictericia aparece en hasta un tercio de los adultos con hepatitis B aguda, pero en la mayoría de los casos es indetectable. Entre los pacientes sintomáticos (v. tabla 134-2), las manifestaciones son parecidas a las de las hepatitis virales agudas de otras etiologías.

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de la hepatitis B aguda deben identificarse cuatro marcadores: el HBsAg, los anticuerpos totales anti-HBc, la IgM anti-HBc y los anticuerpos anti-HBs (tabla 134-4). La hepatitis B aguda se caracteriza por la presencia simultánea de HBsAg e IgM anti-HBc (fig. 134-3). Los anticuerpos totales anti-HBc también se encuentran presentes, no así los anticuerpos anti-HBs. Durante la fase de convalecencia, los pacientes pierden el HBsAg antes de que aparezcan anticuerpos anti-HBs; presentan anticuerpos aislados anti-HBc, y el diagnóstico se basa en la presencia de IgM anti-HBc. La recuperación se caracteriza por la aparición de anticuerpos anti-HBs. La presencia de anticuerpos totales anti-HBc y anti-HBs caracteriza la recuperación de la hepatitis B aguda. La concentración de IgG anti-HBc permanece elevada durante el resto de la vida del paciente, mientras que la concentración de anticuerpos anti-HBs puede fluctuar y, a veces, volverse indetectable después de varios años. La valoración cuantitativa del HBsAg puede resultar útil durante la evolución de la hepatitis B aguda porque si su concentración no disminuye con rapidez, es probable que la enfermedad evolucione a la forma crónica. Los pacientes que 6 semanas después del inicio de la infección siguen presentando ADN del VHB o del HBeAg pueden evolucionar a la forma crónica de la enfermedad.

TRATAMIENTO

La infección aguda por el VHB generalmente no precisa tratamiento antiviral y el cuadro se resuelve espontáneamente en la mayoría de los pacientes. En conjunto, el tratamiento antiviral no reduce la mortalidad al cabo de 1 año.[A1] Sin embargo, se recomienda tratamiento antiviral con un análogo de los nucleósidos o de los nucleótidos (en la actualidad, entecavir [0,5 mg al día] o tenofovir [tenofovir disoproxil fumarato, 245 mg al día, o tenofovir alafenamida, 25 mg al día] hasta que remitan los signos de gravedad) a los pacientes con hepatitis B aguda grave, caracterizada por coagulopatía o síntomas persistentes o ictericia llamativa durante más de 4 semanas, a fin de prevenir la progresión hacia una insuficiencia hepática aguda y de evitar el trasplante subsiguiente de hígado o la muerte.[9] El tratamiento se iniciará antes de que aparezcan signos de insuficiencia hepática aguda. El tratamiento antiviral no hace que se cronifique la hepatitis B.

PREVENCIÓN

Como no toda la población ha sido vacunada, los pacientes conocedores de que están infectados por el VHB deberían tomar medidas para evitar la transmisión de la infección a otras personas. Para ello, sus contactos sexuales y domésticos deberían vacunarse, deben utilizar métodos de barrera durante las relaciones sexuales, no deben compartir instrumentos como cepillos de dientes, maquinillas de afeitar y peines, deben limpiar las manchas de sangre con detergente o lejía y no deben donar sangre, órganos o semen.

TABLA 134-4 PERFILES SEROLÓGICOS OBSERVADOS EN LAS DIFERENTES FASES DE LA HEPATITIS B AGUDA AUTOLIMITADA

FASE DE LA INFECCIÓN	HBsAg	IgM ANTI-HBc	ANTICUERPOS TOTALES ANTI-HBc	ANTICUERPOS ANTI-HBs
Incubación	+	+/−	+/−	−
Hepatitis aguda	+	+	+	−
Convalecencia	−	+	+	−
Recuperación	−	−	+	+

HBc, núcleo *(core)* de la hepatitis B; HBs, superficie de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; IgM, inmunoglobulina M.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

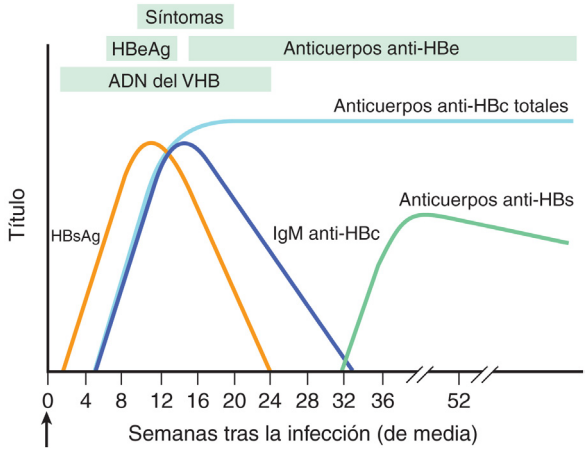

FIGURA 134-3. Cinética de los marcadores del virus de la hepatitis B (VHB) durante la hepatitis B aguda autolimitada. La *flecha* indica la infección. HBc, núcleo *(core)* de la hepatitis B; HBeAg, antígeno e de la hepatitis B; HBs, superficie del virus de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; IgM, inmunoglobulina M.

La prevención de la infección por el VHB se basa en la vacunación. Muchos países han implementado programas de vacunación universales de los lactantes. La población de alto riesgo (p. ej., profesionales sanitarios, pacientes sometidos a diálisis, familiares y contactos sexuales de portadores del VHB, mujeres embarazadas y hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres) deben ser estudiados para descartar la infección por el VHB mediante valoración del HBsAg y los anticuerpos anti-HBs. La población seronegativa debería vacunarse.[10]

La vacunación consiste en la administración de HBsAg recombinante en tres inyecciones administradas a los 0, 1 y 6 meses en los adultos. En los recién nacidos, los niños y los adolescentes se administran dosis más bajas con los mismos intervalos. Los adultos sometidos a diálisis requieren cuatros inyecciones administradas a los 0, 1, 2 y 6 meses. La vacunación frente al VHB produce una respuesta neutralizante intensa, caracterizada por la presencia de anticuerpos anti-HBs aislados con títulos elevados. Un título mayor que 10 UI/l se considera protector. La tasa de seroconversión es superior al 90% en los individuos sanos. La vacuna contra el VHB es bien tolerada. Las reacciones en el punto de inyección entre el primer y el tercer día, así como las reacciones generales leves, son frecuentes y transitorias. Las pruebas posvacunación para valorar los anticuerpos anti-HBs y documentar la seroconversión no se recomiendan de modo rutinario. Sin embargo, las personas que siguen teniendo riesgo de infección por el VHB, como los lactantes de madres con positividad del HBsAg, los profesionales sanitarios, los pacientes sometidos a diálisis y los contactos sexuales de portadores del VHB, deben ser estudiados para determinar la respuesta a la vacunación.

El 3-10% de los vacunados responde mal o no responde, especialmente los fumadores, los pacientes obesos y los pacientes de edad avanzada. Los que no responden deben recibir otro ciclo entero de vacunación, a menudo con una dosis mayor. Otras opciones son la aplicación intradérmica y la coadministración de adyuvantes y citocinas. De uno a dos tercios de los vacunados pierden los anticuerpos anti-HBs a los 10-15 años. Se desconoce si estos pacientes siguen manteniendo la protección. Por tanto, los pacientes que sigan siendo población de riesgo deben recibir una dosis de refuerzo en caso de haber desaparecido los anticuerpos anti-HBs.

Cuando una persona no inmunizada o un paciente vacunado con títulos de anti-HBs inferiores a 10 UI/l entre en contacto con materiales contaminados con el VHB (p. ej., agujas) o tenga relaciones sexuales con una persona infectada por el VHB, se recomienda la inmunización activo-pasiva (es decir, infusión de inmunoglobulina antihepatitis B) más inmunización activa (vacunación) en las 48 h siguientes a la exposición. En los pacientes con títulos de anticuerpos anti-HBs entre 10 y 100 UI/l, la vacunación sola es suficiente y, si los títulos son superiores a 100 UI/l, no es necesario ningún tratamiento.

El tenofovir disoproxil fumarato (245 mg por vía oral al día desde la 24.ª-28.ª semanas de gestación hasta 12 semanas después del parto) reduce de forma sustancial la transmisión materno-filial del VHB en madres con una carga viral elevada (> 200.000 UI/ml) o niveles altos de HBsAg (> 10.000 UI/ml).[A2] Sin embargo, esta práctica inveterada quizá no resulte necesaria en entornos en los que el bebé reciba la inmunoglobulina del VHB más la vacuna contra el VHB al nacer, así como la vacuna en los meses 1, 2, 4 y 6.[A3]

Los lactantes nacidos de madres con positividad para el HBsAg deben recibir inmunoglobulina antihepatitis B y ser vacunados dentro de las 12 h siguientes tras el parto; esta pauta reduce la tasa de transmisión vertical del VHB del 95% a menos del 5%. La cesárea no es necesaria si se realiza inmunización activo-pasiva. Las madres de los lactantes vacunados pueden amamantarlos, y la lactancia materna no está contraindicada durante el tratamiento con tenofovir.

PRONÓSTICO

La hepatitis fulminante es más frecuente en la infección aguda por el VHB que en otros tipos de hepatitis viral aguda, con una incidencia de aproximadamente del 0,1%. Los factores asociados con una evolución desfavorable de la hepatitis B aguda son la edad avanzada, el sexo femenino y quizás algunas cepas de virus. Todavía se debate si la infección por una cepa mutante *precore* se asocia con cuadros más graves o fulminantes.

Entre los pacientes infectados al nacer, la tasa de recuperación espontánea tras una infección aguda por el VHB es menor del 5%, mientras que las infecciones en los adultos se resuelven espontáneamente en el 95-99% de los casos. La resolución espontánea confiere inmunidad de por vida, que suele caracterizarse por la presencia de anticuerpos anti-HBs y anti-HBc. Estos pueden volverse indetectables varios años tras la resolución, pero los pacientes producen anticuerpos protectores con rapidez si vuelven a exponerse al VHB.

HEPATITIS C AGUDA

DEFINICIÓN

El patógeno

El VHC es un miembro de la familia Flaviviridae, género *Hepacivirus*. El genoma consiste en una molécula de ARN monocatenaria, lineal, positiva, cuyo extremo 5′ contiene un punto de entrada ribosómico interno que participa en el traslado de poliproteínas; el genoma también incluye un único marco de lectura abierto y una región corta 3′ no codificadora que participa en la replicación. El genoma está contenido en una cápside o centro proteico, rodeado a su vez por una envoltura de una bicapa lipídica; la entrada del virus en las células diana está mediada por dos glucoproteínas virales insertadas.

EPIDEMIOLOGÍA

El VHC se encuentra presente en todos los continentes y se estima que 58 millones de personas sufren infección crónica por este virus, con alrededor de 1,5 millones de nuevas infecciones cada año. En los países industrializados, la incidencia de infección por el VHC ha disminuido considerablemente por su detección selectiva en sangre y a las medidas para evitar las infecciones virales en las personas que se inyectan drogas. Sin embargo, de acuerdo con las estimaciones de los Centers for Disease Control and Prevention, en EE. UU., cada año se registran 50.000 nuevos casos de hepatitis C aguda, la mayoría entre consumidores de drogas intravenosas. La incidencia y prevalencia del VHC son más elevadas en los países en vías de desarrollo, donde la principal ruta de infección son las intervenciones médicas o quirúrgicas inseguras; en estos países tan solo el 50% de los hemoderivados son estudiados para la detección selectiva de anticuerpos anti-VHC, y aproximadamente el 40% de todas las inyecciones se administran utilizando material reutilizable. La prevalencia estimada en Egipto en personas de 19 a 65 años, del 7%, es la más elevada del mundo, debido a las campañas inseguras de inyecciones para el tratamiento de la esquistosomiasis en la década de los cincuenta y la posterior transmisión de persona a persona. Aunque la incidencia de hepatitis C aguda ha disminuido en ese país durante los últimos 15 años, un número sustancial de los casos de hepatitis aguda sigue debiéndose al VHC.

El VHC se transmite casi exclusivamente por medio de la sangre infectada. La detección selectiva con fines preventivos con inmunoanálisis enzimáticos muy sensibles y, en muchos entornos, mediante pruebas de ácidos nucleicos, ha eliminado prácticamente por completo el riesgo de infección por el VHC postransfusional (riesgo teórico: < 1 por cada 2 millones de donaciones en EE. UU., y 1 por cada 34 millones de donaciones en Francia). Como resultado, la ruta principal de transmisión del VHC en los países industrializados es en la actualidad la inyección de drogas, que es responsable del 60-80% de los casos nuevos. La incidencia de la infección por el VHC en personas que se inyectan drogas es de 39 casos por cada 100 personas/año. En este contexto, en los países industrializados el encarcelamiento es un factor de riesgo importante de contraer la infección por el VHC.

La transmisión nosocomial a través del uso de materiales descontaminados incorrectamente o por medio de las manos o guantes contaminados de trabajadores sanitarios es responsable de una cantidad considerable de nuevas infecciones en todo el mundo. El VHC puede transmitirse también a través de tatuajes, *piercings* o acupuntura si no se tienen en cuenta las precauciones estándar. Aunque la infección por el VHC puede contraerse tras una exposición accidental por el pinchazo de una aguja, el riesgo de infección es bajo (< 1%), y la prevalencia en los trabajadores sanitarios es solo ligeramente superior a la de la población general. El VHC puede transmitirse en el ámbito doméstico por compartir instrumentos como tijeras, maquinillas de afeitar y peines. La transmisión sexual es rara, pero se han descrito brotes de hepatitis aguda en comunidades de hombres que tienen relaciones sexuales de alto riesgo con otros hombres. El riesgo de transmisión del VHC de madre a hijo es menor del 5% y suele relacionarse con la exposición a la sangre materna en el período perinatal. Las cesáreas no están recomendadas y la lactancia materna no está contraindicada (salvo en presencia de lesiones cutáneas en el pezón). Los posibles factores asociados con una tasa de transmisión más elevada son el nivel de viremia del VHC y el uso de drogas por vía intravenosa por parte de la madre. En el 10-30% de los casos no se observa un factor de riesgo aparente para la infección por el VHC, lo que sugiere la existencia de otras fuentes posibles de hepatitis C adquirida en la comunidad.

BIOPATOLOGÍA

La entrada del VHC en las células está mediada por varias moléculas receptoras, entre ellas glucosaminoglucanos, CD81, el receptor depurador B1, la claudina 1 y la ocludina. A la entrada la sigue un proceso de fusión. La decapsidación de las nucleocápsides virales libera ARN genómico libre en el citoplasma celular, donde junto con el ARN nuevamente sintetizado sirve de ARN mensajero para la síntesis de la poliproteína del VHC. El procesamiento postranslacional de la poliproteína del VHC resulta en la generación de 10 proteínas, entre las que se encuentran 3 proteínas estructurales (la proteína del núcleo, o *core,* y las dos glucoproteínas de la envoltura) y 7 proteínas no estructurales. La replicación del virus de la hepatitis C tiene lugar en el complejo (o «tela membranosa») que asocia proteínas del virus, componentes celulares y hebras nacientes de ARN. Es catalizada por el ARN polimerasa dependiente del ARN. La formación de las partículas virales comienza por la interacción de la proteína del *core* con el ARN genómico. Las partículas virales recién formadas abandonan la célula huésped a través de vías secretoras preexistentes.

Los análisis filogenéticos de las cepas del VHC aisladas en varias regiones del mundo han identificado ocho genotipos principales del VHC, designados del 1 al 8 (los genotipos 1 a 6 son los de mayor prevalencia en todo el mundo). Estos tipos del VHC engloban a una gran cantidad de subtipos, identificados por letras minúsculas (1a, 1b, etc.). Las secuencias de nucleótidos de los genotipos se diferencian un 31-34% y sus secuencias de aminoácidos, aproximadamente un 30%; por el contrario, las secuencias de nucleótidos de los subtipos se diferencian un 20-23%, observándose diferencias importantes en regiones genómicas específicas. La elevada prevalencia y la diversidad de genotipos de las cepas 3 y 6 del VHC en Asia y de las cepas de genotipos 1, 2, 4 y 5 en África indican que estos tipos y subtipos se originaron y diversificaron en estas regiones. En los países industrializados se ha introducido una pequeña cantidad de genotipos del VHC, entre los que se encuentran los tipos 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a y 4a, y se transmiten con rapidez entre la población expuesta. Los subtipos 1a y 1b son los predominantes en todo el mundo. Los genotipos más comunes en EE. UU. son el 1a y el 1b (≈75%), el 2a, el 2b y el 3a (≈15-20%) y el 4, 5 y 6 (menos del 5%). El genotipo 3a es el más prevalente en Europa occidental, donde representa hasta el 35% de los casos, especialmente entre las personas que se inyectan drogas. El genotipo 4 es muy prevalente en Oriente Medio y África. Su incidencia y prevalencia están aumentando en los usuarios de drogas intravenosas en los países industrializados. El genotipo 5 es raro fuera de Sudáfrica, y el genotipo 6 lo es fuera del Sudeste Asiático. El genotipo 7 se identificó en África central, y el 8, en Punjab, India. Las infecciones por diferentes genotipos no difieren en sus manifestaciones clínicas, progresión o gravedad de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El ARN del VHC es detectable en el suero 3-7 días después de la exposición. El antígeno central del VHC se vuelve detectable de 1 a 3 días más tarde. Las concentraciones de ARN del VHC y del antígeno central del virus aumentan rápidamente durante las primeras semanas, seguidas del aumento de los niveles de aminotransferasas séricas 2-8 semanas después de la exposición. Los anticuerpos anti-VHC aumentan en etapas posteriores de la evolución de la hepatitis C aguda y pueden no estar presentes al inicio de los síntomas o cuando aumenta la concentración de aminotransferasas séricas.

Tras el período de incubación, que varía de 15 a 120 días, la hepatitis C aguda suele permanecer asintomática y no es diagnosticada. Pueden existir síntomas inespecíficos como fatiga, fiebre baja, mialgias, náuseas, vómitos o prurito. La ictericia se presenta en tan solo el 20-30% de los pacientes, generalmente 2-12 semanas tras la infección. La concentración de aminotransferasas séricas suele superar en 10 veces el límite superior de la normalidad en la fase aguda, incluso cuando no existen síntomas. Los pacientes coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana presentan síntomas agudos más intensos.[11] Se han descrito casos de hepatitis C fulminante, pero parecen ser excepcionales en ausencia de otra hepatopatía crónica subyacente.

DIAGNÓSTICO

Cuando se sospeche una hepatitis C aguda, se deben estudiar los anticuerpos anti-VHC mediante inmunoanálisis enzimático y el ARN del VHC mediante una técnica de biología molecular sensible. Como alternativa al ARN del VHC puede utilizarse detección del antígeno central del VHC mediante un enzimoinmunoanálisis rápido.[12] Pueden observarse cuatro perfiles de marcadores, en función de la presencia o ausencia de algún marcador (tabla 134-5). La presencia de ARN del VHC en ausencia de anticuerpos anti-VHC es muy indicativa de infección aguda por el VHC, que será confirmada por la seroconversión (es decir, la aparición de anticuerpos anti-VHC) unos días o semanas después. Los pacientes con infección aguda pueden presentar ARN del VHC y anticuerpos anti-VHC en el momento del diagnóstico; en este caso es difícil distinguir la hepatitis C aguda de la exacerbación aguda de la hepatitis C crónica o la hepatitis aguda de otra causa en un paciente con hepatitis C crónica.

La hepatitis C aguda es muy poco probable si no existen anticuerpos anti-VHC y ARN del VHC o si existen anticuerpos anti-VHC sin ARN del VHC (fig. 134-4). Sin embargo, los pacientes del segundo grupo deben ser estudiados de nuevo en unas pocas semanas porque el ARN del VHC puede ser indetectable temporalmente debido al control parcial, transitorio de la replicación viral antes de que la infección se cronifique (fig. 134-5). Aparte de estos casos, la presencia de anticuerpos anti-VHC en ausencia de ARN del VHC suele observarse en los pacientes que se han recuperado de una infección pasada por el VHC. Sin embargo, este patrón no puede diferenciarse de un resultado falso positivo en un enzimoinmunoanálisis y su prevalencia exacta es desconocida.

TABLA 134-5 PATRONES DE LOS MARCADORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) Y SU SIGNIFICADO DURANTE LA HEPATITIS C AGUDA

ANTICUERPOS ANTI-VHC	ARN DEL VHC	DIAGNÓSTICO
–	–	Ausencia de hepatitis C aguda
–	+	Hepatitis C aguda
+	–	Probablemente no se trate de una hepatitis C aguda (repita las pruebas en unas pocas semanas)
+	+	Distinción difícil entre hepatitis C aguda y crónica

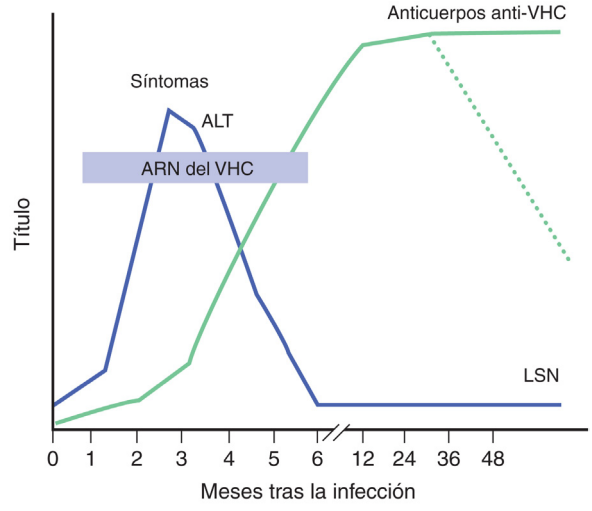

FIGURA 134-4. Cinética de los marcadores del virus de la hepatitis C (VHC) durante la hepatitis C aguda autolimitada. ALT, alanina aminotransferasa; LSN, límite superior de la normalidad.

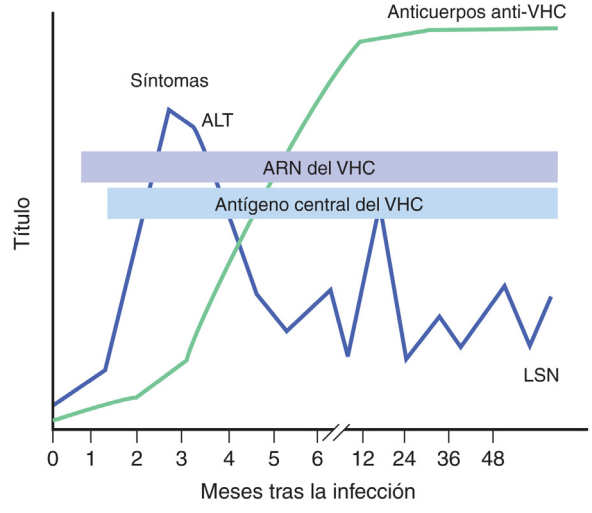

FIGURA 134-5. Cinética de los marcadores del virus de la hepatitis C (VHC) durante la hepatitis C aguda que evoluciona a la infección crónica. ALT, alanina aminotransferasa; LSN, límite superior de la normalidad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO

Debe sopesarse el tratamiento de la hepatitis C aguda no solo porque previene la infección crónica por el VHC, que podría ocasionar secuelas clínicas graves, sino también porque la viremia del VHC se asocia a riesgo de transmisión del VHC a otras personas, sobre todo de los grupos de alto riesgo. Si bien el 20-50% de los pacientes eliminarán el virus de manera espontánea sin tratamiento, el tratamiento inmediato resulta coste-efectivo y se recomienda[13] porque proporciona tasas más altas de eliminación del virus, en particular porque los pacientes asintomáticos suelen cumplir peor la revisión necesaria a fin de programar el correspondiente tratamiento diferido.[14]

Los pacientes con hepatitis C aguda precisan tratamiento durante 8 semanas con una combinación oral de antivirales pangenotípicos de acción directa. Las opciones comprenden la asociación en dosis fijas, una vez al día, de sofosbuvir (400 mg) y velpatasvir (100 mg), o la asociación en dosis fijas (tres comprimidos por la mañana) de glecaprevir (100 mg) y pibrentasvir (40 mg) (v. tabla 134-5).[15,16] La curación de la infección por el VHC debe evaluarse por la desaparición del ARN del VHC del suero o del plasma a las 12 y 24 semanas después del tratamiento, porque se han notificado recaídas tardías.

Tras la exposición accidental por medio de un pinchazo no se recomienda ni la administración de inmunoglobulina ni la profilaxis postexposición. Los pacientes deben ser controlados mediante pruebas de detección del ARN del VHC y la valoración de la concentración de aminotransferasas justo tras la exposición, en la segunda semana y 4 y 6 meses después. Los pacientes a los que se diagnostique la infección deben tratarse como se ha expuesto anteriormente.

PREVENCIÓN

La prevención de la transmisión del VHC se basa en precauciones estándar como la detección selectiva en la sangre y los hemoderivados mediante un enzimoinmunoanálisis de anticuerpos anti-VHC y/o pruebas de ácidos nucleicos del ARN del VHC, la aplicación de medidas de higiene estándar en las intervenciones médicas y quirúrgicas, y el uso seguro de jeringuillas y materiales para la preparación de drogas por parte de los usuarios de dichas sustancias. También se recomienda una detección selectiva única en todas las personas de más de 18 años de edad.[17] Los programas de intercambio de agujas y los programas educativos respecto al riesgo del consumo de drogas (incluido el consumo de cocaína intranasal) y de transmisión por compartir el material de inyección son importantes. Estas intervenciones, combinadas con un tratamiento eficaz de la hepatitis crónica (cap. 135), reducirán sustancialmente el riesgo de hepatitis C aguda en el futuro.[18]

No se dispone de vacuna profiláctica frente al VHC ni estará disponible próximamente.

PRONÓSTICO

Aproximadamente el 50-80% de los pacientes son incapaces de eliminar el VHC espontáneamente y evolucionan a la infección crónica. La recuperación espontánea es más frecuente si la infección se adquiere al nacer (≈50%) y si la hepatitis aguda es sintomática. Se desconoce si el genotipo influye en la tasa de recuperación. Otros factores asociados con mejores tasas de recuperación espontánea son el sexo femenino, la disminución precoz de los niveles de ARN del VHC y las concentraciones elevadas de aminotransferasas o bilirrubina. Los pacientes que se recuperan espontáneamente pueden conservar anticuerpos anti-VHC detectables durante años o décadas, pero no están protegidos frente a la reinfección por el VHC.

HEPATITIS D O δ AGUDA

DEFINICIÓN

El patógeno

El VHD, un satélite del VHB, puede transmitirse únicamente a los pacientes que sufren infección aguda o crónica por el VHB. Su genoma único, circular, de cadena negativa de ARN, de aproximadamente 1.700 nucleótidos, se pliega en condiciones nativas en una estructura con forma de bastón casi complementaria que contiene una ribozima. El genoma del VHD codifica una única proteína estructural, la proteína de la hepatitis D (HD), que expresa el HDAg. El virión infeccioso del VHD de 36 nm contiene la proteína HD y el genoma, ambos recubiertos por la envoltura de HBsAg derivada de cubiertas vacías del VHB.

EPIDEMIOLOGÍA

Los datos agrupados indican que aproximadamente el 5% de los portadores crónicos del VHB, lo que supone en torno a 15 millones de personas en todo el mundo, también están infectados con el VHD.[19] La prevalencia de la infección por el VHD en los pacientes infectados por el VHB varía según la región geográfica, ya que se transmite principalmente a través de la exposición parenteral. Como resultado, su prevalencia en los países occidentales es 20 veces más elevada en promedio en los consumidores de drogas inyectables con positividad del HBsAg. En términos comparativos, la prevalencia del VHD ha disminuido sustancialmente en el sur de Europa, debido probablemente a la universalidad de los programas de vacunación frente al VHB, la mejora en las condiciones sanitarias y domésticas, y la implementación de precauciones estándar para evitar la infección por el VIH. La incidencia del VHD está aumentando en Rusia, Europa del Este, Japón e India.

BIOPATOLOGÍA

El VHD utiliza la ARN polimerasa II del huésped para su replicación, siguiendo el modelo circular ondulante. En el interior de las células, el ARN del VHD se asocia con múltiples copias de la proteína HD para formar un complejo de ribonucleoproteína. Este complejo es exportado por la envoltura del VHB, que contiene las tres proteínas de la cubierta del VHB, en el aparato de Golgi antes de ser secretado.[20]

El VHD cuenta con ocho genotipos (VHD-1 a VHD-8), que difieren por lo menos en un 20% de sus secuencias de nucleótidos. Los genotipos del VHD se pueden segregar en 2 a 4 subgenotipos, que se diferencian por lo menos en un 10% de sus secuencias de nucleótidos. El VHD-1 es el genotipo más prevalente en el mundo, mientras que otros genotipos presentan distribuciones geográficas regionales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El VHD puede adquirirse a la vez que el VHB (coinfección) o en un portador crónico del HBsAg (sobreinfección). La coinfección se caracteriza por uno o dos episodios de hepatitis aguda, dependiendo de las cantidades respectivas del VHB y el VHD presentes en el inóculo; la hepatitis aguda puede variar de leve a fulminante. Por el contrario, cuando los portadores crónicos del VHB sufren una sobreinfección por el VHD, la hepatitis D aguda suele ser grave, a menudo fulminante y generalmente se vuelve crónica.

DIAGNÓSTICO

Los tres marcadores de la infección por el VHD son los anticuerpos totales anti-HD, la IgM anti-HD y el ARN del VHD. Este último puede detectarse y cuantificarse mediante PCR en tiempo real. Se debe analizar a todos los pacientes HBsAg-positivos; el diagnóstico de la infección por el VHD se basa en la presencia de anticuerpos anti-HD. Los portadores del VHB crónicos con factores de riesgo de superinfección por el VHD deben someterse a pruebas regulares.

En los pacientes con una coinfección por VHB-VHD que remita de forma espontánea, el ARN del VHD y la IgM anti-HD solo aparecen de forma transitoria y a menudo pasan desapercibidos. El IgM anti-HBc indica una infección aguda concomitante por el VHB.

En la sobreinfección por el VHD de un portador crónico del HBsAg no se encuentran IgM anti-HBc. El ARN del VHD se halla en el suero o el plasma antes y durante el episodio agudo, mientras que los anticuerpos totales anti-HD y la IgM anti-HD se encuentran presentes durante la fase aguda. Los anticuerpos anti-HD y algunas veces la IgM anti-HD continúan en niveles elevados si la enfermedad se vuelve crónica.

TRATAMIENTO

No se conoce ningún tratamiento con un efecto probado frente a la hepatitis D aguda, aunque existen varios que son actualmente objeto de una investigación activa.[21]

Sin embargo, si los pacientes están coinfectados con hepatitis B, debe aplicarse el tratamiento propio de esta enfermedad.

PREVENCIÓN

La forma más eficaz de prevenir la infección por el VHD es la vacunación frente al VHB, porque las personas protegidas frente al VHB no pueden infectarse con el VHD. Los portadores crónicos del HBsAg deben mantener medidas conductuales y sanitarias estándar para evitar la sobreinfección por el VHD.

PRONÓSTICO

De los pacientes que sufren coinfección aguda por el VHB y el VHD, solo alrededor del 2% se vuelven portadores crónicos del VHD. Por el contrario, cuando la infección por el VHD es adquirida por un portador crónico del VHB, alrededor del 90% también se vuelven portadores crónicos del VHD, y el riesgo de desarrollar cirrosis se multiplica por cuatro.[22]

HEPATITIS E AGUDA

DEFINICIÓN

El patógeno

El VHE es un miembro del género *Orthohepevirus* de la familia Hepeviridae. El VHE es un virus pequeño, no encapsulado. Su genoma consiste en una molécula de ARN monocatenaria, de sentido positivo. Se han descrito ocho genotipos del VHE (1 a 8); los genotipos 1 y 2 parecen afectar exclusivamente al ser humano, mientras que los genotipos 3 a 8 parecen ser de origen animal, aunque también pueden infectar a los humanos.

BIOPATOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La transmisión del VHE tiene lugar principalmente por la ruta fecal-oral. El VHE es endémico en la mayoría de los países en vías de desarrollo del mundo, donde las infecciones agudas son esporádicas o tienen lugar durante epidemias extensas relacionadas con la contaminación del agua potable. Los datos de seroprevalencia revelan que un tercio de la población mundial ha sido infectada por el VHE.[23] Se calcula que se producen unos 20 millones de infecciones anuales por el VHE en el mundo y, dentro de ellas, unos 3,3 millones de casos sintomáticos de hepatitis E.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Castaneda D, Gonzalez AJ, Alomari M, et al. From hepatitis A to E: a critical review of viral hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2021;27:1691-715.
2. Ouyang G, Pan G, Guan L, et al. Incidence trends of acute viral hepatitis caused by four viral etiologies between 1990 and 2019 at the global, regional and national levels. *Liver Int*. 2022;42:2662-73.
3. Llaneras J, Riveiro-Barciela M, Rando-Segura A, et al. Etiologies and features of acute viral hepatitis in Spain. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:1030-7.
4. Nagra N, Kozarek RA, Burman BE. Therapeutic advances in viral hepatitis A-E. *Adv Ther*. 2022;39:1524-52.
5. Di Cola G, Fantilli AC, Pisano MB, et al. Foodborne transmission of hepatitis A and hepatitis E viruses: a literature review. *Int J Food Microbiol*. 2021;338:108986.
6. Foster MA, Hofmeister MG, Yin S, et al. Widespread hepatitis A outbreaks associated with person-to-person transmission—United States, 2016-2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:1229-34.
7. Gholizadeh O, Akbarzadeh S. Ghazanfari Hashemi M et al Hepatitis A: viral structure, classification, life cycle, clinical symptoms, diagnosis error, and vaccination. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2023;2023:4263309.
8. Sterling RK, Wahed AS, Cloherty G, et al. Hepatitis B Research Network Investigators. Acute hepatitis B virus infection in North American adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022; [Epub ahead of print.].
9. Huang DQ, Lim SG. Hepatitis B: who to treat? A critical review of international guidelines. *Liver Int*. 2020;40:5-14.
10. Dekker SE, Green EW, Ahn J. Treatment and prevention of acute hepatitis B virus. *Clin Liver Dis*. 2021;25:711-24.
11. O'Shea J, Oliver N, Cartwright EJ. Diagnosis and clinical manifestations of acute hepatitis C infection in people living with HIV. *AIDS Patient Care STDS*. 2022;36:172-7.
12. Chevaliez S, Roudot-Thoraval F, Hézode C, et al. Performance of rapid diagnostic tests for HCV infection in serum or plasma. *Future Microbiol*. 2021;16:713-9.
13. European Association for the Study of the Liver, Clinical Practice Guidelines Panel. EASL Governing Board representative et al EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series*. *J Hepatol*. 2020;73:1170-218.
14. Bethea ED, Chen Q, Hur C, et al. Should we treat acute hepatitis C? A decision and cost-effectiveness analysis. *Hepatology*. 2018;67:837-46.
15. Matthews GV, Bhagani S, Van der Valk M, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 vs. 6 weeks for the treatment of recently acquired hepatitis C infection. *J Hepatol*. 2021;75:829-39.
16. Martinello M, Orkin C, Cooke G, et al. Short-duration pan-genotypic therapy with glecaprevir/pibrentasvir for 6 weeks among people with recent hepatitis C viral infection. *Hepatology*. 2020;72:7-18.
17. Wenger HC, Cifu AS, Kim AY. Screening for hepatitis C virus. *JAMA*. 2021;326:348-9.
18. Scott N, Olafsson S, Gottfreethsson M, et al. Modelling the elimination of hepatitis C as a public health threat in Iceland: a goal attainable by 2020. *J Hepatol*. 2018;68:932-9.
19. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2020;73:523-32.
20. Koh C, Heller T, Glenn JS. Pathogenesis of and new therapies for hepatitis D. *Gastroenterology*. 2019;156:461-76.
21. Urban S, Neumann-Haefelin C, Lampertico P. Hepatitis D virus in 2021: virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease. *Gut*. 2021;70:1782-94.
22. Miao Z, Zhang S, Ou X, et al. Estimating the global prevalence, disease progression, and clinical outcome of hepatitis delta virus infection. *J Infect Dis*. 2020;221:1677-87.
23. Nimgaonkar I, Ding Q, Schwartz RE, et al. Hepatitis E virus: advances and challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:96-110.
24. Goel A, Aggarwal R. Hepatitis E: epidemiology, clinical course, prevention, and treatment. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49:315-30.
25. Schechter S, Lamps L. Epstein-Barr virus hepatitis: a review of clinicopathologic features and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142:1191-5.
26. Gutierrez Sanchez LH, Shiau H, Baker JM, et al. A case series of children with acute hepatitis and human adenovirus infection. *N Engl J Med*. 2022;387:620-30.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El genotipo 1 se ha aislado principalmente en Asia y el norte de África, mientras que el genotipo 2 se ha aislado en casos de América Central y los países del África occidental. No se conoce ningún reservorio animal para estos genotipos y la transmisión parece relacionarse con la contaminación de la comida o el agua potable. En los países industrializados no se han aislado los genotipos 1 y 2 del VHE. Los genotipos 3 y 4 del VHE son endémicos en varias especies de animales salvajes y domésticos, y la transmisión zoonótica parece ser la principal ruta de transmisión en Europa, EE. UU. y Asia. Los casos diagnosticados de hepatitis E aguda han aumentado continuamente en Europa occidental y en América del Norte en los últimos años, y se han descrito seroprevalencias elevadas del VHE en poblaciones de riesgo especiales, como en carniceros o granjeros. La transmisión puede verse favorecida por el consumo de carne cruda y el contacto directo con animales infectados. Se cree que actualmente es la causa más frecuente de hepatitis viral aguda en todo el mundo. Además, la infección aguda por el VHE puede observarse en pacientes inmunodeprimidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación es de 3-8 semanas. La infección por el VHE solo produce síntomas leves, inespecíficos en la mayoría de los casos, especialmente si la infección se adquiere a edades tempranas. Los individuos inmunocompetentes eliminan el virus de manera espontánea. El pico de la viremia tiene lugar al principio de la infección, mientras que el pico de actividad de las aminotransferasas se alcanza aproximadamente 6 semanas después de la infección. La enfermedad grave es más frecuente en las mujeres embarazadas y en los pacientes con hepatopatías crónicas subyacentes, que en raras ocasiones puede progresar a la insuficiencia hepática fulminante. Algunos pacientes con síndrome de Guillain-Barré (cap. 388) habían sufrido una hepatitis E aguda previa. Se han notificado infecciones crónicas en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en receptores de trasplantes de órganos.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con una hepatitis aguda requieren un análisis de la hepatitis E. El diagnóstico de la hepatitis E aguda se basa en la detección de los anticuerpos IgM contra el virus de la hepatitis E, que aparecen en un plazo de 6 semanas y persisten durante 3 a 12 meses. Ningún análisis ha sido aprobado por la Food and Drug Administration de EE. UU. También se puede detectar el ARN del virus de la hepatitis E en las heces, el suero o el plasma, donde su presencia es pasajera. Los IgG contra el virus de la hepatitis E suelen persistir de forma indefinida tras la infección aguda.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hepatitis E aguda no se recomienda porque la gran mayoría de los pacientes se recupera espontáneamente.[24] Los casos graves y fulminantes deben remitirse a unidades especializadas, en las que la monoterapia con ribavirina puede resultar satisfactoria.

PREVENCIÓN

Mejorar la higiene pública y comer carne bien cocida son las mejores defensas contra la hepatitis E. Los viajeros que lleguen a zonas del mundo con bajos niveles de higiene, en particular las mujeres embarazadas, extremarán la cautela cuando beban agua y coman alimentos no cocidos. En China se ha aprobado una vacuna profiláctica basada en proteínas recombinantes del VHE, que todavía no está disponible en otros países. Su eficacia sigue siendo del 87% a los 4,5 años.[A4] Otras vacunas contra el VHE se encuentran en fase de desarrollo.

PRONÓSTICO

Los casos agudos pueden ser graves en los pacientes de edad avanzada, y los casos fulminantes son frecuentes entre las mujeres embarazadas infectadas durante las epidemias a gran escala de origen hídrico. Las tasas globales de letalidad oscilan desde el 0 hasta el 10% y menos del 1% de los casos de hepatitis aguda mortal en EE. UU. se atribuyen a la hepatitis E. Los genotipos 3 y 4 del VHE son menos virulentos que los genotipos 1 y 2. Los casos esporádicos en los países industrializados suelen ser benignos. El VHE por lo general no da lugar a cuadros crónicos, pero los pacientes inmunodeprimidos pueden transformarse en portadores crónicos.

OTROS TIPOS DE HEPATITIS VIRAL AGUDA

La infección por miembros de la familia Herpesviridae, como el citomegalovirus (cap. 347), el virus de Epstein-Barr (cap. 348)[25] y el virus del herpes simple (cap. 345), debe ser tenida en consideración en el diagnóstico diferencial de los episodios poco claros de elevación de las enzimas hepáticas en ausencia de marcadores de hepatitis aguda de origen viral, especialmente en los pacientes inmunodeprimidos. Por ejemplo, la infección por citomegalovirus puede asociarse con la pérdida del injerto tras el trasplante hepático (cap. 140). El parvovirus B19 (cap. 342) puede persistir en el hígado y empeorar la hepatopatía en los pacientes con hepatitis B crónica y quizás en los pacientes con infección crónica por el VHC. La variante A del virus del herpes simple humano 6 se ha relacionado con la hepatitis sincitial de células gigantes. En pacientes con infección por el SARS-CoV-2 se observan a menudo elevaciones anictéricas transitorias de los valores de aminotransferasas. La infección por adenovirus humanos (cap. 333) ha originado brotes de hepatitis aguda en niños.[26]

HEPATITIS NO A-E

Algunos raros pacientes desarrollan una hepatitis aguda de supuesta etiología viral, pero en ellos no se observan marcadores de virus conocidos causantes de hepatitis. Algunos de estos casos pueden deberse a variantes de virus conocidos causantes de hepatitis, en especial del VHB, que no son detectados por los métodos serológicos y moleculares habituales. Sin embargo, no puede excluirse la existencia de otros virus hepatótropos desconocidos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Mantzoukis K, Rodríguez-Perálvarez M, Buzzetti E, et al. Pharmacological interventions for acute hepatitis B infection: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; CD011645.

A2. Pan CQ, Duan Z, Dai E, et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *N Engl J Med*. 2016;374:2324-34.

A3. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, et al. Tenofovir versus placebo to prevent perinatal transmission of hepatitis B. *N Engl J Med*. 2018;378:911-23.

A4. Zhang J, Zhang XF, Huang SJ, et al. Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. *N Engl J Med*. 2015;372:914-22.

135 HEPATITIS VIRAL Y AUTOINMUNITARIA CRÓNICA

JEAN-MICHEL PAWLOTSKY

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La hepatitis crónica se define por la necroinflamación crónica del hígado y obedece a causas diversas, entre ellas los virus hepatótropos (cap. 134), la autoinmunidad, el alcohol (cap. 138), los trastornos metabólicos (cap. 132) y otros factores menos comunes. La infección crónica por los virus de la hepatitis representa, con mucho, la primera causa de hepatitis crónica en el mundo; hay casi 300 millones de personas que sufren una infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) y casi 60 millones de personas que sufren una infección por el virus de la hepatitis C (VHC). Las hepatitis B y C crónicas constituyen las causas principales de cirrosis (cap. 139) y de hepatocarcinoma (cap. 181) en el mundo y dan cuenta de más de 1 millón de muertes al año.[1] La infección crónica por el VHB se asocia a veces a una infección por el virus de la hepatitis D (VHD). El virus de la hepatitis A no produce hepatitis crónica. El virus de la hepatitis E (VHE) no suele ocasionar hepatitis crónica, excepto en pacientes inmunodeprimidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas clínicos de la hepatitis viral y autoinmunitaria crónica son de ordinario inespecíficos, y muchos pacientes se encuentran asintomáticos. Puede haber fatiga, trastornos del sueño y dolor en el cuadrante superior derecho. A menudo, el diagnóstico se establece por las anomalías hepáticas detectadas en los análisis de sangre durante un chequeo rutinario o el estudio de un problema no relacionado o con motivo de una donación voluntaria de sangre. Los síntomas más avanzados comprenden falta de apetito, náuseas, pérdida de peso, debilidad muscular, picor, orinas oscuras e ictericia. Algunos pacientes evolucionan hacia una cirrosis florida (cap. 139) con sus manifestaciones clínicas características. En caso de cirrosis se aprecia debilidad, pérdida de peso, hinchazón abdominal, edema, hematomas, hemorragia digestiva y encefalopatía hepática con confusión mental. Otros signos son angiomas en araña, eritema palmar (v. fig. 132-2), ascitis (v. fig. 132-4), edema y excoriaciones de la piel.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

DIAGNÓSTICO

Los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) suelen elevarse (en general, de 2 a 5 veces el límite superior de la norma), pero a veces se mantienen normales durante largos períodos en pacientes con hepatitis B o C crónica. El nivel de ALT es generalmente más alto que el de AST. Ambos pueden elevarse hasta 10-25 veces el límite superior de la norma durante las agudizaciones. Las pruebas biológicas permiten establecer el diagnóstico etiológico (tabla 135-1).

Los niveles de fosfatasa alcalina y de γ-glutamiltranspeptidasa suelen estar mínimamente elevados salvo que exista cirrosis. Los niveles séricos de bilirrubina y albúmina y el tiempo de protrombina resultan normales a menos que el paciente sufra una cirrosis avanzada. Los niveles séricos de inmunoglobulina se encuentran ligeramente elevados o normales en la hepatitis viral crónica, pero a veces se elevan mucho en la hepatitis autoinmunitaria. Los resultados que denotan la presencia de fibrosis avanzada son un recuento plaquetario inferior a 160.000, niveles de AST superiores a los de ALT, elevación de la bilirrubina sérica, disminución de la albúmina sérica, prolongación del tiempo de protrombina, elevación de los niveles de α-fetoproteína y presencia de altos niveles de globulina.

La ecografía hepática permite examinar la textura y el tamaño del hígado y el bazo, descartar masas hepáticas y evaluar la vesícula biliar, los conductos biliares intrahepáticos y el flujo venoso portal. La tomografía computarizada y la resonancia magnética del hígado ayudan cuando se detecta una masa o cualquier otra anomalía en la ecografía.

La biopsia hepática ha resultado esencial para el diagnóstico y para averiguar la gravedad de la enfermedad. La necrosis hepatocelular se caracteriza de ordinario por una degeneración eosinofílica o vacuolada de todo el parénquima –en particular, del área periportal–, puntiforme o en sacabocados. La fibrosis también suele comenzar en las regiones periportales y puede unir zonas portales adyacentes o zonas portales y centrales (fibrosis en puente), distorsiona la arquitectura hepática y provoca cirrosis e hipertensión portal. El grado histológico de la hepatitis crónica se averigua combinando las puntuaciones de necrosis e inflamación periportal, necrosis e inflamación lobulillar e inflamación portal.

Recientemente, los métodos físicos no invasivos (como la elastografía transitoria hepática o las imágenes por impulsos de fuerza de radiación acústica) y los marcadores serológicos han demostrado ser precisos para la evaluación de la fibrosis leve y la cirrosis, sin necesidad de biopsia hepática, en pacientes con hepatitis B y C crónicas. Sin embargo, estas pruebas son menos precisas para distinguir la fibrosis moderada o avanzada, y sus resultados pueden verse influidos por la inflamación hepática en curso, por lo que la biopsia hepática sigue siendo el método de referencia en la hepatitis crónica de causas no virales. Así, por ejemplo, la biopsia hepática permite excluir otras causas de hepatitis crónica, como la hepatopatía alcohólica, el hígado graso y la esteatohepatitis (cap. 138), la hepatopatía inducida por fármacos (cap. 136), la colangitis esclerosante (cap. 141), la sobrecarga de hierro (cap. 196) y la enfermedad venooclusiva (cap. 129); cada una de ellas puede coexistir con una hepatitis viral o autoinmunitaria.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La infección crónica por el VHB no se puede curar, pero, por lo general, se controla con los antivirales apropiados. La infección por el VHC se cura: más del 95% de los pacientes tratados se curan. La hepatitis autoinmunitaria responde a la inmunodepresión con corticoesteroides y azatioprina.

TABLA 135-1 DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE LA HEPATITIS CRÓNICA

DIAGNÓSTICO	PRUEBAS DE CRIBADO	PRUEBAS DE CONFIRMACIÓN
Hepatitis B crónica	HBsAg	ADN DEL VHB
Hepatitis C crónica	Anticuerpos anti-VHC	ARN del VHC
Hepatitis D crónica	Anticuerpos anti-VHD	ARN del VHD
Hepatitis autoinmunitaria	Autoanticuerpos (ANA; anti-SMA; anti-LKM1; anti-LC1; anti-SLA/LP)	Exclusión de otras causas y patrones de enfermedad clínica
Hepatopatía inducida por medicamentos	Anamnesis	Reexposición, si fuera necesaria y se considerara segura
Enfermedad de Wilson	Ceruloplasmina	Concentración urinaria de cobre
Hepatitis criptógena	Exclusión de otras causas	

ANA, anticuerpos antinucleares; anti-LC1, anticuerpos anticitosólicos de hígado de tipo 1; anti-LKM1, anticuerpos antimicrosómicos de hígado y riñón de tipo 1; anti-SLA/LP, anticuerpos antiantígeno soluble hepático/antígeno hepatopancreático; anti-SMA, antiactina del músculo liso; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; VHD, virus de la hepatitis D.

HEPATITIS B CRÓNICA

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente 300 millones de personas, es decir, el 4% de la población mundial, son portadores crónicos del VHB.[2] Dos mil millones de personas (una de cada tres personas) han estado en contacto con el virus. En Norteamérica, Europa occidental y septentrional, y Australia, menos del 2% de la población es portadora del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg). En EE. UU., la prevalencia se aproxima al 0,3%; es decir, 860.000 estadounidenses se encuentran infectados. En Europa oriental, Sudamérica, la cuenca del Mediterráneo y el subcontinente indio, la prevalencia de la portación crónica de HBsAg se sitúa entre el 2 y el 8%. En las zonas altamente endémicas, con una tasa de portación crónica del HBsAg superior al 8%, figuran China, el Sudeste Asiático, el África subsahariana y las poblaciones autóctonas del extremo norte de América.

El VHB es la causa principal de cáncer primario de hígado (hepatocarcinoma; cap. 181) en el mundo; cada año se atribuyen al VHB unos 350.000 nuevos casos. El hepatocarcinoma se da más en presencia de cirrosis, pero el VHB tiene propiedades oncógenas por sí mismo, y el hepatocarcinoma se observa en pacientes con el VHB sin cirrosis.

BIOPATOLOGÍA

El VHB no es un virus citopático. Más bien, el daño hepático de la hepatitis B crónica es consecuencia de la respuesta inmunitaria local en la fase de eliminación inmunitaria. En concreto, el daño hepático se relaciona con los linfocitos T citotóxicos que reconocen y destruyen los hepatocitos infectados que expresan en su superficie los antígenos del VHB y con la producción local de citocinas. La inflamación crónica desencadena la fibrogenia mediante una activación de las células hepáticas estrelladas. La proteína X de la hepatitis B también puede activar directamente la fibrogenia. El resultado es que muchos pacientes con hepatitis B crónica presentan una fibrosis progresiva, que evoluciona a veces hacia la cirrosis.

La tasa de cronicidad después de una infección aguda por el VHB sobrepasa el 95% entre los bebés infectados al nacer. Este riesgo disminuye a medida que aumenta la edad de la infección, y es inferior al 5% entre los adultos infectados. La infección crónica por el VHB se define como la portación del HBsAg durante más de 6 meses después de un episodio agudo. La portación crónica del HBsAg suele evolucionar a través de tres fases: inmunotolerancia, eliminación inmunitaria e inactividad.

La fase de inmunotolerancia suele ser breve si la infección tiene lugar en la edad adulta, pero persiste durante años o decenios en los pacientes infectados al nacer o durante la primera infancia. En la etapa de inmunotolerancia, la respuesta inmunitaria del huésped «tolera» la infección por el VHB y no causa inflamación del hígado o destrucción de los hepatocitos. La fase de inmunotolerancia se caracteriza por la presencia del antígeno «e» de la hepatitis B (HBeAg), niveles muy altos del ADN del VHB en la sangre, niveles séricos o plasmáticos normales de aminotransferasas y actividad inflamatoria mínima o nula en la biopsia hepática. Sin embargo, estos pacientes muestran respuestas inmunitarias detectables contra los antígenos del VHB, el aspecto histológico del hígado no es estrictamente normal y se aprecia un alto nivel de integración del ADN del VHB, así como una expansión clonal de los hepatocitos, lo que indica que la hepatocarcinogenia está ya en marcha.

La fase de eliminación inmunitaria se caracteriza por una respuesta inmunitaria activa que causa lesiones necroinflamatorias y desencadena la fibrogenia hepática y la fibrosis progresiva. Los niveles de ALT y AST se elevan, pero los del ADN del VHB bajan más que durante la fase de inmunotolerancia y fluctúan bastante. La fase de eliminación inmunitaria tiene una duración variable, desde unas pocas semanas hasta varios decenios. El HBeAg, cuando está presente, define la hepatitis B crónica HBeAg-positiva. El HBeAg se puede eliminar y reemplazar por los anticuerpos anti-HBe, y en tal caso se habla de seroconversión frente al HBe. La seroconversión anti-HBe podría fomentar la replicación persistente del VHB y la inflamación crónica, definida como una hepatitis B crónica con negatividad del HBeAg, o el estado de portador inactivo del HBsAg. Los pacientes con hepatitis B crónica HBeAg-positiva se encuentran infectados por un virus salvaje y secretan la proteína HBe. Los pacientes con hepatitis B crónica HBeAg-negativa se encuentran infectados por los llamados virus mutantes «*precore*», que no producen la proteína HBe porque tienen un codón de parada en el gen pre-C, o por los virus mutantes promotores del «*core*», que producen cantidades considerablemente menores de proteína HBe. Dada la prevalencia del genotipo D del VHB en los países europeos y africanos mediterráneos, la hepatitis B crónica HBeAg-negativa/anti-HBe-positiva es de 7 a 9 veces más frecuente que la enfermedad HBeAg-positiva en estos lugares.

La fase de portación inactiva de HBsAg es el resultado de una eliminación inmunitaria satisfactoria que da lugar a la seroconversión anti-HBe. Los niveles de ALT y AST son normales, el ADN del VHB es indetectable o se sitúa en niveles muy bajos, y los pacientes sin cirrosis previa presentan unas imágenes histológicas hepáticas normales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con hepatitis B crónica suelen hallarse asintomáticos. El síntoma más habitual es la fatiga, pero a menudo se observan trastornos del sueño, problemas de concentración y dolor en el cuadrante superior derecho. Los análisis de la

TABLA 135-2 PERFILES DE MARCADORES VIROLÓGICOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

					Ac. ANTI-HBc		
	HBsAg	**Ac. ANTI-HBs**	**HBeAg**	**Ac. ANTI-HBe**	**IgM**	**TOTAL**	**ADN DEL VHB**
Hepatitis crónica							
HBeAg-positiva	+	–	+	–	–*	+	$\geq 2 \times 10^4$ UI/ml
HBeAg-negativa	+	–	–	+	–*	+	$\geq 2 \times 10^3$ UI/ml
Portador inactivo	+	–	–	+	–	+	$< 2 \times 10^3$ UI/ml
Reactivación	+	–	+/–	+/–	+/–	+	$\geq 2 \times 10^3$ UI/ml

*La IgM anti-HBc se puede detectar en títulos bajos.
Ac, anticuerpos; Ag, antígeno; HBc, antígeno «*core*» de la hepatitis B; HBe, antígeno e de la hepatitis B; HBs, antígeno de superficie de la hepatitis B; IgM, inmunoglobulina M; VHB, virus de la hepatitis B.

hepatitis B crónica se caracterizan por niveles elevados de aminotransferasas; y los niveles de ALT pueden fluctuar de manera sustancial durante la fase de eliminación inmunitaria. También se advierte una colestasis moderada, con niveles ligeramente elevados de fosfatasa alcalina y γ-glutamiltranspeptidasa, sobre todo en los enfermos cirróticos.

La hepatitis B crónica HBeAg-negativa sigue un curso habitualmente más grave que la HBeAg-positiva. La incidencia anual de la seroconversión anti-HBe espontánea entre los pacientes HBeAg-positivos es del 8-12% en la fase de eliminación inmunitaria; la seroconversión anti-HBe sigue a menudo a un rebote transitorio de ALT. Algunos de estos pacientes evolucionan hacia la portación inactiva de HBsAg, mientras que otros experimentan una hepatitis B crónica HBeAg-negativa, con niveles elevados de ALT y un nivel de ADN del VHB superior a 2.000 UI/ml.

La incidencia anual de la cirrosis varía del 2 al 10% en los pacientes con hepatitis B crónica; la incidencia acumulada se aproxima al 20% a los 5 años. El riesgo de cirrosis es de 2 a 4 veces mayor en los pacientes HBeAg-negativos que en los HBeAg-positivos. La incidencia anual del hepatocarcinoma en pacientes con hepatitis B crónica varía del 1% si no hay cirrosis al 2-8% en caso de cirrosis, y las tasas más altas se dan en pacientes de edad avanzada. Los pacientes con cirrosis (cap. 139), hepatocarcinoma (cap. 181) o ambos manifiestan los signos característicos asociados a estos trastornos. En raras ocasiones, la hepatitis B crónica se asocia a manifestaciones extrahepáticas, como glomerulonefritis (cap. 107), más común en niños, y panarteritis nudosa (cap. 249), sobre todo en adultos.

DIAGNÓSTICO

Los marcadores serológicos utilizados para diagnosticar la hepatitis B crónica (tabla 135-2) son HBsAg, anticuerpos anti-HBs, anticuerpos totales *anticore* (HBc) e inmunoglobulina M anti-HBc (IgM), HBeAg y anticuerpos anti-HBe. Los marcadores moleculares abarcan el ADN del VHB; los análisis basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real o en la amplificación mediada por transcripción (TMA) representan la mejor manera de detectar y cuantificar el ADN del VHB.[3]

La infección crónica por el VHB se define como la persistencia del HBsAg en el suero durante más de 6 meses después del episodio agudo. La mayoría de los sujetos con anticuerpos anti-HBc únicamente no muestran viremia. Sin embargo, algunas personas con un resultado positivo del análisis de los anticuerpos anti-HBc, pero no de HBsAg o anti-HBs, presentan viremia; en estos casos, las sustituciones de ciertos aminoácidos de algunos virus en la secuencia del HBsAg hacen que el HBsAg resulte indetectable con los enzimoinmunoanálisis actuales. La replicación tan baja del VHB en el hígado de otras personas impediría la detección del ADN del VHB en la sangre (hepatitis B «oculta»). Se recomienda el cribado periódico de personas de alto riesgo y de todos los adultos en una ocasión (junto con los análisis del VHC y el VIH).[A1]

Los niveles séricos o plasmáticos de ALT y del ADN del VHB son marcadores importantes de la gravedad y el pronóstico. La evaluación de la gravedad, incluido el grado de necroinflamación y el estadio de la fibrosis, se ha basado tradicionalmente en la biopsia hepática (fig. 135-1), pero, en la mayoría de los casos, los marcadores serológicos, la elastografía transitoria o las imágenes por impulsos de fuerza de radiación acústica han reemplazado a la biopsia hepática en la evaluación de la gravedad de la hepatitis B crónica previa al tratamiento.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Los pacientes con hepatitis B crónica deben vacunarse de la hepatitis A, abstenerse del alcohol y evitar los inmunodepresores a menos que sea absolutamente necesario. Los pacientes infectados por el VHB que necesiten corticoesteroides, rituximab u otro tipo de quimioterapia frente a otros trastornos deben recibir entecavir (0,5 mg/día), tenofovir disoproxil fumarato (245 mg/día) o tenofovir alafenamida (25 mg/día) durante el tratamiento y hasta 12 meses después de su cese como profilaxis contra la reactivación de la hepatitis B.

Los objetivos terapéuticos de la hepatitis B crónica consisten en suprimir la replicación del VHB, reducir la actividad histológica de la hepatitis crónica, y disminuir el riesgo de cirrosis y hepatocarcinoma.[4,5] La infección por el VHB no se logra erradicar por completo debido a la persistencia del ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc) en el núcleo de los hepatocitos infectados. En consecuencia, el tratamiento persigue reducir al mínimo los niveles de ADN del VHB –a ser posible, por debajo del límite de detección de los ensayos de PCR en tiempo real o TMA (10-15 UI/ml)– para que el grado de supresión viral facilite la remisión bioquímica, una mejora histológica y la prevención de complicaciones.

Para el tratamiento de la hepatitis B crónica se dispone de dos tipos diferentes de medicamentos: el interferón α (IFN-α) pegilado y los análogos de los nucleósidos/nucleótidos. El IFN-α2a pegilado, administrado por vía subcutánea en dosis de 180 μg/semana durante 48 semanas, mejora varios marcadores de la infección por el VHB tanto en pacientes HBeAg-positivos (tabla 135-3) como HBeAg-negativos (tabla 135-4). Los efectos secundarios más frecuentes del IFN-α comprenden síntomas seudogripales después de las inyecciones, fatiga, anorexia, pérdida de peso y alopecia. Los efectos secundarios más preocupantes son la neutropenia, la trombocitopenia, la ansiedad, la irritabilidad, la depresión y la ideación suicida.

Los análogos de los nucleósidos (p. ej., entecavir) requieren tres fosforilaciones para activarse, mientras que los análogos de los nucleótidos (p. ej., tenofovir) solo requieren dos. Estos medicamentos se administran por vía oral (p.o.) una vez al día en las siguientes dosis: 0,5 mg de entecavir, 245 mg de tenofovir administrado como el profármaco tenofovir disoproxil fumarato, o 25 mg de tenofovir administrado como el profármaco tenofovir alafenamida. Todos surten beneficios a corto plazo sobre diversos marcadores de infección por el VHB en pacientes HBeAg-positivos (v. tabla 135-3) y HBeAg-negativos (v. tabla 135-4). El entecavir y el tenofovir se utilizan porque son los inhibidores más potentes de la replicación del VHB,[A2,A3] y los que menos probabilidades ofrecen de seleccionar las variantes resistentes del VHB. Estos medicamentos se suelen tolerar bien. Con el tenofovir disoproxil fumarato rara vez se observan alteraciones de la función renal y una disminución de la densidad mineral ósea; estos efectos secundarios no se advierten con el tenofovir alafenamida, porque el compuesto activo se concentra en el hígado.

El tratamiento de los pacientes se planteará cuando sus niveles de ADN del VHB excedan de 2.000 UI/ml y/o sus niveles séricos de ALT resulten anormales si la evaluación no invasiva o la biopsia hepática revelan una necroinflamación activa moderada o grave, fibrosis o ambas. Los pacientes con un nivel de ADN del VHB superior a 20.000 UI/ml y ALT mayor que el doble del límite alto de la norma precisan tratamiento con independencia del grado de fibrosis. Las indicaciones de tratamiento también deben considerar la edad, el estado de salud del paciente, así como la disponibilidad de antivirales en los distintos países. Los pacientes en la fase de inmunotolerancia y los que tienen una hepatitis leve en la biopsia hepática o marcadores no invasivos no deben ser tratados, pero precisan vigilancia de los niveles de ALT y del ADN del VHB. Los pacientes con cirrosis compensada y ADN del VHB detectable necesitan tratamiento, incluso si sus niveles de ALT son normales, sus niveles de ADN del VHB se encuentran por debajo de 2.000 UI/ml o concurren ambas circunstancias. Los pacientes con cirrosis descompensada requieren un tratamiento antiviral urgente.

Cabe considerar dos estrategias de tratamiento: IFN-α pegilado durante 48 semanas o tratamiento oral prolongado con análogos de los nucleósidos/nucleótidos. No parece que su combinación mejore la tasa de respuesta virológica sostenida después del tratamiento.

El IFN-α pegilado puede inducir una respuesta virológica sostenida, definida como una seroconversión anti-HBe sostenida (eliminación del HBeAg, que se ve reemplazado por anticuerpos anti-HBe) y un nivel de ADN del VHB por debajo de 2.000 UI/ml después de un ciclo de tratamiento de 48 semanas; a veces se advierte un rebote de ALT cuando un paciente con respuesta satisfactoria al tratamiento elimina el HBeAg. El tratamiento con IFN-α pegilado puede considerarse una opción de tratamiento inicial en pacientes con hepatitis B crónica HBeAg-positiva o HBeAg-negativa de leve a moderada. En la práctica, debería reservarse para los pacientes con la máxima probabilidad de respuesta virológica sostenida fuera del tratamiento: pacientes HBeAg-positivos con altos niveles basales de ALT (más de 3 veces el límite superior de la norma) y niveles de ADN del VHB inferiores a 2×10^6 UI/ml. El tratamiento con IFN-α pegilado está contraindicado en pacientes con cirrosis avanzada y en pacientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

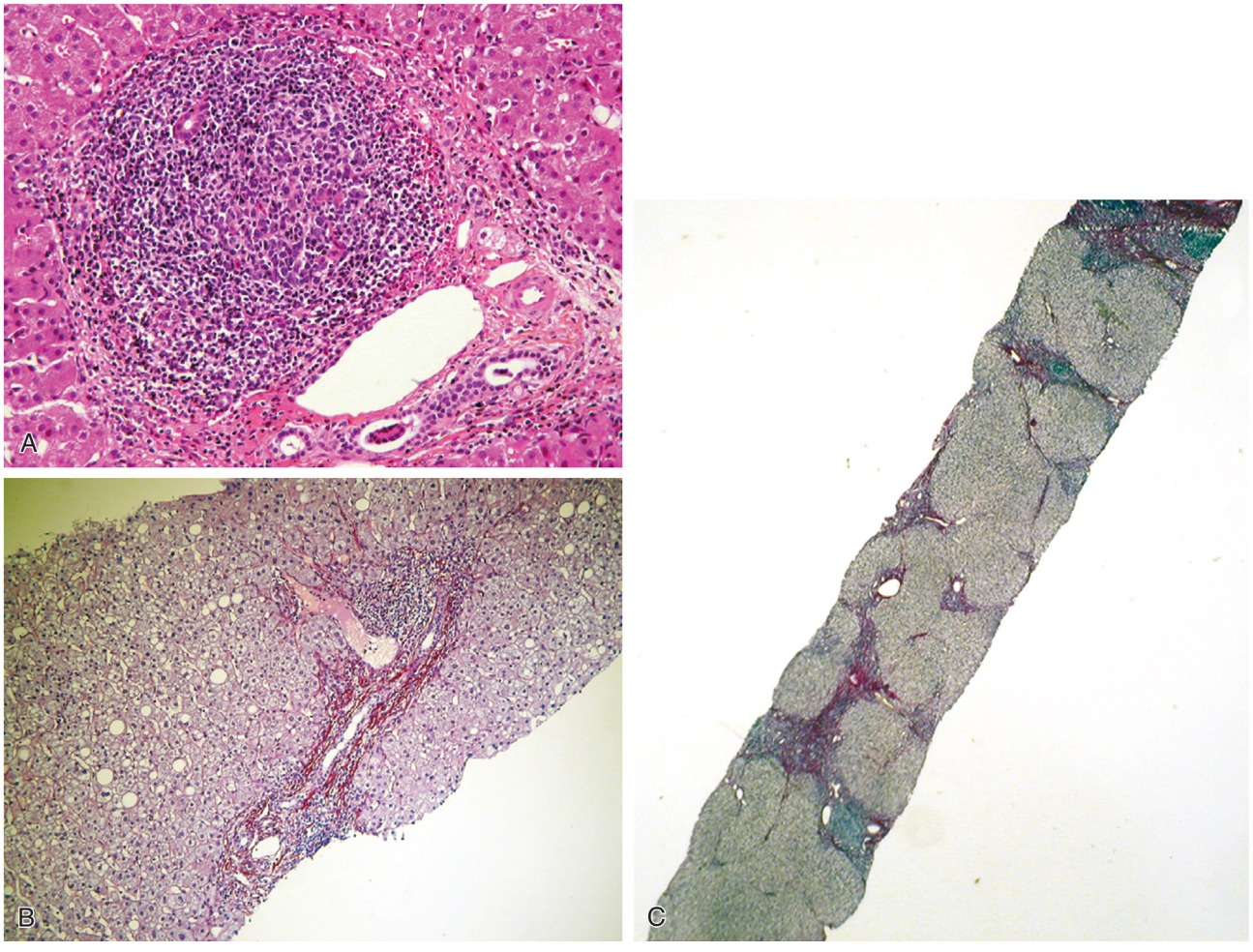

FIGURA 135-1. Biopsias hepáticas de pacientes con hepatitis C crónica. A. Nódulo linfoide con centro germinal; hepatitis de interfaz mínima (hemateína-eosina, ×200). **B.** Fibrosis leve, puntuación de Metavir F1 (rojo sirio-hemalum, ×100). **C.** Fibrosis extensa, puntuación Metavir F3 (rojo sirio-hemalum, ×20). (Por cortesía del Prof. Elie-Serge Zafrani, Department of Pathology, Henri Mondor Hospital, Créteil, Francia.)

inmunodeprimidos. Los pacientes infectados por los genotipos A y B del VHB suelen responder mejor al tratamiento con IFN-α que los infectados por los genotipos C y D, pero el valor predictivo del genotipo del VHB es escaso en un caso determinado. Los pacientes que no logran una respuesta virológica sostenida después de un solo ciclo de IFN-α pegilado son candidatos al tratamiento con análogos de los nucleósidos/nucleótidos.

El tratamiento a largo plazo con análogos de nucleósidos/nucleótidos está indicado en la mayoría de los pacientes con hepatitis B crónica. Como monoterapia de primera línea se recomienda el tenofovir (se comercializa como tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir alafenamida dirigido al hígado) o el entecavir, que son los medicamentos más potentes con un perfil de resistencia óptimo. Entecavir o tenofovir alafenamida deben seleccionarse frente a tenofovir disoproxil fumarato en pacientes > 60 años, pacientes con enfermedad ósea (uso crónico de esteroides o uso de otros medicamentos que empeoran la densidad ósea, antecedentes de fractura por fragilidad, osteoporosis) y pacientes con alteración renal (FGe < 60 ml/min/1,73 m^2, albuminuria > 30 mg/24 h o proteinuria moderada en tira reactiva, fosfato bajo < 2,5 mg/dl, diálisis). El ADN del VHB se debe suprimir hasta niveles indetectables (< 10-15 UI/ml) con un análisis sensible basado en la PCR en tiempo real o en la TMA. Si el nivel de ADN del VHB se reduce, pero sigue siendo detectable en un paciente que cumple los requisitos, puede añadirse el otro preparado; sin embargo, se desconoce la seguridad a largo plazo de la combinación de tenofovir y entecavir. Cuando los pacientes HBeAg-positivos seroconvierten para convertirse en anti-HBe-positivos o HBeAg-negativos, eliminan el HBsAg (con o sin seroconversión anti-HBs), por lo que el tratamiento debe mantenerse por lo menos 12 meses más. En los demás casos, el tratamiento se continuará de manera indefinida; la adherencia terapéutica reviste mucha importancia.

Los rebotes virológicos –definidos por una elevación posterior del nivel de ADN del VHB de 1 log o más por encima del nadir– en los pacientes que reciben entecavir o tenofovir se deben exclusivamente al incumplimiento terapéutico. El rebote virológico suele ir seguido, unas semanas después, de un rebote bioquímico con una elevación por encima de la norma de los niveles de ALT previamente normales. Si un paciente experimenta resistencia a cualquier análogo de los nucleósidos/nucleótidos que no sea el entecavir o el tenofovir, el cambio al tenofovir (tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir alafenamida) y la posible adición de entecavir representan las únicas estrategias eficaces, aunque se desconoce la seguridad a largo plazo de la combinación de tenofovir y entecavir. En los pacientes con resistencia a la lamivudina, la telbivudina o el entecavir, el tratamiento se cambiará a tenofovir. Los pacientes con resistencia al adefovir pasarán a recibir tenofovir y se añadirá entecavir si hay mesetas de ADN del VHB. Los pacientes con multirresistencia recibirán la combinación de tenofovir y entecavir. La combinación de tenofovir y emtricitabina, un análogo de los nucleósidos similar a la lamivudina, en un solo comprimido (aprobado para el tratamiento de la infección por el VIH, pero no por el VHB) también supone una opción válida en los casos de resistencia a cualquiera de estos fármacos.

En los pacientes con cirrosis, la única opción es el tratamiento con análogos de los nucleósidos/nucleótidos. En los pacientes con una enfermedad descompensada, el tratamiento antiviral eficaz con entecavir o tenofovir suele estabilizar el estado del paciente y retrasar o evitar además la necesidad de un trasplante de hígado. Si fuera necesario el trasplante, la administración después del trasplante de inmunoglobulinas anti-VHB en combinación con el entecavir o el tenofovir previene la reaparición del VHB en la gran mayoría de los casos. Los pacientes con un riesgo bajo de recidiva pueden suspender las inmunoglobulinas anti-VHB, pero deben continuar la monoprofilaxis con entecavir o tenofovir.

PRONÓSTICO

Cada año, el 0,5% de los portadores inactivos de HBsAg eliminan de manera espontánea el HBsAg y la mayoría adquieren anticuerpos anti-HBs. Puede haber reactivaciones en portadores inactivos del VHB, sobre todo si sufren una inmunodepresión, como sucede durante el tratamiento de otros trastornos con corticoesteroides, rituximab u otros quimioterapéuticos. Las reactivaciones del VHB suelen evolucionar de manera subfulminante o fulminante.

El riesgo de cirrosis (cap. 139) en la hepatitis B crónica es del 2-10% por año y se asocia de manera significativa a niveles mayores de ADN del VHB, una edad más alta, el consumo de alcohol, la coinfección por otros virus hepatótropos y la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La incidencia acumulativa de descompensación hepática se aproxima al 15-20% a los 5 años en pacientes con cirrosis compensada. Las complicaciones de la cirrosis, como el hepatocarcinoma, figuran

TABLA 135-3 RESULTADOS DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B CRÓNICA HBeAg-POSITIVA A LOS 6 MESES DEL TRATAMIENTO CON IFN-α PEGILADO (PegIFN-α) DURANTE 48 O 52 SEMANAS Y A LAS 48 O 52 SEMANAS DEL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS/NUCLEÓTIDOS

		PegIFN-α	*ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS/NUCLEÓTIDOS*		
	GRUPOS DE CONTROL/ PLACEBO	**PegIFN-α2a, 180 µg UNA VEZ POR SEMANA**	**ENTECAVIR, 0,5 mg AL DÍA**	**TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, 245 mg AL DÍA**	**TENOFOVIR ALAFENAMIDA, 25 mg AL DÍA**
Seroconversión anti-HBe	4-6%	32%	21%	21%	10%
ADN del VHB < 60-80 UI/ml	0-17%*	14%	67%	76%	64%‡
Normalización de ALT†	7-24%	41%	68%	68%	72%
Eliminación de HBsAg	0-1%	3%	2%	3%	1%

*Los niveles de ADN del VHB se evaluaron mediante varios análisis moleculares con diferentes límites inferiores de detección.
†La definición de normalización de ALT varía entre los diferentes estudios.
‡El límite inferior de detección/cuantificación del ADN del VHB difirió en los distintos estudios (< 29 UI/ml en los estudios con tenofovir alafenamida).
Ag, antígeno; ALT, alanina aminotransferasa; HBe, antígeno e de la hepatitis B; HBs, antígeno de superficie de la hepatitis B; IFN, interferón; VHB, virus de la hepatitis B.
Modificado de EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67:370-398.

TABLA 135-4 RESULTADOS DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B CRÓNICA HBeAg-NEGATIVA A LOS 6 MESES DEL TRATAMIENTO CON IFN-α PEGILADO (PegIFN-α) DURANTE 48 SEMANAS Y A LAS 48 O 52 SEMANAS DEL TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS/NUCLEÓTIDOS

		PegIFN-α	*ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS/NUCLEÓTIDOS*		
	GRUPOS DE CONTROL/ PLACEBO	**PegIFN-α2a, 180 µg UNA VEZ POR SEMANA**	**ENTECAVIR, 0,5 mg AL DÍA**	**TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, 245 mg AL DÍA**	**TENOFOVIR ALAFENAMIDA, 25 mg AL DÍA**
ADN del VHB < 60-80 UI/ml	0-20%*	19%	90%	93%	94%‡
Normalización de ALT†	10-29%	59%	78%	76%	83%
Eliminación de HBsAg	0%	4%	0%	0%	0%

*Los niveles de ADN del VHB se evaluaron mediante varios análisis moleculares con diferentes límites inferiores de detección.
†La definición de normalización de ALT varía entre los diferentes estudios.
‡El límite inferior de detección/cuantificación del ADN del VHB difirió en los distintos estudios (< 29 UI/ml en los estudios con tenofovir alafenamida).
Ag, antígeno; ALT, alanina aminotransferasa; HBe, antígeno e de la hepatitis B; HBs, antígeno de superficie de la hepatitis B; IFN, interferón; VHB, virus de la hepatitis B.
Modificado de EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67:370-398.

entre las causas principales de mortalidad en los pacientes infectados por el VHB, y la incidencia anual de muerte es del 3-4%. Sin embargo, en los pacientes tratados con entecavir/tenofovir de modo prolongado, la supervivencia actual a los 8 años se asemeja a la de la población general.[6] La probabilidad de sufrir hepatocarcinoma (cap. 181) es del 1% anual en los pacientes sin cirrosis y del 2-8% anual en los pacientes que tienen cirrosis, y se asocia de manera significativa a niveles mayores de ADN del VHB, sexo masculino, edad avanzada, antecedentes familiares de hepatocarcinoma, reversión de un estado anti-HBe-positivo a otro HBeAg-positivo y coinfección por otros virus hepatótropos. Los portadores del VHB que tienen cirrosis o que tienen riesgo de hepatocarcinoma precisan un cribado cada 6-12 meses mediante ecografía y medición de los niveles de α-fetoproteína.

El aspecto histológico del hígado, incluidas la necroinflamación y la fibrosis, mejora en los pacientes con hepatitis B crónica que reciben tratamiento prolongado con análogos de los nucleósidos/nucleótidos y que mantienen niveles reducidos o indetectables de ADN del VHB. Además, los riesgos de cirrosis, descompensación cirrótica y hepatocarcinoma disminuyen de manera significativa, pero no desaparecen, en comparación con los pacientes no tratados, sobre todo si el paciente sufre ya una cirrosis o refiere antecedentes familiares de hepatocarcinoma.

HEPATITIS C CRÓNICA

EPIDEMIOLOGÍA

El VHC, presente en todos los continentes, causa una infección crónica a alrededor de 58 millones de personas. Se estima que la prevalencia de la infección crónica por el VHC, que varía según la región geográfica, es del 0,7% en EE. UU. (afecta a 2,4 millones de personas), el 0,5% en toda América, el 1,3% en Europa, el 0,5% en el Sudeste Asiático, el 0,9% en África y el 0,5% en la región del Pacífico occidental. La mayor prevalencia se da en Egipto (el 9% en total, pero hasta el 40% en ciertas zonas rurales), donde la infección se propagó al principio a través de las inyecciones intramusculares para la esquistosomiasis durante las campañas de tratamiento lanzadas hace varios decenios. El virus de la hepatitis C aún causa más muertes en EE. UU. que el VIH, en gran parte porque la mayoría de los casos no están diagnosticados, y causa unas 290.000 muertes al año en todo el mundo.

BIOPATOLOGÍA

La infección aguda por el VHC se cronifica en un 50-80% de los casos, dependiendo de la edad de infección (niños frente a adultos, respectivamente). Ni siquiera los pacientes que se recuperan de forma espontánea y mantienen anticuerpos detectables contra el VHC están protegidos frente a la reinfección. La persistencia de la infección guarda relación con una respuesta cualitativa y cuantitativa anómala de los linfocitos T $CD4^+$ auxiliares y de los linfocitos T citotóxicos que no logra erradicar la infección. La plasticidad de los genomas virales explica la coexistencia de poblaciones estrechamente relacionadas, pero genéticamente diferentes, de virus en equilibrio en el entorno replicativo del paciente. Esta diversidad genética permite la selección de poblaciones virales variantes que se generan de forma constante por cambios en el entorno de replicación.

La infección crónica por el VHC causa lesiones necroinflamatorias de diversa gravedad, a veces asociadas a la esteatosis, es decir, la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos. El VHC no es un virus citopático. El daño hepático de la hepatitis C crónica se relaciona con la acción de los efectores inmunitarios que reconocen y destruyen los hepatocitos infectados que expresan en su superficie los antígenos del VHC y con la producción local de diversas citocinas y quimiocinas. La inflamación crónica desencadena la fibrogenia mediante una activación de las células hepáticas estrelladas. La fibrosis progresa con un ritmo no lineal que suele ser mayor en la tercera edad, en los hombres y en caso de ingesta crónica de alcohol, coinfecciones virales o inmunodepresión. La gravedad de la hepatitis crónica es independiente del nivel de ARN del VHC y del genotipo del VHC. Esta inflamación crónica y la progresión de la fibrosis predisponen a la cirrosis (cap. 139), presente en el 20% de los pacientes infectados por el VHC, y al hepatocarcinoma (cap. 181), cuya tasa de incidencia alcanza el 1-5% anual en los pacientes con cirrosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hepatitis C aguda (cap. 134) suele cursar de manera asintomática y, por tanto, no se diagnostica. El síntoma más común asociado a la infección crónica del VHC es la fatiga, pero puede pasar desapercibido durante años. Los niveles de ALT se elevan de forma moderada y fluctúan; a veces se mantienen normales durante semanas o meses a pesar de la hepatitis activa en la biopsia. Algunos pacientes con cirrosis manifiestan una colestasis moderada. Los pacientes con cirrosis (cap. 139), hepatocarcinoma (cap. 181) o ambos manifiestan los signos característicos asociados a estos trastornos.

El VHC es la causa principal de crioglobulinemia mixta de tipo II y de tipo III (cap. 173). En el 50-70% de los casos se observan niveles bajos de crioglobulinas circulantes, que contienen ARN del VHC, anticuerpos anti-VHC, factor reumatoide y niveles bajos de complemento, mientras que en el 70% de los casos se advierte una elevación del factor reumatoide (cap. 243). Menos del 1% de los pacientes infectados

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

por el VHC experimentan síntomas de vasculitis crioglobulinémica (cap. 249), entre ellos fatiga, mialgias, artralgias, erupciones (púrpura, urticaria, vasculitis leucocítica), neuropatía y glomerulonefritis membranoproliferativa.[7] La crioglobulinemia puede resultar grave y originar una enfermedad renal terminal o neuropatías graves; la crioglobulinemia prolongada se ha relacionado con los linfomas no hodgkinianos de linfocitos B (cap. 171).

Algunos pacientes infectados por el VHC presentan títulos bajos de anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso, que carecen, sin embargo, de relevancia clínica. Se ha señalado que el VHC desencadena síntomas de porfiria cutánea tarda (cap. 194), y se ha propuesto una asociación con el liquen plano (cap. 405).

DIAGNÓSTICO

La infección crónica por el VHC se define como la persistencia del ARN del VHC durante más de 6 meses. La hepatitis C crónica se diagnostica por la presencia simultánea de anticuerpos anti-VHC y de ARN del VHC (o antígeno *core* del VHC cuando esté disponible). La replicación detectable del VHC en ausencia de anticuerpos anti-VHC se da casi exclusivamente en pacientes profundamente inmunodeprimidos, en hemodiálisis o con agammaglobulinemia.

La estrategia para el cribado del VHC varía en las diferentes regiones según la prevalencia local. En EE. UU., se recomienda realizar el cribado del VHC una vez entre los 18 y los 79 años para todo el mundo. El cribado del VHC se basa en la detección de anticuerpos anti-VHC en un laboratorio centralizado. Sin embargo, las pruebas realizadas en el lugar de atención del paciente, como las pruebas diagnósticas rápidas con sangre total (pinchazo en el dedo) o saliva, (o la sangre total extraída en manchas de sangre seca mediante pinchazo en el dedo), podrían mejorar el acceso al cribado y la vinculación a la atención sanitaria. La confirmación de la infección se basa en la detección del ARN del VHC mediante un método molecular o, como alternativa, del antígeno *core* del VHC mediante un inmunoensayo enzimático. Se recomienda realizar análisis condicionados (confirmación del ARN del VHC en la misma muestra que se utilizó para detectar el anticuerpo anti-VHC) para mejorar la vinculación a la atención sanitaria. El nivel de replicación del VHC no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad hepática o con el riesgo de progresión a la cirrosis o al hepatocarcinoma.

Ya no se recomienda la determinación del genotipo del VHC. Las pruebas de laboratorio suelen revelar niveles elevados de factor reumatoide monoclonal y de crioglobulinas.

TRATAMIENTO

La infección crónica por el VHC se cura con la terapia antiviral. El objetivo terapéutico es lograr una respuesta virológica sostenida, definida como un valor indetectable del ARN del VHC a las 12 semanas (posiblemente a las 24 semanas) de la finalización del tratamiento (análisis sensible del ARN del VHC con un límite inferior de detección de 10-20 UI/ml). La respuesta virológica sostenida se corresponde con la curación definitiva de la infección.

Todos los pacientes con una infección crónica por el VHC, tanto si se han expuesto ya al tratamiento como si no, precisan tratamiento sin demora, con independencia de la gravedad de la enfermedad hepática o de las manifestaciones extrahepáticas, excepto en situaciones muy poco habituales en las que se advierte alguna contraindicación para la medicación oral frente al VHC. Se requiere una evaluación no invasiva de la fibrosis hepática antes del tratamiento para identificar a los pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis y que, por lo tanto, necesitarán un seguimiento posterior por la posible aparición de hepatocarcinoma. Antes de iniciar el tratamiento se requiere también una evaluación cuidadosa de las interacciones medicamentosas (www.hep-druginteractions.org).

Los regímenes de tratamiento se basan en combinaciones de fármacos antivirales administrados por vía oral (cap. 328) que tienen propiedades antivirales pangenotípicas (es decir, son activos contra todos los genotipos y subtipos conocidos del VHC). Estas combinaciones proporcionan una respuesta virológica sostenida y curan la infección en más del 95% de los pacientes. Los fármacos actuales contra el VHC pertenecen a tres clases: los análogos de nucleótidos (sofosbuvir), los inhibidores de la proteasa (glecaprevir, voxilaprevir) y los inhibidores de NS5A (daclatasvir, velpatasvir, pibrentasvir). Estos medicamentos, que se comercializan de manera independiente (sofosbuvir, daclatasvir) o en asociaciones en dosis fijas de dos o tres fármacos en un solo comprimido (sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir), son seguros y bien tolerados; el dolor de cabeza y la fatiga constituyen los efectos secundarios notificados con más frecuencia. Las formulaciones genéricas de los medicamentos contra el VHC se comercializan en los países con ingresos bajos y medios y se pueden utilizar, siempre que el proveedor cumpla y garantice los controles de calidad.

Debido a su eficacia virológica, facilidad de uso, seguridad y tolerabilidad, deben utilizarse regímenes combinados pangenotípicos para tratar la hepatitis C crónica. El tratamiento se rige por la presencia de cirrosis compensada o descompensada y la exposición previa a fármacos orales contra el VHC. Los pacientes infectados por el VHC pueden tratarse con uno de cuatro regímenes[8-10] (tabla 135-5): la combinación de dosis fija de sofosbuvir y velpatasvir;[A4-A6] la combinación de dosis fija de glecaprevir y pibrentasvir;[A7-A12] la combinación triple de dosis fija de sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir;[A13] y la combinación de sofosbuvir con la combinación de dosis fija de glecaprevir y pibrentasvir. En entornos en los que estas combinaciones no están disponibles o no son asequibles, la combinación pangenotípica de sofosbuvir y daclatasvir, a menudo disponible como medicamentos genéricos, también puede utilizarse con una alta probabilidad de respuesta virológica sostenida.

El sofosbuvir/velpatasvir debe administrarse durante 12 semanas a pacientes con hepatitis C crónica sin cirrosis o con cirrosis compensada. El glecaprevir/pibrentasvir debe administrarse durante 8 semanas en pacientes sin cirrosis y en pacientes con cirrosis compensada que no hayan recibido tratamiento, y durante 12 semanas en pacientes con cirrosis compensada en los que haya fracasado un tratamiento previo con interferón α pegilado y/o sofosbuvir más ribavirina.

Si el paciente no muestra una respuesta virológica sostenida después del tratamiento con regímenes orales contra el VHC, la repetición de la combinación triple de sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir durante 12 semanas proporciona una tasa elevada de respuesta virológica sostenida.[A14] En los pacientes muy difíciles de curar (pacientes que no consiguieron en dos o más ocasiones una respuesta virológica sostenida tras un régimen combinado que incluyera un inhibidor de la proteasa y/o un inhibidor de NS5A), debe administrarse la combinación triple de sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir, o la combinación triple de sofosbuvir y glecaprevir/pibrentasvir durante 12 semanas con ribavirina en función del peso (1.000 o 1.200 mg en pacientes < 75 kg o ≥ 75 kg, respectivamente), y/o la duración del tratamiento puede prolongarse a 16 o 24 semanas.

El riesgo de hepatopatía avanzada aumenta de modo significativo en pacientes con otras causas asociadas de enfermedad hepática; por eso, los pacientes con hepatitis C crónica deben abstenerse de consumir alcohol y vacunarse de las hepatitis A y B, a menos que concurran otras contraindicaciones (cap. 15).

Pacientes coinfectados por el VIH

Las indicaciones de tratamiento y la respuesta virológica al tratamiento de los pacientes con una infección asociada por el VIH son las mismas que si no coexistiera esta infección. La única diferencia es la posible interacción con los antirretrovirales.[A15,A16]

Pacientes con cirrosis descompensada o recidiva de la hepatitis C después del trasplante de hígado

En pacientes con cirrosis descompensada o antecedentes de descompensación, los inhibidores de la proteasa están contraindicados, por lo que estos pacientes deben ser tratados con la combinación de sofosbuvir y velpatasvir más ribavirina en función del peso (1.000 mg para pacientes < 75 kg, 1.200 mg para pacientes ≥ 75 kg). Cuando la ribavirina no se puede utilizar por alguna contraindicación (anemia, enfermedad coronaria o cerebrovascular importante, o insuficiencia renal) o por mala tolerancia, se recomienda un tratamiento de 24 semanas sin ribavirina. Como la ribavirina es teratógena, resulta esencial que tanto hombres como mujeres empleen un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento y hasta por lo menos los 6 meses siguientes.

Si el paciente sufre una cirrosis descompensada y está indicado el trasplante de hígado (cap. 140) y tiene una puntuación MELD (modelo para la hepatopatía terminal) inferior a 20 (v. tabla 139-2), probablemente se beneficiará de la curación de la hepatitis C antes del trasplante. En los pacientes con hepatopatías más graves (puntuación MELD > 20) se recomienda el trasplante seguido del tratamiento de la reinfección del injerto con sofosbuvir y velpatasvir o con glecaprevir y pibrentasvir.

PRONÓSTICO

La eliminación espontánea del VHC en pacientes con hepatitis C crónica es excepcional. El nivel de ARN del VHC no tiene valor pronóstico en la hepatitis C crónica. Se estima que, si no se administra tratamiento, el 20% de los pacientes con hepatitis C crónica experimentan cirrosis (cap. 139) tras una media de 20 años de progresión. La cirrosis permanece compensada durante muchos años en la gran mayoría de los pacientes, pero la descompensación ocurre con una tasa anual del 2-5% en los pacientes cirróticos. Tras la primera descompensación, la tasa anual de mortalidad relacionada con la hipertensión portal, la insuficiencia hepatocelular y el hepatocarcinoma es del 10%, con una tasa de supervivencia del 50% a los 5 años. El riesgo de muerte aumenta con la edad avanzada, el sexo masculino y la gravedad de la cirrosis.

El hepatocarcinoma (cap. 181) es raro en pacientes con hepatitis C crónica sin cirrosis. En los pacientes con cirrosis, la incidencia anual del hepatocarcinoma es del 2-4%, y aumenta entre los que tienen cirrosis compensada. El VHC se ha convertido en la causa más habitual de hepatocarcinoma en la mayoría de los países industrializados.

Después del tratamiento satisfactorio contra el VHC, el riesgo de hepatocarcinoma desaparece entre los pacientes sin cirrosis u otras causas de enfermedad hepática. El riesgo se reduce considerablemente, pero no desaparece en los pacientes con cirrosis, sobre todo en presencia de otras causas de enfermedad hepática. Las recaídas tardías en pacientes que han logrado una respuesta virológica sostenida suelen consistir en reinfecciones de personas con conductas de alto riesgo.

HEPATITIS D CRÓNICA

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por el VHD solo ocurre en portadores de HBsAg. Solo aproximadamente el 2% de los pacientes coinfectados agudamente por el VHD y el VHB desarrollan una hepatitis D crónica. Sin embargo, en los portadores crónicos del VHB sobreinfectados por el VHD, el 90% de los pacientes se convierten en portadores crónicos del VHD. En general, el 4,5% de los portadores crónicos del HBsAg, es decir, unos 12 millones de individuos, están infectados crónicamente por el VHD.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hepatitis D crónica suele ser grave y más del 80% de los pacientes sufren cirrosis. En comparación con quienes solo padecen una hepatitis B crónica, los pacientes con infección crónica por el VHB y el VHD tienen una probabilidad triple de presentar hepatocarcinoma y doble de morir.

DIAGNÓSTICO

Los marcadores de la infección por el VHD deben examinarse al menos una vez en cada portador crónico de HBsAg. Los anticuerpos totales anti-HD permanecen en niveles altos en la infección crónica por el VHD, y el ARN del VHD está presente. Aunque todos los portadores crónicos del VHD también sean portadores crónicos de HBsAg, los portadores crónicos del VHD suelen mostrar niveles bajos o indetectables de ADN del VHB, porque el VHD inhibe la replicación del VHB.

PREVENCIÓN

La infección crónica por el VHD se previene con la vacuna del VHB, porque las personas protegidas contra el VHB no se pueden infectar por el VHD. Los portadores crónicos de HBsAg extremarán las cautelas habituales de higiene y de conducta para evitar la sobreinfección por el VHD. Una vez producida la infección aguda por el VHD, no se dispone de ninguna estrategia de prevención secundaria.

TRATAMIENTO

El IFN-α2a pegilado (180 µg una vez a la semana) durante 48 semanas puede proporcionar una tasa de respuesta virológica con el tratamiento que se aproxima al 50%,[11] pero solo el 25% de los pacientes presentan un ARN del VHD indetectable a las 24 semanas de la finalización del tratamiento. El tratamiento de mayor duración podría aumentar las tasas de respuesta virológica.

La bulevirtida, un inhibidor de la entrada del VHD (2 mg una vez al día mediante inyección subcutánea como monoterapia o coadministrada con un nucleósido o un análogo de nucleótido para el tratamiento de la infección subyacente por el VHB),[A17] también suprime el VHD. Se desconoce la duración óptima del tratamiento, que debe continuarse mientras se asocie a un beneficio clínico. Queda por determinar si los pacientes infectados por el VHD podrían beneficiarse de la combinación de bulevirtida e IFN-α2a pegilado.

TABLA 135-5 REGÍMENES ANTIVIRALES PARA LA INFECCIÓN CRÓNICA POR HEPATITIS C

POBLACIÓN TRATADA	ESTADO DE CIRROSIS	EXPERIENCIA PREVIA DE TRATAMIENTO	*SOFOSBUVIR/ VELPATASVIR* UN COMPRIMIDO QUE CONTIENE 400 mg DE SOFOSBUVIR Y 100 mg DE VELPATASVIR UNA VEZ AL DÍA	*GLECAPREVIR/ PIBRENTASVIR* TRES COMPRIMIDOS QUE CONTIENEN 100 mg DE GLECAPREVIR Y 40 mg DE PIBRENTASVIR UNA VEZ AL DÍA CON ALIMENTOS	*SOFOSBUVIR/ VELPATASVIR/ VOXILAPREVIR* UN COMPRIMIDO QUE CONTIENE 400 mg DE SOFOSBUVIR, 100 mg DE VELPATASVIR Y 100 mg DE VOXILAPREVIR UNA VEZ AL DÍA	*SOFOSBUVIR + GLECAPREVIR/ PIBRENTASVIR* UN COMPRIMIDO QUE CONTIENE 400 mg DE SOFOSBUVIR MÁS TRES COMPRIMIDOS QUE CONTIENEN 100 mg DE GLECAPREVIR Y 40 mg DE PIBRENTASVIR UNA VEZ AL DÍA CON ALIMENTOS	*SOFOSBUVIR + DACLATASVIR** UN COMPRIMIDO QUE CONTIENE 400 mg DE SOFOSBUVIR MÁS UN COMPRIMIDO QUE CONTIENE 60 mg DE DACLATASVIR UNA VEZ AL DÍA
Sin tratamiento previo o con experiencia en el tratamiento (interferón α pegilado y/o sofosbuvir más ribavirina)	Sin cirrosis	Sin tratamiento previo	12 semanas	8 semanas	No	No	12 semanas
		Con experiencia en el tratamiento	12 semanas	8 semanas	No	No	12 semanas
	Cirrosis compensada	Sin tratamiento previo	12 semanas	8 semanas	No	No	12 semanas
		Con experiencia en el tratamiento	12 semanas	12 semanas	No	No	12 semanas
Falta de respuesta virológica sostenida tras el tratamiento con fármacos antivirales orales de acción directa	Sin cirrosis	Primer fracaso de los antivirales orales de acción directa	No	No	12 semanas	No	24 semanas con ribavirina†
		Pacientes muy difíciles de curar (pacientes que no consiguieron en dos o más ocasiones una respuesta virológica sostenida tras un régimen combinado que incluyera un inhibidor de la proteasa y/o un inhibidor de NS5A)	No	No	12, 16 o 24 semanas ± ribavirina†	12, 16 o 24 semanas ± ribavirina†	24 semanas con ribavirina†
	Cirrosis compensada	Primer fracaso de los antivirales orales de acción directa	No	No	12 semanas	No	24 semanas con ribavirina†
		Pacientes muy difíciles de curar (pacientes que no consiguieron en dos o más ocasiones una respuesta virológica sostenida tras un régimen combinado que incluyera un inhibidor de la proteasa y/o un inhibidor de NS5A)	No	No	12, 16 o 24 semanas ± ribavirina†	12, 16 o 24 semanas ± ribavirina†	24 semanas con ribavirina†

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 135-5 REGÍMENES ANTIVIRALES PARA LA INFECCIÓN CRÓNICA POR HEPATITIS C *(cont.)*

POBLACIÓN TRATADA	ESTADO DE CIRROSIS	EXPERIENCIA PREVIA DE TRATAMIENTO	*SOFOSBUVIR/ VELPATASVIR* UN COMPRIMIDO QUE CONTIENE 400 mg DE SOFOSBUVIR Y 100 mg DE VELPATASVIR UNA VEZ AL DÍA	*GLECAPREVIR/ PIBRENTASVIR* TRES COMPRIMIDOS QUE CONTIENEN 100 mg DE GLECAPREVIR Y 40 mg DE PIBRENTASVIR UNA VEZ AL DÍA CON ALIMENTOS	*SOFOSBUVIR/ VELPATASVIR/ VOXILAPREVIR* UN COMPRIMIDO QUE CONTIENE 400 mg DE SOFOSBUVIR, 100 mg DE VELPATASVIR Y 100 mg DE VOXILAPREVIR UNA VEZ AL DÍA	*SOFOSBUVIR + GLECAPREVIR/ PIBRENTASVIR* UN COMPRIMIDO QUE CONTIENE 400 mg DE SOFOSBUVIR MÁS TRES COMPRIMIDOS QUE CONTIENEN 100 mg DE GLECAPREVIR Y 40 mg DE PIBRENTASVIR UNA VEZ AL DÍA CON ALIMENTOS	*SOFOSBUVIR + DACLATASVIR** UN COMPRIMIDO QUE CONTIENE 400 mg DE SOFOSBUVIR MÁS UN COMPRIMIDO QUE CONTIENE 60 mg DE DACLATASVIR UNA VEZ AL DÍA
Cirrosis descompensada	Cirrosis descompensada	Sin tratamiento previo	12 semanas con ribavirina† o 24 semanas si la ribavirina está contraindicada	No	No	No	12 semanas con ribavirina† o 24 semanas si la ribavirina está contraindicada
		Experiencia en tratamiento (cualquier tratamiento recibido)	12 semanas con ribavirina† o 24 semanas si la ribavirina está contraindicada	No	No	No	12 semanas con ribavirina† o 24 semanas si la ribavirina está contraindicada
Hepatitis C recurrente tras un trasplante de hígado	Sin cirrosis	Sin tratamiento previo	12 semanas	12 semanas	No	No	12 semanas
		Experimentados en el tratamiento previo al trasplante	12 semanas	12 semanas	No	No	12 semanas
	Cirrosis compensada	Sin tratamiento previo	12 semanas	12 semanas	No	No	12 semanas
		Experimentados en el tratamiento previo al trasplante (cualquier tratamiento recibido)	12 semanas	12 semanas	No	No	12 semanas
	Cirrosis descompensada	Sin tratamiento previo	12 semanas con ribavirina† o 24 semanas si la ribavirina está contraindicada	No	No	No	12 semanas con ribavirina† o 24 semanas si la ribavirina está contraindicada
		Experimentados en tratamientos previos al trasplante (cualquier tratamiento recibido)	12 semanas con ribavirina† o 24 semanas si la ribavirina está contraindicada	No	No	No	12 semanas con ribavirina† o 24 semanas si la ribavirina está contraindicada

*En contextos donde las otras combinaciones no están disponibles o no son asequibles, donde a menudo están disponibles como medicamentos genéricos.
†La ribavirina debe administrarse en dosis de 1.000 o 1.200 mg en pacientes < 75 kg o ≥ 75 kg, respectivamente.

HEPATITIS E CRÓNICA

La infección por el VHE suele ser una enfermedad aguda autolimitada, si bien en los países desarrollados causa una infección crónica con cirrosis rápidamente progresiva en los receptores de trasplantes de órganos, los pacientes con neoplasias hematológicas que requieren quimioterapia y las personas inmunodeprimidas infectadas por el VIH, ya sea por un virus latente reactivado por la inmunodepresión o por un virus transmitido en el momento del trasplante. Casi todos los casos de infección crónica se han dado en pacientes inmunodeprimidos. Cerca de 1 de cada 3.000 donantes de sangre en Inglaterra muestran positividad para el ARN del VHE, aunque generalmente son seronegativos a pesar de la viremia, y pueden transmitir la infección a más del 40% de los receptores de sus hemoderivados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la hepatitis E aguda se basa en la detección de anticuerpos IgM anti-VHE. El ARN del VHE también se detecta en la sangre o en las heces, donde su presencia es transitoria. Los pacientes inmunodeprimidos, como los receptores de trasplantes de órganos sólidos, con hepatitis E crónica albergan anticuerpos anti-VHE y ARN del VHE reiteradamente positivos en la sangre.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

No existe ningún tratamiento validado para la infección crónica por el VHE.[12] En el contexto de los trasplantes, la reducción de los niveles de inmunosupresión conduce a la eliminación del virus en el 30% de los casos. La ribavirina (600 mg/día) se asocia a una tasa de respuesta virológica sostenida de aproximadamente el 80% y se considera un tratamiento de primera línea.[13] El interferón-α pegilado también puede ser eficaz. La reducción del nivel de inmunodepresión facilita la eliminación del virus por un tercio de los pacientes. Se ha desarrollado una vacuna para prevenir la infección por el VHE que está autorizada en China, pero aún no está disponible en otros países.

HEPATITIS AUTOINMUNITARIA

La hepatitis autoinmunitaria es un trastorno hepático inflamatorio crónico caracterizado por la presencia de autoanticuerpos en el suero, altos niveles de inmunoglobulinas en el suero y una asociación frecuente con otras enfermedades autoinmunitarias.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La hepatitis autoinmunitaria se manifiesta de ordinario entre los 15 y los 25 años o entre los 45 y los 60 años, y es más frecuente en las mujeres. La tasa de incidencia se aproxima a 1,7 de cada 100.000 habitantes y año. Junto con la cirrosis biliar primaria (cap. 141) y la colangitis esclerosante primaria (cap. 141), la hepatitis autoinmunitaria es una de las tres hepatopatías autoinmunitarias más importantes.

Se cree que la hepatitis autoinmunitaria obedece a reacciones autoinmunitarias contra hepatocitos normales de personas genéticamente predispuestas o expuestas a desencadenantes no identificados de un proceso autoinmunitario dirigido contra los antígenos hepáticos. Se han descrito asociaciones con los antígenos leucocíticos humanos (HLA) de clase I B8 y de clase II DR3 y DR52a. Entre los asiáticos, la hepatitis autoinmunitaria se asocia al HLA-DR4.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Thomas DL. Global elimination of chronic hepatitis. *N Engl J Med*. 2019;380:2041-50.
2. GBD 2019 Hepatitis B Collaborators. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7:796-829.
3. Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, et al. Chronic hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2018;392:2313-24.
4. Yardeni D, Chang K-M, Ghany MG. Current best practice in hepatitis B management and understanding long-term prospects for cure. *Gastroenterology*. 2023;164:42-60 e6.
5. Dusheiko G, Agarwal K, Maini MK. New approaches to chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2023;388:55-69.
6. Papatheodoridis GV, Sypsa V, Dalekos G, et al. Eight-year survival in chronic hepatitis B patients under long-term entecavir or tenofovir therapy is similar to the general population. *J Hepatol*. 2018;68:1129-36.
7. Cacoub P, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2021;384:1038-52.
8. AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. HCV guidance: recommendations for testing, managing and treating hepatitis C. Last updated October 25, 2021. https://www.hcvguidelines.org/. Accessed March 31, 2023.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series. *J Hepatol*. 2020;73:1170-218.
10. Abraham GM, Obley AJ, Humphrey LL, et al. World Health Organization guidelines on treatment of hepatitis C virus infection: best practice advice from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2021;174:98-100.
11. Yardeni D, Heller T, Koh C. Chronic hepatitis D—what is changing? *J Viral Hepat*. 2022;29:240-51.
12. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol*. 2018;68:1256-71.
13. Gorris M, van der Lecq BM, van Erpecum KJ, et al. Treatment for chronic hepatitis E virus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2021;28:454-63.
14. Trivedi PJ, Hubscher SG, Heneghan M, et al. Grand round: autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2019;70:773-84.
15. Gordon V, Adhikary R, Appleby V, et al. Diagnosis, presentation and initial severity of autoimmune hepatitis (AIH) in patients attending 28 hospitals in the UK. *Liver Int*. 2018;38:1686-95.
16. Gordon VM, Adhikary R, Aithal GP, et al. Provision and standards of care for treatment and follow-up of patients with autoimmune hepatitis (AIH). *Frontline Gastroenterol*. 2022;16:126-32.
17. Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72:671-722.
18. Komori A. Recent updates on the management of autoimmune hepatitis. *Clin Mol Hepatol*. 2021;27:58-69.
19. De Lemos-Bonotto M, Valle-Tovo C, Costabeber AM, et al. A systematic review and meta-analysis of second-line immunosuppressants for autoimmune hepatitis treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30:212-6.
20. Stirnimann G, Ebadi M, Czaja AJ, et al. Recurrent and de novo autoimmune hepatitis. *Liver Transpl*. 2019;25:152-66.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La hepatitis autoinmunitaria tiende a ser más grave en su etapa inicial que las hepatitis B o C crónicas y progresa hacia una hepatopatía terminal si no se trata con inmunodepresores.[14] Aunque a veces se diagnostique por la elevación de las aminotransferasas séricas en un chequeo de rutina, la mayoría de los pacientes acuden con fatiga e ictericia.[15] Las elevaciones de la bilirrubina o la fosfatasa alcalina denotan una enfermedad más grave o avanzada. Los pacientes suelen presentar marcadas elevaciones de la γ-globulina, en concreto de la inmunoglobulina G, en el suero, así como autoanticuerpos dirigidos contra componentes celulares no específicos de ningún órgano.

La hepatitis autoinmunitaria de tipo 1 (aproximadamente el 90% de los casos) se caracteriza por títulos de 1:80 o superiores (> 1:20 en niños) de anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso, antiactina y/o antiantígeno soluble hepático/antígeno hepatopancreático. La hepatitis autoinmunitaria de tipo 2 se caracteriza por elevaciones similares de los anticuerpos antimicrosómicos de hígado y riñón de tipo 1 y/o los anticuerpos anticitosólicos de hígado de tipo 1, pero sin anticuerpos antinucleares o antimúsculo liso. Sin embargo, los autoanticuerpos no se detectan en un 20 a 35% de los casos.

La biopsia hepática muestra rasgos característicos de todas las hepatitis crónicas, excepto los infiltrados de células plasmáticas. Los marcadores físicos no invasivos, como la elastografía transitoria, la elastografía por resonancia magnética o las imágenes por impulsos de fuerza de radiación acústica se correlacionan fuertemente con el estadio histológico de la fibrosis, pero su precisión puede verse mermada por la inflamación en el momento del diagnóstico y durante los primeros meses de tratamiento.

El diagnóstico diferencial de la hepatitis autoinmunitaria incluye la lesión hepática inducida por medicamentos (cap. 136). La resolución bioquímica sostenida tras la retirada de los glucocorticoides refuerza el diagnóstico de una lesión hepática autolimitada inducida por fármacos, mientras que el recrudecimiento de las anomalías de laboratorio es coherente con una hepatitis autoinmunitaria.

TRATAMIENTO

Los síntomas clínicos y las anomalías en las pruebas de función hepática de la hepatitis autoinmunitaria suelen responder enseguida a la prednisona.[16,17] El tratamiento de inducción se basará en la prednisona o la prednisolona (0,5-1,0 mg/kg/día). Si la respuesta inicial es buena, se añadirá azatioprina de manera gradual hasta alcanzar 1,0-2,0 mg/kg/día, comenzando 2 semanas después del inicio de los esteroides, mientras se reduce de forma paulatina la dosis de los esteroides.[18] En pacientes sin cirrosis y o con hepatitis autoinmunitaria grave aguda, puede utilizarse budesonida (3 mg tres veces al día, reduciéndose a dos veces al día tras la remisión), en lugar de prednisona/prednisolona en combinación con azatioprina. La dosis de inmunodepresión se individualizará para alcanzar y mantener niveles normales de ALT e inmunoglobulina G.

En caso de fracaso del tratamiento, respuesta incompleta o intolerancia a los fármacos de primera línea, el micofenolato mofetilo (20 mg/kg/día inicialmente, incrementado hasta un máximo de 3 g/día) o el tacrolimús (1 a 8 mg/día) de forma crónica pueden lograr y mantener la remisión bioquímica.[19] El infliximab o el rituximab son posibles terapias alternativas tras el fracaso de los regímenes de primera y segunda línea. Después de 3 años o más de remisión, se puede retirar con cuidado el tratamiento, aunque se han notificado brotes graves e incluso mortales semanas o meses más tarde.

PRONÓSTICO

El pronóstico guarda casi siempre relación con el estadio histológico de la enfermedad. Los pacientes que responden inicialmente al tratamiento evolucionan de forma satisfactoria durante muchos años. Los pacientes que progresan hacia una hepatopatía terminal requieren un trasplante de hígado (cap. 140).[20]

ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA CRIPTÓGENA

La enfermedad hepática crónica criptógena se refiere a la hepatitis crónica o cirrosis de causa desconocida tras haber descartado las hepatitis B, C, D y E; la hepatitis autoinmunitaria; la esteatohepatitis (cap. 138); la enfermedad hepática alcohólica (cap. 138); la hepatitis inducida por medicamentos (cap. 136), y las enfermedades hepáticas hereditarias y metabólicas (cap. 132). Las pruebas para excluir estos trastornos comprenden los niveles séricos de α_1-antitripsina, hierro y ceruloplasmina, y, si fuera necesario, las concentraciones de cobre en la orina y el hígado. En sus estadios finales, la esteatohepatitis no alcohólica se asocia a poca o ninguna grasa.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Chou R, Blazina I, Bougatsos C, et al. Screening for hepatitis B virus infection in nonpregnant adolescents and adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2020;324:2423-36.

A2. Hsu YC, Chen CY, Chang IW, et al. Once-daily tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve Taiwanese patients with chronic hepatitis B and minimally raised alanine aminotransferase (TORCH-B): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, randomised trial. *Lancet*. 2021;21:823-33.

A3. Chan HL, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1:185-95.

A4. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2599-607.

A5. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015;373:2618-28.

A6. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2608-17.

A7. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, et al. Glecaprevir-pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. *N Engl J Med*. 2018;378:354-69.

A8. Kwo P, Poordad F, Asatryan A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J Hepatol*. 2017;67:263-71.

A9. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, et al. Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2, 4, 5, or 6 infection without cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:417-26.

A10. Forns X, Lee SS, Valdes J, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:1062-8.

A11. Wyles D, Poordad F, Wang S, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: a partially randomized phase 3 clinical trial. *Hepatology*. 2018;67:514-23.

A12. Brown Jr RS, Buti M, Rodrigues L, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: the EXPEDITION-8 trial. *J Hepatol*. 2020;72:441-9.

A13. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, et al. Efficacy of 8 weeks of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir in patients with chronic HCV infection: 2 phase 3 randomized trials. *Gastroenterology*. 2017;153:113-22.

A14. Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med*. 2017;376:2134-46.

A15. Wyles D, Brau N, Kottilil S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for the treatment of hepatitis C virus in patients coinfected with human immunodeficiency virus type 1: an open-label phase 3 study. *Clin Infect Dis*. 2017;65:6-12.

A16. Rockstroh JK, Lacombe K, Viani RM, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients coinfected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus type 1: the EXPEDITION-2 study. *Clin Infect Dis*. 2018;67:1010-7.

A17. Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto M, et al. Efficacy and safety of bulevirtide monotherapy given at 2 mg or 10 mg dose level once daily for treatment of chronic hepatitis delta: week 48 primary end point result from a phase 3 randomized, multicenter, parallel design study. *J Hepatol*. 2022;77:S4.

136 LESIÓN HEPÁTICA INDUCIDA POR FÁRMACOS

PAUL B. WATKINS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Las lesiones hepáticas inducidas por fármacos pueden estar causadas por fármacos o por sustancias similares a los fármacos, incluidos los productos a base de plantas. Dado que algunos fármacos pueden causar anomalías leves de los valores bioquímicos hepáticos que no son preocupantes para la salud, la lesión hepática inducida por fármacos se define en términos de valores umbral de parámetros bioquímicos hepáticos (tabla 136-1).[1] La presentación clínica de la lesión hepática inducida por fármacos puede ser predominantemente hepatocelular, colestásica o una mezcla de ambas, tal y como se define por la relación entre el nivel sérico de alanina aminotransferasa (ALT) y el nivel de fosfatasa alcalina. Una presentación hepatocelular refleja principalmente la muerte de los hepatocitos con liberación de su contenido, incluidas la ALT y la aspartato aminotransferasa (AST), a la circulación, mientras que una presentación colestásica refleja una lesión del epitelio de los conductos biliares (colangiocitos) o de procesos que afectan selectivamente a la capacidad del hígado para producir y secretar bilis. Una lesión mixta refleja una combinación de estos procesos. Dado que ninguna prueba puede confirmar definitivamente la mayoría de los casos, el diagnóstico suele ser de exclusión.[2]

EPIDEMIOLOGÍA

La lesión hepática inducida por fármacos es un acontecimiento poco frecuente teniendo en cuenta el gran número de medicamentos diferentes que utilizan los pacientes. Las tasas estimadas son de menos de 20 lesiones hepáticas inducidas por fármacos por cada 100.000 persona-años en los países occidentales[3] pero más elevadas en China continental. Sin embargo, debido a las dificultades para diagnosticar las lesiones hepá-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ticas inducidas por fármacos y a la notificación incompleta, la incidencia real puede ser 10 veces superior. Los agentes antimicrobianos son la principal clase de fármacos implicados en los países occidentales, mientras que los medicamentos a base de plantas son la causa notificada con más frecuencia en los países asiáticos.

En los centros médicos de EE. UU., alrededor del 10% de los casos de hepatitis aguda grave pueden estar causados por lesión hepática inducida por medicamentos. El paracetamol es la causa dominante de lesiones hepáticas agudas y mortales inducidas por medicamentos. Entre un 10 y un 15% de los casos están relacionados con suplementos dietéticos y a base de hierbas.

BIOPATOLOGÍA

El hígado es especialmente susceptible a las lesiones inducidas por fármacos porque le llega la mayor concentración de fármacos tras la administración oral y porque es el principal lugar de metabolismo de los fármacos, lo que da lugar a una alta concentración de metabolitos de fármacos potencialmente tóxicos. Los fármacos que causan lesiones hepáticas pueden dividirse en tres categorías: toxinas directas/intrínsecas, que causan lesiones hepáticas claramente relacionadas con la dosis y que suelen producirse a los pocos días de la administración; toxinas idiosincrásicas, para las que la relación entre la dosis y la lesión hepática es compleja, y que suelen producir lesión hepática de forma repentina tras semanas o meses de tratamiento crónico; y toxicidad indirecta, en la que la lesión hepática se produce como efecto secundario de las acciones terapéuticas deseadas del fármaco (normalmente inmunosupresores que activan la hepatitis viral o inhibidores de los puntos de control inmunitario que provocan una respuesta de los linfocitos T dirigida al hígado) (tabla 136-2).[4] El paracetamol es el fármaco más importante que causa lesión hepática directa/intrínseca, no solo porque es una causa frecuente de insuficiencia hepática sino también porque un antídoto (*N*-acetilcisteína) es eficaz si se administra poco después de la ingestión de una sobredosis. La lesión hepática idiosincrásica inducida por fármacos suele reflejar un ataque inmunitario adaptativo contra el hígado.

Si los fármacos no se excretan directamente sin cambios en la orina, el hígado es el principal lugar donde se metabolizan. La mayoría de los fármacos son lipófilos y el hígado los transforma de compuestos apolares en metabolitos más hidrófilos a través de vías oxidativas mediadas por los citocromos P-450 (CYP), a menudo seguidas de conjugación con ligandos polares para que puedan excretarse en la orina o la bilis. Otras vías metabólicas importantes para algunos fármacos pueden ser las enzimas acetilantes, la glutatión-*S*-transferasa y la alcohol deshidrogenasa.

TABLA 136-1 CRITERIOS DE CONSENSO INTERNACIONAL PARA LAS LESIONES HEPÁTICAS INDUCIDAS POR FÁRMACOS

A. La lesión hepática inducida por fármacos se define por cualquiera de los siguientes valores séricos máximos (suponiendo un hígado sano antes del evento):
   Nivel sérico de alanina aminotransferasa 5 o más veces el límite superior de la normalidad
   Nivel sérico de fosfatasa alcalina 2 o más veces el límite superior de la normalidad en ausencia de patología ósea
   Nivel de alanina aminotransferasa sérica 3 o más veces el límite superior de la normalidad y nivel de bilirrubina sérica total 2 o más veces el límite superior de la normalidad en ausencia de hemólisis o síndrome de Gilbert
B. El patrón clínico de la lesión hepática inducida por fármacos se define por el valor R, que se calcula como el cociente alanina aminotransferasa:fosfatasa alcalina, donde cada uno se expresa en términos del límite superior de la normalidad cuando el paciente cumple por primera vez los criterios de lesión hepática inducida por fármacos:
   Lesión hepatocelular por fármacos si $R \geq 5{,}0$
   Lesión medicamentosa mixta si $R > 2{,}0$ a $< 5{,}0$
   Lesión colestásica por fármacos si $R \leq 2{,}0$

Drug-Induced liver Injury (DILI): Current status and future directions for drug development and post-market settings. A consensus by a CIOMS Working Group 2020. Council for International Organizations of Medical Sciences; 2020. Disponible en: https://cioms.ch/publications/product/druginduced-liver-injury/.

HEPATOTOXICIDAD DIRECTA/INTRÍNSECA

BIOPATOLOGÍA

En los casos de hepatotoxicidad directa/intrínseca, el fármaco original o, más habitualmente, un metabolito tóxico (o «reactivo») formado por el metabolismo del fármaco original, causa directamente lesiones y la muerte de las células hepáticas. Prácticamente todos los consumidores desarrollarán esta toxicidad hepática si reciben una dosis lo suficientemente alta, pero la dosis umbral que causa toxicidad puede variar sustancialmente entre individuos.

Paracetamol

El fármaco más importante que causa hepatotoxicidad directa es el paracetamol, responsable de más del 50% de los casos de insuficiencia hepática aguda en EE. UU., Europa y Australia. Después de que una persona consuma una dosis terapéutica de paracetamol, la mayor parte del fármaco sufre glucuronidación o sulfatación, dando lugar a metabolitos inocuos que se excretan rápidamente por la orina (e-fig. 136-1). Menos del 10% del paracetamol se convierte normalmente en el metabolito potencialmente tóxico, la *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPQI). Las dosis terapéuticas de paracetamol son generalmente seguras porque la NAPQI se destoxifica rápidamente por conjugación con el glutatión. Sin embargo, cuando una persona sana consume una dosis muy grande de paracetamol (normalmente más de 12 g como dosis única), la vía de sulfatación puede saturarse, lo que provoca que una fracción mayor de esta gran dosis se convierta en NAPQI. El exceso de NAPQI se une covalentemente a proteínas celulares, sobre todo en las mitocondrias. Esta unión a proteínas activa una serie de vías de señalización que implican a la cinasa c-Jun N-terminal y pueden conducir a la muerte de los hepatocitos. El tiempo necesario para activar estas vías explica presumiblemente la latencia típica de 24 h entre el consumo de una dosis tóxica de paracetamol y la aparición de unos valores bioquímicos hepáticos elevados. Entre los factores específicos del paciente que pueden reducir significativamente el umbral de dosis para la toxicidad del paracetamol se incluyen la desnutrición y el ayuno (que pueden agotar el sustrato para la glucuronidación), así como la ingesta excesiva de etanol (que puede inducir el CYP2E1; v. e-fig. 136-1). Los pacientes con cirrosis (cap. 139) también pueden ser más susceptibles, de ahí la recomendación actual de no superar los 2 g en 24 h en esta población.

Otras toxinas hepáticas directas

Otros fármacos que causan hepatotoxicidad por mecanismos directos son la cocaína, el ácido acetilsalicílico, el ácido nicotínico, muchos medicamentos contra el cáncer y los alcaloides de pirrolicidina que contienen algunos productos vegetales (tabla 136-3). En el caso de la intoxicación por *Amanita* (cap. 96) tras la ingestión de las setas *Amanita phalloides* (hongo de la muerte) o *Amanita virosa* (amanita maloliente), el efecto tóxico dependiente de la dosis sobre el hígado se atribuye a la amatoxina, un componente de los hongos que ve reforzado su efecto tóxico por sufrir recirculación hepática; el efecto tóxico es ejercido en cada uno de los ciclos de recirculación a través del hígado.[5]

Las estatinas (cap. 190) pueden causar elevaciones asintomáticas y dependientes de la dosis de la ALT sérica en el 1 al 4% de los individuos tratados, pero las lesiones hepáticas clínicamente significativas son bastante raras y la progresión a insuficiencia hepática es casi desconocida. Por lo tanto, no debe negarse el tratamiento con estatinas a ningún paciente por motivos de seguridad hepática.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Paracetamol

Tras una sobredosis única y generalmente intencionada de paracetamol, la presentación clínica tiene cuatro posibles etapas (e-fig. 136-2).[6] La primera etapa incluye hasta 24 h después de la ingestión, durante las cuales los síntomas pueden incluir náuseas, vómitos y malestar abdominal. La segunda etapa, que marca la elevación inicial de los valores bioquímicos hepáticos, suele comenzar unas 24 h después de la ingestión, cuando el

TABLA 136-2 CARACTERÍSTICAS TÍPICAS DE LA LESIÓN HEPÁTICA INDUCIDA POR FÁRMACOS

	DIRECTA/INTRÍNSECA	IDIOSINCRÁSICA	INDIRECTA
Fármacos implicados	El paracetamol es la causa principal (v. tabla 136-3)	Muchos fármacos, especialmente los antibióticos y los productos a base de plantas (v. tabla 136-4)	Moduladores inmunitarios, incluidos los inhibidores de los puntos de control
Relacionado con la dosis	Sí	Menos probable en dosis < 50 mg/día	No
Latencia	De 1 a varios días	1-3 meses	1-6 meses
Predisposición genética	Variantes en el metabolismo de fase 1 o fase 2	Alelos de riesgo del HLA	Desconocida
Patogenia	Metabolitos reactivos	Ataque inmunitario adaptativo al hígado	Citólisis viral o un ataque inmunitario adaptativo al hígado
Fisiopatología	Los metabolitos reactivos dañan los orgánulos e inician las vías de señalización de la muerte celular	Los linfocitos T citotóxicos matan las células hepáticas	Activación de la infección viral o reducción de la tolerancia inmunitaria
Anatomía patológica	Necrosis pericentral con poca inflamación	Inflamación panacinar y muerte celular	Variable

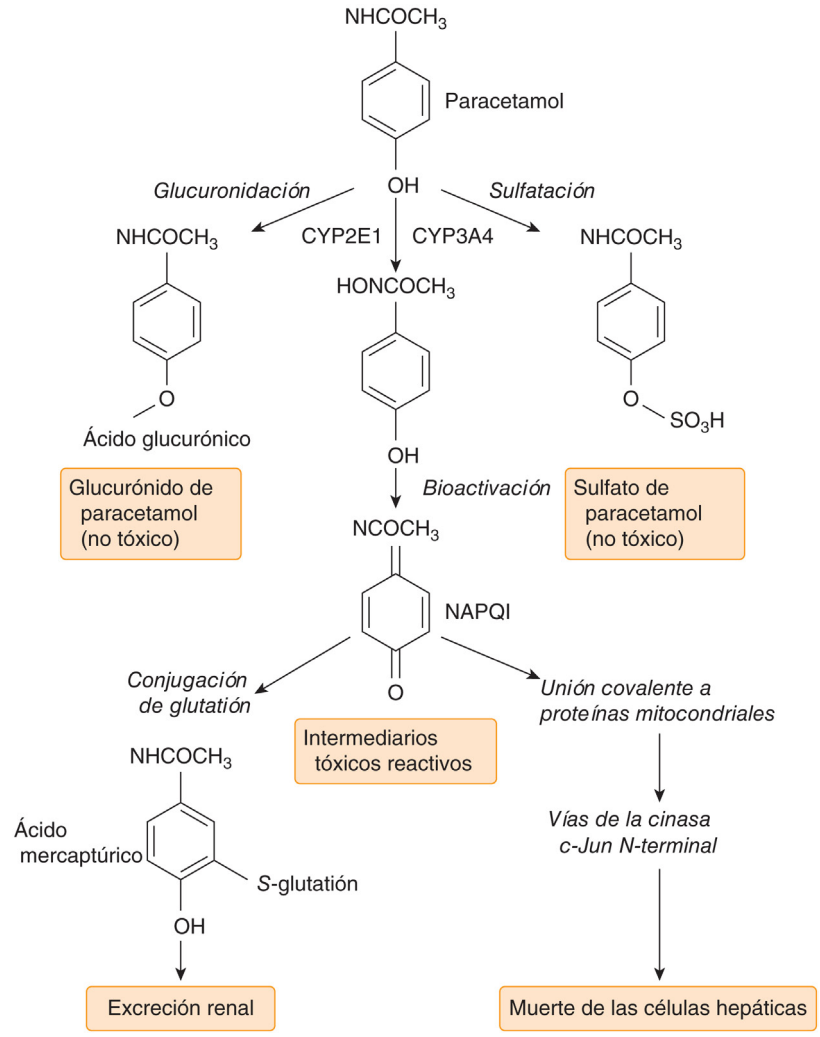

E-FIGURA 136-1. **Metabolismo hepático del paracetamol. Tras una dosis terapéutica en un adulto sano no se produce lesión hepática porque hay suficiente glutatión presente para inactivar la *N*-acetil-*p*-benzoquinona imina (NAPQI). Sin embargo, tras una sobredosis de paracetamol, la producción de NAPQI puede agotar las reservas de glutatión, dando lugar a una cascada de acontecimientos que provocan lesiones hepáticas. La *N*-acetilcisteína restaura el glutatión y previene las lesiones si se administra en una fase temprana del desarrollo de los acontecimientos (v. texto).**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

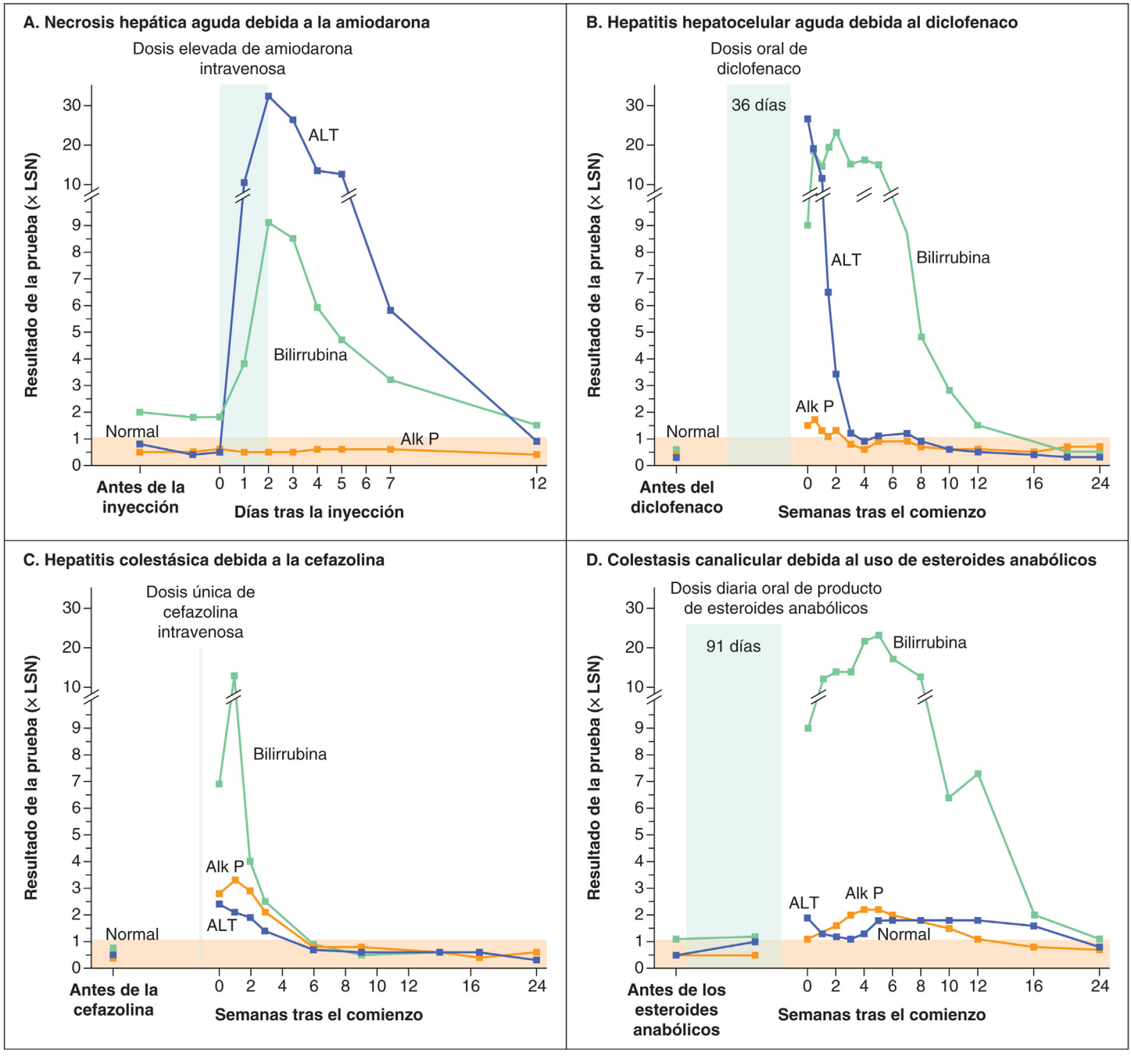

E-FIGURA 136-2. **Presentaciones clínicas comunes de la lesión hepática inducida por fármacos. A.** Hepatotoxinas directas/intrínsecas. La lesión hepática se produce poco después de la exposición, con una rápida resolución. **B.** Lesión hepática idiosincrásica inducida por fármacos. La latencia suele ser de entre 1 y 3 meses, y la resolución de la ictericia puede prolongarse; algunos pacientes evolucionan hacia una disfunción hepática global. **C.** Lesión hepática colestásica idiosincrásica inducida por fármacos. La corta latencia en este caso apoya la sensibilización previa al neoantígeno inducido por el fármaco o a un péptido estructuralmente similar. **D.** Colestasis canalicular prolongada, en este caso en un joven culturista que consumía un producto que contenía andrógenos. Alk P, fosfatasa alcalina; ALT, alanina aminotransferasa; LSN, límite superior de la normalidad. (Reproducido con permiso de Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-induced liver injury-types and phenotypes. *N Engl J Med.* 2019;381:264-273.)

TABLA 136-3 FÁRMACOS Y TOXINAS QUE CAUSAN LESIONES RELACIONADAS CON LA DOSIS

FÁRMACO O TOXINA
Alcohol
Amiodarona
Antiinflamatorios no esteroideos (principalmente bromfenaco, fenilbutazona)
Ciclofosfamida
Ciclosporina
Cocaína
Estrógenos o andrógenos orales
Metotrexato
Niacina
Paracetamol
Tetraciclinas
Toxinas (fósforo amarillo, tetracloruro de carbono, toxina de *Amanita,* toxinas bacterianas)
Zidovudina

paciente puede sentirse totalmente bien. Los niveles séricos de AST y ALT se elevan rápidamente a niveles muy altos, inicialmente con niveles de AST típicamente superiores a los de ALT. Las elevaciones del nivel de bilirrubina sérica y del cociente internacional normalizado (INR) reflejan una pérdida significativa de la función hepática. La tercera fase, marcada por el pico de ALT y AST séricas, suele producirse entre 3 y 4 días después de la ingestión. Si la lesión es grave, el nivel de bilirrubina sérica y el INR seguirán aumentando, y el paciente puede desarrollar una insuficiencia hepática fulminante, a menudo acompañada de insuficiencia renal. La cuarta etapa es la recuperación con el retorno de todos los valores bioquímicos hepáticos y el INR a la normalidad en 2 semanas. Dado que la muerte de las células hepáticas cesa tras los primeros días después de la ingestión, las enzimas séricas descienden al ritmo de su semivida (ALT unos 2 días, AST aproximadamente 1 día).

Otras toxinas hepáticas directas

Otras toxinas hepáticas directas causan esteatosis hepática y acidosis láctica, que suelen presentarse con astenia, náuseas y pérdida de peso en el primer mes de iniciar el tratamiento con el fármaco responsable. Entre los fármacos implicados en este tipo de lesión hepática se encuentran la tetraciclina intravenosa y los fármacos d-nucleosidasa, incluida la zidovudina (AZT). Los valores bioquímicos hepáticos pueden estar solo mínimamente elevados, y la histología hepática revela una esteatosis microvesicular similar a la observada cuando el ácido acetilsalicílico causa el síndrome de Reye. El tratamiento crónico con varios fármacos (p. ej., tamoxifeno o metotrexato) puede causar hígado graso sin acidosis láctica, a menudo en el contexto de la obesidad o la diabetes de tipo 2. Las lesiones alcohólicas agudas también provocan hígado graso (cap. 138).

La colestasis canalicular se produce en hombres jóvenes sanos que consumen suplementos que contienen andrógenos para aumentar su masa muscular (v. e-fig. 136-2D).[7] El uso prolongado de estrógenos, especialmente en dosis altas, se asocia a adenomas hepáticos benignos, y el uso prolongado de suplementos que contienen andrógenos puede provocar cáncer de hígado.

El síndrome de obstrucción sinusoidal (anteriormente denominado enfermedad venooclusiva), que puede ser una forma aguda o subaguda de este fenotipo, se presenta con dolor abdominal y aumento de peso debido a la rápida acumulación de ascitis. Los fármacos agresores suelen ser agentes quimioterapéuticos, típicamente agentes alquilantes como la ciclofosfamida.

DIAGNÓSTICO

En una persona por lo demás sana, el desarrollo repentino de valores de ALT y AST extremadamente elevados (más de 50 veces el límite superior de la normalidad), que se resuelve al alcanzarse la vida media de estas enzimas, es casi patognomónico de una sobredosis de paracetamol.[8] No obstante, el diagnóstico de la lesión hepática inducida por fármacos con paracetamol puede resultar difícil durante la primera fase, cuando se basa en el historial de la cantidad ingerida y el momento de la ingesta. Dado que algunos pacientes pueden no admitir haber tomado una sobredosis y que los valores bioquímicos hepáticos no suelen ser anómalos durante la primera fase, la medición de un nivel de paracetamol en sangre es clave para el diagnóstico. Para otras causas de lesión hepática directa, el diagnóstico se basa en la exposición a una toxina conocida.

Las exposiciones poco frecuentes a otras toxinas hepáticas (v. tabla 136-3), como las setas venenosas o los disolventes industriales, también pueden presentar un cuadro clínico similar a la intoxicación por paracetamol. El diagnóstico se basa en la evidencia de la exposición, ya que no existe una prueba diagnóstica definitiva.

TRATAMIENTO

La *N*-acetilcisteína, que repone las reservas hepáticas de glutatión, es un tratamiento muy eficaz para la sobredosis de paracetamol,[A1] especialmente si se administra durante la fase 1. La dosificación intravenosa puede comenzar con 140 mg/kg en 300 ml de dextrosa al 5% administrados a lo largo de 1 h, seguida de una dosis de 70 mg/kg en dextrosa al 5% administrada a lo largo de 1 h cada 4 h durante 48 h. Como alternativa, puede administrarse una dosis de carga de 140 mg/kg por vía oral, seguida de 70 mg/kg cada 4 h durante 17 dosis (72 h), con una dosificación posterior dependiente de los niveles tóxicos previstos y medidos de paracetamol en función del tiempo transcurrido desde una sobredosis única (https://www.mdcalc.com/acetaminophen-overdose-nac-dosing#next-steps). Los pacientes en estado crítico requieren cuidados intensivos. El trasplante de hígado (cap. 140) suele ser necesario en caso de insuficiencia hepática fulminante.

Para otras lesiones hepáticas directas no se dispone de tratamientos específicos. Los cuidados son sintomáticos, y a menudo se requiere un trasplante de hígado en caso de insuficiencia hepática.

PREVENCIÓN

Se debe aconsejar a los pacientes que hayan sufrido una sobredosis accidental que lean las etiquetas de todos los analgésicos, anticatarrales e inductores del sueño para mantener la dosis total de paracetamol dentro de los límites recomendados. Los pacientes que han tomado una sobredosis intencionada requieren una consulta psiquiátrica (cap. 362).

PRONÓSTICO

El pronóstico es excelente si se administra NAC dentro del estadio 1. Si las evaluaciones seriadas de los niveles de paracetamol indican que la semivida es superior a 5,5 h, es probable que se produzca una lesión hepática progresiva.

HEPATOTOXICIDAD IDIOSINCRÁSICA

EPIDEMIOLOGÍA

La lesión hepática idiosincrásica inducida por fármacos es un acontecimiento raro pero potencialmente grave que se produce durante la dosificación recomendada del fármaco implicado con una frecuencia inferior a 1:1.000 pacientes tratados. Aunque la hepatotoxicidad idiosincrásica no suele estar relacionada con la dosis, es menos probable que se produzca cuando la dosis diaria del fármaco es inferior a 50 mg al día y puede aparecer ocasionalmente cuando se aumenta la dosis diaria tras un tratamiento prolongado (> 1 año) con una dosis inferior. Los fármacos más comunes que causan lesiones hepáticas idiosincrásicas inducidas por medicamentos son los agentes antimicrobianos (p. ej., las fluoroquinolonas) y los suplementos herbarios y dietéticos (tabla 136-4). Los suplementos a base de plantas se usan mucho en China[9] y otras partes de Asia, y la incidencia de lesiones hepáticas inducidas por fármacos y relacionadas con los suplementos dietéticos y a base de plantas está aumentando también en EE. UU.[10] El riesgo parece aumentar con factores como la edad avanzada y el consumo de alcohol (tabla 136-5).

BIOPATOLOGÍA

La lesión hepática idiosincrásica inducida por fármacos suele ser el resultado de una respuesta citotóxica de los linfocitos T al neoantígeno o neoantígenos inducidos por fármacos que se presentan en la superficie de las células hepáticas. Esta respuesta se produce generalmente debido a la unión covalente de un metabolito del fármaco a una proteína hepática endógena, lo que da lugar a fragmentos peptídicos alterados que son presentados por las moléculas HLA de clase 1.[11] Sin embargo, no se cree que la creación de un antígeno nuevo por sí sola sea suficiente para iniciar un ataque inmunitario contra el hígado (e-fig. 136-3).[12] Una serie de variantes genéticas, en particular los alelos HLA (tabla 136-6), aumentan la susceptibilidad a la hepatotoxicidad idiosincrásica.[13] Sin embargo, debido a la rareza de las lesiones hepáticas idiosincrásicas inducidas por fármacos, la gran mayoría de los pacientes tratados con estos medicamentos no sufren lesiones hepáticas inducidas por fármacos aunque sean portadores del alelo de riesgo correspondiente. Es probable que las variantes genéticas en las isoenzimas CYP también expliquen en parte la predisposición a las lesiones hepáticas inducidas por fármacos. Además, un polimorfismo en el gen *PTPN22,* que se cree que influye en la activación de los linfocitos T, también se asocia con un riesgo aproximadamente un 50% mayor de lesión hepática inducida por fármacos.

La respuesta habitual a un ataque inmunitario adaptativo inicial en el hígado debido a un fármaco es la resolución espontánea, incluso con una exposición continuada al fármaco agresor, debido a los mecanismos de tolerancia inmunitaria. La latencia típica refleja, al menos en parte, el tiempo necesario para completar los múltiples pasos secuenciales implicados (v. e-fig. 136-3). Una vez iniciada la lesión, puede progresar durante días o, raramente, semanas después de suspender el fármaco agresor. En algunos casos (v. e-fig. 136-2B), el ataque inmunitario adaptativo puede producirse pocos días después de iniciar el tratamiento, presumiblemente como reflejo de una población preexistente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

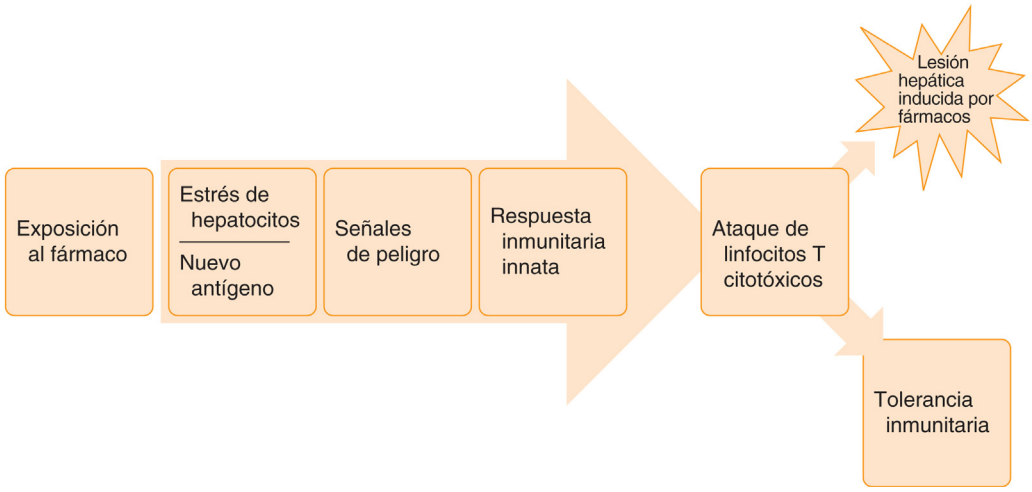

E-FIGURA 136-3. **Patogenia de la lesión hepática idiosincrásica inducida por fármacos. La mayoría de las lesiones hepáticas idiosincrásicas inducidas por fármacos se deben a que el fármaco produce neoantígenos en el hígado y estrés hepatocítico (pero no necesariamente muerte celular) debido a la toxicidad intrínseca. En los individuos susceptibles, estos acontecimientos conducen a la liberación de señales que provocan la activación de las células inmunitarias innatas, que a su vez activan las células presentadoras de antígenos que programan los linfocitos T citotóxicos para destruir las células hepáticas. El ataque inmunitario adaptativo resultante suele dar lugar a elevaciones asintomáticas en los valores bioquímicos hepáticos séricos, pero estas elevaciones suelen resolverse, aunque se continúe consumiendo el fármaco, debido a mecanismos de tolerancia inmunitaria. Si la tolerancia inmunitaria no se produce con prontitud, puede producirse una lesión hepática progresiva y sintomática.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 136-4 CAUSAS MÁS COMUNES DE LESIÓN HEPÁTICA IDIOSINCRÁSICA INDUCIDA POR FÁRMACOS

TIPO DE FÁRMACO	%	FÁRMACOS ESPECÍFICOS*	%
Antimicrobianos	32	Amoxicilina-clavulanato	8
Suplementos herbarios y dietéticos	12	Isoniacida	4
Fármacos cardiovasculares	7	Nitrofurantoína	4
Fármacos con acción sobre el sistema nervioso central	7	Sulfametoxazol/trimetoprim	3
Antineoplásicos	4	Minociclina	2
Analgésicos	3	Cefazolina	2
Inmunomoduladores	2	Azitromicina	2
Fármacos endocrinos	2	Ciprofloxacino	1
Antirreumáticos	1	Levofloxacino	1
Fármacos gastrointestinales	1	Diclofenaco	1

*Se excluyen los suplementos herbarios y dietéticos.
Adaptado de Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN Prospective Study. *Gastroenterology*. 2015;148:1340-1352.

TABLA 136-5 FACTORES QUE PUEDEN PREDISPONER A UNA LESIÓN HEPÁTICA IDIOSINCRÁSICA INDUCIDA POR FÁRMACOS

Edad avanzada
Consumo de alcohol
Sexo femenino
Nefropatía
Alimentos como el pomelo que interfieren en el metabolismo de algunos fármacos
Medicamentos concomitantes
Factores genéticos

TABLA 136-6 ALELOS HLA ASOCIADOS AL RIESGO DE LESIÓN HEPÁTICA IDIOSINCRÁSICA INDUCIDA POR DETERMINADOS FÁRMACOS

FÁRMACO	ALELO HLA	COCIENTE DE PROBABILIDADES DE AUMENTO DEL RIESGO
Amoxicilina/ácido clavulánico	A*02:01	2,3
	DRB1*15:01	2,8
Fenofibrato	A*33:01	59
Flucloxacilina	B*57:01	81
Flupirtina	DRB1*16:01-DQB1*05:02	19
Lumiracoxib	DRB1*15:01-DQB1*06:02	5,0
Minociclina	B*35:02	30
Sulfametoxazol/trimetoprim	B*14:01	9,2
Té verde, extracto	B*35:01	12
Terbinafina	A*33:01	41
Ticlopidina	A*33:01	163
Ximelagatrán	DRB1*07:01-DQA1*02:01	4,4

suficiente de linfocitos T adecuadamente cebados antes de iniciar el tratamiento con el fármaco implicado, quizá debido a un tratamiento previo con el mismo fármaco, o a una exposición previa a un antígeno viral estructuralmente similar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Alrededor del 50% de los casos se presentan a los 30 días de empezar a tomar el fármaco, y cerca del 80% de los casos se presentan a los 90 días (v. e-fig. 136-2B).[14] Las apariciones después de 1 año de tratamiento son muy raras y suelen ocurrir con fármacos que no se toman de forma continuada, como la minociclina para el acné o la nitrofurantoína para las infecciones del tracto urinario.

TABLA 136-7 REACCIONES IDIOSINCRÁSICAS A TOXINAS Y FÁRMACOS

TIPO DE REACCIÓN	ALGUNOS FÁRMACOS O TOXINAS IMPLICADAS
Hepatocelular	Carbamacepina, fluoroquinolonas, ciclosporina, hierbas, metimazol, isoniacida, lovastatina, nefazodona, trazodona, venlafaxina
Colestásica o mixta	Esteroides anabólicos, captopril, carbamacepina, clorpromacina, estrógenos, eritromicina, amoxicilina/clavulanato
Fibrótica	Metotrexato, exceso de vitamina A
Granulomatosa	Alopurinol, diltiacem, nitrofurantoína, sulfamidas, quinidina
Autoinmunitaria	Nitrofurantoína, minociclina
Inmunoalérgica	Halotano, fenitoína, sulfametoxazol
Esteatohepatitis	Amiodarona, maleato de perhexilina, tamoxifeno

Diferentes fármacos pueden causar distintos tipos de reacciones hepáticas (tabla 136-7), pero clínicamente el daño se presenta como una lesión hepatocelular, colestásica o mixta. La mayoría de los casos de lesiones hepáticas inducidas por fármacos son reacciones hepatocelulares, que representan el 60% de los casos y se caracterizan por niveles elevados de AST y ALT. Las reacciones colestásicas[15] pueden estar causadas por el trimetoprim-sulfametoxazol, el captopril y los suplementos dietéticos para culturistas que contienen compuestos androgénicos. La hiperplasia regenerativa nodular se manifiesta con fatiga, pérdida de peso, ascitis y otras complicaciones de la hipertensión portal, normalmente tras al menos 6 meses de tratamiento continuado con el fármaco causante. Los fármacos implicados como causantes de este fenotipo incluyen la azatioprina, la mercaptopurina y la tioguanina.

DIAGNÓSTICO

La herramienta más utilizada para ayudar en el diagnóstico de la lesión hepática inducida por fármacos es el método de evaluación de la causalidad de Roussel Uclaf (RUCAM; tabla 136-8; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548272/), que tiene en cuenta las respuestas a una serie de preguntas como el tiempo transcurrido hasta la detección de la lesión hepática inducida por fármacos desde el inicio del tratamiento, la tasa de resolución tras la interrupción del tratamiento y si se sabe que el fármaco causa hepatotoxicidad. La suma de los puntos (> 8 = muy probable, 6 a 8 = probable, 3 a 5 = posible, 1 a 2 = improbable, 0 = excluido) tras completar el cuestionario corresponde a escalas de confianza sobre un vínculo causal.

El instrumento RUCAM no tiene en cuenta las presentaciones clínicas características (o firmas) de los fármacos que provocan reacciones idiosincrásicas (v. tabla 136-4 y https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548473/). Sin embargo, un fármaco puede tener más de una «firma», y muchos fármacos tienen firmas similares.

Por lo general, no es necesario realizar una biopsia hepática para hacer el diagnóstico de lesión hepática idiosincrásica inducida por fármacos, pero se suele recomendar cuando se están considerando otras enfermedades potencialmente tratables que tienen una histología característica, como la hepatitis autoinmunitaria (cap. 135). En el caso de fármacos para los que polimorfismos genéticos específicos (v. tabla 136-6) aumentan el riesgo, las pruebas genéticas pueden ser útiles ocasionalmente, sobre todo si el paciente está siendo tratado con múltiples fármacos posiblemente responsables.

TRATAMIENTO

Aparte de interrumpir el tratamiento con el fármaco agresor, no suele recomendarse ningún tratamiento específico para la lesión hepática idiosincrásica inducida por fármacos.[16,17] La lesión hepática inducida por fármacos debido al valproato, que se presenta con niveles sanguíneos elevados de amoníaco y alteración del estado mental, puede responder al tratamiento con carnitina (dosis de carga de 100 mg/kg i.v. [6 g como máximo] durante 30 min seguida de dosis de mantenimiento de 15 mg/kg cada 4 h durante 10 a 30 min). La administración oral de colestiramina (8 g p.o. tres veces al día durante 11 días) puede acelerar la eliminación de algunos fármacos lipófilos con semividas largas (p. ej., la leflunomida). No obstante, a menudo se administran corticoesteroides (normalmente comenzando con el equivalente a 40 mg diarios de prednisona con ajuste posterior y disminución progresiva según la respuesta del paciente) si la lesión hepática inducida por el fármaco imita una hepatitis autoinmunitaria (cap. 135) o si la lesión hepática está progresando hacia una insuficiencia hepática, especialmente si se presentan signos clínicos de hipersensibilidad (fiebre, erupción cutánea y eosinofilia periférica).[18]

TABLA 136-8 SISTEMA DE PUNTUACIÓN PARA EVALUAR LA CAUSALIDAD DE LAS REACCIONES HEPATOCELULARES

FACTOR	PUNTUACIÓN*
RELACIÓN TEMPORAL ENTRE EL INICIO DEL USO DEL FÁRMACO Y EL INICIO DE LA ENFERMEDAD	
Tratamiento inicial: 5-90 días; ciclo de tratamiento posterior: 1-15 días	+2
Tratamiento inicial: < 5 o > 90 días; ciclo de tratamiento posterior: > 15 días	+1
Desde la interrupción del uso del fármaco: ≤ 15 días†	+1
EVOLUCIÓN	
Disminución de la ALT ≥ 50% con respecto al máximo en 8 días	+3
Disminución de la ALT ≥ 50% con respecto al máximo en 30 días	+2
Si se continúa con el fármaco, resultados no concluyentes	0
FACTORES DE RIESGO	
Consumo de alcohol‡	+1
Ausencia de consumo de alcohol‡	0
Edad ≥ 55 años	+1
Edad < 55 años	0
FÁRMACO CONCOMITANTE	
Fármaco concomitante con tiempo de inicio indicativo	−1
Fármaco concomitante del que se sabe que es hepatotóxico con tiempo de inicio indicativo	−2
Fármaco concomitante con otros signos de afectación (reexposición)	−3
NÚMERO DE CAUSAS NO FARMACOLÓGICAS	
Hepatitis A, B o C; obstrucción biliar; alcoholismo (AST ≥ 2 × ALT); hipotensión reciente; infecciones por CMV, VEB o VHS descartadas	+2
4 o 5 causas descartadas	+1
< 4 causas descartadas	−2
Causa no farmacológica altamente probable	−3
INFORMACIÓN PREVIA SOBRE LA HEPATOTOXICIDAD DEL FÁRMACO EN CUESTIÓN	
Mención en el prospecto	+2
Publicación de casos sin indicación en el prospecto	+1
Reacción desconocida	0
REEXPOSICIÓN	
Positiva (la ALT se duplica con el fármaco solo)§	+2
Compatible (la ALT se duplica; rasgos combinados)§	+1
Negativa (aumento de la ALT, pero ≤ 2 × LSN)§	−2
No efectuada	0

*Causalidad altamente probable (puntuación > 8), probable (puntuación 6-8), posible (puntuación 3-5), improbable (puntuación 1-2) o descartada (puntuación ≤ 0).
†Para reacciones colestásicas, ≤ 30 días.
‡Para reacciones colestásicas, consumo de alcohol o embarazo.
§Para reacciones colestásicas, sustituir la fosfatasa alcalina (o bilirrubina total) por ALT.
ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; CMV, citomegalovirus; LSN, límite superior de la normalidad; VEB, virus de Epstein-Barr; VHS, virus del herpes simple.
Modificado de Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs. I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:1323-1330; y Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs. II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:1331-1336.

PREVENCIÓN

Los pacientes en los que se sospeche una lesión hepática inducida por un fármaco deben tener este hecho bien anotado en la historia clínica y no deben volver a recibir ese fármaco. Para captar una lesión hepática idiosincrásica inducida por fármacos en una fase temprana de su desarrollo y antes de la aparición de ictericia, los pacientes que toman algunos fármacos (p. ej., tratamiento con antibióticos durante más de 2 semanas y muchos fármacos antineoplásicos, incluidos los inhibidores de cinasas, la azatioprina y la mayoría de los anticomiciales) deben someterse a un seguimiento rutinario con análisis de los valores bioquímicos hepáticos durante los primeros 3 a 6 meses de tratamiento, aunque el valor del seguimiento rutinario de las pruebas hepáticas no ha sido establecido de forma concluyente por ensayos aleatorizados.

PRONÓSTICO

La gran mayoría de los pacientes con lesión hepática inducida por fármacos se recuperarán tras interrumpir el tratamiento con el fármaco agresor, pero hasta un 20% seguirá presentando evidencias bioquímicas de lesión hepática inducida por fármacos a los 6 meses. Los pacientes que desarrollan ictericia hepatocelular tienen una probabilidad superior al 10% de desarrollar insuficiencia hepática, independientemente del fármaco causante. El número de trasplantes de hígado (cap. 140) por insuficiencia hepática causada por productos a base de plantas sigue aumentando.[19]

HEPATOTOXICIDAD INDIRECTA

Las lesiones hepáticas indirectas inducidas por fármacos se refieren a las lesiones hepáticas que resultan como consecuencia de las acciones terapéuticas deseadas del fármaco. Este fenómeno es una forma bastante común de lesión hepática inducida por fármacos que está aumentando a medida que entran en el mercado más medicamentos inmunomoduladores.

Algunos ejemplos de lesión hepática inducida por fármacos indirectos son el recrudecimiento de una hepatitis viral preexistente debido a la inmunodepresión que puede resultar del tratamiento con corticoesteroides y algunos anticuerpos monoclonales (p. ej., el daclizumab y los agentes contra el factor de necrosis tumoral α).[20] El otro gran tipo de hepatotoxicidad indirecta se deriva de los fármacos que aumentan la respuesta inmunitaria al cáncer, como los inhibidores de los puntos de control[21] (que eliminan la tolerancia inmunitaria y desencadenan un ataque inmunitario adaptativo contra el hígado y otros órganos). El estrés de las células hepáticas y la presentación de neoantígenos también deben estar presentes para que la reducción de la tolerancia inmunitaria provoque una lesión hepática (v. e-fig. 136-3), y el tratamiento concomitante con un fármaco que pueda provocar una lesión hepática aumenta el riesgo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La hepatotoxicidad indirecta suele ser hepatocelular o mixta. Suele aparecer en los 3 meses siguientes al inicio de la terapia, pero puede aparecer más tarde. Muchos casos son anictéricos y asintomáticos; a veces, sin embargo, la hepatitis puede empeorar y, en raras ocasiones, llegar a ser mortal si no se trata.

La hepatotoxicidad indirecta suele detectarse mediante el control rutinario de los valores bioquímicos hepáticos durante la terapia con el agente agresor. La reactivación de la hepatitis viral se detecta mediante recuentos virales en suero.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La hepatitis viral por reactivación puede requerir tratamiento antiviral (cap. 134). La lesión hepática debida a los inhibidores de puntos de control parece responder a los corticoesteroides (p. ej., 40 mg de prednisona al día, con titulación y disminución posterior según la respuesta del paciente).

Debe evitarse el tratamiento concomitante con fármacos reconocidos como hepatotóxicos. Se espera una recuperación completa con un reconocimiento a tiempo y un tratamiento adecuado.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Chiew AL, Gluud C, Brok J, et al. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2 CD003328.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Drug-Induced Liver Injury (DILI): Current status and future directions for drug development and post-market settings. A consensus by a CIOMS Working Group 2020. Council for International Organizations of Medical Sciences; 2020. Available at https://cioms.ch/wp-content/uploads/2020/06/CIOMS_DILI_Web_16Jun2020.pdf. Accessed March 22, 2023.
2. Björnsson HK, Björnsson ES. Drug-induced liver injury: pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. *Eur J Intern Med*. 2022;97:26-31.
3. Garcia-Cortez M, Robles-Diaz M, Stephens C, et al. Drug induced liver injury: an update. *Arch Toxicol*. 2020;94:3381-407.
4. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-induced liver injury-types and phenotypes. *N Engl J Med*. 2019;381:264-73.
5. Diaz JH. Amatoxin-containing mushroom poisonings: species, toxidromes, treatments, and outcomes. *Wilderness Environ Med*. 2018;29:111-8.
6. Fisher ES, Curry SC. Evaluation and treatment for acetaminophen toxicity. *Adv Pharmacol*. 2019;85:263-72.
7. Petrovic A, Vukadin S, Sikora R, et al. Anabolic androgenic steroid-induced liver injury: an update. *World J Gastroenterol*. 2022;28:3071-80.
8. Darr U, Sussman NL. Drug-induced liver injury in the setting of analgesic use. *Clin Liver Dis*. 2020;24:121-9.
9. Chen Y, Wang C, Yang H, et al. Epidemiology of drug- and herb-induced liver injury assessed for causality using the updated RUCAM in two hospitals from China. *Biomed Res Int*. 2021;2021:8894498.
10. Zheng E, Sandhu N, Navarro V. Drug-induced liver injury secondary to herbal and dietary supplements. *Clin Liver Dis*. 2020;24:141-55.
11. Jee A, Sernoskie SC, Uetrecht J. Idiosyncratic drug-induced liver injury: mechanistic and clinical challenges. *Int J Mol Sci*. 2021;22:2954.
12. Mosedale M, Watkins PB. Understanding idiosyncratic toxicity: lessons learned from drug-induced liver injury. *J Med Chem*. 2020;63:6436-61.
13. Daly AK. Genetics of drug-induced liver injury: current knowledge and future prospects. *Clin Transl Sci*. 2023;16:37-42.
14. Aiso M, Takikawa H, Tsuji K, et al. Analysis of 307 cases with drug-induced liver injury between 2010 and 2018 in Japan. *Hepatol Res*. 2019;49:105-10.
15. Visentin M, Lenggenhager D, Gai Z, et al. Drug-induced bile duct injury. *Biochim Biophys Acta*. 2018;1864:1498-506.
16. Niu H, Sanabria-Cabrera J, Alvarez-Alvarez I, et al. Prevention and management of idiosyncratic drug-induced liver injury: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Pharmacol Res*. 2021;164:105404.
17. Brennan PN, Cartlidge P, Manship T, et al. Guideline review: EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury (DILI). *Frontline Gastroenterol*. 2022;13:332-6.
18. Chayanupatkul M, Schiano TD. Acute liver failure secondary to drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis*. 2020;24:75-87.
19. Ghabril M, Ma J, Patidar KR, et al. Eight fold increase in the dietary supplement related liver failure leading to transplant waitlisting over the last quarter century in the US. *Liver Transplant*. 2022;28:169-79.
20. Gerussi A, Natalini A, Antonangeli F, et al. Immune-mediated drug-induced liver injury: immunogenetics and experimental models. *Int J Mol Sci*. 2021;22:4557.
21. De Martin E, Michot JM, Rosmorduc O, et al. Liver toxicity as a limiting factor to the increasing use of immune checkpoint inhibitors. *JHEP Rep*. 2020;2:100170.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

137 ENFERMEDADES HEPÁTICAS BACTERIANAS, PARASITARIAS, FÚNGICAS Y GRANULOMATOSAS

K. RAJENDER REDDY

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

INFECCIONES DEL HÍGADO

Las infecciones del hígado pueden deberse a diversos patógenos, como bacterias, hongos, amebas, protozoos, helmintos, espiroquetas y rickettsias.[1] Las manifestaciones de estas infecciones son muy variables; algunas son genéricas a todas las infecciones, mientras que otras son específicas de algunas de ellas. La epidemiología puede variar y depende de la región geográfica del mundo. En las áreas endémicas resulta fundamental considerar la infección por *Entamoeba histolytica* (cap. 323) en el diagnóstico diferencial de un absceso hepático (tabla 137-1).

INFECCIONES BACTERIANAS

ABSCESO HEPÁTICO PIÓGENO

DEFINICIÓN

El absceso hepático piógeno es la acumulación focal de material bacteriano purulento y residuos necroinflamatorios. Puede ser único o múltiple y estar causado por uno o varios tipos de bacterias aerobias y/o anaerobias.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia global del absceso hepático piógeno se estima en aproximadamente 1,1-2,3 por cada 100.000 persona-años, mientras que en EE. UU. se ha informado de que la incidencia es de 3,6 por cada 100.000 habitantes aproximadamente y ha ido aumentando. El riesgo es unas 3 veces mayor en los pacientes con diabetes.[2] La obstrucción biliar, por una enfermedad benigna o maligna, es la responsable del 50-60% de los abscesos hepáticos piógenos, mientras que la piemia portal, debida a apendicitis u otras infecciones intraabdominales (p. ej., diverticulitis), es la causa de cerca del 20% de los casos.[3] Estudios realizados en Asia, donde la causa principal de los abscesos hepáticos piógenos es *Klebsiella pneumoniae*,[4] han sugerido la existencia de una correlación con las neoplasias colorrectales subyacentes, algunas de ellas presentes en el momento del diagnóstico; no obstante, se señaló también el riesgo, entre 5 y 8 veces mayor, de nuevos cánceres colorrectales en los 3 años siguientes al diagnóstico. Con todo, no está claro que estos hallazgos puedan extrapolarse a otras regiones del mundo.

BIOPATOLOGÍA

Las bacterias pueden acceder al hígado a través del sistema portal a partir de infecciones en áreas drenadas por el sistema mesentérico en el sistema portal, como apendicitis. Otros mecanismos causantes de abscesos hepáticos piógenos son la colangitis bacteriana secundaria a la obstrucción de causa benigna o maligna y las infecciones hepáticas debidas a bacteriemia sistémica, causadas por ejemplo por una infección de la cavidad bucal. El absceso hepático piógeno también puede deberse a traumatismos penetrantes o contusos, como los casos raros producidos por la ingesta de un palillo de dientes o una espina de pescado, que pueden causar una perforación intestinal, fístulas hepáticas y la formación posterior de un absceso. Los abscesos hepáticos pueden producirse en un hígado trasplantado debido al compromiso vascular causado por la trombosis de la arteria hepática y las estenosis isquémicas del conducto biliar.

Los abscesos hepáticos piógenos pueden ser producidos por múltiples microorganismos. El más frecuente, *Klebsiella pneumoniae* (cap. 281), a menudo se asocia con enfermedades de las vías biliares. Otros aerobios causantes pueden ser *Escherichia coli,* estreptococos del grupo D, estreptococos β-hemolíticos y *Staphylococcus aureus.* La infección anaerobia a menudo se observa en las infecciones del colon. Otras causas menos frecuentes de abscesos hepáticos son *Actinomyces*, *Nocardia asteroides, Yersinia pseudotuberculosis* y *Yersinia enterocolitica, Listeria monocytogenes, Campylobacter jejuni, Legionella pneumophila, Mycobacterium tuberculosis, Salmonella typhi* o *Salmonella paratyphi, Candida albicans* y *Bartonella henselae.* Lo más frecuente es que de un absceso hepático se aísle un único microorganismo, pero hasta en un tercio de los pacientes pueden aislarse múltiples microorganismos. La falta de identificación de microorganismos en un absceso puede deberse al tratamiento antibiótico previo o al cultivo inadecuado para anaerobios.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas asociados con un absceso hepático consisten típicamente en fiebre, dolor en hipocondrio derecho, escalofríos, náuseas, vómitos, pérdida de peso e ictericia. La presentación puede ser aguda o indolente. En aproximadamente el 50% de los pacientes existe bacteriemia asociada, y cerca del 15% de los pacientes puede desarrollar shock séptico. Cerca del 10% de los pacientes sufren infecciones metastásicas en otros lugares.

DIAGNÓSTICO

Para alcanzar el diagnóstico correcto es preciso un alto grado de sospecha clínica, por lo que en ocasiones se ve retrasado. Sin embargo, con la gran disponibilidad de pruebas radiológicas, el diagnóstico se alcanza pronto por lo general. Las dos causas frecuentes de abscesos hepáticos son los abscesos piógenos y los amebianos, y su distinción es importante porque su pronóstico y tratamiento son diferentes.[5] En pocas ocasiones los abscesos amebianos pueden sufrir infecciones bacterianas sobreañadidas.

El diagnóstico de un absceso se basa en un conjunto de datos clínicos, bacteriológicos y radiológicos.[6] La ecografía y la tomografía computarizada (TC) son las pruebas radiológicas más utilizadas para diagnosticar la cavidad de un absceso de modo fiable,[7] ya sea en caso de una lesión única o múltiples (fig. 137-1A y B). La TC es la modalidad diagnóstica preferida para el absceso y su sensibilidad excede del 90%. Si existe una obstrucción concurrente de las vías biliares, también puede ser diagnosticada mediante estas pruebas de imagen. Los abscesos son múltiples en aproximadamente el 50% de los pacientes. En la TC, la lesión se observa como una acumulación de fluidos con bordes irregulares y edema en la pared de la cavidad. Un inconveniente de esta prueba de imagen es la ausencia de rasgos específicos que ayuden a diferenciar un absceso piógeno de otras etiologías infecciosas (es decir, amebas u hongos). Otro inconveniente es que el absceso en las fases muy tempranas puede no estar bien formado y presentar características más indicativas de una masa sólida. En los estudios de imagen no invasivos es imprescindible distinguir el absceso de un tumor o de un quiste simple. Varios episodios, como el sangrado dentro del quiste, una calcificación, una necrosis y el sangrado dentro del tumor, pueden dificultar la distinción. El hallazgo de lesiones periféricas más pequeñas (< 2 cm) en torno a un absceso central (signo del racimo) ayuda a descartar una neoplasia hepática. La calcificación indica la presencia de hemorragia en un tumor, pero

TABLA 137-1 CARACTERÍSTICAS DE LOS ABSCESOS BACTERIANOS Y AMEBIANOS

	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	FACTORES DE RIESGO	SÍNTOMAS	HALLAZGOS DE LABORATORIO	CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Absceso hepático bacteriano	50-70 años Hombres = mujeres	Infección bacteriana reciente, obstrucción biliar, diabetes mellitus	Fiebre, escalofríos, malestar, anorexia, diarrea, tos, dolor torácico pleurítico, dolor en HCD	Leucocitosis, anemia, elevación de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina, hipoalbuminemia, hemocultivos positivos (50%)	Multifocal (50%), generalmente en el lóbulo derecho, bordes irregulares	Aspirado (70-80% positivo)	Drenaje percutáneo y antibióticos
Absceso hepático amebiano	18-50 años Hombres > mujeres	Ingesta de alcohol, HLA-DR3, sexo oral y anal, aparatos de enema contaminados, viaje o residencia en áreas endémicas	Fiebre, dolor en HCD espontáneo o a la palpación, anorexia, pérdida de peso, colitis raramente	Leucocitosis, no eosinofilia, anemia leve, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la VSG, serología positiva	Absceso único (80%), generalmente en el lóbulo derecho, realce de la pared en la TC con contraste i.v.	El aspirado (en el que raramente se observan trofozoítos) puede descartar una infección bacteriana secundaria, serología positiva y factores de riesgo	Metronidazol y yodoquinol

HCD, hipocondrio derecho; HLA, antígeno leucocítico humano; i.v., intravenoso; TC, tomografía computarizada; VSG, velocidad de sedimentación globular.

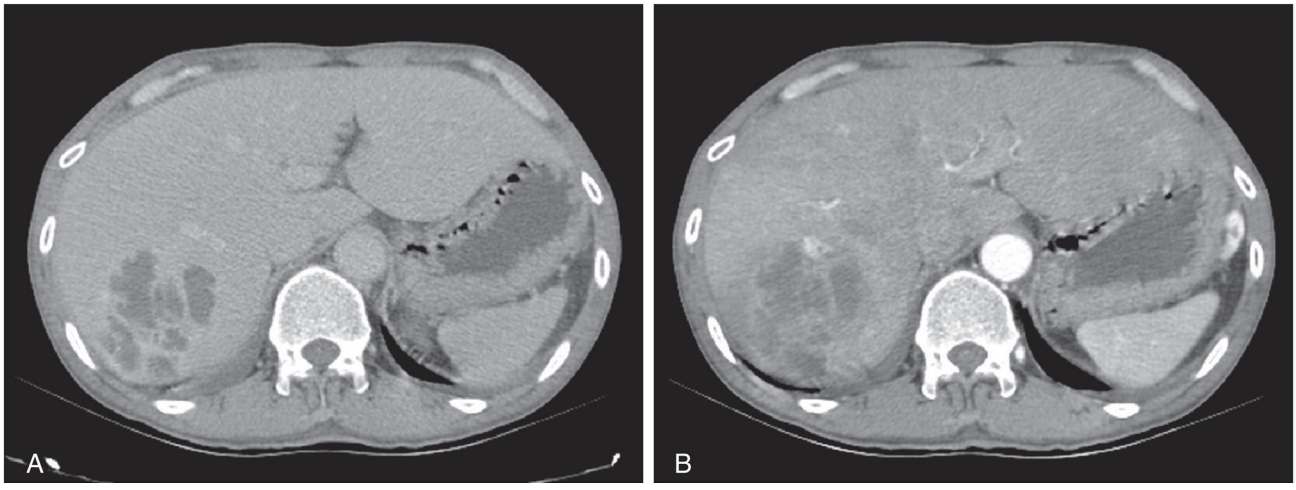

FIGURA 137-1. Tomografía computarizada de un absceso hepático piógeno. A. Fase venosa. **B.** Fase arterial. (Por cortesía del Dr. Chalermrat Bunchorntavakul, Bangkok, Tailandia.)

también puede observarse en la pared de un quiste equinocócico. Entre las características radiológicas inespecíficas se encuentran la elevación del hemidiafragma derecho, la atelectasia del lóbulo pulmonar inferior derecho y la efusión pleural derecha, que se observan en hasta el 30% de los pacientes con abscesos hepáticos piógenos. La resonancia magnética (RM) y las gammagrafías con leucocitos marcados no son de mucha utilidad para el diagnóstico de un absceso hepático.

Los cultivos microbianos resultan fundamentales. Además de hemocultivos, se debe obtener material mediante aspiración percutánea de la cavidad del absceso, guiada por ecografía o TC, y dicho material debe cultivarse en medios para microorganismos aerobios y anaerobios, así como para amebas en caso de sospechar un absceso amebiano. Los hemocultivos solo son positivos en aproximadamente el 50% de los casos. En cerca del 15-20% de los casos se identifican múltiples microorganismos en la cavidad del absceso, pero en el 20-50% de los casos los cultivos son negativos a pesar de emplear técnicas de cultivo apropiadas.

TRATAMIENTO

Para un resultado exitoso deben administrarse de inmediato antibióticos de amplio espectro, así como identificar y tratar la fuente de la infección.[8] Una vez identificada la bacteria causal, el régimen antibiótico se adaptará de la manera conveniente. La recomendación dependerá del cultivo y de los patrones prevalentes de resistencia bacteriana. Se puede administrar monoterapia con un β-lactámico o un inhibidor de β-lactamasas como ampicilina-sulbactam (3 g por vía intravenosa [i.v.] cada 6 h) o piperacilina-tazobactam (3,375 o 4,5 g i.v. cada 6 h) o ticarcilina-clavulanato (3,1 g i.v. cada 6 h), o una cefalosporina de tercera generación, como la ceftriaxona (1 g i.v. diarios o 2 g i.v. cada 12 h en infecciones del sistema nervioso central) *más* metronidazol (500 mg i.v. cada 8 h). Pautas alternativas consisten en la administración de una fluoroquinolona (p. ej., ciprofloxacino, 400 mg i.v. cada 12 h, o levofloxacino, 500-750 mg i.v. diarios) *más* metronidazol (500 mg i.v. cada 8 h), y monoterapia con un carbapenémico, como imipenem-cilastatina (500 mg i.v. cada 6 h), meropenem (1 g i.v. cada 8 h), doripenem (500 mg i.v. cada 8 h) o ertapenem (1 g i.v. diario). La duración del tratamiento depende en parte de la respuesta al mismo. Como media, parece razonable mantener el tratamiento 4-6 semanas, y en las 2-4 últimas semanas puede administrarse por vía oral. En un caso de absceso hepático por *Klebsiella pneumoniae* documentado que se trató con antibióticos por vía intravenosa durante 5 a 7 días, la administración oral adicional de ciprofloxacino durante 28 días ofrece resultados tan positivos como 28 días adicionales de ceftriaxona intravenosa.[A1] Los abscesos difíciles de drenar o los que tardan en mostrar signos radiológicos de resolución precisan ciclos más largos de tratamiento. Se debe destacar que las alteraciones radiológicas se resuelven más lentamente que las alteraciones clínicas y bioquímicas, por lo que se debe prestar atención a estas últimas como guías para modificar el tratamiento.

En ocasiones es posible resolver con éxito los abscesos piógenos pequeños, múltiples, solo con antibióticos, pero la mayoría de los pacientes (≥ 70%) necesitarán el drenaje de los abscesos. Se recomienda el drenaje percutáneo; el tratamiento posterior depende del tamaño y el número de abscesos. Los abscesos de hasta 5 cm de diámetro se pueden controlar con una aspiración única. Los abscesos mayores se controlan probablemente mejor mediante drenaje con catéter[A2,A3] hasta que la producción sea menor de 20-25 ml al día, momento en el cual se puede retirar el catéter. Si no es posible acceder al absceso de forma percutánea, una opción consiste en realizar un drenaje guiado por ecografía endoscópica.[9] El drenaje quirúrgico rara vez está indicado gracias a los avances en el drenaje percutáneo y se reserva para los abscesos localizados y para los que no responden al drenaje percutáneo y a los antibióticos. La obstrucción biliar se trata mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica o colangiografía transhepática (cap. 141) con drenaje biliar. El tratamiento y el drenaje biliar apropiado de los abscesos que se presentan en hígados trasplantados pueden ser difíciles debido al carácter difuso de las estenosis biliares.

PRONÓSTICO

Los abscesos de menos de 10 cm pueden tardar hasta 16 semanas en resolverse, mientras que los mayores de 10 cm pueden tardar de media otras 6 semanas más en resolverse. La mortalidad asociada con un absceso hepático piógeno se relaciona con la edad avanzada y con comorbilidades como la cirrosis, la diabetes, la insuficiencia renal crónica y las neoplasias malignas. La ictericia es un signo de muy mal pronóstico. En los países desarrollados, la tasa de mortalidad es del 2-12%.

INFECCIONES BACTERIANAS HEPÁTICAS SIN FORMACIÓN DE ABSCESO

Las infecciones bacterianas hepáticas también pueden causar infecciones más difusas sin que se forme un absceso definido. Entre los microorganismos implicados se encuentran *Listeria monocytogenes* (cap. 272), *Yersinia enterocolitica* (cap. 288), *Salmonella typhi* y *Salmonella paratyphi* (cap. 284), *Legionella* (cap. 290), *Ehrlichia* (cap. 302) y gonococos (cap. 275). No existen rasgos característicos asociados con estas infecciones, y estos microorganismos no producen abscesos necesariamente. Los pacientes con hepatopatías crónicas presentan un riesgo superior de sufrir infecciones por *Listeria*. Los pacientes con infección activa por *Yersinia* pueden presentar afectación hepática secundaria con o sin abscesos hepáticos. Las infecciones gonocócicas diseminadas (cap. 275) pueden causar perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis), que puede presentarse con dolor espontáneo y a la palpación en el hipocondrio derecho.

La bacteriemia sistémica puede causar diversos trastornos hepatobiliares, que pueden variar desde la elevación de las concentraciones séricas de las aminotransferasas y la fosfatasa alcalina (cap. 133) a colestasis asociada a la sepsis con aparición de ictericia. Ciertos microorganismos alteran la función normal del hígado después de entrar en la circulación, en particular *E. coli,* las especies de *Klebsiella, Streptococcus pneumoniae* y *S. aureus.* De ordinario, si el paciente sufre ictericia, los focos de bacteriemia comprenden neumonía, infección urinaria e infección del tejido blando, pero los microorganismos pueden provenir de muchos otros lugares. Las alteraciones bioquímicas hepáticas asociadas con la bacteriemia pueden relacionarse con factores como la inestabilidad hemodinámica y la hipoperfusión hepática, así como a la infección. La insuficiencia renal asociada, la carga de bilirrubina derivada de una transfusión de sangre y los fármacos pueden complicar esta situación. La evolución de la colestasis puede prolongarse desde varios días hasta algunas semanas, pero típicamente se resuelve con la curación de la infección sistémica. La colestasis relacionada con las infecciones sistémicas carece de tratamiento, pero es importante descartar la colestasis inducida por fármacos, que puede presentarse como consecuencia de uno o más de los antibióticos administrados.

ENFERMEDADES FÚNGICAS DEL HÍGADO

Si se exceptúa la candidiasis hepatoesplénica, es raro detectar micosis con repercusión clínica en el hígado. Habitualmente, las demás infecciones fúngicas se manifiestan también por granulomas hepáticos, pero sin la fiebre alta y oscilante característica de la candidiasis hepatoesplénica. Para confirmar el diagnóstico se precisan cultivos del tejido.

CANDIDIASIS HEPATOESPLÉNICA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La candidiasis hepatoesplénica está causada típicamente por *Candida albicans,* pero en ocasiones se han notificado casos producidos por otras especies como *C. tropicalis, C. parapsilosis, C. glabrata* y *C. krusei.* Se produce como parte de una candidiasis diseminada (cap. 310), con más frecuencia entre pacientes sometidos a trasplantes de órganos sólidos o de células madre hematopoyéticas o con leucemia aguda, y raramente en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

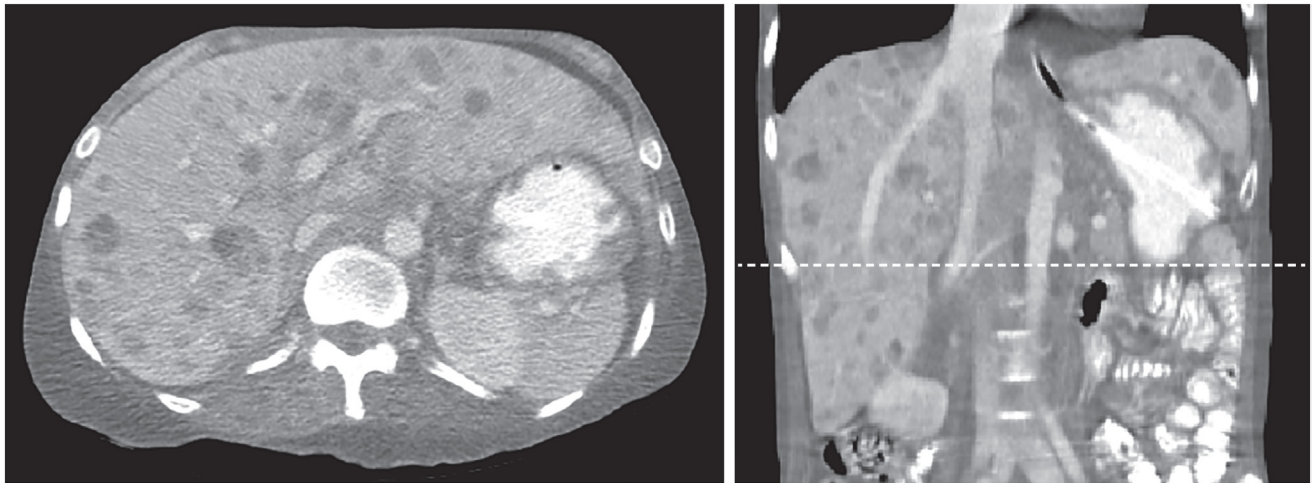

FIGURA 137-2. Múltiples defectos de llenado en el hígado y el bazo en un paciente con candidiasis hepática y esplénica. (Por cortesía de la Dra. Sirina Ekpanyapong, Bangkok, Tailandia.)

pacientes con linfoma, anemia aplásica y sarcoma. Gracias a la difusión de la profilaxis antimicótica en las fases tempranas de la enfermedad, la candidiasis hepatoesplénica solo aparece en el 1-2% de los pacientes con leucemia aguda, en particular con leucemia linfoblástica aguda, más que con leucemia mieloide aguda. La candidiasis hepatoesplénica se debe supuestamente al traslado de especies de *Candida* desde el aparato gastrointestinal hacia el torrente sanguíneo como resultado de la neutropenia prolongada y alteraciones en la integridad de la mucosa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La candidiasis hepatoesplénica (fig. 137-2) se presenta con picos de fiebre elevada y persistente en un paciente previamente neutropénico que ya ha recuperado la normalidad en el recuento de neutrófilos.[10] La fiebre puede acompañarse de dolor en el hipocondrio derecho, náuseas, vómitos y anorexia.

Los pacientes típicamente presentan elevación de la concentración de fosfatasa alcalina y con menor frecuencia de las aminotransferasas, la bilirrubina y los leucocitos. En la TC, la prueba de imagen de elección, se observan clásicamente múltiples áreas de radiotransparencia que representan microabscesos en el hígado, el bazo y los riñones. Si la TC no es diagnóstica, pero la sospecha clínica sigue siendo elevada, se debe realizar una RM. El diagnóstico definitivo suele establecerse con la biopsia hepática: se aprecian múltiples granulomas y a veces levaduras e hifas con tinciones especiales. No obstante, a menudo la biopsia no revela ningún indicio de la infección, sobre todo si se han empleado antimicóticos. Si bien la biopsia es la única manera de establecer el diagnóstico definitivo, en muchos casos no se precisa, puesto que las manifestaciones clínicas, analíticas y radiológicas de la enfermedad casi siempre resultan suficientes para establecer el diagnóstico específico.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El pilar es el tratamiento antimicótico. En pacientes con estabilidad clínica se puede utilizar el fluconazol oral (400 mg p.o. cada día). En pacientes en situación aguda se recomienda una formulación lipídica de anfotericina B (3-5 mg/kg i.v. cada día) o una equinocandina durante varias semanas. Las opciones entre las equinocandinas abarcan: caspofungina (70 mg en dosis de carga y luego 50 mg i.v. al día), anidulafungina (200 mg en dosis de carga y luego 100 mg i.v. al día) o micafungina (100 mg i.v. al día). Después de varias semanas con esta medicación se puede pasar al fluconazol oral (400 mg al día) o al voriconazol (6 mg/kg i.v. cada 12 h durante las primeras 24 h, luego 3-4 mg/kg i.v. cada 12 h o 200 mg p.o. cada 12 h) o al posaconazol (300 mg i.v. 9-12 h el día 1, luego 300 mg i.v. cada día o 300 mg p.o. 9-12 h el día 1, luego 300 mg p.o. cada día) si el aislado se muestra resistente al fluconazol. El tratamiento se mantendrá hasta que las lesiones remitan en las TC de control (normalmente, en los 6 meses siguientes). Los pacientes que reciban quimioterapia o trasplantes de células madre corren más riesgo de sufrir una candidiasis hepatoesplénica; por esta razón, los pacientes con antecedentes de candidiasis hepatoesplénica requieren profilaxis con fluconazol (400 mg p.o. cada día) para evitar la recaída.

PRONÓSTICO

Se han logrado buenos resultados en la candidiasis hepatoesplénica cuando se administra un tratamiento prolongado con antifúngicos.

OTRAS ENFERMEDADES FÚNGICAS

Existen otras infecciones fúngicas que dañan el hígado, aunque ocurre en pocas ocasiones. La infección por *Coccidioides immitis* a menudo es asintomática, pero puede producir una hepatitis fúngica caracterizada por la elevación de la fosfatasa alcalina y el desarrollo de granulomas hepáticos. Las infecciones hepáticas por *Cryptococcus neoformans* son raras, pero tienen una prevalencia alta en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), en los que normalmente causan hepatomegalia. En el caso de los pacientes no infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la criptococosis diseminada puede resultar de forma menos frecuente en una hepatitis granulomatosa focal que clínicamente puede simular una hepatitis viral o presentarse como una ictericia obstructiva secundaria a una colangitis esclerosante. *Histoplasma capsulatum* infecta a pacientes que inhalan el hongo, pero la mayoría de los casos son subclínicos. En la histoplasmosis hepática sintomática, dos tercios de los pacientes presentan hepatomegalia, y en algunos también existe esplenomegalia. Histológicamente, la histoplasmosis puede producir granulomas múltiples distribuidos difusamente por todo el hígado, aunque un hallazgo más frecuente es el infiltrado linfohistiocítico portal. *Paracoccidioides brasiliensis* infecta con mayor frecuencia a hombres adultos, y en los estudios autópsicos se observa afectación hepática en hasta el 50% de los pacientes que fallecen como consecuencia de esta infección. Algunos pacientes pueden presentar hepatomegalia o ictericia, aunque esta última se observa en menos del 6% de los pacientes. Las concentraciones de aminotransferasas a menudo se encuentran elevadas en las fases tempranas de la enfermedad, mientras que los cambios en las concentraciones de fosfatasa alcalina o bilirrubina suelen ocurrir en etapas más avanzadas. La biopsia puede poner de manifiesto lesiones que varían de granulomas pequeños a infiltración difusa por levaduras y fibrosis, a menudo con afectación del conducto biliar. En todos estos casos se precisan cultivos de hongos para establecer el diagnóstico definitivo.

INFECCIONES HEPÁTICAS POR PARÁSITOS, PROTOZOOS Y HELMINTOS

ABSCESO HEPÁTICO AMEBIANO

EPIDEMIOLOGÍA

Entamoeba histolytica presenta una distribución mundial en aquellas zonas donde las barreras entre las heces humanas, los alimentos y el agua no son las adecuadas. Después del paludismo es la segunda causa más importante de muertes por enfermedades parasitarias en todo el mundo, estimándose el número de fallecimientos anuales en 40.000-100.000. En EE. UU., la mayor parte de los casos de amebiasis se producen en inmigrantes de áreas endémicas y en pacientes que viven en estados que lindan con México.[11] Los viajeros a zonas endémicas también son población de riesgo; la ingestión de quistes amebianos y la colonización del aparato gastrointestinal puede producirse años antes del desarrollo de un absceso hepático. Los abscesos hepáticos amebianos afectan principalmente a hombres de 18-50 años de edad, pero también son más frecuentes en mujeres posmenopáusicas, lo que indica que existe un efecto protector hormonal. Otros factores de riesgo son el consumo de alcohol, el antígeno leucocítico humano (HLA)-DR3, el sexo oral y anal, y los aparatos para administrar enemas contaminados.

BIOPATOLOGÍA

Entamoeba histolytica posee un ciclo vital simple que consiste en formas quísticas (forma infecciosa) y trofozoítos (forma móvil asociada con la enfermedad); solo infecta a humanos y a algunos primates no humanos. Una vez ingeridos, los quistes maduran en la luz intestinal a trofozoítos. El desarrollo de colitis amebiana no es esencial para la formación de un absceso hepático. Los trofozoítos de *E. histolytica* penetran a través de la mucosa y la submucosa y acceden a la circulación portal. *E. histolytica* bloquea las vénulas portales intrahepáticas. Cuando los trofozoítos alcanzan el hígado, crean un único absceso, que consiste en regiones bien delimitadas de hepatocitos muertos, células licuadas y residuos celulares que se rodean de un anillo de tejido conectivo, pocas

células inflamatorias y trofozoítos amebianos. El parénquima hepático adyacente no se encuentra afectado. Dado el pequeño número de amebas en relación con el tamaño del absceso, se cree que *E. histolytica* puede producir la muerte de los hepatocitos sin que medie contacto directo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes pueden presentar abscesos hepáticos amebianos meses o años después de haber viajado a una región endémica, por lo que para establecer el diagnóstico resulta fundamental obtener una historia detallada de los viajes. La enfermedad debe sospecharse en los pacientes con antecedentes apropiados de viajes, fiebre y dolor importante en el hipocondrio derecho, ya sea espontáneo o a la palpación. La ictericia es muy rara. Los síntomas suelen ser agudos (duración < 10 días) pero pueden ser crónicos, con anorexia y pérdida de peso. Los pacientes con cuadros agudos suelen presentar una enfermedad multifocal, mientras que los pacientes con una evolución más indolente suelen presentar una lesión solitaria. Las pruebas de laboratorio suelen poner de manifiesto leucocitosis sin eosinofilia, anemia leve, elevación de la concentración de fosfatasa alcalina y aumento de la velocidad de sedimentación globular.

DIAGNÓSTICO

Aunque algunos pacientes con abscesos hepáticos amebianos sufren colitis amebiana concurrente, la mayoría no presentan síntomas intestinales, por lo que el estudio microscópico de las heces en búsqueda de trofozoítos y quistes de *E. histolytica* suele ser negativo. El diagnóstico se basa en la identificación de una lesión ocupante de espacio en el hígado y una serología amebiana positiva.[12] Tanto la TC como la ecografía son muy sensibles (fig. 137-3), pero ninguna técnica proporciona una especificidad absoluta para el diagnóstico de los abscesos hepáticos amebianos. Las pruebas serológicas son muy sensibles (> 94%) y específicas (> 95%). En los primeros 7-10 días tras la infección pueden obtenerse resultados falsos negativos, pero si se repiten las pruebas, generalmente serán positivas. La prueba de la reacción en cadena de la polimerasa del aspirado del absceso ha resultado útil para establecer el diagnóstico en los viajeros que retornan de áreas endémicas. La aspiración de la lesión puede ser necesaria para excluir infecciones bacterianas primarias o secundarias.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El metronidazol (500-750 mg p.o. tres veces al día) suele ser el tratamiento de primera línea. La mejoría clínica se observa a menudo en un plazo de 72-96 h, pero el tratamiento se mantendrá durante 7-10 días. El tinidazol (2 g al día), administrado durante 5 días, es especialmente eficaz y puede ser mejor tolerado, en parte debido a su régimen terapéutico más breve.[A4] Las alternativas comprenden el ornidazol (0,5 g dos veces al día durante 5-10 días) y la nitazoxanida (500 mg dos veces al día durante 10 días).[A5] No se precisa drenaje, ni siquiera de grandes abscesos de 5-10 cm,[13] excepto si el paciente no responde en un plazo de 5 días. El absceso suele disminuir un 50% en 1 semana, pero el tiempo medio para lograr la resolución radiológica es de 3-9 meses. La repetición de las pruebas de imagen en un paciente que está logrando una mejoría clínica puede dar lugar a preocupaciones y tratamientos innecesarios.

El tratamiento también debe dirigirse a la eliminación de todos los quistes de la luz intestinal en los pacientes con signos de infección intraluminal. El yodoquinol es el tratamiento recomendado (650 mg/8 h p.o. durante 20 días) para evitar la colonización continuada y la posible recurrencia del absceso hepático. Entre los regímenes alternativos para el tratamiento de la infección intraluminal figuran la paromomicina (25-30 mg/kg p.o. al día, repartidos en tres dosis, durante 7 días) o el furoato de diloxanida (500 mg p.o. tres veces al día durante 10 días). La tasa total de mortalidad del absceso amebiano es del 1-3%, mientras que, si se diagnostica y trata a tiempo, resulta inferior al 1%.

OTRAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS PROTOZOARIAS

Además de por *E. histolytica*, el hígado también puede verse afectado por otros protozoos, como especies de *Cryptosporidium* (cap. 321), *Toxoplasma gondii* (cap. 320), *Leishmania* (cap. 319), *Plasmodium* (cap. 316) y *Babesia microti* (cap. 324) (tabla 137-2).

INFECCIONES POR HELMINTOS

Equinococosis y enfermedad por quistes hidatídicos

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La equinococosis quística humana (cap. 325) es una zoonosis causada por el cestodo larvario *Echinococcus granulosus*. A menudo se denomina enfermedad por quiste hidatídico por los quistes acuosos que caracterizan a la infección.

La enfermedad sigue siendo endémica en las áreas del mundo donde se explota el ganado ovino, como África, los países europeos de la cuenca del Mediterráneo, Oriente Medio, Asia, Sudamérica, Australia y Nueva Zelanda. Los perros son los huéspedes definitivos de *E. granulosus* y las ovejas son los principales huéspedes intermediarios, aunque los yaks, las cabras y los camellos son otros huéspedes intermediarios importantes. Los humanos son únicamente huéspedes accidentales cuando ingieren alimentos o agua contaminados fecalmente con huevos. El contacto humano con perros pastores ovejeros que están en contacto frecuente con el ganado es un factor de riesgo importante de contraer la infección.

El ciclo de la enfermedad comienza cuando una tenia adulta infecta el intestino del huésped definitivo (generalmente los perros). La tenia adulta a continuación produce huevos, que son eliminados con las heces del huésped. Los huéspedes intermediarios se infectan tras ingerir los huevos del parásito en los alimentos contaminados con las heces. En el interior del huésped intermediario los huevos eclosionan y liberan pequeños embriones en forma de gancho (denominados oncosferas), que viajan por el torrente sanguíneo y finalmente terminan alojándose en el hígado, los pulmones o los riñones, donde evolucionan a quistes hidatídicos. En el interior de los quistes crecen miles de larvas de tenias, la fase siguiente en el ciclo vital del parásito.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección inicial es asintomática, pero un quiste hidatídico hepático que aumenta de tamaño puede causar dolor abdominal, náuseas, hepatomegalia o una masa palpable. Los pacientes pueden presentar síntomas como dolor leve en el hipocondrio derecho, exantemas urticariformes y episodios de prurito. Si el quiste se rompe, pueden surgir complicaciones graves. Los quistes que se perforan en el peritoneo pueden dar lugar a la aparición de quistes extrahepáticos e inducir una reacción alérgica que produce un aumento de eosinófilos en la sangre, urticaria pruriginosa y anafilaxia sistémica. Sin embargo, en la mayoría de los casos, los quistes se rompen en los conductos biliares, donde pueden causar ictericia colestásica, colangitis o dolor biliar.

DIAGNÓSTICO

En la TC o la ecografía (fig. 137-4), los quistes hidatídicos a menudo son grandes con un aspecto escamoso, que se denomina arena hidatídica.[14] En la TC también pueden observarse múltiples formaciones quísticas hijas o un quiste de densidad líquida con áreas focales periféricas de calcificación.[15] El líquido es de densidad variable dependiendo de la cantidad de residuos proteináceos que contenga.

Los quistes hepáticos hidatídicos pueden diagnosticarse mediante análisis serológicos, la reacción de Weinberg, pero esta prueba puede proporcionar resultados falsos negativos hasta en el 38% de los casos. La técnica de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) puede ser más sensible. La eosinofilia no es una característica, a no ser que el quiste se rompa; de hecho no suelen encontrarse alteraciones en las pruebas bioquímicas en sangre.

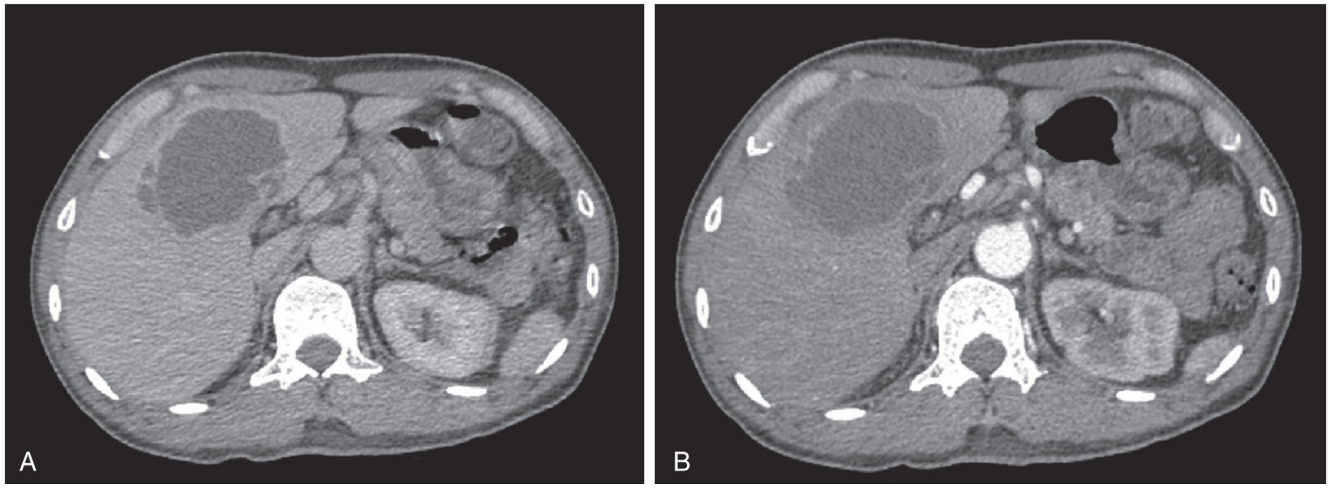

FIGURA 137-3. Tomografía computarizada de un absceso hepático amebiano. A. Fase venosa. **B.** Fase arterial. (Por cortesía del Dr. Chalermrat Bunchorntavakul, Bangkok, Tailandia.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 137-2 INFECCIONES PARASITARIAS QUE AFECTAN AL HÍGADO

	CARACTERÍSTICAS	ÁREAS ENDÉMICAS	FACTORES DE RIESGO Y ÁREAS ENDÉMICAS	PRINCIPALES MANIFESTACIONES HEPÁTICAS	SÍNTOMAS Y SIGNOS	HALLAZGOS DE LABORATORIO	CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
PRINCIPALES PROTOZOOS									
Entamoeba histolytica	Los quistes ingeridos evolucionan a trofozoítos invasivos que colonizan el colon y, ocasionalmente, se difunden al hígado a través de la circulación portal	México, regiones de Centroamérica y Sudamérica, India y ciertas áreas de África	Sexo masculino, ingesta de alcohol, HLA-DR3, sexo oral y anal, y aparatos de enemas contaminados	Los abscesos hepáticos amebianos se desarrollan como respuesta tisular a la invasión de trofozoítos con manifestaciones agudas y crónicas (v. texto)	Fiebre, dolor en HCD, dolor importante a la palpación hepática	Leucocitosis sin eosinofilia, anemia leve, elevación de la FA sérica y de la VSG	La ecografía, la TC y la RM pueden detectar el absceso, pero no siempre pueden diferenciar los amebianos de los piógenos En la TC o en la RM, el absceso amebiano en ocasiones aparece «frío» con un borde brillante	Pruebas de imagen, serología, prueba de antígenos en heces (la evaluación microscópica de heces no ofrece buenos resultados)	Metronidazol (500-750 mg p.o. 3 veces al día × 7-10 días) *o* tinidazol (2 g diarios × 5 días) Yodoquinol (650 mg p.o. 3 veces al día × 20 días) *o* paromomicina (25-30 mg/kg p.o. al día en 3 dosis divididas × 7 días) *o* furoato de diloxanida (500 mg p.o. 3 veces al día × 10 días), también necesarios para erradicar la colonización intestinal
OTROS PROTOZOOS									
Cryptosporidium spp. y microsporidios	Los quistes ingeridos evolucionan a trofozoítos en la mucosa intestinal	Distribución mundial	Sida	Infección del tracto biliar con obstrucción y colangitis	Véase el capítulo 321	Véase el capítulo 321	Véase el capítulo 321	Véase el capítulo 321	Véase el capítulo 321
Toxoplasma gondii	Ingestión de ovoquistes en suelos o aguas contaminadas, o en carne infectada; difusión sistémica de taquizoítos a través de la circulación	Distribución mundial	Consumo de carne poco cocinada, contacto con el suelo y viajes fuera de EE. UU., Europa o Canadá	Inmunocompetentes: asintomáticos o hepatomegalia y elevaciones leves de las PFH Inmunocomprometidos: ocasional hepatitis manifiesta	Véase el capítulo 320	Véase el capítulo 320	Véase el capítulo 320	Véase el capítulo 320	Véase el capítulo 320
Leishmania spp.	La picadura de flebótomos transmite los promastigotos; proliferación en el sistema reticuloendotelial	Distribución mundial	Niños de 10 años o menos y adultos inmunocomprometidos Contacto con flebótomos	Hepatoesplenomegalia, de meses a años después de la infección	Véase el capítulo 319	Véase el capítulo 319	Véase el capítulo 319	Véase el capítulo 319	Véase el capítulo 319
Plasmodium spp.	La picadura de mosquito (*Anopheles*) transmite esporozoítos	Múltiples regiones por todo el mundo	Exposición a las picaduras del mosquito *Anopheles*	La proliferación en los hepatocitos produce hepatomegalia, elevación de las enzimas e ictericia	Véase el capítulo 316	Véase el capítulo 316	Véase el capítulo 316	Véase el capítulo 316	Véase el capítulo 316
Babesia microti	La picadura de garrapata transmite el agente, que parasita a los eritrocitos	Europa	La asplenia es un riesgo de insuficiencia hepática fatal, en especial en la babesiosis bovina	Leves elevaciones de las enzimas hepáticas	Véase el capítulo 324	Véase el capítulo 324	Véase el capítulo 324	Véase el capítulo 324	Véase el capítulo 324
PRINCIPALES HELMINTOS									
Schistosoma spp.	Las cercarias de agua dulce penetran en la piel y, a través de la circulación, llegan a la vena porta	*S. mansoni* se encuentra en Sudamérica, África y Oriente Medio *S. japonicum* se encuentra en Extremo Oriente (principalmente China y Filipinas)	Contacto con agua dulce que contiene cercarias de esquistosomas	Obstrucción progresiva del flujo sanguíneo presinusoidal, fibrosis periportal, hipertensión portal, varices, ascitis, esplenomegalia	La infección inicial se presenta con prurito; las presentaciones tardías consisten en fiebre, diarrea, escalofríos, cefaleas o urticaria Hematemesis por la rotura de varices gastroesofágicas	Eosinofilia y esplenomegalia; la seroconversión se produce en 4-6 semanas	Calcificación extensa con el aspecto típico en «caparazón de tortuga» a lo largo de los tractos portales	Biopsia rectal, biopsia hepática, exploración microscópica de las heces	Pracicuantel (dosis única de 40 mg/kg para infecciones por *S. haematobium*, *S. mansoni* o *S. intercalatum*; 2 dosis divididas de 60 mg/kg para infecciones por *S. japonicum* o *S. mekongi*) con una segunda dosis 6-12 semanas después en caso de ser necesario

Echinococcus granulosus	Huevos de pequeñas tenias (3-7 mm) en heces de huéspedes cánidos; los huevos ingeridos producen oncosferas larvarias que migran al hígado y forman quistes en ovejas, humanos y otros huéspedes intermediarios	Distribución mundial, se halla especialmente en áreas de explotación de ganado ovino (África, los países europeos de la cuenca del Mediterráneo, Oriente Medio, Asia, Sudamérica, Australia y Nueva Zelanda)	Ingestión de alimentos o aguas contaminadas fecalmente con huevos y contacto entre el hombre y perros pastores ovejeros	Infección inicial asintomática Los quistes hepáticos aumentan de diámetro de 1 a 5 cm al año y producen dolor abdominal variable, hepatomegalia y eosinofilia variable Ocasional rotura de quistes, infección bacteriana secundaria	El aumento de tamaño del quiste hidatídico puede causar dolor abdominal, náuseas, hepatomegalia o una masa palpable Dolor leve en el HCD, urticaria y episodios de prurito	Reacción de Weinberg positiva (falsos negativos en el 38% de los casos) o ELISA Cuando los quistes se rompen, se observa eosinofilia	En la ecografía o la TC, los quistes aparecen escamosos, en ocasiones hay formaciones quísticas hijas o calcificación focal periférica; el líquido es de densidad variable	Pruebas de imagen, reacción de Weinberg o ELISA	Albendazol (15 mg/kg/día, repartidos en dos dosis, hasta un máximo de 400 mg, p.o. 2 veces al día × 1-3 meses; hasta 6 meses si es necesario); los quistes sin quistes hijos se pueden drenar por vía percutánea; los quistes complicados, incluidos los que se comunican con el árbol biliar, suelen requerir tratamiento quirúrgico
Echinococcus multilocularis	Huevos de pequeñas tenias en heces de zorros; la ingestión de huevos produce oncosferas en el hígado de roedores, humanos y otros huéspedes intermediarios	Endémico en el hemisferio norte	La exposición humana crece con el aumento de la población de zorros	Metacestodos que colonizan el hígado como una masa similar a un tumor constituida por pequeñas vesículas	Véase el capítulo 325	Véase el capítulo 325	Véase el capítulo 325	Véase el capítulo 325	Véase el capítulo 325
Fasciola spp.	Duelas con forma de hoja de hasta 13 × 30 mm procedentes de la ingesta de quistes; las duelas se desenquistan en el duodeno, migran directamente a través de la pared intestinal a la cavidad peritoneal y pasan directamente al hígado (u ocasionalmente atraviesan la piel)	Distribución mundial	Consumo de agua dulce o plantas acuáticas contaminadas por ganado colonizado	Las duelas adultas viven en el conducto biliar común y en el hepático, causando obstrucción y produciendo engrosamiento de los conductos, dilatación y fibrosis del árbol biliar proximal	Agudas: fiebre, dolor abdominal, eosinofilia Crónicas: obstrucción biliar sintomática, eosinofilia variable	Pruebas serológicas: hemaglutinación, fijación del complemento, ELISA y contrainmunoelectroforesis Con frecuencia existe anemia, leucocitosis, eosinofilia, elevación de la FA e hipergammaglobulinemia	La TC es la técnica más útil: en el hígado se observan nódulos hipodensos o tractos tortuosos; también puede existir engrosamiento de la cápsula hepática, hematoma subcapsular y calcificación parenquimatosa	Serología, estudio de heces	Triclabendazol, 10 mg/kg p.o. 1 o 2 veces
Opisthorchis spp. y *Clonorchis sinensis*	Duelas de 8-25 mm derivadas de quistes ingeridos; el parásito sale del quiste en el duodeno y migra hacia las vías biliares	*Opisthorchis* spp.: Sudeste Asiático, Europa central y del Este (especialmente Siberia) *C. sinensis:* China, Japón, Vietnam y Corea	Consumo de pescado de agua dulce o cangrejos de río crudos, en escabeche, desecados, ahumados o en salazón, procedentes de Extremo Oriente o, en el caso de *Opisthorchis felineus*, de Rusia y Europa oriental	Agudas: típicamente asintomáticas Crónicas: dolor abdominal, fiebre, anorexia, hepatomegalia sensible, en ocasiones eosinofilia Secuelas tardías: obstrucción biliar intermitente, colelitiasis, colecistitis, colangitis, abscesos bacterianos secundarios, colangiocarcinoma	La infección crónica cursa con dispepsia, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, anorexia, pérdida de peso, fiebre, hepatomegalia y urticaria La presentación aguda cursa con enfermedad del suero, cálculos pigmentarios intrahepáticos y edema facial Otras complicaciones raras son colangitis, pancreatitis e ictericia obstructiva	Anemia, leucocitosis, eosinofilia, elevación de la FA e hipergammaglobulinemia	La ecografía puede detectar duelas en el árbol biliar En la TC se observan pequeños nódulos hipodensos	Serología, examen de heces	Pracicuantel, 25 mg/kg/día p.o. 3 veces al día × 2 días

TABLA 137-2 INFECCIONES PARASITARIAS QUE AFECTAN AL HÍGADO *(cont.)*

	CARACTERÍSTICAS	ÁREAS ENDÉMICAS	FACTORES DE RIESGO Y ÁREAS ENDÉMICAS	PRINCIPALES MANIFESTACIONES HEPÁTICAS	SÍNTOMAS Y SIGNOS	HALLAZGOS DE LABORATORIO	CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Toxocara spp.	Infección por nematodos que se disemina para producir una larva migratoria visceral tras la ingestión de materia contaminada por heces de perro o gato	Mayor prevalencia en el sudeste de EE. UU.	Consumo de alimento contaminado que contenga huevos; distribuido sobre todo en EE. UU.	Con frecuencia, causa asintomática de eosinofilia (descartando *Trichinella, Strongyloides*, filarias, uncinarias y esquistosomas) La hepatomegalia es frecuente, aunque en el cuadro predominan las manifestaciones no hepáticas	Véase el capítulo 327	Véase el capítulo 327	Véase el capítulo 327	Véase el capítulo 327	Véase el capítulo 327
OTROS HELMINTOS									
Ascaris lumbricoides	Los huevos ingeridos se desarrollan para formar larvas que migran a los pulmones; son expectoradas con la tos y deglutidas; se desarrollan para formar nematodos de 15 a 30 mm de longitud en el intestino delgado	Distribución global con prevalencia más elevada en África, Sudamérica, India y Extremo Oriente; el 20% de la población mundial está colonizada	Consumo de alimentos o agua contaminados fecalmente, especialmente en niños pequeños	La colonización suele ser asintomática con eosinofilia La migración biliar de los gusanos puede causar obstrucción biliar sintomática, colangitis, colecistitis y absceso hepático bacteriano secundario	Los pacientes sensibilizados durante la fase pulmonar presentan síntomas seudoasmáticos, hemoptisis, dolor torácico y cianosis En ocasiones cursa con urticaria y otras reacciones alérgicas Los pacientes en la fase intestinal presentan alteraciones cognitivas y nutricionales con dolor abdominal, hepatomegalia, colangitis e ictericia obstructiva	Leucocitosis con eosinofilia En ocasiones existe hiperbilirrubinemia	A veces puede observarse el movimiento de los gusanos en el árbol biliar En las pruebas de imagen transversales puede observarse un patrón en «ojo de buey»	Examen de heces, pruebas de imagen y CPRE (vídeo 137-1)	Albendazol, 400 mg p.o. una vez
Capillaria hepatica	Los huevos ingeridos se desarrollan para formar larvas en la mucosa intestinal; las larvas migran al hígado a través del flujo sanguíneo portal y dan lugar a nematodos de vida efímera	La infección humana es poco frecuente	Consumo de alimentos contaminados con heces de roedores	Fiebre, eosinofilia y hepatomegalia; focos subsiguientes de fibrosis hepática, granulomas y calcificación en las áreas afectadas	Lo más frecuente es observar fiebre persistente, eosinofilia y hepatomegalia También puede cursar con esplenomegalia, anorexia, náuseas, vómitos, sudoración nocturna y alteraciones en el ritmo intestinal	Anemia, eosinofilia, elevación moderada de las enzimas hepáticas, aumento de la VSG e hipergammaglobulinemia	En la ecografía se observan áreas hiperecógenas inespecíficas en los espacios portales	Heces y biopsia hepática	Mebendazol, 200 mg/12 h p.o. × 20 días
Strongyloides stercoralis	Los huevos ingeridos se desarrollan para formar nematodos de 1,5 a 2,5 mm que invaden la vasculatura hepática, los vasos linfáticos y el tracto biliar	Áreas tropicales y subtropicales, incluyendo el sudeste de EE. UU. y en regiones del sur y el este de Europa	Consumo de alimentos contaminados con material que contenga huevos, infección por el HTLV-1 y en pacientes inmunodeprimidos	Enfermedad hepática en un contexto de inmunodepresión: ictericia y dolor abdominal; la eosinofilia es infrecuente	Urticaria recurrente, dolor abdominal, diarrea y tos; ictericia leve y hepatomegalia en ausencia de esplenomegalia	Eosinofilia e hipoalbuminemia Los pacientes pueden presentar elevación de las enzimas hepáticas	Para el diagnóstico no se utilizan pruebas de imagen	Serología y examen de heces	Ivermectina (dosis única, 200 µg/kg p.o. × 1-2 días) o Albendazol (400 mg p.o. 2 veces al día × 7 días)

CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; ELISA, enzimoinmunoanálisis de adsorción ligado a enzimas; FA, fosfatasa alcalina; HCD, hipocondrio derecho; HLA, antígeno leucocítico humano; HTLV, virus linfótropo de células T humano; PFH, prueba de función hepática; p.o., vía oral; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada; VSG, velocidad de sedimentación globular.

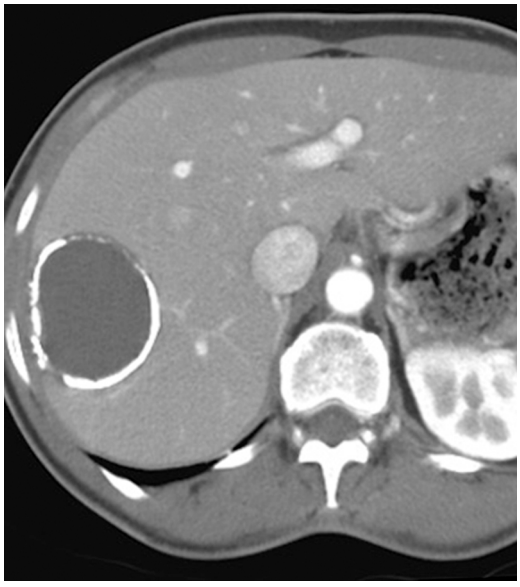

FIGURA 137-4. Tomografía computarizada de un quiste equinocócico hepático. (Por cortesía del Dr. Chalermrat Bunchorntavakul, Bangkok, Tailandia.)

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los quistes inactivos, asintomáticos y no complicados pueden vigilarse, sin tratamiento.[16] Sin embargo, en el resto de casos el tratamiento farmacológico abarca el antiparasitario albendazol (15 mg/kg/día, repartidos en dos dosis, hasta un máximo de 400 mg por vía oral dos veces al día) durante 1-3 meses, aunque a veces se administre durante 6 meses.[17] Sin embargo, el tratamiento con albendazol solo no resulta eficaz, por lo que el drenaje es esencial para el tratamiento eficaz de los quistes hidatídicos. Los quistes sin quistes hijos se pueden drenar por vía percutánea. El drenaje percutáneo, consistente en punción y aspiración, seguido por inyección y nueva aspiración de la solución escolicida es preferible a la aspiración con aguja[A6] y tiene menos efectos secundarios que el drenaje abierto, siempre que los pacientes reciban tratamiento antihelmíntico concomitante, como el albendazol, desde 1 semana antes de la cirugía hasta 4 semanas después para reducir al mínimo el riesgo de hidatidosis secundaria en caso de salpicadura. La clorhexidina, el peróxido de hidrógeno, el alcohol al 80% o la cetrimida al 0,5% son escolicidas preferidos sobre la solución salina hipertónica o el formol.

No obstante, los quistes complicados suelen requerir cirugía. Por ejemplo, si el quiste se comunica con el árbol biliar, la inyección de agentes escolicidas conlleva un riesgo casi universal de producir una colangitis esclerosante secundaria y está contraindicado. En estos casos, el quiste debe tratarse quirúrgicamente, bien sea mediante quistectomía o mediante resección hepática.

El pronóstico suele ser bueno y es de esperar la curación completa tras el tratamiento quirúrgico o percutáneo exitoso. Sin embargo, en el 2-25% de los casos puede producirse diseminación, dependiendo de la localización de los quistes y de la experiencia del cirujano. La tasa de mortalidad de la intervención es del 0,5-4% por los mismos motivos.

ESQUISTOSOMIASIS

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La esquistosomiasis es una infección producida por trematodos. Los individuos *Schistosoma* (cap. 326) producen fibrosis periportal y cirrosis hepática debido al depósito de huevos en las pequeñas vénulas portales.[18] *S. mansoni* y *S. japonicum* producen hepatopatías. La infección por *S. mansoni* se observa principalmente en regiones de Sudamérica, África y Oriente Medio. La infección por *S. japonicum* se observa en Extremo Oriente, principalmente en China y Filipinas. Aunque la infección primaria no se observa en EE. UU., el 5% de la población mundial (unos 200 millones de personas) puede estar infectada, por lo que se trata de un problema sanitario internacional importante y muy prevalente en los inmigrantes.

Los humanos se infectan al entrar en contacto con agua que contiene los *esquistosomas* en fase infecciosa (cercarias). Tras penetrar por la piel, las larvas migran a los pulmones y de aquí a las vénulas mesentéricas, la vejiga urinaria o los uréteres. Las larvas liberan huevos en las vénulas mesentéricas y los huevos acceden al hígado a través de la vena porta, donde terminan alojándose en las ramas terminales de las vénulas portales. Los huevos depositados producen una inflamación granulomatosa y las lesiones curan por medio de fibrosis periportal. *S. japonicum* es más virulento que *S. mansoni* porque sus infecciones producen 10 veces más huevos. La fibrosis hepática puede ser independiente de la carga de parásitos y relacionarse principalmente con la respuesta inflamatoria del hospedador.[19]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección inicial se presenta con prurito debido a la penetración cutánea de las larvas. Varias semanas después, los pacientes sufren un cuadro de fiebre, diarrea, escalofríos, cefalea o urticaria. En esta etapa, los pacientes presentan eosinofilia. Durante los siguientes 5-15 años se desarrolla una fibrosis hepática periportal que da lugar a un cuadro de hipertensión portal presinusoidal, esplenomegalia (cap. 154) y varices gastroesofágicas (cap. 124). Sin embargo, con *S. japonicum* la progresión puede ser mucho más rápida, existiendo un intervalo corto entre las fases aguda y crónica de la enfermedad. La función hepática suele estar bien conservada, y los pacientes generalmente presentan hematemesis debido a la rotura de varices gastroesofágicas.

DIAGNÓSTICO

Los huevos de esquistosomas típicamente presentan espinas laterales o terminales y son fáciles de detectar en la exploración microscópica de las heces o en una biopsia rectal. La seroconversión tiene lugar a las 4-8 semanas tras la infección, pero no se puede diferenciar una infección activa de una exposición antigua. Las técnicas moleculares e inmunodiagnósticas modernas, más sensibles y específicas (entre otras, los sistemas de inmunoadsorción ligados a enzima sumados a la reacción en cadena de la polimerasa) que detectan el ADN de los esquistosomas en las heces o en el suero y el plasma permiten diagnosticar la esquistosomiasis en todos los estadios de la enfermedad clínica, no solo cuando los gusanos adultos están produciendo huevos. Las técnicas de imagen revelan una calcificación extensa con el aspecto característico en «caparazón de tortuga» a lo largo de las tríadas portales, que refleja el agrupamiento y la calcificación de los huevos en estos lugares. El grado de fibrosis periportal puede evaluarse mediante ecografía.[20,21] La biopsia hepática puede revelar un huevo de *S. mansoni* junto con alteraciones granulomatosas intensas del tracto portal (e-fig. 137-1).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El pracicuantel (en toma única de 40 mg/kg si la infección se debe a *S. haematobium, S. mansoni* o *S. intercalatum* y en dos tomas divididas de 60 mg/kg si la produce *S. japonicum* o *S. mekongi*) es el tratamiento preferido y surte efecto en el 70-100% de los casos. No obstante, se puede administrar una segunda dosis de 6 a 12 semanas después, sobre todo a los pacientes con eosinofilia, títulos elevados de anticuerpos o síntomas persistentes. A pesar del tratamiento, entre el 5 y el 20% de los pacientes experimentan una fibrosis hepática importante. El tratamiento de la hipertensión portal puede ser necesario. La tasa de mortalidad es del 0,05% para la infección grave por *S. mansoni* y del 1,8% para la infección grave por *S. japonicum*. La hemorragia por varices esofágicas es la complicación más grave. La infección crónica puede evolucionar a un carcinoma hepatocelular.

ENFERMEDADES HEPÁTICAS GRANULOMATOSAS

Los granulomas, que se encuentran en hasta el 15% de las biopsias hepáticas, pueden ser un hallazgo casual o deberse a una gran variedad de enfermedades hepáticas (tabla 137-3). Un granuloma consiste en la acumulación de células epitelioides, incluyendo macrófagos transformados, células mononucleares y otras células inflamatorias. Los granulomas pueden presentar necrosis (caseificante) asociada, como en la tuberculosis (cap. 299), o puede ser no necrosante (no caseificante), como en la sarcoidosis (cap. 83). Además, los granulomas con anillo de fibrina se caracterizan por una vacuola rodeada por un anillo de necrosis fibrinoide rodeada a su vez por linfocitos e histiocitos, como sucede en la fiebre Q.

Un granuloma diagnosticado casualmente requiere una evaluación mínima. Se debe descartar la tuberculosis. La sarcoidosis también debe ser considerada porque es la causa más frecuente de granulomas en EE. UU. Se deben estudiar los anticuerpos antimitocondriales para descartar la cirrosis biliar primaria (cap. 139). Se debe interrumpir el uso de fármacos potencialmente causales (v. tabla 137-3).

SARCOIDOSIS

La sarcoidosis (cap. 83), la causa más frecuente de hepatitis granulomatosa en EE. UU., afecta a todos los grupos raciales y étnicos y se presenta en todas las edades. En los pacientes con sarcoidosis, el hígado es el tercer órgano más frecuentemente afectado, después de los ganglios linfáticos y los pulmones; aproximadamente el 20-30% de los pacientes con sarcoidosis presentan granulomas no caseosos en la biopsia hepática.[22] El granuloma clásico se encuentra principalmente en las tríadas portales, con un grupo de células epitelioides grandes y a menudo con células gigantes multinucleadas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La afectación hepática de la sarcoidosis a menudo es subclínica y solo una minoría de los pacientes presentan prurito, fiebre, dolor abdominal, hepatomegalia, ictericia colestásica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

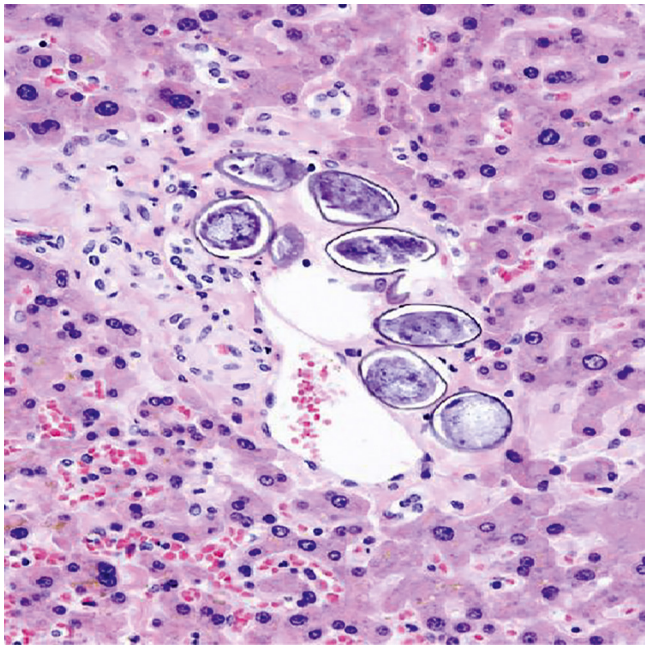

E-FIGURA 137-1. Muestra de biopsia hepática que revela varios huevos de *Schistosoma mansoni* en el tracto portal. (Por cortesía de Raymundo Paraná Ferreira, Salvador, Brasil.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 137-3 CAUSAS DE ENFERMEDAD HEPÁTICA GRANULOMATOSA

DIAGNÓSTICO	CARACTERÍSTICAS ESPECIALES Y PROPIAS
Sarcoidosis	Signos de sarcoidosis pulmonar, granulomas en biopsias de otros órganos, elevación de la concentración de ECA
Infecciones bacterianas	
Mycobacterium tuberculosis	Granulomas caseosos en la biopsia, respuesta PPD o prueba de liberación de interferón γ positivas, tuberculosis pulmonar activa
Otras micobacterias *(M. avium-intracellulare, M. leprae, M. mucogenicum, M. bovis)*	VIH, antecedentes de exposición
Otras bacterias (brucelosis, listeriosis, melioidosis, tularemia, yersiniosis, bartonelosis, fiebre Q, sífilis, psitacosis)	Fiebre, antecedentes de exposición
Infecciones virales (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, hepatitis C, hepatitis B, hepatitis A)	Serología para exposición aguda o reciente
Infecciones fúngicas (histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, nocardiosis, candidiasis)	Fiebre, inmunodepresión
Infecciones parasitarias (esquistosomiasis, *Ascaris lumbricoides,* toxoplasmosis, leishmaniosis visceral)	Viajes a regiones endémicas, pruebas serológicas positivas
Cirrosis biliar primaria	Mujer, AAM positivos, IgM elevada
Neoplasias malignas (enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, carcinoma de células renales)	Signos de neoplasia maligna en los riñones o la médula ósea
Reacciones a fármacos (alopurinol, clorpropamida, fenilbutazona, sulfonamidas, carbamacepina, gliburida, quinidina, quinina, diltiacem, hidralacina, rosiglitazona, fenitoína, metildopa, procainamida, amoxicilina-ácido clavulánico, mebendazol, mesalacina, paracetamol, piracinamida, halotano, isoniacida, norfloxacino)	Antecedentes de exposición
Toxinas (berilio, sulfato de cobre, dióxido de torio)	Antecedentes de exposición previa
Miscelánea (talco, enfermedad de Crohn, angeítis granulomatosa [anteriormente granulomatosis de Wegener], tras derivación yeyunoileal, lipogranulomas por aceite mineral, rechazo de un aloinjerto hepático, enfermedad granulomatosa crónica)	Antecedentes de consumo de drogas por vía i.v., antecedentes de trasplante hepático, diarrea

AAM, anticuerpo antimitocondrial; ECA, enzima conversora de la angiotensina; IgM, inmunoglobulina M; i.v., intravenosa; PPD, derivado de proteína purificada; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

o hipertensión portal.[23] En algunos pacientes, la lesión granulomatosa y la destrucción de los conductos biliares interlobulares producen ductopenia y un cuadro histológico similar al de la cirrosis biliar primaria (cap. 141). En otros pacientes, la lesión de los conductos biliares de mayor tamaño puede dar lugar a un síndrome que simula una colangitis esclerosante primaria (cap. 141). Otros pacientes pueden presentar lesiones hepáticas focales indicativas de una neoplasia maligna.

Los pacientes típicamente presentan elevación importante de la concentración sérica de fosfatasa alcalina. Las concentraciones de la enzima conversora de la angiotensina (ECA) también se encuentran característicamente elevadas, pero este dato no resulta útil para diferenciar la sarcoidosis de otras hepatopatías crónicas, como la cirrosis biliar primaria, en la que también puede estar elevada. La presencia de granulomas no caseificantes en un paciente con sospecha clínica de sarcoidosis generalmente establece el diagnóstico. Sin embargo, los granulomas no se correlacionan con las pruebas de función hepática o la duración de la enfermedad.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

En general, la sarcoidosis hepática no precisa ser tratada, excepto en los pacientes con otras indicaciones para instaurar tratamiento (cap. 83). Los corticoides mejoran los resultados de las pruebas de función hepática, pero no alivian la hipertensión portal, y en las biopsias seriadas a menudo se observa poca mejoría. Otros tratamientos utilizados en estudios sin control comprenden el ácido ursodesoxicólico, el metotrexato y la azatioprina.[24] La sarcoidosis que produce hipertensión portal y fibrosis puede terminar precisando un trasplante hepático (cap. 140), aunque la sarcoidosis puede recurrir en el nuevo órgano.

OTRAS HEPATOPATÍAS GRANULOMATOSAS

Además de la sarcoidosis, otra causa importante de hepatopatía granulomatosa es la tuberculosis (cap. 299). La tuberculosis miliar, causada por *Mycobacterium tuberculosis,* es una causa frecuente de granulomas hepáticos, y los pacientes presentan hepatomegalia y/o alteraciones de las pruebas de función hepática. La presencia de granulomas caseificantes en la biopsia junto con una prueba positiva al derivado de proteína purificado (PPD) y la presencia de tuberculosis pulmonar activa ayudan a establecer el diagnóstico. Otras micobacterias que pueden producir hepatopatía granulomatosa son *M. avium-intracellulare, M. genavense* y *M. scrofulaceum* (cap. 300).

Otras causas de hepatopatías granulomatosas son las infecciones zoonóticas, como la enfermedad por arañazo de gato (cap. 291), la fiebre Q (cap. 302) y la brucelosis (cap. 286). La enfermedad por arañazo de gato, que afecta principalmente a los niños, se debe a la infección por *Bartonella henselae,* y los gatos son el principal reservorio del microorganismo. Los pacientes típicamente presentan linfoadenopatías asociadas con fiebre persistente de origen desconocido, dolor abdominal y pérdida de peso. *B. henselae* puede identificarse mediante la tinción de Warthin-Starry, o con una prueba de imagen, en la que se observan defectos dispersos en el hígado. La fiebre Q está causada por *Coxiella burnetii,* una rickettsia intracelular gramnegativa. La mayoría de las infecciones son asintomáticas, pero los pacientes pueden presentar síntomas autolimitados seudogripales, neumonía y hepatitis. En la biopsia hepática pueden observarse granulomas con anillo de fibrina (en forma de *donut*) sobre el fondo de una hepatitis reactiva inespecífica y esteatosis. La brucelosis, que no es frecuente en EE. UU., está producida por al menos cuatro especies de brucelas: *B. abortus, B. suis, B. melitensis* y *B. canis.* La enfermedad cursa con fiebre elevada, sudoración profusa, malestar, artralgias, fatiga, dolor abdominal, anorexia y cefaleas. Los pacientes a menudo presentan hepatomegalia. Las anomalías bioquímicas hepáticas son inespecíficas y se caracterizan por elevación de los niveles séricos de aminotransferasas y fosfatasa alcalina. Los granulomas producidos por esta infección son típicamente menores que los debidos a la sarcoidosis o la tuberculosis, y el diagnóstico definitivo puede alcanzarse mediante pruebas serológicas.

Es importante tener en cuenta que los granulomas hepáticos se forman naturalmente como consecuencia de la respuesta inmunitaria, por lo que pueden observarse en infecciones en las que existe afectación hepática. Muchas de las enfermedades indicadas se pueden manifestar como enfermedad hepática granulomatosa (v. tabla 137-3): listeriosis (cap. 272), yersiniosis (cap. 288), candidiasis (cap. 310), histoplasmosis (cap. 308), coccidioidomicosis (cap. 308) y esquistosomiasis (cap. 326). Las infecciones por virus (p. ej., citomegalovirus, virus de las hepatitis A, B y C), la cirrosis biliar primaria (cap. 139), las enfermedades malignas y algunas reacciones a medicamentos (cap. 136) se han relacionado causalmente con la enfermedad granulomatosa hepática.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Molton JS, Chan M, Kalimuddin S, et al. Oral vs intravenous antibiotics for patients with Klebsiella pneumoniae liver abscess: a randomized, controlled noninferiority study. *Clin Infect Dis.* 2020;71:952-9.

A2. Ahmed M, Alam J, Hussain S, et al. Prospective randomized comparative study of percutaneous catheter drainage and percutaneous needle aspiration in the treatment of liver abscess. *ANZ J Surg.* 2021;91:E86-90.

A3. Al-Sayaghi KM, Alhujaily M, Zaky MK, et al. Percutaneous needle aspiration versus catheter drainage in the management of liver abscess: an updated systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg.* 2022; [Epub ahead of print.].

A4. Pandey S, Gupta GK, Wanjari SJ, et al. Comparative study of tinidazole versus metronidazole in treatment of amebic liver abscess: a randomized control trial. *Indian J Gastroenterol.* 2018;37:196-201.

A5. Goel V, Jain A, Sharma G, et al. Evaluating the efficacy of nitazoxanide in uncomplicated amebic liver abscess. *Indian J Gastroenterol.* 2021;40:272-80.

A6. Akhan O, Erdog˘an E, Ciftci TT, et al. Comparison of the long-term results of puncture, aspiration, injection and re-aspiration (PAIR) and catheterization techniques for the percutaneous treatment of CE1 and CE3a liver hydatid cysts: a prospective randomized trial. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020;43:1034-40.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Ekpanyapong S, Reddy KR. Fungal and parasitic infections of the liver. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49:379-410.
2. Wang TY, Lai HC, Chen HH, et al. Pyogenic liver abscess risk in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a nationwide, population-based cohort study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:675345.
3. Roediger R, Lisker-Melman M. Pyogenic and amebic infections of the liver. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49:361-77.
4. Mousa H, Al-Bluwi GSM. Al Drini ZFM et al Importation of Entamoeba histolytica and predominance of Klebsiella pneumoniae in liver abscesses: a 7-year retrospective cohort study from the United Arab Emirates. *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2021;7:17.
5. Sahu V, Pipal DK, Singh Y, et al. Epidemiology, clinical features, and outcome of liver abscess: a single-center experience. *Cureus*. 2022;14:e29812.
6. Nie S, Lin D, Li X. Clinical characteristics and management of 106 patients with pyogenic liver abscess in a traditional Chinese hospital. *Front Surg*. 2023;9:1041746.
7. Wang WJ, Tao Z, Wu HL. Etiology and clinical manifestations of bacterial liver abscess: a study of 102 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e12326.
8. Boaz E, Ben-Chetrit E, Bokhobza Y, et al. Pyogenic liver abscess: contemporary trends in a tertiary institute. *Int J Clin Pract*. 2022;2022:4752880.
9. Chin YK, Asokkumar R. Endoscopic ultrasound-guided drainage of difficult-to-access liver abscesses. *SAGE Open Med*. 2020;8:1-6.
10. Chen CY, Cheng A, Tien FM, et al. Chronic disseminated candidiasis manifesting as hepatosplenic abscesses among patients with hematological malignancies. *BMC Infect Dis*. 2019;19:635.
11. Bello-López JM, Cruz-Cruz C, Loyola-Cruz MÁ, et al. Epidemiology of the first seven years of national surveillance of amoebic liver abscesses in Mexico. *Parasitol Int*. 2023;92:102678.
12. Khim G, Em S, Mo S, et al. Liver abscess: diagnostic and management issues found in the low resource setting. *Br Med Bull*. 2019;132:45-52.
13. Jindal A, Pandey A, Sharma MK, et al. Management practices and predictors of outcome of liver abscess in adults: a series of 1630 patients from a liver unit. *J Clin Exp Hepatol*. 2021;11:312-20.
14. Durmas F, Ozgokce M, Turkoglu S, et al. Ultrasound elastography in the differentiation of simple cyst and type I hydatid cyst of the liver. *Ultrasound Q*. 2021;37:129-32.
15. Mavilia MG, Pakala T, Molina M, et al. Differentiating cystic liver lesions: a review of imaging modalities, diagnosis and management. *J Clin Transl Hepatol*. 2018;6:208-16.
16. Lissandrin R, Tamarozzi F, Mariconti M, et al. Watch and wait approach for inactive echinococcal cyst of the liver: an update. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;99:375-9.
17. Dehkordi AB, Sanei B, Yousefi M, et al. Albendazole and treatment of hydatid cyst: review of the literature. *Infect Disord Drug Targets*. 2019;19:101-4.
18. McManus DP, Dunne DW, Sacko M, et al. Schistosomiasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:13.
19. Zhao J, Liu X, Chen Y, et al. STAT3 promotes schistosome-induced liver injury by inflammation, oxidative stress, proliferation, and apoptosis signal pathway. *Infect Immun*. 2021;89 e00309-20.
20. Santos JC, Pereira CLD, Domingues ALC, et al. Noninvasive diagnosis of periportal fibrosis in schistosomiasis mansoni: a comprehensive review. *World J Hepatol*. 2022;14:696-707.
21. Santos JC, Pereira CLD, Domingues ALC, et al. Noninvasive diagnosis of periportal fibrosis in schistosomiasis mansoni: a comprehensive review. *World J Hepatol*. 2022;14:696-707.
22. Rossi G, Ziol M, Roulot D, et al. Hepatic sarcoidosis: current concepts and treatments. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41:652-8.
23. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:e26-51.
24. Deutsch-Link S, Fortuna D, Weinberg EM. A comprehensive review of hepatic sarcoid. *Semin Liver Dis*. 2018;38:284-97.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

138 ESTEATOHEPATITIS ALCOHÓLICA Y NO ALCOHÓLICA

NAGA P. CHALASANI Y JACQUELYN MAHER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

La hepatopatía asociada al alcohol y la hepatopatía grasa no alcohólica (HGNA), que representan claramente dos de las formas más frecuentes de enfermedad hepática, pueden evolucionar a cirrosis, cáncer hepático, insuficiencia hepática y la muerte. Aunque estas dos enfermedades presentan diferentes factores de riesgo y evoluciones naturales, en ambos casos (tabla 138-1) los hepatocitos se caracterizan por la esteatosis macrovesicular, que consiste en la acumulación de triglicéridos en forma de un glóbulo citoplásmico de gran tamaño, que desplaza al núcleo. En la esteatosis microvesicular, la acumulación de grasa citoplásmica tiene lugar en forma de múltiples glóbulos pequeños con un núcleo central (intacto).

HEPATOPATÍA ASOCIADA AL ALCOHOL

DEFINICIÓN

El consumo excesivo de alcohol (cap. 364) produce la hepatopatía asociada al alcohol y puede empeorar significativamente otras enfermedades hepáticas, como la hepatitis viral (cap. 135) y la hemocromatosis (cap. 196). Aunque la mayoría de los consumidores de alcohol no lo hacen en cantidades excesivas ni sufren consecuencias físicas ni sociales, algunos alcohólicos consumen una cantidad de alcohol suficiente como para desarrollar una hepatopatía asociada al alcohol, probablemente con la intervención de otros factores predisponentes. Esta engloba a una variedad de hepatopatías crónicas que varían del hígado graso alcohólico a la hepatitis alcohólica aguda y la cirrosis.

La hepatopatía grasa asociada al alcohol se produce en casi el 90% de los que consumen cantidades excesivas de alcohol (una media de > 6 bebidas al día), pero solo algunos pacientes sufren los cuadros graves de hepatitis y cirrosis asociada al alcohol. La predisposición genética y los factores ambientales probablemente contribuyen a la patogenia de la hepatitis alcohólica aguda y de la cirrosis asociada al alcohol, pero no se han definido claramente estos factores. Casi el 50% de los pacientes con hepatitis alcohólica sufren una cirrosis preexistente (cap. 139), y los que todavía no presentan una cirrosis poseen un riesgo elevado de desarrollarla, especialmente si siguen consumiendo alcohol.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia real de la hepatopatía alcohólica es desconocida, pero se cree que casi el 1% de los norteamericanos adultos sufren una hepatopatía asociada al alcohol. Entre los individuos con trastorno por consumo de alcohol, la prevalencia de la enfermedad hepática asociada al alcohol es de aproximadamente el 12%.[1] Sin embargo, se piensa que incluso estas cifras infravaloran el problema porque las formas más leves de hepatopatía asociada al alcohol son asintomáticas y a menudo pasan desapercibidas. La hepatopatía asociada al alcohol es la responsable de aproximadamente el 50% de las muertes por cirrosis y del 40 al 45% de todas las muertes relacionadas con enfermedades hepáticas. En la última década, las enfermedades hepáticas asociadas al alcohol fueron la causa principal de casi un tercio de los trasplantes de hígado (cap. 140) en EE. UU., sustituyendo así a la infección por el virus de la hepatitis C como principal causa de trasplante de hígado en ese país. Debido al aumento de la frecuencia del consumo de alcohol, sobre todo el consumo de alto riesgo, es probable que la incidencia de la hepatopatía alcohólica en la población estadounidense aumente significativamente en el futuro.

BIOPATOLOGÍA

Los mecanismos responsables de la lesión hepática por alcohol pueden clasificarse en los debidos a los efectos del alcohol directamente sobre los hepatocitos y los secundarios a efectos mediados por las células de Kupffer. Entre los mecanismos específicos de los hepatocitos se encuentran la alteración del estado de oxidorreducción inducida por las reacciones de la alcohol deshidrogenasa y la aldehído deshidrogenasa, el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica causada por la inducción de las enzimas CYP2E1, el sistema de transferencia de electrones mitocondrial, y los efectos del alcohol sobre los factores de transcripción nucleares AMP cinasa y SREBP-1c, la formación de aductos de proteínas y la alteración del metabolismo de la metionina y el folato con el estrés resultante del retículo endoplásmico. El consumo crónico de alcohol aumenta la permeabilidad del intestino y la endotoxemia portal resultante activa las células de Kupffer. Las células de Kupffer activadas liberan una serie de mediadores proinflamatorios. Estos incluyen el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), el factor de crecimiento transformante β1, las interleucinas 1, 6, 8 y 10, y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). El TNF-α ejerce múltiples efectos biológicos y produce apoptosis de los hepatocitos, mientras que el TGF-β1 y el PDGF desempeñan papeles importantes en la activación de las células estrelladas, la producción de colágeno y la fibrosis hepática.

Entre los factores de riesgo conocidos del desarrollo de hepatopatía asociada al alcohol (tabla 138-2), el factor aislado más importante es la cantidad de alcohol consumido. Por motivos desconocidos, solo el 30-35% de los pacientes con consumos importantes y prolongados de alcohol desarrollan una hepatitis alcohólica, y menos del 20% evolucionan a la cirrosis. El riesgo es más elevado en las mujeres; por ejemplo, el riesgo de cirrosis alcohólica aumenta tras 10 años de consumo de alcohol en cantidades superiores a 60-80 g/día en los hombres, mientras que en las mujeres puede aparecer con cantidades ligeramente superiores a 20 g/día. Además, la incidencia máxima de hepatopatía asociada al alcohol en las mujeres se presenta aproximadamente una década antes que en los hombres. El tipo de bebida alcohólica consumida puede no ser tan importante, pero los licores y la cerveza pueden ser más hepatotóxicos que el vino. Los grupos étnicos hispanos e indios americanos pueden ser más propensos a sufrir hepatopatías alcohólicas más graves. La obesidad y la malnutrición calórico-proteica, en la que los micronutrientes y la capacidad antioxidante se encuentran reducidos, también son factores predisponentes importantes.

Los polimorfismos en los genes asociados con el metabolismo de los lípidos (*PNPLA3* y *HSD17B13*) y del alcohol (alcohol y aldehído deshidrogenasa y enzimas citocromo P-450) y la alteración en la regulación de la producción de citocinas (p. ej., *TNF*) pueden influir en la susceptibilidad a las lesiones hepáticas asociadas al alcohol. Los genes candidatos que podrían influir en la cirrosis relacionada con el alcohol son *PNPLA3, HSD17B13 TM6SF2* y *MBOAT7, MARC1* y *HNRNPUL1*.[2] En los pacientes con otras formas de hepatopatía crónica (p. ej., hepatitis viral B o C), el consumo de alcohol concomitante agrava de manera importante la lesión hepática.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con hepatopatía asociada al alcohol pueden presentar signos y síntomas del alcoholismo subyacente, así como los relacionados con la enfermedad hepática. Entre los estigmas del alcoholismo crónico se encuentran el eritema palmar (v. fig. 132-2), los nevos en araña, la ginecomastia bilateral, la atrofia testicular, el aumento de tamaño parotídeo bilateral y la contractura de Dupuytren (fig. 138-1). Las características clínicas de la enfermedad hepática dependen de la etapa en la que se encuentre la hepatopatía asociada al alcohol, es decir, si se trata de un hígado graso o de una hepatopatía más avanzada, como una hepatitis alcohólica o una cirrosis.

Los pacientes con hepatopatía grasa asociada al alcohol suelen encontrarse asintomáticos, pero algunos pacientes pueden presentar anorexia, fatiga, molestias en el hipocondrio derecho y hepatomegalia dolorosa a la palpación. Estos pacientes también pueden presentar signos bioquímicos de alcoholismo y hepatopatía asociada al alcohol con macrocitosis, así como elevación de las concentraciones de aspartato aminotrans-

TABLA 138-1 CAUSAS COMUNES DE ESTEATOSIS MACROVESICULAR Y MICROVESICULAR

ESTEATOSIS MACROVESICULAR	ESTEATOSIS MICROVESICULAR
Obesidad, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico y dislipidemia (hepatopatía grasa no alcohólica)	Síndrome de Reye
Consumo excesivo de alcohol	Medicamentos (valproato, antirretrovirales, tetraciclina intravenosa)
Hepatitis C (genotipo 3)	Golpe de calor
Enfermedad de Wilson	Hígado graso agudo del embarazo
Lipodistrofia por inanición	Síndrome HELLP
Derivación yeyunoileal	Errores congénitos del metabolismo (deficiencia de lecitina-colesterol aciltransferasa, enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol, enfermedad de Wolman)
Nutrición parenteral	
Medicamentos (amiodarona, metotrexato, tamoxifeno, corticoesteroides, antipsicóticos)	

HELLP, hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y recuento plaquetario bajo.

TABLA 138-2 FACTORES DE RIESGO DE LA HEPATOPATÍA ASOCIADA AL ALCOHOL Y DE LA HEPATOPATÍA GRASA NO ALCOHÓLICA (HGNA)

HEPATOPATÍA ASOCIADA AL ALCOHOL	HGNA
MAYORES	**MAYORES**
Cantidad y duración del consumo de alcohol	Obesidad
Sexo femenino	Diabetes de tipo 2
Factores genéticos	Dislipidemia
Malnutrición proteico-calórica	Síndrome metabólico
MENORES	**MENORES**
Tipo de bebida	Síndrome de ovario poliquístico
Consumo excesivo de alcohol	Hipotiroidismo
Obesidad	Apnea obstructiva del sueño
Etnia hispana	Hipopituitarismo
	Hipogonadismo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 138-1. Contractura de Dupuytren. (Tomado de Gudmundsson KG, Jonsson T, Arngrimsson R. Guillaume Dupuytren and finger contractures. *Lancet*. 2003;362:165-168.)

ferasa (AST) y γ-glutamiltranspeptidasa (GGT). Los pacientes con hepatopatía grasa asociada al alcohol típicamente no presentan ictericia, ascitis ni esplenomegalia.

Los pacientes con hepatitis alcohólica pueden presentar un cuadro más florido con malestar importante, fatiga, anorexia, fiebre, signos de malnutrición calórico-proteica y de hepatopatía descompensada, como ictericia, coagulopatía, ascitis y encefalopatía. No obstante, estas manifestaciones clásicas no están presentes de forma universal. En la exploración física típicamente se observan al menos algunos signos del alcoholismo crónico, y la ictericia (v. fig. 132-1), la ascitis (v. fig. 132-4) y la esplenomegalia son frecuentes. Las pruebas de laboratorio generalmente presentan alteraciones. Entre las anomalías hematológicas frecuentes se encuentran la leucocitosis con predominancia de neutrófilos, la anemia macrocítica (cap. 150), la trombocitopenia (cap. 158) y la prolongación del tiempo de protrombina. Las pruebas bioquímicas hepáticas (cap. 133) están alteradas, con elevación de la AST y de la proporción entre la AST y la alanina aminotransferasa (ALT), la fosfatasa alcalina, la GGT y la bilirrubina total, pero la concentración sérica de albúmina se encuentra disminuida. La AST rara vez supera las 300 UI/l. Las alteraciones electrolíticas séricas, como la hipopotasemia (cap. 103), la hipomagnesemia (cap. 105), la hipocalcemia (cap. 227) y la hipofosfatemia (cap. 105), son frecuentes. Los pacientes con cirrosis alcohólica ofrecen el mismo cuadro clínico observado en otros tipos de cirrosis (cap. 139), pero también presentan las características típicas del alcoholismo crónico subyacente, incluyendo ginecomastia en hombres y atrofia muscular significativa.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hepatopatía asociada al alcohol depende en gran parte de los antecedentes de consumo excesivo de alcohol y la presencia de hepatopatía.[3,4] Aunque las alteraciones de las pruebas de laboratorio no son específicas de la hepatopatía asociada al alcohol, pueden ser indicativas en el contexto de un consumo de alcohol excesivo. Una proporción AST/ALT superior a 2 es típica de las hepatopatías asociadas al alcohol, y los valores de ALT superiores a 150-200 UI/l son muy raros en las hepatopatías asociadas al alcohol. Resulta fundamental realizar pruebas serológicas para descartar hepatitis virales crónicas coexistentes (cap. 135). Los dilemas diagnósticos surgen cuando el paciente niega el consumo excesivo de alcohol ante un cuadro clínico indicativo de hepatopatía asociada al alcohol. Las entrevistas con familiares preguntando específicamente acerca del consumo de alcohol pueden resultar útiles para determinar con certeza dicho consumo. Los niveles séricos y urinarios del etilglucurónido y del etilsulfato representan marcadores sensibles y específicos del consumo reciente de alcohol, pero no se miden por sistema en la práctica clínica. En las pruebas de imagen hepática, mediante ecografía, tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), se observan cambios compatibles con esteatosis hepática o formas más avanzadas de enfermedad hepática, como cirrosis e hipertensión portal. Las pruebas de imagen también son importantes para excluir otras formas de hepatopatía, como neoplasias malignas y obstrucción biliar. Entre los hallazgos indicativos de la hepatopatía asociada al alcohol en las pruebas de imagen se encuentran el aumento de tamaño del lóbulo caudado, la mayor visualización de la escotadura hepática posterior derecha, y áreas grasas focales o un patrón geográfico de la grasa.

Como los tratamientos específicos de la hepatitis asociada al consumo excesivo de alcohol pueden ser nocivos para los pacientes que sufren otras enfermedades hepáticas, es importante excluir otras enfermedades hepáticas predominantes o coexistentes, como la hepatitis viral crónica (cap. 135) y la hepatopatía inducida por fármacos, especialmente el paracetamol (cap. 136), mediante la historia clínica, análisis de sangre o biopsia, en caso necesario. La hiperferritinemia generalmente es un reactante de fase aguda, más que un signo de enfermedad por sobrecarga de hierro, de modo que su concentración suele volver a los valores normales cuando la lesión hepática aguda se resuelve.

La biopsia hepática es fundamental para distinguir la hepatopatía asociada al alcohol de otros trastornos, caracterizar el tipo de hepatopatía y determinar si el paciente presenta un hígado graso o una hepatitis alcohólica más avanzada. Las características histológicas del hígado graso asociado al alcohol consisten en la presencia de esteatosis macrovesicular, que predominantemente afecta a la zona centrolobulillar (zona 3). En la hepatitis alcohólica, la biopsia hepática es más florida y presenta esteatosis macrovesicular, infiltración neutrofílica lobular, hialina de Mallory, degeneración vacuolar de los hepatocitos y fibrosis perivenular. En general, los pacientes con hepatitis alcohólica también presentan signos histológicos de enfermedad hepática crónica en forma de fibrosis más avanzada (fibrosis periportal o en puente o cirrosis).

TRATAMIENTO

La abstinencia total, la medida terapéutica más importante, es obligatoria para la mejoría de los signos clínicos e histológicos de la hepatopatía asociada al alcohol. Sus beneficios son inequívocos, incluso en los pacientes con descompensación grave. Sin embargo, la abstinencia a largo plazo es difícil de lograr, por lo que se debe considerar la actuación de un equipo multidisciplinar que proporcione asesoramiento y tratamiento farmacológico. El disulfiram no se utiliza con frecuencia debido a su baja tolerancia y a su hepatotoxicidad. Los antagonistas de opioides, como la naltrexona (50 mg/día, durante al menos 6 meses o más tiempo), el nalmefeno (20 mg/día como mantenimiento) y el acamprosato (2 comprimidos de 333 mg tres veces al día durante 1 año), pueden ayudar a mantener la abstinencia cuando se utilizan como parte de un abordaje multidisciplinar.

La hepatopatía grasa asociada al alcohol no requiere tratamiento específico aparte de la abstinencia. Los pacientes con hepatitis alcohólica, sin embargo, presentan aumento de la mortalidad a corto y largo plazo y deben recibir tratamiento aparte de la abstinencia obligatoria.[5,6] Si los resultados de las manifestaciones clínicas y/o de la biopsia hepática del paciente son consistentes con una hepatitis alcohólica y no existen signos de otras enfermedades hepáticas inflamatorias, como hepatitis C (cap. 135), debe administrarse prednisolona (40 mg/día durante 4 semanas) a pacientes con hepatitis alcohólica grave seleccionados cuidadosamente[7] que presenten una puntuación mayor de 32 en el índice de función discriminante de Maddrey (4,6 × [tiempo del protrombina del paciente – tiempo de protrombina control] + concentración de bilirrubina total) y encefalopatía, y que no presenten hemorragia gastrointestinal o infección sistémica. Los estudios sugieren que una puntuación superior a 21 en el sistema MELD (modelo para enfermedades hepáticas en fase terminal) (v. tabla 139-2) puede sustituir al sistema de puntuación de Maddrey para guiar la utilización de prednisolona. Esta terapia parece reducir la mortalidad al mes,[A1] pero probablemente no después.[A2] La adición de *N*-acetilcisteína intravenosa (en dosis de 150, 50 y 100 mg/kg de peso en 250, 500 y 1.000 ml de una solución de glucosa al 5% durante un período de 30 min, 4 y 16 h, respectivamente, en el día 1; y en dosis de 100 mg/kg/día en 1.000 ml de una solución de glucosa al 5% entre los días 2 y 5) al tratamiento con prednisolona parece ofrecer mejores resultados que la prednisolona sola porque reduce significativamente la mortalidad al cabo de 1 mes y también, aunque no de manera significativa, tras 6 meses.[A3] La pentoxifilina no tiene valor adicional cuando se añade a los corticoesteroides.[A4] Una variedad de fármacos más nuevos se encuentran actualmente en ensayos clínicos.[8]

En todos los pacientes con hepatitis alcohólica y cirrosis alcohólica se deben estudiar y tratar la malnutrición calórico-proteica y las deficiencias de micronutrientes. Se debe valorar la nutrición parenteral en los pacientes hospitalizados con descompensación grave (cap. 198).

Las complicaciones, como la ascitis, la peritonitis bacteriana espontánea, la encefalopatía, la hemorragia por varices, el síndrome hepatorrenal, la osteoporosis y el síndrome hepatopulmonar, pueden presentarse en los pacientes con cirrosis alcohólica descompensada y deben tratarse cuidadosamente (cap. 139). El trasplante hepático es una opción razonable en los pacientes con cirrosis alcohólica descompensada y datos observacionales revelan que el trasplante precoz de hígado puede mejorar la supervivencia de los pacientes con hepatitis alcohólica grave, refractaria al tratamiento conservador. Aunque generalmente se requieren 6 meses de abstinencia y un fuerte apoyo social para ser apto (cap. 140),[9] el trasplante de hígado puede realizarse con buenos resultados en pacientes gravemente enfermos pero altamente seleccionados con hepatitis alcohólica aguda antes de completar 6 meses de abstinencia. Los pacientes con cirrosis alcohólica, especialmente los hombres, presentan riesgo de sufrir un carcinoma hepatocelular (cap. 181) y deben ser evaluados cada 6 meses mediante pruebas de imagen y determinación de la concentración sérica de α-fetoproteína. También pueden presentar riesgo de sufrir neoplasias malignas extrahepáticas, principalmente cánceres de cabeza y cuello, pulmón y esófago. La inyección de colagenasa de *Clostridium histolyticum* puede reducir la gravedad de la contractura de Dupuytren y mejorar de manera importante la amplitud de movimientos.

PRONÓSTICO

La hepatopatía grasa alcohólica suele ser reversible tras una abstinencia total de varios meses. La supervivencia de los pacientes con hepatitis alcohólica ha mejorado en la última década, pero alrededor del 20% de los pacientes mueren en los 6 meses siguientes a su presentación, y los pacientes con enfermedad hepática asociada al alcohol documen-

tada mediante biopsia tienen un riesgo de muerte 5 veces mayor que el de la población general.[10] Entre los factores que predicen un resultado desfavorable figuran la gravedad de la enfermedad, cuantificada mediante sistemas como la puntuación MELD (caps. 139 y 140), la gravedad de la fibrosis y la infiltración neutrofílica en la biopsia hepática, y el consumo continuado de alcohol. Algunos datos también señalan un pronóstico menos favorable entre pacientes homocigotos para la variante rs738409:G del gen *PNPLA3*.

HEPATOPATÍA GRASA NO ALCOHÓLICA

DEFINICIONES

Histológicamente, la HGNA se parece a la hepatopatía asociada al alcohol, pero se presenta en pacientes sin consumo importante de alcohol. El consumo medio de alcohol de más de dos bebidas al día en los hombres y más de una bebida al día en las mujeres generalmente no es consistente con el diagnóstico de HGNA. Además, la definición de HGNA excluye a los pacientes con antecedentes de exposición a fármacos esteatógenos, como la amiodarona, el metotrexato o el tamoxifeno.

La HGNA engloba a un conjunto de características histológicas hepáticas que varían desde la esteatosis simple a la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y la cirrosis. En la esteatosis simple, el estudio histológico pone de manifiesto la presencia de esteatosis macrovesicular sin degeneración vacuolar de los hepatocitos o fibrosis hepática. La EHNA, que es una forma más avanzada de HGNA, se caracteriza histológicamente por la esteatosis macrovesicular, la degeneración vacuolar de los hepatocitos y la fibrosis sinusoidal.

EPIDEMIOLOGÍA

La HGNA es una de las causas más frecuentes de elevación de las enzimas hepáticas y de hepatopatía crónica en el mundo occidental. Su incidencia en los adultos y los niños está aumentando rápidamente debido a la frecuencia cada vez mayor de la obesidad (cap. 201), la diabetes mellitus de tipo 2 (cap. 210) y el síndrome metabólico. Su prevalencia es alta en ciertos grupos de pacientes; por ejemplo, casi el 80% de los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y el 90% de los pacientes con obesidad mórbida presentan signos de HGNA en las pruebas de imagen, pero también puede darse en aproximadamente el 7% de las personas no obesas en EE. UU. y en más del 15% de los asiáticos no obesos. Se estima que casi un tercio de los adultos en los países occidentales presentan HGNA[11] y aproximadamente el 5% de los adultos pueden sufrir una EHNA.[12] Estos porcentajes concuerdan con otros datos que indican que la prevalencia de la cirrosis relacionada con la HGNA es de aproximadamente el 2%. El riesgo de sufrir HGNA es superior en los hispanos y los caucásicos, mientras que su prevalencia es sorprendentemente baja en los afroamericanos.

BIOPATOLOGÍA

Los principales factores de riesgo para sufrir una HGNA son la obesidad, la diabetes mellitus de tipo 2 (cap. 210), el síndrome metabólico y la dislipidemia. Otras comorbilidades asociadas con la HGNA son el síndrome del ovario poliquístico (cap. 217), el hipotiroidismo (cap. 207), el hipopituitarismo (cap. 205), hipogonadismo (cap. 216) y la apnea del sueño (cap. 374).

Dos defectos fundamentales pero relacionados en la HGNA son la resistencia a la insulina/hiperinsulinemia y los niveles excesivos de ácidos grasos no esterificados en circulación, que se liberan del tejido adiposo y son captados por los hepatocitos.[13] La entrada excesiva de ácidos grasos no esterificados en los hepatocitos resulta en esteatosis macrovesicular, que es principalmente de localización centrilobulillar.

Además, los pacientes con HGNA presentan aumento de la lipogenia en el hígado. Aunque los pacientes con HGNA esterifican enérgicamente los ácidos grasos libres en triglicéridos neutros, los ácidos grasos libres intrahepatocíticos que permanecen sin esterificar son considerados los mediadores primarios de la lesión celular (lipotoxicidad). En el contexto de la esteatosis hepática, los factores que favorecen la lesión, inflamación y fibrosis celulares son el estrés oxidativo, el estrés del retículo endoplásmico, la apoptosis, las adipocitocinas y la activación de las células estrelladas. Entre las fuentes de estrés oxidativo se encuentran las mitocondrias y los microsomas. Las adipocitocinas que desempeñan un papel importante en la patogenia de la HGNA son la adiponectina y el TNF-α. Se desconoce por qué algunos pacientes con HGNA presentan EHNA, mientras que otros pacientes con un perfil de factores de riesgo comparable presentan únicamente una esteatosis simple. Existe una relación sistemática e importante entre los polimorfismos genéticos de *PNPLA3* y la gravedad de la esteatosis y otras características histológicas de la HGNA. Otros polimorfismos que se correlacionan positivamente con la HGNA afectan a los genes *GCKR, TM6SF2* y *MBOAT7*. Por el contrario, un polimorfismo de *HSD17B13* ofrece protección contra la HGNA y su gravedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La HGNA a menudo es asintomática, pero en raras ocasiones puede cursar con fatiga y dolor en el hipocondrio derecho. En la exploración física puede existir hepatomegalia, eritema palmar (v. fig. 132-2) y nevos en araña. Si la enfermedad hepática se encuentra avanzada, será posible observar manifestaciones clínicas de la insuficiencia hepática, como la ascitis, la encefalopatía y los vasos abdominales colaterales. La esteatosis hepática es benigna, con un riesgo mínimo de evolucionar a la cirrosis, mientras que la EHNA es progresiva y puede dar lugar a cirrosis (cap. 139) e insuficiencia hepática (cap. 140). La histología hepática empeorará hasta en el 20% de los pacientes con EHNA y evolucionará a la cirrosis en 10-15 años. Se cree que la obesidad grave, la edad avanzada y la diabetes son factores de riesgo de progresión de la enfermedad. La enfermedad progresiva durante la fase inicial puede identificarse mediante una biopsia hepática repetida o mediante pruebas de imagen no invasivas, como la elastografía transitoria controlada por vibración o la elastografía por resonancia magnética. Sin embargo, en las etapas avanzadas, los signos y síntomas de hipertensión portal (p. ej., vasos colaterales abdominales y recuento plaquetario bajo) indican el desarrollo de cirrosis. Los pacientes con cirrosis secundaria a la EHNA presentan riesgo de desarrollar un carcinoma hepatocelular (cap. 181). Los pacientes con HGNA presentan factores de riesgo metabólicos graves que les hacen más propensos a sufrir ateroesclerosis, y la enfermedad de las arterias coronarias es la causa más frecuente de muerte en los pacientes con HGNA.

DIAGNÓSTICO

La HGNA suele sospecharse cuando las concentraciones de aminotransferasas se encuentran elevadas en un paciente asintomático que presenta factores de riesgo metabólicos (obesidad, diabetes y síndrome metabólico) o cuando en las pruebas de imagen hepática (ecografía, TC o RM) obtenidas por otro motivo se observa infiltración grasa (fig. 138-2).[14] El diagnóstico de HGNA precisa que no existan antecedentes de consumo excesivo de alcohol, pasado o presente, ni exposición a fármacos esteatógenos ni signos de otras causas de enfermedad hepática, como hepatitis viral B o C. Los niveles elevados de aminotransferasas, aunque frecuentes, no son necesarios para el diagnóstico de HGNA. En contraste con la enfermedad hepática asociada al alcohol, los niveles de ALT son más altos que los de AST, pero rara vez superan las 250 UI/l. En general, los niveles de AST y ALT no tienen importancia diagnóstica ni pronóstica. La hiperferritinemia leve es frecuente y no debe confundirse con la hemocromatosis hereditaria (cap. 196). De modo similar, la positividad de autoanticuerpos (anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimúsculo liso) a títulos bajos no es infrecuente y no debe confundirse con una enfermedad hepática autoinmunitaria (cap. 135). Como la esteatosis es frecuente en los pacientes con la enfermedad de Wilson (cap. 195), la concentración de ceruloplasmina se debe determinar como parte del estudio diagnóstico en personas con menos de 45 años.

La presencia de un hígado graso en el estudio ecográfico posee un valor predictivo positivo de solo el 77% y un valor predictivo negativo de solo el 67% cuando se compara con la biopsia hepática. La resonancia magnética del abdomen es más exacta, pero su alto costo limita su utilidad en la práctica habitual. Como ninguna de estas pruebas de imagen distingue la esteatosis simple de la EHNA ni detecta la cirrosis hasta que la fibrosis hepática ha causado nódulos hepáticos o hipertensión portal manifiesta, se precisa la biopsia hepática para establecer la presencia de EHNA o de cirrosis. Las indicaciones más frecuentes de la biopsia hepática percutánea entre pacientes con HGNA son la elevación persistente de las aminotransferasas, la imposibilidad de descartar una causa alternativa o concomitante (p. ej., sobrecarga de hierro o hepatopatía autoinmunitaria) y la sospecha clínica de EHNA y fibrosis avanzada. En la EHNA, el análisis histológico del hígado revela esteatosis, inflamación, degeneración vacuolar y fibrosis (fig. 138-3).[15] Sin embargo, los datos histológicos aislados no permiten distinguir de manera fiable la EHNA de la hepatitis alcohólica, puesto que estas dos entidades muestran rasgos microscópicos llamativamente similares. La elastografía transitoria controlada por vibración, que se puede realizar en la propia consulta, proporciona una estimación de la fibrosis hepática en la HGNA en la práctica clínica.

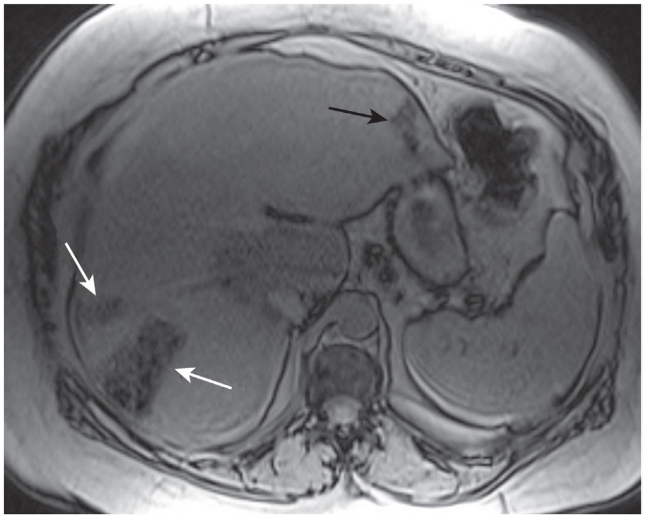

FIGURA 138-2. Resonancia magnética de una hepatopatía crónica correspondiente a una hepatopatía grasa no alcohólica. Las imágenes fuera de fase ponderadas en T1 muestran infiltración grasa de diferentes morfologías en el lóbulo derecho *(flechas blancas)* y en el lóbulo izquierdo *(flecha negra)*. (Por cortesía del profesor Kumar Sandrasegaran, Indiana University School of Medicine, Indianápolis, Ind.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

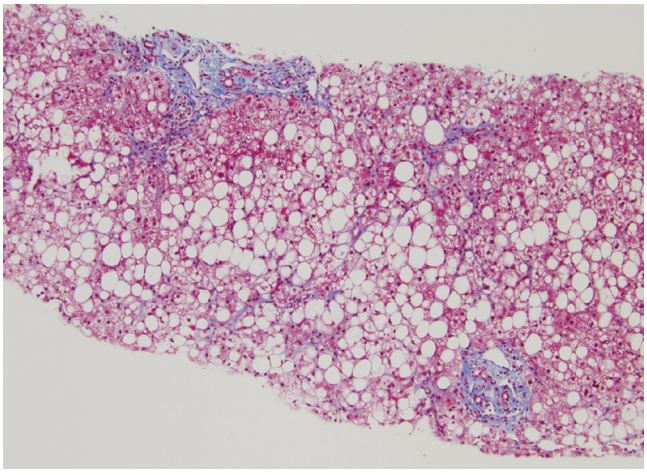

FIGURA 138-3. Biopsia hepática de un caso de esteatohepatitis no alcohólica en la que se observa aumento de la grasa y cirrosis incipiente. (Por cortesía de la NASH Clinical Research Network.)

TRATAMIENTO

La modificación del estilo de vida con restricciones dietéticas y ejercicio regular es el método terapéutico de primera elección para la HGNA.[16,17] El adelgazamiento, una dieta baja en azúcares libres y el aumento del ejercicio físico reducen la grasa hepática, mejoran el control de la glucosa y la sensibilidad a la insulina y pueden mejorar las alteraciones histopatológicas.[A5,A6] Por lo general se recomienda que los pacientes con HGNA pierdan un 10% de su peso corporal de modo gradual, aunque este objetivo sea difícil de lograr. Si se dispone de los recursos necesarios, el abordaje multidisciplinar con tratamiento conductual, consejos dietéticos y control por un nutricionista profesional y un experto en ejercicio es más exitoso que el abordaje farmacológico (cap. 201). Se ha informado de que la pérdida de peso mediante cirugía bariátrica en pacientes obesos (cap. 201) resuelve las alteraciones observadas en la biopsia hepática en cerca del 80% de los pacientes, con una reducción progresiva de la fibrosis.[18]

Las opciones de farmacoterapia[19-21] comprenden la vitamina E (800 UI de α-tocoferol administradas cada día durante 2 años), que mejora las enzimas hepáticas y los hallazgos histológicos de forma significativa en la EHNA y la HGNA.[A7] Las estatinas (p. ej., atorvastatina, 20 mg al día) con o sin vitaminas C y E pueden mejorar los resultados de las pruebas hepáticas y reducir la HGNA posterior.[A8] La liraglutida (un agonista del péptido 1 afín al glucagón en dosis de 1,8 mg al día por vía subcutánea) puede fomentar una remisión histológica segura de la EHNA,[A9,A10] La semaglutida (por vía subcutánea diaria en dosis de 0,4 mg durante 72 semanas) también ha resultado muy eficaz para resolver la esteatohepatitis, pero no mejora significativamente la fibrosis en individuos con EHNA y fibrosis clínicamente significativa.[A11] El lanifibranor (un agonista de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas en dosis de 1.200 mg diarios) puede mejorar los componentes inflamatorios de la EHNA y puede reducir la fibrosis.[A12]

Las tiazolidinadionas sensibilizadoras a la insulina (pioglitazona y rosiglitazona) mejoran la esteatosis, la inflamación, la degeneración vacuolar y quizá la fibrosis, pero con el efecto secundario de un incremento del peso corporal de casi 5 kg en promedio.[A13] Por desgracia, este aumento de peso, frecuente con las tiazolidinadionas, puede anular los beneficios histológicos que aportan.

Los suplementos de ácidos grasos poliinsaturados ω-3 han ofrecido resultados prometedores en pequeños estudios controlados.[A14] El tratamiento con pentoxifilina (400 mg tres veces al día) puede mejorar las enzimas hepáticas y los hallazgos histológicos del hígado en personas con EHNA.

El ácido obeticólico (un agonista de FXR) ha mostrado cierta eficacia histológica,[A15] pero se esperan estudios a más largo plazo. En un estudio preliminar de eficacia en adultos con EHNA, se ha comunicado que un factor de crecimiento fibroblástico 19 (FGF-19) obtenido por ingeniería molecular y administrado durante 12 semanas mejora de manera llamativa la grasa hepática.[A16,A17] La inhibición de la dihidroceramida desaturasa 1 es una posible diana para tratar la esteatosis hepática.[22] Otro posible agente es el resmetirom, un agonista selectivo del receptor β de la hormona tiroidea (80 mg p.o. dos veces al día).[A18]

Los pacientes con HGNA suelen presentar una dislipidemia que aumenta el riesgo de enfermedad arterial coronaria; esta dislipidemia (cap. 190) debe combatirse de forma radical con estatinas y otros hipolipidemiantes que se pueden administrar de manera segura a los pacientes con HGNA y EHNA. La cirugía bariátrica del intestino proximal mejora de manera significativa los signos histológicos y hepáticos de los sujetos con obesidad mórbida y EHNA u otras enfermedades metabólicas importantes asociadas,[A19] pero el médico debe descartar la presencia de hipertensión portal antes de ofrecer este tipo de cirugía. El trasplante hepático puede realizarse en pacientes con cirrosis descompensada debido a EHNA seleccionados cuidadosamente (cap. 140), pero la recurrencia durante el período postrasplante es frecuente.[23]

PREVENCIÓN

Las medidas para evitar la HGNA consisten en mantener un peso corporal óptimo, realizar ejercicio de modo regular y tratar las comorbilidades metabólicas asociadas, como la diabetes y la dislipidemia. Evitar el consumo de grasas saturadas, la ingesta de cantidades elevadas de fructosa y el consumo de alcohol puede reducir el desarrollo de una HGNA.

PRONÓSTICO

La esteatosis aislada suele ser benigna, mientras que la esteatohepatitis a menudo es progresiva. La fibrosis hepática en la biopsia también se asocia de forma independiente con la insuficiencia hepática a largo plazo y la mortalidad.[24,25] Un tercio de los pacientes con HGNA pueden presentar remisión en un plazo de 7 años, casi siempre como consecuencia de un adelgazamiento moderado. Sin embargo, los datos acerca del riesgo y los factores de riesgo de progresión de la HGNA y la EHNA a la cirrosis y la insuficiencia hepática son escasos.

Como la HGNA a menudo coexiste con uno o más componentes del síndrome metabólico, su presencia se acompaña de un pronóstico general a largo plazo reservado. Las complicaciones a largo plazo en los pacientes con esteatosis simple se deben generalmente a las enfermedades cardiovasculares y la ateroesclerosis, y no a la insuficiencia hepática (cap. 140).[26]

Los pacientes con EHNA también presentan riesgo de evolucionar a la insuficiencia hepática y desarrollar un cáncer hepático (cap. 181),[27] además del riesgo significativamente superior de sufrir enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, de los pacientes con EHNA en la biopsia inicial, un tercio o más desarrollan fibrosis progresiva a lo largo de un intervalo medio de seguimiento de alrededor de 5 años. Los factores predictivos de progresión son la edad avanzada, la diabetes y la presencia de degeneración vacuolar y fibrosis en la biopsia hepática. En EE. UU., la HGNA ocupa ahora el segundo lugar, detrás de la hepatopatía asociada al alcohol, como motivo de inclusión en la lista de trasplantes de hígado.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Lee YS, Kim HJ, Kim JH, et al. Treatment of severe alcoholic hepatitis with corticosteroid, pentoxifylline, or dual therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51:364-77.

A2. Pavlov CS, Varganova DL, Casazza G, et al. Glucocorticosteroids for people with alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11 CD001511.

A3. Singh S, Murad MH, Chandar AK, et al. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for severe alcoholic hepatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;149:958-70.

A4. Louvet A, Thursz MR, Kim DJ, et al. Corticosteroids reduce risk of death within 28 days for patients with severe alcoholic hepatitis, compared with pentoxifylline or placebo—a meta-analysis of individual data from controlled trials. *Gastroenterology*. 2018;155:458-68.

A5. Kenneally S, Sier JH, Moore JB. Efficacy of dietary and physical activity intervention in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017;4:1-12.

A6. Schwimmer JB, Ugalde-Nicalo P, Welsh JA, et al. Effect of a low free sugar diet vs usual diet on nonalcoholic fatty liver disease in adolescent boys: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:256-65.

A7. Sato K, Gosho M, Yamamoto T, et al. Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*. 2015;31:923-30.

A8. Pastori D, Polimeni L, Baratta F, et al. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2015;47:4-11.

A9. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387:679-90.

A10. Dong Y, Lv Q, Li S, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017;41:284-95.

A11. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384:1113-24.

A12. Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, et al. A randomized, controlled trial of the pan-PPAR agonist lanifibranor in NASH. *N Engl J Med*. 2021;385:1547-58.

A13. He L, Liu X, Wang L, et al. Thiazolidinediones for nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:1-9.

A14. He XX, Wu XL, Chen RP, et al. Effectiveness of omega-3 polyunsaturated fatty acids in non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2016;11:1-22.

A15. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394:2184-96.

A16. Harrison SA, Neff G, Guy CD, et al. Efficacy and safety of aldafermin, an engineered FGF19 analog, in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2021;160:219-31.

A17. Sanyal A, Charles ED, Neuschwander-Tetri BA, et al. Pegbelfermin (BMS-986036), a PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue, in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet*. 2019;392:2705-17.

A18. Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2019;394:2012-24.

A19. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji L-C, et al. Bariatric surgery provides long-term resolution of non-alcoholic steatohepatitis and regression of fibrosis. *Gastroenterology*. 2020;159:1290-301.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Vannier AGL, Shay JES, Fomin V, et al. Incidence and progression of alcohol-associated liver disease after medical therapy for alcohol use disorder. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2213014.
2. Schwantes-An TH, Darlay R, Mathurin P, et al. Genome-wide association study and meta-analysis on alcohol-associated liver cirrhosis identifies genetic risk factors. *Hepatology*. 2021;73:1920-31.
3. Singal AK, Bataller R, Ahn J, et al. ACG clinical guideline: alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:175-94.
4. Crabb DW, Im GY, Szabo G, et al. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver disease: 2019 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;71:306-33.
5. Bataller R, Arab JP, Shah VH, et al. Alcohol-associated hepatitis. *N Engl J Med*. 2022;387:2436-48.
6. Veryan J, Forrest EH. Recent advances in alcoholic hepatitis. *Frontline Gastroenterol*. 2020;11:133-9.
7. Singal AK, Mathurin P. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver disease: a review. *JAMA*. 2021;326:165-76.
8. Singal AK, Shah VH. Current trials and novel therapeutic targets for alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2019;70:305-13.
9. Marot A, Dubois M, Trépo E, et al. Liver transplantation for alcoholic hepatitis: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13 e0190823.
10. Hagström H, Thiele M, Roelstraete B, et al. Mortality in biopsy-proven alcohol-related liver disease: a population-based nationwide cohort study of 3453 patients. *Gut*. 2021;70:170-9.
11. Chan KE, Koh TJL, Tang ASP. Global prevalence and clinical characteristics of metabolic-associated fatty liver disease: a meta-analysis and systematic review of 10 739 607 individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107:2691-700.
12. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a review. *JAMA*. 2020;323:1175-83.
13. Manne V, Handa P, Kowdley KV. Pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2018;22:23-37.
14. Isaacs S. Nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2023;52:149-64.
15. Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA, et al. Clinical care pathway for the risk stratification and management of patients with nonalcoholic liver disease. *Gastroenterology*. 2021;161:1657-69.
16. Pouwels S, Sakran N, Graham Y. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord*. 2022;22:63.
17. Younossi ZM, Corey KE, Lim JK. AGA clinical practice update on lifestyle modification using diet and exercise to achieve weight loss in the management of nonalcoholic fatty liver disease: expert review. *Gastroenterology*. 2021;160:912-8.
18. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, et al. Bariatric surgery provides long-term resolution of nonalcoholic steatohepatitis and regression of fibrosis. *Gastroenterology*. 2020;159:1290-301.
19. Powell EE, Wong VWS, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021;397:2212-24.
20. Paternostro R, Trauner M. Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *J Intern Med*. 2022;292:190-204.
21. Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract*. 2022;28:528-62.
22. Chaurasia B, Tippetts TS, Monibas RM, et al. Targeting a ceramide double bond improves insulin resistance and hepatic steatosis. *Science*. 2019;365:386-92.
23. Carter D, Dieterich DT, Chang C. Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis in liver transplantation. *Clin Liver Dis*. 2018;22:213-27.
24. Fujii H, Iwaki M, Hayashi H, et al. Clinical outcomes in biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease patients: a multicenter registry-based cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21:370-9.
25. Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, et al. Prospective study of outcomes in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2021;385:1559-69.
26. Lindenmeyer CC, McCullough AJ. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease—an evolving view. *Clin Liver Dis*. 2018;22:11-21.
27. Loomba R, Lim JK, Patton H, et al. AGA clinical practice update on screening and surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease: expert review. *Gastroenterology*. 2020;158:1822-30.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

139 LA CIRROSIS Y SUS SECUELAS

GUADALUPE GARCIA-TSAO

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La cirrosis, que puede ser el estadio final de cualquier tipo de enfermedad crónica del hígado, es un proceso difuso, caracterizado por fibrosis y conversión de la arquitectura normal en un conjunto de nódulos estructuralmente anómalos (fig. 139-1). Estos nódulos «regenerativos» carecen de una organización lobular normal y están rodeados de tejido fibroso. El proceso afecta a todo el hígado y normalmente se considera irreversible. Aunque desde el punto de vista histológico la cirrosis es un diagnóstico de «todo o nada», clínicamente puede clasificarse en función de su estado como compensada o descompensada. Esta última se define en función de la presencia de ascitis, hemorragia varicosa, encefalopatía o ictericia, que son complicaciones debidas a las dos principales consecuencias de la cirrosis: la hipertensión portal y la insuficiencia hepática.

EPIDEMIOLOGÍA

Debido a que muchos pacientes con cirrosis son asintomáticos hasta que se produce la descompensación, la prevalencia y la incidencia reales de la cirrosis en la población son difíciles de valorar. La prevalencia de la hepatopatía crónica o de la cirrosis a nivel mundial se calcula que puede ser de 100 casos (con un rango comprendido entre 25 y 400) por cada 100.000 personas, aunque varía dentro de amplios márgenes en función del país o la región geográfica.

La cirrosis es una importante causa de morbilidad y mortalidad, tanto a nivel mundial como en EE. UU. Según el último estudio de Global Burden of Diseases, la cirrosis provoca al año más de 1,32 millones de fallecimientos en el mundo y en torno a 45.000 defunciones en territorio estadounidense, lo que la convierte en la 11.ª causa de mortalidad en conjunto.[1] Es importante observar que la hepatopatía crónica y la cirrosis afectan principalmente a personas de entre 25 y 64 años de edad. Dado que la enfermedad hepática crónica afecta a la población en sus años de vida más productivos, el cuadro tiene un efecto significativo en la economía, como consecuencia de las muertes prematuras, la enfermedad y la discapacidad que origina.

Cualquier hepatopatía crónica puede evolucionar a cirrosis (tabla 139-1). Las causas principales de esta enfermedad en los países occidentales e industrializados son las esteatohepatitis relacionadas con el consumo de alcohol (cap. 138) y las no alcohólicas (cap. 138),[2,3] mientras que la hepatitis viral B (cap. 135) es la primera causa en China y otras naciones asiáticas. La hepatitis C (cap. 135) era la etiología principal de cirrosis en EE. UU. hasta que se instauró un tratamiento antiviral eficaz. Otras causas de cirrosis comprenden las hepatopatías autoinmunitarias, como la colangitis biliar primaria (cap. 135), la colangitis esclerosante primaria (cap. 135) y la hepatitis autoinmunitaria (cap. 135), y las enfermedades metabólicas como la hemocromatosis (cap. 196) y la enfermedad de Wilson (cap. 195). El hecho de ser portador heterocigoto de la variante de α_1-antitripsina Pi*Z, que está presente en hasta el 10% de las personas de ascendencia europea, eleva el riesgo de cirrosis hepática en pacientes con una hepatopatía o que consumen alcohol en exceso (cap. 138). Una vez que todas las causas potenciales se han investigado y descartado, la cirrosis se considera «criptógena». Actualmente se considera que numerosos casos de cirrosis criptógena se asocian a esteatohepatitis no alcohólica (cap. 138).

BIOPATOLOGÍA

Fibrosis hepática y cirrosis

La característica patógena que subyace a la fibrosis y la cirrosis hepática es la activación de las células estrelladas del hígado. Dichas células, conocidas como *células de Ito* o *perisinusoidales,* se localizan en el espacio de Disse, entre los hepatocitos y las vénulas endoteliales sinusoidales. Normalmente, las células estrelladas hepáticas son quiescentes y actúan como la principal localización de reserva de retinoides (vitamina A). Como respuesta a la lesión, las células estrelladas pierden su vitamina A, proliferan, desarrollan un retículo endoplásmico rugoso prominente y secretan matriz extracelular (colágenos de tipo I y III, proteoglucanos sulfatados y glucoproteínas). Además, se convierten en

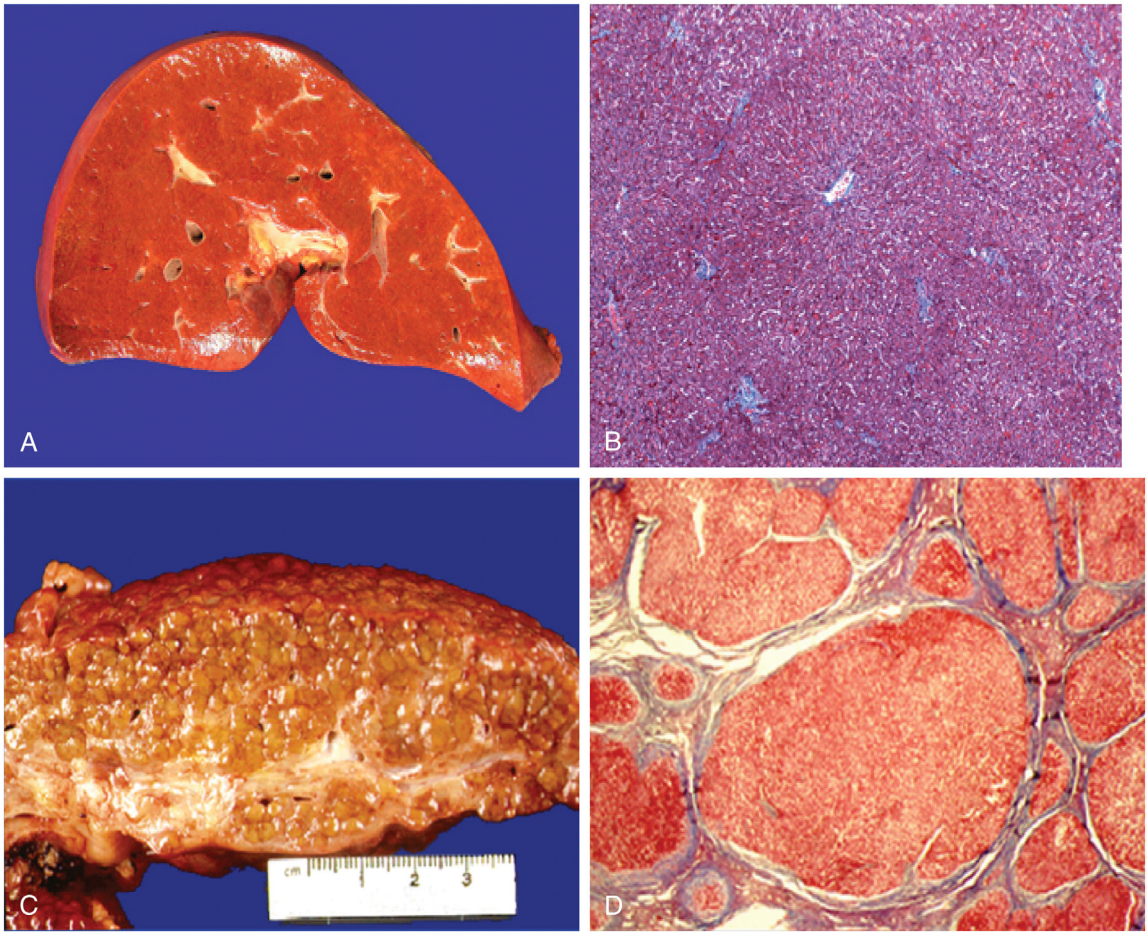

FIGURA 139-1. Imágenes macroscópica y microscópica de un hígado normal y uno cirrótico. A. Imagen macroscópica de un hígado normal con superficie lisa y textura homogénea. **B.** Microscópicamente, los sinusoides hepáticos están organizados y las estructuras vasculares presentan una distribución normal. **C.** Imagen microscópica de un hígado cirrótico. El hígado presenta una coloración pardo-anaranjada con superficie irregular y textura nodular. **D.** Microscópicamente, la arquitectura está desorganizada y hay nódulos regenerativos rodeados de tejido fibroso.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 139-1 CAUSAS DE CIRROSIS

PRINCIPALES FACTORES CAUSANTES DE CIRROSIS
Hepatopatía alcohólica
Hepatopatía grasa no alcohólica
Hepatitis B crónica
OTRAS CAUSAS DE CIRROSIS (< 2% DE TODOS LOS CASOS)
Hepatitis C crónica
Enfermedades hepáticas colestásicas y autoinmunitarias
Cirrosis biliar primaria
Colangitis esclerosante primaria
Hepatitis autoinmunitaria
Obstrucción biliar intrahepática o extrahepática
Obstrucción mecánica
Atresia biliar
Fibrosis quística
Trastornos metabólicos
Hemocromatosis
Enfermedad de Wilson
Deficiencia de α_1-antitripsina
Enfermedades de almacenamiento de glucógeno
Abetalipoproteinemia
Porfiria
Obstrucción del flujo de salida venoso hepático
Síndrome de Budd-Chiari
Enfermedad venooclusiva
Insuficiencia cardíaca derecha
Fármacos y toxinas
Derivación intestinal
Cirrosis infantil de India

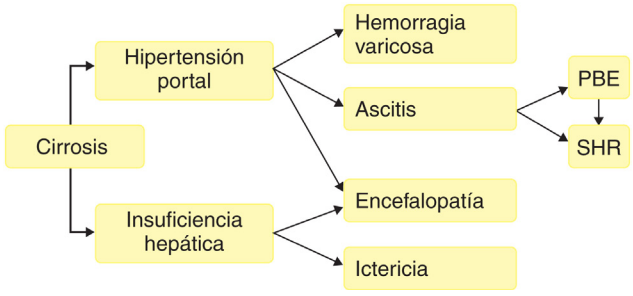

FIGURA 139-2. Complicaciones de las cirrosis derivadas de la hipertensión portal o de la insuficiencia hepática. Las varices y la hemorragia varicosa son consecuencia directa de la hipertensión portal. La ascitis es consecuencia de la hipertensión portal sinusoidal y puede complicarse por infección (peritonitis bacteriana espontánea [PBE]) o por disfunción renal (síndrome hepatorrenal [SHR]). La encefalopatía hepática es debida a derivación portosistémica (es decir, a hipertensión portal) e insuficiencia hepática. La ictericia solo es consecuencia de insuficiencia hepática.

miofibroblastos contráctiles. Aunque varios polimorfismos genéticos se han asociado con un mayor riesgo de cirrosis relacionado con el alcohol o la obesidad,[4] su utilidad clínica aún no está clara.

A diferencia de otros capilares, los sinusoides hepáticos carecen de membrana basal. Las células endoteliales sinusoidales presentan ellas mismas grandes fenestraciones (100-200 nm de diámetro) que permiten el paso de moléculas de gran tamaño, con pesos moleculares de hasta 250.000 Da. Como sucede en la cirrosis, el depósito de colágeno en el espacio de Disse da lugar a la defenestración de las células endoteliales sinusoidales («capilarización» de los sinusoides), alterando el intercambio entre el plasma y los hepatocitos, y dando lugar a una disminución del diámetro sinusoidal, posteriormente exacerbada por la contracción de las células estrelladas.

Complicaciones de la cirrosis

Las dos principales consecuencias de la cirrosis son la hipertensión portal, con el consiguiente estado circulatorio hiperdinámico, y la insuficiencia hepática (fig. 139-2). El desarrollo de varices y ascitis es una consecuencia directa de la hipertensión portal y el estado circulatorio hiperdinámico, mientras que la ictericia se desarrolla debido a la incapacidad del hígado para excretar bilirrubina (es decir, por la insuficiencia hepática). La encefalopatía deriva en cambio tanto de la hipertensión portal como de la insuficiencia hepática. Por su parte, la ascitis puede verse complicada por infección, que en este caso de denomina *peritonitis bacteriana espontánea,* y por insuficiencia renal funcional, a la que se designa como *síndrome hepatorrenal.*

Hipertensión portal y estado circulatorio hiperdinámico

En la cirrosis, la hipertensión portal es consecuencia tanto de un aumento de la resistencia al flujo portal como de un incremento del flujo de entrada venoso portal.[5] El mecanismo inicial es el aumento de la resistencia vascular sinusoidal (fig. 139-3) secundario a: 1) depósito de tejido fibroso y subsiguiente compresión por parte de los nódulos regenerativos (componente fijo), que, en teoría, podría responder a los antifibróticos y mejorar si remitiera el proceso etiológico de base, y 2) vasoconstricción activa (componente funcional), que es sensible a la acción de vasodilatadores como el nitroprusiato y que es causado por una deficiencia en el óxido nítrico (NO) intrahepático, así como por la actividad intensificada de los vasoconstrictores.

Al inicio del desarrollo de la hipertensión portal, el bazo aumenta de tamaño y secuestra plaquetas y otras células sanguíneas, dando lugar al consiguiente hiperesplenismo. Por otra parte, los vasos que normalmente drenan al sistema portal, como la vena coronaria, invierten el sentido del flujo y derivan la sangre del sistema portal a la circulación sistémica. Estas colaterales portosistémicas son insuficientes para descomprimir el sistema venoso portal y ofrecen una resistencia adicional al flujo portal. A medida que se desarrollan las ramas colaterales, un aumento del flujo de entrada portal, que produce vasodilatación esplácnica, mantiene el estado de hipertensión portal. La vasodilatación arteriolar esplácnica es, a su vez, secundaria a un aumento de la producción de NO. Así pues, la paradoja de la hipertensión portal consiste en que una deficiencia de NO en la vasculatura intrahepática da lugar a vasoconstricción y aumento de la resistencia, en tanto que la sobreproducción de NO en la circulación extrahepática induce vasodilatación e incremento del flujo portal.

Además de la vasodilatación esplácnica, hay también vasodilatación sistémica que, al causar una reducción *efectiva* del volumen sanguíneo arterial, desencadena la activación de sistemas neurohumorales (sistema renina-angiotensina-aldosterona), retención de sodio, expansión del volumen plasmático y desarrollo de estado circulatorio hiperdinámico. Dicho estado hiperdinámico mantiene la hipertensión portal, dando lugar a la formación y crecimiento de varices, y desempeña, además, una función destacada en el desarrollo de otras complicaciones de la cirrosis.

Varices y hemorragia varicosa

La complicación de la cirrosis que es consecuencia más directa de la hipertensión portal es el desarrollo de colaterales portosistémicas, las más importantes de las cuales son aquellas que se establecen por dilatación de las venas coronarias y gástricas, y que forman varices gastroesofágicas. La formación inicial de las colaterales esofágicas depende de una presión portal umbral, establecida clínicamente por un gradiente de presión venosa hepática de 10-12 mmHg, por debajo del cual las varices no se originan.

El desarrollo del estado circulatorio hiperdinámico da lugar a posterior dilatación y crecimiento de varices y, en última instancia, a su rotura, con la correspondiente hemorragia varicosa, una de las más temidas complicaciones de la hipertensión portal. La tensión en una variz determina la posible rotura de la misma y es directamente proporcional a su diámetro y a la presión intravaricosa, e inversamente proporcional al espesor de la pared de la variz.

Ascitis y síndrome hepatorrenal

En la cirrosis, la ascitis (acumulación de líquido intraperitoneal) es secundaria a hipertensión sinusoidal y retención de sodio. La cirrosis produce hipertensión sinusoidal por bloqueo del flujo venoso hepático de salida, tanto anatómicamente, por fibrosis y desarrollo de nódulos regenerativos, como funcionalmente, por aumento del tono vascular postsinusoidal. De forma similar a lo que sucede en la formación de las varices gastroesofágicas, es necesario un umbral de gradiente de presión venosa hepática de 12 mmHg para la formación de la ascitis. Además, la retención de sodio da lugar a repleción del volumen intravascular y permite la generación continuada de ascitis. La retención de sodio es consecuencia de la vasodilatación que es en su mayor parte debida al aumento de la producción de NO. Con la progresión de la cirrosis y la hipertensión portal, la vasodilatación se hace más pronunciada, con la consiguiente activación de los sistemas renina-angiotensina-aldosterona y nervioso simpático, lo que da, a su vez, lugar a una mayor retención de sodio (ascitis refractaria), a retención de agua (hiponatremia) y a vasoconstricción renal (síndrome hepatorrenal).[6]

Peritonitis bacteriana espontánea

La peritonitis bacteriana espontánea, que es una infección del líquido ascítico, se da en ausencia de perforación de una víscera hueca o en un foco inflamatorio abdominal, como sucede en caso de absceso, pancreatitis aguda o colecistitis. La translocación bacteriana, o migración de las bacterias de la luz intestinal a los ganglios linfáticos mesentéricos y otras localizaciones extraintestinales, es el principal mecanismo implicado en la peritonitis bacteriana espontánea. El deterioro de las defensas inmunitarias locales y sistémicas es un elemento destacado en el favorecimiento de la translocación bacteriana y, junto con la derivación de la sangre de las células de Kupffer hepáticas a través de las colaterales portosistémicas, hace que la bacteriemia transitoria sea más prolongada, con la consiguiente colonización del líquido ascítico. La peritonitis bacteriana espontánea se registra en pacientes con mecanismos de defensa contra la ascitis deteriorados, como sucede en el caso de un bajo nivel de complemento en el

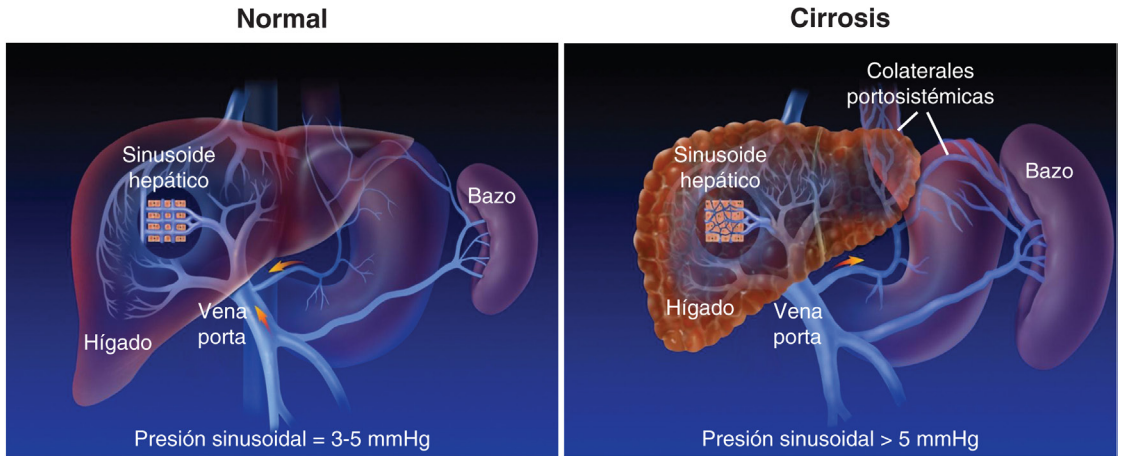

FIGURA 139-3. La presión sinusoidal hepática aumenta en la cirrosis. La vasculatura intrahepática del hígado sano *(izquierda)* es distensible y el gradiente de presión en las venas hepáticas, una medida de la presión sinusoidal, alcanza 5 mmHg o menos. La arquitectura sinusoidal se distorsiona en el hígado cirrótico *(derecha)* por los nódulos regenerativos y la fibrosis, que aumentan la resistencia intrahepática y generan hipertensión portal, esplenomegalia y colaterales portosistémicas; el gradiente de presión en las venas hepáticas excede de 5 mmHg. Las complicaciones de la cirrosis aparecen cuando este gradiente aumenta por encima de 10 a 12 mmHg.

líquido ascítico. Otro factor que promueve la translocación bacteriana en la cirrosis es el sobrecrecimiento bacteriano intestinal atribuido a una reducción de la motilidad intestinal y del tiempo de tránsito intestinal. Las infecciones, en especial por bacterias gramnegativas, pueden precipitar una disfunción renal por empeoramiento del estado circulatorio hiperdinámico.

Encefalopatía

La encefalopatía hepática es una disfunción encefálica causada por insuficiencia hepática, derivación portosistémica o ambas.[7] El amoníaco, una toxina que es normalmente eliminada por el hígado, desempeña un papel clave en su patogenia. En la cirrosis, el amoníaco se acumula en la circulación sistémica por la derivación de sangre a través de las colaterales portosistémicas y por la disminución del metabolismo hepático (es decir, por la insuficiencia hepática). La presencia de grandes cantidades de amoníaco en el cerebro daña las células cerebrales de soporte, o astrocitos, y origina los cambios estructurales característicos de la encefalopatía (astrocitosis tipo II del Alzheimer). El amoníaco induce una regulación al alza de los receptores benzodiacepínicos de tipo periférico de los astrocitos, los estimuladores más potentes de la producción de neuroesteroides. Estos son, por su parte, los principales moduladores del ácido γ-aminobutírico, que induce depresión cortical y encefalopatía hepática. Otras toxinas, como el manganeso, también se acumulan en el cerebro, particularmente en el globo pálido, donde causan deterioro de la función motora. En la patogenia de la encefalopatía también pueden estar implicadas otras toxinas, aún no descubiertas.

Ictericia

La ictericia (cap. 133) en la cirrosis se produce por la incapacidad del hígado para excretar bilirrubina y es por tanto una de las consecuencias de la insuficiencia hepática. No obstante, en enfermedades colestásicas que dan lugar a cirrosis (como la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante o el síndrome del conducto biliar evanescente), la ictericia se relaciona más probablemente con una lesión de tipo biliar que con insuficiencia hepática. Otros indicadores de insuficiencia hepática, como la presencia de encefalopatía o la prolongación del índice normalizado internacional, ayudan a establecer el desencadenante más probable de la hiperbilirrubinemia (cap. 133).

Complicaciones cardiopulmonares

El estado circulatorio hiperdinámico determina en última instancia una insuficiencia cardíaca por baja resistencia periférica, con disminución de la utilización periférica de oxígeno, una complicación que se ha denominado *miocardiopatía cirrótica.* La vasodilatación a nivel de la circulación pulmonar produce hipoxemia arterial, el signo patognomónico del síndrome hepatopulmonar. Los capilares pulmonares normales presentan un diámetro de 8 µm y los eritrocitos (de algo menos de 8 µm) pasan a través de ellos célula a célula, facilitando así la oxigenación. En el *síndrome hepatopulmonar,* los capilares pulmonares se dilatan hasta un diámetro de 500 µm, por lo que el paso de los eritrocitos por los capilares pulmonares puede producirse con múltiples células a la vez. Como consecuencia de ello, numerosos eritrocitos no se oxigenan, lo que es causa del equivalente a una derivación de izquierda a derecha.

Por su parte, la *hipertensión portopulmonar*[8] se registra cuando el lecho pulmonar queda expuesto a sustancias vasoconstrictoras que pueden ser producidas en la circulación esplácnica y derivar al metabolismo en el hígado. El resultado de ello es la hipertensión pulmonar reversible. Sin embargo, dado que estos factores dan lugar a proliferación endotelial, vasoconstricción, trombosis *in situ* y obstrucción de los vasos, es posible que el proceso determine una hipertensión pulmonar irreversible.

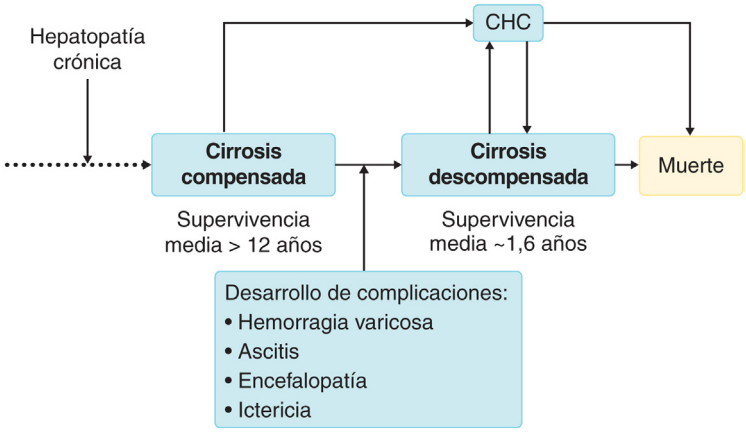

FIGURA 139-4. Evolución natural de la cirrosis. Cualquier enfermedad hepática crónica puede derivar en cirrosis. Inicialmente, esta será compensada (supervivencia media > 12 años), pero una vez que se desarrollan complicaciones (ascitis, hemorragia varicosa, encefalopatía, ictericia), el proceso se hace descompensado (supervivencia media de 1,6 años). El carcinoma hepatocelular (CHC) puede aparecer en cualquier fase y precipitar la descompensación y la muerte.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la cirrosis varían dentro de amplios márgenes, dependiendo del estadio de la enfermedad, y pueden ir desde cuadros asintomáticos sin signos de hepatopatía crónica a casos de pacientes con confusión, ictericia, atrofia muscular y ascitis. La historia natural de la cirrosis se caracteriza por una fase inicial, llamada de cirrosis *compensada,* seguida de una fase de progresión rápida en la que se desarrollan complicaciones de la hipertensión portal o la disfunción hepática (o ambas), denominada de cirrosis *descompensada* (fig. 139-4).[9] En la fase compensada, la función de síntesis del hígado suele preservarse y la presión portal, aunque elevada, no llega al umbral necesario para la aparición de varices o ascitis. A medida que la enfermedad progresa, la presión portal aumenta y la función hepática se deteriora, con el consiguiente desarrollo de ascitis, hemorragia gastrointestinal (GI) hipertensiva portal, encefalopatía e ictericia.[10] La presentación de cualquiera de estas complicaciones clínicamente detectables caracteriza la transición de la fase compensada a la descompensada. La progresión a la muerte del paciente puede verse acelerada por el desarrollo de otras complicaciones, como hemorragia GI recurrente, deterioro renal (ascitis refractaria, síndrome hepatorrenal), síndrome hepatopulmonar y sepsis (peritonitis bacteriana espontánea). El desarrollo de carcinoma hepatocelular (cap. 181) puede acelerar la evolución de la enfermedad en cualquiera de sus fases (v. fig. 139-4). La transición de un estadio compensado a uno descompensado se da a una velocidad del 5-7% al año. El tiempo medio de descompensación, o aquel en el que la mitad de los pacientes con cirrosis compensada pasan a padecer un cuadro descompensado, es de unos 6 años.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cirrosis compensada

En esta fase, la cirrosis es en la mayoría de los casos asintomática y se diagnostica durante la valoración de una hepatopatía crónica, o accidentalmente, durante la realización de rutina de un examen físico, un análisis bioquímico o pruebas de imagen debidas a otros motivos, o bien durante una endoscopia en la que se observan varices gastroesofágicas o durante una cirugía abdominal en la que se detecta un hígado nodular. Los únicos síntomas son muchas veces fatiga inespecífica, pérdida de peso, disminución de la masa muscular, disminución del deseo sexual o trastornos del sueño. En torno al 40% de los pacientes con cirrosis compensada presentan varices esofágicas. Las varices gastroesofágicas no sangrantes son asintomáticas y su presencia (sin hemorragia) no denota descompensación.

Cirrosis descompensada

En esta fase hay ya signos de descompensación, como ascitis, hemorragia varicosa, ictericia, encefalopatía hepática o cualquier combinación de ellas. La ascitis, que es el signo más habitual de descompensación, está presente en el 80% de los casos de cirrosis descompensada.

Hemorragia varicosa

Las varices gastroesofágicas aparecen en aproximadamente el 50% de los pacientes con cirrosis de diagnóstico reciente. La prevalencia de las varices se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y oscila entre el 40% de los pacientes cirróticos del grupo A de Child (tabla 139-2) y el 85% registrado en los del grupo C de Child.

Tanto el desarrollo de varices como el crecimiento de varices pequeñas se producen a una velocidad del 7-8% al año. La incidencia de una pequeña hemorragia varicosa en pacientes con varices pequeñas es de cerca del 5% anual, mientras que en las medianas y grandes la incidencia se aproxima al 15% al año. Las varices grandes, la hepatopatía grave y la presencia de marcas rojas en las varices son factores predictivos independientes de la hemorragia varicosa. La hemorragia por varices gastroesofágicas puede manifestarse con hematemesis patente, melena o ambas (cap. 121).

Ascitis e hiponatremia

La ascitis es la causa más frecuente de descompensación de la cirrosis y evoluciona a una velocidad del 7-10% al año. Los síntomas más frecuentes asociados a la ascitis son aumento del perímetro abdominal, referido a menudo por el paciente como presión del cinturón o las prendas de vestir en la cintura, y ganancia de peso reciente. Cuando está presente en cantidades escasas o moderadas, la ascitis puede identificarse en la exploración por la presencia de abombamiento y matidez de los costados y matidez móvil (cap. 132).

La hiponatremia, que se define como una concentración sérica de sodio < 130 mEq/l (cap. 102), está presente en una cuarta parte de los enfermos con cirrosis y ascitis. Sin embargo, los enfermos cirróticos no suelen manifestar síntomas neurológicos de hiponatremia, probablemente porque esta suele establecerse de forma gradual. De cualquier modo, la hiponatremia es un marcador de la gravedad de la cirrosis y se asocia a una peor calidad de vida y a la aparición de encefalopatía hepática.

TABLA 139-2 LOS DOS SISTEMAS DE PUNTUACIÓN DE LA CIRROSIS MÁS UTILIZADOS

1. ESCALA DE CHILD-TURCOTTE-PUGH (CTP) (RANGO, 5-15)

	PUNTOS ASIGNADOS		
Parámetros	**1**	**2**	**3**
Ascitis	Ausente	Grado 1-2 (o fácil de tratar)	Grado 3-4 (o refractaria)
Encefalopatía hepática	Ausente	Grado 1-2 (o inducida por un factor precipitante)	Grado 3-4 (o espontánea)
Bilirrubina (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Albúmina (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Tiempo de protrombina (segundos > control) o INR	< 4 < 1,7	4-6 1,7-2,3	> 6 > 2,3

Clasificación CTP: Child A: puntuación de 5-6; Child B: puntuación de 7-9; Child C: puntuación de 10-15

2. ESCALA DE MODELO PARA HEPATOPATÍAS TERMINALES (MELD) (RANGO, 6-40)

$[0{,}957 \times \text{LN (creatinina en mg/dl)} + 0{,}378 \times \text{LN (bilirrubina en mg/dl)} + 1{,}12 \times \text{LN (INR)} + 0{,}643] \times 10$

MELD-Na se calcula primero determinando la puntuación MELD tradicional ($MELD_{(0)}$); si la puntuación $MELD_{(i)}$ inicial es de 12 o mayor, la puntuación se corrige incorporando el valor sérico de sodio

$$[MELD_{(0)} + 1{,}32 \times (137 - Na) - [0{,}033 \times MELD_{(i)} \times (137 - Na)]$$

INR, índice normalizado internacional; LN, logaritmo natural.

El síndrome hepatorrenal es un tipo de alteración prerrenal del riñón de los pacientes con cirrosis y ascitis.[11] Representa el extremo del espectro de las anomalías causantes de la ascitis cirrótica y es el resultado de la vasodilatación periférica máxima, así como de la activación máxima de las hormonas causantes de la retención hidrosalina y de la intensa vasoconstricción de las arterias renales. Pueden diferenciarse dos tipos de síndrome hepatorrenal, en función de sus características clínicas y su pronóstico. El síndrome hepatorrenal de tipo 1 (actualmente denominado síndrome hepatorrenal-lesión renal aguda) consiste en una nefropatía *aguda* en la que se registra una elevación del nivel sérico de creatinina en un período de 2 semanas. El síndrome hepatorrenal de tipo 2 (hoy llamado síndrome hepatorrenal-lesión renal no aguda) presenta una progresión más lenta y se asocia a ascitis refractaria a los diuréticos. Los pacientes con síndrome hepatorrenal suelen presentar una ascitis tensa, que responde mal a los diuréticos, aunque no hay signos ni síntomas específicos que tipifiquen esta patología.

Peritonitis bacteriana espontánea

En torno a un tercio de los pacientes con cirrosis son ingresados por infecciones bacterianas, o bien las contraen durante la hospitalización, la más frecuente de ellas es la peritonitis bacteriana espontánea. Los dos factores predictivos más importantes del desarrollo de una infección bacteriana son la gravedad de la hepatopatía y el ingreso por hemorragia GI. Las manifestaciones clínicas más usuales de la peritonitis bacteriana espontánea son fiebre, ictericia y dolor abdominal. En la exploración física son característicos la sensibilidad abdominal, con o sin rebote, el íleo o ambos. Con todo, hasta un tercio de los enfermos con peritonitis bacteriana espontánea no manifiestan, al principio, ningún síntoma abdominal ni infeccioso,[12] sino, más bien, encefalopatía, lesión renal aguda o signos de shock.

Encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática, que es la manifestación neuropsiquiátrica de la cirrosis, evoluciona a una velocidad del 2-3% al año. La encefalopatía hepática asociada a cirrosis presenta un desarrollo gradual y rara vez es mortal. Se manifiesta por un amplio espectro de anomalías neurológicas y psiquiátricas que oscilan desde alteraciones subclínicas hasta el coma. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por alteraciones de la conciencia y el comportamiento, que pueden ir desde inversión del patrón sueño-vigilia y olvidos frecuentes (grado 1) a confusión, comportamiento agresivo y desorientación (grado 2), a letargo y desorientación profunda (grado 3), o a coma (grado 4). En el examen físico, durante las primeras fases solo pueden percibirse temblores distales, aunque el signo característico de la encefalopatía hepática es la presencia de asterixis. Además, los pacientes aquejados de encefalopatía hepática presentan un olor dulzón característico en el aliento, al que se denomina *fetor hepático*.

Complicaciones pulmonares

El síndrome hepatopulmonar se asocia a disnea del ejercicio, que da lugar en ocasiones a una extrema debilidad. En el examen físico pueden apreciarse dedos en palillo de tambor, cianosis y arañas vasculares. El síndrome hepatopulmonar está presente en un porcentaje del 5-10% de los pacientes que están a la espera de un trasplante de hígado.

La hipertensión portopulmonar se manifiesta también con disnea por ejercicio, síncope y dolor torácico.[13] En la exploración destacan un segundo ruido acentuado y un soplo ventricular izquierdo (cap. 69).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de cirrosis ha de considerarse en cualquier paciente con hepatopatía crónica. Los pacientes asintomáticos con *cirrosis compensada* no siempre presentan los signos característicos de cirrosis, y la exploración física, así como las pruebas de laboratorio pueden resultar completamente normales. Para el diagnóstico suele precisarse la confirmación histológica mediante una biopsia hepática, que constituye la «referencia». Sin embargo, la biopsia es una técnica invasiva sujeta a error de muestreo y la presencia de cirrosis se confirma, a menudo, de forma incruenta a través de una combinación de los biomarcadores séricos, las técnicas de imagen y la medición de la rigidez hepática.

Exploración física

En la exploración física, los signos más importantes de cirrosis son atrofia muscular que afecta sobre todo a las regiones musculares bitemporales y a las eminencias tenar e hipotenar; angiomas en araña, en especial en el tronco, la cara y las extremidades superiores, y eritema palmar, que afecta también a las eminencias tenar e hipotenar y a las puntas de los dedos. Aunque la atrofia muscular es un marcador de insuficiencia hepática, los angiomas y el eritema palmar son marcadores de vasodilatación y circulación hiperdinámica. Los hombres pueden presentar pérdida de vello en el tórax y el abdomen, ginecomastia y atrofia testicular. Las petequias y equimosis están presentes como consecuencia de una posible trombocitopenia o de un tiempo de protrombina prolongado. En la mayoría de los casos de cirrosis alcohólica se produce contractura de Dupuytren, que es un engrosamiento de la fascia palmar. Un signo patognomónico de cirrosis es el hallazgo en la exploración abdominal de un lóbulo hepático derecho pequeño, con un alcance de unos 7 cm a la percusión, y un lóbulo izquierdo palpable, nodular y de consistencia

aumentada. En ocasiones también hay esplenomegalia, indicativa de hipertensión portal. La circulación colateral en la pared abdominal *(caput medusae)* también puede desarrollarse, como consecuencia de la mencionada hipertensión portal. La ausencia de cualquiera de estos hallazgos físicos no descarta la posible cirrosis.

Pruebas de laboratorio

Los resultados de pruebas de laboratorio indicativos de cirrosis incluyen alteraciones de los niveles séricos, a veces mínimas, de albúmina o bilirrubina, o elevación del índice normalizado internacional. El hallazgo de laboratorio más sensible y específico en lo que respecta a la indicación de cirrosis en el marco de una hepatopatía crónica es el recuento plaquetario bajo ($< 150.000/\mu l$), debido a la hipertensión portal y el hiperesplenismo. Otros marcadores séricos que con frecuencia están alterados son los niveles séricos de aspartato aminotransferasa, γ-glutamiltranspeptidasa, ácido hialurónico, α_2-macroglobulina, haptoglobina, inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1 y apolipoproteína A. Las combinaciones de estas pruebas han servido para predecir la presencia de cirrosis, pero no resultan tan precisas como los estudios de imagen.

Pruebas de imagen

Las pruebas confirmatorias de imagen incluyen TC, ecografía y RM. Entre los hallazgos compatibles con cirrosis se cuentan perfil nodular del hígado, hígado pequeño, con o sin hipertrofia del lóbulo izquierdo o caudado, esplenomegalia y, sobre todo, identificación de vasos colaterales intraabdominales, indicativos de hipertensión portal (fig. 139-5). Conforme aumenta la fibrosis, el hígado se torna rígido y esta rigidez se puede determinar mediante ultrasonido (elastografía transitoria, visualización de la fuerza de radiación acústica de los impulsos) o resonancia magnética. La medición de la rigidez hepática, una técnica incruenta nueva, parece útil para el diagnóstico de la cirrosis y para la exclusión de su presencia. Estas pruebas se están difundiendo cada vez más, y los hallazgos característicos en estas pruebas de imagen, junto con un cuadro clínico compatible, son indicativos de la presencia de cirrosis. En tales casos, la biopsia hepática no es necesaria, a no ser que el grado de inflamación u otros rasgos requieran una ulterior investigación.

En la *cirrosis descompensada,* la detección de ascitis, hemorragia varicosa o encefalopatía en el marco de una hepatopatía crónica determina con seguridad el diagnóstico de cirrosis. En este caso tampoco es necesaria la biopsia hepática. Los pacientes con cirrosis descompensada a menudo presentan malnutrición, atrofia muscular más grave que en otras fases, arañas vasculares más numerosas e hipotensión y taquicardia, como consecuencia del estado circulatorio hiperdinámico.

Mediciones de la presión portal

Las mediciones directas de la presión portal requieren la realización de un cateterismo de la vena porta, resultan complejas y pueden dar lugar a complicaciones. El cateterismo de la vena hepática, con medición de la presión de enclavamiento y la presión libre, es el método más sencillo, seguro y reproducible y el más empleado para la medición indirecta de la presión portal. Las mediciones de presión portal se expresan en función del gradiente de presión de la vena hepática: se trata del gradiente entre la presión venosa hepática de enclavamiento, que es una medida de la presión sinusoidal, y la presión libre de la vena hepática o la vena cava inferior, que se emplea como punto de referencia cero interno. En un paciente con signos clínicos de hipertensión portal (p. ej., varices), el gradiente de presión venosa hepática es útil para el diagnóstico diferencial de la causa de la hipertensión portal: será normal (3-5 mmHg) en causas prehepáticas, como la trombosis venosa portal y en las intrahepáticas, excepto en las presinusoidales, como en la esquistosomiasis (cap. 326), pero será en cambio anómala (≥ 6 mmHg) en las causas sinusoidales de hipertensión portal, como la cirrosis, y en las causas postsinusoidales, como la enfermedad venooclusiva. En pacientes con cirrosis viral o alcohólica compensada, un gradiente de presión venosa hepática ≥ 10 mmHg (hipertensión portal «clínicamente significativa») permite predecir el desarrollo de descompensación. Su reducción mediante tratamiento farmacológico es un factor pronóstico positivo en pacientes con cirrosis. El gradiente de presión en las venas hepáticas superior a 20 mmHg predice, en casos de hemorragia por varices, la recidiva del sangrado y preludia, a veces, la muerte. Las medidas de la rigidez del hígado están correlacionadas con las de la presión venosa y pueden ayudar a estratificar a los pacientes con cirrosis compensada, con independencia de la etiología, entre los que presentan o no una hipertensión portal clínicamente significativa.

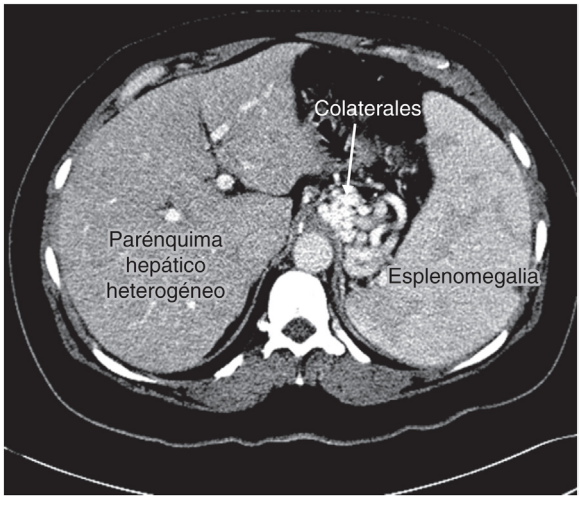

FIGURA 139-5. Tomografía computarizada de un paciente con cirrosis compensada. El parénquima hepático es heterogéneo, existe esplenomegalia y se debe destacar la presencia de colaterales portosistémicas.

Complicaciones de la cirrosis

Varices y hemorragia varicosa

La endoscopia GI superior (cap. 120) continúa siendo el principal método para diagnosticar varices y hemorragia varicosa. Las varices pueden ser pequeñas (venas rectas, mínimamente elevadas por encima de la superficie mucosa del esófago), medias (venas tortuosas que ocupan menos de un tercio de la luz del esófago) o grandes (que ocupan más de un tercio de la luz esofágica). El diagnóstico de hemorragia varicosa se establece cuando la esofagogastroduodenoscopia diagnóstica pone de manifiesto alguno de los elementos siguientes: hemorragia activa en una variz, signo de «pezón blanco» sobre una variz, coágulos sobre una de ellas o varices que no pueden presentar otra posible fuente de hemorragia.

Ascitis

La causa más común de ascitis es la cirrosis, que es responsable del 80% de los casos. La neoplasia maligna peritoneal (p. ej., metástasis peritoneal de un tumor GI o un cáncer de ovario), la insuficiencia cardíaca (cap. 45) y la tuberculosis peritoneal (cap. 299) son responsables en conjunto del 15% restante. El método inicial menos costoso e invasivo para confirmar la presencia de ascitis es la ecografía abdominal.

La paracentesis diagnóstica es un procedimiento seguro que ha de aplicarse a todos los pacientes con ascitis de desarrollo reciente, incluso a aquellos que padecen coagulopatías. La guía mediante ecografía debe emplearse en pacientes en los que la percusión no permite localizar la ascitis y en aquellos en los que un primer intento de paracentesis no permitió obtener líquido. En el líquido de los pacientes con ascitis de desarrollo reciente se han de evaluar la albúmina (con estimación simultánea de la albúmina sérica), las proteínas totales y el recuento de polimorfonucleares (PMN), y deben realizarse cultivos bacterianos y citología. El recuento de PMN y el cultivo bacteriano resultan útiles para descartar una posible infección (ya sea una peritonitis bacteriana espontánea o secundaria), mientras que la evaluación citológica es necesaria cuando se sospecha de carcinomatosis peritoneal. Dependiendo del entorno clínico, pueden realizarse otras pruebas adicionales con el líquido. Cabe citar entre ellas la determinación de los niveles de glucosa y lactato deshidrogenasa (cuando se sospeche de peritonitis bacteriana secundaria), frotis y cultivo de bacilos acidorresistentes (cuando se sospecha de tuberculosis peritoneal) y determinación del nivel de amilasa (si se sospecha de ascitis pancreática).

El gradiente de albúmina sérica-ascítica y los niveles de proteínas en el líquido de ascitis resultan también de utilidad para el diagnóstico de la ascitis (tabla 139-3). El mencionado gradiente se correlaciona con la presión sinusoidal y estará por consiguiente elevado (> 1,1 g/dl) en pacientes en los que la fuente de ascitis es el sinusoide hepático (p. ej., con ascitis por cirrosis o cardíaca). Los niveles de proteínas en el líquido ascítico son marcadores indirectos de la integridad de los sinusoides hepáticos: los sinusoides normales son permeables y «rezuman» proteínas, mientras que los sinusoides cirróticos están «capilarizados» y no pierden tantas proteínas. Las tres causas principales de ascitis: cirrosis, neoplasia maligna peritoneal o tuberculosis e insuficiencia cardíaca, pueden diferenciarse con facilidad combinando los resultados del gradiente de albúmina sérica-ascítica y del contenido de proteínas totales en la ascitis. La ascitis cirrótica presenta de forma característica niveles elevados del gradiente y bajos de proteínas, la ascitis cardíaca da lugar a niveles altos tanto de gradiente como de proteínas y la ascitis secundaria a neoplasia maligna peritoneal suele presentar niveles bajos de gradiente y altos de proteínas. Los valores altos del péptido natriurético de tipo B en el suero poseen mucha precisión para el diagnóstico de la ascitis secundaria a insuficiencia cardíaca.

Síndrome hepatorrenal

El síndrome hepatorrenal es un diagnóstico de exclusión, pero normalmente los pacientes presentan ascitis que no responde a diuréticos y, en su mayoría, tienen hiponatremia. El diagnóstico diferencial de la lesión renal aguda en pacientes con cirrosis incluye factores que empeoran la vasodilatación, como sepsis, uso de vasodilatadores o paracentesis de gran volumen no acompañada de infusión de albúmina; factores que hacen disminuir el volumen arterial efectivo, como la hemorragia gastrointestinal, las pérdidas de líquido por sobrediuresis o diarrea (a menudo inducidas por sobredosis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 139-3 USO DEL GRADIENTE DE ALBÚMINA SÉRICA-ASCÍTICA Y LOS NIVELES DE PROTEÍNAS TOTALES EN EL LÍQUIDO DE ASCITIS PARA DIAGNOSTICAR LA CAUSA DE LA ASCITIS

ENFERMEDAD	GRADIENTE DE ALBÚMINA SÉRICA-ASCÍTICA*	NIVEL DE PROTEÍNAS TOTALES EN ASCITIS†
Cirrosis	Alto	Bajo
Ascitis maligna	Bajo	Alto
Ascitis cardíaca	Alto	Alto

*Alto es más de 1,1 g/dl; bajo es menos de 1,1 g/dl.
†Alto es más de 2,5 g/dl; bajo es menos de 2,5 g/dl.

de lactulosa); factores que inducen vasoconstricción renal, como los antiinflamatorios no esteroideos, y agentes nefrotóxicos, como los aminoglucósidos. Por consiguiente, el diagnóstico del síndrome hepatorrenal solo puede efectuarse después de que se hayan suspendido los diuréticos, se haya excluido o tratado cualquier trastorno que empeore el estado hemodinámico del paciente cirrótico y se haya aumentado el volumen intravascular con albúmina.

Peritonitis bacteriana espontánea

Un elevado índice de sospecha y un diagnóstico precoz son los elementos clave del tratamiento de la peritonitis bacteriana espontánea. La paracentesis diagnóstica debe realizarse en todos los pacientes que presenten síntomas o signos de peritonitis bacteriana espontánea, incluyendo encefalopatía de causa desconocida y disfunción renal. Dado que la peritonitis bacteriana espontánea es a menudo asintomática y adquirida con frecuencia en la comunidad, la paracentesis diagnóstica ha de efectuarse siempre que un paciente con cirrosis sea hospitalizado, con independencia de la causa de su ingreso.

El diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea se establece a partir de un recuento de PMN en líquido ascítico > 250/µl. Las bacterias pueden aislarse en el líquido ascítico solo en un 40-50% de los casos, incluso cuando se utilizan métodos sensibles, como la inoculación directa en una botella de hemocultivo. La peritonitis bacteriana espontánea suele ser causada por microorganismos entéricos gramnegativos. Sin embargo, la difusión de la profilaxis antibiótica en la cirrosis ha incrementado la prevalencia de infecciones por microorganismos multirresistentes. En ocasiones muy poco habituales, anaerobios u hongos son los causantes del proceso. Su presencia, así como las infecciones polimicrobianas, deben suscitar sospechas de posible peritonitis bacteriana secundaria.

Encefalopatía hepática

El diagnóstico de encefalopatía hepática manifiesta es fundamentalmente clínico y se basa en una anamnesis y exploración física que revelen alteraciones de la conciencia y de la conducta, así como la presencia de asterixis. Los valores de amoníaco en sangre resultan poco fiables y el grado de encefalopatía hepática se correlaciona mal con ellos. No obstante, las concentraciones elevadas (> 150 µmol/l) indican encefalopatía hepática y ayudan a evaluar a los pacientes con trastornos neurocognitivos de origen desconocido. Los test psicométricos y el electroencefalograma, donde suelen apreciarse ondas lentas generalizadas, así como ondas trifásicas, se utilizan con frecuencia en investigación, pero no tanto para el diagnóstico clínico. La encefalopatía hepática mínima o subclínica, presente hasta en el 80% de los cirróticos, se diagnostica solo por los resultados anómalos de los test psicométricos y neuropsicológicos de atención (p. ej., test de conexión de números, test de dígitos y símbolos) y la función psicomotora (p. ej., prueba de inserción de clavijas en un tablero ranurado). El cribado de la encefalopatía hepática mínima entre los pacientes con cirrosis apenas se recomienda porque las pruebas diagnósticas no están estandarizadas y se desconocen los beneficios del tratamiento.

Síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar

Los criterios para el establecimiento de un diagnóstico de síndrome hepatopulmonar son la presencia de hipoxemia arterial, con una PaO_2 inferior a 80 mmHg o un gradiente de oxígeno arterial alveolar superior a 15 mmHg, junto con signos de derivación vascular pulmonar en la ecocardiografía de contraste (cap. 43), o una gammagrafía con macroagregados de albúmina marcados con tecnecio 99m (^{99m}Tc) que muestre una derivación anómala de radiactividad al cerebro. La hipertensión pulmonar se diagnostica por la existencia de una presión arterial pulmonar media superior a 25 mmHg en el cateterismo del corazón derecho, en el supuesto de que la presión de enclavamiento capilar pulmonar sea inferior a 15 mmHg.

TRATAMIENTO

En un planteamiento ideal, el tratamiento de la cirrosis debería enfocarse hacia la interrupción o reversión de la fibrosis. Aunque los fármacos antifibróticos no han demostrado que puedan revertir la fibrosis de una forma eficaz ni mejorar el pronóstico de los pacientes con cirrosis, la erradicación de los virus de las hepatitis C o B se ha asociado a la regresión de la fibrosis. Actualmente, el tratamiento de la cirrosis compensada se orienta hacia la prevención del desarrollo de descompensación por medio de: 1) tratamiento de la hepatopatía subyacente (p. ej., con tratamiento antiviral para la hepatitis C o B) para reducir la fibrosis y prevenir la descompensación; 2) medidas que eviten los factores que empeoran la enfermedad hepática, como el alcohol, los fármacos hepatotóxicos y las infecciones virales superpuestas, 3) reducción de la presión portal mediante el uso de bloqueantes β-adrenérgicos no selectivos (p. ej., carvedilol, propranolol) que han mostrado capacidad para prevenir varices hemorrágicas y la descompensación de pacientes con cirrosis compensada, y 4) cribado de carcinoma hepatocelular (de manera que pueda procederse al tratamiento en un estadio temprano) (fig. 139-6).[14] El tratamiento de la cirrosis descompensada se centra en los episodios descompensantes específicos y en la opción de realizar un trasplante hepático. Hay cada vez más datos de que se pueden aplicar diversos tratamientos a la misma complicación de pacientes con perfiles de riesgo diferentes, basándose sobre todo en la gravedad de la enfermedad (v. tabla 139-2).

Varices y hemorragia varicosa

La reducción de la presión portal disminuye el riesgo de desarrollo de varices y hemorragia varicosa, así como el de ascitis y muerte. Los bloqueantes β-adrenérgicos no selectivos (propranolol, nadolol) reducen la presión portal induciendo vasoconstricción esplácnica y disminuyendo el flujo de entrada venoso portal. En pacientes con cirrosis y varices medias o grandes que no hayan sangrado previamente, los β-bloqueantes reducen de forma significativa el riesgo de una primera hemorragia varicosa.[A1] En los pacientes que presentan una cirrosis compensada sin varices, o con varices pequeñas, los β-bloqueantes no selectivos reducen significativamente el riesgo de descompensación.[A2] El carvedilol (un β-bloqueante no selectivo con propiedades vasodilatadoras) es más eficaz que otros β-bloqueantes para reducir la presión portal[A3] y, además, reduce la descompensación y la tasa de mortalidad en pacientes con cirrosis compensada y una hipertensión portal importante.[A4] Por lo tanto, actualmente se recomienda carvedilol en una dosis de 3,125 a 12,5 mg/día para prevenir la descompensación.[15] En pacientes que no toleran los β-bloqueantes no selectivos o tienen contraindicaciones frente a los mismos, la ligadura endoscópica de varices (v. fig. 125-3), tratamiento cuyo objetivo es obliterar las varices colocando anillos de goma sobre las columnas varicosas, posee, como mínimo, la misma utilidad que los β-bloqueantes no selectivos tradicionales para prevenir el primer sangrado por varices, pero no la ascitis. La ligadura carece de efecto sobre la presión portal y puede motivar una hemorragia secundaria a úlceras inducidas por la ligadura. Entre los pacientes que padecen cirrosis, el cribado con endoscopia debe repetirse cada 2 o 3 años en pacientes que no presenten varices, cada 1 o 2 años en los que las tengan de pequeño tamaño y con menor frecuencia en los que padezcan enfermedad descompensada, de manera que pueda practicarse una ligadura antes de que las varices aumenten de tamaño y se constituyan en potencial causa de hemorragia.

Los pacientes con cirrosis y hemorragia varicosa requieren reanimación en una unidad de cuidados intensivos. Sin embargo, ha de evitarse la sobretransfusión, ya que podría dar lugar a recurrencia de la hemorragia. La concentración de hemoglobina debe mantenerse en valores de 8 g/dl. En tal contexto deben emplearse antibióticos como profilaxis, no solo para prevenir la infección, sino para evitar el sangrado recurrente y la muerte. El antibiótico recomendado es la ceftriaxona en una dosis de 1 g/día durante 5-7 días.

El enfoque terapéutico específico más eficaz en el control de la hemorragia varicosa activa es la combinación de un vasoconstrictor y tratamiento endoscópico. Entre los vasoconstrictores de uso seguro se cuentan la terlipresina, la somatostatina o dos análogos de esta, el octreótido y el vapreótido. Estos medicamentos pueden comenzar a administrarse en el momento del ingreso y prolongarse durante un período de entre 2 y 5 días. El vasoconstrictor actualmente más utilizado en EE. UU. es el octreótido, aplicado en dosis de un bolo intravenoso de 50 µg, seguido de infusión a 50 µg/h. La ligadura de las varices esofágicas es el tratamiento endoscópico preferido para controlar el sangrado por varices.[A5] Si el sangrado continúa a pesar de los vasoconstrictores y la ligadura, la colocación de una endoprótesis esofágica como puente hacia un tratamiento más definitivo parece una medida más eficaz y segura que el taponamiento con balón, aunque quizá no reduzca la mortalidad.[A6]

La derivación portosistémica intrahepática transyugular (DPIT) suele aconsejarse a los pacientes que no responden al tratamiento estándar (fig. 139-7). La colocación presintomática de DPIT (24 a 48 h después del ingreso) se asocia a una menor tasa de fracasos y a una mejora significativa de la supervivencia de los enfermos con alto riesgo de fracaso, que son aquellos con un estadio C de Child (puntuación de 10-13) y aquellos con un estadio B de Child que presentan varices con sangrado activo en la endoscopia. Así pues, debe plantearse la DPIT presintomática «precoz» en las subpoblaciones de alto riesgo con hemorragia varicosa.[A7-A9] Es verdad que los enfermos con cirrosis y coagulopatía (prolongación del índice normalizado internacional o disminución del recuento plaquetario) tienen más probabilidades de no responder a la hemostasia del sangrado varicoso o de sangrar con las intervenciones (ligadura, paracentesis, DPIT, cirugía), pero ni el factor VII recombinante ni el eltrombopag se han mostrado útiles en los estudios aleatorizados y, en consecuencia, ninguno de ellos se recomienda.

Tras el control de la hemorragia, la tasa de recurrencia a 1 año sin tratamiento es muy elevada, del orden del 60%. Por tanto, el tratamiento para prevenir esta recurrencia ha de instaurarse antes de que el paciente sea dado de alta. El tratamiento recomendado es una combinación de β-bloqueantes no selectivos (propranolol o nadolol) y ligadura endoscópica de las varices.[A10] La dosis de los

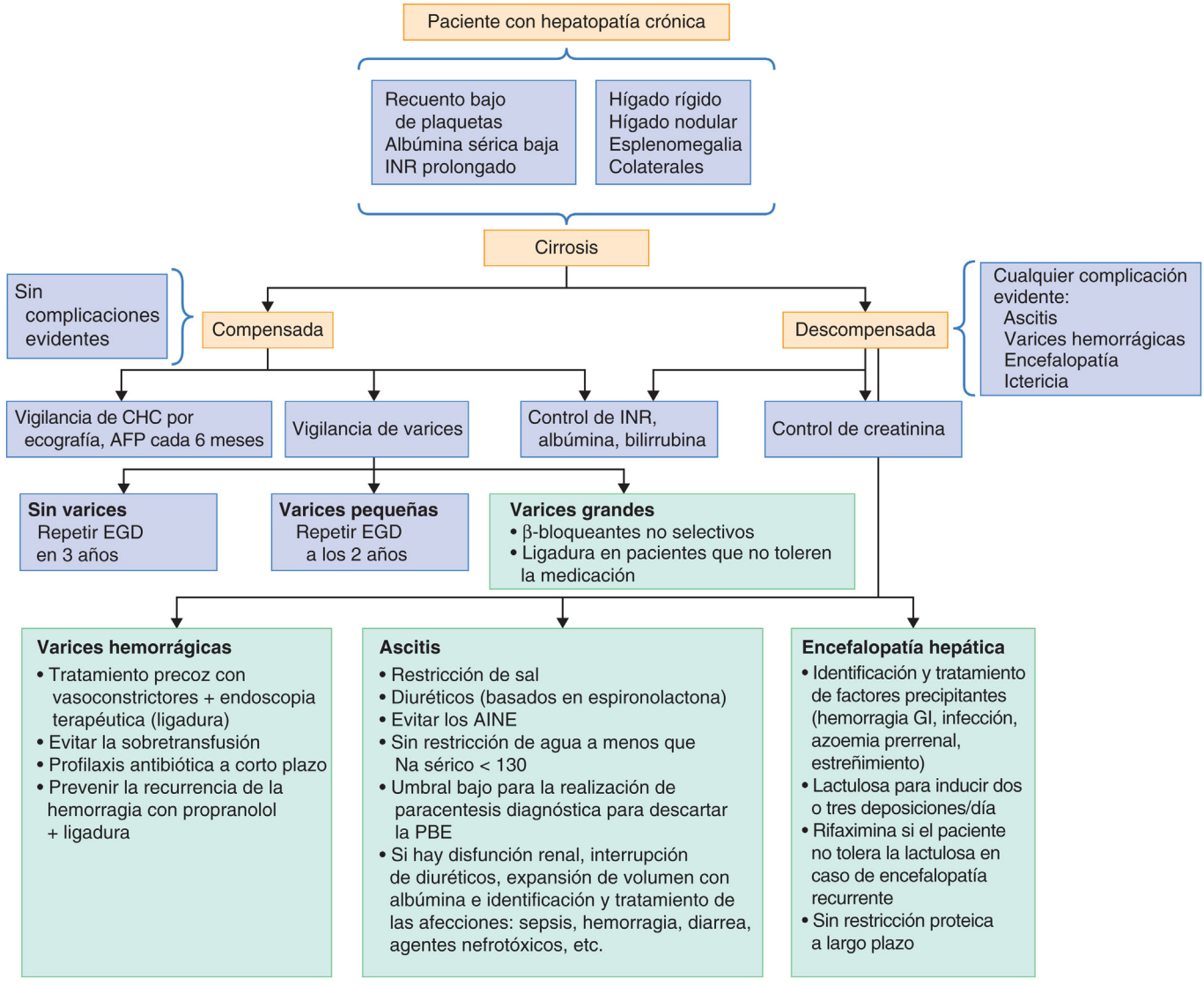

FIGURA 139-6. **Resumen del tratamiento de la cirrosis compensada y descompensada.** AFP, α-fetoproteína; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; CHC, carcinoma hepatocelular; EGD, esofagogastroduodenoscopia; GI, gastrointestinal; INR, índice normalizado internacional; Na, sodio; PBE, peritonitis bacteriana espontánea.

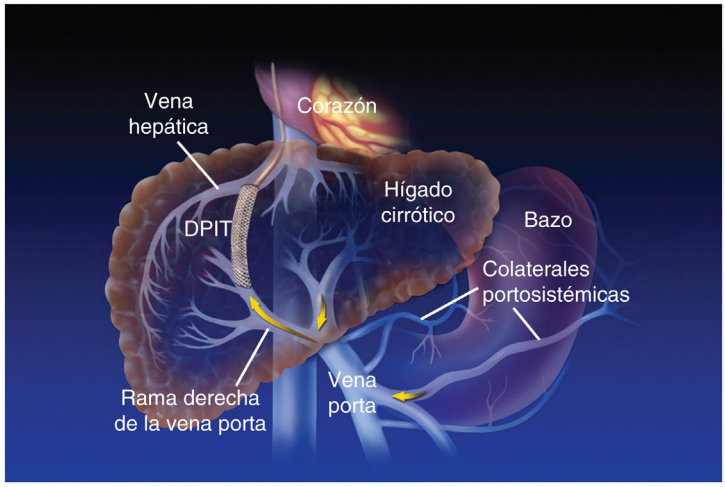

FIGURA 139-7. **Derivación portosistémica intrahepática transyugular (DPIT).** Esta derivación la insertan los radiólogos intervencionistas y consiste en una endoprótesis metálica expandible (casi siempre recubierta de politetrafluoroetileno) que comunica una rama de la vena porta (vena a alta presión) con otra de la vena hepática (vena a baja presión). Esta derivación descomprime el sistema portal y las colaterales portosistémicas, por lo que se aplica para tratar a pacientes seleccionados con cirrosis y hemorragia varicosa. La derivación también descomprime los sinusoides hepáticos y, por esta razón, también se usa para tratar la ascitis refractaria.

β-bloqueantes ha de ser la máxima que se tolere, y la ligadura endoscópica debe repetirse cada 2-4 semanas hasta que las varices queden eliminadas. Si se coloca la DPIT durante el episodio de hemorragia aguda por varices, no se precisan β-bloqueantes ni ligadura, pero sí un estudio Doppler periódico de la derivación para evaluar su permeabilidad.

El tratamiento de derivación, ya sea quirúrgico o mediante la colocación radiológica de una DPIT, debe aplicarse en pacientes en los que la hemorragia varicosa persista o se reproduzca, a pesar del tratamiento combinado con fármacos y endoscopia. Ambos tipos de derivaciones son igualmente efectivas, y la elección depende de la experiencia local. Aunque las endoprótesis sin revestimiento de la DPIT se obstruyen con frecuencia, las endoprótesis con revestimiento de politetrafluoroetileno se asocian a menores tasas de oclusión y de encefalopatía hepática. En un ensayo aleatorizado, las endoprótesis cubiertas previnieron el nuevo sangrado por varices con más eficacia que los β-bloqueantes en pacientes cirróticos, pero produjeron algunos acontecimientos adversos más y no prolongaron la supervivencia ni mejoraron la calidad de vida.[A11]

Ascitis

La restricción de sal y la administración de diuréticos conforman la base del tratamiento de la ascitis.[16] La ingesta de sodio en la dieta debe limitarse a 2 g/día. No se recomienda una dieta más restrictiva, dado que podría comprometer el estado nutricional.

La administración de espironolactona, más eficaz que los diuréticos de asa, debe iniciarse en dosis de 100 mg/día (una vez al día por la mañana). La dosis ha de ajustarse cada 3 o 4 días hasta alcanzar una dosis eficaz máxima de 400 mg/día. La furosemida, en dosis crecientes desde 40 hasta 160 mg/día, se puede iniciar al mismo tiempo que la espironolactona si existe ascitis a tensión o bien añadir después si la pérdida de peso es insuficiente o si surge hiperpotasemia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con la espironolactona sola. El objetivo es alcanzar una pérdida de peso de 1 kg en la primera semana y de 2 kg/semana a continuación. No obstante, la dosis de los diuréticos debe reducirse si la pérdida de peso es superior a 0,5 kg/día en los pacientes que no presentan edema periférico, o a 1 kg/día en pacientes con edema periférico. Entre los efectos secundarios del tratamiento con diuréticos se cuentan hiponatremia hipovolémica, hiperpotasemia, disfunción renal, encefalopatía y, con espironolactona, ginecomastia dolorosa.

En una situación aguda, la infusión de albúmina en solitario no parece resultar beneficiosa y puede incrementar el riesgo de edema pulmonar.[A12] Sin embargo, la adición de albúmina humana a largo plazo (40 g dos veces por semana durante 2 semanas, y después 40 g semanales) a la espironolactona y la furosemida puede reducir significativamente la ascitis recurrente[A13] y mejorar la supervivencia a los 18 meses.[A14]

En un porcentaje del 10-20% de los pacientes con ascitis refractaria a los diuréticos, un planteamiento terapéutico razonable es la paracentesis de gran volumen, destinada a la eliminación de todo o casi todo el líquido ascítico, más albúmina en dosis de 6-8 g intravenosos por litro de líquido ascítico extraído, en especial cuando se extraen de una sola vez más de 5 l. La frecuencia de la paracentesis de gran volumen está condicionada por la rapidez con la que la ascitis vuelva a acumularse. La DPIT con endoprótesis sin revestimiento ha resultado más eficaz que la paracentesis en la prevención de la ascitis recurrente, aunque se asocia a una tasa más elevada de encefalopatía. En pacientes que requieren paracentesis de gran volumen frecuentes (más de dos al mes), la DPIT con endoprótesis revestidas con politetrafluoroetileno puede mejorar la supervivencia.[A15] La derivación peritoneovenosa, utilizando un tubo de silicona implantado subcutáneamente que transfiera la ascitis de la cavidad peritoneal a la circulación sistémica, puede emplearse en pacientes que no sean candidatos adecuados para la DPIT o el trasplante de hígado. Las bombas automáticas que conducen el líquido ascítico a la vejiga disminuyen la necesidad de paracentesis de gran volumen y mejoran la calidad de vida de los pacientes con ascitis sin posibilidad de tratamiento conservador, aunque requieren una colocación quirúrgica y comportan un riesgo de infección.[A16]

Hiponatremia

Se aconseja restringir los líquidos a 1,5 l al día en caso de hiponatremia grave (concentración sérica de sodio < 130 mEq/l), pero el seguimiento de esta recomendación es escaso. Los antagonistas de los receptores V2, como el tolvaptán, en ocasiones aumentan eficazmente la excreción de agua libre y los niveles séricos de sodio de los pacientes cirróticos con hiponatremia, pero no han surtido ningún efecto global sobre la supervivencia ni se encuentran aprobados en esta indicación debido a su potencial hepatotoxicidad. La hiponatremia es un marcador de la disfunción neurológica y de una mayor mortalidad, de modo que el uso breve de tolvaptán (15 mg/día, aumentando hasta 30-60 mg/día en caso de necesidad) podría estar indicado solo como puente hasta el trasplante hepático, si este parece inminente (cap. 140).

Síndrome hepatorrenal

El síndrome hepatorrenal es una alteración funcional del riñón motivada por alteraciones hemodinámicas secundarias a la hepatopatía terminal y a la hipertensión portal grave y comporta una alta mortalidad, a pesar del tratamiento específico. Por esta razón, la documentación de un síndrome hepatorrenal, en ausencia de azoemia prerrenal o de necrosis tubular aguda, constituye una prioridad para el trasplante (cap. 140). Las terapias específicas para el síndrome hepatorrenal que se han utilizado en la fase de transición al trasplante incluyen vasoconstrictores (terlipresina, noradrenalina, octreótido más midodrina) más albúmina, DPIT y diálisis extracorpórea de albúmina, método experimental de diálisis por hemofiltración que utiliza un dializado de albúmina. La pauta con la que se ha acumulado una mayor experiencia es con la administración de terlipresina, que utilizada en dosis de 0,5 a 2,0 mg por vía intravenosa cada 4-6 h consigue una mayor tasa de mejoría del síndrome hepatorrenal en comparación con la administración de placebo.[A17] Sin embargo, la terlipresina puede provocar también efectos adversos, como insuficiencia respiratoria, y debe utilizarse con cautela.

Peritonitis bacteriana espontánea

El tratamiento antibiótico empírico con una cefalosporina de tercera generación (p. ej., cefotaxima en dosis de 2 g por vía intravenosa cada 12 h, o ceftriaxona, en dosis de 2 g por vía intravenosa cada 24 h) ha de instaurarse tan pronto como se establezca el diagnóstico y antes de disponer de los resultados del cultivo; la duración mínima del tratamiento debe ser de 5 días. La respuesta a la antibioterapia empírica recomendada es significativamente menor entre los pacientes con infecciones de carácter yatrógeno (es decir, sucedidas entre pacientes que han acudido a una institución sanitaria en los últimos 3 meses) y particularmente reducida en las infecciones nosocomiales (es decir, las que aparecen transcurridas > 48 h después del ingreso) porque obedecen, en mayor cuantía, a microorganismos multirresistentes. En este caso, se deben administrar al principio antibióticos de espectro más amplio (p. ej., vancomicina-tazobactam, imipenem, ertapenem [cap. 94]) que luego se modifican según los resultados del cultivo y del antibiograma. Es conveniente evitar los aminoglucósidos, por su elevada incidencia de toxicidad renal en pacientes cirróticos.

La paracentesis diagnóstica repetida debe efectuarse 2 días después del inicio del tratamiento antibiótico, ya que para entonces el número de neutrófilos PMN en el líquido ascítico debería haberse reducido en más del 25% con respecto a los niveles iniciales. La falta de respuesta debe llevar de inmediato a nuevas investigaciones que permitan descartar una peritonitis secundaria. La disfunción renal asociada a la peritonitis bacteriana espontánea puede prevenirse mediante administración intravenosa de albúmina, en especial en pacientes que presentan signos de disfunción renal (nitrógeno ureico en sangre > 30 mg/dl y/o creatinina > 1 mg/dl), o niveles séricos de bilirrubina superiores a 4 mg/dl en el momento del diagnóstico. La albúmina en dosis de 1,5 g por kilogramo de peso corporal en el momento del diagnóstico, repetida al tercer día en una dosis intravenosa de 1 g por kilogramo de peso corporal, puede reducir el riesgo de insuficiencia renal y de mortalidad aguda. No obstante, esta posología empírica no debe sobrepasar los 100 g por dosis y no reduce la mortalidad a los 3 meses en los pacientes cirróticos con infecciones distintas a la peritonitis bacteriana espontánea.[A18]

La administración de antibióticos no absorbibles (o poco absorbibles) puede prevenir el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea u otras infecciones en casos de cirrosis, al eliminar los organismos gramnegativos intestinales.[17] Sin embargo, el norfloxacino, que se utilizaba para este fin, fue retirado del mercado estadounidense en 2014. Entre las alternativas razonables se incluyen el ciprofloxacino oral en dosis de 500 mg diarios o la rifaximina en dosis de 600 mg dos veces al día.[18] La profilaxis antibiótica a largo plazo puede estar justificada solo en dos grupos: los pacientes que se han recuperado de un episodio previo de peritonitis bacteriana espontánea y los pacientes con ascitis con una concentración de proteínas menor de 1 g/l con alteración grave de la función hepática y circulatoria, evidenciada por la presencia de ictericia, hiponatremia o alteración de la función renal.

Encefalopatía hepática

El tratamiento de la encefalopatía hepática manifiesta empieza por la exclusión de otras causas de alteración cognitiva. Una vez establecido el diagnóstico, el tratamiento se dirige a identificar y tratar el factor precipitante y reducir la concentración de amoníaco. Entre los factores precipitantes se encuentran infecciones, diuresis exagerada, hemorragia digestiva, aporte elevado de proteínas por vía oral y estreñimiento. Los opiáceos y los sedantes contribuyen a la encefalopatía hepática al deprimir directamente la función cerebral. La DPIT es un precipitante habitual de encefalopatía hepática y a veces hay que reducir la derivación u ocluirla. Entre los preparados que disminuyen la producción intestinal de amoníaco, la opción preferida para tratar la encefalopatía manifiesta episódica es la lactulosa (15 a 30 ml por vía oral dos veces al día, ajustando la dosis para obtener dos a tres deposiciones blandas al día).[19] No obstante, la solución de polietilenglicol 3350 y electrólitos (4 l por vía oral o con sonda nasogástrica durante 4 h) puede inducir una respuesta clínica más rápida. Otros preparados son los antibióticos no absorbibles por vía oral, como la rifaximina (550 mg dos veces al día),[A19] la neomicina (500 mg a 1 g tres veces al día) y el metronidazol (250 mg de dos a cuatro veces al día). Los fármacos que aumentan la fijación del amoníaco en el hígado, como L-ornitina-L-aspartato, benzoato y glicerol fenilbutirato, se encuentran en fase de investigación.

Una vez que ha remitido el episodio de encefalopatía manifiesta, se aconseja profilaxis secundaria con lactulosa. Si se ha detectado el factor precipitante y se controla bien o si mejoran la función del hígado o el estado nutricional, se puede suspender la profilaxis. La rifaximina, junto con la lactulosa, ayuda a prevenir nuevas recidivas de los pacientes con una encefalopatía recurrente. El cambio de las proteínas dietéticas animales por proteínas vegetales ayuda en casos de encefalopatía recidivante o persistente, pero no es necesario restringir las proteínas ni debe fomentarse como medida crónica. Los métodos experimentales permiten diseñar la microbiota intestinal de los ratones para reducir la actividad de la ureasa, pero se desconoce si esta vía se puede aplicar a los humanos.

Complicaciones pulmonares

El síndrome hepatopulmonar rara vez remite de forma espontánea, y su tratamiento médico no ofrece buenas perspectivas.[20] No suele recomendarse la DPIT. El único tratamiento viable es el trasplante hepático (cap. 140).

Por comparación, el trasplante hepático está indicado solo en un subgrupo de pacientes con hipertensión portopulmonar. De hecho, una presión arterial pulmonar media superior a 45 mmHg es contraindicación absoluta de trasplante hepático. Se debe sopesar el uso de vasodilatadores en estos casos (cap. 69).

Tratamiento quirúrgico

Trasplante hepático

El trasplante hepático ortotópico (cap. 140), que constituye el tratamiento definitivo de la cirrosis, está indicado cuando el riesgo de muerte por hepatopatía es superior al de muerte por el propio trasplante, lo que queda determinado por una puntuación en la escala de Child-Pugh de 7 o más (v. tabla 139-2) o de 15 o más en el modelo para enfermedades terminales del hígado (MELD). MELD y MELD-Na (v. tabla 139-2), que evalúan el riesgo de mortalidad a 3 meses, se emplean para estimar la prioridad del trasplante hepático. El número de donantes fallecidos es menor que el de pacientes que están a la espera de un trasplante hepático. Como resultado, en EE. UU., del 15 al 20% de los pacientes que esperan una donación fallecen antes de que puedan ser trasplantados.

PREVENCIÓN

El tratamiento de la enfermedad hepática subyacente, antes del desarrollo de la cirrosis, es una de las principales estrategias de prevención primaria. Debido a que las causas más habituales de cirrosis se relacionan con pautas de comportamiento de riesgo, como consumo de drogas por vía parenteral (cap. 365), consumo de alcohol (cap. 364), obesidad y relaciones sexuales sin protección, los programas de prevención primaria

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Asrani S, Devarbhavi A, Eaton J, et al. Burden of liver disease in the world. *J Hepatol*. 2019;7:151-71.
2. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:245-66.
3. Huang DQ, Mathurin P, Cortez-Pinto H, et al. Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20:37-49.
4. Emdin CA, Haas M, Ajmera V, et al. Association of genetic variation with cirrhosis: a multi-trait genome-wide association and gene-environment interaction study. *Gastroenterology*. 2021;160:1620-33 e13.
5. Gunarathne LS, Rajapaksha H, Shackel N, et al. Cirrhotic portal hypertension: from pathophysiology to novel therapeutics. *World J Gastroenterol*. 2020;26:6111-40.
6. Ojeda-Yuren AS, Cerda-Reyes E, Herrero-Maceda MR, et al. An integrated review of the hepatorenal syndrome. *Ann Hepatol*. 2021;22:100236.
7. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, et al. Hepatic encephalopathy: novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol*. 2020;73:1526-47.
8. Navarro-Vergara DI, Roldan-Valadez E, Cueto-Robledo G, et al. Portopulmonary hypertension: prevalence, clinical and hemodynamic features. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46:100747.
9. Wilson R, Williams DM. Cirrhosis. *Med Clin North Am*. 2022;106:437-46.
10. Bosch J, Iwakiri Y. The portal hypertension syndrome: etiology, classification, relevance, and animal models. *Hepatol Int*. 2018;12:1-10.
11. Nadim MK, Garcia-Tsao G. Acute kidney injury in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2023;388:733-45.
12. Marciano S, Diaz JM, Dirchwolf M, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies. *Hepat Med*. 2019;11:13-22.
13. Lai YK, Kwo PY. Portopulmonary hypertension. *Clin Liver Dis*. 2023;27:71-84.
14. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, et al. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021;398:1359-76.
15. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII - renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76:959-74.
16. Aithal GP, Palaniyappan N, China L, et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*. 2021;70:9-29.
17. Bajaj JS, Kamath PS, Reddy KR. The evolving challenge of infections in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2021;384:2317-30.
18. Pimentel R, Gregório C, Figueiredo P. Antibiotic prophylaxis for prevention of spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis: systematic review. *Acta Gastroenterol Belg*. 2021;84:333-42.
19. Rogal SS, Hansen L, Patel A, et al. AASLD Practice Guidance: palliative care and symptom-based management in decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2022;76:819-53.
20. Soulaidopoulos S, Cholongitas E, Giannakoulas G, et al. Review article: update on current and emergent data on hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2018;24:1285-98.
21. Haj M, Rockey DC. Predictors of clinical outcomes in cirrhosis patients. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34:266-71.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

orientados al abandono del consumo de alcohol, la reducción del riesgo de infección por virus de hepatitis, la reducción de peso o las campañas de vacunación contra la hepatitis B también son importantes estrategias preventivas.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la cirrosis depende de su grado de evolución. Los pacientes con cirrosis compensada solo mueren por cirrosis cuando la enfermedad cursa a sus formas descompensadas. La tasa de supervivencia a 10 años de pacientes que se mantienen en fase compensada es de en torno al 90%. En general, la probabilidad de descompensación a 10 años es del 50%. Estudios iniciales de cohorte en pacientes con cirrosis compensada muestran una supervivencia media para el total de los pacientes, incluidos aquellos en los que se desarrolla descompensación con el tiempo, de unos 10 años, mientras que la supervivencia media tras la descompensación es de unos 2 años.[21] La supervivencia resulta aún más baja entre los enfermos con ascitis refractaria, hiponatremia o hemorragia varicosa recurrente, sobre todo entre aquellos ingresados con una descompensación aguda, cuya mortalidad a los 28 días ronda el 30% y se correlaciona con el número de órganos que entran en fallo. El carcinoma hepatocelular se desarrolla a una tasa bastante constante, del 3% al año, y se asocia a un peor pronóstico, cualquiera que sea la fase en la que se manifiesta.

Los factores de predicción de supervivencia son ligeramente distintos en los pacientes compensados y en los descompensados. Los parámetros de hipertensión portal (varices, esplenomegalia, recuento plaquetario, γ-globulinas) adquieren una mayor importancia en los casos compensados, mientras que la disfunción renal, la hemorragia y el carcinoma hepatocelular son factores predictivos más importantes en casos descompensados. En la práctica clínica, la escala de Child-Pugh es aplicable a todos los pacientes cirróticos, en tanto que la MELD se emplea en pacientes descompensados para determinar la prioridad de trasplante hepático (v. tabla 139-2).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Kerbert AJC, Chiang FWT, van der Werf M. Hemodynamic response to primary prophylactic therapy with nonselective β-blockers is related to a reduction of first variceal bleeding risk in liver cirrhosis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29:380-7.

A2. Villanueva C, Albillos A, Joan Genescà J, et al. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2019;393:1597-608.

A3. Zacharias AP, Jeyaraj R, Hobolth L, et al. Carvedilol versus traditional, non-selective beta-blockers for adults with cirrhosis and gastroesophageal varices. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10 CD11510.

A4. Villanueva C, Torres F. Kumar Sarin S et al Carvedilol reduces the risk of decompensation and mortality in patients with compensated cirrhosis in a competing-risk meta-analysis. *J Hepatol*. 2022;77:1014-25.

A5. Roberts D, Best LM, Freeman SC, et al. Treatment for bleeding oesophageal varices in people with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;4 CD013155.

A6. Escorsell A, Pavel O, Cardenas A, et al. Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: a multicenter randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2016;63:1957-67.

A7. Nicoara˘-Farca˘u O, Han G, Rudler M, et al. Effects of early placement of transjugular portosystemic shunts in patients with high-risk acute variceal bleeding: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology*. 2021;160:193-205.

A8. Plaz Torres MC, Best LM, Freeman SC, et al. Secondary prevention of variceal bleeding in adults with previous oesophageal variceal bleeding due to decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3 CD013122.

A9. Nicoara˘-Farca˘u O, Han G, Rudler M, et al. Effects of early placement of transjugular portosystemic shunts in patients with high-risk acute variceal bleeding: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology*. 2021;160:193-205.

A10. Albillos A, Zamora J, Martinez J, et al. Stratifying risk in the prevention of recurrent variceal hemorrhage: results of an individual patient meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66:1219-31.

A11. Holster IL, Tjwa ET, Moelker A, et al. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy + beta-blocker for prevention of variceal rebleeding. *Hepatology*. 2016;63:581-9.

A12. China L, Freemantle N, Forrest E, et al. A randomized trial of albumin infusions in hospitalized patients with cirrhosis. *N Eng J Med*. 2021;384:808-17.

A13. Sandi BB, Leão GS, de Mattos AA, et al. Long-term albumin administration in patients with cirrhosis and ascites: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36:609-17.

A14. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2018;391:2417-29.

A15. Bureau C, Thabut D, Oberti F, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts with covered stents increase transplant-free survival of patients with cirrhosis and recurrent ascites. *Gastroenterology*. 2017;152:157-63.

A16. Bureau C, Adebayo D. Chalret de Rieu M et al Alfapump® system vs. large volume paracentesis for refractory ascites: a multicenter randomized controlled study. *J Hepatol*. 2017;67:940-9.

A17. Wong F, Pappas SC, Curry MP, et al. Terlipressin plus albumin for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome. *N Engl J Med*. 2021;384:818-28.

A18. Thévenot T, Bureau C, Oberti F, et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *J Hepatol*. 2015;62:822-30.

A19. Bureau C, Thabut D, Jezequel C, et al. The use of rifaximin in the prevention of overt hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 2021;174:633-40.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

140

INSUFICIENCIA HEPÁTICA Y TRASPLANTE DE HÍGADO

ROBERT J. FONTANA

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La insuficiencia hepática aguda, que es un trastorno poco frecuente que se observa en 2.000 a 3.000 pacientes de EE. UU. cada año, se define como una lesión hepática aguda grave que precipita la aparición repentina de encefalopatía y coagulopatía (índice internacional normalizado [INR] > 1,5).[1] Por definición, la insuficiencia hepática aguda es el resultado de una lesión en los 6 meses anteriores. La insuficiencia hepática crónica reagudizada se define cuando una lesión hepática preexistente se agrava y causa insuficiencia hepática u otras complicaciones de la hipertensión portal.[2]

Casi el 50% de todos los casos de insuficiencia hepática aguda están causados por la hepatotoxicidad del paracetamol (caps. 96 y 136), mientras que las lesiones hepáticas idiosincrásicas inducidas por fármacos (cap. 136), la hepatitis autoinmunitaria (cap. 135), la hepatitis B aguda (cap. 134) y el hígado de choque (cap. 92) representan más de una cuarta parte de los casos.[3]

La insuficiencia hepática crónica reagudizada a veces puede precipitarse por las mismas lesiones agudas que causan la insuficiencia hepática aguda. Sin embargo, lo más habitual es que la insuficiencia hepática crónica reagudizada se produzca cuando la cirrosis (cap. 139) se descompensa debido a una lesión comparativamente menor superpuesta a una enfermedad hepática subyacente grave pero compensada, o cuando una enfermedad hepática alcohólica (cap. 138), una enfermedad del hígado graso (cap. 138) o una enfermedad hepática metabólica (p. ej., la hemocromatosis [cap. 196] o la enfermedad de Wilson [cap. 195]) provocan una lesión progresiva grave.

La insuficiencia hepática provoca la pérdida de la capacidad del hígado para sintetizar factores de coagulación y metabolizar el amoníaco. La rápida pérdida de hepatocitos da lugar a una liberación masiva de citocinas, lo que provoca hipoxia tisular y acidosis láctica. La encefalopatía de la insuficiencia hepática aguda está mediada por el edema cerebral, no por la derivación portosistémica y la hipertensión portal de la cirrosis (cap. 139).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia hepática son las mismas que las de la cirrosis grave (cap. 139). La encefalopatía hepática y la coagulopatía son las características dominantes, pero suelen aparecer ascitis, síndrome hepatorrenal, síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar. La hemorragia varicosa es más frecuente en la insuficiencia hepática crónica reagudizada.

Los pacientes con insuficiencia hepática aguda suelen presentar un inicio rápido de la encefalopatía y la coagulopatía (INR > 1,5), pero el inicio puede ser más lento en los pacientes con insuficiencia hepática crónica reagudizada.[4] La gravedad de la insuficiencia hepática aguda y la adecuación de la perfusión tisular (p. ej., el pH sérico y el nivel de lactato) pueden evaluarse midiendo los niveles sanguíneos de marcadores que son sintetizados por el hígado (p. ej., el INR, el nivel de factor V y el nivel de albúmina sérica) o procesados por el hígado (p. ej., el nivel de amoníaco arterial sérico y el nivel de bilirrubina) y monitorizándolos posteriormente de forma seriada. Dado que el factor V es el factor de coagulación con la semivida más corta, es el biomarcador más sensible para detectar tendencias a lo largo del tiempo. El grado de encefalopatía del paciente debe evaluarse en una escala de 1 (cambio sutil y mínimo de la conciencia), 2 (desorientado, inapropiado), 3 (somnoliento pero despierto) o 4 (comatoso).

TRATAMIENTO

Los pacientes con insuficiencia hepática aguda deben ser estabilizados en una unidad de cuidados intensivos, donde debe tratarse cualquier complicación neurológica, respiratoria, hemodinámica, infecciosa y renal.[5] Debe administrarse inmediatamente *N*-acetilcisteína (una dosis de carga de 140 mg/kg seguida de 70 mg/kg cada 4 h) a todos los pacientes con sospecha de hepatotoxicidad por paracetamol (cap. 136). Basándose en datos limitados que plantean la posibilidad de su posible beneficio, la *N*-acetilcisteína también se recomienda habitualmente en la insuficiencia hepática aguda causada por lesiones hepáticas idiosincrásicas inducidas por fármacos, hepatitis B y hepatitis autoinmunitaria, así como en la insuficiencia hepática aguda de causa indeterminada, especialmente en pacientes que presentan encefalopatía de grado 1 o 2.[6]

Otras tratamientos son la eliminación del agente agresor para la lesión hepática idiosincrásica inducida por fármacos (cap. 136), análogos de nucleós(t)

idos para la hepatitis B aguda (cap. 134), aciclovir para el virus del herpes simple (cap. 345), quelación de cobre y plasmaféresis para la enfermedad de Wilson (cap. 195), corticoesteroides para la hepatitis autoinmunitaria (cap. 135), parto del bebé para la enfermedad hepática relacionada con el embarazo (cap. 221) y una infusión continua de heparina para el síndrome de Budd-Chiari (cap. 129).

El tratamiento de las varices y la hemorragia varicosa, la ascitis, la hiponatremia, el síndrome hepatorrenal y el síndrome hepatopulmonar es el recomendado para la cirrosis. Aunque la coagulopatía es inherente a la insuficiencia hepática aguda, no se recomiendan las transfusiones rutinarias de plasma y plaquetas porque el exceso de volumen puede reagudizar el edema cerebral y pulmonar sin un beneficio significativo.

Para prevenir la hipertensión intracraneal, la cabecera de la cama debe elevarse por encima de 30° con respecto a la horizontal y debe procurarse minimizar los movimientos y las maniobras de Valsalva. Deben evitarse todos los fármacos sedantes y psicótropos debido a su eliminación retardada. Para la lesión renal aguda, la terapia de sustitución renal continua es preferible a la hemodiálisis y puede ayudar a mejorar los resultados al reducir los niveles sistémicos de amoníaco.[7] Cuando los pacientes desarrollan una encefalopatía de grado 3, debe vigilarse cuidadosamente su estado respiratorio para poder intubarlos electivamente con una PCO_2 diana de 28 a 30 mmHg para facilitar la vasoconstricción intracerebral.[8]

La monitorización invasiva de la presión intracraneal (PIC) mediante dispositivos intraparenquimatosos debe considerarse para guiar la terapia médica en pacientes arreactivos con encefalopatía de grado 3 o 4, ya que con frecuencia no se presentan otros signos de empeoramiento de la función neurológica (p. ej., posturas, pupilas dilatadas, anomalías en una tomografía computarizada cerebral). La colocación de un monitor de PIC conlleva un riesgo del 10 al 20% de hemorragia intracraneal, por lo que todos los pacientes deben recibir desmopresina (20 µg) más dosis individualizadas de factor VIIa recombinante, plasma fresco congelado o concentrado de factores plasmáticos bajo supervisión experta para reducir el riesgo de hemorragia a menos del 5%.[9] Los picos de PIC que reducen la presión de perfusión cerebral pueden tratarse con un bolo intravenoso de solución salina hipertónica (1 a 4 ml/kg de solución salina al 3-10% durante 30 min) o manitol (0,5 a 1 mg/kg i.v.), con una vigilancia concomitante de los niveles séricos de sodio y osmolaridad. El pentobarbital (100 a 150 mg en bolo seguido de 1 a 3 mg/kg/hora) puede utilizarse en pacientes con edema cerebral refractario. La hipotermia moderada entre 32 y 33 °C mediante mantas de refrigeración externas puede ser útil, pero los datos actuales son insuficientes para recomendar su uso rutinario.

Se documentan infecciones bacterianas graves en cerca del 80% de los pacientes con insuficiencia hepática aguda, incluidas infecciones fúngicas en cerca del 20%. Cualquier fiebre requiere una evaluación exhaustiva (0caps. 259 y 260), con un umbral bajo para iniciar antibióticos provisionales de amplio espectro a la espera de los resultados del cultivo si los pacientes sufren un deterioro clínico.

PRONÓSTICO

La probabilidad de recuperación espontánea de la insuficiencia hepática aguda sin trasplante de hígado puede estimarse conociendo su causa, la gravedad inicial de la encefalopatía hepática, la necesidad de vasopresores o soporte ventilatorio, y los parámetros de laboratorio (p. ej., el INR y el nivel de bilirrubina) y la función de los órganos vitales a lo largo del tiempo. La insuficiencia hepática aguda relacionada con el embarazo o causada por el paracetamol, la isquemia o la hepatitis A tiene una mayor tasa de recuperación hepática espontánea (del 50 al 70%) en comparación con otras causas de insuficiencia hepática aguda (del 20 al 50%). La hipofosfatemia es indicativa de regeneración hepática y es un signo pronóstico positivo.

Los pacientes que tengan una supervivencia prevista sin trasplante inferior al 80% (v. https://appadvice.com/app/acute-liver-failure-prognostic) deben ser considerados para un traslado temprano a un centro de trasplante hepático para una evaluación más exhaustiva. Sin embargo, aunque los pacientes presenten inicialmente un riesgo menor, pueden requerir un trasplante hepático de urgencia si no muestran signos de recuperación y regeneración del hígado, a pesar de las intervenciones específicas para la enfermedad y los cuidados generales de apoyo. Los pacientes que cumplan los requisitos deben ser incluidos en la lista de espera de trasplantes de hígado con la máxima prioridad, lo que se conoce como estado 1A. Con la cirugía de urgencia, los pacientes con insuficiencia hepática aguda pueden alcanzar una supervivencia a los 2 años de hasta el 92% con excelentes resultados neurológicos y clínicos. Sin embargo, solo el 30% de los pacientes incluidos en la lista que sufren insuficiencia hepática aguda se someten a un trasplante debido a una mejoría espontánea o al desarrollo de una contraindicación para el trasplante de hígado. Como consecuencia, la insuficiencia hepática aguda solo representa entre el 3 y el 5% de los trasplantes de hígado anuales en EE. UU.

Cuando los pacientes con cirrosis descompensada (cap. 139) desarrollan una insuficiencia hepática crónica reagudizada con hemorragia varicosa, ascitis y/o encefalopatía hepática, deben ser remitidos para su evaluación con vistas a un trasplante de hígado debido a su mayor riesgo de mortalidad a corto plazo.[10,11,12] Los pacientes adultos con cirrosis compensada tienen una mediana de supervivencia de 12 años y normalmente no requieren ser remitidos para un posible trasplante de hígado a menos que presenten una puntuación de la escala MELD con adición del sodio sérico (MELD-Na) superior a 15 (v. tabla 139-2), desnutrición proteico-calórica progresiva o síntomas clínicos graves (p. ej., atrofia muscular, prurito grave, encefalopatía recurrente, ascitis o hemorragia gastrointestinal) que mejorarán con el trasplante de hígado. Los pacientes que padezcan el síndrome hepatopulmonar o hipertensión portopulmonar (cap. 139) pueden optar a una mayor prioridad en la lista de espera mediante las puntuaciones de excepción en la escala MELD-Na.

TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante de hígado es una terapia que salva la vida de pacientes seleccionados que padecen insuficiencia hepática aguda o crónica grave, así como de pacientes que presentan ciertos trastornos genéticos, metabólicos y neoplásicos intrahepáticos. En EE. UU., más de 150 centros de trasplante hepático realizan cerca de 9.000 trasplantes de hígado al año. Los donantes fallecidos representan aproximadamente el 95% de los hígados trasplantados, mientras que cerca del 5% proceden de donantes vivos (fig. 140-1).[13] En un momento dado, aproximadamente 13.000 pacientes están en lista de espera para un trasplante de hígado. El número de órganos disponibles ha aumentado gradualmente debido al uso de hígados de donantes fallecidos de edad avanzada o con esteatosis hepática, hepatitis C crónica o infección previa por hepatitis B. No obstante, la tasa de mortalidad previa al trasplante de los pacientes en lista de espera sigue siendo de 7 a 12 muertes por cada 100 años de lista de espera. En comparación, las tasas de supervivencia de los receptores a 1 y 5 años son ahora de aproximadamente el 93 y el 82%, respectivamente (fig. 140-2).

INDICACIONES DEL TRASPLANTE DE HÍGADO

La enfermedad hepática crónica asociada con el alcohol (cap. 138) es ahora la indicación más común para el trasplante de hígado (fig. 140-3) debido al éxito de las terapias antivirales para tratar la hepatitis C crónica (cap. 135). La esteatosis hepática no alcohólica (cap. 138) es otra indicación en aumento para el trasplante de hígado debido a la epidemia de obesidad en EE. UU. y otros países desarrollados e incluso en vías de desarrollo (cap. 201).

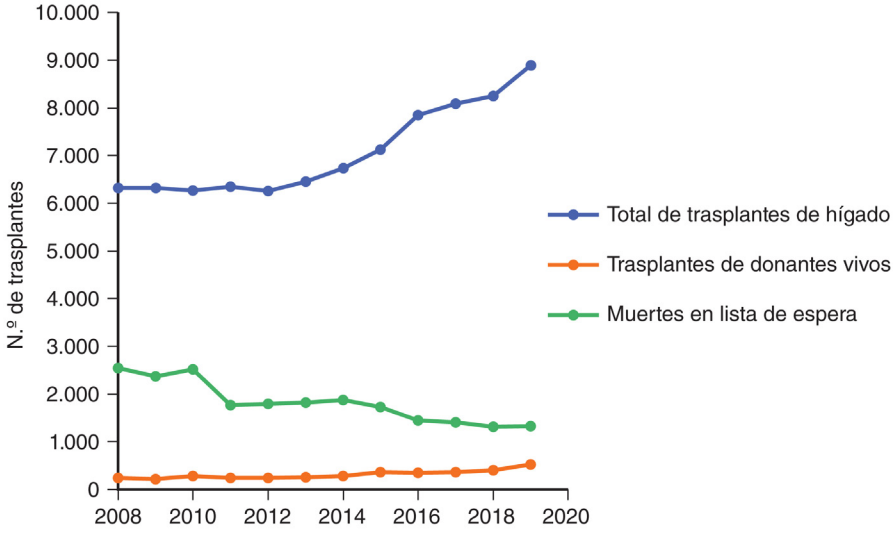

FIGURA 140-1. Número anual de pacientes sometidos a trasplante de hígado, trasplante de hígado de donante vivo y fallecidos en lista de espera en EE. UU. (Basado en datos de Kwong AJ, Kim WR, Lake JR, et al. OPTN/SRTR 2019 annual data report: liver. *Am J Transplant*. 2021;21[Suppl 2]:208-315. Por cortesía de Jason Pan, MD.)

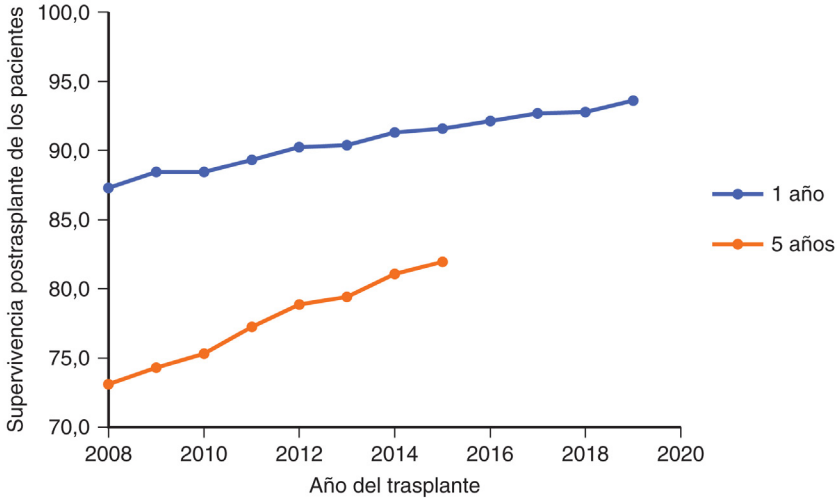

FIGURA 140-2. Tasas de supervivencia de pacientes adultos con trasplante de hígado a 1 y 5 años en EE. UU. (Basado en datos de Kwong AJ, Kim WR, Lake JR, et al. OPTN/SRTR 2019 annual data report: liver. *Am J Transplant.* 2021;21[Suppl 2]:208-315. Por cortesía de Jason Pan, MD.)

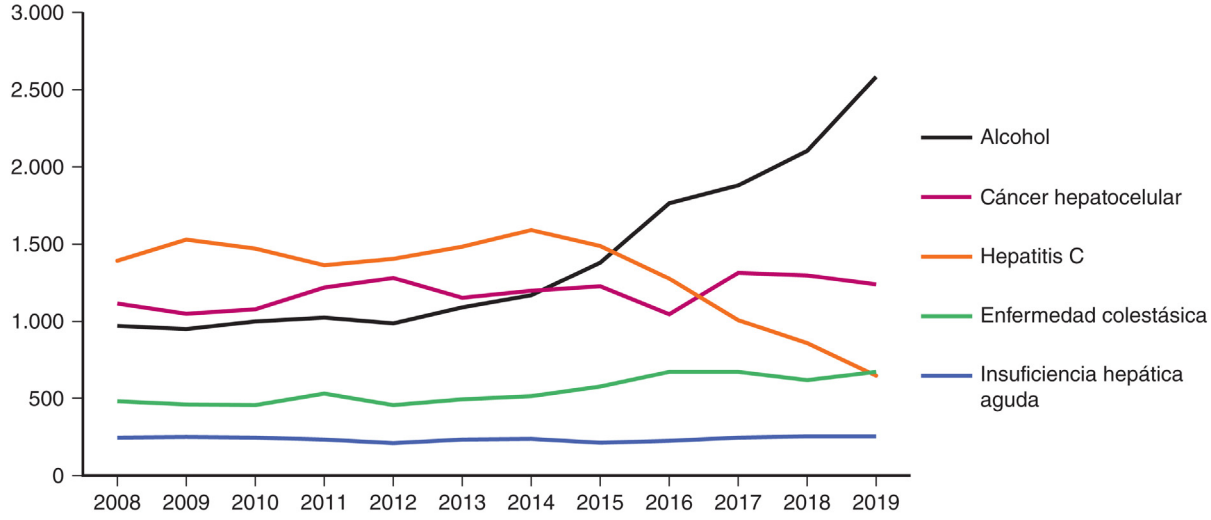

FIGURA 140-3. Principales indicaciones para el trasplante de hígado en adultos en EE. UU. (Basado en datos de Kwong AJ, Kim WR, Lake JR, et al. OPTN/SRTR 2019 annual data report: liver. *Am J Transplant.* 2021;21[Suppl 2]:208-315. Por cortesía de Jason Pan, MD.)

Insuficiencia hepática aguda o crónica reagudizada

El trasplante de hígado se reserva para los pacientes que padecen una insuficiencia hepática aguda o crónica reagudizada con un alto riesgo de muerte a los 90 días, así como para los pacientes que padecen enfermedades metabólicas, genéticas y neoplásicas que pueden curarse con un trasplante de hígado.[14] Cuando un paciente con cirrosis progresiva experimenta una descompensación hepática (p. ej., ascitis, hemorragia varicosa, trombosis de la vena porta, encefalopatía hepática), una malnutrición proteico-calórica progresiva o un deterioro de los índices de laboratorio, el paciente debe ser remitido para la evaluación de un trasplante de hígado. La mayoría de los pacientes que tienen cirrosis y una puntuación MELD-Na de 15 o superior (v. tabla 139-2) tienen probabilidades de obtener un beneficio de supervivencia con el trasplante. Los pacientes que presenten ciertas complicaciones de la hipertensión portal (p. ej., síndrome hepatopulmonar o hidrotórax hepático refractario) también pueden recibir alta prioridad.[15]

Cáncer hepatobiliar

El carcinoma hepatocelular es la indicación principal de entre el 10 y el 20% de los trasplantes de hígado en adultos en EE. UU. Para poder optar a un trasplante independientemente de su puntuación MELD-Na, los pacientes deben cumplir los siguientes requisitos: no tener ninguna evidencia de enfermedad extrahepática o invasión vascular; tener una lesión de menos de 5 cm de tamaño, o dos o tres lesiones, cada una de menos de 3 cm de tamaño; y tener un nivel de α-fetoproteína sérica inferior a 1.000 ng/ml. Los pacientes con carcinoma hepatocelular que cumplen estos criterios tienen una supervivencia postrasplante a los 5 años cercana al 80%.[16] Si la terapia locorregional, la radiación o la quimioembolización (cap. 181) reducen el tamaño del tumor o tumores, los pacientes que no cumplan estos criterios pueden pasar a un estadio más bajo, convertirse en aptos para el trasplante y evolucionar tan bien como los pacientes que cumplían los criterios de trasplante sin haber sido reestadificados.

Los pacientes seleccionados con colangiocarcinoma perihiliar localmente avanzado también pueden optar a un trasplante, independientemente de su puntuación MELD-Na, si presentan una enfermedad no extirpable o tienen una hepatopatía subyacente que les convertiría en malos candidatos para la cirugía de extirpación. Antes del trasplante, estos pacientes deben recibir quimioterapia neoadyuvante y radioterapia (cap. 181) y someterse después a una estadificación quirúrgica para asegurarse de que no tienen metástasis linfáticas, intrahepáticas o extrahepáticas. En pacientes elegibles, la supervivencia libre de recidiva a 5 años con terapia neoadyuvante y trasplante de hígado es de aproximadamente el 65%. Otras indicaciones poco frecuentes del trasplante hepático son los hemangioendoteliomas y los tumores neuroendocrinos y carcinoides metastásicos en el hígado (cap. 213).

Trastornos metabólicos

Los errores innatos del metabolismo, como la hiperoxaluria primaria, los trastornos del ciclo de la urea y las acidemias orgánicas (cap. 189) no causan hepatopatía parenquimatosa ni fibrosis.[17] Sin embargo, el trasplante de hígado puede corregir los defectos enzimáticos disminuyendo los niveles de amoníaco en los trastornos del ciclo de la urea y la acidemia orgánica, reduciendo los niveles de oxalato en la hiperoxaluria primaria y proporcionando proteínas normales en los pacientes con polineuropatía amiloide familiar (cap. 174). El trasplante de hígado también puede prevenir la progresión de las manifestaciones sistémicas de estas enfermedades, pero no suele revertir las manifestaciones clínicas sistémicas preexistentes, como los déficits intelectuales en los trastornos del ciclo de la urea y las acidemias orgánicas o los síntomas neurológicos avanzados y la cardiopatía en la amiloidosis familiar o en los pacientes con enfermedad de Wilson.

SELECCIÓN PARA EL TRASPLANTE

Los candidatos a un trasplante de hígado deben ser evaluados cuidadosamente por un equipo multidisciplinar para asegurarse de que tienen una enfermedad lo suficientemente grave como para justificar el trasplante y de que podrán tolerar la cirugía y la inmunosupresión asociada con un resultado favorable a 5 años. La presencia de una enfermedad cardiopulmonar grave, el consumo activo de sustancias ilegales o alcohol,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 140-1 CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Consumo recidivante de sustancias ilícitas o alcohol
Apoyo social inadecuado
Enfermedad psiquiátrica grave o no tratada o problemas de conducta
Enfermedad cardiopulmonar grave
Neoplasia maligna extrahepática activa
Sepsis no controlada u otras infecciones graves
Infección activa por el VIH con enfermedad definitoria del sida
Enfermedad neurológica irreversible
Anomalías anatómicas o trombosis vasculares extensas que sean prohibitivas para el trasplante
Desnutrición o debilidad graves

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

la fragilidad y el incumplimiento de los cuidados médicos son contraindicaciones para el trasplante (tabla 140-1). La idoneidad de un paciente para un trasplante puede variar con el tiempo y debe revaluarse siempre que sufra un cambio clínico, una hospitalización o un acontecimiento relacionado con el hígado que se descompense.

Evaluación médica preoperatoria

El proceso de evaluación previo al trasplante consiste inicialmente en confirmar la causa de la hepatopatía y determinar si puede ser eficaz algún tratamiento distinto del trasplante. A continuación, se realiza una evaluación de la gravedad de la enfermedad del paciente, del riesgo operatorio y de su estado nutricional y funcional. Los pacientes deben someterse a pruebas de detección del cáncer adecuadas a su edad y sexo (p. ej., examen de cabeza y cuello, examen de la piel, colonoscopia, mamografía, examen pélvico, determinación del antígeno prostático específico). La determinación del grupo sanguíneo es necesaria para garantizar la compatibilidad adecuada con los posibles donantes, pero no se requiere la compatibilidad por tipo de antígeno leucocítico humano (HLA).

La cirugía de trasplante de hígado somete al corazón y los pulmones a un esfuerzo considerable, por lo que los pacientes con insuficiencia cardíaca, arteriopatía coronaria tratada de forma inadecuada, valvulopatía grave o hipertensión pulmonar de moderada a grave suelen ser excluidos de su consideración. Todos los candidatos a trasplante deben someterse a un electrocardiograma, un ecocardiograma transtorácico con Doppler y con contraste (burbujas) para descartar cortocircuitos intrapulmonares, y una radiografía de tórax para detectar enfermedades cardiopulmonares. Los pacientes con riesgo de arteriopatía coronaria deben someterse a pruebas de esfuerzo cardíaco regladas, seguidas de angiografía coronaria si estuviera indicada (caps. 44 y 56).[18] Los pacientes que hayan fumado o tengan una enfermedad pulmonar subyacente deben someterse a pruebas de función pulmonar (cap. 73) y a una pulsioximetría. Los pacientes con nefropatía crónica en estadio IV o V (cap. 116) o que hayan estado en hemodiálisis durante más de 90 días pueden ser considerados para un trasplante combinado de hígado y riñón.

Debido a la necesidad de inmunosupresión de por vida, los receptores de trasplantes de hígado corren el riesgo de contraer infecciones bacterianas y oportunistas. Un examen dental cuidadoso es importante para excluir una fuente oral de infección crónica. Los patógenos latentes como la tuberculosis (cap. 299), el virus de Epstein-Barr (cap. 348), el citomegalovirus (cap. 347), el toxoplasma (cap. 320) y la hepatitis B (cap. 135) pueden reactivarse en el contexto de la inmunosupresión, por lo que debe evaluarse la exposición previa del paciente antes del trasplante para planificar una profilaxis adecuada. Se recomienda la vacunación contra la hepatitis A, la hepatitis B, la gripe, el neumococo, el herpes zóster y la infección por COVID-19 (cap. 15) antes del trasplante siempre que sea posible. Los pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) bien controlado que siguen una terapia antirretroviral estable (cap. 357) pueden someterse a un trasplante de hígado en centros especializados con buenos resultados. Sin embargo, los pacientes con infección por el VIH no controlada o síndrome de inmunodeficiencia adquirida están excluidos del trasplante de hígado porque sus resultados son malos.

Los pacientes con desnutrición grave (cap. 198), fragilidad (cap. 24), obesidad mórbida (cap. 201) o mayores de 70 años deben ser evaluados cuidadosamente de forma individual porque corren un mayor riesgo de sufrir complicaciones postoperatorias y una mala función del aloinjerto. La tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) preoperatorias con contraste del hígado se recomiendan en la mayoría de los centros para la planificación quirúrgica y para evaluar la presencia de trombosis de la vena porta y ateroesclerosis de los vasos principales.

Evaluación psicosocial preoperatoria

El éxito del trasplante de hígado requiere el cumplimiento a largo plazo de los regímenes de medicación, el control de laboratorio y el seguimiento ambulatorio, así como la abstinencia continuada de por vida del alcohol, el tabaco y otras sustancias ilegales. La escasa adherencia al tratamiento puede deberse a la falta de motivación, el escaso apoyo social, la incapacidad para mantener la cobertura del seguro y las afecciones psiquiátricas graves o no tratadas o los trastornos por consumo de sustancias. La abstinencia preoperatoria de alcohol prolongada (≥ 6 meses) es deseable, en parte para determinar si la función hepática puede mejorar, pero no es tan predictiva de la probabilidad de reincidencia como lo son factores como el aislamiento social, las afecciones psiquiátricas subyacentes y el apoyo familiar. Por ejemplo, pacientes seleccionados con hepatitis alcohólica grave y un primer episodio de descompensación hepática refractaria a los corticoesteroides pueden evolucionar bien tras un trasplante hepático urgente combinado con un tratamiento intensivo postrasplante del trastorno por consumo de alcohol.[19]

Un equipo multidisciplinar en el que participen hepatólogos, trabajadores sociales, psiquiatras y psicólogos puede identificar y abordar mejor cualquier posible barrera al trasplante. Además, los candidatos a un trasplante de hígado suelen someterse a pruebas toxicológicas periódicas, como un nivel de fosfatidiletanol en suero, toxicología en orina, etilglucurónido en orina y niveles de cotinina en orina. La educación formal previa al trasplante instruye a los pacientes, sus familias y cuidadores sobre el proceso del trasplante y la necesidad de abstenerse de por vida de sustancias ilegales y de cumplir con los tratamientos médicos.

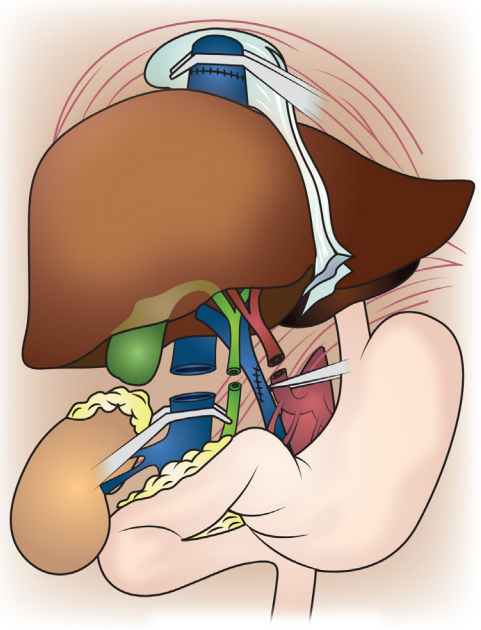

FIGURA 140-4. Las cuatro anastomosis principales creadas durante una operación estándar de trasplante de hígado. Habitualmente se realiza una sutura terminoterminal entre la vena porta principal del receptor y la vena porta del donante. El drenaje venoso puede crearse mediante inserción directa de las venas hepáticas individuales en la vena cava del receptor o mediante una cavocavostomía laterolateral. La irrigación sanguínea a través de la arteria hepática se establece mediante una anastomosis arterial terminoterminal. (Tomado de Karp SJ, Alexopoulous S. Liver transplantation. In: Townsend CM Jr, Beauchamp RD, Evers BM, et al, eds. *Sabiston Textbook of Surgery*, 21st ed. St. Louis, MO: Elsevier; 2022: 614-626.)

Listado para trasplante de hígado

Una vez que un paciente adulto es aprobado médica, psicosocial y económicamente para ser añadido a la lista de espera de trasplante de hígado, su prioridad viene determinada por su puntuación en la escala MELD-Na (v. tabla 139-2), que se correlaciona con la probabilidad de morir en los próximos 3 meses sin un trasplante de hígado. La puntuación MELD-Na mínima necesaria para ser incluido en la lista para un trasplante de hígado varía según el centro, pero el requisito habitual es una puntuación de al menos 15 puntos o pruebas de complicaciones de hipertensión portal o malnutrición proteico-calórica progresiva. Una vez en la lista, los órganos se ofrecen generalmente a pacientes ABO idénticos o compatibles que tengan la puntuación MELD-Na de laboratorio más alta, pero los adultos en estado crítico pueden pasar a una prioridad superior si se encuentran en una unidad de cuidados intensivos con insuficiencia hepática fulminante, tienen una enfermedad de Wilson agudamente descompensada o presentan una insuficiencia aguda de un hígado trasplantado previamente.[20]

PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE

La cirugía de trasplante hepático conlleva tres fases que requieren tres anastomosis vasculares y una biliar: extirpación del hígado nativo, fase anhepática y fase de colocación del injerto (fig. 140-4). Las hemorragias intraoperatorias importantes suelen requerir grandes volúmenes de hemoderivados y procoagulantes.

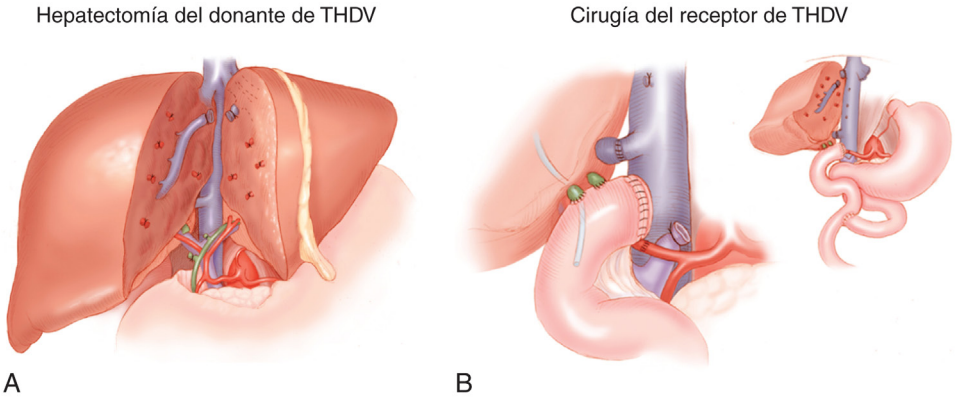

FIGURA 140-5. Hepatectomía de donante vivo emparentado (A) e implantación ortotópica del injerto del lóbulo derecho (B). THDV, trasplante hepático de donante vivo. (Tomado de Everson GT. Hepatic failure and liver transplantation. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:998-1004.)

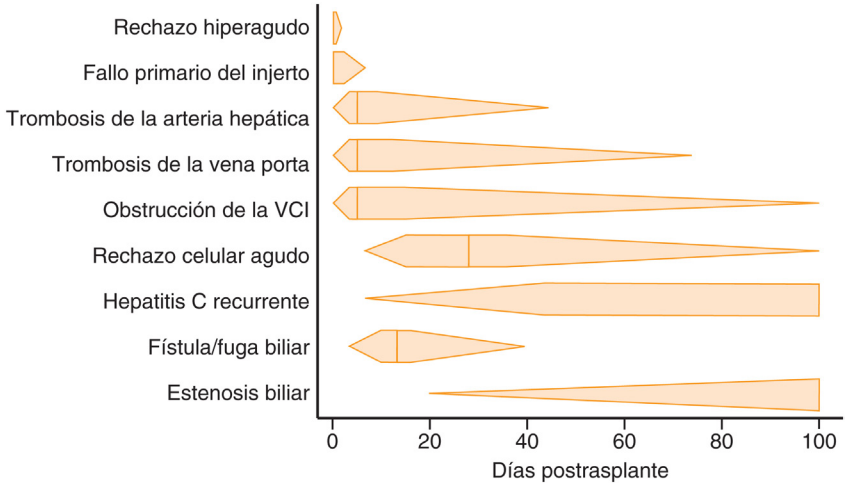

FIGURA 140-6. Evolución temporal de las causas de disfunción del injerto. El rechazo hiperagudo se produce pocas veces (incompatibilidad ABO), pero se da en las primeras horas o días. El fallo primario del injerto, la trombosis vascular y las fugas biliares constituyen acontecimientos tempranos, y los episodios de rechazo agudo se dan a partir de los 7 primeros días. La hepatitis C recidivante puede empezar pronto, pero, en general, se manifiesta después de las 2 o 3 primeras semanas. Las estenosis biliares evolucionan más despacio y suelen ocurrir tardíamente. VCI, vena cava inferior. (Tomado de Everson GT. Hepatic failure and liver transplantation. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:998-1004.)

En EE. UU., aproximadamente el 95% de los trasplantes de hígado en adultos utilizan órganos procedentes de donantes fallecidos. La mayoría de los hígados de donantes fallecidos se obtienen de individuos que han experimentado muerte cerebral debido a traumatismo craneoencefálico, hemorragia intracraneal o anoxia prolongada. Sin embargo, alrededor del 8% proceden de pacientes en estado crítico que no cumplen los criterios de muerte cerebral (cap. 373) pero que aún pueden reunir las condiciones para ser donantes de hígado tras la retirada controlada del soporte vital. Los hígados de estos últimos donantes presentan un mayor riesgo de complicaciones, como la colangiopatía isquémica y el fallo primario, debido a la isquemia caliente prolongada tras la retirada del soporte vital. El tiempo de isquemia fría, que es el que transcurre entre la extracción del órgano del donante y su implantación en el receptor, suele oscilar entre 4 y 8 h. Las técnicas avanzadas para la perfusión[A1] hipotérmica y para la perfusión[A2],[21] normotérmica pueden mantener la integridad del injerto durante la isquemia fría y pueden ayudar a ampliar la reserva de donantes. Debido a la preocupación que suscita el excesivo tiempo de viaje, los hígados de donantes fallecidos mayores de 70 años o cuyos hígados fueron extraídos tras una muerte cardíaca se ofrecen a los programas locales de trasplante hepático.

El trasplante hepático de donante vivo puede adelantar el trasplante hepático y mejorar la supervivencia. El trasplante de hígado de donante vivo suele reservarse para pacientes ambulatorios que padecen cirrosis, tumores hepáticos o anomalías metabólicas y que no tienen la prioridad suficiente para optar a un hígado de cadáver (fig. 140-5).[22] En un trasplante de adulto a adulto suele utilizarse una porción del lóbulo hepático derecho, que es el de mayor tamaño (segmentos 5 a 8, que pesan entre 600 y 1.000 g) (v. fig. 140-5).

COMPLICACIONES Y CUIDADOS POSTRASPLANTE

Las complicaciones precoces postrasplante (fig. 140-6) relacionadas con la cirugía incluyen hemorragias intraabdominales, fallo primario de funcionamiento del injerto, síndrome del hígado pequeño, trombosis de la arteria hepática y fugas biliares.[23,24] Las complicaciones subagudas, que se producen entre 1 y 3 meses después de la intervención, incluyen estenosis de la anastomosis biliar, rechazo celular agudo e infecciones oportunistas. Las complicaciones tardías más allá de 1 año incluyen el trastorno linfoproliferativo postrasplante (cap. 348), la neoplasia maligna *de novo* y la recidiva de la hepatopatía original. Las enfermedades cardiovasculares y los tumores malignos son las principales causas de muerte al cabo de 1 año.

Complicaciones quirúrgicas

El fallo primario del injerto es la complicación perioperatoria más grave pero, afortunadamente, solo se produce en un 2-4% de los receptores. El fallo primario se caracteriza por niveles elevados de aminotransferasas, un INR elevado, acidosis láctica e insuficiencia renal. Los pacientes con un fallo primario del injerto en los 7 días siguientes al trasplante tienen la máxima prioridad para otro trasplante.

La trombosis de la arteria hepática, que se desarrolla en menos del 5% de los pacientes y suele manifestarse con niveles elevados de aminotransferasas, coagulopatía, acidosis o fugas biliares al principio y colangiopatía después, puede diagnosticarse mediante ecografía hepática con Doppler. Si las intervenciones quirúrgicas o radiológicas no son posibles o no tienen éxito, los pacientes con trombosis de la arteria hepática en los 7 días siguientes al trasplante tienen la máxima prioridad para un nuevo trasplante.

Las complicaciones biliares, como las fugas biliares, las estenosis anastomóticas biliares y la colangiopatía isquémica, se producen en un 20 a 30% de los receptores. Las fugas de bilis suelen producirse a los pocos días del trasplante. La colangiopatía isquémica suele dar lugar a estenosis intrahepáticas múltiples y difusas que se presentan clínicamente entre 1 y 6 meses después del trasplante y pueden requerir una colangiografía transhepática percutánea o un nuevo trasplante para su tratamiento definitivo.

Complicaciones infecciosas

En los días posteriores a la cirugía, los pacientes son propensos a sufrir infecciones de heridas y del lecho quirúrgico, neumonía asociada a la ventilación mecánica, infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéteres e infecciones de colecciones líquidas no anatómicas surgidas durante la cirugía (p. ej., biloma, hematoma). En el primer mes tras el trasplante, los altos niveles de inmunosupresión aumentan el riesgo de infección por patógenos oportunistas (fig. 140-7). Normalmente se prescribe a los pacientes trimetoprim-sulfametoxazol[25] (normalmente un comprimido de doble potencia tres veces por semana) para prevenir las infecciones por *Pneumocystis* (v. tabla 313-2) y fármacos antimicóticos orales (p. ej., fluconazol 100 mg al día) durante 3 a 6 meses después del trasplante. El riesgo de citomegalovirus es mayor cuando el donante es positivo para IgG anticitomegalovirus y el receptor es negativo; en esta situación se recomienda la profilaxis antiviral con valganciclovir (900 mg al día). Más allá de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

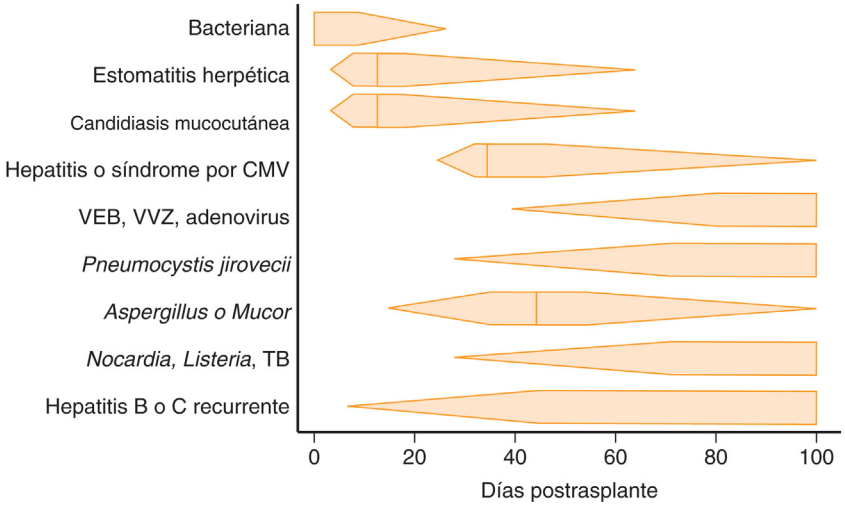

FIGURA 140-7. **Evolución temporal de las complicaciones infecciosas.** Las infecciones bacterianas y virales o candidiásicas mucocutáneas se producen pronto y la mayoría de las demás aparecen después de las 2 o 3 primeras semanas. CMV, citomegalovirus (cap. 347); EBV, virus de Epstein-Barr (cap. 348); TB, tuberculosis (cap. 299); VVZ, virus varicela-zóster (cap. 346). (Tomado de Everson GT. Hepatic failure and liver transplantation. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:998-1004.)

TABLA 140-2 MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES ORALES

FÁRMACO	DOSIS	VIGILANCIA	EFECTOS ADVERSOS
INHIBIDORES DE CALCINEURINA			
Ciclosporina	100-200 mg dos veces al día	Nivel sanguíneo mínimo de 50 a 200 ng/ml	Nefrotoxicidad Neurotoxicidad
Tacrolimús	1-2 mg dos veces al día	Nivel sanguíneo mínimo de 4 a 10 ng/ml	Hipertensión Diabetes mellitus
INHIBIDORES DE mTOR			
Sirolimús Everolimús	1-3 mg al día 1-2 mg dos veces al día	Nivel sanguíneo mínimo de 4 a 12 ng/ml Nivel sanguíneo mínimo de 3 a 10 ng/ml	Leucopenia, neutropenia Trombocitopenia Hiperlipidemia Trombosis vascular Mala cicatrización de heridas Úlceras bucales Neumonitis
ANTIMETABOLITOS			
Azatioprina	50-200 mg al día	Hemograma con plaquetas Panel bioquímico incluyendo enzimas hepáticas	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Hepatotoxicidad, pancreatitis
Micofenolato mofetilo	500-1.000 mg dos veces al día	Hemograma con plaquetas	Neutropenia Alteración GI Teratógeno
CORTICOESTEROIDES			
Prednisona	5-20 mg al día	Clínica	Hipertensión Diabetes/síndrome metabólico Osteoporosis Deterioro de la cicatrización

GI, gastrointestinal; mTOR, diana de rapamicina en mamíferos.

6 meses, los pacientes siguen corriendo el riesgo de contraer infecciones bacterianas y virales adquiridas en la comunidad. Cuando los pacientes con infección por hepatitis B se someten a un trasplante de hígado, se requieren análogos de nucleósidos orales postrasplante (como entecavir o tenofovir, cap. 135) para suprimir la replicación viral junto con inmunoglobulinas contra la hepatitis B en individuos seleccionados en función de su perfil virológico en el momento del trasplante. Los receptores con ARN de la hepatitis C detectable normalmente pueden librarse de la infección con un ciclo de 12 semanas de agentes antivirales orales de acción directa combinados pangenotípicos (v. tabla 135-5).

Inmunosupresión y rechazo

La medicación inmunosupresora y los agentes profilácticos asociados suelen ser administrados por el equipo de trasplante hepático del paciente, pero todos los profesionales clínicos deben estar familiarizados con el tratamiento y sus efectos secundarios más frecuentes (tabla 140-2).[26] La inmunosupresión inicial para los receptores adultos de trasplante de hígado suele consistir en corticoesteroides intraoperatorios en dosis altas, seguidos de tacrolimús, micofenolato mofetilo y una disminución de los esteroides a lo largo de 3 a 6 meses. A partir de 6 a 12 meses después del trasplante de hígado, los receptores de trasplantes de hígado sanos y sin complicaciones pueden reducir su tratamiento a un único inhibidor de la calcineurina (p. ej., ciclosporina o tacrolimús).[A3] Algunos pacientes también son tratados con inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) (sirolimús o everolimús) combinados con un inhibidor de la calcineurina en dosis bajas en un esfuerzo por minimizar la nefrotoxicidad. El nivel valle diana de los inhibidores de la calcineurina y los mTOR generalmente puede reducirse con el tiempo si el paciente tiene una función de aloinjerto estable y datos sugestivos de tolerancia inmunitaria.

Dado que los inhibidores de la calcineurina y los inhibidores de la mTOR son metabolizados por el citocromo P-450 3A4/5, los agentes antifúngicos de uso común (p. ej., azoles, caspofungina), algunos antibióticos (p. ej., macrólidos), los bloqueantes de los canales de calcio no dihidropiridínicos, la amiodarona y otros agentes que también son metabolizados por el CYP3A4 deben dosificarse y controlarse cuidadosamente para asegurarse de que sus niveles sanguíneos no aumenten

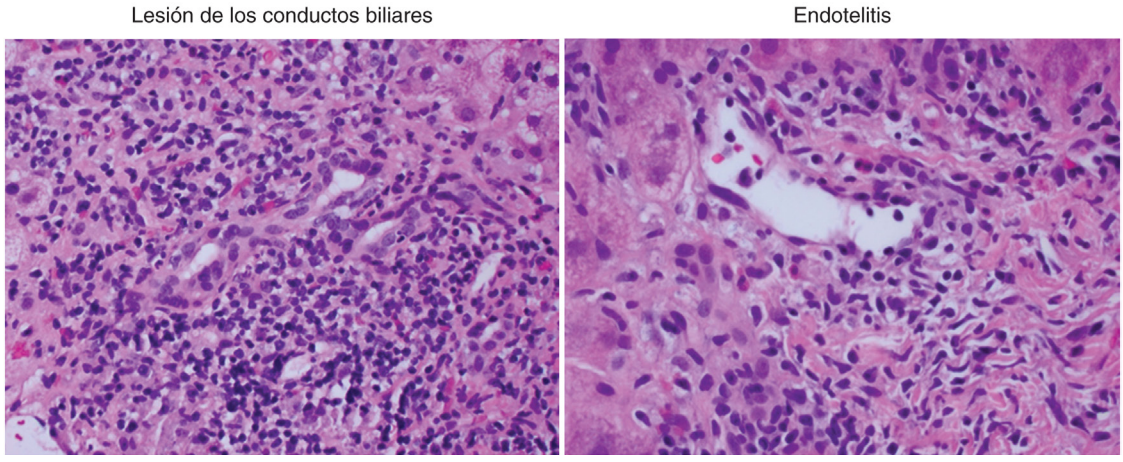

E-FIGURA 140-1. Rechazo agudo del aloinjerto. La respuesta inflamatoria inmunitaria se centra alrededor de la tríada portal y los rasgos característicos son un infiltrado celular mixto (eosinófilos, neutrófilos, células plasmáticas, linfocitos), la colangitis linfocítica y la endotelitis. (Tomado de Everson GT. Hepatic failure and liver transplantation. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:998-1004.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. *Lancet*. 2019;394:869-81.
2. Amin A, Mookerjee RP. Acute-on-chronic liver failure: definition, prognosis and management. *Frontline Gastroenterol*. 2020;11:458-67.
3. Ganger DR, Rule J, Rakela J, et al. Acute liver failure of indeterminate etiology: a comprehensive systematic approach by an expert committee to establish causality. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:1319-28.
4. Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-chronic liver failure. *N Engl J Med*. 2020;382:2137-45.
5. Tavabie OD, Bernal W. How to manage: acute liver failure. *Frontline Gastroenterol*. 2020;11:70-4.
6. Vasques F, Cavazza A, Bernal W. Acute liver failure. *Curr Opin Crit Care*. 2022;28:198-207.
7. Bajaj JS, O'Leary JG, Lai JC, et al. Acute-on-chronic liver failure guidelines. *Am J Gastroenterol*. 2022;117:225-52.
8. Häussinger D, Dhiman RK, Felipo V, et al. Hepatic encephalopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8:43.
9. Jindasa SP, Ruan QZ, Bayoumi AB, et al. Hemorrhagic complications of invasive intracranial pressure monitor placement in acute liver failure: outcomes of a single-center protocol and comprehensive literature review. *Neurocrit Care*. 2021;25:87-102.
10. Karvellas CJ, Francoz C, Weiss E. Liver transplantation in acute-on-chronic liver failure. *Transplantation*. 2021;105:1471-81.
11. Belli LS, Duvoux C, Artzner T, et al. Liver transplantation for patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) in Europe: results of the ELITA/EF-CLIF collaborative study (ECLIS). *J Hepatol*. 2021;75:610-22.
12. Bernal W, Karvellas C, Saliba F, et al. Intensive care management of acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2021;75(Suppl 1):S163-77.
13. Kwong AJ, Kim WR, Lake JR, et al. OPTN/SRTR 2019 annual data report: liver. *Am J Transplant*. 2021;21(Suppl 2):208-315.
14. Moeckli B, Majno P, Orci LA, et al. Liver transplantation selection and allocation criteria for hepatocellular carcinoma: a European perspective. *Semin Liver Dis*. 2021;41:172-81.
15. Millson C, Considine A, Cramp ME, et al. Adult liver transplantation: UK clinical guideline—part 2: surgery and post-operation. *Frontline Gastroenterol*. 2020;11:385-6.
16. Mehta N, Bhangui P, Yao FY, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Working group report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation*. 2020;104:1136-42.
17. McKiernan PJ, Ganoza A, Squires JE, et al. Evolving trends in liver transplant for metabolic liver disease in the United States. *Liver Transpl*. 2019;25:911-21.
18. Millson C, Considine A, Cramp ME, et al. Adult liver transplantation: a UK clinical guideline—part 1: pre-operation. *Frontline Gastroenterol*. 2020;11:375-84.
19. Bhatti S, Kim D, Ahmed A, et al. Current trends in liver transplantation for alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis*. 2021;25:625-34.
20. Organ Procurement and Transplantation Network. Policies. https://optn.transplant.hrsa.gov/media/eavh5bf3/optn_policies.pdf. Accessed May 5, 2023.
21. Burke NT, Maurice JB, Nasralla D, et al. Recent advances in liver transplantation. *Frontline Gastroenterol*. 2022;13:57-63.
22. Jackson WE, Malamon JS, Kaplan B. Survival benefit of living-donor liver transplant. *JAMA Surg*. 2022;157:926-32.
23. Brustia R, Monsel A, Skurzak S. Guidelines for perioperative care for liver transplantation: enhanced recovery after surgery (ERAS) recommendations. *Transplantation*. 2022;106:552-61.
24. Pollok JM, Tinguely P, Berenguer M. Enhanced recovery for liver transplantation: recommendations from the 2022 International Liver Transplantation Society consensus conference. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:81-94.
25. Andreasen PB, Rezahosseini O, Møller DL, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in liver transplant recipients in an era of routine prophylaxis. *Immun Inflamm Dis*. 2022;10:93-100.
26. Toti L, Manzia TM, Sensi B, et al. Towards tolerance in liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2021;54-55:101770.
27. Cuervo Florez M, Bruner J, Zarrinpar A. Progress and challenges in diagnosis and treatment of rejection following liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2021;26:669-74.
28. Henson JB, Muir AJ. Evaluation of an abnormal liver panel after liver transplantation. *Clin Liver Dis*. 2023;27:103-15.

o den lugar a niveles peligrosos de inmunosupresores. Por el contrario, la hierba de San Juan, la rifampicina y algunos anticomiciales (p. ej., carbamacepina, fenitoína) pueden inducir los niveles de P-450 y reducir los niveles sanguíneos de los fármacos inmunosupresores.

El rechazo agudo del hígado mediado por linfocitos T es más frecuente durante los primeros 10 días, y más del 50% de los casos de rechazo agudo se producen en los primeros 90 días. Debe sospecharse un rechazo agudo siempre que el paciente presente una disfunción inexplicable del aloinjerto o elevaciones en la bioquímica hepática.[27,28] El método de referencia para el diagnóstico es la biopsia hepática, que muestra grados variables de inflamación portal, lesión del conducto biliar e inflamación endotelial vascular (e-fig. 140-1). La mayoría de los pacientes con rechazo agudo responderán a un ciclo corto de corticoesteroides intravenosos y a un aumento de la dosis de su inmunosupresión de mantenimiento bajo cuidados expertos. Los episodios repetidos de rechazo agudo también pueden conducir a un rechazo ductopénico crónico, que se asocia a la obliteración de los conductos biliares. Los pacientes afectados tardan más en mejorar y pueden merecer que se considere la posibilidad de un nuevo trasplante.

El rechazo mediado por anticuerpos puede surgir en una pequeña proporción de receptores debido al desarrollo de anticuerpos específicos contra alguno de los antígenos del donante. En tales casos puede ser necesario un aumento de la inmunosupresión y/o plasmaféresis o inmunoglobulinas intravenosas bajo la atención de expertos.

Los trastornos linfoproliferativos postrasplante suelen presentarse en los primeros 12 a 18 meses, pero pueden desarrollarse en hasta un 5% de los receptores a lo largo de su vida. Los trastornos linfoproliferativos postrasplante suelen producirse cuando un paciente tiene una replicación descontrolada del virus de Epstein-Barr (cap. 348) porque está demasiado inmunodeprimido. El diagnóstico se confirma mediante biopsia de un ganglio linfático, órgano sólido o médula ósea sospechosos. Alrededor del 50% de los pacientes responden a una reducción del 25 al 50% de la inmunodepresión en el plazo de 1 mes. Los tratamientos de segunda y tercera línea incluyen fármacos antivirales, rituximab y quimiorradioterapia (cap. 348).

Tratamiento a largo plazo

Más allá del primer año, los receptores de trasplantes de hígado tienen un mayor riesgo de ateroesclerosis acelerada, obesidad, nefropatía crónica y neoplasias malignas en comparación con los controles emparejados por edad y sexo. Los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares (p. ej., hipertensión [cap. 64], hiperlipidemia [cap. 190], diabetes [cap. 210], obesidad [cap. 201]) deben tratarse de forma agresiva con medicamentos y dieta. Los pacientes que reciben inmunosupresión a largo plazo deben someterse a pruebas de detección y vigilancia del cáncer, incluidos exámenes anuales de la piel por un dermatólogo, debido a la elevada incidencia de carcinomas epidermoides y basocelulares (cap. 188). La enfermedad ósea metabólica y la deficiencia de vitamina D son frecuentes, por lo que los pacientes deben recibir calcio oral, vitamina D y bisfosfonatos (cap. 225) para reducir el riesgo de fracturas óseas. Las hepatopatías recurrentes incluyen la colangitis esclerosante primaria (cap. 141), la colangitis biliar primaria (cap. 141), la enfermedad del hígado graso (cap. 138) y la hepatitis autoinmunitaria (cap. 135).

Se recomienda la vacunación contra la reactivación del herpes zóster, la gripe, el neumococo y la COVID-19 en todos los receptores de trasplantes de hígado (cap. 15). Sin embargo, deben evitarse las vacunas de virus vivos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Van Rijn R, Schurink IJ, de Vries Y, et al. Hypothermic machine perfusion in liver transplantation: a randomized trial. *N Engl J Med*. 2021;384:1391-401.

A2. Markmann JF, Abouljoud MS, Ghobrial M, et al. Impact of portable normothermic blood-based machine perfusion on outcomes of liver transplant: the OCS Liver PROTECT randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2022;157:189-98.

A3. Fairfield C, Penninga L, Powell J, et al. Glucocorticosteroid-free versus glucocorticosteroid-containing immunosuppression for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4 CD007606.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

141

ENFERMEDADES DE LA VESÍCULA Y LOS CONDUCTOS BILIARES

EVAN L. FOGEL Y STUART SHERMAN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

VESÍCULA BILIAR CÁLCULOS BILIARES

EPIDEMIOLOGÍA

La colelitiasis es una de las enfermedades más frecuentes del aparato digestivo y una de las más costosas para el sistema sanitario estadounidense, donde el costo directo anual se estima en 15.000 millones de dólares. Cada año, en EE. UU., se diagnostica colelitiasis a más de 1 millón de personas y actualmente se realizan más de 750.000 colecistectomías al año. La prevalencia entre los adultos norteamericanos y europeos representa del 10 al 15% y las mujeres resultan afectadas 2 veces más. Los cálculos de colesterol se producen pocas veces entre personas menores de 20 años, pero se observa un incremento brusco, con cada decenio, hasta los 70 años, sobre todo entre las mujeres. Aproximadamente el 20% de las mujeres y el 10% de los hombres presentan cálculos biliares antes de los 60 años. En conjunto, alrededor del 12% de los norteamericanos, es decir, 36 millones de hombres y mujeres, tienen cálculos biliares.

La prevalencia máxima de los cálculos en EE. UU. se da entre las mujeres de origen mexicano (26%), seguidas de las mujeres blancas (17%) y afroamericanas (14%). La prevalencia es extraordinariamente alta entre los norteamericanos nativos, sobre todo entre las mujeres. También las personas chilenas y bolivianas de ascendencia india sufren muchos cálculos biliares, y el cáncer asociado a la colelitiasis es el cáncer gastrointestinal más frecuente en estos países.

Es probable que los factores ambientales y la predisposición genética interactúen favoreciendo la formación de cálculos biliares. El embarazo podría contribuir al predominio de los cálculos de colesterol de las mujeres más jóvenes, ya que se asocia a un vaciamiento anómalo de la vesícula, inducido por la progesterona, y a un aumento de la saturación biliar de colesterol mediado por los estrógenos. La prevalencia de los cálculos biliares de las mujeres nulíparas es aproximadamente una décima parte de las multíparas (1,3 frente a 13%). La administración exógena de estrógenos en forma del tratamiento de sustitución hormonal y los anticonceptivos orales también fomentan los cálculos. Otros fármacos, como los análogos de la somatostatina, la ceftriaxona y el clofibrato, se han asociado igualmente a una mayor incidencia de colelitiasis.

El principal factor de riesgo para el desarrollo de cálculos de colesterol es la obesidad. Las personas obesas presentan una secreción elevada de colesterol biliar, en relación con la secreción de ácidos biliares y lecitina, lo que explica la sobresaturación biliar. Sin embargo, el adelgazamiento rápido comporta, asimismo, un mayor riesgo de colelitiasis. Por su parte, la menor absorción ileal de ácidos biliares secundaria a la resección quirúrgica o a la derivación o a una inflamación activa (p. ej., enfermedad de Crohn) incrementa la probabilidad de colelitiasis. Seguir una dieta mediterránea modificada (fig. 13-1) o la dieta propuesta en los Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) (tabla 13-4) se asocia a un riesgo más bajo de colelitiasis sintomática.[1]

BIOPATOLOGÍA

Formación de cálculos biliares

Los cálculos biliares representan la incapacidad para mantener ciertos solutos biliares, en particular el colesterol y las sales de calcio, en un estado solubilizado. Los cálculos se clasifican según su contenido de colesterol como cálculos de colesterol o de pigmento. Los cálculos de pigmento se subclasifican como negros o pardos. Casi todos los cálculos de colesterol contienen sales de calcio en el centro, y los cálculos puros de colesterol son raros (10%). Del 70 al 80% de los cálculos biliares de casi todas las poblaciones norteamericanas contienen colesterol,[2] y los cálculos de pigmento negro dan cuenta prácticamente del 20-30% restante. Los posibles locus de susceptibilidad genética a la colelitiasis incluyen una variante frecuente (p.D19H) del transportador hepático e intestinal de colesterol ABCG5/G8 y mutaciones por pérdida de función en el transportador ABCB4.[3]

El colesterol de la bilis normal es soluble y forma micelas mixtas con una concentración óptima de sales biliares y fosfolípidos. Si la concentración es desproporcionada, se sobresatura la bilis y el exceso de colesterol se precipita en forma de cristales monohidratados que, junto con el bilirrubinato, se introducen en un gel mucinoso de la vesícula para crear una arenilla o barro biliares que se agrega y forma el cálculo.

Los cálculos pigmentarios negros representan un porcentaje menor, se componen de bilirrubinato cálcico polimerizado que se precipita porque excede la solubilidad del calcio y de la bilirrubina no conjugada. Aparte del envejecimiento, los cálculos de pigmento negro se dan más entre personas con trastornos generadores de un exceso de bilirrubina no conjugada (p. ej., hemólisis crónica de las hemoglobinopatías, cirrosis, eritropoyesis ineficaz), sometidas a nutrición parenteral total (cap. 198) o con una enfermedad ileal. Los cálculos de pigmento negro se parecen al alquitrán, no se acompañan, de ordinario, de una bilis infectada y se localizan casi exclusivamente en la vesícula biliar.

En cambio, los cálculos pigmentarios pardos tienen una textura tosca y se forman fundamentalmente en los conductos biliares como consecuencia de una infección por bacterias que liberan β-glucuronidasa, hidrolizando el ácido glucurónico de la bilirrubina. La hidrólisis de los fosfolípidos también aumenta, precipitándose así el calcio, la bilirrubina y los ácidos grasos libres y dando lugar, además, a la formación de cálculos de pigmento pardo. Los cálculos pigmentarios pardos representan del 30 al 90% de los cálculos biliares de las poblaciones asiáticas, pueden producirse en todo el árbol biliar y se acompañan, a menudo, de colangiohepatitis piógena.

Ciertos enfermos con colelitiasis experimentan alteraciones de la contractilidad vesicular. La disfunción de la vesícula puede obedecer a la propia colelitiasis o a una infiltración excesiva de colesterol en el músculo liso de la vesícula, pero la evidencia revela que la propia estasis de la vesícula fomenta igualmente la aparición de cálculos. En respuesta a la estimulación nerviosa entérica, la vesícula normal expulsa del 10 al 20% de su contenido al duodeno. La presencia posprandial de grasa en el intestino estimula aún más la contractilidad de la vesícula, que está mediada por el sistema nervioso entérico y la colecistocinina. La estasis vesicular suele evidenciarse entre los enfermos con factores de riesgo para la colelitiasis, como obesidad, embarazo, adelgazamiento rápido y ayuno prolongado (tabla 141-1). Los análogos de la somatostatina pueden predisponer a la formación de cálculos biliares al reducir el vaciado de la vesícula biliar. Más aún, la dismotilidad de la vesícula constituye un factor independiente de riesgo para la recidiva de la colelitiasis entre los pacientes que han recibido tratamiento mediante litotricia con ondas de choque extracorpóreas.

Colecistitis litiásica aguda

La complicación más habitual de la colelitiasis es la colecistitis aguda, que afecta al 15-20% de los enfermos sintomáticos. La colecistitis aguda se produce cuando un cálculo se enclava en la unión entre la vesícula y el conducto cístico, alterando el flujo de salida y el vaciamiento de la vesícula. El grado de inflamación y la progresión de la colecistitis aguda dependen de la duración y de la magnitud de la obstrucción. En los casos más graves, este proceso causa isquemia y necrosis de la pared vesicular. En la mayoría de las ocasiones, el cálculo se desenclava de forma espontánea y la inflamación va remitiendo de manera gradual. La colecistitis aguda es un proceso fundamentalmente inflamatorio, más que infeccioso, pero la mitad de los enfermos sufren bacterobilia secundaria, casi siempre por *Escherichia coli.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico de la colelitiasis varía desde un estado asintomático hasta complicaciones mortales. Entre los sujetos con colelitiasis asintomática, los riesgos anuales aproximados son estos: dolor biliar en el 1%, colecistitis aguda en el 0,3%, coledocolitiasis sintomática en el 0,2% y pancreatitis por colelitiasis en el 0,04-1,5%. Sin embargo, estos porcentajes individuales bajos corresponden a un número verdaderamente elevado de pacientes sintomáticos, habida cuenta de la frecuencia de los cálculos biliares. En conjunto, del 1 al 2% de los sujetos con colelitiasis asintomática experimentan síntomas o complicaciones graves cada año con este motivo.

La mayoría de los cálculos cursan de manera asintomática y se detectan en un estudio de imagen realizado por otra razón. La vesícula se llena y vacía con normalidad, y los cálculos permanecen dentro de la vesícula sin obstruir el conducto cístico. Sin embargo, con el tiempo, los cálculos asintomáticos pueden tornarse sintomáticos y manifestarse como cólico biliar por la impactación del cálculo en el cuello de la vesícula o en el conducto cístico. Este tipo de dolor se suele denominar cólico biliar, aunque la mayoría de los enfermos refieren, en realidad, un dolor constante, por la obstrucción del conducto cístico y el incremento progresivo de la tensión en la pared de la vesícula, más que el dolor paroxístico del cólico típico. El dolor se localiza, de ordinario, en el hipocondrio derecho o en el epigastrio y suele irradiar al dorso y a la escápula derecha. Es verdad que el cólico biliar ocurre, de manera clásica, tras ingerir una comida grasa, pero su relación con las comidas solo se da en la mitad de las ocasiones y, con frecuencia, el dolor aparece más de 1 h después de la toma de alimentos. El dolor dura casi siempre entre 1 y 5 h y, a veces, persiste hasta 24 h. Todo dolor de más de 24 h obliga a sospechar una inflamación aguda o una colecistitis. Los episodios de cólico biliar generalmente ocurren menos de una vez por semana. Los demás síntomas, como náuseas y vómitos, acompañan a cada episodio en un 60 a 70% de las ocasiones. La flatulencia y los eructos también se producen en la mitad de los casos. La fiebre y la ictericia se dan mucho menos en el cólico biliar simple. Algunos enfermos con colelitiasis experimentan dolor continuo, sobre todo en la espalda o en el hipocondrio izquierdo, más que un dolor episódico, y en estos casos hay que plantear otras causas.

TABLA 141-1 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA FORMACIÓN DE CÁLCULOS BILIARES

FACTORES NO MODIFICABLES	FACTORES MODIFICABLES
Envejecimiento	Embarazo y paridad
Sexo femenino	Obesidad
Etnia	Dieta hipercalórica baja en fibra
Genética, antecedentes familiares	Ayuno prolongado
	Medicación: clofibrato, estrógenos, octreótido
	Escasa actividad física
	Adelgazamiento rápido
	Hipertrigliceridemia, lipoproteínas de alta densidad disminuidas
	Síndrome metabólico
	Estasis de la vesícula biliar
	Enfermedad o resección del íleon terminal
	Nutrición parenteral total, estado de ayuno

Colecistitis litiásica aguda

Los pacientes con colecistitis aguda suelen presentar dolor en hipocondrio derecho, parecido al del cólico biliar,[3] aunque no suele remitir, sino que dura varios días y se acompaña, a menudo, de náuseas, vómitos, anorexia y fiebre. En la exploración física suele apreciarse fiebre baja, con dolor y defensa localizados durante la palpación del hipocondrio derecho. El signo de Murphy, el cese de la inspiración durante la palpación profunda del hipocondrio derecho, es un dato clásico de la colecistitis aguda. Un tercio de los enfermos presentan en el hipocondrio derecho una masa palpable, que suele corresponder al epiplón migrado hacia la zona que rodea la vesícula, en respuesta a la inflamación. Puede haber ictericia leve (cifra de bilirrubina < 6 mg/dl). La ictericia importante es rara en la colecistitis aguda y, si aparece, obliga a sospechar cálculos en el colédoco, colangitis u obstrucción del conducto hepático común por una inflamación pericolecística intensa debida a la impactación, en la bolsa de Hartmann, de un gran cálculo que obstruye mecánicamente la vía biliar (es decir, síndrome de Mirizzi; fig. 141-1). El síndrome de Mirizzi, que afecta al 0,1% de los pacientes con cálculos biliares y al 0,7-4% de los pacientes colecistectomizados, puede provocar una inflamación crónica, compresión de conductos biliares asociada a ictericia clínica (Mirizzi de tipo A), necrosis y fibrosis. En última instancia se observa en ocasiones una fístula colecistocoledociana (Mirizzi de tipo B). La fiebre alta denota una colangitis ascendente, casi siempre con infección bacteriana (fig. 141-2). La colecistitis aguda puede coexistir con una coledocolitiasis o sus complicaciones de colangitis aguda y pancreatitis por colelitiasis.

DIAGNÓSTICO

La *ecografía abdominal* es la técnica de imagen apropiada para reconocer los cálculos biliares (fig. 141-3). Las ondas ultrasónicas no penetran en los cálculos y se aprecia una sombra acústica detrás de ellos, lo que facilita su diagnóstico. Los cálculos que flotan de manera libre en la vesícula se desplazan hacia una posición declive cuando el paciente cambia de posición durante la ecografía. Si se dan estas dos características, el valor predictivo positivo de la ecografía roza el 100%. No obstante, la presencia de ecos sin sombra acústica podría obedecer a pólipos de la vesícula. En ocasiones no se detectan los cálculos biliares por la falta de contraste de la bilis alrededor de ellos, como puede suceder cuando un cálculo se impacta en el conducto cístico o cuando la vesícula se llena de cálculos. Los pequeños cálculos no proyectan una sombra acústica. El íleo con aumento del gas abdominal, como ocurre en la colecistitis o pancreatitis agudas (cap. 130), limita a veces la visualización de la vesícula. En conjunto, la tasa de falsos negativos de la ecografía, en lo que a la detección de cálculos se refiere, es inferior al 5%, pero se eleva hasta el 15% en la colecistitis aguda. La ecografía también revela una dilatación de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos. La dilatación ductal puede indicar una obstrucción del colédoco por los cálculos, estenosis distales o una obstrucción maligna (caps. 180 y 181).

La ecografía posee una sensibilidad del 85% y una especificidad del 95% para el diagnóstico de la colecistitis aguda. Aparte de la presencia de los cálculos, los datos reveladores de colecistitis aguda comprenden el engrosamiento de la pared vesicular (> 4 mm) y la presencia de líquido pericolecístico. El dolor localizado directamente

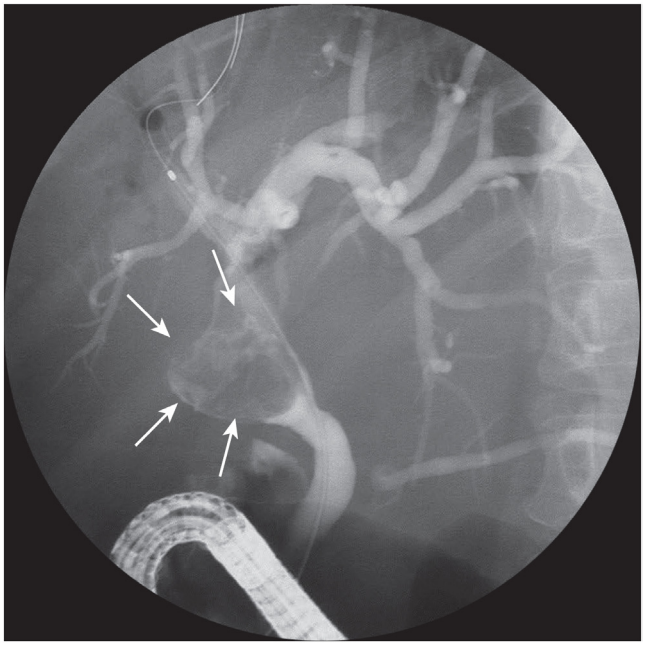

FIGURA 141-1. **En la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica se observa una estenosis de la vía biliar que define el síndrome de Mirizzi de tipo A con un gran cálculo *(flechas)* en la zona proximal del conducto cístico, que causa una compresión extrínseca del colédoco.**

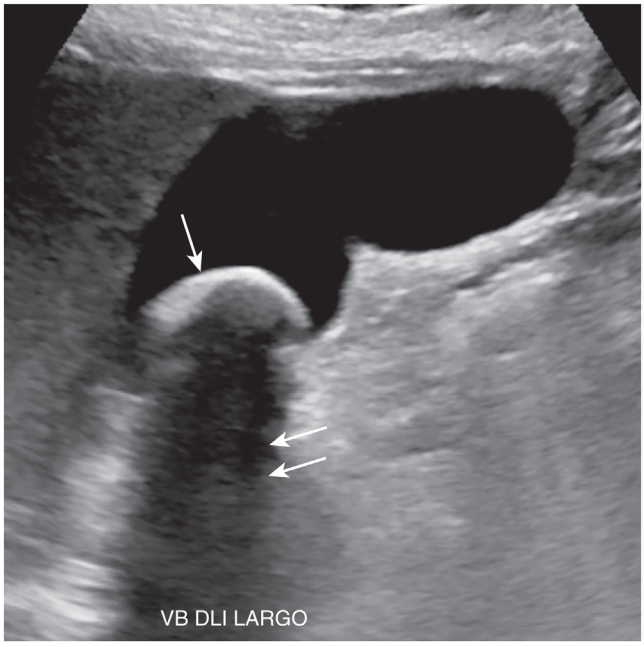

FIGURA 141-3. **Imagen ecográfica del eje largo de la vesícula biliar.** La imagen muestra un cálculo biliar en la zona más declive *(flecha única)* y su sombra acústica *(dos flechas)*.



FIGURA 141-2. **Imagen endoscópica de pus saliendo por el orificio biliar de un paciente que sufría colangitis ascendente secundaria a coledocolitiasis (obsérvense varios cálculos pequeños en el duodeno).**

encima de la vesícula (signo ecográfico de Murphy) también hace pensar en una colecistitis aguda.

La *gammagrafía biliar* es un estudio incruento, anatómico y funcional del hígado, la vesícula biliar, los conductos biliares y el duodeno, aunque ha sido sustituido en general por la ecografía, salvo en circunstancias especiales, como la detección de una posible fuga biliar oculta tras la colecistectomía o un trastorno funcional de la vesícula (v. más adelante). Para esta técnica se inyectan por vía intravenosa derivados del ácido iminodiacético marcados con tecnecio 99m (^{99m}Tc), que son captados por el hígado y excretados con la bilis. Estas gammagrafías hepatobiliares con ácido iminodiacético (HIDA) proporcionan información funcional sobre la capacidad del hígado para excretar sustancias radiactivas hacia un árbol biliar no obstruido. El isótopo ha de ser captado por el hígado, la vesícula, el colédoco y el duodeno en el plazo de 1 h. Si no se visualiza la vesícula biliar 1 h después de inyectar el radioisótopo y se rellenan el colédoco y el duodeno, quiere decir que hay una obstrucción del conducto cístico, lo que, en una situación clínica aguda, posee una alta sensibilidad (95%) y especificidad (95%) para la colecistitis aguda, aunque son frecuentes los falsos positivos en caso de estasis vesicular (p. ej., pacientes críticos, nutrición parenteral total). La captación lenta del isótopo por el hígado denota una enfermedad parenquimatosa. El llenado de la vesícula y de los conductos biliares, asociado a un llenado tardío o nulo del intestino, hace pensar en una obstrucción de la papila mayor.

La *tomografía computarizada* (TC) *del abdomen* resulta menos sensible para el diagnóstico de la colelitiasis que la ecografía y está indicada sobre todo para detectar las complicaciones de la colelitiasis, por ejemplo, la colecistitis aguda, la coledocolitiasis, la pancreatitis y el cáncer de la vesícula. En cambio, la *radiografía simple de abdomen* aporta poco al estudio de los cálculos biliares, puesto que solo el 15% contiene suficiente calcio para mostrarse radiopaco. Sin embargo, la radiografía simple ayuda al diagnóstico de otras causas de dolor abdominal agudo (p. ej., perforación visceral, obstrucción intestinal). En raras ocasiones la radiografía revela una calcificación de la pared de la vesícula (fig. 141-4) en la colecistitis crónica o signos como neumobilia o íleo (asociado a la colelitiasis en la colecistitis aguda).

La TC también suele realizarse para evaluar a cualquier enfermo agudo con dolor abdominal. Permite detectar la colelitiasis, el engrosamiento de la pared de la vesícula, el líquido y el edema pericolecísticos y la presencia de aire en la vesícula o en su pared (colecistitis enfisematosa), aunque su sensibilidad para estos trastornos suele ser mucho menor que la de la ecografía.

La resonancia magnética posee mucha sensibilidad para el diagnóstico de la colelitiasis y los cálculos del colédoco, pero omite los que miden menos de 3 mm. La ecoendoscopia ofrece una visualización excelente de la vesícula biliar y de las vías biliares, pero rara vez es necesario recurrir a ella para la detección de un cálculo en la vesícula biliar. La recogida endoscópica de bilis para el análisis de los cristales ayuda a detectar la microlitiasis que no se observa en la ecografía transabdominal.

El estudio de laboratorio en la colecistitis muestra leucocitosis leve, con 12.000 a 15.000 leucocitos/μl. Sin embargo, muchos pacientes presentan un recuento leucocítico normal. Toda leucocitosis mayor de 20.000 leucocitos/μl obliga a sospechar una complicación de la colecistitis, del tipo de gangrena, perforación o colangitis. También se han observado elevaciones leves de la bilirrubina, fosfatasa alcalina, aminotransferasas y amilasa en el suero en la colecistitis aguda.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

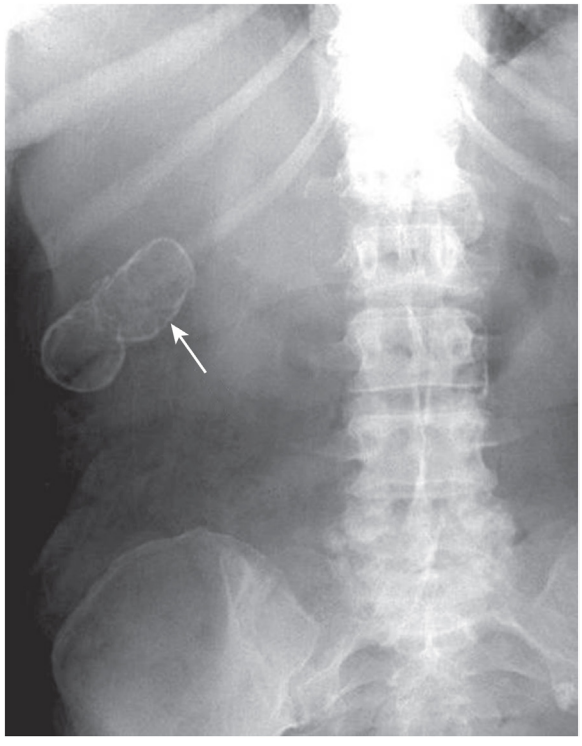

FIGURA 141-4. **Radiografía simple de abdomen con una vesícula en «porcelana». Obsérvese la calcificación de la pared vesicular.**

TRATAMIENTO

El enfoque terapéutico frente a los cálculos biliares depende de los síntomas, de las complicaciones y de la posible presencia de cálculos en el conducto colédoco (fig. 141-5).

Cálculos biliares silentes

Cuanto más tiempo permanezcan silentes los cálculos, menos probabilidad hay de que produzcan síntomas. En una serie amplia, el 20% de los pacientes con cálculos biliares inicialmente silentes experimentaron acontecimientos (el 8% no complicados, el 12%, complicados) tras una mediana de 17 años. Los riesgos aumentaron en las mujeres y en los pacientes con varios cálculos o un cálculo de más de 10 mm. Casi todos los enfermos mostrarán síntomas de la enfermedad antes de sufrir alguna complicación grave. Así pues, la colecistectomía profiláctica no suele estar indicada en caso de colelitiasis asintomática.

De cualquier modo, la colecistectomía profiláctica debe plantearse en determinados grupos de enfermos, incluso si no hay cálculos en la vesícula. La vesícula en «porcelana», con calcificación de la pared vesicular, comporta un riesgo de malignización del 5% o mayor, valor suficientemente alto como para justificar la colecistectomía. Los pacientes con un conducto común largo entre los conductos biliar y pancreático (es decir, anomalías en la unión de los conductos pancreatobiliares; v. más adelante) corren, asimismo, un riesgo importante de sufrir cáncer de la vesícula y precisan una colecistectomía profiláctica. La colecistitis aguda es un trastorno potencialmente mortal de los enfermos inmunodeprimidos, razón por la cual suele recomendarse una colecistectomía profiláctica antes del trasplante de algún órgano importante o en ese mismo momento. Los datos también respaldan la colecistectomía de todo paciente sometido a cirugía bariátrica para adelgazar, aun cuando no exista colelitiasis, puesto que el riesgo de aparición de cálculos con necesidad de colecistectomía durante la fase de adelgazamiento rápido, en el primer año que sigue a la operación, roza el 30%. La colecistectomía profiláctica añade un riesgo de morbimortalidad mínimo a casi todas las operaciones bariátricas[4] y está claramente indicada entre los pacientes con colelitiasis. Algunos enfermos con cálculos silentes en la vesícula también se benefician de la colecistectomía profiláctica. Entre los enfermos con drepanocitosis (cap. 149), por ejemplo, la colecistitis puede precipitar una crisis con un elevado riesgo operatorio. Los cálculos biliares grandes (> 3 cm) se asocian más veces a colecistitis aguda y carcinoma de la vesícula. Las vesículas biliares que contienen cálculos de más de 3 cm de diámetro corren un riesgo 10 veces mayor de sufrir una enfermedad maligna que las que tienen cálculos menores de 1 cm, de modo que la colecistectomía profiláctica podría estar asimismo indicada en estos pacientes.

Cálculos biliares sintomáticos de pacientes ambulatorios

Si bien el tratamiento conservador inicial seguido de la cirugía programada parece razonable en pacientes con síntomas leves,[A1] la cirugía precoz en las primeras 24 h suele preferirse en caso de cólico biliar no complicado. Si los pacientes no presentan un dolor intenso que dure > 15 min, este se localiza en el epigastrio o en el cuadrante superior derecho, irradia hacia la espalda y responde a analgésicos simples, una alternativa razonable podría ser una estrategia conservadora en la que se difiera la intervención quirúrgica.[A2]

La cirugía mayor ambulatoria es tan eficaz y segura como la cirugía del paciente ingresado.[A3] Más del 95% de las colecistectomías se efectúan por vía laparoscópica y el 3% de estas intervenciones programadas se convierten en una técnica abierta en el quirófano. Las contraindicaciones para la cirugía laparoscópica son el sangrado importante y una cirrosis en clase C de Child (cap. 139). Algunos enfermos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o insuficiencia cardíaca graves no toleran el neumoperitoneo necesario para la cirugía laparoscópica, y las operaciones previas sobre el epigastrio aumentan la dificultad o incluso impiden la laparoscopia. Son raras las complicaciones graves de la colecistectomía laparoscópica, la incidencia de fugas por los conductos biliares es del 0,6-1,5% y la de lesiones importantes de los conductos biliares, del 0,3-0,6%. Estos riesgos exceden los de la cirugía abierta, pero la tasa global de mortalidad (< 0,3%) es menor con la cirugía laparoscópica y la recuperación postoperatoria resulta mucho más cómoda. Los resultados de la colecistectomía laparoscópica en los centros con un volumen bajo o alto son similares. La colecistectomía asistida por robot parece alcanzar la misma eficacia que la colecistectomía laparoscópica, aunque se asocia con un incremento importante en el número de complicaciones y en los costes.[5]

Colecistitis litiásica aguda de pacientes ingresados

En los pacientes con un ataque agudo de colecistitis que motive el ingreso hospitalario está indicada la estabilización con líquidos por vía intravenosa (según sea necesario), antibióticos de amplio espectro (p. ej., piperacilina-tazobactam, 3,375 g cada 6 h; o ceftriaxona, 1 o 2 g una vez al día, más metronidazol, 500 mg cada 6 h; o levofloxacino, 500 mg una vez al día, más metronidazol) y analgésicos por vía parenteral (v. tabla 26-4). La duración de la antibioterapia se ajusta según la mejora clínica.

La colecistectomía laparoscópica precoz en los 2 días desde el inicio de los síntomas representa el tratamiento de elección de la colecistitis aguda, salvo que existan contraindicaciones.[A4] Este tipo de cirugía reduce significativamente la morbilidad,[6] la estancia hospitalaria[A5] y el plazo de retorno al trabajo, comparado con la cirugía abierta. Sin embargo, la tasa de conversión a una intervención abierta es del 25%, frente a la tasa del 3% de la cirugía laparoscópica programada. Si el nivel de bilirrubina es inferior a 4 mg/dl y no hay signos de colangitis (es decir, riesgo intermedio de que exista un cálculo en la vía biliar), la colecistectomía inicial con colangiografía intraoperatoria reduce la estancia y las pruebas de imagen de la vía biliar, comparada con la evaluación endoscópica secuencial del colédoco seguida de cirugía, sin aumentar la morbilidad. La colecistectomía subtotal fenestrada o reconstituida laparoscópica constituye una intervención de «rescate» segura en situaciones operatorias difíciles.[7] La colecistectomía subtotal reconstituida, que conserva un pequeño resto de vesícula biliar, puede ofrecer mejores resultados, si bien estas técnicas dependen de los hallazgos intraoperatorios y de la experiencia quirúrgica.[A6]

En los pacientes de alto riesgo cuyo estado médico impida la colecistectomía se prefiere el drenaje endoscópico de la vesícula biliar a la colecistotomía percutánea, con el fin de facilitar un drenaje rápido de la vesícula.[A7,A8] En manos expertas es posible el drenaje mediante una endoprótesis guiada por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) cuando se pueda hacer pasar un medio de contraste y una guía posterior a través del conducto cístico, lo que permite acceder a la vesícula biliar a través de la papila duodenal mayor. La colocación de una endoprótesis metálica entre la vesícula biliar y el tubo digestivo mediante ecoendoscopia es una alternativa que no depende de la presencia de un conducto cístico permeable. Ambas técnicas alcanzan tasas de éxito superiores al 90%, con una mejora en las puntuaciones del dolor y menores índices de reintervención que el drenaje percutáneo.[8]

Sin embargo, si no se observa una clara mejoría en 24 h con dicho drenaje y los antibióticos adecuados, está indicada una laparotomía, porque la ausencia de mejora tras el drenaje percutáneo suele obedecer a una gangrena o perforación de la vesícula biliar. Si la colecistectomía surte éxito y el episodio agudo remite, el paciente puede optar por la colecistectomía o la extracción percutánea de los cálculos y la retirada del tubo de colecistotomía. El momento ideal para una colecistectomía después de la colecistotomía no está bien determinado,[9,10] y casi dos terceras partes de los pacientes tal vez no se sometan a la colecistectomía dentro del mismo año natural.

Las modalidades no quirúrgicas de tratamiento de la colelitiasis se usan muy poco en la actualidad por su escasa eficacia y por la extensa difusión de la colecistectomía laparoscópica. Se puede plantear el tratamiento de disolución de los cálculos por vía oral (p. ej., ácido ursodesoxicólico, 15 mg/kg/día) ante pacientes con cálculos biliares de colesterol, pero los cálculos solo se disuelven por completo en un 40% de las ocasiones y recidivan hasta en la mitad de los pacientes en los 5 años siguientes a la retirada del tratamiento. Por eso se precisa, de ordinario, un tratamiento indefinido. La infusión directa de disolventes orgánicos (éter metilterbutílico) en la vesícula también resulta eficaz solo para los cálculos de colesterol; la tasa de recidiva se parece a la del tratamiento de disolución por vía oral. Se puede plantear la litotricia con ondas de choque extracorpóreas para un cálculo único radiopaco de cualquier tipo con un diámetro de 0,5 a 2 cm, con independencia de su tipo, pero solo un pequeño porcentaje de los enfermos asintomáticos satisfacen estos criterios. En consecuencia, este tratamiento se limita a un grupo extremadamente selecto de pacientes.

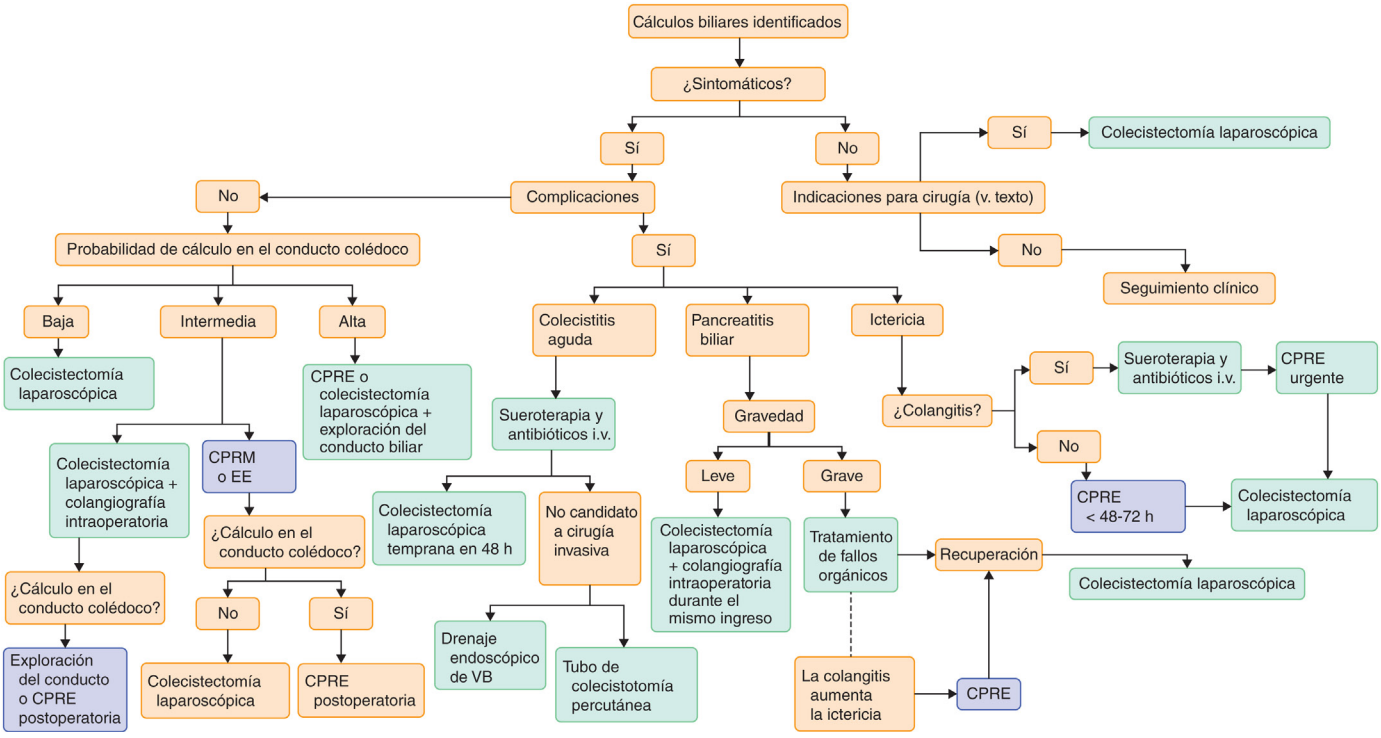

FIGURA 141-5. Algoritmo para el tratamiento de cálculos biliares. CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; CPRM, colangiopancreatografía por resonancia magnética; EE, ecoendoscopia; i.v., intravenoso; VB, vesícula biliar.

PREVENCIÓN

La actividad física moderada y la dieta (rica en fibras, con evitación de los ácidos grasos saturados) reducen el riesgo de colelitiasis. La administración diaria de colecistocinina (3,5 µg) a pacientes que reciben nutrición parenteral total prolongada evita, en ocasiones, la formación de arenilla biliar. El ácido ursodesoxicólico por vía oral (15 mg/kg/día) previene de manera beneficiosa la colelitiasis durante el adelgazamiento rápido y en casos de tratamiento prolongado con somatostatina. No hay datos suficientes sobre la prevención secundaria (es decir, pacientes que ya tienen cálculos biliares) que respalden el uso de ninguna medida conservadora.

Complicaciones de la colecistitis litiásica aguda

Entre las complicaciones de la colecistitis aguda se encuentran el empiema de la vesícula, la colecistitis enfisematosa y la gangrena causante de perforación de la vesícula. Cada una de estas complicaciones comporta una morbimortalidad importante y exige, en consecuencia, una intervención quirúrgica inmediata. Del 1 al 2% de los enfermos con colecistitis aguda sufren la perforación de la vesícula hacia una víscera hueca adyacente, creándose una fístula colecistoentérica; los lugares más habituales son el duodeno (79%) y la flexura hepática del colon (17%). El episodio de colecistitis aguda suele remitir después de la descompresión espontánea de la vesícula una vez formada la fístula. Si un cálculo biliar de gran tamaño llega desde la vesícula hasta el intestino delgado, puede ocasionar una obstrucción mecánica de este último denominada íleo litiásico. El íleo litiásico se da en un 10-15% de las fístulas colecistoentéricas. Los enfermos con íleo por un cálculo biliar presentan signos y síntomas de obstrucción intestinal: náuseas, vómitos y dolor abdominal. En la radiografía de abdomen se aprecian una pequeña distensión intestinal y niveles hidroaéreos y, en ocasiones, indicios del origen de la obstrucción (neumobilia o un cálculo biliar calcificado a distancia de la vesícula). El tratamiento inicial del íleo litiásico consiste en aliviar la obstrucción. Este objetivo se logra, casi siempre, extrayendo el cálculo mediante enterotomía, si bien el cálculo también se puede extraer por endoscopia, dependiendo de su ubicación.

Colecistitis alitiásica aguda

La colecistitis alitiásica aguda, que da cuenta del 5 al 10% de todas las colecistitis agudas, suele afectar a pacientes en estado crítico después de traumatismos, quemaduras, nutrición parenteral prolongada o cirugía mayor extrabiliar (p. ej., reparación de aneurisma abdominal, cirugía extracorpórea). Se ignora todavía la causa de la colecistitis alitiásica aguda, pero se ha atribuido a la estasis de la vesícula con un aumento de la colonización bacteriana e isquemia.

Los síntomas y signos de la colecistitis alitiásica aguda se parecen a los de la colecistitis litiásica aguda, es decir, dolor espontáneo y con la palpación del hipocondrio derecho, fiebre y leucocitosis. A menudo, la enfermedad tiene una evolución más fulminante que la de la colecistitis litiásica aguda y progresa más veces hacia la gangrena, el empiema o la perforación. Si se exceptúa la ausencia de cálculos, los signos ecográficos y de la TC se parecen a los de la colecistitis litiásica, es decir, engrosamiento de la pared de la vesícula y líquido pericolecístico. En la gammagrafía biliar no se rellena la vesícula, pero los falsos positivos (ausencia de llenado de la vesícula sin una colecistitis alitiásica aguda) llegan hasta el 40%.

Se aconseja la colecistectomía urgente una vez establecido el diagnóstico o si la sospecha clínica es elevada, dado que el riesgo de gangrena, perforación o empiema excede del 50%. De ordinario se requiere una colecistectomía, más que una colecistotomía, por más que la colecistotomía percutánea o la colocación endoscópica de una endoprótesis en la vesícula se aconseje a los pacientes que no pueden operarse. La tasa de mortalidad de la colecistitis alitiásica aguda alcanza hasta el 40%, sobre todo por las enfermedades asociadas de estos pacientes.

TRASTORNO FUNCIONAL DE LA VESÍCULA BILIAR

Algunos pacientes presentan síntomas característicos de cólico biliar sin ningún signo de colelitiasis en la ecografía. Si el resto del estudio (p. ej., la bioquímica hepática, las cifras de amilasa y lipasa, la TC e incluso una endoscopia digestiva alta) es normal, se barajará el diagnóstico de un trastorno funcional de la vesícula. La biopatología no se conoce bien, pero es posible que la epidemia de obesidad haya aumentado la acumulación de grasa (colecistoesteatosis) en las paredes vesiculares de la población, reduciendo la capacidad de la vesícula para vaciarse. Ciertos pacientes sufren una obstrucción intermitente a la salida de la vesícula, por espasmo del conducto cístico, mala coordinación entre la contracción de la vesícula y el esfínter de Oddi o dismotilidad de la vesícula. En la gammagrafía con ^{99m}Tc-HIDA estimulada con colecistocinina se infunde colecistocinina por vía intravenosa, una vez llenada la vesícula del radioisótopo marcado con ^{99m}Tc, y se calcula la fracción de eyección de la vesícula 20 min más tarde. Toda fracción de eyección inferior al 35% a los 20 min se considera patológica; la mayoría de estos enfermos muestran signos histopatológicos de colecistitis crónica, pero una fracción de eyección baja de la vesícula no resulta específica de un trastorno funcional (tabla 141-2). La eficacia de la colecistectomía laparoscópica suscita controversia en estos casos; sin embargo, la Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons la aconseja. El porcentaje de pacientes colecistectomizados por un trastorno funcional de la vesícula en EE. UU. ha aumentado en los últimos 15 años desde menos del 5% hasta más del 20%. Además, los pacientes con síntomas de cólico biliar típico y una fracción de eyección de la vesícula biliar marcadamente elevada (es decir, hipercinesia de la vesícula biliar) también pueden beneficiarse de una colecistectomía, incluso si no tienen cálculos biliares.[A9]

TUMORES DE LA VESÍCULA BILIAR

Benignos

Los pólipos de colesterol no son verdaderas neoplasias, sino más bien proyecciones de la mucosa de la vesícula biliar, llenas de colesterol, que sobresalen a la luz. Estos pólipos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 141-2 ESTADOS EN LOS QUE PUEDE DETECTARSE UNA FRACCIÓN DE EYECCIÓN BAJA DE LA VESÍCULA

Trastorno funcional de la vesícula (colecistitis alitiásica crónica)
Obstrucción del conducto cístico
Disfunción del esfínter de Oddi
Personas asintomáticas sanas
Diabetes
Embarazo
Cirrosis
Obesidad
Enfermedad celíaca
Medicación (opiáceos, antagonistas del calcio, anticonceptivos orales, benzodiacepinas, antagonistas de los receptores de la histamina 2)

representan la mitad de todas las lesiones polipoideas de la vesícula, suelen medir menos de 1 cm, se detectan de ordinario de manera casual en los estudios de imagen como defectos inmóviles de llenado, no producen habitualmente síntomas, salvo que se asocien a cálculos, y no se malignizan.

La adenomiosis consiste en una capa muscular hipertrofiada de la vesícula con divertículos de la mucosa denominados senos de Rokitansky-Aschoff. Este estado puede afectar de manera local a la vesícula, sobre todo al fondo, donde se manifiesta como una lesión hemisférica con una depresión central; de manera segmentaria, en forma de estenosis anular; o de manera difusa por toda la pared de la vesícula. No está totalmente clara su causa, pero quizá se deba a un trastorno de la motilidad de la vesícula. La adenomiosis aislada causa síntomas biliares y puede progresar hacia un cáncer de la vesícula, por lo que se aconseja la colecistectomía profiláctica.

Los adenomas de la vesícula son tumores epiteliales benignos con potencial maligno y suelen manifestarse como defectos de llenado solitarios, inmóviles, en la ecografía. Los pólipos menores de 0,5 cm deben someterse a un seguimiento con pruebas de imagen, concretamente ecografía, cada 12 meses, con independencia de su número total. No obstante, los pólipos de mayor tamaño albergan a veces un carcinoma *in situ*, de modo que cuando el pólipo es mayor de 1 cm o el paciente es mayor de 50 años y manifiesta síntomas biliares se aconseja la colecistectomía.

Neoplasias malignas

El cáncer de vesícula es la neoplasia maligna más frecuente del árbol biliar y el quinto cáncer más común del aparato digestivo: cada año se diagnostican en EE. UU. 7.000 casos nuevos (2,5 casos/100.000 habitantes). La edad habitual de comienzo es la sexta o séptima décadas de la vida y con un predominio femenino de 3:1. El cáncer de vesícula es más común entre los norteamericanos nativos, mexicanos, nativos de Alaska e hispanos de América, así como en los residentes de Israel, Chile y norte del Japón.

El cáncer de vesícula, probablemente por la inflamación crónica, se asocia estrechamente a los cálculos biliares, que se detectan en más del 90% de los enfermos. Por otro lado, solo el 1% de los pacientes con cálculos biliares sufren un carcinoma de la vesícula. Los quistes del colédoco comportan un mayor riesgo de neoplasias malignas en todo el árbol biliar, incluida la vesícula, probablemente por el incremento de la estasis, la inflamación crónica y la infección. Entre los pacientes con quistes del colédoco se recomienda la escisión de los extrahepáticos para evitar un cáncer de la vía biliar. En cambio, la esfinterotomía biliar aislada puede resultar suficiente para un quiste extrahepático de tipo III.

Cerca del 90% de los cánceres de vesícula son adenocarcinomas (90% escirros, 5% papilares y 5% coloideos). Los demás son cánceres anaplásicos o de células escamosas. Estos tumores se propagan mediante extensión local e invasión directa de las estructuras vecinas, incluidos el conducto hepático común, el hígado, el duodeno y el colon. La linfa drena los ganglios linfáticos adyacentes y la enfermedad se disemina al hígado y a la superficie peritoneal.

La mayoría de los pacientes (80%) acuden con dolor abdominal de menos de 1 mes de evolución y difícil de distinguir de los síntomas del cólico biliar o de la colecistitis aguda. Muchas veces se acompaña de náuseas y vómitos (50%) y adelgazamiento (40%); la ictericia (30%) es un signo pronóstico desfavorable, que suele denotar una afectación del hilio hepático por el tumor. Hasta el 20% de los cánceres de la vesícula se detectan en la colecistectomía practicada por colelitiasis, mientras que en el 1% de las colecistectomías se observan cánceres incidentales.

El diagnóstico preoperatorio resulta complicado porque los resultados analíticos pueden ser normales o inespecíficos, incluso si la enfermedad avanzada se manifiesta por hipoalbuminemia y anemia. No existe ningún marcador tumoral fidedigno. Los resultados de las pruebas hepáticas se alteran cuando el tumor o las adenopatías periportales se acompañan de obstrucción biliar. La ecografía posee una sensibilidad del 75 al 80% para la detección del cáncer de vesícula, y los signos varían desde una masa luminal compleja hasta el engrosamiento de la pared de la vesícula, una masa polipoidea o cálculos biliares. La ecografía Doppler tiene una sensibilidad y una especificidad del orden del 80% para el diagnóstico de cáncer de la vesícula biliar. El diagnóstico se ve respaldado por la detección del flujo de color dentro de la lesión, pero su ausencia no descarta la neoplasia maligna.[11] Las imágenes transversales de la TC o de la resonancia magnética detectan la extensión de la enfermedad, incluso las metástasis regionales y remotas. La ecoendoscopia ayuda a establecer el grado de invasión local y afectación ganglionar, pero rara vez se precisa para el estudio preoperatorio. La CPRE está indicada solo en los pacientes con signos clínicos de obstrucción biliar si se plantea la colocación de una endoprótesis para paliar la ictericia.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Los pacientes con cálculos biliares mayores de 3 cm corren un riesgo 10 veces mayor de cáncer de la vesícula, por lo que se planteará la colecistectomía profiláctica, incluso ante casos asintomáticos. La vesícula en «porcelana», con calcificación difusa de la pared, es otra indicación de la colecistectomía del enfermo asintomático, debido al mayor riesgo de cáncer. La colecistectomía también está indicada ante un pólipo de la vesícula mayor de 1 cm, quistes del colédoco diferentes al tipo III, anomalías de la unión pancreatobiliar y adenomiosis vesicular.

Las tasas de resecabilidad del cáncer vesicular varían entre el 15 y el 30%. Cuando el tumor no se extiende más allá de la lámina propia de la pared de la vesícula biliar (T1a), la colecistectomía simple puede resultar curativa, con una tasa de supervivencia cercana al 100% a los 5 años.[12] Los tumores que afectan a la capa muscular propia (T1b) pueden acceder al sistema linfático y asociarse a metástasis ocultas. Las recomendaciones actuales para los cánceres pT1b comprenden una estadificación quirúrgica completa con laparoscopia, linfoadenectomía portal, evaluación de los márgenes del conducto quístico y escisión parcial del hígado central. Los tumores que penetran en el espesor de la pared de la vesícula (estadio II/III) precisan una resección más extensa (colecistectomía, hepatectomía central parcial, disección ganglionar). Los tumores en estadio II (sin invasión más allá de la serosa de la vesícula) se asocian a una tasa de supervivencia a los 5 años hasta del 60-80%, mientras que los del estadio III alcanzan una supervivencia a los 5 años del 25%. La supervivencia mediana de la enfermedad irresecable (estadio IV) suele ser inferior a 6 meses. No se ha demostrado que la radioterapia surta efecto, mientras que los regímenes de quimioterapia en la enfermedad irresecable (generalmente similares a los regímenes para el cáncer de páncreas [cap. 180]) se asocian con tasas de respuesta de aproximadamente el 20%. La capecitabina (1.250 mg/m^2 dos veces al día en los días 1 a 14 de un ciclo de 21 días, durante ocho ciclos) parece mejorar la supervivencia global en pacientes con cáncer sometido a resección cuando se utiliza como tratamiento auxiliar;[A10] por su parte, la quimioterapia de segunda línea con FOLFOX (ácido folínico, fluorouracilo y oxaliplatino) conduce a un aumento clínicamente significativo en las tasas globales de supervivencia a 6 y 12 meses después de la progresión a cisplatino y gemcitabina.[A11] En un subconjunto de pacientes, los tratamientos dirigidos a moléculas pueden servir de ayuda.[13] Debido a la presentación tardía de la enfermedad y a la propagación tumoral en el momento del diagnóstico, la tasa de supervivencia a los 5 años es inferior al 10%.

CONDUCTOS BILIARES

CÁLCULOS DEL COLÉDOCO

BIOPATOLOGÍA

Los cálculos del colédoco, o coledocolitiasis, se clasifican como primarios o secundarios. Los cálculos primarios aparecen de nuevo en el interior del conducto biliar, mientras que los secundarios se producen en la vesícula y pasan después al colédoco. Más del 85% de todos los cálculos del colédoco son secundarios en el mundo occidental. Los cálculos primarios ocurren, habitualmente, en trastornos asociados a la estasis biliar (p. ej., estenosis biliares benignas, colangitis esclerosante, quistes del colédoco, divertículos periampulares), que fomentan el sobrecrecimiento bacteriano con la desconjugación subsiguiente de la bilirrubina y la descomposición de los lípidos biliares, todo lo cual determina la aparición de cálculos pigmentarios pardos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los cálculos del colédoco se descubren de manera casual en el 5-12% de los casos al realizar el estudio de una colelitiasis o de una probable colecistitis. Resulta difícil saber si los cálculos presentes en el colédoco son asintomáticos cuando el paciente acude solo con dolor biliar, puesto que el dolor puede originarse por cálculos provenientes de la vesícula o del colédoco. Más de la mitad de los pacientes con cálculos retenidos en el colédoco experimentan síntomas recidivantes a lo largo de un período de seguimiento de 6 meses a 13 años y el 25% de ellos sufren complicaciones graves.

Los síntomas y signos clínicos habituales de los cálculos del colédoco consisten en dolor en epigastrio o hipocondrio derecho, fiebre e ictericia (la denominada tríada de Charcot). El dolor puede ser leve o intenso y los episodios graves deben separarse de otros trastornos potencialmente mortales. Ciertos pacientes acuden con una ictericia indolora y adelgazamiento, que remeda una enfermedad pancreatobiliar maligna (cap. 180).

DIAGNÓSTICO

Los pacientes con colangitis, acompañada o no de pancreatitis (cap. 130), suelen tener una elevación de las aminotransferasas en el suero. La bilirrubina sérica casi siempre es inferior a 15 mg/dl en la coledocolitiasis, porque la mayoría de los cálculos del colédoco producen una obstrucción biliar incompleta e intermitente. En casos inusitados, las aminotransferasas séricas se elevan muchísimo (hasta 2.000 UI/l), simulando una hepatitis viral aguda.

Pese a que la ecografía constituye la prueba inicial más habitual ante la sospecha de cálculos en la vesícula biliar, su sensibilidad para la detección de los cálculos del colédoco es baja (25-60%), en parte porque el colédoco no siempre se dilata con una obstrucción aguda. La TC revela cálculos calcificados en el colédoco (fig. 141-6) y su sensibilidad solo es un poco mayor en este caso. De todas maneras, la TC ayuda a detectar otras posibles causas de obstrucción biliar (p. ej., masa) y complicaciones locales, como un absceso hepático (cap. 137). La colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) y la ecoendoscopia detectan los cálculos del colédoco con una precisión parecida a la de la CPRE (fig. 141-7). Dados los riesgos potenciales relacionados con la intervención, hoy la CPRE se reserva a los pacientes con una enfermedad biliar confirmada o altamente probable que pueda requerir una intervención terapéutica.

TRATAMIENTO

Habida cuenta de las graves complicaciones potenciales de la coledocolitiasis (es decir, colangitis, pancreatitis),[14] en general se precisa un tratamiento específico, con independencia de los síntomas. Del 85 al 90% de los cálculos del colédoco se pueden extraer mediante CPRE –dilatación habitual con balón y extracción con cesta tras la esfinterotomía endoscópica biliar–; la tasa de complicaciones, entre otras, pancreatitis, sangrado, colangitis, colecistitis y perforaciones, es menor del 10%. Existen datos discordantes acerca de si los pacientes asintomáticos tienen un mayor riesgo de pancreatitis posterior a una CPRE que los que presentan cálculos biliares sintomáticos.[15-17] La dilatación endoscópica de la desembocadura biliar en el duodeno sin esfinterotomía reduce algunas complicaciones agudas, pero aumenta el riesgo de pancreatitis y puede motivar nuevas intervenciones posteriores.[18]

De ordinario, un 10-15% de los cálculos del colédoco que no se logran extraer con la CPRE convencional miden más de 1,5 cm, están impactados o se ubican encima de una estenosis.[19] Entre los tratamientos alternativos se encuentran el uso de balones de dilatación de gran diámetro (de 12 a 18 mm)[A12] y la fragmentación mediante litotricia mecánica o electrohidráulica. Cuando no se logren extraer por completo los cálculos mediante endoscopia, hay que colocar endoprótesis para asegurar un drenaje biliar adecuado e impedir la recidiva sintomática mientras se aguarda el tratamiento ulterior. La colocación de endoprótesis biliares de larga duración está también indicada si el paciente sufre enfermedades asociadas graves que impidan la cirugía o la endoscopia repetida.

En condiciones ideales, los enfermos con cálculos concomitantes en la vesícula y el colédoco han de tratarse mediante una colecistectomía laparoscópica y exploración del colédoco en la misma sesión, antes que con una CPRE seguida de colecistectomía.[A13] Sin embargo, solo una minoría de los cirujanos son capaces de proceder a la exploración laparoscópica satisfactoria del colédoco, por lo que casi siempre se recomienda la exploración abierta del colédoco si no surte efecto el abordaje endoscópico y laparoscópico. Una novedosa intervención laparoendoscópica combinada, en la que la CPRE se facilita mediante el paso de una guía por el conducto cístico y el colédoco hasta el duodeno durante la colecistectomía, es tan eficaz como las intervenciones en dos tiempos para eliminar cálculos de la vía biliar, con menos pancreatitis, morbilidad más baja y menor estancia hospitalaria, aunque la duración de la intervención es mayor.[A14]

Complicaciones de los cálculos en el colédoco

La *colangitis* es una enfermedad potencialmente mortal causada por la infección bacteriana de la bilis obstruida. Si la presión intraductal se eleva lo suficiente como para que refluyan las bacterias o las endotoxinas a la sangre, se produce toxicidad sistémica. Del 80 al 90% de los casos de colangitis agudas obedecen a coledocolitiasis, y el resto, a estenosis biliares benignas (p. ej., colangitis esclerosante primaria, pancreatitis crónica, lesión postoperatoria del colédoco o estrechamiento en una anastomosis) o una obstrucción biliar maligna, casi siempre tras la instrumentación endoscópica y colocación de endoprótesis. En algunas regiones del mundo, la obstrucción biliar por parásitos (p. ej., *Ascaris;* cap. 327) se manifiesta como colangitis. Las bacterias más habituales son bacilos gramnegativos y estreptococos, pero los enterococos son frecuentes en caso de oclusión de endoprótesis biliares. El tratamiento antibiótico inmediato (p. ej., ceftriaxona por vía intravenosa, de 1 a 2 g una vez al día; ampicilina-sulbactam, de 1,5 a 3 g cada 6 h; piperacilina-tazobactam, 3,375 g cada 6 h; ciprofloxacino, 400 mg dos veces al día, o levofloxacino, 500 mg por vía oral una vez al día) es esencial y, en general, permite el tratamiento conservador con descompresión biliar endoscópica en un plazo de 24 a 48 h.[A15] De cualquier modo, si no se aprecia mejoría en unas horas, está indicada la descompresión urgente. Las ventajas de la CPRE comprenden la posibilidad de delimitar la causa de la obstrucción, la obtención de bilis para cultivo y la descompresión rápida y definitiva del árbol biliar mediante la extracción del cálculo o la colocación temporal de una endoprótesis si no se extrae el cálculo. No está indicada la colocación sistemática de endoprótesis si se logra extraer el cálculo, a menos que se dude de la idoneidad del drenaje biliar.

La pancreatitis biliar aguda da cuenta de hasta la mitad de los casos de pancreatitis aguda en los países occidentales (cap. 130). La mayoría de los enfermos responden de inmediato a las medidas conservadoras, pero algunos experimentan una pancreatitis grave. La CPRE temprana con esfinterotomía biliar y extracción del cálculo (fig. 141-8) parecería una opción terapéutica atractiva, pero la CPRE temprana no reduce la mortalidad ni las complicaciones, salvo que exista una obstrucción biliar o una clara evidencia de colangitis.[A16] Tras la recuperación del episodio de pancreatitis biliar se aconseja la colecistectomía laparoscópica con colangiografía intraoperatoria, a ser posible durante el mismo ingreso hospitalario para evitar nuevos episodios.[A17] Si se detecta un cálculo en el colédoco en la colangiografía intraoperatoria, se puede proceder a la exploración laparoscópica o abierta del colédoco, con extracción del cálculo, que proporciona un resultado muy satisfactorio en manos experimentadas, o bien a una CPRE postoperatoria para extraer cualquier cálculo retenido.[A18]

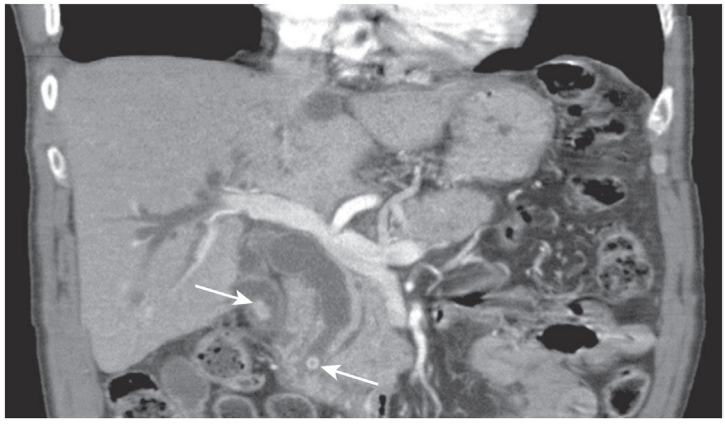

FIGURA 141-6. Tomografía computarizada de cálculos biliares calcificados y un cálculo distal en el colédoco.

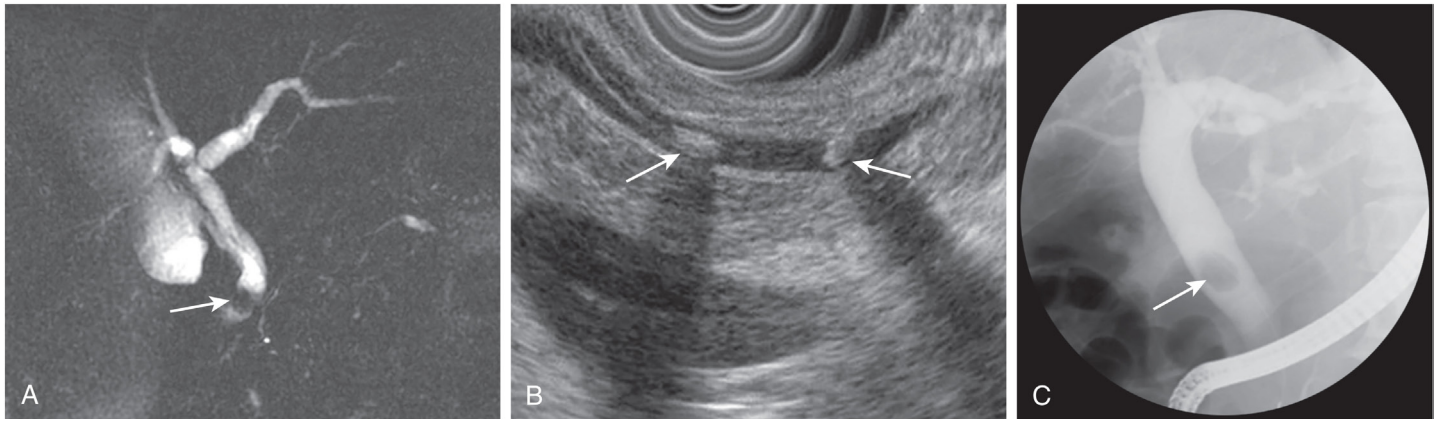

FIGURA 141-7. Cálculos en el colédoco observados mediante colangiopancreatografía por resonancia magnética (A), ecoendoscopia (B) y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (C).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

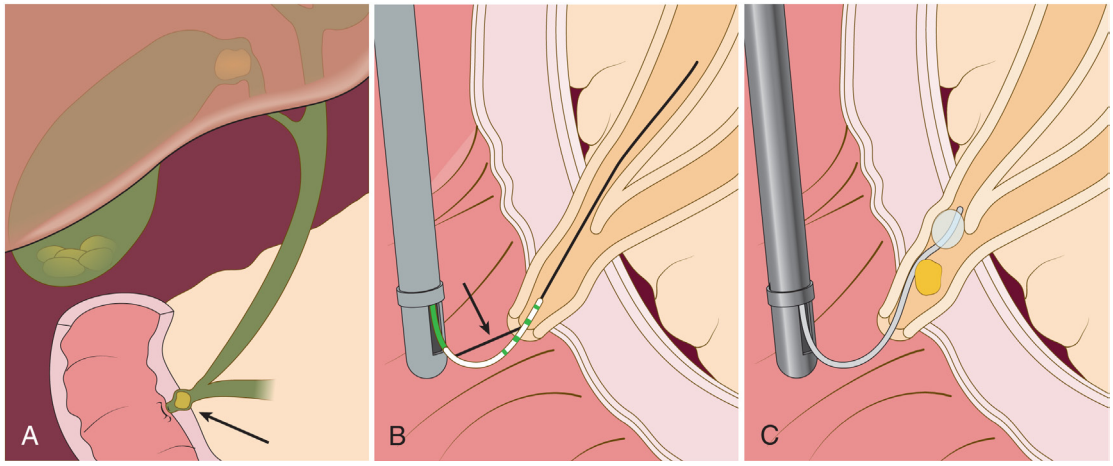

FIGURA 141-8. **A. Un cálculo, impactado en la porción distal del colédoco, está produciendo una pancreatitis biliar; se observan también cálculos en la vesícula. B. Resultado de esfinterotomía biliar. C. Extracción posterior del cálculo mediante arrastre con balón.**

PREVENCIÓN

Hasta el 25% de los enfermos experimentan una coledocolitiasis recidivante, conserven o no la vesícula, pero todavía se ignora qué porcentaje de estos cálculos recidivantes representan, en verdad, cálculos residuales no detectados de un episodio anterior. Los factores de riesgo para la recidiva de la coledocolitiasis comprenden un conducto biliar extrahepático dilatado (≥ 13 mm) y divertículos periampulares, probablemente porque se incrementa la estasis biliar. La detección y el tratamiento de las estenosis biliares, la estenosis papilar y los cálculos biliares de pacientes con la vesícula *in situ* resultan fundamentales para prevenir las recidivas. Por desgracia, ninguno de los tratamientos profilácticos ha surtido efecto, aunque el ácido ursodesoxicólico (15 mg/kg/día) parece disminuir el riesgo de cálculos biliares durante el adelgazamiento.

ESTENOSIS BILIARES BENIGNAS

Las estenosis postoperatorias de los conductos biliares extrahepáticos se producen después del 0,25 al 1% de las colecistectomías. La mayoría de estas lesiones se manifiestan por anomalías de las pruebas de función hepática, ictericia obstructiva y colangitis de 2 a 3 meses después de la cirugía, aunque a veces la presentación se retrase. La colangiografía revela, de ordinario, un estrechamiento corto y liso cerca del muñón del conducto cístico con dilatación ductal proximal (fig. 141-9). Las estenosis hay que redilatarlas por norma y las endoprótesis se deben cambiar en intervalos de 3 a 4 meses durante 8 a 12 meses hasta que la luz estenosada quede prácticamente tan abierta como el conducto biliar que la sigue. Cerca del 80% de los enfermos obtienen buenos resultados. Las endoprótesis metálicas autoexpandibles cubiertas son tan buenas como varias endoprótesis plásticas a la hora de resolver las estenosis; para lograr la remisión se necesitan menos intervenciones de CPRE.[A19] Sin embargo, algunos acaban precisando una derivación bilioentérica. Las estenosis con una longitud superior a 2 cm, aquellas con clips firmemente insertados a través del conducto o las asociadas con segmentos ductales resecados exigen una intervención quirúrgica.

Las estenosis intrapancreáticas del colédoco, que se dan del 3 al 46% de los enfermos con pancreatitis crónica, pueden determinar una cirrosis biliar secundaria o colangitis recidivantes. La intervención está claramente indicada ante las complicaciones de colangitis e ictericia, casi siempre mediante CPRE y colocación de endoprótesis. Si no hay colangitis ni ictericia, suele aconsejarse la reparación quirúrgica o la descompresión biliar endoscópica con colocación de varias endoprótesis de plástico (fig. 141-10), siempre que la fosfatasa alcalina alcance sistemáticamente más del doble del límite alto de la normalidad durante un período de observación de 6 meses. Las estenosis biliares que complican el trasplante de hígado (cap. 140) suelen tratarse de manera similar con buenos resultados.

El síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) afecta con frecuencia al hígado, si bien se ha referido también una colangiopatía rápidamente progresiva.[20] La patogenia de este trastorno aún no se conoce bien, y en la actualidad no se dispone de opciones terapéuticas específicas.

COLANGIOHEPATITIS ORIENTAL

La colangitis recidivante con hepatolitiasis tiene una prevalencia mayor del 10% en algunas regiones de Asia oriental, sobre todo en Taiwán, debido a la infección por *Ascaris lumbricoides* (cap. 327) y *Clonorchis sinensis* (cap. 326). Este trastorno da lugar a estenosis locales y dilatación del árbol biliar intrahepático. La estasis biliar y la infección bacteriana subsiguiente explican la formación de cálculos pardos. Casi todos los pacientes sufren colangitis recidivantes, pero también puede aparecer un colangiocarcinoma. El diagnóstico se establece por ecografía o TC. El tratamiento se basa en la administración intravenosa de líquidos y antibióticos. Habitualmente, el tratamiento preferido suele ser la extracción endoscópica de los cálculos, pero en ocasiones se precisan la resección quirúrgica localizada y antibióticos adaptados a los microorganismos cultivados.

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

DEFINICIÓN

La colangitis esclerosante primaria es una enfermedad colestásica crónica que se caracteriza por inflamación fibrótica de los segmentos de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos.[21] Da lugar a un estrechamiento progresivo de la luz ductal y, en última instancia, se manifiesta por episodios recidivantes de colangitis ascendentes o, por el contrario, progresa hacia una cirrosis biliar secundaria con las complicaciones consiguientes. El colangiocarcinoma (cap. 181) es una complicación temible, con una incidencia del 25 al 40% en la autopsia o el trasplante de hígado.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia real de la colangitis esclerosante primaria se ignora, pero, de acuerdo con los cálculos actuales, se da en entre 0,2 y 8,5 por 100.000 habitantes en EE. UU. La prevalencia en poblaciones con enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127) es mucho más alta. Existe un predominio masculino de 2:1, y la edad al diagnóstico es de 32 a 40 años por término medio. Sin embargo, se ha descrito colangitis esclerosante en lactantes, niños y ancianos.

BIOPATOLOGÍA

La causa de la colangitis esclerosante primaria y los mecanismos responsables de su progresión se desconocen. Sin embargo, se sospechan causas autoinmunitarias y genéticas por su frecuente asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal y la mayor prevalencia del haplotipo HLA B8, DR3. Datos obtenidos del estudio de microbios fecales y asociados a la mucosa apuntan a que los pacientes con colangitis esclerosante primaria albergan un microbioma intestinal anómalo. Casi dos tercios de los enfermos con colangitis esclerosante primaria sufren colitis ulcerosa o colitis de Crohn y rara vez se asocia a enfermedad de Crohn limitada al intestino delgado. No obstante, tan solo del 1 al 13% de los enfermos con colitis son diagnosticados de colangitis esclerosante primaria en algún momento de su vida. Los familiares en primer grado de los enfermos con colangitis esclerosante primaria corren un riesgo de 9 a 39 veces mayor de sufrir la enfermedad.

El examen anatomopatológico de las zonas estenosadas de los segmentos de los conductos biliares revela un engrosamiento difuso con un infiltrado por células inflamatorias. Los rasgos más característicos de la biopsia consisten en proliferación de los conductos biliares, fibrosis periductal, inflamación periductal y destrucción de los conductos biliares. La colangitis obliterante con un infiltrado por células inflamatorias crónicas y fibrosis periductular en «capas de cebolla» se asocia estrechamente a la colangitis esclerosante primaria, pero pocas veces se observa en las muestras de biopsia. Dada la naturaleza segmentaria de la enfermedad y la posible ausencia de afectación intrahepática importante, el aspecto histológico de la colangitis esclerosante primaria varía y puede remedar una obstrucción biliar extrahepática, una hepatitis crónica activa o, en pocas ocasiones, una cirrosis biliar primaria.

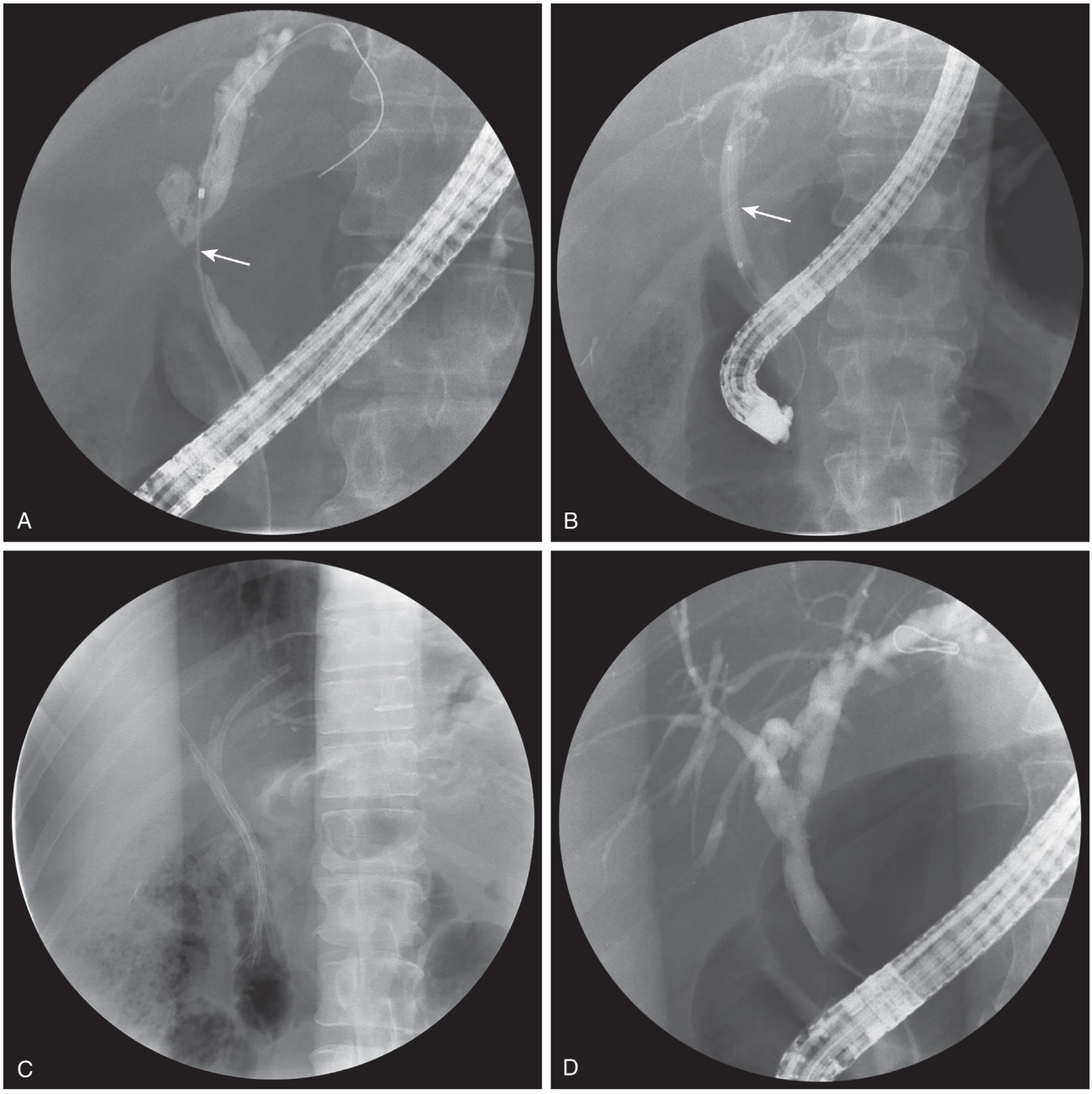

FIGURA 141-9. **Imágenes de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica de un paciente que acudió con ictericia indolora 8 meses después de la colecistectomía. A.** Estenosis benigna del colédoco. **B.** Dilatación con balón de la estenosis. **C.** Colocación de varias endoprótesis. **D.** Desaparición de la estenosis al cabo de 1 año.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Casi todos los pacientes con colangitis esclerosante primaria se encuentran asintomáticos en el momento de la presentación y son identificados tras el estudio de una fosfatasa alcalina elevada (cap. 133).[22] En conjunto, el 90% tiene una fosfatasa alcalina elevada, con elevación leve e inconstante de las aminotransferasas séricas. La fatiga, la anorexia, el malestar general y el adelgazamiento se ven con frecuencia, pero se atribuyen a veces de manera errónea a la enfermedad inflamatoria intestinal. El enfermo presenta signos o síntomas de hepatopatía colestásica, como prurito, dolor epigástrico y fiebre. La bilirrubina sérica solo se eleva en el 40% de los pacientes en el momento de la presentación. Algunos enfermos muestran anemia, hipoalbuminemia o hipergammaglobulinemia; la prolongación del índice normalizado internacional hace pensar en una obstrucción biliar o en una disfunción de la síntesis. Cerca del 90% de los casos tienen anticuerpos perinucleares contra el citoplasma de los neutrófilos que, no obstante, resultan inespecíficos y también se observan en la colitis ulcerosa (cap. 127) y en la hepatitis autoinmunitaria (cap. 135). Los anticuerpos antinucleares o antimúsculo liso se dan en el 25% de los casos, pero no son específicos; la positividad de los anticuerpos antimitocondriales apunta al diagnóstico de colangitis biliar primaria.

DIAGNÓSTICO

Se precisa la colangiografía para llevar a cabo el diagnóstico de la colangitis esclerosante primaria (fig. 141-11).[23] En general, se prefiere la CPRM, aunque puede estar indicada la CPRE si la primera no resulta concluyente, sobre todo si la enfermedad se confina a los pequeños conductos intrahepáticos. La utilidad de la biopsia es imprecisa, dada la naturaleza segmentaria de la enfermedad y la superposición de los rasgos histológicos con otros trastornos. Las estenosis multifocales difusas suelen resultar cortas y los segmentos normales o dilatados interpuestos otorgan un aspecto arrosariado. Otros datos habituales de la colangiografía son seudodivertículos, irregularidades murales y cálculos y arenilla biliares. Las causas secundarias de colangitis esclerosante abarcan obstrucción (postoperatoria, colangiopatía autoinmunitaria, coledocolitiasis y colangitis piógena recidivante), isquemia (infusión del quimioterápico 5-fluorouracilo en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

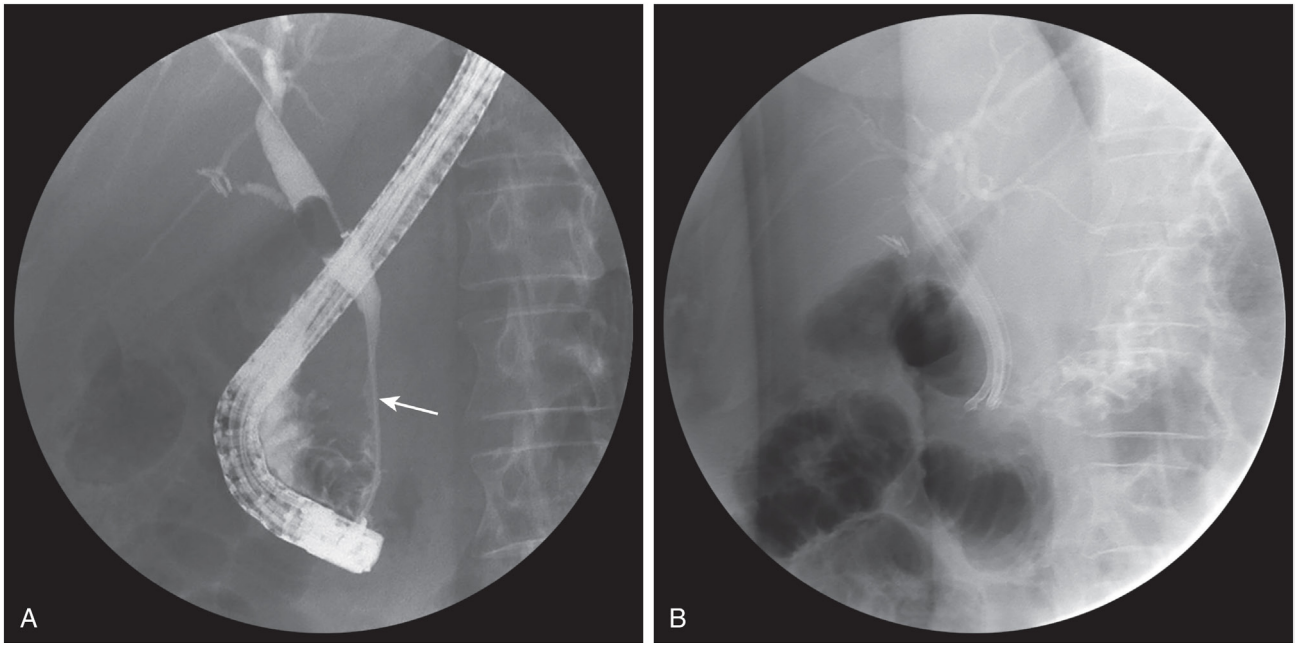

FIGURA 141-10. Imágenes de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica de un paciente con antecedentes de abuso de alcohol que acudió por prurito y presentaba una elevación llamativa de la concentración de fosfatasa alcalina. A. Se detecta una estenosis lineal de la porción distal del colédoco *(flecha)*. **B.** Se han colocado cuatro endoprótesis a través de la estenosis.

la arteria hepática, radioterapia y hemoglobinuria paroxística nocturna) y neoplasias (colangiocarcinoma, hepatocarcinoma, linfoma y metástasis).

TRATAMIENTO

La colestasis crónica de la colangitis esclerosante primaria se puede tratar con colestiramina (4 a 8 g/día), ácido ursodesoxicólico (15 mg/kg/día), rifampicina (300 a 600 mg/día) o fenobarbital (30 a 120 mg/día) con un éxito moderado. El ácido obeticólico, que es un potente agonista del receptor X farnesoide aprobado para el tratamiento de colangitis biliar primaria (en dosis de 5-10 mg una vez al día), reduce las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina en pacientes con colangitis esclerosante primaria, aunque se desconocen sus efectos sobre la progresión de la enfermedad.[A20] Otro agonista del receptor X farnesoide, el cilofexor, ha mostrado resultados prometedores en pacientes que presentan una colangitis esclerosante primaria de grandes conductos.[A21] Las carencias de vitaminas liposolubles (cap. 199) han de corregirse. La prevalencia de la osteoporosis (cap. 225) en la colangitis esclerosante primaria oscila entre el 4 y el 10%, de modo que se precisa una densitometría ósea en el momento del diagnóstico y después cada 2 o 3 años. La suplementación con vitamina D y calcio por vía oral parece razonable incluso si no existe una carencia sintomática. El tratamiento con bisfosfonatos (cap. 225) se reserva para los pacientes con osteoporosis confirmada. Lamentablemente, ningún tratamiento conservador detiene la progresión de la enfermedad; el ácido ursodesoxicólico, la D-penicilamina, los corticoides, la ciclosporina, el metotrexato y la colchicina se han mostrado ineficaces y no mejoran la supervivencia ni retrasan el tiempo hasta el trasplante de hígado. Se ignora si el tratamiento endoscópico repetido, para mantener la permeabilidad de la vía biliar, mejora los resultados, aunque los pacientes con una estenosis dominante pueden beneficiarse del mismo.[24] Por otra parte, las endoprótesis a corto plazo no ofrecen resultados superiores a la dilatación con balón y se asocian con una frecuencia significativamente mayor de episodios adversos relacionados con el tratamiento (p. ej., colangitis, pancreatitis).[25]

El trasplante de hígado (cap. 140) es el único tratamiento potencialmente curativo. Las tasas de supervivencia al cabo de 1 y de 5 años rondan el 90 y el 80%, respectivamente. La colangitis esclerosante primaria puede recidivar en el 15-20% de los enfermos que reciben un trasplante de hígado.

PRONÓSTICO

La historia natural de la colangitis esclerosante primaria varía y no se conoce bien. Los enfermos asintomáticos presentan un pronóstico mucho más favorable que los sintomáticos y las tasas actuariales de supervivencia a los 10 años llegan al 80 y 50%, respectivamente. La mediana de la supervivencia hasta la muerte o el trasplante de hígado de los enfermos sintomáticos es de 9 años, frente a 12-18 años para todos los pacientes con colangitis esclerosante primaria, al margen de los síntomas. Al parecer, la elevación de la bilirrubina sérica y la hepatomegalia se correlacionan con un pronóstico desfavorable, mientras que el aspecto colangiográfico, la presencia o ausencia de enfermedad inflamatoria intestinal y la edad del paciente no lo hacen. El colangiocarcinoma (cap. 181) es una complicación temible de la colangitis esclerosante primaria y el riesgo resulta mayor, en principio, para aquellos con colitis ulcerosa de larga evolución y cirrosis.



FIGURA 141-11. Colangiopancreatografía por resonancia magnética, en la que se aprecian los rasgos colangiográficos característicos de la colangitis esclerosante primaria. Obsérvense el segmento estenosado del colédoco *(flecha)*, las estenosis difusas y los segmentos dilatados de varios conductos biliares intrahepáticos con el clásico aspecto «arrosariado».

QUISTES DEL COLÉDOCO Y ANOMALÍA EN LA UNIÓN DE LOS CONDUCTOS PANCREATOBILIARES

Los quistes del colédoco son anomalías poco frecuentes del árbol biliar que se manifiestan por la dilatación quística de los conductos intrahepáticos o extrahepáticos (o ambos). Su incidencia es de 1 por 100.000 a 150.000 nacimientos en las poblaciones occidentales y 1 por 1.000 en las asiáticas. Existe un predominio femenino de 3:1 a 4:1. Estos quistes

TABLA 141-3 CLASIFICACIÓN DE LOS QUISTES DEL COLÉDOCO

TIPOS	DESCRIPCIÓN	PORCENTAJE DE QUISTES DEL COLÉDOCO
I	Dilatación fusiforme, segmentaria y difusa, del colédoco	50-80%
II	Divertículo del colédoco	2%
III	Dilatación de la porción intraduodenal del colédoco	1,4-5%
IVa	Múltiples quistes intrahepáticos y extrahepáticos	15-35%
IVb	Múltiples quistes extrahepáticos	
V (enfermedad de Caroli)	Dilataciones solitarias o múltiples de los conductos intrahepáticos	20%
VI	Dilatación del conducto cístico entre el cuello de la vesícula biliar y el conducto hepático común	Poco frecuente

(e-fig. 141-1) suelen afectar solo al árbol biliar extrahepático, pero pueden presentarse como divertículos de la vía biliar extrapancreática, afectar únicamente a la porción intraduodenal del colédoco o manifestarse como múltiples quistes intrahepáticos y extrahepáticos (tabla 141-3). La anomalía de la unión de los conductos pancreatobiliares (e-fig. 141-2) se asocia con frecuencia a los quistes del colédoco, pero puede darse de manera aislada, sobre todo en las poblaciones asiáticas.

Los pacientes con coledococeles suelen experimentar cólico biliar, colangitis, ictericia o pancreatitis no filiada. El reflujo biliar también determina pancreatitis aguda o predispone a los cánceres de la vía biliar.

La colangiografía, a ser posible mediante CPRE, es la referencia diagnóstica, pero la CPRM también delimita la anatomía de manera incruenta. Ante el mayor riesgo de aparición de cánceres de la vía biliar, suele aconsejarse como tratamiento la resección de los quistes (incluida la colecistectomía), que no elimina completamente el riesgo.[26]

FÍSTULA BILIAR

La fístula biliar representa una lesión de un conducto biliar y suele constituir una complicación de la colecistectomía, la exploración del colédoco, una lesión quirúrgica inadvertida de la vía biliar o una infección local. En raras ocasiones, las fístulas biliares se deben a una enfermedad biliar no tratada de larga duración. Tras la difusión de la colecistectomía laparoscópica ha aumentado la incidencia de lesiones de los conductos biliares, incluida la fístula biliar, pero sigue resultando inferior al 0,5% en la mayoría de las series publicadas.

Las fugas postoperatorias por los conductos biliares suelen manifestarse en la semana siguiente a la operación, y los enfermos acuden con dolor abdominal (90%), hipersensibilidad (80%), fiebre (75%), náuseas y vómitos (50%) e ictericia (40%). Pocas veces se detecta clínicamente ascitis. Las pruebas bioquímicas casi siempre resultan inespecíficas: elevación variable de los analitos hepáticos en el suero y del recuento leucocítico.

Si se sospecha una fístula biliar, suele solicitarse una ecografía o una TC de abdomen en busca de biloma o una gammagrafía hepatobiliar para diagnosticar la fuga. Sin embargo, la CPRE es la prueba más sensible para detectar las fístulas biliares. Las modalidades de tratamiento de las fugas biliares abarcan los drenajes o endoprótesis biliares colocados por vía percutánea o endoscópica y el drenaje y la reparación quirúrgicos de la fuga.

SÍNDROMES DE LOS CONDUCTOS BILIARES EVANESCENTES

El síndrome de los conductos biliares evanescentes se caracteriza por la escasez de conductos biliares intrahepáticos, una fosfatasa alcalina elevada y colestasis. Las causas son la colangitis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria, la hepatitis autoinmunitaria (cap. 135), la enfermedad del injerto contra el huésped, el rechazo crónico del trasplante de hígado (cap. 140), la isquemia, la quimioterapia intrahepática, la toxicidad farmacológica (p. ej., ampicilina, amoxicilina, flucloxacilina, eritromicina, tetraciclina, doxiciclina, cotrimoxazol), la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (cap. 359), la sarcoidosis (cap. 83) y la histiocitosis. El ácido ursodesoxicólico (15 mg/kg/día) puede incrementar el flujo biliar, pero el trastorno progresa de manera inexorable hacia la cirrosis biliar, que en última instancia requiere un trasplante de hígado.

COLANGITIS BILIAR PRIMARIA

La colangitis biliar primaria, anteriormente conocida como cirrosis biliar primaria, es una colangiopatía autoinmunitaria obliterante que afecta a los conductos biliares de pequeño y mediano tamaño y que evoluciona lentamente a lo largo de un decenio aproximadamente. Al obliterarse los conductos, el enfermo presenta colestasis, fibrosis y, al final, insuficiencia hepática.[27]

EPIDEMIOLOGÍA

Cerca del 95% de las colangitis biliares primarias afectan a mujeres y la edad de inicio varía entre los 20 y los 60 años. La incidencia de la enfermedad parece estar aumentando. La incidencia anual estimada en EE. UU. es de 4,5 por 100.000 habitantes y año para las mujeres y de 0,7 para los hombres. Dada la limitada esperanza de vida de los enfermos afectados, la prevalencia de la colangitis biliar primaria ajustada por edades y sexos se aproxima a 65 por 100.000 en las mujeres y a unos 12 por 100.000 en los hombres.

BIOPATOLOGÍA

Aunque el mecanismo de destrucción progresiva de los pequeños conductos interlobulillares se desconozca, la colangitis biliar primaria se considera una enfermedad autoinmunitaria. Los estudios pangenómicos revelan una asociación con HLA, la interleucina 12A y variantes de la interleucina 12RB2, lo que hace pensar que la señalización a través de la interleucina 12 reviste importancia. La enfermedad progresa despacio y acaba produciendo una cirrosis biliar, hipertensión portal e insuficiencia hepática. Los signos histológicos clásicos son granulomas no caseificantes y escasez de conductos biliares en los tractos portales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas más habituales son fatiga (50%), que puede resultar debilitante y no se relaciona con el grado de la hepatopatía de base, y prurito (30%), si bien la mitad de los enfermos se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico. Muchos enfermos acuden inicialmente al dermatólogo por prurito, que se puede advertir por primera vez durante el embarazo y persiste tras el parto.

Los síndromes autoinmunitarios asociados con la colangitis biliar primaria son la disfunción autoinmunitaria del tiroides (cap. 207), el síndrome de Sjögren (cap. 247), el fenómeno de Raynaud (cap. 246) y la enfermedad celíaca (cap. 126). La malabsorción de vitamina D también puede determinar una enfermedad ósea metabólica (caps. 225 y 226).[28]

DIAGNÓSTICO

El primer indicio de la colangitis biliar primaria es la elevación de la fosfatasa alcalina en el suero, que debe confirmarse por la elevación de la γ-glutamiltranspeptidasa (cap. 133). Los anticuerpos antimitocondriales poseen una sensibilidad y especificidad superior al 95% si el título excede de 1:40 y se positivizan incluso antes de que aparezca ninguna manifestación clínica o bioquímica de la enfermedad. En cambio, la bilirrubina no suele elevarse hasta una fase tardía de la enfermedad y casi toda la elevación es a base de la bilirrubina conjugada. El total de inmunoglobulinas suele ser normal, aunque a veces se eleva la inmunoglobulina M.

La ecografía del árbol biliar resulta determinante para confirmar la ausencia de enfermedad extrahepática. A veces, se precisa una biopsia de hígado para confirmar el diagnóstico, sobre todo en los casos sin anticuerpos mitocondriales, y también para estadificar la enfermedad.

TRATAMIENTO

El tratamiento con ácido ursodesoxicólico (de 12 a 15 mg/kg al día) mejora la bilirrubina sérica, la fosfatasa alcalina y el colesterol y surte un efecto variable sobre el prurito.[29] Por desgracia, no alivia la fatiga, no reduce la mortalidad ni retrasa la necesidad del trasplante de hígado. Si el paciente no responde al ácido ursodesoxicólico, el ácido obeticólico en una dosis diaria de 10 mg puede reducir de manera significativa los niveles de alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina y γ-glutamiltranspeptidasa, pero se desconoce su efecto en resultados clínicos, como la insuficiencia hepática y la necesidad de trasplante de hígado.[A22] El tratamiento con bezafibrato mejora también los resultados de la química hepática y el prurito,[A23] pero no se ha demostrado que reduzca la mortalidad relacionada con el hígado o la mortalidad general. El saroglitazar, un agonista del receptor activado por el proliferador de peroxisomas, también puede conducir a una mejora en las concentraciones de fosfatasa alcalina en pacientes que son resistentes o intolerantes al ácido ursodesoxicólico.[30]

No está demostrado que los esteroides, la colchicina, la azatioprina o el metotrexato proporcionen un beneficio claro. Los bisfosfonatos (cap. 225) suelen prescribirse para la enfermedad ósea metabólica acompañante, pero su utilidad se desconoce. El trasplante de hígado (cap. 140) está indicado en la enfermedad refractaria. El pronóstico después del trasplante es excelente y las tasas de supervivencia a los 2 y 5 años alcanzan el 80 y el 70%, respectivamente. No obstante, los estudios indican una recidiva del 8 al 40% en el hígado trasplantado.

PRONÓSTICO

Hasta dos tercios de los enfermos asintomáticos acaban sufriendo síntomas en 2-4 años. La presencia de numerosos puentes de fibrosis o cirrosis en la biopsia comporta un pronóstico desfavorable. El pronóstico también depende de la bilirrubina y la albúmina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

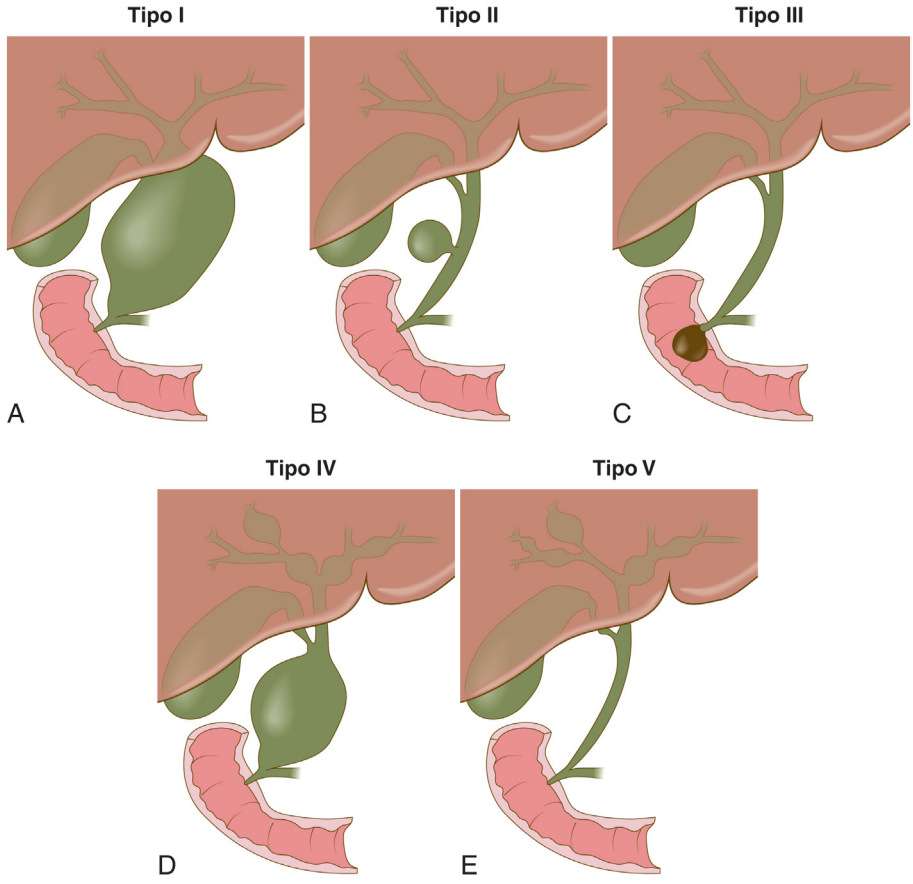

E-FIGURA 141-1. Diagrama esquemático de los quistes coledocianos.

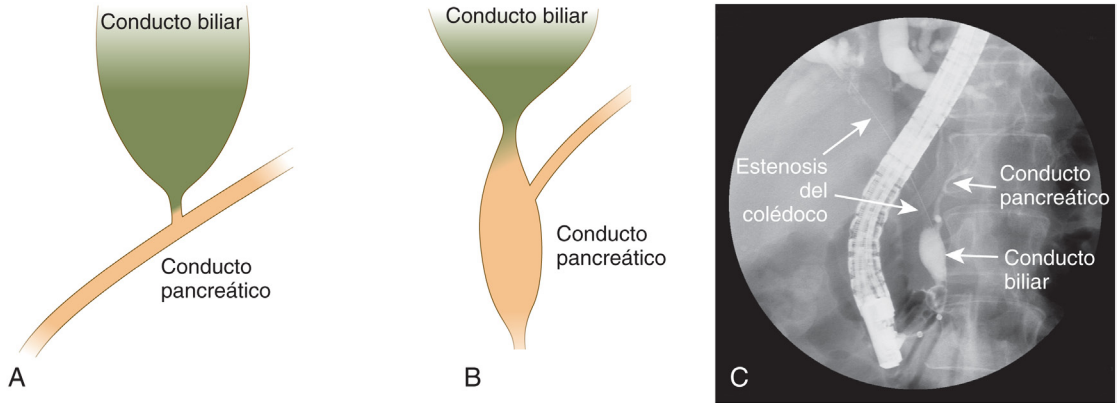

E-FIGURA 141-2. **A.** Diagrama esquemático de la unión anómala del conducto pancreatobiliar; la porción terminal del colédoco drena directamente en el conducto pancreático (tipo B-P). **B.** Diagrama esquemático de la unión del conducto pancreatobiliar anómalo de tipo P-B. **C.** Imagen de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica que ilustra el tipo P-B de unión anómala del conducto pancreatobiliar, con una estenosis del colédoco secundaria a un cáncer de vesícula.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

séricas, el índice normalizado internacional, una edad avanzada y la presencia de edema periférico. El 25% de los enfermos presentan insuficiencia hepática en los 10 años siguientes al diagnóstico y la mediana de supervivencia después del diagnóstico es de 12 a 15 años.

TUMORES DE LOS CONDUCTOS BILIARES

BENIGNOS

Los tumores benignos de los conductos biliares son extraordinariamente raros si se comparan con los malignos y mucho menos habituales que los tumores benignos de la vesícula. Se pueden dividir en tres tipos histológicos (papilomas, adenomas, cistoadenomas), son solitarios o múltiples y suelen detectarse casualmente durante la evaluación de una dilatación de los conductos biliares o de efectos de llenado intraductal. El enfermo puede encontrarse asintomático o mostrar síntomas de obstrucción biliar. El tratamiento suele consistir en la resección quirúrgica de los conductos biliares y una reconstrucción mediante hepatoyeyunostomía. Aunque benignos, estos tumores tienden a recidivar después de su extirpación y algunos se malignizan.

COLANGIOCARCINOMA

El colangiocarcinoma se expone en el capítulo 181.

TUMORES AMPOLLARES

Las lesiones ampollares benignas detectadas en los estudios endoscópicos o radiológicos son la mucosa gástrica heterotópica, el lipoma o un cálculo impactado en el colédoco. Los tumores primarios de la ampolla de Vater pueden ser premalignos o malignos, pero la inmensa mayoría (> 95%) son adenomas o adenocarcinomas. La prevalencia de los adenomas ampollares en una serie de autopsias resultó del 0,04 al 0,12%, pero aumenta entre los enfermos con síndromes hereditarios de poliposis (cap. 179), en los que los adenomas ampollares afectan hasta el 80% de los sujetos y se malignizan en un 4%.

Las lesiones ampollares malignas consisten, de ordinario, en adenocarcinomas, si bien se han detectado, asimismo, metástasis de cáncer de mama, cánceres de células renales y melanoma. Los tumores carcinoides (cap. 213) y otros tumores neuroendocrinos se producen pocas veces. Los adenomas ampollares probablemente siguen una secuencia de adenoma a carcinoma parecida a la del adenocarcinoma colorrectal (cap. 179) y el riesgo de transformación hacia carcinoma varía entre el 25 y el 85%.

Los pacientes con lesiones ampollares pueden experimentar cólico biliar, ictericia obstructiva, pancreatitis o dolor inespecífico en el epigastrio, con fluctuación de los analitos hepáticos en el suero o sin ella, malestar general y anorexia. Sin embargo, las lesiones ampollares se descubren a menudo en las imágenes transversales o durante una endoscopia alta realizada por otro motivo.

Las modalidades de actuación frente al adenoma ampollar comprenden la observación con biopsias de seguimiento y las tentativas de resección completa de la lesión por vía endoscópica o quirúrgica. La vigilancia del adenoma ampollar en el contexto de la poliposis adenomatosa familiar parece razonable si la lesión es pequeña (< 1 cm) y asintomática, pero se prefiere la resección si se detectan rasgos histológicos avanzados (p. ej., naturaleza vellosa, displasia). La resección quirúrgica ha constituido el tratamiento de referencia de los tumores ampollares. Las modalidades terapéuticas abarcan la pancreatoduodenectomía, con una elevada tasa de morbilidad y complicaciones incluso mortales, y la escisión transduodenal, que comporta altas tasas de recidiva. La supervivencia a los 5 años tras la pancreatoduodenectomía oscila entre el 64 y el 80% para los casos sin enfermedad ganglionar y entre el 17 al 50% para aquellos con afectación ganglionar. Existen datos limitados respecto del tratamiento adyuvante, de beneficio incierto. Suele tratarse a estos pacientes de forma similar a aquellos con un adenocarcinoma de páncreas resecado (cap. 180). Los enfermos que presentan enfermedad resecable suelen recibir una quimioterapia combinada de gemcitabina (1.000 mg/m^2) más cisplatino (25 mg/m^2), administrada cada una en los días 1 y 8, cada 3 semanas hasta completar ocho ciclos. Se pueden insertar endoprótesis biliares paliativas si la esperanza de vida es reducida.

Ante un adenoma ampollar pequeño, localizado y claramente benigno, la resección endoscópica supone una alternativa al tratamiento quirúrgico si el paciente está bien seleccionado (e-fig. 141-3). Se ignora si la resección endoscópica es eficaz frente a adenomas mayores o con mayor riesgo. Por último, las tasas de recidiva tras la papilectomía endoscópica rozan el 20%, lo que subraya la necesidad de un cuidadoso seguimiento endoscópico.

DISFUNCIÓN DEL ESFÍNTER DE ODDI

La disfunción del esfínter de Oddi es una obstrucción benigna, no litiásica, al flujo de la bilis o de las secreciones pancreáticas a través de la unión pancreatobiliar. Se puede manifestar en clínica por dolor, pancreatitis (cap. 130), anomalías de la bioquímica hepática o alteraciones de las enzimas pancreáticas. El dolor poscolecistectomía se asemeja al cólico biliar preoperatorio del paciente en el 10-20% de los casos, como mínimo.

El estudio de los pacientes con una posible disfunción del esfínter de Oddi comprende una bioquímica hepática sérica convencional, amilasa y lipasa en suero y ecografía o TC del abdomen. Las muestras para determinar las enzimas séricas se deben extraer, en la medida de lo posible, durante los brotes de dolor. Es frecuente la elevación discreta (menos del doble del límite superior de la normalidad) en la disfunción del esfínter de Oddi, mientras que se observan anomalías más intensas en caso de cálculos biliares, tumores y enfermedad hepática parenquimatosa. La TC y la ecografía de abdomen resultan casi siempre normales, aunque a veces se observen alteraciones en las enzimas hepáticas o pancreáticas o dilataciones del colédoco o del conducto pancreático. Se puede plantear la CPRE y la manometría del esfínter de Oddi si el enfermo muestra signos objetivos de enfermedad pancreática o biliar (alteración de las enzimas hepáticas o pancreáticas o dilatación del colédoco o del conducto pancreático) o síntomas clínicos relevantes o incapacitantes y en los casos en los que se planifique la ablación definitiva del esfínter si se detecta que su función es anómala. Cuando se objetivan signos de enfermedad pancreática o biliar, ya no se recomienda la CPRE ni la manometría.[A24]

El tratamiento conservador con espasmolíticos inespecíficos (p. ej., diciclomina, de 10 a 20 mg cada 6 h; hiosciamina, 0,375 mg cada 12 h) o miorrelajantes (p. ej., nifedipino, 60 mg al día) durante 1 mes se puede plantear a los pacientes con dolor pancreatobiliar (acompañado o no de alteraciones de las enzimas hepáticas, amilasa o lipasa) o con dilatación del colédoco o del conducto pancreático. Si la respuesta del paciente no es satisfactoria, la CPRE y la esfinterotomía endoscópica mejoran el dolor del 55 al 95% de los enfermos con alteraciones analíticas o en el estudio de imagen del abdomen. Por otro lado, solo el 25% de los pacientes sin signos objetivos de enfermedad pancreática o biliar mejoran con la esfinterotomía.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Loozen CS, Oor JE, van Ramshorst B, et al. Conservative treatment of acute cholecystitis: a systematic review and pooled analysis. *Surg Endosc*. 2017;31:504-15.
A2. van Dijk AH, Wennmacker SZ, de Reuver PR, et al. Restrictive strategy versus usual care for cholecystectomy in patients with gallstones and abdominal pain (SECURE): a multicentre, randomised, parallel-arm, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393:2322-30.
A3. Tang H, Dong A, Van L. Day surgery versus overnight stay laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liv Dis*. 2015;47:556-61.
A4. Zafar S, Obirieze A, Adesibikan B, et al. Optimal time for early laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *JAMA Surg*. 2015;150:129-36.
A5. Roulin D, Saadi A, Di Mare L, et al. Early versus delayed cholecystectomy for acute cholecystitis, are the 72 hours still the rule? *Ann Surg*. 2016;264:717-22.
A6. Koo JGA, Chan YH, Shelat VG. Laparoscopic subtotal cholecystectomy: comparison of reconstituting and fenestrating techniques. *Surg Endosc*. 2021;35:1014-24.
A7. Ahmed O, Rogers AC, Bolger JC, et al. Meta-analysis of outcomes of endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage versus percutaneous cholecystostomy for the management of acute cholecystitis. *Surg Endosc*. 2018;32:1627-35.
A8. Teoh AYB, Kitano M, Itoi T, et al. Endosonography-guided gallbladder drainage versus percutaneous cholecystostomy in very high-risk surgical patients with acute cholecystitis: an international randomised multicentre controlled superiority trial (DRAC 1). *Gut*. 2020;69:1085-91.
A9. Eltyeb HA, Al-Leswas D, Abdalla MO, Wayman J. Systematic review and meta-analyses of cholecystectomy as a treatment of biliary hyperkinesia. *Clin J Gastro*. 2021;14:1308-17.
A10. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20:663-73.
A11. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:690-701.
A12. Facciorusso A, Gkolfakis P, Ramai D, et al. Endoscopic treatment of large bile duct stones: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21:33-44 e9.
A13. Pan L, Chen M, Ji L, et al. The safety and efficacy of laparoscopic common bile duct exploration combined with cholecystectomy for the management of cholecystocholedocholithiasis: an up-to-date meta-analysis. *Ann Surg*. 2018;268:247-53.
A14. Lin Y, Su Y, Yan J, et al. Laparoendoscopic rendezvous versus ERCP followed by laparoscopic cholecystectomy in the management of cholecystocholedocholithiasis: a systemic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2020;34:4214-24.
A15. Iqbal U, Khara HS, Hu Y, et al. Emergent versus urgent ERCP in acute cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2020;91:753-60.
A16. Schepers NJ, Hallensleben NDL, Besselink MG, et al. Urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy versus conservative treatment in predicted severe acute gallstone pancreatitis (APEC): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396:167-76.
A17. Moody N, Adiamah A, Yanni F, et al. Meta-analysis of randomized clinical trials of early versus delayed cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis. *Br J Surg*. 2019;106:1442-51.
A18. Gao YC, Chen J, Qin Q, et al. Efficacy and safety of laparoscopic bile duct exploration versus endoscopic sphincterotomy for concomitant gallstones and common bile duct stones: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:1-10.
A19. Ramchandani M, Lakhtakia S, Costamagna G, et al. Fully covered self-expanding metal stent vs multiple plastic stents to treat benign biliary strictures secondary to chronic pancreatitis: a multicenter randomized trial. *Gastroenterology*. 2021;161:185-95.

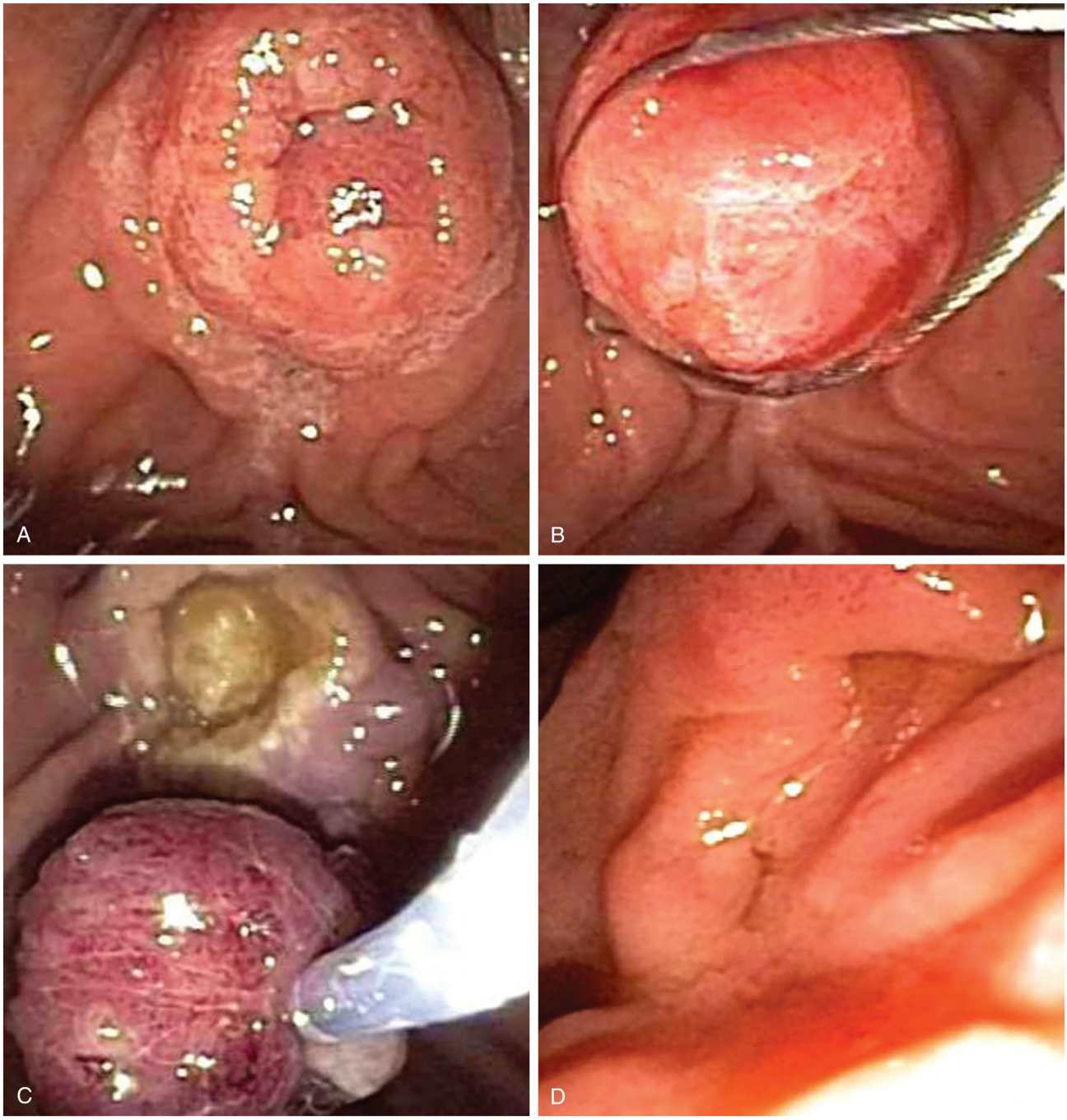

E-FIGURA 141-3. Durante la endoscopia alta de un hombre de 58 años remitido para estudio de disfagia se detectó una papila mayor prominente. La duodenoscopia confirmó estos hallazgos **(A)** y las biopsias revelaron un adenoma tubulovelloso. El adenoma se agarró con un asa de polipectomía **(B)**, se extrajo en una sola pieza con el electrobisturí y se remitió para estudio anatomopatológico **(C)**. Se colocó una endoprótesis temporal en el conducto pancreático (no se muestra) y se administró indometacina por vía rectal para minimizar el riesgo de pancreatitis posterior. Un año después no se detectó ningún adenoma residual en la endoscopia de control **(D)**.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A20. Kowdley KV, Vuppalanchi R, Levy C, et al. A randomized, placebo-controlled, phase II study of obeticholic acid for primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2020;73:94-101.
A21. Trauner M, Gulamhusein A, Hameed B, et al. The nonsteroidal farnesoid X receptor agonist Cilofexor (GS-9674) improves markers of cholestasis and liver injury in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2019;70:788-801.
A22. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med*. 2016;375:631-43.
A23. Corpechot C, Chazouilléres O, Rousseau A, et al. A placebo-controlled trial of bezafibrate in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med*. 2018;378:2171-81.
A24. Cotton PB, Pauls Q, Keith J, et al. The EPISOD study: long-term outcomes. *Gastrointest Endosc*. 2018;87:205-10.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Wirth J, Song M, Fung TT, et al. Diet-quality scores and the risk of symptomatic gallstone disease: a prospective cohort study of male US health professionals. *Int J Epidemiol*. 2018;47:1938-46.
2. Di Ciaula A, Wang DQ, Portincasa P. An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34:71-80.
3. Gallaher JR, Charles A. Acute cholecystitis: a review. *JAMA*. 2022;327:965-75.
4. Soares de Lucerna AV, Cordeiro GG, Leão LHA, et al. Cholecystectomy concomitant with bariatric surgery: safety and metabolic effects. *Obes Surg*. 2022;32:1093-102.
5. Aguayo E, Dobaria V, Nakhla M, et al. National trends and outcomes of inpatient robotic-assisted versus laparoscopic cholecystectomy. *Surgery*. 2020;168:625-30.
6. Daniel FE, Malaeb MW, Hosni MN, et al. Timing of cholecystectomy for acute cholecystitis impacts surgical morbidity and mortality: an NSQIP database analysis. *Updates Surg*. 2021;73:273-80.
7. LeCompte MT, Robbins KJ, Williams GA, et al. Less is more in the difficult gallbladder: recent evolution of subtotal cholecystectomy in a single HPB unit. *Surg Endos*. 2021;35:3249-57.
8. Siddiqui A, Kunda R, Tyberg A, et al. Three-way comparative study of endoscopic ultrasound-guided transmural gallbladder drainage using lumen-apposing metal stents versus endoscopic transpapillary drainage versus percutaneous cholecystostomy for gallbladder drainage in high-risk surgical patients with acute cholecystitis: clinic outcomes and success in an international, multicenter study. *Surg Endosc*. 2019;33:1260-70.
9. Woodward SG, Rios-Diaz AJ, Zheng R, et al. Finding the most favourable timing for cholecystectomy after percutaneous cholecystostomy tube placement: an analysis of institutional and national data. *J Am Coll Surg*. 2021;232:55-64.
10. Altieri MS, Yang J, Yin D, et al. Early cholecystectomy (≤ 8 weeks) following percutaneous cholecystostomy tube placement is associated with higher morbidity. *Surg Endosc*. 2020;34:3057-63.
11. Kalra N, Gupta P, Singhal M, et al. Cross-sectional imaging of gallbladder carcinoma: an update. *J Clin Exp Hepatol*. 2019;9:334-44.
12. Søreide K, Guest RV, Harrison EM, et al. Systematic review of incidental gallbladder cancer after cholecystectomy. *Br J Surg*. 2019;106:32-45.
13. Harding JJ, Khalil DN, Fabris L, et al. Rational development of combination therapies for biliary tract cancers. *J Hepatol*. 2023;78:217-28.
14. Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, Sultan S, et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc*. 2019;89:1075-105.
15. Xiao L, Geng C, Li X, et al. Comparable safety of ERCP in symptomatic and asymptomatic patients with common bile duct stones: a propensity-matched analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2021;56:111-7.
16. Saito H, Koga T, Sakaguchi M, et al. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in patients with asymptomatic common bile duct stones. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34:1153-9.
17. Saito H, Kakuma T, Matsushita I. Risk factors for the development of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with asymptomatic common bile duct stones. *World J Gastrointest Endosc*. 2019;16:515-22.
18. Chou CK, Lee KC, Luo JC, et al. Endoscopic papillary balloon dilatation less than three minutes for biliary stone removal increases the risk of post-ERCP pancreatitis. *PLoS ONE*. 2020;15 e0233388.
19. Nakai Y, Isayama H, Wang HP, et al. International consensus statements for endoscopic management of distal biliary stricture. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35:967-79.
20. Bartoli A, Cursaro C, Andreone P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2-associated cholangiopathies. *Curr Opin Gastroenterol*. 2022;1:89-97.
21. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2022;77:761-806.
22. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, et al. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*. 2018;391:2547-59.
23. Fricker ZP, Lichtenstein DR. Primary sclerosing cholangitis: a concise review of diagnosis and management. *Dig Dis Sci*. 2019;64:632-42.
24. Rupp C, Hippchen T, Bruckner T, et al. Effect of scheduled endoscopic dilatation of dominant strictures on outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2019;68:2170-8.
25. Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, et al. No superiority of stents vs balloon dilatation for dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2018;155:752-9.
26. Ten Hove A, de Meijer VE, Hulscher JBF, et al. Meta-analysis of risk of developing malignancy in congenital choledochal malformation. *Br J Surg*. 2018;105:482-90.
27. Lleo A, Wang GQ, Gershwin ME, et al. Primary biliary cholangitis. *Lancet*. 2020;396:1915-26.
28. Trivedi HD, Danford CJ, Goyes D, et al. Osteoporosis in primary biliary cholangitis: prevalence, impact and management challenges. *Clin Exp Gastroenterol*. 2020;15:17-24.
29. Nicoletti A, Maurice JB, Thorburn D. Guideline review: British Society of Gastroenterology/UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Frontline Gastroenterol*. 2021;12:62-6.
30. Vuppalanchi R, Caldwell SH, Pyrsopoulos N, et al. Proof-of-concept study to evaluate the safety and efficacy of saroglitazar in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2022;76:75-85.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

142 HEMATOPOYESIS Y FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICOS

KENNETH KAUSHANSKY

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

La hematopoyesis es el proceso por el que las células madre de la médula ósea se desarrollan en todos los tipos celulares presentes en la sangre –eritrocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos, plaquetas, linfocitos T y B, así como linfocitos NK (*natural killer,* citolíticos naturales)– (fig. 142-1). La regulación del número de cada tipo celular está sometida a un estrecho control por factores de crecimiento hematopoyéticos, que ejercen efectos antiapoptósicos, proliferativos y diferenciadores sobre las células madre hematopoyéticas, progenitoras y madurativas de la sangre. Muchas de estas glucoproteínas se sintetizan en la actualidad mediante tecnología de ADN recombinante y se encuentran entre los tratamientos de más éxito en la medicina moderna.

CÉLULAS MADRE Y PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

Las células madre hematopoyéticas representan una de cada 10^5-10^6 células de la médula, no se distinguen por su morfología de otros progenitores o linfocitos pequeños, pero pueden purificarse hasta lograr una población homogénea usando sus características físicas y las combinaciones de anticuerpos monoclonales (incluidos los $CD34^+$) contra las proteínas de la superficie celular. Las dos características fundamentales de una célula madre hematopoyética son su capacidad para diferenciarse en todos los tipos de células sanguíneas y su capacidad de autorrenovación. La decisión de autorrenovarse o diferenciarse es un proceso estocástico, en el estadio de células madre y en los estadios posteriores de diferenciación de progenitores multipotentes o unipotentes, que puede estar influenciada por varias moléculas celulares extrínsecas (factores de crecimiento y proteínas del estroma) e intrínsecas (factores de transcripción). Las células madre hematopoyéticas residen en microambientes especializados (nichos) dentro de la médula ósea. Las complejas y variadas poblaciones de células estromales que conforman el nicho de células madre perivasculares clave incluyen las células endoteliales, las células reticulares [CAR] ricas en CXCL12, las células madre mesenquimatosas positivas para nestina y los megacariocitos, y transmiten señales que permiten el mantenimiento, la autorrenovación y la capacidad de repoblación multilineal a largo plazo de las células madre.[1]

La hematopoyesis clonal con mutaciones somáticas, que puede detectarse mediante secuenciación del ADN, es más frecuente con la edad avanzada (actualmente denominada hematopoyesis clonal de potencial indeterminado [HCPI])[2] y se asocia a un mayor riesgo de cáncer hematológico y de mortalidad por todas las causas.[3] Algunos genes que están mutados en pacientes con cánceres mieloides se encuentran mutados con frecuencia en personas en apariencia sanas; estas mutaciones pueden representar los acontecimientos precoces característicos durante el desarrollo de los cánceres hematológicos[4] y se han asociado al aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica.[5] Curiosamente, la concordancia de la hematopoyesis clonal entre gemelos es limitada, lo que sugiere influencias dentro del útero o ambientales posteriores.[6] Las evidencias derivadas de la recapitulación de los cambios genéticos en pacientes con HCPI sobre ratones modificados genéticamente indican que la inflamación desregulada en los monocitos/macrófagos afectados explica el exceso de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares descrito en estos pacientes.[7,8]

EXPANSIÓN DE LAS CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS: FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICO

Muchos factores de transcripción regulan el número de células madre y su estado de diferenciación. Se han identificado varios interruptores moleculares que determinan el destino de las células hematopoyéticas.

Igual de relevante para la hematopoyesis es un grupo de factores de crecimiento hematopoyéticos, que comparten homología estructural y se unen a proteínas transmembrana no redundantes de tipo I pertenecientes a la familia del receptor de citocinas. Muchas de estas proteínas son reguladores fisiológicos de una estirpe específica de células sanguíneas (p. ej., la eritropoyetina, el factor estimulante de colonias de granulocitos [G-CSF] y la trombopoyetina); otras parecen representar actividades redundantes promotoras del crecimiento hematopoyético de moléculas esenciales para otras funciones biológicas (p. ej., la interleucina 3 [IL-3], la interleucina 11 [IL-11], y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos [GM-CSF]).

La eritropoyetina se produce principalmente en los riñones y en menor medida en el hígado, y actúa sobre los progenitores eritroides de la médula para potenciar su supervivencia, proliferación y diferenciación. Las concentraciones de eritropoyetina están inversamente relacionadas con las de hemoglobina en la sangre, percibidas como tensión renal de oxígeno. En presencia de hipoxia tisular (renal), el factor de transcripción inducido por hipoxia (HIF) 1α se estabiliza frente a la destrucción mediada por proteosoma y dirige la transcripción de eritropoyetina mediante la unión a un elemento

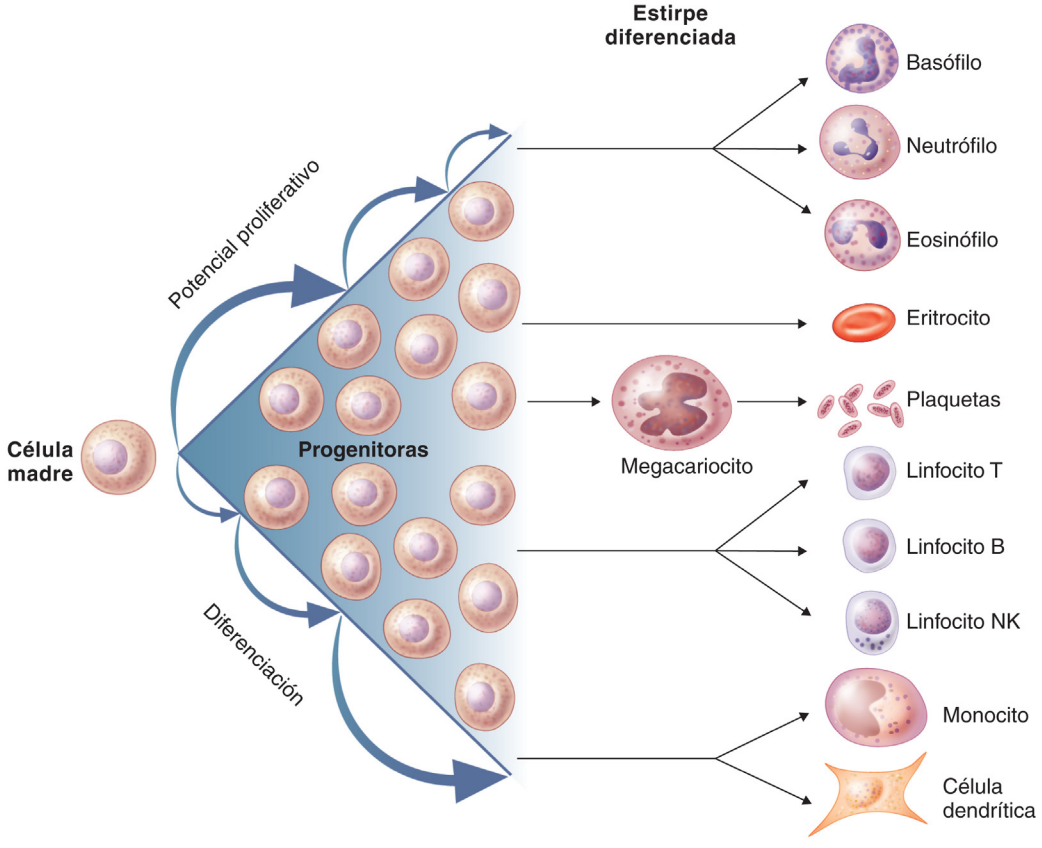

FIGURA 142-1. Modelo jerárquico de la linfohematopoyesis. NK, citolítica natural.

crítico sensible a la hipoxia localizado en la región 3' no traducida del gen. La eliminación genética de la eritropoyetina o de su receptor da lugar a muerte embrionaria, lo que determina que, aunque otras citocinas puedan influir en la eritropoyesis, la producción de eritrocitos sea absolutamente dependiente de la hormona.

El G-CSF estimula la producción de neutrófilos a partir de sus progenitores de la médula ósea (fig. 142-2). Las concentraciones de la hormona también se relacionan inversamente con el número de neutrófilos, pero están reguladas sobre todo por estímulos inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y la IL-1α, que actúan sobre las células endoteliales, los fibroblastos y los macrófagos. De manera similar a la acción de la eritropoyetina sobre los progenitores eritroides, el G-CSF actúa para aumentar la supervivencia, proliferación y diferenciación de los progenitores de neutrófilos.[9] Además, la citocina activa funcionalmente las células maduras que ayuda a producir. La eliminación genética del G-CSF o de su receptor en ratones reduce el recuento de neutrófilos al 25% de lo normal. Esta es la única hormona conocida que ejerce este gran impacto en la granulocitopoyesis.

La trombopoyetina es el principal regulador de la producción de plaquetas y se sintetiza en el hígado y por las células estromales de la médula. Las concentraciones plasmáticas de la hormona se relacionan en condiciones normales de forma inversa con la masa plaquetaria y se regulan por el nivel de recaptación de las plaquetas envejecidas, mediado por el receptor Ashwell-Morell de los hepatocitos; la inflamación, mediada por la IL-6; la eliminación de TPO, por las plaquetas circulantes, y la inhibición mediante retroalimentación de la transcripción del gen de la trombopoyetina en las células estromales medulares por las proteínas de los gránulos de las plaquetas. Igual que sucede con la eritropoyetina y el G-CSF, la trombopoyetina estimula la supervivencia, la proliferación y la diferenciación de su estirpe correspondiente, los megacariocitos y sus precursores, y prepara a las plaquetas maduras para que respondan a los agonistas de la activación plaquetaria.[10] Sin embargo, a diferencia de las otras dos citocinas, la trombopoyetina también tiene efectos importantes y no redundantes sobre la célula madre hematopoyética, lo que tiene importantes implicaciones para la leucemogenia. La eliminación genética de la trombopoyetina o su receptor en ratones o las mutaciones sin sentido o de sentido erróneo en el gen del receptor de la trombopoyetina en las personas condicionan que la cantidad de plaquetas sea un 10% de la normal aproximadamente, con reducción de las células madre, lo que se traduce en la aparición de una anemia aplásica en los niños cuando tienen 1-2 años de vida.

Las quimiocinas y otras citocinas también regulan la hematopoyesis. Los ligandos de las quimiocinas CXCR2 y CXCL4 afectan a la supervivencia y autorrenovación de las células madre hematopoyéticas,[11] al igual que la señalización del interferón, cuyos efectos varían según el tipo de interferón, pero pueden desempeñar un papel importante durante la inflamación.[12] Otros sistemas citocina-receptor son fundamentales para uno o más aspectos de la hematopoyesis y la función de las células sanguíneas maduras, e incluyen IL-7, clave para la producción de todos los tipos de linfocitos; IL-5, el regulador principal de la producción de eosinófilos; IL-4, responsable del cambio de clase de inmunoglobulina en los linfocitos B; IL-15, esencial para la diferenciación de las células citolíticas naturales normales, e IL-2, una citocina activadora de los linfocitos.

Aunque los efectos de estas citocinas hematopoyéticas son claros, varias líneas de evidencia sugieren que pueden ejercer efectos adicionales al margen de la producción de células sanguíneas. Por ejemplo, se ha descubierto que tanto la eritropoyetina como los factores estimulantes de colonias de leucocitos (GM-CSF y G-CSF) protegen a las neuronas contra el daño en modelos experimentales de lesión cerebral traumática e isquémica.[13,14] Aunque resultan muy prometedores, los ensayos clínicos iniciales con agentes estimuladores de la eritropoyesis en estos contextos aún no han demostrado una eficacia clara.[15]

Los mecanismos moleculares por los cuales los factores de crecimiento hematopoyéticos afectan a la supervivencia, proliferación y diferenciación de las células sanguíneas se comprenden cada vez mejor. La unión del ligando específico a cada uno de los receptores de citocinas hematopoyéticas activa una o más tirosina cinasas, ya sean cinasas citoplásmicas ancladas de la familia Janus (JAK) para la familia de receptores de citocinas hematopoyéticas o la cinasa intrínseca de las citocinas que emplean el receptor de la clase de receptores tirosina cinasa (factor de células madre, ligando Flt3 y factor estimulador de colonias de macrófagos). Después de la activación, estas cinasas fosforilan residuos de tirosina en los dominios citoplásmicos de cada receptor, proporcionando sitios de unión para las moléculas de señalización intermedia citoplásmica que poseen dominios de homología Src (SH)2. Entre las proteínas mejor caracterizadas que contienen dominios SH2 que se unen a receptores hematopoyéticos se encuentran los factores de transcripción naciente, como los transductores de señal y las proteínas activadoras de la transcripción (STAT), las proteínas adaptadoras, como Grb2, Gab1, tensina 2 y SHC, las fosfatasas, por ejemplo, SHP1 y SHP2, y la subunidad reguladora (p85) de la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K). Cuando se unen a uno o más de los residuos fosfotirosina recién inducidos del receptor de citocina o de la tirosina cinasa receptora, estas moléculas secundarias son fosforiladas, ya sea por la JAK o por otras cinasas, lo que las convierte en competentes para unirse a moléculas adicionales (p. ej., los adaptadores que en última instancia activan a Ras y PI3K p85, que se une a su subunidad cinasa [p110]) o se activan como factores de transcripción (p. ej., STAT). Entre las moléculas efectoras que se activan a continuación se encuentran diversas cinasas, moléculas transportadoras y factores de transcripción, que al final permiten la supervivencia, la proliferación y la diferenciación de las células hematopoyéticas.

USOS CLÍNICOS DE LAS CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS Y DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO

El desarrollo clínico de la eritropoyetina y los compuestos relacionados (agentes estimulantes eritropoyéticos), el factor estimulante de colonias de granulocitos y los agonistas del receptor de la trombopoyetina representan algunos de los mejores ejemplos del aprovechamiento de la tecnología del ADN recombinante para obtener beneficios terapéuticos. Los pacientes con insuficiencia renal, inflamación generalizada o trasplante de médula ósea, así como los que reciben quimioterapia antineoplásica sufren diversos grados de anemia, a menudo muy debilitante. La administración de fármacos estimuladores de la eritropoyesis (FEE) condiciona de forma casi invariable una rápida respuesta de los reticulocitos con corrección de la anemia. Muchos pacientes se sienten mejor cuando la concentración sanguínea de hemoglobina alcanza 10 g/dl. Los ensayos clínicos han demostrado la eficacia de estos fármacos en pacientes con insuficiencia renal y con cáncer, aunque algunos análisis recientes han planteado dudas sobre su seguridad en algunas situaciones.[A1] Por ejemplo, los pacientes que recibieron dosis más altas de estos fármacos para la anemia secundaria a insuficiencia renal acabaron necesitando diálisis con mayor frecuencia y sufrieron más complicaciones cardiovasculares, como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, que los pacientes con concentraciones bajas de la hormona suficientes para mantener su hemoglobina sanguínea en cifras de 10 g/dl o inferiores. Los únicos pacientes que muestran regularmente una respuesta deficiente son los individuos con inflamación grave. En general, los FEE son seguros y eficaces para los pacientes con anemia secundaria a una amplia gama de trastornos, pero su uso y la dosis deben planificarse cuidadosamente.

Muchos pacientes sometidos a tratamiento citotóxico antineoplásico desarrollan una neutropenia intensa, por lo que tienen un riesgo considerable de sufrir infecciones potencialmente mortales. Los ensayos clínicos de G-CSF recombinante en pacientes sometidos a quimioterapia intensiva para la leucemia y los tumores sólidos dieron lugar a la aprobación del fármaco por la Food and Drug Administration (FDA) para su uso en pacientes sometidos a quimioterapia de intensidad suficiente para producir una neutropenia grave (cap. 153). El uso del fármaco y de sus numerosos biosimilares se asocia

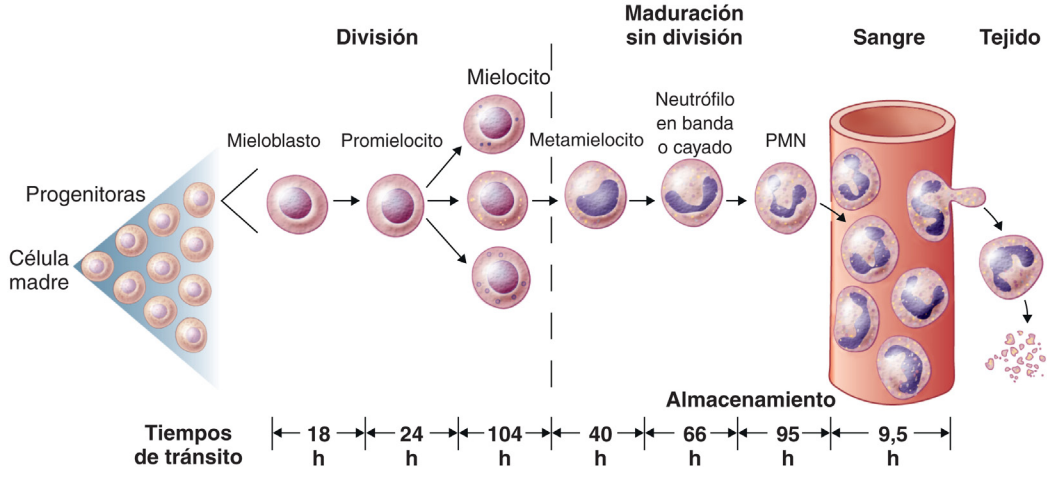

FIGURA 142-2. Sistema de producción de neutrófilos. PMN, leucocito polimorfonuclear.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Caulier AL, Sankaran VG. Molecular and cellular mechanisms that regulate human erythropoiesis. *Blood*. 2022;139:2450-9.
2. Watson CJ, Papula AL, Poon GYP, et al. The evolutionary dynamics and fitness landscape of clonal hematopoiesis. *Science*. 2020;367:1449-54.
3. Evans MA, Walsh K. Clonal hematopoiesis, somatic mosaicism, and age-associated disease. *Physiol Rev*. 2023;103:649-716.
4. Stauber J, Greally JM, Steidl U. Preleukemic and leukemic evolution at the stem cell level. *Blood*. 2021;137:1013-8.
5. Natarajan P. Genomic aging, clonal hematopoiesis, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2023;43:3-14.
6. Hansen JW, Pedersen DA, Larsen LA, et al. Clonal hematopoiesis in elderly twins: concordance, discordance, and mortality. *Blood*. 2020;135:261-8.
7. Zuriaga MA, Fuster JJ. Clonal hematopoiesis and atherosclerotic cardiovascular disease: a primer. *Clin Investig Arterioscler*. 2021;S0214-9168 00139-X.
8. Li J, Wang C, Liu J, et al. A feedback loop: interactions between inflammatory signals and clonal hematopoiesis in cardiovascular disease. *Mol Biol Rep*. 2021;48:3785-98.
9. Overbeeke C, Tak T, Koenderman L. The journey of neutropoiesis: how complex landscapes in bone marrow guide continuous neutrophil lineage determination. *Blood*. 2022;139:2285-93.
10. Stone AP, Nascimento TF, Barrachina MN. The bone marrow niche from the inside out: how megakaryocytes are shaped by and shape hematopoiesis. *Blood*. 2022;139:483-91.
11. Bonavita O, Mollica Poeta V, Massara M, et al. Regulation of hematopoiesis by the chemokine system. *Cytokine*. 2018;109:76-80.
12. Demerdash Y, Kain B, Essers MAG, et al. Yin and yang: the dual effects of interferons on hematopoiesis. *Exp Hematol*. 2021;96:1-12.
13. Peng B, Kong G, Yang C, et al. Erythropoietin and its derivatives: from tissue protection to immune regulation. *Cell Death and Disease*. 2020;11:79-91.
14. Patel AMR, Apaijai N, Chattipakorn N, et al. The protective and reparative role of colony-stimulating factors in the brain with cerebral ischemia/reperfusion injury. *Neuroendocrinology*. 2021;111:1029-65.
15. Rey F, Balsari A, Giallongo T, et al. Erythropoietin as a neuroprotective molecule: an overview of its therapeutic potential in neurodegenerative diseases. *ASN Neuro*. 2019;11 1759091419871420.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

a un retorno más rápido de los neutrófilos a recuentos seguros si se administra poco después de finalizar la quimioterapia responsable, pero no en el valle de la producción de neutrófilos, y se asocia a un menor riesgo de infecciones graves. Sin embargo, el uso de G-CSF no ha mejorado la supervivencia en pacientes con cualquier tipo de tumor. Al igual que el uso de la eritropoyetina en pacientes con cáncer, la administración de G-CSF en algunos pacientes que reciben quimioterapia citotóxica antineoplásica (p. ej., para el cáncer de mama) se ha asociado a un aumento estadísticamente significativo de la recidiva del cáncer, aunque este hallazgo es controvertido.

La trombopoyetina se clonó y se caracterizó en 1994, y pasó enseguida a la fase de ensayos clínicos siguiendo el modelo del uso del G-CSF en pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica. Los resultados iniciales con la hormona intacta y con una versión truncada que incluía solo el dominio de unión al receptor fueron desiguales, y el uso de la forma truncada del fármaco, administrada a donantes voluntarios sanos para mejorar los rendimientos de aféresis de plaquetas, dio lugar a que un número significativo de personas desarrollasen anticuerpos contra el fármaco, que presentaban reacción cruzada con su trombopoyetina nativa, dando lugar a una trombocitopenia grave. Esta experiencia condujo a los fabricantes de trombopoyetina a interrumpir los ensayos clínicos. En su lugar se han desarrollado varias moléculas pequeñas para uso clínico que se ligan al receptor de la trombopoyetina y estimulan la trombopoyesis.[A2,A3] Dos de estos fármacos han sido aprobados por la FDA para uso en pacientes con trombocitopenia inmunitaria grave: uno es un pepticuerpo que contiene cuatro copias de un péptido de unión al receptor de trombopoyetina insertadas en un soporte de inmunoglobulina y el otro es una pequeña molécula orgánica que está biodisponible por vía oral y se une a un sitio con especificidad espacial en el receptor de la trombopoyetina. El uso de cada fármaco consigue una alta tasa de respuesta de las plaquetas hasta llegar al rango normal en pacientes con trombocitopenia autoinmunitaria grave (cap. 158) que eran refractarios a los tratamientos convencionales. Inicialmente se pensó que, aunque los agonistas de los receptores de la trombopoyetina estimularían la producción de plaquetas por encima de la destrucción inmunitaria, no alterarían la fisiopatología de la púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI), por lo que serían necesarios durante períodos muy prolongados. Sin embargo, se ha informado de que un número creciente de pacientes con PTI extremadamente refractaria ya no necesitan un agonista del receptor de la trombopoyetina tras un número variable de meses de tratamiento, lo que sugiere que estos fármacos podrían alterar la respuesta inmunitaria en dichos pacientes. Además del tratamiento de pacientes con PTI, se ha aprobado el uso de agonistas de los receptores de la trombopoyetina en pacientes con trombocitopenia secundaria al tratamiento con interferón de la infección por el virus de la hepatitis C y en pacientes con anemia aplásica. Se están analizando otras indicaciones clínicas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Amato L, Addis A, Saulle R, et al. Comparative efficacy and safety in ESA biosimilars vs. originators in adults with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol*. 2018;31:321-32.

A2. Kuter DJ, Tarantino MD, Lawrence T. Clinical overview and practical considerations for optimizing romiplostim therapy in patients with immune thrombocytopenia. *Blood Rev*. 2021;49:100811.

A3. Bussel J, Kulasekararaj A, Cooper N, et al. Mechanisms and therapeutic prospects of thrombopoietin receptor agonists. *Semin Hematol*. 2019;56:262-78.

143 FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA

BARBARA J. BAIN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Gracias al desarrollo de instrumentos automatizados sofisticados para contar y caracterizar las células sanguíneas, los frotis de sangre periférica teñidos con la técnica de Romanowsky (Wright-Giemsa o May-Grünwald-Giemsa) se realizan ahora solo en una minoría de las muestras de sangre recibidas en un laboratorio de hematología. No obstante, el frotis de sangre sigue siendo esencial por varias razones: 1) permite verificar el resultado de un instrumento automatizado; 2) proporciona un diagnóstico específico inmediato, o 3) indica una estrecha gama de posibilidades diagnósticas, lo que permite llevar a cabo una investigación dirigida en lugar de indiscriminada.[1-3] Un frotis de sangre puede proporcionar un diagnóstico rápido en casos en los que la rapidez es crucial, como en la leucemia promielocítica aguda, la púrpura trombocitopénica trombótica, el linfoma de Burkitt y ciertas infecciones.[4] También puede ayudar al diagnóstico rápido del paludismo (cap. 316)[5] y la babesiosis (cap. 324).[6] A veces, un frotis revela un error en un hemograma automatizado[7] o aporta información inesperada que es útil en el tratamiento del paciente.[8]

Por lo general, los frotis de sangre los interpreta inicialmente un técnico de laboratorio. En algunos países es habitual que los médicos estudien las muestras de sangre de sus propios pacientes debido a que el médico tiene la responsabilidad final de integrar toda la información y hacer un diagnóstico. Sin embargo, la interpretación de un frotis de sangre puede ser difícil, y un hematólogo o hematopatólogo de laboratorio experimentado tiene a menudo un papel esencial en la interpretación de los frotis que pueden haber sido examinados inicialmente por un técnico de laboratorio.[9] La microscopia digital permite realizar una valoración preliminar y es una opción práctica para la evaluación por parte de expertos y la clasificación de los frotis de sangre periférica en lugares que no disponen de personal experto en el propio centro.[10]

Es fundamental que, cuando se solicite un hemograma, el médico proporcione toda la información esencial necesaria para interpretar el hemograma y cualquier frotis asociado. Con independencia de si el médico examina el frotis de sangre, este debe ser capaz de interpretar el informe escrito emitido por el laboratorio. Para ello, el médico debe estar familiarizado con los términos generalmente utilizados por el personal de laboratorio y la posible relevancia de las anomalías descritas. Los aspectos fundamentales de estos términos se ilustran en las figuras 143-1 a 143-20.

RAZONES PARA REALIZAR UN FROTIS DE SANGRE

El frotis de sangre puede solicitarlo un médico o bien realizarlo un hematólogo o un técnico de laboratorio. Los hallazgos clínicos que deben motivar la solicitud de un frotis de sangre se resumen en la tabla 143-1.

Los técnicos de laboratorio y los hematólogos pueden realizar un frotis de sangre que no haya sido solicitado por el médico si los datos clínicos indican la posibilidad de una anomalía hematológica significativa. Sin embargo, también es probable que evalúen un frotis de sangre en respuesta a las anomalías reveladas por un instrumento automatizado. Estas anomalías pueden ser cuantitativas o cualitativas. Entre las anomalías cuantitativas que requieren evaluación hay que citar la anemia, la policitemia, la macrocitosis, la microcitosis, la neutrofilia, la linfocitosis, la eosinofilia, la trombocitopenia y la trombocitosis.

Los instrumentos automatizados modernos son capaces de «marcar» la presencia de anomalías cualitativas que requieren estudiar un frotis de sangre para su confirmación o para mayor aclaración. Las «marcas» se generan en respuesta a la impedancia eléctrica o las características de dispersión de luz de las células individuales. Algunos instrumentos dependen de las reacciones citoquímicas de las células o de la capacidad de las células para polarizar la luz. La mayoría de los instrumentos pueden indicar la posibilidad de

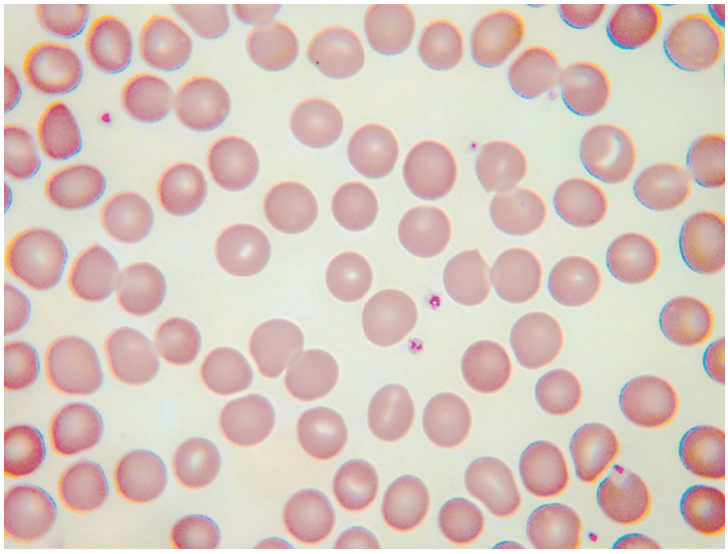

FIGURA 143-1. Frotis de sangre periférica normal. Estos eritrocitos normales se describen como *normocíticos* (es decir, de tamaño normal) y *normocrómicos* (es decir, sus características tincionales son normales). Los eritrocitos normales son discos bicóncavos, por lo que tienen un área central pálida que no supera un tercio del diámetro celular. También se observan plaquetas normales dispersas (×1.000).

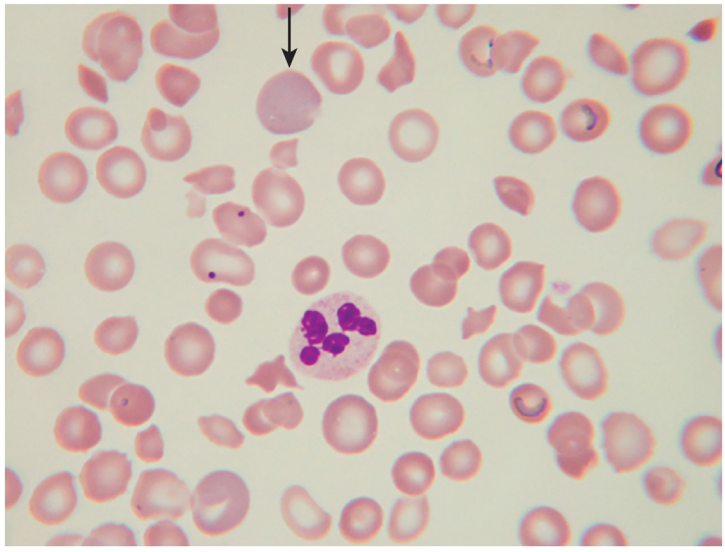

FIGURA 143-2. Frotis que muestra múltiples anomalías. Se observan *anisocitosis,* definida como un aumento de la variación del tamaño celular; *poiquilocitosis,* definida como un aumento de la variación de la forma celular, y *policromasia,* definida como la presencia de eritrocitos con un tono azulado en su citoplasma, lo que indica que se trata de células jóvenes recientemente liberadas de la médula ósea, en las que la policromasia se debe a la presencia de ARN. Las *células policromáticas* son eritrocitos con un tono azulado; debido a que las células policromáticas son más grandes que los eritrocitos maduros normales, se denominan *macrocitos policromáticos (flecha).* El frotis también muestra dos células que contienen *cuerpos de Howell-Jolly* de color púrpura azulado; estas inclusiones son restos nucleares (×1.000).

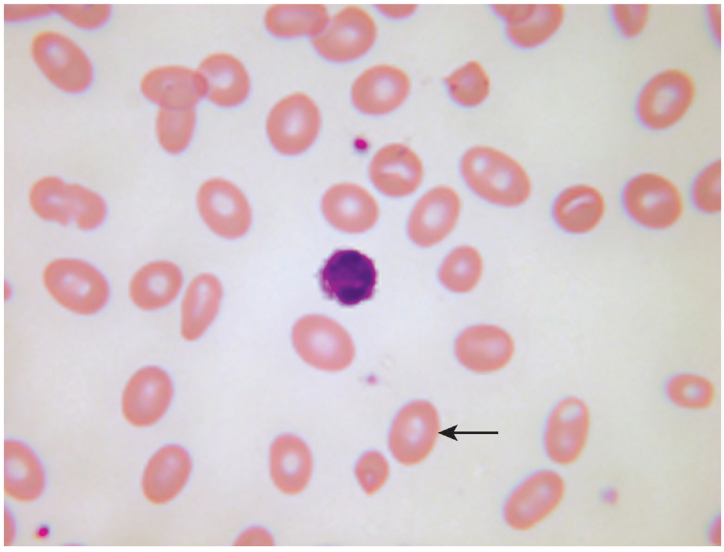

FIGURA 143-4. Anemia macrocítica. Un *macrocito* se identifica en un frotis de sangre como una célula cuyo diámetro es considerablemente mayor que el del núcleo de un linfocito pequeño. Además, en este frotis se observan *macrocitos ovales* (denominados también *macroovalocitos*), definidos como células más grandes de lo normal y de forma oval *(flecha)*. Tienen una relevancia diagnóstica considerable, pues son característicos de la anemia megaloblástica y de la ovalocitosis del Sudeste Asiático; también pueden observarse en la diseritropoyesis (×1.000).

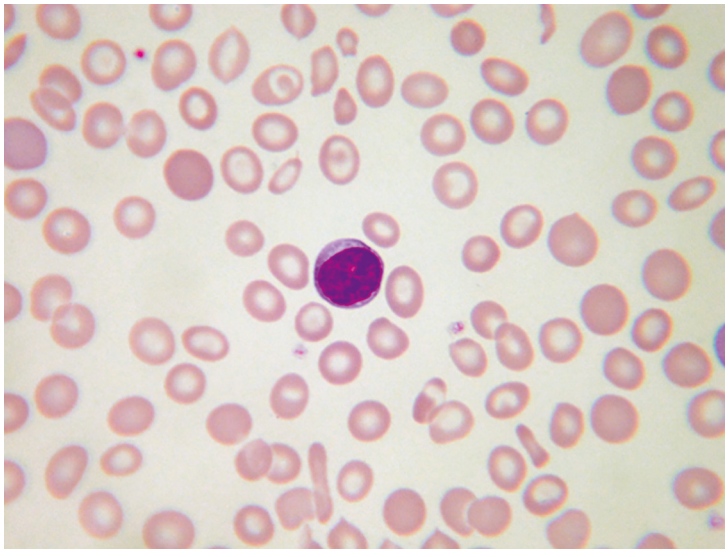

FIGURA 143-3. Eritrocitos microcíticos de un paciente con talasemia menor (heterocigosidad para la β-talasemia). En un frotis de sangre, un *microcito* se puede definir como una célula con un diámetro menor que el del núcleo de un linfocito pequeño normal (en general, de 7 a 8 µm). También se observan células que presentan *hipocromía,* un área de palidez central que es más grande que un tercio del diámetro del eritrocito. Además, hay dos *células en diana,* con un área hemoglobinizada en el centro del área de palidez (×1.000).

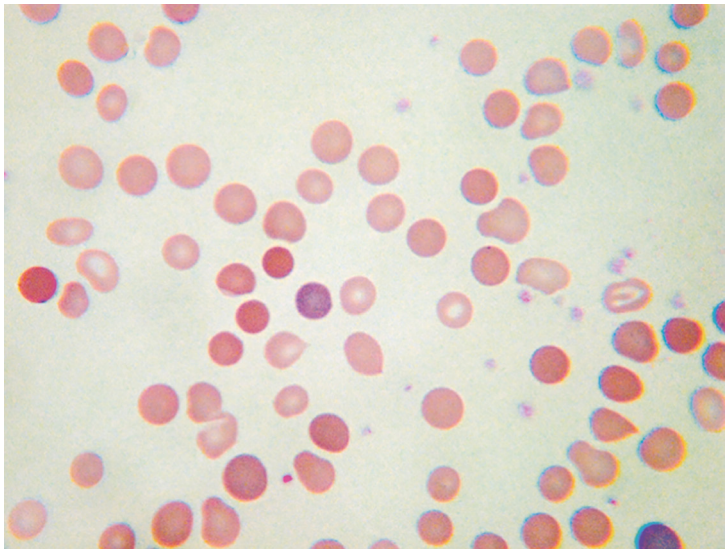

FIGURA 143-5. Esferocitosis hereditaria. Un *esferocito* es un eritrocito que carece de la palidez central debido a su forma esférica. En la esferocitosis hereditaria, suele haber células en las que la palidez central está reducida en lugar de ausente, y pueden tener una forma intermedia entre un esferocito y un *discocito,* que es un eritrocito con la forma normal de disco bicóncavo (×1.000).

la presencia de células blásticas, linfocitos reactivos o atípicos de otro tipo, precursores de granulocitos o eritrocitos nucleados. Algunos instrumentos permiten contar los eritrocitos nucleados. Los instrumentos que utilizan una reacción citoquímica frente a la peroxidasa para ayudar a identificar los neutrófilos, los eosinófilos y los monocitos pueden marcar la aparición de células grandes sin teñir (es decir, peroxidasa-negativas); estas células pueden indicar una deficiencia hereditaria inocua de peroxidasa, pero a veces son células linfomatosas, linfocitos reactivos o células blásticas leucémicas. Los instrumentos suelen marcar la posibilidad de un recuento plaquetario erróneo, como cuando hay una superposición de tamaño entre las plaquetas y los eritrocitos, o cuando las características de dispersión de la luz sugieren la presencia de agregados de plaquetas (una causa posible de seudotrombocitopenia). En general se debería considerar que el aumento del recuento de basófilos es un signo de alerta porque a menudo representa una seudobasofilia, que se relaciona con células de una leucemia o un linfoma. Algunos instrumentos alertan al operador del instrumento sobre la presencia de posibles parásitos del paludismo.

Las directrices internacionales de consenso indican qué resultados de los instrumentos automatizados requieren una revisión del frotis de sangre. La necesidad de dicha revisión viene determinada en parte por el hecho de que la muestra sea la primera que se obtiene de ese paciente y de si ha habido un cambio significativo de un resultado previamente validado (lo que se denomina *comprobación δ*). Los ordenadores de laboratorio pueden programarse para indicar cuándo un resultado cumple los criterios para la revisión del frotis.

Las mediciones automatizadas de los eritrocitos pueden, en cierta medida, reemplazar al estudio del frotis de sangre.[11] Un aumento de la dispersión del tamaño de los eritrocitos indica la presencia de anisocitosis. Una disminución del volumen corpuscular medio suele ser un indicador fiable de microcitosis. Una reducción de la concen-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

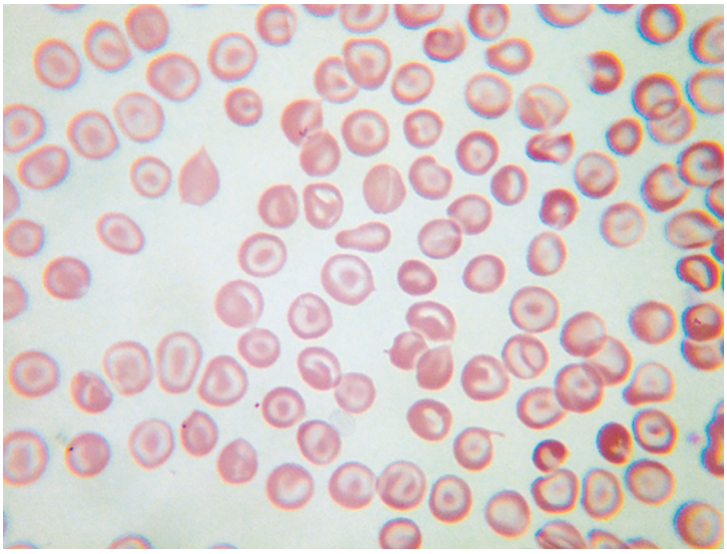

FIGURA 143-6. Células en diana. Una *célula en diana* es un eritrocito con un área hemoglobinizada en el medio del área normal de palidez central (×1.000).

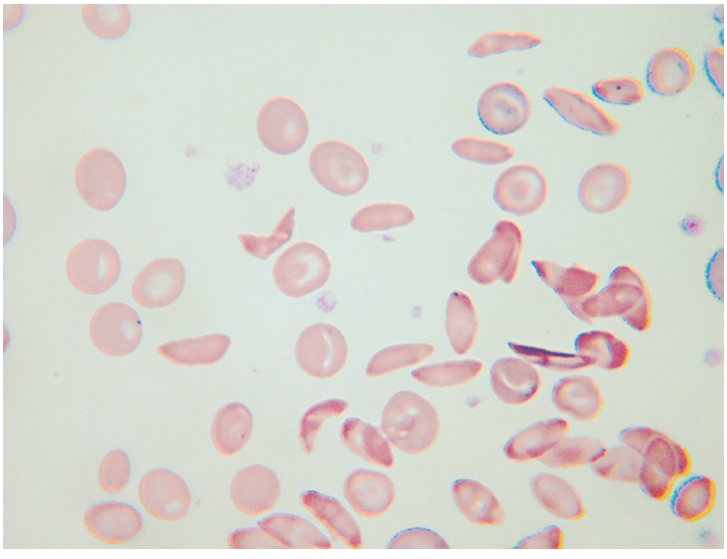

FIGURA 143-7. Células drepanocíticas. Una *célula drepanocítica* tiene forma de hoz o de media luna debido a la polimerización de la hemoglobina S. Estas células se ven en la anemia drepanocítica (homocigosidad para la hemoglobina S) y también en los estados heterocigotos compuestos, como la drepanocitosis/enfermedad por hemoglobina C y la drepanocitosis/β-talasemia, que también provoca drepanocitosis. Este frotis también muestra células en diana y células en forma de barco con un menor grado de polimerización de la hemoglobina S que en una célula drepanocítica clásica (×1.000).

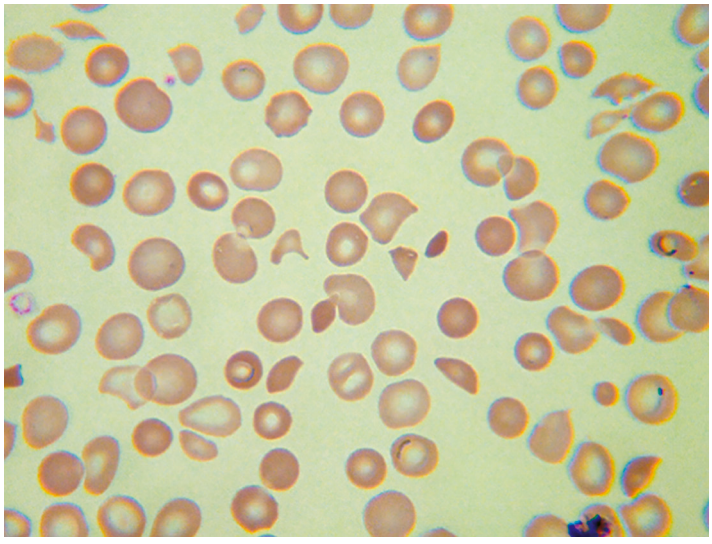

FIGURA 143-8. Fragmentación de los eritrocitos. Los *fragmentos de eritrocitos* o *esquistocitos* son fragmentos de dichas células. Además de pequeños fragmentos angulares, puede haber *microesferocitos,* células de menor tamaño y de forma esférica (denominados también *esferoesquistocitos*), y *queratocitos,* células con dos o cuatro proyecciones similares a cuernos. Los queratocitos pueden producirse por la eliminación de un cuerpo de Heinz y también por fragmentación de los eritrocitos. Algunos esquistocitos se llaman *células en casco* por su morfología típica. Los esquistocitos se observan en las anemias hemolíticas microangiopáticas y en la hemólisis mecánica (×1.000).

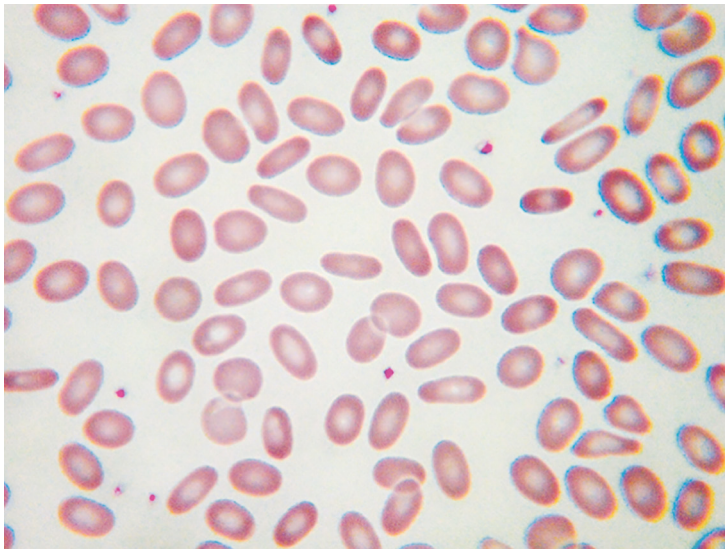

FIGURA 143-9. Eliptocitosis hereditaria. Un *eliptocito* es un eritrocito elíptico. Cuando se observan en la cantidad presente en este frotis, indican la existencia de una eliptocitosis hereditaria; una cantidad menor se observa en otras afecciones, como la anemia ferropénica, en la que suelen denominarse *células en lápiz* (×1.000).

tración de hemoglobina corpuscular media indica hipocromía (para la mayoría de los instrumentos, sin embargo, esta medida es menos sensible que el ojo humano en la detección de hipocromía). Un aumento del volumen corpuscular medio suele indicar macrocitosis, pero se debe estudiar un frotis tanto para confirmar que el resultado no es un artefacto como para dilucidar la causa. Algunos instrumentos pueden medir la concentración de hemoglobina en las células individuales y, por tanto, marcar la presencia de células hiperdensas; sin embargo, aún es preciso realizar un frotis de sangre para distinguir los esferocitos de las células irregularmente contraídas, drepanocitos y otras células con un aumento de la concentración de hemoglobina. La mayoría de los instrumentos producen un histograma de la distribución del tamaño de los eritrocitos, y algunos hacen lo mismo para la distribución de la concentración de hemoglobina; cualquiera de estas representaciones gráficas puede mostrar eritrocitos dismórficos (es decir, dos poblaciones celulares).

FROTIS DE SANGRE EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ANEMIA

ANEMIAS MICROCÍTICAS

En las anemias microcíticas (cap. 145), el recuento automatizado es fundamental y permite distinguir entre deficiencia de hierro y heterocigosidad talasémica. En la deficiencia de hierro, al principio hay una anemia normocítica normocrómica, y solo cuando la deficiencia se hace más grave aparece la microcitosis. Por el contrario, en la heterocigosidad para la β-talasemia, por lo general hay una concentración de hemoglobina normal o casi normal, pero el recuento de eritrocitos está aumentado y hay una marcada microcitosis (volumen corpuscular medio bajo), junto con una reducción paralela de la hemoglobina corpuscular media. El frotis de sangre proporciona información adicional que puede apuntar a un diagnóstico o al otro. Es más probable que la deficiencia de hierro se asocie con hipocromía y eliptocitos («células en lápiz»), mientras que en la heterocigosidad para la β-talasemia hay microcitosis, la hipocromía es menos marcada y es más probable que haya células diana y punteado basofílico. Los pacientes con α-talasemia que implica la eliminación de dos genes α (–α/–α) o (– –/αα) tienen índices eritrocíticos similares a los que presentan heterocigosidad para β-talasemia; en este caso, el frotis de sangre no suele proporcionar ninguna información adicional útil para el diagnóstico, aunque las personas con α-talasemia no causada por deleción, debida a la presencia de hemoglobina Constant Spring, tienen un punteado basofílico prominente. Cuando existe una deleción de un único gen α, el hemograma es o menos anómalo o normal, y el frotis de sangre no proporciona ninguna información

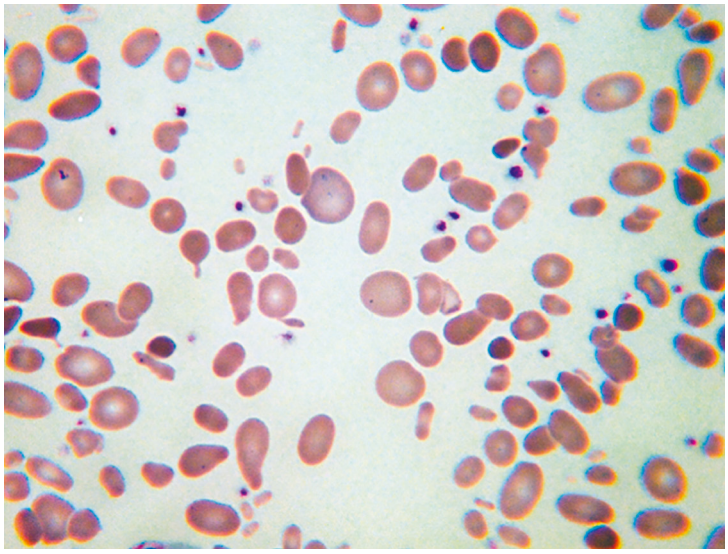

FIGURA 143-10. Piropoiquilocitosis hereditaria. Este frotis muestra una poiquilocitosis llamativa, con eliptocitos, microesferocitos y otros fragmentos, así como células en lágrima. La piropoiquilocitosis hereditaria es una enfermedad congénita, similar a la eliptocitosis hereditaria, que suele deberse a la herencia de dos genes mutados distintos, uno procedente de cada progenitor, y se caracteriza por la presencia de una anemia hemolítica grave (×1.000).

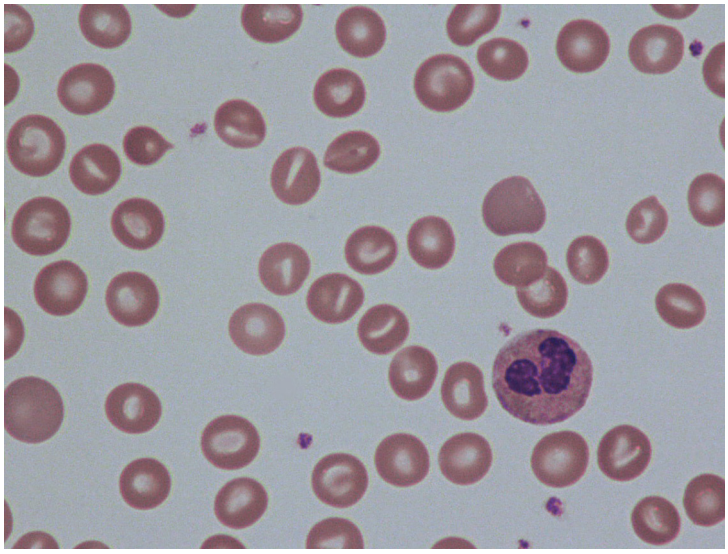

FIGURA 143-12. Estomatocitosis. Un *estomatocito* es una célula que parece tener un estoma central en forma de boca o de hendidura. Entre las causas menos frecuentes se encuentran la estomatocitosis hereditaria y la fitosterolemia (también conocida como sitosterolemia). El alcohol y el tratamiento con hidroxicarbamida (hidroxiurea) son las etiologías más habituales (×1.000).

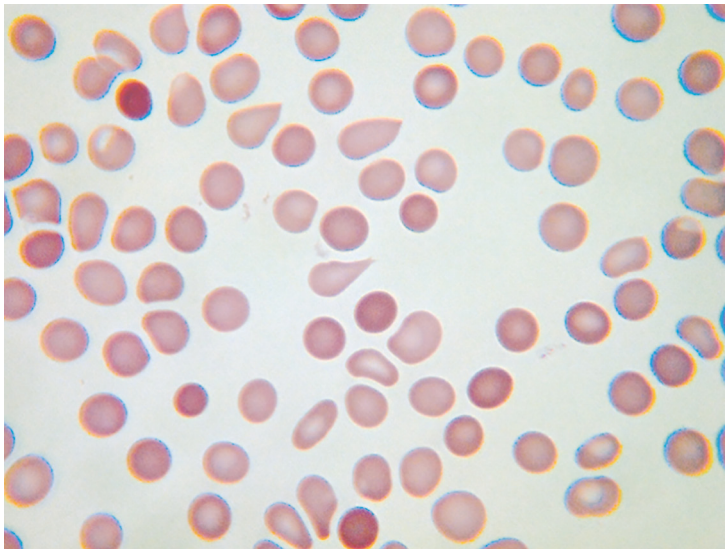

FIGURA 143-11. Poiquilocitos en lágrima. Los *poiquilocitos en lágrima*, o *dacriocitos*, son eritrocitos en forma de lágrima; son característicos de la mielofibrosis primaria, pero también aparecen en la mielofibrosis después de otras neoplasias mieloproliferativas o de forma secundaria a infiltración de médula ósea y la anemia megaloblástica (×1.000).

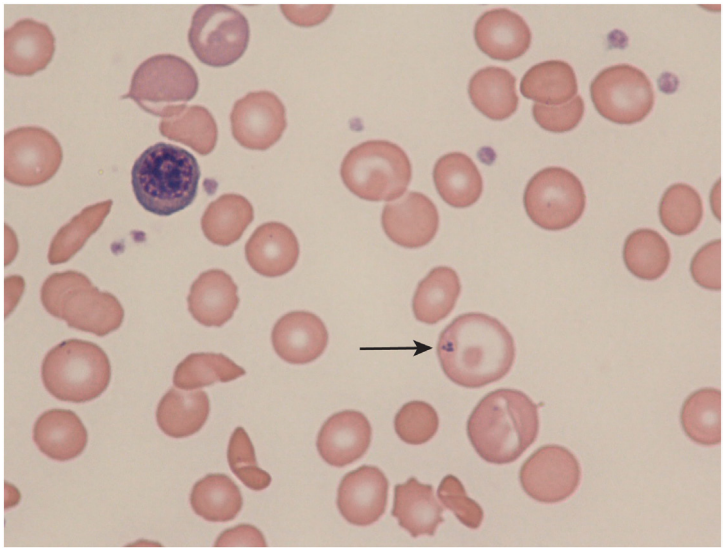

FIGURA 143-13. Cúmulo de cuerpos de Pappenheimer en un dianocito en una anemia drepanocítica. Un *cuerpo de Pappenheimer* es una inclusión eritrocítica que contiene hierro. Es más pequeño y más angular que un cuerpo de Howell-Jolly y se tiñe de azul marino y no de púrpura. Los cuerpos de Pappenheimer aparecen tras la esplenectomía, en otras situaciones que cursan con hipoesplenismo y en las anemias sideroblásticas. El frotis muestra además algunas células con forma de barca, un eritrocito nucleado, macrocitos policromáticos y un estomatocito policromático (×1.000). Una tinción de Perls confirma el contenido de hierro en un cuerpo de Pappenheimer.

adicional útil para el diagnóstico. Sin embargo, el frotis de sangre es un suplemento útil del hemograma a la hora de sugerir un diagnóstico de enfermedad de la hemoglobina H (cap. 148). El hemograma muestra anemia, microcitosis marcada (volumen corpuscular medio y hemoglobina corpuscular media bajos) y normalmente una reducción de la concentración de hemoglobina corpuscular media. El frotis suele mostrar una poiquilocitosis marcada, además de la microcitosis, y puede haber policromasia, que se correlaciona con un recuento de reticulocitos elevado. La anemia ferropénica también debe distinguirse de la anemia de las enfermedades crónicas. Los recuentos sanguíneos pueden ser muy similares en ambas entidades, pero la microcitosis es menos frecuente en la anemia de las enfermedades crónicas y el frotis suele mostrar características de inflamación, tales como una mayor formación de pilas de monedas *(rouleaux)*, tinción de fondo (como resultado de un aumento de las proteínas plasmáticas) y a veces neutrofilia. Otras anemias microcíticas infrecuentes que deben distinguirse de la deficiencia de hierro son la anemia sideroblástica congénita (cap. 145) y el saturnismo. En la anemia sideroblástica congénita, el frotis es dismórfico, con una población de microcitos hipocrómicos y otra de células normocíticas normocrómicas. En el saturnismo, la presencia de punteado basofílico y de policromasia en un paciente con microcitosis puede sugerir el diagnóstico. En ocasiones, un frotis de sangre periférica indica por vez primera que una aparente microcitosis en realidad es fruto de una fragmentación de los eritrocitos.

ANEMIAS MACROCÍTICAS

El frotis de sangre puede ser esencial para distinguir una macrocitosis verdadera de una macrocitosis facticia debida a la presencia de aglutinación de eritrocitos (v. fig. 143-16). Las características diagnósticas que pueden sugerir la causa de la macrocitosis se muestran en la tabla 143-2.

El frotis es fundamental a la hora de evaluar la posibilidad de una anemia megaloblástica (cap. 150) (fig. 143-21; v. fig. 143-4). A veces los análisis de vitamina B_{12} y del folato son normales a pesar de una deficiencia, y solo las características del frotis de sangre sugieren el diagnóstico verdadero e indican la necesidad de más estudios.

ANEMIA NORMOCÍTICA NORMOCRÓMICA

El frotis de sangre solo es útil en ocasiones para determinar la causa de una anemia normocítica normocrómica. Los signos de inflamación pueden estar presentes en la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

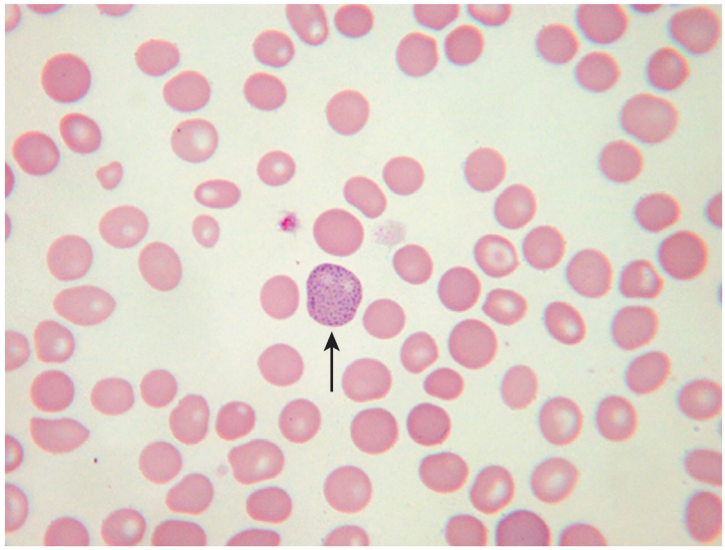

FIGURA 143-14. Punteado basofílico. En el *punteado basofílico,* denominado también basofilia puntiforme, se observan puntos finos (como en este caso) o gruesos de color púrpura dispersos por todo el eritrocito *(flecha)*. Son una característica muy inespecífica que aparece en el rasgo talasémico, el saturnismo, la deficiencia de pirimidina 5′-nucleotidasa y la diseritropoyesis en general (×1.000).

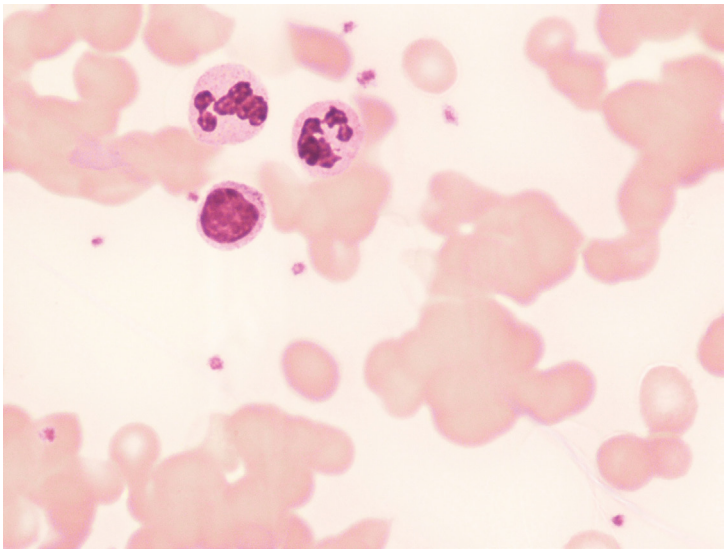

FIGURA 143-16. Aglutinación de eritrocitos. Los *aglutinados de eritrocitos* son agregados irregulares de estas células, que se observan a menudo en la infección por *Mycoplasma pneumoniae*. También aparecen en otras infecciones, como la mononucleosis infecciosa, y en la enfermedad por hemaglutininas frías crónica (×1.000).

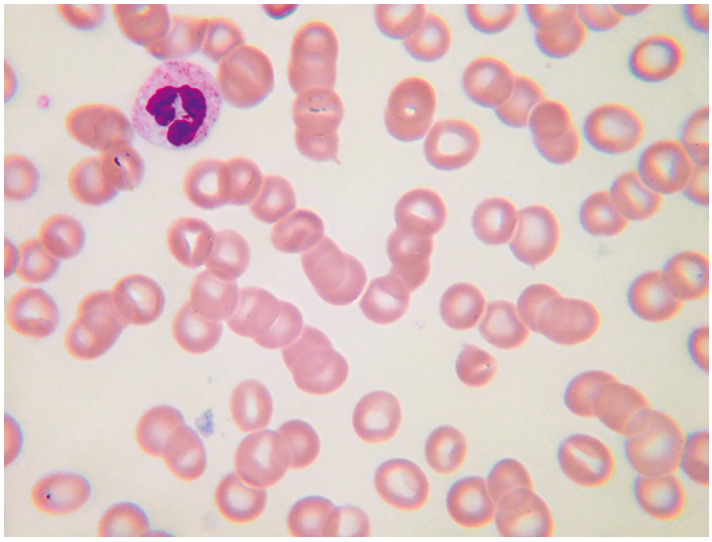

FIGURA 143-15. Formación de pilas de monedas o *rouleaux*. Las *pilas de monedas* son acumulaciones de eritrocitos que suelen compararse con columnas de monedas. La formación de pilas de monedas se debe a un aumento de las globulinas de alto peso molecular en el plasma, bien debido a un cambio reactivo, o bien por la secreción de una paraproteína en una neoplasia de células plasmáticas (×1.000).

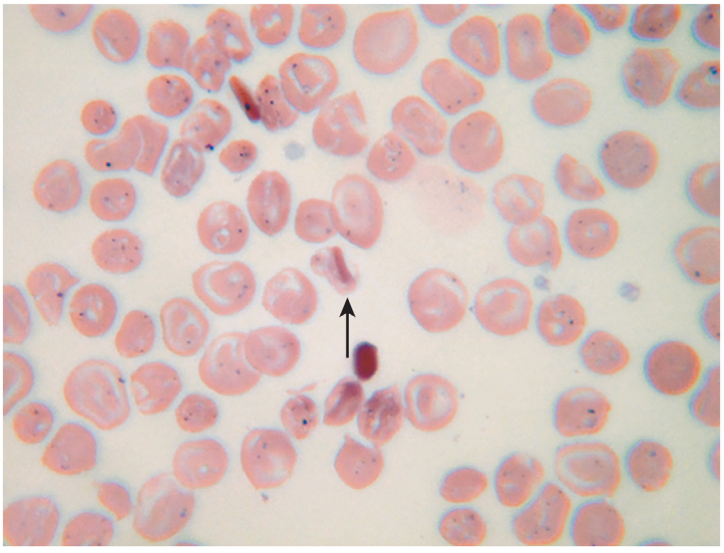

FIGURA 143-17. Hemoglobina C homocigota o enfermedad de la hemoglobina C. Se observan tres *cristales de hemoglobina C,* uno marcado con una *flecha*. Los cristales de hemoglobina C suelen tener seis lados, con un eje mayor que presenta bordes paralelos. Además de en la enfermedad de la hemoglobina C, estos cristales pueden verse también en los pacientes heterocigotos compuestos para la drepanocitosis/hemoglobina C y en la hemoglobina C/talasemia β^0 (×1.000).

anemia de las enfermedades crónicas. La formación de pilas de monedas y la mayor tinción de fondo también puede indicar un mieloma múltiple. La policromasia sugiere la posibilidad de que existan eritrocitos jóvenes como consecuencia de una pérdida de sangre o hemólisis reciente. Un pequeño número de acantocitos puede indicar hipotiroidismo o anorexia nerviosa. La presencia de rasgos displásicos, como neutrófilos hipogranulares y seudo-Pelger, sugiere un síndrome mielodisplásico.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS

La presencia de policromasia y macrocitosis sugiere la posibilidad de hemólisis, cuyas causas específicas se indican por la presencia de varios poiquilocitos, como se muestra en la tabla 143-3.

La distinción entre esferocitos y células irregularmente contraídas es relevante; ambos son células densas con ausencia de palidez central, pero el diagnóstico diferencial es muy diferente. El reconocimiento de las características de lesión oxidativa es esencial en el diagnóstico de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), porque a veces un análisis para G6PD realizado durante un episodio hemolítico agudo es normal (cap. 147). Además de las células irregularmente contraídas, puede haber células fantasma, células semifantasma («células blíster») e incluso cuerpos de Heinz que protruyen de los eritrocitos y que se confirman en una preparación de cuerpos de Heinz. La observación de estas características es una indicación para repetir el análisis cuando el episodio hemolítico agudo ha cedido.

EVALUACIÓN DE LA TROMBOCITOPENIA, LA TROMBOCITOSIS Y LA MORFOLOGÍA PLAQUETARIA

El frotis de sangre es esencial para validar el hemograma siempre que un recuento automatizado muestre una trombocitopenia (p. ej., un recuento $< 60 \times 10^9$/l) (cap. 158). Debe hacerse rápidamente antes de modificar el tratamiento del paciente, como por retrasar la cirugía o iniciar estudios diagnósticos adicionales. Nunca se debe administrar una transfusión de plaquetas por una trombocitopenia inesperada sin confirmación microscópica del recuento. Un recuento de plaquetas bajo de causa facticia suele deberse a la agregación plaquetaria *in vitro* (cap. 157) y en ocasiones deriva del satelitismo plaquetario (plaquetas alrededor de los neutrófilos, que se suelen encontrar en muestras anticoaguladas con EDTA), y posiblemente también con la fagocitosis de plaquetas. Para detectar de forma fiable los agregados, deben evaluarse los bordes y la cola del frotis.

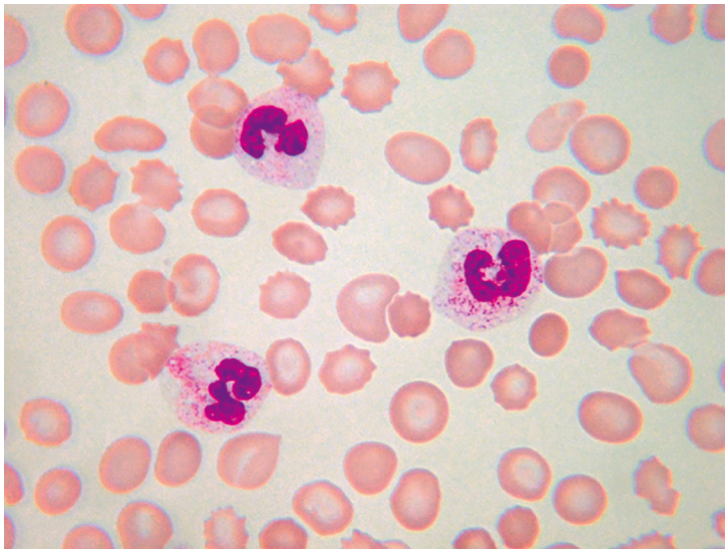

FIGURA 143-18. Granulación tóxica. La *granulación tóxica* hace referencia a una tinción densa de gránulos azurofílicos de los neutrófilos. Cuando se acompaña de vacuolización de los neutrófilos, suele ser indicativa de infección, pero también puede asociarse a la inflamación, la lesión tisular, la administración de factor estimulador de las colonias de granulocitos y el embarazo normal. En raras ocasiones es consecuencia de una leucemia neutrofílica aguda o una reacción leucemoide en un mieloma múltiple (×1.000).

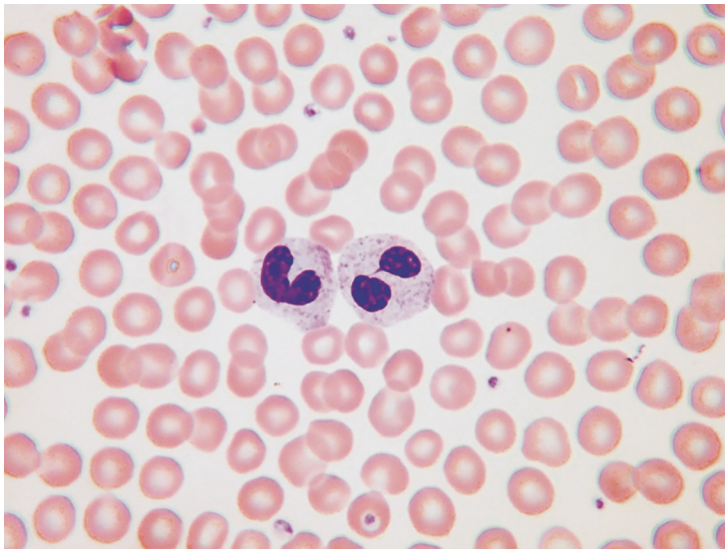

FIGURA 143-20. Anomalía de Pelger-Huët. Una *anomalía de Pelger-Huët* es una anomalía citológica de los neutrófilos en los que existe una hipolobulación de los núcleos y un aumento de la compactación de la cromatina. Los núcleos pueden tener una forma similar a un cacahuete o a unos quevedos, como en este ejemplo. La anomalía de Pelger-Huët es hereditaria, pero se observan neutrófilos similares a los de seudo-Pelger en los síndromes mielodisplásicos, en los que los neutrófilos también pueden ser hipogranulares (×1.000). También puede tratarse de un fenómeno adquirido reversible en respuesta a fármacos específicos, incluidos el tacrolimús y el micofenolato mofetilo.

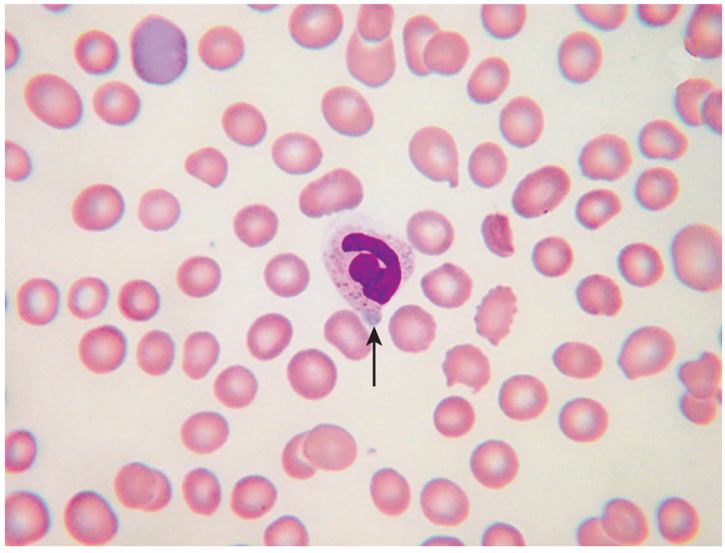

FIGURA 143-19. Cuerpo de Döhle. Un *cuerpo de Döhle (flecha)* es una inclusión amorfa de color azul-grisáceo pálido situada cerca de la membrana celular de un neutrófilo. Estos cuerpos pueden deberse a infección e inflamación. Se observan inclusiones similares, pero distintas (más grandes y más angulares) en la anomalía de May-Hegglin (trastorno relacionado con MYH9) (×1.000).

TABLA 143-1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS QUE SUGIEREN LA NECESIDAD DE UN FROTIS DE SANGRE

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	RAZÓN PARA REALIZAR UN FROTIS DE SANGRE
Linfoadenopatía o esplenomegalia	Puede ser indicativa de mononucleosis infecciosa o de otra afección reactiva, o bien de leucemia o linfoma
Anemia clínicamente evidente	Ayuda en el diagnóstico diferencial
Equimosis o tendencia a las hemorragias, incluidas las hemorragias retinianas inexplicadas	Puede confirmar una trombocitopenia o mostrar plaquetas de morfología anómala (que pueden tener una función defectiva); en ocasiones muestra leucemia aguda u otra afección que provoca insuficiencia de la médula ósea
Lesión renal aguda	Deberían confirmarse o descartarse el síndrome urémico hemolítico y la púrpura trombocitopénica trombótica
Ictericia e hipertensión en una mujer embarazada	Puede mostrar esquistocitos, lo que respalda el diagnóstico de síndrome HELLP
Dolor óseo	Puede indicar un mieloma múltiple, infiltración de la médula ósea o drepanocitosis
Dolor torácico o abdominal inexplicado o esplenomegalia aguda infantil	Posible drepanocitosis
Hiperbilirrubinemia inexplicada	Evaluación de una posible hemólisis

HELLP, hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas, recuento de plaquetas bajo.

La presencia de bandas de fibrina también sugiere la activación de la coagulación y un recuento erróneo de plaquetas.

Si se confirma un recuento bajo de plaquetas, el frotis puede aportar pistas sobre la causa (cap. 158).[12] Las plaquetas gigantes (figs. 143-22 y 143-23) aparecen en diversas trombocitopenias hereditarias, como el síndrome de Bernard-Soulier y los trastornos relacionados con MYH9 (la anomalía de May-Hegglin y trastornos relacionados).[13] Las plaquetas pequeñas, menos frecuentes, son un rasgo del síndrome de Wiskott-Aldrich. Las plaquetas agranulares aparecen en el síndrome de las plaquetas grises, y las plaquetas con un número menor de gránulos más grandes de lo normal se observan en el síndrome de Jacobsen/Paris-Trousseau. La presencia de inclusiones de May-Hegglin (inclusiones parecidas a los cuerpos de Döhle; v. fig. 143-19) en los neutrófilos indica que la causa de la trombocitopenia es una mutación en *MYH9*. En las trombocitopenias adquiridas, el aumento del recambio de las plaquetas se suele acompañar por la presencia de plaquetas grandes, mientras que la insuficiencia de la médula ósea se asocia con plaquetas de tamaño normal. Se debe buscar la presencia de fragmentos de eritrocitos para confirmar o descartar un diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica y de síndrome urémico hemolítico atípico en cualquier paciente que parezca tener una trombocitopenia de comienzo reciente; debido a que las transfusiones de plaquetas suelen estar contraindicadas en estas afecciones, el frotis debe estudiarse antes de plantear la transfusión de plaquetas. A veces, un frotis identifica un paludismo no sospechado a nivel clínico. El frotis de cualquier paciente que parezca tener una trombocitopenia grave de comienzo reciente debe evaluarse cuidadosamente en busca de signos de leucemia promielocítica aguda; las células leucémicas pueden ser poco frecuentes en la sangre circulante. Las manifestaciones hemorrágicas y un bajo recuento de plaquetas también pueden ser indicativos de la septicemia meningocócica; en algunos pacientes, se ven microorganismos en el frotis de sangre, lo que confirma el diagnóstico; en otros pacientes, solo se detectan cambios tóxicos llamativos en los neutrófilos.

La trombocitosis también debe confirmarse mediante frotis. Un recuento elevado de forma facticia puede deberse a la presencia de fragmentos de eritrocitos (anemia hemolítica microangiopática o mecánica, quemaduras o calentamiento accidental *in vitro* de la muestra de sangre), fragmentos de leucocitos (en la leucemia aguda y, con menor

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 143-2 CARACTERÍSTICAS ÚTILES PARA DETERMINAR LA CAUSA DE LA ANEMIA MACROCÍTICA

CAUSA	CARACTERÍSTICAS DEL FROTIS
Anemia megaloblástica (deficiencia de vitamina B_{12} o de ácido fólico)	Macrocitos ovales, poiquilocitos en lágrima, neutrófilos hipersegmentados; cuando son graves, anisocitosis y poiquilocitosis marcadas, que pueden incluir fragmentos de eritrocitos
Exceso de etanol	Células en diana y estomatocitos; anisocitosis y poiquilocitosis menos que en la anemia megaloblástica
Hepatopatía	Células en diana y estomatocitos
Síndromes mielodisplásicos, incluidas las anemias sideroblásticas	Otras características displásicas, como neutrófilos hipogranulares e hipolobulados; si la eritropoyesis es sideroblástica, aparece una población de células microcíticas hipocrómicas y de cuerpos de Pappenheimer
Anemia hemolítica crónica	Policromasia; en ocasiones existen poiquilocitos característicos (p. ej., células contraídas de forma irregular si existe una hemoglobina inestable)

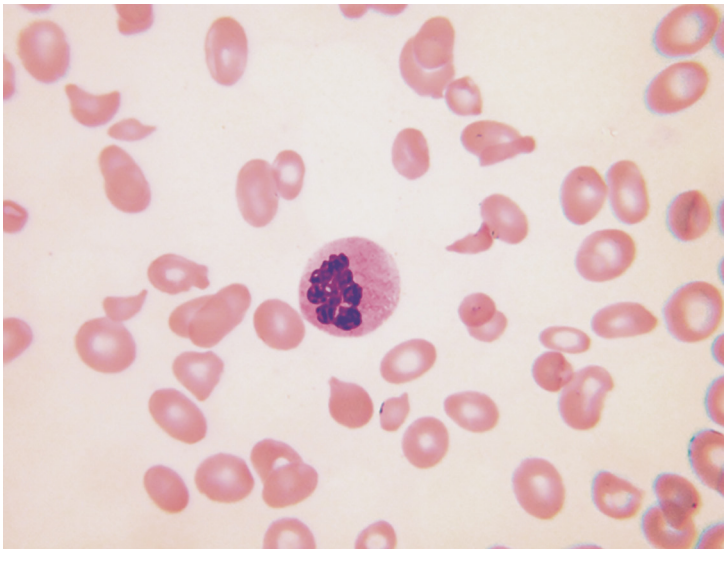

FIGURA 143-21. Neutrófilos hipersegmentados. Un *neutrófilo hipersegmentado* es el que tiene un núcleo con más de cinco lóbulos, como se observa en este ejemplo de una persona con anemia megaloblástica. Se dice que hay hipersegmentación de los neutrófilos cuando aumenta el número de neutrófilos con cinco lóbulos o si aumenta la mediana de lóbulos. Los neutrófilos hipersegmentados deben distinguirse de los macropolicitos, en los que aumenta el número de lóbulos porque se duplica el contenido de ADN (×1.000).

frecuencia, en el linfoma), precipitados de crioglobulinas, o microorganismos (sobre todo, especies de *Candida*). Si el recuento se confirma, el frotis de sangre puede ser útil para indicar una causa probable (p. ej., características de hipoesplenismo o presencia de basofilia en un trastorno mieloproliferativo).

A veces es necesario examinar un frotis para confirmar que un recuento de plaquetas aparentemente normal es válido. Esto siempre debe realizarse en pacientes con leucemia aguda y leucocitosis; la presencia de fragmentos de leucocitos de un tamaño similar a las plaquetas puede sugerir que el recuento de plaquetas está a un nivel seguro, cuando en realidad es peligrosamente bajo. Si se tiene en cuenta el cociente de las plaquetas frente a otras partículas de tamaño similar, es posible corregir el recuento. Cualquier recuento inesperadamente normal debe confirmarse; por ejemplo, el aumento repentino del número de plaquetas automatizado en un paciente que recibe tratamiento por una neoplasia hematológica puede deberse a la colonización fúngica de una vía intravenosa permanente con diseminación al torrente sanguíneo.

LEUCOCITOSIS Y LEUCOPENIA

El hallazgo de leucocitosis no es necesariamente una indicación para realizar un frotis de sangre (cap. 153). Por ejemplo, este hallazgo sería de esperar en un paciente con infección o después de una intervención quirúrgica o de un traumatismo, en tal caso no es necesario un frotis. Sin embargo, una leucocitosis inesperada requiere el estudio de un frotis. Es raro que la elevación en el recuento de leucocitos se deba a artefactos, pero puede ocurrir como resultado de la crioglobulinemia, la hiperlipidemia o la presencia

TABLA 143-3 CARACTERÍSTICAS DEL FROTIS DE SANGRE QUE SUGIEREN UNA CAUSA ESPECÍFICA DE ANEMIA HEMOLÍTICA HEREDITARIA O ADQUIRIDA

CARACTERÍSTICAS DEL FROTIS DE SANGRE	AFECCIONES SUGERIDAS
Esferocitos	Esferocitosis hereditaria, anemia hemolítica autoinmunitaria, anemia hemolítica aloinmunitaria (p. ej., reacción transfusional hemolítica diferida, enfermedad hemolítica del recién nacido), anemia hemolítica inmunitaria inducida por fármacos, sepsis por *Clostridium perfringens*
Eliptocitos	Eliptocitosis hereditaria
Macrocitos ovales más estomatocitos	Ovalocitosis del Sudeste Asiático
Células contraídas de forma irregular	Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, lesión oxidativa por sustancias químicas o fármacos en personas con las enzimas de los eritrocitos normales (p. ej., administración de dapsona), insuficiencia hepática por enfermedad de Wilson (liberación de cobre del hígado), hemoglobina inestable, homocigosidad para hemoglobina C
Células drepanocíticas y en forma de barco	Drepanocitosis (p. ej., anemia drepanocítica o estados heterocigotos compuestos como drepanocitosis/C, drepanocitosis/D-Punjab, drepanocitosis/O-Árabe, drepanocitosis/β-talasemia)
Células en diana	Homocigosidad para hemoglobina C, otras hemoglobinopatías, xerocitosis hereditaria
Estomatocitos	Estomatocitosis hereditarias, fitosterolemia
Acantocitos	Insuficiencia hepática (anemia hemolítica con acantocitos)
Punteado basofílico	Saturnismo, deficiencia de pirimidina 5′-nucleotidasa
Fragmentos de eritrocitos (esquistocitos)	Anemia hemolítica microangiopática (incluido el síndrome urémico hemolítico, la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome HELLP y algunas veces la hemólisis asociada con la coagulación intravascular diseminada), anemia hemolítica mecánica (p. ej., válvula protésica cardíaca defectuosa, hemoglobinuria de la marcha)
Eritrofagocitosis	Hemoglobinuria paroxística *a frigore*
Aglutinados de eritrocitos	Hemólisis inducida por crioglobulinas aguda o crónica

HELLP, hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas, recuento de plaquetas bajo.



FIGURA 143-22. Plaqueta de tamaño normal *(flecha)*. Las plaquetas tienen gránulos normales, aunque no se observan en esta microfotografía (×1.000).

de especies de *Candida*. En general resulta fácil diferenciar los cambios reactivos de la leucemia en función de la morfología en el caso de la leucocitosis neutrofílica, pero puede resultar más difícil en la linfocitosis. En la leucocitosis reactiva, suele haber

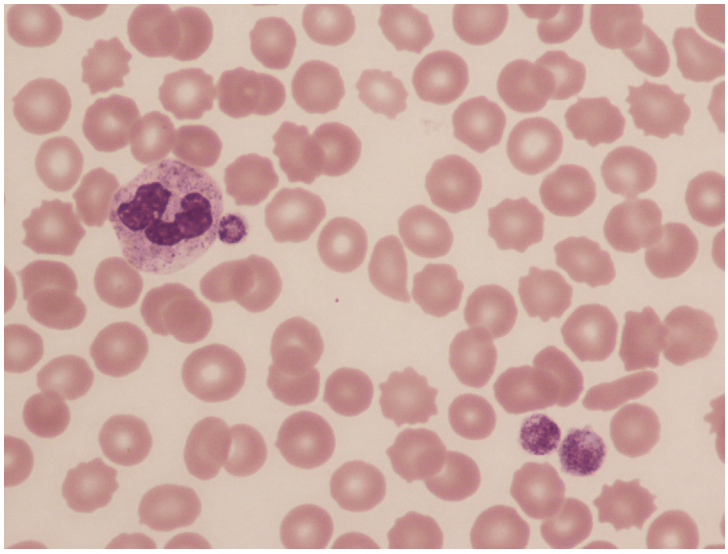

FIGURA 143-23. Plaquetas gigantes. Las plaquetas gigantes son tan grandes o más que los eritrocitos normales. Las plaquetas gigantes pueden indicar un aumento del recambio plaquetario o un defecto hereditario o adquirido de la trombopoyesis (×1.000).

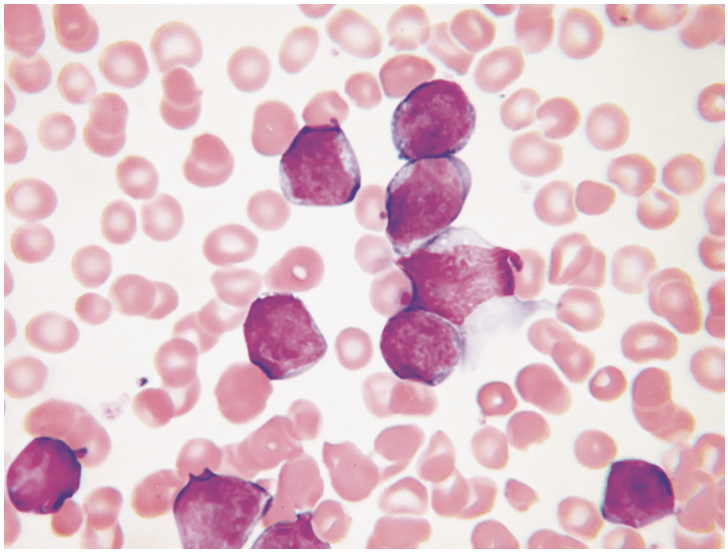

FIGURA 143-24. Leucemia linfoblástica aguda. Se observan muchas células blásticas agranulares con una proporción elevada núcleo-citoplasma. Las plaquetas aparecen en menor número (×1.000).

granulación tóxica y cuerpos de Döhle (v. figs. 143-18 y 143-19). La vacuolización es especialmente característica de la infección bacteriana, y puede haber algo de desgranulación de neutrófilos. Se debe advertir al hematólogo de los cambios inducidos por el factor estimulante de colonias de granulocitos para que no se confundan con una respuesta a la infección. El factor estimulante de colonias de granulocitos puede causar granulación tóxica, cuerpos de Döhle, vacuolización y presencia de macropolicitos (neutrófilos gigantes) y precursores circulantes de los neutrófilos. Los cambios típicos de la leucemia se analizan más adelante.

La leucopenia (cap. 153) suele requerir un frotis para confirmar y aclarar la causa. La excepción es cuando se trata de un hallazgo esperado en un determinado contexto clínico, por ejemplo, cuando un paciente ha recibido quimioterapia reciente. En raras ocasiones, una leucopenia aparente se debe a un artefacto, por la agregación de neutrófilos mediada por un autoanticuerpo o por cambios inducidos por una infección en las moléculas de adhesión de la membrana de superficie de los leucocitos.

Con algunos de los instrumentos automatizados, es necesario confirmar que la neutropenia referida es real. Si el recuento automatizado se basa en la citoquímica de la peroxidasa, la presencia de una deficiencia hereditaria dará lugar a una neutropenia aparente asociada con un aumento de células grandes, no teñidas (es decir, peroxidasa-negativas). El gráfico de dispersión es característico, pero debido a que las mismas características podrían deberse a una leucemia aguda con neutropenia y células blásticas circulantes, se necesita un frotis para su confirmación.

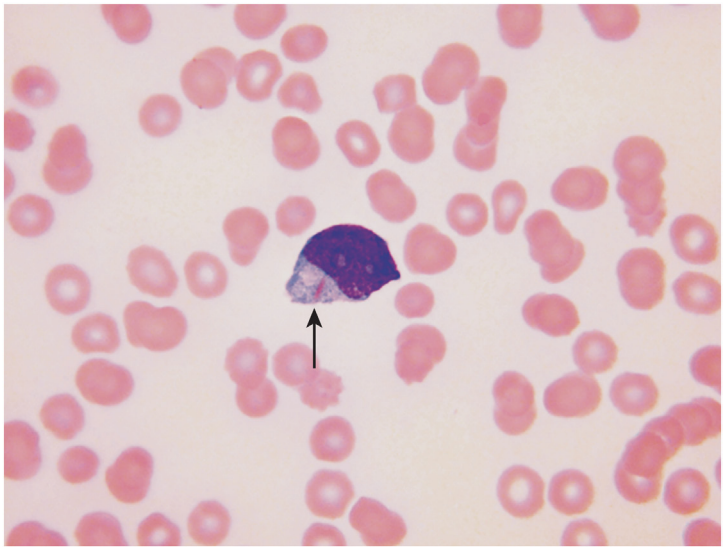

FIGURA 143-25. Bastón de Auer. Un bastón de Auer *(flecha)* es una inclusión en forma de bastón en el citoplasma de las células de estirpe mieloide formada por la cristalización de los constituyentes de los gránulos azurofílicos. Estos bastones solo se observan en la leucemia mieloide aguda y en los síndromes mielodisplásicos de alto grado. Suelen observarse en las células blásticas, pero en ocasiones aparecen en las células en maduración (×1.000).

LEUCEMIAS Y LINFOMAS

El frotis de sangre es fundamental en el diagnóstico de leucemias y linfomas. Los linfoblastos de la leucemia linfoblástica aguda suelen ser células agranulares de tamaño medio con un citoplasma relativamente escaso (fig. 143-24), mientras que en la leucemia mieloide aguda, las células blásticas suelen ser más grandes y con un citoplasma más abundante que puede contener gránulos o bastones de Auer (fig. 143-25). Las células blásticas mieloides varían de aspecto en función de si son mieloblastos o monoblastos. Los mieloblastos suelen ser de tamaño mediano y pueden tener abundantes gránulos, gránulos escasos o ningún gránulo visible; pueden contener bastones de Auer o, en raras ocasiones, gránulos gigantes. Los monoblastos son células mucho más grandes con citoplasma abundante que contienen pocos gránulos y, muy raramente, bastones de Auer. Los megacarioblastos están presentes en algunos pacientes y en ocasiones presentan características citológicas distintivas debido a su tendencia a formar ampollas citoplásmicas o a desarrollar gránulos similares a los de las plaquetas.

El frotis de la leucemia mieloide crónica es muy característico (fig. 143-26), en el que las células más numerosas son los mielocitos y los neutrófilos maduros. También se observan eosinófilos y basófilos. Las características displásicas suelen estar ausentes. En la leucemia mieloide crónica atípica negativa para el cromosoma Filadelfia, la monocitosis es más frecuente y se observan características displásicas. La leucemia mielomonocítica crónica se caracteriza por un aumento de los monocitos, algunos de ellos inmaduros, con discretas características displásicas y escasos precursores de granulocitos. La leucemia neutrofílica crónica y la reacción leucemoide ante una neoplasia de células plasmáticas muestran rasgos hematológicos parecidos y se tienen que diferenciar con pruebas complementarias, incluido un análisis de la mutación en *CSF3R*.[14]

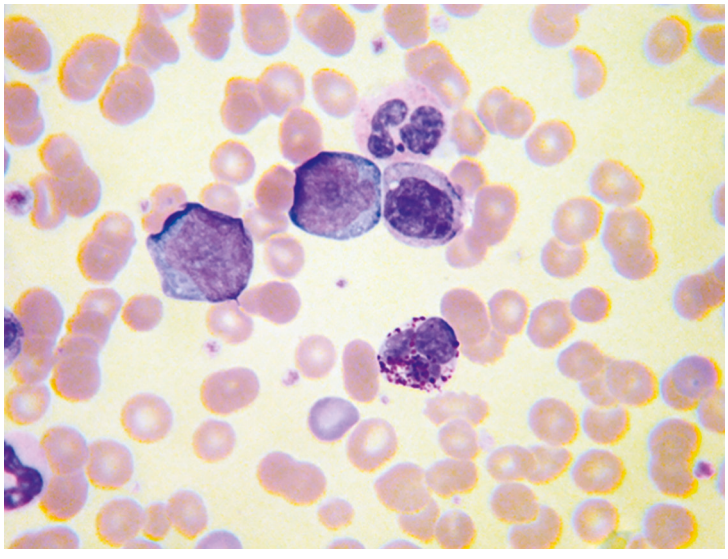

FIGURA 143-26. Leucemia mieloide crónica. En esta imagen se observan mieloblastos, un mielocito, un basófilo y un neutrófilo segmentado (×1.000).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Haematologica Atlas of Haematologic Cytology. In: Invernizzi R, Balduini CL, eds. Pavia, Italy: Ferrata-Storti Foundation; 2020. https://haematologica.org/atlas. Accessed March 22, 2023.
2. Leach M, Bain BJ. *Haematology: From the Image to the Diagnosis*. Wiley Blackwell; 2021.
3. Simson E, McFadden S, Barnes P et al The International Consensus Group for Hematology Review. Consensus guidelines: preface. http://www.islh.org/web/consensus_rules.php. Accessed March 22, 2023.
4. de Silva NL, Sivayoganathan S, Sivashangar A, et al. Can findings on peripheral blood smear differentiate leptospirosis from other infections? A preliminary comparative study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2018;112:94-6.
5. Fuhad KMF, Tuba JF, Sarker MRA, et al. Deep learning based automatic malaria parasite detection from blood smear and its smartphone based application. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10:329.
6. McGregor A, Lambert J, Bain BJ, et al. Unexpected babesiosis with dramatic morphological features. *Am J Hematol*. 2019;94:947-8.
7. Sale S, Rocco V, Pancione Y, et al. A confusing "white cell count": circulating micromegakaryocytes in post-thrombocythemia myelofibrosis. *Am J Hematol*. 2019;94:617-8.
8. Bain BJ. Diagnosis of follicular lymphoma from the peripheral blood. *Am J Hematol*. 2018;93:1111-2.
9. Lollie TK, Parks R, Bakic L, et al. Educational cost-effective intervention to reduce pathologist's peripheral blood smears reviews with non-contributory findings: an academic institution experience. *J Clin Pathol*. 2022;75:154-8.
10. Haninger DM, Nassiri M, Settembre ED, et al. Live remote digital microscopy in peripheral blood smear evaluation: intraobserver concordance and experience. *Int J Lab Hematol*. 2018;40:740-6.
11. Navya KT, Prasad K, Singh BMK. Analysis of red blood cells from peripheral blood smear images for anemia detection: a methodological review. *Med Biol Eng Comput*. 2022;60:2445-62.
12. Zaninetti C, Greinacher A. Diagnosis of inherited platelet disorders on a blood smear. *J Clin Med*. 2020;9:1-20.
13. Barros Pinto MP, Marques G. MYH9 disorders (May-Hegglin anomaly) the role of the blood smear. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41:228.
14. Szuber N, Elliott M, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia: 2020 update on diagnosis, molecular genetics, prognosis, and management. *Am J Hematol*. 2020;95:212-24.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

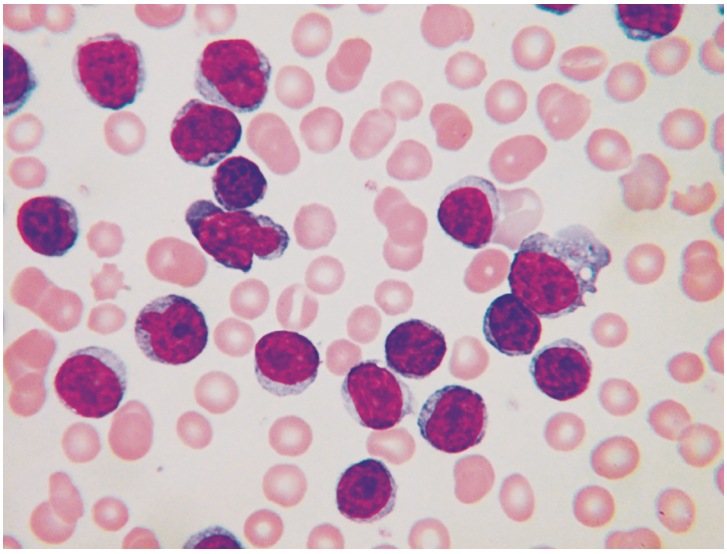

FIGURA 143-27. Leucemia linfocítica crónica. Se observa una gran cantidad de linfocitos pequeños maduros bastante monótonos con agrupamiento de la cromatina. Las células de frotis (células manchadas), que son reflejo de la fragilidad mecánica de las células, son características, pero no se observan en esta microfotografía (×1.000).

TABLA 143-4 OBSERVACIONES DEL FROTIS DE SANGRE ACCIDENTALES, PERO CON RELEVANCIA CLÍNICA

OBSERVACIÓN	POSIBLE RELEVANCIA
Acantocitos	Abetalipoproteinemia, neuroacantocitosis (incluye la coreoacantocitosis, el fenotipo de McLeod, la enfermedad parecida a la de Huntington 2 y la neurodegeneración asociada a la pantotenato cinasa)
Cuerpos de Howell-Jolly, células en diana y acantocitos	Hipoesplenismo (congénito, esplenectomía previa, enfermedad celíaca, amiloidosis)
Precipitados de crioglobulinas	Hepatitis C, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström
Linfocitos vacuolados	Enfermedades metabólicas hereditarias
Parásitos (p. ej., parásitos del paludismo, *Babesia*, microfilaria, tripanosomas, *Leishmania*)	Infección parasitaria
Hongos (*Candida* spp., *Histoplasma capsulatum, Talaromyces marneffei, Cryptococcus neoformans, Malassezia furfur*)	Infección fúngica diseminada o, en el caso de *Candida*, colonización de una vía intravenosa permanente
Bacterias (p. ej., neumococos, meningococos, *Capnocytophaga canimorsus, Borrelia, Ehrlichia, Anaplasma, Yersinia pestis*)	Infección bacteriana
Frotis de sangre leucoeritroblástico	Infiltración de la médula ósea (p. ej., neoplasia maligna metastásica)

La leucemia linfocítica crónica también tiene un frotis de sangre muy característico, con un aumento de linfocitos pequeños y maduros de aspecto más bien uniforme. La cromatina suele estar irregularmente compactada, creando un efecto de mosaico (fig. 143-27). El número de células frotis (o manchadas) casi siempre está aumentado, pero no son patognomónicas.

El linfoma en la fase leucémica a menudo tiene características citológicas que ayudan al diagnóstico. El linfoma folicular (núcleos hendidos), el linfoma de Burkitt (citoplasma vacuolado hiperbasofílico) y el linfoma esplénico de la zona marginal (linfocitos vellosos) pueden tener características distintivas.

DETECCIÓN CASUAL DE ANOMALÍAS SIGNIFICATIVAS DESDE EL PUNTO DE VISTA CLÍNICO

A veces, el estudio de un frotis de sangre revela información inesperada, pero con relevancia clínica. Se muestran algunos ejemplos en la tabla 143-4. La detección de microorganismos es especialmente probable en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), los casos de hipoesplenismo y los pacientes con sepsis, pero a veces se detectan en pacientes sin anomalías inmunitarias que solo tienen síntomas triviales. Se debería señalar que los microorganismos en los frotis de sangre a veces representan contaminantes, sobre todo si las muestras se han obtenido por punción de la piel o del cordón umbilical y si ha habido un retraso en la realización del frotis.

CONCLUSIÓN

A pesar de los avances significativos en otros métodos de diagnóstico, el frotis de sangre sigue siendo muy útil en el diagnóstico hematológico. A veces es fundamental, ya sea porque ofrece un diagnóstico muy rápidamente o porque proporciona información que no está disponible de otra forma.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

144 APROXIMACIÓN A LAS ANEMIAS

ROBERT T. MEANS JR

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Se define anemia como una reducción significativa del volumen de los eritrocitos del organismo. El eritrocito es un disco bicóncavo anucleado, de unos 8 µm de diámetro, compuesto por varias enzimas y sustancias químicas rodeadas por una bicapa lipídica. El principal componente del eritrocito es la hemoglobina. Un eritrocito normal contiene 30-40 pg de hemoglobina. La hemoglobina es una molécula muy especializada, habilitada de forma óptima para el transporte de oxígeno de los pulmones a los tejidos periféricos a través de la circulación y para la retirada del dióxido de carbono desde los tejidos periféricos al pulmón para su espiración. Los eritrocitos se generan en la médula ósea a partir de precursores eritroides (cap. 142) y sobreviven unos 120 días en la circulación antes de ser eliminados por el sistema reticuloendotelial.

Medir de forma directa la masa de eritrocitos resulta complejo; por tanto, se emplean diversas medidas sustitutas para definir anemia en la clínica. Las más habituales son la concentración de hemoglobina de la sangre y el hematocrito. En los estudios analíticos convencionales se recoge el recuento de eritrocitos por microlitro, pero es raro usarlo para definir la anemia. Hematocrito es un nombre derivado del tubo graduado en el que se centrifuga la sangre para su análisis. El porcentaje de la columna de sangre representado por los eritrocitos comprimidos mediante centrifugación (llamado volumen de células concentradas) es la cantidad que se representa físicamente mediante el hematocrito. Los valores de este parámetro determinados con técnicas basadas en la centrifugación se emplean principalmente en entornos con recursos limitados, en los que no se cuenta con dispositivos de recuento celular electrónicos. En los laboratorios en los que los recuentos de sangre completa se realizan con dispositivos electrónicos, el hematocrito se calcula como el valor correspondiente al producto del recuento de eritrocitos y el volumen corpuscular medio de los mismos, datos ambos que se miden de forma directa. Dado que la concentración de hemoglobina se mide directamente en lugar de calcularse, muchos médicos prefieren emplear la medida de la hemoglobina para definir la anemia.

BIOPATOLOGÍA

Anemia y aporte de oxígeno

La función de la hemoglobina es llevar oxígeno a los tejidos. El aporte de oxígeno a los tejidos depende del flujo de la sangre, del contenido en hemoglobina de la misma medido en la concentración de hemoglobina y del gradiente entre el contenido de oxígeno arterial y venoso (ecuación de Fick). El efecto de la anemia sobre el contenido de hemoglobina de la sangre es claramente aparente y también influye sobre los otros elementos de la ecuación de Fick.

En la anemia grave asociada a una pérdida de volumen de sangre o en la anemia grave con volumen conservado, es típico que aumente la frecuencia cardíaca y el flujo se derive de la periferia hacia órganos críticos, como el encéfalo, el hígado, los riñones y la circulación coronaria para garantizar el aporte de oxígeno.

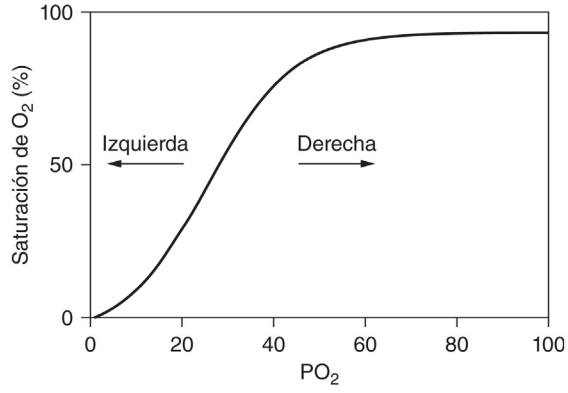

FIGURA 144-1. Curva de disociación de la oxihemoglobina. Se indica el desplazamiento a la derecha y la izquierda. La curva representa el porcentaje de hemoglobina en forma saturada (cargada de oxígeno) en el eje vertical como función de la presión ambiental de oxígeno en el eje horizontal. El desplazamiento a la derecha de la curva indica una menor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, que facilita la liberación de oxígeno por la hemoglobina para aportarlo al tejido hipóxico por el que pasa la sangre.

El gradiente arterial/venoso de oxígeno está afectado también por la anemia. Cuando la curva de disociación de la oxihemoglobina se desplaza hacia la derecha, la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno se reduce, de forma que se necesita una mayor presión parcial de oxígeno para conseguir un grado de saturación de hemoglobina determinado y el oxígeno se libera con más facilidad hacia los tejidos (fig. 144-1). En la anemia, la principal causa de desplazamiento a la derecha es el aumento de la concentración intracelular de 2,3-difosfoglicerato (DPG, llamado también 2,3-bisfosfoglicerato), un producto del metabolismo de los eritrocitos. Es posible inducir un desplazamiento a la derecha por la hipertermia, la hipercapnia o la acidosis. Las situaciones contrarias pueden ocasionar un desplazamiento a la izquierda, de forma que el oxígeno se une con mayor avidez a la hemoglobina (mayor afinidad).

Metahemoglobina

La hemoglobina está compuesta por dos cadenas de globina α y dos β, a cada una de las cuales se une de forma covalente un anillo de porfirina que contiene hierro. El desplazamiento del átomo de hierro en relación con el plano del anillo de porfirina produce cambios en la afinidad por el oxígeno de la hemoglobina. El hierro de la hemoglobina normal se encuentra en forma reducida ferrosa (Fe^{2+}). Cuando se oxida el hierro de la hemoglobina a la forma férrica (Fe^{3+}), deja de ser capaz de ligarse al oxígeno y se llama metahemoglobina. En circunstancias normales, los eritrocitos contienen un sistema enzimático basado en el citocromo b_5, que rápidamente reduce el hierro de la metahemoglobina a estado ferroso.

Se produce metahemoglobinemia cuando este sistema falla. Puede ser un trastorno congénito o puede producirse como consecuencia de la exposición a tóxicos, quizá en relación con una deficiencia subclínica de citocromo b_5 (tabla 144-1). Existen también mutaciones en los genes de la globina que producen variantes de hemoglobinas (hemoglobina M) en las cuales el hierro se estabiliza en estado férrico.

Los pacientes con concentraciones de metahemoglobina superiores al 10% muestran cianosis (coloración azulada de la piel) con una saturación normal de oxígeno en la gasometría arterial. La pulsioximetría puede ser imprecisa en la metahemoglobinemia. La sangre arterial en esta situación clínica tiene un color achocolatado, que no se vuelve rojo tras la exposición al oxígeno. Sin embargo, la adición de cianato potásico (KCN) a la muestra de sangre condiciona que la sangre se vuelva roja en la metahemoglobinemia, algo que no sucede con las hemoglobinas M. La mayor parte de los analizadores de gasometría, sobre todo hospitalarios, permiten cuantificar la metahemoglobina.

Los pacientes con metahemoglobinemia congénita normalmente se encuentran bien, aunque las concentraciones de metahemoglobina alcancen un 30-40% por adaptación, y principalmente sufren el problema estético o social derivado de la cianosis. El ácido ascórbico (vitamina C) puede ser útil o puede emplearse azul de metileno. Por el contrario, la metahemoglobinemia aguda por exposición a tóxicos puede amenazar la supervivencia. Se produce obnubilación o cefalea cuando las concentraciones de metahemoglobinemia alcanzan un 20%. Cuando se supera un 40%, aparece confusión, alteraciones de la conciencia y disnea. En concentraciones superiores al 50-60%, se puede producir un coma e incluso la muerte. El tratamiento de la metahemoglobinemia aguda es el azul de metileno en dosis de 1-2 mg/kg, aunque pueden necesitarse dosis más altas de 6-7 mg/kg. Las hemoglobinas M no necesitan tratamiento.

Regulación de la producción de eritrocitos

El principal regulador de la producción de eritrocitos es la eficacia del transporte de oxígeno. Esta necesidad clave puede explicar por qué la concentración de hemoglobina o el hematocrito se controlan dentro de un margen de la normalidad relativamente estrecho en comparación con el recuento de leucocitos o plaquetas, en los que el límite superior de la normalidad puede ser el doble o el triple del límite inferior de la normalidad. El mediador que traduce la necesidad de oxígeno periférico en la producción de eritrocitos es la hormona eritropoyetina. Tras el nacimiento, el principal lugar de producción fisiológica de eritropoyetina es el riñón, aunque el hígado conserva cierta capacidad limitada de producción. Las neoplasias originadas en el hígado, el riñón y otros tejidos pueden secretar eritropoyetina de forma no regulada. La anemia determina una reducción de la tensión de oxígeno en la corteza renal, con lo que induce el factor de transcripción HIF (factor inducible por la hipoxia), que, a su vez, regula al alza la producción de eritropoyetina. La eritropoyetina se liga a receptores específicos en los progenitores eritroides en la médula, con el consiguiente aumento de la producción de eritrocitos. Cuando la corrección de la anemia normaliza la tensión de oxígeno en la corteza renal, la producción de eritropoyetina se normaliza a niveles basales. La hipoxia ambiental o la escasa oxigenación de la sangre por una comunicación derecha-izquierda también estimulan la producción de eritropoyetina. Esta hipoxia provoca la eritrocitosis que se encuentra en personas que residen a gran altura y en pacientes con una cardiopatía cianógena no corregida.

Aunque para la generación de eritrocitos es necesario un aporte adecuado de otros factores, como el hierro, la vitamina B_{12} o el folato, no se produce policitemia en ausencia de un estímulo por el aumento de la eritropoyetina. La producción de eritrocitos experimenta regulación mediante retroalimentación por la disponibilidad de hierro a través del eje eritroferrona/hepcidina/ferroportina (cap. 145).

TABLA 144-1 CAUSAS DE METAHEMOGLOBINEMIA

CONGÉNITAS*
Deficiencia de citocromo b_5 reductasa
Tipo I: deficiencia exclusiva de enzimas eritrocíticas
Tipo II: deficiencia enzimática generalizada (características neurológicas persistentes)
ADQUIRIDAS
Anestésicos locales
Benzocaína
Lidocaína
Procaína
Fenazopiridina
Antiinfecciosos
Dapsona
Nitrofurantoína
Primaquina
Sulfonamidas
Nitratos/nitritos
Nitrato de amilo
Nitrito de isobutilo
Nitroglicerina
Otros fármacos
Paracetamol
Rasburicasa
Zopiclona
Otros compuestos
Tintes derivados de anilina
Henna (2-hidroxi-1,4-naptoquinona)
Fenilhidroxilamina

*Las M-hemoglobinas congénitas se parecen a nivel clínico y funcional a las metahemoglobinas, pero son distintas desde una perspectiva bioquímica y genética.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas

En general, los síntomas de la anemia son inespecíficos y muy dependientes del estado general del paciente y de las enfermedades asociadas. La anemia de aparición rápida, como se describe en la hemólisis aguda masiva o tras un sangrado agudo, suele ser más sintomática que la derivada de una escasa producción de eritrocitos o un sangrado digestivo lento. En estos dos casos, el volumen total de sangre se conserva y el aparato cardiovascular cuenta con tiempo para adaptarse a los cambios en el hematocrito. La conservación del volumen de sangre y la adaptación cardiovascular explican por qué los pacientes que sufren anemias de desarrollo lento, como la deficiencia de B_{12}, tradicionalmente desarrollan síntomas con concentraciones de hemoglobina o valores del hematocrito muy inferiores a los descritos tradicionalmente en los pacientes con anemia ferropénica por sangrado. Es más probable que un paciente con una enfermedad arterial coronaria o una bronconeumopatía crónica obstructiva desarrolle síntomas por anemia que un individuo sin estos trastornos, aunque tengan la misma concentración de hemoglobina.

Los síntomas frecuentes de la anemia incluyen fatiga, pero es típico que no se asocie disnea. Pueden aparecer palpitaciones o sensación de que el corazón late muy rápidamente o se va a salir del tórax; esta sensación se deriva de una frecuencia cardíaca más rápida con aumento de la fracción de eyección para conseguir mantener el transporte

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de oxígeno. Los síntomas de los síndromes anémicos secundarios a otras enfermedades (como la anemia de la inflamación asociada a la artritis reumatoide) vienen dominados por los síntomas de la propia enfermedad asociada. La pica, que es el deseo de ingerir sustancias no nutritivas, como hielo, es muy específica de la deficiencia de hierro. El síndrome de las piernas inquietas puede ser manifestación también de la deficiencia de hierro.

Hallazgos físicos

Los pacientes anémicos pueden presentar palidez, pero es difícil apreciarlo en algunos casos la primera vez que se ve al paciente por la amplia variabilidad en la pigmentación cutánea de los individuos sanos; sin embargo, su presencia en las mucosas permite no tener en cuenta la otra variable. Puede encontrarse palidez en otros trastornos que se asocian a derivación de la sangre de la periferia hacia órganos críticos. Cuando se valora una anemia, la palidez de la conjuntiva o de los pliegues de la palma resulta más específica que la de otros lugares. La palidez conjuntival suele indicar una concentración de hemoglobina inferior a 9 g/dl, y cuando los pliegues palmares no se hacen más prominentes cuando se tira hacia abajo de los dedos extendidos, con lo que se extiende la palma, se debe sospechar que la hemoglobina no supera 7-8 g/dl. Pueden aparecer taquicardia y un soplo de eyección sistólica por la anemia y la adaptación cardiovascular a la misma. El edema periférico, que puede aparecer en algunos casos de anemia moderadamente grave, refleja una insuficiencia cardíaca de alto gasto y pérdida de presión oncótica en relación con un menor número de células sanguíneas. En raras ocasiones pueden aparecer hemorragias retinianas en la exploración del fondo de ojo cuando la anemia es grave. Todas estas manifestaciones vasculares y cardíacas de la anemia se resuelven cuando se corrige la anemia.

DIAGNÓSTICO

Anamnesis

El primer paso en la valoración de cualquier anemia es confirmar que el paciente está anémico mediante la determinación de la concentración de hemoglobina o el hematocrito (tablas 144-2 y 144-3). Existen una serie de elementos de la anamnesis y la exploración que permiten orientar las pruebas de laboratorio posteriores (tablas 144-4 y 144-5). La duración de la anemia ayuda a diferenciar las causas congénitas de las crónicas o agudas. Dado que la deficiencia de hierro es la etiología más frecuente de la anemia en clínica, se debe preguntar siempre sobre los antecedentes del tipo de dieta (vegetariana o vegana) y de sangrado. En las mujeres, la anamnesis debe interrogar sobre el número de embarazos previos y si se administraron suplementos de hierro durante los mismos. Cada niño nacido a término representa una inversión de 800 mg de hierro materno (cap. 145). La ictericia persistente sugiere una hemólisis activa, y la episódica es frecuente en pacientes con anemias hemolíticas congénitas, tanto las derivadas de defectos metabólicos, como la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), como de defectos de la membrana del eritrocito, como la esferocitosis hereditaria. Los antecedentes de colelitiasis en los primeros años adultos sugieren trastornos hemolíticos congénitos. Los antecedentes de trastornos inflamatorios crónicos plantean una posible anemia de la inflamación (cap. 145). Los antecedentes de petequias o aparición fácil de hematomas o de infecciones de repetición hacen plantearse un posible trastorno hematopoyético, pero no limitado a la estirpe eritroide. Los antecedentes familiares de un diagnóstico específico, como la drepanocitosis o la talasemia, resultan claramente útiles. De forma parecida, los antecedentes familiares de episodios de ictericia tras una enfermedad menor sugieren anemia hemolítica congénita. Por el contrario, un antecedente de un trastorno parecido en la madre, las tías o las hermanas de una mujer con una sospecha de deficiencia de hierro no resulta especialmente útil para el diagnóstico de la anemia.

Exploración física

Algunos hallazgos físicos pueden orientar la evaluación de la anemia aportando pistas sobre síndromes específicos, trastornos de base o sangrado (v. tabla 144-5). La evidencia de sangrado obliga a descartar una deficiencia de hierro. Las petequias, la púrpura o el muguet apuntan a alteraciones en las plaquetas o los linfocitos y deben hacer sospechar un trastorno medular generalizado, no limitado a la estirpe eritroide. El abombamiento del frontal (prominencia de la frente por expansión de la médula ósea en el cráneo) se describe en las anemias hemolíticas congénitas, pero puede ser una variante de la normalidad; en general, los adultos con una anemia hemolítica y este hallazgo físico son diagnosticados en los primeros momentos de la vida. Los hallazgos neurológicos de una deficiencia de B_{12} suelen obligar a una exploración más exhaustiva que la realizada como parte de la exploración física convencional (cap. 150).

Hemograma completo

El hemograma completo habitual que se realiza en los sistemas automatizados mide varios parámetros de forma directa y calcula otros, pero, como mínimo, incluye recuento leucocítico, recuento de eritrocíticos, concentración de hemoglobina y hematocrito, recuento plaquetario e índices eritrocíticos, que se describen a continuación. Muchos de estos sistemas también realizan un recuento diferencial de los leucocitos y una descripción semicuantitativa de las alteraciones de los eritrocitos. En los capítulos 153 y 158 se describe la reducción del recuento de leucocitos y plaquetas. La tabla 144-2 muestra los valores típicos. Los clínicos deberían familiarizarse con los valores normales específicos de los laboratorios a los que recurren.

La hemoglobina, el hematocrito y el recuento de eritrocitos son concentraciones, lo que implica que un cambio del volumen plasmático puede aumentarlos o disminuirlos en relación con la masa total de eritrocitos real. Un ejemplo de una anemia asociada a una masa de eritrocitos normal o levemente aumentada se produce en el segundo trimestre del embarazo normal. Por el contrario, es posible que exista una concentración de hemoglobina o un hematocrito elevado con una masa corporal total de eritrocitos normal o disminuida en la deshidratación o el síndrome de fuga capilar.

TABLA 144-2 MEDIDAS DE LOS ERITROCITOS NORMALES

MEDIDA	VALORES NORMALES
Concentración de hemoglobina	12-16 g/dl, mujer 13,5-17,5 g/dl, hombre
Hematocrito	36-48%, mujer 40-52%, hombre
Recuento de eritrocitos	4,0-5,4 × 10^6/µl, mujer 4,5-6,0 × 10^6/µl, hombre
Volumen corpuscular medio (VCM)	81-99 fl
Hemoglobina corpuscular media (HCM)	30-34 pg
Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)	30-36 g/dl
Anchura de la distribución del tamaño de los eritrocitos (RDW)	
RDW-CV	12-15%
RDW-DE	37-47 fl
Porcentaje de reticulocitos*	0,5-1,5%
Recuento absoluto de reticulocitos	20.000-100.000/µl
Índice de producción de reticulocitos	0,5-2,5%

*Se aplican los mismos valores al recuento de reticulocitos corregido.
RDW-CV, coeficiente de variación del RDW; RDW-DE, desviación estándar del RDW.

TABLA 144-3 DEFINICIÓN DE LOS ÍNDICES DE LOS ERITROCITOS Y PARÁMETROS DE LOS RETICULOCITOS

$$\text{Volumen corpuscular medio (VCM)} = \frac{\text{hematocrito}}{\text{recuento de eritrocitos}}$$

$$\text{Hemoglobina corpuscular media (HCM)} = \frac{\text{concentración de hemoglobina}}{\text{recuento de eritrocitos}}$$

$$\text{Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)} = \frac{\text{HCM}}{\text{VCM}} \text{ o } \frac{\text{concentración de hemoglobina}}{\text{hematocrito}}$$

$$\text{Recuento absoluto de reticulocitos} = \text{porcentaje de reticulocitos} \times \text{recuento de eritrocitos}$$

$$\text{Recuento de reticulocitos corregido (hematocrito)} = \text{porcentaje de reticulocitos} \times \frac{\text{hematocrito}}{42}$$

$$\text{Recuento de reticulocitos corregido (hemoglobina)} = \text{porcentaje de reticulocitos} \times \frac{\text{concentración de hemoglobina}}{15}$$

$$\text{Índice de producción de reticulocitos (IPR)} = \frac{\text{recuento de reticulocitos corregido (hematocrito)}}{\text{factor de maduración}}$$

RANGO DEL HEMATOCRITO	FACTOR DE MADURACIÓN
36-45%	1,0
26-35%	1,5
16-25%	2,0
Menos de un 16%	2,5

TABLA 144-4 ANAMNESIS MÉDICA EN EL ABORDAJE DE LA ANEMIA

GENERAL
Duración (toda la vida; crónica; intermitente; aguda)
Transfusión de sangre previa
Antecedentes familiares de anemia
DATOS SUGESTIVOS DE UNA DEFICIENCIA DE HIERRO/PÉRDIDA DE SANGRE
Cambios en el hábito intestinal (melenas, hematoquecia, diarrea)
Otro sangrado
Intervenciones quirúrgicas
Pica (hielo)
Síntomas por piernas inquietas
DATOS SUGESTIVOS DE HEMÓLISIS
Ictericia (episódica, mantenida, antecedentes familiares)
Hemoglobinuria
Colelitiasis/colecistectomía en los primeros años adultos
DATOS SUGESTIVOS DE UNA ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA SISTÉMICA
Púrpura/petequias
Infecciones recidivantes, incluida candidiasis oral
DATOS SUGESTIVOS DE TRASTORNOS SISTÉMICOS ASOCIADOS A ANEMIA
Enfermedades reumatológicas/del colágeno vascular (anemia de la inflamación)
Nefropatía (anemia de la nefropatía crónica)
Infecciones (recientes o crónicas, anemia de la inflamación)
Endocrinopatía (anemia asociada a deficiencia endocrina)
Tumores malignos (anemia de la inflamación)
Pérdida de peso (anemia de la inflamación; también inespecífica)

TABLA 144-5 HALLAZGOS DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA DURANTE LA VALORACIÓN DE LA ANEMIA

FACTORES QUE PUEDEN CONTRIBUIR A SOBRESTIMAR O INFRAESTIMAR EL GRADO DE ANEMIA
Edema/anasarca
Otros signos de insuficiencia cardíaca congestiva
Hipotensión ortostática/mala turgencia de la piel
DATOS SUGESTIVOS DE DEFICIENCIA DE HIERRO/PÉRDIDA DE SANGRE
Heces positivas para hemo
Telangiectasias
DATOS SUGESTIVOS DE HEMÓLISIS
Ictericia
Esplenomegalia
Hipersensibilidad en el hipocondrio derecho
Abombamiento frontal (hemoglobinopatía/talasemia)
DATOS SUGESTIVOS DE DEFICIENCIA DE B_{12}/FOLATO
Glositis
Reducción de la sensibilidad vibratoria/propiocepción
DATOS SUGESTIVOS DE UNA ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA SISTÉMICA
Púrpura/petequias
Muguet oral
Esplenomegalia
Linfoadenopatías

Es posible describir los eritrocitos con unos parámetros denominados índices eritrocíticos, que normalmente se calculan en la mayor parte de los dispositivos electrónicos de recuento celular. Incluyen el volumen corpuscular medio (VCM), la hemoglobina corpuscular media (HCM) y la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) (v. tabla 144-3). Otro parámetro que se calcula de forma automática en la mayor parte de los sistemas de recuento electrónicos es la anchura de distribución de los eritrocitos (RDW), que representa el coeficiente de variación de la curva de distribución de los tamaños de los eritrocitos (RDW-CV) o la desviación estándar de la curva de distribución de la anchura de los eritrocitos (RDW-DE), y es un marcador de la anisocitosis de los eritrocitos (variación de tamaño).

Las determinaciones de los parámetros de los eritrocitos (v. tabla 144-2) varían entre los laboratorios en función del equipo empleado y la población empleada para determinar el rango normal. Por ejemplo, los valores normales de los eritrocitos en los pacientes que viven a gran altura son más altos que en las personas normales que viven a nivel del mar, porque la menor presión del oxígeno ambiental condiciona un aumento de la producción de eritropoyetina. Los valores normales son distintos en neonatos, niños y adultos, y después de la pubertad también en hombres y mujeres. La diferencia de la concentración de hemoglobina, hematocrito y recuento de eritrocitos normal entre los hombres y mujeres adultos se atribuye a la acción de la testosterona, que sensibiliza a los progenitores eritroides a la eritropoyetina.

Recuento de reticulocitos

Los eritrocitos recién liberados de la médula ósea que han perdido los núcleos, pero conservan todavía parte del material nuclear en el citoplasma, se llaman reticulocitos. Tradicionalmente, los reticulocitos se medían en frotis usando tinciones supravitales, pero actualmente se miden ya mediante tecnología de citometría de flujo incorporada en los sistemas de recuento electrónico. En la tinción habitual de un frotis de sangre periférica con Wright-Giemsa, los reticulocitos son ligeramente más grandes que los eritrocitos, tienen escasa o nula zona pálida central y muestran una tinción más grisácea (policromática) en el citoplasma. La actividad de los reticulocitos en una muestra determinada puede expresarse de distintas formas (v. tabla 144-3), todas ellas basadas en el principio de que la respuesta de reticulocitos de la médula ante la anemia varía en función del grado de la misma. El recuento no corregido de reticulocitos, que en ocasiones se llama porcentaje de reticulocitos, representa el porcentaje de los eritrocitos que son reticulocitos. Sin embargo, un recuento de reticulocitos no corregido de un 2% sería totalmente normal si el paciente tiene un hematocrito del 42% o una concentración de hemoglobina de 14 g/dl y resultaría claramente inadecuado si el hematocrito fuera del 20% o la concentración de hemoglobina de 7 g/dl. Los otros parámetros de los reticulocitos son un esfuerzo de ajustar este valor no corregido en función del grado de anemia. El ajuste más sencillo y empleado es expresar el recuento de reticulocitos como recuento absoluto de reticulocitos, que es el porcentaje de reticulocitos multiplicado por el de eritrocitos. El más complejo es el índice de producción de reticulocitos (IPR), que corrige el recuento de reticulocitos en función del grado de anemia y luego lo ajusta por un factor que compensa la liberación de los reticulocitos menos maduros hacia la circulación en circunstancias de anemia más grave.

Los recuentos de reticulocitos son útiles para la aproximación inicial a una anemia, porque distinguen la infraproducción de eritrocitos de las secundarias a una producción idónea o aumentada, con acortamiento de la supervivencia en la circulación. Durante el tratamiento de la anemia, el aumento del recuento de reticulocitos puede predecir la respuesta al tratamiento antes de los aumentos de la concentración de hemoglobina o el hematocrito. Como alternativa, la falta de aumento del recuento de reticulocitos en el momento esperado puede predecir el fracaso del tratamiento actual y obligar a modificarlo.

Frotis de sangre periférica

En esta época de análisis hematológico electrónico más sofisticado, que incluye la capacidad del *software* del ordenador que permite la descripción de los eritrocitos, sigue siendo útil que un médico con conocimientos de la situación clínica del paciente valore el frotis de sangre periférica (cap. 143). En las anemias hemolíticas congénitas, pueden verse cambios morfológicos característicos de las alteraciones de la membrana de los eritrocitos (esferocitos, eliptocitos, etc.). Los eritrocitos «hendidos» y «en araña» presentes en los defectos del metabolismo oxidativo de los eritrocitos no se suelen identificar, salvo que un médico los valore de forma directa. La anemia sideroblástica se caracteriza como anemia microcítica (v. más adelante), pero con frecuencia se asocia a un VCM normal, porque el clon sideroblástico no es lo bastante voluminoso como para alterar el tamaño medio de los eritrocitos. Encontrar una población dimorfa de eritrocitos es un dato significativo para sospechar este trastorno, pero puede encontrarse también en la deficiencia de hierro tratada. Los macroovalocitos y los neutrófilos hipersegmentados son un dato altamente específico que sugiere una deficiencia de B_{12}.

Estudios de médula ósea

El aspirado y la biopsia medular se necesitan para el diagnóstico de muchos trastornos medulares primarios que cursan con anemia. En general, es más probable indicar este tipo de estudios en las anemias por defecto de producción en lugar de en las asociadas a una respuesta de reticulocitos adecuada o aumentada. Sin embargo, la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), que puede incluir elementos de hemólisis y de insuficiencia medular, es una excepción. Los trastornos que exigen un estudio medular para diagnosticarlos en este momento incluyen la anemia aplásica y la aplasia de eritrocitos pura, los síndromes mielodisplásicos y las anemias asociadas a la sustitución medular (linfoma, leucemia, mielofibrosis, mieloma o metástasis de cánceres). Es raro que se necesite el estudio medular para valorar la situación del hierro, dada la existencia de otras herramientas diagnósticas (cap. 145). En el estudio de la médula ósea como parte del diagnóstico de la anemia, se debería incluir el aspirado y la biopsia, y de forma habitual se debería realizar una tinción con azul de Prusia para valorar los depósitos de hierro y posibilitar la identificación de los sideroblastos en anillo. También se debería realizar una citometría de flujo para fenotipificar las poblaciones mieloides o linfoides/células plasmáticas, así como una citogenética convencional cuando se sospeche un trastorno clonal. Si clínicamente se sospecha una enfermedad específica asociada a una alteración molecular, se debería realizar una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o una hibridación *in situ* fluorescente (FISH) para la alteración sospechada. Es posible también realizar estudios moleculares en la sangre periférica para detectar el parvovirus en los casos de sospecha de aplasia pura de eritrocitos. Un descubrimiento más reciente es que se pueden identificar alteraciones clonales de la hematopoyesis en las pruebas moleculares en sangre periférica, sobre todo en ancianos (cap. 142).[1] Es posible que estas pruebas eviten la realización de estudios medulares en algunas poblaciones seleccionadas.[2]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 144-6 VALORACIÓN INICIAL DE LA ANEMIA

PACIENTES INGRESADOS EN EL HOSPITAL*
Anamnesis y exploración física
Hemograma completo con índices
Recuento de reticulocitos
Revisión de un frotis de sangre periférica
PACIENTES AMBULANTES
Anamnesis y exploración física
Hemograma completo con índices
Recuento de reticulocitos
Revisión de frotis de sangre periférica (cuando sea posible)
Valoración del hierro para la anemia ferropénica/anemia de la inflamación
Concentración de hierro sérico
Capacidad de transporte de hierro sérico total y porcentaje de saturación de la transferrina
Concentración de ferritina sérica

*Este abordaje se aplicaría también en pacientes ambulatorios con capacidad de realizar pruebas hospitalarias.

Aproximación analítica inicial a la anemia

El abordaje tradicional para valorar la anemia ha sido un hemograma completo con índices y recuento de reticulocitos, que permite clasificar la anemia y luego realizar las pruebas específicas en función del recuento de reticulocitos y el VCM, asociados a los datos de la anamnesis y la exploración física y el estudio del frotis de sangre periférica. Este abordaje es adecuado e intelectualmente válido en cualquier momento, pero, sobre todo, en pacientes ingresados o en consultas hospitalarias. En la práctica ambulatoria de primaria son otros pagadores los que pueden decidir qué pruebas de laboratorio se realizan en laboratorios de referencia externos. Las consecuencias de estas políticas son que el resultado de los hemogramas o el recuento de reticulocitos pueden no estar disponibles el día de la consulta, y la revisión personal del frotis de sangre periférica supone un complejo reto. En esta situación práctica es razonable incluir un estudio del estado del hierro dentro de la valoración analítica inicial de una anemia. La anemia por deficiencia de hierro y la asociada a la inflamación (llamada también de trastornos crónicos)[3] pueden ser diagnosticadas con estas pruebas y son las dos causas más frecuentes de la anemia (cap. 145). Aunque la anemia por deficiencia de hierro suele ser microcítica y la asociada a la inflamación tiende a ser normocítica, estos dos síndromes pueden ser tanto microcíticos como normocíticos; como consecuencia, tal vez sea preciso determinar el hierro en casi todos los casos que no se asocian a un aumento de la respuesta de reticulocitos. En la tabla 144-6 se resume este abordaje.

ANEMIAS ASOCIADAS A UN AUMENTO DE LA PRODUCCIÓN DE RETICULOCITOS

Cuando la anemia se asocia a un aumento de la producción de reticulocitos tras ajustar en función de ella, se debe plantear un sangrado o una hemólisis (fig. 144-2). En ciertas situaciones, el sangrado o la hemólisis pueden no acompañarse de una respuesta de reticulocitos adecuada; estas situaciones indican típicamente una limitación asociada de la producción de eritrocitos, como la deficiencia de hierro o folato.

ANEMIA POR PÉRDIDA DE SANGRE

Los síntomas generados por la hemorragia aguda dependen de la rapidez y el volumen de pérdida de sangre y, de forma secundaria, del origen del mismo. Dependen en gran medida de los efectos de la hipovolemia. La hipovolemia y la pérdida de capacidad de transporte de oxígeno por los eritrocitos pueden alterar el aporte de oxígeno a los tejidos.

En los momentos iniciales de un sangrado agudo se produce un agotamiento del plasma y los eritrocitos en su proporción relativa. Como consecuencia, la concentración de hemoglobina y el hematocrito no sufren cambios agudos. Cuando se expande el volumen intravascular, bien con rapidez por aporte de coloides o cristaloides exógenos intravenosos en los pacientes traumatológicos o de forma más lenta mediante la redistribución endógena del plasma desde el espacio extravascular, la concentración de hemoglobina y el hematocrito empezarán a bajar horas o días después para poner de manifiesto la auténtica magnitud de la pérdida de masa de eritrocitos circulantes. Por tanto, en este contexto, inicialmente se infraestima el grado de pérdida de sangre con los recuentos de sangre. Otro aspecto que complica todavía más la situación en un traumatismo agudo es la activación de citocinas y la «coagulopatía de los traumatismos». Por este motivo, se han desarrollado protocolos de transfusión en traumatología, en los que se administran concentrados de eritrocitos, plasma fresco congelado y concentrados de plaquetas en una relación específica para tratar de recuperar el estado fisiológico con la máxima rapidez posible.[4]

Los hallazgos clínicos dependen del volumen y el origen del sangrado. El sangrado digestivo puede producir hematemesis, melenas y/o hematoquecia, en función de la localización y la velocidad del sangrado. La concentración sérica de nitrógeno ureico en la sangre (BUN) aumentará (de forma desproporcionada a la creatinina), incluso en una hemorragia digestiva relativamente modesta, por la degradación y absorción de la proteína hemoglobina. Cuando un paciente desarrolla un hematoma grande, intracavitario o entre los planos tisulares, puede aparecer hiperbilirrubinemia y, en ocasiones, una ictericia clínica, asociadas a cierto aumento de BUN, por degradación de la hemoglobina extravascular. La hemorragia puede asociarse a trombocitosis reactiva y, en ocasiones, a leucocitosis.

El tratamiento de una hemorragia masiva es la transfusión (cap. 162) y la corrección de la causa del sangrado. En las hemorragias agudas de bajo volumen, cuando la concentración de hemoglobina se equilibra en un punto que no afecta al transporte de oxígeno en ese paciente concreto, se puede dejar al paciente recuperarse solo mediante la movilización de sus propios depósitos de hierro. Cuando existe miedo sobre la idoneidad de las reservas de hierro, se podrían administrar suplementos de hierro.

Las hemorragias crónicas raramente tienen una magnitud que determine desplazamientos agudos de volumen y los síntomas tan espectaculares asociados a la hemorragia aguda. El recuento de reticulocitos sigue siendo alto de forma adecuada hasta que se agota el hierro, porque se utiliza para aumentar la eritropoyesis, momento en el cual se reduce la respuesta de reticulocitos, y la concentración de hemoglobina y el hematocrito empiezan a disminuir. La reducción del VCM comienza poco después de que la concentración de hemoglobina y el hematocrito se reduzcan por debajo del rango normal.

ANEMIA POR HEMÓLISIS

La hemólisis (caps. 146 a 149) indica una reducción de la supervivencia de los eritrocitos en la circulación debido a un aumento en la destrucción de estas células. Cierta reducción de la supervivencia de los eritrocitos es un elemento de muchos síndromes hematológicos, entre ellos la anemia observada en una nefropatía crónica, la asociada a la inflamación y la anemia de las hepatopatías (distinta de la anemia con equinocitos). En ocasiones, se encuentra una morfología hemolítica microangiopática en la coagulación intravascular diseminada.

Algunas pruebas analíticas plantean la sospecha de anemia hemolítica y otros la confirman (tabla 144-7). Estos no son específicos de ninguna causa de anemia hemolítica. La distinción entre la hemólisis extravascular (que incluye la hemólisis en el bazo) e intravascular es útil para comprender la fisiopatología de estos procesos, pero no lo es de forma absoluta en cuanto al diagnóstico. Aunque la haptoglobina suele ser más baja en la hemólisis intravascular, en general está reducida en la extravascular también. La hemoglobinemia y la hemoglobinuria son específicas de la hemólisis intravascular.

Las causas de hemólisis (tabla 144-8) pueden agruparse usando una clasificación que distingue las causas en: 1) totalmente externas al eritrocito (p. ej., inmunitarias, mecánicas o tóxicas); 2) defectos intrínsecos de la membrana del eritrocito (p. ej., esferocitosis hereditaria o anemia con acantocitos), y 3) procesos principalmente relacionados con el metabolismo de los eritrocitos o alteraciones de la hemoglobina. Los defectos enzimáticos que producen hemólisis se relacionan típicamente con el metabolismo oxidativo y, sobre todo, con el estrés oxidativo, como el inducido por los fármacos.

La aproximación al diagnóstico de las distintas variantes de síndrome de anemia hemolítica (v. fig. 144-2) comienza con el análisis de un frotis de sangre periférica. La identificación de los característicos cambios microangiopáticos de la púrpura trombocitopénica trombótica permite orientar de forma inmediata un tratamiento que puede salvar la vida del paciente. De forma parecida, los defectos congénitos en las proteínas intrínsecas de la membrana de los eritrocitos producen rasgos morfológicos específicos, que permiten orientar con rapidez un diagnóstico confirmable. Si la morfología de la sangre periférica es normal o solo muestra unos pocos esferocitos, se tendrá que realizar un estudio para descartar la causa inmunitaria de la hemólisis. En general, las anemias hemolíticas autoinmunitarias se asocian a un resultado anormal de la prueba de antiglobulina directa (Coombs). En los pacientes con antecedentes de transfusiones o embarazo con transfusión fetomaterna, se puede plantear otro mecanismo de anemia hemolítica inmunitaria y se debería solicitar la detección selectiva de anticuerpos (llamada prueba de antiglobulinas indirecta). Si los resultados fueran negativos, se deberían descartar causas metabólicas o tóxicas para la hemólisis.

Una hemólisis mantenida de cualquier causa aumenta la demanda de ácido fólico, y es razonable aportar suplementos de 1 mg/día de folato a los pacientes con hemólisis crónica. En los países que no refuerzan los alimentos normalmente con ácido fólico, puede ser necesario un suplemento más alto. Durante el embarazo aumentan las necesidades de folato, y se recomienda un nivel de aporte superior al recomendado de 0,8 mg/día cuando el paciente tiene una hemólisis crónica. La hemólisis principalmente extravascular no se suele asociar a un aumento de las necesidades de hierro, porque el hierro derivado de la hemoglobina de los eritrocitos hemolizados se recicla por el sistema reticuloendotelial. En la hemólisis intravascular, el sistema haptoglobina/hemopexina de reciclaje del hierro hemo se ve sobrepasado con facilidad, y pueden necesitarse aportes suplementarios de hierro.

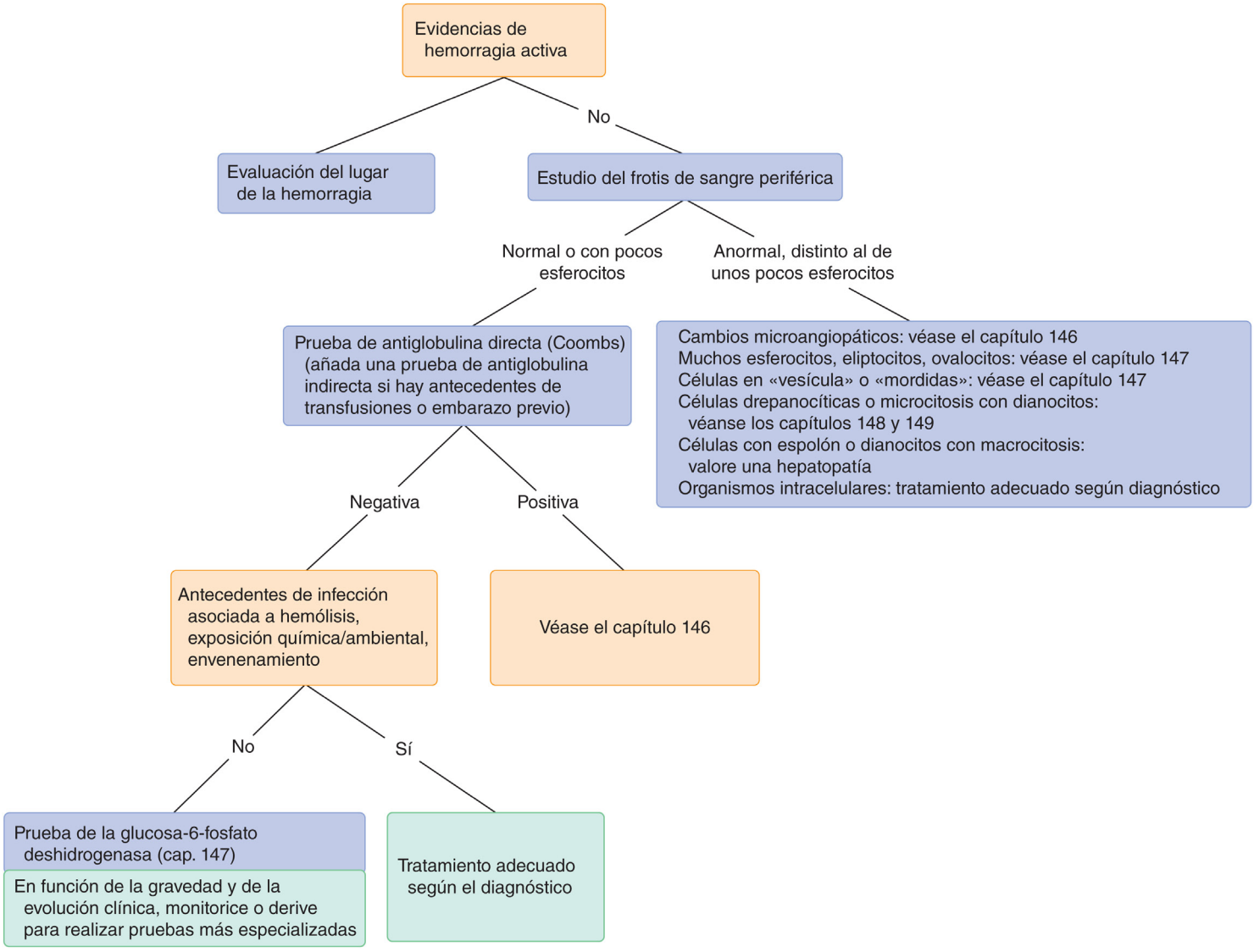

FIGURA 144-2. **Aproximación al diagnóstico de la hemólisis, comenzando con el estudio de un frotis de sangre periférica.** Véase el capítulo 143.

TABLA 144-7 HALLAZGOS ANALÍTICOS GENERALES EN LA ANEMIA HEMOLÍTICA

HALLAZGOS SUGESTIVOS DE HEMÓLISIS
Frotis de sangre periférica
Policromasia
Morfología anormal de los eritrocitos
Aumento de los reticulocitos (ajustado para la anemia)
Aumento de la bilirrubina sérica (indirecta/no conjugada)
Aumento de la lactato deshidrogenasa sérica
Ligero incremento de la aspartato aminotransferasa sérica
HALLAZGOS QUE CONFIRMAN LA HEMÓLISIS
Disminución de la haptoglobina sérica (menor en la hemólisis intravascular)
Aumento de la hemoglobina plasmática
Aumento del urobilinógeno
Hemoglobinuria (hemólisis intravascular)
Hemosiderinuria (hemólisis intravascular; crónica o recidivante)

ANEMIAS ASOCIADAS A UNA RESPUESTA INADECUADA DE LOS RETICULOCITOS (ANEMIAS POR INFRAPRODUCCIÓN)

La inmensa mayoría de las anemias que afectan a adultos se asocian a una menor producción de eritrocitos. Un abordaje útil para valorar estas anemias es clasificarlas en función del VCM como microcíticas, normocíticas o macrocíticas (tabla 144-9 y fig. 144-3). Una limitación de este abordaje es que el VCM empleado para este modelo se basaba en el estudio de un frotis de sangre periférica y no necesariamente en el valor del VCM medido que se obtiene con los sistemas de recuento electrónicos. Ya se ha comentado que en la anemia sideroblástica existe una población dimorfa de eritrocitos microcíticos y normocíticos. Cuando existe inflamación o aumento de las inmunoglobulinas séricas (policlonal o monoclonal), la formación de tapones de eritrocitos («pilas o *rouleaux*») cuando atraviesan el orificio del sistema de recuento puede incrementar de forma artefactual el VCM medido.

ANEMIAS MICROCÍTICAS

Las anemias microcíticas (cap. 145) comparten en su patogenia un defecto en la síntesis de hemoglobina celular. Estos defectos pueden afectar a la globina, como sucede en las hemoglobinopatías y las talasemias, o a la síntesis de la molécula hemo. La intoxicación por plomo suprime la ferroquelatasa e interfiere en la síntesis del anillo de porfirina del hemo. La anemia de la inflamación (anemia de las enfermedades crónicas) es típicamente normocítica, pero puede asociarse a una ligera reducción del VCM. En general, en la anemia de la inflamación no se encuentra un VCM inferior a 75 fl. Los valores más bajos de VCM se encuentran en las hemoglobinopatías y las talasemias. Una RDW normal en una anemia microcítica suele representar una hemoglobinopatía o una talasemia más que una deficiencia de hierro.

ANEMIAS MACROCÍTICAS

Las anemias macrocíticas (caps. 150, 151 y 167) engloban diagnósticos y mecanismos fisiopatológicos variados. La inflamación o la hipergammaglobulinemia pueden ocasionar un artefacto de laboratorio que se traduce en un aumento del VCM medido. El incremento del VCM en la reticulocitosis no es un artefacto de laboratorio, dado que los reticulocitos son más grandes que los eritrocitos maduros. La hepatopatía o el consumo excesivo de alcohol se suelen asociar a una anemia ligeramente macrocítica debido a cambios en los lípidos de membrana de los eritrocitos. Aunque la anemia del hipotiroidismo se asocia habitualmente a un VCM normal, en ocasiones se describe

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 144-8 ETIOLOGÍAS DE LA ANEMIA HEMOLÍTICA

EXTERNAS A LOS ERITROCITOS
Hiperesplenismo
Inmunitarias
  Autoinmunitarias
  Aloinmunitarias
Microangiopáticas
  Microangiopatía trombótica
    Púrpura trombocitopénica trombótica
    Síndrome urémico hemolítico (típico/atípico)
Fragmentación mecánica
  Valvulopatía cardíaca (nativa y protésica)
  Hemólisis por la marcha (hemoglobinuria de las marchas)
  Hipertensión maligna
  Hemangioma gigante/Kasabach-Merritt
Lesiones térmicas
Infecciones
  Paludismo (fiebre de las aguas negras)
  Sepsis por clostridios
  Babesiosis
Tóxica/metabólica
  Sustancias químicas
    Arsénico
    Cobre
    Plomo
  Venenos
    Mordedura de serpiente
    Picadura de araña (reclusa parda)
DEFECTO DE MEMBRANA
Adquirido
  Hemoglobinuria paroxística nocturna
  Anemia con acantocitos
Congénito
  Defecto de proteínas de la membrana del eritrocito
    Esferocitosis hereditaria, trastornos similares
DEFECTO INTERNO
Hemoglobinopatía
  Síndromes drepanocíticos
  Otros síndromes por hemoglobinopatía
  Síndromes talasémicos
Alteraciones metabólicas de los eritrocitos
  Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, trastornos similares
  Hipofosfatemia (adquirida)

TABLA 144-9 CLASIFICACIÓN DE LA ANEMIA EN FUNCIÓN DEL VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO (VCM)

MICROCÍTICA: DEFECTOS EN LA SÍNTESIS DE HEMOGLOBINA CELULAR
Anemia por deficiencia de hierro
Hemoglobinopatía*
Talasemia
Anemia sideroblástica (congénita)
Anemia de la inflamación (algunos casos)
Intoxicación por plomo
NORMOCÍTICA
Anemia por deficiencia de hierro (precoz)
Drepanocitosis: homocigota o rasgo drepanocítico
Anemia de la inflamación (la mayor parte de los casos)
Anemia de los ancianos no explicada
Anemia de la nefropatía crónica
Anemia fisiológica del embarazo
Anemia de la deficiencia endocrina
  Hipotiroidismo: la mayor parte de los casos
  Insuficiencia suprarrenal
  Deficiencia de andrógenos
Síndrome mielodisplásico
Sustitución medular
Aplasia pura de eritrocitos
Anemia aplásica (muchos casos)
MACROCÍTICA
Artefactos de laboratorio
  Inflamación
  Hipergammaglobulinemia
Reticulocitosis
Anemia de la hepatopatía
Alcohol
Anemia del hipotiroidismo (algunos casos)
Deficiencia de cobre
Insuficiencia medular primaria
  Anemia de Diamond-Blackfan
  Síndrome mielodisplásico (incluida la anemia sideroblástica adquirida)
  Anemia aplásica (algunos casos)
Anemia megaloblástica
  Deficiencia de cobalamina (B_{12})
  Deficiencia de folato
Tratamiento con hidroxiurea

*La drepanocitosis homocigota (SS), el rasgo drepanocítico (AS) y el rasgo de la hemoglobina C son normocíticos. Los síndromes drepanocíticos heterocigotos compuestos son microcíticos, igual que la drepanocitosis-talasemia.

macrocitosis y con frecuencia se clasifica como anemia macrocítica. Los síndromes que se han descrito antes suelen asociarse a un VCM inferior a 105-115 fl.

Otras anemias macrocíticas son consecuencia de alteraciones en la síntesis del ADN. Entre estos trastornos se incluyen las clásicas anemias megaloblásticas derivadas de la deficiencia de cobalamina (B_{12}) y folato, así como los trastornos que cursan con una insuficiencia medular primaria, como los síndromes mielodisplásicos o la anemia de Diamond-Blackfan. Estas causas de anemia se asocian frecuentemente a alteraciones en otras estirpes celulares. El fármaco inmunodepresor hidroxiurea también ocasiona una llamativa macrocitosis como efecto esperado. En los trastornos que cursan con insuficiencia medular primaria, el VCM normalmente es inferior a 110 fl. La anemia megaloblástica puede asociarse a un VCM extremadamente alto; cuando el VCM supera 115 fl, aumenta la probabilidad de deficiencia de cobalamina o folato. La hidroxiurea también puede aumentar el VCM a niveles parecidos. La deficiencia de cobre puede confundirse con la deficiencia de cobalamina, dado que también produce alteraciones neurológicas, pero el VCM es inferior a 110 fl típicamente.

ANEMIAS NORMOCÍTICAS

Las anemias normocíticas representan también un grupo de trastornos mixto. En algunos casos se deben a un fracaso medular primario, como en la aplasia pura de eritrocitos o en la anemia aplásica. La mayor parte de los restantes casos son una anemia asociada a otros trastornos sistémicos.[5]

La anemia por deficiencia de hierro en estadios precoces, como la anemia del sangrado agudo, se asocia a un VCM normal. Cuando se agotan las reservas de hierro, comienza el proceso de eritropoyesis con hierro agotado. En el momento en que los eritrocitos producidos en estas condiciones se convierten en la mayor proporción de la población total de eritrocitos, se empieza a reducir el VCM. La anemia de la inflamación[6] (cap. 145) es probablemente la modalidad más común del síndrome de anemia normocítica después de una pérdida aguda de sangre o de una deficiencia inicial de hierro.

Los síndromes mielodisplásicos y otros trastornos por insuficiencia de la médula ósea primaria pueden ser, en muchos casos, normocíticos. La aplasia pura de eritrocitos cursa como una anemia normocítica normocrómica aislada con una llamativa reticulocitopenia. En los pacientes con una anemia aislada y un recuento de reticulocitos del 0,1% o inferior o un recuento absoluto de reticulocitos inferior a 10.000/µl, se debería realizar un estudio de médula ósea para evaluar este diagnóstico.

SÍNDROMES ESPECÍFICOS CON ANEMIA

ANEMIA DE LA NEFROPATÍA CRÓNICA

La anemia aparece de forma casi invariable en la insuficiencia renal importante y empieza cuando la filtración glomerular estimada (FGe) se reduce por debajo de 45 ml/1,73 m^2 de superficie corporal. La anemia es una complicación menos frecuente de la poliquistosis renal por la secreción de eritropoyetina por los quistes.

El principal factor patógeno en la anemia de la nefropatía crónica es la deficiencia de eritropoyetina. El uso de eritropoyetina recombinante (fármacos estimulantes de la eritropoyesis) ha mitigado de forma importante este problema, aunque, incluso en la época de la eritropoyetina, un 48% de los pacientes en situación de prediálisis y un 28% de los hemodializados tienen valores del hematocrito inferiores al 30%. Otros mecanismos que contribuyen a la anemia de la nefropatía crónica son la supresión de la respuesta de los progenitores eritroides a la anemia y el acortamiento de la supervivencia de los eritrocitos. Este acortamiento se debe a varios mecanismos, entre otros la menor capacidad de regular el estrés oxidativo celular, los efectos de los metabolitos tóxicos acumulados en la uremia y la peroxidación de los lípidos de la membrana.

Los eritrocitos son normocíticos y normocrómicos. A veces se encuentran equinocitos («células en fresa»). El recuento de reticulocitos está disminuido para el grado de anemia. Las concentraciones de eritropoyetina no suelen ayudar para establecer el diagnóstico, porque se pierde la habitual relación de retroalimentación entre la concentración de hemoglobina/hematocrito y la secreción de eritropoyetina. Una FGe < 45 ml/min/1,73 m^2 de superficie es la principal condición «permisiva» para la anemia de la nefropatía crónica.

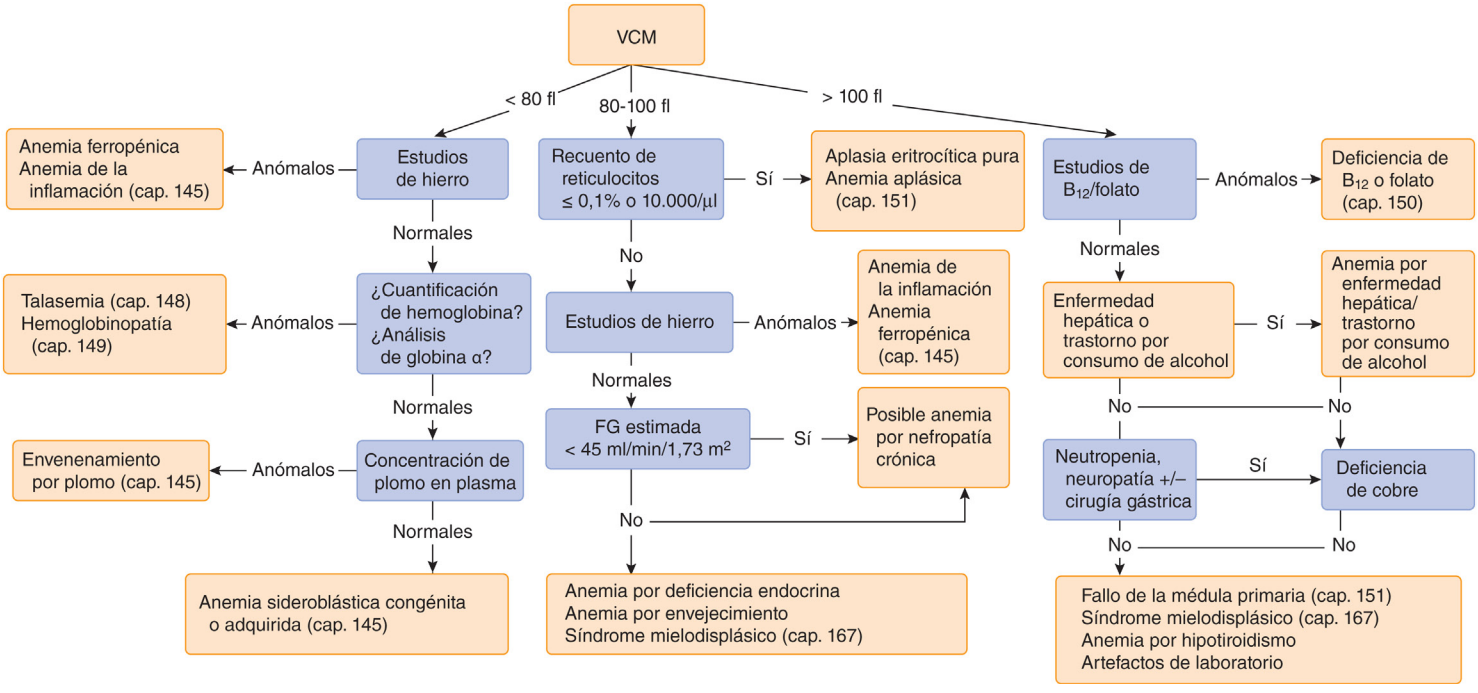

FIGURA 144-3. **Aproximación a la anemia basada en el volumen corpuscular medio (VCM). FG, filtración glomerular.**

TRATAMIENTO

La anemia de la nefropatía crónica (cap. 116 y 117) se trata con eritropoyetina recombinante o con un análogo de eritropoyetina, con el fin de alcanzar un valor de hemoglobina de 9 a 11 g/dl.[A1,A2] El daprodustat, que es un inhibidor oral del factor inducible por la hipoxia prolilhidroxilasa y que estimula la eritropoyesis y regula el metabolismo del hierro, ha sido aprobado por la agencia estadounidense Food and Drug Administration (FDA) para pacientes en diálisis.[A3] Para evitar las complicaciones derivadas de una sobrecorrección e incluso de una corrección adecuada hacia la normalidad con fármacos estimuladores de la eritropoyesis (como convulsiones, hipertensión acelerada o trombosis), el tratamiento no se inicia hasta que la concentración de hemoglobina sea inferior a 9 g/dl y se interrumpe cuando se consigue una hemoglobina diana de 9 a 11 g/dl.[7] Se debería valorar la administración de suplementos de hierro cuando la saturación de transferrina sea inferior al 30%, o la concentración de ferritina sérica, a 500 ng/ml. Los efectos de la hepcidina alteran la absorción de hierro en la insuficiencia renal,[8] y es más eficaz administrar hierro intravenoso que suplementos de hierro oral.[9] La resistencia al tratamiento con eritropoyetina suele reflejar una deficiencia de hierro con inflamación asociada; la deficiencia de folato puede contribuir también a la resistencia a la eritropoyetina.

ANEMIA DE LA HEPATOPATÍA

La mayoría de los pacientes con una hepatopatía crónica tienen una anemia leve.[10] El volumen total de sangre aumenta típicamente en la cirrosis y otras hepatopatías crónicas un 10-15%, pero puede expandirse incluso hasta un 30%. La dilución de la masa de eritrocitos por aumento del volumen plasmático es un elemento clave de la anemia de la hepatopatía.

La concentración de hemoglobina en la cirrosis es típicamente de 10-12 g/dl. Los eritrocitos suelen ser macrocíticos, con un valor promedio de VCM de 107 fl. El alcoholismo crónico e incluso los consumos en atracón de alcohol sin una patología hepática establecida también producen una leve macrocitosis, aunque el VCM suele ser inferior a 105 fl. Aunque los alcohólicos tienen un mayor riesgo de sufrir una deficiencia de folato en la dieta, la deficiencia de folato no es típicamente la causa de estos cambios. Pueden identificarse dianocitos. Los dianocitos de las hepatopatías tienen un aumento de diámetro, que los distingue de los dianocitos pequeños de las hemoglobinopatías y la talasemia. El recuento de reticulocitos suele estar cerca de los niveles adecuados para el grado de anemia. Puede aparecer una marcada reticulocitosis en la anemia con acantocitos o al recuperarse de una ingesta intensa aguda de alcohol.

El principal factor patógeno en la anemia de las hepatopatías es un acortamiento de la supervivencia de los eritrocitos. Muchos factores contribuyen, de los que posiblemente el más importante sea la alteración en la composición de lípidos de la membrana de los eritrocitos. El secuestro esplénico o las alteraciones del metabolismo oxidativo son otros factores implicados. Además, pueden participar la supresión de los progenitores eritroides por el alcohol, la deficiencia de folato en la dieta o el sangrado digestivo y la posible deficiencia de hierro. La anemia con acantocitos, que es una secuela morfológicamente evidente de las alteraciones en la composición de los lípidos de los eritrocitos en las hepatopatías, puede asociarse a una prominente reticulocitosis. La existencia de más de un 5% de acantocitos en la población de eritrocitos se asocia a una reducción de la supervivencia en las hepatopatías.

No es preciso un tratamiento específico de la anemia de la hepatopatía no complicada, salvo recomendar una buena nutrición y el abandono del alcohol. Se debería evaluar la posible hemorragia y la deficiencia de hierro o folato concomitantes en estos casos.

ANEMIA DE LA DEFICIENCIA ENDOCRINA

La anemia de los trastornos endocrinos, como el hipotiroidismo y la insuficiencia suprarrenal o androgénica, es «adaptativa» en cierto sentido, dado que refleja una adaptación a una regulación a la baja del metabolismo basal. Estos diagnósticos se deberían plantear cuando se hayan descartado otras causas más importantes de anemia, como la deficiencia de hierro o la insuficiencia renal. Menos de un tercio de los casos de anemia asociada al hipotiroidismo son macrocíticos, porque la anemia de la deficiencia endocrina es normocítica. La anemia de la insuficiencia suprarrenal puede verse enmascarada por la contracción de volumen. La anemia puede ser el único hallazgo en la deficiencia de andrógenos. El tratamiento de la alteración de base corrige la anemia asociada a deficiencias endocrinas.

ANEMIA FISIOLÓGICA DEL EMBARAZO

En el embarazo es normal que disminuya la concentración de hemoglobina. A partir de la séptima semana de embarazo, la masa de eritrocitos comienza a expandirse hasta un 15-25% por encima de los niveles basales previos al mismo. Aproximadamente al mismo tiempo, se empieza a expandir el volumen plasmático de forma desproporcionada, hasta alcanzar un 40-50% por encima de los niveles basales durante las semanas 16 a 24.[11] Esta anemia por dilución con aumento de la masa de eritrocitos se llama «anemia fisiológica del embarazo». Una anemia normocítica con una concentración de hemoglobina superior a 11 g/dl al final del primer trimestre o 10 g/dl en los trimestres segundo y tercero de un embarazo no complicado pueden considerarse consecuencia de la anemia fisiológica del embarazo sin necesidad de más estudios. Unas concentraciones de hemoglobina más bajas o una anemia microcítica o macrocítica exigen una valoración adicional. Los factores que con más probabilidad contribuyen a la anemia del embarazo son la deficiencia de hierro o folato, secundaria al aumento de las necesidades de ambos compuestos durante el mismo. Cuando no existe una deficiencia de base o un aumento de las necesidades por hemólisis, la dosis de 0,8 mg diarios de folato recomendada para la profilaxis de los defectos del tubo neural resulta suficiente para evitar deficiencias de folato durante el embarazo en los países en que se administran suplementos de forma habitual. En otras circunstancias pueden necesitarse dosis más altas.[A4] Aunque, en general, las guías no recomiendan administrar suplementos de hierro de forma habitual durante el embarazo, se realiza con bastante frecuencia en EE. UU., y estas pacientes tienen menos probabilidades de sufrir una deficiencia de hierro en el embarazo y el posparto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Bou Zerdan M, Nasr L, Saba L, et al. A synopsis clonal hematopoiesis of indeterminate potential in hematology. *Cancers (Basel)*. 2022;14:3663.
2. Hoermann G. Clinical significance of clonal hematopoiesis of indeterminate potential in hematology and cardiovascular disease. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12:1613.
3. Ganz T. Anemia of inflammation. *N Engl J Med*. 2019;381:1148-57.
4. de Bruin S, Eggermont D, van Bruggen R, et al. Transfusion practice in the bleeding critically ill: an international online survey—the TRACE-2 survey. *Transfusion*. 2022;62:324-35.
5. de Las Cuevas Allende R, Díaz de Entresotos L, Conde Díez S. Anaemia of chronic diseases: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Med Clin (Barc)*. 2021;156:235-42.
6. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133:40-50.
7. Fishbane S, Spinowitz B. Update on anemia in ESRD and earlier stages of CKD: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018;71:423-35.
8. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, et al. Anemia in chronic kidney disease: from pathophysiology and current treatments, to future agents. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:642296.
9. Bazeley JW, Wish JB. Recent and emerging therapies for iron deficiency in anemia of CKD: a review. *Am J Kidney Dis*. 2022;79:868-76.
10. Scheiner B, Semmler G, Maurer F, et al. Prevalence of and risk factors for anaemia in patients with advanced chronic liver disease. *Liver Int*. 2020;40:194-204.
11. Means RT. Iron deficiency and iron deficiency anemia: implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters. *Nutrients*. 2020;12:447.
12. Salis F, Locci G, Mura B, et al. Anemia in elderly patients-the impact of hemoglobin cut-off levels on geriatric domains. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13:191.
13. Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. *Blood*. 2018;131:505-14.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ANEMIA DEL ENVEJECIMIENTO

La frecuencia de anemia aumenta en ambos sexos a partir de los 50 años. A los 65 años, aproximadamente un 10% de los hombres y las mujeres tienen anemia. La prevalencia de anemia es el triple al cuádruple en los afroamericanos de más de 65 años frente a las personas de origen caucásico europeo, pero solo está ligeramente elevada en los latinos. Sin embargo, los valores de hemoglobina/hematocrito medios específicos para el sexo en ancianos son casi idénticos a los de la población global.[12] La anemia contribuye a la fragilidad y la morbilidad de los ancianos.

El aumento de la frecuencia de anemia con el envejecimiento refleja, en parte, un deterioro por la edad de la función renal, la acidez gástrica (necesaria para la absorción de hierro o B_{12}) y la testosterona en los hombres, y también un aumento de la frecuencia de otras patologías.[13] Cuando se valoran poblaciones amplias de ancianos anémicos, aproximadamente un tercio tienen deficiencia de hierro, vitamina B_{12} y/o folato (con predominio de la deficiencia de hierro); un tercio presentan anemia de la inflamación y/o de la nefropatía crónica (la frecuencia de la primera triplica a la de la segunda), y el último tercio se asocia a otras etiologías, entre las que la más importante es la anemia normocítica descrita como «anemia inexplicada del envejecimiento». Los estudios sobre esta entidad sugieren que se trata del análogo dependiente de citocinas/hepcidina de la anemia de la inflamación/anemia de las enfermedades crónicas. No se necesita un tratamiento crónico. En ancianos con una anemia persistente no explicada y alteraciones de otras estirpes celulares o macrocitosis leve, se debería solicitar un estudio medular o un análisis molecular para detectar trastornos clonales, como los síndromes mielodisplásicos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Hayashi T, Maruyama S, Nangaku M, et al. Darbepoetin Alfa in patients with advanced CKD without diabetes: randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15:608-15.

A2. Mohamed MMG, Oyenuga M, Shaikh S, et al. Hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors in anemic patients with non-dialysis dependent chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int Urol Nephrol*. 2023;55:167-71.

A3. Singh AK, Cizman B, Carroll K, et al. Efficacy and safety of daprodustat for treatment of anemia of chronic kidney disease in incident dialysis patients: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2022;182:592-602.

A4. Obeid R, Schon C, Wilhelm M, et al. The effectiveness of daily supplementation with 400 or 800 microg/day folate in reaching protective red blood folate concentrations in non-pregnant women: a randomized trial. *Eur J Nutr*. 2018;57:1771-80.

145 ANEMIAS MICROCÍTICAS E HIPOCRÓMICAS

THOMAS G. DELOUGHERY

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFICIENCIA DE HIERRO

DEFINICIÓN

La deficiencia de hierro se produce cuando las reservas de hierro del organismo son insuficientes para mantener el metabolismo del hierro. La carencia de hierro puede no asociarse a anemia; en este caso, la falta de hierro en los tejidos provoca fatiga, alopecia y otros síntomas. Sin embargo, un mayor agotamiento de las reservas de hierro provocará una anemia microcítica progresiva. En la deficiencia funcional de hierro, las reservas de hierro son adecuadas, pero el individuo afectado es incapaz de movilizarlas para apoyar la eritropoyesis.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., la prevalencia de la carencia de hierro es de alrededor del 1 al 2% en los hombres, pero es mucho mayor en las mujeres. Las mujeres corren un mayor riesgo de desarrollar ferropenia por las pérdidas obligadas de hierro a través de la menstruación, con una pérdida media de 35 ml de sangre y 16 mg de hierro por período menstrual. Las necesidades de hierro en las mujeres son, por término medio, de 1 a 3 mg al día, y son mayores en las mujeres con menstruaciones más abundantes. La ingesta de hierro en la dieta suele ser inadecuada para mantener el equilibrio de este.[1] Por ejemplo, las reservas de médula ósea pueden estar ausentes en el 25% de las mujeres sanas en edad universitaria y reducidas en otro 33%. El embarazo medio requiere 900 mg de reservas de hierro y las necesidades aumentan a 6 mg/día al final del tercer trimestre. Además, aproximadamente el 15% de las mujeres pierden más de 500 ml de sangre en el parto, lo que añade más tensión a las reservas de hierro.[2]

Después de la pérdida de sangre menstrual, la hemorragia digestiva es la segunda causa de carencia de hierro. Algunas hemorragias son agudas, pero las lesiones gastrointestinales también pueden provocar una pérdida gradual de sangre durante largos períodos de tiempo (cap. 121). Se encuentra un cáncer digestivo, especialmente de colon, pero también gástrico, hasta en un 10% de los pacientes mayores con anemia ferropénica. Las úlceras y la gastritis son causas comunes no malignas de pérdida de sangre.

La carencia de hierro también se observa con más frecuencia en las personas mayores, probablemente por factores dietéticos en combinación con enfermedades crónicas. La incidencia de la carencia de hierro también es mucho mayor en los países en desarrollo debido a la falta de fuentes alimentarias biodisponibles de hierro.

BIOPATOLOGÍA

El hierro se encuentra en diversos alimentos. La carne es la fuente más rica de hierro hemo, en la que el hierro se encuentra en forma ferrosa (Fe^{2+}). El hierro procedente de fuentes no hemo se encuentra en gran parte en forma férrica (Fe^{3+}), que es reducida por el ácido del estómago a la forma ferrosa (fig. 145-1). En el yeyuno, dos receptores de las células de la mucosa absorben el hierro. Un receptor, específico para el hierro hemo, absorbe entre el 30 y el 40% del hierro hemo ingerido. El otro receptor, el transportador de metales divalentes (DMT1), capta el hierro inorgánico (no hemo), pero es mucho menos eficaz, lo que explica la absorción superior del hierro hemo en comparación con el inorgánico. El hierro se exporta desde el enterocito a través de la proteína transmembrana ferroportina (SCL40A1). Posteriormente, el hierro pasa a la transferrina plasmática, que puede transportar hasta dos moléculas de hierro y es su principal molécula transportadora. La transferrina lleva hierro a la médula, donde se une al receptor de transferrina de la membrana de los eritrocitos.[3] Este complejo transferrina-receptor se internaliza en la célula por endocitosis. El pH más bajo del endosoma provoca la liberación del hierro del complejo. El complejo sin hierro se recicla hacia la superficie celular, la transferrina se libera y el ciclo se reinicia. En un eritrocito en crecimiento, unas 80.000 moléculas de transferrina se unen y separan cada segundo. El exceso de hierro se lleva al hígado, donde se almacena. La ferritina, que es la proteína de almacenamiento del hierro, está formada por 24 subunidades de ferritina que crean una envoltura que puede almacenar hasta 4.500 moléculas de hierro. En los eritrocitos moribundos, el hierro contenido en la hemoglobina se vuelve a procesar uniéndose a la ferritina de los macrófagos y, a continuación, se transfiere a la transferrina para su reciclaje, ya sea en eritrocitos de nuevo desarrollo o para su almacenamiento en el hígado. Este ciclo del hierro es extremadamente eficaz y pierde menos del 5% del hierro contenido en la masa total de eritrocitos.

La proteína clave del metabolismo del hierro, la hepcidina, controla la absorción de hierro y la liberación de hierro de sus reservas.[4] La hepcidina se une a la ferroproteína, provocando así su degradación. Cuando la hepcidina degrada la ferroproteína, el hierro no puede ser liberado por el enterocito o los hepatocitos, lo que provoca tanto una falta de absorción de hierro como una detención de su liberación a los eritrocitos en desarrollo. La síntesis de hepcidina se regula al alza no solo por el hierro, sino también por la inflamación. La hipoxia reduce las concentraciones de hepcidina, mientras que la eritropoyesis y la carencia de hierro las aumentan. Las infrecuentes mutaciones en las proteínas de absorción del hierro pueden provocar una deficiencia grave de hierro, pero estas afecciones se presentan con mayor frecuencia en la infancia.

Las dos causas principales de la carencia de hierro son la pérdida de sangre y la absorción reducida de hierro. La pérdida de sangre, con mayor frecuencia de origen ginecológico o gastrointestinal, es la causa predominante de la carencia de hierro. Los otros mecanismos de la carencia de hierro son los problemas de absorción del hierro y la influencia de las dietas pobres en hierro (tabla 145-1). Por ejemplo, el creciente abandono del consumo de carne en la dieta está provocando un aumento de la carencia de hierro, porque el hierro no hemo puede ser inadecuado para mantener las reservas de hierro, especialmente en las mujeres. Los lactovegetarianos corren un riesgo aún mayor.[5]

Causas digestivas

Cualquier fuente de hemorragia digestiva (cap. 121) puede causar carencia de hierro, pero algunas enfermedades gastrointestinales tienen efectos adversos adicionales sobre el equilibrio del hierro. Por ejemplo, las infecciones por *Helicobacter pylori* pueden provocar una carencia de hierro debido a las hemorragias de las úlceras (cap. 125), pero la infección también provoca aclorhidria, que deteriora la capacidad de convertir el hierro de su forma férrica a su forma ferrosa y, por tanto, disminuye la absorción de hierro. Las infecciones por *Helicobacter pylori* también pueden provocar una gastritis autoinmunitaria, que conduce a una carencia de hierro en sus primeras fases y a una carencia de B_{12} en las últimas.

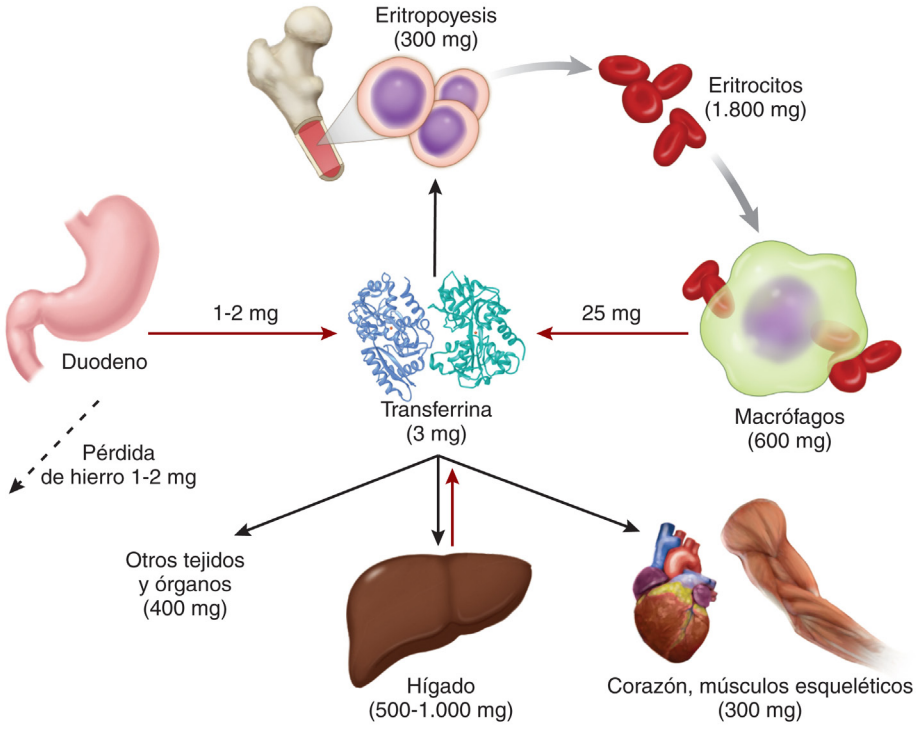

FIGURA 145-1. Distribución del hierro en el organismo. Representación esquemática de la distribución de hierro en el cuerpo. La proteína transportadora de hierro, transferrina, lleva el hierro a todos los órganos. Entre paréntesis se muestra el contenido medio de hierro en los distintos tejidos/órganos de un hombre adulto. La mayor parte del hierro se consume para la síntesis de hemoglobina en los eritrocitos. El reciclaje de hierro de los macrófagos, que elimina los eritrocitos envejecidos mediante fagocitosis, aporta la mayor parte del hierro útil. La absorción duodenal del hierro se limita a 1-2 mg diarios y se corresponde con las pérdidas fisiológicas diarias. (Tomado de Camaschella C. Microcytic and hypochromic anemias. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine.* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:1035-1040.)

TABLA 145-1 CAUSAS DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO

Pérdidas menstruales
Embarazo y parto
Causas digestivas
Cáncer
Gastritis
Helicobacter pylori
Gastritis atrófica
Úlceras
Cirugía bariátrica
Enfermedad celíaca (incluso con dieta sin gluten)
Anquilostoma y otros parásitos
Enfermedad inflamatoria intestinal
Divertículo de Meckel
Malformaciones vasculares
Dieta
Fármacos
Ácido acetilsalicílico
Antiinflamatorios no esteroideos
Inhibidores de la bomba de protones
Hematuria
Atletas sometidos a un entrenamiento intenso
Obesidad
Defectos hereditarios del metabolismo del hierro

Los pacientes obesos suelen tener carencias de hierro y alrededor del 8% de estos presentan un aumento de las concentraciones de hepcidina como marcador de una absorción reducida de hierro. Tras la cirugía bariátrica, la prevalencia de la deficiencia de hierro puede llegar al 50%, y la prevalencia aumenta cada año posterior a la cirugía. Dado que el principal lugar de absorción digestiva del hierro es el duodeno, las cirugías que excluyen esta parte del intestino se asocian a una mayor incidencia de carencia de hierro. Por ejemplo, el riesgo es mayor en las cirugías más complejas, como la de la Y de Roux, que en la gastrectomía tubular.[6]

Los atletas corren el riesgo de sufrir una carencia de hierro, y la pérdida de sangre digestiva es la principal causa. Además, la hemólisis inducida por el ejercicio, causada por el golpe de pie y quizá también por las contracciones musculares intensas, puede provocar pérdidas urinarias de hierro. La disminución de la absorción de hierro también puede contribuir, porque las concentraciones de hepcidina suelen ser elevadas en los deportistas por la inflamación inducida por el entrenamiento.

Los pacientes que padecen enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127) tienen una alta prevalencia de ferropenia, porque la inflamación intestinal provoca una reducción de la absorción de hierro, así como pérdidas de sangre a nivel digestivo. Además, el marcado estado inflamatorio provoca un aumento de las concentraciones de hepcidina, bloqueando así la absorción del hierro. La enfermedad celíaca (cap. 126) también puede ir acompañada de una deficiencia grave de hierro, por la reducción de la absorción de hierro, la pérdida de sangre a nivel digestivo y el aumento de las concentraciones de hepcidina. Incluso cuando siguen una dieta sin gluten, los pacientes pueden no ser incapaces de absorber suficiente hierro para evitar una carencia a largo plazo.[7]

Tanto el ácido acetilsalicílico como los antiinflamatorios no esteroideos pueden provocar una carencia de hierro a través de hemorragias manifiestas por úlceras y/o un aumento sutil de la pérdida de sangre digestiva. Por ejemplo, el consumo de una pastilla de ácido acetilsalicílico diaria aumenta la pérdida de sangre de 0,8 ml/día a 5,0 ml/día. Los inhibidores del bombeo de proteínas reducen el ácido gástrico, dificultan la conversión de hierro férrico en ferroso y pueden provocar una carencia de hierro. Este riesgo de carencia de hierro es menor con los bloqueantes H_2.

Las infecciones parasitarias son una causa común de pérdida de sangre a nivel digestivo en los países en desarrollo. Las infecciones por anquilostomas (cap. 327) se asocian clásicamente a la carencia de hierro, ya que cada gusano puede ingerir 0,5 ml de sangre al día. Otros parásitos asociados a la carencia de hierro son el tricocéfalo (cap. 327) y la esquistosomiasis (cap. 326).

Otras causas

Otra fuente de pérdida de sangre es el sistema genitourinario. Las lesiones vesicales o renales que provocan una hematuria crónica pueden conducir con el tiempo a una carencia de hierro. En las mujeres, una fuente frecuente de exceso de menstruación son las hemorragias uterinas disfuncionales y los leiomiomas (cap. 184). En los trastornos hemolíticos crónicos (caps. 146 y 147), la hemoglobinuria continua puede provocar en raras ocasiones una carencia de hierro.

Los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca (cap. 45) tienen una mayor prevalencia de ferropenia tanto manifiesta como funcional, con una frecuencia de ferropenia verdadera que alcanza un 13-42%, y existe un porcentaje aún mayor que padece ferropenia funcional. En los pacientes sometidos a diálisis renal (cap. 117), la pérdida de sangre con la diálisis y el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis provocan el agotamiento de las reservas de hierro. El uso eficaz de los agentes estimulantes de la eritropoyesis requiere una movilización eficiente del hierro almacenado, pero este proceso puede verse entorpecido por la inflamación de la enfermedad renal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dado que la anemia ferropénica suele empeorar lentamente, los pacientes por lo demás sanos pueden tolerar una anemia marcada. En consecuencia, la anemia ferropénica se suele diagnosticar en un hemograma completo solicitado para la detección selectiva rutinaria. La anemia ferropénica suele sospecharse o diagnosticarse a partir de los resultados de análisis de sangre que apuntan a una anemia microcítica junto con unas concentraciones bajas de hierro sérico y ferritina.[8]

La carencia de hierro puede provocar síntomas debidos tanto a la falta de hierro en sí como a la anemia resultante. El síntoma más común e incapacitante de la anemia ferropénica es la fatiga, que puede aparecer incluso con reducciones modestas de las reservas de hierro. Los pacientes de edad avanzada con afecciones comórbidas subyacentes suelen presentar disnea e incluso pueden desarrollar angina de nueva aparición o que empeora.

Una queja común en las mujeres con deficiencia de hierro es la caída del cabello, y se ha registrado una mayor pérdida en mujeres con ferritinas por debajo de 100 ng/dl. El

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

patrón más asociado a la carencia de hierro es la alopecia difusa no cicatricial del cuero cabelludo (cap. 409). Otro síntoma común de la carencia de hierro es la intolerancia al frío, quizá porque el hierro es importante para la eficacia de la hormona tiroidea. El síndrome de las piernas inquietas (cap. 374), en el que los pacientes tienen calambres y sensaciones desagradables en las piernas y necesidad de moverlas por la noche, también es un síntoma de reservas bajas de hierro.[9] Algunos pacientes refieren un aumento de los hematomas y/o prurito generalizado. En los pacientes con una carencia de hierro avanzada se puede desarrollar glositis, estomatitis angular, uñas quebradizas o en cuchara (coiloniquia) o disfagia por telarañas esofágicas (síndrome de Plummer-Vinson).

La pica, que es un antojo inusual de comer hielo o arcilla, es un síntoma común en pacientes con deficiencia de hierro. Aunque esta afección general no es específica de la carencia de hierro, la preferencia por comer hielo puede ser sensible y específica de la afección.

DIAGNÓSTICO

Las concentraciones de ferritina sérica se correlacionan con las reservas corporales de hierro en pacientes sanos, y es la prueba más fiable y rentable para diagnosticar la ferropenia. Dado que la ferritina es un reactante de fase aguda, un paciente con reservas adecuadas de hierro puede tener una concentración de ferritina muy alta, pero es raro que un paciente con deficiencia de hierro tenga una ferritina superior a 100 ng/ml. Una ferritina inferior a 15 ng/ml es muy específica de la ferropenia, pero no puede excluirse la ferropenia en pacientes de edad avanzada o con afecciones inflamatorias a menos que la concentración de ferritina sea superior a 100 ng/ml. Los valores de ferritina inferiores a 50 ng/ml deben considerarse anormales en un paciente sintomático.

La anemia por déficit de hierro es clásicamente una anemia microcítica (tabla 145-2) sin reticulocitosis (fig. 145-2), pero estos hallazgos no son sensibles ni específicos (tabla 145-3), ya que la talasemia y la anemia por inflamación (cap. 144) también pueden provocar microcitosis. Un volumen corpuscular medio de eritrocitos bajo suele ser un hallazgo tardío que se observa con la deficiencia grave de hierro, pero los problemas médicos concurrentes, como la enfermedad hepática, la deficiencia de folato o la deficiencia de B_{12} (cap. 144), pueden amortiguar u ocultar la disminución del tamaño de los eritrocitos.

La concentración sérica de hierro no es eficaz como prueba diagnóstica, ya que es baja en la anemia de inflamación, puede elevarse falsamente con la ingesta oral de hierro en pacientes con deficiencia de hierro y varía notablemente de un día a otro. Una capacidad total de fijación del hierro (TIBC) elevada es específica de la ferropenia, pero su sensibilidad es baja, porque se reduce por la inflamación, el envejecimiento y la mala alimentación. Los porcentajes de saturación de hierro tampoco son fiables, porque dependen tanto de la TIBC como de la concentración de hierro sérico, por lo que la saturación también es baja en la anemia de la enfermedad crónica. Las concentraciones séricas del receptor soluble de transferrina aumentan en la deficiencia de hierro y también pueden aumentar en cualquier afección asociada a un aumento de la masa de eritrocitos, como en las anemias hemolíticas. La prueba de referencia para la deficiencia de hierro es la tinción de hierro en la médula ósea, pero este procedimiento invasivo y caro rara vez, o nunca, está indicado.

Determinación de la causa subyacente

Una prioridad en el manejo del paciente con carencia de hierro es determinar la causa. Dado que el organismo no dispone de mecanismos naturales para eliminar el hierro, hay que suponer siempre una pérdida de sangre.[10] El análisis de las heces en busca de sangre puede identificar a los pacientes con pérdida de sangre; sin embargo, la mayoría de los análisis de heces requieren 10 ml o más de pérdida de sangre diaria para ser positivos y las pérdidas inferiores a 10 ml/día pueden provocar una carencia de hierro. Debido a esta limitación, en cualquier hombre con una deficiencia de hierro inexplicable o cualquier mujer de más de 40 años con deficiencia de hierro se debe realizar una endoscopia digestiva alta y baja para evaluar la pérdida de sangre oculta (v. fig. 121-6). En los casos problemáticos puede ser necesaria una endoscopia con cápsula (cap. 121).[11] Las mujeres premenopáusicas mayores de 40 años también deberían someterse a las pruebas, al igual que cualquier persona con síntomas digestivos, antecedentes familiares de cáncer de colon, pérdida de peso o sangre en las heces. También debe obtenerse una historia menstrual completa. Es importante realizar un análisis de orina, aunque la hematuria oculta rara vez es lo suficientemente persistente como para provocar una carencia de hierro.

TABLA 145-2 ANEMIA MICROCÍTICA HIPOCRÓMICA

- Deficiencia de hierro
  - Véase la tabla 145-1
- Anemia asociada a inflamación: bloqueo del aporte de hierro al eritrocito en desarrollo
- Talasemia: interrupción de la síntesis de proteínas de la hemoglobina
- Anemia sideroblástica: interrupción de la síntesis del hemo
  - Congénita
    - Mutaciones en *ALAS2*
    - Mutaciones en *SLC25A38*
    - Mutaciones en *GLRX5*
  - Adquirida
    - Síndromes mielodisplásicos
    - Fármacos/toxinas
      - Etanol
      - Isoniacida
      - Linezolid
      - Piracinamida
    - Deficiencia de cobre

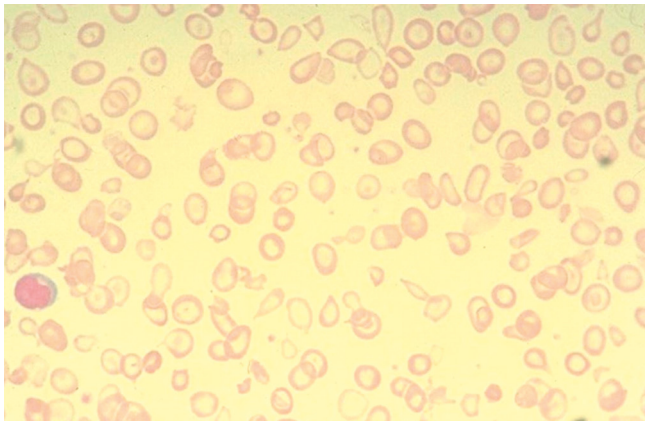

FIGURA 145-2. Frotis sanguíneo hipocrómico microcítico.

Diagnóstico diferencial

La anemia ferropénica debe distinguirse de la α- o la β-talasemia, en las que las concentraciones séricas de hierro y ferritina son normales o elevadas. Un hierro sérico bajo con una ferritina alta es típico de la anemia de inflamación crónica, en la que las concentraciones séricas de hepcidina son normales o altas y los marcadores inflamatorios, como la velocidad de sedimentación globular y la concentración de proteína C reactiva, suelen estar elevados. La anemia sideroblástica se asocia a una sobrecarga de hierro y a un aumento de la concentración de ferritina; puede confirmarse hallando sideroblastos en anillo en los frotis de médula ósea.

TRATAMIENTO

La repleción de hierro puede mejorar los síntomas de la carencia de hierro y restablecer una masa normal de eritrocitos. Consumir una dieta más rica en hierro biodisponible puede ayudar a tratar la ferropenia[A1] y mantener las reservas de hierro, pero incluso la mejor dieta por sí sola suele ser inadecuada para repletar las reservas de hierro. La carne es el alimento más rico en hierro debido a su hierro hemo. Cocinar con sartenes de hierro también puede aumentar el hierro en la dieta, pero el grado de enriquecimiento de hierro es variable.

Suplemento oral de hierro

El sulfato ferroso (325 mg una vez al día) es eficaz en pacientes sin afecciones que impidan la terapia oral. Sin embargo, las dosis más bajas (de 15 a 20 mg de hierro elemental al día) pueden ser igual de eficaces y se toleran mejor, con menos efectos secundarios digestivos.[12]

Existen múltiples preparados orales de hierro (tabla 145-4) y ningún compuesto parece ser superior a otro.[A2] Si no se tolera el sulfato ferroso, puede probarse el gluconato ferroso, que tiene menos hierro elemental por comprimido.

Los suplementos de hierro se toman mejor con el estómago vacío o con proteínas cárnicas (vaca, cerdo y pescado) para aumentar su absorción. La vitamina C también puede aumentar la absorción del hierro, mientras que el calcio y la fibra concomitantes pueden disminuirla. El té, que es un potente inhibidor de la absorción del hierro, puede reducirla en un 90%. El café también disminuye la absorción de hierro en un 60% aproximadamente.

Con la suplementación oral, el recuento de reticulocitos debería aumentar en 1 semana y la concentración de hemoglobina debería empezar a aumentar en la segunda semana de tratamiento. La suplementación debe continuarse hasta que las reservas de hierro estén rellenas, con una concentración diana de ferritina de 50 a 100 ng/dl.

Los efectos secundarios digestivos del hierro oral son frecuentes, y entre el 30 y el 50% de los pacientes refieren síntomas que pueden estar relacionados con erosiones esofágicas y gastritis. Los efectos secundarios del dolor de estómago y el estreñimiento pueden dificultar su cumplimiento. Tomar una dosis menor de hierro elemental e incluso disminuirla a días alternos puede mantener la eficacia[A3] al tiempo que reduce estos síntomas. En los pacientes cuya deficiencia de hierro no responde al hierro oral debe evaluarse la adherencia y la tolerabilidad del hierro oral. Entre las afecciones que se deben tener en cuenta se incluyen la enfermedad celíaca (cap. 126), la gastritis autoinmunitaria (cap. 125), las infecciones por *Helicobacter pylori*, la menorragia persistente y las pérdidas digestivas continuas.

Tratamiento con hierro intravenoso

El hierro parenteral debe utilizarse en cualquier paciente con deficiencia de hierro que no responda o no pueda tolerar el hierro oral. Si la concentración

TABLA 145-3 DIAGNÓSTICO DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO

PRUEBA	DEFICIENCIA DE HIERRO	ANEMIA DE LA INFLAMACIÓN CRÓNICA	DEFICIENCIA DE HIERRO E INFLAMACIÓN	ANEMIA SIDEROBLÁSTICA
Hierro sérico	Disminución	Disminución	Disminución	A menudo aumento
Volumen corpuscular medio	Disminución/normal	Disminución/normal	Disminución/normal	Normal
Capacidad total de fijación del hierro	Aumento	Disminución	Disminución/normal	Normal
Saturación (%)	Disminución (normalmente < 16%)	Disminución (normalmente < 30%)	Disminución (normalmente < 20%)	Aumento (normalmente > 45%)
Ferritina (μg/l)	Disminución (normalmente < 15 ng/ml)	Aumento (normalmente > 200 ng/ml)	Disminución (normalmente < 100 ng/ml)	Aumento (normalmente > 200 ng/ml)

TABLA 145-4 PREPARADOS DE HIERRO COMÚNMENTE ELABORADOS

FÁRMACO	DOSIS ÚNICA TÍPICA
ORAL	
Sulfato ferroso	325 mg (65 mg de hierro elemental)
Gluconato ferroso	325 mg (35 mg de hierro elemental)
Bisglicinato de hierro	25 mg de hierro elemental
INTRAVENOSO	
Carboximaltosa férrica	750-1.000 mg
Derisomaltosa férrica	1.000 mg
Ferumoxitol	510-1.020 mg
Hierro dextrano de bajo peso molecular	1.000 mg

de hemoglobina no ha respondido en 2 semanas, es poco probable que el paciente responda al hierro oral. En los pacientes que tienen hemorragias continuas, la pérdida de hierro puede ser demasiado grande para que el hierro oral la supere. Los problemas intestinales, como la resección quirúrgica o la enfermedad inflamatoria intestinal, también pueden provocar resistencia al hierro oral. La infección por *H. pylori* y la enfermedad celíaca provocan una absorción deficiente del hierro. Los pacientes con problemas conocidos de absorción, como antecedentes de cirugía intestinal o procedimientos bariátricos, deben recibir preferentemente hierro intravenoso. Se ha demostrado que, en el embarazo, el hierro intravenoso es superior al oral.[A4]

Las fórmulas de sustitución de hierro incluyen el hierro dextrano de bajo peso molecular (administrado como dosis única de sustitución de 1.000 mg en 1 h), el ferumoxitol (administrado como 510 mg en 15 min, repetido una vez cada 3-8 días), la carboximaltosa férrica (administrada como dos dosis de 750 mg con 1 semana de intervalo) y la derisomaltosa férrica (hasta 1.000 mg en 20 min). Los pacientes que necesiten una resonancia magnética deben informar a sus médicos si han recibido ferumoxitol, porque puede funcionar como agente de contraste. Con la carboximaltosa de hierro, alrededor del 75% de los receptores experimentan un descenso del nivel de fósforo sérico a menos de 2,0 mg/dl,[A5] y puede producirse una hipofosfatemia sintomática.

Todos los preparados de hierro intravenoso contienen hidratos de carbono que ligan el hierro elemental para evitar reacciones. No obstante, un inconveniente del hierro intravenoso es la reacción a la infusión, que no es una verdadera reacción alérgica, sino que está relacionada con la activación del complemento por el hierro libre lábil (seudoalergia relacionada con la activación del complemento). Dado que estas reacciones no son de naturaleza alérgica, la administración de una dosis de prueba no es útil. La frecuencia de reacciones leves es aproximadamente de 1 por cada 200 y la de reacciones graves es aproximadamente de 1 por cada 200.000. Las reacciones que requieren hospitalización son muy raras, pero pueden observarse con cualquier producto con hierro.[13] La infusión de hierro debe administrarse bajo la supervisión de clínicos experimentados que estén capacitados y equipados para tratar las reacciones a la infusión. Todos los pacientes deben ser observados durante 30 min después de la infusión. Debe evitarse la premedicación con difenhidramina, porque puede empeorar los síntomas.

En general, la infusión se interrumpe en caso de reacciones leves y se reanuda a un ritmo más lento una vez que los síntomas se resuelven. Para las reacciones más graves son útiles los líquidos (p. ej., 500 ml de solución salina normal) y los corticoesteroides (p. ej., de 150 a 500 mg de hidrocortisona). Si los pacientes no responden o desarrollan anafilaxia (cap. 233), también deben ser tratados con adrenalina por vía intravenosa (1 ml o una solución 1/10.000) o intramuscular (0,3-0,5 ml de una solución 1/1.000), oxígeno y más líquidos; estos pacientes deben ser trasladados a un centro de cuidados intensivos.

Las fórmulas que calculan el déficit total de hierro tienden a ser poco fiables, por lo que el enfoque más pragmático es utilizar una dosis de reposición de 1.000 mg. Los pacientes con anemia ferropénica grave pueden tener déficits superiores a 1 g, por lo que debe comprobarse la concentración de ferritina entre 2 y 4 semanas después de la infusión. Si la ferritina no supera los 50 ng/dl en ese momento, deberá administrarse otra dosis de hierro. Después de que un paciente reciba hierro intravenoso, debe comprobarse la ferritina cada 3 o 4 meses; si cae por debajo de 50 ng/dl, debe repetirse la infusión de hierro. En los pacientes con hemorragias digestivas continuas se debe controlar la ferritina más a menudo y pueden requerir infusiones frecuentes.

La suplementación oral de hierro en mujeres con deficiencia de hierro, pero no anémicas (mediciones de ferritina sérica inferiores a 50 ng/ml), mejora la fatiga. En los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca, la reposición de las reservas deficientes de hierro puede mejorar la función cardíaca y la calidad de vida, así como reducir la hospitalización.[A6-A8] En estos pacientes, la reposición intravenosa de hierro parece ser superior a la reposición oral.[A9] En pacientes que padecen el síndrome de las piernas inquietas (cap. 374) con niveles anormales de ferritina, la reposición de hierro puede reducir notablemente los síntomas.[A10] En los pacientes sometidos a hemodiálisis se prefiere el tratamiento proactivo del hierro al tratamiento reactivo.[A11]

PREVENCIÓN

La ingesta dietética de hierro recomendada es de 8 mg/día para adultos y mujeres posmenopáusicas, 18 mg para mujeres premenopáusicas y 27 mg/día durante el embarazo. Las carnes son ricas en hierro hemo y el hierro de la carne se absorbe de forma mucho más eficaz. Las fuentes de hierro no cárnicas contienen menos hierro biodisponible y es difícil ingerir cantidades suficientemente grandes para cubrir las necesidades de hierro.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la carencia de hierro es excelente una vez que se reponen las reservas. Algunos pacientes, especialmente los que han sufrido cirugía bariátrica o enfermedad inflamatoria intestinal, pueden necesitar infusiones crónicas de hierro.

ANEMIA DE ENFERMEDAD CRÓNICA (ANEMIA DE INFLAMACIÓN)

Cualquier tipo de enfermedad puede ir acompañada de una anemia como consecuencia de los efectos directos del estado inflamatorio. Aunque este tipo de anemia acompaña especialmente al cáncer y a las infecciones graves, cada vez se reconoce más como una complicación de afecciones como la insuficiencia cardíaca[14] y la enfermedad pulmonar crónica.[15]

BIOPATOLOGÍA

La inflamación conduce a la anemia por varios mecanismos diferentes.[16] Las citocinas inflamatorias, como la interleucina (IL) 6, aumentan las concentraciones de hepcidina sérica, que bloquea la absorción del hierro. La alteración de la liberación de hierro de sus reservas da lugar a una eritropoyesis con restricción de hierro. Normalmente, la ferroportina permite la exportación de hierro de los enterocitos, macrófagos y hepatocitos. Sin embargo, la hepcidina se une a la ferroportina y provoca su degradación, lo que bloquea la exportación de hierro a la sangre y a los eritrocitos en desarrollo. Estas citocinas también suprimen la producción de eritropoyetina, por lo que los niveles séricos de eritropoyetina serán inferiores a los previstos para un grado determinado de anemia. Además, la vida media del eritrocito es más corta.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El grado de anemia varía con el grado de inflamación. La mayoría de los pacientes tendrán concentraciones de hemoglobina en el rango de 8 a 10 g/dl, pero las concentraciones pueden llegar a ser solo de 7 g/dl. La anemia de la inflamación puede ser microcítica, debido a la alteración del aporte de hierro al eritrocito en desarrollo, pero es raro que sea inferior a 70 fl. La anemia puede agravar aún más la carga sintomática del trastorno subyacente.

El diagnóstico suele realizarse excluyendo otras causas de la anemia (p. ej., deficiencias nutricionales de hierro, folato o vitamina B_{12}, mieloma múltiple en pacientes de edad avanzada, trastornos de la médula ósea) y documentando la presencia de reservas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Pasricha S-R, Tye-Din J, Muckenthaler MU, et al. Iron deficiency. *Lancet*. 2021;397:233-48.
2. Benson AE, Shatzel JJ, Ryan KS, et al. The incidence, complications, and treatment of iron deficiency in pregnancy. *Eur J Haematol*. 2022;109:633-42.
3. Cappellini MD, Russo R, Andolfo I, et al. Inherited microcytic anemias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020:465-70.
4. Porter JB. Iron through the prism of haematology. *Br J Haematol*. 2020;191:587-92.
5. Lee Y-P, Loh C-H, Hwang M-J, et al. Vitamin B12 deficiency and anemiain 140 Taiwanese female lacto-vegetarians. *J Formos Med Assoc*. 2021;120:2003-9.
6. Enani G, Bilgic E, Lebedeva E, et al. The incidence of iron deficiency anemia post-Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a systematic review. *Surg Endosc*. 2020;34:3002-10.
7. Stefanelli G, Viscido A, Longo S, et al. Persistent iron deficiency anemia in patients with celiac disease despite a gluten-free diet. *Nutrients*. 2020;12:2176.
8. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med*. 2020;287:153-70.
9. Achebe MO, Mandell E, Jolley K, et al. Pagophagia and restless legs syndrome are highly associated with iron deficiency and should be included in histories evaluating anemia. *Am J Hematol*. 2023;98:E8-E10.
10. Abou Baker NM, Davis AM. Gastrointestinal evaluation of iron deficiency anemia. *JAMA*. 2021;326:1624-5.
11. Ko CW, Siddique SM, Patel A, et al. AGA clinical practice guidelines on the gastrointestinal evaluation of iron deficiency anemia. *Gastroenterology*. 2020;159:1085-94.
12. Lo JO, Benson AE, Martens KL, et al. The role of oral iron in the treatment of adults with iron deficiency. *Eur J Haematol*. 2023;110:123-30.
13. Arastu AH, Elstrott BK, Martens KL, et al. Analysis of adverse events and intravenous iron infusion formulations in adults with and without prior infusion reactions. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e224488.
14. Lanser L, Fuchs D, Scharnagl H, et al. Anemia of chronic disease in patients with cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8 666638.
15. Alisamir M, Ebrahimi M, Rahim F. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir Investig*. 2022;60:510-21.
16. Lanser L, Fuchs D, Kurz K, et al. Physiology and inflammation driven pathophysiology of iron homeostasis: mechanistic insights into anemia of inflammation and its treatment. *Nutrients*. 2021;13:3732.
17. Abu-Zeinah G, DeSancho MT. Understanding sideroblastic anemia: an overview of genetics, epidemiology, pathophysiology and current therapeutic options. *J Blood Med*. 2020;11:305-18.
18. Rodriguez-Sevilla JJ, Calvo X, Arenillas L. Causes and pathophysiology of acquired sideroblastic anemia. *Genes (Basel)*. 2022;13:1562.
19. Tahir N, Ashraf A, Waqar SHB, et al. Copper deficiency, a rare but correctable cause of pancytopenia: a review of literature. *Expert Rev Hematol*. 2022;15:999-1008.
20. Mangaonkar AA, Patnaik MM. Treatment of acquired sideroblastic anemias. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2020;34:401-20.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

adecuadas de hierro (ferritina sérica > 100 ng/dl). Las concentraciones de eritropoyetina sérica son más bajas de lo que cabría esperar para el grado de anemia. Debido al secuestro de hierro, el porcentaje de saturación de hierro disminuye.

TRATAMIENTO

El tratamiento más eficaz de la anemia de enfermedad crónica es el del trastorno subyacente. Salvo que el paciente tenga una deficiencia de hierro franca, no se beneficia del hierro oral ni intravenoso a menos que también esté recibiendo un agente estimulante de la eritropoyesis indicado. Estos agentes se prescriben habitualmente en la enfermedad renal crónica (caps. 116 y 117) y a veces se recetan en pacientes con cáncer que se someten a quimioterapia, pero no suelen utilizarse por otras causas. En el futuro, el uso de antagonistas de la hepcidina puede resultar beneficioso.

ANEMIA SIDEROBLÁSTICA

La causa más infrecuente de anemia microcítica son las anemias sideroblásticas. Por definición, los sideroblastos en anillo deben verse en el análisis de la médula ósea. Los sideroblastos en anillo son precursores anormales de eritrocitos en los que los agregados de hierro rodean el núcleo debido a la interrupción de la síntesis del hemo.[17]

La anemia sideroblástica puede ser adquirida o hereditaria.[18] La forma hereditaria más común es la anemia sideroblástica ligada al cromosoma X, debida a mutaciones en el gen *ALAS2*. El producto enzimático de este gen controla el primer paso en la síntesis del hemo, por lo que las mutaciones conducen a la interrupción de su síntesis. Las formas autosómicas recesivas más raras incluyen mutaciones en *SLC25A38*, necesario para importar el aminoácido glicina que se requiere para la síntesis del hemo, y la glutarredoxina 5, que impide la traducción del gen *ALAS2*.

Las formas adquiridas de anemia sideroblástica pueden deberse a síndromes mielodisplásicos (cap. 167), o a fármacos o toxinas que interfieren en la síntesis del hemo. Entre los fármacos implicados se encuentran el etanol, la isoniacida, la piracinamida y el linezolid. La carencia de cobre, ya sea por una ingesta alimentaria inadecuada o por una ingestión excesiva de cinc, puede provocar sideroblastos en anillo.[19]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Dado el número de entidades que pueden provocar anemia sideroblástica, las presentaciones pueden variar. Los pacientes más jóvenes con anemia sideroblástica hereditaria presentarán anemia microcítica. En las formas adquiridas, los eritrocitos pueden variar de microcíticos a macrocíticos, pero el frotis sanguíneo mostrará una población de eritrocitos microcíticos. En la deficiencia de cobre, los pacientes suelen tener manifestaciones neurológicas, como la mielopatía.

El diagnóstico se realiza mediante un examen de la médula ósea que muestra sideroblastos en anillo (fig. 145-3). El diagnóstico preciso puede realizarse mediante técnicas de diagnóstico molecular una vez que se han descartado los fármacos y las toxinas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de la anemia sideroblástica hereditaria es de soporte con transfusiones y manejo de la sobrecarga de hierro subsiguiente, aunque algunos pacientes responderán a dosis altas de vitamina B_6 (piridoxina) o a un trasplante de células madre.[20] Para las formas adquiridas, la interrupción del agente tóxico es crucial y, como en el caso de la sideroblastosis inducida por el alcohol (cap. 364), puede conducir a una rápida resolución con una nutrición adecuada. En el caso del síndrome mielodisplásico (cap. 167) está indicado el tratamiento de la enfermedad de médula subyacente.

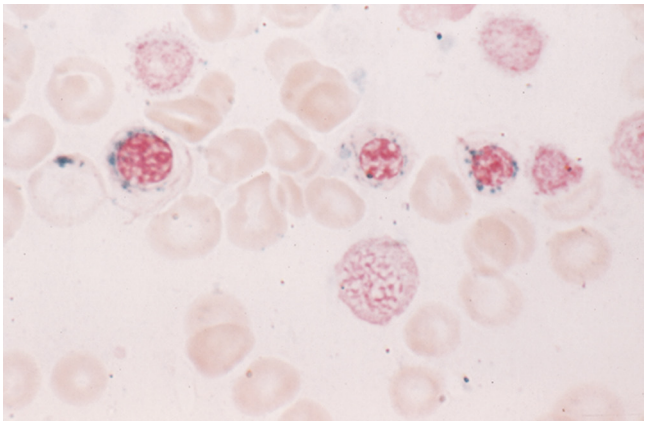

FIGURA 145-3. Sideroblastos en anillo. Tinción con azul de Prusia del hierro de la médula ósea que revela sideroblastos en anillo, que son eritroblastos con anillos perinucleares de mitocondrias cargadas de hierro. (Tomado de Camaschella C. Microcytic and hypochromic anemias. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine.* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:1035-1040.)

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Skolmowska D, Glabska D, Kolota A, et al. Effectiveness of dietary interventions to treat iron-deficiency anemia in women: a systematic review of randomized controlled trial. *Nutrients*. 2022;14:2724.

A2. Gamad N, Saha PK, Sharma P, et al. A randomized controlled trial comparing the efficacy, tolerability, and cost of oral iron preparations in iron-deficiency anemia in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47:3828-41.

A3. Kaundal R, Bhatia P, Jain A, et al. Randomized controlled trial of twice-daily versus alternate-day oral iron therapy in the treatment of iron-deficiency anemia. *Ann Hematol*. 2020;99:57-63.

A4. Govindappagari S, Burwick RM. Treatment of iron deficiency anemia in pregnancy with intravenous versus oral iron: systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol*. 2019;36:366-76.

A5. Wolf M, Rubin J, Achebe M, et al. Effects of iron isomaltoside vs ferric carboxymaltose on hypophosphatemia in iron-deficiency anemia: two randomized clinical trials. *JAMA*. 2020;323:432-43.

A6. Jankowska EA, Kirwan BA, Kosiborod M, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in iron-deficient patients with acute heart failure: the results of the AFFIRM-AHF study. *Eur Heart J*. 2021;42:3011-20.

A7. Van Veldhussen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation*. 2017;136:1374-83.

A8. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020;396:1895-904.

A9. Mei Z, Chen J, Luo S, et al. Comparative efficacy of intravenous and oral iron supplements for the treatment of iron deficiency in patients with heart failure: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2022;182:106345.

A10. Bae H, Cho YW, Kim KT, et al. Randomized, placebo-controlled trial of ferric carboxymaltose in restless legs syndrome patients with iron deficiency anemia. *Sleep Med*. 2021;84:179-86.

A11. Macdougall IC, White C, Anker SD, et al. Intravenous iron in pateints undergoing maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 2019;380:447-58.

146 ANEMIAS HEMOLÍTICAS AUTOINMUNITARIAS E INTRAVASCULARES

MARC MICHEL

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La anemia hemolítica se define como una anemia debida a un acortamiento de la vida útil de los eritrocitos maduros en la sangre periférica. Según la causa, la hemólisis y la destrucción acelerada de los eritrocitos pueden ocurrir en la vasculatura (hemólisis intravascular), en el hígado o el bazo (hemólisis extravascular). La anemia hemolítica puede ser consecuencia de un defecto intrínseco (intracorpuscular) y con frecuencia de origen genético de la membrana de los eritrocitos o de alguno de sus elementos constituyentes (estructura de la hemoglobina o maquinaria enzimática). Otra opción es que la anemia hemolítica sea consecuencia de una alteración extrínseca (extracorpuscular) y normalmente adquirida que ataque la membrana del eritrocito (inmunitaria, infecciosa, tóxica) (tabla 146-1).

La anemia hemolítica autoinmunitaria (AHAI) es una enfermedad autoinmunitaria adquirida infrecuente en la cual los autoanticuerpos frente a antígenos autólogos de la membrana de los eritrocitos determinan su destrucción acelerada.[1] El diagnóstico de la anemia hemolítica autoinmunitaria se basa en la presencia de una prueba de antiglobulina directa (Coombs) positiva y en la ausencia de cualquier otra causa hereditaria o adquirida de hemólisis.[2] En la anemia hemolítica autoinmunitaria, la hemólisis es principalmente extravascular, pero inicialmente pueden existir algunos rasgos de hemólisis intravascular concomitante. Además de la anemia hemolítica autoinmunitaria pueden existir otras causas de anemias hemolíticas inmunomediadas que no estén mediadas por autoanticuerpos, como algunas anemias hemolíticas inducidas por fármacos o reacciones hemolíticas postransfusionales debidas a la presencia de aloanticuerpos o a otros mecanismos más complejos. La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal de la sangre infrecuente, adquirida, pero potencialmente

TABLA 146-1 PRINCIPALES CAUSAS DE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS

INTRACORPUSCULARES	EXTRACORPUSCULARES
TRASTORNOS HEREDADOS DE LA MEMBRANA DEL ERITROCITO	**INMUNITARIAS**
Hereditarios	• AH autoinmunitaria
• Esferocitosis hereditaria	• Aloinmunización
• Eliptocitosis hereditaria	• Reacción hemolítica a la transfusión tardía
• Estomatocitosis hereditaria	• AH inducida por fármacos
Adquiridos	**MECÁNICAS**
• Hemoglobinuria paroxística nocturna	• Púrpura trombocitopénica trombótica
HEMOGLOBINOPATÍA	• Síndrome urémico hemolítico típico o atípico
Defectos cualitativos de la hemoglobina	• Otras microangiopatías
• Drepanocitosis	• Síndrome HELLP
• Hemoglobinas inestables	• Disfunción de válvula cardíaca protésica (hemólisis asociada a válvula)
Defectos cuantitativos de la hemoglobina	• Acantocitosis
• β-talasemia	**INFECCIOSAS**
• α-talasemia	• Paludismo
ALTERACIONES DE LAS ENZIMAS DE LOS ERITROCITOS	• Babesiosis, *Clostridium perfringens,* bacterias grampositivas
• Deficiencia de G6PD	**TÓXICAS**
• Deficiencia de piruvato cinasa	• Exógenas: quemaduras térmicas; cobre industrial; intoxicación por plomo; picadura de arañas; mordedura de serpientes; ingesta de setas
• Otras: deficiencia de pirimidina 5'-nucleotidasa	• Endógenas: enfermedad de Wilson (sobrecarga de cobre)
	• Relacionados con fármacos

AH, anemia hemolítica; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; HELLP, hemólisis, aumento de enzimas hepáticas, plaquetopenia.

mortal, y que tiene manifestaciones variadas, en la que los eritrocitos son anormalmente vulnerables a la activación del complemento. La consiguiente hemólisis intravascular crónica es la característica de la variante hemolítica clásica de la enfermedad, en la que la liberación de hemoglobina libre explica muchas de sus manifestaciones clínicas.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS INMUNITARIAS

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNITARIA

EPIDEMIOLOGÍA

La anemia hemolítica autoinmunitaria puede afectar tanto a niños (principalmente antes de los 5 años) como a adultos, y su incidencia anual global estimada (no ajustada por edad) es de 2,4 por cada 100.000 individuos.[3] En los niños, los varones suelen resultar más afectados; la proporción mujer:hombre es de 1,5:2 en los adultos. La mediana de edad en la que debuta la enfermedad son 58 años en adultos y más de dos tercios de los pacientes tienen 40 años o más. Esta distribución por edades puede estar relacionada con la mayor frecuencia de neoplasias linfoproliferativas en los ancianos, con un aumento relacionado con la edad de la anemia hemolítica autoinmunitaria secundaria asociada a linfoma.

La incidencia anual estimada de la enfermedad por crioaglutininas, que es una forma rara de anemia hemolítica autoinmunitaria, es de 0,18/100.000. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 67 años,[4,5] con una prevalencia femenina.

La mayoría de los casos de anemias hemolíticas autoinmunitarias se producen de forma esporádica, pero a veces pueden estar asociadas, sobre todo en niños, a una inmunodeficiencia primaria hereditaria subyacente. La anemia hemolítica autoinmunitaria suele presentarse como una citopenia inmunitaria aislada, pero a veces puede asociarse, de forma concomitante o secuencial, a una trombocitopenia inmunitaria (PTI; cap. 158) y/o una neutropenia autoinmunitaria en el contexto del síndrome de Evans. Entre las anemias hemolíticas autoinmunitarias, la llamada anemia hemolítica autoinmunitaria caliente (v. «Diagnóstico» y «Clasificación de la anemia hemolítica autoinmunitaria: anemia hemolítica autoinmunitaria caliente frente a fría») representa entre el 70 y el 80% de todos los casos y casi el 90% de los casos en niños. La hemoglobinuria paroxística *a frigore* es un subtipo muy infrecuente de anemia hemolítica autoinmunitaria que se observa casi exclusivamente en niños. La anemia hemolítica autoinmunitaria puede ser primaria (o idiopática) o estar asociada a una enfermedad o afección subyacente (anemia hemolítica autoinmunitaria secundaria).

BIOPATOLOGÍA

La patogenia de la anemia hemolítica autoinmunitaria es un proceso complejo de varios pasos en el que intervienen no solo los autoanticuerpos, sino también diversos efectores del sistema inmunitario, incluidos el sistema del complemento y los macrófagos, así como los linfocitos B y T.[6] Aunque los mecanismos que provocan la hemólisis se han aclarado en parte (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos y citotoxicidad dependiente del complemento como mecanismos principales), los mecanismos que determinan la pérdida de la autotolerancia distan mucho de ser comprendidos y se han extrapolado principalmente a partir de modelos murinos.

Los autoanticuerpos frente a los eritrocitos de tipo inmunoglobulina G (IgG) median la destrucción de los eritrocitos fuera de la sangre circulante (hemólisis extravascular). Por el contrario, cuando los componentes líticos del sistema del complemento intervienen en el proceso, la destrucción de los eritrocitos suele ocurrir de forma directa en la circulación (hemólisis intravascular) o en el hígado.[7]

En la anemia hemolítica autoinmunitaria caliente, el autoanticuerpo dirigido a los eritrocitos es principalmente del isotipo IgG1. Puede unirse al receptor Fcγ de los macrófagos, por lo que la hemólisis extravascular tiene lugar principalmente en el sistema reticuloendotelial del bazo. Los autoantígenos de las membranas de los eritrocitos antagonizados por los autoanticuerpos son, por orden de frecuencia decreciente: 1) péptidos del sistema Rhesus (en un tercio de los casos aproximadamente); 2) proteína de la banda 3, y 3) glucoforina A, una glucoproteína de la membrana de los eritrocitos. En otros casos, los anticuerpos son específicos frente a antígenos del sistema de los grupos sanguíneos Kell o Duffy, y de forma muy infrecuente frente a los antígenos ABO. En menos del 10% de los casos de anemia hemolítica autoinmunitaria caliente no se encuentra ninguna especificidad. A diferencia de la anemia hemolítica autoinmunitaria caliente, las crioaglutininas son autoanticuerpos IgM que reaccionan a bajas temperaturas con los polisacáridos de la superficie de los eritrocitos y principalmente con los antígenos i e I, y, con menor frecuencia, con la glucoproteína Pr y los polisacáridos sialilados. Las crioaglutininas asociadas a la infección por *Mycoplasma pneumoniae* tienen una especificidad anti-I, mientras que las vinculadas con la mononucleosis infecciosa son específicas anti-i. Más recientemente, la infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), cuyo pico proteico comparte cierta homología con la anquirina 3, también ha sido reconocido como desencadenante viral de la anemia hemolítica autoinmunitaria. En la enfermedad por crioaglutininas, las crioaglutininas son casi siempre anticuerpos monoclonales IgM anti-I con una cadena pesada VH4-34, una forma de cadena pesada de la superficie de unión al antígeno que favorece la unión a los polisacáridos.

DIAGNÓSTICO

Síntomas clínicos

Los síntomas clínicos de la anemia hemolítica autoinmunitaria incluyen los asociados a la anemia (p. ej., fatiga inusual, disnea de esfuerzo, taquicardia) y/o los debidos a la hemólisis activa (ictericia con o sin orina oscura, especialmente cuando hay hemólisis intravascular). En los pacientes con crioaglutininas de alta afinidad, la exposición al frío puede precipitar también episodios de acrocianosis por aglutinación masiva de los eritrocitos en los capilares de las manos, de los pies e incluso de la punta de la nariz y las orejas. Puede encontrarse una esplenomegalia leve, especialmente en la anemia hemolítica autoinmunitaria caliente, mientras que la esplenomegalia es infrecuente en la enfermedad por crioaglutininas a menos que el paciente presente un linfoma B de base.

Pruebas de laboratorio generales

Las características habituales de la anemia hemolítica incluyen el incremento de las concentraciones de bilirrubina indirecta y lactato deshidrogenasa (LDH) séricas, con reducción de la haptoglobina, aunque son inespecíficas. Los signos de laboratorio de destrucción intravascular de eritrocitos (hemoglobinemia, hemoglobinuria y hemosiderinuria) son inusuales en el contexto de una anemia hemolítica autoinmunitaria. Una vez reconocida la anemia hemolítica, el diagnóstico de la anemia hemolítica autoinmunitaria suele ser relativamente fácil y basarse primero en la identificación del autoanticuerpo antieritrocitos mediante la prueba de antiglobulina directa (Coombs), y después en la exclusión de otras causas de anemia hemolítica. Es esencial un examen minucioso del frotis de sangre periférica, teniendo en cuenta que puede observarse un aumento del número de esferocitos (sobre todo microesferocitos) aproximadamente en el 30 al 40% de los casos de anemias hemolíticas autoinmunitarias (cap. 147).[8]

Prueba de antiglobulina directa (Coombs)

La prueba de antiglobulina directa (Coombs) revela eritrocitos recubiertos de anticuerpos, fundamental para el diagnóstico de la anemia hemolítica autoinmunitaria. La prueba de antiglobulina indirecta (Coombs) evalúa la presencia de anticuerpos incompletos en el suero del paciente. Tal y como se utiliza actualmente, el reactivo antiglobulina estándar contiene anticuerpos para comprobar la presencia de las cuatro clases de IgG y los componentes del complemento (normalmente C3 y C4) en tubos de gel estándar.

La prueba de antiglobulina directa positiva debe interpretarse con cuidado cuando no existen otras características de anemia hemolítica autoinmunitaria. No son raros los falsos positivos de la misma. La incidencia notificada de pruebas antiglobulina (Coombs) positivas en donantes de sangre normales y en la población general de pacientes hospitalizados varía ampliamente: de 1 de cada 100 a 1 de cada 15.000. Las diferencias en la técnica empleada para realizar esta prueba explican esta variabilidad. La razón habitual de un falso positivo en la prueba de antiglobulina directa es la adherencia inespecífica y de baja avidez de la IgG sérica a los eritrocitos, mientras que algunos pacientes con lupus eritematoso sistémico o neoplasias linfoides B pueden producir verdaderos autoanticuerpos antieritrocitos sin hemólisis activa. Las pruebas de antiglobulina directa falsas negativas en la anemia hemolítica autoinmunitaria verdadera son poco

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

frecuentes (~5% de todas las anemias hemolíticas autoinmunitarias) y suelen deberse a autoanticuerpos de baja afinidad que se eluyen espontáneamente de la superficie de los eritrocitos *in vitro*, o a anticuerpos IgA, o a cantidades de anticuerpos de revestimiento eritrocítico que están por debajo del límite de detección de la prueba de antiglobulina. El diagnóstico de anemia hemolítica autoinmunitaria con prueba de antiglobulina directa negativa solo puede plantearse tras descartar otras causas potenciales de anemia hemolítica hereditaria y adquirida.

Clasificación de la anemia hemolítica autoinmunitaria: anemia hemolítica autoinmunitaria caliente frente a fría

Una vez establecido el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmunitaria, es esencial su clasificación.[9] Según el patrón de la prueba de antiglobulina directa y la temperatura óptima a la que el autoanticuerpo reacciona con los eritrocitos humanos, las anemias hemolíticas autoinmunitarias (frías y calientes) suelen subdividirse en cuatro subtipos principales: anemia hemolítica autoinmunitaria caliente; anemia hemolítica autoinmunitaria fría (incluida la enfermedad crónica por crioaglutininas); anemia hemolítica autoinmunitaria de tipo mixto, y la excepcional hemoglobinuria paroxística *a frigore*.[10] La inmensa mayoría de los autoanticuerpos que reaccionan en frío se llaman «crioaglutininas», mientras que las hemolisinas frías son mucho menos frecuentes. Una pequeña proporción (~5%) de pacientes pueden presentar autoanticuerpos reactivos tanto al frío como al calor, lo que indica un tipo de anemia hemolítica autoinmunitaria mixta. La distinción entre anemia hemolítica autoinmunitaria fría y anemia hemolítica autoinmunitaria caliente es muy importante, porque los mecanismos de lesión de los eritrocitos, el lugar primario de la hemólisis y los enfoques terapéuticos son diferentes. La tabla 146-2 resume las principales características de los distintos tipos de anemia hemolítica autoinmunitaria.

En las anemias hemolíticas autoinmunitarias calientes, que representan entre el 70 y el 80% de todas las anemias hemolíticas autoinmunitarias en adultos, el patrón de la prueba de antiglobulina directa es o bien únicamente IgG-positivo, o bien IgG más C3-positivo. Los autoanticuerpos son principalmente del isotipo IgG1, y se ligan y reaccionan de forma óptima con los eritrocitos a una temperatura de 37 °C (intervalo, 35-40 °C). En la anemia hemolítica autoinmunitaria caliente, la hemólisis es principalmente extravascular y se produce predominantemente en el bazo. Por otro lado, en la anemia hemolítica autoinmunitaria por autoanticuerpos fríos, que representa entre el 15 y el 20% de las AHAI, el patrón habitual de la prueba de antiglobulina directa es IgG-negativo y C3-positivo, y las aglutininas frías circulantes son detectables en el suero a un título significativo (es decir, > 1/64). Los anticuerpos fríos son casi exclusivamente del isotipo IgM, que pueden activar la vía clásica del complemento, pero raras veces se encuentran fijos sobre la membrana de los eritrocitos *in vitro*, porque se diluyen con rapidez *ex vivo* antes de poder realizar la determinación. Los anticuerpos fríos reaccionan normalmente con los eritrocitos a temperaturas inferiores a 30 °C (óptimo 4 °C) y determinan grados variables de hemólisis extravascular, más en el hígado que en el bazo. En algunos casos poco frecuentes de AHAI (~5-10%), denominados AHAI de tipo mixto, los autoanticuerpos (principalmente del isotipo IgM) pueden reaccionar con los eritrocitos en una amplia gama de temperatura (amplitud térmica de 4-37 °C). Por último, la hemoglobinuria paroxística *a frigore* es un subtipo de AHAI muy infrecuente que se observa casi exclusivamente en niños; se debe a una hemolisina IgG que reacciona con los eritrocitos autólogos a bajas temperaturas (de 2 a 10° C) y que solo puede detectarse mediante la prueba de Donath Landsteiner, una prueba disponible únicamente en pocos laboratorios de referencia. Además de estos cuatro subtipos distintos de AHAI, las anemias hemolíticas inducidas por fármacos deben considerarse una entidad distinta (v. «Anemia hemolítica inmunitaria inducida por fármacos»). Además de la distinción entre anemia hemolítica autoinmunitaria caliente y anemia hemolítica autoinmunitaria fría, las anemias hemolíticas autoinmunitarias también se clasifican como primarias (o idiopáticas) o secundarias, dependiendo de la presencia o ausencia de una enfermedad o afección subyacente que promueva la desregulación inmunitaria. Por término medio, entre el 50 y el 60% de las anemias hemolíticas autoinmunitarias cálidas son secundarias (v. afecciones asociadas en la tabla 146-3) y, por lo tanto, en el momento del diagnóstico debe realizarse un estudio mínimo en todos los pacientes para buscar una enfermedad o afección subyacente (tabla 146-4). Es importante destacar que una forma presumiblemente primaria de anemia hemolítica autoinmunitaria caliente puede preceder en muchos años al hallazgo de un linfoma no hodgkiniano; por lo tanto, los pacientes con anemia hemolítica autoinmunitaria caliente deben ser seguidos más allá de la remisión.

En cuanto a las anemias hemolíticas autoinmunitarias debidas a autoanticuerpos fríos, en niños y adultos jóvenes son principalmente secundarias a una infección bacteriana (infección por *M. pneumoniae*) o viral (virus de Epstein-Barr o citomegalovirus), mientras que en adultos mayores de 50 años, aunque poco frecuente, la enfermedad crónica por crioaglutininas es, con diferencia, la principal causa de anemia hemolítica autoinmunitaria por frío. Aunque la enfermedad por crioaglutininas se ha considerado

TABLA 146-2 CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS DISTINTOS TIPOS DE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNITARIA

TIPO DE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNITARIA	EPIDEMIOLOGÍA/ TIPO DE HEMÓLISIS	FRECUENCIA DE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNITARIA SECUNDARIA	ISOTIPO DE AUTOANTICUERPOS	TEMPERATURA ÓPTIMA	PATRÓN DE LA PRUEBA DE ANTIGLOBULINA DIRECTA	ELUIDO	ESPECIFICIDAD DE LOS AUTOANTICUERPOS (ANTÍGENOS DIANA)
Anemia hemolítica autoinmunitaria caliente	~70-80% de todas las anemias hemolíticas autoinmunitarias Adultos > niños (edad media 3 años), principalmente hemólisis EV, aparición subaguda (raramente brusca con hemólisis IV asociada)	~50% de los casos (v. tabla 146-3)	IgG >> IgA, IgM	37 °C	IgG ± C3	IgG	Antígenos del sistema Rh, banda 3, glucoforina A
Síndromes por crioaglutininas	~20-30% de todos los casos de anemia hemolítica autoinmunitaria en adultos Edad >50 años Hemólisis EV ± IV	Principalmente, gammapatía monoclonal IgM κ secundaria en el 90% de los casos ± rasgos de un trastorno linfoproliferativo clonal B definido	IgM >>> IgA o IgG Título de crioaglutininas > 1/500	4 °C	C3	Negativo	Antígeno I > i >> Pr
Anemia hemolítica autoinmunitaria transitoria por frío	Niños, adultos jóvenes Hemólisis IV	Infecciones (*Mycoplasma pneumoniae*, virus de Epstein-Barr, etc.)	IgM policlonal Título de aglutininas frías ≥ 1/64	4 °C	C3	Negativo	Antígenos I > i
Hemoglobinuria paroxística *a frigore*	Niños (poco frecuente), excepcional en adultos Hemólisis IV aguda	Infecciones (*Mycoplasma pneumoniae*, virus)	IgG (hemolisina de Donath-Landsteiner)	> 30 °C	C3	Negativo	Antígenos P + c (hemolisinas bifásicas)
Anemia hemolítica autoinmunitaria de tipo mixto	Adulto Principalmente hemólisis EV	Principalmente linfoma B	IgG, IgM ± AF ~ 1/500	Amplio rango (4-37 °C)	IgG ± C3	IgG	Polirreactividad

EV, extravascular; Ig, inmunoglobulina G; IV, intravascular.

TABLA 146-3 PRINCIPALES TRASTORNOS O CUADROS ASOCIADOS A LA ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNITARIA CALIENTE

Trastornos hematológicos y síndromes linfoproliferativos
- Leucemia linfocítica crónica,* leucemia linfoblástica aguda,† leucemia LGG
- Linfoma B,* linfoma de Hodgkin
- Linfoma T angioinmunoblástico
- Enfermedad de Castleman
- Mielodisplasias, mielofibrosis

Tumores sólidos: timoma/quiste dermoide de ovario/carcinoma

Enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias
- Lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolipídico
- Artritis reumatoide
- Colitis ulcerosa, anemia perniciosa/tiroiditis
- Miastenia grave
- Hepatitis autoinmunitaria, hepatitis de células gigantes*
- Sarcoidosis
- Fascitis eosinofílica

Infecciones
- Virus: virus de Epstein-Barr,* hepatitis C, citomegalovirus, SARS-CoV-2
- Bacterias: tuberculosis/brucelosis/sífilis/babesiosis

Fármacos

Inmunodeficiencias primarias
- Inmunodeficiencia variable común
- Síndrome hiper-IgM,† SLPA†
- Deficiencia de CTLA-4† o LRBA†
- Síndrome IPEX,† síndrome APECED†

Otros
- Embarazo
- Tras un trasplante de médula ósea alógeno o un trasplante hepático o de intestino delgado*
- Enfermedad de Rosai-Dorfman

*Enfermedades que también pueden asociarse a anemia hemolítica autoinmunitaria fría.
†Casi exclusiva de la infancia.
APECED, poliendocrinopatía-candidiasis-distrofia autoinmunitaria electrodérmica; CTLA-4, proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos; IgM, inmunoglobulina M; IPEX, síndrome de desregulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía ligada al cromosoma X; LGG, linfocitos granulares grandes; LRBA, proteína de anclaje sensible al lipopolisacárido y de tipo beis; SARS-CoV-2, síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2; SLPA, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario.

TABLA 146-4 PRUEBAS RECOMENDADAS EN LA ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNITARIA CALIENTE

1. Anticuerpos antinucleares (± anticuerpos anti-ADN si ANA-positivo)
2. Anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico*
3. Electroforesis de proteínas séricas e inmunoelectroforesis
4. Inmunofenotipado de los linfocitos periféricos (citometría de flujo)
5. TC torácica, abdominal y pélvica (si no existe un LES evidente de SAF)
6. Biopsia medular: recomendada en pacientes con hipogammaglobulinemia o gammapatía monoclonal o linfoadenopatías patológicas en la TC

*Sobre todo si hay antecedentes de trombosis venosa o arterial previa, o de abortos de repetición en mujeres y de forma sistemática antes de una esplenectomía.
ANA, anticuerpos antinucleares; LES, lupus eritematoso sistémico; SAF, síndrome antifosfolipídico; TC, tomografía computarizada.

durante mucho tiempo una forma primaria (es decir, idiopática) de anemia hemolítica autoinmunitaria, ahora se reconoce que alrededor del 90% de los casos están asociados a una IgM κ monoclonal y a otras características del trastorno linfoproliferativo clonal indolente B. Por ello, debe distinguirse de la macroglobulinemia de Waldenström (cap. 173) o del linfoma linfoplasmocítico de la médula ósea (cap. 171). La anemia hemolítica rara vez es muy grave en el contexto de la enfermedad por crioaglutininas frías y clásicamente se ve exacerbada por la exposición al frío o las infecciones.

ANEMIA HEMOLÍTICA INMUNITARIA INDUCIDA POR FÁRMACOS

Existen varios mecanismos por los que un fármaco puede inducir una anemia hemolítica, y las verdaderas anemias hemolíticas autoinmunitarias inducidas por fármacos son raras. Muchos fármacos o metabolitos de fármacos pueden inducir anticuerpos frente a ellos. Los fármacos que forman enlaces covalentes con las proteínas de la membrana de los eritrocitos pueden unir anticuerpos antifármaco a la superficie de los eritrocitos, provocando así una prueba de antiglobulina directa positiva y, en algunos casos, iniciando la destrucción de los eritrocitos mediada por anticuerpos. Otros fármacos, como las cefalosporinas, pueden ligarse a las membranas de los eritrocitos y captar IgG de forma inespecífica del plasma. En estos casos no se encuentran anticuerpos frente al fármaco. Debe plantearse el diagnóstico de anemia hemolítica de mecanismo inmunitario inducida por fármaco si el paciente tiene antecedentes de haber tomado un fármaco sospechoso, presenta una hemólisis aguda mediada por complemento, solo se detectan componentes del complemento en la superficie de los eritrocitos o su suero reacciona con los eritrocitos en presencia del fármaco sospechoso. Algunos fármacos pueden inducir autoanticuerpos verdaderos frente a los eritrocitos. La fludarabina, un análogo del nucleósido purina empleado como tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, y los anticuerpos monoclonales frente al factor de necrosis tumoral α (infliximab y adalimumab), los linfocitos T (alemtuzumab), la integrina α4 (natalizumab) y el receptor de interleucina 2 (daclizumab) también tienen esta propiedad, cuya causa se ignora. No existe ningún método para distinguir de forma definitiva la anemia hemolítica autoinmunitaria inducida por fármacos de la anemia hemolítica autoinmunitaria primaria. Los inhibidores del punto de control inmunitario, en su mayoría agentes anti-PD1, pero también en menor medida anticuerpos monoclonales anti-PDL1 y anti-CTLA-4, que se utilizan actualmente en todo el mundo para tratar diversos tipos de

TRATAMIENTO

Cuidados de soporte y transfusiones

Independientemente del tipo de anemia hemolítica autoinmunitaria, está justificada la administración de suplementos de ácido fólico (de 5 a 10 mg/día) en pacientes con anemia hemolítica autoinmunitaria activa y aumento de la eritropoyesis para evitar su agotamiento, que puede interpretarse erróneamente como un fracaso del tratamiento. Las transfusiones de eritrocitos están indicadas también en pacientes con síntomas discapacitantes por la anemia y/o un trastorno cardiovascular importante de base (p. ej., enfermedad arterial coronaria o insuficiencia cardíaca). Aunque los pacientes más jóvenes pueden tolerar una concentración de hemoglobina estable de tan solo 6 g/dl, en general se recomienda mantener una concentración de hemoglobina de al menos 8 g/dl en los pacientes con enfermedades concomitantes graves. Es importante que el médico responsable entienda que a ningún paciente con anemia hemolítica autoinmunitaria sintomática se le deben negar las transfusiones de sangre debido a una «prueba cruzada incompatible». Debe informarse al banco de sangre de la situación del paciente. De hecho, la prueba de antiglobulina directa positiva del paciente casi siempre interfiere en las pruebas de compatibilidad, por lo que el papel del banco de sangre es proporcionar eritrocitos empaquetados que sean los menos incompatibles con respecto a la especificidad del autoanticuerpo del paciente. Por lo tanto, la estrecha comunicación y cooperación entre el clínico y el especialista en medicina transfusional son esenciales para reducir los riesgos asociados a la transfusión en pacientes con anemia hemolítica autoinmunitaria. Como los eritrocitos transfundidos pueden destruirse por los autoanticuerpos de los pacientes, se debe evitar la transfusión rápida de grandes volúmenes de eritrocitos, porque puede tener graves consecuencias. El riesgo aumenta si el paciente tiene aloanticuerpos inducidos por transfusiones previas del embarazo. Por eso no se deberían administrar unidades de concentrados de eritrocitos a una velocidad superior a 1 ml/kg/h. En la anemia hemolítica autoinmunitaria por frío y en la enfermedad por crioaglutininas se recomienda administrar concentrados de eritrocitos precalentados (a una temperatura cercana a los 37 °C). El intercambio de plasma se utiliza a veces en pacientes con anemia hemolítica autoinmunitaria potencialmente mortal, pero no existen pruebas sólidas en la literatura que respalden su eficacia y seguridad.

En pacientes dependientes de transfusiones con reticulocitosis inadecuada, el uso transitorio fuera de indicación de un agente estimulante de la eritropoyesis por parte de especialistas puede proporcionar una tasa de respuesta del 70% para aumentar el nivel de hemoglobina y evitar una transfusión.[11] Los intercambios de plasma pueden ser útiles temporalmente en casos de hemólisis grave y/o en la preparación de una intervención quirúrgica (p. ej., cirugía cardíaca) que requiera exposición al frío.[12]

Tratamiento de las anemias hemolíticas autoinmunitarias por frío transitorias (agudas)

En los casos de anemias hemolíticas autoinmunitarias por frío transitorias inducidas por una infección, la aparición suele ser brusca y el grado de anemia puede ser profundo, y, en ocasiones, potencialmente mortal, por lo que es necesaria la transfusión de eritrocitos empaquetados precalentados, que no debe posponerse (fig. 146-1). Además del cuidado de soporte, está justificado usar antibióticos en los casos de neumonía por *M. pneumoniae.* A veces puede considerarse un ciclo corto de corticoesteroides en caso de anemia hemolítica autoinmunitaria grave por resfriado secundaria a una infección viral (virus de Epstein-Barr) con el fin de reducir la duración de la anemia, pero esta práctica no está consensuada ni basada en pruebas.

Tratamiento de la enfermedad crónica por crioaglutininas

El tratamiento de la enfermedad por crioaglutininas ha sido durante mucho tiempo solo de soporte y sintomático (v. fig. 146-1). Evitar la exposición al frío sigue siendo el pilar del tratamiento de la enfermedad por crioaglutininas, sobre todo para evitar los síntomas circulatorios inducidos por el frío, pero esta medida a menudo no es suficiente para evitar los episodios de hemólisis. En los casos de infección y otras reacciones de fase aguda se produce un aumento de las concentraciones de C3 y C4, porque aumenta su producción, lo que agrava la citotoxicidad dependiente del complemento frente a los eritrocitos autólogos y aumenta la hemólisis. En consecuencia, se recomienda encarecidamente el tratamiento rápido de las infecciones febriles u otras enfermedades, así como la prevención de la infección mediante vacunas antigripales y/o antineumocócicas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

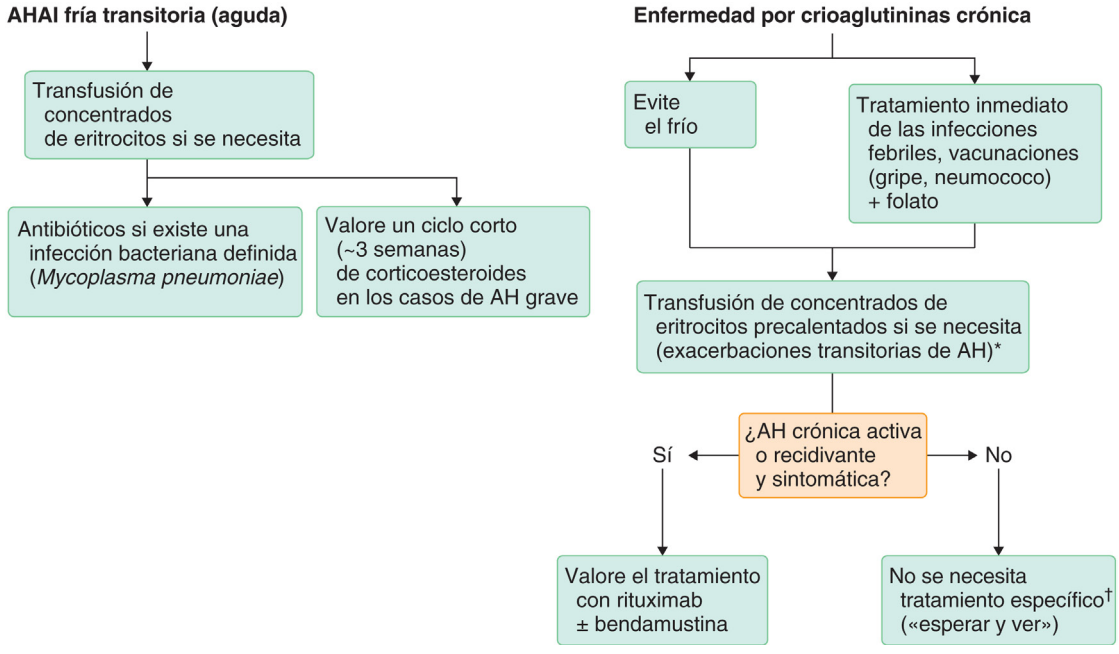

FIGURA 146-1. **Algoritmo propuesto para el tratamiento de las anemias hemolíticas autoinmunitarias frías (AHAI). *El uso transitorio de agentes estimulantes de la eritropoyesis puede considerarse fuera de indicación, †a menos que el trastorno linfoproliferativo clonal B subyacente requiera un tratamiento específico. AH, anemia hemolítica.**

en pacientes con enfermedad por crioaglutininas. En caso de exacerbación de la hemólisis y anemia grave debe valorarse la transfusión de concentrados de eritrocitos precalentados, ya que los pacientes con enfermedad por crioaglutininas suelen ser ancianos con importantes afecciones comórbidas. Mientras que la enfermedad por crioaglutininas suele considerarse un trastorno linfoproliferativo relativamente indolente y de progresión lenta con un pronóstico relativamente bueno, en algunos pacientes con episodios repetidos de hemólisis activa puede observarse dependencia de las transfusiones.

Para los pacientes con episodios sintomáticos activos o recidivantes de anemia hemolítica fría que justifiquen el tratamiento, el rituximab solo o en combinación con bendamustina[A1] ofrece la mejor tasa de respuesta (hasta un 75% de respuesta), pero la toxicidad de la bendamustina y el mayor riesgo de infección grave son una limitación para los pacientes ancianos frágiles. Otra opción potencial para los pacientes que requieren transfusiones es el sutimlimab,[13] que es un inhibidor selectivo de la vía clásica del complemento (administrado a 45-60 mg/kg por vía intravenosa semanalmente durante 4 semanas, después cada 2 semanas).[A2] También se han descrito algunas respuestas en estudios más pequeños con bortezomib asociado a dexametasona o ibrutinib.

En los pacientes dependientes de las transfusiones con un recuento de reticulocitos normal o solo ligeramente elevado puede ser útil un uso transitorio de un fármaco que estimule la eritropoyesis fuera de indicación como estrategia para ahorrar transfusiones. El intercambio de plasma puede tener utilidad temporal en los casos de hemólisis grave y/o como preparación para cirugías que necesiten exposición al frío, como la de corazón-pulmón.

Tratamiento de las anemias hemolíticas autoinmunitarias calientes primarias

Tratamiento de primera línea: corticoesteroides

Las anemias hemolíticas autoinmunitarias calientes primarias suelen tener un curso crónico y, salvo en los pocos pacientes con hemólisis leve compensada con una hemoglobina normal o casi normal, suele ser necesario un tratamiento (fig. 146-2). A diferencia de lo que sucede en la enfermedad por crioaglutininas, los corticoesteroides son la piedra angular del tratamiento en las anemias hemolíticas autoinmunitarias calientes y deben emplearse en primera línea. La inmunoglobulina intravenosa (IgIV) solo tiene escasa eficacia en las anemias hemolíticas autoinmunitarias calientes y debe considerarse (a 2 g/kg durante 2 días) únicamente como posible tratamiento de rescate para la anemia hemolítica autoinmunitaria grave dependiente de transfusiones sin respuesta a los corticoesteroides. El régimen de corticoesteroides se suele basar en prednisona o prednisolona orales con una dosis diaria inicial de 1-2 mg/kg. En analogía con otras enfermedades autoinmunitarias se puede valorar el uso de metilprednisolona intravenosa en dosis de 250-1.000 mg/día durante 1-3 días en los casos de anemia grave, aunque ningún ensayo clínico ha demostrado una mayor eficacia. La dosis inicial de prednisona oral se suele mantener durante 3-4 semanas y luego se va reduciendo de forma progresiva si se consigue al menos una respuesta parcial. No existe consenso sobre la duración total del tratamiento, pero, como la probabilidad de recaída temprana es alta cuando se suspende el tratamiento de forma prematura, se deberían mantener los corticoesteroides al menos 3 meses tras conseguir una respuesta completa (que se define como una normalización de la hemoglobina sin evidencia de hemólisis activa). Salvo en los niños, no se recomienda usar prednisona en días alternos antes de suspender el tratamiento. La eficacia de los corticoesteroides puede tardar de unos días a 2 semanas, por lo que las transfusiones de sangre pueden ser necesarias al inicio de la anemia hemolítica autoinmunitaria, especialmente en caso de anemia grave en niños pequeños o adultos mayores para mantener un nivel de hemoglobina «seguro». Tras 2-3 semanas de tratamiento con corticoesteroides se observa una respuesta clínicamente significativa en un 80-85% de los casos. Excepto en el caso de los pocos pacientes que son realmente refractarios a los corticoesteroides, el principal problema con el que tienen que lidiar los clínicos cuando tratan a pacientes con anemia hemolítica autoinmunitaria caliente es que aproximadamente entre el 50 y el 60% de ellos dependen de los corticoesteroides para suprimir la hemólisis. Así pues, pueden producirse brotes de recaídas de anemia hemolítica autoinmunitaria caliente en las semanas siguientes a la retirada de los corticoesteroides o incluso durante el tratamiento cuando se disminuye la dosis de prednisona diaria por debajo de un umbral, que suele estar entre 10 y 15 mg diarios, una dosis que se asocia a varios efectos adversos a largo plazo. En general, solo un tercio de los pacientes puede considerarse en remisión completa sin tratamiento 1 año después de la aparición de la enfermedad.

Tratamiento de segunda línea

Rituximab

La eficacia del rituximab, el anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos B, se demostró por primera vez en la anemia hemolítica autoinmunitaria caliente refractaria en niños, con una tasa de respuesta que alcanzó hasta el 100% en algunos estudios. En adultos, el rituximab también demostró tener una eficacia significativa en las anemias hemolíticas autoinmunitarias calientes primarias en ensayos aleatorizados, con una tasa de respuesta global del 75% al año.[A3,A4] La dosis habitual es de 375 mg/m^2 en infusión intravenosa una vez por semana durante 4 semanas, pero pueden emplearse otras pautas de tratamiento, como dosis fijas de 1.000 mg cada 15 días, como se usa en la artritis reumatoide. La seguridad suele ser buena, aunque rara vez pueden aparecer neutropenia de aparición tardía e infecciones oportunistas como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii,* por lo que la profilaxis primaria (v. tabla 146-4) con trimetoprim-sulfametoxazol (160 mg/800 mg) tres veces por semana (cap. 313) es prudente cuando los pacientes con anemia hemolítica autoinmunitaria tratados son con rituximab. En conjunto, los datos publicados apoyan con claridad, siempre que sea posible, el uso de rituximab (fuera de indicación) como tratamiento de segunda línea precoz y antes de la esplenectomía en pacientes con una anemia hemolítica autoinmunitaria caliente que tengan poca o nula respuesta a los corticoesteroides y personas de edad avanzada con enfermedades concomitantes, como diabetes, que tengan alto riesgo de desarrollar efectos secundarios por los corticoesteroides. Cuando se administra rituximab antes de la esplenectomía, se debería vacunar al paciente frente a *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* de tipo B o *Neisseria meningitidis* siempre que sea posible 2 semanas antes de administrar el fármaco, porque puede ser necesaria la esplenectomía posteriormente (v. recomendaciones específicas en cap. 154).

Esplenectomía

La esplenectomía ha sido durante mucho tiempo la opción preferida de segunda línea para las anemias hemolíticas primarias autoinmunitarias calientes. La frecuencia de respuestas mantenidas tras la esplenectomía es aproximadamente del 60-70%, pero todavía no se dispone de factores predictores claros de respuesta. El riesgo perioperatorio de la esplenectomía laparoscópica es bajo y aceptable,

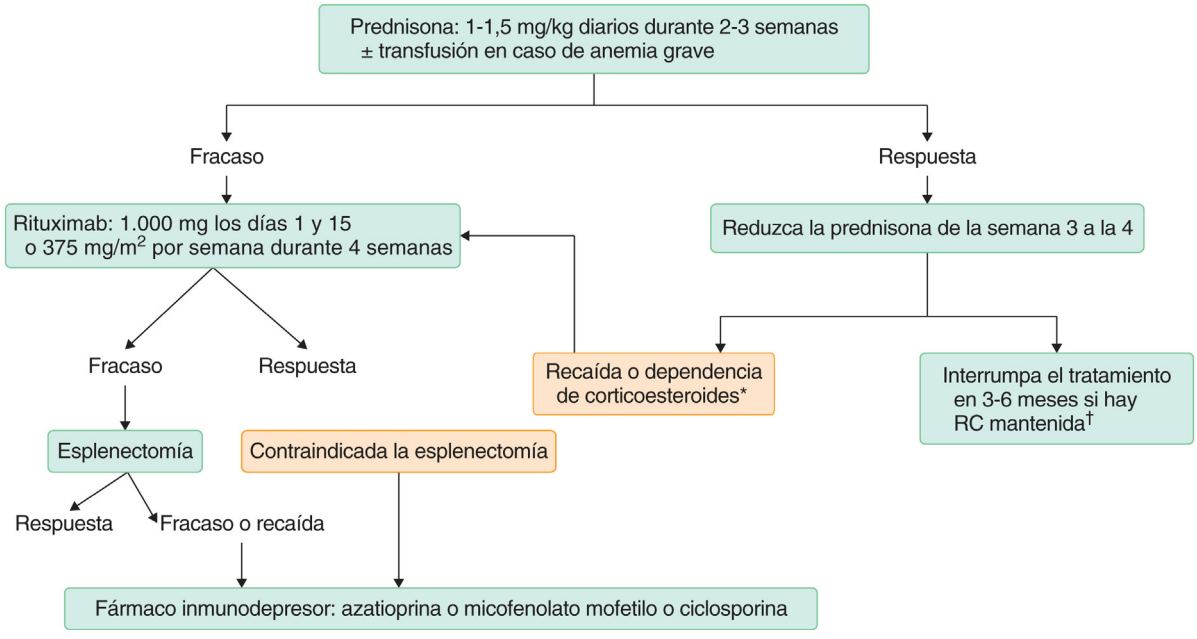

FIGURA 146-2. Algoritmo propuesto para el tratamiento de la anemia hemolítica primaria autoinmunitaria reactiva al calor en adultos. *Necesidad de mantener la prednisona diaria a más de 10 mg para mantener al menos una remisión parcial (es decir, nivel de hemoglobina ≥ 10 g/dl con al menos un aumento de 2 g respecto al valor basal). †Remisión completa (RC), nivel de hemoglobina > 12 g/dl sin hemólisis.

con una mortalidad inferior al 1%. Las complicaciones más temidas, incluso tras una laparoscopia, siguen siendo la posible sepsis fulminante, poco frecuente, pero impredecible, y las potenciales complicaciones tromboembólicas postoperatorias, sobre todo en las venas esplácnicas. Por lo tanto, se recomienda la heparina de bajo peso molecular perioperatoria en pacientes con anemia hemolítica autoinmunitaria caliente que se sometan a una esplenectomía y, especialmente, en los que también presenten anticuerpos antifosfolipídicos positivos. Se discute cuándo es mejor realizar la esplenectomía, porque actualmente se dispone de alternativas como el rituximab, al menos en algunos países. En niños menores de 5 a 7 años, este procedimiento debe evitarse o retrasarse lo máximo posible. En adultos debe considerarse en una fase temprana del curso de la enfermedad en pacientes que no han respondido tanto a los corticoesteroides (o necesitan dosis altas e inaceptables para mantener al menos una remisión parcial) como al rituximab.

Danazol

En los pacientes que dependen de los corticoesteroides puede ser útil administrar danazol, un análogo atenuado de los andrógenos, en dosis de 400-800 mg/día como estrategia para ahorrar corticoesteroides en adultos que necesitan más de 15 mg de prednisona diaria para mantener la remisión. Sin embargo, como tiene efectos secundarios androgénicos frecuentes, su uso está limitado en las mujeres y su posible toxicidad hepática también dificulta el uso a largo plazo en los hombres.

Otras líneas terapéuticas

Inmunodepresores y citotóxicos

En los pacientes con anemia hemolítica autoinmunitaria caliente refractaria en los que han fracasado la esplenectomía y el rituximab o en los pacientes reacios a someterse a una esplenectomía o que no son candidatos adecuados para la misma, el tratamiento se basa principalmente en la experiencia y en los datos mayoritariamente retrospectivos de la literatura, a diferencia de los ensayos comparativos controlados y prospectivos. Se han publicado series de casos cortas que indican la eficacia de la azatioprina, la ciclofosfamida y, en menor grado, la ciclosporina y el micofenolato mofetilo. La selección del fármaco depende de la relación eficacia/seguridad individualizada para cada caso. Estos fármacos deberían reservarse para pacientes que no hayan respondido al rituximab y la esplenectomía o que no sean candidatos adecuados para la esplenectomía. En los pacientes multirrefractarios se han descrito resultados prometedores con la combinación de bortezomib y dexametasona bajo supervisión experta.

cáncer, se han convertido en una causa importante y creciente de anemias hemolíticas autoinmunitarias inducidas por fármacos.

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

DEFINICIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es un trastorno sanguíneo clonal raro y potencialmente mortal con manifestaciones variadas causado por una mutación somática adquirida en el gen del glucano de fosfatidilinositol *(PIG-A)*. En las células progenitoras hematopoyéticas pluripotentes, la mutación de PIG-A condiciona una deficiencia de los anclajes glucosilfosfatidilinositol (GPI) y las proteínas ancladas al GPI, incluidas las proteínas reguladoras del complemento CD55 y CD59, que normalmente se expresan en la superficie de los eritrocitos. Los eritrocitos con HPN son, por tanto, muy vulnerables a la activación del complemento en su superficie (especialmente en caso de fiebre, acidosis o hipoxia) y a la formación del complejo de ataque de membrana (cap. 37). La consiguiente hemólisis intravascular crónica es la característica de la variante hemolítica clásica de esta enfermedad y la liberación de hemoglobina libre contribuye a la mayor parte de las manifestaciones clínicas del trastorno (disfagia, dolor abdominal de repetición, disfunción eréctil).

EPIDEMIOLOGÍA

La HPN puede aparecer a cualquier edad, pero es más frecuente entre los 10 y los 50 años. La edad media en el momento del diagnóstico es unos 34 años (mediana, 40 años) y la relación mujer/hombre se aproxima a 1. La supervivencia mediana tras el diagnóstico es de unos 20 años. Se trata de un trastorno poco frecuente con una prevalencia estimada en la población de aproximadamente uno por millón de habitantes. No existen diferencias por sexos y los antecedentes familiares de HPN son muy infrecuentes.

BIOPATOLOGÍA

La HPN se debe a una mutación somática que produce un defecto de la membrana del eritrocito. La enfermedad comienza en una única célula progenitora hematopoyética cuando el gen *PIG-A* del brazo corto del cromosoma X activo adquiere una mutación. El gen *PIG-A* codifica PIG-A, una enzima esencial para la síntesis del GPI. La localización de PIG-A en el cromosoma X permite que una sola mutación del gen afecte a la síntesis del GPI. Este lípido forma normalmente un enlace peptídico con el extremo C terminal de los aminoácidos de numerosas proteínas, anclándolas a la membrana del eritrocito. Los estudios de genética molecular indican que el clon de la HPN regula al alza los genes que hacen que el clon de la HPN sea resistente a la apoptosis y el ataque inmunitario. La mutación de la célula progenitora hematopoyética afecta a *PIG-A* en las células hematológicas de todas las estirpes. Se han identificado casi 150 mutaciones distintas de *PIG-A*. La mayor parte de ellas inactivan *PIG-A* y determinan la pérdida total de GPI en los descendentes de la célula progenitora portadora. Los eritrocitos con una pérdida completa de GPI se llaman *eritrocitos HPN III* y los que tienen una deficiencia parcial se llaman *eritrocitos HPN II*. La coexistencia de eritrocitos HPN II y III en el mismo paciente indica que existen dos clones mutantes. Un pequeño número de células progenitoras hematopoyéticas en las personas normales portan la mutación *PIG-A;* no tienen ventaja proliferativa y persisten en pequeña cantidad. En la sangre normal, la frecuencia de células deficientes en *PIG-A* es aproximadamente de 1 de cada 50.000 eritrocitos. A diferencia de lo que sucede en los pacientes con HPN, las células deficientes de los sujetos normales se originan en células hematopoyéticas afectadas. La existencia de células con deficiencia de *PIG-A* en personas normales sugiere que la HPN no solo se basa en una mutación de *PIG-A,* sino que se necesita un segundo paso, quizá una mutación, que posibilita la expansión del clon mutado.

Consecuencias funcionales de la deficiencia de GPI

El inhibidor de la membrana de la hemólisis reactiva (CD59 o protectina) y CD55, un inhibidor de la C3 convertasa, son dos de las muchas proteínas que el GPI ancla en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

condiciones normales a los eritrocitos. Impiden la polimerización de C9, el paso final en el ensamblaje del complejo de ataque de membrana que comienza con la escisión de C5 a C5b. Las deficiencias de CD59 y CD55 permiten el ensamblaje sin trabas del complejo de ataque de membrana en la superficie eritrocítica, iniciando así la hemólisis intravascular. Diversos factores inespecíficos, como la reducción del pH de la sangre, pueden activar el complemento. La hemoglobinuria matutina que sucede en algunos casos de HPN posiblemente es consecuencia de una sutil acidificación de la sangre durante el sueño.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la situación clásica, algunos pacientes con HPN se levantan por la mañana y tienen una orina oscura. Los paroxismos típicos de hemoglobinuria suceden sobre una base de hemólisis intravascular crónica de baja intensidad, que produce una hemosiderinuria constante en la HPN. Alrededor de un tercio de los casos evolucionan hacia una anemia aplásica (cap. 151). La transformación a una leucemia mieloide aguda es infrecuente. Otros rasgos clínicos son dolor abdominal, disfagia y disfunción eréctil. La posible base de estos síntomas es la limpieza por parte de la hemoglobina plasmática libre del óxido nítrico endógeno, un regulador del tono vasomotor y del músculo liso. Aproximadamente en un tercio de los casos se produce trombosis venosa en sitios poco frecuentes y se puede producir trombosis de las venas esplácnicas intraabdominales, con afectación de las venas hepáticas (síndrome de Budd-Chiari) o las venas portales, o, con menos frecuencia, las venas cerebrales (cap. 140). La esplenomegalia es infrecuente; la hepatomegalia y la ascitis sugieren complicaciones por trombosis de las venas intraabdominales. La hemosiderinuria es consecuencia de la hemólisis intravascular crónica. Son frecuentes los signos sutiles o francos de lesión medular (leucopenia y trombocitopenia). La magnitud de la destrucción de los eritrocitos en la HPN depende del número de eritrocitos con HPN en la sangre, la concentración de GPI en la membrana de los eritrocitos (las células HPN III no tienen GPI) y la activación en superficie del complemento. La anemia se suele agravar por la deficiencia de hierro causada por la pérdida crónica urinaria de hierro en forma de hemosiderinuria. Una anemia hemolítica con prueba de antiglobulina directa negativa asociada a una carencia de hierro debe hacer sospechar una HPN. La base de la tendencia a desarrollar una trombosis venosa no está clara. Se ha vinculado con la hipercoagulabilidad causada por la liberación de materiales protrombóticos en las membranas de los eritrocitos y las plaquetas (también anormales en la HPN), y la alteración de la fibrinólisis. El atrapamiento del óxido nítrico por la hemoglobina plasmática libre puede causar también lesiones en las células endoteliales y determinar la agregación plaquetaria.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de HPN se sospecha en caso de anemia hemolítica intravascular adquirida y Coombs negativa, y puede establecerse mediante citometría de flujo que demuestre una deficiencia de proteínas ligadas al GPI (CD24/CD57 y CD14) tanto en los neutrófilos como en los monocitos, así como de CD59 en los eritrocitos. Otro reactivo útil en citometría de flujo es la aerolisina, una proteína bacteriana que se une al anclaje de GPI. Los datos son muy indicativos de que la variante aerolisina fluorescente (FLAER) es el reactivo más fiable y mejor para el estudio de los antígenos relacionados con GPI en los leucocitos, y útil para diagnosticar la HPN.

El tamaño del clon de la HPN se suele correlacionar con el grado de hemólisis intravascular.

TRATAMIENTO

El eculizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado frente a C5, reduce los signos de hemólisis intravascular, la necesidad de transfusiones y la incidencia de trombosis en la HPN.[A5] En la HPN se suele administrar una dosis de 600 mg semanales durante 4 semanas, seguidas 1 semana después de una dosis de 900 mg y luego dosis de 900 mg cada 15 días.[14,15] El bloqueo del complemento no siempre es completo. Antes de ser tratados con eculizumab, todos los pacientes deberían ser vacunados contra los *meningococos A, B* y *C*, y en muchos países se recomienda también una profilaxis prolongada con penicilina oral. Además de la anemia hemolítica dependiente de transfusiones, la aparición de trombosis por la enfermedad es un indicador importante para el eculizumab en los pacientes con una HPN combinada con la anticoagulación. El ravulizumab (administrado como dosis única de carga basada en el peso de 2.400 a 3.000 mg seguida de 3.000 a 3.600 mg cada 8 semanas a partir de 2 semanas después) es otro inhibidor del complemento que también se une al C5, tiene una semivida terminal mucho más larga en comparación con el eculizumab y puede proporcionar resultados equivalentes.[A6,A7] El crovalimab es un inhibidor subcutáneo de C5 que puede resultar útil, especialmente en pacientes resistentes al eculizumab y al ravulizumab.[16] El pegcetacoplán subcutáneo (1.080 mg por vía subcutánea dos veces por semana), que se dirige a la proteína del complemento C3 en lugar de a la C5, puede inhibir la hemólisis tanto extravascular como intravascular y puede proporcionar un control de la enfermedad incluso mejor que los inhibidores de la C5.[A8] La inhibición combinada de C3 y C5 bajo supervisión experta puede convertirse en una opción en los casos persistentes.[17] El trasplante de células madre hematopoyéticas es curativo, pero se reserva para los pacientes que presentan alguna pancitopenia que no responde al tratamiento con complementos.

PRONÓSTICO

Con el tratamiento actual se espera una supervivencia a largo plazo. Sin embargo, la progresión a un fallo de la médula ósea (cap. 151) se asocia a un peor pronóstico.

REACCIONES HEMOLÍTICAS POR TRANSFUSIONES

La causa de las reacciones hemolíticas por transfusiones (cap. 162) es una lisis intravascular de los eritrocitos del donante por anticuerpos (aloanticuerpos o isoanticuerpos) del receptor, que se unen a uno o más de los antígenos de los grupos sanguíneos en las células transfundidas. Los isoanticuerpos del receptor pueden ser anticuerpos anti-A o anti-B naturales, o pueden ser inducidos por transfusiones o embarazos previos. Independientemente de que sean IgM o IgG, los isoanticuerpos activan el ensamblaje de los componentes líticos del complemento en la superficie de los eritrocitos del donante. La rápida formación de una gran cantidad de fragmentos de C3a y C5a produce hipotensión y broncoespasmo. La insuficiencia renal es una consecuencia de la hipotensión prolongada y grave; la principal lesión renal es la isquemia cortical renal secundaria a la derivación de la sangre lejos de los riñones. La propia hemoglobina no es nefrotóxica. Los signos y los síntomas de una reacción hemolítica por transfusión son inespecíficos e incluyen fiebre, lumbalgia, urticaria, disnea, hipotensión y evidencia de coagulación intravascular diseminada. Estos signos inespecíficos aparecen y empeoran durante la administración de la transfusión. Se deben adoptar medidas inmediatas para detener la transfusión, remitir la sangre transfundida y una muestra de la sangre del paciente al banco de sangre, y solicitar la determinación de hemoglobina libre en el plasma y la orina. La hidratación es clave para prevenir la insuficiencia renal. El fluido intravenoso, normalmente solución salina normal, debe iniciarse de inmediato y combinarse con un diurético (normalmente furosemida) en cantidades necesarias para mantener un flujo de orina de al menos 100 ml/h. Los pacientes con anemia falciforme (cap. 149) corren un alto riesgo de sufrir una reacción hemolítica tardía por la transfusión, una complicación que puede poner en peligro su vida y que requiere un tratamiento rápido (cap. 162).[18]

OTRAS CAUSAS DE HEMÓLISIS INTRAVASCULAR

Los trastornos en los que las alteraciones vasculares (p. ej., hemólisis por válvulas), las toxinas (p. ej., las mordeduras de serpientes venenosas), las infecciones (p, ej., paludismo, babesiosis, sepsis por clostridios) o los fármacos causan lesiones en los eritrocitos, condicionan pérdida de fragmentos de la membrana y al final fragmentación de los mismos en partículas que liberan hemoglobina libre, deben formar parte del diagnóstico diferencial de la hemólisis intravascular (v. tablas 146-2 y 146-3). La mayoría de estas afecciones son fácilmente evidentes a partir de la anamnesis y la exploración física. El tratamiento se centra en la causa subyacente de la hemólisis.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Berentsen S, Randen U, Oksman M, et al. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. *Blood*. 2017;130:537-54.

A2. Röth A, Berentsen S, Barcellini W, et al. Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial. *Blood*. 2022;140:980-91.

A3. Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). *Am J Hematol*. 2017;92:23-7.

A4. Liu AP, Cheuk DK. Disease-modifying treatments for primary autoimmune haemolytic anaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3 CD012493.

A5. Zhou S, Dong X, Chen C, et al. Efficacy and safety of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021;43:203-10.

A6. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naïve to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133:530-9.

A7. Kulasekararaj AG, Hill A, Langemeijer S, et al. One-year outcomes from a phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab. *Eur J Haematol*. 2021;106:389-97.

A8. Hillmen P, Szer J, Wietz I, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021;384:1028-37.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Argüello Marina M, López Rubio M, Castilla García L. Autoimmune haemolytic anaemia. *Med Clin (Barc)*. 2023;160:30-8.
2. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev*. 2020;41:100648.
3. Maquet J, Lafaurie M, Walter O, et al. Epidemiology of autoimmune hemolytic anemia: a nationwide population-based study in France. *Am J Hematol*. 2021;96:E291-3.
4. Bylsma LC, Gulbech Ording A, Rosenthal A, et al. Occurrence, thromboembolic risk, and mortality in Danish patients with cold agglutinin disease. *Blood Adv*. 2019;3:2980-5.
5. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood*. 2020;136:480-8.
6. Barcellini W, Zaninoni A, Giannotta JA, et al. New insights in autoimmune hemolytic anemia: from pathogenesis to therapy stage 1. *J Clin Med*. 2020;9:3859.
7. Fattizzo B, Barcellini W. Autoimmune hemolytic anemia: causes and consequences. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18:731-45.
8. Brodsky RA. Warm autoimmune hemolytic anemia. *N Engl J Med*. 2019;381:647-54.
9. Scheckel CJ, Go RS. Autoimmune hemolytic anemia: diagnosis and differential diagnosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2022;36:315-24.
10. Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune hemolytic anemias. *N Engl j Med*. 2021;385:1407-19.
11. Fattizzo B, Michel M, Zaninoni A, et al. Efficacy of recombinant erythropoietin in autoimmune hemolytic anemia: a multicenter international study. *Haematologica*. 2021;106:622-5.
12. Berentsen S, Hill A, Hill QA, et al. Novel insights into the treatment of complement-mediated hemolytic anemias. *Ther Adv Hematol*. 2019;10 2040620719873321.
13. Roth A, Barcellini W, D'Sa S, et al. Complement C1s inhibition with sutimlimab results in durable response in cold agglutinin disease: CARDINAL study 1-year interim follow-up results. *Haematologica*. 2022;107:1698-702.
14. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2021;137:1304-9.
15. Risitano AM, Peffault de Latour R. How we('ll) treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future. *Br J Haematol*. 2022;196:288-303.
16. Röth A, Nishimura JI, Nagy Z, et al. The complement C5 inhibitor crovalimab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2020;135:912-20.
17. Notaro R, Luzzatto L. Breakthrough hemolysis in PNH with proximal or terminal complement inhibition. *N Engl J Med*. 2022;387:160-6.
18. Pirenne F, Yazdanbakhsh K. How I safely transfuse patients with sickle-cell disease and manage delayed hemolytic transfusion reactions. *Blood*. 2018;131:2773-81.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

147 ANEMIAS HEMOLÍTICAS: DEFECTOS DE LA MEMBRANA Y METABÓLICOS DEL ERITROCITO

PATRICK G. GALLAGHER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

El eritrocito maduro difiere de todas las demás células del organismo. Al carecer de núcleo, ADN, ARN y ribosomas, no puede sintetizar ARN, ADN ni proteínas. No se divide, no tiene mitocondrias, no puede realizar el ciclo de Krebs y carece de un sistema de transporte de electrones para la fosforilación oxidativa. Después de la enucleación, el reticulocito (precursor de los eritrocitos maduros) sale de la médula ósea y entra en la circulación equipado con una dotación completa de enzimas, transportadores, moléculas de señalización y todas las demás proteínas necesarias para desempeñar las funciones esenciales de los eritrocitos a lo largo de su vida.

La membrana de los eritrocitos solo representa alrededor del 1% de su peso total, aunque desempeña un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis normal de estas células a través de una serie de mecanismos, como la retención de los compuestos vitales y la eliminación de desechos metabólicos, la regulación del metabolismo de los eritrocitos y el pH, así como la captación de hierro necesaria para la síntesis de hemoglobina (Hb) durante la eritropoyesis. La membrana mantiene un exterior resbaladizo para que los eritrocitos no se agreguen ni se adhieran a las células endoteliales. El esqueleto de la membrana, una red de proteínas situadas en la superficie interna del eritrocito, proporciona la resistencia y la flexibilidad necesarias para mantener la forma normal y la deformabilidad del eritrocito.

Las principales funciones del metabolismo de los eritrocitos maduros son el mantenimiento de un suministro adecuado de trifosfato de adenosina (ATP), la producción de sustancias reductoras que actúan como antioxidantes y el control de la afinidad por el oxígeno de la Hb mediante la producción de cantidades adecuadas de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). Debido a que el eritrocito maduro ha perdido su capacidad para llevar a cabo la fosforilación oxidativa, su energía procede de la glucólisis anaeróbica mediante la vía de Embden-Meyerhof, por glucólisis oxidativa a través del cortocircuito de la hexosa monofosfato, y por medio de mecanismos de reciclado de nucleótidos.

MEMBRANA DEL ERITROCITO FUNCIÓN NORMAL

La membrana de los eritrocitos está compuesta de una bicapa lipídica y un esqueleto situado bajo su membrana cortical (fig. 147-1), y proporciona la deformabilidad y la estabilidad necesarias para soportar sus viajes a través de la circulación. En un ciclo circulatorio a través del cuerpo, un eritrocito se somete a fuerzas de cizallamiento elevadas en el sistema arterial, a unos cambios considerables de tamaño y de forma en la microcirculación con diámetros capilares de tan solo 7,5 µm y a fluctuaciones marcadas de tonicidad, pH y PO_2.[1]

Lípidos de membrana

Los lípidos de la membrana eritrocítica se distribuyen de manera asimétrica a través de la membrana bicapa, lo que refleja un estado de equilibrio estacionario que implica un constante intercambio de fosfolípidos entre las dos hemicaras de la bicapa. Los glucolípidos y el colesterol se intercalan entre los fosfolípidos en la bicapa con sus ejes longitudinales perpendiculares al plano de la misma. Los glucolípidos, situados en la mitad externa de la bicapa con sus residuos de hidratos de carbono extendidos en la fase acuosa, presentan varios antígenos relevantes de los eritrocitos y desempeñan otras funciones significativas. Los fosfolípidos están organizados de forma asimétrica; los fosfolípidos de colina, fosfatidilcolina y esfingomielina se sitúan sobre todo en la mitad exterior de la bicapa, mientras que los aminofosfolípidos, fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina (PS), se encuentran en la mitad interior de la misma. En estados patológicos, como la talasemia, la drepanocitosis y la diabetes, la pérdida de la asimetría de fosfolípidos con la externalización de la PS activa la coagulación de la sangre mediante la conversión de protrombina en trombina y facilita la unión de los macrófagos a los eritrocitos, marcándolos para su destrucción. Los eritrocitos maduros son incapaces de sintetizar ácidos grasos, fosfolípidos o colesterol *de novo* y dependen del intercambio de lípidos y la acilación de ácidos grasos como mecanismos de reparación y renovación de los fosfolípidos.

Proteínas de membrana

Las proteínas de membrana se clasifican como *integrales* (que penetran o cruzan la bicapa lipídica e interactúan con el núcleo lipídico hidrófobo) o *periféricas* (que interactúan con las proteínas integrales o con los lípidos en la superficie de la membrana, pero no penetran en el núcleo de la bicapa). Las proteínas integrales de membrana son las glucoforinas, las proteínas Rh, los antígenos Kell y Duffy y las proteínas de transporte, como la banda 3 (AE1, intercambiador de aniones 1, SLC4A1), Na^+,K^+-ATPasa, Ca^{2+}-ATPasa y Mg^{2+}-ATPasa. Numerosos receptores y antígenos de membrana están presentes en las proteínas integrales de membrana. Las proteínas periféricas de membrana están en la cara citoplásmica e incluyen enzimas tales como la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa y las proteínas estructurales del esqueleto de la membrana basadas en espectrina-actina.

Proteínas integrales de membrana

La banda 3 es la principal proteína integral de los eritrocitos y tiene dos funciones principales: el transporte de iones y el mantenimiento de las interacciones proteína-proteína. La banda 3 media el intercambio cloro-bicarbonato y proporciona un sitio de unión para las enzimas glucolíticas, la Hb y las proteínas del esqueleto anquirina, proteína 4.1 y proteína 4.2. Una única cadena de *N*-glucano unida a una asparagina

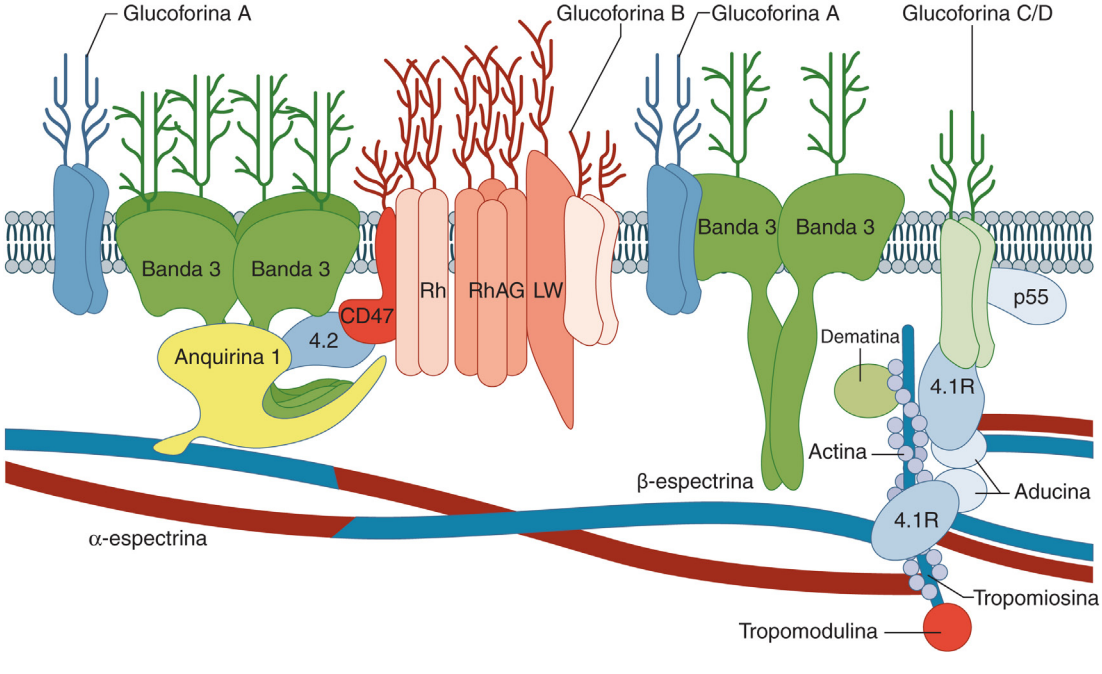

FIGURA 147-1. Membrana del eritrocito. Se muestra un modelo de las principales proteínas de la membrana del eritrocito: α- y β-espectrina, anquirina, banda 3 (intercambiador aniónico), 4.1 (proteína 4.1) y 4.2 (proteína 4.2), actina y glucoforina. LW, glucoproteína de Landsteiner Wiener; Rh, polipéptido Rhesus; RhAG, glucoproteína asociada al Rh. (Tomado de Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet.* 2008;372:1411-1426.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en el dominio que atraviesa la membrana de la banda 3 está compuesta de unidades *N*-acetil-D-lactosamina dispuestas en una forma lineal no ramificada en los eritrocitos fetales (antígeno i) y de un modo ramificado en las células adultas (antígeno I).

Las glucoforinas son la siguiente familia más abundante de las proteínas integrales de membrana. Proporcionan la mayor parte de la carga superficial negativa requerida por los eritrocitos para evitar que se adhieran entre sí y a la pared vascular. Participan en la señalización transmembrana y tienen receptores para *Plasmodium falciparum*, varios virus y bacterias, así como diversos antígenos de grupo sanguíneo.

Proteínas periféricas de membrana

La espectrina es el principal componente del esqueleto de la membrana. Consta de dos subunidades, α- y β-espectrina, que tienen relación estructural, pero son distintas desde el punto de vista funcional. La espectrina es muy flexible y adopta diversas conformaciones, una propiedad inusual que puede ser fundamental para la flexibilidad normal de la membrana. El esqueleto de la membrana basado en espectrina está unido a la membrana citoplásmica a través del complejo de unión actina-proteína 4.1, mediante interacciones espectrina-anquirina, y a través de la unión de un complejo multiproteico que contiene proteínas Rh, glucoproteínas asociadas a Rh, CD47, LW, glucoforina B y proteína 4.2 a la anquirina. La proteína 4.1 (una proteína necesaria para la estabilidad normal de la membrana) interactúa con la espectrina, la actina y otras proteínas de la membrana del eritrocito. La anquirina sirve como proteína de unión principal para la adhesión de alta afinidad de la espectrina a la membrana interna a través de interacciones con el dominio citoplásmico de la banda 3. La proteína 4.2 es una proteína periférica de membrana que ayuda a unir el esqueleto a la bicapa lipídica a través de interacciones con la anquirina y la banda 3.

Los trastornos de la membrana de los eritrocitos se deben a alteraciones de la cantidad o calidad (o ambas) de las proteínas individuales y de sus interacciones dinámicas. La alteración de las interacciones verticales entre proteínas de la membrana, es decir, la unión espectrina-anquirina-banda 3 o la interacción banda 3-proteína 4.2, causa un desacoplamiento entre el esqueleto y la membrana de la bicapa lipídica. Esto provoca inestabilidad de la membrana, con pérdida de lípidos y de algunas proteínas integrales de membrana, lo que causa una pérdida de superficie de la membrana y un fenotipo de esferocitosis. La alteración de las interacciones horizontales de las proteínas del esqueleto de la membrana, incluida la alteración de la autoasociación de la espectrina o las interacciones entre proteínas del complejo de unión, causa una inestabilidad de la membrana, altera su deformabilidad y sus propiedades mecánicas y origina un fenotipo de eliptocitosis.

Los trastornos de la membrana de los eritrocitos también son consecuencia de la alteración de la permeabilidad a los cationes o de la alteración de la hidratación de los eritrocitos (v. más adelante «Síndromes de estomatocitosis hereditaria»).

TRASTORNOS DE LA MEMBRANA DEL ERITROCITO

Las anemias hemolíticas debidas a defectos en la membrana de los eritrocitos constituyen un grupo destacado de anemias hereditarias. La esferocitosis hereditaria, la eliptocitosis hereditaria y la piropoiquilocitosis hereditaria son los trastornos más comunes de este grupo.[2] Varios estudios clínicos detallados llevados a cabo hace años se han completado en la actualidad con estudios bioquímicos y genéticos, lo que ha proporcionado una mejor comprensión de la patogenia de estas enfermedades y de la biología normal de la membrana de los eritrocitos.

ESFEROCITOSIS HEREDITARIA

DEFINICIÓN

La esferocitosis hereditaria es un grupo de trastornos caracterizados por la presencia de eritrocitos esféricos en el frotis de sangre periférica (fig. 147-2A). Este grupo de enfermedades se caracteriza por una heterogeneidad clínica, de laboratorio y genética.

EPIDEMIOLOGÍA

La esferocitosis hereditaria afecta a alrededor de 1/2.000-4.000 personas con antepasados del norte de Europa.[3] Es una enfermedad que aparece en todo el mundo, pero es mucho más frecuente en personas de raza blanca que en aquellas con ascendencia africana.

BIOPATOLOGÍA

El defecto fundamental en la esferocitosis hereditaria es la pérdida de superficie de la membrana eritrocítica debido a defectos en las proteínas de dicha membrana,

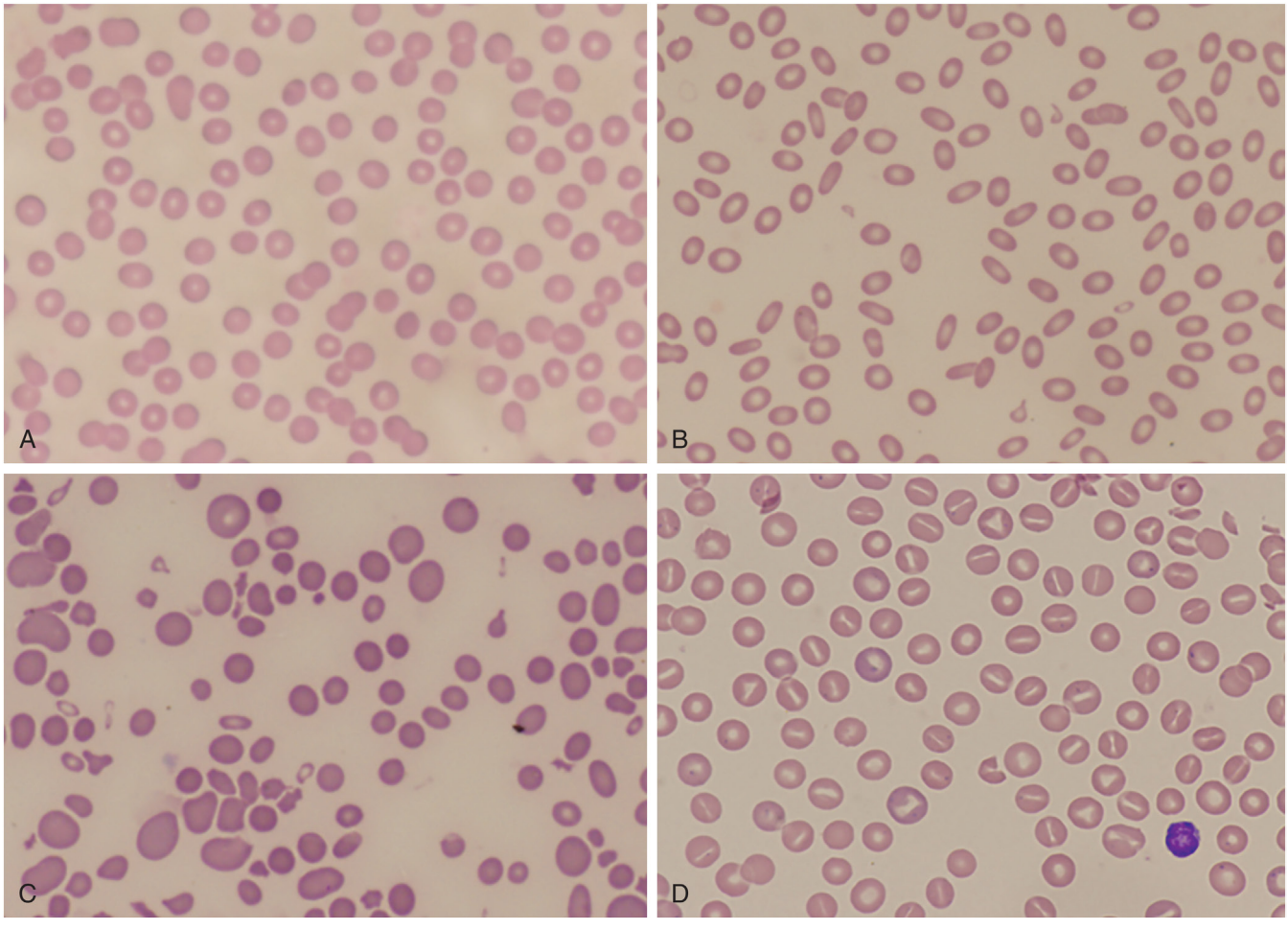

FIGURA 147-2. Frotis de sangre periférica en trastornos de la forma del eritrocito. A. Esferocitosis hereditaria. Se observan esferocitos característicos carentes de palidez central. **B.** Eliptocitosis hereditaria. Se observan eliptocitos lisos en forma de puro. **C.** Piropoiquilocitosis hereditaria. Se observa una microcitosis pronunciada, fragmentación de los eritrocitos y eliptocitos. **D.** Estomatocitosis hereditaria.

incluidas la α-espectrina, la β-espectrina, la anquirina, la banda 3 y la proteína 4.2. Los defectos cualitativos o cuantitativos de una o más de estas proteínas de membrana causan inestabilidad de la membrana, la cual, a su vez, ocasiona una pérdida de dicha membrana. En alrededor del 66% de los pacientes con esferocitosis hereditaria, la herencia es autosómica dominante. En el resto de los pacientes, la herencia es no dominante por una mutación *de novo* o autosómica recesiva. Los casos con herencia autosómica recesiva se deben a defectos en la α-espectrina o en la proteína 4.2. Se han descrito casos raros de esferocitosis hereditaria homocigota, que han culminado en la muerte fetal o en una anemia hemolítica grave. En la mayoría de las ocasiones, las mutaciones de la esferocitosis hereditaria son «privadas», es decir, cada persona tiene una mutación única, lo que implica que la esferocitosis hereditaria carece de ventaja evolutiva selectiva.

El bazo desempeña un papel fundamental, aunque secundario, en la fisiopatología de la esferocitosis hereditaria. La destrucción esplénica de esferocitos poco deformables es la causa principal de la hemólisis que sufren los pacientes con esferocitosis hereditaria. Los eritrocitos anómalos quedan atrapados en la microcirculación del bazo y son ingeridos por los fagocitos. Además, el ambiente del bazo es hostil a los eritrocitos, con niveles bajos de pH, de glucosa y de concentración de ATP, así como con altas concentraciones de radicales libres tóxicos producidos por los fagocitos adyacentes, todo lo cual contribuye al daño de la membrana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de los síndromes de esferocitosis son muy variables[4] y se determinan por la densidad y la deformabilidad de los eritrocitos anómalos.[5] La tríada clásica de la esferocitosis hereditaria consiste en anemia, ictericia y esplenomegalia. En raras ocasiones, los pacientes pueden tener una anemia hemolítica grave que debuta en la vida intrauterina o poco después del nacimiento, y continúa hasta el primer año de vida. Estos pacientes pueden requerir múltiples transfusiones de sangre y, en algunos casos, una esplenectomía durante la infancia. Muchos pacientes con esferocitosis hereditaria no se detectan durante la infancia. En estos pacientes, el diagnóstico de esferocitosis hereditaria no se establece hasta que se evalúan con posterioridad por trastornos no relacionados o cuando se producen complicaciones relacionadas con la anemia o hemólisis crónica. Aunque la vida de un eritrocito en estos pacientes puede reducirse a tan solo 20-30 días, compensan de forma adecuada la hemólisis con un aumento de la eritropoyesis medular.

La hemólisis crónica da lugar a la formación de cálculos biliares de bilirrubinato (cap. 141), que es la complicación más frecuente en pacientes con esferocitosis hereditaria. Aunque los cálculos biliares se han observado en fases precoces de la infancia, la mayoría aparecen en adolescentes y adultos jóvenes.

Otras complicaciones de la esferocitosis hereditaria son las crisis aplásicas, hemolíticas y megaloblásticas. Las crisis aplásicas se producen después de la supresión viral de la médula ósea y se presentan con anemia, ictericia, fiebre y vómitos. El agente etiológico más común en estos casos es el parvovirus B19 (cap. 342). Las crisis hemolíticas, por lo general asociadas con las enfermedades virales y que se producen antes de los 6 años de edad, suelen ser leves y cursan con ictericia, esplenomegalia y una disminución del hematocrito. Las crisis megaloblásticas se producen en pacientes con esferocitosis hereditaria que tienen mayores demandas de folato, como las pacientes embarazadas, los niños en edad de crecimiento o los pacientes que se recuperan de una crisis aplásica.

Entre las manifestaciones infrecuentes de la esferocitosis hereditaria hay que citar la ulceración cutánea, la gota, la dermatitis crónica de las piernas, la miocardiopatía, la disfunción de la médula espinal, los trastornos del movimiento y la eritropoyesis extramedular. En los pacientes con esferocitosis hereditaria grave no tratada puede observarse un retraso del crecimiento y signos atribuibles a la hematopoyesis extramedular, como deformidades de las manos y del cráneo.

DIAGNÓSTICO

La esferocitosis hereditaria puede debutar a cualquier edad, por lo general con anemia, hiperbilirrubinemia o anomalías en el frotis de sangre. Al evaluar a un paciente con sospecha de esferocitosis hereditaria, se debe prestar especial atención a los antecedentes familiares, con preguntas sobre la anemia, la ictericia, la colelitiasis y la esplenectomía. Las pruebas de laboratorio iniciales deben incluir un hemograma completo con un frotis de sangre periférica, recuento de reticulocitos, prueba de antiglobulina directa (prueba de Coombs) y bilirrubina sérica. Cuando el frotis de sangre periférica o los antecedentes familiares sugieren una esferocitosis hereditaria, se debe realizar el análisis mediante citometría de flujo de eritrocitos marcados con eosina-5-maleimida (unión a EMA) o una prueba de fragilidad osmótica incubada o (v. más adelante). En raras ocasiones, se requieren pruebas adicionales especializadas para confirmar el diagnóstico.

En general, las pruebas de laboratorio en la esferocitosis hereditaria ofrecen resultados heterogéneos. La morfología eritrocítica (cap. 143) es característica, pero no diagnóstica (v. fig. 147-2A). En los pacientes típicos de esferocitosis hereditaria, el frotis de sangre muestra esferocitos fácilmente identificables carentes de palidez central. Algunos pacientes presentan solo unos pocos esferocitos en el frotis de sangre periférica, mientras que otros tienen numerosos esferocitos pequeños y densos, con una morfología eritrocítica aberrante. Se han identificado hallazgos morfológicos específicos en pacientes con ciertos defectos de proteínas de membrana, tales como eritrocitos pinzados (banda 3) o acantocitos esferocíticos (β-espectrina). Al examinar un frotis de sangre periférica en un caso de sospecha de esferocitosis, se debe realizar un frotis de alta calidad con los eritrocitos bien separados y algunas células con palidez central en el campo de exploración, porque los esferocitos son un artefacto común en los frotis de sangre periférica. Otros trastornos con esferocitos en el frotis de sangre periférica se muestran en la tabla 147-1.

TABLA 147-1 TRASTORNOS CON ESFEROCITOS EN EL FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA

Esferocitosis hereditaria
Anemia hemolítica autoinmunitaria
Lesiones térmicas
Anemias hemolíticas microangiopáticas y macroangiopáticas
Hepatopatía
Septicemia por clostridios
Reacciones transfusionales con hemólisis
Intoxicación con ciertos venenos de serpientes, arañas e himenópteros
Hipofosfatemia grave
Anemias con cuerpos de Heinz
Incompatibilidad ABO (en recién nacidos)

En pacientes con esferocitosis hereditaria, la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) está aumentada (entre 34,5 y 38) debido a la deshidratación celular relativa. El volumen corpuscular medio (VCM) suele ser normal o ligeramente reducido. Muchos contadores de células proporcionan un histograma de CHCM que se considera lo suficientemente preciso para identificar a casi todos los pacientes con esferocitosis hereditaria.

En un eritrocito normal, un exceso de membrana en relación con el volumen celular confiere a la célula su forma discoide característica y le proporciona una superficie abundante. En los esferocitos, hay una disminución de su superficie en relación con el volumen celular, lo que motiva su forma anómala. Este cambio se refleja en la mayor fragilidad osmótica de estas células. La fragilidad osmótica se analiza mediante la adición de concentraciones cada vez más hipotónicas de suero salino a los eritrocitos. Los eritrocitos normales son capaces de aumentar su volumen hinchándose, pero los esferocitos, que ya tienen un volumen máximo para su superficie, estallan a concentraciones salinas mayores de lo normal. Alrededor del 25% de las personas con esferocitosis hereditaria tendrán una fragilidad osmótica normal en sus eritrocitos recién extraídos, con la curva de fragilidad osmótica próxima al número de esferocitos que se ven en el frotis de sangre periférica. Sin embargo, después de la incubación a 37 °C durante 24 h, los eritrocitos de la esferocitosis hereditaria pierden superficie de la membrana más fácilmente de lo normal debido a que sus membranas se han convertido en permeables e inestables. Por tanto, la incubación acentúa el defecto en los eritrocitos de la esferocitosis hereditaria y pone de manifiesto el defecto de fragilidad osmótica, por lo que la prueba de fragilidad osmótica incubada es la técnica estándar para el diagnóstico de esferocitosis hereditaria (fig. 147-3, *panel inferior*). Cuando el bazo está presente, una subpoblación de eritrocitos muy frágiles que han sido acondicionados por el bazo forma la cola de la curva de fragilidad osmótica. Esta cola desaparece después de la esplenectomía. La prueba de fragilidad osmótica tiene una baja sensibilidad, de modo que hasta un 20% de los casos leves de esferocitosis hereditaria no se detectan después de la incubación. Es poco fiable en los pacientes que tienen un pequeño número de esferocitos y en los que han sido transfundidos recientemente. Es anómala en otras afecciones en las que existen esferocitos.

La unión a eosina-5-maleimida (EMA) es una prueba basada en la citometría de flujo que se emplea en el diagnóstico de la esferocitosis hereditaria.[6] La EMA es un colorante fluorescente que se liga a las proteínas de la banda 3 y las relacionadas con el Rh de la membrana del eritrocito. En la esferocitosis hereditaria, la fluorescencia media de los eritrocitos teñidos con EMA es menor comparada a la del control porque se reducen las proteínas de la banda 3 y otras relacionadas, que típicamente están reducidas a aproximadamente un 65% de las normales (v. fig. 147-3, *panel superior*). Aunque los defectos primarios de la proteína de la banda 3 solo aparecen aproximadamente en un 25% de los pacientes con esferocitosis hereditaria, también se observa una menor intensidad de la fluorescencia en las membranas de los eritrocitos de los pacientes con esferocitosis hereditaria con defectos de otras proteínas de membrana, como la anquirina y la espectrina. Se cree que este efecto es atribuible a la transmisión de los efectos a largo plazo de los defectos de las proteínas mutantes a través de la red de la membrana, y esto condiciona en último término la intensidad de unión de EMA a la banda 3. La unión a EMA muestra una buena sensibilidad y especificidad y es una técnica rápida y sencilla.[7]

Se dispone de pruebas especializadas para el estudio de los casos difíciles o de aquellos en los que se desea obtener información adicional. Entre las pruebas útiles para estos fines se incluyen los estudios estructurales y funcionales de las proteínas de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

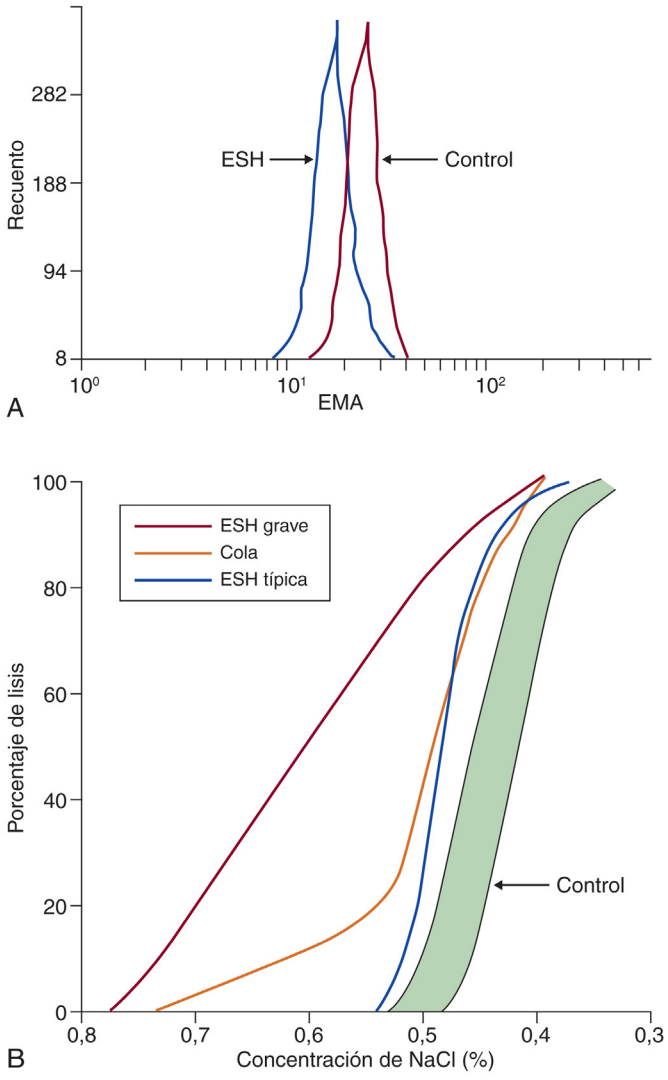

FIGURA 147-3. Pruebas para la esferocitosis hereditaria. A. Unión a eosina-5-maleimida (EMA). Histograma de la fluorescencia de los eritrocitos marcados con EMA de un control normal y de un paciente con esferocitosis hereditaria (ESH) típica. Se observa una menor fluorescencia en los eritrocitos de la ESH. **B.** Curvas de fragilidad osmótica en la ESH. La *región sombreada* corresponde a valores normales. Se muestran los resultados representativos de la esferocitosis típica y grave. Es frecuente encontrar una cola, que representa los eritrocitos frágiles acondicionados por el bazo, en los pacientes con esferocitosis antes de la esplenectomía. (Tomado de Gallagher PG. Abnormalities of the erythrocyte membrane. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:1349-1352.)

membrana de los eritrocitos, como la cuantificación de proteínas, la digestión tríptica limitada de espectrina y el transporte de iones. La deformabilidad de la membrana puede analizarse con un ectacitómetro.

El diagnóstico genético de esferocitosis hereditaria se ha generalizado, y los costos a él asociados continúan disminuyendo. El papel preciso del diagnóstico molecular está evolucionando. Los paneles de secuenciación de nueva generación podrían convertirse en un abordaje rentable del diagnóstico molecular de la anemia hemolítica hereditaria, en especial cuando los antecedentes familiares no sean informativos o cuando las pruebas de laboratorio no identifiquen el proceso hemolítico causal.[8] En casos difíciles, como aquellos en los que hay dependencia de las transfusiones, las pruebas genéticas pueden ser diagnósticas. Algunos expertos recomiendan pruebas genéticas para verificar el diagnóstico antes de la esplenectomía.

Otros hallazgos de laboratorio en la esferocitosis hereditaria son manifestaciones de la hemólisis activa. El aumento de la bilirrubina sérica, de la lactato deshidrogenasa y del urobilinógeno urinario y fecal, así como la disminución de haptoglobina sérica reflejan una mayor destrucción de eritrocitos. Debido al alto riesgo de cálculos biliares, se recomienda realizar una ecografía de forma regular incluso en pacientes asintomáticos.

Después de diagnosticar una esferocitosis hereditaria en un paciente, se debe evaluar a los familiares para detectar la presencia de la enfermedad. Esto puede tener gran relevancia epidemiológica, sobre todo en pacientes de edades extremas. El diagnóstico prenatal de esferocitosis hereditaria se ha establecido en algunos casos, pero pocas veces es necesario.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El secuestro y la destrucción en el bazo son los principales determinantes de la supervivencia de los eritrocitos en los pacientes con esferocitosis hereditaria. La esplenectomía cura o alivia la anemia en la mayoría de los pacientes, lo que reduce o elimina la necesidad de transfusiones. El riesgo de colelitiasis también se reduce casi a los niveles de la población general. Después de la esplenectomía, los esferocitos permanecen en la sangre periférica, pero su vida media casi se normaliza.

En el pasado, la esplenectomía se realizaba de forma rutinaria en todos los pacientes con esferocitosis hereditaria.[9] Sin embargo, el riesgo de infección grave tras la esplenectomía, la aparición de neumococos resistentes a penicilina y el creciente reconocimiento del mayor riesgo de la enfermedad cardiovascular (sobre todo trombosis, hipertensión pulmonar y riesgo aumentado de ateroesclerosis) tras la esplenectomía, han motivado una revaluación del papel de la esplenectomía en el tratamiento de la esferocitosis hereditaria (cap. 154).[10,11] Además, con la creciente globalización, el bazo ha recobrado un papel significativo en la protección de las personas que viven o viajan a regiones geográficas con enfermedades parasitarias como el paludismo o la babesiosis. Si se plantea la esplenectomía, los profesionales sanitarios, el paciente y los familiares deben revisar y sopesar los beneficios de la esplenectomía frente a los riesgos inmediatos y a largo plazo del procedimiento. Teniendo en cuenta los riesgos y beneficios, un enfoque razonable consiste en esplenectomizar a todos los pacientes con esferocitosis grave y a todos los que presenten signos o síntomas significativos de anemia, como retraso del crecimiento, alteraciones esqueléticas, úlceras en las piernas y tumoraciones de hematopoyesis extramedular. Otros candidatos para la esplenectomía son los pacientes de edad avanzada con esferocitosis hereditaria que presentan un compromiso vascular de los órganos vitales. Aún existe controversia sobre si los pacientes con esferocitosis hereditaria moderada y compensada deben ser sometidos a esplenectomía por una anemia asintomática.

Cuando la esplenectomía está indicada, la intervención laparoscópica se ha convertido en el método de elección. Esta técnica causa menos molestias postoperatorias, una reanudación más rápida de la dieta y las actividades preoperatorias, una hospitalización más corta, menos costos y cicatrices más pequeñas. Incluso los bazos masivos se pueden extirpar por vía laparoscópica debido a que el bazo se coloca en una bolsa grande, se fragmenta durante la operación y se elimina a través de catéteres de aspiración. La esplenectomía parcial se recomendó en un principio para lactantes y niños pequeños con anemia grave asociada a los trastornos de la membrana eritrocítica como procedimiento paliativo de la hemólisis y la anemia, manteniendo una función inmunitaria residual del bazo. Algunos autores proponen en la actualidad esta intervención para la mayoría de los pacientes con esferocitosis hereditaria.[12] Las recomendaciones, que reflejan los cambios en las opiniones actuales sobre el tratamiento quirúrgico, incluyen: 1) preferencia por el abordaje laparoscópico; 2) realización de la esplenectomía después de los 6 años de edad en condiciones ideales; 3) ausencia de indicación de profilaxis ampliada de la trombosis tras la esplenectomía por una esferocitosis hereditaria, y 4) evitar la esplenectomía en los pacientes con algunas variantes de estomatocitosis hereditaria por el aumento del riesgo de tromboembolia venosa.

Antes de la esplenectomía (cap. 154), los pacientes deben vacunarse contra el neumococo, *Haemophilus influenzae* de tipo B y el meningococo. La atención postesplenectomía comprende el asesoramiento de los pacientes (o los familiares) sobre la solicitud de asistencia médica inmediata en caso de enfermedad febril, la solicitud de asistencia médica después de sufrir mordeduras de perros o gatos y la profilaxis si va a viajar a áreas endémicas de paludismo. El uso de antibiótico de rutina después de la esplenectomía para la prevención de la sepsis neumocócica es objeto de controversia, y se carece de datos favorables o contrarios a su prescripción. Numerosos profesionales prescriben profilaxis diaria con penicilina oral, a 250-500 mg dos veces al día, durante 2 años o más después de la esplenectomía. Antes de la esplenectomía, y después si la hemólisis no remite, para prevenir la deficiencia de folato, los pacientes con esferocitosis hereditaria deben tomar ácido fólico (1 mg/día por vía oral).

ELIPTOCITOSIS HEREDITARIA Y TRASTORNOS RELACIONADOS

DEFINICIÓN

La eliptocitosis hereditaria se caracteriza por la presencia de eritrocitos elípticos u ovales en forma de puro en los frotis de sangre periférica de las personas afectadas (fig. 147-2B).

EPIDEMIOLOGÍA

Se ha estimado que la eliptocitosis hereditaria afecta a alrededor de 1 de cada 2.000-4.000 personas. La verdadera incidencia de la eliptocitosis hereditaria se desconoce, debido a que su gravedad clínica es heterogénea y muchos pacientes están asintomáticos. Es común en los afroamericanos y las personas de ascendencia mediterránea, probablemente porque los eliptocitos confieren cierta resistencia al paludismo. En algunas partes de África, la incidencia de la eliptocitosis hereditaria se aproxima a 1/100.

BIOPATOLOGÍA

El principal defecto en la eliptocitosis hereditaria es la debilidad mecánica o la fragilidad del esqueleto de la membrana eritrocítica. En la eliptocitosis hereditaria se han descrito defectos cualitativos y cuantitativos en varias proteínas de la membrana eritrocítica, entre

otras, la α-espectrina, la β-espectrina, la proteína 4.1 y la glucoforina C. La mayoría de los defectos se producen en la espectrina, la principal proteína estructural del esqueleto de la membrana de los eritrocitos. Los heterodímeros de αβ-espectrina se autoasocian en tetrámeros y oligómeros de orden superior que son esenciales para la estabilidad de la membrana de los eritrocitos, así como para la forma y la función eritrocíticas. La mayoría de los defectos que se producen en la espectrina alteran la capacidad de los dímeros de espectrina para autoasociarse en tetrámeros y oligómeros, lo que altera el esqueleto de la membrana. Los defectos estructurales y funcionales de la proteína 4.1 parecen interrumpir el contacto espectrina-actina en el esqueleto de la membrana. Las variantes C de la glucoforina también son deficientes en la proteína 4.1. La biopatología precisa de cómo se forman los eliptocitos en estos síndromes no está clara.

Desde el punto de vista genético, la eliptocitosis hereditaria es heterogénea, con múltiples locus génicos. Se ha descrito una amplia variedad de mutaciones en los genes de la α-espectrina, la β-espectrina, la proteína 4.1 y la glucoforina C, incluidas mutaciones puntuales, deleciones e inserciones génicas y defectos de procesamiento del ARN mensajero. Se han identificado varias mutaciones en una serie de personas con un mismo trasfondo genético, lo que sugiere un «efecto fundador» para estos mutantes, que apoya la hipótesis de que ha habido una selección genética para la eliptocitosis, porque estos eritrocitos confieren cierta resistencia al paludismo. La mayoría de los casos de eliptocitosis hereditaria se heredan con un patrón autosómico dominante, con pocos casos de mutaciones *de novo.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la eliptocitosis hereditaria es heterogénea y oscila desde portadores asintomáticos hasta pacientes con una anemia intensa y potencialmente mortal. La mayoría de los pacientes con eliptocitosis hereditaria están asintomáticos y se diagnostican por casualidad al realizar pruebas para enfermedades no relacionadas. Se han identificado portadores asintomáticos que poseen el mismo defecto molecular que un familiar suyo afectado por eliptocitosis hereditaria, pero con frotis de sangre periférica normal. La vida media de los eritrocitos solo está reducida en alrededor del 10% de los pacientes. Este subconjunto de pacientes con eliptocitosis hereditaria que tienen una menor vida media de los eritrocitos presenta hemólisis, anemia, esplenomegalia e ictericia intermitente. Muchos de estos pacientes tienen padres con eliptocitosis hereditaria típica y, por tanto, son homocigotos o heterocigotos compuestos para los defectos heredados de cada uno de los padres. Los síntomas pueden variar entre los miembros de una misma familia y, de hecho, pueden variar en un mismo paciente en diferentes momentos.

PIROPOIQUILOCITOSIS HEREDITARIA

La piropoiquilocitosis hereditaria es una causa poco frecuente de la anemia con una morfología característica de los eritrocitos en el frotis de sangre periférica (fig. 147-2C) y produce un cuadro morfológico similar al observado en pacientes con quemaduras graves. Los pacientes suelen debutar en la infancia con anemia intensa y hallazgos de eliptocitosis, poiquilocitosis, picnocitosis y fragmentación de eritrocitos en el frotis de sangre periférica. La microesferocitosis es común, y el VCM suele ser muy bajo (50-70 fl). La mayoría de los pacientes son de ascendencia africana. Al menos un tercio de los pacientes con piropoiquilocitosis hereditaria tienen un progenitor o un hermano/a con eliptocitosis hereditaria típica, ya que comparten mutaciones comunes en el sitio de autoasociación de la espectrina. Los pacientes con piropoiquilocitosis hereditaria tienden a presentar hemólisis grave y anemia en la lactancia que mejoran gradualmente, con evolución hacia eliptocitosis hereditaria típica en una etapa posterior.

DIAGNÓSTICO

La presencia de eliptocitos en forma de puro en el frotis de sangre periférica es el sello de la eliptocitosis hereditaria (v. fig. 147-2B). El número de estos eliptocitos normocrómicos y normocíticos varía de unos pocos al 100%. La probabilidad de hemólisis no se correlaciona con el número de eliptocitos presentes. También se pueden observar ovalocitos, esferocitos, estomatocitos y células fragmentadas. En algunos casos, los picnocitos pueden ser prominentes. Los eliptocitos pueden aparecer asociados con otros trastornos, como anemias megaloblásticas, anemias microcíticas hipocrómicas (anemia ferropénica y talasemia), síndromes mielodisplásicos y mielofibrosis; sin embargo, los eliptocitos suelen representar menos de un 33% de los eritrocitos en estas afecciones. La anamnesis y las pruebas de laboratorio adicionales suelen aclarar el diagnóstico de estos trastornos. En los casos típicos, la fragilidad osmótica incubada es normal, pero en la eliptocitosis hereditaria y la piropoiquilocitosis hereditaria graves se produce un aumento de la fragilidad osmótica incubada y se reduce la unión a EMA.

Otros hallazgos de laboratorio en la eliptocitosis hereditaria son similares a los observados en otras anemias hemolíticas y son marcadores inespecíficos del aumento de producción y destrucción de eritrocitos. El recuento de reticulocitos suele ser inferior al 5%, pero puede ser mayor cuando la hemólisis es grave.

Al igual que en la esferocitosis hereditaria, se dispone de pruebas de laboratorio especializadas para estudiar las membranas de los eritrocitos de los pacientes con eliptocitosis hereditaria y piropoiquilocitosis hereditaria. Estos estudios no suelen ser necesarios para establecer el diagnóstico de la eliptocitosis hereditaria y la piropoiquilocitosis hereditaria, pero pueden ser útiles en el estudio de casos problemáticos y para esclarecer los defectos moleculares subyacentes.

TRATAMIENTO

Los pacientes con eliptocitosis hereditaria pocas veces requieren tratamiento. En pocos casos, se pueden requerir transfusiones de eritrocitos. En los casos graves de eliptocitosis hereditaria y piropoiquilocitosis hereditaria, la esplenectomía se ha usado como método paliativo, debido a que el bazo es el sitio del secuestro y la destrucción de eritrocitos. Muchos médicos creen que las mismas indicaciones de la esplenectomía en la esferocitosis hereditaria deben aplicarse a pacientes con eliptocitosis hereditaria o piropoiquilocitosis hereditaria sintomáticas. Después de una esplenectomía, los pacientes con eliptocitosis hereditaria o piropoiquilocitosis hereditaria experimentan un aumento del hematocrito, una reducción del recuento de reticulocitos y una mejora de los síntomas clínicos. Deben seguirse pautas postesplenectomía similares a las indicadas para la esferocitosis hereditaria.

Los pacientes deben ser vigilados en busca de signos de descompensación durante las enfermedades agudas. Se deberían realizar ecografías periódicas para detectar una colelitiasis. En pacientes con una hemólisis significativa se debe administrar folato diariamente (1 mg/día por vía oral).

SÍNDROMES DE ESTOMATOCITOSIS HEREDITARIA

La hidratación de los eritrocitos depende sobre todo de la concentración intracelular de los cationes monovalentes. Un aumento neto de iones sodio y potasio provoca una entrada de agua, formando *estomatocitos* (fig. 147-2D) o *hidrocitos,* mientras que una pérdida neta de sodio y potasio produce eritrocitos deshidratados, o *xerocitos*. Se han publicado muchas descripciones de anemias hemolíticas congénitas o familiares asociadas con anomalías de la permeabilidad a cationes y, en algunos casos, se ha descrito una alteración de la hidratación de los eritrocitos.[13] Estas alteraciones van de la hidrocitosis grave a la xerocitosis grave. En muchos casos, las bases moleculares de este grupo de trastornos no se conocen. Una característica inusual de los síndromes de estomatocitosis es una predisposición a la trombosis después de la esplenectomía. La estomatocitosis adquirida se ha asociado con el alcoholismo agudo y la enfermedad hepatobiliar, la administración de alcaloides de la vinca, las neoplasias y las enfermedades cardiovasculares. La estomatocitosis también se observa a veces como un artefacto de procesamiento.

Estomatocitosis hereditaria sobrehidratada (hidrocitosis)

Este grupo de trastornos se caracteriza por la presencia de estomatocitos, eritrocitos con un área de palidez central en forma boca (estoma) en el frotis de sangre periférica (v. fig. 147-2D), hemólisis grave, macrocitosis (110-150 fl), concentración elevada de sodio en los eritrocitos, concentración reducida de potasio y aumento total del contenido de Na^+ y K^+. El exceso de cationes incrementa el contenido celular de agua, lo que da lugar a unas células grandes con fragilidad osmótica y con una CHCM baja (24-30%). La gravedad clínica de la estomatocitosis hereditaria sobrehidratada es variable; algunos pacientes presentan hemólisis y anemia, mientras que otros están asintomáticos. En subgrupos aislados de pacientes con hidrocitosis, se han identificado mutaciones de sentido erróneo en la glucoproteína asociada a Rh *(RHAG)* y en la banda 3 *(SLC4A1)*.

Estomatocitosis hereditaria deshidratada (xerocitosis)

Los frotis de sangre de pacientes con estomatocitosis hereditaria deshidratada presentan unos eritrocitos contraídos y espiculados, un número variable de estomatocitos y células diana. La mayoría de los pacientes tienen una morfología eritrocítica casi normal, con solo unas pocas células diana y algún equinocito o estomatocito ocasional. El VCM (95-115 fl) y la CHCM están aumentados y la fragilidad osmótica está reducida (es decir, hay resistencia a la lisis osmótica). La anomalía bioquímica característica es una reducción de la concentración de potasio y del contenido total de cationes monovalentes. Se han encontrado mutaciones que se heredan de forma dominante de PIEZO1, en la mayoría de los pacientes con xerocitosis. Las proteínas PIEZO son subunidades formadoras de poros de los canales recientemente identificadas, que intervienen en la transducción mecánica en las células de los mamíferos. En los eritrocitos, la PIEZO1 transporta los antígenos del grupo sanguíneo Er.[14] La asociación de las variantes PIEZO con cambios en la hidratación de los eritrocitos sugiere que estas proteínas desempeñan un papel importante en la homeostasis de volumen de estas células. En unos pocos pacientes con xerocitosis hereditaria se han hallado mutaciones en canales Gardos, codificadas por *KCNN4,* importantes en la patogenia de la deshidratación de los eritrocitos en la drepanocitosis.

Síndromes intermedios y variantes de la estomatocitosis hereditaria

La hidrocitosis y la xerocitosis son los extremos de un amplio espectro de defectos de permeabilidad de los eritrocitos. De hecho, se han descrito familias con características de ambas afecciones. Algunos pacientes con defectos graves de permeabilidad tienen un grado escaso o nulo de hemólisis. La proporción de estomatocitos y el grado de entrada de sodio no se correlacionan entre sí, ni se correlacionan con la magnitud de la hemólisis o la anemia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

METABOLISMO DEL ERITROCITO

METABOLISMO NORMAL

Las principales funciones del eritrocito (transporte e intercambio de gases) se mantienen sin cambios netos de estado de energía. Sin embargo, varias funciones críticas de los eritrocitos dependen de la producción y el gasto de energía. A medida que los eritrocitos envejecen, la utilización de la glucosa y los niveles de ATP disminuyen, lo que reduce la deformabilidad de la membrana y, en última instancia, acorta su vida media. Los niveles más bajos de potasio, más altos de sodio y la disminución de los lípidos de membrana también se observan en los eritrocitos envejecidos con deficiencia de ATP.

Los eritrocitos no realizan fosforilación oxidativa y no almacenan glucógeno, por lo que deben catabolizar constantemente la glucosa de la sangre a través de la vía de Embden-Meyerhof y de la vía alternativa de la hexosa monofosfato como fuente de energía (fig. 147-4). Los eritrocitos incorporan la glucosa del plasma mediante transporte facilitado, de modo que los niveles de glucosa en el eritrocito se equilibran con rapidez con las variaciones de sus niveles sanguíneos. La glucosa es el hidrato de carbono preferido del eritrocito, pero la fructosa y la manosa se metabolizan casi con la misma facilidad. En el interior del eritrocito, la glucosa es convertida en glucosa-6-fosfato o en fructosa por el sorbitol. La glucosa-6-fosfato sigue una de tres vías: 1) la mayoría (≈90%) entra en la vía de Embden-Meyerhof, donde se convierte en lactato, piruvato y ATP; 2) una cierta cantidad (≈5-10%) entra en el cortocircuito de la hexosa monofosfato para producir productos intermedios reducidos y ribulosa-5-fosfato (esta última entra en la vía de Embden-Meyerhof), y 3) una pequeña fracción (< 1%) se convierte en glucosa-1-fosfato y luego en glucógeno.

Vía de Embden-Meyerhof

La vía de Embden-Meyerhof de la glucólisis es la principal fuente de ATP, 2,3-DPG y dinucleótido de nicotinamida y adenina, en su forma reducida (NADH) en los eritrocitos (v. fig. 147-4). Los eritrocitos generan la mayor parte de la energía a través de la vía de Embden-Meyerhof, seguida por el almacenamiento como fosfatos de alta energía tales como ATP o como energía reductora en forma de nucleótidos de glutatión o piridina (NADH y dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato, en su forma reducida [NADPH]). Esta vía metaboliza alrededor del 90% de la glucosa de los eritrocitos, de modo que el catabolismo de 1 mol de glucosa produce 2 moles de ATP y 2 moles de lactato. Dos moles de ATP por mol de glucosa metabolizada parecen una cantidad insignificante en comparación con el ciclo de Krebs del metabolismo intermediario, en el que un mol de glucosa metabolizada produce 38 moles de ATP. Sin embargo, esta producción de ATP es adecuada para renovar el 150-200% del total del ATP eritrocítico cada hora.

La vía de Embden-Meyerhof también es la fuente principal de NADH, un cofactor necesario para la NADH metahemoglobina reductasa, que mantiene el hierro del hemo en estado reducido. Sin esta reacción, el hierro del hemo se oxida a metahemoglobina, que no es un transportador de oxígeno funcional.

Por último, el cortocircuito de Rapoport-Luebering de la vía de Embden-Meyerhof (v. fig. 147-4) produce 2,3-DPG, un compuesto que se encuentra en altas concentraciones en los eritrocitos, pero en bajos niveles en otras células. Una vez formado, en condiciones fisiológicas de pH y de concentraciones de solutos, el 2,3-DPG se une reversiblemente a tetrámeros de desoxihemoglobina con mayor afinidad que a la oxihemoglobina. Al unirse a desoxihemoglobina, aumenta alostéricamente la liberación del oxígeno restante unido a la Hb, lo que incrementa la capacidad de los eritrocitos para liberar oxígeno cerca de los tejidos que más lo necesitan.

Cortocircuito de la hexosa monofosfato (vía de la pentosa fosfato)

En el cortocircuito de la hexosa monofosfato (v. fig. 147-4), la glucosa-6-fosfato se oxida, tras lo que se producen varias reacciones para producir fructosa-6-fosfato y gliceraldehído-3-fosfato, compuestos intermedios en la ruta glucolítica. El cortocircuito

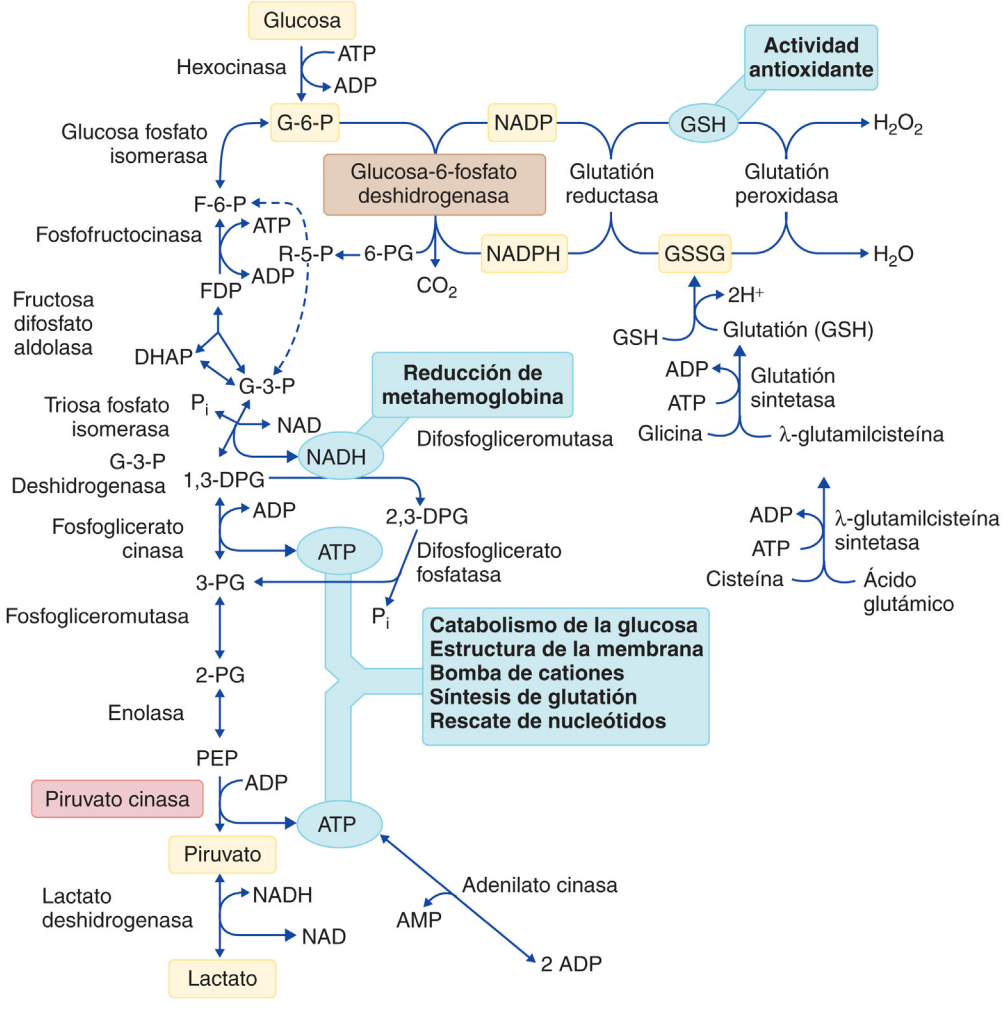

FIGURA 147-4. Vías del metabolismo energético del eritrocito. La glucosa-6-fosfato puede degradarse de forma anaerobia a lactato por la vía de Embden-Meyerhof, o de forma oxidativa a través del cortocircuito de la hexosa monofosfato. La pentosa fosfato (R-5-P) puede volver a entrar en la glucólisis anaerobia en forma de fructosa-6-fosfato (F-6-P) y gliceraldehído-3-fosfato (G-3-P) después de su conversión por enzimas de la vía terminal de la pentosa fosfato, o como producto de la degradación de la adenosina o la inosina. El 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) puede sintetizarse en lugar de trifosfato de adenosina (ATP) por derivación de la triosa a través del cortocircuito de Rapoport-Luebering. El glutatión se puede sintetizar directamente a partir de los aminoácidos que lo constituyen; su ciclado a partir de las formas oxidadas (GSSG) a las reducidas (GSH) depende de la producción del cofactor de piridina reducido (NADPH). ADP, difosfato de adenosina; DHAP, dihidroxiacetona fosfato; FDP, fructosa-1,6-difosfato; NAD, dinucleótido de nicotinamida y adenina; NADP, dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato; NADPH, dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato reducido; PEP, fosfoenolpiruvato.

de la hexosa monofosfato es la fuente principal de NADPH del eritrocito, de modo que se producen 2 moles de NADPH por cada mol de glucosa metabolizada. El NADPH es necesario para la reducción del glutatión oxidado y de algunos grupos sulfhidrilo de proteínas.

Los eritrocitos maduros sintetizan grandes cantidades de glutatión reducido. El glutatión protege a los eritrocitos de oxidantes, incluido el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), aniones superóxido (O_2^-) y radicales hidroxilo (OH), que son subproductos de la oxidación del hemo por el oxígeno. Los oxidantes también son producidos por los fagocitos activados (p. ej., durante la infección) y por los eritrocitos después de la exposición a determinados agentes. Cuando se acumulan oxidantes, lesionan las proteínas y los lípidos celulares. La desintoxicación del H_2O_2 se mejora de forma significativa por la glutatión peroxidasa. El glutatión se convierte en glutatión oxidado y disulfuros mixtos con los tioles de las proteínas. Los niveles de glutatión se restauran por la glutatión reductasa. En este proceso, el NADPH se oxida a dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato (NADP), que estimula el cortocircuito de la hexosa monofosfato para regenerar el NADPH. Después del estrés oxidativo, la hipoxia o la acidosis, los eritrocitos pueden aumentar la cantidad de glucosa metabolizada a través del cortocircuito de la hexosa monofosfato hasta 10-20 veces para generar una mayor cantidad de glutatión reducido. El estrecho acoplamiento entre el metabolismo del glutatión con el cortocircuito de la hexosa monofosfato protege a los eritrocitos maduros del estrés oxidativo.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS ERITROCITOS

La *anemia hemolítica no esferocítica congénita* suele incluir los trastornos eritrocíticos que no se deben a defectos de la membrana del eritrocito o de la hemoglobina, las enfermedades de mecanismo inmunitario u otras enfermedades tales como la hemoglobinuria paroxística nocturna. La anemia hemolítica no esferocítica congénita es un grupo heterogéneo de trastornos asociados con diversas anomalías metabólicas de los eritrocitos, como enzimopatías del metabolismo de la glucosa, el glutatión y los nucleótidos. Al igual que los trastornos de la membrana, la heterogeneidad clínica, bioquímica y genética es típica de las enzimopatías. La hemólisis puede desarrollarse como resultado de deficiencias o disfunciones enzimáticas o de antioxidantes (p. ej., anomalías de sustrato o de unión a cofactor), alteración de las características de activación o de inhibición, o disminución de la estabilidad o de la actividad específica.

El frotis de sangre periférica en la anemia hemolítica no esferocítica congénita, con la excepción de la deficiencia de pirimidina 5'-nucleotidasa, no muestra alteraciones destacadas. La fragilidad osmótica de los eritrocitos frescos es normal. La respuesta a la esplenectomía es variable. La herencia es heterogénea. Una meticulosa historia familiar es importante y puede ser de ayuda para determinar el diagnóstico. Las manifestaciones del defecto metabólico suelen limitarse a los eritrocitos, pero a veces pueden afectar a células no eritroides.

El diagnóstico definitivo de las alteraciones metabólicas de los eritrocitos depende de los análisis cualitativos o cuantitativos de la actividad enzimática concreta o de la identificación de la mutación genética específica mediante análisis de ADN. Los resultados de los análisis enzimáticos deben interpretarse con precaución porque solo se estudian los eritrocitos que sobreviven en la sangre periférica, y el medio metabólico de estas células no es necesariamente comparable con el de las ya hemolizadas; las condiciones de análisis enzimático *in vitro* no reflejan con precisión el entorno *in vivo;* las transfusiones antes del análisis pueden ocultar el defecto metabólico subyacente, y la contaminación por leucocitos puede producir resultados erróneos. Por último, puede que la actividad enzimática promedio no refleje con precisión la actividad en las subpoblaciones de los eritrocitos. Esto es especialmente cierto cuando hay reticulocitosis, que puede producir una elevación artificial de la actividad enzimática media debido a los mayores niveles de enzimas presentes en los reticulocitos.

TRASTORNOS DE LA VÍA DE EMBDEN-MEYERHOF

Los defectos de la vía de Embden-Meyerhof se heredan de forma autosómica recesiva y la hemólisis suele verse solo en homocigotos o heterocigotos compuestos. Los heterocigotos, cuyos eritrocitos contienen cantidades inferiores a las normales de la enzima mutante, son normales desde el punto de vista clínico. Una excepción es la deficiencia de fosfoglicerato cinasa, un trastorno ligado al cromosoma X con hemólisis, que solo afecta a hombres. En este grupo de trastornos, la hemólisis es crónica, no suele verse influenciada por fármacos u otros agentes causales y se atribuye a los bajos niveles eritrocíticos de ATP. La esplenomegalia debida al atrapamiento de los eritrocitos mutantes es común. El ambiente hostil del bazo contribuye a la menor vida media de los eritrocitos. Cuando se realizan análisis enzimáticos diagnósticos específicos, la determinación de los intermediarios glucolíticos puede ayudar en el diagnóstico, porque las concentraciones de compuestos intermedios se incrementan en los pasos metabólicos previos a un defecto y disminuyen en los posteriores al mismo.

Deficiencia de piruvato cinasa

La deficiencia de piruvato cinasa supone alrededor del 90% de los defectos hereditarios de la vía de Embden-Meyerhof y es la segunda enzimopatía hereditaria más común de los eritrocitos asociada con anemia después de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) (v. más adelante). La deficiencia de piruvato cinasa se observa en todo el mundo, pero es más común en personas de ascendencia del norte de Europa.

BIOPATOLOGÍA

La piruvato cinasa cataliza la conversión de fosfoenolpiruvato (PEP) a piruvato, lo que produce ATP. Una piruvato cinasa deficiente o defectiva reduce los niveles eritrocíticos de ATP, lo que altera muchos procesos celulares, como la señalización y el mantenimiento del contenido de agua e iones. Esto motiva una falta de energía y deshidratación. Los catabolitos de los pasos metabólicos previos se acumulan en los eritrocitos, como el 2,3-DPG, que desplaza la curva de disociación del oxígeno a la derecha, lo que aumenta la oxigenación tisular y mejora algunos de los efectos fisiológicos de la anemia. Al principio, los reticulocitos con deficiencia de piruvato cinasa mantienen la capacidad de utilizar la fosforilación oxidativa para producir ATP, soslayando su defecto. Esta capacidad se pierde a medida que los reticulocitos maduran y está muy reducida en el ambiente hipóxico del bazo.

La deficiencia de piruvato cinasa se hereda de forma autosómica recesiva. Los pacientes afectados son homocigotos o heterocigotos compuestos para los defectos de piruvato cinasa. Los heterocigotos no muestran anomalías clínicas o presentan una hemólisis insignificante. Los estudios de mutaciones revelan una amplia diversidad de variantes, de manera que en determinadas poblaciones se observan algunas mutaciones enriquecidas.[15]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de piruvato cinasa son heterogéneas y oscilan desde una anemia asintomática hasta una forma hemolítica dependiente de transfusiones.[16] Los pacientes con una afectación más grave debutan en la lactancia o la primera infancia con anemia, ictericia y esplenomegalia. En ocasiones, los pacientes pueden pasar inadvertidos hasta etapas posteriores de la vida, cuando aparecen las complicaciones relacionadas con la anemia y la hemólisis crónica, como colelitiasis o crisis aplásica, o cuando el diagnóstico se realiza durante la evaluación del paciente por otra enfermedad.

DIAGNÓSTICO

El frotis de sangre periférica muestra eritrocitos normocíticos y normocrómicos, a veces con espículas (fig. 147-5A). También pueden observarse poiquilocitos y acantocitos. La reticulocitosis es frecuente. La fragilidad osmótica de los eritrocitos frescos suele ser normal. Algunos pacientes presentan una población de células con fragilidad osmótica después de la incubación.

La fluorescencia del NADH es una prueba de cribado usada a menudo para la deficiencia de piruvato cinasa. La sangre del paciente se mezcla con PEP y NADH, se incuba y se deposita en papel de filtro, tras lo que se mide la fluorescencia. El análisis enzimático directo, que usa PEP como sustrato para la piruvato cinasa, realizado en un hemolizado sin leucocitos, es la prueba de referencia para el diagnóstico de la deficiencia de esta enzima. La prueba detecta a todos los pacientes que la padecen, excepto a los pocos que presentan variantes de la enzima termolábiles disfuncionales, sin deficiencia enzimática. Los leucocitos deben eliminarse cuidadosamente de las muestras, ya que contienen una actividad de piruvato cinasa más de 300 veces superior a la de los eritrocitos. El diagnóstico genético de la deficiencia de piruvato cinasa está en la actualidad ampliamente disponible. El diagnóstico molecular resulta particularmente útil en pacientes después de que se hayan sometido a una transfusión, cuando se desea un diagnóstico prenatal y cuando el envío y la preparación de muestras impide el análisis enzimático directo. Para precisar en mayor medida el diagnóstico con ayuda de técnicas moleculares se requiere un estudio del ADN parental, salvo que el paciente sea homocigoto para una mutación perjudicial, con objeto de detectar si las variantes detectadas son *cis* o *trans,* a fin de establecer un diagnóstico más preciso.

TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes requieren un tratamiento expectante, con transfusiones muy ocasionales, como en los episodios aplásicos.[17] El mitapivat, un activador alostérico de moléculas pequeñas de la piruvato cinasa en los eritrocitos que se toma por vía oral,[18] puede aumentar las concentraciones de hemoglobina en los adultos con deficiencia de piruvato cinasa y una mutación de *PKLR* de sentido erróneo.[AT] En los casos graves, los pacientes pueden depender de las transfusiones. En estos casos, la esplenectomía suele reducir la hemólisis y mejora la anemia. Después de la esplenectomía, algunos pacientes desarrollan una reticulocitosis intensa, de hasta el 50-70%. Esta reticulocitosis paradójica se atribuye a una mayor supervivencia de los reticulocitos después de la eliminación del ambiente esplénico hostil.

Otros trastornos de la vía de Embden-Meyerhof

Se han descrito otras anomalías de la vía de Embden-Meyerhof. La deficiencia de hexocinasa es muy poco frecuente, con una gran variabilidad fenotípica de los casos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

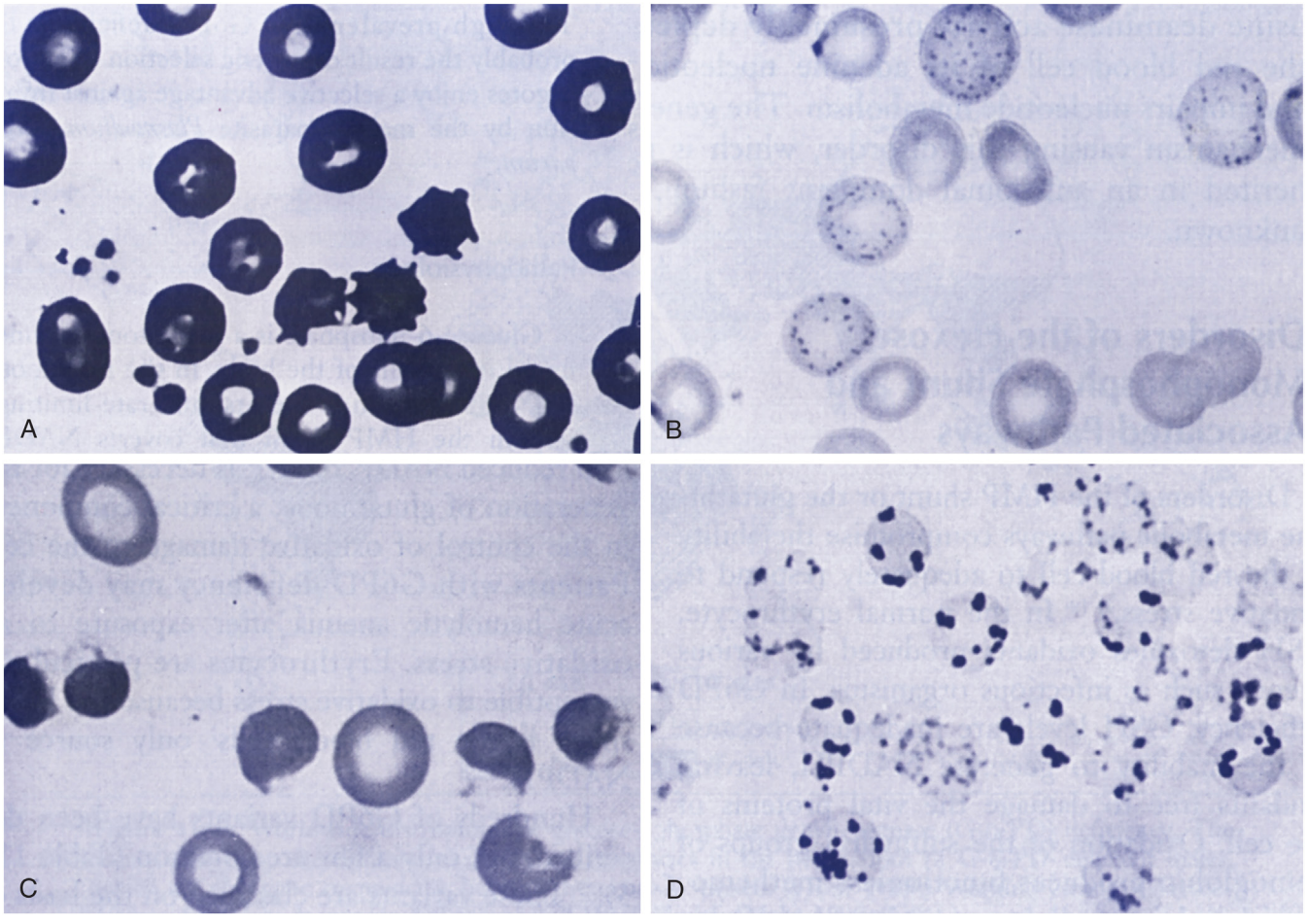

FIGURA 147-5. Frotis de sangre periférica en las enzimopatías eritrocíticas. A. Deficiencia de piruvato cinasa. **B.** Deficiencia de pirimidina 5′-nucleotidasa. **C.** Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). **D.** Cuerpos de Heinz en la deficiencia de G6PD. (**B,** tomado de Paglia DE. Disorders of erythrocyte glycolysis and nucleotide metabolism. In: Handin RI, Lux SE, Stossel TP, eds. *Blood: Principles and Practice of Hematology.* Philadelphia: JB Lippincott; 1995:1877-1896.)

notificados. Los pacientes con formas graves presentan una anemia desde la lactancia y pueden requerir transfusiones de sangre. La deficiencia de glucosa fosfato isomerasa (GPI) es la tercera enzimopatía hemolítica más común. Esta deficiencia suele debutar en la lactancia o la primera infancia con una anemia hemolítica moderada o grave. Algunos casos poco frecuentes de deficiencia de GPI se pueden complicar también con síntomas neurológicos. La deficiencia de fosfofructocinasa puede afectar a los eritrocitos, al músculo o a ambos. Suele debutar en la adolescencia con miopatía de esfuerzo. Se ha descrito una anemia hemolítica en casos aislados de deficiencia de 2,3-difosfoglicerato mutasa y de deficiencia de fosfoglicerato cinasa.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS NUCLEÓTIDOS

Los eritrocitos maduros carecen de la capacidad de sintetizar nucleótidos de purina y pirimidina *de novo.* Sin embargo, pueden elaborar algunos nucleótidos a través de vías alternativas.

Deficiencia de pirimidina 5′-nucleotidasa

La pirimidina 5′-nucleotidasa degrada los nucleótidos de pirimidina del ARN a citidina y uridina, que pueden difundirse fuera de la célula. En la deficiencia de pirimidina 5′-nucleotidasa, se acumulan ARN no difusibles parcialmente degradados, lo que ocasiona el llamativo punteado basofílico característico de los eritrocitos con deficiencia de pirimidina 5′-nucleotidasa (fig. 147-5B). Esta acumulación de nucleótidos de pirimidina inhibe el transporte de glutatión oxidado fuera de los eritrocitos, lo que eleva los niveles de glutatión eritrocítico. Desde el punto de vista clínico, el paciente tiene una anemia hemolítica y esplenomegalia leves o moderadas. La causa de la hemólisis sigue sin conocerse. Por lo general, la esplenectomía no mejora la hemólisis ni la anemia.

TRASTORNOS DEL CORTOCIRCUITO DE LA HEXOSA MONOFOSFATO (VÍA DE LA PENTOSA FOSFATO) Y DE LAS VÍAS ASOCIADAS

Los trastornos del cortocircuito de la hexosa monofosfato o de las vías metabólicas del glutatión (v. fig. 147-4) comprometen la capacidad de los eritrocitos para responder adecuadamente al estrés oxidativo. En el eritrocito normal, el glutatión desintoxica los oxidantes producidos por diversos agentes e infecciones. En los eritrocitos con deficiencia de G6PD (fig. 147-5C), debido a la incapacidad para generar NADPH, los niveles de glutatión son insuficientes, por lo que la célula es susceptible al estrés oxidativo. La oxidación de grupos sulfhidrilo de la Hb da lugar a la producción de metahemoglobina y de precipitados intracelulares de Hb, denominados *cuerpos de Heinz*. Los cuerpos de Heinz (fig. 147-5D), que suelen visualizarse en el frotis de sangre periférica con tinciones supravitales como el violeta de metilo, se adhieren a la membrana de los eritrocitos y la lesionan. Inducen la agregación de las inmunoglobulinas y la proteína banda 3, lo que marca el eritrocito para la opsonización por los fagocitos y la eliminación definitiva de la circulación. Los cuerpos de Heinz son eliminados de los eritrocitos circulantes por el bazo y suelen visualizarse en los frotis de los pacientes después de la esplenectomía. Los «eritrocitos mordidos» son eritrocitos con invaginaciones localizadas, posiblemente en el sitio de lesión o eliminación de los cuerpos de Heinz, y se observan durante los episodios hemolíticos agudos (cap. 143). Además de las lesiones causadas por la formación de cuerpos de Heinz, los eritrocitos con deficiencia de glutatión se someten a la peroxidación de los fosfolípidos de membrana y al entrecruzamiento oxidativo de la espectrina, lo que reduce la deformabilidad de la membrana y favorece aún más su atrapamiento por el bazo.

Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

La deficiencia de G6PD es la enfermedad hereditaria más común del metabolismo de los eritrocitos y afecta a más de 400 millones de personas en todo el mundo.[19,20] La alta prevalencia de este trastorno se atribuye a la selección genética, porque los eritrocitos con deficiencia de G6PD tienen una ventaja selectiva frente a la invasión por el parásito del paludismo, *Plasmodium falciparum.*

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La G6PD es el paso inicial y el limitante de la velocidad en el cortocircuito de la hexosa monofosfato (v. fig. 147-4), que convierte el NADP en NADPH. El NADPH es necesario para la síntesis de glutatión, un constituyente esencial en la prevención de la lesión celular oxidativa. Los pacientes con deficiencia de G6PD pueden desarrollar anemia hemolítica aguda después de la exposición al estrés oxidativo. Pese a que la G6PD es una enzima ubicua, las células eritroides son especialmente susceptibles al estrés oxidativo debido a que el cortocircuito de la hexosa monofosfato es su única fuente de NADPH.

Se han descrito cientos de variantes de G6PD, pero solo unas pocas son frecuentes. Las variantes se clasifican en función de las características bioquímicas, la movilidad electroforética, la capacidad de utilizar análogos del sustrato, la Km del NADP y

TABLA 147-2 CARACTERÍSTICAS DE LAS VARIANTES DE G6PD

VARIANTE	GENOTIPO	ACTIVIDAD ENZIMÁTICA (% DE LA NORMAL)	ENZIMA TÉRMICA		CLASIFICACIÓN CATALÍTICA DE ENZIMAS	DISTRIBUCIÓN CLÍNICA DE LA OMS
			ESTABILIDAD	ACTIVIDAD (K_{CAT} S^{-1})		
G6PD B	Ninguno	100	Normal	275	IV	Todo el mundo
G6PD A+	Val68Met	85	Normal	247	IV	África
G6PD A–	Val68Met, Asn126AsP	10-23	Baja	137	III	África
G6PD Mahidol	Gly163Ser	0,6	Normal	207	II	Sudeste Asiático
G6PD mediterránea	Ser188Phe	< 5	Baja	98	II	Oriente Medio, centro-sur de Asia
G6PD Cantón	Arg463Leu	4	Ligera disminución	123	II	Norte de Vietnam y sur de China

Tomado de Luzzatto L, Ally M, Notaro R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood.* 2020;136:1225-1240.

de la G6PD, su perfil de actividad según el pH y su estabilidad térmica. La enzima normal, Gd^B, está presente en el 99% de los estadounidenses de raza blanca y en el 70% de los afroamericanos. Una variante de la normalidad, Gd^{A+}, que aparece en el 20% de los afroamericanos, tiene una movilidad electroforética más rápida que Gd^B. Gd^{A-}, la variante más común asociada a hemólisis, se encuentra en alrededor del 10% de los afroamericanos y en muchos africanos. Gd^{A-} tiene una capacidad catalítica menor comparada con Gd^{A+}. Gd^{Med} es la segunda variante más común asociada con hemólisis y es frecuente en la zona del Mediterráneo, India y el Sudeste Asiático, con una prevalencia de hasta un 5-50%. Gd^{Med} presenta una actividad catalítica muy reducida. $Gd^{Cantón}$, una variante común en las poblaciones asiáticas, produce un síndrome clínico similar a Gd^{A-}. En la tabla 147-2 se muestran las características de diversas variantes de G6PD.

La actividad de Gd^B disminuye a medida que los eritrocitos normales envejecen, con una semivida de unos 60 días. A pesar de tener unos niveles muy bajos o nulos de G6PD, los eritrocitos más envejecidos mantienen la capacidad de producir NADPH y conservan una respuesta de glutatión al estrés oxidativo. La variante Gd^{A-} tiene una semivida de solo 13 días, por lo que los eritrocitos jóvenes tienen una cantidad normal de actividad enzimática, mientras que los más viejos son muy deficitarios. Debido a esta heterogeneidad de los niveles de G6PD, las personas con la variante Gd^{A-} tienen una hemólisis solo limitada después de la exposición oxidante.

Se han descrito más de 100 mutaciones del gen *G6PD*, localizado en Xq28. La mayoría de las mutaciones son sustituciones de aminoácidos que influyen en la cinética y/o la estabilidad enzimática. También se han descrito casos excepcionales de deleciones y de mutaciones de corte y empalme. Debido a que la deficiencia de G6PD está ligada al cromosoma X, afecta sobre todo a hombres. Los hombres solo tienen un alelo de G6PD y expresan un único tipo de G6PD. Las mujeres pueden expresar uno o dos tipos de G6PD. La hipótesis de Lyon especifica que solo un cromosoma X está activo en una célula concreta, por lo que cada célula en una mujer heterocigota puede ser normal o deficiente. En las mujeres que son heterocigotas para la deficiencia de G6PD, la actividad media de G6PD puede ser normal o presentar una reducción leve, moderada o grave, dependiendo del grado de lionización. Los eritrocitos con deficiencia de G6PD en las mujeres heterocigotas son susceptibles al mismo estrés oxidativo que los eritrocitos deficientes de G6PD en los hombres, pero el grado global de hemólisis suele ser menor, porque hay una población más pequeña de células vulnerables.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La deficiencia de G6PD se divide en cinco clases según la gravedad clínica y el grado de deficiencia enzimática. La clase I se caracteriza por una anemia hemolítica no esferocítica congénita sin causa precipitante y una deficiencia grave de G6PD. En la clase II se produce una hemólisis intermitente y una deficiencia grave de G6PD. La clase III se caracteriza por hemólisis después del estrés oxidativo y una deficiencia leve de G6PD. Las clases II y III representan en conjunto más del 90% de las variantes de G6PD. Las clases IV y V no producen sintomatología clínica. Los síndromes clínicos más relevantes de la deficiencia de G6PD son la anemia hemolítica aguda, la ictericia neonatal y, pocas veces, la anemia hemolítica no esferocítica congénita.

La anemia hemolítica aguda es la presentación clínica más llamativa de la deficiencia de G6PD, con hemólisis intravascular aguda después de la exposición a un estrés oxidativo. Entre los tipos de estrés oxidativo hay que citar la ingestión de ciertos fármacos como los compuestos que contienen primaquina o sulfa, la exposición al naftaleno (bolitas de naftalina), la ingestión de habas o una infección, siendo esta última la causa más común de la hemólisis. En la tabla 147-3 se enumeran los fármacos que deben evitarse en pacientes con deficiencia de G6PD. Los síntomas de presentación consisten en irritabilidad, fiebre, náuseas, dolor abdominal y diarrea en las 48 h tras la exposición al oxidante. Después, aparece hemoglobinuria, ictericia y anemia. El bazo y el hígado pueden estar aumentados de tamaño y con sensibilidad dolorosa. Los casos con anemia grave pueden precipitar una insuficiencia cardíaca congestiva. Los hallazgos de laboratorio consisten en anemia normocítica normocrómica, con anisocitosis y reticulocitosis. Se pueden observar poiquilocitos y eritrocitos mordidos. Sin embargo, los cuerpos de Heinz, un hallazgo clásico en la deficiencia de G6PD, son un hallazgo inconstante, porque estas células lesionadas se eliminan rápidamente de la circulación en el bazo. Otros signos de laboratorio pueden ser la hemoglobinuria y la presencia de Hb libre en la sangre.

TABLA 147-3 FÁRMACOS QUE DEBEN EVITAR LOS PACIENTES CON DEFICIENCIA DE GLUCOSA-6-FOSFATO DESHIDROGENASA*

ANTIPALÚDICOS
Primaquina (las personas con la variante africana A^- pueden tomar una dosis reducida, bajo vigilancia)
Pamaquina
Cloroquina (puede usarse bajo vigilancia cuando sea precisa para profilaxis o tratamiento del paludismo)
SULFAMIDAS Y SULFONAS
Sulfanilamida
Sulfapiridina
Sulfadimidina
Sulfacetamida
Acetilsulfisoxazol
Salicilazosulfapiridina
Dapsona
Sulfoxona
Glucosulfona sódica
Trimetoprim-sulfametoxazol
OTROS ANTIBIÓTICOS
Nitrofuranos (nitrofurantoína, furazolidona, nitrofurazona)
[Ácido nalidíxico]
Cloranfenicol
Ácido *p*-aminosalicílico
ANALGÉSICOS
Ácido acetilsalicílico: se pueden usar dosis moderadas
Acetofenetidina
Alternativa segura: paracetamol
ANTIHELMÍNTICOS
β-naftol
Estibofeno
Niridazol
VARIOS
Análogos de la vitamina K (se puede administrar 1 mg de menaftona a los bebés)
Naftaleno (bolitas de naftalina)
Probenecid
Dimercaprol (BAL)
Azul de metileno
Arsina†
Fenilhidracina†
Acetilfenilhidracina†
Azul de toluidina
Mepacrina

*Las personas con cualquier forma de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) deben evitar los fármacos en negrita. Además, deberían evitar los fármacos en redonda las personas con deficiencia de G6PD y de origen mediterráneo, asiático y de Oriente Medio. Las sustancias en redonda y entre corchetes solo se aplican a personas con la variante africana A.

†Estos fármacos o sustancias químicas pueden causar hemólisis en personas sanas si se administran en dosis altas. Otros muchos fármacos pueden producir hemólisis en determinadas personas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Nigra AD, Casale CH, Santander VS. Human erythrocytes: cytoskeleton and its origin. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77:1681-94.
2. Risinger M, Kalfa TA. Red cell membrane disorders: structure meets function. *Blood*. 2020;136:1250-61.
3. Hansen DL, Glenthøj A, Möller S, et al. Prevalence of congenital hemolytic disorders in Denmark, 2000-2016. *Clin Epidemiol*. 2020;12:485-95.
4. Iolascon A, Andolfo I, Russo R. Advances in understanding the pathogenesis of red cell membrane disorders. *Br J Haematol*. 2019;187:13-24.
5. Huisjes R, Makhro A, Llaudet-Planas E, et al. Density, heterogeneity and deformability of red cells as markers of clinical severity in hereditary spherocytosis. *Haematologica*. 2020;105:338-47.
6. Zaidi AU, Buck S, Gadgeel M, et al. Clinical diagnosis of red cell membrane disorders: comparison of osmotic gradient ektacytometry and eosin maleimide (EMA) fluorescence test for red cell band 3 (AE1, SLC4A1) content for clinical diagnosis. *Front Physiol*. 2020;11:636.
7. Azoulay D, Levov I, Shaoul E, et al. Laboratory indices in patients with positive and borderline flow cytometry eosin-5-maleimide-screening test results for hereditary spherocytosis. *J Pediatr*. 2022;243:142-5.
8. Vives-Corrons JL, Krishnevskaya E, Rodriguez IH, et al. Characterization of hereditary red blood cell membranopathies using combined targeted next-generation sequencing and osmotic gradient ektacytometry. *Int J Hematol*. 2021;113:163-74.
9. Vercellati C, Zaninoni A, Marcello AP, et al. Changing trends of splenectomy in hereditary spherocytosis: the experience of a reference Centre in the last 40 years. *Br J Haematol*. 2022;198:912-5.
10. Liu Y, Jin S, Xu R, et al. Hereditary spherocytosis before and after splenectomy and risk of hospitalization for infection. *Pediatr Res*. 2022; [Epub ahead of print..
11. Marchesani S, Sabatini L, Bertaina V, et al. Immunological profile in a pediatric population of patients with spherocytosis. A single-center experience. *Blood Cells Mol Dis*. 2023;98:102700.
12. Romboli A, Annicchiarico A, Morini A, et al. Laparoscopic partial splenectomy: a critical appraisal of an emerging technique. A review of the first 457 published cases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2021;31:1130-42.
13. Jankovsky N, Caulier A, Demagny J, et al. Recent advances in the pathophysiology of PIEZO1-related hereditary xerocytosis. *Am J Hematol*. 2021;96:1017-26.
14. Karamatic Crew V, Tilley LA, Satchwell TJ, et al. Missense mutations in PIEZO1, which encodes the Piezo1 mechanosensor protein, define Er red blood cell antigens. *Blood*. 2023;141:135-46.
15. Bianchi P, Fermo E, Lezon-Geyda K, et al. Genotype-phenotype correlation and molecular heterogeneity in pyruvate kinase deficiency. *Am J Hematol*. 2020;95:472-82.
16. Al-Samkari H, Van Beers EJ, Kuo KHM, et al. The variable manifestations of disease in pyruvate kinase deficiency and their management. *Haematologica*. 2020;105:2229-39.
17. Grace RF, Barcellini W. Management of pyruvate kinase deficiency in children and adults. *Blood*. 2020;136:1241-9.
18. Grace RF, Rose C, Layton DM, et al. Safety and efficacy of Mitapivat in pyruvate kinase deficiency. *N Engl J Med*. 2019;381:933-44.
19. Luzzatto L, Ally M, Notaro R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood*. 2020;136:1225-40.
20. Lippi G, Mattiuzzi C. Updated worldwide epidemiology of inherited erythrocyte disorders. *Acta Haematol*. 2020;143:196-203.
21. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, et al. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1522-34.
22. Morris SA, Crews KR, Hayden RT, et al. Incorporating G6PD genotyping to identify patients with G6PD deficiency. *Pharmacogenet Genomics*. 2022;32:87-93.
23. La Vieille S, Lefebvre DE, Khalid AF, et al. Dietary restrictions for people with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Nutr Rev*. 2019;77:96-106.
24. Garcia AA, Koperniku A, Ferreira JCB, et al. Treatment strategies for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: past and future perspectives. *Trends Pharmacol Sci*. 2021;42:829-44.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Otro síndrome de deficiencia de G6PD con relevancia clínica es la ictericia neonatal. La ictericia pocas veces está presente al nacer, y la máxima incidencia de aparición se produce en el segundo o el tercer día de vida. La gravedad de la hiperbilirrubinemia es variable. Puede ser grave y dar lugar a querníctero o incluso al fallecimiento. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la hiperbilirrubinemia se puede tratar bien con fototerapia. En la ictericia neonatal, se debe señalar que la anemia muy pocas veces es grave. La etiología de la ictericia neonatal sigue siendo controvertida. La ictericia neonatal es mayor en los lactantes con deficiencia de G6PD que también tienen un polimorfismo del gen de la uridina difosfato glucuroniltransferasa *(UDPGT1)* asociado con el síndrome de Gilbert.

La anemia hemolítica no esferocítica crónica se asocia con las variantes poco frecuentes de deficiencia de G6PD, por lo general las enzimas mutantes incapaces de mantener la producción basal de NADPH. El cuadro puede debutar en el período neonatal, cuando la ictericia neonatal se acompaña de anemia en los hombres. El grado de anemia crónica en la anemia hemolítica no esferocítica congénita debida a deficiencia de G6PD es variable. Algunos pacientes compensan la hemólisis, mientras que otros requieren transfusiones intermitentes. En los casos más graves hay una dependencia de las transfusiones.

Se ha señalado que la deficiencia de G6PD, que suprime el sistema antioxidante, empeora la gravedad de la COVID-19 que activa las respuestas prooxidantes. Esta asociación no se identificó en un estudio de asociación pangenómico de pacientes con COVID-19 grave.[21] Es preciso analizar más en profundidad esta posible asociación en los ensayos clínicos.

DIAGNÓSTICO

La reacción de la G6PD (glucosa-6-fosfato + $NADP^+ \rightarrow$ 6-fosfogluconolactona + NADPH + H^+) reduce el $NADP^+$ a NADPH. La formación de NADPH y NADH puede observarse directamente debido a que emiten luz en el espectro visible cuando se iluminan con luz ultravioleta de onda larga. Basándose en esta observación, se han ideado varias pruebas de cribado sencillas que se realizan con la luz ultravioleta de onda larga barata; las pruebas rápidas tienen una sensibilidad muy alta. Sin embargo, estas pruebas son semicuantitativas y clasifican una muestra como normal o deficiente. No son fiables después de un episodio hemolítico agudo y no suelen detectar a las mujeres heterocigotas. Las pruebas de cribado con resultado positivo deben confirmarse mediante un análisis espectrofotométrico o con estudios de ADN debido al riesgo de resultados falsos positivos.

El análisis definitivo de la enzima depende de la medición espectrofotométrica directa de la producción de NADPH. Aunque esta prueba es más sensible que las técnicas de cribado, aún requiere que haya un 20-30% de células con deficiencia de G6PD para obtener un resultado anómalo. La sensibilidad se puede aumentar mediante la comparación del nivel de deficiencia de G6PD con los niveles de otras enzimas eritrocíticas dependientes de la edad, sobre todo cuando la prueba se realiza cerca de un episodio hemolítico agudo. La prueba de cianuro-ascorbato mide la capacidad de los eritrocitos para evitar la oxidación de la Hb por el ascorbato. Cuando se usan eritrocitos intactos, puede detectarse un 10-15% de células deficitarias, por lo que esta prueba es útil para el diagnóstico de mujeres heterocigotas y de hombres tras un episodio hemolítico. Esta prueba también detecta otras alteraciones del cortocircuito de hexosa monofosfato o del metabolismo del glutatión. Las pruebas genéticas pueden realizarse en casos difíciles o cuando se desee un diagnóstico molecular.[22]

TRATAMIENTO

El mejor tratamiento para las personas con anemia hemolítica aguda es una prescripción cuidadosa de medicamentos y evitar los agentes causales (v. tabla 147-3).[23,24] Fuera de los episodios hemolíticos agudos, estos pacientes no requieren ningún tratamiento especial. Los episodios de anemia hemolítica aguda se tratan prestando atención especial a las complicaciones hematológicas, cardiopulmonares y renales de la hemólisis. El tratamiento de la ictericia neonatal no difiere del que se recomienda para otras causas de hiperbilirrubinemia neonatal. En la anemia hemolítica no esferocítica congénita, el tratamiento es expectante. Se debe evitar la exposición a estrés oxidativo. Las transfusiones de sangre pueden ser necesarias durante los episodios hemolíticos agudos. En los casos graves de anemia hemolítica no esferocítica congénita, la esplenectomía puede mejorar la anemia.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL GLUTATIÓN

Los defectos del metabolismo del glutatión pueden asociarse con hemólisis. Los eritrocitos de los pacientes que carecen de glutatión sintetasa o de γ-glutamilcisteína sintetasa, enzimas que intervienen en la síntesis de glutatión, tienen niveles muy bajos de glutatión. Desde el punto de vista clínico, estos trastornos se asemejan a la deficiencia de G6PD. Existe una anemia hemolítica crónica leve o moderada con una mayor susceptibilidad al estrés oxidativo.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Al-Samkari H, Galactéros F, Glenthøj A, et al. Mitapivat versus placebo for pyruvate kinase deficiency. *N Engl J Med*. 2022;386:1432-42.

148 TALASEMIAS

MARIA DOMENICA CAPPELLINI

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Las talasemias o, de forma más general, los síndromes talasémicos son un grupo heterogéneo de anemias hemolíticas hereditarias caracterizadas por una producción deficiente o nula de una de las cadenas de globina de la hemoglobina. Esta deficiencia provoca un desequilibrio en la síntesis de las cadenas de globina, que representa la característica fundamental de todos los síndromes talasémicos.

EPIDEMIOLOGÍA

En conjunto, las talasemias son los trastornos monogénicos recesivos más comunes del mundo, con aproximadamente 270 millones de personas o más portadoras de un gen recesivo. Cada año nacen más de 40.000 niños con alguno de los síndromes talasémicos y aproximadamente la mitad de estos individuos acabarán siendo dependientes de las transfusiones. La frecuencia extremadamente alta de trastornos de la hemoglobina en comparación con otras enfermedades monogénicas refleja la selección natural mediada por la resistencia relativa de los portadores frente al paludismo por *Plasmodium falciparum* (cap. 316). Otros factores que pueden estar involucrados son la práctica generalizada de matrimonios consanguíneos, el aumento de la edad materna en los países más pobres, la deriva genética y el efecto fundador. Por estas razones, las talasemias son más frecuentes en el sureste y el sur de Asia,[1] en Oriente Medio, en los países del Mediterráneo, y en el norte y el centro de África. Sin embargo, como resultado de las recientes migraciones masivas desde Oriente Medio, África y el Sudeste Asiático, las talasemias ahora se encuentran en todo el mundo.

BIOPATOLOGÍA

Los eritrocitos adultos normales contienen un 97% de hemoglobina adulta (HbA: $\alpha_2\beta_2$), con alrededor de un 2,5% del componente menor HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$) y una pequeña cantidad de hemoglobina fetal (HbF: $\alpha_2\gamma_2$). Debido a que el tetrámero estable $\alpha_2\beta_2$ es el componente fundamental de la hemoglobina después del nacimiento, hay dos formas principales de talasemia: α-talasemia y β-talasemia. Como la síntesis de la cadena β solo se activa por completo después del nacimiento, se deduce que las β-talasemias no se expresan como una enfermedad en la vida intrauterina, sino que se manifiestan a medida que disminuye la síntesis de cadena γ durante el primer año de vida. Por el contrario, como las cadenas α son compartidas tanto por la hemoglobina fetal como por la adulta, las α-talasemias se manifiestan en ambos períodos.

Los síndromes talasémicos pueden clasificarse en función de su genética, fenotipos clínicos y necesidades de transfusión (tabla 148-1).[2] Los pacientes con β-talasemia dependiente de transfusiones (β-talasemia mayor o HbE-β-talasemia grave) requieren transfusiones regulares durante toda la vida para sobrevivir, mientras que los pacientes con β-talasemia no dependiente de transfusiones (β-talasemia intermedia o HbE-β-talasemia de leve a moderada) no requieren transfusiones o precisan transfusiones ocasionales en circunstancias específicas (p. ej., embarazo, cirugía o infección aguda), o transfusiones frecuentes, pero durante un período limitado (p. ej., para apoyar un pico de crecimiento durante la infancia o controlar una complicación clínica).[3]

Genética

En la hemoglobina humana normal se observan seis tipos diferentes de cadenas de globina (α, β, γ, δ, ε, ζ) en las diferentes etapas del desarrollo. En el embrión muy precoz, la síntesis de hemoglobina se limita al saco vitelino y a la producción de hemoglobina Gower 1 ($\zeta_2\varepsilon_2$), Gower 2 ($\alpha_2\varepsilon_2$) y Portland ($\zeta_2\gamma_2$). Posteriormente, alrededor de las 8 semanas de gestación, el hígado fetal se encarga de su producción y sintetiza sobre todo HbF ($\alpha_2\gamma_2$) y una pequeña cantidad (< 10%) de HbA. Entre las 18 semanas aproximadamente y el nacimiento, la médula ósea sustituye progresivamente al hígado

TABLA 148-1 CLASIFICACIONES GENÉTICAS Y CLÍNICAS DE LAS TALASEMIAS

	GENÉTICA	CLÍNICA	NECESIDAD DE TRANSFUSIÓN
α-talasemias	α^0 α^+ Deleción (–α) No deleción (αT)	α-menor Enfermedad HbH Hidropesía fetal	Ninguna transfusión Transfusiones ocasionales NA
β-talasemias	β^0 β+ Variante con HbA_2 elevada HbA_2 normal Silenciosa Dominante Desvinculada del grupo de genes β	β-menor Talasemia intermedia Talasemia mayor	Ninguna transfusión Transfusiones ocasionales Transfusiones regulares
δβ-talasemias	$(\delta\beta)^0$ $(\delta\beta)^+$ $(^A\gamma\delta\beta)^0$	δβ-menor Talasemia intermedia	Transfusiones ocasionales
PHHF	Deleción No deleción Desvinculado del grupo de genes β	Aumento silente de HbF	Ninguna transfusión

HbA, hemoglobina adulta; HbF, hemoglobina fetal; HbH, hemoglobina H; PHHF, persistencia hereditaria de hemoglobina fetal.

como principal lugar de producción de eritrocitos; este cambio va acompañado en las últimas fases de la gestación de un cambio recíproco en la producción de HbA en lugar de HbF, de modo que la producción de HbF desciende a menos del 2% al final del primer año de vida.

Los genes de globina están codificados en grupos génicos diferentes. El grupo α (ζ, α_2, α_1) se encuentra en el telómero del cromosoma 16 y el grupo β (ε,$^G\gamma$ y $^A\gamma$, δ, β) se sitúa en el cromosoma 11p15.5. En ambos grupos, los genes están alineados en dirección 5' a 3' en el orden en que se expresan durante el desarrollo. Ambos conjuntos de genes están regulados por elementos similares a un potenciador (sitio hipersensible [HS] 40 para el grupo α y región de control de locus para el grupo β) que se encuentran a cierta distancia en el extremo 5' del grupo. La deleción de estos elementos potenciadores inactiva cualquier gen de globina relacionado. Existen dos genes/alelos α (α_2 y α_1) que difieren en unos pocos nucleótidos en el intrón 2 y en la región 3' no traducida, pero que, sin embargo, producen productos proteicos idénticos. La producción del gen α_2 es 2 o 3 veces superior a la del gen α_1.

La región situada alrededor de un sitio hipersensible de la ADNasa 1 a 40 kilobases (kb) en sentido 5' del gen de la ζ-globina (HS-40) es el principal regulador de la expresión génica de la α-globina. El clúster β contiene un único seudogén β, mientras que el potenciador del clúster β consta de cinco elementos marcados por sitios hipersensibles a la ADNasa 1 específicos de eritroides situados entre 6 y 20 kb proximales al gen de la ε-globina, y cada elemento contiene varios sitios de unión para factores de transcripción específicos de eritroides y otros. En conjunto, estos elementos se denominan región de control de locus y cada elemento contribuye a la actividad de la región de control de locus global. Además, hay un sitio hipersensible específico de la serie eritroide a unas 20 kb en sentido 3' del gen de la β-globina; cuando el grupo está activado, los sitios hipersensibles en sentido 5' y en sentido 3' se disponen en estrecha proximidad de los promotores génicos para activar su transcripción.

Los genes individuales de la globina comparten muchas características generales; por ejemplo, cada uno consta de tres exones de secuencia codificante separados por dos intrones en posición idéntica, pero de longitud variable, para una longitud total de aproximadamente 1.500 nucleótidos. Esta estructura se ha conservado en gran medida a lo largo de la evolución. Las regiones 5' que flanquean el primer exón contienen un número de determinadas secuencias que son necesarias para especificar la iniciación correcta de la transcripción. Una secuencia TATA se encuentra a 30 pares de bases en dirección 5' del sitio de iniciación, junto con uno o más sitios CCAAT a 70 pares en sentido 5'. Los promotores génicos también contienen una secuencia CACCC o CCGCCC que se une al factor de tipo Krüppel de la serie eritroide (EKLF) 1 y algunos tienen sitios de unión para el factor de transcripción eritroide GATA-1. En modelos, las mutaciones introducidas en tales secuencias reducen el nivel de la transcripción.

Todas las talasemias tienen un patrón similar de herencia: en la mayoría de los casos, los defectos génicos se transmiten de forma autosómica recesiva mendeliana. Así, las variantes graves y sintomáticas suelen ser el resultado de la interacción de más de un determinante genético, por ejemplo, heterocigosidad u homocigosidad compuestas. La herencia de la α-talasemia es más complicada, porque implica a los productos de los pares asociados de los genes α (αα) (v. «Manifestaciones clínicas»).

Bases moleculares de las talasemias

Las α- y β-talasemias se dividen en trastornos en los que no se producen las cadenas de los cromosomas afectados (α^0 y β^0) y aquellos en los que se reduce la producción de estas (α^+ y β^+). Para las α-talasemias, los defectos moleculares más comunes son las deleciones de uno o ambos genes α, que se designan –α y – –, respectivamente. Se cree que el gen α único surgió por el cruce entre dos genes α desalineados en el cromosoma homólogo que puede dar lugar a cromosomas con genes de globina α únicos (–α) o triplicados (ααα). Hasta el momento se han descrito más de 40 deleciones diferentes que afectan a ambos genes α, debido a la recombinación ilegítima o no homóloga. Las longitudes de deleción varían de 5,2 a más de 40 kb, y las más frecuentes son las del Sudeste Asiático, el Mediterráneo y Filipinas, designadas – $-^{SEA}$, – $-^{MED}$ y – $-^{FIL}$, respectivamente. Los tipos sin deleción de α-talasemia (α^α) son mucho menos comunes que las formas de deleción; en la mayoría de los casos, son el resultado de mutaciones de un solo oligonucleótido en regiones donde la secuencia del gen α es crítica para la expresión normal. Como la expresión del gen α_2 es 2 o 3 veces mayor que la del gen α_1, no es sorprendente que la mayoría de los mutantes sin deleción afecten predominantemente a la expresión del gen α_2. Las mutaciones pueden afectar al codón de iniciación o a las señales de corte y empalme, causar desplazamientos del marco de lectura o introducir codones de terminación prematura. Existen al menos cinco variantes de nucleótido único que afectan al codón de terminación natural (TAA) del gen de la α_2-globina. Entre ellos, la hemoglobina Constant Spring ($\alpha^{CS}\alpha$) es la más frecuente y la más estudiada. Por último, hay una serie de variantes de la α-globina que son tan inestables que sufren una degradación rápida después de la síntesis. En tales situaciones, existe un exceso de cadenas β dentro del eritrocito, y los pacientes portadores de estas variantes de la cadena α, por definición, tienen α-talasemia. Hasta la fecha, se ha demostrado que 17 variantes α inestables producen el fenotipo de α-talasemia en mayor o menor medida.

Al igual que las α-talasemias, las β-talasemias se clasifican como β^0 (en la que no se produce globina β) y β^+ (en la que se produce algo de globina β, pero menos de lo normal). En algunos casos, los defectos en la producción de cadena β son tan leves que se designan β^{++}. Hasta el momento se han descrito más de 400 mutaciones talasémicas diferentes del gen de la globina β; la mayoría son mutaciones puntuales en el gen o en la secuencia adyacente inmediata. Se han descrito unas pocas mutaciones de la β-talasemia que se segregan independientemente del grupo génico de la β-globina y se supone que implican a factores reguladores de la *trans*cripción. La distribución de los alelos es muy variable de una población a otra; pero, dentro de cada población, solo unos pocos alelos son comunes. Las formas sin deleción de β-talasemia suponen la mayoría de los alelos de β-talasemia. Se puede acceder a una lista actualizada de mutaciones (incluidas las mutaciones transcripcionales, las mutaciones en el procesamiento del ARN y las mutaciones que afectan a la traducción) en la página web de Globin Gene Server (http://globin.cse.psu.edu).

Las deleciones simples del gen de la β-globina son poco frecuentes y varían en tamaño de 290 pares de bases a más de 60 kb. La deleción de 619 pares de bases en el extremo 3' del gen β es relativamente común en las poblaciones de Sind y Punjab en India y Pakistán. Las deleciones restantes están restringidas a familias únicas y son necesariamente β^0 talasemias; hay que destacar que se asocian a concentraciones inusualmente altas de HbA_2 en los heterocigotos. Las grandes deleciones que afectan a todo el grupo génico de la β-globina $(\varepsilon\gamma\gamma\delta\beta)^0$ son infrecuentes y se limitan a familias únicas. Por último, algunas variantes muy inestables de la cadena β pueden manifestarse como una forma dominante de β-talasemia.

Las δβ-talasemias y la persistencia hereditaria de hemoglobina fetal (PHHF) se deben a deleciones que afectan a diversas partes del locus de la β-globina. Estas deleciones se compensan parcialmente por un incremento de la expresión de los genes γ, lo que eleva el nivel de HbF. La longitud de la deleción explica las diferentes formas de δβ-talasemia, incluidos tanto los genes $^G\gamma$ y $^A\gamma$, o $^A\gamma$ solamente, y varía de 9 a 100 kb. La hemoglobina Lepore es un híbrido de las cadenas δ y β resultantes de un entrecruzamiento entre los dos genes desalineados; esta hemoglobina se sintetiza de forma ineficaz y da lugar a una forma de δβ-talasemia. Las deleciones de los genes δ y β son también la base molecular de muchas formas de persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal, que, por lo general, presentan mayores niveles de producción compensatoria de HbF que las talasemias δβ. La persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal[4] también puede estar causada por mutaciones puntuales en la región promotora proximal al sitio de inicio de la transcripción en los genes $^G\gamma$ o $^A\gamma$ que alteran la unión de uno o más factores de transcripción. Los estudios genéticos han identificado tres locus principales de rasgos cuantitativos que suponen el 20-50% de la variación habitual de los niveles de HbF en pacientes con β-talasemia y drepanocitosis, así como en los adultos sanos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas (la expresión fenotípica) de los síndromes talasémicos son muy variables y dependen del grado de desequilibrio de la cadena de globina.[5]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

α-talasemias

Existen dos clases principales de α-talasemias: α^0, en la que ambos genes α están inactivados (– –/); y α^+, en la que solo uno del par es defectuoso debido a la deleción o mutación del gen α (–α o $\alpha\alpha^T$). El espectro clínico de las α-talasemias se correlaciona bien con el número de genes α afectados, es decir, de la normalidad a la pérdida de los cuatro genes.

Las α-talasemias son comunes en las zonas donde también existe una incidencia elevada de β-talasemias. Por tanto, puede haber una herencia conjunta de los rasgos de α- y β-talasemia e incluso mejorar los parámetros hematológicos. En las familias en las que se producen α- y β-talasemias, el genotipado es esencial. La Hb^{CT} mutante inestable provoca una reducción intensa de la expresión de α_2-globina en el cromosoma afectado; por lo tanto, los portadores y, sobre todo, los homocigotos tienen un fenotipo más grave que la α-talasemia menor, pero no tanto como la mayoría de los casos de la enfermedad por HbH.

α-talasemia menor

La herencia de un alelo normal (αα) con uno de los alelos α^+ o α^0 produce, en la mayoría de los casos, una α-talasemia menor (– –/αα, –α/αα, $-\alpha^T/\alpha\alpha$, $\alpha^T\alpha/-\alpha$, –α/–α). En general, los portadores de dichos genotipos tienen valores más bajos de hemoglobina total, de volumen corpuscular medio y de hemoglobina corpuscular media, pero un recuento de eritrocitos superior al normal. Las mayores diferencias se observan en la hemoglobina corpuscular media, que suele ser inferior a 26 pg. El frotis de sangre periférica muestra diversos grados de hipocromía con algunas células diana y poiquilocitos ocasionales (cap. 143). Es posible que los portadores de α^0-talasemia (– –/αα) generen algunas inclusiones de HbH en los eritrocitos (β_4). Los portadores de las formas sin deleción ($\alpha\alpha^T/\alpha\alpha$) muestran cambios hematológicos un poco más marcados que los portadores de las formas con deleción. La constitución de la hemoglobina de los portadores adultos de α^+- o α^0-talasemia es indistinguible de la normal, pero tiene valores ligeramente menores de HbA_2. En el período neonatal pueden detectarse trazas de hemoglobina de Bart (γ_4) en una gran proporción de recién nacidos con α-talasemia, y los valores disminuyen durante los primeros 6 meses después del nacimiento.

Enfermedad de la hemoglobina H

La enfermedad HbH suele aparecer por la copresencia de α^+- y α^0-talasemia, y no es sorprendente que la mayoría de los pacientes procedan de las poblaciones del Sudeste Asiático, el Mediterráneo y Oriente Próximo. La enfermedad por HbH es un diagnóstico que se atribuye a pacientes mayores de 6 meses con un desequilibrio de globina suficiente para producir concentraciones detectables de HbH (> 1-2%) en la sangre periférica, junto con cuerpos de inclusión (tetrámeros β_4) en sus eritrocitos en el frotis de sangre periférica. Los fenotipos clínicos abarcan un amplio espectro, desde manifestaciones clínicas leves hasta talasemia intermedia, y se incluyen en las denominadas talasemias no dependientes de transfusiones. Las características predominantes de la enfermedad por HbH son una anemia microcítica hipocrómica, con ictericia y hepatoesplenomegalia. Como el mecanismo principal de la anemia es la hemólisis en lugar de la diseritropoyesis, solo unos pocos pacientes tienen evidencia clínica de una expansión de la eritrona. La complicación más frecuente de la enfermedad de HbH es el desarrollo de hiperesplenismo por una esplenomegalia grave (cap. 154). Otras complicaciones son la colelitiasis, las úlceras en las piernas, un mayor riesgo de infección, la deficiencia de ácido fólico y un mayor riesgo de trombosis venosa, sobre todo después de la esplenectomía. Las concentraciones de hemoglobina varían de 3 a 12 g/dl en las diferentes series y puede haber fluctuaciones después de la exposición a un fármaco oxidante, una infección o una aplasia transitoria, posiblemente debido a una infección viral intercurrente. En raras ocasiones, los pacientes con enfermedad por HbH requieren transfusiones de sangre periódicas. La anemia se asocia a reticulocitosis y cambios talasémicos típicos de los índices eritrocíticos. La cantidad relativa de HbH varía del 1 al 40%. Los valores de HbA_2 siempre están disminuidos. El frotis de sangre periférica muestra hipocromía con anisopoiquilocitosis variable, dianocitos y punteado basofílico. El rasgo característico de la enfermedad por HbH es que siempre es posible generar múltiples inclusiones en los eritrocitos después de la incubación con azul de cresilo brillante. La médula ósea muestra una hiperplasia eritroide marcada.

Hidropesía fetal

La forma más grave de la α-talasemia es la hidropesía fetal, en la que existe una deleción de los cuatro genes de la α-globina (genotipo – –/– –). Como las cadenas de la α-globina no aparecen durante la gestación, la hemoglobina de Bart (γ_4) se convierte en la hemoglobina dominante. Debido a que la hemoglobina de Bart tiene una afinidad muy alta por el oxígeno, es incapaz de transportar oxígeno a los tejidos, y las consecuencias intrauterinas son una anemia progresiva grave, una eritropoyesis muy ineficaz con marcada eritropoyesis extramedular, organomegalia masiva, insuficiencia cardíaca, hipoalbuminemia intensa y edema. Las concentraciones de hemoglobina oscilan de 3 a 20 g/dl; el frotis de sangre periférica se caracteriza por anisopoiquilocitosis marcada, grandes macrocitos hipocrómicos y abundantes eritrocitos nucleados. La hemoglobina corresponde casi por completo a hemoglobina de Bart (80-90%), con algún resto de HbH y Portland. Las madres de estos lactantes suelen tener antecedentes de mortalidad neonatal. Sin atención médica, las mujeres portadoras de estos fetos pueden tener complicaciones en el parto y el posparto (p. ej., retención de placenta, eclampsia, sepsis) (cap. 221).

Varios informes describen la asociación entre la α-talasemia y la discapacidad intelectual (el llamado síndrome ATR-16). Estos trastornos se deben, sobre todo, a deleciones amplias (1-2 Mb) del extremo del cromosoma 16 que engloban el grupo génico de la α-globina. Sin embargo, varios casos no tenían deleciones u otras anomalías aparentes del grupo génico de la α-globina. Se ha demostrado que estos pacientes, con un fenotipo peculiar caracterizado por retraso mental profundo, facies dismórfica, anomalías genitales y α-talasemia, tienen un trastorno situado en el cromosoma X (síndrome ATR-X).

β-talasemias

Las β-talasemias, que incluyen un grupo heterogéneo considerable de trastornos de la síntesis de la hemoglobina, se caracterizan por la menor producción de las cadenas β de la hemoglobina adulta.[6] La clasificación clínica engloba la talasemia mayor (dependiente de transfusiones), la talasemia intermedia (de gravedad intermedia, no dependiente de transfusiones) y la talasemia menor (asintomática) (fig. 148-1; v. tabla 148-1). La gravedad de las manifestaciones clínicas se correlaciona bien con el grado de desequilibrio de las cadenas de globina. Dependiendo de los defectos del gen de la β-globina y de su interacción, la producción de cadenas de β-globina se reduce cuantitativamente en diferentes grados, mientras que la síntesis de α-globina se mantiene con normalidad. El resultado es una acumulación de exceso de cadenas de α-globina no emparejadas en los precursores eritroides. Las cadenas libres de α-globina, que no son capaces de formar tetrámeros estables, precipitan en los precursores eritroides, donde forman cuerpos de inclusión que dañan la membrana de los eritrocitos, provocando así la destrucción prematura de los precursores eritroides en la médula ósea (eritropoyesis ineficaz). La eritropoyesis ineficaz desencadena una secuencia de acontecimientos responsables de la expansión de la médula ósea, anemia, hemólisis, esplenomegalia y aumento de la absorción de hierro. Cualquier factor que reduzca el grado de desequilibrio entre las cadenas y la magnitud del exceso de cadenas α, como la herencia conjunta de la α-talasemia o una habilidad innata para incrementar la hemoglobina fetal, mejorará la expresión clínica de la enfermedad (fig. 148-2).[7]

β-talasemia menor

La talasemia menor es el estado heterocigoto de la β-talasemia. Los sujetos con talasemia menor son «portadores» de un único defecto del gen de la β-globina y suelen ser asintomáticos, salvo por una leve anemia microcítica. Los portadores suelen identificarse de forma accidental[8] durante una enfermedad intercurrente, en un estudio familiar o en un estudio poblacional. Los portadores de β-talasemia pueden tener un alelo del gen α triplicado: su coherencia puede causar una talasemia intermedia por exceso de producción de cadenas α.

La anemia es leve, microcítica e hipocrómica, y suele ir asociada a una elevación diagnóstica (> 3,5%) del nivel de HbA_2. Sin embargo, la deficiencia de hierro coincidente puede normalizar las concentraciones elevadas de HbA_2. También se han observado portadores de β-talasemia con HbA_2 normal en contextos en los que un paciente con talasemia intermedia leve tenía uno de sus progenitores afectado por β-talasemia menor típica con HbA_2 elevada, mientras que el otro presentaba anomalías hematológicas mínimas o nulas y HbA_2 normal. Las personas con HbA_2 normal suelen ser portadores de mutaciones β^{++} silentes (β^{++}). El frotis de sangre muestra una microcitosis e hipocromía características, con cierta variación del tamaño y la forma de los eritrocitos. La presencia de dianocitos es muy variable. Las características hematológicas son muy similares entre los diferentes grupos étnicos.

β-talasemia intermedia

La talasemia intermedia, que es un trastorno talasémico no dependiente de la transfusión, describe a pacientes con anemia, esplenomegalia y un amplio espectro de gravedad clínica sin las manifestaciones completas que se encuentran en la talasemia mayor.[9] Los pacientes levemente afectados, que son casi completamente asintomáticos hasta la edad adulta, solo experimentan una anemia leve y mantienen espontáneamente concentraciones de hemoglobina entre 7 y 10 g/dl. Los pacientes con una talasemia intermedia más grave suelen presentarse entre los 2 y los 6 años, y, aunque son capaces de sobrevivir sin tratamiento transfusional periódico, pueden tener un retraso del crecimiento y el desarrollo. La mayoría de los pacientes con talasemia intermedia son homocigotos o heterocigotos compuestos para las mutaciones leves o moderadas del gen β (β^+/β^+, β^0/β^+); con menos frecuencia, solo se ve afectado un gen de la β-globina. Debido a que la gravedad clínica de la enfermedad depende del diferente grado de desequilibrio de las cadenas de globina, hay al menos tres mecanismos que pueden potenciar las características clínicas leves de talasemia intermedia comparadas con las de talasemia mayor: la herencia de mutaciones leves o silentes del gen β, la herencia conjunta de determinantes asociados con un aumento de producción de la cadena γ (lo que contribuye a neutralizar la gran proporción de cadenas α no unidas) y la herencia conjunta de α-talasemia, que reduce la síntesis de cadenas α, lo que disminuye así el desequilibrio de cadena α/no α.

• Trastorno homocigoto • Desequilibrio significativo de cadenas de α/β globinas • Anemia intensa que aparece a una edad temprana • Requiere transfusiones de eritrocitos de por vida • Si no se trata, el paciente suele fallecer en la primera década	β-talasemia mayor
• Varias interacciones genéticas • Alteración moderada de la síntesis de la cadena de globina • Anemia leve, que suele diagnosticarse al final de la infancia • Pueden requerirse transfusiones de sangre ocasionales	β-talasemia intermedia
• Trastorno heterocigoto • Asintomática • Puede requerir consejo genético	β-talasemia menor

Gravedad de la enfermedad

A

	Talasemia mayor más probable	Talasemia intermedia más probable
Clínica		
Edad de presentación (años)	< 2	> 2
Concentración de Hb (g/dl)	< 7	7-10
Hepato-/esplenomegalia	Grave	Moderada-grave
Hematología		
HbF (%)	> 50	10-50 (puede alcanzar el 100%)
HbA_2 (%)	> 3,5	< 4
Genética		
Padres	Ambos portadores de HbA_2 elevada β-talasemia	Uno o ambos portadores atípicos: β-talasemia con HbF elevada, HbA_2 límite
Molecular		
Tipo de mutación de la cadena β	Grave	Leve/silente
Herencia conjunta de α-talasemia	No/infrecuente	Sí
Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal	No	Sí
δβ-talasemia	No	Sí
Polimorfismo Gy XmnI	No	Sí

B

FIGURA 148-1. **A. Clasificación clínica de las β-talasemias, de la β-talasemia menor a la β-talasemia mayor, según la gravedad de la enfermedad. Los sujetos con β-talasemia menor son asintomáticos, mientras que, en el extremo grave, los pacientes con β-talasemia mayor son dependientes de las transfusiones. Entre ambos extremos existe un amplio espectro de fenotipos clínicos, que se llaman talasemias intermedias, porque muestran diferentes interacciones genéticas y se caracterizan por una anemia moderada o grave independiente de las transfusiones. B. Criterios propuestos para diferenciar la talasemia mayor de la talasemia intermedia en el momento de la presentación. HbA, hemoglobina adulta; HbF, hemoglobina fetal.**

Tres factores principales son responsables de las secuelas clínicas en pacientes con talasemia intermedia: el grado de eritropoyesis ineficaz, la anemia crónica y la sobrecarga de hierro.[10] La eritropoyesis ineficaz depende principalmente de los defectos moleculares subyacentes y se debe a la precipitación de cadenas α libres en los precursores eritroides de la médula ósea, donde provocan daños en la membrana y la muerte celular prematura. El grado de eritropoyesis ineficaz es el principal determinante de la anemia de la talasemia intermedia; la hemólisis periférica de eritrocitos maduros circulantes y una reducción global de la síntesis de la hemoglobina son factores secundarios. La hemólisis y los eritrocitos dañados que exponen residuos de fosfatidilserina de membrana con carga negativa se han relacionado con el desarrollo de un estado hipercoagulable y un mayor riesgo de hipertensión pulmonar (cap. 69) en pacientes con talasemia intermedia.

La anemia crónica y la eritropoyesis crónica ineficaz provocan un aumento inadecuado de la absorción digestiva de hierro, lo que produce una sobrecarga de hierro incluso sin que se administren transfusiones sanguíneas. El mecanismo es una expresión reducida de hepcidina, un péptido hepático que desempeña un papel central en la homeostasis del hierro (cap. 196). Además, el factor de crecimiento y diferenciación 15 (GDF15), secretado por los precursores eritroides y sobreexpresado en presencia de una eritropoyesis ineficaz, puede suprimir la síntesis de hepcidina. La eritroferrona, secretada por los eritroblastos, también puede desempeñar un papel en la regulación de la hepcidina. En conjunto, la eritropoyesis ineficaz (que aumenta la secreción de GDF15), unida a la anemia/hipoxia crónica, puede suprimir la síntesis de hepcidina, aumentar la absorción intestinal de hierro de la dieta e incrementar la liberación de hierro reciclado a partir del sistema reticuloendotelial, lo que lleva a una situación de sobrecarga de hierro similar a la observada en pacientes con síndromes hereditarios de hemocromatosis (que se caracterizan por una alteración de la síntesis de hepcidina) (cap. 196).

Como consecuencia de estos procesos fisiopatológicos, se observan varias complicaciones en pacientes con talasemia intermedia, pero no con talasemia mayor, especialmente en pacientes no esplenectomizados. La colelitiasis es mucho más frecuente en la talasemia intermedia que en la talasemia mayor, debido a la eritropoyesis ineficaz y la hemólisis periférica. La hematopoyesis extramedular, como mecanismo compensador, conduce a la formación de masas de tejido eritropoyético que afectan sobre todo al bazo, el hígado, los ganglios linfáticos y las vértebras. Estas masas pueden causar problemas neurológicos, como compresión de la médula espinal (que a veces causa paraplejía), y masas intratorácicas. Las úlceras en las piernas, que son raras en pacientes bien transfundidos con talasemia mayor, son comunes en pacientes adultos con talasemia intermedia. El riesgo trombótico está definitivamente aumentado en los pacientes con talasemia intermedia, especialmente tras la esplenectomía. Aunque el accidente cerebrovascular es poco frecuente en la talasemia intermedia, se han descrito daños cerebrales asintomáticos, incluida la isquemia, mediante resonancia magnética (RM) y tomografía computarizada. La hipertensión pulmonar (cap. 69) es frecuente en los pacientes con talasemia intermedia (alrededor del 60%) y se cree que es la principal causa de insuficiencia cardíaca en esta población de pacientes. La hepatopatía por infección viral es menos frecuente que en la talasemia mayor; sin embargo, en los pacientes con talasemia intermedia se observan con frecuencia anomalías de las enzimas hepáticas, sobre todo debido a lesión hepatocítica por sobrecarga de hierro. En algunos de los pacientes más ancianos con talasemia intermedia, la sobrecarga a largo plazo ha provocado cirrosis (cap. 139) y carcinoma hepatocelular (cap. 181), similar a lo que puede encontrarse en la hemocromatosis hereditaria (cap. 196).

β-talasemia mayor

Las principales formas de β-talasemia (denominada aún en ocasiones anemia de Cooley) son trastornos en los que el paciente solo puede mantenerse con vida mediante trans-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

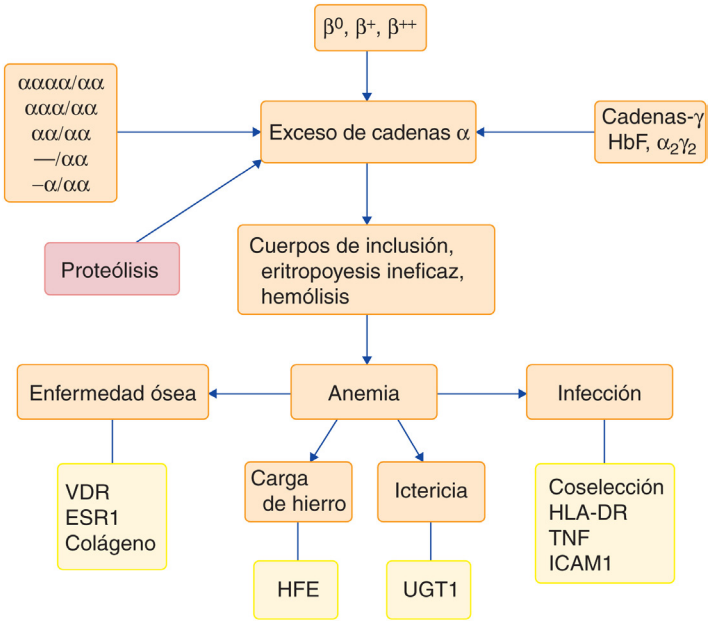

FIGURA 148-2. Fisiopatología de las β-talasemias y modificadores del desequilibrio de las cadenas de globina. La gravedad de la eritropoyesis ineficaz depende del grado de exceso de cadenas α libres, que se debe sobre todo a tres mecanismos diferentes: 1) herencia de mutaciones graves, leves o silentes de la cadena β; 2) herencia conjunta de determinantes asociados a una mayor producción de cadenas γ, y 3) herencia conjunta de α-talasemia. Un fenotipo de talasemia intermedia puede deberse a la mayor producción de cadenas de α-globina por un genotipo α triplicado (ααα) o cuadruplicado (αααα) asociado con heterocigosidad β. La herencia de polimorfismos o mutaciones de los genes implicados en el metabolismo óseo, del hierro y de la bilirrubina, así como en la infección, puede contribuir a modificar la evolución clínica de la enfermedad. ESR1, receptor de estrógenos 1; HbF, hemoglobina fetal; HFE, gen de la hemocromatosis hereditaria; HLA, antígeno leucocítico humano; ICAM1, molécula de adhesión intercelular 1; TNF, factor de necrosis tumoral; UGT1, UDP glucosa: glucoproteína glucosiltransferasa 1; VDR, receptor de la vitamina D.

fusiones de sangre periódicas. Este trastorno suele deberse al estado homocigoto o al estado heterocigoto compuesto para las mutaciones graves del gen β (β^0). Las formas típicas de talasemia mayor se manifiestan durante el primer año de vida, durante el cual las cadenas γ se dejan de producir, pero no se sustituyen por la síntesis de cadenas β. Si no se tratan, estos bebés son incapaces de mantener una hemoglobina superior a 5 g/dl, muestran marcadas deformidades óseas y retraso del crecimiento, y se les considera «pacientes talasémicos dependientes de transfusiones». Desarrollan la facies «talasémica» debido al abombamiento frontal del cráneo y la protrusión de las mandíbulas y los pómulos. La magnitud del aumento de la eritropoyesis puede originar masas extramedulares, que suelen originarse en el esternón y las costillas. La hepatoesplenomegalia progresiva, que es un hallazgo constante, conduce a la pancitopenia. Durante la primera infancia de los pacientes con talasemia mayor que reciben un tratamiento nulo o inadecuado se producen diversas complicaciones, como infecciones recidivantes, fracturas espontáneas, colelitiasis y úlceras en las piernas.[11]

La insuficiencia cardíaca en la talasemia mayor es multifactorial, pero se cree que está relacionada principalmente con la anemia crónica y los efectos tóxicos de la sobrecarga de hierro en el miocardio (caps. 47 y 196). La enfermedad hepática se debe a la sobrecarga de hierro (cap. 196), pero otros modificadores genéticos pueden afectar al resultado de las complicaciones de diferentes maneras. Por ejemplo, la presencia de una variante polimórfica en el promotor UGT1A1 responsable del síndrome de Gilbert (cap. 133) puede aumentar la predisposición a la colelitiasis, que ya es un problema frecuente en la talasemia. Asimismo, los polimorfismos en los genes implicados en la homeostasis del hierro o en el metabolismo óseo pueden afectar negativa o positivamente al grado de sobrecarga de hierro o a la osteopenia y la osteoporosis (cap. 225), respectivamente (v. fig. 148-2).[12] Los factores del entorno, incluidas las condiciones sociales, la nutrición y la disponibilidad de atención médica, también se han relacionado con la gravedad variable de las manifestaciones clínicas de la talasemia mayor.

δβ-talasemia y persistencia hereditaria de hemoglobina fetal

Las manifestaciones clínicas de las $(\delta\beta)^0$-talasemias son similares a las de la talasemia intermedia no dependiente de transfusión, mientras que los heterocigotos se distinguen de los heterocigotos de la β-talasemia por unas concentraciones normales de HbA_2 junto con una HbF aumentada del 5 al 20%. Los homocigotos para la Hb_{Lepore} pueden tener fenotipos similares a los de la talasemia mayor o la intermedia. Los sujetos afectados por formas de deleción o no deleción de persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal suelen ser asintomáticos.

Cualquiera de los defectos de la β-talasemia puede heredarse de forma conjunta con las variantes de la cadena β (HbS, HbC, HbE) y causar un fenotipo clínicamente relevante de β-talasemia de diversa gravedad. Estas variantes ilustran, además, que los síndromes de β-talasemia constituyen un amplio espectro clínico y que los enfoques terapéuticos específicos pueden cambiar por completo la evolución clínica y la evolución natural de estos trastornos (fig. 148-3).

Hemoglobina E y talasemias por hemoglobina E

La hemoglobina E (HbE) se debe a una sustitución de ácido glutámico por lisina en el codón 26 del gen de la β-globina. Se trata de una mutación frecuente, sobre todo en el subcontinente indio y el Sudeste Asiático, y en personas migrantes de estas regiones. La frecuencia de HbE se aproxima al 60% en muchas regiones de Tailandia, Laos y Camboya. La HbE determina una reducción de la síntesis de la cadena β-E y por eso el fenotipo recuerda a una forma leve de β-talasemia. El rasgo HbE tiene poca importancia clínica; puede asociarse a una ligera microcitosis sin anemia, pero podría confundirse con una deficiencia de hierro si no se realizaran las pruebas de laboratorio adecuadas. Los pacientes con una HbEE homocigota tienen una anemia leve y microcitosis, ocasional esplenomegalia y en el frotis de sangre periférica se encuentran eritrocitos con cambios parecidos a los presentes en los rasgos talasémicos, incluidos dianocitos. En este trastorno, la hepcidina está inhibida, lo que da lugar a acumulación de hierro, incluso en ausencia de transfusiones sanguíneas y, ciertamente, empeorada por ellas.

La HbE interacciona con distintas formas de α-talasemia para producir una amplia variedad de trastornos clínicos.[13] Su coheredabilidad con la β-talasemia, en el trastorno llamado HbE/β-talasemia, es la variante grave más frecuente de β-talasemia en Asia, y a nivel global representa aproximadamente un 50% de las β-talasemias graves clínicamente.

DIAGNÓSTICO

Puede ser necesario diagnosticar una talasemia en un paciente con un cuadro clínico sugestivo adecuado o también para identificar a un sujeto heterocigoto como parte de un estudio familiar o un programa de cribado poblacional. El enfoque general es común a cualquier forma de talasemia, independientemente de su presentación (fig. 148-4). La evaluación primaria se basa en los índices de eritrocitos mediante contador celular electrónico y en la morfología de los eritrocitos en una película de sangre bien teñida. Los individuos con un volumen corpuscular medio inferior a 80 fl y una hemoglobina corpuscular media inferior a 27 pg con parámetros de hierro normales requieren más investigación. El número de eritrocitos suele ser mayor de lo normal. Cuando existe una anemia con cambios talasémicos en los eritrocitos, el siguiente paso es la evaluación de las fracciones de hemoglobina (HbA, HbA_2, HbF o variantes de hemoglobina) por electroforesis en acetato de celulosa a pH alcalino o, mejor aún, mediante cromatografía líquida de alto rendimiento, que permite la medición precisa de HbA_2, HbF y HbA, así como la identificación provisional de un gran número de variantes de hemoglobina, como HbE. Una HbA_2 superior al 3,5%, asociada con eritrocitos microcíticos hipocrómicos, es diagnóstica de la β-talasemia menor. Unos valores de HbA_2 del 3,2-3,5% (límites) deben interpretarse con cautela, ya que podrían deberse a la interacción de más de un defecto talasémico (α y β), a una mutación β silente o a una deficiencia concomitante de hierro. Si existe una ferropenia, debe corregirse y repetir la estimación de HbA_2. La mayoría de las personas con índices eritrocíticos talasémicos, HbA_2 normal o baja y HbF normal serán portadores de α^0-talasemia u homocigotos de α^+-talasemia. Los portadores de α^0-talasemia pueden tener unos pocos eritrocitos con inclusiones de HbH. La microcitosis con unas concentraciones bajas o normales de HbA_2 y HbF elevada (2-20%) indica una heterocigosidad para δβ-talasemia. Los pacientes con persistencia hereditaria de hemoglobina fetal suelen tener índices de eritrocitos normales, pero niveles aumentados de HbF con una distribución intercelular diferente (homogénea o pancelular con la excepción de la persistencia hereditaria heterocelular de hemoglobina fetal) en comparación con la δβ-talasemia (desigual o heterocelular).

El diagnóstico definitivo de los síndromes talasémicos implica la identificación de las mutaciones subyacentes mediante el análisis de enzimas de restricción con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la PCR con oligonucleótidos específicos del alelo, la *gap* PCR y la secuenciación directa que, en la actualidad, es probablemente el método más fácil y fiable. Para las α-talasemias con deleción, la amplificación de sondas dependiente de ligamiento múltiple es un método útil, introducido recientemente.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La esperanza de vida de los pacientes con β-talasemia menor es normal. Otros pacientes afectados por diferentes formas de talasemia desarrollan diversas complicaciones debidas principalmente a la sobrecarga de hierro, que requiere un seguimiento para dirigir el tratamiento quelante del hierro. Los más notables son la insuficiencia cardíaca y la sobrecarga de hierro en el hígado.

Tratamiento médico

Talasemia menor

No se requiere un tratamiento específico para los heterocigotos de α- o β-talasemia (portadores, talasemia menor), pero deben recibir un consejo genético

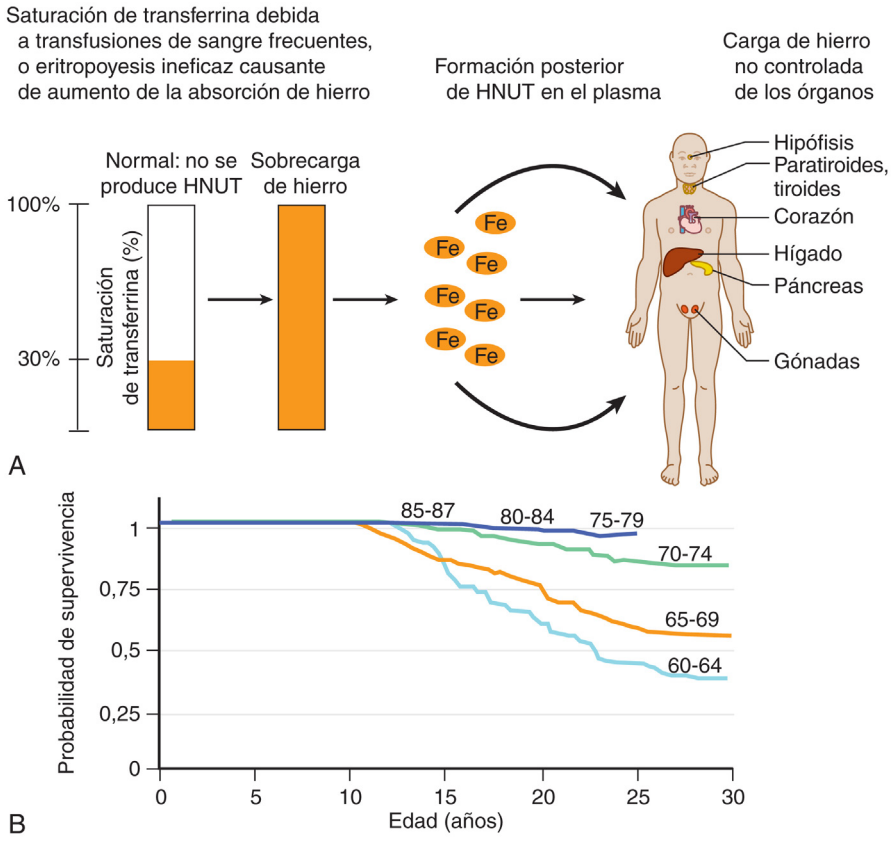

FIGURA 148-3. **A. Sobrecarga de hierro por transfusión y carga específica de órganos. B. Supervivencia de pacientes italianos con talasemia mayor por cohorte de nacimiento. HNUT, hierro no unido a transferrina.**

apropiado. Durante el embarazo, las mujeres portadoras de talasemia pueden desarrollar una anemia más intensa, por lo que deben observarse cuidadosamente y recibir suplementos de ácido fólico, principalmente durante el segundo y el tercer trimestres. Cuando la verdadera deficiencia de hierro está asociada a rasgos talasémicos, debe proporcionarse un suplemento de hierro y deben controlarse los niveles de saturación de transferrina y ferritina.

Enfermedad de la hemoglobina H

Los pacientes con HbH suelen tener una hemoglobina bastante alta (8-9 g/dl) y no necesitan transfusiones de sangre periódicas. Se recomienda el suplemento con ácido fólico (2-5 mg/día), sobre todo en pacientes pediátricos. Las principales complicaciones en la enfermedad por HbH son las crisis hemolíticas, que pueden ocurrir durante o después de infecciones agudas; en tales casos, se deben aplicar medidas terapéuticas inmediatas, incluidas las transfusiones de sangre y el tratamiento para la infección. El pronóstico depende, generalmente, del grado de dependencia de las transfusiones y de la sobrecarga de hierro.

Talasemia intermedia y mayor

El tratamiento clínico de la talasemia intermedia y la talasemia mayor sigue siendo un reto. La prolongación de la vida, ya bien entrada la tercera o la cuarta décadas, va acompañada de varias complicaciones, en parte debidas al trastorno subyacente y en parte como consecuencia del tratamiento con transfusiones de sangre y sobrecarga de hierro.

Los pacientes con talasemia intermedia suelen experimentar la pubertad tarde, pero tienen un desarrollo sexual normal y suelen ser fértiles. Las mujeres con talasemia intermedia pueden tener embarazos satisfactorios, aunque pueden surgir complicaciones durante la gestación. El pronóstico global depende generalmente del grado de dependencia de las transfusiones y de la sobrecarga de hierro.

En la β-talasemia mayor no tratada, la mortalidad es elevada alrededor de la pubertad. Sin embargo, los niños bien transfundidos para mantener un nivel de hemoglobina superior a 9 g/dl tienen un crecimiento y un desarrollo relativamente normales, y, si se les transfunde adecuadamente y cumplen totalmente el tratamiento de quelación del hierro (v. «Sobrecarga de hierro»), pueden entrar en la pubertad y alcanzar la madurez sexual. Por desgracia, la población adulta actual de pacientes con talasemia mayor sufre a menudo efectos secundarios ya inevitables del tratamiento a largo plazo, como infecciones asociadas a las transfusiones (en particular, infección por hepatitis B y hepatitis C [caps. 134 y 135] y, en algunas poblaciones, infección por el VIH [cap. 355]), así como daños en los órganos diana (hígado, corazón, glándulas endocrinas) por una quelación insatisfactoria del hierro a largo plazo. Las principales causas de muerte en los adultos con talasemia mayor siguen siendo las complicaciones cardíacas, principalmente en pacientes mal quelados, aunque también está aumentando la cirrosis hepática por la prolongación de la supervivencia.

El tratamiento de soporte de los pacientes con talasemia mayor, mejor proporcionado por un equipo de expertos, incluye la terapia transfusional regular y la quelación del hierro. El régimen óptimo incluye transfusiones de sangre periódicas, por lo general administradas cada 2-5 semanas, para mantener concentraciones de hemoglobina pretransfusionales por encima de 9-10,5 g/dl. La decisión de iniciar un tratamiento transfusional durante toda la vida debe basarse en un diagnóstico definitivo de talasemia grave, teniendo en cuenta los defectos moleculares, la intensidad de la anemia en mediciones repetidas, el nivel de eritropoyesis ineficaz y criterios clínicos (como retraso del crecimiento o anomalías óseas). Es aconsejable que los pacientes con talasemia mayor reciban concentrados de eritrocitos leucorreducidos para minimizar las reacciones a la transfusión y la transmisión de patógenos. Las reacciones adversas a las transfusiones de eritrocitos pueden producirse durante la transfusión o después de la misma, y pueden ser hemolíticas y no hemolíticas. La lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión es infrecuente, pero grave, y debe tratarse de inmediato (cap. 162).

Muchos pacientes con talasemia mayor suelen requerir una esplenectomía por el hiperesplenismo, pero un tratamiento óptimo puede retrasar o incluso obviar la necesidad de una esplenectomía. La esplenectomía solo debe plantearse en pacientes cuyo consumo anual de sangre aumente progresivamente y sea responsable de un aumento significativo de las reservas de hierro a pesar de una buena terapia de quelación o en presencia de síntomas debidos a un agrandamiento esplénico o a un hiperesplenismo. La principal complicación de la esplenectomía es una infección grave y a veces abrumadora (cap. 154). Como la esplenectomía puede reducir la respuesta inmunitaria primaria frente a los microorganismos encapsulados, es aconsejable retrasarla hasta que los pacientes tengan al menos 5 años. La mortalidad por infección abrumadora tras una esplenectomía en pacientes con talasemia es aproximadamente del 50% a pesar de los cuidados intensivos de soporte. Por tanto, las medidas preventivas son obligatorias, con inmunoprofilaxis (vacunación contra *Streptococcus pneumoniae,* neumococo y meningococo; cap. 154), quimioprofilaxis, y educación de los padres y del paciente para identificar y comunicar los episodios febriles. Tras la esplenectomía, los pacientes con talasemia también tienen un mayor riesgo de trombosis.

El tratamiento de la talasemia intermedia no dependiente de transfusiones es más complicado debido a la gran heterogeneidad de los fenotipos. Sin embargo, cada vez hay más pruebas que apoyan el beneficio de la terapia transfusional preventiva para disminuir la incidencia de complicaciones en lugar de reservar la transfusión para cuando se desarrollen complicaciones. El comienzo de la terapia de quelación del hierro en pacientes con talasemia intermedia no solo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

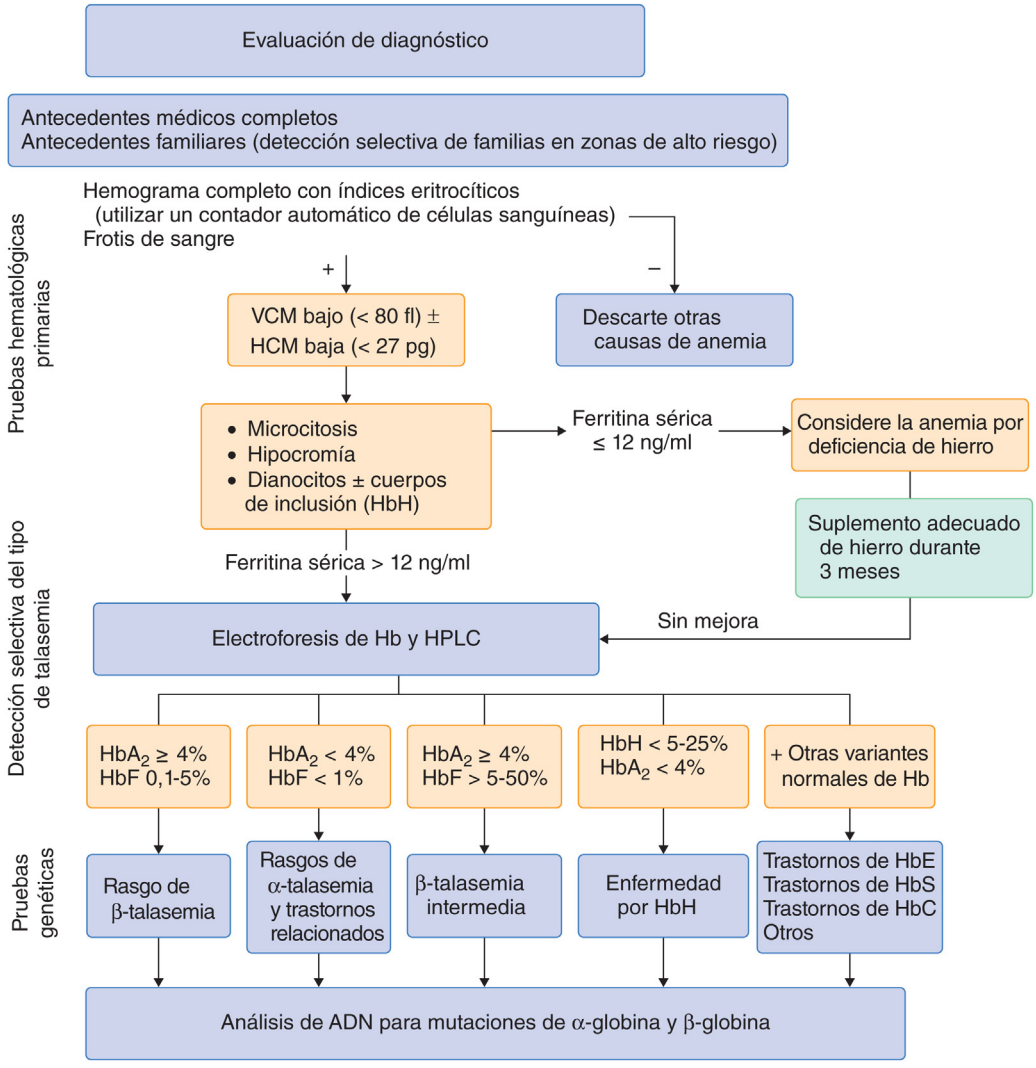

FIGURA 148-4. Abordaje diagnóstico de la sospecha de talasemia. Hb, hemoglobina; HCM, hemoglobina corpuscular media; HPLC, cromatografía líquida de alta resolución; VCM, volumen corpuscular medio.

depende de la cantidad de exceso de hierro, sino también de la velocidad de su acumulación, la duración de la exposición a un exceso de hierro y otros factores individuales diversos.

Aumento de la liberación de eritrocitos

Dos nuevas moléculas, el sotatercept[14] y el luspatercept,[15] que son proteínas de fusión de receptores de activina de tipo IIA y IIB, pueden aumentar la liberación de eritrocitos maduros a la circulación actuando principalmente sobre la eritropoyesis en fase tardía. El luspatercept (una proteína de fusión recombinante que se une a ligandos selectos de la superfamilia del factor de crecimiento transformante β, administrada por vía subcutánea en una dosis de 1,00 a 1,25 mg/kg cada 3 semanas) está aprobado para adultos con β-talasemia dependiente de transfusión, en los que puede reducir la carga transfusional al menos en un 33%, con reducciones análogas en las concentraciones séricas de ferritina y sin cambios clínicamente significativos en las concentraciones hepáticas o miocárdicas de hierro.[A1]

Estimulación de la síntesis de hemoglobina F

Un tratamiento alternativo de la β-talasemia es la estimulación farmacológica de la síntesis de HbF. En los seres humanos, el cambio de HbF a HbA se produce en el período perinatal como resultado de la conmutación génica de la γ- a la β-globina. Se han identificado varios agentes farmacológicos capaces de reactivar la síntesis de HbF, como los agentes hipometilantes, los inhibidores de la histona desacetilasa y la hidroxiurea. Mientras que el efecto de estos tratamientos farmacológicos (en particular la hidroxiurea) en la anemia falciforme está claro (cap. 149), su beneficio en el curso clínico de la β-talasemia es actualmente limitado, quizá debido al mayor nivel de HbF requerido en la β-talasemia para lograr resultados clínicos en comparación con los observados en la anemia falciforme.

La reducción de la expresión de α-globina puede proporcionar un enfoque igualmente plausible para mejorar las formas clínicamente graves de β-talasemia, especialmente en pacientes con β-talasemia de hemoglobina E, que comprenden alrededor del 50% de todos los pacientes nacidos cada año con β-talasemia grave.

Tratamientos experimentales

La terapia génica (cap. 34) mediante un vector lentivirus[16] o la edición del genoma a través de la tecnología CRISPR/Cas9[17] es un enfoque potencialmente útil para aumentar la producción de hemoglobina fetal en pacientes con síndromes talasémicos. Los ensayos clínicos en curso están evaluando la eficacia en pacientes con β-talasemia dependiente de transfusión. Se están realizando ensayos clínicos en fase 2 con nuevas moléculas capaces de corregir la eritropoyesis ineficaz o generar una eritropoyesis con restricción de hierro.

Sobrecarga de hierro

La sobrecarga de hierro, que es una complicación inevitable y grave de la terapia de transfusión de sangre a largo plazo y de la hiperabsorción de hierro en la dieta, requiere un tratamiento adecuado para prevenir la muerte prematura, principalmente por enfermedad cardíaca inducida por el hierro.[18] Los principales métodos para determinar las concentraciones corporales de hierro (cap. 196) son las determinaciones de la concentración de ferritina sérica y la evaluación de la concentración hepática de hierro en una biopsia tisular o, mediante un método no invasivo alternativo, el coeficiente R2 en RM. Una concentración elevada de ferritina sérica (> 2.500 µg/l) y una concentración hepática alta de hierro (> 15 g/peso seco) indican un alto riesgo de morbimortalidad significativa. Un punto de corte de 800 µg/l de ferritina y una concentración hepática de hierro superior a 7 g/peso seco se han asociado a un alto riesgo de morbilidad en la talasemia intermedia y otras formas de talasemia no dependientes de transfusiones.

El hierro cardíaco puede medirse con un procedimiento que mide el T2* en la RM, lo que permite estimar la carga cardíaca de hierro. Un T2* en la RM menor de 10 ms se asocia siempre con una carga de hierro intensa y un riesgo elevado de insuficiencia cardíaca en el plazo de 1 año. Un T2* en la RM superior a 20 ms se considera normal, lo que significa que no hay hierro en el corazón. La ecocardiografía también puede ser útil para evaluar los cambios funcionales.

Para otros órganos, como la enfermedad hepática, las endocrinopatías, la enfermedad pulmonar, la trombofilia y la enfermedad ósea, los enfoques diagnósticos son similares a los utilizados en la hemocromatosis (cap. 196).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Goh LPW, Chong ETJ, Lee PC. Prevalence of alpha(α)-thalassemia in Southeast Asia (2010-2020): a meta-analysis involving 83,674 subjects. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:7354.
2. Mettananda S, Higgs DR. Molecular basis and genetic modifiers of thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32:177-91.
3. Taher A, Musallam K, Cappellini MD. Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia (NTDT) 2nd ed—2017. Thalassaemia International Federation. https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/guidelines-for-the-clinical-management-of-non-transfusion-dependent-thalassaemias-updated-version/. Accessed March 9, 2023.
4. Antoniani C, Meneghini V, Lattanzi A, et al. Induction of fetal hemoglobin synthesis by CRISPR/Cas9-mediated editing of the human β-globin locus. *Blood*. 2018;131:1960-73.
5. Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassaemia. *Lancet*. 2022;399:2310-24.
6. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, et al. β−Thalassaemias. *N Engl J Med*. 2021;384:727-43.
7. Vitrano A, Musallam KM, Meloni A, et al. Development of a Thalassemia International Prognostic Scoring System (TIPSS). *Blood Cells Mol Dis*. 2023;99:102710.
8. Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical classification, screening and diagnosis for thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32:193-211.
9. Ansari S, Rashid N, Hanifa A, et al. Laboratory diagnosis for thalassemia intermedia: are we there yet? *J Clin Lab Anal*. 2019;33:1-8.
10. Musallam KM, Cappellini MD, Daar S, et al. Magnitude of cumulative iron overload correlates with the severity of anemia in untreated non-transfusion-dependent beta-thalassemia. *Ann Hematol*. 2023;102:467-9.
11. Pinto VM, Musallam KM, Derchi G, et al. Mortality in beta-thalassemia patients with confirmed pulmonary arterial hypertension on right heart catheterization. *Blood*. 2022;139:2080-3.
12. Forni GL, Gianesin B, Musallam KM, et al. Overall and complication-free survival in a large cohort of patients with β-thalassemia major followed over 50 years. *Am J Hematol*. 2023;98:381-7.
13. Polprasert C, Wongprachar P, Suksusut A, et al. Comprehensive screening for coexisting heterozygous α^0-thalassemia in hemoglobin E trait. *Hematology*. 2020;25:276-9.
14. Cappellini MD, Porter J, Origa R, et al. Sotatercept, a novel transforming growth factor β ligand trap, improves anemia in β-thalassemia: a phase II, open-label, dose-finding study. *Haematologica*. 2019;104:477-84.
15. Cappellini MD, Taher AT. The use of luspatercept for thalassemia in adults. *Blood Adv*. 2021;5:326-33.
16. Locatelli F, Thompson AA, Kwiatkowski JL, et al. Betibeglogene autotemcel gene therapy for non-β0/β0 genotype β-thalassemia. *N Engl J Med*. 2022;386:415-27.
17. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β-thalassemia. *N Engl J Med*. 2021;384:252-60.
18. Lal A. Challenges in chronic transfusion for patients with thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020:160-6.
19. Pinto VM, Forni GL. Management of iron overload in beta-thalassemia patients: clinical practice update based on case series. *Int J Mol Sci*. 2020;21:8771.
20. Strocchio L, Locatelli F. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32:317-28.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El quelante oral del hierro deferasirox es eficaz y seguro para eliminar el exceso de hierro de diferentes órganos, incluido el corazón,[A2,A3] y es el tratamiento de primera línea en la mayoría de los países.[19] La dosis debe individualizarse en función de la edad, los antecedentes de cumplimiento del tratamiento quelante previo y otros factores. Es obligatorio monitorizar y ajustar la quelación del hierro basándose en mediciones repetidas de la ferritina, el cálculo de la incorporación de hierro por las transfusiones y, siempre que sea posible, la medición de hierro cardíaco y hepático mediante RM al menos una vez.

Antes de la disponibilidad de agentes orales, el tratamiento de quelación estándar era la deferoxamina, administrada durante 10-24 h diarias como infusión subcutánea lenta y continua de 5 a 7 días a la semana. Desgraciadamente, la adherencia al riguroso régimen de infusiones subcutáneas diarias es un factor limitante grave y la esperanza de vida de los pacientes no cumplidores no difiere de la de los pacientes no tratados. La combinación de deferasirox más deferoxamina puede reducir aún más la sobrecarga de hierro en comparación con el deferasirox solo.[A4]

Otro quelante oral del hierro, la deferiprona (75-100 mg/kg/día), puede ser más eficaz que la deferoxamina para proteger el corazón de la acumulación de hierro.[A5] Sin embargo, su uso está restringido a pacientes estadounidenses que no puedan utilizar deferoxamina o a pacientes con una respuesta insatisfactoria a la deferoxamina, según las concentraciones de ferritina sérica y de hierro en el hígado. Se ha descrito la posible utilidad del tratamiento combinado con deferoxamina y deferiprona, y esta combinación debería considerarse en pacientes con un aumento del hierro cardíaco o disfunción cardíaca.

En pacientes con talasemia mayor y siderosis cardíaca, el amlodipino añadido al tratamiento de quelación reduce el hierro cardíaco con mayor eficacia que el tratamiento quelante solo,[A6,A7] pero serán necesarios estudios más amplios para fundamentar las evaluaciones. El uso de inhibidores de la bomba de protones puede reducir en mayor medida las concentraciones séricas de ferritina.[A8]

Hidropesía fetal

Los bebés con síndrome de hidropesía fetal casi siempre mueren en el útero (de 30 a 40 semanas de gestación) o poco después de nacer, pero algunos bebés con hidropesía fetal de Bart pueden sobrevivir con transfusiones de sangre en el útero y un parto prematuro por cesárea. Sin embargo, el desarrollo posterior es anormal y los supervivientes requieren transfusiones de sangre regulares después del nacimiento.

Trasplante de médula ósea

El trasplante alógeno de células hematopoyéticas (cap. 163) en los síndromes talasémicos ha tenido cada vez más éxito durante las dos últimas décadas, principalmente en la β-talasemia mayor.[20] Los factores predictivos de un mal resultado del trasplante son la hepatomegalia, los antecedentes de quelación irregular y la fibrosis hepática. Los pacientes se clasifican en tres clases de riesgo. Los pacientes de clase 1 no tienen ninguno de estos factores de riesgo adversos, los de clase 2 tienen uno o dos factores de riesgo adversos y los de clase 3 tienen los tres. Las probabilidades de supervivencia sin talasemia de los pacientes menores de 17 años en el momento del trasplante de células hematopoyéticas de un familiar idéntico al antígeno leucocítico humano (HLA) eran del 87 y el 85%, respectivamente, en los pacientes pertenecientes a las clases 1 y 2, y mucho menores en los pacientes jóvenes de la clase 3. El ajuste progresivo de los regímenes de acondicionamiento en los pacientes de clase 3 y en los adultos (> 17 años) ha reducido significativamente la mortalidad relacionada con el trasplante en los pacientes de clase 3. Solo entre el 25 y el 30% de los pacientes con enfermedades potencialmente curables mediante trasplante de células hematopoyéticas tienen un hermano compatible HLA adecuado. El trasplante de médula ósea de donantes no emparentados aumenta de forma significativa la incidencia de enfermedad del injerto contra el huésped aguda y crónica, sobre todo en la talasemia. Un estudio del grupo cooperativo Eurocord informó del resultado de 33 pacientes con talasemia de clase 1 y de clase 2 que recibieron células madre hematopoyéticas de sangre de cordón umbilical de un hermano con HLA idéntico; ningún paciente falleció por complicaciones relacionadas con el trasplante, lo que sugiere que el trasplante de células hematopoyéticas de sangre de cordón umbilical relacionadas es un procedimiento seguro para los pacientes con talasemia.

HEMOGLOBINOPATÍAS INESTABLES

Se han descrito más de 80 hemoglobinas mutantes raras que causan anemia hemolítica debido a sustituciones o deleciones de aminoácidos que reducen la solubilidad de la hemoglobina de forma significativa. Así, estas hemoglobinas mutantes forman precipitados intracelulares que pueden detectarse como los denominados cuerpos de Heinz cuando el frotis de sangre se tiñe con un colorante supravital. Las anomalías estructurales incluyen mutaciones que debilitan la unión entre el hemo y la globina, alteran la estructura secundaria (α-helicoidal), o introducen un grupo lateral cargado o polarizado en el interior hidrófobo de la subunidad de globina.

Este trastorno, denominado en ocasiones anemia hemolítica congénita con cuerpos de Heinz, se hereda de forma autosómica dominante. Las personas gravemente afectadas tienen ictericia, esplenomegalia y, en ocasiones, orina de color marrón oscuro por la liberación del grupo hemo y la conversión aberrante a dipirroles. La inestabilidad de algunas de estas globinas mutadas es tan extrema que no pueden detectarse con los métodos de laboratorio rutinarios. El resultado es un fenotipo talasémico con microcitosis y eritropoyesis ineficaz. Al igual que los individuos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (cap. 147), los pacientes con mutantes de hemoglobina inestables suelen carecer de síntomas clínicos y signos de hemólisis hasta que desarrollan una infección o se exponen a un fármaco oxidante.

El diagnóstico se puede establecer por una combinación de una preparación para cuerpos de Heinz positiva y, o bien una electroforesis de hemoglobina anómala, o bien por la demostración de la aparición de un precipitado tras la exposición de un hemolizado al calor o al isopropanol. Algunos médicos tienen acceso a un laboratorio de referencia que puede identificar la mutación específica mediante la secuenciación del ADN de la α- y la β-globina.

La mayoría de las personas que tienen este trastorno no requieren tratamiento, pero algunas tienen síntomas por una anemia grave. La esplenectomía suele producir un aumento significativo de la masa eritrocítica. Sin embargo, la fracción de eritrocitos con cuerpos de Heinz positivos aumenta de forma marcada tras la esplenectomía, y estos pacientes tienen un riesgo significativo de desarrollar hipertensión pulmonar y corazón pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, et al. A phase 3 trial of luspatercept in patients with transfusion-dependent β-thalassemia. *N Engl J Med*. 2020;382:1219-31.

A2. Bollig C, Schell LK, Rücker G, et al. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8 CD007476.

A3. Dou H, Qin Y, Chen G, et al. Effectiveness and safety of deferasirox in thalassemia with iron overload: a meta-analysis. *Acta Haematol*. 2019;141:32-42.

A4. Eghbali A, Shokri P, Afzal RR, et al. A 1-year randomized trial of deferasirox alone versus deferasirox and deferoxamine combination for the treatment of iron overload in thalassemia major. *Transfus Apher Sci*. 2019;58:429-33.

A5. Elalfy MS, Adly A, Awad H, et al. Safety and efficacy of early start of iron chelation therapy with deferiprone in young children newly diagnosed with transfusion-dependent thalassemia: a randomized controlled trial. *Am J Hematol*. 2018;93:262-8.

A6. Sadaf A, Hasan B, Das JK, et al. Calcium channel blockers for preventing cardiomyopathy due to iron overload in people with transfusion-dependent beta thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7 CD011626.

A7. Gupta V, Kumar I, Raj V, et al. Comparison of the effects of calcium channel blockers plus iron chelation therapy versus chelation therapy only on iron overload in children and young adults with transfusion-dependent thalassemia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69:e29564.

A8. Eghbali A, Khalilpour A, Taherahmadi H, et al. Pantoprazole reduces serum ferritin in patients with thalassemia major and intermedia: a randomized, controlled study. *Therapie*. 2019;74:507-12.

149 ANEMIA FALCIFORME Y OTRAS HEMOGLOBINOPATÍAS

JO HOWARD

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

ANEMIA FALCIFORME

DEFINICIÓN

La anemia falciforme está causada por una mutación en el gen de la β-globina. Los síndromes clínicos resultantes se caracterizan por anemias hemolíticas crónicas y pueden complicarse por vasooclusión y vasculopatía, que pueden producir lesiones agudas y crónicas generalizadas de los órganos, así como una mortalidad prematura.

EPIDEMIOLOGÍA

La mutación drepanocítica se hizo prominente en África subsahariana y las poblaciones indoarábigas hace varios miles de años. Su persistencia se explica por una ventaja selectiva en las áreas en las que el paludismo es endémico, dado que se estima que los portadores del rasgo drepanocítico tienen una protección aproximadamente de un 90% frente a la infección palúdica. Actualmente, la frecuencia de portadores es mayor en África occidental y central (hasta el 50%), en las poblaciones árabes de Oriente Medio

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

y en algunas poblaciones de la India (fig. 149-1). Los desplazamientos forzados de poblaciones africanas durante la trata de esclavos y, más recientemente, las migraciones a causa de las guerras y las presiones económicas han dado lugar a un número cada vez mayor de portadores e individuos afectados en América, el Caribe, Europa y en todo el mundo.

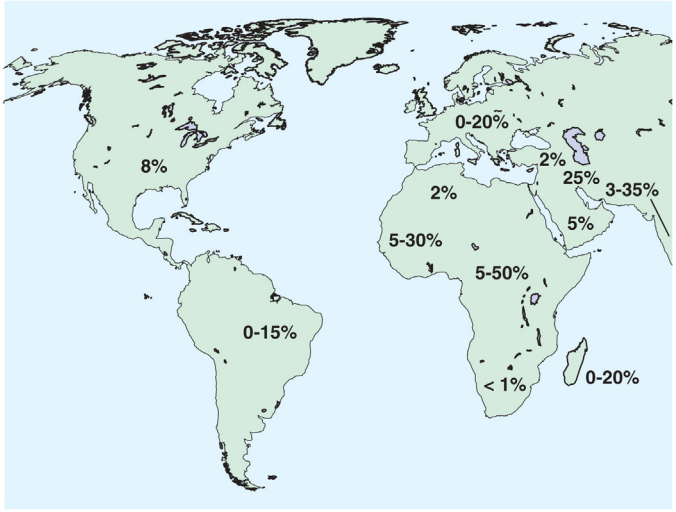

FIGURA 149-1. Prevalencia mundial del rasgo drepanocítico. Se muestran los porcentajes de individuos con rasgo drepanocítico en las regiones del planeta en las que aparece con frecuencia el gen de la hemoglobina S (HbS). En cada región geográfica pueden existir marcadas variaciones de la prevalencia del rasgo drepanocítico según los grupos raciales o étnicos, o los patrones de migraciones históricos, e incluso de una localidad a otra. No se muestra la alta concentración del gen HbS en regiones de Europa, como Londres, Manchester o París, donde se han asentado migrantes de origen africano o afrocaribeño.

La prevalencia de drepanocitosis y del rasgo drepanocítico es variable en el mundo, pero se estima que más de un 75% de los 300.000-400.000 pacientes que nacen cada año con drepanocitosis (HbSS) se localizan en el África subsahariana, y se estima que el número va a aumentar.[1]

BIOPATOLOGÍA

La globina, que es la proteína de la hemoglobina, tiene un anillo hemo de porfirina que contiene hierro, lo que permite a la molécula un transporte eficiente del oxígeno. Las mutaciones que producen cambios de la secuencia de aminoácidos del polipéptido de la globina pueden ocasionar trastornos con repercusión clínica, como la drepanocitosis, que se llaman en conjunto hemoglobinopatías. La hemoglobina drepanocítica (HbS:$\alpha_2\beta_2^s$), que se produce por una sustitución de adenina (A) por timidina (T) (GAG por GTG) en el codón 6 del gen de la β-globina (HBB), se caracteriza por la sustitución por un residuo valina (Glu6Val) del ácido glutámico normal (fig. 149-2). La drepanocitosis homocigota (HbSS) es un trastorno autosómico recesivo, de forma que todos los descendientes de dos padres portadores del rasgo drepanocítico tienen un riesgo del 25% de sufrir la enfermedad (fig. 149-3AI).

La HbS se polimeriza cuando se desoxigena, y esta polimerización distorsiona la forma de los eritrocitos en la característica forma de hoz (fig. 149-3AII) y provoca daños en los eritrocitos, hemólisis y vasooclusión. La desoxigenación de los eritrocitos se produce en la circulación cuando atraviesan el lecho capilar; pero, cuando regresan a los pulmones, se produce la captación de oxígeno y los polímeros se desagregan. Este ciclo de formación y desaparición de los drepanocitos se repite cuando recirculan los eritrocitos, pero, si se retrasa el paso de estos, los procesos de formación de drepanocitos, las lesiones de la membrana y la vasooclusión resultantes ocurren antes de que se complete el paso por la microvasculatura. La formación de polímeros (y la gravedad de la drepanocitosis) puede aumentar por una mayor concentración de hemoglobina intracelular, un pH bajo y una temperatura elevada, y disminuir por la presencia de otras hemoglobinas intracelulares, como la hemoglobina fetal (HbF).

La polimerización de la hemoglobina falciforme provoca daños en los eritrocitos por varios mecanismos que dan lugar a su destrucción (hemólisis) y a la vasooclusión.[2] La mayor parte de la hemólisis es extravascular, porque se produce donde los macrófagos

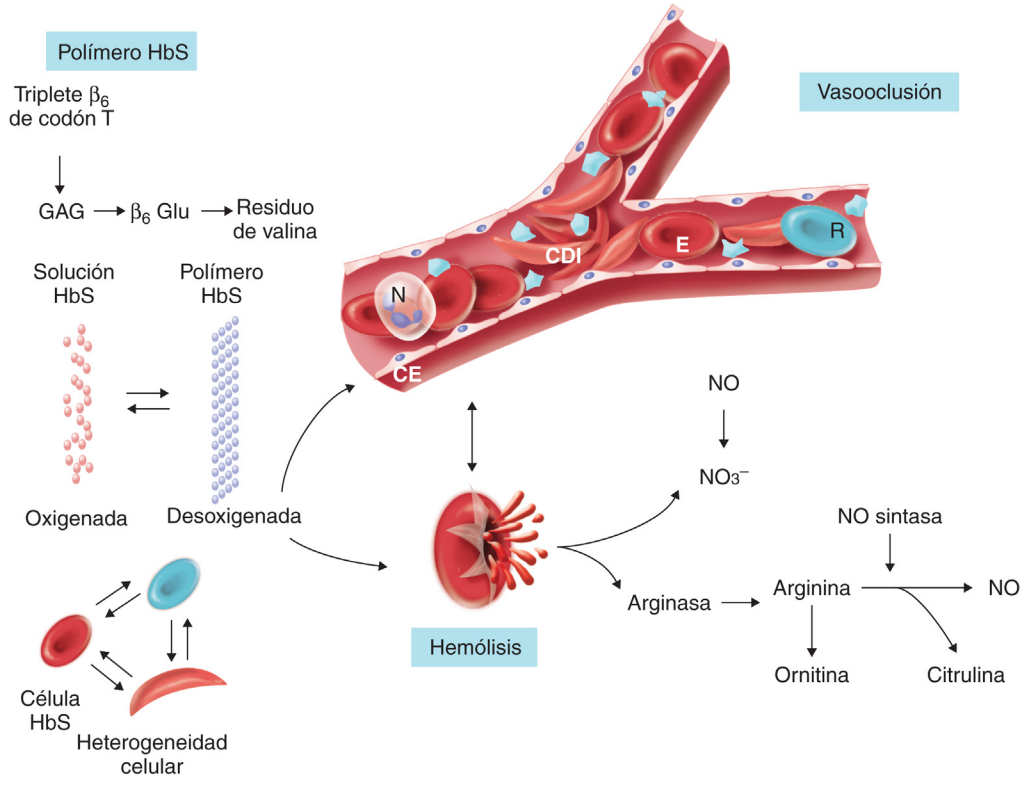

FIGURA 149-2. Fisiopatología de la anemia falciforme. La transversión de una adenina (A) por una timidina (T) (A6T) en el codón 6 del gen de la β-hemoglobina en el cromosoma 11 *(HBB)* condiciona la sustitución del codón del ácido glutámico por un codón de valina. La valina β6 permite que la molécula de hemoglobina S (HbS) ($\alpha_2\beta_2^s$) se polimerice cuando se desoxigena. El polímero de desoxi-HbS lesiona el eritrocito y genera una población heterogénea de drepanocitos con una lesión del citoesqueleto de la membrana, un menor contenido de cationes y agua, y una alteración en la distribución de los lípidos de la membrana. En la vasculatura, los drepanocitos interaccionan con el endotelio y otras células de la sangre, y producen oclusión vascular. Algunos de los eritrocitos lesionados sufren una hemólisis intravascular, liberando el hemo hacia el plasma para que se elimine el óxido nítrico (NO) y se reduzca la hemoglobina a metahemoglobina y nitrato. El NO, al unirse a la guanilato ciclasa soluble, convierte el trifosfato de guanosina cíclico en monofosfato de guanosina, y de este modo relaja el músculo liso vascular y provoca vasodilatación. Una situación de menor biodisponibilidad de NO endotelial en la drepanocitosis altera las funciones homeostáticas vasculares del NO, como la inhibición de la activación y la agregación de las plaquetas, y la represión de la transcripción de los genes de las moléculas de adhesión celular. La hemoglobina, el hemo y el hierro del hemo catalizan la producción de radicales de oxígeno y la nitración de las proteínas, lo que limita todavía más la biodisponibilidad de NO y activa el endotelio. Los eritrocitos lisados también liberan arginasa, que destruye la L-arginina, el sustrato para la producción de NO, lo que genera otro mecanismo para la deficiencia de NO endotelial. El equilibrio normal entre la vasoconstricción y la vasodilatación se desplaza de este modo hacia la vasoconstricción, y hacia la activación y la proliferación endoteliales. CE, célula epitelial; CDI, célula drepanocítica irreversible; E, eritrocito; N, neutrófilo; R, reticulocito.

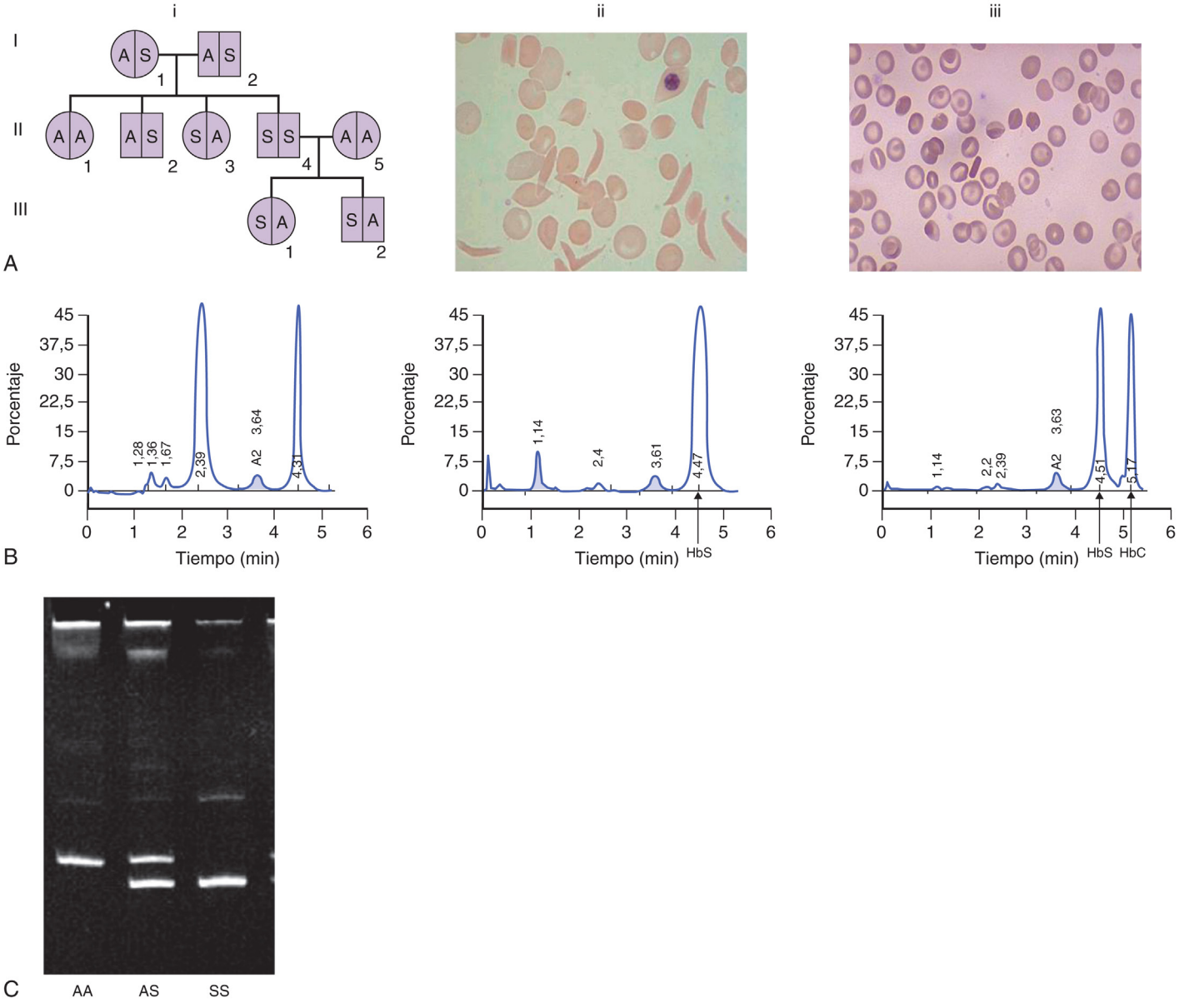

FIGURA 149-3. Diagnóstico de la anemia falciforme. A. Estructura familiar prototipo en la que ambos padres (I) tienen el rasgo drepanocítico y cada uno de los descendientes (II) tiene un 25% de probabilidad de sufrir drepanocitosis (SS). Todos los hijos de un progenitor afectado (III) presentarán el rasgo drepanocítico (SA) si el otro padre tiene un genotipo de la hemoglobina normal (AA). Los frotis de sangre (*centro* y *derecha*) corresponden a pacientes con anemia falciforme y enfermedad de la hemoglobina SC (HbSC), respectivamente. Obsérvense las células que se han convertido de forma irreversible en drepanocitos en el primero, y los cristales de hemoglobina C (HbC) y los dianocitos en el segundo. **B.** Perfiles de cromatografía líquida de alto rendimiento de pacientes con rasgo drepanocítico *(izquierda),* drepanocitosis *(centro)* y enfermedad HbSC *(derecha).* **C.** Separación mediante sistema de amplificación de mutaciones refractarias de los genes de la β-globina de un sujeto normal (AA), un portador del rasgo drepanocítico (AS) y un enfermo de drepanocitosis (SS).

reconocen a los eritrocitos drepanocíticos lesionados, con la consiguiente eritrofagocitosis. La hemólisis intravascular libera hemoglobina hacia la circulación, donde se liga a la haptoglobina plasmática libre, agotándola, y también elimina el óxido nítrico (NO). Además, estos eritrocitos falciformes se adhieren a las células endoteliales vasculares activadas, favoreciendo así la inflamación y la adherencia de leucocitos y plaquetas al endotelio. Estas interacciones con el endotelio provocan obstrucción vascular, isquemia tisular y la posterior vasooclusión. Las células endoteliales responden a modificadores biológicos generados durante los episodios de vasooclusión con la consiguiente inflamación. El inicio de la vasooclusión es complejo y los mecanismos incluyen los siguientes:

- Lesión celular por las interacciones de adhesión entre los drepanocitos, los leucocitos, las células endoteliales y las plaquetas, en las que participan las moléculas de adherencia celular, como la selectina P, que se expresa en las células endoteliales y las plaquetas activadas. Los leucocitos son entonces capturados en el endotelio.
- Los drepanocitos adherentes y el estrés de cizallamiento, que liberan especies reactivas oxidantes, expresan endotelina y alteran el equilibrio del NO.
- Lesiones por reperfusión, que pueden activar las células endoteliales y estimular la inflamación.
- Los reticulocitos, que se liberan de forma prematura de la médula ósea, tienen ligandos adhesivos, que aumentan las interacciones entre los eritrocitos y las células endoteliales.

Las variantes de hemoglobina que presentan la sustitución Glu6Val del gen de la β-globina (HbS) son propensas a la polimerización. La acumulación de estos polímeros de HbS en el interior de los eritrocitos falciformes provoca lesiones celulares, dando lugar al síndrome clínico de la anemia falciforme. En la drepanocitosis homocigota (HbSS), o cuando se cohereda HbS y la talasemia β^0 (HbSβ^0-talasemia), las células contienen HbS y no tienen HbA, y muestran la máxima gravedad clínica (anemia drepanocítica). La coherencia de HbS con otras variantes de la hemoglobina (p. ej., HbC, HbE, HbSβ^+-talasemia, HbSD^{Punjab}, HbSO^{Arab}) se asocia a trastornos de tipo drepanocítico de gravedad variable (tabla 149-1). Aunque la mayor parte de las más de 1.000 mutaciones de la hemoglobina no tienen repercusión clínica, otras pueden afectar de forma ocasional a la estabilidad y funcionalidad de la hemoglobina y ocasionar anemia hemolítica, trastornos del transporte del oxígeno o metahemoglobinemia (cap. 144).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Rasgo drepanocítico (portador de células falciformes; HbAS)

Aproximadamente entre el 18 y el 25% de la población del África subsahariana es portadora de células falciformes y tiene lo que se denomina rasgo drepanocítico. Los portadores quedan protegidos frente a la formación de drepanocitos intracelulares, porque en los eritrocitos predomina HbA frente a HbS (en general, un 35-40% de HbS)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 149-1 CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS Y DE LABORATORIO DE LAS HEMOGLOBINOPATÍAS FALCIFORMES COMUNES*

GENOTIPO	GENÉTICA	PREVALENCIA EN LOS AFROAMERICANOS†	HEMATOCRITO (%)	VCM (fl)	HbS (%)	HbA_2 (%)	HbF (%)	GRAVEDAD‡
Drepanocitosis (anemia drepanocítica) (HbSS)	Homocigoto HbS	1:600	18-28	85-95	> 85	2-3	2-15	4
HbSS-α-talasemia	Homocigoto HbS, α^+-talasemia	El 30% de los pacientes HbSS	25-33	70-85	> 85	4-6	2-15	4
Enfermedad HbSC (HbSC)	Heterocigoto compuesto HbS, HbC	1:800	28-40	70-85	50	2-3	1-8	2
HbS-β^0-talasemia (HbS-β^0-Thal)	Heterocigoto compuesto HbS, β^0-talasemia	1:1.600	20-30	65-75	> 85	4-6	5-15	4
HbS-β^+-talasemia (HbS-β^+-Thal)	Heterocigoto compuesto HbS, β^+-talasemia	1:1.600	30-40	60-70	70-95	4-6	2-10	1-3
Enfermedad HbSE (HbSE)	Heterocigoto compuesto HbS, HbE	Infrecuente§	30-45	70-80	60	2-3	1	1-2
HbS-HPFH	Heterocigoto compuesto HbS y deleción del gen HPFH	Infrecuente	38-45	70-80	70	2	20-30	0
Rasgo drepanocítico (HbAS)¶	Heterocigoto HbS	1:12	38-50	80-90	35-40	2-3	< 1	0
Normal (HbAA)	Homocigoto HbA	—	38-50	80-90	0	2-3	< 1	—

*Pueden encontrarse otros muchos genes de la globina anormales como heterocigotos compuestos con el gen HbS. Los más frecuentes son α-talasemia, HbD, HbO (Arabia), HbG (Filadelfia), HPFH, Hb Hope y Hb Lepore. Se muestran valores promedios de laboratorio, pero pueden variar en función de la edad del paciente.

†Estas cifras varían en función de la prevalencia de los genes implicados en la población estudiada. En África central y occidental, donde la enfermedad es más frecuente, aproximadamente un 2% de todos los recién nacidos sufren drepanocitosis. La prevalencia del rasgo HbC en afroamericanos es del 3%, y el rasgo de la β-talasemia, del 1%. Aproximadamente un 30% de los afroamericanos son portadores del gen de la α-talasemia, que puede modificar el fenotipo de la enfermedad drepanocítica, porque produce microcitosis, menor densidad celular y menos hemólisis.

‡Gravedad de la enfermedad en comparación con la drepanocitosis, que es el genotipo más grave. Se trata de un orden cualitativo de la gravedad clínica de cada genotipo, porque dentro de cada genotipo existe una importante heterogeneidad clínica.

§Aunque esta combinación sigue siendo un genotipo infrecuente, el aumento de la población asiática en EE. UU. (el gen HbE es del Sudeste Asiático) condicionará un aumento futuro de la frecuencia. Al existir pocos casos en comparación con los demás genotipos, el fenotipo de la enfermedad HbSE no está totalmente definido. Puede parecerse a la HbS-β^+-talasemia con aparición de los síntomas principalmente en los adultos.

¶El rasgo drepanocítico no se debería clasificar como una forma de drepanocitosis. Aproximadamente un 8% de los afroamericanos son portadores de HbS. Los portadores son normales a nivel hematológico y tienen una esperanza de vida normal. Las pocas alteraciones atribuibles a la presencia de HbS, además de las lesiones renales, incluyen 5 veces más riesgo de embolia pulmonar, un aumento del riesgo de infarto esplénico en la altura y un mayor riesgo de fallecer durante una enfermedad por calor asociada al agotamiento.

Hb, hemoglobina; HbF, hemoglobina fetal; HPFH, persistencia hereditaria de HbF; VCM, volumen corpuscular medio.

y la HbA inhibe la polimerización de la hemoglobina, salvo en condiciones extremas (hipoxia prolongada, acidosis o deshidratación). En general, el estado de portador no se considera perjudicial; los portadores tienen una esperanza de vida normal, pero pueden experimentar complicaciones clínicas.[3]

Algunos estudios epidemiológicos limitados sobre individuos con el rasgo drepanocítico (RD) indican un aumento del riesgo de las lesiones vinculadas al ejercicio extremo y el agotamiento físico, entre las que se incluyen de forma amplia la rabdomiólisis por agotamiento, el colapso por calor y la muerte súbita no explicada.[4,5] El rasgo drepanocítico puede ser igualmente una causa de muerte durante el entrenamiento y la competición en los atletas.

Las anomalías renales se encuentran entre las manifestaciones más comunes del rasgo drepanocítico, incluyendo la hematuria y el deterioro de la capacidad de concentración urinaria, y pueden desembocar en albuminuria y enfermedad renal crónica. Los individuos con rasgo drepanocítico tienen un mayor riesgo de tromboembolia venosa, concretamente de embolia pulmonar.[6]

Drepanocitosis

Las manifestaciones clínicas de la drepanocitosis muestran una notable variabilidad. Un mismo paciente puede tener casi todas las complicaciones conocidas, mientras que otros pueden no tener prácticamente ninguna y, sin embargo, morir repentinamente. Algunos individuos tienen complicaciones graves, pero no presentan otras manifestaciones. Así pues, la variabilidad fenotípica de la anemia falciforme es sorprendente a pesar de ser un trastorno mendeliano «monogénico» prototípico. Los genotipos específicos de la drepanocitosis presentan una gravedad diferente, ya que la HbSS y la HbSβ^0-talasemia tienen una evolución igual de grave, mientras que la HbSC, la HBSβ^+-talasemia (y los demás genotipos) tienden a presentar un fenotipo más leve. Sin embargo, algunos pacientes con HbSS pueden tener episodios de dolor poco frecuentes y pocas complicaciones, mientras que algunos pacientes con HbSC pueden experimentar frecuentes crisis de dolor intenso. Los factores causantes de esta variabilidad fenotípica incluyen la herencia conjunta de genes modificadores de la enfermedad, como la HbF y la α-talasemia, así como variaciones en genes que afectan a la inflamación, la biología del óxido nítrico, la lesión oxidante, las interacciones intercelulares, la vasorregulación, la coagulación y la hemostasia.

Enfermedad multiorgánica y variación con la edad

Aunque la anemia falciforme se suele asociar a anemia y episodios repetidos de dolor, el proceso fisiopatológico puede afectar a todos los órganos del cuerpo (tabla 149-2). Las complicaciones agudas son un aumento del riesgo de infección, de accidente cerebrovascular y de complicaciones torácicas. Las complicaciones crónicas incluyen la neumopatía crónica, la insuficiencia renal crónica, la hipertensión pulmonar y las complicaciones oftalmológicas.

TABLA 149-2 COMPLICACIONES AGUDAS Y CRÓNICAS DE LA DREPANOCITOSIS

SISTEMA	COMPLICACIONES AGUDAS	COMPLICACIONES CRÓNICAS
Nervioso	Accidente cerebrovascular isquémico agudo Accidente cerebrovascular hemorrágico agudo Trombosis del seno venoso	Isquemia cerebral silente Vasculopatía (enfermedad de *moyamoya*) Cefalea Disfunción cognitiva
Cardiorrespiratorio	Síndrome torácico agudo	Hipertensión pulmonar Asma Enfermedad pulmonar crónica falciforme Trastornos respiratorios del sueño Deterioro miocárdico
Renal	Insuficiencia renal aguda Hematuria Infección urinaria	Enuresis Proteinuria Insuficiencia renal crónica
Urinario	Priapismo	Disfunción eréctil
Osteomuscular	Osteomielitis	Necrosis avascular
Oftálmico	Hemorragia vítrea Desprendimiento de retina Oclusión de la arteria retiniana	Retinopatía
Otros	Secuestro esplénico agudo Secuestro hepático agudo Enfermedad de cálculos biliares (cólico biliar, colecistitis)	Esplenomegalia crónica Disfunción esplénica Hepatopatía falciforme Ulceración de las piernas

Las complicaciones suelen variar con la edad. La dactilitis (crisis de dolor que afecta a manos y pies) suele ser el primer síntoma que se observa en niños pequeños cuando aumentan las concentraciones de HbS entre los 6 y los 12 meses de edad al pasar la hemoglobina de HbF a HbS (fig. 149-4). La disfunción esplénica, que se produce en las primeras etapas de la vida, aumenta la susceptibilidad a las infecciones y provoca

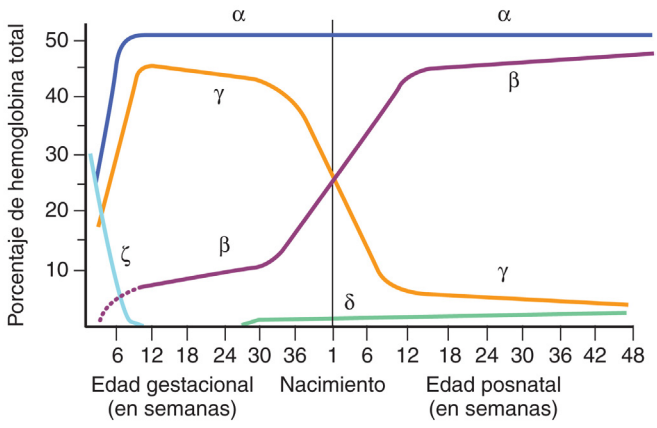

FIGURA 149-4. Genes de la globina humana. Expresión de los genes de la globina durante el desarrollo. Las cadenas α se expresan durante la gestación y la vida adulta, las cadenas de la γ-globina fetal se expresan principalmente dentro del útero, y los genes de la β-globina y la δ-globina lo hacen sobre todo tras el nacimiento. Este cambio de la expresión de los patrones de genes explica las distintas hemoglobinas presentes en el embrión, el feto y el adulto. Este fenómeno explica por qué los trastornos de la α-globina pueden afectar tanto a fetos como a adultos, mientras que los trastornos de la cadena de la β-globina no suelen resultar evidentes a nivel clínico durante los primeros meses de vida, cuando las concentraciones de hemoglobina fetal siguen siendo altas.

una alta frecuencia de muertes infecciosas si no se emplea la profilaxis antibiótica y la vacunación. El secuestro esplénico es más frecuente en individuos afectados menores de 5 años antes del desarrollo del infarto esplénico, aunque puede aparecer más tarde en personas con fenotipos de la enfermedad más leves. Antes de la introducción de la detección selectiva mediante Doppler transcraneal y la prevención primaria del accidente cerebrovascular (v. más adelante), este era más frecuente en niños pequeños y en adultos mayores; en la actualidad, el riesgo es notablemente menor en los niños, pero no en los adultos.

La mayor parte de las lesiones orgánicas crónicas no se vuelven clínicamente significativas hasta la edad adulta, pero las lesiones empiezan de forma invariable en la primera infancia. Por ejemplo, aunque los indicios de disfunción renal (p. ej., hipostenuria y microalbuminuria) aparecen en la primera infancia, la insuficiencia renal terminal es infrecuente antes de la edad adulta tardía. De un modo parecido, el síndrome torácico agudo (STA), el asma y la respiración alterada durante el sueño son frecuentes en los niños, pero la neumopatía crónica grave se hace evidente en los adultos. La hipertensión pulmonar, la retinopatía, las úlceras en las piernas y la necrosis avascular son poco frecuentes en la infancia, pero mucho más comunes en los adultos. Con una esperanza de vida cada vez mayor, la anemia falciforme se ha convertido en un trastorno debilitante con una morbilidad sustancial derivada de la vasculopatía falciforme continua y de los daños multiorgánicos.[7] Debe ofrecerse a los pacientes la opción de tratamientos curativos como su mejor opción para mejorar la supervivencia a largo plazo y la calidad de vida.

Dolor

Dolor agudo

Los episodios de dolor agudo (crisis vasooclusivas) son la característica de la drepanocitosis, se producen con una frecuencia impredecible y pueden desencadenarse por las infecciones, la deshidratación o el estrés, aunque también ocurren sin factores precipitantes. Las crisis dolorosas son el motivo más frecuente de ingreso hospitalario en la drepanocitosis, pero el dolor también es frecuente en pacientes no hospitalizados y puede tener una repercusión significativa sobre la calidad de vida. Casi el 30% de los adultos con anemia falciforme tienen dolor más del 95% de los días, y solo alrededor del 15% lo tienen menos del 5% de los días. En general, los pacientes experimentan dolor alrededor del 50% de los días, pero recurren a la asistencia sanitaria menos del 5% de los días.

Los niños pequeños presentan normalmente dolor en los dedos de las manos y los pies (dactilitis), mientras que los niños más mayores y los adultos suelen referirlo en las piernas, los brazos y el tronco. La exploración de la zona afectada suele ser normal, pero pueden ser evidentes la hinchazón y la sensibilidad aguda. No existen pruebas diagnósticas para la crisis falciforme, por lo que el diagnóstico suele basarse en los antecedentes del paciente. Por lo general, cada paciente describirá el dolor como típico de la anemia falciforme, y un dolor atípico requiere más investigación para buscar causas alternativas.

Dolor crónico

El dolor crónico alude al que persiste durante más de 3 meses. En los pacientes con anemia falciforme, el dolor crónico puede deberse a una causa subyacente identificable, sobre todo por necrosis avascular. Sin embargo, algunos pacientes experimentan un dolor diario intenso sin un estímulo claro, quizá debido a síndromes de sensibilidad central que se asocian a una mayor sensibilidad a estímulos dolorosos y no dolorosos, y que se precipitan y refuerzan por estímulos dolorosos y estresantes repetidos.

Anemia

Los pacientes con HbSS/HbSβ^0-talasemia suelen tener una hemoglobina basal de 6 a 9 g/dl, mientras que los pacientes con HbSC y HbSβ^{+}-talasemia tendrán una hemoglobina basal más alta, de 8 a 12 g/dl. Los pacientes suelen tolerar este grado de anemia, aunque algunos experimentan una fatiga importante. La anemia, a veces asociada a disfunción renal, suele empeorar en la edad adulta.

La anemia aguda (reducción de la hemoglobina superior a 2 g/dl) puede asociarse a un empeoramiento de la fatiga y la disnea, y puede ser necesaria la transfusión. Las causas de anemia aguda pueden ser agravamiento de la hemólisis, infección por el parvovirus (eritrovirus) B19 (que puede ocasionar aplasia o hipoplasia pura de eritrocitos), secuestro esplénico, deficiencia de folato y cualquier causa de anemia que se pueda encontrar en los pacientes sin drepanocitosis. El parvovirus B19 (cap. 342), que causa el síndrome de la mejilla abofeteada en los niños, suele manifestarse como una enfermedad viral aguda con anemia profunda y reticulocitopenia. El secuestro esplénico es más frecuente en los niños pequeños antes de un infarto esplénico, y se caracteriza por anemia y esplenomegalia.

Complicaciones neurológicas

Accidente cerebrovascular isquémico agudo

En los niños y adultos con anemia falciforme no tratados se producen derrames cerebrales aproximadamente en el 10% de los pacientes a la edad de 20 años y en el 25% a los 40 años. La vasculopatía cerebral es la causa más común en los niños, pero los adultos también presentan afecciones comórbidas, como diabetes, hipertensión y fibrilación auricular. El accidente cerebrovascular isquémico agudo también puede producirse en el contexto de una crisis de dolor agudo o una anemia aguda. Los rasgos típicos del accidente cerebrovascular isquémico agudo (cap. 376) incluyen hemiparesia, caída facial o disfasia, pero los pacientes pueden presentar pérdida de conciencia o cambios de comportamiento.

Accidente cerebrovascular hemorrágico agudo

Los pacientes con anemia falciforme también corren un mayor riesgo de sufrir hemorragias intracerebrales, intraventriculares, subdurales y subaracnoideas (cap. 377), a menudo relacionadas con la vasculopatía cerebral subyacente. La prevalencia tanto de la enfermedad de *moyamoya* (una enfermedad cerebral vascular oclusiva crónica poco frecuente caracterizada por la estenosis progresiva de las arterias carótidas terminales intracraneales con una red vascular anormal en la base del cerebro) como de los aneurismas cerebrales está aumentada en este grupo de pacientes. Es más frecuente que el paciente debute con cefalea o reducción del nivel de conciencia que con signos neurológicos focales.

Infarto cerebral silente y otras complicaciones neurológicas

La RM de los pacientes con drepanocitosis suele mostrar pequeñas lesiones isquémicas que no se asocian a deficiencias neurológicas. Estos infartos cerebrales silenciosos aumentan con la edad y se asocian a un deterioro cognitivo, incluida una reducción del cociente intelectual. La detección selectiva mediante resonancia magnética de los niños puede identificar a los individuos afectados a una edad temprana. La trombosis del seno venoso, el síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) y las cefaleas también son más frecuentes en los pacientes con drepanocitosis.

Complicaciones cardiorrespiratorias

Síndrome torácico agudo

El síndrome torácico agudo es una enfermedad aguda caracterizada por fiebre y/o síntomas respiratorios acompañados de un infiltrado pulmonar de nueva aparición en la radiografía de tórax. Los pacientes pueden presentarse en el hospital con un síndrome torácico agudo o pueden desarrollarlo de 1 a 3 días después del ingreso por una crisis de dolor agudo. Las etiologías incluyen la infección (bacteriana o viral), la embolia grasa y el infarto pulmonar (cap. 68). La gravedad es variable, pero puede producir hipoxia grave, insuficiencia respiratoria y la muerte.

Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar, con una presión arterial pulmonar media de 25 mmHg o superior, se registra entre el 6 y el 11% de los adultos con anemia falciforme y se asocia a un aumento de la mortalidad. La patogenia es multifactorial, e incluye la cardiopatía izquierda, la neumopatía crónica, la enfermedad tromboembólica crónica y la hemólisis intravascular. Las concentraciones de propéptido natriurético cerebral N-terminal (BNP) suelen estar elevadas y la ecocardiografía es la mejor prueba no invasiva.

Enfermedad pulmonar crónica y trastornos respiratorios del sueño

Alrededor del 20% de los niños con anemia falciforme padecen asma, que puede deberse a un aumento del flujo sanguíneo capilar pulmonar o a la inflamación crónica de los pulmones. La prevalencia del asma no aumenta en los adultos con anemia falciforme, pero alrededor del 70% de los adultos con anemia falciforme desarrollan defectos pulmonares restrictivos, que pueden asociarse a hipoxia diurna, dolor torácico y defectos pulmonares restrictivos progresivos y fibrosis en la tomografía computarizada de alta resolución. Los trastornos respiratorios del sueño (cap. 374), con hipoxia nocturna y apnea obstructiva del sueño, se observan hasta en el 40% de los niños y el 60% de los adultos con anemia falciforme.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Complicaciones renales y urológicas

Las complicaciones renales aparecen hasta en un 60% de los pacientes con drepanocitosis, a partir de los primeros años infantiles, y progresan con la edad. Un defecto en la capacidad de concentración del túbulo renal distal, que es una manifestación precoz de las lesiones renales, provoca hipostenuria (incapacidad de concentrar la orina), enuresis nocturna y predisposición a la deshidratación. El aumento de filtración glomerular (FG), por la anemia y el elevado gasto cardíaco, conduce a la hipertrofia y al daño glomerular y, posteriormente, a la microalbuminuria, que se observa en el 20% de los niños y en el 60% de los adultos con anemia falciforme, y puede progresar a una proteinuria no selectiva e incluso a síndrome nefrótico (cap. 107).

La hematuria, que también es frecuente en la anemia falciforme, así como en el rasgo drepanocítico (v. anteriormente), puede deberse a una necrosis papilar renal. Este síndrome puede ser doloroso y profuso. El carcinoma medular renal es un tumor maligno muy agresivo que afecta principalmente a adultos jóvenes y adolescentes con hemoglobinopatías drepanocíticas.

La lesión renal aguda (cap. 106) se produce en un 2-10% de los pacientes que ingresan con crisis dolorosas agudas y puede verse precipitada por la deshidratación, la sepsis y los fármacos. La isquemia cortical, quizá debida a la formación de hongos en las zonas corticales de bajo flujo y bajo oxígeno del riñón, también puede contribuir a la enfermedad intersticial tubular (cap. 108). La disfunción renal progresiva puede desembocar en una enfermedad renal terminal, con necesidad de diálisis o trasplante renal.

Priapismo

El priapismo es una erección peniana persistente, prolongada y dolorosa, que no se relaciona con la estimulación sexual. Es frecuente en los hombres y niños con drepanocitosis, y puede cursar como episodios cortos intermitentes y autolimitados (priapismo intermitente) o como episodios agudos graves que duran más de 1 h (priapismo fulminante). El priapismo agudo puede venir precedido por uno intermitente y producir una disfunción eréctil a largo plazo.

Infección

Los pacientes con drepanocitosis tienen un aumento de la morbimortalidad por infecciones, en parte por la asplenia o hipoesplenia funcional (cap. 154), y también por el aumento de la frecuencia de sepsis por gramnegativos. La hipoesplenia se desarrolla desde la infancia y provoca una deficiencia en la respuesta a las bacterias encapsuladas y, por tanto, un mayor riesgo de infección invasiva con organismos como *Streptococcus pneumoniae* (cap. 268), *Neisseria meningitidis* (cap. 274) y *Haemophilus influenzae* de tipo b (cap. 277). Los pacientes con anemia falciforme tienen más probabilidades de tener mal pronóstico con la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) (cap. 336).[8]

DIAGNÓSTICO

Pruebas de laboratorio habituales

La hemoglobina en estado estacionario suele ser 5-10 g/dl en la HbSS y es más alta en los fenotipos más leves. La anemia de la HbSS es normalmente normocrómica y normocítica, pero es frecuente encontrar microcitosis en la enfermedad HbSC y una marcada microcitosis con hipocromía en la HbSβ-talasemia. La mayoría de los individuos afectados presentan reticulocitosis y evidencias de hemólisis con una bilirrubina y una deshidrogenasa láctica (LDH) elevadas. El frotis de sangre periférica en la HbSS muestra numerosos drepanocitos, policromasia y rasgos de hipoesplenismo (en adultos). Además, la hipocromía es también llamativa en la HbSβ-talasemia. En la enfermedad HbSC pueden observarse células diana, eritrocitos contraídos en forma de barco densamente teñidos y cristales de HbC, con menos células falciformes y policromasia que en la HbSS (fig. 149-3AIII; v. fig. 149-3AII).

Análisis del tipo de hemoglobina

La cromatografía líquida de alta presión (HPLC) es actualmente el método más frecuente para analizar la hemoglobina. Se identifican las variantes de la hemoglobina por su tiempo de dilución en una columna de intercambio iónico y se pueden medir cuantitativamente. La HPLC es rápida, fiable y permite un alto rendimiento de las muestras (fig. 149-3B). Deben realizarse pruebas de confirmación con técnicas alternativas. Entre ellas se incluyen las siguientes:

- La prueba de solubilidad de los drepanocitos detecta el cambio drepanocítico de la hemoglobina en solución mediante el tratamiento con un agente reductor. Es específica para la hemoglobina falciforme, pero no diferencia entre HbAS, HbSS y otros heterocigotos compuestos de hemoglobina falciforme.
- La electroforesis de la hemoglobina fue el primer método empleado para demostrar las variantes de la hemoglobina, pero requiere mucho tiempo y esfuerzo.
- El análisis de la secuencia del ADN identifica la mutación específica del gen de la globina (fig. 149-3C).
- La espectrometría de masa en tándem identifica los cambios de aminoácidos específicos en la cadena de la globina.

Detección selectiva

La detección selectiva del rasgo drepanocítico es actualmente obligatoria en algunas ramas de las Fuerzas Armadas de EE. UU. debido al mayor riesgo de complicaciones derivadas del ejercicio extremo. La detección selectiva antenatal trata de identificar a las parejas de riesgo de un embarazo afectado para permitir el asesoramiento y el diagnóstico prenatal (mediante biopsia de las vellosidades coriónicas o amniocentesis) lo bastante precoces para permitir la toma de decisiones reproductivas. La detección selectiva previa a la concepción aporta a las parejas información sobre los riesgos de un parto afectado antes de la concepción y les permite plantearse un diagnóstico preimplantación.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Medidas generales

La anemia falciforme es una enfermedad crónica para la que debe fomentarse una buena nutrición y una ingesta elevada de líquidos. Los pacientes y sus familias deben recibir formación sobre las complicaciones agudas y se les debe enseñar la palpación del bazo, el tratamiento de las crisis de dolor sencillas e indicar cuándo deben ir a urgencias. Las revisiones ambulatorias regulares garantizan una detección selectiva adecuada de las complicaciones de la enfermedad crónica (incluida la detección del accidente cerebrovascular) y una intervención precoz.[9] El aumento de producción de eritrocitos, combinado con una nutrición inadecuada, determina un consumo acelerado del ácido fólico; normalmente se recomiendan suplementos de ácido fólico, aunque los pacientes con un buen aporte dietético pueden no necesitarlos. Existen importantes implicaciones psicosociales de las enfermedades crónicas, y los pacientes y las familias deberían recibir apoyo psicológico y social si lo precisan. El cambio de la asistencia pediátrica a la adulta es un momento de mayor vulnerabilidad y se debe realizar de forma estructurada.

Tratamiento de las complicaciones

Dolor

Los episodios de dolor agudo leve pueden tratarse en casa con analgesia simple (paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos; v. tabla 26-4), líquidos y reposo, pero las crisis de dolor más intenso pueden requerir ingreso hospitalario para una analgesia con opiáceos potentes (v. tabla 26-6). Los pacientes y sus familias deben ser conscientes de las situaciones en las que deben ser atendidos en el hospital (tabla 149-3).

Los pacientes hospitalizados suelen necesitar analgésicos parenterales. Los pacientes suelen encontrar beneficiosos los dispositivos analgésicos controlados por el paciente y su uso puede reducir la ingesta total de opiáceos. Los pacientes en tratamiento con opiáceos deben ser vigilados para evitar la depresión respiratoria y la sedación excesiva, y se les debe ofrecer tratamiento coadyuvante para controlar los efectos secundarios de los opiáceos (emesis [v. tabla 118-5], estreñimiento [v. tabla 122-3] y prurito [v. tabla 403-10]). Las dosis de opiáceos que alivian el dolor se deberían ajustar a la baja tan pronto como este se estabilice.

Los pacientes con episodios de dolor agudo deben ser vigilados para detectar la aparición de otras complicaciones, en particular el síndrome torácico agudo, que suele comenzar entre 24 y 72 h después del inicio de una crisis de dolor agudo y es más frecuente en pacientes que presentan dolor torácico y de espalda. La espirometría incentivada precoz puede reducir la incidencia posterior del síndrome torácico agudo, y la monitorización regular de las saturaciones de oxígeno permitirá la identificación precoz de aquellos con un empeoramiento de la hipoxia, que puede ser un precursor del síndrome torácico agudo. Se debería ofrecer tratamiento con hidroxiurea a los pacientes con crisis dolorosas agudas de repetición.

El dolor crónico puede ser difícil de tratar y empeorar con los opiáceos. A menudo es útil derivar al paciente a los servicios de dolor crónico (cap. 26).

Infección y profilaxis de las infecciones

La vacunación contra el neumococo, el meningococo y *Haemophilus* (cap. 15) disminuye el riesgo de mortalidad y morbilidad tempranas por enfermedad bacteriana invasiva, pero los serotipos resistentes a la vacuna aún pueden causar infecciones graves. Las infecciones, especialmente con organismos encapsulados, requieren un tratamiento antibiótico rápido.

Accidente cerebrovascular

En pacientes con sospecha de accidente cerebrovascular, la resonancia magnética (RM) urgente o la angiografía por RM pueden confirmar y localizar la lesión,

TABLA 149-3 SÍNTOMAS QUE DEBEN MOTIVAR EL INGRESO HOSPITALARIO: SUCESOS DE ALERTA

- Dolor intenso que no mejora con la analgesia convencional
- Dolor atípico
- Temperatura > 38 °C
- Dolor torácico
- Disnea
- Síntomas neurológicos (p. ej., debilidad de un miembro o pérdida de fuerza en la cara, reducción del nivel de conciencia)
- Dolor asociado a cefaleas de intensidad inhabitual
- Obnubilación grave
- Priapismo
- Ictericia grave

aunque la tomografía computarizada (TC) puede utilizarse en situaciones de emergencia para descartar un accidente cerebrovascular hemorrágico agudo. La xantocromía en el líquido cefalorraquídeo puede confirmar una hemorragia subaracnoidea.

Tras el tratamiento inicial con hidratación y oxigenación se debería proceder a una transfusión de intercambio urgente para reducir las lesiones isquémicas y mejorar la perfusión cerebral. Si existe una anemia marcada (hemoglobina < 6 g/dl), pueden administrarse transfusiones simples para alcanzar una concentración de hemoglobina postransfusional de unos 10 g/dl y un porcentaje de HbS inferior al 30%, pero la exanguinotransfusión inicial puede prevenir el accidente cerebrovascular recurrente con mayor eficacia que la transfusión simple inicial.[10] En adultos con anemia falciforme, la trombólisis parece ser segura en ausencia de transformación hemorrágica.[11]

El tratamiento del accidente cerebrovascular hemorrágico agudo debe realizarse en una unidad de neurocirugía especializada y, en general, debe ser similar al tratamiento de los pacientes sin anemia falciforme. Sin embargo, debe considerarse la terapia de exanguinotransfusión antes de la intervención neuroquirúrgica.

El riesgo de reaparición del accidente cerebrovascular es alto y el tratamiento transfusional parece ser más eficaz que la hidroxiurea para prevenirlo. Debe ofrecerse a los pacientes una transfusión de sangre a largo plazo para mantener un porcentaje de HbS inferior al 30%, de forma más eficaz mediante exanguinotransfusiones automatizadas o manuales repetidas, aunque la duración óptima de dicha terapia es incierta.[A1] La revascularización quirúrgica puede estar indicada en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo recurrente o vasculopatía progresiva.

Los niños que sufren un infarto cerebral silente pueden beneficiarse de una intervención educativa o médica. El tratamiento con transfusiones crónicas puede ser beneficioso, sobre todo en pacientes que presentan estudios Doppler transcraneales anormales.

En la detección selectiva mediante Doppler transcraneal en niños, una media temporal elevada de la velocidad máxima se asocia a un mayor riesgo de accidente cerebrovascular. En estos niños, una estrategia de transfusión sanguínea para mantener el porcentaje de HbS por debajo del 30% puede reducir el riesgo de accidente cerebrovascular en un 90%. Como resultado, la exploración Doppler transcraneal es ahora rutinaria en niños de 2 a 16 años. Suspender las transfusiones después de 3 años conlleva un mayor riesgo de reaparición del accidente cerebrovascular, mientras que cambiar al tratamiento con hidroxiurea después de 1 año de transfusiones es tan eficaz como continuar con la transfusión.[A2]

Cardiorrespiratorio

El tratamiento inicial del síndrome torácico agudo es de soporte con alivio del dolor, antibióticos y oxigenoterapia, pero las presentaciones más graves pueden requerir tratamiento con transfusión simple o exanguinotransfusión, y/o asistencia respiratoria no invasiva o invasiva.[12] A los pacientes con síndrome torácico agudo grave o de repetición se les debe ofrecer tratamiento con hidroxiurea.

A los pacientes con hipertensión pulmonar demostrada por cateterismo se les debe ofrecer un tratamiento modificador de la anemia falciforme o específico para la hipertensión pulmonar (v. fig. 69-6) bajo la orientación de un experto. Para los trastornos respiratorios del sueño (cap. 374) puede ser necesario un tratamiento con oxígeno nocturno o una asistencia respiratoria no invasiva.

Enfermedades renales y urológicas

La hematuria puede requerir una transfusión de sangre y, ocasionalmente, radiología intervencionista o cirugía. La hematuria en pacientes mayores de 40 años, sobre todo si es indolora, siempre debe ser evaluada por un urólogo.

La proteinuria está asociada a la progresión de la enfermedad renal crónica, por lo que debe ofrecerse a los pacientes la detección selectiva de la proteinuria (con el cociente albúmina-creatinina o proteína-creatinina). La intervención precoz con inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina o bloqueantes de los receptores de la angiotensina está indicada en pacientes que presenten proteinuria significativa (cociente proteína-creatinina > 50 mg/mmol). Debe controlarse la función renal con regularidad para optimizar el tratamiento de la hipertensión y la proteinuria, y poder retrasar así la progresión.

Priapismo

Los hombres jóvenes con anemia falciforme deben ser educados sobre el priapismo y animados a acudir al servicio de urgencias en caso de episodios que persistan durante más de 1 h. El tratamiento conservador inicial incluye analgesia, líquidos, ejercicio suave y micción, y fármacos α-adrenérgicos orales (etilefrina). Si el priapismo no se resuelve, debe ponerse en contacto con un urólogo para que realice una aspiración del pene, que puede combinarse con la inyección de agentes α-adrenérgicos en el cuerpo cavernoso. Esta intervención suele conseguir la detumescencia, pero, cuando no lo hace, será precisa una cirugía adicional. Las transfusiones pueden ser útiles para apoyar la cirugía y posiblemente también para aliviar el priapismo persistente. El tratamiento del priapismo intermitente se debería plantear para alivio sintomático y también para prevenir posibles episodios futuros de priapismo fulminante. Se debería plantear el uso de fármacos α-adrenérgicos orales y antiandrogénicos bajo la supervisión de un urólogo experto, y también se pueden valorar los inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5).

Manejo del embarazo

Aunque cabe esperar que la mayor parte de las mujeres con drepanocitosis consigan un embarazo normal con bebés sanos, los embarazos se asocian a un aumento del riesgo de morbimortalidad materna y fetal. Las complicaciones incluyen un aumento de las complicaciones de la anemia falciforme (dolor, complicaciones torácicas), complicaciones del embarazo (infección, aumento de la presión arterial), y una alta frecuencia de parto prematuro y restricción del crecimiento fetal. Se debe asesorar a las mujeres sobre el riesgo del embarazo durante las revisiones ambulatorias habituales, y la asistencia previa a la concepción debería incluir la detección selectiva de la pareja, la revisión de los fármacos y la valoración de las complicaciones crónicas, que pueden influir en el embarazo. Cuando estén embarazadas, las mujeres deben inscribirse en una atención prenatal multidisciplinar con un obstetra con experiencia en anemia falciforme y un hematólogo. Los cuidadores deben considerar la prescripción diaria de ácido acetilsalicílico en dosis bajas (p. ej., 81 mg diarios) para la prevención de la preeclampsia (cap. 221). Las pacientes deberían ser controladas de forma regular durante el embarazo, con control de la presión arterial, análisis de orina y ecografía. No se recomienda la transfusión profiláctica en todos los embarazos, aunque puede reducir el riesgo de crisis dolorosas, y de complicaciones torácicas y fetales. Cuando no se producen complicaciones obstétricas, se debe permitir que el embarazo llegue al término, anticipando un parto espontáneo normal. Las mujeres con anemia falciforme tienen un mayor riesgo de trombosis venosa (cap. 68), por lo que debe evaluarse su riesgo con las herramientas adecuadas y considerar la necesidad de tromboprofilaxis (cap. 221).[13]

Manejo de las cirugías

La anestesia general se asocia a un aumento del riesgo de complicaciones, sobre todo aumento de las crisis de dolor y torácicas agudas. Es posible reducir estas complicaciones con un cuidado preoperatorio adecuado (hidratación, oxigenación) y valorar las transfusiones de sangre preoperatorias. En la cirugía de riesgo bajo a moderado de pacientes con genotipos distintos de HbSS puede no necesitarse la transfusión. La exanguinotransfusión simple con el objetivo de conseguir una concentración de hemoglobina superior a 9 g/dl es tan eficaz como la exanguinotransfusión para la cirugía de riesgo bajo y moderado, pero la cirugía de alto riesgo (cardíaca o neurocirugía) requiere una exanguinotransfusión preoperatoria.[14]

Tratamientos modificadores de la enfermedad

Hidroxiurea

La hidroxiurea aumenta las concentraciones de HbF, y reduce la adhesión celular y la hemólisis. Ensayos controlados aleatorizados en diversos entornos han demostrado que la hidroxiurea reduce los episodios de dolor agudo, las crisis torácicas y las tasas de hospitalización en adultos y niños con anemia falciforme con pocos efectos secundarios, independientemente de la gravedad de los síntomas.[A3] Los protocolos de escalada de dosis (hasta 30 mg/kg/día) son superiores a los de dosis fijas (a 20 mg/kg/día).[A4] Además, la hidroxiurea reduce el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes que presentan estudios Doppler transcraneales elevados. El cumplimiento del tratamiento con hidroxiurea reduce claramente las visitas a urgencias y las hospitalizaciones.[15] Debe ofrecerse hidroxiurea a todos los lactantes, niños y adolescentes con anemia falciforme, independientemente de su gravedad, y a los adultos con episodios repetidos de dolor, síndrome torácico agudo grave o repetido y anemia sintomática.

La hidroxiurea se tolera bien. Su principal efecto secundario es la mielosupresión, por lo que se requiere un control sanguíneo regular mientras se toma el fármaco. Debido a las pruebas sugestivas de teratogenicidad y los efectos sobre la espermatogenia, la hidroxiurea debe evitarse en pacientes que estén intentando concebir.

Anemia y transfusión de sangre

Las transfusiones de eritrocitos se emplean para tratar las complicaciones agudas de la drepanocitosis y también como tratamiento para modificar la enfermedad a largo plazo. Los pacientes con anemia crónica pueden necesitar una intervención con hidroxiurea, transfusiones o agentes estimulantes de la eritropoyesis. La anemia aguda suele requerir transfusiones de sangre, con el objetivo de que el paciente recupere su concentración de hemoglobina basal.

Las indicaciones agudas de transfusión son la anemia aguda, el síndrome torácico agudo, el accidente cerebrovascular y la insuficiencia multiorgánica. La transfusión no está indicada como tratamiento de una crisis de dolor agudo sencilla. La transfusión a largo plazo está indicada como prevención primaria y secundaria de los accidentes cerebrovasculares, y también para la prevención de los episodios de dolor y el síndrome torácico agudo recidivantes cuando no han respondido a la hidroxiurea.

La sangre puede administrarse como una transfusión sencilla o «máxima» para aumentar las concentraciones de hemoglobina y mejorar la capacidad de transporte de oxígeno o como transfusión de intercambio (manual o automatizada). La exanguinotransfusión permite una reducción más marcada de la HbS en comparación con la HbA y es más probable que reduzca la vasooclusión.[16] Dado el aumento del riesgo de aloinmunización y de reacciones hemolíticas tardías por la transfusión en los pacientes con drepanocitosis, la sangre debería ser compatible con ABO/Rh (CcDEe) y Kell, y debería ser negativa para antígenos frente a los cuales se hayan detectado anticuerpos con importancia clínica de forma reciente o previa (cap. 162).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 149-4 NUEVOS MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DREPANOCITOSIS

NOMBRE DEL FÁRMACO	MODO DE ACCIÓN	DOSIS	INDICACIONES AUTORIZADAS (EE. UU.)
L-glutamina	Antioxidante	5 g-15 g por vía oral, dos veces al día en función del peso corporal	Reducción de las complicaciones agudas en la enfermedad de células falciformes en adultos y pacientes pediátricos de 5 años o más
Crizanlizumab	Antiselectina P	5 mg/kg en infusión i.v. durante 30 min en las semanas 0 y 2, y cada 4 semanas a partir de entonces	Reducción de la frecuencia de crisis vasooclusivas en adultos y pacientes pediátricos mayores de 16 años con anemia falciforme
Voxelotor	Inhibidor de la polimerización de la HbS	1.500 mg por vía oral, al día	Tratamiento de la anemia falciforme en adultos y pacientes pediátricos de 12 años o más

HbS, hemoglobina S; i.v., intravenosa.

La transfusión a largo plazo o intermitente frecuente puede determinar una sobrecarga de hierro con depósito de este en el hígado y otros órganos. El paciente debe ser monitorizado con ferritina y cuantificación del hierro hepático mediante resonancia magnética, y debe instaurarse una terapia de quelación del hierro si el paciente está cargado de hierro (cap. 196). Tanto el deferasirox como la deferoxamina son eficaces y están autorizados para su uso en la anemia falciforme. La deferiprona no está actualmente autorizada para esta indicación, aunque es eficaz.

Otros tratamientos modificadores de la enfermedad (tabla 149-4)

La L-glutamina, un antioxidante, puede reducir la frecuencia de crisis de dolor vasooclusivo y los ingresos hospitalarios.[A5] El crizanlizumab, un agente antiselectina P, reduce la frecuencia de las crisis vasooclusivas y aumenta la mediana del tiempo hasta la primera y la segunda crisis.[A6] Ambos fármacos son útiles para reducir la frecuencia de los episodios de dolor vasooclusivo en pacientes que sufren crisis de dolor frecuentes. El voxelotor, que es un modificador de la hemoglobina que inhibe la polimerización de la hemoglobina y reduce la hemólisis, aumenta la hemoglobina en 1,0 g/dl en más del 50% de los receptores sin efectos adversos.[A7]

Otros agentes prometedores actualmente en desarrollo para el tratamiento agudo o a largo plazo de la anemia falciforme actúan a través de mecanismos diferentes. Algunos ejemplos son los fármacos frente a la polimerización de la HbS (p. ej., los activadores de la piruvato cinasa),[17] los inhibidores de la histona deacetilasa y los fármacos dirigidos a la inflamación (p. ej., el bloqueo de la interleucina 1β [IL-1β]). Un ensayo aleatorizado de canakinumab, que es un bloqueante de la IL-1β, no mostró una reducción preespecificada del dolor, pero sí de los marcadores de inflamación, los acontecimientos adversos relacionados con la drepanocitosis y la frecuencia de hospitalización.[A8]

Tratamientos curativos

Tratamiento con células progenitoras

El éxito del trasplante de células madre hematopoyéticas (cap. 163) es una opción potencialmente curativa para la anemia falciforme. Cuando se realiza en pacientes jóvenes, el trasplante de células madre hematopoyéticas de hermanos con antígeno leucocítico humano (HLA) compatibles consigue una supervivencia global y una supervivencia libre de acontecimientos excelentes.[18] La utilidad de este abordaje es limitada, porque aproximadamente solo un 10-20% de los pacientes con drepanocitosis tienen un hermano idéntico en HLA que sirva como donante. Los trasplantes de células madre hematopoyéticas de donantes alternativos (en particular, los trasplantes haploidénticos) han mostrado buenos resultados en pequeños estudios, pero se asocian a una mayor morbilidad y mortalidad. Cada vez existen más evidencias sobre la eficacia de los abordajes de acondicionamiento de menor intensidad en los adultos, que se asocian a una disminución de los efectos adversos.[19]

Terapia génica

La terapia génica (cap. 34), que es otra opción potencialmente curativa para la anemia falciforme, implica la manipulación de células madre hematopoyéticas para corregir o eludir la mutación falciforme, seguida de un trasplante autólogo de las células manipuladas. Los ensayos clínicos en los que se han utilizado vectores lentivirales para añadir variantes modificadas de β-globina anticoagulante han demostrado una producción sostenida de la β-globina modificada con una reducción de la hemólisis y una resolución de los eventos vasooclusivos graves.[20] Las técnicas de edición genética mediante la tecnología CRISPR/Cas9 para fomentar la producción de hemoglobina fetal (HbF) también pueden ser eficaces, con persistencia de concentraciones elevadas de HbF y eliminación de las crisis de dolor vasooclusivo durante al menos 1 año.[21]

PRONÓSTICO

En los países con buenos recursos que realizan una detección selectiva neonatal universal, emplean la profilaxis antibiótica, cuentan con cuidados de soporte buenos y realizan ensayos clínicos con éxito, la mayor parte de los niños con drepanocitosis llegan a adultos. En EE. UU., casi el 95% de las personas con anemia falciforme alcanzan los 18 años. No obstante, los adultos con anemia falciforme siguen padeciendo una elevada carga de dolor y comorbilidad, y la edad mediana de fallecimiento es de 43 años.[22] No está claro hasta qué punto los nuevos fármacos repercutirán en las lesiones crónicas de los órganos, la calidad de vida y la longevidad. En cambio, en el África subsahariana, donde nacen casi el 80% de los 306.000 recién nacidos con anemia falciforme previstos en todo el mundo, la mortalidad sigue siendo del 50 al 90% antes de los 5 años.

OTRAS HEMOGLOBINOPATÍAS

El rasgo de hemoglobina C es una afección benigna en la que la lisina sustituye al ácido glutámico en la misma sexta posición de la cadena β de la hemoglobina donde la valina provoca la mutación falciforme. La enfermedad homocigota HbC se asocia a una anemia hemolítica leve y esplenomegalia. La enfermedad de la HbC se caracteriza por un frotis periférico con una gran población de células diana (v. fig. 149-3AIII), con algunos eritrocitos que contienen cristales. Los pacientes con enfermedad HbC no suelen tener crisis drepanocíticas clínicas ni otras complicaciones. La enfermedad HbS/HbC afecta aproximadamente a 1 de cada 1.100 estadounidenses de raza negra. Los pacientes que padecen la enfermedad HbS/HbC suelen presentar un síndrome clínico intermedio en gravedad entre la enfermedad de la hemoglobina C homocigota y la anemia falciforme homocigota. Los tratamientos, cuando son necesarios, son similares a los de la anemia falciforme.

La hemoglobina E y las talasemias HbE se abordan en el capítulo 143.

Salvo la HbS, la HbC y la HbE, la mayor parte de las hemoglobinopatías no producen alteraciones clínicas. Dentro de las que pueden tener complicaciones clínicas de algún tipo se encuentran algunas de las variantes de hemoglobina inestables, en las que la hemoglobina mutante tiende a precipitarse dentro de las células y producir la denominada anemia hemolítica con cuerpos de Heinz. Estas afecciones se tratan en el apartado «Hemoglobinopatías inestables» del capítulo 148. Otro grupo de hemoglobinopatías son las mutaciones de la cadena de la globina, que aumentan la capacidad de unión del oxígeno a la hemoglobina anormal, las llamadas variantes de hemoglobina con alta afinidad por el oxígeno. Estos individuos presentan generalmente una eritrocitosis secundaria como respuesta compensatoria a su relativa ineficacia para liberar O_2 a los tejidos. Las hemoglobinopatías con alta afinidad por el oxígeno se diagnostican mejor con un estudio formal de la curva de disociación de la oxihemoglobina del paciente y los valores P-50, que se puede obtener con un instrumento comercial, como Hemox-Analyzer, que mide la desoxigenación de la muestra *in vitro* usando gas nitrógeno y determina de forma simultánea la tensión de oxígeno con un electrodo Clarke. Las estimaciones de la P-50 mediante analizadores de gasometría en la sangre venosa son más cómodas, pero no han sido validadas para la detección selectiva de las variantes de la hemoglobina con alta afinidad por el oxígeno. A pesar de la policitemia, estos pacientes no presentan los demás rasgos diagnósticos de la policitemia vera (cap. 152).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Estcourt LJ, Kohli R, Hopewell S, et al. Blood transfusion for preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7 CD003146.

A2. Ware RE, Davis BR, Schultz WH, et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia—TCD with transfusions changing to hydroxyurea (TWiTCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387:661-70.

A3. Tshilolo L, Tomlinson G, Williams TN, et al. Hydroxyurea for children with sickle cell anemia in Sub-Saharan Africa. *N Engl J Med*. 2019;380:121-31.

A4. John CC, Opoka RO, Latham TS, et al. Hydroxyurea dose escalation for sickle cell anemia in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med*. 2020;382:2524-33.

A5. Niihara Y, Miller ST, Kanter J, et al. A phase 3 trial of l-glutamine in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2018;379:226-35.

A6. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, et al. Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2017;376:429-39.

A7. Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, et al. A phase 3 randomized trial of voxelotor in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2019;381:509-19.

A8. Rees D, Kilinc Y, Unal S, et al. A randomized placebo-controlled double-blind trial of canakinumab in children and young adults with sickle cell anemia. *Blood*. 2022;139:2642-52.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:1-22.
2. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of sickle cell disease. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:263-92.
3. Pecker LH, Naik RP. The current state of sickle cell trait: implications for reproductive and genetic counseling. *Blood*. 2018;132:2331-8.
4. Webber BJ, Nye NS, Covey CJ, et al. Exertional rhabdomyolysis and sickle cell trait status in the US Air Force, January 2009-December 2018. *MSMR*. 2021;28:15-9.
5. Butler CR, Kasper KB, Huggins RA, et al. Deaths among US Air Force basic military trainees, 2008-2020. *Mil Med*. 2022; [Epub ahead of print.].
6. Naik RP, Smith-Whitley K, Hassell KL, et al. Clinical outcomes associated with sickle cell trait: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2018;169:619-27.
7. Howard J, Thein SL. Optimal disease management and health monitoring in adults with sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019;2019:505-12.
8. Telfer P, De la Fuente J, Sohal M, et al. Real-time national survey of COVID-19 in hemoglobinopathy and rare inherited anemia patients. *Haematologica*. 2020;105:2651-4.
9. Brandow AM, Liem RI. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. *J Hematol Oncol*. 2022;15:20.
10. Kavanagh PL, Fasipe TA, Wun T. Sickle cell disease: a review. *JAMA*. 2022;328:57-68.
11. DeBaun MR, Jordan LC, King AA, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. *Blood Adv*. 2020;4:1554-88.
12. Klings ES, Steinbery MH. Acute chest syndrome of sickle cell disease: genetics, risk factors, prognosis and management. *Expert Rev Hematol*. 2022;15:117-25.
13. Oteng-Ntim E, Pavord S, Howard R, et al. Management of sickle cell disease in pregnancy. A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol*. 2021;194:980-95.
14. Estcourt LJ, Kimber C, Trivella M, et al. Preoperative blood transfusions for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7 CD003149.
15. Kang HA, Barner JC, Lawson KA, et al. Impact of adherence to hydroxyurea on health outcomes among patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2023;98:90-101.
16. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Adv*. 2020;4:327-55.
17. Al-Samkari H, van Beers EJ. Mitapivat, a novel pyruvate kinase activator, for the treatment of hereditary hemolytic anemias. *Ther Adv Hematol*. 2021;12:1-11.
18. Krishnamurti L. Hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease: updates and future directions. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021;2021:181-9.
19. Alzahrani M, Damlaj M, Jeffries N, et al. Non-myeloablative human leukocyte antigen-matched related donor transplantation in sickle cell disease: outcomes from three independent centres. *Br J Haematol*. 2021;192:761-8.
20. Kanter J, Walters MC, Krishnamurti L, et al. Biologic and clinical efficacy of LentiGlobin for sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2022;386:617-28.
21. White SL, Hart K, Kohn DB. Diverse approaches to gene therapy of sickle cell disease. *Annu Rev Med*. 2023;74:473-87.
22. Payne AB, Mehal JM, Chapman C, et al. Trends in sickle cell disease-related mortality in the United States, 1979-2017. *Ann Emerg Med*. 2020;76:S28-36.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

150 ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS

SALLY P. STABLER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La anemia megaloblástica se define como una anemia o pancitopenia derivada de un error en la síntesis de ADN y el desequilibrio de la maduración entre el núcleo y el citoplasma celular, que determina células grandes que sufren una parada de la maduración y destrucción precoz. Es posible encontrar eritrocitos grandes macrocíticos en cuadros distintos de la anemia megaloblástica (tabla 150-1). Sin embargo, en términos prácticos, muchas de las causas de eritrocitos macrocíticos se solapan con las vinculadas a las anemias megaloblásticas floridas. Las causas más frecuentes de anemia megaloblástica grave son deficiencias de cobalamina (vitamina B_{12}) y folato, dos vitaminas con papeles interrelacionados en la síntesis de timidina y purinas para la síntesis del ADN[1,2] (tabla 150-2).

EPIDEMIOLOGÍA

Deficiencia de cobalamina

La cobalamina solo la sintetizan los microorganismos, y las personas la obtienen mediante la ingesta de alimentos de origen animal, dado que las plantas no utilizan la cobalamina.[3] Existen muchas poblaciones en el mundo que no consumen alimentos con una cantidad adecuada de cobalamina por la escasez y costo de alimentos de origen animal o por creencias que se oponen al consumo de dichos alimentos. Las recomendaciones dietéticas diarias en EE. UU. se han establecido en 2,4 µg/día, que se consiguen con facilidad con una dieta omnívora que contenga carne, lácteos, huevos, pescado o marisco. Los lactovegetarianos muestran un alto riesgo de presentar deficiencias a causa de la dieta,[4] y los alimentos destinados a los vegetarianos en los países ricos pueden tener suplementos de cobalamina.[5] El feto y el lactante obtienen la cobalamina de la madre, lo que incrementa las necesidades de la mujer en estos períodos a 2,6 µg en el embarazo y a 2,8 µg en la lactancia. La leche materna de las mujeres con deficiencia de cobalamina tiene bajas concentraciones de la vitamina y sus lactantes pueden desarrollar graves alteraciones del desarrollo y el crecimiento. Una circulación enterohepática de cobalamina eficiente impide la pérdida de vitamina, de forma que las personas con dietas deficientes o marginales tardan años en desarrollar la deficiencia si el tubo digestivo funciona.[6]

La cobalamina es un componente traza de las proteínas ligadas a los alimentos de la dieta, y la mayor parte de las causas de las deficiencias graves se relacionan con la incapacidad de absorber la vitamina. La ausencia de secreción del factor intrínseco gástrico por una enfermedad autoinmunitaria de la mucosa gástrica denominada anemia perniciosa condiciona una anemia con riesgo vital, pancitopenia o mieloneuropatía salvo que se trate.[7] La cirugía o las enfermedades gástricas, pancreáticas o ileales son también causa de deficiencia.[8] La figura 150-1 muestra el proceso normal de absorción de la cobalamina.

Se ha publicado una incidencia de anemia perniciosa de entre 1 y 50 de cada 100.000 personas y año, en función de los criterios empleados para el diagnóstico. Se ha descrito una prevalencia de entre 50 y 4.000 casos de cada 100.000 personas, también según los criterios diagnósticos. La anemia perniciosa es más frecuente con la edad, y la máxima prevalencia se describe en personas de origen africano o europeo, y tanto la incidencia como la prevalencia son menores en el este asiático.[9] Se describe una gastritis atrófica leve con malabsorción de la cobalamina ligada a proteínas hasta en un 20% de los ancianos, sobre todo blancos. La deficiencia de cobalamina en la dieta depende de la población, pero puede oscilar entre un 30 y un 50% en áreas de América del Sur, África e India.

Deficiencia de folato

A diferencia de la cobalamina, los folatos son abundantes en los alimentos de origen vegetal y también se encuentran en las vísceras y los lácteos. Los folatos pueden perderse durante el cocinado, sobre todo cuando se elimina el agua de la cocción y no se incorpora al plato. Las poblaciones que tienen un acceso limitado o a las que no gustan las verduras, las legumbres o las frutas pueden desarrollar una deficiencia de folato. El alcohol y algunas otras drogas interfieren en la absorción de folato o fomentan la excreción y son una causa importante de deficiencia de folato en clínica. Los folatos se absorben principalmente en la parte proximal del intestino delgado; por eso, algunas

TABLA 150-1 CAUSAS DE MACROCITOSIS

TRASTORNOS NO MEGALOBLÁSTICOS
Reticulocitosis
Alcoholismo/consumo importante de alcohol
Hepatopatía crónica
Trastornos tiroideos (hipotiroidismo)
Neumopatía crónica con hipoxemia
Crioaglutininas y paraproteinemias
Hiperglucemia
Trastornos primarios de la médula ósea (p. ej., mielodisplasia)
ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS (V. TABLA 150-2)
Deficiencia de cobalamina (vitamina B_{12})
Deficiencia de folato
Otras anemias megaloblásticas

TABLA 150-2 CAUSAS DE ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

DEFICIENCIA DE COBALAMINA (VITAMINA B_{12})
Falta de factor intrínseco
Anemia perniciosa (gastritis de tipo A)
Gastrectomía, derivación gástrica
Deficiencia congénita del factor intrínseco gástrico
Malabsorción de la cobalamina alimentaria
Gastritis atrófica (gastritis de tipo B)
Gástrica o aclorhidria
Disfunción del páncreas exocrino
Trastornos del íleon distal
Resección quirúrgica de los 0,3-0,6 m distales
Enfermedad inflamatoria intestinal
Reconstrucción quirúrgica: derivación ileal o cistoplastia
Defectos congénitos del receptor cubam (síndrome de Imerslund-Gräsbeck)
Usurpación de la cobalamina intestinal
Esprúe tropical, sobrecrecimiento bacteriano, asas ciegas
Infecciones parasitarias: *Diphyllobothrium latum* y *Giardia lamblia*
Deficiencia nutricional de cobalamina
Lactante criado al pecho por madre con deficiencia
Dieta sin alimentos de origen animal, por ejemplo vegana, ovolactovegetariana o pobre en carne
Deficiencia de cobalamina inducida por fármacos
Abuso o anestesia con óxido nitroso en un paciente con deficiencia de cobalamina
Metformina, fármacos inhibidores de la histamina o de la bomba de protones
Errores congénitos del metabolismo de la cobalamina
Transporte: deficiencia de transcobalamina
Metabolismo celular: mutaciones que producen acidemia metilmalónica y homocistinuria combinadas (CblC-J)
DEFICIENCIA DE FOLATO
Deficiencia nutricional de folato
Falta de fruta fresca, verduras de hoja verde, legumbres, vísceras
Anorexia nerviosa y otros trastornos alimentarios
Alcoholismo asociado a mala alimentación
Malabsorción de folatos
Enfermedad celíaca o esprúe tropical
Enfermedad de Crohn y otras enfermedades del intestino delgado
Aumento de las necesidades o de las pérdidas
Embarazo
Anemias hemolíticas
Trastornos proliferativos de la piel
Leucemias
Hemodiálisis
Deficiencia de folato causada por fármacos
Antifolatos: metotrexato, pemetrexed, pralatrexato, pirimetamina, sulfasalacina, trimetoprim
Anticonvulsivantes: difenilhidantoína, carbamacepina, ácido valproico
Fármacos necesarios para la metilación: levodopa, niacina en dosis altas, ácido α-lipoico
Errores congénitos del metabolismo del folato
Deficiencia de MTHFD1
Mutación de *PCFT (SLC46A1)*
ANEMIA MEGALOBLÁSTICA NO RELACIONADA CON LA DEFICIENCIA DE COBALAMINA O DE FOLATO
Errores congénitos
Anemia megaloblástica que responde a tiamina (mutación de *SLC19A2*)
Aciduria orótica hereditaria
Síndrome de Lesch-Nyhan
Fármacos que afectan a la síntesis de ADN
Quimioterapia oncológica: hidroxiurea, azatioprina, otros
Antirretrovirales: zidovudina, estavudina
Inhibidores de la tirosina cinasa: imatinib, sunitinib, otros

CblC-J, cobalamina C, D, E, F, G y J (defectos); MTHFD1, metilentetrahidrofolato deshidrogenasa 1; PCFT, transportador de folato acoplado a protones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

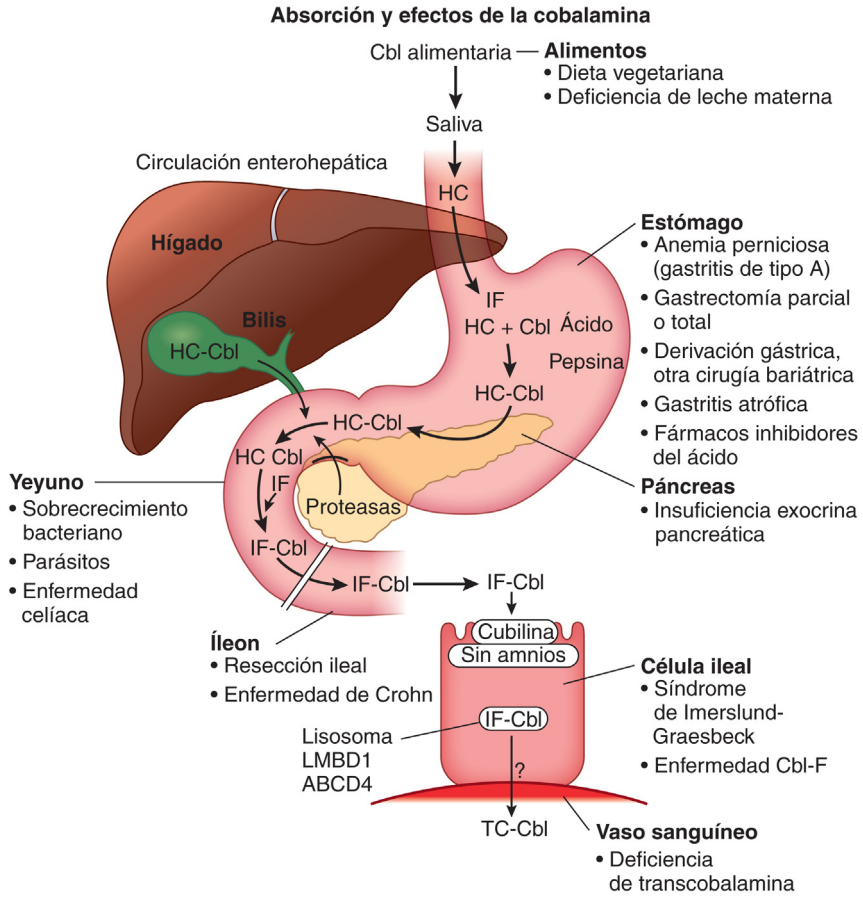

FIGURA 150-1. Proceso normal de absorción de la cobalamina (Cbl) y defectos asociados. ABCD4, miembro 4 de la subfamilia D del casete de unión al ATP (defecto); Cbl, cobalamina; Cbl-F, cobalamina F (defecto); HC, haptocorrina (llamada también proteína R o factor R); IF, factor intrínseco; LMBD1, probable transportador de la cobalamina lisosómica (defecto); TC, transcobalamina. (Adaptado de Stabler SP. Megaloblastic anemias: pernicious anemia and folate deficiency. In: Young NS, Green SL, High KA, eds. *Clinical Hematology,* Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006:242-251.)

enfermedades, como la celíaca o el esprúe tropical, el sobrecrecimiento bacteriano o las enfermedades inflamatorias intestinales, se complican por una deficiencia de folato clínica. Muchos países, como EE. UU., Canadá, Chile, Costa Rica y Sudáfrica, han reforzado los cereales con ácido fólico. Esto ha eliminado prácticamente la deficiencia de folato, salvo en personas con alteraciones de la absorción o que consumen mucho alcohol. Los países que no refuerzan los alimentos pueden tener una población con una significativa deficiencia de folato en función de los patrones de consumo de alimentos habituales, que en los países pobres aportan menos de un 50% de la dosis de folato recomendada.[10,11]

La dosis diaria recomendada de folato en EE. UU. son 400 µg para los hombres adultos y las mujeres no gestantes. Esta necesidad aumenta hasta 600 µg en las gestantes y 500 µg en las mujeres lactantes. Los folatos alimentarios son poliglutamatos y menos biodisponibles que el ácido fólico sintético empleado para reforzar los alimentos y suplementos, lo que ha dificultado la estimación de la ingesta total de folato en las poblaciones que reciben refuerzos.

BIOPATOLOGÍA

Cobalamina

La cobalamina es necesaria solo para dos reacciones enzimáticas en los animales superiores. En una reacción, la metilcobalamina es un cofactor para la enzima metionina sintasa, que emplea metiltetrahidrofolato (metil-THF) para metilar la homocisteína y formar metionina. La metionina se puede activar a *S*-adenosilmetionina, que es el donante de metilos para muchas reacciones, incluida la importante síntesis de creatina, lípidos y neurotransmisores, la metilación de ADN y muchos otros compuestos. El producto desmetilado del folato, THF, es el precursor de las otras coenzimas del folato. Una de estas coenzimas, 5,10-metileno-THF, participa en la formación de la timidina a partir de dUMP por la timidilato sintasa. La timidina resulta esencial para la síntesis de ADN, y la acumulación de uracilo resulta lesiva; si se incorpora al ADN, puede condicionar la prolongación del ciclo celular, lesiones cromosómicas y parada de la maduración. Puede producirse la apoptosis por alteración de la reparación del ADN, con la consiguiente fragmentación y muerte celular.

La formación de metil-THF, que no se puede convertir a THF por la menor actividad de la metionina sintasa, se denomina «trampa de metilfolato». Esta formación produce un estado de deficiencia de folato secundaria en los pacientes con deficiencia de cobalamina. El metil-THF no es un buen sustrato para la poliglutamación y por eso abandona las células mediante difusión y se pierde en la orina. La alteración de la actividad de la metionina sintasa es la causa principal del cuadro de anemia megaloblástica indistinguible que se asocia a la deficiencia de cobalamina o de folato. Cuando se altera la actividad de la metionina sintasa, aumentan las concentraciones de homocisteína sérica (cap. 193).

La segunda reacción dependiente de la cobalamina utiliza la adenosilcobalamina para convertir un producto del metabolismo del ácido propiónico, el L-metilmalonil-CoA, en succinil-CoA por acción de la enzima L-metilmalonil-CoA mutasa. Cuando se bloquea la mutasa por deficiencia de adenosilcobalamina, el metilmalonil-CoA se hidroliza a ácido metilmalónico, un compuesto cuyo destino metabólico se ignora. Se ha demostrado que el aumento de ácido metilmalónico es un indicador sensible de alteración de la actividad mutasa y, por lo tanto, de la deficiencia de cobalamina en muchos modelos experimentales celulares o animales, así como en pacientes humanos.[12] El metabolismo del folato no participa en modo alguno en esta vía.

Absorción de cobalamina

La cobalamina de los alimentos no enriquecidos se corresponde con las formas de coenzima ligadas a las dos enzimas. Dado que solo existen cantidades traza de cobalamina (promedio 4-6 µg en una dieta omnívora), existe un proceso con múltiples pasos en el que se produce la unión de proteínas y receptores para conseguir la absorción de la vitamina. La figura 150-1 muestra el proceso normal de absorción, que se revisa de forma detallada en otro lugar. Los alimentos se mezclan con la saliva y se digieren en el estómago, donde la pepsina y el ácido gástrico liberan la cobalamina de las proteínas alimentarias y permiten su unión a la haptocorrina (HC), llamada también proteína o factor R, una glucoproteína presente en la saliva. El complejo HC-cobalamina se desplaza hacia el duodeno, donde se une a la HC-cobalamina reciclada de la bilis. Las proteasas pancreáticas con bicarbonato digieren la HC y liberan la cobalamina que se une al factor intrínseco (FI), secretado por las células parietales gástricas. La unión al FI es específica para la auténtica cobalamina y no se une a los análogos de la misma, presentes de forma extensa en el entorno. El complejo FI-cobalamina se desplaza al íleon distal, donde se une al receptor cubam, un complejo de cubilina y proteína sin amnios. El complejo FI-cobalamina se internaliza por los lisosomas, y se necesitan dos exportadores específicos (productos de los genes *LMBD1* y *ABCD4*) para exportarlo al citoplasma. Al final, la cobalamina se une a la transcobalamina (TC), que es la proteína

de reparto fisiológica. Un receptor específico para la transcobalamina (CD 320) facilita la captación celular, mientras que la TC se degrada por los lisosomas y la cobalamina queda disponible para los procesos intracelulares. Existen muchos transportadores intracelulares y enzimas responsables de la aparición final de las formas de coenzima de metilcobalamina en la metionina sintasa y la adenosilcobalamina en la L-metilmalonil-CoA-mutasa. El estudio de las alteraciones congénitas de estas enzimas, que se llaman CblA-CblJ, ha aclarado una gran parte de este complicado metabolismo. En la tabla 150-2 se recogen algunos de estos trastornos.

Transporte de cobalamina

Aproximadamente un 80% de la cobalamina total de la sangre está unida a la HC y solo un 10-20% a la proteína transportadora, la TC. Se sabe que la TC es el transportador más importante, porque los errores congénitos de la TC producen la anemia megaloblástica del lactante con una discapacidad grave. Por el contrario, las deficiencias en la HC son moderadamente frecuentes y no parecen provocar enfermedad. La HC se liga a los análogos de la cobalamina, que son abundantes en el colon humano, el alimento y el entorno, y pueden participar en el secuestro de los análogos para facilitar su excreción. La HC aparece en los leucocitos, como los granulocitos. El complejo HC-cobalamina es captado por los receptores de asialoglucoproteína del hígado, que pueden facilitar la eliminación de los análogos mediante secreción hacia la bilis. Existen problemas para interpretar las concentraciones totales de cobalamina, porque la ligada a TC es una pequeña parte de la circulante total, como se comenta en el apartado «Diagnóstico».

Malabsorción de cobalamina como causa de deficiencia

Anemia perniciosa

La anemia perniciosa se conoce desde muchas décadas antes de la identificación de la cobalamina por la aclorhidria por ausencia de histamina presente en algunos pacientes con una pancitopenia macrocítica progresiva mortal. El nombre es erróneo, dado que se trata de una enfermedad gástrica y muchos pacientes no tienen ni siquiera anemia. La anemia perniciosa se debe a un ataque inflamatorio crónico de la mucosa del fondo y el cuerpo gástrico, en el que se reconocen infiltrados inflamatorios y una respuesta inmunitaria frente a la H^+/K^+-ATPasa gástrica de las células parietales. Cuando se produce atrofia de la mucosa gástrica, se pierden las células parietales gástricas productoras de FI, además de ácido gástrico. Esta gastritis de tipo A tarda en desarrollarse muchos años e inicialmente puede asociarse a una anemia ferropénica antes de que la lesión sea lo bastante grave para provocar una pérdida del FI.

Los pacientes producen anticuerpos frente al factor intrínseco, que pueden también bloquear la absorción de la cobalamina. La cobalamina secretada hacia la bilis se pierde en la anemia perniciosa, porque no existe FI en el duodeno para ligarse a ella. Por tanto, en lugar de observar la pérdida normal de aproximadamente 1 µg de cobalamina diaria, pueden perderse 5-9 µg, lo que acorta el tiempo que se tarda en desarrollar la deficiencia.

La infección por *Helicobacter pylori* es otra posible causa de gastritis crónica, aunque afecta principalmente al antro gástrico (gastritis de tipo B). No se ha definido todavía si *H. pylori* juega algún papel en la progresión de la anemia perniciosa y la deficiencia de cobalamina.

La anemia perniciosa se asocia a otros trastornos autoinmunitarios, como las endocrinopatías como la tiroiditis autoinmunitaria, la diabetes mellitus de tipo I o el vitíligo. Los familiares de pacientes con anemia perniciosa pueden presentar un espectro completo de enfermedades autoinmunitarias. Existe una relación especialmente importante entre la enfermedad de Graves y la anemia perniciosa, y ambos trastornos se encuentran aproximadamente en un 25% de los pacientes. Es importante que las mujeres con una tiroiditis autoinmunitaria tengan una cobalamina adecuada antes del embarazo y durante la lactancia.

Malabsorción de cobalamina unida a proteínas

En los ancianos aparecen formas menos graves de atrofia gástrica, sobre todo en los de origen europeo, dado que la pérdida de pepsina y ácido gástrico impide que la cobalamina[13] se libere por completo de la unión a proteínas en los alimentos. Los antiácidos pueden también alterar la absorción de la cobalamina ligada a proteínas. El riesgo real se desconoce, dado que estos fármacos se emplean con frecuencia en una población que envejece y presenta también una atrofia gástrica por la edad. Es posible identificar a los pacientes con atrofia gástrica mediante el estudio de marcadores séricos, como se comenta en el apartado dedicado al «Diagnóstico».

Malabsorción de cobalamina por cirugía

La gastrectomía total determina de forma invariable una deficiencia de cobalamina por pérdida de FI a los 1-5 años de la intervención en función del estado basal de los depósitos de cobalamina. La cirugía bariátrica, como la derivación gástrica en Y de Roux y la gastrectomía vertical, condiciona que la relación alimento-cobalamina se separe de las células secretoras de FI, porque se evita el paso por el estómago. El receptor cubam se localiza en los 30-60 cm distales del íleon, de forma que la pérdida de los mismos por una enfermedad inflamatoria intestinal o por el uso quirúrgico del íleo distal para generar una derivación ileal o realizar una cistoplastia ileal provoca una deficiencia de cobalamina.

Otras causas de malabsorción

La disfunción del páncreas exocrino puede condicionar un fallo en la digestión de la HC y la liberación de la cobalamina para unirse al FI. El sobrecrecimiento bacteriano que se produce en el esprúe tropical produce deficiencia de cobalamina y folato. La infestación con el platelminto de los peces de agua dulce, *Diphyllobothrium latum*, es una causa infrecuente de usurpación de la cobalamina en el duodeno. *Giardia lamblia* es una infección parasitaria por protozoos más frecuente, que puede reducir la absorción de cobalamina.

Malabsorción congénita de cobalamina

Las anomalías del FI gástrico (FIG) se manifiestan como una anemia megaloblástica en la lactancia o la infancia, en función de cómo se encuentra la cobalamina basal al nacer. Entre los trastornos mucho más frecuentes se encuentran las mutaciones del receptor cubam, que se han descrito en la cubilina o en la proteína sin amnios. Estas alteraciones fueron descritas inicialmente en Escandinavia y se denominaron enfermedad de Imerslund-Gräsbeck, aunque son especialmente frecuentes en Oriente Medio. No se sabe si los heterocigotos de estas mutaciones pueden estar más predispuestos a la deficiencia de cobalamina inducida por gastritis atrófica o nutricional.

Deficiencia de cobalamina debida a fármacos

Muchos estudios han descrito los efectos de la metformina sobre el estado de la cobalamina. Aunque parece que reduce las concentraciones de cobalamina sérica y puede causar una malabsorción a nivel del íleon, no se sabe si puede inducir una anemia megaloblástica florida. El anestésico óxido nitroso es una causa claramente definida de deficiencia de cobalamina, que suele manifestarse como una mieloneuropatía. El gas inactiva la metionina sintasa y aumenta la excreción de cobalamina, de forma que su uso repetido condiciona una deficiencia grave. El uso continuado prolongado producirá aplasia medular en unos 10 días. Las personas de riesgo suelen trabajar en centros médicos u odontológicos, en los que se utiliza óxido nitroso o que abusan de sistemas de dispensación de nata montada que contienen este compuesto. Se han publicado también casos de progresión subaguda de la clínica neurológica por deficiencia de cobalamina en pacientes con una anemia perniciosa no diagnosticada tras un único uso de anestesia con óxido nitroso, con aparición de síntomas en días a semanas.[14] A menudo se producen lesiones neurológicas permanentes, aunque se reponga bien la cobalamina.

Folato

Metabolismo del folato

Ya se ha descrito antes el papel del metil-THF como cofactor de la metionina sintasa. Sin embargo, existen otras coenzimas del folato, que sirven como cofactores para muchas de las enzimas implicadas en el metabolismo de los aminoácidos, la síntesis de purinas, las reacciones de metilación, el metabolismo de un solo carbono y las funciones de regulación. La inhibición de estas reacciones por deficiencia de folato puede reducir el crecimiento y la proliferación celular, algo que se aprovecha para emplear los antifolatos como quimioterapia en el cáncer. Una forma celular, 5,10-metileno-THF, se encuentra en un punto de ramificación para usarse por la timidilato sintasa y generar la timidina precisa para la síntesis del ADN o reducirse de forma irreversible por la 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) a metil-THF. Como se ha comentado antes, para poder emplear el folato en otras reacciones es precisa la conversión de metil-THF por la metionina sintasa dependiente de la cobalamina. Un polimorfismo frecuente de MTHFR (C677T), conocido como la mutación termolábil, determina que la enzima sea algo menos eficiente, y esto se asocia a un aumento de las concentraciones de homocisteína con reducción de las concentraciones de folato cuando la ingesta de folato es escasa. La prevalencia del polimorfismo es muy variable y oscila desde menos del 1% en África a un 30% en la zona mediterránea, México y la zona norte de China. Se ha estudiado mucho su asociación con el riesgo de diversos trastornos, pero no se ha definido de forma clara. El polimorfismo cambia los porcentajes de las distintas coenzimas del folato, reduciendo el metil-THF y también las concentraciones de folato circulante. El aumento de las concentraciones de homocisteína con reducción de las de folato es más evidente en las poblaciones con ingestas de folato bajas o marginales.

Absorción y transporte de folato

Los folatos naturales de los alimentos son poliglutamados y se deben hidrolizar por una enzima del borde en cepillo del intestino delgado, la folilpoliglutamato hidrolasa. El folato monoglutamato se introduce en las células gracias a un transportador de folato acoplado a las proteínas de superficie (PCFT). Se emplea ácido fólico (folato no reducido), que es una forma estable, en los suplementos y cereales enriquecidos, y muestra una biodisponibilidad aproximada del 90%. El ácido fólico se reduce a THF y luego se metila y libera hacia el plasma. El transportador de folato reducido (RFC, familia de transportadores de solitos, SLC19A1) mete y saca los folatos de las células. Los folatos absorbidos de la circulación portal son captados por el hígado, poliglutamados y retenidos o liberados hacia la circulación o la bilis. Los folatos circulantes se ligan a proteínas, sobre todo albúmina. Los eritrocitos acumulan folatos durante la eritropoyesis y por eso la concentración de folato en los eritrocitos puede reflejar de forma más constante la situación del folato a largo plazo en comparación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con el folato sérico. Las concentraciones de folato son el triple en el LCR que, en la sangre y en el plexo coroideo, se encuentran abundantes receptores para la captación y el transporte.

Causas de la deficiencia nutricional de folato

La deficiencia de folatos en la alimentación se produce en regiones del planeta que no enriquecen los alimentos con folato. Los alimentos que contienen de forma natural la máxima cantidad de folato son las verduras de hoja verde oscura, las judías y otras legumbres, las nueces, el zumo de naranja y el hígado y otras vísceras. Las patatas, muchas frutas y los huevos contienen cantidades moderadas de folato, pero los lácteos y la carne magra tienen mucho menos. En los países ricos, los cereales, las barritas energéticas, las bebidas deportivas y otros alimentos que se venden como saludables y para permitir la actividad física suelen estar enriquecidos en ácido fólico. Se estima una ingesta aproximada de folato en los alimentos naturales de unos 200 μg/día con unos 200 μg adicionales en las personas que no utilizan suplementos por el ácido fólico añadido en los cereales enriquecidos en EE. UU., el folato total que consumen las personas que toman suplementos es muy superior, entre 700 y 1.000 μg diarios. En encuestas realizadas antes del programa de enriquecimiento con folato de los alimentos se encontró una concentración de folato sérica baja en un 15% de la población estadounidense. La deficiencia de folato en la dieta es frecuente en regiones del planeta con una oportunidad limitada de consumir verduras frescas y se considera especialmente problemática en mujeres en edad fértil que necesitan una mayor cantidad para prevenir las complicaciones de la gestación asociadas a la deficiencia de folato. Las dietas con deficiencia de folato suelen tener también carencia de otros nutrientes, como vitamina C, hierro, y otras vitaminas y minerales.

Malabsorción de folato

La concentración de folato sérica se reduce a las 3 semanas de una malnutrición o malabsorción grave de folato, y los cambios megaloblásticos aparecen en la médula a las 15-20 semanas. Aparece una malabsorción de folato en las enfermedades del intestino delgado proximal y en raras ocasiones tras la gastrectomía o en la derivación gástrica en Y de Roux. La enfermedad celíaca, que se asocia a atrofia de las vellosidades del intestino delgado, produce una deficiencia de folato hasta en la mitad de los pacientes. El esprúe tropical, una causa de diarrea crónica y atrofia progresiva de las vellosidades del intestino delgado, también provoca una deficiencia de folato asociada o no a deficiencia de cobalamina. La enfermedad inflamatoria intestinal, sobre todo la enfermedad de Crohn, produce una deficiencia de folato además de hierro y vitamina B_{12}.

Situaciones en las que aumentan las necesidades de folato

Las enfermedades que cursan con aumento de la proliferación celular pueden producir un agotamiento del folato. Entre ellas se incluyen enfermedades cutáneas, como la psoriasis, y las anemias hemolíticas crónicas, sobre todo la drepanocitosis. Los folatos y otras vitaminas hidrosolubles se pierden en la hemodiálisis renal.

Alcohol y deficiencia de folato

El alcoholismo es la causa más frecuente de deficiencia de folato que cursa con anemia megaloblástica. Incluso los alcohólicos bien nutridos pueden presentar macrocitosis y aumento de las concentraciones de homocisteína, aunque la concentración de folato sérico y la hemoglobina sigan siendo normales. Las alteraciones inducidas por el alcohol del metabolismo del folato se agravan por la mala nutrición. La anemia megaloblástica por la deficiencia de folato asociada al alcohol se produce a pesar del programa de enriquecimiento en folato de los alimentos en EE. UU. Se ha demostrado que los alcohólicos con deficiencia de folato tienen alteraciones en la absorción intestinal de folato, destrucción oxidativa, alteraciones en la captación hepática, menores depósitos y aumento de la excreción renal de los folatos. Los efectos sobre las enzimas del metabolismo de la metionina, sobre todo la metionina sintasa, posiblemente se deban a los metabolitos tóxicos del etanol. Puede resultar difícil reconocer la anemia megaloblástica en los alcohólicos, dado que a menudo tienen una ferropenia por sangrado digestivo, que puede enmascarar la macrocitosis. Además, el alcohol induce una anemia sideroblástica, un defecto en la utilización del hierro, que también puede ocultar la macrocitosis. Las causas de cirrosis no vinculadas al alcohol pueden provocar macrocitosis por alteraciones en la membrana de los eritrocitos, incluso con una cantidad de folato adecuada.

Fármacos que producen deficiencia de folato

Muchos fármacos interfieren en el metabolismo del folato (v. tabla 150-2). Los antiepilépticos, sobre todo la carbamacepina, la difenilhidantoína, el valproato y el fenobarbital, producen todos macrocitosis, agotamiento de folato e hiperhomocisteinemia. Los suplementos de ácido fólico mejoran el estado del folato sin alterar la eficacia antiepiléptica. Muchos fármacos antifolato se usan de forma habitual, porque se aprovecha su efecto inhibidor sobre la proliferación celular, como el metotrexato, el pemetrexed y el pralatrexato, que se usan en la quimioterapia oncológica y en las enfermedades reumatológicas. Es interesante que el efecto beneficioso del metotrexato sobre la artritis reumatoide no se inhiba al aportar suplementos de ácido fólico. Algunos antibióticos, como el trimetoprim, la pirimetamina y algunos derivados de las sulfamidas, son también antifolatos. La sulfasalacina empleada para la enfermedad inflamatoria intestinal también agota el folato. Algunos fármacos que necesitan metilación para su metabolismo producen una deficiencia de folato funcional, porque agotan las reservas normales de grupos metilo. Algunos fármacos, como la levodopa, la niacina en dosis altas y el ácido α-lipoico de venta libre, aumentan la homocisteína.

Errores congénitos del metabolismo del folato

Existen dos errores congénitos del metabolismo del folato que debutan con anemia megaloblástica: la deficiencia de metilentetrahidrofolato deshidrogenasa (MTHFD1) y la malabsorción hereditaria de folato por mutaciones del transportador de folato acoplado a proteínas (PCFT). Se ha descrito deficiencia de MTHFD1 en seis lactantes y niños con anemia megaloblástica, inmunodeficiencia o trastornos inflamatorios e hiperhomocisteinemia. El tratamiento con dosis altas de ácido fólico o ácido folínico fue beneficioso en varios de los pacientes. Todavía no se sabe si este trastorno puede encontrarse en adultos.

Las deficiencias graves de MTHFR (no el polimorfismo termolábil frecuente) producen hiperhomocisteinemia con una metionina baja, pero **no** ocasionan una anemia megaloblástica. Estos pacientes pueden debutar con complicaciones trombóticas derivadas de la hiperhomocisteinemia (cap. 67) y deficiencias neurológicas (cap. 384). El tratamiento con betaína y ácido fólico mejora mucho el pronóstico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Definición de macrocitosis

La mejor definición de macrocitosis es el aumento del volumen medio de los eritrocitos (VCM) superior al valor esperado para un paciente concreto. Los clínicos que se basan en los datos que registran los laboratorios, y que suelen oscilar entre 80 y 100 fl, cometerán errores diagnósticos, porque el VCM depende de la etnia y la edad. Por ejemplo, un 30% de las personas de origen africano de EE. UU. tienen una deleción en una subunidad de la hemoglobina α y su VCM mediano es de unos 84 fl. Estos individuos tardan mucho más en superar 100 fl de VCM que una persona con un VCM normal de 92 fl. Los pacientes con rasgo de β-talasemia, hemoglobina E o deficiencia de hierro tampoco suelen presentar incrementos del VCM por encima de 100 fl a pesar de presentar una anemia megaloblástica grave. Los pacientes con una combinación de índices microcíticos de los eritrocitos y megaloblastosis pueden tener macrocitos ovales en el frotis de sangre periférica y una anchura de distribución de los eritrocitos (RDW) elevada.

La tabla 150-1 muestra las causas de la macrocitosis. Como se ha dicho, macrocitosis no es sinónimo de megaloblastosis; existen muchas causas de índices macrocíticos en los eritrocitos de sangre periférica que no se asocian a un estado megaloblástico. Los reticulocitos, que son eritrocitos recién liberados de menos de 24 h de antigüedad, tienen un tamaño máximo y lo reducen conforme envejecen durante 120 días en la circulación. Por eso, la reticulocitosis aumenta el VCM, en muchos casos por encima de 100 fl. El incremento del VCM puede ser el primer signo de una anemia hemolítica autoinmunitaria, y también es frecuente encontrarlo en la drepanocitosis, la anemia por fragmentación o la hemólisis por infecciones. Es posible encontrar macrocitosis en los pacientes sometidos a una esplenectomía o con cualquier tipo de hepatopatía, sobre todo la asociada al alcoholismo. La hipertensión portal grave produce macrocitosis con trombocitopenia y leucopenia, que recuerda a una anemia megaloblástica verdadera en el estudio de un frotis de sangre periférica. La neumopatía crónica, sobre todo con policitemia inducida por hipoxia asociada, es con frecuencia macrocítica. El hipotiroidismo y la hiperglucemia grave también producen macrocitosis. Los trastornos medulares primarios, como la anemia aplásica, la aplasia pura de eritrocitos, los síndromes mielodisplásicos, la mielofibrosis idiopática y el mieloma múltiple, pueden causar una llamativa macrocitosis, asociada o no a citopenias. Las crioaglutininas y la paraproteinemia condicionan la agregación de los eritrocitos, lo que puede llevar a la formación de pilas de monedas con riesgo de causar un incremento falso del VCM. Los fármacos con efectos sobre la síntesis del ADN, como los antirretrovirales, los quimioterápicos y los antifolatos, producen macrocitosis.

Complicaciones de las anemias megaloblásticas

La figura 150-2 muestra ejemplos de frotis de sangre periférica y aspirados y biopsias medulares en la anemia megaloblástica (v. también cap. 143). La característica de la patología megaloblástica en la médula son células grandes («megalo») y con núcleos que no han madurado («blástica»); por tanto, existen macrocitos ovales y en ocasiones incluso eritrocitos nucleados megaloblásticos en el frotis de sangre periférica. Otros eritrocitos tienen formas anormales y están fragmentados, por lo que pueden confundirse con los esquistocitos de las anemias por fragmentación. Cuando la anemia es grave, puede aparecer trombocitopenia y leucopenia. Existen granulocitos hipersegmentados. La existencia de 1 granulocito hexalobulado o 5 pentalobulados por cada 100 células se considera patológica. Algunos eritrocitos pueden mostrar punteado basofílico. Con frecuencia, se confunde un frotis de sangre megaloblástica con macrocitos ovales y eritrocitos fragmentados y trombocitopenia, con una anemia hemolítica microangiopática, según se muestra en algunos casos publicados. La reticulocitopenia en las anemias megaloblásticas distingue estos eritrocitos de aspecto microangiopático de las anemias hemolíticas en el frotis de sangre periférica. La biopsia y el aspirado medular son hipercelulares con una reducción del cociente mieloide:eritroide. Se observa un retraso en la

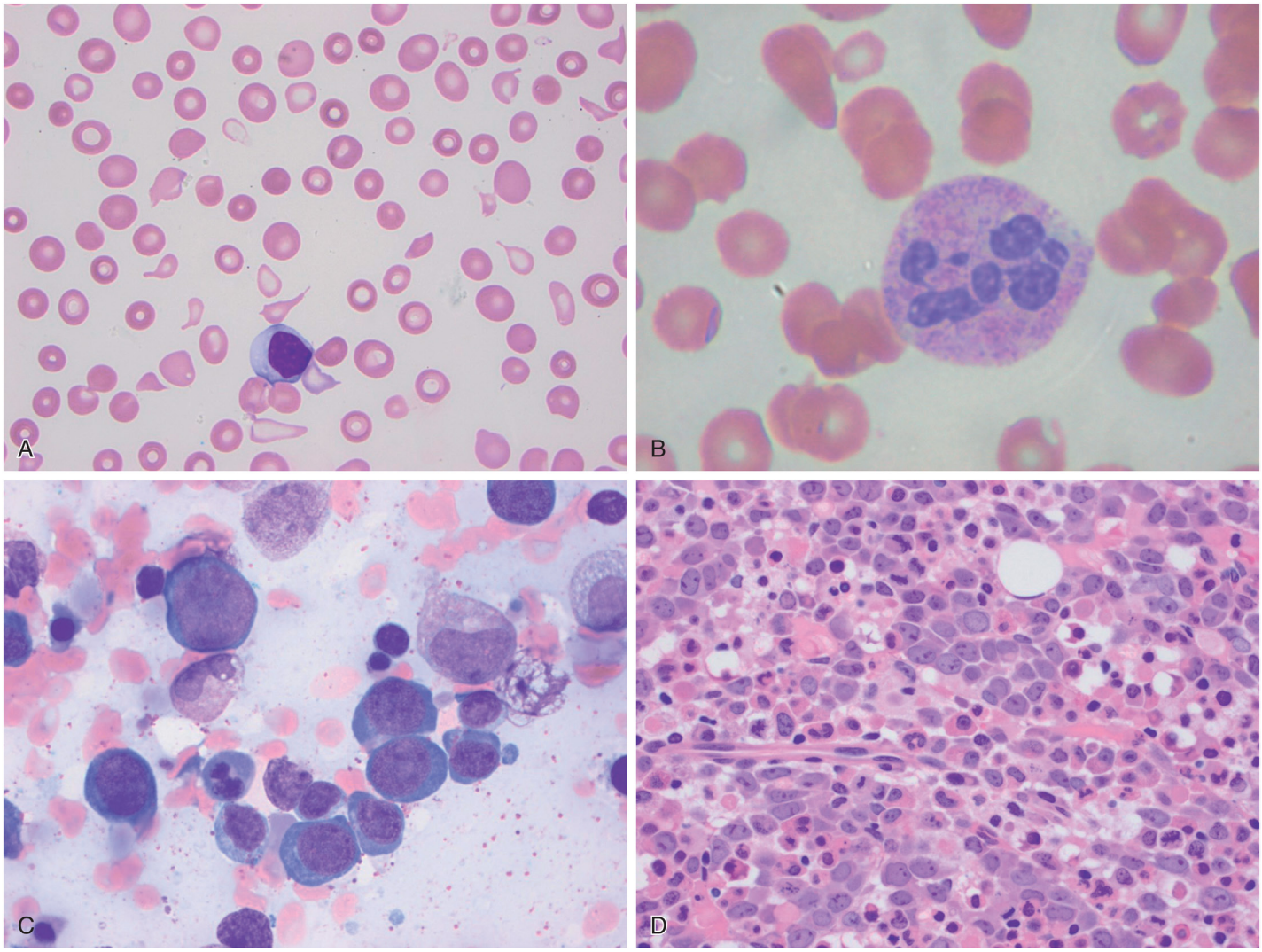

FIGURA 150-2. Microfotografías de un frotis de sangre periférica, un aspirado medular y una biopsia medular. A. Macrocitos ovales y eritrocitos fragmentados en un frotis de un paciente con una deficiencia grave de cobalamina y rasgo talasémico, que muestra un rango extremo de variabilidad en la forma y el tamaño de los eritrocitos. **B.** Neutrófilo hipersegmentado. **C.** Grupo de precursores de los eritrocitos megaloblásticos, todos ellos con una cromatina abierta laxa en un aspirado medular. También se observa displasia de eritrocitos y metamielocitos gigantes. **D.** La biopsia de la médula ósea muestra hipercelularidad con predominio de eritroblastos grandes y muchas mitosis, rasgos todos que pueden confundirse con una leucemia aguda. La hiperplasia eritroide de la médula ósea de un paciente con anemia megaloblástica se debe a una «eritropoyesis ineficaz». (**B, por cortesía de John W. Ryder, MD, Department of Pathology, University of Colorado School of Medicine; A, C y D, por cortesía de Zenggang Pan, MD, PhD, Department of Pathology, University of Colorado School of Medicine.**)

maduración de los eritroblastos, que para una persona no experta puede confundirse con una leucemia aguda, porque existen células grandes de cromatina abierta y citoplasma azulado. El proceso normal de retracción y condensación nuclear durante la eritropoyesis se altera, lo que condiciona que la cromatina siga siendo abierta y reticular (es decir, «megaloblástica»). Aunque se retrasa la maduración nuclear, la citoplásmica (es decir, la hemoglobinización del citoplasma) sigue sin alterarse, lo que justifica los fenómenos morfológicos de «disociación núcleo-citoplasma». Estos precursores de los eritrocitos sobreviven poco dentro de la médula y aparecen alteraciones patológicas sugestivas de displasia celular con fragmentos nucleares en los eritrocitos. La apoptosis celular provoca hemólisis intramedular o «eritropoyesis ineficaz». Se retrasa la maduración de los precursores de los leucocitos, lo que da origen a metamielocitos gigantes y cayados. La citometría de flujo de la médula ósea muestra desviación izquierda de los eritroblastos y precursores leucocíticos, lo que podría condicionar que un inexperto diagnostique una leucemia aguda. Los estudios citogenéticos pueden mostrar fragmentación de los cromosomas y, en algunos casos, incluso alteraciones clonales, que se corrigen con suplementos de vitaminas y resolución de la anemia megaloblástica.

La hemólisis intramedular provoca una hiperbilirrubinemia indirecta, baja concentración de haptoglobina sérica y, en ocasiones, valores extremos de lactato deshidrogenasa. La presencia de marcadores de hemólisis y células fragmentadas en un frotis de sangre periférica acompañada de un recuento de reticulocitos normal en lugar de bajo puede recordar a una anemia hemolítica. Por otra parte, los defectos en el metabolismo de la cobalamina, como una mutación de la cobalamina C, pueden asociarse al síndrome urémico hemolítico.

Otros tejidos que sufren un recambio celular rápido pueden también hacerse megaloblásticos. Esta anomalía es común, sobre todo, en el tubo digestivo, donde en ocasiones produce malabsorción. Las células del cuello uterino pueden volverse megaloblásticas y parecer displásicas. Los trastornos de la espermatogenia pueden producir infertilidad. Puede encontrarse atrofia y glositis de la mucosa lingual. Algunos individuos desarrollan hiperpigmentación de áreas de la piel.

Alteraciones neurológicas por deficiencia de cobalamina

La cobalamina es necesaria para el desarrollo y la mielinización inicial, y el mantenimiento de la médula y el encéfalo. Se puede confirmar la desmielinización en los estudios radiológicos del encéfalo y la médula espinal, como muestra el esquema de la figura 150-3. Los lactantes con deficiencia de cobalamina pueden tener un retraso o fallo de la mielinización normal, que ocurre durante el primer año de la vida. Las lesiones desmielinizantes, que se suelen llamar «degeneración combinada subaguda», comienzan con síntomas como parestesias simétricas, habitualmente en los miembros inferiores, pero que en ocasiones afectan antes a las manos. Se encuentra una alteración precoz de la propiocepción, con pérdida del sentido de la vibración y la posición, que se traduce en una ataxia de la marcha. La figura 150-3 resume otros signos y síntomas frecuentes. Conforme se agravan las lesiones medulares, aparece debilidad con espasticidad e hiperreflexia, y al final los pacientes pueden desarrollar un nivel sensitivo cutáneo segmentario e incluso paraplejía. En ocasiones se altera el estado mental, que cursa principalmente con irritabilidad, delirios, paranoia, labilidad e incluso manía, que antes se llamaba «locura megaloblástica».

Se desconoce todavía la alteración bioquímica de base que produce las alteraciones neurológicas, aunque se han analizado los cambios en los lípidos, los factores de crecimiento, las citocinas o el estado de metilación de las proteínas. Se describe una potente relación inversa entre la gravedad de las alteraciones neurológicas y las alteraciones hematológicas. Por tanto, la coexistencia de anemia resulta útil en un paciente con un trastorno neurológico compatible para sospechar una deficiencia de cobalamina, pero no es un dato nece-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

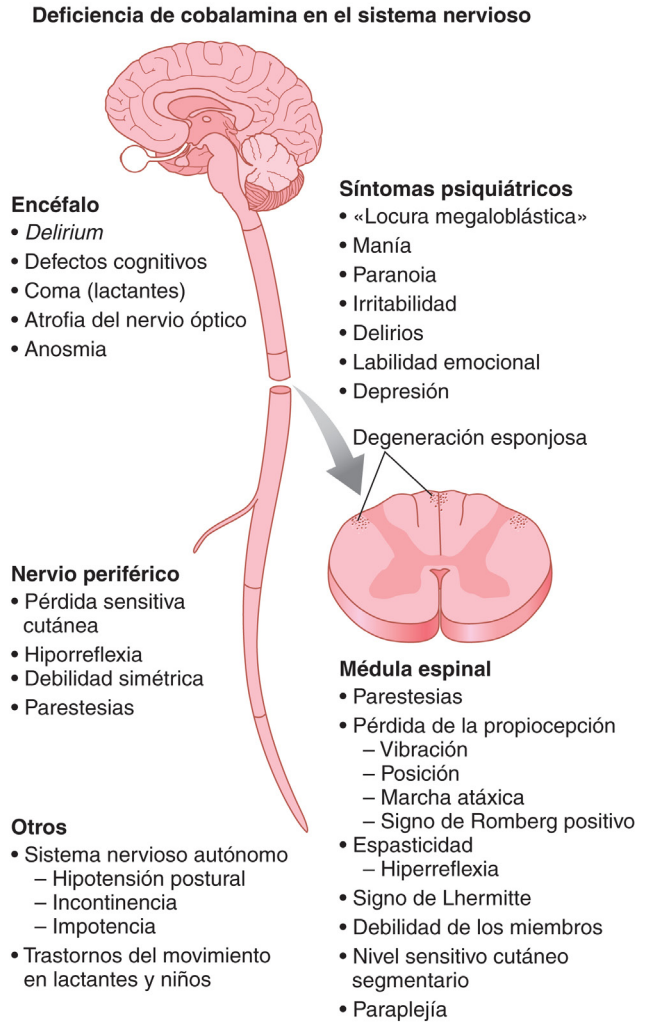

FIGURA 150-3. Miríada de síntomas y signos de la deficiencia de cobalamina en el sistema nervioso. Van desde parestesias sin signos objetivos hasta una pérdida grave de la capacidad motora, incluso con tetraplejía. La degeneración esponjosa que se muestra en el corte transversal de la médula espinal se reconoce en la resonancia magnética como un aumento de señal en las imágenes ponderadas en T2 y a menudo se describe como el signo de la «V» invertida. Véase también el capítulo 384. (Adaptado de Stabler SP. Megaloblastic anemias: pernicious anemia and folate deficiency. In: Young NS, Green SL, High KA, eds. *Clinical Hematology,* Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006:242-251.)

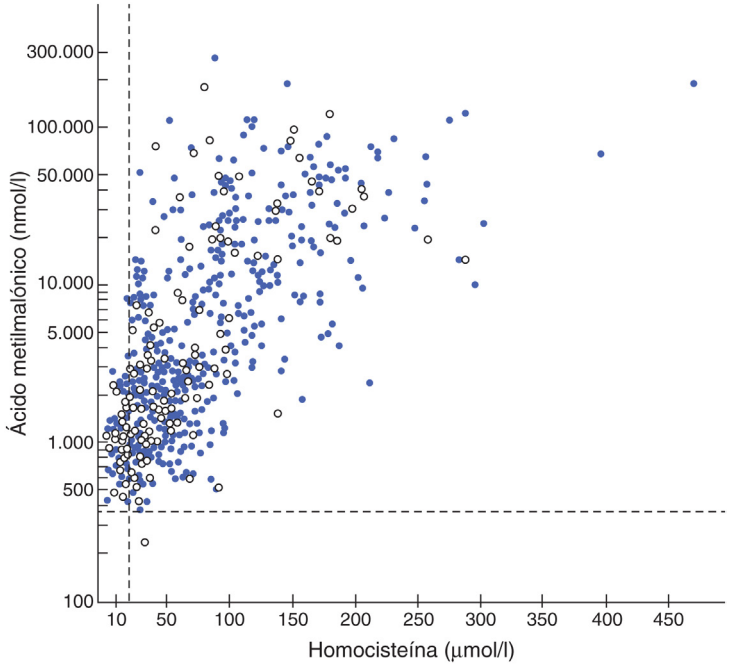

FIGURA 150-4. Representación del ácido metilmalónico frente a la homocisteína sérica en los pacientes con una deficiencia de cobalamina confirmada y con repercusión clínica. Se ha representado el ácido metilmalónico sérico frente a la homocisteína en unos 500 pacientes con deficiencia de cobalamina confirmada clínicamente. Estos pacientes tenían una anemia megaloblástica *(círculos huecos),* que en la mayor parte de los casos respondió al tratamiento con cobalamina, o un síndrome neurológico, compatible con el que se asocia a la deficiencia de cobalamina. Los pacientes representados con *círculos* sólidos mostraban unos valores de hematocrito superiores al 38%. Los valores eran iguales para el ácido metilmalónico y la homocisteína con independencia de que los pacientes tuvieran anemia o principalmente alteraciones neurológicas. El ácido metilmalónico fue superior a 1.000 nmol/l en un 90% de estos pacientes con confirmación clínica. Las *líneas discontinuas* representan una concentración de ácido metilmalónico de 376 nmol/l y de homocisteína de 21,3 µmol/l. (Tomado de Stabler S. Vitamin B12. In: Erdman, Jr. JW, McDonald IA, Zeisel SH, eds. *Present Knowledge in Nutrition.* 10th ed. Ames, IA: Wiley-Blackwell; 2012.)

sario. Los pacientes con una concentración de hemoglobina normal y una presentación neurológica sufren las mismas alteraciones metabólicas que los que desarrollan anemia (fig. 150-4). Existe una relación inversa entre la duración de los trastornos neurológicos antes del diagnóstico y la recuperación completa de los mismos tras un aporte adecuado de cobalamina, de forma que es fundamental el diagnóstico temprano (cap. 384).

DIAGNÓSTICO

Determinación bioquímica de cobalamina y folato

La determinación de las concentraciones de cobalamina o folato sérico ha sido el método clásico de detección selectiva. Las pruebas originales se han visto sustituidas en la actualidad por determinaciones automatizadas de las concentraciones de cobalamina, que se realizan en instrumentos de las plataformas que miden múltiples analitos. Estos métodos se basan en el factor intrínseco (FI) purificado como ligando de la cobalamina y a menudo usan los inmunoensayos con micropartículas quimioluminiscentes para la detección. Se ha descrito que la desnaturalización de los anticuerpos anti-FI presentes en la muestra de los pacientes con anemia perniciosa puede ser incompleta, y por eso se pueden obtener falsas concentraciones normales e incluso altas de cobalamina. En general, los valores obtenidos con estos métodos automatizados son más altos que los generados en los ensayos históricos, lo que complica la comparación de los valores de referencia. Unas concentraciones extremadamente bajas de cobalamina sérica (< 70 pg/ml) suelen reflejar una deficiencia asociada a alteraciones clínicas, que mejorará con el tratamiento, pero estos pacientes son poco frecuentes. Existe un amplio rango equívoco (100-300 pg/ml), en el cual se deben realizar más pruebas para diferenciar los verdaderos positivos bajos o bajos dentro de la normalidad de los falsos positivos bajos.

Una concentración baja de folato sérico (< 3 ng/ml) tiene importancia clínica cuando se produce en países con enriquecimiento de los alimentos con folato, como EE. UU. Sin embargo, la mayor parte de las autoridades han aumentado el límite inferior del rango de referencia a 5-6 ng/ml, valores que se solapan con la mediana en poblaciones que no reciben alimentos enriquecidos. El folato de los eritrocitos debería ser un buen marcador del estado de los folatos a largo plazo, pero la metodología para medir el folato en presencia de matriz de proteínas de los eritrocitos se asocia a una baja reproducibilidad, y no es posible recomendar esta prueba para uso clínico habitual fuera de los estudios de investigación.

En Europa y Canadá se dispone de una prueba para medir la cantidad de cobalamina unida a la transcobalamina, la holotranscobalamina (Holo-TC o «B_{12} activa»), pero la FDA todavía no la ha aprobado en EE. UU. Los anticuerpos frente al factor intrínseco existentes, que están presentes en la anemia perniciosa, no influyen en esta prueba, aunque un polimorfismo del gen de la TC impide la medición con este método. La holo-TC aumenta tras la ingesta oral de una gran cantidad de cobalamina, por lo que se está desarrollando como prueba de la absorción.

Marcadores de la deficiencia de ácido metilmalónico y homocisteína

Se produce un exceso de ácido metilmalónico cuando se bloquea la L-metilmalonil-CoA mutada por la deficiencia de cobalamina. Por tanto, se ha demostrado que un aumento de la concentración sérica o urinaria de ácido metilmalónico es un indicador muy sensible del estado de la cobalamina. Los pacientes que presentaban concentraciones de cobalamina bajas, con concentraciones séricas normales de ácido metilmalónico, no respondían al tratamiento y tenían concentraciones falsamente bajas de cobalamina. La concentración de ácido metilmalónico es la primera prueba que se altera en los pacientes con anemia perniciosa confirmada tratada de forma infrecuente. La concentración de metilmalónico disminuye de forma inmediata tras el tratamiento y se normaliza en días a semanas. Por eso, se debe medir el ácido metilmalónico antes del tratamiento. Un frecuente error clínico es tratar a un paciente que posiblemente tiene una concentración de cobalamina falsamente baja y, cuando la anemia o los síntomas clínicos no responden, determinar el ácido metilmalónico. Tras el tratamiento se normaliza la concentración sérica de ácido metilmalónico, o disminuye hasta concentraciones dentro del límite alto de la normalidad en los ancianos (< 400 nmol/l) y en los pacientes con una insuficiencia renal leve.

Las concentraciones de ácido metilmalónico aumentan por encima del valor de referencia en la insuficiencia renal, pero suelen ser inferiores a 1.000 nmol/l en los pacientes

sometidos a diálisis renal. Algunos laboratorios comerciales miden un metabolito relacionado con el ácido metilmalónico, el ácido 2-metilcítrico, y cuando es más alto que la concentración de ácido metilmalónico medida de forma simultánea permite diagnosticar insuficiencia renal en lugar de deficiencia de vitamina. El ácido metilmalónico es un producto del metabolismo del ácido propiónico, de forma que el sobrecrecimiento bacteriano puede hacer que aumenten las concentraciones, mejorando a veces con los antibióticos. Un polimorfismo de HIBCH, una enzima del catabolismo de la valina, puede ocasionar un ligero incremento del ácido metilmalónico.

Es poco probable que los pacientes con errores congénitos graves del metabolismo de la cobalamina consigan normalizar el ácido metilmalónico, incluso con tratamiento parenteral muy intensivo. Estos individuos se detectan algunas veces cuando son adultos y deberían ser derivados a un centro especializado en trastornos metabólicos.

Homocisteína

Las concentraciones de homocisteína aumentan cuando la deficiencia de cobalamina o folato altera la actividad de la metionina sintasa y no permite distinguir entre la deficiencia de estas dos sustancias, ya que las concentraciones séricas de homocisteína están elevadas en el 95% de las personas con datos clínicos de deficiencia de folato. Cuando los pacientes con un aumento de la concentración de homocisteína sérica reciben tratamiento con la vitamina equivocada, las concentraciones de homocisteína no disminuyen. El aumento de la homocisteína responde al tratamiento con la vitamina correcta con mucha rapidez, a menudo en horas; por tanto, igual que sucede con el ácido metilmalónico, se debería medir antes de ningún tratamiento. Incluso el alimento hospitalario nutritivo puede corregir un aumento de la homocisteína. Añadir vitaminas a los líquidos intravenosos en los pacientes con sospecha de alcoholismo en urgencias corrige las concentraciones de folato sérico y, si no se ha medido la homocisteína con rapidez, también disminuirá, aunque el paciente seguirá teniendo una anemia megaloblástica no explicada. Existe una potente relación entre las concentraciones de homocisteína y la ingesta de folato en las poblaciones que tienen una adecuada ingesta de cobalamina. Las concentraciones de homocisteína sérica de la población estadounidense se redujeron varios µmol/l tras el enriquecimiento de los alimentos con folato. La insuficiencia renal aumenta la homocisteína por mecanismos no aclarados, porque esta no depende de la eliminación urinaria, aunque el riñón contiene muchas enzimas metabolizadoras de la homocisteína. La homocisteína puede estar elevada en el hipotiroidismo, la deficiencia grave de piridoxina y cuando se administran fármacos antifolato.

Si se mide la cobalamina por síntomas vagos de fatiga y síntomas neurológicos o psiquiátricos inespecíficos, la mayor parte de las concentraciones inferiores a 200 pg/ml serán falsamente bajas. La sensibilidad de la concentración de cobalamina baja (< 200 pg/ml) es aproximadamente del 60%.

La sensibilidad de una concentración de ácido metilmalónico sérica superior a 400 nmol/l es aproximadamente del 98% para la existencia de deficiencia clínica, pero la especificidad para las alteraciones clínicas es muy inferior, porque la concentración de ácido metilmalónico sérica aumenta con rapidez en respuesta al agotamiento de la cobalamina. Puede estar levemente alterada en pacientes con anemia o síndromes neurológicos de otro origen, como ocurre con frecuencia en ancianos o vegetarianos. Los pacientes con un incremento modesto del ácido metilmalónico (< 700 nmol/l) pueden no tener ningún síndrome clínico atribuible a la deficiencia de cobalamina.

Diagnóstico de anemia perniciosa

En un 50-70% de los pacientes se encuentran anticuerpos que bloquean el factor intrínseco. Los anticuerpos frente a las células parietales se describen en un porcentaje más alto (90%), pero son menos específicos, porque se encuentran en otras variantes de gastritis y otras enfermedades autoinmunitarias. Rara vez se demuestra la aclorhidria en ausencia de histamina, pero es muy específica de la anemia perniciosa. La anemia perniciosa respeta el antro gástrico, y las células productoras de gastrina pueden ser hiperplásicas. El aumento de la gastrina sérica en ayunas sugiere anemia perniciosa. Otro marcador de la mucosa gástrica es el pepsinógeno 1, que está bajo en la anemia perniciosa. Sin embargo, estos marcadores se ven afectados por el uso generalizado de los fármacos inhibidores de la bomba de protones. Se debe dejar que transcurra al menos 1 semana tras la inyección de cobalamina antes de medir los anticuerpos frente al factor intrínseco.

La endoscopia y la biopsia gástrica son los mejores métodos para diagnosticar una gastritis atrófica, y algunos expertos recomiendan realizar al menos una endoscopia de detección selectiva en los pacientes con anemia perniciosa, dado que tienen un mayor riesgo de sufrir tumores carcinoides y adenocarcinomas gástricos. Este abordaje debería ser obligatorio en pacientes con síntomas compatibles con una neoplasia gástrica o que sufren una deficiencia asociada de hierro.

La prueba de absorción de la cobalamina radiomarcada que se conoce como prueba de Schilling ya no está disponible. Se está evaluando una prueba que utiliza el aumento de los valores de la holo-TC tras la administración de cobalamina oral no marcada, que puede resultar un buen sustituto.

Malabsorción de folato

No se dispone de pruebas específicas para la malabsorción de folato. La existencia de una enfermedad del intestino delgado proximal, como la enfermedad celíaca, el esprúe tropical o la enfermedad de Crohn, orienta a una malabsorción de folato. La deficiencia de folato se suele asociar a deficiencias de hierro y otros muchos nutrientes, a diferencia de lo que sucede en la deficiencia de cobalamina por anemia perniciosa.

TRATAMIENTO

Deficiencia de cobalamina

Los principales objetivos del tratamiento de la deficiencia de cobalamina son recuperar el contenido tisular normal de cobalamina (entre 2 y 5 mg en los adultos) y evitar la recaída. La administración parenteral de ciano- o hidroxicobalamina es rápidamente eficaz. Los regímenes de tratamiento habituales en los pacientes con síntomas graves son la inyección intramuscular o subcutánea de 1 mg (1.000 µg) durante 7 días o días alternos durante 2 semanas, seguida de inyecciones semanales durante 8 semanas y luego una al mes. Los pacientes con menos síntomas pueden recibir una dosis de carga cada 2 semanas o semanal durante 8 semanas, y luego una administración mensual. La hidroxicobalamina se retiene mejor que la cianocobalamina y tras la dosis de carga se puede administrar en intervalos de 2-4 meses en lugar de hacerlo mensualmente. Aproximadamente se retienen 150 µg tras una inyección de 1 mg, lo que explica por qué es preciso administrar múltiples inyecciones durante la fase de carga del tratamiento para conseguir reponer 2-5 mg. Sin embargo, una dosis única de 10.000 µg puede corregir la anemia perniciosa durante al menos 3 meses.[15] El ácido metilmalónico sigue alto aproximadamente en un 20% de los pacientes con anemia perniciosa que reciben inyecciones mensuales de cianocobalamina, que se normalizan con un intervalo de tiempo menor entre las inyecciones. No se conoce un límite superior de toxicidad para la cobalamina y los pacientes pueden argumentar que se sienten mejor cuando reciben inyecciones cada 2-3 semanas.

Un pequeño porcentaje (0,5-2%) de las dosis de cobalamina oral altas se absorbe por acción de masa en la parte superior del tubo digestivo sin factor intrínseco o sin un íleon intacto. Los ensayos aleatorizados que han comparado las dosis orales altas (1.000-2.000 µg/día) y las dosis parenterales han demostrado una corrección equivalente de la clínica, con aumento de la cobalamina sérica y normalización de la elevación de las concentraciones de ácido metilmalónico[A1,A2] y homocisteína.[16] Los pacientes con alteraciones graves deberían recibir al menos 2.000 µg/día inicialmente para que puedan absorber 20-40 µg/día. En EE. UU. se comercializan comprimidos de cobalamina en dosis altas de entre 500 µg y 2,5 mg de venta libre. Los errores médicos son una de las principales causas de abandono del tratamiento de la anemia perniciosa. Los pacientes deben recibir formación para liderar su propio tratamiento con comprimidos orales en dosis altas si se les niega el seguimiento médico de una deficiencia de cobalamina. Los compuestos en dosis altas pueden estar menos accesibles en otras regiones del mundo. Existen también preparados para administración intranasal o sublingual, que se han estudiado menos en los pacientes con una anemia perniciosa verdadera. Los pacientes y los proveedores pueden tener preferencias por costo, comodidad, cumplimiento y facilidad por el tratamiento inyectado u oral.[17]

Existen también formas alternativas de cobalamina, la metil- y la adenosilcobalamina, para reponer esta vitamina, pero son inestables y se convierten en la forma acuo(hidroxi) cuando se exponen a la luz. El uso de estas alternativas más costosas no aporta ventajas, porque sufren las mismas conversiones metabólicas que la ciano- o la hidroxilcobalamina. El tratamiento del dolor neuropático con metilcobalamina puede ser una excepción.[18]

Tratamiento de la deficiencia en la dieta

Los pacientes con deficiencia en la dieta deberían recibir dosis de carga orales altas o parenterales de cobalamina para reponer los depósitos (2-5 mg). Esto resulta clave en las mujeres vegetarianas que se plantean un embarazo, sobre todo en países con alta prevalencia de deficiencia de cobalamina. La cantidad de cobalamina que contienen las vitaminas maternas es demasiado baja para reponer los depósitos con rapidez; la absorción mediada por el FI se limita a 2-5 µg diarios, de forma que se tardaría todo el embarazo en reponer 1-2 mg y el lactante podría nacer con deficiencia. Las mujeres lactantes también deberían recibir dosis de carga para reponer los depósitos normales, porque la leche será deficitaria si solo se emplean suplementos pequeños. La mujer vegetariana que tiene un buen depósito de cobalamina puede recibir pequeños suplementos, como complejos polivitamínicos (es decir, 3-9 µg/día). Las personas que evitan los alimentos de origen animal también suelen tener deficiencias de hierro y otras muchas vitaminas. Existen muchas publicaciones sobre los métodos para mejorar el crecimiento y el desarrollo de los niños en países de pocos recursos mediante la combinación de proteínas, hierro, ácido fólico, cobalamina y otros nutrientes.

Recomendaciones para el tratamiento de los adultos mayores

La incidencia de la anemia perniciosa verdadera y la gastritis atrófica aumenta con la edad. El uso de metformina y de fármacos inhibidores de la secreción de ácido gástrico también es más prevalente con la edad, lo que complica una posible malabsorción de la cobalamina. El incremento del ácido metilmalónico, que se corrige con el tratamiento con cobalamina, es muy prevalente (hasta un 40%) en los estudios realizados en ancianos muy viejos. En teoría, las dosis más bajas de cobalamina deberían ser eficaces en los pacientes que conservan algo de FI residual, pero los estudios en ancianos han demostrado que se necesitan al menos 500 µg/día para corregir a la mayor parte de los individuos con un aumento del ácido metilmalónico. La Food and Nutrition Board recomendó administrar a los ancianos una dosis no especificada de cobalamina diaria. Parece prudente recomendar un suplemento de al menos 1.000 µg/día a los individuos con riesgo de malabsorción. Muchos ensayos clínicos sobre la reposición de cobalamina y folato como opción para corregir trastornos del enve-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

jecimiento, como el deterioro cognitivo[A3,19,20] o la osteoporosis, han resultado poco alentadores. Una posible excepción es la mejora de la conducción nerviosa en ancianos con cobalamina.

Tratamiento de la deficiencia de folato

Dado que la deficiencia de cobalamina o de folato produce anemia megaloblástica y aumento de las concentraciones de homocisteína, es importante definir cuál de las vitaminas falta o tratar la posible deficiencia de ambas. Si el ácido metilmalónico sérico está elevado, al menos existirá una deficiencia de cobalamina (tabla 150-3). Esta consideración tiene especial importancia en los países en los que se enriquecen los alimentos con folato, donde casi todos los pacientes con aumento de la homocisteína tienen una deficiencia de cobalamina, no de folato. La dosis farmacológica de ácido fólico (p. ej., 1 mg/día) puede corregir parcialmente la anemia megaloblástica en la anemia por deficiencia de cobalamina, lo que se ha llamado «enmascaramiento de la anemia perniciosa». Por desgracia, si el paciente presenta lesiones neurológicas, estas seguirán progresando y pueden llegar a ser irreversibles si el paciente con deficiencia de cobalamina solo recibe tratamiento con folato. Los suplementos de ácido fólico de venta libre tienen un límite máximo de 800 µg en EE. UU. para prevenir un uso inadvertido por los pacientes con anemia perniciosa. Las dosis de venta con receta entre 1 y 5 mg diarios de ácido fólico oral son tratamientos óptimos para la reposición. Los pacientes alcohólicos, con malabsorción intestinal, anemia hemolítica o cualquier otra patología desconocida deberían seguir recibiendo tratamiento para mantener los depósitos de forma indefinida. Es posible administrar también 1 mg diario de ácido fólico a los pacientes que reciben metotrexato por una enfermedad reumatológica o que reciben niacina o levodopa para prevenir la hiperhomocisteinemia. El tratamiento previo con ácido fólico y cobalamina se administra cuando se dan quimioterápicos antifolato multidiana. No existen ventajas de emplear metil-THF sobre el ácido fólico.

Tratamiento de la hiperhomocisteinemia

La hiperhomocisteinemia grave (homocisteína > 50 µmol/l) es una situación protrombótica, tanto si se debe a un error congénito del metabolismo como a una deficiencia de vitaminas (cap. 193). Se han publicado muchos casos de trombosis como síntoma de presentación de la anemia perniciosa. La asociación entre la hiperhomocisteinemia y la enfermedad vascular y la trombosis ha llevado a desarrollar muchos grandes ensayos sobre el tratamiento con ácido fólico o combinaciones de vitamina B (cobalamina en dosis altas, vitamina B_6 y folato) de la enfermedad vascular, aunque estos ensayos no han tenido buenos resultados e incluso han ocasionado perjuicio,[A4] salvo por una reducción de la incidencia de accidentes cerebrovasculares en poblaciones con deficiencia de folato.[21] Por ejemplo, un ensayo aleatorizado sobre antihipertensivos asociados o no a 800 µg diarios de ácido fólico realizado en China demostró una razón de probabilidades de 0,79 con una reducción del riesgo de accidente cerebrovascular,[A5] y en un ensayo con una combinación de dosis altas de cobalamina, ácido fólico y vitamina B_6 en soldados indios que vivían a gran altura la frecuencia de episodios de trombosis se redujo un 54%.[A6] Resulta más sencillo demostrar efectos beneficiosos del ácido fólico o el tratamiento con combinaciones de vitamina B en poblaciones que no reciben alimentos enriquecidos en folato. Los ensayos en pacientes con insuficiencia renal, sobre todo dializados, no han demostrado beneficios de la reducción de la homocisteína e incluso pueden resultar lesivos para la nefropatía diabética.

Cualquier paciente con una hiperhomocisteinemia extrema (> 100 µmol/l) debería ser evaluado de forma exhaustiva con determinación del ácido metilmalónico y la metionina, y respuesta confirmada al tratamiento tras la reposición. Los pacientes con una forma más leve de homocistinuria clásica que responde a la piridoxina pueden debutar en la edad adulta con una enfermedad trombótica, pero no con anemia megaloblástica. Todos los pacientes con una hiperhomocisteinemia que no responde al tratamiento deberían ser derivados a un especialista en metabolismo.

TABLA 150-3 USO DE LOS METABOLITOS PARA DIAGNOSTICAR LA DEFICIENCIA DE COBALAMINA Y FOLATO

Si el ácido metilmalónico está elevado por encima de 400 nmol/l, valore una deficiencia de cobalamina
Si la homocisteína está elevada por encima de 14 µmol/l, valore una posible deficiencia de cobalamina, folato o ambos
Las pruebas metabólicas previas al tratamiento permiten distinguir si las concentraciones de cobalamina son verdaderos positivos o falsos positivos
Las pruebas de metabolitos son prudentes en las anemias/pancitopenias graves o en las enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, independientemente de las concentraciones de vitaminas

PREVENCIÓN

Es posible prevenir las consecuencias graves de la deficiencia de cobalamina valorando a los pacientes de máximo riesgo, sobre todo los que tienen una tiroiditis autoinmunitaria, vitíligo, antecedentes de cirugía digestiva y antecedentes familiares de anemia perniciosa o autoinmunidad. La tragedia de los lactantes alimentados al pecho con deficiencia de cobalamina debería ser totalmente evitable si se prestara atención al estado de cobalamina previo a la gestación de las mujeres con alto riesgo de deficiencia, sobre todo las que tienen enfermedad de Graves u otras patologías autoinmunitarias del tiroides, vitíligo, las sometidas a cirugía bariátrica o digestiva de otro tipo, enfermedad inflamatoria intestinal o las que no consumen alimentos de origen animal. En las mujeres que limitan el consumo de alimentos de origen animal o las inmigrantes de países con deficiencias conocidas de cobalamina se debería confirmar un buen nivel de cobalamina basal antes del embarazo. Los programas de detección selectiva de los recién nacidos mediante espectrometría de masa en tándem han demostrado que hay tanto lactantes con una deficiencia de cobalamina de origen nutricional como afectados por errores congénitos de su metabolismo. Es posible que un tratamiento rápido de estos lactantes pueda prevenir las secuelas de retraso de crecimiento y trastornos del desarrollo neurológico que se producen cuando se diagnostica más tarde.[22]

La deficiencia generalizada de cobalamina y otros micronutrientes en las áreas de pocos recursos del planeta y en las poblaciones que no consumen alimentos de origen animal es un problema complejo. El aumento del consumo de carne, lácteos y otros alimentos de origen animal es un abordaje caro en las poblaciones que basan su dieta principalmente en proteínas de origen vegetal. Algunos alimentos vegetales fermentados, como enset, tempeh y derivados de las algas, contienen cobalamina, aunque posiblemente en concentraciones variables. Se han valorado algunos abordajes innovadores, como administrar suplementos en la pasta de dientes, que podrían ser útiles.[A7] Otro enfoque que puede ser útil son las bolsas de té enriquecido con cobalamina y ácido fólico de la India.

Prevención de la deficiencia de folato

Muchos países que enriquecen los alimentos con folato pueden elevar de manera eficaz las concentraciones de esta sustancia.[A8] Los programas fueron diseñados para mejorar el estado del folato en las mujeres y prevenir los defectos del tubo neural. Estos defectos se han reducido un 25-50% en función del nivel de folato preexistente en la población. A pesar del enriquecimiento de los alimentos, se recomienda a las mujeres en edad fértil norteamericanas que tomen suplementos de 400 µg de ácido fólico diarios antes de la concepción y durante la gestación y la lactancia. Se deberían administrar suplementos de 1 mg de ácido fólico diario a los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca o que reciben metotrexato o antiepilépticos antiguos, como también a los que sufren una anemia hemolítica crónica. La deficiencia de folato en la dieta puede corregirse añadiendo verduras de hoja verde, legumbres, frutas y vísceras a la misma.

PRONÓSTICO

Anemia megaloblástica

La anemia megaloblástica por deficiencia de cobalamina o folato se debería corregir por completo con las vitaminas adecuadas siempre que no se asocie a comorbilidades. En 5 días aumenta el recuento de reticulocitos, y la hemoglobina se normaliza en 1-2 meses. Algunos pacientes pueden producir una unidad de sangre a la semana con los aportes. La trombocitopenia y la leucopenia también se corrigen en las primeras 2 semanas. La deficiencia de hierro se manifiesta con una menor respuesta de la hemoglobina, una reducción del VCM al rango microcítico y una reducción de la ferritina sérica y la saturación de hierro. En los ancianos con deficiencia de cobalamina puede coexistir una anemia por insuficiencia renal crónica, que se puede tratar cuando esté indicado con los fármacos estimuladores de la eritropoyesis (cap. 116). Los pacientes con trastornos intestinales pueden necesitar tratamiento combinado con cobalamina y ácido fólico.

El diagnóstico más probable cuando no hay respuesta al tratamiento con vitaminas es un error en el diagnóstico porque el valor de concentración baja sea falso. Puede existir una deficiencia de cobalamina con un síndrome mielodisplásico asociado u otra enfermedad medular. Los alcohólicos con deficiencia de folato suelen tener una anemia multifactorial y puede ser necesario un período de abstinencia prolongado acompañado de tratamiento con ácido fólico, sobre todo si la médula ósea es sideroblástica.

La corrección de la glositis y otras alteraciones megaloblásticas digestivas puede traducirse en un aumento del peso en los pacientes malnutridos.

La macrocitosis o la anemia recidivantes a pesar del aporte adecuado de cobalamina pueden sugerir una enfermedad autoinmunitaria asociada, sobre todo de origen tiroideo o una anemia hemolítica autoinmunitaria. La deficiencia repetida de hierro por la malabsorción secundaria a la aclorhidria podría ser un problema persistente, sobre todo en los pacientes que se han sometido a una cirugía bariátrica.

Deficiencia de cobalamina en el sistema nervioso central

La patología desmielinizante del sistema nervioso no siempre resulta reversible con el tratamiento con cobalamina (cap. 384). La duración y la gravedad de los síntomas antes del tratamiento se correlacionan de forma inversa con el grado de recuperación de estos trastornos. Las parestesias y los cambios de conducta son los que se corrigen con más facilidad y velocidad. Las lesiones medulares que han evolucionado a una pérdida sensitiva grave con debilidad motora no se suelen corregir por completo. Los lactantes con deficiencia de cobalamina suelen presentar alteraciones residuales y discapacidad

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Socha DS, DeSouza SI, Flagg A, et al. Severe megaloblastic anemia: vitamin deficiency and other causes. *Cleve Clin J Med*. 2020;87:153-64.
2. Froese DS, Fowler B, Baumgartner MR. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42:673-85.
3. Niklewicz A, Smith A, Smith A, et al. The importance of vitamin B12 for individuals choosing plant-based diets. *Eur J Nutr*. 2022; [Epub ahead of print.].
4. Lee YP, Loh CH, Hwang MJ, et al. Vitamin B12 deficiency and anemia in 140 Taiwanese female lacto-vegetarians. *J Formos Med Assoc*. 2021;120:2003-9.
5. Vora RM, Alappattu MJ, Zarkar AD, et al. Potential for elimination of folate and vitamin B_{12} deficiency in India using vitamin-fortified tea: a preliminary study. *BMJ Nutr Prev Health*. 2021;4:293-306.
6. Green R, Miller JW. Vitamin B12 deficiency. *Vitam Horm*. 2022;119:405-39.
7. Rustgi SD, Bijlani P, Shah SC. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: epidemiology, risk factors, and clinical management. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14 17562848211038771.
8. Kornerup LS, Hvas CL, Abild CB, et al. Early changes in vitamin B12 uptake and biomarker status following Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Clin Nutr*. 2019;38:906-11.
9. Sobczyńska-Malefora A, Delvin E, McCaddon A, et al. Vitamin B12 status in health and disease: a critical review. Diagnosis of deficiency and insufficiency—clinical and laboratory pitfalls. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2021;58:399-429.
10. Hildebrand LA, Dumas B, Milrod CJ, et al. Folate deficiency in an urban safety net population. *Am J Med*. 2021;134:1265-9.
11. Crider K, Qi Y, Yeung L, et al. Folic acid and the prevention of birth defects: 30 years of opportunity and controversies. *Annu Rev Nutr*. 2022;42:423-52.
12. Jarquin Campos A, Risch L, Nydegger U, et al. Diagnostic accuracy of holotranscobalamin, vitamin B12, methylmalonic acid, and homocysteine in detecting B12 deficiency in a large, mixed patient population. *Dis Markers*. 2020;2020:7468506.
13. Miller JW. Proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists, metformin, and vitamin B12 deficiency: clinical implications. *Adv Nutr*. 2018;9:511S-8S.
14. Bonev V, Wyatt M, Barton J, Leitch A. Severe length-dependent peripheral polyneuropath in a patient with subacute combined spinal cord degeneration secondary to recreational nitrous oxide abuse: a case report and literature review. *Clin Case Rep*. 2023;11:e6881.
15. Pezina-Cantú C, Gómez-De León A, Jaime-Perez JC, et al. Pernicious anaemia can be treated effectively with a single high dose of cobalamin. *Br J Haematol*. 2020;191:e97-e100.
16. Maruvada P, Stover PJ, Mason JB, et al. Knowledge gaps in understanding the metabolic and clinical effects of excess folates/folic acid: a summary, and perspectives, from an NIH workshop. *Am J Clin Nutr*. 2020;112:1390-403.
17. Andrès E, Zulfiqar AA, Vogel T. State of the art review: oral and nasal vitamin B12 therapy in the elderly. *QJM*. 2020;113:5-15.
18. Julian T, Syeed R, Glascow N, et al. B12 as a treatment for peripheral neuropathic pain: a systematic review. *Nutrients*. 2020;12:2221.
19. Bailey RL, Jun S, Murphy L, et al. High folic acid or folate combined with low vitamin B12 status: potential but inconsistent association with cognitive function in a nationally representative cross-sectional sample of US older adults participating in the NHANES. *Am J Clin Nutr*. 2020;112:1547-57.
20. Arendt JFH, Horváth-Puhó E, Sørensen HT, et al. Plasma vitamin B12 levels, high-dose vitamin B12 treatment, and risk of dementia. *J Alzheimers Dis*. 2021;79:1601-12.
21. Bjørklund G, Peana M, Dadar M, et al. The role of B vitamins in stroke prevention. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62:5462-75.
22. Lipari Pinto P, Florindo C, Janeiro P, et al. Acquired vitamin B12 deficiency in newborns: positive impact on newborn health through early detection. *Nutrients*. 2022;14:4397.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

permanente. Algunos pacientes desarrollan parestesias en los primeros días posteriores al aporte de cobalamina, que se resuelven si se sigue con el tratamiento.

Es importante confirmar el incremento del ácido metilmalónico o la homocisteína en un paciente que consulta sin anemia megaloblástica, dado que existe una probabilidad significativa de que el resultado bajo de cobalamina sea falso positivo en estos pacientes. La falta de mejoría o la progresión de los síntomas y signos neurológicos tras la reposición adecuada de la cobalamina demuestran que existe otra causa de estos síntomas. Algunas enfermedades, como la estenosis raquídea o la esclerosis múltiple, no responderán al aporte de cobalamina, y el retraso del diagnóstico durante un tratamiento inútil con cobalamina puede producir daños a los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Wang H, Li L, Qin LL, et al. Oral vitamin B_{12} versus intramuscular vitamin B_{12} for vitamin B_{12} deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3 CD004655.

A2. Sanz-Cuesta T, Escortell-Mayor E, Cura-Gonzalez I, et al. Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for vitamin B12 deficiency in primary care: a pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB12). *BMJ Open*. 2020;10 e033687.

A3. Markun S, Gravestock I, Jäger L, et al. Effects of vitamin B12 supplementation on cognitive function, depressive symptoms, and fatigue: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Nutrients*. 2021;13:923.

A4. Li Y, Huang T, Zheng Y, et al. Folic acid supplementation and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2016;5 e003768.

A5. Huo Y, Li J, Qin X, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:1325-35.

A6. Kotwal J, Kotwal A, Bhalla S, et al. Effectiveness of homocysteine lowering vitamins in prevention of thrombotic tendency at high altitude area: a randomized field trial. *Thromb Res*. 2015;136:758-62.

A7. Siebert AK, Obeid R, Weder S, et al. Vitamin B-12-fortified toothpaste improves vitamin status in vegans: a 12-wk randomized placebo-controlled study. *Am J Clin Nutr*. 2017;105:618-25.

A8. Centeno Tablante E, Pachón H, Guetterman HM, et al. Fortification of wheat and maize flour with folic acid for population health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7 CD012150.

151 ANEMIA APLÁSICA Y ESTADOS DE INSUFICIENCIA DE LA MÉDULA ÓSEA RELACIONADOS

AMY E. DEZERN Y ROBERT A. BRODSKY

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

ANEMIA APLÁSICA IDIOPÁTICA

DEFINICIÓN

La anemia aplásica idiopática es un trastorno de las células madre hematopoyéticas asociado a una marcada reducción de la celularidad de la médula y a una hematopoyesis notablemente disminuida. La disminución de la hematopoyesis puede afectar desproporcionadamente a menos estirpes en las fases iniciales, pero la anemia aplásica se asocia, en última instancia, a una hipoplasia trilineal.

EPIDEMIOLOGÍA

La anemia aplásica puede ser hereditaria o adquirida. La mayoría de los casos de anemia aplásica adquirida son idiopáticos, pero entre las afecciones causantes se incluyen las infecciones virales y los medicamentos (tabla 151-1).

La anemia aplásica es principalmente una enfermedad de niños y adultos jóvenes, con un segundo pico de incidencia observado en pacientes de 60 años o más. La anemia aplásica es poco frecuente en Europa occidental y EE. UU. (menos de dos casos por millón de habitantes y año). La incidencia de la anemia aplásica es mayor en Asia, de cinco a seis casos por millón de habitantes y año. La mayor incidencia en los países asiáticos se ha relacionado con factores medioambientales, como los productos químicos o las infecciones, más que con factores genéticos. Tanto los hombres como las mujeres se ven afectados por igual.

TABLA 151-1 CAUSAS PRIMARIAS Y SECUNDARIAS DE ANEMIA APLÁSICA ADQUIRIDA

PRIMARIAS
Anemia aplásica idiopática
Anemia aplásica asociada al embarazo
Síndrome de hemoglobinuria paroxística nocturna clásica (cap. 146)
SECUNDARIAS
Asociada a fármacos (e-tabla 151-1)
Yatrógena/citotóxica
Asociada a la radiación
Virus (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, hepatitis A, B o C)
Autoinmunitaria (hepatitis autoinmunitaria y pancitopenia de la enfermedad autoinmunitaria)

BIOPATOLOGÍA

Se cree que la anemia aplásica adquirida es el resultado de un ataque autoinmunitario dirigido contra las células progenitoras hematopoyéticas (cap. 142). El ataque inmunitario está dirigido principalmente por los linfocitos T citotóxicos, que se dirigen frente a las células madre hematopoyéticas y provocan la apoptosis, lo que conduce al fracaso hematopoyético.[1,2]

La anemia aplásica se asocia con mayor frecuencia a una citogenética normal. Un cariotipo anormal en un paciente con una médula hipocelular es más compatible con un diagnóstico de síndrome mielodisplásico (cap. 167), aunque las anomalías cromosómicas, como la trisomía 8 o la deleción 13q, pueden seguir siendo consistentes con un diagnóstico de anemia aplásica.

La anemia aplásica adquirida carece generalmente de mutaciones germinales, mientras que las formas hereditarias están impulsadas por una mutación germinal.[3] Alrededor del 60 al 70% de los pacientes con anemia aplásica idiopática demuestran clonalidad adquirida en el momento del diagnóstico en la secuenciación sensible de nueva generación y en el cariotipo basado en matrices mediante hibridación genómica comparativa. Los clones suelen permanecer a pesar de otros tratamientos distintos del trasplante de células madre hematopoyéticas, y con frecuencia son el origen de la recaída y/o la progresión.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la presentación inicial, muchos pacientes con anemia aplásica manifiestan síntomas de anemia, como fatiga, debilidad, palidez y dolores de cabeza. La trombocitopenia grave (cap. 158) provoca petequias de la piel y las mucosas, epistaxis y/o hemorragias de las encías. También pueden observarse fiebre e infecciones en presencia de neutropenia (cap. 153). Sin embargo, algunos pacientes son identificados más pronto en el curso de la enfermedad debido a las citopenias detectadas en las pruebas de laboratorio rutinarias antes de que presenten síntomas o signos de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de anemia aplásica requiere una médula ósea con < 25% de la celularidad normal o una médula ósea con < 50% de celularidad normal en la que menos del 30% de las células sean hematopoyéticas. La celularidad suele estar profundamente disminuida (< 10%; fig. 151-1), pero pueden observarse pequeños islotes de hematopoyesis. Los aspirados de médula en la anemia aplásica no muestran cambios displásicos manifiestos y las formas blásticas no están aumentadas. La sangre periférica en la anemia aplásica muestra pancitopenia con una linfocitosis relativa, pero, por lo demás, es anodina.

La anemia aplásica idiopática es un diagnóstico de exclusión y ninguna prueba puede distinguir de forma consistente la anemia aplásica de otras causas de insuficiencia de la médula ósea. Sin embargo, las preguntas exhaustivas sobre la anamnesis, los hallazgos en la exploración física y los diagnósticos analíticos pueden ayudar a determinar la causa del fallo de la médula ósea (tabla 151-2). Deben descartarse las formas congénitas, especialmente en los pacientes más jóvenes, antes de establecer un diagnóstico de anemia aplásica adquirida.[4] La anemia aplásica debe diferenciarse del síndrome mielodisplásico hipoplásico (cap. 167), en el que el espectro mutacional se solapa con la anemia aplásica, así como de los trastornos hereditarios de insuficiencia de la médula ósea para los que las presentaciones fenotípicas podrían ser indiscernibles.

La anemia aplásica se clasifica, además, por la gravedad de la depresión de los recuentos sanguíneos periféricos. La *anemia aplásica grave* se define por la depresión de los recuentos sanguíneos que afectan al menos a dos estirpes hematopoyéticas (es decir, un recuento absoluto de reticulocitos < 60.000/µl, un recuento absoluto de neutrófilos < 500/µl o un recuento de plaquetas < 2.000/µl) y una hipocelularidad de la médula ósea (< 30%, excluidos los linfocitos). La *anemia aplásica muy grave* presenta un recuento absoluto de neutrófilos < 200/µl, mientras que la *anemia aplásica moderada* se caracteriza por una depresión de los recuentos sanguíneos que no cumple la definición de enfermedad grave (tabla 151-3).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 151-1 FÁRMACOS Y TOXINAS ASOCIADOS A LA ANEMIA APLÁSICA

DOSIS DEPENDIENTES

Agentes antineoplásicos
Antimetabolitos
Agentes alquilantes y entrecruzantes
Antibióticos citotóxicos
Alcaloides vegetales
Inhibidores de la topoisomerasa

Agentes antimicrobianos
Cloranfenicol, dapsona, fluorocitosina

Agentes antiinflamatorios y antirreumáticos
Colchicina, alopurinol

Insecticidas
Clordano, clorofenotano (DDT), lindano, paratión

Otros productos químicos
Benceno
Productos químicos que contienen benceno: queroseno, clorofenoles, tetracloruro de carbono

DOSIS INDEPENDIENTES
Idiosincrásicos, probablemente inmunomediados

Antimicrobianos
Cloranfenicol, dapsona, sulfonamidas, tetraciclina, meticilina, anfotericina, quinacrina, cloroquina, pirimetamina

Anticonvulsivantes
Hidantoínas, carbamacepina, fenacemida, primidona, etosuximida

Antiinflamatorios
Fenilbutazona, indometacina, ibuprofeno, oxifenbutazona, sulindaco, naproxeno, dipirona, piroxicam

Antiarrítmicos
Quinidina, tocainida, procainamida

Metales
Oro, arsénico, mercurio, bismuto

Antihistamínicos
Cimetidina, ranitidina, clorfeniramina, pirilamina, tripelenamina

Diuréticos
Acetazolamida, furosemida, clorotiacida, metazolamida

Hipoglucemiantes
Clorpropamida, tolbutamida

Antitiroideos
Propiltiouracilo, perclorato potásico, metiltiouracilo, metimazol, carbimazol

Antihipertensivos
Metildopa, enalapril, captopril

Sedantes
Clordiacepóxido, clorpromacina, meprobamato, proclorperacina

Tomado de Bagby GC. Aplastic anemia and related bone marrow failure states. In: Goldman L, Schafer AI. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

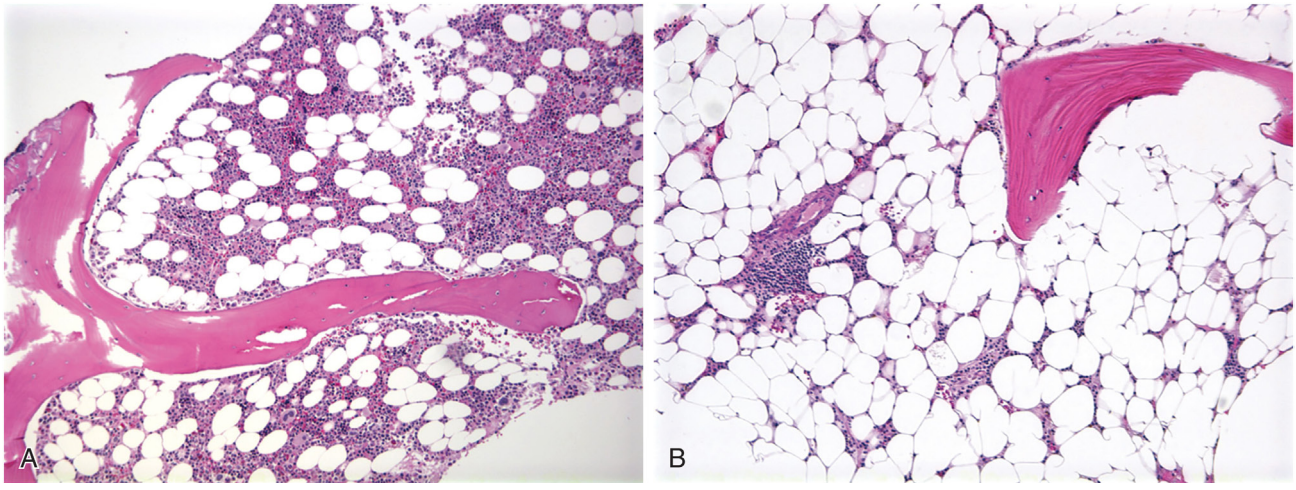

FIGURA 151-1. **Dos muestras de biopsia de médula ósea de diferentes pacientes. A.** En esta muestra, de una persona sana, se observan abundantes células hematopoyéticas, con precursores mieloides y eritroides, así como megacariocitos de aspecto normal. **B.** En esta muestra, de un paciente con una anemia aplásica grave, se observan pocas células hematopoyéticas, y las que pueden verse (un pequeño nido) corresponden a linfocitos. Se suelen detectar algunas células linfoides y es probable que desempeñen un papel fisiopatológico destacado en muchos casos de anemia aplásica adquirida, un trastorno que en la mayoría de los casos está mediado por mecanismos inmunitarios. (Por cortesía del Dr. Ken Gatter, Oregon Health and Science University.)

TRATAMIENTO

El tratamiento definitivo con tratamientos inmunosupresores o trasplante alógeno de células madre hematopoyéticas (cap. 163) es necesario para los pacientes con anemia aplásica grave o muy grave, pero no existe un tratamiento estándar para la anemia aplásica moderada. La edad más temprana (normalmente edad < 40 años) y la presencia de un hermano donante compatible favorecen el uso del trasplante alógeno de células madre hematopoyéticas, mientras que la edad más avanzada (edad > 40 años) y la ausencia de un hermano donante compatible suelen favorecer el uso del tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, el trasplante de células madre hematopoyéticas de donantes haploidénticos o no emparentados se utiliza cada vez más como tratamiento de primera línea para niños y adultos jóvenes.

Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)

Los adolescentes y adultos jóvenes que cumplan los criterios de enfermedad grave y que dispongan de un hermano donante con compatibilidad HLA deben proceder directamente al trasplante de células madre hematopoyéticas (cap. 163).[5] Los factores predictivos de la supervivencia tras un trasplante de células madre hematopoyéticas incluyen un donante hermano compatible, una edad del receptor < 16 años, un trasplante precoz en las 12 semanas siguientes al diagnóstico y un régimen de acondicionamiento sin radiación. En comparación con la terapia inmunosupresora estándar, el trasplante de células madre hematopoyéticas reduce notablemente el riesgo de recaída y mitiga el riesgo de desarrollo posterior de secuelas como la mielodisplasia, la leucemia mieloide aguda o la hemoglobinuria paroxística nocturna clásica. Con unos resultados cada vez mejores con el trasplante de células madre hematopoyéticas haploidénticas,[6] así como de donantes no emparentados, cada vez más pacientes reciben un trasplante de células madre hematopoyéticas para la anemia aplásica (fig. 151-2).

Tratamiento inmunosupresor

El tratamiento inmunosupresor suele ser el tratamiento de primera línea para los adolescentes y adultos jóvenes que padecen una anemia aplásica grave y que no tienen hermanos donantes compatibles, así como para los adultos médicamente aptos (mayores de 40 años). El tratamiento inmunosupresor suele utilizar una combinación de globulina antitimocítica (ATG), ciclosporina (de 12 a 15 mg/kg en dosis divididas dos veces al día) y eltrombopag[7] (un agonista del receptor de trombopoyetina a 150 mg diarios) en adultos. De los dos preparados de ATG utilizados habitualmente en la práctica clínica, la ATG de caballo (40 mg/kg/día durante 4 días) parece ser superior en el tratamiento de primera línea de la anemia aplásica grave.[A1] El eltrombopag aumenta las tasas de respuesta aproximadamente en un 20% en comparación con la ATG y la ciclosporina solas.[A2] También se administran corticoesteroides durante las primeras 2 semanas bajo supervisión experta para prevenir la enfermedad del suero.

Cuidados generales

Los cuidados de soporte a largo plazo son imprescindibles para los pacientes que padecen una anemia aplásica. La colocación de un catéter venoso central debe considerarse seriamente en todos los pacientes, dada la frecuencia de flebotomía, transfusiones y administración de medicamentos terapéuticos. Los pacientes con citopenias graves requieren un apoyo frecuente y a veces urgente con hemoderivados. Los hemoderivados deben irradiarse (para prevenir la enfermedad del injerto contra el huésped asociada a la transfusión) y reducirse los leucocitos (para prevenir la aloinmunización y reducir la incidencia de infecciones por citomegalovirus; cap. 162).

Las infecciones fúngicas y bacterianas son una causa importante de muerte en pacientes con anemia aplásica grave, pero una infección fúngica activa no debe retrasar un tratamiento más definitivo, como el tratamiento inmunosupresor o el trasplante de células madre hematopoyéticas. Los enfoques de la terapia antibiótica profiláctica varían según las instituciones, pero añadir el factor estimulante de colonias de granulocitos profiláctico a la terapia inmunosupresora no tiene un valor incremental.[A3]

Anemia aplásica durante el embarazo

La anemia aplásica puede presentarse raramente durante el embarazo. La remisión espontánea puede producirse en un 25-30% de las pacientes, a menudo tras el nacimiento o la interrupción del embarazo. Las pacientes embarazadas pueden ser seguidas con cuidados de apoyo estrictos, o puede considerarse el uso de ciclosporina. Las complicaciones parecen ser más probables en las pacientes embarazadas que tienen un recuento bajo de plaquetas y hemoglobinuria paroxística nocturna asociada (cap. 146).

PRONÓSTICO

La frecuencia de respuesta hematopoyética tras el tratamiento inmunosupresor es de alrededor del 70 al 80%, y la probabilidad de supervivencia a los 5 años oscila entre el 60 y el 85%. Los pacientes tratados con ATG de caballo más ciclosporina pueden tener una supervivencia global de alrededor del 60% a los 15 años, pero la supervivencia libre de fracaso (supervivencia sin recaída ni enfermedad clonal secundaria más allá de los 10 años) tras el tratamiento inmunosupresor es inferior al 50%. Los resultados de supervivencia siguen mejorando para el trasplante de células madre hematopoyéticas de donantes alternativos y el trasplante haploidéntico con ciclofosfamida postrasplante representa una posible cura en pacientes que padecen anemia aplásica grave.

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

La hemoglobinuria paroxística nocturna es un trastorno clonal poco frecuente en el que la activación del complemento provoca anemia hemolítica y, en ocasiones, insuficiencia de la médula ósea. Se observa un clon de células de hemoglobinuria paroxística nocturna al menos en el 50% de los pacientes con una anemia aplásica verdadera. La hemoglobinuria paroxística nocturna clásica se trata en el capítulo 146.

LEUCEMIA DE LINFOCITOS GRANDES GRANULARES

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La leucemia de linfocitos granulares grandes es un trastorno linfoide clonal caracterizado por una linfocitosis periférica de linfocitos T citotóxicos con citopenias concomitantes. Aunque un aumento del número de linfocitos granulares grandes puede asociarse a otras entidades, como la anemia aplásica o el síndrome mielodisplásico, la leucemia de linfocitos grandes granulares es una entidad clínica distinta.

Hombres y mujeres se ven afectados por igual. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 60 años, y es muy rara su aparición en niños más pequeños. La incidencia estimada de la leucemia de linfocitos grandes granulares en EE. UU. es de 1 por cada 10.000.000 de individuos. La leucemia de linfocitos grandes granulares se asocia al síndrome mielodisplásico (cap. 167) aproximadamente en el 10% de los casos.

TABLA 151-2 EVALUACIÓN CONVENCIONAL DE UN PACIENTE CON SOSPECHA DE ANEMIA APLÁSICA PARA DESCARTAR EL RIESGO DE TRASTORNOS HEREDITARIOS

EVALUACIÓN	PROPÓSITO
ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA	
Hematológicas: Citopenia(s) o macrocitosis de larga evolución Citopenia(s) inexplicable(s) o macrocitosis, anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda en uno o más pariente(s) cercano(s)	Podría sugerir un trastorno hereditario de insuficiencia de la médula ósea debido a la identificación de citopenias a una edad temprana
Congénitas: Talla baja, malformaciones físicas (especialmente del pulgar o del radio radial, cardíacas o renales)	Anemia de Fanconi o disqueratosis congénita o síndrome de trombocitopenia-ausencia de radio
Enfermedades inmunitarias/infecciosas: Infecciones graves, recidivantes o atípicas (p. ej., micobacterianas, virales, fúngicas)	Podría sugerir una deficiencia de GATA2
Dermatológicas: Canas antes de los 25 años Leucoplasia o displasia ungueal Pigmentación cutánea reticulada, manchas café con leche	Podría sugerir disqueratosis congénita u otro síndrome de telómeros cortos
Pulmonares: Fibrosis pulmonar y/o enfisema de aparición temprana, proteinosis alveolar pulmonar, infección fúngica o micobacteriana	Podría sugerir disqueratosis congénita, otro síndrome de telómeros cortos o deficiencia de GATA2
Abdominales: Insuficiencia pancreática, fibrosis hepática, anomalía o ectopia renal	Podría sugerir disqueratosis congénita, otro síndrome de telómeros cortos o anemia de Diamond-Blackfan
Oncológicas: Carcinoma epidermoide de cabeza, cuello o anogenital, o cáncer digestivo de aparición temprana, o cánceres múltiples en el paciente o en familiares cercanos	Podría sugerir un síndrome de telómeros cortos
PRUEBAS ANALÍTICAS	
Hemograma completo con diferencial y revisión del frotis sanguíneo	Evaluar la gravedad de las citopenias y plantear etiologías alternativas
Recuento de reticulocitos	Evaluar la respuesta de la médula a la anemia y utilizarla para determinar la gravedad de la anemia aplásica
Hemoglobina F%	Unas concentraciones elevadas pueden indicar un trastorno hereditario de insuficiencia de la médula ósea
Concentraciones de vitamina B_{12}, folato, cobre, cinc, ferritina	Descartar las deficiencias de vitaminas o minerales como causa o factor contribuyente a las citopenias
Serologías de hepatitis A/B/C, virus de Epstein-Barr, parvovirus y citomegalovirus	Descartar las enfermedades infecciosas que contribuyen a las citopenias e identificar las necesidades de cogestión durante el tratamiento y el trasplante
LDH, haptoglobina	Descartar un componente hemolítico de la anemia
Clon de hemoglobina paroxística nocturna	Valorar la presencia o ausencia de expresión de proteínas ancladas a GPI; la presencia sugiere una enfermedad adquirida más que hereditaria
Anticuerpos antinucleares (más anti-ADN de doble cadena si son positivos)	Evaluar la presencia de lupus eritematoso sistémico
Cuantificación de las inmunoglobulinas A, G, M	Evaluar deficiencias inmunitarias adicionales
Citometría de flujo para evaluar el número de linfocitos B, linfocitos T y células citolíticas naturales	Evaluar deficiencias inmunitarias adicionales
Medición de la longitud de los telómeros de los linfocitos de sangre periférica mediante hibridación fluorescente *in situ*	Si la longitud de los telómeros es < percentil 1, el paciente puede tener un síndrome de telómeros cortos y correr el riesgo de una mayor toxicidad relacionada con el trasplante con los regímenes preparatorios estándar
Análisis de rotura cromosómica en sangre periférica	Si la prueba es positiva y concuerda con un diagnóstico de anemia de Fanconi, deberá utilizarse un régimen específico para la anemia de Fanconi y el paciente correrá un mayor riesgo de toxicidad relacionada con el trasplante
Aspirado y biopsia de médula ósea	Evaluar la celularidad, las reservas de hierro y la fibrosis reticulínica; descartar otras patologías de la médula ósea
Cariotipado convencional	Examinar los cromosomas de una muestra de células para identificar problemas genéticos (adquiridos o heredados) como causa de las citopenias
Tipificación HLA	Determinar el perfil HLA para la búsqueda de donantes de células madre
Secuenciación genética de neoplasias mieloides a partir de sangre periférica o médula ósea	Evaluar la presencia de mutaciones en genes mutados de forma recurrente en la anemia aplásica (p. ej., *PIGA, BCOR, BCORL1*) y/o el síndrome mielodisplásico (p. ej., mutaciones epigenéticas, *TP53*)
Secuenciación del panel de genes para la insuficiencia hereditaria de la médula ósea	Evaluar la presencia de múltiples trastornos hereditarios de insuficiencia de la médula ósea (e-tabla 151-2) a la vez. También está justificado realizar pruebas universales a los pacientes jóvenes
Adenosina desaminasa eritrocítica	Detección de la anemia de Diamond-Blackfan

GPI, glucosilfosfatidilinositol; HLA, antígeno leucocítico humano; LDH, lactato deshidrogenasa.
Modificado de DeZern AE, Churpek JE. Approach to the diagnosis of aplastic anemia. *Blood Adv.* 2021;5:2660-2671.

BIOPATOLOGÍA

El mecanismo exacto que subyace al desarrollo de la leucemia de linfocitos grandes granulares no se conoce por completo. La hipótesis principal es la adquisición de anomalías en las vías que mejoran la supervivencia, ya que los linfocitos grandes granulares normales sufren una apoptosis más rápida, mientras que los linfocitos neoplásicos parecen sufrir una apoptosis reducida. Las mutaciones en *STAT3* aumentan en pacientes con leucemia de linfocitos grandes granulares, pero estas mutaciones también se detectan cuando la anemia aplásica, el síndrome mielodisplásico o la aplasia pura de eritrocitos se asocian a linfocitos grandes granulares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes suelen presentar neutropenia asintomática (cap. 153) con o sin anemia concomitante en la evaluación analítica, pero algunos pacientes presentan síntomas relacionados con citopenias. La leucemia de linfocitos grandes granulares es también

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 151-2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DISTINTIVAS DE LOS SÍNDROMES HEREDITARIOS DE INSUFICIENCIA DE LA MÉDULA ÓSEA QUE PUEDEN DIAGNOSTICARSE INICIALMENTE EN LA EDAD ADULTA

CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS	ANEMIA DE FANCONI	SÍNDROMES DE TELÓMEROS CORTOS (DISQUERATOSIS CONGÉNITA)	ANEMIA DE DIAMOND-BLACKFAN
Anamnesis	Malformaciones esqueléticas y renales, bajo peso al nacer, pancitopenia, familiar con insuficiencia de médula ósea, mielodisplasia, leucemia mieloide aguda o carcinoma epidermoide a una edad temprana Familiar con anemia de Fanconi	Retraso del crecimiento intrauterino, retraso del desarrollo y baja estatura Antecedentes familiares de mielodisplasia, leucemia mieloide aguda, insuficiencia medular, uñas de manos o pies anormales, leucoplasia, cáncer de cabeza y cuello o fibrosis pulmonar	Bajo peso al nacer, malformaciones congénitas de los brazos y los pulgares
Exploración física	Malformaciones del pulgar y radiales, lesiones cutáneas hiperpigmentadas (manchas café con leche), talla baja, mielodisplasia, leucemia mieloide aguda, carcinoma epidermoide a edad temprana, malformaciones renales y cardíacas, microcefalia, hipogonadismo Si las manifestaciones físicas son leves, es posible que este síndrome no se reconozca hasta la edad adulta	Pigmentación cutánea reticular, distrofia de las uñas de las manos y los pies, encanecimiento prematuro del pelo, alopecia, talla baja, leucoplasia oral, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, fibrosis pulmonar, osteopenia, hipogonadismo	Pulgares trifalángicos, talla baja, malformaciones de los brazos
Genes inactivados y (sinónimos)	*FANCA,* FANCC,* FANCG,* FANCB, FANCD1 (BRCA2), FANCD2, FANCE, FANCF, FANCI, FANCJ (BRIP1), FANCL, FANCM, FANCN (PALB2), FANCO (RAD51C), FANCP (SLX4), FANCQ (ERCC4), FANCR (RAD51), FANCS (BRCA1), FANCT (UBE2T), FANCU (XRCC2), FANCV (REV7)* Estos genes codifican proteínas conocidas por proteger el genoma de daños excesivos inducidos por agentes químicos entrecruzantes	*DKC1,† TERC,† TERT,† TINF2,† NOLA2 (NHP2), NOLA3 (NOP10) WRAPS3, STN1, NAF1, PARN, CTC1, ACD, RTEL1, POT1* Estos genes codifican proteínas con una función conocida de mantenimiento de los telómeros	Genes ribosómicos *RPS19,† RPL11,† RPS26,‡ RPS10,‡ RPS35a,‡ RPS24,‡ RPS7, RPS17, RPL5, RPS20, RPS27, RPS28, RPS29, RPL15, RPL17, RPL26, RPL27, RPL31* Mutaciones de genes no ribosómicos *GATA1, TSR2*
Pruebas de detección selectiva y diagnóstico	1. Prueba de rotura cromosómica inducida por mitomicina C o diepoxibutano, utilizando fibroblastos cutáneos o linfocitos de sangre periférica 2. Secuenciación génica	1. Análisis cuantitativo de la longitud de los telómeros («FISH de flujo») en los linfocitos 2. Secuenciación génica	*Nota:* el fallo eritroide aislado es más frecuente que la anemia aplásica pancitopénica 1. No hay pruebas de detección, aunque la ADA sérica suele estar elevada 2. Secuenciación génica

*Las mutaciones de estos genes son responsables del 85% de los casos.
†Las mutaciones de estos genes son responsables del 40-45% de los casos. Los 14 genes identificados hasta la fecha corresponden al 70% de los pacientes con disqueratosis congénita diagnosticada clínicamente.
‡Las mutaciones de estos genes son responsables del 40-45% de los casos.
ADA, adenosina desaminasa; FISH, hibridación fluorescente *in situ*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 151-3 CRITERIOS DE CAMITTA PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA ANEMIA APLÁSICA

CITOPENIAS DE SANGRE PERIFÉRICA	ANEMIA APLÁSICA NO GRAVE (MODERADA)*	ANEMIA APLÁSICA GRAVE†	ANEMIA APLÁSICA MUY GRAVE‡
Celularidad de la médula ósea	< 25%	< 25%	< 25%
Recuento absoluto de neutrófilos		< 500/µl	< 200/µl
Recuento de plaquetas		< 20.000/µl	
Recuento de reticulocitos		< 1,0% corregido o < 60.000/µl	

*No cumple los criterios de enfermedad grave.
†2 cualquiera de 3.
‡Cumple los criterios de enfermedad grave más un recuento absoluto de neutrófilos inferior (< 200/µl).

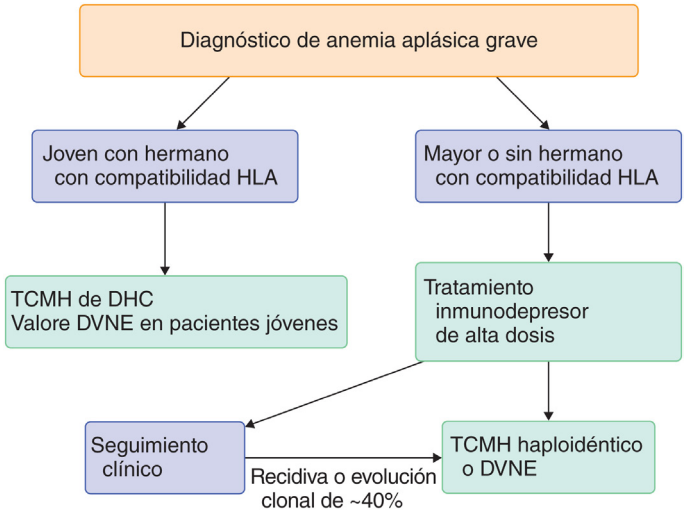

FIGURA 151-2. Consideraciones terapéuticas para la anemia aplásica grave. DHC, donante hermano compatible; DVNE, donante vivo no emparentado; Haplo, haploidéntico; HLA, antígeno leucocítico humano; TCMH, trasplante de células madre hematopoyéticas.

la causa más frecuente de aplasia pura de eritrocitos en adultos. La esplenomegalia (cap. 154), que es un hallazgo común en la exploración física, se observa en el 25-50% de los casos y se asocia clásicamente a la artritis reumatoide (cap. 243) en los hombres.

DIAGNÓSTICO

Ninguna prueba analítica por sí sola es diagnóstica de la leucemia linfocítica granular. Sin embargo, en el contexto clínico adecuado, una combinación de histomorfología y citometría de flujo con estudios de diagnóstico molecular es suficiente para el diagnóstico.[8]

La sangre periférica muestra a menudo neutropenia con una linfocitosis relativa. Los linfocitos granulares grandes con citoplasma pálido relativamente abundante, gránulos eosinofílicos dispersos, cromatina madura y bordes nucleares lisos (fig. 151-3) se observan mejor en la sangre periférica que en una muestra de médula ósea.

Sin embargo, los linfocitos grandes granulares pueden aumentar no solo en la verdadera leucemia de linfocitos grandes granulares, sino también en afecciones reactivas, otras afecciones de insuficiencia de la médula ósea no neoplásicas y neoplasias hematológicas malignas. Distinguir la verdadera leucemia de linfocitos granulares de estas afecciones puede ser un reto. Los linfocitos grandes granulares también suelen aumentar transitoriamente en pacientes con infecciones virales e incluso pueden aumentar en individuos con recuentos normales de leucocitos. En comparación, los linfocitos T citotóxicos están elevados durante más de 6 meses en la sangre periférica y el aumento no es atribuible a ninguna otra causa. Como resultado, la citometría de flujo es fundamental para el diagnóstico y revelará un perfil inmunofenotípico indicativo de un linfocito T citotóxico activado (p. ej., $CD3^{+}$, receptor de linfocitos T [TCR] $\alpha\beta^{+}$, $CD57^{+}$, $CD4^{-}$, $CD5^{dim}$, $CD8^{+}$, $CD16^{+}$, $CD27^{-}$, $CD28^{-}$). La demostración de reordenamientos genéticos clonales de linfocitos T también es una parte importante de la evaluación diagnóstica.

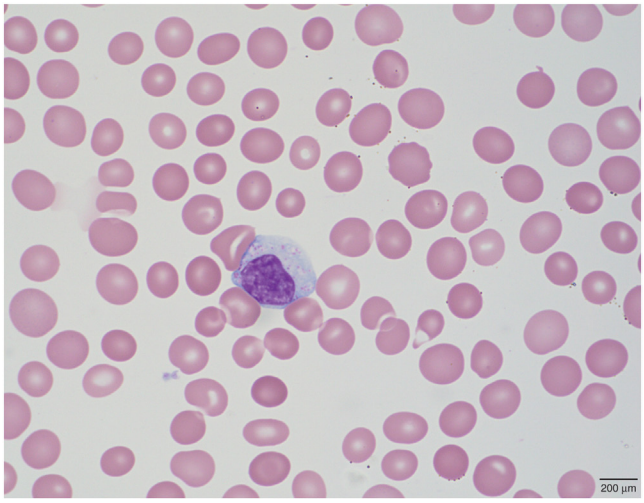

FIGURA 151-3. Linfocito granular grande. (Por cortesía de Rena Xian, MD, PhD.)

TRATAMIENTO

Los pacientes asintomáticos se deben observar con hemogramas rutinarios y seguimiento clínico, pero el tratamiento está indicado si los pacientes son sintomáticos por citopenias graves, infecciones de repetición, síntomas constitucionales o esplenomegalia problemática (cap. 154). Los tratamientos utilizados habitualmente bajo supervisión experta incluyen el metotrexato, la ciclofosfamida, la ciclosporina y el alemtuzumab.[9] Los pacientes suelen recibir varios tratamientos secuenciales, porque la enfermedad suele recidivar.

Cuando la leucemia de linfocitos granulares se asocia a un síndrome mielodisplásico (cap. 167), debe considerarse un fenómeno paraneoplásico; el tratamiento debe centrarse en el síndrome mielodisplásico subyacente. Lo contrario ocurre con la aplasia pura de eritrocitos asociada a la leucemia de linfocitos granulares, que suele ser más inmunorreactiva que la aplasia pura de eritrocitos por otras causas.

PRONÓSTICO

La mayoría de los casos de leucemia de linfocitos granulares siguen un curso crónico. El pronóstico varía en función de la respuesta al tratamiento inmunosupresor, así como de cualquier afección subyacente, como el síndrome mielodisplásico.

APLASIA PURA DE ERITROCITOS

La aplasia pura de eritrocitos es un síndrome caracterizado por una anemia normocítica normocrómica grave (cap. 144); reticulocitopenia, y ausencia de eritroblastos en una médula ósea por lo demás normal. La aplasia pura de eritrocitos se clasifica según la evolución clínica (aguda o crónica) y la etiología subyacente (idiopática o secundaria).

BIOPATOLOGÍA

Aunque la aplasia pura de eritrocitos tiene numerosas causas, se cree que la etiología subyacente es inmunomediada.[10] La aplasia pura de eritrocitos puede representar un trastorno hematológico primario cuando no existe otra enfermedad o puede desarrollarse de forma secundaria a una infección por parvovirus (cap. 342), una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, una enfermedad del colágeno vascular, una leucemia, un linfoma, un timoma, tumores sólidos, un tratamiento con eritropoyetina humana recombinante u otros fármacos, un trasplante de células madre hematopoyéticas ABO incompatible y un embarazo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La forma adquirida de la aplasia pura de eritrocitos se presenta como una enfermedad aguda autolimitada, que se observa predominantemente en niños, o como una enfermedad crónica, que se observa con más frecuencia en adultos. En estos, la aplasia pura de eritrocitos debuta como una anemia aislada con recuentos normales (o ligeramente bajos) de leucocitos y plaquetas. Puede observarse un aumento del número de linfocitos grandes granulares.

DIAGNÓSTICO

La evaluación de las posibles causas de la aplasia pura de eritrocitos incluye la valoración de antecedentes de consumo de drogas, exposición a toxinas o infecciones; anomalías en la función hepática y renal; examen inmunológico para detectar autoanticuerpos; estudios virológicos para detectar ADN de parvovirus B19, especialmente en pacientes con inmunodeficiencia y/o anemia hemolítica, y tomografía computarizada para valorar

la presencia de un timoma. También debe realizarse una citometría de flujo en sangre periférica para cuantificar la concentración de linfocitos granulocíticos grandes.

Sin embargo, el diagnóstico de aplasia pura de eritrocitos requiere una biopsia de médula ósea y suele ser un diagnóstico de exclusión. Las biopsias de médula ósea muestran una médula normal a hipocelular con precursores eritroides ausentes o casi ausentes. Los ensayos de formación de colonias específicos para unidades formadoras de estallidos eritroides pueden ser informativos. En la aplasia pura de eritrocitos suele observarse un aumento del crecimiento de los ensayos de formación de colonias, en consonancia con la naturaleza inmunomediada de este trastorno, y un mayor crecimiento se correlaciona con una respuesta positiva al tratamiento inmunosupresor.

TRATAMIENTO

Durante la evaluación inicial pueden administrarse transfusiones de eritrocitos si son necesarias. Dado que aproximadamente el 10% de los pacientes que padecen una aplasia pura de eritrocitos primaria idiopática tendrán una enfermedad autolimitada, pueden retrasarse otros tratamientos durante aproximadamente 1 mes mientras se observan signos de recuperación de la eritropoyesis.

La inmunosupresión es el pilar del tratamiento de la aplasia pura de eritrocitos persistente.[11] Los corticoesteroides (p. ej., prednisona de 20 a 60 mg) consiguen una tasa de respuesta de aproximadamente el 75%, pero se producen recaídas hasta en el 80% de los pacientes cuando se disminuye la dosis durante los 24 meses posteriores a la remisión. La ciclosporina bajo supervisión experta produce una tasa de respuesta global de alrededor del 65%, pero muchos pacientes no permanecen en remisión cuando se interrumpe la ciclosporina. La ciclofosfamida puede proporcionar una tasa de respuesta global del 40 al 60% tras aproximadamente 11-12 semanas de tratamiento.

En el caso de las aplasias de eritrocitos puras secundarias, la eliminación del factor desencadenante es fundamental. La aplasia pura de eritrocitos secundaria al parvovirus B19 puede tratarse con inmunoglobulina intravenosa bajo supervisión experta. Alrededor del 25 al 30% de las causas de aplasia pura de eritrocitos asociada a timoma muestran una respuesta hematológica tras la resección quirúrgica.

PRONÓSTICO

Dependiendo de la causa, el curso puede ser agudo y autolimitado o crónico con raras remisiones espontáneas. En los pacientes que presentan remisiones espontáneas no se requiere ningún tratamiento específico aparte de la transfusión para la anemia sintomática y el cese de los posibles fármacos causantes. En el caso de la aplasia crónica adquirida de eritrocitos puros pueden alcanzarse remisiones con tratamiento, pero la aplasia suele reaparecer cuando se interrumpe el tratamiento.

SÍNDROMES HEREDITARIOS DE INSUFICIENCIA DE LA MÉDULA ÓSEA

Los síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea son trastornos heterogéneos en los que existe al menos una citopenia clínicamente significativa.[12] Muchos de los síndromes hereditarios de insuficiencia de la médula ósea se asocian a hallazgos físicos característicos, así como a un riesgo notablemente mayor de neoplasias tanto sólidas como hematológicas.

ANEMIA DE FANCONI

La anemia de Fanconi es un trastorno genético que se manifiesta con anomalías del desarrollo, insuficiencia progresiva de la médula ósea y un mayor riesgo de desarrollar tanto neoplasias hematológicas como carcinomas de cabeza, cuello y región anogenital a una edad relativamente temprana. La gran mayoría de las familias con anemia de Fanconi presentan una herencia autosómica recesiva, pero alrededor del 2% de los casos son recesivos ligados al cromosoma X. La incidencia de la anemia de Fanconi oscila entre 1/200.000 y 400.000 en la mayoría de las poblaciones, pero es mayor en los judíos asquenazíes (alrededor de 1/30.000) y los afrikáners de Sudáfrica (alrededor de 1/22.000). La mayoría de los pacientes son diagnosticados en la primera década de vida, aunque algunos casos con fenotipos más leves se presentan más tarde. Las anomalías en al menos 23 genes que participan en una vía común de reparación del ADN denominada vía de la anemia de Fanconi pueden dar lugar a una reparación defectuosa del ADN, lo que, a su vez, conduce a un aumento de la frecuencia de mutaciones y a la oncogenia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La anemia de Fanconi es una enfermedad muy heterogénea, con diferentes mutaciones asociadas a distintos patrones de enfermedad y gravedad. En la exploración física, los pacientes con anemia de Fanconi muestran hallazgos físicos heterogéneos, pero característicos, como manchas café con leche, anomalías de los pulgares, malformación de las orejas y los ojos, talla baja, hipogonadismo y anomalías de los sistemas digestivo, genitourinario, cardiopulmonar y nervioso central. Los pacientes suelen presentar una macrocitosis inusual, y más tarde desarrollan pancitopenia, trombocitopenia y, en última instancia, insuficiencia de la médula ósea. El diagnóstico se basa en la fragilidad cromosómica de los linfocitos sanguíneos, especialmente tras la exposición a agentes alquilantes, diepoxibutano o mitomicina C.[13] A menudo se requieren fibroblastos cutáneos para un diagnóstico concluyente.

TRATAMIENTO

Aproximadamente el 50% de los pacientes con anemia de Fanconi responden inicialmente a los andrógenos bajo supervisión experta, pero el tratamiento androgénico tiene importantes efectos secundarios, como toxicidad hepática, acné y anomalías de comportamiento. El trasplante alógeno de células madre hematopoyéticas ofrece una cura potencial.

PRONÓSTICO

Los pacientes con recuentos sanguíneos bajos o anomalías citogenéticas en la médula tienen un pronóstico relativamente malo. Aproximadamente el 10% de los pacientes desarrollan una leucemia aguda a los 25 años (cap. 168) y el 5% desarrollan un síndrome mielodisplásico. Incluso después de un trasplante exitoso de células madre hematopoyéticas, los pacientes siguen teniendo un mayor riesgo de desarrollar tumores sólidos[14] y deben ser controlados regularmente.

DISQUERATOSIS CONGÉNITA Y SÍNDROMES DE TELÓMEROS CORTOS

Los telómeros, que son repeticiones en tándem TTAGGG en los extremos de los cromosomas eucariotas, protegen la integridad del material genético. Los telómeros disminuyen su longitud con la división celular. Cuando los telómeros se acortan demasiado, la inestabilidad genómica resultante permite un aumento de la frecuencia de mutaciones y predispone a la oncogenia. Actualmente se sabe que nueve proteínas participan en el mantenimiento de los telómeros y aproximadamente el 60% de los pacientes con disqueratosis congénita presentan una mutación en uno de estos genes.

La herencia de la disqueratosis congénita puede ser autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X, y algunos pacientes también presentan mutaciones *de novo* de la línea germinal. La mediana de edad en el momento del diagnóstico se sitúa en torno a los 15 años (rango de 0 a 75) y los hombres se ven afectados de forma desproporcionada, con una proporción hombre:mujer de aproximadamente 3:1.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La disqueratosis congénita se asocia con mayor frecuencia a una tríada de cambios característicos en la piel y las uñas, insuficiencia de la médula ósea y predisposición al desarrollo de cánceres, en particular carcinomas epidermoides de cabeza y cuello y de la región anogenital. Otros hallazgos clínicos pueden incluir encanecimiento prematuro, fibrosis pulmonar, talla baja, inmunodeficiencias, necrosis avascular del fémur o el húmero y cirrosis hepática. Los síndromes de telómeros cortos abarcan un espectro más amplio de trastornos con fallo de la médula y otras manifestaciones sistémicas.[15]

La médula ósea es inicialmente celular, pero las tres estirpes muestran una aplasia gradual. Los pacientes pueden evolucionar hasta desarrollar un síndrome mielodisplásico o una leucemia mieloide aguda. La verificación de telómeros acortados en los leucocitos evaluados por citometría de flujo con hibridación fluorescente *in situ* puede confirmar el diagnóstico.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El trasplante alógeno de células madre hematopoyéticas, que es la única opción curativa, debe ofrecerse si el recuento de plaquetas es de 3.000/µl, el recuento absoluto de neutrófilos es < 1.000/µl y la concentración de hemoglobina es < 8 g/dl. Sin un trasplante exitoso, la supervivencia media es de 30 años y la mayoría de las muertes están relacionadas con infecciones, hemorragias y neoplasias.[16]

ANEMIA DE DIAMOND-BLACKFAN

La anemia de Diamond-Blackfan es una rara anemia hipoplásica congénita que suele presentarse en los primeros años de la infancia. En los casos familiares, el patrón de herencia suele ser autosómico dominante, pero un número significativo de casos representan nuevas mutaciones.

La anemia de Diamond-Blackfan es una ribosomopatía y aproximadamente el 50% de los pacientes son portadores de mutaciones conocidas que provocan una función ribosómica defectuosa, especialmente mutaciones en el gen de la subunidad grande o pequeña *RPS19*. La enfermedad clínica está causada por una producción insuficiente de una proteína ribosómica particular (haploinsuficiencia).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes muy jóvenes presentan anemia y reticulocitopenia, con un aumento del volumen corpuscular medio, de la hemoglobina F y de la adenosina desaminasa de los eritrocitos. Los hallazgos hematológicos suelen ir acompañados de deformidades faciales (caracterizadas por una nariz corta con un puente nasal ancho, ojos muy separados

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Giudice V, Selleri C. Aplastic anemia: pathophysiology. *Semin Hematol*. 2022;59:13-20.
2. Nakao S. Diagnosis of immune pathophysiology in patients with bone marrow failure. *Int J Hematol*. 2023; [Epub ahead of print.].
3. Javan MR, Saki N, Moghimian-Boroujeni B. Aplastic anemia, cellular and molecular aspects. *Cell Biol Int*. 2021;2395-402.
4. DeZern AE, Churpek JE. Approach to the diagnosis of aplastic anemia. *Blood Adv*. 2021;5:2660-71.
5. Iftikhar R, Chaudhry QUN, Anwer F, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in aplastic anemia: current indications and transplant strategies. *Blood Rev*. 2021;47:100772.
6. DeZern AE, Eapen M, Wu J, et al. Haploidentical bone marrow transplantation in patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia in the USA (BMT CTN 1502): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2022;9:e641.
7. Zaimoku Y, Patel BA, Shalhoub R, et al. Predicting response of severe aplastic anemia to immunosuppression combined with eltrombopag. *Haematologica*. 2022;107:126-33.
8. Rahul E, Ningombam A, Acharya S, et al. Large granular lymphocytic leukemia: a brief review. *Am J Blood Res*. 2022;12:17-32.
9. Cheon H, Dziewulska KH, Moosic KB, et al. Advances in the diagnosis and treatment of large granular lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2020;15:103-12.
10. Niparuck P, Kanoksil W, Wacharapornin P, et al. Etiologies and treatment burden in adult patients with pure red cell aplasia: a single-center experience and review of literature. *Anemia*. 2020;2020:4812759.
11. Gurnari C, Maciejewski JP. How I manage acquired pure red cell aplasia in adults. *Blood*. 2021;137:2001-9.
12. Iolascon A, Andolfo I, Russo R. Congenital dyserythropoietic anemias. *Blood*. 2020;136:1274-83.
13. Moreno OM, Paredes AC, Suarez-Obando F, et al. An update on Fanconi anemia: clinical, cytogenetic and molecular approaches (review). *Biomed Rep*. 2021;15:74.
14. St. Martin E, Ferrer A, Mangaonkar AA, et al. Spectrum of hematological malignancies, clonal evolution and outcomes in 144 Mayo Clinic patients with germline predisposition syndromes. *Am J Hematol*. 2021;96:1450-60.
15. Schratz KE, Haley L, Danoff SK, et al. Cancer spectrum and outcomes in the Mendelian short telomere syndromes. *Blood*. 2020;135:1946-56.
16. Savage SA. Dyskeratosis congenita and telomere biology disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022;2022:637-48.
17. Da Costa L, Leblanc T, Mohandas N. Diamond-Blackfan anemia. *Blood*. 2020;136:1262-73.
18. Dokal I, Tummala H, Vulliamy T. Inherited bone marrow failure in the pediatric patient. *Blood*. 2022;140:556-70.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

y labio superior grueso), pulgares trifalángicos, microcefalia, cataratas congénitas, y malformaciones genitourinarias y cardíacas.

La médula ósea muestra una pérdida selectiva de precursores eritroides. La estirpe mieloide muestra una gama completa de maduración, y los megacariocitos son normales en número y morfología. El hallazgo de una concentración elevada de adenosina desaminasa en el suero es fuertemente sugestivo de esta enfermedad y el diagnóstico genético suele poder realizarse con un panel para la anemia de Diamond-Blackfan.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Hasta el 80% de los pacientes responden a los corticoesteroides (p. ej., prednisona, comenzando con 2 mg/kg/día, seguida de una dosis máxima de mantenimiento de 0,5 mg/kg/día).[17] Los pacientes que no responden en el plazo de 1 mes se consideran refractarios a los esteroides y requieren soporte con transfusiones de eritrocitos. El trasplante de células madre hematopoyéticas mejora la producción de eritrocitos, pero no protege contra el desarrollo del síndrome mielodisplásico o la leucemia mieloide aguda; por ello, el trasplante de células madre hematopoyéticas compatible no emparentado se reserva mejor para los pacientes refractarios a los esteroides que requieren transfusiones regulares.

El pronóstico de la anemia de Diamond-Blackfan suele ser excelente, sobre todo en los pacientes menores de 10 años. Sin embargo, los pacientes de Diamond-Blackfan tienen un riesgo notablemente mayor de padecer cáncer de colon, por lo que todos ellos deben ser remitidos a un gastroenterólogo para que les realice las pruebas de detección adecuadas en torno a los 20 años.

OTROS TRASTORNOS DE INSUFICIENCIA MEDULAR

Otros trastornos de insuficiencia medular extremadamente raros que pueden observarse, especialmente en niños, suelen requerir paneles genéticos específicos o la secuenciación del exoma completo por parte de un hematólogo experto. Algunos ejemplos son las mutaciones en *SAMD9* (proteína de dominio de motivo α estéril 9) y *SAMD9L* (su parálogo SAMD9-*like*), la anemia sideroblástica (cap. 145), los síndromes de predisposición a la monosomía 7, el síndrome de trombocitopenia-radiación ausente, el síndrome de Pearson y el síndrome MonoMac (*GATA2*).[18]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Yang N, Chen J, Zhang H, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in immunosuppressive therapy of treatment-naive aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2017;96:2031-43.

A2. Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Iacobelli S, et al. Eltrombopag added to immunosuppression in severe aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2022;386:11-23.

A3. Tichelli A, Peffault de Latour R, Passweg J, et al. Long-term outcome of a randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without granulocyte colony-stimulating factor: a severe aplastic anemia working party trial from the European group of blood and marrow transplantation. *Haematologica*. 2020;105:1223-31.

152 POLICITEMIA VERA, TROMBOCITEMIA ESENCIAL Y MIELOFIBROSIS PRIMARIA

JASON GOTLIB

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

En la International Consensus Classification de 2022, la categoría principal de neoplasias mieloproliferativas comprende siete enfermedades (tabla 152-1), entre ellas la policitemia vera, la trombocitemia esencial y la mielofibrosis primaria.[1] El término general «neoplasias mieloproliferativas *BCR::ABL1*-negativas» se utiliza para distinguir estos trastornos de la leucemia mieloide crónica (LMC), que también se incluye en la categoría de neoplasias mieloproliferativas y se define molecularmente por el oncogén de fusión *BCR::ABL1*. (La LMC se trata en el cap. 170.) La policitemia vera, la trombocitemia esencial y la mielofibrosis son trastornos crónicos de las células madre mieloides caracterizados por una producción excesiva de células diferenciadas terminalmente y un potencial variable de evolucionar a leucemia mieloide aguda (LMA), también denominada neoplasia mieloproliferativa en fase blástica. Aunque estas neoplasias existen dentro de un espectro continuo, cada una de ellas muestra características moleculares, biológicas y clínicas heterogéneas, que se traducen en evoluciones naturales específicas.

TABLA 152-1 INTERNATIONAL CONSENSUS CLASSIFICATION DE 2022 DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

ENFERMEDAD
Leucemia mieloide crónica
Leucemia neutrofílica crónica
Policitemia vera
Mielofibrosis primaria Mielofibrosis primaria prefibrótica/temprana Mielofibrosis primaria franca
Trombocitemia esencial
Leucemia eosinofílica crónica, no especificada de otra manera
Neoplasia mieloproliferativa, inclasificable

EPIDEMIOLOGÍA

Según un metaanálisis de 34 estudios, las tasas de incidencia (IR) anuales combinadas de policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria fueron de 0,84, 1,03 y 0,47 por 100.000, respectivamente. Los datos de 2001 a 2012 revelaron que los IR ajustados por edad eran más altos para la policitemia vera (10,9 por 1 millón de persona-años) y la trombocitemia esencial (IR = 9,6), y relativamente más bajos para la mielofibrosis primaria (IR = 3,1). Las medianas de edad en el momento del diagnóstico oscilaban entre los 65 y los 70 años para las tres neoplasias mieloproliferativas. Excluyendo la trombocitemia esencial, que predomina entre las mujeres especialmente menores de 60 años, la policitemia vera y la mielofibrosis primaria se diagnostican con mayor frecuencia en varones. Para las tres neoplasias mieloproliferativas, los IR son significativamente más bajos entre los blancos hispanos, los isleños de Asia-Pacífico y los negros en comparación con los blancos no hispanos. Basándose en los datos de dos grandes planes de salud estadounidenses que abarcan de 2008 a 2010, la prevalencia osciló entre 44 y 57 por cada 100.000 individuos para la policitemia vera, entre 38 y 57 por cada 100.000 para la trombocitemia esencial y entre 0,3 y 5,7 por cada 100.000 para la mielofibrosis.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de neoplasias mieloproliferativas requieren más estudios, pero han incluido la ascendencia judía, las enfermedades autoinmunitarias (p. ej., la enfermedad de Crohn) y las profesiones de predominio masculino, incluidos los trabajadores agrícolas o de otros sectores rurales con posible exposición al benceno o al petróleo. Los antecedentes genéticos individuales pueden influir en la propensión a desarrollar una neoplasia mieloproliferativa. Se identificó un riesgo entre 5 y 7 veces mayor de desarrollar una neoplasia mieloproliferativa en los familiares de primer grado de pacientes con una neoplasia mieloproliferativa.

BIOPATOLOGÍA

Una mutación puntual en el par de bases 1849 (G→T) en el gen *JAK2* provoca la sustitución de la valina normal por fenilalanina en el codón 617 (V617F) del exón 14. La mutación somática V617F se ha identificado como una mutación altamente recurrente en la policitemia vera, la trombocitemia esencial y la mielofibrosis primaria.[2,3] La mutación afecta al dominio seudocinasa autoinhibidor de *JAK2*, atenuando la inhibición de la actividad de la JAK2 cinasa, lo que determina una vía de señalización JAK-STAT constitutiva (fig. 152-1). La *JAK2* V617F se encuentra en ≈95-98% de los pacientes con policitemia vera y en el 50-60% de los pacientes con trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria; otras neoplasias mieloides rara vez presentan mutaciones de *JAK2*. Las pequeñas inserciones y deleciones dentro del marco en el exón 12 del gen *JAK2* (p. ej., codones 530 a 540 s) están restringidas a ≈2% de los pacientes con policitemia vera que son negativos para la mutación V617F (fig. 152-2).

La mutación *JAK2* V617F se desarrolla a partir de una célula madre o progenitora hematopoyética multipotente. Se identifica en todas las células derivadas de una estirpe mieloide, aunque también se encuentra en linfocitos B y citolíticos naturales (NK) y, con menos frecuencia, en linfocitos T. Se ha identificado en las células endoteliales del bazo y de las venas esplácnicas en pacientes con mielofibrosis o pacientes con una neoplasia

mieloproliferativa y el síndrome de Budd-Chiari. *JAK2* V617F puede evolucionar de un estado heterocigoto a homocigoto por una disomía uniparental (pérdida de heterocigosidad por copia neutra) que afecta al brazo corto del cromosoma 9 (pérdida de heterocigosidad 9p), donde se localiza el gen *JAK2*. La frecuencia de alelos de la variante *JAK2* V617F en granulocitos de pacientes con neoplasias mieloproliferativas puede variar ampliamente. La frecuencia alélica de la variante suele ser baja (p. ej., inferior al 50%) en la trombocitemia esencial, y mayor en la policitemia vera y la mielofibrosis primaria (con frecuencia superior al 50%, atribuible a la pérdida de heterocigosidad). Del mismo modo, suelen observarse frecuencias alélicas variantes muy elevadas en la mielofibrosis que evoluciona a partir de la policitemia vera (mielofibrosis pospolicitemia vera) o la mielofibrosis que evoluciona a partir de la trombocitemia esencial (mielofibrosis tras una trombocitemia esencial).

Las mutaciones activadoras en el gen que codifica el receptor de trombopoyetina *MPL* (más comúnmente *MPL* W515 L/K) se encuentran en menos del 5% de los pacientes con trombocitemia esencial y hasta en el 10% de los individuos con mielofibrosis (v. fig. 152-2). Estas mutaciones en el exón 10 (incluida la rara variante S505N) se producen en la yuxtamembrana, en la porción intracitosólica, y estabilizan el receptor con una configuración dimérica. Se han encontrado mutaciones en el exón 9 del gen de la calreticulina *(CALR)* en la inmensa mayoría de los pacientes *JAK2/MPL* no mutados, y representan entre el 20 y el 35% de todos los pacientes con trombocitemia esencial y mielofibrosis (v. fig. 152-2). Aunque se han descrito más de 50 tipos de mutaciones, las variantes de *CALR* se dividen en dos subtipos predominantes: el tipo 1 (deleción de 52 pares de bases), más frecuente en pacientes con mielofibrosis, y las mutaciones de tipo 2 (inserción de 5 pares de bases), más prevalente en la trombocitemia esencial. Todas las mutaciones del exón 9 determinan un desplazamiento del marco de lectura +1 en la secuencia codificante, que genera un extremo terminal carboxilo modificado, carente del motivo KDEL responsable de la prevención de la secreción de la proteína desde el retículo endoplásmico (RE). El extremo C de CALR mutante también adquiere una mayor carga positiva, que causa pérdida de numerosos sitios de unión del calcio. Investigaciones recientes han descubierto que la CALR mutante se une al dominio extracelular del receptor de la trombopoyetina, MPL (cap. 142), lo que provoca la activación del eje JAK-STAT. La carga positiva del extremo C-terminal de CALR mutante y la actividad de lectina de la proteína son necesarias para mediar esta actividad oncógena neomorfa.[4] Tales hallazgos ponen de relieve un nuevo paradigma de una proteína chaperona del RE mutada, que activa el receptor de citocinas, provocando transformación celular.

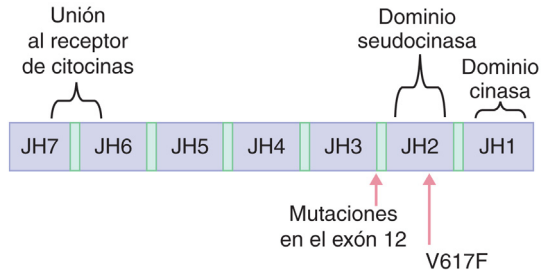

FIGURA 152-1. Exón 12 y mutaciones del gen *JAK2* V617F. Esquema del gen *JAK2* que muestra las posiciones de V617F (exón 14) y las mutaciones en el exón 12. (Tomado de Levine RL, Gilliland DG. Myeloproliferative disorders. *Blood*. 2008;112:2190-2198. Fig. 2.)

LNK (SH2B3) es un regulador negativo de JAK2 que normalmente actúa para inducir la activación posterior de STAT. Se han encontrado mutaciones de *LNK* en el 1-2% de los pacientes con trombocitemia esencial o mielofibrosis y raramente en pacientes con eritrocitosis idiopática o policitemia vera. Las mutaciones de *LNK* secundarias también se producen durante la progresión de la enfermedad en pacientes con mutaciones de *JAK2* o *CALR*.

Aproximadamente el 10% de los pacientes con trombocitemia esencial o mielofibrosis primaria no presentan las mutaciones conductoras canónicas de *JAK2, MPL* o *CALR* (los denominados pacientes con neoplasia mieloproliferativa «triple negativa») (v. fig. 152-2). Algunos de estos pacientes presentan anomalías citogenéticas sin evidencia de una mutación conductora, pero en otros no se encuentra evidencia de hematopoyesis clonal. Muy escasos pacientes muestran mutaciones alternativas de *JAK2* o *MPL* de la línea germinal, compatibles con una trombocitosis hereditaria.

Anomalías moleculares adicionales

La secuenciación del exoma de una gran cohorte de pacientes con neoplasia mieloproliferativa reveló que la mediana del número de mutaciones tanto en la policitemia vera como en la trombocitemia esencial era de 6,5, en comparación con 13 en la mielofibrosis, lo que concuerda con que se trata de una enfermedad más avanzada y genéticamente heterogénea (tabla 152-2). Además de las que afectan a *JAK2, CALR* y *MPL*, se encuentran mutaciones de genes que codifican reguladores epigenéticos (*TET2, DNMT3A, ASXL1, EZH2, IDH1* e *IDH2*), componentes de la maquinaria de corte y empalme (*SF3B1, SRSF2* y *U2AF1*), la transducción de señal (*CBL* y *SH2B3 [LNK]*) y la función de supresión tumoral *(TP53)*.[5] Aunque se han identificado en neoplasias mieloproliferativas en fase crónica, la adquisición de mutaciones de *TP53* se suele asociar a la aceleración de la enfermedad, incluida la transformación de la mielofibrosis a la enfermedad en fase blástica.

Correlaciones genotipo-fenotipo

La elevada prevalencia de la mutación *JAK2* V617F en tres neoplasias mieloproliferativas clínicamente distintas plantea la cuestión de qué factores contribuyen a la diversidad fenotípica entre la policitemia vera, la trombocitemia esencial y la mielofibrosis primaria. Las diferencias en la carga de alelos mutantes de *JAK2* V617F probablemente modulan el fenotipo. Los modelos murinos de trasplante retroviral que dan lugar a altos niveles de expresión de *JAK2* V617F producen un fenotipo similar a la policitemia vera con una marcada eritrocitosis. Por el contrario, los modelos transgénicos con niveles más fisiológicos de expresión de *JAK2* V617F dan lugar a fenotipos parecidos a la trombocitemia esencial y la mielofibrosis primaria. Estos modelos animales corroboran los hallazgos en pacientes, en los que la frecuencia del alelo variante *JAK2* V617F tiende a ser más alta en la policitemia vera y la mielofibrosis primaria, con niveles más bajos en la trombocitemia esencial. En los pacientes con trombocitemia esencial, la positividad para *JAK2* V617F tiende a conferir un fenotipo similar a la policitemia vera, con hemoglobina más elevada y recuentos de plaquetas más bajos que en los pacientes con trombocitemia esencial *JAK2* V617F-negativos.

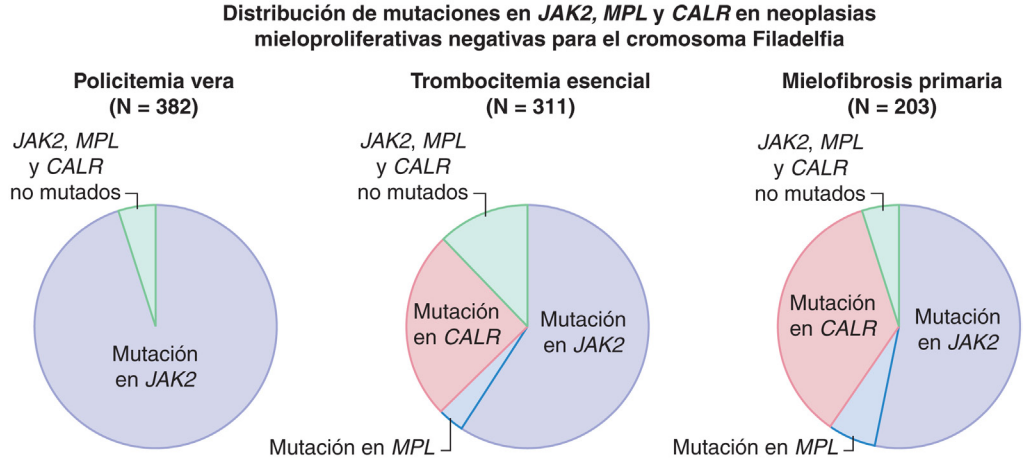

FIGURA 152-2. Distribución de las mutaciones canónicas de *JAK2, MPL* y *CALR* en la policitemia vera, la trombocitemia esencial y la mielofibrosis primaria. Distribución relativa de las mutaciones de *JAK2, CALR* y *MPL* en la policitemia vera, la trombocitemia esencial y la mielofibrosis primaria. Las tres mutaciones conducen a la activación constitutiva del eje de señalización cinasa Janus/transductor de señales y activador de la transcripción (JAK-SKAT). (Tomado de Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2013;369:2379-2390, Fig. 1a.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 152-2 PERFIL MUTACIONAL DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS EN FASE CRÓNICA Y BLÁSTICA, Y RELEVANCIA PRONÓSTICA DE LAS ANOMALÍAS MOLECULARES

MUTACIÓN	LOCALIZACIÓN DEL CROMOSOMA	FRECUENCIA	RELEVANCIA PATÓGENA	ASOCIACIONES PRONÓSTICAS
JAK2 (cinasa Janus 2): *V617F*	9p24	PV: ≈96% TE: ≈55% MF: ≈65%	Contribuye a la mieloproliferación anómala y a la hipersensibilidad del factor de crecimiento de células progenitoras	Pronóstico intermedio y mayor riesgo de trombosis que el paciente con mutación de *CALR* (MF)
Mutación en el exón 12 de *JAK2*	9p24	PV: ≈3%	Contribuye principalmente a la mieloproliferación eritroide	Edad joven, hemoglobina/hematocrito medios aumentados, y media de recuentos de leucocitos y plaquetas reducida en el momento del diagnóstico en comparación con los casos de PV con *JAK2* V617F. Ambas mutaciones de *JAK2* se asocian a una frecuencia similar de trombosis, evolución a mielofibrosis o leucemia, o muerte en la PV
CALR (calreticulina): deleciones e inserciones en el exón 9	19p13.2	MF: ≈25% TE: ≈20% PV: 0%	*CALR* natural es una proteína chaperona de unión al Ca^{2+} multifuncional localizada principalmente en el retículo endoplásmico	Supervivencia mejorada en comparación con la mutación de *JAK2* y la MF «triple negativa». Menor riesgo de trombosis en comparación con la mutación de *JAK2* (TE, MFP) Sin diferencias en la supervivencia global ni en la transformación mielofibrótica o leucémica en comparación con la mutación de *JAK2* (TE) *CALR* de tipo 1/tipo 1-*like* con mejor supervivencia global en comparación con *CALR* de tipo 2/tipo 2-*like* y la mutación *JAK2* V617F (MFP)
MPL (oncogén del virus de leucemia mieloproliferativa): las mutaciones de *MPL* asociadas a NMP afectan al exón 10	1p34	TE: ~3% MF: ~10%	Contribuye principalmente a la proliferación de megacariocitos	Pronóstico intermedio y mayor riesgo de trombosis que el paciente con mutación de *CALR* (MF)
LNK, o SH2B3 (proteína adaptadora unida a membrana): las mutaciones asociadas a NMP son monoalélicas y afectan al exón 2	12q24.12	PV: infrecuente TE: infrecuente MF: infrecuente NMP-FB: ≈10%	*LNK* natural es un regulador negativo de la señalización de JAK2	Supervivencia global inferior en TE
TET2 (miembro 2 de la familia de oncogenes TET): las mutaciones afectan a varios exones	4q24	PV: ≈16% TE: ≈5% MF: ≈17% NMP-FB: ≈17%	Las proteínas TET catalizan la conversión de 5mC en 5hmC, que favorece el ADN desmetilado. Tanto las TET1 como las TET2 despliegan esta actividad catalítica. Las mutaciones de *IDH* y *TET2* pueden compartir un efecto patógeno común	
ASXL1 (gen similar al de peines sexuales adicionales 1): mutaciones en el exón 12	20q11.1	TE: ≈3% MF: ≈13% NMP-FB: ≈18%	*ASXL1* natural es necesario para la hematopoyesis normal y puede estar implicado en la coactivación de factores de transcripción y la represión transcripcional	Asociado de manera independiente a una menor supervivencia global y supervivencia libre de leucemia (MF) Supervivencia más larga de los pacientes *CALR* (+)/*ASXL1* (−) (mediana de 10,4 años) y más corta de los pacientes *CALR* (−)/*ASXL1* (+) (mediana de 2,3 años). Supervivencia intermedia (mediana de 5,8 años) de los pacientes *CALR* (+)/*ASXL1* (+) o *CALR* (−)/*ASXL1* (−) (MFP); peor supervivencia global y libre de MF en PV
IDH1/IDH2 (isocitrato deshidrogenasa): mutaciones en el exón 4	2q33.3/15q26.1	PV: ≈2% TE: ≈1% MF: ≈4% NMP-FB: ≈20%	Las mutaciones de *IDH* inducen pérdida de actividad para la conversión de isocitrato en 2-KG y ganancia de función en la conversión de 2-KG en 2-HG. 2-HG puede ser el mediador de la función de TET2 alterada en células con expresión de *IDH* mutante	Asociado de forma independiente a una supervivencia libre de leucemia inferior (MFP); peor supervivencia global *(IDH1)* y libre de leucemia *(IDH2)* en PV; supervivencia global inferior en TE *(IDH2)*
EZH2 (potenciador del homólogo zeste 2): las mutaciones afectan a varios exones	7q36.1	PV: ≈3% MF: ≈7% SMD: ≈6%	*EZH2* natural es parte de una histona metiltransferasa (complejo represivo *polycomb* 2 asociado a trimetilación de H3 Lys-27). Las mutaciones de *EZH2* asociadas a NMP pueden tener actividad supresora tumoral, lo que contrasta con la actividad de ganancia de función para las mutaciones de *EZH2* asociadas a linfoma	Asociado de forma independiente a una supervivencia global inferior (MFP); supervivencia global y libre de leucemia inferiores en TE
DNMT3A (ADN citosina metiltransferasa 3a): las mutaciones más frecuentes afectan al aminoácido R882	2p23	PV: ≈7% MF: ≈7% NMP-FB: ≈14%	Las ADN metiltransferasas son esenciales para establecer y mantener los patrones de metilación del ADN en mamíferos	
CBL (protooncogén del linfoma B de Casitas): mutaciones en exón 8/9	11q23.3	PV: infrecuente TE: infrecuente MF: ≈6%	CBL es una E3 ubicuitina ligasa que marca las cinasas mutantes para su degradación. La actividad transformadora requiere pérdida de esta función	
IKZF1 (dedo de cinc de la familia IKAROS 1): principalmente, deleciones, incluidas las intragénicas	7p12	NMP-FC: infrecuente NMP-FB: ≈19%	IKZF1 es un regulador de la transcripción y un posible supresor tumoral	

TABLA 152-2 PERFIL MUTACIONAL DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS EN FASE CRÓNICA Y BLÁSTICA, Y RELEVANCIA PRONÓSTICA DE LAS ANOMALÍAS MOLECULARES *(cont.)*

MUTACIÓN	LOCALIZACIÓN DEL CROMOSOMA	FRECUENCIA	RELEVANCIA PATÓGENA	ASOCIACIONES PRONÓSTICAS
TP53 (proteína tumoral p53): exones del 4 al 9	17p13.1	MF: ≈4% NMP-FB ≈27%	Proteína supresora tumoral dirigida a los genes que regulan la detención del ciclo celular, la apoptosis y la reparación del ADN	Asociado a la transformación leucémica (MFP y TE)
SF3B1 (subunidad 1 del factor de corte y empalme 3B): mayoritariamente en los exones 14 y 15	2q33.1	MF: ≈7%	SF3B1 es un componente del espliceosoma (o complejo de corte y empalme) del ARN. Las mutaciones de *SF3B1* están estrechamente asociadas a sideroblastos en anillo	Supervivencia global y libre de MF inferior en TE
SRSF2 (factor de corte y empalme rico en serina/arginina 2): exón 2	17q25.1	MF: ≈17%	SRSF2 es un componente del espliceosoma del ARN, cuya disfunción promueve defectos en el corte y empalme alternativo	Independientemente asociado con una supervivencia global y una supervivencia libre de leucemia inferiores (MFP); peor supervivencia global en PV, TE
U2AF1 (factor auxiliar 1 del ARN nuclear pequeño U2)	21q22.3	MF: ≈16%	U2AF1 es una subunidad del factor auxiliar de la ribonucleoproteína nuclear pequeña U2 implicada en el procesado del pre-ARNm	Asociada independientemente a la anemia (MFP); supervivencia global inferior con *U2AF1* Q157 en comparación con la MFP sin mutación de *U2AF1*; peor supervivencia global y libre de MF en TE
Triple negativo (negativo para mutaciones de *JAK2, MPL* o *CALR*)				Inferior supervivencia libre de leucemia en comparación con la de pacientes con MF con *JAK2* y/o *CALR* mutados. Inferior supervivencia global en comparación con la de pacientes con MF con *CALR* mutado

2-HG, 2-hidroxiglutarato; 2-KG, 2-cetoglutarato; 5hmC, 5-hidroximetilcitosina; 5mC, 5-metilcitosina; MF incluye tanto la MFP como la mielofibrosis post-TE/PV; MFP, mielofibrosis primaria; NMP, neoplasias mieloproliferativas; NMP-FB, NMP en fase blástica; NMP-FC, NMP en fase crónica; PV, policitemia vera; SMD, síndrome mielodisplásico; TE, trombocitemia esencial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Trombocitemia esencial

Hasta la mitad de los pacientes pueden presentar una trombocitosis incidental (definida como un recuento de plaquetas > 450.000/μl) sin síntomas. La frecuencia de los síntomas vasomotores difiere sensiblemente según las series. Estos trastornos microvasculares pueden manifestarse con cefaleas, mareo, síncope, dolor torácico, trastornos visuales (amaurosis fugaz, escotomas centelleantes, migraña oftálmica) y eritromelalgia (fig. 152-3), que produce dolor urente de manos o pies, asociado a eritema y calor.[6] Las tasas de incidencia de trombosis arterial (p. ej., con episodio cerebrovascular, infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica) y venosa (con trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, tromboflebitis superficial), así como las de hemorragia, son también variables. Sin embargo, la frecuencia de trombosis o hemorragia importante son inferiores al 10% en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento. También puede observarse trombosis en localizaciones inusuales, como el abdomen (p. ej., trombosis mesentérica, portal, de la vena hepática [síndrome de Budd-Chiari]) y el sistema nervioso central (p. ej., trombosis del seno venoso cerebral; trombosis de la vena o la arteria retiniana). Las diferencias en los criterios de diagnóstico utilizados para la trombocitemia esencial, así como la posible inclusión de pacientes con mielofibrosis prefibrótica, pueden explicar la variabilidad en las frecuencias notificadas de esplenomegalia (normalmente leve), que oscilan entre < 10% y aproximadamente el 50% de los pacientes.

En un estudio de 150 pacientes con trombocitemia esencial, la mediana del recuento de plaquetas osciló entre 454.000 y 3.460.000/μl. No existe correlación entre el grado de trombocitosis y el riesgo de trombosis; sin embargo, los pacientes con un recuento de plaquetas superior a aproximadamente 1,5 millones/μl tienen un mayor riesgo de hemorragia, atribuible, en parte, a la enfermedad de von Willebrand adquirida. La enfermedad de von Willebrand adquirida se debe al aumento de la unión de multímeros grandes del factor de von Willebrand, que son los componentes hemostáticamente más eficaces de la proteína del factor de von Willebrand, para las plaquetas y para su eliminación del plasma. El hallazgo de actividad reducida del cofactor ristocetina (p. ej., < 30%) y la pérdida de proteínas multiméricas de von Willebrand de alto peso molecular en el análisis de multímeros ayudan a establecer el diagnóstico (cap. 159).

Policitemia vera

La mayoría de los pacientes con policitemia vera son descubiertos de forma incidental al encontrar una hemoglobina elevada (definida como hemoglobina > 16,5 g/dl en hombres o > 16,0 g/dl en mujeres) y un hematocrito elevado (definido como > 49% en hombres o > 48% en mujeres). El aumento de la hiperviscosidad sanguínea puede dar lugar a una constelación de hallazgos en la exploración física, como hipertensión, plétora facial, inyección de los pequeños vasos conjuntivales y congestión de las venas retinianas en el examen fundoscópico, eritromelalgia (similar a la trombocitemia esencial), esplenomegalia (más frecuente que la hepatomegalia) y gota tofácea.[7] Los síntomas relativamente frecuentes comprenden fatiga, prurito acuágeno (picor tras un baño o una ducha calientes), cefalea, dificultad de concentración, mareo y síntomas gastrointestinales indefinidos, como molestia epigástrica y plenitud abdominal/saciedad precoz (e-tabla 152-1). En la policitemia vera también aparecen síntomas neurológicos, como acúfenos, parestesias y los trastornos visuales antes mencionados. En un amplio estudio internacional de pacientes con policitemia vera se observaron complicaciones trombóticas arteriales, trombosis venosas o hemorragias graves antes o en el momento del diagnóstico en el 16, el 7 y el 4% de los pacientes, respectivamente.



FIGURA 152-3. Eritromelalgia de las manos en un paciente con policitemia vera caracterizada por mutación en el exón 12 de *JAK2*.

Mielofibrosis primaria

Los principales problemas clínicos relacionados con la mielofibrosis primaria incluyen síntomas constitucionales debilitantes, esplenomegalia, citopenias progresivas, riesgo de evolución a LMA (15-20% de los pacientes) y supervivencia reducida. Con el avance de la enfermedad, el bazo puede adquirir un tamaño masivo (llenando el lado derecho del abdomen y el borde pélvico), causante de dolor abdominal (a veces con dolor referido en el hombro izquierdo), saciedad precoz, pérdida de peso y complicaciones, como infarto esplénico.[8] La hematopoyesis extramedular que provoca hepatomegalia también es frecuente; las complicaciones de la hematopoyesis extramedular incluyen hipertensión portal, varices esofágicas o gástricas y ascitis. La anemia asociada a la mielofibrosis puede deberse a varias causas, como una hematopoyesis ineficaz, un secuestro esplénico, una hemorragia digestiva, una anemia hemolítica autoinmunitaria o carencias nutricionales (p. ej., de vitamina B_{12}). La hematopoyesis extramedular puede afectar a otros lugares además del hígado y el bazo, como el espacio paravertebral, los ganglios linfáticos, el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 152-1 CARACTERÍSTICAS DE PRESENTACIÓN EN TODOS LOS PACIENTES Y ESTRATIFICADAS POR SEXO EN 1.545 PACIENTES CON POLICITEMIA VERA

	N EVALUABLE	TOTAL DE PACIENTES (N = 1.545)	MUJERES, N = 785 (51%)	HOMBRES, N = 760 (49%)	VALORES DE *P*
Mediana de edad (intervalo)	1.545	61 (18-95)	62 (18-92)	59 (19-95)	< **0,01**
Edades inferiores a 40/50 años	1.545	10/24%	10/23%	10/26%	0,58
Hemoglobina, mediana en g/dl (intervalo)	1.545	18,4 (15,1-26,5)	17,7 (15,1-24,5)	18,9 (17,1-26,5)	< **0,01**
Hematocrito (mediana e intervalo)	1.545	55 (36-78)	54 (36-76)	57 (42-78)	< **0,01**
Recuento de leucocitos, mediana $\times 10^3/\mu l$ (intervalo)	1.545	10,4 (3-171,6)	10,3 (3-125,5)	10,5 (4,2-171,6)	0,85
Leucocitosis ($> 10,5 \times 10^3/\mu l$), *n* (%)	1.545	751 (49%)	375 (48%)	376 (49,5%)	0,5
Recuento de plaquetas, mediana $\times 10^3/\mu l$ (intervalo)	1.545	466 (7-2.370)	509 (7-2.370)	419 (37-1.410)	< **0,01**
Trombocitosis ($\geq 450 \times 10^3/\mu l$), *n* (%)	1.545	817 (53%)	472 (60%)	345 (45,4%)	< **0,01**
Trombocitosis extrema ($\geq 1.000 \times 10^3/\mu l$), *n* (%)	1.545	58 (4%)	46 (6%)	12 (1,6%)	< **0,01**
Bazo palpable, *n* (%)	1.477	534 (36%)	241 (32%)	293 (40,3%)	< **0,01**
Prurito, *n* (%)	1.349	485 (36%)	240 (35,4%)	245 (36,6%)	0,64
Síntomas vasomotores, *n* (%)	1.412	403 (28,5%)	213 (30%)	190 (27%)	0,26
Trombosis arterial antes del/en el diagnóstico, *n* (%)	1.545	246 (16%)	108 (14%)	138 (18%)	**0,02**
Trombosis venosa antes del/en el diagnóstico, *n* (%)	1.545	114 (7,4%)	73 (9,3%)	41 (5,4%)	< **0,01**
Hemorragia importante antes del/en el diagnóstico, *n* (%)	572	24 (4,2%)	16 (5,5%)	8 (2,8%)	0,11
↑ Lactato deshidrogenasa, *n* (%)	732	368 (50%)	203 (54%)	165 (47%)	0,07
Frotis leucoeritroblástico, *n* (%)	1.056	63 (6%)	28 (5%)	35 (7%)	0,26
Cariotipo anómalo, *n* (%)	631	77 (12%)	29 (9%)	48 (15%)	**0,02**
Mutación de *JAK2*, *n* (%)	1.268	1.239 (98%)	626 (98%)	613 (97,3%)	0,68
V617F/otras mutaciones de *JAK2* (%)	1.268	95/3%	95,6/2,5%	95/3%	0,68
Epo sérica ↓/normal/↑ (%)	1.058	81/17/2%	83/15/2%	79/19/1%	0,17
CEE, *n* (%)	454	331 (73%)	182 (76%)	149 (69,3%)	0,10
Masa de eritrocitos aumentada, *n* (%)	306	277 (91%)	149 (87,7%)	128 (94%)	0,06
Hemoglobina > 18,5 g/dl (> 16,5 ♀) *n* (%)	1.545	1.122 (73%)	652 (83%)	470 (62%)	< **0,01**
Antecedentes de consumo de tabaco, *n* (%)	1.301	206 (16%)	74 (11,3%)	132 (20,4%)	< **0,01**
Antecedentes de diabetes, *n* (%)	1.149	97 (8,4%)	41 (7%)	56 (11%)	0,11
Antecedentes de hiperlipidemia, *n* (%)	1.073	196 (18,3%)	98 (18%)	98 (18,5%)	0,85
Antecedentes de hipertensión, *n* (%)	1.388	638 (46%)	339 (48%)	299 (43,7%)	0,09

Los números en negrita indican diferencias que fueron estadísticamente significativas.
CEE, colonia eritroide endógena; Epo, eritropoyetina.
Tomado de Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27:1874-1881, Tabla 1.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 152-3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA INTERNATIONAL CONSENSUS CLASSIFICATION DE 2022 PARA LA POLICITEMIA VERA, LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL Y LA MIELOFIBROSIS PRIMARIA

CRITERIOS	POLICITEMIA VERA*	TROMBOCITEMIA ESENCIAL†	MIELOFIBROSIS PRIMARIA‡
Criterios mayores	1. Concentración de hemoglobina elevada (> 16,5 g/dl en hombres; > 16 g/dl en mujeres) o hematocrito elevado (> 49% en hombres; > 48% en mujeres) o masa de eritrocitos aumentada (> 25% por encima del valor esperado normal promedio) 2. Biopsia de médula ósea que muestra hipercelularidad ajustada por edad con crecimiento trilinaje (panmielosis), que comprende prominente proliferación eritroide, granulocítica y megacariocítica, con megacariocitos maduros pleomorfos 3. Presencia de mutación *JAK2* V617F o mutación de *JAK2* en el exón 12	1. Recuento de plaquetas ≥ 450.000/µl 2. Biopsia de médula ósea que muestra proliferación principalmente del linaje de megacariocitos, con número aumentado de megacariocitos maduros agrandados con núcleos hiperlobulados y sin aumento, o con desviación a la izquierda, en la granulopoyesis o la eritropoyesis de neutrófilos; aumento muy ocasional o menor (grado 1) de las fibras de reticulina 3. No se cumplen los criterios de la OMS para leucemia mieloide crónica BCR-ABL1-positiva, policitemia vera, mielofibrosis primaria u otras neoplasias mieloides 4. Mutación de *JAK2, CALR* o *MPL*	1. Proliferación y atipia megacariocítica, sin fibrosis por reticulina > grado 1, acompañada de aumento de la celularidad de la médula ósea ajustada por edad, proliferación granulocítica y, a menudo, disminución de la eritropoyesis (**PREFIBRÓTICA**)§ 2. Proliferación y atipia megacariocítica, acompañada de fibrosis por reticulina o colágeno de grado 2 o 3 (**MANIFIESTA**)‖ 3. No cumple los criterios de la OMS para leucemia mieloide crónica *BCR::ABL1*-positiva, policitemia vera, trombocitemia esencial, síndromes mielodisplásicos u otras neoplasias mieloides 4. Mutación de *JAK2, CALR* o *MPL* o presencia de otro marcador clonal,¶ o ausencia de mielofibrosis reactiva**
Criterios menores	Concentración de eritropoyetina inferior a la normal	Presencia de un marcador clonal¶ o ausencia de trombocitosis reactiva	Presencia de al menos uno de los criterios siguientes, con confirmación en dos determinaciones separadas: • Anemia no atribuida a enfermedad concomitante • Leucocitosis ≥ 11.000/µl • Esplenomegalia palpable • LDH por encima del límite superior de normalidad • Leucoeritroblastosis (solo en la mielofibrosis primaria manifiesta)

*El diagnóstico de policitemia vera requiere o bien los tres criterios mayores o bien los dos primeros criterios mayores más los criterios menores. El criterio mayor 2 (biopsia de médula ósea) puede no ser necesario en pacientes con eritrocitosis absoluta sostenida (concentración de hemoglobina > 18,5 g/dl en hombres o > 16,5 g/dl en mujeres, y valores de hematocrito > 55,5% en hombres y > 49,5% en mujeres) si están presentes el criterio mayor 3 y los criterios menores. Sin embargo, la mielofibrosis inicial (presente hasta en un 20% de los pacientes) solo puede detectarse mediante biopsia de médula ósea, y este hallazgo puede predecir una progresión más rápida a mielofibrosis manifiesta (mielofibrosis pospolicitemia vera).

†El diagnóstico de trombocitemia esencial requiere que se cumplan todos los criterios mayores o los tres primeros criterios mayores más los menores.

‡El diagnóstico de mielofibrosis primaria requiere que se cumplan los tres criterios principales y al menos un criterio secundario.

§Definición del primer criterio principal solo válida para la mielofibrosis prefibrótica/temprana (no aplicable a la manifiesta).

‖Definición del primer criterio principal solo válida para la mielofibrosis manifiesta (no aplicable a la prefibrótica/temprana).

¶En ausencia de cualquiera de las tres mutaciones clonales mayores, la búsqueda de otras mutaciones asociadas a neoplasias mieloides (p. ej., en *ASXL1, EZH2, TET2, IDH1, IDH2, SRSF2* y *SF3B1*) puede ayudar a determinar la naturaleza clonal de la enfermedad.

**Fibrosis por reticulina menor (grado 1), secundaria a infección, trastorno autoinmunitario u otros trastornos inflamatorios crónicos, tricoleucemia u otras neoplasias linfoides, neoplasia metastásica u otras mielopatías tóxicas (crónicas).

ICC, International Consensus Classification; LDH, lactato deshidrogenasa.

retroperitoneo, los pulmones o la pleura, los órganos genitourinarios, la piel y el intestino. La hipertensión pulmonar puede estar infradiagnosticada en la mielofibrosis y otras neoplasias mieloproliferativas y se ha asociado a un aumento de los síntomas (p. ej., fatiga y disnea) y a una disminución de la supervivencia. La incidencia de trombosis arterial y venosa es similar a la de la trombocitemia esencial.

Los pacientes con mielofibrosis presentan la mayor carga sintomática entre las neoplasias mieloproliferativas con cromosoma Filadelfia negativo. Además de los síntomas mecánicos atribuibles a la esplenomegalia, signos y síntomas hipercatabólicos, como fatiga, sudores nocturnos, febrícula, pérdida de peso, prurito, gota y dolor articular u óseo (habitualmente en las extremidades inferiores) tienden a ser más omnipresentes y graves con la evolución de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Criterios diagnósticos para la policitemia vera, la trombocitemia esencial y la mielofibrosis primaria

La International Consensus Classification utiliza una combinación de datos histopatológicos, de laboratorio y moleculares para establecer criterios mayores y menores para el diagnóstico de la policitemia vera, la trombocitemia esencial y la mielofibrosis primaria (tabla 152-3). Para mitigar el riesgo de hemorragia periprocedimiento debe considerarse la posibilidad de realizar pruebas de detección de la enfermedad de von Willebrand adquirida (cap. 159) en pacientes que presenten recuentos plaquetarios elevados (p. ej., de 1 a 1,5 millones/µl) asociados a hematomas o hemorragias importantes, o en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica o en el parto.

Otras causas de eritrocitosis y trombocitosis

En el caso de los pacientes que presenten una hemoglobina elevada, la anamnesis debe intentar determinar, en primer lugar, si puede tratarse de una eritrocitosis espuria por hemoconcentración (observada en pacientes con depleción de volumen relacionada con afecciones como quemaduras, diarrea y diuréticos). Los antecedentes familiares son importantes para evaluar las formas congénitas de eritrocitosis, incluidas las causas asociadas a reducción de p50 (la tensión de oxígeno a la que la hemoglobina está saturada en un 50%), como hemoglobina de alta afinidad por el oxígeno, deficiencia de 2,3-difosfoglicerato (2,3-BPG) o metahemoglobinemia (cap. 144). Las formas congénitas de eritrocitosis asociadas a p50 normal incluyen mutaciones de los genes que codifican la EPO[9] o el receptor de EPO, y mutaciones de genes implicados en la vía sensora del oxígeno (p. ej., *VHL, HIF2A* y *PHD2*) (tabla 152-4). En la actualidad se dispone comercialmente de paneles de mutaciones de la eritrocitosis para detectar esas variantes.

En los tipos secundarios de eritrocitosis adquirida (v. tabla 152-4) solo aumentan los eritrocitos, mientras que en la policitemia vera pueden aumentar los eritrocitos, así como el recuento de leucocitos y de plaquetas, ya que solo esta última es un trastorno de células madre hematopoyéticas pluripotentes. Las pruebas moleculares han facilitado enormemente la evaluación de las formas adquiridas de eritrocitosis; en este contexto clínico, la identificación de *JAK2* V617F (en el 95-98% de los pacientes con policitemia vera) o de una mutación del exón 12 de *JAK2* establece el diagnóstico de policitemia vera. La deficiencia de hierro y un nivel subnormal de EPO (este último es un criterio diagnóstico menor) son analíticos comunes en la policitemia vera.

Igual que sucede en la eritrocitosis, la evaluación de la trombocitosis se orienta, en primer lugar, a descartar las causas reactivas, que son mucho más frecuentes que la trombocitemia esencial (tabla 152-5). Las formas hereditarias de trombocitosis son infrecuentes y pueden relacionarse con mutaciones de la línea germinal en los genes que codifican la trombopoyetina *(THPO)* o la gelsolina, o con mutaciones de *MPL* y *JAK2*, diferentes de las variantes somáticas *MPL W515* L/K y *JAK2* V617F.

Si se sospecha una trombocitemia esencial o mielofibrosis primaria y las pruebas moleculares son negativas para *JAK2* V617F, se debe realizar la detección selectiva de mutaciones de *CALR* y/o *MPL*. El estudio de la médula ósea con interpretación patológica experta es fundamental para distinguir entre trombocitemia esencial (fig. 152-4), mielofibrosis prefibrótica y mielofibrosis primaria manifiesta (fig. 152-5), y entre formas clonales y reactivas de mieloproliferación, sobre todo en los casos en los que no se puede encontrar un marcador clonal (p. ej., pacientes triple negativos). El frotis de sangre periférica puede mostrar plaquetas grandes o gigantes en las tres neoplasias mieloproliferativas. En la mielofibrosis primaria pueden observarse grados variables de leucoeritroblastosis, que consiste en granulocitos inmaduros circulantes y eritrocitos nucleados y en lágrima (dacriocitos) (cap. 143). Pueden detectarse en la sangre recuentos elevados de linfocitos $CD34^+$ circulantes, cuyos valores aumentan con la gravedad de la enfermedad. La médula ósea revela hiperplasia mieloide, megacariocitos atípicos agrupados y grados variables de fibrosis de reticulina (o de colágeno), así como osteoesclerosis, dependiendo del estadio de la enfermedad (v. fig. 152-5). Se han codificado criterios clínicos y de laboratorio específicos para el diagnóstico de la mielofibrosis pospolicitemia vera y la mielofibrosis postrombocitemia esencial, incluida la confirmación de un diagnóstico previo de policitemia vera o trombocitemia esencial y umbrales mínimos de fibrosis de la médula ósea. En la tabla 152-6 se enumeran otras causas de fibrosis que afectan a la médula ósea.

TABLA 152-4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ERITROCITOSIS

ERITROCITOSIS ESPURIA (también llamada policitemia relativa, eritrocitosis de estrés, policitemia de estrés, policitemia benigna, síndrome de Gaisböck y seudopolicitemia)

A. Los casos se caracterizan por hematocrito aumentado y masa total de eritrocitos normal o reducida, por disminución del volumen plasmático. La hemoconcentración puede deberse a vómitos o diarrea, quemaduras, tratamiento diurético agresivo, disminución de la ingesta líquida, cetoacidosis diabética y nefropatía. El estrés y la hipertensión también se asocian a volumen plasmático reducido

ERITROCITOSIS CONGÉNITA

A. Asociada a reducción de la p50 (presión parcial de oxígeno a la que el 50% de la hemoglobina está saturada con oxígeno)
   i. Hemoglobinopatía con alta afinidad por el oxígeno mutante
   ii. Deficiencia de 2,3-difosfoglicerato
   iii. Metahemoglobinemia
B. Asociada a p50 normal
   i. Mutaciones de *VHL* (policitemia de Chuvash)
   ii. Mutaciones de *PHD2*
   iii. Mutaciones de *HIF2A*
   iv. Mutaciones del receptor de *EPO*
   v. Mutación de ganancia de función de *EPO*

ERITROCITOSIS ADQUIRIDAS

A. Primaria (clonal): policitemia vera (asociada a baja concentración de EPO)
B. Secundaria (asociada a concentraciones normales o altas de EPO)
   i. Estados de hipoxia crónicos
      (1) Enfermedad pulmonar crónica
      (2) Derivaciones cardiopulmonares de derecha a izquierda
      (3) Vida a gran altura
      (4) Consumo de tabaco o intoxicación por monóxido de carbono
      (5) Apnea del sueño o síndrome de hipoventilación
      (6) Estenosis de la arteria renal
   ii. Independiente de la hipoxia
      (1) Uso de andrógenos (p. ej., testosterona; danazol)
      (2) Uso de eritropoyetina
      (3) Posterior a trasplante renal
      (4) Tratamiento anti-VEGF
      (5) Tumores secretores de eritropoyetina: carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales, hemangioblastoma (cerebeloso), leiomioma uterino, meningioma, tumor carcinoide, adenoma metanéfrico, feocromocitoma, adenoma paratiroideo
      (6) POEMS

EPO, eritropoyetina; POEMS, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios cutáneos *(skin)*; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

TABLA 152-5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA TROMBOCITOSIS

PRIMARIA (CLONAL)	SECUNDARIA (REACTIVA)
TROMBOCITEMIAS ESENCIALES	**INFECCIÓN**
OTRAS NEOPLASIAS MIELOIDES	Infecciones bacterianas/virales agudas
Mielofibrosis primaria	Infecciones crónicas (p. ej., tuberculosis)
Leucemia mieloide crónica	**ENFERMEDAD SANGUÍNEA NO MALIGNA**
Síndrome mielodisplásico Del(5q)	Anemia ferropénica
Neoplasias mielodisplásicas (SMD)/mieloproliferativas con sideroblastos en anillo y trombocitosis (NMP-SA-T)	Pérdida aguda de sangre
	Anemia hemolítica aguda
	Rebote tras el uso de quimioterapia
	Rebote tras el tratamiento de la PTI
	Rebote por trombocitopenia asociada a ETOH
	TRASTORNOS AUTOINMUNITARIOS/INFLAMATORIOS
	Enfermedad inflamatoria intestinal
	Vasculitis
	Artritis reumatoide
	Enfermedad celíaca
	TUMORES MALIGNOS
	Linfoma
	Cáncer metastásico
	POEMS
	FÁRMACOS
	Agonistas de los receptores de trombopoyetina
	Ácido todo-*trans*-retinoico (ATRA)
	Interleucina 1β
	Vincristina
	Adrenalina
	Glucocorticoides
	DAÑOS TISULARES
	Traumatismos graves, quemaduras
	Pancreatitis aguda
	Infarto de miocardio
	Período posquirúrgico (p. ej., CDAC)
	REACCIÓN ALÉRGICA
	EJERCICIO

CDAC, cirugía de derivación de arteria coronaria; EtOH, alcohol; POEMS, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios cutáneos *(skin)*; PTI, púrpura trombocitopénica inmunitaria (o idiopática); SMD, síndrome mielodisplásico.

TRATAMIENTO

Trombocitemia esencial y policitemia vera

En el caso de los pacientes con trombocitemia esencial y policitemia vera no se ha demostrado que ningún tratamiento altere la historia natural de la enfermedad (p. ej., la transformación a mielofibrosis pospolicitemia vera o postrombocitemia esencial, la leucemia mieloide aguda o la supervivencia global), y los tratamientos se orientan a mitigar el riesgo de futuros acontecimientos vasculares y síntomas constitucionales relacionados con la enfermedad.[10] Los enfoques terapéuticos de ambas afecciones presentan muchas similitudes (tabla 152-7).

Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico en dosis bajas (100 mg diarios), que es fundamental para el tratamiento de la policitemia vera independientemente del grupo de riesgo, produce una reducción aproximada del 60% en el riesgo relativo de la variable de resultado compuesta por infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal o muerte por causas cardiovasculares, sin aumentar significativamente el riesgo de hemorragia grave.

En la trombocitemia esencial, las decisiones sobre el tratamiento se basan en la clasificación de los pacientes en grupos de riesgo muy bajo, bajo, intermedio y alto según la estratificación revisada del riesgo de trombocitemia según la International Prognostic Score for Essential Trombocythemia (IPSET). Para los pacientes con trombocitemia esencial de muy bajo riesgo (edad ≤ 60 años, sin mutación de *JAK2,* sin antecedentes de trombosis) puede considerarse el ácido acetilsalicílico o la observación sola. Los datos farmacológicos sugieren un régimen óptimo de ácido acetilsalicílico de 100 mg dos veces al día para maximizar la inhibición plaquetaria sin efectos adversos.[A1] En un paciente con trombocitemia esencial de bajo riesgo (edad ≤ 60 años, con mutación de *JAK2,* sin antecedentes de trombosis) o trombocitemia esencial de riesgo intermedio (edad > 60 años, sin mutación de *JAK2,* sin antecedentes de trombosis) solo se recomienda ácido acetilsalicílico (81 mg diarios).

Tratamiento citorreductor

El tratamiento citorreductor debe administrarse a pacientes con trombocitemia esencial de alto riesgo (antecedentes de trombosis a cualquier edad o edad > 60 años con mutación de *JAK2*), pacientes con policitemia vera de alto riesgo y pacientes con formas de trombocitemia esencial o policitemia vera de menor riesgo, pero que desarrollen cualquier signo o síntoma de nueva trombosis, enfermedad de von Willebrand adquirida, hemorragia grave relacionada con la enfermedad, esplenomegalia progresiva sintomática, leucocitosis o trombocitosis progresiva, empeoramiento de los síntomas relacionados con la enfermedad (prurito, sudores nocturnos, fatiga) o alteraciones vasomotoras/microvasculares (cefaleas, dolor torácico, eritromelalgia) refractarias al ácido acetilsalicílico.[11]

En la policitemia vera, el tratamiento intensivo para mantener un objetivo de hematocrito inferior al 45% reduce casi 4 veces el riesgo de muerte cardiovascular y trombosis grave en comparación con un objetivo de hematocrito del 45 al 50%. Un menor punto de corte del hematocrito (42%) puede ser apropiado para mujeres (posiblemente por su inferior masa de eritrocitos en relación con los hombres) o para pacientes con síntomas progresivos, aunque no hay datos aleatorizados que avalen esta recomendación.

Por lo general, la hidroxiurea o los interferones pegilados se consideran tratamientos de primera línea, pero los interferones son cada vez más preferidos en los pacientes más jóvenes, porque consiguen una mayor frecuencia de remisiones hematológicas y respuestas moleculares, sin evidencia de leucemogenicidad.

Hidroxiurea

En la trombocitemia esencial de alto riesgo, la hidroxiurea puede reducir el riesgo de trombosis de un 25 a un 5% aproximadamente. La hidroxiurea más dosis bajas de ácido acetilsalicílico es al menos igual de buena que la anagrelida más dosis bajas de ácido acetilsalicílico y se recomienda como tratamiento de primera línea para la trombocitemia esencial.[12] La dosificación inicial y posterior de hidroxiurea se adapta a los recuentos sanguíneos individuales y a la tolerancia. Una dosis inicial típica es de 500 a 1.000 mg diarios.

En la policitemia vera, el uso de hidroxiurea más flebotomía según sea necesario reduce significativamente el riesgo de trombosis en comparación con la flebotomía sola, probablemente sin aumentar el riesgo de transformación leucémica. Por ello, la hidroxiurea es un tratamiento citorreductor de primera línea para la policitemia vera.[13]

Interferones

En los pacientes con trombocitemia esencial o policitemia vera, los interferones (interferón α-2b, PEG-interferón α-2a o PEG-interferón α-2b) son un tratamiento de primera línea alternativo a la hidroxiurea, en particular para los pacientes más jóvenes o para las mujeres embarazadas que necesitan tratamiento citorreductor (v. tabla 152-7). La adición de una fracción de polietilenglicol (PEG)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

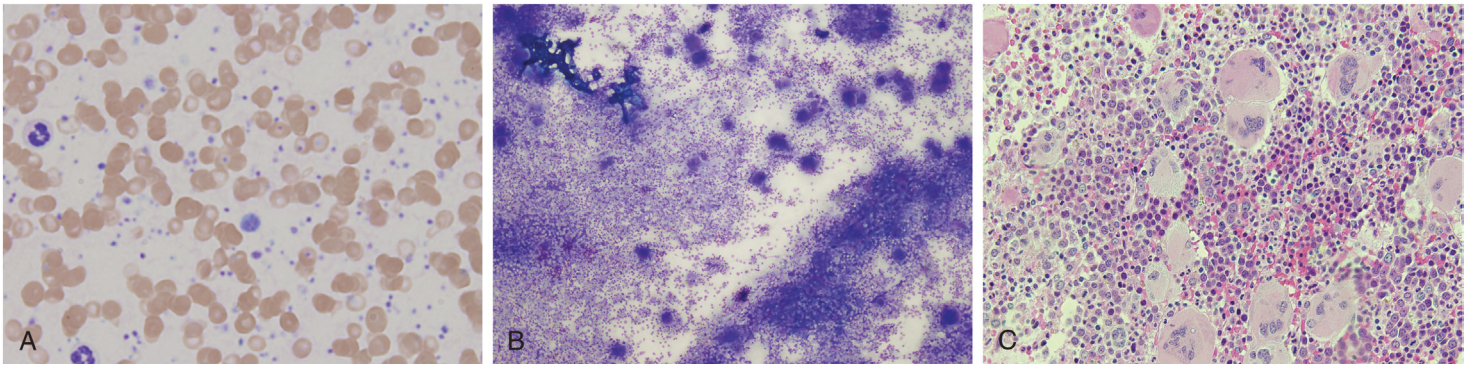

FIGURA 152-4. Histopatología de la trombocitemia esencial. A. Sangre periférica que muestra un número aumentado de plaquetas, que incluyen formas grandes. Aspirado de médula ósea (**B**) y biopsia con aguja gruesa (**C**) que muestran un marcado aumento del número de megacariocitos.

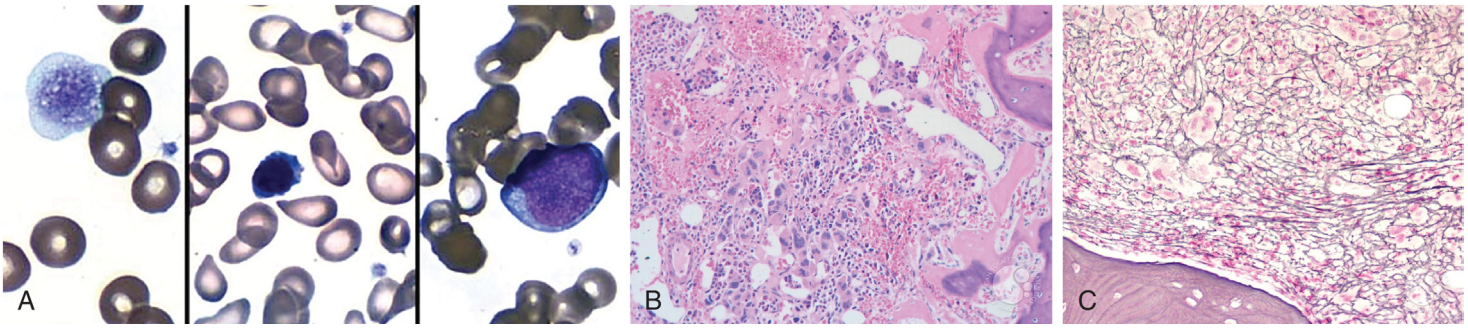

FIGURA 152-5. Histopatología de la mielofibrosis primaria. A. Hallazgos sanguíneos leucoeritroblásticos en la mielofibrosis primaria, que incluyen una plaqueta grande, eritrocitos en forma de lágrima (dacriocitos) y un mieloblasto. **B.** Biopsia con aguja gruesa de médula ósea que muestra agrupación de megacariocitos, con trabéculas óseas irregulares gruesas y osteomieloesclerosis (tinción de H-E, ×100). **C.** Tinción de reticulina de una biopsia de médula ósea, que confirma una fibrosis extensa (MF de grado 3). (**B y C**, por cortesía de American Society of Hematology image bank, https://imagebank.hematology.org/.)

TABLA 152-6 CAUSAS DE LA FIBROSIS DE LA MÉDULA ÓSEA

NEOPLASIAS/TRASTORNOS MIELOIDES
Mielofibrosis primaria
Leucemia mieloide crónica
Síndromes mielodisplásicos
Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas
Mastocitosis sistémica
Leucemias eosinofílicas crónicas
Leucemias mieloides agudas (incluida la mielofibrosis aguda/leucemia megacariocítica aguda)
Síndrome de las plaquetas grises
NEOPLASIAS LINFOIDES
Leucemia de células peludas
Mieloma múltiple
Linfomas
NEOPLASIAS DE CÉLULAS HISTIOCÍTICAS Y DENDRÍTICAS
Histiocitosis de células de Langerhans
TRASTORNOS NO HEMATOLÓGICOS
Mielofibrosis autoinmunitaria
Trastornos del tejido conectivo
Infecciones crónicas (p. ej., tuberculosis)
Deficiencia de vitamina D (raquitismo)
Osteodistrofia renal
Hipertensión pulmonar
Cánceres metastásicos (p. ej., próstata, mama, gástrico)

al IFN-α consigue una semivida más larga, lo que permite una administración menos frecuente, mayor estabilidad del fármaco, menor inmunogenicidad y menos toxicidad, por lo que la prefieren la mayoría de los profesionales. No obstante, dependiendo del estudio, los PEG-interferones se asocian a una frecuencia de interrupción del tratamiento del 15 al 40%. Las reacciones adversas comprenden mielodepresión, síntomas gripales (p. ej., fatiga, mialgias/artralgias), transaminitis, fenómenos autoinmunitarios, hipotiroidismo y depresión.

Los estudios de PEG-interferón α-2b en pacientes con policitemia vera y trombocitemia esencial revelan tasas de remisión hematológica completa del 75 al 95% y remisión molecular completa de la mutación *JAK2* V617F en el 17-24% de los pacientes. La presencia de mutaciones de *TET2, ASXL1, EZH2, DNMT3A* e *IDH1/2* se asocia a una falta de remisión molecular completa.

TABLA 152-7 ESTRATIFICACIÓN DE LAS OPCIONES DE TRATAMIENTO BASADA EN EL RIESGO EN LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL Y LA POLICITEMIA VERA

GRUPO DE RIESGO*	TROMBOCITEMIA ESENCIAL	POLICITEMIA VERA
Muy bajo	Observación	N/P
Bajo	Dosis bajas de ácido acetilsalicílico	Dosis bajas de ácido acetilsalicílico + flebotomía
Intermedio	Dosis bajas de ácido acetilsalicílico	N/P
Alto	Ácido acetilsalicílico en dosis bajas + citorreducción Opciones de citorreducción: Hidroxiurea† o Interferones (según variables específicas del paciente)‡ o Anagrelida	Ácido acetilsalicílico en dosis bajas + flebotomía + citorreducción Opciones de citorreducción: Hidroxiurea o Interferones (según variables específicas del paciente)‡ Ruxolitinib para pacientes resistentes o intolerantes a la hidroxiurea
	Abordaje de factores de riesgo cardiovascular; control del nuevo desarrollo de trombosis o hemorragia y signos y síntomas relacionados con la enfermedad progresiva (p. ej., esplenomegalia, leucocitosis, trombocitosis, prurito, sudores nocturnos, fatiga)	

*Los grupos de riesgo se definen en el texto.
†Para pacientes de edad avanzada, el busulfano puede considerarse en pacientes que no responden a la hidroxiurea o no la toleran.
‡Interferón α-2b, peginterferón α-2a o ropeginterferón α-2b (aprobados en la Unión Europea y EE. UU.).
N/P, no procede.

En un ensayo aleatorizado de IFN-α-2a pegilado comparado con hidroxiurea en policitemia vera y trombocitemia esencial de alto riesgo no se observaron diferencias significativas en las tasas de respuesta a partir de los 24 meses.[A2] Sin embargo, el ropeginterferón α-2b consigue tasas de respuesta hematológica y molecular superiores y duraderas en comparación con la hidroxiurea a los 5 años.[A3] En pacientes con policitemia vera de bajo riesgo, el ropeginter-

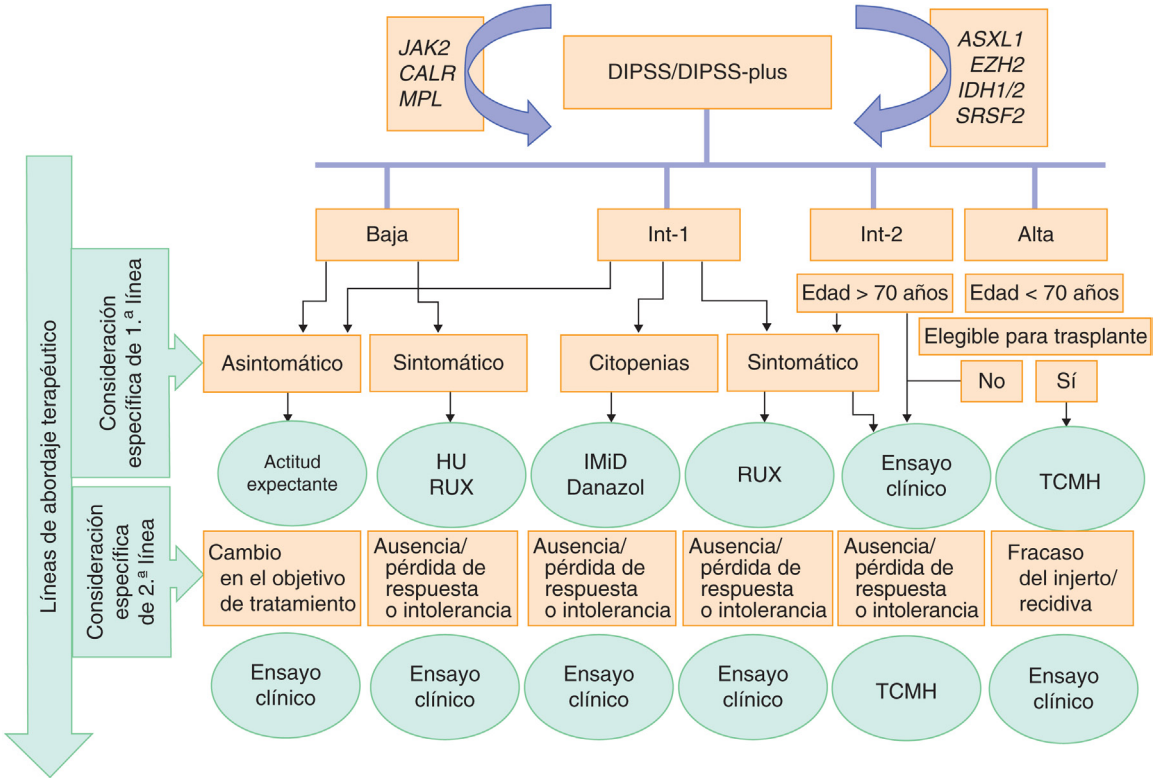

FIGURA 152-6. Estratificación basada en el riesgo para la toma de decisiones de tratamiento en la mielofibrosis. DIPSS, Dynamic International Prognostic Scoring System (v. «Pronóstico» en el apartado «Mielofibrosis primaria»); HU, hidroxiurea; IMID, fármacos inmunomoduladores; Int, intermedia; RUX, ruxolitinib; TCMH, trasplante de células madre hematopoyéticas. (Tomado de Mascarenhas J. Looking forward: novel therapeutic approaches in chronic and advanced phases of myelofibrosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:329-339, Fig. 3.)

ferón α-2b también puede aumentar la capacidad de mantener el hematocrito < 45% aproximadamente en el 85% de los pacientes, en comparación con el 60% de los pacientes con flebotomía sola ($p = 0{,}0075$).[A4]

Anagrelida

La anagrelida (comenzando con 1 mg dos veces al día y sin superar los 10 mg/día), que inhibe la maduración de los megacariocitos, puede reducir el recuento de plaquetas en la trombocitemia esencial.[A5] Sin embargo, puede asociarse a más episodios trombóticos y hemorrágicos que la hidroxiurea.[A6] Por ello, es un agente de segunda línea.

Ruxolitinib

El ruxolitinib, un inhibidor de *JAK1/JAK2* (dosis inicial de 10 mg dos veces al día), es útil en pacientes con policitemia vera dependiente de flebotomía con o sin esplenomegalia y una respuesta inadecuada o intolerancia a la hidroxiurea. Puede proporcionar respuestas duraderas y una mejora de los síntomas relacionados con la enfermedad, con una tolerabilidad generalmente buena.[A7]

Otros fármacos

El busulfano es un agente alquilante que puede utilizarse como agente citorreductor alternativo en pacientes mayores con policitemia vera o trombocitemia esencial. Se debe prestar especial atención a ajustar la dosis en función de los valores sanguíneos, ya que se ha comunicado mielodepresión/aplasia prolongada grave.

En la policitemia vera, la carencia de hierro y el aumento de la producción de eritrocitos provocan la supresión de la hormona maestra de la homeostasis del hierro, la hepcidina, lo que a su vez incrementa la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis. Actualmente se están realizando ensayos clínicos para evaluar si los miméticos de la hepcidina pueden reducir las necesidades de flebotomía en pacientes con policitemia.[14]

Mielofibrosis primaria

El esquema de estratificación del riesgo Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS)-(Plus) se utiliza para guiar la toma de decisiones sobre las opciones de tratamiento (fig. 152-6), y se fomentan los ensayos clínicos en todos los grupos de riesgo. El trasplante de células madre hematopoyéticas alógeno es la única modalidad curativa y todos los demás abordajes se consideran cuidados paliativos. En general, el trasplante debe recomendarse a los pacientes con enfermedad de riesgo intermedio-2 o alto, el tratamiento sin trasplante debe recomendarse para la enfermedad de riesgo bajo y se requiere un asesoramiento más individualizado sobre el riesgo para los pacientes con enfermedad de riesgo intermedio-1 para los que la relación riesgo-beneficio está menos clara. En estas personas, los bajos recuentos plaquetarios y la identificación de mutaciones de riesgo molecular potencialmente alto (p. ej., en *ASXL1*) pueden contribuir a la toma de decisiones.

Los individuos con mielofibrosis primaria asintomática de bajo riesgo no requieren tratamiento y son controlados regularmente para detectar síntomas y signos de progresión de la enfermedad.[15,16] Los pacientes sintomáticos con enfermedad de riesgo bajo o intermedio han mostrado respuestas en la esplenomegalia y los síntomas inespecíficos con ruxolitinib en estudios no aleatorizados. Aunque los interferones pueden inducir respuestas hematológicas, reducción de la esplenomegalia y mejora de la histopatología de la médula ósea en fases tempranas de la MF, las respuestas en formas más avanzadas de la enfermedad son modestas.

Tratamiento médico

El ruxolitinib, con una dosificación basada en el recuento de plaquetas bajo supervisión experta, se recomienda para tratar a pacientes con mielofibrosis primaria pospolicitemia vera de riesgo intermedio a alto y mielofibrosis postrombocitemia esencial para mitigar la esplenomegalia sintomática (fig. 152-7) y los síntomas relacionados con la enfermedad. El ruxolitinib también se asocia a una reducción de alrededor del 30% del riesgo de muerte. Por lo general, el tratamiento se mantiene hasta la pérdida de respuesta (p. ej., empeoramiento de la esplenomegalia y/o de los síntomas o toxicidad inaceptable).

La mayoría de los pacientes tratados con ruxolitinib no experimentan reducciones significativas de la carga del alelo *JAK2* V617F ni de la fibrosis de la médula ósea. La anemia y la trombocitopenia de alto grado son frecuentes con ruxolitinib (suelen mejorar tras las primeras 8-12 semanas de tratamiento) y requieren un cuidadoso ajuste de la dosis, a fin de optimizar la eficacia mientras se minimiza la mielodepresión. El ruxolitinib también se asocia a un mayor riesgo de infecciones oportunistas, como el herpes zóster, la reactivación del virus de la hepatitis B, la tuberculosis y casos raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Los inhibidores de JAK son útiles y razonablemente bien tolerados.[17] El inhibidor de JAK2 fedratinib (400 mg diarios) es un tratamiento de primera o segunda línea para pacientes adultos con mielofibrosis primaria o secundaria (pospolicitemia vera o postrombocitemia esencial) de riesgo intermedio-2 o alto y un recuento basal de plaquetas ≥ 50.000 µl, basado en su capacidad para reducir el volumen esplénico.[A8] Sin embargo, tiene un recuadro de alerta por el posible aumento del riesgo de encefalopatía de Wernicke grave y mortal. Las concentraciones de tiamina deben medirse en todos los pacientes antes de iniciar el fedratinib y periódicamente durante el tratamiento.

Otro inhibidor de *JAK1/JAK2*, el momelotinib (200 mg diarios), no es inferior al ruxolitinib en la reducción del volumen esplénico,[A9] pero no es tan bueno para reducir la carga sintomática. En pacientes tratados previamente con ruxolitinib, el momelotinib no es superior al mejor tratamiento disponible para la reducción

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

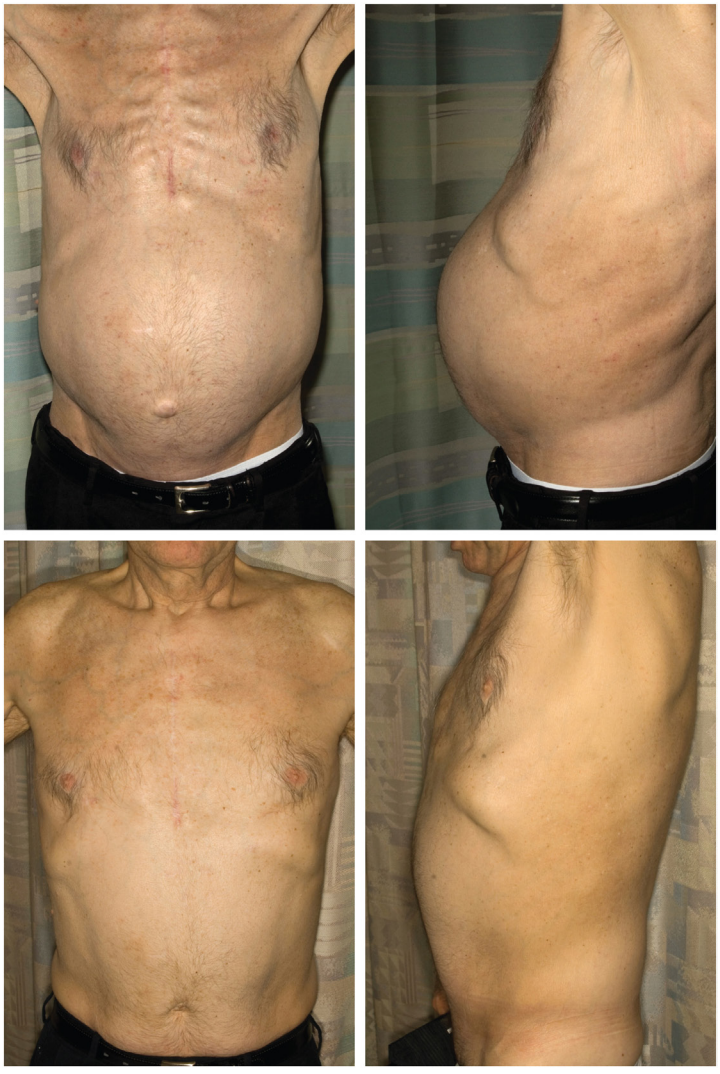

FIGURA 152-7. Inhibición de JAK en la mielofibrosis. Pronunciada reducción de la esplenomegalia masiva tras 2 meses de tratamiento inhibidor de JAK. (Por cortesía del Dr. Srdan Verstovsek, MD Anderson Cancer Center.)

del volumen del bazo.[A10] Sin embargo, el momelotinib puede ser útil para mitigar la anemia asociada a la mielofibrosis, al reducir las concentraciones de hepcidina.

El pacritinib (200 mg dos veces al día)[A11,A12] es un inhibidor oral multicinasa dirigido contra JAK2 (así como FLT3, CSF1R e IRAK1), que puede reducir el volumen esplénico y mejorar los síntomas, incluso en pacientes con citopenias basales graves. Está aprobado por la FDA para pacientes con mielofibrosis con un recuento de plaquetas < 50.000/µl.

Otros fármacos que se están evaluando como monoterapia o en combinación con inhibidores de JAK como tratamiento de primera o segunda línea son los inhibidores de la telomerasa (imetelstat), los inhibidores de BET (p. ej., CPI-06010), los inhibidores de BCL-2 (p. ej., navitoclax), los inhibidores de la desmetilasa 1 específica de la lisina (LSD1) (p. ej., bomedemstat), el bloqueo de MDM2 (p. ej., KRT-232) y diversos agentes antifibróticos frente al microambiente de la médula ósea.

La anemia es una necesidad no cubierta que no se atiende (y a menudo empeora) con el tratamiento con ruxolitinib. Además del apoyo con transfusiones de eritrocitos, los agentes estimulantes de la eritropoyesis bajo supervisión experta han obtenido respuestas aproximadamente en un tercio de los pacientes con mielofibrosis. Los andrógenos como el danazol (200-300 mg dos veces al día) pueden mejorar la anemia en un 20-30% de los individuos, sobre todo en pacientes no dependientes de transfusiones. En los pacientes tratados con danazol se recomiendan la detección selectiva del cáncer de próstata y el control mediante pruebas de la función hepática. El luspatercept, que es un agente de maduración eritroide que actúa como una trampa para el ligando de la proteína de fusión del receptor de activina de tipo IIB frente a la vía del factor de crecimiento transformante β, se está evaluando actualmente en pacientes de mielofibrosis con anemia.

Esplenectomía

La necesidad de esplenectomía ha disminuido probablemente desde que se dispone del ruxolitinib. No obstante, los pacientes que presentan esplenomegalia sintomática refractaria a los inhibidores de JAK y a la hidroxiurea pueden responder a la esplenectomía, con una tasa de respuesta de alrededor del 67% para las molestias relacionadas con la esplenomegalia, del 50% para la hipertensión portal y del 23% para la anemia dependiente de transfusiones. Sin embargo, la mortalidad relacionada con la cirugía es de alrededor del 9% y la morbilidad relacionada con la cirugía es de alrededor del 30%. Las complicaciones posteriores a la esplenectomía (cap. 154) incluyen infección, hemorragia, trombosis, hepatomegalia y trombocitosis o leucocitosis extremas.

Radioterapia

La radioterapia es una opción para la hematopoyesis extramedular, tanto hepatoesplénica como no hepatoesplénica, que puede asociarse a complicaciones como compresión de la médula espinal, derrame pleural o ascitis, hipertensión pulmonar, taponamiento cardíaco e hidronefrosis. La radiación esplénica (de 100 a 500 cGy en 5-10 fracciones) induce una reducción transitoria de la esplenomegalia, pero puede asociarse a una pancitopenia persistente, potencialmente mortal. Se ha demostrado que las dosis bajas de radiación (100 cGy en total en cuatro fracciones diarias de 25 cGy) son seguras y eficaces.

Trasplante alógeno de células madre hematopoyéticas

El trasplante alógeno de células madre hematopoyéticas (cap. 163) es el único tratamiento potencialmente curativo de la mielofibrosis. La idoneidad para el trasplante se basa en la edad, el estado funcional, las enfermedades concomitantes importantes y la disponibilidad de cuidador(es). El acondicionamiento mieloablativo se asocia a una mayor mortalidad no relacionada con el tratamiento en comparación con el acondicionamiento de intensidad reducida, mientras que este último se asocia a un mayor riesgo de recaída de la enfermedad. La supervivencia a largo plazo se observa aproximadamente en el 30-60% de los pacientes, y depende del régimen de acondicionamiento y de la fuente de las células madre (p. ej., hermano compatible en comparación con donante no emparentado). En estudios prospectivos y análisis retrospectivos de trasplante alógeno con AIR, las respectivas tasas de supervivencia global a 5 años y de mortalidad no relacionada con recidiva variaron entre el 47 y el 67%, y entre el 16 y el 24%.

En los pacientes con mielofibrosis en fase acelerada (10-19% de blastos circulantes), el trasplante alógeno de células madre hematopoyéticas de intensidad reducida puede proporcionar una supervivencia global estimada a los 5 años del 65% y una incidencia de recaída a los 5 años del 30%.[18]

Situaciones especiales

El embarazo en el entorno de la policitemia vera y la trombocitemia esencial es una situación clínica de mayor riesgo que justifica la consulta con un obstetra de alto riesgo. Las pacientes con trombocitemia esencial tienen un mayor riesgo de pérdida del embarazo en el primer trimestre. La mutación *JAK2* V617F es un factor de pronóstico adverso para el embarazo y los análisis retrospectivos han demostrado que las dosis bajas de ácido acetilsalicílico se asocian a una reducción de las complicaciones del embarazo, especialmente en pacientes con trombocitemia esencial con mutación *de JAK2*. En el embarazo de bajo riesgo se recomienda ácido acetilsalicílico en dosis bajas durante todo el embarazo y heparina de bajo peso molecular durante 6 semanas después del parto; en el embarazo de alto riesgo (alteraciones microcirculatorias previas, presencia de dos o más factores trombofílicos hereditarios, complicaciones graves en un embarazo anterior, edad > 35 años y recuento de plaquetas > 1.000.000/µl) se recomienda heparina profiláctica de bajo peso molecular con ácido acetilsalicílico en dosis bajas durante todo el embarazo y el posparto. En general, el interferón se considera seguro durante el embarazo y es el agente preferido cuando se requiere una citorreducción, y sus beneficios para la madre superan los riesgos potenciales para el feto. Debe evitarse la hidroxiurea, incluso durante el período de lactancia.

Dadas las diátesis trombohemorrágicas observadas en las neoplasias mieloproliferativas, la optimización de los recuentos sanguíneos (p. ej., con flebotomía o citorreducción) es una gran prioridad antes de la cirugía programada. Se recomienda la colaboración multidisciplinar con el equipo quirúrgico, a fin de evaluar el tipo y la duración del tratamiento profiláctico antiagregante o anticoagulante en el contexto perioperatorio, así como la estrecha vigilancia de la tromboembolia.

PRONÓSTICO

Policitemia vera y trombocitemia esencial

Supervivencia

En la policitemia vera, la edad avanzada, la leucocitosis, la trombosis venosa y el cariotipo anormal afectan negativamente a la supervivencia, con supervivencias medianas que oscilan entre unos 11 y unos 28 años. La incidencia acumulada de transformación a leucemia fue del 2,3% a 10 años, del 5,5% a 15 años y del 7,9% a 20 años. La resistencia a la hidroxiurea se asocia a un aumento de 5,6 veces en el riesgo de muerte y de 6,8 veces en el riesgo de transformación a mielofibrosis pospolicitemia vera y LMA.

En pacientes con trombocitemia esencial, la edad de 60 años o más, un recuento de leucocitos ≥ 11.000/µl y una trombosis previa se asocian a una peor supervivencia. En función de los puntos ponderados asignados a estas variables, los pacientes fueron asignados a tres categorías de riesgo: bajo (0 puntos; mediana de supervivencia no alcanzada); intermedio (1-2 puntos; mediana de supervivencia: 24,5 años), y alto (3-4 puntos; mediana de supervivencia: 13,8 años) (e-tabla 152-2). La incidencia de transformación leucémica es inferior al 5% en pacientes con trombocitemia esencial.

E-TABLA 152-2 MODELOS PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA Y TROMBOSIS EN LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL

MODELO PRONÓSTICO	GRUPO DE RIESGO E IMPORTANCIA CLÍNICA
PUNTUACIÓN CONVENCIONAL PARA LA PREDICCIÓN DE COMPLICACIONES VASCULARES (RECOMENDACIONES DE EUROPEAN LEUKEMIANET)	
Al menos uno de los siguientes factores de riesgo: • Edad ≥ 60 años • Trombosis o hemorragia mayor previa • Recuento de PLT ≥ 1.500.000/µl	Riesgo bajo: edad < 60 años Y sin antecedentes de trombosis o hemorragia grave Y recuento de PLT < 1.500.000/µl, es decir, ninguno de los tres factores de riesgo principales Riesgo alto: edad ≥ 60 años Y/O antecedentes de trombosis o hemorragia grave Y/O recuento de PLT ≥ 1.500.000/µl, es decir, al menos uno de los tres factores de riesgo principales Mientras que a los pacientes de bajo riesgo solo se les hace un seguimiento (solo observación) o se les administra ácido acetilsalicílico en dosis bajas, a los pacientes de alto riesgo se les administra un tratamiento citorreductor más ácido acetilsalicílico en dosis bajas
INTERNATIONAL PROGNOSTIC SCORE FOR ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA-TROMBOSIS (IPSET-TROMBOSIS: ESTIMA EL RIESGO DE TROMBOSIS)	
Factores de riesgo (peso): • Edad ≥ 60 años (1 punto) • Trombosis previa (2 puntos) • Factores de riesgo cardiovascular* (1 punto) • Mutación de *JAK2* (V617F) (2 puntos)	Riesgo bajo: 0-1 punto (probabilidad de eventos trombóticos: 1,03% de pacientes/año) Riesgo intermedio: 2 puntos (2,35% de pacientes/año) Riesgo alto: ≥ 3 puntos (3.56% de los pacientes/año) Posibles implicaciones terapéuticas: 1) la observación sola puede ser adecuada en pacientes sin factores de riesgo; 2) debe utilizarse ácido acetilsalicílico en dosis bajas en todos los pacientes con *JAK2* (V617F) y/o factores de riesgo cardiovascular; 3) los pacientes de más edad (≥ 60 años) sin factores de riesgo adicionales pueden no necesitar un tratamiento citorreductor, y 4) por el contrario, puede considerarse un tratamiento citorreductor en pacientes más jóvenes (< 60 años) con trombocitemia esencial mutante para *JAK2* y factores de riesgo cardiovascular concomitantes, incluso en ausencia de trombosis previa
INTERNATIONAL PROGNOSTIC SCORE FOR ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA (IPSET: PREDICE LA SUPERVIVENCIA)	
Factores de riesgo (peso): • Edad ≥ 60 años (2 puntos) • Trombosis previa (1 punto) • Recuento de leucocitos > 11×10^9/l (1 punto)	Riesgo bajo: 0 (mediana de supervivencia no alcanzada) Riesgo intermedio: 1-2 puntos (mediana de supervivencia, 24,5 años) Riesgo alto: 3-4 puntos (mediana de supervivencia, 13,8 años)

*Los factores de riesgo cardiovascular incluyen la hipertensión, la diabetes y el tabaquismo.

PLT, plaquetas.

Tomado de Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017;129:680-692, Tabla 4.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

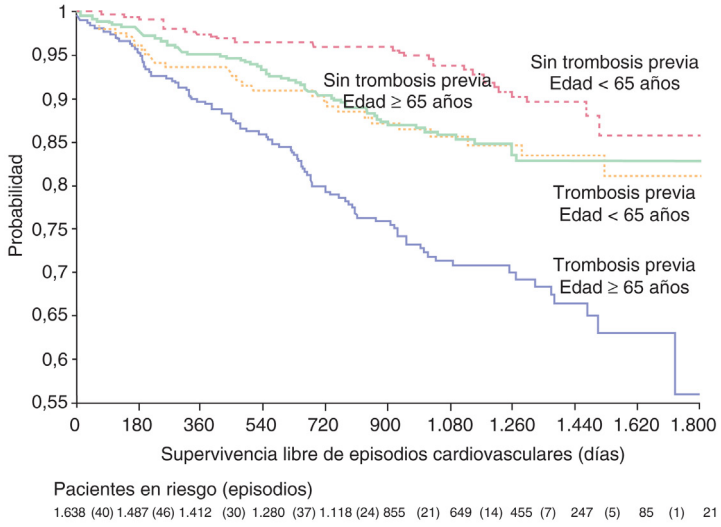

Grupo de riesgo	N.° de episodios/ 100 personas/año
Edad < 65 años sin trombosis previa	2,5
Edad ≥ 65 años sin trombosis previa	4,9
Edad < 65 años con trombosis previa	5
Edad ≥ 65 años con trombosis previa	10,9

FIGURA 152-8. Supervivencia libre de episodios cardiovasculares de 1.638 pacientes con policitemia vera según la edad y los antecedentes de trombosis.

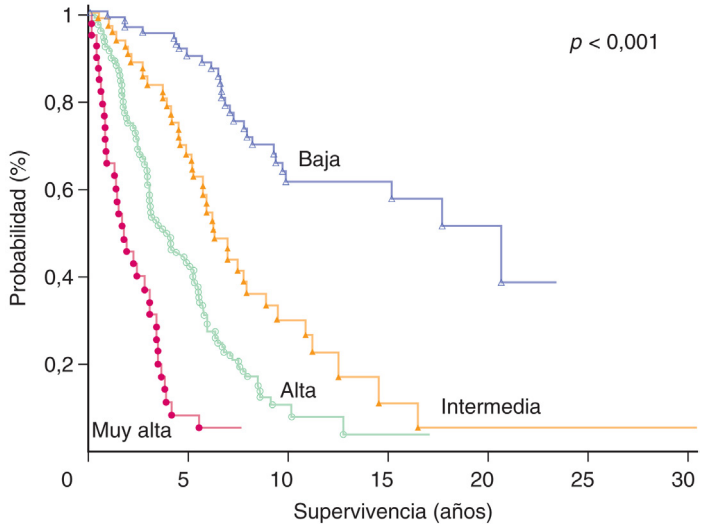

FIGURA 152-9. Mutation-enhanced International Prognostic Scoring System 70-Plus: sistema de puntuación pronóstica internacional mejorado por mutaciones para pacientes con mielofibrosis primaria. Cohorte de entrenamiento Mayo. (Adaptado de Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al. MIPSS70: mutation-enhanced international prognostic score system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2018;36:310-318, Fig. 1 y Tabla 3.)

Trombosis

La evaluación convencional del riesgo de trombosis en la trombocitemia esencial (y la policitemia vera) separa a los pacientes en categorías de bajo y alto riesgo en función de la ausencia o presencia de edad superior a 60 años o de antecedentes de trombosis (fig. 152-8). La trombocitosis marcada (p. ej., recuento de plaquetas > 1,5 millones/μl) se asocia a un mayor riesgo de hemorragia que de trombosis.

Un estudio internacional de pacientes con trombocitemia esencial identificó los factores de riesgo cardiovascular y el estado de la mutación *JAK2* V617F como factores de riesgo independientes adicionales que se utilizaron para validar un modelo de pronóstico de tres niveles (IPSET-trombosis) consistente en pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto, con riesgos de trombosis respectivos del 1,03, el 2,35 y el 3,56% de los pacientes/año (v. e-tabla 152-2). El modelo IPSET-trombosis superó a la estratificación de riesgo de dos niveles (bajo riesgo del 0,95% de pacientes/año frente a alto riesgo del 2,86% de pacientes/año) en la predicción de futuros episodios vasculares.

El análisis posterior de IPSET-trombosis reveló que, entre los pacientes de bajo riesgo, el riesgo de trombosis era significativamente menor en los pacientes con *JAK2* no mutado sin otros factores de riesgo cardiovascular (0,44%) en comparación con cuando están presentes (1,05%). Además, el riesgo de trombosis en pacientes con una mutación de *JAK2* sin factores de riesgo cardiovascular y en presencia tanto de la mutación de *JAK2* como de factores de riesgo cardiovascular fue del 1,59 y el 2,57%, respectivamente. Estas observaciones dieron lugar al desarrollo del sistema de puntuación IPSET-trombosis revisado, que ha convalidado y estratificado de forma independiente a los pacientes en cuatro grupos de riesgo: riesgo muy bajo (edad ≤ 60 años, sin antecedentes de trombosis y sin mutación de *JAK2*); riesgo bajo (edad ≤ 60 años, sin antecedentes de trombosis y con mutación de *JAK2*); riesgo intermedio (edad > 60 años, sin antecedentes de trombosis y sin mutación de *JAK2*), y riesgo alto (antecedentes de trombosis o edad > 60 años con mutación de *JAK2*).

Mielofibrosis primaria

El Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS)-Plus utiliza ocho parámetros clínicos y analíticos para afinar el pronóstico de riesgo en pacientes con mielofibrosis primaria: edad > 65 años, hemoglobina < 10 g/dl, recuento de leucocitos > 25.000/μl, blastos circulantes ≥ 1%, síntomas constitucionales, cariotipo desfavorable, necesidad de transfusión de eritrocitos y recuento de plaquetas < 100.000/μl. Se generaron cuatro categorías de riesgo basadas en el número de puntos adversos: riesgo bajo (0 puntos adversos), riesgo intermedio-1 (1 punto adverso), riesgo intermedio-2 (2 o 3 puntos adversos) y alto riesgo (de 4 a 6 puntos adversos), con medianas de supervivencia respectivas de 180, 80, 35 y 16 meses. En un análisis multivariable, el recuento de plaquetas < 100.000/μl y la citogenética desfavorable fueron predictores independientes de la supervivencia sin leucemia. El Mutation-enhanced International Prognostic Scoring System (MIPSS)-Plus integra datos mutacionales (ausencia de mutación de *CALR* de tipo 1, presencia de una mutación de alto riesgo molecular [es decir, *ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2*] y presencia de dos o más mutaciones de alto riesgo molecular) además de información clínica y citogenética para mejorar la estratificación del riesgo en pacientes elegibles para trasplante (fig. 152-9).[19] El sistema de puntuación pronóstica MIPSS70+ versión 2.0 proporciona información adicional sobre el riesgo con la adición de una categoría citogenética de muy alto riesgo y la mutación *U2AF1* Q157 de alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Rocca B, Tosetto A, Betti S, et al. A randomized double-blind trial of 3 aspirin regimens to optimize antiplatelet therapy in essential thrombocythemia. *Blood*. 2020;136:171-82.
A2. Mascarenhas J, Kosiorek HE, Prchal JT, et al. A randomized, phase 3, trial of interferon-alfa versus hydroxyurea in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood*. 2022;139:2931-41.
A3. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al. Ropeginterferon-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. *Lancet Haematol*. 2020;7:e196-208.
A4. Barbui T, Vannucchi AM, De Stefano V, et al. Ropeginterferon alfa-2b versus phlebotomy in low-risk patients with polycythemia vera (Low-PV study): a multicentre, randomized phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8:e175-84.
A5. Samuelson B, Chai-Adisaksopha C, Garcia D. Anagrelide compared with hydroxyurea in essential thrombocythemia: a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;40:474-9.
A6. Gotic M, Egyed M, Gercheva L, et al. Cardiovascular safety of anagrelide hydrochloride versus hydroxyurea in essential thrombocythaemia. *Cardiovasc Toxicol*. 2021;21:236-47.
A7. Passamonti, Palandri F, Saydam G, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): 5-year follow up of a randomized, phase 3b study. *Lancet Haematol*. 2022;9:e480-92.
A8. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, et al. Safety and efficacy of fedratinib in patients with primary or secondary myelofibrosis: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2015;1:643-51.
A9. Mesa RA, Kidladjian JJ, Catalano JV, et al. SIMPLIFY-1: a phase III randomized trial of momelotinib versus ruxolitinib in janus kinase inhibitor-naïve patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2017;35:3844-50.
A10. Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U, et al. Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2018;5:e73-81.
A11. Mesa RA, Vannucchi AM, Mead A, et al. Pacritinib versus best available therapy for the treatment of myelofibrosis irrespective of baseline cytopenias (PERSIST-1): an international, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4:e225-36.
A12. Mascarenhas J, Hoffman R, Talpaz M, et al. Pacritinib vs best available therapy, including ruxolitinib, in patients with myelofibrosis: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4:652-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, et al. The international consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol*. 2023;98:166-79.
2. Ciboddo M, Mullally A. JAK2 (and other genes) be nimble with MPN diagnosis prognosis and therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018:110-7.
3. Caponetti GC, Bagg A. Genetic studies in the evaluation of myeloproliferative neoplasms. *Semin Hematol*. 2019;56:7-14.
4. Elf S, Abdelfattah NS, Baral AJ, et al. Defining the requirements for the pathogenic interaction between mutant calreticulin and MPL in MPN. *Blood*. 2018;131:782-6.
5. Bellanné-Chantelot C, Rabadan Moraes G, Schmaltz-Panneau B, et al. Germline genetic factors in the pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Blood Rev*. 2020;42:100710.
6. Tefferi A, Pardanani A. Essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2019;381:2135-44.
7. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020;95:1599-613.
8. Passamonti F, Mora B. . *Myelofibrosis. Blood*. 2022; [Epub ahead of print.].
9. Duek A, Berla M, Ellis MH. Recent advances in the treatment of polycythemia vera. *Leuk Lymphoma*. 2022;63:1801-9.
10. Krecak I, Lucijanic M, Verstovsek S. Advances in risk stratification and treatment of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2022;17:155-69.
11. Mora B, Passamonti F. Developments in diagnosis and treatment of essential thrombocythemia. *Expert Rev Hematol*. 2021;12:159-71.
12. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018;32:1057-69.
13. Gerds AT, Gotlib J, Ali H, et al. Myeloproliferative Neoplasms, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20:1033-62.
14. Hoffman R, Kremyanskaya M, Ginzburg Y, et al. Rusfertide (PTG-300) controls hematocrit levels and essentially eliminates phlebotomy requirement in polycythemia vera patients. *Blood*. 2021;138:388.
15. Garmezy B, Schaefer JK, Mercer J, et al. A provider's guide to primary myelofibrosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Blood Rev*. 2021;45:100691.
16. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023;98:801-21.
17. Levavi H, Hoffman R, Marcellino BK. JAK inhibitors in the treatment of myelofibrosis. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2022;20:456-67.
18. Gagelmann N, Wolschke C, Salit RB, et al. Reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation for accelerated-phase myelofibrosis. *Blood Adv*. 2022;6:1222-31.
19. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al. MIPSS70: Mutation-enhanced international prognostic score system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2018;36:310-8.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

153

LEUCOCITOSIS Y LEUCOPENIA

NANCY BERLINER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

El recuento normal de leucocitos en sangre periférica es de 4.500-10.000/µl, con una media de 7.500/µl y se compone de neutrófilos, linfocitos, monocitos, basófilos y eosinófilos. Debido a que los neutrófilos suelen representar alrededor del 60% de dichos leucocitos, las alteraciones leucocíticas suelen reflejar la elevación o reducción del recuento absoluto de neutrófilos. La leucocitosis (elevación de los leucocitos) y la leucopenia (disminución de los mismos) pueden ser secundarias a una enfermedad o exposición subyacente, o pueden ser manifestaciones de un trastorno hematológico primario.

DINÁMICA NORMAL DE LOS NEUTRÓFILOS

Los neutrófilos nacen en la médula ósea a partir de las células progenitoras multipotentes que dan lugar también a los eritrocitos, los megacariocitos, los eosinófilos, los basófilos y los monocitos. Los precursores de los neutrófilos en la médula ósea maduran en 6-10 días para formar un compartimento de reserva de neutrófilos maduros (fig. 153-1). La acetilación de C/EBPε, un miembro de la familia de factores de transcripción de las proteínas de unión al potenciador CCAAT, es necesaria para la formación de gránulos secundarios y terciarios y para la diferenciación terminal de neutrófilos. En conjunto, las poblaciones de la médula ósea constituyen alrededor del 95% de la masa total de granulocitos del organismo (20% precursores de los neutrófilos, 75% cayados maduros y neutrófilos). Por tanto, el compartimento de neutrófilos circulantes representa solo el 5% restante de los neutrófilos totales del cuerpo, más de la mitad de los cuales en un momento dado están adheridos al endotelio vascular y agrupados en el bazo, fenómeno denominado *marginación*. Los neutrófilos marginados están preparados para su liberación inmediata a la circulación en momentos de estrés. El tiempo de vida de los neutrófilos en la sangre periférica es hasta de 3-4 días. Una vez en la circulación, los neutrófilos migran posteriormente hacia los tejidos, donde pueden sobrevivir durante 1-4 días. Los cambios en el número de neutrófilos reflejan estas dinámicas.

La neutrofilia puede ocurrir debido a una mayor producción por la médula ósea, un aumento de la liberación de neutrófilos desde el compartimento de almacenamiento o la movilización de neutrófilos desde el compartimento marginado. La neutropenia puede deberse a la menor producción medular, el aumento de marginación con o sin secuestro esplénico o el incremento de la destrucción de las células periféricas.

NEUTROFILIA

Normalmente, la neutrofilia es reactiva o secundaria a un proceso inflamatorio subyacente, como una infección, una inflamación crónica, el estrés, los fármacos, neoplasias malignas no hematológicas, la estimulación de la médula ósea (como en la hemólisis o la púrpura trombocitopénica idiopática) o la esplenectomía. Las causas primarias de neutrofilia pueden ser congénitas, incluidas la neutrofilia hereditaria, el síndrome de Down y la deficiencia de adhesión leucocítica, o adquiridas, como en la leucemia mieloide crónica (LMC) (cap. 170) y otras neoplasias mieloproliferativas (tabla 153-1; cap. 152).

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Causas secundarias de neutrofilia

Infección

Muchas de las infecciones bacterianas agudas pueden presentar una leucocitosis con una «desviación izquierda», refiriéndose a la circulación de células mieloides más inmaduras. Esta desviación izquierda se limita en la mayoría de los casos a la liberación de un mayor número de formas en cayado; sin embargo, en casos de estrés grave, también se pueden observar metamielocitos circulantes e incluso células más inmaduras («reacción leucemoide») (v. fig. 153-1) en la sangre periférica. La leucocitosis se produce minutos u horas después de la infección, debido a la liberación de neutrófilos desde la médula ósea y del compartimento marginado. El estudio de estos neutrófilos en el frotis de sangre periférica puede revelar la existencia de granulación tóxica (v. fig. 143-18), cuerpos de Döhle (v. fig. 143-19) y vacuolas citoplásmicas. Se

TABLA 153-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA NEUTROFILIA

- Etiologías hematológicas primarias
  - Neutrofilia congénita
    - Neutrofilia hereditaria
    - Neutrofilia idiopática crónica
    - Síndrome de Down
    - Deficiencia de adhesión leucocítica (DAL)
      - DAL-1
      - DAL-2
  - Neoplasias hematológicas adquiridas
    - Neoplasia mieloproliferativa
      - Leucemia mieloide crónica
      - Policitemia vera
- Secundaria a otras enfermedades
  - Infección
    - Aguda por liberación de los compartimentos marginados y de reserva
    - Crónica por aumento de la mielopoyesis (p. ej., tuberculosis, infección fúngica, absceso crónico u otras infecciones crónicas)
  - Inflamación crónica
    - Enfermedad reumática: artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide, enfermedad de Still y otras
    - Enfermedad inflamatoria intestinal
    - Enfermedad granulomatosa
    - Hepatitis crónica
  - Tabaquismo
  - Estrés
  - Inducida por fármacos
    - Corticoides
    - β-agonistas
    - Litio
    - Administración de citocinas recombinantes
  - Neoplasia maligna no hematológica
    - Tumores secretores de citocinas (pulmón, lengua, riñón, tumores uroteliales)
    - Metástasis en la médula ósea (mieloptisis)
  - Estimulación de la médula ósea
    - Anemia hemolítica, trombocitopenia inmunitaria
    - Recuperación de la mielodepresión
    - Administración de citocinas recombinantes
  - Postesplenectomía

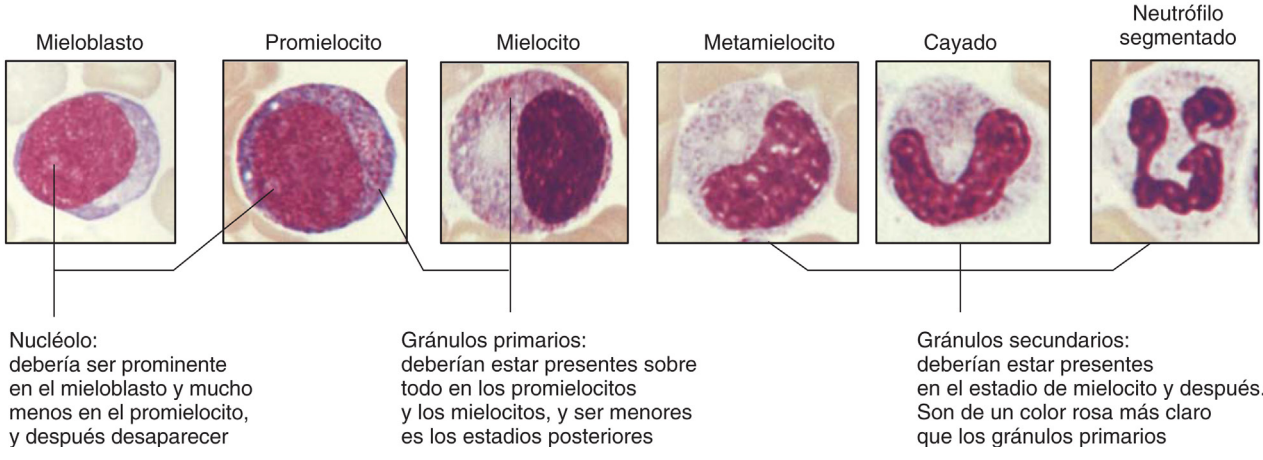

FIGURA 153-1. Maduración mieloide en la médula ósea. Los nucléolos son prominentes en los mieloblastos, mucho menos frecuentes en los promielocitos y ausentes en las formas más maduras. Los gránulos primarios están presentes en el citoplasma de los promielocitos y los mielocitos, mientras que los gránulos secundarios predominan más allá de la etapa de mielocito.

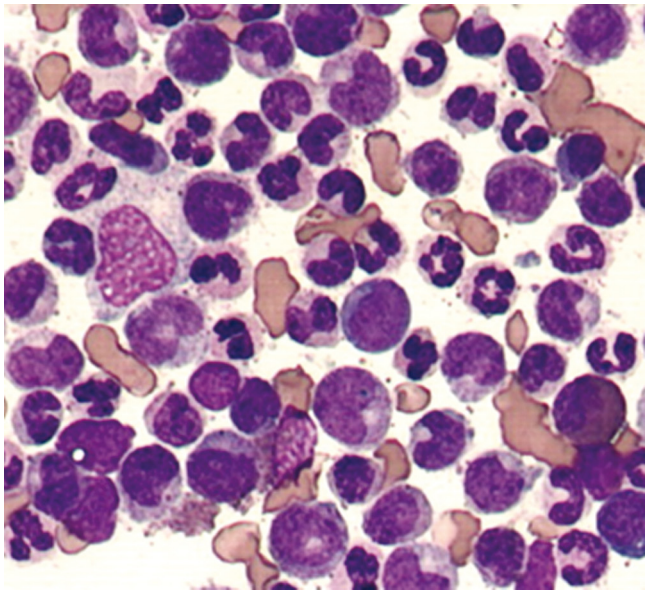

FIGURA 153-2. Sangre periférica de un paciente con reacción leucemoide. A partir de este frotis, sería imposible distinguir una reacción leucemoide de una fase crónica de la leucemia mieloide crónica (cap. 170). La distinción dependería de la determinación de la presencia o ausencia del cromosoma de fusión *BCR-ABL*.

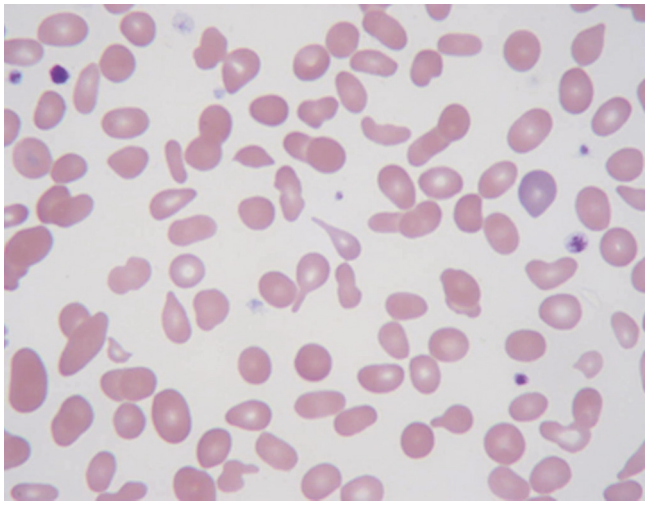

FIGURA 153-3. Cambios mieloptísicos en la morfología de los eritrocitos. Obsérvense los dacriocitos prominentes. (Tomado de Rose M, Berliner N. Disorders of red blood cells. In: Andreoli TE, Benjamin IJ, Griggs RC, et al, eds. *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine,* 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2010:522, Fig. 49-2.)

sabe que ciertas infecciones (p. ej., *Clostridioides difficile* o la tuberculosis, en especial) causan elevaciones de los leucocitos superiores a 30.000/μl en alrededor del 25% de los pacientes infectados y pueden producir una *reacción leucemoide,*[1] definida como una cifra de leucocitos superior a 50.000/μl con una desviación izquierda marcada (fig. 153-2).

Inflamación crónica

La leucocitosis debida a la inflamación crónica deriva de un aumento de la producción de leucocitos (sobre todo neutrófilos y monocitos) en comparación con una alteración de la distribución de los neutrófilos. Los compartimentos de neutrófilos maduros se agotan con la inflamación continua y el compartimento mieloide de la médula ósea se expande para aumentar la producción de neutrófilos. Una gran cantidad de citocinas, como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), la proteína inflamatoria de macrófagos 1 (MIP-1), la interleucina 1 (IL-1), la IL-6 y la IL-8, se han implicado en esta estimulación de la médula. Las enfermedades inflamatorias crónicas que se asocian con frecuencia con leucocitosis y neutrofilia son la artritis reumatoide juvenil, la artritis reumatoide, la enfermedad de Still, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la infección granulomatosa y la hepatitis crónica. La elevación de leucocitos y neutrófilos en estos casos suele ser más modesta que la observada en la infección o inflamación aguda.

Tabaquismo

El tabaquismo puede causar una neutrofilia en alrededor del 25-50% de los fumadores crónicos que persiste hasta 5 años después de dejar de fumar. El mecanismo de la neutrofilia se desconoce, aunque las evidencias recientes apuntan a que el humo del tabaco retrasa la apoptosis de los neutrófilos.

Estrés

A los pocos minutos de hacer ejercicio, de someterse a una intervención quirúrgica o de sufrir un episodio de estrés, el número de los neutrófilos circulantes aumenta, supuestamente porque las catecolaminas estimulan la desmarginación de los neutrófilos. Algunos casos de neutrofilia inducida por estrés pueden prevenirse mediante el tratamiento previo con antagonistas β-adrenérgicos (p. ej., propranolol), lo que respalda el papel de las catecolaminas en la desmarginación. Sin embargo, la neutrofilia inducida por el ejercicio no se bloquea con propranolol, lo cual sugiere que puede deberse, en cambio, a la alteración del flujo y la mecánica de los neutrófilos en los pulmones.

Infarto de miocardio

En el infarto agudo de miocardio se ha descrito un aumento del recuento de leucocitos. La etiología de esta leucocitosis es probablemente multifactorial y se encuentra, en parte, relacionada con la inflamación. Los datos apuntan a que las personas con recuentos leucocíticos más elevados tienen peor pronóstico a corto y largo plazo.

Inducida por fármacos

Los fármacos mejor conocidos y más utilizados que se asocian con leucocitosis son los corticoides. Otros fármacos que elevan el número de neutrófilos son los β-agonistas y el litio. El litio provoca neutrofilia por el aumento de la producción endógena de factores estimulantes de colonias (CSF). Asimismo, el tratamiento con G-CSF o GM-CSF (cap. 142) provoca neutrofilia y, aunque este es el efecto deseado, la neutrofilia puede ser muy pronunciada.

Neoplasias malignas no hematológicas

Puede aparecer leucocitosis en varios tumores malignos no hematológicos. Algunos tumores (pulmón, cabeza y cuello, riñón, vejiga) pueden secretar G-CSF como un factor de crecimiento hematopoyético ectópico. En pacientes cancerosos con hiperleucocitosis, las pruebas genómicas permiten distinguir las neoplasias mieloproliferativas de la reacción leucemoide paraneoplásica. Otros tumores (pulmón, estómago, mama), cuando metastatizan a la médula ósea, pueden provocar una *reacción leucoeritroblástica,* que se caracteriza por leucocitosis con desviación izquierda, trombocitosis y anomalías eritrocíticas, como presencia de eritrocitos nucleados y dacriocitos (fig. 153-3). La presencia de entidades no hematopoyéticas que invaden la médula ósea (cáncer metastásico, fibrosis, enfermedad granulomatosa) se denomina *mieloptisis.*

Estimulación de la médula ósea

La destrucción periférica de los eritrocitos y las plaquetas, como se observa en la anemia hemolítica y la púrpura trombocitopénica idiopática, puede dar lugar a la estimulación de la médula ósea y a una leucocitosis por «rebosamiento». La recuperación de los recuentos celulares después de la mielodepresión, como en el caso de la quimioterapia, puede provocar una leucocitosis de rebote que puede durar varias semanas.

Causas primarias de neutrofilia

Neutrofilia hereditaria

La neutrofilia hereditaria es una enfermedad genética autosómica dominante que se caracteriza por una leucocitosis en el rango de 20.000-100.000/μl con esplenomegalia y ensanchamiento del díploe craneal. Los neutrófilos parecen funcionar con normalidad y los pacientes no tienen un mayor riesgo de infección bacteriana ni de otras secuelas. Una neutrofilia hereditaria puede ser causada por una mutación del gen *GCSF3* autosómica dominante, que determina una activación constitutiva del receptor de G-CSF.

Neutrofilia idiopática crónica

La neutrofilia idiopática crónica es una enfermedad que se caracteriza por una leucocitosis en el rango de 11.000-40.000/μl, con una biopsia de médula ósea normal. En una serie con un seguimiento de 20 años, los pacientes con esta afección no tenían secuelas médicas de la leucocitosis.

Anomalía de Pelger-Huët

En los pacientes con la anomalía de Pelger-Huët a menudo se diagnostica de forma incorrecta una leucocitosis con desviación izquierda, debido a que muchos de sus neutrófilos maduros se malinterpretan como formas en cayado. Aunque estos pacientes no tienen leucocitosis, la anomalía de Pelger-Huët suele hacer que se sospeche una infección aguda, debido a esta aparente desviación izquierda. La anomalía de Pelger-Huët se debe a una mutación del gen del receptor de lamina B y se manifiesta con neutrófilos maduros y cromatina condensada y agrupada dentro de un núcleo bilobulado (v. fig. 143-20). Varios fármacos pueden inducir de forma reversible una seudoanomalía

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de Pelger-Huët, como la colchicina, las sulfamidas, el ibuprofeno, los taxoides y el valproato. La seudoanomalía de Pelger-Huët también se observa en algunos pacientes con mielodisplasia (cap. 167). La deficiencia de vitamina B_{12} o de folato puede causar un aumento de la lobulación nuclear de los neutrófilos en los pacientes con anomalía de Pelger-Huët, lo que puede dar lugar a un error diagnóstico. Sin embargo, la corrección de la deficiencia de la vitamina hace que reaparezcan las anomalías de la morfología nuclear de los neutrófilos.

Síndrome de Down

Hasta el 10% de los pacientes con síndrome de Down desarrollan un trastorno mieloproliferativo transitorio relacionado con leucocitosis en la sangre periférica con blastos asociado a una acumulación de megacarioblastos en la sangre, el hígado y la médula ósea. También se han descrito reacciones similares en individuos fenotípicamente normales con mosaicismo para la trisomía 21. El trastorno mieloproliferativo transitorio se resuelve espontáneamente, pero puede progresar a leucemia megacarioblástica aguda en el 23-30% de los pacientes afectados. Este trastorno puede atribuirse a la adquisición de mutaciones en el gen *GATA1,* que codifica un factor de transcripción clave para la regulación hematopoyética, lo que produce la pérdida de la expresión de GATA-1 normal y la expresión de una proteína GATA-1 truncada. La evidencia respalda que estas mutaciones se adquieren durante la vida fetal y los pacientes debutan en la primera infancia con un trastorno mieloproliferativo transitorio. La patogenia de la progresión de la leucemia megacarioblástica aguda requiere probablemente otros fenómenos genéticos y epigenéticos, y numerosos estudios se centran en este aspecto.

Deficiencia de adhesión leucocítica

Los pacientes con deficiencia de adhesión leucocítica también tienen leucocitosis persistente, defectos de la activación de los neutrófilos dependiente de estímulo, infecciones recidivantes y retraso de la separación del cordón umbilical. La deficiencia de adhesión leucocítica es una anomalía de adhesión leucocítica que refleja la pérdida de moléculas de adhesión superficial. La deficiencia de adhesión leucocítica 1 se debe a la ausencia o a una reducción marcada de la cadena β común de las β_2 integrinas, lo que produce la pérdida de expresión del antígeno 1 asociado a la función leucocítica (LFA-1), el receptor de C3bi y GP150;95. Esto se traduce en la incapacidad de fagocitar y destruir los microorganismos opsonizados por C3bi. En la deficiencia de adhesión leucocítica 2, los neutrófilos carecen de sialil Lewis X, el ligando de la L-selectina que se expresa en las células endoteliales. Los neutrófilos tienen un aspecto morfológico normal, pero son defectivos en la quimiotaxia, la adhesión y la fagocitosis.

Urticaria por frío familiar

La urticaria por frío familiar se caracteriza por fiebre episódica, leucocitosis, urticaria, exantema, conjuntivitis y dolor a la palpación del músculo y la piel con la exposición al frío. El exantema está constituido por una infiltración de neutrófilos. El síndrome parece estar relacionado con la disminución de los niveles del inhibidor de la C1 esterasa y se asocia con mutaciones del gen *CIAS1* situado en el cromosoma 1q.

Leucemia mieloide crónica y otras neoplasias mieloproliferativas

La leucemia mieloide crónica (LMC; cap. 170), leucemia neutrofílica crónica y las otras neoplasias mieloproliferativas (policitemia vera y trombocitemia esencial; cap. 152) son los principales trastornos hematológicos primarios adquiridos que se asocian con neutrofilia. En el momento de su presentación, la LMC debe diferenciarse de una reacción leucemoide. A diferencia de una reacción leucemoide, la LMC se caracteriza por la presencia de anomalías de otras estirpes de células sanguíneas («panmielosis») y por la presencia de anomalías específicas. Por tanto, el frotis de sangre periférica en pacientes con LMC (pero no con reacción leucemoide) muestra un mayor número de todas las células de la serie neutrofílica, por lo general con una mayor proporción de mielocitos frente a metamielocitos, y puede mostrar basofilia, eosinofilia, anemia y trombocitosis asociadas. La leucemia neutrofílica crónica, una neoplasia mieloproliferativa poco frecuente, se caracteriza por una hepatoesplenomegalia y leucocitosis de al menos 25.000/μl de los que más del 80% son neutrófilos segmentados/cayados y menos del 10% son granulocitos inmaduros.[2] Al menos un 50% de los pacientes con una leucemia neutrofílica crónica albergan mutaciones en el receptor de CSF-3 *(CSF3R; GCSFR).* Por otra parte, la policitemia vera y la trombocitemia esencial destacan por un marcado incremento de la masa eritrocítica y una trombocitosis significativa, respectivamente, que suele acompañarse de leucocitosis.

Postesplenectomía

Después de la esplenectomía, los pacientes desarrollan leucocitosis, a menudo prolongada, lo que refleja la pérdida de un sitio destacado de marginación de neutrófilos. Esto carece de relevancia clínica, salvo que motiva una evaluación innecesaria para descartar otra afección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Como se ha indicado con anterioridad, la leucocitosis adquirida se debe en la mayoría de los casos a una infección o inflamación aguda o crónica. Cuando la leucocitosis no se asocia a fiebre, alteraciones de los reactantes de fase aguda, derrames, edema u otros signos y síntomas de inflamación, aún puede ser secundaria a fármacos o a una neoplasia maligna no hematológica subyacente. Por tanto, debe considerarse como el signo de la respuesta de un sistema hematopoyético sano a un estrés externo. Esto explica que la evaluación de la médula ósea pocas veces esté indicada. Sin embargo, la persistencia de leucocitosis en ausencia de signos y síntomas de inflamación o infección, neoplasia maligna no hematológica o fármacos implicados obliga a descartar una enfermedad primaria mieloproliferativa o una neoplasia hematológica clonal, sobre todo cuando hay evidencia de una reacción leucoeritroblástica. La LMC y otras neoplasias mieloproliferativas se pueden descartar mediante diagnóstico molecular en la sangre periférica, como se ha descrito en el capítulo 170. En este contexto de leucocitosis no explicada, está indicado el examen de la médula ósea para evaluar la infiltración de la misma por infección, tumor o fibrosis y deben realizarse cultivos para tuberculosis e infección fúngica, así como estudios de citogenética y citometría de flujo (fig. 153-4).

LEUCOCITOSIS POR EXPANSIÓN DE OTRAS LÍNEAS CELULARES

La monocitosis y la linfocitosis también pueden causar elevación de leucocitos. La monocitosis, definida por un recuento absoluto de monocitos superior a 500/μl, se suele producir en la inflamación crónica debido a infecciones (p. ej., tuberculosis, sífilis, algunos virus y endocarditis bacteriana subaguda), enfermedad autoinmunitaria o granulomatosa y sarcoidosis.[3] La monocitosis también puede observarse en tumores malignos (p. ej., estados preleucémicos, leucemia no linfocítica incluidas las leucemias mielomonocítica y monocítica agudas, histiocitosis, enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano y varios carcinomas).[4] Por último, se puede encontrar en el contexto de la neutropenia crónica, después de la esplenectomía, y en pacientes que se recuperan de una mielodepresión (tabla 153-2).

La linfocitosis se define por un recuento absoluto de linfocitos mayor de 5.000/μl. Las causas más comunes de linfocitosis son las infecciones virales, como el virus de Epstein-Barr (cap. 348) y los virus de la hepatitis (caps. 134 y 135). Aunque la mayoría de las infecciones bacterianas causan neutrofilia, la tos ferina y la enfermedad por arañazo de gato debida a *Bartonella henselae* pueden provocar una linfocitosis. Otras infecciones que pueden causar una linfocitosis secundaria son la toxoplasmosis y la babesiosis. Las reacciones de hipersensibilidad por fármacos o la enfermedad del suero también pueden asociarse a linfocitosis.

Los trastornos primarios que causan linfocitosis son la leucemia linfocítica crónica y la linfocitosis B monoclonal (tabla 153-3; cap. 169). La linfocitosis B monoclonal de bajo recuento se detecta en alrededor del 5% de los adultos de más de 40 años y rara vez progresa a leucemia linfocítica crónica. En comparación, la linfocitosis B monoclonal de alto recuento progresa a leucemia linfocítica crónica a razón del 1-2% al año.[5]

La eosinofilia (cap. 156) se define por un recuento absoluto de eosinófilos mayor de 400/μl.[6] Los eosinófilos proliferan bajo la influencia de la IL-5 e intervienen en la fagocitosis y en la modulación de la toxicidad debida a la desgranulación de los mastocitos en las reacciones de hipersensibilidad. Por tanto, la eosinofilia se observa con mayor frecuencia en el contexto de reacciones farmacológicas, alergia, atopia y asma. Varias infecciones, sobre todo de tipo parasitario y, en menor grado, de causa fúngica, pueden causar eosinofilia. La eosinofilia también puede deberse a enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, como en la granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (anteriormente vasculitis de Churg-Strauss). La enfermedad ateroembólica y la insuficiencia suprarrenal también pueden causar eosinofilia. Varios cánceres se han asociado con la expansión politípica de eosinófilos, como algunos linfomas y tumores sólidos. En algunas leucemias se han observado trastornos clonales de los eosinófilos. Por último, hay un grupo heterogéneo de trastornos denominados *síndromes hipereosinofílicos* (cap. 156). Un gen de fusión *FIP1L1-PDGFRA* ha confirmado que algunos de estos cuadros son trastornos clonales primarios de los eosinófilos; la clonalidad de otros síndromes hipereosinofílicos puede ser difícil de establecer (v. tabla 156-1).

NEUTROPENIA

El riesgo de infección en la neutropenia depende en gran medida del tamaño del compartimento de reserva de neutrófilos. Aunque la neutropenia se define por un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 1.500/μl, los pacientes con recuentos de neutrófilos menores de este número tienen riesgos y tasas de infección diferentes, dependiendo de la causa de la neutropenia. Los pacientes cuya neutropenia se debe a quimioterapia, insuficiencia de la médula ósea o agotamiento de dicha médula tienen una tasa de infección mucho mayor que aquellos con síndromes neutropénicos crónicos y neutropenia mediada por mecanismos inmunitarios. La neutropenia puede ser congénita o adquirida. En las siguientes secciones se describen primero los trastornos neutropénicos congénitos, cuyo estudio ha proporcionado informaciones fundamentales sobre la mielopoyesis normal, y después, las causas secundarias de la neutropenia (tabla 153-4).

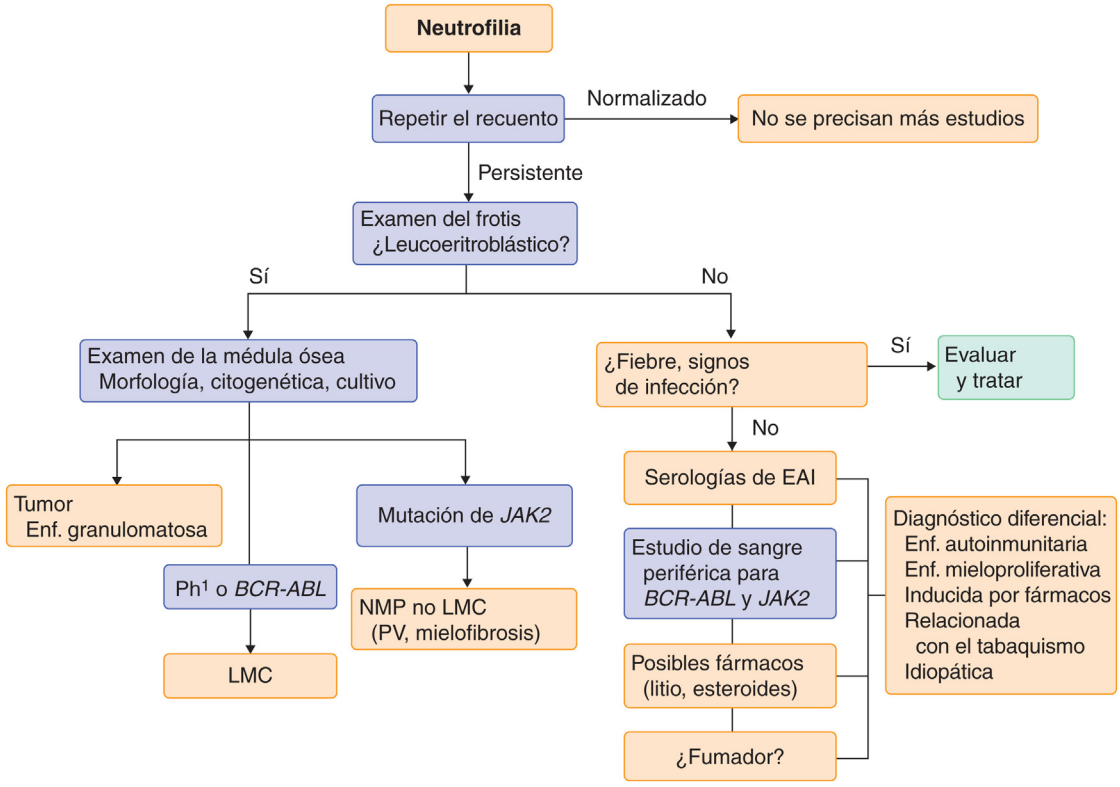

FIGURA 153-4. Enfoque diagnóstico de la neutrofilia. EAI, enfermedad autoinmunitaria; Enf., enfermedad; LMC, leucemia mieloide crónica; NMP, neoplasia mieloproliferativa; Ph¹, cromosoma Filadelfia; PV, policitemia vera; TE, trombocitopenia esencial.

TABLA 153-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA MONOCITOSIS

- Infección
  - Enfermedad granulomatosa (tuberculosis, enfermedad fúngica)
  - Endocarditis
  - Sífilis
- Enfermedades autoinmunitarias
  - Lupus, artritis reumatoide
  - Arteritis de células gigantes
  - Vasculitis
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Sarcoidosis
- Neoplasia maligna
  - Neoplasia maligna hematológica primaria
    - Leucemia mielomonocítica crónica
    - Leucemia mielomonocítica aguda
    - Linfoma
  - Tumores sólidos
- Neutropenia
  - Asociada con neutropenia crónica
  - Recuperación de la mielodepresión
- Postesplenectomía

TABLA 153-3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA LINFOCITOSIS

- Infección
  - Infección viral
    - Virus de Epstein-Barr
    - Citomegalovirus
    - Hepatitis
  - Infección bacteriana
    - Tos ferina
    - *Bartonella*
    - Tuberculosis
    - Sífilis
    - Rickettsiosis
    - Babesiosis
- Reacciones de hipersensibilidad
  - Enfermedad del suero
  - Hipersensibilidad a fármacos
- Enfermedad hematológica primaria
  - Leucemia linfocítica crónica
  - Linfocitosis B monoclonal
  - Linfoma no hodgkiniano

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Causas primarias de neutropenia

Recuento normal de neutrófilos para personas con Duffy A-B

El rango normal del recuento de neutrófilos está determinado genéticamente y es variable. Varios grupos raciales y étnicos tienen una proporción relativamente grande de individuos con neutropenia en comparación con el rango normal publicado, basado por lo general en personas jóvenes, en su mayoría de raza blanca.[7] Los polimorfismos de nucleótido único en el gen del receptor del antígeno Duffy para las quimiocinas se han propuesto para explicar las diferencias raciales y étnicas en los recuentos de neutrófilos. Este polimorfismo se observa en varios grupos étnicos, entre ellos los afroamericanos, los judíos yemenitas, los judíos etíopes y los beduinos de África.[8] El análisis de banco de sangre para Duffy A y B muestra negatividad para ambos antígenos, lo que confirma esta variante normal. Una enfermedad hereditaria autosómica dominante, denominada *neutropenia familiar benigna*, se caracteriza por un recuento de neutrófilos en el rango de 800-1.400/μl. Ninguna de estas dos formas de neutropenia se asocia a un mayor riesgo de infección.

Neutropenia congénita grave

La neutropenia congénita grave se presenta en el período neonatal, con infecciones bacterianas recurrentes y recuentos de neutrófilos inferiores a 500/μl. Normalmente, las infecciones ocurren en los primeros meses de vida y con frecuencia aparecen onfalitis y abscesos perirrectales. Suele haber un aumento de monocitos y eosinófilos. La biopsia de médula ósea muestra una «parada de la maduración», con ausencia de neutrófilos maduros. La neutropenia congénita grave puede seguir los patrones de herencia autosómica dominante, recesiva y ligada al cromosoma X, y se asocia con mutaciones de varios genes (tabla 153-5).[9]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 153-4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA NEUTROPENIA

- Neutropenia congénita
  - Neutropenia étnica y familiar benigna (constitucional)
  - Recuento de neutrófilos asociado al fenotipo Duffy nulo (DANC)
  - Neutropenia congénita grave
    - Autosómica dominante (mutación de *ELANE*)
    - Autosómica recesiva (síndrome de Kostmann; mutación de *HAX2*)
    - Ligada al cromosoma X (mutación de *WASP*)
    - Otros defectos raros (mutación de *G-CSFR*, desconocida)
  - Neutropenia cíclica
  - Síndrome de Shwachman-Diamond
  - Anemia de Fanconi
  - Disqueratosis congénita
  - Glucogenosis de tipo Ib
  - Mielocatexis
  - Síndrome de Chédiak-Higashi
  - Síndrome de Griscelli de tipo II
  - Síndrome de Hermansky-Pudlak de tipo II
  - Síndrome de Barth
- Neutropenia adquirida
  - Infección
  - Postinfecciosa
  - Inducida por fármacos
  - Neutropenia inmunitaria
    - Neutropenia inmunitaria primaria
    - Secundaria a enfermedad autoinmunitaria
      - Artritis reumatoide
        - Síndrome de Felty
        - Enfermedad de linfocitos grandes granulares
      - Lupus eritematoso sistémico
      - Granulomatosis con polivasculitis (anteriormente granulomatosis de Wegener)
      - Hipertiroidismo
    - Aplasia leucocítica pura asociada con timoma
    - Enfermedad de linfocitos grandes granulares (independiente de la artritis reumatoide)
  - Insuficiencia primaria de la médula ósea
    - Anemia aplásica
    - Síndrome mielodisplásico
    - Leucemia aguda
  - Marginación e hiperesplenismo
  - Deficiencia de vitaminas y minerales (como B_{12}, folato, cobre)
  - Neutropenia crónica idiopática del adulto (CINA)

ELANE, gen de la elastasa de los neutrófilos; *G-CSFR*, gen del receptor del factor estimulante de colonias de neutrófilos; *WASP*, gen de la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich.

TABLA 153-5 SÍNDROMES DE NEUTROPENIA CONGÉNITA

SÍNDROME	PATRÓN HEREDITARIO	GEN
NEUTROPENIA CONGÉNITA GRAVE	Autosómico dominante Autosómico recesivo Ligado al cromosoma X Ligado al cromosoma X Autosómico recesivo Autosómico dominante Autosómico dominante	*ELANE* (~60%) *HAX1* (~5%) *WASP* (~5%) *TAZ* (infrecuente) *G6PC3* (~2%) *Gfi1* (infrecuente) *G-CSFR* (infrecuente)
NEUTROPENIA CÍCLICA	Autosómico dominante	*ELANE*
OTROS SÍNDROMES CONGÉNITOS		
Síndrome de Shwachman-Diamond	Ligado al cromosoma X	*SSBD*
Anemia de Fanconi	Autosómico recesivo	*FANCA-FANCO*
Disqueratosis congénita	Variable	Telomerasa y genes relacionados
Glucogenosis de tipo 1b	Autosómico recesivo	*G-6-PT*
Mielocatexis	Autosómico dominante	*CXCR4*
Síndrome de Chédiak-Higashi	Autosómico recesivo	*LYST*
Síndrome de Griscelli de tipo II	Autosómico recesivo	*RAB27A*
Síndrome de Hermansky-Pudlak de tipo II	Autosómico recesivo	*AP3B1*

ELANE, gen de la elastasa de los neutrófilos; *G-CSFR*, gen del receptor del factor estimulante de colonias de neutrófilos; *G6PC3*, gen de la subunidad catalítica 3 de la glucosa-6-fosfato; *G-6-PT*, glucosa-6-fosfato translocasa; *LYST*, gen regulador del transporte lisosómico; SSBD, síndrome de Shwachman-Bodian-Diamond; *WASP*, gen de la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich.

La *elastasa de los neutrófilos* (ELANE) es una serina proteasa que se sintetiza en niveles elevados en la etapa de maduración del promielocito de los neutrófilos y se empaqueta en gránulos primarios. Aunque en origen se planteó la hipótesis de que causaban tráfico celular defectuoso y acumulación citoplásmica, dando lugar a apoptosis de neutrófilos, nuevas evidencias avalan la idea de que las mutaciones de ELANE producen acumulación de elastasa mutante en el retículo endoplásmico, y la apoptosis se debe a activación de la respuesta de proteínas no plegadas. La neutropenia congénita grave debida a mutaciones de ELANE es hereditaria según una pauta autosómica dominante.

Hax-1 es una proteína mitocondrial con débil homología con respecto a bcl-2, y su ausencia determina apoptosis dependiente de las mitocondrias. Aunque todos los casos de neutropenia congénita grave se denominaron en un principio síndrome de Kostmann, este término se reserva en la actualidad a este subgrupo de casos autosómicos recesivos.

La proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich regula la polimerización de la actina en las células hematopoyéticas y la deficiencia de esta proteína produce el síndrome de Wiskott-Aldrich, que se caracteriza por una trombocitopenia con plaquetas pequeñas, infecciones sinopulmonares y eccema. Sin embargo, otro fenotipo de proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich mutada es la trombocitopenia y la neutropenia ligadas al cromosoma X. Las mutaciones de la subunidad catalítica 3 de la glucosa-6-fosfato *(G6PC3)* son la causa descubierta más recientemente de un subgrupo de pacientes con neutropenia congénita grave; la pérdida homocigota de esta enzima metabólica también parece activar la respuesta de proteína no plegada y aumentar la apoptosis de los precursores de los neutrófilos.

En el pasado, la neutropenia congénita grave era una enfermedad de la lactancia y la primera infancia, debido a que pocos o ningún paciente sobrevivía hasta la edad adulta. Sin embargo, el G-CSF puede aumentar el recuento de neutrófilos y prevenir la infección en una parte mayoritaria de los pacientes, por lo cual ha permitido que la mayoría de los pacientes con neutropenia congénita grave sobrevivan. Algunos pacientes requieren dosis muy altas de G-CSF, pero las respuestas se observan en el 80-90% de los casos. El aumento de la supervivencia ha puesto de manifiesto que la neutropenia congénita grave predispone al desarrollo de mielodisplasia y leucemia aguda mieloide (mielodisplasia/LMA), con el desarrollo de mielodisplasia/LMA a un ritmo de alrededor del 2% anual y un riesgo acumulado de un 20-30% a lo largo de 10 años. Los pacientes refractarios al G-CSF, o los que requieren altas dosis, tienen un mayor riesgo de transformación leucémica. El desarrollo de mielodisplasia/LMA se asocia a menudo con la adquisición de una mutación del gen del receptor de G-CSF. Existe una considerable controversia en lo que respecta al papel de la administración de por vida de G-CSF en la adquisición de otras mutaciones y de su contribución a la transformación maligna en pacientes con neutropenia congénita grave (v. más adelante el apartado «Tratamiento»).

Dos clases de mutaciones del receptor de G-CSF se han asociado con neutropenia congénita grave y con la hipersensibilidad o hiposensibilidad del receptor. Los primeros estudios destinados a demostrar que la neutropenia congénita grave se debía a la mutación del gen de G-CSF o de su receptor no implicaron a estas mutaciones en su patogenia. Sin embargo, se ha demostrado que un pequeño número de pacientes tienen mutaciones del gen del receptor de G-CSF que bloquean la unión con su ligando y producen una forma de neutropenia congénita grave resistente a G-CSF. No obstante, un dato más relevante es que los estudios identificaron una mutación de aminoácido adquirida que introduce un codón de parada y provoca la supresión del dominio intracelular distal del receptor, del que se conoce su participación en la señalización de la diferenciación. Se ha demostrado que ello provoca hipersensibilidad al G-CSF, lo que indica que esta mutación puede desempeñar un papel en el desarrollo de mielodisplasia/LMA. No obstante, continúa existiendo una sustancial controversia en torno a si esta mutación influye de hecho en el desarrollo de mielodisplasia/LMA, y de si el G-CSF incrementa el riesgo de desarrollo de la mutación. Incluso en presencia de la mutación de G-CSF, el desarrollo de LMA se vincula a la adquisición de otras mutaciones génicas asociadas a la leucemia mieloide.[10]

Neutropenia cíclica

La neutropenia cíclica se define como períodos de neutropenia ($\leq 200/\mu l$) de 3-5 días de duración que aparecen a intervalos de unos 21 días. Estos períodos de neutropenia pueden caracterizarse por fiebre recurrente, úlceras bucales e infecciones cutáneas, respiratorias y del oído. La neutropenia cíclica puede heredarse de forma dominante o ser esporádica y prácticamente en todos los casos se ha asociado a mutaciones del gen de ELANE. La neutropenia cíclica adquirida se ha asociado en raras ocasiones con enfermedades sistémicas, como la linfocitosis de células grandes granulares o el linfoma T.

Otros síndromes congénitos con neutropenia asociada

Varios trastornos congénitos se asocian con neutropenia.[11] Entre ellos, hay que citar el síndrome de Shwachman-Diamond, la anemia de Fanconi, la disqueratosis congénita, la glucogenosis Ib, la mielocatexis, el síndrome de Chédiak-Higashi, el síndrome de Griscelli de tipo II y el síndrome de Hermansky-Pudlak de tipo II.

El *síndrome de Shwachman-Diamond* suele comenzar como una neutropenia aislada, pero progresa a insuficiencia de la médula ósea y también se asocia con disfunción pancreática y anomalías esqueléticas. El gen responsable, denominado gen del síndrome de Shwachman-Bodian-Diamond *(SSBD),* está implicado en la regulación del ARN ribosómico. Estos pacientes tienen un riesgo mayor de transformación leucémica.

La *anemia de Fanconi* (cap. 151) se debe a mutaciones de genes implicados en la reparación del ADN, por lo que la insuficiencia de la médula se desarrolla más tarde en estos pacientes (mediana de edad, 7 años). Los pacientes con anemia de Fanconi suelen tener al mismo tiempo talla baja con anomalías de las extremidades superiores y manchas hiperpigmentadas de color café con leche, aunque alrededor del 33% no tienen anomalías físicas. El cribado se hace por análisis de fragilidad cromosómica tras la exposición a diepoxibutano o mitomicina C, así como por la evaluación directa de las mutaciones conocidas del gen de la anemia de Fanconi.

La *disqueratosis congénita* (cap. 151) es un síndrome de distrofia ungueal, leucoplasia y anomalías de la pigmentación cutánea con neutropenia o anemia aplásica asociada que normalmente no debuta hasta la segunda década de vida. Se hereda de forma autosómica dominante o recesiva o ligada al cromosoma X, y se asocia con mutaciones en genes que intervienen en el mantenimiento de los telómeros. La disqueratosis congénita es una de las distintas enfermedades asociadas a trastornos de los telómeros y determinan una amplia gama de manifestaciones, como la fibrosis pulmonar y la cirrosis hepática, además de una insuficiencia medular.

La *glucogenosis Ib* (cap. 191) se hereda de forma autosómica recesiva y se caracteriza por neutropenia intermitente debida a defectos del estallido respiratorio de los neutrófilos, con la subsiguiente apoptosis de los neutrófilos circulantes. Esta enfermedad también se caracteriza por hepatomegalia y crisis metabólicas, que se deben a mutaciones del gen de la enzima glucosa-6-fosfato translocasa.

La neutropenia de la *mielocatexis* se debe a la retención de los neutrófilos maduros en la médula ósea. Sin embargo, durante la infección, los pacientes con mielocatexis suelen tener un aumento repentino de neutrófilos, por lo que su evolución clínica es relativamente más benigna. Esta enfermedad se asocia a hipogammaglobulinemia y verrugas: síndrome WHIM (*w*arts [verrugas], *h*ipogammaglobulinemia, *i*nmunodeficiencia y *m*ielocatexis). La mielocatexis se debe a mutaciones heterocigotas del gen que codifica el receptor de quimiocinas CXCR4.

Los *síndromes de Chédiak-Higashi, de Griscelli de tipo II* y *de Hermansky-Pudlak de tipo II* presentan albinismo y neutropenia por defectos del transporte de vesículas. El síndrome de Chédiak-Higashi se debe a mutaciones de un gen regulador del transporte lisosómico *(LYST)* y se caracteriza por albinismo oculocutáneo, hemorragias, enfermedad neurológica progresiva y aumento de la susceptibilidad al síndrome hemofagocítico. El síndrome de Griscelli de tipo II, con manifestaciones casi idénticas a las del síndrome de Chédiak-Higashi, está causado por mutaciones en el gen que codifica la guanosina trifosfatasa pequeña RAB27A, que interviene en la liberación de mieloperoxidasa a partir de los gránulos primarios de los neutrófilos. El síndrome de Hermansky-Pudlak de tipo II se debe a mutaciones del gen *AP3B1,* que codifica una parte de un complejo de transporte proteico que participa en el transporte de vesículas y que parece intervenir en el transporte de la elastasa de los neutrófilos. También presenta albinismo, anomalías de las plaquetas y fibrosis pulmonar.

El *síndrome de Barth* es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X caracterizado por una neutropenia, miocardiopatía y retraso del crecimiento con una mortalidad elevada durante la primera infancia por la cardiopatía asociada. La mutación causante se localiza en el gen *TAZ,* que codifica la proteína tafacina fundamental para el remodelado de la cardiolipina en la membrana mitocondrial.

Causas secundarias de neutropenia

Neutropenia relacionada con infecciones

Varias infecciones virales causan una neutropenia transitoria que se suele resolver a medida que disminuye la viremia. Entre ellas, hay que citar la varicela, el sarampión, la rubéola, la hepatitis A y B, el virus de Epstein-Barr, la gripe, el parvovirus y el citomegalovirus. Los mecanismos son diversos e implican la redistribución, la disminución de la producción y la destrucción inmunitaria de los neutrófilos. El virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida también causan leucopenia y neutropenia multifactorial (cap. 355). Los pacientes suelen tener esplenomegalia y secuestro, pero con más frecuencia la neutropenia refleja una destrucción de mecanismo inmunitario. Muchas infecciones atípicas, como *Mycobacterium tuberculosis,* erliquiosis, rickettsiosis, tularemia, brucelosis y algunas infecciones estafilocócicas pueden causar neutropenia moderada. Cualquier infección que provoque sepsis puede causar neutropenia, pero esto suele deberse al consumo de las reservas medulares de neutrófilos que suele producirse en los recién nacidos y pacientes ancianos con reservas medulares limitadas. También existe un aumento de la marginación de los neutrófilos en la sepsis, debido a la activación sistémica del complemento, lo que agrava la neutropenia.

Neutropenia inducida por fármacos y neutropenia por lesión de la médula ósea

La neutropenia inducida por fármacos es la causa más común de neutropenia. Diversos fármacos se han implicado en la neutropenia y la agranulocitosis, con patrones tanto predecibles como idiosincrásicos. Las neutropenias inducidas por fármacos pueden reflejar una supresión de la granulocitopoyesis medular o un aumento de la destrucción de los neutrófilos periféricos. Muchos fármacos producen una supresión medular directa dependiente de la dosis, que es predecible y a menudo leve. Otros inducen una destrucción idiosincrática de mecanismo inmunitario que puede debutar con una agranulocitosis profunda. La neutropenia inducida por fármacos habitualmente se presenta con un notable descenso de los neutrófilos, que tiene lugar 1 o 2 semanas después de la exposición al fármaco, con recuperación entre 3 y 10 días después de suspender su uso. No obstante, mucho tiempo después de comenzar a utilizarlo pueden presentarse casos atípicos, y otros se asocian a un sustancial retraso de la recuperación (fig. 153-5). Los pacientes con agranulocitosis inducida por fármacos pueden presentar sepsis aguda, lo que da lugar a una mortalidad aguda significativa. La recuperación se suele preceder de la aparición de monocitos y formas inmaduras de neutrófilos. Cuanto más hipercelular es la médula ósea en el momento del diagnóstico, más precoz puede ser su recuperación. Algunos fármacos comunes que son una causa conocida de neutropenia, además de los antineoplásicos, los antivirales y los inmunodepresores, son la clozapina, las tioamidas antitiroideas –que incluyen carbimazol, metimazol y propiltiouracilo–, la

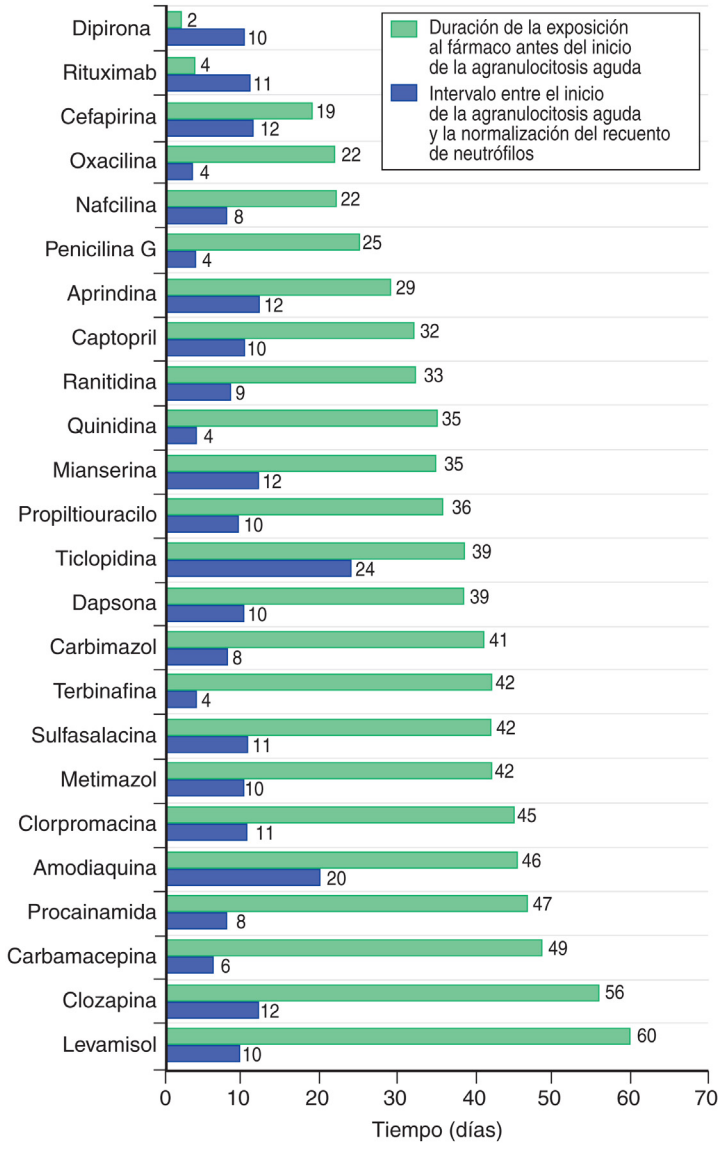

FIGURA 153-5. Mediana de duración del tratamiento y la neutropenia. Solo se tuvieron en cuenta los fármacos con más de tres notificaciones definitivas o probables del intervalo entre el inicio de la agranulocitosis aguda y la normalización del recuento de neutrófilos y de la duración del tratamiento antes de la aparición de agranulocitosis aguda. (Tomado de Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med.* 2007;146: 657-665.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

quinidina, la procainamida, la sulfasalacina y el levamisol –que se emplea de forma generalizada como adulterante de la cocaína, lo que se traduce en una neutropenia asociada a cocaína–. La recuperación de los neutrófilos se acelera por el G-CSF.

La radiación también puede causar una lesión de la médula ósea que culmina en insuficiencia medular aguda o crónica; en dosis altas, también es un factor de riesgo para el desarrollo de mielodisplasia y leucemia. Estas enfermedades hematopoyéticas malignas pueden causar por sí mismas insuficiencia de la médula, debido a que las células malignas proliferan en la médula y también pueden causar fibrosis de esta. Ambos procesos provocan citopenias. Estas enfermedades se describen con mayor detalle en los capítulos 151 y 167, respectivamente. Asimismo, los carcinomas con metástasis en la médula también pueden causar insuficiencia de la médula ósea, debido a que esta se ve reemplazada por las células metastásicas.

Neutropenia inmunitaria

La neutropenia inmunitaria puede ocurrir como un fenómeno aislado (neutropenia inmunitaria primaria) o como una manifestación de una enfermedad autoinmunitaria sistémica subyacente (neutropenia inmunitaria secundaria).[12] La neutropenia autoinmunitaria primaria es generalmente una enfermedad de niños, con un promedio de edad de aparición de 6-12 meses. Aunque existe un mayor riesgo de infección, el tratamiento se limita a los antibióticos profilácticos y el G-CSF se reserva para los episodios infecciosos agudos. El 95% de los pacientes presentan remisión espontánea en un plazo de 2 años. Casi todos estos pacientes tienen anticuerpos antineutrofílicos dirigidos contra los antígenos derivados del receptor FcγIIIb; estos anticuerpos median la destrucción de neutrófilos por secuestro en el bazo o por lisis mediada por complemento.

La *neutropenia autoinmunitaria secundaria* es una enfermedad de pacientes adultos y se asocia a hipertiroidismo, granulomatosis de Wegener, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico (LES).[13] El papel de los anticuerpos antineutrofílicos en estos pacientes está menos claro. Más del 50% de los pacientes con LES, por ejemplo, tienen anticuerpos antineutrofílicos, pero muchos de ellos tienen recuentos normales de neutrófilos y hay una escasa correlación entre la presencia de los anticuerpos y el número de neutrófilos.

El *síndrome de Felty* y el *síndrome de linfocitos granulares grandes* merecen una mención aparte. El síndrome de Felty se asocia a artritis reumatoide de larga evolución (cap. 243) y se caracteriza por esplenomegalia y neutropenia intensa. El síndrome de linfocitos granulares grandes (cap. 151) puede producirse en el contexto de la artritis reumatoide o como un fenómeno aislado. Tanto el síndrome de Felty como el síndrome de linfocitos granulares grandes se asocian con una proliferación de linfocitos granulares grandes, con un fenotipo de superficie característico ($CD3^+$, $CD8^+$, $CD16^+$ y $CD57^+$). En la artritis reumatoide, se pensó en un principio que estos dos síndromes eran enfermedades diferentes, de modo que el síndrome de Felty sería policlonal y el síndrome de linfocitos granulares grandes representaría una proliferación monoclonal. Sin embargo, el aumento de la sensibilidad de la detección de poblaciones monoclonales de linfocitos ha difuminado esta distinción. Más del 90% de los pacientes con artritis reumatoide que tienen cualquiera de ambos síndromes son HLA-DR4-positivos, lo que ha suscitado la hipótesis de que las dos entidades son los extremos de un único espectro de enfermedad. Esta restricción HLA no se observa entre los pacientes sin artritis reumatoide que tienen síndrome de linfocitos granulares grandes. Ambos síndromes provocan la destrucción inmunitaria de neutrófilos mediante múltiples mecanismos, como los anticuerpos antineutrofílicos y la destrucción mediada por mecanismos celulares. Algunos pacientes también pueden presentar resistencia al G-CSF mediada por anticuerpos inhibidores del G-CSF. La fisiopatología del síndrome de linfocitos grandes granulares se conoce solo de modo incompleto. No obstante, hasta el 50% de los pacientes que lo presentan tienen mutaciones activadoras en Stat3, y todos ellos muestran activación constitutiva de la vía de señalización de Stat3.

Hay otras formas infrecuentes de neutropenia inmunitaria. La neutropenia neonatal isoinmunitaria es una neutropenia moderada o grave del recién nacido, que se debe al paso transplacentario de anticuerpos maternos contra alelos heredados del padre, lo que provoca neutropenia de una manera similar al desarrollo de anemia en la enfermedad hemolítica por Rh. La aplasia leucocítica pura es una enfermedad infrecuente, destacada por una ausencia total de precursores mieloides en el estudio de la médula ósea. La condición se asocia con infecciones piógenas graves y con timoma en más del 66% de los casos. También se ha producido en pacientes que tomaban ibuprofeno.

Neutropenia por aumento de la marginación e hiperesplenismo

La activación del complemento puede causar neutropenia tanto aguda como crónica, debido al aumento de la marginación del compartimento de neutrófilos circulantes. Este aumento en la marginación de los neutrófilos se ha atribuido al hecho de que el C5a aumenta la adhesividad de los neutrófilos, por lo que se vuelven propensos a la agregación dentro de la vasculatura pulmonar, y se ha observado en pacientes con quemaduras y reacciones transfusionales. La activación del complemento también puede causar la destrucción de neutrófilos, como en la hemoglobinuria paroxística nocturna. La neutropenia también puede reflejar hiperesplenismo, aunque esto suele ser menos frecuente y menos pronunciado que la anemia y la trombocitopenia en pacientes con esplenomegalia.

Neutropenia por deficiencia nutricional

Las deficiencias de B_{12}, folato (cap. 150) y cobre se asocian todas a neutropenia. La deficiencia de cobre es una causa de neutropenia infrarreconocida (en general asociada a anemia), que se describe principalmente en situaciones como la nutrición parenteral total sin suplementos de cobre, las enteropatías con pérdida de proteínas, la enfermedad celíaca, la cirugía de derivación gástrica y tras la gastrectomía, los síndromes malabsortivos y la toxicidad por cinc. Además de unas concentraciones de cobre y ceruloplasmina séricas bajas, los rasgos morfológicos definitorios incluyen hipogranularidad y núcleos hipolobulados (anomalía de Pelger-Huët) en los frotis de sangre periférica y la vacuolización del citoplasma de los precursores mieloides y eritroides y los sideroblastos en anillo.

Las deficiencias de estas vitaminas y minerales causan una mielopoyesis ineficaz, detención de la maduración y cambios megaloblásticos con asincronía núcleo-citoplasma. El hallazgo característico en el contexto de la anemia megaloblástica es la hipersegmentación de los neutrófilos (fig. 153-6).

Neutropenia idiopática crónica

La neutropenia crónica idiopática de adultos es un trastorno adquirido caracterizado por una neutropenia prolongada sin una etiología de base aparente. La neutropenia crónica suele ser un hallazgo incidental en las pruebas hematológicas habituales, lo que impide saber la duración de la neutropenia. Los pacientes no tienen evidencias de enfermedad autoinmunitaria, deficiencia nutricional o mielodisplasia. Este síndrome es heterogéneo y el recuento de neutrófilos es muy variable. Un grupo de pacientes adultos con una neutropenia crónica idiopática procedentes de Grecia resultaron tener un aumento de la producción del factor de crecimiento transformante β (TGF-β), ligado a un polimorfismo genético en el locus TGB-β, y con la consiguiente supresión de la granulocitopoyesis en la médula ósea. Estos pacientes suelen tener una neutropenia muy leve con un recuento absoluto de neutrófilos que no suele ser inferior a 800. No obstante, estos pacientes deben diferenciarse de otros adultos con neutropenia idiopática crónica, muchos de los cuales tienen recuentos de neutrófilos absolutos inferiores a 200. La etiología de la neutropenia en estos pacientes es completamente desconocida, si bien la evolución natural de la neutropenia idiopática crónica en adultos, incluso con recuentos de neutrófilos, es generalmente benigna. La mayoría de los pacientes no necesitan tratamiento, aunque los que tienen recuentos muy bajos requieren G-CSF si presentan infecciones graves. Algunos pacientes con infecciones recidivantes o úlceras aftosas molestas requieren tratamiento crónico con G-CSF. Estos pacientes suelen responder a dosis bajas de G-CSF y no se produce un aumento de la incidencia de mielodisplasia/LMA.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La neutropenia no suele asociarse a signos y síntomas clínicos distintos de los de la enfermedad subyacente que causa el bajo recuento de leucocitos. Sin embargo, se vuelve clínicamente evidente cuando deriva en una infección. Aunque los pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos menor de 1.000/μl tienen un riesgo ligeramente mayor de infección, dicho riesgo aumenta de forma considerable cuando el recuento de neutrófilos baja de 500/μl. Con pocos neutrófilos, los signos y síntomas de infección

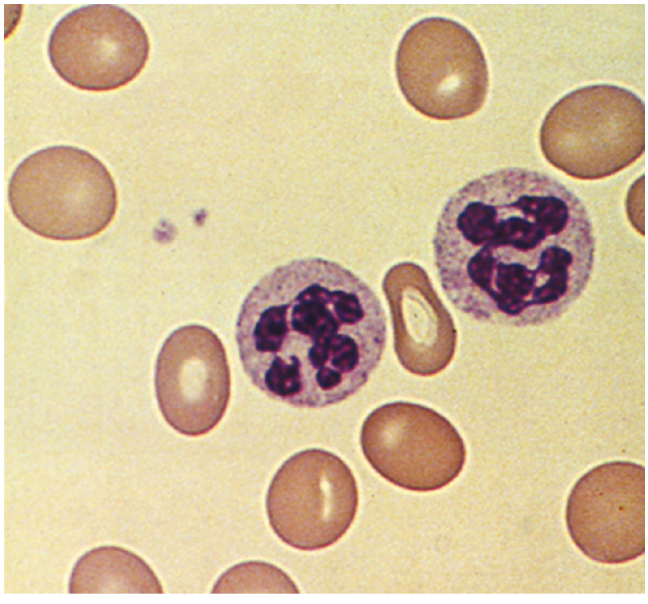

FIGURA 153-6. **Sangre periférica con macrocitosis y neutrófilos hipersegmentados en la anemia megaloblástica.**

pueden estar atenuados, puede haber una neumonía con un mínimo infiltrado en la radiografía de tórax, o una infección urinaria puede causar solo una piuria muy leve. Por ello, la fiebre en un paciente neutropénico se debe considerar una urgencia y hay que realizar cultivos de inmediato y administrar rápidamente un tratamiento antibiótico empírico.

Como la neutropenia inducida por fármacos es la causa más común de neutropenia adquirida, se deben recopilar cuidadosamente los antecedentes de uso de fármacos y toxinas. Asimismo, los pacientes deben evaluarse en lo que respecta al potencial de factores precipitantes de enfermedades malignas e inflamatorias. La evolución temporal de la neutropenia y las infecciones puede ofrecer datos sobre su etiología (aguda o crónica, persistente o cíclica, o de inicio neonatal, infantil o en la edad adulta). Se debe prestar atención a la piel, los huesos, los anejos cutáneos y las uñas, ya que las anomalías de estos elementos pueden apuntar hacia uno de los síndromes de neutropenia congénita. También se debe realizar una evaluación del hemograma completo, del frotis de sangre periférica y de las concentraciones de vitamina B_{12} y folato.

Cuando la neutropenia es leve y se asocia con anemia y trombocitopenia, se debe considerar la posibilidad de hiperesplenismo. A menudo, el diagnóstico se puede establecer por la presencia de esplenomegalia palpable. Sin embargo, sobre todo en los pacientes obesos, se deben utilizar pruebas de imagen abdominales para evaluar el tamaño del bazo. La ecografía abdominal también permite la evaluación del flujo venoso portal con estudios Doppler. Si se confirma la esplenomegalia, se debe determinar su etiología (cap. 154). El diagnóstico de la neutropenia cíclica se basaba antes en la identificación de una neutropenia transitoria a través de hemogramas frecuentes en el curso de 6 semanas, pero en la actualidad puede establecerse mediante la secuenciación del gen de la elastasa.

En otros pacientes con neutropenia crónica sin antecedentes de infección o de exposición a fármacos o toxinas, ni una deficiencia de B_{12} o folato, se debe realizar un examen de la médula ósea para excluir una mielodisplasia, con evaluación de la morfología, citometría de flujo para el síndrome de linfocitos granulares grandes y estudios de citogenética. En los adultos con neutropenia idiopática crónica, una vez que se obtiene una médula ósea normal, ya no está indicado realizar más exámenes de la médula ósea (fig. 153-7).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la neutropenia es flexible y depende de la etiología de la reducción del recuento, así como de la presencia o ausencia de fiebre o infección.

Neutropenia después de la quimioterapia

En adultos *afebriles* con neutropenia adquirida después de la quimioterapia, la profilaxis antibiótica con una quinolona (ciprofloxacino 500 mg orales dos veces al día, cambiados a 200 mg por vía intravenosa dos veces al día si el paciente desarrolla mucositis grave o intolerancia a la formulación oral) o con trimetoprim/sulfametoxazol oral (un comprimido de doble potencia al día) puede reducir la mortalidad por todas las causas y se recomienda junto con la profilaxis antifúngica (p. ej., voriconazol oral 200 mg dos veces al día) en pacientes en los que se espera una neutropenia profunda prolongada (< 100 neutrófilos/µl durante > 7 días).[14] El trimetoprim-sulfametoxazol está especialmente recomendado para pacientes expuestos a riesgo de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (cap. 313), basándose en una neutropenia encuadrada en un marco del equivalente a 20 mg o más de prednisona/día durante 1 mes o más.

En la neutropenia afebril, la administración profiláctica sistemática de factores estimuladores de colonias no parece ser beneficiosa,[A1] aunque numerosas directrices de sociedades profesionales oncológicas recomiendan el uso de G-CSF profiláctico en pacientes que reciben quimioterapia y presentan riesgo del 20% o superior de desarrollo de neutropenia febril, en función de su edad, sus enfermedades concomitantes, las características de la enfermedad y la mielotoxicidad del régimen quimioterapéutico. El G-CSF se recomienda asimismo durante el trasplante de células madre hematopoyéticas (cap. 163), para pacientes que reciben quimioterapia para el linfoma no hodgkiniano (cap. 171) o quimioterapia de dosis densa, y para pacientes con antecedentes de neutropenia febril que reciben quimioterapia adicional. En la neutropenia afebril, las transfusiones de granulocitos puedes disminuir el riesgo de infección, pero no reducen la mortalidad.[A2]

El abordaje del paciente con fiebre y neutropenia se analiza con detalle en el capítulo 260. La neutropenia con fiebre es una urgencia clínica, ya que estos pacientes están expuestos a riesgo de shock hemodinámico y séptico. En consecuencia, tales pacientes se deben evaluar a fondo y en ellos hay que realizar cultivos sin demora, administrando antibióticos en los primeros 30-60 min de

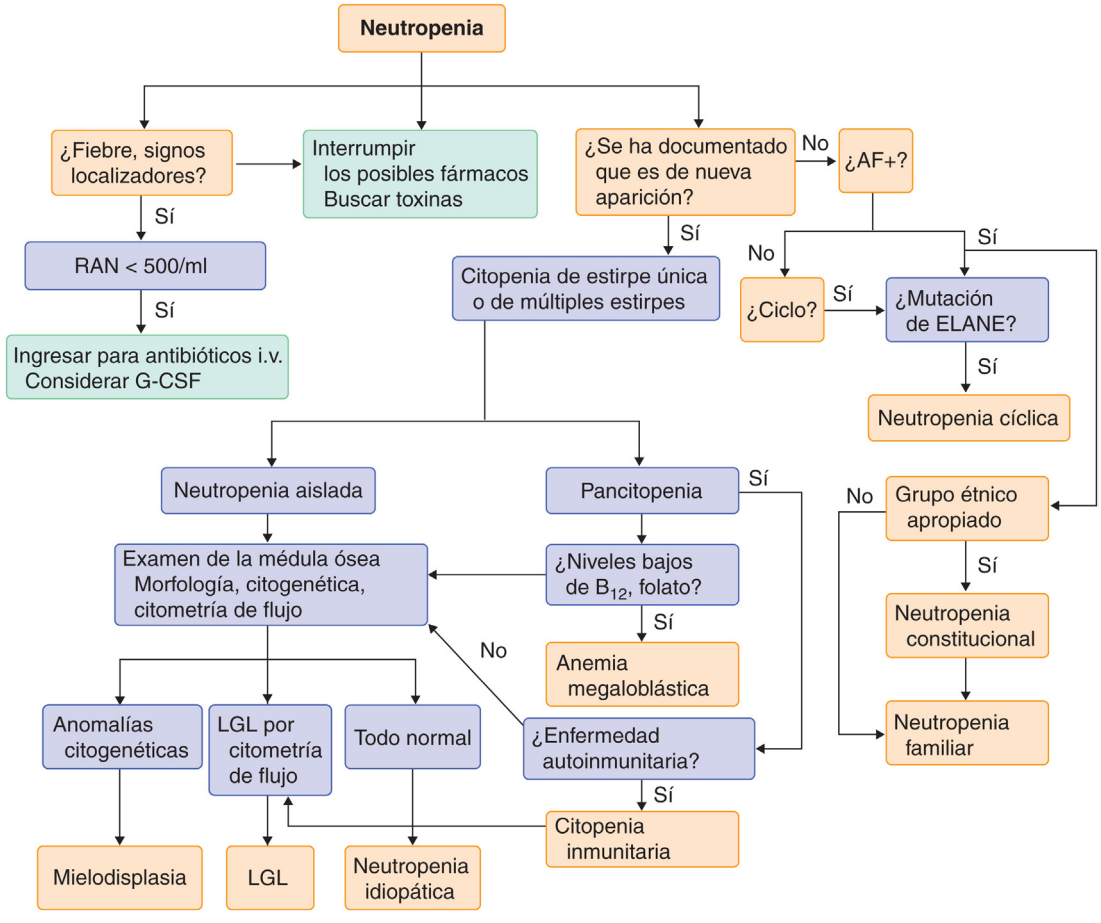

FIGURA 153-7. Enfoque diagnóstico de la neutropenia. AF, antecedentes familiares; ELANE, gen de la elastasa de los neutrófilos; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; i.v., vía intravenosa; LGL, síndrome de linfocitos granulares grandes; RAN, recuento absoluto de neutrófilos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Portich JP, Faulhaber GAM. Leukemoid reaction: a 21st-century cohort study. *Int J Lab Hematol*. 2020;42:134-9.
2. Szuber N, Elliott M, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia: 2020 update on diagnosis, molecular genetics, prognosis, and management. *Am J Hematol*. 2020;95:212-24.
3. Mangaonkar AA, Tande AJ, Bekele DI. Differential diagnosis and workup of monocytosis: a systematic approach to a common hematologic finding. *Curr Hematol Malig Rep*. 2021;16:267-75.
4. Christensen ME, Siersma V, Kriegbaum M, et al. Monocytosis in primary care and risk of haematological malignancies. *Eur J Haematol*. 2022; [Epub ahead of print.].
5. Vander Meeren S, Heyrman B, Renmans W, et al. Lymphoma-like monoclonal B cell lymphocytosis in a patient population: biology, natural evolution, and differences from CLL-like clones. *Ann Hematol*. 2018;97:1219-27.
6. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022;97:129-48.
7. Merz LE, Achebe M. When non-Whiteness becomes a condition. *Blood*. 2021;137:13-5.
8. Palmblad J, Höglund P. Ethnic benign neutropenia: a phenomenon finds an explanation. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65:1-7.
9. Donadieu J, Bellanné-Chantelot C. Genetics of severe congenital neutropenia as a gateway to personalized therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022;2022:658-65.
10. Dannenmann B, Klimiankou M, Oswald B, et al. iPSC modeling of stage-specific leukemogenesis reveals BAALC as a key oncogene in severe congenital neutropenia. *Cell Stem Cell*. 2021;28:906-22.
11. Furutani E, Newburger PE, Shimamura A. Neutropenia in the age of genetic testing: advances and challenges. *Am J Hematol*. 2019;94:384-93.
12. Fioredda F, Dufour C, Höglund P, et al. Autoimmune neutropenias: update on clinical and biological features in children and adults. *Hemasphere*. 2023;7:e814.
13. Meyer A, Guffroy A, Blaison G, et al. Systemic lupus erythematosus and neutropaenia: a hallmark of haematological manifestations. *Lupus Sci Med*. 2020;7:e000399.
14. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;36:3043-54.
15. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections (version 3.2022). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf. Accessed March 3, 2023.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la presentación, mientras se esperan los resultados de los cultivos. La administración puntual de antibióticos anti-*Pseudomonas* en pacientes con neutropenia al inicio de la fiebre proporciona un beneficio clínico significativo, con respuesta más rápida y mejora de la supervivencia. La opción de tratamiento de los pacientes con fiebre y neutropenia en el contexto de la quimioterapia oncológica se basa en la anamnesis y la exploración física iniciales, así como en una evaluación estructurada de los riesgos (cap. 260).[15]

Otras neutropenias

Los pacientes con neutropenia inmunitaria suelen tratarse con terapia inmunodepresora, que incluye esteroides, globulina antitimocítica o ciclosporina, dirigida sobre todo a tratar la enfermedad autoinmunitaria subyacente. Los pacientes suelen responder al G-CSF, aunque este tratamiento puede inducir un brote de síntomas articulares en el contexto de artritis reumatoide. Los pacientes con síndrome de linfocitos granulares grandes suelen responder a dosis bajas de metotrexato (10 mg/m^2 p.o. una vez a la semana), ciclosporina (100-600 mg o 2-10 mg/kg p.o. al día) o dosis bajas de ciclofosfamida (50-100 mg p.o. al día).

Los pacientes con *neutropenia congénita,* incluidas la idiopática, la congénita grave o la cíclica, suelen tratarse con éxito mediante G-CSF durante años. Sin embargo, con el G-CSF, la esperanza de vida se ha ampliado hasta la edad adulta. El tratamiento es diario y crónico, mediante inyección subcutánea, con dosis variables según el tipo de neutropenia y la respuesta individual al mismo. Se suele tolerar bien, aunque se ha observado una pérdida acelerada de masa ósea. El crecimiento y el desarrollo no parecen verse afectados. Los pacientes con neutropenia congénita grave suelen requerir dosis más altas, mientras que aquellos con neutropenia idiopática requieren las más bajas.

En los adultos con *neutropenia idiopática crónica,* el G-CSF debe reservarse para los episodios febriles agudos, a menos que haya infecciones recidivantes. Los adultos con neutropenia idiopática crónica tratados con G-CSF pueden presentar efectos secundarios significativos, como fiebre, síntomas digestivos y esplenomegalia. Por consiguiente, en los adultos con neutropenia idiopática crónica que requiera la administración de G-CSF crónica, debe administrarse en la dosis más baja necesaria para prevenir las infecciones; suele ser suficiente tratar de mantener un recuento absoluto de neutrófilos en el intervalo de 300 a 500. La neutropenia cíclica se trata con éxito mediante G-CSF y no se asocia a un aumento del riesgo de transformación leucémica.

La aplasia leucocítica pura está inmunomediada y la resección del timoma en los casos relacionados con esta neoplasia puede no ser suficiente para la remisión. A veces es necesario aplicar un tratamiento adyuvante con ciclofosfamida, corticoides, ciclosporina e inmunoglobulina intravenosa.

En los pacientes con neutropenia inflamatoria, infecciosa o inducida por fármacos, se recomienda tratar la enfermedad subyacente o detener el fármaco implicado.

El uso de antibióticos para prevenir la infección en otros pacientes con neutropenias crónicas no se ha estudiado extensamente, aunque, en general, no se recomienda y ha de basarse en el contexto clínico. No hay evidencia de que una dieta con bajo contenido bacteriano prevenga la infección o la mortalidad en pacientes con cáncer neutropénicos.[A3]

El trasplante de células madre (cap. 163) puede ser curativo para varios de los síndromes de neutropenia congénita y de insuficiencia de la médula ósea, incluida la anemia de Fanconi. Sin embargo, no está desprovisto de riesgos, por lo que se debe reservar para los pacientes con neutropenia grave complicada por infección recidivante en los que se ha demostrado de forma definitiva que la causa es la insuficiencia de la médula ósea.

LEUCOPENIA POR DEFICIENCIA DE OTRAS ESTIRPES CELULARES

La producción de linfocitos se lleva a cabo en varias localizaciones anatómicas y el tráfico de linfocitos de estos sitios es bidireccional, lo que dificulta comprender la dinámica de los linfocitos en la misma medida que se conoce la de los neutrófilos. A pesar de esto, el recuento de linfocitos periféricos parece mantenerse en un rango estrecho de 2.000-4.000/µl, el 20% de los cuales son linfocitos B y el 70% linfocitos T. La linfocitopenia es un recuento total de linfocitos menor de 1.500/µl. Puede deberse a la disminución de la producción, un tráfico defectuoso o un aumento de la pérdida o destrucción. La disminución de la producción puede deberse a desnutrición proteico-calórica, lesión del compartimento de progenitores de linfocitos secundaria a radiación, quimioterapia o agentes inmunodepresores y también a estados de inmunodeficiencia congénita. El exceso de glucocorticoides endógenos o exógenos puede causar linfocitopenia al alterar el tráfico de linfocitos. Esto también puede deberse a infecciones agudas bacterianas o fúngicas, ciertas infecciones virales y enfermedades granulomatosas. Por último, muchos virus causan la destrucción directa de los linfocitos, al igual que los anticuerpos antilinfocíticos observados en pacientes con enfermedades autoinmunitarias subyacentes. Los linfocitos también se pueden perder en los vasos linfáticos intestinales en los casos de enteropatía con pérdida de proteínas, en enfermedades primarias del intestino o de los vasos linfáticos intestinales, o en el edema intestinal secundario a insuficiencia cardíaca grave. La linfocitopenia debe inducir una evaluación exhaustiva del sistema inmunitario, incluidos los subtipos de linfocitos, inmunoglobulinas cuantitativas y pruebas cutáneas para detectar las deficiencias de la inmunidad celular. El tratamiento se dirige a la enfermedad subyacente, pero puede administrarse inmunoglobulina intravenosa a los pacientes con hipogammaglobulinemia, y se puede efectuar un trasplante en pacientes con deficiencias graves de la inmunidad celular debido a la alteración de la producción y función de los linfocitos.

La monocitopenia, la eosinopenia y la basofilopenia se pueden observar en el contexto de los síndromes de insuficiencia de la médula ósea o de una infección aguda, neoplasia maligna o heridas graves; según se piensa, se debe a la elevación de los glucocorticoides, las prostaglandinas y la adrenalina. Estos factores humorales tienen el máximo impacto en los eosinófilos, de modo que la falta de eosinopenia en cualquiera de estos contextos debe suscitar una sospecha inmediata de una insuficiencia suprarrenal, un síndrome mieloproliferativo primario, una infección parasitaria o un síndrome hipereosinofílico primario. La monocitopenia es menos frecuente, debido probablemente a los diversos papeles que desempeñan los monocitos en la fisiología humana normal; puede que la monocitopenia prolongada y extrema no sea compatible con la vida.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Skoetz N, Bohlius J, Engert A, et al. Prophylactic antibiotics or G(M)-CSF for the prevention of infections and improvement of survival in cancer patients receiving myelotoxic chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12 CD007107.

A2. Estcourt LJ, Stanworth S, Doree C, et al. Granulocyte transfusions for preventing infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;6 CD005341.

A3. van Dalen EC, Mank A, Leclercq E, et al. Low bacterial diet versus control diet to prevent infection in cancer patients treated with chemotherapy causing episodes of neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4 CD006247.

154

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON LINFOADENOPATÍAS O ESPLENOMEGALIA

JANE N. WINTER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

LINFOADENOPATÍAS

Las linfoadenopatías son muy frecuentes en niños y adolescentes, pero menos en adultos. Los ganglios linfáticos son tejidos linfoides secundarios localizados a lo largo del trayecto de los vasos linfáticos. Estas estructuras, redondas o de forma arriñonada, miden habitualmente menos de 1 cm de diámetro y se sitúan de manera estratégica para filtrar el líquido linfático, e interceptar microorganismos y otros antígenos. El hilio es una zona de aspecto hendido en estos tejidos, por lo demás redondeados, por el que los vasos sanguíneos entran y salen del ganglio linfático. El líquido linfático penetra en el ganglio linfático por los vasos linfáticos aferentes, que drenan en el seno subcapsular, atraviesa el ganglio y sale de él por un único vaso linfático eferente en el hilio. Los ganglios linfáticos contienen linfocitos B y T, macrófagos y células dendríticas que interactúan para generar una respuesta inmunitaria frente a los antígenos transportados en el líquido linfático. Estas células colaboran para generar la respuesta inmunitaria normal a través del procesamiento, la presentación y el reconocimiento de los antígenos, y la consiguiente proliferación de los linfocitos B y T efectores.[1]

El aumento del tamaño ganglionar, en general, se debe a la proliferación y la expansión de los componentes de los ganglios linfáticos asociados a la respuesta inmunitaria normal frente a los antígenos extraños. Alternativamente, puede estar causado por infiltración del ganglio linfático por un proceso neoplásico o por depósito de una sustancia extraña (p. ej., en las tesaurismosis o enfermedades por depósito).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las linfoadenopatías las suele identificar de forma incidental el paciente en la autoexploración u observarlas un familiar. A veces las detecta por primera vez un médico en la exploración física. Sin embargo, un número cada vez mayor de pacientes con linfoadenopatías se identifican de forma incidental cuando se someten a pruebas de imagen por cuestiones no relacionadas (p. ej., una radiografía de tórax por síntomas infecciosos; una resonancia magnética [RM] de la columna vertebral por un dolor de espalda relacionado con una hernia discal). Ocasionalmente, un ganglio linfático aumentado de tamaño puede volverse sensible o alcanzar un tamaño suficiente para causar síntomas directos.

TABLA 154-1 REALIZACIÓN DE UNA ANAMNESIS COMPLETA EN EL PACIENTE ADULTO CON LINFOADENOPATÍAS

- Enfermedad actual
  - Duración, cambios recientes
  - Síntomas asociados: fiebre, sudores nocturnos abundantes, escalofríos y temblores, pérdida de peso, dolor de garganta, artritis o artralgias, exantema o lesiones cutáneas, disnea, dolor torácico
  - Contactos con enfermos, viajes recientes y pasados, picaduras de garrapatas o insectos
- Antecedentes médicos
  - Enfermedad autoinmunitaria, antecedentes de tratamiento inmunosupresor, antecedentes de enfermedad infecciosa, antecedentes de vacunación reciente
- Antecedentes familiares
  - Neoplasia maligna, especialmente hematológica, o infección
  - Enfermedad autoinmunitaria
- Antecedentes sociales
  - Actividad sexual: riesgo de infección por el VIH, otras enfermedades de transmisión sexual
  - Trabajo: exposición a toxinas, ganado, mascotas
  - Consumo de tabaco o alcohol
- Fármacos: inmunodepresores, fenitoína, alopurinol, antibióticos

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 154-2 PISTAS SOBRE LA CAUSA DE LA LINFOADENOPATÍA

- Edad
- Síntomas
- Linfoadenopatías localizadas frente a generalizadas
- Localización/distribución específica
- Sensibilidad, calor, eritema suprayacente, movilidad, pulsátil
- Tamaño

DIAGNÓSTICO

Los ganglios linfáticos mayores de 1 cm suelen considerarse anómalos, si bien, en determinadas localizaciones, las adenopatías se consideran anómalas y merecedoras de investigación incluso cuando su tamaño es inferior a 1 cm (ganglios supraclaviculares, epitrocleares o poplíteos).

Anamnesis y exploración física

Una anamnesis cuidadosa y completa es el primer y más importante paso en la evaluación del paciente con linfoadenopatías (tabla 154-1). La edad del paciente, los antecedentes de viajes recientes, las posibles exposiciones infecciosas o tóxicas a través del empleo o las aficiones, las inmunizaciones recientes (p. ej., la vacuna frente a la COVID-19 es una causa frecuente de adenopatías axilares unilaterales),[2] los fármacos actuales, y los antecedentes sociales, sexuales y familiares pueden proporcionar pistas importantes sobre la causa (tabla 154-2). Es necesaria una completa revisión por sistemas. La mera presencia de síntomas no solo resulta informativa, sino que también lo son su pauta, carácter y duración (p. ej., en el caso de las fiebres altas con picos febriles características del linfoma de Hodgkin, conocidas como fiebres de Pel-Ebstein), que pueden orientar sobre una causa. De modo similar, determinados síntomas, como el prurito, indican diagnósticos específicos (p. ej., también en este caso el de linfoma de Hodgkin).

La exploración física también debe ser meticulosa, prestando atención no solo a la distribución de la adenopatía, sino también a la presencia de otros hallazgos físicos (p. ej., hipertrofia amigdalina en el paciente con adenopatías cervicales y linfoma de Burkitt [cap. 171], aumento de tamaño parotídeo en el síndrome de Sjögren [cap. 247], erupción cutánea en los linfomas T [cap. 171], hallazgos articulares en los trastornos autoinmunitarios o una masa mamaria en los pacientes con linfoadenopatías axilares) (tabla 154-3). Los ganglios linfáticos malignos suelen ser indoloros, mientras que los que se asocian a una infección pueden ser sensibles. Aunque existen excepciones, las linfoadenopatías asociadas a un tumor sólido metastásico son normalmente duras y pueden estar fijas o empastadas, mientras que las linfoadenopatías por neoplasias hematológicas son generalmente blandas y pueden ser móviles. Aunque los ganglios linfáticos en el límite de la normalidad y ligeramente aumentados de tamaño suelen estar relacionados con causas infecciosas, los que alcanzan un tamaño considerable deben plantear dudas de malignidad y justifican una investigación inmediata. A menudo no se identifica ninguna causa y es necesario un atento seguimiento.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las linfoadenopatías es muy amplio. Su carácter localizado o generalizado, la localización y la edad del paciente ayudan a orientar la investigación de su causa. Las linfoadenopatías difusas pueden producirse en un contexto de infecciones generalizadas, trastornos sistémicos del sistema inmunitario o neoplasias diseminadas (tabla 154-4).

TABLA 154-3 EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON LINFOADENOPATÍAS

- Exploración física completa, con particular atención a
  - Hipertrofia amigdalina, evidencia de síndrome de la vena cava superior
  - Todos los grupos de ganglios linfáticos, incluidos los epitrocleares y femorales
  - Hepatoesplenomegalia
  - Exantema
  - Articulaciones, deformidades
- Pruebas analíticas preliminares
  - Hemograma completo con diferencial, recuento plaquetario
  - Velocidad de sedimentación, pruebas de la mononucleosis en el contexto adecuado
- Estudio de imagen
  - Radiografía de tórax (evalúe si existe masa mediastínica, aumento de tamaño de los hilios, infiltrados)
  - Ecografía para los niños de hasta 14 años
  - TC con contraste intravenoso o RM con contraste
  - PET/TC no recomendada salvo en pacientes con diagnóstico de linfoma u otra neoplasia maligna
- Diagnóstico anatomopatológico
  - Aspiración con aguja para la investigación de causas infecciosas
  - Biopsia por punción con aguja gruesa si se considera insegura la escisional
  - Biopsia escisional preferida, en especial si se sospecha una neoplasia maligna

PET, tomografía por emisión de positrones; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

TABLA 154-4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA LINFOADENOPATÍA

CAUSAS	EJEMPLOS
Infecciosas	
Bacterias	Infecciones por estreptococos del grupo A, infecciones cutáneas estafilocócicas, sífilis, enfermedad por arañazo de gato, *Chlamydia trachomatis*, fiebre tifoidea, tuberculosis
Hongos	Histoplasmosis, blastomicosis, coccidioidomicosis
Parásitos	Paludismo, toxoplasmosis
Virus	Mononucleosis infecciosa (virus de Epstein-Barr), citomegalovirus, VIH
Inmunomediada	
Trastornos autoinmunitarios	Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico
Reacciones farmacológicas	
Malignas	
Hematológicas	Linfoma, leucemia, neoplasias mieloproliferativas
Tumores sólidos	Metastásicos a ganglios linfáticos
Infrecuentes	
Enfermedades por depósito	Enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick
Sarcoidosis	
Enfermedad de Castleman	
Vasculitis de Kawasaki	
Linfoadenitis de Kikuchi	
Enfermedad de Kimura	
Endocrinopatías	Enfermedad de Addison
Histiocitosis sinusal con adenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman)	

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Las linfoadenopatías localizadas suelen ser, aunque no siempre, el resultado de un problema regional, como una infección o una neoplasia. La localización puede aportar información. Por ejemplo, las amigdalitis y las infecciones respiratorias superiores recidivantes se asocian habitualmente a adenopatías submandibulares o cervicales dolorosas.[3] Sin embargo, aunque las adenopatías cervicales en adultos pueden ser una hiperplasia reactiva por una infección sistémica, suelen relacionarse más con neoplasias malignas, como los carcinomas de cabeza y cuello, los adenocarcinomas, el carcinoma de células pequeñas de pulmón y el linfoma.[4] Las adenopatías epitrocleares o supraclaviculares son problemáticas en cualquier adulto o niño y sugieren una probable enfermedad. Las adenopatías inguinales son frecuentes, a menudo relacionadas con una infección o un traumatismo de las extremidades inferiores, y a menudo poco preocupantes en ausencia de otros hallazgos. Las adenopatías torácicas y mediastínicas pueden estar causadas por un cáncer de pulmón (cap. 177), pero también por diversas afecciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

no malignas, como la sarcoidosis (cap. 83) y la enfermedad de Castleman (cap. 359), además de por infecciones.[5]

A nivel mundial, las infecciones por bacterias, micobacterias, hongos, clamidias, parásitos y virus son las principales causas de hipertrofia ganglionar. Cabe prever la hipertrofia ganglionar en la región de drenaje de cualquier infección piógena. El aumento de tamaño drástico de los ganglios linfáticos regionales con ganglios linfáticos fluctuantes (es decir, bubones) es un sello distintivo de la infección por el cocobacilo *Yersinia pestis* (cap. 288), causante de la peste bubónica. En la fiebre por arañazo de gato, los ganglios agrandados cerca del lugar de la picadura de la pulga portadora de *Bartonella henselae* son signos de presentación comunes (cap. 291). Pueden aparecer linfoadenopatías mediastínicas en el carbunco por inhalación (cap. 272). Las adenopatías cervicales suelen ser una manifestación de la tuberculosis (cap. 299). Por el contrario, las adenopatías difusas pueden representar una infección sistémica por el virus de Epstein-Barr (es decir, mononucleosis infecciosa; cap. 348), citomegalovirus (cap. 347) o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH; cap. 359), o por el parásito *Toxoplasma gondii* (cap. 320).

Diversos trastornos autoinmunitarios pueden asociarse a adenopatías localizadas o generalizadas. La hiperplasia ganglionar en este contexto supone un reto especialmente significativo, dada la mayor frecuencia de trastornos linfoproliferativos malignos en estos pacientes. Se requiere una biopsia (escisional cuando sea posible) y la consulta de un experto en hematopatología para descartar un linfoma. Las linfoadenopatías secundarias a una reacción farmacológica son infrecuentes[6] y puede ser muy difícil distinguirlas histopatológicamente de un linfoma. Se ha observado que una amplia gama de fármacos, incluidos antiepilépticos y antibióticos, causan linfoadenopatías, aunque el exantema asociado, la eosinofilia y las anomalías de la función hepática son útiles para distinguir la reacción farmacológica (cap. 234) de otras causas.

Las neoplasias malignas se manifiestan a menudo como adenopatías. Los ganglios linfáticos agrandados (fig. 154-1) pueden estar afectados o sustituidos por una neoplasia hematológica, como el linfoma de Hodgkin (cap. 172) o el linfoma no hodgkiniano (cap. 171), o pueden representar una metástasis de un tumor sólido, que se produce con mayor frecuencia en la zona de drenaje del tumor primario.[7] Por ejemplo, el cáncer de mama (cap. 183) suele ir acompañado de afectación ganglionar axilar ipsilateral, y el cáncer de próstata, de afectación ganglionar ilíaca. También puede producirse diseminación a distancia a los ganglios linfáticos.

Además de las causas infecciosas, autoinmunitarias y malignas de las linfoadenopatías, entre las causas menos comunes se incluyen las enfermedades por depósito (como en la enfermedad de Gaucher o de Niemann-Pick; cap. 192) o la amiloidosis (cap. 174; asociada a una neoplasia hematológica como el mieloma múltiple o el linfoma no hodgkiniano, a una forma hereditaria de la enfermedad o a inflamación crónica). La sarcoidosis (cap. 83) puede manifestarse como ganglios linfáticos agrandados, al igual que endocrinopatías, como la enfermedad tiroidea (cap. 207) o la insuficiencia suprarrenal (cap. 208). Algunas entidades benignas, como las malformaciones linfovasculares congénitas y los quistes branquiales, pueden presentarse como una masa en el cuello de un niño.

Análisis de sangre

Debe obtenerse un hemograma completo rutinario. Cuando los signos y síntomas son compatibles con una causa infecciosa, la linfocitosis atípica sugiere una infección por el virus de Epstein-Barr, que puede confirmarse mediante serología (cap. 348).

PRUEBAS DE IMAGEN

El primer paso en la evaluación de las adenopatías palpables preocupantes en adultos es la obtención de imágenes mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), y se prefiere esta última cuando debe evitarse la exposición a la radiación, como durante el embarazo.[8] La ecografía se recomienda como método preferente en niños con adenopatías cervicales y también es útil en adultos para determinar el tamaño del ganglio y la posible presencia de ganglios múltiples.[9,10] Claramente, las adenopatías o linfoadenopatías límites asociadas a síntomas o antecedentes indicativos de origen benigno (p. ej., en el caso de la mononucleosis en estudiantes universitarios) no precisan pruebas de imagen inmediatas y pueden someterse a observación. La tomografía por emisión de positrones (PET) y la TC combinadas (PET/TC) no deben ser una prueba inicial,[11] pero son muy útiles para la estadificación y la evaluación durante y después del tratamiento de los pacientes a los que se diagnostica un linfoma maligno u otro tipo de tumor sólido (fig. 154-2).

Los estudios para la detección de microorganismos infecciosos, incluidos cultivos y tinciones especiales, los análisis inmunofenotípicos mediante citometría de flujo y los estudios moleculares complementan la morfología a la hora de hacer el diagnóstico. Por el contrario, cuando el cáncer de cabeza y cuello forma parte del diagnóstico diferencial, el paciente se suele someter a una completa exploración otorrinolaringológica al comienzo para evitar complicaciones de la posterior cirugía.

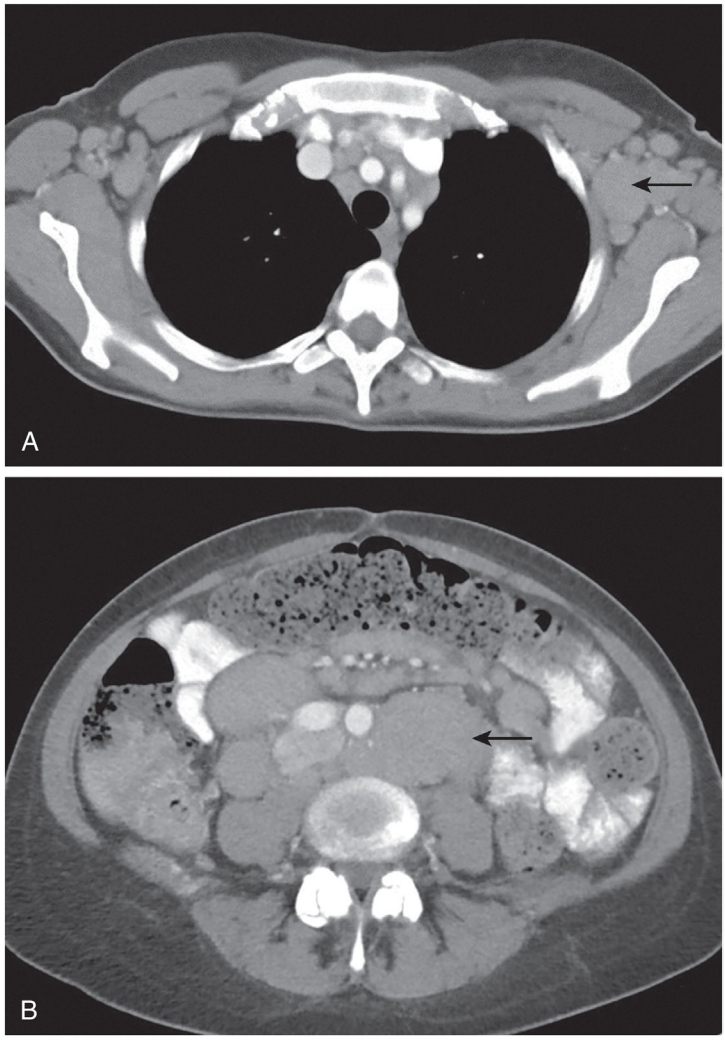

FIGURA 154-1. Ganglios linfáticos axilares (A) y retroperitoneales (B) en un paciente con un linfoma folicular. Las *flechas* marcan ejemplos de ganglios linfáticos hipertróficos.

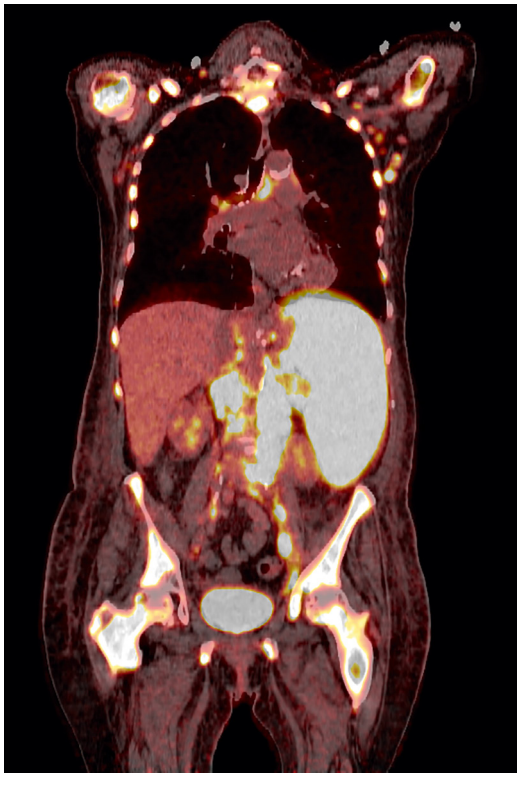

FIGURA 154-2. Tomografía por emisión de positrones (PET)/tomografía computarizada (TC) con fluorodesoxiglucosa (FDG). La FDG-PET/TC demuestra la afectación del bazo, los ganglios linfáticos y el hueso en un paciente con un linfoma.

La evaluación de un paciente con una linfoadenopatía observada incidentalmente en un estudio de imagen plantea un reto especial. Por ejemplo, la evaluación del paciente con una adenopatía intraabdominal o pélvica observada incidentalmente, al igual que la del paciente con una nueva masa palpable, requiere que el clínico integre la historia clínica y los hallazgos radiográficos. Una comparación de los hallazgos radiológicos con estudios de imagen previos puede eliminar a menudo la preocupación si se descubre que los hallazgos son de larga duración. Entre los hallazgos de imagen considerados preocupantes por el American College of Radiology se cuentan los siguientes: 1) diámetro del eje menor de 1 cm o más en el retroperitoneo; 2) anomalías de la estructura (forma redonda con hilio indiferenciado); 3) presencia de realce (necrosis, hipervascularidad), y 4) aumento del número de ganglios, definido como agregado de tres o más en una única localización ganglionar o dos o más en al menos dos localizaciones. La biopsia debe considerarse si los ganglios se encuadran en una de estas categorías y existe evidencia clínica o analítica indicativa de la presencia de un trastorno linfoproliferativo. En muchos casos, el paciente debe ser sometido a seguimiento, con repetición de las pruebas de imagen en 3-6 meses. Si el paciente se mantiene estable durante 1 año, lo más probable es que un ganglio o un grupo de ganglios anómalos sean benignos.

La localización de los ganglios hipertrofiados, su tamaño, su consistencia, la presencia de adenopatía generalizada o hepatoesplenomegalia o los síntomas asociados son todos ellos útiles para el desarrollo de un abordaje individualizado. Si los ganglios son grandes, de 2 o 3 cm, y firmes, con síntomas asociados, el riesgo de neoplasia maligna es alto y la intervención diagnóstica debe plantearse sin demora. Un hemograma completo con fórmula leucocítica y examen del frotis de sangre periférica, junto con una radiografía simple de tórax, resultan útiles para diferenciar a los pacientes para los que es más adecuada la observación de lo que puede ser una mononucleosis infecciosa u otro proceso infeccioso no complicado, y los que deben someterse de inmediato a biopsia. Un ciclo corto de antibióticos con observación estrecha es a menudo la estrategia preferida, con escaso riesgo si el paciente presenta una disponibilidad fiable, y se sabe que volverá a la consulta en caso de que la masa aumente de tamaño en lugar de remitir. Los esteroides deben evitarse, porque pueden enmascarar los síntomas y consiguen la reducción de tamaño de los ganglios en las neoplasias malignas hematológicas.

Biopsia

La decisión de realizar la biopsia de un ganglio linfático depende de la anamnesis clínica y la presentación, y de la mayor o menor facilidad para obtenerla. Para pacientes con síntomas, una biopsia temprana de un ganglio linfático palpable puede dar respuesta a un caso difícil de resolver,[12] aunque en ocasiones añade confusión si sus resultados no son concluyentes. El diagnóstico definitivo es más probable con una biopsia escisional que con una con aguja gruesa,[13] aunque la primera no es práctica en todos los casos. Cuando no existan ganglios periféricos de fácil acceso para la biopsia, los radiólogos intervencionistas pueden obtener una biopsia central con la ayuda de una ecografía o una TC como guía. La aspiración con aguja fina es, en ocasiones, adecuada para diagnosticar un tumor sólido o una infección, pero es insuficiente para distinguir un linfoma maligno de un ganglio linfático reactivo y no se aconseja si el linfoma forma parte del diagnóstico diferencial. Una biopsia escisional sigue siendo la prueba de referencia. La discusión cara a cara entre el médico que se ocupa del caso y el anatomopatólogo es el planteamiento más eficaz para establecer el diagnóstico, en especial en los casos más complejos.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de las linfoadenopatías se centra en el tratamiento de la enfermedad subyacente, que también determina el pronóstico. En algunos tumores, como el cáncer de mama (cap. 183) y el cáncer de ovario (cap. 184), la extirpación de los ganglios linfáticos locales es una parte importante del tratamiento.

ESPLENOMEGALIA

La esplenomegalia aparece aproximadamente en el 2% de los adultos en EE. UU., sin predilección por el sexo, la edad o la etnia. Las causas incluyen una amplia variedad de infecciones, enfermedades hepáticas primarias, enfermedades hematológicas benignas y neoplasias malignas.

El bazo es el mayor órgano linfático del cuerpo y algunos lo comparan con un ganglio linfático muy grande. Similar, pues, a los ganglios linfáticos, el bazo desempeña múltiples y diversas funciones, incluyendo la de comportarse como un filtro para eliminar los eritrocitos defectuosos y los agentes infecciosos, su importante papel en la respuesta inmunitaria a los antígenos de transmisión hemática y su participación en la regulación de la volemia.

De acuerdo con sus múltiples funciones y su acción como potente filtro, el bazo tiene una circulación abierta con tres tipos de compartimento: la pulpa blanca, la zona marginal y la pulpa roja. La sangre entra en el bazo a través de la arteria esplénica y sus ramas, se filtra por los cordones esplénicos y la vaina linfática periarterial, y es expuesta en la pulpa blanca a células inmunitariamente activas, como macrófagos y linfocitos B y T. En la pulpa blanca se reconocen los microorganismos y las proteínas extrañas, y se inicia una respuesta inmunitaria frente a los antígenos sanguíneos. En los individuos esplenectomizados, la ausencia de esta función esplénica predispone a ciertas infecciones, especialmente a las infecciones por organismos encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae.*

La zona marginal actúa como zona de transición al separar la pulpa blanca de la roja. Más de la mitad del volumen del bazo lo forma la pulpa roja esplénica, consistente principalmente en eritrocitos, junto con macrófagos, células dendríticas y otros leucocitos. Los eritrocitos envejecidos o defectuosos son identificados y destruidos en la pulpa roja. El proceso de hemólisis puede ser mecánico o inmunitario, como en la anemia hemolítica autoinmunitaria, en la que eritrocitos recubiertos de anticuerpos son fagocitados por macrófagos. Quizá menos apreciado, el bazo desempeña un papel en la regulación del volumen sanguíneo mediante diversos mecanismos, entre ellos la liberación de sangre a través de la contracción esplénica y el reflejo esplenorrenal que favorece la retención de líquido y sodio por los riñones durante el shock séptico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La esplenomegalia suele detectarse como un hallazgo incidental en las pruebas de imagen realizadas, por lo que parece ser un problema no relacionado, como una diverticulitis o una nefrolitiasis. Dada la epidemia de obesidad y la creciente dependencia de las pruebas en lugar de una exploración física cuidadosa, es poco frecuente que la esplenomegalia se detecte primero en la exploración física, salvo como parte de una evaluación cuidadosa de un paciente que tiene una afección predisponente conocida.

Salvo en caso de esplenomegalia masiva u obliteración aguda de la arteria o vena esplénica, es poco probable que el paciente presente dolencias específicas relacionadas con la esplenomegalia como tal. El dolor en el hipocondrio izquierdo, referido a veces al hombro izquierdo, puede ser la primera indicación de infarto esplénico o de hipertrofia del bazo. En ocasiones menos frecuentes, signos y síntomas catastróficos de rotura esplénica son las primeras indicaciones de esplenomegalia. Estas primeras indicaciones pueden relacionarse, asimismo, con pérdida de peso relacionada con la saciedad precoz causada por la compresión del estómago por el bazo aumentado de tamaño o con citopenias idiopáticas causadas por hiperesplenismo.

DIAGNÓSTICO

A diferencia de lo que sucede en las adenopatías, un bazo hipertrofiado detectado en la exploración física casi siempre es anómalo y requiere la correspondiente explicación. Al igual que en el caso de las linfoadenopatías, el diagnóstico diferencial de la esplenomegalia es amplio (tabla 154-5) y se aplican los mismos principios. En primer lugar, una anamnesis y una exploración física cuidadosas, con consideración de la edad del paciente, el tamaño del bazo y los síntomas asociados, con frecuencia, aunque no siempre, orientan la investigación de la causa subyacente. La mayoría de los casos se deben a infecciones, trastornos autoinmunitarios o neoplasias malignas, pero a menudo no se identifica ninguna causa, por lo que se requiere un seguimiento cuidadoso.

TABLA 154-5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ESPLENOMEGALIA

CAUSAS	EJEMPLOS
Infecciosas	
Bacterias	Endocarditis, brucelosis, sífilis, tuberculosis, fiebre exantemática de las Montañas Rocosas
Hongos	Histoplasmosis, toxoplasmosis
Parásitos	Paludismo, leishmaniosis
Virus	Mononucleosis infecciosa (virus de Epstein-Barr), VIH, citomegalovirus
Inmunomediada	
Trastornos autoinmunitarios	Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmunitaria
Reacción farmacológica	Fenitoína
Malignas	
Hematológicas	Linfoma, leucemia, neoplasia mieloproliferativa
Tumor sólido	Metastásico al bazo
Congestivas	Hepatopatía, trombosis venosa portal, insuficiencia cardíaca congestiva
Trastornos hematológicos no malignos	Esferocitosis hereditaria, anemias hemolíticas congénitas o adquiridas, hemoglobinopatías, hematopoyesis extramedular
Inhabitual	
Enfermedades por depósito	Enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick
Sarcoidosis	
Quistes, seudoquistes	
Amiloidosis	

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Anamnesis

De forma similar al abordaje de las linfoadenopatías, una anamnesis cuidadosa y completa es el primer paso y el más importante en la evaluación del paciente con esplenomegalia. La edad del paciente, los antecedentes de viajes, las posibles exposiciones infecciosas o tóxicas en el trabajo o en la práctica de las aficiones, las vacunaciones recientes, los medicamentos que se toman actualmente, y los antecedentes sociales, sexuales y familiares proporcionan importantes pistas sobre las causas. Es necesaria una completa revisión por sistemas. Una revisión de los registros antiguos, incluyendo las pruebas de imagen, proporciona en ocasiones evidencia de que la esplenomegalia es de larga duración.

Exploración física

A pesar de los numerosos métodos de palpación del bazo, un bazo limítrofe o ligeramente aumentado de tamaño puede ser difícil de apreciar en la exploración. Colocar al paciente en posición de decúbito lateral derecho con las rodillas ligeramente flexionadas es un abordaje útil, especialmente para los examinadores diestros. La exploración debe comenzar muy abajo en la pelvis y ascender hacia el hipocondrio izquierdo para no pasar por alto el borde de un bazo masivamente agrandado. La inspección y la percusión combinadas con la palpación proporcionan la mejor probabilidad de identificar el bazo aumentado de tamaño. El paciente debe respirar profundamente mientras comprueba si la punta del bazo desciende con la inspiración profunda. La esplenomegalia se registra habitualmente como el número de centímetros que el bazo desciende por debajo del reborde costal izquierdo en la línea media clavicular durante la inspiración profunda. La exploración física en el paciente con esplenomegalia debe ser meticulosa e incluir la presencia de adenopatías, ictericia, hipertrofia amigdalina, derrames o inflamación articulares y hepatomegalia.

Diagnóstico diferencial

Las causas infecciosas de la esplenomegalia son innumerables.[14,15] El entorno geográfico y los antecedentes de viajes ofrecen a menudo importantes indicios para identificar una infección subyacente. Las causas más probables de la esplenomegalia en África ecuatorial o en un inmigrante africano recién llegado son diferentes de las causas en un urbanita norteamericano. Las infecciones bacterianas comúnmente asociadas a la esplenomegalia incluyen la endocarditis (cap. 61), la brucelosis (cap. 286), la fiebre tifoidea (cap. 284) y los trastornos por rickettsias, como la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas (cap. 302). Las infecciones micobacterianas, incluidas las micobacterias típicas (cap. 299) y atípicas (cap. 300), pueden manifestarse con esplenomegalia, al igual que las infecciones fúngicas, como la histoplasmosis (cap. 308). Entre los trastornos parasitarios, el paludismo (cap. 316) casi siempre va acompañado de un aumento de tamaño del bazo y debe ocupar un lugar destacado en la lista de diagnósticos diferenciales en el contexto adecuado. El virus de Epstein-Barr (cap. 348), causante de la mononucleosis infecciosa, es una causa frecuente de esplenomegalia, que suele ser autolimitada. El VIH (cap. 359) también puede estar asociado a esplenomegalia, aunque a menudo el agente causante es una infección coexistente con el virus de la hepatitis C.

Los trastornos autoinmunitarios, como la artritis reumatoide (cap. 243) y el lupus eritematoso sistémico (cap. 245), suelen asociarse a una esplenomegalia leve a moderada. El síndrome de Felty se caracteriza por esplenomegalia, generalmente en el contexto de una artritis reumatoide de larga duración, con neutropenia asociada. La anemia hemolítica autoinmunitaria (cap. 146) se caracteriza por esplenomegalia. Las reacciones a una serie de fármacos comúnmente prescritos, como los antibióticos, pueden provocar esplenomegalia por sus efectos directos sobre el bazo, por la enfermedad del suero (cap. 36) o indirectamente a través de sus efectos sobre el hígado.

Las neoplasias malignas hematológicas, entre ellas las mieloproliferativas, a menudo se manifiestan con esplenomegalia. Los pacientes con trastornos linfoproliferativos, como la leucemia linfocítica crónica (cap. 169) o el linfoma de células del manto (cap. 171), presentarán en muchos casos linfoadenopatías fácilmente apreciables además de un bazo palpable. La esplenomegalia aislada sin linfoadenopatías asociadas es característica de la leucemia de células peludas y de las neoplasias mieloproliferativas, como la mielofibrosis primaria (cap. 152).[16] La esplenomegalia con pérdida de peso relacionada con compresión del estómago y saciedad precoz es, en ocasiones, la forma de presentación. En ocasiones, los tumores sólidos pueden ocasionar metástasis en el bazo y determinar una esplenomegalia, pero este hecho es poco habitual. Entre los tumores sólidos, el melanoma (cap. 188) es el que tiene más probabilidades de asociarse a una afectación esplénica, pero, aun así, la esplenomegalia palpable es poco frecuente.

La esplenomegalia congestiva puede producirse como resultado de una hepatopatía crónica con hipertensión portal (cap. 139) o en el contexto de una trombosis esplénica o de la vena porta (cap. 129). Los trastornos que producen destrucción excesiva de eritrocitos anómalos, como la esferocitosis hereditaria (cap. 147) o las hemoglobinopatías, se asocian también a esplenomegalia. Las enfermedades de depósito, como la enfermedad de Gaucher (cap. 192), la sarcoidosis (cap. 83), la amiloidosis (cap. 174), la tirotoxicosis (cap. 207) y la linfohistiocitosis hemofagocítica (cap. 155), se encuentran entre las causas menos frecuentes de esplenomegalia.

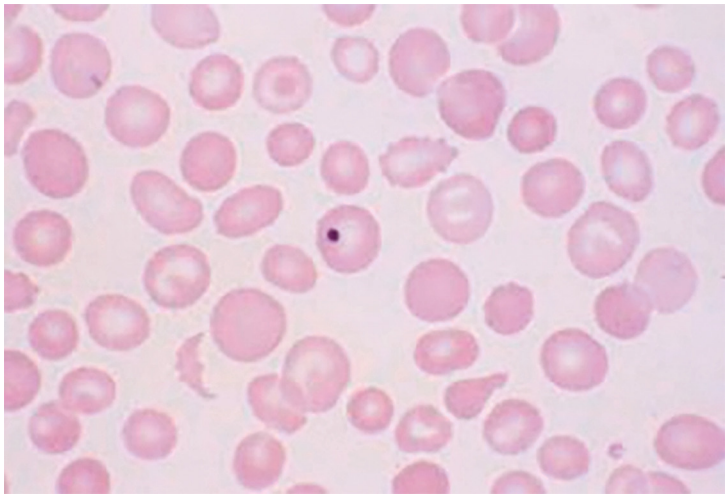

FIGURA 154-3. Cuerpo de Howell-Jolly en un eritrocito. Este hallazgo evidencia una esplenectomía previa o un bazo no funcional.

Evaluación de laboratorio

Aunque el paciente por lo demás asintomático puede ser sometido a seguimiento, el sintomático requiere un diagnóstico que permita instaurar el tratamiento apropiado. Las pruebas de laboratorio, en especial el hemograma completo y el frotis de sangre periférica, son recursos importantes en la investigación del paciente con esplenomegalia. Un bazo aumentado de tamaño es con frecuencia hiperfuncional («hiperesplenismo») y secuestra eritrocitos y plaquetas, lo que provoca anemia y trombocitopenia. También se registra leucopenia. En presencia de hiperesplenismo, el examen del frotis de sangre periférica (cap. 143) en el paciente con esplenomegalia puede mostrar eritrocitos nucleados y anomalías eritrocíticas características de la hepatopatía crónica. La presencia de linfocitos anómalos (p. ej., células con prolongaciones, como en la tricoleucemia, o con proyecciones vellosas en el linfoma de la zona marginal esplénica con linfocitos vellosos) apunta a la presencia de una leucemia o un linfoma. La presencia de linfoblastos es indicio de leucemia linfoblástica aguda. Cuando no existe un bazo funcional, en los eritrocitos circulantes se observan inclusiones basofílicas, que son residuos nucleares denominados *cuerpos de Howell-Jolly*. La presencia de los cuerpos de Howell-Jolly (fig. 154-3) en la sangre periférica indica que el paciente se ha sometido a una esplenectomía o que tiene un bazo no funcional, como sucede en los pacientes con drepanocitosis con infartos esplénicos repetidos.

El análisis mediante citometría de flujo puede identificar la población celular anormal en muchos casos. Para la evaluación completa del paciente con esplenomegalia y una neoplasia hematológica maligna puede ser necesario realizar un aspirado de médula ósea y una biopsia con inmunohistoquímica, tinciones especiales, análisis de citometría de flujo, hibridación fluorescente *in situ*, citogenética y pruebas moleculares adicionales para detectar mutaciones concretas.

Se encuentran concentraciones elevadas de lactato deshidrogenasa y ácido úrico en las neoplasias malignas linfoides, como el linfoma de Burkitt u otros linfomas no hodgkinianos agresivos, pero también en las neoplasias malignas mieloides. El examen de una gota gruesa en pacientes con sospecha de paludismo permite detectar el parásito causal. Las pruebas genéticas pueden confirmar una sospecha diagnóstica (p. ej., en la linfohistiocitosis hemofagocítica).

Pruebas de imagen

No todos los bazos palpables son anómalos, sobre todo en personas muy delgadas. La técnica menos invasiva y menos costosa para obtener imágenes del bazo es la ecografía, que permite la realización de mediciones secuenciales y precisas. Con criterios ecográficos, un bazo con una longitud de 13 cm o más y un grosor de más de 5 cm se considera hipertrófico.

A diferencia de la ecografía, la TC generalmente estudia todo el abdomen, no solo el bazo, y proporciona importante información que, a menudo, ofrece una explicación de la esplenomegalia. La TC también mostrará si el bazo está aumentado de tamaño de forma difusa o por la presencia de múltiples nódulos (fig. 154-4). La PET con fluorodesoxiglucosa no distingue entre las distintas neoplasias malignas, las infecciones y otras causas de esplenomegalia, y generalmente no es útil en la evaluación diagnóstica del paciente con esplenomegalia.

Biopsia

Dada la localización del bazo y su tendencia a la hemorragia, la biopsia por aspiración con aguja fina o con aguja gruesa de este órgano se realiza solo en centros especializados y con

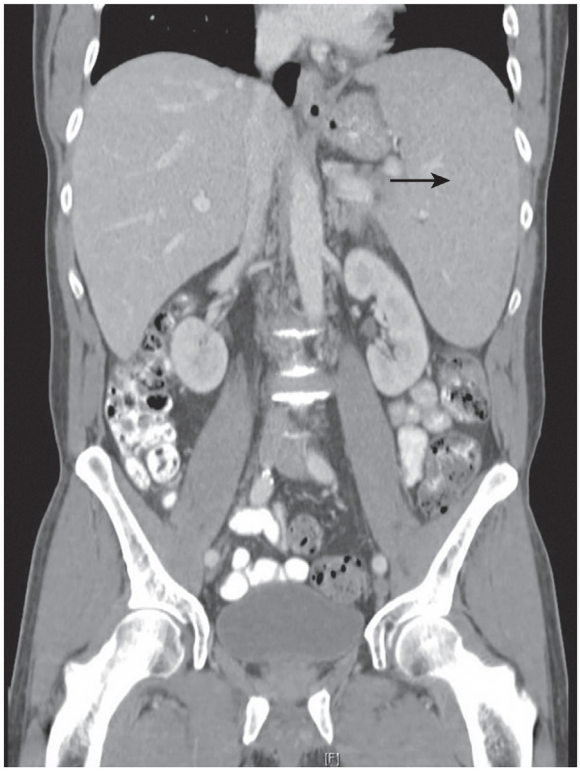

FIGURA 154-4. **Esplenomegalia (indicada por la *flecha*) en un paciente con linfohistiocitosis hemofagocítica.**

experiencia en la realización de la técnica. Si una evaluación extensa no ha aportado una posible explicación de la esplenomegalia y si la observación no se considera prudente, es posible proceder a una esplenectomía por laparoscopia o por laparotomía.[17,18] Ante el riesgo de complicaciones quirúrgicas y la propensión a la infección a largo plazo en personas esplenectomizadas, los riesgos y beneficios relativos de la intervención deben considerarse con rigor.[19] Una vez contrastada la probabilidad de esplenectomía, se debe proceder sin demora a la vacunación, con objeto de intentar reducir los riesgos a largo plazo. La vacunación adecuada antes de la esplenectomía y en individuos asplénicos es de suma importancia (tabla 154-6). La esplenectomía parcial se realiza en algunos niños con esferocitosis hereditaria, tumores esplénicos o traumatismo esplénico, en un intento de reducir el riesgo de sepsis a largo plazo.[20]

TRATAMIENTO

Si se identifica y confirma mediante pruebas una causa probable, como la mononucleosis infecciosa u otro proceso infeccioso, debe seguirse un tratamiento adecuado. La esplenomegalia debería resolverse con el tiempo. La esplenectomía puede estar indicada como parte del tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunitaria refractaria (cap. 158) o de anemias hereditarias, como la esferocitosis hereditaria (cap. 147) o en casos de absceso esplénico. La esplenectomía también puede ser necesaria ocasionalmente en caso de hiperesplenismo grave con citopenias.

PRONÓSTICO

La mayoría de las masas esplénicas identificadas accidentalmente en pacientes asintomáticos resultan benignas. Cuando su tamaño se sitúa en el límite, la importancia del bazo que se identifica accidentalmente no está clara, al igual que la de los ganglios linfáticos poco aumentados de tamaño, y debe ser objeto de seguimiento. Las imágenes de seguimiento a intervalos cortos (de 3 a 6 meses) pueden determinar que una lesión no ha experimentado cambios, reafirmando su naturaleza benigna. Modalidades de imagen adicionales (p. ej., RM, PET/TC y ecografía) son a veces útiles para seleccionar a los pacientes apropiados para ulteriores investigaciones, incluida la biopsia.

El paciente sin una explicación evidente de la esplenomegalia constituye un complejo desafío diagnóstico. En algunos de estos pacientes, una hepatopatía oculta o un proceso autoinmunitario no diagnosticado pueden presentarse con el tiempo como explicación de una esplenomegalia persistente.

La esplenectomía o la biopsia de lesiones esplénicas son a veces las únicas opciones diagnósticas en pacientes con síntomas persistentes o citopenias progresivas. La esplenectomía puede tener consecuencias imprevistas en pacientes con una hepatopatía oculta e hipertensión portal, por lo que debe evitarse en ese contexto. En el paciente asintomático, la observación estrecha es a menudo preferible a la esplenectomía.

TABLA 154-6 RECOMENDACIONES SOBRE VACUNACIÓN ANTINEUMOCÓCICA, ANTIMENINGOCÓCICA Y CONTRA *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* EN PERSONAS ASPLÉNICAS

Se utilizan las siguientes vacunas:	
Meningococo	Vacuna antimeningocócica conjugada tetravalente (Menveo) Vacuna antimeningocócica del serogrupo B (Trumenba o Bexsero)
Neumococo	Vacuna antineumocócica 23-valente (PPSV23, Pneumovax) Vacuna conjugada 15-valente (PCV 15; Vaxneuvance); vacuna conjugada 20-valente (PCV 20; Prevnar 20)
Haemophilus influenzae	Vacuna conjugada contra *H. influenzae* de tipo b (Hib)
RECOMENDACIONES GENERALES	
• Los adultos con asplenia funcional (p. ej., los afectados por drepanocitosis) o los que requieren una esplenectomía quirúrgica deben recibir las vacunas antineumocócica, antimeningocócica y contra *H. influenzae* • Para la esplenectomía programada, las vacunas antimeningocócica, antineumocócica y contra *H. influenzae* han de administrarse al menos 14 días antes de la cirugía. Si no es posible, deben administrarse no menos de 14 días después de la esplenectomía • Algunos autores recomiendan volver a administrar la misma combinación de vacunas 8 semanas después de las dosis iniciales • Pueden administrarse varias vacunas en la misma visita, pero con inyecciones en sitios diferentes • Existe cierta variación en las recomendaciones específicas que se enumeran a continuación elaboradas por los Centers for Disease Control (CDC) de EE. UU., el Advisory Committe on Immunization Practices de EE. UU., diversas instituciones y algunas agencias europeas	
VACUNAS ANTIMENINGOCÓCICAS	
• Vacunas antimeningocócicas conjugadas tetravalentes: dos dosis de Menveo o MenQuadfi, administradas con 2 meses de intervalo *más* • Vacunas antimeningocócicas del serogrupo B: Trumenba (tres dosis con 0, 1-2 y 6 meses de separación) *o* Bexsero (dos dosis con al menos 1 mes de separación) • Refuerzo cada 5 años con Menveo, Menactra o MenQuadfi • Las dos vacunas del serogrupo B no son intercambiables; el mismo producto vacunal debe utilizarse para todas las dosis de una serie	
VACUNAS ANTINEUMOCÓCICAS	
• Para antes de la esplenectomía Prevnar 20 sola o Vaxneuvance seguida de Pneumovax con un intervalo mínimo de 8 semanas • Para la asplenia funcional: Prevnar 20 sola o Vaxneuvance seguida de Pneumovax con un intervalo mínimo de 8 semanas	
VACUNA CONTRA *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*	
• La mayoría de los adultos no están expuestos a riesgo, porque ya han adquirido anticuerpos específicos contra el microorganismo en las vacunaciones infantiles de rutina o en una infección previa. Sin embargo: • Una dosis de vacuna contra Hib puede administrarse antes de la esplenectomía • Una dosis de vacuna contra Hib puede administrarse a personas funcionalmente asplénicas	

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Costagliola G, Consolini R. Lymphadenopathy at the crossroad between immunodeficiency and autoinflammation: an intriguing challenge. *Clin Exp Immunol*. 2021;205:288-305.
2. Co M, Wong PCP, Kwong A. COVID-19 vaccine associated axillary lymphadenopathy—a systematic review. *Cancer Treat Res Commun*. 2022;31:100546.
3. Deosthali A, Donches K. Del Vecchio M et al Etiologies of pediatric cervical lymphadenopathy: a systematic review of 2687 subjects. *Global Pediatric Health*. 2019;6:1-7.
4. Sun L, Zhang L, Yang K, et al. Analysis of the causes of cervical lymphadenopathy using fine-needle aspiration cytology combining cell block in Chinese patients with and without HIV infection. *BMC Infect Dis*. 2020;20:224.
5. Iyer H, Anand A, Sryma PB, et al. Mediastinal lymphadenopathy: a practical approach. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15:1317-34.
6. Scarlotta M, Avery R, Baraban E, et al. Case report: new onset lymphadenopathy after immune checkpoint inhibitor therapy presents a clinicopathological and radiological challenge. *Front Oncol*. 2022;12:876797.
7. Paquin AR, Oyogoa E, McMurry HS, et al. The diagnosis and management of suspected lymphoma in general practice. *Eur J Haematol*. 2023;110:3-13.
8. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria®—Neck mass/adenopathy. 2018. https://acsearch.acr.org/docs/69504/Narrative. Accessed March 29, 2023.
9. Loh Z, Hawkes EA, Chionh F, et al. Use of ultrasonography facilitates noninvasive evaluation of lymphadenopathy in a lymph node diagnostic clinic. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21:e179-84.
10. Huang S, Zhao Y, Jiang X, et al. Clinical utility of contrast-enhanced ultrasound for the diagnosis of lymphadenopathy. *Ultrasound Med Biol*. 2021;47:869-79.
11. Zeman MN, Green C, Akin EA. Spectrum of [^{18}F]FDG-PET/CT findings in benign lymph node pathology. *Mol Imaging Biol*. 2021;23:469-80.
12. Gonçalves MC, de O, Sandes AF, et al. Core needle biopsy in lymphoma diagnosis: the diagnostic performance and the role of the multidisciplinary approach in the optimization of results. *Am J Surg Pathol*. 2023;47:111-23.
13. Syrykh C, Chaouat C, Poullot E, et al. Lymph node excisions provide more precise lymphoma diagnoses than core biopsies: a French Lymphopath network survey. *Blood*. 2022;140:2573-83.
14. Aldulaimi S, Mendez AM. Splenomegaly: diagnosis and management in adults. *Am Fam Physician*. 2021;104:271-6.
15. Scaramellini N, Croci G, De M, et al. Splenomegaly: dare to think rare. *Am J Hematol*. 2022;97:1259-65.
16. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023; [Epub ahead of print.].
17. Naples R, Bertke A, Fafaj A, et al. The diagnostic utility of splenectomy in idiopathic splenomegaly. *World J Surg*. 2020;44:2959-64.
18. Rodríguez-Luna MR, Balagué C, Fernández-Ananín S, et al. Outcomes of laparoscopic splenectomy for treatment of splenomegaly: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg*. 2021;45:465-79.
19. Shin RD, Lis R, Levergood NR, et al. Laparoscopic versus open splenectomy for splenomegaly: the verdict is unclear. *Surg Endosc*. 2019;33:1298-303.
20. Costi R, Castro Ruiz C, Romboli A, et al. Partial splenectomy: who, when and how. A systematic review of the 2130 published cases. *J Pediatr Surg*. 2019;54:1527-38.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

155

HISTIOCITOSIS

BARRETT J. ROLLINS Y NANCY BERLINER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Las histiocitosis comprenden una familia de enfermedades caracterizadas por la acumulación de células anómalas con características que recuerdan a las de los macrófagos o las células dendríticas. El término *histiocito* hace referencia a los macrófagos tisulares, que son la célula de origen de algunas histiocitosis. Sin embargo, muchas de las otras histiocitosis derivan de estirpes no macrofágicas o de células madre hematopoyéticas.

La categoría diagnóstica histiocitosis engloba una serie de entidades clínicas heterogéneas, pero distintas, algunas de las cuales pueden coocurrir en un mismo paciente. Los recientes avances en genética molecular proporcionan la base para una nosología revisada que divide las enfermedades histiocíticas en cinco grupos (tabla 155-1):[1,2]

- Grupo L. Entre ellas se encuentran la histiocitosis de células de Langerhans y la enfermedad de Erdheim-Chester, porque la aparición ocasional de ambas enfermedades en el mismo paciente sugiere un origen común y porque ambas enfermedades se caracterizan por mutaciones somáticas en genes de la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK). La histiocitosis de células indeterminadas también se incluye en el grupo L, porque comparte algunas características con la histiocitosis de células de Langerhans.
- Grupo C. Se trata de histiocitosis de células no Langerhans que afectan a la piel y/o a las superficies mucosas. Como en el grupo L, los pacientes pueden presentar combinaciones de varias histiocitosis del grupo C. Se subdividen en enfermedades xantogranulomatosas y no xantogranulomatosas. Algunas enfermedades del grupo C también tienen un componente sistémico importante y pueden observarse mutaciones de los genes de la vía MAPK.
- Grupo M. Es el de las histiocitosis malignas, que comprende procesos primarios, como la histiocitosis maligna (HM) propiamente dicha, y otras histiocitosis malignas secundarias que se asocian a leucemias, linfomas u otras neoplasias hematológicas. En estas enfermedades pueden producirse mutaciones de los genes de la vía MAPK.
- Grupo R. El miembro paradigmático de este grupo es la enfermedad de Rosai-Dorfman-Destombes, también conocida como histiocitosis sinusal con linfoadenopatía masiva. Sin embargo, el grupo R también incluye todas las demás histiocitosis misceláneas no de células de Langerhans no cutáneas. En estas enfermedades pueden producirse mutaciones de los genes de la vía MAPK.
- Grupo H. Este grupo contiene las variedades de linfohistiocitosis hemofagocítica y síndromes de activación de macrófagos.

TABLA 155-1 CLASIFICACIÓN DE LAS HISTIOCITOSIS Y LAS NEOPLASIAS DE MACRÓFAGOS/CÉLULAS DENDRÍTICAS

Grupo L	Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) Histiocitosis de células indeterminadas (HCI) Enfermedad de Erdheim-Chester (EEC)
Grupo C	Histiocitosis cutánea de células no Langerhans Familia de los xantogranulomas (XG) Xantogranuloma juvenil (XGJ) Xantogranuloma del adulto (XGA) Reticulohistiocitoma solitario (RHS) Histiocitosis cefálica benigna (HCB) Histiocitosis disruptiva generalizada (HDG) Histiocitosis nodular progresiva (HNP) Xantoma diseminado (XD) Familia no xantogranulomas (no XG) Enfermedad cutánea de Rosai-Dorfman-Destombes (ERD) Xantogranuloma necrobiótico (XGN) Reticulohistiocitosis multicéntrica (RHM) Histiocitosis cutánea de células no Langerhans con afectación sistémica importante
Grupo R	Enfermedad de Rosai-Dorfman-Destombes (ERD) familiar, también conocida como histiocitosis sinusal con linfoadenopatía masiva (HSLM) ERD esporádica ERD clásica ERD extraganglionar ERD con neoplasia o enfermedad inmunitaria No clasificada de otra manera
Grupo M	Histiocitosis maligna primaria Histiocitosis maligna secundaria (asociada a neoplasia hematológica) Subtipos: histiocítica, interdigitante, de Langerhans, indeterminada
Grupo H	Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) primaria LHH secundaria LHH de origen desconocido o incierto

GRUPO L
HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

EPIDEMIOLOGÍA

La histiocitosis de células de Langerhans se da predominantemente en niños (mediana de edad, 3,8 años), pero también se observa en adultos.[3] Su incidencia global es de 2,6 casos por millón de niño-años para todos los niños menores de 14 años, pero con una fuerte tendencia hacia una mayor incidencia en los niños más pequeños. Hay un ligero predominio de casos en hombres (1,2:1). La incidencia de la histiocitosis de células de Langerhans de alto riesgo es menor en negros que en blancos y mayor en hispanos que en no hispanos. La incidencia en adultos se ha estimado en 1-2 casos por millón. La histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, que afecta principalmente a los adultos, está fuertemente asociada a los antecedentes de tabaquismo.

BIOPATOLOGÍA

La característica cardinal de las histiocitosis de células de Langerhans es una acumulación de histiocitos anormales con abundante citoplasma pálido y un único núcleo en forma de riñón o de grano de café (fig. 155-1A). Todas las células de Langerhans patológicas expresan el marcador de superficie CD1a (fig. 155-1B) y la mayoría expresan CD207, una lectina de unión a manosa también conocida como langerina. Una parte mayoritaria de las células contienen unos orgánulos celulares llamadas gránulos de Birbeck, que pueden detectarse por microscopia electrónica y están compuestas por moléculas de CD207. Las lesiones suelen ir acompañadas de un robusto infiltrado inflamatorio cuya calidad puede variar en función del subtipo clínico (p. ej., abundantes eosinófilos en el granuloma eosinofílico óseo) (v. «Manifestaciones clínicas»).

La histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad neoplásica con células clonales, la mayoría de las cuales portan mutaciones activadoras somáticas en genes que codifican miembros de la vía MAPK. En concreto, entre el 50 y el 60% presentan una mutación de *BRAF* (predominantemente, aunque no de forma exclusiva, la mutación que codifica la variante oncógena BRAF V600E), y entre el 25 y el 30% presentan mutaciones activadoras de *MAP2K1*. Todos los casos muestran evidencias de activación de la cinasa regulada por señal extracelular (ERK), la diana de esta vía de cinasas, mientras que el 10-25% de los casos restantes sin mutaciones de *BRAF* o *MAP2K1* presentan mutaciones de otros genes que activan la vía, como los miembros de las familias *ARAF* y *RAS*, o translocaciones que generan proteínas de fusión activadoras del gen *BRAF*.[4]

Históricamente, se reconocía que la histiocitosis de células de Langerhans era una enfermedad de los histiocitos, pero, como se desconocía el origen de las células de Langerhans, la enfermedad se denominó histiocitosis X. Las células de la histiocitosis de Langerhans expresan CD1a y CD207 y tienen gránulos de Birbeck, todas ellas características de las células de Langerhans normales. Sin embargo, el perfil de los genes expresados por las células de la histiocitosis de Langerhans se aproxima más al de las células precursoras mieloides que al de las células de Langerhans maduras. Además, pueden detectarse mutaciones de *BRAF* en células madre hematopoyéticas de pacientes cuyas células de histiocitosis de Langerhans presentan mutaciones de *BRAF*, un hallazgo que sugiere que la histiocitosis de células de Langerhans se debe considerar mejor una neoplasia mieloide en la que los precursores mieloides pueden diferenciarse parcialmente en una dirección que les permite adquirir atributos que también son característicos de las células de Langerhans.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La histiocitosis de células de Langerhans puede aparecer a cualquier edad y afectar a cualquier órgano. Sin embargo, la enfermedad es más común en niños y los órganos afectados con más frecuencia incluyen los siguientes:

- Hueso (80% de los casos). Las lesiones esqueléticas pueden ser asintomáticas o asociarse a dolor en la palpación e inflamación. Las localizaciones más comunes (en orden descendente de frecuencia) son el cráneo, la pelvis, el fémur, las costillas, el húmero, la mandíbula y la columna vertebral, donde aparecen como lesiones líticas apolilladas sin esclerosis en las radiografías (fig. 155-1C). La reabsorción de hueso alveolar produce, en ocasiones, un aspecto llamado «de dientes flotantes».
- Piel (33% de los casos). La erupción puede ser intensamente petequial, e incluir pápulas escamosas y costrosas (fig. 155-1D y E). Cuando la afectación cutánea es la manifestación de presentación, el exantema puede confundirse con dermatitis seborreica o con la «costra láctea» en los lactantes.
- Hipotálamo y tallo hipofisario (25% de los casos). La afectación hipofisaria puede ocasionar una diabetes insípida, que históricamente se ha observado en el 25-50% de los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans. Con un diagnóstico más precoz y una quimioterapia eficaz, la incidencia contemporánea de la diabetes insípida se ha reducido a entre un 7 y un 20%.

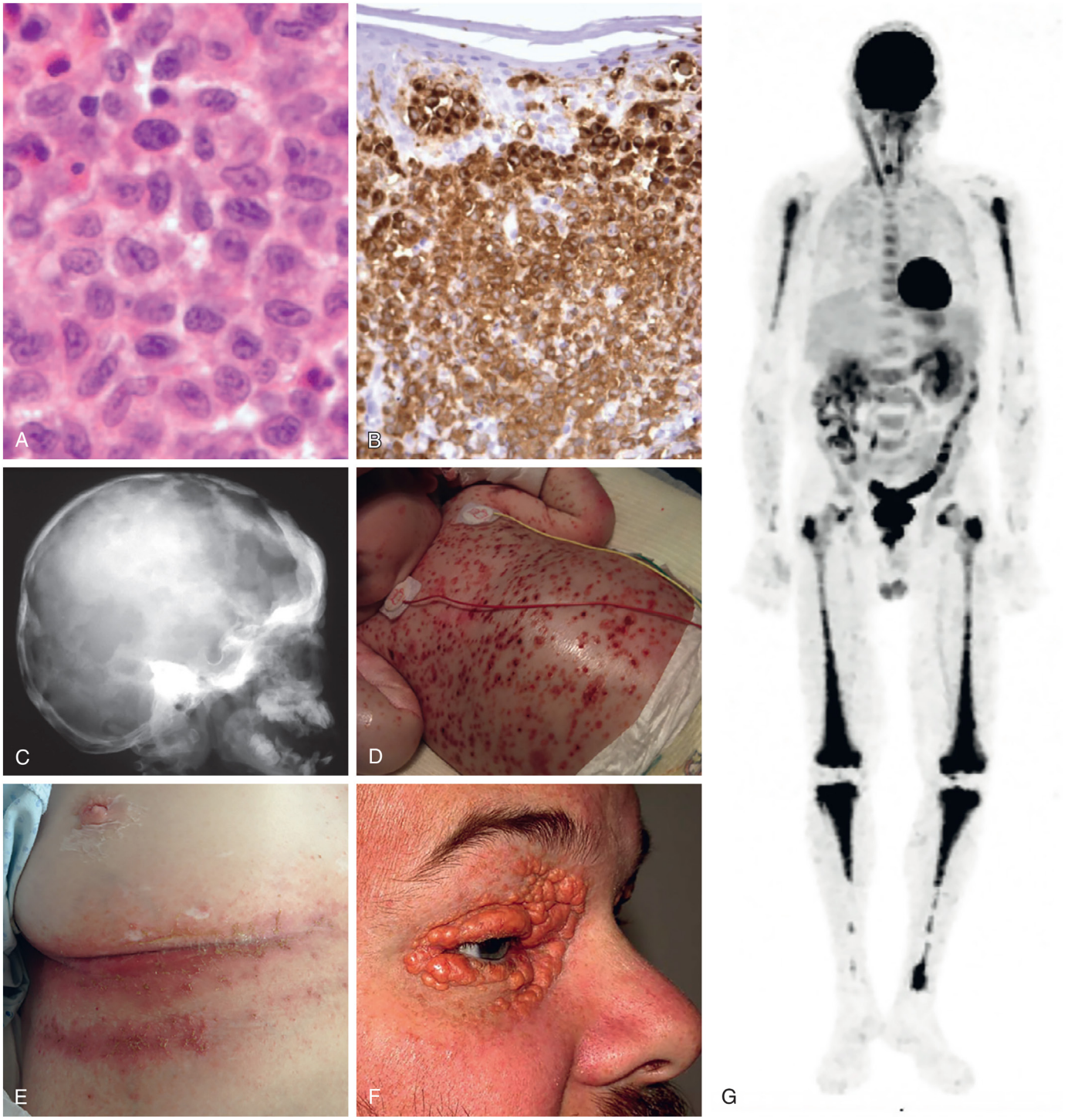

FIGURA 155-1. **Rasgos histológicos, radiológicos y cutáneos de la histiocitosis de células de Langerhans (HCL) y la enfermedad de Erdheim-Chester (EEC). A.** Tinción con hematoxilina y eosina de una lesión ósea de histiocitosis de células de Langerhans que demuestra los núcleos característicos en forma de riñón o de grano de café y el abundante citoplasma rosado de los histiocitos de células de Langerhans (×1000). **B.** Inmunotinción frente a CD1a de una lesión cutánea de histiocitosis de células de Langerhans que muestra histiocitos de Langerhans teñidos uniformemente que infiltran la dermis superior y afectan focalmente a la epidermis (×200). **C.** Imagen radiográfica que muestra lesiones líticas del hueso del cráneo en la histiocitosis de células de Langerhans. **D.** Lesiones cutáneas en un niño con histiocitosis de células de Langerhans multisistémica. **E.** Lesión intertriginosa en un adulto con histiocitosis cutánea de células de Langerhans. **F.** Xantelasma periorbitario en un paciente con EEC. **G.** Tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodesoxiglucosa radiomarcada con flúor 18 de un paciente con EEC, que muestra señales anómalas bilaterales y simétricas en fémures, tibias y húmeros. (**A y B,** tomado de Degar, BA, Fleming, MD, Rollins, BJ, Rodriguez-Galindo C. Histiocytoses. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, et al, eds. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015:2104. **C-G,** tomado de Emile J-F, Abla O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127:2672-2781.)

La afectación del hígado, el bazo, la médula ósea o los pulmones se describe en el 15% de los casos; la de los ganglios linfáticos, en el 5-10%, y la del sistema nervioso central (SNC; excluida la hipófisis), en el 2-4%. La afectación pulmonar es más habitual en adultos que en niños.

Las manifestaciones clínicas de las histiocitosis de células de Langerhans son extraordinariamente diversas. No obstante, algunas presentaciones son lo bastante prototípicas como para que en su momento se reconocieran como entidades independientes, antes de que se supiera que son manifestaciones de la misma enfermedad. Es importante destacar que los epónimos de estas entidades ya no se utilizan, pero se enumeran aquí para ayudar a comprender la literatura más antigua:

- Enfermedad de Hand-Schüller-Christian: tríada de exoftalmos, diabetes insípida y lesiones óseas (en especial craneales) en niños; representa un 15-40% de los casos.
- Enfermedad de Letterer-Siwe (o de Abt-Letterer-Siwe): enfermedad multisistémica que afecta a la piel, el hueso, los ganglios linfáticos, el hígado y el bazo en lactantes, con mal pronóstico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 155-2 CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS*

GRUPO CLÍNICO	SISTEMA AFECTADO	ÓRGANOS AFECTADOS
1	Multisistémica	Cualquier órgano de riesgo†
2	Multisistémica	≥ 2 órganos, *no incluidos los de riesgo*
3	Un solo sistema • Multifocal‡ o de localización especial§	≥ 2 lesiones en un órgano o una localización especial§
–	Un solo sistema • Unifocal o localizada	Una lesión en un órgano

*Desarrollado para el ensayo Langerhans Cell Histiocytosis-III (LCH-III).
†Órganos de riesgo: médula ósea, hígado o bazo. (El pulmón ya no está clasificado como órgano de riesgo.)
‡Múltiples localizaciones de afectación en un solo sistema orgánico.
§Las localizaciones especiales implican mayor riesgo de complicaciones específicas e incluyen extensión a tejidos blandos intracraneales o lesiones vertebrales con extensión a tejidos blandos intrarraquídeos.

- Granuloma eosinofílico: solo en el hueso, a menudo solitario; representa un 60-80% de los casos.
- Enfermedad de Hashimoto-Pritzker (o reticulohistiocitosis congénita autoinvolutiva): afectación autolimitada de la piel en recién nacidos.

La clasificación contemporánea de las histiocitosis de células de Langerhans se basa en atributos clínicos que se correlacionan con el riesgo y, por tanto, orientan el tratamiento. Las dos dimensiones del riesgo son el número de órganos afectados (enfermedad de un solo sistema frente a enfermedad multisistémica) y la presencia de enfermedad en «órganos de riesgo» (especificados como médula ósea, hígado o bazo; tabla 155-2).

Una manifestación tardía de las histiocitosis de células de Langerhans es la neurodegeneración, que se produce aproximadamente en el 10% de los pacientes supervivientes. Sus manifestaciones comprenden ataxia, disartria y dismetría, junto con deterioro neurocognitivo y dificultades psicológicas. La resonancia magnética (RM) muestra cambios de la intensidad de señal en los pedúnculos cerebelosos, los ganglios basales y la protuberancia. Las manifestaciones clínicas se acentúan y remiten, aunque la enfermedad es inexorablemente progresiva.

DIAGNÓSTICO

Dado que las manifestaciones clínicas de las histiocitosis de células de Langerhans son inespecíficas, los clínicos deben tener un alto índice de sospecha en pacientes adultos que presenten una erupción seborreica que no cicatriza o una lesión osteolítica solitaria. En pacientes con diabetes insípida, en ocasiones se observa una característica infiltración del tallo hipofisario en la RM. La histiocitosis de células de Langerhans pulmonar debe considerarse en los fumadores jóvenes con disnea o tos no productiva cuyas radiografías simples de tórax muestren una enfermedad reticulonodular bilateral difusa en las zonas pulmonares media y superior. La tomografía computarizada (TC) puede mostrar nódulos o quistes.

El análisis tisular es obligado. El examen histopatológico muestra un infiltrado de células histiocíticas, con citoplasma claro y un solo núcleo con forma arriñonada o en grano de café, junto con números y tipos variables de células inflamatorias (v. fig. 155-1A). Los eosinófilos pueden ser abundantes. El diagnóstico definitivo requiere demostración de que los histiocitos se tiñen con CD1a (v. fig. 155-1B). La tinción positiva para CD207 puede apoyar aún más el diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans. El estudio con microscopia electrónica para detectar los gránulos de Birbeck ha sido reemplazado por la tinción de CD207.

TRATAMIENTO

Las estrategias de tratamiento están evolucionando rápidamente en función de las pruebas moleculares, pero las decisiones sobre tratamientos específicos y su intensidad se han regido históricamente por la estratificación del riesgo. Por ejemplo, los pacientes con enfermedad en un solo sistema, sin disfunción orgánica, tienen un pronóstico excelente y pueden abordarse con tratamiento local (p. ej., legrado quirúrgico o radiación) o simplemente ser sometidos a seguimiento y tratados cuando estén sintomáticos. Una enfermedad más extensa requiere tratamiento sistémico, que suele comenzar con vinblastina y prednisona bajo supervisión experta. Prolongar el tratamiento en pacientes con enfermedad multisistémica disminuye el riesgo de recaída del 54 al 37%. Por lo tanto, el tratamiento estándar actual para la enfermedad multisistémica es la inducción con vinblastina y prednisona seguida de 12 meses de tratamiento continuado. La adición de etopósido al tratamiento de inducción puede beneficiar a los pacientes con afectación de órganos de riesgo.

Existen varios enfoques disponibles para la histiocitosis de células de Langerhans recidivante o recurrente, denominada históricamente «reactivación», que se produce en el 20-50% de los pacientes. Estos pacientes pueden asignarse a categorías de bajo y alto riesgo. Los pacientes de bajo riesgo son los que presentaban inicialmente una histiocitosis de células de Langerhans multisistémica de bajo riesgo (es decir, sin afectación de órganos de riesgo ni enfermedad ósea multifocal). Se han documentado respuestas a distintos tratamientos de segunda línea, como 6-mercaptopurina y metotrexato, indometacina, bisfosfonatos y análogos de nucleósidos, como cladribina, citarabina y clofarabina. Los pacientes de alto riesgo son los que tenían afectación de órganos de riesgo en el momento de presentación o muestran mala respuesta al tratamiento de primera línea. La cladribina[5] y la citarabina en dosis altas pueden ser eficaces en este contexto, al igual que el trasplante de células madre hematopoyéticas, pero la mortalidad sigue siendo significativa.

El descubrimiento de mutaciones activadoras en genes que codifican componentes de la vía MAPK ha llevado al uso de inhibidores del fibrosarcoma de rápida evolución (RAF) y de la MAP cinasa/ERK cinasa 1 (MEK1), sobre todo en las recidivas.[6] En general, los pacientes portadores de mutaciones sensibles en *BRAF* o *MAP2K1*, incluidos los pacientes muy pretratados, muestran respuestas notables a los inhibidores de RAF (p. ej., vemurafenib y dabrafenib) o MEK1 (p. ej., cobimetinib, que ha sido aprobado por la FDA para su uso en pacientes con neoplasias histiocíticas que no portan la mutación que codifica BRAF V600E). Las dosis óptimas aún no se han investigado en un ensayo clínico y, generalmente, el tratamiento se ha establecido por su eficacia en otras enfermedades. La mayoría de los informes indican que los pacientes continúan respondiendo a estos inhibidores durante el tiempo en el que son tratados y en la medida en la que tienen recaídas cuando el tratamiento se suspende. Por lo tanto, a pesar de la notable eficacia de estos agentes, actualmente no están claras las funciones que pueden desempeñar estos inhibidores en el tratamiento curativo o de primera línea de las histiocitosis de células de Langerhans.

Para los adultos con histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, dejar de fumar suele ser un tratamiento suficiente. Si esto no basta, los pacientes pueden ser tratados con corticoesteroides. Los casos resistentes requieren, en ocasiones, un trasplante pulmonar.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad que afecta a un solo sistema y de bajo riesgo es bastante bueno. La supervivencia global para la enfermedad de un solo sistema es superior al 99%, con una frecuencia de recidivas del 18%. En la enfermedad multisistémica de bajo riesgo, la supervivencia global a los 5 años es del 99%, a pesar de una tasa acumulada de recaída del 40 al 50%. En cualquier caso, las enfermedades concomitantes asociadas a la localización inicial de la enfermedad, en especial en el caso de problemas ortopédicos, pueden ser de larga duración y significativas. Los pacientes con enfermedad multisistémica de alto riesgo tienen una supervivencia global a los 5 años del 84%, con una tasa de recaída del 27% en Langerhans Cell Histiocytosis-III. La falta de respuesta a la terapia inicial conlleva un pronóstico desalentador. La neurodegeneración puede aparecer hasta en el 10% de los pacientes varios años después de un tratamiento, por lo demás eficaz y en ausencia de enfermedad histiocítica activa. La colangitis esclerosante (cap. 141) puede provocar morbilidad a largo plazo. El riesgo de desarrollar leucemia o linfoma también es mayor que en la población general.[7]

ENFERMEDAD DE ERDHEIM-CHESTER

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Erdheim-Chester es extremadamente rara. Se han comunicado menos de 1.000 casos, y su incidencia y prevalencia precisas no se conocen. A diferencia de la histiocitosis de células de Langerhans, la enfermedad de Erdheim-Chester aparece principalmente en adultos de entre 40 y 70 años (la edad media en el momento del diagnóstico es de 53 años),[8] aunque puede darse en niños y lactantes. Su incidencia en los hombres es muy superior a la de las mujeres, con una razón de casi 3:1.

BIOPATOLOGÍA

El examen histopatológico de las lesiones muestra histiocitos mononucleares espumosos, a menudo acompañados de fibrosis e inflamación con presencia de linfocitos, neutrófilos o células plasmáticas. También se observan ocasionales células gigantes mononucleadas. Como los histiocitos se tiñen para CD68 y CD163, pero no para CD1a, se cree que los histiocitos de la enfermedad de Erdheim-Chester son de estirpe monocitomacrofágica. Aunque estas características distinguen la enfermedad de Erdheim-Chester de la histiocitosis de células de Langerhans, el 20% de los pacientes con enfermedad de Erdheim-Chester presentan histiocitosis de células de Langerhans concurrente.

Al igual que en la histiocitosis de células de Langerhans, alrededor del 50% de los pacientes con enfermedad de Erdheim-Chester presentan mutaciones somáticas que codifican BRAF V600E. Esencialmente, todos los demás pacientes presentan otras variantes genéticas que activan la vía MAPK, incluidas mutaciones de *MAP2K1, ARAF, KRAS* y *NRAS,* así como fusiones génicas que activan *BRAF, ALK* y *NTRK.* Se han observado, asimismo, mutaciones de *PIK3CA,* potencialmente concurrentes con mutaciones de *BRAF.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existe una infiltración histiocítica del hueso en casi todos los pacientes, y se manifiesta en forma de esclerosis cortical simétrica de las áreas diafisarias y metafisarias de los huesos largos, a menudo en las extremidades inferiores (fig. 155-1G). Los pacientes

pueden referir dolor yuxtaarticular leve, aunque en ocasiones son asintomáticos, aun en presencia de enfermedad contrastada radiográficamente. También se registra osteoesclerosis de los huesos faciales o del cráneo. La TC o la RM pueden ser necesarias para detectar lesiones no identificadas en las radiografías simples.

La afectación cardiovascular por fibrosis se produce en la mayoría de los pacientes, puede manifestarse como anomalías valvulares, defectos de conducción o afectación periaórtica, y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la enfermedad de Erdheim-Chester. En el retroperitoneo se puede producir una fibrosis similar, que rodea los riñones y causa una nefropatía obstructiva progresiva. Alrededor del 50% de los pacientes con enfermedad de Erdheim-Chester presentan una enfermedad pulmonar que afecta a la pleura, al parénquima o a ambos. Aproximadamente el 40% de los pacientes presentan enfermedad del SNC, con afectación hipofisaria causante de diabetes insípida y lesiones de tipo asa en distintas partes del encéfalo. La afectación del SNC augura un peor pronóstico. Cuando la RM no evidencia infiltración o masas, también pueden registrarse deterioro cognitivo y cambios conductuales, que se asocian también a pérdida de volumen de materia gris. La enfermedad cutánea afecta a alrededor del 25% de los pacientes y suele manifestarse como xantelasma, con mayor frecuencia en los párpados (fig. 155-1F).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe establecerse mediante examen histológico de las localizaciones afectadas, sobre todo del hueso osteoesclerótico. Dado que el análisis genético de las mutaciones presentes en los genes de la vía MAPK aporta información sobre la asistencia clínica, y considerando que la descalcificación para el examen histológico puede impedir dicho análisis, es necesario obtener suficiente material y procesarlo por separado para realizar las pruebas tanto histológicas como genéticas. La ausencia de tinción CD1a o CD207 distinguirá la enfermedad de Erdheim-Chester de la histiocitosis de células de Langerhans. Sin embargo, el 20% de los pacientes con enfermedad de Erdheim-Chester presentan histiocitosis de células de Langerhans concurrente. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Erdheim-Chester pueden confundirse con las de la enfermedad de Paget o el síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína monoclonal y cambios cutáneos) (cap. 173), pero el cuadro histopatológico de estos trastornos es distinto. El xantogranuloma juvenil es una enfermedad histiocítica del grupo C (v. más adelante) y sus características histopatológicas son muy similares a las de la enfermedad de Erdheim-Chester. Sin embargo, el xantogranuloma juvenil suele aparecer en niños pequeños y solo en raras ocasiones afecta a zonas extracutáneas. Cuando el xantogranuloma juvenil está diseminado, las células lesionales pueden albergar mutaciones activadoras en genes de la vía MAPK, lo que recuerda a la enfermedad de Erdheim-Chester y sitúa a esta forma de xantogranuloma juvenil en el grupo L.

Cuando se confirma el diagnóstico tisular de la enfermedad de Erdheim-Chester, debe determinarse la extensión de la enfermedad. Es necesario realizar una completa evaluación del sistema endocrino, con objeto de valorar la afectación hipofisaria, así como estudios de imagen que incluyan los huesos largos, el cráneo y la pelvis, junto con evaluación mediante TC o RM del cerebro, toda la longitud de la aorta y el retroperitoneo. Estos estudios pueden revelar un engrosamiento periaórtico característico (aorta «recubierta») y fibrosis retroperitoneal («riñones peludos»). Se ha comunicado que la captación de fluorodesoxiglucosa radiomarcada con flúor 18, definida mediante tomografía por emisión de positrones, aporta una elevada especificidad en un marco de osteoesclerosis (v. fig. 155-1G). La presencia de anomalías de la conducción cardíaca debe evaluarse con una electrocardiografía. Pueden observarse histológicamente células similares a macrófagos que tiñen para S100 y muestran emperipolesis, lo que podría sugerir un diagnóstico de enfermedad de Rosai-Dorfman-Destombes, pero la presentación clínica de la enfermedad de Erdheim-Chester es distinta de la de la enfermedad de Rosai-Dorfman-Destombes (v. más adelante).

TRATAMIENTO

Dado que la mayoría de los casos de enfermedad de Erdheim-Chester son indolentes, los pacientes asintomáticos que no presentan enfermedad del SNC pueden ser seguidos sin tratamiento.[9] Si los pacientes presentan enfermedad del SNC o desarrollan síntomas molestos, se justifica el tratamiento sistémico. La presencia casi universal de mutaciones de genes que codifican componentes de la vía MAPK en este trastorno ha hecho que las terapias dirigidas pasen a un primer plano. Un ensayo colectivo con el inhibidor de RAF vemurafenib, administrado a pacientes con diversas enfermedades portadores de una mutación somática que codifica BRAF V600E y que incluía varios casos de enfermedad de Erdheim-Chester, obtuvo respuestas prolongadas en 6 de 18 pacientes. Así pues, los inhibidores de RAF pueden administrarse bajo supervisión experta a pacientes cuya enfermedad sea portadora de mutaciones activadoras en *BRAF* o *ARAF*. Los pacientes sin estas mutaciones pueden ser tratados con el inhibidor de MEK cobimetinib, que la FDA ha aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Erdheim-Chester BRAF V600E negativo.

Si no se pueden utilizar tratamientos dirigidos, se recomienda el tratamiento con interferón (IFN) α (convencional o pegilado) debido a una sugerencia de beneficio en la supervivencia en un análisis retrospectivo. Para los pacientes en los que fracasa el tratamiento con IFN, la cladribina o la ciclofosfamida pueden producir respuestas. Los glucocorticoides, los antagonistas del receptor de interleucina 1 (IL-1R) y los agentes anti-TNF también pueden tener actividad. La radioterapia alivia en ocasiones los síntomas locales.

PRONÓSTICO

Aunque los tratamientos dirigidos contra BRAF V600E o MEK1 producen respuestas sintomáticas y radiográficas impresionantes en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Erdheim-Chester, actualmente se desconoce el impacto de estos fármacos en la supervivencia. En un pequeño estudio de pacientes tratados con IFN-α, las tasas de supervivencia global a 1 y 5 años fueron del 93 y el 41%, respectivamente, frente al 86 y el 28% de los pacientes que no recibieron interferón.

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS INDETERMINADAS

La histiocitosis de células indeterminadas es una enfermedad extremadamente rara que puede manifestarse como una erupción cutánea que imita la histiocitosis de células de Langerhans, aunque algunos casos pueden afectar solo a los ganglios linfáticos. Se produce en adultos y puede afectar predominantemente a mujeres, aunque no se han realizado estudios epidemiológicos rigurosos. El análisis histológico de las lesiones muestra una infiltración no epidermótropa de histiocitos que pueden teñirse para CD1a, parecidos a los que se encuentran en la histiocitosis de células de Langerhans, pero que no expresan CD207. Un informe describe un caso con una mutación somática que codifica BRAF V600E y puede apoyar la idea de que la histiocitosis de células indeterminadas está relacionada con la histiocitosis de células de Langerhans. No obstante, en otro informe se analizaron cuatro casos, tres de los cuales presentaban la misma fusión génica *ETV3-NCOA2*. Aunque se desconoce la relevancia patógena de esta translocación, su aparición recurrente en la histiocitosis de células indeterminadas y su ausencia en la histiocitosis de células de Langerhans indican que se trata de entidades distintas.

GRUPO C

Estas histiocitosis de células no Langerhans se dividen en las que son predominantemente cutáneas frente a las que tienen un componente sistémico importante. Cada grupo se divide a su vez en las categorías de xantogranuloma y no xantogranuloma.

FAMILIA DEL XANTOGRANULOMA

EPIDEMIOLOGÍA

Este grupo comprende varias enfermedades que se distinguen sobre todo por su presentación clínica, con factores como la edad del paciente, los sitios anatómicos afectados y la determinación de si las lesiones son solitarias, múltiples o diseminadas. El xantogranuloma juvenil es la histiocitosis de células no Langerhans más frecuente. Aunque su prevalencia publicada es del 0,5% de los tumores pediátricos, la naturaleza benigna del xantogranuloma juvenil posiblemente condiciona que esté infravalorado. Se ha observado un leve predominio de los casos en mujeres (1,4:1).

BIOPATOLOGÍA

Las lesiones contienen un infiltrado dérmico que incluye histiocitos, ocasionales células gigantes mononucleadas, que pueden presentar rasgos de células de Touton, y células inflamatorias inespecíficas. Las lesiones en regresión se sustituyen por tejido fibroso. Los histiocitos se tiñen con CD68, CD14, CD163, factor XIIIa y fascina; la tinción con S100 puede estar ausente o ser variable y las células no se tiñen con CD1a o CD207.

El xantogranuloma juvenil puede asociarse a la neurofibromatosis de tipo 1, aunque se desconoce la relación entre las anomalías genéticas de la NF1 y el XGJ. Se han notificado mutaciones que afectan a *NRAS, KRAS, BRAF, ARAF, MAP2K1* y *MAPK1*, así como fusiones activadoras RNF11/BRAF y MRC1/PDGFRB. También se han notificado mutaciones de *PIK3CD*. Hasta la fecha, las mutaciones de la vía MAPK solo se han descrito en casos diseminados y no cutáneos. Debido a las similitudes fenotípicas entre el XGJ diseminado y la enfermedad de Erdheim-Chester y a la presencia de mutaciones de los genes MAPK en ambas, el xantogranuloma juvenil diseminado se ha clasificado en el grupo L. El xantogranuloma juvenil cutáneo permanece en el grupo C.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El xantogranuloma juvenil es una enfermedad benigna en la que aparece un número variable de nódulos cutáneos pequeños (< 2 cm) de color rojo amarillento, con mayor frecuencia en la cabeza, el cuello o la parte superior del tronco, aunque pueden aparecer en cualquier parte. Alrededor del 70% de las lesiones son solitarias. La enfermedad sistémica es infrecuente y afecta al hígado, el pulmón, el bazo, los ganglios linfáticos, el hueso y el tubo digestivo. Las lesiones tanto cutáneas como sistémicas suelen resolverse espontáneamente, en un plazo de entre pocos meses y años, sin dejar secuelas clínicas significativas. Algunos casos de xantogranuloma juvenil diseminado en recién nacidos o de xantogranuloma juvenil que produce síntomas pueden requerir tratamiento.

El xantoma diseminado también pertenece a la familia de los xantogranulomas y se manifiesta como una erupción cutánea de pápulas o nódulos marrones en las zonas flexoras y periorbitarias. Se desarrolla en las superficies mucosas y tiene un significativo componente visceral. El xantoma diseminado afecta principalmente a varones adultos jóvenes y tiene un curso clínico crónico que puede incluir diabetes insípida.

DIAGNÓSTICO

El aspecto clínico del xantogranuloma cutáneo puede ser lo suficientemente característico como para que el diagnóstico pueda realizarse únicamente mediante la observación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La biopsia y la inmunotinción son a veces necesarias para casos ambiguos. Los histiocitos del xantogranuloma se tiñen con CD68, CD163, factor XIIIa y fascina, y no con CD1a, CD207 y, en general, S100. El diagnóstico diferencial incluye: histiocitosis de células de Langerhans, que puede distinguirse mediante tinción inmunológica; xantoma papular, cuyas lesiones contienen más células espumosas y menos células gigantes que el xantogranuloma; xantoma eruptivo, generalmente en adultos con hipertrigliceridemia; nevos de Spitz; mastocitoma, y dermatofibroma.

TRATAMIENTO

Los pacientes con xantogranuloma juvenil cutáneo pueden observarse sin tratamiento. Los pacientes con afectación ocular por xantogranuloma juvenil o xantoma diseminado deben ser remitidos a un oftalmólogo para su evaluación. La afectación visceral sintomática puede tratarse, si es necesario, con escisión quirúrgica, radioterapia o quimioterapia bajo supervisión experta. Los regímenes quimioterápicos utilizados para los histiocitos de células de Langerhans pueden ser eficaces en este contexto.

PRONÓSTICO

Las lesiones cutáneas y viscerales del xantogranuloma se resuelven espontáneamente y el pronóstico general es excelente. Los resultados terapéuticos de las lesiones viscerales sintomáticas también son buenos. Los fallecimientos son infrecuentes en lactantes con afectación hepática extensa o enfermedad del SNC.

FAMILIA NO XANTOGRANULOMA

EPIDEMIOLOGÍA

El xantogranuloma necrobiótico aparece en adultos (la edad media de aparición es en la sexta década) y se acompaña de gammapatía monoclonal en el 80% de los pacientes.[10] No hay predilección de sexo. La reticulohistiocitosis multicéntrica es una enfermedad de mujeres de entre 50 y 60 años.[11] La enfermedad de Rosai-Dorfman-Destombes puede limitarse raramente a la piel, y en esta manifestación debe considerarse una enfermedad no xantogranuloma del grupo C.

BIOPATOLOGÍA

No se comprende la biopatología del xantogranuloma necrobiótico, pero su asociación con paraproteinemias ha sugerido que puede tratarse de una reacción histiocítica frente al depósito de inmunoglobulinas. El examen histopatológico muestra xantogranulomas histiocíticos con bandas de necrosis en la dermis, acompañados de células gigantes que pueden tener una morfología característica de esta enfermedad. Pueden observarse nódulos linfoides y células plasmáticas.

Una cuarta parte de los pacientes con reticulohistiocitosis multicéntrica presentan una neoplasia subyacente, lo que plantea la posibilidad de que se trate de un síndrome paraneoplásico. Sin embargo, no se ha identificado ningún mecanismo patógeno. Las neoplasias malignas asociadas comprenden los cánceres de mama y gástricos, así como neoplasias hematológicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las lesiones cutáneas del xantogranuloma necrobiótico son pápulas y nódulos descoloridos e indurados que pueden unirse para formar placas, cuyos centros pueden estar atróficos. Las áreas periorbitarias son la localización más frecuente, pero las lesiones pueden aparecer en cualquier otro lugar, en la cara, el tronco, los brazos, las piernas y los genitales. La localización extracutánea más común es el ojo, con manifestaciones de uveítis y escleritis. También pueden encontrarse distintas afectaciones viscerales, aunque las más usuales son las vías respiratorias o las estructuras cardíacas.

Las lesiones cutáneas de la reticulohistiocitosis multicéntrica son pápulas decoloradas que aparecen predominantemente en la cara, las manos, los antebrazos y las orejas. También se afectan las mucosas oral o nasal. Las lesiones periungueales pueden presentar un característico aspecto de «cuentas de coral». Los pacientes con reticulohistiocitosis multicéntrica presentan una poliartritis destructiva rápidamente progresiva con síntomas sistémicos, como fiebre y pérdida de peso.

DIAGNÓSTICO

Las placas amarillentas periorbitarias con eritema asociado y atrofia central o telangiectasias son muy sugestivas de xantogranuloma necrobiótico. Debe obtenerse una biopsia cutánea para confirmar el diagnóstico. Es necesaria una electroforesis de suero y orina para detectar la presencia de gammapatía monoclonal, con ulterior estudio diagnóstico hematológico, orientado en función de los resultados. Las pruebas de imagen de tórax, abdomen y pelvis permiten valorar la enfermedad visceral. Las lesiones periorbitarias del xantogranuloma necrobiótico se distinguen de los xantelasmas o xantomas planos por el mayor tamaño, la induración y el eritema de los primeros. La afectación ocular se puede documentar mediante biopsia conjuntival. El xantogranuloma necrobiótico también debe distinguirse de la necrobiosis lipoídica, que se produce en pacientes con diabetes mellitus y presenta un cuadro histopatológico distinto al del xantogranuloma necrobiótico.

El examen histopatológico de la reticulohistiocitosis multicéntrica muestra frecuentes células gigantes multinucleadas y macrófagos con citoplasma eosinofílico. La reticulohistiocitosis multicéntrica puede recordar al reumatismo fibroblástico, aunque las lesiones cutáneas de este último se caracterizan histológicamente por la fibrosis.

TRATAMIENTO

A diferencia del xantogranuloma, el xantogranuloma necrobiótico requiere tratamiento, porque no se resuelve espontáneamente y puede producir secuelas desfigurantes. No hay estudios rigurosos que hayan identificado un tratamiento ideal. Los informes de casos sugieren que los alquilantes como el clorambucilo o el melfalán, con o sin esteroides, pueden ser un tratamiento eficaz de primera línea bajo supervisión experta. La inmunoglobulina intravenosa se ha empleado como opción de segunda línea y la lenalidomida se ha usado en pacientes con gammapatía monoclonal, incluso en ausencia de mieloma múltiple clínicamente documentado. El tratamiento de la reticulohistiocitosis multicéntrica debe dirigirse a la neoplasia subyacente si existe.

PRONÓSTICO

La cicatrización y la ulceración pueden ser secuelas frecuentes de las lesiones cutáneas de xantogranuloma necrobiótico. Los pacientes con xantogranuloma necrobiótico tienen un mayor riesgo de desarrollar neoplasias hematológicas y deben ser vigilados. El tratamiento de la neoplasia subyacente puede no conducir a la resolución de la reticulohistiocitosis multicéntrica.

GRUPO R

El grupo R está compuesto principalmente por las diversas manifestaciones de la enfermedad de Rosai-Dorfman-Destombes, también conocida como histiocitosis sinusal con linfoadenopatía masiva.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Rosai-Dorfman-Destombes esporádica es infrecuente y suele afectar más a niños y adultos jóvenes, con un pico de incidencia en la segunda y la tercera décadas. La prevalencia global es de 5 por cada 100.000. La enfermedad se describe con más frecuencia en hombres y en individuos de ascendencia africana. El síndrome de Rosai-Dorfman-Destombes aparece en los ganglios linfáticos del 20% de los pacientes con síndrome H, que se asocia a una mutación del gen *SLC29A3*. También hay afectación ganglionar en el 41% de los pacientes con síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (SLPA) de tipo Ia, con mutaciones de la línea germinal en *TNFRSF6*, que codifica el Fas.

BIOPATOLOGÍA

La enfermedad de Rosai-Dorfman-Destombes ganglionar se caracteriza por una acumulación en los senos de los ganglios linfáticos de histiocitos grandes y policlonales con núcleos hipocromáticos y citoplasma pálido, que a menudo muestran emperipolesis (presencia de una célula intacta dentro del citoplasma de otra célula). Los histiocitos expresan marcadores de macrófagos, como S100, CD68, CD14, HLA-DR y CD163, y no expresan CD1a o CD207. Las regiones corticales de los ganglios linfáticos implicados con frecuencia tienen abundantes células plasmáticas y linfocitos B activados. Los histiocitos también se acumulan en sitios extraganglionares, acompañados de células plasmáticas. Las células plasmáticas se tiñen con frecuencia con inmunoglobulina 4 (IgG4). En algunos casos, los histiocitos pueden albergar mutaciones somáticas en los genes de la vía MAPK, *NRAS, KRAS, BRAF, ARAF* y *MAP2K1,* lo que sugiere que un subconjunto de la enfermedad de Rosai-Dorfman-Destombes puede estar asociado a mutaciones oncógenas conductoras.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con enfermedad de Rosai-Dorfman-Destombes ganglionar presentan una linfoadenopatía cervical no dolorosa y masivamente agrandada junto con signos inflamatorios sistémicos, como fiebre, leucocitosis, velocidad de sedimentación globular elevada y una hipergammaglobulinemia policlonal. Puede producirse obstrucción nasal o traqueal. Otras localizaciones ganglionares implicadas son las axilas, el mediastino, el retroperitoneo y las regiones inguinales. La afectación extraganglionar se produce en el 43% de los casos esporádicos de enfermedad de Rosai-Dorfman-Destombes, con mayor frecuencia en la piel, la cavidad nasal, el tejido retroorbitario, la duramadre, el hueso y los tejidos blandos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad de Rosai-Dorfman-Destombes requiere el examen histopatológico de los ganglios linfáticos afectados o de los tejidos extraganglionares. El patrón de tinción inmunohistoquímica de los histiocitos característicos se ha descrito anteriormente. La enfermedad de Rosai-Dorfman-Destombes puede distinguirse de la histiocitosis de células de Langerhans por la ausencia de tinción con CD1a o CD207. En los casos de afectación cutánea, la diferenciación con el xantogranuloma juvenil puede ser difícil. La enfermedad de Rosai-Dorfman-Destombes intracraneal puede

tener el aspecto radiográfico de un meningioma, pero pueden observarse células características en el líquido cefalorraquídeo. La presencia frecuente de células plasmáticas IgG4 positivas en esta enfermedad también puede hacer sospechar una enfermedad relacionada con la IgG4 (también conocida como síndrome de hiper-IgG4), aunque las manifestaciones clínicas son distintas.

TRATAMIENTO

La enfermedad de Rosai-Dorfman-Destombes esporádica suele tener un pronóstico favorable y puede resolverse espontáneamente en meses o años. La enfermedad sintomática puede tratarse con corticoesteroides, clofarabina o radioterapia bajo supervisión experta. La enfermedad con variantes de KRAS o MEK puede responder al cobimetinib bajo supervisión experta.[12]

PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad de Rosai-Dorfman-Destombes esporádica suele ser favorable.

GRUPO M

El grupo M está constituido por las histiocitosis malignas (HM), que pueden ser primarias o asociarse a otras neoplasias.

EPIDEMIOLOGÍA

La histiocitosis maligna es poco frecuente y se desconoce su verdadera incidencia. Es una enfermedad propia de adultos, con una mediana de edad de diagnóstico para el subtipo de sarcoma histiocítico comprendida entre mediados de la quinta década de vida y mediados de la sexta, sin preferencia por sexos. La histiocitosis maligna secundaria puede asociarse a enfermedades hematológicas, como la leucemia linfoblástica aguda (pero no la leucemia mieloide aguda), la leucemia linfocítica crónica, la leucemia de células peludas, el síndrome mielodisplásico, la leucemia mielomonocítica crónica, el linfoma folicular, los tumores mediastínicos de células germinales y la histiocitosis de células de Langerhans.

BIOPATOLOGÍA

Las células de la histiocitosis maligna son anaplásicas y presentan figuras mitóticas frecuentes y mitosis atípicas. Las células no se tiñen con marcadores epiteliales, como las queratinas y el antígeno de membrana epitelial (EMA), antígenos del melanoma, como melan-A y HMB45, marcadores de linfocitos B y T o marcadores de células dendríticas foliculares. Las células de la histiocitosis maligna deben expresar al menos dos de los marcadores histiocíticos o de células dendríticas CD68, CD163, CD4 o lisozima y no expresar otros marcadores de histiocitosis, como S100, CD1a o CD207. La histiocitosis maligna puede manifestarse con diversos fenotipos celulares que recuerdan a tipos celulares histiocíticos específicos, y algunos patólogos los han clasificado como sarcomas histiocíticos, de células dendríticas interdigitantes, de células de Langerhans o de células indeterminadas. Recomendaciones recientes indican que el término *histiocitosis malignas* debe aplicarse a toda la familia de enfermedades y que los fenotipos celulares deben considerarse subtipos. En la histiocitosis maligna secundaria pueden aparecer reordenamientos clonales de inmunoglobulinas, translocaciones o mutaciones somáticas tanto en las células de la histiocitosis maligna como en las células de la neoplasia subyacente, un hallazgo que sugiere una relación evolutiva entre ambas enfermedades.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes pueden presentar lesiones de tipo masa sintomáticas, acompañadas en ocasiones de fiebre y pérdida de peso. No obstante, algunas lesiones se descubren de manera accidental en pruebas de imagen. La enfermedad puede ser unifocal o multifocal y afectar a cualquier órgano, pero la histiocitosis maligna se manifiesta con mayor frecuencia en el tracto intestinal, la piel o los tejidos blandos. Los tumores de la histiocitosis maligna suelen progresar rápidamente.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico depende de la presencia de los rasgos histopatológicos antes descritos. Deben excluirse otros trastornos histiocíticos o de células dendríticas, como la histiocitosis de células de Langerhans o la linfohistiocitosis hemofagocítica. La histiocitosis maligna también debe distinguirse de los sarcomas mieloides, que son acumulaciones en el tejido blando de células leucémicas mieloides idénticas a las células leucémicas de la circulación o la médula ósea. Lo más difícil puede ser distinguir las células anaplásicas de la histiocitosis maligna de otras neoplasias agresivas, como el linfoma difuso de células grandes, el melanoma metastásico y algunos carcinomas metastásicos. Los patrones de tinción inmunohistoquímica son útiles para descartar estos trastornos.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento estándar para la histiocitosis maligna. Dependiendo de las localizaciones de la enfermedad, los enfoques eficaces podrían incluir la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia sistémica, en particular los regímenes desarrollados para linfomas agresivos bajo supervisión experta. Se ha notificado una respuesta a un inhibidor de RAF en un sarcoma histiocítico portador de la mutación BRAF V600E, pero no puede considerarse un abordaje terapéutico estándar.

PRONÓSTICO

En estos pacientes, el espectro pronóstico es muy variable, desde la remisión espontánea a la enfermedad recidivante y resistente. No se han descrito marcadores que predigan de modo fiable la respuesta al tratamiento.

GRUPO H, INCLUIDA LA LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA

El grupo H comprende la linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH), un trastorno de hiperactividad inmunitaria originalmente descrito y tipificado en lactantes y niños de corta edad, aunque cada vez más reconocido también como trastorno propio de adultos. En los niños, la linfohistiocitosis hemofagocítica es predominantemente un síndrome congénito asociado a anomalías genéticas homocigotas que suprimen la expresión de genes clave de la respuesta inmunitaria necesarios para las respuestas normales de los linfocitos T y NK (cap. 231), aunque también puede observarse en asociación con ciertas infecciones y como complicación de una enfermedad autoinmunitaria sistémica. En los adultos, la linfohistiocitosis hemofagocítica se asocia con mayor frecuencia a una neoplasia linfoide, pero también puede ser una complicación de una infección o una enfermedad autoinmunitaria; en un subconjunto de casos no se encuentra ninguna anomalía incitante.[13]

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia estimada de la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar es muy variable, lo que refleja tanto la variación geográfica como la tasa de detección satisfactoria. Las estimaciones oscilan entre 1 y más de 200 por cada 300.000 nacimientos. Aunque se trata de un síndrome poco frecuente fuera de la población pediátrica, resulta imposible estimar la incidencia de la linfohistiocitosis hemofagocítica en adultos, porque solo se ha reconocido como un síndrome que se da en adultos en los últimos 15-20 años. Al aumentar su reconocimiento, se ha puesto de manifiesto que es menos inhabitual de lo que antes se consideraba. La linfohistiocitosis hemofagocítica parece más frecuente en China y Japón que en Occidente.

BIOPATOLOGÍA

La linfohistiocitosis hemofagocítica refleja una activación inmunitaria incontrolada como consecuencia de un fallo de la citotoxicidad de los linfocitos T citotóxicos y de los linfocitos NK. Al reconocer el antígeno, estas células efectoras liberan gránulos citolíticos que contienen perforina, que, a su vez, contribuyen a la lisis de las células diana que expresan el antígeno. En condiciones normales, la eliminación de células diana limita la exposición al antígeno, induciendo una regulación a la baja de la respuesta inmunitaria, en lo que se conoce como *muerte celular inducida por activación*. Sin embargo, en la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar, las mutaciones homocigotas nulas en uno de una serie de genes implicados en la síntesis, el tráfico y la función de los gránulos citotóxicos de las células inmunitarias citotóxicas, incluidos *PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2, RAB27A, LYST* y *AP3B,* condicionan una incapacidad para eliminar los estímulos antigénicos, provocando así una respuesta inmunitaria persistente y amplificada. Los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos NK persistentemente activados liberan altos niveles de citocinas inflamatorias, lo que conduce a la activación de los macrófagos, la hemofagocitosis y otras manifestaciones de la «tormenta de citocinas» El estímulo incitador de la presentación de la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar suele ser una infección, con mayor frecuencia por el virus de Epstein-Barr (VEB). En los niños, la linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria puede producirse como resultado de una infección o una enfermedad autoinmunitaria. En un contexto de enfermedad autoinmunitaria, esto se conoce como *síndrome de activación de macrófagos* (SAM).

La linfohistiocitosis hemofagocítica pasó casi desapercibida como enfermedad que se daba en adultos hasta los últimos 15-20 años. Desde entonces ha quedado claro que, aunque infrecuente, es una entidad cada vez más diagnosticada en todo el mundo. No está claro si el creciente reconocimiento de la linfohistiocitosis hemofagocítica del adulto refleja una mayor incidencia o una mejor identificación.

Se cree que la mayoría de los adultos con linfohistiocitosis hemofagocítica, si no todos, padecen una linfohistiocitosis hemofagocítica «secundaria» o «adquirida».

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los factores desencadenantes de la linfohistiocitosis hemofagocítica del adulto incluyen los tumores malignos, las infecciones y las enfermedades autoinmunitarias sistémicas. Los tumores malignos (especialmente el linfoma) son el desencadenante de la linfohistiocitosis hemofagocítica en más de la mitad de los pacientes adultos. El mecanismo de la linfohistiocitosis hemofagocítica adquirida se conoce mucho menos, aunque el patrón de hiperactividad inmunitaria y exceso de citocinas es similar.

Con el creciente reconocimiento de la linfohistiocitosis hemofagocítica en adultos se ha prestado gran atención a los polimorfismos y a las posibles mutaciones heterocigotas en los genes de la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar que pueden predisponer a los pacientes a desarrollar este trastorno en presencia de otros factores desencadenantes. En el estudio original en el que se examinó la presencia de mutaciones genéticas en los genes de la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar en muestras de adultos sospechosos de padecer linfohistiocitosis hemofagocítica, se descubrió que alrededor del 15% presentaban presuntos alelos hipomórficos en los genes de la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar. La mutación más frecuente es la del gen de la perforina *(A92V)*, y hay un polimorfismo presente en el 5-8% de la población general. El efecto de estas mutaciones no está claro, aunque la modelización indica que pueden reducir la función de sus proteínas análogas y, en algunas personas, se han observado sutiles anomalías detectables en la función de los linfocitos NK. Estas mutaciones probablemente son factores predisponentes que forman parte de la patogenia de la enfermedad en el contexto de otros desencadenantes. Sin embargo, la frecuencia de algunas de las mutaciones y su presencia en miembros de la familia asintomáticos indican que no son un elemento conductor de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La linfohistiocitosis hemofagocítica familiar suele manifestarse en el primer año de vida, casi siempre en el contexto de una infección, más comúnmente por el virus de Epstein-Barr. Los niños suelen presentar llamativos síntomas en el SNC, mucho menos frecuentes en adultos. Los adultos pueden presentar linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria en cualquier edad. A menudo, los pacientes exhiben un cuadro fulminante de fiebre, citopenias e insuficiencia multiorgánica, y con frecuencia se sospecha en ellos un posible shock séptico. Dado que el acontecimiento desencadenante de la linfohistiocitosis hemofagocítica suele ser una infección, el tratamiento de esta puede mejorar el estado clínico del paciente. Sin embargo, el recrudecimiento de los síntomas es frecuente, porque, una vez que se desencadena la linfohistiocitosis hemofagocítica, no suele autolimitarse sin una intervención dirigida. Como se describe más adelante en los criterios diagnósticos de la linfohistiocitosis hemofagocítica, la fiebre y las citopenias suelen ir acompañadas de esplenomegalia, coagulopatía, dislipidemia, anomalías de la función hepática y ferritina sérica elevada. El aspirado de médula ósea con frecuencia, aunque no siempre, detecta hemofagocitosis. Muchas de las características clínicas de la linfohistiocitosis hemofagocítica son inespecíficas y el diagnóstico puede retrasarse. Como se apunta en el siguiente epígrafe, el diagnóstico, especialmente en adultos, es a veces complejo.

DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos de la linfohistiocitosis hemofagocítica (tabla 155-3) se basan en la linfohistiocitosis hemofagocítica pediátrica, pero en general sirven bien para diagnosticar la enfermedad en adultos.[14] Se han diseñado otros algoritmos de diagnóstico con la intención de mejorar la precisión diagnóstica, especialmente en adultos, pero probablemente añadan poco a la capacidad de diagnosticar la linfohistiocitosis hemofagocítica en pacientes adultos, excepto quizá en la presentación inicial o cuando no se disponga de algunas pruebas especializadas, como el receptor soluble de IL-2 (sIL2r o sCD25).

El primer paso crítico en el diagnóstico de la linfohistiocitosis hemofagocítica es plantearse el diagnóstico, porque hasta hace poco rara vez se planteaba en pacientes adultos. Al considerar el diagnóstico, una anamnesis completa debe incorporar detalles sobre infecciones recientes, antecedentes de enfermedad autoinmunitaria, neoplasia maligna y trastornos inmunitarios subyacentes. Las pruebas deben incluir un hemograma completo, pruebas metabólicas completas y determinaciones de triglicéridos, fibrinógeno, ferritina y sIL2r cuando estén disponibles. Debe realizarse una evaluación exhaustiva de las infecciones bacterianas, parasitarias, micobacterianas y fúngicas, así como una evaluación de las infecciones virales, que comprenda tanto la serología como los títulos virales del VEB, citomegalovirus, y virus de la inmunodeficiencia humana, la gripe, la hepatitis B y C, el herpes simple y la varicela-zóster, parvovirus, adenovirus y el virus del herpes humano 8. Se deben descartar evidencias de una enfermedad autoinmunitaria sistémica. Es importante destacar que, dado que el linfoma es un desencadenante de la linfohistiocitosis hemofagocítica aproximadamente en la mitad de los pacientes adultos, debe hacerse todo lo posible por encontrar pruebas de linfoma. Se debe realizar un análisis de la médula y, además de hacer los estudios habituales, las muestras medulares deben enviarse para proceder a citometría de flujo y a estudios de reordenamiento génicos en linfocitos T. Cuando sea posible, debe realizarse una evaluación completa del linfoma, incluida una tomografía por emisión de positrones (PET), antes de iniciar el tratamiento, ya que es probable que el tratamiento de la linfohistiocitosis hemofagocítica enmascare el linfoma acompañante y, por tanto, impida su diagnóstico a tiempo.

El diagnóstico de la linfohistiocitosis hemofagocítica requiere la demostración de mutaciones nulas homocigotas o heterocigotas compuestas en los genes de la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (observada en niños) o el cumplimiento de cinco de los ocho criterios (v. tabla 155-3): fiebre, citopenias, hipofibrinogenemia o hipertrigliceridemia, ferritina elevada, receptor soluble de IL-2 (sIL2r o sCD25) elevado, esplenomegalia, hemofagocitosis en la médula ósea y deterioro de la función de los linfocitos NK. Dado que la función de los linfocitos NK es muy variable fuera de la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar y rara vez se comprueba, el diagnóstico en adultos suele hacerse satisfaciendo cinco de los otros siete criterios de la tabla 155-3.

La fiebre y las citopenias son hallazgos universales en los pacientes que presentan linfohistiocitosis hemofagocítica. Estos signos reflejan la secreción exuberante de citocinas inflamatorias liberadas por los linfocitos T y los linfocitos NK activados y los macrófagos, entre las que se incluyen el IFN-γ, el factor de necrosis tumoral α, la IL-2, la IL-4, la IL-6 y la IL-10. Se ha descrito esplenomegalia aproximadamente en la mitad de los adultos con linfohistiocitosis hemofagocítica y su presencia puede reflejar la duración de la enfermedad antes del diagnóstico. La hipertrigliceridemia y/o la hipofibrinogenemia aparecen al menos en el 50% de los adultos con linfohistiocitosis hemofagocítica. El aumento de los valores de las pruebas de función hepática, aunque no es un criterio diagnóstico, se registra en casi todos los pacientes.

La hiperferritinemia se ha considerado a menudo el sello distintivo de la linfohistiocitosis hemofagocítica y del síndrome de activación de macrófagos. En los niños, se ha demostrado que una concentración de ferritina sérica superior a 10.000 mg/dl es sensible y específica en más de un 90% para la linfohistiocitosis hemofagocítica. No obstante, en adultos, la ferritina tiene menos valor para establecer el diagnóstico. El estudio de una base de datos de pacientes con ferritina elevada reveló que incluso con unas concentraciones de ferritina superiores a 50.000 mg/dl, menos del 20% de los pacientes padecerán una linfohistiocitosis hemofagocítica; por el contrario, entre los adultos diagnosticados de linfohistiocitosis hemofagocítica, la ferritina oscila entre 600 mg/dl y más de 50.000 mg/dl. Por lo tanto, el valor predictivo negativo de un resultado normal de ferritina es alto, pero no es un marcador discernible de linfohistiocitosis hemofagocítica en adultos. Como la hiperferritinemia es una consecuencia inespecífica de la activación de macrófagos, también tiene un valor alto en otros trastornos inflamatorios crónicos, en la anemia hemolítica y en la insuficiencia renal, todos los cuales son más frecuentes en los adultos que en los niños.

La forma soluble del receptor de IL-2 (sIL2r, sCD25) también está elevada en la linfohistiocitosis hemofagocítica. El receptor de la IL-2 se expresa ampliamente en linfocitos, monocitos, eosinófilos y linfocitos NK; es escindido por la gelatinasa de los macrófagos (MMP9) para liberar la forma soluble del receptor, y es un marcador de la activación inmunitaria en muchos trastornos inflamatorios. Aunque está elevado en casi todos, si no todos, los pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica, no es una prueba fácilmente disponible. Sin embargo, puede ser un marcador de diagnóstico extremadamente valioso. En particular, en adultos, suele estar extremadamente elevado en la linfohistiocitosis hemofagocítica asociada a linfoma, porque las propias células del linfoma expresan altos niveles de IL2r. La relación entre el sIL2r y la ferritina puede ayudar a distinguir la linfohistiocitosis hemofagocítica asociada a un linfoma de otras formas de linfohistiocitosis hemofagocítica en adultos: la relación suele ser inferior a 1 cuando no existe malignidad y superior a 2 en la linfohistiocitosis hemofagocítica asociada a un linfoma.

La hemofagocitosis suele ser una característica destacada de la linfohistiocitosis hemofagocítica, pero no es ni sensible ni específica para el diagnóstico. En los adultos, la hemofagocitosis suele ser prominente, pero hay muchos otros diagnósticos asociados a la hemofagocitosis (p. ej., infecciones virales agudas y anemias hemolíticas).

TABLA 155-3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA

Diagnóstico molecular de la enfermedad familiar
O
Al menos cinco de los ocho criterios siguientes:
Fiebre
Citopenia de ≥ 2 estirpes
Esplenomegalia
Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia
Ferritina > 500 ng/ml
CD25 soluble/sIL2r > 2.400 U/ml
Hemofagocitosis en la médula ósea, el bazo o los ganglios linfáticos
Actividad de linfocitos NK baja o ausente

NK, citolíticos naturales; sIL2r, receptor soluble de interleucina 2.

La evaluación en busca de mutaciones genéticas en los genes de la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar puede ser útil en el manejo posterior, pero no es urgente para la evaluación inicial.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la linfohistiocitosis hemofagocítica tiene como objetivo suprimir la respuesta inmunitaria anormal, normalmente mediante una combinación de tratamiento inmunosupresor y tratamiento dirigido contra los linfocitos T (fig. 155-2).[15] Dado que no se han realizado grandes ensayos sobre el tratamiento de la linfohistiocitosis hemofagocítica en adultos, la mayoría de los adultos se tratan con el protocolo HLH-94, que se estudió en un gran ensayo prospectivo para la linfohistiocitosis hemofagocítica pediátrica (tabla 155-4). Este tratamiento incluye dexametasona y etopósido con un curso de inducción de 8 semanas bajo supervisión experta. Los niños con síntomas neurológicos reciben metotrexato intratecal, que rara vez es necesario en adultos. Tras el ciclo de 8 semanas, los pacientes pueden pasar a tratamiento de mantenimiento, con adición de inhibidores de la calcineurina a un régimen intermitente de dexametasona y etopósido, habitualmente como puente al trasplante de células madre. Una alternativa es el protocolo HLH-2004 modificado (v. tabla 155-4). Los pacientes con una disfunción hepática significativa pueden someterse a una reducción de la dosis inicial de etopósido, con incrementos progresivos a medida que la función mejora. La insuficiencia renal puede requerir también reducción de la dosis. Por lo general, no debe suspenderse el tratamiento por citopenias, que a menudo reflejan la actividad de la enfermedad más que la toxicidad del fármaco. Sin embargo, los adultos no suelen tolerar la dosificación quincenal inicial de etopósido y es habitual evitar al menos una de las cuatro dosis iniciales o comenzar inmediatamente con la dosificación semanal.

El tratamiento se adecua al desencadenante subyacente del síndrome. En pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica asociada a malignidad debe iniciarse inmediatamente el tratamiento de la malignidad. Dado que la mayoría de las linfohistiocitosis hemofagocíticas asociadas a malignidad acompañan a un linfoma, se recomienda el tratamiento con un régimen que contenga etopósido, y deben continuarse los esteroides hasta que la linfohistiocitosis

TABLA 155-4 PROTOCOLOS HLH-94 Y HLH-2004 PARA EL TRATAMIENTO DE LA LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA (LHH)

PROTOCOLO HLH-94

Tratamiento inicial durante las primeras 8 semanas:

- **Dexametasona** por vía oral 10 mg/m^2/día las semanas 1-2; 5 mg/m^2/día las semanas 3-4; 2,5 mg/m^2/día las semanas 5-6; 1,25 mg/m^2/día la semana 7; reducción gradual durante la semana 8
- **Etopósido** 150 mg/m^2 por vía oral dos veces por semana durante las semanas 1-2; después una vez por semana
- **MTX intratecal (solo para niños con síntomas neurológicos)** 12 mg por dosis, administrados las semanas 3 y 4, con dos dosis adicionales en las semanas 5 y 6 si los síntomas neurológicos progresivos y/o el LCR anómalo no mejoran después de 2 semanas

Tratamiento de continuación/TCMH:

- **Dexametasona** 10 mg/m^2/día durante 3 días, administrados en semanas alternas
- **Etopósido** 150 mg/m^2 × 1 en semanas alternas
- **Ciclosporina A** comenzando la semana 9, con dosis orientadas a la obtención de una concentración valle de 200 µg/l

PROTOCOLO HLH-2004

Tratamiento inicial durante las primeras 8 semanas:

Igual que el protocolo HLH-94, excepto: 1) ciclosporina A a partir del día 1 y continuando en la fase de continuación. Se recomienda iniciar la ciclosporina A con una dosis diaria de 6 mg/kg, con una dosificación dirigida a un nivel valle de 200 µg/l, y 2) añadir prednisona al MTX para inyecciones intratecales (solo para niños con síntomas neurológicos)

Tratamiento de continuación/TCMH tan pronto como se identifique un donante adecuado

LCR, líquido cefalorraquídeo; MTX, metotrexato.

Modificado de Bergsten E, Horne A, Aric. M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood.* 2017;130:2728-2738.

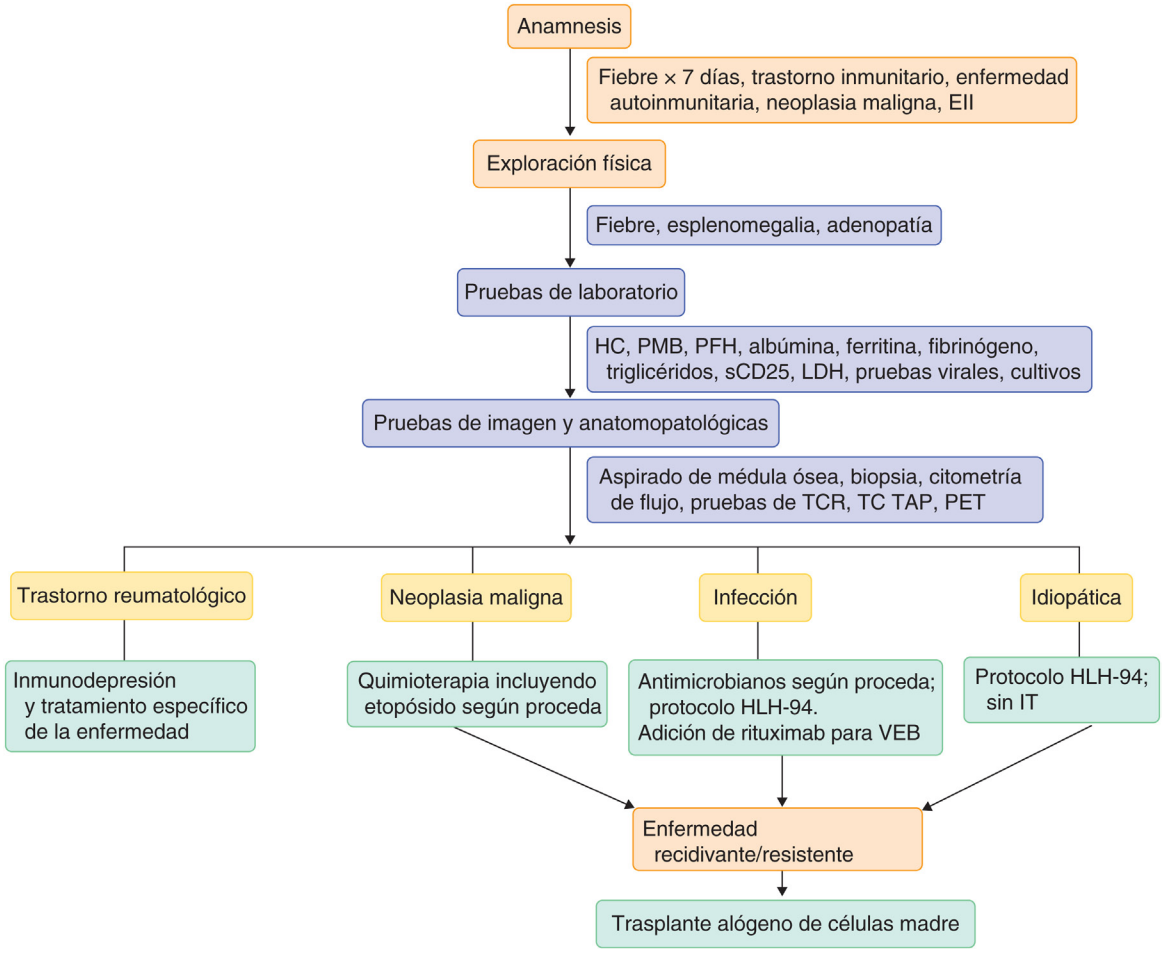

FIGURA 155-2. Aproximación al diagnóstico y tratamiento de la linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) del adulto. EII, enfermedad inflamatoria intestinal; HC, hemograma completo; IT, inmunoterapia; LDH, lactato deshidrogenasa; PET, tomografía por emisión de positrones; PFH, pruebas de función hepática; PMB, pruebas metabólicas básicas; sCD25, CD25 soluble; TC TAP, tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis; TCR, receptor de linfocitos T; VEB, virus de Epstein-Barr; protocolo HLH-94 (v. texto).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Emile JF, Cohen-Aubart F, Collin M, et al. Histiocytosis. *Lancet*. 2021;398:157-70.
2. Goyal G, Young JR, Koster MJ, et al. The Mayo Clinic Histiocytosis Working Group consensus statement for the diagnosis and evaluation of adult patients with histiocytic neoplasms: Erdheim-Chester disease, Langerhans cell histiocytosis, and Rosai-Dorfman disease. *Mayo Clin Proc*. 2019;94:2054-71.
3. Kobayashi M, Tojo A. Langerhans cell histiocytosis in adults: advances in pathophysiology and treatment. *Cancer Sci*. 2018;109:3707-13.
4. Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2020;135:1319-31.
5. Néel A, Artifoni M, Fontenoy AM, et al. Long-term efficacy and safety of 2CdA (cladribine) in extra-pulmonary adult-onset Langerhans cell histiocytosis: analysis of 23 cases from the French Histiocytosis Group and systematic literature review. *Br J Haematol*. 2020;189:869-78.
6. Goyal G, Tazi A, Go RS, et al. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. *Blood*. 2022;139:2601-21.
7. Bagnasco F, Zimmermann SY, Egeler RM, et al. Langerhans cell histiocytosis and associated malignancies: a retrospective analysis of 270 patients. *Eur J Cancer*. 2022;172:138-45.
8. Goyal G, Heaney ML, Collin M, et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood*. 2020;135:1929-45.
9. Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2020;135:1311-8.
10. Hilal T, DiCaudo DJ, Connolly SM, et al. Necrobiotic xanthogranuloma: a 30-year single-center experience. *Ann Hematol*. 2018;97:1471-9.
11. Kumar B, Singh N, Rahnama-Moghadam S, et al. Multicentric reticulohistiocytosis: a multicenter case series and review of literature. *J Clin Rheumatol*. 2018;24:45-9.
12. Abeykoon JP, Rech KL, Young JR, et al. Outcomes after treatment with cobimetinib in patients with Rosai-Dorfman disease based on KRAS and MEK alteration status. *JAMA Oncol*. 2022;8:1816-20.
13. Kim YR, Kim DY. Current status of the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood Res*. 2021;56:S17-25.
14. Zoref-Lorenz A, Murakami J, Hofstetter L, et al. An improved index for diagnosis and mortality prediction in malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2022;139:1098-110.
15. La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019;133:2465-77.
16. Locatelli F, Jordan MB, Allen C, et al. Emapalumab in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *N Engl J Med*. 2020;382:1811-22.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

hemofagocítica se haya resuelto. La linfohistiocitosis hemofagocítica relacionada con el virus de Epstein-Barr se debe a una infección viral de los linfocitos T, por lo que el tratamiento con el protocolo HLH-94 debe administrarse sin demora. Además, el rituximab se recomienda para eliminar el reservorio de virus de los linfocitos B. Los pacientes sin un desencadenante precipitante claro («linfohistiocitosis hemofagocítica idiopática») deben recibir el protocolo HLH-94 con una evaluación continuada en busca de un linfoma o infección subyacentes no diagnosticados.

La única excepción a la recomendación de tratamiento citotóxico para la linfohistiocitosis hemofagocítica del adulto son los pacientes con síndrome de activación de macrófagos. Este subtipo de linfohistiocitosis hemofagocítica suele ser difícil de distinguir de un brote agudo de la enfermedad autoinmunitaria sistémica subyacente del paciente. El síndrome de activación macrofágica suele responder a la intensificación del tratamiento inmunosupresor de la enfermedad primaria y no suele requerir tratamiento citotóxico.

Los pacientes que no responden al protocolo HLH-94 pueden recibir tratamiento de rescate con alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD52 que destruye los linfocitos T maduros, bajo supervisión experta. Este planteamiento se debe considerar un puente para el trasplante de células madre en pacientes elegibles. En este contexto, también se ha demostrado que el alemtuzumab reduce la incidencia de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) tras el trasplante de células madre y actualmente se incorpora al régimen de acondicionamiento antes del trasplante de células madre para la linfohistiocitosis hemofagocítica.

El papel del trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) (cap. 163) en la linfohistiocitosis hemofagocítica está evolucionando. La linfohistiocitosis hemofagocítica familiar es uniformemente mortal sin un TCMH, pero la necesidad de que otros pacientes con LHH se sometan a un TCMH está menos clara. En muchos niños con linfohistiocitosis hemofagocítica asociada a infección, la linfohistiocitosis hemofagocítica se resuelve completamente con el tratamiento HLH-94. Los resultados en los adultos están menos claros, pero los pacientes adultos con enfermedad refractaria o recidivante o que hayan tenido una enfermedad potencialmente mortal en el momento de la presentación deben ser evaluados para un trasplante. Los pacientes deben estar en remisión en el momento del TCMH, porque los pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica activa en el momento del trasplante tienen un mal pronóstico y suelen morir de EICH abrumadora. El pronóstico mejora con un acondicionamiento de intensidad reducida. El TCMH satisfactorio es curativo.

Entre las nuevas terapias que pueden tener un papel cada vez más importante en el tratamiento de la linfohistiocitosis hemofagocítica se encuentran el emapalumab y el ruxolitinib. El emapalumab (1 mg/kg por infusión intravenosa cada 3-4 días, con aumentos de dosis de hasta 10 mg/kg en función de la respuesta clínica y la toxicidad) es un anticuerpo aprobado por la FDA que se dirige al IFN-γ y ha resultado moderadamente eficaz para el tratamiento de la linfohistiocitosis hemofagocítica refractaria en niños.[16] También puede ser útil para adultos con linfohistiocitosis hemofagocítica cuando se combina con dexametasona (5-10 mg/m^2) durante la duración del tratamiento, aunque aún no se han realizado estudios clínicos en la población adulta. El inhibidor de la cinasa Janus 1/2 ruxolitinib se ha estudiado en ensayos clínicos iniciales y no está aprobado por la FDA para su uso en la linfohistiocitosis hemofagocítica, pero es un posible complemento al tratamiento bajo supervisión experta, especialmente en pacientes con síntomas intratables.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

156 SÍNDROMES EOSINOFÍLICOS

AMY D. KLION

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIONES

Los eosinófilos son células de estirpe mieloide con diferenciación terminal que circulan en cantidades reducidas en la sangre periférica. Aunque los valores normales varían en función del laboratorio, la eosinofilia sanguínea se define normalmente como un recuento absoluto de eosinófilos superior a 450/μl y la hipereosinofilia como un recuento absoluto de eosinófilos igual o superior a 1.500/μl. Los porcentajes de eosinófilos en el recuento total de leucocitos pueden ser engañosos, porque se ven afectados por el número relativo de neutrófilos, que puede modificarse por una serie de factores (p. ej., los bajos recuentos de neutrófilos observados en ciertos grupos raciales/étnicos presumiblemente debidos a polimorfismos en el receptor del antígeno Duffy [cap. 153] o el aumento selectivo de neutrófilos observado en respuesta a los glucocorticoides o a una infección bacteriana). La hipereosinofilia tisular se define vagamente como una infiltración extensa de eosinófilos en opinión del patólogo y puede ir acompañada o no de eosinofilia sanguínea. No se han definido umbrales de consenso para la hipereosinofilia tisular, excepto para la eosinofilia de la médula ósea (20% de células nucleadas) y la esofagitis eosinofílica (≥ 15 eosinófilos/campo de gran aumento).[1]

El síndrome hipereosinofílico puede definirse por una hipereosinofilia sanguínea o tisular al menos en dos ocasiones con evidencia de manifestaciones clínicas atribuibles a la eosinofilia, independientemente de la etiología subyacente. Esta definición engloba varios subtipos clínicos que difieren en su etiología o sus manifestaciones clínicas, y que tienen implicaciones pronósticas y terapéuticas (tabla 156-1).[2] La hipereosinofilia o síndrome hipereosinofílico puede deberse a una proliferación neoplásica o clonal de eosinófilos (hipereosinofilia o síndrome hipereosinofílico mieloide), a una producción linfocítica aberrante de citocinas que favorecen la eosinofilia (hipereosinofilia o síndrome hipereosinofílico linfoide), a anomalías genéticas hereditarias (hipereosinofilia o síndrome hipereosinofílico familiar) o a causas desconocidas (hipereosinofilia o síndrome hipereosinofílico idiopático).[3,4] El síndrome hipereosinofílico por solapamiento hace referencia a los trastornos eosinofílicos que afectan a un único sistema orgánico, como los trastornos eosinofílicos digestivos y la fascitis eosinofílica, o a entidades clínicas definidas, como la granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (cap. 249) o el angioedema episódico y la eosinofilia (síndrome de Gleich), cuya presentación clínica se solapa con otros subtipos de síndrome hipereosinofílico. Por último, la hipereosinofilia secundaria o asociada o el síndrome hipereosinofílico pueden complicar una amplia variedad de enfermedades y afecciones, como la infección por helmintos (caps. 325-327), las neoplasias y la hipersensibilidad a fármacos.

EPIDEMIOLOGÍA

La eosinofilia (recuento absoluto de eosinófilos > 450 eosinófilos/μl) es frecuente y afecta a un 5-15% de la población general, dependiendo del entorno. La causa más frecuente de eosinofilia leve o moderada a nivel mundial es la infección helmíntica, aunque la enfermedad atópica es la responsable más habitual en países industrializados. Por el contrario, el síndrome hipereosinofílico (a excepción de algunas de las variantes monoorgánicas) es extremadamente raro, con una prevalencia global estimada de 0,3 a 6,3 de cada 100.000 en Norteamérica. La prevalencia de la esofagitis eosinofílica (cap. 124) parece estar aumentando en paralelo al incremento global de la incidencia de enfermedad atópica, y se ha estimado entre 2,5 y 5 de cada 10.000 en EE. UU. y Europa. También se han descrito diferencias raciales y étnicas.

BIOPATOLOGÍA

Biología de los eosinófilos y mediadores del daño tisular

Los eosinófilos se desarrollan a partir de células madre hematopoyéticas pluripotentes en la médula ósea (cap. 142), bajo la influencia de una compleja red de factores de transcripción y citocinas, la más importante de las cuales es la interleucina 5 (IL-5). Los eosinófilos maduros se caracterizan por la presencia de gránulos citoplásmicos que se tiñen de rojo con el colorante ácido eosina. Estos gránulos contienen cuatro proteínas catiónicas (proteína básica principal [MBP1], proteína catiónica de los eosinófilos [ECP], neurotoxina derivada de los eosinófilos [EDN] y peroxidasa del eosinófilo [EPO]), y un conjunto de proteínas y quimiocinas preformadas, con una compleja red membranovesicular. La liberación de las proteínas y los mediadores granulares puede producirse de forma indiscriminada (por citólisis o exocitosis clásica) o de forma selectiva, mediante un proceso llamado desgranulación fragmentaria.

En condiciones homeostáticas, los eosinófilos maduros son liberados a la sangre, en la que se mantienen en la circulación hasta 36 h, antes de pasar a los tejidos. Los datos indican que estos eosinófilos «residentes» pueden desempeñar una importante función reguladora en el mantenimiento de la integridad de los tejidos y las interacciones entre las células. Cuando los eosinófilos son activados, con independencia de la causa, pueden producir daño tisular y otras manifestaciones clínicas por medio de mecanismos directos e indirectos. Estos últimos comprenden depósito de proteínas de gránulos de eosinófilos citotóxicas e intermedios de oxígeno reactivo, reclutamiento de células inflamatorias por secreción selectiva de citocinas y quimiocinas, formación de cuerpos lipídicos con producción de leucotrienos y otros mediadores inflamatorios, y activación de mastocitos, fibroblastos y células endoteliales, para promover la fibrogenia y la trombosis. La modulación de la expresión de los receptores de superficie y el aumento de la capacidad de respuesta a las quimiocinas tras la activación también desempeñan papeles importantes en el reclutamiento de eosinófilos a los tejidos y, en última instancia, en la patogenia de la enfermedad.

TABLA 156-1 SUBTIPOS CLÍNICOS DE HIPEREOSINOFILIA/SÍNDROMES HIPEREOSINOFÍLICOS

SUBTIPO CLÍNICO	DEFINICIÓN	EJEMPLOS
Mieloide (clonal, neoplásico)	Eosinofilia neoplásica o clonal presunta o demostrada	Neoplasias mieloides asociadas al *PDGFR* Leucemia eosinofílica crónica no especificada de otro modo
Linfoide	Eosinofilia secundaria a producción de interleucina 5 u otras citocinas promotoras de eosinófilos por linfocitos aberrantes y/o clonales	—
Familiar	Hipereosinofilia en múltiples generaciones	Eosinofilia familiar autosómica dominante
Idiopático	Causa desconocida y exclusión de otros subtipos clínicos	—
Solapado	Trastornos de los eosinófilos, clínicamente definidos, incluidos los que afectan a un solo órgano, solapados en la presentación con el síndrome hipereosinofílico de variante idiopática o linfoide	Enfermedad eosinofílica digestiva Fascitis eosinofílica Granulomatosis eosinofílica con polivasculitis Síndrome de Wells Angioedema episódico y eosinofilia
Secundario (asociado)	Eosinofilia en un contexto de diagnóstico diferenciado en el que la eosinofilia se ha descrito en un subgrupo de pacientes	Véase la tabla 156-2
Hipereosinofilia de significado desconocido	Hipereosinofilia asintomática sin evidencia de manifestaciones en órgano terminal o etiología mieloide primaria	—

PDGFR, receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

Mutaciones

En la eosinofilia clonal (neoplásica) se han descrito diversas mutaciones genéticas repetidas.[5] La más frecuente de ellas, una deleción intersticial en el cromosoma 4 que da lugar a la formación del gen de fusión *FIP1L1::PDGFRA*, probablemente causa activación de los eosinófilos a través de una red de moléculas, entre las que se cuentan el receptor de IL-5, *JAK2* y Lyn. Los mecanismos de activación de los eosinófilos en el ámbito de otras mutaciones asociadas a eosinofilia clonal continúan estando en buena parte pendientes de explorar. Se han identificado locus de riesgo de enfermedad en diversos trastornos alérgicos, caracterizados por la acumulación y activación de los eosinófilos en los tejidos, entre ellos los de la esofagitis eosinofílica.[6] Algunos de ellos, como el 5q22, codifican genes de los que se sabe que participan en la activación de los eosinófilos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la eosinofilia son muy diversas e incluyen eosinofilia asintomática detectada en un análisis de sangre de rutina, síntomas inespecíficos, como fatiga y mialgias, y signos y síntomas relacionados con la infiltración de tejidos por los eosinófilos y/o complicaciones de la hipercoagulabilidad asociada a los eosinófilos. Aunque las manifestaciones cutáneas, pulmonares y digestivas son las más frecuentes, cualquier órgano puede verse afectado.[7] Además, hay una considerable heterogeneidad en las manifestaciones clínicas dentro de cada sistema orgánico. Por ejemplo, presentaciones comunes de la afectación de la piel por los eosinófilos comprenden prurito resistente al tratamiento sin exantema, exantema eccematoso, urticaria, lesiones ampollosas y úlceras mucosas. Aunque algunas manifestaciones clínicas son más frecuentes en subtipos específicos del síndrome hipereosinofílico (p. ej., las manifestaciones cutáneas en el síndrome hipereosinofílico linfoide), existe un solapamiento considerable en la presentación entre los subtipos clínicos. Además, las manifestaciones clínicas más graves, como la fibrosis endomiocárdica (cap. 47)[8] y la tromboembolia, pueden producirse en cualquiera de los variados subtipos de síndrome hipereosinofílico, incluido el síndrome hipereosinofílico secundario o asociado causado por una infección por helmintos no tratada o por hipersensibilidad a los fármacos.

DIAGNÓSTICO

Evaluación diagnóstica inicial

El primer paso en la evaluación diagnóstica del paciente con eosinofilia es la confirmación del recuento de eosinófilos, teniendo en cuenta que la fiebre, la infección bacteriana y los tratamientos, incluidos los de glucocorticoides, a veces prescritos por otras razones, pueden todos ellos inhibir la eosinofilia.[9] Una vez confirmada la eosinofilia, el siguiente paso es la búsqueda de causas secundarias que requieran un tratamiento específico dirigido al trastorno subyacente (síndrome hipereosinofílico asociado). Si se identifica una de estas causas, el paciente debe ser tratado y revaluado para verificar la resolución de la eosinofilia.

Diagnóstico diferencial

Los pacientes con eosinofilia persistente y los que no presentan evidencia de causa secundaria clara han de someterse a una evaluación inicial, orientada a la identificación de la afectación del órgano final y la clasificación por subtipo clínico (fig. 156-1). La evaluación diagnóstica se debe efectuar de manera escalonada, comenzando con una anamnesis y una exploración física minuciosas, hemograma completo y fórmula leucocítica, y pruebas bioquímicas habituales (incluidas pruebas de la función hepática e inmunoglobulinas séricas). Cuando es posible, esto debe hacerse antes de instaurar el tratamiento, ya que muchas pruebas diagnósticas se ven afectadas por los glucocorticoides y otros fármacos. Sin embargo, no debe retrasarse el tratamiento si existen o son inminentes complicaciones potencialmente mortales o incapacitantes.

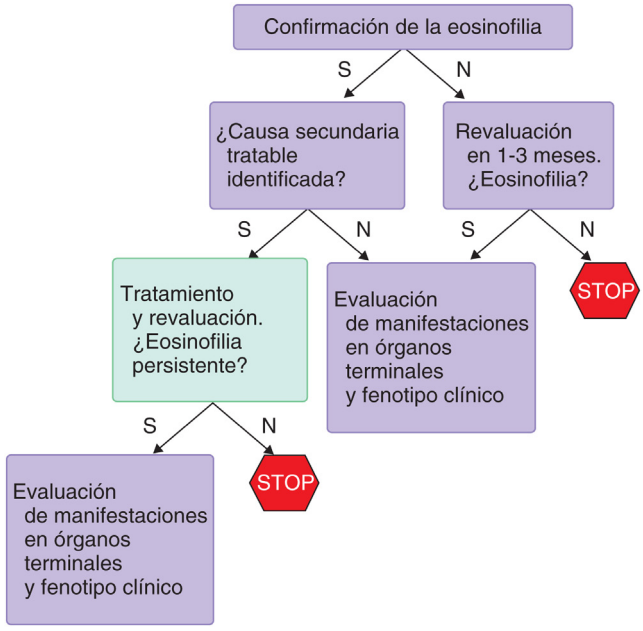

FIGURA 156-1. Abordaje inicial del paciente clínicamente estable con una eosinofilia inexplicada. *Se considera que los pacientes con hipereosinofilia idiopática asintomáticos sin manifestaciones de órganos terminales tienen hipereosinofilia de significado indeterminado.

Aunque el diagnóstico diferencial de la eosinofilia es muy amplio y abarca desde los trastornos alérgicos comunes hasta los raros síndromes hipereosinofílicos idiopáticos, una anamnesis cuidadosa puede reducir sustancialmente las posibilidades. Debe prestarse particular atención a medicamentos y suplementos, viajes y exposiciones, factores de riesgo de neoplasia y antecedentes médicos (en especial, asma, enfermedad atópica o infecciones recidivantes), ya que pueden proporcionar pistas sobre causas secundarias de eosinofilia, como infección helmíntica, neoplasia y síndromes de inmunodeficiencia, que requieren tratamiento dirigido a la causa subyacente más que a la propia eosinofilia (tabla 156-2).[10] Mientras que los trastornos alérgicos comunes, incluidos el asma (cap. 75) y la dermatitis atópica (cap. 405), pueden estar asociados con la hipereosinofilia, especialmente en niños, los recuentos absolutos de eosinófilos extremadamente elevados (≥ 5.000/μl) obligan a la evaluación de otra causa. En todos los pacientes debe procederse a una revisión detallada por sistemas, dado que el patrón de manifestaciones clínicas puede ser indicativo de un determinado diagnóstico. Por ejemplo, los antecedentes de sensibilidad al ácido acetilsalicílico en un paciente eosinofílico con un empeoramiento del asma y la sinusitis son muy sugestivos de una enfermedad respiratoria exacerbada por el ácido acetilsalicílico (caps. 75 y 394),[11] mientras que los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 156-2 CAUSAS SECUNDARIAS SELECCIONADAS DE EOSINOFILIA QUE REQUIEREN TRATAMIENTO DIRIGIDO FRENTE A LA CAUSA SUBYACENTE

CATEGORÍA	ETIOLOGÍAS	COMENTARIOS
Infección		
Helmíntica	Varias	Más pronunciada al principio de la infección y con especies invasivas de tejidos
Protozoaria	Infección por *Isospora belli* Infección por *Sarcocystis*	Otras infecciones protozoarias no se asocian a eosinofilia
Ectoparasitaria	Sarna Miasis	Reacciones de hipersensibilidad
Viral	Infección por el VIH	Enfermedad avanzada
Bacteriana	Tuberculosis crónica	Infrecuente
Micótica	Coccidioidomicosis Criptococosis	La eosinofilia puede complicar una amplia variedad de infecciones fúngicas
Neoplasia	Linfoma	Hodgkin, no hodgkiniano
	Leucemia	En especial, leucemias de linfocitos T y LLA de células pre-B
	Carcinoma	Mayoritariamente adenocarcinoma
Hipersensibilidad a fármacos	Varias	Fármacos con y sin receta, suplementos dietéticos
Inmunodeficiencia	Varias	Síndromes de hiper-IgE Síndrome de Omenn
Trastornos autoinmunitarios y otros trastornos inmunitarios	Varias	Sarcoidosis Enfermedad inflamatoria intestinalEnfermedad por IgG4 Otros
Otros	Embolia de colesterol Hipoadrenalismo Radiación Estado postrasplante Tratamiento con citocinas: IL-2, GM-CSF	—

GM-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos; IgE, inmunoglobulina E; IgG4, inmunoglobulina G4; IL-2, interleucina 2; LLA, leucemia linfoblástica aguda; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

síntomas de neuropatía periférica en un paciente similar deberían apuntar al diagnóstico de granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (cap. 249).

Es extremadamente importante identificar a los pacientes con trastornos mieloides primarios que se presentan como síndrome hipereosinofílico, porque estos pacientes suelen tener una enfermedad agresiva y el enfoque terapéutico es muy diferente al de otros trastornos eosinofílicos (v. «Tratamiento»). Los datos clínicos y analíticos indicativos de un trastorno mieloide primario comprenden eosinófilos displásicos y precursores, anemia o eritrocitosis, trombocitopenia, esplenomegalia y concentraciones séricas elevadas de vitamina B_{12} y/o triptasa. El sexo masculino eleva la sospecha de neoplasias mieloides asociadas a *PDGFR* en este contexto.

Dentro de las pruebas iniciales para la detección selectiva de indicios de las variantes mieloide o linfocítica de síndrome hipereosinofílico se deben incluir las concentraciones séricas de vitamina B_{12} y triptasa, así como el inmunofenotipado para clonalidad de los linfocitos T y B mediante citometría de flujo. Los resultados anómalos, un recuento de eosinófilos periféricos de 5.000/µl o superior u otras evidencias indicativas de neoplasias malignas hematológicas (como linfoadenopatías, esplenomegalia o células displásicas o precursoras en un frotis de sangre periférica) obligan a realizar sin demora un aspirado y biopsia de médula ósea, con análisis citogenético estándar. Las pruebas específicas para detectar anomalías moleculares recurrentes asociadas al síndrome hipereosinofílico deben elegirse en función de las características clínicas y, si se sospecha, deben incluirse con el examen de médula ósea, dado que su rendimiento puede ser mayor que el estudio en sangre periférica.[12] Aunque las pruebas recomendadas para el daño de órgano terminal dependen de los signos y síntomas clínicos, las concentraciones séricas de troponina, la ecocardiografía y las pruebas de función pulmonar se deben realizar en todos los pacientes, con objeto de valorar la posible afectación cardiopulmonar, por ejemplo, con fibrosis endomiocárdica, que puede ser indicada por las anomalías ecocardiográficas. Se deben obtener pruebas de imagen de tórax, abdomen y pelvis en todos los pacientes, a fin de identificar posibles esplenomegalia, adenopatía y enfermedades neoplásicas o inflamatorias clínicamente silentes.

TRATAMIENTO

Tratamiento inicial

El tratamiento inicial más adecuado para un paciente con eosinofilia depende de su causa más probable, de la agudeza y de la gravedad concomitante de los signos y síntomas clínicos. Los glucocorticoides siguen siendo el agente de primera línea para la mayoría de los trastornos hipereosinofílicos, con cuatro excepciones importantes: el síndrome hipereosinofílico secundario a una causa tratable (síndrome hipereosinofílico asociado), el síndrome hipereosinofílico primario clonal o neoplásico con una mutación identificada para la que se dispone de tratamiento dirigido (es decir, el síndrome hipereosinofílico sensible al imatinib y positivo para la mutación de *PDGFR*), la enfermedad eosinofílica digestiva (que a veces puede tratarse únicamente con una intervención dietética) y pacientes con hipereosinofilia de significado desconocido (que pueden no necesitar tratamiento). La dosis más adecuada de glucocorticoides para un paciente individual no se ha estudiado adecuadamente, pero el subtipo clínico parece ser un predictor útil de la respuesta sistémica a los glucocorticoides en el síndrome hipereosinofílico.[13] Algunos trastornos de los eosinófilos, como la esofagitis (cap. 124) y la dermatitis eosinofílica, pueden abordarse satisfactoriamente solo con esteroides tópicos. Si existen complicaciones potencialmente mortales o incapacitantes, como la fibrosis endomiocárdica, la insuficiencia respiratoria o el deterioro neurológico, o se consideran inminentes, debe iniciarse sin demora un tratamiento con dosis altas de glucocorticoides (40 mg de prednisona o más al día bajo supervisión experta), incluso en el contexto de un síndrome hipereosinofílico asociado, a menos que se identifique una causa secundaria tratable y con probabilidades de responder rápidamente a un tratamiento específico. La ivermectina (200 µg/kg/día durante 1 o 2 días) debe administrarse antes del tratamiento con glucocorticoides en pacientes con posible exposición a *Strongyloides stercoralis* en cualquier momento de su vida para prevenir el síndrome de hiperinfección. El segundo agente más apropiado para el tratamiento de los pacientes refractarios a los glucocorticoides depende del subtipo clínico y de la etiología más probable de la eosinofilia, como se comenta más adelante.

El tratamiento inicial de las neoplasias mieloides que se presentan como un síndrome hipereosinofílico debe guiarse por los hallazgos moleculares. El imatinib (100 mg diarios por vía oral; cap. 170) es claramente el tratamiento de elección en la enfermedad asociada a la mutación del *PDGFR,* con tasas de respuesta cercanas al 100% en la mayoría de las series y la posibilidad de curación en algunos pacientes con tratamiento a largo plazo.[14] Hasta la fecha, los resultados con otros tratamientos dirigidos, incluidos los inhibidores de *JAK,* han sido variables en pacientes con formas mieloides del síndrome hipereosinofílico, incluso en presencia de mutaciones en el gen correspondiente. En consecuencia, los glucocorticoides suelen utilizarse inicialmente con la adición rápida de hidroxiurea u otros agentes de segunda línea según sea necesario bajo la supervisión de expertos. No obstante, es probable que este planteamiento cambie a medida que se vaya ganando experiencia con los tratamientos dirigidos.

Fármacos de segunda línea

La selección de un fármaco de segunda línea depende de diversos factores, como el subtipo clínico, las preferencias de médicos y pacientes, y el coste. Los fármacos convencionales utilizados para tratar a los pacientes negativos para las mutaciones en *PDGFR* resistentes a glucocorticoides comprenden la hidroxiurea, el interferón α, el metotrexato y el imatinib. Los pacientes positivos para estas mutaciones y que no toleran el imatinib, o son resistentes a él, deben ser tratados con un inhibidor de la tirosina cinasa de segunda o tercera generación con actividad contra *PDGFR,* con consideración temprana del trasplante de células madre hematopoyéticas en los que no responden.

Tratamientos dirigidos

La reciente disponibilidad de fármacos que se dirigen específicamente a los eosinófilos está modificando con rapidez el enfoque del tratamiento de sus trastornos. Tres productos biológicos dirigidos a los eosinófilos a través del eje IL-5, el mepolizumab, el reslizumab y el benralizumab, han sido aprobados para el tratamiento del asma eosinofílica basándose en ensayos aleatorizados que demuestran una reducción de las exacerbaciones del asma con poca o nula toxicidad (cap. 75).[A1,A2] El mepolizumab (300 mg por vía subcutánea cada 4 semanas) mejora las tasas y la duración de las remisiones en pacientes con granulomatosis eosinofílica con polivasculitis refractaria al tratamiento o recidivante[A3,A4] y reduce los brotes de la enfermedad en pacientes con síndrome hipereosinofílico *PDGFRA*-negativo que responde a los esteroides.[A5] En ensayos de fase II, el benralizumab (30 mg por vía subcutánea cada 4 semanas) redujo la eosinofilia y mejoró las manifestaciones clínicas en pacientes con síndrome hipereosinofílico refractario al tratamiento,[A6] y está en marcha un estudio en fase III. Aunque el dupilumab (un anticuerpo monoclonal contra el receptor de la IL-4) está aprobado por la Food and Drug Administration estadounidense para el tratamiento de diversos trastornos eosinofílicos, como la dermatitis atópica, el asma y la esofagitis eosinofílica,[A7] se ha asociado a hipereosinofilia transitoria y, en raras ocasiones, a complicaciones eosinofílicas, por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con recuentos elevados de eosinófilos.[15] Es probable que otros agentes novedosos actualmente en desarrollo para los trastornos eosinofílicos, incluidos los biológicos frente a la eotaxina, el lirentelimab (un anticuerpo monoclonal contra Siglec-8) y el dexpramipexol, proporcionen opciones terapéuticas adicionales para el heterogéneo grupo de trastornos eosinofílicos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022;97:129-48.
2. Valent P, Klion AD, Roufosse F, et al. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. *Allergy*. 2023;78:47-59.
3. Klion AD, Ackerman SJ, Bochner BS. Contributions of eosinophils to human health and disease. *Annu Rev Pathol*. 2020;15:179-209.
4. Fulkerson PC, Rothenberg ME. Eosinophil development, disease involvement and therapeutic suppression. *Adv Immunol*. 2018;138:1-34.
5. Tzankov A, Reichard KK, Hasserjian RP, et al. Updates on eosinophilic disorders. *Virchows Arch*. 2023;482:85-97.
6. Chang X, March M, Mentch F, et al. A genome-wide association meta-analysis identifies new eosinophilic esophagitis loci. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149:988-98.
7. Requena G, van den Bosch J, Akuthota P, et al. Clinical profile and treatment in hypereosinophilic syndrome variants: a pragmatic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10:2125-34.
8. Salih M, Ibrahim R, Tirunagiri D, et al. Loeffler's endocarditis and hypereosinophilic syndrome. *Cardiol Rev*. 2021;29:150-5.
9. Wang SA. The diagnostic work-up of hypereosinophilia. *Pathobiology*. 2019;86:39-52.
10. Olbrich P, Ortiz Aljaro P, Freeman AF. Eosinophilia associated with immune deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10:1140-53.
11. Rosenberg CE, Khoury P. Approach to eosinophilia presenting with pulmonary symptoms. *Chest*. 2021;159:507-16.
12. Maric I, Sun X. Advances in diagnosis of mastocytosis and hypereosinophilic syndrome. *Semin Hematol*. 2019;56:22-9.
13. Khoury P, Abiodun AO, Holland-Thomas N, et al. Hypereosinophilic syndrome subtype predicts responsiveness to glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:190-5.
14. Rohmer J, Couteau-Chardon A. Epidemiology, clinical picture and long-term outcomes of *FIP1L1-PDGFRA* positive myeloid neoplasm with eosinophilia. Data from 151 patients. *Am J Hematol*. 2020;95:1314-23.
15. Weschler ME, Klion AD, Paggiaro P, et al. Effect of dupilumab on blood eosinophil counts in patients with asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, atopic dermatitis, or eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10:2695-709.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PRONÓSTICO

Aunque el pronóstico de un paciente individual con síndrome hipereosinofílico depende sustancialmente del subtipo clínico, la gravedad de las manifestaciones clínicas en el momento de la presentación y la respuesta al tratamiento, el pronóstico general ha mejorado espectacularmente (> 90% de supervivencia a 5 años en la mayoría de las series) con los avances en las herramientas de diagnóstico y los enfoques terapéuticos. El ejemplo más claro ha sido la drástica disminución de la mortalidad en pacientes con características clínicas compatibles con una neoplasia mieloide eosinofílica (la mayoría de los cuales presentan la enfermedad asociada a *FIP1L1::PDGFRA*) con el tratamiento con imatinib. De hecho, la morbilidad y la mortalidad en este grupo de pacientes (que era de entre el 30 y el 50% a 5 años antes de la introducción del imatinib) están ahora casi completamente restringidas a los pacientes con manifestaciones cardíacas irreversibles o de otro tipo potencialmente mortales. La progresión a linfoma sigue siendo una preocupación en los pacientes con la variante linfoide, sobre todo en los pacientes con clones de linfocitos T CD3-CD4$^+$.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Castro M, Zangrillia J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicenter, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3:355-66.

A2. FitzGerald JM, Bleeker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2128-41.

A3. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1921-32.

A4. Steinfeld J, Bradford ES, Brown J, et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:2170-7.

A5. Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:1397-405.

A6. Kuang FL, Legrand FA, Makiya M, et al. Benralizumab treatment for *PDGFRA*-negative hypereosinophilic syndromes. *N Engl J Med*. 2019;380:1336-46.

A7. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Dupilumab in adults and adolescents with eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med*. 2022;387:2317-30.

157 APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON HEMORRAGIA O TROMBOSIS

ANDREW I. SCHAFER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

MECANISMOS DE LA HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

HEMOSTASIA NORMAL

El sistema de la coagulación se mantiene normalmente en estado quiescente y la fluidez sanguínea dentro de los vasos sanguíneos se logra por las acciones de una monocapa continua de células endoteliales que revisten la superficie de la íntima de los vasos de todo el árbol circulatorio. En los lugares de lesión vascular, las propiedades antitrombóticas del endotelio se pierden y los elementos trombógenos de la zona subendotelial del vaso se exponen a la sangre circulante. La consecuencia es la rápida formación de un coágulo hemostático constituido por plaquetas y fibrina que se localiza en la zona de lesión vascular. La activación de las plaquetas y la formación de fibrina se producen de forma básicamente simultánea e interdependiente para conseguir la hemostasia. Con posterioridad, se consigue la reparación vascular mediante la trombólisis y recanalización del lugar ocluido.[1]

La activación de las plaquetas en el foco de lesión vascular se inicia por un proceso de adhesión a la superficie de la íntima que ha perdido su endotelio (interacción entre las plaquetas y la pared vascular). La adhesión de las plaquetas está mediada por el factor de von Willebrand, que ancla las plaquetas circulantes a la zona de la pared del vaso dañado al unirse a sus receptores localizados en la glucoproteína Ib de la membrana plaquetaria. Las plaquetas adherentes experimentan a continuación la «reacción de liberación» durante la cual descargan el contenido de sus gránulos de depósito, que incluyen difosfato de adenosina (ADP), y sintetizan simultáneamente tromboxano A_2 a partir del ácido araquidónico mediante la reacción de la ciclooxigenasa, que se puede inhibir con ácido acetilsalicílico. El ADP, el tromboxano A_2 y otros elementos de la reacción de liberación actúan en conjunto para reclutar y activar más plaquetas de la circulación hacia el foco de lesión vascular. Estas plaquetas activadas exponen los sitios de unión para el fibrinógeno al formar el complejo de glucoproteínas IIb/IIIa en la superficie de la membrana. Durante el proceso de agregación plaquetaria (interacciones entre las plaquetas), el fibrinógeno (o el factor de von Willebrand cuando existen condiciones de alta tensión de cizallamiento) interviene en la formación del tapón oclusivo plaquetario.

La fibrina, que ancla el tapón de plaquetas hemostático, se forma a partir del fibrinógeno plasmático soluble por la acción de una potente enzima proteasa, la trombina (fig. 157-1). La trama de fibrina se estabiliza por la formación de enlaces cruzados covalentes mediada por el factor XIII. La trombina se forma a partir del precursor plasmático inactivo (cimógeno), la protrombina, y por la acción del factor X activado (Xa) y su cofactor, el factor Va. Esta secuencia de reacciones se ha denominado de forma clásica *vía común* de la coagulación. El factor X se puede activar por la vía del *factor tisular (extrínseca)* o por la *vía de activación por contacto (intrínseca)* de la coagulación. Actualmente se considera que la vía del factor tisular es el principal iniciador fisiológico de la activación de la coagulación. Se desencadena por la formación del complejo del factor tisular, que se expone en las superficies de las células vasculares y sanguíneas activadas, con el factor VII activado (VIIa). La vía de activación por contacto implica una serie (o cascada) de reacciones de tipo cimógeno-proteasa, que se inician por el factor XII, el cininógeno de alto peso molecular y la precalicreína. El factor XII activado (XIIa) convierte el factor XI en XIa, que a su vez activa el factor IX a IXa. El factor IXa es una enzima que convierte el factor X en Xa, una reacción que necesita del factor VIIIa como cofactor.

MECANISMOS ANTITROMBÓTICOS FISIOLÓGICOS

Un endotelio intacto y normal favorece la fluidez de la sangre al inhibir la activación de las plaquetas. Asimismo, desempeña un papel crucial en la prevención de la acumu-

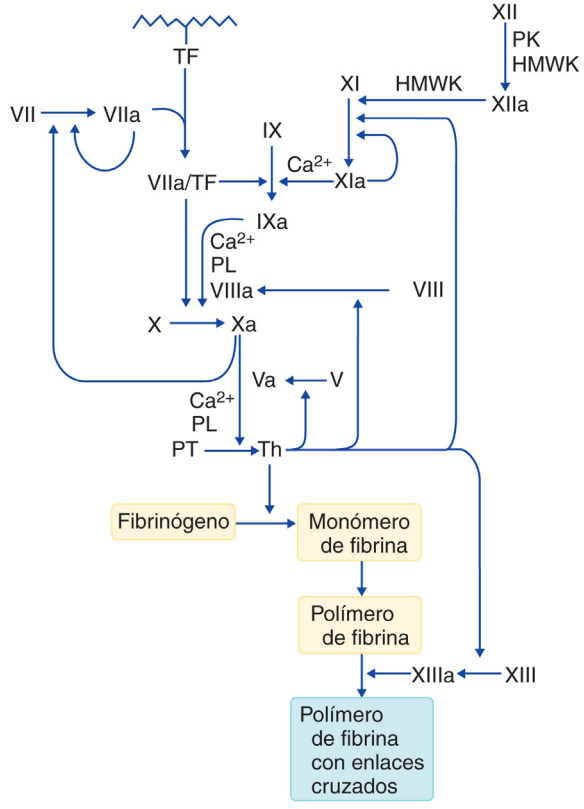

FIGURA 157-1. Cascada de la coagulación. Este esquema pone especial interés en mostrar: 1) la relevancia de la vía del factor tisular para comenzar la coagulación *in vivo;* 2) las interacciones entre las vías, y 3) el papel central de la trombina en el mantenimiento de la cascada por la activación mediante retroalimentación de los factores de la coagulación. HMWK, cininógeno de alto peso molecular; PK, precalicreína; PL, fosfolípidos; PT, protrombina; TF, factor tisular; Th, trombina. Los números romanos son factores de coagulación (p. ej., VII); cuando van seguidos de una «a» minúscula, son las formas activadas de esos factores (p. ej., VIIa). (Tomado de Schafer AI. Coagulation cascade: an overview. In: Loscalzo J, Schafer AI, eds. *Thrombosis and Hemorrhage.* Cambridge, MA: Blackwell Scientific Publications; 1994:3-12.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

lación de fibrina. Dentro de los sistemas antitrombóticos fisiológicos que consiguen este último efecto se encuentran: 1) la antitrombina III; 2) las proteínas C y S; 3) el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), y 4) el sistema fibrinolítico. La antitrombina es el principal inhibidor de las proteasas del sistema de la coagulación: inactiva la trombina y otros factores de la coagulación activados. La heparina se comporta como un anticoagulante mediante la unión con la antitrombina y acelera en gran medida estas reacciones. La heparina y los proteoglucanos sulfato de heparano están presentes de forma natural en las células endoteliales, de forma que la inactivación de la trombina y de otras proteasas de la coagulación por parte de la antitrombina posiblemente se produzca a nivel fisiológico en las superficies vasculares más que en el plasma. La proteína C activada, con su cofactor, la proteína S, se comporta como un anticoagulante natural al destruir los factores Va y VIIIa, dos cofactores fundamentales de la cascada de la coagulación. La propia trombina es el activador de la proteína C y esta reacción se produce con rapidez solo sobre las superficies de las células endoteliales vasculares intactas, donde la trombina se une al glucosaminoglucano trombomodulina. El TFPI es un inhibidor de las proteasas del plasma que bloquea de forma específica la coagulación inducida por el factor tisular. Por último, la poca fibrina que se puede producir, a pesar de estos potentes mecanismos fisiológicos antitrombóticos, se degrada con rapidez por el sistema de la fibrinólisis endógena. La fibrinólisis está mediada por la proteasa plasmina, que se genera a partir del plasminógeno en el plasma por la acción de los activadores del plasminógeno derivados del endotelio.

VALORACIÓN DE UN PACIENTE CON UN POSIBLE TRASTORNO HEMORRÁGICO

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Una anamnesis exhaustiva es fundamental en la valoración de un paciente con un posible trastorno hemorrágico sistémico. Se debería preguntar al paciente sobre los episodios previos de hemorragia espontánea y también sobre la respuesta que tuvo ante situaciones concretas que pusiesen a prueba la hemostasia. La tendencia hemorrágica se puede sospechar en pacientes con hemorragias excesivas previas tras cirugías o traumatismos, incluidos algunos procesos frecuentes, como la circuncisión, la amigdalectomía, el parto o el puerperio, la menstruación, las intervenciones odontológicas y las vacunas o inyecciones. Por el contrario, los antecedentes de una coagulación sanguínea normal después de tales desafíos específicos en el pasado reciente también se deben tener en cuenta, dado que puede ser una mejor prueba de la integridad de la hemostasia sistémica que cualquier medición de laboratorio pueda proporcionar.

En los pacientes con antecedentes de hemorragias excesivas o no explicadas, el objetivo inicial es determinar si la causa es una coagulopatía sistémica o localizar un problema anatómico o mecánico en un vaso sanguíneo. Esta situación se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con una hemorragia postoperatoria exagerada, que podría deberse a un traumatismo quirúrgico local, a una anomalía de la coagulación o a ambos. Los antecedentes de hemorragia previa sugieren una coagulopatía, igual que la hemorragia en múltiples localizaciones. Sin embargo, no siempre es así. Incluso las hemorragias difusas pueden derivarse de anomalías anatómicas más que hemostáticas, debidas a trastornos vasculares primarios heredados o adquiridos más que a anomalías de la coagulación en fase líquida. Algunos ejemplos (tabla 157-1) son el síndrome de Ehlers-Danlos; la angiodisplasia; la hemorragia intracerebral espontánea no traumática causada por una arteriopatía perforante profunda o una angiopatía amiloide cerebral, y la hemorragia mucosa recidivante en pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria (cap. 159). Por el contrario, un episodio único de hemorragia de un solo origen puede ser la manifestación inicial de una coagulopatía sistémica.

La anamnesis debe incluir una valoración de las enfermedades sistémicas coexistentes y del consumo de fármacos que pudieran afectar a la hemostasia. La insuficiencia renal y las neoplasias mieloproliferativas se asocian a alteraciones de la interacción entre las plaquetas y la pared vascular, y a alteraciones cualitativas de las plaquetas; las enfermedades del tejido conectivo y los linfomas se asocian a trombocitopenia, y la hepatopatía provoca una coagulopatía compleja (cap. 161). El consumo de ácido acetilsalicílico y de otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que producen una inhibición no selectiva de la ciclooxigenasa causa una disfunción plaquetaria; estos fármacos suelen estar presentes en medicamentos de venta libre que los pacientes no refieren tomar, salvo que se les pregunte de forma específica. Otros fármacos, como los antibióticos, también se pueden asociar a una tendencia hemorrágica, porque provocan anomalías de la función plaquetaria o trombocitopenia.[2] Por último, se deben valorar los antecedentes familiares de problemas hemorrágicos. Aunque unos antecedentes positivos orientan a una coagulopatía hereditaria, su ausencia no permite descartar una causa familiar; por ejemplo, un 20% de los pacientes con hemofilia clásica no tienen ningún antecedente familiar de hemorragia.

Los pacientes con y sin trastornos hemorrágicos documentados posteriormente en el laboratorio suelen notificar episodios hemorrágicos leves, lo que a veces dificulta a los hematólogos la definición de un «historial hemorrágico significativo». Mediante un cuestionario basado en Internet, el 25% de los sujetos de una población sana declararon epistaxis; el 18%, hematomas fáciles (más frecuentes en las mujeres); el 18%, hemorragias prolongadas tras una extracción dental, y el 47% de las mujeres, hemorragias menstruales abundantes. Respecto a esto último, en un estudio de 200 adolescentes consecutivas remitidas por hemorragia menstrual abundante se diagnosticó un trastorno hemorrágico sistémico en el 33%: concentraciones bajas del factor de von Willebrand en el 16%, enfermedad de von Willebrand en el 11% y disfunción plaquetaria cualitativa en el 4,5%.[3] Se está tratando de cuantificar de un modo más preciso los síntomas de sangrado mediante el uso de instrumentos de tipo «escala de sangrado», como la escala de sangrado de Vicenza, que ayudan a discriminar, junto con las pruebas de laboratorio, los pacientes sanos de los que tienen un trastorno hemorrágico leve.

Los patrones de la hemorragia clínica, que se valoran con la anamnesis y la exploración física, pueden ser característicos de algunos tipos de coagulopatía (tabla 157-2). En general, los pacientes con trombocitopenia o trastornos plaquetarios o vasculares cualitativos presentan hemorragias en zonas superficiales de la piel y las mucosas. Puede tratarse de petequias, que son hemorragias cutáneas puntiformes que aparecen sobre todo en las extremidades dependientes (características de la trombocitopenia grave), equimosis (hematomas comunes), púrpura, hemorragias digestivas y del tracto genitourinario, epistaxis y hemoptisis. En estos trastornos, las hemorragias se suelen producir de forma espontánea o nada más sufrir un traumatismo. Por el contrario, los pacientes con deficiencias adquiridas o hereditarias de los factores de la coagulación, como los que sufren hemofilia o reciben una anticoagulación terapéutica, suelen sangrar de tejidos más profundos (p. ej., hemartrosis, hematomas profundos, hemorragia retroperitoneal) y de forma tardía tras un traumatismo.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Pruebas para la detección selectiva de la hemostasia

Tradicionalmente se han empleado unas pocas herramientas de detección selectiva sencillas para la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de coagulopatía: recuento plaquetario, tiempo de hemorragia, tiempo de protrombina (TP) (llamado también INR), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y tiempo de trombina (TT).[4] La North American Specialized Coagulation Laboratory Association (NASCOLA) ha publicado que la mayoría de los laboratorios de coagulación realizan en la actualidad estos estudios dentro de los «paneles para los trastornos hemorrágicos».

La trombocitopenia, informada por un contador electrónico de partículas, se debe confirmar valorando un frotis de sangre periférica. La seudotrombocitopenia, que es un artefacto de laboratorio por la formación de agregados de plaquetas *ex vivo,* se puede deber al anticoagulante ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) usado en los tubos que se emplean para el recuento celular, a la presencia de otros anticoagulantes o a las crioaglutininas no fisiológicas que actúan a temperatura ambiente. Se debe sospechar en un paciente que presente de forma inesperada recuentos muy bajos de plaquetas sin hemorragia clínica. La seudotrombocitopenia se sospecha por la presencia de agregados

TABLA 157-1 PATRONES CARACTERÍSTICOS DE HEMORRAGIA EN LOS TRASTORNOS SISTÉMICOS DE LA HEMOSTASIA

	LOCALIZACIÓN DE LA HEMORRAGIA					
TIPO DE TRASTORNO	**GENERAL**	**PIEL**	**MUCOSAS**	**OTROS**	**APARICIÓN DE LA HEMORRAGIA**	**EJEMPLOS CLÍNICOS**
Trastornos plaquetario-vasculares	Superficies superficiales	Petequias, equimosis	Frecuentes: oral, nasal, digestiva, genitourinaria	Infrecuentes	Espontánea o nada más producirse un traumatismo	Trombocitopenia, trastornos funcionales de las plaquetas, fragilidad vascular, coagulación intravascular diseminada, hepatopatía
Deficiencia de factores de la coagulación	Tejidos profundos	Hematomas	Infrecuentes	Frecuentes: articulares, musculares, retroperitoneales	De forma diferida tras el traumatismo	Deficiencia hereditaria de un factor de la coagulación, inhibidor adquirido, anticoagulación, coagulación intravascular diseminada, hepatopatía

TABLA 157-2 CARACTERÍSTICAS DE LAS DEFICIENCIAS DE LOS FACTORES DE COAGULACIÓN

DEFICIENCIA	HALLAZGOS DE LABORATORIO TÍPICOS	PREVALENCIA APROXIMADA
Fibrinógeno	Afibrinogenemia: TT ↑↑, TTPa ↑↑, TP ↑↑ Disfibrinogenemia e hipofibrinogenemia: TT ↑, TTPa ↑, TP ↑↑	1 de cada 1 millón
Protrombina	TT normal, TTPa ↑, TP ↑	1 de cada 2 millones
Factor V	TT normal, TTPa ↑, TP ↑	1 de cada 1 millón
Factores V y VIII combinados	TT normal, TTPa ↑, TP ↑	1 de cada 1 millón
Factor VII	TT normal, TTPa normal, TP ↑	1 de cada 500.000
Factor X	TT normal, TTPa ↑, TP ↑	1 de cada 1 millón
Factor XI	TT normal, TTPa ↑, TP normal	1 de cada 1 millón
Factor XIII	TT, TTPa y TP normales; se requieren pruebas específicas	1 de cada 2 millones
Factores de coagulación dependientes de la vitamina K	TT normal, TTPa ↑, TP ↑↑	Casos comunicados en < 50 familias

TP, tiempo de protrombina; TT, tiempo de trombina; TTPa, tiempo de tromboplastina parcial activado.
Adaptado de Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood*. 2015;125:2052-2061.

de plaquetas en el frotis de sangre periférica y el diagnóstico se confirma cuando al mismo tiempo se encuentra un recuento normal de plaquetas en las muestras de sangre obtenidas por punción digital, en tubos que contienen otros anticoagulantes o en un tubo mantenido a 37 °C antes de realizar el recuento plaquetario. La valoración de un frotis de sangre periférica en un paciente con verdadera trombocitopenia también puede orientar acerca de la causa, como, por ejemplo, cuando se observan eritrocitos fragmentados en la púrpura trombocitopénica trombótica.

El tiempo de hemorragia se ha usado mucho como prueba clínica de detección selectiva de los trastornos de las interacciones entre las plaquetas y las paredes vasculares. Mide el tiempo que tarda en cesar la hemorragia tras realizar una incisión estandarizada en la superficie volar del antebrazo. Sin embargo, esta prueba puede sufrir problemas relacionados con el control de calidad, la reproducibilidad, la sensibilidad y la especificidad. Por lo tanto, dado que la enfermedad de von Willebrand es la causa genética más frecuente de alteraciones en la interacción entre las plaquetas y la pared del vaso, la mayor parte de los expertos recomiendan en este momento sustituir el tiempo de hemorragia por pruebas específicas para la enfermedad de von Willebrand (detección selectiva de la EvW) dentro de la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de coagulopatía (cap. 159). La entidad de «baja actividad del factor de von Willebrand» (≥ 30 y ≤ 50 UI/dl), que no cumple los criterios diagnósticos de la enfermedad de von Willebrand, se ha asociado a una tendencia hemorrágica.[5] Como sustituto adicional del tiempo de hemorragia, sobre todo cuando se sospeche una alteración funcional (cualitativa) de las plaquetas en función de la hemorragia o aparición de hematomas mucocutáneos típicos, se puede incorporar una prueba global de la función plaquetaria dentro del panel de cribado. La más empleada es el tiempo de cierre del analizador de función plaquetaria (AFP). El AFP y otras pruebas de función plaquetaria (v. más adelante) se deben realizar tras suspender los fármacos que interfieren en la función plaquetaria (p. ej., ácido acetilsalicílico y otros AINE).

El TP mide la integridad de las vías extrínseca y común de la coagulación (factores VII, X y V, protrombina y fibrinógeno) (fig. 157-2). El TTPa mide la integridad de las vías intrínseca y común de la coagulación (cininógeno de alto peso molecular; precalicreína; factores XII, XI, IX, VIII, X y V; protrombina y fibrinógeno). La sensibilidad del TP y del TTPa para detectar deficiencias de los factores de la coagulación puede variar en función de los reactivos que se utilicen para realizarlas y cada laboratorio debería determinar sus propios valores de referencia. Es importante tener en cuenta que el TP y el TTPa no suelen ser lo suficientemente sensibles para detectar deficiencias leves del factor de coagulación, cuando el nivel de factor deficiente es > 25%. Por ejemplo, un individuo con hemofilia leve (con una concentración de factor VIII del 35%) es probable que tenga un TTPa normal.[6] El TT es una herramienta de detección selectiva de las deficiencias cuantitativas y los defectos cualitativos del fibrinógeno plasmático.

Seguimiento de las pruebas de detección selectiva anómalas

Las anomalías en estas pruebas de detección selectiva de la hemostasia pueden perseguirse mediante pruebas más especializadas para establecer un diagnóstico específico (fig. 157-3).

Una detección selectiva anómala de la enfermedad de von Willebrand debe ir seguida de pruebas más especializadas, incluido el análisis del multímero del factor de von Willebrand, para identificar el tipo de enfermedad de von Willebrand implicada. Las alteraciones en el tiempo de cierre del AFP deberían seguirse de una agregometría por transmisión de luz (ATL) de las plaquetas más especializada usando un panel de agonistas (ADP, adrenalina, colágeno, ácido araquidónico, ristocetina), que inducen los cambios característicos en la transmisión de la luz (o densidad óptica) en suspensiones agitadas de plaquetas aisladas recientemente en plasma (PRP). La ATL sigue considerándose la «prueba de referencia» para las pruebas de función plaquetaria[7] (cap. 159). En los

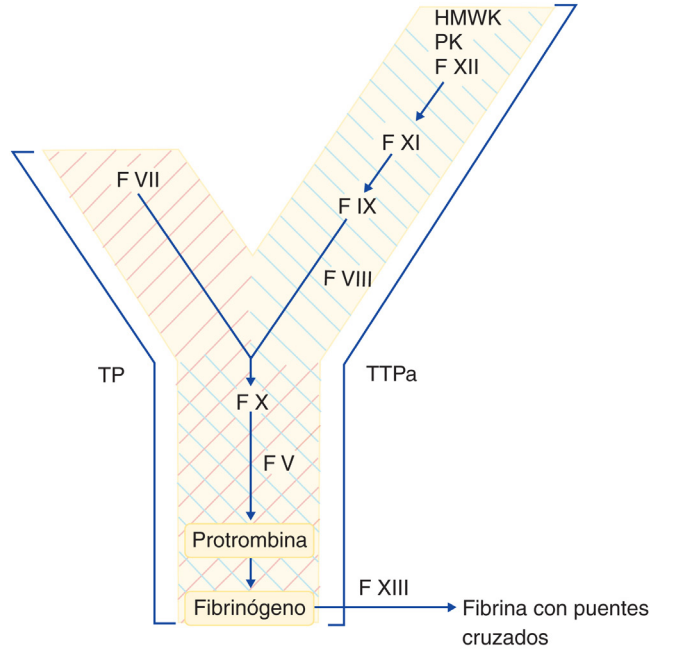

FIGURA 157-2. Cascada de la coagulación clásica. El tiempo de protrombina (TP) mide la integridad de las vías extrínseca y común, mientras que el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) mide la integridad de las vías intrínseca y común. La deficiencia del factor (F) XIII no se detecta con el TP ni con el TTPa. HMWK, cininógeno de alto peso molecular; PK, precalicreína.

pacientes que presentan problemas clínicos de hemorragia, los trastornos hereditarios de la función plaquetaria se diagnostican cada vez más mediante pruebas genómicas.[8]

Identificar una prolongación del TP, del TTPa o de ambos indica una deficiencia de uno o más factores de la coagulación o la presencia de un inhibidor (fig. 157-4), en general un anticuerpo, frente a uno o más componentes del sistema de la coagulación. Estas dos posibilidades se pueden distinguir realizando una detección selectiva simple de inhibidores, algo que se consigue mezclando plasma del paciente y plasma normal en proporción 1:1. La prueba asume que, aunque el plasma del paciente tuviera una deficiencia completa (concentración del 0%) de un determinado factor, al mezclarlo con plasma normal (concentración del 100%) en proporción 1:1 se debería conseguir una concentración del factor del 50% en la mezcla; esto debería ser suficiente para corregir el TP o el TTPa prolongado. Si esta prueba de detección selectiva de inhibidores corrige los tiempos, se deberían valorar los factores de la coagulación específicos para determinar cuál es el deficitario. Si la mezcla 1:1 no consigue corregir el TP y/o el TTPa que están prolongados, es posible que exista un inhibidor que interfiera en la coagulación *in vitro* del plasma mezclado. Por eso, se deberían realizar pruebas específicas para determinar si existe un verdadero inhibidor frente a un determinado factor de la coagulación (p. ej., anticuerpos frente al factor VIII) o si se trata de un anticoagulante lúpico. Un TT prolongado, asociado o no a una prolongación del TP y/o del TTPa, sugiere la existencia de una deficiencia cuantitativa o un defecto cualitativo del fibrinógeno. Estos se pueden distinguir con seguimiento mediante la realización simultánea de pruebas coagulables (funcionales) y antigénicas de fibrinógeno: un fibrinógeno coagulable

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

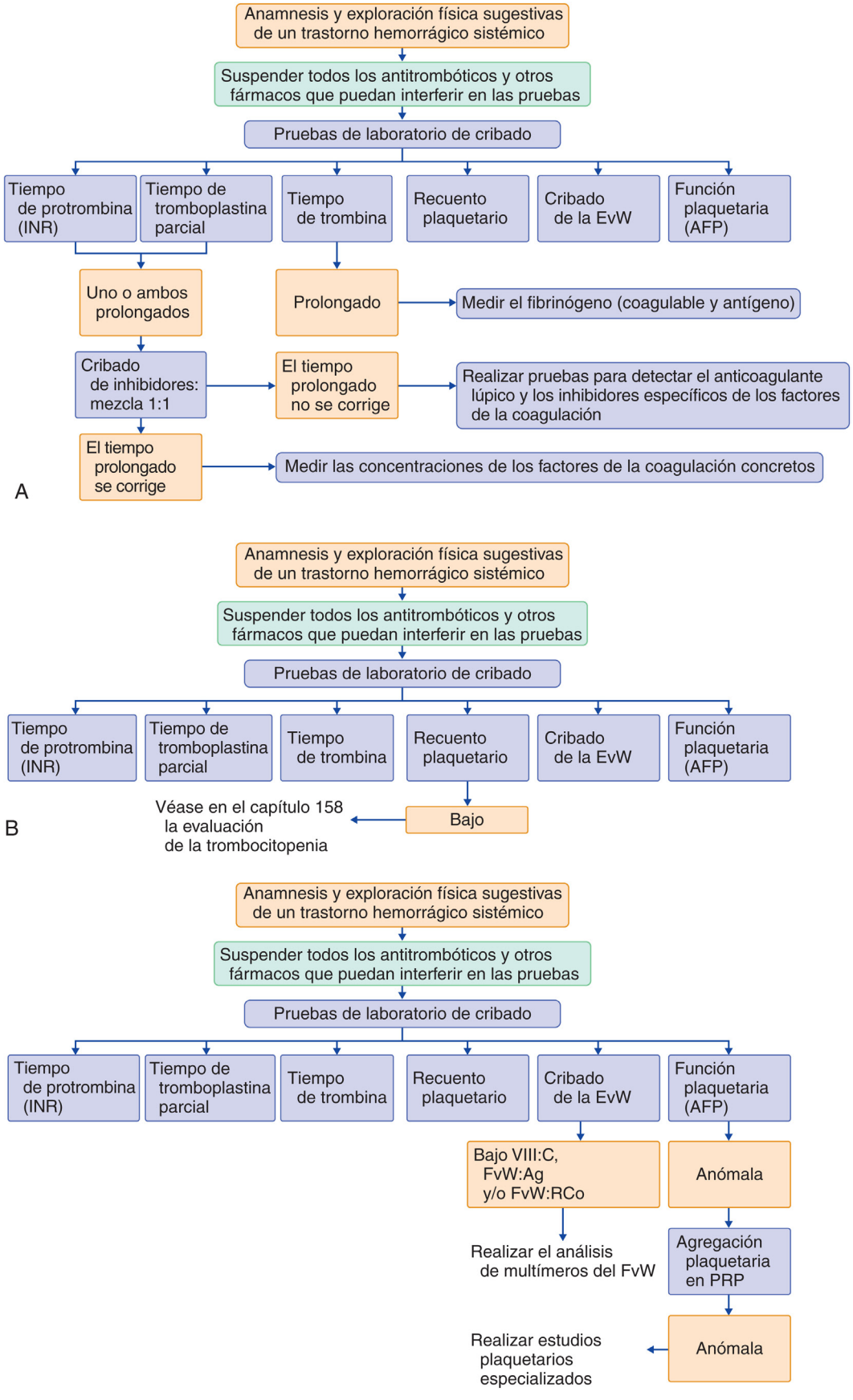

FIGURA 157-3. **Algoritmos de abordaje clínico y de laboratorio para el diagnóstico de un paciente con sospecha de trastorno hemorrágico sistémico (coagulopatía). A-C.** Se destaca la importancia fundamental de una anamnesis personal y familiar exhaustiva, y de la exploración física, antes de iniciar las pruebas de laboratorio. AFP, analizador de la función plaquetaria; INR, índice normalizado internacional; PRP, plasma rico en plaquetas; VIII:C, actividad coagulante del factor VIII; vWD, enfermedad de von Willebrand; vWf, factor de von Willebrand; vWf:Ag, antígeno del factor de von Willebrand; vWf:RCo, factor de von Willebrand: actividad del cofactor ristocetina.

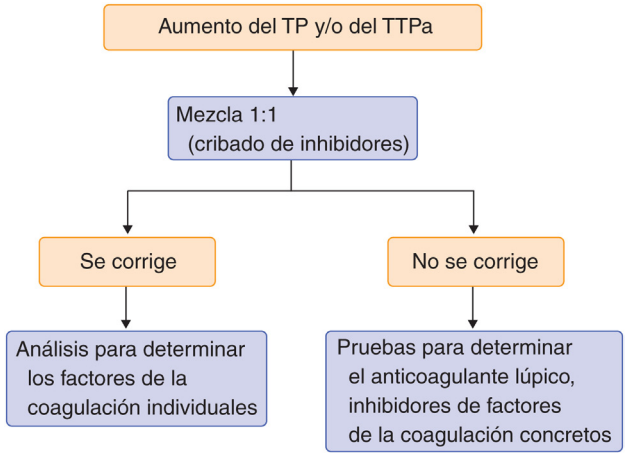

FIGURA 157-4. Aproximación a la valoración de los pacientes con una prolongación del tiempo de protrombina (TP) o del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa).

desproporcionadamente bajo indica una alteración del fibrinógeno funcional (disfibrinogenemia), mientras que una reducción proporcionada del fibrinógeno coagulable y antigénico sugiere una deficiencia cuantitativa (hipofibrinogenemia o afibrinogenemia) (v. fig. 157-3A y cap. 160).

Sospecha de coagulopatía a pesar de unas pruebas de detección selectiva negativas

Los resultados normales de todas estas pruebas de detección selectiva de la hemostasia suelen descartar esencialmente cualquier coagulopatía sistémica clínicamente significativa. Cuando todas las pruebas de detección selectiva de la coagulación son normales en un paciente del que se sospecha firmemente que padece un trastorno hemorrágico sistémico, puede ser necesario realizar más pruebas. Los ensayos individuales del factor de coagulación pueden revelar una deficiencia leve del factor incluso cuando el TP y el TTPa son normales. El factor XIII activado cataliza la reticulación covalente de la fibrina polimerizada para solidificar la formación del coágulo *in vivo*. Sin embargo, las pruebas de TP, TTPa y tiempo de trombina *in vitro* solo detectan la formación de fibrina aún no entrecruzada (v. fig. 157-2). Por lo tanto, dado que la deficiencia de factor XIII (cap. 160) no es detectada por el TP y el TTPa, se requieren pruebas específicas para la actividad del factor XIII.

Los trastornos raros de la fibrinólisis también pueden asociarse a pruebas de detección selectiva normales, por lo que es necesario realizar pruebas más especializadas cuando estén indicadas (cap. 161). La hemorragia debida a la hiperfibrinólisis puede estar causada por el aumento de las concentraciones de la enzima fibrinolítica plasmina. A su vez, el aumento de la generación de plasmina puede deberse a un aumento de los activadores (activador del plasminógeno tisular [t-PA]), a una disminución del sustrato de plasmina (hipoplasminogenemia) o a una disminución de los inhibidores fibrinolíticos (α_2-antiplasmina, inhibidor del activador del plasminógeno 1 [PAI-1] o inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina [TAFI]). Todas estas proteínas, así como los niveles cuantitativos de dímero D, pueden medirse en los laboratorios clínicos.[9]

Las pruebas de coagulación más recientes, conocidas como ensayos globales, aportan una evaluación más completa de la capacidad global de formación de coágulos de un paciente. Estas pruebas globales, incluidas las pruebas de generación de trombina y las viscoelásticas, no han pasado todavía de la investigación experimental a la práctica clínica habitual.

Pruebas de laboratorio de coagulación globales y en el lugar de asistencia

Pruebas de generación de trombina

Las pruebas de generación de trombina requieren la separación del plasma pobre en plaquetas (PPP) o del plasma rico en plaquetas (PRP) de la sangre total centrifugada. La generación de trombina en el plasma del paciente puede medirse comparándola con un calibrador de actividad de trombina conocido, utilizando fluorescencia automatizada o lecturas cromógenas. Las pruebas miden principalmente la porción de coagulación de la hemostasia y se han demostrado prometedoras para la evaluación de las trombofilias y la orientación del tratamiento antitrombótico. Por el momento, las pruebas se ven limitadas por la falta de validación como herramientas clínicas.

Análisis de la forma de onda del coágulo

Esta prueba se basa en la determinación del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), aunque con lectura de transmisión de luz prolongada que permita controlar tanto la aceleración como la desaceleración de la coagulación, reflejando todo el proceso de formación y lisis del coágulo. El método se muestra prometedor como prueba global para la coagulación intravascular diseminada (CID) y para la detección sensible de deficiencias leves de factores de coagulación, aunque necesita una posterior validación y estandarización.

Tromboelastografía

Existen dos tipos de dispositivos comerciales semiautomatizados que proporcionan ensayos globales de la coagulación y la fibrinólisis utilizando tecnología de punto de atención: el analizador ROTEM (tromboelastometría rotacional) y los analizadores de tromboelastografía. Se trata de pruebas de coagulación de sangre total en las que se hace girar una pequeña alícuota de sangre en una cubeta, y se miden la fuerza, la elasticidad y la disolución del coágulo en formación con un alambre de torsión o mediante detección óptica. El marcado aumento del uso de esta tecnología es comprensible, ya que resulta intrínsecamente atractiva la opción de disponer de una prueba de cabecera que proporciona seguimiento y análisis inmediatos y visualizados en tiempo real de la formación y la lisis del coágulo en sangre entera, incorporando la totalidad del sistema hemostático, comprendidas la coagulación, la fibrinólisis y las plaquetas.[10] Un ensayo aleatorizado sobre el uso de componentes sanguíneos guiado por tromboelastografía en pacientes con cirrosis y hemorragia no varicosa descubrió que conduce a un uso significativamente menor de componentes sanguíneos que las transfusiones guiadas por el INR y el recuento de plaquetas.[A1] No obstante, revisiones sistemáticas han llegado a la conclusión en la actualidad de que los datos más significativos sobre la tromboelastografía proceden de su uso en cirugía cardíaca que implica derivación cardiopulmonar, ámbito en el que realmente ha reducido la necesidad de transfusión de hemoderivados.[A2] Ensayos clínicos aleatorizados han descubierto que el uso de algoritmos guiados por tromboelastografía en lugar de los parámetros de transfusión tradicionales en pacientes cirróticos con coagulopatía grave (es decir, plaquetas < 50.000 y/o INR $> 1,8$) que presentan una hemorragia activa reduce el número de transfusiones de plaquetas, plasma y crioprecipitados.[A3] Su repercusión en otros criterios de valoración clínica favorables es una cuestión que permanece abierta al estudio.[11] Por ejemplo, en dos ensayos aleatorizados, añadir la viscoelastografía a los estudios rutinarios de coagulación no mejoró los resultados generales tras un traumatismo grave,[A4] y añadir la tromboelastografía a dichos estudios solo condujo a una pequeña reducción de la pérdida de sangre por hemorragia posparto.[A5]

Otras pruebas de hemostasia en el lugar de asistencia

Otras pruebas más especializadas, aunque establecidas como pruebas de hemostasia en el lugar de asistencia, comprenden el tiempo de coagulación activado (TCA), que se usa para controlar la heparinización durante la circulación extracorpórea en la cirugía de derivación cardíaca y la oxigenación con membrana extracorpórea, los dispositivos manuales para medir el índice normalizado internacional (INR), para el autocuidado en el autocontrol domiciliario en pacientes que toman antagonistas de la vitamina K, y los analizadores de la función plaquetaria (como el sistema VerifyNow), que miden la agregación plaquetaria mediante microesferas de poliestireno revestidas de fibrinógeno en cartuchos separados, para evaluar la resistencia a fármacos antiagregantes plaquetarios, como el ácido acetilsalicílico, las tienopiridinas o los antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa.

Secuenciación de alto rendimiento

La secuenciación de alto rendimiento puede detectar un diagnóstico molecular aproximadamente en el 50% de todos los pacientes con un trastorno trombótico, de la coagulación, del recuento de plaquetas o de la función plaquetaria. En pacientes con trastornos hemorrágicos por lo demás inexplicables y resultados normales de las pruebas hemostáticas puede establecer un diagnóstico molecular aproximadamente en el 3% de los pacientes.[12]

VALORACIÓN DE UN PACIENTE ASINTOMÁTICO CON ALTERACIONES DE LAS PRUEBAS DE COAGULACIÓN

En las personas asintomáticas en las que se descubren por casualidad alteraciones de las pruebas de laboratorio para la detección selectiva de la hemostasia, la primera cuestión fundamental es saber si estos hallazgos tienen repercusión clínica. Los pacientes con deficiencias hereditarias de uno de los factores de la coagulación de activación por contacto (factor XII, cininógeno de alto peso molecular, precalicreína) presentan de forma característica un TTPa muy prolongado, pero no son propensos a las hemorragias con clínica. Asimismo, los enfermos con anticoagulantes lúpicos suelen tener una prolongación del TTPa y en ocasiones del TP, pero muestran más tendencia a las complicaciones trombóticas que a las de tipo hemorrágico. En los pacientes con trombocitopenia inducida por heparina se encuentra una reducción marcada del recuento de plaquetas asociada en ocasiones a trombosis venosa y arterial en vez de hemorragias. Es fundamental valorar la clínica, la anamnesis, la exploración física y las pruebas de detección selectiva analíticas como aspectos complementarios para decidir el enfoque de los pacientes con una posible coagulopatía.

VALORACIÓN DEL PACIENTE PREOPERATORIO

La realización sistemática de pruebas de detección selectiva con recuento plaquetario, tiempo de hemorragia, TP y TTPa en todos los enfermos preoperatorios no solo no aporta información, sino que puede resultar contraproducente cuando los estudios de seguimiento ocasionan gastos y demoras innecesarios de la cirugía (cap. 399). El tiempo de hemorragia, el TP y el TTPa preoperatorios no predicen el riesgo de hemo-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Sang Y, Roest M, de Laat B, et al. Interplay between platelets and coagulation. *Blood Rev*. 2021;46:100733.
2. Marini I, Uzun G, Jamal K, et al. Treatment of drug-induced immune thrombocytopenias. *Haematologica*. 2022;107:1264-77.
3. Zia A, Jain S, Kouides P, et al. Bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding in a multicenter prospective US cohort. *Haematologica*. 2020;105:1969-76.
4. Tiede A, Zieger B, Lisman T. Acquired bleeding disorders. *Haemophilia*. 2022;28(Suppl 4):68-76.
5. Atiq F, Wuijster E, de Maat MPM, et al. Criteria for low von Willebrand factor diagnosis and risk score to predict future bleeding. *J Thromb Haemost*. 2021;19:719-31.
6. Baccolo A, Falcinelli E, Mezzasoma AM, et al. Usefulness of global tests of primary hemostasis in the initial screening of mild/moderate bleeding disorders for orienting towards von Willebrand disease or inherited platelet functions disorders. *Thromb Res*. 2023;221:79-82.
7. Rand ML, Reddy EC, Israels SJ. Laboratory diagnosis of inherited platelet function disorders. *Transfus Apher Sci*. 2018;57:485-93.
8. Nurden P, Stritt S, Favier R, et al. Inherited platelet diseases with normal platelet count: phenotypes, genotypes and diagnostic strategy. *Haematologica*. 2021;106:337-50.
9. Mehic D, Pabinger I, Ay C, et al. Fibrinolysis and bleeding of unknown cause. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5:e12511.
10. Tyler PD, Yang LM, Snider SB, et al. New uses for thromboelastography and other forms of viscoelastic monitoring in the emergency department: a narrative review. *Ann Emerg Med*. 2021;77:357-66.
11. National Institute for Health and Care Excellence. Detecting, managing and monitoring haemostasis: viscoelastometric point-of-care testing (ROTEM, TEG and Sonoclot systems). https://www.nice.org.uk/guidance/dg13. Accessed March 7, 2023.
12. Downes K, Megy K, Duarte D, et al. Diagnostic high-throughput sequencing of 2396 patients with bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood*. 2019;134:2082-91.
13. O'Brien SH, Badawy SM, Rotz SJ, et al. The ASH-ASPHO choosing wisely campaign: 5 hematologic tests and treatments to question. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68:e28967.
14. Legnani C, Palareti G, Antonucci E, et al. Thrombophilia testing in the real-world clinical setting of thrombosis centres taking part in the Italian Start 2-register. *Blood Transfus*. 2021;19:244-52.
15. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49:618-29.
16. D'Astous J, Carrier M. Screening for occult cancer in patients with venous thromboembolism. *J Clin Med*. 2020;9:2389.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

rragia quirúrgica en pacientes que no tienen más riesgo desde un punto de vista clínico, de forma que la necesidad de realizar estos estudios de detección selectiva antes de la cirugía debería venir determinada por una valoración clínica exhaustiva. Las pruebas de laboratorio y posiblemente otros estudios especializados de la coagulación están indicados en pacientes con antecedentes de hemorragia sugestivos de una alteración de la hemostasia. Las pruebas de cribado preoperatorias para la coagulación posiblemente estén indicadas también en pacientes que no pueden colaborar con una valoración clínica adecuada y en los que se van a someter a intervenciones en las que incluso una hemorragia postoperatoria mínima puede suponer un riesgo. Las recomendaciones recientes para la evaluación previa a una intervención y preoperatoria de la hemostasia han llegado también a la conclusión de que el riesgo de hemorragia exige una anamnesis familiar y personal detallada de episodios hemorrágicos, además de una exploración física; los pacientes sin antecedentes y que no presenten trastornos que puedan interferir en la hemostasia sistémica no se deberían realizar pruebas de coagulación.[13]

VALORACIÓN DE UN PACIENTE CON UN POSIBLE ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD

La mayoría de los pacientes con una tromboembolia venosa (TEV) tienen una base hereditaria de hipercoagulabilidad (cap. 67). Los pacientes con estados hereditarios de hipercoagulabilidad (o trombofilia) suelen presentar el primer episodio de TEV al principio de la edad adulta, pero las manifestaciones trombóticas pueden comenzar en cualquier momento desde la primera infancia hasta la ancianidad. Los enfermos suelen presentar una trombosis venosa profunda de los miembros inferiores o una embolia pulmonar, aunque también pueden afectarse otros lugares infrecuentes por una trombosis venosa. La trombosis arterial no se suele asociar con estados hereditarios de hipercoagulabilidad. La trombosis arterial que se produce de forma prematura o sin factores de riesgo aparentes debe hacer que se plantee otro tipo de estudios, posiblemente orientados a descartar una vasculitis, una neoplasia mieloproliferativa, una hiperhomocisteinemia, un síndrome antifosfolipídico o una posible fuente de embolización sistémica.

Los estados de hipercoagulabilidad primarios o hereditarios (v. tabla 67-1) se deben a mutaciones específicas o a polimorfismos que reducen las concentraciones de las proteínas antitrombóticas fisiológicas o aumentan las concentraciones de las proteínas procoagulantes. Por el contrario, los estados de hipercoagulabilidad secundarios o adquiridos son un grupo heterogéneo de trastornos que predisponen a la trombosis por mecanismos complejos. La TEV se suele precipitar por una combinación de un genotipo hipercoagulable subyacente y un estado adquirido de hipercoagulabilidad, protrombótico, como el embarazo, la inmovilización o el postoperatorio. Determinadas características clínicas indican la existencia de un estado de hipercoagulabilidad hereditario (tabla 157-3). Los pacientes con trombosis de repetición deben ser valorados para descartar estos procesos y, en la mayoría de los casos, deberían recibir anticoagulación profiláctica de por vida. No está claro si es fundamental realizar estas pruebas tras un episodio único de TEV. En contra de lo que podría pensarse, se ha observado que la mayoría de los estados hereditarios de hipercoagulabilidad comunes (que aumentan claramente en grados variables el riesgo de un *primer* episodio de TEV) solo son factores predictivos débiles en el mejor de los casos de TEV *recidivante*. Por lo tanto, se ha alegado que establecer un diagnóstico específico de trombofilia tras un episodio inicial de TEV no influirá en la decisión sobre la duración de la anticoagulación profiláctica.[14] Sin embargo, el mayor riesgo de TEV recidivante con las mutaciones más fuertemente protrombóticas (p. ej., deficiencias de antitrombina III, proteína C o S), trombofilias hereditarias combinadas o síndrome antifosfolipídico puede requerir anticoagulación a largo plazo y, por lo tanto, su diagnóstico después de un primer episodio de TEV alterará de hecho las decisiones sobre la duración de la anticoagulación (v. fig. 67-1). Aunque no se mantengan con anticoagulación a largo plazo, los enfermos diagnosticados de un cuadro de hipercoagulabilidad primaria deberían recibir anticoagulación profiláctica en situaciones que se asocien a alto riesgo de trombosis, como el período periparto. No se dispone de una sola prueba de detección selectiva sencilla para los estados de hipercoagulabilidad primaria y el momento de realización de estas pruebas resulta fundamental para evitar errores diagnósticos.[15] La propia trombosis aguda puede causar disminuciones transitorias de las concentraciones de antitrombina, proteína C y proteína S. El tratamiento con heparina puede causar una disminución de la actividad de la antitrombina plasmática. El tratamiento con warfarina reduce las concentraciones funcionales de proteína C y proteína S. Los estados carenciales hereditarios pueden diagnosticarse de forma espuria en estas condiciones. El uso de los anticoagulantes más recientes puede interferir también en las pruebas de laboratorio, sobre todo en el anticoagulante lúpico.

Los pacientes que sufren una TEV tienen un riesgo aumentado de padecer un tumor maligno oculto. Esta asociación está aumentada todavía más en pacientes con trombosis repetidas idiopáticas. Existen opiniones contrapuestas sobre si se debe realizar una evaluación para detectar una neoplasia maligna en estos pacientes. Algunos autores opinan que puede limitarse a una anamnesis meticulosa, exploración física, hemograma completo y análisis bioquímicos de rutina, prueba de sangre oculta en heces, análisis de orina, mamografía (en las mujeres) y radiografía de tórax, mientras que las pruebas adicionales se deberían decidir según las alteraciones presentes en esta valoración inicial. La tomografía computarizada rutinaria de tórax, abdomen y pelvis no está indicada,[A6] a menos que otras pruebas sugieran una anomalía[16] (v. fig. 67-3).

Además de la clásica trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, algunos tipos de trombosis aportan datos relevantes sobre la etiología y permiten decidir una valoración más específica. La tromboflebitis superficial migratoria (síndrome de Trousseau) o la endocarditis trombótica no bacteriana sugieren claramente un tumor maligno oculto (cap. 67). La trombosis de la vena hepática (síndrome de Budd-Chiari; cap. 129) o la trombosis de la vena porta pueden indicar una neoplasia mieloproliferativa (cap. 152) o una hemoglobinuria paroxística nocturna (cap. 146). Puede encontrarse una trombosis extensa de la vena cava inferior en relación con el carcinoma de células renales (cap. 182). La necrosis cutánea inducida por warfarina es muy sugestiva de una deficiencia de las proteínas C o S. Los abortos espontáneos de repetición se asocian al síndrome antifosfolipídico (cap. 160), aunque también se asocian a otras trombofilias.

TABLA 157-3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD HEREDITARIOS (TROMBOFILIA)

Tromboembolia venosa (> 90% de los casos)
Trombosis venosa profunda o embolia pulmonar más frecuentes
Trombosis venosas esplácnica o cerebral raras, pero características
Antecedentes familiares frecuentes de trombosis
Normalmente autosómica dominante
Primer episodio de trombosis normalmente en la edad adulta joven (< 40 años)
A menudo aparentemente no provocada (pero con frecuencia se identifica un desencadenante de trombosis adquirido con una anamnesis cuidadosa)
Las trombofilias más comunes (factor V de Leiden, protrombina 20210 G→A) se asocian a un menor riesgo de trombosis; las trombofilias más raras (antitrombina III, proteína C, deficiencia de proteína S) se asocian a un mayor riesgo de trombosis
Necrosis cutánea inducida por warfarina o púrpura fulminante neonatal con deficiencia de proteína C o proteína S (muy raras)

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Kumar M, Ahmad J, Maiwall R, et al. Thromboelastography-guided blood component use in patients with cirrhosis with nonvariceal bleeding: a randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2020;71:235-46.

A2. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, et al. Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in bleeding patients: a systematic review and meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia*. 2017;72:519-31.

A3. Rout G, Shalimar, Gunjan D, et al. Thromboelastography-guided blood product transfusion in cirrhosis patients with variceal bleeding: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54:255-62.

A4. Baksaas-Aasen K, Gall LS, Stensballe J, et al. Viscoelastic haemostatic assay augmented protocols for major trauma haemorrhage (ITACTIC): a randomized, controlled trial. *Intensive Care Med*. 2021;47:49-59.

A5. Jokinen S, Kuitunen A, Uotila J, et al. Thromboelastometry-guided treatment algorithm in postpartum haemorrhage: a randomised, controlled pilot trial. *Br J Anaesth*. 2023;130:165-74.

A6. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2015;373:697-704.

158 TROMBOCITOPENIA

CHARLES S. ABRAMS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La trombocitopenia se define como un recuento de plaquetas por debajo del rango de referencia, por lo general inferior a 140.000/μl.

EPIDEMIOLOGÍA

Con el uso generalizado del hemograma completo (HC) de rutina, cada vez se reconoce más a las personas asintomáticas con trombocitopenia leve descubierta incidentalmente. Puede resultar difícil interpretar la importancia clínica de una trombocitopenia leve

(recuentos de plaquetas entre 100.000/µl y 150.000/µl) sin otras anomalías del HC. Muchos, y tal vez la mayoría, de los individuos con trombocitopenia crónica leve corresponden a valores externos de la distribución normal de los recuentos plaquetarios. Sin embargo, en otros casos, la trombocitopenia representa la manifestación inicial de una enfermedad no reconocida.

Al cabo de una década, aproximadamente el 10% de los pacientes con trombocitopenia inmunitaria leve desarrollarán una PTI u otro trastorno autoinmunitario. Sin embargo, aproximadamente un 90% de estos sujetos seguirán manifestando una trombocitopenia en el límite sin que aparezca ningún otro trastorno durante este período de tiempo. Se puede concluir que la mayor parte de los individuos con una trombocitopenia leve crónica aislada y asintomática se corresponden sencillamente con el extremo inferior de la distribución normal del recuento plaquetario. En consecuencia, los grupos de consenso internacionales han determinado un umbral para diagnosticar la PTI en un recuento plaquetario inferior a 100.000/µl.

BIOPATOLOGÍA

Las causas de la trombocitopenia se dividen en tres categorías principales: 1) aumento de la destrucción de las plaquetas circulantes, como la observada en las de causa inmunomediada; 2) disminución de la producción de plaquetas, en general por un trastorno subyacente de la médula ósea, o 3) secuestro de plaquetas en el bazo, como el que sucede en trastornos que provocan esplenomegalia (hiperesplenismo).

Aumento de la destrucción plaquetaria

Cuando no hay esplenomegalia, la presencia de un aumento de megacariocitos en una médula normal implica que la trombocitopenia se debe a un aumento de la destrucción plaquetaria. Un descenso agudo del recuento plaquetario de un paciente implica también que la causa más probable es un proceso de destrucción periférica. Por ejemplo, lo más probable cuando un paciente desarrolla una trombocitopenia brusca durante la hospitalización es que el recuento bajo de plaquetas se deba a una infección o a la introducción de un nuevo fármaco. La reducción de la vida media de las plaquetas puede deberse a procesos tanto inmunitarios como no inmunitarios. Las causas no inmunitarias de destrucción acelerada de plaquetas son la sepsis, la coagulación intravascular diseminada (CID), la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), el síndrome urémico hemolítico (SUH), la preeclampsia o la eclampsia, la circulación extracorpórea y el hemangioma cavernoso gigante. La trombocitopenia que se produce en estas circunstancias se suele resolver con el tratamiento de la enfermedad subyacente y las transfusiones de plaquetas pocas veces son necesarias. La trombocitopenia debida a PTT, SUH o trombocitopenia inducida por heparina (TIH) se asocia más característicamente a oclusión microvascular o trombosis que a hemorragia (tabla 158-1).

La destrucción de plaquetas mediada por mecanismos inmunitarios puede deberse a fármacos, sensibilización aloinmunitaria o autoinmunidad. Los fármacos siempre deben ser considerados una causa posible de trombocitopenia aguda. La lista de los posibles medicamentos responsables es extensa, pero los que tienen una fuerte evidencia de destrucción de plaquetas mediada por anticuerpos son, entre otros, la quinina, la quinidina, las sulfamidas (como el trimetoprim-sulfametoxazol), los antibióticos β-lactámicos (tanto penicilinas como cefalosporinas), la vancomicina, la procainamida y las sales de oro. Además de suspender el fármaco causante, puede que se requieran transfusiones de plaquetas para la trombocitopenia grave.

Disminución de la producción de plaquetas

La disminución de la producción de plaquetas se produce en enfermedades primarias de la médula ósea, como la leucemia aguda y la anemia aplásica, los procesos mieloptísicos en los que la médula se ve afectada por un carcinoma metastásico, la fibrosis u otros trastornos hematopoyéticos clonales, después de la mielodepresión inducida por toxinas (como en la quimioterapia o la exposición al etanol) o por radioterapia y durante las infecciones con virus como el VIH, el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (VEB) y la varicela. La trombocitopenia se produce también cuando la proliferación normal de megacariocitos se ve afectada por una mielodisplasia.

La trombocitopenia debida a una menor producción plaquetaria se suele asociar a alteraciones de los eritrocitos o los leucocitos. Esto debería ponerse claramente de manifiesto en la inspección del HC con revisión del frotis de sangre periférica. Cuando la trombocitopenia en este contexto se asocia a hemorragia, esta suele requerir transfusiones plaquetarias como tratamiento. Además, cuando la disminución de la producción plaquetaria es grande (menos de 10.000/µl) y no se consigue revertir con facilidad, se debe considerar la transfusión profiláctica de plaquetas para prevenir el sangrado. Sin embargo, y como se comenta en la siguiente sección, esta transfusión profiláctica de plaquetas resulta problemática, porque las plaquetas sobreviven poco tiempo y pueden desarrollarse aloanticuerpos, que limiten la eficacia de futuras transfusiones de plaquetas.

TABLA 158-1 TRASTORNOS QUE CAUSAN TANTO TROMBOCITOPENIA COMO TROMBOSIS

Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)
Síndrome urémico hemolítico (SUH)
Trombocitopenia inducida por heparina (TIH)
Coagulación intravascular diseminada (CID)
Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)
Vasculitis (como el lupus eritematoso sistémico)
Síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos

Secuestro de plaquetas

Alrededor del 30-40% de la masa de plaquetas circulantes está secuestrada de forma fisiológica dentro del bazo. El aumento de tamaño del bazo por hipertensión portal o infiltración se asocia a una expansión de la reserva de plaquetas esplénica. Dado que el hiperesplenismo por sí solo rara vez se asocia a un recuento plaquetario inferior a 40.000-50.000/µl, la hemorragia secundaria a trombocitopenia por un hiperesplenismo aislado es inusual. Además, si un paciente con un bazo grande tiene un recuento de plaquetas inferior a 40.000/µl, debe considerarse una etiología adicional para la trombocitopenia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cuando no existen defectos plaquetarios cualitativos (cap. 159), no se produce una hemorragia excesiva en pacientes trombocitopénicos tras traumatismo o cirugía, salvo que el recuento plaquetario sea inferior a 75.000/µl. En pacientes por lo demás hemostáticamente normales, la hemorragia espontánea no suele producirse a menos que el recuento de plaquetas sea inferior a 30.000/µl. Los pacientes con recuentos inferiores a entre 5.000 y 10.000/µl están expuestos a alto riesgo de hemorragia espontánea, potencialmente mortal. Sin embargo, no hay un umbral absoluto para la hemorragia secundaria a trombocitopenia. Dicha hemorragia puede producirse con recuentos superiores en presencia de fiebre, sepsis, anemia grave y otros trastornos hemostáticos, o cuando la función plaquetaria está alterada por la medicación. En ocasiones se afirma que los pacientes con púrpura húmeda (hemorragia mucocutánea con vesículas de sangre) están especialmente expuestos a alto riesgo de episodios hemorrágicos catastróficos súbitos. En consecuencia, es esencial que el médico considere el espectro de posibilidades al diagnosticar y tratar a un paciente con un recuento plaquetario bajo.

DIAGNÓSTICO

Habitualmente, el primer paso en el diagnóstico de un paciente con plaquetas bajas consiste en determinar si la trombocitopenia es atribuible a una mayor destrucción de plaquetas, a disminución de su producción o a hiperesplenismo (fig. 158-1). Dado que ninguna prueba puede diferenciar entre las tres posibilidades, la evaluación clínica es fundamental. Es obligatorio realizar una anamnesis y una exploración física minuciosas, prestando atención a posibles explicaciones alternativas de la trombocitopenia. Se debe vigilar a la duración de los síntomas, que ayuda a determinar si el paciente presenta una trombocitopenia aguda o crónica. El médico debe investigar también la exposición reciente del paciente a nuevos fármacos, que pueden provocar trombocitopenia como efecto secundario.

Las pruebas preliminares de laboratorio incluyen un hemograma con diferencial, junto con un examen del frotis de sangre periférica (cap. 143). Las anomalías en el número o la morfología de los leucocitos o eritrocitos pueden indicar un trastorno inflamatorio sistémico o una patología dentro de la médula ósea; la fragmentación de los eritrocitos puede sugerir una microangiopatía, como la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), el síndrome urémico hemolítico (SUH) o la coagulación intravascular diseminada (CID). La agregación de plaquetas en el frotis de sangre periférica puede indicar que el paciente presenta una seudotrombocitopenia (cap. 157). Esta anomalía suele deberse a un anticuerpo que se une a las plaquetas y solo se aglutina en torno a ellas en presencia de hipocalcemia inducida por ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) en el tubo de ensayo que contiene la sangre, o cuando se deja que la muestra de sangre se atempere a temperatura ambiente. La repetición del recuento plaquetario en una muestra de sangre que se haya anticoagulado con heparina y se mantenga caliente hasta que se analice ayuda a descartar este diagnóstico engañoso. Cualquier prueba adicional destinada a determinar la causa de la trombocitopenia se basa únicamente en la información disponible a partir de la anamnesis y la exploración física del paciente. Por ejemplo, la prueba del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) resulta prudente en un paciente con factores de riesgo. El aspirado y la biopsia de médula ósea no son precisos en pacientes con trombocitopenia que presentan un HC y un frotis de sangre periférica por lo demás normales. El aspirado y la biopsia medular pueden considerarse en pacientes mayores y en los que la trombocitopenia es progresiva, o en los que el tratamiento estándar no es eficaz.

TRATAMIENTO

En los pacientes con una producción reducida de plaquetas, el pilar del tratamiento es la transfusión plaquetaria (cap. 162). En cambio, para los que presentan otras causas específicas, dicha transfusión puede ser o no una opción beneficiosa.

Transfusiones de plaquetas

Desde el punto de vista clínico, las hemorragias «húmedas» se suelen considerar de mucho peor pronóstico que las hemorragias «secas». Los signos de hemo-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

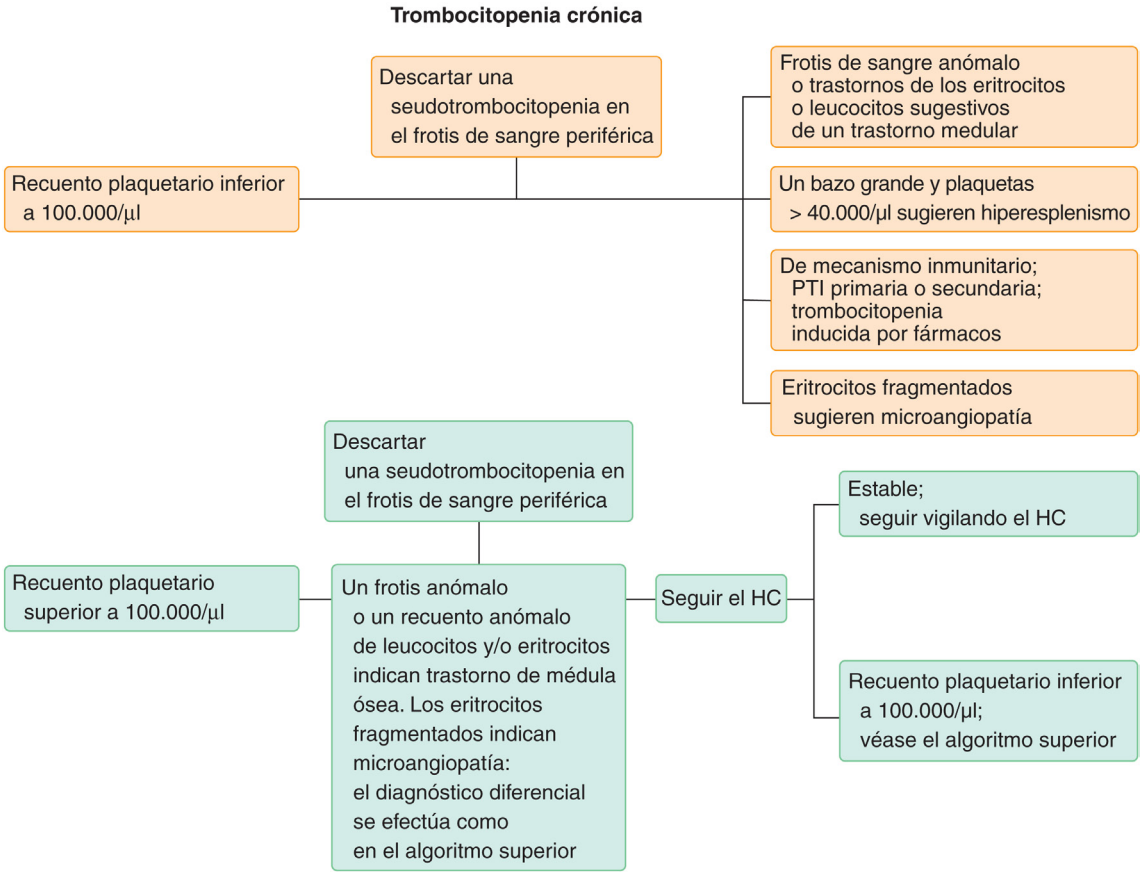

FIGURA 158-1. Enfoque sistemático de la evaluación de la trombocitopenia crónica. HC, hemograma completo; PTI, púrpura trombocitopénica inmunitaria (idiopática).



FIGURA 158-2. Petequias. Múltiples máculas eritematosas puntiformes, que no se blanquean, localizadas principalmente en la piel de la porción declive de las extremidades en los pacientes con una trombocitopenia grave.

rragia húmeda son epistaxis, hemorragia gingival, digestiva o genitourinaria y hemorragia alrededor de los sitios de acceso intravenoso. La hemorragia seca se define como equimosis o petequias (fig. 158-2). Una hemorragia húmeda franca que se debe claramente a trombocitopenia suele tratarse con una transfusión de plaquetas (cap. 162). La transfusión profiláctica de plaquetas en pacientes que no sangran es controvertida. Al tomar la decisión de si se debe tratar a un paciente con trombocitopenia sin hemorragia, el médico debe tener en cuenta la corta vida media de las plaquetas (10 días), la caducidad de 5-7 días de las plaquetas almacenadas y la posibilidad de que el paciente desarrolle aloanticuerpos antiplaquetas inducidos por transfusión. En pacientes sometidos a tratamiento por una leucemia aguda, ensayos clínicos han apoyado la práctica de administrar transfusiones profilácticas de plaquetas cuando el recuento de estas sea inferior a 5.000 o 10.000/µl, en lugar de esperar a que se produzca un sangrado en un paciente con una trombocitopenia grave.[1]

Las indicaciones de las transfusiones profilácticas de plaquetas antes de cualquier intervención se basan principalmente en la experiencia clínica y las opiniones de expertos, más que en ensayos clínicos. Las actuales recomendaciones incluyen la transfusión plaquetaria en pacientes con trombocitopenia hipoproliferativa inducida por el tratamiento y con recuentos inferiores a 10.000/µl. También está indicada para uso profiláctico en pacientes en los que estén programadas la colocación de un catéter venoso central, con recuentos plaquetarios inferiores a 20.000/µl, o una punción lumbar diagnóstica o una intervención de cirugía no neuroaxial, con recuentos menores de 50.000/µl (tabla 158-2).[2] Las transfusiones de plaquetas se deberían mantener varios días tras las intervenciones, porque el riesgo de hemorragia o de complicaciones secundarias a la hemorragia es elevado. En las intervenciones de muy alto riesgo que afecten al sistema nervioso y ocular se deberían mantener las transfusiones plaquetarias profilácticas durante al menos 7-10 días.

Una unidad de sangre donada contiene alrededor de 50.000 millones de plaquetas. La infusión de este número de plaquetas en un paciente debería aumentar su recuento de plaquetas en 20.000/µl dividido entre la superficie corporal del paciente en metros cuadrados. Por lo tanto, la transfusión de una unidad a un paciente adulto de tamaño medio debería aumentar el recuento de plaquetas del receptor aproximadamente en 10.000-12.000/µl. Las bolsas de plaquetas utilizadas para transfusiones se obtienen generalmente por la agrupación de las plaquetas derivadas de 4-6 donantes de sangre. Por tanto, una «unidad» en un hospital puede proceder de más donantes que una obtenida en otro hospital.

Se pueden conseguir grandes cantidades de plaquetas de un solo donante utilizando la tecnología de aféresis (plaquetaféresis) (cap. 162). Dado que esta técnica produce una pérdida mínima de eritrocitos, la plaquetaféresis permite que una persona done un gran número de plaquetas (equivalente al número de plaquetas obtenidas a partir de 6 unidades de sangre donada). El riesgo de aloinmunización plaquetaria depende en parte del número de individuos que donen plaquetas a un paciente. Por tanto, las plaquetas obtenidas por plaquetaféresis de un solo donante pueden minimizar el riesgo de aloinmunización. Para minimizar la exposición a los hemoderivados (cap. 162), una estrategia de transfusiones de dosis bajas (110.000 millones/m^2) requiere transfusiones de plaquetas más frecuentes, pero, en última instancia, permite transfundir un menor número de plaquetas sin riesgo de complicaciones hemorrágicas en comparación con las transfusiones de dosis más altas en pacientes que requieren una terapia profiláctica de transfusión de plaquetas para la trombocitopenia hipoproliferativa.[3]

Hay que tener en cuenta varias complicaciones del tratamiento con transfusión de plaquetas (v. también el cap. 162). En primer lugar, algunos pacientes pueden aloinmunizarse contra antígenos plaquetarios y pueden volverse

TABLA 158-2 RECUENTOS DE PLAQUETAS MÍNIMOS SUGERIDOS ANTES DE PROCEDIMIENTOS INVASIVOS

INTERVENCIONES DE RIESGO MUY ALTO: 75.000-100.000/μl
Neurocirugía Cirugía ocular (excepto extracción de cataratas) Cirugía tiroidea Prostatectomía
INTERVENCIONES DE RIESGO MODERADO: 50.000/μl
Biopsia hepática Extracción dental La mayoría de los procedimientos quirúrgicos
INTERVENCIONES DE RIESGO BAJO: 30.000/μl
Endoscopia sin biopsia Broncoscopia sin biopsia
INTERVENCIONES DE RIESGO MUY BAJO: NO ES PRECISO TRANSFUNDIR PLAQUETAS
Biopsia de médula ósea Extracción de cataratas

refractarios a esta terapia en el futuro (se describe con detalle más adelante). En segundo lugar, la contaminación bacteriana de las plaquetas almacenadas es una complicación mucho más frecuente que el riesgo de infección asociada a transfusiones de eritrocitos. A diferencia de estos, que se almacenan refrigerados después de obtenerlos a partir de la sangre donada, las plaquetas son sensibles a las temperaturas frías, por lo que deben almacenarse a temperatura ambiente. Este método de almacenamiento causa un mayor sobrecrecimiento bacteriano en las bolsas de transfusión. La sepsis bacteriana asociada a la transfusión es una de las causas más frecuentes de mortalidad inducida por la transfusión en EE. UU., y las transfusiones de plaquetas son los hemoderivados más comunes asociados con la sepsis. Al contrario que el riesgo de infección bacteriana, el riesgo de infección viral de las transfusiones de plaquetas no es mayor que para las transfusiones de eritrocitos. A partir de una sola unidad de plaquetas, el riesgo de exposición al VIH es inferior a 1/1,5-2 millones, el de exposición al virus de la hepatitis B es inferior a 1/200.000 y el de exposición al virus de la hepatitis C es menor de 1/1-2 millones.

En el caso de la trombocitopenia causada por la PTT o la TIH no suele haber indicación de transfusiones de plaquetas, porque la trombosis se produce con mucha más frecuencia que la hemorragia en estos trastornos. Sin embargo, las transfusiones de plaquetas pueden considerarse bajo supervisión experta en pacientes que presenten una trombocitopenia profunda con hemorragia potencialmente mortal.

Pacientes refractarios a transfusiones

En muchos pacientes no se logra un incremento óptimo del recuento de plaquetas tras la transfusión. Aunque existen diversas definiciones de la refractariedad a las transfusiones de plaquetas, lo más sencillo es basar esta definición en el ritmo de la pérdida de plaquetas después de la transfusión. En pacientes que no logran el aumento previsto en su recuento de plaquetas (entre 10.000 y 12.000/μl por cada unidad de plaquetas donadas) se debe repetir el recuento antes de la siguiente transfusión de plaquetas, 1 h después de la transfusión y de nuevo 24 h después. Si el recuento de plaquetas se eleva correctamente 1 h después de la transfusión, pero disminuye sustancialmente 24 h después, el paciente tiene un consumo continuo de plaquetas. Esto se observa a menudo en pacientes con sepsis, CID, hemorragia activa grave o, algunas veces, destrucción inmunitaria de las plaquetas mediada por fármacos. En estas situaciones, el mejor tratamiento es el de la causa subyacente y continuar administrando al paciente transfusiones de plaquetas según las indicaciones clínicas. En otros casos, algunos pacientes no logran un aumento significativo de las plaquetas ni siquiera 1 h después de una transfusión. Estos pacientes pueden tener hiperesplenismo; un autoanticuerpo que elimina no solo las plaquetas endógenas, sino también las plaquetas del donante alógenas (como en los pacientes con PTI o en algunos pacientes con destrucción inmunitaria de las plaquetas mediada por fármacos), o aloanticuerpos que reaccionan con los antígenos de las plaquetas transfundidas.

Alrededor del 20% de los pacientes que tienen una exposición repetida a transfusiones de plaquetas desarrollan aloanticuerpos, y estos pacientes presentan algunos de los problemas terapéuticos más difíciles en medicina transfusional (cap. 162). Los aloanticuerpos pueden estar dirigidos contra el antígeno leucocítico humano (HLA) de clase I (HLA-A y HLA-B) o contra antígenos específicos de plaquetas presentes en la superficie de estas. Debido a que parece que los antígenos HLA de clase II presentes en la superficie de los leucocitos son esenciales para el desarrollo de anticuerpos dirigidos contra antígenos HLA de clase I, los intentos de eliminar la contaminación de leucocitos en las preparaciones de transfusión de plaquetas pueden minimizar la formación de aloanticuerpos. Por tanto, los filtros que atrapan los leucocitos durante las transfusiones son útiles para evitar que los pacientes se conviertan en refractarios a las futuras transfusiones de plaquetas. Una vez que el paciente desarrolla aloanticuerpos contra las plaquetas transfundidas, el médico y el banco de sangre deben tratar de identificar si el aloanticuerpo se dirige contra el antígeno de clase I HLA o contra un antígeno específico de plaquetas. Si se puede identificar el aloanticuerpo, se pueden utilizar las plaquetas derivadas de donantes compatibles para el antígeno de clase I HLA o el antígeno específico de plaquetas. Es probable que los corticoides, las inmunoglobulinas intravenosas, la esplenectomía y el factor VIIa recombinante carezcan de utilidad para mantener la hemostasia en pacientes con trombocitopenia refractarios a las plaquetas. Los agentes antifibrinolíticos (p. ej., el ácido ε-aminocaproico) bajo supervisión experta podrían ser útiles para pacientes con hemorragias predominantemente en la cavidad oral o en el tracto genitourinario. Sin embargo, los agentes antifibrinolíticos están contraindicados en pacientes con CID (cap. 161), porque pueden precipitar los episodios trombóticos.

CAUSAS ESPECÍFICAS DE TROMBOCITOPENIA

TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR FÁRMACOS

BIOPATOLOGÍA

La trombocitopenia inducida por fármacos es una de las causas más frecuentes de citopenias evaluadas por los médicos.[4] Normalmente, la trombocitopenia inducida por fármacos se debe a una reacción inmunitaria provocada por el fármaco o por uno de sus metabolitos. A veces, el fármaco simplemente se deposita sobre la superficie de las plaquetas y los anticuerpos contra él provocan una eliminación acelerada de las plaquetas, sobre todo en el bazo. Lo más frecuente es que el fármaco se una a una proteína de la superficie plaquetaria y altere la conformación de la proteína plaquetaria, de forma que, en última instancia, sea el objetivo del sistema inmunitario. Este neoantígeno plaquetario desaparece en ausencia del fármaco o de sus metabolitos y la trombocitopenia se resuelve poco a poco, a medida que se liberan nuevas plaquetas de la médula ósea. La destrucción inmunitaria de plaquetas explica la mayoría de las trombocitopenias inducidas por fármacos, pero hay algunas excepciones. Por ejemplo, la quimioterapia y otras toxinas de la médula ósea pueden disminuir la producción de plaquetas y, por tanto, inducir trombocitopenia por un mecanismo independiente del sistema inmunitario.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La trombocitopenia inducida por fármacos puede tener un curso leve, moderado o incluso grave. Casi todos los tipos de trombocitopenia inducida por fármacos predisponen al paciente al riesgo de complicaciones hemorrágicas, pero no trombóticas. La excepción notable a esta regla es la trombocitopenia inducida por heparina (que se comenta por separado en el siguiente apartado). Una situación clínica difícil habitual se produce cuando un paciente infectado o en estado crítico desarrolla una trombocitopenia brusca. En esta situación, a veces es difícil discernir si la trombocitopenia es consecuencia de una enfermedad reciente (como una infección bacteriana o viral) o de su tratamiento (con un antibiótico o un fármaco no relacionado). También suele ser un reto discernir la trombocitopenia inducida por fármacos de la PTI. La anamnesis del paciente puede ser útil para establecer esta distinción. Una trombocitopenia gradualmente progresiva a lo largo de meses o años es más sugestiva de PTI que de trombocitopenia inducida por un medicamento. Por el contrario, la aparición rápida de trombocitopenia tras el inicio de un nuevo fármaco indica que este es la causa más probable. El tiempo transcurrido entre el inicio del fármaco responsable y el desarrollo de la trombocitopenia no se ha documentado bien para la mayoría de los casos. Sin embargo, la trombocitopenia suele comenzar unos días o unas pocas semanas después de la administración de la mayoría de los medicamentos con este tipo de toxicidad. Se supone que este retraso representa el período necesario para que el paciente desarrolle una respuesta inmunitaria contra el complejo fármaco-plaquetas. Es poco probable que los medicamentos que se han tomado de forma segura durante años antes de la aparición de trombocitopenia sean los implicados. Además de una evaluación de los fármacos prescritos al paciente, se debe realizar una evaluación cuidadosa y exhaustiva de los medicamentos sin receta. Los agentes que contienen quinina encabezan la lista de medicamentos no prescritos que pueden inducir trombocitopenia potencialmente mortal. La quinina figura con frecuencia en los comprimidos sin receta usados para los calambres de las piernas. Incluso la quinina del agua tónica puede inducir una trombocitopenia grave («púrpura del *gin-tonic*») cuando la ingieren ciertos pacientes, ya que una trombocitopenia inmunomediada inducida por fármacos no suele estar relacionada con la dosis del fármaco agresor.

DIAGNÓSTICO

Algunos medicamentos se asocian a mucho más riesgo de trombocitopenia que otros. La tabla 158-3 contiene una lista parcial de los fármacos que suelen provocar este tipo de toxicidad. Una base de datos en línea especialmente útil (www.ouhsc.edu/platelets/ditp.html) enumera y actualiza periódicamente el nivel de evidencia de determinados fármacos que pueden inducir trombocitopenia. Con la excepción de las pruebas para TIH, las pruebas de laboratorio para la trombocitopenia inducida por fármacos no tienen una aplicabilidad generalizada. Por lo general, este diagnóstico solo se confirma

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 158-3 FÁRMACOS QUE PRESENTAN UNA FUERTE ASOCIACIÓN CON TROMBOCITOPENIA

ANTIBIÓTICOS Y ANTIVIRALES
Quinina, quinidina
Penicilina
Cefalosporina
Vancomicina
Trimetoprim-sulfametoxazol
Sulfonamidas, sulfonilureas
Linezolid
Valaciclovir
Ganciclovir
Indinavir
FÁRMACOS CARDIOVASCULARES
Abciximab
Tirofibán
Eptifibatida
Salicilatos
Digoxina
Furosemida
VARIOS
Cimetidina
Ranitidina
Famotidina
Valproato
Interferón
Oxaliplatino

de forma retrospectiva, cuando el recuento de plaquetas aumenta después de interrumpir el medicamento sospechoso. Aun así, el diagnóstico no es concluyente, a menos que la trombocitopenia reaparezca tras volver a exponer al paciente al fármaco causante (una práctica que casi nunca se recomienda).

TRATAMIENTO

El mejor método para tratar la trombocitopenia inducida por fármacos es suspender todos los medicamentos sospechosos.[5] Por lo general, no está indicado ningún tratamiento adicional. La trombocitopenia suele comenzar a resolverse sin necesidad de intervención de unos días a 1 semana después de suspender el medicamento. Las excepciones notables implican los fármacos con una semivida especialmente larga. Las sulfamidas, la quinina y la quinidina son conocidas por inducir trombocitopenia grave o incluso potencialmente mortal. En los pacientes con una trombocitopenia intensa (< 10.000-15.000/µl) o con alto riesgo de hemorragia están indicadas las transfusiones de plaquetas. Si la PTI no se puede descartar con seguridad y la trombocitopenia es potencialmente mortal, también se puede comenzar un tratamiento específico para la PTI (v. más adelante en este capítulo).

TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA

EPIDEMIOLOGÍA

Un caso especial de trombocitopenia mediada por mecanismos inmunitarios inducidos por fármacos que se asocia a trombosis arterial y venosa, en lugar de a hemorragia, es la trombocitopenia inducida por heparina (TIH).[6,7] Se observa en el 2-5% de los pacientes expuestos a heparina no fraccionada y en el 0,7% de los que reciben heparina de bajo peso molecular. La TIH casi nunca se produce en los pacientes expuestos solo a fondaparinux.

BIOPATOLOGÍA

Las plaquetas pueden secretar una proteína, el factor plaquetario 4 (PF4), que puede unirse a la heparina. La TIH está causada por un anticuerpo que se une a este complejo PF4-heparina (fig. 158-3). Los macrocomplejos de anticuerpos dirigidos contra PF4 unido a heparina se acumulan en la superficie de las plaquetas. A veces, estas inmunoglobulinas anti-PF4 se unen a los receptores Fc que también están presentes en la superficie de las plaquetas y producen la activación de las plaquetas, la liberación de más PF4 y un ciclo de fenómenos que estimulan un número aún mayor de plaquetas. En última instancia, ello también origina la activación de la cascada de la coagulación, probablemente por exposición del factor tisular en la superficie de los macrófagos activados. La activación de las plaquetas y la cascada de la coagulación da lugar a la formación de trombos y a trombocitopenia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Dado el amplio uso de heparina en pacientes hospitalizados, siempre debe considerarse la posibilidad de una TIH cuando se desarrolla una trombocitopenia en este contexto.

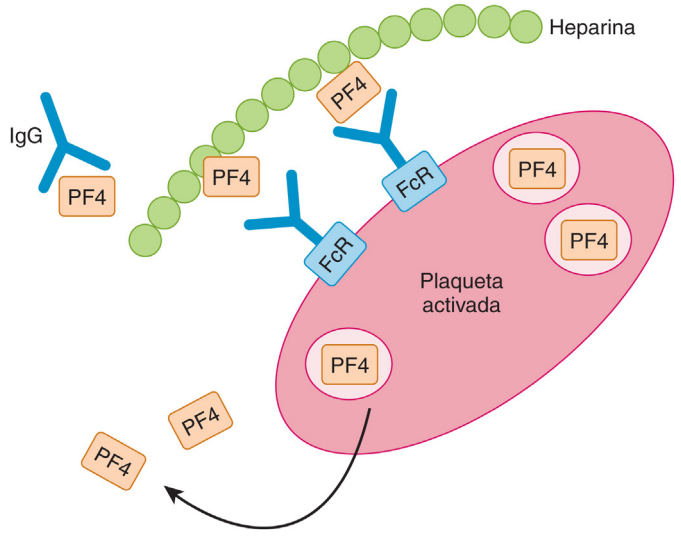

FIGURA 158-3. Fisiopatología de la trombocitopenia inducida por heparina. El factor plaquetario 4 (PF4) es una proteína almacenada en los gránulos de las plaquetas y secretada por estas tras su activación. La heparina puede unirse al PF4 e inducir un cambio conformacional en él que en algunos pacientes produce una respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos. Grandes complejos de inmunoglobulina (Ig), heparina y PF4 pueden acumularse en la superficie de las plaquetas y estimularlas cuando la porción Fc del anticuerpo interactúa con el receptor FcγRII de las plaquetas (FcR). Una vez activadas, las plaquetas contribuyen a la trombosis. Además, las plaquetas activadas secretan más PF4, lo que perpetúa el proceso.

Sin embargo, los pacientes con este síndrome suelen tener múltiples causas potenciales de trombocitopenia, como infecciones u otros medicamentos, por lo que es importante tener en cuenta estas otras causas. Varios estudios retrospectivos a gran escala sobre la TIH han sugerido que la aparición de una trombocitopenia relacionada con el inicio del tratamiento con heparina es útil para establecer o descartar este diagnóstico. La TIH inmunomediada suele producirse entre 5 y 14 días después de que los pacientes reciban heparina por cualquier vía. La TIH puede producirse incluso tras inyecciones subcutáneas de heparina en «minidosis» o tras dosis extremadamente bajas por lavado con heparina de las vías intravenosas. Este intervalo de 4-14 días entre la exposición a la heparina y la aparición de TIH se debe al tiempo que se precisa para que la respuesta inmunitaria genere los anticuerpos necesarios contra el complejo heparina-PF4. Algunos pacientes que han estado expuestos a la heparina en los últimos meses ya pueden tener anticuerpos preexistentes contra el complejo heparina-PF4 en su circulación. Por tanto, cuando estos pacientes se vuelvan a exponer a la heparina, pueden desarrollar un episodio agudo de TIH incluso el primer día en el que se reinicie el fármaco. No obstante, con o sin preexposición a heparina, los anticuerpos contra la TIH activadores de plaquetas son detectables al inicio de la caída del recuento plaquetario relacionada con la TIH.

La cronología específica del inicio agudo de la TIH pocas horas después de la reexposición a la heparina y el desarrollo más típico de la TIH en un plazo de 4-14 días de la exposición inicial a la heparina subrayan la relevancia de realizar una anamnesis cuidadosa y crítica para establecer el diagnóstico. Se debe sospechar una TIH en cualquier paciente que desarrolle una trombocitopenia durante el tratamiento con heparina. Dado que el recuento normal de plaquetas varía ampliamente (de 140.000/µl a 450.000/µl), algunos pacientes pueden presentar una disminución sustancial de su recuento de plaquetas, pero seguir estando dentro del intervalo normal. Por tanto, una disminución superior al 50% del recuento de plaquetas en un paciente que reciba heparina debe hacer que se sospeche este síndrome. La TIH también se debe sospechar en cualquier paciente que desarrolle un episodio trombótico durante el tratamiento con heparina. Algunos autores han usado el sistema de puntuación 4T para valorar clínicamente la probabilidad de TIH, en oposición a una causa diferente de trombocitopenia. La puntuación 4T utiliza una combinación de reducción del recuento de plaquetas, evolución temporal de dicha reducción, coexistencia de trombosis y otras causas posibles de trombocitopenia, para llegar a la probabilidad clínica de TIH, que es baja, intermedia o alta.

Aunque los pacientes con TIH casi siempre tienen anticuerpos contra el complejo heparina-PF4, estos anticuerpos también están presentes con frecuencia en los pacientes tratados con heparina que no tienen este trastorno (es decir, los que no tienen trombocitopenia ni trombosis). Hay dos categorías generales de análisis de laboratorio para el diagnóstico de TIH: análisis funcionales y análisis inmunológicos (tabla 158-4). Los análisis funcionales determinan si la combinación de heparina y plasma del paciente puede inducir a las plaquetas normales a agregarse o a secretar serotonina; estos análisis tienen una especificidad muy alta, pero una sensibilidad relativamente baja.[8] Los análisis inmunológicos evalúan la presencia en el plasma del paciente de anticuerpos que se unen al complejo heparina-PF4; tienen una sensibilidad muy alta, pero carecen de especificidad. Algunos estudios muestran una buena correlación entre la cantidad

TABLA 158-4 ENSAYOS DE LABORATORIO PARA LA TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA

ANÁLISIS	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)
Análisis funcional (p. ej., análisis de liberación de serotonina)	56-100	> 95
Enzimoinmunoanálisis para PF4/heparina (ELISA)	99	30-70

ELISA, enzimoinmunoanálisis de adsorción ligado a enzimas; PF4, factor plaquetario 4.

de anticuerpos anti-PF4 presente (como la determinada por densidad óptica de un inmunoanálisis basado en ELISA) y la probabilidad de que el paciente tenga una TIH clínicamente significativa. Una *prueba inmunológica negativa* resulta extremadamente útil para descartar este diagnóstico y una *prueba funcional positiva* lo es para confirmar el diagnóstico de TIH. Pueden pasar varios días hasta disponer de los resultados de la prueba. Por eso, en la práctica, estas pruebas de laboratorio solo aportan información confirmatoria. Las decisiones clínicas urgentes no se deberían retrasar hasta disponer de estos resultados. La información más importante que necesita un médico para evaluar a un paciente con sospecha de TIH es conocer la relación temporal entre la trombocitopenia y la exposición a la heparina y el grado de disminución de las plaquetas.

Como las plaquetas se van consumiendo a medida que se activan, la presentación clínica de la TIH es la trombocitopenia. Sin embargo, es infrecuente que la trombocitopenia cause, en realidad, una hemorragia en pacientes con TIH. En realidad, la TIH es un trastorno muy protrombótico. Tanto la trombosis venosa como la arterial son habituales en la TIH. Los pacientes con una TIH que no tienen trombosis en la presentación inicial todavía podrían tener una probabilidad del 20-30% de desarrollar un trombo en el mes siguiente. Sin embargo, la incidencia de complicaciones clínicas relacionadas con la TIH es mayor justo después del diagnóstico. Aún más relevante es que los estudios clínicos indican que únicamente la interrupción de la heparina no suele evitar la trombosis ni el desarrollo de nuevos episodios trombóticos.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Si se sospecha que un paciente padece una TIH, debe suspenderse inmediatamente toda la heparina. Esto incluye las inyecciones subcutáneas de «minidosis» de heparina, los lavados con heparina de las vías intravenosas y la heparina de bajo peso molecular; incluso deben retirarse los catéteres intravenosos recubiertos de heparina. Debe utilizarse una anticoagulación alternativa, como el inhibidor directo de la trombina argatrobán (cap. 70). Aunque no tan estudiados (no aprobados por la FDA), tanto la bivalirudina como el fondaparinux parecen ser alternativas viables. Las pruebas acumuladas también sugieren que los anticoagulantes orales de acción directa (v. tabla 70-6) pueden utilizarse en pacientes con TIH,[9] utilizando dosis similares a las que se utilizan para el tratamiento de una tromboembolia venosa aguda, pero con una dosis más alta administrada al inicio de la terapia (p. ej., rivaroxabán 15 mg dos veces al día con comida durante 21 días y después 20 mg con comida una vez al día). La warfarina tampoco debería emplearse inicialmente en casos de TIH aguda, porque su efecto terapéutico es tardío y se asocia a gangrena venosa de las extremidades. Sin embargo, cuando el recuento de plaquetas se haya normalizado al empezar a resolverse el episodio agudo de TIH, la warfarina puede introducirse lentamente en una dosis de 5 mg o menos al día mientras se sigue utilizando un anticoagulante alternativo como el argatrobán. La dosis de warfarina puede aumentarse gradualmente hasta alcanzar un índice normalizado internacional (INR) de 2 a 3. Si el paciente ha sufrido una trombosis aguda atribuible a su TIH, debe ser tratado durante un mínimo de 3 meses de anticoagulación. Si el paciente presenta trombocitopenia, pero no trombosis, suele administrarse anticoagulación durante 4-6 semanas. Dado que los pacientes rara vez se vuelven profundamente trombocitopénicos como consecuencia de la TIH por sí sola, las transfusiones de plaquetas no suelen ser necesarias y, de hecho, pueden precipitar las complicaciones trombóticas.

Si como profilaxis se utiliza heparina de bajo peso molecular en lugar de heparina no fraccionada, el riesgo de TIH es mucho menor. Sin embargo, las heparinas de bajo peso molecular no deben utilizarse nunca en el tratamiento de la TIH, porque este fármaco puede provocar una reacción cruzada con los anticuerpos patológicos de la TIH.

CORONAVIRUS 2019

La infección por coronavirus 2019 (COVID-19) (caps. 335 a 337) o la vacunación contra el mismo pueden provocar en raras ocasiones una trombocitopenia trombótica inmunitaria causada por anticuerpos activadores de plaquetas contra el factor plaquetario 4.[10,11] Las manifestaciones clínicas son similares a las de la trombocitopenia autoinmunitaria inducida por heparina, con predilección por la trombosis venosa, la embolia pulmonar y la trombosis del seno venoso cerebral.[12] El tratamiento es la anticoagulación, pero actualmente no se conoce con exactitud cuál es el mejor régimen.

SEPSIS

Junto con la exposición a ciertos fármacos, las infecciones bacterianas y virales están entre las causas más frecuentes de trombocitopenia aguda en pacientes hospitalizados. La trombocitopenia aguda puede deberse al depósito de complejos antígeno-anticuerpo en la superficie de las plaquetas a través de un fenómeno de «espectador inocente». Estas plaquetas recubiertas de anticuerpos se eliminan a continuación del sistema circulatorio por macrófagos que expresan receptores de Fc en el bazo. La trombocitopenia asociada a infecciones también puede relacionarse con una CID (tratado en el cap. 161). Cabe destacar que los pacientes infectados por el coronavirus 2 con un síndrome respiratorio agudo grave (cap. 334) suelen tener recuentos de plaquetas normales o elevados a pesar de tener concentraciones altas de dímero D como los pacientes con CID. El tratamiento de la trombocitopenia inducida por la sepsis se dirige a la causa subyacente, junto con transfusiones de plaquetas según esté indicado por la clínica.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNITARIA

DEFINICIÓN

La PTI es un trastorno autoinmunitario causado por autoanticuerpos antiplaquetarios circulantes. Un cuadro similar a la PTI también se puede encontrar en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, como en el lupus eritematoso sistémico (cap. 245); en trastornos linfoproliferativos de bajo grado, como la leucemia linfocítica crónica (cap. 169), y en la infección por el VIH (cap. 359).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Clásicamente se pensaba que la PTI era una enfermedad de mujeres jóvenes. Aunque esta descripción es apropiada para muchos individuos con este trastorno, ahora se aprecia que la PTI puede afectar a pacientes de ambos sexos y a cualquier edad. La PTI es un trastorno crónico y recidivante en la mayoría de los adultos, en marcado contraste con los pacientes pediátricos, que suelen padecer PTI aguda y con mucha menos frecuencia trombocitopenia crónica.

A diferencia de los pacientes con deficiencias de factores de la coagulación que se presentan con hemorragias profundas en los tejidos, las personas con PTI (u otros trastornos de las plaquetas) suelen tener hemorragias mucocutáneas excesivas. Por tanto, el médico debe averiguar si el paciente ha tenido epistaxis, hemorragia gingival, aparición fácil de hematomas, hematuria, melenas o hematoquecia. También se debe preguntar a las pacientes sobre el sangrado vaginal irregular o excesivo. La exploración física debe prestar atención a los signos de hemorragia mucocutánea. Se debe realizar una exploración exhaustiva en busca de petequias (v. fig. 158-2) y equimosis, y signos de hemorragia en la conjuntiva, la retina y el sistema nervioso central.

DIAGNÓSTICO

En los pacientes con una PTI, el hemograma completo suele ser normal, a excepción de la trombocitopenia, y en el frotis de sangre periférica solo llama la atención un número reducido de plaquetas, algunas de las cuales pueden ser más grandes de lo normal. No hay esplenomegalia a menos que la PTI se deba a un trastorno subyacente, como un linfoma, que se asocia por sí mismo a esplenomegalia. No suele ser necesario el estudio de la médula ósea cuando no existen anomalías distintas de la trombocitopenia en el HC y el frotis de sangre periférica. Si se realizan, el aspirado y la biopsia de la médula ósea de pacientes con PTI suelen mostrar cifras normales o elevadas de megacariocitos. Sin embargo, el resto de la médula ósea es normal. Los hallazgos medulares son parecidos a los encontrados en las médulas de pacientes con otros tipos de trombocitopenias destructivas, como la trombocitopenia inducida por fármacos. Los ensayos de anticuerpos antiplaquetarios no son sensibles ni específicos, por lo que no deben realizarse. La PTI debe distinguirse del raro síndrome de trombocitopenia cíclica, en el que el recuento de plaquetas repunta espontáneamente y la hemorragia, incluso en el valor más bajo del recuento de plaquetas, tiende a ser leve.[13]

TRATAMIENTO

Tratamiento de primera línea

El tratamiento inicial de la PTI se guía tanto por los síntomas como por el recuento de plaquetas (tabla 158-5).[14] Los pacientes asintomáticos con recuentos de plaquetas > 30.000/µl pueden ser seguidos sin tratamiento.[15] Si el paciente está sangrando o tiene un recuento de plaquetas < 30.000/µl, tanto la prednisona (1 mg/kg por vía oral al día) como la dexametasona en dosis altas (pulsos de 4 días de 40 mg por vía intravenosa al día cada 28 días durante varios ciclos) son eficaces (tabla 158-6) y unos pocos ensayos muestran mejores resultados con la dexametasona, mientras que otros (incluido el ensayo más grande) no muestran diferencias en las tasas de respuesta a largo plazo.[A1] La prednisona oral tiene la ventaja de permitir titular la dosis en función del recuento de plaquetas. Aunque los corticoesteroides siguen siendo las modalidades terapéuticas de primera línea, el micofenolato mofetilo bajo supervisión experta se perfila como otra opción de primera línea.[A2]

Tratamiento de segunda línea

El rituximab, un anticuerpo monoclonal murino «humanizado» contra el CD20 (un antígeno de los linfocitos B), se utiliza ampliamente en pacientes que no

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 158-5 ¿QUIÉN DEBE RECIBIR TRATAMIENTO PARA LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNITARIA (PTI)?

Las recomendaciones para el tratamiento de pacientes adultos con PTI incluyen las siguientes:

1. El tratamiento debe administrarse a pacientes de diagnóstico reciente si las plaquetas son < 30.000/µl
2. El tratamiento de primera línea debe consistir en un ciclo largo de corticoesteroides. La IgIV debe utilizarse con corticoesteroides cuando es preciso un aumento más rápido del recuento plaquetario. La IgIV o la anti-D (cuando proceda) se emplean como tratamiento de primera línea si los corticoesteroides están contraindicados. Si se utiliza IgIV, la dosis debe ser de 1 g/kg una vez al día durante 2 días consecutivos
3. El tratamiento de segunda línea recomendado en pacientes que no responden o recaen tras el ciclo inicial de corticoesteroides debe ser rituximab o un agonista del receptor de trombopoyetina. La esplenectomía puede considerarse si el tratamiento ha sido necesario durante más de 1 año, ya que puede producir respuestas de por vida en algunos pacientes

IgIV, inmunoglobulina intravenosa.

TABLA 158-6 TRATAMIENTO INICIAL DE LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNITARIA

CORTICOESTEROIDES ORALES

El efecto es dependiente de la dosis (alrededor del 80% de los pacientes responden a 1 mg/kg/día). La toxicidad también aumenta con la dosis y la duración del tratamiento, y los efectos secundarios incluyen intolerancia a la glucosa, inmunodepresión, osteoporosis y cataratas. La recidiva es habitual una vez que el tratamiento se aminora gradualmente y se suspende. Se ha notificado que la dexametasona en dosis altas (40 mg/día durante 4 días) registra una tasa de respuesta inicial superior y, en general, se tolera mejor que la prednisona en dosis de 1 mg/kg/día durante 4 semanas, seguida de reducción gradual como tratamiento de primera línea inicial

INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA

El efecto es más rápido que con la prednisona diaria. Se administra en dosis de 1 g/kg/día durante 2 días consecutivos o 0,4 g/kg/día durante 5 días consecutivos. Las tasas de respuesta son de alrededor del 80% y los efectos suelen durar 2-4 semanas. La toxicidad consiste en cefalea, reacciones alérgicas y, en raras ocasiones, trombosis

INMUNOGLOBULINA ANTI-D

Se administra una dosis de 50 a 75 µg/kg por vía intravenosa y solo debe emplearse en pacientes que tengan un grupo sanguíneo Rh+. Las tasas de respuesta dependen de la dosis, pero pueden acercarse al 75-80%. La hemólisis es una toxicidad común, pero normalmente es leve. En raras ocasiones, la hemólisis puede ser potencialmente mortal y puede asociarse a coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal e infarto de órganos terminales. Suele resultar ineficaz en pacientes en los que la esplenectomía fracasa

TABLA 158-7 TRATAMIENTO DE LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNITARIA REFRACTARIA

PREDNISONA ORAL

El efecto es dependiente de la dosis y desaparece rápidamente después de interrumpir la medicación. Algunos pacientes pueden mantenerse con una dosis diaria muy baja y tolerable (p. ej., 5 mg). El uso prolongado se asocia a infecciones, diabetes, osteoporosis, necrosis avascular, aumento de peso y cataratas

DEXAMETASONA ORAL

Se administran dosis de 40 mg/día durante 4 días consecutivos, que se repiten cada 2-4 semanas durante varios meses. Se han publicado tasas de respuesta mantenidas del 29-42%, aunque en general se cree que estas tasas de respuesta son inferiores. La toxicidad es similar a la de la prednisona oral

ESPLENECTOMÍA

Se observan respuestas significativas y duraderas (a veces para toda la vida) en el 65-70% de los pacientes que se someten a este procedimiento. Se observan beneficios más modestos en otro 10-15% de los pacientes. No hay forma útil de predecir quién responderá. La esplenectomía se asocia a morbilidad quirúrgica y cierta mortalidad (≈1-2%). Produce inmunodepresión de por vida frente a los microorganismos encapsulados y grampositivos. La esplenectomía también se asocia a un pequeño riesgo de trombosis a largo plazo

RITUXIMAB

Se administra a una dosis de 375 mg/m^2/semana por vía intravenosa durante un total de 4 semanas. Se observan respuestas significativas hasta en el 60% de los pacientes, y estas respuestas suelen durar meses. La toxicidad incluye la reactivación de la hepatitis B, inmunodepresión y, en raras ocasiones, leucoencefalopatía multifocal progresiva

AGONISTAS DEL RECEPTOR DE TROMBOPOYETINA

Se administran diariamente (eltrombopag y avatrombopag) o semanalmente (romiplostim). Es habitual que el efecto se inicie a las 2 o 3 semanas y desaparezca poco después de la suspensión de la medicación. No obstante, se ha demostrado una eficacia sostenida a largo plazo durante su uso. La toxicidad por el uso a largo plazo no se conoce bien, pero puede incluir trombosis excesiva y fibrosis de médula ósea

responden al tratamiento de primera línea. Se observan tasas de respuesta completa aproximadamente en el 40% de los pacientes y tasas de respuesta significativa con recuentos de plaquetas superiores a 50.000/µl aproximadamente en el 60% de los pacientes. La combinación de rituximab (375 mg/m^2 por vía intravenosa semanalmente durante 4 semanas) más dexametasona (40 mg al día por vía oral durante 4 días) puede inducir mayores tasas de respuesta y un mayor tiempo hasta la recaída que la dexametasona sola.[16] Sin embargo, el riesgo de acontecimientos adversos de grado 3 a 4 aumenta cuando el rituximab se combina con dexametasona. Dado que el efecto del rituximab suele requerir 3 semanas o más, debe utilizarse inicialmente otro tratamiento (como los corticoesteroides) si el paciente muestra una trombocitopenia importante.

Se han desarrollado péptidos que se unen al receptor de la trombopoyetina (TPO) y lo activan; estos agentes se denominan agonistas del receptor de la TPO o agentes estimulantes de la trombopoyesis. Como estos fármacos recombinantes tienen poca semejanza estructural con la TPO nativa, no desencadenan la producción de anticuerpos anti-TPO autoinmunitarios. La FDA ha aprobado dos de estos fármacos y varios más se están utilizando en otros países.

El romiplostim es un agonista del receptor de la TPO compuesto por varias copias de un péptido de unión al receptor empalmado en un anticuerpo recombinante; compite con la TPO endógena por la unión al receptor de la TPO y activa el receptor como lo haría la TPO[A3] endógena. La dosis inicial suele ser 2-3 µg/kg por vía subcutánea semanalmente y luego se aumenta lentamente a 10 µg/kg por semana si es necesario. El eltrombopag[A4] y el avatrombopag también activan el receptor de la TPO y mejoran la trombocitopenia, y tienen la ventaja de administrarse por vía oral. El eltrombopag se inicia con 50 mg por vía oral al día (25 mg una vez al día en individuos con insuficiencia hepática o de ascendencia asiática oriental), mientras que el avatrombopag se inicia con 20 mg por vía oral al día. El romiplostim administrado por vía subcutánea, el eltrombopag administrado por vía oral y el avatrombopag administrado por vía oral consiguen aumentar el recuento de plaquetas aproximadamente en un 70-90% de los pacientes con PTI.[A5] Sorprendentemente, estos fármacos también pueden aumentar el recuento de plaquetas de los pacientes cuya PTI es refractaria a otras modalidades de tratamiento, incluida la esplenectomía. Sin embargo, se han descrito efectos adversos, como fibrosis de la médula ósea y tromboembolia. Por desgracia, los efectos de estos fármacos desaparecen poco después de su interrupción.

El fostamatinib, que es un inhibidor oral de la cinasa Syk (dosificado a 100 mg dos veces al día, aumentando a 150 mg dos veces al día si el recuento de plaquetas se mantiene por debajo de 50.000/ml tras 4 semanas de tratamiento), puede ser útil en pacientes que no han respondido a otros múltiples tratamientos.[A6] Consigue una tasa de respuesta inicial del 40 al 45% y una tasa de respuesta estable del 18% con terapia continua en pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica tratados previamente. Los efectos secundarios incluyen diarrea, náuseas, hipertensión y neutropenia.[17]

PTI refractaria

Los pacientes refractarios pueden requerir medicación inmunosupresora o esplenectomía (tabla 158-7). Las opciones inmunosupresoras incluyen agentes inmunomoduladores, como la inmunoglobulina intravenosa (IgIV), la inmunoglobulina anti-Rh (anti-D), la ciclofosfamida, la azatioprina, la ciclosporina, el micofenolato mofetilo, la dapsona, el interferón y el etanercept.[18]

La esplenectomía puede proporcionar una respuesta completa duradera aproximadamente en el 66-70% de los pacientes.[19,20] Cerca de la mitad de los pacientes restantes que no tienen recuentos normales de plaquetas después de la esplenectomía logran una respuesta parcial, que es significativa desde el punto de vista clínico. Por desgracia, en el 10-15% de los pacientes la esplenectomía no es beneficiosa. No existe ninguna prueba para predecir si un paciente concreto responderá a este tratamiento, aunque los pacientes que responden inicialmente a los esteroides y los más jóvenes suelen tener un mejor resultado. Debe tenerse en cuenta que la esplenectomía se asocia a pequeños riesgos a largo plazo tanto de infecciones como de trombosis (cap. 154).

Los pacientes que presenten una PTI con trombocitopenia grave (< 5.000/µl) o hemorragia interna deben ser tratados rápidamente tanto con dosis altas de corticoesteroides de pulso como con IgIV. Se puede administrar una transfusión de plaquetas junto con IgIV para las hemorragias críticas.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA

DEFINICIÓN

La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una trombocitopenia consuntiva asociada a una anemia hemolítica mecánica.[21] La péntada clásica de síntomas (trombocitopenia, anemia, fiebre, problemas neurológicos y anomalías renales) solo está presente

al completo en menos del 10% de los pacientes. En la actualidad, muchos de ellos solo tienen anemia hemolítica y trombocitopenia. Una buena definición de trabajo para este diagnóstico es la de trombocitopenia junto con anemia hemolítica microangiopática, no asociada a insuficiencia renal aguda en la presentación, coagulación intravascular diseminada o cualquier otra causa aparente. La escasa especificidad de las características clínicas de esta enfermedad y las anomalías analíticas inespecíficas han hecho que, históricamente, la PTT haya sido difícil de diagnosticar, si bien la situación ha mejorado con la disponibilidad de la prueba de ADAMTS13. Antes, los pacientes con PTT no tratada tenían una mortalidad del 90% en un plazo de 3 meses. Con el tratamiento moderno, los pacientes con PTT tienen una mortalidad de alrededor del 10-20%.

BIOPATOLOGÍA

Las células endoteliales vasculares secretan normalmente el factor de von Willebrand (FvW) (cap. 159), que está compuesto por una amplia gama de tamaños de multímeros, incluidos los llamados «multímeros ultralargos». Estas últimas formas se unen muy fuertemente a las plaquetas incluso con fuerzas de cizallamiento bajas y, por lo tanto, pueden crear agregados plaquetarios en la circulación que podrían formar trombos oclusivos microvasculares, un resultado indeseable del FvW que circula con multímeros ultralargos. No obstante, una metaloproteinasa definida como ADAMTS13 (motivo de tipo 1 parecido a la desintegrina y metaloproteasa con trombospondina, miembro 13) también está presente normalmente y actúa para escindir los multímeros ultragrandes del FvW, previniendo la formación de oclusiones microvasculares por agregados plaquetarios.[22] Muchos pacientes con PTT de inicio en la edad adulta tienen un anticuerpo contra ADAMTS13 que causa una deficiencia adquirida de la enzima, lo que permite la circulación de multímeros de FvW ultragrandes trombógenos. Ocasionales pacientes con PTT hereditaria y recidivante (síndrome de Upshaw-Schulman) tienen deficiencia congénita de ADAMTS13.[23] La deficiencia hereditaria o adquirida de ADAMTS13 provoca la acumulación de multímeros ultragrandes del factor de von Willebrand en el plasma, lo que causa la activación de plaquetas y la trombosis microvascular característica de la PTT (fig. 158-4).

Característicamente, las oclusiones trombóticas se producen en pequeñas arteriolas y capilares terminales, y se componen principalmente de plaquetas y factor de von Willebrand dentro de la luz vascular dañada. A diferencia de la patología habitualmente observada en los coágulos de sangre típicos, las oclusiones presentes en los pacientes con PTT contienen muy poca fibrina y se conocen como trombos hialinos.

Los análisis clínicos para determinar la actividad enzimática de ADAMTS13 son útiles para el diagnóstico de la PTT. Sin embargo, numerosos pacientes pueden tener una deficiencia parcial de ADAMTS13 sin presentar PTT, por lo que la magnitud absoluta de esa deficiencia es importante. Las concentraciones de ADAMTS13 inferiores al 10% de lo normal son altamente indicativas de PTT, mientras que las superiores al 30% son fuertemente contrarias a este diagnóstico. Las comprendidas entre el 10 y el 30% no son muy útiles.

Se han publicado casos de pacientes que desarrollaron PTT poco después de tomar un fármaco antiagregante de la clase tienopiridina. Por ejemplo, el clopidogrel puede inducir una PTT, pero su incidencia es rara, aproximadamente 1 de cada 250.000. Debido a que la incidencia de PTT en la población general es de alrededor de 1/100.000, es difícil determinar si existe un riesgo significativo de PTT en pacientes que toman clopidogrel. El derivado de la tienopiridina, prasugrel, también ha sido implicado en raras ocasiones como causante de PTT. A algunos pacientes se les ha diagnosticado una PTT atribuida a medicamentos que lesionan directamente el endotelio vascular (como la ciclosporina o el tacrolimús). La mayoría de estos pacientes no tienen PTT, sino un trastorno relacionado, el SUH (descrito más adelante en este capítulo).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En la PTT, en ocasiones, los pacientes pueden tener síntomas de hemorragia mucocutánea excesiva, pero también se podrían presentar con signos de un episodio trombótico (como flebitis, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).[24] Algunos pacientes refieren dolor abdominal, que se atribuye a isquemia intestinal. Los signos de la enfermedad del sistema nervioso central, como somnolencia e incluso coma, también pueden estar presentes cuando debuta la enfermedad.

Las dos características principales de este trastorno son la anemia hemolítica microangiopática y la trombocitopenia.[25] La anemia hemolítica microangiopática es una anemia hemolítica no mediada por mecanismos inmunitarios y se debe a la fragmentación de los eritrocitos (cap. 146). Los pacientes con este trastorno tienen hallazgos de laboratorio típicos de la anemia hemolítica, con concentración elevada de lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubina indirecta elevada, haptoglobina disminuida y aumento del recuento de reticulocitos. El examen del frotis de sangre periférica (cap. 143) muestra eritrocitos desgarrados o fragmentados (esquistocitos) y, con frecuencia, también células precursoras tempranas de eritrocitos (eritrocitos nucleados). La trombocitopenia puede ser leve si la enfermedad se diagnostica en una etapa temprana, pero los casos avanzados de PTT pueden tener un recuento de plaquetas inferior a 10.000/µl. A diferencia de la mayoría de los pacientes con trombocitopenia típica, que tienden a sangrar de manera excesiva, los pacientes con PTT tienen pocas complicaciones hemorrágicas. En su lugar, muestran una tendencia marcada a la trombosis. De hecho, una complicación trombótica en un paciente trombocitopénico es una pista importante que señala a la PTT como causa de la trombocitopenia (v. tabla 158-1). Si no se realiza una plasmaféresis, la PTT suele progresar y causar enfermedad renal, síntomas neurológicos y fiebre. Dado que actualmente la PTT suele diagnosticarse en sus primeras fases, los pacientes solo suelen presentar hemólisis microangiopática y trombocitopenia.

TRATAMIENTO

El inicio precoz del recambio plasmático (plasmaféresis con reemplazo del plasma) reduce la mortalidad asociada a la PTT del 90% a alrededor del 15%.[26] El mecanismo de este beneficio se debe en parte a la sustitución de ADAMTS13. Un ensayo clínico aleatorizado demostró que la plasmaféresis es más beneficiosa que la infusión de plasma para el tratamiento de la PTT. Esto implica que parte del beneficio de la plasmaféresis es atribuible a la eliminación de una sustancia patológica del plasma del paciente. Suponiendo que la patogenia de la mayoría de las formas adquiridas de PTT sea la inhibición de ADAMTS13 mediada por anticuerpos, el recambio plasmático tiene dos ventajas. En primer lugar, ayuda a eliminar el anticuerpo patógeno a partir del plasma. En segundo lugar, la infusión de plasma normal al paciente durante la plasmaféresis repone la deficiencia de ADAMTS13.

Dado que los pacientes con PTT pueden desarrollar episodios trombóticos repentinos (como infarto de miocardio y accidente cardiovascular) y deteriorarse con rapidez, es prudente iniciar la plasmaféresis lo antes posible. Dada la morbilidad y la mortalidad de la PTT no tratada, y dado el riesgo relativamente bajo de la administración de plasmaféresis, este tratamiento debe iniciarse incluso cuando el diagnóstico no sea seguro y sin esperar a los resultados de las pruebas de ADAMTS13. La plasmaféresis no es beneficiosa en niños con SUH inducido por toxina Shiga o en pacientes que desarrollan un SUH tras su exposición a fármacos tóxicos para el endotelio, como la quimioterapia o los inhibidores de la calcineurina (p. ej., ciclosporina o tacrolimús).

El recambio plasmático se realiza para reemplazar una volemia entera. Una persona de tamaño medio requiere 20-30 unidades de plasma fresco congelado

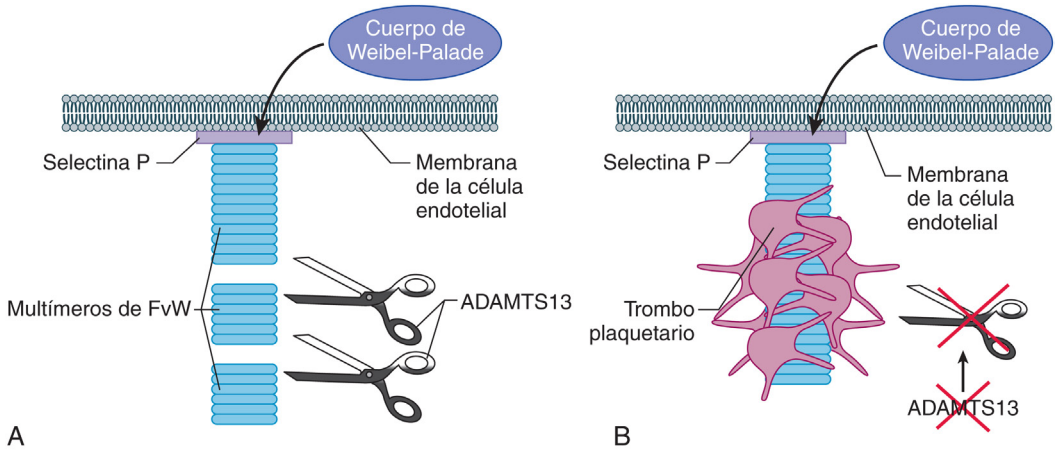

FIGURA 158-4. Fisiopatología de la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT). A. El factor de von Willebrand (FvW) se sintetiza en las células endoteliales y se almacena en los cuerpos de Weibel-Palade. El FvW se ensambla en multímeros ultragrandes que se escinden una vez que se liberan al torrente sanguíneo por la proteasa ADAMTS13. Los multímeros más pequeños resultantes del FvW solo se unen a las plaquetas para participar en la hemostasia normal. **B.** La mayoría de los pacientes con PTT tienen una deficiencia grave de ADAMTS13 (menos del 10% de lo normal). Esto hace que se acumulen multímeros ultragrandes de FvW en la circulación, lo que favorece la adhesión excesiva de las plaquetas. La consecuencia es la formación de grandes tapones compuestos de FvW y plaquetas que pueden provocar oclusiones vasculares.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

para cada sesión de plasmaféresis. El tratamiento se administra a diario y los pacientes se monitorizan para detectar signos de mejora de la trombocitopenia, la hemólisis, los síntomas neurológicos, la fiebre y la enfermedad renal. Las pruebas de laboratorio diarias adecuadas para el seguimiento del paciente son hemograma completo, LDH, recuento de reticulocitos y creatinina. Una vez que la trombocitopenia y la hemólisis se han corregido durante unos días, la plasmaféresis diaria puede interrumpirse o continuarse en días alternos varios días más. La mayoría de los pacientes con PTT empiezan a responder en un plazo de entre 3 y 5 días. La duración típica del tratamiento es de 1-2 semanas, aunque algunos pacientes requieren un tratamiento mucho más prolongado de este período habitual.

Suele iniciarse un glucocorticoide al comienzo del tratamiento para disminuir la producción de anticuerpos anti-ADAMTS13. Normalmente se administra prednisona 1 mg/kg al día, aunque algunos clínicos prefieren empezar con metilprednisolona 1.000 mg al día durante 3 días antes de iniciar la prednisona.

El caplacizumab es una inmunoglobulina antifactor de von Willebrand con un único dominio variable, que inhibe la interacción entre los multímeros de factor de von Willebrand ultragrandes y las plaquetas. Dos ensayos aleatorizados de pacientes con PTT mostraron que el caplacizumab (10 mg s.c. diarios), durante la plasmaféresis, y a lo largo de un período de 30 días a continuación, aceleraba la resolución del episodio agudo de PTT y reducía el criterio de valoración compuesto de muerte relacionada con PTT, PTT recidivante o un episodio tromboembólico.[A7,A8] Aunque el caplacizumab puede acortar ligeramente el número de días de los intercambios de plasma,[27] el elevadísimo coste del fármaco ha planteado dudas sobre su rentabilidad[28] y sugiere que se considere mejor en pacientes que presenten síntomas neurológicos o cardíacos y en los que se necesite una respuesta muy rápida para evitar un daño catastrófico inminente a estos órganos vitales.

La inmunosupresión adicional con rituximab puede ser beneficiosa, pero este fármaco no disminuye la producción de anticuerpos durante semanas o meses tras su administración. Si el rituximab tiene algún beneficio en el tratamiento de la PTT, probablemente sea solo para minimizar la incidencia de recaídas tardías.

Aproximadamente entre un tercio y hasta la mitad de los pacientes recaen tras la interrupción de la plasmaféresis. Estos pacientes requieren un reinicio del intercambio de plasma, así como la administración de rituximab si no se ha administrado ya.

La plasmaféresis puede dar lugar a complicaciones graves, que suelen deberse al uso de un catéter venoso central. La hipotensión, la bacteriemia, la hemorragia y la trombosis son algunas de las complicaciones potencialmente mortales más frecuentes del tratamiento con plasmaféresis. Dos complicaciones específicas merecen atención. En primer lugar, los pacientes que reciben inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina son susceptibles de desarrollar una hipotensión inducida por plasmaféresis. Esto se debe a la interferencia de estos fármacos con el catabolismo de la bradicinina. En segundo lugar, un paciente que desarrolla trombocitopenia recidivante y fiebre tras llevar varios días o 1 semana de tratamiento tal vez no presente un agravamiento de la PTT, sino una sepsis inducida por el catéter central. Por consiguiente, debe iniciarse una investigación exhaustiva de la infección en los pacientes que parezcan tener una recidiva precoz.

SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO

DEFINICIÓN

El SUH es otra de las causas de la anemia hemolítica microangiopática y puede ser difícil distinguirlo de la PTT.[29] Cuando la insuficiencia renal aguda es predominante y no hay síntomas neurológicos, muchos médicos consideran que el síndrome es un SUH, en lugar de una PTT. A diferencia de la PTT, el SUH no se debe a una deficiencia de ADAMTS13. En cambio, el SUH probablemente está producido por daño de las células endoteliales, causante de trombosis en los vasos sanguíneos pequeños y fragmentación de los eritrocitos cuando pasan por los coágulos.

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hay tres causas principales de SUH. La primera causa, y la más común, del SUH es una infección por *E. coli* productora de toxina Shiga. Esta forma «típica» de SUH se produce pocos días después de un síndrome de diarrea sanguinolenta causado por *E. coli* toxígena (normalmente de los serotipos O157:H7 u O104:H4). La toxina Shiga se une al endotelio glomerular, dañándolo y dando lugar a formación de un trombo localizado, cizallamiento de eritrocitos e insuficiencia renal.

El siguiente tipo más común de SUH se da en pacientes que han heredado una desregulación de la cascada alternativa del complemento (cap. 37), lo que ahora se denomina SUH mediado por el complemento (pero que antes se denominaba SUH atípico). Las mutaciones genéticas mejor descritas inducen una deficiencia de factor H, que es una proteasa reguladora del complemento. Las mutaciones inductoras del SUH en otros componentes de la regulación del complemento incluyen las encontradas en el C3, el factor B, el CD46 y el factor I. En el SUH mediado por el complemento, este se activa en las células endoteliales. Con frecuencia, una infección de las vías respiratorias superiores precederá al episodio de anemia hemolítica microangiopática. Sin embargo, a diferencia del SUH típico que es inducido por una infección, la infección solo es un desencadenante del SUH mediado por el complemento en un huésped genéticamente susceptible.

La variedad menos común del SUH es el SUH secundario. Suele estar causada por fármacos u otras afecciones médicas que favorecen directa o indirectamente el daño de las células endoteliales. Varios fármacos también pueden inducir el SUH dañando directamente las células endoteliales. Entre ellos se encuentran los inhibidores de la calcineurina, como el tacrolimús y la ciclosporina; en ocasiones, la reducción de la dosis de estos fármacos puede revertir la anemia hemolítica microangiopática. Los fármacos citotóxicos, como la mitomicina C, el cisplatino y la bleomicina, también pueden inducir SUH al lesionar directamente las células endoteliales. El SUH secundario también puede ser inducido por varias enfermedades autoinmunitarias, cáncer o embarazo.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

La reducción de la propagación de *E. coli* productora de toxina Shiga es fundamental, porque los antibióticos y los antiespasmódicos no disminuyen el riesgo de desarrollar síntomas de SUH. A diferencia de la PTT, hay poca evidencia de que la plasmaféresis sea beneficiosa en estos casos. La evolución clínica y el pronóstico del SUH inducido por *E. coli* O104:H4 son parecidos a los encontrados en el SUH inducido por O157:H7 más frecuente. Parece que el tratamiento antibiótico agresivo reduce las convulsiones y las muertes. Sin embargo, no parece que la plasmaféresis ni los glucocorticoides sean útiles en el SUH típico o secundario. La infusión de plasma o plasmaféresis es incierta en el tratamiento de las formas de SUH que están causadas por la desregulación del complemento. Los pacientes con SUH mediado por el complemento responden mejor al eculizumab o al ravulizumab, que actúan inhibiendo la cascada terminal del complemento.

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

La coagulación intravascular diseminada, que es una condición patológica que agota los componentes del sistema de coagulación, incluidas las plaquetas, se trata en detalle en el capítulo 161.

TROMBOCITOPENIA DURANTE EL EMBARAZO

La trombocitopenia se produce aproximadamente en el 10% de las mujeres embarazadas.[30] Puede deberse a una variante normal del embarazo (trombocitopenia gestacional), una afección específica del embarazo (preeclampsia y síndrome HELLP [hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas]) o una enfermedad agravada por el embarazo (PTI, vasculitis, PTT). La trombocitopenia se produce aproximadamente en el 7-10% de los embarazos, y alrededor del 75% de estos casos se deben a trombocitopenia gestacional, del 15 al 20% son secundarios a trastornos hipertensivos, del 3 al 4% se deben a un proceso inmunitario y el 1-2% restante son raras trombocitopenias constitucionales, infecciones y neoplasias malignas. El pronóstico y el tratamiento varían en gran medida dependiendo de la causa subyacente.

Trombocitopenia gestacional

La trombocitopenia gestacional (trombocitopenia benigna del embarazo) es una trombocitopenia leve y asintomática que suele producirse al final del embarazo. Se produce predominantemente por hemodilución a partir de un volumen de plasma expandido, aunque es posible que también exista un componente de aumento de la eliminación de plaquetas. La trombocitopenia gestacional no está asociada a trombocitopenia fetal y su forma de trombocitopenia materna se resuelve espontáneamente después del parto. Aparte de la trombocitopenia en embarazos anteriores, las mujeres con trombocitopenia gestacional no tienen antecedentes de un recuento bajo de plaquetas. Esta ausencia de trombocitopenia anterior ayuda a distinguir la trombocitopenia gestacional de la PTI. Además, a diferencia de lo que sucede en otras causas de trombocitopenia materna, la trombocitopenia gestacional no se produce antes de la mitad del segundo trimestre, generalmente no hace que las plaquetas disminuyan por debajo de 100.000/µl y casi nunca ese descenso es inferior a 75.000/µl. Por consiguiente, no suele ser necesario modificar la atención obstétrica estándar en pacientes con trombocitopenia gestacional.

Preeclampsia

La preeclampsia causa proteinuria e hipertensión durante las últimas etapas del embarazo (cap. 221). En una minoría de mujeres con preeclampsia, el cuadro progresa a la aparición de crisis comiciales, lo que se denomina *eclampsia*. Alrededor del 50% de las mujeres con preeclampsia tienen trombocitopenia. Los recuentos de plaquetas suelen ser superiores a 100.000/µl y, normalmente, no inferiores a 50.000/µl, salvo que exista una razón coexistente. En algunos casos se registra una forma inusualmente grave de preeclampsia llamada síndrome HELLP, asociado a trombocitopenia más significativa, anemia hemolítica microangiopática y pruebas de función hepática marcadamente elevadas. Se piensa que la preeclampsia y el síndrome HELLP aparecen como consecuencia de un factor producido en la placenta, porque estos síndromes se suelen resolver de forma rápida y espontánea tras el parto. No obstante, el síndrome también se presenta en el posparto. Si estos síndromes no se resuelven de forma espontánea

en 3 días, se deben considerar diagnósticos alternativos, como PTI, PTT o CID. Por consiguiente, se recomienda la extracción inmediata del niño, si es posible, porque el proceso microangiopático se detiene poco después. Si no se observa mejoría al tercer día posparto y se han excluido otras causas, como la CID, se recomienda el tratamiento estándar para la PTT, incluido el recambio plasmático.

Trombocitopenia inmunitaria

PTI

Aunque es una causa sensiblemente menos frecuente de trombocitopenia en una embarazada que la trombocitopenia gestacional o la preeclampsia, la trombocitopenia inmunomediada, en particular la PTI, es la razón más frecuente de un recuento plaquetario materno inferior a 50.000/µl. Salvo en lo que respecta a la magnitud de la trombocitopenia, no hay pruebas de laboratorio que diferencien la PTI de la trombocitopenia gestacional. La mayoría de las pacientes con PTI o vasculitis durante el embarazo tienen antecedentes de trombocitopenia antes de él. No obstante, el embarazo puede agudizar, o incluso enmascarar, trastornos autoinmunitarios previamente no reconocidos, como la PTI. Los anticuerpos IgG antiplaquetarios que causan esta enfermedad en la madre pueden atravesar la placenta y provocar trombocitopenia en el feto. Es importante destacar que el recuento de plaquetas en el feto no se correlaciona bien con el recuento de plaquetas de la madre, y los intentos de tomar muestras de sangre fetal para controlar el recuento de plaquetas se asocian a un riesgo significativo.

Como la mayoría de los niños nacidos de mujeres con PTI tienen un recuento de plaquetas lo suficientemente alto para que el parto se desarrolle con éxito, el tratamiento de la PTI se centra en mantener un recuento de plaquetas materno aceptable para la seguridad de la madre. En las primeras etapas del embarazo, y para el parto vaginal, un recuento de plaquetas por encima de 30.000/µl se considera seguro (aunque para la anestesia neuroaxial se recomienda un recuento superior a 80.000/µl). Un recuento por encima de 50.000/µl es aceptable para el parto por cesárea. Ello puede lograrse mediante el uso de glucocorticoides orales y, si es necesario, mediante la administración de IgIV. El rituximab no es teratógeno, pero puede producir una linfopenia prolongada en la madre y el recién nacido. Aunque hay informes de casos sobre el uso de romiplostim durante el embarazo, no se conoce la seguridad de los fármacos estimulantes de la trombopoyesis durante el embarazo. La esplenectomía rara vez es necesaria y, durante el primer trimestre, implica riesgo de aborto. Esta operación es técnicamente difícil durante las últimas etapas del embarazo, debido al crecimiento uterino.

PTT

El diagnóstico de PTT durante el embarazo puede ser difícil, dado que muchos de los síntomas son idénticos a los de la preeclampsia. Si los síntomas aparecen durante las primeras etapas del embarazo, cuando la preeclampsia es improbable, el diagnóstico de la PTT es más seguro. La presencia de hiperuricemia, hipoproteinemia, elevación de las transaminasas hepáticas y bilirrubina directa sugiere más una preeclampsia. La ausencia de anomalías de la función hepática importantes y la presencia de un recuento plaquetario inferior a 20.000/µl o de síntomas neurológicos avalan el diagnóstico de PTT. Una concentración muy baja (< 10%) de ADAMTS13 también apoya el diagnóstico de PTT, pero los resultados de esta prueba pueden tardar algún tiempo.

PÚRPURA POSTRANSFUSIONAL Y TROMBOCITOPENIA ALOINMUNITARIA NEONATAL

La trombocitopenia postransfusional se debe a la sensibilización a aloantígenos plaquetarios, como PlA1 (HPA-1a).[31] Estos anticuerpos aloinmunitarios pueden causar trombocitopenia importante alrededor de 1 semana después de una transfusión de sangre (púrpura postransfusional [PPT]). La PPT a menudo es inducida por exposición a la pequeña cantidad de plaquetas que contaminan la mayoría de las transfusiones de eritrocitos. Puede tratarse con IgIV o plasmaféresis. Un anticuerpo aloinmunitario similar producido por una embarazada puede causar trombocitopenia en el feto (trombocitopenia aloinmunitaria neonatal [TAIN]). En esta afección, la propia madre no se ve afectada, pero el neonato puede presentar trombocitopenia grave y hemorragias. La trombocitopenia aloinmunitaria neonatal se trata con la transfusión de plaquetas derivadas de un donante PlA1 negativo (lo más conveniente, la madre del recién nacido). También se han utilizado corticoesteroides e IgIV.

VASCULITIS

Las enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico (cap. 245), la artritis reumatoide (cap. 243) y otras formas de vasculitis, también pueden causar trombocitopenia. Esta causa suele ser un proceso similar a la PTI que se produce en pacientes con tendencia al desarrollo de autoanticuerpos. El tratamiento de estos pacientes es la inmunodepresión, igual que el de otros pacientes con PTI. Algunos pacientes con una vasculitis activa e inflamación endotelial consumen plaquetas circulantes, porque inducen su adhesión a la pared vascular lesionada. Esto ocasiona un cuadro clínico difícil de distinguir del de la PTT sin un diagnóstico tisular que documente la vasculitis o una concentración muy baja (< 10%) de ADAMTS13. Dada la dificultad para distinguir la PTT de un brote de vasculitis, estos pacientes suelen ser tratados tanto con plasmaféresis como con inmunodepresión.

TROMBOCITOPENIA DILUCIONAL

La trombocitopenia no suele ocurrir después de una pérdida de sangre, lo que puede deberse, en parte, a la liberación de las plaquetas del compartimento esplénico. En ocasiones, se produce una trombocitopenia después de una hemorragia masiva. Sin embargo, esto es así solo cuando es lo suficientemente grave para exigir el reemplazo de 1,5-2 veces el volumen total de sangre, lo que suele requerir la transfusión de al menos 15-20 unidades de concentrados de eritrocitos en un período corto de tiempo. Incluso en estas circunstancias, la trombocitopenia normalmente solo es leve o moderada. Por tanto, el médico debe permanecer alerta ante las otras causas de trombocitopenia (p. ej., CID debida a hipotensión y shock inducidos por la hemorragia). Cuando está indicado, la trombocitopenia dilucional puede corregirse fácilmente con transfusiones de plaquetas.

TROMBOCITOPENIAS CONGÉNITAS

La trombocitopenia congénita puede deberse a un defecto hereditario que afecta a la producción de plaquetas o a su supervivencia. La mejora del acceso a las pruebas genéticas ha demostrado que la trombocitopenia hereditaria es mucho más frecuente de lo que antes se pensaba. Mutaciones presentes en al menos 32 genes pueden provocarla. Estos trastornos son autosómicos dominantes (anomalía de May-Hegglin y síndrome de Sebastian), autosómicos recesivos (enfermedad de Bernard-Soulier, anemia de Fanconi, síndrome de las plaquetas grises, síndromes de la ausencia de radio y de Paris-Trousseau) o ligados al cromosoma X (síndrome de Wiskott-Aldrich, relacionado con GATA1 y relacionado con FLNA). Muchos de estos trastornos se asocian a otras anomalías, además de la trombocitopenia, como insuficiencia renal, cataratas, sordera y predisposición a insuficiencia de médula ósea o a neoplasias malignas hematológicas. Se debe sospechar una causa congénita de trombocitopenia en un paciente con trombocitopenia moderada de larga duración considerada una PTI resistente al tratamiento. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con trombocitopenia crónica limítrofe y recuentos plaquetarios superiores a 100.000/µl siguen teniendo recuentos plaquetarios estables una década después[32] y es probable que muchos sean valores atípicos en el rango inferior de los recuentos plaquetarios fisiológicos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Mithoowani S, Gregory-Miller K, Goy J, et al. High-dose dexamethasone compared with prednisone for previously untreated primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2016;3:e489-96.

A2. Bradbury CA, Pell J, Hill Q, et al. Mycophenolate mofetil for first-line treatment of immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2021;385:885-95.

A3. Yang R, Lin L, Yao H, et al. Therapeutic options for adult patients with previously treated immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Hematology*. 2019;24:290-9.

A4. Elgebaly AS, Ashal GE, Elfil M, et al. Tolerability and efficacy of eltrombopag in chronic immune thrombocytopenia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23:928-37.

A5. Zhang J, Liang Y, Ai Y, et al. Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: a systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis. *PLoS ONE*. 2018;13 e0198504.

A6. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol*. 2018;93:921-30.

A7. Peyvandi F, Scully M. Kremer Hovinga JA et al Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2016;374:511-22.

A8. Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, et al. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2019;380:335-46.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Newland A, Bentley R, Jakubowska A, et al. A systematic literature review on the use of platelet transfusions in patients with thrombocytopenia. *Hematology*. 2019;24:679-719.
2. Estcourt LJ, Malouf R, Hopewell S, et al. Use of platelet transfusions prior to lumbar punctures or epidural anaesthesia for the prevention of complications in people with thrombocytopenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4 CD011980.
3. Triulzi DJ. How well do platelets prevent bleeding? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020:518-22.
4. Bakchoul T, Marini I. Drug-associated thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018:576-83.
5. Marini I, Uzun G, Jamal K, et al. Treatment of drug-induced immune thrombocytopenias. *Haematologica*. 2022;107:1264-77.
6. Shen YM, Wolfe H, Barman S. Evaluating thrombocytopenia during heparin therapy. *JAMA*. 2018;319:497-8.
7. Arepally GM, Padmanahaban A. Heparin-induced thrombocytopenia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41:141-52.
8. East JM, Cserti-Gazdewich CM, Granton JT. Heparin-induced thrombocytopenia in the critically ill patient. *Chest*. 2018;154:678-90.
9. Nasiripour S, Saif M, Farasatinasab M, et al. Dabigatran as a treatment option for heparin-induced thrombocytopenia. *J Clin Pharmacol*. 2019;59:107-11.
10. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384:2092-101.
11. Abrams CS, Barnes GD. SARS-CoV-2 vaccination-induced thrombotic thrombocytopenia: a rare but serious immunologic complication. *Annu Rev Med*. 2023;74:65-74.
12. See I, Su JR, Lale A, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA*. 2021;325:2448-56.
13. Kyrle PA, Eichinger S. How I manage cyclic thrombocytopenia. *Blood*. 2021;137:178-84.
14. Kochhar M, Neunert C. Immune thrombocytopenia: a review of upfront treatment strategies. *Blood Rev*. 2021;49:100822.
15. Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2019;381:945-55.
16. Neunert CE, Terrell DR, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3:3829-66.
17. Connell NT, Berliner N. Fostamatinib for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Blood*. 2019;133:2027-30.
18. Miltiadous O, Hou M, Bussel JB. Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment. *Blood*. 2020;135:472-90.
19. Rodeghiero F. A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP. *Br J Haematol*. 2018;181:183-95.
20. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood*. 2018;131:1172-82.
21. Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathophysiology, diagnosis, and management. *J Clin Med*. 2021;10:536-59.
22. Chiasakul T, Cuker A. Clinical and laboratory diagnosis of TTP: an integrated approach. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;1:530-8.
23. Markham-Lee Z, Morgan NV, Emsley J. Inherited ADAMTS13 mutations associated with thrombotic thrombocytopenic purpura: a short review and update. *Platelets*. 2023;34:2138306.
24. Tarasco E, Bütikofer L, Friedman KD, et al. Annual incidence and severity of acute episodes in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2021;137:3563-75.
25. Spring J, Munshi L. Hematology emergencies in critically ill adults: benign hematology. *Chest*. 2022;161:1285-96.
26. Mingot Castellano ME, Pascual Izquierdo C, González A, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Med Clin (Barc)*. 2022;158 630.e1-630 e14.
27. Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood*. 2021;137:733-42.
28. Goshua G, Bendapudi PK. Evidence-based minireview: should caplacizumab be used routinely in unselected patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022;2022:491-4.
29. Michael M, Bagga A, Sartain SE, et al. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2022;400:1722-40.
30. Goldman BG, Hehir MP, Yambasu S, et al. The presentation and management of platelet disorders in pregnancy. *Eur J Haematol*. 2018;100:560-6.
31. de Vos TW, Winkelhorst D, Árnadóttir V, et al. Postnatal treatment for children with fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Haematol*. 2022;9:e844-53.
32. Downes K, Megy K, Duarte D, et al. Diagnostic high-throughput sequencing of 2396 patients with bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood*. 2019;134:2082-91.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

159 ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND Y ANOMALÍAS HEMORRÁGICAS DE LAS FUNCIONES PLAQUETARIA Y VASCULAR

JORGE DI PAOLA Y JAMES S. O'DONNELL

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de von Willebrand, el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente, está causada por reducciones cuantitativas o cualitativas del factor de von Willebrand (FvW) plasmático. Los síntomas hemorrágicos significativos por unas concentraciones reducidas del factor de von Willebrand afectan aproximadamente a 1 de cada 1.000 individuos, con una prevalencia que parece ser relativamente constante en las distintas razas y etnias. Sin embargo, los estudios de población han demostrado que no todas las personas con unas concentraciones plasmáticas reducidas del factor de von Willebrand presentan hemorragias clínicamente relevantes y que la verdadera prevalencia de la enfermedad de von Willebrand asintomática es menos segura.

BIOPATOLOGÍA

El gen humano *VWF* consta de 52 exones y se extiende a lo largo de 178 kb en el cromosoma 12. El factor de von Willebrand es una gran glucoproteína plasmática multimérica que desempeña dos papeles esenciales en la hemostasia normal. En primer lugar, media en la adhesión de las plaquetas a los tejidos subendoteliales expuestos en los lugares de lesión vascular. En segundo lugar, el factor de von Willebrand actúa como molécula portadora del factor VIII procoagulante, protegiéndolo así de la degradación proteolítica prematura y de su eliminación. El factor de von Willebrand y el factor VIII circulan juntos en un complejo no covalente en el plasma normal. *In vivo*, la expresión del factor de von Willebrand se limita a las células endoteliales y a los megacariocitos. El factor de von Willebrand que se sintetiza dentro de los megacariocitos se almacena posteriormente dentro de los α-gránulos de su progenie plaquetaria. Este factor de von Willebrand plaquetario representa entre el 10 y el 20% de la cantidad total que está presente en el plasma normal rico en plaquetas. Por el contrario, el factor de von Willebrand que se sintetiza dentro de las células endoteliales se libera directamente al plasma a través de una vía de secreción constitutiva o se almacena en orgánulos específicos conocidos como cuerpos de Weibel-Palade. En consecuencia, en condiciones normales de estado estacionario, el factor de von Willebrand plasmático se deriva principalmente de las células endoteliales. La secreción regulada del factor de von Willebrand desde sus depósitos dentro de los cuerpos de Weibel-Palade puede ser desencadenada por una variedad de secretagogos diferentes que incluyen la histamina, la trombina y la desmopresina (1-desamino-8-D-arginina vasopresina [DDAVP]). Del mismo modo, el factor de von Willebrand se secreta a partir de los gránulos α tras la activación plaquetaria.

Dentro de las células endoteliales, el factor de von Willebrand sufre una compleja modificación postraduccional antes de su secreción al plasma. En el retículo endoplásmico, los monómeros individuales del factor de von Willebrand se ensamblan en dímeros mediante la formación de enlaces disulfuro C-terminales. Posteriormente, los dímeros del factor de von Willebrand forman multímeros de alto peso molecular en el Golgi tras otra ronda de formación de enlaces disulfuro N-terminales. Como resultado, el factor de von Willebrand circula en forma de multímeros heterogéneos que contienen un número variable de subunidades, que oscila entre un mínimo de 2 y un máximo de 100. Los multímeros más grandes tienen pesos moleculares superiores a 20.000 kDa. La composición multimérica es un determinante crítico de la actividad funcional del factor de von Willebrand. Los multímeros de alto peso molecular se unen tanto al colágeno como a las plaquetas con mayor afinidad y son más eficaces a la hora de inducir la agregación plaquetaria en condiciones de alto cizallamiento. En el plasma normal, la composición multimérica del factor de von Willebrand circulante está estrechamente regulada por una metaloproteasa de escisión específica denominada ADAMTS13 (desintegrina y metaloproteinasa con motivo trombospondina de tipo 1, miembro 13).[1]

Para facilitar la formación de tapones plaquetarios en los lugares de lesión vascular, el factor de von Willebrand también debe ser capaz de unirse al colágeno subendotelial expuesto. Los dominios específicos del factor de von Willebrand interactúan con diferentes tipos de colágeno. Por ejemplo, el dominio A3 se une a los tipos de colágeno I y III, mientras que el principal sitio de unión para los tipos de colágeno IV y VI se encuentra en el dominio A1.

En la población normal, las concentraciones plasmáticas del factor de von Willebrand suelen variar entre 50 y 150 UI/dl, y la enfermedad de von Willebrand se clasifica en tres subtipos distintos (tabla 159-1). La enfermedad de von Willebrand de tipo 1 se caracteriza por una deficiencia cuantitativa parcial en las concentraciones plasmáticas del factor de von Willebrand (< 50 UI/dl) y representa la mayoría (alrededor del 75%) de los casos. La enfermedad de von Willebrand de tipo 2 incluye a los pacientes que presentan trastornos cualitativos que alteran uno o más aspectos de la actividad funcional normal del factor de von Willebrand. En estos pacientes, la cantidad total de antígeno del factor de von Willebrand (FvW:Ag) en el plasma puede ser normal o estar ligeramente reducida. Por el contrario, los ensayos funcionales del factor de von Willebrand están significativamente reducidos. La enfermedad de von Willebrand de tipo 2 representa aproximadamente el 25% de los casos y se subdivide a su vez (tipos 2A, 2B, 2M y 2N, respectivamente) en función de la naturaleza del defecto cualitativo subyacente del factor de von Willebrand (v. tabla 159-1). La enfermedad de von Willebrand de tipo 3 es un trastorno hemorrágico grave y poco frecuente (1 por millón; aproximadamente el 1% de los casos) caracterizado por una deficiencia casi completa del factor de von Willebrand[2] plasmático.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas hemorrágicos en pacientes con enfermedad de von Willebrand varían en función de los niveles residuales de actividad del FvW en plasma y del subtipo de enfermedad. Los pacientes suelen presentar hemorragias mucocutáneas, como epistaxis, sangrado de las encías, hematomas fáciles y hemorragias por heridas leves. Las hemorragias digestivas de repetición son una forma de presentación frecuente, sobre todo en pacientes con enfermedad de von Willebrand de tipo 2 o 3.[3]

Aunque la enfermedad de von Willebrand se hereda de forma autosómica, la enfermedad clínica es más prevalente en las mujeres, porque se enfrentan a mayores retos hemostáticos. Por ejemplo, hasta el 80% de las mujeres con enfermedad de von Willebrand sufren hemorragias menstruales abundantes y suelen estar asociadas a una carencia de hierro (cap. 145). Además, la enfermedad de von Willebrand no diagnosticada es frecuente (alrededor del 15%

TABLA 159-1 CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

TIPO DE EvW	DESCRIPCIÓN	FVIII	RCo	FvW	PROPORCIÓN RCo:FvW	MULTÍMEROS	PRUEBAS ESPECIALES
Intervalo normal		50-150%	50-200%	50-200%	> 0,7	Normales	
Tipo 1	Deficiencia cuantitativa	↓ o N	< 30%	< 30%	> 0,7	Distribución normal: cantidad reducida	Proporción propéptido FvW:FvW > 0,6 en el tipo 1C; prueba de ADN del exón 28
Tipo 2A	Defecto de FvW cualitativo	↓ o N	↓	N a ↓	< 0,7	Pérdida de formas de HMW	Prueba de ADN del exón 28
Tipo 2B	Ganancia de función cualitativa; pérdida de multímeros de HMW	↓ o N	↓	N a ↓	< 0,7	Pérdida de formas de HMW	↑ Dosis bajas de RIPA; prueba de ADN del exón 28
Tipo 2M	Defecto cualitativo	↓ o N	↓	N a ↓	< 0,7	Normales	↓ UC
Tipo 2N	Defecto cualitativo solo en la unión de FVIII	↓↓	N	N	> 0,7	Normales	↓ Estudio de unión FvW:FVIII
Tipo 3	Práctica ausencia de FvW	↓↓	< 3%	< 3%	ND	Ninguno	
«FvW bajo»	Valores límite	N	30-50%	30-50%	> 0,7	Normales	

Los datos de laboratorio normales o clásicos se describen para cada diagnóstico. Con frecuencia es necesaria una interpretación experta sin hallazgos clásicos.

FVIII, actividad del factor VIII; FvW, antígeno del factor de von Willebrand; HMW, alto peso molecular; N, normal; RCo, actividad del cofactor ristocetina para la función del FvW; RIPA, agregación plaquetaria inducida por ristocetina; UC, actividad de unión a colágeno para la función del FvW; ↑, valor aumentado; ↓, valor reducido; un número de flechas mayor indica mayor alcance del aumento o la disminución.

Datos tomados de Leebeek FWG, Eikenboom JCJ. Von Willebrand's disease. *N Engl J* Med. 2016;375:2067-80.

de los casos) en las mujeres que acuden para investigar una hemorragia menstrual abundante inexplicada. También pueden producirse hemorragias importantes en los pacientes con enfermedad de von Willebrand tras desafíos hemostáticos, como extracciones dentales o procedimientos quirúrgicos.[4] Aunque las concentraciones plasmáticas del factor de von Willebrand aumentan progresivamente durante el embarazo, las mujeres con enfermedad de von Willebrand presentan mayores tasas de hemorragia posparto tanto primaria como secundaria. Los pacientes con enfermedad de von Willebrand de tipo 3 muestran unas concentraciones plasmáticas de factor VIII notablemente reducidas y presentan hemorragias espontáneas de repetición en las articulaciones. Al igual que en los pacientes con hemofilia grave (cap. 160), pueden acabar desarrollando una artropatía progresiva.

DIAGNÓSTICO

Valoración clínica

Una anamnesis y una exploración clínica completas son importantes en los pacientes que se someten a una investigación por una posible tendencia hemorrágica (fig. 159-1). La anamnesis debe incluir cualquier tendencia hemorrágica familiar o consanguinidad, así como una lista exhaustiva de los medicamentos y suplementos sanitarios actuales. La exploración clínica puede demostrar evidencias de hemorragias, como petequias, equimosis o hematomas. Deben investigarse los signos de trastornos del colágeno vascular (incluida la laxitud cutánea, hipermovilidad articular, luxaciones articulares, retraso en la cicatrización de heridas). Debe señalarse cualquier signo que sugiera otras causas hereditarias o adquiridas de trastornos hemorrágicos (p. ej., telangiectasia hemorrágica hereditaria, púrpura senil, síndrome de Cushing [cap. 208], escorbuto [cap. 199], enfermedad hepática [cap. 161], amiloidosis [cap. 174], hipotiroidismo [cap. 207], paraproteinemia [cap. 173] y trastornos mieloproliferativos).

En la práctica clínica, el diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand se basa en un fenotipo hemorrágico combinado con pruebas de laboratorio anormales, a veces con la ayuda de los antecedentes familiares. La investigación comienza con una evaluación objetiva de los antecedentes hemorrágicos (v. fig. 159-1), que se consigue mejor utilizando una herramienta de evaluación de las hemorragias estandarizada (tabla 159-2) para evaluar los síntomas hemorrágicos en diferentes dominios. Las puntuaciones normales de hemorragia son inferiores a 4 en los hombres y a 6 en las mujeres, por lo que las pruebas de laboratorio para detectar la enfermedad de von Willebrand y otros trastornos hemorrágicos están indicadas en los hombres que puntúan 4 o más o en las mujeres que puntúan 6 o más.[5]

Evaluación analítica

El tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) pueden ser normales en pacientes con enfermedad de von Willebrand. Las pruebas analíticas iniciales deben incluir también la determinación de las concentraciones plasmáticas del antígeno del factor de von Willebrand.[6] Dada la variabilidad de las mismas, los ensayos deben repetirse en dos ocasiones separadas por varias semanas. Unas concentraciones plasmáticas indetectables del antígeno del factor de von Willebrand (normalmente < 3 UI/dl) son compatibles con un diagnóstico de enfermedad de von Willebrand de tipo 3, mientras que la deficiencia cuantitativa parcial (valores de 3 a 50 UI/dl) son diagnósticos de enfermedad de von Willebrand de tipo 1 (v. fig. 159-1).[7] Dado que la enfermedad de von Willebrand puede ser de naturaleza cuantitativa o cualitativa, las pruebas de laboratorio deben incluir también la evaluación de las diversas actividades funcionales del factor de von Willebrand (interacciones con la GpIbα plaquetaria, el colágeno y el factor VIII). El ensayo de la actividad del cofactor ristocetina del factor de von Willebrand ha sido tradicionalmente la prueba de referencia para medir la función del factor de von Willebrand, pero la actividad del factor de von Willebrand dependiente de las plaquetas se mide mejor mediante ensayos de la glucoproteína 1b recombinante del factor de von Willebrand y de la glucoproteína 1b mutante del factor de von Willebrand. Los ensayos comerciales (que suelen contener colágeno de tipo I y/o III) pueden medir la unión del factor de von Willebrand al colágeno. Las pruebas

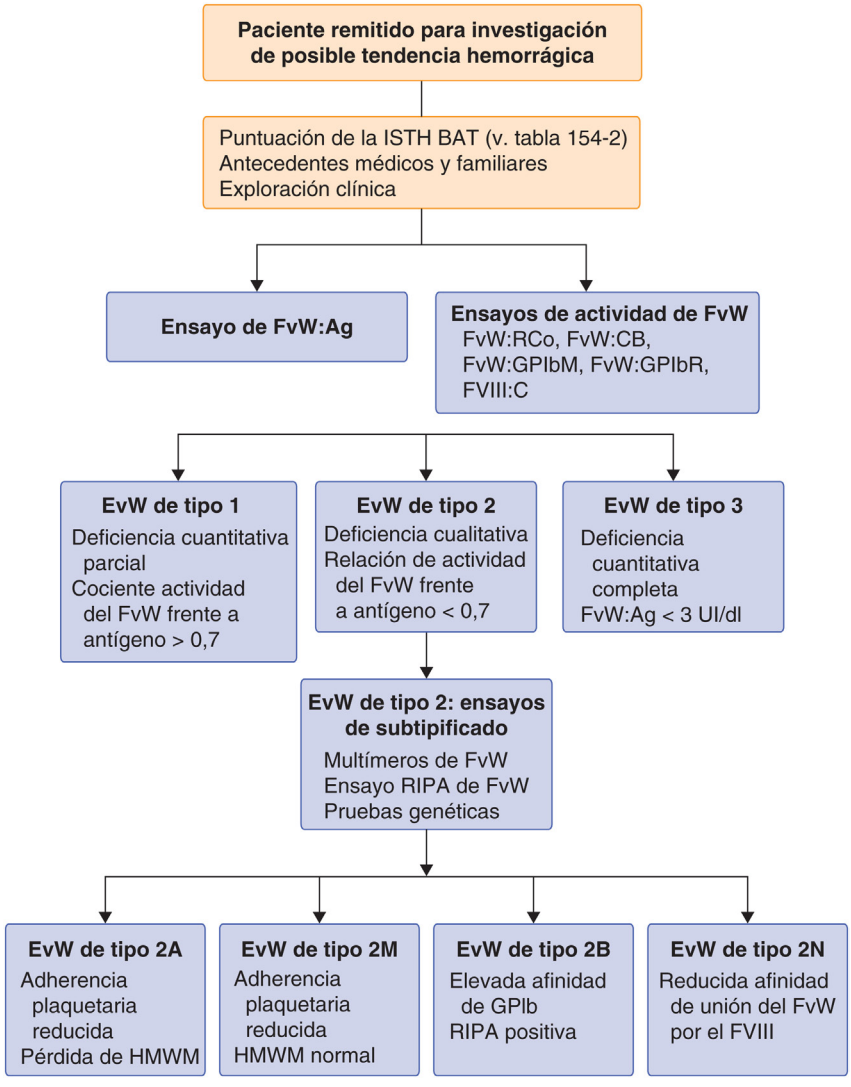

FIGURA 159-1. Algoritmo diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand. EvW, enfermedad de von Willebrand; FVIII, factor VIII; FVIII:C, actividad procoagulante del factor VIII; FvW, factor de von Willebrand; FvW:Ag, antígeno del factor de von Willebrand; FvW:CB, unión al colágeno del factor de von Willebrand; FvW:GPIbM, mutante de la glucoproteína 1b del factor de von Willebrand; FvW:GPIbR, recombinante de la glucoproteína 1b del factor de von Willebrand; FvW:RCo, cofactor de ristocetina del factor de von Willebrand; HMWM, multímeros de alto peso molecular; ISTH BAT, Bleeding Assessment Tool de la International Society on Thrombosis and Haemostasis; RIPA, agregación plaquetaria inducida por ristocetina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 159-2 BLEEDING ASSESSMENT TOOL DEL SCIENTIFIC AND STANDARDIZATION COMMITTEE DE LA INTERNATIONAL SOCIETY ON THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS

SÍNTOMAS (HASTA EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO)	PUNTUACIÓN				
	0*	1*	2	3	4
Epistaxis	No/trivial	≥ 5/año o > 10 min	Solo consulta†	Taponamiento o cauterización o antifibrinolítico	Transfusión de sangre o tratamiento sustitutivo (uso de componentes sanguíneos hemostáticos y factor VIIa recombinante) o desmopresina
Cutánea	No/trivial	Para hematomas de 5 o más (> 1 cm) en zonas expuestas	Solo consulta†	Amplia	Hematoma espontáneo que requiere transfusión sanguínea
Hemorragia por heridas leves	No/trivial	≥ 5/año o > 10 min	Solo consulta†	Hemostasia quirúrgica	Transfusión de sangre, tratamiento de sustitución o desmopresina
Cavidad oral	No/trivial	Presentes	Solo consulta†	Hemostasia quirúrgica o antifibrinolítico	Transfusión de sangre, tratamiento de sustitución o desmopresina
Sangrado digestivo	No/trivial	Presente y no asociado a úlcera, hipertensión portal, hemorroides o angiodisplasia	Solo consulta†	Hemostasia quirúrgica o antifibrinolítico	Transfusión de sangre, tratamiento de sustitución o desmopresina
Hematuria	No/trivial	Macroscópica	Solo consulta†	Hemostasia quirúrgica o tratamiento con hierro	Transfusión de sangre, tratamiento de sustitución o desmopresina
Extracción dental	No/trivial o nunca realizado	Registrada en ≤ 25% de todos los procedimientos, sin intervención‡	Registrada en ≥ 25% de todos los procedimientos, sin intervención‡	Resuturación o envasado	Transfusión de sangre, tratamiento de sustitución o desmopresina
Cirugía	No/trivial o nunca realizada	Registrada en ≤ 25% de todos los procedimientos, sin intervención‡	Registrada en ≥ 25% de todos los procedimientos, sin intervención‡	Resuturación o taponamiento	Transfusión de sangre, tratamiento de sustitución o desmopresina
Menorragia	No/trivial	Solo consulta† o Cambio de compresas con más frecuencia que cada 2 h o Coágulos y sangrado incontenible	Baja laboral/escolar > 2/año o Requiere antifibrinolíticos o terapia hormonal o de hierro	Necesidad de tratamiento combinado con antifibrinolíticos y tratamiento hormonal o presentes desde la menarquia y > 12 meses	Menorragia aguda que requiera ingreso hospitalario y tratamiento de urgencia, que precise transfusión de sangre, terapia de sustitución o desmopresina; o que requiera dilatación y legrado o ablación endometrial o histerectomía
Hemorragia posparto	No/trivial o no entregas	Solo consulta† o uso de sintocina o loquios > 6 semanas	Tratamiento con hierro o antifibrinolíticos	Necesidad de transfusión de sangre, tratamiento de sustitución o desmopresina; necesidad de exploración bajo anestesia y/o el uso de un balón/taponamiento uterino para taponar el útero	Cualquier procedimiento que requiera cuidados críticos o intervención quirúrgica (p. ej., histerectomía, ligadura de la arteria ilíaca interna, embolización de la arteria uterina, sutura uterina)
Hematomas musculares	Nunca	Postraumatismo, sin tratamiento	Espontáneos, sin tratamiento	Espontáneos o traumáticos, que requieren desmopresina o tratamiento de sustitución	Espontáneos o traumáticos, que requieren intervención quirúrgica o transfusión de sangre
Hemartrosis	Nunca	Postraumatismo, sin tratamiento	Espontánea, sin tratamiento	Espontánea o traumática, que requiere desmopresina o terapia de sustitución	Espontánea o traumática, que requiere intervención quirúrgica o transfusión de sangre
Hemorragia del sistema nervioso central	Nunca			Subdural, cualquier intervención	Intracerebral, cualquier intervención
Otras hemorragias§	No/trivial	Presentes	Solo consulta†	Hemostasia quirúrgica o antifibrinolíticos	Transfusión de sangre, tratamiento de sustitución o desmopresina

PUNTUACIÓN

*La distinción entre 0 y 1 es de vital importancia. La puntuación 1 significa que el entrevistador considera que el síntoma aparece en la anamnesis, pero no reúne los requisitos para una puntuación 2 o superior.
†Solo consulta: el paciente buscó una evaluación médica y se le remitió a un especialista o se le ofreció una investigación de laboratorio detallada.
‡Ejemplo: una extracción/cirugía con hemorragia (100%): la puntuación que se debe asignar es 2; dos extracciones/cirugías, una con hemorragia (50%): la puntuación que se debe asignar es 2; tres extracciones/cirugías, una con hemorragia (33%): la puntuación que se debe asignar es 2; cuatro extracciones/cirugías, una con hemorragia (25%): la puntuación que se debe asignar es 1.
§Incluye hemorragia del muñón umbilical, cefalohematoma, hematoma en la mejilla causado por la succión durante la lactancia materna/con biberón, hemorragia conjuntival o hemorragia excesiva tras la circuncisión o la venopunción. Su presencia en la infancia requiere una investigación detallada independientemente de la puntuación global.
Tomado de Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost.* 2010;8:2063-2065; Elbatarny M, Mollah S, Grabell J, et al. Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT adult aoject. *Haemophilia.* 2014;20:831-835; e isth-ssc_bleeding_assessment.pdf.

de la unión del factor de von Willebrand a los colágenos de tipo IV y VI se han limitado principalmente a los laboratorios de investigación.

Por definición, los pacientes con enfermedad de von Willebrand de tipo 2 presentan un defecto cualitativo del factor de von Willebrand. En consecuencia, sus concentraciones plasmáticas de antígeno del factor de von Willebrand suelen ser normales o estar solo ligeramente reducidas. Sin embargo, una marcada reducción de uno o más aspectos de la actividad funcional del factor de von Willebrand condiciona que la relación actividad:antígeno sea inferior a 0,7. En los pacientes en los que se confirma que padecen la enfermedad de von Willebrand de tipo 2, el siguiente paso consiste en subclasificar la anomalía en función de la naturaleza específica de su defecto cualitativo mediante ensayos de laboratorio adicionales, incluido el análisis de multímeros del factor de von Willebrand y los ensayos de agregación plaquetaria inducidos por ristocetina (v. fig. 159-1). La enfermedad de von Willebrand de tipo 2A incluye variantes cualitativas con adhesión plaquetaria reducida y pérdida de multímeros de alto peso molecular. Por el contrario, la enfermedad de von Willebrand de tipo 2M incorpora variantes que presentan una adhesión plaquetaria reducida no causada por la pérdida de multímeros de alto peso molecular. La enfermedad de von Willebrand de tipo 2B implica variantes en las que las mutaciones con ganancia de función determinan un aumento de la afinidad por la GpIbα plaquetaria. En consecuencia, los pacientes con enfermedad de von Willebrand de tipo 2B pueden presentar una trombocitopenia fluctuante. Por último, la enfermedad de von Willebrand de tipo 2N se caracteriza por variantes cualitativas con afinidad disminuida por el factor VIII.

Las recomendaciones también incluyen las pruebas genéticas para el diagnóstico y la subclasificación de los pacientes con enfermedad de von Willebrand de tipo 2,

especialmente para distinguir el tipo 2N de la hemofilia A leve. El análisis molecular también puede ser útil para el asesoramiento y el diagnóstico prenatal en familias con enfermedad de von Willebrand de tipo 3. En cambio, la utilidad de las pruebas genéticas en pacientes con enfermedad de von Willebrand de tipo 1 sigue sin estar clara, ya que se han descrito diversas variantes de secuencia diferentes que afectan al gen *VWF* (https://databases.lovd.nl/shared/genes/VWF).

TRATAMIENTO

Siempre que sea posible, los pacientes con enfermedad de von Willebrand deben ser tratados en centros de referencia integrales con un equipo multidisciplinar con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos hemorrágicos.[8] Para los procedimientos programados o las complicaciones hemorrágicas deben desarrollarse planes de tratamiento individualizados bajo la supervisión de expertos, basados tanto en factores relacionados con el paciente como con el procedimiento (tabla 159-3). Los factores relacionados con el paciente que deben tenerse en cuenta incluyen el tipo de enfermedad de von Willebrand y las concentraciones mínimas del antígeno del factor de von Willebrand en plasma, la actividad del factor de von Willebrand y el factor VIII. Las concentraciones plasmáticas del factor de von Willebrand y del factor VIII aumentan con la edad en muchos pacientes con enfermedad de von Willebrand de tipo 1 y a veces pueden corregirse hasta el rango normal, pero incluso esos valores pueden no asociarse a una corrección completa del fenotipo hemorrágico. Aunque la puntuación de la Bleeding Assessment Tool puede proporcionar datos objetivos sobre hemorragias previas, es menos útil en pacientes que han tenido una exposición previa limitada a desafíos hemostáticos.

Ácido tranexámico

El ácido tranexámico, que es un inhibidor fibrinolítico muy utilizado en el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand, puede administrarse por vía oral (dosis típica de 15 a 25 mg/kg tres veces al día) o intravenosa (dosis típica de 15 mg/kg tres veces al día).[9] Incluso en poblaciones de alto riesgo (p. ej., traumatismos, hemorragia posparto, cirugía ortopédica mayor), el ácido tranexámico se asocia a un riesgo trombótico mínimo. Sin embargo, el ácido tranexámico suele evitarse en pacientes con hematuria importante, porque se ha asociado a retención de coágulos y obstrucción urinaria.

DDAVP

La DDAVP, que es un análogo sintético de la L-arginina vasopresina, induce la secreción del factor de von Willebrand a partir de los depósitos del cuerpo de Weibel-Palade dentro de las células endoteliales y, por tanto, puede utilizarse para incrementar las concentraciones plasmáticas del factor de von Willebrand de forma transitoria. Puede administrarse por vía intravenosa (dosis típica de 0,3 µg/kg en 100 ml de solución salina normal en infusión durante 20 min, dosis máxima de 25 a 30 µg) o por vía intranasal (dosis total de 300 µg o 150 µg por fosa nasal para personas > 50 kg de peso corporal). La DDAVP se utiliza ampliamente en el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand de tipo 1 y también puede ser útil en algunos pacientes con enfermedad de von Willebrand de tipos 2A y 2M. Sin embargo, suele evitarse en la enfermedad de von Willebrand de tipo 2B, en la que puede desencadenar una trombocitopenia importante y no es útil en pacientes con enfermedad de von Willebrand de tipo 3. Es importante destacar que el incremento de las concentraciones plasmáticas del factor de von Willebrand tras el tratamiento con DDAVP varía significativamente entre pacientes individuales con enfermedad de von Willebrand, por lo que debe realizarse un ensayo con DDAVP en cada paciente para definir su respuesta individual. Las concentraciones plasmáticas del factor de von Willebrand y del factor VIII deben medirse a los 30 min y a las 4 h de la administración de DDAVP para evaluar tanto los valores máximos como la duración de la respuesta. Cuando se produce una hemorragia aguda o ante procedimientos quirúrgicos, puede repetirse la administración de DDAVP cada 12-24 h, pero la taquifilaxia puede disminuir el aumento de la concentración del factor de von Willebrand tras tratamientos repetidos. La DDAVP puede causar retención de líquidos con hiponatremia secundaria y convulsiones, por lo que se suelen restringir los líquidos (1.500 ml en 24 h) tras el tratamiento con DDAVP. También deben medirse las concentraciones de sodio plasmático antes de cualquier repetición de la dosis. La DDAVP suele evitarse en pacientes de edad avanzada que presenten factores de riesgo cardiovascular.

TABLA 159-3 PAUTAS DE SUSTITUCIÓN DEL FACTOR DE VON WILLEBRAND PARA HEMORRAGIAS/PROCEDIMIENTOS

DURACIÓN DE LAS INTERVENCIONES/ EPISODIOS HEMORRÁGICOS	RECOMENDACIONES DE DOSIS
Cirugía mayor: 7-14 días Cardiotorácica Cesárea Craneotomía/médula espinal Abdominal Prostatectomía	Dosis inicial: 40-60 unidades RCo/kg Dosis de mantenimiento: 20-40 unidades RCo/kg cada 8-24 h Monitorizar: FVIII y RCo valle y pico diariamente Objetivos: valle > 50%; pico < 200% RCo, < 250% FVIII En pacientes sensibles; puede usarse desmopresina en fases posteriores del tratamiento
Cirugía menor: 1-5 días Biopsias Extracciones dentales complejas Cirugía gingival Colocación de sonda permanente Laparoscopias	Dosis inicial: 30-60 unidades RCo/kg Dosis de mantenimiento: 20-40 unidades RCo/kg cada 12-48 h Monitorizar: RCo y FVIII Objetivos: valle > 50%; pico < 200% RCo, < 250% FVIII En pacientes receptivos; puede utilizarse desmopresina más adelante en el tratamiento Un agente antifibrinolítico durante 7-10 días es un complemento útil para procedimientos dentales
Otras técnicas: una dosis Cateterismo cardíaco Endoscopia con o sin biopsias Biopsia hepática Laceraciones Extracciones dentales simples	Dosis: 20-40 unidades RCo/kg Rara vez se necesitan dosis posteriores con biopsias endoscópicas múltiples Monitorización: normalmente no se hace/requiere La desmopresina puede ser suficiente en pacientes muy sensibles Agente antifibrinolítico durante 7-10 días, complemento útil para procedimientos dentales

FVIII, factor VIII; RCo, actividad del cofactor ristocetina para función del factor de von Willebrand.
Adaptado de Neff AT, Sidonio RF Jr. Management of VWD Hematology. *Am Soc Educ Program*. 2014;1:536-541. Tomado de Neff AT. Von Willebrand disease and hemorrhagic abnormalities of platelet and vascular function. In: Goldman L, Schafer AI. *Goldman-Cecil Medicine*. 26th ed. Elsevier; Philadelphia: 2020.

Concentrados derivados del plasma del factor de von Willebrand

Varios concentrados diferentes derivados del plasma que contienen factor de von Willebrand están autorizados para su uso en pacientes cuya enfermedad de von Willebrand no responde a la DDAVP o que tienen contraindicaciones para ella.[10] En individuos normales, el factor de von Willebrand tiene una semivida plasmática de aproximadamente 12-16 h, por lo que el tratamiento con DDAVP o concentrados de factor de von Willebrand derivados del plasma puede administrarse generalmente una vez al día para prevenir hemorragias perioperatorias o para tratar a pacientes que presentan hemorragias agudas. Las recomendaciones actuales incluyen que los niveles de actividad plasmática del factor de von Willebrand y del factor VIII se mantengan en ≥ 50 UI/dl durante al menos 3 días después de los procedimientos quirúrgicos. Las infusiones repetidas de concentrados de factor de von Willebrand que contienen factor VIII se han asociado a unos niveles elevados de actividad procoagulante del factor VIII plasmático y a casos raros de trombosis.

Factor de von Willebrand recombinante

El concentrado de factor de von Willebrand humano recombinante (rVWF), que difiere de los concentrados de factor de von Willebrand derivados del plasma en que está enriquecido en multímeros de alto peso molecular y no contiene cantidades significativas de factor VIII, es altamente eficaz.[A1] Sin embargo, puede ser necesaria la coinfusión de factor VIII recombinante con la primera dosis de factor de von Willebrand recombinante para garantizar que se alcanzan niveles hemostáticos inmediatos de factor VIII. Cuando no se realiza una infusión simultánea de factor VIII recombinante, pueden ser necesarias 6 h tras la infusión de factor de von Willebrand recombinante antes de que los niveles de actividad procoagulante del factor VIII en plasma se eleven por encima de 40 UI/dl en pacientes con enfermedad de von Willebrand de tipo 3.

Transfusión de plaquetas

Alrededor del 10 al 20% del factor de von Willebrand se almacena dentro de los gránulos α plaquetarios. Informes anecdóticos sugieren que la transfusión de plaquetas puede ser un tratamiento complementario útil de las hemorragias resistentes en pacientes que padecen la enfermedad de von Willebrand.

Estrategias de manejo de la enfermedad de von Willebrand

La profilaxis rutinaria con factor de von Willebrand no suele ser necesaria, salvo en pacientes con enfermedad grave o hemorragias digestivas de repetición.[11] El tratamiento episódico es clave en el momento de la hemorragia y antes de los procedimientos que suelen precipitarla (fig. 159-2). Antes de la intervención debe infundirse DDAVP o un concentrado de factor de von Willebrand.[12] A continuación deben evaluarse los niveles plasmáticos de actividad del factor de von Willebrand y de actividad procoagulante del factor VIII para garantizar que se han alcanzado los niveles hemostáticos (≥ 50 UI/dl para procedimientos menores y ≈100 UI/dl para cirugía mayor; v. tabla 159-2). Además, el ácido tranexámico debe iniciarse en el preoperatorio y continuarse durante el postoperatorio. Tras una intervención quirúrgica mayor deben repetirse diariamente los niveles valle de actividad del factor de von Willebrand y los niveles de actividad procoagulante del factor VIII, administrando diariamente DDAVP adicional o concentrado de factor de von Willebrand para mantener niveles valle ≥ 50 UI/dl durante al menos 5-10 días (v. tabla 159-2).[13,14]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

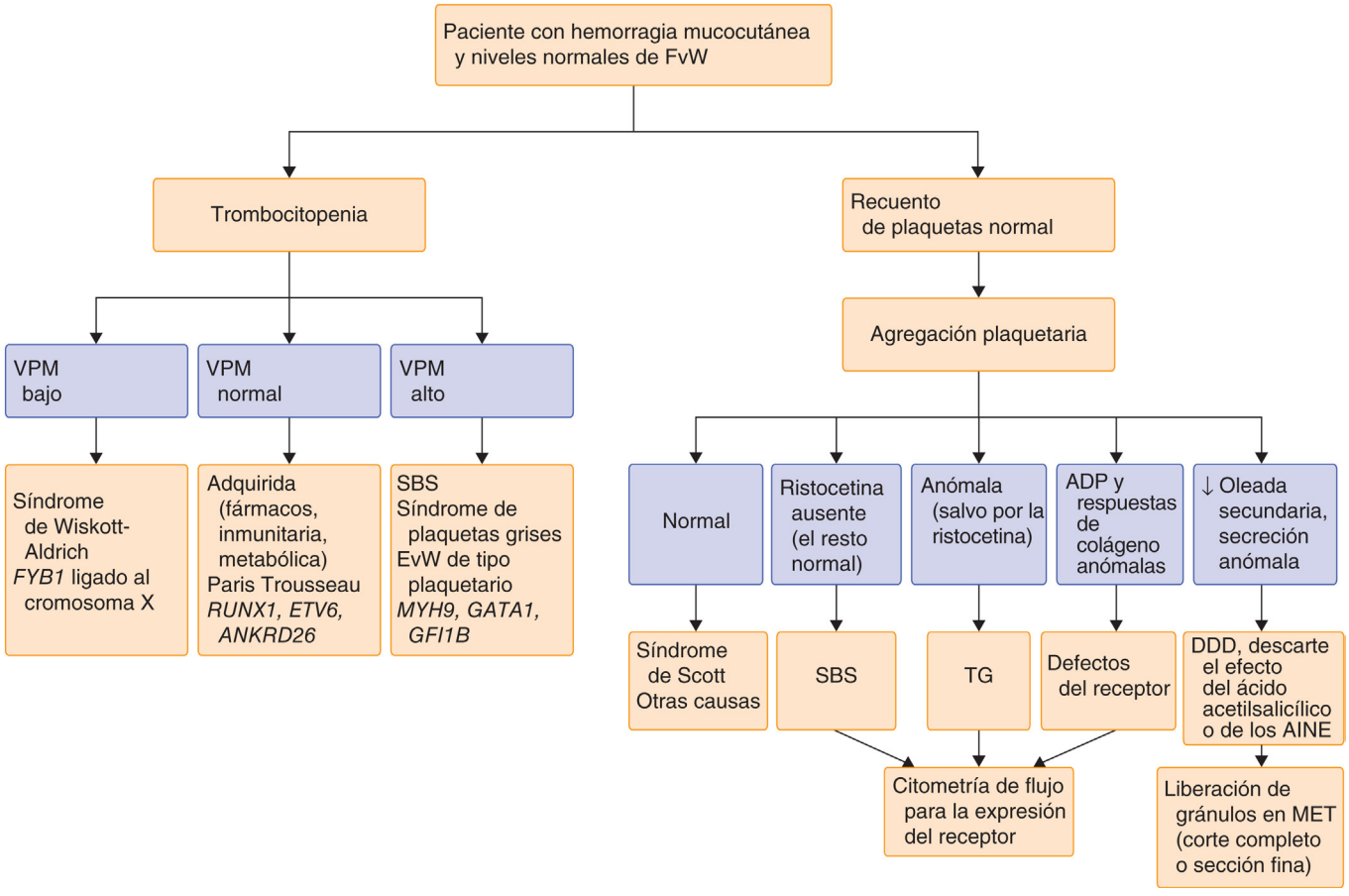

FIGURA 159-2. Algoritmo diagnóstico del trastorno plaquetario. ADP, difosfato de adenosina; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; DDD, defecto de depósito δ; EvW, enfermedad de von Willebrand; MET, microscopia electrónica de transmisión; SBS, síndrome de Bernard-Soulier; TG, trombastenia de Glanzmann; VPM, volumen plaquetario medio.

PRONÓSTICO

Algunos pacientes con enfermedad de von Willebrand de tipo 1 y 2 requieren un tratamiento específico solo ante una cirugía, lesión o parto. Sin embargo, otros pacientes con enfermedad de von Willebrand de tipo 1 y de tipo 2 grave tienen problemas recidivantes de hemorragias durante toda la vida que merman considerablemente su calidad de vida. Las hemorragias digestivas de repetición suelen empeorar con la edad, sobre todo en pacientes con EvW de tipo 2. Las hemorragias articulares espontáneas pueden provocar una artropatía progresiva en los pacientes con EvW de tipo 3.

SÍNDROME DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDO

El síndrome de von Willebrand adquirido es un trastorno hemorrágico infrecuente que se asocia a una actividad plasmática reducida del factor de von Willebrand en individuos sin antecedentes personales o familiares de enfermedad de von Willebrand.[15] El síndrome de von Willebrand adquirido suele asociarse a afecciones subyacentes, y entre el 30 y el 50% se asocia a trastornos linfoproliferativos subyacentes, como la gammapatía monoclonal de significado indeterminado (cap. 173), el mieloma múltiple (cap. 173), la macroglobulinemia de Waldenström (cap. 173), el linfoma no hodgkiniano (cap. 171), la leucemia linfocítica crónica (cap. 168) y la leucemia de células peludas (cap. 168). El síndrome de von Willebrand adquirido también se ha asociado a diversos trastornos mieloproliferativos, trastornos autoinmunitarios y neoplasias malignas. Los mecanismos implicados en la patogenia del síndrome de von Willebrand adquirido incluyen los anticuerpos contra el factor de von Willebrand, que se asocian a un aumento notable de la eliminación del factor de von Willebrand. Los trastornos cardiovasculares asociados a la tensión de cizallamiento patológica (p. ej., la estenosis aórtica, la oxigenación por membrana extracorpórea y los dispositivos de asistencia ventricular izquierda) pueden provocar la pérdida de multímeros de alto peso molecular debido a una mayor proteólisis del factor de von Willebrand por ADAMTS13.

TRATAMIENTO

El manejo se basa sobre todo en el tratamiento de cualquier afección subyacente. Los episodios agudos de hemorragia pueden ser difíciles de manejar y pueden ser refractarios a las opciones de tratamiento estándar para la enfermedad de von Willebrand. Por ejemplo, aunque la DDAVP y las infusiones de concentrado de factor de von Willebrand pueden provocar un aumento inicial de las concentraciones de factor de von Willebrand y factor VIII, estas suelen disminuir rápidamente, por lo que es esencial una monitorización frecuente. Algunos pacientes con paraproteínas pueden responder a la inmunoglobulina intravenosa (IgIV), aunque las respuestas de las concentraciones del factor de von Willebrand y el factor VIII pueden retrasarse varios días. Una combinación de inmunoglobulina intravenosa y concentrado de factor de von Willebrand bajo supervisión experta puede ser útil en el manejo de los procedimientos programados en algunos pacientes. Otras opciones de tratamiento son el ácido tranexámico, la plasmaféresis y el factor VIIa recombinante.[16] El pronóstico suele estar determinado por el de la causa subyacente.

TRASTORNOS PLAQUETARIOS CUALITATIVOS

TRASTORNOS HEMORRÁGICOS PLAQUETARIOS HEREDITARIOS

EPIDEMIOLOGÍA Y PATOLOGÍA

Los trastornos hereditarios de la función plaquetaria son raros. Estos trastornos incluyen defectos en los receptores plaquetarios, trastornos en la reserva de plaquetas y una variedad de otros defectos.

Cada día, los megacariocitos de la médula ósea generan unas 10^{11} plaquetas anucleadas para mantener un recuento de plaquetas de 150.000 a 450.000/μl. Las plaquetas circulan en el plasma y se activan en los lugares de lesión vascular para formar un coágulo plaquetario. Cuando el subendotelio queda expuesto debido a una lesión, las plaquetas se unen al colágeno, al factor de von Willebrand y a otras proteínas de la matriz extracelular a través del complejo glucoproteína 1b/IX/V del receptor del factor de von Willebrand y de receptores de colágeno como el $\alpha_2\beta_1$ y la glucoproteína VI. Este proceso de adhesión desencadena acontecimientos de señalización intracelular que conducen a la activación del receptor de fibrinógeno GPIIbIIIa, también conocido como integrina $\alpha_{2b}\beta_3$. La unión del fibrinógeno desencadena una señalización adicional que hace que las plaquetas cambien de forma, se liberen gránulos y, finalmente, se produzca un vuelco de la capa de fosfolípidos de la membrana para exponer la fosfatidilserina, que proporciona sitios de acoplamiento para los factores de coagulación y, en última instancia, favorece la formación de un coágulo de fibrina. En cada paso del proceso, los defectos hereditarios de las plaquetas pueden comprometer el rendimiento y la eficacia de estas funciones, lo que puede provocar hemorragias clínicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Al igual que en la enfermedad de von Willebrand, las hemorragias asociadas a los trastornos plaquetarios suelen ser mucocutáneas (petequias, púrpura, equimosis y hematomas), mientras que las hemorragias articulares o musculares profundas son relativamente infrecuentes. Las mujeres afectadas pueden tener un sangrado menstrual excesivo (menorragia) y hemorragia posparto. También debe sospecharse una disfunción plaquetaria en presencia de un aumento de las hemorragias tras una extracción dental, una amigdalectomía u otros procedimientos quirúrgicos.

DIAGNÓSTICO

La puntuación de la Bleeding Assessment Tool utilizada para la enfermedad de von Willebrand también es útil para identificar a los pacientes con trastornos de la función plaquetaria, con una probabilidad del 99% si se excluye la enfermedad de von Willebrand. Una anamnesis cuidadosa puede proporcionar pistas sobre si el trastorno hemorrágico es adquirido o congénito, ya que la disfunción plaquetaria puede estar relacionada con otros trastornos sistémicos.

Si los estudios para detectar una deficiencia del factor de coagulación plasmático y la enfermedad de von Willebrand son negativos, los estudios plaquetarios funcionales que deben realizarse en centros especializados incluyen la agregometría por transmisión de luz, la citometría de flujo, y los ensayos del contenido y la liberación de gránulos plaquetarios (v. fig. 159-2). Los paneles de genes pueden detectar trombocitopenias hereditarias y trastornos de la función plaquetaria en pacientes con recuentos normales de plaquetas, aunque la interpretación de dichos paneles[17] puede ser un reto y pueden pasar por alto grandes variantes estructurales y regiones intrónicas profundas.[18]

TRASTORNOS PLAQUETARIOS CUALITATIVOS ESPECÍFICOS

Defectos de los receptores de plaquetas

Los defectos del receptor más comúnmente diagnosticados son el síndrome de Bernard-Soulier y la trombastenia de Glanzmann. Otros defectos de los receptores plaquetarios asociados a hemorragias clínicas incluyen defectos en los receptores de tromboxano, difosfato de adenosina y colágeno, pero estas deficiencias son extremadamente raras y solo se describen en unas pocas familias o casos.[19]

Síndrome de Bernard-Soulier

El síndrome de Bernard-Soulier es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por macrotrombocitopenia y causado por la deficiencia o disfunción del complejo GP1b/IX/V debido a mutaciones en *GP1BA, GP1BB* y *GP9*. En este trastorno, las plaquetas responden mal a la ristocetina en los estudios de agregación plaquetaria, pero responden normalmente a otros agonistas de uso común, como el difosfato de adenosina (ADP), el ácido araquidónico, el colágeno y la adrenalina. La presentación clínica puede ser variable, pero suelen presentar hemorragias mucocutáneas. La citometría de flujo suele confirmar la ausencia del receptor en la superficie de las plaquetas, aunque algunas formas pueden presentarse con un receptor hipofuncional expresado a niveles inferiores a los normales. La forma monoalélica es mucho menos grave, y se asocia a plaquetas grandes y recuentos plaquetarios algo bajos; solo puede diagnosticarse mediante citometría de flujo o estudios genéticos.

Trombastenia de Glanzmann

La trombastenia de Glanzmann, que también es un trastorno autosómico recesivo de la agregación plaquetaria, está causada por mutaciones en los genes *ITGA2B* e *ITGB3* que codifican para el receptor de fibrinógeno GPIIbIIIa. Aunque la presentación clínica también es variable, las hemorragias tienden a ser graves desde la infancia. Los pacientes presentan recuentos plaquetarios y una estructura plaquetaria normales. La agregometría plaquetaria por transmisión de luz muestra una respuesta normal a la ristocetina, porque el complejo GPIb/IX/V está preservado, pero las respuestas al ADP, el colágeno, la adrenalina y el ácido araquidónico están muy deprimidas o ausentes. El diagnóstico de la trombastenia de Glanzmann puede confirmarse mediante citometría de flujo para la densidad del receptor GPIIbIIIa y pruebas genéticas. La ausencia total del receptor se define como tipo 1, mientras que las disminuciones moderadas hasta el 10 o el 20% de lo normal se definen como tipo 2.

Defectos en los gránulos plaquetarios

Los trastornos de los gránulos plaquetarios son raros. El trastorno de la función plaquetaria más comúnmente diagnosticado es la deficiencia del depósito de gránulos densos plaquetarios, que suele diagnosticarse por una combinación de hemorragia leve, agregación plaquetaria anormal (falta de onda secundaria) y una disminución del número de gránulos densos evaluada mediante microscopia electrónica de transmisión de montaje húmedo o de sección fina. La hemorragia suele ser leve, pero puede ser más grave. En el síndrome de Hermansky-Pudlak autosómico recesivo, hasta 10 genes diferentes pueden tener mutaciones que causan distintos subtipos. En este síndrome, que se acompaña de albinismo ocular, las plaquetas son normales en número y tamaño, pero el número de gránulos densos está muy disminuido o incluso ausente. Algunos pacientes con subtipos específicos también desarrollan fibrosis pulmonar grave, complicaciones oftalmológicas, colitis granulomatosa y defectos inmunitarios.

TABLA 159-4 ALGUNOS COMPUESTOS COMUNES QUE CAUSAN DISFUNCIÓN PLAQUETARIA ADQUIRIDA

TIPO DE COMPUESTO	EJEMPLOS
Antiagregantes plaquetarios	Ácido acetilsalicílico, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ticlopidina, abciximab, eptifibatida, tirofibán
Antiinflamatorios no esteroideos	Ibuprofeno, naproxeno, indometacina, diclofenaco, tolmetina, piroxicam
Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina	Fluoxetina, paroxetina, sertralina
Expansores del plasma	Dextranos, hidroxietilalmidón
Antihistamínicos	Clorfeniramina, difenhidramina
Alimentos y suplementos	Vitamina E, aceite de pescado, ácidos grasos ω-3, alcohol, ajo, hongo negro *(Auricularia polytricha)*, jengibre, comino, cúrcuma, cebolla, clavo
Inhibidores de la fosfodiesterasa	Cilostazol, dipiridamol, cafeína, teofilina, aminofilina, sildenafilo

Datos tomados de Casari C, Bergmeier W. Acquired platelet disorders. *Thromb Res.* 2016;141(Suppl 2): S73-S75.

En el síndrome de Chédiak-Higashi (caps. 153 y 231), un trastorno de los gránulos densos de las plaquetas se asocia a albinismo oculocutáneo, neutropenia e inmunodeficiencia grave. Los pacientes también presentan grandes inclusiones citoplásmicas neutrofílicas y pueden desarrollar una linfohistiocitosis potencialmente mortal.

El síndrome autosómico recesivo de la plaqueta gris se caracteriza por una ausencia total de gránulos α. Este síndrome está causado por mutaciones recesivas con pérdida de función en *NEIL*. Las plaquetas aparecen grises en un frotis periférico y el diagnóstico se confirma mediante microscopia electrónica de transmisión. Aunque la diátesis hemorrágica suele ser de leve a moderada, el síndrome puede asociarse a esplenomegalia y fibrosis de la médula ósea en etapas posteriores de la vida. Otros síndromes raros asociados con α-gránulos anormales están relacionados con mutaciones en *FLI1, GFI1B, STIM1* y *GATA1*.

Otros trastornos de la función plaquetaria hereditarios

Más de 75 genes se han asociado a trastornos plaquetarios hereditarios. Estos trastornos suelen diagnosticarse mediante paneles genéticos. Algunos de estos trastornos (p. ej., las mutaciones en *RUNX1, ETV6* y *ANKRD26*) se asocian a un mayor riesgo de neoplasias malignas.

Disfunción plaquetaria adquirida

La causa más común de disfunción plaquetaria adquirida[20] son los antiagregantes plaquetarios (cap. 70), entre los que se incluyen el ácido acetilsalicílico, las tienopiridinas (clopidogrel, prasugrel), los inhibidores de P2Y12 no tienopiridínicos (ticagrelor, cangrelor) y los inhibidores de GPIIbIIIa (tirofibán, eptifibatida y abciximab). Sin embargo, otros fármacos (tabla 159-4) y suplementos dietéticos pueden inhibir la función plaquetaria y provocar hematomas o hemorragias con facilidad.

Los trastornos hematológicos, como las paraproteinemias (cap. 173), las neoplasias mieloproliferativas y el síndrome mielodisplásico (cap. 167), pueden causar trastornos plaquetarios funcionales, a veces acompañados de trombocitopenia. Los pacientes con una nefropatía terminal (cap. 116) o con insuficiencia hepática (cap. 140) desarrollan a menudo una disfunción plaquetaria. La púrpura trombocitopénica inmunitaria también puede asociarse a una disfunción plaquetaria por presencia de anticuerpos contra receptores plaquetarios específicos. La disfunción plaquetaria transitoria se observa durante la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

TRATAMIENTO

En la mayoría de los pacientes con trastornos plaquetarios congénitos o adquiridos, la transfusión de plaquetas de donante es el tratamiento recomendado. Por desgracia, los pacientes que reciben múltiples transfusiones de plaquetas pueden volverse resistentes debido a la inmunidad frente a los antígenos específicos de las plaquetas o relacionados con el HLA. En la trombastenia de Glanzmann, la aloinmunización puede provocar una refractariedad a las transfusiones de plaquetas; por ello, muchos expertos prefieren el factor VIIa recombinante activado como primera línea de tratamiento y reservan las transfusiones de plaquetas para las hemorragias potencialmente mortales.

La DDAVP es eficaz en el tratamiento de la hemorragia urémica y la disfunción plaquetaria, y puede proporcionar cierto beneficio cuando los individuos con un defecto en el *pool* de almacenamiento y síndrome de Bernard-Soulier desarrollan una hemorragia de leve a moderada. La administración de DDAVP puede causar retención de líquidos e hiponatremia, por lo que deben tomarse precauciones para evitar desequilibrios electrolíticos.

El factor VIIa recombinante es útil en individuos con trastornos congénitos y adquiridos de la función plaquetaria, sobre todo cuando la transfusión de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

plaquetas es ineficaz. El factor VIIa recombinante aumenta la generación de trombina en el lugar del daño en la pared vascular, potenciando así el reclutamiento de plaquetas. En individuos que presenten una hemorragia mucocutánea excesiva y en pacientes que vayan a someterse a procedimientos quirúrgicos que afecten a tejidos de gran actividad fibrinolítica (p. ej., nariz, boca, garganta y tejidos extraoculares), puede ser útil el ácido ε aminocaproico (5 g por vía oral seguidos 1 h después de 1 a 1,25 g/h por vía oral durante 8 h o hasta que se controle la hemorragia; dosis máxima de 30 g/día) o el ácido tranexámico (15-25 mg/kg por vía oral tres veces al día).

TRASTORNOS HEMORRÁGICOS VASCULARES HEREDITARIOS

TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA

La telangiectasia hemorrágica hereditaria, también conocida como síndrome de Osler-Weber-Rendu, es una enfermedad autosómica dominante con una prevalencia estimada de aproximadamente 1 de cada 5.000. La telangiectasia hemorrágica hereditaria se caracteriza por malformaciones vasculares que afectan a la piel, la nariz y el tubo digestivo.

BIOPATOLOGÍA

Las variaciones de secuencia en varios locus genéticos distintos se han implicado en la patogenia de la telangiectasia hemorrágica hereditaria. Los genes afectados codifican proteínas implicadas en la regulación de la señalización de la superfamilia del factor de crecimiento transformante (TGF) β dentro de las células endoteliales.[21] La mayoría de los pacientes (alrededor del 85%) presentan mutaciones de *ENG*, que codifica la endoglina, o de *ACVRL1*, que codifica la cinasa similar al receptor de activina (ALK1). Acumulativamente, se han identificado más de 500 mutaciones diferentes de *ENG* o *ACVRL1*. Aunque todas las características clásicas pueden observarse en pacientes con mutaciones *ENG* (telangiectasia hemorrágica hereditaria de tipo 1) o *ACVRL1* (telangiectasia hemorrágica hereditaria de tipo 2), se han descrito algunas correlaciones genotipo-fenotipo. Por ejemplo, las malformaciones venosas anteriores pulmonares y cerebrales parecen ser más frecuentes en el tipo 1. También se han descrito mutaciones que afectan al SMAD4 en una minoría (del 2 al 3%) de pacientes y se asocian a un estado precanceroso concomitante de poliposis juvenil.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las anomalías vasculares suelen ser visibles en la cara y los dedos (fig. 159-3). La telangiectasia en la nariz se asocia a episodios regulares de epistaxis que pueden ser prolongados y de naturaleza grave, y la telangiectasia en el intestino puede causar hemorragias digestivas importantes (cap. 121). Como consecuencia de las hemorragias repetidas, los pacientes suelen presentar anemia ferropénica secundaria (cap. 145). La mayoría de los pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria también desarrollan malformaciones arteriovenosas de mayor tamaño en el encéfalo, los pulmones y el hígado. Estas malformaciones pueden contribuir a la hipertensión arterial pulmonar (cap. 69), a la insuficiencia cardíaca de alto gasto (cap. 45) y a un mayor riesgo de trombosis venosa.

DIAGNÓSTICO

La epistaxis y las telangiectasias constituyen los síntomas y signos más comunes de la telangiectasia hemorrágica hereditaria y forman parte de los criterios de diagnóstico estandarizados (tabla 159-5). Las telangiectasias y el riesgo de hemorragia digestiva tienden a hacerse más evidentes con el envejecimiento, pero el diagnóstico clínico puede ser difícil en individuos jóvenes, en los que las pruebas genéticas pueden ser definitivas.[22]

TABLA 159-5 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA

Epistaxis espontánea de repetición
Telangiectasias cutáneas múltiples
Malformaciones arteriovenosas (p. ej., en pulmones, encéfalo, estómago, hígado, intestinos, médula espinal)
Familiar de primer grado con la enfermedad

Enfermedad definitiva = 3 criterios o más; enfermedad posible = 2 criterios.

TRATAMIENTO

Los pacientes con epistaxis deben utilizar tratamientos hidratantes tópicos para humidificar la mucosa nasal. El gel de timolol (0,5 ml de gel al 1% dos veces al día con jeringa)[A2] y el bevacizumab (7,5 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas)[A3] pueden ser útiles. El ácido tranexámico oral (1 g tres veces al día) bajo orientación experta es eficaz y los tratamientos ablativos locales pueden ser útiles en caso de epistaxis importante.[23] Los pacientes con hemorragia digestiva requieren una evaluación endoscópica (cap. 120). Deben vigilarse estrechamente los niveles de hemoglobina y ferritina, y debe administrarse tratamiento sustitutivo adecuado del hierro.

SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

El síndrome de Ehlers-Danlos, que también puede causar la rotura de vasos sanguíneos, se trata en el capítulo 239.

TRASTORNOS HEMORRÁGICOS VASCULARES ADQUIRIDOS

Los pacientes con trastornos hemorrágicos vasculares adquiridos no suelen tener antecedentes personales o familiares de hemorragias. La púrpura de Henoch-Schönlein (cap. 406) se presenta normalmente con una púrpura palpable en las extremidades inferiores, asociada a artralgias, dolor abdominal y lesión renal. El escorbuto (cap. 199) se presenta normalmente con petequias o hematomas y con pequeñas hemorragias perifoliculares alrededor de los pelos en sacacorchos. En la púrpura senil, la disminución del soporte vascular debida al envejecimiento y a la exposición al sol provoca hematomas con facilidad, sobre todo en el dorso de las manos, los antebrazos y la parte inferior de las piernas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Leebeek FWG, Peyvandi F, Escobar M, et al. Recombinant von Willebrand factor prophylaxis in patients with severe von Willebrand disease: phase 3 study results. *Blood*. 2022;140:89-98.

A2. Peterson AM, Lee JJ, Kallogjeri D, et al. Efficacy of timolol in a novel intranasal thermosensitive gel for hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;146:1006-14.

A3. Al-Samkari H, Kasthuri RS, Parambil JG, et al. An international, multicenter study of intravenous bevacizumab for bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: the InHIBIT-Bleed study. *Haematologica*. 2021;106:2161-9.

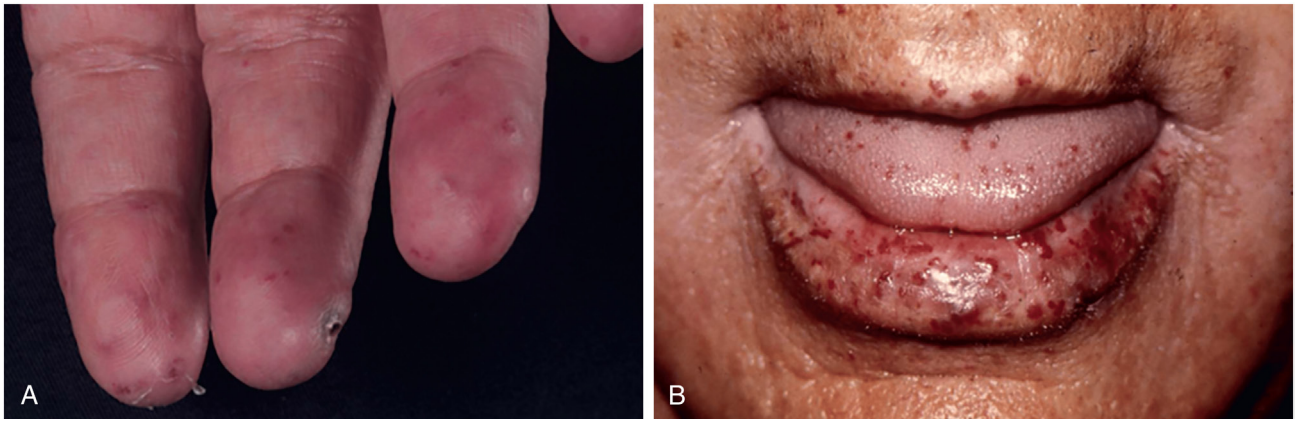

FIGURA 159-3. Telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH). Las telangiectasias habitualmente aparecen en los dedos de las manos (A), la cara, los labios y la lengua (B), y otras áreas, como las mucosas nasal y digestiva, y pueden desarrollarse en algunos otros órganos internos. Las lesiones de la piel y las mucosas normalmente desaparecen con la presión, a diferencia de las petequias, que no lo hacen. (A, protegido por derechos de autor y usado con autorización de la Mayo Foundation for Medical Education and Research, todos los derechos reservados. B, por cortesía del Dr. Andrew Schafer.)

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Fogarty H, Doherty D, O'Donnell JS. New developments in von Willebrand disease. *Br J Haematol*. 2020;191:329-39.
2. Ng CJ, Di Paola J. von Willebrand disease: diagnostic strategies and treatment options. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65:527-41.
3. Tosetto A, Badiee Z, Baghaipour MR, et al. Bleeding symptoms in patients diagnosed as type 3 von Willebrand disease: results from the 3WINTERS-IPS, an international and collaborative cross-sectional study. *J Thromb Haemost*. 2020;18:2145-54.
4. Samuelson Bannow BT, Konkle BA. Approach to bleeding in the hospitalized patient. *Blood*. 2023; [Epub ahead of print.].
5. Kalot MA, Husainat N, Tayiem S, et al. Bleeding assessment tools in the diagnosis of VWD in adults and children: a systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Blood Adv*. 2021;5:5023-31.
6. Favaloro EJ, Pasalic L. Laboratory diagnosis of von Willebrand disease (VWD): geographical perspectives. *Semin Thromb Hemost*. 2022;48:750-66.
7. James PD, Connell NT, Ameer B, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2021;5:280-300.
8. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2021;5:301-25.
9. Weyand AC, Flood VH. Von Willebrand disease: current status of diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021;35:1085-101.
10. Sadler B, Castaman G, O'Donnell JS. Von Willebrand disease and von Willebrand factor. *Haemophilia*. 2022;28:11-7.
11. Biguzzi E, Siboni SM, Peyvandi F. How I treat gastrointestinal bleeding in congenital and acquired von Willebrand disease. *Blood*. 2020;136:1125-33.
12. Peyvandi F, Kouides P, Turecek PL, et al. Evolution of replacement therapy for von Willebrand disease: from plasma fraction to recombinant von Willebrand factor. *Blood Rev*. 2019;38:100572.
13. Byrne B, Ryan K, Lavin M. Current challenges in the peripartum management of women with von Willebrand disease. *Semin Thromb Hemost*. 2021;47:201-2016.
14. Lavin M, O'Donnell JS. How I treat low von Willebrand factor levels. *Blood*. 2019;133:795-804.
15. Ghariani I, Braham N, Veyradier A, et al. Acquired von Willebrand syndrome: five cases report and literature review. *Thromb Res*. 2022;218:145-50.
16. Langer AL, Connell NT. Acquired von Willebrand syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021;35:1103-16.
17. Nurden AT, Nurden P. Inherited thrombocytopenias: history, advances and perspectives. *Haematologica*. 2020;105:2004-19.
18. Perez Botero J, Di Paola J. Diagnostic approach to the patient with a suspected inherited platelet disorder: who and how to test. *J Thromb Haemost*. 2021;19:2127-36.
19. Botero JP, Lee K, Branchford BR, et al. Glanzmann thrombasthenia: genetic basis and clinical correlates. *Haematologica*. 2020;105:888-94.
20. Brennan Y, Levade M, Ward CM. Acquired platelet function disorders. *Thromb Res*. 2020;196:561-8.
21. Shovlin CL, Simeoni I, Downes K, et al. Mutational and phenotypic characterization of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Blood*. 2020;136:1907-18.
22. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med*. 2020;173:989-1001.
23. Al-Samkari H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: systemic therapies, guidelines, and an evolving standard of care. *Blood*. 2021;137:888-95.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

160 DEFICIENCIAS DE LOS FACTORES DE COAGULACIÓN

MARGARET V. RAGNI

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFICIENCIAS DE LA COAGULACIÓN

Las deficiencias graves de la coagulación, o coagulopatías, suelen caracterizarse por el desarrollo de hemorragias espontáneas o provocadas, causadas por intervenciones quirúrgicas o traumatismos, y pueden causar complicaciones con riesgo para la supervivencia o para un miembro. Por el contrario, las coagulopatías moderadas y leves pueden ser silentes desde el punto de vista clínico hasta que se detectan de forma casual durante un estudio analítico de rutina (p. ej., tiempo de protrombina [TP], tiempo de tromboplastina parcial activado [TTPa]) o cuando se solicitan este tipo de estudios para valorar las causas de una hemorragia anómala o de la facilidad para la formación de hematomas.

Por lo general, las coagulopatías se pueden deber a una síntesis inadecuada de los factores proteicos de la coagulación o a la inhibición de los factores proteicos activados de la coagulación por anticuerpos adquiridos o fármacos anticoagulantes. Los defectos cualitativos, congénitos o adquiridos, también pueden provocar hemorragias.

Gran parte de la morbilidad de las coagulopatías se puede reducir o evitar por completo mediante el aporte profiláctico de los factores de la coagulación deficitarios. A diferencia de las manifestaciones clínicas durante toda la vida de las coagulopatías hereditarias o congénitas, las deficiencias adquiridas suelen aparecer de forma aguda en personas previamente asintomáticas, pueden no sospecharse de forma inmediata y a menudo remiten de forma espontánea o tras eliminar la alteración que las incitó o al retirar un fármaco responsable. Los trastornos adquiridos de la coagulación se pueden asociar a una hemorragia más intensa que los derivados de los trastornos congénitos, debido, en parte, al retraso del diagnóstico.

HEMOFILIAS HEREDITARIAS

DEFINICIÓN

La hemofilia A y la hemofilia B están causadas por deficiencias o defectos en el factor de la coagulación VIII (factor antihemofílico) y el factor IX (factor antihemofílico B o factor Christmas), respectivamente.[1] La deficiencia de cualquiera de estos dos componentes de la vía intrínseca de la coagulación causa una síntesis inadecuada de trombina en los sitios de lesión vascular.

EPIDEMIOLOGÍA

Las hemofilias A y B son trastornos recesivos ligados al cromosoma X que afectan, respectivamente, a 1 de cada 5.000 y 1 de cada 30.000 hombres nacidos. La mayor incidencia de la hemofilia A se puede deber a que la cantidad de ADN «con riesgo» de sufrir mutaciones es mayor en el gen grande del factor VIII (186.000 pares de bases) que en el gen del factor IX (34.000 pares de bases). Las hemofilias A y B afectan a todos los grupos raciales y étnicos, y en EE. UU. hay más de 20.000 personas afectadas. Un porcentaje considerable de los casos de hemofilia (30%) se deben a mutaciones nuevas espontáneas. En general, las hemofilias son mucho más frecuentes que los trastornos de la coagulación autosómicos recesivos (v. más adelante), que suelen afectar a los descendientes de personas con relación consanguínea y que requieren la herencia de dos alelos defectuosos para que sean evidentes las manifestaciones hemorrágicas.

BIOPATOLOGÍA

Genética

Igual que sucede con otras enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X, los genes de los factores VIII y IX se localizan en el brazo largo del cromosoma X. Los hombres con un alelo defectuoso en su único cromosoma X no transmiten el gen a sus hijos varones, pero todas las hijas serán portadoras obligadas. Como la descendencia de las mujeres portadoras hereda un cromosoma X afectado, la mitad de sus hijos varones tendrán el trastorno de la coagulación y la mitad de sus hijas serán portadoras obligadas. Las mujeres portadoras pueden manifestar síntomas hemorrágicos, en particular hemorragias posparto, si los alelos del cromosoma X están inactivados de forma desigual (lionización), si el alelo hemofílico defectuoso se expresa con preferencia al alelo normal y si las concentraciones plasmáticas de factor VIII son inferiores al 50%. La hemofilia femenina puede deberse a la unión de un hombre hemofílico y una mujer portadora (homocigota para el gen defectuoso del factor VIII o IX) o cuando una mujer portadora tiene un cariotipo 45,XO (síndrome de Turner) y es hemicigota para el gen defectuoso de la hemofilia.

No existe una única mutación responsable de las hemofilias. Se han descrito muchas mutaciones puntuales sin sentido y de sentido erróneo, deleciones e inversiones. Hay varios defectos moleculares predominantes, de forma que el 40-50% de todos los casos de hemofilia A graves se deben a una inversión única del intrón 22 (el más grande de los intrones del factor VIII). Esta inversión se debe a la recombinación y translocación del ADN de este intrón 22 del gen del factor VIII con áreas de ADN extragénico y homólogo «no funcional» localizado a distancia de este intrón. Otros defectos moleculares graves menos frecuentes son deleciones génicas extensas (5-10% de los casos) y mutaciones de terminación prematura (10-15% de los casos). Las proteínas codificadas por estas mutaciones son defectuosas y no expresan ninguna actividad del factor VIII. La hemofilia A leve o moderada se suele asociar a mutaciones puntuales y deleciones. Las mutaciones del factor IX, por el contrario, son más variadas y la hemofilia B grave posiblemente se deba a deleciones extensas. Los genes de los factores de la coagulación mutados responsables de las hemofilias pueden codificar también proteínas no funcionales defectuosas, que circulan en el plasma y se pueden detectar en niveles cuantitativos normales mediante inmunoanálisis, pero no por análisis de la actividad funcional. Se puede consultar un listado de las mutaciones que causan hemofilias en la Human Gene Mutation Database (www.hgmd.org).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hemofilia A y la hemofilia B son clínicamente similares, y la gravedad clínica se corresponde inversamente con los niveles de actividad del factor coagulante plasmático VIII o IX circulante. Sin embargo, la hemofilia A se asocia a una mayor frecuencia de hemorragias, una mayor necesidad de tratamiento de sustitución del factor y hospitalizaciones más frecuentes, lo que sugiere una mayor gravedad clínica que la hemofilia B. Los individuos con menos de un 1% de actividad normal del factor VIII o IX se clasifican como enfermos «graves», que se caracterizan por hemorragias espontáneas frecuentes en articulaciones (hemartros) y tejidos blandos, y por hemorragias profusas con traumatismos o intervenciones quirúrgicas. Aunque las hemorragias espontáneas son infrecuentes en las deficiencias leves (> 5% de la actividad normal), suelen producirse hemorragias excesivas con las cirugías o los traumatismos. Las concentraciones de factores VIII o IX de 1-5% se asocian a una evolución clínica moderada. Un 60% de los casos de hemofilia A revisten gravedad clínica, algo que solo sucede en el 20-45% de los casos de hemofilia B.

La hemofilia grave se suele sospechar y diagnosticar durante la lactancia cuando no existen antecedentes familiares. Entre los recién nacidos, la hemorragia intracraneal es la principal causa de morbilidad y mortalidad, con una incidencia acumulada de alrededor del 4%. La hemorragia intracraneal no parece estar relacionada con el tipo de parto, aunque la mitad de estas hemorragias ocurren en el período neonatal. La circuncisión a los pocos días del nacimiento se asocia a una hemorragia excesiva en menos de la mitad de los pacientes con afectación grave. El primer episodio de hemartros espontáneo en los hemofílicos graves suele ocurrir entre los 9 y los 18 meses de edad, cuando comienza la deambulación. En los pacientes con afectación moderada suele ocurrir hacia los 2-5 años. Las rodillas son los lugares de hemorragia más relevantes, seguidas de los codos, los tobillos, los hombros y las caderas; las muñecas resultan menos afectadas. Las mujeres portadoras también pueden sufrir hemorragias articulares y hemartros, a menudo no reconocidas hasta años después, con la práctica de deportes y/o traumatismos.

El hemartros agudo (fig. 160-1) se origina en el plexo venoso subsinovial subyacente a la cápsula articular y produce una sensación urente o de hormigueo, tras la cual aparece un dolor intenso con edema. En la exploración física, la articulación está hinchada, caliente y dolorosa en la palpación, con eritema de la piel que la cubre. La movilidad articular queda comprometida por el dolor y la rigidez y se suele mantener en posición flexionada.

Las hemorragias repetidas o no tratadas determinan una hipertrofia crónica de la sinovial, con lesiones del cartílago subyacente, que culminan en la formación de quistes óseos subcondrales, erosiones óseas y contracturas en flexión. Las fuerzas mecánicas anómalas por la carga de peso pueden provocar una subluxación, mala alineación,



FIGURA 160-1. Hemartros agudo de la rodilla, una complicación frecuente de la hemofilia. Se puede confundir con una infección aguda a menos que se sepa que el paciente sufre este trastorno de la coagulación, porque la rodilla está caliente, roja, edematosa y dolorida. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pérdida de movilidad y deformidades permanentes de las extremidades inferiores (fig. 160-2). Estos cambios se asocian a dolor crónico, tumefacción, artritis y discapacidad. Las radiografías simples y la exploración clínica de los hemartros crónicos suelen infraestimar el alcance del daño óseo y articular; la resonancia magnética seriada es la técnica más sensible para detectar y controlar la enfermedad temprana y progresiva, y la ecografía musculoesquelética precoz, realizada en la consulta, puede detectar la enfermedad articular temprana, incluso antes de que aparezcan los síntomas.

Los hematomas intramusculares ocasionan un 30% de los cuadros de hemorragia relacionados con la hemofilia y rara vez ponen en peligro la vida. En general, se precipitan por un traumatismo físico o yatrógeno (p. ej., una inyección intramuscular), y pueden afectar a la función motora y sensitiva, y también a la circulación arterial si atrapan y comprimen estructuras vitales en compartimentos fasciales cerrados. Este último cuadro, denominado *síndrome compartimental,* cursa con tumefacción y dolor intenso en una extremidad de aparición rápida, que no se alivia con la infusión de factor y analgésicos habituales, y se considera una urgencia médica que puede requerir una fasciotomía para preservar la viabilidad del tejido y aliviar el dolor. Los hematomas retroperitoneales se pueden confundir en la clínica con una apendicitis o una hemorragia en la cadera, pero deberían sospecharse en los pacientes que sean incapaces de caminar erguidos por el dolor de la extensión muscular en presencia del hematoma. Es necesario un tratamiento inmediato y agresivo para prevenir la deformidad anatómica permanente, por ejemplo, por contracturas en flexión, lesiones nerviosas o formación de seudotumores (hematomas en expansión que erosionan y destruyen las estructuras esqueléticas adyacentes).

La hemorragia mucosa no es infrecuente y, cuando afecta a la lengua o el espacio retrofaríngeo, puede amenazar la vía respiratoria. Las hemorragias digestivas suelen originarse en lesiones anatómicas proximales al ligamento de Treitz y se pueden agudizar por varices esofágicas o trombocitopenia secundarias a cirrosis e hipertensión portal, o por uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para tratar los hemartros. Las hemorragias espontáneas en el tracto genitourinario pueden deberse a coágulos ureterales, cálculos renales y/o, con menor frecuencia, a una infección.

Las hemorragias intracraneales afectan al 10% de los pacientes, con un riesgo del 2% anual. Pueden ser espontáneas o traumáticas y son mortales en el 30% de los casos. En ocasiones, se registran defectos neuromusculares, trastornos convulsivos y deficiencias intelectuales.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hemofilia se sospecha a partir de los antecedentes familiares y personales de hemorragia y mediante la detección analítica de la prolongación del TTPa (con TP normal). Se confirma al observar una reducción significativa de la actividad plasmática de los factores VIII o IX. Como se señala en el capítulo 157, el TTPa no es una prueba de detección selectiva suficientemente sensible para prolongarse en la hemofilia leve, en la que la concentración de factor VIII es a veces superior al 30% de lo normal. La hemofilia grave se suele reconocer en la lactancia, por una hemorragia durante la circuncisión; por el contrario, la enfermedad leve o moderada se detecta más tarde en la vida, después de un traumatismo o cirugía. La hemofilia se puede distinguir de la enfermedad de von Willebrand (EvW; cap. 159) por la presencia de unas concentraciones normales de cofactor de ristocetina y de antígeno del factor de von Willebrand. En la EvW de tipo 2N, la concentración de factor VIII es significativamente menor que la de cofactor de ristocetina y de antígeno del factor de von Willebrand, debido a la reducción de la unión del factor VIII; esta variante de EvW puede requerir genotipificación para distinguirla de la hemofilia A. Otras deficiencias congénitas de factores intrínsecos (p. ej., factores XI y XII) se pueden determinar por análisis específicos de los factores de la coagulación. La deficiencia de vitamina K (v. más adelante y cap. 161) puede detectarse por la prolongación del TP asociada; las deficiencias de los factores II, VII, IX y X, y la resolución del defecto de coagulación con vitamina K. La presencia de heparina puede confirmarse por la corrección del TTPa tras pasar la muestra por una columna de absorción de heparina. Si el TTPa no se corrige en una mezcla 1:1 con plasma normal, hay que sospechar la presencia de un inhibidor; los inhibidores específicos se asocian a la reducción de la concentración de un solo factor (por lo general, el factor VIII, v. «Aloanticuerpos inhibidores contra los factores VIII y IX» en el apartado de «Tratamiento»), mientras que los inhibidores bloqueantes provocan cambios inespecíficos de la concentración de los factores, asociados con un análisis lipídico hexagonal positivo (v. «Síndrome antifosfolipídico y anticoagulante lúpico»).



FIGURA 160-2. Artritis crónica grave en la hemofilia. La rodilla es la articulación más afectada. Ambas rodillas están muy afectadas en este paciente. Obsérvese que el paciente es incapaz de mantenerse en pie con ambos pies apoyados en el suelo. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Cuidados generales

Las personas con hemofilia atendidas en centros para el tratamiento de la enfermedad tienen una menor mortalidad y unos costes asistenciales inferiores a quienes reciben tratamiento en otros centros. El modelo de asistencia a pacientes crónicos que se aplica en los centros específicos para hemofílicos hace hincapié en la prevención para reducir las enfermedades y complicaciones articulares, en la optimización de la posología de los factores, en el asesoramiento sobre los deportes seguros y en la evitación del ácido acetilsalicílico y otros fármacos que inhiben la función plaquetaria, así como en el abordaje de las intervenciones quirúrgicas y de las infecciones transmitidas por transfusiones crónicas, como las de la hepatitis C y el VIH.

Tratamiento y prevención de las hemorragias

Sustitución de factores de coagulación

El tratamiento y la prevención de las hemorragias agudas en las hemofilias A y B se basa en el aporte del factor de la coagulación que falta o no funciona para recuperar la hemostasia normal (tabla 160-1). El uso del factor de forma profiláctica varias veces por semana para prevenir las hemorragias puede reducir o prevenir las hemorragias articulares y reducir la artropatía articular. Todos los concentrados de factor de coagulación disponibles en EE. UU., ya sean derivados del plasma o modificados genéticamente, se consideran extremadamente seguros; ninguno ha sido implicado en la transmisión de patógenos virales o priones transmitidos por la sangre.

El objetivo del tratamiento de reposición (v. tabla 160-1) es alcanzar unos niveles de actividad de los factores VIII o IX en el plasma que sean suficientes para impedir las hemorragias espontáneas. Dado que estos episodios son individualizados y varían según la edad, el nivel de actividad y la farmacocinética, el nivel óptimo de tratamiento varía entre los pacientes afectados. En general, sin embargo, unos niveles de actividad del 15% son suficientes para prevenir hemorragias espontáneas, mientras que se recomiendan niveles de actividad del factor del 25 al 30% para tratar las hemorragias espontáneas o traumáticas menores (p. ej., hemartros, hematuria persistente). Se recomiendan unos niveles de actividad de los factores de coagulación al menos del 50% para las hemorragias importantes (p. ej., cirugía dental mayor, tratamiento de reposición de mantenimiento o traumatismo), debiendo alcanzarse una actividad de entre el 80 y el 100% en caso de episodio hemorrágico que suponga una amenaza para la vida o para una extremidad (p. ej., cirugía mayor, traumatismo). Tras un traumatismo grave o si se sospecha una hemorragia visceral o intracraneal, debe administrarse inmediatamente (en un plazo de 5 a 10 min) un tratamiento de sustitución adecuada para lograr una actividad del factor de coagulación del 100% *antes de* iniciar los procedimientos diagnósticos.

Para calcular la dosis inicial de factor de reposición, la actividad plasmática del factor VIII aumenta alrededor de un 2% (0,02 UI/ml) por cada unidad de factor VIII administrada por kilogramo de peso corporal, y la de factor IX aumenta un 1% (0,01 UI/ml) por cada unidad de factor IX administrada por kilogramo de peso corporal. Por lo tanto, un paciente de 70 kg con hemofilia A o B grave (actividad de los factores VIII o IX $<$ 1% de la normal) que necesite una reposición del 100% de la actividad para una cirugía mayor debería recibir inicialmente 3.500 UI de concentrado de factor VIII o 7.000 UI de factor IX. Las semividas circulantes de los factores VIII y IX obligan a administrar dosis adicionales de la mitad de la cifra inicial cada 8-12 h para el factor VIII y cada 18-24 h para el factor IX, respectivamente. Sin embargo, esta dosificación empírica debe individualizarse en función de los niveles máximos de recuperación y mínimos de actividad del paciente, utilizando modelos farmacocinéticos poblacionales. La frecuencia de la repetición de la dosis también se determina por la rapidez en el alivio del dolor, la recuperación de la función articular y la resolución de la hemorragia activa. La heterogeneidad de la semivida de los concentrados de factor VIII se debe a la variabilidad del aclaramiento del factor de von Willebrand.[2]

La sustitución suele mantenerse durante al menos 10-14 días después de una intervención quirúrgica mayor para permitir la cicatrización adecuada de

TABLA 160-1 PROTEÍNAS DE LA COAGULACIÓN Y TRATAMIENTOS DE REPOSICIÓN APROBADOS POR LA FDA DISPONIBLES EN EE. UU.

DEFICIENCIA DE PROTEÍNA DE LA COAGULACIÓN	HERENCIA	PREVALENCIA	NIVEL HEMOSTÁTICO MÍNIMO	FUENTES DE REPOSICIÓN
Factor I (fibrinógeno) Afibrinogenemia Disfibrinogenemia	 Autosómica recesiva Autosómica dominante o recesiva	 Rara (< 300 familias) Rara (> 300 variantes)	50-100 mg/dl	Crioprecipitado, PFC, concentrado de fibrinógeno
Factor II (protrombina)	Autosómica dominante o recesiva	Rara (25 parientes)	30% de lo normal	PFC, concentrados de complejo de factor IX
Factor V (factor lábil)	Autosómica recesiva	1 de cada millón de nacimientos	25% de lo normal	PFC
Factor VII	Autosómica recesiva	1 de cada 500.000 nacimientos	25% de lo normal	Factor VIIa recombinante (15-20 µg/kg), PFC, concentrados de complejo de factor IX
Factor VIII (factor antihemofílico)	Recesiva ligada al cromosoma X	1 de cada 5.000 hombres nacidos	80-100% para la cirugía/hemorragia potencialmente mortal, 50% para hemorragias graves, 25-30% para hemorragias leves	Concentrados de factor VIII (se prefiere factor VIII recombinante y de semivida prolongada recombinante)
Enfermedad de von Willebrand (cap. 159) Tipos 1 y 2 Tipo 3	 Por lo general, autosómica dominante Autosómica recesiva	 Prevalencia del 1% 1 de cada millón de nacimientos	> 50% de antígeno FvW y actividad de cofactor de ristocetina	DDAVP para las formas leves o moderadas de la enfermedad (excepto el tipo 2B; respuesta variable en 2A); crioprecipitado y PFC (no de elección, salvo en urgencias); concentrado de factor VIII/FvW derivado de plasma, atenuados para virus, de pureza intermedia, concentrado de FvW recombinante (las dos últimas proteínas de elección para la cirugía, para la enfermedad resistente a DDAVP y para el tipo 3)
Factor IX (factor de Christmas)	Recesiva ligada al cromosoma X	1 de cada 30.000 hombres nacidos	25-50% de lo normal, dependiendo de la cuantía de la hemorragia o la cirugía	Concentrados de factor IX (se prefiere factor IX recombinante y de semivida prolongada recombinante); el PFC no es de elección, salvo en urgencias
Factor X (factor de Stuart-Prower)	Autosómica recesiva	1 de cada 500.000 nacimientos	10-25% de lo normal	Concentrado de factor X derivado de plaquetas, PFC o concentrados de complejo del factor IX
Factor XI (hemofilia C)	Autosómica dominante; el tipo grave es recesivo	4% de judíos asquenazíes; 1 por millón en la población general	20-40% de lo normal	PFC o concentrado de factor XI
Factor XII (factor de Hageman), precalicreína, cininógeno de alto peso molecular	Autosómica recesiva	No disponible	No requiere tratamiento	—
Factor XIII (factor estabilizador de la fibrina)	Autosómica recesiva	1 de cada 3 millones de nacimientos	5% de lo normal	Concentrado de factor XIII recombinante, PFC, crioprecipitado o concentrado de factor XIII atenuado para virus

DDAVP, desmopresina; FDA, Food and Drug Administration de EE. UU.; FvW, factor de von Willebrand; PFC, plasma fresco congelado.

la herida y evitar hemorragias postoperatorias. En el manejo de hemorragias o intervenciones quirúrgicas en pacientes con hemofilia pueden utilizarse inyecciones en bolo repetidas, como las que se han descrito antes, o la infusión continua para la reposición de factores de coagulación. Este último permite mantener concentraciones constantes del factor de coagulación deficiente y puede resultar rentable. Para la profilaxis o el tratamiento también se dispone de factores VIII y IX recombinantes de semivida extendida (SE),[3] como los factores pegilado, fusionado con albúmina, nonacog α (factor IX) o fusionado con Fc (dominio Fc de la inmunoglobulina G1, IgG1). Se trata de opciones eficaces y seguras para reducir la frecuencia del sangrado y que prolongan la semivida 1,5-2 veces, en el caso del factor VII, y 2,5-5,0 veces, en el del factor IX. Estos agentes también se han utilizado con éxito en cirugía, pero son costosos y puede que no estén disponibles en muchos hospitales. La frecuencia de dosis típica para el factor VIII recombinante de semivida prolongada es de dos veces por semana con una dosis de 50 a 65 UI/kg; para el factor IX recombinante de semivida prolongada, la dosis es de una vez cada 1 o 2 semanas con una dosis de 100 UI/kg.

Otros enfoques para aumentar la coagulación

Los tratamientos no basados en factores administrados por vía subcutánea también pueden utilizarse como profilaxis para prevenir hemorragias clínicas. El emicizumab, que es el único agente de este tipo aprobado actualmente por la FDA, es un anticuerpo monoclonal biespecífico que sirve de puente entre el factor IX activado y el factor X para sustituir la función del factor VIII activado ausente, ya sea debido a un inhibidor del factor VIII o a una deficiencia de factor VIII en la hemofilia A. La profilaxis con emicizumab (1,5 mg/kg subcutáneos semanales o 3,0 mg/kg cada 2 semanas, o 6,0 mg/kg cada 4 semanas) es eficaz para reducir las hemorragias clínicas en la hemofilia A entre pacientes de todas las edades, con o sin inhibidores.[A1-A3] Sin embargo, el emicizumab solo es eficaz para la prevención, pero no para el tratamiento de las hemorragias agudas. Para el tratamiento agudo de hemorragias o cirugía en pacientes que reciben emicizumab se requiere urgentemente la sustitución del factor. Una nueva proteína de fusión del factor VIII intravenoso, efanesoctocog alfa, en la que el factor VIIIFc recombinante se fusiona con el factor de von Willebrand y da lugar a un aumento de 4 veces la semivida del factor VIII, lo que sugiere la posibilidad de una dosificación intravenosa semanal.[4]

Hemartros

En los hemartros, la reposición inmediata o precoz del factor de coagulación deficiente a niveles hemostáticos normales revierte rápidamente el dolor, mientras que el tratamiento tardío provoca un exceso de dolor, morbilidad y daño articular. El tratamiento óptimo una vez que se produce una hemorragia incluye reposo, hielo, (factor) concentrado y elevación,[5] así como mecanoterapia protectora para una rehabilitación equilibrada y progresiva de los tejidos lesionados.[6]

El dolor moderado o intenso que acompaña a los hemartros agudos responde a un alivio analgésico inmediato. Los analgésicos opiáceos, como la codeína o sus derivados sintéticos, se evitan debido a su potencial adictivo, y se recomienda una consulta inmediata con médicos especializados en atención del dolor. La analgesia con paracetamol crónica, aunque útil en dosis bajas, se asocia a toxicidad hepática en dosis mayores, sobre todo en pacientes con hepatitis crónica. En algunos pacientes que cumplen con la profilaxis pueden utilizarse antiinflamatorios no esteroideos (AINE; v. tabla 26-4) siempre que no se produzcan hemorragias. El ácido acetilsalicílico (AAS) está, en general, contraindicado, ya que inhibe de manera irreversible la agregación plaquetaria.

Más del 75% de los niños y alrededor del 50% de los adultos reciben infusiones de factor como profilaxis (preventivas) varias veces a la semana para mantener las concentraciones de factor VIII o IX por encima del 1%, con objeto de prevenir hemorragias articulares y el desarrollo de la artropatía hemofílica crónica. Sin embargo, la profilaxis debe iniciarse antes de los 4 años de edad, cuanto antes mejor, y en ausencia de obesidad para preservar el movimiento

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

articular.[7] Para obtener unos resultados óptimos, el paciente y/o sus padres deben participar en la toma de decisiones y en el plan de tratamiento.[8]

Aunque la profilaxis es la estrategia óptima para prevenir el dolor, el movimiento reducido y la destrucción final de las articulaciones, cuando dicha profilaxis fracasa o no llega a iniciarse es posible recomendar cirugía. La sinoviectomía mediante cirugía abierta o artroscópica elimina el tejido inflamado, y puede reducir el dolor y la hemorragia recidivante, aunque habitualmente solo de manera temporal. La sinoviectomía no quirúrgica (sinoviortesis), que implica la administración intraarticular de un radioisótopo, puede considerarse en pacientes de alto riesgo y en pacientes con aloanticuerpos inhibidores del factor VIII o IX (v. más adelante). Ni la sinoviectomía ni la sinoviortesis revierten las lesiones articulares, pero ambas pueden retrasar la progresión. Los ejercicios sin carga de peso, como la natación y las pruebas isométricas, son esenciales para el desarrollo del músculo periarticular y el mantenimiento de la estabilidad articular para la deambulación. El dolor refractario y la destrucción articular grave secundaria a hemorragias repetidas obligan a colocar una prótesis. El dolor crónico del tobillo responde mejor a la fijación y artrodesis quirúrgica abierta o artroscópica.

Hemorragia genitourinaria

Para las hemorragias genitourinarias, el factor de coagulación, la reposición de líquidos y, en los niños, un ciclo corto de esteroides pueden ser útiles para acelerar la resolución. No obstante, la hemorragia genitourinaria en pacientes con hemofilia empeora en ocasiones por el uso de fármacos fibrinolíticos.

Aloanticuerpos inhibidores contra los factores VIII y IX

Los aloanticuerpos contra el factor VIII infundido o, con menor frecuencia, contra el factor IX suelen detectarse en la infancia tras una media de 9 a 12 exposiciones al factor de coagulación. La prevalencia de aloanticuerpos del factor VIII entre los pacientes con hemofilia A es del 15 al 25%, mientras que la prevalencia de aloanticuerpos del factor IX entre los pacientes con hemofilia B es del 1,5 al 3%.

Los inhibidores están asociados a la hospitalización, el coste y la muerte prematura. Los inhibidores se producen preferentemente en pacientes con antecedentes familiares de inhibidores, en pacientes con grandes deleciones genéticas multidominio del factor VIII y del factor IX, y en pacientes negros e hispanos, pero es difícil predecir en quiénes se desarrollarán inhibidores. Entre los pacientes negros, los datos de la secuencia genética sugieren que las transfusiones de factor VIII mal emparejadas pueden explicar el alto riesgo de desarrollar inhibidores. Entre los factores de riesgo no genéticos se incluyen la exposición diaria precoz de alta intensidad o frecuente a factores para tratar una hemorragia, un traumatismo o una intervención quirúrgica. En pacientes no tratados previamente, el riesgo de desarrollar inhibidores parece ser mayor con el factor[A4] recombinante que con el derivado del plasma.

Los anticuerpos IgG1 específicos del factor VIII aparecen en primer lugar, seguidos de los anticuerpos IgG3 e IgG4. Sin embargo, la aparición de anticuerpos IgG3 específicos del factor VIII se asocia siempre al diagnóstico posterior de inhibidores del factor VIII.[9]

El desarrollo de un aloanticuerpo inhibidor se sospecha cuando el tratamiento de reemplazo no es eficaz en el control de los síntomas hemorrágicos. Estos anticuerpos neutralizan completamente la actividad del factor de coagulación e impiden o reducen cualquier incremento de los niveles de factor VIII o IX tras infusiones en bolo de concentrado. Los inhibidores también están asociados a la anafilaxia y al síndrome nefrótico.

Caracterizados como dependientes del tiempo y la temperatura, los inhibidores se cuantifican en unidades Bethesda (UB). Por definición, 1 UB es la cantidad de inhibidor que neutraliza el 50% de la actividad específica del factor de coagulación en el plasma normal. Los pacientes con títulos altos de inhibidores o «respondedores altos» ($\geq$ 5 UB) suelen mostrar una respuesta anamnésica de anticuerpos en 5-7 días tras la exposición posterior a la proteína del factor de la coagulación VIII y dejan de responder a las infusiones de este factor. Por el contrario, los enfermos con títulos bajos del inhibidor ($<$ 5 UB) son «respondedores bajos» y no presentan anamnesis. Los inhibidores presentes en títulos bajos pueden compensarse fácilmente mediante la administración de dosis altas de concentrado de factor VIII o IX humano y pueden ser tratados con éxito con el triple o el cuádruple de la dosis habitual.

El tratamiento de los pacientes con títulos altos de inhibidores[10] requiere tanto el aseguramiento de la hemostasia mediante terapia de derivación como la erradicación de la formación de inhibidores (v. tabla 160-1). La derivación suele realizarse con una actividad de derivación inhibidora del factor VIII (FEIBA; un concentrado de plasma que contiene proenzimas activadas de los factores del complejo de protrombina, protrombina y factores V11, IX y X). El tratamiento habitual incluye una dosis de FEIBA (75 UI/kg) o dos dosis de factor VIIa recombinante (90-270 µg/kg), aunque algunos pacientes pueden responder mejor a un agente que al otro. El uso secuencial de FEIBA y factor VIIa recombinante (p. ej., alternando cada 6 h) puede mejorar la hemostasia con respecto al tratamiento con un solo agente, pero es necesaria una vigilancia cuidadosa para detectar trombosis. La dosis total de FEIBA no debe superar las 20.000 UI en 24 h.

La profilaxis secundaria en adultos, ya sea con factor VIIa recombinante, 90 µg/kg diarios, 270 µg/kg diarios o FEIBA 85 UI/kg semanales, puede reducir significativamente las tasas de hemorragia en comparación con el tratamiento a demanda. Dado que ninguno de los dos agentes es muy eficaz por sí solo y está limitado por la dosis total o la frecuencia de la dosis (el VIIa debe administrarse cada 2 o 3 h), estos agentes de derivación pueden alternarse en pacientes seleccionados (sin riesgo cardiovascular, obesidad, hipertensión) cada 3 h en caso de hemorragias graves, cirugía o traumatismo. Alternativamente, la profilaxis con emicizumab (1,5 mg/kg por vía subcutánea semanalmente) puede reducir los episodios hemorrágicos y mejorar la calidad de vida en comparación con la ausencia de profilaxis en adultos y niños con hemofilia A, e inhibidores.[A5,A6] Al evitar la necesidad de factor VIII, los títulos de inhibidores suelen disminuir.[11] Actualmente se desconoce si el emicizumab y los agentes de semivida prolongada, como el factor VIIIFc recombinante, acortarán el tiempo hasta la tolerancia. El FEIBA debe evitarse en pacientes que estén recibiendo emicizumab, porque la combinación aumenta el riesgo de trombosis y microangiopatía trombótica.

La erradicación de los inhibidores con inducción de tolerancia inmunitaria es eficaz aproximadamente en el 75% de los pacientes si se inicia en los 12 meses siguientes a la detección de los inhibidores. Los regímenes de inducción de la tolerancia inmunitaria consisten en concentrados diarios de factor (p. ej., 200 UI/kg diarios) para lograr la desensibilización al factor infundido. La inducción de la tolerancia inmunitaria se inicia en cuanto se detecta el inhibidor.[12] El mantenimiento de la tolerancia tras la inducción suele requerir, aunque no siempre, profilaxis con factor VIII o IX. Los agentes inmunosupresores simples o combinados (p. ej., rituximab, micofenolato o ciclosporina) tienen una eficacia variable. Otros nuevos preparados que favorecen la generación de trombina por vías alternativas, como la ARNsi-antitrombina (fitusirán) y anti-TFPI, se encuentran en fase de ensayo clínico para valorar su seguridad y eficacia como medios potenciales de derivación.[13] Los datos preliminares sugieren que la frecuencia de las hemorragias y el uso de factores con estos agentes se reducen en pacientes con y sin inhibidores.

Infecciones virales transmitidas por los concentrados de factores

La prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C es aproximadamente del 90% en pacientes que fueron transfundidos desde finales de la década de los setenta hasta mediados de la de los ochenta, y la prevalencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es aproximadamente del 80% en pacientes que fueron transfundidos con productos de factor VIII y del 50% en pacientes que fueron transfundidos con productos de factor IX desde 1978 hasta mediados de la década de los ochenta. En la actualidad, los pacientes con el VIH pueden controlarse con tratamiento antirretroviral de gran actividad (cap. 357). La infección crónica por hepatitis C (cap. 135) sigue siendo la principal causa de muerte en la hemofilia, en parte porque el tratamiento antiviral no previene el carcinoma hepatocelular en los pacientes con una infección crónica de larga duración.

Tratamientos complementarios y de otro tipo

Las estrategias de tratamiento complementario de las hemofilias consisten en la administración de compuestos antifibrinolíticos, como el ácido ε-aminocaproico (50 mg/kg tres o cuatro veces al día) o el ácido tranexámico (3 o 4 g/día p.o. en dosis divididas) para reducir las hemorragias de las mucosas, especialmente en la cavidad oral, y la aplicación de adhesivos de fibrina en los focos hemorrágicos. La desmopresina (DDAVP) puede administrarse mediante insuflación nasal 30 min antes de una intervención quirúrgica programada (una pulverización por fosa nasal, para proporcionar una dosis total de 300 µg; o, en pacientes con un peso inferior a 50 kg, 150 µg administrados en una sola pulverización). La DDAVP también puede administrarse por vía intravenosa (disuelto en 50 ml de solución salina normal) durante 30 min en una dosis de 0,3 µg/kg. La DDAVP es especialmente útil en pacientes con hemofilia A leve, porque un aumento progresivo adecuado de la actividad del factor VIII puede evitar el uso de concentrados de factor de coagulación y suele estar disponible en la mayoría de los servicios de urgencias. Los líquidos orales e intravenosos deben restringirse a menos de 1.000 ml en cualquier período de 24 h que se administre DDAVP ya sea para evitar la hiponatremia o las convulsiones hiponatrémicas. Otras complicaciones de la DDAVP son el rubor facial y la taquifilaxia (pérdida de respuesta tras tres dosis diarias consecutivas).

Terapia génica para las hemofilias A y B

Las hemofilias hereditarias son enfermedades modelo para la terapia génica,[14] porque están causadas por mutaciones genéticas específicas y bien definidas. Un aumento pequeño y progresivo de la síntesis de los factores de coagulación puede conducir a una mejora sustancial del tratamiento y de la calidad de vida, y una sobreexpresión inadvertida por transferencia génica exitosa no sería perjudicial.[15] Diversos vectores virales adenoasociados (AAV) portadores del transgén de ganancia de función del factor IX de Padua (FIX R338L) en pacientes con hemofilia B pueden lograr una expresión del factor IX de entre el 14 y el 76% durante un máximo de 10 años.[16] En pacientes con hemofilia A grave, los ensayos con AAV8-BDD-factor VIII y AAV5-BDD (factor VIII suprimido del dominio B)[17-19] han logrado niveles de expresión del factor VIII del 60% o superiores durante un máximo de 3 años, pero luego han disminuido hasta el 20% o menos en algunos ensayos. Estos tratamientos dieron lugar a una reducción de más del 90% en la tasa anual de episodios hemorrágicos y en el uso de factores tanto en la hemofilia A como en la B. A veces se produce una respuesta inmunitaria frente a la cápside del AAV, asociada a aumentos de las concentraciones de aminotransferasa hepática, pero parece responder a los corticoesteroides o posiblemente al micofenolato mofetilo. También se están estudiando vectores menos inmunógenos, sistemas de administración innovadores y la edición genética CRISPR.

PREVENCIÓN

Detección de portadores y diagnóstico prenatal

La detección de portadores y el diagnóstico prenatal son técnicamente posibles; son pruebas muy sensibles y de fácil acceso. El diagnóstico prenatal no invasivo con PCR digital microfluida del ADN del plasma materno se basa en la proporción relativa entre los alelos mutados y los normales. Puede detectar un feto afectado ya a las 8 semanas de gestación. Dado que el diagnóstico prenatal hace necesario que la madre presente una mutación conocida, en EE. UU. las madres se están sometiendo de manera creciente a pruebas en un programa nacional sobre el genotipo de la hemofilia, My Life Our Future (MLOF). No obstante, en el mejor de los casos, solo se identificarán dos tercios de las madres portadoras, dado que un tercio de los nuevos casos de hemofilia se originan por mutaciones espontáneas.

El diagnóstico prenatal precoz es importante para reducir las hemorragias intracraneales en un bebé en el que se prevé una hemofilia grave mediante el parto por cesárea recomendado y para reducir las hemorragias relacionadas con la circuncisión mediante el tratamiento preventivo con el factor. Las recomendaciones sugieren que se plantee el parto por cesárea de cualquier varón con hemofilia A grave conocida. La extracción con ventosas puede aumentar la formación de cefalohematomas y se desaconseja.

El diagnóstico precoz también es importante para reducir la hemorragia periparto en la madre y para solicitar el asesoramiento genético en relación con la planificación familiar. La secuenciación masiva, las pruebas de portadores y el diagnóstico prenatal con asesoramiento genético están ampliamente disponibles en EE. UU. a través de la red de centros de tratamiento de la hemofilia financiados con fondos federales. Las tasas de fecundidad siguen siendo elevadas y pocas portadoras confirmadas deciden interrumpir su embarazo, aunque se detecte un feto afectado *in utero*. Estas decisiones se ven influidas por la amplia disponibilidad de concentrados de sustitución del factor de coagulación seguros y eficaces, y por la perspectiva de una eventual cura de las hemofilias mediante la transferencia o edición de genes.

PRONÓSTICO

La esperanza de vida de las personas con hemofilia grave es similar a la de la población normal. Aunque las muertes por el VIH y hepatitis C están disminuyendo, en parte por el tratamiento antirretroviral eficaz para el VIH (cap. 357) y el tratamiento combinado eficaz para la hepatitis C, los pacientes con hemofilia e infección crónica por hepatitis C de larga evolución antes del tratamiento programado siguen teniendo un riesgo algo mayor de carcinoma hepatocelular a pesar del tratamiento antiviral.[20] Además, a medida que los pacientes con hemofilia viven más años, las enfermedades malignas y cardíacas son cada vez más frecuentes, y con ellas la necesidad de una reposición adicional durante los períodos de trombocitopenia inducida por la quimioterapia o el tratamiento antiagregante.[21] Entre los pacientes con aloanticuerpos inhibidores, la mortalidad es significativamente mayor que en otros pacientes, por lo que se recomienda un diagnóstico precoz y una inducción temprana de la tolerancia inmunitaria. La hemorragia es también una causa importante de muerte, con un riesgo a lo largo de la vida de hemorragia intracraneal del orden del 2-8%. Por último, los problemas habituales del envejecimiento se reconocen cada vez más en los afectados por hemofilia, incluyendo ateroesclerosis, hipertensión, hiperlipidemia, obesidad y diabetes. Todavía hay que definir el efecto de estos trastornos sobre la evolución natural de la hemofilia, considerando varios estudios que indican baja mortalidad por cardiopatía isquémica.

HEMOFILIAS ADQUIRIDAS

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Los autoanticuerpos inhibidores aparecen espontáneamente en individuos con una hemostasia previamente normal. A diferencia de los inhibidores de aloanticuerpos en los hemofílicos, que se dirigen contra el factor de coagulación exógeno, los inhibidores de autoanticuerpos se dirigen contra el factor de coagulación endógeno, más comúnmente el factor VIII. Estos autoanticuerpos suelen aparecer en individuos sin antecedentes hemorrágicos, por lo que el diagnóstico puede pasar desapercibido hasta que se identifica una prolongación o resultados mixtos en el TTPa (cap. 157). Aunque el 50% de los pacientes con inhibidores de autoanticuerpos no tienen una causa subyacente evidente, el otro 50% presentan enfermedades autoinmunitarias, trastornos linfoproliferativos, reacciones idiosincrásicas a fármacos, embarazo y edad avanzada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con autoanticuerpos pueden tener episodios de hemorragia masiva, normalmente en los tejidos blandos, incluso más intensos que los observados en pacientes hemofílicos con aloanticuerpos, debido al retraso del diagnóstico y del tratamiento. La expresión de laboratorio de los autoanticuerpos es similar a la de aloanticuerpos, salvo porque la actividad del factor de la coagulación no se neutraliza por completo. En los enfermos con autoanticuerpos se encuentra con frecuencia una actividad residual del factor de la coagulación del 3-20% de la normal.

TRATAMIENTO

Los mismos principios del tratamiento de reposición descrito para los aloanticuerpos se aplican para estos autoanticuerpos inhibidores adquiridos.[22] Los objetivos del tratamiento son detener la hemorragia, asegurar la hemostasia y erradicar el inhibidor. Para la hemostasia, se suele utilizar el factor VIIa recombinante, el concentrado de complejo de protrombina activado o la actividad de derivación del factor VIII, en dosis similares a las utilizadas para lograr la hemostasia, con una tasa de éxito en más del 90% de los pacientes y eventos trombóticos en menos del 5%. El emicizumab (3 mg/kg por vía subcutánea durante 2-3 dosis seguidas de 1,5 mg/kg cada 3 semanas) también puede ser un tratamiento hemostático profiláctico eficaz.[23]

La erradicación del inhibidor es significativamente más exitosa (alrededor del 80%) en pacientes tratados con corticoesteroides (p. ej., prednisona, 1 mg/kg/día por vía oral) y ciclofosfamida (150 mg/día por vía oral o 500-750 mg/m^2 en bolo intravenoso cada 3-4 semanas) que con corticoesteroides solos (alrededor del 60%), con una titulación de dosis basada en las concentraciones del inhibidor y las citopenias complicantes. Los regímenes basados en rituximab (375 mg/m^2 por vía intravenosa semanalmente durante 4 semanas) también son eficaces aproximadamente en el 60% de los pacientes. Los regímenes basados en altas dosis de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) bajo supervisión experta pueden ser eficaces aproximadamente en el 45% de los pacientes. Estos fármacos se ajustan y suspenden cuando desaparece el autoanticuerpo. El tiempo hasta la remisión completa es de unas 5 semanas para los corticoesteroides más ciclofosfamida, mientras que los regímenes basados en rituximab requieren el doble de tiempo para alcanzar la remisión.

PRONÓSTICO

Los pacientes con hemofilia adquirida tienen una mortalidad del 15 al 25%, que es considerablemente superior a la observada con los inhibidores de los aloanticuerpos del factor VIII. La supervivencia en la hemofilia adquirida se ve influida principalmente por la consecución de una remisión completa, la edad inferior a 65 años en el momento del diagnóstico y cualquier enfermedad relacionada (malignidad frente a posparto frente a otras). Las complicaciones hemorrágicas son la principal causa de muerte, pero entre el 15 y el 20% de los fallecimientos están asociados a la sepsis, y cerca del 70% de los casos de sepsis surgen como complicación de la neutropenia inducida por la ciclofosfamida, que puede evitarse con futuros tratamientos.

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

El trastorno hemorrágico congénito más común es la enfermedad de von Willebrand, que se trata en detalle en el capítulo 159.

DEFICIENCIA DEL FACTOR XI

EPIDEMIOLOGÍA

La deficiencia del factor XI tiene una prevalencia de 1 por millón en la población general, pero llega a 1 por cada 500 nacidos en los judíos asquenazíes. La vía intrínseca de coagulación del factor XI es el único componente de la fase de contacto que se asocia a complicaciones hemorrágicas excesivas cuando existe una deficiencia.

BIOPATOLOGÍA

La deficiencia del factor XI se hereda principalmente como un rasgo autosómico recesivo, aunque algunas mutaciones pueden tener un patrón de transmisión dominante. El gen del factor XI (*FXI*) se localiza en el cromosoma 4 y la proteína circula como un homodímero, con cada monómero de FXI compuesto por cuatro dominios de tipo manzana codificados por los exones 3 a 10 y un dominio proteasa codificado por los exones 11 a 15. La mutación Glu117stop en *FXI* es la causa más frecuente de la deficiencia de factor XI debido a la mala secreción o a la estabilidad de la proteína truncada o a la reducción de las concentraciones del ARN mensajero. Se han identificado más de 170 mutaciones de *FXI* en pacientes con deficiencia del factor XI (v. www.factorxi.org), pero falta una correlación estrecha entre el fenotipo hemorrágico y el genotipo. La mayoría de las mutaciones son de sentido erróneo o sin sentido, y se localizan en los cuatro dominios de la manzana y en la región de la serina proteasa.

En los judíos asquenazíes, la deficiencia del factor XI es frecuente, con una frecuencia de heterocigotos del 8-10%; predominan dos mutaciones génicas con una frecuencia igual y se designan como tipo II (codón de parada en el exón 5) y tipo III (defecto de una sola base en el exón 9). La enfermedad clínica más grave se observa en los pacientes homocigotos para el tipo II, que suelen tener menos de un 1% de actividad del factor XI. Los pacientes homocigotos de tipo III también presentan síntomas graves, pero en general menos que los enfermos de tipo II, y tienen unas concentraciones de factor XI ligeramente más altas, del 10-20%. Los heterocigotos compuestos, tipos II/III, representan la mayor parte de los enfermos con deficiencia del factor XI y presentan un cuadro clínico leve, con concentraciones del factor XI del 30-50%.

En pacientes de ascendencia judía no asquenazí, las mutaciones son más variables, aunque se ha descrito la forma Cys128stop en varias familias y Cys38Arg se ha observado en varias familias vascofrancesas. Un tercio de los pacientes que desarrollan inhibidores son homocigotos para la parada Glu117, lo que da lugar a *FXI* ausente. La identificación genotípica de los enfermos afectados se realiza midiendo las concentraciones del factor XI en lugar de mediante la definición del defecto génico concreto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tendencia clínica a la hemorragia en la deficiencia del factor XI es menos grave que la observada en las hemofilias A o B y, a diferencia de las hemofilias, no se correlaciona con la gravedad de la deficiencia. La mayoría de los individuos con menos de un 20% de actividad normal del factor XI experimentan una hemorragia excesiva tras un traumatismo o una intervención quirúrgica, pero unos pocos no sangran. Por el contrario, la hemorragia se ha descrito en el 35-50% de los enfermos con afectación leve cuyas concentraciones de factor XI oscilan entre el 20 y el 50% de las normales. Los episodios hemorrágicos espontáneos, los hemartros, y las hemorragias intramusculares e intracerebrales son infrecuentes; las hemorragias traumáticas y quirúrgicas afectan de forma típica a las mucosas. Los enfermos que se someten a una amigdalectomía, una prostatectomía o una extracción dental tienen el máximo riesgo de hemorragia, salvo que se administre tratamiento de reposición. Las mujeres pueden experimentar una menorragia importante y estas deben someterse a pruebas de detección tanto de la enfermedad de von Willebrand como de la deficiencia del factor XI. Los pacientes con deficiencia leve del factor XI y enfermedad de von Willebrand leve coincidente tienen un mayor riesgo de hemorragia.

DIAGNÓSTICO

La deficiencia del factor XI se diagnostica por un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) prolongado, un tiempo de protrombina (TP) normal y una actividad del factor XI disminuida comprobada en un ensayo cuantitativo específico de coagulación (rango normal, 60-130%).

TRATAMIENTO

No todas las personas con una deficiencia del factor XI tienen hemorragias, por lo que puede ser razonable controlar a los individuos afectados sin tratamiento, sobre todo si no hay antecedentes familiares de hemorragias. Para las hemorragias quirúrgicas u otras hemorragias importantes, pueden administrarse 15-20 ml/kg de plasma fresco congelado, aunque las complicaciones potenciales incluyen la sobrecarga de líquidos y el riesgo de infección, que pueden reducirse con el uso de plasma fresco congelado inactivado por patógenos,[24] si está disponible. El uso de concentrado de factor XI, que está disponible en Europa, pero no en EE. UU., puede complicarse con trombosis, lo que ocurre en alrededor del 10% de los pacientes, sobre todo en personas mayores con enfermedad cardiovascular preexistente o tumores malignos. La posología para la reposición no debe exceder el 70% de la actividad del factor XI. La administración de dosis repetidas de plasma fresco congelado o concentrado de factor XI debe tener en cuenta la larga semivida biológica (de 60 a 80 h) del factor XI *in vivo*.

La decisión de tratar a los heterocigotos cuyas concentraciones de factor XI superan el 20% es empírica y se debe basar en los antecedentes hemorrágicos de cada paciente tras un traumatismo o cirugía. No existen pruebas claras que sugieran algún beneficio de la DDAVP. Dado que las complicaciones hemorrágicas se originan con mayor frecuencia en las superficies mucosas, los agentes antifibrinolíticos, como el ácido ε-aminocaproico o el ácido tranexámico, bajo supervisión experta suelen ser útiles como tratamiento coadyuvante. En las mujeres con menorragia o hemorragia posparto se recomienda realizar pruebas para la enfermedad de von Willebrand, porque ambas enfermedades pueden estar presentes, pero las pruebas deben posponerse hasta 6 u 8 semanas después del parto para evitar el aumento inducido por las hormonas en las concentraciones del factor de von Willebrand, que puede enmascarar el diagnóstico.

Los pacientes con deficiencia intensa de factor XI que han estado expuestos a plasma o concentrados de factor XI pueden desarrollar aloanticuerpos inhibidores, que neutralizan los efectos hemostáticos del factor XI administrado de forma exógena. El factor VIIa recombinante puede prevenir la hemorragia durante o después de una cirugía en estos pacientes.

DEFICIENCIAS DE LOS FACTORES DE ACTIVACIÓN POR CONTACTO

Aunque el factor XI es relevante para la activación del factor IX en la vía intrínseca de generación de trombina, solo es uno de los cuatro componentes de la fase de contacto de la coagulación (cap. 157). Las deficiencias de cualquiera de los otros tres factores (factor XII, precalicreína y cininógeno de alto peso molecular) ocasionan alteraciones de laboratorio *in vitro*. Incluso entre las personas con deficiencia grave del factor XII (< 1% de actividad) no se producen hemorragias clínicas. De hecho, hasta entre un 8 y un 10% de las personas con una deficiencia grave del factor XII sufren episodios de tromboembolia venosa, que en ocasiones son mortales. Este dato ha llevado a plantear que la deficiencia del factor XII puede originar una situación de hipercoagulabilidad por un defecto de participación de las proteínas de la fase de contacto en la activación de la fibrinólisis.

DIAGNÓSTICO

Las deficiencias de cada uno de estos factores prolongan el TTPa, en ocasiones en gran medida, pero puede normalizarse tras una incubación prolongada del plasma del paciente a 37 °C con un activador de carga negativa del ensayo para medir el TTPa (p. ej., caolín o celita). Se dispone también de análisis específicos para medir cuantitativamente cada uno de los factores de contacto.

TRATAMIENTO

Las deficiencias de los factores de activación por contacto no causan problemas hemorrágicos clínicos, ni siquiera en respuesta a una cirugía o un traumatismo, independientemente de su gravedad o el grado de prolongación del TTPa, Por tanto, no está indicado ningún tratamiento para las deficiencias del factor XII, de precalicreína o de cininógeno de alto peso molecular. Los regímenes rutinarios de anticoagulación se utilizan para tratar los episodios trombóticos.

DEFICIENCIA DEL FACTOR XIII (FACTOR ESTABILIZADOR DE LA FIBRINA)

El factor XIII es una transglutaminasa que se activa por la trombina y posteriormente crea enlaces cruzados en la fibrina para protegerla de la lisis por la plasmina, la enzima clave del sistema fibrinolítico. También participa en la cicatrización normal de las heridas y la reparación tisular, y parece ser crucial para que se mantenga un embarazo viable. Los cuadros de deficiencia homocigota grave son poco frecuentes y se heredan de forma autosómica recesiva, con una prevalencia de 1 por cada 3 millones de nacimientos. Es frecuente la consanguineidad. La mayor parte de los pacientes tienen una deficiencia de la subunidad A (FXIII-A). La mitad de los defectos moleculares que explican la deficiencia de la subunidad A son mutaciones de sentido erróneo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los portadores heterocigotos suelen ser asintomáticos, pero los homocigotos tienen hemorragias durante toda la vida, que suelen comenzar poco después del nacimiento con una hemorragia persistente alrededor del muñón umbilical. La aparición de hemorragias intracraneales, en general tras un traumatismo mínimo, es lo bastante frecuente en los lactantes (25%) como para justificar el inicio de la profilaxis primaria precoz con reposición del factor. La hemorragia tardía tras una intervención quirúrgica y un traumatismo es la característica de la enfermedad. Sin embargo, también son típicos los hematomas fáciles, la mala cicatrización de las heridas con formación de cicatrices defectuosas y dehiscencia, y los hemartros. En las mujeres muy afectadas aumenta la frecuencia de abortos espontáneos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se suele sospechar por la clínica, puesto que la deficiencia del factor XIII no se detecta en las pruebas de coagulación convencionales de detección selectiva (es decir, TTPa o TP). La mayoría de los laboratorios utilizan una técnica de detección selectiva rápida que valora la capacidad de un coágulo de fibrina de seguir intacto durante la incubación con 5 mol/l de urea o ácido monocloroacético al 1%. Cuando las concentraciones de factor XIII son inferiores al 1% de las normales, el coágulo se disuelve en 2-3 h. No obstante, las pruebas de solubilidad del coágulo no están estandarizadas y tienen una sensibilidad baja.[25]

TRATAMIENTO

La hemostasia normal se consigue cuando las concentraciones de factor XIII son solo un 5% de las normales. La terapia de sustitución para la profilaxis o el tratamiento de las hemorragias agudas en la deficiencia de factor XIII puede llevarse a cabo administrando concentrado de factor XIII derivado de plasma, que se pasteuriza para garantizar la seguridad viral, o plasma fresco congelado. El factor XIII recombinante es seguro y eficaz para la prevención de las hemorragias en pacientes con deficiencia de factor XIII. La dosis es 10-20 U/kg por vía intravenosa administrada cada 3 o 4 semanas. Las personas muy afectadas pueden desarrollar aloanticuerpos inhibidores adquiridos. También pueden aparecer autoanticuerpos, en general asociados al lupus eritematoso sistémico.

DISFIBRINOGENEMIA Y AFIBRINOGENEMIA

Se han descrito unos 300 fibrinógenos anómalos, pero pocos producen síntomas hemostáticos. Los fibrinógenos anómalos son proteínas poco frecuentes que se heredan de forma autosómica. Las deficiencias cuantitativas del fibrinógeno (afibrinogenemia e hipofibrinogenemia) pueden deberse a mutaciones que afecten a la síntesis o al procesamiento del fibrinógeno, mientras que los defectos cualitativos (disfibrinogenemia) se deben a mutaciones que provocan una polimerización anómala, formación defectuosa de puentes cruzados o ensamblaje inadecuado del sistema fibrinolítico.

La prevalencia de disfibrinogenemia en los pacientes con antecedentes de episodios tromboembólicos se aproxima al 0,8%. Se ha descrito una prevalencia elevada de disfibrinogenemia en pacientes con hipertensión tromboembólica crónica, lo que implica cambios de la estructura molecular de la fibrina en el desarrollo de este trastorno. Las disfibrinogenemias clínicamente insignificantes pueden adquirirse con el carcinoma hepatocelular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Más del 50% de las disfibrinogenemias son asintomáticas, un 25% se asocian a una tendencia hemorrágica leve (en general, por una liberación defectuosa de fibrinopéptido A) y el 20% predisponen a los pacientes a la trombosis (habitualmente por alteraciones de la fibrinólisis) (cap. 67). La hemorragia y la trombosis pueden ser simultáneas. Las mujeres sufren una alta incidencia de complicaciones del embarazo, como abortos espontáneos y cuadros de tromboembolia en el posparto. Los tiempos de trombina y de reptilasa (tiempos de coagulación basados en el plasma con la sustitución de la

trombina por veneno de serpiente reptilasa) no son útiles para predecir si un fibrinógeno anormal será protrombótico, prohemorrágico o asintomático. Sin embargo, pueden ser útiles la anamnesis, los estudios de liberación de fibrinopéptidos y los estudios de polimerización de la fibrina.

A diferencia de la síntesis hepática de una proteína con alteraciones cualitativas que se produce en la disfibrinogenemia, en la afibrinogenemia congénita, un trastorno autosómico recesivo, existe una producción muy deficiente de la proteína normal. Pueden aparecer complicaciones hemorrágicas graves con riesgo vital en cualquier localización, que se inician tras el parto con hemorragias umbilicales. La hemorragia intracraneal es una causa de muerte frecuente. La mala cicatrización de las heridas es característica.

DIAGNÓSTICO

Las alteraciones se suelen detectar de forma casual cuando las pruebas de detección selectiva de la coagulación muestran una reducción de las concentraciones de fibrinógeno y una prolongación del tiempo de trombina. Al realizar más estudios, se observa una discordancia entre la concentración de fibrinógeno funcional e inmunológica (> 50 mg/dl más abundante la antigénica que la funcional); los tiempos de coagulación con veneno de serpiente (reptilasa o ancrodo) muestran una prolongación variable.

La afibrinogenemia se suele detectar mediante estudios funcionales o inmunológicos específicos. La disfunción de las plaquetas puede asociarse a la afibrinogenemia y agravar la hemorragia.

TRATAMIENTO

Las deficiencias de fibrinógeno pueden corregirse mediante la administración de crioprecipitado o de un concentrado de fibrinógeno derivado de plasma atenuado por virus (pasteurizado).[26] El objetivo de reposición es 100 mg/dl y, dado que la semivida biológica circulante es de al menos 96 h, el tratamiento cada 3-4 días resulta adecuado.

La trombosis es una complicación potencial del tratamiento. La profilaxis primaria puede ser útil en la afibrinogenemia, con un aporte a demanda o profiláctico para los traumatismos o la cirugía. La sustitución del fibrinógeno puede reducir no solo las hemorragias, sino también la trombosis. Las personas con síntomas trombofílicos deberían recibir anticoagulación durante toda la vida, dependiendo de la evaluación riesgo-beneficio. El plasma disolvente/detergente, que es un plasma humano mezclado que reduce las reacciones alérgicas y las lesiones pulmonares agudas relacionadas con la transfusión, o el plasma fresco congelado tratado con psoraleno pueden ser alternativas.

DEFICIENCIA DEL FACTOR V

El factor V es un componente del complejo protrombinasa, que une los factores Va y Xa sobre los fosfolípidos de la membrana de la plaqueta para que la protrombina (factor II) se active a trombina.

DEFICIENCIA CONGÉNITA DEL FACTOR V

La deficiencia del factor V es un trastorno autosómico recesivo poco frecuente (1 por cada millón de nacimientos). La proteína factor V Leiden, que es responsable de la resistencia a la proteína C activada y de la trombofilia, no afecta a la actividad coagulante del factor V. La gravedad de la deficiencia del factor V plasmático se correlaciona peor con el riesgo de hemorragia clínica que el contenido de factor V plaquetario en los gránulos α. Esta observación pone de relieve el papel crucial de la plaqueta para estimular la hemostasia adecuada en los focos de hemorragia y explica por qué pueden ser mejores las transfusiones de plaquetas que el PFC para el tratamiento de los episodios de hemorragia secundarios a deficiencias congénitas o adquiridas del factor V. La hemostasia se puede mantener sin corregir la actividad del factor V plasmático (> 25% del normal). El factor VIIa recombinante también se ha utilizado de forma no autorizada para tratar las hemorragias en la deficiencia de factor V.

DEFICIENCIAS COMBINADAS DE LOS FACTORES V Y VIII

Los factores V y VIII son proteínas homólogas desde el punto de vista estructural y la deficiencia combinada de estos factores es un trastorno autosómico recesivo con una prevalencia de 1 por cada 100.000 nacimientos entre los judíos sefardíes. Se cree que el trastorno lo causa una secreción defectuosa debida a mutaciones en proteínas de exportación en el retículo endoplásmico de las células endoteliales. La gravedad de la hemorragia depende de las concentraciones de estos factores, que suelen oscilar entre el 5 y el 30% de las normales. El tratamiento de reposición pretende normalizar la actividad de ambas proteínas de la coagulación.

DEFICIENCIA ADQUIRIDA DEL FACTOR V

La deficiencia adquirida del factor V se ha descrito en personas expuestas al factor V bovino, que contamina las preparaciones de trombina utilizadas de forma tópica para controlar la hemorragia durante la cirugía cardiovascular. Esta alteración posiblemente representa el desarrollo de anticuerpos frente al factor V bovino, que reaccionan de forma cruzada con la proteína del factor V humana. Esta complicación se acompaña de una hemorragia profusa.

DEFICIENCIAS DE LA COAGULACIÓN DEPENDIENTE DE LA VITAMINA K

DEFICIENCIAS DE LOS FACTORES II, VII Y X

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las deficiencias congénitas de los factores II (protrombina), VII y X son trastornos hereditarios autosómicos poco frecuentes. Los heterocigotos (con concentraciones aproximadas del factor del 20% de las normales) suelen ser asintomáticos, salvo en el período neonatal inmediato, durante el cual la deficiencia fisiológica de vitamina K agrava la deficiencia del factor de la coagulación de base. Los homocigotos con concentraciones del factor de la coagulación inferiores al 10% manifiestan síntomas variables. Igual que sucede con otras coagulopatías, estas deficiencias se sospechan, en general, cuando aparece una hemorragia en el muñón del cordón umbilical. Posteriormente, salvo que se realice un tratamiento profiláctico o de reposición, los pacientes sufrirán hemorragias mucosas, como epistaxis, menorragia y hemorragias durante las extracciones dentales, hemartros y hematomas intramusculares, así como hemorragias tras una cirugía o un traumatismo.

La deficiencia adquirida del factor VII se ha asociado con los síndromes de Dubin-Johnson y Gilbert (cap. 133). La deficiencia adquirida del factor IX se ha asociado a la enfermedad de Gaucher, porque el factor IX se une al glucocerebrósido. La deficiencia adquirida del factor X y la amiloidosis se describen más adelante.

DIAGNÓSTICO

En el laboratorio de coagulación, la deficiencia del factor VII se asocia a un TP prolongado y un TTPa normal. Este patrón localiza la deficiencia en la vía extrínseca. Por el contrario, las deficiencias de los factores II (protrombina) y X prolongan tanto el TP como el TTPa, porque los defectos se localizan en la vía común de la coagulación. La prueba de coagulación basada en el veneno de la víbora de Russell permite distinguir estas dos deficiencias, porque, como activador directo del factor X, esta prueba se prolonga en la deficiencia del factor X, pero no en la del factor II. Al mezclar plasma del paciente con plasma normal se corrige esta prueba, y el diagnóstico se puede confirmar con pruebas de la coagulación específicas que utilizan el plasma deficiente en la proteína de la coagulación que se desea valorar.

TRATAMIENTO

El tratamiento de reposición está indicado en las hemorragias agudas sintomáticas y para la profilaxis antes de la cirugía. El factor X derivado del plasma está disponible para tratar las hemorragias en la deficiencia del factor X. Como alternativa, se pueden administrar concentrados del complejo de factor IX para conseguir niveles hemostáticos de cualquiera de estos factores dependientes de la vitamina K (25-30% de lo normal).

Las complicaciones hemorrágicas producidas por autoanticuerpos IgG adquiridos frente a cualquiera de las proteínas de los factores de la coagulación se pueden revertir con rapidez, aunque temporalmente, mediante la inmunoadsorción extracorpórea con una columna de IgG humana policlonal unida a agarosa o de proteína estafilocócica A, con tratamiento de reposición simultáneo e inicio de la inmunodepresión. El factor VIIa recombinante se utiliza cada vez más para la cirugía en pacientes con deficiencias congénitas raras de la coagulación y trombastenia de Glanzmann, pero normalmente en dosis más bajas que con los inhibidores de la hemofilia –generalmente de 10 a 15 µg/kg por dosis durante varios días–.

DEFICIENCIA DE FACTORES EN LA AMILOIDOSIS

La deficiencia grave adquirida de factor X, que se suele asociar a deficiencias de otros factores dependientes de la vitamina K, se produce en algunos pacientes con amiloidosis sistémica (cap. 174). Como las fibrillas de amiloide en el sistema reticuloendotelial se unen al factor X tanto de origen endógeno como exógeno, el tratamiento de reposición con PFC o concentrados del complejo de factor IX, incluso en grandes cantidades, puede no ser siempre suficiente. Los concentrados de factor VIIa recombinante se han empleado para revertir una hemorragia aguda. La esplenectomía puede reducir las complicaciones hemorrágicas de repetición.

OTRAS ANOMALÍAS ADQUIRIDAS DE LA COAGULACIÓN

SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO Y ANTICOAGULANTE LÚPICO

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos (SAF) se asocia a trombosis recidivante o abortos de repetición por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos. Los anticuerpos antifosfolipídicos pueden incluir el anticoagulante lúpico, el anticuerpo anticardiolipina (CL) o el anticuerpo anti-β_2-glucoproteína I (anti-β_2-GPI). La trombocitopenia también es un hallazgo habitual en este trastorno protrombótico. En raras ocasiones puede producirse un fallo multiorgánico por una trombosis generalizada, un síndrome denominado síndrome catastrófico por anticuerpos antifosfolipídicos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIOPATOLOGÍA

Los efectos protrombóticos de los anticuerpos antifosfolipídicos pueden derivarse de su capacidad para formar complejos con β_2-GPI *in vivo* (anulando así su función moduladora de unión a fosfolípidos) o a través de la inhibición de la activación de la proteína C, la interferencia con la actividad de la antitrombina III y/o la alteración del escudo de anexina V, impidiendo así la descomposición normal del coágulo (fibrinólisis). Aunque el complemento y la inflamación desempeñan un papel en la pérdida fetal en un modelo murino de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, el mecanismo patógeno de la pérdida del embarazo sigue sin estar claro. Aunque los anticuerpos no β_2-GPI detectados mediante el ensayo inmunoadsorbente ligado a enzimas (ELISA) CL pueden desempeñar un papel en el síndrome obstétrico temprano por anticuerpos antifosfolipídicos y los anticuerpos anti-β_2-GPI con actividad anticoagulante lúpica desempeñan un papel en el aborto espontáneo tardío, se necesitan estudios adicionales para clasificar, comprender y tratar este síndrome.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los anticoagulantes lúpicos prolongan la coagulación en los análisis *in vitro*, pero no suelen asociarse a hemorragia clínica. En raras ocasiones puede producirse una hemorragia clínica cuando los anticuerpos antifosfolipídicos interactúan con el factor II (protrombina), produciendo una deficiencia adquirida de protrombina (factor II) asociada a una eliminación acelerada de los complejos anticoagulante-protrombina lúpica de la circulación. También pueden surgir tendencias hemorrágicas cuando el anticoagulante lúpico se dirige contra las membranas plaquetarias y produce anomalías plaquetarias cuantitativas o cualitativas. Otros hallazgos clínicos en el síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos incluyen livedo reticular, lesiones cardíacas valvulares y nefropatía. Clínicamente, aunque en el síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos pueden producirse tanto trombosis arteriales como venosas, la más relevante es la trombosis venosa y el accidente cerebrovascular en adultos jóvenes. Una evaluación diagnóstica de los pacientes con trombosis arterial debe incluir una ecocardiografía transesofágica para descartar una fuente cardíaca de los coágulos arteriales. En las pacientes obstétricas se deben descartar otras causas de aborto espontáneo. Los antecedentes de aborto espontáneo de repetición asociados al síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos son un factor de riesgo de tromboembolia venosa posterior a largo plazo. Las personas no embarazadas con manifestaciones trombóticas asociadas al síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos tienen un riesgo del 50% de experimentar episodios repetidos en un período de 5 años. Por lo general, los episodios trombóticos recidivantes se producen con un patrón concordante con los hallazgos iniciales (p. ej., recidiva venosa tras una trombosis venosa profunda inicial).[27]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos se basa tanto en criterios clínicos como analíticos. Los criterios clínicos incluyen las trombosis arterial, venosa o de vasos pequeños en cualquier tejido u órgano y la morbilidad del embarazo.[28] Este último engloba uno o más abortos antes de las 10 semanas de gestación, uno o más abortos espontáneos antes de las 34 semanas por eclampsia, preeclampsia o insuficiencia placentaria, o tres o más abortos espontáneos antes de las 10 semanas. El síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos puede sospecharse en el contexto de abortos espontáneos de repetición o de acontecimientos tromboembólicos relacionados con el embarazo, con la detección de trombosis arteriales cerebrales en adultos jóvenes, en pacientes con lupus eritematoso sistémico (20-40%; cap. 245) u otras enfermedades autoinmunitarias o neoplasias linfoproliferativas, en los que reciben medicación psicótropa (p. ej., clorpromacina), o cuando ensayos incidentales de coagulación revelen una prolongación del TTPa.

Los criterios analíticos para el síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos incluyen la detección de uno o más anticuerpos antifosfolipídicos de título elevado (anticoagulante lúpico, CL, anti-β_2-GPI) al menos en dos ocasiones con un intervalo mínimo de 12 semanas. Los anticuerpos antifosfolipídicos pueden detectarse mediante tres ensayos: el ensayo anticoagulante lúpico, el ensayo ELISA CL y el ensayo ELISA β_2-GPI. El ensayo del anticoagulante lúpico incluye una prueba de detección, basada en un tiempo de coagulación prolongado dependiente de fosfolípidos; una prueba de mezcla que distingue el inhibidor (no corrige en una mezcla 1:1) de un estado de deficiencia (corrige en una mezcla 1:1), y una prueba confirmatoria basada en la neutralización plaquetaria para demostrar que el inhibidor depende de los fosfolípidos (el tiempo de coagulación se corrige) o un reactivo del TTPa modificado basado en la unión de los fosfolípidos de fase hexagonal a los anticoagulantes lúpicos. El análisis de ELISA para CL mide los anticuerpos en el suero diluido que se unen a placas revestidas de CL, incluidos los que se unen a CL sola o unida a β_2-GPI bovina y tanto a IgG como a IgM, pero puede pasar por alto la CL unida a β_2-GPI humana. El análisis de ELISA para β_2-GPI detecta los anticuerpos que se unen a placas irradiadas revestidas con β_2-GPI, pero tiene una especificidad reducida debido a la unión de anticuerpos no patógenos. La positividad múltiple de estos análisis muestra una fuerte asociación con la trombosis y el aborto espontáneo. El riesgo de una primera trombosis entre los individuos asintomáticos positivos para los anticoagulantes lúpicos, la CL y los anticuerpos β_2-GPI, los llamados pacientes triple positivos, es aproximadamente de un 5% al año. De los tres ensayos, el ELISA β_2-GPI se asocia más fuertemente con la trombosis y el aborto espontáneo recurrente temprano; el ensayo del anticoagulante lúpico se asocia con la trombosis venosa, el ictus y el aborto espontáneo tardío. Se da la mayor importancia a una prueba de anticoagulante lúpico positiva. Desde un punto de vista práctico, se recomienda realizar la prueba de los tres anticuerpos en el momento del diagnóstico para orientar el seguimiento, ya que los anticoagulantes orales pueden interferir en la prueba del anticoagulante lúpico.

TRATAMIENTO

Debido al alto riesgo de tromboembolia de repetición, los pacientes con síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos deben recibir tratamiento antitrombótico. La estrategia se basa en lograr un equilibrio entre el riesgo de trombosis y las complicaciones hemorrágicas, sobre todo en los pacientes con trombocitopenia. Las recomendaciones para los pacientes que padecen el síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos hacen hincapié en el uso de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular (HBPM), con un solapamiento de 4 a 5 días con warfarina, para la tromboembolia venosa aguda, seguido de warfarina a largo plazo hasta un objetivo de índice normalizado internacional (INR) de 2,0 a 3,0. En los pacientes con trombocitopenia puede requerirse un control más frecuente del INR para evitar las complicaciones hemorrágicas. El anticoagulante oral directo rivaroxabán, aunque eficaz en la prevención de la trombosis venosa, no es tan eficaz como la warfarina para la trombosis arterial,[A7] por lo que la warfarina sigue siendo el tratamiento de elección en pacientes que padecen el síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos. La duración de la anticoagulación se basa en un equilibrio entre los riesgos de hemorragia comparados con los riesgos de trombosis de repetición.

Para las mujeres con el síndrome con anticuerpos antifosfolipídicos y una pérdida de embarazo anterior, pero sin trombosis previas, el objetivo es prevenir la pérdida repetida del embarazo. Basándose en ensayos aleatorizados, las recomendaciones suelen incluir dosis bajas de ácido acetilsalicílico (81 mg diarios) en combinación con heparina profiláctica o HBPM en el período preparto.[29,30]

En caso de hemorragia, o cuando el riesgo inherente de hemorragia supere el riesgo de hemorragia con tratamiento en los pacientes con trombocitopenia asociada al síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos y un recuento de plaquetas inferior a 20.000-30.000/µl, el tratamiento es similar al de la púrpura trombocitopénica idiopática (cap. 158). Los casos publicados indican que el danazol, la dapsona, el ácido acetilsalicílico o la cloroquina pueden ser complementos útiles bajo supervisión experta. En mujeres embarazadas con trombocitopenia asociada al síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos se aconseja el tratamiento antes de la anestesia epidural o la cesárea. En este último caso, se recomienda una extracción precoz del feto bajo cobertura de inmunoglobulina intravenosa.

El tratamiento de las hemorragias asociadas al síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos depende del lugar y la gravedad de las mismas. En los pacientes que estén tomando tratamiento anticoagulante debe suspenderse el anticoagulante y administrarse un antídoto (p. ej., protamina o vitamina K). En caso de hemorragia trombocitopénica, deben administrarse transfusiones de plaquetas, con transfusiones de eritrocitos si es necesario. Si existe tanto trombosis como hemorragia, el tratamiento debe dirigirse hacia el componente que más comprometa la vida. En los pacientes con un alto riesgo de hemorragia, los anticoagulantes deben suspenderse o administrarse en una dosis menor; los pacientes con un alto riesgo trombótico a pesar de la trombocitopenia deben anticoagularse y recibir agentes para aumentar el recuento de plaquetas.

En la complicación multisistémica potencialmente mortal del síndrome antifosfolipídico catastrófico, que se caracteriza por evidencia histopatológica de trombosis de pequeños vasos y disfunción de múltiples órganos (p. ej., pulmones, encéfalo, corazón, riñones, piel o tubo digestivo) en un corto período de tiempo, se han empleado la anticoagulación máxima, el intercambio de plasma y el tratamiento inmunodepresor bajo la supervisión de un experto. El eculizumab, un inhibidor del complemento terminal, fue eficaz en un paciente con síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos catastrófico de repetición.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379:811-22.

A2. Young G, Liesner R, Chang T, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood*. 2019;134:2127-38.

A3. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood*. 2021;137:2231-42.

A4. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016;374:2054-64.

A5. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377:809-18.

A6. Oldenburg J, Mahlangu JN, Bujan W, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. *Haemophilia*. 2019;25:33-44.

A7. Dufrost V, Wahl D, Zuily S. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome: meta-analysis of randomized trials. *Autoimmun Rev*. 2021;20:102711.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Croteau SE. Hemophilia A/B. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2022;36:797-812.
2. Elsheikh E, Lavin M, Heck LA, et al. Heterogeneity in the half-life of factor VIII concentrate in patients with hemophilia A is due to variability in the clearance of endogenous von Willebrand factor. *J Thromb Haemost*. 2023; [Epub ahead of print.].
3. Mahlangu J. An update of the current pharmacotherapeutic armamentarium for hemophilia A. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23:129-38.
4. von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R, et al. Efanesoctocog alfa prophylaxis for patients with severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 2023;388:310-72.
5. Llinás A, Poonnoose PM, Goddard NJ et al Chapter 10: Musculoskeletal complications. In Srivastava A, Santagustino E, Dougall A et al WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd ed. *Haemophilia*. 2020;26(Suppl 6):125-133.
6. Hotfiel T, Hoppe MW, Heiss R, et al. Quantifiable contrast-enhanced ultrasound explores the role of protection, rest, ice cryotherapy, compression and elevation (PRICE) therapy on microvascular blood flow. *Ultrasound Med Biol*. 2021;47:1269-78.
7. Carcao M, van den Berg HM, Gouider E et al Chapter 6: Prophylaxis in hemophilia. In Srivastava A, Santagustino E, Dougall A et al WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd ed. *Haemophilia*. 2020;26(Suppl 6):72-82.
8. Hermans C, Noone D, Benson G, et al. Hemophilia treatment in 2021: choosing them "optimal" treatment using an integrative, patient-oriented approach to shared decision-making between patients and clinicians. *Blood Rev*. 2022;52:100890.
9. Reipert BM, Gangadharan G, Hofbauer CJ, et al. The prospective Hemophilia Inhibitor PUP Study reveals distinct antibody signatures prior to FVIII inhibitor development. *Blood Adv*. 2020;4:5785-96.
10. Delignat S, Tayes J, Russick J, et al. Inhibitor formation in congenital hemophilia A: an immunological perspective. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44:517-30.
11. Ebbert PT, Xavier F, Seaman C, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with and without inhibitors. *Haemophilia*. 2020;26:41-6.
12. Ljung RCR, How. I manage patients with inherited haemophilia A and B and factor inhibitors. *Br J Haematol*. 2018;180:501-10.
13. Pasi KJ, Lissitchkov T, Mamonov V, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with investigational siRNA therapeutic fitusiran: results of the phase 1 inhibitor cohort. *J Thromb Haemost*. 2021;19:1436-46.
14. Leebeek FWG, Miesbach W. Gene therapy for hemophilia: a review on clinical benefit, limitations, and remaining issues. *Blood*. 2021;138:923-31.
15. Gong J, Wang HL, Chang LJ. Molecular therapeutics of hemophilia A and B. *Expert Rev Hematol*. 2022;15:431-41.
16. Chowdary P, Shapiro S, Makris M, et al. Phase 1-2 trial of AAVS3 gene therapy in patients with hemophilia B. *N Engl J Med*. 2022;387:237-47.
17. Ozelo MC, Mahlangu J, Pasi KJ, et al. Valoctocogene roxaparvovec gene therapy for hemophilia A. *N Engl J Med*. 2022;386:1013-25.
18. George LA, Monahan PE, Eyster ME, et al. Multiyear factor VIII expression after AAV gene transfer for hemophilia A. *N Engl J Med*. 2021;385:1961-73.
19. Samelson-Jones BJ, George LA. Adeno-associated virus gene therapy for hemophilia. *Annu Rev Med*. 2023;74:231-47.
20. Yang X, Jeong K, Yabes JG, et al. Prevalence and risk factors for hepatocellular carcinoma in individuals with haemophilia in the era of direct-acting antiviral agents: a national inpatient sample study. *Haemophilia*. 2022;28:769-75.
21. Hassan S, Monahan RC, Mauser-Bunschoten EP, et al. Mortality, life expectancy, and causes of death of persons with hemophilia in the Netherlands 2001-2018. *J Thromb Haemost*. 2021;19:646-53.
22. Holstein K, Liu X, Smith A, et al. Bleeding and response to hemostatic therapy in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood*. 2020;136:279-87.
23. Knoebl P, Thaler J, Jilma P, et al. Emicizumab for the treatment of acquired hemophilia A. *Blood*. 2021;137:410-9.
24. Lewandowska MD, Connors JM. Factor XI deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021;35:1157-69.
25. Karimi M, Peyvandi F, Naderi M, et al. Factor XIII deficiency diagnosis: challenges and tools. *Int J Lab Hematol*. 2018;40:3-11.
26. Casini A, de Moerloose P. How I treat dysfibrinogenemia. *Blood*. 2021;138:2021-30.
27. Kearon C, Parpia S, Spencer FA, et al. Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombosis after a first unprovoked venous thromboembolism. *Blood*. 2018;131:2151-60.
28. Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, et al. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16:809-13.
29. Hamulyák EN, Scheres LJ, Marijnen MC, et al. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5 CD012852.
30. Hamulyák EN, Scheres LJJ, Goddihn M, et al. Antithrombotic therapy to prevent recurrent pregnancy loss in antiphospholipid syndrome: what is the evidence? *J Thromb Haemost*. 2021;19:1174-85.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

161 COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA Y HEMORRAGIAS EN LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA

ANDREW I. SCHAFER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

DEFINICIÓN

La coagulación intravascular diseminada (CID), denominada también coagulopatía de consumo o desfibrinación, se debe a un amplio número de trastornos graves (tabla 161-1). En la mayoría de los pacientes, el proceso de base domina el cuadro clínico, pero, en algunos casos (p. ej., neoplasia maligna oculta, envenenamiento), la CID puede ser la manifestación inicial o predominante del trastorno. La CID nunca se produce de forma aislada, sin una causa desencadenante.

BIOPATOLOGÍA

La CID es principalmente un proceso trombótico desde una perspectiva fisiopatológica. Sin embargo, su manifestación clínica puede ser una hemorragia generalizada en los casos agudos. El mecanismo fisiopatológico básico (fig. 161-1), con independencia de la causa, es la entrada a la circulación de sustancias procoagulantes que provocan la activación sistémica del sistema de la coagulación y las plaquetas.[1] Esto da lugar a un depósito diseminado de trombos de fibrina y plaquetas en la microvasculatura. En la mayor parte de los casos, el estímulo procoagulante es el factor tisular, una lipoproteína que normalmente no se expone a la sangre. En la CID, el factor tisular accede a la sangre por una lesión tisular, por la producción en células malignas o por expresarse en la superficie de los monocitos y las células endoteliales por mediadores inflamatorios. Los componentes de la respuesta inflamatoria y del sistema de la coagulación se activan mutuamente en algunas formas de CID, como la sepsis. El factor tisular activa la generación de la trombina (una proteasa de la coagulación), que induce la formación de fibrina y la activación de las plaquetas. En algunos casos específicos de CID, otros procoagulantes distintos del factor tisular (p. ej., una proteasa de cisteína o mucina en determinadas neoplasias malignas) y proteasas distintas de la trombina (p. ej., tripsina en la pancreatitis, enzimas exógenas en los envenenamientos) representan el estímulo procoagulante.

En la CID aguda no compensada se consumen factores de la coagulación a una velocidad que supera la capacidad del hígado de sintetizarlos y las plaquetas se consumen por encima de la capacidad de liberarlas de los megacariocitos de la médula ósea. Las manifestaciones analíticas resultantes en estas circunstancias son una prolongación del tiempo de protrombina (TP) y del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), así como trombocitopenia. El aumento de la formación de fibrina en la CID estimula un proceso intensificado de fibrinólisis secundaria, en el cual los activadores del plasminógeno generan plasmina para digerir la fibrina (y el fibrinógeno) hasta los productos de degradación de la fibrina (y el fibrinógeno) (PDF). Los PDF son potentes anticoagulantes circulantes que contribuyen aún más a las manifestaciones hemorrágicas de la CID. El depósito intravascular de fibrina puede producir la fragmentación de los eritrocitos y ocasionar la presencia de esquistocitos en los frotis de sangre (cap. 143); sin embargo, la anemia hemolítica microangiopática franca es poco frecuente en la CID. La trombosis microvascular oclusiva en la CID puede comprometer la irrigación de algunos órganos y causar una insuficiencia multiorgánica, sobre todo cuando se asocia a alteraciones hemodinámicas, inflamatorias y metabólicas sistémicas.

TABLA 161-1 CAUSAS PRINCIPALES DE COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

INFECCIONES
Sepsis por bacterias gramnegativas
Otras bacterias, hongos, virus, fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, paludismo
REACCIONES INMUNITARIAS
Reacciones transfusionales (incompatibilidad ABO)
Rechazo de trasplante de órganos
Trasplante de células madre hematopoyéticas
Tratamiento con linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos (CAR)
COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS
Embolia de líquido amniótico
Feto muerto retenido
Desprendimiento de placenta
Toxemia, preeclampsia
Aborto séptico
NEOPLASIAS MALIGNAS
Carcinoma de páncreas
Adenocarcinomas
Leucemia promielocítica aguda
Otras neoplasias
INSUFICIENCIA HEPÁTICA
PANCREATITIS AGUDA
ENVENENAMIENTO
SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA
TRAUMATISMO, SHOCK
Lesión cerebral
Lesión por aplastamiento
Quemaduras
Hipotermia o hipertermia
Embolia grasa
Hipoxia, isquemia
Cirugía
ENFERMEDADES VASCULARES
Hemangioma gigante (síndrome de Kasabach-Merritt)
Aneurisma aórtico
Tumores o malformaciones vasculares

Causas subyacentes

La CID siempre se asocia a una causa subyacente que se debe identificar y eliminar para tratar la coagulopatía con éxito. El desarrollo de CID en algunos de estos trastornos se asocia a un mal pronóstico. La infección es la causa más frecuente de CID. El síndrome se asocia sobre todo a sepsis por microorganismos gramnegativos o grampositivos (cap. 94),[2] aunque puede desencadenarse también por otros microorganismos de tipo bacteriano, fúngico, viral, por rickettsias o protozoos. El síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) observado en la infección por coronavirus 2019 (COVID-19) (cap. 336) también puede asociarse a un cuadro de CID.[3]

La placenta y el contenido uterino son fuentes con abundante factor tisular y otros procoagulantes que normalmente quedan excluidos de la circulación materna; las complicaciones obstétricas, sobre todo del tercer trimestre, pueden asociarse a diversas manifestaciones clínicas de CID cuando se rompe esta barrera. Estos síndromes van desde una CID aguda fulminante y con frecuencia mortal por embolia de líquido amniótico hasta una forma subaguda o crónica de CID por retención de un feto muerto. Otros problemas obstétricos asociados a CID son el desprendimiento de placenta, la toxemia y el aborto séptico.

Las formas crónicas de CID están causadas por diversas neoplasias malignas, en particular la leucemia mieloide aguda,[4] el cáncer de páncreas (cap. 180) y los adenocarcinomas secretores de mucina del tubo digestivo (cap. 179), en los que predominan las manifestaciones trombóticas más que las hemorrágicas. El tratamiento con ácido todo-*trans*-retinoico ha reducido en gran medida la incidencia de CID grave en pacientes con leucemia promielocítica aguda (cap. 168). Hasta un 50% de los pacientes desarrollan una coagulopatía tras el tratamiento con linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos (CAR), a menudo en forma de CID. Del mismo modo, se puede encontrar una coagulopatía con características de CID tras el trasplante de células madre hematopoyéticas (cap. 163). No se sabe si la insuficiencia hepática (v. más adelante) puede ser causa de CID o sencillamente su aparición agrava una coagulación intravascular por alteraciones de la eliminación de los factores de la coagulación activados, la plasmina y los PDF. El veneno de serpiente contiene diversas sustancias que pueden afectar a la coagulación y la permeabilidad endotelial. Las mordeduras de la serpiente de cascabel y otras víboras pueden originar una CID grave por introducción de estas toxinas exógenas y liberación del factor tisular endógeno por la necrosis de los tejidos.

La probabilidad y la intensidad de la CID causada por traumatismo, cirugía y shock (cap. 92) se relacionan con la extensión de las lesiones tisulares y los órganos afectados. El cerebro es una fuente particularmente rica de factor tisular, por lo que una lesión cerebral traumática (cap. 368) puede precipitar una CID aguda.[5] Los aneurismas aórticos de gran tamaño (cap. 63), los hemangiomas gigantes y otras malformaciones vasculares pueden causar una CID crónica subclínica o clínica, que se inicia localmente en la vasculatura anómala, pero puede «derramarse» hacia la circulación sistémica.[6]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la CID dependen de la naturaleza, la intensidad y la duración del estímulo subyacente. La coexistencia de una hepatopatía potencia la CID de cualquier causa. La CID de bajo grado suele ser asintomática y se diagnostica exclusivamente por alteraciones analíticas. Las complicaciones trombóticas de la CID se suelen asociar a algunas enfermedades crónicas subyacentes, como el síndrome de Trousseau en el cáncer (cap. 67). El fenotipo trombótico de la CID, que habitualmente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

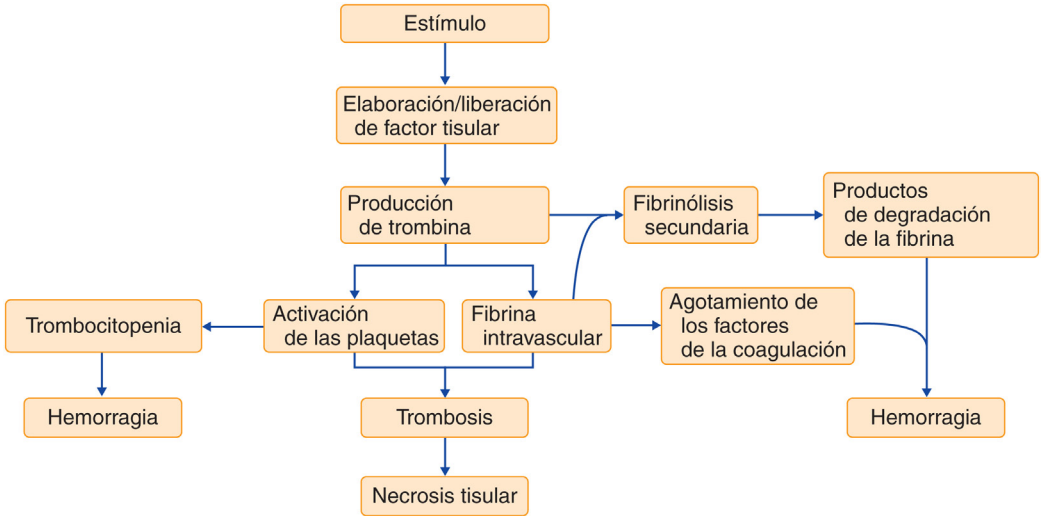

FIGURA 161-1. **Proceso fisiopatológico de la hemorragia, la trombosis y las manifestaciones isquémicas en pacientes con coagulación intravascular diseminada.**



FIGURA 161-2. **Coagulación intravascular diseminada secundaria a septicemia estafilocócica.** Obsérvense las características hemorragias cutáneas, que oscilan de pequeñas lesiones purpúricas a equimosis más extensas. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

se presenta en asociación con tumores sólidos malignos, puede manifestarse como trombosis venosa o arterial de grandes vasos, como disfunción orgánica isquémica debida a una trombosis microvascular o, incluso, como microangiopatía trombótica. La CID puede manifestarse como acrocianosis y gangrena de los dedos de las manos en los pacientes en estado crítico con compromiso hemodinámico y que reciben vasopresores. La necrosis hemorrágica de la piel (fig. 161-2) y la púrpura fulminante también pueden ser manifestaciones de una CID. La hemorragia es el hallazgo clínico más frecuente en la CID aguda no compensada. La hemorragia se puede limitar a sitios de intervención o de anomalías anatómicas, pero suele ser generalizada en los casos más graves e incluye equimosis generalizadas, y un sangrado difuso en sábana en mucosas y orificios. En estos casos, cuyas causas incluyen traumatismos mayores, desprendimiento prematuro de la placenta o leucemia promielocítica aguda, el factor precipitante es también la activación protrombótica del sistema de la coagulación, pero una respuesta fibrinolítica descontrolada fulminante produce un fenotipo hemorrágico, también llamado fibrinolítico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico analítico de la CID aguda fulminante no suele ser difícil.[7] El consumo y la inhibición de la función de los factores de la coagulación prolongan el TP, el TTPa y el tiempo de trombina. El consumo de plaquetas ocasiona trombocitopenia. La fibrinólisis secundaria aumenta las concentraciones de PDF, que se pueden medir mediante aglutinación en látex o con pruebas para determinar el dímero D. Se pueden encontrar esquistocitos en el frotis de sangre periférica, pero este hallazgo no es sensible ni específico de CID. Las variantes crónicas o compensadas de CID son más difíciles de diagnosticar, con patrones muy variables de anomalías en las pruebas de coagulación para la «detección selectiva de la CID». El aumento del dímero D y la prolongación del TP suelen ser medidas más sensibles que las alteraciones del TTPa o el recuento de plaquetas. La síntesis hipercompensada de los factores de la coagulación consumidos y las plaquetas en algunas formas crónicas de CID puede incluso acortar el TP y el TTPa o producir trombocitosis (o ambas), aunque el aumento del dímero D indica una fibrinólisis secundaria en estos casos. Los dímeros D circulantes elevados son inespecíficos, pero los niveles normales tienen un alto valor predictivo negativo para la CID.[8]

El diagnóstico diferencial más difícil de la CID se produce en pacientes con hepatopatía coexistente. La coagulopatía de la insuficiencia hepática (v. sección sobre insuficiencia hepática, más adelante) suele ser indistinguible de la asociada a la CID, en parte porque la disfunción hepática evolucionada se asocia, de hecho, a un estado de CID. En la insuficiencia hepática, la combinación de una menor síntesis de factores de la coagulación, la alteración de la eliminación de los factores de la coagulación activados, la fibrinólisis secundaria y la trombocitopenia por hipertensión portal e hiperesplenismo pueden condicionar que la coagulopatía no sea distinguible de la CID. La coagulopatía asociada a una hemorragia posparto rara vez está causada solo por la CID. Puede haber también proporciones variables de coagulopatía por dilución, por consumo localizado y aumento de la fibrinólisis. Las microangiopatías trombóticas, que incluyen la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico, el síndrome de «hemólisis, aumento de enzimas hepáticas y plaquetopenia» (HELLP) en pacientes obstétricas, y otros tipos de consumos plaquetarios y trombocitopenia (cap. 158), no se asocian a activación de los factores de la coagulación o fibrinólisis secundaria; por tanto, en estos trastornos, el TP, el TTPa, el tiempo de trombina y los dímeros D suelen ser normales. Los esquistocitos, a menudo asociados a una hemólisis franca, son mucho más prominentes en el frotis de sangre periférica en la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico (cap. 158) que en la CID. Una situación en la que la CID y la microangiopatía trombótica pueden solaparse, e incluso coexistir, es la de los pacientes con microangiopatía trombótica asociada a cáncer. Es característico que estos pacientes presenten afectación de la médula ósea y metástasis microvasculares sistémicas, bien en un contexto de cáncer metastásico conocido, bien de manera inesperada como presentación.

TRATAMIENTO

El éxito del tratamiento de la CID (tabla 161-2) exige identificar y eliminar la causa subyacente. Todos los demás tratamientos, incluido el soporte hemodinámico, la reposición de los factores de la coagulación, y las plaquetas y los fármacos inhibidores de la coagulación y la fibrinólisis, son meras medidas temporales. Dada la dificultad para analizar este síndrome complejo de múltiples causas mediante ensayos clínicos aleatorizados y controlados, las recomendaciones de tratamiento actuales no se suelen basar en evidencias de alto grado.[9]

En muchos pacientes con una CID autolimitada asintomática que solo sufren alteraciones analíticas por la coagulopatía puede no ser necesario tratamiento alguno. En enfermos con CID que sufren una hemorragia activa o tienen un riesgo alto de hemorragia, los tratamientos con hemoderivados de elección son las transfusiones de plaquetas para mejorar la trombocitopenia, y el plasma fresco congelado para reponer los factores de la coagulación consumidos y corregir el TP y el TTPa prolongados. En ausencia de recomendaciones sólidas basadas en la evidencia para el tratamiento de la CID, un grupo de consenso internacional recomendó la profilaxis de la TEV en pacientes con CID en estado crítico, pasando de profilaxis farmacológica a profilaxis mecánica en caso de hemorragia y manteniendo las plaquetas por encima de 20.000. En algunos enfermos con una hipofibrinogenemia especialmente intensa puede ser útil la transfusión adicional de crioprecipitados, un concentrado de plasma enriquecido en fibrinógeno. El problema teórico de estos hemoderivados es que pueden «alimentar el fuego» y agravar una CID, pero la experiencia clínica no ha confirmado este temor.

El uso de inhibidores farmacológicos de la coagulación y la fibrinólisis en la CID son medidas discutidas. La heparina puede aportar beneficios teóricos,

TABLA 161-2 TRATAMIENTO DE LA COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

Identifique y elimine la causa subyacente
No hay tratamiento si es leve, asintomática y autolimitada
Soporte hemodinámico, según esté indicado, en casos graves
Tratamiento con hemoderivados
Indicaciones: hemorragia activa o alto riesgo de hemorragia
Plasma fresco congelado
Plaquetas
En algunas ocasiones, valore crioprecipitado, antitrombina III
Tratamiento farmacológico
Indicaciones: heparina en la CID manifestada por trombosis o acrocianosis y sin hemorragia activa; los fármacos antifibrinolíticos suelen estar contraindicados, salvo en la hemorragia potencialmente mortal y el fracaso del tratamiento con hemoderivados

CID, coagulación intravascular diseminada.

porque bloquea la actividad de trombina y detiene la coagulación intravascular y la consiguiente fibrinólisis secundaria. En la práctica, la heparina podría agravar la tendencia a la hemorragia en la CID aguda. La heparina suele reservarse para formas especiales de CID, incluidas las que cursan con trombosis y acrocianosis y las que se asocian a cáncer, malformaciones vasculares, retención de feto muerto y, posiblemente, a una leucemia promielocítica aguda, en las que no existe hemorragia activa. Un metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados sobre el tratamiento anticoagulante específicamente en pacientes con sepsis y CID inducida por sepsis mostró un mayor riesgo de hemorragia, pero una reducción significativa de la mortalidad solo en los pacientes que presentaban CID.[A1] En los casos de CID en los que predomina la trombosis o la isquemia de partes acras se debería utilizar heparina no fraccionada mediante infusión continua, debido a su corta semivida y a su reversibilidad si se agrava la hemorragia. El seguimiento del TTPa en presencia de CID puede ser problemático, por lo que la infusión de heparina en este contexto debe controlarse sobre todo por la respuesta clínica y la mejoría en los valores de otras pruebas de la coagulación (p. ej., trombocitopenia). Los fármacos antifibrinolíticos, como el ácido ε-aminocaproico y el ácido tranexámico, suelen estar contraindicados en la CID. Al bloquear la respuesta fibrinolítica secundaria a la CID, estos fármacos causan un depósito de fibrina no contrarrestado y pueden precipitar una trombosis. Los antifibrinolíticos pueden ser eficaces para reducir las hemorragias con riesgo vital en la CID, sobre todo en los casos extremos, en los cuales un aporte enérgico de componentes de la sangre no consigue controlar la hemorragia; en estas situaciones, la infusión simultánea de heparina en dosis bajas es necesaria para reducir el riesgo de trombosis.

La antitrombina III y la trombomodulina soluble humana recombinante[10] pueden tener cierta eficacia para mejorar los parámetros de laboratorio de la CID, pero ninguna de ellas reduce la mortalidad de forma significativa. Pueden ser necesarios tratamientos quirúrgicos y farmacoterapéuticos específicos para el tratamiento de la CID en pacientes con un aneurisma aórtico o malformaciones vasculares.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA

Las complicaciones hemorrágicas en pacientes con una hepatopatía avanzada (caps. 139 y 140) pueden ser graves e incluso mortales, y son responsables directas de alrededor del 20% de los fallecimientos por insuficiencia hepática. A menudo coexisten anomalías procoagulantes. La magnitud de esta tendencia hemorrágica depende de la gravedad y del tipo de hepatopatía. Sin embargo, el perfil hemostático en la insuficiencia hepática no está relacionado con la puntuación de la escala de modelo para hepatopatías terminales (MELD) (v. tabla 139-2).[11] En alrededor de un 33% de los pacientes que fallecen por un trasplante hepático, la causa fue una hemorragia perioperatoria.

BIOPATOLOGÍA

El mecanismo fisiopatológico de la hemorragia en la insuficiencia hepática es multifactorial. La complejidad de la coagulopatía sistémica de la enfermedad hepática no es sorprendente, en la medida en que el hígado es el principal órgano de síntesis de casi todos los factores de coagulación y fibrinolíticos, así como de sus inhibidores. (Los hepatocitos sintetizan todos los factores de coagulación, excepto el factor de von Willebrand [FvW], que sirve de «portador» fisiológico y estabilizador del factor VIII, por lo que los niveles elevados de FvW que se observan en la enfermedad hepática pueden permitir niveles circulantes casi normales de factor VIII a pesar de la disminución de la síntesis de este último). Así pues, la hemostasia anormal de la insuficiencia hepática va acompañada de alteraciones antitrombóticas y protrombóticas opuestas. Por desgracia, las pruebas de laboratorio de coagulación actualmente disponibles, con la posible excepción futura de la tromboelastografía (cap. 157), no pueden medir el efecto neto de las complejas e incongruentes fuerzas hemostáticas que actúan en un momento dado sobre la hemorragia clínica o el riesgo trombótico en un paciente con enfermedad hepática. Por ejemplo, el TP/índice normalizado internacional (INR) sigue aceptándose como un marcador pronóstico válido de la insuficiencia hepática, pero ya no puede considerarse un indicador fiable de la tendencia hemorrágica en estos pacientes. Aunque el grado de prolongación del TP/INR se utilizaba habitualmente en el pasado para orientar el tratamiento con plasma fresco congelado (PFC) o concentrado de complejo de protrombina (CCP), ahora se reconoce que no es un factor predictivo útil de la hemorragia después de la cirugía o tras una técnica invasiva. Esto explica por qué tener ciertas prolongaciones del TP/INR y del TTPa en función de una enfermedad hepática no puede considerarse como estar funcionalmente «autoanticoagulado»; esta noción es una falacia gravemente engañosa.

Las fuerzas hemostáticas opuestas que actúan en la insuficiencia hepática incluyen: 1) la disminución de las concentraciones *totales* de factores de coagulación circulantes (causada por el consumo de los mismos); 2) la hipo- o disfibrinogenemia; 3) el aumento de la fibrinólisis, y 4) el aumento de las concentraciones de productos de degradación de la fibrina que actúan como anticoagulantes circulantes. Todas estas fuerzas favorecen la hemorragia y simultáneamente: 1) el aumento de las concentraciones de factores de coagulación *activados* (causado por el deterioro del aclaramiento hepático); 2) la disminución de las concentraciones de las proteínas anticoagulantes fisiológicas antitrombina III (AT III), proteína C y proteína S (causada por el consumo de esas proteínas); 3) la elevación de las concentraciones del factor de von Willebrand y del factor VIII, y 4) la disminución del plasminógeno; todo ello favorece la trombosis. Dos factores que pueden inclinar la balanza más hacia un fenotipo hemorrágico que trombótico en la mayoría de estos pacientes son la trombocitopenia y los lugares anatómicamente vulnerables de hemorragia en el tubo digestivo, como las varices esofágicas y gástricas, la gastritis (gastropatía congestiva) y las hemorroides.

Hay una creciente evidencia de trombosis venosa profunda y/o embolia pulmonar en pacientes con hepatopatía crónica (que oscila entre el 0,5 y el 6% en los diferentes estudios). Existe un riesgo aún mayor de trombosis de la vena porta (que oscila entre el 7 y el 18% en diferentes series; cap. 129).[12]

Las alteraciones cuantitativas y cualitativas de las plaquetas también contribuyen a la diátesis hemorrágica en la insuficiencia hepática. La esplenomegalia congestiva secundaria a la hipertensión portal condiciona un almacenamiento aumentado de plaquetas en el bazo (hiperesplenismo). La consiguiente trombocitopenia, cuya intensidad suele correlacionarse con el tamaño del bazo, pocas veces provoca un recuento de plaquetas por debajo de 30.000/μl. En los alcohólicos, la supresión de la trombopoyesis de la médula ósea por los efectos tóxicos agudos del alcohol o la deficiencia de folato puede contribuir a la trombocitopenia. También se han descrito alteraciones cualitativas de las plaquetas en los pacientes con hepatopatía.

El trasplante hepático (cap. 140) plantea problemas especiales al sistema de coagulación. Durante las aproximadamente 2 h de la fase anhepática de la cirugía, definida como el tiempo que transcurre desde la extracción física del hígado del receptor hasta la recirculación del injerto, el cese completo de la síntesis de los factores de coagulación provoca una mayor prolongación del TP y del TTPa. La liberación del activador del plasminógeno tisular en el hígado recién injertado aumenta la fibrinólisis y agrava el riesgo de hemorragia en el período postoperatorio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La complicación hemorrágica más frecuente de la hepatopatía es la hemorragia digestiva, que se suele deber a una anomalía anatómica que se agrava por la coagulopatía sistémica de la insuficiencia hepática. La hemorragia originada en otras mucosas, las equimosis extensas o las hemorragias más graves en el retroperitoneo o el sistema nervioso central suelen indicar alteraciones más significativas del sistema de la coagulación.

La coagulopatía grave de los enfermos con hepatopatía hace que la biopsia hepática conlleve un riesgo notable. El TP y el recuento plaquetario pueden ser las mejores guías del riesgo de hemorragia, pero no son fiables como factores predictivos del riesgo de sangrado durante la biopsia hepática. En general, es posible realizar con seguridad estas biopsias si el recuento plaquetario supera 50.000/μl. La American Association for the Study of Liver Diseases ha llegado a la conclusión de que la relación riesgo-beneficio de sangrado en la biopsia hepática debe ser considerada de forma individualizada en cada caso.

DIAGNÓSTICO

Aunque el TP y el TTPa suelen estar prolongados en los pacientes con una hepatopatía avanzada, el primero es una prueba más sensible para las fases iniciales de la evolución; una prolongación desproporcionada del TTPa debería hacer sospechar una alteración asociada de la coagulación, como un anticoagulante lúpico o un inhibidor de los factores de la coagulación. Un TP prolongado también es un indicador útil de mal pronóstico en los pacientes con cirrosis, hepatotoxicidad aguda por paracetamol y hepatitis viral aguda; en esta última es un mejor indicador pronóstico que la albúmina o las transaminasas séricas. Una prolongación desproporcionada del tiempo de trombina sugiere una disfibrinogenemia. El hiperesplenismo (cap. 154), posiblemente asociado a la deficiencia nutricional de folato o a los efectos tóxicos agudos del alcohol sobre la médula ósea, suele provocar una trombocitopenia leve o moderada en pacientes con hepatopatía. La trombocitopenia en la hepatopatía también puede deberse a alteración de la síntesis de trombopoyetina, el principal factor de crecimiento megacariocitopoyético (cap. 142).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Sin embargo, se deben considerar otras causas coexistentes de trombocitopenia cuando el recuento de plaquetas sea mucho menor de 30.000/μl.

La coagulopatía de la insuficiencia hepática suele ser indistinguible de la CID, en parte porque siempre existe un cierto grado de CID en la hepatopatía evolucionada. En general, los pacientes con CID tienen una reducción de las concentraciones del factor VIII y un aumento de los títulos de dímero D más marcados que los enfermos con insuficiencia hepática.

Una combinación de pruebas de coagulación convencionales no suele proporcionar una evaluación global precisa de la hemostasia *in vivo* en pacientes con enfermedad hepática avanzada en un momento dado. Las pruebas de coagulación globales, como la tromboelastografía (ROTEM), el análisis de generación de trombina y el análisis de la forma de onda del coágulo (cap. 157), parecen prestarse idealmente a la valoración de la hemorragia o el riesgo trombótico y al control del estado hemostático global de una coagulopatía compleja, como la que se encuentra en los pacientes con una hepatopatía. Aunque la ROTEM se emplea cada vez más perioperatoriamente en el trasplante hepático, la utilidad clínica de estos análisis de coagulación globales en la hepatopatía crónica no se ha validado. En un estudio aleatorizado de pacientes con cirrosis avanzada con coagulopatía activa y hemorragia, una estrategia de transfusión guiada por tromboelastografía condujo a un uso significativamente menor de componentes sanguíneos en comparación con el tratamiento estándar, sin fracaso en el control de la hemorragia, fracaso en la prevención de nuevas hemorragias ni mortalidad.[A2]

TRATAMIENTO

Las pruebas clínicas simples de coagulación, como el TP/INR, tienen poco valor para predecir problemas hemorrágicos en pacientes con enfermedad hepática,[13] y existen escasas pruebas de que las transfusiones de componentes sanguíneos puedan evitar de forma predecible complicaciones hemorrágicas basándose en determinados valores de corte del TP/INR o del recuento de plaquetas. Estas observaciones han impulsado un movimiento significativo hacia estrategias de transfusión más restrictivas en pacientes con enfermedades hepáticas. Las pautas de transfusión restrictivas se utilizan mucho en el trasplante hepático, en el que han generado importantes reducciones en las hemorragias intraoperatorias y en las necesidades de transfusiones de eritrocitos. Al reducir las presiones venosas centrales y, en consecuencia, las presiones portales, la realización de una flebotomía intraoperatoria ha reducido la hemorragia en el trasplante hepático.

No se recomienda la transfusión rutinaria de PFC para la profilaxis de hemorragias en pacientes con enfermedad hepática coagulopática, porque es poco probable que los pacientes se beneficien.[14] La respuesta al PFC es impredecible y no suele normalizar por completo el TP/INR incluso cuando se transfunden varias unidades, en parte porque el PFC y especialmente el propio plasma descongelado almacenado no suelen tener un INR inferior a 1,3. Las recomendaciones de algunos centros incluyen la administración provisional de una dosis de vitamina K, que puede reducir ligeramente el cociente TP/INR en la insuficiencia hepática, así como la transfusión de crioprecipitado si el fibrinógeno plasmático es inferior a 100 mg/dl (como fuente concentrada de fibrinógeno), en pacientes con o sin hemorragia activa sometidos a técnicas invasivas. Es poca la experiencia acumulada sobre la eficacia del concentrado de complejo de protrombina (CCP) de cuatro factores, aprobado para la inversión urgente de los antagonistas de la vitamina K. La transfusión de plasma terapéutico (10 ml/kg) suele reservarse para los pacientes que están sangrando activamente a pesar de otros tratamientos, incluidas las transfusiones de plaquetas si están indicadas.

Además de la incertidumbre en lo que respecta a los umbrales de recuento plaquetario para la transfusión de plaquetas en pacientes con hepatopatía, hay otras consideraciones relativas a los que presentan hipertensión portal con esplenomegalia e hiperesplenismo congestivos. Normalmente, en torno a un tercio de la reserva total de plaquetas periféricas está secuestrado en el bazo en cada momento. En un paciente con hiperesplenismo, el secuestro de plaquetas en el bazo puede expandirse hasta el 90%, dependiendo del tamaño de este. La mayor parte de esta reserva plaquetaria esplénica puede movilizarse a la circulación con catecolaminas. No se sabe si este fenómeno también se produce en respuesta a las catecolaminas endógenas, pero es posible que la tensión inherente a una alteración hemostática pueda inducir un incremento transitorio en los recuentos plaquetarios, haciendo que el nivel basal de la trombocitopenia en estos pacientes implique una significativa infraestimación de lo que realmente sucede *in vivo*. En relación con la expansión potencialmente importante de la reserva plaquetaria esplénica en caso de hiperesplenismo, la transfusión de una determinada cantidad de plaquetas con frecuencia no produce la «sacudida» esperada en su recuento y son necesarias más unidades de plaquetas para conseguir un nivel de recuperación calculado en la sangre periférica. El uso de un agonista del receptor de la trombopoyetina para aumentar el recuento de plaquetas está contraindicado sobre la base de un ensayo aleatorizado en el que se utilizó eltrombopag para aumentar el recuento de plaquetas de pacientes trombocitopénicos (plaquetas < 50.000 por μl) con enfermedad hepática crónica, que se interrumpió prematuramente debido a un exceso de casos de trombosis de la vena porta en el grupo de tratamiento.

Ante el riesgo aumentado de trombosis y de hemorragia en pacientes con una hepatopatía crónica, la anticoagulación profiláctica, en especial cuando están hospitalizados o inmovilizados, no debe retrasarse. Las dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular son seguras. Si hay una nefropatía coexistente que impide su uso, es posible sustituirlas por dosis profilácticas de heparina no fraccionada o warfarina, aunque el seguimiento de esta última puede verse complicado por un INR prolongado preexistente. En pacientes con hemorragia activa o con recuento de plaquetas muy bajo, la tromboprofilaxis mecánica puede reemplazarse por tromboprofilaxis farmacológica.

DEFICIENCIA DE VITAMINA K

La vitamina K se necesita para la γ-carboxilación de los residuos de ácido glutámico de los factores procoagulantes II (protrombina), VII, IX y X, y los factores anticoagulantes proteína C y proteína S a través de la enzima γ-glutamilcarboxilasa (GGCX). Esta modificación tras la traducción suele convertir a estas proteínas en activas para la coagulación. El TP es más sensible que el TTPa para detectar la deficiencia de vitamina K, porque el factor VII (el único factor dependiente de la vitamina K presente en la vía extrínseca de la coagulación) es la más lábil de estas proteínas.

Las dos fuentes fundamentales de vitamina K son la ingesta de la dieta y la síntesis por la flora bacteriana del intestino. Cuando no se produce una malabsorción, la deficiencia nutricional aislada no suele provocar una deficiencia de vitamina K con repercusión clínica. Sin embargo, cuando la erradicación de la flora intestinal se combina con una ingesta alimentaria inadecuada, como suele ocurrir cuando los pacientes en estado crítico de las unidades de cuidados intensivos no tienen ingesta oral y reciben antibióticos de amplio espectro durante períodos prolongados, puede observarse una carencia de vitamina K clínicamente significativa. La deficiencia de vitamina K se puede desarrollar también en enfermos que reciben nutrición parenteral total, salvo que se administren suplementos de vitamina K en las infusiones. Algunas mutaciones del gen que codifica la GGCX pueden producir también diátesis hemorrágica.

La vitamina K se absorbe principalmente en el íleon y necesita la presencia de sales biliares. Aparece una deficiencia con repercusión clínica de vitamina K en los cuadros de malabsorción de vitaminas liposolubles secundarios a una ictericia obstructiva (cap. 141) o en la malabsorción causada por enfermedades intrínsecas del intestino delgado, como el esprúe celíaco, el síndrome del intestino corto y la enfermedad inflamatoria intestinal (caps. 126 y 127).

La warfarina se comporta como un anticoagulante mediante el antagonismo competitivo con la vitamina K. Algunos casos poco frecuentes de deficiencia hereditaria de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K pueden ocasionar una tendencia hemorrágica durante toda la vida.

La corrección de la deficiencia de vitamina K, cuando tiene relevancia clínica, se puede realizar con suplementos orales, salvo que exista una malabsorción. En este último caso se debería emplear vitamina K parenteral (10 mg diarios subcutáneos). Los pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K que presentan un INR supraterapéutico entre 4,5 y 10,0 sin hemorragia no es probable que se beneficien de la administración de vitamina K además de suspender el anticoagulante.[A3] El tratamiento de urgencia de las hemorragias causadas por la carencia de vitamina K es la transfusión de plasma fresco congelado o de concentrado de complejo de protrombina de cuatro factores.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Umemura Y, Yamakawa K, Ogura H, et al. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost*. 2016;14:518-30.

A2. Kumar M, Ahmad J, Maiwall R, et al. Thromboelastography-guided blood component use in patients with cirrhosis with nonvariceal bleeding: a randomized controlled trial. *Hepatology*. 2020;71:235-46.

A3. Khatib R, Ludwikowska M, Witt DM, et al. Vitamin K reversal of excessive vitamin K antagonist anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2019;3:789-96.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Popescu NI, Lupu C, Lupu F. Disseminated intravascular coagulation and its immune mechanisms. *Blood*. 2022;139:1973-86.
2. Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46:89-95.
3. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135:2033-40.
4. Alnuaimy SL, Shamoon RP. Disseminated intravascular coagulation in a cohort of adult acute leukemia patients: a single center experience. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2023;34:28-32.
5. Moore EE, Moore HB, Korublith LZ, et al. Trauma-induced coagulopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:30.
6. Yamada S, Asakura H. Management of disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysm and vascular malformations. *Int J Hematol*. 2021;113:15-23.
7. Iba T, Levi M, Thachil J, et al. Disseminated intravascular coagulation: the past, present, and future considerations. *Semin Thromb Hemost*. 2022;48:978-87.
8. Adelberg K, Larsen JB, Hvas A-M. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. *Br J Haematol*. 2021;192:803-18.
9. Iba T, Levi M, Thachil J, et al. Communication from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis on sepsis-induced coagulopathy in the management of sepsis. *J Thromb Haemost*. 2023;21:145-53.
10. Levi M, Vincent JL, Tanaka K, et al. Effect of a recombinant human soluble thrombomodulin on baseline coagulation biomarker levels and mortality outcome in patients with sepsis-associated coagulopathy. *Crit Care Med*. 2020;48:1140-7.
11. Adam EH, Möhlmann M, Herrmann E, et al. Assessment of hemostatic profile in patients with mild to advanced liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2020;26:2097-110.
12. Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger MJ, et al. Oral anticoagulation in patients with liver disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2162-75.
13. Vasques F, Cavazza A, Bernal W. Acute liver failure. *Curr Opin Crit Care*. 2022;28:198-207.
14. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2022;76:1151-84.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

162 MEDICINA TRANSFUSIONAL

BETH H. SHAZ Y CHRISTOPHER D. HILLYER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

La transfusión de sangre puede salvar vidas y, en la actualidad, es más segura de lo que lo ha sido nunca. No obstante, la transfusión sanguínea se asocia a numerosos efectos adversos, entre ellos complicaciones tanto infecciosas como no infecciosas. Los beneficios y los riesgos de la transfusión pueden considerarse para cada paciente utilizando enfoques multidisciplinares basados en pruebas para reducir las transfusiones innecesarias y mejorar el pronóstico de los pacientes. Como consecuencia, el número de unidades de sangre transfundidas ha disminuido considerablemente en EE. UU. y en todo el mundo. En EE. UU., por ejemplo, se transfunden actualmente unos 10,6 millones de unidades de eritrocitos al año, lo que supone una disminución respecto al máximo de 14,8 millones de unidades alcanzado en 2008.[1]

HEMODERIVADOS

La mayoría de las extracciones son de sangre completa, que posteriormente puede separarse en sus componentes de plasma, plaquetas y eritrocitos. En EE. UU., el 85% de las unidades de eritrocitos se fabrican a partir de sangre total y más del 90% de los componentes plaquetarios se recogen por aféresis.

La mayoría de la sangre es transfundida en forma de hemoderivados, que se ajustan a las necesidades de cada paciente específico. Componentes de la sangre, como eritrocitos, plasma, plaquetas o granulocitos, se obtienen por donación de sangre completa o por aféresis (tabla 162-1). Cada componente puede conservarse en sus respectivas condiciones óptimas: los eritrocitos se refrigeran con soluciones aditivas para mejorar su conservación a largo plazo, el plasma se congela para conservar los factores de la coagulación, y las plaquetas se almacenan a temperatura ambiente para mantener su función y su supervivencia postransfusional. Según las necesidades, los componentes pueden modificarse (p. ej., irradiarse) o seleccionarse (p. ej., hemoglobina S negativa) para adecuarse a las necesidades específicas del paciente.

SANGRE COMPLETA

La sangre completa (o entera) contiene eritrocitos, plaquetas y plasma. Se conserva refrigerada, salvo que vaya a utilizarse poco después de su obtención. Su vida útil depende de las condiciones de almacenamiento y de las soluciones de conservación empleadas. La sangre completa proporciona capacidad de transporte de oxígeno (eritrocitos) y soporte a la coagulación (plasma y plaquetas). La sangre total ha sido sustituida en gran medida por componentes sanguíneos individuales, porque la mayoría de los pacientes solo necesitan un componente (eritrocitos, plaquetas o plasma).

Sin embargo, la sangre total puede ser útil sobre todo en pacientes traumatizados. En usos militares se aplica un programa de donantes ambulatorios destinado a la obtención de sangre completa reciente, que se conserva a 22 °C durante menos de 24 h. Este producto ha resuelto la escasez de hemoderivados, en particular de productos plaquetarios, en entornos deficitarios. Para los traumatismos civiles, algunas instituciones utilizan sangre total almacenada en frío (2-6 °C), que puede estar o no leucorreducida (es decir, desprovista de leucocitos).

COMPONENTES ERITROCÍTICOS

Los componentes eritrocíticos se suelen preparar a partir de sangre completa, eliminando de 200 a 250 ml de plasma tras la centrifugación. Se consiguen también por aféresis, que permite obtener dos componentes de un solo donante. Los componentes eritrocíticos se almacenan a 1-6 °C, con lo que se logra un almacenamiento de 42 días. Las características generales de los componentes eritrocíticos incluyen de 130 a 240 ml de eritrocitos, de 50 a 80 g de hemoglobina y de 150 a 250 mg de hierro por unidad. El volumen total (de 250 a 350 ml) y el hematocrito (del 55 al 80%) varían en función del volumen de sangre extraído (450 frente a 500 ml), y de la solución específica de conservantes y aditivos utilizada, que también determinan su caducidad. Los eritrocitos tienen un hematocrito del 65 al 80% y una caducidad de 21 días cuando se almacenan en citrato-fosfato-dextrosa (CPD), un hematocrito del 65 al 80% y una caducidad de 35 días cuando se almacenan en CPDA-1, y un hematocrito del 55 al 65% y una caducidad de 42 días cuando se almacenan en soluciones aditivas. En EE. UU., la mayoría de los componentes de los eritrocitos se almacenan en soluciones aditivas y contienen pequeñas cantidades de plasma, plaquetas y leucocitos, a menos que estos últimos se hayan eliminado mediante filtración leucorreductora (que también elimina las plaquetas). En Canadá y numerosos países europeos se emplea universalmente un aporte de sangre leucorreducida.

MODIFICACIÓN DE LOS COMPONENTES ERITROCÍTICOS

Los eritrocitos y otros componentes de la sangre pueden ser modificados para moderar complicaciones de la transfusión, como la transmisión de agentes infecciosos, y para favorecer la preservación de componentes inhabituales. Los componentes sanguíneos modificados incluyen componentes leucorreducidos, irradiados, reducidos en patógenos, congelados (también conocidos como crioconservación) y lavados.

TABLA 162-1 CARACTERÍSTICAS DE LOS HEMODERIVADOS

HEMODRIVADO	VOLUMEN	COMPOSICIÓN	CONDICIONES DE CONSERVACIÓN	DURACIÓN DEL ALMACENAMIENTO	COMENTARIOS
Eritrocitos	300-350 ml	200 ml de eritrocitos, 30-40 ml de plasma, 100-110 ml de solución anticoagulante y aditiva	1-6 °C	CPD: 21 días CPDA-1: 35 días AS: 42 días	• Leucorreducidos: $< 5 \times 10^6$ leucocitos • Los eritrocitos deben ser ABO-compatibles con el plasma del paciente • D-compatibles para mujeres en edad fértil
Plaquetas	50 ml por componente plaquetario derivado de sangre completa; 200-400 ml/componente de aféresis	Plaquetas suspendidas en el plasma o la solución aditiva plaquetaria suficientes	20-24 °C con suave agitación constante	5 días o 7 días con mitigación bacteriana adicional Puesta en común en un sistema abierto: 4 h	• Plaquetas derivadas de sangre completa: $5{,}5 \times 10^{10}$ plaquetas/unidad • Plaquetas derivadas de sangre completa en mezclas de 4-6 unidades • Plaquetas de aféresis: 3×10^{11} plaquetas • Mezcla o aféresis, leucorreducidas: $< 5 \times 10^6$ leucocitos • No es necesaria compatibilidad ABO o D
Plasma	200-250 ml	1 ml de plasma contiene 1 unidad de actividad de factores de la coagulación	−18 °C; 1-6 °C tras la descongelación	Vida útil congelado: 1 año PFC/PC24/PC24RT24 tras descongelación: 24 h Plasma descongelado: 5 días	• PFC: plasma congelado 8 h desde la flebotomía • PC24: plasma congelado 24 h desde la flebotomía • PC24RT24: plasma congelado 24 h después de la flebotomía y mantenido a temperatura ambiente hasta 24 h después de la flebotomía • Plasma descongelado: PFC/PC24/PC24RT24 conservado hasta 4 días después de la caducidad • El plasma debe ser ABO-compatible con los eritrocitos del paciente • No se requiere compatibilidad D
Crioprecipitado	10-15 ml/unidad	80-120 unidades de factor VIII, > 150 mg de fibrinógeno, factor XIII, FvW	−18 °C; temperatura ambiente después de descongelarlo	Caducidad congelado: 1 año Descongelado/agrupado en un sistema abierto: 4 h Descongelado/agrupado en un sistema cerrado: 6 h	• No se requiere crioprecipitado compatible con ABO y RhD

AS, solución aditiva; CPD, citrato-fosfato-dextrosa (anticoagulante); CPDA, citrato-fosfato-dextrosa-adenina (anticoagulante); FvW, factor de von Willebrand; PFC, plasma fresco congelado.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Leucorreducción

Con objeto de eliminar el 99,9% de los leucocitos (obteniendo $< 5 \times 10^6$ leucocitos por componente), la mayor parte de los componentes eritrocíticos y plaquetarios transfundidos en EE. UU. están leucorreducidos. Este proceso disminuye el riesgo de reacciones febriles no hemolíticas a la transfusión, citomegalovirus (CMV) transmitido por transfusión y otras infecciones transmitidas por leucocitos, aloinmunización HLA y una depresión transitoria del sistema inmunitario tras la transfusión.

Irradiación y crioconservación

La irradiación de los componentes celulares de la sangre previene la enfermedad del injerto contra el huésped asociada a la transfusión (EICH-AT). La irradiación de los eritrocitos acorta su período de almacenamiento.

La congelación de los eritrocitos prolonga su capacidad de almacenamiento hasta 10 años o más. Por tanto, los eritrocitos con fenotipos poco frecuentes pueden congelarse y almacenarse en bancos durante períodos prolongados y estar más fácilmente disponibles para los pacientes que tienen anticuerpos contra antígenos de alta frecuencia o combinaciones poco frecuentes de antígenos. Tras la descongelación, los eritrocitos congelados deben lavarse para eliminar el crioprotector (glicerol). Dado que los componentes celulares de la sangre no contienen proteínas plasmáticas, son la opción preferida para pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas, anafilactoides o anafilácticas. Los eritrocitos lavados son viables solo hasta 24 h después del lavado.

Reducción de patógenos

La reducción de patógenos inactiva los ácidos nucleicos de virus y bacterias, y reduce así el riesgo de patógenos transmitidos por transfusión, tanto conocidos como desconocidos. También inactiva los leucocitos residuales, eliminando así la necesidad de irradiación. Las plaquetas[2] y el plasma reducidos en patógenos se utilizan preferentemente en algunos países europeos y cada vez se emplean más en EE. UU. El plasma reducido en patógenos, en particular el plasma tratado con un detergente disolvente, se asocia a una frecuencia de acontecimientos adversos muy baja. Los componentes de los eritrocitos derivados de sangre total reducida en patógenos están aprobados en Europa, Oriente Medio y África, y se están realizando ensayos clínicos para su aprobación en otros países. Los eritrocitos reducidos en patógenos tienen una vida útil más corta. En EE. UU., el crioprecipitado reducido en patógenos está aprobado para su uso en la deficiencia adquirida de fibrinógeno o para la sustitución del factor XIII o del factor de von Willebrand cuando no se dispone de concentrados de factor específicos.

COMPONENTES PLAQUETARIOS

Los componentes de las plaquetas pueden producirse a partir de muestras de sangre completa o aféresis y, en general, tienen un volumen aproximado de 300 ml. Las plaquetas derivadas de la sangre total suelen denominarse *plaquetas de donantes aleatorios, concentrados de plaquetas* o *plaquetas de la capa leucocítica*. Cada unidad derivada de sangre completa contiene aproximadamente $0{,}5 \times 10^{11}$ plaquetas. Es característico que cinco unidades se mezclen para proporcionar una dosis terapéutica de 3×10^{11} plaquetas. Las plaquetas obtenidas por aféresis (o plaquetaféresis) se denominan *plaquetas de donante único* o *plaquetas de aféresis*. El contenido mínimo requerido para un componente plaquetario obtenido por aféresis es de $3{,}0 \times 10^{11}$ plaquetas, aunque muchas muestras de plaquetas derivadas de aféresis presentan dos o tres veces el contenido mínimo requerido y, por consiguiente, se dividen para conseguir múltiples componentes plaquetarios a partir de una sola muestra. Fuera de EE. UU., las plaquetas se consiguen a partir de sangre completa, utilizando el método de la capa leucocítica. A continuación, se mezclan y se conservan en una solución aditiva de plaquetas o en plasma de donante único. Los componentes plaquetarios pueden conservarse hasta 7 días.

En ellos se detecta la presencia de bacterias, con objeto de prevenir reacciones transfusionales sépticas. Asimismo, los componentes de plaquetas y plasma se preparan para reducir el riesgo de lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión seleccionando donantes varones o mujeres que nunca han estado embarazadas o realizando pruebas de anticuerpos HLA a donantes previamente embarazadas. Por último, las plaquetas conservadas en soluciones aditivas tienen menos plasma y, en consecuencia, es menos probable que produzcan reacciones alérgicas y reacciones hemolíticas por incompatibilidad ABO entre donante y receptor.

Se está desarrollando otra modificación del producto, las plaquetas almacenadas en frío, para su uso en traumatismos o durante hemorragias graves. En EE. UU., las plaquetas almacenadas en frío (de 1 a 6 °C) están aprobadas con una caducidad de 14 días cuando no se dispone de plaquetas estándar a temperatura ambiente. Estas plaquetas permanecen en la circulación menos de 24 h, frente a los 5-7 días de las plaquetas almacenadas a temperatura ambiente.

COMPONENTES PLASMÁTICOS

Los componentes plasmáticos pueden producirse a partir de sangre completa, tras la centrifugación y la retirada de eritrocitos o por aféresis. Cabe puntualizar que la siguiente información es válida para EE. UU., y que en otros países utilizan términos más simples para referirse a los componentes del plasma. El *plasma fresco congelado* (PFC) se congela a −18 °C o menos en las primeras 8 h desde su obtención. El plasma congelado a −18 °C o menos en un plazo de 24 h desde la obtención se designa como *plasma congelado 24 h después de la flebotomía*. También se dispone de *plasma congelado 24 h después de la flebotomía mantenido a temperatura ambiente hasta 24 h después de la flebotomía*, preparado a partir de muestras de aféresis. Una vez congelado, el plasma tiene un tiempo de conservación de 1 año. Antes de la transfusión, el plasma debe descongelarse a 30-37 °C, en un proceso que tarda entre 20 y 30 min. El plasma descongelado ha de transfundirse de inmediato o bien conservarse a entre 1 y 6 °C durante un plazo hasta de 24 h. El plasma descongelado puede conservarse hasta 4 días más entre 1 y 6 °C para evitar que se desperdicie. El PFC contiene alrededor de 1 UI/ml de cada uno de los factores de la coagulación. Desde una perspectiva clínica, todos los productos derivados del plasma son esencialmente equivalentes.

Otros componentes del plasma que se utilizan con menos frecuencia son el *plasma reducido por crioprecipitado* y el *plasma líquido*. El plasma reducido por crioprecipitado, que es el plasma que queda después de retirar el crioprecipitado, es mayoritariamente deficiente en factor VIII, fibrinógeno, factor de von Willebrand, factor XIII y fibronectina. La única indicación para el plasma con crioprecipitado reducido es el tratamiento de la púrpura trombocitopénica trombótica (cap. 158). El plasma líquido, almacenado a 1-6 °C, se separa de la sangre completa y se transfunde no más tarde de 5 días después de la fecha de caducidad de la sangre completa. Este producto contiene linfocitos viables, por lo que requiere irradiación para prevenir la enfermedad del injerto contra el huésped asociada a la transfusión en receptores de alto riesgo, como los pacientes inmunodeprimidos.

CRIOPRECIPITADO

El crioprecipitado se fabrica descongelando el PFC entre 1 y 6 °C. Durante este proceso de descongelación se forma un precipitado (el crioprecipitado), se separa y se vuelve a congelar. El crioprecipitado es enriquecido selectivamente en fibrinógeno, fibronectina, factor VIII, factor de von Willebrand y factor XIII. El crioprecipitado y su sobrenadante (plasma pobre en crioprecipitado) se recongelan por separado y se almacenan hasta durante 1 año tras la obtención de la muestra.

Cada unidad de crioprecipitado contiene al menos 150 mg de fibrinógeno y 80 UI de factor VIII. Una sola unidad de entre 10 y 15 ml de crioprecipitado debe aumentar la concentración de fibrinógeno en alrededor de 50 mg/dl por 10 kg de peso corporal. La mayoría de los centros de transfusión proporcionan crioprecipitado preagrupado, que suele constar de cinco unidades de crioprecipitado y que es más fácil de preparar para el servicio de banco del hospital. Para los pacientes adultos, la solicitud típica es una dosis de 5 a 10 unidades de crioprecipitado.

GRANULOCITOS

Los granulocitos tienen un tiempo de conservación de 24 h y se almacenan a temperatura ambiente sin agitación. La mayoría se obtienen por aféresis, utilizando hidroxietilalmidón para mejorar la calidad de la toma de muestras. Para aumentar el número de granulocitos obtenidos, el donante puede ser estimulado con esteroides, con lo que se consiguen componentes con un contenido aproximado de 1×10^{11} granulocitos, mientras que los donantes estimulados con esteroides y factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) (cap. 142) producen componentes con alrededor de 1×10^{11} granulocitos. Los granulocitos de aféresis tienen un volumen de unos 200 ml, de 10 a 50 ml de eritrocitos, 3×10^{11} plaquetas (equivalentes a un componente plaquetario) y plasma. Todos los granulocitos deben ser irradiados, pero no leucorreducidos, y deben transfundirse lo antes posible.

PRUEBAS PREVIAS A LA TRANSFUSIÓN

Las pruebas previas a la transfusión habituales de los hemoderivados incluyen recepción de una muestra de sangre del paciente, adecuadamente etiquetada por el banco, determinación del grupo ABO y del tipo D y estudio de la presencia de anticuerpos imprevistos, y pruebas de compatibilidad cruzada de los componentes eritrocíticos con la muestra del paciente.

En situaciones de urgencia y antes de que se disponga de pruebas de compatibilidad cruzada de los hemoderivados, los eritrocitos del grupo O y el plasma del grupo AB (algunos centros usan plasma del grupo A) pueden ser transfundidos de forma apropiada.

Esencial para la transfusión sanguínea segura es la obtención de una muestra de sangre, adecuadamente etiquetada, del receptor previsto de la transfusión. La mayoría de las reacciones transfusionales hemolíticas están causadas por la identificación incorrecta o por errores en el etiquetado de las muestras de sangre antes de la transfusión. La tecnología de identificación por radiofrecuencia mejora la seguridad y la eficacia.

La «tipificación y detección» implica la determinación del grupo ABO y del Rh (también conocido como RhD o D), junto con el estudio del plasma del paciente para detectar anticuerpos antieritrocíticos de importancia clínica. La «tipificación con pruebas cruzadas» incluye también la selección, el estudio de compatibilidad y la reserva de los componentes apropiados para el receptor de la transfusión. Numerosos centros cuentan con un modelo de solicitud máxima de sangre para cirugía, que indica cuándo se debe solicitar sangre de cada grupo y cuántos componentes deben reservarse para cada tipo de intervención quirúrgica.

Los anticuerpos antieritrocíticos con importancia clínica se forman como respuesta al embarazo o a una transfusión; pueden causar hemólisis o reducción de la supervivencia

de los eritrocitos transfundidos portadores del antígeno recíproco (con la consiguiente reacción hemolítica transfusional, aguda o tardía). Por ello, en el receptor previsto del plasma se analiza la presencia de estos anticuerpos inesperados antes de transfundir los eritrocitos. Si un paciente presenta un anticuerpo clínicamente significativo, el servicio de banco seleccionará y reservará los componentes eritrocíticos no portadores del antígeno recíproco. El proceso de identificación de los anticuerpos de los eritrocitos de un paciente y la prueba cruzada de los componentes adecuados de los eritrocitos puede durar horas o incluso días, dependiendo del anticuerpo o anticuerpos encontrados. Puede ser especialmente problemático cuando el receptor previsto tiene autoanticuerpos (cap. 146).

La antelación con la que debe extraerse una muestra la determinan las recomendaciones de cada centro. En pacientes con detección de anticuerpos negativa y sin antecedentes de transfusión o embarazo en los 3 meses previos, las muestras pueden obtenerse hasta 1 mes antes de la cirugía. En cambio, en caso de transfusión o embarazo en los 3 meses precedentes, una muestra previa a la transfusión solo es válida durante 3 días. En la mayoría de los pacientes hospitalizados es preciso obtener una nueva muestra cada 3 días.

COMPATIBILIDAD ABO/D

Las personas tienen de forma natural anticuerpos contra los grupos ABO de los que no son portadores (es decir, que las del grupo O tienen anti-A y anti-B, las del grupo A tienen anti-B, las del grupo B tienen anti-A, y las del grupo AB no tienen ninguno). Los componentes eritrocíticos deben ser ABO-compatibles y, generalmente, D-compatibles. El grupo O define el componente eritrocítico universal, porque los eritrocitos que pertenecen a él no son portadores de antígenos de los grupos A o B, mientras que los eritrocitos del grupo AB solo pueden transfundirse a personas del grupo AB, los eritrocitos del grupo A solo pueden transfundirse a personas de los grupos A o AB y los del grupo B solo pueden transfundirse a personas de los grupos B o AB. Las transfusiones eritrocíticas incompatibles provocan en ocasiones reacciones transfusionales hemolíticas agudas.

En cambio, las personas D-negativas no producen anti-D salvo que sean expuestas a eritrocitos D-positivos en un embarazo o una transfusión previos. Las mujeres D-negativas en edad fértil deben recibir eritrocitos D-negativos, salvo que no estén disponibles en situaciones de urgencia, para prevenir la formación de anti-D, que puede inducir enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido. Si hay escasez de eritrocitos D-negativos, los hombres y las mujeres que no estén en edad fértil (normalmente definida como una edad ≥ 50 años) pueden recibir componentes D-positivos. El riesgo de formación de anti-D a partir de una unidad de eritrocitos D-positivos es de entre el 10 y el 20%.

El plasma, que contiene anticuerpos, debe tener compatibilidad ABO menor, de manera que el plasma del grupo AB es el producto universal. El plasma del grupo A puede transfundirse a personas de los grupos A y O, el del grupo B a personas del grupo B o del grupo O y el del grupo O a personas del grupo O. El plasma del grupo A se está utilizando en entornos de transfusión masiva, debido a la limitada disponibilidad de plasma del grupo AB (el 4% de la población es del grupo AB). Esta práctica parece segura, sobre todo teniendo en cuenta que estos pacientes están recibiendo eritrocitos del grupo O y son cambiados a componentes específicos de cada grupo una vez que dicho grupo se conoce. El plasma no es sometido a pruebas cruzadas para D, ya que no hay eritrocitos en el producto.

Las plaquetas se transfunden tras confirmar la compatibilidad ABO. La compatibilidad ABO determina un mayor incremento del recuento plaquetario después de la transfusión. Para disminuir el riesgo de reacciones transfusionales hemolíticas por plasma incompatible se utilizan productos del grupo O de título bajo (de anti-A). El riesgo de anti-D con D-positivo para pacientes D-negativos es inferior al 1%. Los granulocitos deben tener compatibilidad mayor ABO, debido a su contaminación con eritrocitos y al subsiguiente riesgo de reacción transfusional hemolítica aguda.

TABLA 162-2 ACONTECIMIENTOS NO INFECCIOSOS ASOCIADOS A LA TRANSFUSIÓN

EPISODIO ADVERSO ASOCIADO A LA TRANSFUSIÓN	RIESGO POR UNIDAD TRANSFUNDIDA EN EE. UU.
Reacción transfusional hemolítica aguda	≈1:110.000 transfusiones
Reacción transfusional febril no hemolítica	≈1:1.100
Reacción transfusional alérgica	≈1:1.200 ≈1:15.500 graves
Sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión	≈1:9.000
Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión	≈1:140.000
Reacciones transfusionales hipotensoras	≈1:32.000
Disnea asociada a la transfusión	≈1:28.000
Reacción hemolítica a la transfusión tardía	≈1:32.000
Reacción serológica a la transfusión tardía	≈1:8.000
Enfermedad del injerto contra el huésped asociada a la transfusión	< 1:10.000.000
Púrpura postransfusional	≈1:10.000.000

TABLA 162-3 PERÍODO DE INTERVALO Y RIESGO RESIDUAL DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

PRUEBA	PERÍODO DE INTERVALO (DÍAS)	RIESGO RESIDUAL DE LA TRANSFUSIÓN
MP-NAT del VIH	9	≈1:1.800.000
EIA del VIH	21	
MP-NAT del VHC	7	≈1:1.600.000
EIA del VHC	51-58	
HBsAg	30-38	≈1:300.000
NAT del VHB	40-50 (MP) y 15-34 (ID)	≈1:1.500.000
HTLV	80	≈1:3.300.000
Sífilis		1 caso registrado en EE. UU. en los últimos 50 años
Enfermedad de Chagas		Siete casos notificados en EE. UU.; ninguno desde que se realizan pruebas
NAT del VNO		Último caso en 2012
Contaminación bacteriana		1:200.000-1.000.000 con la adición de múltiples estrategias de mitigación

EIA, inmunoensayo enzimático; HBsAg, antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; HTLV, virus linfótropo de células T humano; ID, prueba de ácido nucleico del donante individual; MP, *minipool;* NAT, prueba de ácido nucleico; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VNO, virus del Nilo Occidental.

SEGURIDAD DE LA SANGRE

Los acontecimientos adversos de la transfusión de sangre se producen en el 0,2% de las transfusiones, y alrededor del 7% de estos acontecimientos son graves. Los acontecimientos adversos pueden clasificarse como agudos (en cuestión de horas) o tardíos (de días a años) y como no infecciosos o infecciosos (tablas 162-2 y 162-3).[3] Los riesgos infecciosos incluyen infecciones emergentes, como *Babesia,* e infecciones tradicionales, como la hepatitis B o C. Con la mejora de la detección de enfermedades transmisibles en los donantes se ha prestado más atención a la reducción de las reacciones transfusionales no infecciosas.[4,5]

EFECTOS ADVERSOS NO INFECCIOSOS DE LA TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA

REACCIÓN TRANSFUSIONAL HEMOLÍTICA AGUDA

Las reacciones hemolíticas agudas por transfusión se producen cuando los anticuerpos preformados del receptor se unen a los antígenos de los eritrocitos transfundidos, dando lugar a la formación de un complejo antígeno-anticuerpo.[6] Este complejo activa la cascada del complemento y provoca una hemólisis intravascular. Lo más habitual es que las reacciones hemolíticas agudas por transfusión sean reacciones graves debidas a la incompatibilidad ABO, normalmente porque los antígenos de los eritrocitos transfundidos son incompatibles con el plasma del receptor (p. ej., eritrocitos del grupo A en un receptor del grupo O) y, con menos frecuencia, cuando el plasma transfundido contiene anticuerpos contra los antígenos de los eritrocitos del receptor (p. ej., plasma del grupo O en un receptor del grupo A). Las reacciones hemolíticas agudas por transfusión también pueden estar asociadas a complejos antígeno-anticuerpo ajenos al sistema ABO. La destrucción de los eritrocitos también puede provocar una hemólisis mecánica no relacionada con la transfusión.

La incidencia de las reacciones hemolíticas agudas a la transfusión es de aproximadamente 1:110.000 transfusiones, y estas tasas han disminuido sustancialmente con el tiempo. Alrededor del 70% de las reacciones a las transfusiones se deben a los eritrocitos, y el 30%, a las transfusiones de plaquetas. Las transfusiones de eritrocitos con incompatibilidad ABO suelen ocurrir por errores en la transfusión, cuando el paciente recibe una unidad incorrecta. Ello obedece, en general, a errores humanos, como identificación inapropiada del receptor previsto durante la toma de muestras pretransfusional, determinación inadecuada del grupo ABO del componente de la sangre o del receptor previsto, o identificación incorrecta del receptor o el componente de la sangre en el momento de la transfusión.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los signos y síntomas de las reacciones hemolíticas agudas a la transfusión son fiebre, escalofríos/tiritona, ansiedad, dolor torácico y abdominal, dolor de costado y de espalda, náuseas, vómitos, disnea, hemoglobinuria, hemorragia difusa y oliguria/anuria. Si se sospecha una reacción transfusional hemolítica aguda, la transfusión debe interrumpirse

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

inmediatamente, la reacción debe notificarse al banco para su investigación y la unidad debe devolverse al banco de sangre. El diagnóstico se basa en la evidencia analítica de hemólisis (p. ej., hemoglobina y haptoglobina reducidas, hemoglobinuria y lactato deshidrogenasa elevada) o en la evidencia de transfusión de sangre incompatible (p. ej., prueba de antiglobulina directa positiva o pruebas cruzadas incompatibles). Alrededor del 50% de las transfusiones de eritrocitos con incompatibilidad no producen efectos adversos, pero el 5% son mortales.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento incluye la infusión de suero salino (y potencialmente la adición de dosis bajas de dopamina) para mantener la presión arterial y una diuresis adecuada; un diurético (p. ej., furosemida) para aumentar el flujo sanguíneo renal, y plasma, crioprecipitado, plaquetas y heparina según sea necesario para la coagulopatía intravascular diseminada (cap. 161).

Las reacciones hemolíticas agudas por transfusión pueden mitigarse disminuyendo el riesgo de transfusión de sangre ABO incompatible. El etiquetado incorrecto de las muestras de los pacientes sigue siendo el principal factor que contribuye a la incompatibilidad ABO. Los procesos para abordar este problema incluyen la mejora del seguimiento y el etiquetado de las muestras, el uso de sistemas de identificación por radiofrecuencia y políticas que exijan dos extracciones de sangre separadas para la tipificación ABO antes de liberar componentes de eritrocitos de tipo específico.

Reacción transfusional febril no hemolítica

La reacción transfusional febril no hemolítica (RTFNH), con una incidencia aproximada de 1:1.100 transfusiones, se define como aumento de la temperatura de 1 °C o más o como temperatura superior a 38 °C, o escalofríos/temblores presentes en un plazo de 4 h desde el final de la transfusión.[7] La incidencia de reacciones febriles no hemolíticas a la transfusión ha disminuido significativamente con el uso generalizado de la leucorreducción.

Por definición, el aumento de la temperatura no puede atribuirse a otras etiologías. En los componentes plaquetarios, las reacciones febriles no hemolíticas a la transfusión están causadas por las citocinas derivadas de los leucocitos que se acumulan en el componente durante su almacenamiento. En componentes eritrocíticos, estas reacciones son inducidas por leucocitos donantes que interactúan con los anticuerpos de los leucocitos del paciente.

Si se sospecha una reacción febril no hemolítica a la transfusión, esta debe interrumpirse y notificarse al banco para excluir un acontecimiento adverso más grave asociado a la transfusión. Deben administrarse cuidados de soporte.

Reacción transfusional alérgica

Las reacciones alérgicas a las transfusiones tienen una incidencia global de aproximadamente 1:1.200 transfusiones. La mayoría de las reacciones alérgicas son leves, pero alrededor del 8% son graves. Las transfusiones de plaquetas son las del componente sanguíneo asociado con más frecuencia a reacciones alérgicas. Las plaquetas almacenadas en solución aditiva de plaquetas tienen menos plasma y, por tanto, una frecuencia de reacción alérgica inferior a un 0,3% en comparación con el 0,8% de las plaquetas almacenadas en plasma. El plasma tratado con disolventes/detergentes de donantes agrupados también se asocia a una menor frecuencia de reacciones alérgicas. Las reacciones anafilácticas (cap. 233) pueden ser secundarias al anti-IgA, que puede producirse en pacientes con deficiencia de IgA.

Las reacciones leves consisten en urticaria, con o sin prurito o eritema generalizados. Los síntomas más graves comprenden ronquera, estridor, sibilancias, disnea, hipotensión, síntomas digestivos y shock. Los pacientes con reacciones alérgicas graves han de someterse a pruebas de deficiencia de IgA y de presencia de anti-IgA.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Las reacciones leves pueden tratarse interrumpiendo temporalmente la transfusión y administrando antihistamínicos, mientras que las reacciones graves requieren la interrupción de la transfusión y el tratamiento con adrenalina, antagonistas de los receptores H_1 y corticoesteroides (cap. 233). La premedicación con antihistamínicos disminuye la incidencia de reacciones alérgicas, pero solo se recomienda en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas. Si estos anticuerpos se identifican, es necesario administrar al paciente componentes plasmáticos de donantes deficientes en IgA o eritrocitos lavados y componentes plaquetarios.

Sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión

La sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión, con una incidencia aproximada de 1:9.000 transfusiones, es el resultado de una sobrecarga circulatoria tras la transfusión. Los factores de riesgo son la edad superior a 70 años, un péptido natriurético de tipo B (BNP) postransfusional superior a 1.000 pg/ml, un balance positivo de líquidos superior a 3 l y más unidades transfundidas en un plazo de 6 h. Los síntomas y signos incluyen disnea, taquipnea, disminución de la saturación de oxígeno, ortopnea, tos, opresión torácica, cianosis, hipertensión y dolor de cabeza. Estos signos y síntomas suelen presentarse al final de la transfusión, pero pueden aparecer hasta 12 h después. El diagnóstico se basa en la presencia de sobrecarga de líquidos y concentraciones elevadas de BNP o NT-proBNP (cap. 45). El manejo incluye la interrupción de la transfusión, tratamiento con diuréticos, suplementos de oxígeno y sentar al paciente en posición vertical (cap. 46).

Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión

La lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (LPART), con una incidencia aproximada de 1:140.000 transfusiones, es un edema pulmonar no cardiógeno que se asocia a la transfusión y que se produce en las 6 h siguientes al cese de la transfusión.[8] La incidencia de lesiones pulmonares agudas relacionadas con las transfusiones ha disminuido sustancialmente[9] con la implantación de donantes de plasma y plaquetas exclusivamente masculinos, con anticuerpos HLA negativos o mujeres nulíparas. Además, el plasma tratado con disolvente/detergente se ha asociado raramente a casos de lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión.

La lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión se observa con mayor frecuencia tras las transfusiones de plaquetas y la mayoría de los acontecimientos son graves. Los factores de riesgo relacionados con el paciente incluyen unas concentraciones más elevadas de IL-8, cirugía hepática, alcoholismo crónico, shock, mayor presión máxima en las vías respiratorias mientras se está sometido a ventilación mecánica, tabaquismo actual y balance de líquidos positivo. Los factores de riesgo relacionados con la transfusión incluyen la recepción de plasma de donantes femeninos y un mayor volumen de anticuerpos positivos para el antígeno HLA de clase II del neutrófilo humano. Los signos incluyen hipoxemia con evidencia radiológica de infiltrados bilaterales. La lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión está causada por la activación de los neutrófilos y del endotelio pulmonar, normalmente como resultado de los anticuerpos de los leucocitos del donante transfundido, incluidos los anticuerpos contra el antígeno leucocítico humano (HLA) y los anticuerpos contra el antígeno leucocítico humano. Estos anticuerpos del donante reaccionan con los leucocitos del receptor en los vasos pulmonares, causando leucoaglutinación, activación de la cascada del complemento, liberación de citocinas y edema pulmonar. Más raramente, la lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión está causada por el mecanismo inverso en el que los anticuerpos de los leucocitos del receptor reaccionan contra los leucocitos transfundidos del donante.

Cuando la hipoxemia se produce en las 6 h siguientes a la transfusión sin otros factores de riesgo de lesión pulmonar aguda, la lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión se denomina de tipo 1, mientras que se denomina de tipo 2 en pacientes que presentan dichos factores de riesgo o que ya tienen al menos un síndrome de dificultad respiratoria aguda leve preexistente o factores de riesgo para ello (p. ej., neumonía, lesión por inhalación, traumatismo, sepsis, ahogamiento, pancreatitis, quemadura, shock, circulación extracorpórea o sobredosis de fármacos).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

En caso de sospecha de lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión, esta debe interrumpirse. El tratamiento médico es principalmente de soporte, con oxígeno suplementario e intubación endotraqueal, si es necesaria. La diuresis no está indicada y el papel de los corticoesteroides no está claro. La mayoría de los pacientes mejoran en un plazo de 2 a 4 días, aunque la lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión tiene una mortalidad del 5 al 10%.

Reacciones transfusionales hipotensoras

Las reacciones transfusionales hipotensoras, con una incidencia aproximada de 1:32.000, suelen estar asociadas a transfusiones de eritrocitos o plaquetas. Dichas reacciones parecen relacionadas con la generación de bradicinina, que provoca vasodilatación e hipotensión. Las reacciones hipotensoras se han comunicado mayoritariamente en asociación con el uso de filtros de leucorreducción en la cabecera del paciente con carga negativa, en casos tratados con inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (ECA). El uso de la leucorreducción previa al almacenamiento en lugar de la leucorreducción a pie de cama limita la incidencia de estas reacciones. Las reacciones transfusionales hipotensoras habitualmente se resuelven con el cese de la transfusión.

Disnea asociada a la transfusión

La disnea asociada a transfusión, con una incidencia aproximada de 1:28.000 transfusiones, produce dificultad respiratoria aguda en las primeras 24 h desde la suspensión de la transfusión. Es un diagnóstico de exclusión cuando se han descartado las reacciones alérgicas, la sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión y la lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión.

Reacción transfusional hemolítica y serológica tardía

Las reacciones hemolíticas retardadas a la transfusión, con una incidencia aproximada de 1:32.000 transfusiones, se producen cuando la transfusión de eritrocitos provoca una respuesta de aloanticuerpos, con la consiguiente disminución de la supervivencia de los eritrocitos. Si una respuesta de aloanticuerpos se percibe en ausencia de destrucción

de eritrocitos, se designa como reacción transfusional *serológica* tardía (RTST), que tiene una incidencia de aproximadamente 1:8.000 transfusiones. Si los aloanticuerpos se forman en un plazo de días desde la transfusión, cabe prever que ello obedezca a una respuesta de aloanticuerpos anamnésica en un individuo con anticuerpos previamente formados, habitualmente por una transfusión o un embarazo previos. Si los aloanticuerpos se forman en un plazo de semanas desde la transfusión, se presume que se trata de una respuesta de aloanticuerpos primaria.

Las reacciones hemolíticas tardías a la transfusión se caracterizan por una disminución inesperada o un aumento menor de lo esperado de la hemoglobina del receptor tras la transfusión. Otros signos y síntomas, habitualmente mucho menos graves que los asociados a las reacciones transfusionales hemolíticas agudas, son fiebre, escalofríos, ictericia, malestar general, lumbalgia y, ocasionalmente, insuficiencia renal. Para evitar eventuales reacciones, el paciente debe recibir eritrocitos antígeno-negativos para futuras transfusiones. La principal estrategia para reducirlas es la compatibilidad de los antígenos eritrocíticos profiláctica.

Una forma grave de reacción hemolítica tardía a la transfusión es la reacción hiperhemolítica a la transfusión. Esta rara reacción, que aparece con mayor frecuencia en pacientes que padecen anemia falciforme (cap. 149) o talasemia (cap. 148), provoca la destrucción de los eritrocitos tanto del donante como del receptor, lo que determina una anemia más grave. Además, los pacientes suelen presentar reticulocitopenia. Los aloanticuerpos o autoanticuerpos de los eritrocitos pueden estar presentes o no. La fisiopatología sigue sin estar clara. El tratamiento incluye eritropoyetina, inmunoglobulina intravenosa, corticoesteroides, rituximab, tocilizumab y eculizumab bajo supervisión experta. Las futuras transfusiones de eritrocitos deben administrarse con precaución.

Enfermedad del injerto contra el huésped asociada a la transfusión

La enfermedad del injerto contra el huésped asociada a la transfusión (EICH-AT), con una incidencia inferior a 1:10.000.000 de transfusiones, se produce por injerto de linfocitos de donantes viables transfundidos en un receptor inmunodeprimido. A continuación, los linfocitos del donante generan una respuesta inmunitaria contra el receptor, que produce pancitopenia, exantema eritematoso o incluso eritrodermia generalizada, disfunción hepática y síntomas digestivos. A diferencia de la EICH asociada al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (cap. 163), la EICH asociada a la transfusión tiene una letalidad casi del 100% por la profunda pancitopenia.

Entre los pacientes con mayor riesgo de EICH asociada a transfusiones se encuentran los individuos con inmunodeficiencias congénitas, enfermedad de Hodgkin, leucemia aguda u otras neoplasias hematológicas, así como los pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Los pacientes que reciben hemoderivados con HLA compatible o de parientes cercanos, transfusiones de granulocitos, transfusiones intrauterinas o intercambio neonatal de eritrocitos también corren un mayor riesgo. Los pacientes de riesgo deben recibir componentes sanguíneos celulares irradiados o con patógenos reducidos, que impiden el injerto de leucocitos.

Púrpura postransfusional

La púrpura postransfusional, con una incidencia aproximada de 1:10.000.000 de transfusiones, es una trombocitopenia inmunitaria causada por aloanticuerpos antiplaquetarios, con mayor frecuencia anti-HPA-1a (cap. 158). Se han visto implicados todos los componentes de la sangre, cuya transfusión induce una respuesta de anticuerpos contra los antígenos plaquetarios.

La púrpura postransfusional se caracteriza por una trombocitopenia aguda y grave (recuento de plaquetas $< 10.000/\mu l$), exantema purpúrico sin un motivo claro y hemorragias mucosas entre 1 y 3 semanas después de la transfusión. El 30% de los afectados presentan una hemorragia importante, que en el 10% de los casos es mortal. El diagnóstico se basa en la presentación clínica y en la identificación de aloanticuerpos específicos frente a las plaquetas. El tratamiento principal de la púrpura postransfusional es la inmunoglobulina intravenosa bajo supervisión experta.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS DE LA TRANSFUSIÓN

Los criterios para la transmisión transfusional de patógenos incluyen: una fase infecciosa asintomática en el donante; la viabilidad de un agente durante el almacenamiento; una población receptora seronegativa, y un agente capaz de causar enfermedad tras la transfusión. La tasa de infección transmitida por transfusión es aproximadamente de 1:225.000, y esta tasa ha disminuido sustancialmente con el tiempo en todo el mundo. Las tasas más elevadas se asocian a las transfusiones de plaquetas y la mayoría son reacciones graves. Alrededor del 50% de las reacciones son bacterianas, y cerca del 50%, parasitarias, con raras transmisiones virales.

La seguridad de la sangre se basa en varias medidas, como una cuidadosa selección de los donantes mediante un cuestionario, el uso de buenas prácticas de fabricación y la detección de enfermedades infecciosas en donantes y componentes. Actualmente, en EE. UU., los donantes de sangre son sometidos a pruebas de detección de la infección por el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C, el VIH-1 y el VIH-2, los virus linfótropos de células T humanos (HTLV) tipos I y II, el virus del Nilo Occidental (VNO), la sífilis y *Trypanosoma cruzi*. Además, los donantes pueden someterse a pruebas de detección de citomegalovirus y *Babesia* en las zonas de alta epidemia de EE. UU. Los componentes de las plaquetas también se examinan para detectar contaminación bacteriana, a menos que se hayan reducido los patógenos.

Contaminación bacteriana

El riesgo de una reacción séptica es aproximadamente de 1:200.000-1.000.000 de transfusiones y disminuye a medida que se aplican estrategias adicionales de mitigación de la contaminación bacteriana de las plaquetas.[10] Los componentes plaquetarios se asocian, en primer lugar, a contaminación bacteriana, por su conservación a temperatura ambiente. La aplicación de pasos múltiples en el caso de las unidades de plaquetas, incluidos la limpieza de la piel, el uso de bolsas de derivación y el cribado bacteriano, ha dado lugar a una reducción del orden de dos tercios en las reacciones sépticas. La reducción de patógenos disminuye la carga bacteriana en más de 4 logaritmos para la mayoría de los organismos, aunque se han notificado varias reacciones sépticas por transfusión de plaquetas con reducción de patógenos en EE. UU.[11] Otras estrategias de mitigación aplicadas en EE. UU. y otros países que reducen las reacciones sépticas a menos de 1:500.000 transfusiones incluyen el cultivo bacteriano diferido o repetido y el uso del cribado bacteriano en el punto de emisión.[12]

Las reacciones sépticas deben sospecharse cuando el paciente transfundido tiene fiebre (≥ 38 °C con elevación ≥ 1 °C) con temblores, hipotensión, shock, taquicardia, disnea o náuseas/vómitos. La transfusión debe interrumpirse rápidamente, deben instituirse cuidados de soporte y deben extraerse muestras de sangre para cultivo (aerobios y anaerobios dos veces) antes de iniciar los antibióticos. Los pacientes neutropénicos trombocitopénicos presentan mayor riesgo de reacciones sépticas, fundamentalmente por *Staphylococcus aureus*.

Virus

El riesgo estimado de transmisión por transfusión del virus de la hepatitis B (cap. 134) es aproximadamente de 1:1.500.000 transfusiones. En EE. UU., los componentes sanguíneos se analizan mediante la prueba del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), anti-HBc, y la prueba del ácido nucleico del VHB (NAT).

El riesgo estimado de transmisión por transfusión de la hepatitis C es aproximadamente de 1:1.600.000 transfusiones. En EE. UU., los hemoderivados se someten a pruebas de anti-VHC y NAT del VHC.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tiene un riesgo estimado de transmisión por transfusión aproximadamente de 1:1.800.000 transfusiones. El VIH-2 está presente sobre todo en África occidental. En EE. UU., los componentes sanguíneos se analizan mediante pruebas de NAT anti-VIH-1/VIH-2 y VIH-1/VIH-2.

El virus linfótropo de células T humano (cap. 360) tiene un riesgo estimado de transmisión por transfusión aproximadamente de 1:3.300.000 transfusiones. En EE. UU., los hemoderivados son sometidos a detección selectiva del HTLV-I y del HTLV-II mediante pruebas del anti-HTLV-I/II.

La detección selectiva de los donantes ha reducido sustancialmente el número de casos del virus del Nilo Occidental transmitidos por transfusión (cap. 352), y el caso más reciente en EE.UU. se ha notificado en 2012. En EE. UU., los componentes sanguíneos se analizan mediante NAT del virus del Nilo Occidental. Para mejorar la logística y el coste de las pruebas, estas se realizan inicialmente en muestras agrupadas, y luego este proceso continúa hasta que se detecta un aumento de la actividad regional de la enfermedad, momento en el que las pruebas se realizan en muestras individuales.

Se han notificado cuatro casos sospechosos de transmisión transfusional del virus del Zika (cap. 352), todos ellos en Brasil, y ninguno se asoció a secuelas clínicas en los receptores. Las pruebas NAT para el virus del Zika se realizaron en EE. UU. de 2016 a 2021, pero entonces la FDA determinó que el virus del Zika ya no es una infección relevante transmitida por transfusión. Ahora no se requieren ni pruebas ni reducción de patógenos.

Otras infecciones

En EE. UU., los hemoderivados se analizan para detectar la sífilis (cap. 295) mediante pruebas no treponémicas o treponémicas. Durante varias décadas no se han notificado infecciones por sífilis transfusionales, debido a la escasa viabilidad de la espiroqueta durante su conservación.

En EE. UU., los componentes sanguíneos se analizan para detectar la presencia de *T. cruzi*, que es el agente causante de la enfermedad de Chagas (cap. 318), mediante la prueba del anticuerpo anti-*T. cruzi*. En EE. UU., los donantes solo son sometidos a la prueba en la primera donación. Desde la aparición de la detección selectiva no se ha registrado ningún caso relacionado con las transfusiones.

La detección selectiva de *Babesia* en los donantes de sangre (cap. 324) se realiza mediante NAT o reducción del patógeno en estados de alta epidemia para prevenir la babesiosis transmitida por transfusión. La aplicación de esta detección selectiva ha disminuido la incidencia de *Babesia* transmitida por transfusión, que depende de la residencia y los viajes del donante.

Se han publicado casos de transmisión transfusional de muchos otros patógenos, como *Anaplasma phagocytophilum* (cap. 324), el parvovirus B19 (cap. 342), la hepatitis A

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

(cap. 134), el virus del dengue (cap. 352), la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (cap. 371) y el paludismo (cap. 316). Los donantes se someten a la detección selectiva del paludismo mediante un cuestionario sobre el historial del donante en EE. UU. El plasma para su ulterior preparación se somete a pruebas para el parvovirus B19 y la hepatitis A.

INDICACIONES PARA LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE (TABLA 162-4)

TRANSFUSIONES DE ERITROCITOS

Las transfusiones de eritrocitos se utilizan para tratar la anemia cuando los pacientes necesitan una mayor capacidad de transporte de oxígeno, en función de su estado clínico individual y de las afecciones médicas coexistentes. En un adulto promedio, un componente de eritrocitos (unidad) debe incrementar la hemoglobina alrededor de 1 g/dl y el hematocrito en torno al 3%.

Casi 50 ensayos controlados aleatorizados[A1,A2,13] han comparado umbrales de transfusión restrictivos (hemoglobina entre 7,0 y 8,0 g/dl) frente a liberales (hemoglobina entre 9,0 y 10,0 g/dl) en diversos contextos clínicos, incluidos pacientes adultos médicos y quirúrgicos. La transfusión con niveles de hemoglobina más bajos frente a los más altos da lugar a tasas equivalentes de mortalidad, infarto de miocardio, ictus, neumonía, trombosis e infección. Las situaciones clínicas en las que debe considerarse un umbral de transfusión más elevado (p. ej., > 8,0 g/dl) son los pacientes que presentan anemia sintomática, un síndrome coronario agudo, un infarto agudo de miocardio,[A3] trombocitopenia grave o que requieren transfusiones crónicas. La pandemia de COVID-19 provocó una escasez sostenida de sangre en todo el mundo, sobre todo de eritrocitos, lo que dio lugar a la adopción de estrategias de conservación de la sangre, como la división de productos y la alteración de las prácticas de transfusión.[14]

TRANSFUSIONES DE PLAQUETAS

Las transfusiones de plaquetas se administran para prevenir o tratar la hemorragia en pacientes trombocitopénicos (cap. 158). Pueden, asimismo, considerarse en pacientes con defectos cualitativos de la función plaquetaria. El umbral para transfundir plaquetas se determina por el recuento plaquetario del paciente, combinado con la enfermedad subyacente y la presencia de hemorragia clínica.

Para prevenir las hemorragias en pacientes con un recuento bajo de plaquetas, se les puede transfundir plaquetas de forma profiláctica.[15] Las plaquetas están indicadas en pacientes con trombocitopenia hipoproliferativa inducida por tratamiento con un recuento de plaquetas de 10.000/µl o inferior. Las transfusiones de plaquetas también están indicadas en pacientes a los que se va a colocar de forma programada un catéter venoso central con un recuento de plaquetas inferior a 20.000/µl, en pacientes que van a someterse a una punción lumbar diagnóstica programada o a una intervención quirúrgica fuera del neuroeje con un recuento de plaquetas inferior a 50.000/µl y en pacientes que van a someterse a una neurocirugía mayor programada con un recuento de plaquetas inferior a 100.000/µl.

TABLA 162-4 MOTIVOS PARA LA TRANSFUSIÓN BASADOS EN LA EVIDENCIA

COMPONENTE SANGUÍNEO	INDICACIONES HABITUALMENTE ACEPTADAS	AUMENTO TÍPICO
Eritrocitos	Hb < 7,0 g/dl Hb < 8,0 g/dl síndrome coronario agudo/infarto de miocardio	Hb: 1 g/dl o Hct: 3% tras una unidad de eritrocitos
Plaquetas	< 10.000/µl pacientes adultos hospitalizados con trombocitopenia hipoproliferativa inducida por tratamiento < 20.000/µl si febriles/sépticos, catéter venoso central u otros procedimientos menores < 50.000/µl si hay cirugía, punción lumbar, procedimiento invasivo o hemorragia activa < 100.000/µl neurocirugía o hemorragia del sistema nervioso central	30-60.000/µl tras una dosis de plaquetas (un solo componente de aféresis o 4-6 de concentrados plaquetarios derivados de sangre completa [3×10^{11} plaquetas])
Plasma	Transfusión masiva (plasma:eritrocitos, 1:2) INR > 2,0 antes de un procedimiento invasivo Líquido de sustitución para recambio plasmático por púrpura trombótica trombocitopénica	10-15 ml/kg aumentan las concentraciones de factor en ≈20%
Crioprecipitado	Fibrinógeno < 150 mg/dl con hemorragia	≈7 mg/dl de aumento del fibrinógeno por unidad

Hb, hemoglobina; Hct, hematocrito; INR, índice normalizado internacional.

Las plaquetas también se administran terapéuticamente en pacientes que tienen un recuento bajo de plaquetas, generalmente inferior a 50.000/µl, y si están sangrando activamente. Las transfusiones de plaquetas también están indicadas en pacientes que han sido sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, presentan hemorragias perioperatorias y son trombocitopénicos o tienen indicios de disfunción plaquetaria. En los pacientes que sufren una hemorragia masiva, las plaquetas deben administrarse en una proporción adecuada a las transfusiones de eritrocitos. No se recomienda la transfusión de plaquetas en pacientes que sufren una hemorragia intracraneal mientras reciben tratamiento antiagregante plaquetario.[A4]

En adultos, una dosis típica de plaquetas es un único componente de aféresis o de cuatro a seis concentrados de plaquetas derivadas de sangre total agrupadas (3×10^{11} plaquetas). Las transfusiones de plaquetas en dosis más bajas (p. ej., $1{,}1 \times 10^{11}/m^2$ o $2{,}2 \times 10^{11}/m^2$) dan lugar a resultados hemorrágicos similares, pero requieren más transfusiones de plaquetas por paciente.

La respuesta a la transfusión de plaquetas puede evaluarse mediante una disminución de la hemorragia clínica y midiendo el incremento postransfusional del recuento de plaquetas entre 15 y 60 min después de la transfusión. Una dosis prototípica de plaquetas debe aumentar el número de plaquetas del paciente entre 30.000 y 60.000/µl.

Puede realizarse una evaluación más formal del incremento de plaquetas utilizando el incremento de recuento corregido, que tiene en cuenta tanto el tamaño del paciente (a través de la superficie corporal) como el número de plaquetas del componente transfundido. El incremento de recuento corregido se calcula como:

$$\frac{\text{Superficie corporal } (m^2) \times \text{incremento del recuento de plaquetas} \times 10^{11}}{\text{Número de plaquetas transfundidas}}$$

Un incremento del recuento corregido en 1 h superior a 7,5 se considera aceptable, mientras que un valor de incremento del recuento corregido inferior a 7,5 es indicativo de refractariedad plaquetaria.

Muchos trastornos clínicos pueden disminuir el incremento esperado en el recuento de plaquetas tras la transfusión, como la fiebre, la sepsis, la coagulación intravascular diseminada, la esplenomegalia con hiperesplenismo, las hemorragias activas y los aloanticuerpos o autoanticuerpos plaquetarios o HLA. Las transfusiones ABO-compatibles generan un mayor incremento postransfusional que las ABO-incompatibles. Los pacientes que se someten a múltiples transfusiones de plaquetas pueden desarrollar anticuerpos que atenúen la respuesta del recuento de plaquetas, y la evaluación de la refractariedad plaquetaria suele incluir la detección selectiva de la compatibilidad HLA y los anticuerpos plaquetarios. En esta situación, las transfusiones de plaquetas coincidentes con el epítopo HLA proporcionan una mejor respuesta que las transfusiones coincidentes con el antígeno HLA estándar, ya que cada falta de coincidencia de epítopo reduce la respuesta del recuento de plaquetas aproximadamente en un 15%.[A5]

TRANSFUSIONES DE PLASMA

Las transfusiones de plasma se utilizan generalmente para prevenir o tratar hemorragias en pacientes con coagulopatías adquiridas. Para la mayoría de los pacientes con coagulopatías congénitas debe administrarse el concentrado de factor de coagulación específico y adecuado (cap. 160), como el factor de von Willebrand, el factor VIII, el factor IX, el fibrinógeno, el factor X, el factor VIIa, el factor XIII, el concentrado de complejo de protrombina y el concentrado de inhibidor C1. Estos factores son proteínas humanas o recombinantes purificadas e inactivadas viralmente. Si no se dispone del factor específico, debe transfundirse plasma.

Debe administrarse plasma a los pacientes con hemorragias masivas en una proporción adecuada a las transfusiones de eritrocitos. El plasma también puede utilizarse para tratar o prevenir hemorragias importantes en pacientes con deficiencias múltiples de factores de coagulación, como la coagulopatía intravascular diseminada (cap. 161) y la insuficiencia hepática (cap. 140).

El plasma también está indicado como líquido de sustitución para el recambio plasmático en pacientes con púrpura trombótica trombocitopénica (cap. 158) y otras enfermedades.[16] El plasma se usa, asimismo, como parte del líquido de reposición para pacientes con riesgo de pérdida de factores de la coagulación, en especial en pacientes bajo plasmaféresis diaria con albúmina como líquido de reposición.

La única indicación clínica para el crioprecipitado de plasma reducido y el crioprecipitado de plasma descongelado reducido es la púrpura trombótica trombocitopénica (cap. 158). La única indicación del plasma líquido es para el tratamiento inicial de pacientes sometidos a transfusiones masivas.

No se recomienda la transfusión de plasma en caso de hemorragia grave relacionada con la warfarina, a menos que no se disponga de concentrado de complejo de protrombina. Los concentrados de complejo de protrombina, específicamente de cuatro factores (factores II, VII, IX y X), deben usarse en vez del plasma para la inversión rápida de la warfarina en pacientes que experimentan hemorragia o requieren cirugía urgente (cap. 161). El plasma no se recomienda para la reversión de los nuevos anticoagulantes orales (p. ej., inhibidores directos de la trombina y del factor Xa).

La dosis típica de plasma es de 10 a 15 ml/kg. Dado que cada componente plasmático es de 200 a 300 ml, una dosis media para adultos es de 3 a 5 componentes plasmáticos

(unidades). Se prevé que los factores de la coagulación aumenten alrededor de un 20% inmediatamente después de la infusión del plasma.

TRANSFUSIONES DE CRIOPRECIPITADO

El crioprecipitado se utiliza para la sustitución del fibrinógeno cuando sus concentraciones caen por debajo de 100 mg/dl en la hipofibrinogenemia adquirida con coagulopatía intravascular diseminada (cap. 161), insuficiencia hepática (cap. 140), la fase anhepática del trasplante de hígado (cap. 161) y la transfusión masiva con coagulopatía por dilución. El crioprecipitado también puede emplearse para el abordaje de la hemorragia intracraneal relacionado con terapia trombolítica (activador del plasminógeno tisular). El concentrado de fibrinógeno crioprecipitado reducido en patógenos, que se deriva del plasma reducido en patógenos, es útil para el tratamiento y control de las hemorragias asociadas a la deficiencia de fibrinógeno.

TRANSFUSIONES DE GRANULOCITOS

A veces se transfunden granulocitos a pacientes neutropénicos con infecciones potencialmente mortales (caps. 153 y 260). Sin embargo, su beneficio en estos pacientes no está demostrado.[A6]

INDICACIONES PARA LA MODIFICACIÓN DE COMPONENTES

LEUCORREDUCCIÓN

La mayoría de los productos de eritrocitos y plaquetas son leucorreducidos antes de su almacenamiento. La leucorreducción elimina los leucocitos de la unidad para atenuar las reacciones transfusionales febriles no hemolíticas, la aloinmunización HLA, la transmisión de CMV y la inmunomodulación relacionada con la transfusión. Así pues, la leucorreducción está indicada en pacientes con riesgo de sufrir estas complicaciones, como los posibles pacientes de trasplante, los pacientes con antecedentes de reacciones febriles no hemolíticas a la transfusión, las pacientes embarazadas y los pacientes inmunodeprimidos.

CITOMEGALOVIRUS SERONEGATIVO

Para mitigar el citomegalovirus transmitido por transfusión, los pacientes con riesgo de enfermedad por citomegalovirus deben recibir componentes sanguíneos leucorreducidos, seronegativos al citomegalovirus[A7] o con patógenos reducidos. Entre estos pacientes de riesgo se encuentran los candidatos a trasplantes, los receptores de trasplantes, los pacientes sometidos a quimioterapia, las mujeres embarazadas y los pacientes inmunodeprimidos.

IRRADIACIÓN

La irradiación o reducción de patógenos, que inactiva los leucocitos para que no puedan replicarse, se utiliza para prevenir la enfermedad del injerto contra el huésped asociada a la transfusión. Entre sus indicaciones cabe incluir inmunodeficiencia congénita; trasplante de células madre; enfermedad de Hodgkin; uso de fármacos análogos de las purinas, anti-CD32 u otros fármacos que alteran la función de los linfocitos T; transfusión intrauterina; exanguinotransfusión neonatal; leucemia; linfoma; quimioterapia intensa; cardiopatía congénita (síndrome de DiGeorge), y anemia aplásica. Los productos de familiares consanguíneos, los HLA compatibles y los de granulocitos deben irradiarse.

REDUCCIÓN DE PATÓGENOS

La reducción de patógenos mitiga la necesidad de irradiación, hemoderivados seronegativos al citomegalovirus, pruebas de detección de *Babesia* y bacterias. Actualmente, esta tecnología se utiliza sobre todo en las plaquetas y el plasma. En el caso del plasma, se dispone de plasma tratado con disolvente/detergente, producto de plasma mezclado o producto de plasma reducido en patógenos. La incidencia de lesiones pulmonares agudas relacionadas con la transfusión y de reacciones alérgicas con el plasma mezclado tratado con detergente disolvente es mucho menor que el riesgo con otros productos plasmáticos.

En el caso de las plaquetas reducidas en patógenos, los datos muestran: incertidumbre sobre si las plaquetas reducidas en patógenos aumentan el riesgo de cualquier hemorragia, ninguna evidencia de diferencia en la incidencia de complicaciones hemorrágicas clínicamente significativas, probablemente ninguna diferencia en la mortalidad por todas las causas, probablemente ninguna diferencia en acontecimientos adversos graves, un mayor riesgo de desarrollar refractariedad plaquetaria, una mayor necesidad de transfusiones de plaquetas, un intervalo de tiempo más corto entre transfusiones y un menor incremento del recuento plaquetario corregido en comparación con las plaquetas estándar.[A8]

ENTORNOS CLÍNICOS ESPECÍFICOS

ALTERNATIVAS PERIOPERATORIAS A LA TRANSFUSIÓN ALÓGENA

Donaciones autólogas

Los pacientes pueden donar su propia sangre en las semanas previas a una cirugía programada. Entre las ventajas de esta «donación autóloga preoperatoria» se cuentan menor riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas y de aloinmunización de los antígenos del donante, y fácil disponibilidad de hemoderivados compatibles si el paciente requiere componentes eritrocíticos poco frecuentes. Entre sus inconvenientes cabe citar el coste adicional, las potenciales reacciones adversas asociadas a la donación de sangre autóloga y el desarrollo de anemia preoperatoria yatrógena asociada a la flebotomía. Estos componentes son más costosos que los alógenos, porque son especialmente manipulados para garantizar que solo son transfundidos al receptor al que van dirigidos. Otras preocupaciones son la contaminación bacteriana, la sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión y la posibilidad de un etiquetado incorrecto. Además, la tasa de pérdida de componentes autólogos es del orden del 60%, lo que indica que la mayoría de las donaciones autólogas son innecesarias. Por ello, no se recomienda el uso rutinario de componentes autólogos.

Donantes dirigidos

Las personas que donan componentes sanguíneos para que los utilice un paciente concreto, normalmente un familiar o amigo, se denominan «donantes dirigidos». Aunque los donantes dirigidos suelen estar motivados por la compasión hacia el paciente, los componentes procedentes de donaciones dirigidas no son más seguros que los procedentes de donaciones voluntarias. Los donantes directos pueden omitir, intencionadamente o no, información que de otro modo les impediría donar, y esta omisión puede comprometer la seguridad del producto resultante. En cualquier caso, las donaciones directas de familiares pueden ser deseables desde el punto de vista médico cuando un paciente necesita componentes HLA-compatibles o eritrocitos de un fenotipo inusual. Todas las donaciones dirigidas de parientes consanguíneos deben irradiarse para prevenir la enfermedad del injerto contra el huésped asociada a la transfusión.

Reinfusión de la sangre recuperada

Para recuperar y reinfundir la sangre perdida durante una intervención quirúrgica, la recuperación intraoperatoria de sangre es una opción. El enfoque más sencillo es la reinfusión directa de sangre recuperada sin lavado. En este método se extrae sangre recuperada, se añade anticoagulante y se reinfunde sangre. La sangre recuperada también puede lavarse con solución salina antes de la reinfusión. La sangre recuperada por estos métodos debe reinfundirse en 4 h o, si se conserva a una temperatura de 1-6 °C, en 24 h desde el comienzo de su recogida.

La recuperación de células sanguíneas puede ajustarse a las necesidades de pacientes que rechazan las transfusiones, como algunos testigos de Jehová. Entre las contraindicaciones potenciales de la recuperación intraoperatoria de sangre se incluyen una zona quirúrgica contaminada, la sangre recogida en procedimientos quirúrgicos por cáncer con riesgo potencial de contaminación de linfocitos tumorales y la sangre recogida en zonas quirúrgicas que contengan medicamentos.

En el proceso de hemodilución normovolémica aguda, la sangre completa recuperada intraoperatoriamente se recoge en bolsas estándar y se reemplaza simultáneamente por un mismo volumen de cristaloides o coloides de igual volumen. La hemodilución reduce la pérdida de eritrocitos, ya que un paciente hemorrágico con un hematocrito reducido yatrógenamente pierde menos eritrocitos. La sangre completa retirada se conserva en el quirófano y se reinfunde en el orden inverso al de su obtención. Esto hace que los componentes con el hematocrito más alto se transfundan en último lugar, presumiblemente cuando la hemorragia quirúrgica se ha controlado. La sangre completa tiene también plaquetas y factores de la coagulación funcionales. La anemia yatrógena puede afectar al transporte de oxígeno, pero este problema suele atenuarse reduciendo la viscosidad sanguínea. Si se mantienen a temperatura ambiente, los componentes pueden utilizarse en 8 h desde su obtención. El plazo aumenta a 24 h si la temperatura de conservación es de 1-6 °C.

La mayoría de los pacientes toleran la transfusión de sangre autóloga extraída postoperatoriamente de las cavidades serosas drenantes. Los posibles efectos adversos comprenden dificultad respiratoria, hipotensión con anafilaxia y fiebre. La sangre recogida postoperatoriamente debe usarse en 6 h desde su obtención.

TRANSFUSIÓN MASIVA

La transfusión masiva se define como transfusión de 10 o más componentes eritrocíticos (unidades) en 24 h. Otras definiciones del mismo concepto son sustitución del 50% de la volemia total en 3 h o transfusión aplicada cuando la pérdida de sangre supera los 150 ml/min. La práctica actual es de una proporción 1:1:1 o 1:1:2 de plasma:plaquetas:eritrocitos durante una transfusión masiva. En pacientes con traumatismos graves, una proporción 1:1:1 puede reducir la tasa de desangramiento en 24 h y proporcionar una mejor hemostasia en comparación con una proporción 1:1:2, pero las tasas globales de complicaciones y mortalidad no son diferentes a las 24 h y a los 30 días.[A9] Como resultado, la proporción 1:1:2 sigue siendo la proporción de transfusión más comúnmente recomendada. Otras opciones incluyen el uso de sangre total[17] y ácido tranexámico, y la decisión de transfundir guiada por una tromboelastografía para evaluar la coagulación bajo supervisión experta. Ensayos aleatorios han demostrado una mejora de la supervivencia con la transfusión prehospitalaria de plasma cuando los tiempos de transporte son superiores a 20 min.[A10]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Jones JM, Sapiano MRP, Mowla S, et al. Has the trend of declining blood transfusions in the United States ended? Findings of the 2019 National Blood Collection and Utilization Survey. *Transfusion*. 2021;61:S1-S10.
2. Cid J, Lozano M. Pathogen inactivation of platelets for transfusion. *Platelets*. 2022;33:23-6.
3. Kracalik I, Mowla S, Basavaraju SV, et al. Transfusion-related adverse reactions: data from the National Healthcare Safety Network hemovigilance module—United States, 2013-2018. *Transfusion*. 2021;61:1424-34.
4. Reynolds C, Davison KL, Brailsford SR. Safe supplies: few infections in UK blood and tissue donors. *Transfus Med*. 2019;29:239-46.
5. Division of Healthcare Quality Promotion. National Healthcare Safety Network, Biovigilance Component, Hemovigilance Module, Surveillance Protocol v2.8. February 2023. https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/biovigilance/bv-hv-protocol-current.pdf. Accessed March 10, 2023.
6. Panch SR, Montemayor-Garcia C, Klein HG. Hemolytic transfusion reactions. *N Engl J Med*. 2019;381:150-62.
7. Goel R, Tobian AAR, Shaz BH. Noninfectious transfusion-associated adverse events and their mitigation strategies. *Blood*. 2019;133:1831-9.
8. Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood*. 2019;133:1840-53.
9. Toy P, Looney MR, Popovsky M, et al. Transfusion-related acute lung injury: 36 years of progress (1985-2021). *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19:705-12.
10. Ackfeld T, Schmutz T, Guechi Y, Le Terrier C. Blood transfusion reactions: a comprehensive review of the literature including Swiss perspective. *J Clin Med*. 2022;11:2859.
11. U.S. Food and Drug Administration. Important information for blood establishments and transfusion services regarding bacterial contamination of platelets for transfusion. 2022. https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/important-information-blood-establishments-and-transfusion-services-regarding-bacterial-0. Accessed March 10, 2023.
12. U.S. Food & Drug Administration. Bacterial risk control strategies for blood collection establishments and transfusion services to enhance the safety and availability of platelets for transfusion. Guidance for Industry. December 2020. https://www.fda.gov/media/123448/download. Accessed March 10, 2023.
13. Association for the Advancement of Blood and Biotherapies. https://www.aabb.org. Accessed March 10, 2023. in press.
14. Al-Reyami AZ, Burnouf T, Wood EM, et al. International Society of Blood Transfusion survey of experiences of blood banks and transfusion services during the COVID-19 pandemic. *Vox Sang*. 2022;117:822-30.
15. Yuan S, Otrock ZK. Platelet transfusion: an update on indications and guidelines. *Clin Lab Med*. 2021;41:621-34.
16. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue. *J Clin Apher*. 2019;34:171-354.
17. Torres CM, Kent A, Scantling D, et al. Association of whole blood with survival among patients presenting with severe hemorrhage in US and Canadian adult civilian trauma centers. *JAMA Surg*. 2023; [Epub ahead of print.]
18. American Board of Internal Medicine (ABIM) Foundation. Choosing wisely®: promoting conversations between patients and clinicians. 2022. https://www.choosingwisely.org/. Accessed March 10, 2023.
19. Canadian Society for Transfusion Medicine. Ten things physicians and patients should question. Choosing wisely Canada™. October 2020. https://choosingwiselycanada.org/transfusion-medicine/. Accessed March 10, 2023.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

HEMOGLOBINOPATÍAS

Los pacientes con hemoglobinopatías, como la talasemia (cap. 148) y la drepanocitosis (cap. 149), suelen necesitar transfusiones crónicas. Los pacientes con anemia falciforme corren un riesgo especialmente alto de formar aloanticuerpos.

El uso de pruebas profilácticas de compatibilidad de antígenos ha reducido las tasas de aloinmunización del 50 al 10% con compatibilidad limitada (antígenos D, C, E y K) y al 5% con compatibilidad extendida (antígenos D, C, E, K, Jk^b y Fy^a). Además, las personas de origen africano tienen genes Rh variantes, que puede parecer que dan lugar a fenotipos positivos, pero que forman aloanticuerpos contra el antígeno. Como resultado, el genotipado para antígenos de los eritrocitos en esta población es útil para determinar el producto componente antigénico-negativo apropiado. El uso de unidades basadas en el genotipo del paciente ha aumentado las concentraciones postransfusionales de hemoglobina y los intervalos de transfusión. Por último, las unidades de eritrocitos para pacientes drepanocíticos son hemoglobina S-negativos y, como tales, han de etiquetarse.

Los pacientes con talasemia (cap. 148) pueden requerir transfusiones crónicas durante toda la vida con una frecuencia de entre 2 y 5 semanas para mantener los valores de hemoglobina previos a la transfusión por encima de 9 a 10,5 g/dl con el fin de promover el crecimiento y la actividad física normales, y suprimir la actividad de la médula ósea. La complicación transfusional predominante en estos pacientes es la sobrecarga de hierro.

MANEJO DE LA SANGRE DEL PACIENTE

Los objetivos de un programa de manejo de la sangre del paciente comprenden aumento del conocimiento de las directrices de transfusión basadas en la evidencia, reducción de la probabilidad de transfusión, minimización de la pérdida de sangre, mejora de su utilización, formación continuada de los profesionales clínicos y estandarización de los sistemas de medición. La aplicación de los programas para el manejo de la sangre del paciente ha reducido la utilización de sangre y los costos, y ha mejorado la atención al paciente. La optimización de la masa de eritrocitos incluye la evaluación preoperatoria de la anemia, el momento de la cirugía y la optimización de la eritropoyesis postoperatoria. La minimización de la pérdida de sangre incluye la gestión del riesgo de hemorragia, una técnica quirúrgica meticulosa, dispositivos que ahorren sangre, estrategias de conservación de la sangre, mantenimiento de la normotermia, uso de agentes hemostáticos, monitorización de la hemorragia postoperatoria, rescate de sangre, minimización de la pérdida de sangre yatrógena, manejo de la anticoagulación y profilaxis de la hemorragia digestiva. La optimización de la reserva de anemia fisiológica incluye estimación de la pérdida de sangre en relación con la tolerancia del paciente, formulación de un plan de manejo de la sangre específico de cada paciente, optimización del gasto cardíaco y la oxigenación, optimización de la reserva de anemia, incremento máximo de la liberación de oxígeno y reducción al mínimo de su consumo, evitación/tratamiento de las infecciones y uso restrictivo de los umbrales de transfusión.

Para disminuir el uso innecesario de hemoderivados, los principios generales incluyen:[18,19]

1. No transfunda más unidades de las necesarias. Transfunda utilizando un umbral restrictivo. Considere la posibilidad de transfundir una sola unidad de eritrocitos en pacientes hospitalizados estables y sin hemorragias, y compruebe después la hemoglobina y el estado clínico del paciente antes de realizar más transfusiones.
2. No realice una cirugía programada antes de evaluar y tratar la anemia.
3. No transfunda eritrocitos para la deficiencia de hierro si los pacientes están hemodinámicamente estables. Los pacientes ferropénicos han de recibir hierro oral o intravenoso.
4. No utilice hemoderivados para revertir la warfarina. Por lo general, se puede revertir la enfermedad solo con vitamina K. Los concentrados de complejo de protrombina deben utilizarse en caso de hemorragia grave o necesidad de cirugía urgente. No transfunda plasma para corregir un INR ligeramente elevado (< 1,8).
5. No realice hemogramas en serie a pacientes clínicamente estables. La repetición de las extracciones de sangre puede provocar anemia yatrógena.
6. No se debe transfundir sangre O-negativa, excepto a pacientes O-negativos y en urgencias para mujeres con potencial de gestación con grupo sanguíneo desconocido. Los eritrocitos O-negativos escasean de forma crónica y deben limitarse a los pacientes que los necesiten.
7. No transfunda plasma AB a pacientes no AB, salvo en situaciones de emergencia en las que se desconozca el grupo sanguíneo ABO. El plasma del grupo A también puede utilizarse para transfusiones de urgencia.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Carson JL, Stanworth SJ, Dennis JA, et al. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;12 CD002042.

A2. Trentino KM, Farmer SL, Leahy MF, et al. Systematic reviews and meta-analyses comparing mortality in restrictive and liberal haemoglobin thresholds for red cell transfusion: an overview of systematic reviews. *BMC Med*. 2020;18:1-14.

A3. Ducrocq G, Gonzalez-Juanatey JR, Puymirat E, et al. Effect of a restrictive vs liberal blood transfusion strategy on major cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction and anemia: the REALITY randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:552-60.

A4. Baharoglu MI, Cordonnier C. Al-Shahi Salman R et al Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387:2605-13.

A5. Marsh JC, Stanworth SJ, Pankhurst LA, et al. An epitope-based approach of HLA-matched platelets for transfusion: a noninferiority crossover randomized trial. *Blood*. 2021;137:310-22.

A6. Price TH, Boeckh M, Harrison RW, et al. Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection. *Blood*. 2015;126 2153-1561.

A7. Mainou M, Alahdab F, Tobian AA, et al. Reducing the risk of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion*. 2016;56:1569-80.

A8. Estcourt LJ, Malouf R, Hopewell S, et al. Pathogen-reduced platelets for the prevention of bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7 CD009072.

A9. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:471-82.

A10. Pusateri AE, Morre EE, Moore HB, et al. Association of prehospital plasma transfusion with survival in trauma patients with hemorrhagic shock when transport times are longer than 20 minutes: a post hoc analysis of the PAMPer and COMBAT clinical trials. *JAMA Surg*. 2020;155:e195085.

163 TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

NELSON J. CHAO Y ARMAND KEATING

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

El trasplante de células hematopoyéticas es un procedimiento mediante el cual se infunden por vía intravenosa células madre y progenitoras hematopoyéticas para restaurar la hematopoyesis y la función inmunitaria tras un régimen de quimioterapia de acondicionamiento, asociada o no a radioterapia, que ablaciona el sistema hematopoyético e inmunitario endógeno.[1] Las células madre utilizadas para el trasplante de células hematopoyéticas son de origen hematopoyético, en contraste con las células madre pluripotentes más primitivas (es decir, las células madre embrionarias) que se consideran para la terapia regenerativa por su capacidad para diferenciarse en prácticamente cualquier célula somática. El trasplante de células hematopoyéticas es actualmente un tratamiento estándar para muchas neoplasias malignas hematológicas, estados de inmunodeficiencia, deficiencias enzimáticas (p. ej., el síndrome de Hurler [cap. 192]) y estados hematopoyéticos defectuosos (p. ej., la anemia aplásica grave [cap. 151]).[2] Además, el trasplante de células hematopoyéticas también puede tratar hemoglobinopatías, estados de inmunodeficiencia y enfermedades autoinmunitarias seleccionadas.[3] Las células madre/progenitoras hematopoyéticas infundidas pueden dar lugar a todos los elementos de la sangre, incluidas las células del sistema inmunitario, y pueden modificarse genéticamente para mejorar su función. Además, las células madre/progenitoras hematopoyéticas pueden manipularse *ex vivo* y utilizarse en el floreciente campo de la medicina regenerativa. En conjunto, el trasplante de células hematopoyéticas es un componente principal y la base del campo más amplio de la terapia celular (cap. 34).

Las tres fuentes celulares para el trasplante de células hematopoyéticas son la singénica (es decir, células de un gemelo idéntico), la alógena (es decir, células de un donante no idéntico) y la autóloga (es decir, reinfusión de células propias). La determinación del tipo de trasplante de células hematopoyéticas que recibe un paciente se basa en la enfermedad que hay que tratar, el estado de la enfermedad (p. ej., tratamiento inicial frente a tratamiento de la enfermedad recurrente), la urgencia con la que hay que tratar la enfermedad, la disponibilidad de un donante y el tiempo necesario para obtener células madre/progenitoras hematopoyéticas de un donante.

Las células madre/progenitoras hematopoyéticas pueden obtenerse de la médula ósea (mediante aspiraciones seriadas de las crestas ilíacas posteriores mientras el donante se encuentra bajo anestesia general), de la sangre periférica (tras la estimulación con factores de crecimiento hematopoyético, como el factor estimulante de colonias de granulocitos [G-CSF] o el plerixafor [un antagonista de CXCR4], seguido de leucaféresis) o de la sangre del cordón umbilical. En la práctica actual, la sangre periférica es la fuente de células madre/progenitoras hematopoyéticas aproximadamente en el 90% de los trasplantes autólogos y aproximadamente en el 70% de los alógenos debido a la relativa facilidad de obtención y a la tasa de recuperación hematopoyética del donante tras la infusión en comparación con las células derivadas de la médula ósea.

Las células madre/progenitoras hematopoyéticas pueden infundirse frescas o tras su crioconservación, que consiste en procesar las células en un medio de cultivo que contenga dimetilsulfóxido (DMSO), colocarlas en bolsas de plástico especializadas, congelarlas de forma controlada y almacenarlas en la fase de vapor del nitrógeno líquido hasta que se necesiten. Las células madre/progenitoras hematopoyéticas de la sangre del cordón umbilical se recogen en el momento del parto, se crioconservan y se almacenan. En el caso de la donación alógena, las células también pueden infundirse el mismo día de la extracción. Para la donación autóloga, las células casi siempre se crioconservan.

TRASPLANTE ALÓGENO DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

Las características distintivas del trasplante alógeno de células hematopoyéticas son que el injerto de células madre permite el establecimiento de un nuevo sistema inmunitario además de la reconstitución de leucocitos, eritrocitos y plaquetas. El nuevo sistema inmunitario puede suponer una gran ventaja si la respuesta inmunitaria se dirige contra las células malignas, lo que se conoce como efecto del injerto contra la leucemia o injerto contra el tumor, que potencialmente puede erradicar la enfermedad y reducir la posibilidad de recaída. Sin embargo, si la respuesta inmunitaria se dirige contra antígenos presentes en tejidos normales, la respuesta del injerto contra el huésped puede provocar la destrucción de órganos normales y se describe clínicamente como enfermedad del injerto contra el huésped (EICH). El riesgo tanto de rechazo del injerto (reacción del huésped contra el injerto) como de EICH aumenta con el grado de disparidad del antígeno leucocítico humano (HLA) entre el donante y el receptor, así como con el grado de inmunodepresión.

La importancia clínica del papel que desempeñan los linfocitos T inmunocompetentes del donante en la mediación de un efecto del injerto contra el tumor queda ejemplificada por el aumento de las frecuencias de recaída en pacientes que reciben injertos alógenos de médula ósea de los que se habían eliminado los linfocitos T (depleción de linfocitos T), una correlación inversa entre la recaída y la gravedad de la EICH, y el aumento de las frecuencias de recaída tras un trasplante de células hematopoyéticas singénico o autólogo en pacientes que han recibido regímenes de acondicionamiento similares. Sin embargo, la prueba más convincente de la importancia de los linfocitos T mediadores del efecto del injerto contra el tumor es la observación clínica de que la infusión de linfocitos T alógenos solos, denominada *infusión de linfocitos del donante,* en un momento alejado del régimen de acondicionamiento del trasplante puede erradicar con éxito la leucemia que ha persistido o recaído tras el trasplante alógeno de células hematopoyéticas. No obstante, la eficacia clínica del injerto contra el tumor puede variar mucho entre las distintas neoplasias malignas.

Debido a las barreras inmunitarias que pueden provocar el rechazo del injerto y la EICH, el trasplante alógeno de células hematopoyéticas requiere que el donante y el receptor compartan tantos genes clave como sea posible. Los más importantes de ellos son los HLA (cap. 38), que derivan del MHC localizado en el cromosoma 6. Los locus HLA incluyen HLA-A, HLA-B, HLA-C, DR, DP y DQ. Un único conjunto de alelos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), descrito como haplotipo, se hereda de cada progenitor, dando lugar a los pares HLA. La «compatibilidad» clínica indica que el HLA del donante se corresponde con el del paciente.

La elección del donante para un trasplante de células hematopoyéticas alógeno tiene en cuenta varios factores, como la enfermedad específica del paciente y el estado de la misma (es decir, remisión frente a recaída), y el tiempo que se requiere para obtener células madre/progenitoras hematopoyéticas de un donante. Un hermano con compatibilidad total de HLA es la fuente donante preferida, porque los riesgos de rechazo del injerto y de EICH son menores. La probabilidad de disponer de una compatibilidad de HLA con un hermano es aproximadamente de un 25% y aumenta al hacerlo el número de hermanos en una familia concreta. La probabilidad se puede estimar con la fórmula siguiente: la probabilidad de tener un hermano con HLA compatible = $1 - (0{,}75)^n$, donde n es el número de posibles hermanos donantes. Existe un riesgo aproximado de episodios de entrecruzamiento del 1% (material genético intercambiado entre los cromosomas durante la meiosis), que suceden principalmente entre los locus HLA-A y B. Los resultados clínicos del trasplante alógeno de células hematopoyéticas con un hermano con una única incompatibilidad HLA son similares a los de un hermano con compatibilidad HLA total.

Para los pacientes que carecen de un hermano donante HLA-idéntico, las fuentes alternativas de células madre/progenitoras hematopoyéticas alógenas incluyen un donante voluntario no emparentado con compatibilidad total de HLA, una unidad de sangre de cordón umbilical con compatibilidad total o parcial de HLA o un familiar de primer grado con compatibilidad parcial de HLA. Los genes HLA son muy polimórficos, por lo que las probabilidades de que dos individuos no emparentados sean HLA idénticos para los locus principales son inferiores a 1 entre 10.000. Sin embargo, decenas de millones de personas en todo el mundo figuran actualmente como posibles donantes voluntarios, por lo que se puede encontrar un donante para aproximadamente el 50% de todos los pacientes para los que se inicia una búsqueda. La probabilidad de encontrar un donante voluntario adecuado depende en gran medida de la raza por los grados variables de diversidad HLA. Por ejemplo, las personas del norte de Europa tienen una probabilidad de compatibilidad hasta del 90%. Por el contrario, las poblaciones minoritarias pueden tener menos de un 20% de probabilidad de compatibilidad debido a que hay menos donantes voluntarios y un mayor grado de variación genética.

En general, se tardan unos 2-4 meses en conseguir y evaluar completamente un donante no emparentado, pero este período puede ser demasiado largo para algunos pacientes con tumores malignos de rápida progresión. Cuando no se dispone de un voluntario adecuado o se necesita un donante con mayor urgencia, se pueden valorar fuentes alternativas, incluidos los familiares con compatibilidad HLA parcial («haploidénticos») o la sangre del cordón umbilical. Las células madre/progenitoras hematopoyéticas haploidénticas están fácilmente disponibles, pero presentan mayores riesgos de rechazo del injerto y de EICH. Estos riesgos pueden reducirse mediante métodos de depleción de los linfocitos T *ex vivo* o *in vivo,* pero la depleción de linfocitos T puede provocar un retraso en la reconstitución inmunitaria y en la competencia tras el trasplante, aumentando así los riesgos de infección y de recidiva de la enfermedad. Sin embargo, la ciclofosfamida postrasplante para la profilaxis de la EICH ha incrementado notablemente el uso clínico de donantes haploidénticos.

Las células madre/progenitoras hematopoyéticas de la sangre del cordón umbilical, que se extraen en el momento del parto y se almacenan en bancos de sangre de cordón umbilical, están disponibles en un plazo de 2 a 4 semanas cuando se necesitan. Dada la biología inmadura propia de los linfocitos de la sangre de cordón umbilical, estos trasplantes se asocian a menos EICH; en consecuencia, las exigencias de compatibilidad HLA son menos estrictas y se pueden aceptar dos o tres incompatibilidades HLA. Sin embargo, el pequeño volumen (de 50 a 150 ml) de sangre de cordón umbilical que puede recogerse limita el número de células madre/progenitoras hematopoyéticas y a menudo impide su uso en adultos, porque el éxito del injerto está correlacionado con el número de células por peso corporal del paciente. La limitación de la dosis de células puede superarse mediante el uso de más de una unidad de sangre de cordón umbilical y la capacidad de expandir las células de sangre de cordón umbilical *ex vivo,* con lo que se consiguen tasas de injerto similares a las de otras fuentes celulares. Una desventaja significativa es que el uso de una unidad de sangre de cordón umbilical elimina la probabilidad de obtener células adicionales si el injerto falla o si se requiere una infusión de linfocitos de un donante.

Una vez identificada una fuente de células madre alógenas, los pacientes reciben un régimen previo al trasplante con la intención de «acondicionarlos» o «prepararlos» para la infusión (fig. 163-1). Estos regímenes de acondicionamiento están diseñados para conseguir una inmunodepresión adecuada que permita superar la reacción del injerto contra el huésped y permitir el prendimiento. También están diseñados para erradicar el tumor primario en pacientes con una neoplasia maligna subyacente. La mayoría de los regímenes de acondicionamiento utilizan quimioterapia sola o una combinación de irradiación corporal total o irradiación ganglionar total con quimioterapia. Las dosis de irradiación corporal total y linfoide total varían entre 200 y 1.440 cGy. La quimioterapia más utilizada para los regímenes de acondicionamiento es un agente alquilante (p. ej., ciclofosfamida, busulfano, tiotepa) combinado con fármacos inmunosupresores como la fludarabina. Estos regímenes de acondicionamiento también pueden incluir anticuerpos monoclonales frente a los linfocitos T (como globulina antitimocítica, alemtuzumab).

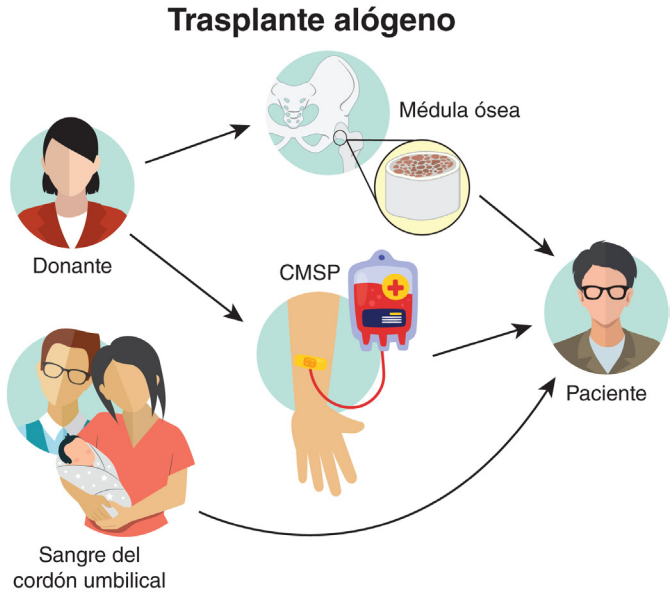

FIGURA 163-1. Proceso del trasplante alógeno de células hematopoyéticas. 1) El paciente recibe un régimen de acondicionamiento con quimioterapia y/o radioterapia que se utiliza tanto para eliminar la neoplasia maligna subyacente como para suprimir el sistema inmunitario a fin de evitar el rechazo de las células madre hematopoyéticas alógenas. 2) A continuación, las células madre hematopoyéticas alógenas se extraen directamente de la médula ósea o de la sangre de un donante de células madre emparentado o no emparentado y se infunden por vía intravenosa al donante. 3) Tras la infusión de las células madre hematopoyéticas, el paciente recibe fármacos inmunosupresores para ayudar a prevenir el desarrollo de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH). CMSP, células madre de sangre periférica. (Imagen por cortesía del National Marrow Donor Program.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La elección de un régimen de acondicionamiento específico depende de la enfermedad que se esté tratando, y las dosis de quimioterapia y radiación son muy variables. Cuando las dosis dan lugar a un grado de mielosupresión e inmunosupresión casi universalmente mortal sin la infusión de células madre/progenitoras hematopoyéticas como producto de rescate, se denominan mieloablativas.

El trasplante alógeno de células hematopoyéticas con regímenes de acondicionamiento mieloablativo se ha realizado con éxito en pacientes mayores de 60 años, pero la supervivencia tras los trasplantes disminuye con el aumento de la edad, lo que limita la aplicación del trasplante alógeno a una minoría de pacientes que potencialmente podrían beneficiarse de este procedimiento. Sin embargo, la demostración de que un efecto del injerto contra el tumor mediado inmunitariamente desempeña un papel central en la eficacia terapéutica del trasplante alógeno de células hematopoyéticas condujo al desarrollo de regímenes de acondicionamiento menos intensivos que son adecuadamente inmunosupresores para permitir el injerto de las células del donante, pero asociados a una disminución de las toxicidades en comparación con los regímenes mieloablativos. Otra ventaja del acondicionamiento menos intensivo es que puede dispensarse fuera del ámbito hospitalario, de modo que los pacientes reciben sus cuidados en el entorno ambulatorio y pueden permanecer en un apartamento local o en su propia casa si viven cerca del centro. Aunque las dosis reducidas de radiación y quimioterapia provocan una disminución de la actividad antitumoral y se asocian a tasas más elevadas de enfermedad recurrente tras el trasplante, estos regímenes de acondicionamiento «no mieloablativos» y de «intensidad reducida» han aumentado notablemente la opción potencial del trasplante alógeno de células hematopoyéticas para pacientes de edad avanzada y pacientes con comorbilidades preexistentes.

TRASPLANTE SINGÉNICO DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

La principal ventaja de un trasplante de células hematopoyéticas singénico a partir de un gemelo idéntico es que no está asociado a la EICH ni al rechazo del injerto, por lo que el riesgo de morbilidad y mortalidad relacionadas con el tratamiento es relativamente bajo. El trasplante de células hematopoyéticas singénico, al igual que el alógeno, también evita la posible contaminación con células malignas. La principal desventaja del trasplante singénico es que no proporciona el efecto del injerto contra la leucemia asociado al trasplante alógeno. Sin embargo, dado que mucho menos del 1% de los pacientes tienen un gemelo idéntico, el trasplante singénico rara vez es una opción.

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

La principal justificación del trasplante autólogo de células hematopoyéticas con las células del propio paciente es que ciertas neoplasias malignas, como las leucemias y los linfomas, presentan una pronunciada curva dosis-respuesta a la quimioterapia y, en un grado relativo, a la radiación. Sin embargo, la limitación asociada de dosis más altas de quimioterapia o radiación atenúa el efecto mielosupresor. La infusión de células madre/progenitoras hematopoyéticas autólogas (y, para el caso, alógenas y singénicas) puede restaurar la hematopoyesis tras la administración previa de quimioterapia en dosis altas, asociada o no a radioterapia. Las principales ventajas del autotrasplante en comparación con el alógeno son que el paciente puede actuar como su propio donante y que puede realizarse en pacientes de edad avanzada con una morbilidad y mortalidad significativamente menores debido a la ausencia de EICH. Aunque los pacientes sometidos a un trasplante autólogo de células hematopoyéticas presentan frecuencias de recaída más elevadas que los sometidos a un trasplante alógeno, la menor frecuencia de otras complicaciones parece traducirse en resultados similares a largo plazo. No obstante, las dosis más altas de quimioterapia de acondicionamiento antes del trasplante autólogo de células hematopoyéticas pueden asociarse a una mayor morbilidad que las dosis convencionales de quimioterapia.

INDICACIONES DEL TRASPLANTE

Se calcula que cada año se realizan 90.000 trasplantes de células hematopoyéticas en todo el mundo, principalmente para el tratamiento de neoplasias hematológicas malignas, estados de insuficiencia de la médula ósea, y deficiencias inmunitarias y enzimáticas (fig. 163-2).

Leucemia mieloide aguda

El trasplante alógeno de células hematopoyéticas puede lograr la supervivencia a largo plazo del 10% de los pacientes con una leucemia mieloide aguda (LMA; cap. 168), refractaria a otras medidas.[4] En comparación, se han notificado tasas de curación del 40 al 70% con el trasplante de células hematopoyéticas realizado durante una primera remisión completa y se han logrado tasas del 20 al 40% en pacientes tratados mientras se encontraban en una segunda o posterior remisión completa. En ensayos aleatorizados de pacientes con LMA en primera remisión completa, tanto el trasplante autólogo como el alógeno de células hematopoyéticas proporcionan una mayor supervivencia libre de leucemia en comparación con la quimioterapia convencional. Sin embargo, en términos de supervivencia global, los metaanálisis demuestran una mejora con el trasplante alógeno de células hematopoyéticas en comparación con los tratamientos no alógenos para la LMA en primera remisión completa en pacientes que tienen una citogenética de riesgo intermedio y alto, pero no en pacientes que tienen una LMA de riesgo bajo.[A1] Los datos también indican la importancia de las mutaciones moleculares. Por ejemplo, la LMA de riesgo intermedio con cariotipo normal es un grupo muy heterogéneo en cuanto al pronóstico determinado según el estado de mutación molecular. Aproximadamente un tercio de los pacientes con una LMA de cariotipo normal tienen una mutación en tándem de FLT3 interna, que se asocia a mal pronóstico, y podrían beneficiarse de un trasplante de células hematopoyéticas de un familiar con HLA compatible, independientemente de la existencia de otras mutaciones.

Leucemia linfoblástica aguda

La quimioterapia convencional proporciona excelentes resultados en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) infantil, excepto en la LLA asociada al cromosoma Filadelfia (cap. 168). En los adultos, sin embargo, la remisión, aunque se alcanza con frecuencia tras un tratamiento de inducción intensivo, suele ir seguida de una recaída. Los factores pronósticos adversos incluyen la presencia del cromosoma Filadelfia, un recuento elevado de leucocitos, la edad avanzada y la presencia de enfermedad residual mínima. Los estudios sugieren que el tratamiento de consolidación que incluye el trasplante de células hematopoyéticas tras la quimioterapia inicial mejora la supervivencia global en comparación con la quimioterapia convencional sola, en particular en el caso de las personas con cromosoma Filadelfia positivo. Tanto para los pacientes pediátricos como para los adultos con LLA recidivante, el pronóstico global es relativamente malo, y la estrategia general de tratamiento consiste en obtener una segunda remisión completa y proceder después a un trasplante alógeno de células hematopoyéticas.

Síndrome mielodisplásico

El único tratamiento curativo conocido para el síndrome mielodisplásico (cap. 167) es el trasplante alógeno de células hematopoyéticas. Por desgracia, la gran mayoría de los

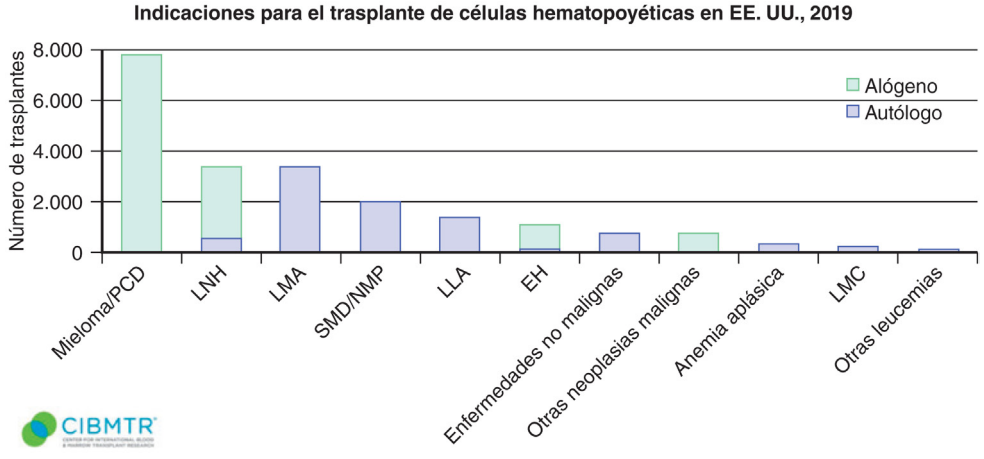

FIGURA 163-2. Indicaciones para el trasplante de células hematopoyéticas en EE. UU., según los datos comunicados al Center for International Blood and Marrow Transplant Research. EH, enfermedad de Hodgkin; LLA, leucemia linfocítica aguda; LMA, leucemia mieloide aguda; LMC, leucemia mieloide crónica; LNH, linfoma no hodgkiniano; SMD/NMP, síndrome mielodisplásico/neoplasias mieloproliferativas. (Por cortesía del Center for International Blood and Marrow Transplant Research.)

pacientes no se consideran candidatos a este tratamiento por muchas razones, entre ellas la edad avanzada (la edad media en el momento del diagnóstico se sitúa en la séptima u octava décadas de la vida), las comorbilidades, la incapacidad para identificar un donante adecuado y las preferencias del paciente. Los mejores resultados se han obtenido en pacientes más jóvenes, que se encuentran en fases más precoces de la enfermedad y que no han recibido tratamiento previo. Cada vez hay más pruebas que sugieren que el trasplante alógeno de células hematopoyéticas de intensidad reducida puede beneficiar incluso a pacientes considerablemente mayores con síndrome mielodisplásico. Un ensayo aleatorizado de pacientes con síndrome mielodisplásico o LMA secundaria demostró que un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida basado en busulfano daba como resultado una supervivencia global y sin recaídas de al menos 2 años, similar a la que se obtiene tras un régimen de acondicionamiento mieloablativo para el trasplante alógeno de células madre.[A2]

Leucemia mieloide crónica

En los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC; cap. 170), el trasplante de células hematopoyéticas se reserva para los pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa, especialmente los que desarrollan una LMC en fase acelerada o en crisis blástica. Aunque los resultados del trasplante alógeno de células hematopoyéticas son pobres para la enfermedad en fase acelerada o en crisis blástica, algunos pacientes pueden responder a los inhibidores de la tirosina cinasa tras el trasplante.

Neoplasias mieloproliferativas

Las neoplasias mieloproliferativas, como la mielofibrosis primaria, la policitemia vera y la trombocitemia esencial (cap. 152), suelen ser crónicas, aunque pueden evolucionar a una fase «gastada» y desarrollar una metaplasia mieloide, que se caracteriza por fibrosis de la médula ósea y, en general, mal pronóstico con transformación en una leucemia aguda y una supervivencia mediana inferior a 3 años. Las opciones de tratamiento convencionales son limitadas en esta fase y el tratamiento estándar aceptado para la metaplasia mieloide/mielofibrosis es el trasplante alógeno de células hematopoyéticas, especialmente el trasplante no mieloablativo, dada la edad avanzada de la mayoría de los pacientes con esta enfermedad.

Linfoma no hodgkiniano

Se ha informado de que los trasplantes de células hematopoyéticas singénicos, alógenos y autólogos producen una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo y una curación aparente en pacientes con linfoma no hodgkiniano avanzado (cap. 171). Basándose en su relación riesgo-beneficio y en su disponibilidad, el tratamiento estándar para los pacientes con linfoma no hodgkiniano primario refractario o sensible a la quimioterapia en recaída de histologías específicas (incluido el linfoma B difuso de células grandes) ha sido el trasplante autólogo de células hematopoyéticas. Para el linfoma de células del manto, el trasplante autólogo de células hematopoyéticas parece mejorar la supervivencia libre de progresión y posiblemente la supervivencia global cuando se utiliza como parte del tratamiento de primera línea, especialmente cuando se combina con rituximab de mantenimiento tras el trasplante.[A3] El desarrollo de linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos (CAR) para los linfomas puede poner en entredicho esta secuencia en función de los resultados de los ensayos en curso.

Sin embargo, el efecto del injerto contra el tumor frente a diversas histologías de linfoma no hodgkiniano es muy heterogéneo y en la actualidad no existe consenso sobre para qué histología es apropiado el trasplante alógeno de células hematopoyéticas. Por ejemplo, el trasplante autólogo puede conseguir una frecuencia de supervivencia libre de enfermedad hasta del 60% en pacientes con linfoma no hodgkiniano folicular indolente,[A4] pero las recaídas tardías tras el trasplante y la larga supervivencia global observada con el tratamiento médico actual han reducido el papel del trasplante de células hematopoyéticas a pesar de sus efectos del injerto contra el tumor.

Linfoma de Hodgkin

Basándose en un pequeño ensayo prospectivo aleatorizado realizado a principios de los años noventa, el trasplante autólogo de células hematopoyéticas se ha convertido en el tratamiento estándar para los pacientes con linfoma de Hodgkin primario refractario y recidivante (cap. 172), cuya enfermedad sigue siendo sensible a la quimioterapia. El enfoque habitual consiste en tratar primero a estos pacientes con quimioterapia de segunda línea y después con quimioterapia en dosis altas y trasplante autólogo de células hematopoyéticas. El trasplante alógeno ha tenido un papel limitado debido a la eficacia del trasplante autólogo y a las importantes toxicidades relacionadas con el tratamiento mieloablativo en el trasplante alógeno, pero el trasplante alógeno de intensidad reducida puede ser una opción, especialmente en pacientes que recaen tras el trasplante autólogo.

Mieloma múltiple

Aunque los derivados inmunomoduladores y los inhibidores del proteosoma son muy eficaces para el tratamiento del mieloma múltiple (cap. 173), el trasplante autólogo precoz de células hematopoyéticas, cuando es factible, sigue siendo el tratamiento de referencia.[5] Los resultados de la comparación prospectiva entre el trasplante autólogo único o en tándem han sido conflictivos, aunque la supervivencia global parece similar. Ensayos aleatorizados de un solo brazo avalan el uso de un segundo trasplante autólogo en los pacientes que recaen tras el primer trasplante autólogo, suponiendo que la duración de la respuesta fuera superior a 1 año tras el trasplante inicial.

Tumores sólidos

La quimioterapia en dosis altas seguida de trasplante ha tenido éxito en el tratamiento de algunos tumores sólidos sensibles a quimioterapia, incluidos los tumores de células germinales y algunos cánceres infantiles, como el neuroblastoma o el tumor de Wilms. En los pacientes con tumores de células germinales que no se curan con regímenes de quimioterapia basados en platino, la quimioterapia en dosis altas y el trasplante autólogo de células hematopoyéticas han permitido prolongar la supervivencia libre de enfermedad, incluso en pacientes con enfermedad refractaria.

Trastornos no malignos

El trasplante alógeno de células hematopoyéticas puede conseguir una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo superior a un 50% en los pacientes con anemia aplásica grave (cap. 151). Cuando se compara con el tratamiento inmunodepresor convencional, el trasplante alógeno tiene más probabilidad de conseguir una reversión completa y duradera de los trastornos hematológicos. Los pacientes con anemia aplásica que han recibido menos transfusiones tienen mejores resultados con el trasplante alógeno. En los pacientes con una anemia aplásica menos grave, en los que tienen más de 40 años y en los que no tienen un hermano donante compatible, suele resultar adecuado un ensayo de tratamiento inmunodepresor antes de plantearse el trasplante alógeno (cap. 151).

El trasplante de células hematopoyéticas también es un tratamiento eficaz para otros trastornos no malignos, como la talasemia (cap. 148), la anemia falciforme (cap. 149), los trastornos por inmunodeficiencia y los estados de deficiencia enzimática, principalmente en niños y adultos jóvenes. Las hemoglobinopatías pueden curarse mediante el trasplante alógeno de células hematopoyéticas, pero nuevos enfoques, como la terapia génica y la aplicación del sistema de repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas (CRISPR) y de la proteína 9 asociada a CRISPR (CRISPR-Cas9), pueden suplantar al trasplante de células hematopoyéticas (cap. 34).[6] En la talasemia, los mejores resultados de trasplante se han obtenido en pacientes pediátricos con hermanos donantes HLA-idénticos. Los adultos suelen tener una enfermedad más evolucionada con una mayor sobrecarga de hierro y disfunción orgánica; por eso, la mortalidad relacionada con el tratamiento es más alta. Se están realizando estudios con regímenes no mieloablativos. Hay menos experiencia con la anemia falciforme (cap. 149), en parte por la reticencia a contemplar el trasplante alógeno de células hematopoyéticas en pacientes con un curso clínico impredeciblemente variable.

En el caso de las enfermedades autoinmunitarias graves, como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la esclerodermia y la esclerosis múltiple, el trasplante de células hematopoyéticas puede reconstituir el sistema inmunitario sin los clones de linfocitos T autorreactivos nativos del paciente. Los ensayos han demostrado respuestas clínicamente significativas en pacientes con esclerodermia grave (cap. 246) y esclerosis múltiple avanzada (cap. 380). En adultos con esclerodermia grave, por ejemplo, un ensayo aleatorizado de trasplante autólogo mieloablativo de células hematopoyéticas mostró beneficios a largo plazo, incluida una mejora de la supervivencia global y sin acontecimientos, en comparación con 12 infusiones mensuales de ciclofosfamida.[A5]

COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

La mejora de las medidas de apoyo ha conducido a una mejora constante de los resultados del trasplante de células hematopoyéticas. Las complicaciones tempranas, que se asocian a todas las formas de trasplante de células hematopoyéticas, incluyen toxicidades orgánicas directas del régimen de acondicionamiento (p. ej., mucositis), así como citopenias prolongadas que pueden predisponer a infecciones y hemorragias.[7] El trasplante alógeno de células hematopoyéticas también puede asociarse a la EICH aguda y crónica. Las complicaciones a largo plazo, sobre todo los tumores malignos secundarios, obligan a hacer el seguimiento de los pacientes durante toda la vida. Un simple recuento del número de comorbilidades puede predecir de forma fiable la mortalidad y la supervivencia sin recaída, y resulta útil para asesorar a los pacientes antes del trasplante. Los biomarcadores sanguíneos también pueden llegar a ser útiles para predecir las complicaciones tras el trasplante, incluida la futura aparición de la EICH y su capacidad de respuesta al tratamiento, así como la mortalidad sin recaída.

ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL HUÉSPED (EICH)

En el momento del injerto, los pacientes corren riesgo de desarrollar EICH, que representa el reto clínico más importante del trasplante alógeno de células hematopoyéticas.[8] La EICH se produce cuando los linfocitos T del donante reconocen los antígenos del receptor como extraños y atacan a estas células/órganos. En la fisiopatología intervienen muchos otros tipos de células, citocinas e incluso una importante interacción con el microbioma del huésped, principalmente el microbioma intestinal.[9]

La EICH puede ser aguda,[10] que generalmente se presenta en los primeros 100 días tras el trasplante, o crónica,[11] que generalmente se presenta después de los primeros

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

100 días. Sin embargo, las características clínicas tanto de la EICH aguda como de la crónica pueden observarse en cualquier momento tras un trasplante alógeno de células hematopoyéticas, y las manifestaciones clínicas, más que el tiempo transcurrido tras el trasplante, son las que mejor pueden determinar si el síndrome de EICH se considera agudo o crónico.

La incidencia de EICH con repercusión clínica (grados II-IV) en receptores de injertos de hermanos compatibles para HLA (con un contenido normal de linfocitos T) que reciben tacrolimús y metotrexato como profilaxis es aproximadamente de un 30-40%. La incidencia de EICH de grados II-IV en receptores de injertos de donantes compatibles para HLA, pero no emparentados, es aproximadamente del 50-80%.

ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL HUÉSPED AGUDA

La amplia categoría de la EICH aguda incluye la EICH aguda «clásica», que se produce en los 100 días posteriores al trasplante o a la infusión de linfocitos del donante, así como la EICH aguda «persistente», «recidivante» o «tardía», que se produce más allá de los 100 días posteriores al trasplante o a la infusión de linfocitos del donante. Los factores de riesgo de la EICH aguda incluyen la falta de compatibilidad HLA, que el donante sea una mujer (sobre todo si es multípara), la edad más avanzada del paciente y el donante, la seropositividad para citomegalovirus en el donante o el paciente y el uso de donantes no emparentados o la realización de un injerto con linfocitos T conservados o agotados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La EICH aguda afecta principalmente a la piel, el tubo digestivo y el hígado. Las manifestaciones cutáneas oscilan desde un exantema maculopapuloso a una eritrodermia o descamación generalizada. La gravedad de la EICH digestiva se basa en la cantidad de diarrea diaria y la presencia de íleo. La gravedad de la EICH hepática se grada en función del nivel de bilirrubina. La afectación de los órganos puede ser aislada o simultánea.

DIAGNÓSTICO

La confirmación histológica puede ser valiosa para excluir otras posibilidades, como la infección. En la EICH cutánea leve puede encontrarse una degeneración vacuolar con infiltración de la capa basal por linfocitos. En la enfermedad más avanzada aparecen disqueratocitos necróticos con acantólisis, que puede progresar a una epidermólisis franca. En el hígado puede resultar difícil diferenciar la EICH precoz de una hepatitis de otras causas. Un sistema de gradación clínica (tabla 163-1) se correlaciona con la evolución clínica.

PREVENCIÓN

El mejor enfoque de la EICH es la prevención.[12] El uso profiláctico de ciclosporina más metotrexato es equivalente a la combinación de tacrolimús más sirolimús en cuanto a la reducción de la incidencia y la gravedad de la EICH aguda, y la mejora de la supervivencia tras un trasplante celular alógeno.[A6] En un estudio no aleatorizado, la adición de sitagliptina, que inhibe la dipeptidilpeptidasa 4, redujo la EICH aguda de su tasa de incidencia habitual del 30 al 40% a menos del 10%.[13]

La ciclosporina tiene toxicidades importantes, como hipertensión, nefrotoxicidad, hipomagnesemia, riesgo de convulsiones, hipertricosis, hiperplasia gingival, temblores y anorexia. El tacrolimús se parece mucho a la ciclosporina en cuanto a mecanismo de acción, espectro de toxicidades e interacciones farmacológicas. En el caso del trasplante alógeno de células hematopoyéticas, la inmunosupresión profiláctica no se mantiene durante toda la vida; cuando se establece la tolerancia inmunitaria, los agentes inmunosupresores pueden retirarse y suspenderse lentamente.

Otra estrategia para prevenir la EICH consiste en eliminar los linfocitos T del donante del injerto. La desventaja de este enfoque es su asociación con mayores frecuencias de recaída de la enfermedad y de infección. Además, la supervivencia global no parece mejorar.

TRATAMIENTO

La EICH moderada a grave (grados II-IV) necesita tratamiento, cuya base son los corticoesteroides. La metilprednisolona (1-2 mg/kg/día) consigue respuestas en el 40-60% de los pacientes, y dosis más altas de esteroides son beneficiosas. Para la EICH refractaria a esteroides, el ruxolitinib oral (10 mg dos veces al día) puede proporcionar una respuesta duradera de 6 meses en el 90% de los pacientes y casi duplicar la mediana de supervivencia global de 6,5 meses a 11,1 meses en comparación con tratamientos alternativos,[A7] como la globulina antitimocítica o diversos anticuerpos monoclonales (p. ej., daclizumab, infliximab). En general, la EICH aguda cutánea es la que mejor responde al tratamiento, y la hepática, la que peor. Desgraciadamente, la letalidad de la EICH aguda refractaria a los esteroides sigue alcanzando un 50%.

ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL HUÉSPED CRÓNICA

La EICH crónica, que aparece en un 20-50% de los supervivientes a largo plazo, aparece con mayor frecuencia entre 100 días y 2 años después del trasplante y presenta características polimórficas similares a varias enfermedades autoinmunitarias. La EICH crónica se clasifica como EICH crónica clásica, que cursa exclusivamente con manifestaciones propias de la EICH crónica, o un síndrome de solapamiento de EICH aguda y crónica, que cursa con rasgos de EICH aguda y crónica al mismo tiempo. Estas distinciones son clínicamente relevantes, porque la EICH aguda de «aparición tardía» y los subconjuntos del síndrome de solapamiento se han asociado a una supervivencia deficiente.

La EICH crónica aparece con más frecuencia en ancianos que tienen una EICH aguda o reciben sangre periférica en lugar de injertos de médula ósea. En el 20% de los casos de EICH crónica, sin embargo, no hay antecedentes de EICH aguda previa.

TABLA 163-1 CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DEL INJERTO CONTRA EL HUÉSPED AGUDA

	ESTADIFICACIÓN CLÍNICA		
ESTADIO	**PIEL**	**HÍGADO**	**INTESTINO**
+	Exantema < 25% de la SC	Bilirrubina total, 2-3 mg/dl	Diarrea, 500-1.000 ml/día
++	Exantema 25-50% de la SC	Bilirrubina total, 3-6 mg/dl	Diarrea, 1.000-1.500 ml/día
+++	Eritrodermia generalizada	Bilirrubina total, 6-15 mg/dl	Diarrea > 1.500 ml/día
++++	Descamación y ampollas	Bilirrubina total > 15 mg/dl	Dolor asociado o no a íleo

	ESTADIO DE LA GRADACIÓN CLÍNICA			
GRADO	**PIEL**	**HÍGADO**	**INTESTINO**	**PS**
0 (ausente)	0	0	0	0
I	+ a ++	0	0	0
II	+ a +++	+	+	+
III	++ a +++	++ a +++	++ a +++	++
IV	++ a ++++	++ a ++++	++ a ++++	+++

PS, estado de rendimiento; SC, superficie corporal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones comunes incluyen el síndrome seco (cap. 247); erupciones cutáneas similares al liquen plano; cambios cutáneos similares a la esclerodermia (cap. 246);[14] fibrosis esofágica, intestinal y vaginal; enfermedad pulmonar obstructiva con o sin neumonitis, y una concentración alta de fosfatasa alcalina con o sin hiperbilirrubinemia. Las deficiencias inmunitarias subyacentes, incluida la hipogammaglobulinemia, son frecuentes y sitúan a los pacientes en una situación de mayor riesgo de sufrir acontecimientos infecciosos. Los factores de mal pronóstico incluyen la trombocitopenia, una presentación clínica progresiva, la afectación cutánea extensa y el aumento de la bilirrubina.

DIAGNÓSTICO

Históricamente, la EICH crónica se ha considerado limitada, con afectación cutánea localizada y mínima o nula afectación hepática, o extensa, con afectación cutánea generalizada con o sin afectación de otros órganos. El diagnóstico de EICH crónica suele ser clínico, aunque a veces es necesaria una biopsia. La gravedad de la EICH puede gradarse en los centros de trasplante en función de la gravedad de la enfermedad para cada órgano/sitio afectado en un momento dado.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la EICH crónica, que se guía por la extensión de la enfermedad, debe iniciarse antes de que los pacientes desarrollen un deterioro funcional. El tratamiento suele comenzar con corticoesteroides (p. ej., prednisona 0,5-1 mg/kg/día). El ruxolitinib (10 mg dos veces al día) puede prolongar la mediana de supervivencia libre de fracaso de unos 6 meses a más de 18 meses en la enfermedad refractaria a los glucocorticoides.[A8] El belumosudil (200 mg diarios) es otra opción potencial con una tasa de respuesta global de alrededor del 75%.[15] El ibrutinib (420 mg dos veces al día)[16] y la pomalidomida (0,5-2 mg al día)[A9] son otras alternativas.[17] El ibrutinib también es útil para la EICH crónica refractaria a los glucocorticoides. Otras terapias potenciales son la fotoféresis extracorpórea, la ciclosporina, los tratamientos con luz ultravioleta, los anticuerpos monoclonales y el metotrexato. Dado que la causa más común de muerte en pacientes con EICH crónica sigue siendo la infección, todos los pacientes con EICH deben recibir antibióticos profilácticos (penicilina 500 mg dos veces al día) para las bacterias encapsuladas, con o sin inmunoglobulina intravenosa, dependiendo de las concentraciones séricas.

Rechazo del injerto

El rechazo del injerto se produce cuando las células inmunocompetentes del huésped destruyen las células trasplantadas del donante. Esta complicación se da con más frecuencia en pacientes que reciben trasplantes de una fuente alternativa, como sangre de cordón umbilical o donantes con HLA incompatible, en trasplantes con linfocitos T agotados y en pacientes con anemia aplásica. El rechazo del injerto también se produce si el régimen de acondicionamiento no es lo suficientemente inmunosupresor para facilitar el injerto de las células del donante.

Infecciones

Las infecciones son una causa importante de morbilidad y mortalidad tras todas las formas de trasplante de células hematopoyéticas, pero especialmente tras el trasplante alógeno (cap. 260), debido al uso prolongado de inmunosupresión para la prevención o el tratamiento de la EICH.[18] Las infecciones bacterianas se suelen relacionar con los catéteres venosos centrales.

Entre las infecciones fúngicas, las infecciones por *Candida* (cap. 310) y *Aspergillus* (cap. 311) suelen producirse en pacientes que reciben altas dosis prolongadas de corticoesteroides para el tratamiento de la EICH. En estos pacientes es necesario un tratamiento profiláctico antifúngico (p. ej., 400 mg diarios de fluconazol) y anti-*Pneumocystis jirovecii* (p. ej., un comprimido diario de trimetoprim-sulfametoxazol de doble potencia).[19]

Las infecciones virales incluyen la reactivación de infecciones por citomegalovirus (cap. 347), virus del herpes humano 6, virus BK (cap. 341) y virus de Epstein-Barr (cap. 348). La profilaxis con letermovir (480 mg diarios por vía oral hasta el día 100) puede reducir significativamente el riesgo de reactivación del citomegalovirus.[A10] La vacunación contra la varicela-zóster (cap. 346) puede reducir significativamente la reactivación del zóster[A11] en pacientes postrasplante, pero no debe utilizarse la vacuna viva. Estos pacientes también son sensibles a los virus respiratorios estacionales. Es necesaria la vacunación contra la gripe (cap. 332) y la revacunación contra las infecciones comunes de la infancia (cap. 15) después del trasplante.[20] Las vacunas contra la COVID-19 se recomiendan una vez que los recuentos sanguíneos y de CD4 se hayan recuperado.

Toxicidad cardíaca

La mayor parte de los centros de trasplante realizan la detección selectiva de los posibles pacientes para identificar posibles cardiopatías que aumenten el riesgo durante la intervención. Sin embargo, a pesar de la misma, un pequeño número de pacientes experimentan una arritmia cardíaca (caps. 51 a 53), insuficiencia cardíaca (caps. 45 y 46) o isquemia cardíaca (cap. 57), ya sea de forma aguda durante el trasplante o en un momento posterior, a menudo debido a los grandes volúmenes de líquidos administrados durante el procedimiento o por el estrés fisiológico añadido. Puede aparecer derrame pericárdico (cap. 62) durante o después del trasplante, especialmente en pacientes con enfermedad inicial o radioterapia cerca de esa zona. Se ha demostrado una miocardiopatía idiosincrásica asociada a la administración de dosis altas de ciclofosfamida en un pequeño número de pacientes. También pueden observarse miocardiopatías virales (cap. 47).

Síndrome de prendimiento

El síndrome de prendimiento se produce cuando el recuento de neutrófilos se recupera tras un trasplante de células hematopoyéticas autólogo o alógeno. El síndrome de prendimiento se caracteriza por una constelación de síntomas y signos que pueden incluir fiebre, erupción cutánea eritrodermatosa y edema pulmonar no cardiógeno. En sus formas más extremas, los pacientes también desarrollan insuficiencia renal aguda y hemorragia alveolar difusa. Estos hallazgos clínicos reflejan las manifestaciones de una mayor permeabilidad capilar y una amplia liberación de citocinas. El tratamiento con corticoesteroides (normalmente prednisona 0,5 mg/kg) suele ser drásticamente eficaz para el síndrome de prendimiento, en particular para sus manifestaciones pulmonares.

Toxicidades pulmonares

Las toxicidades pulmonares son frecuentes durante y después del trasplante. Los pacientes que reciben ciertos agentes quimioterápicos, como la 1,3-bis (2-cloroetil)-1-nitrosourea (BCNU; carmustina), tienen una mayor incidencia de daño tisular pulmonar inducido por la quimioterapia, que suele producirse varias semanas después del trasplante y puede tratarse con éxito con el inicio rápido de un tratamiento con corticoesteroides (p. ej., prednisona, 1 mg/kg, con disminución gradual iniciada una vez conseguida la respuesta, normalmente en 2 semanas). Además de estas complicaciones, los pacientes que se someten a un trasplante alógeno de células hematopoyéticas corren un mayor riesgo de padecer neumonitis, causada por el citomegalovirus (cap. 347) e infecciones fúngicas, debido al aumento de la inmunosupresión del paciente, y síndrome de dificultad respiratoria idiopática del adulto (cap. 90) o neumonía intersticial (cap. 80). La EICH crónica también puede manifestarse como una bronquiolitis obliterante pulmonar.

Toxicidad hepática

La complicación hepática más frecuente asociada al trasplante es la enfermedad venooclusiva/síndrome de obstrucción sinusoidal del hígado (cap. 136). Los síntomas asociados a estas complicaciones incluyen ictericia, hepatomegalia sensible, ascitis y aumento de peso. En los casos más graves puede desarrollarse una insuficiencia hepática progresiva y un fracaso multiorgánico. Los factores predisponentes parecen incluir la lesión hepática previa, el uso de estrógenos y el acondicionamiento con altas dosis. La defibrotida (6,25 mg/kg cada 6 h durante un mínimo de 21 días) está aprobada por la FDA para tratar la enfermedad venooclusiva avanzada en el contexto de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Toxicidad renal

La insuficiencia renal aguda que requiere diálisis se produce con poca frecuencia durante el trasplante, aunque los pacientes con disfunción renal subyacente corren el riesgo de sufrir esta complicación. Un síndrome urémico hemolítico idiopático o inducido por ciclosporina (cap. 158) puede observarse tras un trasplante alógeno, puede provocar una enfermedad renal terminal y supone un alto riesgo de mortalidad. La microangiopatía trombótica también puede provocar una lesión renal aguda. Se han descrito casos de síndrome nefrótico y nefropatía membranosa (cap. 107) en supervivientes a largo plazo; parece que estas complicaciones se asocian con más frecuencia a la EICH crónica y el acondicionamiento no mieloablativo.

Tumores malignos secundarios

Una complicación de la quimioterapia, la radioterapia (especialmente la radiación corporal total) o ambas utilizadas para tratar la neoplasia maligna y acondicionar a los pacientes para el trasplante de células hematopoyéticas es el desarrollo de una neoplasia maligna secundaria. Tras un trasplante autólogo puede producirse una LMA secundaria o un síndrome mielodisplásico. Tras un trasplante alógeno, las incidencias globales de neoplasias malignas secundarias son del 2,2% a los 10 años y del 6,7% a los 15 años. Las neoplasias malignas sólidas aparecen hasta en un 15% de los pacientes 15 años después de un trasplante de células hematopoyéticas con acondicionamiento mieloablativo, sin que se produzca una meseta en las tasas de incidencia.[21] En los primeros 1 o 2 años, las neoplasias malignas más frecuentes son los trastornos linfoproliferativos relacionados con el virus de Epstein-Barr (cap. 348);[22] es más probable que aparezcan tumores sólidos más de 3 años después del trasplante. Los factores de riesgo incluyen el uso de globulina antitimocítica para el tratamiento de la EICH, el uso de un injerto alógeno con depleción de linfocitos T, la incompatibilidad HLA y puede que la radiación corporal total. Esta elevada incidencia subraya la importancia de un cuidadoso seguimiento a largo plazo.

Infertilidad e hipogonadismo

Muchos de los regímenes preparatorios utilizados para el trasplante están asociados a una alta incidencia de esterilidad permanente, especialmente los regímenes que contienen radiación corporal total. Sin embargo, tras el uso de otros regímenes se han conseguido embarazos con éxito en algunos casos, sobre todo de pacientes jóvenes. Debe consultarse a un endocrinólogo reproductivo antes del trasplante cuando la fertilidad futura sea importante. Se puede producir ginecomastia en algunos hombres.

Disfunción endocrina

El síndrome de Cushing yatrógeno (caps. 204 y 208) y la diabetes (cap. 210) pueden producirse y suelen deberse a un tratamiento prolongado con corticoesteroides para la EICH crónica. Son especialmente incapacitantes la miopatía inducida por esteroides (cap. 28), la necrosis avascular de cadera (cap. 229) y la osteoporosis (cap. 225). Dado que muchos pacientes reciben corticoesteroides durante muchos meses, el ajuste de la dosis puede asociarse a malestar, náuseas, hipotensión y dolor musculoesquelético. En estos casos se debe realizar un ajuste lento de la dosis en varios meses o reintroducir dosis sustitutivas fisiológicas (p. ej., 7,5-10 mg/día de prednisona). El hipotiroidismo (cap. 207) suele estar relacionado con el uso de radiación corporal total o radiación local en la cabeza y el cuello para el linfoma u otro cáncer.

La osteoporosis se produce en el 50-60% de los pacientes tras un trasplante de células hematopoyéticas. Las principales causas contribuyentes incluyen el hipogonadismo, el hiperparatiroidismo secundario causado por unas concentraciones bajas de calcio sérico y el tratamiento con corticoesteroides tras el trasplante. La densidad mineral ósea debería ser valorada antes y después del trasplante, y se debería tratar la osteopenia según esté indicado con bisfosfonatos, calcio, vitamina D, estrógenos y testosterona (cap. 225).

ORIENTACIONES FUTURAS

Se ha avanzado mucho en el aumento de la eficacia y la seguridad del trasplante de células hematopoyéticas y en la ampliación de la aplicación de este tratamiento a más pacientes.[23] Las áreas que se están desarrollando pueden mejorar todavía más el uso y la eficacia del trasplante, y entre ellas destacan las mejoras de los cuidados de soporte de los pacientes trasplantados y el mayor uso de donantes alternativos. La recidiva de la enfermedad sigue siendo la principal causa de fracaso del tratamiento tras un trasplante de células hematopoyéticas tanto autólogo como alógeno en enfermedades malignas.[24] Son necesarios mejores tratamientos de la EICH y se están realizando estudios innovadores en este sentido. Los avances futuros dependen de la capacidad de identificar terapias antitumorales más seguras y mejor dirigidas que puedan incorporarse a los regímenes de trasplante o administrarse como terapia de mantenimiento sin aumentar la toxicidad ni atenuar las respuestas del injerto contra el tumor. Las nuevas terapias celulares, incluida la modificación genética de los linfocitos para potenciar la actividad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

anticancerígena, como los linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos (CAR) (cap. 34), son muy prometedoras.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Li D, Wang L, Zhu H, et al. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in intermediate-risk acute myeloid leukemia adult patients in first complete remission: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS ONE*. 2015;10:1-16.

A2. Kröger N, Iacobelli S, Franke GN, et al. Dose-reduced versus standard conditioning followed by allogeneic stem-cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized phase III study of the EBMT (RICMAC Trial). *J Clin Oncol*. 2017;35:2157-64.

A3. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1250-60.

A4. Berinstein NL, Bhella S, Pennell NM, et al. Prolonged clinical remissions in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma treated with autologous stem cell transplantation incorporating rituximab. *Ann Hematol*. 2015;94:813-23.

A5. Sullivan KM, Goldmuntz EAS, Keyes-Elstein L, et al. SCOT Study Investigators. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med*. 2018;378:35-47.

A6. Törlén J, Ringdén O, Garming-Legert K, et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine/methotrexate and tacrolimus/sirolimus as graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2016;101:1417-25.

A7. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1800-10.

A8. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2021;385:228-38.

A9. Curtis LM, Ostojic A, Venzon DJ, et al. A randomized phase 2 trial of pomalidomide in subjects failing prior therapy for chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2021;137:896-907.

A10. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2017;377:2433-44.

A11. Winston DJ, Mullane KM, Cornely OA, et al. Inactivated varicella zoster vaccine in autologous haemopoietic stem-cell transplant recipients: an international, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:2116-27.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. D'Souza A, Fretham C, Lee SJ, et al. Current use of and trends in hematopoietic cell transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26:e177-82.
2. Balassa K, Danby R, Rocha V. Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019;80:33-9.
3. Alexander T, Greco R, Snowden JA. Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disease. *Annu Rev Med*. 2021;72:215-28.
4. Dholaria B, Savani BN, Hamilton BK, et al. Hematopoietic cell transplantation in the treatment of newly diagnosed adult acute myeloid leukemia: an evidence-based review from the American Society of Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther*. 2021;27:6-20.
5. Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, et al. Diagnosis and management of multiple myeloma: a review. *JAMA*. 2022;327:464-77.
6. Strocchio L, Locatelli F. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32:317-28.
7. Eriksson LV, Holmberg K, Lundh H, et al. Symptom burden and recovery in the first year after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Nurs*. 2023;46:77-85.
8. Moreno DF, Cid J. Graft-versus-host disease. *Med Clin (Barc)*. 2019;152:22-8.
9. Rafei H, Jenq RR. Microbiome-intestine cross talk during acute graft-versus-host disease. *Blood*. 2020;136:401-9.
10. Gooptu M, Koreth J. Translational and clinical advances in acute graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2020;105:2550-60.
11. Bachier CR, Aggarwal SK, Hennegan K, et al. Epidemiology and treatment of chronic graft-versus-host disease post-allogeneic hematopoietic cell transplantation: a US claims analysis. *Transplant Cell Ther*. 2021;27:504 e1-504. e6.
12. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol*. 2020;7:e157-67.
13. Farag SS, Abu Zaid M, Schwartz JE, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibition for prophylaxis of acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2021;384:11-9.
14. Sabela J, Wroński J, Karakulska-Prystupiuk E, et al. Rheumatological manifestations of chronic graft versus host disease - case series. *Blood Cells Mol Dis*. 2023;98:102709.
15. Cutler CS, Lee SJ, Arai S, et al. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease (cGVHD) after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study. *Blood*. 2022;139:1772.
16. Doki N, Toyosaki M, Shiratori S, et al. An open-label, single-arm, multicenter study of ibrutinib in Japanese patients with steroid-dependent/refractory chronic graft-versus-host disease. *Transplant Cell Ther*. 2021;27:867 e1-867.e9.
17. Zeiser R, Lee SJ. Three US Food and Drug Administration-approved therapies for chronic GVHD. *Blood*. 2022;139:1642-5.
18. Christopeit M, Schmidt-Hieber M, Sprute R, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2021;100:321-36.
19. Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B, et al. Clinical practice guideline for systemic antifungal prophylaxis in pediatric patients with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients. *J Clin Oncol*. 2020;38:3205-16.
20. Miller P, Patel SR, Skinner R, et al. Joint consensus statement on the vaccination of adult and paediatric haematopoietic stem cell transplant recipients: prepared on behalf of the British Society of Blood and Marrow Transplantation and Cellular Therapy (BSBMTCT), the Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG), and British Infection Association (BIA). *J Infect*. 2023;86:1-8.
21. Danylesko I, Shimoni A. Second malignancies after hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19:1-17.
22. Dierickx D, Haberman TM. Post-transplantation lymphoproliferative disorders in adults. *N Engl J Med*. 2018;378:549-62.
23. McDonald GB, Sandmaier BM, Mielcarek M, et al. Survival, nonrelapse mortality, and relapse-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation: comparing 2003-2007 versus 2013-2017 cohorts. *Ann Intern Med*. 2020;172:229-39.
24. Bhatia S, Dai C, Landier W, et al. Trends in late mortality and life expectancy after autologous blood or marrow transplantation over three decades: a BMTSS report. *J Clin Oncol*. 2022;40:1991-2003.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

164 ABORDAJE DEL PACIENTE CON CÁNCER

JAMES H. DOROSHOW

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

INTRODUCCIÓN AL PACIENTE CON CÁNCER

Transmitir o recibir un diagnóstico inicial de cáncer, o el conocimiento de que el cáncer ha reaparecido, es una de las tareas humanas más difíciles y ninguna cantidad de formación especializada o de previsión puede calmar adecuadamente la intensidad de las emociones asociadas a estos encuentros. Los pacientes experimentan a menudo una tormenta de sentimientos que pueden limitar una discusión útil inmediatamente después de recibir un diagnóstico de cáncer. Incluso el paciente mejor informado suele tener dificultades para procesar las complejidades de su situación individual, incluida la gama de pruebas diagnósticas adicionales que pueden ser necesarias y el potencialmente vasto abanico de opciones de tratamiento y resultados que le esperan. Sin embargo, en algún momento antes de iniciar el tratamiento, el médico y el paciente deben discutir el diagnóstico, sus implicaciones y las alternativas terapéuticas. Dada la amplia gama de posibles pronósticos (desde el cáncer testicular diseminado curable hasta la limitada esperanza de vida de los pacientes con cáncer gástrico o pancreático localmente avanzado), a menudo es útil que los familiares o amigos cercanos estén presentes en la consulta cuando se discuten en detalle las complejidades de la enfermedad o del tratamiento, tanto para proporcionar apoyo emocional como para ser otro «par de oídos» durante la visita. Es útil preguntar directamente a los pacientes: «¿Qué entiende sobre su diagnóstico y tratamiento?» Los familiares o allegados del paciente también pueden ser especialmente útiles a la hora de elaborar un registro escrito o digital de las preguntas planteadas a los profesionales sanitarios y respondidas por estos; muchos pacientes consideran que un registro de este tipo resulta especialmente útil como referencia posterior.

Si el médico no está familiarizado con las últimas opciones de tratamiento, es imperativo derivarlo rápidamente a un especialista, ya sea un oncólogo quirúrgico, un oncólogo radioterápico o un oncólogo médico. El generalista no debe ser un nihilista terapéutico a menos que esté íntimamente implicado en el campo y conozca bien los posibles riesgos y beneficios de los tratamientos y ensayos clínicos disponibles en la actualidad.

DIAGNÓSTICO

Las posibilidades de diagnóstico son variadas para la amplia gama de neoplasias malignas humanas que pueden descubrirse en presencia de síntomas o signos inespecíficos, pero premonitorios (pérdida grave de peso [v. fig. 118-4], hematuria v. [v. fig. 100-3], ictericia [v. fig. 133-1]) o en personas asintomáticas (p. ej., durante una exploración física rutinaria).[1] No obstante, debe hacerse hincapié en la importancia de la anamnesis y la exploración física, tanto *si* ya se ha confirmado un diagnóstico patológico de cáncer *como si no*. Una de las consideraciones más importantes que subyace en el enfoque tanto de la evaluación diagnóstica como de la elección del tratamiento del cáncer (quirúrgico, radioterapia y/o tratamiento sistémico) es la condición fisiológica básica del paciente o «estado funcional» (tabla 164-1). Por ejemplo, una anamnesis con tabaquismo prolongado (cap. 363) no solo es relevante para un posible diagnóstico de cáncer de pulmón, sino también para la capacidad de un paciente de tolerar un tratamiento multimodal potencialmente curable. Los indicios subyacentes de un consumo excesivo de alcohol (cap. 364) pueden desempeñar un papel tanto en la tolerancia como en el metabolismo de los agentes quimioterápicos sistémicos. Los antecedentes familiares de cáncer pueden proporcionar indicadores pronósticos, así como sugerir enfoques de tratamiento guiados molecularmente en, por ejemplo, mujeres con posible cáncer de mama u ovario relacionado con *BRCA1*. También es fundamental evaluar el entorno de los cuidados, incluidos los sistemas de apoyo del paciente, que pueden verse muy puestos a prueba por la experiencia de un diagnóstico de cáncer y las intervenciones que le siguen. Por último, la exploración física definirá la extensión de ciertos lugares de malignidad medible, por ejemplo, ganglios linfáticos palpables o esplenomegalia o hepatomegalia, así como la fuerza muscular del paciente, la presencia de posibles derrames malignos y posibles neuropatías centrales o periféricas que reflejen metástasis o síndromes paraneoplásicos. Sin embargo, lo más importante es que la evaluación proporciona al médico tratante una idea inicial del bienestar del paciente, o de la falta del mismo, antes de iniciar el tratamiento.

Procedimientos diagnósticos

Una vez detectada una lesión, ya sea en la exploración física o tras estudios radiográficos motivados por resultados analíticos anómalos, suele estar indicada una biopsia percutánea para una evaluación patológica. La biopsia debe ser representativa de todo el tumor y tener un tamaño lo suficientemente robusto como para que puedan realizarse las investigaciones apropiadas (p. ej., tinciones inmunohistológicas especiales, citometría de flujo, citogenética, ensayos hormonales, pruebas moleculares) antes de iniciar el tratamiento. Si persisten las dudas sobre si la lesión es benigna o maligna o sobre su correcta clasificación, debe considerarse la posibilidad de realizar biopsias adicionales y puede estar indicada la consulta con un patólogo de referencia.

Las pruebas moleculares son cada vez más útiles para el diagnóstico precoz de la malignidad asintomática.[2] Por ejemplo, un pequeño número de casos de cáncer oculto puede diagnosticarse posteriormente en las mujeres embarazadas cuyos resultados en las pruebas prenatales no invasivas muestren discordancia con el cariotipo fetal.[3] Del mismo modo, el análisis de sangre en busca de células tumorales circulantes (denominado biopsia líquida) puede detectar algunos cánceres incipientes o la reaparición de un tumor tras el tratamiento.

La amplia gama de agentes moleculares dirigidos e inmunoterápicos activos en los tumores sólidos (en la tabla 164-2 se ofrece una lista abreviada de los medicamentos más utilizados en el cáncer y en https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/cancer-type un listado completo de todos los fármacos aprobados por la Food and Drug Administration de EE. UU.) ha centrado la atención en la obtención de tejido suficiente para que se realicen los estudios moleculares esenciales (secuenciación del ADN, análisis de expresión del ARN, hibridación fluorescente *in situ* [FISH] y perfiles inmunitarios) para orientar la elección entre los tratamientos. Aunque los tumores extirpados mediante resección quirúrgica suelen tener un tamaño suficiente para permitir toda la gama de exploraciones diagnósticas, a menudo se requiere la participación activa de un radiólogo intervencionista o endoscopista experto para obtener tanto el tamaño como el número de biopsias tumorales necesarios para la toma de decisiones terapéuticas oncológicas modernas. Rara vez se requiere un tratamiento de urgencia antes de poder realizar las evaluaciones previas adecuadas. En algunas localizaciones tumorales, como el colon (cap. 179), se observa una histología predominante, pero las características moleculares críticas del tumor (presencia o ausencia de un oncogén *Ras* mutante) pueden definir el tratamiento. En el caso de otros tumores, como el de pulmón (cap. 177), la distinción entre cáncer de pulmón de células pequeñas y no de células pequeñas es fundamental para el tratamiento. En el caso del cáncer de mama (cap. 183), el médico tratante se interesa por diversos factores, como la histología, el grado del tumor, la presencia (e intensidad) o ausencia de expresión de las proteínas receptoras de estrógenos y progesterona, la sobreexpresión HER2/neu y otras características moleculares. El rápido aumento de la sofisticación de los diagnósticos moleculares también ha mejorado

TABLA 164-1 ESCALAS DE RENDIMIENTO DE KARNOFSKY Y ZUBROD

ESCALA DE KARNOFSKY DE ESTADO FUNCIONAL

VALOR	NIVEL DE CAPACIDAD FUNCIONAL
100	Normal, sin síntomas, sin evidencia de enfermedad
90	Capaz de llevar a cabo una actividad normal, signos o síntomas leves de enfermedad
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad
70	Cuida de sí mismo, incapaz de llevar una actividad normal o de realizar un trabajo activo
60	Requiere asistencia ocasional, pero es capaz de atender la mayoría de sus necesidades
50	Requiere una asistencia considerable y cuidados médicos frecuentes
40	Discapacidad, requiere cuidados y asistencia especiales
30	Discapacidad grave; está indicada la hospitalización, aunque la muerte no sea inminente
20	Es necesaria la hospitalización; muy enfermo, es necesario un tratamiento de soporte activo
10	Moribundo; los procesos mortales progresan rápidamente
0	Muerto

ESCALA DE RENDIMIENTO DEL EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ZUBROD)

ESTADO DE RENDIMIENTO	DEFINICIÓN
0	Asintomático
1	Sintomático; totalmente ambulatorio
2	Sintomático; encamado < 50% del día
3	Sintomático; encamado > 50% del día
4	Encamado

TABLA 164-2 MEDICAMENTOS APROBADOS POR LA FDA EN EE. UU. UTILIZADOS HABITUALMENTE PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER*

NOMBRE DEL FÁRMACO	CLASE DE FÁRMACO Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES†
Abiraterona, acetato	Inhibe la biosíntesis de andrógenos	No tomar con alimentos; inhibe el CYP2D6	Hinchazón o molestias articulares; edema; vigilar las enzimas hepáticas	Cáncer de próstata metastásico
Acalabrutinib	Inhibidor de la cinasa de Bruton	Evitar con inhibidores de la bomba de protones, inhibidores o inductores fuertes del CYP3A y pacientes con insuficiencia hepática grave	Infección oportunista, citopenias, taquiarritmias auriculares, cefalea, diarrea, dolor musculoesquelético	LLC, linfoma de linfocitos pequeños, linfoma de células del manto
Afatinib	Inhibidor covalente selectivo del EGFR, HER2 y HER4; inhibe el tipo natural y mutantes seleccionados del EGFR	Interactúa con los inhibidores de la P-gp, lo que puede requerir una reducción de la dosis; reducción de la dosis en caso de disfunción renal moderada	Erupción acneiforme; hipopotasemia; diarrea, estomatitis y náuseas; alteración de los estudios de la función hepática; disminución del aclaramiento de creatinina	CNCPP de primera línea con deleciones del exón 19 del *EGFR* o mutación del exón 21 (L858R) detectada mediante la prueba diagnóstica adecuada
Alectinib	Inhibidor de la tirosina cinasa que inhibe las anomalías del gen *ALK* y las mutaciones *RET;* puede inhibir ciertas mutaciones *ALK* que siguen al tratamiento con crizotinib	Metabolismo hepático por el CYP3A4; se excreta en las heces	Bradicardia; elevaciones de la CK; neumonitis intersticial	CNCPP metastásico ALK-positivo progresivo con crizotinib
Amivantamab-vmjw	Anticuerpo biespecífico de *EGFR* y *MET* humano dirigido a mutaciones de inserción del exón 20 de *EGFR*	Interrumpe la señalización de *EGFR* y *MET* bloqueando la unión del ligando y degradando *EGFR* y *MET;* semivida terminal de unos 11 días	Erupción cutánea; reacciones a la infusión; paroniquia; estomatitis; prurito	CNCPP con mutaciones de inserción en el exón 20 de *EGFR* en pacientes que han progresado con quimioterapia basada en platino
Anastrozol	Inhibidor no esteroide de la aromatasa; bloquea selectivamente la producción de estrógenos	Se absorbe bien en el tubo digestivo, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 2 h; la semivida es de 50 h; se metaboliza ampliamente en el hígado; a pesar de que los aclaramientos hepático y renal son importantes, no es necesario realizar ajustes en caso de funcionamiento anormal de estos órganos debido al amplio índice terapéutico de este fármaco	Se tolera muy bien; la astenia, la cefalea y los sofocos se dan en menos del 15% de las mujeres; la diarrea, el dolor abdominal, la anorexia, las náuseas y los vómitos se dan en el 10% o menos; se ha informado de tromboflebitis	Como tratamiento adyuvante del cáncer de mama y para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con carcinoma de mama que han progresado mientras recibían tratamiento con tamoxifeno
Apalutamida	Inhibidor del receptor de andrógenos	Si no se ha realizado una orquiectomía previa, prescribir simultáneamente un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina	Acontecimientos cardiovasculares isquémicos, fracturas, astenia, artralgia, erupción cutánea, disminución del apetito, caídas, disminución de peso, hipertensión, sofocos, diarrea	Cáncer de próstata metastásico sensible a la castración o cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración
Arsénico, trióxido	Novedoso agente diferenciador arsenical	Se desconoce la semivida de este compuesto; se metila en el hígado y se elimina por la orina	El «síndrome de diferenciación» limita la dosis e incluye leucocitosis, fiebre, disnea, dolor torácico, taquicardia, hipoxia y, en ocasiones, la muerte; los corticoesteroides parecen beneficiar este síndrome; la prolongación del QT es frecuente; los efectos adversos comunes incluyen erupción cutánea, prurito, cefalea, artralgias, ansiedad, hemorragias, náuseas y vómitos; la hepatotoxicidad y la nefrotoxicidad son poco frecuentes	Leucemia promielocítica aguda recidivante
L-asparaginasa, colaspasa	Enzima de origen natural derivada de *Escherichia coli* o *Erwinia carotovora* que escinde la asparagina, un aminoácido esencial requerido por las células en rápida proliferación	Tras la inyección i.v. o i.m., el fármaco se metaboliza intravascularmente por proteólisis; semivida de eliminación de 8-30 h	La hipersensibilidad puede ser potencialmente mortal, lo que requiere precauciones contra la anafilaxia y una dosis de prueba de dos unidades; la coagulopatía es frecuente y requiere vigilancia; son frecuentes las náuseas, los vómitos, los cólicos, la anorexia, pruebas de función hepática elevadas e insuficiencia renal transitoria; se observa obnubilación, somnolencia, astenia, depresión y confusión, así como pancreatitis y fiebre	LLA; también se utiliza en la LMA, la LMC en fase avanzada, la LLC y los linfomas no hodgkinianos
Atezolizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado que se une al ligando de muerte programada 1 (PD-L1) regulando negativamente la función frente a los linfocitos T	No es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal o hepática leve	Erupción cutánea; endocrinopatías; hepatitis inmunitaria, pancreatitis, neumonitis, colitis, insuficiencia suprarrenal, diabetes; edema periférico; astenia; fiebre	CNCPP; carcinoma de células pequeñas de pulmón; pacientes con cáncer urotelial avanzado que no reúnen los requisitos para recibir tratamiento con platino o que han progresado tras este; carcinoma hepatocelular; melanoma
Avelumab	Anticuerpo bloqueante del ligando de muerte programada 1 (PD-L1)	Puede causar daño fetal	Neumonitis inmunomediada, hepatitis, colitis, endocrinopatías, nefritis; astenia; dolor musculoesquelético; erupción cutánea; diarrea	Pacientes adultos y pediátricos (a partir de 12 años) con carcinoma de células de Merkel metastásico; carcinoma de células renales; carcinoma urotelial

TABLA 164-2 MEDICAMENTOS APROBADOS POR LA FDA EN EE. UU. UTILIZADOS HABITUALMENTE PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER* *(cont.)*

NOMBRE DEL FÁRMACO	CLASE DE FÁRMACO Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES†
Axitinib	Evitar los inhibidores fuertes del CYP3A o reduzca la dosis	Disminuir la dosis un 50% si el paciente recibe inhibidores de CYP3A, insuficiencia renal, hepática	Diarrea, hipertensión, astenia, náuseas	Carcinoma de células renales avanzado tras el fracaso de un tratamiento
Azacitidina	Antimetabolito; induce la hipometilación del ADN, induciendo la apoptosis o restaurando la función normal; en dosis más altas, actúa como un análogo de la citidina	No biodisponible por vía oral; metabolizado por el hígado y excretado en la orina; semivida de eliminación de 4 h	La mielosupresión limita la dosis; son frecuentes la leucopenia, la trombocitopenia y la elevación transitoria de las pruebas de función hepática; son frecuentes las náuseas y los vómitos y el dolor abdominal	Síndromes mielodisplásicos
Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)	Inmunoestimulante/vacuna; induce una respuesta inmunitaria celular en el lugar de la instilación	El BCG es un cultivo de bacterias vivas atenuadas; no entra en el organismo en forma viable; no tiene un destino farmacocinético detectable; en raras ocasiones, puede producirse una infección clínica como consecuencia del tratamiento, lo que indica la invasión del organismo en el lugar de administración a la circulación sistémica	Predominan los síntomas urinarios, incluyendo disuria, hematuria, retardo miccional, urgencia, polaquiuria e infección secundaria; otras toxicidades incluyen fiebre, escalofríos, malestar general, mialgias/artralgias, anorexia, náuseas, vómitos y anemia; la infección clínica por micobacterias es poco frecuente y generalmente solo se observa en pacientes inmunodeprimidos	Instilación intravesical para el cáncer de vejiga no infiltrante tras la extirpación de tumores papilares; también se utiliza en algunos programas de vacunas experimentales como adyuvante de la vacuna
Belinostat	Inhibidor de la histona desacetilasa; provoca la acumulación de grupos acetilo en las proteínas histonas y no histonas causando la detención del ciclo celular y la apoptosis	Metabolismo hepático vía *UGT1A1* y CYP2A6; se excreta en la orina	Mielosupresión; edema periférico e intervalo QT prolongado; erupción cutánea; náuseas y vómitos; astenia	Linfoma T periférico recidivante
Bendamustina	Fármaco alquilante	Reducir la dosis en caso de toxicidad hematológica	Náuseas, pirexia, vómitos, anomalías hematológicas	LLC y linfoma no hodgkiniano B
Bevacizumab	Anticuerpo monoclonal rcombinante humanizado que se une a todas las formas de VEGF, impidiendo la unión a sus receptores	Se administra por infusión intravenosa; la semivida es de 20 días; se desconoce el destino del fármaco original y de los metabolitos	Astenia, dolor, náuseas/vómitos, diarrea, anorexia, estomatitis, dermatitis, hipertensión, proteinuria; reacciones relacionadas con la infusión poco frecuentes; hemoptisis, hemorragia, retraso en la cicatrización de heridas, perforaciones digestivas; aumento del riesgo de acontecimientos tromboembólicos que pueden ser graves o mortales	Cáncer colorrectal metastásico y CNCPP; carcinoma de células renales
Bicalutamida	Antiandrógeno no esteroideo	Se absorbe bien por vía oral; muy ligado a las proteínas; se convierte en metabolitos inactivos en el hígado mediante oxidación y glucuronidación; semivida de varios días	Predominan los síntomas inespecíficos, como sofocos, disminución de la libido, depresión, aumento de peso, edema, ginecomastia, dolor precoz en el lugar de la enfermedad (reacción de brote) y estreñimiento; son infrecuentes las náuseas, los vómitos, la anorexia, la diarrea y los mareos; son raras la disnea, la anemia, la fiebre y las erupciones cutáneas	Cáncer de próstata en estadio D2, en combinación con un agente agonista de la LHRH
Binimetinib	Inhibidor de la proteína cinasa activada por mitógenos 1 y 2	Reduzca la dosis en caso de insuficiencia hepática moderada o grave	Miocardiopatía, retinopatía, neumopatía intersticial, hepatotoxicidad, rabdomiólisis	Melanoma no resecable o metastásico con una mutación *BRAF* V600E o V600K
Bortezomib	Inhibidor del proteosoma	Metabolizado en el hígado por CYP2C19 y 3A4; reducción de la dosis en caso de disfunción hepática	Cardiovascular; neuropatía periférica; erupción cutánea; náuseas y diarrea	Mieloma múltiple; linfoma de células del manto
Brentuximab vedotina	Conjugado de anticuerpos frente a CD30	Vigile a los pacientes que toman inductores o inhibidores del CYP3A	Leucoencefalopatía multifocal progresiva; neuropatía periférica; neutropenia	Linfoma de Hodgkin y linfoma anaplásico de células grandes
Brigatinib	Inhibidor de multicinasa	Interactúa con inhibidores potentes del CYP3A; requiere una reducción de la dosis; evite el zumo de pomelo	Hipertensión; erupción cutánea; astenia; pruebas de función hepática elevadas	CNCPP ALK-positivo para pacientes que han progresado con crizotinib
Cabacitaxel	Inhibidor de los microtúbulos	Precaución en pacientes que toman inductores o inhibidores potentes del CYP3A	Neutropenia e hipersensibilidad	Cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas cuando fracasa el docetaxel
Cabozantinib	Inhibe muchas tirosina cinasas receptoras; antiangiógeno	Semivida de 55 h; tomar sin alimentos	Perforaciones, fístulas y hemorragias	Cáncer medular de tiroides metastásico; carcinoma de células renales avanzado; carcinoma hepatocelular avanzado
Capecitabina	Profármaco antimetabolito oral	Fácilmente absorbido por el tubo digestivo, metabolizado *in vivo* a fluorouracilo en el hígado por la carboxilesterasa y la citidina desaminasa, y luego a su vez en los tejidos periféricos y el tejido tumoral por la timidina fosforilasa	La mielosupresión y la eritrodisestesia palmoplantar limitan la dosis; la diarrea, la astenia, la estomatitis y la hiperbilirrubinemia son infrecuentes; las náuseas, los vómitos y la erupción cutánea son poco frecuentes	Cáncer de mama y cáncer colorrectal metastásicos; utilizado también en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello

Carboplatino, CBDCA	Alquilante atípico; produce enlaces cruzados intra- e intercatenarios en el ADN mediante enlaces de asociación con la molécula de platino, lo que provoca la rotura de la cadena de ADN durante la replicación	Se elimina rápidamente del torrente sanguíneo tras la infusión intravenosa, con una semivida terminal de 2,5 h; los riñones lo eliminan en gran parte como fármaco inalterado	Hemorragia; trombocitopenia	Cáncer de ovario y se utiliza mucho en el cáncer de testículo, los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello y de cuello uterino, y el cáncer de pulmón
Carfilzomib	Inhibidor del proteosoma	Interacciones medicamentosas poco probables; sin ajuste para la insuficiencia renal; sin experiencia en la insuficiencia hepática	Astenia, anemia, náuseas, trombocitopenia, disnea, diarrea y pirexia; vigilancia cardíaca, pulmonar, lisis tumoral, reacciones a la infusión, trombocitopenia	Mieloma múltiple
Ceritinib	Inhibidor de la tirosina cinasa ALK, así como de *ROS1;* también inhibe el IGF-1R y el receptor de insulina	Metabolizado por CYP3A en el hígado; reducción de la dosis si se administran concomitantemente inhibidores fuertes de CYP3A	Bradicardia; prolongación del QTc; náuseas, vómitos; hiperglucemia; neumonitis intersticial	CNCPP que sea *ALK*-positivo mediante una prueba diagnóstica adecuada; actividad demostrada en modelos de xenoinjerto de CNCPP resistentes al crizotinib
Cetuximab	Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, dirigido a *EGFR;* inhibe competitivamente la unión al factor de crecimiento; inhibe la autofosforilación y la señalización celular	Metabolismo poco conocido; semivida de 5-7 días con eliminación mínima por los riñones o el hígado	La reacción a la infusión, caracterizada por disnea de inicio rápido, fiebre, escalofríos, urticaria, rubor, angioedema e hipotensión, se observa en el 40-50% de los pacientes; la erupción acneiforme es frecuente; síntomas inespecíficos; hipomagnesemia; la neumonitis intersticial es poco frecuente	Cáncer colorrectal metastásico, cáncer de cabeza y cuello en combinación con radiación
Ciclofosfamida	Fármaco alquilante	Metabolizado a sus especies alquilantes activas por oxidasas de función mixta en microsomas hepáticos incluyendo CYP2A6 y 3A4; activación disminuida a especies terapéuticas ante disfunción hepática grave	Mielosupresión; inmunosupresión; cistitis hemorrágica; miocarditis; neumonitis; neoplasias malignas secundarias; infertilidad; hiponatremia; enfermedad venooclusiva; náuseas y vómitos; mucositis	Linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano; leucemias; cáncer de ovario; cáncer de mama; retinoblastoma; neuroblastoma
Cisplatino, cDDP, DDP, cisplatino, cis-diamindicloro-platino (II)	Alquilante atípico; produce enlaces cruzados intra- e intercatenarios en el ADN mediante enlaces de asociación con la molécula de platino, lo que provoca la rotura de la cadena de ADN durante la replicación	Tras la infusión intravenosa, se produce una rápida distribución a los tejidos y el fármaco está unido en más de un 90% a las proteínas	La nefrotoxicidad es limitante de la dosis para una dosis individual, y la neurotoxicidad, especialmente la neuropatía periférica dolorosa, es limitante de la dosis para las dosis acumuladas; la mielosupresión es leve; las náuseas y los vómitos son frecuentes, pero llevaderos, y la anorexia y la diarrea son frecuentes; la ototoxicidad acumulada también es frecuente; la pérdida renal crónica de magnesio y potasio es frecuente y a veces irreversible; pueden observarse transaminasas hepáticas elevadas, mientras que la alopecia y las anomalías de la conducción cardíaca son poco frecuentes; una perfusión renal y una diuresis adecuadas son fundamentales para minimizar la nefrotoxicidad; por ello, se recurre a la prehidratación y a una hidratación adecuada tras el tratamiento, normalmente con solución salina normal con o sin manitol, potasio y magnesio	Se utiliza para casi todas las clases de tumores sólidos y linfomas; aprobado por la FDA para el cáncer de testículo y ovario, y el carcinoma de células transicionales
Citarabina	Antimetabolito que inhibe la ADN polimerasa tras su activación a su nucleótido trifosfato, se incorpora al ADN y al ARN, y bloquea la progresión del ciclo celular de la fase G1 a la S	Metabolizado en el hígado y excretado por el riñón	Mielosupresión; inmunodepresión; toxicidad en el SNC, cardíaca y pulmonar; infección; fiebre, dolor óseo y dolor torácico y erupción a las pocas horas de la administración (síndrome Ara-C); náuseas, diarrea; mucositis; disfunción hepática	LMA en adultos y niños
Cobimetinib	Inhibidor de *MEK1* y *MEK2* en la cascada MAPK	Se desintoxica en el hígado por CYP3A4 y UGT2B7; debe evitarse el uso de inhibidores fuertes de CYP3A4; se excreta en las heces	Cardiotoxicidad; rabdomiólisis; erupción cutánea; retinopatía; hemorragia	Melanoma metastásico o irresecable de pacientes con mutaciones *BRAF* V600E o V600K en combinación con vemurafenib
Copanlisib	Inhibidor de la PI-3 cinasa	Evite inductores fuertes del CYP3A concomitantes y reduzca la dosis de inhibidores fuertes del CYP3A	Hiperglucemia, hipertensión, neutropenia, trombocitopenia, diarrea, reacciones cutáneas graves, náuseas, infecciones de las vías respiratorias inferiores	Linfoma folicular recidivante tras al menos dos tratamientos sistémicos previos
Crizotinib	Inhibidor de la cinasa ALK; también inhibe *cMET*	Evite los inhibidores, inductores o sustratos fuertes del CYP3A	Hepatotoxicidad; neumonitis; intervalo QT prolongado	CNCPP *ALK*-positivo
Dabrafenib	Inhibidor de la cinasa BRAF; inhibe selectivamente la cinasa mutada BRAF V600E	Metabolizado a la forma activa por isoformas CYP en el hígado; absorción retrasada por una comida rica en grasas	Disminución de la FEVI; erupción cutánea, alopecia, queratoacantoma y carcinoma epidermoide, eritrodisestesia palmoplantar; hiperglucemia; diarrea; linfopenia y anemia; pruebas de función hepática anómalas	Melanoma metastásico o irresecable con mutación *BRAF* V600E o en combinación con trametinib en casos con mutaciones *BRAF* V600E o V600K; CNCPP si se detecta la mutación *BRAF* V600E mediante una prueba aprobada

TABLA 164-2 MEDICAMENTOS APROBADOS POR LA FDA EN EE. UU. UTILIZADOS HABITUALMENTE PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER* *(cont.)*

NOMBRE DEL FÁRMACO	CLASE DE FÁRMACO Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES†
Dasatinib	Inhibidor multicinasa que incluye Bcr-Abl y Src	Utilícelo con precaución en pacientes con insuficiencia hepática; inhibidores del CYP3A4: pueden aumentar los niveles del fármaco dasatinib; evitar o vigilar estrechamente y considerar la reducción de la dosis; inductores del CYP3A4: pueden disminuir las concentraciones del fármaco dasatinib; evite o considere el aumento de la dosis; antiácidos: pueden disminuir las concentraciones del fármaco dasatinib; evite la administración simultánea; si es necesario, administre el antiácido al menos 2 h antes o 2 h después de la dosis; antagonistas H_2/ inhibidores de la bomba de protones: pueden disminuir los niveles del fármaco dasatinib; considere la posibilidad de administrar antiácidos en lugar de antagonistas H_2 o inhibidores de la bomba de protones	Mielosupresión, episodios hemorrágicos, retención de líquidos, diarrea, cefalea, dolor musculoesquelético y erupción cutánea	(Ph+) leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, o LMC Ph+ crónica, acelerada o en fase blástica mieloide o linfoide con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido el imatinib, o leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia-positiva (LLA Ph+) con resistencia o intolerancia al tratamiento previo
Daunorubicina	Antibiótico antitumoral antraciclina; efectos pleiótropos que incluyen la formación de radicales libres y la inhibición de la topoisomerasa II; alteración de la función mitocondrial	Tras un bolo intravenoso, se distribuye ampliamente y se metaboliza en el hígado en metabolitos activos e inactivos; la semivida del fármaco original es de 18 h, y de 25 h para el metabolito activo daunorubicinol	La daunorubicina es un vesicante; es necesario tomar precauciones; la mielosupresión limita la dosis; son frecuentes la alopecia, las náuseas, los vómitos y la estomatitis; son infrecuentes la diarrea, la erupción cutánea, la elevación de las pruebas de función hepática y las arritmias transitorias; la miocardiopatía relacionada con la dosis es infrecuente por debajo de dosis acumuladas de 400-500 mg/m^2	LMA y LLA
Decitabina	Antimetabolito; inhibe la metiltransferasa del ADN, provocando la hipometilación del ADN; esto puede inducir la apoptosis o restaurar la función normal de los genes que controlan la diferenciación y la proliferación celular	Desaminado por la citidina desaminasa, se encuentra en el hígado, los granulocitos, el intestino y la sangre; la semivida de eliminación es de 30 min	Mielosupresión; náuseas, vómitos, dolor abdominal; síntomas inespecíficos; funciones hepáticas elevadas, azúcar en sangre, magnesio sérico bajo, potasio sérico bajo; toxicidad respiratoria	Síndromes mielodisplásicos
Denosumab	Anticuerpo monoclonal; inhibidor del ligando RANK	No hay estudios de interacciones farmacológicas; más hipocalcemia si el aclaramiento de creatinina es < 30 ml/min	Use calcio y vitamina D para tratar o prevenir la hipocalcemia; fatiga/astenia, hipofosfatemia y náuseas; osteonecrosis de mandíbula	Metástasis óseas de tumores sólidos; no en mieloma múltiple; tumor óseo de células gigantes
Dexrazoxano, ADR-529, ICRF-187	Agente quelante del hierro que sirve como eliminador de radicales libres/citoprotector; amplio y rápido	El metabolismo es principalmente hepático; la semivida es de 3-4 h; el fármaco original y los metabolitos se excretan por los riñones; no se ha estudiado la insuficiencia hepática; la insuficiencia renal sugiere una reducción de la dosis del 50%	El dexrazoxano parece empeorar ligeramente la leucopenia inducida por la doxorubicina; son frecuentes las náuseas y los vómitos leves; son infrecuentes la fiebre, la estomatitis, la astenia, la anorexia y la hipotensión; son raras las convulsiones, la parada respiratoria, la trombosis venosa profunda y la hepatotoxicidad significativa	Prevenir la miocardiopatía inducida por la doxorubicina
Docetaxel, RP-56976	El docetaxel es un taxano semisintético, una clase de compuestos que inhiben el aparato del huso mitótico estabilizando los polímeros de tubulina, lo que provoca la muerte de las células mitóticas	Tras una infusión de 1 h, el docetaxel se distribuye ampliamente, con una semivida de eliminación de 1 h y una semivida terminal de 18 h; no se conocen bien el alcance y los subproductos del metabolismo; la principal vía de excreción es la biliar	La mielosupresión es universal y limita la dosis; la alopecia también es universal; el edema y la acumulación de líquidos, incluidos los derrames pleurales y la ascitis, son frecuentes y pueden limitar la dosis; la acumulación de líquidos se puede prevenir parcialmente con un tratamiento con corticoesteroides antes y después de cada ciclo de docetaxel; es frecuente la neuropatía sensitiva o sensitivo-motora leve; la mucositis y la diarrea son frecuentes y suelen ser leves; las reacciones de hipersensibilidad son infrecuentes y pueden prevenirse en gran medida mediante la premedicación con corticoesteroides y antihistamínicos; la erupción cutánea y la elevación de las pruebas de la función hepática son infrecuentes	Cáncer de mama metastásico y CNCPP de primera y segunda línea

Doxorubicina, hidroxidaunorubicina	Antibiótico antitumoral antraciclina; efectos pleiótropos que incluyen la formación de radicales libres y la inhibición de la topoisomerasa II; alteración de la función mitocondrial	Tras una dosis intravenosa, se distribuye ampliamente en los tejidos y se une en un 70% a las proteínas; se metaboliza en el hígado en formas activas e inactivas; tiene una semivida de eliminación de 18 h o más; la mayor parte del fármaco y los metabolitos se excretan por vía biliar	La doxorubicina es un vesicante potente, por lo que las precauciones contra la extravasación son imprescindibles; la mielosupresión es universal y suele limitar la dosis con cada ciclo individual; la cardiotoxicidad es frecuente y puede limitar la dosis, aunque suele ser subclínica; cabe esperar una miocardiopatía crónica acumulada cuando la dosis total supera los 450 mg/m^2; esta toxicidad puede disminuirse añadiendo dexrazoxano o con infusiones más prolongadas; los efectos cardíacos agudos, incluidas las arritmias, se observan con menos frecuencia y son imprevisibles; las náuseas y los vómitos son frecuentes, pero llevaderos; la diarrea y la estomatitis son frecuentes, pero suelen ser leves; la alopecia, la erupción cutánea y la hiperpigmentación son frecuentes	Aprobada para diversos cánceres y utilizada en muchos más; el más utilizado para el carcinoma de mama, los sarcomas en adultos, los tumores sólidos pediátricos, la enfermedad de Hodgkin, los linfomas no hodgkinianos y el cáncer de ovario
Doxorubicina liposómica	Novedosa preparación liposómica de la antraciclina doxorubicina	La doxorubicina se metaboliza en el hígado; no se observan concentraciones plasmáticas significativas del metabolito principal, el doxorubicinol, con la preparación liposómica, probablemente debido a la lenta distribución de la doxorubicina libre al hígado; la semivida de los liposomas en el plasma es de 55 h	La mielosupresión es leve, pero limita la dosis; la eritrodisestesia palmoplantar es frecuente y ocasionalmente puede ser grave y limitar la dosis; la estomatitis y las náuseas son frecuentes, pero normalmente leves; la alopecia es infrecuente; pueden producirse con poca frecuencia reacciones agudas a la infusión, como dolor torácico, dolor de espalda, disnea y sibilancias	Cáncer de ovario metastásico recidivante y sarcoma de Kaposi relacionado con el sida; también se utiliza habitualmente en el cáncer de mama metastásico y el mieloma múltiple
Durvalumab	Anticuerpo monoclonal humano que inhibe la unión de PD-L1 a PD-1 y CD80, potenciando los efectos antitumorales de los linfocitos T	Puede ser necesario reducir la dosis o suspenderlo en presencia de nefritis o hepatitis relacionadas con el tratamiento	Hepatotoxicidad; nefrotoxicidad; erupción cutánea; endocrinopatías; colitis y diarrea; reacciones a la infusión; neumonitis	Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico tras progresión con terapia basada en platino; carcinoma de células pequeñas de pulmón en estadio extenso; CNCPP
Enasidenib	Inhibidor de la enzima isocitrato deshidrogenasa (IDH2) frente a las variantes mutantes R140Q, R172S y R172K de IDH2 para reducir los niveles de 2-hidroxiglutarato y restablecer la diferenciación mieloide	Metabolismo hepático mediante múltiples isoformas CYP y UGT; se excreta principalmente por las heces; reducir la dosis en caso de bilirrubina > 3 veces el LSN	Síndrome de diferenciación (advertencia en el prospecto): fiebre, disnea, derrames pleurales y pericárdicos, edema, disfunción multiorgánica (debe tratarse con corticoesteroides); desequilibrio electrolítico; hepatotoxicidad; náuseas, vómitos, diarrea; síndrome de lisis tumoral	Pacientes de LMA con mutaciones *IDH2* definidas por una prueba diagnóstica adecuada
Entrectinib	Inhibidor de la cinasa receptora de tropomiosina	Evite los inductores moderados y fuertes del CYP3A, reduzca la dosis con inhibidores moderados y fuertes del CYP3A	Insuficiencia cardíaca, efectos secundarios en el SNC, fracturas esqueléticas, hepatotoxicidad, hiperuricemia, prolongación del intervalo QT, trastornos de la visión	CNCPP metastásico *ROS1*-positivo
Enzalutamida	Inhibidor de la señalización del receptor de andrógenos	Tomar con o sin alimentos; sustrato 2C8; ninguna otra vía necesita ajustes	Astenia, dolor musculoesquelético, mareos, debilidad	Carcinoma de próstata metastásico resistente a la castración
Epirubicina	Antraciclina; efectos pleiótropos que incluyen la formación de radicales libres, la inhibición de la topoisomerasa II; alteración de la función mitocondrial	Metabolizado principalmente por el hígado; el fármaco original y los metabolitos se glucuronidan y se excretan en la bilis mucho más que por vía renal; reduzca las dosis en caso de disfunción hepática de leve a moderada; la disfunción hepática grave es una contraindicación; la semivida es de 30-35 h	La mielosupresión es universal y limita la dosis; se espera alopecia; este fármaco es un vesicante y deben tomarse precauciones para evitar la extravasación en los tejidos blandos alrededor de las venas; las náuseas y los vómitos son frecuentes, pero normalmente llevaderos; la estomatitis es frecuente; la astenia es frecuente; disfunción cardíaca detectable en dosis acumulativas algo más altas que la doxorubicina; la leucemia secundaria es poco frecuente	Tratamiento adyuvante tras el tratamiento quirúrgico óptimo del cáncer de mama localizado con afectación de los ganglios linfáticos axilares
Erdafitinib	Inhibidor de la cinasa FGFR	Evite inhibidores moderados de CYP2C9 o fuertes de CYP3A4, inductores moderados o fuertes de CYP2C9 o CYP3A4, sustratos de CYP3A4, sustratos de OCT2	Retinopatía serosa central, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, hiperfosfatemia, estomatitis, astenia, aumento de la concentración de creatinina, diarrea, xerostomía, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico con alteraciones genéticas en FGFR3 o FGFR2 que progresa a pesar de la quimioterapia
Eribulina, mesilato	Inhibidor de los microtúbulos	Reduzca la dosis en pacientes con insuficiencia hepática e insuficiencia renal moderada	Neutropenia, neuropatía periférica, vigile las prolongaciones del QT, náuseas, astenia	Pacientes con cáncer de mama metastásico que hayan recibido previamente al menos dos regímenes quimioterápicos para el tratamiento de la enfermedad metastásica; el tratamiento previo debe haber incluido una antraciclina y un taxano en el contexto adyuvante o metastásico
Erlotinib	Diana terapéutica	Inhibe el dominio tirosina cinasa del EGFR, lo que conduce a la inhibición de la autofosforilación del EGFR y de la señalización	Erupción acneiforme; diarrea; neumopatía intersticial	Tratamiento de segunda o tercera línea de CNCPP; cáncer de páncreas, en combinación con gemcitabina

TABLA 164-2 MEDICAMENTOS APROBADOS POR LA FDA EN EE. UU. UTILIZADOS HABITUALMENTE PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER* *(cont.)*

NOMBRE DEL FÁRMACO	CLASE DE FÁRMACO Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES†
Eritropoyetina, EPO, epoetina α	Factor de crecimiento hematopoyético; estimula los precursores eritrocíticos	Detectable en plasma durante 24 h tras la dosis; se distribuye a un volumen aproximado al volumen sanguíneo total; se degrada por proteólisis dentro del compartimento sanguíneo; la semivida es de 4-27 h; el inicio del efecto terapéutico tarda al menos 7 días; la excreción del péptido intacto es insignificante	La hipertensión es frecuente, pero suele ser leve y no limita la dosis; el dolor en el punto de inyección es frecuente, pero leve; el síndrome seudogripal y la diaforesis son infrecuentes; las náuseas y los vómitos son poco frecuentes; se han descrito convulsiones en pacientes sometidos a diálisis que reciben el fármaco; puede producirse una anemia ferropénica tras un tratamiento prolongado y la dosificación concomitante de hierro puede aumentar la eficacia de la eritropoyetina; los valores de hematocrito deben vigilarse estrechamente durante el tratamiento para prevenir la policitemia y la hiperviscosidad	La indicación oncológica es la anemia sintomática inducida por la quimioterapia; también se utiliza para la anemia de la insuficiencia renal crónica y la anemia asociada al VIH
Etopósido, VP-16, epipodofilotoxina; también disponible como fosfato de etopósido	Alcaloide vegetal; inhibidor de la topoisomerasa II; parcialmente dependiente del ciclo celular	El fosfato de etopósido se convierte rápidamente en etopósido tras una infusión i.v.; el propio etopósido está muy ligado a las proteínas, se metaboliza en el hígado y tiene una semivida de unas 10 h; el 50% del etopósido oral se absorbe a través del tubo digestivo, por lo que las dosis orales deben ser dobles que las parenterales; se excreta sin cambios en la orina y como metabolitos en la bilis	La mielosupresión, principalmente la leucopenia, es universal y limita la dosis; las náuseas y los vómitos son frecuentes con la administración p.o., pero raros cuando el fármaco se administra i.v.; la estomatitis y la diarrea son raras con dosis normales, pero frecuentes con dosis altas; la alopecia es leve o inexistente; la hepatotoxicidad y los efectos neurológicos (neuropatía periférica y cambios en el SNC) son poco frecuentes; puede producirse hipotensión con la administración rápida de etopósido, pero no suele aparecer cuando el fosfato de etopósido se infunde a lo largo de 5 min; se han publicado casos de LMA secundaria tras la administración de etopósido	Tumores de células germinales y CCPP; también se utiliza para linfomas, LMA, tumores cerebrales, CNCPP y como tratamiento de dosis alta en el contexto de trasplantes de cáncer de mama, cáncer de ovario y linfomas
Everolimús	Inhibidor de mTOR	Deterioro hepático: en pacientes con CM HR+ avanzado, TNEP avanzado, CCR avanzado o angiomiolipoma renal con ET con deterioro hepático, reduzca la dosis inicial. Inhibidores fuertes del CYP3A4: evite el uso concomitante. Inhibidores moderados de CYP3A4 y/o PgP: si es necesaria la combinación, tenga precaución y reduzca la dosis. Inductores fuertes del CYP3A4: evite el uso concomitante. Si no puede evitarse la combinación, aumente la dosis	Neumonitis no infecciosa: vigilar la aparición de síntomas clínicos o cambios radiológicos; se han dado casos mortales. Infecciones: mayor riesgo de infecciones, algunas mortales. Vigile los signos y síntomas y trátelos con prontitud. Ulceración oral: son frecuentes las úlceras bucales, la estomatitis y la mucositis oral. Se han observado casos de insuficiencia renal (incluida la insuficiencia renal aguda), algunos con desenlace mortal. Alteraciones de las pruebas de laboratorio: pueden producirse elevaciones de la creatinina sérica, la glucemia y los lípidos. También puede producirse una disminución de la hemoglobina, los neutrófilos y las plaquetas. Controle la función renal, la glucosa en sangre, los lípidos y los parámetros hematológicos antes del tratamiento y periódicamente después. Evite las vacunas vivas y el contacto estrecho con personas que hayan recibido vacunas vivas. CM HR+ avanzado, TNEP avanzado, CCR avanzado: las reacciones adversas más comunes incluyen estomatitis, infecciones, erupción cutánea, fatiga, diarrea, edema, dolor abdominal, náuseas, fiebre, astenia, tos, cefalea e inapetencia. Angiomiolipoma renal con ET: la reacción adversa más frecuente es la estomatitis. AGSE con ET: las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥ 30%) son la estomatitis y la infección de las vías respiratorias	Mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos y HER2-negativo (CM HR+ avanzado) en combinación con exemestano tras el fracaso del tratamiento con letrozol o anastrozol. Adultos con tumores neuroendocrinos progresivos de origen pancreático (TNEP) no resecables, localmente avanzados o metastásicos. Adultos con CCR avanzado tras el fracaso del tratamiento con sunitinib o sorafenib. Adultos con angiomiolipoma renal y ET que no requieran cirugía inmediata. Pacientes pediátricos y adultos con ET que presenten un AGSE que requiera intervención terapéutica, pero que no pueda resecarse de forma curativa
Exemestano	Agente hormonal, inhibidor de la aromatasa esteroidea	El 40% del exemestano oral se absorbe en el tubo digestivo y aumenta con una comida grasa; está altamente ligado a las proteínas en el plasma; el exemestano se metaboliza en el hígado por el citocromo P-450 3A4 y las aldocetorreductasas	Aunque generalmente se tolera bien, se espera que el exemestano cause o reagudice los sofocos o el enrojecimiento intermitente en algunas mujeres; la astenia y las náuseas leves son frecuentes; los vómitos, la cefalea y la disnea son infrecuentes; es teratógeno y no debe utilizarse en mujeres premenopáusicas	Cáncer de mama metastásico sensible a los estrógenos en mujeres posmenopáusicas cuya enfermedad ha progresado mientras recibían tratamiento hormonal previo
Filgrastim, G-CSF	Factor de crecimiento hematopoyético, relativamente específico para el linaje de los granulocitos	Tras una inyección s.c. en bolo, las concentraciones plasmáticas máximas de filgrastim se producen en 2-6 h, mientras que la semivida de eliminación es generalmente de 7 h o menos; el metabolismo se produce por proteólisis en el compartimento sanguíneo; la molécula intacta está en gran medida ausente de la bilis o la orina	El dolor óseo leve es frecuente; la febrícula, las mialgias, las artralgias y la hipotensión transitoria son infrecuentes, al igual que la hiperuricemia y las elevaciones de la deshidrogenasa láctica y la fosfatasa alcalina; se han notificado casos de leucocitosis que han provocado hipoxia o síndrome de fuga capilar; la anafilaxia o reacción alérgica es poco frecuente	Aprobado para minimizar la granulocitopenia tras la quimioterapia mielosupresora; también se utiliza para acelerar la recuperación de granulocitos en el contexto de la fiebre neutropénica tras la quimioterapia, para los síndromes mielodisplásicos, para la agranulocitosis congénita, para la neutropenia cíclica y para la movilización de células madre de sangre periférica de pacientes o donantes para trasplante

Fludarabina, FAMP	Antimetabolito análogo del nucleótido de purina; solo parcialmente dependiente del ciclo celular	La fludarabina solo está disponible por vía parenteral; tras la administración i.v., el fármaco se metaboliza en 2-fluoroara-A y se distribuye ampliamente en los tejidos; tiene una semivida de eliminación de 9-10 h; el fármaco y el metabolito se excretan principalmente por los riñones	La neurotoxicidad, incluida la ceguera cortical, la confusión, la somnolencia, el coma y las lesiones desmielinizantes, limita la dosis, pero las dosis más bajas que se utilizan convencionalmente rara vez producen estos efectos adversos; con estas dosis, la mielosupresión leve es la toxicidad más común, y la linfopenia acumulativa es la más importante desde el punto de vista clínico; las náuseas, los vómitos y otras toxicidades digestivas son poco frecuentes; la alopecia y la erupción cutánea también son raras	Aprobado para el tratamiento de la LLC; también se utiliza para los linfomas de bajo grado y para la LMA
5-fluorouracilo, 5-FU	Antimetabolito de pirimidina; inhibidor de la timidilato sintasa; parcialmente dependiente del ciclo celular	El 80% del fármaco i.v. se metaboliza a dihidro-5-FU inactivo por la dihidropirimidina deshidrogenasa en el hígado; el resto del fármaco se activa a monofosfato de fluorodesoxiuridina en las células diana; la semivida de eliminación es de 20 min; la excreción es por vía renal	Las toxicidades digestivas, principalmente la mucositis en las inyecciones en bolo y la diarrea en las infusiones prolongadas, limitan la dosis; en raras ocasiones, los pacientes con deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa presentan una toxicidad digestiva excesiva; la mielosupresión suele ser menor con los programas de infusión continua; las náuseas y los vómitos son infrecuentes y leves; la dermatitis y otras toxicidades cutáneas, incluido el síndrome mano-pie, son frecuentes; la ataxia cerebelosa y la isquemia miocárdica son poco frecuentes	Aprobado para los carcinomas de colon, recto, gástrico, páncreas y mama, y utilizado para una amplia gama de otras neoplasias en regímenes combinados; se utiliza para la infusión arterial intrahepática para las metástasis hepáticas de tumores GI; también se utiliza por vía tópica para diversas neoplasias y trastornos cutáneos
Flutamida	Antiandrógenos no esteroideos	Buena biodisponibilidad oral, con concentraciones plasmáticas máximas tras una dosis oral a las 1-2 h; se metaboliza en formas activas e inactivas en el hígado; la semivida es de 8-10 h	Se suele tolerar bien; son frecuentes la ginecomastia, la galactorrea y la impotencia; son poco frecuentes las náuseas, los vómitos, la diarrea, la mielosupresión leve, las mialgias y la elevación de las pruebas de la función hepática	Carcinoma de próstata
Fulvestrant	Antagonista del receptor de estrógenos; se une al RE, provocando su degradación y la pérdida del RE de la célula	Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 7 días, la semivida es de 40 días; metabolizado por los sistemas microsómicos hepáticos P-450 3A4	Síntomas inespecíficos, incluyendo sofocos; edema periférico; náuseas, vómitos	Cáncer de mama metastásico ER+ en mujeres posmenopáusicas
Gemcitabina	Antimetabolito; la gemcitabina es un análogo de nucleósido que presenta una citotoxicidad dependiente del ciclo celular y específica de la fase S, probablemente debido a la inhibición de la síntesis del ADN	Tras la infusión intravenosa, el fármaco se distribuye rápidamente y tiene una semivida inferior a 2 h; se metaboliza en todo el organismo a formas inactivas; el fármaco original y el metabolito se excretan principalmente por los riñones	La mielosupresión, incluida la anemia, es leve, pero limita la dosis; las náuseas y los vómitos son leves, pero frecuentes; a veces se observan diarrea y edema; la elevación de las transaminasas es frecuente, al igual que la fiebre durante la administración del fármaco; la hematuria y la proteinuria son infrecuentes; la disnea aguda y la erupción cutánea son infrecuentes; las parestesias y la depresión del SNC son poco frecuentes	Adenocarcinoma pancreático avanzado, CNCPP y cáncer de mama metastásico; también se utiliza ampliamente en el cáncer de vejiga
Hidroxiurea, hidroxicarbamida	Antimetabolito; inhibidor de la ribonucleótido reductasa, que convierte los nucleótidos en las formas desoxirribosas para la síntesis del ADN; dependiente del ciclo celular	El fármaco se absorbe bien; las concentraciones del fármaco alcanzan su máximo en la sangre 2 h después de la administración de la dosis; la semivida es de 2-5 h; metabolismo a formas inactivas en el hígado; se elimina por vía renal	La mielosupresión es frecuente y limita la dosis; otras toxicidades incluyen erupción cutánea, cefalea, fiebre e hiperuricemia; las náuseas y los vómitos son infrecuentes; la hepatotoxicidad y la neurotoxicidad grave son poco frecuentes	Aprobado por la FDA para la LMC; se utiliza habitualmente para otros trastornos mieloproliferativos; también se utiliza ocasionalmente para el melanoma metastásico, el carcinoma de ovario refractario y el carcinoma epidermoide del cuello uterino, y de cabeza y cuello
Ibrutinib	Inhibidor irreversible de la tirosina cinasa de Bruton que altera la señalización del receptor de linfocitos B	Metabolismo hepático por CYP3A y CYP2D6; reducción de la dosis en caso de disfunción hepática	Mielosupresión; cardiovascular; astenia; erupción cutánea; hiperuricemia; diarrea, náuseas; xeroftalmía; dolor musculoesquelético	LLC y linfoma de linfocitos pequeños; linfoma de células del manto; linfoma de la zona marginal; macroglobulinemia de Waldenström; EICH crónica
Idelalisib	Inhibidor de la fosfatidilinositol 3 cinasa δ; provoca la apoptosis de los linfocitos B malignos	Metabolizado en el hígado por la aldehído oxidasa y el CYP3A	Hepatotoxicidad; reacciones alérgicas; mielosupresión; diarrea; reacciones cutáneas; infección; neumonitis	Tratamiento de segunda línea de LLC en combinación con rituximab; LNH folicular de linfocitos B; linfoma de linfocitos pequeños
Ifosfamida	Agente alquilante clásico; no depende del ciclo celular	Tras una dosis intravenosa, la ifosfamida es activada por las enzimas microsómicas hepáticas; a continuación, se convierte en metabolitos inactivos en el hígado; la forma activa del fármaco es la misma que la de la ciclofosfamida; la semivida de eliminación del fármaco es de 7-15 h; los metabolitos y parte del fármaco inalterado se excretan por la orina	La mielosupresión, la cistitis hemorrágica y la toxicidad para el SNC son bastante frecuentes y pueden limitar la dosis; la cistitis hemorrágica puede prevenirse en gran medida mediante la administración conjunta del agente uroprotector mesna y las náuseas y los vómitos se minimizan con los regímenes antieméticos modernos; la toxicidad para el SNC, que incluye obnubilación, estupor, coma, mioclonías y convulsiones, suele ser leve y completamente reversible; empeora con la función renal deteriorada; también se observa disfunción renal, normalmente reversible, con la ifosfamida; la hepatotoxicidad, la diarrea y la erupción cutánea son poco frecuentes	Aprobado para el tratamiento de tumores recidivantes de células germinales; se utiliza para muchos otros tipos de tumores, como sarcomas en adultos, linfoma, enfermedad de Hodgkin, cáncer de mama y cáncer de ovario

TABLA 164-2 MEDICAMENTOS APROBADOS POR LA FDA EN EE. UU. UTILIZADOS HABITUALMENTE PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER* *(cont.)*

NOMBRE DEL FÁRMACO	CLASE DE FÁRMACO Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES†
Imatinib	Inhibidor de la tirosina cinasa Bcr-Abl; también inhibe el PDGF, c-Kit y el factor de células madre (SCF)	Rápida absorción oral; metabolizado en el hígado por CYP3A4; ABC aumentado por disfunción hepática grave; reducción de la dosis por disfunción renal	Edema, ascitis, dolor torácico; astenia; erupción cutánea; aumento de la LDH; náuseas, diarrea; calambres musculares; aumento de la creatinina sérica y de las pruebas de función hepática	LMC; LLA cromosoma Filadelfia-positiva; tumores del estroma gastrointestinal; síndrome mielodisplásico asociado a reordenamientos del gen del receptor PDGF
Infigratinib	Inhibidor de la tirosina cinasa receptora que bloquea los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos FGFR1, FGFR2, FGFR3; bloquea la señalización del FGFR a partir de mutaciones del receptor activador y fusiones de genes	Metabolizado por CYP3A4; se excreta en las heces. Las concentraciones en estado estacionario aumentaron entre un 50 y un 100% en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada, por lo que debe reducirse la dosis. Evite la coadministración de inhibidores de la bomba de protones	Hiperfosfatemia que requiere vigilancia y ajuste de la dosis	Colangiocarcinoma no resecable o localmente avanzado/metastásico con fusión u otro reordenamiento en *FGFR2*
Ipilimumab	Anticuerpo humano bloqueante de CTLA-4	No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacción de medicamentos; no se encontraron diferencias clínicamente importantes en el aclaramiento de ipilimumab entre pacientes con insuficiencia renal y pacientes con función renal normal; no se encontraron diferencias clínicamente importantes en la eliminación de ipilimumab entre pacientes con insuficiencia hepática leve y función hepática normal	Reacciones adversas inmunomediadas; astenia, diarrea, prurito, erupción cutánea y colitis	Melanoma no resecable o metastásico; CNCPP; mesotelioma; carcinoma de células renales; carcinoma hepatocelular; cáncer colorrectal (MSI alta)
Irinotecán, CPT-11	Camptotecina semisintética, que funciona como inhibidor de la topoisomerasa I; parcialmente dependiente del ciclo celular	Se convierte parcialmente de la forma lactona activa a la forma carboxilato inactiva; el metabolito activo del irinotecán, el SN-38, también existe en forma lactona y carboxilato inactivo en equilibrio en el plasma; el SN-38 se inactiva por glucuronidación en el hígado; el SN-38 es responsable de la mayor parte de la actividad antitumoral atribuida al fármaco original; la semivida del irinotecán es de 8 h, mientras que la del SN-38 es de 12 h	La mielosupresión, principalmente la neutropenia, es frecuente y limita la dosis; la diarrea también es frecuente y puede limitar la dosis; la diarrea puede producirse como parte de un síndrome colinérgico, junto con calambres, náuseas y vómitos, durante o inmediatamente después de la administración del fármaco o durante varios días después de la administración del fármaco; los agentes anticolinérgicos y antidiarreicos reducirán parcialmente la diarrea inmediata y otros síntomas gastrointestinales, pero son menos eficaces en el tratamiento de la diarrea retardada; son frecuentes el rubor, la erupción cutánea y la alopecia; las hepatotoxicidades, nefrotoxicidades, neurotoxicidades o neumotoxicidades significativas son poco frecuentes	El irinotecán está aprobado por la FDA para el cáncer de colon metastásico refractario o recidivante y ahora se ha utilizado en otras neoplasias malignas, como el cáncer de pulmón, el cáncer de ovario y el linfoma
Ixabepilona	Inhibidor de los microtúbulos	En combinación con capecitabina, no debe administrarse a pacientes con AST o ALT > 2,5 veces el LSN o bilirrubina > 1 vez el LSN; se recomienda reducir la dosis cuando se administre ixabepilona como monoterapia a pacientes con insuficiencia hepática; no se ha realizado ningún estudio formal en la insuficiencia renal; los inhibidores de CYP3A4 pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ixabepilona; la dosis de ixabepilona debe reducirse con inhibidores potentes de CYP3A4; los inductores de CYP3A4 pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de ixabepilona; deben considerarse agentes terapéuticos alternativos con bajo potencial de inducción enzimática	Neuropatía periférica: vigilar los síntomas de neuropatía, principalmente sensitiva; la neuropatía es acumulativa, generalmente reversible, y debe tratarse mediante ajustes de dosis y retrasos; mielosupresión: principalmente neutropenia; vigilar con recuentos de células sanguíneas en sangre periférica y ajuste de la dosis según proceda; reacción de hipersensibilidad: debe premedicar a todos los pacientes con un antagonista H_1 y un antagonista H_2 antes del tratamiento; fatiga/astenia, mialgias/artralgias, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis/mucositis, diarrea y dolor musculoesquelético	La combinación con capecitabina está indicada para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado en pacientes tras el fracaso de una antraciclina y un taxano; como monoterapia, está indicada para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado en pacientes tras el fracaso de una antraciclina, un taxano y capecitabina
Ixazomib	Inhibe el proteosoma 20 S	Absorción disminuida por comidas ricas en grasas; metabolismo hepático; reducir dosis para CrCl < 30 ml/min y para bilirrubina total > 1,5 LSN	Mielosupresión; erupción cutánea; neuropatía periférica	Mieloma múltiple en combinación con lenalidomida y dexametasona como tratamiento de segunda línea
Lapatinib	EGFR e inhibidor de la tirosina cinasa HER2	Amplio metabolismo repartido en varias enzimas	Hepatotoxicidad; disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo; diarrea; cierta prolongación del intervalo QT	Cáncer de mama HER2+, con capecitabina; fracaso del tratamiento con antraciclina, taxano, trastuzumab

Larotrectinib	Inhibidor de la tirosina cinasa del receptor neurotrófico	Evite los inhibidores fuertes del CYP3A4, los inductores fuertes del CYP3A4 y los sustratos sensibles del CYP3A4	Neurotoxicidad, hepatotoxicidad, náuseas, vómitos, mareos, tos, estreñimiento, diarrea	Tumores sólidos metastásicos o irresecables con una fusión del gen de la tirosina cinasa receptora neurotrófica
Lenalidomida	Agente antiangiógeno, inmunomodulador	Mecanismo de acción no totalmente caracterizado; un agente inmunomodulador que inhibe la angiogenia en algunas células; inhibe la secreción de la médula ósea de IL-6, VEGF y TNF-α	Mielosupresión; diarrea, erupción cutánea, astenia; mayor riesgo de TVP y EP	Anemia dependiente de la transfusión debida a mielodisplasia de riesgo bajo o intermedio con deleción 5q; mieloma múltiple
Lenvatinib	Inhibidor de la tirosina cinasa multidiana *(VEGFR, FGFR, PDGFR, KIT, RET)*	Metabolizado en el hígado por el CYP3A y la aldehído oxidasa; reducción de la dosis en caso de insuficiencia hepática	Hipertensión; altera la supresión tiroidea con elevación de la TSH e hipotiroidismo; toxicidad digestiva y aparición de fístulas intestinales; hepatotoxicidad; toxicidad cutánea; hipocalcemia; nefrotoxicidad	Carcinoma de células renales en combinación con everolimús; carcinoma de tiroides diferenciado refractario al yodo radiactivo
Letrozol	Inhibidor no esteroideo de la aromatasa	El letrozol tiene una biodisponibilidad próxima al 100%, se metaboliza en el hígado, se glucuronida y se excreta por los riñones; su semivida es de 2 días; con una administración diaria, las concentraciones plasmáticas en equilibrio se alcanzan en 2-6 semanas	En general, este fármaco se tolera bien; los dolores musculares y las náuseas son poco frecuentes; los sofocos y la astenia son poco frecuentes; el cambio de peso, la urticaria y la dispepsia son poco frecuentes	Cáncer de mama metastásico sensible a estrógenos en pacientes posmenopáusicas
Leucovorina calcio, factor *citrovorum*, ácido folínico, FA, LV	Derivado del tetrahidrofolato y cofactor enzimático para la timidilato sintasa y otros pasos de la síntesis de purinas y pirimidinas; evita el paso de la dihidrofolato reductasa, que es inhibida por el metotrexato y, por tanto, puede utilizarse para «rescatar» a las células normales de la toxicidad del metotrexato tras la administración de dosis altas; además, la leucovorina potencia la toxicidad de las fluoropirimidinas, como el fluorouracilo, al reforzar la unión del fármaco	La leucovorina tiene una biodisponibilidad excelente por vía oral o parenteral; se oxida en reacciones cofactoriales en todo el organismo y también se metaboliza parcialmente; tiene una semivida de eliminación de 2-4 h; se excreta en la orina	En general, la leucovorina se tolera muy bien; ocasionalmente provoca malestar gástrico o náuseas, erupción cutánea, diarrea y cefalea; se han descrito reacciones alérgicas	Se utiliza para el rescate del tratamiento con dosis altas de metotrexato en distintas neoplasias y como potenciador del tratamiento con fluoropirimidinas en neoplasias malignas digestivas, en particular el cáncer colorrectal
Leuprolida, acetato; leuprorelina, acetato	Agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas, que sirve para cerrar paradójicamente la liberación hipofisaria de gonadotropinas con una exposición crónica; esto provoca una disminución drástica de los estrógenos y andrógenos gonadales y la inhibición del crecimiento de las neoplasias dependientes de hormonas	Tras una inyección s.c., alrededor del 90% del fármaco se absorbe finalmente; la forma de depósito del fármaco se absorbe lentamente durante días, mientras que la solución inyectable se absorbe en varias horas; la semivida de eliminación del fármaco una vez en el suero es de 3 h; el metabolismo y la excreción no están bien definidos, pero carecen de importancia clínica	Suele tolerarse bien, pero los efectos adversos pueden afectar a muchos sistemas, como el endocrino (sofocos, impotencia, ginecomastia, sensibilidad mamaria, disminución de la libido, amenorrea, vaginitis atrófica, aumento del colesterol); el digestivo (náuseas, estreñimiento, anorexia, diarrea); hepáticos (elevación de las transaminasas); dermatológicos (erupción cutánea, cambios en la composición del vello corporal, prurito), y neuropsiquiátricos (insomnio, depresión, labilidad emocional, obnubilación, pérdida de memoria); la cardiotoxicidad significativa es poco frecuente	Aprobado para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado dependiente de la hormona; también se utiliza para el cáncer de mama y la endometriosis
Lurbinectedina	Fármaco alquilante	Evite los inhibidores fuertes o moderados del CYP3A y los inductores fuertes o moderados del CYP3A	Mielosupresión, hepatotoxicidad, aumento de la concentración de creatinina, hiperglucemia, náuseas, dolor musculoesquelético, estreñimiento, disnea, disminución de la concentración de sodio	CCPP metastásico que progresa a pesar de la quimioterapia basada en platino
Metotrexato, MTX, ametopterina	Antimetabolito del antifolato; interfiere en la síntesis de nucleótidos al inhibir la dihidrofolato reductasa; dependiente del ciclo celular	Buena biodisponibilidad oral en dosis bajas; tras la dosificación oral o intravenosa se distribuye por todo el compartimento acuoso corporal; se acumulará en los compartimentos fluidos del «tercer espacio» y mostrará una toxicidad prolongada, por lo que debe utilizarse con precaución, si se usa, en pacientes con un derrame pleural o ascitis importantes; se metaboliza mínimamente en el hígado; la semivida es de 3 h; incluso las concentraciones bajas del fármaco después de que se haya eliminado la mayor parte del mismo pueden contribuir a una toxicidad importante; por lo tanto, la dosificación basada en la función renal es crítica; la excreción de este fármaco es principalmente renal	La mielosupresión es esperable y suele limitar la dosis; la estomatitis y la diarrea son frecuentes; las náuseas y los vómitos son infrecuentes; la nefrotoxicidad es infrecuente y suele ser reversible, pero puede ser grave; pueden producirse muchos tipos de reacciones cutáneas, pero son infrecuentes; la fibrosis pulmonar y la fibrosis hepática son poco frecuentes; la encefalopatía es infrecuente con el tratamiento de dosis moderadas a bajas, pero es más frecuente con dosis altas, administración intratecal o radiación concomitante del SNC; puede ser grave y permanente	Aprobado para un amplio espectro de enfermedades malignas y no malignas; se utiliza con mayor frecuencia para leucemias agudas, linfomas, cáncer de mama, cáncer de vejiga, carcinomas epidermoides y sarcomas

TABLA 164-2 MEDICAMENTOS APROBADOS POR LA FDA EN EE. UU. UTILIZADOS HABITUALMENTE PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER* *(cont.)*

NOMBRE DEL FÁRMACO	CLASE DE FÁRMACO Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES†
Midostaurina	Inhibidor de la tirosina cinasa dirigido a *FLT3, FLT3 ITD, KIT, PDGFR, VEGFR2* y la familia *PKC*	Metabolizado por CYP3A4 en el hígado	Cardiovascular (edema y prolongación del QTc); cefalea y astenia; anomalías electrolíticas e hiperglucemia; náuseas y vómitos; mielosupresión; pruebas de función hepática anómalas; infección	LMA con mutación *FLT3* en combinación con citarabina y daunorubicina; leucemia de mastocitos; mastocitosis sistémica
Neratinib	Inhibidor irreversible de las cinasas EGFR y HER2	Metabolismo hepático por CYP3A4; reducción de la dosis en caso de disfunción hepática grave	Diarrea grave con deshidratación; hepatotoxicidad que requiere un control cuidadoso de la función hepática	Tratamiento adyuvante del cáncer de mama HER2-positivo tras el tratamiento adyuvante asociado al trastuzumab
Nilotinib	Inhibidor de la cinasa incluyendo Bcr-Abl	Puede ser necesario ajustar la dosis en caso de toxicidades hematológicas y no hematológicas e interacciones farmacológicas; se recomienda una dosis inicial más baja en pacientes con deterioro (al inicio); no consuma alimentos durante al menos 2 h antes de tomar la dosis y durante al menos 1 h después	Prolonga el intervalo QT; erupción cutánea, prurito, cefalea, náuseas, astenia, mialgia, nasofaringitis, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, vómitos, artralgia, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, dolor de espalda, tos y astenia; las reacciones hematológicas adversas al fármaco incluyen mielosupresión: trombocitopenia, neutropenia y anemia	Pacientes adultos recién diagnosticados de leucemia mieloide crónica cromosoma Filadelfia-positiva (LMC Ph+) en fase crónica; también, el tratamiento de la LMC Ph+ en fase crónica y acelerada en pacientes adultos resistentes o intolerantes al tratamiento previo que incluía imatinib
Niraparib	Inhibidor de la enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa	Metabolizado por carboxilesterasas y luego glucuronidado	Hipertensión; erupciones cutáneas; astenia; náuseas y estreñimiento; mielosupresión; debilidad y dolor de espalda; disfunción hepática	Cánceres de ovario y peritoneales primarios en respuesta completa o parcial tras quimioterapia con platino
Nivolumab	Anticuerpo monoclonal anti-PD-1 humano; libera la inhibición de la vía PD-1 para mejorar la respuesta inmunitaria	Semivida prolongada (> 20 días)	Endocrinopatías; colitis; encefalitis; neumonitis; hipofisitis; erupción cutánea; si es grave, puede requerir corticoesteroides sistémicos; reacciones a la infusión	Cáncer colorrectal con MSI alta o deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento (dMMR) que sea metastásico y haya progresado tras fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán; carcinoma epidermoide de cabeza y cuello recidivante o que haya progresado con quimioterapia que contenga platino; linfoma de Hodgkin; melanoma metastásico; CNCPP; carcinoma renal avanzado; carcinoma urotelial avanzado; cáncer de esófago o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica; carcinoma hepatocelular; mesotelioma; carcinoma epidermoide de cabeza y cuello
Obinutuzumab	Anticuerpo monoclonal anti-CD20; al unirse al CD20 en los linfocitos B, inicia la CCDA	No es necesario ajustar la dosis en caso de disfunción renal o hepática	Hipofosfatemia; hipocalcemia; hiperpotasemia; supresión del hemograma; alteración de la función hepática y renal; infección; tos	LLC no tratada previamente en combinación con clorambucilo; linfoma folicular en combinación con bendamustina en pacientes refractarios a regímenes que contienen rituximab
Octreótido, octreótido de acción prolongada, L-cisteinamida	Péptido sintético análogo de la somatostatina; inhibe otras acciones de los péptidos digestivos, como la serotonina, la insulina, el glucagón y la gastrina	No es biodisponible por vía oral, pero se absorbe rápidamente tras la administración s.c.; se metaboliza por hidrólisis en todo el organismo; no hay metabolitos activos; la semivida de eliminación es de aproximadamente 1,5 h; el fármaco intacto se elimina por vía renal	Los efectos adversos digestivos limitan la dosis e incluyen dolor abdominal, vómitos, heces blandas, malabsorción ocasional de grasas, hinchazón y colelitiasis; también pueden producirse pruebas de función hepática elevadas, pero la hepatitis franca es poco frecuente; a veces se observan reacciones cutáneas, como dolor en el lugar de la inyección o rubor, erupción o adelgazamiento de la piel; pueden ser molestos los síntomas inespecíficos, como rinorrea, xerostomía, sudoración, molestias en la garganta y vértigo; puede producirse hiperglucemia o hipoglucemia; son infrecuentes los efectos secundarios cardíacos, como angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva e hipotensión o hipertensión; son infrecuentes la ansiedad, la depresión, la astenia y la anorexia y las convulsiones	Aprobado para tumores carcinoides causantes del síndrome carcinoide y para tumores secretores de péptidos vasoactivos; también se utiliza para la diarrea refractaria, relacionada con el cáncer o con el tratamiento, en pacientes con cáncer
Olaparib	Inhibidor de la enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa; produce letalidad sintética en células tumorales deficientes en BRCA1/2	Metabolismo hepático por el CYP3A4; $C_{máx}$ aumentada en pacientes con disfunción hepática leve; evitar el uso concomitante de inhibidores del CYP3A	Edema periférico; astenia y cefalea; erupción cutánea; náuseas y dolor abdominal; anemia y linfopenia; mialgias; aumento de la creatinina sérica	Cáncer de ovario con mutación *BRCA* tratado previamente con tres o más líneas de tratamiento; tratamiento de mantenimiento para el cáncer de ovario en remisión completa o parcial tras un tratamiento basado en platino

Osimertinib	Inhibidor irreversible de la tirosina cinasa EGFR; se une a las formas mutantes del EGFR (*T970M, L858R,* deleciones del exón 19); menos activo contra el EGFR de tipo natural	Metabolizado por el CYP3A y excretado en las heces; evite el uso concomitante de inductores fuertes del CYP3A4	Supresión de la médula ósea; cardiotoxicidad, disminución de la FEVI y prolongación del QTc; erupción cutánea; alteración de la fertilidad; diarrea; queratitis; neumonitis	CNCPP metastásico con mutación *T790M*
Oxaliplatino	Compuesto de platino; el ADN se interrumpe por los entrecruzamientos entre y dentro de las cadenas y los dos puentes poderosos de platino que se forman en la molécula, lo cual induce una apoptosis más allá del daño variable del ADN de las células malignas	Tras la administración i.v. se produce una rápida distribución en los tejidos, así como una rápida conversión espontánea mediante hidrólisis en fármaco activo y metabolitos; la semivida terminal es larga (> 300 h), pero representa concentraciones plasmáticas mínimas del fármaco hidrolizado; la eliminación de los metabolitos del platino se produce por vía renal	La neurotoxicidad, en forma de una neuropatía transitoria con cada dosis y una polineuropatía sensitiva típica persistente y acumulativa, es muy común y limita la dosis; la mielosupresión es esperable, pero leve, y solo a veces limita la dosis; la astenia y las náuseas son comunes, pero leves; la diarrea, la estomatitis, el edema, la tos, las reacciones de hipersensibilidad y las lesiones por extravasación son poco frecuentes	Aprobado para el cáncer colorrectal metastásico en combinación con 5-FU/leucovorina
Paclitaxel	Taxano natural; inhibe la despolimerización de la tubulina en el aparato del huso, induciendo así la apoptosis de las células en división	Tras la administración i.v., el fármaco presenta un gran volumen de distribución y sufre metabolismo en el hígado; la semivida de eliminación es de 15-50 h; la excreción del fármaco y los metabolitos es predominantemente por vía biliar	El paclitaxel es un irritante o vesicante leve cuando se extravasa al tejido subcutáneo; es de esperar una mielosupresión, predominantemente neutropenia, que limita la dosis; las infusiones más cortas de la misma dosis producen menos neutropenia; la mucositis también es muy frecuente, sobre todo con las infusiones más largas; la neuropatía periférica es frecuente, normalmente leve, y aumenta con la dosis acumulada; la neuromiopatía aguda también es frecuente y se produce durante varios días después de cada dosis; este síndrome puede requerir analgésicos opiáceos para controlar el dolor; los efectos adversos cardiovasculares, como hipertensión, hipotensión, extrasístoles y bradiarritmias, son frecuentes, pero rara vez requieren intervención; las reacciones de hipersensibilidad al paclitaxel, que incluyen urticaria, sibilancias, dolor torácico, disnea e hipotensión, son frecuentes, pero su frecuencia y gravedad disminuyen mediante la premedicación con corticoesteroides y antihistamínicos histamina 1 e histamina 2 (el régimen recomendado es dexametasona, 20 mg p.o. 12 y 6 h antes del paclitaxel, difenhidramina, 50 mg, y cimetidina)	Aprobado para el tratamiento de rescate en el cáncer de ovario y para el cáncer de mama tanto en el ámbito metastásico como adyuvante; también se utiliza en pacientes con cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, y cáncer de vejiga
Paclitaxel, unido a proteínas	Taxano; una forma de paclitaxel unida a la albúmina con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 130 nm	Sin cambios en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada	Neutropenia, trombocitopenia, anemia, reacciones de hipersensibilidad, hipotensión, acontecimientos cardiovasculares, disnea, tos, neuropatía sensitiva, artralgias/mialgias, náuseas/vómitos, astenia	Cáncer de mama metastásico tras fracaso de la quimioterapia combinada o recaída con 6 meses de quimioterapia adyuvante; también aprobado para el CNCPP
Palbociclib	Pequeña molécula inhibidora reversible de las cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 que afecta a la progresión del ciclo celular a través de la fase G1/S	Metabolizado en el hígado por CY3A y sulfotransferasa; evite el uso simultáneo de inhibidores fuertes de CYP3A	Astenia; alopecia y erupción cutánea; náuseas, estomatitis, diarrea, infección; supresión del hemograma, infección	Cáncer de mama avanzado ER-positivo, HER2-negativo en combinación con un inhibidor de la aromatasa como tratamiento inicial para mujeres posmenopáusicas
Pamidronato, APD, bisfosfonato de aminohidroxi-propilideno	Bisfosfonato orgánico; inhibidor de la reabsorción ósea por los osteoclastos	Tras la administración i.v., el fármaco se concentra en el hueso, el bazo y el hígado; su metabolismo no está bien caracterizado; tiene una semivida terminal de unas 27 h; el 50% del fármaco parental se elimina en la orina	El pamidronato suele tolerarse bastante bien; se han notificado con poca frecuencia hipotensión, síncope, taquicardia e incluso fibrilación auricular durante la infusión; la hipocalcemia, la hipofosfatemia, la hipopotasemia y la hipomagnesemia se producen con frecuencia, pero solo en raras ocasiones requieren intervención; las náuseas, los vómitos y la somnolencia son poco frecuentes	Aprobado para la hipercalcemia inducida por tumores malignos; puede aliviar el dolor e incluso reducir el tamaño del tumor de las metástasis óseas en el mieloma múltiple, el cáncer de mama y el cáncer de próstata
Panitumumab	Anticuerpo monoclonal recombinante IgG2 κ totalmente humanizado que se une específicamente al EGFR, inhibiendo de forma competitiva la unión del ligando al receptor	Las concentraciones en equilibrio se alcanzan con la tercera infusión; la semivida de eliminación es de unos 7,5 días	Erupción cutánea, que puede ser grave; diarrea; reacciones a la infusión; hipomagnesemia; fibrosis pulmonar	Cáncer colorrectal metastásico previamente tratado con EGFR
Panobinostat	Inhibidor de la histona desacetilasa, afecta a la remodelación de la cromatina	Metabolismo hepático en parte a través de CYP3A; reducir la dosis en caso de disfunción hepática	Anomalías del ECG; astenia; anomalías electrolíticas; diarrea; supresión del hemograma; infección; hiperbilirrubinemia	Mieloma múltiple en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes que han recibido dos regímenes previos

TABLA 164-2 MEDICAMENTOS APROBADOS POR LA FDA EN EE. UU. UTILIZADOS HABITUALMENTE PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER* *(cont.)*

NOMBRE DEL FÁRMACO	CLASE DE FÁRMACO Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES†
Pazopanib	Inhibe un gran número de tirosina cinasas	Tomar sin alimentos; reducir la dosis en caso de insuficiencia hepática de leve a moderada; evitar la insuficiencia hepática grave; interactúa con muchas enzimas metabolizadoras	Diarrea, hipertensión, náuseas, anorexia, vómitos, despigmentación del color del pelo	Carcinoma de células renales; también aprobado para el sarcoma de tejidos blandos
Pembrolizumab	Anticuerpo monoclonal humano contra la actividad de la muerte celular programada 1 (PD-1) que inhibe la regulación inmunitaria negativa para potenciar los efectos antitumorales	Semivida larga (22 días)	Edema periférico; erupción cutánea; astenia; endocrinopatías; anomalías electrolíticas; hiperglucemia; náuseas, diarrea, colitis; pruebas de función hepática anómalas	Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello; linfoma de Hodgkin, melanoma, tumores sólidos inestables por MSI alta o deficiencia en la reparación de errores del emparejamiento y cánceres colorrectales que no tengan opciones de tratamiento alternativas; CNCPP metastásico de primera línea en pacientes con expresión elevada (50%) de PD-L1 que sean EGFR o ALK-negativos y tratamiento de primera línea para el CNCPP metastásico no escamoso en combinación con pemetrexed y carboplatino; carcinoma urotelial que haya progresado con un tratamiento que contenga platino; cáncer de mama triple negativo; cáncer de cuello uterino; carcinoma epidermoide cutáneo; cáncer de endometrio con MSI alta; adenocarcinoma esofágico, gástrico y de la unión gastroesofágica; carcinoma hepatocelular; carcinoma de células de Merkel; carcinoma de células renales; linfoma de células grandes B primario
Pemetrexed	Antimetabolito; inhibe las enzimas dependientes del folato timidilato sintetasa, dihidrofolato reductasa y glicinamida ribonucleótido formiltransferasa, que intervienen en la síntesis *de novo* de timidina y nucleótidos de purina, lo que provoca la inhibición de la síntesis y la función del ADN y el ARN; se metaboliza intracelularmente hacia su poliglutamato, una forma altamente activa	Se excreta en la orina con el 90% del fármaco inalterado	Mielosupresión; náuseas, vómitos, diarrea; erupción cutánea; disnea y astenia	Mesotelioma y CNCPP
Pertuzumab	Anticuerpo antagonista del receptor HER2/neu; pruebas HER2: realizar mediante pruebas aprobadas por la FDA por laboratorios con competencia demostrada	De los 402 pacientes que recibieron pertuzumab en el ensayo aleatorizado, 60 pacientes (15%) tenían 65 años y 5 pacientes (1%) tenían 75 años; no se observaron diferencias generales en la eficacia y seguridad del pertuzumab entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes; según un análisis farmacocinético poblacional, no se observaron diferencias significativas en la farmacocinética del pertuzumab entre los pacientes < 65 años ($n = 306$) y los pacientes ≥ 65 años ($n = 175$)	Disfunción ventricular izquierda: vigilar la FEVI y suspender la dosis según proceda; reacciones, reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia: vigilar los signos y síntomas; si se produce una reacción significativa asociada a la infusión, ralentizarla o interrumpirla y administrar los tratamientos médicos adecuados; en combinación con trastuzumab y docetaxel: diarrea, alopecia, neutropenia, náuseas, astenia, erupción cutánea y neuropatía periférica	Cáncer de mama metastásico HER2+ en primera línea
Pomalidomida	Inmunomodulador, análogo de la talidomida, disminuye la proliferación de células de mieloma, mejora la inmunidad mediada por linfocitos T y tiene propiedades antiangiógenas	Metabolizado por CYP3A4 y CYP1A2; la exposición sistémica aumenta por disfunción hepática; evite su uso con inhibidores concomitantes de CYP1A2; reduzca la dosis en caso de disfunción renal o hepática	Tromboembolia; toxicidad hematológica; hepatotoxicidad; hipersensibilidad; neurotoxicidad; confusión; síndrome de lisis tumoral; astenia; náuseas; diarrea; infección	Mieloma múltiple en combinación con dexametasona como tratamiento de tercera línea

Ponatinib	Inhibidor de la cinasa	Para inhibidores fuertes del CYP3A: reduzca la dosis si no puede evitarse la coadministración; no se ha estudiado la insuficiencia renal o hepática	La trombosis arterial y la hepatotoxicidad se recogen en el prospecto; las reacciones adversas no hematológicas (≥ 20%) fueron hipertensión, erupción cutánea, dolor abdominal, astenia, cefalea, xerosis, estreñimiento, artralgia, náuseas y pirexia; las reacciones adversas hematológicas incluyeron trombocitopenia, anemia, neutropenia, linfopenia y leucopenia	LMC y LLA aguda cromosoma Filadelfia-positiva
Ramucirumab	Anticuerpo monoclonal dirigido al receptor 2 del factor de crecimiento vascular, que inhibe la proliferación de células endoteliales y la angiogenia	Semivida de 14 días	Reacción a la infusión; hipertensión; proteinuria; trombosis arterial; perforación GI; hemorragia	Cáncer colorrectal metastásico en combinación con FOLFIRI tras la progresión con FOLFOX y bevacizumab; cáncer gástrico en monoterapia o en combinación con paclitaxel tras la progresión con un régimen que contenga fluoropirimidina o platino; CNCPP en combinación con paclitaxel para la enfermedad avanzada tras un tratamiento basado en platino
Regorafenib	Inhibe muchas cinasas de membrana e intracelulares, como *RET, VEGFR, KIT, PDGFR, FGF, TIE2, DDR2, TrkA, Eph2A, RAF-1, BRAF* y *CSF1R*	Tomar con alimentos; exposición disminuida con inductores fuertes de CYP3A	Hepatotoxicidad, astenia, inapetencia, reacción cutánea mano-pie	Cáncer colorrectal metastásico previamente tratado; tumor del estroma gastrointestinal; carcinoma hepatocelular
Ribociclib	Pequeña molécula inhibidora de las cinasas dependientes de las ciclinas 4 y 6; produce la detención del ciclo celular G1; combinada con inhibidores de la aromatasa, conduce a un mayor control del crecimiento de las células tumorales	Metabolizado en el hígado por el CYP3A4	Supresión de la médula ósea; hepatotoxicidad con función hepática anómala; prolongación del QT; edema periférico; astenia; alopecia; erupción cutánea; hipopotasemia; náuseas y diarrea; aumento de la creatinina sérica	Cáncer de mama avanzado para pacientes con enfermedad HER2-negativa y HR+ en combinación con un inhibidor de la aromatasa como tratamiento endocrino inicial
Rituximab	Anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno de superficie de los linfocitos B CD20	Cuando se administra por vía i.v., es captado por los linfocitos B y luego degradado en todo el organismo por proteólisis, con una semivida sérica amplia de 11-105 h (media de 60 h) con la primera dosis; no hay excreción apreciable de este polipéptido	La fiebre, los escalofríos y el malestar general son frecuentes durante la administración, incluso con premedicación con paracetamol y difenhidramina; otros síntomas relacionados con la infusión incluyen náuseas, vómitos, rubor, urticaria, angioedema, hipotensión, disnea, broncoespasmo, astenia, cefalea, rinitis y dolor en los sitios de la enfermedad; estos síntomas suelen ser autolimitados, mejoran con la ralentización de la infusión y se resuelven tras la misma; la mielosupresión de corta duración, el dolor abdominal y las mialgias son infrecuentes; las arritmias y la angina de pecho son poco frecuentes	Linfomas B de bajo grado o foliculares, CD20-positivos, recidivantes o refractarios
Rucaparib	Inhibe las isoformas de la enzima poli (ADP-ribosa) polimerasa esenciales para la reparación del ADN; mayor destrucción celular en tumores deficientes en la vía de reparación BRCA1/2	Metabolizado por CYP2D6 en el hígado	Astenia y mareos; erupciones cutáneas; aumento del colesterol; náuseas, estreñimiento; diarrea; supresión del hemograma; pruebas de función hepática elevadas; aumento de la creatinina sérica; debilidad; disnea; fiebre	Cáncer de ovario avanzado con mutaciones *BRCA* (germinales o somáticas) detectadas mediante una prueba diagnóstica aprobada como tratamiento de tercera línea
Ruxolitinib	Inhibidor de la señalización de la cinasa Janus	Con o sin alimentos; reduzca la dosis un 50% con inhibidores fuertes del CYP3A, insuficiencia renal o hepática moderada	Trombocitopenia, anemia, hematomas, mareos, cefalea	Mielofibrosis de riesgo intermedio o alto
Sacituzumab govitecán-hziy	Conjugado de anticuerpo dirigido contra Trop-2e inhibidor de la topoisomerasa	Las personas homocigotas para el alelo uridina difosfato glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1)*28 tienen un mayor riesgo de neutropenia	Neutropenia, diarrea grave, reacciones de hipersensibilidad, náuseas, vómitos, anemia, alopecia, estreñimiento, erupción cutánea, dolor abdominal	Cáncer de mama metastásico triple negativo a pesar de al menos dos tratamientos previos
Selinexor	Inhibidor de la exportación nuclear	95% unido a proteínas; metabolizado por el hígado	Trombocitopenia, neutropenia, gastrotoxicidad, hiponatremia, infección grave, neurotoxicidad	Con dexametasona para el mieloma múltiple recidivante o refractario a pesar de al menos cuatro tratamientos previos; o linfoma B difuso de células grandes refractario, incluida la enfermedad derivada del linfoma folicular, tras al menos dos líneas de tratamiento sistémico
Sonidegib	Inhibidor de la vía *hedgehog* que se une e inhibe una proteína transmembrana, Smoothened, esencial para la señalización *hedgehog*	Metabolizado en el hígado por el CYP3A	Astenia; alopecia; hiperglucemia; pruebas de función hepática anómalas; anemia; aumento de la CK; mialgia; aumento de la creatinina sérica	Carcinoma basocelular localmente avanzado recidivante tras cirugía o radioterapia

TABLA 164-2 MEDICAMENTOS APROBADOS POR LA FDA EN EE. UU. UTILIZADOS HABITUALMENTE PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER* *(cont.)*

NOMBRE DEL FÁRMACO	CLASE DE FÁRMACO Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES†
Sorafenib	Inhibidor oral multicinasa que interactúa con múltiples cinasas intracelulares (CRAD, BRAF) y de la superficie celular (KIT, FLT-3, VEGFR-2 y PDGFR); puede inhibir la angiogenia	Metabolizado en el hígado; el fármaco y los metabolitos se excretan principalmente en las heces	Dermotoxicidad con erupción y síndrome mano-pie; náuseas, vómitos, anorexia, diarrea; astenia, dolor, artralgias; hipertensión; episodios hemorrágicos, especialmente en pacientes anticoagulados; isquemia cardíaca; mielosupresión	Carcinoma de células renales avanzado
Sotorasib	Inhibidor selectivo, activo por vía oral, que se une covalentemente a Cys12 de KRAS; inhibe la señalización solo en tumores que presentan la mutación *KRAS-G12C*	Evite los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores de la histamina 2	La hepatitis inducida por fármacos con aumento de ALT/AST obliga a la monitorización de las pruebas de función hepática; neumonitis intersticial; diarrea; dolor musculoesquelético; náuseas; astenia	Adultos con CNCPP localmente avanzado o metastásico con mutación *KRAS-G12C*
Sunitinib, maleato	Inhibe el PDGFR-A, el PDGFR-B y el VEGFR1-3, el receptor del factor de células madre, el FLT-3, el CSF-1R y el receptor del factor neurotrófico; esta inhibición inhibe el crecimiento tumoral y las metástasis	Metabolizado en el hígado con eliminación principalmente en las heces; la semivida es de 40-60 h para el fármaco y de 80-110 h para su metabolito primario	Cardiotoxicidad: normalmente reversible; evento hemorrágico, epistaxis más frecuente; hipertensión; mielosupresión; náuseas, vómitos; erupción cutánea; alteraciones de las pruebas de la función hepática	Carcinoma de células renales avanzado; tratamiento de segunda línea para tumores de células GIST; también aprobado para tumores neuroendocrinos pancreáticos
Talazoparib	Inhibidor de PARP	Reducir la dosis en caso de insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina: 30-59 ml/min)	Síndrome mielodisplásico, LMA, mielosupresión, náuseas, cefalea, vómitos, alopecia, diarrea	Cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con mutación germinal *BRCA* y HER2-negativo
Tamoxifeno	Antiestrógeno no esteroide; efectos citostáticos en células malignas dependientes y no dependientes de estrógenos	El tamoxifeno tiene una buena biodisponibilidad oral, se metaboliza en el hígado y tiene una semivida de eliminación de unos 7 días; ni el tamoxifeno ni su metabolito principal se encuentran en la bilis o la orina	El tamoxifeno suele tolerarse muy bien; los síntomas inespecíficos son los más prevalentes y suelen limitar la dosis; los sofocos, la sudoración, los cambios de humor, el aumento o la pérdida de peso y las molestias gástricas son los más frecuentes; las náuseas, los vómitos, la diarrea y el estreñimiento son menos frecuentes; los cambios menstruales, incluida una hemorragia vaginal importante, son infrecuentes; la tromboembolia venosa, la mielosupresión y la retinopatía son poco frecuentes	Aprobado para el tratamiento del cáncer de mama, generalmente en pacientes posmenopáusicas o con tumores RE+; se ha aprobado la misma dosis para la quimioprevención del cáncer de mama en pacientes de alto riesgo; se utilizan dosis más altas para el melanoma y el cáncer de páncreas
Tazemetostat	Inhibidor de la metiltransferasa	Evite los inhibidores fuertes y moderados del CYP3A y los inductores fuertes y moderados del CYP3A	Astenia, náuseas, vómitos, estreñimiento, infección del tracto respiratorio superior, dolor musculoesquelético, dolor abdominal	Sarcoma epitelioide metastásico o no resecable localmente avanzado, linfoma folicular recidivante o refractario con una mutación *EZH2* o sin opciones de tratamiento alternativas
Temozolomida	Fármaco alquilante atípico (metilador semiselectivo del ADN) que comparte el mismo metabolito activo que la dacarbacina, el MTIC, pero, a diferencia de esta, se convierte espontáneamente en MTIC y también penetra eficazmente la barrera hematoencefálica	La temozolomida tenía una buena biodisponibilidad, potenciada por el estómago vacío; tras la absorción en el torrente sanguíneo, se convierte espontáneamente en la fracción activa MTIC; las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente en 1 h; la semivida de eliminación es aproximadamente de 1,8 h; el fármaco original, la MTIC y otros metabolitos se eliminan en la orina	La mielosupresión es esperable y limitada por la dosis; puede ser acumulativa; las náuseas son frecuentes, pero generalmente leves y tratables; la cefalea y la astenia son frecuentes; la erupción cutánea u otras reacciones cutáneas son infrecuentes; las infecciones son frecuentes en esta población y algunas están causadas probablemente por la inmunosupresión que se sabe que se produce con la temozolomida	Aprobado para el tratamiento de astrocitomas de alto grado recidivantes; se utiliza habitualmente para otros gliomas y también para el melanoma metastásico
Temsirolimús	Inhibidor de mTOR	Se recomienda el tratamiento previo con antihistamínicos; se requiere una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve; los inductores fuertes de CYP3A4/5 y los inhibidores de CYP3A4 pueden afectar a las concentraciones del metabolito primario, el sirolimús; si no se pueden utilizar alternativas, se recomienda modificar la dosis	Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad/infusión (incluidas algunas potencialmente mortales y raras reacciones mortales) al principio de la primera infusión; debe vigilarse a los pacientes durante toda la infusión; vigile la aparición de síntomas o cambios radiológicos de EPI; si se sospecha EPI, suspenda el fármaco y valore el uso de corticoesteroides y/o antibióticos; puede producirse perforación intestinal; evalúe rápidamente la fiebre, el dolor abdominal, las heces sanguinolentas y/o el abdomen agudo; los pacientes ancianos pueden ser más propensos a experimentar ciertas reacciones adversas, como diarrea, edema y neumonía	Carcinoma de células renales avanzado

Tepotinib	Inhibidor de la tirosina cinasa que bloquea la señalización a través de una mutación con omisión del exón 14 de *MET*	Evite su uso con inhibidores fuertes de CYP3A y P-gp; se metaboliza en el hígado y se excreta en las heces	Edema; astenia; náuseas; diarrea; neumopatía intersticial; hepatotoxicidad	CNCPP con mutación *MET* con omisión del exón 14
Tisagenlecleucel	Inmunoterapia con linfocitos T con CAR anti-CD19	Sin contraindicaciones	Síndrome de liberación de citocinas; neurotoxicidad	LLA de linfocitos B precursores refractaria al tratamiento primario
Topotecán, hicamptamina	Molécula de camptotecina semisintética; un inhibidor de la topoisomerasa I, requerida por las células tanto para la transcripción como para la replicación	Tras la administración i.v., el fármaco no se metaboliza ampliamente y tiene una semivida de eliminación de unas 3 h; una parte significativa del fármaco se excreta sin cambios en la orina	La mielosupresión, especialmente la leucopenia, es esperable y limita la dosis; la trombocitopenia y la anemia son frecuentes, pero leves; las náuseas, los vómitos y la diarrea son frecuentes, pero no suelen ser graves; también son frecuentes las cefaleas, la fiebre, la astenia, la anorexia, el malestar general y las pruebas de la función hepática elevadas; la hipertensión, la taquicardia, la urticaria, la insuficiencia renal, la hematuria, la neuropatía y la mucositis son poco frecuentes	Aprobado para el tratamiento del carcinoma de ovario refractario y recidivante, y para el carcinoma de células pequeñas de pulmón recidivante; también se utiliza en leucemias mieloides
Trabectedina	Agente alquilante que se une al surco menor del ADN produciendo aductos	Evite los inhibidores o inductores fuertes del CYP3A	Sepsis neutropénica; rabdomiólisis; hepatotoxicidad; cardiotoxicidad; daño fetal	Liposarcoma o leiomiosarcoma irresecable o metastásico tras tratamiento previo con antraciclinas
Trametinib	Inhibidor selectivo de la cinasa extracelular activada por mitógenos (MEK) 1 y 2; disminuye la proliferación celular; la combinación con inhibidores de BRAF aumenta la inhibición de la vía MAPK	Desacetilado y glucuronidado en el hígado; no es necesario ajustar la dosis en caso de disfunción renal o hepática leve	Cardiovascular (hipertensión, disminución de la FEVI); erupción acneiforme y eritrodisestesia palmoplantar; diarrea; anemia; edema periférico	Melanoma avanzado en pacientes con mutaciones *BRAF* V600E o V600K solo o en combinación con dabrafenib; CNCPP metastásico con mutación *BRAF* V600E en combinación con dabrafenib
Aldo-trastuzumab emtansina	Conjugado anticuerpo-fármaco dirigido contra HER2; compuesto de trastuzumab unido covalentemente a un derivado de la maitansina (DM1) con propiedades inhibidoras de los microtúbulos; tras unirse a HER2, se internaliza con liberación de DM1 y disrupción de la tubulina	Metabolizado en el hígado por el CYP3A4	Hepatotoxicidad; disfunción ventricular izquierda; reacción a la infusión; neumonitis; supresión del hemograma	Cáncer de mama metastásico HER2-positivo tratado previamente con trastuzumab y un taxano
Fam-trastuzumab deruxtecán-nxki	Conjugado de anticuerpo dirigido contra HER2 e inhibidor de la topoisomerasa	Solo infusión intravenosa, pero no con cloruro sódico	Neumopatía intersticial, neutropenia, disfunción ventricular izquierda, náuseas, vómitos, astenia, alopecia, estreñimiento, anemia, diarrea, trombocitopenia	Cáncer de mama HER2-positivo irresecable o metastásico a pesar de dos o más regímenes previos basados en anti-HER2
Trastuzumab	Anticuerpo monoclonal humanizado de ratón diseñado genéticamente y dirigido contra el receptor del factor de crecimiento HER2/neu que está sobreexpresado en muchos carcinomas de mama invasivos; se desconoce el mecanismo de acción para la actividad clínica en el cáncer de mama, pero puede ser la lisis celular mediada por complemento, la citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo o la inducción de la apoptosis	Los estudios de unión muestran una fuerte unión a las células que sobreexpresan las moléculas HER2/neu; se sabe muy poco más sobre la distribución y el destino metabólico de esta molécula; la semivida debe ser muy corta con una distribución mínima fuera del compartimento vascular y una eliminación mínima por los riñones o el hígado (similar a otros agentes monoclonales)	Las toxicidades comunes incluyen fiebre aguda, escalofríos, náuseas, vómitos y cefalea; el trastuzumab parece empeorar la leucopenia, la anemia y la diarrea cuando se administra con quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola; además, el trastuzumab puede tener una cardiotoxicidad aguda poco común, que puede sumarse a la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas, más común; por lo tanto, el uso de trastuzumab con doxorubicina no está indicado por la FDA	Aprobado para el cáncer de mama metastásico o localmente avanzado con sobreexpresión de HER2/neu; ha demostrado beneficios clínicos en monoterapia y junto con quimioterapia basada en paclitaxel; también está aprobado para el cáncer gástrico
Tucatinib	Inhibidor de la tirosina cinasa HER2	Evite los inductores fuertes del CYP3A, los inductores moderados del CYP2C8, los inhibidores fuertes del CYP2C8, los sustratos del CYP3A y los sustratos de la P-gp	Diarrea, hepatotoxicidad	En combinación con trastuzumab y capecitabina para el cáncer de mama avanzado HER2-positivo irresecable o metastásico a pesar de otros regímenes anti-HER2
Umbralisib	Inhibidor oral de la cinasa activo contra PI3K-γ y caseína cinasa CK1-ε	No es necesario reducir la dosis en caso de disfunción renal o hepática leve; se absorbe rápidamente y se excreta predominantemente por las heces	Neutropenia; diarrea; colitis no infecciosa; hepatotoxicidad; reacciones cutáneas	Linfoma de la zona marginal en recaída o refractario tras al menos un régimen previo basado en anti-CD20; linfoma folicular en recaída o refractario tras al menos tres líneas de tratamiento sistémico

TABLA 164-2 MEDICAMENTOS APROBADOS POR LA FDA EN EE. UU. UTILIZADOS HABITUALMENTE PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER* *(cont.)*

NOMBRE DEL FÁRMACO	CLASE DE FÁRMACO Y/O MECANISMO	FARMACOCINÉTICA/METABOLISMO	TOXICIDAD	INDICACIONES†
Vandetanib	Inhibidor de la cinasa	El uso concomitante de fuertes inductores conocidos del CYP3A4 puede reducir las concentraciones de vandetanib y debe evitarse. No se demostró ninguna interacción farmacológica clínicamente significativa con el vandetanib y el potente inhibidor del CYP3A4, el itraconazol. Debe evitarse la administración de vandetanib con fármacos que puedan prolongar el intervalo QT. En total, el 18% de los pacientes con carcinoma medular de tiroides tratados con vandetanib tenían 65 años o más, y el 3%, 75 años o más. No se observaron diferencias globales de seguridad y eficacia entre los pacientes ancianos y los más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes mayores de 65 años. Existen datos limitados en pacientes mayores de 75 años. Los datos limitados para la insuficiencia renal o hepática apuntan a reducciones de dosis	Prolongación del QT: se han publicado casos de muerte súbita. Controle los electrocardiogramas y las concentraciones séricas de potasio, calcio, magnesio y TSH al inicio, a las 2-4 semanas y a las 8-12 semanas de iniciar el tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces y tras los ajustes de dosis. Reducción de la dosis según proceda. Se ha observado síndrome de Stevens-Johnson con resultado de muerte. Las reacciones cutáneas graves pueden provocar la interrupción permanente del fármaco. Se han publicado casos de neumopatía intersticial que han provocado la muerte. Interrumpa la dosificación e investigue la disnea inexplicable, la tos y la fiebre. Deben tomarse medidas apropiadas para la EPI. Se han observado episodios cerebrales vasculares isquémicos, hemorragia, insuficiencia cardíaca, diarrea, hipotiroidismo, hipertensión y síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. Otros efectos adversos frecuentes: diarrea, erupción cutánea, acné, náuseas, hipertensión, cefalea, astenia, infecciones de las vías respiratorias superiores, disminución del apetito y dolor abdominal. Las alteraciones analíticas más comunes fueron la disminución del calcio, el aumento de la ALT y la disminución de la glucosa	Cáncer de tiroides no resecable localmente avanzado o metastásico
Vemurafenib	Inhibe la serina treonina V600E y otras cinasas	Tomar con o sin comida; inhibe CYP1A2, 2D6; potencia CYP3A	Produce carcinoma epidermoide cutáneo, reaginas hipersensibles y dermatológicas, QT prolongado, alteraciones de las pruebas analíticas de función hepática	Melanoma *BRAF*+ metastásico
Venetoclax	Inhibidor de BCL-2	Tomar con comida y agua; profilaxis del síndrome de lisis tumoral con agentes antihiperuricémicos e hidratación adecuada; no utilizar inhibidores fuertes de CYP3A al inicio y durante la fase de aumento	Síndrome de lisis tumoral; neutropenia; daño fetal; diarrea, náuseas; anemia; infección de las vías respiratorias superiores	LLC con deleción 17p, según prueba aprobada por la FDA, tras al menos un tratamiento previo
Vinorelbina, 5'-noran-hidrovinblastina, NVB	Alcaloide de la vinca semisintético; inhibidor de la polimerización de la tubulina y, por tanto, de la mitosis; específico de la fase G2	Se metaboliza en el hígado y tiene una semivida de eliminación de unas 24 h; la excreción se produce predominantemente en la bilis	La vinorelbina es un vesicante suave que requiere precauciones contra la extravasación; se espera una mielosupresión, sobre todo leucopenia, que limita la dosis; las náuseas y los vómitos importantes son infrecuentes; la neurotoxicidad en forma de neuropatía es menos frecuente y más leve que la observada con la vincristina; se han notificado casos de dolor tumoral durante la administración; se han producido reacciones agudas, como disnea, dolor torácico y sibilancias durante la administración, que pueden prevenirse con una premedicación con corticoesteroides	Aprobado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico recidivante y para el CNCPP en monoterapia o combinado con un platino
Vismodegib	Inhibidor de la vía *hedgehog*	No se han establecido la seguridad y la eficacia en caso de insuficiencia hepática o renal; la absorción es saturable, como lo demuestra la falta de aumento proporcional a la dosis en la exposición tras una dosis única de 270 o 540 mg de vismodegib; puede tomarse sin tener en cuenta las comidas, porque la exposición sistémica de vismodegib en equilibrio no se ve afectada por los alimentos	Las reacciones adversas más comunes (incidencia ≥ 10%) son espasmos musculares, alopecia, disgeusia, pérdida de peso, astenia, náuseas, diarrea, inapetencia, estreñimiento, artralgias, vómitos y ageusia. Aconseje a los pacientes que no donen sangre ni hemoderivados mientras reciban vismodegib y durante al menos 7 meses después de la última dosis	Carcinoma basocelular metastásico o carcinoma basocelular localmente avanzado que haya recidivado tras una intervención quirúrgica o pacientes que no sean candidatos a cirugía ni a radioterapia

Zoledrónico, ácido	Bisfosfonato inhibidor de las metástasis óseas	El ácido zoledrónico se absorbe mal por el tubo digestivo, por lo que se administra en infusión i.v.; no se metaboliza y se excreta por los riñones; tiene una semivida de eliminación terminal plasmática de unas 150 h	En general, el ácido zoledrónico se tolera bien; el efecto adverso infusional más frecuente es la fiebre, que suele ser leve y tratable; también son frecuentes las náuseas y el estreñimiento; son infrecuentes la disnea, la astenia, el dolor difuso, la erupción cutánea y la cefalea; la insuficiencia renal es infrecuente y generalmente reversible tras la interrupción del fármaco, pero es más probable con dosis más altas que con la dosis aprobada y recomendada de 4 mg	Aprobado para el tratamiento de la hipercalcemia de origen maligno y para la prevención de fracturas patológicas en el mieloma múltiple y tumores sólidos con metástasis óseas conocidas

Como se indica a lo largo de este capítulo, el ritmo se ha acelerado para la aprobación de nuevos medicamentos y nuevas indicaciones. La información actualizada debe consultarse en la página web de la FDA (www.fda.gov/drugs) o en otras fuentes autorizadas.

*La lista completa de todos los agentes aprobados por la FDA aparece en línea en https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/cancer-type.

†Tenga en cuenta que las indicaciones pueden cambiar en función de los resultados de los ensayos clínicos y otros datos.

ABC, área bajo la curva; ADP, difosfato de adenosina; AGSE, astrocitoma subependimario de células gigantes; ALK, cinasa del linfoma anaplásico; ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; CCDA, citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos; CCPP, carcinoma de células pequeñas de pulmón; CCR, carcinoma de células renales; CK, creatina cinasa; CM, cáncer de mama; CNCPP, carcinoma no de células pequeñas de pulmón; CTLA-4, antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos; CYP, citocromo; dATP, desoxiadenosina trifosfato; DMHHT, demetilhomoharringtonina; ECG, electrocardiograma; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; EICH, enfermedad del injerto contra el huésped; EP, embolia pulmonar; EPI, enfermedad pulmonar intersticial; ET, esclerosis tuberosa; FAMP, monofosfato de fludarabina; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FDA, Food and Drug Administration; 5-FU, 5-fluorouracilo; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; GI, gastrointestinal; GIST, tumor del estroma gastrointestinal; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; HR+, receptor hormonal-positivo; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina; IgG2, inmunoglobulina G2; IL, interleucina; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; LDH, lactato deshidrogenasa; LHRH, hormona liberadora de hormona luteinizante; LLA, linfoma linfoblástico agudo; LLC, leucemia linfocítica crónica; LMA, leucemia mieloide aguda; LMC, leucemia mieloide crónica; LNH, linfoma no hodgkiniano; LSN, límite superior de la normalidad; MAPK, proteína cinasa activada por mitógenos; MET, receptor del factor de transición epitelial mesenquimatosa; MSI, inestabilidad de microsatélites; MTIC, 5-(3-metil-1-triaceno)imidazol-4-carboxamida; mTOR, diana de la rapamicina en mamíferos; PARP, poli (ADP-ribosa) polimerasa; P-gp, P-glucoproteína; PD-L1, ligando 1 de la muerte programada; PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; PI, fosfoinosítido; p.o., por vía oral; RANK, receptor activador del factor nuclear κB; s.c. subcutáneo; SNC, sistema nervioso central; TNEP, tumor neuroendocrino progresivo; TNF, factor de necrosis tumoral; TSH, hormona estimulante del tiroides; TVP, trombosis venosa profunda; UGT, UDP-glucuronosiltransferasa; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Tomado de Collins JM. Cancer pharmacology. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology,* 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingston; 2014.

en gran medida el potencial para localizar cánceres de origen primario desconocido (v. «Cáncer de origen desconocido» más adelante).

Estadificación y evaluación multidisciplinar

Una vez establecido el diagnóstico histológico, se requiere una cuidadosa estadificación para determinar la extensión de la enfermedad. El sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer, que es el método de referencia en EE. UU., se basa en el sistema TNM (tumor, ganglio [nódulo], metástasis), que tiene una base anatómica y patológica. El enfoque de la estadificación desde una perspectiva clínica depende del tipo de cáncer, pero suele incluir la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y, cada vez más, la tomografía por emisión de positrones (PET) y la PET-TC. Estos estudios se complementan con perfiles hematológicos y químicos rutinarios, marcadores tumorales y caracterización molecular (cuando procede), así como con aspiración de médula ósea y biopsia en algunos casos.

El objetivo de la estadificación tumoral es definir la extensión de la enfermedad de un paciente. El estadio tumoral proporciona información pronóstica crítica que informará sobre el enfoque terapéutico más adecuado. Una estadificación precisa implica delinear la magnitud del tumor determinada por procedimientos de imagen, así como confirmar los límites patológicos de la propagación de la enfermedad a partir de los tejidos extirpados en la cirugía. En esencia, para la mayoría de los pacientes con tumores sólidos, el estadio del tumor establecerá si el tratamiento se centrará en un patrón de malignidad local (normalmente confinado a un órgano), regional o diseminado y puede determinar si el resultado esperado del tratamiento es curativo o paliativo. Por el contrario, las neoplasias hematopoyéticas suelen estar diseminadas en el momento del diagnóstico y necesitan sus propios clasificadores pronósticos.

La finalidad de la evaluación de la estadificación es identificar posibles focos de metástasis y establecer lesiones indicadoras con las que supervisar el tratamiento. En la mayoría de los tumores sólidos, la TC puede cumplir ambos objetivos; sin embargo, en algunas circunstancias, otras modalidades de imagen son más apropiadas para el seguimiento terapéutico (p. ej., la RM cuando es probable que haya metástasis en el sistema nervioso central [SNC] [p. ej., en el cáncer de células pequeñas de pulmón] o la imagen combinada de PET-TC para establecer que es probable que una lesión determinada sea metabólicamente activa y maligna, o en enfermedades en las que pueden confirmarse respuestas metabólicas tempranas al tratamiento [como en el caso de los tumores del estroma gastrointestinal]). En los pacientes con enfermedad avanzada establecida, las lesiones indicadoras para el seguimiento terapéutico deben elegirse cuidadosamente antes del inicio del tratamiento, estar bien documentadas en la historia clínica y evaluarse con la frecuencia mínima de procedimientos de diagnóstico por imagen necesaria para un seguimiento preciso, de acuerdo con la práctica médica basada en la evidencia o el protocolo clínico en el que esté inscrito el paciente.

A menudo, el oncólogo médico consultor puede estar asesorado por una junta local de tumores compuesta por otros oncólogos médicos, quirúrgicos y radioterapeutas, patólogos, radiólogos y miembros del equipo de atención oncológica (enfermeras oncológicas, trabajadores sociales y especialistas en cuidados paliativos). En un entorno multidisciplinar de este tipo se puede revisar el pronóstico general del paciente y considerar las alternativas de atención, incluido el tratamiento estándar, posibles ensayos clínicos, una segunda opinión o la ausencia de tratamiento. El resultado de una evaluación de este tipo suele ser considerado por los pacientes y las familias como un componente importante en el desarrollo coordinado de un plan general, ya sea para otros procedimientos diagnósticos o para el tratamiento. Por último, muchos oncólogos participan activamente en ensayos clínicos que pueden poner a disposición de los pacientes fármacos en investigación u otros procedimientos de investigación, o pueden sugerir la derivación a un centro oncológico terciario donde se disponga de ensayos clínicos específicos de la enfermedad o definidos molecularmente.

TRATAMIENTO

Plan terapéutico

Intención del tratamiento

Basándose en la evaluación multidisciplinar de un paciente estadificado con precisión, la intención de tratamiento elegida puede ser curativa o paliativa. Tanto si esta elección se realiza en un comité de tumores formal o una conferencia multidisciplinar sobre el caso como si no, debe quedar clara la elección específica de las opciones terapéuticas (y sus posibles riesgos y beneficios, objetivos generales y alternativas) cuando se consideran en el contexto de los deseos del paciente y su familia. Esta cuestión es especialmente relevante cuando los efectos secundarios del tratamiento son importantes (como en el caso del tratamiento multidisciplinar del cáncer no de células pequeñas de pulmón o del cáncer de esófago). Para los cánceres susceptibles de cirugía, la resección suele ser una alternativa inicial si el paciente es un candidato adecuado para la anestesia y se encuentra en condiciones aceptables por sus posibles enfermedades concomitantes (cap. 399). La determinación de la escala funcional del paciente (v. tabla 164-1) es una forma sencilla de evaluar el estado funcional. Si la esperanza de vida es limitada o si el paciente no es un buen candidato para la cirugía, pueden ser apropiados enfoques más limitados de radiación paliativa o tratamiento sistémico. Numerosos datos indican que la extensión de la cirugía necesaria para obtener un resultado óptimo a largo plazo puede reducirse en el caso de ciertos tumores sólidos mediante el uso de quimioterapia prequirúrgica, denominada «neoadyuvante», a menudo como parte de un enfoque de «preservación de órganos». Los tratamientos multimodales concomitantes o secuenciales también pueden conseguir remisiones libres de enfermedad a largo plazo. Cuando los mejores resultados terapéuticos requieren las habilidades combinadas de oncólogos quirúrgicos, radioterapeutas y médicos, la necesidad de coordinar la atención entre diversos especialistas se convierte en primordial, y el uso de regímenes de tratamiento predefinidos, en crítico.

Paradigma terapéutico e índice terapéutico

El paradigma terapéutico en oncología, aunque sigue orientado a mejorar el modelo de atención multidisciplinar, ha empezado a cambiar de uno centrado en administrar tratamientos a la «dosis máxima tolerada» por los tejidos normales a un tratamiento personalizado basado tanto en las características moleculares del tumor del paciente como en cualquier característica individual de la línea germinal que pudiera modificar la tolerancia al mismo (cap. 166). Basándose en la rápida expansión de la información relativa a las mutaciones somáticas en las neoplasias malignas humanas y en la capacidad de producir moléculas terapéuticas que puedan antagonizar defectos específicos en la reparación del ADN tumoral, la señalización del factor de crecimiento, el equilibrio energético o la inmunocompetencia, por ejemplo, el enfoque actual del tratamiento del cáncer implica el uso de marcadores moleculares predictivos («biomarcadores») siempre que sea posible para guiar todas las modalidades de atención oncológica en beneficio de pacientes de cáncer únicos, de ahí que la atención de los oncólogos se centre en la elaboración de tratamientos que puedan administrarse con un alto índice terapéutico, definido como la comparación de la dosis de tratamiento que resulta eficaz frente a la que causa toxicidad. El objetivo de la medicina de precisión contra el cáncer es minimizar la toxicidad para los tejidos normales y preservar la calidad de vida mediante el avance de terapias o procedimientos dirigidos únicamente frente a las alteraciones moleculares específicas del tumor del paciente.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía se utiliza para realizar una biopsia de una lesión sospechosa, extirpar el tumor primario, eliminar obstrucciones, conseguir un efecto paliativo y prevenir cánceres en pacientes con un riesgo muy elevado por predisposición genética o estados inflamatorios crónicos. La estadificación quirúrgica también establece la extensión de la enfermedad. Por ejemplo, las pacientes con cáncer de ovario (cap. 184) se benefician de la «citorreducción» quirúrgica para extirpar toda la enfermedad visible, dejar un tumor residual mínimo y aumentar así la eficacia del tratamiento sistémico. La colocación de un dispositivo de acceso venoso en el momento de la cirugía, si se considera de forma proactiva, puede eliminar la necesidad de un segundo procedimiento.

La mastectomía bilateral y la ovariosalpingectomía para reducción del riesgo son opciones para la prevención primaria de los cánceres de mama (cap. 183) y ovario en individuos genéticamente predispuestos a estos tumores malignos. Aunque estas operaciones proporcionan una eficacia considerable en términos de prevención del cáncer, pueden asociarse a profundos efectos físicos y psicosexuales adversos. Las decisiones de proceder a este tipo de cirugía de reducción de riesgos son complejas y tienen una gran carga emocional. Los pacientes necesitan información y asesoramiento claramente comprensibles, así como tiempo y apoyo adecuados para reflexionar sobre sus opciones.[4]

La cirugía sigue siendo el método más común para curar cánceres localizados, como el de mama (cap. 183), el colorrectal (cap. 179) y el de pulmón (cap. 177), pero se ve limitada por la localización del tumor, su extensión y las metástasis.[A1] Aunque no se puede extirpar un tumor, la biopsia quirúrgica proporciona la confirmación del diagnóstico y tejido adicional para el análisis molecular. En ocasiones, una lesión obstructiva puede puentearse como opción paliativa.

En circunstancias específicas, cuando se ha controlado el tumor primario, la extirpación de una única metástasis (metastasectomía) puede conseguir supervivencia a largo plazo; un ejemplo es la resección de una metástasis hepática solitaria hallada en el momento de una colectomía por un cáncer colorrectal (cap. 179). También pueden utilizarse diversas técnicas quirúrgicas, como la ablación por radiofrecuencia o la crioablación, para tratar las metástasis hepáticas en pacientes cuidadosamente seleccionados. En esta situación, a menudo se administra quimioterapia adyuvante tras la cirugía para tratar las metástasis microscópicas.

La aplicación cuidadosa de la cirugía reconstructiva tras una intervención desfiguradora es fundamental para el bienestar físico y emocional a largo plazo. Algunos ejemplos son la reconstrucción mamaria tras una mastectomía (cap. 183) y los procedimientos de cirugía plástica para corregir deformidades tras una cirugía de cabeza y cuello (cap. 176).

Radioterapia

La radiación ionizante (cap. 18) puede administrarse mediante haces de rayos de alta energía, lo que se conoce como *teleterapia*, a través de un acelerador lineal; por braquiterapia, mediante la aplicación de implantes, semillas, alambres o placas radiactivas selladas, y por vía intravenosa, mediante el uso de radioisótopos, ya sea directamente o unidos a anticuerpos u otras moléculas diana.[5] La radiación interactúa con las moléculas de agua para inducir especies de radicales libres, incluidos los radicales hidroxilo, que dañan el ADN, las proteínas y las membranas lipídicas, provocando así la muerte celular. Al igual que la quimioterapia, la radioterapia es más eficaz contra las células que se dividen rápidamente y están bien oxigenadas. Los daños en el ADN inducidos por la radiación también pueden aumentar la sensibilidad a la quimio- o la inmunoterapia.

La utilidad de la radioterapia se ve limitada por la extensión inaparente de la enfermedad fuera de un campo de tratamiento local, por la localización de los tumores junto a estructuras normales que deben preservarse y por la presencia de metástasis. La tolerancia normal de los tejidos, que varía según los distintos órganos y tejidos, impide a menudo el uso de las dosis de radiación que podrían erradicar uniformemente los cánceres. La radioterapia también se ve limitada por la hipoxia tumoral: los tumores grandes y voluminosos suelen ser relativamente radiorresistentes, mientras que los tumores bien oxigenados pueden tratarse de forma más eficaz con dosis más bajas. Además de las toxicidades agudas relacionadas con la radiación (cap. 18), los efectos tardíos de la radioterapia incluyen segundas neoplasias malignas, como los cánceres de mama que pueden aparecer décadas después de administrar campos de radiación torácica durante el tratamiento curativo de la enfermedad de Hodgkin.

La radioterapia puede utilizarse como tratamiento primario, como parte de una terapia multimodal, en el contexto adyuvante y para la paliación. Como modalidad única, la radioterapia puede ser curativa para neoplasias malignas en estadios tempranos como el cáncer de laringe (cap. 176), el cáncer de cuello uterino (cap. 184) y el cáncer de próstata (cap. 186). La cirugía conservadora de la mama (cap. 183) requiere el uso de radiación para tratar la mama restante. Las técnicas de irradiación parcial mediante planificación tridimensional con radiación de haz externo pueden utilizarse en pacientes seleccionadas con cánceres de mama de localización y tamaño adecuados. En determinados pacientes con cáncer de próstata localizado (cap. 186), las semillas radiactivas implantadas de oro o paladio ofrecen una alternativa a la cirugía o a la radioterapia externa.

La radioterapia de intensidad modulada (RTIM) permite una adaptación más exacta de la dosis al objetivo, reduciendo así el daño a los tejidos normales circundantes. La radioterapia estereotáctica o las técnicas de bisturí γ permiten el tratamiento de tumores cerebrales primarios o metastásicos (cap. 175) de hasta 3 cm con mayor precisión, minimizando así el daño al encéfalo normal. Un enfoque análogo puede ayudar a los pacientes cuyo tumor primario ha sido controlado y que tienen un número limitado de lesiones metastásicas. El tratamiento basado en partículas con protones puede administrar localmente dosis de radiación más elevadas. Sin embargo, ningún estudio aleatorizado muestra su superioridad sobre otros enfoques que utilizan técnicas computacionales (p. ej., la RTIM) para mejorar la especificidad de la administración de la radiación. Sin embargo, la terapia de protones suele recomendarse para algunos melanomas uveales, tumores de la base del cráneo y unas pocas neoplasias pediátricas.

La radiación paliativa de dosis baja a moderada se utiliza para mejorar el cáncer sintomático cuando la curación ya no es el objetivo. Por ejemplo, la radioterapia puede mejorar los síntomas de las metástasis cerebrales (cap. 175), aliviar el dolor de las lesiones óseas (cap. 187), aliviar algunas lesiones obstructivas y, a veces, mejorar la hemoptisis causada por el cáncer de pulmón (cap. 177) o la hemorragia de una neoplasia ginecológica (cap. 184). Los radioisótopos buscadores de hueso de samario, estroncio o radio pueden aliviar el dolor de las metástasis óseas en el cáncer de próstata (cap. 186) o de mama (cap. 183).

Tratamiento sistémico

Farmacología del cáncer

Principios

El objetivo fundamental de la farmacología del cáncer es el desarrollo de tratamientos que puedan ajustarse a la sensibilidad intrínseca de tumores específicos y que puedan administrarse en concentraciones que afecten a la diana molecular de interés con un índice terapéutico aceptable. Tres propiedades de todos los agentes terapéuticos contra el cáncer subyacen a su utilidad clínica: la farmacogenética del fármaco (cómo la expresión germinal o somática de los genes altera la toxicidad del tejido normal o la eficacia antitumoral); la acción del fármaco (farmacodinámica, o lo que el fármaco hace al tumor/cuerpo), y la administración del fármaco (farmacocinética, o lo que el organismo hace al fármaco).

Farmacogenética

La farmacogenética, que es el estudio de las diferencias interindividuales heredadas en la eliminación y los efectos de los fármacos, es importante en el tratamiento del cáncer, porque los polimorfismos genéticos en las enzimas que metabolizan los fármacos pueden ser responsables de las variaciones en la eficacia y la toxicidad que se observan con muchos agentes quimioterápicos. Los fármacos potencialmente afectados por los polimorfismos incluyen las tiopurinas, el 5-fluorouracilo, el irinotecán, los taxanos y los derivados del platino. En los pacientes heterocigotos u homocigotos con deficiencias en las enzimas metabolizadoras, la toxicidad puede aumentar drásticamente. Actualmente se dispone de pruebas para detectar variaciones farmacogenéticas que predicen una tolerancia alterada del tejido normal para las tiopurinas y el irinotecán.

Dianas moleculares y farmacodinámica

Las pruebas de diagnóstico molecular, que comenzaron con las pruebas para predecir la actividad antitumoral del tratamiento hormonal y anti-HER2, son ahora relevantes para una gama más amplia de tumores para los que los agentes anticancerígenos molecularmente dirigidos e inmunoterápicos solo son útiles tras la demostración de anomalías moleculares específicas.[6] Algunos ejemplos de estos pares diagnóstico/fármaco son la mutación prototípica de *BCR-ABL* en la leucemia mieloide crónica y el imatinib; las mutaciones de *EGFR* en los adenocarcinomas de pulmón y el erlotinib; las translocaciones de la tirosina cinasa *ALK* en los adenocarcinomas de pulmón y el crizotinib; las mutaciones de $BRAF^{V600E}$ en el melanoma y el vemurafenib; las fusiones *NTRK* y el larotrectinib, y las mutaciones de *KRAS* en diversos tumores sólidos. La selección molecular también puede implicar la expresión de genes de reparación de errores en el emparejamiento e inhibidores de puntos de control inmunitario.

Farmacocinética y administración de fármacos

La selección de dosis en oncología es una cuestión crítica, principalmente porque los agentes antineoplásicos tienen uno de los cocientes terapéuticos más pequeños de toda la medicina. Cuando los tumores responden al tratamiento, las dosis más altas pueden ser más eficaces o no, pero es probable que sean más tóxicas para los tejidos normales. El aclaramiento de un fármaco tanto de la circulación sistémica como, potencialmente, de compartimentos fisiológicos específicos (SNC, derrames pleurales o peritoneales), evidenciado por su exposición sistémica, es el determinante más importante de la dosis recomendada para un paciente concreto. El aclaramiento, que es un compuesto de todas las vías y mecanismos por los que el fármaco puede eliminarse del organismo, determina la dosificación y los ajustes de dosis ante cambios en el metabolismo del fármaco, el transporte o la alteración de la función de los órganos. Aunque un conocimiento claro de las semividas de los fármacos es importante para establecer los calendarios de dosificación iniciales, la exposición sistémica será el verdadero factor determinante de la dosis de fármaco que puede administrarse con seguridad. Otro aspecto de la administración de fármacos es el uso de la dosificación por superficie corporal frente a la dosificación plana (utilizando cantidades fijas de un fármaco) en la práctica oncológica. Aunque la dosificación basada en la superficie corporal tiene una larga historia en oncología, muy pocos datos respaldan este enfoque; para la mayoría de los agentes de uso común, la variabilidad farmacocinética determinada empíricamente de paciente a paciente es mucho mayor que la que podría determinarse razonablemente mediante la dosificación basada en el peso o la superficie.

Vías de dosificación de los fármacos

Aunque algunos agentes requieren una administración intravenosa, cada vez se utilizan más los agentes orales que permiten un tratamiento ambulatorio. La vía de administración oral pone de relieve los problemas de administración del fármaco, como el cumplimiento del tratamiento (si el paciente toma su medicación), la variabilidad en la absorción (debido a los efectos de los alimentos), la emesis previa a la absorción del fármaco, el metabolismo de primer paso en el hígado o el intestino y las dificultades para tragar. Por ejemplo, tomar el fármaco anti-HER1/2 de administración oral lapatinib con alimentos o con el estómago vacío puede alterar su absorción hasta 10 veces.

Además de la dosificación intravenosa u oral, los fármacos antineoplásicos pueden utilizarse para la administración intratecal (para superar la barrera hematoencefálica) en el tratamiento o la prevención de la diseminación meníngea de la leucemia; para el tratamiento intravesical del cáncer de vejiga en fase inicial; para la administración intraarterial de fluoropirimidinas u otros agentes para tratar las metástasis hepáticas del cáncer de colon o el carcinoma hepatocelular, y para la administración intraperitoneal de fármacos, como los derivados del platino para el cáncer de ovario. En casi todos los casos, la administración de agentes antineoplásicos por vías distintas a la oral o la intravenosa requiere la participación estrecha de un especialista en oncología.

Ensayos clínicos

Los ensayos clínicos en oncología se definen por los pasos en los que se prueban nuevos enfoques diagnósticos, agentes terapéuticos o procedimientos para determinar si pasarán a formar parte de la atención estándar a los pacientes con cáncer. Durante los ensayos clínicos de intervención (en lugar de los de observación) se asignan tratamientos o procedimientos específicos a los participantes y se miden los efectos de las intervenciones. Para los ensayos de nuevos fármacos oncológicos, la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. reconoce varios estados en el proceso de desarrollo de fármacos. Los estudios exploratorios de nuevos fármacos examinados por primera vez en humanos (ensayos en fase 0) pueden realizarse en un número limitado de pacientes para definir el mecanismo de acción o la biodistribución de un fármaco y orientar la dosificación posterior en estudios más amplios. Los ensayos en fase I utilizan diversas estrategias de aumento gradual de dosis para definir la dosis máxima que puede administrarse con seguridad a los seres humanos y el calendario más adecuado para la administración del fármaco, así como su perfil farmacocinético y farmacodinámico. En los ensayos en fase II suelen participar entre 50 y 150 sujetos, y se centran en probar el fármaco para determinar su eficacia y su perfil de efectos secundarios en una neoplasia maligna específica (o para una anomalía molecular específica relacionada con el cáncer). Si un fármaco demuestra actividad antineoplásica en un estudio en fase II, se realizan ensayos en fase III para comparar la utilidad de un tratamiento en investigación con un grupo de control de pacientes que reciben el tratamiento convencional; los pacientes de la mayoría de los estudios en fase III se asignan aleatorizadamente al tratamiento nuevo o al convencional para evitar una evaluación sesgada de los resultados del estudio. Por último, tras la aprobación de un nuevo fármaco por parte de la FDA, normalmente basada en los resultados de los estudios en fase III, pueden realizarse ensayos en fase IV para recopilar información sobre la seguridad en poblaciones de pacientes más amplias para definir la prevalencia de efectos secundarios que pueden ser poco frecuentes, pero graves.

Los ensayos en fase II diseñados tradicionalmente prueban un tratamiento cada vez en grupos heterogéneos de pacientes y, por lo tanto, no son un uso eficiente de los recursos clínicos. Los ensayos clínicos multigrupo adaptativos permiten responder a varias preguntas de forma simultánea y más eficaz, al adecuar los tratamientos dirigidos a los pacientes con cáncer que tienen más probabilidades de beneficiarse de ellas. Algunos ensayos para el cáncer de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mama, por ejemplo, utilizan una plataforma para comparar hasta 12 tratamientos experimentales con un único grupo de control común en subgrupos de pacientes con cáncer de mama con 10 firmas de biomarcadores distintas.[7] Los nuevos fármacos entran en la plataforma cuando salen de las pruebas de fase I y salen de ella con una estimación de las posibilidades de éxito futuro en un ensayo en fase III de un tamaño preespecificado. A pesar de algunas cuestiones importantes sin resolver, es probable que la estrategia adaptativa se convierta en un aporte importante al inventario de diseños de ensayos clínicos. Otro enfoque son los llamados protocolos maestros, que evalúan uno o más agentes frente a una característica molecular específica del tumor en lugar de frente a su histología.[8]

Interacciones farmacológicas

Muchas interacciones farmacológicas afectan al perfil de toxicidad de los agentes antineoplásicos, normalmente porque la administración concomitante de un segundo fármaco modifica la eliminación del fármaco contra el cáncer, lo que puede potenciar los efectos secundarios si la reduce o disminuir la eficacia por una disminución de la exposición al fármaco. La mayoría de las veces estas interacciones se producen porque un fármaco afecta al metabolismo del otro al inhibir o potenciar la actividad de las isoformas del citocromo P-450 (como CYP3A) en el hígado. Esta interacción es especialmente importante con los fármacos administrados por vía oral, como el imatinib, el crizotinib, la enzalutamida, el pazopanib y el lapatinib. Las variaciones concomitantes relacionadas con los fármacos, así como las farmacogenéticas, en las proteínas que afectan al transporte de los agentes antineoplásicos a través de las membranas de las células tumorales y normales, como las bombas de eflujo, también afectan a la sensibilidad o resistencia de muchas clases de fármacos antineoplásicos. Por ejemplo, ciertos fármacos que son inductores bien conocidos del metabolismo hepático (p. ej., la fenitoína y la rifampicina) también inducen la expresión de las proteínas transportadoras de fármacos.

Tratamiento combinado

Prácticamente todos los regímenes de quimioterapia curativa desarrollados para las neoplasias hematológicas o los tumores sólidos utilizan combinaciones de agentes activos. La quimioterapia combinada suele ser superior a la monoterapia también en el contexto adyuvante y neoadyuvante. Los mejores resultados obtenidos con la quimioterapia combinada pueden explicarse de varias maneras. Los mecanismos de resistencia a cualquier agente único en particular casi siempre están presentes en el genoma del tumor en el momento del diagnóstico, incluso en los tumores clínicamente sensibles. Los tumores que son inicialmente «sensibles» al tratamiento sistémico adquieren rápidamente resistencia a la monoterapia, ya sea como consecuencia de la selección de un clon preexistente de células tumorales resistentes o por diversos cambios moleculares adquiridos posibles (p. ej., aumento de la salida de los fármacos, mejora de la reparación del ADN, insensibilidad a la apoptosis) que conducen a la resistencia clínica a los fármacos. El tratamiento combinado puede abordar estos fenómenos proporcionando una gama más amplia de mecanismos de acción de los fármacos contra las células tumorales inicialmente resistentes, evitando o ralentizando así la selección de clones resistentes.

El desarrollo de regímenes de tratamiento sistémico combinado sigue una serie de principios (tabla 164-3). En el caso de los agentes citotóxicos convencionales, cada fármaco de la combinación debe ser activo contra el tumor y todos los fármacos deben administrarse en una dosis óptima y en un calendario adecuado. Los fármacos deben tener diferentes mecanismos de actividad antitumoral y diferentes perfiles de toxicidad, y deben administrarse a intervalos constantes durante el menor tiempo de tratamiento posible. El uso de fármacos frente a dianas moleculares en combinación exige que cada uno se dirija frente a una diana específica y que la combinación potencie la inhibición del crecimiento del tumor. Las toxicidades de los agentes dirigidos deben ser moderadas para permitir una administración prolongada y una inhibición máxima de la diana.

Entornos terapéuticos

El tratamiento sistémico se utiliza en una variedad de contextos asociado o no a cirugía y radioterapia y antes, durante o después de las mismas (tabla 164-4).

TABLA 164-3 PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO COMBINADO

FÁRMACOS CITOTÓXICOS	DIANAS TERAPÉUTICAS MOLECULARES
Cada fármaco es activo contra el tumor	El agente tiene un efecto terapéutico en la vía molecular *in vivo*
Los fármacos tienen diferentes mecanismos de acción	Los agentes tienen efectos complementarios sobre la misma diana u otras dianas de la misma vía o vías que se cruzan para controlar el crecimiento tumoral
Los fármacos tienen diferentes toxicidades clínicas para permitir la administración de dosis completas de cada uno de ellos	Las toxicidades no se solapan con las de los citotóxicos y son de moderadas a bajas para permitir una administración prolongada. Considerar las consecuencias fisiológicas de la participación de la diana en relación con el perfil de toxicidad
El tratamiento intensivo intermitente es preferible al tratamiento continuo para la citorreducción y la reducción de la inmunosupresión	La pauta se elige para maximizar la inhibición de la diana

Numerosas pruebas experimentales sugieren que los cánceres son más sensibles a la quimioterapia durante las primeras fases de crecimiento, porque presentan fracciones de crecimiento más altas y tiempos de ciclo celular más cortos. Como resultado, una dosis determinada de un fármaco citotóxico puede ejercer un mayor efecto terapéutico contra un tumor de crecimiento rápido que contra un tumor quiescente de mayor tamaño.

La *terapia neoadyuvante,* también llamada tratamiento sistémico primario o de inducción, se utiliza antes de la cirugía o la radioterapia para disminuir el tamaño de los cánceres localmente avanzados, permitiendo así una resección quirúrgica más completa o la erradicación de las metástasis indetectables. El tratamiento neoadyuvante también permite evaluar la eficacia del tratamiento mediante el análisis histológico y molecular del tejido resecado. Este enfoque se utiliza con mayor frecuencia en el cáncer de mama localmente avanzado (cap. 183).

El *tratamiento de preservación de órganos* es otro uso de la quimioterapia, la radioterapia o ambas para salvar órganos que se habrían extirpado quirúrgicamente si la curación fuera el resultado pretendido. Esta técnica suele ser eficaz en pacientes con cáncer de laringe (cap. 176), esófago (cap. 178) y ano (cap. 179).

La *quimioterapia adyuvante* se utiliza en pacientes cuyo tumor primario y todas las evidencias visibles de cáncer (p. ej., los ganglios linfáticos regionales) han sido extirpados quirúrgicamente o tratados definitivamente con radiación, pero en los que el riesgo de recidiva es alto por la afectación de los ganglios linfáticos o determinadas características morfológicas o biológicas del cáncer. Algunos ejemplos comunes son los cánceres de mama (cap. 183) y de colon (cap. 179). Los puntos finales típicos de la quimioterapia, como la reducción del tumor medible en estudios radiográficos seriados, no están disponibles en esta situación; en su lugar, la supervivencia sin recaída y la supervivencia global son las principales medidas del efecto de un tratamiento. El beneficio del tratamiento adyuvante no puede evaluarse en los pacientes individuales que la reciben, por lo que las decisiones sobre su uso deben basarse en pruebas procedentes de ensayos clínicos.

Evaluación de la respuesta

La evaluación de la respuesta al tratamiento (que suele realizarse mediante criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos [RECIST]) depende en gran medida del tamaño del tumor, determinado mediante medición directa o estudios de diagnóstico por imagen, utilizando categorías predefinidas. Las categorías de respuesta son la «respuesta completa», con ausencia total de tumor y resolución de los cambios asociados al tumor medidos dos veces con un intervalo mínimo de 4 semanas; la «respuesta parcial», definida como una reducción del 30% o más en la suma de los diámetros más largos hasta de cinco lesiones diana por órgano, confirmada por la repetición de la medición 4 semanas después; la «enfermedad progresiva», caracterizada por un aumento del 20% o más sobre la suma más pequeña de los diámetros más largos de las lesiones diana o el desarrollo de nuevos tumores, y la «enfermedad estable», definida como el no cumplimiento de los criterios de respuesta parcial ni enfermedad progresiva. Las leucemias se evalúan mediante biopsias de médula ósea y pruebas de diagnóstico molecular para detectar la enfermedad residual, y el mieloma múltiple suele evaluarse mediante la medición de proteínas monoclonales, recuentos de sangre periférica y porcentajes de células plasmáticas malignas en muestras de médula ósea, así como mediante estudios radiológicos de lesiones óseas. La evaluación precisa de la respuesta tras el tratamiento sistémico es esencial, dada la estrecha relación entre el grado de respuesta y la duración del control de la enfermedad.

Clases de agentes terapéuticos

Agentes citotóxicos, pequeñas moléculas dirigidas y anticuerpos

La comprensión de las propiedades farmacológicas y las indicaciones terapéuticas de los agentes quimioterápicos citotóxicos y molecularmente dirigidos más utilizados, y de los anticuerpos aprobados por la FDA (v. tabla 164-2) es fundamental para los médicos que prescriben y también es importante para los médicos que participan en la atención del paciente. Debe solicitarse información actualizada al fabricante antes de iniciar el tratamiento.

La quimioterapia debe ser supervisada por personas específicamente formadas debido al doble riesgo agudo de reacciones de hipersensibilidad y extravasación. No se recomiendan dosis ni protocolos de administración universales, porque estos agentes se utilizan a menudo en combinación y puede ser necesario reducir las dosis de cada fármaco cuando se combinan los

TABLA 164-4 EJEMPLOS COMUNES DE ENTORNOS TERAPÉUTICOS

TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO	TRATAMIENTO NEOADYUVANTE	TRATAMIENTO DE PRESERVACIÓN DE ÓRGANOS	QUIMIOTERAPIA COMBINADA
Cáncer de mama en estadio I y II Cáncer colorrectal en estadio III Cáncer de pulmón en estadio II	Cáncer de mama en estadio III	Cáncer anal Cáncer de laringe Cáncer de esófago	Tumores sólidos metastásicos* Neoplasias hematológicas

*Normalmente paliativos.

compuestos, así como cuando se prescriben a pacientes que pueden tener una función hepática o renal deteriorada o un mayor riesgo de efectos adversos.

A menos que se especifique lo contrario, la mayoría de los agentes quimioterápicos citotóxicos pueden producir cierto grado de náuseas y vómitos, mielosupresión, alopecia, mucositis y/o diarrea tras el tratamiento; muchos agentes también son teratógenos, mutágenos y carcinógenos. A menudo pueden utilizarse fármacos específicos (v. tabla 164-2) para prevenir las toxicidades específicas de un compuesto.

Los agentes antineoplásicos de moléculas pequeñas con mecanismos de acción dirigidos con mayor precisión se han convertido en una parte estándar de la práctica oncológica (v. tabla 164-2). Aunque las dependencias moleculares dentro de las células tumorales contra las que se dirigen estos fármacos son de amplio alcance, incluidos los factores de crecimiento tirosina cinasa o sus receptores, son funcionalmente mucho más específicos que las generaciones anteriores de tratamientos sistémicos contra el cáncer. Esta especificidad permite apreciar mejor las situaciones clínicas en las que determinados fármacos podrían ser beneficiosos, así como la posibilidad de desarrollar agentes para su uso en tumores específicos en función de sus susceptibilidades genéticas. Los perfiles de toxicidad de los agentes moleculares dirigidos suelen reflejar alteraciones que se producen en las vías bioquímicas que controlan la función normal de los órganos, más que un patrón general de toxicidad consistente con la lesión de tejidos de crecimiento rápido, como la médula ósea o el tubo digestivo.

El desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos contra proteínas u otros determinantes moleculares de las células cancerosas representa un enfoque adicional para la orientación molecular del tratamiento sistémico. Algunos ejemplos son el cetuximab (dirigido frente al receptor del factor de crecimiento epidérmico), el rituximab (dirigido frente al antígeno de superficie CD20 de los linfocitos B) y el trastuzumab[A2] (que bloquea el HER2). Estos anticuerpos monoclonales pueden utilizarse solos o en forma de anticuerpos recombinantes biespecíficos o multiespecíficos que proporcionan una orientación multifuncional del receptor, pueden marcarse con una molécula radiactiva o pueden conjugarse con otra citotoxina para potenciar la destrucción celular. Los enfoques radioinmunoconjugados han sido más eficaces en el tratamiento del linfoma no hodgkiniano (cap. 171) y la leucemia linfocítica crónica (cap. 169). La eficacia de los anticuerpos monoclonales en tipos tumorales específicos no es idéntica a la de las moléculas pequeñas desarrolladas contra la misma diana, en parte debido a la inducción de mecanismos de destrucción de células tumorales inmunomediados que son exclusivos de los anticuerpos.

Un reto importante del tratamiento dirigido de las neoplasias malignas es que a menudo se desarrolla resistencia frente a los fármacos. Los cánceres se caracterizan por una amplia heterogeneidad genética intratumoral y la resistencia a los tratamientos molecularmente dirigidos puede surgir del crecimiento seleccionado de subclones preexistentes que están presentes dentro del grueso del tumor y que portan mutaciones resistentes a los fármacos, lo que supone una ventaja de supervivencia para el tumor.[9]

Tratamientos hormonales

El tratamiento endocrino u hormonal se limita casi por completo al cáncer de mama (cap. 183) y al cáncer de próstata (cap. 186). Se cree que muchos cánceres de mama en mujeres premenopáusicas están bajo la influencia de los estrógenos ováricos y la privación hormonal (ablación) puede producir respuestas a largo plazo en pacientes adecuadamente seleccionadas (pacientes cuyos tumores expresan receptores de estrógenos y/o progesterona y que presentan una enfermedad predominante en los tejidos blandos u óseos). El antiestrógeno tamoxifeno es eficaz contra el cáncer de mama y puede disminuir la incidencia de cánceres de mama contralaterales tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas con cáncer de mama (cap. 183). El tamoxifeno también tiene una actividad similar al estrógeno que es responsable de una mayor frecuencia de cánceres de endometrio. Las mujeres posmenopáusicas candidatas al tratamiento hormonal también pueden responder al tamoxifeno; sin embargo, los inhibidores de la aromatasa (p. ej., anastrozol, letrozol, exemestano), que disminuyen la conversión de los metabolitos de la grasa y el músculo en estrógenos, son más eficaces que el tamoxifeno como tratamiento de primera línea tanto en el ámbito adyuvante como en el metastásico.

El cáncer de próstata (cap. 186) suele ser dependiente del andrógeno y la privación de andrógenos puede producir respuestas significativas. La reciente introducción de inhibidores más potentes de la biosíntesis de andrógenos (abiraterona) y de la transducción de señales mediada por el receptor de andrógenos (enzalutamida) ha mejorado aún más el alcance y la eficacia del tratamiento de privación de andrógenos para esta enfermedad.

Los corticoesteroides (cap. 28), normalmente prednisona o dexametasona, se utilizan mucho en el tratamiento de los cánceres hematológicos y oncológicos. En la enfermedad de Hodgkin (cap. 172), los linfomas no hodgkiniano (cap. 171) y el mieloma múltiple (cap. 173), los corticoesteroides tienen actividad antitumoral. En pacientes con tumores sólidos se utilizan como antieméticos, para el alivio sintomático del edema cerebral en casos de metástasis en el SNC (cap. 175) o como complemento de la radioterapia para las metástasis en la médula espinal.

Tratamientos epigenéticos

Al igual que las mutaciones del ADN contribuyen a la progresión de los tumores, las alteraciones epigenéticas en la transcripción del ADN también están implicadas en el crecimiento de los tumores y en su resistencia a la quimioterapia (cap. 166). Los dos mecanismos epigenéticos mejor caracterizados son la metilación del ADN y la modificación de las histonas. La metilación del ADN está controlada por las ADN metiltransferasas, mientras que la modificación de las histonas (acetilación) está controlada por las histona acetiltransferasas. Los inhibidores de la ADN metiltransferasa (azacitidina y decitabina) producen respuestas duraderas y un beneficio para la supervivencia en pacientes con síndrome mielodisplásico (cap. 167) y leucemia mieloide aguda (cap. 168). Los inhibidores de la histona desacetilasa (vorinostat y romidepsina) presentan beneficios clínicos para el tratamiento del linfoma T cutáneo (cap. 171).

Los inhibidores de la ADN metiltransferasa también tienen un mecanismo de acción de base inmunitaria. Los ensayos clínicos actuales están probando la combinación de tratamiento epigenético más inmunoterapia en el manejo del cáncer.[10]

Inmunoterapia

La inmunoterapia contra el cáncer bloquea los procesos por los que los tumores suprimen el sistema inmunitario. Estos agentes han obtenido beneficios clínicos espectaculares en pacientes con numerosos tipos distintos de cáncer avanzado, como melanoma, cáncer de riñón, vejiga, cabeza y cuello, esófago, estómago, mama triple negativo, hepatocelular y pulmón, así como linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano. El tratamiento de los puntos de control inmunitario se dirige a las vías reguladoras de los linfocitos T para potenciar sus respuestas inmunitarias antitumorales. El objetivo del bloqueo de los puntos de control inmunitarios no es activar el sistema inmunitario para que ataque objetivos concretos en las células tumorales, sino eliminar las vías inhibitorias que bloquean las respuestas eficaces de los linfocitos T antitumorales. La supervivencia de hombres y mujeres con melanoma metastásico (cap. 188) aumenta significativamente tras el tratamiento con anticuerpos (ipilimumab anti-CTLA-4 y nivolumab anti-PD-1) que neutralizan las proteínas que protegen a las células tumorales de la destrucción por el sistema inmunitario.[11] Los anticuerpos anti-PD-1 también proporcionan un beneficio para la supervivencia en comparación con la quimioterapia basada en platinos para pacientes con carcinoma no de células pequeñas pulmonar. Otros anticuerpos dirigidos contra otras moléculas de punto de control inmunitario (anti-PD-L1) aportan importantes beneficios clínicos a los pacientes con melanoma, cáncer renal, carcinoma no de células pequeñas pulmonar y otros muchos tumores sólidos y linfomas. Sin embargo, este tratamiento con inhibidores de puntos de control puede asociarse una amplia gama de toxicidades .[12]

Otro enfoque de la inmunoterapia contra el cáncer es mediante la transferencia celular adoptiva, que implica el diseño por ingeniería genética de las propias células inmunitarias del paciente para que reconozcan y ataquen sus propios tumores. En este tipo de tratamiento (tratamiento con linfocitos T CAR),[13] los linfocitos T extraídos de un paciente se modifican genéticamente para que generen en su superficie unos receptores especiales denominados «receptores de antígenos quiméricos» (o «CAR»). Los linfocitos T CAR dirigidos han obtenido respuestas impresionantes en pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B y esto ha determinado su aprobación por la FDA para un número creciente de indicaciones, a pesar del alto riesgo de efectos secundarios, como el síndrome de liberación de citocinas y las complicaciones neurológicas agudas.

Fármacos para la prevención o el tratamiento de la toxicidad

Además de los factores de crecimiento hematopoyético utilizados para reducir los efectos adversos de las terapias oncológicas sistémicas sobre la médula ósea (que se comentan más adelante en «Tratamiento de las complicaciones»), se han desarrollado fármacos para mejorar los efectos secundarios importantes de la quimioterapia citotóxica (v. tabla 164-2). Estos agentes incluyen el dexrazoxano, que es un agente quelante del hierro que puede prevenir la toxicidad cardíaca de las antraciclinas (doxorubicina y daunorubicina); la leucovorina, que puede disminuir los efectos secundarios hematológicos de los antagonistas del ácido fólico, y la mesna, un compuesto que contiene tiol y que bloquea los daños producidos en la mucosa de la vejiga por los metabolitos de la ciclofosfamida. El triacetato de uridina está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes que reciben una sobredosis de fluorouracilo o capecitabina, o que desarrollan toxicidades graves o potencialmente mortales en los 4 días siguientes a recibirlos.

Trasplante de médula ósea o de células madre hematopoyéticas

Dado que la principal toxicidad que limita la dosis de la mayoría de los agentes quimioterápicos es la mielosupresión, las células madre pluripotentes pueden extraerse de la médula ósea, de la sangre periférica o, con menor frecuencia, de la sangre del cordón umbilical antes de la quimioterapia que daña la médula, de modo que estas células madre puedan reinfundirse posteriormente (cap. 163). Esta técnica es más eficaz para las leucemias agudas (cap. 168), los linfomas recidivantes (cap. 171) y los tumores de células germinales (cap. 185). La eficacia del enfoque se ve limitada más por la incapacidad de erradicar las células cancerosas que por la de lograr el injerto. Los trasplantes pueden ser singénicos (de un gemelo idéntico), autólogos (de uno mismo), alógenos (de un donante compatible como un hermano o uno de los padres) o de un donante compatible no emparentado. Los trasplantes hematopoyéticos no ablativos que no suprimen completamente la mielopoyesis reducen la toxicidad y permiten el tratamiento de pacientes mayores y médicamente enfermos.

Poblaciones que necesitan un tratamiento especial

Obesidad

Hasta un 40% de los pacientes obesos reciben dosis limitadas de quimioterapia que no se basan en el peso corporal real. Las sospechas sobre toxicidad o sobredosificación basadas en el uso del peso corporal real en pacientes obesos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con cáncer son infundadas. Las directrices de práctica basadas en la evidencia recomiendan que se utilicen dosis completas de quimioterapia citotóxica para tratar a pacientes obesos oncológicos, especialmente cuando el objetivo del tratamiento es la curación.

Embarazo

El cáncer durante el embarazo (cap. 221) no es infrecuente, y los más frecuentes son los de mama, cuello uterino, ovario y tiroides; el melanoma, y las neoplasias hematológicas.[14] El cáncer durante el embarazo es un reto cargado de emociones y la toma de decisiones clínicas se complica por cuestiones éticas, morales, culturales y religiosas. Si la cirugía puede realizarse con seguridad, puede ser la mejor opción, aunque solo sea una medida provisional. La radioterapia conlleva el riesgo muy real de exposición del feto a la radiación, y la estadificación casi siempre es subóptima y se limita a exámenes ecográficos. Cuando la enfermedad requiere quimioterapia, hay que tener en cuenta tanto a la madre como al feto. Por ejemplo, la eliminación del fármaco y la absorción digestiva cambian durante el embarazo, y la transferencia placentaria, la farmacocinética fetal y la excreción placentaria pueden influir en la dosificación eficaz y segura del fármaco. Muchos fármacos quimioterápicos de uso común están clasificados por la FDA como de categoría D (riesgo fetal positivo en humanos, pero los beneficios en mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar del riesgo) o de categoría X (estudios en humanos y animales han mostrado malformaciones fetales o existen pruebas de riesgo fetal basadas en pruebas en humanos). Si el estado de la madre lo permite, la quimioterapia (incluidas las antraciclinas y los taxanos) debe aplazarse durante el primer trimestre y utilizarse para tratar únicamente situaciones potencialmente mortales durante el tercer trimestre, tras un amplio asesoramiento con los padres.

La preservación de la fertilidad es especialmente difícil en las mujeres con neoplasias hematológicas, cáncer de mama, sarcoma y algunos cánceres pélvicos recién diagnosticados, en los que las combinaciones de quimioterapia con agentes alquilantes, radioterapia pélvica y/o cirugía tienen más probabilidades de provocar una insuficiencia ovárica prematura. Las opciones para la preservación de la fertilidad incluyen la crioconservación de embriones, ovocitos maduros o tejido ovárico (cap. 218).[15]

Geriatría

Un porcentaje creciente de cánceres se da en una población de edad avanzada. Los cambios fisiológicos que se desarrollan con la edad (cap. 23) incluyen la disminución de la excreción de fármacos y metabolitos por los riñones, la disminución del volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles, y el aumento de la susceptibilidad a la mielosupresión, la miocardiopatía y la neuropatía, relacionadas en parte con las afecciones concomitantes (cap. 24). Como norma general, la idoneidad de un paciente anciano para el tratamiento puede determinarse mediante una evaluación geriátrica exhaustiva (cap. 23) que evalúe la función, la enfermedad concomitante, la nutrición, los medicamentos y los recursos del paciente. La edad no es un obstáculo para la cirugía por si sola; más bien, el estado funcional del paciente y la evaluación geriátrica exhaustiva deberían determinar la probabilidad de una buena recuperación. La tolerancia a la radioterapia parece permanecer prácticamente intacta con el aumento de la edad. Las decisiones sobre la quimioterapia también se basan en el estado funcional y en la evaluación geriátrica integral. También se ajustan las dosis, cuando procede, en función de las tasas de filtración glomerular de los pacientes de 65 años o más. El uso de dosis más bajas de quimioterapia basándose únicamente en la edad no es aconsejable y puede dar lugar a un tratamiento ineficaz.

Disfunción de órganos

Las alteraciones en la eliminación de fármacos (cap. 25) desempeñan un papel fundamental en la administración segura de agentes antineoplásicos. Las alteraciones de los parámetros farmacocinéticos *per se* pueden producirse con o sin cambios importantes en la toxicidad. Cuando existan pruebas, las dosis de fármacos quimioterápicos deben modificarse en caso de disfunción renal o hepática (v. tabla 164-2).

Pacientes inmunodeprimidos

La creciente proporción de pacientes que sobreviven a largo plazo tras un trasplante de células hematopoyéticas o con neoplasias hematológicas corren el riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con su sistema inmunitario marcadamente comprometido. Estos pacientes tienen menos probabilidades de desarrollar anticuerpos protectores tras la vacunación, son más propensos a sufrir diversas infecciones (cap. 260) y tienden a enfermar de forma más grave por ellas. Por ejemplo, los pacientes que padecen neoplasias hematológicas tienen tasas significativamente más bajas de seroconversión tras la vacunación contra el SARS-CoV-2 y presentan tasas más altas de ingreso hospitalario y mortalidad tras la infección por el SARS-CoV-2 que los pacientes que padecen tumores sólidos.[16]

Tratamiento de las complicaciones

Cuidados de soporte

Soporte nutricional

La nutrición es siempre una preocupación para los pacientes a los que se acaba de diagnosticar un cáncer, aunque no hayan experimentado pérdida de peso. Una pérdida de peso significativa es un factor pronóstico adverso para varios tipos de cáncer, especialmente el de pulmón.

Los pacientes desnutridos deben ser evaluados por un dietista para determinar si ingieren suficientes calorías (cap. 198) y si podrían necesitar suplementos dietéticos. Algunos pacientes, como los que padecen cánceres de cabeza y cuello (cap. 176) o de esófago (cap. 178), pueden requerir nutrición parenteral a través de una sonda de gastrostomía percutánea. La nutrición parenteral total (cap. 198) rara vez está indicada.

A los pacientes les suele preocupar si su dieta contribuyó al desarrollo del cáncer y si la dieta puede influir en los resultados del tratamiento. En la mayoría de los casos no se da ninguna de estas situaciones. Las dosis de vitaminas superiores a las recomendadas tampoco son útiles y pueden ser tóxicas (cap. 199). Debe determinarse el uso actual o previsto de medicamentos sin receta y/o alternativos (cap. 30), porque pueden tener interacciones potencialmente importantes con los agentes quimioterápicos.

Apoyo psicosocial

Los pacientes con un diagnóstico reciente de cáncer tienen un mayor riesgo de muerte por causas cardiovasculares, especialmente durante la primera semana tras el diagnóstico. La ansiedad, la depresión y el miedo asociados que experimentan muchos pacientes suelen requerir un importante apoyo psicosocial continuo, que puede exceder lo que la familia inmediata puede proporcionar. En este entorno, los pacientes suelen beneficiarse de la participación en grupos de apoyo o del asesoramiento directo individual, así como de los esfuerzos por mejorar la comunicación entre todos los niveles de atención y los sistemas de soporte.

Factores de crecimiento hematopoyético

Los factores de crecimiento, como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), aceleran la recuperación del recuento de leucocitos, lo que a menudo permite administrar la quimioterapia según el calendario previsto, sin reducir la dosis (cap. 142).[A3] Sin embargo, este tratamiento no disminuye las hospitalizaciones ni mejora la supervivencia. Las directrices de consenso[17] pueden ayudar a determinar qué personas corren mayor riesgo de neutropenia febril (cap. 153) y tienen más probabilidades de beneficiarse de un tratamiento preventivo. La corrección de la anemia con agentes estimulantes de la eritropoyesis (epoetina α y darbepoetina α) puede asociarse a complicaciones de acontecimientos cardiovasculares adversos e incluso potencialmente a la progresión tumoral (cap. 144).[18]

Prevención de fracturas óseas patológicas

Los bisfosfonatos (p. ej., el pamidronato y el zoledronato) son muy eficaces no solo para el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumores, sino también para reducir las fracturas patológicas en huesos con lesiones metastásicas (cap. 187), en particular por cáncer de mama (cap. 183), cáncer de próstata (cap. 186) y mieloma (cap. 173). Los bisfosfonatos también se utilizan para tratar la osteoporosis causada por la menopausia prematura inducida por la quimioterapia en mujeres jóvenes con cáncer de mama (cap. 225). El denosumab (un anticuerpo monoclonal humano que se une al ligando RANK, que es una proteína que se encuentra en los osteoclastos y está implicada en la degradación ósea) es superior al ácido zoledrónico para la prevención de acontecimientos relacionados con el esqueleto en pacientes con cáncer con metástasis óseas.[A4] En comparación con el placebo, el denosumab adyuvante administrado por vía subcutánea cada 6 meses reduce el riesgo de fractura clínica en mujeres posmenopáusicas cuyo cáncer de mama está siendo tratado con inhibidores de la aromatasa, sin toxicidad añadida.[A5]

Tratamiento sintomático

El tratamiento eficaz de los síntomas es fundamental para el éxito del tratamiento curativo o paliativo y el mantenimiento de la calidad de vida del paciente.

Náuseas y vómitos

Los pacientes siguen temiendo la quimioterapia por el riesgo de náuseas y vómitos. Los antieméticos (v. tabla 118-5), utilizados normalmente en combinación,[19] han hecho que este efecto secundario sea mucho menos debilitante. Los fármacos quimioterápicos pueden clasificarse en función de su probabilidad de provocar náuseas y vómitos, con el tratamiento profiláctico correspondiente. La disponibilidad de los antagonistas de los receptores de serotonina 5-hidroxitriptamina tipo 3 (5-HT_3) (dolasetrón, granisetrón, ondansetrón) ha mejorado drásticamente la capacidad de controlar por completo las náuseas y los vómitos. Los regímenes más emetógenos requieren una terapia combinada con un corticoesteroide (normalmente dexametasona), un antagonista 5-HT_3 y una benzodiacepina (p. ej., loracepam) o el antagonista del receptor neurocinina 1 aprepitant. El aprepitant resulta especialmente útil para el tratamiento/prevención de las náuseas y los vómitos retardados. La combinación de un antagonista del receptor de neurocinina 1 con dexametasona y un antagonista del receptor 5-HT_3 es aún mejor para controlar la emesis inducida por el carboplatino.

Control del dolor

Los oncólogos utilizan diversas escalas para evaluar el control del dolor (cap. 26), que puede lograrse con una combinación variada de analgésicos, tanto no narcóticos como narcóticos. El tratamiento farmacológico debe comenzar con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como el ácido acetilsalicílico o el paracetamol, pasar por el ibuprofeno y fármacos afines (v. tabla 26-4), y luego por combinaciones de AINE y narcóticos (v. tabla 26-6) hasta llegar a narcóticos más potentes.[20] Los narcóticos más nuevos están disponibles tanto en formas de corta duración como de larga duración; algunos parches dérmicos proporcionan beneficios durante 72 h y son ideales para los pacientes que tienen un dolor intenso y que no pueden tomar medicamentos orales. El fentanilo transmucoso oral es más eficaz que la morfina de liberación estándar en este contexto. La

mucositis oral dolorosa, una complicación frecuente del tratamiento intensivo de las neoplasias hematológicas, puede tratarse con medidas locales o con factor de crecimiento de queratinocitos humanos recombinante (cap. 393). Los fármacos frente a *Candida* orales que se absorben o se absorben parcialmente en el tubo digestivo pueden ayudar a prevenir el dolor de la candidiasis oral (cap. 310); tanto las intervenciones farmacológicas como las psicosociales (p. ej., el entrenamiento en relajación, la terapia cognitivo-conductual y otros enfoques basados en la educación y las habilidades) son enfoques complementarios que tienen efectos reales, pero relativamente modestos, tanto en la gravedad del dolor como en su interferencia en las actividades cotidianas.

Derrames malignos

Las acumulaciones de líquido y células malignas en los espacios pleural (cap. 86), peritoneal o pericárdico (cap. 62) son complicaciones habituales de las neoplasias epiteliales y hematopoyéticas que con frecuencia producen un conjunto importante de síntomas, ya sea en el momento del diagnóstico o acompañando a la progresión del tumor. Los derrames pleurales malignos (cap. 86) se asocian con mayor frecuencia a los cánceres de pulmón y mama o a los linfomas, pueden ser el resultado de una obstrucción linfática o de una invasión directa de las membranas pleurales y pueden producir grados importantes de disnea, tos o dolor que requieran tratamiento. La toracocentesis diagnóstica de volumen suficiente (> 60 ml), con análisis citológico del derrame pleural, tiene un rendimiento diagnóstico de malignidad razonablemente alto (60-90%). En pacientes con linfoma, cáncer de mama o cáncer de células pequeñas de pulmón no tratados previamente, la respuesta objetiva al inicio de la quimioterapia sistémica puede proporcionar un alivio sintomático a largo plazo. Sin embargo, en pacientes con cáncer de pulmón o de mama recidivante, por ejemplo, los derrames pleurales en los que se confirma la presencia de células malignas pueden plantear difíciles retos terapéuticos. Cuando los pacientes están sintomáticos, se requiere una toracocentesis terapéutica, normalmente guiada por ecografía, y puede ser necesario repetirla para reducir la disnea. Cuando se necesitan toracocentesis frecuentes a intervalos cortos, el drenaje del espacio pleural se combina con una toracostomía torácica y la instilación de un compuesto esclerosante (talco, doxiciclina), que iniciará una respuesta inflamatoria de magnitud suficiente para obliterar el espacio pleural (cap. 86). Dicha pleurodesis suele tener éxito, al menos temporalmente, en la prevención de la reaparición del líquido en la mayoría de los pacientes. Cuando ya no tiene éxito, la colocación de un catéter pleural permanente puede proporcionar un alivio sintomático a largo plazo de la disnea.

La ascitis maligna (derrame peritoneal) se produce con mayor frecuencia en pacientes con neoplasias malignas intraabdominales (cáncer gástrico, de ovario, de páncreas y cánceres peritoneales primarios), pero también puede observarse en pacientes con cánceres avanzados de mama y pulmón o linfoma. La ascitis maligna puede estar causada en parte por el aumento de la permeabilidad de la vasculatura tumoral como resultado de la sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial vascular, por la sobreproducción de citocinas inflamatorias en el espacio peritoneal o por el bloqueo linfático secundario a la carcinomatosis. La paracentesis guiada por ecografía alivia la hinchazón, la disnea y el dolor de la distensión abdominal. Sin embargo, la paracentesis debe repetirse, con el riesgo asociado de deshidratación, pérdida de proteínas, desequilibrio electrolítico, hemorragia, infección y disfunción renal. Si la paracentesis se requiere con una frecuencia superior a una vez por semana, debe considerarse la pronta colocación de un catéter permanente para permitir el autodrenaje, aunque estos dispositivos conllevan un riesgo significativo de infección.

Los derrames pericárdicos malignos (cap. 62) suelen estar relacionados con la extensión directa o la diseminación metastásica de cánceres de pulmón o mama, melanomas y neoplasias hematológicas. Como en el caso de otros derrames malignos, la pericardiocentesis guiada por imagen con examen citológico del líquido evacuado proporcionará con frecuencia la confirmación diagnóstica de malignidad. Además, la extracción incluso de una cantidad relativamente modesta de líquido (< 50 ml) puede aliviar, al menos parcialmente, el compromiso hemodinámico producido por el derrame. El abordaje de un paciente con derrames pericárdicos malignos viene dictado por el estado hemodinámico (que puede determinar la elección entre pericardiocentesis de urgencia o pericardiostomía electiva) y por la sensibilidad prevista del tumor incitante a la terapia sistémica (p. ej., linfoma no tratado frente a cáncer de pulmón resistente a la quimioterapia).

MANIFESTACIONES ENDOCRINAS DEL CÁNCER

Los síndromes clínicos asociados a la producción ectópica de hormonas pueden plantear dilemas diagnósticos especiales, pueden producir un grado importante de morbilidad o incluso la muerte en pacientes con cáncer y pueden ser difíciles de tratar (tabla 164-5). El tratamiento de estos síndromes implica el tratamiento simultáneo tanto del cáncer como del síndrome causado por la producción excesiva de hormonas. Muchas de las manifestaciones endocrinas del cáncer[21] están causadas por la producción de pequeñas hormonas polipeptídicas por parte de los tumores, algunas de las cuales derivan de tipos específicos de células neuroendocrinas. Estas células están muy dispersas en una gran variedad de órganos, suelen tener su origen en la cresta neural y pueden producir aminas biógenas. Las hormonas producidas a partir de estos tumores incluyen hormonas adrenocorticótropas (corticotropina, ACTH), calcitonina, péptido intestinal vasoactivo, hormona liberadora de la hormona del crecimiento, hormona liberadora de corticotropina (CRH), somatostatina y otros péptidos. Un segundo grupo de tumores, generalmente derivados del epitelio escamoso, produce proteínas relacionadas con la hormona paratiroidea (PTHrP) y la vasopresina.

TABLA 164-5 ALGUNOS SÍNDROMES CLÍNICOS POR PRODUCCIÓN ECTÓPICA DE HORMONAS

Hipercalcemia humoral
Proteína relacionada con la hormona paratiroidea
Carcinoma epidermoide
Cáncer de mama
Tumores neuroendocrinos
Carcinoma de células renales
Melanoma
Cáncer de próstata
Calcitriol elevado
Linfoma
Enfermedades benignas: sarcoidosis, beriliosis, tuberculosis, infecciones fúngicas
Corticotropina
Proopiomelanocortina
Carcinoma de células pequeñas de pulmón
Carcinoide pulmonar
Carcinoma medular de tiroides
Tumor de células de los islotes
Feocromocitoma
Ganglioneuroma
Hormona liberadora de corticotropina
Carcinoma medular de tiroides
Paraganglioma
Cáncer de próstata
Tumores de células de los islotes
Gonadotropina coriónica humana
Coriocarcinoma
Carcinoma testicular de células embrionarias
Seminoma
Hipoglucemia
Insulinoma
Sarcomas o grandes tumores retroperitoneales
Secreción inapropiada de hormona antidiurética
Carcinoma de células pequeñas de pulmón
Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello
Eritropoyetina
Carcinoma de células renales
Carcinoma hepatocelular
Feocromocitoma
Enfermedades benignas: hemangioblastoma cerebeloso, fibromas uterinos

HIPERCALCEMIA ASOCIADA A LOS TUMORES MALIGNOS

La hipercalcemia humoral (cap. 227) es uno de los síndromes endocrinos más frecuentes relacionados con una neoplasia maligna subyacente. Una de las causas más frecuentes de hipercalcemia de origen maligno[22] es la producción ectópica de proteína relacionada con la hormona paratiroidea, con la consiguiente activación del receptor de PTH, un aumento de la diferenciación de los osteoclastos y un aumento de la reabsorción ósea, con la consiguiente hipercalcemia. La proteína ectópica relacionada con la hormona paratiroidea (en lugar de la propia PTH) puede ser producida por varios tipos diferentes de cáncer, los más característicos de los cuales son el carcinoma epidermoide, el cáncer de mama, el carcinoma de células renales y el cáncer de próstata, así como por los tumores neuroendocrinos y el melanoma (v. tabla 164-5). El aumento de la producción de calcitriol, que incrementa la absorción de calcio y suprime las concentraciones de PTH sérica, es otra causa de hipercalcemia maligna, más frecuente en pacientes con linfoma. Las metástasis óseas (cap. 187), sobre todo en pacientes con cáncer de mama y mieloma, pueden producir hipercalcemia por el aumento de la producción local de PTHrP u otras citocinas que aumentan la reabsorción ósea.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hipercalcemia maligna es similar al de la hipercalcemia causada por el hiperparatiroidismo (cap. 227). La reversión de la deshidratación y el inicio de una diuresis salina deben comenzar con prontitud; los pacientes con un calcio sérico superior a 13 mg/dl deben ser tratados con un bisfosfonato inicialmente, con un uso prolongado del bisfosfonato para la prevención de fracturas óseas y la reaparición de la hipercalcemia (cap. 227).

OTROS SÍNDROMES POR PRODUCCIÓN ECTÓPICA DE HORMONAS

La secreción inapropiada de ACTH es poco frecuente, pero se parece a la enfermedad de Cushing hipofisaria (cap. 208). Los tumores que producen la hormona liberadora

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de corticotropina incluyen el carcinoma medular de tiroides, el cáncer de próstata y las neoplasias de células de los islotes. El síndrome por ACTH ectópica puede manifestarse como un síndrome de Cushing clásico, con fácil aparición de hematomas, obesidad centrípeta, atrofia muscular, hipertensión, diabetes y alcalosis metabólica. Sin embargo, muchos pacientes con cánceres ectópicos productores de ACTH evolucionan demasiado rápido para desarrollar clínicamente manifestaciones cushingoides prominentes. La hipopotasemia profunda puede predominar sin las características clásicas del síndrome de Cushing en pacientes con un carcinoma de células pequeñas de pulmón (cap. 177).

La hipoglucemia asociada a tumores (cap. 211), aunque infrecuente, puede ser el resultado de la sobreproducción de insulina por los tumores de células de los islotes; de una gluconeogenia hepática insuficiente relacionada con la pérdida de masa hepática funcional por enfermedad metastásica, o de la sobreexpresión del factor de crecimiento similar a la insulina II, que puede activar el receptor de insulina en pacientes que tienen grandes sarcomas retroperitoneales o carcinomas hepatocelulares. En cada uno de estos casos puede prescribirse un tratamiento con pequeñas alimentaciones frecuentes; sin embargo, el éxito del tratamiento sintomático de la hipoglucemia puede ser difícil sin el control de la masa tumoral primaria o de las metástasis.

El síndrome clínico por secreción inapropiada de hormona antidiurética (cap. 102) está causado por la producción ectópica de vasopresina, principalmente en pacientes que padecen carcinoma de células pequeñas de pulmón (cap. 177) o carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (cap. 176), y ocasionalmente en pacientes con tumores cerebrales primarios (cap. 175). Este síndrome se caracteriza por hiponatremia, hipoosmolalidad, excreción urinaria excesiva de sodio y una osmolalidad urinaria inadecuadamente alta para la baja osmolalidad sérica a pesar de una función renal, suprarrenal y tiroidea normal. La hiponatremia en esta condición es euvolémica. La restricción de líquidos (agua libre) puede proporcionar un tratamiento adecuado a corto plazo de la hiponatremia sintomática, pero el tratamiento con demeclociclina, que bloquea los efectos de la vasopresina en el riñón, proporciona un tratamiento más eficaz a largo plazo (cap. 102).

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

El término *paraneoplasia,* que significa «junto al cáncer», se ha utilizado habitualmente para denotar los efectos remotos de un cáncer que no pueden atribuirse ni a la invasión directa ni a las metástasis. Estos síndromes (tabla 164-6)[23] afectan hasta al 15% de los pacientes con cáncer; sin embargo, si se excluye a los pacientes con caquexia, la incidencia probablemente desciende a solo unos pocos por ciento.

Hasta dos tercios de los síndromes paraneoplásicos se desarrollan antes de que se diagnostique una neoplasia maligna asociada. En algunos casos, el síndrome paraneoplásico puede estar asociado a tumores relativamente pequeños y el reconocimiento de estas asociaciones puede conducir a un diagnóstico más precoz y, posiblemente, a un tratamiento más eficaz. Además, una de las características distintivas a la hora de definir un síndrome paraneoplásico es que el desarrollo del síndrome suele ser paralelo al desarrollo del tumor. Como resultado, el tratamiento eficaz de la neoplasia subyacente suele ir acompañado de una mejoría o resolución del síndrome. A la inversa, la recaída del cáncer puede ser anunciada por la reaparición de síntomas sistémicos.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS NEUROLÓGICOS

Diversos síndromes paraneoplásicos neurológicos[24] pueden complicar muchos cánceres diferentes, y el carcinoma de células pequeñas de pulmón (cap. 177) es una causa especialmente común (tabla 164-7). El síndrome miasténico de Lambert-Eaton (cap. 390) imita clínicamente a la miastenia grave, con la excepción de que la fuerza mejora en lugar de deteriorarse con la contracción voluntaria prolongada. La encefalitis paraneoplásica, las neuropatías sensitivas subagudas (cap. 388) y las ganglionopatías sensoriales también se asocian con frecuencia al carcinoma de células pequeñas de pulmón. Los síntomas suelen incluir entumecimiento asimétrico y parestesias, así como signos en la columna posterior de pérdida de propiocepción y sensación vibratoria. La degeneración cerebelosa paraneoplásica puede debutar de forma aguda y simular un tumor cerebeloso (cap. 175). La discrasia de células plasmáticas y algunas neoplasias linfoproliferativas se asocian a neuropatías periféricas desmielinizantes y síntomas de motoneurona que pueden recordar a la esclerosis lateral amiotrófica (cap. 387). La polimiositis y la dermatomiositis (cap. 248) pueden asociarse a diversos tumores.

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos se asocian con mayor frecuencia a los tumores avanzados y rara vez son la manifestación inicial de presentación, salvo quizá con los carcinomas de células pequeñas de pulmón, las discrasias de células plasmáticas y otras enfermedades linfoproliferativas. Los síndromes neurológicos paraneoplásicos pueden mostrar cierta respuesta al tratamiento eficaz del tumor, pero también pueden progresar a pesar de dicho tratamiento.

TABLA 164-6 EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LOS SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

- Caracterice la anomalía; solicite analíticas y biopsia si es necesario
- Valore cuidadosamente cualquier síntoma y signo adicional
- Descarte las causas comunes
- Si no identifica una etiología obvia, considere un síndrome paraneoplásico
- Si los hallazgos concuerdan con un síndrome conocido, realice una detección selectiva para detectar una neoplasia maligna subyacente
- Si los signos y síntomas son compatibles con un síndrome paraneoplásico conocido, emprenda la búsqueda de un cáncer primario desconocido o la recidiva o progresión de un tumor primario conocido
- La detección selectiva debe incluir una exploración física cuidadosa que incluya evaluaciones mamarias, ginecológicas y prostáticas; estudios básicos de hematología, química y orina; radiografía de tórax y mamografía
- La tomografía computarizada (TC) del abdomen y la pelvis o la tomografía por emisión de positrones (PET) están indicadas si existen síntomas, signos o anomalías de laboratorio sospechosos de cáncer
- Las pruebas de anticuerpos para los síndromes neurológicos paraneoplásicos y/o la biopsia de piel deben realizarse según esté indicado
- Valore el tratamiento del cáncer y/o el tratamiento paliativo adecuado, incluido el tratamiento inmunosupresor para los síntomas paraneoplásicos cuando sea posible

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS DERMATOLÓGICOS

Las asociaciones entre síndromes cutáneos y neoplasias subyacentes pueden ser difíciles de confirmar. Por lo general, la afección cutánea y el cáncer siguen un curso paralelo, y los dos diagnósticos deben realizarse más o menos al mismo tiempo. Algunas lesiones cutáneas se asocian casi siempre a malignidad. Otras, sin embargo, son inespecíficas y se observan con mayor frecuencia en enfermedades no malignas, por lo que resulta difícil o imposible relacionar la enfermedad cutánea con la neoplasia subyacente. Además, las biopsias de la lesión cutánea suelen ser inespecíficas y mostrar características idénticas a las que se observan cuando se produce la misma lesión sin una afección maligna. La formación de autoanticuerpos relacionados con el tumor rara vez se ha asociado a los síndromes paraneoplásicos dermatológicos, aunque puede observarse una infiltración de células inflamatorias.

El reconocimiento de las manifestaciones cutáneas de malignidad puede ser fundamental para el diagnóstico precoz y el éxito del tratamiento del cáncer,[25] pero algunos síndromes solo se observan con la enfermedad avanzada e incurable. Las manifestaciones cutáneas incluyen la afectación directa de la piel por el tumor, así como los efectos a distancia del cáncer. También se observan efectos adversos dermatológicos tanto específicos como inespecíficos con los agentes quimioterápicos citotóxicos, incluidos los agentes alquilantes, los antimetabolitos, las antraciclinas, los inhibidores de la tirosina cinasa y la inmunoterapia.

Uno de los síndromes paraneoplásicos más conocidos es la acantosis pigmentaria (cap. 408; v. fig. 408-14), cuya patogenia no está clara. El tumor puede producir factores que activen los factores de crecimiento similares a la insulina o el receptor de insulina en la piel. Se sabe que muchos tumores producen el factor de crecimiento transformante α (TGF-α), que podría activar los receptores del factor de crecimiento epidérmico en la piel, causando hiperpigmentación y engrosamiento. Las lesiones cutáneas se presentan como una hiperpigmentación aterciopelada y verrugosa del cuello, la axila, la ingle y las membranas mucosas, incluidos los labios, la zona periocular y el ano. Aunque la acantosis pigmentaria se presenta claramente como una entidad benigna asociada a la obesidad y la endocrinopatía, su aparición en adultos mayores, especialmente cuando se asocia a lesiones mucosas, está muy relacionada con las neoplasias malignas del tubo digestivo y otros adenocarcinomas. Las lesiones suelen remitir con un tratamiento exitoso del tumor subyacente.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS REUMATOLÓGICOS

Debe considerarse la posibilidad de una neoplasia maligna oculta subyacente[26] en pacientes que padezcan trastornos reumáticos con una presentación clínica atípica, en particular pacientes de edad avanzada, pacientes que presenten síntomas sistémicos coexistentes y pacientes que respondan inesperadamente mal a los tratamientos antirreumáticos habituales. Los agentes quimioterápicos también pueden causar efectos adversos reumáticos.

Uno de los síndromes paraneoplásicos reumatológicos más comunes y específicos es la osteoartropatía hipertrófica,[27] que se presenta como una oligoartritis o poliartritis de las articulaciones distales, con acropaquias (v. fig. 39-9), periostitis sensible de los huesos largos distales y derrames sinoviales no inflamatorios (cap. 254). La osteoartropatía hipertrófica puede afectar hasta al 10% de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón y también se observa con otras neoplasias malignas pulmonares, incluidas las metástasis pulmonares de otros tumores primarios. La etiología es desconocida. Los estudios analíticos revelan a menudo una elevación de la velocidad de sedimentación globular; las radiografías óseas muestran una osificación lineal de los huesos largos distales separada por una zona radiolúcida de la corteza subyacente (fig. 164-1).

TRATAMIENTO

El tratamiento es sintomático con agentes antiinflamatorios. El tratamiento exitoso del tumor subyacente también puede mejorar los signos y síntomas de este síndrome.

TABLA 164-7 SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS

SÍNDROME NEUROLÓGICO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	DIAGNÓSTICO	ANTICUERPO Y MALIGNIDAD ASOCIADA
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton (cap. 390)	Debilidad proximal de las extremidades inferiores, con mejora de la fuerza tras varios segundos de contracción voluntaria prolongada	Electromiograma que muestra un *aumento* del potencial de acción muscular con estimulación nerviosa repetida > 10 Hz (lo contrario de la miastenia grave)	Anti-VGCC o anti-SOX1 en carcinoma de células pequeñas de pulmón (> 80%)
Encefalomielitis paraneoplásica/neuropatía sensitiva subaguda (cap. 383)	Entumecimiento subagudo parcheado o asimétrico, parestesias ardientes o dolorosas y ataxia sensitiva con pérdida de la propiocepción y del sentido de la vibración	Diagnóstico clínico apoyado por anticuerpos circulantes y concentraciones elevadas de proteínas en el líquido cefalorraquídeo con una linfocitosis	Generalmente anti-Hu en carcinoma de células pequeñas de pulmón; otros incluyen anti-SOX1 y antianfifisina (carcinoma de células pequeñas de pulmón, neuroblastoma), anti-Ma (carcinoma de células pequeñas de pulmón, cáncer de mama) y anti-Trk (varios carcinomas y linfomas)
Degeneración cerebelosa paraneoplásica	A menudo, aparición brusca de disartria, ataxia y disfunción oculomotora	Diagnóstico clínico apoyado por la presencia de anticuerpos circulantes, que también pueden encontrarse en pacientes que presentan diversos trastornos cerebelosos, pero sin evidencia de malignidad; pleocitosis del líquido cefalorraquídeo y concentraciones elevadas de proteínas	Anti-Yo, anti-SOX1 o anti-Ri (mama, ovario y otras neoplasias ginecológicas); anti-Hu (cáncer de mama); anti-Tr y anti-GluR (carcinoma de células pequeñas de pulmón), y anti-Ma (linfoma de Hodgkin, varios carcinomas)
Encefalopatía límbica (cap. 383)	Síndrome amnésico subagudo, trastorno afectivo, convulsiones	Mejoría común con el tratamiento del tumor subyacente	Anti-Hu, antianfifisina, anti-SOX1, anti-VGKC y anti-AMPA (carcinoma de células pequeñas de pulmón); anti-Ta (tumores malignos testiculares y de mama)
Síndrome de la persona rígida (cap. 380)	Rigidez y agarrotamiento muscular progresivos, asociados a espasmos musculares intermitentes y dolorosos	Electromiograma que muestra el disparo continuo de los potenciales de las unidades motoras; puede responder a los relajantes musculares y mejorar con el tratamiento del cáncer	Antianfifisina (carcinoma de mama y de células pequeñas de pulmón) y anti-GAD (carcinoma de mama)
Neuromiotonía (cap. 390)	Rigidez muscular difusa y calambres	Responde al tratamiento del tumor y a la inmunodepresión	Anti-VGCC (timoma)
Neuropatías desmielinizantes (incluidas la polineuropatía desmielinizante crónica y la mononeuritis múltiple; cap. 388)	Sensitiva más frecuente que motora	La paraproteína IgM puede dar reacciones cruzadas con la glucoproteína asociada a la mielina, las crioglobulinas	Neoplasias de células plasmáticas y linfoproliferativas, mieloma osteoesclerótico, POEMS, carcinoma de células pequeñas de pulmón, otros carcinomas
Mielopatía necrosante	Síntomas asociados a niveles específicos de disfunción de la médula espinal; deterioro rápido y muerte		Diversos carcinomas y linfomas
Enfermedad de la neurona motora (cap. 387)	Similar a la esclerosis lateral amiotrófica con debilidad progresiva	Paraproteinemia	Neoplasias de células plasmáticas y linfoproliferativas
Polimiositis/dermatomiositis (cap. 248)	Debilidad muscular proximal, lesiones cutáneas (cap. 248)	Puede mejorar con el tratamiento del cáncer	Diversos carcinomas

AMPA, ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico; GAD, ácido glutámico descarboxilasa; GluR, receptor de glutamato; IgM, inmunoglobulina M; POEMS, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína monoclonal y cambios cutáneos asociados al mieloma osteoesclerótico; VGCC, canal de calcio controlado por voltaje; VGKC, canal de potasio controlado por voltaje.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS RENALES Y HEPÁTICOS

El síndrome paraneoplásico renal más común es la glomerulonefritis membranosa, que puede cursar con proteinuria de rango nefrótico, edema, hipertensión, hipoalbuminemia y hematuria microscópica (cap. 100). Los cánceres asociados más frecuentes son el adenocarcinoma de pulmón (cap. 177), los cánceres de mama (cap. 183) y los adenocarcinomas gástricos (cap. 178). Los trastornos linfoproliferativos, especialmente la enfermedad de Hodgkin (cap. 172), pueden causar una nefropatía por cambios mínimos. La microangiopatía renal puede observarse con la crioglobulinemia asociada al carcinoma hepatocelular relacionado con la hepatitis C (cap. 181). Puede encontrarse una hepatopatía paraneoplásica con enzimas hepáticas elevadas y función sintética anómala en el carcinoma de células renales (cap. 182) sin evidencia de afectación hepática directa por el tumor.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS HEMATOLÓGICOS

El síndrome paraneoplásico inmunitario más frecuente es la trombosis (caps. 67 y 68). Algunos pacientes presentan síndromes paraneoplásicos hemorrágicos, especialmente coagulación intravascular diseminada (cap. 161), que pueden observarse en casi todos los pacientes con leucemia promielocítica aguda (cap. 168). La enfermedad de von Willebrand adquirida (cap. 159) puede observarse en casos raros de trastornos linfoproliferativos y mieloproliferativos, y puede producirse un aumento de la fibrinólisis en pacientes con cáncer de próstata avanzado (cap. 186).

La anemia de las enfermedades crónicas (cap. 144) es un hallazgo común en los cánceres de todo tipo. La aplasia pura de eritrocitos (cap. 151) es una afección poco frecuente asociada a timomas benignos o malignos (caps. 86 y 390).

La anemia hemolítica paraneoplásica (cap. 147) puede observarse con anticuerpos de reacción fría o caliente, especialmente en pacientes con leucemia linfocítica crónica (cap. 169). La anemia hemolítica microangiopática (cap. 147) con trombocitopenia es una complicación frecuente de diversos adenocarcinomas. La eritrocitosis se observa en tumores que producen eritropoyetina, como los carcinomas de células renales (cap. 182) y hepatocelulares (cap. 181), y los hemangioblastomas cerebelosos (cap. 175).

Los pacientes con cáncer avanzado pueden desarrollar leucocitosis causada por citocinas en ausencia de infección. La eosinofilia (cap. 156) puede observarse en las enfermedades linfoproliferativas, incluida la enfermedad de Hodgkin. La trombocitosis paraneoplásica (cap. 152) está causada por tumores que producen interleucina 6 o trombopoyetina.

FIEBRE Y CAQUEXIA

La fiebre (cap. 260), los sudores nocturnos y la caquexia son síntomas inespecíficos que, cuando se observan en ausencia de infección o de un trastorno conocido, sugieren el diagnóstico de una neoplasia subyacente. Las citocinas desempeñan claramente un papel patógeno en la inducción tanto de la fiebre como de la caquexia. El TNF-α, las interleucinas (en particular la IL-1 y la IL-6) y el interferón γ, que dan lugar a un estado catabólico, son producidos directamente por el tumor o por las células inflamatorias del huésped asociadas al tumor, como los macrófagos. Las citocinas pueden producir fiebre directamente actuando a nivel del centro termorregulador hipotalámico. Además de la carga tumoral y la producción de citocinas, la caquexia puede estar causada o agravada por los efectos secundarios del tratamiento del cáncer, por el bloqueo intestinal o la malabsorción causados por la infiltración tumoral y por la depresión.

La fiebre suele ser cíclica y puede ir asociada a empapantes sudores nocturnos. Los síntomas se resuelven con un tratamiento exitoso del tumor subyacente y la reaparición de la fiebre suele anunciar una recaída. Cuando el tratamiento del tumor no es posible o resulta ineficaz, los AINE (v. tabla 26-4) o los corticoesteroides administrados las 24 h del día mejoran significativamente la calidad de vida. Aunque la fiebre relacionada con el cáncer se observa con más frecuencia en asociación con la enfermedad linfoproliferativa maligna (caps. 171 y 172), el carcinoma de células renales (cap. 182) y las leucemias (caps. 168 a 170), también puede darse con otros cánceres, sobre todo cuando existen metástasis hepáticas extensas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

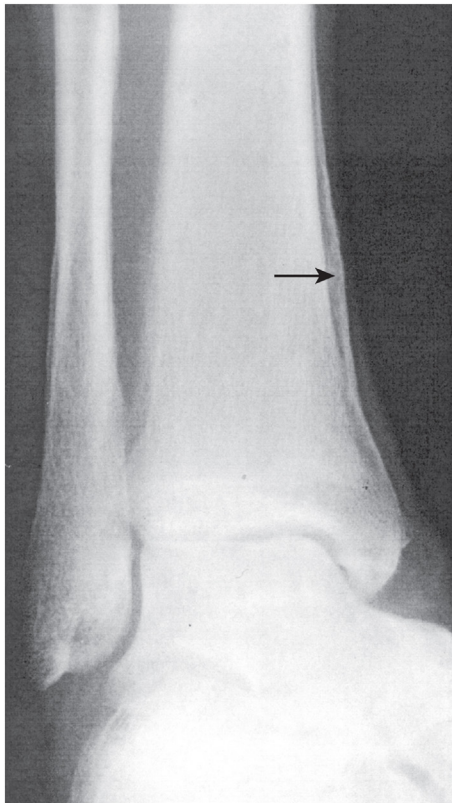

FIGURA 164-1. Osteoartropatía pulmonar hipertrófica caracterizada por la elevación del periostio de la tibia *(flecha)*. (Por cortesía de la Dra. Lynne S. Steinbach.)

La caquexia, o síndrome de desgaste por cáncer, es probablemente el síndrome paraneoplásico más común y llega a afectar hasta al 80% de los pacientes oncológicos. La caquexia parece estar causada por una combinación de desgaste proteico, malabsorción, desregulación inmunitaria y aumento del recambio de glucosa en el contexto de aumentos del gasto energético inducidos por el tumor. Este síndrome se caracteriza por anorexia, atrofia muscular, pérdida de grasa subcutánea y astenia.

TRATAMIENTO

El tratamiento exitoso del tumor subyacente invierte el proceso. En comparación, el tratamiento sintomático de los pacientes con enfermedad avanzada tiene un éxito modesto en el mejor de los casos. El acetato de megestrol administrado en altas concentraciones en forma líquida (400-800 mg/día) puede mejorar el apetito y provocar un aumento de peso, pero a costa de la retención de líquidos. La anamorelina, que es un agonista oral del receptor de la grelina con actividad anabólica y de aumento del apetito (100 mg por vía oral una vez al día), proporciona una respuesta clínica favorable, incluido un aumento significativo de la masa corporal magra.[A6,A7]

SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

El síndrome de lisis tumoral puede ser una complicación importante de la respuesta rápida de las neoplasias hematológicas y ocasionalmente de los tumores sólidos a una quimioterapia exitosa.[28] La liberación repentina de contenido celular (especialmente potasio, fosfato y ácidos nucleicos) puede provocar la deposición de ácido úrico y fosfato cálcico en los túbulos renales. Las manifestaciones clínicas pueden incluir insuficiencia renal, convulsiones y arritmias cardíacas. Los hallazgos de laboratorio incluyen concentraciones séricas elevadas de ácido úrico, potasio y fósforo, con un calcio bajo.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los riesgos de complicaciones del síndrome de lisis tumoral pueden reducirse mediante una hidratación vigorosa y la administración profiláctica de alopurinol (300 mg diarios), iniciada al menos 24 h antes de la quimioterapia y continuada hasta que se normalicen los niveles de ácido úrico (cap. 252). Otra opción es el uso terapéutico de rasburicasa (0,15 mg/kg por vía intravenosa, normalmente una vez, pero puede administrarse diariamente hasta 5 días si es necesario).[29]

CÁNCER DE ORIGEN DESCONOCIDO

Algunos cánceres se presentan con metástasis viscerales o ganglionares confirmadas mediante biopsia en ausencia de una lesión primaria evidente. La evaluación clínica posterior, con una anamnesis exhaustiva, una exploración física, un recuento completo de células sanguíneas, análisis químicos de cribado, tomografías computarizadas torácicas y abdominales, y otros estudios radiológicos dirigidos por síntomas o signos específicos a menudo puede identificar el lugar del tumor primario y aclarar la extensión de las metástasis. Cuando no se puede localizar un tumor primario a pesar de dicha evaluación clínica, se clasifica al paciente como paciente con *cáncer de origen desconocido.* Una evaluación clínica, patológica y genética adicional puede a veces identificar el sitio primario, pero hasta en el 90% de los pacientes puede que nunca se identifique un sitio primario a lo largo de su desarrollo clínico posterior.

En los pacientes en los que la localización del cáncer primario sigue siendo indetectable, cabe suponer que el foco primario ha permanecido pequeño o, lo que es menos probable, ha remitido de manera natural. Aproximadamente el 4% de todos los pacientes de cáncer tienen metástasis sin un sitio primario conocido y las autopsias identifican un sitio primario solo en alrededor del 50-70% de estos pacientes. El cáncer de sitio primario desconocido aumenta con la edad, pero se da con una frecuencia casi igual en hombres y mujeres.

DIAGNÓSTICO

Las evaluaciones clínicas, radiológicas y patológicas iniciales deben centrarse no solo en identificar un foco primario, sino también en tratar de identificar los tumores para los que los tratamientos específicos pueden ser más beneficiosos.

Biopsia y evaluación patológica

El diagnóstico de cáncer metastásico debe confirmarse en primer lugar mediante biopsia de la lesión más fácilmente accesible. Una punción-aspiración con aguja fina suele ser adecuada para confirmar el diagnóstico de cáncer, pero no proporcionará material suficiente para una evaluación patológica óptima. Debe realizarse una biopsia quirúrgica mayor o una biopsia con aguja gruesa si es técnicamente factible.

Aproximadamente en el 60% de los pacientes con cáncer de localización primaria desconocida, la microscopia inicial identificará un adenocarcinoma. Otros hallazgos frecuentes en la microscopia óptica son el carcinoma poco diferenciado (25%), el carcinoma epidermoide (10%) y la neoplasia poco diferenciada (incapacidad para distinguir entre carcinoma, linfoma, sarcoma y melanoma; 5%).

Para los tumores poco diferenciados se requiere una evaluación patológica adicional. Una tinción inmunohistoquímica suele permitir determinar la estirpe (p. ej., carcinoma frente a linfoma frente a sarcoma) de una «neoplasia poco diferenciada», y a veces puede identificar tumores de células germinales o carcinoma neuroendocrino. Más del 50% de estos pacientes tendrán un linfoma, para el que el tratamiento puede ser muy eficaz.

En pacientes con adenocarcinoma, las tinciones inmunohistoquímicas pueden reducir el espectro diagnóstico, sobre todo cuando se interpretan junto con las características clínicas. En varias situaciones, las tinciones inmunohistoquímicas son bastante específicas, como el antígeno prostático específico (PSA) para el cáncer de próstata (cap. 186), los receptores de estrógenos y progesterona para el cáncer de mama (cap. 183), y el antígeno leucocítico común para el linfoma no hodgkiniano (cap. 171). Otros diagnósticos sugeridos por la tinción con inmunoperoxidasa son los melanomas (cap. 188), los sarcomas (cap. 187) y los tumores neuroendocrinos. En ocasiones, la microscopia electrónica o el análisis en busca de anomalías cromosómicas específicas del tumor (i12p en los tumores de células germinales, capítulo 185; t11:22 en el tumor de Ewing; reordenamientos del gen de la inmunoglobulina en el linfoma no hodgkiniano, cap. 171) son útiles en la evaluación de tumores poco diferenciados si los resultados de otros estudios patológicos no son concluyentes.

Dado que los cánceres suelen conservar perfiles de expresión génica similares o incluso idénticos a los de su tejido de origen, los perfiles moleculares modernos pueden predecir correctamente el origen de más del 90% de los cánceres metastásicos encontrando dichos patrones de expresión génica específicos de cada tejido.[30] Aunque la precisión de los perfiles genéticos es incierta en pacientes con cáncer de origen desconocido, en parte porque la mayoría de los primarios nunca llegan a manifestarse, los datos actuales sugieren una tasa de precisión igualmente elevada. En consecuencia, el perfil molecular del tumor es ahora un complemento rutinario de la evaluación patológica y está indicado siempre que el tejido de origen no sea definitivo en el examen histológico.

Localización del sitio primario

Una vez completada la evaluación breve y centrada necesaria para realizar el diagnóstico inicial de cáncer de origen desconocido, cualquier estudio diagnóstico adicional debe ser cuidadosamente dirigido (tabla 164-8). El valor de la tomografía por emisión de positrones (PET) en la identificación de un foco primario no está claro, porque no se ha demostrado que proporcione más información que la tomografía computarizada.[31] Otras evaluaciones radiológicas y endoscópicas rutinarias de zonas asintomáticas rara vez son útiles para identificar un foco primario y, por lo tanto, no se recomiendan. Las concentraciones de marcadores tumorales en suero, incluidos el antígeno carcinoembrionario, el CA-125, el CA-19-9 y el CA-15-3, se elevan con frecuencia en pacientes con carcinoma de origen desconocido, pero dichas elevaciones son inespecíficas y no son útiles para identificar el primario. Sin embargo, pueden ser útiles para controlar la respuesta de un paciente al tratamiento.

Los hallazgos clínicos específicos justifican una evaluación diagnóstica adicional. En todos los hombres con adenocarcinoma metastásico debe medirse la concentración sérica de PSA. La mamografía y la RM de mama son componentes rutinarios de la evaluación de las mujeres con adenocarcinoma metastásico, sobre todo si las manifestaciones clínicas

TABLA 164-8 CÁNCER DE ORIGEN DESCONOCIDO: EVALUACIÓN RECOMENDADA TRAS EL DIAGNÓSTICO INICIAL MEDIANTE MICROSCOPIA ÓPTICA

DIAGNÓSTICO	EVALUACIÓN CLÍNICA*	ESTUDIOS PATOLÓGICOS ESPECIALES
Adenocarcinoma (o adenocarcinoma poco diferenciado)	PET TC de tórax y abdomen Hombres: PSA sérico Mujeres: mamografía, RM de mama Colonoscopia (pacientes con «perfil» de cáncer de colon) Estudios radiológicos o endoscópicos adicionales dirigidos para evaluar síntomas anormales, signos, datos analíticos	Hombres: tinción para PSA Mujeres: tinciones para los receptores de estrógenos y progesterona (si las características clínicas sugieren un cáncer de mama metastásico) Perfil molecular del tumor
Carcinoma poco diferenciado	PET TC de tórax y abdomen hCG y AFP séricas Estudios radiológicos o endoscópicos adicionales para evaluar síntomas, signos y datos analíticos anormales	Tinción con inmunoperoxidasa Perfil molecular del tumor Microscopia electrónica (si otros estudios son indeterminados o contradictorios)
CE, ganglios cervicales	PET Laringoscopia directa con visualización; biopsia de nasofaringe, faringe, hipofaringe y laringe Fibrobroncoscopia (si los resultados de la laringoscopia son negativos)	—
CE, ganglios inguinales	PET Exploración completa de la zona perineal (incluida la exploración pélvica) Anoscopia Cistoscopia	—

*Además de anamnesis, exploración física, hemograma completo, bioquímica y radiografía de tórax.
AFP, α-fetoproteína; CE, carcinoma epidermoide; hCG, gonadotropina coriónica humana; PET, tomografía por emisión de positrones; PSA, antígeno prostático específico; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.
Tomado de Hainsworth J, Greco FA. Approach to the patient with cancer. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine,* 25th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.

son compatibles con el cáncer de mama metastásico (p. ej., afectación de los ganglios axilares, derrame pleural, metástasis óseas líticas o blásticas). En pacientes menores de 50 años con un carcinoma poco diferenciado está indicado determinar las concentraciones séricas de gonadotropina coriónica humana y de α-fetoproteína (AFP) para detectar tumores de células germinales. Si el carcinoma epidermoide metastásico afecta a los ganglios linfáticos cervicales, está indicada una evaluación endoscópica exhaustiva de la cabeza y el cuello, desde la nasofaringe hasta la laringe, y la biopsia de cualquier zona sospechosa (cap. 176). En los pacientes que presentan adenopatías cervicales bajas, pero sin un tumor primario identificable en la cabeza o el cuello en el examen endoscópico, también debe considerarse la broncoscopia con fibra óptica. En pacientes con un carcinoma epidermoide metastásico que afecte a los ganglios linfáticos inguinales deben inspeccionarse cuidadosamente todas las estructuras perineales, incluso mediante anoscopia, una evaluación urológica y una exploración pélvica en las mujeres.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Tratamiento específico dirigido por los perfiles moleculares tumorales

El tratamiento específico de los tumores metastásicos, tal y como se caracterizan por su perfil molecular,[32] es el tratamiento convencional (tabla 164-9), y la quimioterapia empírica debe reservarse para la minoría de pacientes cuyos tumores no pueden clasificarse por su perfil molecular. En general, la respuesta al tratamiento y la supervivencia posterior son coherentes con los tipos de cáncer previstos, y la mediana de supervivencia es al menos el doble para los pacientes que tienen tumores más sensibles. El tratamiento dirigido consigue una supervivencia mediana de 12,5 meses, pero algunos pacientes permanecen libres de progresión durante más de 5 años.[A8]

Adenocarcinoma

Mujeres con metástasis en los ganglios linfáticos axilares

Debe sospecharse un cáncer de mama metastásico en cualquier mujer que presente afectación de los ganglios linfáticos axilares por un adenocarcinoma, sobre todo si no se evidencia un lugar metastásico alternativo. En estas pacientes, la evaluación patológica de la biopsia inicial del ganglio linfático debe incluir la tinción para los receptores de estrógenos y progesterona, y para la expresión *HER2;* unos niveles elevados sugieren claramente un diagnóstico de cáncer de mama.

Cuando no se identifican otras metástasis, estas mujeres deben ser tratadas como si tuvieran un cáncer de mama en estadio II, que es potencialmente curable con el tratamiento adecuado (cap. 183). La mastectomía radical modificada identifica un lugar primario en la mama en alrededor del 45-80% de las mujeres, incluso cuando la exploración mamaria y los hallazgos mamográficos eran normales. La disección de los ganglios linfáticos axilares seguida de radioterapia en la mama parece dar resultados similares a los de la mastectomía, aunque estas dos opciones de tratamiento primario no se han comparado directamente. El tratamiento sistémico adyuvante debe seguir las recomendaciones convencionales para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama en estadio II.

Mujeres con carcinomatosis peritoneal

El adenocarcinoma que afecta al peritoneo en las mujeres suele originarse en el ovario (cap. 184), aunque los carcinomas originados en el tubo digestivo o en la mama pueden producir ocasionalmente este síndrome. La carcinomatosis peritoneal difusa puede producirse ocasionalmente en mujeres que tienen ovarios histológicamente normales o que se han sometido a una ooforectomía bilateral previa. El peritoneo es con frecuencia el único lugar de afectación tumoral y las concentraciones séricas de CA-125 suelen estar elevadas. Cuando las características histológicas sugieren un cáncer de ovario, este síndrome se ha denominado *carcinoma seroso papilar peritoneal* o *carcinoma seroso primario extraovárico.*

Incluso cuando las características histológicas no son típicas, las mujeres con adenocarcinoma de origen desconocido que afecta al peritoneo suelen tener cánceres biológicamente similares al cáncer de ovario (cap. 184). En estas pacientes, el tratamiento debe seguir las recomendaciones para el cáncer de ovario en estadio III. Debe realizarse una laparotomía completa con citorreducción quirúrgica máxima cuando sea factible y debe ir seguida de quimioterapia combinada con un régimen que contenga taxano/platino. La medición seriada de las concentraciones séricas de CA-125 puede evaluar con precisión la eficacia del tratamiento. Algunos pacientes pueden presentar respuestas completas y supervivencia a largo plazo, sobre todo cuando la citorreducción quirúrgica inicial deja una enfermedad residual mínima. Rara vez se ha descrito en hombres un síndrome similar de carcinomatosis peritoneal que responda a la quimioterapia para el cáncer de ovario.

Hombres con metástasis óseas o concentraciones elevadas de antígeno prostático específico en suero

El cáncer de próstata metastásico (cap. 186) debe sospecharse en los hombres que tienen un adenocarcinoma que afecta predominantemente al hueso, sobre todo si las metástasis son blásticas. Una concentración elevada de PSA en suero o la inmunotinción del tumor con PSA confirman el diagnóstico de cáncer de próstata. En ocasiones, los hombres que padecen un adenocarcinoma de localización primaria desconocida y patrones metastásicos poco habituales en el cáncer de próstata (p. ej., metástasis pulmonares, metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos) presentan unas concentraciones elevadas de PSA en suero. Estos pacientes deben ser tratados según las recomendaciones para el cáncer de próstata avanzado. La ablación androgénica produce respuestas excelentes y una paliación sustancial en la mayoría de los pacientes.

Lesión metastásica única

En ocasiones, se identifica una única lesión metastásica correspondiente a un adenocarcinoma o un carcinoma poco diferenciado y una evaluación completa no revela ninguna otra evidencia de enfermedad. Dichas lesiones únicas pueden ser un único ganglio linfático, una localización subcutánea o lesiones viscerales en el hígado, el pulmón, el hueso, el encéfalo o la glándula suprarrenal. Una posibilidad es que un tumor primario inusual esté imitando una lesión metastásica (p. ej., un ganglio subcutáneo de un carcinoma primario apocrino o sebáceo en lugar de una metástasis). Por lo general, esta posibilidad puede descartarse desde un punto de vista clínico o patológico y la tomografía por emisión de positrones es útil para descartar otras lesiones metastásicas.

En los pacientes que solo tienen una lesión identificable se recomienda un tratamiento local definitivo. En función de la localización del tumor, dicho tratamiento puede incluir la resección quirúrgica, la radioterapia o ambas. Aunque la mayoría de estos pacientes acaban presentando otras evidencias de metástasis, el tratamiento local puede proporcionar una paliación sustancial y algunos pacientes experimentan un período libre de enfermedad significativo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 164-9 CÁNCER DE ORIGEN DESCONOCIDO: SUBGRUPOS ESPECÍFICOS DE PACIENTES Y TRATAMIENTO RECOMENDADO

CARACTERÍSTICAS IDENTIFICADORAS DE SUBGRUPOS		
HISTOLÓGICO	**CLÍNICA**	**RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO**
Adenocarcinoma	Mujeres, adenopatía axilar aislada	Trate como cáncer de mama en estadio II
Adenocarcinoma, carcinoma poco diferenciado	Mujeres, carcinomatosis peritoneal (¿ocasionalmente hombres?)	Trate como cáncer de ovario en estadio III
Adenocarcinoma	Hombres, PSA elevado o metástasis óseas blásticas	Trate como cáncer de próstata avanzado
Adenocarcinoma, carcinoma poco diferenciado	Lesión metastásica única	Tratamiento local definitivo (resección o radioterapia [o ambas]) con o sin quimioterapia
Adenocarcinoma	Perfil del cáncer de colon	Trate como cáncer colorrectal metastásico
Carcinoma epidermoide	Adenopatía cervical	Trate como cáncer de cabeza o cuello localmente avanzado
Carcinoma epidermoide	Adenopatía inguinal	Tratamiento local definitivo (disección ganglionar con o sin radioterapia) con o sin quimioterapia
Carcinoma poco diferenciado	Hombres jóvenes con tumor en la línea media, o hCG o AFP elevadas	Trate como tumor de células germinales extragonadal
Carcinoma neuroendocrino, poco diferenciado	Diversas presentaciones clínicas	Trate como carcinoma de células pequeñas de pulmón en estadio avanzado
Carcinoma neuroendocrino, bien diferenciado	Generalmente metástasis hepáticas	Trate como tumor carcinoide metastásico

AFP, α-fetoproteína; hCG, gonadotropina coriónica humana; PSA, antígeno prostático específico.
Tomado de Hainsworth J, Greco FA. Approach to the patient with cancer. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine,* 25th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.

La utilidad de añadir quimioterapia sistémica a la terapia local definitiva es incierta, pero los pacientes más jóvenes con un carcinoma poco diferenciado o un adenocarcinoma suelen tratarse con un ciclo corto de un régimen basado en taxanos/platino.

Perfil del cáncer de colon

En un paciente con cáncer de origen primario desconocido, el perfil del cáncer de colon incluye metástasis observadas predominantemente en el hígado, el peritoneo o ambos; un adenocarcinoma que presenta características histológicas típicas de origen digestivo y tinciones inmunohistoquímicas típicas (CK20 positivo, CK7 negativo y CDX-2 positivo). Los pacientes que presenten un perfil de este tipo deben ser tratados de acuerdo con las recomendaciones para el cáncer colorrectal metastásico (cap. 179).

Carcinoma epidermoide

El carcinoma epidermoide de origen desconocido es relativamente infrecuente. La mayoría de los pacientes son de mediana edad o ancianos con antecedentes de consumo prolongado de alcohol, tabaco o ambos.

Adenopatía cervical

Cuando los ganglios linfáticos cervicales, especialmente en la zona superior o cervical media, están afectados por un carcinoma epidermoide, debe sospecharse un foco primario en la región de la cabeza y el cuello (cap. 176). No obstante, una evaluación endoscópica completa no identificará un tumor primario aproximadamente en el 15% de estos pacientes. Cuando la evaluación endoscópica es negativa, la tomografía por emisión de positrones puede identificar una lesión primaria de cabeza y cuello aproximadamente en el 25% de estos casos, por lo que debería formar parte de la evaluación inicial.

En pacientes con un carcinoma epidermoide de origen desconocido se recomienda la quimioterapia y la radioterapia concurrentes como para el carcinoma epidermoide localmente avanzado originado en la cabeza y el cuello.[33] El tratamiento combinado consigue una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 50-60%. Un ganglio mayor de 2 cm y la presencia de múltiples ganglios linfáticos afectados son características de pronóstico adverso (cap. 176).

Adenopatía inguinal

El carcinoma epidermoide metastásico puede encontrarse ocasionalmente en un ganglio linfático inguinal. En la mayoría de estos casos, el lugar primario puede identificarse en la zona perineal o anorrectal. Para el paciente ocasional en el que no se identifica ningún sitio primario, el tratamiento local con disección de los ganglios linfáticos inguinales, con o sin radioterapia, puede lograr una supervivencia a largo plazo. El tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia concurrentes ha mejorado la supervivencia e incluso ha conducido a la curación en pacientes con varios tipos de carcinomas epidermoides que se originan en esta región (p. ej., cuello uterino, ano, vejiga). Aunque los datos son incompletos, un enfoque razonable es la adición de quimioterapia con un régimen de platino-5-fluorouracilo, como el utilizado para el carcinoma de cuello uterino localmente avanzado (cap. 184).

Carcinoma poco diferenciado

Síndrome de cáncer de células germinales extragonadal

Los hombres jóvenes que presenten características clínicas sugestivas de tumores de células germinales extragonadales, como tumores localizados en el mediastino o el retroperitoneo o tumores asociados a unas concentraciones séricas elevadas de gonadotropina coriónica humana (hCG) o α-fetoproteína, deben tratarse según las recomendaciones para los tumores de células germinales extragonadales (cap. 185). Se puede demostrar que algunos de estos pacientes tienen tumores de células germinales mediante la identificación de una anomalía cromosómica i12p, incluso cuando el diagnóstico no es posible con otras técnicas patológicas convencionales. Aproximadamente entre el 30 y el 40% de estos pacientes logran respuestas completas y una supervivencia a largo plazo tras la quimioterapia con cisplatino, etopósido y bleomicina utilizada para los tumores de células germinales avanzados.

Linfoma anaplásico

Una evaluación patológica inicial adecuada debería identificar la mayoría de los linfomas histológicamente atípicos. En ocasiones, la tinción inmunohistoquímica para el antígeno leucocítico común es negativa o no puede realizarse adecuadamente en pacientes con un linfoma anaplásico. En algunos de estos pacientes, el tipo de tumor puede identificarse mediante otras tinciones inmunohistoquímicas (p. ej., Ki-1, CD-30), análisis genéticos moleculares (detección de reordenamientos del gen de la inmunoglobulina) o perfiles moleculares tumorales. Todos los pacientes cuyos linfomas se identifiquen mediante estudios patológicos especiales deben tratarse siguiendo las recomendaciones convencionales para el linfoma no hodgkiniano agresivo (cap. 171).

Carcinoma neuroendocrino

Aproximadamente en el 10% de los carcinomas poco diferenciados se identifican rasgos neuroendocrinos mediante tinción inmunohistoquímica o microscopia electrónica. El tratamiento de estos pacientes es el descrito para el carcinoma neuroendocrino (v. más adelante).

Otros carcinomas poco diferenciados

La mayoría de los pacientes con carcinoma poco diferenciado no presentan características clínicas o patológicas que permitan identificar un tratamiento específico. Estos pacientes tienen mal pronóstico, similar al de los pacientes con adenocarcinoma de origen desconocido, y su tratamiento debe seguir pautas similares.

Carcinoma neuroendocrino

Carcinoma neuroendocrino poco diferenciado o carcinoma de células pequeñas anaplásico

Los tumores neuroendocrinos de alto grado pueden identificarse de forma fiable mediante tinciones inmunohistoquímicas fácilmente disponibles. Aunque se desconoce el origen de estos tumores, con frecuencia son muy sensibles a la quimioterapia combinada. Por ejemplo, la quimioterapia con platino-etopósido, tal y como se prescribe para el carcinoma de células pequeñas de pulmón (cap. 177), puede proporcionar una tasa de respuesta global aproximadamente en el 60% de los pacientes, incluyendo respuestas completas en el 15-20% de los pacientes. En pacientes con enfermedad locorregional, la radioterapia tras la quimioterapia también es razonable. El tratamiento con radionucleidos de receptores peptídicos con dotatato marcado con ^{177}lutecio también es útil para los tumores neuroendocrinos.

Tumores neuroendocrinos de bajo grado (tipo carcinoide)

Algunos tumores neuroendocrinos de bajo grado se presentan en un lugar metastásico, normalmente en el hígado, y generalmente con características histológicas que sugieren un tumor carcinoide (cap. 213) o un tumor de células de los islotes de origen digestivo (cap. 211). Los síndromes clínicos pueden estar dominados por la secreción y la acción de péptidos vasoactivos (p. ej., serotonina, péptido intestinal vasoactivo, gastrina). Como ocurre con otros tumores carcinoides, estos tumores suelen ser relativamente indolentes, por lo que los pacientes a menudo pueden sobrevivir varios años a pesar de las múltiples metástasis hepáticas. Sin embargo, a diferencia de los tumores

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Koo MM, Swann R, McPhail S, et al. Presenting symptoms of cancer and stage at diagnosis: evidence from a cross-sectional, population-based study. *Lancet Oncol*. 2020;21:73-9.
2. Chen X, Dong Z, Hubbell E, et al. Prognostic significance of blood-based multi-cancer detection in plasma cell-free DNA. *Clin Cancer Res*. 2021;27:4221-9.
3. Ji X, Li J, Huang Y, et al. Identifying occult maternal malignancies from 1.93 million pregnant women undergoing noninvasive prenatal screening tests. *Genet Med*. 2019;21:2293-302.
4. AlHilli MM, Pederson HJ. Controversies in hereditary cancer management. *Obstet Gynecol*. 2021;137:941-55.
5. Chandra RA, Keane FK, Voncken FEM, et al. Contemporary radiotherapy: present and future. *Lancet*. 2021;398:171-84.
6. Doroshow DB, Doroshow JH. Genomics and the history of precision oncology. *Surg Clin No Am*. 2020;29:35-49.
7. Wang H, Yee D. I-SPY: a neoadjuvant adaptive clinical trial designed to improve outcomes in high-risk breast cancer. *Curr Breast Cancer Rep*. 2019;11:303-10.
8. Murciano-Goroff YR, Drilon A, Stadler ZR. The NCI-MATCH: a national collaborative precision oncology trial for diverse tumor histologies. *Cancer Cell*. 2021;39:22-4.
9. Yesilkanal AE, Johnson GL, Ramos AF, et al. New strategies for targeting kinase networks in cancer. *J Biol Chem*. 2021;297:101128.
10. Bates SE. Epigenetic therapies for cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:650-63.
11. Carlino MS, Larkin J, Long GV. Immune checkpoint inhibitors in melanoma. *Lancet*. 2021;398:1002-14.
12. Sullivan RJ, Weber JS. Immune-related toxicities of checkpoint inhibitors: mechanisms and mitigation strategies. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21:495-508.
13. Pan K, Farrukh H, Chittepu VCSR, et al. CAR race to cancer immunotherapy: from CAR T, CAR NK to CAR macrophage therapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2022;41:119.
14. Ma KK, Monsell SE, Chandrasekaran S, et al. Cancer and pregnancy: national trends. *Am J Perinatol*. 2022;39:144-53.
15. Mahmood S, Drakeley A, Homburg R, et al. Fertility preservation in female patients with cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2022;34:508-13.
16. Zarifkar P, Kamath A, Robinson C, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19 and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2021;33:e180-91.
17. Lyman GH, Kuderer NM, Aapro M. Improving outcomes of chemotherapy: established and novel options for myeloprotection in the COVID-19 era. *Front Oncol*. 2021;11:697908.
18. Bohlius J, Bohlke K, Lazo-Langner A. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *J Oncol Pract*. 2019;15:399-402.
19. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2020;38:2782-97.
20. Aman MM, Mahmoud A, Deer T, et al. The American Society of Pain and Neuroscience (ASPN) best practices and guidelines for the interventional management of cancer-associated pain. *J Pain Res*. 2021;14:2139-64.
21. Onyema MC, Drakou EE, Dimitriadis GK. Endocrine abnormality in paraneoplastic syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022;36:101621.
22. Sheehan MT, Li YH, Doi SA, et al. Evaluation of diagnostic workup and etiology of hypercalcemia of malignancy in a cohort of 167 551 patients over 20 years. *J Endoc Soc*. 2021;5:bvab157.
23. Sardiña González C, Martínez Vivero C, López Castro J. Paraneoplastic syndromes review: the great forgotten ones. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;174:103676.
24. Devine MF, Kothapalli N, Elkhooly M, et al. Paraneoplastic neurological syndromes: clinical presentations and management. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14 1756286420985323.
25. Wick MR, Patterson JW. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Semin Diagn Pathol*. 2019;36:211-28.
26. Khan F, Kleppel H, Meara A. Paraneoplastic musculoskeletal syndromes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2020;46:577-86.
27. Martínez-Lavín M. Hypertrophic osteoarthropathy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34:101507.
28. Durani U, Hogan WJ. Emergencies in haematology: tumour lysis syndrome. *Br J Haematol*. 2020;188:494-500.
29. Abousaud MI, Rush MC, Rockey M. Assessment of rasburicase utilization for tumor lysis syndrome management in pediatric and adult patients in the inpatient and outpatient settings. *J Oncol Pharm Pract*. 2021;27:1165-71.
30. Cobain EF, Wu YM, Vats P, et al. Assessment of clinical benefit of integrative genomic profiling in advanced solid tumors. *JAMA Oncol*. 2021;7:525-33.
31. Cengiz A, Göksel S, Yürekli Y. Diagnostic value of ^{18}F-FDG PET/CT in patients with carcinoma of unknown primary. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2018;27:126-32.
32. Rassy E, Bakouny Z, Choueiri TK, et al. The role of site-specific therapy for cancers of unknown of primary: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2020;127:118-22.
33. Maghami E, Ismaila N, Alvarez A, et al. Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38:2570-96.
34. Ligibel JA, Bohlke K, May AM, et al. Exercise, diet, and weight management during cancer treatment: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2022;40:2491-507.
35. Emery J, Butow P, Lai-Kwon J, et al. Management of common clinical problems experienced by survivors of cancer. *Lancet*. 2022;399:1537-50.
36. Antoni MH, Moreno PI, Penado FJ. Stress management interventions to facilitate psychological and physiological adaptation and optimal health outcomes in cancer patients and survivors. *Annu Rev Psychol*. 2023;74:423-55.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

neuroendocrinos poco diferenciados, estos tumores tienden a ser relativamente resistentes a la quimioterapia, por lo que normalmente deben evitarse los regímenes combinados intensivos. El tratamiento, que debe seguir las recomendaciones para los tumores carcinoides metastásicos (cap. 213), puede incluir análogos de la somatostatina, procedimientos ablativos locales (p. ej., resección quirúrgica, ablación por radiofrecuencia, quimioembolización), agentes dirigidos (p. ej., sunitinib, everolimús) o regímenes de quimioterapia basados en fluorouracilo.

Quimioterapia empírica

Una proporción sustancial de pacientes con adenocarcinoma o carcinoma poco diferenciado de origen desconocido no encajan en un subtipo clínico definido para el que se disponga de un tratamiento dirigido. En estos pacientes, la quimioterapia empírica (normalmente combinaciones taxano-platino o gemcitabina-platino) puede proporcionar un beneficio modesto, con tasas de respuesta del 30-45% y una mediana de supervivencia de 9-11 meses. Sin embargo, lo mejor es evitar los regímenes de quimioterapia empíricos y atender mejor a los pacientes con el mejor tratamiento posible específico para cada lugar, guiado por el lugar probable de origen del tumor según el perfil molecular del mismo.

SUPERVIVENCIA Y SEGUIMIENTO

Aproximadamente el 4% de la población de EE. UU. (≈14 millones de personas) vive con antecedentes de cáncer y cerca del 60% de los supervivientes de cáncer tiene 65 años o más. Como resultado, un gran número de personas viven más tiempo como supervivientes de cáncer desde la conclusión del tratamiento activo hasta el momento de la recidiva o la muerte por otra enfermedad. Estos pacientes tienen necesidades específicas, entre las que se incluyen un programa definido de vigilancia para detectar recidivas o segundos cánceres y los efectos tardíos del tratamiento del cáncer; la intervención para tratar las consecuencias del cáncer y su tratamiento (como linfedema, astenia y malestar psicosocial); la prevención de nuevos cánceres mediante cambios en la dieta, el comportamiento y la actividad física[34,A9] (cap. 165), y la institución de un programa coordinado de cuidados que puede requerir una variedad de servicios especializados.[35] El seguimiento a largo plazo puede optimizarse mediante la provisión de un plan de cuidados de supervivencia que proporcione un resumen exhaustivo de todos los procedimientos diagnósticos y terapéuticos realizados, las toxicidades experimentadas y los resultados terapéuticos, así como un programa específico para el control del estrés[36] y para los cuidados de seguimiento individualizados.[A10] Aunque no existen regímenes de seguimiento definitivos para la mayoría de los cánceres, la American Society of Clinical Oncology y la National Comprehensive Cancer Network han elaborado plantillas basadas en pruebas para los tumores malignos más comunes. Además, las cuestiones de supervivencia también afectan a los cuidadores, que a menudo experimentan un alto grado de angustia psicológica durante y después del período de tratamiento activo.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Altorki N, Wang X, Kozono D, et al. Lobar or sublobar resection for peripheral stage IA non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2023;388:489-98.

A2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group. Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol*. 2021;22:1139-50.

A3. Wang Y, Chen L, Liu F, et al. Efficacy and tolerability of granulocyte colony-stimulating factors in cancer patients after chemotherapy: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9:15374.

A4. Chen J, Zhou L, Liu X, et al. Meta-analysis of clinical trials to assess denosumab over zoledronic acid in bone metastases. *Int J Clin Pharm*. 2021;43:2-10.

A5. O'Carrigan B, Wong MH, Willson ML, et al. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10 CD003474.

A6. Garcia JM, Boccia RV, Graham CD, et al. Anamorelin for patients with cancer cachexia: an integrated analysis of two phase 2, randomized, placebo-controlled, double blind trials. *Lancet Oncol*. 2015;16:108-16.

A7. Katakami N, Uchino J, Yokoyama T, et al. Anamorelin (ONO-7643) for the treatment of patients with non-small cell lung cancer and cachexia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Japanese patients (ONO-7643-04). *Cancer*. 2018;124:606-16.

A8. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, et al. Futibatinib for *FGFR2*-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma. *N Engl J Med*. 2023;388:228-39.

A9. Liu MG, Davis GM, Kilbreath SL, et al. Physical activity interventions using behaviour change theories for women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv*. 2022;16:1127-48.

A10. Bower JE, Partridge AH, Wolff AC, et al. Improving biobehavioral health in younger breast cancer survivors: Pathways to Wellness trial secondary outcomes. *J Natl Cancer Inst*. 2023;115:83-92.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

165 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER

RULLA M. TAMIMI

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

CARGA DE MORBIMORTALIDAD Y TENDENCIAS DEL CÁNCER

ESTADÍSTICAS MUNDIALES

El cáncer es un importante problema de salud pública en todo el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el cáncer es la primera o segunda causa de muerte antes de los 70 años en la mayoría de los países.[1] En 2020 se diagnosticaron 19,3 millones de nuevos casos de cáncer en todo el mundo y casi 10 millones de muertes fueron atribuibles a esta enfermedad (fig. 165-1). Entre las mujeres, el cáncer de mama (24,5%) es la principal causa de cáncer incidente, seguido del cáncer colorrectal (9,4%), y el cáncer de mama (15,5%) es la principal causa de mortalidad por cáncer, seguido del cáncer de pulmón (13,7%). Entre los hombres, el cáncer de pulmón (14,3%) es la principal causa de cáncer incidente, seguido del cáncer de próstata (14,1%), y el cáncer de pulmón (21,5%) es la principal causa de mortalidad por cáncer, seguido del cáncer de hígado (10,5%). La carga de morbimortalidad del cáncer varía sustancialmente según la región geográfica y se ve afectada por factores como la edad de la población, la prevalencia de los factores de riesgo de cáncer, las prácticas de detección selectiva y tratamiento, y el desarrollo social y económico de un país. Por ejemplo, la incidencia y la mortalidad del cáncer de cuello uterino (cap. 184) son bastante bajas en los países de ingresos altos en comparación con los países de ingresos bajos por la detección selectiva de este tumor y la vacunación contra el virus del papiloma humano.

ESTADÍSTICAS EN EE. UU.

En EE. UU., el cáncer es la segunda causa de muerte después de las cardiopatías. En 2020 se diagnosticaron más de 1,8 millones de nuevos casos de cáncer y más de 600.000 muertes se atribuyeron a esta enfermedad. En los últimos 50 años, EE. UU. ha experimentado cambios sustanciales en la incidencia de varios tipos de cáncer como reflejo de los patrones de exposición a los factores de riesgo, así como del acceso y la utilización del cribado del cáncer (fig. 165-2).[2,3] Por ejemplo, el espectacular aumento de la incidencia del cáncer de próstata (cap. 186) en la década de los noventa reflejó la generalización de las pruebas de determinación del antígeno prostático específico (PSA) en los hombres y la consiguiente detección de la enfermedad asintomática. A este aumento le siguió un drástico descenso de la incidencia declarada de cáncer de próstata entre 2007 y 2014, atribuible en gran medida a los cambios en las recomendaciones para la detección selectiva de la United States Preventive Task Force (USPTF), que desaconsejaba la detección selectiva rutinaria con PSA dada la preocupación por el sobrediagnóstico y el sobretratamiento. De forma similar al cáncer de próstata, la incidencia del cáncer de mama (cap. 183) aumentó a finales de la década de los ochenta con la adopción generalizada de la detección selectiva con mamografía. Sin embargo, las tasas de incidencia del cáncer de mama se han mantenido relativamente estables, con ligeros aumentos observados en los últimos 20 años, que se cree que pueden atribuirse al continuo aumento del índice de masa corporal y a las tendencias en los patrones reproductivos (p. ej., una edad más tardía en el primer parto y una menor paridad). Las tasas de incidencia del cáncer colorrectal (cap. 179) han descendido tanto en hombres como en mujeres desde mediados de la década de los ochenta, probablemente como reflejo de las prácticas de detección selectiva del cáncer colorrectal que pueden detectar lesiones precancerosas y prevenir la aparición de cánceres. Las tasas de incidencia del cáncer de pulmón (cap. 177) reflejan fielmente los patrones de tabaquismo de la población, aunque el descenso de las mismas es más pronunciado en los hombres que en las mujeres. Parte de esta diferencia entre sexos puede estar relacionada con las diferencias en el inicio y el cese del tabaquismo, aunque en mujeres existe un mayor porcentaje de cánceres de pulmón en no fumadoras.

Se calcula que, en 2040, el cáncer de mama será el más frecuente en EE. UU., seguido del melanoma, el cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal. En términos de mortalidad por cáncer, se prevé que el cáncer de pulmón se mantenga en primer lugar, seguido del cáncer de páncreas, el cáncer de hígado y vía biliar, el cáncer de colon y el cáncer de mama.[4]

FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER

FACTORES DEMOGRÁFICOS

El aumento de la edad es un factor de riesgo importante para la mayoría de los cánceres, ya que más de un tercio de los nuevos cánceres en EE. UU. se producen en personas de 75 años o más. Es probable que la edad represente la acumulación de cambios biológicos que influyen en la carcinogenia (cap. 166). Sin embargo, estos

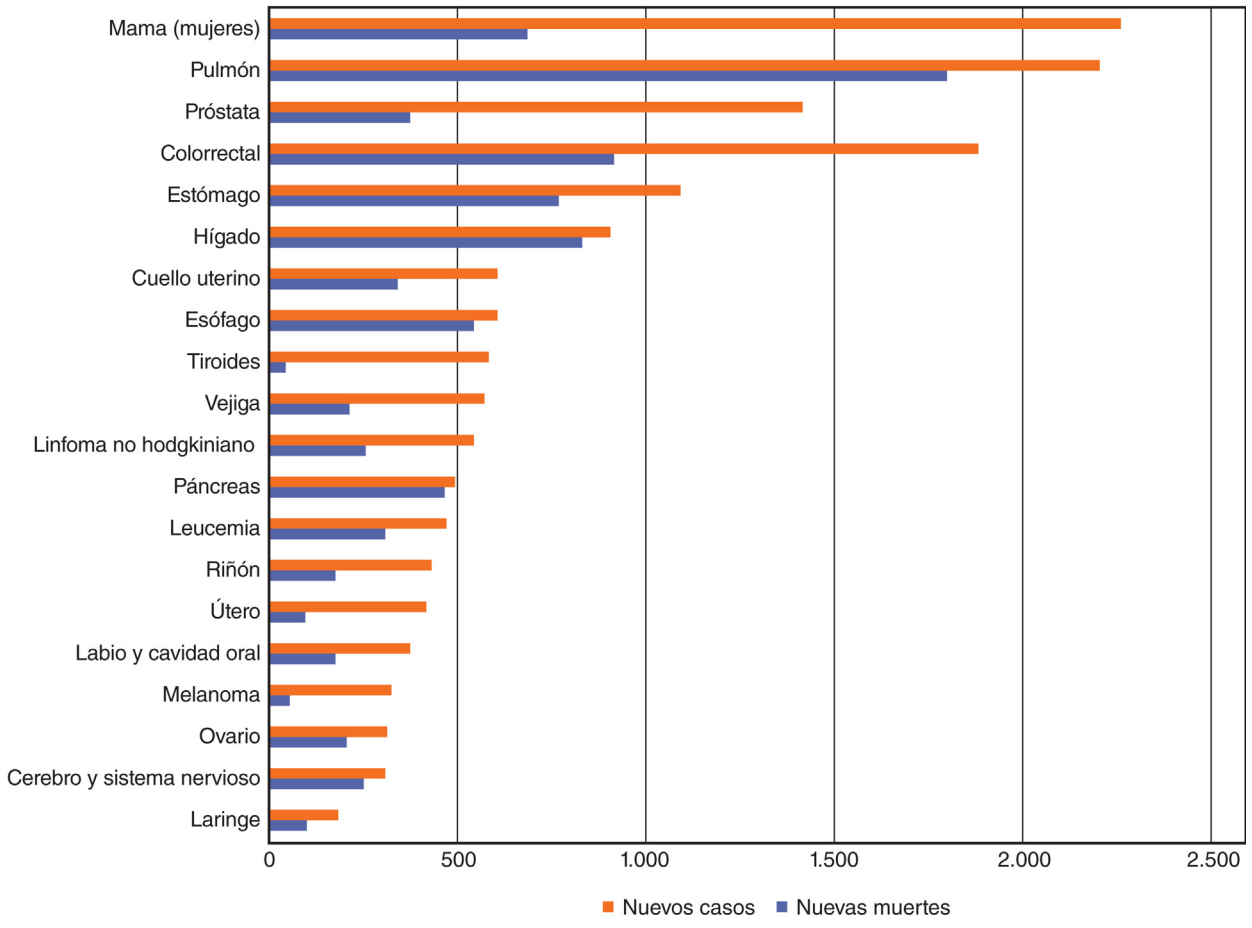

FIGURA 165-1. Orden de clasificación de los 20 tipos de cáncer más frecuentes en el mundo. Incidencia y mortalidad del cáncer a nivel mundial en 2020. (Datos tomados de Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-249.)

cambios biológicos se producen a ritmos diferentes en cada persona en función de su genética subyacente y de las exposiciones a lo largo de la vida. Además, los cánceres en diferentes localizaciones tienen patrones de incidencia únicos a lo largo del continuo de edades.

Para los cánceres que se dan tanto en hombres como en mujeres, las tasas de incidencia de cáncer tienden a ser más altas en los hombres (v. fig. 165-2). Al menos algunas de estas diferencias entre sexos pueden atribuirse a diferencias en la prevalencia de factores de riesgo relevantes. Por ejemplo, la prevalencia del tabaquismo ha cambiado con el tiempo, pero el tabaquismo actual y los cánceres relacionados con el tabaquismo siguen siendo más elevados en los hombres en la mayoría de los países.

La incidencia del cáncer y su mortalidad varían según la raza y la etnia.[5] Estas diferencias son multifactoriales y reflejan diferencias en los factores de riesgo y en el acceso a una atención preventiva de alta calidad, a pruebas de detección y a tratamientos contra el cáncer. En todas las localizaciones del cáncer, la mortalidad por cáncer de los hombres negros en EE. UU. es aproximadamente un 20% superior a la de los hombres blancos. Del mismo modo, la mortalidad de las mujeres negras en EE. UU. es aproximadamente un 12% superior a la de las mujeres blancas, a pesar de tener una tasa de incidencia inferior. Los pacientes negros e hispanos suelen ser diagnosticados en fases más avanzadas de la enfermedad, lo que refleja, en parte, una menor frecuencia de detección selectiva. Las tasas globales de mortalidad por cáncer ocultan disparidades para cánceres específicos. Por ejemplo, aunque los hispanos y los asiáticos tienen una menor mortalidad general por cáncer, su incidencia y mortalidad por cáncer de hígado son más elevadas que en la población blanca.

FACTORES AMBIENTALES Y VINCULADOS AL ESTILO DE VIDA

Los factores de riesgo ambientales y de estilo de vida potencialmente modificables contribuyen en gran medida al desarrollo del cáncer.[6,7]

Tabaco

El consumo de tabaco (cap. 363), y en particular el de cigarrillos, es una de las principales causas de muerte por cáncer. En EE. UU. se calcula que casi el 30% de las muertes por cáncer son atribuibles al tabaquismo.[8] Existen pruebas sólidas que relacionan el tabaquismo como causa de una serie de cánceres, como los de pulmón, cavidad oral, cavidad nasal, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, laringe, esófago, estómago, páncreas, hígado, riñón, uréter, vejiga y cuello uterino, así como la leucemia mieloide. Mascar tabaco también aumenta notablemente el riesgo de cáncer oral y faríngeo. Los avances significativos en el control del tabaco han logrado una espectacular reducción en la prevalencia del tabaquismo. A pesar de estos éxitos, se calcula que el 22% de la población adulta mundial fuma tabaco. Las tasas de tabaquismo varían mucho según la región y el sexo. China tiene la mayor prevalencia de hombres adultos fumadores (29%), mientras que EE. UU. tiene la mayor prevalencia de mujeres adultas fumadoras (10%).

A pesar del éxito de los esfuerzos por reducir el tabaquismo, la aparición de nuevos productos del tabaco (p. ej., vapeadores, cachimbas, productos del tabaco aromatizados) ha creado nuevos problemas de salud pública y equidad. Además, el control del tabaco ha tenido menos éxito en segmentos específicos de la población, especialmente relacionados con la orientación sexual y la identidad de género (cap. 215).

Obesidad y talla

Existen pruebas consistentes que relacionan el exceso de peso corporal (cap. 201) con el riesgo de cáncer en múltiples localizaciones. El riesgo es mayor (se triplica el riesgo) para los cánceres de endometrio y esófago, y más modesto (riesgos relativos de 1,5 a 3,0) para los cánceres de riñón, hígado, páncreas y estómago, así como para el mieloma múltiple y el meningioma. Los riesgos relativos más bajos (de 1,0 a 1,5) corresponden a los cánceres colorrectal, de mama posmenopáusico, de vesícula biliar, de ovario y de tiroides.

Los mecanismos biológicos que se han propuesto como subyacentes a estas asociaciones incluyen la inflamación crónica, la hiperinsulinemia/resistencia a la insulina, las vías del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) 1 y el impacto de la obesidad en los esteroides sexuales circulantes. Dada la fuerte asociación entre la obesidad y muchos tipos de cáncer, mantener un peso corporal saludable es una recomendación importante para la prevención del cáncer. Por ejemplo, la marcada pérdida de peso tras la cirugía bariátrica se asocia a una reducción significativa de la incidencia de cáncer.[9]

Existen pruebas sólidas que relacionan ciertos tipos de cáncer con la talla adulta, independientemente de la obesidad. Por ejemplo, la talla adulta se asocia positivamente con los riesgos de cáncer colorrectal, de ovarios y de mama.[10] En un estudio a escala nacional realizado en Suecia, cada 10 cm de aumento de la talla se asoció a un aumento del riesgo de cáncer de aproximadamente un 20% en las mujeres y de aproximadamente un 10% en los hombres.[11] Todas las localizaciones del cáncer mostraron una asociación positiva, con el mayor riesgo relativo (35-40%) para el melanoma maligno. La talla puede indicar un mayor número de células en riesgo de transformación o la talla adulta puede reflejar la ingesta de energía o la exposición a factores de crecimiento en las primeras etapas de la vida. Por ejemplo, las concentraciones de IGF-1 en la infancia están fuertemente correlacionadas con la talla.

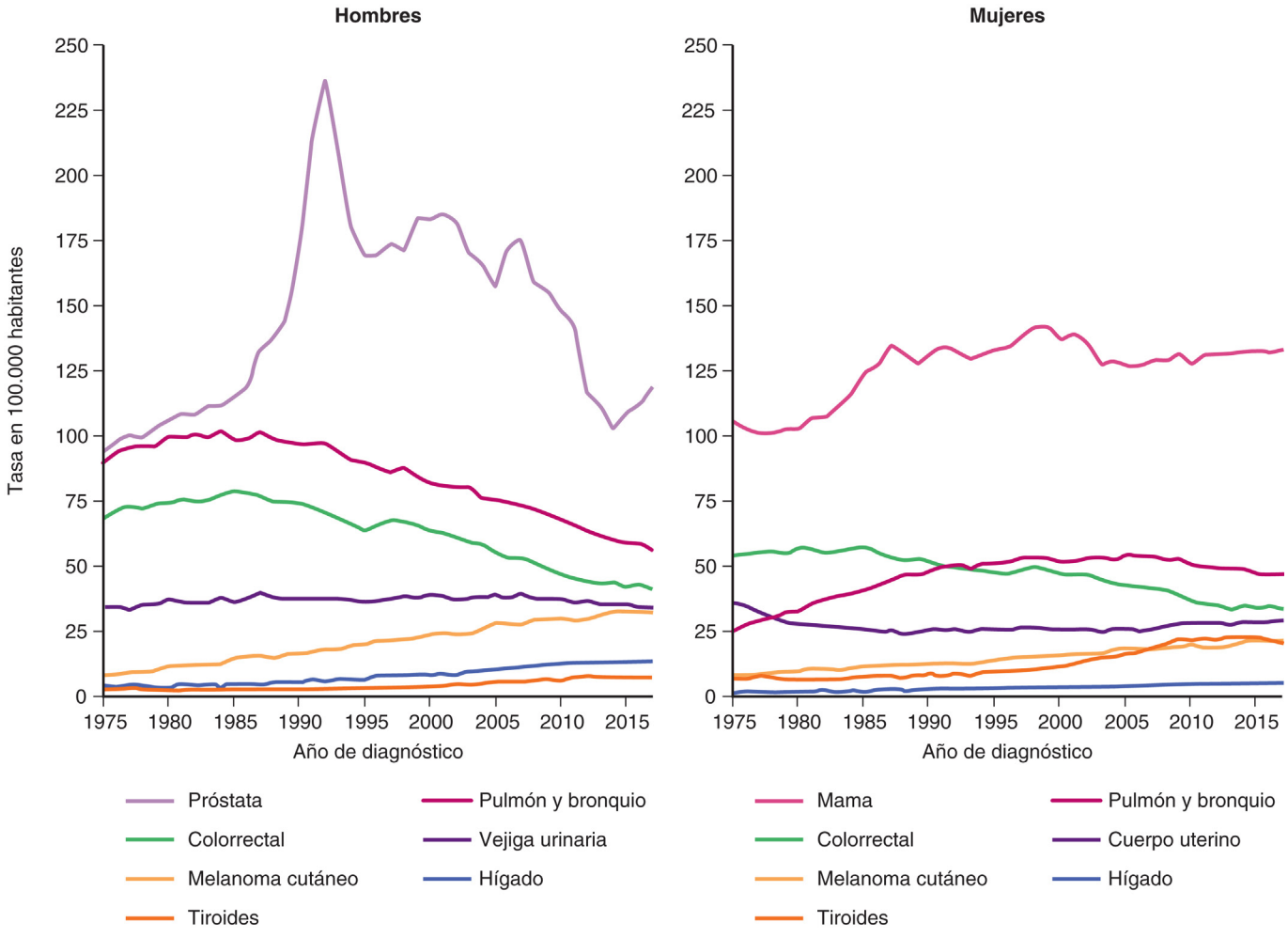

FIGURA 165-2. Tendencias en las tasas de incidencia de algunos cánceres por sexo, EE. UU., 1975-2017. (Reproducido a partir de Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:7-33.)

Dieta y alcohol

Aunque la asociación entre la obesidad y el riesgo de cáncer es coherente en varios tipos de cáncer, no lo es la asociación entre los grupos de alimentos y los nutrientes. Las recomendaciones de prevención razonables relacionadas específicamente con la dieta incluyen: seguir una dieta rica en cereales integrales, verduras, frutas y legumbres; limitar el consumo de comida rápida y/u otros alimentos procesados ricos en grasas, almidones o azúcares; limitar el consumo de carnes rojas y procesadas,[12] y limitar el consumo de bebidas azucaradas (cap. 13).

El alcohol (cap. 364) es responsable de cerca del 4% de los cánceres en el mundo.[13] La magnitud de la asociación es mayor para los cánceres oral y faríngeo, así como para el carcinoma epidermoide esofágico, pero el alcohol también se asocia al cáncer de hígado y colorrectal. En el caso del cáncer de mama femenino, la asociación es modesta, con un riesgo relativo de 1,6. No existen pruebas convincentes que relacionen el alcohol con otros cánceres comunes, como el de próstata o el de pulmón.

La mayoría de los estudios epidemiológicos muestran una relación dosis-respuesta, en la que cantidades crecientes de alcohol conllevan mayores riesgos independientemente del tipo de alcohol consumido. El principal mecanismo hipotético es a través de metabolitos, como el acetaldehído, que tienen propiedades carcinógenas y mutagénicas. La relación del alcohol con el cáncer de mama probablemente esté relacionada en parte con su asociación con el aumento de los niveles de estrógeno total y biodisponible en las mujeres premenopáusicas, así como con las concentraciones plasmáticas elevadas de estrógenos y el aumento de los niveles plasmáticos de estradiol en las mujeres posmenopáusicas. Además, el consumo de alcohol puede influir indirectamente en el riesgo de cáncer por su asociación con el aumento del índice de masa corporal.

Actividad física

Se ha planteado la hipótesis de que la actividad física (cap. 14) reduce el riesgo de cáncer, pero los datos epidemiológicos no son del todo coherentes, quizá debido a la medición imperfecta de la actividad física y a la dificultad de separar los efectos directos de la actividad física de los efectos del aumento de grasa y la obesidad concomitantes. Los principales mecanismos hipotetizados están relacionados con el impacto de la actividad física en las hormonas en circulación (p. ej., los esteroides sexuales, la insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina, las adipocinas), la inflamación, la función inmunitaria y el estrés oxidativo.

Por ejemplo, los datos agrupados sugieren que unos niveles más altos de actividad física en el tiempo libre se asocian a un menor riesgo de 13 cánceres,[14] con las asociaciones más fuertes (> 20% de reducción del riesgo al comparar el percentil 90 con el percentil 10) para el adenocarcinoma de esófago y los cánceres de hígado, pulmón, riñón, cardias gástrico y endometrio, así como para la leucemia mieloide. Se observan asociaciones moderadas (de un 10 a un 20% de reducción del riesgo) para los cánceres de colon, cabeza y cuello, recto, vejiga y mama, así como para el mieloma múltiple. Tras ajustar por el índice de masa corporal, los cánceres de endometrio, hígado y gástrico dejaron de estar significativamente asociados con la actividad física, mientras que el riesgo relativo de otras localizaciones del cáncer solo se redujo modestamente, lo que sugiere que la actividad física es un factor de riesgo independiente de su relación con el índice de masa corporal. La relación entre el aumento de la actividad física y la reducción del riesgo de cáncer de mama y colorrectal también se ha confirmado mediante el análisis de aleatorización mendeliana.[15]

Dada la sólida evidencia y el amplio impacto en la reducción del riesgo de varios tipos de cáncer, la promoción de la actividad física debería ser un componente clave de los esfuerzos de prevención del cáncer. Para prevenir el cáncer, los adultos deben realizar al menos 2,5 h semanales de actividad física de intensidad moderada o 1,25 h semanales de actividad física de intensidad vigorosa.

Agentes infecciosos

Once patógenos infecciosos están clasificados como carcinógenos del grupo 1 (es decir, cancerígenos para el ser humano), y se calcula que el 13% de todos los casos de cáncer en el mundo son atribuibles a infecciones.[16]

Los cuatro agentes con mayor repercusión en el cáncer por orden de importancia son *Helicobacter pylori* (adenocarcinoma gástrico no cardial; cap. 178), el virus del papiloma humano de alto riesgo (cap. 344; carcinoma de cuello uterino, cabeza y cuello, y carcinoma anal), el virus de la hepatitis B (cap. 135) y el virus de la hepatitis C. Casi todos los cánceres de cuello uterino (cap. 184) son atribuibles a subtipos de alto riesgo del virus del papiloma humano. El virus de la hepatitis B es un virus ADN que puede causar carcinoma hepatocelular; entre los portadores del virus de la hepatitis B, el riesgo de por vida de carcinoma hepatocelular (cap. 181) se estima entre el 10 y el 25%. Juntos, estos cuatro agentes infecciosos explican más del 90% de todos los cánceres relacionados con infecciones en el mundo. Las tasas de incidencia estandarizadas por edad de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cánceres atribuibles a infecciones varían considerablemente según la región geográfica. Por ejemplo, aunque *H. pylori* es la causa infecciosa más importante de cáncer en todo el mundo, las tasas de incidencia estandarizadas por edad varían en más de 5 veces desde Asia oriental, donde son más elevadas, hasta Norteamérica, donde son más bajas.

HORMONAS

Estrógenos y andrógenos endógenos

Varias líneas de evidencia sugieren que los estrógenos desempeñan un papel central en la causa de los cánceres femeninos. Por ejemplo, el riesgo de cáncer de mama aumenta con el aumento de los niveles de estrógenos en circulación. La estrona, el sulfato de estrona y el estradiol libre están relacionados de forma similar con el riesgo.

Se ha formulado la hipótesis de que los andrógenos aumentan el riesgo de cáncer de mama, ya sea directamente, al aumentar el crecimiento y la proliferación de las células cancerosas de mama, o indirectamente, por su conversión en estrógenos. En las mujeres posmenopáusicas, la testosterona y otros andrógenos se han asociado positivamente con el riesgo de cáncer de mama. Entre las mujeres premenopáusicas, los datos son mucho más limitados, pero también se observan asociaciones positivas estadísticamente significativas para la testosterona, la androstenodiona y la deshidroepiandrosterona.[17]

Los andrógenos están implicados en los cánceres de próstata y de mama. La castración total y la supresión androgénica son tratamientos exitosos para el cáncer de próstata avanzado,[18] pero la asociación de la testosterona libre en circulación con el riesgo de desarrollar cáncer de próstata es más modesta.[19]

Hormonas exógenas

En todo el mundo, los 151 millones de mujeres que se calcula que utilizan anticonceptivos orales representan el 16% de las mujeres en edad reproductiva.[20] La mayoría de los anticonceptivos orales combinados contienen etinilestradiol (o mestranol, que se metaboliza en etinilestradiol; cap. 220) más un progestágeno. Los patrones de consumo han cambiado considerablemente a lo largo del tiempo, tanto con una mayor duración del consumo como con una tendencia hacia una edad más temprana en el momento del primer consumo.

El uso de anticonceptivos orales se asocia a un modesto aumento del riesgo de cáncer de mama en usuarias actuales o recientes. Entre las mujeres menores de 50 años, el riesgo de cáncer de mama es aproximadamente un 20% mayor en las mujeres usuarias actuales o recientes de anticonceptivos hormonales en comparación con las no usuarias, y una mayor duración del uso se asocia a un mayor riesgo.[21] Por el contrario, el uso de anticonceptivos orales se ha asociado a un menor riesgo de cáncer colorrectal, de endometrio y de ovario.[22]

Algunos tratamientos hormonales para la menopausia también aumentan el riesgo de cáncer de mama, pero las fórmulas y los patrones de uso han variado con el tiempo. La adición de un progestágeno a los regímenes de estrógenos se ha hecho cada vez más común para minimizar o eliminar el mayor riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer asociado a los estrógenos sin oposición. Los datos acumulados sugieren que la adición de un progestágeno aumenta el riesgo de cáncer de mama más allá del asociado al estrógeno solo, y se observan asociaciones más fuertes con duraciones de uso más prolongadas. Además, las diferentes formulaciones, vías de administración y regímenes pueden influir en la asociación con el cáncer de mama.[23] El tratamiento hormonal posmenopáusico también parece aumentar el riesgo de cáncer de ovario.[24] En comparación, los tratamientos hormonales posmenopáusicos se asocian a un menor riesgo de cáncer colorrectal, esofágico y gástrico. Dadas las pruebas sustanciales que implican a este tipo de tratamiento en el cáncer de mama, las mujeres y sus médicos deben considerar detenidamente sus riesgos y beneficios (cap. 222).

RADIACIÓN IONIZANTE

La exposición a las radiaciones ionizantes (cap. 18) provoca mutaciones somáticas del ADN. Los efectos a largo plazo de los altos niveles de radiación ionizante sobre el riesgo de cáncer se estiman mejor a partir de las personas que estuvieron expuestas a los bombardeos atómicos de Japón en 1945 y a las grandes catástrofes nucleares de Chernóbil y Fukushima. En los supervivientes de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki se observó un exceso de casos de leucemia a los 3 años de la exposición y un exceso de riesgo de tumores sólidos a los 10 años de la exposición. Los lugares de riesgo excesivo incluían la vejiga, la mama (mujeres), el pulmón, el cerebro, la tiroides, el colon, el esófago, el ovario, el estómago y el hígado. Para todos estos tipos de cáncer, la magnitud del riesgo aumentó a medida que aumentaba la dosis de radiación y disminuía la edad de exposición.

EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR Y GENÉTICA

La integración de herramientas moleculares en los estudios epidemiológicos ha permitido profundizar en las causas del cáncer. Por ejemplo, la aflatoxina es producida por un hongo, que puede contaminar el grano almacenado y los frutos secos. Aunque los estudios en animales demostraron que la aflatoxina era cancerígena, la asociación entre la ingesta dietética de aflatoxina y el cáncer de hígado en humanos fue difícil de demostrar hasta que se identificaron biomarcadores de exposición (p. ej., metabolitos urinarios de aflatoxina y aductos de ADN que reflejan la exposición) y mostraron pruebas sólidas de una asociación causal.

La evaluación de biomarcadores para la investigación epidemiológica del cáncer abarca todo el espectro de la enfermedad, desde la susceptibilidad genética de la línea germinal, los marcadores de exposición (p. ej., la presencia de virus causantes del cáncer o la cotinina), los marcadores de dosis interna (p. ej., los aductos de ADN), los marcadores de dosis efectiva (p. ej., los patrones mutacionales somáticos) o los marcadores de heterogeneidad tumoral y pronóstico (p. ej., los subtipos moleculares). El panorama de la epidemiología molecular ha evolucionado con el tiempo a medida que nuevas herramientas han demostrado su validez en muestras biológicas almacenadas. Los estudios de asociación pangenómica (GWAS) a gran escala han permitido identificar polimorfismos de un único nucleótido (SNP) asociados a enfermedades. Las puntuaciones de riesgo poligénico pueden incorporar múltiples SNP asociados a una enfermedad en una única puntuación. La inclusión de una puntuación de riesgo poligénico en los modelos de evaluación del riesgo puede mejorar significativamente la capacidad de predecir el desarrollo del cáncer de mama y de próstata, y puede ayudar a desarrollar protocolos de detección del cáncer más personalizados.

CONTROL DEL CÁNCER: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

El control del cáncer se refiere a la reducción de la carga de morbimortalidad del cáncer en la población, ya sea reduciendo la incidencia y la mortalidad por cáncer o mejorando la calidad de vida de los pacientes que reciben tratamiento para el cáncer y viven con él (fig. 165-3). La prevención, el cribado y la detección precoz del cáncer son fundamentales para reducir su incidencia y mortalidad.

PREVENCIÓN PRIMARIA

La prevención primaria se refiere a las estrategias dirigidas a reducir la exposición a los factores de riesgo de cáncer establecidos. Los esfuerzos de prevención del cáncer pueden ser polifacéticos y dirigirse a los individuos, a las recomendaciones médicas,

CONTINUO DEL CONTROL DEL CÁNCER

Etiología	Prevención	Detección temprana	Diagnóstico y tratamiento	Estado del superviviente	Cuidados terminales
• Factores genéticos de la línea germinal • Tabaco • Agentes infecciosos (VHB, VPH) • Conductas saludables • Obesidad • Factores ambientales	• Control del tabaco • Dieta • Mantenimiento del peso saludable • Actividad física • Protección solar • Vacuna del VPH • Consumo limitado de alcohol • Quimioprofilaxis	• Citología/ determinación del VPH • Mamografía • Prueba de sangre oculta en heces • Colonoscopia • Detección selectiva del cáncer de pulmón	• Toma de decisiones informada y compartida • Tratamiento curativo • Tratamiento no curativo • Adherencia • Tratamiento de los síntomas	• Vigilancia • Tratamiento de efectos tardíos • Afrontamiento • Promoción de la salud para supervivientes	• Atenuación • Acompañamiento espiritual • Cuidados paliativos

ÁREAS TRANSVERSALES: comunicaciones, vigilancia, disparidades en salud, toma de decisiones, ciencia de aplicación, prestación de asistencia sanitaria, epidemiología, medición

FIGURA 165-3. Continuo del control del cáncer. Ejemplos y oportunidades para influir en la morbilidad y la mortalidad del cáncer a lo largo del proceso continuo. VHB, virus de la hepatitis B; VPH, virus del papiloma humano.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209-49.
2. Nierengarten MB. Annual report to the nation on the status of cancer: this latest report, a collaboration from the American Cancer Society, the Centers for Disease Control and Prevention, the National Cancer Institute, and the North American Association of Central Cancer Registries, shows that cancer mortality rates have accelerated, and incidence rates remain stable, with pancreatic cancer showing an increase in both incidence and mortality. *Cancer*. 2023;129:8.
3. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73:17-48.
4. Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM, et al. Estimated projection of US cancer incidence and death to 2040. *JAMA Netw Open*. 2021;4 e214708.
5. Islami F, Guerra C, Minihan A, et al. American Cancer Society's report on the status of cancer disparities in the United States, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2022;72:112-43.
6. Collatuzzo G, Boffetta P. Cancers attributable to modifiable risk factors: a road map for prevention. *Annu Rev Public Health*. 2023;44:6 1-6 22.
7. GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators. The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010-19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022;400:563-91.
8. Islami F, Bandi P, Sahar L, et al. Cancer deaths attributable to cigarette smoking in 152 US metropolitan or micropolitan statistical areas. *Cancer Causes Control*. 2021;32:311-6.
9. Aminian A, Wilson R, Al-Kurd A, et al. Association of bariatric surgery with cancer risk and mortality in adults with obesity. *JAMA*. 2022;327:2423-33.
10. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Height and Birthweight and the Risk of Cancer. 2018. https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Height-and-birthweight.pdf. Accessed March 6, 2023.
11. Benyi E, Linder M, Adami J, et al. Adult height is associated with risk of cancer and mortality in 5.5 million Swedish women and men. *J Epidemiol Community Health*. 2019;73:730-6.
12. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: A Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018. 2018. https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Summary-of-Third-Expert-Report-2018.pdf. Accessed March 6, 2023.
13. Rumgay H, Shield K, Charvat H, et al. Global burden of cancer in 2020 attributable to alcohol consumption: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2021;22:1071-80.
14. Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol*. 2021;15:790-800.
15. Papadimitrou N, Dimou N, Tsilidis KK, et al. Physical activity and risks of breast and colorectal cancer: a Mendelian randomization analysis. *Nat Commun*. 2020;11:597.
16. de Martel C, Georges D, Bray F, et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e180-90.
17. Arthur RS, Dannenberg AJ, Rohan TE. The association of prediagnostic circulating levels of cardiometabolic markers, testosterone and sex hormone-binding globulin with risk of breast cancer among normal weight postmenopausal women int the UK Biobank. *Int J Cancer*. 2021;149:42-7.
18. Claps M, Petrelli F, Caffo O, et al. Testosterone levels and prostate cancer prognosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16:165-75.
19. Watts EL, Fensom GK, Smith Byrne K, et al. Circulating insulin-like growth factor-I, total and free testosterone concentrations and prostate cancer risk in 200 000 men in UK Biobank. *Int J Cancer*. 2021;148:2274-88.
20. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division. Contraceptive Use by Method 2019: Data Booklet. 2019. https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/files/documents/2020/Jan/un_2019_contraceptiveusebymethod_databooklet.pdf. Accessed March 6, 2023.
21. Burchardt NA, Eliassen AH, Shafrir AL, et al. Oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk by subtype in the Nurses' Health Study II: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226:821.e1-821.e26.
22. Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, et al. Modification of the associations between duration of oral contraceptive use and ovarian, endometrial, breast, and colorectal cancers. *JAMA Oncol*. 2018;4:516-21.
23. Brusselaers N, Tamimi RM, Konings P, et al. Different menopausal hormone regimens and risk of breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29:1771-6.
24. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: an umbrella review. *PLoS Med*. 2021;18:e1003731.
25. Liu CJ, Chen PJ. Elimination of hepatitis B in highly endemic settings: lessons learned in Taiwan and challenges ahead. *Viruses*. 2020;12:815.
26. Krist AH, Davidson KW, U.S. Preventative Services Task Force. et al. Screening for lung cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2021;325:962-70.
27. Han SS, Chow E, Ten Haaf K, et al. Disparities of national lung cancer screening guidelines in the US population. *J Natl Cancer Inst*. 2020;112:1136-42.
28. Pham D, Bhandari S, Pinkston C, et al. Lung cancer screening registry reveals low-dose CT screening remains heavily underutilized. *Clin Lung Cancer*. 2020;21:e206-11.
29. Oliver AL. Lung cancer: epidemiology and screening. *Surg Clin North Am*. 2022;102:335-44.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

a las escuelas, a la planificación de los barrios y a las políticas federales. En particular, los esfuerzos de control del tabaco (cap. 363) han tenido un impacto sustancial en el descenso de las tasas de incidencia y mortalidad atribuibles al cáncer de pulmón. Los esfuerzos de control del tabaco han incluido iniciativas educativas para reducir la iniciación al tabaquismo y aumentar la aceptación de los programas para dejar de fumar (cap. 363). Los cambios en las políticas han dado lugar a la implantación de lugares públicos, lugares de trabajo y entornos residenciales de varias unidades libres de tabaco.

Las vacunas contra las infecciones cancerígenas son otro método eficaz para reducir la incidencia del cáncer. Los programas de vacunación contra el virus del papiloma humano (cap. 344) y el virus de la hepatitis B (cap. 134) son dos estrategias para reducir las tasas de incidencia del cáncer de cuello uterino y de hígado, respectivamente. Por ejemplo, un programa nacional de inmunización neonatal contra el virus de la hepatitis B puesto en marcha en Taiwán en 1984 redujo la tasa de incidencia del carcinoma hepatocelular en un 80% y la mortalidad disminuyó en más de un 90%.[25] Varios ensayos clínicos han demostrado la eficacia y la seguridad de las vacunas contra el virus del papiloma humano,[A1] con datos que ya muestran reducciones del cáncer de cuello uterino[A2] y del cáncer orofaríngeo relacionado con este virus.[A3] Como los programas de vacunación contra el virus del papiloma humano a gran escala y a escala nacional no se iniciaron hasta 2007, es demasiado pronto para observar descensos importantes en las tasas de incidencia del cáncer, dado el período de latencia, pero los programas de vacunación generalizados podrían conducir a la eliminación del cáncer de cuello uterino. Los principales retos pendientes están relacionados con la aplicación de programas para mejorar tanto el acceso como el cumplimiento.

Otros factores de riesgo de cáncer modificables establecidos son la obesidad (cap. 201), la inactividad física (cap. 14), la mala alimentación (cap. 13) y el consumo de alcohol (cap. 364). Las dietas y los comportamientos encaminados a mantener un peso saludable durante toda la vida tienen el potencial de reducir el riesgo de padecer varios tipos de cáncer. Limitar el consumo de alcohol y mantenerse físicamente activo también pueden reducir el riesgo de cáncer.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

La prevención secundaria se refiere a las estrategias destinadas a reducir la mortalidad por cáncer. La detección selectiva suele ser una parte central de la prevención secundaria, porque su objetivo es detectar el cáncer en un estado presintomático. Los programas de detección selectiva están bien establecidos para varios tipos de cáncer. En el caso del cáncer de cuello uterino, se observó un éxito inicial con la detección selectiva generalizada mediante la citología cervicovaginal de triple toma, y las estrategias de detección selectiva basadas en el virus del papiloma humano han demostrado una eficacia aún mayor en comparación con la citología sola (cap. 184).[A4] Las tasas de incidencia del cáncer colorrectal han ido descendiendo en EE. UU. (v. fig. 165-2), en gran parte por el éxito de los programas de detección selectiva (con pruebas basadas en la sangre oculta en heces, sigmoidoscopia y colonoscopia), cuyo inicio se recomienda ahora entre los 45 y los 49 años (caps. 12 y 179).[A5]

La generalización de las pruebas del PSA para el cáncer de próstata (cap. 186) y de la mamografía para el cáncer de mama (cap. 183) ha provocado un aumento espectacular de la incidencia declarada de estos dos tipos de cáncer. Es probable que ambos enfoques también hayan dado lugar a reducciones de la mortalidad específica por cáncer, a pesar de la preocupación por el sobrediagnóstico y el tratamiento excesivo de algunas de las lesiones detectadas a través de estos programas de detección selectiva. Dada la preocupación por los daños relacionados con la detección selectiva mediante PSA, la USPTF modificó sus recomendaciones en 2018 para aconsejar que la decisión de someterse a la determinación de PSA se tome a nivel individual mediante la toma de decisiones compartida.[A6]

La detección selectiva del cáncer de pulmón con tomografía computarizada de baja dosis es beneficiosa para los individuos de alto riesgo, en los que puede reducir la mortalidad en torno a un 25-33% en los 10 años siguientes.[A7,A8] Las recomendaciones de la USPTF lo aconsejan ahora para las personas con alto riesgo (p. ej., adultos de 50 a 80 años con antecedentes de un consumo de tabaco superior a 20 paquete-años que fuman actualmente o han dejado de fumar en los últimos 15 años) de padecer cáncer de pulmón (caps. 12 y 177).[26] Desgraciadamente, la aceptación de la detección selectiva del cáncer de pulmón ha sido lenta, especialmente en poblaciones diversas,[27] y < 5% de las personas elegibles lo realizan,[28] lo que presumiblemente refleja una falta de concienciación por parte del médico y del paciente, confusión respecto a las recomendaciones, acceso limitado al mismo, y el estigma asociado al tabaquismo y al cáncer de pulmón.[29]

TRATAMIENTO

La disponibilidad de tratamientos contra el cáncer, incluida la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, varía significativamente en todo el mundo, con menos tratamientos en los países de ingresos más bajos (cap. 5), y según el estatus socioeconómico y la etnia incluso en los países de ingresos más altos (cap. 4). El acceso a una atención oncológica de alta calidad repercute en los resultados y la supervivencia de los pacientes. A medida que mejora el tratamiento, aumenta la prevalencia del cáncer, lo que pone de relieve la necesidad de abordar la atención a la supervivencia del cáncer (cap. 164).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;390:2143-59.

A2. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5 CD009069.

A3. Tsentemeidou A, Fyrmpas G, Stavrakas M, et al. Human papillomavirus vaccine to end oropharyngeal cancer. A systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis*. 2021;48:700-7.

A4. Ogilvie GS, van Niekerk D, Krajden M, et al. Effect of screening with primary cervical HPV testing vs cytology testing on high-grade cervical intraepithelial neoplasia at 48 months: the HPV FOCAL randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320:43-52.

A5. Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB, et al. Screening for colorectal cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325:1978-98.

A6. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, U.S. Preventative Services Task Force. et al. Screening for prostate cancer: US Preventative Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;319:1901-13.

A7. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med*. 2020;382:503-13.

A8. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325:971-87.

166 BIOLOGÍA Y GENÉTICA DEL CÁNCER

BEN HO PARK

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un conjunto de muchas enfermedades diferentes y que a menudo no se clasifica de manera uniforme, ni siquiera según el tejido originario. Así, los cánceres de mama con receptores hormonales se diferencian en su biología, pronóstico y tratamiento de las neoplasias malignas de mama sin receptores hormonales. Una característica unificadora que comparten todos los cánceres humanos es que tienen una base genética, aunque los síndromes de cáncer familiar son relativamente infrecuentes en comparación con los cánceres esporádicos. No obstante, tanto los cánceres hereditarios como los esporádicos requieren la acumulación de errores o alteraciones en el ADN que determinan una secuencia gradual de acontecimientos y, en última instancia, un cáncer. Estas alteraciones del ADN se suelen clasificar en mutaciones, variaciones en el número de copias y reordenamientos génicos. El cáncer también se asocia a cambios epigenéticos en el ADN, que no suponen alteraciones en la secuencia del ADN, pero originan modificaciones que cursan con un silenciamiento o activación aberrantes de los genes.

EL CÁNCER ES UNA ENFERMEDAD CAUSADA POR ALTERACIONES ACUMULATIVAS DEL ADN

Cuando el equilibrio de la proliferación celular en comparación con la muerte celular o la quiescencia se altera por un aumento anómalo de la proliferación o por una estasis o una disminución de la muerte celular, se dan los primeros pasos para la carcinogenia. Los genes que median en la proliferación y la muerte celulares a menudo son los primeros motores del cáncer y muchos de estos genes se encuentran mutados o alterados en numerosos tipos de cáncer.

Dos categorías amplias de genes cancerosos se denominan *oncogenes* y *genes supresores de tumores*. Los oncogenes que aceleran el crecimiento del cáncer promueven la proliferación celular anómala a través de varios mecanismos. Los oncogenes que con más frecuencia suelen mutar o alterarse en los cánceres humanos comprenden *KRAS, BRAF, PIK3CA* y *ERBB2* (HER2). Las funciones de los oncogenes varían, pero muchas mutaciones y alteraciones de los oncogenes activan de manera constitutiva vías críticas de estimulación del crecimiento que más tarde estimulan la proliferación celular. Por otro lado, los genes supresores de tumores actúan como frenos del crecimiento celular. Su función normal es controlar el ciclo celular vigilando y deteniendo la proliferación cuando resulta pertinente. Cualquier alteración en la función de los genes supresores

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

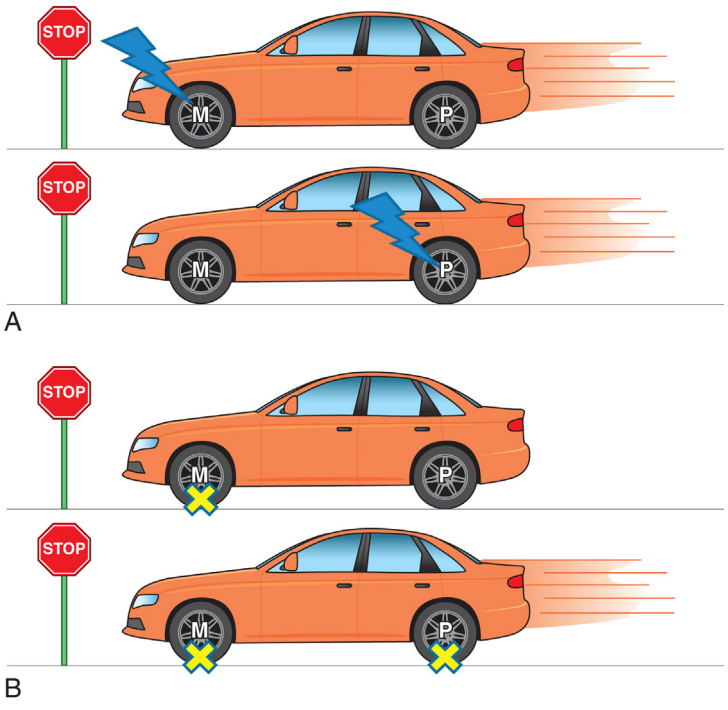

FIGURA 166-1. Oncogenes y genes supresores de tumores: aceleradores y frenos del cáncer. A. Los oncogenes actúan como aceleradores de las células cancerígenas y las impulsan hacia adelante, aunque esas células debieran detenerse (señal STOP). Las alteraciones oncógenas, como las mutaciones, pueden ocurrir en el alelo materno (eje delantero M) o en el paterno (eje trasero P) y, por tanto, harán que la célula siga proliferando. En cambio (**B**), los genes supresores de tumores son los frenos del ciclo celular. Si la mutación o alteración anula solo los frenos delanteros o solo los traseros (alelo materno; eje delantero M en la figura), la célula sigue obedeciendo las señales de parada. No obstante, si se anulan tanto la parte delantera (eje M) como la trasera (alelo paterno; eje trasero P), la célula sigue avanzando a pesar de la señalización normal de parada. Los rayos azules representan mutaciones con ganancia de función en los oncogenes; las marcas X amarillas representan mutaciones con pérdida de función en los genes supresores de tumores.

de tumores determinaría un incremento neto en el número de células, posiblemente incluso sin la contribución añadida de una mayor proliferación celular. Los ejemplos de genes supresores de tumores que mutan de forma habitual en los cánceres humanos son *TP53, CDKN2A, CDKN2B* y otros. La mayoría de los cánceres muestran alteraciones genéticas tanto de los genes supresores de tumores como de los oncogenes, pero los tipos de alteración genética y sus consecuencias terapéuticas varían de una manera llamativa entre las diferentes neoplasias malignas.

ALTERACIONES DEL ADN EN LOS ONCOGENES Y GENES SUPRESORES DE TUMORES

Ante las funciones claramente distintas, pero complementarias, de los oncogenes y los genes supresores de tumores, tal vez no resulte sorprendente que determinados tipos de alteraciones genéticas se asocien más a una u otra categoría de genes. Las mutaciones activadoras de los oncogenes, por ejemplo, tienden a ser heterocigotas (es decir, solo un alelo muta), porque una mutación con ganancia de función tendría efecto incluso en presencia de una proteína normal que siguiera produciendo el otro alelo nativo (fig. 166-1A). Estas mutaciones suelen ocurrir en regiones de un oncogén que regulan la actividad de la proteína correspondiente, como mutaciones del dominio de la cinasa que activan la proteína de manera constitutiva. El aumento del número de copias de un oncogén puede tener un efecto similar. Otros ejemplos son las translocaciones y los reordenamientos, como cuando la translocación *BCR-ABL* yuxtapone dos genes de modo que la función normal del oncogén se encuentra en un estado «siempre activado». Por el contrario, los genes supresores de tumores suelen requerir una alteración genética con pérdida de su función, lo que solo se produce, en general, por una alteración de ambos alelos celulares (fig. 166-1B). En consecuencia, las mutaciones con pérdida de función halladas en muchos genes supresores de tumores suelen causar un truncamiento prematuro de la proteína, como las mutaciones sin sentido y las mutaciones con desplazamiento del marco de lectura por inserción/deleción de bases. Además, las alteraciones genómicas de mayor envergadura, como las deleciones o la pérdida de todo un gen o cromosoma, son otro mecanismo de inactivación de la supresión tumoral. Más allá de estas consideraciones generales sobre los tipos de alteraciones genéticas en los oncogenes y los genes supresores de tumores, también existen excepciones. Por ejemplo, *TP53* es un gen supresor de tumores, pero las mutaciones más comunes en los cánceres humanos son las mutaciones de sentido erróneo, en lugar de los desplazamientos del marco de lectura o las deleciones. Estas mutaciones habituales de sentido erróneo confieren un efecto negativo dominante e impiden que la proteína p53 forme tetrámeros, con lo

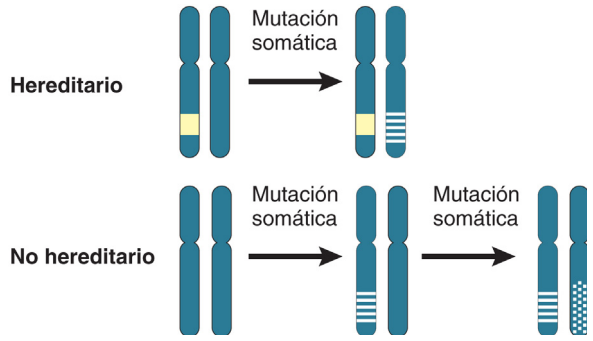

FIGURA 166-2. Modelo del doble golpe de Knudson en la génesis del cáncer. La inactivación bialélica (banda amarilla) es necesaria para iniciar el tumor. En los síndromes familiares de cáncer, el primer «golpe» se hereda en la línea germinal; luego, solo se requiere un segundo «golpe» somático (rayas blancas) para iniciar la carcinogenia. En los tumores esporádicos, el primer golpe lo recibe una sola célula y esa misma célula sigue precisando un segundo «golpe» somático para que se inicie el tumor. (Publicado originalmente en Jozwiak J, Jozwiak S, Wlodarski P. Possible mechanisms of disease development in tuberous sclerosis. *The Lancet Oncology.* 2008:Jan;9[1]:73-9.)

que se pierde su función, aunque también se han descrito mutaciones con ganancia de la función de *TP53*. En cambio, ciertas deleciones del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) *(ERBB1)* eliminan los dominios autorreguladores y permiten una activación constitutiva consiguiente de este oncogén. En última instancia, la naturaleza y el tipo de mutaciones de los oncogenes y los genes supresores de tumores se basan en los dominios de la proteína que se prestan con más facilidad a la activación o inactivación del gen, respectivamente.

ALTERACIONES DEL ADN DE LA LÍNEA GERMINAL O SOMÁTICA EN EL CÁNCER

El cuerpo humano está compuesto por billones de células y cada célula generalmente contiene dos copias (diploidía) del genoma. Los eritrocitos maduros y las plaquetas se encuentran entre los pocos tipos de células que carecen de ADN, y los gametos (es decir, óvulos y espermatozoides) solo tienen una copia del genoma (haploidía), lo que permite que el cigoto herede un genoma haploide de cada progenitor. El ADN obtenido de las células normales se suele denominar germinal, ya que procede de los óvulos y espermatozoides parentales, también denominados células germinales. El ADN de la línea germinal (a veces también denominado ADN constitucional) es por definición hereditario, pues los seres humanos reciben todo su ADN de ambos padres. Cualquier mutación presente de manera heterocigota en el ADN de la línea germinal se puede transmitir a la descendencia y la probabilidad de heredar el alelo mutante es de 50/50.

La mayoría de las alteraciones del ADN de la línea germinal que producen síndromes familiares de cáncer son mutaciones de los genes supresores de tumores.[1] De hecho, la definición genética más estricta de un gen supresor de tumores es la de aquel con una alteración que predisponga a la formación de un tumor. De hecho, los árboles genealógicos de las familias con predisposición hereditaria al cáncer han arrojado mucha luz sobre la naturaleza de los genes supresores de tumores, incluida la hipótesis del «doble golpe», así como la identificación de genes supresores de tumores esenciales, como *RB1, BRCA1, BRCA2* y *APC*. Dado que se requiere la inactivación bialélica de un supresor tumoral para iniciar el cáncer, se esperaría que los síndromes de cáncer familiar siguieran un patrón de herencia autosómico recesivo. Sin embargo, la mayoría de los genes supresores de tumores resultan letales para el embrión si el cigoto tiene dos copias mutantes, por lo que rara vez existe homocigosis en familias con mutaciones conocidas de un determinado gen supresor de tumores. En su lugar, el «segundo golpe» (o la inactivación del segundo alelo) solo ocurre en la célula o células destinadas a convertirse en un tumor (fig. 166-2). Este segundo acontecimiento de pérdida de la función ocurre de varias maneras, incluida la pérdida del gen, una nueva mutación o el silenciamiento epigenético. Independientemente del mecanismo, como este segundo acontecimiento solo sucede en una célula y, por tanto, no se observa en los gametos, estas alteraciones se conocen como cambios somáticos. Dado que el cuerpo humano cuenta con billones de células, la probabilidad de que una célula cualquiera de una persona que hubiera heredado un alelo mutante de un gen supresor de tumores sufriera un «segundo golpe» es bastante alta; como consecuencia, el patrón hereditario de los síndromes familiares de cáncer suele ser autosómico dominante. Sin embargo, el cáncer es el resultado de la acumulación de muchas alteraciones del ADN, por lo que incluso la pérdida completa de la función de un gen supresor de tumores no suele ser suficiente para formar una masa o tumor (fig. 166-3). Este requisito explica por qué, a pesar del patrón autosómico de herencia, muchos síndromes de cáncer familiar tienen una penetrancia incompleta (es decir, no todos los portadores desarrollarán cáncer).

Las alteraciones del ADN de la línea germinal que predisponen a la formación de tumores y cáncer también explican el diagnóstico algo más temprano de los cánceres familiares en relación con los esporádicos. En el primero, el inicio del cáncer se acelera porque cada célula diploide del cuerpo tiene una pérdida funcional durante toda la vida

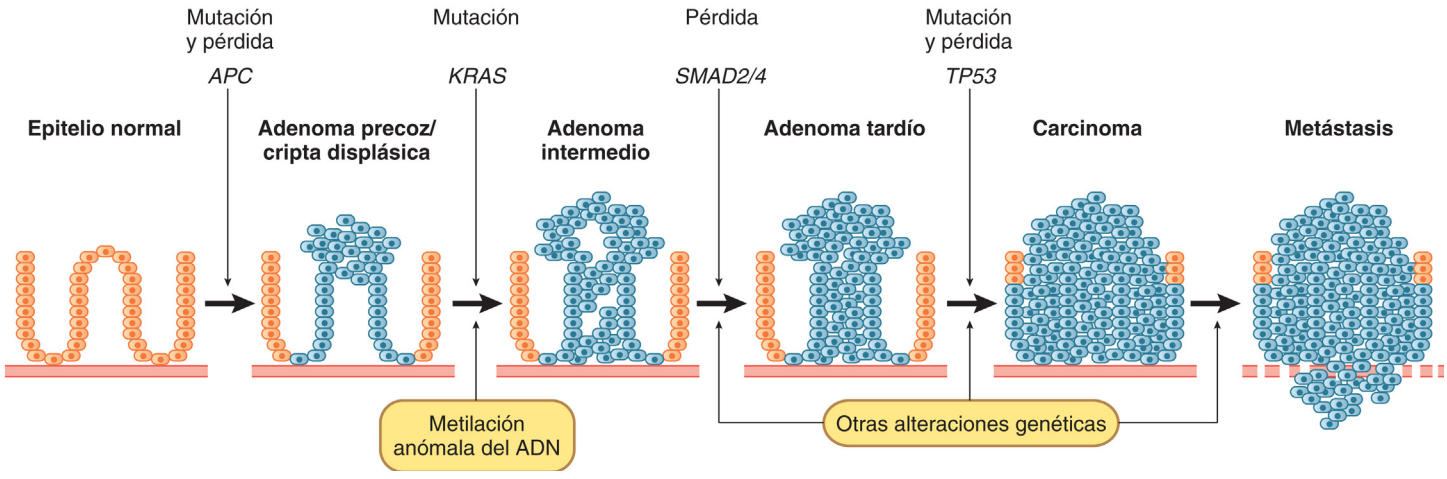

FIGURA 166-3. Progresión escalonada del epitelio normal del colon hacia el cáncer invasivo. La progresión del epitelio normal a través del adenoma hasta el carcinoma colorrectal se caracteriza por la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas de oncogenes y genes supresores de tumores, también conocida como «vogelgrama» en honor al doctor Bert Vogelstein. (Tomado de Davies RJ, Miller R, Coleman N. Colorectal cancer screening: prospects for molecular stool analysis. *Nature Reviews Cancer.* 2005;Mar;5[3]:199-209.)

de uno de los dos genes supresores de tumores. En comparación, en la situación esporádica, este «primer golpe» debe producirse somáticamente en una célula determinada.

Gracias a la secuenciación del ADN del cáncer, se ha descubierto la complejidad de los cánceres humanos. Aunque estos estudios apoyan, en general, la noción de que la mayoría de los cánceres se producen por una acumulación escalonada de mutaciones y alteraciones genéticas somáticas que dan lugar a cambios proliferativos tempranos, tumores precancerosos y después a la enfermedad invasiva, existen notables excepciones. Por ejemplo, patógenos como los virus pueden iniciar o predisponer al cáncer. Así, las células infectadas por el virus del papiloma humano (cap. 344) pueden expresar proteínas que inactivan genes supresores de tumores esenciales, como p53 y RB. Esta supresión, que constituye una ventaja para el virus (para la replicación viral es precisa la proliferación celular), también crea una situación similar a la de las mutaciones de los genes supresores de tumores. Con todo, al igual que sucede en los cánceres de origen no viral, esta supresión es un acontecimiento iniciador que no es suficiente para formar un tumor, ya que se requieren acontecimientos genéticos adicionales para que aparezca un cáncer verdaderamente invasivo.

Los estudios de secuenciación también han revelado que el número de mutaciones o alteraciones genéticas necesarias para la carcinogenia varía mucho, especialmente si se consideran los requisitos de las metástasis a distancia. Sin embargo, los análisis estadísticos de los cánceres de páncreas indican que bastaría con dos alteraciones.[2] Los datos genómicos y epidemiológicos sugieren que el aumento de la proliferación celular se asociaría a un mayor riesgo de cáncer, si bien el desarrollo de mutaciones y, por tanto, de cáncer se asocia a un poderoso elemento de aleatoriedad o «mala suerte»[3].

INESTABILIDAD GENÉTICA, EVOLUCIÓN CLONAL Y HETEROGENEIDAD DE LOS TUMORES

Cuando las células sanas se dividen, los mecanismos de vigilancia y reparación dentro de las células corrigen cualquier error del ADN antes de la citocinesis (es decir, división celular). Este proceso garantiza una fidelidad casi total y evita la aparición de enfermedades relacionadas, como el cáncer, que son alteraciones somáticas del ADN. En las células cancerosas se desactivan estos mecanismos de seguridad, lo cual explica la acumulación de mutaciones del ADN, los cambios en el número de copias y los reordenamientos genómicos en las células. Aún más desalentador resulta, sin embargo, que la ausencia de mecanismos de reparación del ADN facilite un proceso dinámico y continuo de evolución darwiniana. Según van dividiéndose las células cancerosas, cada célula resultante tiene un genoma ligeramente distinto a las demás. Las mutaciones o alteraciones deletéreas darán lugar a la muerte celular, mientras que los cambios favorables permitirán una expansión del crecimiento clonal, si bien en todo momento ocurren mutaciones y alteraciones adicionales dentro de esta población clonal. Pese a ciertas excepciones a este modelo de algunos cánceres raros, los estudios modernos de secuenciación de metástasis respaldan esta idea, ya que muchas células cancerosas de un mismo paciente albergan las denominadas mutaciones «privadas». Algunas de estas mutaciones quizá carezcan de consecuencias funcionales y se conocen como «pasajeras», pero estas mutaciones, junto con otras alteraciones genómicas, ponen de relieve la inestabilidad genética continuada de los cánceres humanos.

Esta evolución clonal constante crea el escenario ideal para el desarrollo del cáncer. Los rasgos distintivos (tabla 166-1) incluyen la angiogenia, la evasión del sistema inmunitario, el escape de la muerte celular, los genes supresores de tumores y la capacidad proliferativa sostenida, y se explican por alteraciones genéticas que son consecuencia directa o indirecta de la inestabilidad genética. Se han dilucidado algunos de los mecanismos de inestabilidad genética y se han clasificado en dos grandes categorías. La inestabilidad cromosómica es el tipo más habitual de inestabilidad genética en los cánceres humanos y se ejemplifica por alteraciones en el número de copias y reordenamientos. Por eso, los cánceres con inestabilidad cromosómica tienen más probabilidades de mostrar amplificaciones, deleciones y aneuploidías. Por el contrario, la inestabilidad genética a nivel de nucleótidos también es un fenómeno mucho menos común, pero bien descrito, y la secuenciación ha revelado que estos cánceres presentan miles de mutaciones en sus genomas y suelen ser diploides o casi diploides, en contraste con los tumores con inestabilidad cromosómica. Este aumento de las mutaciones se ha denominado con frecuencia «carga mutacional tumoral» elevada. Se ha demostrado que varios genes influyen en la inestabilidad cromosómica y también se ha demostrado que muchos genes regulan el aumento de la carga mutacional tumoral. El ejemplo más notable de esto último es el de los genes de reparación de los errores de emparejamiento y su regulación de una forma concreta de carga mutacional denominada inestabilidad de microsatélites. Los tumores con inestabilidad de microsatélites suelen tener una carga mutacional alta y un genoma relativamente diploide. Los defectos genéticos que conducen a la inestabilidad de microsatélites son la inactivación de los genes de reparación de los errores en el emparejamiento de las bases del ADN. En las células sanas, la presencia de estas proteínas de reparación de los errores de emparejamiento garantiza la corrección de cualquier error de ADN sucedido durante la replicación celular. El sistema de reparación de errores de emparejamiento reviste especial importancia para reconocer y corregir los errores del ADN que ocurren en las secuencias «repetidas» del par de bases, incluidas las secuencias de mono-, di-, tri- y tetranucleótidos como AAAAA, ATATAT, ATCATCATC y ACGTACGTACGT, respectivamente. Estas áreas repetidas de ADN se distribuyen por todo el genoma humano y se denominan secuencias de microsatélites. A los tumores con inestabilidad de microsatélites les cuesta reparar estas regiones microsatélites durante la replicación del ADN por la ausencia de las proteínas reparadoras de los errores de emparejamiento. En consecuencia, en los tumores con inestabilidad de microsatélites se producen mutaciones, alteraciones y silenciamiento epigenético de los genes reparadores de desajustes. En concreto, los cánceres del colon derecho suelen mostrar un silenciamiento epigenético de las proteínas reparadoras de los errores de emparejamiento; los dos genes afectados con más frecuencia son *MLH1* y *MSH2*. Aunque no sean genes supresores del crecimiento, *MLH1* y *MSH2* cumplen esta definición, porque las mutaciones de la línea germinal en cualquiera de estos genes

TABLA 166-1 RASGOS CARACTERÍSTICOS DEL CÁNCER

- Autosuficiencia de las señales de crecimiento
- Insensibilidad a las señales contrarias al crecimiento
- Evasión de la apoptosis
- Potencial ilimitado de replicación
- Angiogenia sostenida
- Invasión tisular y metástasis
- Reprogramación del metabolismo energético
- Evasión de la respuesta inmunitaria
- Inestabilidad y mutación del genoma
- Inflamación que estimula el tumor

Hanahan y Weinberg propusieron en 2000 que hay seis alteraciones esenciales en la fisiología celular («características de cáncer») que de manera colectiva dictan el crecimiento maligno; se enumeran en las seis primeras viñetas. (Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000;100: 57-70.) Una década más tarde, actualizaron la lista añadiendo cuatro características adicionales, enumeradas en las cuatro últimas viñetas. (Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144:646-674.) Más adelante, se intentó simplificar la lista fusionando algunos de estos rasgos característicos de la mayoría de los cánceres. (Fouad YA, Aanel C. Revisiting the hallmarks of cancer. *Am J Cancer Res.* 2017;7:1016-1036.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 166-2 SÍNDROMES DE CÁNCER HEREDITARIO FRECUENTES

SÍNDROME	GEN	TUMORES ASOCIADOS
MUTACIONES SUPRESORAS DE TUMORES		
Carcinoma gástrico familiar	*CDH1* (E-cadherina)	Estómago, mama
Cowden	*PTEN*	Mama, tiroides, endometrio, colorrectal, riñón, melanoma
Leiomiomatosis hereditaria y carcinoma de células renales	*FH*	Leiomiomas cutáneos, leiomiomas uterinos (fibromas), carcinoma de células renales
Li-Fraumeni	*TP53* (p53)	Osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, leucemia, mama, cerebro, suprarrenales, melanoma, Wilms, estómago, colorrectal, páncreas, esófago, pulmón, células germinales gonadales
Melanoma familiar	*CDKN2* ($p16^{INK4A}$ y $p14^{ARF}$), *CDK4*	Melanoma, páncreas
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1	*MEN1*	Paratiroides, hipófisis, células de los islotes, suprarrenal, carcinoide
Neurofibromatosis de tipo 1	*NF1*	Neurofibroma, glioma, leucemia, mama, rabdomiosarcoma, tumor del estroma gastrointestinal
Neurofibromatosis de tipo 2	*NF2*	Neuromas, schwannomas, meningiomas, astrocitomas, gliomas
Paraganglioma hereditario	*SDHA, SDHB, SDHC, SDHD* o *SDHAF2* (succinato deshidrogenasa)	Paraganglioma, feocromocitoma
Poliposis adenomatosa familiar	*APC*	Colorrectal, estómago, intestino, hepatoblastoma, tiroides, páncreas, suprarrenal, vía biliar, meduloblastoma
Retinoblastoma hereditario	*RB1* (pRB)	Retinoblastoma
Síndrome de Peutz-Jeghers	*LKB1*	Colon, intestino, estómago, páncreas, cuello uterino, ovario, testículos, mama, tiroides
Tumor de Wilms familiar	*WT1*	Wilms (riñón)
Von Hippel-Lindau	*VHL*	Riñón, suprarrenal, feocromocitoma
MUTACIONES DE GENES REPARADORES DEL ADN		
Anemia de Fanconi	*FANCA, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF* o *FANCG*	Leucemia, tumores sólidos múltiples
Ataxia-telangiectasia	*ATM*	Leucemia, linfoma
Bloom	*BLM*	Leucemia, tumores sólidos múltiples
Cáncer hereditario de mama y ovario	*BRCA1* o *BRCA2*	Mama, ovario, páncreas, trompa de Falopio
Lynch (cáncer hereditario de colon no poliposo)	*MLH1, MSH2, MSH6* o *PMS2*	Colorrectal, endometrio, estómago, mama, ovario, intestino, páncreas, próstata, tracto urinario, hígado, riñón
Poliposis asociada a MYH	*MUTYH*	Colorrectal, intestinal
Xerodermia pigmentaria	*XPA, XPC, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5* o *DDB2*	Piel (células basales, escamosas), melanoma, lengua, ojo
MUTACIONES DE ONCOGENES		
Costello	*HRAS*	Papiloma, rabdomiosarcoma, neuroblastoma
Noonan	*PTPN11, SOS1, KRAS, NRAS, RAF1* o *BRAF* (reguladores de la vía Ras-Erk)	Leucemia, rabdomiosarcoma, neuroblastoma
Melanoma familiar	*CDK4*	Melanoma
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2	*RET*	Tiroides, paratiroides, feocromocitoma
Carcinoma papilar de células renales hereditario	*MET*	Carcinoma papilar de células renales de tipo 1

originan cánceres colorrectales hereditarios no poliposos y otras neoplasias malignas, como el cáncer de ovario y de endometrio, también conocido como síndrome de Lynch.[4] Los ejemplos de síndromes con un riesgo de cáncer hereditario se resumen en la tabla 166-2.

La inestabilidad genética que impulsa la heterogeneidad tumoral a menudo hace que los cánceres sean refractarios al tratamiento y a la curación. Aunque un fármaco resulte eficaz frente a la mayoría de las células cancerosas de una población, las mutaciones y otras alteraciones preexistentes seleccionarán a continuación una nueva población dominante. En esencia, la misma evolución darwiniana que lleva al cáncer y a las metástasis continúa cuando el cáncer se somete a diversas quimioterapias y tratamientos dirigidos.

GENÉTICA DEL CÁNCER Y TRATAMIENTOS DIRIGIDOS

Un objetivo fundamental de la traducción de la información genética sobre los cánceres consiste en utilizar estos datos para la evaluación de los riesgos, el diagnóstico, la detección selectiva y el tratamiento. Los tratamientos dirigidos se basan en la comprensión de cómo los oncogenes y los genes supresores de tumores impulsan el crecimiento del cáncer, y en el posterior desarrollo de estrategias para alterar estos mecanismos. Uno de los primeros ejemplos es el oncogén *ERBB2* (HER2) y el cáncer de mama. La amplificación de HER2 se describe en un 15-20% de los cánceres de mama (cap. 183) y se asocia a un comportamiento agresivo y a un pronóstico más desfavorable. El trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, fue uno de los primeros ejemplos de un fármaco contra una diana terapéutica, porque solo los pacientes con una amplificación/sobreexpresión de HER2 en sus tumores parecían beneficiarse de este tratamiento. Los éxitos del trastuzumab y de otros tratamientos dirigidos contra HER2, (p. ej., el pertuzumab, el neratinib, el tucatinib, el ado-trastuzumab y el trastuzumab deruxtecán) han cambiado la historia natural de los cánceres de mama HER2-positivos, de tal manera que en este momento constituyen un grupo muy favorable con buen pronóstico (cap. 183). Este éxito recuerda de manera fehaciente que el conocimiento de la biología del cáncer permite elaborar tratamientos con un impacto potencialmente llamativo sobre la enfermedad.

Muchos otros tratamientos dirigidos eficaces han obtenido un éxito notable (tabla 166-3). Entre los ejemplos se cuenta el imatinib, que inhibe la proteína de fusión BCR-ABL en la leucemia mieloide crónica (LMC) (cap. 170) y ha convertido de este modo una enfermedad anteriormente mortal en una crónica y manejable, en la que la mayoría de los pacientes logran llevar una vida normal.[5] Ciertas variantes del cáncer de pulmón (cap. 177), que tienen alteraciones genómicas con una frecuencia de entre el 1 y el 10%, pueden ser diana para medicamentos con especificidad relativa que pueden tener un efecto profundo.[6]

El estudio de los mecanismos de resistencia a los fármacos ha aclarado asimismo los factores que predicen la resistencia y se ha propuesto la creación de tratamientos dirigidos para vencer esta resistencia. Por ejemplo, el gefitinib y el erlotinib son dos pequeñas moléculas inhibidoras de ciertas mutaciones activadoras del oncogén EGFR en los carcinomas no de células pequeñas de pulmón (cap. 177). De forma sorprendente, la secuenciación de los tumores que experimentaron resistencia a estos fármacos reveló que muchos cánceres adquirían una mutación recurrente específica (es decir, T790M). Las investigaciones de laboratorio y el desarrollo clínico posteriores llevaron a la aprobación de inhibidores de la tirosina cinasa de nueva generación capaces de derrotar a

TABLA 166-3 EJEMPLOS DE TRATAMIENTOS DIRIGIDOS PARA EL CÁNCER

FÁRMACO	TIPO	DIANA	ENFERMEDAD	INDICACIONES	PRUEBA ASOCIADA
Imatinib Dasatinib Nilotinib	Molécula pequeña	BCR-ABL	LMC, LLA	Positividad del cromosoma Filadelfia	Análisis citogenético, FISH, PCR
Ponatinib Bosutinib	Molécula pequeña		LMC y LMA resistentes al tratamiento previo con inhibidores de la tirosina cinasa	Positividad del cromosoma Filadelfia	Análisis citogenético, FISH, RT-PCR
Imatinib	Molécula pequeña	c-Kit	Tumores del estroma gastrointestinal	CD117 (c-Kit) positivo	Inmunohistoquímica (c-Kit PharmDx)
Cetuximab Panitumumab	Anticuerpo monoclonal	EGFR	Cáncer colorrectal, cabeza y cuello	*KRAS* nativo en el cáncer de colon	PCR (kit KRAS RGQ *therascreen*)
Gefitinib Erlotinib Afatinib Osimertinib	Molécula pequeña	EGFR	CNCPP	Mutación de EGFR	PCR (kit *therascreen* EGFR RGQ PCR, análisis cobas de mutación de EGFR)
Trametinib/dabrafenib Cobimetinib/vemurafenib	Molécula pequeña	MEK/BRAF	Melanoma	Mutación de BRAF V600	PCR (THxID, análisis cobas 4800 de mutación de BRAF V600)
Sotorasib	Molécula pequeña	KRAS	Pulmón	Mutación de KRAS G12C	PCR (kit *therascreen* KRAS RGQ) secuenciación masiva
Trastuzumab Pertuzumab Trastuzumab emtansina (conjugado anticuerpo-fármaco de trastuzumab) Trastuzumab deruxtecán (conjugado anticuerpo-fármaco de trastuzumab)	Anticuerpo monoclonal	HER2	Mama, estómago, gastroesofágico	Positividad del HER2	Inmunohistoquímica (PATHWAY, InSite, Bond Oracle, HercepTest), FISH (Inform, PathVysion, SPOT-Light, HER2 CISH PharmDx)
Lapatinib Neratinib	Molécula pequeña	HER2, EGFR	Mama	HER2-positivo	Análisis de HER2 como arriba
Bevacizumab	Anticuerpo monoclonal	VEGF	CNCPP, colorrectal metastásico, riñón metastásico, glioblastoma		
Ipilimumab	Anticuerpo monoclonal	CTLA-4	Melanoma		
Pembrolizumab Nivolumab	Anticuerpo monoclonal	PD-1	Melanoma, CNCPP, cánceres con inestabilidad de microsatélites positiva, cánceres con una elevada carga mutacional		Inmunohistoquímica para PDL1, pruebas de microsatélites, secuenciación masiva para valorar la carga mutacional alta
Olaparib, rucaparib, talazoparib, niraparib	Molécula pequeña	PARP1 (por inactivación de la vía BRCA)	Mama, ovario, próstata, páncreas	Variantes patógenas de *BRCA1* o *BRCA2* germinales y somáticas	Secuenciación masiva del ADN de la línea germinal y/o del tumor

Las pruebas asociadas indicadas entre paréntesis son las estipuladas por la Food and Drug Administration de EE. UU. para determinados usos del medicamento correspondiente.
BRCA1, gen del cáncer de mama 1; *BRCA2*, gen del cáncer de mama 2; CNCPP, cáncer no de células pequeñas de pulmón; FISH, hibridación fluorescente *in situ*; LLA, leucemia linfoblástica aguda; LMA, leucemia mieloide aguda; LMC, leucemia mieloide crónica; PARP1, poliadenosina difosfato-ribosa polimerasa 1; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PDL1, ligando de muerte programada 1; RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa.

los cánceres que albergan estas mutaciones. También se han descrito hallazgos similares para otras enfermedades. Así, según la evidencia acumulada, la aparición de mutaciones de resistencia en el dominio de unión al ligando del receptor estrógeno α (*ESR1*) ocurre con relativa frecuencia en pacientes con cáncer de mama metastásico y positividad para los receptores hormonales (cap. 183) tratados con inhibidores de la aromatasa.[7] Se están realizando ensayos clínicos con estrategias para superar estas mutaciones de *ESR1* con nuevos tratamientos endocrinos combinados.

Aunque se hayan conocido otras mutaciones de resistencia gracias a los nuevos proyectos de secuenciación, la comprensión de las mutaciones genéticas y de su impacto en las vías de señalización ha arrojado una mayor luz. Por ejemplo, ante la secuencia de acontecimientos requerida para la activación de la vía de la cinasa MAP (e-fig. 166-1), cabría predecir que los tratamientos con anticuerpos contra EGFR resultarían ineficaces en los tumores que albergan una mutación activadora de *KRAS*, porque la «lesión» activadora en este caso particular es distal a EGFR. Así pues, la inhibición de EGFR con un anticuerpo monoclonal terapéutico no surtiría ningún efecto. De hecho, se demostró que era cierto, lo que ha obligado a secuenciar *KRAS* en los tumores antes de administrar a estos pacientes tratamientos con anticuerpos anti-EGFR para cerciorarse de que el cáncer solo contiene *KRAS* de tipo nativo.[8] El éxito y la aprobación de los inhibidores de KRAS específicos para una mutación[9] pueden permitir futuros tratamientos combinados.

Gracias a un mejor conocimiento de la genética del cáncer han surgido oportunidades adicionales para la orientación terapéutica. La «letalidad sintética» es una idea basada originalmente en la constatación de que la ausencia de las proteínas BRCA daría lugar a una vulnerabilidad terapéutica, que podría explotarse porque las células no cancerosas de la persona afectada seguirían albergando el 50% de una proteína BRCA determinada por un alelo de tipo nativo intacto (fig. 166-4). En consecuencia, los estudios originales de laboratorio pusieron de relieve que los inhibidores de la poliadenosina difosfato-ribosa polimerasa (PARP) podían destruir con eficacia las células nulas para *BRCA*, pero no las homólogas de tipo nativo.[10] Estos hallazgos se tradujeron rápidamente en ensayos clínicos que han llevado a la aprobación de los inhibidores de la PARP para algunos cánceres de ovario (cap. 184), mama (cap. 183), páncreas (cap. 180) y próstata (cap. 186).

Aunque los tratamientos dirigidos suelen aprobarse inicialmente en un único tipo de tejido canceroso, es la diana, y no el tipo celular concreto, lo que determina la susceptibilidad a un tratamiento dirigido. Por ejemplo, los cánceres gástricos con amplificación/sobreexpresión de HER2 (cap. 178) pueden responder al trastuzumab. Del mismo modo, las mutaciones oncógenas BRAF V600 suelen responder a los tratamientos dirigidos con inhibidores de V600, aunque los cánceres colorrectales parecen constituir una notable excepción.[11] Curiosamente, la supresión con inhibidores de las mutaciones BRAF V600 desregula las redes de retroalimentación de las células sanas y cancerosas. Los tratamientos combinados, incluyendo los inhibidores de MEK, que es una molécula distal a BRAF en la vía de la MAP cinasa (v. e-fig. 166-1), proporcionan resultados más eficaces con menos efectos secundarios. Otro ejemplo de tratamientos moleculares dirigidos es el larotrectinib, que es un inhibidor de las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

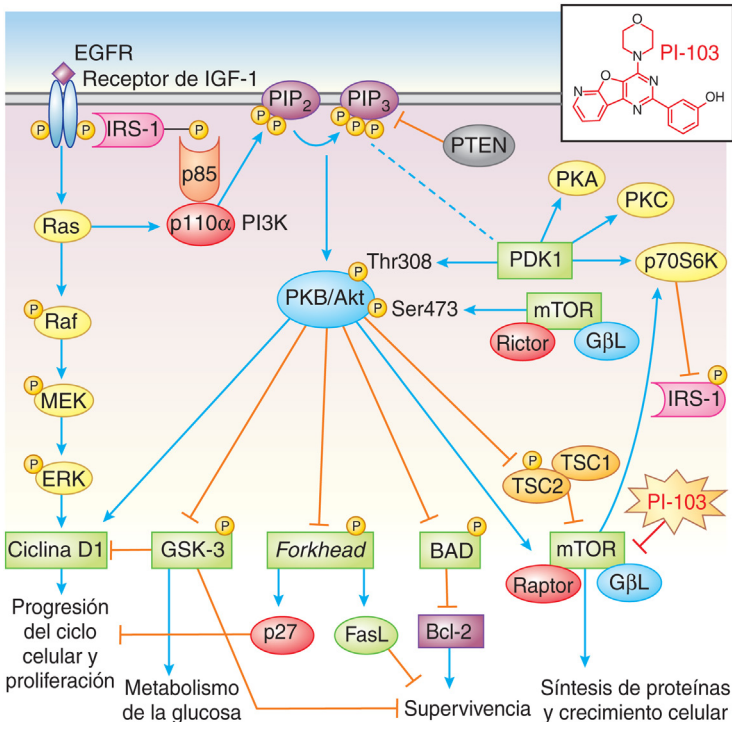

E-FIGURA 166-1. Vías de señalización de la MAP cinasa y de la PI3/AKT cinasa. Se muestran las vías que parten del receptor de la tirosina cinasa EGFR. (Adaptado de Workman P, Clarke PA, Guillard S, et al. Drugging the PI3 kinome. *Nat Biotechnol*. 2006;24:794-796.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Kontomanolis EN, Koutras A, Syllaios A, et al. Role of oncogenes and tumor-suppressor genes in carcinogenesis: a review. *Anticancer Res*. 2020;40:6009-15.
2. Lahouel K, Younes L, Danilova L, et al. Revisiting the tumorigenesis timeline with a data-driven generative model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:857-64.
3. Tomasetti C, Poling J, Roberts NJ, et al. Potential explanation for the age-dependent deceleration in cancer incidence. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116:20482-8.
4. Boland PM, Yurgelun MB, Boland CR. Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:217-31.
5. Vener C, Banzi R, Ambrogi F, et al. First-line imatinib vs second- and third-generation TKIs for chronic-phase CML: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2020;4:2723-35.
6. Gallant JN, Lovly CM. Established, emerging and elusive molecular targets in the treatment of lung cancer. *J Pathol*. 2018;244:565-77.
7. Paoletti C, Cani AK, Larios JM, et al. Comprehensive mutation and copy number profiling in archived circulating breast cancer tumor cells documents heterogeneous resistance mechanisms. *Cancer Res*. 2018;78:1110-22.
8. Sakata S, Larson DW. Targeted therapy for colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2022;31:255-64.
9. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med*. 2020;383:1207-17.
10. Ashworth A, Lord CJ. Synthetic lethal therapies for cancer: what's next after PARP inhibitors? *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15:564-76.
11. Subbiah V, Puzanov I, Blay JY, et al. Pan-cancer efficacy of vemurafenib in BRAF V600-mutant non-melanoma cancers. *Cancer Discov*. 2020;10:657-63.
12. Harada G, Drilon A. TRK inhibitor activity and resistance in TRK fusion-positive cancers in adults. *Cancer Genet*. 2022;264-265:33-9.
13. Mandal R, Samstein RM, Lee KW, et al. Genetic diversity of tumors with mismatch repair deficiency influences anti-PD-1 immunotherapy response. *Science*. 2019;364:485-91.
14. Picccart M, van't Veer LJ, Poncet C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early-stage breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol*. 2021;22:476-88.
15. Jin P, You P, Fang J, et al. Comparison of performance of two stool DNA tests and a fecal immunochemical test in detecting colorectal neoplasm: a multicenter diagnostic study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022;31:654-61.
16. Lianidou E, Pantel K. Liquid biopsies. *Genes Chromosomes Cancer*. 2019;58:219-32.
17. Tie J, Cohen JD, Lahouel K, et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:2261-72.
18. Corcoran RB, Chabner BA. Application of cell-free DNA analysis to cancer treatment. *N Engl J Med*. 2018;379:1754-65.
19. Dang DK, Park BH. Circulating tumor DNA: current challenges for clinical utility. *J Clin Invest*. 2022;132.
20. Fabre MA, de Almeida JG, Fiorillo E, et al. The longitudinal dynamics and natural history of clonal haematopoiesis. *Nature*. 2022;606:335-42.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

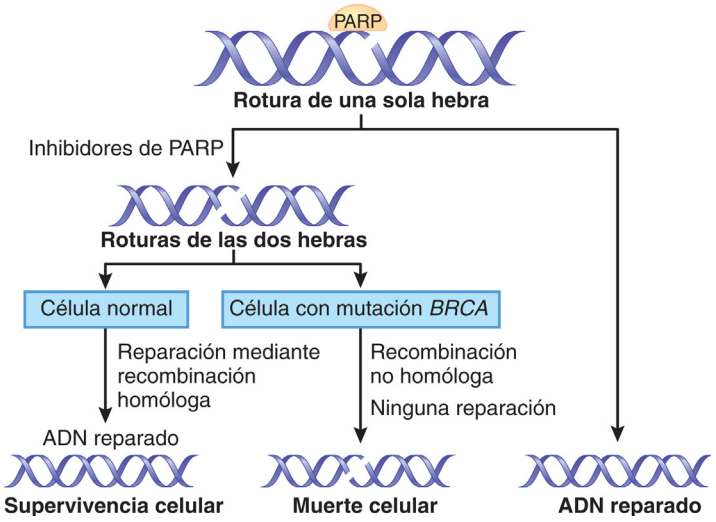

FIGURA 166-4. Inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) y letalidad sintética en las células nulas para BRCA. La PARP1 se une a las roturas de una cadena de ADN que ocurren a menudo durante el ciclo celular y recluta otras enzimas para reparar el ADN dañado. Si no se repara el ADN, al final se producen nuevos daños en el ADN y la muerte celular. Las proteínas de la vía BRCA también pueden reparar este ADN dañado a través de una recombinación homóloga. Los cánceres mediados por BRCA no tienen la proteína BRCA, así que se pierde esta capacidad de reparación del ADN a través de la recombinación homóloga. Esta es la base del tratamiento sintético letal y dirigido con inhibidores de PARP en pacientes con cánceres relacionados con BRCA. El daño del ADN que sucede después de la inhibición de la actividad PARP no se puede reparar en los cánceres nulos para BRCA, lo que provoca la muerte celular. Como las proteínas BRCA permanecen intactas en las células no cancerosas debido a la retención de una copia funcional de un gen *BRCA*, la inhibición de PARP destruye de manera selectiva las células cancerosas. (Tomado de Sonnenblick A, de Azambuja E, Azim HA Jr, et al. An update on PARP inhibitors—moving to the adjuvant setting. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12:27-41.)

proteínas TRK que se activan de manera constitutiva mediante la translocación de los genes *TRK* hacia otros genes, también conocidos como socios de fusión. Este potente inhibidor posee una sorprendente actividad antineoplásica contra diversos tipos de tumores, siempre que exista una translocación de *TRK1*, *TRK2* o *TRK3*, que determina una activación constitutiva.[12] Tanto el larotrectinib como el entrectinib, que es otro inhibidor de la *TRK*, están ahora aprobados por la FDA para los tumores con posible respuesta.

Las investigaciones también han facilitado un primer tratamiento antineoplásico autorizado en función del tipo de inestabilidad genética. Los melanomas y los carcinomas epidermoides pulmonares con una elevada carga de mutaciones tienen más probabilidades de responder a los inhibidores del punto de control inmunitario, en parte porque la luz ultravioleta y la exposición al tabaco, respectivamente, provocaron sus elevadas cargas de mutaciones. Los cánceres con una elevada carga mutacional impartida por la inestabilidad de microsatélites presentan una tasa de respuesta significativamente mayor al tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario, a menudo incluso si dichos tumores se han vuelto refractarios a todos los demás tratamientos.[13]

GENÉTICA Y DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER

PERFIL DE EXPRESIÓN GENÉTICA, PRONÓSTICO Y PREDICCIÓN

La mayoría de estas pruebas pronósticas y predictivas de ARN no miden las alteraciones del ADN, sino los niveles relativos de ARN dentro de un tumor. Estos niveles de ARN se aplican luego a diversos algoritmos validados tanto por su información pronóstica (es decir, probabilidad de recidiva o supervivencia durante un plazo definido) como por su poder predictivo (es decir, probabilidad de que un paciente se beneficie de un tratamiento determinado). Varias de estas pruebas han sido validadas en ensayos prospectivos[14] para ayudar a fundamentar las decisiones clínicas.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA TRATAMIENTOS DIRIGIDOS

Los tratamientos dirigidos requieren pruebas genéticas para seleccionar a los pacientes con más probabilidades de respuesta a un determinado preparado. Por ejemplo, los primeros estudios sobre el trastuzumab probablemente habrían fracasado si no se hubiera preseleccionado a pacientes con una amplificación de HER2, dado que la mayoría de los cánceres de mama no sobreexpresan HER2. La secuenciación masiva (cap. 33) genera «bibliotecas» de ADN que se secuencian de manera simultánea (es decir, de forma masiva y en paralelo) y aportan de este modo terabytes (o más) de datos. Es precisa una secuenciación redundante para que cada nucleótido sea secuenciado durante el tiempo suficiente para separar las mutaciones verdaderas de los artefactos del proceso de secuenciación masiva. Cada molécula de ADN secuenciada se alinea entonces con un genoma de referencia para determinar la presencia o ausencia de mutaciones.

Como los genomas de referencia provienen de diversas fuentes, no siempre resulta posible distinguir una mutación de una variante normal que pudiera existir en la población. En consecuencia, «la secuenciación y el filtrado de la línea germinal» se realizan cada vez más para la secuenciación de tumores. Esta técnica supone obtener una muestra de ADN normal del paciente, cuyo tumor se esté secuenciando, y someter el ADN normal de la línea germinal a la secuenciación masiva. Después de la secuenciación y la alineación, el ADN de la línea germinal se sustrae digitalmente del ADN del tumor para detectar solo las mutaciones somáticas. Este proceso, si bien reduce el número de mutaciones falsas positivas, también puede filtrar mutaciones potencialmente importantes de la línea germinal que podrían revestir importancia terapéutica para un cáncer determinado (p. ej., *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1* y *MSH2*). Los métodos bioinformáticos más recientes eluden estas cuestiones al no filtrar las mutaciones de la línea germinal en genes clave o al identificar la probabilidad de mutaciones somáticas frente a las de la línea germinal con el uso de algoritmos estadísticos.

Los ensayos clínicos en curso intentan explotar el ADN del cáncer como herramienta general de detección diagnóstica. Por ejemplo, el análisis multidiana de muestras de heces mediante pruebas de mutaciones, marcadores epigenéticos y un inmunoensayo de hemoglobina tiene una sensibilidad y una especificidad relativamente altas para detectar cánceres colorrectales en estadios tempranos,[15] y ahora está aprobado por la FDA para la detección selectiva del cáncer colorrectal.

La secuenciación masiva también ha hecho realidad el concepto de «biopsia líquida», que consiste en analizar el ADN libre de células en la circulación para el diagnóstico del cáncer. Todas las células, cancerosas y sanas, liberan ADN a la circulación.[16] Este ADN libre de células se puede aislar y analizar por secuenciación de nueva generación con diversos propósitos, incluida la identificación del ADN tumoral circulante usando varios sustratos como el plasma, el suero, la orina, la saliva y otros.[17,18] La secuenciación masiva, las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa y otras tecnologías son ya habituales para detectar mutaciones tumorales en la circulación.[19] El ADN libre de células se estudia también como marcador de la carga cancerosa residual, la respuesta terapéutica y el pronóstico. Por otro lado, la hematopoyesis clonal asintomática, por la que las células madre precancerosas acumulan mutaciones genéticas que aumentan el riesgo de transformación maligna,[20] es otro posible marcador pronóstico. Las intervenciones basadas en estas nuevas tecnologías podrían revolucionar la forma en que se trata a los pacientes con cánceres en un estadio precoz y tardío, aportando de este modo un conocimiento preciso de si los tratamientos están verdaderamente erradicando la enfermedad residual microscópica y logrando curaciones.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

167 SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

RICHARD M. STONE

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Los síndromes mielodisplásicos abarcan un grupo heterogéneo de síndromes de insuficiencia de la médula ósea caracterizados de manera colectiva por una hematopoyesis ineficaz que origina citopenias en la sangre periférica, habitualmente anemia.[1] En algunos pacientes, la distinción entre el síndrome mielodisplásico y la leucemia mieloide aguda (LMA; cap. 168) puede resultar difícil.[2] Aunque la característica clínica dominante de los síndromes mielodisplásicos sea la insuficiencia de la médula ósea, los síndromes mielodisplásicos constituyen trastornos clonales y, por tanto, se catalogan como neoplasias hematopoyéticas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otras organizaciones.

EPIDEMIOLOGÍA

Ha resultado difícil estimar con exactitud la incidencia y la prevalencia de los síndromes mielodisplásicos, en parte debido a las distintas definiciones y a la imprecisión de la terminología tradicional, y en parte porque los casos de síndrome mielodisplásico se recogen de manera incompleta en los registros de cáncer. Cada año se diagnos-

tican oficialmente entre 10.000 y 12.000 nuevos casos, pero el análisis de los actos médicos de Medicare sugiere que la incidencia real de síndromes mielodisplásicos es mucho más alta: al menos 40.000 casos nuevos en EE. UU. cada año, más del doble de la incidencia de la LMA. Además, muchos pacientes geriátricos con citopenias leves y un posible síndrome mielodisplásico son evaluados de manera incompleta (p. ej., no se someten a una aspiración de médula ósea) y jamás se diagnostican de forma específica.

El factor de riesgo principal para el síndrome mielodisplásico es el envejecimiento: la enfermedad es consecuencia de la adquisición acumulativa de mutaciones somáticas por las células madre de la médula. En Asia y Europa oriental, el síndrome mielodisplásico se suele diagnosticar a una edad más temprana que en Occidente; en EE. UU., la edad mediana a la que se diagnostica el síndrome mielodisplásico es de unos 71 años, mientras que en China se acerca más a los 50 años. En general, los hombres se afectan ligeramente más que las mujeres.

La tasa de diagnóstico del síndrome mielodisplásico aumenta ligeramente en los trabajadores de ciertas industrias, como la petrolera y la agrícola, sin duda debido a la exposición a agentes que favorecen la expansión de los clones mutantes. Las personas expuestas a radiaciones ionizantes o a ciertos tipos de quimioterapia citotóxica (es decir, alquilantes, como el clorambucilo o el melfalán, o inhibidores de la topoisomerasa II, como el etopósido o la doxorubicina) corren más riesgo de síndromes mielodisplásicos. La incidencia máxima a la que se diagnostica un síndrome mielodisplásico después de la exposición al alquilante o a la radiación tiene lugar de 5 a 10 años después, mientras que varía de 1 a 3 años en el caso de la exposición a inhibidores de la topoisomerasa. Este aumento del riesgo nunca desaparece del todo; las personas expuestas a la radiación de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki en Japón continuaron siendo diagnosticadas de síndromes mielodisplásicos con mayor frecuencia que la población no expuesta hasta 50 años más tarde. Se dice que los pacientes con antecedentes de exposición a la quimioterapia o a la radiación sufren síndromes mielodisplásicos relacionados con el tratamiento.

BIOPATOLOGÍA

Los síndromes mielodisplásicos son trastornos clonales, es decir, una o varias células madre o progenitoras de la médula portadoras de mutaciones de genes somáticos proliferan a expensas de las células madre sanas y estas estirpes mutantes acaban dominando la médula ósea. Los clones pueden adquirir mutaciones adicionales que generan subclones, que contribuyen a la progresión de la enfermedad si su capacidad de proliferación sobrepasa la del clon mutante original. El proceso de adquisición de mutaciones somáticas podría acelerarse tras la exposición a la radiación o a sustancias químicas que dañan el ADN, pero, lo que es aún más importante, estas exposiciones también permiten seleccionar pequeños clones con mutaciones de *TP53* o *PPM1D* preexistentes. El microambiente de la médula (es decir, las células estromales no hematopoyéticas) parece desempeñar un papel importante de soporte para los clones neoplásicos.

La celularidad medular suele ser normal o aumentada en los síndromes mielodisplásicos, pero la apoptosis excesiva (es decir, la muerte celular programada) de las células hematopoyéticas del interior de la médula ósea explica las citopenias en la sangre periférica. Aunque la apoptosis excesiva dentro de la médula caracterice las fases tempranas del síndrome mielodisplásico, a medida que la enfermedad progresa hacia la LMA, la apoptosis intramedular podría disminuir. Además, la diferenciación hematopoyética, que se desorganiza, pero prosigue en los estadios precoces de la enfermedad, podría alterarse por completo más adelante en el curso de la enfermedad, de forma que la mayoría de las células hematopoyéticas en desarrollo se detienen en el estadio de mieloblasto.

La mitad de los pacientes con síndromes mielodisplásicos *de novo* y más del 80% de los pacientes con síndromes mielodisplásicos relacionados con el tratamiento presentan ganancias y pérdidas importantes de material cromosómico dentro de las células dañadas, que se detectan con un cariotipado sistemático en metafase. Las técnicas genéticas, como la hibridación genómica comparada basada en matrices, desvelan deleciones cromosómicas crípticas en algunos pacientes cuyo síndrome mielodisplásico se asocia a un cariotipo normal.

En la actualidad se sabe que más de 40 genes presentan mutaciones repetidas en los síndromes mielodisplásicos,[3] pero la mayoría de estas mutaciones también se detectan de manera asidua en la LMA y en otras neoplasias mieloides, aunque con distinta frecuencia.[4] No hay una única mutación dominante; los síndromes mielodisplásicos se asocian a una heterogeneidad genética considerable (tabla 167-1). Más del 90% de los pacientes con síndromes mielodisplásicos exhiben al menos una mutación somática clonal detectable, que influye en la presentación clínica y el pronóstico. Son habituales las mutaciones de los patrones epigenéticos por metilación del ADN y conformación de la cromatina (p. ej., interacciones entre histonas y ADN).[5] Además, se han descrito mutaciones frecuentes que afectan al corte y empalme del pre-ARNm,[6] sobre todo en pacientes con sideroblastos en anillo (es decir, precursores eritroides con mitocondrias perinucleares anómalas cargadas de hierro que se tiñen con el azul de Prusia de Perls) (v. fig. 167-1C); los genes específicos que se empalman erróneamente y dan lugar a un fenotipo de síndrome mielodisplásico aún no están claros.

Los síndromes genéticos de insuficiencia de la médula ósea, como el síndrome de Shwachman-Diamond y la anemia de Fanconi (cap. 151), están asociados al síndrome mielodisplásico en niños.[7] Hasta un 20% de los adultos con síndrome mielodisplásico pueden tener una predisposición de línea germinal, y las formas hereditarias del síndrome mielodisplásico, como la de Shwachman-Diamond, pueden presentarse en la sexta década de la vida o más tarde.

Un subgrupo de pacientes con hallazgos patológicos similares a un síndrome mielodisplásico muestran una supresión autoinmunitaria de la hematopoyesis posiblemente impulsada por una población expandida de linfocitos T autorreactivos. Es más probable que los pacientes muestren un componente inmunitario frente a la insuficiencia de su médula si tienen menos de 55 años y una médula hipocelular similar a la de la anemia aplásica, un patrón cromosómico normal o trisomía 8 (en lugar de un cariotipo más complejo), una población con células de la hemoglobinuria paroxística nocturna detectable mediante citometría de flujo (cap. 146) y un HLA-DR15. Estos pacientes podrían responder a tratamiento inmunodepresor contra los linfocitos T.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con síndromes mielodisplásicos consultan por anemia. Esta aparece en el 95% de los casos y suele ser macrocítica, pero alrededor del 50% de los pacientes también presentan neutropenia, trombocitopenia o ambas en el momento del diagnóstico.

El curso clínico en el síndrome mielodisplásico lo definen las complicaciones de las citopenias, entre ellas el sangrado de mucosas, las infecciones recidivantes, la disnea de esfuerzo y la fatiga. La fatiga apenas se correlaciona con el grado de anemia y podría obedecer en parte a la liberación de citocinas por las células clonales anormales. Las manifestaciones paraneoplásicas, incluidos la dermatosis neutrofílica (síndrome de Sweet, caps. 406 y 407), la artritis inflamatoria y otros síndromes reumatológicos, ocurren en un 10-15% de los pacientes. Las transfusiones repetidas de eritrocitos determinan a veces una hemosiderosis transfusional y disfunción orgánica (incluso enfermedades hepáticas y cardíacas). La frecuencia de las complicaciones por sobrecarga de hierro, así como la importancia del tratamiento quelante en el síndrome mielodisplásico, constituyen temas controvertidos.[8]

DIAGNÓSTICO

La existencia de síndromes mielodisplásicos se suele sospechar ante un paciente mayor con citopenia, sobre todo anemia macrocítica que no sea secundaria a una deficiencia de vitamina B_{12} o de folato, efecto de la medicación (p. ej., metotrexato o azatioprina) o abuso del alcohol. La anomalía del hemograma puede ser un hallazgo incidental, pero la mayoría de los pacientes con síndromes mielodisplásicos presentan síntomas, como fatiga, disnea y otros síntomas asociados a la citopenia.

En la sangre periférica se aprecia la forma «displásica» característica de las células. Estas anomalías comprenden neutrófilos hipogranulares, neutrófilos hipolobulados, como la célula bilobulada seudo-Pelger-Huët (v. fig. 143-20), plaquetas de mayor tamaño con hipogranularidad, eritrocitos con poca hemoglobina y células mieloides tempranas circulantes, incluido un número reducido de mieloblastos (cap. 143).

Para el diagnóstico se requiere un aspirado de médula ósea; la biopsia de médula ósea con aguja también ayuda y proporciona información sobre la arquitectura y la celularidad global de la médula.[9] Las anomalías en la maduración en la médula ósea incluyen cambios eritroides megaloblastoides, células eritroides multinucleadas, sideroblastos en anillo, cariorrexis nuclear, mielopoyesis desviada hacia la izquierda, leucocitos hipogranulares, micromegacariocitos, grandes megacariocitos hipernucleados o megacariocitos hipolobulados (fig. 167-1). El aumento ligero de la fibrosis reticulínica se aprecia a menudo en el síndrome mielodisplásico, pero las fibrosis reticulínica intensa y colágena son poco frecuentes. La hematopoyesis extramedular es poco común en los síndromes mielodisplásicos y la presencia de esplenomegalia o hepatomegalia obliga a plantear otro diagnóstico. El estudio citogenético (en metafase) es esencial, mientras que la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) solo se precisa cuando fracasa el cariotipo por una aspiración infructuosa de médula ósea. Las anomalías de la FISH se detectan rara vez en pacientes con al menos 20 metafases contadas durante el cariotipado. La inmunofenotipificación por citometría de flujo proporciona información valiosa para el diagnóstico y el pronóstico, pero no sirve para contar el porcentaje de blastos.

Aunque no es técnicamente necesario para establecer el diagnóstico, un panel de secuenciación masiva puede proporcionar información diagnóstica complementaria. Algunas correlaciones genético-clínicas incluyen un pródromo trombocitopénico en pacientes con mutaciones de *RUNX1* y la asociación de las mutaciones de *GATA2* con infecciones micobacterianas, verrugas o monocitopenia. Puede estar justificada la identificación de los pacientes con una mutación de *TP53* por su peor pronóstico.[10]

Criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos mínimos de un síndrome mielodisplásico incluyen la presencia de una o más citopenias, junto con al menos una característica adicional. Estas características incluyen: un 5-19% de mieloblastos en la médula (aunque los pacientes que tienen del 10 al 19% de blastos en la médula pueden clasificarse como pacientes con síndrome

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 167-1 MUTACIONES GÉNICAS ASOCIADAS AL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO Y CLASE FUNCIONAL DE LA PROTEÍNA ASOCIADA

GENES CON MUTACIONES REPETIDAS	FRECUENCIA DE MUTACIÓN EN EL SMD	NOTAS ADICIONALES
COMPONENTES DEL ESPLICEOSOMA (ALTERAN EL CORTE Y EMPALME DEL PRE-ARNM)		
SF3B1	20-25%	Asociación estrecha con la presencia de sideroblastos en anillo (60-80% de los casos de SMD-SA), coexistencia frecuente con las mutaciones de *DNMT3A;* asociación a un mejor pronóstico
U2AF1	5-10%	Coexistencia frecuente con del (20q)
SRSF2	5-10%	Más frecuente en la LMMC (25-30%) que en el SMD sin características proliferativas, a menudo coexiste con mutaciones de *RUNX1* o *ASXL1*
ZRSR2	3-5%	
U2AF2, SFRA1, PRPF40B, SF1	< 2% cada uno	
MODIFICADORES DEL PATRÓN EPIGENÉTICO Y DE LA CONFORMACIÓN DE LA CROMATINA		
TET2	20-25%	Más frecuente en la LMMC (~40%)
DNMT3A	10-15%	Las mutaciones de baja frecuencia alélica también se encuentran de manera habitual en la población mayor sana
SETBP1	5-10%	Más común en la LMMC; asociado a un pronóstico adverso en ese entorno
ASXL1	10-20%	Más frecuente en la LMMC (~40%)
**EZH2*	6%	Más frecuente en la LMMC (~12%)
KDM6A	< 2%	Raro en el SMD, más frecuente en la LMMC
IDH1, IDH2	< 2%	Más frecuente en la LMA que en el SMD; posibilidad de tratamiento dirigido con preparados innovadores
PHF6	< 1%	
ATRX	Infrecuente	Asociado con α-talasemia adquirida (inclusiones de hemoglobina H en los eritrocitos)
FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN/REPARACIÓN DEL ADN		
**RUNX1*	10-15%	Las mutaciones de la línea germinal causan un trastorno plaquetario familiar con propensión a la LMA
ETV6	< 5%	Translocaciones comunes en la LMA; antes conocidas como *TEL*
MYBL2	< 1%	
GATA2	Infrecuente	Las mutaciones de la línea germinal causan un SMD familiar con monocitopenia
CEBPA	Infrecuente	Mutaciones más frecuentes en la LMA, las mutaciones de la línea germinal causan LMA familiar sin displasia precedente
WT1	Infrecuente	Muta con más frecuencia en la LMA
**TP53*	5-10%	Asociado a un pronóstico muy desfavorable; asociado al SMD-t y a un cariotipo complejo
SEÑALIZACIÓN A TRAVÉS DE LA TIROSINA CINASA		Como grupo, estos genes mutan más a menudo en neoplasias mieloides malignas con un componente proliferativo
NRAS, KRAS, BRAF	5-10% de manera colectiva	Las mutaciones de *NRAS* son más habituales en la LMMC y la LMA; las primeras mutaciones se describieron en el SMD (1987)
JAK2	< 5%	Más frecuente en el SMD/MPN con sideroblastos en anillo y trombocitosis (SMD/MPN-SA-T) (50%)
CBL, CBLB	< 5%	Muta con más frecuencia en la LMMC que en el SMD
FLT3, MPL, KIT	< 1%	*MPL* mutado (5%) del SMD/MPN-SA-T; las mutaciones de *FLT3* y *KIT* son raras en el SMD y mucho más comunes en la LMA
NF1	< 1%	Las mutaciones de la línea germinal causan neurofibromatosis de tipo 1
PTPN11	< 1%	Raro en el SMD, más frecuente en la LMMJ (30%)
OTROS		
NPM1	< 2%	Muta con mucha más frecuencia en la LMA
GNAS	< 1%	
BCOR, BCORL1	< 1%	Más común en la anemia aplásica
PIGA	< 1%	Asociado a un clon *PNH;* más habitual en la hemoglobinuria paroxística nocturna
UMODL1	< 1%	
ZSWIM4	< 1%	
PPM1D	1-3%	Asociado al SMD-t
Cohesinas *(RAD21, STAG1, STAG2, SMC3, SMC1A)*	5-10%	A pesar de su importancia en la segregación de las cromátidas, no se asocian a anomalías del número de cromosomas

*Mutaciones que parecen asociarse de manera independiente a un mal pronóstico de los síndromes mielodisplásicos (SMD).

LMA, leucemia mieloide aguda; LMMC, leucemia mielomonocítica crónica; LMMJ, leucemia mielomonocítica juvenil; MPN-SA-T, síndrome de superposición de neoplasia mieloproliferativa con sideroblastos en anillo y trombocitosis; pre-ARNm, precursor de ARN mensajero; SMD, síndrome mielodisplásico; SMD-SA, SMD con sideroblastos en anillo; SMD-t, síndrome mielodisplásico relacionado con el tratamiento.

Datos basados en Bejar R, Levine R, Ebert BL. Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2011;29:504-515; Bejar R, Papaemmanuil E, Haferlach T, et al. Somatic mutations in MDS patients are associated with clinical features and predict prognosis independent of the IPSS-R: analysis of combined datasets from the International Working Group for Prognosis in MDS-Molecular Committee. *Blood.* 2015;126:907.

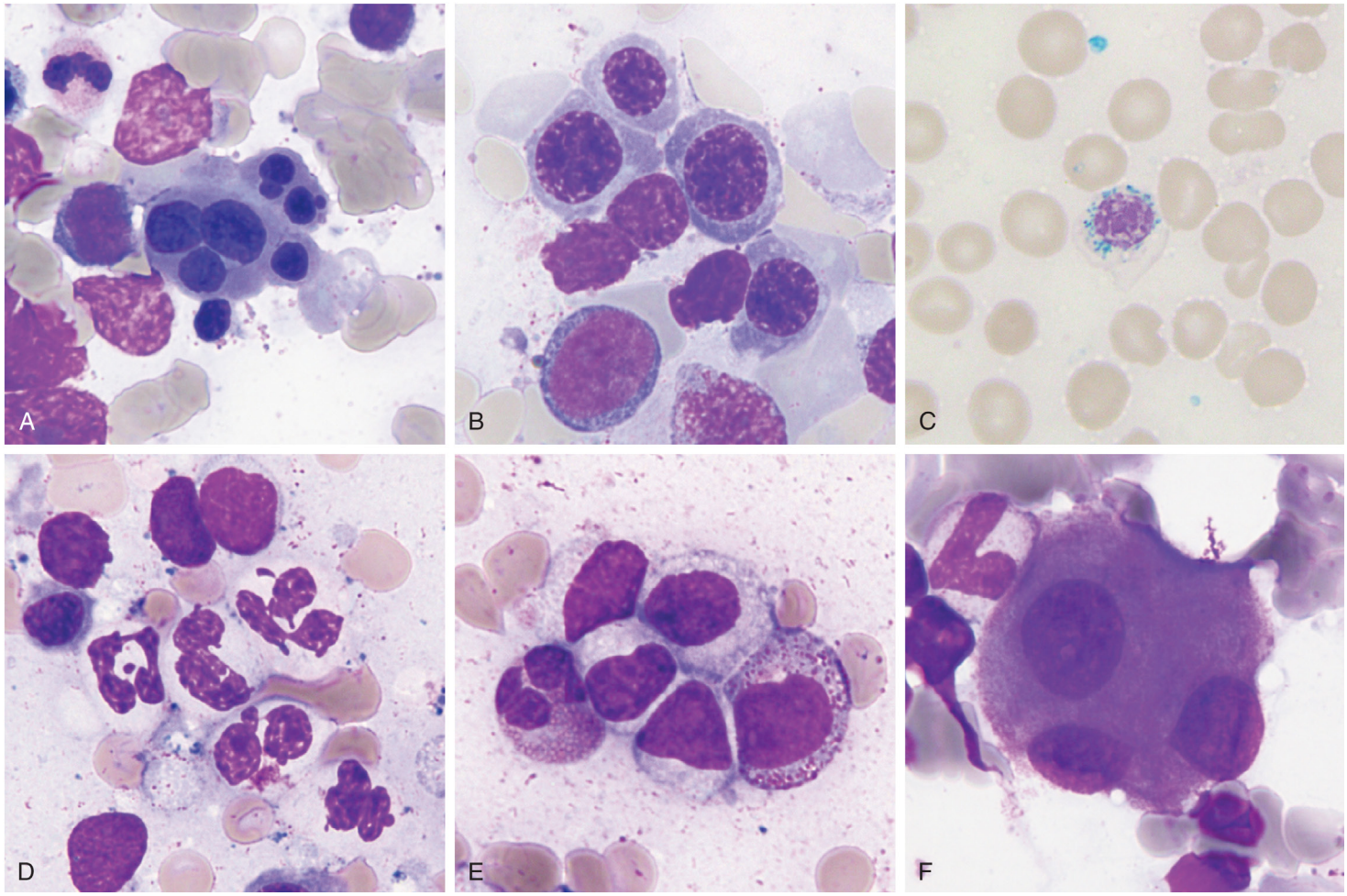

FIGURA 167-1. **Anomalías «displásicas» celulares habituales en la sangre periférica o la médula de los pacientes con síndromes mielodisplásicos. A.** Precursor eritroide multinucleado. **B.** Maduración megaloblastoide de precursores eritroides con cromatina nuclear «abierta». **C.** Sideroblasto en anillo (precursor eritroide patológico con gránulos de hierro que rodean al menos un tercio del núcleo). **D.** Neutrófilos hipogranulares. **E.** Anomalía de seudo-Pelger-Huët (neutrófilo hipolobulado). **F.** Lobulación nuclear anormal de un megacariocito: célula con tres núcleos/lóbulos nucleares separados. **A, B, D y F** son aspirados de médula con tinción de Wright-Giemsa; **C** es una tinción del aspirado de médula con azul de Prusia de Perls; **E** es una tinción de Wright-Giemsa de sangre periférica. (Por cortesía de Elizabeth A. Morgan, MD, PhD, Brigham & Women's Hospital, Boston, MA.)

mielodisplásico/leucemia mieloide aguda);[11] un cariotipo de médula anómala con una anomalía cromosómica adquirida que concuerda con el diagnóstico de un síndrome mielodisplásico,[12] o más del 10% de células en cualquier linaje hematopoyético dado que parezca displásico (es decir, morfológicamente anómalo) en un paciente en el que se hayan descartado otras causas de morfología celular displásica, como una deficiencia nutricional o el efecto de un fármaco.

Diagnóstico diferencial

Otros diagnósticos específicos

La hematopoyesis displásica tiene un amplio diagnóstico diferencial, y deben considerarse otras causas potenciales de citopenias y anomalías morfológicas. Este diagnóstico diferencial incluye trastornos no clonales, como la carencia de vitamina B_{12} o de folato (cap. 150), la carencia de cobre (sobre todo si hay sideroblastos en anillo), la ferropenia (cap. 145), la infección por el VIH, la exposición a medicamentos (en especial a citotóxicos) o un trastorno inmunitario, como la leucemia de linfocitos T granulares grandes (T-LGL). En los pacientes con anemia sideroblástica aislada (cap. 145) conviene excluir las anemias sideroblásticas congénitas, incluidas las debidas a mutaciones de la línea germinal de *ALAS2,* que pueden manifestarse a una edad avanzada.

El síndrome mielodisplásico se debe distinguir de la anemia aplásica (cap. 151), que puede ser oligoclonal y asociarse a algunas de las mismas mutaciones somáticas que el síndrome mielodisplásico, si bien no suele acompañarse de células de Pelger-Huët u otras anomalías morfológicas. El cariotipo en la anemia aplásica casi siempre es normal. Los síndromes mielodisplásicos también pueden confundirse con una neoplasia mieloproliferativa, como la mielofibrosis primaria (cap. 152). Los casos en los que las características del síndrome mielodisplásico, como las citopenias, se superponen con características de la neoplasia mieloproliferativa, como la leucocitosis y la esplenomegalia, comprenden la leucemia mielomonocítica crónica, para cuyo diagnóstico se requieren > 1.000 monocitos/μl en la sangre. La OMS clasifica los síndromes de superposición de síndrome mielodisplásico/neoplasia mieloproliferativa por separado de los síndromes mielodisplásicos, y estos casos tienen un espectro mutacional distinto.

Variantes del síndrome mielodisplásico

Algunos pacientes presentan citopenias persistentes, pero no cumplen estos criterios diagnósticos del síndrome mielodisplásico ni tampoco de ningún otro diagnóstico, ni siquiera después de un estudio minucioso.[13] Este patrón se ha denominado *citopenias idiopáticas de significado incierto* si no se identifica ninguna mutación somática clonal y *citopenias clónicas de significado indeterminado* si se detecta una mutación somática asociada al síndrome mielodisplásico (p. ej., *DNMT3A, TET2*). Estos pacientes deben ser objeto de un seguimiento a lo largo del tiempo porque corren el riesgo de desarrollar un síndrome mielodisplásico manifiesto, especialmente si presentan una citopenia clonal de significado indeterminado. Más del 10% de la población sana de 70 años o más muestra una mutación somática de *DNMT3A, TET2* u otro gen asociado al síndrome mielodisplásico; por tanto, la identificación de una mutación clonal en ausencia de cualquier otra característica del síndrome mielodisplásico (llamada *hematopoyesis clonal de potencial indeterminado*) no se considera diagnóstica del síndrome mielodisplásico. Si un paciente presenta citopenias incluso en ausencia de anomalías morfológicas características asociadas al síndrome mielodisplásico y de una anomalía citogenética típica de la médula asociada al síndrome mielodisplásico (p. ej., pérdida del cromosoma 7 o deleción del brazo largo del cromosoma 5), puede considerarse que el paciente padece un «síndrome mielodisplásico inclasificable» (tabla 167-2). Los pacientes con hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (cap. 142) tienen un mayor riesgo de desarrollar un síndrome mielodisplásico u otra neoplasia hematológica y también tienen un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular.[14]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO

Dada la heterogeneidad de los síndromes mielodisplásicos y el amplio espectro del estado funcional y las comorbilidades de los pacientes con síndromes mielodisplásicos, el tratamiento debe ser individualizado.[15-17] En la actualidad, la falta de una diana molecular específica bien caracterizada en la mayoría de los pacientes con síndromes mielodisplásicos impide un verdadero enfoque biológico del tratamiento. Los algoritmos terapéuticos (fig. 167-2) se basan principalmente en el pronóstico del paciente.

Abordaje general del paciente

Cuando el clínico elige el tratamiento potencial de un paciente con síndrome mielodisplásico, debe tener en consideración la edad,[18] las comorbilidades y el estado funcional del paciente, así como la biología y la cinética de la enfermedad. Algunos pacientes con síndrome mielodisplásico presentan citopenias leves y síntomas mínimos o nulos, y la actitud expectante parece razonable. En los pacientes de más riesgo (p. ej., alto o muy alto riesgo según el International Prognostic Scoring System revisado; fig. 167-3) suele estar indicado el tratamiento inmediato, porque suelen presentar una citopenia intensa y una esperanza de vida inferior a 2 años. En los pacientes de menor riesgo (riesgo muy bajo o riesgo bajo según el International Prognostic Scoring System revisado o el Molecular International Prognostic Scoring System [https://mds-risk-model.com]) resulta adecuado un enfoque más conservador.

La única modalidad curativa en los síndromes mielodisplásicos es el alotrasplante de células madre hematopoyéticas (cap. 163), por lo que esta opción se contemplará cuando se elabore un plan terapéutico si el paciente es lo suficientemente joven y no sufre otros problemas médicos importantes. Si el objetivo no fuera el trasplante, en general está indicada la administración prolongada de preparados hipometiladores. En los pacientes de poco riesgo con una anomalía en el cromosoma 5, el tratamiento de elección consiste en el inmunomodulador lenalidomida. En los demás pacientes de poco riesgo se pueden considerar, en función de la situación clínica, las medidas exclusivas de soporte, los factores de crecimiento hematopoyético, el tratamiento inmunodepresor, el tratamiento inmunomodulador o los preparados hipometiladores.

Trasplante de células madre

El trasplante alógeno de células madre hematopoyéticas (cap. 163) debe considerarse con prontitud y, en general, realizarse si es factible en todos los pacientes que presenten síndromes mielodisplásicos de alto riesgo, que tengan unos 75 años o menos y que carezcan de afecciones comórbidas importantes. El trasplante alógeno también puede obtener mejores resultados que el tratamiento médico solo en pacientes de alto riesgo de 55 años o más.[19-21] El régimen de acondicionamiento óptimo no está claro.[A1] El trasplante de células madre con acondicionamiento de intensidad reducida resulta factible hasta los 75 años, mientras que el trasplante de células madre mielodepresoras se suele reservar a los menores de 55.

Como la mayoría de los pacientes con síndromes mielodisplásicos son mayores y no es frecuente que cuenten con un hermano menor donante (adecuado) de células madre, la azacitidina o la decitabina (v. «Preparados hipometiladores del ADN») ayudan a estabilizar al paciente antes del trasplante mientras se buscan donantes no emparentados.

El resultado a largo plazo de los pacientes sometidos a un trasplante de células madre varía mucho según las características de la enfermedad y del huésped. La mortalidad relacionada con el tratamiento alcanza un riesgo del 15 al 20%. Por desgracia, las recaídas son frecuentes, pero aproximadamente el 40% de los pacientes se convertirán en supervivientes libres de enfermedad a largo plazo.

Tratamientos complementarios

Factores de crecimiento hematopoyético y otros abordajes de las citopenias

La mayoría de los pacientes con síndromes mielodisplásicos se encuentran anémicos, por lo que los preparados estimulantes de la eritropoyesis epoetina y darbepoetina[A2] se utilizan mucho bajo la supervisión de un experto, aun cuando estos preparados no cuenten con la aprobación explícita de la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. para el tratamiento de los síndromes mielodisplásicos. Los beneficios de los preparados estimulantes de la eritropoyesis suelen ser discretos y duran poco tiempo. Los pacientes con unas concentraciones séricas basales más bajas de eritropoyetina (< 500 U/l y, sobre todo, < 100 U/l) tienen más probabilidades de responder a los preparados estimulantes de la eritropoyesis que los que presentan niveles más altos. En los pacientes con sideroblastos en anillo, la adición de una dosis baja de factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) al preparado estimulante de la eritropoyesis podría potenciar la respuesta eritropoyética.

En los pacientes con síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo (> 15% de sideroblastos en anillo o > 5% de sideroblastos en anillo y una mutación de *SF3B1*) y que tienen concentraciones elevadas de eritropoyetina o se han vuelto refractarios o intolerantes a los agentes estimulantes de la eritropoyesis, el luspatercept (1,0-1,75 mg/kg por vía subcutánea cada 3 semanas) puede reducir la gravedad de la anemia al unirse a las citocinas que tienen un efecto negativo sobre la eritropoyesis.[A3] Aunque unos cuantos pacientes se beneficiarán del tratamiento con andrógenos, hay que tener en cuenta el riesgo de aumento de tamaño de la próstata (en los hombres) y otras complicaciones, como la hepatotoxicidad.

TABLA 167-2 SUBTIPOS DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO (SMD) DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

SUBTIPO DE SMD	DISPLASIA	RECUENTO DE BLASTOS	OTROS SIGNOS
SMD con displasia de una sola línea (SMD-DUL)	• Presente solo en una línea (> 10% de las células de esa línea)	• Sangre periférica: < 1% • Médula ósea: < 5%	• Los casos con citopenias bilineales se pueden incluir dentro de esta categoría, pero la displasia de la médula debe limitarse a una línea • Los sideroblastos en anillo representan < 15% de los precursores eritroides
SMD con sideroblastos de anillo (SMD-SA)	• Presente en la línea eritroide (> 10% de los precursores eritroides); subtipos con displasia de una sola línea (SMD-SA-DUL) y con displasia de múltiples líneas (SMD-SA-DML)	• Sangre periférica: ninguno • Médula ósea: < 5%	• Anemia (normocítica/macrocítica) • Los sideroblastos en anillo comprenden ≥ 15% de los precursores eritroides o si existe una mutación de *SF3B1* ≥ 5% de los precursores eritroides
SMD con displasia de múltiples líneas (SMD-DML)	• Presente en dos o más líneas (> 10% de las células de esa línea)	• Sangre periférica: < 1% • Médula ósea: < 5%	• Una o más citopenias • Ningún bastón de Auer • Si hay ≥ 15% de precursores eritroides o una mutación de *SF3B1* en ≥ 5% de los precursores eritroides, indica un SMD-SA-DML
SMD con exceso de blastos de tipo 1 (SMD-EB-1)	• Presente en una o más líneas (> 10% de las células de esa línea)	• Sangre periférica: < 5% • Médula ósea: 5-9%	• Una o más citopenias • Ningún bastón de Auer • 2-4% de blastos en la sangre periférica → SMD-EB-1
SMD con exceso de blastos de tipo 2 (SMD-EB-2)	• Presente en una o más líneas (> 10% de las células de esa línea)	• Sangre periférica: 5-19% • Médula ósea: 10-19%	• Una o más citopenias • Presencia de bastones de Auer con cualquier recuento de blastos < 20% → SMD-EB-2
SMD con deleción aislada del cromosoma 5q (síndrome 5q–)	• Número elevado de megacariocitos, muchos de ellos pequeños y con núcleos hipolobulados/no lobulados • Displasia mínima o nula de la línea granulocítica	• Sangre periférica: ninguno o muy pocos blastos (< 1%) • Médula ósea: < 5%	• Anemia (a menudo macrocítica) con o sin otras citopenias/trombocitosis • Ningún bastón de Auer • Deleción intersticial o terminal del brazo largo del cromosoma 5 sin ninguna o con una anomalía citogenética
SMD, inclasificable	• Inequívoco, pero presente en < 10% de las células de una o más líneas	• Sangre periférica: ≤ 1% • Médula ósea: < 5%	• Puede progresar hacia un SMD específico • También puede incluir casos clasificados de otra manera: SMD-DUL o SMD-DML, pero con un 1% de blastos en la sangre periférica; SMD-DUL, pero con pancitopenia • Los casos con una anomalía cromosómica asociada al SMD (que no sea la pérdida del cromosoma Y o la trisomía 8 o la deleción del cromosoma 20), pero sin displasia, se pueden incluir dentro de esta categoría

Los datos se basan en la clasificación de la OMS de 2016 de las neoplasias hematopoyéticas y linfoides, que representó una revisión ligera de la clasificación de 2008. Las neoplasias mieloides familiares se clasifican por separado, al igual que la neoplasia mieloide relacionada con el tratamiento y los síndromes mielodisplásicos con características de neoplasia mieloproliferativa.
Arber D, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016:127:2391-2405.

- Valorar la inscripción de todos los pacientes en ensayos clínicos
- Tratamiento sintomático (p. ej., transfusiones y agentes antimicrobianos según sea necesario) para todos los pacientes; valorar la quelación
- Estratificación de riesgo usando el International Prognostic Scoring System revisado (v. tabla 167-2) complementado con análisis moleculares

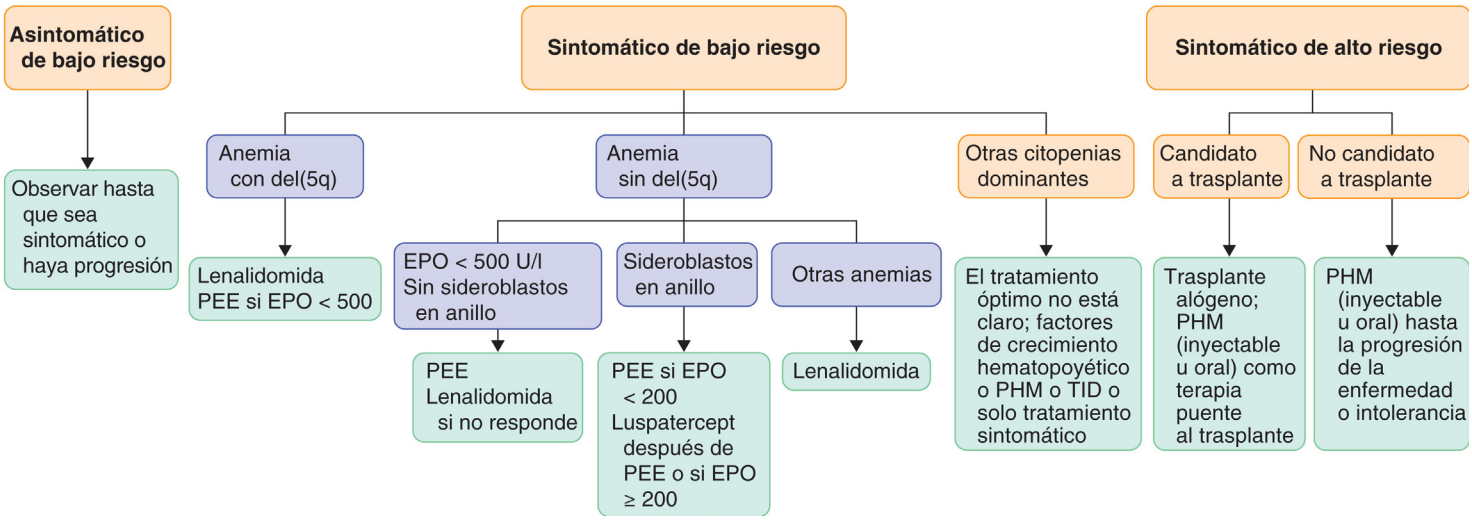

FIGURA 167-2. Algoritmo de tratamiento para los síndromes mielodisplásicos. EPO, concentración de eritropoyetina sérica; PEE, preparado estimulante de la eritropoyesis; PHM, preparado hipometilador del ADN; TID, tratamiento inmunodepresor. (Adaptado de Steensma DP. Myelodysplastic syndromes current treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J.* 2018;8:1-7.)

Los factores de crecimiento mieloides, como el G-CSF, mejoran la neutropenia observada a menudo en los pacientes con síndrome mielodisplásico, pero tampoco disminuyen con toda probabilidad el riesgo de infecciones ni brindan otros beneficios clínicos, dada la frecuencia de disfunción de los neutrófilos, aparte de la neutropenia. La profilaxis antimicrobiana no cumple una función clara, pero pueden plantearse a pacientes con infecciones recidivantes o con un riesgo particularmente elevado.

Los preparados estimulantes de la trombopoyesis romiplostim y eltrombopag no cuentan con la aprobación de la FDA en el síndrome mielodisplásico y pueden inducir una progresión hacia la LMA en algunos casos, si bien podrían resultar útiles en pacientes con una trombocitopenia intensa o sangrado con repercusión clínica.[A4] Las transfusiones de plaquetas deben utilizarse con cuidado en pacientes con síndrome mielodisplásico debido al riesgo de aloinmunización. La transfusión profiláctica solo es apropiada en pacientes con recuentos de plaquetas inferiores a 10.000/µl. Los pacientes con sangrado de mucosas y trombocitopenia rebelde podrían beneficiarse del tratamiento con antifibrinolíticos, como el ácido aminocaproico, bajo la supervisión de un experto.

Tratamiento quelante del hierro

Las transfusiones eritrocíticas múltiples que precisan algunos pacientes con síndromes mielodisplásicos determinan a veces una sobrecarga de hierro y lesiones en los tejidos, pero la frecuencia de esta complicación no se conoce bien. Además, la toxicidad y el elevado coste de los quelantes disponibles (p. ej., deferasirox, deferiprona o deferoxamina) hacen que su uso sea controvertido. Es razonable recomendar un ensayo con quelantes del hierro a los pacientes con enfermedades de menor riesgo y altas cargas transfusionales (p. ej., más de 20-40 unidades de eritrocitos transfundidas).[A5]

Tratamiento médico modificador de la enfermedad

Preparados hipometiladores del ADN

La azacitidina y la decitabina son dos análogos de los azanucleósidos que inhiben la enzima ADN metiltransferasa, alterando así el estado «epigenético» de metilación de la citosina del ADN y modificando la expresión génica. Estos agentes se han convertido en el pilar del tratamiento para la mayoría de los pacientes con síndromes mielodisplásicos de mayor riesgo, así como para los pacientes cuyos síndromes mielodisplásicos de menor riesgo son refractarios a otros tratamientos.[22]

La azacitidina (75 mg/m^2 subcutáneos o intravenosos diarios durante 7 días cada mes, administrados hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad) puede retrasar la progresión a LMA, mejorar la calidad de vida y aumentar la mediana de supervivencia de 15 a 24 meses.[A6] Las citopenias y los síntomas digestivos son los efectos adversos más comunes de este grupo farmacológico.

La decitabina bajo supervisión experta también puede retrasar la progresión de la enfermedad. Los ciclos cortos de este agente pueden resultar especialmente beneficiosos en pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo riesgo.[A7] Una formulación oral en combinación con cedazuridina (es decir, un inhibidor de la citidina desaminasa que inhibe el metabolismo de primer paso de la decitabina) proporciona respuestas similares a la decitabina inyectable.[23]

Aunque al menos el 50% de los pacientes que reciben un agente hipometilante experimentan una mejoría al menos en una citopenia, aumentan los riesgos tanto de neutropenia como de trombocitopenia.[A8] Estos agentes no son curativos y la mediana de supervivencia es inferior a 6 meses cuando los pacientes no responden. No se dispone de un tratamiento de referencia para los pacientes cuya enfermedad empeora tras el tratamiento con preparados hipometiladores. Las opciones en estudio incluyen[24] azacitidina con magrolimab, venetoclax[A9] o sabatolimab.

Fármacos inmunomoduladores

Los pacientes con una pérdida del cromosoma 5q, aislada o combinada con otras anomalías cromosómicas, presentan tasas elevadas de respuesta a la lenalidomida, incluida una tasa de independencia de la transfusión próxima al 70% y una tasa de normalización citogenética superior al 30%, que persistía durante una mediana de más de 2 años.[25] La lenalidomida (10 mg diarios) es ahora el tratamiento de elección para los pacientes con 5q de menor riesgo. Entre los pacientes con síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo sin una anomalía del cromosoma 5, la tasa de respuesta a la lenalidomida se aproxima al 35% y persiste en una mediana de duración de 8-9 meses.[26] Sin embargo, en los síndromes mielodisplásicos de mayor riesgo y en la LMA con anomalías cromosómicas en 5q es menos eficaz. Entre los efectos adversos importantes de la lenalidomida se encuentran las citopenias, la trombosis, la diarrea y la erupción.

Tratamiento inmunodepresor

Los pacientes que presentan una fisiopatología similar a la anemia aplásica (p. ej., un ataque autoinmunitario impulsado por los linfocitos T contra las células hematopoyéticas) pueden responder a las terapias contra los linfocitos T, incluida la globulina antitimocítica y los inhibidores de la calcineurina bajo supervisión experta. Los pacientes más jóvenes con un cariotipo normal, trisomía 8, clones de hemoglobinuria paroxística nocturna o HLA-DR15 pueden beneficiarse en un mayor número, pero no existen en este momento estrategias de predicción adecuadas para seleccionar los casos destinatarios de un tratamiento inmunodepresor.

PREVENCIÓN

En la actualidad no se conoce ningún método adecuado para prevenir los síndromes mielodisplásicos, salvo evitar los factores de riesgo conocidos, como la exposición a la radiación o los alquilantes. No obstante, la hematopoyesis clonal emergente después del tratamiento del cáncer o surgida *de novo* se puede detectar y corregir ahora en una etapa temprana.[27]

PRONÓSTICO

La historia natural de los síndromes mielodisplásicos varía mucho. Cerca de la mitad de los pacientes morirán por complicaciones de las citopenias, en particular infección neutropénica y defectos funcionales de los neutrófilos (es decir, deterioro de la actividad bactericida debido a la hipogranularidad). La neumonía y la bacteriemia son las infecciones letales más frecuentes en los síndromes mielodisplásicos. La hemorragia es la segunda causa de muerte. La anemia podría exacerbar las enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares. El 25% de los pacientes evolucionarán hacia una LMA, complicación habitualmente mortal.[28] Por último, como los síndromes mielodisplásicos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Grupo de riesgo	Cariotipos incluidos	Supervivencia mediana, años	25% de pacientes hacia LMA, años	Porcentaje de pacientes de este grupo
Muy bueno	del(11q), -Y	5,4	N/R	4%
Bueno	Normal, del(20q), del(5q) sola o con otra anomalía, del(12p)	4,8	9,4	72%
Intermedio	+8, del(7q), i(17q), +19, cualquier otra anomalía aislada o doble no enumerada	2,7	2,5	13%
Malo	3q anómalo, -7, doble anomalía, incluye -7/del(7q), complejo con tres anomalías	1,5	1,7	4%
Muy malo	Complejo con > 3 anomalías	0,7	0,7	7%

A

Parámetro	Categorías y puntuaciones asociadas				
Grupo de riesgo citogenético	Muy bueno	Bueno	Intermedio	Malo	Muy malo
	0	1	2	3	4
Porcentaje de blastos medulares	≤ 2%	> 2-< 5%	5-10%	> 10%	
	0	1	2	3	
Hemoglobina	10 g/dl	8-< 10 g/dl	< 8 g/dl		
	0	1	1,5		
Recuento absoluto de neutrófilos	0,8 × 10^9/l	< 0,8 × 10^9/l			
	0	0,5			
Recuento de plaquetas	100 × 10^9/l	50-100 × 10^9/l	< 50 × 10^9/l		
	0	0,5	1		

Intervalo posible de puntuaciones sumadas: 0-10

B

Grupo de riesgo	Puntos	% pacientes (n = 7.012; datos de LMA de 6.485)	Supervivencia mediana, años	Supervivencia mediana de pacientes < 60 años	Tiempo para que el 25% de los pacientes sufran LMA, años
Muy bajo	0-1,5	19%	8,8	No alcanzada	No alcanzada
Bajo	2-3	38%	5,3	8,8	10,8
Intermedio	3,5-4,5	20%	3	5,2	3,2
Alto	5-6	13%	1,5	2,1	1,4
Muy alto	> 6	10%	0,8	0,9	0,7

C

FIGURA 167-3. **International Prognostic Scoring System (IPSS-R) revisado de 2012 para los síndromes mielodisplásicos. A.** Anomalías citogenéticas. **B.** Cuadro para el cálculo del grupo de riesgo del IPSS-R. **C.** Resultados por grupos de riesgo. LMA, leucemia mieloide aguda. (Datos tomados de Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120:2454-2465.)

se diagnostican a menudo en pacientes ancianos o con antecedentes de cáncer, la fragilidad y las enfermedades concomitantes geriátricas contribuyen a la muerte de al menos un tercio de los pacientes. El International Prognostic Scoring System revisado (v. fig. 167-3) define cinco subgrupos diferentes de síndromes mielodisplásicos con riesgo variable de muerte y progresión a LMA.

Las anomalías moleculares (incluidas las mutaciones de *EZH2, TP53* o *RUNX1*) se asocian a un peor pronóstico, y el Molecular International Prognostic Scoring System tiene en cuenta las mutaciones hasta en 17 genes para clasificar a los pacientes en seis categorías pronósticas.[29] Además, la presencia de una mutación de la vía de *TP53* o RAS augura un mal resultado del trasplante de células madre hematopoyéticas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Hasserjian RP. Myelodysplastic syndrome updated. *Pathobiology*. 2019;86:7-13.
2. Patnaik MM, Lasho T. Myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm overlap syndromes: a focused review. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020:460-4.
3. Ogawa S. Genetics of MDS. *Blood*. 2019;133:1049-59.
4. Dussiau C, Fontenay M. Mechanisms underlying the heterogeneity of myelodysplastic syndromes. *Exp Hematol*. 2018;58:17-26.
5. Heuser M, Yun H, Thol F. Epigenetics of myelodysplastic syndromes. *Semin Cancer Biol*. 2018;51:170-9.
6. Chen S, Benbarche S, Abdel-Wahab O. Splicing factor mutations in hematologic malignancies. *Blood*. 2021;138:599-612.
7. Tsai FD, Lindsley RC. Clonal haematopoiesis in the inherited bone marrow failure syndromes. *Blood*. 2020;136:1615-22.
8. Gattermann N. Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS). *Int J Haematol*. 2018;107:55-63.
9. Weinberg OK, Hasserjian RP. The current approach to the diagnosis of myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol*. 2019;56:15-21.
10. Grob T, Al Hinai ASA, Sanders MA, et al. Molecular characterization of mutant *TP53* acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2022;139:2347-54.
11. Arber DA, Orazzi A, Hasserjian RP, et al. The International Consensus Classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphological, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140:1200-28.
12. Tang G, Medeiros LJ, Wang SA. Clonal cytogenetic abnormalities of undetermined significance. *Int J Lab Hematol*. 2018;40:385-91.
13. Chang YH. Myelodysplastic syndromes and overlap syndromes. *Blood Res*. 2021;56:S51-64.
14. Kusne Y, Xie Z, Patnaik MM. Clonal hematopoiesis: molecular and clinical implications. *Leuk Res*. 2022;113:106787.
15. Sekeres MA, Taylor J. Diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes: a review. *JAMA*. 2022;328:872-80.
16. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, et al. NCCN Guidelines® insights: myelodysplastic syndromes, version 3, 2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20:106-17.
17. Platzbecker U. Treatment of MDS. *Blood*. 2019;133:1096-107.
18. Shallis RM, Zeidan AM. Management of the older patient with myelodysplastic syndrome. *Drugs Aging*. 2021;38:751-67.
19. Kroger N, Socker K, Wolschke C, et al. Comparison between 5-azacitidine treatment and allogeneic stem-cell transplantation in elderly patients with advanced MDS according to donor availability. *J Clin Oncol*. 2021;39:3318-28.
20. Nakamura R, Saber W, Martens ML, et al. Biologic assignment of reduced-intensity hematopoietic transplantation based on donor availability in patients 50-75 years of age with advanced myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2021;39:3328-39.
21. Goolet TA. Two biologic-assignment studies evaluating the efficacy of hematopoietic cell transplant among older patients with high-risk myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2021;39:3311-5.
22. Shapiro RM, Lazo-Langner A. Systematic review of azacitidine regimens in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *BMC Hematol*. 2018;18:1-9.
23. Garcia-Manero G, Griffiths EA, Steensma DP, et al. Oral cedazuridine/decitabine for MDS and CMML: a phase 2 pharmacokinetic/pharmacodynamic randomized crossover study. *Blood*. 2020;136:674-83.
24. Bazinet A, Bravo GM. New approaches to myelodysplastic syndrome treatment. *Curr Treat Options Oncol*. 2022;23:668-87.
25. List A, Ebert BL, Fenaux P. A decade of progress in myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *Leukemia*. 2018;32:1493-9.
26. Gonzalez-Lugo JD, Kambhampati S, Yacoub A, et al. Lenalidomide and eltrombopag for treatment of low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome: result of a phase II clinical trial. *Clin Cancer Res*. 2023;29:60-6.
27. Steensma DP, Bolton KL. What to tell your patients with clonal haematopoiesis and why: insight from 2 specialized clinics. *Blood*. 2020;136:1623-31.
28. Lee W-H, Lin C-C, Tsai C-H, et al. Clinico-genetic and prognostic analyses of 716 patients with primary myelodysplastic syndrome and myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia based on the 2022 International Consensus Classification. *Am J Hematol*. 2023;98:398-407.
29. Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, et al. Molecular International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes. *NEJM Evid*. 2022;1.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2017;35:1154-61.

A2. Platzbecker U, Symeonidis A, Oliva EN, et al. A phase 3 randomized placebo-controlled trial of darbepoetin alfa in patients with anemia and lower-risk myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2017;31:1944-50.

A3. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2020;382:140-51.

A4. Dodillet H, Kreuzer KA, Monsef I, et al. Thrombopoietin mimetics for patients with myelodysplastic syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9 CD009883.

A5. Angelucci E, Li J, Greenberg P, et al. Iron chelation in transfusion-dependent patients with low-to-intermediate-1 risk myelodysplastic syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2020;172:513-22.

A6. Almasri J, Alkhateeb HB, Firwana B, et al. A systematic review and network meta-analysis comparing azacitidine and decitabine for the treatment of myelodysplastic syndrome. *Syst Rev*. 2018;7:1-9.

A7. Sasaki K, Jabbour E, Montalban-Bravo G, et al. Low-dose decitabine versus low-dose azacitidine in lower-risk MDS. *NEJM Evid*. 2022;1.

A8. Gao C, Wang J, Li Y, et al. Incidence and risk of hematologic toxicities with hypomethylating agents in the treatment of myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukopenia: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:1-13.

A9. Dinardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383:617-29.

168 LEUCEMIAS AGUDAS

ROLAND B. WALTER Y FREDERICK R. APPELBAUM

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La hematopoyesis normal (cap. 142) se consigue mediante una estrecha regulación de la proliferación y diferenciación de células madre hematopoyéticas pluripotenciales, que se convierten en las células sanguíneas maduras. La leucemia aguda comienza como una enfermedad clonal que es el resultado de un acontecimiento maligno en una célula hematopoyética temprana. Con el tiempo, los sucesos mutacionales posteriores dan lugar a una leucemia completa, que puede estar compuesta por múltiples subclones. En lugar de proliferar y diferenciarse con normalidad, las células afectadas dan lugar a una estirpe de células que no se diferencian de manera normal y siguen proliferando de forma no controlada. En consecuencia, las células mieloides inmaduras de la leucemia mieloide aguda (LMA) o las linfoides de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), que normalmente se llaman blastos, se acumulan con rapidez y reemplazan de forma progresiva a otras células en la médula ósea, reduciendo de este modo la producción de eritrocitos, leucocitos y plaquetas normales. Esta pérdida de la función medular normal origina las complicaciones clínicas habituales de la leucemia aguda: anemia, infecciones y hemorragia. Con el tiempo, los blastos leucémicos salen hacia la sangre y ocupan los ganglios, el bazo y otros órganos. Sin tratamiento, la mayor parte de los pacientes fallecen en semanas a meses tras el diagnóstico. Con el tratamiento adecuado, la historia natural de la leucemia aguda se modifica mucho y numerosos enfermos se pueden curar.

EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia

Se calcula que cada año se producen unos 20.000 nuevos casos de LMA y unos 6.600 nuevos casos de LLA en EE. UU.[1] La incidencia de la leucemia aguda ha permanecido relativamente estable en EE. UU. durante las tres últimas décadas, pero existe una variación sustancial en la incidencia entre y dentro de las regiones del mundo.[2]

En EE. UU., las muertes anuales son unas 11.500 por LMA y unas 1.400 por LLA. Aunque la leucemia aguda provoca solo un 2% de las muertes por cáncer, aproximadamente, tiene un impacto muy considerable, dada la juventud de algunos pacientes. Por ejemplo, la LLA alcanza una incidencia máxima entre los 2 y los 10 años, es el cáncer más frecuente en niños menores de 15 años y es la responsable de un tercio de las muertes infantiles por cáncer. La incidencia de la LMA va aumentando gradualmente con la edad, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de unos 67 años y sin presentar un pico precoz.

Determinantes

En la mayor parte de los casos no existe causa conocida de la leucemia aguda, pero en ocasiones se identifica una.

Predisposición genética

El índice de concordancia en los gemelos idénticos es prácticamente del 100% si uno de ellos desarrolla leucemia durante el primer año de vida. Se reconoce que un número cada vez mayor de mutaciones de la línea germinal (p. ej., *RUNX1, CEBPA, GATA2, DDX41, ETV6, IKZF1, PAX5* y *SAMD9*) causan síndromes raros que pueden desembocar en una leucemia aguda sin otras manifestaciones.[3] La incidencia de la leucemia aguda aumenta considerablemente en síndromes con defectos en la reparación del ADN, como la anemia de Fanconi y el síndrome de Bloom, y en síndromes de fracaso medular por anomalías ribosómicas (cap. 151), como la anemia de Diamond-Blackfan, el síndrome de Shwachman-Diamond y la disqueratosis congénita. También se asocian a una mayor incidencia de leucemia aguda las mutaciones de la línea germinal de *TP53* (síndrome de Li-Fraumeni) y determinadas anomalías en el número de cromosomas, como los síndromes de Down y de Klinefelter (caps. 32 y 214).

Radiación

La radiación ionizante (cap. 18) es leucemógena. La LLA, la LMA y la leucemia mieloide crónica (LMC) tienen una mayor incidencia en pacientes sometidos a radioterapia y entre los supervivientes de las explosiones de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki. La magnitud del riesgo depende de la dosis de radiación, la distribución en el tiempo y la edad del paciente. El riesgo aumenta cuando se administran dosis altas en cortos períodos de tiempo y en personas jóvenes. En las zonas con una radiación de fondo natural alta (a menudo por radón) se han descrito aberraciones cromosómicas más frecuentes, pero no se ha observado un aumento constante de las leucemias agudas. Aunque algunas investigaciones han suscitado preocupación por los posibles efectos leucemógenos de los campos electromagnéticos no ionizantes de frecuencia extremadamente baja emitidos por las instalaciones eléctricas, los hallazgos han sido inconsistentes entre los distintos estudios; si existe algún efecto de este tipo, su magnitud es muy pequeña.

Virus oncógenos

La búsqueda de una causa viral de la leucemia ha sido intensa, pero solo se han encontrado dos asociaciones claras. El virus linfótropo de células T humano de tipo 1 (HTLV-1) es un virus ARN de cadena única con cubierta, responsable de la leucemia T del adulto (cap. 360) que se propaga horizontalmente por contacto sexual o por hemoderivados, o verticalmente, de la madre al feto. Esta forma definida de leucemia se encuentra en regiones geográficas agregadas de la parte sudoccidental de Japón, la región del Caribe y África. Dado que la seropositividad para este virus es cada vez mayor en pacientes sometidos a transfusiones frecuentes y adictos a drogas intravenosas, la detección selectiva de los hemoderivados para identificar anticuerpos frente al HTLV-1 es en la actualidad una práctica habitual en los bancos de sangre de EE. UU. El virus de Epstein-Barr (cap. 348), el virus ADN de la familia del virus del herpes que causa la mononucleosis infecciosa, se asocia a la forma africana endémica del linfoma de Burkitt/leucemia (cap. 171).

Sustancias químicas y fármacos

La exposición profesional intensa a benceno y compuestos que lo contienen, como queroseno y tetracloruro de carbono, puede ocasionar lesiones medulares, que pueden corresponder a anemias aplásicas, mielodisplasias o LMA. Se ha establecido una relación entre la leucemia y el tabaquismo (cap. 363).

Debido al uso cada vez más frecuente de la quimioterapia y la radioterapia para tratar otras neoplasias malignas, es probable que hasta un 10% de los casos de LMA y un porcentaje menor de los de LLA sean consecuencia de un tratamiento previo del cáncer. La exposición a alquilantes, como el melfalán o las nitrosoureas, se asocia a riesgo de LMA secundaria, que se suele manifestar como un síndrome mielodisplásico (cap. 167), con frecuentes alteraciones en los cromosomas 5, 7 y 8, pero sin rasgos morfológicos distintos. Estas LMA secundarias se desarrollan de forma típica a los 4-6 años de la exposición a alquilantes, y su incidencia aumenta al hacerlo la intensidad y duración de la exposición al fármaco. La LMA secundaria a la exposición a los inhibidores de la topoisomerasa II, como las epipodofilotoxinas (tenipósido o etopósido) y la doxorubicina, suele tener un período de latencia más corto (1 o 2 años), no pasa por una fase mielodisplásica, tiene una morfología monocítica y presenta anomalías en el brazo largo del cromosoma 11 (banda q23) o del cromosoma 21 (banda q22). Dado que estos pacientes son tratados a menudo mediante quimioterapia de combinación, suele ser difícil identificar el agente causal concreto. Por término medio, la leucemia secundaria responde peor al tratamiento que la enfermedad *de novo*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIOPATOLOGÍA

Clonalidad y célula de origen

Las leucemias agudas son trastornos clonales y todas las células leucémicas de un paciente determinado proceden de un progenitor común. La naturaleza clonal de las leucemias agudas sugiere que las células madre leucémicas son capaces de autorrenovarse y proliferar. Las células madre leucémicas de la LMA son raras dentro de la masa leucémica, su frecuencia es de 0,2-10 × 10^6 y, normalmente (pero no invariablemente), se localizan en el grupo de células primitivas $CD34^{++}$ $CD38^{-}$. Se sabe menos acerca de las células madre de la LLA.

Clasificación

La clasificación de las leucemias agudas se basa en las características clínicas, morfológicas, inmunofenotípicas, citogenéticas y moleculares (tabla 168-1).

TABLA 168-1 CLASIFICACIÓN DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (2016)

Leucemia mieloide aguda (LMA) y neoplasias relacionadas
LMA con alteraciones genéticas recurrentes
LMA con t(8;21) (q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1*
LMA con inv(16) (p13.1q22) o t(16;16) (p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
LPA con *PML-RARA*
LMA con t(9;11) (p21.3;q23.3); *MLLT3-KMT2A*
LMA con t(6;9) (p23;q34.1); *DEK-NUP214*
LMA con inv(3) (q21.3q26.2) o t(3;3) (q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM*
LMA (megacarioblástica) con t(1;22) (p13.3;q13.3); *RBM15-MKL1*
Entidad provisional: LMA con BCR-ABL1
LMA con *NPM1* mutado
LMA con mutaciones bialélicas de *CEBPA*
Entidad provisional: LMA con RUNX1 *mutado*
LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia
Neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento
LMA, NEOM
LMA con diferenciación mínima
LMA sin maduración
LMA con maduración
Leucemia mielomonocítica aguda
Leucemia monoblástica/monocítica aguda
Leucemia eritroide pura
Leucemia megacarioblástica aguda
Leucemia basofílica aguda
Panmielosis aguda con mielofibrosis
Sarcoma mieloide
Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down
Mielopoyesis anómala transitoria (MAT)
Leucemia mieloide asociada al síndrome de Down
Neoplasias de células dendríticas plasmocitoides blásticas
Leucemias agudas de estirpe ambigua
Leucemia aguda indiferenciada
Leucemia aguda de fenotipo mixto (LAFM) con t(9;22) (q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
LAFM con t(v;11q23.3); con reordenamiento *KMT2A*
LAFM, B/mieloide, NEOM
LAFM, T/mieloide, NEOM
Leucemia/linfoma linfoblástico B
Leucemia/linfoma linfoblástico B, NEOM
Leucemia/linfoma linfoblástico B con alteraciones genéticas recurrentes
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(9;22) (q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(v;11q23.3); *KMT2A* reordenado
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(12;21) (p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*
Leucemia/linfoma linfoblástico B con hiperdiploidía
Leucemia/linfoma linfoblástico B con hipodiploidía
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(5;14) (q31.1;q32.3); *IL3-IGH*
Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(1;19) (q23;p13.3); *TCF3-PBX1*
Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B, de tipo BCR-ABL1
Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B con iAMP21
Leucemia/linfoma linfoblástico T
Entidad provisional: leucemia linfoblástica de linfocitos T precoces
Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico de linfocitos citolíticos naturales (NK)

LPA, leucemia promielocítica aguda; NEOM, no especificado de otro modo.
Datos tomados de Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127:2391-2405.

Morfología

Los blastos leucémicos de la LMA miden normalmente 12-20 µm de diámetro y tienen una cromatina nuclear definida, nucléolos múltiples y un citoplasma con gránulos generalmente azurofílicos (fig. 168-1). Los bastones de Auer, que son inclusiones citoplásmicas delgadas y fusiformes que se tiñen rojas con Wright-Giemsa, se consideran casi patognomónicos de la LMA (fig. 168-2).

Las células leucémicas de la LLA suelen ser menores que los blastos de la LMA y en general no contienen gránulos (v. fig. 168-1). La LLA puede dividirse según los criterios franco-americano-británicos basándose en el tamaño, el aspecto de la cromatina nuclear, los nucléolos y el citoplasma/granulado. Sin embargo, este esquema de clasificación morfológica ha sido sustituido en gran medida por esquemas que tienen en cuenta las características inmunológicas y citogenéticas.

Inmunofenotipado

El inmunofenotipado mediante citometría de flujo multiparamétrica se utiliza para determinar la línea celular afectada en las leucemias agudas recién diagnosticadas y para detectar los inmunofenotipos aberrantes, lo que permite cuantificar la enfermedad residual medible tras el tratamiento.

Leucemia mieloide aguda

La mayoría de los pacientes con LMA expresan antígenos que están presentes en las células mieloides inmaduras normales. Las formas más inmaduras de LMA expresan CD34, CD117 y antígeno leucocítico humano (HLA)-DR, mientras que las formas más diferenciadas expresan CD13 y CD33. Las LMA con rasgos monocíticos expresan CD14, CD15 y CD11b; las leucemias eritroides expresan CD36, CD71 y CD235a (glucoforina A), y las LMA megacariocíticas expresan CD41 y CD61. En el 10-20% de los casos, los blastos de una LMA típica expresan también antígenos, que se suelen limitar a los linfocitos B o T (p. ej., CD2, CD7, CD19 o CD56). La expresión de un

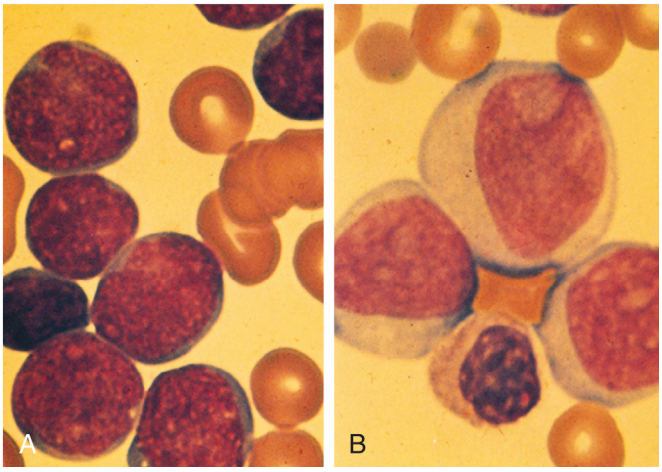

FIGURA 168-1. Leucemia aguda. A. Leucemia linfoblástica aguda (LLA). **B.** Leucemia mieloide aguda (LMA). Los linfoblastos de la LLA son más pequeños, muestran una relación núcleo:citoplasma más alta y presentan nucléolos menos prominentes que los mieloblastos de la LMA. Los nucléolos de los mieloblastos tienen un aspecto claro y «en sacabocados».

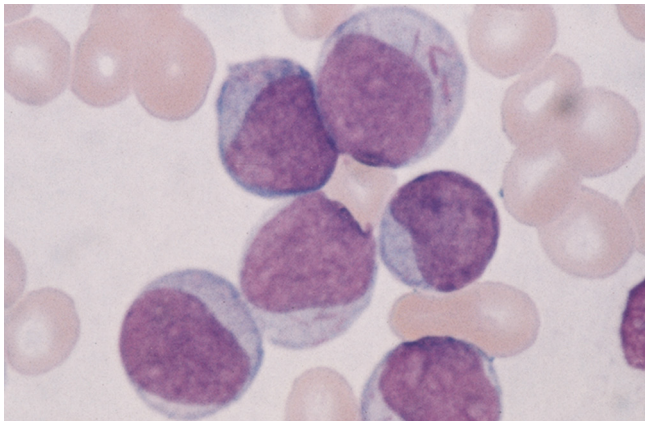

FIGURA 168-2. Leucemia mieloide aguda. Los mieloblastos del frotis sanguíneo muestran bastones de Auer e inclusiones citoplásmicas.

único antígeno linfoide por las células de la LMA no modifica su evolución natural ni su respuesta al tratamiento.

Leucemia linfoblástica aguda

Aproximadamente un 75% de los casos de LLA expresan antígenos de linfocitos B, y se pueden subdividir en cuatro subgrupos. El grupo más inmaduro, anteriormente llamado LLA pro-B, expresa los antígenos de los linfocitos B precoces CD19 y/o CD22, pero no CD10, y supone un 10% de todos los casos de LLA. Aproximadamente el 50-60% de los casos de LLA expresan CD19 y/o CD22 junto con el antígeno común de la LLA (CALLA o CD10), una glucoproteína que puede encontrarse también ocasionalmente en los linfocitos precoces normales. La LLA positiva para CALLA se considera una leucemia de linfocitos pre-B precoces. Un 10% de las LLA tienen inmunoglobulinas en el citoplasma y anteriormente se llamaban LLA de linfocitos pre-B. El subconjunto inmunofenotípicamente más maduro de LLA de linfocitos B se caracteriza por la presencia de una inmunoglobulina superficial y representa menos del 5% de los casos de LLA. En general, en las LLA de linfocitos B, el tratamiento da mejor resultado en las que son positivas para CALLA. Podemos clasificar inmunofenotípicamente el 25% de los casos de LLA que expresan antígenos de estirpe T en tres grupos: 1) los que expresan CD7, pero no CD1a o CD3 (actualmente reconocidos como leucemia linfoblástica de linfocitos T precoces); 2) los que expresan CD1, pero no CD3 de superficie (anteriormente denominados LLA de linfocitos T tímicos), y 3) los que expresan CD3 de superficie (anteriormente denominados LLA de linfocitos T maduros). Aproximadamente en un 25% de los pacientes con LLA, las células leucémicas pueden expresar además un antígeno mieloide, pero este antígeno no afecta a las respuestas a los tratamientos actuales. Aunque el inmunofenotipo sigue siendo importante para la LLA, la OMS clasifica actualmente las LLA basándose en gran medida en las características citogenéticas y moleculares (v. tabla 168-1).

Leucemia aguda de estirpe ambigua

Las leucemias agudas de estirpe celular ambigua son situaciones infrecuentes de ausencia de evidencia de diferenciación (es decir, leucemia indiferenciada aguda) o bien cuadros de leucemia en los que los blastos expresan marcadores definitivos correspondientes a más de una línea celular (es decir, leucemia aguda con fenotipo mixto). La leucemia aguda de fenotipo mixto puede contener poblaciones bien definidas de blastos correspondientes a dos líneas celulares distintas (bilineales) o bien una única población celular que expresa características de dos líneas celulares (bifenotípica). En general, el pronóstico de los pacientes con leucemia indiferenciada aguda o leucemia aguda con fenotipo mixto es malo cuando se utiliza en su tratamiento la quimioterapia convencional.

Citogenética y biología molecular

En la mayor parte de las leucemias agudas se reconocen alteraciones en la estructura o el número de cromosomas. Estas alteraciones son (oligo)clonales y afectan a algunas o todas las células malignas de un paciente determinado, y son adquiridas, por lo que no se encuentran en células normales del paciente; estas alteraciones se llaman «no aleatorias», porque se asocian a subtipos clínicos o morfológicos definidos de la enfermedad. Entre ellas pueden implicar meras ganancias o pérdidas de cromosomas completos, aunque es más frecuente encontrar translocaciones, deleciones o inversiones cromosómicas. Cuando los pacientes con una leucemia aguda y alteraciones cromosómicas reciben tratamiento y se consigue la remisión completa, estas alteraciones suelen desaparecer, para, a menudo, volver a aparecer cuando recidivan. En muchos casos, estas alteraciones han aumentado los conocimientos sobre la biopatología de las leucemias agudas.

Leucemia mieloide aguda

Translocaciones

Las alteraciones citogenéticas más frecuentes en la LMA se pueden clasificar según la biología de base y su significado pronóstico.[4,5] La translocación t(8;21) y la inversión inv(16) determinan alteraciones en el factor de transcripción constituido por un factor α de unión central (CBF-α) y por CBF-β. La t(8;21) determina la fusión de CBF-α *(RUNX1)*, una subunidad del cromosoma 21, con el gen *RUNXT1* del cromosoma 8, mientras que la inv(*16*) determina la fusión de la subunidad CBF-β *(CBFB)* del brazo q del cromosoma 16 con el gen *MYH11* del brazo p. Estas dos LMA con «factor de unión al centro» (LMA-CBF) se caracterizan por una elevada frecuencia de remisión completa y una supervivencia a largo plazo relativamente favorable para el grupo en conjunto. No obstante, el perfil mutacional integral de la LMA-CBF revela una heterogeneidad tanto pronóstica como biológica dentro de esta categoría patógena singular de pacientes.[6] Una translocación adicional de pronóstico relativamente favorable, t(15;17), afecta a dos genes, *PML* y *RAR*-α (un gen que codifica el receptor del ácido α-retinoico), y se asocia de forma invariable a la leucemia promielocítica aguda. Otras alteraciones genéticas podrían unirse a *PML-RARα* en la patogenia de la leucemia promielocítica aguda. Las translocaciones que afectan al gen *KMT2A* (anteriormente, *MLL*), localizadas en la banda 11q23, aparecen en el 5-7% de las LMA. Parece que *KMT2A* es posiblemente el acompañante oncógenos más promiscuo en oncología, y se han reconocido más de 130 compañeros de fusión. El pronóstico de la LMA asociada a *KMT2A* depende de la pareja de fusión: t(9;11), permite predecir un pronóstico intermedio y se considera que la mayoría de las demás fusiones tienen un pronóstico desfavorable. La trisomía 8 se encuentra entre las alteraciones citogenéticas no aleatorias más frecuentes en la LMA; aparece en un 9% de los casos y se asocia a un pronóstico intermedio. Las trisomías de los cromosomas 21, 11 y otros se observan en algunos casos. Las deleciones de parte o todo el cromosoma 5 o 7 se encuentran en el 6-8% de los casos de LMA. Estas anomalías se observan con más frecuencia en pacientes mayores y en pacientes con LMA secundaria a mielodisplasia o a una exposición previa a sustancias alquilantes, y conllevan un pronóstico desfavorable. La presencia de varias anomalías citogenéticas (tres o más) en casos individuales de LMA define una «citogenética compleja» y se asocia igualmente a un pronóstico desfavorable. Especialmente desfavorables resultan los casos con un cariotipo monosómico (es decir, con la presencia de dos o más monosomías distintas o una monosomía y otra anomalía estructural), al menos en parte debido a su fuerte asociación a mutaciones de *TP53*.

TABLA 168-2 ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CITOGENÉTICO/MOLECULAR DE LA LMA SEGÚN EUROPEAN LEUKEMIANET 2017

RIESGO	SUBGRUPO
Favorable	t(8;21) (q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1* inv(16) (p13.1q22) o t(16;16) (p13.1;q22); *CBFB-MYH11* *NPM1* mutado sin *FLT3-ITD* o con *FLT3-ITD*^{bajo*} *CEBPA* bialélico mutado
Intermedio	*NPM1* mutado y *FLT3-ITD*^{alto*} *NPM1* de tipo nativo sin *FLT3-ITD* o con *FLT3-ITD*^{bajo*} (sin lesiones genéticas de riesgo adverso) t(9;11) (p21.3;q23.3); *MLLT3-KMT2A*[†] Anomalías citogenéticas no clasificadas como favorables o adversas
	t(6;9) (p23;q34.1); *DEK-NUP214* t(v;11) (v;q23.3); reordenamiento *KTM2A* t(9;22) (q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
Adverso	inv(3) (q21.3q26.2) o t(3;3) (q21.3;q26.2); GATA2, MECOM (EVI1) –5 o del(5q); –7; –17/abnl(17p) Cariotipo complejo,[‡] cariotipo monosómico *NPM1* de tipo nativo y *FLT3-ITD*^{alto*}
Adverso	*RUNX1* mutado[§] *ASXL1* mutado[§] *TP53* mutado

*Baja, relación alélica baja (< 0,5); alta, relación alélica alta (≥ 0,5).
[†]Prevalece sobre mutaciones genéticas raras concomitantes de riesgo adverso.
[‡]Tres o más anomalías cromosómicas no relacionadas en ausencia de una de las translocaciones o inversiones recurrentes designadas por la OMS, es decir, t(8;21), inv(16) o t(16;16), t(9;11), t(v;11) (v;q23.3), t(6;9), inv(3) o t(3;3).
[§]Estos marcadores no se deben usar como marcadores pronósticos adversos si coinciden con subtipos de LMA de riesgo favorable.
LMA, leucemia mieloide aguda.

Mutaciones

La determinación del estado de los genes que mutan con frecuencia en la LMA se está convirtiendo poco a poco en una referencia y cada vez son más los estudios que sugieren su utilidad tanto para el pronóstico (tabla 168-2) como para la selección del tratamiento.[7] Parece que las células LMA portan, por término medio, de 10 a 15 mutaciones por célula, muchas menos de las que se observan en los tumores epiteliales. Cinco de esas mutaciones, por término medio, afectan a genes mutados de manera repetida en la LMA (lo que se conoce como mutaciones conductoras), y se considera que el resto son mutaciones acompañantes. Varias de las mutaciones conductoras mutadas de manera repetida tienen una gran importancia terapéutica y pronóstica, y, debido a ello, forman parte de la evaluación estándar de la LMA. El gen *CEBPA* (que codifica un factor de transcripción de cremallera de leucina implicado en la diferenciación mieloide) está mutado en el 4-15% de los casos de LMA. Las mutaciones bialélicas de *CEBPA* se asocian a un pronóstico más favorable. *NPM1* codifica una fosfoproteína nucleolar que desempeña diversas funciones. Este gen está mutado en el 30% de los casos de LMA, aproximadamente, y conlleva un pronóstico más favorable. Al igual que para otros genes, las mutaciones concurrentes influyen en la importancia pronóstica de las mutaciones *NPM1*. *FLT3* es una tirosina cinasa receptora y está mutada en el 30-35% de los pacientes con LMA, aproximadamente en un cuarto de los casos como una mutación puntual y aproximadamente en tres cuartos de los casos como una duplicación en tándem interna. Las mutaciones de *FLT3* se asocian a un pronóstico clínico menos favorable, al menos cuando se detecta una alta relación alélica. Otras mutaciones conductoras repetidas en la LMA son las de *DNMT3A, IDH1* y *2, NRAS* y *KRAS, RUNX1, TET2, ASXL1* y *TP53*. Ciertas mutaciones (p. ej., en *SRSF2, SF3B1, U2AF1, ZRSR2, ASXL1, EZH2, BCOR* o *STAG2*) se encuentran casi exclusivamente en la LMA secundaria y pueden utilizarse para identificar molecularmente estos casos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Leucemia linfoblástica aguda

Translocaciones

La anomalía citogenética más común observada en adultos con LLA es el cromosoma Filadelfia, o t(9;22). Esta translocación da lugar a la fusión del gen *BCR* en el cromosoma 22 con el gen de la tirosina cinasa *ABL1* en el cromosoma 9. El resultado es la activación constitutiva de *ABL1,* pero el mecanismo preciso por el que esta actividad conduce a la leucemia no está claro. La fusión *BCR-ABL1* se asocia a la LLA y la LMC (cap. 170), pero existe una pequeña diferencia en el punto de rotura de *BCR* que permite distinguir ambas. Concretamente, en la LLA suele encontrarse una proteína de fusión ligeramente más pequeña de 190 kDa, mientras que una proteína más grande de 210 kDa es característica de la LMC. La frecuencia de t(9;22) en la LLA aumenta con la edad, y se encuentra en el 5% de los casos infantiles y el 25% de los adultos. Otra translocación observada en la LLA de linfocitos B adultos es t(4:11), que se da en el 7% de los casos, afecta a los genes *KMT2A* y *AF4,* y tiene un mal pronóstico. t(8;14) afecta al *MYC* y el gen de las cadenas pesadas de la inmunoglobulina, y representa la translocación asociada a una variante leucémica del linfoma de Burkitt (cap. 171). Las LLA de linfocitos T (cap. 360) se asocian a menudo a translocaciones en los cromosomas 7 o 14 en los sitios de los genes potenciadores de receptores de linfocitos T que albergan estos cromosomas. Las otras anomalías citogenéticas más comunes de la LLA del adulto comprenden del(9p) en el 5-9% de los casos, del(6q) en el 5-7% y del(13q) en el 3-5%.

Mutaciones

Como en el caso de la LMA, la evaluación dirigida y de genoma amplio de los casos de LLA ha revelado la existencia de mutaciones recurrentes, además de las que ya se habían identificado mediante estudios citogenéticos. Las más frecuentes son las mutaciones de *PAX5* y *IKZF1,* presentes en el 30 y el 25% de los casos de LLA de linfocitos B, respectivamente, y las mutaciones de *NOTCH1,* observadas en el 35% de los casos de LLA de linfocitos T. Una forma de LLA de bajo riesgo denominada LLA similar al cromosoma Filadelfia representa entre el 20 y el 25% de las LLA en adultos.[8] En este tipo de LLA, las células leucémicas carecen de la clásica translocación *BCR-ABL1* y, en su lugar, presentan mutaciones activadoras de cinasas en otros genes de la misma vía de señalización, como *CRLF2,* a menudo combinadas con mutaciones de *JAK2.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas de las leucemias agudas, que se deben a una reducción de la función medular normal y a la invasión de los órganos normales por blastos leucémicos, suelen aparecer con rapidez, desarrollándose en pocas semanas o como máximo meses. La anemia, que está presente en el diagnóstico en la mayor parte de los casos, produce fatiga, palidez, cefalea y, en pacientes predispuestos, angina o insuficiencia cardíaca. También se suele encontrar trombocitopenia y un tercio de los enfermos desarrollan hemorragias evidentes a nivel clínico en el momento del diagnóstico, sobre todo petequias, equimosis, sangrado gingival, epistaxis o hemorragias. La mayoría de los pacientes con leucemia aguda son significativamente granulocitopénicos en el momento del diagnóstico. Como consecuencia, un tercio de los que sufren una LMA, y algo menos con LLA, sufren infecciones importantes o con riesgo para la vida, sobre todo de origen bacteriano, cuando consultan.

Además de suprimir la función medular normal, las células leucémicas pueden infiltrar otros órganos. En la LLA, que tiende a infiltrar los órganos normales con más frecuencia que la LMA, el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, el hígado y el bazo es frecuente en el momento del diagnóstico. Los pacientes con LLA-T presentan con frecuencia masas mediastínicas. El dolor óseo, secundario a la infiltración por leucemia del periostio o la expansión de la cavidad medular, es frecuente, sobre todo en niños con LLA. Las células leucémicas pueden infiltrar la piel y ocasionar un exantema elevado no pruriginoso, que se llama *leucemia cutis.* Las células leucémicas pueden infiltrar las leptomeninges y producir una meningitis leucémica, que se manifiesta como cefalea y náuseas. Conforme progresa la enfermedad, se pueden producir parálisis del sistema nervioso central (SNC) y convulsiones. Aunque la afectación del SNC se encuentra en menos del 5% de los pacientes con LLA en el momento del diagnóstico, el SNC es una localización frecuente de recidivas; por tanto, la profilaxis es un componente esencial en el tratamiento de la LLA. La afectación testicular se produce también en la LLA y es una localización frecuente de las recidivas.

La LMA suele mostrar agregados de blastos leucémicos, llamados con frecuencia *cloromas* o *mieloblastomas* o *sarcomas mieloides,* que aparecen en cualquier tejido blando y forman masas elásticas de crecimiento rápido. Dado que la incidencia de afectación del SNC en la LMA es baja, no se ha demostrado la utilidad de la vigilancia o la profilaxis del SNC.

Algunas manifestaciones clínicas son propias de determinados subtipos de leucemia. Los enfermos con leucemia promielocítica aguda suelen tener anomalías de la coagulación evidentes a nivel clínico o subclínico, como la coagulación intravascular diseminada (CID; cap. 161), que se debe a las tromboplastinas tisulares producidas por las células leucémicas. Las LMA con diferenciación monocíticas o mielomonocíticas agudas son las que más suelen afectar a tejidos extramedulares. La leucemia eritroide pura suele tener una larga fase prodrómica.

DIAGNÓSTICO

La evidencia inicial de una leucemia aguda suele ser la alteración del recuento celular en la sangre periférica, y la anemia y la trombocitopenia son casi universales. Hasta un 25% de los pacientes presentan trombocitopenia grave (plaquetas $< 20.000/\mu l$). Aunque la mayor parte de estos enfermos tienen granulocitopenia en el diagnóstico, el recuento de leucocitos totales en sangre periférica es más variable: un 25% de ellos tienen recuentos muy elevados ($> 50.000/\mu l$), en un 50% oscilan entre 5.000 y $50.000/\mu l$, y un 25% tienen recuentos bajos ($< 5.000/\mu l$). En la mayor parte de los casos se reconocen blastos en sangre periférica, aunque en algunos son muy escasos o no se observan.

El diagnóstico de leucemia aguda se establece normalmente mediante aspiración medular (o biopsia si no se puede obtener el aspirado), en general de la cresta ilíaca posterior. Las muestras de aspirado y biopsia medular suelen ser hipercelulares y contienen un 20-100% de blastos, que sustituyen en gran medida a la médula normal (v. figs. 168-1 y 168-2). En ocasiones, se encuentran otras alteraciones, como fibrosis medular (sobre todo en la leucemia megacarioblástica aguda) o necrosis medular, además del infiltrado de células blásticas. En las muestras de médula también deben evaluarse las anomalías citogenéticas y moleculares, que son importantes para la clasificación y el pronóstico, y para orientar la toma de decisiones terapéuticas (v. tabla 168-2). En general, se recomienda una punción lumbar diagnóstica en todos los pacientes con una LLA, pero no en los pacientes con LMA si no tienen síntomas en el SNC.

Los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial están elevados en algunos casos. En la leucemia promielocítica aguda disminuye el fibrinógeno y se encuentra con frecuencia evidencia de CID (cap. 161). Otras alteraciones analíticas frecuentes son la hiperuricemia, sobre todo en la LLA, y el aumento de las concentraciones séricas de lactato deshidrogenasa. En casos con un elevado recambio y muerte celular se puede producir en el momento del diagnóstico un *síndrome de lisis tumoral* (cap. 164), que incluye hipocalcemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia e insuficiencia renal. Este síndrome, más frecuente al poco tiempo de iniciar el tratamiento, puede causar la muerte con rapidez si no se trata.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la leucemia aguda suele ser sencillo, aunque a veces plantea dificultades. La leucemia y la anemia aplásica (cap. 151) pueden cursar con una pancitopenia periférica, pero encontrar una médula hipoplásica sin blastos permite diferenciarla de la anemia aplásica. En ocasiones, el paciente muestra una médula hipocelular con alteraciones citogenéticas clonales diagnósticas de mielodisplasia (cap. 167) o leucemia hipocelular.

Una serie de trastornos distintos de la leucemia pueden explicar la aparición de células inmaduras en sangre periférica. Aunque otros tumores de células redondas y pequeñas pueden infiltrar la médula y parecerse a una leucemia, los marcadores inmunológicos permiten distinguir ambos procesos con eficacia. Las *reacciones leucemoides* de las infecciones, como la tuberculosis, pueden determinar la extravasación de gran cantidad de células mieloides jóvenes, pero el porcentaje de blastos en la médula o la sangre periférica casi nunca llega a un 20% en la reacción leucemoide (cap. 153). La mononucleosis infecciosa (cap. 348) y otros trastornos virales pueden parecerse en ocasiones a una LLA, sobre todo cuando existen grandes cantidades de linfocitos atípicos en la sangre periférica y si la enfermedad se asocia a trombocitopenia inmunitaria o anemia hemolítica.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Con el desarrollo de regímenes eficaces de tratamiento mediante quimioterapia combinada y los avances en los trasplantes de células hematopoyéticas es posible curar a muchos enfermos con leucemia. Estas medidas terapéuticas deben aplicarse en centros con servicios de soporte adecuados y experiencia en el tratamiento de este trastorno. Como la leucemia progresa a menudo a gran velocidad, el tratamiento antileucémico específico suele iniciarse de manera oportuna, casi siempre en los 3 días siguientes a la presentación. Sin embargo, el tiempo que transcurre desde el diagnóstico hasta el tratamiento en la LMA no está relacionado con la supervivencia y puede ser preferible esperar unos días más a que se disponga de los resultados de las pruebas genéticas u otras pruebas de laboratorio en los pacientes cuyo recuento de leucocitos no aumente rápidamente para poder determinar la mejor opción de tratamiento disponible. El objetivo de la quimioterapia inicial es inducir la remisión completa, con recuperación de la función medular normal. En general, la quimioterapia de inducción es intensiva y se asocia a una toxicidad significativa. Por tanto, se debe estabilizar al enfermo lo mejor posible antes de comenzar el tratamiento frente a la leucemia.

Preparación del paciente para el tratamiento

El diagnóstico de leucemia suele causar un grave shock psicológico al paciente y su familia. Por tanto, además de estabilizar al paciente a nivel hemodinámico y metabólico, se deberá mantener al menos una reunión formal con el enfermo y su familia para asesorarlos sobre el significado del diagnóstico y las consecuencias del tratamiento antes de iniciarlo.

Se suele producir una hemorragia grave por la trombocitopenia, que puede revertirse con transfusiones de plaquetas (cap. 162). Cuando se detiene la hemorragia por trombocitopenia, están indicadas las transfusiones continuadas profilácticas de plaquetas para mantener recuentos plaquetarios por encima de 10.000/µl. En ocasiones, los pacientes tienen datos de CID (cap. 161), generalmente asociada al diagnóstico de leucemia promielocítica aguda. Si se sospecha que la causa es una leucemia promielocítica aguda, se debe iniciar el tratamiento con ácido todo-*trans*-retinoico sin esperar a la confirmación molecular del diagnóstico (tabla 168-3); el medicamento puede ser interrumpido más adelante si finalmente el diagnóstico no se confirma. Si se produce una hemorragia activa por una CID, se administran dosis bajas de heparina (50 U/kg) intravenosas cada 6 h con efectos beneficiosos. Se deben transfundir plaquetas y plasma fresco congelado (o crioprecipitado) para mantener un recuento plaquetario por encima de 50.000/µl y una concentración de fibrinógeno superior a 100 mg/dl cuando se interrumpe la CID. El tema de si se debe administrar heparina profiláctica a los pacientes con datos de laboratorio de CID sin hemorragia activa siempre es discutido, pero todavía no se ha resuelto.

En pacientes con fiebre y granulocitopenia deben obtenerse hemocultivos e iniciarse antibióticos provisionales de amplio espectro mientras se espera la orientación de los resultados de los hemocultivos y las sensibilizaciones (caps. 153 y 260). Si el paciente tiene un recuento de granulocitos adecuado, es preferible controlar la infección antes de iniciar la quimioterapia inicial. Sin embargo, los enfermos suelen tener infección, pero básicamente no granulocitos, y en este caso retrasar la quimioterapia no suele aportar beneficios.

Los pacientes con recuentos muy altos de formas blásticas pueden desarrollar síntomas atribuibles al efecto producido por la presencia de masas de estas células inmaduras en el flujo sanguíneo (leucostasis). La utilidad de la leucaféresis y/o la hidroxiurea en el tratamiento de esos pacientes no está clara. Si bien faltan ensayos aleatorizados, en los datos de pacientes con LMA y recuentos leucocíticos iniciales superiores a 100.000/µl se advirtió una mortalidad temprana del 20%, pero ni la leucaféresis ni la hidroxiurea mejoran en el resultado. Las recomendaciones actuales proponen iniciar lo antes posible un tratamiento citorreductor mediante una terapia de inducción planificada.

Antes de iniciar el tratamiento de todos los pacientes hay que tomar medidas para prevenir el síndrome de lisis tumoral (cap. 164). Hay que hidratar a los pacientes y administrarles alopurinol, 100-600 mg por vía oral o intravenosa al día, antes de iniciar la quimioterapia. El alopurinol impide que la xantina y la hipoxantina se transformen en ácido úrico, pero no actúa sobre el ácido úrico ya formado. Los pacientes que presentan recuentos de leucocitos muy elevados pueden tener uremia y anuria secundarias a un gran aumento de los niveles séricos de ácido úrico y a la cristalización intratubular, incluso antes de iniciar el tratamiento; estos pacientes deben ser tratados con rasburicasa intravenosa[9] bajo supervisión experta para promover el catabolismo del ácido úrico ya formado a alantoína. No se recomienda la alcalinización urinaria, porque aumenta la posibilidad de que la xantina y el fosfato cálcico precipiten en el riñón.

Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda

Tras estabilizar la situación del paciente, se debería empezar el tratamiento antileucémico lo más pronto posible. El tratamiento de la LLA de reciente diagnóstico se puede dividir en tres fases: inducción de la remisión, tratamiento tras la remisión y profilaxis del SNC.[10]

Inducción de la remisión

El objetivo inicial del tratamiento es conseguir la remisión completa, que se define como la reducción de los blastos leucémicos a niveles no detectables y la recuperación de la función medular normal. Es posible utilizar una serie de combinaciones de quimioterápicos distintos para conseguir la remisión; todas incluyen vincristina y prednisona, mientras que la mayoría incorporan también L-asparaginasa y daunorubicina, que se administran en un período de 3-4 semanas (tabla 168-4). Con este tipo de regímenes se consigue una remisión completa en un 90% de los niños y un 80-90% de los adultos. Para los adultos de 18 a 59 años con LLA CD20-positiva y sin cromosoma Filadelfia, la adición de rituximab (comenzando con 375 mg/m^2 los días 1 y 7 y continuando con un total de 16 a 18 infusiones) mejora el resultado.[A1] Como la vincristina, la prednisona y la L-asparaginasa son relativamente no tóxicas para los precursores medulares normales, es frecuente conseguir la remisión completa de la enfermedad tras un período de inmunodepresión relativamente breve. La incapacidad de conseguir esta remisión completa se suele deber a la resistencia de las células leucémicas a los fármacos o a una infección progresiva. Estas complicaciones se producen con una frecuencia similar.

Quimioterapia tras la remisión

Si no se administran más tratamientos tras inducir la remisión completa, se producen recidivas en casi todos los casos, en general en meses. La quimioterapia tras la remisión completa se puede administrar en combinaciones, dosis y protocolos distintos.

La *quimioterapia de consolidación* alude a ciclos cortos de quimioterapia administrados en el hospital en dosis parecidas a las empleadas para la inducción inicial. La quimioterapia de consolidación suele realizarse con fármacos diferentes de los que tuvieron éxito para inducir la remisión inicial; como alternativa, pueden rotarse las combinaciones de fármacos. Estos fármacos incluyen metotrexato en dosis altas, ciclofosfamida y citarabina, entre otros. La mayoría de los regímenes incluyen de seis a ocho ciclos de tratamiento intensivo de consolidación. El mantenimiento consiste en la administración de quimioterapia en dosis bajas de forma diaria o semanal ambulatoria durante períodos prolongados de tiempo. El régimen de mantenimiento más usado en la LLA combina 6-mercaptopurina diaria y metotrexato semanal o cada 2 semanas. La duración óptima de la quimioterapia de mantenimiento no se conoce, pero se suele mantener 2-3 años. El uso de regímenes más intensivos similares a los utilizados en el tratamiento de la LLA pediátrica resulta tolerable para los pacientes hasta de 40 años y podría mejorar los resultados en comparación con los regímenes desarrollados inicialmente para adultos.

Profilaxis del sistema nervioso central

La mayor parte de los quimioterápicos, administrados por vía intravenosa u oral, no llegan bien al SNC y, si no se aplica ninguna forma de profilaxis en el SNC, al menos el 35% de los adultos con LLA desarrollan leucemia en el SNC. Con la profilaxis, la recidiva en el SNC es un proceso aislado que se observa en menos del 10% de los pacientes. Sin embargo, la quimioterapia sistémica con dosis altas de metotrexato (p. ej., 200 mg/m^2 intravenosos en 2 h seguidos de 800 mg/m^2 en 22 h) y citarabina (p. ej., 3 g/m^2 durante 2 h cada 12 h en 4 dosis) puede conseguir concentraciones terapéuticas del fármaco dentro del SNC. Otras alternativas incluyen citarabina intratecal, metotrexato intratecal, combinado o no con 2.400 cGy de radioterapia craneal, o 2.400 cGy sobre el eje craneomedular.

Tratamiento de la LLA de tipo Burkitt

La LLA de tipo Burkitt (denominada también FAB L3 o LLA de linfocitos B maduros) se caracteriza por la presencia de inmunoglobulinas de superficie monoclonales, y en la citogenética se encuentra la t(8;14) con expresión constitutiva del oncogén *MYC*. La LLA de tipo Burkitt, que supone un 3-5% de todos los casos de LLA del adulto, responde bien a los regímenes que incorporan ciclos cortos e intensivos de metotrexato en dosis altas (1,5 g/m^2 en 24 h con leucovorina), citarabina (3 g/m^2 durante 2 h durante 12 h en 4 dosis) y ciclofosfamida (200 mg/m^2/día durante 5 días); este régimen consigue frecuencias de respuesta completa elevadas y curaciones en un 50% de los casos. La incorporación de rituximab puede mejorar todavía más estos resultados.

Tratamiento de la LLA con cromosoma Filadelfia

Aproximadamente un 5% de los casos pediátricos y un 25% de los casos adultos de LLA muestran una alteración citogenética con t(9;22): el cromosoma Filadelfia. La adición de un inhibidor de la tirosina cinasa, como el imatinib, el dasatinib o el ponatinib, a los regímenes quimioterápicos convencionales puede proporcionar tasas de respuesta completa equivalentes a las observadas en la LLA sin cromosoma Filadelfia. El tratamiento con dasatinib (p. ej., 70 mg dos veces al día durante 84 días) y prednisona (p. ej., 60 mg/m^2 al día durante 24 días seguidos de una disminución progresiva y la interrupción en el día 32) sola sin quimioterapia parece suficiente para que la mayoría de los pacientes mayores con LLA positiva para el cromosoma Filadelfia alcancen una remisión morfológica inicial, pero las remisiones no suelen ser duraderas.[11] Sin embargo, el tratamiento posterior con dos ciclos de blinatumomab (un anticuerpo bies-

TABLA 168-3 TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA RECIÉN DIAGNOSTICADA

A. Inducción: ATRA 45 mg/m^2 por vía oral en dosis divididas al día más trióxido de arsénico 0,15 mg/kg al día hasta la remisión morfológica
B. Consolidación n.° 1: trióxido de arsénico oral 0,15 mg/kg/día 5 días/semana durante 4 semanas cada 8 semanas para un total de 4 ciclos, y ATRA 45 mg/m^2/día durante 2 semanas cada 4 semanas para un total de 7 ciclos

O, si tiene contraindicaciones para el arsénico:

A. Inducción: ATRA intravenoso 45 mg/m^2 en dosis divididas diariamente más idarubicina 12 mg/m^2 los días 2, 4, 6, 8
B. Consolidación: ATRA intravenoso 45 mg/m^2 × 15 días + idarubicina 5 mg/m^2 × 4 días × 1 ciclo, después ATRA × 15 días más mitoxantrona 10 mg/m^2 × 3 días × 1 ciclo, después ATRA × 15 días + idarubicina 12 mg/m^2 × 1 día × 1 ciclo

ATRA, ácido todo-*trans*-retinoico.

TABLA 168-4 TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA DEL ADULTO CROMOSOMA FILADELFIA-NEGATIVA DE DIAGNÓSTICO RECIENTE BAJO SUPERVISIÓN EXPERTA

A. Inducción (ciclos 3, 5, 7): ciclofosfamida, 300 mg/m^2 a lo largo de 3 h, cada 12 h, hasta 6 dosis, los días 1, 2, 3; doxorubicina, 50 mg/m^2 el día 4; vincristina, 2 mg/día los días 4 y 11, y dexametasona, 40 mg/día los días 1-4 y 11-14
B. Consolidación (ciclos 2, 4, 6, 8): metotrexato, 200 mg/m^2 a lo largo de 2 h, seguido de 800 mg/m^2 a lo largo de 22 h el día 1; dosis elevada de citarabina con 3 g/m^2 a lo largo de 2 h, cada 12 h, hasta 4 dosis los días 2 y 3
C. Cuatro tratamientos intratecales de metotrexato, 12 mg, alternando con citarabina, 100 mg, durante los primeros cuatro ciclos del tratamiento sistémico

MTX, metotrexato.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pecífico contra CD19 en las células de la LLA y contra CD3 en los linfocitos T) puede aumentar sustancialmente la proporción de pacientes que alcanzan una remisión molecular y se asocia a unas expectativas de supervivencia superiores al 90% a los 18 meses.[12]

Tratamiento de la LLA recidivada

La mayor parte de las recidivas se producen a los 2 años del diagnóstico y sobre todo en la médula. En ocasiones, la recidiva se localiza inicialmente a nivel extramedular, en el SNC o el testículo. Las recidivas extramedulares se suelen seguir en poco tiempo de una recidiva sistémica (medular) y se deben considerar una forma de recidiva sistémica. Cuando se utilizan regímenes de quimioterapia parecidos a los empleados en la inducción inicial, un 50-70% de los enfermos consiguen al menos una segunda remisión completa de corta duración. Si la localización inicial de la recidiva es el SNC o el testículo, también se requiere una terapia específica con quimioterapia y/o radiación en ese lugar junto con un nuevo tratamiento sistémico.

Dado que el pronóstico de la recidiva de la leucemia tratada solo con quimioterapia convencional es malo, se suele recomendar el trasplante de células hematopoyéticas (cap. 163), especialmente si se obtiene una remisión morfológica con la terapia de rescate. Existen algunas alternativas a la quimioterapia de rescate multiagente convencional. Por ejemplo, la nelarabina en monoterapia induce una remisión completa en el 30% de los pacientes con LLA recidivante de linfocitos T. El activador biespecífico de linfocitos T (BiTE) blinatumomab, compuesto por los fragmentos variantes de cadena única de los anticuerpos anti-CD19 y anti-CD3, mejora la supervivencia libre de enfermedad y global en pacientes con LLA-B recidivante[A2,A3] y en pacientes con LLA-B en primera o segunda remisión morfológica que presentan células leucémicas residuales (es decir, enfermedad residual medible) cuantificadas en más del 0,1%. El inotuzumab ozogamicina, que es un anticuerpo CD22 conjugado con un derivado de la calicheamicina altamente tóxico, también puede aumentar la tasa de remisión completa, la duración de la remisión y la supervivencia sin progresión en adultos con LLA-B recidivante o refractaria en comparación con la quimioterapia intensiva estándar,[A4] pero con un mayor riesgo de síndrome de obstrucción sinusoidal (anteriormente denominada enfermedad venooclusiva; cap. 129). También se han notificado respuestas completas muy elevadas en ensayos con linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos frente a CD19 o CD22[13,14] en LLA-B refractaria o en segunda o posterior recidiva. El síndrome de liberación de citocinas y la toxicidad neurológica son los efectos secundarios más importantes.

Trasplante de células hematopoyéticas

El uso de dosis altas de quimioterapia y radioterapia seguido de un trasplante de células hematopoyéticas (cap. 163) de un donante adecuado puede curar al 20-40% de los enfermos con LLA que no consiguen la remisión completa inicial y al 50-60% de los enfermos que se someten al trasplante en la primera remisión. A pesar de un considerable debate, varios estudios han descrito una mejor supervivencia de los adultos con LLA de riesgo convencional o alto que reciben un trasplante de células madre hematopoyéticas durante la primera remisión en lugar de ser tratados con quimioterapia convencional.[A5] Las principales limitaciones del trasplante son la enfermedad del injerto contra el huésped, las infecciones y la recidiva de la enfermedad. Cuando no existe un donante hermano idéntico en HLA, se puede llevar a cabo el trasplante a partir de un donante compatible o parcialmente compatible y genéticamente no relacionado, o bien un trasplante de células del cordón umbilical a partir de un donante no relacionado genéticamente, pero parcialmente compatible, con resultados que se aproximan a los conseguidos cuando el donante es compatible y está genéticamente relacionado con el paciente.

Pronóstico de la LLA

Una serie de factores ayudan a predecir el pronóstico de la LLA; entre ellos destacan por su importancia la edad joven, el menor recuento leucocítico en el momento del diagnóstico y una citogenética favorable (fig. 168-3). Con los regímenes de tratamiento disponibles actualmente, la supervivencia a 5 años ha alcanzado el 90% en la LLA pediátrica. En adultos, los resultados son menos favorables, con tasas de supervivencia a 5 años del 65 al 75% en adolescentes y adultos jóvenes hasta de 40 años, menos del 20% en personas mayores de 60 años y menos del 45% en general.

Tratamiento de la leucemia mieloide aguda

Inducción de la remisión en adultos médicamente aptos

A menos que los pacientes presenten contraindicaciones para el tratamiento agresivo, el tratamiento inicial suele incluir una combinación de una antraciclina y citarabina (esta última en una dosis de 100 a 200 mg/m^2/día durante 7 días; tabla 168-5) y conduce a la remisión completa en el 60 al 80% de los pacientes.[15] En ensayos clínicos prospectivos y realizados con asignación aleatoria se ha demostrado que en pacientes de 65 años o menos la administración de idarubicina (10-12 mg/m^2/día durante 3 días) o de una dosis mayor de daunorubicina (60-90 mg/m^2/día durante 3 días) es superior a la administración de la dosis convencional de daunorubicina (45 mg/m^2/día durante 3 días).[16] Para la leucemia mieloide aguda con una mutación de la isocitrato deshidrogenasa 1, añadir ivosidenib, que es un inhibidor de la misma, puede prolongar la mediana de supervivencia global de 8 a 24 meses.[A6] Siempre se consigue una profunda mielodepresión con estos fármacos cuando se utilizan dosis capaces de inducir la remisión completa. Aproximadamente el 50% de los pacientes tendrán más de un 5% de blastos remanentes en su médula 1 semana después de completar el primer ciclo de inducción. Muchos expertos siguen recomendando iniciar un segundo ciclo en tales circunstancias, aunque se ha cuestionado el beneficio de este enfoque.

La persistencia de los blastos después del primer ciclo de inducción parece asociarse a un mayor riesgo de recidiva de la enfermedad. En el 30% de los casos, los blastos de la LMA mostrarán mutaciones de *FLT3*. En estos casos, la adición de midostaurina, un inhibidor de *FLT3*, como parte de la inducción (p. ej., 50 mg dos veces al día en los días 8 a 21), consolidación (p. ej., 50 mg dos veces al día en los días 8 a 21) y mantenimiento (p. ej., 50 mg dos veces al día durante 1 año) prolonga la supervivencia global y libre de enfermedad.[A7] La adición del conjugado de anticuerpo anti-CD33 y gemtuzumab ozogamicina al tratamiento de inducción y, posiblemente, consolidación podría reducir la recaída y mejorar la supervivencia, en particular, en pacientes con enfermedad de riesgo favorable y, en menor medida, en pacientes con LMA positiva para CD33 con riesgo intermedio. Si no se consigue la remisión completa, se suele deber a la resistencia frente al fármaco o a complicaciones mortales por la mielodepresión. En adultos mayores con LMA asociada a la terapia o LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia, CPX-351, una formulación liposómica de citarabina coencapsulada con daunorubicina, alarga más la supervivencia que la quimioterapia convencional.[A8] Con la creciente disponibilidad de agentes molecularmente dirigidos y regímenes de menor intensidad, se dispone de varias opciones quimioterápicas para el tratamiento inicial de la LMA en adultos médicamente aptos.[17]

Tratamiento posterior a la remisión

La quimioterapia intensiva de consolidación con ciclos repetidos de daunomicina y citarabina en dosis parecidas a las empleadas en la inducción, con dosis altas de citarabina (1-3 g/m^2/día durante 3-6 días) u otros fármacos prolonga la duración media de la remisión y mejora la posibilidad de sobrevivir a largo plazo a la enfermedad. Los mejores resultados se han descrito hasta ahora con ciclos repetidos de quimioterapia que incluyen citarabina en dosis altas. La terapia de mantenimiento con CC-486, una formulación oral de azacitidina, mejora

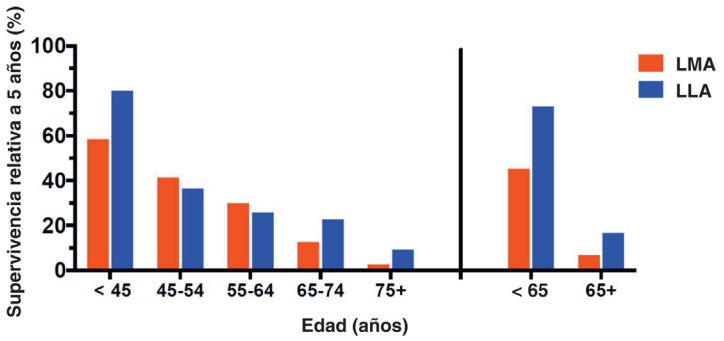

FIGURA 168-3. **Supervivencia a los 5 años (en relación con los controles de la misma edad) de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) recién diagnosticada a la izquierda o con leucemia linfoblástica aguda (LLA) a la derecha, según los datos del Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER) de EE. UU.**

TABLA 168-5 TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE DIAGNÓSTICO RECIENTE BAJO SUPERVISIÓN EXPERTA

A. Inducción: daunorubicina, 60-90 mg/m^2/día durante 3 días (o bien idarubicina, 10-12 mg/m^2/día durante 3 días) y citarabina, 100-200 mg/m^2/día durante 7 días
   1. Al menos para la enfermedad de riesgo favorable-añada gemtuzumab ozogamicina, 3 mg/m^2 (hasta 4,5 mg), los días 1, 4 y 7
   2. Para la LMA con mutación de *FLT3:* añada midostaurina oral, 50 mg dos veces al día, los días 8-21
   3. Adultos mayores con LMA relacionada con la terapia y LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia-CPX-351 (100 mg/m^2 de citarabina, 44 mg/m^2 de daunorubicina) los días 1, 3 y 5
B. Posremisión
   1. Riesgo favorable: citarabina, 3 g/m^2 en 3 h cada 12 h, los días 1, 2 y 3 cada mes durante 4 meses; puede añadir gemtuzumab ozogamicina, 3 mg/m^2 (hasta 4,5 mg), el día 1 durante los 2 primeros ciclos
   2. Riesgo intermedio: igual que en el riesgo favorable; o bien, si el paciente tiene un donante, emparentado o no, compatible en HLA que pueda realizar la donación, trasplante de células hematopoyéticas alógeno
   3. Riesgo desfavorable: si es posible, realizar el trasplante alógeno; en caso contrario, aplicar el mismo tratamiento que en los pacientes con riesgo intermedio
   4. Para la LMA con mutación de *FLT3:* añada midostaurina oral, 50 mg dos veces al día, los días 8-21
   5. Adultos mayores con LMA relacionada con la terapia y LMA con cambios relacionados con la mielodisplasia-CPX-351 (65 mg/m^2 de citarabina, 29 mg/m^2 de daunorubicina) los días 1 y 3 durante 1-2 ciclos

CPX-351, citarabina-daunorubicina liposómica; *FLT3,* tirosina cinasa 3 similar a FMS; HLA, antígeno leucocítico humano; LMA, leucemia mieloide aguda.

significativamente la mediana de supervivencia global (de 15 a 25 meses) y libre de recidivas (de 5 a 10 meses) en adultos mayores que se encuentran en remisión tras un tratamiento intensivo de inducción/posremisión y no pueden someterse a un trasplante alógeno de células hematopoyéticas.[A9] En la LMA, las leucemias recidivantes son menos frecuentes en el SNC (aproximadamente, el 10% de los casos) que en pacientes con LLA, más comúnmente en pacientes con diferenciación monocítica o mielomonocítica de los blastos de la LMA. No existen pruebas de que la profilaxis sobre el SNC mejore la supervivencia de la LMA.

Basándose en la citogenética y las pruebas moleculares, los resultados favorables tras el tratamiento inicial se describen en los pacientes que tienen t(8;21) o inv(16), pacientes que tienen citogenética normal, pero *CEBPA* mutado bialélicamente, y pacientes que tienen *NPM1* mutado y *FLT3* de tipo nativo o *FLT3-ITD* de baja proporción alélica (v. tabla 168-2). Los pacientes de riesgo intermedio tienen una citogenética normal sin mutaciones de *NPM1, CEBPA* y *FLT3* (o *FLT3-ITD* con una relación alélica baja) o con *FLT3-ITD* de relación alélica alta en combinación con una mutación de *NPM1*. También están en riesgo medio los pacientes con t(9;11) o anomalías citogenéticas no clasificadas como favorables o desfavorables. Los pacientes con un pronóstico desfavorable tienen inv(3), t(6;9), –5 o del5, o –7 o del7 de alta relación alélica; una *FLT3-ITD* de alta relación alélica, y *NPM1* de tipo nativo; mutaciones de *RUNX1, ASXL1* o *TP53,* o citogenética compleja (tres o más anomalías cromosómicas independientes).

Tratamiento de la LMA recidivante

Los pacientes en remisión completa según criterios morfológicos (es decir, ≤ 5% de blastos en la médula ósea) pueden tener aún alguna enfermedad leucémica residual no identificada por microscopia óptica. Se han elaborado métodos multiparamétricos basados en la citometría de flujo, que identifican inmunofenotipos anómalos, y métodos moleculares que detectan proteínas de fusión quimérica o mutaciones somáticas pueden detectar y cuantificar la enfermedad residual, que identifica a los pacientes con un alto riesgo de enfermedad recidivante posterior y peor supervivencia global.

Aproximadamente el 50% de los pacientes cuya LMA recidiva tras la quimioterapia inicial consiguen una segunda remisión cuando se vuelven a tratar con daunorubicina-citarabina o dosis altas de citarabina. La probabilidad de conseguir una segunda remisión se puede predecir según la duración de la primera: un 70% de los enfermos cuya primera remisión duró más de 2 años frente a menos del 15% en los que se consiguió una duración inferior a 6 meses de la misma. El enasidenib y el ivosidenib, inhibidores orales específicos de *IDH2* e *IDH1* mutantes, respectivamente, han recibido la aprobación para tratar pacientes con LMA recurrente con *IDH* mutada, basándose en estudios no aleatorizados. Para el tratamiento de pacientes con LMA recurrente con mutación de *FLT3,* el inhibidor de la tirosina cinasa gilteritinib (120 mg diarios) mejora la mediana de supervivencia en unos 3,5 meses en comparación con la quimioterapia de rescate convencional.[A10]

Las segundas remisiones suelen ser más cortas y pocos pacientes en los que se producen recidivas tras la quimioterapia de primera línea se curan con la de rescate. Por lo tanto, el trasplante de células hematopoyéticas suele estar indicado, especialmente si se obtiene una remisión morfológica con el tratamiento de rescate.

Trasplante de células hematopoyéticas

En pacientes con una LMA en los que no se puede conseguir la remisión completa inicial o que recidivan tras la quimioterapia, el trasplante de células hematopoyéticas (cap. 163) de un donante hermano idéntico en HLA consigue la mejor opción de curación. El trasplante alógeno es más eficaz si se practica en pacientes con LMA que muestran una remisión completa tanto morfológica como en el análisis de enfermedad residual medible. Los pacientes con enfermedad residual medible en el momento del trasplante corren más riesgo de recidiva después del trasplante.[18]

Los metaanálisis confirman que el trasplante alógeno de un hermano con compatibilidad HLA mejora la supervivencia en comparación con la quimioterapia en pacientes que se encuentran en una primera remisión con enfermedad de riesgo desfavorable. En comparación, los beneficios del trasplante de células hematopoyéticas son menos claros en los pacientes con enfermedad de riesgo intermedio y probablemente no se extiendan a los pacientes con LMA de riesgo favorable en remisión, especialmente si la citogenética es favorable. Las limitaciones del trasplante alógeno de células hematopoyéticas son la falta de un hermano donante compatible, la enfermedad del injerto contra el huésped, las infecciones relacionadas con la inmunodepresión y la enfermedad recidivante. Como la toxicidad del trasplante aumenta con la edad del paciente, algunos centros limitan esta técnica a pacientes de 65 años o menos. Sin embargo, estudios recientes sobre trasplante alógeno de intensidad reducida han demostrado resultados estimulantes en pacientes con LMA en remisión hasta de 75 años. El trasplante alógeno de donantes compatibles en HLA sin relación de parentesco proporciona una supervivencia prácticamente equiparable a la que se obtiene cuando se utilizan hermanos compatibles, aunque se observa una mayor incidencia de complicaciones. En centros experimentados, los resultados de supervivencia con donantes HLA-haploidénticos también se han aproximado a los observados con pacientes con compatibilidad en HLA. Del mismo modo, el trasplante de sangre del cordón umbilical comporta tasas de curación similares a las de los trasplantes no relacionados con compatibilidad en HLA con la enfermedad y reduce las tasas de recidiva en las personas con enfermedad residual medible en el momento del trasplante. El trasplante de células hematopoyéticas autólogo es una alternativa en pacientes sin hermanos compatibles donantes. En los ensayos aleatorizados, el trasplante autólogo tras la consolidación con quimioterapia ha prolongado de forma significativa la duración de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con LMA en su primera remisión, pero sin incremento de la supervivencia global en comparación con la quimioterapia sola.

Manejo de la LMA en pacientes no candidatos a tratamiento intensivo

Los beneficios de la quimioterapia intensiva se reducen en los pacientes de mayor edad y con peor forma física. Entre las alternativas tradicionales a la quimioterapia intensiva figuran las medidas aisladas de soporte, la citarabina en dosis bajas o el uso de un inhibidor de la metiltransferasa del ADN (p. ej., azacitidina o decitabina). Por ejemplo, en pacientes de 65 años o más con LMA recién diagnosticada, la azacitidina puede alargar la mediana de supervivencia global de 6,5 a 10,4 meses frente a los regímenes convencionales (tratamiento óptimo de soporte o quimioterapia de inducción convencional o citarabina en dosis bajas), y su seguridad se correspondió con el perfil de seguridad detectado en otros ensayos.[A11] El inhibidor oral de BCL2 venetoclax combinado con azacitidina puede duplicar la tasa de remisión completa del 18 al 37% y aumentar la supervivencia mediana de 14,7 a 20,5 meses en comparación con la azacitidina sola.[A12] Como resultado, la combinación de venetoclax y azacitidina se ha convertido en un nuevo tratamiento de referencia para los adultos con menor aptitud médica con LMA recién diagnosticada. El venetoclax también puede utilizarse con dosis bajas de citarabina. En esa misma población destinataria de pacientes se ha aprobado el uso del glasdegib (inhibidor de la vía de señalización *hedgehog*), junto con una dosis baja de citarabina, basándose en los datos de un ensayo aleatorizado que muestra un aumento de la mediana de supervivencia de 4,9 a 8,8 meses.[A13] De acuerdo con estudios no controlados, se podría preferir un ciclo de decitabina durante 10 días con ciclos más cortos, en particular en la LMA de riesgo adverso, como la que se asocia a mutaciones de *TP53*.

En los pacientes mayores con LMA no aptos para la quimioterapia intensiva, la monoterapia con ozogamicina gemtuzumab, comparada con el tratamiento de soporte óptimo (incluida la hidroxiurea), mejoró discretamente la supervivencia global sin excesivos acontecimientos adversos graves.[A14]

Pronóstico de la LMA

Dentro de los pacientes que consiguen la remisión completa, un 20-40% siguen vivos en remisión completa mantenida durante más de 5 años, lo que sugiere que se pueden haber curado. Igual que sucede en la LLA, los pacientes de menor edad (v. fig. 168-3) y con recuentos de leucocitos más bajos muestran un mejor pronóstico.

Un 15% de los pacientes con enfermedad refractaria se pueden salvar con trasplante de células hematopoyéticas. Si el trasplante se realiza antes, el resultado es mejor: entre el 50 y el 60% de los pacientes se curan si el trasplante de células hematopoyéticas se realiza durante la primera remisión, pero solo se curan aproximadamente el 30% de los pacientes que son tratados con un trasplante de células hematopoyéticas en la primera recidiva o durante la segunda remisión.

Los enfermos con una fase preleucémica previa a la evolución a leucemia aguda y los casos secundarios a una exposición previa a la quimioterapia también tienen un pronóstico peor. Cualquier enfermedad residual medible tras la inducción y consolidación aumenta en gran medida el riesgo posterior de recidiva.

Tratamiento y pronóstico de otras leucemias agudas

Tratamiento de la leucemia promielocítica aguda

La combinación de ácido todo-*trans*-retinoico (45 mg/m^2/día hasta lograr la remisión completa) junto con trióxido de arsénico sin quimioterapia es superior al ácido todo-*trans*-retinoico más una antraciclina para pacientes con leucemia promielocítica aguda de riesgo bajo a intermedio (es decir, los que presentan recuentos de leucocitos $< 10.000/\mu l$)[A15] y se prefiere como tratamiento de primera línea.[19] Para los pacientes con enfermedad de alto riesgo, el tratamiento con ácido todo-*trans*-retinoico/ácido retinoico debe combinarse con gemtuzumab ozogamicina o idarubicina, o bien puede añadirse ácido todo-*trans*-retinoico a la quimioterapia combinada. Los trastornos de coagulación de los pacientes tratados con ácido todo-*trans*-retinoico se corrigen en unos días. Un efecto tóxico singular de ácido todo-*trans*-retinoico durante el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda es la hiperleucocitosis acompañada de dificultad respiratoria e infiltrados pulmonares. Este síndrome de diferenciación responde a la suspensión temporal de ácido todo-*trans*-retinoico y a la adición de corticoesteroides. En pacientes con leucemia promielocítica aguda recurrente y que no fueron tratados previamente con ácido todo-*trans*-retinoico/trióxido de arsénico o que presentan una recidiva tardía tras el tratamiento con ácido todo-*trans*-retinoico/trióxido de arsénico, resulta eficaz el trióxido de arsénico (0,15 mg/kg/día hasta lograr la remisión completa) ± ácido todo-*trans*-retinoico con o sin una antraciclina o gemtuzumab ozogamicina.

Tratamiento de las neoplasias de células dendríticas plasmocitoides blásticas

La neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas es una neoplasia rara y agresiva con menos de 1.000 casos anuales en EE. UU. Con el sistema de clasificación más reciente de la OMS, ya no se considera un subtipo de la LMA, sino, más bien, una entidad independiente. En los adultos, se produce principalmente después de los 60 años y en una proporción de 4:1 entre hombres y mujeres. La causa es la proliferación maligna de células dendríticas plasmocitoides que sobreexpresan CD123, la subunidad α del receptor de interleucina 3. En algunos pacientes, la enfermedad puede evolucionar a partir de un síndrome mielodisplásico (cap. 167).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73:17-48.
2. Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferlay J, et al. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *Lancet Haematol*. 2018;5:e14-24.
3. Klco JM, Mullighan CG. Advances in germline predisposition to acute leukaemias and myeloid neoplasms. *Nat Rev Cancer*. 2021;21:122-37.
4. Newell LF, Cook RJ. Advances in acute myeloid leukemia. *BMJ*. 2021;375:n2026.
5. Kantarjian HM, Kadia TM, DiNardo CD, et al. Acute myeloid leukemia: treatment and research outlook for 2021 and the MD Anderson approach. *Blood*. 2021;127:1186-207.
6. Borthakur G, Kanjarian H. Core binding factor acute myelogenous leukema-2021 treatment algorithm. *Blood Cancer J*. 2021;11:114.
7. Duncavage EJ, Schroeder MC, O'Laughlin M, et al. Genome sequencing as an alternative to cytogenetic analysis in myeloid cancers. *N Engl J Med*. 2021;384:924-35.
8. Yadav V, Ganesan P, Veeramani R, et al. Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia: a systematic review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21:e57-65.
9. Vachhani P, Baron J, Freyer CW, et al. A phase 2 trial of single low doses of rasburicase for treatment of hyperuricemia in adult patients with acute leukemia. *Leuk Res*. 2021;107:106588.
10. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2020;395:1146-62.
11. Foà R, Chiaretti S. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2022;386:2399-411.
12. Foà R, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib-blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J Med*. 2020;383:1613-23.
13. Park JH, Riviere I, Gonen M, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:449-59.
14. Benjamin R, Graham C, Yallop D, et al. Genome-edited, donor-derived allogeneic anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells in paediatric and adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: results of two phase 1 studies. *Lancet*. 2020;396:1885-94.
15. Roloff GW, Odenike O, Bajel A, et al. Contemporary approach to acute myeloid leukemia therapy in 2022. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022;42:1-16.
16. Shimony S, Stahl M, Stone RM. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023;98:502-26.
17. Jaramillo S, Schlenk RF. Update on current treatments for adult acute myeloid leukemia: to treat acute myeloid leukemia intensively or non-intensively? That is the question. *Haematologica*. 2023;108:342-52.
18. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140:1345-77.
19. Yilmaz M, Kantarjian H, Ravandi F. Acute promyelocytic leukemia current treatment algorithms. *Blood Cancer J*. 2021;11:123.
20. Pemmaraju N, Lane AA, Sweet KL, et al. Tagraxofusp in blastic plasmacytoid dendritic-cell neoplasm. *N Engl J Med*. 2019;380:1628-37.
21. Castaman G, Pieri L. Management of thrombocytopenia in cancer. *Thromb Res*. 2018;164(Suppl 1):S89-93.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La afectación de la médula ósea se presenta normalmente como citopenias. Alrededor del 80% de los pacientes presentan afectación cutánea, normalmente en forma de nódulos de color marrón a púrpura, a menudo acompañados de púrpura. Puede producirse linfoadenopatías, esplenomegalia e incluso afectación del sistema nervioso central. Son frecuentes la astenia, la fiebre y los sudores nocturnos. La biopsia de piel o médula ósea muestra células dendríticas plasmocitoides inmaduras.

El tagraxofusp (SL-401) es un inmunoconjugado que consiste en IL-3 fusionada a una toxina diftérica truncada (7-10 mg/kg en los días 1 a 5 de cada ciclo de 21 días)[20] que puede producir la remisión aproximadamente en el 70% de los casos. Se recomienda el trasplante de células hematopoyéticas durante la primera remisión. Los regímenes de quimioterapia utilizados para la LLA y la LMA también pueden proporcionar una remisión transitoria. En los pacientes recién tratados, alrededor del 50% sobreviven 2 años o más.

Tratamiento de las complicaciones

El tratamiento de la leucemia aguda, sobre todo la LMA, se asocia a una serie de complicaciones, entre las que destacan por su gravedad y frecuencia las infecciones y la hemorragia. Durante el período de granulocitopenia tras la quimioterapia de inducción y consolidación, el riesgo de infección bacteriana es elevado. La profilaxis antibiótica bajo supervisión de expertos reduce significativamente la mortalidad asociada a las infecciones en pacientes con neutropenia y sin fiebre, y los resultados mejores se obtienen con las quinolonas. A pesar de la profilaxis, muchos pacientes experimentan fiebre durante la neutropenia, y los pacientes pueden desarrollar todavía infecciones importantes. Las bacterias más frecuentes varían ligeramente de unos hospitales a otros, pero los microorganismos grampositivos más frecuentes son *Staphylococcus* (fundamentalmente *S. epidermidis;* cap. 267) y *Enterococcus* (cap. 270), mientras que los microorganismos gramnegativos aislados con mayor frecuencia son *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 282) y bacterias entéricas, como *Escherichia coli* (cap. 280) y *Klebsiella* (cap. 281).

Incluso si no se identifica la causa de la fiebre, hay que presuponer una posible infección bacteriana y, en general, todos los pacientes con fiebre y neutropenia deben recibir antibióticos de amplio espectro (caps. 153 y 260). Se recomienda la monoterapia con un antibiótico frente a *Pseudomonas* intravenoso, como carbapenémicos (p. ej., imipenem-cilastatina), una cefalosporina (p. ej., cefepima) o una penicilina antipseudomonas (p. ej., piperacilina-tazobactam) como tratamiento empírico. La protección estándar no debe incluir la vancomicina en la mayoría de los casos, aunque se puede usar en pacientes con una posible infección por un catéter o mucositis grave y en pacientes con inestabilidad hemodinámica o alteraciones mentales. Se puede necesitar tratamiento combinado con otros antibióticos contra gramnegativos (p. ej., aminoglucósidos). Una vez que se inicia la antibioterapia, hay que continuar hasta que se recupere el número de granulocitos, incluso si la fiebre desaparece inicialmente. Si persiste una bacteriemia documentada a pesar de la antibioterapia apropiada, el médico debe plantearse la posibilidad de retirar los catéteres fijos.

También son frecuentes las micosis invasivas tras la quimioterapia contra la leucemia aguda; esas infecciones conllevan una morbilidad y una mortalidad significativas. La profilaxis antifúngica se asoció a una reducción significativa del número de muertes por infecciones micóticas en pacientes con LMA que habían recibido quimioterapia de inducción. A menudo se considera que el posaconazol es más eficaz que el fluconazol o el itraconazol. Además de la granulocitopenia, los pacientes que se someten a quimioterapia de inducción para la leucemia tienen mermada la inmunidad celular y humoral, al menos de forma temporal y, por consiguiente, están expuestos a infecciones que son frecuentes en otros estados de inmunodeficiencia, como infecciones por *Pneumocystis jirovecii* e infecciones por diferentes virus. Es posible prevenir las infecciones por *P. jirovecii* mediante el uso profiláctico de trimetoprim-sulfametoxazol. En pacientes seronegativos para el citomegalovirus (CMV) hay que utilizar hemoderivados CMV-seronegativos o sin leucocitos para prevenir una infección primaria (cap. 347). A menudo, el herpes simple (cap. 345) puede complicar la mucositis existente y puede prevenirse con aciclovir profiláctico. El aciclovir se usa también para prevenir y tratar el herpes zóster (cap. 346).

Los factores de crecimiento mieloide (factor estimulador de las colonias de granulocitos y granulocitos-macrófagos; cap. 142), administrados al poco tiempo de terminar la quimioterapia, acortan el período de mielodepresión grave en un promedio de 4 días. En la mayor parte de los estudios, esta recuperación acelerada ha conseguido reducir los días de fiebre y el uso de antibióticos, pero no ha mejorado la tasa de respuestas completa ni la supervivencia y actualmente no se recomienda tras la quimioterapia de inducción.

El recuento de plaquetas que indica la necesidad de transfusión de las mismas ha sido objeto de debate. Las transfusiones de plaquetas de donantes aleatorios se recomiendan en un umbral de 10.000/μl en pacientes sin hemorragia activa. Por el contrario, una estrategia sin profilaxis prolonga los días de sangrado y adelanta el primer episodio hemorrágico; por consiguiente, no es recomendable.[21] En un 30-50% de los casos, los pacientes acaban desarrollando una aloinmunización y necesitando un trasplante de plaquetas de donantes compatibles en HLA (cap. 162). La enfermedad del injerto contra el huésped inducida por la transfusión (cap. 162) se manifiesta con un exantema, febrícula, aumento de las pruebas de función hepática y reducción del recuento hematológico. Este síndrome se puede prevenir mediante la irradiación de todos los hemoderivados antes de la transfusión.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Maury S, Chevret S, Thomas X, et al. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375:1044-53.
A2. Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376:836-47.
A3. Brown PA, Ji L, Xu X, et al. Effect of postreinduction therapy consolidation with blinatumomab vs chemotherapy on disease-free survival in children, adolescents, and young adults with first relapse of B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:833-42.
A4. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375:740-53.
A5. Ribera JM, Morgades M, Ciudad J, et al. Chemotherapy or allogeneic transplantation in high-risk Philadelphia chromosome-negative adult lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2021;137:1879-94.
A6. Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and azacitidine in *IDH1*-mutated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2022;386:1519-31.
A7. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med*. 2017;377:454-64.
A8. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2018;36:2684-92.
A9. Wei AH, Döhner H, Pocock C, et al. Oral azacitidine maintenance therapy for acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med*. 2020;383:2526-37.
A10. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. *N Engl J Med*. 2019;381:1728-40.
A11. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015;126:291-9.
A12. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383:617-29.
A13. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2019;33:379-89.
A14. Amadori S, Suciu S, Selleslag D, et al. Gemtuzumab ozogamicin versus best supportive care in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia unsuitable for intensive chemotherapy: results of the randomized phase III EORTC-GIMEMA AML-19 Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:972-9.
A15. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, et al. Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: final results of the randomized Italian-German APL0406 trial. *J Clin Oncol*. 2017;35:605-12.

169 LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

JENNIFER R. BROWN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La leucemia linfocítica crónica es una neoplasia de linfocitos B maduros en la que las células neoplásicas comparten un reordenamiento del gen de la inmunoglobulina. La enfermedad afecta a la sangre, la médula ósea, los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado y, a menudo, otros órganos en el momento de la presentación, pero las manifestaciones clínicas van desde la enfermedad asintomática, que puede no requerir tratamiento durante décadas, hasta la enfermedad rápidamente progresiva, que pronto puede ser mortal. Los recientes avances terapéuticos con los tratamientos dirigidos pueden proporcionar una supervivencia libre de progresión prolongada.[1]

EPIDEMIOLOGÍA

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en el hemisferio occidental. En EE. UU., la incidencia anual es de más de 20.000 casos, la prevalencia de casi 200.000 y aproximadamente 4.400 personas mueren cada año a causa de la enfermedad.[2] El riesgo a lo largo de la vida de desarrollar una leucemia linfocítica crónica es de aproximadamente el 0,6%. De 2006 a 2021, tanto la incidencia como la mortalidad descendieron.

La edad mediana en el momento del diagnóstico es de 70 años; aproximadamente un tercio de los pacientes son menores de 65 años, y un 10%, menores de 55 años. Aproximadamente el doble de hombres que de mujeres son diagnosticados de leucemia linfocítica crónica. La enfermedad es más común entre los blancos que entre los negros o los nativos americanos, y es poco frecuente entre los asiáticos y los isleños del Pacífico, incluso cuando estos últimos se han trasladado al hemisferio occidental.

Los factores de riesgo de la leucemia linfocítica crónica no están bien definidos. Hasta un 10% de los individuos con leucemia linfocítica crónica tienen un familiar de primer grado con la enfermedad. Los estudios epidemiológicos sugieren un riesgo entre 5 y 8 veces mayor de leucemia linfocítica crónica entre las personas con un familiar de primer grado afectado y un riesgo 27 veces mayor con dos familiares de primer grado afectados. Aunque se han descrito familias con herencia mendeliana a lo largo de múltiples generaciones, no se han identificado mutaciones de riesgo altamente penetrantes. Sin embargo, los estudios de asociación de todo el genoma han identificado más de 40 alelos comunes de baja penetrancia, y los datos sugieren que las variantes raras en el gen *ATM* también pueden contribuir.

Los estudios epidemiológicos sugieren un posible aumento del riesgo con la exposición a pesticidas o el hecho de vivir en una granja, pero los datos no son definitivos. La leucemia linfocítica crónica está reconocida como una enfermedad relacionada con el servicio entre los veteranos de la guerra de Vietnam que estuvieron expuestos al agente naranja. Los estudios sobre la exposición a la radiación en la central atómica de Chernóbil son indicativos, pero la mayoría de los estudios no han demostrado una asociación definitiva entre la exposición a la radiación y el riesgo de leucemia linfocítica crónica.

BIOPATOLOGÍA

En muchos pacientes con una leucemia linfocítica crónica, las células madre hematopoyéticas cebadas con linfocitos dan lugar a linfocitos B maduros que se expanden y pueden volverse oligoclonales. El desarrollo y la progresión de uno o más de estos oligoclones dependen probablemente de la adquisición de alteraciones genéticas que conducen a la leucemia linfocítica crónica. Alrededor del 40% de los pacientes con leucemia linfocítica crónica son portadores de lo que se denomina un receptor estereotipado de linfocitos B, que tiene cientos de tipos. Estos subgrupos de receptores de linfocitos B son idénticos o casi idénticos entre sí, un hallazgo que sugiere fuertemente un papel de la estimulación del antígeno en la patogenia. Algunos subconjuntos estereotipados de linfocitos de leucemia linfocítica crónica con idénticos receptores de linfocitos B también son portadores de los mismos eventos genéticos.[3] Además, los clones de células de leucemia linfocítica crónica llevan una firma epigenética similar a la etapa de desarrollo del linfocito B normal del que surgieron. Estos acontecimientos genéticos, la estructura del receptor de linfocitos B y la firma epigenética tienen una importancia pronóstica significativa.

El receptor de linfocitos B en la leucemia linfocítica crónica

En el momento en que se diagnostica la leucemia linfocítica crónica, la población de linfocitos B con un inmunofenotipo común por citometría de flujo también porta y expresa un gen clonal y con reordenamiento de cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas. Puede haber una hipermutación somática, hasta con un 15% o más de variaciones a partir de la línea germinal.[4] Aunque el grado de hipermutación somática es un continuo a lo largo de la leucemia linfocítica crónica, la observación clínica sorprendente es que el comportamiento y el desenlace de la enfermedad varían enormemente en función de un corte dicotómico del 2% de variación con respecto a la línea germinal. Los pacientes cuya leucemia linfocítica crónica es portadora de una secuencia variable de cadena pesada de inmunoglobulina mutada que difiere en más de un 2% de la línea germinal, denominada IGHV mutada, tienen un curso indolente, que a veces no requiere tratamiento alguno. En comparación, los pacientes en los que no existen mutaciones de la secuencia variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina, definida como un 2% o menos diferente de la línea germinal y denominada IGHV no mutada, presentan un mayor riesgo de enfermedad. La base biológica de esta diferencia pronóstica no está clara. El perfil de expresión génica tanto de las células mutadas como de las no mutadas se asemeja al de un linfocito B de memoria y son más similares entre sí que a cualquier otro linfocito B normal o maligno. La leucemia linfocítica crónica con una secuencia variable de cadena pesada de inmunoglobulina no mutada muestra una mayor activación del receptor de linfocitos B, que promueve la supervivencia y la proliferación, y probablemente esté asociado a una mayor evolución clonal a lo largo del tiempo. La mayoría de los genes cancerígenos mutados de forma repetida en la leucemia linfocítica crónica se producen predominantemente en células con una secuencia variable de cadena pesada de inmunoglobulina no mutada. Por el contrario, aunque las leucemias linfocíticas crónicas con secuencias variables de cadena pesada de inmunoglobulina mutadas tienen receptores de linfocitos B, la activación se produce a un nivel inferior, y estas leucemias linfocíticas crónicas tienen muchas menos probabilidades de presentar citogenética de alto riesgo y mutaciones somáticas. Dentro de un subgrupo, la leucemia linfocítica crónica tiene un comportamiento clínico similar y algunos subgrupos se han asociado a mutaciones somáticas particulares, lo que sugiere la posibilidad de una codificación o diafonía entre la estimulación/selección del receptor de linfocitos B y las anomalías genéticas.[5]

Anomalías cromosómicas

La leucemia linfocítica crónica suele tener un cariotipo estable con pocas o ninguna anomalía, sobre todo en el momento del diagnóstico. A diferencia de muchas otras neoplasias hematológicas, las translocaciones equilibradas son poco frecuentes en la leucemia linfocítica crónica, que se asocia más comúnmente a deleciones o amplificaciones desequilibradas, pero que también suele tener un cariotipo bastante estable. La hibridación fluorescente *in situ* (FISH) de las células en interfase muestra que las anomalías más comunes en la leucemia linfocítica crónica son la deleción 13q14, la deleción 11q22, la deleción 17p13 y la trisomía 12.[6] La deleción 13q14, que es la anomalía más común en la leucemia linfocítica crónica, se observa aproximadamente en el 55% de los pacientes y es la única anomalía que se ha asociado a un pronóstico favorable. En general, sin embargo, el pronóstico de los pacientes con deleción 13q14, trisomía 12 o citogenética normal sigue lo que cabría esperar en función de su estado de mutación de *IGHV*. La anomalía de mayor riesgo es la deleción 17p13, que elimina una copia del gen *TP53* y se asocia a un peor pronóstico. El segundo riesgo más elevado es la deleción 11q22, que elimina una copia del gen *ATM*. Ambas mutaciones están fuertemente asociadas a la secuencia variable de cadena pesada de inmunoglobulina no mutada, pero la secuencia variable de cadena pesada de inmunoglobulina mutada atenúa el impacto pronóstico de la anomalía FISH. Otros hallazgos (p. ej., deleción 6q22, trisomía 8, ganancia 8q y deleción 8p) son relativamente raros, especialmente en el momento del diagnóstico, y se han asociado generalmente a una enfermedad más agresiva. Los casos con más de tres a cinco anomalías se asocian a un peor pronóstico, pero esta información no se utiliza de forma rutinaria para determinarlo.[7]

Mutaciones somáticas repetidas

Los datos de la secuenciación masiva[8] indican que la leucemia linfocítica crónica se asocia a una frecuencia de mutaciones relativamente baja. A diferencia de la macroglobulinemia de Waldenström (*MYD88*; cap. 173) y la tricoleucemia *(BRAF)*, la leucemia linfocítica crónica no presenta ninguna mutación somática definitoria repetida. Las mutaciones más comunes en la leucemia linfocítica crónica se encuentran solo en el 15-20% de los pacientes y afectan a los genes *TP53, NOTCH1, SF3B1* y *ATM*. Muchos otros genes del cáncer están mutados en un pequeño porcentaje de los casos, lo que hace que la enfermedad sea genéticamente muy heterogénea. Algunas mutaciones pueden agruparse en vías afectadas que se cree que están activadas en la mayoría de los pacientes, ya sea genéticamente o de otro modo, y que pueden actuar de forma cooperativa para inducir la enfermedad.

Epigenética

Los patrones de metilación en la leucemia linfocítica crónica corresponden al patrón de desarrollo del linfocito B normal antecedente y no varían en el desarrollo de la enfermedad.[9] El análisis de los patrones de metilación identifica tres grupos (leucemia linfocítica crónica programada baja, intermedia y alta), que corresponden a una secuencia variable de cadena pesada de inmunoglobulina no mutada, una mezcla de secuencia variable de cadena pesada de inmunoglobulina no mutada y mutada, y una secuencia variable de cadena pesada de inmunoglobulina mutada.

La metilación también puede silenciar genes que a veces se delecionan en la leucemia linfocítica crónica. Por ejemplo, la alteración genética repetida más común en la leucemia linfocítica crónica es la deleción 13q14, que elimina los genes *miR-15* y *-16* que se dirigen a *BCL-2*. Cuando se delecionan, *BCL-2* se sobreexpresa. Curiosamente, las leucemias linfocíticas crónicas sin deleciones de 13q14 presentan normalmente una hipermetilación de esa región, y la hipermetilación silencia eficazmente *miR-15* y *-16*. Se cree que este ejemplo de mecanismos alternativos que dan lugar al mismo acontecimiento patogenético clave es aplicable a otras vías de la leucemia linfocítica crónica (p. ej., *NOTCH1* puede activarse tanto por mutación como por estimulación del microentorno).

Disfunción inmunitaria

Los pacientes con leucemia linfocítica crónica presentan defectos significativos en la función inmunitaria, como hipogammaglobulinemia y defectos funcionales de los linfocitos T. La hipogammaglobulinemia puede estar presente en el momento del diagnóstico y progresa a medida que aumenta la carga de la enfermedad. Los linfocitos T muestran evidencias de estimulación crónica, con un agotamiento que también empeora con el aumento de la carga de morbimortalidad de la enfermedad. El número de linfocitos T suele aumentar, pero las células son disfuncionales. También aumentan los linfocitos T reguladores. Estos defectos no siempre se traducen en infecciones en pacientes individuales, pero, en conjunto, los pacientes con leucemia linfocítica crónica tienen un riesgo sustancialmente mayor de infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Más del 75% de los pacientes con una leucemia linfocítica crónica se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico. El diagnóstico se realiza con mayor frecuencia cuando un hemograma completo obtenido en el momento de una exploración física rutinaria o de una evaluación por un problema médico no relacionado muestra linfocitosis. Como alternativa, algunos pacientes pueden ser identificadas cuando se detectan pequeños ganglios linfáticos (cap. 154) en una exploración médica rutinaria o, a veces, en una mamografía.

Los pacientes que presentan enfermedad sintomática suelen tener los ganglios linfáticos más grandes, muestran signos o síntomas de esplenomegalia (cap. 154), tienen astenia o disnea por anemia, o presentan petequias o hematomas por trombocitopenia. Los síntomas sistémicos (B), como fiebres, escalofríos, sudores nocturnos o pérdida de peso, son muy poco frecuentes, excepto cuando la leucemia linfocítica crónica está muy avanzada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Complicaciones relacionadas con la enfermedad

Complicaciones infecciosas y vacunación

Los pacientes con leucemia linfocítica crónica están inmunodeprimidos incluso en el momento del diagnóstico y presentan un mayor riesgo de infecciones bacterianas y virales, incluidas las reactivaciones del virus herpes y una mayor mortalidad por infección por el coronavirus 2019 (COVID-19). Las infecciones sinusales (cap. 394) son especialmente problemáticas.

Complicaciones autoinmunitarias

Las complicaciones autoinmunitarias, que pueden desarrollarse hasta en un 25% de los pacientes con leucemia linfocítica crónica, se manifiestan normalmente como anemia hemolítica autoinmunitaria (cap. 146) o trombocitopenia inmunitaria (cap. 158), o muy raramente como neutropenia autoinmunitaria (cap. 153). Pueden producirse complicaciones autoinmunitarias sistémicas, pero también son raras.

Las citopenias autoinmunitarias también pueden surgir como complicación del tratamiento, incluidos los análogos de las purinas, así como los tratamientos dirigidos más recientes, pero se desarrollan con mayor frecuencia en el contexto de la leucemia linfocítica crónica progresiva. En muchos pacientes que desarrollan una complicación autoinmunitaria, el problema es repetido a lo largo de la enfermedad.

Tumores malignos secundarios

Los cánceres adicionales son frecuentes en las personas con leucemia linfocítica crónica, probablemente relacionados con la inmunodepresión y quizá con la predisposición genética. Los cánceres de piel de tipo melanoma y no melanoma (cap. 188) aumentan especialmente y los cánceres de piel distintos del melanoma pueden ser más invasivos y más peligrosos que en individuos sin leucemia linfocítica crónica. También aumentan los tumores sólidos comunes, como los de próstata (cap. 186), de mama (cap. 183), de colon (cap. 179) y de pulmón (cap. 177).

Transformación de Richter

La transformación de Richter, que es el desarrollo de un linfoma agresivo en el contexto de una leucemia linfocítica crónica subyacente, afecta a alrededor del 5% de los pacientes,[10] especialmente a los pacientes muy pretratados. La mayoría de los linfomas son linfomas B difusos de células grandes (cap. 171) que están clínica y genéticamente relacionados con la leucemia linfocítica crónica subyacente. Los pacientes suelen presentar síntomas que incluyen un aumento de tamaño rápido de los ganglios linfáticos, síntomas B graves, astenia y/o una concentración elevada de lactato deshidrogenasa. Se requiere una biopsia para establecer el diagnóstico y una tomografía por emisión de positrones (PET) suele ser útil para localizar la zona que se debe biopsiar. La transformación a linfocitos B grandes difusos que no está relacionada clonalmente con la leucemia linfocítica crónica subyacente representa entre el 10 y el 20% de los casos, y suele producirse en pacientes no tratados previamente.

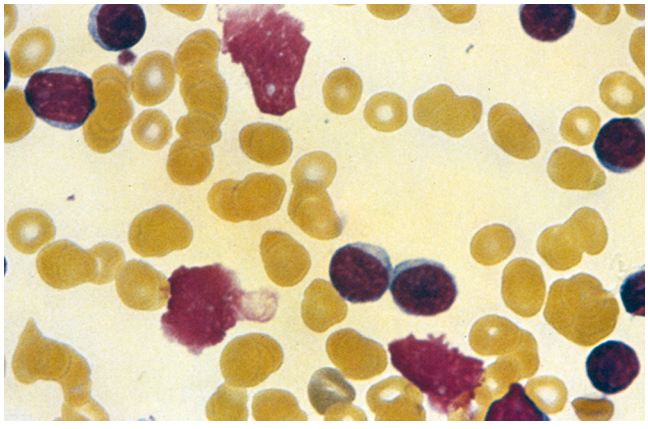

FIGURA 169-1. Leucemia linfocítica crónica. El frotis periférico muestra que los leucocitos predominantes son linfocitos «normales», de aspecto maduro, con células «pulverulentas» ocasionales. (Por cortesía de Andrew Schafer, MD.)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de leucemia linfocítica crónica debe sospecharse cuando una elevación de los linfocitos en circulación conduce a un recuento total de leucocitos elevado, normalmente sin ninguna otra anomalía asociada en el hemograma completo. El frotis de sangre periférica suele mostrar un aumento de linfocitos de aspecto maduro con células pulverulentas, que son un artefacto cuando los frágiles linfocitos de la leucemia linfocítica crónica se rompen, dejando así la apariencia de una mancha (fig. 169-1 y e-fig. 169-1). Un mayor número de células difusas se asocia a una enfermedad menos activa.

La prueba más útil para establecer el diagnóstico de leucemia linfocítica crónica es la citometría de flujo de sangre periférica para marcadores linfoides, que determinan el inmunofenotipo de las células en circulación y a menudo son definitivas para establecer el diagnóstico de leucemia linfocítica crónica (tabla 169-1). El inmunofenotipo clásico en la leucemia linfocítica crónica incluye la expresión de los marcadores de linfocitos B CD19 con un CD20 y una inmunoglobulina de superficie tenues; CD23, y el marcador de linfocitos T CD5.

Diagnóstico diferencial

Algunas infecciones, como el virus de Epstein-Barr (cap. 348) y el citomegalovirus (cap. 347), pueden presentarse con una linfocitosis marcada (cap. 153). Sin embargo, estos y otros linfocitos reactivos suelen ser más pleomórficos en el frotis de sangre periférica en comparación con los linfocitos de la leucemia linfocítica crónica. Además, la citometría de flujo será definitiva en los casos confusos ocasionales.

Linfoma de linfocitos pequeños

El linfoma de linfocitos pequeños (cap. 171) también tiene el mismo inmunofenotipo que la leucemia linfocítica crónica y tradicionalmente se ha distinguido de la leucemia linfocítica crónica solo porque su presentación inicial es con linfoadenopatía, con menos de 5.000/µl de linfocitos B en sangre. Actualmente, la leucemia linfocítica crónica y el linfoma de linfocitos pequeños se consideran la misma enfermedad y la elección del tratamiento es la misma, por lo que esta distinción tiene una importancia limitada.

Linfocitosis B monoclonal

Esencialmente, todos los pacientes diagnosticados de leucemia linfocítica crónica han tenido una fase subclínica preexistente denominada linfocitosis B monoclonal.[11] La linfocitosis B monoclonal se diagnostica cuando el número de linfocitos B en circulación es inferior a 5.000/µl en ausencia de citopenias, linfoadenopatía o esplenomegalia. A muchos pacientes con este recuento tan bajo de linfocitosis se les ha dicho que padecen leucemia linfocítica crónica, cuando en realidad solo cumplen los criterios de la linfocitosis B monoclonal. Estas células linfocíticas monoclonales pueden detectarse hasta 77 meses antes del diagnóstico de leucemia linfocítica crónica. Aunque todos los pacientes con leucemia linfocítica crónica tienen una fase de linfocitosis B monoclonal preexistente, la mayoría de los pacientes con una linfocitosis B monoclonal no evolucionarán a una leucemia linfocítica crónica.

La linfocitosis B monoclonal detectada mediante citometría de flujo de alta sensibilidad es muy poco frecuente antes de los 40 años, pero su prevalencia aumenta hasta aproximadamente el 5% a los 60 años y hasta el 45% a los 85 años. La incidencia de la linfocitosis B monoclonal es aproximadamente el doble en las personas de familias con leucemia linfocítica crónica en comparación con la población general de edad similar.

La linfocitosis B monoclonal se divide en enfermedad de recuento bajo (< 500/µl de linfocitos B monoclonales), que no es detectable en un hemograma completo y tiene un patrón distinto del gen receptor de linfocitos B, y enfermedad de recuento alto (> 500/µl, pero < 5.000 µl de linfocitosis B monoclonal), que suele identificarse en un hemograma completo y tiene un patrón de uso del gen receptor de linfocitos B similar al de la leucemia linfocítica crónica de bajo riesgo.[12] La linfocitosis B monoclonal de recuento elevado conlleva un riesgo del 1 al 2% anual de progresar a una leucemia linfocítica crónica que requiera tratamiento y aproximadamente un 30% de riesgo de convertirse en una leucemia linfocítica crónica a lo largo de 7 años de seguimiento, y el principal factor predictivo de progresión es un recuento linfocítico más elevado al inicio. Sin embargo, solo el 75% de las linfocitosis B monoclonales de recuento elevado presentan un fenotipo de leucemia linfocítica crónica, por lo que se justifica una evaluación clínica cuidadosa para excluir diagnósticos alternativos, incluidos los linfomas no hodgkinianos (cap. 171).

TABLA 169-1 INMUNOFENOTIPO CARACTERÍSTICO DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA COMPARADO CON OTRAS NEOPLASIAS B MALIGNAS

ENFERMEDAD	CD5	CD10	CD19	CD20	CD23	CICLINA D1	INMUNOGLOBULINA DE SUPERFICIE
Leucemia linfocítica crónica	+	–	+	+ (tenue)	+	–	+ (tenue)
Linfoma de células del manto	+	–	+	+ (mod./brillante)	–	+	+ (mod./brillante)
Linfoma de la zona marginal	–/+	–	+	+ (mod./brillante)	–/+	–	+ (mod./brillante)
Leucemia linfocítica B	–/+	–	+	+ (brillante)	–	–	+ (brillante)
Linfoma folicular	–	+	+	+	+	–	

Adaptado de Byrd J. Chronic lymphocytic leukemia. In: Goldman L, Schafer AI. *Goldman-Cecil Medicine.* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

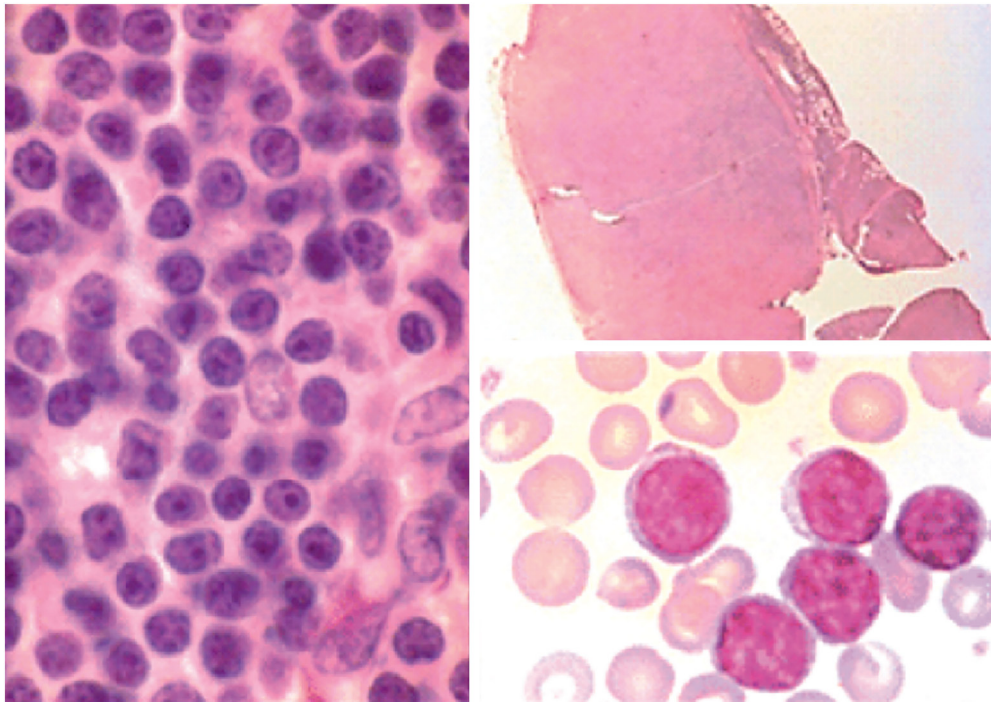

E-FIGURA 169-1. Morfología de la médula ósea, los ganglios linfáticos y la sangre en la leucemia linfocítica crónica. (Por cortesía de Gerard Lozanski.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Otras enfermedades linfoides

Otras enfermedades linfoides que pueden presentarse con una linfocitosis similar en un frotis sanguíneo son el linfoma de la zona marginal, el linfoma linfoplasmocítico, el linfoma de células del manto, el linfoma folicular (cap. 171) y la tricoleucemia. Los linfomas de linfocitos B más agresivos y la leucemia/linfoma de linfocitos T maduros (cap. 171) también pueden circular en la sangre, pero no son difíciles de distinguir morfológicamente de la leucemia linfocítica crónica.

El linfoma de la zona marginal (cap. 171) que se detecta predominantemente en la circulación o esplénico suele ser la enfermedad más difícil de diferenciar de la leucemia linfocítica crónica. El linfoma de la zona marginal y el linfoma linfoplasmocítico son normalmente negativos tanto para CD5 como para CD10, pero a veces pueden expresar CD5 de forma tenue. En estas situaciones, las características clínicas y los perfiles citogenéticos o mutacionales (v. tabla 169-1) pueden ayudar a establecer el diagnóstico más probable, pero algunos pacientes también presentan características que abarcan más de un diagnóstico.

Entre las enfermedades caracterizadas por linfocitos B de bajo grado, la positividad para CD5 con negatividad de CD10 es un factor diferencial clave que descarta el linfoma folicular, que es normalmente CD10 positivo, y la tricoleucemia, que es normalmente CD5 negativa y positiva para CD103, CD11c y CD25. La otra enfermedad de linfocitos B que expresa CD5 es el linfoma de células del manto, que suele distinguirse de la leucemia linfocítica crónica por la ausencia de CD23 y la positividad para la expresión de ciclina D1 por inmunohistoquímica y/o la presencia de t(11;14) yuxtaponiendo el gen de ciclina D1 con el gen de la cadena pesada de inmunoglobulina.

Estadificación y factores pronósticos

La leucemia linfocítica crónica puede estadificarse clínicamente mediante el sistema Rai (tabla 169-2), que se basa en la evaluación de las linfoadenopatías y la organomegalia en la exploración física, así como en el hemograma completo. Sin embargo, a la mayoría de los pacientes se les diagnostica la enfermedad en un estadio temprano y las pruebas adicionales (tabla 169-3) son útiles para determinar el pronóstico. Entre estos factores de riesgo, la anomalía de *TP53* y el estado mutacional variable de la cadena pesada de inmunoglobulina son los más importantes.

TRATAMIENTO

Consideraciones generales

Muy pocos pacientes con leucemia linfocítica crónica requieren tratamiento en el momento del diagnóstico. Pueden existir pacientes asintomáticos sin citopenias, a veces durante décadas, y hasta un 30% de los pacientes nunca requieren un tratamiento específico para la enfermedad. No obstante, la derivación a un especialista es importante para confirmar el diagnóstico, educar a los pacientes sobre las complicaciones, y proporcionar el asesoramiento y la tranquilidad adecuados para que los pacientes puedan adaptarse al diagnóstico y a la posibilidad de no recibir tratamiento por una enfermedad aparentemente ominosa.

Las recomendaciones sugieren iniciar el tratamiento cuando las citopenias alcancen un nivel crítico (p. ej., concentración de hemoglobina < 10 g/dl, recuento de plaquetas < 80-100.000/µl) o cuando los pacientes desarrollan linfoadenopatías voluminosas progresivas o sintomáticas (> 10 cm), esplenomegalia, síntomas significativos relacionados con la enfermedad, o anemia hemolítica autoinmunitaria o púrpura trombocitopénica inmunitaria difíciles de controlar.[13,14] El recuento absoluto de linfocitos en sí mismo no es una indicación de tratamiento, aunque su aumento a lo largo del tiempo suele correlacionarse con una anemia lentamente progresiva, trombocitopenia e infecciones crecientes que pueden anunciar la necesidad de tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento, debe considerarse la posibilidad de realizar una tomografía computarizada de cuerpo entero en los pacientes que presenten linfoadenopatías y una biopsia de médula ósea en los pacientes que presenten citopenias. Los marcadores pronósticos, como el del(17p), la mutación de *TP53* y el análisis del cariotipo, pueden evolucionar con el tiempo y deben revaluarse antes de cada nueva línea de tratamiento (v. tabla 169-3). El estado de mutación de la secuencia variable de la cadena pesada de inmunoglobulina permanece estable y no es necesario repetirla. Si es posible, deben completarse todas las vacunas recomendadas. La detección selectiva de la infección previa por hepatitis B es importante, porque la mayoría de los tratamientos reactivan la hepatitis B. Los portadores crónicos activos de hepatitis B deben estar en tratamiento supresor (cap. 135) sin carga viral detectable antes del inicio de cualquier tratamiento.

Elección de los medicamentos

Las clases de tratamiento que se utilizan actualmente en la leucemia linfocítica crónica incluyen los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton, el venetoclax (un inhibidor de BCL-2), los inhibidores de la fosfatidilinositol 3 cinasa, la quimioterapia, la inmunoterapia, la quimioinmunoterapia y la terapia celular (tabla 169-4). Las opciones suelen estar determinadas por la edad del paciente y sus afecciones concomitantes, así como por sus factores pronósticos específicos de la enfermedad, en particular las alteraciones de *TP53* y el estado de mutación variable de la cadena pesada de inmunoglobulina (fig. 169-2). Los tratamientos dirigidos parecen ser sistemáticamente superiores a la quimioterapia tradicional tanto para el manejo inicial como para la enfermedad recidivante o refractaria (tabla 169-5). Cuando se necesita tratamiento, la mayoría de los pacientes deben recibir fármacos dirigidos con terapia continua con inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton con o sin obinutuzumab, o un tratamiento limitado en el tiempo con venetoclax más obinutuzumab. Los pacientes jóvenes y en buena forma física que presentan un estado favorable de mutación del gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IgHV) y una citogenética de bajo riesgo tienen posibilidades de curación con la quimioinmunoterapia con fludarabina/ciclofosfamida/rituximab.

La mayoría de los pacientes no son diagnosticados hasta después de los 70 años y son incluso mayores para cuando se inicia el tratamiento. Las afecciones cardíacas y la posible necesidad de anticoagulación deben tenerse en cuenta antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton, mientras que la disfunción renal es una consideración importante antes del tratamiento con venetoclax.[15]

Inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton

Las células de la leucemia linfocítica crónica dependen de la señalización a través del receptor de linfocitos B para su crecimiento y supervivencia, y esta señalización depende de la tirosina cinasa de Bruton. Cuando la tirosina cinasa de Bruton se pierde en la línea germinal, los pacientes no tienen linfocitos B maduros y, como

TABLA 169-2 SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA DE RAI

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ESTADIO
Linfocitosis aislada	0
Aumento de tamaño de los ganglios linfáticos	1
Aumento de tamaño del bazo o del hígado (en la exploración física)	2
Anemia (hemoglobina < 11 g/dl)	3
Trombocitopenia (plaquetas < 100.000/µl)	4

Tomado de Byrd J. Chronic lymphocytic leukemia. In: Goldman L, Schafer AI. *Goldman-Cecil Medicine*. 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

TABLA 169-3 PRUEBAS ÚTILES EN LA EVALUACIÓN DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

Inmunofenotipo (citometría de flujo): marcadores de linfoma
Estado mutacional de *IGHV*
FISH en interfase (deleción 13q, 11q o 17p; trisomía 12)
Cariotipo estimulado
Mutación de *TP53* en la secuenciación masiva
Concentración de microglobulina β_2
Concentraciones de inmunoglobulina sérica

FISH, hibridación fluorescente *in situ*.

TABLA 169-4 TRATAMIENTOS UTILIZADOS EN LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

TRATAMIENTO	MECANISMO DE ACCIÓN
TRATAMIENTOS DIRIGIDOS	
Ibrutinib	Inhibición irreversible de la BTK
Acalabrutinib	Inhibición irreversible de segunda generación de la BTK
Zanubrutinib	Inhibición irreversible de segunda generación de la BTK
Venetoclax	Inhibición de la función de BCL-2
Idelalisib	Inhibición reversible de la PI3Kδ
Duvelisib	Inhibición reversible de la PI3Kδ/γ
TERAPIAS BIOLÓGICAS	
Obinutuzumab	Anticuerpo dirigido contra CD20 con CCDA potenciada y destrucción directa
Rituximab	Anticuerpo dirigido contra CD20 con CCDA, CDC y destrucción directa
Corticoesteroides	Efecto microambiental y activación de los receptores de esteroides
QUIMIOTERAPIA	
Clorambucilo	Alquilante/daño del ADN
Ciclofosfamida	Alquilante/daño del ADN
Bendamustina	Daño del ADN
Fludarabina	Análogo de las purinas; inhibición de la síntesis y el corte y empalme del ADN y el ARN

BTK, tirosina cinasa de Bruton; CCDA, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; CDC, citotoxicidad dependiente del complemento; PI3K, fosfatidilinositol 3 cinasa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

resultado, presentan agammaglobulinemia. El inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton, ibrutinib (dosis inicial de 420 mg diarios por vía oral), se une a la tirosina cinasa de Bruton de forma covalente, lo que provoca su inactivación permanente.[16] Las tasas de respuesta global superan el 90%, la mayoría de los pacientes de alto riesgo responden con respuestas al menos algo duraderas, especialmente cuando el fármaco se continúa como tratamiento de primera línea, y la supervivencia sin progresión mejora en comparación con la quimioinmunoterapia.[A1-A4]

El tratamiento continuo con ibrutinib no es posible en muchos pacientes debido a los importantes efectos secundarios[17] ocasionados por su falta de especificidad para la tirosina cinasa de Bruton y la potente inhibición de otras 19 cinasas. Entre los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton covalentes de segunda generación, que son más específicos y mejor tolerados, se incluye el acalabrutinib (a partir de 100 mg por vía oral dos veces al día), que está aprobado por la FDA para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica en cualquier estadio de la enfermedad según los datos de ensayos aleatorizados, que demostraron una tasa de respuesta superior al 90%[A5] y una mejora de la supervivencia sin progresión en comparación principalmente con la quimioinmunoterapia.[A6,A7] El zanubrutinib, que tiene un perfil farmacocinético único que mantiene las concentraciones en circulación del fármaco durante todo el intervalo de dosificación, además de actuar como inhibidor covalente, está aprobado por la FDA para las neoplasias B malignas relacionadas y la leucemia linfocítica crónica. Tanto el acalabrutinib como el zanubrutinib[A8] son tan eficaces y se toleran sustancialmente mejor que el ibrutinib en la leucemia linfocítica crónica recidivante, mostrando el acalabrutinib reducciones significativas en la incidencia acumulada de hipertensión, artralgia, hemorragia y diarrea.[A9] Tanto el acalabrutinib como el zanubrutinib son tolerados por los pacientes que han suspendido el ibrutinib por intolerancia. El zanubrutinib también puede mejorar la supervivencia libre de progresión en comparación con el ibrutinib en la LLC recidivante, con un número significativamente menor de acontecimientos adversos.[A10] En EE. UU., los pacientes con leucemia linfocítica crónica, en particular los pacientes de edad avanzada o con afecciones concomitantes que les expongan a un riesgo especial de complicaciones del ibrutinib, deben recibir un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton de segunda generación en lugar de ibrutinib.

Con los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton, las células de la leucemia linfocítica crónica se redistribuyen desde los ganglios linfáticos, el bazo o la médula ósea a la sangre periférica, lo que a menudo provoca un aumento del recuento de leucocitos (denominado linfocitosis de redistribución) durante las primeras semanas de tratamiento, seguido de una estabilización y un lento descenso posterior. Algunos pacientes alcanzarán finalmente un recuento normal de leucocitos, mientras que otros pacientes tendrán una elevación estable persistente durante años. Los ganglios linfáticos se reducen rápida y marcadamente, lo que permite evaluar la respuesta a pesar del aumento del recuento de leucocitos. Las citopenias también mejoran, a veces de forma rápida, pero a veces lentamente a lo largo de hasta 6 meses. Los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton no inducen fácilmente la apoptosis en las células de la leucemia linfocítica crónica, por lo que no eliminan toda la enfermedad. Como consecuencia, la mayoría de los pacientes presentan respuestas parciales duraderas, pero el inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton debe continuarse indefinidamente para mantener la respuesta.

Las complicaciones de los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton incluyen una alta incidencia de efectos secundarios cardíacos, en particular fibrilación auricular (en el 10-20% de los pacientes tras 2 años de tratamiento) e hipertensión (incidencia que oscila entre el 23 y el 75% según las series), pero también pueden producirse arritmias ventriculares, muerte súbita, bloqueo de la conducción, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular. Todos estos efectos secundarios parecen ser sustancialmente menos probables con acalabrutinib[A11] y el zanubrutinib. Todos los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton pueden causar hematomas y hemorragias importantes, por lo que deben suspenderse durante 7 días antes y después de cualquier intervención quirúrgica importante, y durante 3 días antes y después de cualquier intervención menor. Los inhibidores covalentes de la tirosina cinasa de Bruton pueden combinarse con seguridad con los antiagregantes plaquetarios en monoterapia (es decir, ácido acetilsalicílico), pero hay que tener cuidado si se van a combinar con anticoagulación, y suele ser mejor evitar los antiagregantes plaquetarios dobles. Si se necesita anticoagulación, la warfarina está contraindicada y se prefieren los anticoagulantes orales directos. Otros efectos secundarios que conducen con frecuencia a la interrupción del ibrutinib son las artralgias, la astenia, las infecciones y las citopenias.

Venetoclax

El venetoclax inhibe BCL-2, que se sobreexpresa universalmente en la leucemia linfocítica crónica, y bloquea la apoptosis mediante la unión directa y la inhibición de las proteínas proapoptósicas. El venetoclax, que es específico para BCL-2,

TABLA 169-5 TASAS DE ÉXITO COMUNICADAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

TRATAMIENTO	SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN	SUPERVIVENCIA GLOBAL
PACIENTES NO TRATADOS PREVIAMENTE		
Fludarabina, ciclofosfamida y rituximab	50% a los 57 meses	50% a los 12,7 años
Bendamustina y rituximab	50% a los 42 meses	92% a los 3 años
Clorambucilo y obinutuzumab	50% a los 29 meses	No disponible
Acalabrutinib	78% a los 48 meses	88% a los 48 meses
Acalabrutinib y obinutuzumab	87% a los 48 meses	93% a los 48 meses
Venetoclax y obinutuzumab	74% a los 48 meses	85% a los 48 meses
Ibrutinib	70% a los 5 años	83% a los 5 años
ENFERMEDAD RECIDIVANTE O REFRACTARIA		
Ibrutinib	50% a los 52 meses	55% a los 7 años
Acalabrutinib	62% a los 45 meses	> 90% a los 16 meses
Venetoclax	50% a los 25 meses	84% a los 24 meses
Venetoclax y rituximab	50% a los 54 meses	82% a los 5 años

Adaptado y actualizado de Burger JA. Treatment of chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2020;383:460-473.

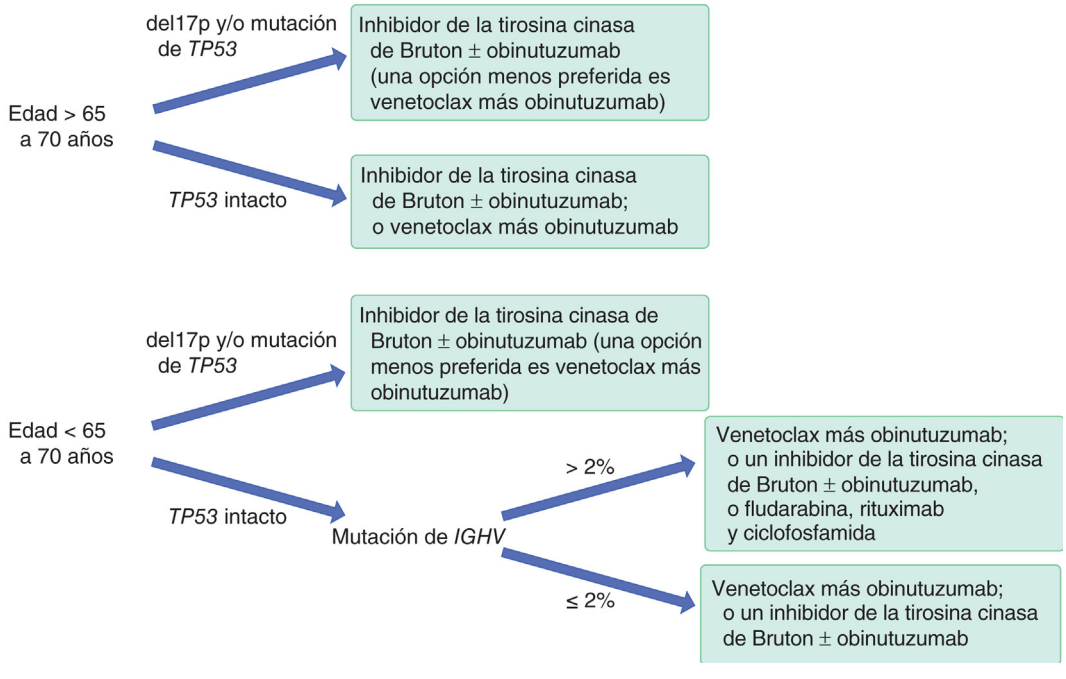

FIGURA 169-2. Guía para el tratamiento inicial de la leucemia linfocítica crónica. *IGHV,* región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina.

es eficaz en pacientes con leucemia linfocítica crónica refractaria recidivante, en los que puede proporcionar remisiones completas. Por ejemplo, 2 años de tratamiento con venetoclax más rituximab son significativamente mejores que bendamustina más rituximab en términos de tasas de respuesta, supervivencia sin progresión y supervivencia global en pacientes muy pretratados.[A12,A13] Incluso en pacientes no tratados previamente, 1 año de tratamiento con venetoclax más obinutuzumab es superior al clorambucilo-obinutuzumab, con una marcada mejora de la supervivencia libre de progresión y remisiones profundas sin enfermedad residual detectable en más del 50% de los pacientes,[A14] pero todos los pacientes acaban recayendo. Las investigaciones actuales se centran en la combinación de venetoclax con inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton, también en regímenes de tiempo limitado.[18,19] Por ejemplo, 1 año de ibrutinib más venetoclax es eficaz en pacientes de edad avanzada o con afecciones concomitantes.[A15] El objetivo de estos regímenes de duración limitada es lograr remisiones profundas que permitan a los pacientes un tiempo considerable sin terapia, con la posibilidad de reanudarla si se produce una recidiva. El venetoclax también es activo en pacientes con leucemia linfocítica crónica cuya enfermedad ha progresado con una terapia previa con un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton, aunque con menor durabilidad que cuando se utiliza como terapia de primera línea o en pacientes en el momento de la primera recidiva.

El principal efecto secundario del venetoclax es la rápida inducción de la muerte de las células tumorales, lo que provoca un síndrome de lisis tumoral potencialmente mortal (cap. 164). Por ello, la administración aprobada comienza con una dosis baja (20 mg diarios por vía oral) y luego se aumenta semanalmente a lo largo de 5 semanas hasta alcanzar la dosis total prevista de 400 mg diarios por vía oral, con un control analítico bajo supervisión experta para evitar el síndrome de lisis tumoral. El venetoclax se tolera muy bien, pero otros efectos secundarios incluyen mielosupresión, náuseas, vómitos y diarrea.

Inmunoterapia

La forma más exitosa de inmunoterapia en la leucemia linfocítica crónica es la terapia con anticuerpos monoclonales. El CD20 es un antígeno específico de los linfocitos B, por lo que los efectos inespecíficos son limitados.

El obinutuzumab es un anticuerpo anti-CD20 humanizado, de glucoingeniería, con citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos contra las células tumorales. El obinutuzumab proporciona mejores respuestas clínicas y supervivencia sin progresión en comparación con el rituximab, por lo que suele ser el anticuerpo de elección en la leucemia linfocítica crónica. Sin embargo, por ejemplo, el obinutuzumab es más potente que el rituximab y produce un beneficio significativo en términos de supervivencia sin progresión cuando se añade al acalabrutinib.

La adición de rituximab al ibrutinib no aporta ningún beneficio para la supervivencia libre de progresión.[A16] Actualmente, el rituximab se utiliza, sobre todo, para tratar las citopenias autoinmunitarias o en combinación con venetoclax.

Quimioinmunoterapia

La combinación de los anticuerpos CD20 con la quimioterapia produce un beneficio sinérgico, con una respuesta global casi universal, así como un marcado aumento de las tasas de remisión completa (del 30 al 70%) y de remisiones duraderas. Por ejemplo, la adición de rituximab a la quimioterapia con fludarabina más ciclofosfamida aumenta la respuesta global, la respuesta completa, la supervivencia sin progresión y la supervivencia global. Los pacientes con un gen de cadena pesada de inmunoglobulina mutado pueden lograr una supervivencia libre de progresión muy prolongada con este régimen, con más del 50% aún en remisión a los 12 años de seguimiento, lo que sugiere una posible curación. Los pacientes con genes de cadena pesada de inmunoglobulina no mutados suelen experimentar recidivas, pero un subgrupo con trisomía 12 también puede tener un beneficio duradero. La fludarabina/ciclofosfamida/rituximab es preferible a la bendamustina rituximab en términos de supervivencia libre de progresión.[A17] Los efectos secundarios de la fludarabina/ciclofosfamida/rituximab incluyen la mielosupresión y un riesgo de neoplasia mieloide secundaria, y ambos empeoran con el aumento de la edad, lo que lleva a recomendar que la fludarabina/ciclofosfamida/rituximab solo se considere en pacientes jóvenes, en forma y con una función renal normal.

La bendamustina más rituximab puede utilizarse de forma paliativa en pacientes mayores. Además, para los pacientes de más edad y con peor estado físico, la combinación de obinutuzumab más clorambucilo se tolera bien y es superior al clorambucilo solo. Sin embargo, la terapia dirigida con un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton o con venetoclax más obinutuzumab proporciona una mejor supervivencia libre de progresión si puede tolerarse.[A18]

Inhibidores de la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K) δ

Al igual que los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton, los inhibidores de la PI3Kδ también inhiben la señalización del receptor de linfocitos B distal al receptor de linfocitos B. Las opciones incluyen el idelalisib (150 mg por vía oral dos veces al día) y el duvelisib (25 mg por vía oral dos veces al día). Dada la toxicidad sustancial cuando se utilizan como tratamiento de primera línea (p. ej., neutropenia, infecciones bacterianas y oportunistas, colitis grave, neumonitis y concentraciones elevadas de aminotransferasa), estos fármacos se limitan a pacientes que han sufrido una recidiva de la leucemia linfocítica crónica tras al menos dos regímenes previos, tanto de inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton como de venetoclax, o que presentan afecciones concomitantes que impiden el uso de estos fármacos.[20]

Enfermedad refractaria

Los pacientes con una enfermedad que ha progresado a pesar del tratamiento continuo con inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton pueden responder al venetoclax, pero la durabilidad es limitada. Los pacientes cuya enfermedad ha progresado después de haber recibido tanto un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton como venetoclax tienen opciones de tratamiento limitadas, porque ni los inhibidores de PI3K ni la quimioinmunoterapia han mostrado actividad en este escenario concreto.

Para la enfermedad refractaria, el trasplante alógeno de células madre (cap. 163) ofrece la promesa de una posible curación, pero la mortalidad relacionada con el tratamiento es del 10 al 20% y muchos pacientes padecen a largo plazo la enfermedad del injerto contra el huésped crónica. Además, la eficacia del trasplante depende, en gran medida, de que el paciente se encuentre en una remisión profunda, lo que a menudo no se consigue.

El tratamiento con linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos (CAR) autólogos es una opción emergente para la enfermedad refractaria. Este tratamiento implica el diseño por ingeniería genética de los linfocitos T del propio paciente con un receptor de antígeno de linfocitos T quiméricos contra una diana en la malignidad del linfocito B, sobre todo CD19. El tratamiento T CAR ha revolucionado el tratamiento del linfoma B difuso de células grandes recidivante (cap. 171), pero los resultados obtenidos hasta la fecha en la leucemia linfocítica crónica han sido más modestos. Entre las posibles explicaciones se incluyen la dificultad para obtener linfocitos T autólogos tras un tratamiento previo, el deterioro de la función de los linfocitos T recogidos por una disfunción inmunitaria y el deterioro de la expansión de los linfocitos T CAR *in vitro* o *in vivo* tras la infusión, de nuevo debido al medio inmunitario relacionado con la leucemia linfocítica crónica. La coadministración con inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton puede mitigar algunos de estos problemas, pero se desconoce si el tratamiento T CAR se asocia a la misma posibilidad de curación que ofrece el trasplante alógeno de células madre.

Complicaciones relacionadas con la enfermedad

Infecciones

Los pacientes deben ser evaluados rápidamente ante cualquier fiebre, con un umbral bajo para el tratamiento antibiótico con agentes antimicrobianos. Se recomienda encarecidamente la vacunación, que incluye la vacuna anual contra la gripe, la vacuna contra la COVID-19,[21] la vacuna conjugada antineumocócica 20-valente seguida al menos 2 meses después por Pneumovax (que luego se repite cada 5 años) y la vacuna contra el herpes zóster (cap. 15). En general, los estudios demuestran una respuesta medible, pero reducida, a estas vacunas en pacientes con leucemia linfocítica crónica, debido a su disfunción inmunitaria. Los pacientes con una leucemia linfocítica crónica no deben recibir vacunas de microorganismos vivos atenuados debido al riesgo de enfermedad diseminada derivada de la vacuna. Si los pacientes tienen unas concentraciones bajas de IgG y desarrollan infecciones bacterianas de repetición, la reposición de inmunoglobulina intravenosa bajo supervisión experta puede mitigar sustancialmente estas infecciones. Para las infecciones sinusales, la irrigación regular de los senos puede ayudar mucho.

Complicaciones autoinmunitarias

Cuando los pacientes con leucemia linfocítica crónica desarrollan una citopenia autoinmunitaria, puede tratarse con corticoesteroides, el anticuerpo anti-CD20 rituximab o ciclosporina bajo supervisión experta. Cuando estas complicaciones se desarrollan en el marco de una enfermedad progresiva, se requiere un tratamiento definitivo de la leucemia linfocítica crónica.

Neoplasias malignas

Se aconseja a los pacientes con leucemia linfocítica crónica que reduzcan al mínimo la exposición a la luz ultravioleta, utilicen protectores solares muy eficaces, se sometan a revisiones dermatológicas periódicas y completen todas las demás pruebas de detección del cáncer apropiadas para su edad. El tratamiento de cualquier neoplasia maligna suele ser el mismo que en otros pacientes si se puede tolerar.

Transformación de Richter

El linfoma B difuso de células grandes (cap. 171) puede curarse con la quimioterapia combinada estándar para el linfoma (cap. 171) en pacientes no tratados previamente, pero la mediana de supervivencia, incluso con tratamiento agresivo, es mala cuando el linfoma aparece en pacientes muy tratados previamente.

El linfoma de Hodgkin (cap. 172) es mucho menos frecuente. La enfermedad de Hodgkin (cap. 172) responde a la quimioterapia combinada estándar para este tipo de tumor y se comporta igual que la de enfermedad *de novo*.

PRONÓSTICO

La deleción 17p que contiene el gen *TP53* se asocia a un menor tiempo hasta necesitar tratamiento, una peor supervivencia libre de progresión y una menor supervivencia global. Sin embargo, la era de los tratamientos dirigidos ha mejorado sustancialmente los resultados para estos pacientes, con altas tasas de respuesta al tratamiento dirigido, aunque con supervivencias libres de progresión aún más cortas en general.[22] La deleción 11q, que afecta al gen *ATM*, se asocia a un patrón de linfoadenopatías voluminosas,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Chiorazzi N, Chen SS, Rai KR. Chronic lymphocytic leukemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2021;11:a035220.
2. Segal RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72:7-33.
3. Stevenson FK, Forconi F, Kipps TJ. Exploring the pathways to chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021;138:827-35.
4. Condoluci A, Rossi D. Genetic mutations in chronic lymphocytic leukemia: impact on clinical treatment. *Expert Rev Hematol*. 2019;12:89-98.
5. Agathangelidis A, Chatzidimitriou A, Gemenetzi K, et al. Higher-order connections between stereotyped subsets: implications for improved patient classification in CLL. *Blood*. 2021;137:1365-76.
6. Ljungstrom V, Baliakas P. Prognostic and predictive implications of cytogenetics and genomics. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021;35:703-13.
7. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood*. 2019;133:1205-16.
8. Knisbacher B, Lin Z, Hahn C, et al. The CLL-1100 project: towards complete genomic characterization and improved prognostics for CLL. *Blood*. 2020;136:3-4.
9. Mansouri L, Wierzbinska JA, Plass C, et al. Epigenetic deregulation in chronic lymphocytic leukemia: clinical and biological impact. *Semin Cancer Biol*. 2018;51:1-11.
10. Tadmor T, Levy I. Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia: update in the era of novel agents. *Cancers (Basel)*. 2021;13:5141.
11. Galigalidou C, Zaragoza-Infante L, Iatrou A, et al. Understanding monoclonal B cell lymphocytosis: an interplay of genetic and microenvironmental factors. *Front Oncol*. 2021;11:769612.
12. Tang C, Shen Y, Soosapilla A, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis—a review of diagnostic criteria, biology, natural history, and clinical management. *Leuk Lymphoma*. 2022;63:2795-806.
13. Kay NE, Hampel PJ, Van Dyke D, et al. CLL update 2022: a continuing evolution in care. *Blood Rev*. 2022;54:100930.
14. Burger JA. Treatment of chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383:460-73.
15. Wierda WG, Brown J, Abramson JS, et al. Guidelines® Insights: chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 3, 2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20:622-34.
16. Ahn IE, Brown JR. Targeting Bruton's tyrosine kinase in CLL. *Front Immunol*. 2021;12:687458.
17. Brown JR. How I treat CLL patients with ibrutinib. *Blood*. 2018;131:379-86.
18. Jain N, Keating M, Thompson P, et al. Ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: a nonrandomized phase 2 trial. *JAMA Oncol*. 2021;7:1213-9.
19. Davids MS, Lampson BL, Tyekucheva S, et al. Acalabrutinib, venetoclax, and obinutuzumab as frontline treatment for chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021;22:1391-402.
20. Skanland SS, Brown JR. PI3K inhibitors in chronic lymphocytic leukemia: where do we go from here? *Haematologica*. 2023;108:9-21.
21. Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021;137:3165-73.
22. Hanna KS, Fijalka A, Watson I, et al. Long-term follow-up and future direction on the management of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. *J Oncol Pharm Pract*. 2022;28:1869-84.
23. Troussard X, Maitre E, Cornet E. Hairy cell leukemia 2022: update on diagnosis, risk-stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2022;97:226-36.
24. Paillassa J, Maitre E, Troussard X. Hairy cell leukemia (HCL) and HCL variant: updates and spotlights on therapeutic advances. *Curr Oncol. Rep*. 2022;24:1133-43.
25. Tiacci E, De Carolis L, Simonetti E, et al. Vemurafenib plus rituximab in refractory or relapsed hairy-cell leukemia. *N Engl J Med*. 2021;384:1810-23.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

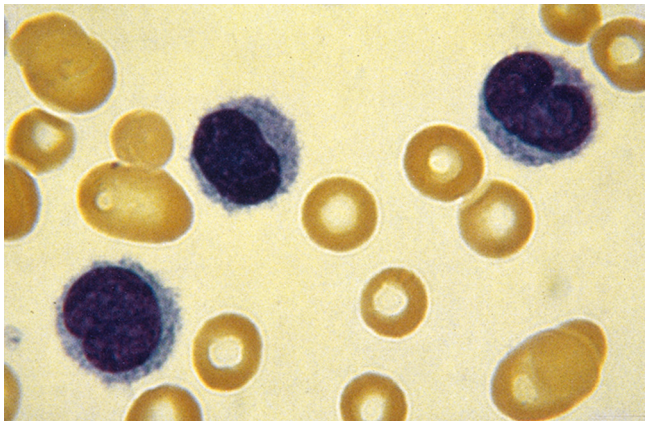

FIGURA 169-3. Tricoleucemia. El frotis periférico muestra tricoleucocitos con citoplasma gris azulado, proyecciones finas en forma de pelos (parecidas a ondulaciones) y núcleos ovales o ligeramente indentados con cromatina laxa y nucléolos poco llamativos. (Por cortesía de Andrew Schafer, MD.)

un menor tiempo de tratamiento y una menor duración de la remisión; sin embargo, los tratamientos dirigidos parecen mitigar este impacto. La mutación de *NOTCH1* es otra mutación de alto riesgo que se ha asociado a un mayor riesgo de transformación de Richter. La microglobulina β_2 es un componente proteico extracelular del complejo del antígeno leucocítico humano (HLA) de clase 1 que se asocia al pronóstico en muchas neoplasias B malignas, sobre todo el mieloma múltiple, pero también la leucemia linfocítica crónica.

El estado de la secuencia variable de la cadena pesada de inmunoglobulina predice de forma similar una supervivencia más corta para los pacientes en fase inicial, con datos más antiguos anteriores a la era de la terapia dirigida que muestran que los genes *VH* no mutados predicen una supervivencia de aproximadamente 8 años en comparación con más de 24 años para los pacientes que tienen genes *VH* mutados. Sin embargo, el tratamiento continuo con inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton puede controlar la enfermedad durante períodos prolongados incluso en pacientes con secuencia variable de cadena pesada de inmunoglobulina no mutada.

OTRAS LEUCEMIAS LINFOCÍTICAS CRÓNICAS

TRICOLEUCEMIA

La tricoleucemia, que es una leucemia indolente de linfocitos B maduros, es unas 5 veces más frecuente en hombres que en mujeres y suele presentarse en pacientes de 50 a 70 años. La mayoría de los pacientes presentan pancitopenia y esplenomegalia marcada sin linfoadenopatía.[23] Los tricoleucocitos maduros típicos (que tienen proyecciones citoplásmicas finas, un núcleo en forma de riñón y uno o dos nucléolos distintos; fig. 169-3) se infiltran en la médula ósea, el bazo y el hígado. Debido a la escasez de monocitos, son frecuentes las infecciones tuberculosas y fúngicas. El diagnóstico se basa en el hallazgo de las células típicas en la médula ósea. Esta leucemia se trata bajo supervisión experta con análogos de las purinas, que a menudo conducen a una supervivencia libre de progresión prolongada.[24] El vemurafenib, que es un inhibidor oral de BRAF, combinado con un anticuerpo anti-CD20, también tiene una actividad sustancial.[25]

LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA

En la leucemia prolinfocítica de linfocitos B, > 55% de los linfocitos en circulación son prolinfocitos. Estos prolinfocitos son mucho más grandes que los linfocitos normales y tienen un núcleo normalmente redondo, con un nucléolo claramente perforado. Aproximadamente el 60% de los pacientes presentan una translocación dirigida a *MYC* y cerca del 40% una deleción 17p que afecta a *TP53*. La leucemia prolinfocítica de linfocitos B es bastante rara como diagnóstico de presentación, pero algunos pacientes con leucemia linfocítica crónica, normalmente pacientes con una deleción 17p, tienen un subconjunto de células que son similares a las células de la leucemia prolinfocítica. A medida que la enfermedad progresa, la distinción puede plantear un dilema diagnóstico, pero el inmunofenotipo de la leucemia prolinfocítica de linfocitos B se diferenciará normalmente de la leucemia linfocítica crónica por expresar de forma brillante la inmunoglobulina de superficie y el CD20, no expresar el CD23 y, en ocasiones, no expresar el CD5. Los inhibidores dirigidos de la vía del receptor de linfocitos B que son eficaces en la leucemia linfocítica crónica también lo son para la leucemia prolinfocítica, por lo que la necesidad de distinguir entre estas dos enfermedades puede ser menos importante.

LEUCEMIA DE LINFOCITOS GRANULARES GRANDES

La leucemia de linfocitos granulares grandes se trata en el capítulo 151.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2019;381:432-43.
A2. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379:2517-28.
A3. Allan JN, Shanafelt T, Wiestner A, et al. Long-term efficacy of first-line ibrutinib treatment for chronic lymphocytic leukaemia in patients with TP53 aberrations: a pooled analysis from four clinical trials. *BR J Haematol*. 2022;19:947-53.
A4. Barr PM, Owen C, Robak T, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*. 2022;6:3440-50.
A5. Byrd JC, Woyach JA, Furman RR, et al. Acalabrutinib in treatment-naive chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021;137:3327-38.
A6. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38:2849-61.
A7. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzmab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395:1278-91.
A8. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23:1031-43.
A9. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2021;39:3441-52.
A10. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, et al. Zanubrutinib or ibrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2023;388:319-32.
A11. Htut TW, Han MM, Thein KZ. Acalabrutinib-related cardiac toxicities in patients with chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Immunother Precis Oncol*. 2021;5:43-7.
A12. Kater AP, Wu JQ, Kipps T, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia: 4-year results and evaluation of impact of genomic complexity and gene mutations from the MURANO phase III study. *J Clin Oncol*. 2020;38:4042-54.
A13. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:1107-20.
A14. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2019;380:2225-36.
A15. Kater AP, Owen C, Moreno C, et al. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities. *NEJM Evid*. 2022;1:1-13.
A16. Burger JA, Sivina M, Jain N, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2019;133:1011-9.
A17. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:928-42.
A18. Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. First-line treatment of chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab: final analysis of the randomized, phase III iLLUMINATE trial. *Haematologica*. 2022;107:2108-20.

170 LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

JERALD RADICH

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad hematopoyética de las células madre causada por la translocación recíproca de las secuencias del gen de la región de rotura de los conglomerados *(BCR)* en el cromosoma 22 con las secuencias de tirosina cinasa del gen Abelson *(ABL)* en el cromosoma 9. A nivel citogenético, esto da como resultado un cromosoma 9 alargado y un cromosoma 22 acortado, este último conocido como cromosoma Filadelfia (Ph). La proteína de fusión quimérica singular, *BCR-ABL*, es una tirosina cinasa constitutivamente activa que fomenta la patogenia de la enfermedad. Así pues, *BCR-ABL* representa la diana terapéutica de los inhibidores de la tirosina cinasa, así como una medida directa de la carga de enfermedad. Como se describe más adelante, puede haber casos de LMC «Ph–» en los que no se detecte el cromosoma Ph, si bien el *BCR-ABL* quimérico se reconoce con otros métodos (hibridación fluorescente *in situ* [FISH], reacción en cadena de la polimerasa [PCR]). No existe una LMC sin

BCR-ABL, y ciertas enfermedades como la LMC «atípica» y la leucemia neutrofílica crónica manifiestan características genéticas distintas que las califican como singulares (se exponen de manera sucinta más adelante).

La LMC se clasifica en diferentes fases (crónica, acelerada y blástica) según los recuentos de blastos en médula ósea y sangre periférica, las anomalías citogenéticas adicionales además del cromosoma Ph y las características clínicas, como la fiebre. Existen varios sistemas de clasificación, incluidos los propuestos por la European Leukemia Network y la Organización Mundial de la Salud (OMS). La principal diferencia entre las clasificaciones de la European Leukemia Network y la OMS es la definición de las fases acelerada y blástica: la primera define la fase acelerada como un recuento de blastos periféricos o medulares del 15% a menos del 30%, y la fase blástica como un recuento de blastos igual o mayor que el 30%, mientras que, en la clasificación de la OMS, estos valores corresponden a un intervalo del 10-20% e igual o mayor que el 20%, respectivamente. Cabe señalar que los criterios de la OMS rara vez se utilizan en la práctica clínica o en los ensayos clínicos. Más del 75% de los casos de LMC en las regiones del mundo en vías de desarrollo se diagnostican en la fase crónica, mientras que el porcentaje de casos de enfermedad en fase avanzada (acelerada y blástica) es mayor en estas mismas regiones. La LMC en fase crónica no tratada acaba progresando a una fase avanzada en 3-5 años por término medio y, cuando la enfermedad alcanza la crisis blástica, la supervivencia es inferior a 1 año de acuerdo con la evolución natural.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la LMC es bastante uniforme en todo el mundo, y afecta a entre 1 y 1,5 de cada 100.000 adultos cada año.[1] En el mundo occidental industrializado, la LMC representa el 15% de todas las leucemias del adulto y menos del 5% de todas las leucemias infantiles, y la edad mediana de aparición es 65 años. La edad mediana parece adelantarse en las regiones en vías de desarrollo. A raíz del espectacular éxito del tratamiento con inhibidor de la tirosina cinasa (v. más adelante), la prevalencia de la LMC está aumentando sin cesar, porque la duración media de la enfermedad se ha alargado de manera considerable.

No se han descrito «familias con LMC». El factor de riesgo más importante para la LMC es la exposición a la radiación, sobre todo en los japoneses supervivientes a la explosión de la bomba atómica. Aunque se encuentran secuencias de *ABL* en el retrovirus de la leucemia murina de Abelson, no se conoce ningún agente infeccioso de la LMC humana.

BIOPATOLOGÍA

El cromosoma Ph es una anomalía citogenética adquirida presente en todas las células leucémicas de estirpe mieloide, y en algunos linfocitos B y T de pacientes con LMC. Se forma por una translocación recíproca de material genético de los cromosomas 9 y 22 que se expresa como t(9;22)(q34;q11) (fig. 170-1). El cromosoma Ph se detecta en más del 90% de los pacientes con LMC, mientras que el 5% presentan translocaciones de los cromosomas 9, 22 y otros. En el 5% restante de los pacientes con características clínicas y hematológicas compatibles con la LMC no se detecta cromosoma Ph, pero *BCR-ABL* se reconoce mediante FISH (que detecta la fusión del ADN) o reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), que identifica el ARNm quimérico.

Existen tres posibles puntos de rotura en el gen *BCR*, entre ellos la región mayor de conglomerados de puntos de rotura (M-BCR) en el intrón comprendido entre los exones e13 y e14 o en el intrón situado entre los exones e14 y e15.[2] Estos puntos de rotura explican más del 95% de los casos de LMC. El punto de rotura en el gen *ABL* varía y puede ocurrir en principio antes del exón a2. Así, los dos posibles puntos de rotura habituales de *BCR*, al fusionarse con el punto de rotura de *ABL*, generan dos genes quiméricos *BCR-ABL* algo diferentes, que determinan un transcrito e13a2 más largo o e14a2 ligeramente más pequeño. Ambos transcritos se traducen en una tirosina cinasa BCR-ABL de 210 kDa ($p210^{BCR-ABL}$), que posee una actividad de tirosina cinasa mucho mayor que la proteína ABL normal. Rara vez en la LMC el punto de rotura de *BCR* se localiza antes del extremo 5' del punto de rotura común entre los exones e1 y e2, en una zona designada como la región *menor* de conglomerados de puntos de rotura (m-bcr). Se produce entonces el ARNm de e1a2, que genera un gen de fusión *BCR-ABL* más pequeño ($p190^{BCR-ABL}$). Curiosamente, aunque esta alteración genética sea poco común en la LMC, representa casi la mitad de los casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+.

En muy raras ocasiones, un punto de rotura en la llamada región *micro* de conglomerados de puntos rotura (μ-bcr) da como resultado un ARNm quimérico e19a2 y una proteína BCR-ABL mayor, de 230 kDa ($p230^{BCR-ABL}$). Esta lesión molecular parece asociarse a la rara leucemia neutrofílica crónica Ph+.

La proteína ABL normal es una tirosina cinasa no asociada a ningún receptor con importantes funciones en la traducción de señales y la regulación del crecimiento celular. La proteína ABL normal migra entre el citoplasma y el núcleo. Sin embargo, la proteína quimérica BCR-ABL se asocia a la membrana citoplásmica y presenta una actividad cinasa constitutiva más intensa que determina la activación de numerosas vías de traducción de señales, como MYC, RAS, STAT, JUN y fosfatidilinositol 3 cinasa. A diferencia de muchos modelos de carcinogenia con impactos múltiples, la lesión *BCR-ABL* única parece influir en el ciclo celular, la diferenciación y la apoptosis al provocar una inestabilidad genética del ADN y atenuar la respuesta al daño del ADN. En los modelos murinos, *BCR-ABL* causa enfermedades mieloproliferativas similares a la LMC humana, aunque la simulación de la fase crónica no haya resultado sencilla hasta que en los recientes modelos murinos sofisticados de ingeniería genética se ha logrado acoplar *BCR-ABL* inducible a la mezcla genética del transposón «bella durmiente». Los estudios *in vitro* hacen pensar que la expresión de *BCR-ABL* permite a las células independizarse de las citocinas, protege a las células de las respuestas apoptósicas frente al daño del ADN y aumenta la adhesión de las células hematopoyéticas a las proteínas de la matriz extracelular.

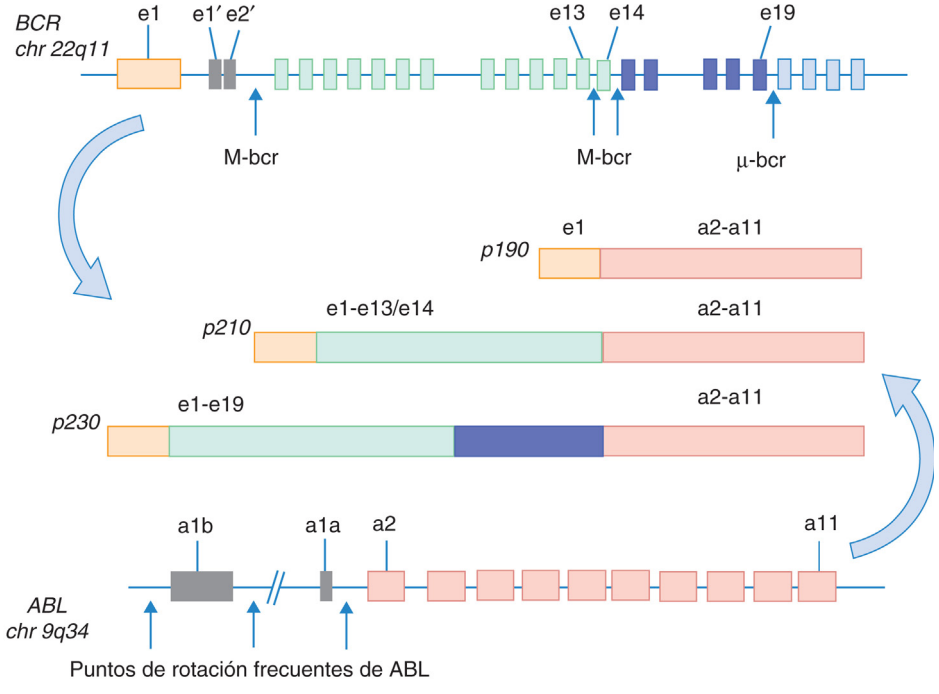

FIGURA 170-1. Puntos de rotura de los genes *BCR* y *ABL*. El gen *BCR* (del cromosoma 22) contiene tres regiones primarias de punto de rotura (denominadas «conglomerado de puntos de rotura mayor» *[M-bcr]*; «conglomerado de puntos de rotura menor» *[m-bcr]*, y «conglomerado de rotura micro» *[μ-bcr]*). El reordenamiento génico del sitio *M-bcr* da lugar a cualquiera de las dos proteínas de fusión p210, compuestas por los exones 1-13 del *BCR* o los exones 1-14 (*naranja* y *verde*) fusionados a los exones 2-11 de *ABL (rosa)*. El reordenamiento génico del sitio *m-bcr* da lugar a la proteína de fusión p190, compuesta por el exón 1 (e1) de *BCR (naranja)* fusionado a los exones 2-11 (a2-a11) de *ABL (rosa)*. El reordenamiento génico del sitio *μ-bcr* da lugar a la proteína de fusión p230, compuesta por los exones 1-19 de *BCR* (*naranja, verde* y *púrpura*) fusionados a los exones 2-11 de *ABL (rosa)*. El e1′ y el e2′ de *BCR* están incluidos en el gen de fusión, pero los episodios de corte y empalme dan lugar a la pérdida del ARN del transcrito *BCR-ABL*. Los transcritos de fusión podrían incluir además los exones 1a o 1a/1b de *ABL* más los exones 2-11, dependiendo de la región del punto de rotura de *ABL*. Imagen no a escala.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

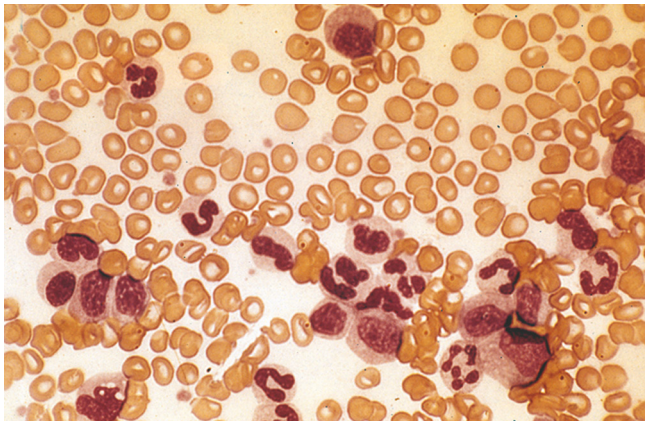

FIGURA 170-2. Leucemia mieloide crónica, fase crónica. El frotis de sangre periférica muestra leucocitosis, con una representación de todo el espectro de diferenciación leucocítica, desde mieloblastos hasta neutrófilos maduros. (Por cortesía de Andrew Schafer, MD.)

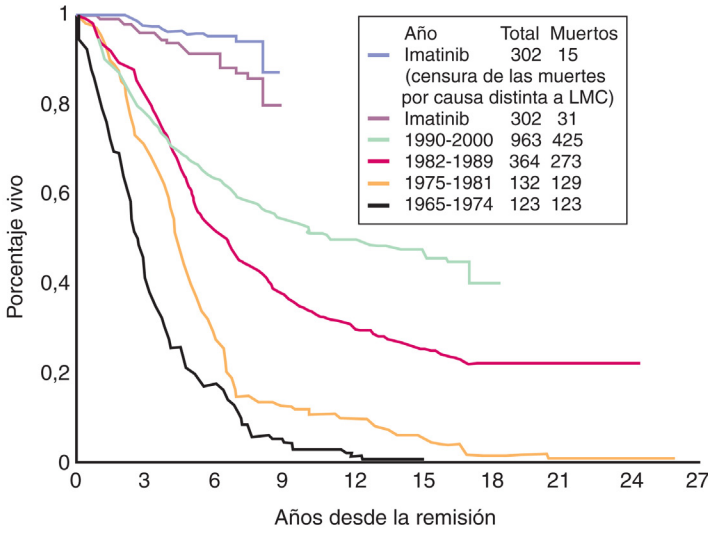

FIGURA 170-3. Supervivencia de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Ph-positiva en fase crónica. En estudios realizados en un solo centro, ensayos patrocinados por la industria e informes nacionales en los que el tratamiento con inhibidor de la tirosina cinasa alcanzó una penetración total, las tasas de supervivencia estimadas al cabo de 8-10 años son altas. La supervivencia es más baja cuando la penetración del tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa no es óptima. (Tomado de Bjorkholm M, Ohm L, Eloranta S, et al. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973-2008. *J Clin Oncol.* 2011;29:2514-2520, y Chen Y, Wang H, Kantarjian H, et al. Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975-2009. *Leuk Lymphoma.* 2013;54:1411-1417.)

La progresión a la fase avanzada de la enfermedad acabará ocurriendo en todos los casos no tratados con inhibidor de tirosina cinasa o trasplante alógeno y la fase avanzada de la enfermedad no se puede curar sin un trasplante (ni siquiera en esta era de los inhibidores de la tirosina cinasa). La progresión se asocia a un bloqueo adicional de la diferenciación y la muerte acaba obedeciendo a la ausencia de plaquetas (hemorragia) o de leucocitos (infección) normales. El recuento de blastos aumenta y se acumulan nuevas anomalías citogenéticas. Los cambios citogenéticos más habituales de la progresión son un cromosoma Ph adicional, la trisomía 8, la isocromía i(17q) y la trisomía 19. Los perfiles de expresión génica revelan que la mayoría de los cambios genéticos que desencadenan la progresión suceden durante la transición de la fase crónica a la acelerada y que los cambios genéticos relativamente menores se producen de la fase acelerada a la blástica. En consonancia con el origen de las células madre en la LMC, la expansión blástica predominante en el 25% de los casos de fase blástica tiene lugar en la estirpe linfoide, no en la mieloide.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con LMC (> 90%) acuden en la fase crónica y a menudo se diagnostican de manera casual durante una exploración sistemática o un análisis del hemograma. Los síntomas, cuando existen, suelen incluir fatiga y molestias abdominales por la esplenomegalia. Los síntomas constitucionales más extremos de pérdida de peso, dolores óseos, fiebre y sudores nocturnos se asocian con mayor frecuencia al avance de la enfermedad. Este hecho reviste importancia clínica práctica, porque, aunque los inhibidores de la tirosina cinasa empleados frente a la LMC (se exponen más adelante) se suelen tolerar, el cumplimiento en las primeras etapas del tratamiento resulta difícil, porque, con la medicación, los pacientes se sienten peor que antes del diagnóstico.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes suelen mostrar leucocitosis, acompañada a menudo de trombocitosis y anemia (fig. 170-2). La basofilia y la eosinofilia son habituales. Se puede formular el diagnóstico de LMC si no se encuentra otra explicación para el recuento leucocítico elevado.[3]

En la LMC, la diana para el diagnóstico y la monitorización es el gen quimérico *BCR-ABL*, bien a nivel del cromosoma (citogenética de metafases), del ADN (FISH) o del transcrito de ARNm quimérico (RT-PCR).

Estudio diagnóstico

El estudio diagnóstico ante la sospecha de LMC es bastante sencillo; su objetivo es establecer el diagnóstico y la fase de la enfermedad. En el aspirado medular se examinarán, como mínimo, la morfología (recuento de blastos) y la citogenética (cromosoma Ph y otras anomalías citogenéticas que pudieran calificar la fase avanzada). La FISH sirve si falla el análisis citogenético y se puede efectuar con sangre periférica si fuera necesario. La RT-PCR de médula ósea o sangre periférica ayuda a establecer un valor «basal» para la vigilancia posterior de la enfermedad durante el tratamiento, pero no es necesaria. En la sangre periférica, la RT-PCR de *BCR-ABL* permite establecer el diagnóstico, pero se necesita el estudio diagnóstico inicial de la médula ósea para la estadificación.

TRATAMIENTO

Los inhibidores de la tirosina cinasa son la piedra angular del tratamiento de la LMC (fig. 170-3).[4,5]

Inhibidores de la tirosina cinasa de primera línea para la LMC

Existen cuatro inhibidores de la tirosina cinasa aprobados por la FDA para la LMC en fase crónica recién diagnosticada: el inhibidor de la tirosina cinasa de «primera generación» imatinib y tres agentes de «segunda generación», dasatinib, nilotinib y bosutinib (tabla 170-1).[6-8] Todos actúan uniéndose de forma competitiva al hueco de unión del trifosfato de adenosina (ATP) del BCR-ABL, bloqueando así el paso del fosfato a otras proteínas efectoras de la señalización distal. Además, cada inhibidor de la tirosina cinasa tiene un patrón único de inhibición de la cinasa «inespecífico», lo que probablemente explica cómo las diferentes toxicidades de los agentes pueden proporcionar una respuesta citogenética completa del 67% en comparación con el 7% en el grupo de control. Tras más de una década de seguimiento, la tasa acumulada de respuesta citogenética completa con imatinib es del 80 al 85%, con una supervivencia libre de progresión y global del 92 y el 83%, respectivamente.[A1] Además, aproximadamente la mitad de los pacientes con una respuesta citogenética completa obtienen una respuesta molecular importante.

De cualquier manera, los estudios de seguimiento a largo plazo revelaron que más del 40% de los pacientes abandonaron el tratamiento con imatinib. Estos fracasos del imatinib se dividen aproximadamente en tercios: resistencia primaria a los inhibidores de la tirosina cinasa, intolerancia y resistencia/progresión después de la respuesta inicial. Los inhibidores de la tirosina cinasa de segunda generación (nilotinib, dasatinib y bosutinib; tabla 170-2)[A2-A4] producen respuestas superiores a corto plazo, medidas por la tasa de respuesta citogenética completa y respuesta molecular mayor a los 12 meses de tratamiento. Además, los inhibidores de la tirosina cinasa de segunda generación determinan un porcentaje más alto de respuestas moleculares «profundas» (que pueden cambiar la posibilidad de suspensión de los inhibidores de la tirosina cinasa, como se comenta más adelante). La evolución a la fase avanzada de la enfermedad es menos frecuente. Sin embargo, la supervivencia a largo plazo no ha resultado significativamente distinta entre el imatinib y los inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación.

En varios ensayos se han comparado la dosis convencional del imatinib (400 mg/día) frente a las altas (600-800 mg/día). Estos estudios han revelado sistemáticamente que el imatinib en altas dosis ofrece resultados a corto y largo plazo similares a los de los inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación. Sin embargo, estas dosis más altas se toleran peor y se desaconsejan como tratamiento inicial en los casos recién diagnosticados en fase crónica.

Toxicidades de los inhibidores de la tirosina cinasa

El efecto secundario más frecuente de los inhibidores de la tirosina cinasa es la mielodepresión, que parece menos problemática con el imatinib que con los inhibidores de la tirosina cinasa de segunda generación (las citopenias de grado 3 o 4 suceden en un 10% frente a más del 20% con el imatinib y los inhibidores de la tirosina cinasa de segunda generación, respectivamente). Además, cada inhibidor de la tirosina cinasa tiene un perfil de efectos secundarios único (v. tabla 170-1). Los inhibidores de la tirosina cinasa tienden a mostrar «tolerancia cruzada», es decir, cuando un paciente debe cambiar de inhibidor de la tirosina cinasa por un efecto secundario particular, resulta poco probable observar esa misma complicación con otro inhibidor de la tirosina cinasa. La fatiga crónica (correlacionada de ordinario con dolores musculoesqueléticos y calambres musculares) es un problema, sobre todo, en los usuarios de imatinib y representa el efecto secundario que más afecta a la calidad de vida, aunque la retención de líquidos también lo suponga. El derrame pleural es un acontecimiento adverso del dasatinib y se da en el 20% de los pacientes (frente al 1% con el imatinib). Por

TABLA 170-1 TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA CON RESULTADOS Y EFECTOS SECUNDARIOS MÁS FRECUENTES

ENTORNO	FÁRMACOS	RCiC (%)	SUPERVIVENCIA (%)	EFECTOS SECUNDARIOS NOTABLES (LOS TRES PRIMEROS)
Primera línea	Imatinib	65% a los 5 años	83% a los 11 años	Espasmos musculares (41%), edema (37%), hipofosfatemia (28%)
	Dasatinib	86% a los 2 años	91% a los 5 años	Neutropenia (29%), derrame pleural (28%), diarrea (21%)
	Nilotinib	85% a los 4 años	94% a los 54 meses	Erupción cutánea (38%), dolor de cabeza (32%), astenia (23%)
	Bosutinib	77% a 1 año	N/A	Diarrea (70%), aumento de la ALT (23%), trombocitopenia (14%)
Segunda/tercera línea	Dasatinib	50% a los 5 años	71% a los 6 años	
	Nilotinib		85% a los 3 años	*En todos los ITK administrados como agentes de tercera línea se producen los mismos efectos secundarios con mayor frecuencia*
	Bosutinib	40% a los 2 años	92% a los 2 años	
	Ponatinib	45% a los 2 años	90% a los 2 años	
	Omacetaxina	10% a los 2 años	85% a los 2 años	Citopenias

ALT, alanina aminotransferasa; ITK, inhibidor de la tirosina cinasa.

TABLA 170-2 RESPUESTAS AL CABO DE 12 MESES EN LOS ESTUDIOS ENESTND, DASISION Y BFORE

	ESTUDIO ENESTND			*ESTUDIO DASISION*		*ESTUDIO BFORE*	
RESPUESTA	**NIL 300 DOS VECES AL DÍA**	**NIL 400 DOS VECES AL DÍA**	**IM 400**	**DAS 100**	**IM 400**	**BOS 400**	**IM 400**
RCiC	80%	78%	65%	83%	72%	77%	66%
RMM	44%	43%	22%	46%	28%	47%	37%
FA/CB	0,7%	0,4%	4,2%	1,9%	3,5%	2%	3%

DAS, dasatinib; FA/CB, pacientes que progresan a fase acelerada y crisis blástica; IM, imatinib; NIL, nilotinib; RCiC, remisión citogenética completa; RMM, respuesta molecular mayor.

otro lado, la hipertensión arterial pulmonar reversible es un efecto secundario raro (alrededor del 5%), pero grave, del dasatinib. El nilotinib puede causar una prolongación del intervalo QT y se asocia a un mayor riesgo de enfermedad arterial periférica oclusiva. La principal toxicidad del bosutinib es la diarrea, que puede aparecer hasta en el 70% de los pacientes. El ponatinib se asocia de forma importante a hipertensión y lleva un recuadro negro de advertencia sobre la hepatotoxicidad y la oclusión vascular. De hecho, se describieron trombosis y oclusiones arteriales y venosas en un 30% de los pacientes con LMC que recibieron este medicamento y que sufrían una enfermedad altamente resistente; estos acontecimientos ocurrieron en casos con y sin factores de riesgo cardiovascular. La oclusión periférica y coronaria se observa en menor grado con el bosutinib y ocurre menos veces en los pacientes tratados con imatinib.

Seguimiento del tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa

El tratamiento diario de los efectos secundarios de los inhibidores de la tirosina cinasa se detalla ampliamente en las recomendaciones de la National Comprehensive Cancer Network.[9] La respuesta al tratamiento debe supervisarse y evaluarse cuidadosamente. En muchos estudios se ha comprobado que la monitorización cuantitativa del transcrito mutante de *BCR-ABL* por RT-PCR en la sangre periférica constituye una medida sensible y fiable de la carga de enfermedad y se correlaciona con el pronóstico a corto y largo plazo. Dada la exquisita sensibilidad del análisis de *BCR-ABL* (con un límite de detección estimado de 1 célula LMC en 10^5 células normales), el análisis de sangre periférica representa la base de la *monitorización* del tratamiento (www.NCCN.org y www.leukemia-net.org). De hecho, la PCR cuantitativa del transcrito *BCR-ABL* se recomienda como prueba única de monitorización terapéutica. El seguimiento de los aspirados de médula ósea y de la citogenética se reserva para los pacientes que no consiguen los hitos terapéuticos o sufren una recidiva durante el tratamiento (v. más adelante).

Una respuesta hematológica completa es la normalización del hemograma en sangre periférica: sucede en más del 90% de los pacientes en los 3 meses siguientes al inicio del tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa. Una respuesta citogenética se basa en el número de cromosomas Ph presentes en una preparación en metafase de al menos 20 células. La respuesta citogenética es intensa si se observa positividad para los cromosomas Ph en un 0-35% de las metafases. La respuesta citogenética completa ocurre cuando no se detectan cromosomas Ph. La respuesta citogenética completa se correlaciona fuertemente con una elevada supervivencia global y una carga de alelos *BCR-ABL* de valor en sangre periférica del 1% se correlaciona con una respuesta citogenética completa.

Una respuesta molecular mide *BCR-ABL* en la sangre periférica frente a un gen de control (nativo) (*BCR, ABL* o *GUSB,* según el laboratorio de referencia), establecido a escala internacional (IS). La reducción de 3 log (0,1% IS) se denomina respuesta molecular mayor y se correlaciona con una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global superiores en comparación con los pacientes con una respuesta menor. Las respuestas más intensas dependen de la reducción logarítmica de la carga de BCR-ABL (p. ej., RM4 representa una reducción del valor basal de 4 log). Se desaconseja el uso de los términos BCR-ABL «indetectable» y «negativo», porque la ausencia de BCR-ABL puede obedecer a una carga de enfermedad realmente baja o a un rendimiento deficiente del laboratorio.

Interrupción del tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa

En los estudios *in vitro,* la «célula madre de la LMC» parece impermeable al tratamiento de los inhibidores de la tirosina cinasa y, por tanto, se pensó que los pacientes tendrían que seguir con el inhibidor de la tirosina cinasa durante toda la vida, puesto que la retirada simplemente permitiría la proliferación del reservorio de células madre y una recidiva segura. Sin embargo, alrededor del 40 al 50% de los pacientes que han estado sin *BCR-ABL* detectable durante varios años permanecen en remisión molecular durante más de 2 años tras la interrupción del tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa.[10,11] El tiempo mínimo previo a la interrupción parece ser de al menos 2 años de una respuesta profunda. Dado que se necesita aproximadamente 1 año para obtener una respuesta profunda, la mayoría de los pacientes habrán recibido al menos 3 años de tratamiento. La rapidez del descenso de BCR-ABL tras iniciar el tratamiento («tiempo de reducción a la mitad») y la detección de BCR-ABL mediante técnicas ultrasensibles antes de la interrupción se asocian a una mayor o menor probabilidad de remisión libre de tratamiento, respectivamente.[12,13] La mayoría (> 90%) de los pacientes que recidivan responden bien y con rapidez a la reintroducción del tratamiento, por más que no todos logren respuestas profundas similares. La progresión a la fase avanzada de la enfermedad después de la retirada es extremadamente rara. Sin embargo, se desconocen las secuelas a largo plazo de la retirada, y se aconseja a los pacientes y médicos que deseen probar la retirada la inscripción de los primeros en un ensayo clínico.

¿Qué inhibidor de la tirosina cinasa debe utilizarse para el tratamiento de primera línea?

Tanto la National Comprehensive Cancer Network como la European Leukemia Network se muestran agnósticas con respecto a qué inhibidor de la tirosina cinasa debe utilizarse como tratamiento de primera línea. Algunas consideraciones prácticas son estas:

1. *¿Cuáles son los objetivos terapéuticos?* Ante un paciente mayor, el control de la enfermedad y la prolongación de la supervivencia sin una toxicidad innecesaria constituyen objetivos primordiales que se pueden alcanzar con el imatinib. Por otro lado, una paciente más joven puede estar interesada en tener hijos y/o en interrumpir el tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa. En este supuesto, un inhibidor de la tirosina cinasa de segunda generación quizá resulte la mejor opción, pues aumenta la probabilidad de una respuesta profunda.
2. *¿Cuál es el estado de la enfermedad?* Los pacientes que acuden en la fase crónica según los criterios morfológicos y citogenéticos podrían pertenecer a un grupo de alto riesgo, dado el recuento leucocítico elevado y el tamaño del bazo. Cuando se sospeche una fase avanzada de la enfermedad, quizá valga la pena usar los inhibidores de la tirosina cinasa más potentes de segunda generación.
3. *¿Cuál es el estado del paciente?* Muchos pacientes sufren una comorbilidad que influye en la elección del medicamento. De los tres preparados comercializados, el imatinib es el más usado y parece producir pocos efectos secundarios a largo plazo. El nilotinib se asocia a efectos secundarios problemáticos en pacientes con síndrome metabólico y muestra una mayor incidencia de episodios oclusivos vasculares en comparación con el imatinib. El dasatinib comporta el riesgo máximo de derrame pleural y se asocia a hipertensión arterial pulmonar en un pequeño subgrupo de pacientes. Por último, el bosutinib puede causar una diarrea considerable.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Resistencia a la inhibición de la tirosina cinasa

La resistencia primaria al imatinib se define como la falta de normalización del hemograma en sangre periférica (suele ocurrir de 1 a 3 meses después de iniciar el tratamiento). En los ensayos clínicos, esta situación se da en menos del 10% de las ocasiones. A veces se confunde con un mal cumplimiento por las razones señaladas antes, ya que, según los estudios, el mal cumplimiento afecta de forma significativa a la probabilidad de alcanzar una respuesta molecular mayor o una respuesta más profunda, o de perder la respuesta citogenética; la probabilidad de perder la respuesta citogenética completa se acerca al 30%, frente a tan solo el 2% en los pacientes con un alto grado de cumplimiento. Más allá de la definición estricta de resistencia primaria, no alcanzar los hitos de respuesta molecular a los 3 y 6 meses no es un buen augurio (v. más adelante), y el hecho de que los pacientes con una respuesta temprana deficiente tengan más posibilidades de progresión temprana hacia la fase avanzada de la enfermedad apunta a una relación biológica entre la resistencia primaria y la progresión.

La resistencia adquirida o «secundaria» describe el fenómeno consistente en una respuesta temprana al tratamiento seguida de resistencia y aumento de los niveles del transcrito *BCR-ABL*. En el 25-50% de los casos, la causa es una mutación de un único par de bases del dominio de la cinasa *ABL* que determina un cambio en la conformación de la proteína, con alteración de la unión del inhibidor de la tirosina cinasa y la consiguiente inhibición de *BCR-ABL*. Hasta ahora, se han descubierto más de 100 mutaciones de este tipo. No está claro si estas mutaciones están presentes en niveles muy bajos, incluso para el diagnóstico, y si emergen bajo la presión selectiva del inhibidor de la tirosina cinasa o durante el tratamiento. Se han utilizado métodos *in vitro* para describir los efectos inhibitorios relativos de diferentes inhibidores de la tirosina cinasa con distintas mutaciones, lo cual facilitaría la selección del inhibidor de la tirosina cinasa más idóneo como tratamiento de segunda línea en los casos de resistencia. La detección de la mutación de T315I cobra especial importancia, porque solo un inhibidor de la tirosina cinasa (ponatinib) se muestra eficaz frente a esta mutación particular. La prevalencia de la mutación de T315I aumenta con los patrones crecientes de resistencia y cambio del inhibidor de la tirosina cinasa; por eso, si bien resulta poco habitual ante los primeros signos de resistencia, es muy frecuente tras el fracaso múltiple de los inhibidores de la tirosina cinasa.

Hitos en el tratamiento de primera línea en la fase crónica de la LMC

La National Comprehensive Cancer Network y la European Leukemia Network recomiendan una serie de hitos de tratamiento asociados a los resultados de supervivencia (tabla 170-3). Los principales hitos pronósticos son: 1) la respuesta citogenética completa (o su semiequivalente, *BCR-ABL* ≤ 1% IS) debe lograrse a los 12 meses de tratamiento; 2) a partir de entonces, convendría alcanzar una respuesta molecular mayor (*BCR-ABL* ≤ 0,1% IS), porque este nivel de carga de enfermedad se asocia a una tasa muy baja de resistencia y progresión, y 3) las respuestas más profundas (RM de 4,0 o menos) y mantenidas podrían facilitar la retirada del inhibidor de la tirosina cinasa. El hecho de que no se alcancen los hitos o de que se pierdan obliga a barajar un posible cambio a otro inhibidor de la tirosina cinasa y a realizar un análisis de mutación para decidir el inhibidor de la tirosina cinasa más idóneo de segunda línea.

La respuesta citogenética completa a los 12 meses de tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa es un indicador pronóstico de la supervivencia a largo plazo con imatinib o inhibidores de la tirosina cinasa de segunda generación. Por ejemplo, en los pacientes de la fase crónica que reciben imatinib o inhibidores de la tirosina cinasa de segunda generación, las tasas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global a los 3 años con y sin respuesta citogenética completa a los 12 meses llegaron al 98/99 y al 67/94%, respectivamente. La consecución de una respuesta molecular mayor se asocia con una respuesta citogenética completa continuada, una menor progresión de la enfermedad a fases avanzadas y una mejor supervivencia global en comparación con los pacientes sin una respuesta molecular mayor. Por ejemplo, en el estudio IRIS, la supervivencia global a los 10 años fue del 91% para los pacientes con una respuesta molecular importante a los 12 meses frente al 85% en aquellos sin una respuesta molecular importante. Se observan beneficios similares si se alcanza la respuesta molecular mayor con un inhibidor de la tirosina cinasa de segunda generación.

Recientemente, la asistencia ha cambiado hacia una evaluación aún más temprana de la carga de enfermedad, medida por la carga alélica *BCR-ABL* en sangre periférica a los 3 y 6 meses del tratamiento (respuesta molecular temprana [RMT]). El valor discriminatorio de *BCR-ABL* del 10% de IS o menos (buen pronóstico) frente a más del 10% de IS (mal pronóstico) se ha evaluado después de la terapia de primera línea con imatinib, dasatinib y nilotinib, y la respuesta molecular temprana se asocia sistemáticamente con resultados a corto y largo plazo de todos los inhibidores de la tirosina cinasa. En un estudio retrospectivo de pacientes con LMC en fase crónica que recibieron la terapia de primera línea con imatinib, los pacientes con niveles de BCR-ABL del 10% de IS o menos a los 3 meses tenían una supervivencia global y una supervivencia libre de progresión del 93% en ambos casos, mientras que los pacientes con más del 10% de IS mostraban tasas inferiores, del 57% (ambas también). Esta tendencia se ha observado en otros ensayos retrospectivos y aleatorizados. Además, las respuestas citogenética y molecular difieren asimismo en función de la respuesta molecular temprana. Por ejemplo, los pacientes tratados con dasatinib que muestran una buena respuesta molecular temprana obtuvieron tasas de respuesta citogenética completa, respuesta molecular mayor y RM4.5 del 94, el 87 y el 54% a los 5 años, mientras que los que tenían una respuesta molecular temprana deficiente presentaron tasas del 41, el 38 y el 5%, respectivamente.

TABLA 170-3 HITOS DEL FRACASO DE LA MEDICACIÓN QUE APUNTAN A LA NECESIDAD DE CAMBIAR EL INHIBIDOR DE LA TIROSINA CINASA

TIEMPO DESPUÉS DEL INICIO DEL TRATAMIENTO CON ITK	HITO DE RESPUESTA
3 meses	Ninguna RHC* Ph+ > 95% *BCR-ABL* > 10% IS†
6 meses	*BCR-ABL* > 10% IS Ph+ > 35%
12 meses	*BCR-ABL* > 1% Ph+ > 0%
En cualquier momento después de 12 meses	Pérdida de RHC Pérdida de RCiC Pérdida de RMM (*BCR-ABL* > 0,1% IS) Mutaciones del dominio de la cinasa *ABL* Nueva anomalía citogenética clonal

*Recomendaciones de hitos de la National Comprehensive Cancer Network y la European Leukemia Network.

†La National Comprehensive Cancer Network baraja el cambio si el paciente no ha sufrido interrupciones del tratamiento por toxicidad o incumplimiento. La European Leukemia Network evalúa la respuesta molecular precoz a los 6 meses.

IS, escala internacional; ITK, inhibidor de la tirosina cinasa; Ph, cromosoma Filadelfia; RCiC, respuesta citogenética completa; RHC, respuesta hematológica completa; RMM, respuesta molecular mayor.

Tratamiento de segunda línea: inhibidores de la tirosina cinasa y otros abordajes

Como el tratamiento de segunda línea, los inhibidores de la tirosina cinasa de segunda generación tienen una eficacia bastante similar.[A5,14,15] Los estudios de grupos únicos revelan que estos fármacos producirán respuesta citogenética completa en un 30-50% de las recidivas (mucho más si el cambio de inhibidor de la tirosina cinasa se precipitó por la ausencia de tolerabilidad al preparado de primera línea). La supervivencia libre de progresión de la terapia de segunda línea con inhibidores de la tirosina cinasa es superior al 70% (v. tabla 170-1). Sin embargo, a los 5 años de seguimiento, solo un tercio de los pacientes siguen en tratamiento. Cuando ocurra una recidiva posterior, se puede utilizar un preparado de tercera línea, aunque se observan pocas respuestas en estos casos. La posible excepción es el ponatinib, que en pacientes con mutaciones de multirresistencia o T315I alcanzó una tasa de respuesta citogenética completa superior al 70%, con una supervivencia libre de progresión a los 2 años cercana al 70%. No obstante, el uso habitual de ponatinib frente a la resistencia se ha visto limitado por sus importantes efectos secundarios vasculares.

En pacientes con LMC muy pretratados con resistencia o efectos secundarios inaceptables de los inhibidores de la tirosina cinasa, el asciminib (10-200 mg una o dos veces al día), un inhibidor alostérico que se une a un sitio miristoílo de la proteína BCR-ABL1, bloqueando así a BCR-ABL1 en una conformación inactiva a través de un mecanismo distinto de todos los demás inhibidores de la cinasa ABL, puede proporcionar una respuesta molecular importante aproximadamente en el 25-50% de los pacientes.[16,A6]

Una cuestión clave para los pacientes con enfermedades resistentes que se someten a un régimen de rescate con inhibidor de la tirosina cinasa es el momento más idóneo para evaluar la eficacia, porque el trasplante alógeno de células madre constituiría la siguiente estrategia. En dos estudios diferentes se defiende una evaluación de la respuesta terapéutica al cabo de 3 meses. Si no se alcanza una respuesta citogenética mayor, la supervivencia libre de progresión resulta llamativamente distinta que en los pacientes con respuesta citogenética mayor. Si un paciente es candidato al trasplante, se puede iniciar una búsqueda formal al mismo tiempo que se inicia la administración del inhibidor de la tirosina cinasa de segunda línea, porque de ordinario se necesitan 3 meses para identificar a un donante no emparentado. Así pues, es posible efectuar una evaluación de la idoneidad de la respuesta al inhibidor de la tirosina cinasa y de la disponibilidad de un donante a los 3 meses. Si el paciente muestra una buena respuesta, se continúa el tratamiento con el inhibidor de tirosina cinasa; si la respuesta es mala, se pasa al trasplante.

Trasplante alógeno de células madre hematopoyéticas

Antes de la llegada de los inhibidores de la tirosina cinasa, el trasplante alógeno era el tratamiento de elección de la LMC recién diagnosticada. La mayoría de los centros publicaban unas supervivencias del 75-85, el 25-40 y el 10-20% para la enfermedad en fase crónica, acelerada y blástica, respectivamente. Los resultados se asemejan para donantes compatibles emparentados y no emparentados. En la actualidad, el trasplante se reserva como tratamiento de rescate de los escasos pacientes que no toleran los inhibidores de la tirosina cinasa, los que tienen enfermedad de gran resistencia y los que presentan

enfermedad en fase avanzada.[17,18] En varios estudios se ha comprobado que el tratamiento previo con un inhibidor de la tirosina cinasa no tiene ningún efecto adverso en la mortalidad relacionada con el trasplante y que los pacientes sometidos a trasplante por intolerancia del inhibidor de la tirosina cinasa presentan supervivencias similares a las de los controles históricos. Además, los estudios han revelado que los pacientes con mutaciones de T315I obtienen resultados parecidos a los de los controles históricos.

¿Quién debe someterse a trasplante alógeno en la era de los inhibidores de la tirosina cinasa?

Las indicaciones razonables pueden ser las siguientes:

1. *Intolerancia a los inhibidores de la tirosina cinasa.* Los inhibidores de la tirosina cinasa tienden a ser tolerantes cruzados, lo que significa que, si se produce una toxicidad particular con el inhibidor de la tirosina cinasa «A», es poco probable que ocurra con el agente «B». Sin embargo, son raros los pacientes que no toleran ningún inhibidor de la tirosina cinasa. En tales circunstancias, se prefiere el trasplante de médula ósea.
2. *Fracaso primario del inhibidor de la tirosina cinasa* (p. ej., no alcanzar las recomendaciones de la National Comprehensive Cancer Network o la European Leukemia Network, como la falta de una respuesta citogenética a los 3 o 6 meses, una respuesta citogenética inferior a la principal a los 12 meses o una respuesta citogenética completa a los 18 meses). Estos pacientes deberían recibir un inhibidor de la tirosina cinasa diferente, pero conviene asegurarse de que se evalúe la posibilidad del trasplante y se sometan a la tipificación de HLA. El fracaso del segundo preparado en este escenario constituiría una indicación razonable que, como mínimo, motivaría la evaluación para un trasplante de médula ósea.
3. *Resistencia secundaria.* Cuando los pacientes experimentan resistencia a un preparado de primera línea, la probabilidad de lograr una respuesta citogenética completa con otro de segunda línea es del 50% o menos. Además, la probabilidad de que fracase el tratamiento de segunda línea de estos pacientes y se produzca una progresión o una mutación de T315I es mucho mayor que la encontrada en los pacientes que jamás han estado expuestos a los inhibidores de la tirosina cinasa.
4. *Pacientes con mutación de T315I.* El ponatinib es muy eficaz en los pacientes en fase crónica con la mutación de T315I, y la mayoría de estos deben comenzar con este preparado. No obstante, existe un riesgo considerable de enfermedad oclusiva venosa y arterial, por lo que se sopesará la opción del trasplante si el paciente corre un alto riesgo de episodios vasculares o es joven y precisa ponatinib durante muchos años. El inhibidor de la síntesis de proteínas omacetaxina también está aprobado en este entorno, aunque la respuesta sea escasa y corta.
5. *Enfermedad en fase acelerada o blástica.* Los escasos pacientes que acuden en la fase acelerada responden bien al tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa y quizá no necesiten un trasplante (aunque valga la pena empezar pronto a buscar un donante en estos casos). Los pacientes que acuden con una crisis blástica precisan un tratamiento intensivo (a menudo poliquimioterapia más un inhibidor de la tirosina cinasa) y recibirán un trasplante cuando se identifique a un donante. Los pacientes que progresen hacia la fase avanzada de la enfermedad mientras reciben un inhibidor de la tirosina cinasa tienen una supervivencia mediana inferior a 1 año y necesitan un trasplante en poco tiempo.
6. *Anomalías clonales con mielodisplasia.* Los cambios clonales en las células sin el cromosoma Ph ocurren en el 5% de los pacientes con respuesta citogenética completa. En la mayoría de las ocasiones, estos cambios no modifican la evolución natural. De cualquier modo, unos pocos pacientes muestran una anomalía –5 o –7 asociada a las características del síndrome mielodisplásico, por lo que se debería plantear el trasplante de médula ósea.

Tratamiento de pacientes con LMC en fase avanzada

Es raro que la LMC se presente en la fase avanzada de la enfermedad. De hecho, si un paciente acude con una crisis blástica linfoide o mieloide resultará difícil distinguirla de la LLA *de novo* o de la leucemia mieloide aguda (LMA; cap. 163).

Rara vez, los pacientes acuden con una enfermedad en fase avanzada caracterizada por un aumento discreto del número de blastos o por el cromosoma Ph junto con otras anomalías citogenéticas clonales. En tal caso, el régimen de monoterapia inicial con inhibidor de la tirosina cinasa suele ser bastante eficaz y ofrece resultados similares a los de la fase crónica de la enfermedad. Sin embargo, los resultados son diferentes en la LMC en fase crónica, en la que los pacientes que progresan a la enfermedad en fase avanzada mientras reciben inhibidores de la tirosina cinasa tienen una mediana de supervivencia inferior a 1 año. Tanto el dasatinib como el bosutinib (no el nilotinib) han recibido la autorización para tratar la LMC en fase blástica. En general, la fase blástica de la LMC se trata con la quimioterapia de la LLA o LMA (cap. 163) y añadiendo un inhibidor de la tirosina cinasa. Otro medicamento aprobado y potencialmente útil frente a la enfermedad de fase crónica y acelerada es la omacetaxina (también conocida como homoharringtonina), un inhibidor de la síntesis de proteínas. El principal efecto secundario es la mielodepresión y, en general, actúa como puente hacia el trasplante alógeno, el único tratamiento curativo potencial de pacientes con enfermedad en fase avanzada a pesar de la administración de inhibidores de la tirosina cinasa. La supervivencia después de un trasplante alógeno se aproxima a más del 80% en la fase crónica, al 40-50% en la fase acelerada y al 10-20% en la fase blástica.

PRONÓSTICO

Varias características clínicas y anatomopatológicas detectadas en el momento del diagnóstico o poco después se asocian a la respuesta a largo plazo. La característica pronóstica más poderosa es la fase de la enfermedad.

Se han utilizado numerosas puntuaciones de riesgo para predecir los resultados a largo plazo. Cada una combina factores clínicos (p. ej., edad, tamaño del bazo) con analíticos y todas operan con un alto grado de correlación interna (tabla 170-4). Las puntuaciones suelen dividir a los pacientes en categorías de riesgo bajo, intermedio y alto, y la supervivencia y la progresión se correlacionan con el grupo de riesgo. El índice de Sokal, creado en 1984 para los pacientes de la fase crónica, es el más utilizado y asigna a los pacientes categorías de riesgo basadas en la edad, el recuento de blastos, el tamaño del bazo y el recuento de plaquetas. La puntuación de Hasford se elaboró a partir de pacientes que tomaban interferón y agrega el hemograma de sangre periférica a las mediciones de Sokal. El índice del European Treatment and Outcome Study, más reciente, se basa exclusivamente en una evaluación del tamaño del bazo y el porcentaje de basófilos en la sangre. Todas estas puntuaciones disponen de calculadoras en línea para determinar el índice con facilidad. En el momento del diagnóstico, estos índices proporcionan una guía razonable para predecir la evolución. Estas puntuaciones operan de manera similar en los casos tratados con inhibidores de la tirosina cinasa de primera y segunda generación.

Anomalías citogenéticas adicionales

Cuando existen anomalías cromosómicas adicionales importantes (trisomía 8, isocromosoma 17q, segundo cromosoma Ph y trisomía 19) en el momento del diagnóstico, el pronóstico en términos de supervivencia y progresión de la enfermedad hacia la fase acelerada o blástica suele ser peor. Los pacientes con anomalías cromosómicas adicionales de la vía mayor en el momento del diagnóstico presentan tiempos más largos de respuesta citogenética y molecular, y una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global más cortas que los pacientes con t(9;22), t(v;22), pérdida del cromosoma Y u otras anomalías cromosómicas adicionales menores. Por ejemplo, la supervivencia a los 5 años fue de un 91, 87, 89, 92 y 52%, respectivamente, en los pacientes con t(9;22), t(v; 22), pérdida del cromosoma Y, anomalías cromosómicas adicionales de la vía menor y anomalías cromosómicas adicionales de la vía mayor. En otros estudios se ha señalado que algunas anomalías cromosómicas adicionales de la vía menor, como los reordenamientos de 11q23 y de 3q26, también se asocian a mal pronóstico. En otro estudio, se descubrió que la presencia de la trisomía 8, la pérdida del cromosoma Y o el segundo cromosoma Ph no causó ningún impacto desfavorable en la respuesta al tratamiento y la supervivencia, mientras que la presencia de reordenamientos de los cromosomas 17q, del7q o 3q26.2 se asoció a tasas de respuesta más bajas y a una supervivencia inferior. La presencia simultánea de dos o más anomalías cromosómicas adicionales se asocia a mal pronóstico.

La secuenciación masiva ha demostrado que los pacientes en fase crónica que responden mal al tratamiento y que evolucionan hacia una enfermedad en fase avanzada presentan una mayor prevalencia de mutaciones en genes comúnmente asociados a la leucemia aguda (p. ej., *ASXL1, RUNX1, IZF1*). Sin embargo, estos marcadores no se utilizan actualmente en los algoritmos de tratamiento clínico rutinarios.

Respuesta molecular

La monitorización de los transcritos *BCR-ABL* en la sangre periférica reviste un papel muy importante en el tratamiento de la LMC por las siguientes razones: 1) la profundidad de las respuestas moleculares se asocia al pronóstico (la consecución de una respuesta molecular mayor es un «puerto seguro», porque la resistencia o la progresión de la enfermedad resultan extremadamente raras tras lograr esta carga tan baja de la enfermedad); 2) la cinética de la respuesta parece predecir el pronóstico, porque la tasa de obtención de la respuesta a los 3 meses es importante y los pacientes con *BCR-ABL* superior a un 10% IS a los 3 meses evolucionan peor que los pacientes cuya

TABLA 170-4 SISTEMAS DE PUNTUACIÓN CLÍNICA PARA LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE LOS PACIENTES CON LMC

	SOKAL	HASFORD	EUTOS
Edad	x	x	
Tamaño del bazo	x	x	x
Blastos (periféricos)	x	x	
Basofilia		x	x
Eosinofilia		x	
Trombocitosis	x	x	

EUTOS, European Treatment and Outcome Study en la CML; Hasford, puntuación de Hasford en la LMC; Sokal, índice de Sokal en la LMC (https://www.mdcalc.com/sokal-index-chronic-myelogenous-leukemia-cml).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Nguyen LT, Guo M, Naugler C, et al. Incidence of chronic myeloid leukemia in Calgary, Alberta, Canada. *BMC Res Notes*. 2018;11:1-5.
2. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, et al. The proportion of different BCR-ABL1 transcript types in chronic myeloid leukemia. An international overview. *Leukemia*. 2019;33:1173-83.
3. Arber DA, Orazi A. Update on the pathologic diagnosis of chronic myelomonocytic leukemia. *Mod Pathol*. 2019;32:732-40.
4. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol*. 2022;97:1236-56.
5. Narlı Özdemir Z, Kılıçaslan NA, Yılmaz M, et al. Guidelines for the treatment of chronic myeloid leukemia from the NCCN and ELN: differences and similarities. *Int J Hematol*. 2023;117:3-15.
6. Deininger MW, Shah NMP, Altman JK, et al. Chronic myeloid leukemia, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18:1385-415.
7. Berman E. How I treat chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 2022;139:3138-47.
8. Cortes J, Pavlovsky C, Saußele S. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2021;398:1914-26.
9. Deininger MW, Shaw NP, Altman JK, et al. NCCN guidelines insights: chronic myeloid leukemia, version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18:1385-415.
10. Saugues S, Lambert C, Daguenet E, et al. Real-world therapeutic response and tyrosine kinase inhibitor discontinuation in chronic phase-chronic myeloid leukemia: data from the French observatory. *Ann Hematol*. 2022;101:2241-55.
11. Inzoli E, Aroldi A, Piazza R, et al. Tyrosine kinase inhibitor discontinuation in chronic myeloid leukemia: eligibility criteria and predictors of success. *Am J Hematol*. 2022;97:1075-85.
12. Shanmuganathan N, Pagani IS, Ross DM, et al. Early BCR-ABL1 kinetics are predictive of subsequent achievement of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2021;137:1196-207.
13. Attalah E, Schiffer C, Radich JP, et al. Assessment of outcomes after stopping tyrosine kinase inhibitors among patients with chronic myeloid leukemia. *JAMA Oncol*. 2020;7:42-50.
14. García-Gutiérrez V, Milojkovic D, Hernandez-Boluda JC, et al. Safety and efficacy of bosutinib in fourth-line therapy of chronic myeloid leukemia patients. *Ann Hematol*. 2019;98:321-30.
15. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132:393-404.
16. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure. *N Engl J Med*. 2019;381:2315-26.
17. Chalandon Y, Sbianchi G, Gras L, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia in the era of third generation tyrosine kinase inhibitors: A retrospective study by the chronic malignancies working party of the EBMT. *Am J Hematol*. 2023;98:112-21.
18. Robin M, de Wreede LC, Padron E, et al. Role of allogeneic transplantation in chronic myelomonocytic leukemia: an international collaborative analysis. *Blood*. 2022;140:1408-18.
19. Arber DA, Orazi A. Update on the pathologic diagnosis of chronic myelomonocytic leukemia. *Mod Pathol*. 2019;32:732-40.
20. Thomopoulos TP, Bouhla A, Papageorgiou SG, et al. Chronic myelomonocytic leukemia—a review. *Expert Rev Hematol*. 2021;14:59-77.
21. Patnaik MM. How I diagnose and treat chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica*. 2022;107:1503-17.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

enfermedad remite más deprisa, y 3) las respuestas más profundas, que trascienden la respuesta molecular mayor, son cada vez más importantes conforme la experiencia, los ensayos y las estrategias de tratamiento permiten la retirada del mismo en los pacientes con una respuesta molecular profunda prolongada. Varios estudios han revelado que un porcentaje de pacientes seleccionados con valores persistentemente indetectables de *BCR-ABL*, caracterizados por una profundidad de la respuesta de al menos 4 o 4,5 log (la denominada «respuesta molecular profunda»), pueden interrumpir el tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa sin una recidiva molecular de su enfermedad.

LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA Y ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS ATÍPICAS

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Las leucemias crónicas sin *BCR-ABL* son enfermedades caracterizadas por componentes de displasia y proliferación mieloide. La OMS clasifica la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), la LMMC juvenil, la leucemia neutrofílica crónica (LNC) y la LMC atípica (LMCa) entre los trastornos mielodisplásicos y mieloproliferativos (caps. 152 y 167). Las denominaciones leucemia neutrofílica crónica y LMC atípica son incorrectas, porque no implican ningún reordenamiento de *BCR-ABL*. En la LMMC, la población monocítica se expande en la sangre periférica y la médula ósea, mientras que en la LMC aumenta la población de neutrófilos.

Estas enfermedades son bastante raras y, de hecho, resulta difícil estimar con exactitud su incidencia. Se estima que la LMMC muestra una incidencia inferior a 0,5/100.000; la LMCa y la LNC son aún más raras. La edad mediana a la que se diagnostican estas enfermedades se aproxima a los 65-75 años.

BIOPATOLOGÍA

No se conoce ninguna característica genética distintiva singular de la LMMC. Se observan anomalías citogenéticas clonales en cerca del 30% de los casos y mutaciones en más del 90%. Las mutaciones más comunes están en los genes asociados con el corte y empalme del ARNm (p. ej., *SF3B1*), la señalización de citocinas (p. ej., *NRAS*) y la modificación epigenética (p. ej., *TET2*). Por otro lado, las mutaciones de *LCR3R* están presentes en más del 60% de los pacientes con LMC y LNC, y esta mutación es inusual en otras leucemias mieloides y en el síndrome mielodisplásico. Además, una cuarta parte de los casos de LMCa presentarán una mutación puntual del gen *SETBP1*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Al igual que sucede en la LMC, los signos y síntomas suelen ser inespecíficos. El primer indicio diagnóstico es, en general, un recuento leucocítico anómalo en sangre periférica (en la LMMC revelaría una monocitosis), y además neutropenia, anemia y trombocitopenia. La esplenomegalia es bastante común en estas enfermedades. El análisis del cromosoma Ph o la evidencia molecular de *BCR-ABL* dan un resultado negativo. La médula ósea suele evidenciar hiperplasia mieloide y displasia de la estirpe mieloide (y a veces de otras estirpes).[19]

La definición de LMMC según la OMS requiere una monocitosis persistente (al menos 3 meses) en la sangre periférica superior a 1.000/µl con más del 10% del recuento leucocítico. Además, los mieloblastos de la sangre periférica y la médula ósea más los monoblastos más los promielocitos deben representar menos del 20% del recuento leucocítico total; si la cifra es mayor, se clasifica como LMA. La leucemia neutrofílica crónica y la LMC atípica no están definidas de forma tan estricta.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La supervivencia mediana en estas enfermedades no llega a 3 años y la muerte obedece a la transición hacia la leucemia aguda o a las complicaciones de las citopenias. No existe un tratamiento curativo fuera del trasplante alógeno de células madre.[20] Los pacientes con LMMC se benefician de un ensayo con preparados hipometiladores (con una tasa de respuesta global de ~30 al 40%) o bien del control de la enfermedad (si muestra una proliferación alta) con hidroxiurea bajo la supervisión de un experto.[21] En el caso de la LMMC existe un riesgo aproximado del 20% de transformación a leucemia mieloide aguda (LMA) transcurridos 3 años desde el diagnóstico. Si ocurre la transición a la LMA, se suele ensayar un tratamiento de inducción, en especial como puente hacia el trasplante rápido. En la LMC atípica y la leucemia neutrofílica crónica, las mutaciones de *CSF3R* parecen causar una señalización aberrante a través de la SRC o la JAK2, dependiendo de dónde suceda la mutación. Por tanto, en los ensayos clínicos se está explorando el tratamiento dirigido para inhibir la SRC y la JAK en estos raros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376:917-27.

A2. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia*. 2021;35:440-53.

A3. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naive chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:2333-40.

A4. Brümmendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. *Leukemia*. 2022;36:1825-33.

A5. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol*. 2016;91:1206-14.

A6. Rea D, Mauro MJ, Boquimpani C, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*. 2021;138:2031-41.

171 LINFOMAS NO HODGKINIANOS

JULIE M. VOSE Y JAMES O. ARMITAGE

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Los linfomas son tumores sólidos del sistema inmunitario. Los crecientes conocimientos acerca de la biología del sistema inmunitario han permitido mejorar también la comprensión de estos tumores malignos. Además de contar con mejores sistemas de clasificación y valoración clínica, estos nuevos conocimientos han permitido el desarrollo de nuevos tratamientos. Existen tratamientos útiles en este momento para todos los pacientes con linfoma no hodgkiniano. La supervivencia global de los pacientes con linfoma ha aumentado de manera constante a lo largo de los últimos 40 años y muchos de ellos se pueden curar.

EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que en EE. UU. se diagnostican anualmente unos 80.000 nuevos casos de linfoma no hodgkiniano y que unos 20.000 pacientes mueren cada año a causa de esta enfermedad. Los linfomas no hodgkinianos representan un 5% de los cánceres nuevos en EE. UU. y son responsables aproximadamente de un 3% de las muertes por cáncer. Se estima que el riesgo a lo largo de la vida en EE. UU. de desarrollar este tipo de tumor es del 2,4% (1 de cada 42) para hombres y del 1,9% (1 de cada 52) para mujeres.[1] La incidencia aumenta de forma muy importante con la edad y es más alta en las personas de raza blanca que en otros grupos étnicos.

La incidencia de linfomas no hodgkinianos varía hasta en 5 veces según las zonas geográficas. Las frecuencias más altas se encuentran en EE. UU., Europa y Australia, mientras que las más bajas se localizan en Asia. Incluso más sorprendentes resultan las diferencias geográficas en la incidencia de determinados tipos de linfomas no hodgkinianos, como el linfoma de Burkitt, el linfoma folicular, el linfoma T nasal/linfoma de linfocitos citolíticos naturales (NK) extraganglionar o la leucemia/linfoma T del adulto.

En EE. UU., la tasa de incidencia de los linfomas no hodgkinianos aumentó entre un 3 y un 4% anual desde 1950 y principios del siglo XXI, probablemente debido al aumento de la longevidad, a la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/sida) (cap. 353), a las exposiciones laborales y ambientales (p. ej., a los productos químicos agrícolas), y a las mejoras en las técnicas de diagnóstico por imagen y la capacidad de los patólogos para diagnosticar los linfomas. Desde entonces, la tasa de incidencia del linfoma no hodgkiniano ha alcanzado una meseta y la mortalidad por esta enfermedad ha ido disminuyendo.

BIOPATOLOGÍA

La etiología de la mayoría de los casos de linfoma no hodgkiniano se desconoce, aunque se han implicado factores genéticos, ambientales e infecciosos (tabla 171-1).

Factores genéticos

Se han descrito agregaciones familiares de casos de linfoma no hodgkiniano, con el riesgo ligeramente mayor entre los hermanos y familiares de primer grado de pacientes con linfomas u otros procesos malignos hematológicos. Se ha correlacionado la incidencia del linfoma no hodgkiniano con polimorfismos en distintos genes relacionados con la inmu-

nidad, como las quimiocinas, el factor de necrosis tumoral, la interleucina 10 (IL-10) y la linfotoxina α. También se ha observado una correlación entre polimorfismos en otros genes relacionados con el ciclo celular y la apoptosis, y un mayor riesgo de desarrollar linfomas.

Alteraciones del sistema inmunitario

Varios trastornos hereditarios aumentan el riesgo de desarrollar un linfoma no hodgkiniano hasta 250 veces (v. tabla 171-1). En algunos de estos trastornos, el linfoma se puede relacionar con el virus de Epstein-Barr (cap. 348). Por ejemplo, los pacientes con trastorno linfoproliferativo ligado al cromosoma X tienen mutaciones del gen *SH2D1A*, que codifica proteínas que regulan la respuesta inmunitaria del huésped frente a las células infectadas por el virus de Epstein-Barr; las personas con este trastorno pueden desarrollar una mononucleosis infecciosa mortal o un linfoma no hodgkiniano tras la primera exposición al virus de Epstein-Barr. Las inmunodeficiencias adquiridas se asocian también a un aumento del riesgo de sufrir un linfoma no hodgkiniano. Por ejemplo, los trastornos linfoproliferativos (cap. 348) tras el trasplante se observan hasta en un 20% de los enfermos receptores de un trasplante de órganos sólidos, en relación con la proliferación de linfocitos B que se han transformado por el tratamiento inmunodepresor. El riesgo de linfoma no hodgkiniano también se multiplica por más de 100 en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH; cap. 355). Casi todos los linfomas del sistema nervioso central (SNC) y un 50% de otros linfomas en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) se relacionan con el virus de Epstein-Barr. Algunos estudios han demostrado un aumento al doble de la incidencia de linfomas no hodgkinianos en pacientes con artritis reumatoide (cap. 243), y el riesgo de linfomas de la zona marginal aumenta también 30-40 veces en los pacientes con síndrome de Sjögren (cap. 247). Se han descrito incrementos en la incidencia de linfomas tiroideos en pacientes con tiroiditis de Hashimoto (cap. 207). Los linfomas T vinculados a enteropatías se asocian a la enfermedad celíaca (cap. 126). Parece igualmente que los pacientes con el síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, asociado a mutaciones en el gen *FAS*, son más propensos a desarrollar linfomas.

Agentes infecciosos

El virus de Epstein-Barr (cap. 348) se asocia a la mayor parte de los trastornos linfoproliferativos tras el trasplante y a muchos linfomas asociados al VIH/sida. El genoma de este virus se detecta en más del 95% de los casos de linfoma de Burkitt endémicos y en un 15-35% de los casos de linfoma de Burkitt esporádicos y asociados al sida. Este virus se asocia también al linfoma B difuso de células grandes positivo para el virus de Epstein-Barr de las personas mayores, al linfoma plasmablástico y al linfoma NK/T extraganglionar.

El virus linfótropo de células T humano de tipo 1 (HTLV-1; cap. 360) se puede detectar en casi todos los casos de leucemia/linfoma T del adulto. El riesgo de linfoma es aproximadamente de un 3% en pacientes infectados por el HTLV-1. En las regiones endémicas, hasta un 50% de los linfomas no hodgkinianos pueden estar relacionados con este virus.

El virus del herpes humano 8 (VHH-8, virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi; cap. 359), que se vincula a la expansión de la población de linfocitos B, se asocia también al linfoma primario de cavidades (v. más adelante) en pacientes inmunodeprimidos o con enfermedad de Castleman multicéntrica. Los enfermos con linfoma primario de cavidades suelen estar coinfectados por el virus de Epstein-Barr.

Los datos epidemiológicos han vinculado el virus de la hepatitis C (cap. 135) con los linfomas linfoplasmocíticos asociados a la crioglobulinemia de tipo II, el linfoma ganglionar de la zona marginal y el linfoma de la zona marginal esplénica. La estimulación antigénica crónica por este virus puede determinar que aparezcan clones de linfocitos B malignos.

Helicobacter pylori se vincula al linfoma gástrico (cap. 178) del tejido linfoide asociado a las mucosas/zona marginal extraganglionar (MALT). Los pacientes colonizados desarrollan una gastritis por la estimulación antigénica crónica mediada por linfocitos T en respuesta a antígenos específicos de *H. pylori* y a la aparición de clones malignos de linfocitos B. Se ha relacionado a *Borrelia burgdorferi* (asociado con la enfermedad de Lyme; cap. 296) con los linfomas B de la zona marginal de la piel. También se han encontrado pruebas de la relación entre *Chlamydia psittaci* (cap. 294) y los linfomas de anejos oculares, entre *Campylobacter jejuni* y la enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (cap. 279), y entre *Coxiella burnetii* y el linfoma B difuso de células grandes y el linfoma folicular.

Exposición ambiental y profesional

Las sustancias químicas empleadas en agricultura se han asociado a un aumento del riesgo de desarrollar un linfoma no hodgkiniano; las vinculaciones más fuertes se refieren a los herbicidas de tipo fenoxi, como el ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), que también era componente del agente naranja. Se ha descrito un aumento del riesgo con la radiación ionizante (cap. 18), los disolventes orgánicos y los nitratos del agua corriente para bebida, aunque los resultados son contradictorios. Algunos estudios han relacionado el linfoma no hodgkiniano con las dietas ricas en grasa y la radiación ultravioleta (cap. 18). El riesgo de linfomas no hodgkinianos aumenta 20 veces tras el tratamiento de un linfoma de Hodgkin (cap. 172). Los fumadores importantes (cap. 363) tienen un riesgo aumentado de desarrollar un linfoma folicular. Se ha observado una correlación entre una disminución de las concentraciones de vitamina D y un mayor riesgo de linfoma recidivante, y también con un pronóstico desfavorable. Los fármacos contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF) podrían asociarse a un mayor riesgo de desarrollar linfoma, especialmente linfoma T hepatoesplénico. Los implantes mamarios también están asociados al desarrollo de linfoma de linfocitos grandes anaplásico.

TABLA 171-1 FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE LINFOMA NO HODGKINIANO

Trastornos inmunitarios hereditarios
Inmunodeficiencia combinada severa
Inmunodeficiencia variable común
Síndrome de Wiskott-Aldrich
Ataxia-telangiectasia
Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X
Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario
Trastornos inmunitarios adquiridos
Trasplante de órganos sólidos
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
Artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Sjögren
Tiroiditis de Hashimoto
Enfermedad celíaca
Relacionados con fármacos
Metotrexato para los trastornos autoinmunitarios
Inhibidor de JAK1/2 para la mielofibrosis
Azatioprina para trastornos autoinmunitarios
Fármacos contra el factor de necrosis tumoral (p. ej., infliximab, adalimumab)
Agentes infecciosos
Virus de Epstein-Barr
Virus linfótropo de células T humano de tipo 1
Virus del herpes humano tipo 8
Virus de la hepatitis C
Helicobacter pylori
Borrelia burgdorferi
Chlamydia psittaci
Campylobacter jejuni
Coxiella burnetii
Exposición profesional y ambiental
Herbicidas
Disolventes orgánicos
Luz ultravioleta
Dieta
Tabaquismo

Anatomía patológica

Los linfomas no hodgkinianos derivan de células del sistema inmunitario en diversos estadios de diferenciación. En algunos casos, la célula de origen guarda relación directa con la morfología, el inmunofenotipo y el comportamiento clínico del linfoma (e-fig. 171-1 y tabla 171-2).

La transformación de las células del sistema inmunitario normal en un linfoma refleja la adquisición de alteraciones genéticas específicas. En muchos casos, los estudios citogenéticos permiten identificar translocaciones cromosómicas subyacentes al desarrollo o progresión del linfoma. En la mayor parte de los casos de linfoma no hodgkiniano, la principal alteración es la activación de protooncogenes, pero en ocasiones se producen translocaciones cromosómicas que originan genes de fusión que codifican proteínas quiméricas. Además, algunos casos se asocian a la deleción de genes supresores de tumores. Existen algunas alteraciones genéticas específicas que se asocian a determinados subtipos específicos de linfomas no hodgkinianos (tabla 171-3). Cada vez parece más claro que el microentorno tumoral de las células del sistema inmunitario del huésped influye considerablemente en la supervivencia de las células tumorales y en su respuesta al tratamiento.

Clasificación

En la clasificación actualizada de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016 se integran los datos genéticos en la clasificación clínico-patológica (tabla 171-4). Esta clasificación divide estos linfomas según sean de origen B o T/NK y también según deriven de células precursoras primitivas o de células «periféricas» más maduras. Dentro de estos subgrupos se reconocen entidades clínicas y anatomopatológicas específicas. En EE. UU. y Europa, un 85-90% de los linfomas no hodgkinianos son de tipo B.

El tipo más frecuente es el linfoma B difuso de células grandes, que representa aproximadamente el 30% de todos los linfomas no hodgkinianos en el mundo. El siguiente tipo más frecuente es el linfoma folicular, que corresponde aproximadamente al 20% de los casos. El linfoma folicular es relativamente más frecuente en Norteamérica y Europa occidental, y menos habitual en Asia. Otros tipos menos comunes, cada uno de los cuales supone el 5-10% de todos los linfomas no hodgkinianos, son los linfomas MALT/de la zona marginal extraganglionares, los linfomas T periféricos, los linfomas de linfocitos pequeños y el linfoma del manto. Otros tipos menos frecuentes representan menos del 2% de los linfomas no hodgkinianos en EE. UU.

Los linfomas no hodgkinianos reconocidos en la clasificación de la OMS tienen unas características clínicas distintivas (tabla 171-5), de forma que un hematopatólogo experto puede clasificar de forma precisa un 85% o más de los pacientes con los criterios

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

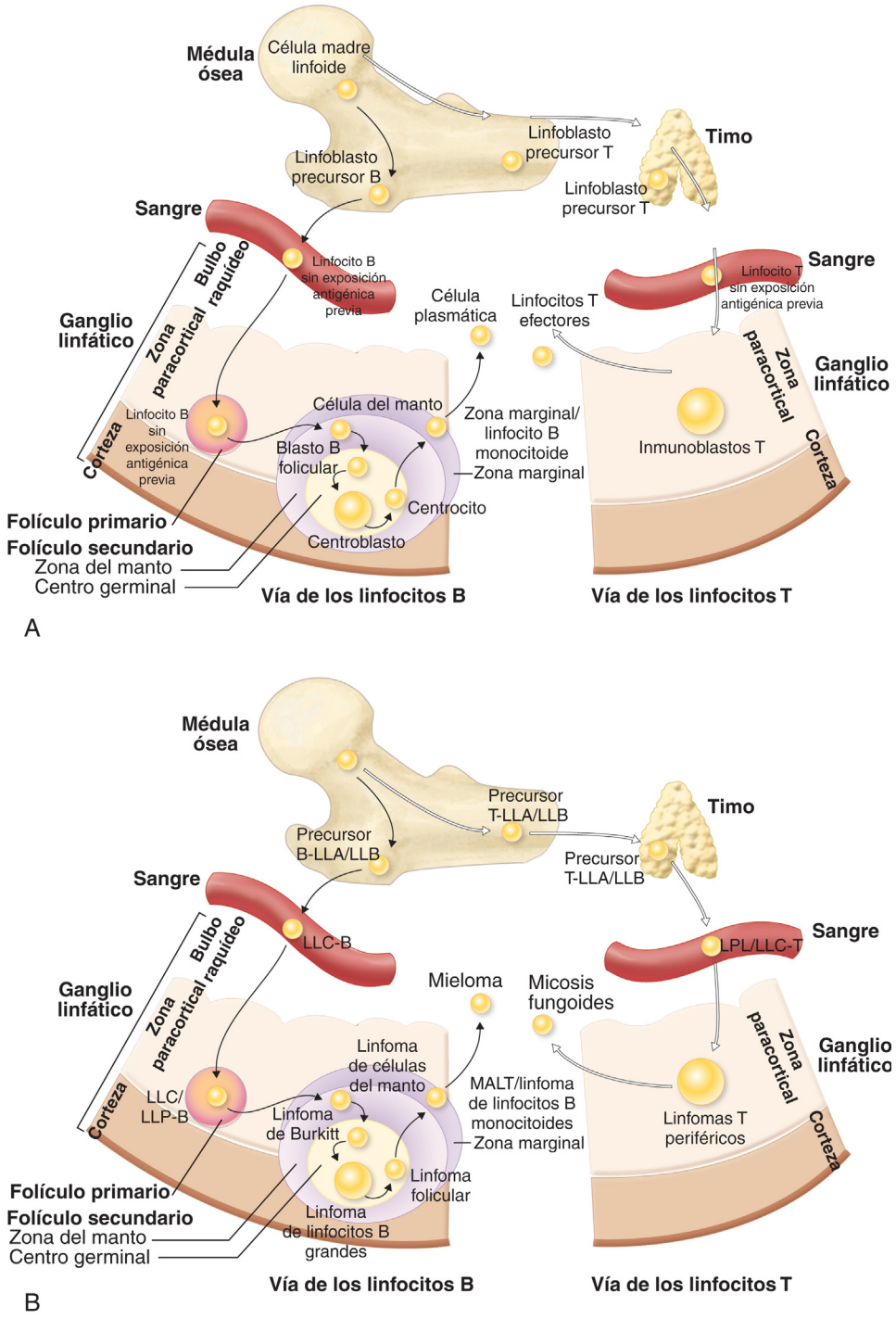

E-FIGURA 171-1. **Supuestas contrapartidas normales de los tumores malignos B y T reconocidos en la actualidad. A.** Esquema de la diferenciación normal de las líneas B y T. Las células madre linfoides procedentes de la médula ósea se diferencian hacia precursores B o hacia precursores T comprometidos que experimentan una maduración adicional en el timo. Estos precursores B y T maduran hacia la formación de linfocitos B o T que carecen de antecedentes de estimulación antigénica y que circulan hacia los ganglios linfáticos. Tras la exposición antigénica, los blastos B normales proliferan y experimentan una diferenciación adicional en los centros germinales de los folículos secundarios. El centro germinal está rodeado por una zona del manto y por una zona marginal. Los linfocitos B con especificidad antigénica generados en los centros germinales abandonan los folículos y reaparecen en la zona marginal. Después, las células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas se acumulan en la médula de los ganglios linfáticos y posteriormente salen hacia la periferia. La proliferación de los linfocitos T dependiente de los antígenos tiene lugar en la zona paracortical de los ganglios linfáticos. Tras la exposición antigénica, los linfocitos T maduros se convierten en blastos y, posteriormente, en linfocitos T efectores con especificidad antigénica que salen hacia la periferia. Se muestran las supuestas contrapartidas normales de muchos de los tumores T y B reconocidos en la actualidad. **B.** Tumores malignos T y B procedentes de las supuestas contrapartidas normales que se muestran en **A.** LLA, leucemia linfoblástica aguda; LLB, linfoma linfoblástico; LLC, leucemia linfocítica crónica; LLP, linfoma de linfocitos pequeños; LPL, leucemia prolinfocítica; MALT, tejido linfoide asociado a las mucosas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 171-2 INMUNOFENOTIPOS TÍPICOS DE LOS LINFOMAS NO HODGKINIANOS MÁS FRECUENTES

LINFOMA	CD20	CD3	CD10	CD5	CD23	OTROS
De linfocitos pequeños	+	–	–	+	+	
Linfoplasmocítico	+	–	–	–	–	Inmunoglobulina citoplásmica$^+$
Zona marginal extraganglionar MALT	+	–	–	–	–	
Zona marginal ganglionar	+	–	–	–	–	
Folicular	+	–	+	–		
Células del manto	+	–	+	+		Ciclina D1$^+$
B difuso de células grandes	+	–				
B de células grandes mediastínico	+	–				
Burkitt	+	–	+	–		TdT$^-$
Linfoblástico T de células precursoras	–	+/–				TdT$^+$, CD1a$^{+/-}$, CD7$^+$
T de células grandes anaplásico	–	+/–				CD30$^+$, CD15$^-$, EMA$^+$, ALK$^{+/-}$
T periférico	–	+/–				Otros marcadores pan-T variables

ALK, cinasa del linfoma anaplásico; EMA, antígeno epitelial de membrana; MALT, tejido linfoide asociado a las mucosas; TdT, desoxinucleotidiltransferasa terminal.

de la OMS si dispone de un material adecuado. Algunos diagnósticos, como el linfoma folicular, se pueden establecer con un alto grado de precisión sin necesidad de realizar estudios inmunológicos o genéticos. Sin embargo, el diagnóstico de los linfomas T no se puede establecer con precisión sin estudios de inmunofenotipo. Los estudios citogenéticos y de genética molecular (hibridación fluorescente *in situ* [FISH]) pueden ayudar a resolver los diagnósticos diferenciales más difíciles. Por ejemplo, la presencia de una translocación t(8;14) apoya el diagnóstico de linfoma de Burkitt, mientras que la t(11;14) con sobreexpresión de ciclina D1 permite confirmar el diagnóstico de linfoma de células del manto (v. tablas 171-2 y 171-3).

La elaboración de perfiles de expresión genética ha permitido identificar distintos subconjuntos de pacientes con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG). Los pacientes con linfomas idénticos a nivel histológico se pueden clasificar en aquellos cuyo patrón de expresión génica recuerda a los linfocitos B normales del centro germinal (GCB), los que tienen tumores que recuerdan a linfocitos B posteriores al centro germinal activados (ABC) y los que presentan tumores cuyos patrones son similares a los que se observan en la enfermedad de Hodgkin. Este último patrón es más frecuente en mujeres jóvenes con masas mediastínicas de gran tamaño. En muchas ocasiones se recurre a la inmunohistoquímica para subdividir el linfoma B difuso de células grandes en los subtipos de linfocitos B del centro germinal y linfocitos B posteriores al centro germinal activados, aunque no se correlaciona exactamente con los resultados de las micromatrices de ADN. Mediante una combinación de secuenciación de exomas y transcriptomas, análisis del número de copias de ADN basado en matrices y resecuenciación de amplicones específicos de genes seleccionados, el linfoma B difuso de células grandes se puede subtipificar aún más basándose en anomalías genómicas compartidas.

TABLA 171-3 TRANSLOCACIONES CROMOSÓMICAS TÍPICAS DE LOS LINFOMAS NO HODGKINIANOS

SUBTIPO DE LINFOMA	TRANSLOCACIÓN	GENES IMPLICADOS	FRECUENCIA (%)
B difuso de células grandes	t(3q27) t(14;18) (q32;q21) t(18;14) (q24;q32)	*BCL6* *IgH, BCL2* *MYC (c-Myc), IgH*	35 15-20 < 5
Burkitt	t(8;14) (q24;q32) t(8;22) (q24;q11) t(2;8) (p12;q24)	*MYC, IgH* *MYC, IgL* *IgK, MYC*	El 100% tiene una de estas, sobre todo t(8;14)
Folicular	t(14;18) (q32;q21)	*IgH, BCL2*	~90
Células del manto	t(11;14) (q13;q32)	*BCL1, IgH*	> 90
LLGA	t(2;5) (p23;q35)	*ALK, NPM*	> 80 de LLGA ALK$^+$
MALT	t(11;18) (q21;q21) t(14;18) (q21;q32) t(1;14) (p22;q32)	*API2, MALT1* *IgH, MALT1* *BCL10, IgH*	35 20 10

ALK, cinasa del linfoma anaplásico; LLGA, linfoma de células grandes anaplásico; MALT, tejido linfoide asociado a las mucosas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación más frecuente del linfoma no hodgkiniano son las linfoadenopatías (fig. 171-1; cap. 154). En muchos casos, el paciente presenta una adenopatía cervical, axilar o inguinal y consulta al médico. Los ganglios afectados por linfomas son en general firmes, indoloros y no se asocian a infecciones regionales. En otros pacientes, la linfoadenopatía que se produce en lugares como el mediastino o el retroperitoneo provoca síntomas como dolor torácico, tos, dolor abdominal y dolor de espalda. Una enfermedad más extensa también puede causar síntomas relacionados con el síndrome de la vena cava superior, la compresión de la médula espinal y la insuficiencia renal (asociada a la compresión ureteral).

Los linfomas no hodgkinianos se asocian a menudo a síntomas sistémicos que pueden permitir el diagnóstico. Los síntomas más evidentes, denominados síntomas B, incluyen fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso no explicada. Cualquiera de estos síntomas sin causa evidente debería llevar al médico a plantearse el diagnóstico de linfoma. Otros síntomas menos característicos incluyen fatiga, que con frecuencia aparece en el momento del diagnóstico cuando se interroga al paciente con cuidado, y prurito.

Los linfomas no hodgkinianos pueden afectar a cualquier órgano corporal; un mal funcionamiento del mismo produce síntomas que pueden permitir el diagnóstico. Ejemplos son los síntomas neurológicos en los linfomas cerebrales primarios (cap. 175), la disnea en los linfomas MALT pulmonares, dolor epigástrico y vómitos en el linfoma gástrico de tipo MALT o B difuso de células grandes (cap. 178), obstrucción intestinal en el linfoma del intestino delgado (cap. 179), masas testiculares en los linfomas B difusos de células grandes (cap. 185) y lesiones cutáneas en los linfomas cutáneos (cap. 407). Muchos linfomas afectan a la médula ósea y pueden ser causa de mieloptisis masiva (cap. 151) e insuficiencia medular. Estos pacientes pueden cursar con infecciones, hemorragias y anemia.

Los linfomas no hodgkinianos pueden ser causa de diversas alteraciones inmunitarias. Por ejemplo, las manifestaciones iniciales de un linfoma no hodgkiniano pueden ser una anemia hemolítica autoinmunitaria (cap. 146) o una trombocitopenia inmunitaria (cap. 158), sobre todo en el caso de los linfomas de linfocitos pequeños/leucemia linfocítica crónica, pero también en otros subtipos, como el linfoma B difuso de células grandes. La neuropatía periférica (cap. 388), que se suele asociar a la sobreproducción de una proteína monoclonal, se puede encontrar en diversos subtipos, aunque es más típica del linfoma linfoplasmocítico y en ocasiones se vincula al síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios cutáneos; cap. 173). Las complicaciones neurológicas paraneoplásicas del linfoma no hodgkiniano incluyen la polineuropatía desmielinizante, el síndrome de Guillain-Barré, la disfunción autónoma y la neuropatía periférica. Los síndromes paraneoplásicos (cap. 164) asociados a los linfomas no hodgkinianos pueden afectar a la piel (p. ej., pénfigo), al riñón (p. ej., glomerulonefritis) y a otros sistemas orgánicos (p. ej., vasculitis, dermatomiositis e ictericia colestásica).

DIAGNÓSTICO

Cada paciente nuevo con un linfoma no hodgkiniano se debe someter a una valoración exhaustiva de forma sistemática (tabla 171-6). Se debe plantear el posible diagnóstico de linfoma no hodgkiniano en pacientes con una clínica compatible y luego confirmarlo mediante una biopsia adecuada, que debe ser interpretada por un hematopatólogo experto. El diagnóstico nunca debe inferirse y los enfermos no deberían recibir tratamiento hasta que la biopsia confirme el diagnóstico. De manera similar, los pacientes en los que se alcanza la remisión completa con el tratamiento inicial nunca deben ser tratados por una supuesta recidiva únicamente en función de los síntomas o de las alteraciones en los estudios de imagen, mientras no se realice una biopsia que la demuestre. Como sutiles diferencias histopatológicas pueden modificar el tratamiento, el aspecto más importante en el manejo del linfoma no hodgkiniano es establecer un diagnóstico preciso.

El diagnóstico diferencial de los pacientes con un linfoma no hodgkiniano es extenso. Se debe descartar cualquier causa de adenopatías o esplenomegalia que se pueda confundir con un linfoma no hodgkiniano (cap. 154).[2] Sin embargo, esta confusión se resuelve con la biopsia. En ocasiones se pueden emplear biopsias con aguja gruesa

TABLA 171-4 REVISIÓN DE LA CLASIFICACIÓN DEL LINFOMA NO HODGKINIANO DE LA OMS DE 2016

NEOPLASIAS B MADURAS
Leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños
Linfoma esplénico de la zona marginal
Leucemia/linfoma de tricoleucocitos
Linfoma/leucemia B esplénico o, inclasificable
Linfoma B difuso de la pulpa roja del bazo
Variante de la leucemia de tricoleucocitos
Linfoma linfoplasmocítico
Macroglobulinemia de Waldenström
Linfoma de la zona marginal extraganglionar del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)
Linfoma de la zona marginal ganglionar
Linfoma folicular
Neoplasia folicular *in situ**
Linfoma folicular de tipo duodenal*
*Linfoma B de células grandes con reordenamiento IRF4**
Linfoma cutáneo primario del centro folicular
Linfoma de células del manto
Neoplasia *in situ* de células del manto*
Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), NEOM
Tipo: células B del centro germinal*
Tipo: células B activadas*
Linfoma B de células grandes rico en linfocitos T/histiocitos
LBDCG primario del sistema nervioso central (SNC)
LBDCG primario cutáneo, tipo pierna
LBDCG VEB$^+$, NEOM*
Úlcera mucocutánea *VEB*$^+$**
LBDCG asociado a inflamación crónica
Granulomatosis linfomatoide
Linfoma B de células grandes mediastínico (tímico) primario
Linfoma B de células grandes intravascular
Linfoma B de células grandes ALK$^+$
Linfoma plasmablástico
Linfoma primario de cavidades
LBDCG VHH-8$^+$, NEOM*
Linfoma de Burkitt
Linfoma B de alto grado con reordenamientos *MYC* y *BCL2* y/o *BCL6*
Linfoma B de alto grado, NEOM*
Linfoma B, inclasificable, con características intermedias entre LBDCG y LH
NEOPLASIA MADURA DE LINFOCITOS T Y NK
Trastorno linfoproliferativo crónico de linfocitos NK
Trastorno linfoproliferativo de tipo hidroa vacciniforme*
Leucemia/linfoma T del adulto
Linfoma de linfocitos NK/T extraganglionar, tipo nasal
Linfoma de linfocitos T asociado a enteropatía
Linfoma de linfocitos T intestinal epiteliótropo monomórfico*
*Trastorno linfoproliferativo T indolente del tracto gastrointestinal**
Linfoma T hepatoesplénico
Linfoma T subcutáneo similar a la paniculitis
Micosis fungoide
Síndrome de Sézary
Trastornos linfoproliferativos T cutáneos primarios CD30$^+$
Papulosis linfomatoide
Linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario
Linfoma T γδ primario
Linfoma de linfocitos T citotóxicos epidermótropo agresivo cutáneo primario CD8$^+$
Linfoma de linfocitos T acro cutáneo primario CD8$^+$**
Trastorno linfoproliferativo *cutáneo primario de linfocitos T CD4*$^+$ pequeños/medianos*
Linfoma T periférico, NEOM
Linfoma T angioinmunoblástico
*Linfoma T folicular de linfocitos**
*Linfoma T periférico ganglionar con fenotipo TFH**
Linfoma de células grandes anaplásico, ALK$^+$
Linfoma de células grandes anaplásico, ALK$^-$
*Linfoma de células grandes anaplásico asociado a implante mamario**
TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS POSTRASPLANTE (TLPPT)
TLPPT hiperplasia plasmocítica
TLPPT mononucleosis infecciosa
TLPPT hiperplasia folicular florida*
TLPPT polimórfico
TLPPT monomórfico (linfocitos B y T/NK)

Las entidades provisionales aparecen en cursiva; * indica cambios con respecto a la clasificación de 2008 (mostrada en el volumen 25). Esta tabla no incluye las leucemias linfoides, la discrasia de células plasmáticas ni el linfoma de Hodgkin (cap. 172).

ALK, cinasa del linfoma anaplásico; LH, linfoma de Hodgkin; NEOM, son especificado de otro modo; NK, linfocito citolítico natural; TFH, T colaborador folicular; VEB$^+$, virus de Epstein-Barr positivo.

Modificado de Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-2390.

para establecer el diagnóstico primario si la muestra se maneja bien. Las punciones-aspiraciones con aguja fina no se deben emplear en el diagnóstico de linfoma, porque pueden dificultar el diagnóstico exacto del subtipo específico de linfoma. En la mayoría de los casos es necesaria la biopsia escisional (que siempre es el método de biopsia más adecuado) para el diagnóstico inicial. Debe realizarse una segunda biopsia si no se obtiene suficiente material con el primer intento.

Sistemas de estadificación y pronóstico

Tras el diagnóstico se debe realizar una valoración meticulosa para la estadificación, que permite determinar el pronóstico y el tratamiento. La estadificación requiere una anamnesis y una exploración física minuciosas; un hemograma completo; pruebas de función renal y hepática; concentraciones de lactato deshidrogenasa (LDH) en el suero; una tomografía computarizada (TC) del tórax, abdomen y pelvis, o una tomografía por emisión de positrones (PET), que a menudo reemplaza a la TC si se realiza en un aparato combinado de PET/TC, y una biopsia de médula ósea (podría no ser necesaria en pacientes con linfoma B difuso de células grandes si la PET/TC muestra afectación de la médula ósea). La PET puede identificar los lugares de afectación iniciales y, después del tratamiento, puede reconocer el linfoma persistente de la fibrosis residual en las masas que se vean en la TC. El sistema de estadificación más frecuente es la clasificación de Ann Arbor, que separa a los pacientes en cuatro estadios según las zonas anatómicas de afectación (tabla 171-7). Además, cada estadio se subdivide en categorías A (sin síntomas generales definidos) y B (con pérdida inexplicada > 10% de peso en los 6 meses previos, fiebre > 38 °C no explicada o sudoración nocturna). Posteriormente se pueden revalorar los sitios de enfermedad conocidos tras el tratamiento para valorar la respuesta al tratamiento.

Aunque hay una amplia gama de factores relacionados con el paciente (p. ej., edad, síntomas, concentración de LDH) y de factores relacionados con el tumor (p. ej., tamaño, patrón de expresión genética, tasa de proliferación) que pueden influir en los resultados que se consiguen con el tratamiento, se han propuesto dos sistemas pronósticos que pueden tener utilidad para seleccionar el tratamiento y definir un pronóstico preciso. El índice pronóstico internacional (tabla 171-8) es el método más utilizado para predecir la evolución y la supervivencia de los pacientes tratados. Este índice está fundamentado en cinco factores adversos (edad > 60 años, nivel funcional ≤ 2, aumento de la concentración sérica de LDH, presencia de enfermedad en dos o más localizaciones extraganglionares, estadio III o IV de Ann Arbor) que se suman para obtener la puntuación. Este índice fue desarrollado para su uso en los pacientes con linfoma agresivo difuso (predominantemente, linfoma B difuso de células grandes), pero también tiene utilidad para predecir el resultado obtenido con el tratamiento en cualquier subtipo. En el caso de los pacientes menores de 60 años, se puede aplicar un índice abreviado que contempla tan solo la disminución del nivel funcional, el incremento de la concentración sérica de la LDH y el estadio avanzado. Dado que los pacientes con linfoma folicular rara vez presentan un nivel funcional reducido o un gran número de localizaciones extraganglionares, se desarrolló un índice alternativo denominado índice pronóstico internacional del linfoma folicular. Considera más de cuatro áreas ganglionares de afectación y un valor de hemoglobina inferior a 12 g/dl como criterios de estadificación, y es mejor para predecir el resultado del tratamiento del linfoma folicular.

Al final del tratamiento, los pacientes se deben someter a una nueva evaluación, que consiste en repetir las pruebas anómalas previas para comprobar si se ha logrado una remisión completa. Para la mayoría de los subtipos de linfoma, la mejor definición de una remisión completa es una exploración PET/TC que tenga una puntuación de Deauville 1, 2 o 3. La puntuación de Deauville utiliza la intensidad de captación en el mediastino y el hígado como control interno y es el sistema más utilizado para documentar la remisión (tabla 171-9).

TRATAMIENTO

Los linfomas se pueden comportar de forma indolente o agresiva. La conducta de muchos de estos tumores es distinta, pero dentro de cada uno de los grupos suele venir determinada por la localización de la enfermedad, el volumen del tumor y el estado funcional del paciente. Algunos linfomas se pueden tratar, al menos inicialmente, con una sencilla observación, mientras que otras situaciones, como la compresión medular, se consideran emergencias médicas. Es importante plantearse tres preguntas antes de comenzar el tratamiento: 1) ¿puede ser curativo?; 2) ¿puede prolongar la supervivencia?, y 3) ¿conseguirá aliviar los síntomas? Cuando el tratamiento es apropiado, se suele recomendar el perfil genómico para guiar el tratamiento e informar sobre el pronóstico.[3]

TIPOS ESPECÍFICOS DE LINFOMAS NO HODGKINIANOS

LINFOMAS DE LINFOCITOS T Y B PRECURSORES

Los linfomas de linfocitos T y B precursores son ganglionares o afectan a tejidos sólidos y corresponden a infiltrados de células idénticas a nivel morfológico e inmunofenotípico a las células inmaduras que se reconocen en la leucemia linfoblástica B o T aguda (cap. 168). Los pacientes que tienen afectación principalmente ganglionar con mínima o nula afectación de la médula ósea se consideran *linfomas linfoblásticos,* mientras que los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 171-5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PRESENTACIÓN DE LOS SUBTIPOS DE LINFOMA NO HODGKINIANO FRECUENTES

TIPO DE LINFOMA	MEDIANA DE EDAD (AÑOS)	HOMBRES (%)	ESTADIO (%) I	ESTADIO (%) IV	SÍNTOMAS B (%)	AFECTACIÓN MEDULAR (%)
LINFOMAS DE LINFOCITOS B						
De linfocitos pequeños	65	53	4	83	33	72
Linfoplasmocítico	63	53	7	73	13	73
Zona marginal extraganglionar MALT	60	48	39	31	19	14
Zona marginal ganglionar	58	42	13	40	37	32
Folicular	59	42	18	51	28	42
Células del manto	63	74	13	71	28	64
B difuso de células grandes	64	55	25	33	33	16
B de células grandes mediastínico	37	34	10	31	38	3
Burkitt	31	89	37	38	22	33
LINFOMAS B/T PRECURSORES						
Linfoblástico T de células precursoras	28	64	0	75	21	50
LINFOMAS T						
Linfocitos T grandes anaplásico	34	69	19	39	53	13
Linfocitos T periférico, NEOM	61	55	8	65	50	36

Los síntomas B son fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso.
MALT, tejido linfoide asociado a las mucosas; NEOM, no especificado de otro modo.
Adaptado de Armitage JO, Weisenburger DD, for the Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. New approach to classifying non-Hodgkin lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. *J Clin Oncol.* 1998;16:2780-2795.



FIGURA 171-1. Linfoma no hodgkiniano. A pesar del enrojecimiento de la piel que reviste el ganglio linfático aumentado de tamaño en este paciente, la lesión era completamente indolora. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

TABLA 171-6 VALORACIÓN TÍPICA DE UN PACIENTE CON DIAGNÓSTICO RECIENTE DE LINFOMA NO HODGKINIANO

1. Biopsia para establecer el diagnóstico
2. Anamnesis y exploración física cuidadosas
3. Valoración analítica
   A. Hemograma completo
   B. Estudios de bioquímica que incluyan lactato deshidrogenasa
4. Pruebas de imagen
   A. Tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis
   B. Tomografía por emisión de positrones (a menudo puede reemplazar a la TC)
5. Otras biopsias
   A. Médula ósea
   B. Cualquier otra localización sospechosa siempre que los resultados de la biopsia puedan modificar el tratamiento (es decir, punción lumbar)

TABLA 171-7 ESTADIFICACIÓN DEL LINFOMA NO HODGKINIANO

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
I	Afectación de una sola región ganglionar (I) o un solo órgano o lecho extraganglionar (I_E)
II	Afectación de dos o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un órgano o lecho extraganglionar y una o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma (II_E)
III	Afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma (III), que se pueden asociar a afectación localizada de un órgano o lecho extraganglionar (III_E) o del bazo (III_S), o ambos (III_{SE})
IV	Afectación difusa o diseminada de uno o más órganos o tejidos extraganglionares con o sin hiperplasia asociada de los ganglios
Subtipos	
A	Sin síntomas B
B	Síntomas B: pérdida de peso no explicada ≥ 10% del peso corporal en los 6 meses previos, fiebre no explicada con temperatura > 38 °C o sudoración nocturna

Adaptado de Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 1971;31:1860-1861.

que tienen más de un 25% de células neoplásicas en la médula se consideran *leucemias linfoblásticas.* Esta distinción es arbitraria y refleja el estadio de la enfermedad más que un diagnóstico distinto. Estas neoplasias afectan más a niños que a adultos.

Los linfomas de linfocitos B precursores se suelen manifestar con tumores sólidos que afectan a la piel o a los huesos, mientras que los linfomas T cursan normalmente con una masa mediastínica en hombres jóvenes. La afectación del SNC es frecuente en los linfomas T. Un 90% de los pacientes que sufren un linfoma linfoblástico tienen un fenotipo T, mientras que un 85% de los enfermos con leucemia linfoblástica aguda tienen un fenotipo B.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los pacientes con linfoma linfoblástico T o linfomas de linfocitos B precursores se tratan normalmente con regímenes modelados según los empleados para la leucemia linfoblástica aguda (cap. 168). Estos regímenes contienen con frecuencia citarabina y altas dosis de metotrexato, y suelen incluir tratamiento de mantenimiento. La profilaxis sobre el SNC con quimioterapia intratecal, metotrexato en dosis altas o radioterapia craneal también forma parte, a menudo, de estos regímenes. Los rasgos pronósticos adversos incluyen afectación del SNC, estadio IV de la enfermedad y aumento de LDH.

TABLA 171-8 ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL

CATEGORÍA	PUNTUACIÓN (N.° DE FACTORES DE RIESGO)
TODOS LOS PACIENTES*	
Bajo	0 o 1
Bajo-intermedio	2
Intermedio-alto	3
Alto	4 o 5
ÍNDICE AJUSTADO POR EDAD, PACIENTES ≤ 60 AÑOS†	
Bajo	0
Bajo-intermedio	1
Intermedio-alto	2
Alto	3

*Factores adversos para todos los pacientes: > 60 años, ↑ LDH, estado funcional 2-4, > 1 lecho extraganglionar, estadios III o IV de Ann Arbor.
†Factores adversos para los pacientes ≤ 60 años: ↑ LDH, estado funcional 2-4, estadios III o IV de Ann Arbor.
LDH, lactato deshidrogenasa.
Adaptado de Shipp M, Harrington D, Anderson J, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329:987-994.

TABLA 171-9 PUNTUACIÓN DE DEAUVILLE PARA EVALUAR LAS IMÁGENES DE TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES/TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA Y MEDIR LA RESPUESTA TERAPÉUTICA DE LOS PACIENTES

CRITERIOS

1. No hay captación relacionada con el linfoma
2. La captación máxima en cualquier foco linfomatoso es igual o inferior a la captación mediastínica
3. La captación máxima en cualquier foco linfomatoso es mayor que la captación mediastínica, pero menor o igual a la captación hepática
4. La captación en cualquier foco linfomatoso es mayor que la captación hepática
5. Presencia de nuevos lugares de captación o aumento sustancial en el valor estandarizado de captación en localizaciones previas de linfoma, o ambos

LINFOMAS B MADUROS

LINFOMA DE LINFOCITOS PEQUEÑOS Y LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

El *linfoma de linfocitos pequeños* se define como un infiltrado ganglionar o en otro tejido que es idéntico a nivel morfológico y de inmunofenotipo a una leucemia linfocítica crónica (cap. 169). Los pacientes suelen estar asintomáticos y el diagnóstico se establece con frecuencia en un recuento celular solicitado por otro motivo. Los enfermos suelen presentar adenopatías o esplenomegalia. Es frecuente la fatiga. Puede aparecer una hipogammaglobulinemia con aumento de la susceptibilidad a las infecciones.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La supervivencia mediana supera los 10 años en pacientes sin características adversas y en general es posible tratar inicialmente a estos enfermos mediante la observación. El tratamiento es necesario en los pacientes con fatiga extrema o que presentan síntomas sistémicos, en los que tienen adenopatías o esplenomegalia sintomáticas o que progresan rápidamente y en los que desarrollan citopenias. El tratamiento (cap. 169) se debe individualizar, porque es poco probable que sea curativo y los enfermos suelen ser ancianos.[4] El trasplante de células hematopoyéticas alógenas puede ser curativo, pero pocos pacientes son candidatos a este abordaje. Los pacientes pueden desarrollar una trombocitopenia autoinmunitaria (cap. 158), una neutropenia autoinmunitaria (cap. 153) y aplasia de eritrocitos (cap. 151). Estos trastornos pueden responder al tratamiento con corticoides, inmunoglobulina intravenosa, anticuerpos monoclonales anti-CD20, como rituximab u obinutuzumab, ciclosporina o esplenectomía, como se hace en pacientes sin un linfoma de base.

Se observa un peor pronóstico con el estadio avanzado y los síntomas sistémicos, con los genes de la cadena pesada de inmunoglobulina no mutados y en presencia de alteraciones genéticas como del(17p) o la mutación de *TP53*. Hasta un 10% de los pacientes experimentan transformación a un linfoma difuso de células grandes (síndrome de Richter), que se asocia a mal pronóstico.

LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL EXTRAGANGLIONAR DEL TEJIDO LINFOIDE ASOCIADO A LAS MUCOSAS (LINFOMA MALT)

La clasificación de los linfomas de la OMS admite tres grupos de linfomas de zona marginal (LZM): 1) LZM esplénico; 2) LZM ganglionar, y 3) LZM extraganglionar de tipo MALT (linfoma MALT).[5] Los linfocitos B de la zona marginal suelen exponerse de forma continuada a antígenos exógenos y tienen un umbral fisiológico reducido para iniciar la proliferación, lo cual los predispone a la transformación maligna. Los dos primeros tipos de linfomas de la zona marginal se comentan más adelante (v. «Tipos poco frecuentes de linfomas B»). Los criterios diagnósticos, el comportamiento y las implicaciones terapéuticas difieren.

Los linfomas MALT son linfomas indolentes que se originan en asociación con las células epiteliales y se localizan principalmente en el tubo digestivo, las glándulas salivales, la mama, la tiroides, la órbita, la conjuntiva, la piel y el pulmón. Los linfomas MALT gástricos se asocian a menudo a una infección por *H. pylori* (cap. 125). La mayoría de los casos se encuentran en los estadios I o II en el momento del diagnóstico, aunque en algunas series hasta el 30% de estos tumores se diseminan a la médula ósea u otras localizaciones. Estos linfomas suelen permanecer localizados durante extensos períodos de tiempo.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento local con cirugía o radioterapia cura un elevado porcentaje de neoplasias localizadas. Incluso en pacientes que tienen más de una localización extraganglionar, las localizaciones se pueden abordar con éxito mediante tratamientos locales. Los enfermos asintomáticos se pueden controlar de forma estrecha sin darles tratamiento hasta que desarrollan síntomas progresivos. A los pacientes con síntomas se les puede tratar con rituximab, monoquimioterapia o tratamientos combinados similares al tratamiento del linfoma folicular (v. más adelante).[6]

Aproximadamente el 75% de los pacientes con linfomas MALT gástricos consiguen una remisión tras la erradicación de *H. pylori* (cap. 125) y más del 90% se mantienen en remisión durante períodos de tiempo prolongados. Es muy probable que en los pacientes que no responden se identifique infiltración submucosa en la ecografía endoscópica, metástasis en los ganglios linfáticos o la translocación cromosómica t(11;18). Aproximadamente el 25% de los pacientes experimentan una progresión y un 25% de ellos desarrollan un linfoma B difuso de células grandes. El linfoma MALT gástrico que no responde a los antibióticos se puede tratar con radioterapia, rituximab en monoterapia (igual que en el linfoma folicular) o varios regímenes de poliquimioterapia tradicionales (tabla 171-10).

LINFOMA FOLICULAR

El linfoma folicular deriva de los linfocitos B del centro germinal. La translocación característica t(14;18)(q32;q21) de los linfomas foliculares sucede en las primeras etapas del desarrollo de los linfocitos B a causa de un error en la recombinación de VDJ (segmentos génicos «variable», «diversidad» y «unión»).[7] El linfoma folicular es el más frecuente de los linfomas indolentes o de bajo grado en EE. UU. Se divide en tres grados en función del porcentaje de células grandes transformadas (centroblastos).

Los enfermos con linfoma folicular suelen estar asintomáticos. El síndrome de presentación más frecuente son adenopatías indoloras. Algunos enfermos sufren tos o disnea por afectación pulmonar o mediastínica, o desarrollan derrames pleurales. Otros pacientes sufren síntomas como dolor abdominal o plenitud por enfermedad subdiafragmática o esplénica. Una pequeña parte de los enfermos desarrollan síntomas sistémicos con fiebre, sudoración nocturna o adelgazamiento.

La conducta clínica y el tratamiento del linfoma folicular de grados 1 y 2 son iguales. Algunos linfomas foliculares de grado 3 tienen una evolución clínica más agresiva y reciben un tratamiento similar al del linfoma B difuso de células grandes (v. más adelante). Esta distinción entre los grados 3a (comportamiento indolente) y 3b (comportamiento agresivo) se basa en la presencia o ausencia de láminas de centroblastos, aunque esta diferenciación puede no ser reproducible entre unos anatomopatólogos y otros.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Actitud expectante

Un enfoque de «observar y esperar» es razonable en pacientes ancianos asintomáticos, en pacientes con otras enfermedades médicas y en otros pacientes seleccionados con un linfoma folicular de bajo grado asintomáticos, sin afectación de la enfermedad en sitios que podrían ser peligrosos y que desean evitar el tratamiento el mayor tiempo posible.[8] En ocasiones, estos pacientes pueden permanecer en observación durante largos períodos antes de que sea necesario un tratamiento. Sin embargo, las modernas opciones terapéuticas pueden mejorar la supervivencia de una gran proporción de pacientes con linfoma folicular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 171-10 REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA COMBINADA PARA EL LINFOMA NO HODGKINIANO

RÉGIMEN	DOSIS	DÍAS DE ADMINISTRACIÓN	FRECUENCIA
R-CHOP			**CADA 21 DÍAS**
Ciclofosfamida	750 mg/m^2 i.v.	1	
Doxorubicina	50 mg/m^2 i.v.	1	
Vincristina	1,4 mg/m^2 i.v.*	1	
Prednisona, dosis fija	100 mg al día p.o.	1-5	
Rituximab	375 mg/m^2 i.v.	1	
R-EPOCH†			**CADA 21 DÍAS**
Etopósido	50 mg/m^2/día i.v.‡	1-4	
Doxorubicina	10 mg/m^2/día i.v.‡	1-4	
Vincristina	0,4 mg/m^2/día i.v.‡	1-4	
Ciclofosfamida	750 mg/m^2 i.v.	5	
Prednisona	60 mg/m^2 dos veces al día p.o.	1-5	
Rituximab	375 mg/m^2 i.v.	1	
R-CVP			**CADA 21 DÍAS**
Ciclofosfamida	1.000 mg/m^2 i.v.	1	
Vincristina	1,4 mg/m^2 i.v.*	1	
Prednisona, dosis fija	100 mg al día p.o.	1-5	
Rituximab	375 mg/m^2 i.v.	1	
B-R			**CADA 28 DÍAS**
Bendamustina	90 mg/m^2/día i.v.	1-2	
Rituximab	375 mg/m^2 i.v.	1	

*Las dosis de vincristina máxima suelen ser de 2 mg en total.
†Las dosis se ajustan en función del grado de mielodepresión con el ciclo previo.
‡Infusión continua.
i.v., intravenoso; p.o., oral.

Enfermedad localizada

Un 5-15% de los pacientes sufren una forma localizada de enfermedad (estadio I o enfermedad de estadio II mínima) en el momento del diagnóstico. Estos linfomas se suelen tratar mediante radioterapia del campo afectado, preferentemente con 24 Gy en 12 partes iguales,[A1] y la mayor parte de las series describen supervivencias libres de enfermedad a los 10 años del 50%, con supervivencias globales de aproximadamente el 50% a los 20 años.[9]

Enfermedad avanzada

La mayoría de los pacientes con linfoma folicular presentan lesiones extendidas en el momento del diagnóstico. El tiempo mediano de supervivencia de estos pacientes ha aumentado tras la aparición de rituximab y actualmente alcanza 10-20 años. También se ha descrito la regresión espontánea. Sin embargo, hasta el 30-50% de los pacientes sufren una transformación a una histología más agresiva, en general un linfoma B difuso de células grandes. La transformación se suele asociar a la aparición de síntomas sistémicos nuevos y rápida progresión de los ganglios, se comporta de forma agresiva a nivel clínico y tiene mal pronóstico.

La mayoría de los pacientes con linfoma folicular acaban necesitando tratamiento por síntomas sistémicos, adenopatías sintomáticas o progresivas, esplenomegalia, derrames o citopenias. En los ancianos, en pacientes que se consideran malos candidatos para la quimioterapia intensiva o en los que se quiere evitar efectos adversos de la quimioterapia, se puede administrar monoterapia con rituximab (dosis de 375 mg/m^2 semanales durante 4 semanas consecutivas), con lo que se consigue una frecuencia de respuestas objetivas muy superior al 50%. La mediana de duración de la respuesta es de 1-2 años en enfermos que no reciben otro tratamiento, pero se puede aumentar esta duración administrando de nuevo rituximab una vez cada 2 o 3 meses o repitiendo cada 6 meses las cuatro dosis iniciales.[10] Cuando se combina el rituximab con los regímenes convencionales de quimioterapia (v. tabla 171-10) o con lenalidomida, se aumenta la frecuencia y la duración de las respuestas, y también la supervivencia en comparación con la quimioterapia aislada.[A2,A3] El rituximab de mantenimiento prolonga la duración de la remisión, pero no la supervivencia global.[A4] Una alternativa es el obinutuzumab, que proporciona una supervivencia sin progresión más larga, pero a expensas de más efectos secundarios, sin mejorar la supervivencia global.[A5]

Tratamiento de rescate

La mayoría de los pacientes responden a la quimioterapia inicial. Sin embargo, al final el linfoma folicular reaparece en la mayor parte de los enfermos con enfermedad en estado avanzado. Los enfermos que recidivan suelen responder a tratamiento adicional, a veces con los mismos compuestos, pero la duración de la respuesta se va haciendo cada vez menor al repetir los ciclos.[11] En los pacientes con enfermedades resistentes al rituximab se prefiere la combinación de obinutuzumab más bendamustina a la bendamustina sola.[A6] El copanlisib, que es un inhibidor de la PI3K panclásico, también ha mostrado resultados prometedores cuando se añade al rituximab.[A7] Los tratamientos alternativos incluyen lenalidomida con rituximab o quimioterapias convencionales. También puede ser de utilidad la radioterapia en casos de enfermedad localizada sintomática.

Se han observado remisiones prolongadas tras el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. El trasplante alógeno de células madre hematopoyéticas puede curar a algunos pacientes con recidiva del linfoma folicular, pero tienen más toxicidad que los trasplantes autólogos. El tratamiento con linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos (CAR) (cap. 164) se ha mostrado prometedor como opción de rescate para pacientes con linfomas B recidivantes o rebeldes y ahora está aprobado por la FDA para pacientes en cuyo linfoma folicular hayan fracasado dos tratamientos previos.[12]

LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

El linfoma de células del manto es una neoplasia B constituida por linfocitos pequeños que se puede parecer al linfoma de linfocitos pequeños o al linfoma folicular. Es más frecuente en ancianos y suele encontrarse en estadios avanzados en el diagnóstico. Los hombres se afectan con mayor frecuencia y es muy común la afectación extraganglionar, sobre todo de la médula ósea, el anillo de Waldeyer y el tubo digestivo. Los linfomas de células del manto son la causa más habitual de poliposis linfomatosa múltiple y muchos oncólogos recomiendan evaluar el tubo digestivo mediante endoscopia cuando se valora a estos pacientes.

Algunos pacientes presentan afectación de sangre periférica y medular, un cuadro clínico que recuerda a una leucemia linfocítica crónica (cap. 169). Los linfocitos de ambos trastornos son CD5$^+$, pero la translocación t(11;14)[13] y la sobreexpresión de ciclina D1 que se describe en el linfoma del manto permiten, en general, un diagnóstico correcto.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Ocasionalmente, los pacientes, en particular los que tienen una presentación leucémica, pueden tener una evolución indolente sin tratamiento inicial. Sin embargo, la mediana de supervivencia de los pacientes con linfoma de células del manto ha aumentado significativamente con los nuevos tratamientos.[14] La combinación de bendamustina más rituximab y los regímenes que incorporan dosis altas de citarabina son eficaces, al igual que la combinación de lenalidomida más rituximab. El ibrutinib añadido al rituximab más bendamustina puede prolongar significativamente la supervivencia libre de remisión[A8] y suele formar parte del tratamiento convencional. La sustitución de vincristina por bortezomib (1,3 mg/m^2 en los días 1, 4, 8 y 11) (VR-CAP en lugar de R-CHOP) podría mejorar en un 40% (de 14 a 25 meses) la supervivencia mediana libre de progresión observada con R-CHOP solo en pacientes recién diagnosticados.[A9] Parece que el tratamiento de mantenimiento con rituximab prolonga la duración de las remisiones.

En muchos casos se recurre al trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas para los pacientes en su primera remisión. Los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton, como el ibrutinib o el acalabrutinib, son muy activos y forman parte del tratamiento estándar para la enfermedad recidivante.[15] Si este abordaje no tiene éxito, el tratamiento con linfocitos T CAR anti-CD19 puede proporcionar una respuesta completa aproximadamente en el 60% de los pacientes.[16] El trasplante alógeno puede ser curativo, pero conlleva una morbilidad y una mortalidad considerables.

Las personas mayores constituyen la mayoría de los pacientes con linfoma de células del manto. Si no se encuentran demasiado frágiles, se puede lograr una supervivencia global superior al 80% a los 4 años con rituximab y una quimioterapia intensiva moderada como R-CHOP, seguida de un mantenimiento con rituximab o R-bendamustina.

LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES

Los linfomas B difusos de células grandes son el tipo más frecuente de linfoma no hodgkiniano, pero sus características morfológicas y genéticas son heterogéneas. Los signos y síntomas se parecen a los de otros subtipos, pero en estos enfermos es más probable que aparezcan síntomas B.[17]

La clasificación de la OMS de 2016 de los linfomas no hodgkinianos ha permitido identificar diversas variantes y subtipos de linfoma B difuso de células grandes (v. tabla 171-4). Muchos de ellos subtipos o variantes histológicas o genéticas comparten el mismo enfoque de tratamiento convencional que el utilizado para el linfoma B difuso de células grandes. Otros subtipos dan lugar a síndromes clínicos poco habituales o conllevan problemas terapéuticos concretos.

TRATAMIENTO

Enfermedad localizada

Hasta un 30% de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes tienen una enfermedad en estadio I o II mínimo. Estos pacientes se pueden curar en ocasiones solo con radioterapia, pero el tratamiento inicial con quimioterapia sola o combinada con radioterapia suele ser más eficaz.[18] En EE. UU. se trata a la mayoría de los pacientes con R-CHOP (v. tabla 171-10). Algunos pacientes pueden ser tratados con menos ciclos de quimioterapia si se incluye la radioterapia. En pacientes con lesiones voluminosas se suele utilizar un ciclo completo de quimioterapia con o sin radioterapia. Algunos médicos son partidarios de utilizar la PET para abreviar el tratamiento o evitar la radioterapia en los pacientes que demuestran una respuesta completa.

Enfermedad avanzada

El régimen R-CHOP sigue siendo el más utilizado en adultos de todas las edades con linfoma B difuso de células grandes en estadio avanzado. El 75% de los pacientes mayores de 60 años consiguen una respuesta completa, con una tasa de supervivencia libre de progresión a los 10 años aproximadamente del 35% y una tasa de supervivencia global a los 10 años aproximadamente del 45%. Los resultados son mejores en pacientes más jóvenes. No se ha encontrado ninguna ventaja con R-EPOCH sobre R-CHOP (v. tabla 171-10).[A10] Los pacientes de muy alto riesgo pueden beneficiarse de un trasplante autólogo de células madre durante la primera remisión. Aunque aún no ha sido aprobado por la FDA para este fin, el conjugado anticuerpo-fármaco polatuzumab vedotina combinado con R-CHP (rituximab-ciclofosfamida-doxorubicina-prednisona) puede mejorar la supervivencia libre de progresión de los pacientes con linfoma B difuso de células grandes en comparación con el R-CHOP.[A11]

Tratamiento de rescate

Los distintos regímenes de quimioterapia para los pacientes que recaen tras alcanzar una remisión con la quimioterapia inicial suelen contener agentes como cisplatino, citarabina, etopósido, carboplatino e ifosfamida. Se pueden conseguir tasas de respuesta superiores al 50% con estas combinaciones, aunque no más del 10% de los enfermos consiguen la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo. El tratamiento con dosis altas seguido de un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas se ha convertido en una opción aceptada para los pacientes con linfoma B difuso de células grandes en recaída. Aproximadamente entre el 20 y el 50% de estos pacientes alcanzan una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo, dependiendo de su respuesta a la quimioterapia de rescate convencional. La lenalidomida y el ibrutinib parecen especialmente beneficiosos en pacientes con el subtipo linfocito B activado (ABC). Otros agentes utilizados como tratamientos de segunda o tercera línea incluyen polatuzumab-vedotina más bendamustina o rituximab o tafasitamab más lenalidomida.[19,20] El tratamiento autólogo con linfocitos T CAR frente a CD-19 está ahora aprobado por la FDA para la enfermedad recidivante o refractaria, especialmente con características de alto riesgo.[21,A12]

Subtipos de linfoma B difuso de células grandes

Aproximadamente un 30% de los linfomas B difusos de células grandes se originan en localizaciones extraganglionares. La presentación en algunos de estos sitios extraganglionares se asocia a comportamientos clínicos únicos, que pueden obligar a realizar pruebas diagnósticas o tratamientos adicionales a los que se usan en enfermos con presentación ganglionar.

Linfomas B mediastínicos primarios de células grandes

Los linfomas B mediastínicos primarios de células grandes se originan en el timo y son más frecuentes en mujeres jóvenes. Este subtipo comparte características genéticas con el linfoma de Hodgkin clásico. Esta entidad se distingue por la presencia de una masa mediastínica que suele ocasionar tos, dolor torácico o síndrome de vena cava superior. Una masa muy grande (> 10 cm) o la existencia de un derrame pleural maligno se asocian a un peor pronóstico.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de los pacientes con linfoma B mediastínico de células grandes implica el uso de quimioterapia inicial con regímenes usados para el linfoma B difuso de células grandes, seguido, en algunos casos, de radioterapia de consolidación.[22] R-EPOCH ofrece más posibilidades que R-CHOP (v. tabla 171-10) de lograr una remisión duradera sin necesidad de radioterapia. Son frecuentes las recidivas extraganglionares en localizaciones como el SNC, los pulmones, el aparato digestivo, el hígado, los ovarios y los riñones.

Linfoma B de células grandes intravascular

El linfoma B de células grandes intravascular es un linfoma agresivo en el que las células tumorales infiltran las luces de los vasos sanguíneos de calibre pequeño. Es frecuente la afectación extraganglionar extensa. También son habituales los déficits neurológicos focales y las alteraciones del estado mental. Estos casos se diagnostican a menudo en la autopsia, aunque también se han descrito respuestas duraderas a la quimioterapia de combinación.

Linfoma primario de las cavidades (o de los derrames)

El linfoma primario de las cavidades se asocia al VHH-8 (cap. 359) y se observa en los pacientes infectados por el VIH y en otros pacientes inmunodeprimidos.[23] Los derrames se producen en cavidades corporales serosas. No se observan linfoadenopatías periféricas. El pronóstico es malo a pesar de la quimioterapia.

Linfoma primario del SNC

La incidencia del linfoma primario del SNC (cap. 175) está aumentando. Los pacientes con linfomas primarios del SNC (cap. 175) suelen tener afectación ocular y en todos ellos se debería realizar una exploración del fondo de ojo con lámpara de hendidura.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Normalmente no se opta por la resección quirúrgica del linfoma primario del SNC y la cirugía se utiliza fundamentalmente para establecer el diagnóstico. Los linfomas primarios del SNC son muy sensibles a los corticoesteroides, pero algunos pacientes pueden curarse con regímenes de quimioterapia que incorporan dosis altas de metotrexato (solo o en combinación con otros agentes, como la citarabina, la temozolomida y el rituximab) con o sin trasplante autólogo de médula ósea.[24] Para el linfoma primario del SNC, la radioterapia panholocraneal no es tan buena como la quimioterapia,[A13] no añade ningún beneficio al conseguido con la quimioterapia sola y se asocia a una mayor toxicidad neurológica.

Linfoma plasmablástico

El linfoma plasmablástico se observa con mayor frecuencia en los pacientes que sufren infección por el VIH y a menudo cursa con afectación de la cabeza y el cuello. Este tumor no expresa el antígeno CD20 y, por tanto, no responde al tratamiento con rituximab.

Linfoma B difuso de células grandes primario cutáneo

El linfoma B difuso de células grandes primario cutáneo de las piernas (tipo pierna) representa una de las dos formas clínicas del linfoma B en la piel.[25] Afecta con mayor frecuencia a personas de edad avanzada y tiene una evolución agresiva. Este tumor debe ser diferenciado del linfoma del centro folicular cutáneo primario, que también puede ser diagnosticado como un linfoma B difuso de células grandes cutáneo, pero que tiene una evolución lenta y únicamente requiere tratamiento local.

Linfomas con doble *hit,* triple *hit* y de la zona gris

Los linfomas con doble *hit,* triple *hit* y de la zona gris presentan reordenamientos de *MYC* en combinación con *BCL2* y/o *BCL6.* Estos tumores se incorporan ahora a una entidad llamada linfoma B de alto grado con reordenamientos de *MYC* y *BCL2* y/o *BCL6.* Los linfomas de la zona gris pueden tener unas características intermedias entre el linfoma B difuso de células grandes y el linfoma de Burkitt o que presentan características intermedias entre el linfoma B difuso de células grandes mediastínico y el linfoma de Hodgkin clásico.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Estos linfomas tienen un pronóstico desfavorable cuando son tratados con quimioterapia estándar. Los regímenes más agresivos, como el DA-R-EPOCH (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina ajustados a la dosis), pueden mejorar el pronóstico de los linfomas de doble *hit* o triple *hit.*

Linfomas B de células grandes testiculares, gástricos e intestinales

El linfoma B de células grandes se origina ocasionalmente en el testículo o el tubo digestivo.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento del linfoma testicular primario, que es el cáncer testicular más frecuente en los hombres mayores de 60 años (cap. 185), suele incluir una orquiectomía seguida de quimioterapia combinada. Es frecuente la recidiva en el testículo contralateral y normalmente se administra radioterapia a todo el lecho escrotal. La afectación del SNC es frecuente y se suele recomendar la quimioterapia profiláctica intratecal. Son raras las recidivas tardías.

Los linfomas B difusos de células grandes gástricos y digestivos se tratan de forma distinta al linfoma MALT gástrico, aunque los pacientes tengan antecedentes de linfoma MALT. Los enfermos se pueden curar con cirugía y radioterapia o quimioterapia adyuvantes, aunque en raras ocasiones se realiza una cirugía por un linfoma gástrico, dada la morbilidad de la intervención para resección gástrica. Los enfermos se deben tratar con regímenes de quimioterapia empleados para otros pacientes con linfomas B difusos de células grandes. A veces se emplea radioterapia tras la quimioterapia, aunque la utilidad del tratamiento combinado no se ha definido.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

LINFOMA DE BURKITT

El linfoma de Burkitt es un linfoma B muy agresivo que afecta con más frecuencia a niños e inmunodeprimidos que a adultos sanos (v. más adelante).[26] Es frecuente la afectación extraganglionar extensa. La forma endémica de linfoma de Burkitt se encuentra con más frecuencia en niños que viven en África Ecuatorial. La afectación de los huesos de la mandíbula es habitual en esta variante. La forma esporádica de linfoma de Burkitt es más común en niños de EE. UU. Se afectan más los hombres. Tanto los adultos como los niños desarrollan una enfermedad abdominal voluminosa, con ocasional afectación de riñones, ovarios y mama. La afectación medular se describe en un tercio de los casos.

TRATAMIENTO

Los tumores pueden progresar de forma extremadamente rápida, de forma que el tratamiento se debería iniciar lo más pronto posible. Se puede producir un síndrome de lisis tumoral (cap. 164) por la frecuente existencia de enfermedad voluminosa, la elevada velocidad de proliferación del tumor y la extrema sensibilidad del tumor a la quimioterapia. Los enfermos suelen recibir tratamiento con regímenes de alta intensidad especializados, que incluyen ciclos de corta duración de rituximab.[A14] El tratamiento con el régimen R-CHOP utilizado frente al linfoma B difuso de células grandes no da buenos resultados, pero se han descrito resultados excelentes con R-EPOCH. Es necesaria la profilaxis del SNC con quimioterapia intratecal o dosis altas de metotrexato. Es típico conseguir frecuencias de curación muy superiores al 50% cuando se aplica el tratamiento apropiado.[27]

TIPOS POCO FRECUENTES DE LINFOMAS B

Diversos tipos de linfomas menos frecuentes muestran características especiales a nivel clínico.

Linfoma linfoplasmocítico

El linfoma linfoplasmocítico es un linfoma indolente que suele afectar a la médula ósea, la sangre periférica y el bazo. Los pacientes suelen presentar una paraproteína de tipo inmunoglobulina M (IgM), lo que puede ocasionar síntomas de hiperviscosidad, fenómenos autoinmunitarios o neuropatías. La plasmaféresis permite reducir los síntomas de hiperviscosidad.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Se puede optar por la quimioterapia con alquilantes, la quimioterapia combinada o la fludarabina combinada con rituximab. El ibrutinib y otros inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (BTK) han mostrado una actividad significativa en el linfoma linfoplasmocítico y la combinación de ibrutinib más rituximab ha permitido tasas de supervivencia sin progresión significativamente más altas que con rituximab solo.[A15]

Linfoma de la zona marginal esplénica

El linfoma de la zona marginal esplénica es un linfoma indolente que se manifiesta con linfocitosis y esplenomegalia. Con frecuencia se observa una gammapatía monoclonal. Son raras las linfoadenopatías periféricas. La anemia y la trombocitopenia pueden responder a la esplenectomía.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La quimioterapia con un solo fármaco o con combinaciones que incluyan antraciclinas puede ser útil, y cuando el linfoma se asocia a hepatitis C puede ser eficaz el tratamiento antiviral (caps. 134 y 135). Este linfoma muestra una respuesta especialmente importante al rituximab con o sin bendamustina. Los inhibidores de la cinasa de Bruton también son muy útiles para el tratamiento del linfoma de la zona marginal.[28]

Linfoma B de la zona marginal ganglionar

El linfoma B de la zona marginal ganglionar es una enfermedad de evolución lenta que generalmente se asocia a linfoadenopatías generalizadas. Su curso clínico, su pronóstico y su tratamiento son muy similares a los del linfoma folicular.

Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado

La enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado, que es un trastorno que aparece con mayor frecuencia en Oriente Medio, comienza como un proceso policlonal y puede evolucionar hasta un linfoma B de células grandes. Este proceso se asocia a menudo a la infección por *C. jejuni* (cap. 279). En las primeras fases de la enfermedad, los pacientes pueden responder a antibióticos y el linfoma franco puede responder a la quimioterapia combinada.

LINFOMAS T MADUROS (LINFOMAS T PERIFÉRICOS)

Los linfomas T periféricos (o T maduros) son tumores de linfocitos T postímicos. Entre ellos hay enfermedades de evolución relativamente lenta, como la micosis fungoide y trastornos linfoproliferativos cutáneos CD30$^+$, pero la mayor parte de los pacientes en los que se establece el diagnóstico de linfoma T periférico sufre un tumor agresivo.[29] Los linfomas T periféricos representan tan solo el 10% de los linfomas no hodgkinianos diagnosticados en EE. UU. Por desgracia, el tratamiento de estos linfomas no ha evolucionado con tanta rapidez como el de los linfomas B.

MICOSIS FUNGOIDE

La micosis fungoide (que se suele denominar *linfoma T cutáneo*) es un proceso maligno indolente que afecta sobre todo a adultos de mediana edad o ancianos.[30] La evolución clínica suele ser lenta, desde placas aisladas a placas más gruesas y generalizadas, que posteriormente ocasionan tumores cutáneos múltiples que se pueden ulcerar (cap. 407). Un grupo de pacientes debutan con una eritrodermia generalizada y presencia de células tumorales en la circulación, una presentación que se denomina *síndrome de Sézary*. La afectación ganglionar y visceral se puede producir en fases tardías de la enfermedad.

TRATAMIENTO

La radioterapia cutánea puede resultar curativa en pacientes con enfermedad limitada en estadio de mácula o placa. Los enfermos en estadio precoz (< 10% de superficie corporal) se suelen tratar con procedimientos cutáneos específicos, entre los que se pueden citar la radiación ultravioleta, los esteroides tópicos o la mostaza nitrogenada tópica.

Los pacientes con formas más avanzadas del proceso se suelen beneficiar de la radioterapia con haz de electrones de toda la piel o la fotoforesis extracorpórea. Los tratamientos médicos incluyen brentuximab vedotina, con[A16] o sin[A17] quimioterapia convencional, bexaroteno (un agonista selectivo del receptor retinoide X), interferón α, retinoides, anticuerpos monoclonales, inhibidores de la histona desacetilasa (vorinostat, romidepsina) y mogamulizumab (un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor 4 de la quimiocina C-C).[A18]

Por desgracia, los tratamientos suelen ser solo paliativos.[31] Los resultados con el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas suelen ser malos, aunque el trasplante alógeno de células madre ha dado resultados prometedores en algunos pacientes jóvenes seleccionados.

LEUCEMIA/LINFOMA T DEL ADULTO

La leucemia/linfoma T del adulto, que se asocia a la infección por el HTLV-1 (cap. 360), es más frecuente en la zona sur de Japón y el Caribe. La mayor parte de los enfermos están asintomáticos y el riesgo de desarrollar leucemia/linfoma T del adulto es del 3% aproximadamente durante toda la vida.

Los pacientes pueden desarrollar una leucemia aguda, un linfoma agresivo o un síndrome linfoproliferativo indolente. Los pacientes con enfermedad agresiva presentan ganglios generalizados, hepatoesplenomegalia, infiltración cutánea e hipercalcemia. Muchos pacientes tienen células tumorales circulantes características, con un núcleo en forma de «flor» o «trébol».

TRATAMIENTO

Los pacientes con enfermedad indolente pueden ser en ocasiones monitorizados sin tratamiento. La enfermedad agresiva se suele tratar con una quimioterapia combinada, pero no existe acuerdo sobre el mejor régimen. La supervivencia a los 5 años ha sido tradicionalmente inferior al 10%, aunque en estudios recientes se han descrito resultados mejores.

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS CUTÁNEOS CD30$^+$

Estos trastornos representan un espectro de enfermedades de aspecto histológico idéntico y con manifestaciones clínicas solapadas. Las decisiones sobre el tratamiento se deben realizar en función del comportamiento clínico de las lesiones. Estos linfomas expresan CD30, pero no la proteína cinasa del linfoma anaplásico (ALK) (v. más adelante).

Papulosis linfomatoide

La papulosis linfomatoide es un trastorno clonal «histológicamente maligno» que cursa con pápulas eritematosas o del color de la piel que se suelen ulcerar de forma espontánea y necrosan en semanas. El pronóstico es excelente, aunque los pacientes pueden acabar desarrollando un linfoma.

Linfoma primario cutáneo anaplásico de células grandes

El linfoma anaplásico de células grandes primario cutáneo se encuentra principalmente en hombres y suele sufrir regresión espontánea con frecuencia. La supervivencia a los 5 años supera el 90%. El tratamiento suele incluir medidas locales (cirugía o radioterapia), aunque se puede necesitar la quimioterapia.

LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES ANAPLÁSICO PRIMARIO SISTÉMICO

El linfoma de células grandes anaplásico es un linfoma no hodgkiniano de linfocitos T agresivo y $CD30^+$ que afecta sobre todo a hombres jóvenes.[32] Pueden producirse linfomas B de morfología similar, pero muestran rasgos clínicos idénticos a otros linfomas B difusos de células grandes y no se consideran parte de esta enfermedad. Una neoplasia parecida a nivel morfológico, pero sin relación biológica y de comportamiento clínico distinto, el linfoma de linfocitos grandes anaplásico primario cutáneo, afecta fundamentalmente a los ancianos y es parte del espectro de los síndromes linfoproliferativos cutáneos $CD30^+$ (v. anteriormente). El linfoma de células grandes anaplásico primario sistémico tiene una t(2;5) cromosómica que determina la sobreexpresión de ALK, una proteína que no se detecta en condiciones normales en las células linfoides.

Los enfermos suelen tener adenopatías, y también se pueden afectar la piel, el hueso y el tubo digestivo.

Recientemente se ha descrito un linfoma anaplásico de células grandes de la mama asociado a algunos implantes mamarios. Cuando las pacientes presentan lesiones localizadas, pueden curarse con la cirugía, que debe incluir la retirada del implante.

TRATAMIENTO

Los pacientes se suelen tratar con regímenes de quimioterapia como CHOP, asociado o no a etopósido. Los enfermos cuyos tumores expresan ALK tienen un pronóstico excelente, con supervivencias a los 5 años del 70-90%. Los linfomas de células grandes anaplásicos negativos para ALK son más frecuentes en ancianos, y se asocian a una tasa de respuestas menor y supervivencias más cortas. El trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas puede resultar curativo en los pacientes que recidivan. La brentuximab vedotina, un conjugado de fármaco-anticuerpo anti-CD30, es muy activa en pacientes con procesos recidivantes y puede incorporarse al tratamiento primario.[A19] Los pacientes cuyos linfomas expresan ALK suelen responder al crizotinib, un inhibidor de la ALK.

El linfoma de células grandes anaplásico de la mama se extiende más allá de la cápsula mamaria. Se trata de forma similar al linfoma de células grandes anaplásico en estadio avanzado.

LINFOMAS T PERIFÉRICOS NO ESPECIFICADOS

El grupo más numeroso de pacientes con linfomas periféricos de linfocitos T se define en la clasificación de la OMS como «linfoma T periférico no especificado». Estos pacientes tienen signos y síntomas parecidos a los pacientes con linfomas B agresivos, aunque los síntomas sistémicos (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso) y la afectación extraganglionar son frecuentes. El diagnóstico de linfoma T periférico se realiza con estudios de inmunofenotipo que demuestran el origen T del tumor.

TRATAMIENTO

Los pacientes se suelen tratar con los mismos regímenes empleados en el linfoma B difuso de células grandes (es decir, CHOP con o sin etopósido), a menudo combinado con un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas por adelantado, aunque el pronóstico es bastante peor. El belinostat es un inhibidor de la histona desacetilasa que tiene cierta actividad en el linfoma T periférico.[33] Los pacientes que recidivan tras una remisión completa se pueden curar con un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas.

TIPOS POCO FRECUENTES DE LINFOMA T

Linfoma T angioinmunoblástico

El linfoma T angioinmunoblástico se asocia a adenopatías generalizadas, fiebre, pérdida de peso, exantema cutáneo e hipergammaglobulinemia policlonal. Los resultados del tratamiento se parecen a los observados en el linfoma T periférico no especificado.

Linfoma extraganglionar de linfocitos T/NK

El linfoma T/NK extraganglionar suele afectar a sitios extraganglionares, sobre todo la nariz, el paladar y la nasofaringe. La afectación de la nariz y la cara determina un síndrome que antes se llamaba granuloma letal de la línea media. Este proceso es raro en EE. UU., pero es frecuente en el Sudeste Asiático y América Latina. Los pacientes con enfermedad localizada a menudo se curan con una combinación de radioterapia y quimioterapia agresivas.[34] Los pacientes con enfermedades diseminadas tienen mal pronóstico. Estos pacientes suelen responder a la L-asparaginasa.

Linfoma T hepatoesplénico

El linfoma T hepatoesplénico se caracteriza por infiltración de los sinusoides hepáticos, esplénicos y medulares, con hepatoesplenomegalia, síntomas sistémicos y citopenias. Son raras las adenopatías. El linfoma T hepatoesplénico afecta con más frecuencia a hombres jóvenes y esta enfermedad puede aparecer en el contexto de una disfunción inmunitaria. El pronóstico es malo.

Linfoma T de tipo enteropatía

El linfoma T de tipo enteropatía suele afectar a pacientes con enteropatía sensible al gluten (cap. 126). Los enfermos presentan dolor abdominal y diarrea, y, en ocasiones, perforación intestinal. El tratamiento de la enfermedad celíaca con una dieta libre de gluten puede reducir el riesgo de linfoma. El pronóstico en los pacientes malnutridos es malo, pero algunos pacientes en mejor estado físico se curan con quimioterapia intensiva y trasplante autólogo de médula ósea.

Linfoma T subcutáneo de tipo paniculitis

El linfoma T subcutáneo de tipo paniculitis cursa con múltiples nódulos subcutáneos y con frecuencia se confunde con una paniculitis. Los pacientes con enfermedad diseminada pueden tener un síndrome con fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, pancitopenia y fagocitosis de células sanguíneas (síndrome hemofagocítico). A veces, los pacientes responden a los regímenes de quimioterapia combinada que se usan en el linfoma B difuso de células grandes, interferón y radioterapia, aunque es raro conseguir supervivencias a largo plazo libres de enfermedad.

SITUACIONES CLÍNICAS ESPECIALES

El diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con diversos tipos de linfomas no hodgkinianos se pueden ver muy condicionados por el lugar de origen del linfoma o por determinadas características clínicas de las personas afectadas por la enfermedad. Ejemplos de esto último son el linfoma en pacientes gravemente inmunodeprimidos debido a una infección por el VIH o a un trasplante previo, los pacientes ancianos con linfoma y las pacientes embarazadas con linfoma.

LINFOMA EN EL SIDA

El linfoma no hodgkiniano es una enfermedad definitoria de sida en los individuos infectados por el VIH (caps. 355 y 359), y el riesgo de desarrollar un linfoma no hodgkiniano está aumentado más de 150 veces tras el diagnóstico de otra enfermedad definitoria de sida.[35] La mayoría de los casos son linfomas B difusos de células grandes o linfomas de Burkitt. Los linfomas asociados al sida se comportan de forma agresiva, y a menudo afectan al SNC y otros lugares infrecuentes, como el tubo digestivo, el ano, el recto, la piel y los tejidos blandos. Los factores asociados a un mal pronóstico incluyen recuentos bajos de CD4, mal estado funcional, edad avanzada y estadios evolucionados. La incidencia del linfoma no hodgkiniano asociado al sida ha disminuido y el pronóstico ha mejorado considerablemente.

TRATAMIENTO

Generalmente, los pacientes reciben el mismo tratamiento que los pacientes no inmunocomprometidos, y sus pronósticos son muy parecidos. Se suele recomendar la profilaxis intratecal por el alto riesgo de afectación del SNC.

ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA POSTRASPLANTE

El riesgo de sufrir un linfoma no hodgkiniano también está muy aumentado en receptores de un trasplante de órgano sólido. El aspecto histológico de estos linfomas es variable, pero con frecuencia se parecen a los linfomas agresivos de enfermos no inmunodeprimidos. El virus de Epstein-Barr (cap. 348) es casi siempre el agente causante. Se pueden encontrar procesos similares en pacientes que reciben tratamiento con metotrexato y otros medicamentos por procesos autoinmunitarios, y en receptores de trasplantes alógenos de células madre hematopoyéticas, sobre todo cuando el trasplante muestra una depleción de linfocitos T. Estos síndromes linfoproliferativos tras el trasplante, que se pueden desarrollar a las pocas semanas de la cirugía, son más frecuentes en enfermos que recibieron una inmunodepresión más agresiva tras el trasplante. La afectación de localizaciones extraganglionares es frecuente y el linfoma afecta con frecuencia al órgano trasplantado.

TRATAMIENTO

El síndrome linfoproliferativo postrasplante puede responder a la reducción o retirada de la inmunodepresión.[36] Se puede considerar el uso de aciclovir o ganciclovir, ya que estos linfomas suelen estar relacionados con el virus de Epstein-Barr, pero esta práctica es controvertida. También se consiguen tasas elevadas de respuesta con rituximab. Otros pacientes necesitan tratamiento con quimioterapia combinada, que incluye rituximab.

LINFOMAS NO HODGKINIANOS EN ANCIANOS

Más del 50% de los pacientes que desarrollan un linfoma no hodgkiniano superan los 60 años y el pronóstico suele ser peor en estos enfermos de mayor edad. Este peor pronóstico se debe a una mayor toxicidad del tratamiento farmacológico, a una menor frecuencia de remisiones, a una mayor frecuencia de recidivas, y a una mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular y causas distintas al propio linfoma. Es más probable

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

que los ancianos tengan otros rasgos de mal pronóstico (v. tabla 171-8), que también contribuyen a este fenómeno. La práctica de reducir las dosis de forma arbitraria exclusivamente por la edad se debe desaconsejar si el paciente tiene una buena situación funcional y carece de patologías asociadas.

LINFOMA NO HODGKINIANO Y EMBARAZO

El linfoma no hodgkiniano durante el embarazo supone un gran reto clínico y ético, y se necesita una aproximación multidisciplinar. Aunque en general se considera que las radiografías de tórax son seguras, se suele realizar una ecografía en lugar de la TC para la estadificación abdominal y pélvica.

TRATAMIENTO

En ocasiones, el tratamiento puede retrasarse hasta después del parto. Sin embargo, la mayoría de las mujeres tienen un linfoma que es potencialmente curable y los retrasos en el tratamiento pueden disminuir las posibilidades de curación. Otras enfermas desarrollan cuadros como el síndrome de la vena cava superior, que se deben tratar de forma inmediata. Después del primer trimestre se pueden administrar dosis de tratamiento convencionales completas, como R-CHOP. Varios estudios indican que la probabilidad de curación es alta, sin aumento significativo de las deficiencias físicas o intelectuales a largo plazo en el niño. Aunque es razonable plantear un aborto terapéutico a las mujeres durante el primer trimestre, la quimioterapia puede tener éxito en esta situación. Es necesario evitar los regímenes con metotrexato o la radiación abdominal.

ENFERMEDADES QUE EN OCASIONES SE CONFUNDEN CON LINFOMAS

Existen diferentes trastornos que se acompañan de adenopatías y pueden confundirse con un linfoma. Entre las proliferaciones linfoides atípicas más frecuentes que se pueden confundir con un linfoma destacan las reacciones floridas tras una estimulación inmunitaria. La hiperplasia folicular con proliferación difusa de linfocitos B y T se encuentra en diversas enfermedades autoinmunitarias (p. ej., síndrome de Sjögren [cap. 247], lupus eritematoso sistémico [cap. 245], artritis reumatoide [cap. 243]) e infecciosas (p. ej., virus de Epstein-Barr [cap. 348], citomegalovirus [cap. 247], enfermedad por arañazo de gato [cap. 291]). Si no se puede establecer el diagnóstico definitivo de linfoma tras estudios inmunológicos y moleculares, el enfermo se debería vigilar de forma estrecha. La evolución clínica o las biopsias posteriores pueden resolver, en general, la confusión.

Enfermedad de Castleman

La enfermedad de Castleman, o hiperplasia angiofolicular linfoide, suele mostrar un patrón hialino vascular de proliferación linfoide, pero un grupo de enfermos desarrollan folículos hiperplásicos con láminas de células plasmáticas.[37] Los enfermos con este cuadro suelen debutar con una masa linfoide localizada, aunque algunos sufren un trastorno sistémico, con fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso y fatiga. Es frecuente que los síntomas sistémicos de la enfermedad de Castleman se relacionen con una producción excesiva de IL-6. La enfermedad de Castleman en los enfermos infectados por el VIH se suele asociar al VHH-8 (cap. 358).

TRATAMIENTO

Los pacientes con las variantes diseminada y rica en células plasmáticas de esta enfermedad pueden evolucionar a un linfoma. Los pacientes con enfermedad de Castleman localizada son tratados con extirpación quirúrgica, radioterapia o, en ocasiones, observación si se encuentran asintomáticos.[38] Algunos pacientes con enfermedad sistémica responden al tratamiento con dosis altas de corticoesteroides y/o rituximab. Muchos pacientes con sobreexpresión de IL-6 se benefician de un tratamiento con un anticuerpo anti-IL-6. Así, el siltuximab (un anticuerpo monoclonal quimérico contra la interleucina 6 en infusión intravenosa de 11 mg/kg cada 3 semanas) proporciona respuestas duraderas a un tercio de los pacientes VIH-negativos.[39] Si los demás tratamientos fracasan, los pacientes se pueden beneficiar de la quimioterapia combinada o del trasplante autólogo o alógeno, o ambos, de células madre hematopoyéticas.[40] El inhibidor de la diana mamífera de la rapamicina (mTOR) sirolimús también es un agente potencialmente prometedor.

Histiocitosis sinusal con linfoadenopatía masiva

La histiocitosis sinusal con linfoadenopatías masivas, que se conoce también como enfermedad de Rosai-Dorfman (cap. 154), se manifiesta en forma de adenopatías voluminosas en niños y adultos jóvenes. Se pueden afectar lechos extraganglionares, como la piel, las vías respiratorias superiores, el tubo digestivo o el SNC. La enfermedad suele ser autolimitada, pero se ha asociado a una anemia hemolítica autoinmunitaria.

Enfermedad de Kikuchi (linfoadenitis necrosante histiocítica)

La enfermedad de Kikuchi (linfoadenitis necrosante histiocítica) es un proceso de origen desconocido que suele afectar a mujeres jóvenes. Los síntomas más habituales incluyen adenopatías cervicales indoloras asociadas a fiebre, síntomas seudogripales y exantema. El tratamiento es sintomático y los síntomas se suelen resolver en semanas o meses.

Enfermedad relacionada con la IgG4

La enfermedad relacionada con la IgG4 es un trastorno inflamatorio fibrosante sistémico mediado por mecanismos inmunitarios en el que células plasmáticas IgG4-positivas infiltran diferentes órganos (cap. 254). Los pacientes presentan en muchos casos adenopatías asintomáticas acompañantes, que suelen responder a los corticoesteroides.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Hoskin P, Popova B, Schofield O, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for follicular and marginal zone lymphoma (FoRT): long-term follow-up of a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:332-40.

A2. Leonard JP, Trneny M, Izutsu D, et al. AUGMENT: a phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37:1188-99.

A3. Morschhauser F, Nastoupil L, Feugier P, et al. Six-year results from RELEVANCE: lenalidomide plus rituximab (R^2) versus rituximab-chemotherapy followed by rituximab maintenance in untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2022;40:3239-45.

A4. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, et al. Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: long-term results of the PRIMA study. *J Clin Oncol*. 2019;37:2815-24.

A5. Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1331-44.

A6. Cheson BD, Chua N, Mayer J, et al. Overall survival benefit in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma who received obinutuzumab plus bendamustine induction and obinutuzumab maintenance in the GADOLIN study. *J Clin Oncol*. 2018;36:2259-66.

A7. Matasar MJ, Capra M, Özcan M, et al. Copanlisib plus rituximab versus placebo plus rituximab in patients with relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma (CHRONOS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:678-89.

A8. Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib plus bendamustine and rituximab in untreated mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386:2482-94.

A9. Robak T, Jin J, Pylypenko H, et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19:1449-58.

A10. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol*. 2019;37:1790-9.

A11. Tilly H, Morschhauser F, Sehn L, et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386:351-63.

A12. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel as a second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386:640-54.

A13. Houillier C, Taillandier L, Dureau S, et al. Radiotherapy or autologous stem-cell transplantation for primary CNS lymphoma in patients 60 years of age and younger: results of the intergroup ANOCEF-GOELAMS randomized phase II PRECIS study. *J Clin Oncol*. 2019;37:823-33.

A14. Ribrag V, Koscielny S, Bosq J, et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387:2402-11.

A15. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2018;378:2399-410.

A16. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:229-40.

A17. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390:555-66.

A18. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:1192-204.

A19. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. The ECHELON-2 trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2022;33:288-98.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A, et al. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73:17-48.
2. Paquin AR, Oyogoa E, McMurry HS, et al. The diagnosis and management of suspected lymphoma in general practice. *Eur J Haematol*. 2023;110:3-13.
3. de Leval L, Alizadeh AA, Bergsagel PL, et al. Genomic profiling for clinical decision making in lymphoid neoplasms. *Blood*. 2022;140:2193-227.
4. Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 4.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18:185-217.
5. Rossi D, Bertoni F, Zucca E. Marginal-zone lymphomas. *N Engl J Med*. 2022;386:568-81.
6. Ishikawa E, Nakamura M, Satou A, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma in the gastrointestinal tract in the modern era. *Cancers (Basel)*. 2022;14:446.
7. Carbone A, Roulland S, Gloghini A, et al. Follicular lymphoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;12:83.
8. Tobin JWD, Rule G, Colvin K, et al. Outcomes of stage I/II follicular lymphoma in the PET era: an international study from the Australian Lymphoma Alliance. *Blood Adv*. 2019;3:2804-11.
9. Cahill KE, Smith SM. Follicular lymphoma: a focus on current and emerging therapies. *Oncology (Williston Park)*. 2022;36:97-106.
10. Mozas P, Sorigué M, López-Guillermo A. Follicular lymphoma: an update on diagnosis, prognosis, and management. *Med Clin (Barc)*. 2021;157:440-8.
11. Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2022;97:1638-51.
12. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncology*. 2022;23:91-103.
13. Nadeu F, Martin-Garcia D, Clot G, et al. Genomic and epigenomic insights into the origin, pathogenesis, and clinical behavior of mantle cell lymphoma subtypes. *Blood*. 2020;136:1419-32.
14. Armitage JO, Longo DL. Mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386:2495-506.
15. Eyre TA, Cheah CY, Wang ML. Therapeutic options for relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood*. 2022;139:666-77.
16. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2020;382:1331-42.
17. Sehn LH, Salles G, et al. Diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2021;384:842-58.
18. Hawkes EA, Barraclough A, Sehn LH. Limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2022;139:822-34.
19. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38:155-65.
20. Salles G, Duell J, Barca EG, et al. Tafasitmab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21:978-88.
21. Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? *Blood*. 2022;139:2737-46.
22. Ahmed Z, Afridi SS, Shahid Z, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma: a 2021 update on genetics, diagnosis, and novel therapeutics. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21:e865-75.
23. Gathers DA, Galloway E, Kelemen K, et al. Primary effusion lymphoma: a clinicopathologic perspective. *Cancers (Basel)*. 2022;14:722.
24. Song KW, Batchelor T. Treatment of primary CNS lymphoma: maximizing clinical benefit, minimizing neurotoxicity. *Curr Oncol Rep*. 2021;23:132.
25. Goyal A, LeBlanc RE, Carter JB. Cutaneous B-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33:149-61.
26. Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387:1111-22.
27. Evens AM, Danilov A, Jagadeesh D, et al. Burkitt lymphoma in the modern era: real-world outcomes and prognostication across 30 US cancer centers. *Blood*. 2021;137:374-86.
28. Opat S, Tedeschi A, Linton K, et al. The MAGNOLIA trial: zanubrutinib, a next generation Bruton tyrosine kinase inhibitor, demonstrates safety and efficacy in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2021;27:6323-32.
29. Shimshak S, Sokumbi O, Isaq N, et al. A practical guide to the diagnosis, evaluation, and treatment of cutaneous T-Cell lymphoma. *Dermatol Clin*. 2023;41:209-29.
30. Miyagaki T. Diagnosis of early mycosis fungoides. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11:1721.
31. Mourad A, Gniadecki R. Overall survival in mycosis fungoides: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2020;140:495-7.
32. Shustov A, Soma L. Anaplastic large cell lymphoma: contemporary concepts and optimal management. *Cancer Treat Res*. 2019;176:127-44.
33. Ito Y, Makita S, Tobinai K. Development of new agents for peripheral T-cell lymphoma. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19:197-209.
34. Yamaguchi M, Suzuki R, Oguchi M. Advances in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood*. 2018;131:2528-40.
35. Berhan A, Bayleyegn B, Getaneh Z. HIV/AIDS associated lymphoma: review. *Blood Lymphat Cancer*. 2022;12:31-45.
36. Ohmoto A, Fuji S. Clinical features and treatment strategies for post-transplant and iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. *Blood Rev*. 2021;49:100807.
37. Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease. *Blood*. 2020;135:1353-64.
38. Carbone A, Borok M, Damania B, et al. Castleman disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:84.
39. Rhee F, Casper C, Voorhees PM, et al. Long-term safety of siltuximab in patients with idiopathic multicentric Castleman disease: a prespecified, open-label, extension analysis of two trials. *Lancet Haematol*. 2020;7:e209-17.
40. Rehman MEU, Chattaraj A, Neupane K, et al. Efficacy and safety of regimens used for the treatment of multicentric Castleman disease: a systematic review. *Eur J Haematol*. 2022;109:309-20.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

172 LINFOMA DE HODGKIN

JOSEPH M. CONNORS Y KERRY J. SAVAGE

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

El linfoma de Hodgkin, un linfoma B, comprende dos tipos fundamentales: el linfoma de Hodgkin clásico, con una célula neoplásica característica, la célula de Hodgkin-Reed-Sternberg; y el linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico, mucho menos frecuente (~10% de los casos), con un predominio característico de linfocitos pequeños. Ambos tipos presentan una evolución natural diferente y, lo que es más importante, responden muy bien al tratamiento, y pueden curarse en la gran mayoría de los casos. La base del tratamiento es la quimioterapia de alta eficacia con fármacos múltiples. Algunos pacientes seleccionados pueden necesitar radioterapia o, si el linfoma recidiva tras el tratamiento primario, quimiorradioterapia en dosis altas y trasplante autólogo de células hematopoyéticas. El principal reto actual para los clínicos responsables del tratamiento de este tumor no solo es curarlo, sino también conseguirlo con la menor toxicidad a largo plazo.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del linfoma de Hodgkin varía de forma considerable en todo el mundo. Las mayores tasas se encuentran en EE. UU., Canadá, Suiza y Europa del Norte. Existen frecuencias intermedias en la parte sur y este de Europa, y la frecuencia es baja en el Asia oriental. No se ha encontrado una explicación clara para esta variación. Entre las causas que se han planteado se encuentran las diferencias en la edad de aparición o el genotipo de las infecciones asociadas al virus de Epstein-Barr; el hacinamiento durante la infancia como resultado de una clase socioeconómica baja, lo que predispone a la transmisión de un vector infeccioso todavía no descubierto, y diferencias genéticas intrínsecas en la susceptibilidad.

Cada año se diagnostican en América del Norte y Europa unos 30.000 casos nuevos. La incidencia ajustada por edad de este linfoma se redujo de forma modesta en los 20 años anteriores a 1990, pero después dicha incidencia se estancó aproximadamente en 2,7 por cada 100.000. La mortalidad anual ajustada por edad es 0,5 por cada 100.000. El linfoma de Hodgkin afecta ligeramente más a los hombres y es más frecuente en blancos que en negros y mucho menos frecuente en pacientes de ascendencia asiática. Gran parte de las diferencias observadas entre pacientes blancos y negros en América del Norte se pueden explicar por la mayor incidencia observada en las clases socioeconómicas más altas. El riesgo acumulado a lo largo de la vida de padecer este tipo de linfoma es de 1:250 a 1:300 en EE. UU.

El linfoma de Hodgkin tiene una incidencia de distribución por edad bimodal, aumentando desde una incidencia muy baja durante la infancia hasta alcanzar un pico precoz en los adultos jóvenes (25-30 años) y un pico posterior en la etapa adulta tardía (> 50 años). En el mundo occidental, solo un 5% de los casos afectan a personas menores de 15 años y un 5% a individuos mayores de 70 años. Por el contrario, la distribución por edades en el subcontinente indio está desplazada de forma importante hacia los niños.

BIOPATOLOGÍA

La causa del linfoma de Hodgkin no está clara. No se asocia a la exposición a la radioterapia, sustancias químicas, agentes biocidas, profesiones relacionadas con la salud o amigdalectomía previa. El principal sospechoso sigue siendo el virus de Epstein-Barr, basándose en pruebas sugestivas, aunque no definitivas.[1]

Virus de Epstein-Barr

El virus de Epstein-Barr es un virus herpes grande con tropismo por los linfocitos B (cap. 348). Un 90% de la población general adquiere la infección en los primeros años de la edad adulta. Esta infección suele producirse en la infancia en el mundo en vías de desarrollo, pero en los países desarrollados suele retrasarse hasta la adolescencia, momento en el que produce el síndrome de mononucleosis infecciosa hasta en el 30% de los casos nuevos. Los antecedentes de mononucleosis infecciosa triplican el riesgo de padecer un linfoma de Hodgkin posterior. Los anticuerpos frente al antígeno de la cápside viral alcanzan concentraciones más altas en los enfermos con linfoma de Hodgkin frente a los controles, y estas elevadas concentraciones aparecen varios años antes de la neoplasia. Los estudios mediante hibridación *in situ* han demostrado que las células de Hodgkin-Reed-Sternberg de un 50% de los casos de linfoma de Hodgkin contienen ARN pequeño codificado por el virus de Epstein-Barr. En estos casos, prácticamente todas las células de Hodgkin-Reed-Sternberg son positivas para el virus; el genoma del virus de Epstein-Barr se amplifica 50 veces o más en las células de Hodgkin-Reed-Sternberg, y es monoclonal en las células de Hodgkin-Reed-Sternberg de un paciente individual. En algunas poblaciones, todos los casos de linfoma de Hodgkin afectan a individuos que expresan virus de Epstein-Barr (< 15 o > 65 años; ascendencia no europea; bajo nivel socioeconómico), pero hasta el 50% de los pacientes de países desarrollados no tienen virus de Epstein-Barr en sus células de Hodgkin-Reed-Sternberg. Por tanto, aunque el virus de Epstein-Barr puede jugar un importante papel en el desarrollo de este linfoma, este papel no es tan sencillo ni se produce de forma universal.

Factores genéticos

Se han obtenido evidencias circunstanciales de la contribución de la genética a la etiología del linfoma de Hodgkin en estudios que indican que este linfoma es casi 100 veces más frecuente en los gemelos monocigotos de un paciente afectado que en los gemelos dicigotos. Los familiares en primer grado de individuos enfermos tienen 5 veces más riesgo de desarrollar este tipo de linfoma. Los estudios de asociación pangenómica han identificado múltiples variantes genéticas de riesgo, que se han detectado principalmente en genes relacionados con la inmunidad. Por ejemplo, las variantes en *GATA3, IL13* y los genes que controlan la expresión de las moléculas HLA de clase II se han asociado al subtipo esclerosante nodular negativo para el virus de Epstein-Barr del linfoma de Hodgkin clásico, que se observa predominantemente en adolescentes y adultos jóvenes.

Los análisis genotípicos basados en la reacción en cadena de la polimerasa han demostrado que las células de Hodgkin-Reed-Sternberg tienen un origen clonal, que se identifica por mutaciones idénticas de *p53* en múltiples células de Hodgkin-Reed-Sternberg aisladas de una sola muestra de biopsia, lo que establece de forma inequívoca su naturaleza clonal. La presencia de reordenamientos clonales del gen de las inmunoglobulinas en células múltiples de la misma biopsia también confirma el origen en los linfocitos B.[2] Solo se han descrito casos raros de genotipo T. Por último, la identificación de células con reordenamientos idénticos del gen de las inmunoglobulinas en el momento del diagnóstico y en la recidiva confirma que la clonalidad B de esta enfermedad se conserva a lo largo del tiempo.

Es frecuente encontrar aneuploidía e hiperploidía compatibles con la naturaleza multinucleada de las células de Hodgkin-Reed-Sternberg, pero no se han encontrado translocaciones cromosómicas constantes. Se han localizado varios locus de susceptibilidad al linfoma de Hodgkin en la cromatina activa, con una representación exagerada de determinantes del desarrollo de los linfocitos B y la respuesta inmunitaria.

A pesar de originarse en los linfocitos B, las células neoplásicas del linfoma de Hodgkin no son capaces de producir anticuerpos intactos, quizá porque carecen de la capacidad para elaborar los factores de transcripción necesarios para activar al promotor de las inmunoglobulinas. Los linfocitos B incapaces de fabricar anticuerpos deberían sufrir apoptosis y destrucción inmunitaria, pero las células de Hodgkin-Reed-Sternberg evitan la muerte celular activando el NF-κB e impidiendo así la apoptosis, e induciendo el bloqueo inmunitario mediante la sobreexpresión de inhibidores de puntos de control, como los ligandos 1 y 2 de la muerte celular programada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El linfoma de Hodgkin se suele manifestar con adenopatías (cap. 154), normalmente en las regiones cervical, axilar o mediastínica para el linfoma de Hodgkin clásico predominante. Solo un 10% de los casos tienen afectación ganglionar por debajo del diafragma. Aunque los ganglios periféricos no suelen alcanzar gran tamaño, se pueden desarrollar grandes masas mediastínicas o, con menos frecuencia, retroperitoneales con síntomas modestos. La afectación ganglionar en el linfoma de Hodgkin suele ser indolora, aunque algunos enfermos refieren dolor en los lechos ganglionares tras beber alcohol.

Aproximadamente un 25% de los pacientes con linfoma de Hodgkin desarrollan síntomas constitucionales. Los síntomas B clásicos incluyen pérdida de peso (> 10% del basal), sudoración nocturna y fiebre persistente, y en general son indicativos de una enfermedad local extensa o diseminada e implican la necesidad de tratamiento sistémico. El prurito generalizado, en ocasiones intenso, puede anteceder al diagnóstico de linfoma de Hodgkin en varios años. Algunos pacientes tienen síntomas sugestivos de una masa en crecimiento, como tos o estridor como consecuencia de la compresión traqueobronquial por la enfermedad mediastínica o dolor óseo secundario por las metástasis. Como el linfoma de Hodgkin puede afectar raramente a la médula ósea de forma extensa, algunos pacientes sufren una anemia sintomática o pancitopenia que se encuentra por casualidad. Se han descrito síndromes neurológicos o endocrinos paraneoplásicos (cap. 164) en relación con el linfoma de Hodgkin, pero son poco frecuentes.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de linfoma de Hodgkin se basa en el reconocimiento de las células de Hodgkin-Reed-Sternberg (fig. 172-1), de Hodgkin (o ambas) en un fondo celular apropiado en los cortes de tejido de un ganglio o de órganos extraganglionares, como la médula ósea, el pulmón o el hueso. La biopsia por aspiración con aguja fina no es adecuada para el diagnóstico del linfoma de Hodgkin. Se necesita una biopsia abierta sobre la que realizar estudios de histoquímica convencionales para determinar el diagnóstico sin dudas y establecer el subtipo histológico.[3]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El linfoma de Hodgkin se suele clasificar en subtipos bien definidos (tabla 172-1), incluida una categoría relativamente nueva de linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos, que debe diferenciarse del linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico. El subtipo histológico más frecuente es la esclerosis nodular, que muestra bandas gruesas características de esclerosis alrededor de nódulos constituidos por células de Hodgkin-Reed-Sternberg sobre el característico fondo en el que se mezclan células reactivas e inflamatorias.

En el linfoma de Hodgkin clásico se pueden encontrar células de Hodgkin-Reed-Sternberg grandes multinucleadas o con un gran núcleo poliploide. Las variantes incluyen células mononucleares parecidas a las polilobuladas o multinucleadas habituales, pero que solo tienen un núcleo grande de nucléolo prominente, además de las células lagunares, que son variantes de células de Hodgkin-Reed-Sternberg con abundante citoplasma que se ha retraído como artefacto secundario a la fijación en formol. Las células de Hodgkin-Reed-Sternberg infrecuentes suelen aparecer sobre un fondo en el que se mezclan linfocitos policlonales, eosinófilos, neutrófilos, células plasmáticas, fibroblastos e histiocitos. Se ha demostrado que la presencia de un elevado número de macrófagos es un potente factor predictivo de la resistencia al tratamiento. En ocasiones se forman granulomas con un componente histiocítico prominente. Por el contrario, en el linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular el patrón celular consiste predominantemente en linfocitos pequeños e histiocitos dispersos, histiocitos epitelioides y grandes células linfocíticas neoplásicas características rodeadas de linfocitos T no neoplásicos.

El inmunofenotipo de las células neoplásicas del linfoma de Hodgkin permite identificar el subtipo específico. Por lo general, las células de Hodgkin-Reed-Sternberg se tiñen con CD30 (90-100% de los casos), CD15 (75-85% de los casos) y la proteína activadora específica de los linfocitos B (BSAP), que es el producto del gen *PAX5* (> 90% de los casos). CD20, que es un marcador fiable en general de estirpe B, es positivo en un 40% de los casos de linfoma de Hodgkin clásico, pero normalmente solo la minoría de células son positivas y la tinción puede ser débil. Por el contrario, la variante de linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular casi siempre es intensamente positiva para CD20 y los marcadores especializados de los linfocitos B CD79a y CD45, pero es negativa para CD15 y CD30. El linfoma anaplásico de células grandes (cap. 171) es positivo para CD30, pero negativo para CD15, CD20 y CD79a.

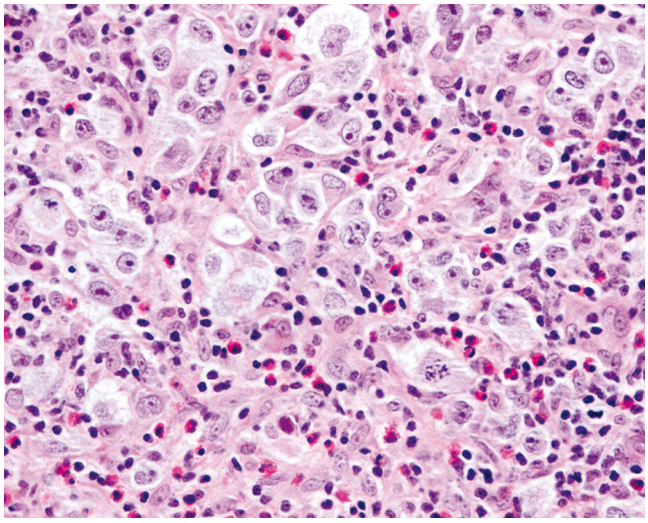

FIGURA 172-1. Linfoma de Hodgkin, variante esclerosis nodular. La figura muestra un caso típico de linfoma de Hodgkin, variante esclerosis nodular, con numerosas células lagunares, ocasionales células de Hodgkin-Reed-Sternberg diagnósticas, y el fondo característico constituido por linfocitos y eosinófilos. (Microfotografía por cortesía de Randy D. Gascoyne, MD, British Columbia Cancer Agency.)

TABLA 172-1 CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD DE LOS SUBTIPOS DE LINFOMA DE HODGKIN

NOMBRE DEL SUBTIPO	FRECUENCIA (%)*
Linfoma de Hodgkin clásico	
Esclerosante nodular	60
Rico en linfocitos	3
Celularidad mixta	9
Depleción linfocítica	1
Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular	8
Linfoma de Hodgkin no clasificable	19

*La frecuencia se basa en todos los casos nuevos (N = 2.488) diagnosticados en la Columbia Británica (Canadá) desde enero de 1998, cuando se estableció bien la categoría de linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos, hasta diciembre de 2020.

Diagnóstico diferencial

Según el lugar de aparición y los síntomas asociados, el diagnóstico diferencial del linfoma de Hodgkin incluye los linfomas no hodgkinianos (cap. 171), el linfoma B primario mediastínico, el linfoma mediastínico de la zona gris, los tumores de células germinales (caps. 184 y 185), el timoma (cap. 390), la sarcoidosis (cap. 83), la histiocitosis (cap. 155) y la tuberculosis (cap. 299). Sin embargo, el diagnóstico específico se determina con facilidad mediante una muestra de biopsia adecuada que debe ser revisada por un hematopatólogo experto. El linfoma B rico en linfocitos T/histiocitos (cap. 171) se distingue del linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular, al que por lo demás se parece mucho, por ser negativo para CD30 y conservar las células del manto positivas para IgD y la trama de células dendríticas foliculares. Realizar la biopsia en las primeras fases de la valoración de pacientes con adenopatías (cap. 154), sobre todo mediastínicas, suele ahorrar tiempo y evita al enfermo demoras en el diagnóstico. Con las técnicas de biopsia adecuadas para investigar ganglios linfáticos torácicos o intraabdominales aumentados de tamaño, el diagnóstico de linfoma de Hodgkin no suele plantear dificultades. El inmunofenotipo ayuda a distinguir el linfoma de Hodgkin de otras enfermedades. La combinación de una valoración inmunohistopatológica adecuada por parte de un hematopatólogo experto y la valoración clínica ha eliminado casi por completo las dificultades del diagnóstico diferencial. La mayor parte de los problemas se plantean cuando se dispone de un material inadecuado o mal procesado para el diagnóstico.

Estadificación

Exploración física

El estadio del linfoma de Hodgkin puede establecerse mediante pruebas de imagen y analíticas fácilmente disponibles (fig. 172-2 y tabla 172-2). La valoración debería comenzar con una anamnesis cuidadosa para detectar signos de localización, como dolor óseo, o síntomas constitucionales, como fiebre, sudoración nocturna o pérdida de peso o patologías asociadas, que pueden condicionar la administración segura del tratamiento planificado. La exploración física permite reconocer adenopatías u organomegalias.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio deberían incluir un hemograma completo y una velocidad de sedimentación globular, valoración de las pruebas de función renal y hepática, concen-

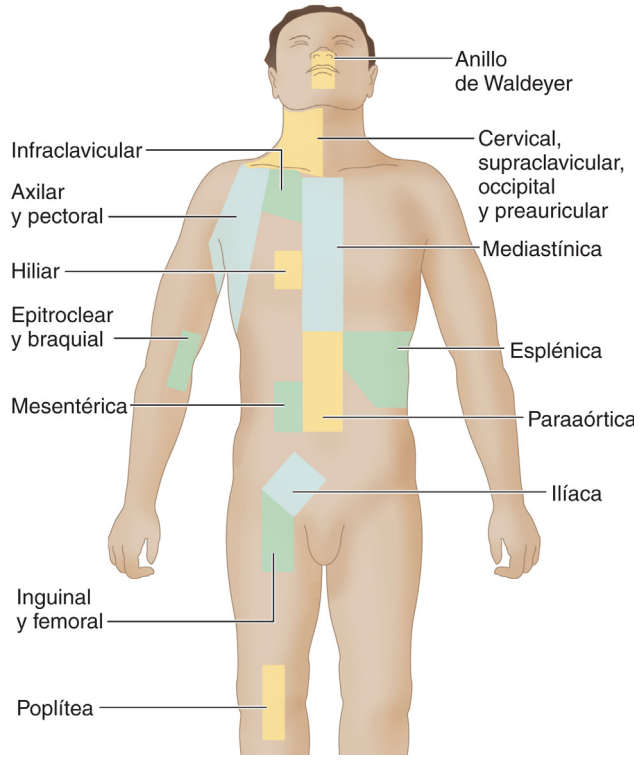

FIGURA 172-2. Distribución anatómica de las regiones ganglionares para la estadificación de la enfermedad de Hodgkin. (Tomado de Kaplan HS, Rosenberg SA. The treatment of Hodgkin disease. *Med Clin North Am.* 1966;50:1591-1610.)

TABLA 172-2 PRUEBAS NECESARIAS PARA LA ESTADIFICACIÓN DEL LINFOMA DE HODGKIN

Anamnesis completa en busca de síntomas B (fiebre, pérdida de peso, sudores nocturnos) u otros problemas sintomáticos que sugieran una enfermedad más avanzada
Exploración física en busca de linfoadenopatías u organomegalias
Hemograma completo
Creatinina sérica, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa, bilirrubina y electroforesis de proteínas (incluido el nivel de albúmina sérica)
Radiografía de tórax, vistas anteroposterior y lateral
Tomografía computarizada de cuello, tórax, abdomen y pelvis
Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa con tomografía computarizada (PET/TC)

TABLA 172-3 SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DE ANN ARBOR MODIFICADO PARA EL LINFOMA DE HODGKIN

ESTADIO	AFECTACIÓN
I	Una sola región ganglionar (I) o un lecho extraganglionar (I_E)
II	Dos o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma (II) o extensión extraganglionar local a una o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma (II_E)
III	Regiones ganglionares a ambos lados del diafragma (III); puede asociarse a afectación extraganglionar local (III_E)
IV	Afectación difusa de uno o más órganos o lechos extraganglionares
A	Sin síntomas «B»
B	Presencia de al menos uno de los siguientes: Pérdida de peso no explicada > 10% del basal durante 6 meses anteriores a la estadificación Fiebre repetida no explicada > 38 °C Sudoración nocturna repetida

tración sérica de albúmina, electroforesis de las proteínas séricas y pruebas serológicas para determinación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y la hepatitis B y C. La aspiración de médula ósea y la biopsia se han hecho innecesarias gracias a la tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodesoxiglucosa.

Pruebas de imagen

Las técnicas de imagen para valorar el linfoma de Hodgkin siguen evolucionando (fig. 172-3). Se debe realizar una TC con contraste cervical, torácica, abdominal y pélvica en todos los pacientes con cortes de 1 cm o menos. La resonancia magnética puede ser útil cuando se debe determinar con precisión la extensión de la afectación ósea o de tejidos blandos, o en pacientes con contraindicaciones absolutas para el uso de contraste intravenoso.

Tomografía por emisión de positrones

La PET con fluorodesoxiglucosa es más sensible y específica que la TC o la gammagrafía con galio, tanto para la estadificación como para la evaluación de masas residuales tras el tratamiento, y actualmente se considera una prueba obligatoria para poder estadificar y hacer el seguimiento de pacientes con linfoma de Hodgkin.[4-6] Para la estadificación, la PET detecta de forma fiable el linfoma de Hodgkin y, por tanto, evita la necesidad de realizar un aspirado de médula ósea o una biopsia y es muy útil para valorar masas residuales durante o después del tratamiento planificado, lo que permite de este modo seleccionar mejor a los pacientes que deberían recibir tratamiento modificado o adicional, especialmente radioterapia.

Sistema de estadificación

El sistema de estadificación de Ann Arbor con la modificación de Cotswold (tabla 172-3) clasifica a los enfermos en cuatro estadios. En este sistema, el bazo y el tejido linfoide del anillo de Waldeyer se consideran cada uno de ellos como lechos ganglionares. El estadio IV alude a la enfermedad extraganglionar difusa, que a efectos prácticos es la que afecta a la médula ósea, el pulmón, el hueso o el hígado. El linfoma de Hodgkin de cualquier otro territorio extraganglionar debería llevar a plantearse el diagnóstico de una infección por el VIH.

La enfermedad voluminosa se define como la presencia de cualquier masa tumoral con un diámetro mayor de 10 cm o más. Las lesiones se clasifican como E cuando el

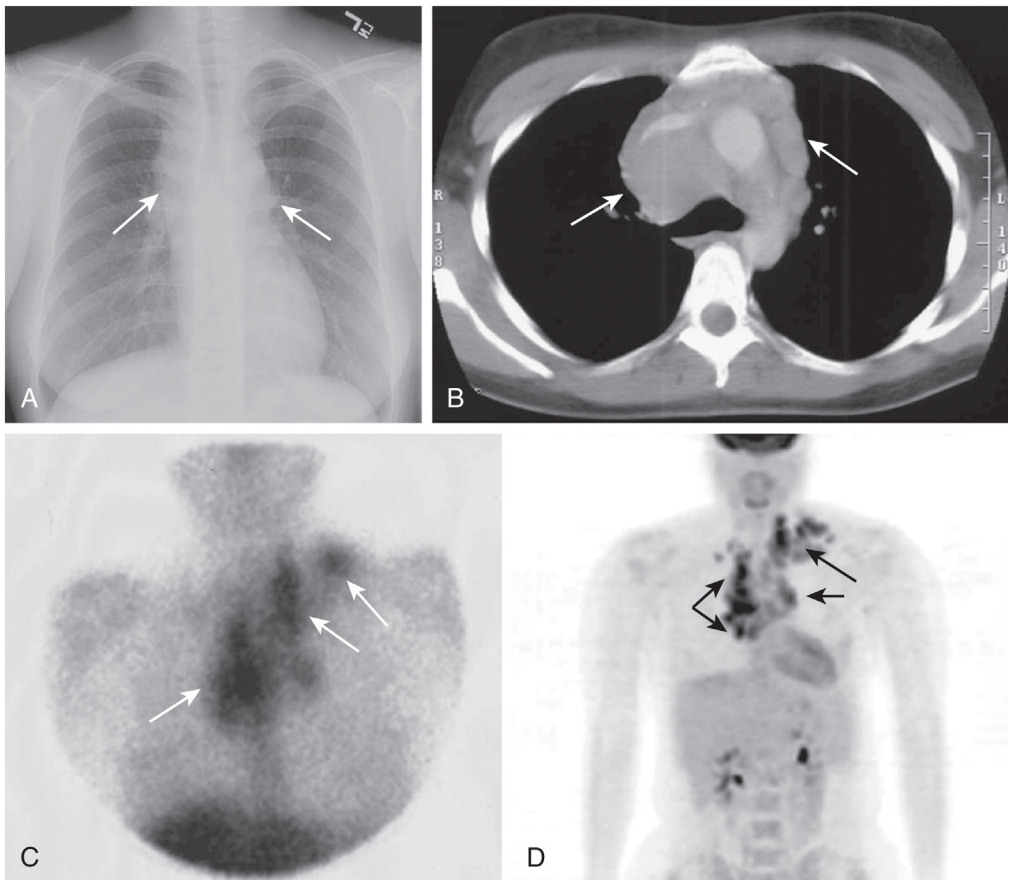

FIGURA 172-3. Estudio de imagen en el linfoma de Hodgkin. Enfermedad de Hodgkin voluminosa observada en la radiografía torácica **(A)**, la tomografía computarizada (TC) torácica **(B)**, la gammagrafía con galio **(C)** y la tomografía por emisión de positrones (PET) **(D)**. Las *flechas* indican las localizaciones de la enfermedad. Obsérvese que las imágenes de PET y de TC ofrecen una información más detallada que las correspondientes a la radiografía torácica y a la gammagrafía con galio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

paciente presenta una extensión extraganglionar limitada de su linfoma que permite incluir todo el tumor en un campo de radioterapia razonable. Como parte de la estadificación, los enfermos se subdividen en los que tienen fiebre, sudoración nocturna o han perdido peso y los que no (síntomas B).

TRATAMIENTO

El linfoma de Hodgkin suele curarse.[7] Los pacientes que no presentan recaídas a los 2 años tienen una evolución excelente al margen de los factores pronósticos basales, si bien corren más riesgo prolongado de muerte por todas las causas que la población general.[8] El diagnóstico preciso, la estadificación y la administración de un tratamiento adecuado de modalidad combinada y poliquimioterapia requieren un equipo multidisciplinar, que incluya patólogos, expertos en diagnóstico por imagen, oncólogos médicos y radioterapeutas, enfermeros y personal de apoyo. La necesidad de buscar un equilibrio entre la mayor eficacia del tratamiento inicial, que suele ser muy intenso y tóxico, y las problemáticas y en ocasiones mortales complicaciones tardías ha potenciado una perspectiva a largo plazo y una vigilancia minuciosa para detectar posibles efectos secundarios relacionados con el tratamiento tardío.

Los pacientes con enfermedad en estadios III o IV, o voluminosa, se consideran enfermos evolucionados, mientras que los demás pacientes se consideran casos de enfermedad limitada. En Europa, los pacientes con enfermedad limitada se dividen, a su vez, en casos de pronóstico favorable y desfavorable. La tasa de curaciones supera el 90-95% para los enfermos con un proceso de estadios IA o IIA (limitado) no voluminoso. Sin embargo, en los enfermos evolucionados, los factores que permiten predecir de forma independiente la progresión incluyen sexo, edad, estadio, concentración de hemoglobina, recuento leucocítico, recuento de linfocitos y concentración de albúmina sérica. Los resultados actuales del tratamiento indican una dispersión del 60 al 80% desde los grupos de peor pronóstico hasta los de mejor.[9] Un plan de tratamiento sencillo para el 90% de los pacientes cuyo linfoma de Hodgkin se diagnostica entre los 16 y 70 años se basa en el estadio clínico, la aparición de síntomas B y el volumen de la masa tumoral más grande (tabla 172-4).

Tratamiento del linfoma de Hodgkin en estadio limitado

En más del 95% del tercio de los pacientes con linfoma de Hodgkin que van a consulta con una enfermedad inicialmente en estadio limitado es posible la curación independientemente del sitio de afectación, de que exista enfermedad por encima o debajo del diafragma o del subtipo histológico. El reto consiste en lograr este objetivo con la menor toxicidad y el menor coste.[10]

El tratamiento con dos ciclos de ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina bajo la supervisión de un experto) seguidos de radioterapia sobre el campo afectado o la zona afectada cura casi al 95% de los pacientes con enfermedad limitada y elimina casi por completo los riesgos de infertilidad, menopausia prematura y leucemia, al tiempo que reduce la toxicidad cardiopulmonar.[11] Sin embargo, tres ciclos de quimioterapia sola son una alternativa viable para los pacientes que padecen linfoma de Hodgkin en estadio limitado y que presentan una respuesta metabólica completa, documentada mediante PET, ya que la reducción de los riesgos de exposición a la radiación compensa un riesgo ligeramente mayor de enfermedad progresiva.[A1] Para la minoría de casos cuyo linfoma no remita completamente tras tres ciclos, según la evaluación de la PET, está indicada la adición de radiación.

En algunos centros europeos, el linfoma de Hodgkin en estadio limitado se divide en favorable (sin factores pronósticos adversos) y desfavorable (como una masa mediastínica voluminosa, extensión extraganglionar, velocidad de sedimentación globular elevada o tres o más zonas ganglionares afectadas). Los pacientes con linfoma de Hodgkin en estadio limitado y favorable se tratan como se ha descrito antes, pero se han probado enfoques más intensivos para el linfoma de Hodgkin en estadio limitado, pero desfavorable, por estos factores pronósticos adversos. En estos casos, la administración de dos ciclos de BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbacina y prednisona), seguidos de dos ciclos de ABVD bajo la supervisión de un experto más radioterapia en las zonas afectadas, mejora significativamente el control tumoral en comparación con el uso de cuatro ciclos de ABVD antes de la radioterapia de las zonas afectadas, aunque la supervivencia global a largo plazo no es mejor.[A2] La adición de un inhibidor de los puntos de control (p. ej., nivolumab o pembrolizumab) antes o concomitantemente con cuatro ciclos de AVD bajo supervisión de un experto parece mejorar el resultado en pacientes con linfoma de Hodgkin desfavorable en estadio limitado, en los que puede conseguir una supervivencia libre de progresión > 98%,[12,13] pero el papel de los inhibidores de los puntos de control está a la espera de los resultados de los ensayos clínicos en curso.

Tratamiento del linfoma de Hodgkin en estadio avanzado

Antes, el régimen más utilizado en el linfoma de Hodgkin en estadio avanzado (estadios IIIA, IIIB, IVA, IVB y, en algunos casos, estadio II voluminoso) era la ABVD durante seis ciclos bajo supervisión de un experto.[14] Si la PET fuera negativa tras dos ciclos de ABVD, la bleomicina podría omitirse con seguridad en los cuatro ciclos restantes.[A3] Sin embargo, más recientemente, se ha demostrado que la adición de brentuximab vedotina, un conjugado de anticuerpo anti-CD30 a doxorubicina, vinblastina y dacarbacina (A + AVD), mejora la supervivencia global y libre de progresión a los 5 años en comparación con el ABVD en el linfoma de Hodgkin en estadio III o IV no tratado previamente y se ha convertido en el método de referencia.[A4,A5] Una PET negativa al término de la quimioterapia permite distinguir entre la fibrosis residual y un linfoma persistente, e identificar al 75% de los pacientes con una masa residual que no necesitan radioterapia.[A6,A7]

Una alternativa a la quimioterapia ABVD para el linfoma de Hodgkin en estadio avanzado en pacientes menores de 60 años es la quimioterapia escalonada BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbacina y prednisona bajo supervisión experta; v. tabla 172-4), ya sea por sí sola[15] o utilizada solo en los pacientes con una PET intermedia positiva tras dos ciclos de ABVD. Los resultados de la PET también pueden guiar la intensidad del tratamiento con BEACOPP y permitir reducciones de las dosis futuras en pacientes sin enfermedad residual detectable.[A8] Como alternativa, BEACOPP puede cambiarse a ABVD si la PET es negativa tras dos ciclos.[A9,A10] Para valorar la idoneidad del régimen BEACOPP escalonado en el linfoma de Hodgkin en estadios avanzados, hay que considerar otros posibles tratamientos secundarios para los pacientes que no se han curado con el tratamiento primario. Alrededor del 50% de estos pacientes pueden tratarse eficazmente con quimiorradioterapia en dosis altas y trasplante autólogo de células hematopoyéticas (cap. 163). Por consiguiente, aunque el régimen BEACOPP escalonado mejora el control inicial del proceso, los estudios aleatorizados no han conseguido demostrar su superior supervivencia global en comparación con ABVD.[A11,A12]

Tratamiento del linfoma de Hodgkin refractario o recidivante

En la mayoría de los pacientes cuyo linfoma de Hodgkin persiste o reaparece a pesar de la quimioterapia primaria, el tratamiento recomendado, si es factible, es la quimiorradioterapia en dosis altas (p. ej., BEAM [carmustina, etopósido, citarabina y melfalán] bajo supervisión de un experto) y el trasplante autólogo de células hematopoyéticas. Aproximadamente un tercio de los pacientes cuya enfermedad progresa durante o en los 3 meses siguientes a la poliquimioterapia inicial (linfoma de Hodgkin rebelde) y alrededor de dos tercios de los pacientes que recidivan más de 3 meses después de la poliquimioterapia (linfoma de Hodgkin recidivante) se curan con quimiorradioterapia de alta dosis y trasplante autólogo de células hematopoyéticas.[16] Hay dos subgrupos especiales que quizá representen una excepción. En los pacientes que inicialmente se encuentran en estadios I a III, recidivan solo en ganglios afectados originalmente y que no se radiaron, y en enfermos sin síntomas B o enfermedad extraganglionar se puede conseguir hasta un 40-50% de curaciones mediante radioterapia de campo amplio, y los pacientes que recidivan sin síntomas B más de 1 año después de completar la quimioterapia primaria también pueden conseguir una frecuencia de curaciones del 30-40% con quimioterapia adicional asociada o no a radioterapia. Sin embargo, estos dos subgrupos pueden alcanzar una supervivencia libre de enfermedad a los 10 años hasta del 80% tras la quimiorradioterapia en dosis altas y el trasplante autólogo de células hematopoyéticas. Por tanto, los datos sugieren que los enfermos con linfoma de Hodgkin progresivo tras la quimioterapia primaria de la enfermedad avanzada deben someterse a una quimiorradioterapia de alta dosis y a trasplante autólogo de células hematopoyéticas con independencia de las características de la recidiva. Tras la quimiorradioterapia en dosis altas y el trasplante autólogo de células hematopoyéticas, la adición de brentuximab vedotina consolidativa mejora los resultados al eliminar aproximadamente un tercio de las recidivas que se habrían producido de otro modo.[A13,A14] Para los pacientes que recidivan a pesar de la quimiorradioterapia en dosis altas y el trasplante autólogo de células hematopoyéticas, el bloqueo de la vía de la muerte programada 1 (PD-1) con inhibidores del punto de control (p. ej., nivolumab[A15] o pembrolizumab[A16,17]) puede inducir una respuesta objetiva en más del 70% de los pacientes.

Los linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T) dirigidos contra CD30 se están investigando para el linfoma de Hodgkin recidivante. Si resulta eficaz, este enfoque puede convertirse con el tiempo en una alternativa a la quimiorradioterapia en dosis altas y al trasplante autólogo de células hematopoyéticas.[18]

TABLA 172-4 PLAN DE TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN SEGÚN EL ESTADIO

GRUPO	ESTADIO	TRATAMIENTO
Limitado	IA o IIA, no enfermedad voluminosa*	ABVD† × 2 + RTRA o ABVD × 3 Si hay remisión completa, no más tratamiento Si hay remisión parcial, añadir RTRA o un inhibidor del punto de control × 8 dosis + AVD × 4
Avanzado	IB, IIB o cualquier estadio III o IV, o neoplasia maligna, cualquier estadio	ABVD† × 6 o A + AVD × 6 o BEACOPP† escalonado × 4-6
Refractario/ recidivante	Todas las etapas	Quimioterapia de segunda línea seguida de quimiorradioterapia en dosis altas y trasplante autólogo de células hematopoyéticas

*Voluminoso indica una enfermedad en la que el diámetro máximo de cualquier masa aislada es igual a o mayor de 10 cm.
†Véanse en el texto los fármacos de cada régimen. La dosificación óptima se debe individualizar.
A + AVD, brentuximab vedotina, doxorubicina, vinblastina y dacarbacina; ABVD, doxorubicina, bleomicina, vinblastina, y dacarbacina; BEACOPP, bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbacina y prednisona; RTRA, radioterapia de la región afectada.

TABLA 172-5 MONITORIZACIÓN TRAS EL TRATAMIENTO PRIMARIO EXITOSO DEL LINFOMA DE HODGKIN

RIESGO/PROBLEMA	INCIDENCIA/RESPUESTA
Recidiva	Un 10-30% de los pacientes recidivan. Hay que prestar mucha atención a los lechos ganglionares, sobre todo si estaban afectados por la enfermedad y no se radiaron. Los síntomas persistentes focales de nueva aparición, como dolor óseo, se deben investigar con las pruebas analíticas y de imagen adecuadas
Caries dental	La radioterapia sobre el cuello o la región orofaríngea puede reducir la salivación. Los pacientes se deberían someter a un cuidado dental regular y avisar al odontólogo de que han recibido radioterapia previa
Hipotiroidismo	Tras la radioterapia tiroidea en dosis suficientes para curar un linfoma de Hodgkin, al menos el 50% de los pacientes desarrollan un hipotiroidismo. En todos los pacientes que se han expuesto a la radioterapia cervical se deben medir las concentraciones de TSH anualmente. Los enfermos con concentraciones elevadas de TSH se deben tratar durante toda la vida con tiroxina en dosis suficientes para suprimir la TSH hasta valores normales o bajos (cap. 207)
Complicaciones cardíacas	Cardiopatía coronaria, especialmente en pacientes expuestos a radiación mediastínica, antraciclinas o ambas
Infertilidad	El tratamiento con ABVD no causa toxicidad gonadal permanente, aunque se puede encontrar una oligospermia temporal y menstruaciones irregulares hasta 1-2 años después del tratamiento. La irradiación directa o por dispersión del tejido gonadal puede producir infertilidad, amenorrea o menopausia precoz, pero este efecto adverso no se suele observar con los actuales campos usados en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. En general, las mujeres que siguen con menstruaciones son fértiles, pero los hombres se deben someter a un análisis de semen para darles una respuesta específica
Neoplasias secundarias	Aunque es infrecuente, se pueden producir algunas neoplasias secundarias con mayor frecuencia en pacientes tratados de linfoma de Hodgkin: leucemia mieloide aguda, carcinoma de tiroides, mama, pulmón, gástrico, pancreático, colorrectal y cuello uterino, linfoma no hodgkiniano y melanoma. Es adecuada la «vigilancia» de estas neoplasias durante el resto de la vida del paciente, porque el período de inducción puede ser prolongado

ABVD, doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina; TSH, hormona estimuladora de la tiroides.

Tratamiento de las complicaciones

Complicaciones durante el seguimiento y tardías del tratamiento

La mayor parte de los adultos con linfoma de Hodgkin se curan y sufren una mínima toxicidad a largo plazo por el tratamiento. Sin embargo, el riesgo de que se produzcan algunos efectos tardíos obliga a realizar un seguimiento cuidadoso, aunque no intrusivo, y también a realizar intervenciones selectivas (tabla 172-5). Cuando se termina el tratamiento se debe realizar una exhaustiva revaloración de las localizaciones iniciales del linfoma para conseguir unos datos basales tras el tratamiento. Los enfermos deben ser valorados por un especialista con conocimientos sobre el tratamiento del linfoma, posiblemente cada 3 meses durante 2 años, tras lo cual el seguimiento puede pasarse al médico de familia del paciente cada 6 meses durante 3 años y a continuación una vez al año. Se debe recomendar a los pacientes que no fumen, que se realicen exploraciones detenidas de la piel y la mama de forma regular y que se pongan las vacunas anuales de la gripe, frente al neumococo en el momento del diagnóstico y a los 5 años del tratamiento, y frente a la difteria y el tétanos cada 10 años (cap. 15). Los pacientes sometidos a radioterapia sobre la región de cabeza y cuello deben seguir un riguroso programa de profilaxis dental para anticiparse a los efectos deletéreos de la menor producción de saliva y también se deben controlar las concentraciones de hormona estimuladora de la tiroides (TSH) una vez al año, dado el riesgo del 50% de sufrir un hipotiroidismo.

Otras posibles secuelas a largo plazo del tratamiento del linfoma de Hodgkin son las segundas neoplasias malignas. Los tumores sólidos secundarios a la radioterapia (generalmente tumores de piel distintos del melanoma y neoplasias malignas de pulmón, mama y colon/recto) tienen un período mediano de latencia de más de 14 años tras el tratamiento. La mielodisplasia (cap. 167) y la leucemia mieloide aguda (cap. 168) relacionadas con la quimioterapia suelen deberse más a los alquilantes incluidos en regímenes como MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbacina y prednisona) y BEACOPP, un riesgo que se minimiza con ABVD y tienen períodos de latencia más cortos (mediana de 3 años) tras el tratamiento. A pesar de la tendencia hacia volúmenes diana de radiación más pequeños, dosis de radiación más bajas y regímenes de quimioterapia menos tóxicos, el riesgo de cánceres sólidos no ha cambiado apreciablemente entre los pacientes que fueron tratados durante la década de los noventa en comparación con los pacientes que fueron tratados durante décadas anteriores.[19] De cualquier manera, las mujeres supervivientes al linfoma de Hodgkin tratadas hace poco parecen tener un riesgo menor de cáncer de mama y el riesgo de neoplasias hematológicas disminuye sin ningún género de duda entre las que sobreviven a los 5 años y se sometieron a tratamiento durante la fase más reciente de estudio, como probable reflejo de una menor utilización de la quimioterapia alquilante.

Las complicaciones cardiovasculares a largo plazo (generalmente > 10 años tras el tratamiento) incluyen la arteriopatía coronaria (como consecuencia de la irradiación del mediastino) y la miocardiopatía (causada por la cardiotoxicidad de la quimioterapia con antraciclinas). La mediana del intervalo entre el tratamiento inicial del linfoma de Hodgkin y la aparición de la enfermedad de las arterias coronarias se aproxima a 19 años. Existe una relación lineal, sin umbral, entre la dosis cardíaca media de radioterapia y el desarrollo de arteriopatía coronaria en supervivientes de linfoma de Hodgkin, por lo que la menor exposición del corazón a la radiación en los protocolos actuales de radioterapia debería reducir el riesgo cardiovascular en el futuro. La quimioterapia, especialmente los alquilantes de los regímenes MOPP y BEACOPP, pero no ABVD, puede causar infertilidad permanente. Los pacientes que sobreviven mucho tiempo a un linfoma de Hodgkin infantil (mediana de edad en el momento del diagnóstico de 15 años) son más propensos a sufrir problemas neurocognitivos.

Problemas especiales en el tratamiento del linfoma de Hodgkin

Linfoma de Hodgkin en el embarazo

Un 0,5-1,0% de los linfomas de Hodgkin se producen en coincidencia con un embarazo (cap. 221). Cuando se descubre un linfoma durante la gestación, casi siempre resulta posible mantener controlado el linfoma y continuar el embarazo hasta el final.

Se deberían realizar las pruebas de estadificación convencionales (v. tabla 172-2), salvo los estudios de imagen que necesiten radiación y que se deben reducir en la medida de lo posible. Por ejemplo, una ecografía abdominal permite identificar la enfermedad retroperitoneal voluminosa y una sola radiografía posteroanterior de tórax con la protección adecuada permite identificar la enfermedad mediastínica voluminosa.

A menudo, las pacientes pueden continuar el embarazo hasta el final sin tratarse el linfoma. Si se desarrolla una enfermedad sintomática o progresiva, se puede administrar quimioterapia ABVD en el segundo o tercer trimestre con muy poco riesgo de lesionar al feto. Una alternativa muy atractiva a la poliquimioterapia es la administración intermitente de vinblastina como único fármaco, en la dosis mínima que permita controlar los síntomas hasta el parto, tras el cual se administrarían 6-8 ciclos de quimioterapia con múltiples fármacos.

Linfoma de Hodgkin y síndrome de inmunodeficiencia adquirida

En los pacientes con infección por el VIH, la incidencia de linfoma de Hodgkin está aumentada de 5 a 10 veces, y el linfoma se manifiesta de forma distinta y tiene una historia natural más agresiva (cap. 359). El linfoma de Hodgkin de los pacientes VIH-positivos se asocia casi siempre al virus de Epstein-Barr dentro de las células de Hodgkin-Reed-Sternberg. La histología suele ser de tipo celularidad mixta o depleción linfocítica. La enfermedad afecta con frecuencia a lechos extraganglionares, sobre todo a la médula ósea. Más del 80% de los pacientes tienen enfermedad en estado avanzado y la mayoría de los enfermos sufren síntomas B.

Los pacientes muestran tendencia a sufrir infecciones oportunistas, y la interacción entre los quimioterápicos y otros medicamentos puede alterar la capacidad del enfermo para tolerar el tratamiento. Es necesario prestar una atención meticulosa a las interacciones medicamentosas para evitar la toxicidad y los efectos farmacocinéticos adversos que podrían mermar la posible curación.[20] La mejor opción es combinar agentes antirretrovirales de gran actividad (cap. 357), un tratamiento de soporte enérgico con antiherpéticos (cap. 345) o antifúngicos (cap. 307) y factores de crecimiento estimuladores de los neutrófilos (cap. 142), además de la quimioterapia convencional con múltiples fármacos. Con el tratamiento de soporte adecuado, es posible administrar regímenes como ABVD. Sin embargo, debe preverse una toxicidad más grave de lo normal. Con unos cuidados de apoyo adecuados y una cuidadosa elección de la terapia antirretroviral altamente activa para evitar interacciones farmacológicas que comprometan la administración de dosis completas de quimioterapia, las tasas de curación y de supervivencia a largo plazo del linfoma de Hodgkin han llegado a ser comparables a las observadas en individuos VIH-negativos.[21]

Linfoma de Hodgkin en ancianos

Los ancianos con linfoma de Hodgkin evolucionan peor. Por ejemplo, la supervivencia global a los 5 años se reduce desde una media de alrededor del 80% en pacientes menores de 65 años a menos del 50% en pacientes mayores de 65 años, como reflejo del impacto de las comorbilidades que pueden conducir a una estadificación incompleta y a un cumplimiento inadecuado de los protocolos de tratamiento estándar. Sin embargo, los ancianos consiguen resultados equivalentes a los pacientes más jóvenes cuando se someten a una estadificación completa y reciben dosis completas de la quimioterapia prevista. La mejor manera de actuar con los ancianos es tratarlos igual que a los jóvenes, con medidas complementarias de soporte intensas y añadiendo factores de crecimiento de neutrófilos como el filgrastim o el pegfilgrastim bajo la supervisión de un experto si fuera necesario para permitir una administración segura de dosis completa. En los enfermos mayores de 70 años o con procesos pulmonares o cardíacos de base puede ser necesario reducir la dosis de bleomicina u omitir la doxorubicina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Hurwitz SN, Bagg A. A 2020 vision into Hodgkin lymphoma biology. *Adv Anat Pathol*. 2020;27:269-77.
2. Khan M, Hagemeister F, Wang M, et al. A review of pathobiology and therapies for classic Hodgkin lymphoma. *Blood Rev*. 2022;55:100949.
3. Paquin AR, Oyogoa E, McMurry HS, et al. The diagnosis and management of suspected lymphoma in general practice. *Eur J Haematol*. 2023;110:3-13.
4. Panebianco M, Bagni O, Cenfra N, et al. Comparison of (18)F FDG PET-CT AND CECT in pre-treatment staging of adults with Hodgkin's lymphoma. *Leuk Res*. 2019;76:48-52.
5. El-Galay TC, Gormsen LC, Hutchings M. PET/CT for staging: past, present, and future. *Semin Nucl Med*. 2018;48:4-16.
6. Trotman J, Barrington SF. The role of PET in first-line treatment of Hodgkin lymphoma. *Lancet Haematol*. 2021;8:e67-79.
7. Brice P, de Kerviler E, Friedberg JW. Classical Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2021;398:1518-27.
8. Dores GM, Curtis RE, Dalal NH, et al. Cause-specific mortality following initial chemotherapy in a population-based cohort of patients with classical Hodgkin lymphoma, 2000-2016. *J Clin Oncol*. 2020;38:4149-62.
9. Connors JM, Cozen W, Steidl C, et al. Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:61.
10. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al. NCCN Guidelines® Insights: Hodgkin lymphoma, version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20:322-34.
11. Depaus J, Delcourt A, Andre M. Therapeutic recommendations for early stage Hodgkin lymphomas. *Br J Haematol*. 2019;184:9-16.
12. Bröckelmann PJ, Goergen H, Keller U, et al. Efficacy of nivolumab and AVD in early-stage unfavorable classic Hodgkin lymphoma: the randomized phase 2 German Hodgkin study group NIVAHL trial. *JAMA Oncol*. 2020;6:872-80.
13. Allen PB, Savas H, Evens AM, et al. Pembrolizumab followed by AVD in untreated early unfavorable and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2021;137:1318-26.
14. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022;97:1478-88.
15. Longley J, Johnson PWM. Current treatment paradigms for advanced stage Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2019;184:60-71.
16. Chohan K, Ansell SM. Current salvage therapies in Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2022;63:1267-80.
17. Manji F, Laister RC, Kuruvilla J. An evaluation of pembrolizumab for classical Hodgkin lymphoma. *Expert Rev Hematol*. 2022;15:285-93.
18. Ramos CA, Grover NS, Beaven AW, et al. Anti-CD30 CAR-T cell therapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38:3794-804.
19. Dores GM, Curtis RE, Dalal NH, et al. Cause-specific mortality following initial chemotherapy in a population-based cohort of patients with classical Hodgkin lymphoma, 2000-2016. *J Clin Oncol*. 2020;38:4149-62.
20. Hübel K. The changing landscape of lymphoma associated with HIV Infection. *Curr Oncol Rep*. 2020;22:111.
21. Re A, Cattaneo C, Montoto S. Treatment management of haematological malignancies in people living with HIV. *Lancet Haematol*. 2020;7:e679-89.
22. Epperla N, Herrera AF, How I. incorporate novel agents into the treatment of classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2021;138:520-30.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ORIENTACIONES FUTURAS

La capacidad de determinar patrones de expresión de múltiples genes e identificar los polimorfismos genéticos asociados a tumores malignos específicos puede mejorar nuestros conocimientos sobre la génesis molecular del linfoma de Hodgkin y otros linfomas. Los métodos moleculares para vigilar la enfermedad mínima residual, además de la práctica actual basada exclusivamente en estudios clínicos y de imagen, podrían transformar los paradigmas terapéuticos. La determinación de los niveles de ADN tumoral en circulación resulta especialmente prometedora para este tipo de seguimiento. Es probable que el papel de los inhibidores de los puntos de control evolucione a medida que se publiquen más ensayos.[22] Los agentes terapéuticos dirigidos de manera más específica contra las células de Hodgkin-Reed-Sternberg malignas, como los que acoplan un anticuerpo frente al antígeno CD30 a una toxina celular, han obtenido resultados muy prometedores para mejorar los resultados que se consiguen con el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372:1598-607.
A2. Gillessen S, Plütschow A, Fuchs M, et al. Intensified treatment of patients with early stage, unfavourable Hodgkin lymphoma: long-term follow-up of a randomised, international phase 3 trial of the German Hodgkin Study Group (GHSG HD14). *Lancet Haematol*. 2021;8:e278-88.
A3. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2016;374:2419-29.
A4. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378:331-44.
A5. Ansell S, Radford J, Connors JM, et al. Overall survival with brentuximab vedotin in stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387:310-20.
A6. Gallamini A, Rossi A, Patti C, et al. Consolidation radiotherapy could be safely omitted in advanced Hodgkin lymphoma with large nodal mass in complete metabolic response after ABVD: final analysis of the randomized GITIL/FIL HD0607 trial. *J Clin Oncol*. 2020;38:3905-13.
A7. Borchmann P, Plütschow A, Kobe C, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:223-34.
A8. Kreissl S, Goergen H, Buehnen I, et al. PET-guided eBEACOPP treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma (HD18): follow-up analysis of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8:e398-409.
A9. Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, et al. Positron emission tomography-driven strategy in advanced Hodgkin lymphoma: prolonged follow-up of the AHL2011 phase III Lymphoma Study Association study. *J Clin Oncol*. 2022;40:1091-101.
A10. Stephens DM, Li H, Schöder H, et al. Five-year follow-up of SWOG S0816: limitations and values of a PET-adapted approach with stage III/IV Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2019;134:1238-46.
A11. Carde P, Karrasch M, Fortpied C, et al. Eight cycles of ABVD versus four cycles of BEACOPPescalated plus four cycles of BEACOPPbaseline in stage III to IV, International Prognostic Score ≥ 3, high-risk Hodgkin lymphoma: first results of the phase III EORTC 20012 Intergroup Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:2028-36.
A12. Merli F, Luminari S, Gobbi PG, et al. Long-term results of the HD2000 trial comparing ABVD versus BEACOPP versus COPP-EBV-CAD in untreated patients with advanced Hodgkin lymphoma: a study by Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol*. 2016;34:1175-81.
A13. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018;132:2639-42.
A14. Ansell SM, Radford J, Connors JM, et al. Overall survival with brentuximab vedotin in stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387:310-20.
A15. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372:311-9.
A16. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2021;22:512-24.

173 TRASTORNOS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

S. VINCENT RAJKUMAR

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Los trastornos de células plasmáticas son enfermedades neoplásicas o posiblemente neoplásicas que se asocian a proliferación clonal de células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas (tabla 173-1). Estos trastornos se caracterizan por la secreción de proteínas homogéneas a nivel electroforético e inmunitario (monoclonales) que representan moléculas de inmunoglobulinas intactas o incompletas. Las proteínas monoclonales se suelen denominar proteínas M, proteínas del mieloma o paraproteínas.

Entre los síndromes asociados a los trastornos de células plasmáticas y de proteínas monoclonales se encuentran los procesos premalignos (gammapatía monoclonal de significado indeterminado [GMSI]), el mieloma múltiple latente, las neoplasias malignas (mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström) y algunos trastornos relacionados fundamentalmente con las propiedades exclusivas de la proteína monoclonal secretada (crioglobulinemia, amiloidosis de cadenas ligeras de inmunoglobulina [AL], enfermedad por depósito de cadenas ligeras; v. tabla 173-1).[1]

Inmunoglobulinas del suero

Las inmunoglobulinas intactas están constituidas por dos cadenas polipeptídicas pesadas (H) de la misma clase y subclase, y dos cadenas polipeptídicas ligeras (L) del mismo tipo (cap. 35). Las cadenas polipeptídicas pesadas se denominan con letras griegas: γ en la inmunoglobulina G (IgG), α en la inmunoglobulina A (IgA), μ en la inmunoglobulina M (IgM), δ en la inmunoglobulina D (IgD) y ε en la inmunoglobulina E (IgE). Los tipos de cadenas ligeras son kappa (κ) y lambda (λ). Las cadenas ligeras y las cadenas pesadas tienen regiones «constantes» y «variables» en relación con la secuencia de aminoácidos. La especificidad de clase de cada inmunoglobulina se define por una serie de determinantes antigénicos en las regiones constantes de las cadenas pesadas (γ, α, μ, δ y ε) y de las dos clases principales de cadenas ligeras (κ y λ). La secuencia de aminoácidos de las regiones variables de la molécula de inmunoglobulinas se corresponde con el punto activo de unión al antígeno del anticuerpo.

En la mayor parte de los trastornos clonales de células plasmáticas se produce secreción de moléculas de inmunoglobulinas intactas en forma de proteínas monoclonales (M). Además, puede producirse también una secreción anormal de cadenas ligeras *libres* (CLL) monoclonales en grandes cantidades, que son liberadas sin estar unidas a las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas. En algunos pacientes se pierde por completo la expresión de la cadena pesada y solo se secretan cadenas ligeras libres monoclonales (normalmente conocidas como proteínas de Bence Jones). Todavía con menos frecuencia se secretan exclusivamente cadenas pesadas, lo que da lugar a las enfermedades de cadenas pesadas (ECP). Algunos pacientes con mieloma múltiple no secretan ninguna inmunoglobulina identificable («mieloma no secretor»).

Identificación de las proteínas monoclonales

La electroforesis de las proteínas del suero y la orina detecta la proteína M como un pico estrecho (como la aguja de una iglesia) en el trazado densitométrico o como una banda densa y definida en el gel de agarosa (fig. 173-1). La electroforesis también permite la cuantificación de las proteínas M. Las cadenas ligeras monoclonales (proteínas de Bence Jones) se reconocen pocas veces en la electroforesis del suero, aunque se detectan fácilmente en la electroforesis de la orina. La electroforesis de la orina precisa la obtención de una muestra de orina de 24 h.

Cuando se detecta un pico o una banda en la electroforesis de proteínas, se debe realizar la inmunofijación del suero y de la orina para identificar los tipos de proteína M como cadena ligera o pesada. La inmunofijación también es una prueba más sensible que la electroforesis de las proteínas y siempre se debe realizar combinada con electroforesis cuando se sospeche por primera vez mieloma múltiple u otros trastornos

TABLA 173-1 TRASTORNOS PROLIFERATIVOS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

I. Gammapatías monoclonales premalignas
  A. Gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI)
    1. GMSI IgM
    2. GMSI no IgM
    3. GMSI de cadena ligera
  B. Gammapatías biclonales y triclonales de significado indeterminado
  C. Mieloma múltiple latente
II. Gammapatías monoclonales malignas
  A. Mieloma múltiple (IgG, IgA, IgD, IgE y solo cadenas ligeras)
  B. Leucemia de células plasmáticas
  C. Síndrome POEMS
  D. Plasmocitoma solitario
  E. Plasmocitoma solitario con mínima afectación medular
  F. Macroglobulinemia de Waldenström (IgM)
III. Enfermedades de cadenas pesadas (ECP)
  A. ECP-γ
  B. ECP-α
  C. ECP-μ
IV. Crioglobulinemia (tipos I, II y III)
V. Amiloidosis por cadenas ligeras de inmunoglobulinas

Ig, inmunoglobulina; POEMS, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, trastorno de células plasmáticas monoclonales y cambios cutáneos *(skin)*.

relacionados para detectar proteínas M no medibles que pueden pasar desapercibidas en la electroforesis. La inmunofijación es particularmente importante en el mieloma oligosecretor, la amiloidosis primaria y el plasmocitoma solitario, así como después del tratamiento con éxito del mieloma múltiple o la macroglobulinemia. En estos casos, una proteína M pequeña puede quedar oculta dentro de las bandas β o γ normales del gel de electroforesis y no detectarse. Puede utilizarse la espectrometría de masas en lugar de la inmunofijación para identificar la proteína M con mayor precisión (e-figs. 173-1 y 173-2).

Hay que distinguir las proteínas monoclonales de un exceso de inmunoglobulinas policlonales (uno o más tipos de cadenas pesadas y ligeras de tipo κ o λ, limitadas en general a la región γ), que producen un pico de base ancha o una banda ancha (fig. 173-2). Este hallazgo se asocia a estados infecciosos o inflamatorios.

Detección de cadenas ligeras libres en suero

La determinación de las cadenas ligeras libres en suero mide la concentración de cadenas ligeras κ y λ de las inmunoglobulinas (es decir, cadenas ligeras que no están unidas a inmunoglobulinas intactas). Un cociente de cadenas ligeras libres κ/λ anormal (normal: 0,26-1,65) indica un exceso significativo de una cadena ligera frente a la otra y se considera que representa un incremento monoclonal de la correspondiente cadena. El método de análisis de las cadenas ligeras libres en el suero es más sensible que la electroforesis y la inmunofijación para la detección de cadenas ligeras monoclonales libres, y es útil para la evaluación diagnóstica de los trastornos de células plasmáticas y la estratificación del riesgo.

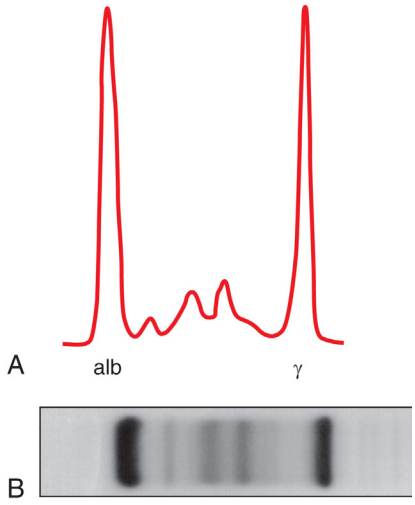

FIGURA 173-1. Electroforesis de las proteínas del suero que muestra una proteína monoclonal (M). A. Patrón monoclonal de las proteínas del suero registrado con un densitómetro después de la electroforesis en gel de agarosa: pico alto de base estrecha y movilidad γ. alb, albúmina. **B.** Patrón monoclonal de la electroforesis del suero en gel de agarosa (ánodo a la izquierda): banda localizada densa que representa la proteína monoclonal de movilidad γ. (Tomado de Kyle RA, Katzmann JA. Immunochemical characterization of immunoglobulins. In: Rose NR, Conway de Macario E, Folds JD, et al., eds. *Manual of Clinical Laboratory Immunology,* 5th ed. Washington, DC: ASM Press; 1997:156, con autorización de la American Society for Microbiology.)

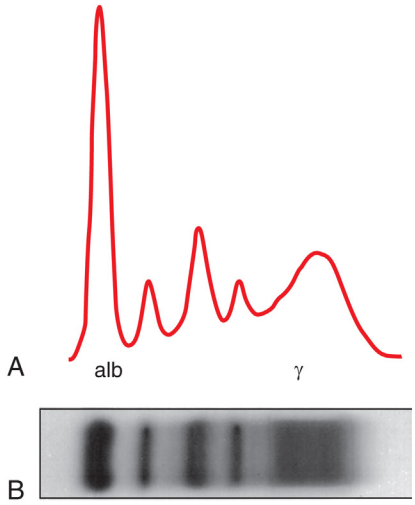

FIGURA 173-2. Electroforesis de las proteínas del suero que muestra aumento de las inmunoglobulinas policlonales. A. Patrón policlonal de un registro densitométrico de un gel de agarosa: pico de base ancha de movilidad γ. alb, albúmina. **B.** Patrón policlonal de la electroforesis en gel de agarosa (ánodo a la izquierda). La banda de la derecha se ensancha y se extiende por toda la zona γ. (Tomado de Kyle RA, Katzmann JA. Immunochemical characterization of immunoglobulins. In: Rose NR, Conway de Macario E, Folds JD, et al., eds. *Manual of Clinical Laboratory Immunology,* 5th ed. Washington, DC: ASM Press; 1997:156, con autorización de la American Society for Microbiology.)

GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO

DEFINICIÓN

La gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI; denominada antes *gammapatía monoclonal benigna*) es un trastorno clonal premaligno de células plasmáticas que se caracteriza por la presencia de una proteína M sérica en personas que no tienen datos de mieloma múltiple, macroglobulinemia, amiloidosis u otras enfermedades relacionadas. La GMSI se define como una concentración de proteína M en el suero inferior a 3 g/dl, menos del 10% de células plasmáticas clonales en la médula ósea y la ausencia de los rasgos definitorios de mieloma. La relevancia clínica principal de la GMSI es su riesgo indefinido de transformación en mieloma o en una neoplasia maligna relacionada con un ritmo fijo, pero implacable, del 1% anual.[2] Se reconocen tres tipos fundamentales de GMSI: GMSI con IgM, GMSI sin IgM y GMSI de cadenas ligeras (tabla 173-2).

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los pacientes en los que se detecta una proteína M sérica tienen GMSI (e-fig. 173-3). La prevalencia de GMSI en la población general aumenta con la edad, desde el 1% en personas de 50-60 años hasta más del 5% en mayores de 70 años. La prevalencia ajustada por edades es mayor en hombres que en mujeres y es el doble en personas negras que en personas blancas (e-tabla 173-1). La prevalencia de la GMSI y del mieloma múltiple está aumentada entre los parientes consanguíneos de individuos con gammapatías monoclonales.

BIOPATOLOGÍA

Se desconoce la causa de la GMSI, aunque la edad, el sexo masculino, los antecedentes familiares, la inmunodepresión y la exposición a determinados pesticidas son factores de riesgo conocidos. Se ha planteado la hipótesis de que la infección, la inflamación y otros estímulos antigénicos, actuando de manera concertada con la aparición de alteraciones citogenéticas en las células plasmáticas, son los fenómenos patógenos iniciales en la mayoría de los pacientes. Aproximadamente en el 40% de los casos, la GMSI se asocia a translocaciones en las células plasmáticas que afectan al gen de las cadenas pesadas (IgH) de las inmunoglobulinas del cromosoma 14q32 (GMSI con translocación de IgH), el 40% con trisomías que involucran cromosomas impares (GMSI hiperdiploide), el 15% con trisomías y translocación de IgH, y el resto con otras anormalidades citogenéticas. Las translocaciones primarias de IgH que se dan en la GMSI a menudo afectan a uno de cinco locus cromosómicos asociados de repetición: 11q13 (*CCND1* [gen de la ciclina D1]), 4p16.3 (*FGFR-3* y *MMSET*), 6p21 (*CCND3* [gen de la ciclina D3]), 16q23 (*c-maf*) y 20q11 (*mafB*). En la citometría de flujo, las células plasmáticas normales se conservan y residen junto a las células clonales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La GMSI es asintomática y habitualmente se diagnostica de manera casual por las pruebas analíticas. Los enfermos con GMSI evolucionan a mieloma múltiple o a una neoplasia maligna relacionada con una incidencia aproximada del 1% anual. Los pacientes con una GMSI con IgM corren el riesgo de progresión a macroglobulinemia de Waldenström, mientras que los que presentan GMSI sin IgM y GMSI de cadenas ligeras pueden progresar a mieloma múltiple. Todas las formas de GMSI conllevan riesgo de progresión a una amiloidosis AL.

DIAGNÓSTICO

La GMSI representa una expansión limitada y no maligna de células plasmáticas monoclonales. La GMSI se distingue del mieloma múltiple franco y latente por el nivel de la proteína M, el porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea y la presencia o ausencia de anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia o lesiones óseas líticas (v. tabla 173-2).[3] Como la anemia y la insuficiencia renal son relativamente frecuentes en los ancianos con GMSI, deben investigarse bien las causas de estos trastornos con pruebas analíticas adecuadas. Solo se puede considerar que están afectados por un mieloma o por neoplasias malignas relacionadas con él los pacientes con datos sólidos de lesiones orgánicas que se consideren relacionadas directamente con un trastorno de células plasmáticas.

Aunque en el mieloma múltiple o la macroglobulinemia de Waldenström es más frecuente observar una disminución de las concentraciones de inmunoglobulinas que no son de tipo M (es decir, las inmunoglobulinas policlonales o de fondo normales), esa reducción se evidencia también en casi el 40% de los pacientes con GMSI.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

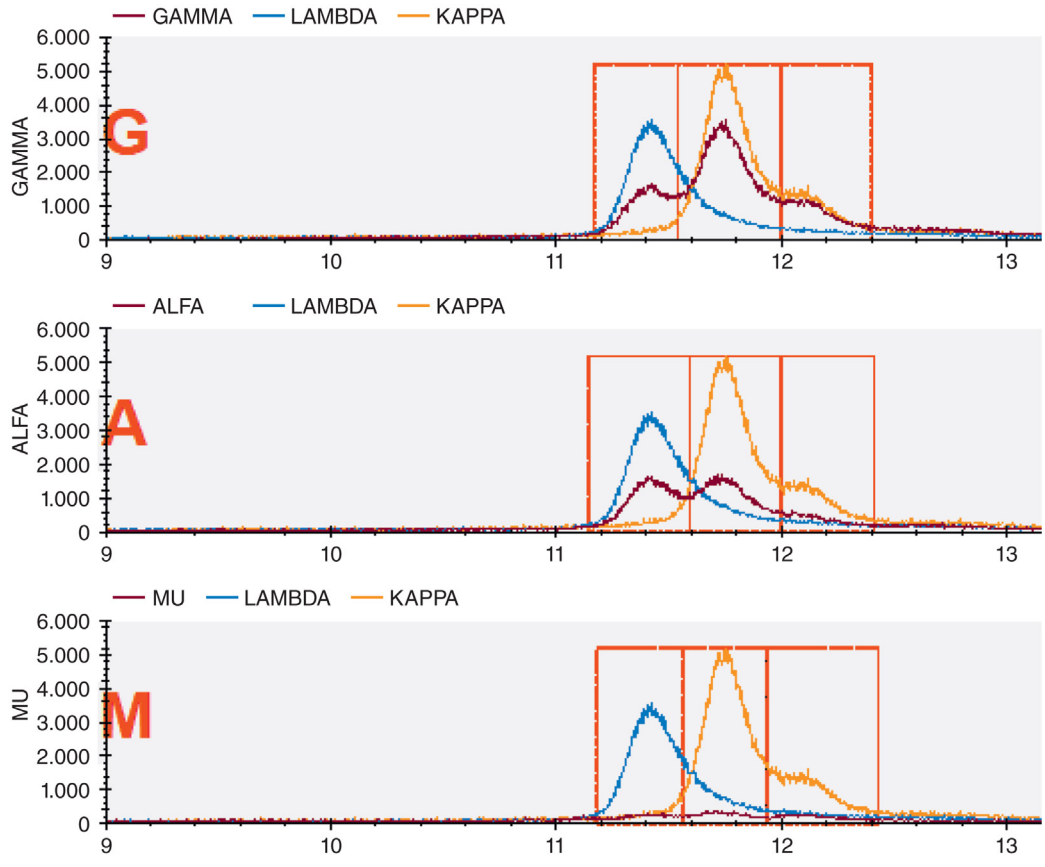

E-FIGURA 173-2. Espectrometría de masas para identificar la proteína monoclonal. La espectrometría de masas muestra resultados normales con la distribución de la cadena ligera κ total *(naranja)* y la cadena ligera λ total *(azul)* repetida en los tres espectros. Las cadenas ligeras asociadas a IgG *(arriba)*, IgA *(centro)* e IgM *(abajo)* se muestran en *rojo*.

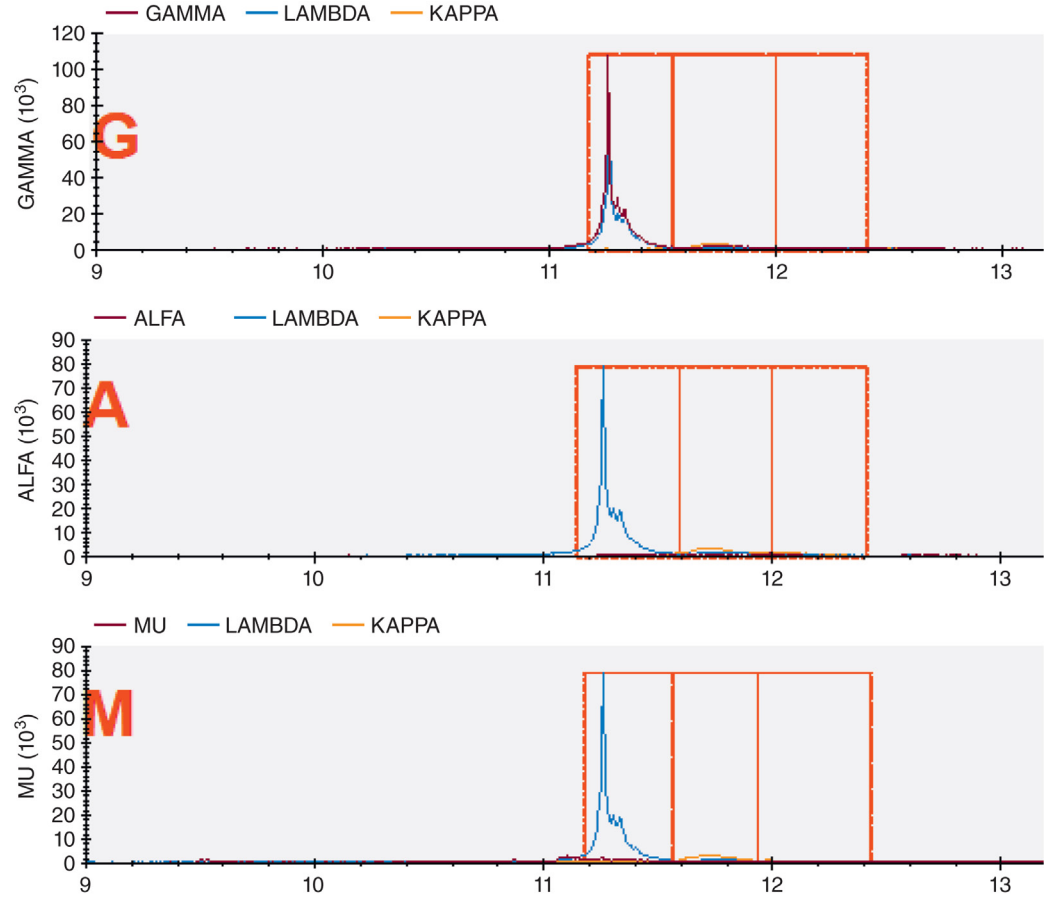

E-FIGURA 173-2. Espectrometría de masas para identificar la proteína monoclonal. Espectrometría de masas que muestra picos superpuestos en la distribución total de la cadena ligera λ *(azul)* y en las cadenas ligeras asociadas a la IgG. Este resultado es coherente con una paraproteína IgG λ.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

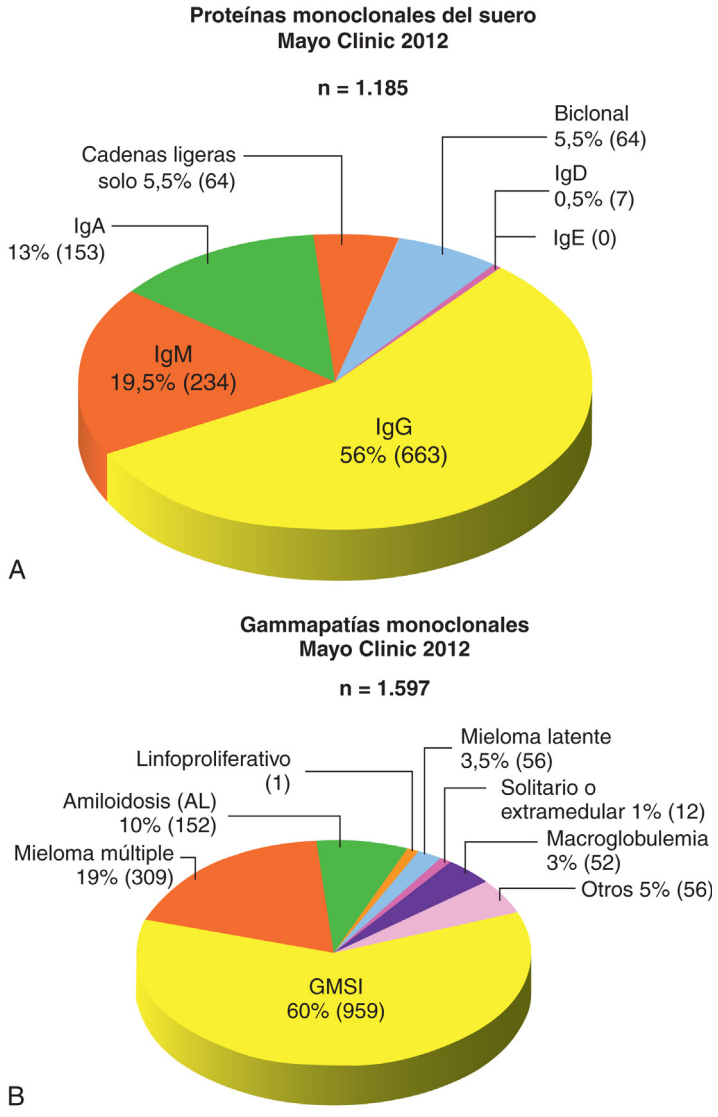

E-FIGURA 173-3. Gammapatía monoclonal. A. Distribución de las proteínas monoclonales del suero en 1.185 pacientes atendidos en la Mayo Clinic en 2016. Ig, inmunoglobulina. **B.** Diagnósticos de 1.597 casos de gammapatía monoclonal atendidos en la Mayo Clinic en 2016. AL, cadena ligera amiloide; GMSI, gammapatía monoclonal de significado indeterminado; Ig, inmunoglobulina.

E-TABLA 173-1 PREVALENCIA DE LA GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (GMSI) POR RAZAS/ETNIAS Y EDADES

GRUPO DE EDAD (AÑOS)	% DE AFROAMERICANOS (IC DEL 95%)	% DE BLANCOS (IC DEL 95%)	% DE HISPANOAMERICANOS (IC DEL 95%)	% DE POBLACIÓN TOTAL (IC DEL 95%)
10-19	0,00 (ND)	0,0 (ND)	0,1 (0,0-0,8)	0,0 (0,0-0,1)
20-29	0,3 (0,1-0,8)	0,0 (ND)	0,00 (ND)	0,0 (0,0-0,1)
30-39	0,9 (0,4-1,5)	0,3 (0,1-1,0)	0,2 (0,1-0,8)	0,5 (0,3-0,9)
40-49	3,3 (2,0-5,2)	0,5 (0,2-1,4)	2,2 (1,2-4,0)	0,9 (0,5-1,5)
50-59	2,2 (1,3-3,6)	1,0 (0,6-1,7)	0,9 (0,3-2,2)	1,2 (0,8-1,7)
60-69	3,5 (2,3-5,3)	2,4 (1,7-3,4)	2,4 (1,7-3,4)	2,5 (1,9-3,2)
70-79	5,7 (3,7-8,7)	3,4 (2,6-4,6)	2,5 (1,4-4,6)	3,4 (2,6-4,5)
80+	8,6 (4,9-14,5)	4,4 (3,3-5,9)	4,0 (1,3-11,2)	4,6 (3,5-5,9)

Modificado de Landgren O, et al. Prevalence of myeloma precursor state monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) in 12,309 individuals 10 to 49 years old: a population-based study from the National Health and Nutritional Examination Survey. *Blood Cancer J.* 2017;7:e618.

TABLA 173-2 CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

TRASTORNO	DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD
Gammapatía monoclonal IgM de significado indeterminado (GMSI)	Deben cumplirse los tres criterios: 1. Proteína monoclonal IgM en el suero < 3 g/dl 2. Infiltración linfoplasmocítica de la médula ósea < 10% 3. Ausencia de anemia, síntomas constitucionales, hiperviscosidad, adenopatías o hepatoesplenomegalia que pudieran atribuirse al trastorno linfoproliferativo subyacente
Gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) no IgM	Deben cumplirse los tres criterios: 1. Proteína monoclonal sérica (tipo no IgM) < 3 g/dl 2. Células plasmáticas clonales de la médula ósea < 10%* 3. Ausencia de lesión orgánica como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas (CRAB) atribuibles al trastorno proliferativo de células plasmáticas
GMSI de cadenas ligeras	Deben cumplirse todos los criterios: 1. Proporción anormal de CLL (< 0,26 o > 1,65) 2. Mayor concentración de la correspondiente cadena ligera implicada (aumento de CLL κ en pacientes con una proporción > 1,65 y aumento de CLL λ en pacientes con una proporción < 0,26) 3. Ausencia de expresión de cadenas pesadas de inmunoglobulinas en la inmunofijación 4. Ausencia de daños en órganos terminales que puedan atribuirse al trastorno proliferativo de células plasmáticas 5. Células plasmáticas clonales de la médula ósea < 10% 6. Proteína monoclonal urinaria < 500 mg/24 h
Mieloma múltiple latente	Deben cumplirse ambos criterios: 1. Proteína monoclonal sérica (IgG o IgA) ≥ 3 g/dl o proteína monoclonal urinaria ≥ 500 mg/24 h y/o células plasmáticas medulares clonales 10-60% 2. Ausencia de acontecimientos definidores del mieloma o la amiloidosis

Mieloma múltiple	Deben cumplirse ambos criterios:
	1. Células plasmáticas medulares clonales ≥ 10% o plasmocitoma óseo o extramedular confirmado mediante biopsia
	2. Uno o varios de los siguientes acontecimientos definidores del mieloma:
	• Pruebas de daños en órganos terminales que puedan atribuirse al trastorno proliferativo de células plasmáticas subyacente, específicamente:
	  • Hipercalcemia: calcio sérico > 0,25 mmol/l (> 1 mg/dl) por encima del límite superior normal o > 2,75 mmol/l (> 11 mg/dl)
	  • Insuficiencia renal: excreción de creatinina < 40 ml/min o creatinina sérica > 177 µmol/l (> 2 mg/dl)
	  • Anemia: concentración de hemoglobina > 2 g/dl por debajo del límite inferior normal o concentración de hemoglobina < 10 g/dl
	  • Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas en la radiografía ósea, la tomografía computarizada (TC) o la tomografía por emisión de positrones-TC (PET-TC)
	• Porcentaje de células plasmáticas medulares clonales ≥ 60%
	• Proporción de CLL en suero afectadas:no afectadas ≥ 100 (la concentración de cadenas ligeras libres afectadas debe ser ≥ 100 mg/l)
	• Más de una lesión focal en la resonancia magnética (RM) (al menos de 5 mm de tamaño)

Plasmocitoma solitario	Deben cumplirse los cuatro criterios: 1. Lesión solitaria de huesos o tejidos blandos, confirmada por la biopsia, con presencia de células plasmáticas clonales 2. Médula ósea normal sin datos de células plasmáticas clonales 3. Estudio óseo y RM (o TC) de la columna y la pelvis normales (excepto la lesión solitaria primaria) 4. Ausencia de daño orgánico, del tipo de hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas (CRAB) que se puedan atribuir a un trastorno proliferativo de células linfoplasmocíticas
Plasmocitoma solitario con afectación mínima de la médula ósea†	Deben cumplirse los cuatro criterios: 1. Lesión solitaria de huesos o tejidos blandos, confirmada por la biopsia, con presencia de células plasmáticas clonales 2. Células plasmáticas clonales de la médula ósea < 10% 3. Estudio óseo y RM (o TC) de la columna y la pelvis normales (excepto la lesión solitaria primaria) 4. Ausencia de daño orgánico, del tipo de hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas (CRAB) que se puedan atribuir a un trastorno proliferativo de células linfoplasmocíticas

*El trasplante de médula ósea se puede diferir en pacientes con GMSI de bajo riesgo (tipo IgG, proteína M < 1,5 g/dl, relación normal de cadenas ligeras libres) sin manifestaciones clínicas de mieloma.
†El plasmocitoma solitario con un 10% o más de células plasmáticas clonales se considera mieloma múltiple.
CLL, cadena ligera libre; Ig, inmunoglobulina; RM, resonancia magnética.
Reproducido a partir de Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538-e548.

Asociación de la GMSI con otras enfermedades

La GMSI se asocia a numerosas enfermedades. Sin embargo, como el 3% de la población general mayor de 50 años tiene GMSI, a menudo es difícil determinar si las asociaciones descritas son causales o coincidentes. Se han verificado asociaciones en estudios epidemiológicos; entre ellas están la neuropatía periférica (cap. 388), la glomerulonefritis proliferativa, la trombosis venosa profunda (cap. 68), la osteoporosis (cap. 225) y los síndromes linfoproliferativos (cap. 171). También se produce una forma secundaria de GMSI cuando se produce inmunodepresión después del trasplante de órganos (cap. 38) y del trasplante de células madre autólogas o alógenas (cap. 163). También se detectan proteínas M en el suero de algunos pacientes con LLC (cap. 169), aunque no tienen ningún efecto reconocible sobre la evolución clínica.

Aproximadamente el 5% de los pacientes con neuropatía periférica sensitivo-motora de origen desconocido (cap. 388) tienen una gammapatía monoclonal asociada (neuropatía periférica asociada a gammapatía monoclonal).[4] La presentación de los pacientes con neuropatía periférica asociada a la GMSI con IgM se caracteriza por una desmielinización simétrica distal adquirida (DADS) lentamente progresiva, con síntomas predominantemente sensitivos que comienzan en las extremidades distales de los miembros y se extienden en sentido proximal. Por el contrario, la neuropatía de la GMSI sin IGM se puede presentar como la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) con afectación tanto proximal como distal y con más síntomas motores. Se suele presuponer una relación causal entre la GMSI y la neuropatía periférica en los pacientes más jóvenes y en los que no tienen otras afecciones conocidas causantes de neuropatía, en quienes la neuropatía resulta grave y progresiva. Las modalidades terapéuticas comprenden la inmunoglobulina intravenosa o el rituximab frente a las proteínas monoclonales IgM y la plasmaféresis o la prednisona frente a las proteínas monoclonales distintas de la IgM.

Se considera igualmente que la gammapatía monoclonal es la causa subyacente aproximadamente del 50% de las glomerulonefritis proliferativas idiopáticas (cap. 107), incluidas la glomerulonefritis membranoproliferativa y la glomerulopatía por C3. Se sabe que determinados trastornos cutáneos también se asocian a GMSI. El liquen mixedematoso (mucinosis papulosa, escleromixedema) (cap. 407) se asocia a una proteína IgG γ. La piodermia gangrenosa y el xantogranuloma necrobiótico son otros trastornos cutáneos asociados.

TRATAMIENTO

No se necesita tratamiento para la GMSI (fig. 173-3).[5] Puede omitirse una biopsia de médula ósea basal y la obtención de imágenes óseas en pacientes que clínicamente parezcan tener una GMSI de bajo riesgo y sin complicaciones, una GMSI IgM pequeña o una GMSI de cadenas ligeras con una proporción de cadenas ligeras libres inferior a 8. También puede omitirse la obtención de imágenes óseas en pacientes con una GMSI IgM y en los que no se sospeche una enfermedad ósea. Los pacientes de bajo riesgo (tabla 173-3) precisan estudio antes de que transcurran 6 meses y, si se encuentran estables, no se requiere nuevo seguimiento hasta que aparezcan síntomas compatibles con la presencia de mieloma o trastornos relacionados. En todos los demás pacientes con GMSI, la electroforesis, las cadenas ligeras libres en el suero, el hemograma completo y las concentraciones de creatinina y calcio se repetirán a los 6 meses y, si permanecen estables, en intervalos anuales a partir de entonces.

PRONÓSTICO

La distinción entre el paciente con GMSI en el que el trastorno permanecerá estable durante toda la vida y otro en el cual evolucionará a mieloma múltiple, macroglobulinemia o un trastorno relacionado puede ser difícil cuando se identifica por vez primera la proteína M. El tamaño y el tipo de la proteína M en el momento del diagnóstico de la GMSI y un cociente anormal de cadenas ligeras libres en suero son factores pronósticos de progresión (v. tabla 173-3).[6] En general, alrededor de un tercio de los pacientes evolucionan hacia una gammapatía monoclonal sintomática a lo largo de 10 años o más.[7]

GAMMAPATÍAS BICLONALES

Las gammapatías biclonales se producen al menos en el 5% de los pacientes con trastornos clonales de células plasmáticas. Una gammapatía biclonal de significado indeterminado (análoga a la GMSI) supone aproximadamente dos tercios de estos pacientes. Los demás tienen mieloma múltiple, macroglobulinemia u otro síndrome linfoproliferativo. Raras veces se pueden producir gammapatías triclonales.

MIELOMA MÚLTIPLE

DEFINICIÓN

El mieloma múltiple es una neoplasia maligna de células plasmáticas que se caracteriza por infiltración de la médula ósea y destrucción esquelética extensa que produce anemia, dolor óseo y fracturas. El mieloma múltiple (denominado habitualmente *mieloma*) se define por la presencia del 10% o más de células plasmáticas clonales en el estudio de la médula ósea, proteína M en el suero o la orina (excepto en el caso de mieloma no secretor) e indicios de uno o más acontecimientos definidores del mieloma (v. tabla 173-2). Se deben diferenciar los pacientes con mieloma múltiple de los que tienen GMSI o mieloma múltiple latente.[8]

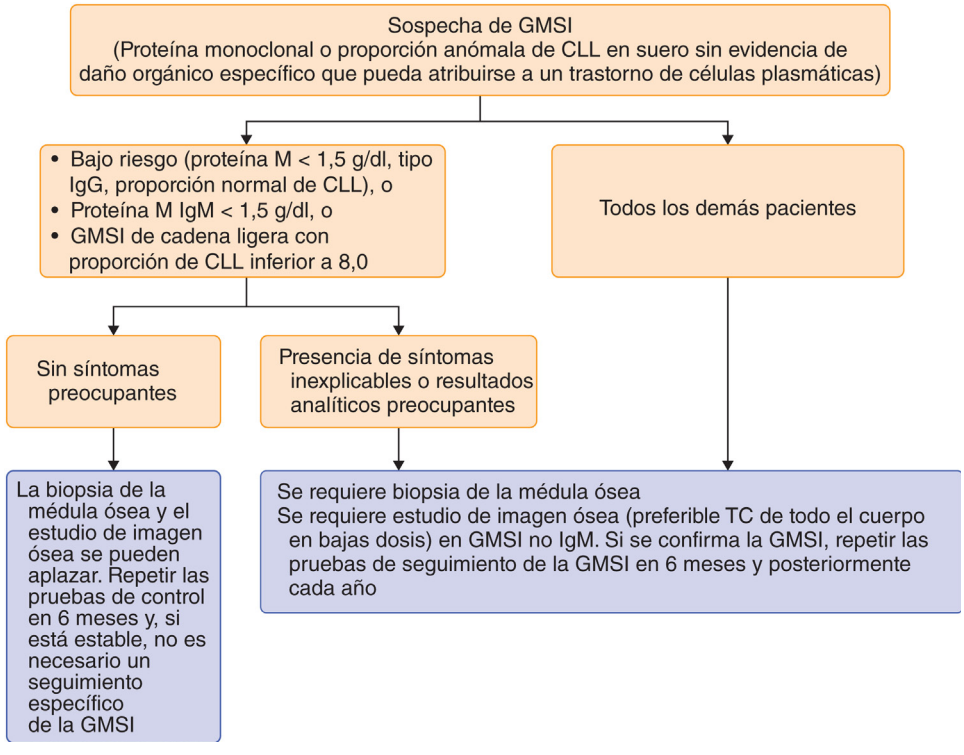

FIGURA 173-3. Enfoque del diagnóstico y tratamiento de la gammapatía monoclonal de significado indeterminado. CLL, proporción de cadenas ligeras libres; GMSI, gammapatía monoclonal de significado indeterminado; TC, tomografía computarizada.

TABLA 173-3 RIESGO DE PROGRESIÓN DE LA GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO A MIELOMA U OTROS TRASTORNOS RELACIONADOS

GRUPO DE RIESGO	RIESGO RELATIVO	RIESGO ABSOLUTO ACUMULADO DE PROGRESIÓN A LOS 20 AÑOS (%)*	RIESGO ABSOLUTO ACUMULADO DE PROGRESIÓN A LOS 20 AÑOS CONSIDERANDO LA MUERTE COMO RIESGO COMPETITIVO (%)†
Riesgo bajo: proteína M sérica < 1,5 g/dl, subtipo de IgG, cociente de cadenas ligeras libres normal (0,26-1,65)	1	5	2
Riesgo bajo-intermedio: cualquier factor anormal	5,4	21	10
Riesgo alto-intermedio: dos factores anormales cualesquiera	10,1	37	18
Alto riesgo: los tres factores son anormales	20,8	58	27

*Riesgo de progresión suponiendo que los pacientes no mueran por otra causa durante este período.
†Riesgo de progresión calculado utilizando un modelo que asume el hecho de que los pacientes pueden morir por causas no relacionadas durante este tiempo.
Ig, inmunoglobulina.
Adaptado de Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Blood.* 2005;106:812-817.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

EPIDEMIOLOGÍA

El mieloma múltiple representa el 1% de los tumores malignos y un poco más del 10% de todas las neoplasias malignas hematológicas en EE. UU. La incidencia anual de mieloma múltiple es de aproximadamente 4 por cada 100.000. La incidencia de mieloma múltiple en personas negras casi duplica a la descrita en personas blancas. El mieloma múltiple es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres. La mediana de edad de los pacientes en el momento del diagnóstico es aproximadamente de 65 años y solo el 2% tienen menos de 40 años.

BIOPATOLOGÍA

La causa del mieloma múltiple no está clara. Puede estar implicada la exposición a la radiación, al benceno y a otros disolventes orgánicos, herbicidas e insecticidas. Se han descrito casos familiares en dos o más familiares en primer grado y en gemelos idénticos.

Casi todos los casos de mieloma evolucionan desde una fase de GMSI, aunque la GMSI se detecta clínicamente antes del diagnóstico de mieloma en tan solo una pequeña proporción de pacientes. La progresión desde GMSI hasta mieloma indica un modelo genético aleatorio simple de dos «golpes» de malignidad, según el cual el riesgo de progresión es fijo (aproximadamente el 1% al año) independientemente de la duración de la GMSI. Lamentablemente, se desconocen los mecanismos precisos de la progresión, aunque se han descrito varias alteraciones potencialmente patógenas en las células plasmáticas clonales. Al parecer, los dos principales acontecimientos asociados a la progresión de la GMSI hacia el mieloma múltiple son las mutaciones de *RAS* y las anomalías de *MYC*. Las deleciones de 17p y 1p y la amplificación de 1q suceden con la progresión de la enfermedad hacia el mieloma múltiple y comportan un pronóstico adverso. Estos cambios provocan una desregulación del NF-κB y de otras vías de señalización. La diferenciación normal de las células plasmáticas también se ve afectada. Es probable que las modificaciones del microentorno de la médula ósea desempeñen un papel importante en la patogenia, como inducción de la angiogenia y bucles paracrinos anormales en los que participan citocinas como la interleucina 6 (IL-6), que actúa como importante factor de crecimiento de células plasmáticas.

Las lesiones óseas líticas, la osteopenia, la hipercalcemia y las fracturas patológicas de los pacientes con mieloma son una consecuencia de una actividad anormal de los osteoclastos inducida por las células plasmáticas neoplásicas, así como de la inhibición de la diferenciación de los osteoblastos. Los osteoclastos se activan mediante la estimulación del receptor transmembrana RANK (activador del receptor del factor nuclear κB), que pertenece a la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF). El ligando de este receptor (RANKL) tiene también un receptor de degradación, la osteoprotegerina (OPG). En el mieloma hay aumento de la expresión de RANKL en los osteoblastos (y posiblemente en las células plasmáticas), acompañado por una reducción de la concentración de OPG. El consiguiente aumento del cociente RANKL/OPG produce activación de los osteoclastos, y aumento de la reabsorción y el recambio óseos (cap. 225). Otros factores que parecen desempeñar un papel en la activación de los osteoclastos son el aumento de las concentraciones de la proteína inflamatoria α 1 de los macrófagos (MIP-1-α), el factor α derivado del estroma (SDF-α), la interleucina (IL) 3, la IL-1β y la IL-6. Además de estos cambios que favorecen la activación osteoclástica, la supresión simultánea de los osteoblastos está mediada por un aumento de las concentraciones de IL-3, IL-7 o *dickkopf* 1 (DKK1). Esta combinación provoca la osteopatía osteolítica pura, que es la característica distintiva del mieloma múltiple.

Alteraciones citogenéticas

Como ya se ha discutido (v. «Biopatología» anteriormente), se observan translocaciones primarias que afectan al locus de la IgH (cromosoma 14q32) hasta en el 40% de los pacientes con mieloma múltiple (mieloma con translocación de IgH o no hiperdiploide). Aproximadamente el 40% de los pacientes no tienen translocaciones de IgH, pero sí tienen trisomías (mieloma hiperdiploide); el 15% presentan trisomías y translocaciones de IgH, y el 5% tienen otras anomalías. Aunque las trisomías y las translocaciones de IgH se producen en el estadio de GMSI, la respuesta al tratamiento y el pronóstico del mieloma dependen de la anomalía específica subyacente (tabla 173-4). Aparte de estas alteraciones citogenéticas primarias, se producen otras alteraciones (denominadas alteraciones citogenéticas secundarias) como fenómenos tardíos durante la evolución del mieloma sintomático; estos comprenden la deleción de 17p, la deleción de 1p y la amplificación de 1q.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muchos pacientes son asintomáticos porque se detectan precozmente a partir de pruebas de laboratorio incidentales. El mieloma múltiple latente (asintomático) se define por la presencia de una concentración de proteína M superior a 3 g/dl en el suero o del 10-60% de células plasmáticas clonales en la médula ósea sin que existan anemia, insuficiencia renal, hipercalcemia o lesiones esqueléticas. Desde el punto de vista clínico, los pacientes con mieloma múltiple latente son parecidos a los pacientes con GMSI, pero corren un riesgo mucho mayor de progresión a un mieloma o a un proceso maligno relacionado: el 10% anual durante los primeros 5 años, el 5% anual durante los 5 años siguientes y el 1-2% anual posteriormente. Incluso los pacientes que cumplen todos los criterios del mieloma múltiple pueden ser asintomáticos y detectarse únicamente mediante una evaluación de las anomalías analíticas.

TABLA 173-4 FACTORES DE ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

ESTADIO/FACTOR DE RIESGO
Estadio I (albúmina sérica > 3,5, microglobulina β_2 sérica < 3,5, sin citogenética de alto riesgo y concentración normal de lactato deshidrogenasa sérica)
Estadio II (ni I ni III)
Estadio III (microglobulina β_2 sérica > 5,5 y citogenética de alto riesgo [t(4;14), t(14;16) o del(17p)] o concentración alta de lactato deshidrogenasa sérica)
Mieloma de alto riesgo (cualquiera de los siguientes): Translocaciones de t(14;16), t(14;20), t(4;14) Deleción de 17p Amplificación de 1q Mutación de p53
Mieloma de riesgo estándar: Translocaciones de t(11;14), t(6;14) Trisomías
Mal nivel funcional
Aumento de las células plasmáticas circulantes
Morfología plasmablástica

Anamnesis

El dolor óseo, sobre todo en la espalda o el tórax y con menos frecuencia en las extremidades, está presente en el momento del diagnóstico en más de dos tercios de los pacientes. La talla del paciente puede reducirse varios centímetros por el aplastamiento vertebral. Es frecuente encontrar debilidad y astenia, que a menudo se asocian a anemia. La incidencia de infecciones aumenta en los pacientes con mieloma múltiple. La tendencia a la infección obedece al deterioro de la respuesta de anticuerpos, la deficiencia de inmunoglobulinas normales y la neutropenia. Los pacientes con mieloma también corren más riesgo de trombosis venosa profunda, aunque algunos tratamientos del mieloma (p. ej., la lenalidomida) causan también trombosis. Otros síntomas pueden deberse a insuficiencia renal, hipercalcemia, síndrome nefrótico, radiculopatía o amiloidosis AL (cap. 174).

Exploración física

La palidez es el hallazgo físico más frecuente en los pacientes con mieloma múltiple. El hígado se puede palpar en el 5% de los pacientes y el bazo solo en el 1%. Puede encontrarse dolor en la palpación en los puntos de afectación ósea. La radiculopatía se puede deber a una fractura por compresión vertebral. En ocasiones se pueden palpar los plasmocitomas extramedulares.

DIAGNÓSTICO

Hallazgos de laboratorio

La anemia normocítica y normocrómica (cap. 144) se encuentra inicialmente en el 75% de los pacientes, pero al final afecta a casi todos los enfermos con mieloma múltiple. La electroforesis de las proteínas séricas muestra una proteína M en el 80% de los pacientes. Con la mayor sensibilidad de la inmunofijación del suero se puede detectar una proteína M en el 93% de los pacientes. Cuando se combinan estos estudios del suero con electroforesis e inmunofijación de la orina, se puede detectar una proteína M en el 97% de los pacientes con mieloma.[9] El análisis de las cadenas ligeras libres en suero es más cómodo y se puede utilizar en lugar de los estudios urinarios para la evaluación diagnóstica. El tipo de proteína M es IgG en el 52% de los casos, IgA en el 21%, cadenas ligeras de forma exclusiva en el 16%, IgD en el 2% y una gammapatía biclonal en el 2%; el tipo de cadena ligera es κ en el 65% de los casos y λ en el 35%. En el 3% de los pacientes no se puede identificar ninguna proteína M secretada; se considera que estos pacientes tienen mieloma no secretor.

En la médula ósea, las células plasmáticas clonales suponen más del 10% de las células nucleadas en el 96% de los pacientes (fig. 173-4 y e-figs. 173-4 y 173-5). En el 4% de los pacientes, el estudio de la médula muestra menos del 10% de células plasmáticas, aunque el paciente cumpla los demás criterios de mieloma, porque la afectación medular en este trastorno puede ser focal en lugar de difusa, por lo que puede ser necesario repetir el estudio de la médula ósea o la biopsia de una lesión ósea o extramedular discreta. En la mayoría de los casos, las células plasmáticas del mieloma expresan Ig^+ citoplásmica, $CD38^+$, $CD45^-$, $CD138^+$ y $CD56^+$. Solo el 20% expresan CD20. La clonalidad de las células plasmáticas se establece mediante la relación κ/λ por inmunohistoquímica o citometría de flujo (e-fig. 173-6). El cociente κ/λ es anormal en el mieloma (> 4:1, que indica una población clonal κ, o < 1:2, que indica una población clonal λ). Esto es útil para diferenciar la proliferación monoclonal de células plasmáticas del mieloma múltiple de la plasmocitosis reactiva.

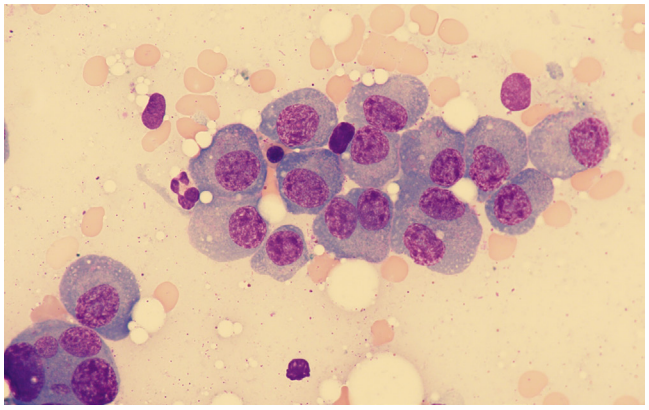

E-FIGURA 173-4. **Tinción de Wright-Giemsa de aspirado de médula ósea a 600 aumentos que muestra un aumento de células plasmáticas en la médula ósea.**

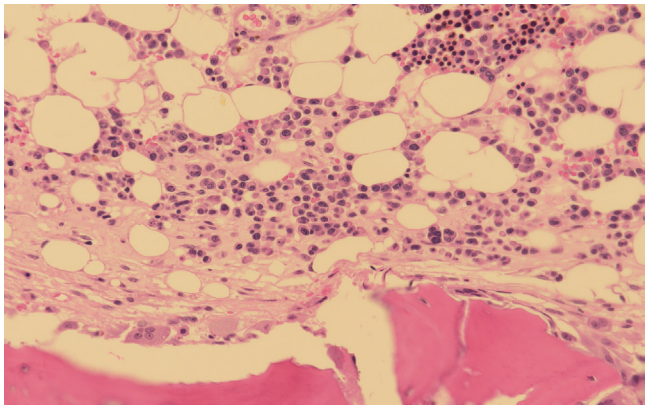

E-FIGURA 173-5. **Biopsia con aguja de médula ósea.** Tinción de hematoxilina-eosina a 200 aumentos que muestra láminas de células plasmáticas.

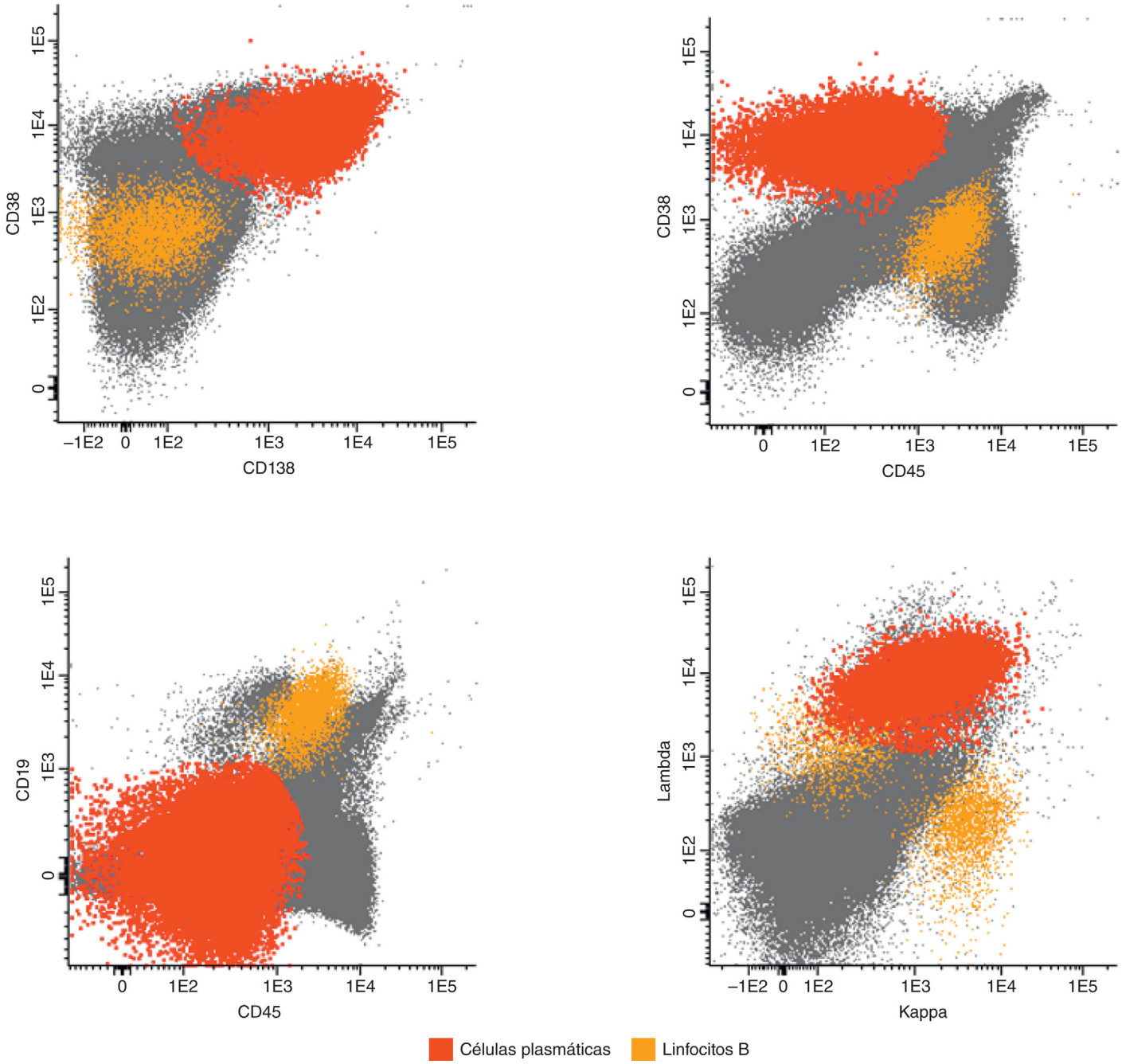

E-FIGURA 173-6. **Citometría de flujo de médula ósea en un mieloma que muestra células plasmáticas positivas para CD38 y CD138 *(arriba a la izquierda)*, positivas para CD38 y negativas para CD45 *(arriba a la derecha)*, negativas para CD19 y CD45 *(abajo a la izquierda)*, positivas para λ y negativas para κ *(abajo a la derecha)*.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

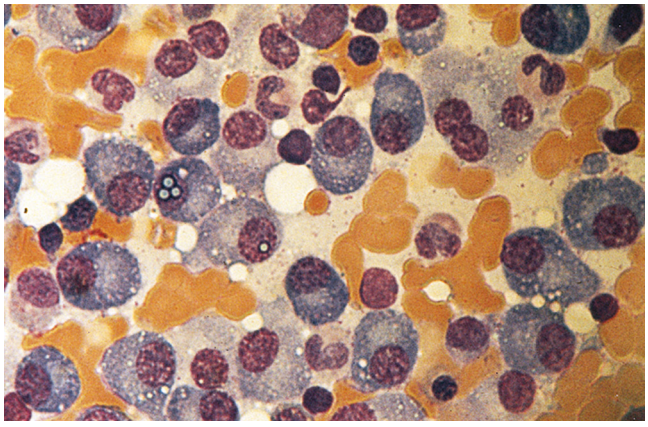

FIGURA 173-4. Mieloma múltiple. Se observa predominio de células plasmáticas en un aspirado de médula ósea.



FIGURA 173-5. Radiografía de cráneo que muestra múltiples lesiones líticas.

Hallazgos radiológicos

Los estudios radiológicos convencionales muestran lesiones líticas en sacabocados (fig. 173-5), osteoporosis o fracturas casi en el 80% de los pacientes. Las vértebras, el cráneo, la caja torácica, la pelvis, y los extremos proximales de húmero y fémur son las localizaciones afectadas con más frecuencia. Las radiografías convencionales no son sensibles y la tomografía computarizada de cuerpo entero y la tomografía por emisión de positrones (PET) en dosis bajas representan ahora las modalidades preferidas para evaluar la enfermedad ósea en el mieloma múltiple (fig. 173-6).[10] La resonancia magnética (RM) ayuda cuando existen dudas sobre la magnitud de la carga de la enfermedad o se observa afectación medular.

Afectación orgánica

Renal

La insuficiencia renal, definida como una concentración de creatinina superior a 2 mg/dl, se observa en el 20% de los pacientes con mieloma múltiple en el momento del diagnóstico. Las dos principales causas de insuficiencia renal son la neuropatía por cilindros de cadenas ligeras *(riñón de mieloma)* y la hipercalcemia. La nefropatía por cilindros de cadenas ligeras se caracteriza por la presencia de grandes cilindros céreos y laminados en los túbulos distales y los túbulos colectores. Los cilindros están constituidos principalmente por cadenas ligeras monoclonales precipitadas. La magnitud de la formación de estos cilindros se correlaciona directamente con la concentración de cadenas ligeras libres en orina y con la gravedad de la insuficiencia renal. La hipercalcemia, que aparece inicialmente en el 15-20% de los pacientes, es una causa importante y tratable de insuficiencia renal. Se debe a la destrucción ósea. Otros factores contribuyentes son la deshidratación y la hiperuricemia.

Aparte de la nefropatía por cilindros de cadenas ligeras y de la hipercalcemia, hay otros mecanismos por los cuales se puede producir insuficiencia renal en el mieloma y en trastornos relacionados con las células plasmáticas. Por ejemplo, se produce amiloidosis de cadenas ligeras (cap. 174) en el 10% de los pacientes con mieloma, que puede ocasionar síndrome nefrótico, insuficiencia renal o ambos. El síndrome de Fanconi adquirido (cap. 108) se caracteriza por disfunción del túbulo proximal y ocasiona glucosuria, fosfaturia y aminoaciduria. El depósito de cadenas ligeras monoclonales en el glomérulo renal (enfermedad por depósito de cadenas ligeras) puede ocasionar también insuficiencia renal y síndrome nefrótico. La glomerulonefritis proliferativa asociada a la gammapatía monoclonal se presenta con hematuria e insuficiencia renal.

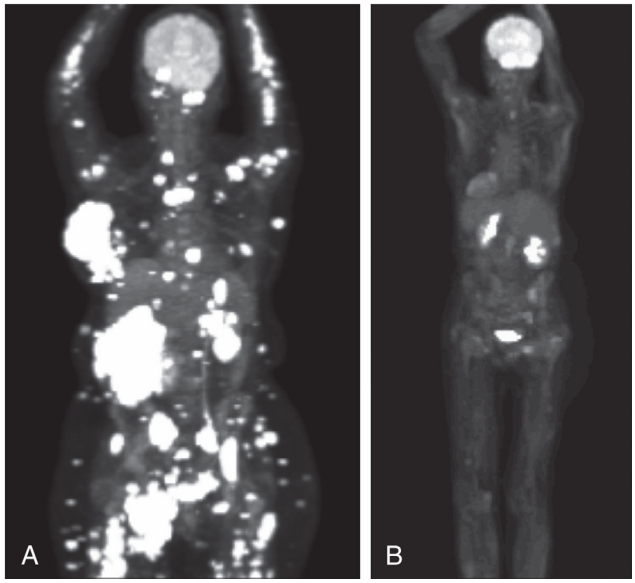

FIGURA 173-6. Tomografía por emisión de positrones en el mieloma múltiple. A. Enfermedad ósea y extramedular extensa. **B.** Mejoría significativa después de la quimioterapia sistémica del mieloma.

Neurológica

La radiculopatía (cap. 369), que es la complicación neurológica aislada más frecuente de mieloma múltiple, suele aparecer en las regiones torácica y lumbosacra, y se debe a compresión nerviosa por la lesión vertebral o por el propio hueso aplastado. Se produce compresión medular hasta en el 10% de todos los pacientes. La neuropatía periférica (cap. 388) es poco frecuente en el mieloma múltiple y, cuando se produce, se debe en general a amiloidosis. Es raro que las células del mieloma infiltren de forma difusa las meninges. Los plasmocitomas intracraneales casi siempre representan una extensión directa de las lesiones mielomatosas craneales. La afectación real del sistema nervioso central es rara y conlleva mal pronóstico.

Otras formas de afectación sistémica

La infiltración hepática, los derrames pleurales o la ascitis revelan una progresión hacia la leucemia de células plasmáticas. Del mismo modo, la aparición de múltiples plasmocitomas extramedulares constituye también un signo de una biología más agresiva de la enfermedad.

TRATAMIENTO

Mieloma múltiple latente

El tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple latente depende del riesgo de progresión. Entre los factores de riesgo de progresión se incluyen una proteína monoclonal sérica superior a 2 g/dl, una relación de cadenas ligeras libres en suero superior a 20 y células plasmáticas de la médula ósea superiores al 20%. Se considera que los pacientes con cero o un factor de riesgo tienen un mieloma múltiple latente de riesgo bajo o intermedio, respectivamente. Se considera que los pacientes con dos o tres factores de riesgo tienen un mieloma múltiple latente de alto riesgo.[11]

No se debe tratar a los pacientes con mieloma múltiple latente de riesgo bajo o intermedio hasta que aparezcan datos de mieloma múltiple (fig. 173-7).[12,13] El tratamiento estándar para el mieloma múltiple latente de riesgo bajo e intermedio es la observación cada 3 o 4 meses. En pacientes con mieloma múltiple latente de alto riesgo, el tratamiento durante aproximadamente 2 años con lenalidomida (25 mg en los días 1 a 21 de un ciclo de 28 días) o con lenalidomida más dosis bajas de dexametasona (40 mg una vez por semana) puede reducir significativamente el riesgo de progresión a mieloma múltiple sintomático, el desarrollo de daños orgánicos específicos[A1] y la mortalidad global.[A2]

Mieloma múltiple

El enfoque terapéutico del mieloma múltiple (fig. 173-8) resulta cada vez más dirigido y personalizado bajo la supervisión de un experto.[14] La respuesta al tratamiento y la enfermedad mínima residual se evalúa utilizando los criterios convencionales del International Myeloma Working Group.[15] Aunque alcanzar un estado negativo de enfermedad mínima residual se asocia a una mejor supervivencia, el tratamiento no suele modificarse en función de la presencia de enfermedad mínima residual.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

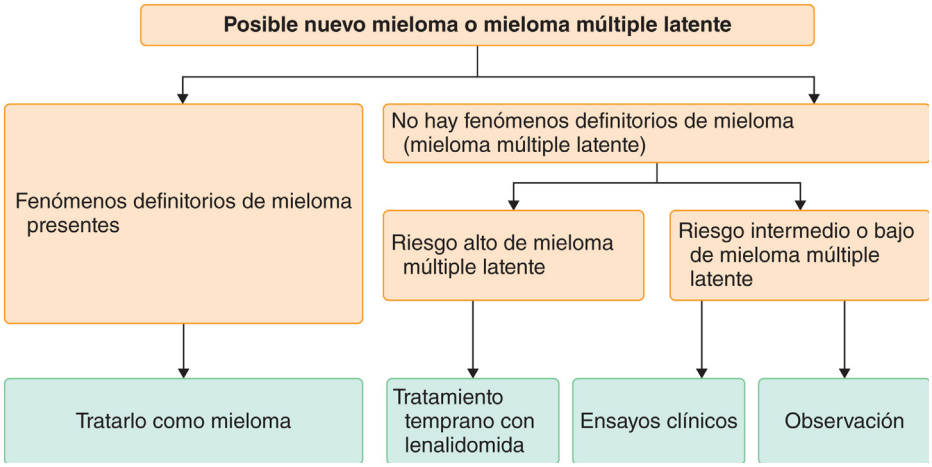

FIGURA 173-7. **Abordaje del tratamiento del mieloma múltiple latente.**

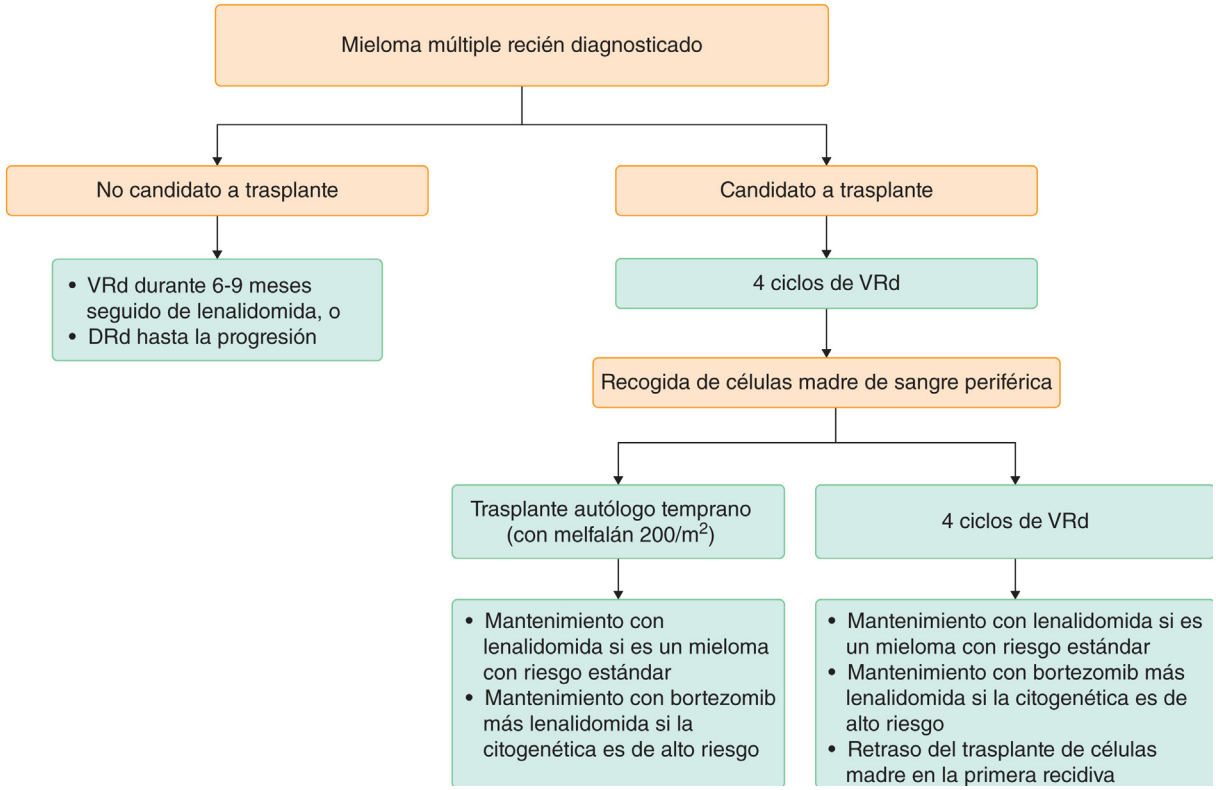

FIGURA 173-8. **Abordaje del mieloma múltiple recién diagnosticado.** DRd, daratumumab, lenalidomida y dexametasona; VRd, bortezomib-lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento inicial de los pacientes que son candidatos a trasplante de células madre autólogas

En el 50% aproximado de pacientes con mieloma múltiple de diagnóstico reciente que son candidatos a trasplante de células madre autólogas por su buen nivel funcional, por la ausencia o limitación de patologías asociadas o por su menor edad fisiológica (< 65-70 años), el trasplante de células madre autólogas de sangre periférica (cap. 163) con quimioterapia en dosis altas mejora la supervivencia total en comparación con la quimioterapia convencional. Este tipo de trasplante no consigue la curación, aunque prolonga la supervivencia libre de recidivas y global.[16]

El tratamiento inicial suele incluir bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd) durante aproximadamente 3 o 4 meses, seguidos de la extracción de células madre,[A3] pero añadir daratumumab puede proporcionar resultados aún mejores[A4,A5] y puede plantearse en pacientes con mieloma de alto riesgo. Los regímenes de inducción alternativos incluyen la combinación de daratumumab, lenalidomida y dexametasona (DRd)[A6] o la combinación de bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (VCD) (tabla 173-5). La lenalidomida más dexametasona en dosis bajas (40 mg una vez a la semana) se asoció a mayor supervivencia global que la lenalidomida con dexametasona en dosis elevadas (40 mg los días 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20). Uno de los efectos tóxicos de la combinación de lenalidomida es la trombosis venosa profunda, y se debe tratar a todos los pacientes con ácido acetilsalicílico o un anticoagulante profiláctico.

Después del tratamiento de inducción se obtienen células madre de la sangre periférica adecuadas para uno o dos trasplantes de células madre con el uso de factor estimulador de las colonias de granulocitos con o sin plerixafor o ciclofosfamida para facilitar la movilización. El trasplante de células madre autólogas (cap. 163) se realiza con melfalán, 200 mg/m^2, como régimen acondicionador, seguido por la infusión de las células madre de la sangre periférica.

A menudo se prefiere el trasplante precoz,[A7] porque su mortalidad es baja (< 1%) y se evita la incomodidad, el coste y los posibles efectos secundarios de la quimioterapia prolongada. Sin embargo, un enfoque alternativo igualmente bueno en pacientes con mieloma de riesgo estándar recién diagnosticado es retrasar el trasplante hasta la primera recidiva.[A8] Con esta última estrategia, las células madre se recogen y criopreservan para su uso futuro tras el tratamiento inicial. A continuación, los pacientes continúan este tratamiento inicial durante unos meses más, seguido de mantenimiento. El trasplante diferido de células madre se realiza en el momento de la primera recidiva. La elección del trasplante precoz frente al tardío suele basarse en las preferencias del paciente y en otras situaciones clínicas, pero a menudo se recomienda el trasplante precoz.

TABLA 173-5 REGÍMENES SELECCIONADOS PARA EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

RÉGIMEN	DOSIFICACIÓN HABITUAL*
Bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona (VCd o CyBord)	Ciclofosfamida: 300 mg/m^2 p.o. los días 1, 8, 15 y 22 Bortezomib: 1,3 mg/m^2 i.v. los días 1, 8, 15 y 22 Dexametasona: 40 mg p.o. los días 1, 8, 15 y 22 Repetido cada 4 semanas
Bortezomib-lenalidomida-dexametasona (VRd)	Bortezomib: 1,3 mg/m^2 i.v. los días 1, 8 y 15 Lenalidomida: 25 mg p.o. los días 1-14 Dexametasona: 20 mg el día de y el día después de bortezomib (o 40 mg los días 1, 8, 15 y 22) Repetido cada 3 semanas
Carfilzomib-lenalidomida-dexametasona (KRd)	Carfilzomib: 20 mg/m^2 en el ciclo 1 y 27 mg/m^2 en los ciclos siguientes, i.v., los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 Lenalidomida: 25 mg p.o. los días 1-21 Dexametasona: 20 mg el día de y el día después de bortezomib (o 40 mg los días 1, 8, 15 y 22) Repetido cada 4 semanas
Daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd)	Daratumumab: 16 mg/kg i.v. semanal durante 8 semanas, y después cada 2 semanas durante 4 meses, y después una vez al mes Lenalidomida: 25 mg p.o. los días 1-21 Dexametasona: 40 mg los días 1, 8, 15 y 22 Lenalidomida-dexametasona repetida en la pauta habitual cada 4 semanas
Daratumumab-bortezomib-lenalidomida-dexametasona (DVRd)	Daratumumab: 16 mg/kg i.v. semanal × 8 semanas, y después cada 2 semanas durante 4 meses y después una vez al mes Bortezomib: 1,3 mg/m^2 i.v. los días 1, 8 y 15 Lenalidomida: 25 mg p.o. los días 1-14 Dexametasona: 40 mg los días 1, 8, 15 y 22 Bortezomib, lenalidomida, dexametasona repetidos cada 3 semanas
Elotuzumab-lenalidomida-dexametasona (ERd)	Elotuzumab: 10 mg/kg i.v. semanal × 8 semanas, y después cada 2 semanas Lenalidomida: 25 mg p.o. los días 1-21 Dexametasona: 40 mg los días 1, 8, 15 y 22 Lenalidomida-dexametasona repetida en la pauta habitual cada 4 semanas
Ixazomib-lenalidomida-dexametasona (IRd)	Ixazomib: 4 mg p.o. los días 1, 8 y 15 Lenalidomida: 25 mg p.o. los días 1-21 Dexametasona: 40 mg los días 1, 8, 15 y 22 Repetido cada 4 semanas
Daratumumab-bortezomib-dexametasona (DRd)	Daratumumab: 16 mg/kg i.v. semanalmente × 8 semanas, después cada 2 semanas durante 4 meses y después una vez al mes Bortezomib: 1,3 mg/m^2 s.c. los días 1, 8, 15 y 22 Dexametasona: 20 mg el día de y el día después de bortezomib o 40 mg los días 1, 8, 15 y 22 Bortezomib-dexametasona repetido en la pauta habitual cada 4 semanas

*Todas las dosis deben ajustarse según el nivel funcional, la función renal, el hemograma y otros efectos tóxicos; las dosis de dexametasona y/o bortezomib recomendadas se han reducido a partir de los datos posteriores que muestran una menor toxicidad y una eficacia similar de las dosis reducidas. El daratumumab puede administrarse utilizando una formulación subcutánea en lugar de la vía intravenosa.
La duración del tratamiento varía en función de la fase de la enfermedad para todos los regímenes y debe realizarse bajo supervisión experta.
Modificado de Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2020;95:548-567.

Después del trasplante de células madre, el pronóstico a largo plazo mejora con la lenalidomida en dosis de mantenimiento (10 mg al día). En el mieloma múltiple de alto riesgo se prefiere el mantenimiento con bortezomib administrado cada 2 semanas en combinación con la lenalidomida (v. tabla 173-4 con las definiciones de mieloma estándar y de alto riesgo).

Trasplante alógeno de médula ósea

Es mejor reservar los trasplantes alógenos para el mieloma, para los estudios clínicos o como tratamiento de rescate de segunda línea en pacientes de alto riesgo escogidos que están dispuestos a aceptar la mortalidad tan elevada que conlleva esta intervención.[17]

Tratamiento inicial para pacientes que no son candidatos a un trasplante

Aproximadamente el 50% de los pacientes recién diagnosticados no se consideran candidatos al trasplante de células madre por su edad avanzada, su nivel funcional deteriorado o la comorbilidad asociada. El tratamiento inicial consiste en bortezomib/lenalidomida/dexametasona (VRd) durante aproximadamente 9 meses seguidos de mantenimiento con lenalidomida, o daratumumab/lenalidomida/dexametasona (DRd) administrados hasta la progresión de la enfermedad. El ixazomib/lenalidomida/dexametasona se utiliza ocasionalmente para pacientes de alto riesgo que no pueden acceder a un tratamiento parenteral.[A9] El bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona (VCd) puede utilizarse como alternativa si no se dispone de lenalidomida o en caso de insuficiencia renal grave.

Tratamiento del mieloma recidivante refractario

Casi todos los pacientes con mieloma múltiple acaban recidivando. El objetivo general es seleccionar un régimen que contenga más de dos fármacos que el paciente no haya recibido o a los que la enfermedad sea o se haya vuelto refractaria. La duración de la remisión en el mieloma múltiple recidivante disminuye con cada régimen terapéutico. Todos los preparados activos que se comentan aquí se pueden emplear solos o combinados bajo la supervisión de un experto para tratar el mieloma múltiple recidivante.

El abordaje terapéutico en caso de recidiva es complejo y deben considerarse varios factores, como la respuesta al tratamiento anterior, la duración de la remisión anterior, la agresividad de la recidiva y la idoneidad para el trasplante de células madre.[18] En general, si la recidiva ocurre más de 6 meses después de interrumpir el tratamiento, parece razonable reanudar el régimen de quimioterapia inicial. Si los pacientes han optado por un trasplante diferido, se planteará la posibilidad de un trasplante autólogo. De manera análoga, se podrá considerar un segundo trasplante en pacientes que reúnan las condiciones necesarias y que hayan manifestado una respuesta razonable a un trasplante autólogo anterior (> 18 meses sin tratamiento de mantenimiento o > 36 meses con tratamiento de mantenimiento). En la mayoría de los pacientes, se utiliza uno de los regímenes de tripletes (v. tabla 173-5) para el tratamiento de la recidiva, y cada recidiva posterior se trata con regímenes secuenciales que contienen fármacos diferentes de los utilizados anteriormente. También se puede incluir en ensayos clínicos a pacientes con mieloma recidivante refractario.

Opciones específicas para el mieloma múltiple recidivante

La talidomida, la lenalidomida y la pomalidomida son inmunomoduladores estrechamente relacionados que forman la base de numerosos regímenes de tratamiento del mieloma. La lenalidomida se tolera mejor que la talidomida y ha mostrado eficacia frente al mieloma recidivante. La dosis inicial de lenalidomida es de 25 mg por vía oral en los días 1 a 21, cada 28 días. La pomalidomida es un análogo más nuevo y potente de la lenalidomida. Los tres medicamentos se asocian a riesgo de trombosis venosa profunda, así que se necesita profilaxis antitrombótica sistemática.

El bortezomib, que es un inhibidor selectivo del proteosoma, es útil en el mieloma múltiple recidivante. La dosis habitual es de 1,3 mg/m^2 por vía subcutánea los días 1, 8, 15 y 22, cada 28 días. La dosificación subcutánea una vez por semana se asocia significativamente menos a neuropatía que el régimen intravenoso dos veces por semana. Los acontecimientos adversos más comunes son los efectos secundarios digestivos, la fatiga y la neuropatía. Entre los nuevos inhibidores del proteosoma con eficacia probada frente al mieloma se encuentran el carfilzomib y el ixazomib.[A10,A11]

Tanto el daratumumab como el isatuximab (ambos dirigidos contra CD38), así como el elotuzumab (dirigido contra SLAMF7), son anticuerpos monoclonales eficaces en el tratamiento del mieloma múltiple recidivante.[A12-A14] El daratumumab puede administrarse por vía subcutánea en lugar de intravenosa sin pérdida de eficacia y se tolera mejor.[A15] Se han desarrollado varios regímenes de tripletes con estos agentes para el mieloma múltiple recidivante.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las opciones más recientes para el tratamiento del mieloma refractario recidivante son el teclistamab (anticuerpo biespecífico),[19] el idecabtagén vicleucel (ide-cel; terapia con linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos [CAR-T])[20] y el ciltacabtagén autoleucel (cilta-cel, que es otro producto CAR-T).[A16] Estos enfoques se dirigen al antígeno de maduración de los linfocitos B que se expresa casi universalmente en la superficie de las células plasmáticas. La principal toxicidad de los tratamientos con anticuerpos biespecíficos y CAR-T son los síndromes de liberación de citocinas y las complicaciones neurológicas. El venetoclax (un inhibidor de bcl-2) tiene una actividad significativa contra el subtipo t(11;14) del mieloma, pero no se recomienda en otros tipos citogenéticos debido a un efecto adverso sobre la supervivencia global.[A17] Otras opciones menos utilizadas para el mieloma recidivante son la bendamustina y el selinexor (inhibidor de la exportina 1).[A18] Además, en determinados casos, los quimioterápicos tradicionales, como la doxorubicina, también resultan beneficiosos. Entre los agentes prometedores en investigación se incluyen los anticuerpos biespecíficos más recientes (como elranatamab, cevostamab y talquetamab),[21] que se dirigen a antígenos específicos expresados en las células del mieloma.[22]

Utilidad de la radioterapia

La radioterapia paliativa, en una dosis de 20 a 30 Gy, se debe usar solo en pacientes que tengan mieloma múltiple con dolor incapacitante y un proceso focal bien definido que no haya respondido a la quimioterapia, y en pacientes con compresión medular por un plasmocitoma. Los analgésicos combinados con quimioterapia habitualmente permiten controlar el dolor (cap. 26).

Tratamiento de las complicaciones

Hipercalcemia

La hipercalcemia, que afecta al 15-20% de los pacientes en el momento del diagnóstico, se debe sospechar en los pacientes que tengan anorexia, náuseas, vómitos, poliuria, estreñimiento, debilidad, confusión o estupor. Si la hipercalcemia no se trata, puede producirse insuficiencia renal. Se recomienda la hidratación, los esteroides y los bisfosfonatos (ácido zoledrónico o pamidronato), que corrigen la hipercalcemia en casi todos los pacientes (cap. 227).

Insuficiencia renal

La causa más frecuente de insuficiencia renal aguda es la nefropatía por cilindros de cadenas ligeras en pacientes que tienen una excreción excesiva de proteína monoclonal con la orina (riñón de mieloma). El tratamiento intensivo de la insuficiencia renal aguda debida a la nefropatía por cilindros de cadenas ligeras es fundamental para la supervivencia global a largo plazo. Si el paciente no tiene oliguria, son necesarios líquidos intravenosos con furosemida para mantener una diuresis elevada (100 ml/h). Es necesario el alopurinol (300 mg al día) si hay hiperuricemia. Si se piensa que la causa subyacente es la nefropatía por cilindros de cadenas ligeras por los hallazgos clínicos (p. ej., cadenas ligeras libres séricas > 150 mg/dl) o por la biopsia renal, se recomienda la plasmaféresis a diario durante 5 días para reducir las concentraciones de cadenas ligeras circulantes.[23] Es necesaria la hemodiálisis si se produce azoemia sintomática. El pilar del manejo es el tratamiento agresivo del mieloma con un régimen combinado como bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona o daratumumab/bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona o bortezomib/talidomida/dexametasona bajo supervisión experta.

Infección

Es necesario un tratamiento temprano y adecuado de las infecciones bacterianas. Deben platearse antibióticos profilácticos, como el trimetoprim-sulfametoxazol, en pacientes que reciben corticoides en dosis altas.[24] Los pacientes tratados con bortezomib deben recibir aciclovir como profilaxis contra el herpes zóster. La inmunoglobulina intravenosa se reserva para los pacientes con hipogammaglobulinemia e infecciones graves de repetición. Las vacunas frente al neumococo y la gripe (cap. 15) se deben administrar a todos los pacientes. Se recomienda la vacunación frente a la COVID (cap. 337) para todos los pacientes y también deben administrarse dosis de refuerzo según sea necesario.

Lesiones óseas

Se animará a los pacientes a mantener la máxima actividad posible, pero evitando traumatismos. El ácido zoledrónico (4 mg por vía intravenosa durante al menos 15 min, cada 4 semanas) o el pamidronato (90 mg por vía intravenosa durante un período de 4 h, cada 4 semanas) se recomiendan a todos los pacientes con afectación ósea por el mieloma. Estos preparados reducen la incidencia del dolor óseo, las fracturas patológicas y la compresión medular, y mejoran a veces la supervivencia global. Al cabo de 1-2 años se puede reducir la posología a una dosis cada 3 meses si el paciente se encuentra estable con objeto de minimizar el riesgo de osteonecrosis maxilar, una complicación del tratamiento a largo plazo con bisfosfonatos. El denosumab es un preparado alternativo para pacientes que no toleran el ácido zoledrónico o el pamidronato. La cifoplastia ayuda a pacientes con fracturas vertebrales seleccionados.

La compresión medular por un plasmocitoma extramedular (cap. 369) se debe sospechar en pacientes con dolor dorsal intenso, debilidad o parestesias en los miembros inferiores, o disfunción vesical o intestinal. El tratamiento inicial debe incluir dexametasona y/o radioterapia. Si se agrava la deficiencia neurológica, será precisa la descompresión quirúrgica.

Otras complicaciones

La hiperviscosidad sintomática (v. más adelante) es menos frecuente que en la macroglobulinemia de Waldenström. La anemia persistente a pesar del tratamiento del mieloma subyacente suele responder a la eritropoyetina (cap. 144).

PRONÓSTICO

Actualmente se considera que el mieloma múltiple es incurable, aunque la supervivencia ha mejorado mucho en los últimos años. La mediana de supervivencia es de aproximadamente 6 a 7 años en pacientes mayores de 65 años y de aproximadamente 12 años en pacientes menores de 65 años que cumplen los requisitos para un trasplante de células madre, pero varía mucho según el estadio clínico y los factores de estratificación del riesgo (v. tabla 173-4). En algunos pacientes se produce una fase terminal aguda o agresiva, que se caracteriza por un crecimiento tumoral rápido, pancitopenia, masas de los tejidos blandos subcutáneos, reducción de la concentración de proteína M y fiebre; la supervivencia de estos pacientes generalmente se limita a tan solo algunos meses.

VARIANTES DE MIELOMA MÚLTIPLE

LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

Se considera que los pacientes con mieloma múltiple con más de un 5% de células plasmáticas en el recuento diferencial de sangre periférica y/o un recuento absoluto de células plasmáticas de 500/μl o superior tienen una leucemia de células plasmáticas.[25] Se considera que la leucemia de células plasmáticas es primaria cuando se diagnostica en fase leucémica (60%) y secundaria cuando corresponde a la transformación leucémica de un mieloma múltiple diagnosticado previamente (40%). Los pacientes con leucemia de células plasmáticas primaria son más jóvenes y tienen mayor incidencia de hepatoesplenomegalia y linfoadenopatías, mayor recuento plaquetario, menos lesiones óseas, menor componente de proteína M sérica y mayor supervivencia que los pacientes con leucemia de células plasmáticas secundaria.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los tratamientos actuales son generalmente insatisfactorios. Un régimen de tratamiento inicial agresivo bajo supervisión experta es una estrategia razonable. Las opciones incluyen bortezomib/dexametasona/talidomida/cisplatino/doxorrubicina/ciclofosfamida/etopósido (VDT-PACE) o daratumumab más bortezomib/lenalidomida/dexametasona, seguido de trasplante autólogo de células madre y posterior tratamiento de mantenimiento con bortezomib más lenalidomida. No obstante, el pronóstico de la leucemia primaria de células plasmáticas es significativamente peor que el del mieloma múltiple de alto riesgo.

MIELOMA NO SECRETOR

Los pacientes con mieloma no secretor no tienen proteína M en suero ni orina y solo representan el 3% de los casos de mieloma. Para establecer el diagnóstico se debe confirmar la naturaleza clonal de las células plasmáticas de la médula mediante inmunoperoxidasa, inmunofluorescencia o citometría de flujo. El tratamiento y la supervivencia de los pacientes con mieloma no secretor son similares a los descritos en pacientes con mieloma típico. La concentración de cadenas ligeras libres en suero es anormal en más del 60% de los pacientes y permite seguir la respuesta al tratamiento.

MIELOMA OSTEOESCLERÓTICO (SÍNDROME POEMS)

El mieloma osteoesclerótico se caracteriza por polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios cutáneos *(skin)* (POEMS).[26] Casi todos los pacientes tienen una proteína M de tipo λ. Las principales características clínicas son polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica con discapacidad predominantemente motora y lesiones esqueléticas escleróticas. La médula ósea habitualmente contiene menos del 5% de células plasmáticas, y es raro que se produzca hipercalcemia e insuficiencia renal. El diagnóstico se confirma por la identificación de células plasmáticas monoclonales en la biopsia de una lesión esclerótica ósea.

Si las lesiones se limitan a una zona, la radioterapia mejora mucho la neuropatía en más del 50% de los pacientes. Si el paciente tiene lesiones osteoescleróticas diseminadas, el tratamiento se realiza mediante trasplante de células madre autólogas u otros tratamientos sistémicos parecidos a los empleados en el mieloma.[27]

PLASMOCITOMA ÓSEO SOLITARIO (MIELOMA SOLITARIO)

El diagnóstico de plasmocitoma óseo solitario se basa en la demostración histológica de un tumor solitario constituido por células plasmáticas monoclonales idénticas a las que se observan en el mieloma múltiple. Además, en la PET-TC (o TC de cuerpo entero) o la RM de la columna y la pelvis no debe haber otras lesiones de mieloma y el aspirado medular no debe contener células plasmáticas clonales. Puede haber una proteína M en suero u orina en el momento del diagnóstico, pero su persistencia tras la radioterapia se asocia a mayor riesgo de progresión a mieloma múltiple. El tratamiento incluye radioterapia en dosis de 40-50 Gy. Se considera que los pacientes con un plasmocitoma aparentemente solitario y una afectación clonal limitada (< 10%) de la médula tienen un plasmocitoma solitario con una afectación medular mínima

(v. tabla 173-2). El riesgo de recidiva o progresión a mieloma múltiple se aproxima al 10% a los 3 años en los pacientes con plasmocitoma solitario frente al 60% entre los que tienen plasmocitoma solitario y afectación medular mínima.

PLASMOCITOMA EXTRAMEDULAR

Fuera de la médula, los plasmocitomas extramedulares se localizan la mayoría de las veces en las vías respiratorias superiores (80% de los casos), sobre todo cavidad nasal y senos paranasales, nasofaringe y laringe. Los plasmocitomas extramedulares también pueden localizarse en el tubo digestivo, sistema nervioso central, vejiga urinaria, tiroides, mama, testículo, glándula parótida o ganglios linfáticos. Los plasmocitomas extramedulares pueden ser solitarios[28] o pueden aparecer en el contexto de un mieloma previo. El diagnóstico de plasmocitoma extramedular solitario se basa en la detección de un tumor de células plasmáticas a nivel extramedular, ausencia de células clonales en el estudio de la médula ósea y ausencia de otras lesiones óseas o extramedulares en los correspondientes estudios radiográficos. El tratamiento del plasmocitoma extramedular solitario supone la resección quirúrgica completa o la radioterapia tumoricida. El plasmocitoma puede recidivar localmente, causar metástasis en los ganglios regionales o, rara vez, evolucionar a mieloma múltiple. El pronóstico de los pacientes con plasmocitoma extramedular solitario suele ser mejor que el de los que tienen un plasmocitoma óseo solitario.

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM (MACROGLOBULINEMIA PRIMARIA)

La macroglobulinemia de Waldenström se debe a la proliferación incontrolada de linfocitos y células plasmáticas con producción de una proteína M de tipo IgM. La mediana de edad de los pacientes en el momento del diagnóstico es de aproximadamente 65 años, y el 60% son hombres. Se desconoce la causa, pero se ha descrito agregación familiar. La mayoría de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström presentan una mutación repetida del gen *MYD88 (MYD88 L265P)*, y se cree que es relativamente específica de este trastorno.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas iniciales frecuentes son debilidad, astenia y hemorragia (en general, por goteo de la región oronasal). También puede haber visión borrosa o pérdida de visión, disnea, pérdida de peso, síntomas neurológicos, infecciones de repetición e insuficiencia cardíaca. A diferencia de lo que sucede en el mieloma múltiple, las lesiones óseas líticas, la insuficiencia renal y la amiloidosis son poco frecuentes. En la exploración se detecta palidez, hepatoesplenomegalia y linfoadenopatías. También puede haber hemorragias y exudados retinianos y congestión venosa con segmentación vascular (formación de «ristra de salchichas»). La neuropatía periférica sensitiva y motora es frecuente. La afectación pulmonar se manifiesta como infiltrados pulmonares difusos y masas aisladas.

Evaluación analítica

Casi todos los pacientes tienen anemia normocítica y normocrómica de moderada a grave. El patrón de la electroforesis del suero se caracteriza por un pico alto y estrecho o una banda densa que corresponde al tipo IgM en la inmunofijación. La concentración de IgM está elevada. Se detecta una cadena ligera monoclonal en la orina del 80% de los pacientes, pero la proteinuria, en general, es pequeña.

El aspirado de la médula ósea suele ser hipocelular, pero la biopsia es hipercelular y hay infiltración extensa de células linfocíticas y células plasmáticas o células linfoplasmocíticas. Es frecuente encontrar muchos mastocitos. La formación de pilas es prominente (cap. 143) y la velocidad de sedimentación está notablemente aumentada. Aproximadamente en el 10% de los casos hay también crioglobulinemia de tipo I (v. más adelante).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico precisa la combinación de síntomas y hallazgos físicos típicos, la presencia de una proteína M de tipo IgM y un 10% o más de infiltración linfoplasmocítica de la médula ósea.[29]

Criterios diagnósticos y diagnóstico diferencial

Los criterios diagnósticos son gammapatía monoclonal de tipo IgM (independientemente del tamaño de la proteína M), infiltración medular del 10% o superior (en general intertrabecular) por linfocitos clonales con diferenciación plasmocitoide o de células plasmáticas e inmunofenotipo característico (es decir, IgM^+ superficial, $CD5^{+/-}$, $CD10^-$, $CD19^+$, $CD20^+$ y $CD23^-$), que permite descartar de forma satisfactoria otros síndromes linfoproliferativos, como LLC (cap. 169) y linfoma de células del manto (cap. 171).

En ocasiones se ha considerado que los pacientes que cumplen criterios diagnósticos de macroglobulinemia de Waldenström, pero que tienen menos de 3 g/dl de proteína IgM en el momento del diagnóstico, tienen un «linfoma linfoplasmocítico con proteína M de tipo IgM» (cap. 171). Sin embargo, salvo por la hiperviscosidad, las manifestaciones clínicas, el tratamiento y el pronóstico de estos pacientes no son distintos a los descritos en pacientes con una concentración de IgM de 3 g/dl o superior, por lo que se considera que estos pacientes también tienen una macroglobulinemia de Waldenström según la definición actual.

Se considera que los pacientes asintomáticos con el 10% o más de infiltración linfoplasmocítica de la médula ósea tienen una forma latente de macroglobulinemia de Waldenström. Hay que descartar mieloma múltiple, LLC y GMSI de tipo IgM.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los pacientes no deben recibir tratamiento salvo que tengan anemia; síntomas constitucionales, como debilidad, astenia, sudoración nocturna o pérdida de peso; hiperviscosidad, o hepatoesplenomegalia o linfoadenopatías grandes. Los regímenes más utilizados como terapia de primera línea son la combinación de ibrutinib más rituximab,[A19] bendamustina más rituximab, o dexametasona/rituximab/ciclofosfamida.[30]

En las recidivas se pueden administrar los fármacos utilizados como tratamiento inicial, en monoterapia o combinados. El zanubrutinib, que es un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton más selectivo, tiene una actividad comparable a la del ibrutinib y puede ser mejor tolerado.[A20] Se puede plantear el trasplante de células madre autólogas en pacientes idóneos con enfermedad recidivante. Otras opciones bajo la supervisión de un experto son el venetoclax, la cladribina o la fludarabina (con o sin rituximab), los regímenes a base de lenalidomida o bortezomib y otros regímenes utilizados en el tratamiento del linfoma no hodgkiniano (cap. 171).

Puede observarse una falsa disminución de la concentración de hemoglobina y del hematocrito por aumento del volumen plasmático secundario a la gran cantidad de proteína M intravascular. La hiperviscosidad sintomática se debe tratar mediante plasmaféresis. La mediana de supervivencia de los pacientes con macroglobulinemia es superior a 5-7 años.

SÍNDROME DE HIPERVISCOSIDAD

El síndrome de hiperviscosidad aparece cuando los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström tienen concentraciones séricas elevadas de proteína M de tipo IgM (> 5 g/dl) y en ocasiones en pacientes con mieloma, sobre todo de tipo IgA. Ante un determinado nivel de paraproteína, es más probable que la IgM o la IgA causen hiperviscosidad que la IgG, porque las primeras circulan como pentámeros o dímeros, respectivamente, a diferencia de la IgG monomérica. La hemorragia nasal crónica y la gingivorragia son los síntomas más frecuentes de la hiperviscosidad, aunque también puede producirse hemorragia posquirúrgica o digestiva. Las hemorragias retinianas son frecuentes, y se puede ver congestión venosa con segmentación similar a una ristra de salchichas y edema de papila (fig. 173-9). En ocasiones, el paciente refiere visión borrosa o pérdida de visión. Pueden aparecer mareos, cefalea, vértigo, nistagmo, hipoacusia, ataxia, parestesias, diplopía, somnolencia y coma. La hiperviscosidad puede precipitar o empeorar una insuficiencia cardíaca. La mayor parte de los pacientes tienen síntomas cuando la viscosidad relativa es mayor de 4 cP, pero la relación entre la viscosidad sérica y la sintomatología no es exacta.

TRATAMIENTO

Los pacientes con hiperviscosidad sintomática deben ser tratados con plasmaféresis y quimioterapia para la neoplasia maligna subyacente. Debe realizarse a diario plasmaféresis con 3-4 l de albúmina hasta que el paciente esté asintomático. El intercambio de plasma es rápidamente eficaz (de dos a tres intercambios) para las proteínas IgM M, que son principalmente intravasculares. Sin embargo, en el caso de las proteínas IgG M, pueden ser necesarios varios intentos, porque puede existir una cantidad significativa de IgG en el espacio extravascular.

ENFERMEDAD POR CADENAS PESADAS

La enfermedad por cadenas pesadas se caracteriza por la presencia en suero y/u orina de una proteína M que corresponde a una porción de la cadena pesada de las inmunoglobulinas. Estas cadenas pesadas no van unidas a cadenas ligeras y se deben a un proceso linfoproliferativo de células linfoplasmocitoides. Los tres tipos principales son la enfermedad de cadena pesada γ, la enfermedad de cadena pesada α y la enfermedad de cadena pesada μ.

ENFERMEDAD DE LA CADENA PESADA γ

Los pacientes con enfermedad de la cadena pesada γ suelen tener inicialmente una enfermedad parecida a un linfoma, pero las manifestaciones clínicas son variadas y van desde un síndrome linfoproliferativo agresivo hasta un estado asintomático. La hepatoesplenomegalia y las linfoadenopatías se encuentran aproximadamente en el 60% de los enfermos. Aparece anemia en el 80% de los pacientes inicialmente, y en casi todos al final. El patrón electroforético suele mostrar una banda de base ancha más sugestiva de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 173-9. Síndrome de hiperviscosidad. Imagen de la retina del ojo derecho de un paciente con macroglobulinemia de Waldenström y síndrome de hiperviscosidad que muestra segmentación (dilataciones venulares focales), hemorragias intrarretinianas, microaneurismas y manchas algodonosas peripapilares, con tumefacción de la papila (papiledema).

aumento policlonal que de proteína M. El diagnóstico depende de la identificación de una cadena pesada γ monoclonal aislada en la inmunofijación del suero, sin datos de expresión de cadenas ligeras κ o λ monoclonales.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento solo está indicado cuando los pacientes están sintomáticos e incluye quimioterapia con los regímenes empleados en el tratamiento del linfoma no hodgkiniano (cap. 171), como ciclofosfamida, vincristina y prednisona. El pronóstico de la enfermedad de la cadena pesada γ es muy variable y va desde una evolución rápidamente progresiva con deterioro en pocas semanas hasta la presencia asintomática de una cadena pesada monoclonal estable en suero u orina.

ENFERMEDAD DE LA CADENA PESADA α

La enfermedad de la cadena pesada α es la forma más frecuente de enfermedad de la cadena pesada y se produce en pacientes de origen mediterráneo o de Oriente Próximo, en general durante las décadas segunda o tercera de la vida. Alrededor del 60% de los pacientes con enfermedad de la cadena pesada α son hombres. En general, afecta al tubo digestivo y se produce malabsorción grave con diarrea, esteatorrea y pérdida de peso (cap. 126). La infiltración por células plasmáticas de la mucosa yeyunal es la característica histopatológica más frecuente. La enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado se limita a pacientes con lesiones en el intestino delgado que tienen las alteraciones histopatológicas de la enfermedad de la cadena pesada α, pero no sintetizan cadenas pesadas α.

El patrón electroforético de las proteínas séricas es normal aproximadamente en el 50% de los casos. En el resto, puede aparecer una banda ancha poco impresionante en la región α_2 o β. El diagnóstico depende de la identificación de una cadena pesada monoclonal α aislada en la inmunofijación, sin datos de expresión de cadenas ligeras κ o λ monoclonales. La cantidad de cadena pesada α en orina es baja.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Sin tratamiento, la enfermedad de la cadena pesada α es típicamente progresiva y mortal. El tratamiento habitual incluye antibióticos, como tetraciclinas, y la erradicación de cualquier infección parasitaria asociada. Los pacientes que no responden bien a los antibióticos deben recibir una quimioterapia parecida a la empleada en los linfomas no hodgkinianos, como ciclofosfamida, hidroxidaunomicina, vincristina y prednisona (régimen CHOP) (cap. 171).

ENFERMEDAD DE LA CADENA PESADA μ

La enfermedad de la cadena pesada μ se caracteriza por la demostración de un fragmento monoclonal aislado de cadena μ en la inmunofijación del suero, sin evidencia de expresión monoclonal de cadena ligera κ o λ. El patrón electroforético de las proteínas séricas suele ser normal, salvo porque hay hipogammaglobulinemia. Se encuentra proteinuria de Bence Jones en dos tercios de los casos. Se observa un aumento de linfocitos, células plasmáticas y células linfoplasmocíticas en la médula ósea. La vacuolización de las células plasmáticas es frecuente y debe sugerir una posible enfermedad de cadena pesada.



FIGURA 173-10. Infarto cutáneo en la crioglobulinemia. La piel tiene un patrón reticulado como consecuencia de la salida de eritrocitos desde los capilares cutáneos lesionados. Se ha producido necrosis y ulceración en zonas periféricas por bloqueo vascular. Este paciente finalmente precisó cirugía plástica. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento incluye corticoides y fármacos alquilantes. La evolución de la enfermedad de la cadena pesada μ es variable y la supervivencia varía desde pocos meses hasta muchos años.

CRIOGLOBULINEMIA

Las crioglobulinas son proteínas plasmáticas que precipitan cuando se enfrían y se disuelven cuando se calientan. Se llaman idiopáticas o esenciales cuando no se asocian a ninguna enfermedad reconocible. Las crioglobulinas se clasifican en tres tipos: tipo I (monoclonales), tipo II (mixtas monoclonales y policlonales) y tipo III (policlonales).[31]

CRIOGLOBULINEMIA DE TIPO I

La crioglobulinemia de tipo I (monoclonal) suele ser de clase IgM o IgG, pero se han descrito casos con IgA y crioglobulinas de Bence Jones. La mayor parte de los pacientes, aunque tengan cantidades elevadas de crioglobulinas de tipo I, están completamente asintomáticos. Otros que tienen crioglobulinas monoclonales en el intervalo de 1-2 g/dl pueden tener datos de vasculitis con dolor, púrpura, fenómeno de Raynaud, cianosis, e incluso úlceras y esfacelación de la piel y el tejido subcutáneo (fig. 173-10) cuando se exponen al frío, porque sus crioglobulinas precipitan a temperaturas relativamente elevadas. Las crioglobulinas de tipo I se asocian a macroglobulinemia, mieloma múltiple o GMSI.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con crioglobulinemia de tipo I sintomática y síntomas marcados es parecido al descrito en la macroglobulinemia de Waldenström de tipo IgM y el mieloma múltiple de tipo distinto a IgM.

CRIOGLOBULINEMIA DE TIPO II

La crioglobulinemia de tipo II (mixta) habitualmente supone la presencia de un inmunocomplejo de proteína M de tipo IgM e IgG policlonal, aunque en ocasiones se encuentran IgG o IgA monoclonales además de IgM policlonal. La electroforesis de las proteínas séricas suele mostrar un patrón normal o un patrón de hipergammaglobulinemia policlonal difusa. La cantidad de crioglobulina mixta suele ser inferior a 0,2 g/dl. A pesar del componente monoclonal, la mayoría de los pacientes no tienen un trastorno de células plasmáticas clonales; por el contrario, tienen datos serológicos de infección por el virus de la hepatitis C (cap. 135). Actualmente se piensa que la hepatitis C es la causa de la mayoría de los casos de crioglobulinemia de tipo II.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Kumar SK, Rajkumar SV. The multiple myelomas—current concepts in cytogenetic classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15:409-21.
2. Gonsalves WI, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Intern Med*. 2022;175:ITC177-92.
3. Ho M, Patel A, Goh CY, et al. Changing paradigms in diagnosis and treatment of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (SMM). *Leukemia*. 2020;34:3111-25.
4. Leavell Y, Shin SC. Paraproteinemias and peripheral nerve disease. *Clin Geriatr Med*. 2021;37:301-12.
5. Go RS, Rajkumar SV. How I manage monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2018;131:163-73.
6. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 2018;378:241-9.
7. Kang KW, Song JE, Lee BH, et al. A nationwide study of patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance with a 10-year follow-up in South Korea. *Sci Rep*. 2021;11:18449.
8. van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma. *Lancet*. 2021;397:410-27.
9. Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, et al. Diagnosis and management of multiple myeloma: a review. *JAMA*. 2022;327:464-77.
10. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol*. 2019;20:e302-12.
11. Lussier T, Schoebe N, Mai S. Risk stratification and treatment in smoldering multiple myeloma. *Cells*. 2021;11:130.
12. Vaxman I, Gertz MA. How I approach smoldering multiple myeloma. *Blood*. 2022;140:828-38.
13. Mann H, Katiyar V, Varga C, et al. Smoldering multiple myeloma—past, present, and future. *Blood Rev*. 2022;52:100869.
14. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022;97:1086-107.
15. International Myeloma Foundation. *International Staging System (ISS) and Revised ISS (R-ISS)*. August 24, 2021. https://www.myeloma.org/international-staging-system-iss-reivised-iss-r-iss. Accessed March 18, 2023.
16. Callander NS, Baljevic M, Adekola K, et al. NCCN Guidelines® insights: multiple myeloma, version 3.2022. *J Natl Compr Netw*. 2022;20:8-19.
17. Greil C, Engelhardt M, Finke J, et al. Allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Cancers*. 2021;14:55.
18. Tanenbaum B, Miett T, Patel SA. The emerging therapeutic landscape of relapsed/refractory multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2023;102:1-11.
19. Moreau P, Garfall AL, van D, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2022;387:495-505.
20. Munshi NC, Anderson Jr LD, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2021;384:705-16.
21. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, et al. Talquetamab, a T-cell-redirecting GPRC5D bispecific antibody for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2022;387:2232-44.
22. Rosenblatt J, Avigan D. Cellular immunotherapy for multiple myeloma. *Cancer J*. 2019;25:38-44.
23. Bridoux F, Leung N, Belmouaz M, et al. Management of acute kidney injury in symptomatic multiple myeloma. *Kidney Int*. 2021;99:570-80.
24. Raje NS, Anaissie E, Kumar SK, et al. Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group. *Lancet Haematol*. 2022;9:e143-61.
25. Ravi P, Kumar SK, Roeker L, et al. Revised diagnostic criteria for plasma cell leukemia: results of a Mayo Clinic study with comparison of outcomes to multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2018;8:116.
26. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2021 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2021;96:872-88.
27. Khouri J, Nakashima M, Wong S. Update on the diagnosis and treatment of POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes) syndrome: a review. *JAMA Oncol*. 2021;7:1383-91.
28. Caers J, Paiva B, Zamagni E, et al. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel. *J Hematol Oncol*. 2018;11:1-10.
29. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2023 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023;98:348-58.
30. Pratt G, El-Sharkawi D, Kothari J, et al. Diagnosis and management of Waldenstrom macroglobinaemia—a British Society for Haemotology guideline. *Br J Haemotol*. 2022;197:171-87.
31. Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, et al. Cryoglobulinemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:11.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La mayor parte de las manifestaciones clínicas se relacionan con la aparición de una vasculitis e incluyen púrpura palpable, livedo reticular, poliartralgias y neuropatía. La afectación articular es simétrica, pero es raro que aparezcan deformaciones articulares. También se ha descrito fenómeno de Raynaud, necrosis cutánea y afectación neurológica. En casi el 80% de las muestras de biopsia renal se identifica una lesión glomerular. Puede producirse síndrome nefrótico, aunque la insuficiencia renal grave es poco frecuente.

TRATAMIENTO

Se debe tratar la infección subyacente por el virus de la hepatitis C (cap. 135). A menudo es necesaria la administración de corticoesteroides para el control de la vasculitis. Deben utilizarse fármacos para tratar el componente monoclonal, como ciclofosfamida o rituximab, cuando no se obtiene respuesta. La plasmaféresis (con un circuito calentado) es útil para el tratamiento agudo de los síntomas, ya que elimina los inmunocomplejos circulantes.

CRIOGLOBULINEMIA DE TIPO III

En la crioglobulinemia de tipo III (policlonal) no hay un componente monoclonal ni se asocia a ningún trastorno proliferativo clonal de células plasmáticas. Las crioglobulinas de tipo III se encuentran en muchos pacientes con infecciones o inflamaciones crónicas y, en general, no tienen importancia clínica, salvo que se asocien a infección por el virus de la hepatitis C.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, et al. Randomized trial of lenalidomide versus observation in smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2020;38:1126-37.
A2. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus observation in patients with high-risk smouldering multiple myeloma (QuiRedex): long-term follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1127-36.
A3. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone induction followed by lenalidomide and dexamethasone maintenance in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem cell transplant: results of the randomised phase III SWOG trial S0777. *Lancet*. 2017;389:519-27.
A4. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394:29-38.
A5. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood*. 2020;136:936-45.
A6. Facon T, Kumar SK, Plesner T, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:1582-96.
A7. Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, et al. Triplet therapy, transplantation, and maintenance until progression in myeloma. *N Engl J Med*. 2022;387:132-47.
A8. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med*. 2017;376:1311-20.
A9. Facon T, Venner CP, Bahlis NJ, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2021;137:3616-28.
A10. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2020;396:186-97.
A11. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374:1621-34.
A12. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375:1319-31.
A13. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397:2361-71.
A14. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2018;379:1811-22.
A15. Mateos MV, Nahi H, Legiec W, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2020;7:e370-80.
A16. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, et al. Ide-cel or standard regimens in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2023;388:1002-14.
A17. Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M, et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:1630-42.
A18. Grosicki S, Simonova M, Spicka I, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396:1563-73.
A19. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2018;378:2399-410.
A20. Tam CS, Opat S, D'Sa S, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenstrom macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood*. 2020;136:2038-50.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

174

AMILOIDOSIS

MORIE A. GERTZ Y ANGELA DISPENZIERI

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Las amiloidosis son enfermedades causadas por un error de plegamiento de ciertas proteínas: la proteína precursora sufre un cambio de conformación, que, a su vez, da lugar a la formación de fibrillas amiloides que dañan diferentes órganos. La amiloidosis cursa de manera localizada o sistémica. En la amiloidosis sistémica (tabla 174-1), el depósito de amiloide ocurre en lugares alejados del lugar de producción de la proteína precursora.[1] En la amiloidosis localizada, los depósitos se forman exclusivamente allí donde se sintetiza la proteína precursora. A pesar de las diferencias estructurales y funcionales, las fibrillas amiloides, formadas por todas estas proteínas precursoras diversas, comparten una estructura en hoja β plegada y forman filamentos de 2 a 5 nm de diámetro que se arrollan entre sí o generan fibrillas con uniones laterales e intensidades distintas a 4,7 y 10 Å.

AMILOIDOSIS SISTÉMICA

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la amiloidosis AL (anteriormente llamada primaria) se aproxima a 12 por millón de personas y año. En una gran serie confirmada por espectroscopia de masas, aproximadamente un 60% de los casos eran amiloidosis por inmunoglobulinas, un 30% eran amiloidosis por transtirretina o TTR y un 3% eran amiloidosis secundarias. La amiloidosis familiar se asocia sobre todo a la transtirretina mutada, pero también incluye otras mutaciones raras (v. tabla 174-1). La amiloidosis TTR de tipo nativo no se reconoce a menudo en clínica y es mucho más frecuente de lo que se creía en un principio.

AMILOIDOSIS SISTÉMICA DE CADENAS LIGERAS

BIOPATOLOGÍA

En casos raros, la amiloidosis de cadenas ligeras tiene carácter familiar debido a una mutación en el gen de las cadenas ligeras y no se debe a una discrasia de células plasmáticas monoclonales. La amiloidosis de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas se caracteriza por una población clonal de células plasmáticas de la médula ósea que produce una cadena ligera monoclonal del tipo κ o λ en forma de molécula intacta o fragmento. Las proteínas con la cadena ligera, en lugar de adoptar mayoritariamente una configuración helicoidal α, se pliegan mal y crean una lámina plegada β.[2] Estas proteínas insolubles se depositan en los tejidos e interfieren en la función de los órganos. La configuración de la lámina plegada β explica las propiedades de tinción; cuando la proteína se tiñe con rojo Congo y se examina bajo luz polarizada, se detecta la birrefringencia verde manzana necesaria para el diagnóstico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de presentación son, en ocasiones, variados y remedan trastornos mucho más conocidos (tabla 174-2). Los signos comprenden un aumento de tamaño de la lengua con indentaciones dentales (fig. 174-1) y el «pellizco» o púrpura periorbitaria (fig. 174-2), que es consecuencia de la fragilidad vascular. Los signos son específicos, pero no tienen sensibilidad, ya que no más del 15% de los pacientes los presentan.

Afectación renal

El riñón suele afectarse por la amiloidosis AL (el 58% de los casos). El diagnóstico se sospecha ante cualquier paciente no diabético con una proteinuria en rango nefrótico (cap. 100).[3] Un tercio de los pacientes con amiloidosis AL sufren un síndrome nefrótico que se manifiesta por un aumento llamativo de la concentración de colesterol en sangre (mediana: 270 mg/dl); está indicado descartar una proteinuria en todos los pacientes con una elevación repentina del colesterol sérico. El 10% de las biopsias renales de pacientes con síndrome nefrótico no diabético muestran amiloidosis. La incidencia de sangrado tras una biopsia renal percutánea no aumenta en los pacientes con amiloidosis AL.

Afectación cardíaca

El corazón está implicado aproximadamente en el 70% de los pacientes con amiloidosis AL y la presentación de la enfermedad es sutil, porque la astenia suele ser la única manifestación.[4] Como la cardiopatía amiloide (cap. 47) es un trastorno por insuficiencia diastólica, no se aprecian los signos característicos de la miocardiopatía (silueta cardíaca

TABLA 174-1 AMILOIDOSIS SISTÉMICAS

ENFERMEDAD	CAUSA	ÓRGANOS AFECTADOS
Amiloidosis AL (cadena ligera) (anteriormente amiloidosis primaria)	Cadenas ligeras de las inmunoglobulinas	Corazón, riñón, hígado, nervios
Amiloidosis AL (cadena pesada)	Cadenas pesadas de las inmunoglobulinas	Riñón, hígado, corazón
Amiloidosis TTRwt (anteriormente cardíaca senil)	Acumulación de transtirretina nativa	Corazón, vasos, tejidos blandos (especialmente ligamentos)
Amiloidosis TTRm (anteriormente familiar)	Mutación hereditaria de la transtirretina	Corazón, riñón, sistema nervioso periférico
ALECT2	Sin mutación, etiología desconocida	Riñón, hígado
Amiloidosis AA (secundaria)	Hiperproducción de la proteína amiloide A sérica debida a inflamación crónica	Riñón, hígado, bazo
Amiloidosis AB2 M de tipo nativo (relacionada con la diálisis)	Oligomerización activada por cobre de la microglobulina β_2	Sistema musculoesquelético
Amiloidosis variante AB2 M	Variante hereditaria de la microglobulina β_2	Sistema nervioso autónomo
ALYS	Mutación hereditaria de la lisozima	Riñón, hígado, bazo
Amiloidosis apo AI	Mutación hereditaria de la apolipoproteína AI	Riñón, corazón, hígado
Amiloidosis apo AII	Mutación hereditaria de la apolipoproteína AII	Riñón
Amiloidosis apo AIV	Mutación hereditaria de la apolipoproteína AIV	Riñón
Amiloidosis apo CII	Mutación hereditaria de la apolipoproteína CII	Riñón
Amiloidosis apo CIII	Mutación hereditaria de la apolipoproteína CIII	Riñón
Amiloidosis AFib	Mutación hereditaria de la cadena α de fibrinógeno	Riñón
Amiloidosis AGel (hereditaria finlandesa)	Mutación hereditaria de la gelsolina	Córnea, nervios faciales y periféricos, piel
Amiloidosis ACys	Mutación hereditaria de la cistatina C	Sistema nervioso periférico, piel
Amiloidosis ABri	Mutación hereditaria de BriPP	Microvasculatura cerebral

Apo, apolipoproteína; BriPP, proteína precursora de Bri; TTRwt, transtirretina nativa.
Adaptado de Blancas-Mejia LM, Ramirez-Alvarado M. Systemic amyloidoses. *Annu Rev Biochem.* 2013;82:745-774.

TABLA 174-2 SÍNTOMAS, SIGNOS Y SÍNDROMES DE AMILOIDOSIS SISTÉMICA

SIGNOS Y SÍNTOMAS
Síntomas comunes: astenia, edema, disnea, anorexia, parestesias
Síntomas raros: claudicación, dolor y rigidez articular, síndrome seco
Signos comunes: púrpura periorbitaria, glosomegalia, hepatomegalia
Signos raros: infiltración córea de los párpados, signo de la hombrera
SÍNDROMES
Síndrome nefrótico no diabético
Miocardiopatía no isquémica con un ecocardiograma que muestra «hipertrofia»
Hepatomegalia o aumento de la fosfatasa alcalina sin alteraciones radiológicas
Neuropatía periférica con gammapatía monoclonal de significación indeterminada o polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica con rasgos autónomos
Gammapatía monoclonal atípica de significación indeterminada o mieloma con cadenas ligeras monoclonales y plasmocitosis modesta en la médula ósea



FIGURA 174-2. Púrpura periorbitaria en la amiloidosis. (Tomado de Kitchens CS. Purpura and other hematovascular disorders. In: Kitchens CS, Konkle BA, Kessler CM, eds. *Consultative Hemostasis and Thrombosis.* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.)

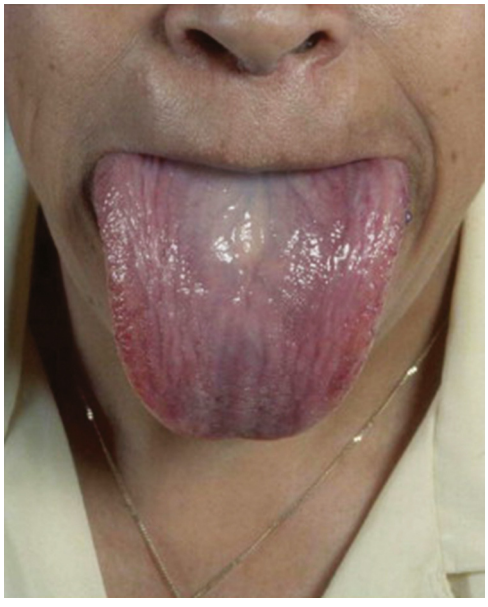

FIGURA 174-1. Macroglosia (o glosomegalia) de un paciente con amiloidosis. (Tomado de Esplin BL, Gertz MA. Current trends in diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Curr Probl Cardiol.* 2013;38:53-96.)

agrandada, fracción de eyección disminuida y redistribución vascular pulmonar). La amiloidosis determina que el llenado del corazón durante la diástole sea deficiente. Los pacientes presentan un volumen telediastólico bajo y, en consecuencia, un volumen sistólico reducido, a pesar de una fracción de eyección completamente normal.[5] Las anomalías de la conducción cardíaca (cap. 51) son frecuentes y pueden ser una manifestación clínica de presentación. Los pacientes con amiloidosis rara vez manifiestan síntomas de cardiopatía isquémica. Las técnicas de imagen normalmente no ayudan y la captación del hígado es homogénea. La biopsia de hígado no se asocia a una mayor frecuencia de sangrado.

Neuropatía

La neuropatía periférica (cap. 388) asociada a la amiloidosis AL (que se observa aproximadamente en el 15% de los pacientes) comienza en las extremidades inferiores, es simétrica y suele ser sensitiva o sensitivo-motora. Cuando se detecta una proteína monoclonal, los diagnósticos habituales son polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía asociada a gammapatía monoclonal de significado incierto. Aparece una neuropatía autónoma asociada en el 4% de los pacientes y se caracteriza por hipotensión ortostática atribuida erróneamente a una insuficiencia cardíaca.

El síndrome del túnel carpiano (cap. 384) se produce aproximadamente en el 10-15% de los pacientes. En clínica, no se diferencia del síndrome asociado a lesiones por estrés repetido, pero puede no mejorar tras la liberación quirúrgica de adherencias.

Digestivo/hígado

La dismotilidad autónoma del intestino es un signo asociado frecuente (cap. 122). Puede afectar a la parte alta del intestino y causar una seudoobstrucción y emesis de repetición, o a la parte baja y cursar con estreñimiento alternante e incontinencia fecal. La diarrea secundaria a insuficiencia autónoma se puede diagnosticar por error como colitis colágena si se detectan depósitos eosinofílicos en la mucosa intestinal en la tinción con hematoxilina-eosina y no se realiza la tinción de rojo Congo.

El hígado está implicado en el 10-20% de los pacientes con amiloidosis AL y la presentación típica es hepatomegalia con un aumento de la concentración de fosfatasa alcalina sérica. La elevación de las concentraciones de aminotransferasas y la hiperbilirrubinemia generalmente constituyen signos tardíos. Muchos pacientes se someten a una evaluación por sospecha de neoplasia debido a la hepatomegalia.

Otros síntomas

Rara vez, los pacientes acuden con una rotura esplénica espontánea. La deficiencia adquirida del factor X de la coagulación (cap. 160) es específica de la amiloidosis AL y, en ocasiones, se asocia a una hemorragia grave. En raras ocasiones, los síntomas iniciales consisten en enfermedad pulmonar intersticial, seudoclaudicación, depósitos periarticulares y pérdida inexplicable de peso.

DIAGNÓSTICO

La amiloidosis AL es especialmente difícil de diagnosticar. No se conoce ningún estudio de imagen o analítico diagnóstico de la amiloidosis AL. Por esta razón, el médico deberá sospechar la amiloidosis o, de lo contrario, la omitirá.[6]

La amiloidosis no es la causa más probable de la proteinuria no diabética, una miocardiopatía sin factores de riesgo isquémico, una hepatomegalia inexplicable, una neuropatía periférica o autónoma o un síndrome del túnel carpiano. El signo clásico de la púrpura periorbitaria se encuentra solo en el 10% de los pacientes, suele limitarse a erupciones petequiales sobre los párpados y se omite con facilidad. El aumento de tamaño de la lengua sucede en un 10-15% de los pacientes; por tanto, pese a su especificidad, carece de sensibilidad diagnóstica. Es posible que la amiloidosis AL no se reconozca en pacientes con lengua agrandada, que se examine a estos pacientes por acromegalia o que se les someta a biopsias innecesarias de lengua ante la sospecha de un cáncer epidermoide.

Pruebas iniciales

Cuando un paciente acude con un síndrome clínico compatible, debe realizarse una inmunofijación del suero y un ensayo de cadenas ligeras libres en orina antes de realizar estudios diagnósticos invasivos (fig. 174-3). La electroforesis simple sin inmunofijación no resulta adecuada, porque la cantidad de proteínas monoclonales de la mayoría de los pacientes es muy baja y no generará ningún pico detectable en la electroforesis de las proteínas séricas. Cuando se combinan estos tres estudios diagnósticos, la sensibilidad llega al 100%. Sin embargo, la existencia de una proteína monoclonal no es suficientemente específica para establecer el diagnóstico de amiloidosis AL.

Con las pruebas modernas, se puede encontrar un componente monoclonal aproximadamente en el 25% de los pacientes con amiloidosis ATTRwt, por lo que la tipificación del tejido amiloide es fundamental. Si no se detecta una proteína monoclonal, caben tres posibilidades: 1) el paciente no sufre amiloidosis; 2) si se sabe que el paciente sufre amiloidosis, esta podría ser localizada y no sistémica, o 3) si se sabe que el paciente sufre amiloidosis sistémica, esta puede tratarse de ATTRwt (una variante senil) o ATTRm (familiar) y no de cadenas ligeras (v. sección posterior sobre otras formas de amiloidosis).

Diagnóstico diferencial

La amiloidosis AL sistémica se puede confundir con el mieloma múltiple temprano (cap. 174). Los pacientes presentan síntomas vagos de fatiga y edema, tienen una proteína monoclonal en la orina y la biopsia de médula ósea revela una plasmocitosis clonal con una mediana del 10% de células plasmáticas en la médula ósea. Se suele creer que estos pacientes sufren un mieloma múltiple atípico cuando no se reconoce el síndrome amiloide subyacente. En conjunto, se establece un diagnóstico erróneo de riñón de mieloma o de neuropatía desmielinizante al no haberse efectuado un estudio diagnóstico adecuado para descartar la amiloidosis.

La amiloidosis AL sistémica también debe distinguirse de la amiloidosis sistémica asociada a miocardiopatías y neuropatías amiloides hereditarias (amiloidosis familiares) o de la amiloidosis cardíaca causada por el depósito de transtirretina anómala. Por definición, la amiloidosis AL es una discrasia de células plasmáticas (cap. 174); por

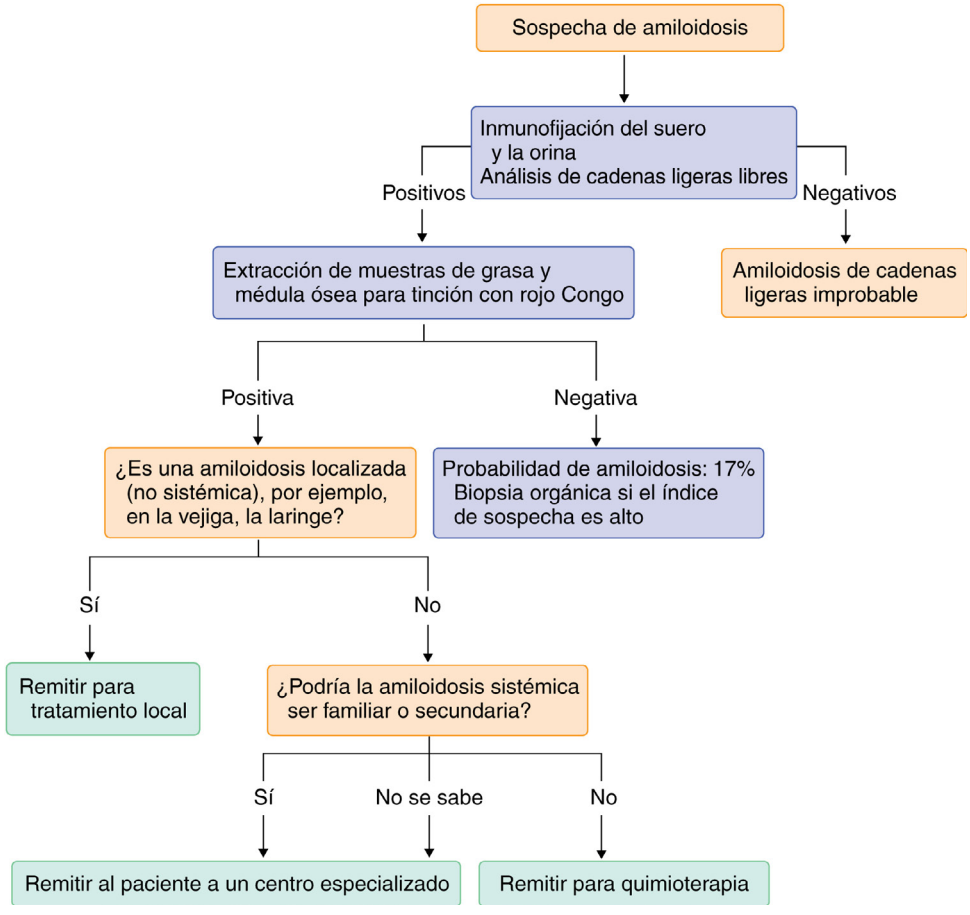

FIGURA 174-3. **Algoritmo para el diagnóstico rentable de la amiloidosis sistémica de cadenas ligeras.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

consiguiente, prácticamente todos los pacientes presentan una anomalía detectable de la inmunoglobulina mediante inmunofijación del suero o la orina, o muestran resultados anómalos en un análisis de las cadenas ligeras libres de inmunoglobulina en el suero.

Pruebas definitivas

Dado el grave pronóstico asociado a la amiloidosis AL, el diagnóstico debe confirmarse mediante biopsia (con tinción de rojo Congo) en todos los casos.[7] La aspiración de la grasa subcutánea es una técnica ambulatoria cuyos resultados se obtienen a las 24 h, detecta los depósitos de amiloide en el 70% de los pacientes y es la prueba diagnóstica inicial que debe realizarse para confirmar la amiloidosis AL. La médula ósea es un segundo lugar más cómodo para la biopsia; esta prueba se precisa a menudo para descartar un posible mieloma múltiple asociado. La biopsia de médula resulta positiva en el 50% de los pacientes. Cuando se combinan la aspiración de grasa subcutánea con la biopsia de médula ósea, se detecta amiloide en el 80% de los pacientes. A los pacientes restantes se les debe realizar una biopsia del órgano implicado apropiado: el riñón cuando la proteinuria sea el síntoma de presentación, el corazón cuando se reconozca una miocardiopatía, el hígado en pacientes que presenten hepatomegalia y una fosfatasa alcalina aumentada o el nervio si hay pérdida funcional sensitivo-motora. Estos últimos procedimientos son bastante invasivos y a menudo no son necesarios para el diagnóstico definitivo de la amiloidosis AL.

Una vez detectados los depósitos de amiloide en los tejidos, hay que ampliar el estudio diagnóstico (v. fig. 174-3). La presencia de una proteína monoclonal en el suero o en la orina y de depósitos congófilos en el tejido no indica que la amiloidosis sea de cadenas ligeras. Es esencial realizar nuevos estudios diagnósticos para clasificar el tipo de amiloide antes de iniciar el tratamiento. Los estudios inmunohistoquímicos del tejido ayudan, pero el plegamiento erróneo de la cadena ligera amiloide suele impedir el reconocimiento de los epítopos con los antisueros comerciales; en consecuencia, hay tanto resultados falsos negativos como falsos positivos. El análisis del depósito amiloide por espectrometría de masas se puede aplicar al tejido incluido en parafina y determina el tipo de amiloide obtenido mediante secuenciación directa de los aminoácidos; así se corrobora que las cadenas ligeras de inmunoglobulinas son, sin ningún género de duda, el origen de la proteína amiloide. Como alternativa, puede utilizarse la microscopia inmunoelectrónica para tipificar el amiloide. Cada una de estas pruebas tiene una especificidad casi del 100% para la amiloidosis de cadenas ligeras.

Cuando el corazón está afectado, en el electrocardiograma suele observarse un patrón de seudoinfarto, que podría interpretarse como un infarto isquémico silente; este hallazgo puede llevar a la realización de una angiografía coronaria, que resulta siempre negativa (a menos que en el paciente coexista una enfermedad coronaria). La ecocardiografía muestra un engrosamiento de las paredes cardíacas y una textura granular hiperreflectante (v. fig. 47-8) debido a la infiltración por amiloide, pero puede interpretarse erróneamente como muestra de hipertrofia ventricular izquierda. El realce con gadolinio en las imágenes de RM se retrasa en el 70% de los pacientes con amiloidosis cardíaca. El realce del miocardio se asocia a un aumento de la masa ventricular y a deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo. La obtención de imágenes del corazón con tecnecio pirofosfato (^{99}Tc-PYP) puede apoyar el diagnóstico de amiloidosis ATTR (v. e-fig. 44-4).

TRATAMIENTO

Antes se creía que la amiloidosis AL era intratable e inevitablemente mortal. Con el tratamiento actual[8] se registran tasas de respuesta completa superiores al 50% y la duración mediana de la supervivencia es superior a 5 años.[9] Los agentes para invertir el mal plegamiento de la proteína y hacerla soluble serían ideales, pero actualmente están en fase de investigación. La fuente de la cadena ligera de inmunoglobulinas es la población de células plasmáticas clonales de la médula ósea. Todos los tratamientos conocidos se dirigen a la destrucción del clon de la célula de plasma.

Las dos opciones de tratamiento son la quimioinmunoterapia en dosis tradicionales con o sin quimioterapia en dosis altas con trasplante autólogo de células madre. La mayoría de los pacientes no pueden ser candidatos al tratamiento en dosis altas por su edad, disfunción cardíaca avanzada o insuficiencia renal. El melfalán en dosis altas es una opción factible para determinados pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras y se asocia a una alta tasa de respuestas hematológicas y orgánicas que permiten una supervivencia prolongada (fig. 174-4). Los tratamientos actuales consisten en combinaciones de melfalán, ciclofosfamida, dexametasona, bortezomib[10] y lenalidomida. El tratamiento bajo supervisión de un experto con una combinación de daratumumab, que es un anticuerpo monoclonal humano contra CD38 (1.800 mg por vía subcutánea),[11] bortezomib (1,3 mg/m^2 cada semana), ciclofosfamida (300 mg/m^2 por vía oral cada semana) y dexametasona (40 mg cada semana) puede producir respuestas hematológicas rápidas y completas en la mayoría de los pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras, con pocos efectos secundarios.[A1] Incluso sin el daratumumab, el triplete bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona puede conseguir que algo más del 50% de los pacientes no requieran tratamiento adicional durante al menos 7 años.[12] El tratamiento eficaz dirigido a las células plasmáticas se ha asociado con una resolución del síndrome nefrótico, la insuficiencia cardíaca y la hepatomegalia.

Para el tratamiento de rescate (fig. 174-5) es precisa la supervisión de un experto. Una opción es la pomalidomida más dexametasona.[13] Otra opción es añadir daratumumab, que puede proporcionar una respuesta hematológica rápida y una supervivencia a los 2 años de alrededor del 75% como agente único.[14,A2] El venetoclax en investigación parece tener una elevada actividad en pacientes cuyas células plasmáticas expresan t(11;14).

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, el trasplante de riñón (cap. 117) representa una opción.[15] Se están analizando anticuerpos contra las fibrillas amiloides.

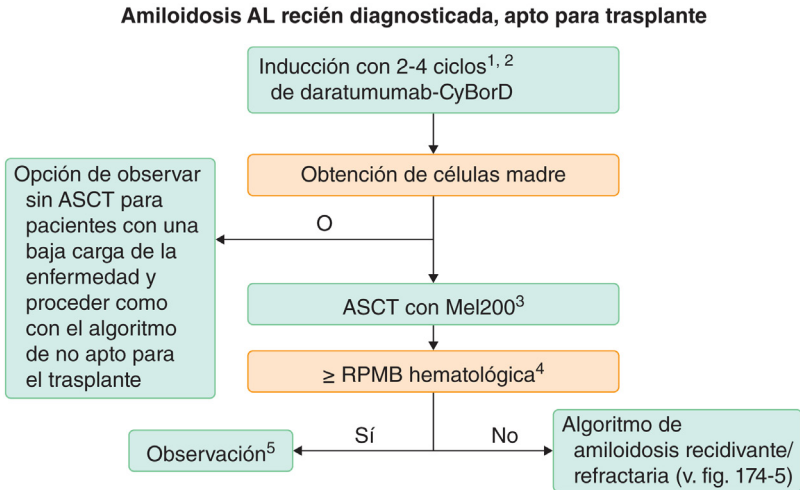

FIGURA 174-4. Tratamiento de los pacientes con amiloidosis AL recién diagnosticada que son elegibles para trasplante. [1]Considere añadir doxiciclina durante al menos 1 año. [2]Si no se puede acceder a daratumumab, CyBorD es un régimen alternativo aceptable (solo bortezomib semanal). [3]Cuando el CrCl es < 30, utilice Mel 140 mg/m^2. [4]La decisión de cambiar el tratamiento si está en la RPMB, pero < RC, se basa en una serie de factores clínicos, vuelva a remitir al centro de excelencia de amiloide. [5]En los pacientes con un mieloma múltiple franco, utilice el tratamiento de mantenimiento según el tipo de mieloma; considere para CPMO ≥ 20% y FISH de alto riesgo [del17p, t(4;14), t(14;16) y t(14;20)]. Consulte las recomendaciones mSMART para el mieloma para la elección del mantenimiento. https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/cancer/news/msmart-a-clear-and-simple-guide-for-treating-patients-with-multiple-myeloma/mqc-20506750. ASCT, trasplante autólogo de células madre; CPMO, células plasmáticas de la médula ósea; CyBorD, ciclofosfamida, bortezomib, dexametasona; Mel, melfalán; RPMB, remisión parcial muy buena.

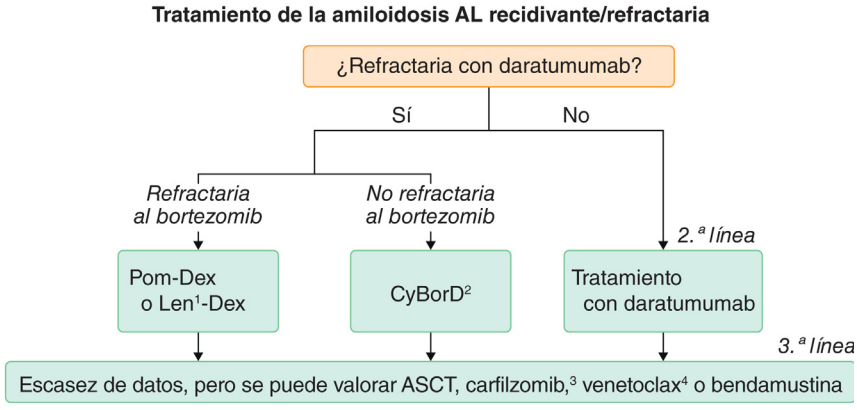

FIGURA 174-5. Tratamiento de la amiloidosis AL recidivante/refractaria. [1]La dosis inicial de lenalidomida no debe ser superior a 15 mg/día. [2]El melfalán-dexametasona y el ixazomib-dexametasona son apropiados si el paciente tiene una neuropatía significativa. [3]No se recomienda en pacientes con afectación cardíaca. [4]Para pacientes con t(11;14). Tenga cuidado con el riesgo de infección. ASCT, trasplante autólogo de células madre; CyBorD, ciclofosfamida, bortezomib, dexametasona; Dex, dexametasona; Len, lenalidomida; Pom, pomalidomida.

PRONÓSTICO

Los pacientes con amiloidosis AL y una diferencia basal de menos de 50 mg/l entre las cadenas ligeras afectadas y no afectadas en la circulación (es decir, carga baja de cadenas ligeras libres) obtienen mejores resultados.[16] Este ensayo también puede medir el efecto terapéutico de las intervenciones, porque la concentración de cadenas ligeras resulta cuantificable y reproducible.[17] El éxito del tratamiento se caracteriza por una reducción del 50% del nivel anómalo de las cadenas ligeras libres, pero se desconoce si los pacientes que no alcanzan dicho nivel de respuesta precisan un tratamiento más intensivo con la idea de eliminar este precursor sérico amiloide patógeno.

La evolución de los pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras depende en gran medida del grado de afectación cardíaca (cap. 47), incluidas la disfunción miocárdica y las arritmias. La ecocardiografía Doppler proporciona mediciones cuantitativas de la función diastólica y refleja la disminución del flujo sanguíneo en la cavidad ventricular a medida que se llena el ventrículo izquierdo no distensible. Esta «rigidez», medida por el tiempo de desaceleración, ofrece información valiosa y se correlaciona bien con la supervivencia.

Los biomarcadores cardíacos poseen una sensibilidad extrema para la función miocárdica, resultan reproducibles y se emplean no solo para el pronóstico, sino también para vigilar la respuesta cardíaca después de una terapia eficaz.[18] La concentración de troponina sérica predice de manera poderosa la supervivencia de pacientes con amiloidosis y la del propéptido natriurético cerebral N-terminal, también la supervivencia. Desde la introducción de la hemodiálisis sistemática, la muerte por insuficiencia renal es infrecuente.

OTRAS AMILOIDOSIS SISTÉMICAS

AMILOIDOSIS ATTRwt

La amiloidosis ATTRwt (anteriormente conocida como amiloidosis sistémica senil) obedece al depósito de una proteína sérica normal, la transtirretina, en el miocardio. La mayoría de los pacientes son mayores de 70 años.

La presentación clínica de la ATTRwt no se distingue de la de la amiloidosis cardíaca de cadenas ligeras. El diagnóstico de la ATTRwt se apoya cuando una gammagrafía cardíaca con tecnecio pirofosfato es positiva (v. e-fig. 44-4) en ausencia de una proteína monoclonal. La ATTRwt es el único tipo de amiloide que puede diagnosticarse sin un diagnóstico tisular. Sin embargo, cuando existe una proteína monoclonal, la confirmación del tipo de amiloide requiere el análisis de los tejidos positivos con el rojo Congo mediante espectrometría de masas o microscopia inmunoelectrónica.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tafamidis (61 mg una vez al día), un agente oral que impide el mal plegamiento de la TTR en configuración amiloide, es el único tratamiento aprobado para la ATTRwt. Unas concentraciones elevadas de NT-propéptido natriurético cerebral y/o troponina, una FGe reducida y una fracción de eyección ventricular izquierda disminuida son factores de riesgo adversos. La mediana de supervivencia es de 3,6 años.

AMILOIDOSIS FAMILIAR

La amiloidosis familiar (o hereditaria) es poco frecuente en EE. UU. y representa solo el 3% de los casos de amiloidosis sistémica. La proteína precursora del amiloide determina el fenotipo clínico (v. tabla 174-1).

Entre las 100 o más mutaciones puntuales de la transtirretina, una variante importante de la amiloidosis familiar en EE. UU. es un alelo de *TTR* cuya valina de la posición 152 es sustituida por una isoleucina, lo que da como resultado la proteína TTR V122I. Aproximadamente el 4% de los afroamericanos son heterocigotos para *ATTRV122I*, lo que aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca incidente en un 50%, pero no la mortalidad.[19] La mutación del gen *ATTRV50M* causa una polineuropatía amiloide familiar de inicio tardío. Las causas menos habituales de amiloidosis sistémica hereditaria son mutaciones desestabilizadoras o deleciones de lisozima, apolipoproteína AI,[20] apolipoproteína AII, apolipoproteína AIV, cadena α de fibrinógeno, gelsolina y cistatina C.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes pueden manifestar todo el espectro clínico asociado a la amiloidosis, es decir, miocardiopatía, neuropatía periférica, neuropatía autónoma y/o proteinuria, dependiendo de la proteína precursora.[21] El diagnóstico, habitualmente por biopsia en las primeras etapas, resulta esencial para aplicar un tratamiento oportuno que prevenga o retrase la progresión. En una gammagrafía ósea con tecnecio pirofosfato (^{99}Tc) (PYP; v. e-fig. 44-4) o ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico (DPD), la captación miocárdica del radioisótopo muestra una sensibilidad superior al 99% y una especificidad del 86% para la amiloidosis cardíaca con ATTR mutante y nativa; los falsos positivos se explican casi exclusivamente por la captación de pacientes con amiloidosis cardíaca de cadenas ligeras.[22] Las recomendaciones incluyen el asesoramiento genético y las pruebas genéticas presintomáticas rutinarias.[23]

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La miocardiopatía amiloide por transtirretina es actualmente una enfermedad tratable.[24,25] El tafamidis (20-80 mg cada día), que se une de manera no cooperativa a los dos sitios de la tiroxina en la forma tetramérica de la transtirretina y, por tanto, impide su disociación en monómeros, retrasa la progresión de la miocardiopatía amiloide por transtirretina y reduce la mortalidad por todas las causas.[A3] A los 30 meses, la dosis de 80 mg parece ser más eficaz, tanto en términos de función cardíaca como de mortalidad.[A4] El patisirán (en general, 0,3 mg/kg con una dosis máxima de 30 mg i.v. cada 3 semanas) es un ARN de interferencia pequeño que bloquea la producción de transtirretina; disminuye el grosor de la pared ventricular, reduce las secuelas cardíacas adversas[A5] y retrasa la progresión de la polineuropatía.[A6] De manera análoga, el inotersén (284 mg s.c. cada semana) también retrasa la progresión de la polineuropatía y mejora la calidad de vida.[A7] El diflunisal (un antiinflamatorio no esteroideo genérico aprobado por la FDA a 250 mg dos veces al día) puede ralentizar el ritmo de progresión de la polineuropatía familiar asociada a la amiloidosis TTR.[26] El diflunisal forma complejos con los sitios de unión de la tiroxina en la forma tetramérica de la transtirretina, la estabiliza e inhibe así la liberación del monómero de transtirretina necesario para la amiloidogenia.

Dado que esta enfermedad se caracteriza por la acumulación sistémica de transtirretina polimerizada en nervios periféricos y órganos, el trasplante de hígado detiene la fuente principal de producción de la transtirretina amiloidógena. Algunos pacientes con amiloidosis familiar y polineuropatía se han beneficiado de un trasplante de hígado. En el futuro, la disponibilidad del tratamiento de silenciamiento génico[27] podría reducir la necesidad de un trasplante de hígado.

En la amiloidosis relacionada con la transtirretina, la supervivencia mediana histórica era de 5 a 15 años, dependiendo de los órganos implicados. El efecto de los nuevos medicamentos en la esperanza de vida es alentador, pero desconocido. La probabilidad estimada de supervivencia a los 10 años de pacientes con polineuropatía amiloide familiar llega al 90-100%.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med*. 2021;289:268-92.
2. Bianchi G, Kumar S. Systemic amyloidosis due to clonal plasma cell diseases. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2020;34:1009-26.
3. Karam S, Leung N. Renal involvement in systemic amyloidosis caused by monoclonal immunoglobulins. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2020;34:1069-79.
4. Stern LK, Kittleson MM. Updates in cardiac amyloidosis diagnosis and treatment. *Curr Oncol Rep*. 2021;23:47.
5. Khedraki R. Cardiac amyloidosis: an update on diagnosis, current therapy, and future directions. *Curr Opin Cardiol*. 2022;37:272-84.
6. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic amyloidosis recognition, prognosis, and therapy: a systematic review. *JAMA*. 2020;324:79-89.
7. Vaxman I, Gertz M. Recent advances in the diagnosis, risk stratification, and management of systemic light-chain amyloidosis. *Acta Haematol*. 2019;141:93-106.
8. Palladini G, Merlini G. How I treat AL amyloidosis. *Blood*. 2022;139:2918-30.
9. Milani P, Palladini G, Merlini G. New concepts in the treatment and diagnosis of amyloidosis. *Expert Rev Hematol*. 2018;11:117-27.
10. Cornell RF, Fraser R, Costa L, et al. Bortezomib-based induction is associated with superior outcomes in light chain amyloidosis patients treated with autologous hematopoietic cell transplantation regardless of plasma cell burden. *Transplant Cell Ther*. 2021;27:264.e1-7.
11. Palladini G, Milani P, Malavasi F, et al. Daratumumab in the treatment of light-chain (AL) amyloidosis. *Cells*. 2021;10:545.
12. Manwani R, Cohen O, Sharpley F, et al. A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. *Blood*. 2019;134:2271-80.
13. Warsame R, LaPlant B, Kumar SK, et al. Long-term outcomes of IMiD-based trials in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis: a pooled analysis. *Blood Cancer J*. 2020;10:4.
14. Wechalekar AD, Sanchorawala V. Daratumumab in AL amyloidosis. *Blood*. 2022;140:2317-22.
15. Law S, Cohen O, Lachmann HJ, et al. Renal transplant outcomes in amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36:355-65.
16. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. Presentation and outcome with second-line treatment in AL amyloidosis previously sensitive to nontransplant therapies. *Blood*. 2018;131:525-32.
17. Rubinstein SM, Stockerl-Goldstein K. How to screen for monoclonal gammopathy in patients with a suspected amyloidosis. *JACC CardioOncol*. 2021;3:590-3.
18. Muchtar E, Dispenzieri A, Wisniowski B, et al. Graded cardiac response criteria for patients with systemic light chain amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2022; [Epub ahead of print.
19. Kozlitina J, Garg S, Drazner MH, et al. Clinical implications of the amyloidogenic V122I transthyretin variant in the general population. *J Card Fail*. 2022;28:403-14.
20. Cohen OC, Blakeney IJ, Law S, et al. The experience of hereditary apolipoprotein A-I amyloidosis at the UK National Amyloidosis Centre. *Amyloid*. 2022;29:237-44.
21. Rapezzi C, Aimo A, Serenelli M, et al. Critical comparison of documents from scientific societies on cardiac amyloidosis: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:1288-303.
22. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, et al. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2872-91.
23. Gillmore JD, Reilly MM, Coats CJ, et al. Clinical and genetic evaluation of people with or at risk of hereditary ATTR amyloidosis: an expert opinion and consensus on best practice in Ireland and the UK. *Adv Ther*. 2022;39:2292-301.
24. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, et al. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142:e7-e22.
25. Di Lisi D, Di Stefano V, Brighina F, et al. Therapy of ATTR cardiac amyloidosis: current indications. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48:101487.
26. Siddiqi OK, Mints YY, Berk JL, et al. Diflunisal treatment is associated with improved survival for patients with early stage wild-type transthyretin (ATTR) amyloid cardiomyopathy: the Boston University Amyloidosis Center experience. *Amyloid*. 2022;29:71-8.
27. Gillmore JD, Gane E, Taubel J, et al. CRISPR-Cas9 in vivo gene editing for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021;385:43-502.
28. Papa R, Lachmann HJ, Secondary AA. amyloidosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44:585-603.
29. Ravichandran S, Lachmann HJ, Wechalekar AD. Epidemiologic and survival trends in amyloidosis, 1987-2019. *N Engl J Med*. 2020;382:1567-8.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

AMILOIDOSIS SISTÉMICA SECUNDARIA

La amiloidosis secundaria sistémica es actualmente la forma más rara de amiloidosis en los países occidentales.[28] Antes, la amiloidosis secundaria era una consecuencia bien reconocida de la inflamación sostenida no controlada, casi siempre infecciosa, y las causas eran la tuberculosis y la osteomielitis. La fibrosis quística (cap. 77), las bronquiectasias (cap. 78), las úlceras de decúbito y los abscesos de la piel relacionados con la inyección subcutánea de drogas de abuso siguen siendo las causas infecciosas modernas. La amiloidosis secundaria también puede afectar a pacientes con síndromes inflamatorios difíciles de controlar, como la enfermedad de Crohn (cap. 127), la artritis juvenil y la espondilitis anquilosante (cap. 244). El número de pacientes que desarrolla amiloidosis asociada a enfermedades reumáticas ha disminuido notablemente, debido, al menos en parte, al uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.[29] Existen formas familiares de amiloidosis secundaria asociadas a síndromes de fiebre periódica familiar; la más común es la fiebre mediterránea familiar (cap. 254) debida a mutaciones en el receptor del factor de necrosis tumoral.

El daño orgánico se debe al depósito extracelular de fragmentos proteolíticos del amiloide A sérico (reactante de fase aguda) en forma de fibrillas amiloides. La distribución de los depósitos es principalmente en el riñón, el bazo, el hígado y el intestino.

Los pacientes con amiloidosis secundaria suelen presentar proteinuria, síndrome nefrótico o disfunción renal. También se observa diarrea relacionada con la afectación intestinal (22%) y la hiperplasia de la tiroides (9%).

TRATAMIENTO

La supresión del proceso inflamatorio determina una regresión de los depósitos tisulares de amiloide. Así pues, la vigilancia de los pacientes con enfermedad inflamatoria crónica y activa mediante pruebas seriadas de amiloide A sérica, proteína C reactiva, microalbuminemia, proteinuria y otros indicadores de la producción de amiloide, así como el posible análisis del genotipo *SAA1*, permiten guiar el tratamiento. Los preparados dirigidos contra el factor de necrosis tumoral α han reducido mucho la incidencia de amiloidosis secundaria por artritis inflamatoria. Los inhibidores de la interleucina 1 (p. ej., la anakinra) se han utilizado con éxito bajo la supervisión de expertos en pacientes que han heredado síndromes de fiebre periódica (cap. 254).

AMILOIDOSIS LOCALIZADA

La amiloidosis localizada se puede confundir con la amiloidosis sistémica. Sin embargo, los pacientes con amiloidosis localizada no tienen ninguna proteína monoclonal en el suero o en la orina y la relación de cadenas ligeras libres es normal. La localización de los depósitos de amiloide también da una idea de la naturaleza localizada.

Las localizaciones características del depósito de amiloide localizado son el uréter, la vejiga, la uretra y la próstata. La mayoría de las formas de amiloidosis cutánea son localizadas, aunque en la amiloidosis sistémica de cadenas ligeras puede aparecer una amiloidosis cutánea nodular. La amiloidosis traqueobronquial y laríngea, y la amiloidosis nodular pulmonar son formas localizadas, y no se asocian a discrasia de las células plasmáticas. La amiloidosis nodular pulmonar se diagnostica a menudo después de una toracotomía o una biopsia transcutánea. La mayoría de los casos de amiloidosis laríngea se diagnostican cuando el paciente acude al otorrinolaringólogo por ronquera y se observan depósitos de amiloide en la biopsia endoscópica. La amiloidosis localizada de la enfermedad de Alzheimer (cap. 371) no guarda ninguna relación química con la amiloidosis de cadenas ligeras y los pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras no corren más riesgo de demencia.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento incluye medidas de soporte o intervenciones sobre el depósito local, y los pacientes generalmente no requieren tratamiento sistémico. En el caso de la amiloidosis urogenital, el tratamiento se basa en la resección cistoscópica o la instilación intravesical de dimetilsulfóxido. La amiloidosis laríngea, traqueobronquial y cutánea puede tratarse con diversos agentes locales bajo supervisión de un experto con diversos grados de éxito. En general, sin embargo, la amiloidosis localizada tiene un pronóstico mucho mejor que la sistémica.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021;385:46-58.

A2. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:801-12.

A3. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379:1007-16.

A4. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:277-85.

A5. Solomon SD, Adams D, Kristen A, et al. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation*. 2019;139:431-43.

A6. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:11-21.

A7. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:22-31.

175 TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

INGO K. MELLINGHOFF Y LISA M. DEANGELIS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) pueden afectar al encéfalo o a la médula espinal, pueden ser benignos o malignos y pueden ser primarios o metastásicos. En EE. UU. se diagnostican anualmente unos 80.000 nuevos tumores cerebrales primarios y otros tumores del sistema nervioso, y aproximadamente un tercio de los tumores primarios del SNC son malignos. Por el contrario, las metástasis intracraneales son 5 veces más frecuentes que los tumores encefálicos primarios.

Las células que componen el SNC dan origen a más de 100 tipos y subtipos diferentes de tumores cerebrales y de la médula espinal (tabla 175-1). Dado que los tumores del SNC crecen dentro del SNC y rara vez o nunca producen metástasis a otros órganos, no son aplicables los enfoques convencionales de estadificación de tumores, por lo que se utilizan las características histopatológicas y moleculares para categorizar los tumores del SNC. Las características histopatológicas que sugieren un crecimiento más agresivo incluyen atipia citológica, aumento de la tasa mitótica, proliferación microvascular y necrosis regional. Los tumores sin estas características siguen siendo capaces de crecer dentro del SNC y causar una discapacidad neurológica progresiva, y pueden adquirir un fenotipo más maligno con el tiempo. La clasificación de los tumores incluye características histológicas,[1,2] así como información molecular. En casos difíciles, los patrones de metilación del ADN pueden ayudar a asignar un subtipo de tumor.

TUMORES CEREBRALES

Los tumores primarios extraaxiales se originan dentro de la cavidad craneal, pero no son tumores del tejido encefálico. Aunque producen síntomas y signos neurológicos al comprimir el encéfalo subyacente, casi todos los tumores extraaxiales son benignos. Dado que rara vez se invade el encéfalo, a menudo es factible la resección quirúrgica completa.

Por el contrario, los tumores cerebrales primarios intraaxiales tienden a invadir el tejido cerebral de forma difusa y ninguno puede extirparse quirúrgicamente por completo. La mayor parte de los tumores intraaxiales primarios son gliomas, como astrocitomas, oligodendrogliomas y ependimomas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Un paciente con un tumor cerebral puede presentar síntomas y signos generalizados y/o lateralizadores. Los síntomas generalizados, que incluyen cefalea, obnubilación, cambios de personalidad, náuseas y vómitos, suelen reflejar el incremento de la presión intracraneal asociado a menudo a los tumores cerebrales. Los síntomas lateralizadores, que reflejan la localización específica del tumor, incluyen hemiparesia, deficiencias sensitivas unilaterales, afasia, alteraciones del campo visual y convulsiones (tabla 175-2).

TABLA 175-1 CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES CEREBRALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

GLIOMAS, TUMORES GLIONEURONALES Y TUMORES NEURONALES
Gliomas difusos de tipo adulto
Astrocitoma con mutación de IDH
Oligodendroglioma con mutación de IDH y codeleción 1p/19q
Glioblastoma con IDH de tipo nativo
Gliomas difusos de bajo grado de tipo pediátrico
Gliomas difusos de alto grado de tipo pediátrico
Glioma difuso de la línea media con alteración de H3 K27
Glioma hemisférico difuso con mutación H3 G34
Glioma difuso de alto grado de tipo pediátrico con H3 e IDH de tipo nativo
Glioma hemisférico de tipo infantil
Gliomas astrocíticos circunscritos
Astrocitoma pilocítico
Xantoastrocitoma pleomórfico
Astrocitoma de células gigantes subependimario
Tumores glioneuronales y neuronales
Tumores ependimarios
TUMORES DEL PLEXO COROIDEO
TUMORES EMBRIONARIOS
Meduloblastomas
Otros tumores embrionarios del SNC
TUMORES PINEALES (INCLUIDOS PINEOBLASTOMA, OTROS)
TUMORES DE LOS NERVIOS CRANEALES Y PARAESPINALES (INCLUIDOS NEUROFIBROMA, SCHWANNOMA, OTROS)
MENINGIOMAS
TUMORES MESENQUIMATOSOS, NO MENINGOTELIALES
TUMORES MELANOCÍTICOS
TUMORES HEMATOLINFOIDES
Linfomas, incluido el linfoma primario del SNC
Tumores histiocíticos
TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES
TUMORES DE LA REGIÓN SELAR
Craneofaringioma
Adenoma hipofisario/TNEHip

IDH, isocitrato deshidrogenasa; SNC, sistema nervioso central; TNEHip, tumor neuroendocrino hipofisario.

Extraído y modificado de Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of the tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23:1231-1251.

TABLA 175-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS FOCALES DE LOS TUMORES CEREBRALES

LÓBULO FRONTAL
Convulsiones generalizadas; convulsiones motoras focales (contralateral); afasia expresiva (lado dominante); cambios de comportamiento; demencia; trastornos de la marcha; incontinencia; hemiparesia (contralateral)
GANGLIOS BASALES
Hemiparesia (contralateral); trastornos del movimiento (poco frecuentes)
LÓBULO PARIETAL
Afasia receptiva (lado dominante); desorientación espacial (lado no dominante); disfunción sensitiva cortical (contralateral); hemianopsia (contralateral); agnosias
LÓBULO OCCIPITAL
Hemianopsia (contralateral); alteraciones visuales (no formadas)
LÓBULO TEMPORAL
Crisis parciales complejas (psicomotoras); crisis generalizadas; auras visuales olfativas y complejas; cambios de comportamiento; defecto del campo visual; trastorno del lenguaje (lado dominante)
CUERPO CALLOSO
Demencia (anterior); pérdida de memoria (posterior); asintomática (media); cambios de comportamiento
TÁLAMO
Pérdida sensitiva (contralateral); trastorno del lenguaje (lado dominante); cambios de comportamiento
MESENCÉFALO/GLÁNDULA PINEAL
Paresia vertical del ojo; anomalías pupilares; pubertad precoz (hombres)
SILLA TURCA/NERVIO ÓPTICO/HIPÓFISIS
Endocrinopatía; hemianopsia bitemporal; defectos visuales monoculares; oftalmoplejía (seno cavernoso)
PROTUBERANCIA/BULBO
Disfunción de los nervios craneales; ataxia; nistagmo; espasticidad; debilidad; pérdida sensitiva
ÁNGULO PONTOCEREBELOSO
Sordera (ipsilateral); pérdida de sensibilidad facial (ipsilateral); debilidad facial (ipsilateral); ataxia
CEREBELO
Ataxia (ipsilateral o de la marcha); nistagmo

Los síntomas de los tumores cerebrales pueden producirse cuando el tumor invade directamente el parénquima cerebral, cuando el tumor y el edema comprimen el tejido cerebral, cuando la obstrucción del líquido cefalorraquídeo (LCR) está causada directamente por el tumor o por un desplazamiento del tejido cerebral y cuando se produce una herniación. La invasión y la compresión suelen producir síntomas lateralizadores, mientras que la obstrucción del flujo de líquido cefalorraquídeo y la herniación suelen producir síntomas generalizados, pero también pueden causar falsos signos localizadores, como una parálisis del nervio *abducens* como resultado de un aumento difuso de la presión intracraneal.

La cefalea (cap. 367) es un síntoma inicial aproximadamente del 35% de los tumores encefálicos. Es más frecuente en pacientes jóvenes que mayores y también cuando el tumor crece con rapidez que cuando lo hace lentamente. El crecimiento local del tumor puede causar anomalías mentales y cognitivas (p. ej., afasia, alexia y agnosia) o un trastorno más general (p. ej., obnubilación, confusión, dificultad para encontrar las palabras, apatía).

La mayor parte de los pacientes sufren síntomas que evolucionan durante 1 semana hasta pocos meses. Una intensificación súbita de los síntomas puede precipitar la visita inicial del paciente al médico, pero una anamnesis detallada suele mostrar síntomas previos al deterioro agudo y que habían empeorado de forma lenta con el tiempo. Las dos excepciones son la aparición nueva de convulsiones en un paciente asintomático (cap. 372) y una hemorragia súbita en un tumor.

Las convulsiones (cap. 372) afectan a un tercio de los pacientes con tumores cerebrales y son especialmente frecuentes como síntoma inicial único en los tumores de bajo grado. Las convulsiones, que son focales porque se originan en la localización del tumor, pueden permanecer limitadas (p. ej., convulsiones motoras focales) o generalizarse de forma secundaria, provocando pérdida de conciencia, en ocasiones con tanta rapidez que el propio paciente o un testigo no se dan cuenta de la convulsión.

DIAGNÓSTICO

Una anamnesis y una exploración física cuidadosas (cap. 366) deben evaluar la función cognitiva (cap. 361) y buscar cualquier signo lateralizador. Deben obtenerse pruebas hematológicas y de bioquímica sanguínea rutinarias para excluir una causa metabólica de los cambios del estado mental (cap. 361). Sin embargo, se requiere un diagnóstico por imagen cerebral urgente cuando se sospecha el diagnóstico de un tumor cerebral.

Diagnóstico por imagen cerebral

La resonancia magnética (RM) debe realizarse tanto sin administración intravenosa de gadolinio como con ella, preferentemente utilizando un protocolo estandarizado de obtención de imágenes para los tumores cerebrales. Una RM realizada correctamente permite identificar cualquier tumor intracraneal y una RM normal permite descartar prácticamente una posible neoplasia.

La RM de algunos tumores extraaxiales (p. ej., neurinomas del acústico, meningiomas) es tan típica que no se necesita confirmación histológica. Una lesión infiltrante sin realce del contraste que es visible principalmente en imágenes ponderadas en T2 o de recuperación de la inversión atenuada por fluidos es sugestiva de un glioma de bajo grado (fig. 175-1). Una lesión con realce de contraste con una zona de necrosis central y edema circundante es muy probable que sea un glioblastoma o una posible metástasis cerebral.

La RM es muy superior a la tomografía computarizada (TC) para el diagnóstico de tumores cerebrales y debe realizarse en todos los pacientes con sospecha de tumor intracraneal. Una TC, incluso con contraste, puede no detectar tumores de bajo grado o de la fosa posterior, por lo que solo debe realizarse una TC en pacientes que no puedan someterse a una RM.

En casos menos claros, las técnicas de imagen funcional pueden ser útiles para distinguir un tumor cerebral de otras lesiones del SNC. Algunos ejemplos son el volumen sanguíneo cerebral (RM de perfusión), la pérdida de celularidad tumoral (RM ponderada por difusión), el flujo del agente de contraste a través de una barrera hematoencefálica dañada (RM dinámica mejorada por contraste) o la abundancia de determinados metabolitos (espectroscopia por RM). Los tumores malignos, por ejemplo, se asocian a un aumento de la relación colina:*N*-acetilaspartato y pueden contener zonas con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

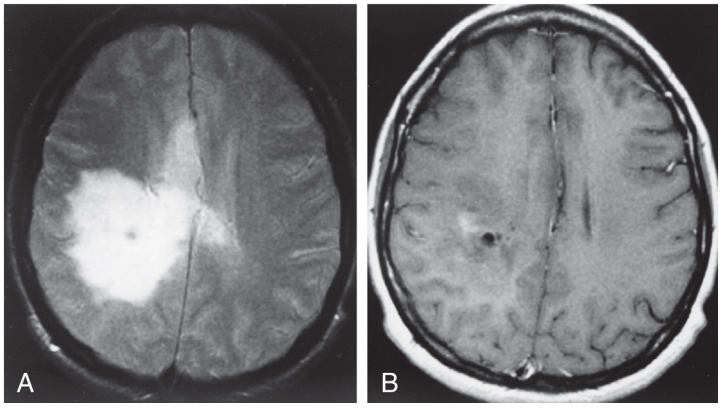

FIGURA 175-1. Glioma. Resonancia magnética de un glioma de bajo grado. **A.** Imagen en T2. **B.** Imagen en T1, realce mínimo con gadolinio.

niveles elevados de lactato y lípidos. La RM funcional, que mide el flujo sanguíneo cerebral cuando se activan zonas de la corteza, puede guiar una resección quirúrgica más segura y completa al localizar las funciones neurológicas críticas y su relación con el tumor. La angiografía ya no tiene utilidad alguna en el diagnóstico, pero la embolización angiográfica puede ser útil antes de la cirugía para reducir la vascularización de algunos meningiomas y posibilitar una resección completa más segura.

Biopsia

La biopsia suele formar parte de un procedimiento quirúrgico para extirpar el tumor en la mayor medida que sea segura. Sin embargo, en la mayoría de las lesiones que no se pueden resecar se puede hacer una biopsia con fines diagnósticos. La biopsia estereotáctica puede llegar a lesiones en casi cualquier región del encéfalo con una morbilidad mínima. Los riesgos de la biopsia estereotáctica incluyen: muestra de tejido inadecuada para establecer el diagnóstico, muestra de tejido que no refleja el grado más maligno del tumor y complicación relacionada con la intervención. Se produce una hemorragia con deterioro neurológico en el 2% de las biopsias estereotácticas, sobre todo en pacientes con glioblastoma. Por desgracia, algunos tumores, como los gliomas del tronco, se encuentran en localizaciones tan fundamentales que no se debe intentar biopsiarlos.

Otros enfoques diagnósticos

La electroencefalografía (EEG) puede ser útil cuando un paciente con un tumor cerebral tiene confusión u obnubilación prolongada o no explicada en el que se sospecha un estado epiléptico no convulsivo. Se suele usar la monitorización intraoperatoria para dirigir la resección de la corteza epileptógena adyacente al tejido tumoral del encéfalo o del interior del mismo, o para realizar un mapeo intraoperatorio de las funciones críticas que facilite una resección segura y completa.

El análisis del líquido cefalorraquídeo tiene utilidad limitada para el diagnóstico de la mayor parte de las neoplasias intracraneales. Sin embargo, en el linfoma primario del SNC (cap. 171), el diagnóstico puede establecerse en el examen citológico del líquido cefalorraquídeo aproximadamente en el 15% de los pacientes. La sensibilidad de la citología del líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico del linfoma del SNC aumenta al combinar esta prueba con la citometría de flujo y más todavía al combinarla con análisis genéticos moleculares e inmunofenotípicos del líquido cefalorraquídeo. Raras veces es necesaria una punción lumbar para descartar enfermedades inflamatorias u otros procesos que se pueden confundir con un tumor encefálico primario. La punción lumbar se debe evitar en pacientes con tumores cerebelosos, porque la liberación de la presión a través de la aguja raquídea puede producir herniación de las amígdalas cerebelosas por el agujero occipital. La capacidad de detectar ADN derivado del tumor y células tumorales en circulación en el líquido cefalorraquídeo de algunos pacientes con tumores del SNC puede ser útil para controlar la evolución del tumor y la respuesta al tratamiento sin necesidad de procedimientos neuroquirúrgicos.

Diagnóstico diferencial de los tumores cerebrales

Los pacientes que presentan síntomas por aumento de la presión intracraneal o síntomas neurológicos centrales de nueva aparición, como hemiparesia o convulsiones, deben ser valorados urgentemente. Los estudios neurorradiológicos rápidos muestran una masa y las características radiológicas acotan el diagnóstico diferencial (tabla 175-3). Los tumores extraaxiales, como los meningiomas y neurinomas del acústico, se pueden confundir con metástasis durales. Los tumores intraaxiales de bajo grado, que no se realzan con contraste en la RM, se han confundido con infecciones, como la encefalitis herpética (cap. 383), cuando afectan al lóbulo temporal. Los tumores intraaxiales que se realzan con contraste se pueden confundir con un accidente cerebrovascular (cap. 376), un absceso cerebral (cap. 382) o una placa de desmielinización focal (cap. 380). En los infartos subagudos puede haber un realce rápido con el contraste, en general con un patrón de circunvoluciones, a diferencia de los tumores encefálicos, en los que el realce se localiza principalmente en la sustancia blanca; sin embargo, en algunos casos no se pueden diferenciar estas lesiones radiológicamente. Los abscesos cerebrales (v. fig. 382-1) suelen tener una pared de realce más fina que un tumor maligno y presentan una difusión restringida. A pesar de una valoración cuidadosa, en algunos pacientes con sospecha de glioma maligno durante la cirugía se encuentra un absceso cerebral. Una única placa de desmielinización grande se puede confundir radiológicamente con un tumor encefálico y, en ocasiones, el diagnóstico únicamente se puede determinar con una biopsia.

Cuando la RM sugiere un tumor cerebral primario, rara vez se requiere una búsqueda sistémica exhaustiva de una posible fuente de metástasis. Las metástasis cerebrales son más frecuentes que los tumores primarios, pero la mayor parte afectan a pacientes con un cáncer conocido, por lo general con enfermedad sistémica activa. Si no se puede identificar un carcinoma sistémico evidente tras la realización de exploración física completa, radiografía de tórax, análisis de sangre habituales y análisis de orina, se debe realizar una craneotomía al paciente. Incluso si se encuentra una metástasis encefálica en la operación, la resección de una metástasis encefálica solitaria es el tratamiento adecuado y el estudio anatomopatológico de la lesión orienta la búsqueda posterior del tumor primario.

TABLA 175-3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS TUMORES INTRACRANEALES

INFECCIÓN
Absceso cerebral (cap. 382)
Bacteriano
Micótico
Parasitario (p. ej., cisticercosis; cap. 325)
Encefalitis herpética (cap. 383)
ENFERMEDAD VASCULAR
Accidente cerebrovascular (cap. 376)
Hemorragia intracraneal (cap. 377)
ENFERMEDADES INFLAMATORIAS
Granuloma (sarcoideo; cap. 83)
Esclerosis múltiple (cap. 380): lesión tumefacta extensa y solitaria
MALFORMACIONES VASCULARES
Angiomas cavernosos (cap. 377)
Angiomas venosos (cap. 377)
MALFORMACIONES CONGÉNITAS
Displasia cortical (cap. 385)
Heterotopia (cap. 385)

TRATAMIENTO

El tratamiento de todos los tumores cerebrales puede dividirse en dos categorías principales: tratamiento sintomático y tratamiento dirigido al tumor (tabla 175-4). El tratamiento sintomático aborda el edema cerebral, la enfermedad tromboembólica y las convulsiones, que pueden contribuir sustancialmente a los síntomas clínicos causados por el tumor.

Manejo de los síntomas

Los corticoides (normalmente dexametasona a partir de 8 a 12 mg/día) reducen el edema vasógeno que suele rodear a los tumores encefálicos primarios y metastásicos. La mejoría clínica puede comenzar en minutos, y los pacientes con frecuencia mejoran drásticamente en 24-48 h. Esta dosis se ajusta a continuación para encontrar la dosis más baja que alivie los síntomas neurológicos. Como tratamiento de mantenimiento se prefiere la dosificación una o dos veces al día a la dosificación más frecuente. Tras iniciar el tratamiento definitivo, en muchos pacientes se pueden reducir los corticoides hasta suspenderlos. El tratamiento crónico con dosis altas de corticoides se asocia a numerosos efectos secundarios (cap. 28) y, si es posible, se debe evitar. Entre los efectos secundarios más comunes se encuentran el insomnio, la miopatía por esteroides, las complicaciones digestivas y las infecciones oportunistas. Los pacientes que toman corticoesteroides durante 6 semanas o más deben recibir profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii* (cap. 313). Los anticuerpos que bloquean los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), como el bevacizumab, pueden ser muy eficaces en el tratamiento del edema cerebral sintomático y pueden reducir las necesidades de corticoesteroides.

La tromboembolia venosa afecta a cerca del 25% de los pacientes que padecen tumores cerebrales. Los pacientes tratados con neurocirugía deben usar botas de compresión neumática en el postoperatorio para reducir la incidencia de trombosis venosa. También se han utilizado con éxito anticoagulantes profilácticos (cap. 68) en el postoperatorio inmediato sin aumentar la hemorragia postoperatoria. La anticoagulación bien regulada (cap. 70) es el tratamiento óptimo de la trombosis venosa profunda y no se asocia a aumento del riesgo de hemorragia intracerebral. Se pueden utilizar filtros de vena cava inferior en

TABLA 175-4 TRATAMIENTO DE LOS TUMORES CEREBRALES

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO
Glucocorticoides
Anticonvulsivantes
Profilaxis y tratamiento de la trombosis venosa
TRATAMIENTO DIRIGIDO FRENTE AL TUMOR
Cirugía
Radioterapia
Quimioterapia u otro tratamiento sistémico

pacientes con trombosis venosa profunda o embolia pulmonar a los que no se pueda anticoagular por completo.

Los anticonvulsivantes (cap. 372) se administran a cualquier paciente que haya tenido una convulsión, pero no se deben prescribir anticonvulsivantes profilácticos a los pacientes que nunca hayan tenido una convulsión, salvo en el período perioperatorio inmediato. Cuando se utilicen, la dosis de agentes anticonvulsivantes debe reducirse generalmente a partir de 2 o 3 semanas después de la craneotomía.

Tratamientos dirigidos frente al tumor

Cirugía

La resección completa es el objetivo en el caso de los tumores encefálicos primarios. A menudo se pueden resecar los tumores extraaxiales primarios, como los meningiomas y neurinomas del acústico, a menos que su localización intracraneal haga imposible la resección. Los tumores de la base del cráneo son especialmente difíciles de resecar y a menudo se realiza una resección parcial para descompresión con el fin de conservar la función neurológica. Los límites de seguridad para resecar las lesiones corticales al tiempo que se conserva la función a menudo se pueden determinar con una RM funcional preoperatoria y cartografía cortical intraoperatoria. Sin embargo, cuando las lesiones afectan a estructuras fundamentales, como el tronco encefálico o el tálamo, no es posible una resección segura.

La resección completa puede curar los tumores encefálicos primarios extraaxiales y se asocia a una supervivencia prolongada con mejor pronóstico neurológico, incluso en enfermos con tumores primarios intraaxiales. La resección macroscópica completa, determinada mediante pruebas de neuroimagen postoperatorias, se asocia a una supervivencia prolongada en pacientes con gliomas malignos y de grado más bajo. Sin embargo, la mayor parte de los gliomas de bajo grado no se pueden resecar por completo y en general solo es posible una resección parcial. En los pacientes con gliomas de alto grado, el tumor macroscópico puede extirparse por completo con frecuencia, pero siempre permanece una enfermedad microscópica que infiltra el tejido cerebral circundante.

Radioterapia

Un ciclo de radioterapia con haz externo se aplica en pequeñas fracciones diarias hasta una dosis acumulada total habitual de 45-60 Gy. Dividir el tratamiento en pequeñas fracciones diarias permite la reparación subletal de los tejidos normales y reduce notablemente la toxicidad neurológica secundaria a la radiación cerebral. La radioterapia con haz externo, que es el tratamiento no quirúrgico más eficaz de los tumores encefálicos, duplica la mediana de supervivencia de los pacientes con tumores primarios encefálicos malignos y también con lesiones metastásicas. La radioterapia puede ser útil también para los meningiomas y neurinomas del acústico que recidivan. Sin embargo, raras veces cura alguna de estas lesiones y la mayor parte de los pacientes tienen recidivas a pesar de las dosis máximas de radioterapia.

La radiocirugía estereotáctica administra fracciones altas de radioterapia enfocada que respetan los tejidos normales circundantes. La técnica generalmente se limita a tumores de 3 cm de diámetro o menores y es menos útil en los gliomas malignos, por su naturaleza infiltrante.

Las complicaciones neurológicas de la radioterapia, que se suelen encontrar meses o años después de finalizar el tratamiento, incluyen radionecrosis, demencia y leucoencefalopatía. La incidencia descrita es inferior al 5% y la mayor parte de los pacientes fallecen por el tumor cerebral antes de que se observen las consecuencias tardías del tratamiento. Sin embargo, en pacientes que sobreviven a largo plazo (pacientes con gliomas de grado más bajo o niños con meduloblastoma), las consecuencias tardías de la radioterapia son importantes. La demencia que se asocia a la leucoencefalopatía por radiación puede progresar y ocasionar un deterioro neurológico grave. La radionecrosis puede confundirse con una recidiva del tumor por ser una gran lesión que se realza con contraste en la RM. Los corticoides bajo la supervisión de un experto pueden reducir el edema y, en ocasiones, son suficientes para tratar pequeñas regiones de radionecrosis. Sin embargo, cuando una lesión es lo bastante extensa, puede ser necesaria la resección para descomprimir la masa y reducir la necesidad de corticoides. La termoterapia intersticial con láser representa otra modalidad terapéutica frente a la radionecrosis intratable.

Tratamiento sistémico

Los tratamientos médicos sistémicos varían en función del tipo y el grado del tumor. En la actualidad, todos estos regímenes son paliativos más que curativos, excepto para algunos pacientes que padecen linfomas del SNC.

TIPOS ESPECÍFICOS DE TUMORES ENCEFÁLICOS PRIMARIOS

MENINGIOMAS

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Los meningiomas son los tumores primarios más frecuentes del SNC y suelen ser benignos. El 10-15% de estos tumores son variantes atípicas o malignas de comportamiento más agresivo.[3] Los meningiomas son más frecuentes en mujeres y pueden ser múltiples en el 10% de los pacientes con meningiomas esporádicos.

La exposición a radiaciones ionizantes incrementa el riesgo de meningioma. Los meningiomas forman parte ocasionalmente de un síndrome familiar y aparecen con mayor frecuencia en pacientes con neurofibromatosis de tipo 2 (NF2; cap. 385). La inactivación de *NF2* se observa aproximadamente en el 50% de los tumores esporádicos. Otros genes también mutan con frecuencia en el meningioma (p. ej., *SMO, AKT1, KLF4, TRAF7*), pero el papel de estas alteraciones en el desarrollo o crecimiento del meningioma aún está por definir.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los meningiomas crecen lentamente y producen síntomas de inicio insidioso que habitualmente progresan con lentitud. Es frecuente que estos meningiomas sean totalmente asintomáticos y se identifiquen en pruebas de neuroimagen realizadas por otros motivos, como un traumatismo craneal.

Los tumores pueden alcanzar un tamaño considerable (fig. 175-2), pero crecen tan lentamente que el encéfalo se adapta a la compresión progresiva. Los meningiomas habitualmente aparecen en localizaciones específicas: en la convexidad, a lo largo de la hoz y el área parasagital, en el surco olfatorio, en la base del cráneo cerca del hueso esfenoides, en el seno cavernoso (fig. 175-3), en el ángulo pontocerebeloso y en el agujero occipital. Los tumores corticales y parasagitales se manifiestan normalmente con convulsiones o hemiparesia progresiva. Los tumores de la fosa craneal anterior pueden producir cambios cognitivos y de la personalidad lentamente progresivos. Los meningiomas de la base del cráneo producen neuropatías craneales y dificultades para la marcha cuando se produce compresión del tronco encefálico.

En la RM, los meningiomas tienen un aspecto característico con una lesión de base dural con realce difuso con el contraste, que se asocia a una delgada cola dural con realce que se origina en el tumor. A menudo, las características radiológicas son tan típicas que no se requiere biopsia y la cirugía se realiza solo con fines terapéuticos. El diagnóstico diferencial radiológico incluye tumores menos frecuentes, como hemangiopericitoma y metástasis durales. La mayor parte de los meningiomas no se asocian a edema importante, pero se puede encontrar edema intenso en las lesiones malignas de alto grado y en la variante secretora.



FIGURA 175-2. Meningioma. Tomografía computarizada con contraste de un meningioma en un paciente que consultó con defectos cognitivos leves, que muestra el tamaño que puede alcanzar un tumor de crecimiento lento en el encéfalo. El tumor se resecó por completo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Si se descubre un meningioma pequeño asintomático o con síntomas leves, se puede vigilar la lesión con estudios de imagen seriados, dado que el crecimiento puede ser lento. Si está indicado el tratamiento, la resección completa suele ser curativa, pero incluso los tumores benignos extirpados por completo pueden recidivar hasta en un 20% de los casos, por lo que resulta esencial hacer un seguimiento radiológico. A menudo, los tumores de la base del cráneo no se pueden resecar por completo y suelen recidivar a pesar de los intentos sucesivos de resección quirúrgica. La radiocirugía estereotáctica puede representar una alternativa a la cirugía convencional si la lesión es pequeña o si los pacientes presentan un tumor progresivo o residual.[4] La radioterapia con haz externo puede ralentizar la progresión de las lesiones recidivantes y es una medida esencial para tratar los meningiomas malignos.

El perfil de metilación del ADN y la determinación de la pérdida de copias del gen *CDKN2A/B* pueden proporcionar información pronóstica. No se ha encontrado ningún tratamiento sistémico eficaz para el meningioma recidivante.[5]

SCHWANNOMAS VESTIBULARES

Los schwannomas vestibulares, también llamados neurinomas del acústico (cap. 396), son tumores benignos que se originan en el octavo par craneal. Los schwannomas vestibulares son 2 veces más frecuentes en mujeres que en hombres, con una incidencia máxima entre los 40 y los 60 años. Los schwannomas vestibulares esporádicos son unilaterales, mientras que los schwannomas vestibulares bilaterales son patognomónicos de la neurofibromatosis de tipo 2 (cap. 385).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los schwannomas vestibulares se suelen originar en la porción vestibular del nervio y, por lo general, producen hipoacusia unilateral, que en ocasiones viene precedida o acompañada de acúfenos y sensación de mareo o inestabilidad, aunque no de un vértigo real (cap. 396). El aumento lento y progresivo del tamaño del tumor produce parestesias faciales ipsilaterales o debilidad por compresión de los pares craneales V o VII, respectivamente. Los tumores se originan dentro del conducto auditivo interno, pero crecen fuera del mismo y llegan al ángulo pontocerebeloso, donde pueden comprimir el tronco encefálico, y ocasionar ataxia y signos cerebelosos ipsilaterales.[6] La RM craneal con gadolinio muestra con facilidad neurinomas del acústico incluso pequeños (fig. 175-4).[7]

TRATAMIENTO

El tratamiento suele ser quirúrgico; la radiocirugía estereotáctica es una alternativa eficaz, especialmente en lesiones menores de 3 cm.[8] Los tumores deben tratarse cuando son pequeños para conservar la función del nervio facial y la audición.

ADENOMAS HIPOFISARIOS

Los adenomas hipofisarios se tratan en el capítulo 205.

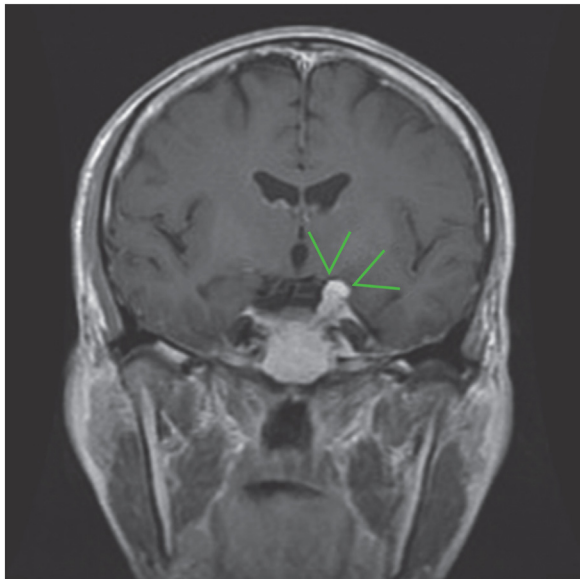

FIGURA 175-3. Meningioma de la base del cráneo. Resonancia magnética frontal obtenida tras la inyección de gadolinio en la que se aprecia un pequeño meningioma izquierdo originado en la apófisis clinoides.

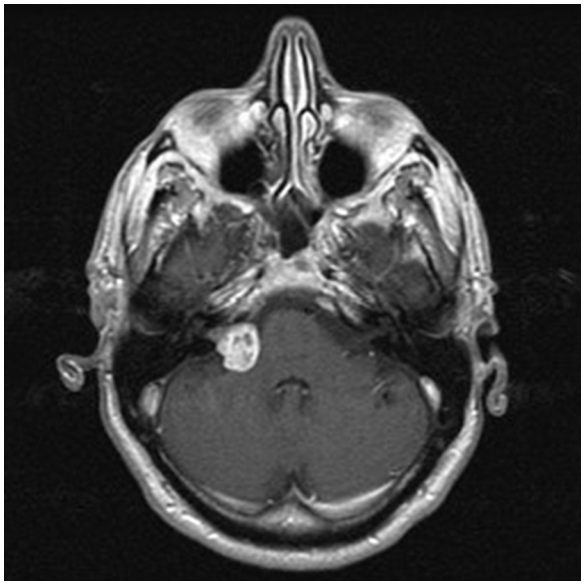

FIGURA 175-4. Schwannoma vestibular. Resonancia magnética obtenida tras la inyección de gadolinio en la que se observa un schwannoma vestibular de gran tamaño en el lado derecho. Se puede identificar su origen en el conducto auditivo, pero el tumor ha crecido hacia el ángulo pontocerebeloso, donde comprime el tronco del encéfalo.

OTROS TUMORES CEREBRALES PRIMARIOS EXTRAAXIALES

Tumores pineales

Los tumores de la región pineal incluyen tumores parenquimatosos, como los pineocitomas y los más agresivos pineoblastomas, y tumores germinales, como los germinomas y los tumores de células germinales no germinomatosos. Los tumores de la región pineal tienen una presentación clínica característica con síndrome de Parinaud, formado por paresia de la mirada ascendente, escasa respuesta pupilar a la luz con reacción rápida a la acomodación, alteración de la convergencia y nistagmo por convergencia-retracción. Algunas de estas lesiones también pueden causar hidrocefalia y síntomas por hipertensión intracraneal. Los germinomas se pueden curar por completo con radioterapia focal, mientras que los tumores de células germinales no germinomatosos son más agresivos y con frecuencia recidivan tras la quimioterapia más radioterapia craneal.

Cordomas y lipomas

Los cordomas son tumores infrecuentes de los restos del tejido de la notocorda. Suelen localizarse en la base del cráneo y producen infiltración local. Se caracterizan por recidivas múltiples a pesar de la cirugía y la radioterapia. La protonterapia puede recomendarse para lesiones craneales adyacentes a estructuras críticas. Se ha descrito que los inhibidores de moléculas pequeñas de las vías de señalización oncógena (p. ej., imatinib, sorafenib) producen respuestas y beneficios clínicos en algunos pacientes con enfermedad recidivante.

Los lipomas son tumores benignos que aparecen en estructuras de la línea media, sobre todo cerca del cuerpo calloso. Se pueden curar totalmente mediante resección completa.

Quistes aracnoideos

Los quistes aracnoideos no son tumores, pero pueden provocar cefalea, convulsiones o síntomas neurológicos focales cuando alcanzan un tamaño suficiente para comprimir los tejidos encefálicos subyacentes. Muchos son completamente asintomáticos y se identifican de forma casual en pruebas de neuroimagen. Solo se deben resecar los quistes sintomáticos.

GLIOMAS

DEFINICIÓN

Los gliomas constituyen un grupo heterogéneo de tumores.[9] Los gliomas difusos incluyen tipos que se dan principalmente en adultos y tipos que se dan principalmente en niños. Todos los tumores astrocíticos difusos con mutaciones de la isocitrato deshidrogenasa (IDH) 1 o 2 se consideran un único tipo *(astrocitoma, con mutación de IDH)* y se clasifican en grado 2 (anteriormente denominado *astrocitoma difuso, con mutación de IDH*), grado 3 (anteriormente denominado *astrocitoma anaplásico, con mutación de IDH*) o grado 4 (anteriormente denominado *glioblastoma, con mutación de IDH*). Para los tumores astrocíticos difusos de tipo IDH nativo, el diagnóstico de glioblastoma, tipo IDH nativo, debe hacerse si el tumor muestra proliferación microvascular o necrosis, o uno o más de tres parámetros genéticos: una mutación del promotor *TERT*, amplificación del gen *EGFR* o ganancia combinada del cromosoma 7 y pérdida del cromosoma 10. Todos los gliomas de grado 2 a 4 son difusos e infiltran ampliamente el encéfalo; las lesiones de grado inferior pueden progresar hacia tumores de grado superior con el tiempo. Las lesiones de grado 1, como el astrocitoma pilocítico, son tumores

focales de grado extremadamente bajo que reciben una denominación diferente; son más frecuentes en la infancia, a veces se asocian a neurofibromatosis de tipo 1 y a menudo se curan mediante resección quirúrgica completa.

EPIDEMIOLOGÍA

Los gliomas pueden aparecer a cualquier edad, pero la edad de incidencia máxima son los 20-30 años para las lesiones de grado 2, los 40 años para los tumores de grado 3 y los 55-60 años para los glioblastomas. Para todos los grados de glioma, los hombres se afectan más que las mujeres y los blancos más que los negros. Los gliomas suelen ser lesiones solitarias, pero se encuentra enfermedad multifocal en el 5% de los casos con tumores de alto grado.

BIOPATOLOGÍA

Al menos el 95% de los gliomas son esporádicos y solo el 5% se producen en pacientes con antecedentes familiares de tumor encefálico. Además, los pacientes con antecedentes familiares de glioma no suelen corresponder a un síndrome hereditario bien definido. La neurofibromatosis de tipo 1 (enfermedad de von Recklinghausen; cap. 385) se asocia a una mayor incidencia de gliomas, sobre todo de la vía óptica, el hipotálamo y el tronco encefálico. Se producen también gliomas con más frecuencia en los síndromes de Turcot y Lynch (cap. 179), en los que hay neoplasias colorrectales asociadas a diversos tumores del SNC. Se han identificado mutaciones somáticas de IDH1 e IDH2 en la mayoría de los gliomas de bajo grado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con gliomas suelen presentar convulsiones, cefalea y signos de lateralización, como hemiparesia, afasia o defectos del campo visual. Los astrocitomas con mutación de IDH y los tumores oligodendrogliales siguen un curso variable: los oligodendrogliomas son más indolentes. Estos jóvenes adultos suelen acudir por convulsiones aisladas que se controlan con antiepilépticos sin más problemas.

En la RM, los gliomas de bajo grado suelen corresponder a lesiones difusas que no se realzan con contraste localizadas en el lóbulo frontal o la corteza insular (v. fig. 175-1). Los gliomas de alto grado, que habitualmente se realzan con contraste, se producen en la sustancia blanca cortical y se asocian a un importante edema circundante. Los glioblastomas suelen tener regiones de necrosis central (fig. 175-5), y se encuentra hemorragia en el 5-8% de los casos.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

En todos los gliomas, el tratamiento suele incluir cirugía, radioterapia y quimioterapia.[10] El objetivo quirúrgico de eliminar toda la enfermedad visible a menudo es imposible; incluso cuando es posible, queda tumor residual. La extensión de la resección puede optimizarse mediante la guía intraoperatoria por RM y la resección guiada por fluorescencia con ácido 5-aminolevulínico. Para valorar si la resección ha sido adecuada hay que realizar una RM postoperatoria, con o sin gadolinio, en las 24-96 h siguientes a la cirugía. La resección de los gliomas con estimulación y mapeo cortical intraoperatorio se asocia a menos deficiencias neurológicas graves y permite una resección más extensa. La resección quirúrgica suele mejorar la función neurológica y reducir la dependencia de los corticoides.

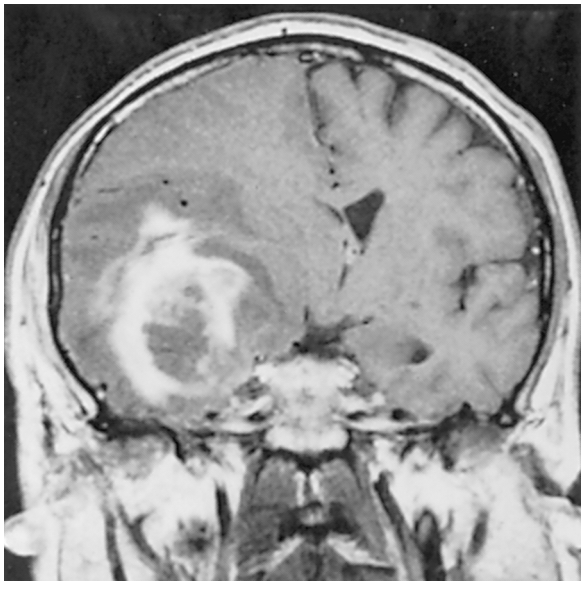

FIGURA 175-5. Glioblastoma del lóbulo temporal. Esta resonancia magnética ponderada en T1 con realce con gadolinio muestra una configuración anular típica del contraste con necrosis central y un marcado efecto de masa.

La edad es el factor pronóstico clínico aislado más importante: los pacientes más jóvenes sobreviven mucho más que los mayores. Los tumores de cualquier tipo o grado histológico con una mutación de IDH tienen un pronóstico significativamente mejor que el mismo tumor IDH nativo. El nivel funcional, la duración de los síntomas y la resección completa son también importantes factores predictivos de buen pronóstico y supervivencia prolongada.

Glioblastoma, IDH de tipo nativo, grado 4

Todos los glioblastomas se deben tratar con radioterapia postoperatoria hasta una dosis aproximada de 60 Gy. La radioterapia hipofraccionada es mejor que la radioterapia convencional en pacientes ancianos con glioblastomas, especialmente en pacientes mayores de 70 años.

El fármaco alquilante temozolomida (75 mg/m^2 diarios por vía oral), administrado con radioterapia y seguido de temozolomida adyuvante (150-200 mg/m^2 durante 5 días consecutivos cada 4 semanas hasta 6 ciclos), puede mejorar significativamente la mediana de supervivencia de 12,1 meses a 14,6 meses y la supervivencia a los 2 años hasta más del doble, llegando al 26% en comparación con la radioterapia sola. Los pacientes cuyos tumores contienen un promotor metilado del gen de reparación del ADN de la O6-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT) fueron los que más se benefician de la incorporación de la temozolomida.[11] En los pacientes con glioblastoma que han recibido radioquimioterapia convencional, la combinación de temozolomida de mantenimiento más campos eléctricos alternos de baja intensidad, que se administran al tumor a través de un dispositivo médico portátil que se aplica en el cuero cabelludo, puede mejorar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en comparación con la temozolomida de mantenimiento sola.[A1] La adición de bevacizumab, un anticuerpo monoclonal que bloquea el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), puede ser útil para controlar el edema cerebral, pero no prolonga la supervivencia y no se recomienda su uso rutinario en pacientes con glioblastoma recién diagnosticado.

En casi todos los pacientes, el glioblastoma reaparece tras el tratamiento inicial. Las recidivas pueden tratarse con una reintervención, radiocirugía estereotáctica, campos que traten el tumor, agentes sistémicos o una combinación de enfoques.[A2] Los tratamientos sistémicos utilizados habitualmente incluyen la reexposición de temozolomida, bevacizumab y lomustina (sola o en combinación con procarbacina y vincristina) bajo supervisión de un experto.[12] Un segundo ciclo de radiación con bevacizumab concurrente suele tolerarse bien y puede prolongar el control de la enfermedad.[A3] La quimioterapia se suele tolerar bien y se asocia a una toxicidad mínima. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada no suelen obtener buenos resultados, por lo que pueden ser preferibles enfoques de tratamiento alternativos. Dado que no se ha demostrado que ninguno de los enfoques terapéuticos disponibles en la actualidad prolongue la supervivencia en el glioblastoma recidivante, debe animarse a los pacientes con glioblastoma recidivante a participar en un ensayo clínico siempre que sea posible.

La mediana de supervivencia global de los pacientes con glioblastoma es de unos 15 meses. Los factores pronósticos clave incluyen la edad y el nivel funcional del paciente, así como la presencia o ausencia de mutación del gen *IDH* y de metilación del promotor de la O6-metilguanina-ADN metiltransferasa.

Astrocitomas, tipo IDH nativo, grado 2/3

No existen grandes datos aleatorizados que orienten las decisiones de tratamiento de los pacientes con astrocitomas de tipo IDH nativo. A menudo se utilizan la radioterapia y la quimioterapia postoperatorias inmediatas, como las descritas para el tratamiento del glioblastoma. Sin embargo, la observación estrecha puede ser apropiada para pacientes jóvenes cuyos tumores de grado 2 hayan sido sometidos a una resección macroscópica total.

Astrocitomas, con mutación de IDH y todos los oligodendrogliomas

En el caso de los astrocitomas y los tumores oligodendrogliales con mutación de IDH, la resección debe realizarse en el momento del diagnóstico. Si se logra una resección completa y el paciente es menor de 40 años, el pronóstico es excelente y se puede realizar un seguimiento seriado con técnicas de imagen para evitar la neurotoxicidad a largo plazo de la irradiación craneal.

Sin embargo, para los tumores de grado 2 resecados de forma incompleta y para todos los tumores de grado 3, independientemente del grado de resección, se recomienda la radiación postoperatoria inmediata más quimioterapia adyuvante.[13] Se recomienda la radiación postoperatoria con temozolomida adyuvante para los astrocitomas con mutación de IDH.[A4] La combinación de radioterapia y quimioterapia con procarbacina, lomustina y vincristina es superior a la radioterapia sola en pacientes con tumores oligodendrogliales anaplásicos.[A5]

El tratamiento también se realiza justo después de la cirugía inicial en los pacientes con síntomas neurológicos progresivos o convulsiones intratables. Asimismo, se administra durante la recidiva y a veces después de la resección. Los tumores de grado 2 pueden transformarse en una neoplasia maligna de grado superior, cambio que se asocia de manera característica a un realce del contraste en la RM. En ocasiones, se precisa la resección o la biopsia para establecer un cambio de grado, lo que a menudo determina la dosis apropiada de radioterapia (60 Gy para lesiones de alto grado y alrededor de 54 Gy para tumores de bajo grado). La nueva resección va seguida de radioterapia más quimioterapia si los pacientes no la han recibido previamente. Los regímenes de rescate incluyen lomustina sola, bevacizumab, temozolomida (150-200 mg/m^2 durante 5 días cada 4 semanas durante entre 6 y 24 ciclos) y carboplatino bajo supervisión de un experto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Gliomas ópticos y del tronco encefálico

Los gliomas ópticos, que pueden afectar al nervio o al quiasma ópticos, se suelen asociar a la neurofibromatosis de tipo 1 (cap. 385). Los gliomas ópticos suelen ser tumores pilocíticos, que pueden tener evolución indolente, con algunos infrecuentes casos de remisión espontánea. Con frecuencia, los gliomas ópticos no se pueden extirpar quirúrgicamente y tienen una evolución clínica cambiante, con períodos de pérdida visual que se alternan con otros períodos prolongados de estabilidad visual. Cuando es necesario, puede ser útil la radioterapia e incluso la quimioterapia bajo la supervisión de un experto, pero a menudo no se necesita tratamiento.

Los gliomas del tronco encefálico suelen afectar a la protuberancia y con menos frecuencia al bulbo o al mesencéfalo. Los gliomas del tronco encefálico se observan con mayor frecuencia en niños durante la primera década de vida, pero pueden encontrarse incluso en personas de edad avanzada. Los gliomas de tronco cerebral pueden tener una histología de bajo o alto grado, pero el pronóstico viene determinado principalmente por la localización del tumor. La mayor parte de los gliomas del tronco encefálico tienen un pronóstico desfavorable, con supervivencias de 1 año o menos, aunque existen algunas variantes relativamente benignas, en especial en adultos con tumores en el bulbo raquídeo o el mesencéfalo.

Meduloblastoma

Los meduloblastomas suelen aparecer en el vermis cerebeloso y afectan a niños y adultos jóvenes. Los niños superan en número a las niñas aproximadamente en 2:1 y la edad de aparición más frecuente son los 7 años. El meduloblastoma en pacientes pospuberales y adultos es poco frecuente y suele afectar al hemisferio cerebeloso.

Los perfiles de transcripción han permitido identificar cuatro subtipos diferentes: el subtipo Wnt (10% de los tumores), causado por una mutación estabilizadora de *CTNNB1* (β-catenina), que tiene un pronóstico excelente; el subtipo SHH (30% de los tumores) con mutaciones de *PTCH1, SMO, GLI2* o *SUFU,* que conlleva un pronóstico intermedio; el grupo 3 (25% de los tumores), en el que se observa un aumento de la expresión de *MYC* y que tiene el pronóstico más desfavorable, y el grupo 4 (35% de los tumores), que se caracteriza por un isocromosoma 17q y muestra un marcado predominio masculino.[14] Los meduloblastomas tienen una presentación clínica característica con ataxia (por afectación cerebelosa y del tronco encefálico), cefalea, náuseas y vómitos (por hipertensión intracraneal secundaria a la hidrocefalia obstructiva).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La cirugía extensa con resección completa se asocia claramente a un mejor pronóstico. La cirugía siempre debe ir seguida de radioterapia craneoespinal.

Los adultos con meduloblastoma deben recibir quimiorradioterapia adyuvante con múltiples fármacos (p. ej., vincristina, lomustina o ciclofosfamida y cisplatino) bajo supervisión de un experto. Este tratamiento se asocia a una supervivencia global a los 5 años hasta del 70% en adultos con meduloblastoma a pesar de su considerable toxicidad.

Se ignora si los subtipos moleculares deben sustituir la estratificación clínica o condicionar la elección del tratamiento. Los tumores iniciados por SHH podrían responder al inhibidor de Smo.

El tratamiento del meduloblastoma provoca a menudo complicaciones cardíacas en los supervivientes, como déficits intelectuales, alteraciones del crecimiento y disfunción endocrina. Las recidivas tardías y las neoplasias secundarias ponen en peligro la supervivencia a largo plazo.

Ganglioglioma

Los gangliogliomas tienen un componente neoplásico glial y otro neural (células ganglionares). Algunos gangliogliomas de bajo grado tienen un comportamiento indolente y no necesitan tratamiento adicional tras la resección quirúrgica. Los pacientes con tumores anaplásicos pueden evolucionar mucho mejor que los que tienen un glioma maligno, pero la recidiva es la regla a pesar de la radioterapia y la cirugía. Los gangliogliomas y otros gliomas astrocíticos circunscritos, los tumores glioneuronales y los neuronales contienen con frecuencia mutaciones somáticas en el gen *BRAF* y responden a los inhibidores del eje de señalización RAF-MEK.[15]

LINFOMAS PRIMARIOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los linfomas primarios del SNC se asocian a situaciones de inmunodeficiencia, sobre todo síndrome de inmunodeficiencia adquirida y trasplante de órganos, y se identifican también con una frecuencia cada vez mayor en la población que aparentemente es inmunocompetente, en los que la mediana de edad en el diagnóstico es de 60 años. Estos tumores suelen ser linfomas B no hodgkinianos difusos de células grandes idénticos a los linfomas B difusos de células grandes sistémicos (cap. 171).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El tumor puede afectar al líquido cefalorraquídeo, el ojo y el encéfalo, donde es multifocal hasta en el 40% de los pacientes en el momento del diagnóstico (fig. 175-6). La biopsia suele ser el abordaje quirúrgico preferido.

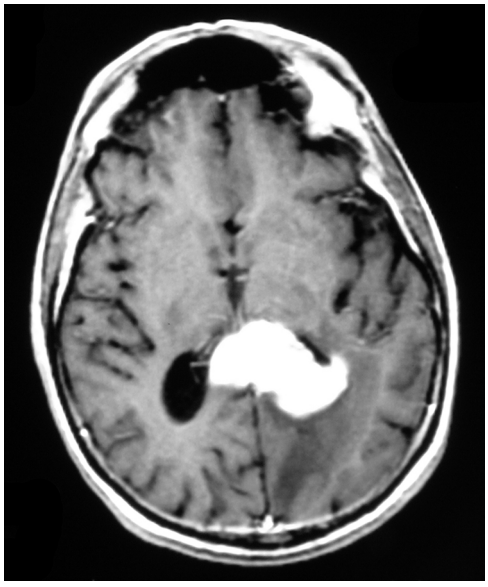

FIGURA 175-6. Linfomas primarios del sistema nervioso central (SNC). Resonancia magnética obtenida tras la inyección de gadolinio en la que se visualiza una lesión en el esplenio con realce difuso. La localización periventricular y la ausencia de necrosis central son características del linfoma primario del SNC.

TRATAMIENTO

A diferencia de los demás tumores cerebrales, la resección quirúrgica puede no mejorar la supervivencia y causar una morbilidad neurológica importante. La quimioterapia es el tratamiento principal, y el quimioterápico más importante es el metotrexato en dosis altas (3-8 g/m^2 en semanas alternas durante 3-12 meses).[16] En la mayoría de los pacientes se debe evitar la radioterapia, porque la radioterapia holocraneal que se necesita produce un deterioro cognitivo importante cuando se combina con quimioterapia y no prolonga la supervivencia. Los corticoides (p. ej., dexametasona, 8-16 mg/día), que con frecuencia forman parte del régimen quimioterápico, no solo ayudan a controlar el edema cerebral asociado, sino que también pueden producir regresión tumoral. El ibrutinib, que es un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton, tiene actividad antitumoral en el linfoma primario del SNC recidivante o refractario.

Con el uso de poliquimioterapia, asociada o no a radioterapia holocraneal, la mediana de supervivencia es de 3 a 5 años. Los pacientes más jóvenes que reciben dosis altas de quimioterapia y trasplante autólogo de células madre tienen un 60-70% de posibilidades de curación.[A6]

OTROS TUMORES CEREBRALES PRIMARIOS INTRAAXIALES

Entre los tumores cerebrales intraaxiales menos frecuentes se encuentran los ependimomas, que se deben tratar con resección quirúrgica seguida de radioterapia.[17] Los papilomas y carcinomas de los plexos coroideos pueden producir hidrocefalia o signos de lateralización. La resección puede ser suficiente en los papilomas benignos, pero los carcinomas recidivan con rapidez incluso tras administrar radioterapia postoperatoria. Los quistes coloides del tercer ventrículo son tumores benignos que pueden producir hidrocefalia obstructiva y se pueden tratar con una tercera ventriculostomía o con una resección a través de un endoscopio intraventricular.

Los hemangioblastomas se producen principalmente en el cerebelo, aunque también se describen en la médula espinal y los hemisferios. El 15% de los pacientes con hemangioblastoma tienen una enfermedad autosómica dominante, la enfermedad de von Hippel-Lindau (cap. 385), que se caracteriza por hemangioblastomas en el SNC y la retina, carcinomas de células renales, feocromocitomas, tumores del saco endolinfático y quistes en diversos órganos viscerales. Los hemangioblastomas se resecan quirúrgicamente y necesitan radioterapia solo en caso de recidiva. La resección completa suele conseguir la curación. El inhibidor de HIF-2α belzutifán ha mostrado una prometedora actividad antitumoral contra los hemangioblastomas del SNC en pacientes con la enfermedad de von Hippel-Lindau.[18]

METÁSTASIS ENCEFÁLICAS

EPIDEMIOLOGÍA

Las metástasis son los tumores intracraneales más frecuentes en adultos. Todos los cánceres sistémicos pueden producir metástasis encefálicas. El melanoma (cap. 188) es el que más tendencia tiene a ocasionar metástasis en el SNC, pero las causas más frecuentes de las mismas son los cánceres de pulmón (cap. 177) y de mama (cap. 183). Las metástasis en el SNC se encuentran cada vez más en pacientes con carcinomas sistémicos cuya supervivencia está aumentando gracias a la mejora de los tratamientos. En la mayoría

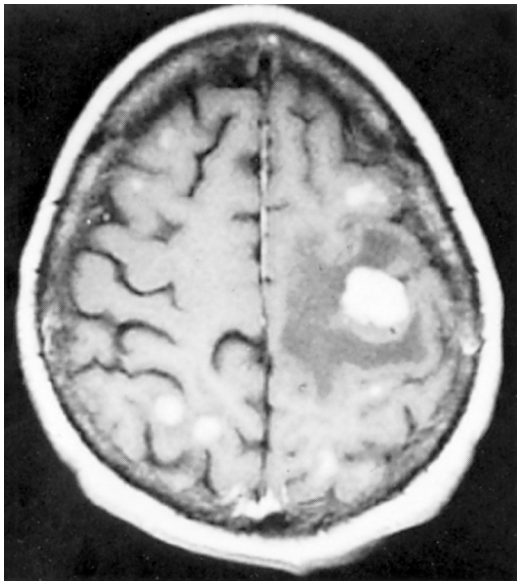

FIGURA 175-7. Metástasis cerebrales. Se observan metástasis múltiples de un carcinoma de mama en esta resonancia magnética ponderada en T1 con realce con gadolinio. Los múltiples tumores de pequeño tamaño no se veían en la tomografía computarizada incluso después de administrar contraste.

de los pacientes con metástasis encefálicas, la afectación del SNC se produce en fases avanzadas de la evolución, aunque las metástasis encefálicas pueden ser la manifestación inicial del tumor sistémico. En muchos de estos pacientes, el origen primario suele ser el pulmón; sin embargo, en algunos casos nunca se identifica un origen primario (cap. 164).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con metástasis encefálicas tienen inicialmente síntomas y signos neurológicos progresivos, que habitualmente incluyen cefalea, convulsiones y signos de lateralización. Las metástasis se diagnostican mejor con una RM craneal con gadolinio (fig. 175-7). Todas las lesiones se ven con facilidad en la RM, que es mejor que la TC para ver la fosa posterior. Las metástasis, que suelen ser lesiones bien delimitadas en la unión entre la sustancia blanca y la sustancia gris, se suelen acompañar de mucho edema. La hemorragia en una metástasis se produce con mayor frecuencia en las metástasis de melanoma, cáncer renal o cáncer de tiroides. Sin embargo, dado que las metástasis cerebrales del cáncer de pulmón son tan frecuentes, constituyen el tipo hemorrágico más común. En ocasiones, la hemorragia dentro de una metástasis encefálica se reconoce mejor en una TC craneal sin contraste.

TRATAMIENTO

La supervivencia de los pacientes con metástasis cerebrales ha mejorado en las últimas décadas gracias al perfeccionamiento cada vez más individualizado de las técnicas radioquirúrgicas y al desarrollo de tratamientos sistémicos más eficaces. Los corticoesteroides, especialmente la dexametasona (8 a 12 mg diarios), son útiles para las metástasis cerebrales sintomáticas. Los antiepilépticos (v. tabla 372-6) son necesarios en pacientes que tienen convulsiones, pero no se recomiendan como profilaxis en pacientes sin convulsiones.[19]

Cirugía

Como las metástasis encefálicas no infiltran ampliamente el tejido encefálico y suelen rodearse de una seudocápsula, pueden resecarse por completo quirúrgicamente. La resección completa de una metástasis encefálica única puede mejorar significativamente la supervivencia y mantener la función neurológica. Si se pueden resecar completamente varias lesiones, estos pacientes evolucionan tan bien como aquellos en los que se ha resecado una única lesión.

Radioterapia

La radioterapia holocraneal postoperatoria mejora significativamente el control de la enfermedad del SNC tras la resección de una metástasis encefálica solitaria, pero no prolonga la supervivencia, porque los pacientes mueren por la progresión del tumor sistémico.[20] El tratamiento con radioterapia holocraneal postoperatoria se suele decidir de forma individualizada, pero cada vez más se utiliza la radioterapia cerebral parcial o la radiocirugía estereotáctica postoperatoria en la cabecera del paciente para no irradiar todo el encéfalo. No obstante, muchos de los pacientes con metástasis encefálicas múltiples deben recibir un ciclo de radioterapia holocraneal, en general 3 Gy en 10 fracciones hasta un total de 30 Gy. La radiocirugía estereotáctica, que puede usar un bisturí γ que administra radiación γ procedente de múltiples fuentes de cobalto o de un acelerador lineal que administra rayos X sobre una zona muy determinada que incluye el tumor, ha sido eficaz en el tratamiento de pacientes con una a tres metástasis cerebrales, dando lugar a un menor deterioro cognitivo a los 3 meses, sin diferencias en la supervivencia global en comparación con la radioterapia holocraneal.[A7,A8] Hay cada vez más evidencia que recomienda el uso de la radiocirugía estereotáctica en presencia hasta de 10 metástasis cerebrales.

La mayoría de los pacientes toleran la radiocirugía sin dificultad, aunque en ocasiones esta intervención se complica por convulsiones o edema agudo, con agravamiento de la disfunción neurológica. Aproximadamente entre el 20 y el 30% de los pacientes desarrollan necrosis por radiación, que puede ser indistinguible clínicamente y en la resonancia magnética de una recidiva tumoral. Una ventaja de la radiocirugía estereotáctica es que la mayor parte del encéfalo normal no se expone a la radiación.

Tratamiento sistémico

La quimioterapia se utiliza para tratar las metástasis encefálicas de cánceres primarios altamente quimiosensibles, como el cáncer testicular (cap. 185), los carcinomas microcíticos pulmonares (cap. 177) y, en menor grado, el cáncer de mama (cap. 183). El bevacizumab bajo la supervisión de un experto parece eficaz en las metástasis cerebrales progresivas o en la radionecrosis que sigue a la radiocirugía estereotáctica. La quimioterapia también se emplea cada vez con más frecuencia en los pacientes asintomáticos en los que se identifican metástasis cerebrales en el momento del diagnóstico en una RM para la detección selectiva y que necesitan quimioterapia para su proceso sistémico. Las metástasis cerebrales responden a menudo de un modo comparable al de otros focos sistémicos del proceso.

La elección del fármaco depende del tipo de cáncer primario y de la exposición previa del paciente a otros fármacos bajo la supervisión de un experto. Para los pacientes con melanoma con mutación de *BRAF* (cap. 188), por ejemplo, la combinación de inhibidores de BRAF y MEK (dabrafenib más trametinib) puede lograr respuestas intracraneales.[21] Del mismo modo, la inmunoterapia sistémica con nivolumab más ipilimumab puede proporcionar una actividad intracraneal clínicamente significativa contra las metástasis cerebrales asintomáticas del melanoma.[A9] El tratamiento sistémico inicial con la combinación del inhibidor de la cinasa HER2 tucatinib, capecitabina y trastuzumab puede considerarse para el tratamiento de las metástasis cerebrales asintomáticas en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo (cap. 183) que hayan sido tratadas previamente con trastuzumab, pertuzumab y trastuzumab-emtansina (T-DM1).[A10] El tratamiento sistémico con inhibidores de la tirosina cinasa que penetran en el SNC de última generación, en lugar de la radiación o la cirugía, se utiliza cada vez más para el tratamiento inicial de los pacientes con cáncer de pulmón (cap. 177) cuyos tumores contienen mutaciones de EGFR, translocaciones de la linfoma cinasa anaplásica (ALK), reordenamientos del oncogén 1 c-ROS (ROS1), fusiones de RET o mutaciones de salto de exón 14 en MET.

METÁSTASIS LEPTOMENÍNGEA INTRACRANEAL

El encéfalo es la localización más frecuente de las metástasis intracraneales, pero el carcinoma sistémico puede afectar también a la duramadre y las leptomeninges. Las metástasis durales se suelen originar en carcinomas de mama (cap. 183) y próstata (cap. 186), a menudo a partir de una metástasis en la calota que las recubre.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las metástasis leptomeníngeas suelen manifestarse con síntomas o signos neurológicos multifocales. Estas metástasis afectan a los pares craneales y producen diplopía o parálisis bulbar (e-fig. 175-1); la afectación de las raíces cervicales y lumbares produce dolor o debilidad en el miembro, mientras que la afectación del espacio intracraneal ocasiona cefalea, náuseas, vómitos y aumento de la presión intracraneal. El diagnóstico se establece mediante la identificación de células tumorales en el líquido cefalorraquídeo, por un estudio citológico u otras técnicas novedosas para identificar células cancerosas aisladas, o cuando las pruebas de neuroimagen muestran el tumor en el espacio subaracnoideo (fig. 175-8).

TRATAMIENTO

El tratamiento suele incluir radioterapia en las zonas sintomáticas. La quimioterapia intratecal, normalmente a través de una cánula intraventricular (reservorio de Ommaya), o la quimioterapia sistémica con agentes o dosis que penetran en el líquido cefalorraquídeo también se utilizan bajo supervisión de un experto.

TUMORES MEDULARES

Los tumores medulares se pueden clasificar en función de la zona anatómica afectada: extradurales, intradurales extramedulares e intramedulares (tabla 175-5). Los tumores extradurales se originan en los elementos óseos de la columna, y producen síntomas y signos neurológicos por compresión medular. Los tumores intradurales extramedulares se originan en las paquimeninges o las raíces nerviosas (meningiomas o schwannomas) y pueden provocar síntomas radiculares o compresión medular. La mayor parte de los tumores intradurales extramedulares son benignos. Los tumores intramedulares de la médula espinal son poco frecuentes; se originan en el parénquima de la médula espinal y tienen una biología similar a los tumores cerebrales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

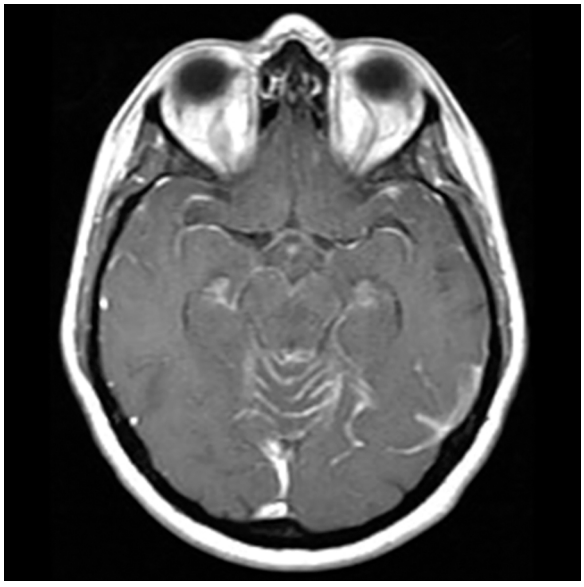

E-FIGURA 175-1. Metástasis leptomeníngeas. Resonancia magnética craneal obtenida tras la inyección de gadolinio en la que se observa un realce de todos los surcos del vermis cerebeloso que corresponde a las células tumorales presentes en el espacio subaracnoideo de esta paciente con cáncer de mama.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 175-8. Metástasis leptomeníngeas. Resonancia magnética con realce con gadolinio de la columna lumbosacra en un paciente con metástasis leptomeníngeas de un melanoma. Se observan múltiples nódulos con realce en la cola de caballo; el cono medular y la médula espinal inferior están infiltrados por el tumor.

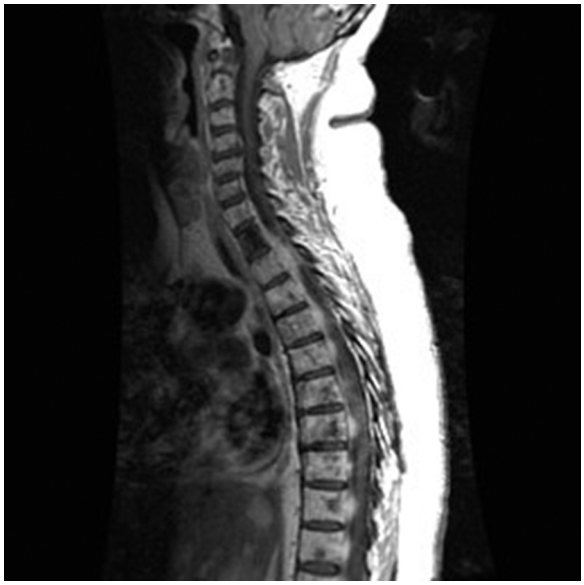

FIGURA 175-9. Compresión medular epidural en varios niveles. Esta paciente con cáncer de mama metastásico presenta múltiples zonas de tumor epidural ventral por toda la columna torácica en esta resonancia magnética sagital obtenida tras la inyección de gadolinio.

TABLA 175-5 TUMORES MEDULARES

EXTRADURALES
Metástasis
Tumores óseos primarios de la columna
Cordoma
Osteosarcoma
Condrosarcoma
Plasmocitoma
INTRADURALES EXTRAMEDULARES
Meningiomas
Neurofibromas
Schwannomas
Lipomas
Quistes aracnoideos
Quistes epidermoides
Metástasis
INTRAMEDULARES
Ependimoma
Glioma
Hemangioblastoma
Lipoma
Metástasis

TUMORES EXTRADURALES

La mayor parte de los tumores extradurales se originan en metástasis en los elementos óseos de la columna, sobre todo el cuerpo vertebral o, en ocasiones, la lámina vertebral o la apófisis espinosa. El crecimiento expansivo de un tumor óseo comprime el conducto raquídeo y, si no se trata, comprime la médula o las raíces nerviosas cuando salen por los agujeros intervertebrales. Aunque la mayor parte de estas lesiones se originan en metástasis óseas, los tumores extradurales también pueden deberse a la extensión de metástasis paravertebrales que pueden crecer por los agujeros intervertebrales y alcanzar el espacio epidural sin afectar a las estructuras óseas circundantes. Muy raramente, también se observa una metástasis directa en el espacio epidural. Los tumores primarios que con más frecuencia provocan metástasis extradurales son los cánceres de próstata (cap. 186), mama (cap. 183) y pulmón (cap. 177), y los linfomas (cap. 171 y 172). Los tumores malignos hematológicos se pueden asociar a enfermedad paravertebral que crece por los agujeros intervertebrales. Son menos frecuentes los tumores primarios vertebrales, como cordomas, osteosarcomas, plasmocitomas y condrosarcomas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los tumores extradurales producen síntomas y signos neurológicos por compresión medular. Aunque la masa sea un tumor óseo primario o una metástasis a distancia, el 98% de los pacientes consultan por dolor, que suele ser localizado en el lugar del tumor. Como la médula tiene más vértebras torácicas que cervicales o lumbares, el tumor y el dolor suelen localizarse en el tercio medio o superior de la espalda, un sitio que es menos frecuente de dolores benignos (cap. 369). El dolor dorsal suele preceder a la aparición de cualquier otro síntoma o signo neurológico, con frecuencia en algunas semanas y en ocasiones meses. Las alteraciones motoras y los síntomas sensitivos aparecen en el 50% de los pacientes, mientras que solo el 25% tienen alteraciones de los esfínteres.

DIAGNÓSTICO

El dolor de espalda intenso en pacientes con cáncer se debe valorar con RM sin contraste intravenoso. Las radiografías simples de la columna, la gammagrafía ósea e incluso la TC pueden mostrar la lesión ósea, pero el tumor epidural solo se ve en la RM (fig. 175-9). Además, la RM es la única técnica que permite identificar las metástasis paravertebrales o epidurales directas. A los pacientes que no se les puede realizar una RM hay que realizarles una TC con reconstrucción sagital.

El diagnóstico diferencial de los tumores extradurales incluye absceso epidural (cap. 382), hematoma epidural agudo o subagudo (cap. 369), disco intervertebral herniado (cap. 369), espondilosis (cap. 369), lipomatosis epidural y, raras veces, hematopoyesis extramedular. De forma ocasional se necesita una biopsia percutánea con aguja o una laminectomía para descompresión para establecer el diagnóstico definitivo.

TRATAMIENTO

Las metástasis epidurales necesitan tratamiento inmediato, porque los pacientes pueden tener un deterioro neurológico agudo e impredecible que causa paraplejía.[22] Los pacientes deben comenzar el tratamiento con corticoides en dosis altas (en general > 20 mg de dexametasona intravenosa), que alivian con rapidez el dolor y pueden facilitar la recuperación neurológica.

La cirugía, seguida de radioterapia postoperatoria, es mejor que la radioterapia sola para conservar la deambulación y puede prolongar la supervivencia en una extensa población de pacientes con compresión medular metastásica. Sin embargo, es posible que no beneficie a los pacientes de 65 años o más.

La radiocirugía estereotáctica es también una opción eficaz para tratar las metástasis epidurales, ya sea al principio o en la recidiva.[A11] Es mucho más sencillo conservar la función neurológica que revertir el deterioro, de forma que las áreas de tumor extradurales sin manifestaciones clínicas que se detectan en la RM se deben tratar antes de que se produzca deterioro neurológico. Los pacientes con metástasis epidurales pueden tener una buena evolución neurológica si se tratan antes de que se produzca un deterioro grave, aunque la supervivencia total suele ser corta, por la existencia de enfermedad metastásica extensa.

Los pacientes cuyo tumor primario se origine en la columna, como el osteosarcoma (cap. 187), se deben tratar con cirugía definitiva. La necesidad de radioterapia postoperatoria depende de la histología del tumor.

TUMORES INTRADURALES EXTRAMEDULARES

MENINGIOMAS

Los meningiomas medulares son tumores benignos de crecimiento lento que afectan principalmente a mujeres de mediana edad y se localizan de forma mayoritaria en la región torácica. El dolor de espalda es un síntoma frecuente, pero aproximadamente el 25% de los pacientes no tienen dolor y sufren un deterioro neurológico progresivo,

en general un trastorno de la marcha que progresa, a menudo durante años. La RM vertebral con gadolinio permite definir esta lesión con claridad. La resección quirúrgica es curativa y se puede conseguir con facilidad la resección completa.

TUMORES DE LAS VAINAS NERVIOSAS

Los tumores de las vainas nerviosas incluyen schwannomas y neurofibromas. Ambos se originan por lo general en las raíces dorsales, y el primer síntoma es a menudo dolor radicular, que precede a los síntomas de compresión medular en meses o incluso años. Algunos pacientes con neurofibromas o schwannomas medulares tienen neurofibromatosis de tipo 1 (cap. 385), pero la mayoría no. El diagnóstico se establece fácilmente con una RM con realce con gadolinio de la médula. El tratamiento es quirúrgico, y la resección completa consigue la curación.

METÁSTASIS

Las metástasis en las leptomeninges medulares se pueden manifestar como una lesión intradural extramedular. Un solo nódulo tumoral grande puede causar síntomas y signos focales referibles a ese nivel medular. En la mayoría de los pacientes, sin embargo, están implicados múltiples niveles del neuroeje, y los pacientes presentan síntomas y signos neurológicos multifocales. El dolor radicular cervical o lumbosacro, además de la pérdida sensitiva motora, se encuentra en más de la mitad de los pacientes. El diagnóstico se establece con una RM con realce con gadolinio que muestra nódulos multifocales, o en ocasiones una capa de células que recubre la médula espinal o las raíces nerviosas (v. fig. 175-9). Si las pruebas de imagen son negativas, el diagnóstico se establece identificando células tumorales en el líquido cefalorraquídeo.

TRATAMIENTO

Dada la naturaleza difusa de la enfermedad, no se plantea la cirugía. El tratamiento es complicado y con frecuencia se debe administrar radioterapia en los lechos sintomáticos de la enfermedad, quimioterapia intratecal (que se debe administrar con una cánula intraventricular, dispositivo de Ommaya) y en ocasiones quimioterapia sistémica bajo la dirección de un experto. La radioterapia puede aliviar los síntomas neurológicos, sobre todo el dolor, pero la enfermedad suele seguir su curso progresivo inexorable, que culmina en la muerte a los 3-6 meses a pesar del tratamiento intensivo.

TUMORES INTRAMEDULARES

Los tumores medulares intramedulares se parecen a los que se originan en el parénquima cerebral. Los tumores más frecuentes de la médula espinal son los ependimomas y los astrocitomas. También se observan hemangioblastomas (sobre todo asociados a enfermedad de von Hippel-Lindau), lipomas y, raras veces, metástasis intramedulares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Todos los tumores intramedulares tienen una presentación clínica similar, y el dolor es un síntoma inicial frecuente. Posteriormente aparecen signos de disfunción medular, que reflejan la localización de la lesión. Además, algunos tumores intramedulares se asocian a una cavidad (cap. 389), que también puede ocasionar síntomas. Los signos clásicos de las lesiones medulares intramedulares, como pérdida sensitiva disociada, ausencia de alteraciones del sacro y problemas precoces con los esfínteres, no son suficientemente fiables para distinguir los tumores intramedulares de los extramedulares. El diagnóstico se establece mediante RM realzada con gadolinio y ponderada en T2 (fig. 175-10).

TRATAMIENTO

La cirugía es la primera intervención terapéutica, tanto para obtener un diagnóstico definitivo como para resecar la lesión. La resección completa de los tumores de la médula espinal es posible, sobre todo en el caso de los ependimomas y los hemangioblastomas. Sin embargo, los tumores medulares son infrecuentes, y solo neurocirujanos con experiencia en este tipo de lesión deberían resecarlos. Los gliomas de alto grado y los ependimomas residuales se deben tratar con radioterapia postoperatoria. Los astrocitomas de bajo grado de la médula se pueden tratar con radioterapia cuando el paciente presenta un deterioro neurológico sintomático. El tratamiento presintomático no impide el desarrollo del deterioro ni lo retrasa necesariamente. Las metástasis intramedulares no requieren cirugía, porque el diagnóstico suele ser sencillo. La radioterapia proporciona un beneficio limitado, porque estos pacientes suelen tener otras metástasis en el SNC.

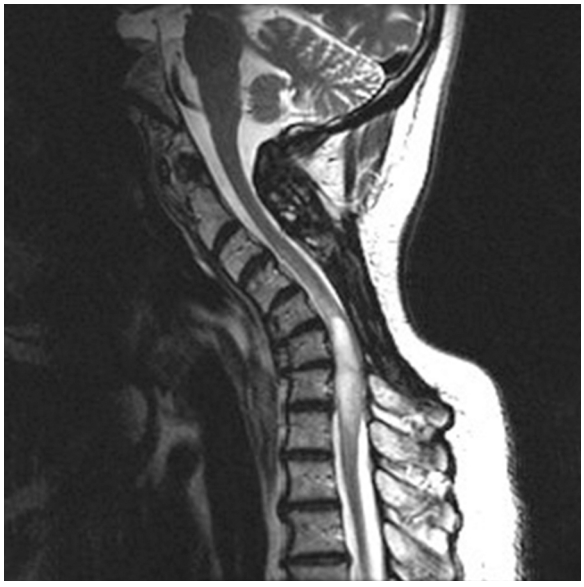

FIGURA 175-10. Astrocitoma medular. Resonancia magnética sagital ponderada en T2 en la que se identifica un astrocitoma intramedular cervical inferior de bajo grado; no se observó realce.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:2306-16.

A2. McBain C, Lawrie TA, Rogozinska E, et al. Treatment options for recurrent glioblastoma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5 CD013579.

A3. Tsien CI, Pugh SL, Dicker AP, et al. NRG Oncology/RTOG1205: a randomized phase II trial of concurrent bevacizumab and reirradiation versus bevacizumab alone as treatment for recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2023;41:1285-95.

A4. van den Bent MJ, Tesileanu CMS, Wick W, et al. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2021;22:813-23.

A5. Lassman AB, Hoang-Xuan K, Polley MC, et al. Joint final report of EORTC 26951 and RTOG 9402: phase III trials with procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for anaplastic oligodendroglial tumors. *J Clin Oncol*. 2022;40:2539-45.

A6. Houillier C, Dureau S, Taillandier L, et al. Radiotherapy or autologous stem-cell transplantation for primary CNS lymphoma in patients age 60 years and younger: long-term results of the randomized phase II PRECIS study. *J Clin Oncol*. 2022;40:3692-8.

A7. Gaebe K, Li AY, Park A, et al. Stereotactic radiosurgery versus whole brain radiotherapy in patients with intracranial metastatic disease and small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2022;23:931-9.

A8. Hartgerink D, Bruynzeel A, Eekers D, et al. Quality of life among patients with 4 to 10 brain metastases after treatment with whole-brain radiotherapy vs. stereotactic radiotherapy: a phase III, randomized, Dutch multicenter trial. *Ann Palliat Med*. 2022;11:1197-209.

A9. Long GV, Atkinson V, Lo S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19:672-81.

A10. Lin NU, Borges V, Anders C, et al. Intracranial efficacy and survival with tucatinib plus trastuzumab and capecitabine for previously treated HER2-positive breast cancer with brain metastases in the HER2CLIMB trial. *J Clin Oncol*. 2020;38:2610-9.

A11. Sahgal A, Myrehaug SD, Siva S, et al. Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:1023-33.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol*. 2021;23:1231-51.
2. Gritsch S, Batchelor TT, Gonzalez Castro LN. Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Cancer*. 2022;128:47-58.
3. Jordan JT, Plotkin SR. Benign intracranial tumors. *Neurol Clin*. 2018;36:501-16.
4. Mantziaris G, Pikis S, Samanci Y, et al. Stereotactic radiosurgery versus active surveillance for asymptomatic, skull-based meningiomas: an international, multicenter matched cohort study. *J Neurooncol*. 2022;156:509-18.
5. Goldbrunner R, Stavrinou P, Jenkinson MD, et al. EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. *Neuro Oncol*. 2021;23:1821-34.
6. Marinelli MP, Schnurman Z, Killeen DE, et al. Long-term natural history and patterns of sporadic vestibular schwannoma growth: a multi-institutional volumetric analysis of 952 patients. *Neuro Oncol*. 2022;24:1298-306.
7. Connor SEJ. Imaging of the vestibular schwannoma: diagnosis, monitoring, and treatment planning. *Neuroimaging Clin N Am*. 2021;31:451-71.
8. Carlson ML, Link MJ. Vestibular schwannomas. *N Engl J Med*. 2021;384:1335-48.
9. Miller JJ, Gonzalez Castro LN, McBrayer S, et al. Isocitrate dehydrogenase (IDH) mutant gliomas: a Society for Neuro-Oncology (SNO) consensus review on diagnosis, management, and future directions. *Neuro Oncol*. 2023;25:4-25.
10. Weller M, van den Bent M, Preusser M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18:170-86.
11. Wen PY, Weller M, Lee EQ, et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro Oncol*. 2020;22:1073-113.
12. Germano IM, Johnson DR, Patrick HH, et al. Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guidelines on the management of progressive glioblastoma in adults: update of the 2014 guidelines. *Neurosurgery*. 2022;90:649-52.
13. Mohile NA, Messersmith H, Gatson NT, et al. Therapy for diffuse astrocytic and oligodendroglial tumors in adults: ASCO-SNO guideline. *J Clin Oncol*. 2021;40:403-26.
14. Hovestadt V, Ayrault O, Swartling FJ, et al. Medulloblastomics revisited: biological and clinical insights from thousands of patients. *Nat Rev Cancer*. 2020;20:42-56.
15. Ruda R, Capper D, Waldman AD, et al. EANO–EURACAN–SNO Guidelines on circumscribed astrocytic gliomas, glioneuronal, and neuronal tumors. *Neuro Oncol*. 2022;24:2015-34.
16. Schaff LR, Grommes C. Primary central nervous system lymphoma. *Blood*. 2022;140:971-9.
17. Saleh AH, Samuel N, Juraschka K, et al. The biology of ependymomas and emerging novel therapies. *Nat Rev Cancer*. 2022;22:208-22.
18. Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, et al. Belzutifan for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med*. 2021;385:2036-46.
19. Chang SM, Messersmith H, Vogelbaum MA. Anticonvulsant prophylaxis and steroid use in adults with metastatic brain tumors: ASCO/SNO joint endorsement summary of College of Neurologic Surgeons guidelines. *J Oncol Pract*. 2019;15:395-7.
20. Schiff D, Messersmith H, Brastianos PK, et al. Radiation therapy for brain metastases: ASCO guideline endorsement of ASTRO guideline. *J Clin Oncol*. 2022;40:2271-6.
21. Syeda MM, Wiggins JM, Corless BC, et al. Circulating tumour DNA in patients with advanced melanoma treated with dabrafenib or dabrafenib plus trametinib: a clinical validation study. *Lancet Oncol*. 2021;22:370-80.
22. Lawton AJ, Lee KA, Cheville AL, et al. Assessment and management of patients with metastatic spinal cord compression: a multidisciplinary review. *J Clin Oncol*. 2019;37:61-71.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

176 CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

JULIE E. BAUMAN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

El cáncer de cabeza y cuello se origina en las túnicas mucosas del tracto aerodigestivo superior, las cavidades de los senos paranasales de la cara, las glándulas salivales mayores o menores o las estructuras de la base del cráneo, incluidos los nervios craneales. El tipo histológico dominante, el carcinoma epidermoide, representa más del 95% de los cánceres de la cavidad oral, faringe, laringe y senos paranasales (fig. 176-1). Dada la superficie cutánea del cuero cabelludo y la cara expuesta al sol, los cánceres distintos del melanoma de la piel, en particular los carcinomas basocelulares y epidermoides, resultan también frecuentes en la cabeza y el cuello. Otras neoplasias menos frecuentes que suceden dentro de las estructuras anatómicas de la cabeza y el cuello son los sarcomas y melanomas cutáneos o mucosos, que se tratan de acuerdo con los principios de estas neoplasias mesodérmicas malignas (caps. 187 y 188, respectivamente).

Cavidad bucal

Los márgenes de la cavidad bucal se extienden, por arriba, desde el borde bermellón del labio superior hasta la unión de los paladares blando y duro; por abajo, desde el borde bermellón del labio inferior hasta las papilas caliciformes, y a los lados, hasta los pilares amigdalinos anteriores. Las estructuras de la cavidad oral comprenden el labio mucoso, la mucosa vestibular, las crestas alveolares superiores e inferiores, el trígono retromolar, el suelo de la boca, el paladar duro y la lengua oral o móvil.

Nasofaringe

Los márgenes de la nasofaringe comienzan por delante en la coana posterior y se extienden a lo largo de las paredes superior, posterior y lateral hasta un plano teórico situado entre el borde libre del paladar blando y la pared faríngea posterior. Las estructuras de la nasofaringe incluyen las fositas de Rosenmüller, la cara superior del paladar blando, y las mucosas de la trompa de Eustaquio y los orificios coanales.

Orofaringe

Los márgenes de la orofaringe se extienden desde el plano de la cara superior del paladar blando hasta la cara superior de la valécula o el hueso hioides. Las estructuras de la orofaringe incluyen la base de la lengua (la amígdala lingual), las amígdalas palatinas, el surco glosoamigdalino, la cara inferior del paladar blando y la úvula, los pilares amigdalinos anteriores y posteriores, y la continuidad de las paredes faríngeas laterales y posteriores. El carcinoma epidermoide orofaríngeo se origina principalmente en el abundante tejido linforreticular de las amígdalas linguales y palatinas.

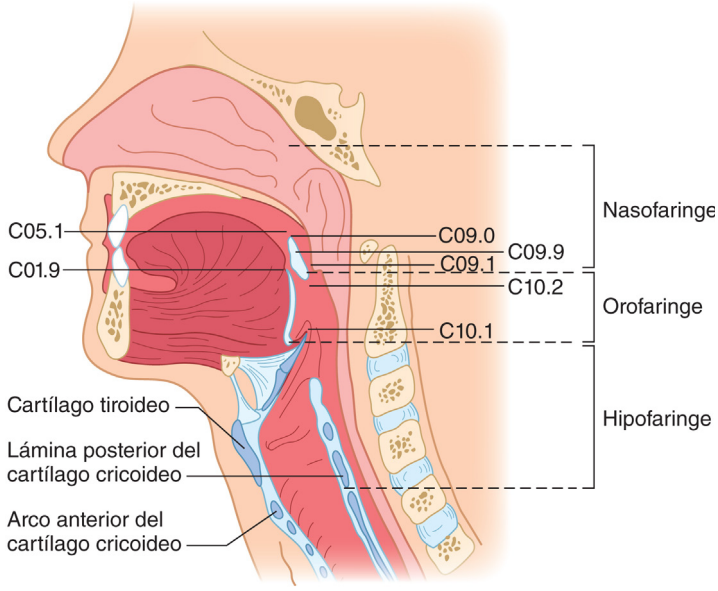

FIGURA 176-1. Más del 95% de los cánceres de cabeza y cuello se originan en las superficies mucosas del tracto aerodigestivo superior. Las localizaciones anatómicas específicas se asocian a causas diferentes, incluidos los factores de riesgo ambientales y virales, y son la base de los modernos sistemas de estadificación y paradigmas terapéuticos.

Hipofaringe

Los márgenes de la hipofaringe se extienden desde el plano del borde superior de la valécula hasta el del borde inferior del cartílago cricoides. Las estructuras hipofaríngeas comprenden los senos piriformes, las paredes hipofaríngeas laterales y posteriores, y la región poscricoidea.

Laringe

Los márgenes de la laringe comprenden, por delante, la cara anterior de la epiglotis, el cartílago tiroides y el arco anterior del cartílago cricoides; por detrás, los pliegues aritenoepiglóticos y el aritenoides; por arriba y a los lados, la punta y los bordes laterales de la epiglotis, y por abajo, el plano del borde inferior del cartílago cricoides. Las estructuras de la laringe son la epiglotis y las cuerdas falsas (laringe supraglótica), las cuerdas vocales verdaderas (glotis) y la subglotis.

Glándulas salivales

Las glándulas salivales de la cabeza y el cuello incluyen las glándulas salivales mayores, que incluyen las parótidas, submandibulares y sublinguales, y las glándulas salivales menores, que se encuentran dispersas por todo el revestimiento de los senos paranasales, la cavidad bucal, la faringe y la laringe. Aproximadamente, el 6-8% de los cánceres de cabeza y cuello se originan en las glándulas salivales. Aunque la función biológica común de las glándulas salivales sea la producción y secreción de saliva, los tumores de las glándulas salivales muestran una diversidad histológica, genética y pronóstica. Los tres tipos histológicos más frecuentes son el carcinoma mucoepidermoide, el carcinoma adenoide quístico y el carcinoma ductal salival, que surge *de novo* o a partir de un adenoma pleomorfo previo.

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de cabeza y cuello es el séptimo cáncer más frecuente en el mundo. Entre los más de 900.000 casos índice de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello estimados en 2020, la inmensa mayoría se debían a una carcinogenia ambiental.[1]

Virus

Virus del papiloma humano

Los carcinomas epidermoides orofaríngeos también pueden estar causados por los virus del papiloma humano (VPH) oncógenos. La infección oral por el VPH-16 (cap. 344) es responsable de cerca del 80% de los cánceres orofaríngeos en EE. UU. y es la causa de la actual epidemia de carcinoma epidermoide orofaríngeo que afecta predominantemente a hombres en todos los continentes habitados. Los pacientes a los que se diagnostica un carcinoma epidermoide orofaríngeo asociado al VPH tienen una mediana de edad en el momento del diagnóstico más baja, 58 años, que los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello ambiental. La proporción de incidencia hombre:mujer es de aproximadamente 5:1.

La infección oral por el VPH se transmite por vía sexual y se asocia sistemáticamente al sexo oral, incluyendo la exposición orooral, orogenital y oroanal. La prevalencia de la infección oral por VPH oncógenos muestra dos picos distintos entre los hombres: 25-30 años y 55-60 años, mientras que la edad mediana de diagnóstico del carcinoma epidermoide orofaríngeo asociado al VPH es de 58 años. Así pues, el período de latencia estimado entre la infección oral inicial por el VPH y la aparición de carcinoma epidermoide orofaríngeo es aproximadamente 10-30 años.

En EE. UU., el porcentaje de casos de carcinoma epidermoide orofaríngeo asociado al VPH ha aumentado de manera sustancial. Además, la incidencia del carcinoma epidermoide orofaríngeo asociado al virus del papiloma humano en EE. UU. superó a la del cáncer de cuello de útero en 2016. Las tasas de incidencia del carcinoma epidermoide orofaríngeo asociado al VPH también han ido en aumento en Europa, Australia, Asia, Brasil y Perú, aunque existen grandes variaciones regionales, raciales y étnicas, como demuestran las tasas más bajas en Europa central, algunas regiones de Latinoamérica y entre la población negra e hispana de EE. UU.

Virus de Epstein-Barr

El factor de riesgo predominante para el carcinoma nasofaríngeo es la infección por el virus de Epstein-Barr (cap. 348), que es una causa endémica en el Asia sudoriental, el África septentrional y las poblaciones indígenas circumpolares, en donde la edad mediana en el momento del diagnóstico es de 50 años.[2] El cáncer de cabeza y cuello relacionado con el virus de Epstein-Barr oncógeno también afecta predominantemente en hombres, con una proporción de incidencia hombre:mujer de aproximadamente 3:1.

Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

La incidencia normalizada por edades del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello asociado y no asociado al VPH es 3 veces mayor en las personas infectadas por el VIH que en la población general de EE. UU. Aunque el exceso de cánceres relacionados con el tabaco está disminuyendo en esta población, probablemente por el descenso del consumo de tabaco, el exceso de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello asociado al VPH está aumentando. A diferencia del cáncer de cuello uterino, el carcinoma epidermoide orofaríngeo asociado al VPH no se considera un cáncer definitorio de sida. No obstante, la prevalencia de la infección oral por el VPH en personas infectadas por el VIH guarda una relación inversa con el recuento de linfocitos T $CD4^+$, lo que indica que la inmunodepresión inducida por el VIH y la falta consiguiente de control de los VPH oncógenos contribuyen en gran medida al aumento de las tasas de incidencia.

Carcinógenos ambientales

El riesgo de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello ambiental aumenta con la edad; la edad mediana de diagnóstico es de 66 años. Los factores de riesgo ambientales se consideran cercanos si el comportamiento individual (susceptible de modificación) determina una exposición directa al tabaco, el alcohol[3] o la nuez de areca (cap. 165). Dependiendo de la región del mundo, casi la mitad del riesgo de cáncer de cabeza y cuello se explica por factores ambientales próximos. Los factores de riesgo ambientales remotos también suponen una carga sustancial en los países en desarrollo, donde la exposición inevitable al humo del tabaquismo pasivo, la contaminación industrial, la pestilencia o la guerra se asocian especialmente a un nivel socioeconómico bajo. Los patrones de incidencia del cáncer de cabeza y cuello causado por la carcinogenia ambiental varían según los patrones de exposición. En las poblaciones de EE. UU., Hong Kong y la República de Corea, por ejemplo, la incidencia del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello ambiental está disminuyendo en paralelo a la disminución del consumo general de tabaco, mientras que la incidencia está aumentando en Taiwán, Inglaterra y Perú.[4]

Las exposiciones profesionales asociadas al cáncer de cabeza y cuello incluyen los disolventes carcinógenos humanos del grupo 1, los hidrocarburos aromáticos policíclicos y los metales pesados. En cuanto al cáncer de cabeza y cuello, los datos más sólidos apuntan al formaldehído para el cáncer de nasofaringe, a los hidrocarburos aromáticos policíclicos para el cáncer de laringe, a los disolventes clorados para todas las localizaciones anatómicas del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, y al polvo de madera para el cáncer nasosinusal.

Leucoplasia

Una minoría de cánceres epidermoides de la boca van precedidos de lesiones premalignas, denominadas *trastornos potencialmente malignos de la boca*. Los trastornos adquiridos potencialmente malignos, como la *leucoplasia* (manchas o placas blancas mucosas que no pueden borrarse) y la *eritroplasia* (una mancha roja ardiente que no puede caracterizarse clínica ni patológicamente como ningún otro diagnóstico; cap. 393), están asociados al consumo de tabaco y alcohol.[5] La presencia de pérdida de heterocigosidad dentro de una lesión oral potencialmente maligna se asocia a un mayor riesgo de progresión a cáncer oral dentro de la propia lesión o en otro lugar dentro del epitelio expuesto al carcinógeno y es útil para la estratificación del riesgo.[6]

Sexo y factores de riesgo genéticos

Los hombres presentan un riesgo significativamente mayor que las mujeres de padecer carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, ya sea causado por carcinógenos ambientales o por virus oncógenos. La relación hombre:mujer para el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello no relacionado con el VPH sigue paralela a la prevalencia específica por sexos del consumo de tabaco, alcohol o nueces de areca en cualquier zona geográfica. Así, por ejemplo, la tasa de incidencia del cáncer de la cavidad oral en los hombres, ajustada por edades, oscila entre 1 y 16 por cada 100.000 habitantes, en comparación con entre 0 y 10 por cada 100.000 en las mujeres. A pesar de la prevalencia semejante de la infección anogenital por el VPH entre hombres y mujeres adultos, los hombres presentan tasas significativamente más altas de infección oral por el VPH. En un estudio transversal basado en la población estadounidense, el 1,6% de los hombres frente al 0,3% de las mujeres sufrían una infección oral por el VPH-16. La disparidad en la infección oral por el VPH se refleja en la tasa de incidencia del carcinoma epidermoide orofaríngeo asociado al VPH, en el que la proporción hombre:mujer oscila entre 2,7 y 5,7. Las explicaciones biológicas plausibles de esta disparidad son dos: los hombres tardan más en erradicar las infecciones orales por el VPH, y la relación dosis-respuesta lineal entre el número de parejas sexuales a lo largo de la vida y la prevalencia de la infección oral por el VPH aparece solo entre los hombres, es decir, los hombres, tras exponerse al VPH anogenital, producen anticuerpos protectores contra el VPH con menos frecuencia que las mujeres.[7]

Entre los trastornos hereditarios genéticos asociados a la leucoplasia oral y al alto riesgo de progresión a carcinoma epidermoide de cabeza y cuello se incluyen los raros síndromes de insuficiencia de la médula ósea disqueratosis congénita, causada por una biología aberrante de los telómeros, y anemia de Fanconi, causada por mutaciones hereditarias en los genes de reparación del ADN (cap. 151).

Factores dietéticos

Se ha descrito una reducción del riesgo de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello con las dietas ricas en frutas y verduras, en particular al género *Brassica* de verduras crucíferas. Las crucíferas contienen isotiocianatos en abundancia, que son sustancias fitoquímicas que inducen potentes enzimas citoprotectoras capaces de mitigar el impacto de los carcinógenos ambientales como el benceno, los hidrocarburos aromáticos policíclicos y los aldehídos mutágenos presentes en el humo del tabaco y la contaminación atmosférica. Las personas con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello ambiental incidental presentan unas concentraciones séricas más bajas de varios micronutrientes, entre ellos la vitamina A y el β-caroteno, que pueden ser marcadores subrogados de una ingesta menor de frutas y verduras.

Radiación ionizante

La radiación ionizante se reconoció por primera vez como factor de riesgo para los tumores benignos y malignos de las glándulas salivales en los supervivientes a largo plazo de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki (Japón). También se observa una mayor probabilidad de aparición de tumores de las glándulas salivales en las personas sometidas a radioterapia durante la infancia; hay evidencia de una relación dosis-respuesta. A diferencia del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, los tumores de las glándulas salivales no se asocian a una exposición al tabaco, con la única excepción del tumor de Warthin benigno.

BIOPATOLOGÍA

Carcinogenia ambiental

La transformación de las células epiteliales orales por carcinógenos ambientales se basa en el principio de la carcinogenia escalonada, según el cual la acumulación de daños estructurales y funcionales del ADN impulsa una evolución clonal paulatina. La pérdida de heterocigosidad, también conocida como desequilibrio alélico, se ha cuantificado a través del espectro histopatológico de hiperplasia, displasia y carcinoma *in situ* para modelar la transformación maligna. En esencia, el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello inducido por el ambiente se caracteriza por la pérdida de función de los genes supresores de tumores y de los genes que influyen en la señalización NOTCH.[8] Un acontecimiento molecular central y temprano es la pérdida de heterocigosidad en 9p21, que es el locus del gen *CDKN2A*. *CDKN2A* codifica p16, que es un supresor tumoral que regula el paso del ciclo celular de la fase G1 a la fase S. La mutación de *TP53* es un acontecimiento molecular posterior. Las mutaciones de *CDKN2A* y *TP53* son las alteraciones genéticas más comunes en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello VPH-negativo y se observan en el 57 y el 84% de los casos, respectivamente. Además, la expresión de p16 se pierde debido al silenciamiento epigenético en un 30% adicional de tumores, lo que conduce a la clasificación histopatológica del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello VPH-negativo como «p16-negativo». El *PIK3CA*, que codifica la subunidad α de la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K), es el oncogén mutado con más frecuencia en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello VPH-negativo.[9] La activación no genómica de los oncogenes receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y ciclooxigenasa 2 (COX-2) se induce por el humo del tabaco y también aumenta durante la transformación del epitelio bucal. La activación aberrante de PI3K, EGFR y COX-2 contribuye a la proliferación celular descontrolada al tiempo que impide la respuesta apoptósica apropiada frente al daño del ADN.

Carcinogenia viral

El VPH, que es miembro de la familia Papillomaviridae, es un virus epiteliótropo circular de ADN bicatenario con más de 170 genotipos distintos (cap. 344). El ciclo de vida del virus depende estrictamente del programa de diferenciación celular del queratinocito, y la expresión del oncogén viral se coordina con la división y la estratificación celulares. Los miembros del género α del VPH infectan la mucosa, y los genotipos anogenitales de alto riesgo (16 y 18 incluidos) representan la causa del cáncer de cuello uterino. El genotipo 16 del VPH también muestra predilección por la mucosa con abundantes vasos linfáticos de la orofaringe y representa más del 95% del ADN aislado de las muestras de carcinoma epidermoide orofaríngeo. En concreto, los primeros genes, E6 y E7, se transcriben en las capas de células basales y parabasales. Las oncoproteínas E6 y E7 degradan dos supresores tumorales críticos, el p53 y la proteína del retinoblastoma, respectivamente. La proteína del retinoblastoma es una proteína nuclear que actúa como principal punto de control G1 en la regulación del ciclo celular. La pérdida funcional de la proteína del retinoblastoma y de p53 facilita una proliferación celular desenfrenada. A medida que el queratinocito se estratifica en el epitelio espinoso, se expresan los productos de los genes virales tardíos, entre otras, las proteínas de la cápside L1 y L2. En última instancia, los viriones progenitores son encapsulados y liberados a partir de los queratinocitos anucleados y cornificados. En una neoplasia maligna con transformación por el VPH, la expresión genética viral tardía desaparece y el virus no logra completar su ciclo vital. Sin embargo, las oncoproteínas E6 y E7 se conservan, y se necesitan para mantener el fenotipo transformado.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El espectro mutacional del carcinoma epidermoide orofaríngeo asociado al VPH es distinto del encontrado en la enfermedad VPH-negativa. Aunque la disfunción de p53 parece un requisito universal para la transformación del epitelio escamoso, en el carcinoma epidermoide orofaríngeo asociado al VPH, esta disfunción se desarrolla por la degradación funcional de la proteína p53 por la oncoproteína E6. Así pues, las células infectadas por el VPH cuentan con poca ventaja selectiva para las mutaciones de *TP53,* que rara vez se identifican en este entorno. De la misma manera, tampoco se observan alteraciones genómicas en *CDKN2A*. De hecho, como consecuencia de la inhibición por retroalimentación negativa, p16 se regula al alza a medida que E7 degrada el retinoblastoma, lo que da lugar a la clasificación histopatológica del carcinoma epidermoide orofaríngeo VPH-positivo como «p16-positivo». La tinción inmunohistoquímica (IHQ) nuclear y citoplásmica difusa para p16 es un sustituto aceptado para detectar el VPH en el carcinoma epidermoide orofaríngeo. La alteración genómica más común en el carcinoma epidermoide orofaríngeo asociado al VPH, que se encuentra aproximadamente en el 50% de los casos, es la mutación o amplificación del oncogén *PIK3CA*. La selección de las alteraciones de *PIK3CA* con ganancia de la función determina una señalización hiperactiva de la vía de PI3K y el fenotipo antiapoptósico proproliferativo asociado podría, en principio, potenciar el ciclo vital del virus.

Inmunología

Ya sea por carcinógenos ambientales o por oncogenes del VPH, el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello muestra un perfil inmunitario claramente supresor. Aunque existan antígenos tumorales inmunógenos en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, como lo confirman los linfocitos T circulantes específicos frente a p53 y las oncoproteínas E6/E7, el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello evade el reconocimiento mediante la pérdida selectiva del antígeno leucocítico humano I, así como de la maquinaria de procesamiento antigénico. El carcinoma epidermoide de cabeza y cuello también induce un perfil de citocinas tumorales permisivas, en el que las citocinas inmunodepresoras, como TGF-β, interleucina 6 y factor de crecimiento endotelial vascular, predominan sobre las citocinas inmunoestimulantes, como IFN-γ o interleucina 12. El carcinoma epidermoide de cabeza y cuello también presenta defectos críticos en las células efectoras inmunitarias. Los linfocitos que infiltran los tumores muestran una baja expresión de los receptores de los linfocitos T coestimuladores, como OX40 y CD137, y una alta expresión de los receptores coinhibitorios, incluidos los puntos de control inmunitarios antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y muerte programada 1 (PD-1).

Panorama molecular de los cánceres de glándulas salivales

Aproximadamente el 90% de los casos de carcinoma mucoepidermoide, que es el tumor maligno de la glándula salival más frecuente, tienen la fusión del gen *MECT1-MAML2,* que se considera en este momento como un rasgo genómico patognomónico y permite establecer el diagnóstico anatomopatológico. La mayoría de los carcinomas adenoides quísticos tienen un reordenamiento génico con el factor de transcripción *NFIB,* incluido *MYB-NFIB,* que está regulado por el IGF1R de forma dependiente de AKT mediante la sobreexpresión del receptor 1 del factor de crecimiento parecido a la insulina (IGFR1). El carcinoma secretor, anteriormente conocido como carcinoma secretor análogo mamario, está asociado a fusiones del gen *NTRK*. El carcinoma de ducto salival expresa de forma casi uniforme el receptor androgénico. Por lo demás, el carcinoma de ducto salival parece dejar diferentes improntas genéticas según surja *de novo* o a partir de un adenoma pleomorfo preexistente. El carcinoma de ducto salival *de novo* tiene con frecuencia mutaciones somáticas de *HRAS, PIK3CA* o ambos, mientras que el carcinoma de ducto salival originado sobre un adenoma pleomorfo preexistente suele estar enriquecido para la amplificación de HER2neu.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cáncer de cavidad oral

Los factores de riesgo cercanos para el cáncer de cavidad oral son el tabaco oral, el humo del tabaco, la nuez de areca, el alcohol y una dentadura en mal estado. Los cánceres de cavidad oral suelen presentarse en un estadio temprano y la molestia principal consiste en una llaga, úlcera o masa que persiste en la boca.[10] Dada su rica inervación, los cánceres de la porción móvil de la lengua suelen producir dolor y limitación funcional durante la fase oral de la alimentación. La disartria, pero no la ronquera, también se asocia a lesiones más voluminosas de la cavidad oral.

Carcinoma epidermoide orofaríngeo asociado al VPH

Entre los factores de riesgo del carcinoma epidermoide orofaríngeo relacionado con el VPH se encuentran el número de parejas sexuales durante toda la vida y el sexo masculino. Aunque no resulte patognomónico, el carcinoma epidermoide orofaríngeo relacionado con el VPH se suele presentar como un tumor primario T1-2 pequeño y asintomático, y una masa cervical persistente. Entre los carcinomas epidermoides con metástasis cervicales y de origen primario desconocido, la mayoría son p16-positivos y el tumor primario normalmente se localiza dentro de la amígdala o la base de la lengua. Si un tumor de la orofaringe se encuentra más avanzado, los pacientes pueden presentar sensación de globo, dolor de garganta, otalgia, disfagia, odinofagia o hemoptisis.

Carcinoma epidermoide orofaríngeo y cáncer de hipofaringe no relacionados con el VPH

Los factores de riesgo conductuales para el carcinoma epidermoide orofaríngeo y el cáncer de hipofaringe no relacionados con el VPH son el humo de tabaco y el alcohol. Debido a su localización anatómica oculta, los cánceres de orofaringe e hipofaringe VPH-negativos se presentan a menudo como tumores T3-4 localmente avanzados y causan odinofagia, disfagia o pérdida de peso.

Cáncer de laringe

Los factores de riesgo por proximidad del cáncer de laringe son el tabaquismo y el consumo de alcohol. Los cánceres de laringe se suelen presentar con ronquera como enfermedad en estadio temprano T1-2 (cap. 397). Los tumores más avanzados se manifiestan por obstrucción de las vías respiratorias que requiere una traqueostomía urgente.

Carcinoma nasofaríngeo

Más del 70% de los casos de carcinoma nasofaríngeo se producen en el Sudeste Asiático, aunque su incidencia está disminuyendo en todo el mundo. El modo de presentación más frecuente es una masa cervical indolora. Otros síntomas asociados son la epistaxis, la obstrucción nasal unilateral, la hipoacusia de conducción y la afectación de los nervios craneales.

Tumores de las glándulas salivales

Los tumores de las glándulas salivales se caracterizan por una presentación variada según el lugar de origen, y las manifestaciones principales incluyen una masa parótida o submandibular sin complicaciones, una lesión oral u orofaríngea nueva o progresiva, disfagia, tos, ronquera e incluso obstrucción de las vías respiratorias. Una presentación poco frecuente es la parálisis de Bell (cap. 388) del NC VII, que atraviesa la porción profunda de la glándula parótida, donde los tumores ocultos pueden pasar desapercibidos por la inspección y palpación rutinarias. La presentación típica de la parálisis de Bell es una parálisis facial aguda y flácida sin una masa parotídea evidente. Si no hay masa evidente, la parálisis del NC VII puede tratarse inicialmente con esteroides y tratamiento antiviral (cap. 388), pero el seguimiento para su resolución es fundamental. Toda presentación atípica, como un pródromo de fasciculaciones o espasmos faciales unilaterales, una progresión lenta durante 1 mes o más o la falta de remisión después de 4 meses exigen una resonancia magnética y la derivación al otorrinolaringólogo.

Otros tumores de cabeza y cuello

Los linfomas se manifiestan con frecuencia en los ganglios del cuello o en los tejidos linfoides del anillo de Waldeyer (caps. 171 y 172). La amígdala es un lugar preferente para los linfomas de células del manto e indiferenciados. El plasmocitoma solitario extramedular (cap. 173) también puede aparecer en la nasofaringe o los senos paranasales. Los sarcomas (cap. 187) de la cabeza y el cuello incluyen los osteosarcomas y los tumores malignos de la vaina nerviosa. Los paragangliomas pueden ser extensos, multicéntricos y vasculares. Los rabdomiosarcomas tienen predilección por la órbita y los senos paranasales. Los melanomas y los carcinomas epidermoides pueden ir acompañados de adenopatías en el cuello o lesiones parotídeas.

DIAGNÓSTICO

Evaluación de una masa en el cuello

En los adultos, en particular los mayores de 40 años, toda masa cervical nueva requiere un enfoque diagnóstico disciplinado y un alto índice de sospecha de malignidad (fig. 176-2). La masa, que puede ser una masa quística, un ganglio linfático de tamaño aumentado o un conjunto de ganglios linfáticos (cap. 154), debe considerarse cáncer a menos que se demuestre lo contrario. En un hombre adulto, el carcinoma epidermoide orofaríngeo asociado al VPH se presenta con mayor frecuencia como una nueva masa indolora en el cuello. En las regiones endémicas, el carcinoma nasofaríngeo relacionado con el virus de Epstein-Barr suele presentarse con una masa cervical indolora en el cuello, a menudo asociada a una obstrucción nasal unilateral y/o epistaxis. Las masas supraclaviculares suelen estar relacionadas con tumores primarios por debajo de las clavículas, mientras que las masas submentonianas, cervicales superiores y cervicales medias casi siempre se relacionan con tumores de cabeza y cuello.

El diagnóstico diferencial se acota mediante una anamnesis médica y social detallada, que comprende una evaluación del curso temporal; infección respiratoria superior o dental o sinusal anterior o concomitante; epistaxis; disfagia u odinofagia; otalgia; ronquera; hemoptisis; síntomas B (fiebre, sudores nocturnos empapados o pérdida de peso); hábitos de tabaco y alcohol; neoplasia maligna previa relacionada con el tabaco; cáncer de piel previo, y antecedentes sexuales, incluido el estado del VIH. La exploración física debe incluir la cabeza y el cuello, con inspección y palpación de la cavidad oral,

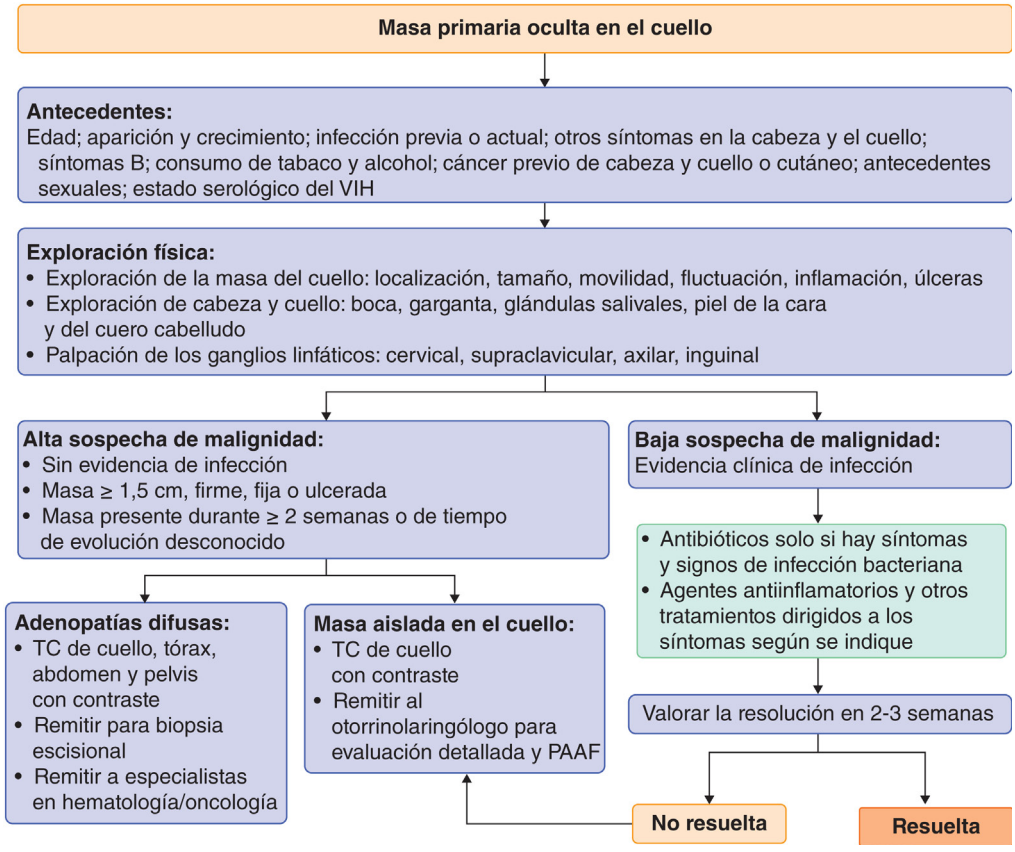

FIGURA 176-2. Evaluación de una masa oculta en el cuello. Los síntomas B son fiebre, sudoración nocturna abundante, pérdida de peso (> 10% en 6 meses). PAAF, punción-aspiración con aguja fina; TC, tomografía computarizada; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. (Adaptado de Pynnonen MA, Gillespie MB, Roman B, et al. Clinical practice guideline: evaluation of the neck mass in adults. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;157[2 Suppl]:S1-S30.)

la orofaringe y las glándulas salivales principales; la inspección de la piel de la cara y el cuero cabelludo, y una exploración minuciosa de los ganglios linfáticos, incluidos los situados fuera del cuello.

El tumor primario de una masa cervical superior aislada en el cuello se localiza con mayor frecuencia en la orofaringe (base de la lengua y amígdala), pero los cánceres de glándulas salivales, los linfomas, los melanomas y los cánceres de piel distintos del melanoma también pueden presentarse de esta forma. En Asia oriental y sudoriental, una masa de nueva aparición en el cuello también obliga a realizar una exploración minuciosa de la nasofaringe.

Los síntomas sistémicos o el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos en otras localizaciones sugieren un linfoma, mientras que la sensibilidad, el calor y el eritema sugieren una causa infecciosa. Los nódulos intraparotídeos suelen ser metástasis de neoplasias cutáneas. Si la anamnesis y la exploración física sugieren una linfoadenopatía reactiva por datos sugestivos de una infección actual o previa (cap. 154), es apropiado un breve curso de observación o tratamiento con medicamentos antimicrobianos o antiinflamatorios, pero es fundamental la revaluación para su resolución. En cualquier caso, toda masa cervical de un adulto que persista más de 3 semanas se remitirá enseguida a un otorrinolaringólogo para que evalúe al paciente y realice un estudio de una posible neoplasia maligna.

Anatomía patológica

Cuando se evalúa una masa cervical persistente, la prueba inicial debe ser una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de la masa. La biopsia escisional se reserva para los casos en los que la PAAF inicial o repetida no resulte diagnóstica y en la panendoscopia no se detecte ningún tumor primario o en los que la sospecha inicial de linfoma sea muy alta por las extensas adenopatías extracervicales (cap. 154).

En última instancia, la citología o la histología deben confirmar el diagnóstico de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. El carcinoma epidermoide de cabeza y cuello ambiental se asocia a células con una diferenciación variable: los tumores bien diferenciados muestran características singulares de queratinización, incluidas las «perlas de queratina» (fig. 176-3A y B). El carcinoma epidermoide orofaríngeo asociado al VPH se suele asociar a poca diferenciación histológica o a un tipo basaloide y no contiene perlas de queratina (fig. 176-3C y D). En los tumores primarios orofaríngeos o desconocidos se debe determinar el estado del VPH, porque influye en el estadio y en el pronóstico. La técnica más utilizada y aceptada es la inmunohistoquímica frente a la proteína p16 del ciclo celular: la tinción nuclear y citoplásmica difusa de más del 70% de las células tumorales implica que el tumor manifiesta positividad para el VPH (fig. 176-3E). Cabe señalar que la inmunohistoquímica de p16 no mide directamente el VPH-16 o sus oncoproteínas, sino que la sobreexpresión de p16 confirma la presencia de la oncoproteína E7 con la actividad funcional. Por eso, fuera de la orofaringe, la inmunohistoquímica para p16 no se considera un marcador subrogado de la infección por el VPH. Entre los métodos alternativos para conocer el estado del VPH en el carcinoma epidermoide orofaríngeo figuran la hibridación *in situ* del ADN del VPH-16 y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple para los genotipos de los VPH de alto riesgo, y la detección de ARNm de E6 y E7 mediante PCR con transcripción inversa.

Estadificación

Una vez establecido el diagnóstico anatomopatológico de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, la estadificación abarca los procedimientos siguientes:

- Exploración completa de la cabeza y el cuello, y exploración con espéculo o fibra óptica de la orofaringe, la hipofaringe, la laringe y la nasofaringe según esté indicado.
- Estudio de imagen de la cabeza y el cuello. La estadificación locorregional se realiza con una tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) del tumor primario y del cuello.
- Estudio de imagen del tórax. Menos del 10% de los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico; sin embargo, las metástasis remotas, cuando aparecen, ocurren de manera habitual en los pulmones. Como resultado, la TC diagnóstica de tórax es uno de los componentes recomendados para la estadificación; también se puede valorar la tomografía por emisión de positrones (PET) combinada con una TC, sobre todo en tumores localmente avanzados o en la enfermedad ganglionar. Dado que los pacientes con un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello relacionado con el tabaco tienen un alto riesgo de padecer una segunda neoplasia maligna aerodigestiva superior primaria, incluida una primaria de cabeza y cuello, esofágica o pulmonar, en estos pacientes también se indica de forma rutinaria una TC torácica o una PET/TC.
- La utilidad de la panendoscopia bajo anestesia con laringoscopia directa, esofagoscopia y broncoscopia depende de la consulta a expertos.

Cada localización primaria del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello tiene un sistema de estadificación (tabla 176-1). La estadificación de los tumores de la cavidad oral incorpora la profundidad de la invasión, el tamaño del tumor y la invasión de las estructuras adyacentes. El carcinoma epidermoide orofaríngeo p16-positivo (asociado al VPH) se distingue del carcinoma epidermoide orofaríngeo p16-negativo mediante un sistema de estadificación TNM independiente. El carcinoma epidermoide orofaríngeo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

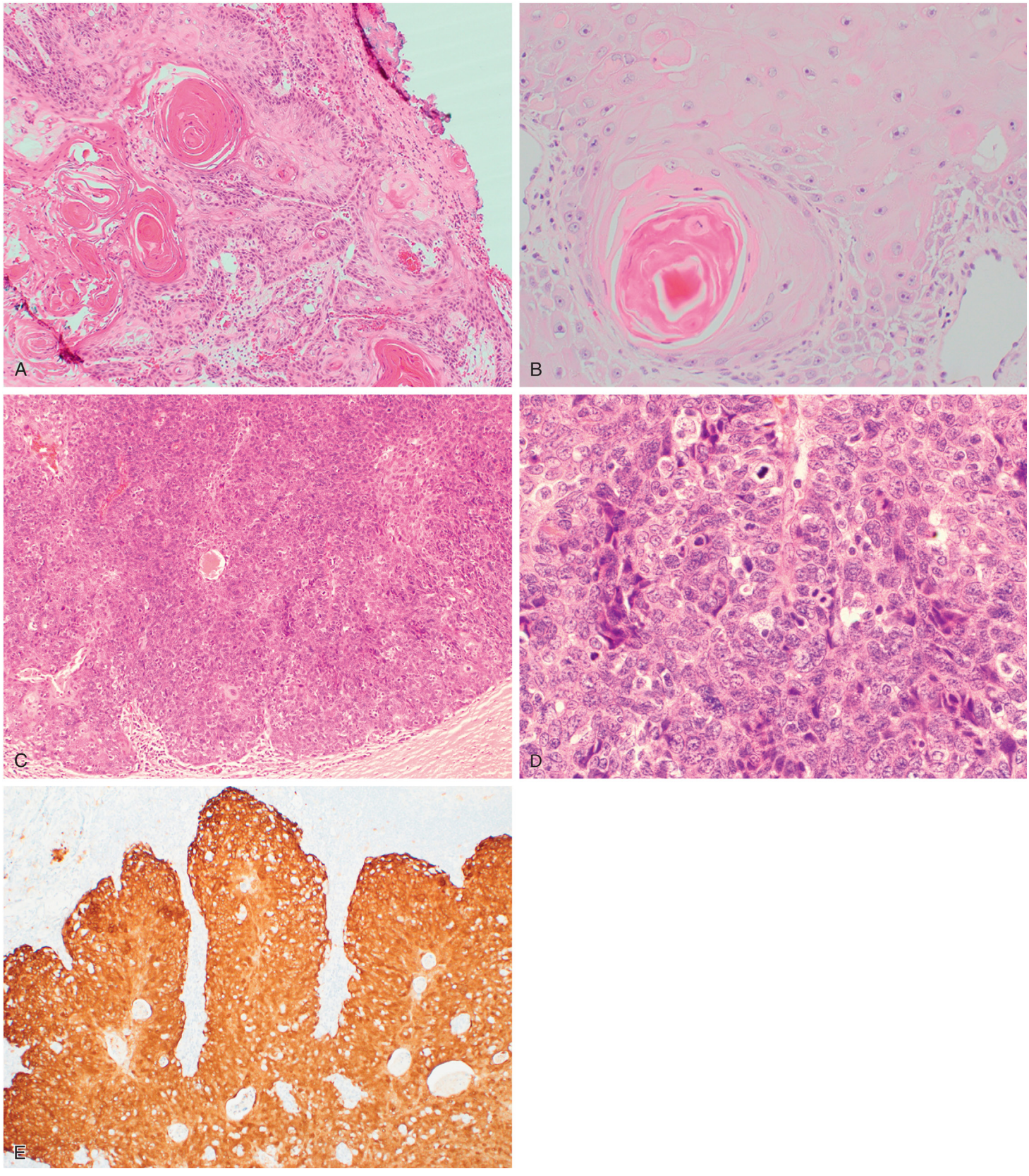

FIGURA 176-3. Histología e inmunohistoquímica del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. A. Los contornos irregulares de la lengua con un carcinoma epidermoide bien diferenciado se asocian a una reacción desmoplásica del estroma (bajo aumento). **B.** Las perlas de queratina, células escamosas anormales que forman capas concéntricas, se asocian al carcinoma epidermoide bien diferenciado (gran aumento). **C.** El carcinoma epidermoide de tipo basaloide se asocia con frecuencia a la infección por el virus del papiloma humano (VPH), lo cual revela un patrón altamente infiltrante de nidos compuestos por células poco diferenciadas con bordes que van empujando (bajo aumento). **D.** Las células del carcinoma epidermoide de tipo basaloide muestran una relación nucleocitoplásmica alta y numerosas figuras mitóticas (gran aumento). **E.** El carcinoma epidermoide orofaríngeo asociado al VPH muestra una histología poco diferenciada, y una tinción nuclear y citoplásmica difusa para la proteína p16 (gran aumento).

p16-negativo se agrupa con los cánceres de hipofaringe debido a la etiología común de carcinogenia ambiental, la anatomía contigua y el mal pronóstico parecido. En el caso del carcinoma epidermoide de hipofaringe y orofaringe p16-negativo, la estadificación del tumor incorpora tanto el tamaño como la invasión de las estructuras adyacentes. La estadificación del cáncer de laringe incluye únicamente la movilidad de las cuerdas vocales, cuya fijación constituye un tumor T3 con independencia de su tamaño. Dadas las diferencias en la biología, los patrones de diseminación y la historia natural, el carcinoma nasofaríngeo tiene su propio sistema de estadificación.

TABLA 176-1 SISTEMA CLÍNICO DE ESTADIFICACIÓN DE LOS TUMORES PRIMARIOS DE TIPO CARCINOMA EPIDERMOIDE DE CABEZA Y CUELLO

TUMOR	LARINGE	LABIO Y CAVIDAD ORAL	HIPOFARINGE	OROFARINGE (P16-NEGATIVO)	OROFARINGE (P16-POSITIVO)
T0	NA	NA	NA	NA	No se detecta ningún tumor primario
TX	El tumor primario no se puede valorar	El tumor primario no se puede valorar	El tumor primario no se puede valorar	El tumor primario no se puede valorar	NA
Tis	Carcinoma *in situ*	Carcinoma *in situ*	Carcinoma *in situ*	Carcinoma *in situ*	NA
T1	*Supraglotis*: tumor limitado a un subsitio de la supraglotis con movilidad normal de las cuerdas vocales *Subglotis*: tumor limitado a la subglotis *Glotis*: tumor limitado a la(s) cuerda(s) vocal(es) (puede afectar a la comisura anterior o posterior) con movilidad normal	Tumor ≤ 2 cm, profundidad de invasión (PDI) ≤ 5 mm Nota: PDI es la profundidad de invasión y no el grosor del tumor	Tumor limitado a un lugar de la hipofaringe y/o ≤ 2 cm	Tumor ≤ 2 cm	Tumor ≤ 2 cm
T1a	*Glotis:* tumor limitado a una cuerda vocal				
T1b	*Glotis:* el tumor afecta a ambas cuerdas vocales				
T2	*Supraglotis*: el tumor invade la mucosa de más de un lugar adyacente de la supraglotis o la glotis o una región situada fuera de la supraglotis (p. ej., la mucosa de la base de la lengua, la valécula, la pared medial del seno piriforme) sin fijación de la laringe *Subglotis:* el tumor se extiende a la(s) cuerda(s) vocal(es) con movilidad normal o alterada *Glotis*: el tumor se extiende a la supraglotis y/o subglotis, y/o con movilidad de las cuerdas vocales alterada	Tumor ≤ 2 cm, PDI > 5 mm y ≤ 10 mm o tumor > 2 cm, pero ≤ 4 cm y PDI ≤ 10 mm	El tumor invade más de un lugar de la hipofaringe u otro adyacente, o mide > 2 cm, pero ≤ 4 cm sin fijación de la hemilaringe	Tumor > 2 cm, pero ≤ 4 cm	Tumor > 2 cm, pero ≤ 4 cm
T3	*Supraglotis:* tumor limitado a la laringe con fijación de las cuerdas vocales y/o que invade cualquiera de los siguientes: área poscricoidea, espacio preepiglótico, espacio paraglótico y/o cortical interna del cartílago tiroides *Subglotis:* tumor limitado a la laringe con fijación de las cuerdas vocales y/o invasión del espacio paraglótico y/o de la cortical interna del cartílago tiroides *Glotis:* tumor limitado a la laringe con fijación de las cuerdas vocales y/o invasión del espacio paraglótico y/o de la cortical interna del cartílago tiroides	Tumor > 4 cm o cualquier tumor con > 10 mm de PDI	Tumor > 4 cm en su mayor dimensión o con fijación de la hemilaringe o extensión al esófago	Tumor > 4 cm o extensión a la superficie lingual de la epiglotis	Tumor > 4 cm o extensión a la superficie lingual de la epiglotis
T4	Moderadamente avanzado o muy avanzado	Enfermedad local moderadamente avanzada o muy avanzada	Enfermedad local moderadamente avanzada o muy avanzada	Enfermedad local moderadamente avanzada o muy avanzada	Enfermedad local moderadamente avanzada El tumor invade la laringe, el músculo extrínseco de la lengua, el pterigoideo medial, el paladar duro o la mandíbula o más allá Nota: la extensión mucosa a la superficie lingual de la epiglotis de tumores primarios de la base de la lengua y la valécula no constituye invasión de la laringe
T4a	*Supraglotis:* enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade a través de la cortical externa del cartílago tiroides y/o invade los tejidos situados más allá de la laringe (p. ej., tráquea y tejidos blandos del cuello incluyendo el músculo extrínseco profundo de la lengua, los músculos infrahioideos, la tiroides o el esófago) *Subglotis:* enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade los cartílagos cricoides o tiroides y/o los tejidos situados más allá de la laringe (p. ej., tráquea y tejidos blandos del cuello incluyendo los músculos extrínsecos profundos de la lengua, los músculos infrahioideos, la tiroides o el esófago) *Glotis:* enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade a través de la cortical externa del cartílago tiroides y/o invade los tejidos situados más allá de la laringe (p. ej., tráquea, cartílago cricoides y tejidos blandos del cuello incluyendo el músculo extrínseco profundo de la lengua, los músculos infrahioideos, la tiroides o el esófago)	*Labio:* el tumor invade a través del hueso cortical o afecta al nervio alveolar inferior, el suelo de la boca o la piel de la cara (p. ej., la barbilla o la nariz) *Cavidad oral:* el tumor invade solo las estructuras adyacentes (p. ej., a través del hueso cortical de la mandíbula o el maxilar, o afecta al seno maxilar o a la piel de la cara) Nota: la erosión superficial del hueso/alvéolo dentario (sola) por un tumor primario gingival no es suficiente para clasificarlo como T4	El tumor invade el cartílago tiroides/cricoides, el hueso hioides, la glándula tiroides o el tejido blando del compartimento central Nota: el tejido blando del compartimento central incluye los músculos de la cintilla prelaríngea y la grasa subcutánea	El tumor invade la laringe, el músculo extrínseco de la lengua, el pterigoideo medial, el paladar duro o la mandíbula Nota: la extensión mucosa a la superficie lingual de la epiglotis de tumores primarios de la base de la lengua y la valécula no constituye invasión de la laringe	

TABLA 176-1 SISTEMA CLÍNICO DE ESTADIFICACIÓN DE LOS TUMORES PRIMARIOS DE TIPO CARCINOMA EPIDERMOIDE DE CABEZA Y CUELLO *(cont.)*

TUMOR	LARINGE	LABIO Y CAVIDAD ORAL	HIPOFARINGE	OROFARINGE (P16-NEGATIVO)	OROFARINGE (P16-POSITIVO)
T4b	El tumor invade el espacio prevertebral, rodea la arteria carótida o invade las estructuras mediastínicas	El tumor invade el espacio maseterino, las láminas pterigoideas o la base del cráneo y/o rodea la arteria carótida interna	El tumor invade la fascia prevertebral, rodea la arteria carótida o afecta a las estructuras mediastínicas	El tumor invade el músculo pterigoideo lateral, las láminas pterigoideas, la porción lateral de la nasofaringe o la base del cráneo, o rodea la arteria carótida	
ESTADIFICACIÓN CLÍNICA DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES					
NX	No se pueden valorar los ganglios linfáticos regionales		No se pueden valorar los ganglios linfáticos regionales		
N0	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales		Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales		
N1	Metástasis en un único ganglio linfático ipsilateral, ≤ 3 cm y ENE (–)		≥ 1 ganglio linfático ipsilateral, ninguno > 6 cm		
N2	Asignada una subcategoría N2 como se identifica a continuación		Ganglios linfáticos contralaterales o bilaterales, ninguno > 6 cm		
N2a	Metástasis en un único ganglio linfático ipsilateral > 3 cm, pero < 6 cm y ENE (–)		NA		
N2b	Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, no > 6 cm y ENE (–)		NA		
N2c	Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, no > 6 cm y ENE (–)		NA		
N3	Se le asigna una subcategoría N3 como se identifica más adelante		Ganglio(s) linfático(s) > 6 cm		
N3a	Metástasis en un ganglio linfático > 6 cm y ENE (–)		NA		
N3b	Metástasis en cualquier ganglio(s) y ENE (+) clínicamente manifiesta		NA		
OROFARINGE (P16+), GRUPOS PRONÓSTICOS					
M0*	T0	T1	T2	T3	T4
N0	I	I	I	II	III
N1	I	I	I	II	III
N2	II	II	II	II	III
N3	III	III	III	III	III
*Cuando M1, el grupo de estadio es IV para cualquier N y T.					
LARINGE, LABIO Y CAVIDAD ORAL, HIPOFARINGE, OROFARINGE (P16–), GRUPOS PRONÓSTICOS					
M0*	T1	T2	T3	T4a	T4b
N0	I	II	III	IVA	IVB
N1	III	III	III	IVA	IVB
N2	IVA	IVA	IVA	IVA	IVB
N3	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

*Cuando M1, el grupo de estadios es IVC para cualquier N y T.
ENE, extensión extraganglionar; NA, no aplicable.
AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. Chicago: American Joint Committee on Cancer and Springer; 2017.

TRATAMIENTO

Equipo multidisciplinar

En el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, tanto el cáncer en sí mismo como su tratamiento colocan a los pacientes en riesgo de alteración aguda y prolongada de funciones críticas, como el habla, la alimentación y la respiración. El tratamiento por un equipo multidisciplinar compuesto por cirujanos, médicos y radioterapeutas especializados en oncología con experiencia concreta en el cáncer de cabeza y cuello optimiza los resultados oncológicos y funcionales. La consulta temprana con especialistas en ciencias dentales, nutrición y patología del habla y el lenguaje resulta, asimismo, óptima. Dados los factores de riesgo sociales y conductuales asociados al carcinoma epidermoide de cabeza y cuello VPH-negativo, la integración del orientador del paciente, asistentes sociales y especialistas en medicina conductual en el equipo clínico puede ayudar mucho a solucionar el aislamiento social, las barreras de transporte, la vivienda y la seguridad alimentaria, el cumplimiento terapéutico y la adicción.

Dado que más del 90% de los diagnósticos índice de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello se encuentran en estadio I a IVb, el tratamiento inicial en la gran mayoría tiene intención curativa (v. https://www.nccn.org/professionals/physician). El equipo multidisciplinar debe desplegar y secuenciar de manera óptima tres modalidades clave: cirugía, radioterapia y tratamiento sistémico.

Modalidades de tratamiento

La modalidad curativa primaria para el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello es la cirugía o la radioterapia, mientras que el tratamiento sistémico sirve como complemento de la radioterapia.[11] El plan de tratamiento multimodal específico se selecciona en función de la localización anatómica, el estadio, la conservación de los órganos y los objetivos asistenciales.[12,13]

Cirugía

Dentro de la cirugía de cabeza y cuello, la llegada de las técnicas endoscópicas mínimamente invasivas que incorporan la microcirugía transoral con láser de CO_2 o la cirugía robótica limitan mucho la morbilidad de la exposición quirúrgica de la orofaringe. La evitación del daño sobre el armazón de tejidos blandos de la cabeza y el cuello, músculos, ligamentos y huesos incluidos, disminuye la estancia hospitalaria y mejora la función y la estética en comparación con las técnicas históricas abiertas.[14]

Radioterapia

La difusión de las técnicas de radioterapia de intensidad modulada,[15] que incluyen la radioterapia guiada por imagen, mejora la precisión y la exactitud de la radioterapia emitida sobre el tumor y los ganglios regionales, a la vez que se respetan las estructuras intrincadas y vulnerables de la cabeza y el cuello. La radioterapia de intensidad modulada reduce la importante morbilidad a largo plazo de la xerostomía (boca seca). Aunque la radioterapia hiperfraccionada es mejor que el fraccionamiento convencional y constituye una norma de tratamiento adecuada cuando no está indicada la quimioterapia concomitante, el valor de los regímenes de fraccionamiento alterados es incierto cuando se utiliza quimioterapia concomitante.[A1]

Tratamientos sistémicos

Los tratamientos sistémicos usados en el cáncer de cabeza y cuello son la quimioterapia citotóxica, la terapia molecular dirigida y la inmunoterapia bajo la supervisión de un experto. Los citotóxicos principales son el cisplatino, el 5-fluorouracilo y el docetaxel. El cisplatino se utiliza tanto en el contexto primario, concurrente con la radioterapia, o como tratamiento de primera línea para la enfermedad recidivante/metastásica. El 5-fluorouracilo y el docetaxel se utilizan predominantemente en el contexto recidivante/metastásico. El cetuximab, que es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico murino-humano contra el EGFR, se utiliza durante la radioterapia definitiva en pacientes que no son candidatos al cisplatino y puede utilizarse en el contexto recidivante/metastásico. El nivolumab y el pembrolizumab, que son anticuerpos monoclonales IgG4 contra PD-1, están indicados en el contexto recidivante/metastásico y se están investigando con intención curativa.

Cáncer de la cavidad oral

Los cánceres de la cavidad oral son resistentes a la radiación y se tratan preferentemente con cirugía primaria, que en principio debe incluir la disección ganglionar.[16] El avance de las técnicas de reconstrucción modernas, entre ellas la transferencia de tejido libre con reconstrucción microvascular, ha mejorado los resultados funcionales y estéticos. En el cuello clínicamente negativo (N0), la biopsia del ganglio centinela proporciona una supervivencia equivalente y una morbilidad menor en comparación con la disección radical modificada del cuello.[A2]

La recomendación de radioterapia adyuvante se basa en la presencia de características patológicas adversas, incluida la extensión extracapsular en los ganglios linfáticos, la afectación de los márgenes quirúrgicos, un tumor primario pT3-4, enfermedad ganglionar N2-3 e invasión perineural o linfovascular. La adición de quimioterapia simultánea con cisplatino a la radioterapia adyuvante bajo la dirección de un experto mejora el control locorregional y la supervivencia de los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello de alto riesgo, definido como la presencia de extensión extracapsular ganglionar o un margen quirúrgico afectado.

Carcinoma epidermoide orofaríngeo y cáncer de hipofaringe no relacionados con el VPH

La mayoría de los pacientes con carcinoma epidermoide hipofaríngeo y orofaríngeo p16-negativo presentan una enfermedad localmente avanzada y se tratan con un enfoque de conservación de órganos (es decir, radioterapia primaria). En la enfermedad en estadio III o superior, el tratamiento sistémico concurrente con cisplatino o cetuximab bajo supervisión experta aumenta el control locorregional y la supervivencia en comparación con la radioterapia sola, y generalmente es preferible el cisplatino al cetuximab. La decisión de aplicar un tratamiento sistémico concomitante depende asimismo de la capacidad fisiológica, porque la toxicidad aguda y diferida aumenta en pacientes frágiles o con un estado funcional bajo. Aunque el cisplatino concurrente mejora el control locorregional en personas mayores de 70 años, no mejora la supervivencia, probablemente debido a la comorbilidad o a efectos tóxicos tardíos, como la neumonía por aspiración. El cetuximab tiene un perfil de toxicidad sistémica más favorable que el cisplatino, con menos acontecimientos adversos renales, de médula ósea y otológicos, por lo que la radioterapia concurrente con cetuximab es un tratamiento convencional adecuado para el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado en pacientes que no son aptos para el cisplatino.[17]

Carcinoma epidermoide orofaríngeo asociado al VPH

Los pacientes con carcinoma epidermoide orofaríngeo relacionado con el VPH tienen un pronóstico mucho más favorable que aquellos sin el VPH, tanto si se aplica cirugía primaria como radioterapia. Las pautas de tratamiento bajo la supervisión de un experto incluyen (quimio)radioterapia definitiva o cirugía transoral mínimamente invasiva, seguida de (quimio)radioterapia adyuvante. Cuando se selecciona un enfoque de radiación definitiva, la radioterapia con cisplatino es superior a la radioterapia con cetuximab y sigue siendo el tratamiento convencional.[A3,A4] Las estrategias de desintensificación que se están investigando incluyen la quimioterapia de inducción seguida de radioterapia en dosis más bajas, la cirugía mínimamente invasiva seguida de radioterapia adyuvante en dosis más bajas frente a la convencional[A5] y la radioterapia en dosis más bajas con cisplatino o nivolumab simultáneos.[A6]

Cáncer de laringe

Un principio general importante para el tratamiento del cáncer de laringe es la conservación de una laringe funcional.[18] Mantener la laringe sin la idoneidad de sus tres funciones clave, la permeabilidad de las vías respiratorias, la deglución faríngea y la voz no es un objetivo adecuado. En los pacientes con cáncer de laringe en estadio temprano T1-2, el tratamiento de modalidad única con radioterapia o cirugía de conservación de la laringe comporta una supervivencia a largo plazo del 90% sin laringectomía.

En los pacientes con un cáncer de laringe localmente avanzado, la combinación de radioterapia y quimioterapia bajo la supervisión de un experto es la modalidad de conservación orgánica preferida. Las dos pautas basadas en la evidencia son la quimioterapia de inducción basada en cisplatino seguida de radioterapia definitiva o radioterapia con cisplatino concomitante.

Las pruebas también apoyan la viabilidad de la conservación de la laringe en pacientes adecuadamente seleccionados con enfermedad T4 limitada. Entre los pacientes que probablemente sean más apropiados para una laringectomía total de entrada se incluyen los pacientes con tumores destructivos que afectan a ambas cuerdas vocales, los pacientes frágiles o con un mal estado funcional y los pacientes con pocas probabilidades de seguir un programa de radioterapia de 7 semanas que requiere asistencia diaria.

Carcinoma nasofaríngeo

La radioterapia es la piedra angular del tratamiento curativo del carcinoma nasofaríngeo localizado. La radioterapia sola no es inferior a la quimiorradioterapia para la enfermedad localizada de bajo riesgo,[A7] pero la quimioterapia de inducción con cisplatino y gemcitabina previa a la quimiorradioterapia concurrente con cisplatino mejora significativamente la supervivencia libre de recidivas y la supervivencia global en comparación con la quimiorradioterapia sola en pacientes con enfermedad locorregionalmente avanzada.[A8] Se recomienda la disección del cuello si fracasa el tratamiento locorregional o reaparece la enfermedad. Para la enfermedad recidivante/metastásica, la adición de camrelizumab (un anticuerpo anti-PD-1) a gemcitabina más cisplatino aumenta la supervivencia libre de progresión y es ahora un método de referencia de primera línea.[19,A9]

Neoplasias malignas de las glándulas salivales

El tratamiento curativo principal de las neoplasias malignas de las glándulas salivales es la cirugía seguida de la reconstrucción. La radioterapia adyuvante se ofrece con frecuencia para la enfermedad en estadio III-IVb. En la enfermedad recidivante o metastásica, la quimioterapia basada en platino sigue siendo una opción paliativa, pero su actividad clínica es limitada y los enfoques moleculares dirigidos son una opción cada vez más utilizada bajo la supervisión de expertos. El inhibidor de TRK larotrectinib puede obtener una tasa de respuesta del 75% en tumores con una fusión del gen *NTRK,* incluidos los cánceres de glándulas salivales,[A10] y este agente se compara favorablemente con la quimioterapia citotóxica. El bloqueo androgénico combinado puede conseguir alrededor de un 40% de tasa de respuesta global con una tolerabilidad excelente en pacientes que padecen un carcinoma de ducto salival avanzado. Los tumores enriquecidos en HER2neu pueden responder a la ado-trastuzumab emtansina o a otros inhibidores de HER2 disponibles clínicamente.[20] La existencia de múltiples fusiones de genes individuales dentro de los cánceres de glándulas salivales plantea también la posibilidad de aplicar la inmunoterapia contra los neoantígenos peptídicos traducidos de estos sitios de fusión.

Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello recidivante/metastásico

En los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado, la causa principal de mortalidad es la falta de control locorregional.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En una minoría de pacientes con recidivas locorregionales aisladas, la cirugía de rescate o una nueva radioterapia facilitan un control duradero y a largo plazo de la enfermedad, pero a expensas de una considerable morbilidad.[21] En el caso de la enfermedad pulmonar oligometastásica, la metastasectomía puede ser ocasionalmente curativa, sobre todo en pacientes con cáncer asociado al VPH.

La mayoría de los pacientes con recidiva locorregional y/o metástasis a distancia son candidatos a un tratamiento sistémico paliativo, dependiendo de la categoría funcional, la comorbilidad y los objetivos asistenciales. El tratamiento sistémico paliativo estándar del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello recidivante/metastásico es el pembrolizumab (un anticuerpo monoclonal anti-PD-1), ya sea como monoterapia o en combinación con platino y 5-fluorouracilo[A11,A12] bajo supervisión de un experto a menos que esté contraindicado por un trastorno autoinmunitario. Para la enfermedad refractaria al platino, tanto el nivolumab como el pembrolizumab mejoran la supervivencia en relación con la quimioterapia de agente único o el cetuximab.[A13] El tratamiento con el bloqueo del punto de control PD-1 puede proporcionar un control de la enfermedad a largo plazo en el 10-20% de los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello recidivante/metastásico. Las inmunoterapias específicas contra el VPH que se están desarrollando incluyen linfocitos T diseñados con un receptor de linfocitos T dirigido al VPH-16 E7[22] y vacunas terapéuticas contra el VPH.[23]

Cuidados de soporte y paliativos

Dada su localización anatómica, el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello y su tratamiento repercuten en funciones humanas esenciales, incluidas la voz, la expresión facial, la alimentación y la respiración.[24] El equipo sanitario debe abordar el sufrimiento físico y psíquico, a menudo derivado del dolor, las náuseas, la desnutrición, la fatiga, la comunicación deficiente y el aislamiento social. Incluso cuando se curan del cáncer de cabeza y cuello, los supervivientes experimentan una elevada carga de síntomas, que incluyen angustia psicológica y mala calidad de vida. Los supervivientes tienen un alto índice de suicidio, casi el doble que los supervivientes de cánceres de otras localizaciones. En los pacientes con cáncer de cabeza y cuello recidivante/metastásico, la carga de los síntomas es especialmente profunda al final de la vida, sobre todo cuando la enfermedad locorregional no está controlada. Entre los retos paliativos singulares en este entorno figuran el tratamiento de las masas malolientes y ulcerosas; las decisiones relativas a la función paliativa de los tubos de nutrición enteral o la traqueostomía, y la preparación del paciente y los cuidadores ante los episodios terminales agudos motivados por la pérdida de la vía aérea o una hemorragia carotídea masiva. Debido a la carga sintomática singular a lo largo de la evolución natural del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, lo ideal es una participación temprana y continua de especialistas en cuidados paliativos.

PREVENCIÓN

Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello de origen ambiental

Los pacientes con un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello índice VPH-negativo desarrollan un segundo tumor primario del tracto aerodigestivo superior con una tasa anual alarmante del 3-6%. La estrategia más importante para disminuir el riesgo primario o secundario de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello es la retirada del cancerígeno nocivo.[25] Aunque el abandono del tabaco reduce la incidencia de segundos tumores primarios, el riesgo no se reduce en los primeros 5 años y nunca vuelve a los valores iniciales. Aunque la isotretinoína, un análogo sintético de la vitamina A, puede revertir en dosis altas las lesiones premalignas orales y previene segundos tumores primarios tras un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, la administración crónica de isotretinoína resulta demasiado tóxica y el riesgo vuelve al valor basal tras su interrupción. Las investigaciones en curso se centran en las intervenciones elaboradas a partir de plantas enteras y tratamientos orientados a reprogramar el microambiente inmunitario permisivo que tolera la transformación del epitelio bucal.

Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello asociado al VPH

La vacunación contra el VPH (caps. 15 y 344) tiene una eficacia estimada del 93% para prevenir el VPH oral[A14] y probablemente prevendrá el cáncer orofaríngeo asociado al VPH, aunque los ensayos clínicos aleatorizados diseñados para demostrar una reducción del carcinoma orofaríngeo asociado al VPH son poco prácticos, dado su largo período de latencia. La vacunación contra el VPH se recomienda a todos los hombres y mujeres de 9 a 26 años y puede administrarse de los 27 a los 45 años tras una toma de decisiones compartida.[26] El elevado riesgo de cánceres orofaríngeos posteriores entre las personas que albergan el VPH oral[27] plantea la posibilidad de futuros protocolos de detección selectiva mínimamente invasivos.

PRONÓSTICO

Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello de origen ambiental

El pronóstico del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello VPH-negativo depende del estadio y de la clase funcional. Si bien los pacientes con un estadio I a II tienen una supervivencia global a los 5 años del 60-90%, la tasa de supervivencia correspondiente de los pacientes que presentan una enfermedad localmente avanzada en un estadio III a IVb solo llega al 30-50%. En el momento de la recidiva locorregional o metastásica remota, la supervivencia mediana con el tratamiento sistémico paliativo moderno es de 1 año.

Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello asociado al VPH

Los pacientes con carcinoma epidermoide orofaríngeo asociado al VPH tienen un pronóstico más favorable que los pacientes con cáncer VPH-negativo. Los pacientes con enfermedad en estadio I a II presentan una supervivencia global a los 5 años del 72-89%. En los no fumadores con enfermedad en estadio I a II, la supervivencia global a 5 años se aproxima al 95%. Los pacientes con carcinoma epidermoide orofaríngeo asociado al VPH en estadio III tienen un pronóstico intermedio, con una supervivencia global a 5 años del 46 al 72%. Cuando los pacientes con carcinoma epidermoide orofaríngeo asociado al VPH desarrollan enfermedad recidivante/metastásica, la mediana de supervivencia es de aproximadamente 2 años, el doble de la tasa de supervivencia del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello VPH-negativo. Esta disparidad en la supervivencia en el entorno recidivante/metastásico podría explicarse por las características pronósticas más favorables, como una edad más joven y puntuaciones inferiores de comorbilidad, así como por la mayor sensibilidad a la quimioterapia de los cánceres transformados por el VPH.

Cáncer de nasofaringe

La radioterapia de intensidad modulada puede lograr el control locorregional en > 90% de los carcinomas nasofaríngeos en estadio I a II. Para la enfermedad locorregionalmente avanzada, la supervivencia a 5 años es aproximadamente del 85% con inducción más quimioterapia concurrente. La mediana de supervivencia actual es de unos 29 meses para la enfermedad metastásica.[28]

Cánceres de glándulas salivales

El pronóstico es favorable en los estadios I-II de la enfermedad, intermedio en los estadios III-IVb y desfavorable en el estadio IVc. En el caso de los carcinomas adenoides quísticos, el tumor primario se suele controlar adecuadamente después de la cirugía o la radiación, pero la enfermedad puede recidivar años después, con afectación de los nervios craneales y la base del cráneo. Las metástasis pulmonares diferidas también son una característica común, por lo que los oncólogos suelen efectuar un seguimiento de estos pacientes durante una década o más.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2017;18:1221-37.

A2. Garrel R, Poissonnet G, Moyà Plana A, et al. Equivalence randomized trial to compare treatment on the basis of sentinel node biopsy versus neck node dissection in operable T1-T2N0 oral and oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38:4010-8.

A3. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393:40-50.

A4. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:51-60.

A5. Ferris RL, Flamand Y, Weinstein GS, et al. Phase II randomized trial of transoral surgery and low-dose intensity modulated radiation therapy in resectable p16+ locally advanced oropharynx cancer: an ECOG-ACRIN cancer research group trial. *J Clin Oncol*. 2022;40:138-49.

A6. Yom SS, Torres-Saavedra P, Caudell JJ, et al. Reduced-dose radiation therapy for HPV-associated oropharyngeal carcinoma (NRG Oncology HN002). *J Clin Oncol*. 2021;39:956-65.

A7. Tang LL, Guo R, Zhang N, et al. Effect of radiotherapy alone vs radiotherapy with concurrent chemoradiotherapy on survival without disease relapse in patients with low-risk nasopharyngeal carcinoma: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;328:728-36.

A8. Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Final overall survival analysis of gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma: a multicenter, randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2022;40:2420-5.

A9. Yang Y, Qu S, Li J, et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:1162-74.

A10. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med*. 2018;378:731-9.

A11. Harrington KJ, Burtness B, Greil R, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: updated results of the phase III KEYNOTE-048 study. *J Clin Oncol*. 2023;41:790-802.

A12. Cohen EEW, Souliéres D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;393:156-67.

A13. Ferris RL, Blumenschein Jr G, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2016;375:1856-67.

A14. Tsentemeidou A, Fyrmpas G, Stavrakas M, et al. Human papillomavirus vaccine to end oropharyngeal cancer. A systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis*. 2021;48:700-7.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209-49.
2. Chang ET, Ye W, Zeng YX, et al. The evolving epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021;30:1035-47.
3. Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, et al. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:92.
4. Menezes FDS, Fernandes GA, Antunes JLF, et al. Global incidence trends in head and neck cancer for HPV-related and -unrelated subsites: a systematic review of population-based studies. *Oral Oncol*. 2021;115:105177.
5. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, et al. Oral potentially malignant disorders: a consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis*. 2021;27:1862-80.
6. Odell EW. Aneuploidy and loss of heterozygosity as risk markers for malignant transformation in oral mucosa. *Oral Dis*. 2021;27:1993-2007.
7. D'Souza G, Clemens G, Strickler HD, et al. Long-term persistence of oral HPV over 7 years of follow-up. *JNCI Cancer Spectr*. 2020;4:pkaa047.
8. Loganathan SK, Schleicher K, Malik A, et al. Rare driver mutations in head and neck squamous cell carcinomas converge on NOTCH signaling. *Science*. 2020;367:1264-9.
9. Moura AC, Assad DX, Amorim Dos Santos J, et al. Worldwide prevalence of PI3K-AKT-mTOR pathway mutations in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;160:103284.
10. Ettinger KS, Ganry L, Fernandes RP. Oral cavity cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2019;31:13-29.
11. Chow LQM. Head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:60-72.
12. Mody MD, Rocco JW, Yom SS, et al. Head and neck cancer. *Lancet*. 2021;398:2289-99.
13. Caudell JJ, Gillison ML, Maghami E, et al. NCCN Guidelines® Insights: Head and Neck Cancers, Version 1. 2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20:224-34.
14. Jefferson GD, Frey H. Open versus robotic surgery for oropharyngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am*. 2020;53:995-1003.
15. Biau J, Pointreau Y, Blanchard P, et al. Radiotherapy for laryngeal cancers. *Cancer Radiother*. 2022;26:206-12.
16. Afzali P, Ward BB. Management of the neck in oral squamous cell carcinoma: background, classification, and current philosophy. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2019;31:69-84.
17. Ishii R, Ohkoshi A, Kiyota N, et al. Management of elderly patients with head and neck cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2022;52:313-21.
18. Obid R, Redlich M, Tomeh C. The treatment of laryngeal cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2019;31:1-11.
19. Yeo BSY, Song HJJMD, Soong YL, et al. Efficacy of anti-PD1 blockade in treating recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2023;136:106242.
20. Jhaveri KL, Wang XV, Makker V, et al. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-amplified tumors excluding breast and gastric/gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinomas: results from the NCI-MATCH trial (EAY131) subprotocol Q. *Ann Oncol*. 2019;30:1821-30.
21. Wise-Draper TM, Bahig H, Tonneau M, et al. Current therapy for metastatic head and neck cancer: evidence, opportunities, and challenges. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022;42:1-14.
22. Nagarsheth NB, Norberg SM, Sinkoe AL, et al. TCR-engineered T cells targeting E7 for patients with metastatic HPV-associated epithelial cancers. *Nat Med*. 2021;27:419-25.
23. Morand GB, Cardona I, Cruz SBSC, et al. Therapeutic vaccines for HPV-associated oropharyngeal and cervical cancer: the next de-intensification strategy? *Int J Mol Sci*. 2022;23:8395.
24. Mayland CR, Ho QM, Doughty HC, et al. The palliative care needs and experiences of people with advanced head and neck cancer: a scoping review. *Palliat Med*. 2021;35:27-44.
25. Auger S, Davis A, Rosenberg AJ. Recommendations for care of survivors of head and neck cancer. *JAMA*. 2022;328:1637.
26. Thompson EL, Wheldon CW, Rosen BL, et al. Awareness and knowledge of HPV and HPV vaccination among adults ages 27-45 years. *Vaccine*. 2020;38:3143-8.
27. Robbins HA, Ferreiro-Iglesias A, Waterboer T, et al. Absolute risk of oropharyngeal cancer after an HPV16-E6 serology test and potential implications for screening: results from the human papillomavirus cancer cohort consortium. *J Clin Oncol*. 2022;40:3613-22.
28. Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*. 2019;394:64-80.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

177

CÁNCER DE PULMÓN Y OTRAS NEOPLASIAS PULMONARES

FADLO R. KHURI

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Los tumores pulmonares crecen a partir de una sola célula o de un pequeño grupo de células anormales, desarrollando masas macroscópicas de gran tamaño que pueden alcanzar varios centímetros de diámetro. La mayoría de las neoplasias pulmonares se originan en el epitelio bronquial y reciben el nombre de carcinomas. Las neoplasias pulmonares no carcinomatosas primarias son menos frecuentes y comprenden los carcinoides, los blastomas pulmonares (más frecuentes en pacientes jóvenes) y los sarcomas. El grado histológico de los tejidos pulmonares anormales puede ir desde una leve atipia celular hasta una neoplasia agresiva. Se considera que algunas lesiones, como la hiperplasia adenomatosa atípica, constituyen lesiones preinvasivas, con un continuo entre la atipia celular y el adenocarcinoma.

CÁNCER PULMONAR BRONCÓGENO

DEFINICIÓN

El cáncer de pulmón, o carcinoma broncógeno, es una neoplasia maligna proliferativa que deriva del epitelio respiratorio primario. El cáncer de pulmón se divide generalmente en dos grupos histológicos principales: *carcinoma no de células pequeñas de pulmón* (CNCPP), que representa aproximadamente el 85% de todas las neoplasias pulmonares, y *carcinoma de células pequeñas de pulmón* (CCPP) o *carcinoma microcítico.*

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de pulmón es, con diferencia, la principal causa de mortalidad relacionada con el cáncer en todo el mundo. Se calcula que cada año se diagnostican 2,2 millones de nuevos casos en todo el mundo, que representan casi el 11% de todos los cánceres y causan alrededor de 1,8 millones de muertes anuales. El cáncer de pulmón es la neoplasia maligna más frecuente en los hombres (incidencia mundial de 31,5 por cada 100.000), mientras que en las mujeres su incidencia (14,6 por cada 100.000) se sitúa por detrás de los tumores de mama, cuello uterino y colon. La incidencia y la mortalidad en relación con el cáncer de pulmón han disminuido entre los hombres durante las dos últimas décadas en los países occidentales, pero siguen aumentando en los países en vías de desarrollo.[1] En las mujeres, las muertes por cáncer de pulmón están aumentando en la mayoría de las regiones del mundo. En términos generales, los aumentos más llamativos en la incidencia y la mortalidad del cáncer de pulmón se han observado en China, donde las muertes relacionadas con el cáncer de pulmón han aumentado 4,5 veces en las últimas tres a cuatro décadas.

Factores de riesgo

Fumar cigarrillos constituye el principal factor de riesgo de cáncer de pulmón. Aproximadamente un 85% de los pacientes con cáncer de pulmón tienen antecedentes de tabaquismo, y cerca del 50% han sido fumadores anteriormente (lo que se define como mantenerse libre del hábito durante al menos 12 meses antes del diagnóstico). El riesgo de desarrollar cáncer de pulmón se correlaciona con el número de cigarrillos fumados al día y con el período de tiempo acumulado de consumo de cigarrillos.[2] Los pacientes con unos antecedentes de tabaquismo de al menos 20-30 cajetilla-año (una cajetilla al día durante 20-30 años) corren un riesgo sustancialmente mayor de cáncer de pulmón.

Desde la publicación del primer Surgeon General's Report de EE. UU. sobre el riesgo de fumar en 1964, la prevalencia del tabaquismo ha disminuido considerablemente en EE. UU., pero sigue aumentando a un ritmo alarmante en los países en vías de desarrollo y del Tercer Mundo. Debido a ello, es probable que el número de casos de cáncer de pulmón diagnosticados cada año aumente en las próximas décadas, y se calcula que para el año 2030 la mayoría de los casos de cáncer de pulmón se diagnosticarán fuera de EE. UU. y Europa. El abandono de este hábito se asocia a una reducción gradual del riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, aunque sin llegar a alcanzar nunca al de una persona que no ha fumado nunca. La exposición pasiva al humo es otro factor de riesgo que contribuye casi al 1% de todos los casos de cáncer de pulmón.

Dado que solo el 11% de los grandes fumadores desarrollan cáncer de pulmón, parece que la susceptibilidad genética a este tipo de cáncer puede influir también. Los pacientes con antecedentes familiares de cáncer de pulmón precoz (antes de los 60 años) tienen el doble de riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. Parece que las mujeres son más propensas que los hombres a desarrollar cáncer de pulmón con el mismo grado de exposición al tabaco.

Se estima que la exposición ocupacional al amianto cuadruplica el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, y el tabaquismo tiene un efecto aditivo. Se observa un período de latencia de varias décadas entre la exposición al amianto y la aparición del cáncer de pulmón, y el riesgo depende tanto del tiempo de exposición como de la cantidad y el tipo de fibras de amianto. Sin embargo, todas las formas de amianto son cancerígenas.

También se ha correlacionado la exposición al radón con el desarrollo del 5-8% de los casos de cáncer de pulmón. La exposición doméstica al radón, procedente de la desintegración radiactiva del uranio, es muy elevada en determinadas regiones geográficas. La exposición a radiaciones ionizantes en forma de radiación terapéutica o de frecuentes pruebas radiográficas de diagnóstico también se asocia a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. Del mismo modo, la exposición a metales (incluidos el arsénico, el níquel y el cromo), a la sílice y a la contaminación general del aire (incluidos los combustibles de biomasa como el carbón y el humo de leña) también se asocia con el riesgo de cáncer de pulmón, pero en menor medida que la radiación ionizante. El virus de la inmunodeficiencia humana se asocia a un riesgo 3,6 veces mayor de desarrollar cáncer de pulmón.

BIOPATOLOGÍA

Anatomía patológica

En términos generales, el cáncer de pulmón se subdivide en CNCPP y CCPP, atendiendo a la diferente histopatología, comportamiento biológico y respuesta al tratamiento. El CNCPP comprende los siguientes subtipos: *adenocarcinoma, carcinoma epidermoide* y *carcinoma de células grandes.* Además de las características morfológicas, también son importantes los estudios inmunohistoquímicos a la hora de establecer el subtipo histológico de CNCPP.

Adenocarcinomas

La incidencia del adenocarcinoma ha aumentado en las últimas décadas y actualmente representa más del 50% de todos los cánceres de pulmón. Los pacientes que nunca han sido fumadores y desarrollan cáncer de pulmón presentan con mayor frecuencia un adenocarcinoma. El adenocarcinoma tiene una mayor predilección por desarrollar metástasis a distancia en comparación con los carcinomas epidermoides de pulmón. Normalmente, las muestras de adenocarcinoma expresan la citoqueratina 7, el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1) y la napsina A, pero no la citoqueratina 20.

El adenocarcinoma de pulmón puede dividirse en los tipos preinvasivo, mínimamente invasivo e invasivo. La *hiperplasia adenomatosa atípica* hace referencia a una lesión proliferativa localizada constituida por neumocitos de tipo II atípicos y células de Clara, y que mide menos de 5 mm. El *adenocarcinoma in situ,* que se refiere a lesiones menores de 3 cm y que carecen de características invasivas, se denominaba anteriormente carcinoma bronquioloalveolar o adenocarcinoma no invasivo. Las lesiones de 3 cm o menos que presentan un patrón predominantemente lepídico e invaden menos de 5 mm en su dimensión máxima reciben el nombre de *adenocarcinomas mínimamente invasivos.* El adenocarcinoma invasivo representa casi un 90% de todos los casos de adenocarcinoma. Atendiendo a sus rasgos característicos predominantes se clasifican en lepídico, acinar, papilar, micropapilar o predominantemente sólido con producción de mucina.

Carcinoma epidermoide

La incidencia del carcinoma epidermoide de pulmón está disminuyendo en EE. UU., debido muy probablemente a los cambios en el hábito del tabaquismo de la población. Generalmente, los tumores escamosos del pulmón se localizan en regiones centrales y afectan casi siempre a pacientes con antecedentes de tabaquismo significativos. La displasia escamosa y el carcinoma escamoso *in situ* son lesiones preinvasivas que pueden evolucionar a neoplasias invasivas.

La mayoría de los tumores escamosos se tiñen con p40 y p63, que son miembros de la familia de proteínas p53, mientras que los adenocarcinomas expresan a veces p63. Basándose en estos hallazgos, se suele utilizar una batería de marcadores que incluye TTF-1, p63 y p40 para las muestras diagnósticas de pacientes con cáncer de pulmón con el objeto de identificar con exactitud el subtipo histológico (e-tabla 177-1).

Carcinoma de células grandes

El carcinoma de células grandes representa el 3-4% de CNCPP y se caracteriza por un índice mitótico elevado, necrosis y características morfológicas de CNCPP. Los tumores de células grandes expresan marcadores neuroendocrinos, como la cromogranina A y la sinaptofisina. En muchos casos resulta difícil diagnosticar con exactitud el carcinoma de células grandes debido a la abundancia de tejido necrótico y a su escasa diferenciación, por lo que se necesitará una muestra tisular adecuada para poder establecer el diagnóstico. El carcinoma de células grandes se correlaciona estrechamente con unos antecedentes previos de tabaquismo.

Carcinoma de células pequeñas de pulmón

En EE. UU., aproximadamente en el 13% de los casos de cáncer de pulmón se diagnostica un CCPP, y su incidencia ha disminuido gradualmente en las últimas décadas. El CCPP se asocia estrechamente al tabaquismo y raras veces se diagnostica en personas que nunca han fumado. El diagnóstico histopatológico puede plantear dificultades debido a la abundancia de tejido necrótico, pero se basa en una serie de rasgos característicos,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 177-1 MARCADORES HISTOLÓGICOS EN EL CÁNCER NO DE CÉLULAS PEQUEÑAS DE PULMÓN

	PORCENTAJE DE CASOS CON IHQ POSITIVA ENTRE LOS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DE CARCINOMA			*VALORES PREDICTIVO POSITIVO Y NEGATIVO DEL PANEL DE ANTICUERPOS (%)*	
	ADENOCARCINOMA (N = 215)	**CARCINOMA EPIDERMOIDE (N = 123)**	**CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES (N = 22)**	**ADENOCARCINOMA**	**CARCINOMA EPIDERMOIDE**
p63	7,0	99,2	52		88,9; 99,5
Citoqueratina 5/6	9,8	99,2	68		84,9; 99,5
TTF-1	83,5	3,4	23	97,7; 76,9	
Citoqueratina 7	97,2	23,5	77	88,4; 93,6	
Mucina	43,4	13,4	0		

IHQ, inmunohistoquímica; TTF-1, factor de transcripción tiroideo 1.

Modificado de Sterlacci W, Savic S, Schmid T, et al. Tissue-sparing application of the newly proposed IASLC/ATS/ERS classification of adenocarcinoma of the lung shows practical diagnostic and prognostic impact. *Am J Clin Pathol.* 2012;137:946-956.

como muy abundantes mitosis y necrosis. La evaluación de diagnóstico del CCPP incluye pruebas de inmunotinción para TTF-1, cromogranina, sinaptofisina y CD56. Aproximadamente el 15% de las muestras de CCPP presentan una morfología mixta con componentes de CNCPP.

Patología molecular

La secuenciación pangenómica ha revelado que la carga mutacional en las muestras adenocarcinomatosas de pulmones de personas que jamás fumaron es de un orden logarítmico de magnitud inferior a la carga mutacional de personas que han fumado alguna vez. Las transversiones características de los nucleótidos citosina y adenina (C→A) se asocian a la exposición al tabaco y se observan, sobre todo, en los adenocarcinomas pulmonares de los fumadores más que de los no fumadores. La causa del creciente número de cánceres de pulmón entre los nunca fumadores no está clara, pero las personas afectadas tienen más probabilidades de albergar determinadas alteraciones genéticas en el tumor, como mutaciones del gen que codifica el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y reordenamientos del gen que codifica la cinasa del linfoma anaplásico (ALK).[3]

Oncogenes

Casi dos tercios de los pacientes con adenocarcinoma pulmonar presentan una mutación oncógena sobre la que se podría actuar con fármacos específicos (e-fig. 177-1A).[4] Las más frecuentes son las mutaciones de *KRAS, EGFR, BRAF, HER2, MET* y *PIK3CA,* y los reordenamientos de los genes *ALK, RET* y *ROS1*. Aproximadamente en el 25% de los adenocarcinomas de pulmón se observan mutaciones de *KRAS,* que suelen asociarse al tabaquismo. Los lugares más frecuentes de mutación de *KRAS* son los codones 12, 13 y 61, en donde las sustituciones de aminoácidos resultantes alteran la actividad de la GTPasa e inducen la activación constitutiva de la señalización RAS.

Casi en el 15% de los pacientes blancos y en el 40% de los pacientes asiáticos con adenocarcinoma de pulmón se observan mutaciones de *EGFR*. Mutaciones por deleción en el exón 19 y una mutación puntual en el exón 21 se localizan en el dominio de unión a la tirosina cinasa del receptor e inducen la activación constitutiva de la vía de señalización, lo que favorece de este modo la proliferación, la evasión de la apoptosis y una mayor angiogenia. Los pacientes con mutaciones activadoras del *EGFR* pueden obtener un beneficio clínico sólido y duradero del tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa del EGFR; sin embargo, la mayor parte del beneficio es de duración limitada y en un plazo de 12 a 24 meses, y casi el 60% de los pacientes tratados con inhibidores de primera o segunda generación desarrollarán una mutación secundaria en el exón 20 (T790M) que confiere resistencia a este tratamiento. En algunos pacientes con adenocarcinomas de pulmón, esta mutación 20 (T790M) del exón también puede encontrarse junto con una mutación del exón 19 o 21 antes de su exposición al tratamiento con inhibidor de tirosina cinasa del EGFR. Otro mecanismo habitual de resistencia adquirida a este tipo de tratamiento es la amplificación del receptor del factor de crecimiento c-Met.

Aproximadamente en un 5% de los pacientes con adenocarcinoma pulmonar se observa un reordenamiento de genes que afecta a *ALK*. Entre las características clínicas asociadas al reordenamiento del gen *ALK* cabe destacar la ausencia de antecedentes de tabaquismo, la presencia de células en anillos de sello en el examen histopatológico y la juventud. El gen de fusión es el resultado de una inversión o translocación de partes de la *proteína 4 asociada al microtúbulo de equinodermo (EMLA4)* con el gen *ALK* e induce la activación de señales distales que pueden inhibirse utilizando inhibidores específicos de la ALK cinasa, como crizotinib. El reordenamiento del gen *ALK* se puede detectar mediante la hibridación *in situ* fluorescente o mediante inmunohistoquímica. En el 1% de las muestras de adenocarcinoma pulmonar se observan otras anomalías de fusión que afectan a los genes *RET* y *ROS1*. Cabe destacar que las mutaciones de *EGFR* y *KRAS* y los reordenamientos del gen *ALK* suelen ser mutuamente excluyentes.

El carcinoma epidermoide presenta un espectro totalmente diferente de anomalías moleculares (e-fig. 177-1B), incluidas las mutaciones comunes de *p53, PTEN, PIK3CA, KEAP1, DDR2* y *RB1*. También se observa una amplificación del gen para el *receptor del factor de crecimiento fibroblástico* (FGFR) en el 10-20% de los carcinomas epidermoides de pulmón.

Genes supresores tumorales

A menudo, en el cáncer de pulmón dejan de funcionar diversos genes supresores tumorales (p. ej., *p53, Rb, LKB1* y una serie de genes que se encuentran en el brazo corto del cromosoma 3 [3*p*]). La mutación o la pérdida de *p53* guardan relación con el tabaquismo y han podido ser detectadas en algunas lesiones preneoplásicas del pulmón. Las mutaciones de *p53* son frecuentes en el CNCPP (≈50%) y el CCPP (≈80%). También son frecuentes en el CNCPP las mutaciones de *LKB1*. El gen *STK11/LKB1,* que codifica una *serina/treonina cinasa,* regula la polaridad celular y funciona como un supresor tumoral. Una de las primeras anomalías genéticas en el cáncer de pulmón se produce durante la deleción de material genético en el cromosoma 3p (p14 a p23). Esta deleción se observa aproximadamente en el 50% de los pacientes con CNCPP y en el 90% de los pacientes con CCPP. El gen *FHIT* (tríada de histidina frágil) (3p14.2), que es anómalo en muchas neoplasias pulmonares, puede funcionar como un gen supresor tumoral, limitando el crecimiento del tumor y favoreciendo la apoptosis. En el 90% de los CCPP no se expresa la proteína Rb por una mutación o una deleción. Rb se expresa normalmente en el CNCPP, pero, cuando se fosforila esta proteína, puede producirse una división celular incontrolada.

Epigenética

En el cáncer de pulmón son frecuentes algunas modificaciones epigenéticas que implican cambios en la metilación del ADN, como hipometilación, desregulación de la ADN metiltransferasa I e hipermetilación. Entre los genes que pueden resultar metilados en el CNCPP cabe citar *p16, RARB, RASSFIA, MGMT* (metilguanina metiltransferasa) y la proteína cinasa asociada a la muerte (DAP-cinasa). A menudo, en el cáncer pulmonar, la hipermetilación puede silenciar los genes supresores tumorales, favoreciendo de ese modo un crecimiento celular desregulado. El silenciamiento de genes supresores tumorales en los ganglios linfáticos histológicamente normales de pacientes con CNCPP resecable se asocia a un mayor riesgo de recidiva del proceso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Actualmente, solo el 15% de los pacientes con cáncer de pulmón manifiestan síntomas en el momento de su diagnóstico inicial. Estos cánceres de pulmón tempranos se manifiestan a menudo como un nódulo pulmonar (definido como una opacidad redondeada, bien o mal definida, que mide hasta 3 cm de diámetro), visto por primera vez de forma incidental en una radiografía de tórax obtenida por otros motivos (p. ej., un estudio preoperatorio) o en una tomografía computarizada (TC) para la detección selectiva.

La mayor parte de los pacientes presentan síntomas y signos que se deben a la propia lesión pulmonar: crecimiento tumoral local, invasión y obstrucción, diseminación tumoral intratorácica regional a los ganglios linfáticos y las estructuras adyacentes, diseminación extratorácica a distancia del proceso o síndromes paraneoplásicos. Los síntomas de presentación habituales del cáncer de pulmón incluyen tos, disnea, dolor, hemoptisis y pérdida de peso. Se produce anorexia aproximadamente en el 30% de los pacientes, astenia en un tercio de los pacientes, y anemia y fiebre en el 10-20% de los pacientes. Más del 80% de los pacientes presentan inicialmente tres o más síntomas o signos como consecuencia del cáncer pulmonar. Dado que la mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón sufren otros trastornos cardiopulmonares relacionados con el tabaco, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 76) y cardiopatía isquémica (caps. 56 a 58), estos síntomas solapados retrasan en muchos casos el diagnóstico del proceso maligno subyacente. Los síntomas que pueden derivarse de la invasión local o la metástasis del tumor incluyen cefaleas, dolor óseo, obstrucción de las vías respiratorias, tos y hemoptisis. Entre los síndromes paraneoplásicos (cap. 164) asociados al cáncer de pulmón cabe destacar el síndrome por secreción inapropiada de la hormona antidiurética (cap. 102), la hipercalcemia (cap. 227), la osteoartropatía hipertrófica pulmonar (cap. 254; v. fig. 254-1), el síndrome miasténico de Lambert-Eaton (cap. 390) y el síndrome de Cushing (caps. 164 y 208). La hipercalcemia es habitual en las neoplasias epidermoides, mientras que el síndrome por secreción inapropiada de hormona antidiurética, el síndrome miasténico de Lambert-Eaton y el síndrome de Cushing se asocian fundamentalmente al CCPP.

DIAGNÓSTICO

Nódulo pulmonar solitario

Hasta en el 0,2% de las radiografías torácicas se identifican nódulos pulmonares solitarios asintomáticos de menos de 3 cm de diámetro con una arquitectura pulmonar circundante normal.[5] Un nódulo pulmonar solitario puede ser el primer signo de un cáncer de pulmón incipiente, pero aproximadamente el 95% de estas lesiones no son cancerosas y la mayoría suelen ser granulomas o ganglios linfáticos intrapulmonares. Es probable que los nódulos más pequeños sean benignos. La posibilidad de que esas lesiones sean malignas aumenta con la edad del paciente, el tamaño del nódulo, el ritmo de crecimiento del nódulo, los antecedentes confirmados de tabaquismo y cualquier cambio en comparación con estudios radiológicos previos.

La evaluación (fig. 177-1) comienza con una tomografía computarizada (TC). Los nódulos se clasifican en sólidos pequeños (< 8 mm), sólidos grandes (≥ 8 mm) o subsólidos. Los nódulos subsólidos se dividen en nódulos de vidrio esmerilado (sin componente sólido) y nódulos parcialmente sólidos (tanto de vidrio esmerilado como de componente sólido). La probabilidad de malignidad es < 1% para los nódulos de menos de 6 mm y del 1-2% para los nódulos sólidos de 6 a 8 mm. Estos nódulos de bajo riesgo pueden controlarse con tomografías computarizadas seriadas. Un nódulo pulmonar que no ha cambiado de tamaño en más de 2 años es probablemente benigno.

En el caso de los nódulos de mayor tamaño, que tienen una mayor probabilidad de malignidad, las características tomográficas indicativas de malignidad son: bordes irregulares, espiculación, invasión de estructuras adyacentes, adenopatías y metástasis a distancia.[6] Está justificado realizar más pruebas de imagen (p. ej., tomografía por emisión de positrones [PET]), y los nódulos sospechosos deben someterse a una biopsia definitiva. En el caso de los nódulos parcialmente sólidos, las estrategias de diagnóstico suelen guiarse por el tamaño del componente sólido.

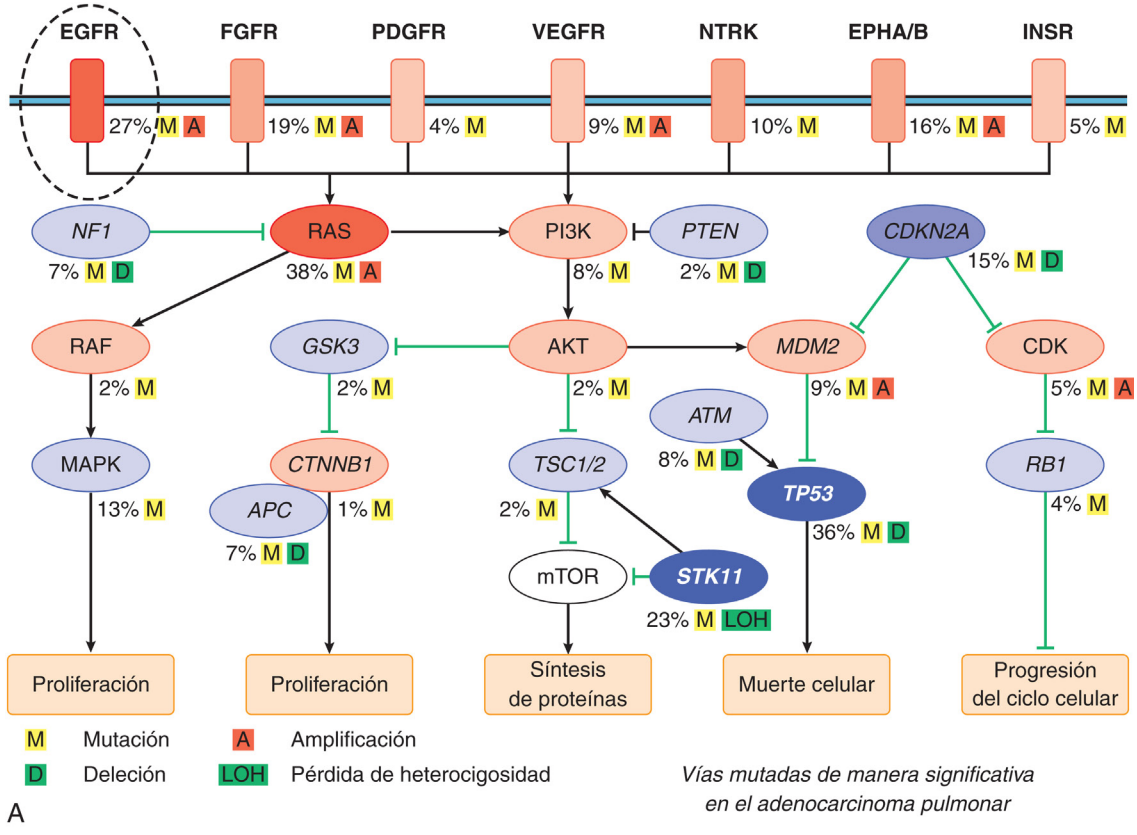

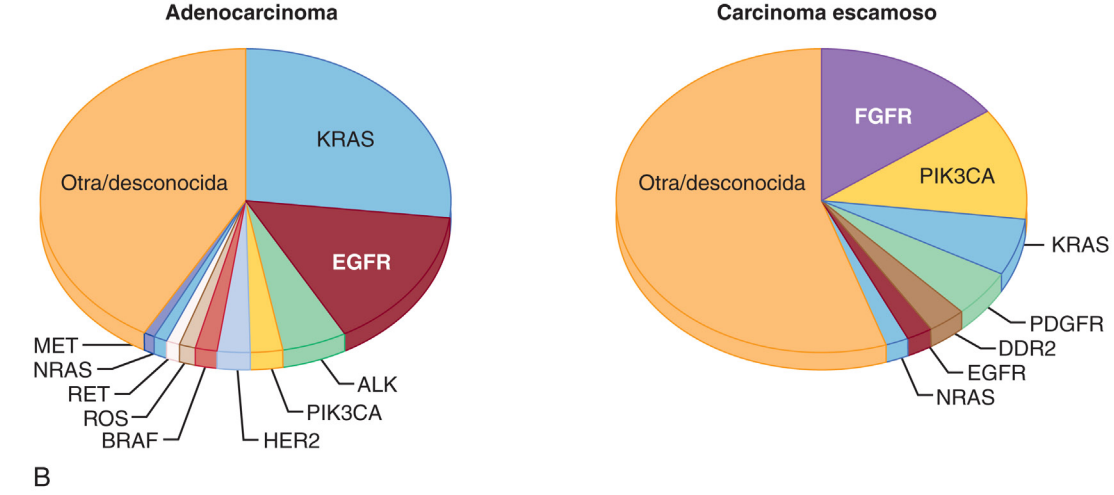

E-FIGURA 177-1. Redes de señalización alteradas en el cáncer de pulmón. A. Vías mutadas de manera significativa en el adenocarcinoma de pulmón. AKT, transformante de la cepa AK; *APC,* poliposis adenomatosa *coli; ATM,* mutado en ataxia-telangiectasia; *CDKN2A,* inhibidor de la cinasa dependiente de ciclinas 2A; *CTNNB1,* catenina (proteína asociada a la cadherina) β 1; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; EPHA/B, efrina A/B; FGFR, receptor del factor de crecimiento de fibroblastos; *GSK3,* glucógeno sintasa cinasa 3 β; MAPK, proteína cinasa activada por mitógenos; *MDM2,* homólogo murino del cromosoma diminuto doble 2; mTOR, diana de la rapamicina en mamíferos; *NF1,* neurofibromatosis de tipo 1; NTRK, tirosina cinasa neurotrófica; PDGFR, receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas; PI3K, fosfatidilinositol 3 cinasa; *PTEN,* homólogo de fosfatasa y tensina; RAF, fibrosarcoma de aceleración rápida; RAS, sarcoma de rata; *RB1,* gen de susceptibilidad al retinoblastoma; *STK11,* serina/treonina cinasa 11; *TP53,* gen de la proteína tumoral 53; *TSC1/2,* complejo de esclerosis tuberosa 1/2; VEGFR, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular. (Modificado de Ding L, Getz G, Wheeler DA, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature*. 2008;455:1069-1075.) **B.** Perfiles genéticos por subtipo histológico. ALK, cinasa del linfoma anaplásico; BRAF, protooncogén B-Raf, cinasa de serina/treonina; DDR2, receptor del dominio 2 de discoidina; FGFR, receptor del factor de crecimiento fibroblástico; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; KRAS, virus del sarcoma de rata Kristen; MET, metastásico; NRAS, homólogo del oncogén viral ras del neuroblastoma; PDGFR, receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas; PIK3CA, subunidad catalítica α de la fosfatidilinositol-4,5,-bisfosfato 3 cinasa; RET, reordenado durante la transfección; ERO, especies reactivas del oxígeno. (Tomado de Lung Cancer Mutation Consortium and modified from Sequist LV, Heist RS, Shaw AT, et al. Implementing multiplexed genotyping of non-small-cell lung cancers into routine clinical practice. *Ann Oncol.* 2011;22:2616-2624; Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*. 2012;30:863-870; Weiss J, Sos ML, Seidel D, et al. Frequent and focal FGFR1 amplification associates with therapeutically tractable FGFR1 dependency in squamous cell lung cancer. *Sci Transl Med*. 2010;2:62ra93; Hammerman PS, Sos ML, Ramos AH, et al. Mutations in the DDR2 kinase gene identify a novel therapeutic target in squamous cell lung cancer. *Cancer Discov*. 2011;1:78-89.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

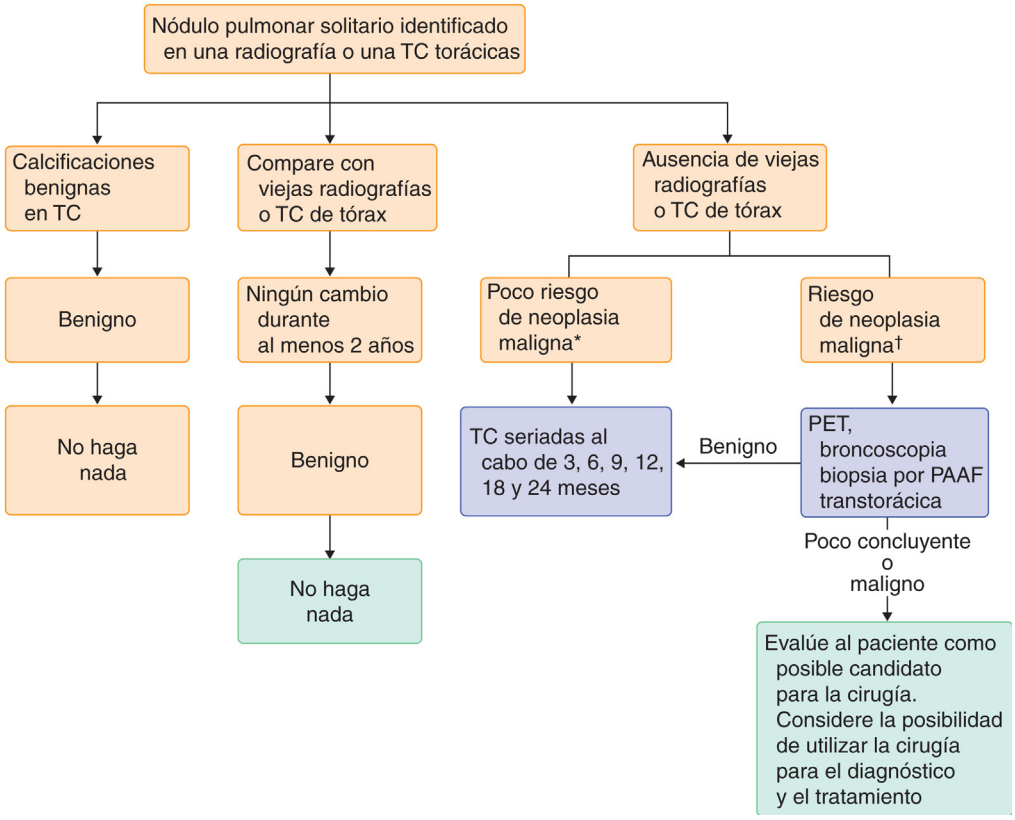

FIGURA 177-1. Evaluación de un paciente con un nódulo pulmonar solitario. *Paciente con antecedentes mínimos o ausentes de tabaquismo y otros factores de riesgo conocidos para el desarrollo de cáncer de pulmón y un nódulo de 8 mm o menor. †Paciente con antecedentes de tabaquismo y otros factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de pulmón y un nódulo de 8 mm o mayor. PAAF, punción-aspiración con aguja fina; PET, tomografía por emisión de positrones; TC, tomografía computarizada.

Entre las causas no cancerosas de un nódulo pulmonar solitario se incluyen las enfermedades granulomatosas (p. ej., sarcoidosis [cap. 83] e histoplasmosis [cap. 308], coccidioidomicosis [cap. 308], artritis reumatoide [cap. 243]) y los hematomas benignos, así como las cicatrices de infecciones pulmonares previas.

En los estudios de detección selectiva se identifican nuevos nódulos sólidos en cada ronda en entre el 5 y el 7% de las personas. Los nuevos nódulos tienen muchas posibilidades de resultar malignos, incluso cuando son de pequeño tamaño, por lo que se planteará un seguimiento más intensivo de los nuevos nódulos que aparezcan en la TC seriada de detección selectiva que de los nódulos detectados en condiciones basales.

Evaluación inicial

Con la llegada de la detección selectiva por TC, un mayor porcentaje de pacientes con cáncer de pulmón están siendo diagnosticados antes de la aparición de los síntomas. En pacientes con indicios clínicos o radiológicos de cáncer de pulmón están indicadas las TC de tórax y de abdomen para determinar la localización del tumor primario, la posible invasión de los ganglios mediastínicos (fig. 177-2) y la diseminación a otras zonas anatómicas.

Procedimientos diagnósticos invasivos

Establecimiento del diagnóstico

Es muy importante realizar una caracterización diagnóstica muy exacta de las neoplasias pulmonares debido a que la presencia o ausencia de metástasis en ganglios mediastínicos resulta crucial a la hora de determinar el pronóstico, valorar las posibilidades de resección y escoger la estrategia terapéutica adecuada para el cáncer pulmonar primario.[7] En pacientes con masas pulmonares localizadas y presumiblemente cancerosas, parece razonable proceder a su resección quirúrgica sin obtener una biopsia diagnóstica si se han descartado todas las demás causas potenciales. Sin embargo, lo habitual es que sea necesaria una biopsia para establecer el diagnóstico de cáncer de pulmón y definir su histología antes de proceder a la cirugía. La zona más accesible con el método menos invasivo es la forma recomendada para obtener tejido para el diagnóstico. Aunque una punción-aspiración con aguja fina suele bastar para establecer el diagnóstico y puede realizarse por vía transtorácica o mediante broncoscopia, el tejido obtenido suele ser insuficiente para realizar estudios moleculares. Debido a ello, en pacientes con sospecha de cáncer de pulmón se recomienda realizar una biopsia con aguja gruesa para obtener suficiente tejido.[8]

En pacientes que presentan inicialmente derrames pleurales o pericárdicos, la aspiración transtorácica del líquido suele bastar para el diagnóstico y la estadificación. Se pueden utilizar bloques de células obtenidas a partir del líquido para realizar estudios moleculares, aunque las probabilidades de éxito dependen del número de células cancerosas viables en la muestra. La utilidad diagnóstica del líquido pleural en los pacientes con derrames malignos es del 50-70%, aproximadamente. En los casos en los que la aspiración repetida del líquido pleural no permite alcanzar un diagnóstico, puede que haya que recurrir a la toracoscopia videoasistida para establecer el diagnóstico.

Estadificación de la enfermedad torácica

La detección de adenopatías en la TC o en la tomografía por emisión de positrones (PET) requiere una confirmación histológica. No se sabe con certeza si todos los pacientes requieren una estadificación mediastínica invasiva antes de la resección quirúrgica u otro tratamiento local, ya que solo entre el 5 y el 15% de los pacientes que presentan tumores T1 periféricos y un mediastino negativo mediante TC o PET tienen metástasis ganglionares mediastínicas.

La punción-aspiración con aguja transbronquial permite estadificar el mediastino durante una broncoscopia diagnóstica. La sensibilidad de la aspiración transbronquial con aguja depende del tamaño y la localización de los ganglios linfáticos (v. fig. 177-2), así como del tamaño de la aguja, y es más adecuada para los ganglios linfáticos grandes y clínicamente positivos. La ecografía endobronquial puede guiar la aspiración transbronquial con aguja fina y proporcionar una sensibilidad global cercana al 90%. Cuando se combina con la punción-aspiración con aguja fina guiada por ecografía esofágica (que permite acceder a las estaciones ganglionares 7, 8 y 9), la sensibilidad puede superar el 90%. Otros trastornos que pueden producir también adenopatías mediastínicas con actividad metabólica incluyen la sarcoidosis, la tuberculosis y distintas causas infecciosas, generalmente de naturaleza fúngica (p. ej., histoplasmosis, coccidioidomicosis), bacteriana atípica o viral, por lo que debe obtenerse tejido ganglionar.

La mediastinoscopia consiste en una exploración quirúrgica de los ganglios mediastínicos para determinar su posible invasión tumoral. La mediastinoscopia cervical (que permite acceder a los ganglios linfáticos de las estaciones 2, 4, 7 y, a menudo, 10) se asocia a una frecuencia de complicaciones del 2%, pero con pocas complicaciones potencialmente mortales. La videomediastinoscopia tiene una sensibilidad y una especificidad superiores al 97%. Mediante una mediastinotomía anterior se puede acceder a las estaciones ganglionares 5 y 6 (ventanas aórtica y aortopulmonar), aquellas a las que generalmente no es posible acceder con una mediastinoscopia cervical.

Diagnóstico por imagen

Junto con los procedimientos básicos de imagen convencionales, puede que haya que explorar otras zonas afectadas basándose en las manifestaciones iniciales. Las zonas más frecuentes en las que metastatiza el cáncer de pulmón son el pulmón contralateral, el hígado, las glándulas suprarrenales, los huesos y el encéfalo. Se recomienda realizar estudios de imagen del encéfalo para detectar posibles metástasis en pacientes con síntomas y signos sospechosos, así como en los pacientes con adenocarcinomas pulmonares de más de 3 cm e indicios de invasión de los ganglios mediastínicos. La resonancia magnética (RM) y la TC con contraste son dos técnicas aceptables para identificar posibles metástasis cerebrales, aunque es preferible utilizar la RM debido a su mayor sensibilidad. Está indicada la gammagrafía ósea en pacientes con dolor óseo o una elevación inexplicable de la concentración de fosfatasa alcalina sérica.

La exploración con PET forma parte de la estadificación en pacientes con cáncer de pulmón localizado. La RM torácica puede ayudarnos a confirmar la posible invasión

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

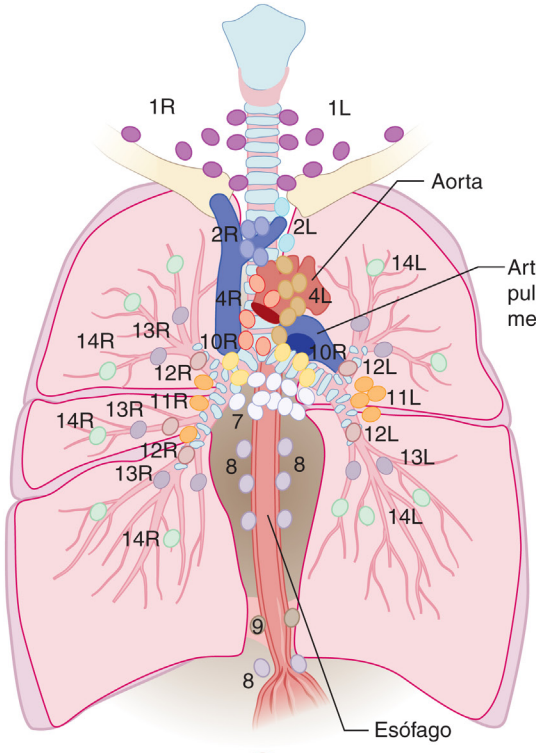

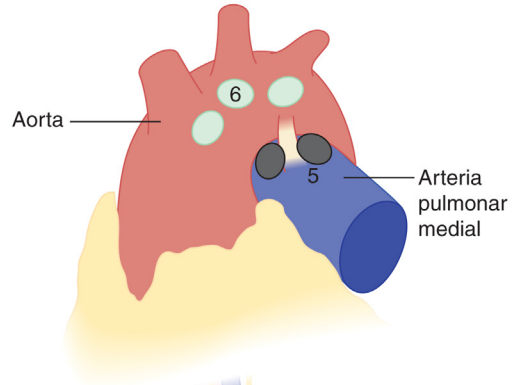

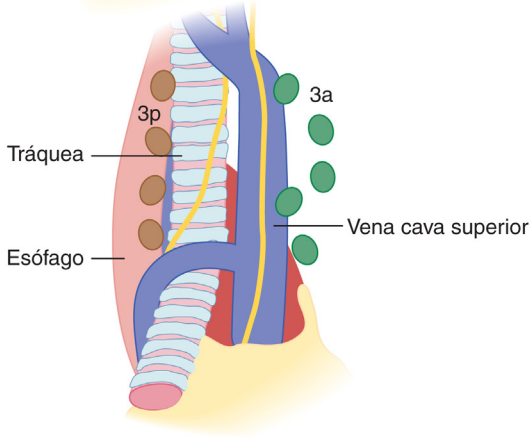

Zona supraclavicular

1 Ganglios cervicales bajos, supraclaviculares y de la escotadura esternal

Ganglios mediastínicos superiores

Zona superior

2R Paratraqueales superiores (derechos)

2L Paratraqueales superiores (izquierdos)

3a Prevasculares

3p Retrotraqueales

4R Paratraqueales inferiores (derechos)

4L Paratraqueales inferiores (izquierdos)

Ganglios aórticos

Zona AP

5 Subaórticos

6 Paraaórticos (de la aorta ascendente o frénicos)

Ganglios mediastínicos inferiores

Zona subcariniana

7 Subcarinianos

Zona inferior

8 Paraesofágicos (por debajo de la carina)

9 Ligamento pulmonar

Ganglios N1

Zona hiliar/interlobular

10 Hiliares

11 Interlobulares

Zona periférica

12 Lobulares

13 Segmentarios

14 Subsegmentarios

FIGURA 177-2. Mapa de los ganglios linfáticos de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). Incluye el agrupamiento propuesto de estaciones ganglionares por «zonas» para el análisis del pronóstico. (Tomado de Rusch VW, Asamura H, Watanabe H. The IASCL lung cancer staging project. A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4:568-577.)

de las estructuras circundantes (como el plexo braquial) en pacientes con tumores que afectan al surco superior del pulmón, pero su uso en el proceso de estadificación suele limitarse al período preoperatorio.

Estadificación

La estadificación (tabla 177-1) basada en el tamaño del tumor, la presencia de ganglios linfáticos afectados y la presencia de metástasis orienta las opciones terapéuticas, y es el factor determinante más importante del pronóstico en los pacientes con cáncer de pulmón. El tamaño del tumor se clasifica en menos de 2, de 2 a 3, de 3 a 4, de 4 a 5, de 5 a 6 y de 7 cm. Actualmente, los nódulos satélite que se encuentran en el mismo lóbulo que el tumor primario se clasifican como T3 y los nódulos que están en otro lóbulo del pulmón homolateral se clasifican como T4. La presencia de un derrame pleural o pericárdico maligno representa un proceso M1. La presencia de metástasis intratorácicas se clasifica como M1a y las lesiones extratorácicas se clasifican como M1b, ya que los pacientes con un proceso M1a tienen un pronóstico algo mejor que aquellos con M1b.

Pruebas moleculares

Un perfil completo de expresión génica puede mejorar la precisión diagnóstica de la biopsia para detectar el cáncer de pulmón y suele ser útil para tomar decisiones terapéuticas. Las recomendaciones incluyen pruebas moleculares rutinarias para detectar mutaciones de *EGFR* y translocaciones de *ALK* en todos los pacientes diagnosticados recientemente de adenocarcinoma pulmonar de estadio avanzado. En los pacientes con

TABLA 177-1 TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DEL ESTADIO DEL AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC)

	T	N	M	CONDICIONES MÉDICAS FAVORABLES	CONDICIONES MÉDICAS DESFAVORABLES
Estadio IA y IB	1a,1b, 1c, 2a	0	0	Cirugía	SBRT
Estadio IIA/B	T1-3	0/1	0	Cirugía más quimioterapia adyuvante	Radiación torácica
Estadio IIIA	X-3	1/2	0	Terapia multimodal	
	4	X	0		
Estadio IIIB	X-4	2/3	0	Quimiorradiación e inmunoterapia concurrentes	
Estadio IIIC	1-4	3		Quimiorradiación e inmunoterapia concurrentes	Quimiorradioterapia secuencial
Estadio IVA	X	X	1a/b	Tratamiento sistémico	
Estadio IVB	X	X	1c	Tratamiento sistémico; radiación para paliación	

M, metástasis; N, nódulo; SBRT, radioterapia corporal estereotáctica; T, tumor.
Tomado de *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer-Verlag; 2018.

tumores epidermoides no se recomienda todavía el uso rutinario de pruebas moleculares, aunque se están llevando a cabo estudios clínicos aleatorizados utilizando esta opción.

TRATAMIENTO

Carcinoma no de células pequeñas de pulmón

El tratamiento del cáncer no de células pequeñas de pulmón incluye cirugía, radiación y fármacos, dependiendo del estadio del tumor y de la aptitud del paciente.[9,10]

Cirugía

La cirugía representa la principal opción para el tratamiento de los pacientes con CNCPP en estadio I, estadio II y estadio III seleccionados. Sin embargo, casi un 40% de los pacientes con cáncer de pulmón en estadio precoz no son candidatos aptos para la cirugía, debido a que sufren comorbilidades que limitan esta posibilidad. Los parámetros utilizados habitualmente para definir la imposibilidad de operar son unas pruebas de función pulmonar con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEM_1) inicial de menos del 40%, un VEM_1 postoperatorio previsto de menos del 30% y una capacidad de difusión muy limitada. A esos pacientes se los considera médicamente inoperables a pesar de tener un proceso localizado y pueden ser candidatos a la radioterapia corporal estereotáctica.

La lobulectomía es la intervención quirúrgica estándar para los pacientes con cáncer de pulmón localizado que se encuentran en unas condiciones médicas aceptables. Si no se puede practicar una resección anatómica mediante lobulectomía, puede que haya que realizar una bilobulectomía o una neumonectomía. La resección en manguito consiste en extirpar el tumor junto con el bronquio y anastomosar los extremos que quedan del árbol bronquial. La resección quirúrgica puede lograrse realizando una toracotomía abierta o mediante cirugía toracoscópica asistida por vídeo (VATS; cap. 87), que se asocia a una menor morbilidad, una recuperación más rápida de la cirugía y una mejor capacidad para administrar tratamiento sistémico postoperatorio.[A1] La capacidad de lograr una resección R0 (definida como ausencia de tumor macroscópico o microscópico en los márgenes de resección) es crítica y no debe intentarse la cirugía si este resultado no se considera factible en función de la evaluación preoperatoria. En los pacientes con unos márgenes quirúrgicos positivos hay que intentar repetir la resección siempre que sea posible. En caso contrario, hay que administrar radioterapia postoperatoria. Cada vez se utiliza con más frecuencia la resección robótica de neoplasias pulmonares, incluidas la lobulectomía y la neumonectomía robóticas, pero no tanto como la cirugía asistida por vídeo.

No se recomienda realizar resecciones sublobulares por el mayor riesgo de recidiva local. La excepción a la regla la constituyen los pacientes con tumores periféricos de menos de 2 cm, en los que se han obtenido resultados excelentes en diversos estudios.[A2]

Para tratar los tumores que afectan al surco superior, se recurre a la quimiorradioterapia preoperatoria con el objeto de facilitar la resección del tumor y conseguir el control local y a distancia del tumor. La decisión de proceder a la cirugía para tratar estos tumores que plantean tantas dificultades anatómicas depende del alcance de la invasión local y de la posible afectación del plexo braquial y de los ganglios mediastínicos.

Para el CNCPP en estadio III con afectación ganglionar mediastínica, la cirugía sola se asocia a un mal resultado y la quimiorradioterapia seguida de cirugía no mejora la supervivencia en comparación con la quimiorradioterapia sola. Tampoco se recomienda la resección quirúrgica para los pacientes con un proceso N2 en varias estaciones ganglionares o con ganglios linfáticos voluminosos. La desaparición de los ganglios mediastínicos tras el tratamiento de inducción podría ser el principal factor predictivo de un efecto beneficioso de la resección quirúrgica, lo que aconseja volver a estatificar el mediastino tras el tratamiento de inducción si se contempla la opción de la cirugía.

La cirugía puede plantearse en determinadas situaciones en pacientes con un proceso oligometastásico.[11] Mediante la resección quirúrgica del tumor primario y de una única metástasis cerebral se han conseguido unos índices de supervivencia a los 5 años del 20% aproximadamente. Algunos datos limitados también sugieren la resección de procesos oligometastásicos en glándulas suprarrenales, pero no se recomienda emplear métodos similares con metástasis solitarias en otras zonas alejadas. Tampoco se puede recomendar esta opción para los pacientes con lesiones en ganglios mediastínicos. La compresión de la médula espinal (cap. 164) suele ser una urgencia quirúrgica.

Radioterapia

La radioterapia constituye una parte importante del tratamiento múltiple para el CNCPP. Desempeña un papel importante en el tratamiento curativo de la enfermedad en estadios I a III y en la paliación de la enfermedad en estadio IV.

CNCPP en estadios I y II

La radioterapia corporal estereotáctica, que consiste en la administración de altas dosis de radiación a un volumen tumoral limitado tras la localización estereotáctica, es una opción de tratamiento eficaz para los pacientes que tienen tumores T1 y T2 con ganglios negativos, pero que son médicamente inoperables debido a una enfermedad concomitante.[A3] En estos pacientes, la radioterapia en tres a cinco fracciones puede conseguir el control local casi en el 90% de los casos. La radioterapia corporal estereotáctica también tiene una eficacia considerable para los tumores periféricos. La radioterapia también está indicada en pacientes que presentan afectación de los márgenes quirúrgicos tras el tratamiento quirúrgico de un CNCPP en estadio precoz, pero no en pacientes con márgenes quirúrgicos negativos o con ganglios mediastínicos afectados.

CNCPP en estadio III

Mientras que la cirugía representa una opción apropiada para los pacientes con procesos T3N1, la radioterapia permite obtener mejores resultados en pacientes con los ganglios mediastínicos afectados.[12] Un subgrupo de pacientes N2-positivos puede beneficiarse de un tratamiento múltiple consistente en quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de resección quirúrgica, incluyendo a los pacientes en estadio IIIA con afectación ganglionar microscópica o de una sola estación ganglionar y lesiones tratables mediante lobulectomía o bilobulectomía. La radioterapia preoperatoria generalmente consiste en una dosis diaria de 45 Gy, pero también se ha asociado una dosis de 60 Gy con una seguridad aceptable.

En los pacientes con tumores en estadio III irresecables, el tratamiento recomendado consiste en radioterapia torácica con una dosis de 60-66 Gy en fracciones de una vez al día junto con quimioterapia concomitante (mejor que secuencial) y se asocia con una tasa de supervivencia de 5 años del 20 al 25%. Los principales acontecimientos adversos son esofagitis y neumonitis (depende del volumen del tejido pulmonar normal y de la dosis de radiación recibida por este), que pueden producirse inmediatamente después de la radioterapia o entre 6 y 9 meses después.

La radioterapia hiperfraccionada administrada como dos o tres fracciones diarias es preferible a una única fracción diaria, especialmente en el carcinoma epidermoide, pero las restricciones logísticas han limitado la adopción de este enfoque. En el estadio III, la radioterapia craneal profiláctica permite reducir el riesgo de metástasis cerebrales sintomáticas de manera significativa, pero no mejora la supervivencia.[A4]

CNCPP en estadio IV

En pacientes con CNCPP en estadio avanzado, la radioterapia puede ser una medida eficaz para paliar la compresión medular, las metástasis cerebrales, la obstrucción de las vías respiratorias, la hemoptisis y el dolor. La compresión de la médula espinal suele tratarse con 30 Gy de radioterapia externa más dosis altas de corticoesteroides, pero la descompresión quirúrgica debe preceder a la radioterapia cuando el compromiso neurológico es precoz y el paciente tiene una enfermedad sistémica bien controlada (cap. 164).

En las metástasis cerebrales múltiples o la enfermedad oligometastásica no susceptible de resección quirúrgica puede administrarse radioterapia holocraneal (30-37,5 Gy administrados en 10-15 fracciones). En lugar de la radioterapia holocraneal, se puede optar por la radiocirugía estereotáctica cuando las metástasis cerebrales poco voluminosas se limitan a 1-3 lesiones y cuando las lesiones cerebrales progresan tras la radioterapia holocraneal.

Un ciclo corto de radioterapia puede proporcionar control del dolor en los lugares con metástasis óseas o afectación de la pared torácica. Para la radioterapia paliativa se administran también 30-45 Gy durante 2 o 3 semanas antes de iniciar el tratamiento sistémico en pacientes con procesos sistémicos que manifiestan inicialmente hemoptisis o neumonía postobstructiva.

Tratamiento sistémico

El tratamiento sistémico consiste en el uso de citotóxicos, tratamientos frente a dianas moleculares o inmunoterapia. Aunque inicialmente se pensó para los pacientes con cáncer de pulmón en estadio avanzado, debido a la gran propensión a las metástasis de células cancerosas pulmonares se ha ampliado el uso

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 177-2 FÁRMACOS DIRIGIDOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN

DIANA MOLECULAR	FÁRMACOS APROBADOS POR LA FDA
EGFR	Erlotinib Gefitinib Afatinib Osimertinib Necitumumab Dacomitinib
Translocación de ALK	Crizotinib Ceritinib Alectinib Brigatinib Lorlatinib
Reordenamiento de ROS1	Crizotinib Entrectinib
VEGF	Bevacizumab Ramucirumab
B-Raf V600E	Dabrafenib/trametinib
Fusión del gen NTRK	Larotrectinib Entrectinib
Mutación por omisión del exón 14 de MET	Capmatinib
Fusión del gen RET	Selpercatinib Pralsetinib

ALK, cinasa del linfoma anaplásico; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; MET, metastásico; NTRK, tirosina cinasa neurotrófica; RET, reordenado durante la transfección; ROS1, oncogén c-ros 1; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

del tratamiento sistémico a otros pacientes con lesiones en estadios precoces. Algunos citotóxicos eficaces y bien tolerados se utilizan en la actualidad para el tratamiento rutinario de los pacientes con cáncer de pulmón. Además, muchos agentes dirigidos (tabla 177-2) han sustituido a la quimioterapia convencional como agentes de primera línea para pacientes con mutaciones específicas y otros se encuentran en fase de investigación clínica.

Tratamiento sistémico del CNCPP en estadio precoz

Incluso si se obtiene un resultado óptimo con la cirugía, los pacientes con CNCPP en estadio precoz siguen corriendo mucho riesgo de recidiva o de metástasis por la presencia de micrometástasis, que es posible cuantificar evaluando las células tumorales o el ADN tumoral circulante. En los tumores en estadio IA, los riesgos de la quimioterapia no compensan sus posibles efectos beneficiosos y el efecto global es perjudicial. En tumores en estadio IB, el tratamiento adyuvante puede mejorar la supervivencia en pacientes con tumores de más de 4 cm, aunque todavía no se ha podido validar esta observación en estudios prospectivos. Las opciones farmacológicas incluyen cisplatino/vinorelbina o agentes más nuevos y mejor tolerados, como taxanos, gemcitabina y pemetrexed bajo supervisión experta. Para el CNCPP en estadio II y IIIA, cuatro ciclos de regímenes combinados de dos fármacos adyuvantes a base de cisplatino bajo supervisión experta proporcionan una mejora absoluta del 5 al 15% en la supervivencia a los 5 años y constituyen el tratamiento estándar.

En consonancia con el éxito de los tratamientos moleculares en el CNCPP en estadio avanzado, el osimertinib puede prolongar la supervivencia libre de enfermedad en pacientes cuyos tumores con mutación de EGFR han sido tratados con cirugía y quimioterapia adyuvante.[A5] Se están realizando esfuerzos para evaluar los inhibidores de ALK y los inhibidores de puntos de control inmunitario en los entornos adyuvante y neoadyuvante.

CNCPP localmente avanzado

Para los pacientes cuya enfermedad en estadio III no es susceptible de resección quirúrgica, la administración concomitante de quimioterapia basada en cisplatino o carboplatino más radioterapia bajo supervisión experta es superior al tratamiento secuencial. Utilizando regímenes de quimiorradioterapia combinada moderna se obtienen unos porcentajes de curación cercanos al 20-25% en el CNCPP localmente avanzado, y sus principales efectos tóxicos son la esofagitis y la neumonitis. La adición de 12 meses de tratamiento de consolidación con durvalumab (un inhibidor de PD-L1) puede mejorar la supervivencia hasta el 43% a los 5 años[A6] en pacientes con enfermedad no progresiva tras quimiorradioterapia, y este enfoque es ahora el método de referencia.

CNCPP en estadio avanzado

En pacientes con CNCPP en estadio avanzado, el tratamiento sistémico con derivados del platino bajo la supervisión de un experto mejora la supervivencia global y la calidad de vida en comparación con el tratamiento de soporte. El carboplatino es una opción ambulatoria mejor tolerada y su toxicidad limitante de la dosis es la trombocitopenia. El tratamiento con cisplatino puede ser ligeramente más eficaz, pero puede causar náuseas, vómitos, nefrotoxicidad y neurotoxicidad, aunque la posibilidad de disponer de antieméticos muy eficaces ha permitido mejorar considerablemente su tolerancia. Los regímenes combinados de dos fármacos son superiores a la monoterapia, con supervivencias en el intervalo de 10 a 11 meses, y se recomiendan. Las opciones para añadir al tratamiento basado en platinos bajo supervisión experta incluyen el etopósido, la vinblastina, la vindesina, la vinorelbina, los taxanos, la gemcitabina, el irinotecán y el pemetrexed (tabla 177-3), y la elección entre ellos se basa en la consideración de la toxicidad, la preferencia del paciente, el calendario y el coste. No se recomienda emplear combinaciones de tres citotóxicos debido a su mayor toxicidad y a la falta de un efecto beneficioso proporcionado significativo.

TABLA 177-3 REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE PULMÓN NO DE CÉLULAS PEQUEÑAS AVANZADO

PRIMERA LÍNEA TERAPÉUTICA	SEGUNDA LÍNEA TERAPÉUTICA
Cisplatino/docetaxel Cisplatino/gemcitabina Cisplatino/pemetrexed (tumores no epidermoides) Cisplatino/vinorelbina Cisplatino/paclitaxel Carboplatino/paclitaxel +/– bevacizumab Carboplatino/docetaxel Carboplatino/pemetrexed (tumores no epidermoides) Carboplatino/vinorelbina Carboplatino/gemcitabina	Docetaxel +/– ramucirumab Pemetrexed (tumores no epidermoides) Gemcitabina Vinorelbina

Tratamientos sistémicos dirigidos

Aunque los agentes dirigidos han demostrado una gran eficacia contra el cáncer de pulmón, desgraciadamente no son curativos. La resistencia es universal a estos agentes y el tratamiento suele continuarse hasta que la enfermedad progresa o se desarrolla una toxicidad inaceptable.

En pacientes con una mutación activadora de *EGFR*, el tratamiento con gefitinib o erlotinib se asocia a mejoras en la supervivencia libre de progresión y en la calidad de vida en comparación con la quimioterapia basada en platino, y añadir gefitinib al tratamiento basado en platinos prolonga la supervivencia en comparación con el gefitinib solo.[A7] El afatinib, que es un inhibidor irreversible de la tirosina cinasa del EGFR, es superior a la quimioterapia[A8] en pacientes que tienen una mutación activadora de *EGFR*. El dacomitinib y el osimertinib, que son agentes de segunda y tercera generación, respectivamente, parecen ser más eficaces que los agentes anteriores.[A9,A10] El osimertinib también se asocia a efectos favorables contra las metástasis cerebrales, que son un problema clínico frecuente en pacientes con CNCPP con mutación de EGFR.

El anticuerpo contra el VEGF bevacizumab es útil para el CNCPP avanzado con histología no epidermoide, en el que mejora significativamente la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión cuando se añade a la quimioterapia con carboplatino y paclitaxel. Entre los acontecimientos adversos destacables cabe citar las hemorragias, la hipertensión arterial, la proteinuria y la neutropenia.

En el CNCPP en estadio avanzado *ALK*-positivo, los inhibidores ALK de segunda generación (ceritinib,[A11] alectinib,[A12] brigatinib,[A13] y lorlatinib[A14]) son ahora preferibles al crizotinib como opciones terapéuticas de primera línea. El lorlatinib también se utiliza en pacientes que desarrollan resistencia adquirida a inhibidores de ALK anteriores.

Se observan mutaciones BRAF-V600E en el 1-2% de los CNCPP. La combinación de dabrafenib más trametinib puede obtener tasas de respuesta del 60% o más.[13] Las fusiones de *RET* también son impulsores oncógenos en entre el 1 y el 2% de los pacientes con CNCPP y se observa una respuesta duradera con una toxicidad aceptable con selpercatinib[14] en pacientes no tratados y tratados con platino con CNCPP positivo para la fusión de *RET*.

Las mutaciones de KRAS G12C representan aproximadamente el 40% de todas las mutaciones de KRAS en el CNCPP. El sotorasib y el adagrasib, que son inhibidores de la mutación de KRAS G12C, pueden proporcionar una tasa de respuesta del 35% y una mediana de supervivencia sin progresión de unos 7 meses en el CNCPP en estadio avanzado.[15,16] En pacientes cuyos tumores expresan el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), el trastuzumab deruxtecán puede proporcionar un beneficio duradero.[17]

Inmunoterapia

La inhibición de la vía del ligando de la muerte programada (PD-1) con anticuerpos monoclonales revierte la disminución de los linfocitos T y activa las respuestas inmunitarias antitumorales del huésped. El nivolumab, el pembrolizumab y el cemiplimab son anticuerpos monoclonales contra el receptor PD-1, mientras que el atezolizumab y el durvalumab se dirigen contra su ligando (PD-L1). El pembrolizumab proporciona una supervivencia global superior cuando se añade o se utiliza en lugar de la quimioterapia basada en platino como tratamiento de primera línea.[A15] En los pacientes con un nivel de expresión de PD-L1 > 50%, la monoterapia con pembrolizumab se asocia a una supervivencia a los 5 años del 32%. El atezolizumab[A16] y el cemiplimab[A17] también son eficaces como monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes con una expresión de PD-L1 ≥ 50%.

El toripalimab y el atezolizumab también son más beneficiosos en combinación con la quimioterapia convencional.[A18,A19] El nivolumab es eficaz como tratamiento neoadyuvante del CNCPP resecable[A20] y también mejora la supervivencia cuando se combina con ipilimumab como tratamiento de primera línea, con mejora de la supervivencia global en comparación con la quimioterapia.[A21] Otro enfoque que incluye dos ciclos de quimioterapia basada en platinos en combinación con nivolumab e ipilimumab también ha demostrado superioridad sobre la quimioterapia sola, independientemente del nivel de expresión de PD-L1 o de la histología. El sugemalimab también ha resultado beneficioso con o después de la quimioterapia como tratamiento de primera[A22] o segunda[A23] línea del CNCPP.

Sobre la base de estos resultados, estos preparados constituyen en este momento el tratamiento de primera línea del CNCPP avanzado, lo cual supone un cambio importante en el paradigma de manejo del CNCPP avanzado. En concreto, para los pacientes con PD-L1 > 50%, que representan aproximadamente entre el 25 y el 30% de los CNCPP, la monoterapia con inhibidores de puntos de control inmunitario es el tratamiento estándar actual; para la enfermedad con PD-L1 < 50% o negativa, la combinación de quimioterapia con inmunoterapia o la combinación de ipilimumab y nivolumab se considera una opción terapéutica de primera línea aceptable. En estos pacientes, la inmunoterapia se utiliza durante una duración máxima de 2 años cuando se demuestra un beneficio clínico. La principal toxicidad asociada a estos fármacos son los acontecimientos autoinmunitarios, y la toxicidad pulmonar es la más grave; afortunadamente, la mayoría de estos acontecimientos son tratables con tratamiento de soporte e inmunosupresor adecuado.

Papel de la histología en la elección de la quimioterapia

Los regímenes de quimioterapia preferidos pueden variar según los distintos subtipos histológicos de CNCPP. Por ejemplo, el cisplatino-pemetrexed se prefiere para el CNCPP no epidermoide en estadio avanzado, mientras que el cisplatino-gemcitabina se prefiere para los carcinomas epidermoides. El paclitaxel unido a albúmina en forma de nanopartículas (nab-paclitaxel) proporciona un índice de respuesta favorable en pacientes con CNCPP epidermoide avanzado. Más aún, el anticuerpo monoclonal necitumumab, añadido a la gemcitabina y el cisplatino, es mejor que la gemcitabina y el cisplatino solos para los pacientes con CNCPP epidermoide avanzado.[A24]

Tratamiento de mantenimiento

La inmunoterapia es ahora el principal tratamiento de mantenimiento, con la aplicación opcional de quimioterapia. El pemetrexed es el único agente citotóxico que ha demostrado específicamente su beneficio como terapia de mantenimiento. El tratamiento de mantenimiento con un único fármaco también es útil en pacientes que han experimentado un beneficio clínico con cuatro ciclos de quimioterapia combinada con derivados del platino. Para las estrategias terapéuticas actuales se emplea un sistema de «mantenimiento alternante», en el que se utiliza un citotóxico o un tratamiento dirigido alternativo que no se haya administrado previamente, o un sistema de «mantenimiento continuado», en el que se sigue administrando el fármaco sin platino durante más de cuatro ciclos.

Tratamiento de rescate

Prácticamente todos los pacientes con CNCPP avanzado experimentan finalmente una progresión, independientemente del alcance de los efectos beneficiosos de la quimioterapia de primera línea. En estos pacientes, el tratamiento de rescate bajo la supervisión de un experto proporciona una mejora de la supervivencia modesta, pero real. En los pacientes que no recibieron inhibidores de los puntos de control inmunitario como parte del tratamiento de primera línea, los inhibidores de los puntos de control inmunitarios son la opción de rescate preferida, con una tasa de respuesta aproximadamente del 20%, una supervivencia global de 12 a 13 meses y un perfil de toxicidad favorable. En los pacientes que han recibido tratamiento previo con inhibidores de puntos de control, el docetaxel (75 mg/m^2 cada 3 semanas) mejora la supervivencia en comparación con el mejor tratamiento de soporte o los agentes citotóxicos de primera generación. El ramucirumab, un anticuerpo monoclonal contra el receptor VEGFR2, en combinación con docetaxel, proporciona una modesta mejora de la supervivencia global. En comparación con el docetaxel, el pemetrexed demuestra una eficacia similar como tratamiento de rescate y posee un perfil de toxicidad más favorable, pero su uso se limita únicamente a los pacientes con neoplasias de histología no escamosa. En general, los tratamientos de rescate actuales proporcionan unos índices de respuesta inferiores al 10%, con una supervivencia libre de progresión mediana de 3 meses y una supervivencia general de 8 meses. Las combinaciones de agentes citotóxicos o dirigidos no han dado lugar a una mejora de la supervivencia y no se recomiendan como tratamiento de rescate.

Tratamiento de grupos especiales de pacientes

En EE. UU., la edad mediana en el momento del diagnóstico del cáncer de pulmón son 70 años y los pacientes de edad avanzada representan un subconjunto cada vez mayor de pacientes con cáncer de pulmón. El envejecimiento se asocia a una menor tolerancia de los pacientes al tratamiento sistémico, razón por la que a la hora de elegir el tratamiento sistémico hay que considerar algunos factores importantes, como la capacidad funcional física y las expectativas de calidad de vida.

En los pacientes con una mutación sobre la que es posible actuar se puede utilizar un tratamiento dirigido apropiado, con independencia de su estado funcional a la vista de sus mayores efectos beneficiosos potenciales. El uso de inhibidores del punto de control inmunitario, guiado por el nivel de expresión de PD-L1, también es apropiado para esta población de pacientes. Sin embargo, el bevacizumab se asocia a un índice terapéutico estrecho en el carcinoma epidermoide en pacientes de edad avanzada y solo se recomienda con gran precaución.

Las combinaciones a base de platino son superiores al tratamiento con un único agente en pacientes con un buen estado funcional. No obstante, la quimioterapia en monoterapia tiene un beneficio para la supervivencia en comparación con los cuidados de soporte en pacientes ancianos y suele ser más apropiada para pacientes seleccionados con un mal estado funcional.

TABLA 177-4 REGÍMENES DE TRATAMIENTO SISTÉMICO EN EL CÁNCER DE CÉLULAS PEQUEÑAS DE PULMÓN AVANZADO

PRIMERA LÍNEA TERAPÉUTICA	SEGUNDA LÍNEA TERAPÉUTICA
Cis- o carboplatino/etopósido	Nueva prueba con platinos
Cis- o carboplatino/irinotecán	Topotecán
Cis- o carboplatino/etopósido/durvalumab	Irinotecán
Carboplatino/etopósido/atezolizumab	Lurbinectedina
	Nivolumab
	Pembrolizumab

Carcinoma de células pequeñas de pulmón

Para el carcinoma de células pequeñas de pulmón, la utilidad de la cirugía se limita a menos del 5% de los pacientes que presentan inicialmente lesiones pulmonares periféricas sin invasión de los ganglios mediastínicos. La cirugía también puede ser útil en el 10-15% de los pacientes cuyo CCPP presenta una histología mixta con características de CNCPP.

En pacientes con CCPP en un estadio limitado se combinan la radioterapia (70 Gy en una pauta fraccionada de una vez al día o en una pauta de 45 Gy dos veces al día) y la quimioterapia, y se puede conseguir la curación en el 20-30% de los casos, aproximadamente.[18] El inicio precoz de la radioterapia parece superior a un enfoque retardado y las fracciones de radioterapia dos veces al día son mejores que las de una vez al día. La irradiación profiláctica del cráneo se asocia a una mejoría modesta de la supervivencia a los 5 años en pacientes con CCPP en un estadio limitado y que consiguen una remisión completa tras un tratamiento combinado.

Sin embargo, aproximadamente dos tercios de los pacientes presentan inicialmente un CCPP extendido, que se define por tener lesiones metastásicas extratorácicas o tener lesiones intratorácicas voluminosas que no pueden curarse mediante cirugía o tratarse mediante radioterapia.[19] El CCPP se caracteriza por una excelente sensibilidad inicial a la quimioterapia sistémica, aunque la enfermedad con frecuencia recidiva con independencia del grado de respuesta inicial.

La quimioterapia convencional es de cuatro a seis ciclos de cisplatino y etopósido bajo supervisión experta. El carboplatino es una alternativa aceptable en el tratamiento de los tumores extendidos. La adición de cuatro a seis ciclos de inhibidores de los puntos de control inmunitario (p. ej., durvalumab, atezolizumab y serplulimab) produce una modesta mejora de la supervivencia global,[A25,A26] pero la enfermedad reaparece tras una mediana de 4 a 6 meses (tabla 177-4).

Se dice que se ha producido una recidiva refractaria cuando el proceso progresa durante la administración de la quimioterapia con cisplatino o en los 90 días posteriores. El topotecán puede proporcionar una tasa de respuesta del 20% y mejorar el perfil sintomático, pero no la supervivencia global en estudios aleatorizados. La combinación de cisplatino, etopósido e irinotecán puede mejorar la supervivencia global significativamente más larga en comparación con la del topotecán solo y, sin embargo, con una mayor incidencia de neutropenia febril.[A27] Otros fármacos en estudio incluyen la lurbinectedina, que demostró una tasa de respuesta del 35% en un estudio de fase 2 de pacientes con CCPP en recaída/refractario.[20]

Vigilancia y seguimiento

Es necesario recalcar la importancia que tiene dejar de fumar, debido al elevado riesgo de complicaciones importantes de la quimioterapia y a la mayor incidencia de segundos tumores primarios en los pacientes que sobreviven al cáncer de pulmón. Los pacientes deben recibir asesoramiento y tratamiento conductista y otras formas de tratamiento para ayudarlos a que dejen de fumar (cap. 363).

La TC se utiliza habitualmente para el seguimiento de los pacientes sometidos a resección quirúrgica o quimiorradioterapia, pero no están claros los méritos relativos de la TC frente a la radiografía de tórax, la frecuencia de la evaluación y el papel de la PET. En pacientes con neoplasias en estadio avanzado se utiliza la TC para valorar la respuesta al tratamiento después de cada dos o tres ciclos de tratamiento. A la vista de la utilidad demostrada del tratamiento de rescate es necesario realizar un seguimiento muy estrecho de los pacientes tras la quimioterapia combinada para detectar la posible aparición de nuevos síntomas o un deterioro clínico, además de realizar estudios radiológicos periódicos.

Tratamientos complementarios

Tras la cirugía o la quimiorradioterapia, se recomienda encarecidamente ofrecer a los pacientes con disnea la posibilidad de la terapia respiratoria. Dado que un porcentaje elevado de estos pacientes sufren además trastornos pulmonares relacionados con el tabaco, hay que considerar la posibilidad de derivar a los pacientes sintomáticos a un neumólogo. En general, hay que realizar un abor-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

daje multidisciplinar (con un equipo que incluya a especialistas en tratamiento de apoyo, oncólogos psiquiatras, nutricionistas, oncólogos y otros especialistas apropiados) para poder garantizar que las personas que sobreviven al cáncer de pulmón recuperen la normalidad en la medida de lo posible.

Dado que la tasa de curación de los cánceres de pulmón es solo del 16%, incluso en los sistemas sanitarios más avanzados, la discusión temprana y la institución de cuidados paliativos y de soporte (cap. 3) son, por tanto, fundamentales para maximizar la calidad de vida. La integración temprana de los cuidados de soporte no solo ayuda a mantener y mejorar la calidad de vida, sino que también puede producir un impacto significativo en la supervivencia global. Entre los familiares de pacientes ancianos fallecidos de cáncer de pulmón en un estadio avanzado, la percepción de una mejor atención al final de la vida se asoció a una inscripción más temprana en cuidados paliativos, la ausencia de ingresos en la UCI, la muerte fuera del hospital y la planificación de cuidados paliativos, lo cual respalda la planificación por adelantado de la atención de acuerdo con las preferencias de los pacientes.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento, dependiendo de la extensión de la enfermedad, suele incluir cirugía (toracoscopia con esclerosis, pleurectomía, neumonectomía extrapleural), radioterapia y, a menudo, quimioterapia.[23] Salvo raras excepciones, ninguna modalidad ha mejorado significativamente la supervivencia, y ni la quimioterapia ni la radioterapia proporcionan paliación a largo plazo ni alivio de los síntomas. La quimioterapia combinada a base de pemetrexed y cisplatino puede proporcionar un alivio sintomático en pacientes con mesotelioma maligno avanzado irresecable.

La inmunoterapia con nivolumab[A29] o con nivolumab más ipilimumab[A30] puede mejorar la supervivencia global, y la combinación de quimioterapia con inhibición de puntos de control inmunitario ha obtenido resultados prometedores. La adición de bevacizumab al pemetrexed más cisplatino puede mejorar la supervivencia global, pero solo de 16,1 a 18,8 meses y con unos efectos tóxicos tratables.[A31]

PREVENCIÓN

Prevención primaria

La prevención primaria del cáncer de pulmón se centra fundamentalmente en las distintas formas para evitar que las personas fumen y para promocionar el abandono de este hábito (cap. 363), que siguen siendo los mejores medios para prevenir el cáncer de pulmón. La Environmental Protection Agency recomienda que la concentración doméstica de radón no supere los 4 pCi/l de aire y existen remedios muy simples para limitar la exposición al radón por encima de ese umbral. Los ensayos con suplementos de β-caroteno, vitamina E y selenio no han tenido éxito.

Prevención secundaria

La detección selectiva en los individuos de alto riesgo mediante TC anuales en dosis reducidas permitió reducir un 20% la mortalidad por cáncer de pulmón y un 6,7% la mortalidad por todas las causas. Casi el 80% de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón mediante la TC en dosis reducidas tenían tumores en estadio I, II o IIIA que podían responder al tratamiento curativo. En el 96,4% de los pacientes con una TC positiva se consideró que se trataba de un falso positivo tras una evaluación adicional.[A28] La detección selectiva con TC de baja dosis es más beneficiosa en los pacientes de mayor riesgo y evita muy pocas muertes en los de menor riesgo. Basándose en estos resultados, la mayoría de las organizaciones sanitarias (incluida la U.S. Preventive Services Task Force) han adoptado la TC en dosis reducidas como método para la detección precoz del cáncer de pulmón.[21] Una detección selectiva con una frecuencia exagerada acarrea efectos nocivos, así que se podría justificar la aplicación de intervalos mayores en personas con un resultado negativo de la TC en dosis bajas.

PRONÓSTICO

El uso de tratamientos dirigidos ha dado lugar a un descenso sustancial del 50% en la tasa de mortalidad anual entre los pacientes diagnosticados de CNCPP y dichos pacientes tienen ahora un 35% de probabilidades de morir por una causa distinta al cáncer de pulmón.[22] El adenocarcinoma *in situ* y el adenocarcinoma mínimamente invasivo alcanzan un índice de supervivencia a los 5 años superior al 95% tras su resección quirúrgica, de ahí la enorme importancia de establecer un diagnóstico histopatológico muy preciso. El carcinoma de células grandes tiene a menudo una evolución clínica agresiva y unos índices de supervivencia muy bajos, incluso cuando se diagnostica precozmente.

En el caso del CCPP, la mediana de supervivencia de la enfermedad en estadio extenso no tratada es inferior a 2 meses, pero la quimioterapia a base de platino produce tasas de respuesta del 50 al 70% y una mediana de supervivencia de 9 a 11 meses. La supervivencia del CCPP no ha cambiado considerablemente en las dos últimas décadas.

OTRAS NEOPLASIAS PULMONARES

MESOTELIOMA MALIGNO

Generalmente, los mesoteliomas pleurales malignos guardan relación con la exposición al amianto, con un riesgo máximo de desarrollar el tumor 30-35 años después de la exposición inicial. Otros posibles factores de riesgo son las radiaciones y el virus SV40.

El mesotelioma suele diagnosticarse en la quinta, sexta o séptima décadas de vida (edad mediana, 60 años), con una relación hombre:mujer de 5:1. Los síntomas habituales son disnea (60%) y dolor o molestias en la pared torácica (60%).

Las radiografías de tórax y la TC suelen revelar un engrosamiento pleural (v. fig. 86-6). La progresión y los síntomas tumorales se deben generalmente a la progresión local, y las metástasis a distancia sintomáticas son un hecho tardío. El examen citológico del líquido pleural para establecer el diagnóstico plantea muchas dificultades y a menudo resulta inexacto. Generalmente, el diagnóstico se establece mediante una biopsia bajo control TC o mediante una toracoscopia, incluyendo la VATS si es necesario. Se han propuesto diversos sistemas de estadificación, pero ninguno ha conseguido una aceptación total.

TUMORES NEUROENDOCRINOS Y OTROS TUMORES PULMONARES

Tumores carcinoides

Los tumores carcinoides (cap. 213) de pulmón representan entre el 1 y el 2% de todas las neoplasias pulmonares. El origen de estos tumores neuroendocrinos se encuentra en la célula de Kulchitski, presente en el epitelio bronquial. Los carcinoides típicos y atípicos difieren en el número de mitosis (< 2 por cada 10 campos de gran aumento frente a 2-10 por cada 10 campos de gran aumento, respectivamente), el pleomorfismo nuclear (ausente y presente) y las metástasis ganglionares regionales (5-15 frente a 20-28%). Las metástasis a distancia son infrecuentes en el momento de la evaluación inicial (< 20%). Los tumores carcinoides no guardan relación con el tabaquismo, son 2 veces más frecuentes en las mujeres que en los hombres, suelen aparecer en pacientes menores de 40 años y se originan en la zona perihiliar del pulmón. El tratamiento de los tumores carcinoides bronquiales depende de su estadio. La estadificación mediastínica suele ir seguida de la resección quirúrgica. Cuando están afectados los ganglios mediastínicos, se recomienda utilizar la radioterapia para tratar los tumores carcinoides típicos si no se puede optar por la cirugía. Normalmente, para tratar los tumores carcinoides atípicos o los procesos metastásicos se suele utilizar quimioterapia (etopósido más cisplatino cada 3 semanas, cuatro ciclos) más radioterapia, aunque no hay pruebas que demuestren las ventajas de un tratamiento sobre el otro. Los pacientes con tumores carcinoides típicos o de bajo grado suelen vivir muchos años, con una supervivencia a los 10 años > 90%, mientras que los que tienen tumores carcinoides atípicos tienen una supervivencia a los 5 años aproximadamente del 60-90%.

Carcinoma neuroendocrino de células grandes

El carcinoma neuroendocrino de células grandes es un tumor neuroendocrino agresivo que no cumple los criterios del carcinoide, el carcinoide atípico o el CCPP. El tratamiento suele ser con platinos y etopósido bajo la supervisión de un experto.

Carcinomas de glándulas salivales

Los carcinomas de glándulas salivales (cap. 176) incluyen el carcinoma mucoepidermoide y el carcinoma adenoide quístico, que representan aproximadamente el 0,2% de los tumores pulmonares. Estas neoplasias de crecimiento lento derivan de las glándulas bronquiales y suelen tratarse con cirugía.

Sarcoma y linfoma primarios de pulmón

Los sarcomas primarios de pulmón son muy poco frecuentes y comprenden el fibrohistiocitoma maligno, el fibrosarcoma, el leiomiosarcoma, el rabdomiosarcoma, el hemangioendotelioma epitelioide, el angiosarcoma y el liposarcoma (cap. 187). El tratamiento principal es la cirugía. Dependiendo del tamaño y del grado del tumor y de que este tenga unos márgenes definidos o no, se puede utilizar también la radioterapia o la quimioterapia. Es probable que un subgrupo de carcinoma sarcomatoide de pulmón contenga mutaciones por omisión del exón MET 14 que podrían manejarse con un tratamiento dirigido.

Los linfomas primarios de pulmón son también muy poco frecuentes y representan aproximadamente el 0,3% de todas las neoplasias pulmonares primarias. El tipo más frecuente es un linfoma de linfocitos pequeños de bajo grado, cuyo tratamiento suele incluir cirugía y quimioterapia (cap. 171).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Oliver AL. Lung cancer: epidemiology and screening. *Surg Clin North Am*. 2022;102:335-44.
2. Jeon J, Holford TR, Levy DT, et al. Smoking and lung cancer mortality in the United States from 2015 to 2065: a comparative modeling approach. *Ann Intern Med*. 2018;169:684-93.
3. Roy-Chowdhuri S. Molecular pathology of lung cancer. *Surg Pathol Clin*. 2021;14:369-77.
4. Wang Q, Gümüş ZH, Colarossi C, et al. SCLC: epidemiology, risk factors, genetic susceptibility, molecular pathology, screening, and early detection. *J Thorac Oncol*. 2023;18:31-46.
5. Anderson IJ, Davis AM. Incidental pulmonary nodules detected on CT images. *JAMA*. 2018;320: 2260-1.
6. Mazzone PJ, Lam L. Evaluating the patient with a pulmonary nodule: a review. *JAMA*. 2022;327: 264-73.
7. O'Dowd E, Mackenzie J, Balata H. Lung cancer for the non-respiratory physician. *Clin Med (Lond)*. 2021;21:e578-83.
8. Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, et al. Lung cancer. *Lancet*. 2021;398:535-54.
9. Mithoowani H, Febbraro M. Non-small-cell lung cancer in 2022: a review for general practitioners in oncology. *Curr Oncol*. 2022;9:1828-39.
10. Arora S, Asawa P, Kataria N, et al. Management of non-small cell lung cancer: updates from the European Lung Cancer congress 2022. *Cancer Invest*. 2022;40:577-89.
11. Jasper K, Stiles B, McDonald F, et al. Practical management of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40:635-41.
12. Daly ME, Singh N, Ismaila N, et al. Management of stage III non-small-cell lung cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2021;40:1356-84.
13. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Phase 2 study of dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant metastatic NSCLC: updated 5-year survival rates and genomic analysis. *J Thorac Oncol*. 2022;17:103-15.
14. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:813-24.
15. Skoulidis R, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for lung cancers with KRASp.G12C mutation. *N Engl J Med*. 2021;384:2371-81.
16. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, et al. Adagrasib in non-small-cell lung cancer harboring a KRASG12C mutation. *N Engl J Med*. 2022;387:120-31.
17. Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-mutant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:241-51.
18. Ganti AKP, Loo BW, Bassetti M, et al. Small Cell Lung Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19:1441-64.
19. Zugazagoitia J, Paz-Ares L. Extensive-stage small-cell lung cancer: first-line and second-line treatment options. *J Clin Oncol*. 2022;40:671-80.
20. Shinn LT, Vo KA, Reeves DJ. Lurbinectedin: a new treatment option for relapsed/refractory small-cell lung cancer. *Ann Pharmacother*. 2021;55:1172-9.
21. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2021;325:962-70.
22. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality. *N Engl J Med*. 2020;383:640-9.
23. Janes SM, Alrifai D, Fennell DA. Perspectives on the treatment of malignant pleural mesothelioma. *N Engl J Med*. 2021;385:1207-18.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía de grado A

A1. Bendixen M, Jorgensen OD, Kronborg C, et al. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:836-44.

A2. Saji H, Okada M, Tsuboi M, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;399:1607-17.

A3. Ball D, Mai GT, Vinod S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2019;20:494-503.

A4. De Ruysscher D, Dingemans AC, Praag J, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in radically treated stage III non-small-cell lung cancer: a randomized phase III NVALT-11/DLCRG-02 study. *J Clin Oncol*. 2018;36:2366-77.

A5. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:1711-23.

A6. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;379:2342-50.

A7. Hosomi Y, Morita S, Sugawara S, et al. Gefitinib alone versus gefitinib plus chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated epidermal growth factor receptor: NEJ009 study. *J Clin Oncol*. 2020;38:115-23.

A8. Soria JC, Felip E, Cobo M, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:897-907.

A9. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al. Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol*. 2018;36:2244-50.

A10. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382:41-50.

A11. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:874-86.

A12. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:829-38.

A13. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2027-39.

A14. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:2018-29.

A15. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23:1274-86.

A16. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;383:1328-39.

A17. Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze M, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med*. 2022;28:2374-80.

A18. Felip E, Altorki N, Zhou C, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398:1344-57.

A19. Wang Z, Wu L, Cheng Y, et al. Toripalimab plus chemotherapy for patients with treatment-naive advanced non–small-cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial (CHOICE-01). *J Clin Oncol*. 2023;41:651-63.

A20. Forde PM, Spicer S, Lu M, et al. Neoadjucant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:1973-85.

A21. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:198-211.

A22. Zhou Q, Chen M, Jiang O, et al. Sugemalimab versus placebo after concurrent or sequential chemoradiotherapy in patients with locally advanced, unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in China (GEMSTONE-301): interim results of a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23:209-19.

A23. Zhou Q, Chen M, Jiang O, et al. Sugemalimab versus placebo after concurrent or sequential chemoradiotherapy in patients with locally advanced, unresectable, stage III non-small-cell lung cancer in China (GEMSTONE-301): interim results of a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23:209-19.

A24. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:763-74.

A25. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomized, controlled, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:51-65.

A26. Cheng Y, Han L, Wu L, et al. Effect of first-line serplulimab vs placebo added to chemotherapy on survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer: the ASTRUM-005 randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;328:1223-32.

A27. Goto K, Ohe Y, Shibata T, et al. Combined chemotherapy with cisplatin, etoposide, and irinotecan versus topotecan alone as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer (JCOG0605): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1147-57.

A28. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325:971-87.

A29. Fennell DA, Ewings S, Ottensmeier C, et al. Nivolumab versus placebo in patients with relapsed malignant mesothelioma (CONFIRM): a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:1530-40.

A30. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397:375-86.

A31. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387:1405-14.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

178

NEOPLASIAS ESOFÁGICAS Y GÁSTRICAS

ADAM J. BASS Y ANIL K. RUSTGI

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

NEOPLASIAS DEL ESÓFAGO

DEFINICIÓN

El esófago (cap. 124) es un órgano hueco tubular cuyas funciones fisiológicas principales están relacionadas con las contracciones que permiten la propulsión de los alimentos sólidos y líquidos hacia el estómago. La mucosa es un epitelio escamoso estratificado que recubre la submucosa y la muscular; esta última está formada por músculo esquelético en el esófago proximal y por músculo liso en el esófago medio y distal. Los tumores del esófago se pueden clasificar, a grandes rasgos, en cánceres epiteliales y no epiteliales. Los tumores epiteliales benignos se denominan papilomas de células escamosas. Los tumores epiteliales malignos se clasifican en dos subgrupos principales: carcinoma epidermoide esofágico y adenocarcinoma esofágico. Otros tumores, menos frecuentes, que derivan del epitelio esofágico son el carcinoma epidermoide verrugoso, el carcinoma adenoescamoso, el carcinoma adenoide quístico y el carcinoma mucoepidermoide. Los tumores benignos no epiteliales son los leiomiomas, los tumores de células granulares, los pólipos fibrovasculares, el hemangioma, el linfangioma, el lipoma y el fibroma. Los tumores no epiteliales malignos son el leiomiosarcoma y otros sarcomas, los carcinomas metastásicos (p. ej., con origen en mama o pulmón) y los linfomas.

CARCINOMA EPIDERMOIDE ESOFÁGICO

EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma epidermoide esofágico es el tipo más frecuente de cáncer esofágico en todo el mundo y es una causa importante de mortalidad relacionada con el cáncer.[1] El carcinoma epidermoide esofágico puede presentar una incidencia hasta de 100 por cada 100.000 personas en la región denominada *cinturón central de Asia,* que incluye regiones adyacentes al mar Caspio, Irán, la India y China; otras regiones de alta incidencia son algunos países mediterráneos y África occidental. En EE. UU., el carcinoma epidermoide esofágico es más frecuente en los hombres de raza negra que en los de raza blanca, con riesgos de 15,1 por cada 100.000 en comparación con 2,9 por cada 100.000, respectivamente. Las tasas son de 2 a 3 veces superiores en los hombres que en las mujeres. Aunque la incidencia de carcinoma epidermoide esofágico en EE. UU. es baja en hombres y mujeres menores de 50 años, aumenta con la edad.

Factores de riesgo

Las formas hereditarias del carcinoma epidermoide esofágico son extremadamente raras y se asocian con un trastorno que cursa con descamación denominado *tilosis palmar y plantar.* La descamación afecta de forma más importante a las manos y pies, pero también al esófago. Otra patología poco frecuente se denomina síndrome de Plummer-Vinson o síndrome de Paterson-Brown Kelly, que cursa con glositis, membranas esofágicas cervicales y anemia por déficit de hierro. En ambas entidades es probable que la inflamación crónica ponga en marcha la cascada de acontecimientos que culminan en la displasia escamosa del esófago y el carcinoma epidermoide.

La mayoría de los casos de carcinoma epidermoide esofágico están relacionados con el tabaquismo o el consumo de alcohol, especialmente en combinación, ya que sus efectos perjudiciales parecen ser sinérgicos. Entre los carcinógenos químicos presentes en ambos se encuentran los compuestos *N*-nitroso, los hidrocarburos aromáticos policíclicos y las aminas aromáticas. El riesgo relativo de carcinoma epidermoide esofágico es de 6,2 mayor en los fumadores de más de 25 cigarrillos al día. Dejar de fumar ayuda a reducir el riesgo tras 10 años de abstinencia. Los fumadores de cigarrillos que beben whisky y cerveza tienen un riesgo 10-25 veces superior de desarrollar carcinoma epidermoide esofágico. Las vitaminas A, B_{12}, C y E, el ácido fólico y ciertos minerales (cinc, selenio, molibdeno) ejercen efectos antioxidantes directos o indirectos, y sus deficiencias alteran la homeostasis y la regeneración epitelial y tisular.

Otro factor de riesgo para el carcinoma epidermoide esofágico (tabla 178-1) es la acalasia (cap. 124), que es un trastorno que consiste en agangliosis del plexo de Auerbach, lo que da lugar a disfagia, dolor torácico y pérdida de peso, entre otros síntomas. Se puede desarrollar un carcinoma epidermoide esofágico a los 10-20 años del diagnóstico de la acalasia. Dado que el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (cap. 176) comparte muchos de los mismos factores de riesgo ambientales y del estilo de vida con el carcinoma epidermoide esofágico, especialmente el consumo de alcohol y tabaco, los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello y esofágico pueden presentarse de forma sincrónica o metacrónica. En diferentes partes del mundo, el carcinoma epidermoide esofágico se asocia también a estenosis esofágicas crónicas producidas por ingestión

TABLA 178-1 FACTORES DE RIESGO PARA EL CÁNCER DE ESÓFAGO

Cáncer epidermoide de esófago
Hiperqueratosis palmar y plantar
Acalasia
Síndrome de Plummer-Vinson
Consumo de tabaco
Alcohol
Ingestión de lejía
Carencias nutricionales (minerales, vitaminas)
Infección por el virus del papiloma humano (VPH)
Lesión por radiación
Esprúe celíaco
Adenocarcinoma esofágico
Reflujo gastroesofágico de ácido
Reflujo biliar
Obesidad
Esófago de Barrett

de acústicos, consumo de mate (una bebida de hierbas caliente), enfermedad celíaca, infección por el virus del papiloma humano (VPH; especialmente por los genotipos VPH-16, VPH-18 y VPH-33) y lesiones por radiación.

BIOPATOLOGÍA

El carcinoma epidermoide esofágico se produce por una transición del epitelio escamoso normal a una displasia escamosa y, finalmente, a una neoplasia. El inicio, la progresión y el potencial metastásico del carcinoma epidermoide esofágico están relacionados con una serie de alteraciones genéticas, que incluyen la sobreexpresión de los oncogenes del receptor del factor de crecimiento epidérmico *(EGFR)* y de la ciclina D1, así como la inactivación de los genes supresores tumorales *TP53, p16INK4A* y *p120-catenina (p120ctn)*. La frecuencia de estos cambios varía considerablemente de unos estudios a otros, pero las alteraciones oncógenas suelen aparecer en las fases iniciales de la displasia y del carcinoma epidermoide esofágico, mientras que la inactivación de los genes supresores tumorales lo hace en fases más avanzadas del carcinoma epidermoide esofágico primario y metastásico establecido. Desde un punto de vista genómico, se ha comprobado que el factor de transcripción SOX-2, que es importante en la capacidad pluripotente de las células somáticas, es un gen muy importante que está implicado en la patogenia del carcinoma epidermoide esofágico. La supresión condicional del gen supresor tumoral *p120ctn* en el esófago de los ratones determina el desarrollo de un carcinoma epidermoide esofágico invasivo. La secuenciación profunda del ADN ha confirmado estas alteraciones genéticas y ha revelado una menor frecuencia de otras alteraciones, como la inactivación de enzimas modificadoras de la cromatina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Signos y síntomas

Aunque la displasia escamosa esofágica no se suele ocasionar síntomas, el carcinoma epidermoide esofágico, que tiene predilección por el esófago medio-proximal, se puede asociar a disfagia, odinofagia, dolor torácico típico o atípico, hemorragia digestiva, náuseas, vómitos, pérdida de peso y malnutrición. El carcinoma epidermoide esofágico puede metastatizar a ganglios linfáticos locales, pulmón, hígado y hueso. Los síntomas atribuibles al carcinoma epidermoide esofágico metastásico pueden incluir dolor óseo, disnea y evidencia de ictericia e insuficiencia hepática, según la extensión de la enfermedad metastásica.

Exploración física

La pérdida de peso puede determinar caquexia y atrofia muscular. Se debe explorar en el paciente los cambios en el pelo, integridad de la piel y lechos ungueales, como reflejo de la posible malnutrición. Pueden detectarse adenopatías en las regiones cervical anterior y supraclavicular. En los pacientes con enfermedad metastásica hepática se pueden observar hepatomegalia y complicaciones secundarias a la hepatopatía.

Pruebas de laboratorio

Puede aparecer una anemia por deficiencia de hierro progresiva por una hemorragia digestiva alta silente. Las alteraciones adicionales pueden ser origen de trastornos metabólicos, como la alcalosis secundaria a los vómitos y la hipernatremia por la deshidratación. Las alteraciones de las enzimas hepáticas, tanto hepatocelulares como colestásicas, pueden reflejar metástasis hepáticas. La hipercalcemia paraneoplásica es infrecuente. No existen marcadores específicos del carcinoma epidermoide esofágico, aunque se pueden utilizar las concentraciones aumentadas de antígeno carcinoembrionario (CEA) y los niveles de ADN libre de células de las células tumorales como ayuda para monitorizar la recidiva de la enfermedad tras el tratamiento.

DIAGNÓSTICO

Un tránsito baritado digestivo alto puede mostrar un defecto de llenado debido a la lesión mucosa o una alteración del tránsito del contraste debido al crecimiento luminal (cap. 119). Sin embargo, el diagnóstico definitivo implica la visualización directa en una endoscopia digestiva alta (cap. 120). Una vez visualizada la masa, es necesario realizar biopsias para confirmar el diagnóstico y permitir estudios genómicos. La punción-aspiración con aguja fina permite una evaluación diagnóstica rápida en la sala de procedimientos. El carcinoma epidermoide esofágico puede afectar a los ganglios linfáticos locales, que se detectan mejor mediante la ecografía endoscópica; si es necesario, se puede realizar un análisis por citopatología de las muestras obtenidas mediante punción-aspiración con aguja fina. La ecografía endoscópica también se utiliza de forma rutinaria para medir la profundidad de la invasión, lo que guía el uso del tratamiento neoadyuvante en los casos localizados con ganglios negativos.

Para la evaluación de la enfermedad metastásica se debe realizar una tomografía computarizada (TC) toracoabdominal. La gammagrafía ósea puede ser de utilidad en los pacientes sintomáticos con dolor óseo. La tomografía por emisión de positrones (PET) se utiliza cada vez más para evaluar la metástasis. En conjunto, estas modalidades diagnósticas permiten también la clasificación en estadios del carcinoma epidermoide esofágico, lo que es importante para dirigir el tipo de tratamiento.

TRATAMIENTO

Tratamiento quirúrgico

La cirugía es la piedra angular del tratamiento con intención curativa, pero la quimioterapia adyuvante o la quimiorradioterapia mejoran notablemente los resultados.[2] Según la localización del carcinoma epidermoide esofágico, se indica una esofaguectomía total o subtotal.[3] En esta última se puede realizar una plastia de interposición con yeyuno o colon.

Las técnicas quirúrgicas incluyen extirpaciones transtorácica, transhiatal y radical en bloque. El aumento de la pericia quirúrgica para la esofaguectomía mejora los resultados de mortalidad a corto y largo plazo en el cáncer de esófago. En pacientes seleccionados, la esofaguectomía mínimamente invasiva[4] puede proporcionar una mortalidad, morbilidad y resultados oncológicos perioperatorios equivalentes o mejores que la cirugía abierta.[A1-A3]

En los pacientes que médicamente no son aptos para la cirugía o en los que es probable que esta conlleve una elevada morbilidad (p. ej., tumores en el esófago cervical), a menudo se recurre a la quimiorradioterapia definitiva como alternativa al tratamiento quirúrgico. En centros experimentados, la esofaguectomía de rescate tras la quimiorradioterapia definitiva proporciona a pacientes selectos con cáncer de esófago resultados aceptables a corto y largo plazo.

Tratamiento médico

La quimiorradioterapia combinada neoadyuvante o adyuvante bajo supervisión de un experto es más eficaz que la cirugía sola para mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer de esófago resecable.[A4] En los pacientes con un cáncer de esófago localizado con ganglios positivos o más avanzado, los resultados mejoran con la quimiorradioterapia neoadyuvante con unos 40 Gy de radiación más carboplatino con paclitaxel[A5] o cisplatino con vinorelbina.[A6] El nivolumab adyuvante puede mejorar la supervivencia en pacientes que tienen enfermedad residual a pesar de la quimiorradioterapia y la cirugía.

En los pacientes con un carcinoma epidermoide esofágico metastásico, la quimioterapia citotóxica de primera línea que contiene platino debe combinarse con la inhibición de puntos de control inmunitario mediante nivolumab,[A7,A8] camrelizumab,[A9] toripalimab,[A10] o pembrolizumab.[A11] En el caso de los pacientes que tienen enfermedad irresecable o metastásica, el tratamiento paliativo incluye la colocación endoscópica de endoprótesis o prótesis expandibles (para abrir la luz casi obstruida y permitir el paso de los alimentos), sondas de gastrostomía endoscópica percutánea (para la administración de nutrición al estómago distal a la lesión tumoral), nutrición parenteral total, control del dolor y quimioterapia sistémica.[5]

PRONÓSTICO

La supervivencia a los 5 años de los pacientes tratados por un carcinoma epidermoide esofágico depende del estadio y de los tipos de tratamiento utilizados. En los estadios T1 y T2 sin afectación ganglionar, la cirugía exclusiva puede resultar curativa en más del 60% los casos. Las complicaciones postoperatorias importantes (que afectan aproximadamente a un tercio de los pacientes) tienen un efecto negativo prolongado sobre la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes que sobreviven 5 años tras una esofaguectomía para el cáncer. La disnea, el cansancio, las restricciones de la alimentación, las dificultades para dormir y el reflujo gastroesofágico empeoran progresivamente durante el período de seguimiento en pacientes que sufren esas complicaciones postoperatorias importantes, mucho más que en pacientes que no experimentan complicaciones.

ADENOCARCINOMA ESOFÁGICO

EPIDEMIOLOGÍA

El adenocarcinoma de esófago tiene una incidencia anual ajustada por edad de 1,3 por cada 100.000. Afecta con mayor frecuencia a los pacientes de raza blanca que a los de raza negra y a los hombres que a las mujeres (3:1 a 5,5:1), y su incidencia aumenta a partir de los 40 años. La incidencia de adenocarcinoma esofágico está aumentando de una forma espectacular en los países desarrollados, especialmente en EE. UU. (4-10% anualmente), y en Europa occidental y el norte de Europa.[6]

Factores de riesgo

La obesidad (central) es un importante factor de riesgo de adenocarcinoma esofágico (v. tabla 178-1), quizá porque está relacionada con factores mecánicos que favorecen una enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE) ácido más intensa o más probablemente por la liberación de adipocinas, citocinas y quimiocinas proinflamatorias que llegan al esófago. El principal precursor reconocido del adenocarcinoma esofágico es el esófago de Barrett (cap. 124), que se caracteriza por la sustitución del epitelio escamoso estratificado normal por un tipo incompleto de epitelio (metaplasia) del intestino delgado que se proyecta desde la unión gastroesofágica hacia el esófago distal en un gradiente de distal a proximal (cap. 124). A su vez, el esófago de Barrett se ve favorecido por el RGE, así como por una mezcla de ácidos biliares en el líquido del reflujo ácido. Un pequeño subgrupo de pacientes con esófago de Barrett puede progresar a adenocarcinoma esofágico a través de estadios intermedios de displasia de bajo y de alto grado. Se estima que el esófago de Barrett evoluciona a adenocarcinoma esofágico con una frecuencia de 55 a 441 paciente-años, una tasa que corresponde a un riesgo unas 125 veces mayor que el riesgo de adenocarcinoma esofágico en la población general.

BIOPATOLOGÍA

En el esófago de Barrett, la metaplasia en el esófago distal determina la presencia de un epitelio del intestino delgado con enterocitos cilíndricos y células caliciformes secretoras, pero sin células de Paneth ni células enteroendocrinas, lo que determinar que se llame metaplasia intestinal incompleta.[7] Por sí misma, la metaplasia del esófago de Barrett no se puede convertir en adenocarcinoma esofágico. Sin embargo, cuando el esófago de Barrett desarrolla una displasia de bajo y alto grado, el riesgo de adenocarcinoma esofágico aumenta drásticamente. El esófago de Barrett se asocia a una ploidía anormal del ADN, así como a alteraciones genéticas en la transmisión de señales por parte del receptor del factor de crecimiento epidérmico, *TP53,* y *p16INK4A*. Los datos emergentes demuestran que los marcadores, incluida la mutación de TP53 y la detección de aneuploidía, pueden identificar a los pacientes cuyo esófago de Barrett tiene mayor riesgo de evolucionar a cáncer.

El adenocarcinoma esofágico puede distinguirse de los adenocarcinomas gastroesofágicos (el llamado cáncer de la unión gastroesofágica) y de los adenocarcinomas del cardias gástrico en función de su localización, aunque los datos genómicos demuestran una notable similitud entre los adenocarcinomas esofágicos y gástricos. Los análisis pangenómicos muestran ganancias y pérdidas de regiones cromosómicas que podrían llevar a la identificación de genes conocidos y previamente desconocidos fundamentales en la patogenia del adenocarcinoma esofágico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Signos y síntomas

Un pequeño subgrupo (alrededor del 5 al 15%) de los pacientes con una enfermedad por reflujo gastroesofágico pueden desarrollar esófago de Barrett. Sin embargo, millones de personas están afectadas por la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la mayoría de ellos no se someten a una endoscopia digestiva alta. Los pacientes con esófago de Barrett pueden tener o no síntomas relacionados con la enfermedad por reflujo gastroesofágico. La enfermedad por reflujo gastroesofágico crónica con esófago de Barrett se puede asociar a una estenosis del esófago distal. Los pacientes con un adenocarcinoma esofágico pueden presentar disfagia, odinofagia, hemorragia digestiva alta, dolor torácico, náuseas, vómitos, saciedad precoz, pérdida de peso y malnutrición.

Exploración física

En la exploración, el paciente puede presentar signos de malnutrición y pérdida de peso. Puede haber hepatomegalia y las linfoadenopatías pueden ser un signo de metástasis. En el adenocarcinoma esofágico son raros los síndromes paraneoplásicos.

Pruebas de laboratorio

Los pacientes con adenocarcinoma esofágico pueden presentar anemia por deficiencia de hierro (por hemorragia digestiva alta oculta), trastornos metabólicos y alteraciones de las enzimas hepáticas por enfermedad metastásica. La concentración de CEA puede estar elevada como marcador serológico tumoral, aunque eso no es una prueba diagnóstica.

DIAGNÓSTICO

Es importante asegurarse de no equivocarse en el diagnóstico de un adenocarcinoma esofágico y confundirlo con una entidad benigna, como un trastorno primario de la motilidad esofágica. El esofagograma baritado puede conducirnos a la sospecha de esófago de Barrett y permite diagnosticar lesiones tumorales intraluminales compatibles con adenocarcinoma esofágico en el esófago distal. No obstante, la base del diagnóstico es la esofagoscopia. Cuando la extensión del esófago de Barrett es igual o menor a 3 cm, se denomina *esófago de Barrett de segmento corto;* cuando es superior a 3 cm, se denomina *esófago de Barrett de segmento largo.* Esta distinción es importante, ya que el riesgo de adenocarcinoma esofágico del esófago de Barrett de segmento largo es superior a la del esófago de Barrett de segmento corto. A diferencia del tono blanco rosado de la mucosa esofágica normal, el adenocarcinoma esofágico presenta una mucosa característica de color salmón que puede visualizarse en la unión gastroesofágica, con proyecciones en forma de fronda en dirección proximal. En estos casos, se deben obtener biopsias mucosas endoscópicas de la zona del esófago de Barrett (con biopsias control normales del esófago y cardias gástrico) para el diagnóstico anatomopatológico. Las características de la displasia se aprecian mejor en ausencia de esofagitis relacionada con el reflujo, que puede provocar una distorsión de la estructura nuclear. Por lo tanto, la producción de ácido gástrico debe suprimirse con inhibidores de la bomba de protones (v. tabla 124-1) durante 6-8 semanas antes de la biopsia.

TRATAMIENTO

Los principios para la resección quirúrgica y el tratamiento neoadyuvante tras la quimiorradioterapia y la resección quirúrgica son similares a los recomendados para el carcinoma epidermoide esofágico. Sin embargo, el impacto de la quimiorradioterapia neoadyuvante es más modesto en el adenocarcinoma esofágico. Si persiste enfermedad residual a pesar de la quimiorradioterapia y la cirugía, el nivolumab adyuvante puede mejorar la supervivencia.[A12]

Los tratamientos sistémicos para los adenocarcinomas esofágicos avanzados y metastásicos son análogos a los que se recomiendan para los adenocarcinomas de estómago, incluidos los tratamientos de los puntos de control inmunitario combinados con la quimioterapia para el tratamiento de primera línea bajo supervisión experta. Para los tumores que sobreexpresan la proteína HER2 se recomiendan tratamientos dirigidos bajo la supervisión de expertos. Los pacientes con cánceres esofágicos suelen sufrir una comorbilidad grave (p. ej., obesidad, enfermedades cardíacas, enfisema y malnutrición) que limitan las opciones terapéuticas después del tratamiento de primera línea. En los tumores avanzados irresecables, las endoprótesis autoexpandibles (a menudo con braquiterapia localizada) pueden tener efectos paliativos.[8]

PREVENCIÓN

Si el paciente presenta metaplasia en un esófago de Barrett, se debería repetir la endoscopia alta cada 3 años. En cambio, la displasia de bajo grado (con la confirmación de un anatomopatólogo experto) precisa vigilancia endoscópica cada 6-12 meses. La displasia de alto grado, si ha sido estudiada de forma adecuada por el anatomopatólogo, puede precisar reconfirmación y a continuación debe conducir a intervención médica (ablación por radiofrecuencia o resección mucosa endoscópica) o intervención quirúrgica por la posibilidad de no diagnosticar un adenocarcinoma esofágico contiguo (cap. 124). La ablación por radiofrecuencia reduce la progresión de la displasia de bajo grado o, posiblemente, de la displasia esofágica de Barrett de alto grado a cáncer. Para la displasia de alto grado asociada al esófago de Barrett o para el esófago de Barrett asociado a un adenocarcinoma esofágico intramucoso (estadio T1a) se utiliza la resección mucosa endoscópica.[9] El uso de ecografía endoscópica puede ser útil para discriminar entre displasia de alto grado y adenocarcinoma esofágico intramucoso.

PRONÓSTICO

La enfermedad localizada detectada mediante un seguimiento cuidadoso de los pacientes con esófago de Barrett residual puede curarse. La supervivencia a largo plazo de la enfermedad localizada puede superar el 50%, con tasas más elevadas entre los pacientes con respuestas completas al tratamiento neoadyuvante. Sin embargo, el adenocarcinoma esofágico conlleva una de las tasas de supervivencia más desalentadoras dentro de la oncología. La supervivencia global a los 5 años es aproximadamente del 20%, porque la enfermedad se diagnostica en un estadio avanzado, tiene propensión a la recidiva tras el tratamiento quirúrgico y la eficacia de la quimiorradioterapia es modesta. Aún está por demostrar si el tratamiento adyuvante de los puntos de control inmunitario y la introducción de nuevos fármacos mejorarán sustancialmente la supervivencia.

NEOPLASIAS GÁSTRICAS

DEFINICIÓN

Las neoplasias gástricas son fundamentalmente malignas y casi el 90-95% de estos tumores corresponden a adenocarcinomas. Otros tumores malignos menos frecuentes son los linfomas, sobre todo los linfomas no hodgkinianos, y los sarcomas, como los leiomiosarcomas. Las neoplasias gástricas benignas incluyen los leiomiomas, los carcinoides y los lipomas.

ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

EPIDEMIOLOGÍA

La gran variabilidad geográfica en la incidencia del cáncer gástrico en todo el mundo indica que los factores ambientales influyen sobre la carcinogenia gástrica. Más datos a favor de esta idea se han obtenido mediante la observación de grupos que emigran de zonas de alto riesgo a otras de bajo riesgo, como, por ejemplo, los japoneses que emigran a Hawái o Brasil, ya que adquieren el bajo riesgo de la zona a la que emigran, posiblemente porque adoptan la forma de vivir local y se exponen a distintos factores ambientales.[10]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 178-2 TRASTORNOS QUE PREDISPONEN O SE ASOCIAN AL CÁNCER GÁSTRICO

AMBIENTALES
Infección por *Helicobacter pylori*
Dieta: exceso de sal (encurtidos salados), nitratos/nitritos, hidratos de carbono; deficiencia de fruta fresca, verduras, vitaminas A y C, refrigeración
Nivel socioeconómico
Tabaquismo
GENÉTICA
Cáncer gástrico familiar (poco frecuente)
Asociado al cáncer colorrectal hereditario no poliposo
Grupo sanguíneo A
ENFERMEDADES PREDISPONENTES
Gastritis crónica, especialmente gastritis atrófica con o sin metaplasia intestinal
Anemia perniciosa
Metaplasia intestinal
Pólipos adenomatosos gástricos (> 2 cm)
Muñones posgastrectomía
Displasia epitelial gástrica
Enfermedad de Ménétrier (gastropatía hipertrófica)
Úlcera gastroduodenal crónica

El adenocarcinoma gástrico era el tumor maligno más frecuente en el mundo hasta mediados de la década de los ochenta y sigue siendo extremadamente frecuente en hombres de algunas regiones del mundo, como la parte tropical de América del Sur, algunas regiones del Caribe y Europa del Este. Independientemente del sexo, sigue siendo uno de los tumores malignos más frecuentes en China y Japón. No obstante, la incidencia está disminuyendo en todo el mundo.[11,12]

Aunque el carcinoma gástrico era el tumor más frecuente en EE. UU. en la década de los treinta, su incidencia anual se ha ido reduciendo de forma constante a menos de 10.000 nuevos casos por año. La incidencia en EE. UU. es aproximadamente 1,8 veces superior en personas de raza distinta de la blanca y es mayor entre los coreanoamericanos.[13] Sin embargo, a pesar de que la incidencia del adenocarcinoma gástrico localizado en el tercio distal del estómago ha disminuido, la incidencia de los adenocarcinomas gástricos proximales y de la unión gastroesofágica ha aumentado de forma lenta en EE. UU., un dato que posiblemente refleje diferencias en los factores patógenos.

Es típico que los carcinomas gástricos aparezcan en pacientes de 50 a 70 años y es raro que lo hagan antes de los 30 años. Las tasas son superiores en los hombres que en las mujeres en una proporción de 2:1. Sin embargo, la frecuencia de la variante difusa del cáncer gástrico está aumentando en las mujeres más jóvenes por razones que no se comprenden. En EE. UU., el cáncer gástrico es más frecuente en hombres y mujeres de raza negra que en hombres y mujeres de raza blanca.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el desarrollo de un carcinoma gástrico se pueden dividir en factores genéticos y ambientales, además de trastornos precursores (tabla 178-2). Por ejemplo, la infección por *Helicobacter pylori* es significativamente más frecuente en pacientes con cáncer gástrico no cardial que en controles apareados. A diferencia del cáncer gástrico distal que aparece sobre la base de una metaplasia intestinal, que suele estar precipitada por *H. pylori,* los adenocarcinomas cercanos a la unión gastroesofágica parecen estar inversamente asociados a *H. pylori.* Los estudios epidemiológicos de poblaciones de alto riesgo han sugerido que los agentes genotóxicos, como los derivados *N*-nitrosos, pueden influir en la carcinogenia gástrica. Los compuestos *N*-nitrosos se pueden formar en el estómago humano mediante la nitrosación de los nitratos ingeridos, que son elementos frecuentes de la dieta. En áreas con elevada mortalidad por este tipo de tumor se han descrito elevadas concentraciones de nitratos en la tierra y el agua potable. La gastritis atrófica (cap. 125), asociada o no a metaplasia intestinal, se asocia al cáncer gástrico, sobre todo en regiones endémicas. La anemia perniciosa (cap. 150) se asocia a un aumento de varias veces del riesgo de sufrir un cáncer gástrico. La gastritis atrófica y la metaplasia intestinal probablemente sean pasos intermedios hacia el cáncer de estómago. La aclorhidria asociada a la gastritis por *H. pylori,* la anemia perniciosa u otras causas favorece el crecimiento de bacterias que pueden convertir los nitratos en nitritos. Al mismo tiempo, la mayoría de los pacientes con gastritis atrófica no desarrollan un cáncer gástrico, lo que sugiere que ni la gastritis atrófica ni la aclorhidria aislada son responsables por sí mismas.

Las úlceras gástricas benignas no parecen predisponer a los pacientes al cáncer gástrico. Sin embargo, los enfermos con un remanente gástrico tras una gastrectomía subtotal por procesos benignos tienen un riesgo relativo de desarrollar un cáncer a este nivel 1,5-3,0 veces superior a los 15-20 años de la intervención.

BIOPATOLOGÍA

Los adenocarcinomas gástricos se pueden clasificar en dos tipos según la clasificación de Lauren:[14] intestinal y difuso. El tipo intestinal (por lo general, distal dentro del estómago asociado a úlceras y habitualmente precedido por lesiones premalignas) y su incidencia en EE. UU. están disminuyendo, pero los adenocarcinomas en la zona del cardias/unión gastroesofágica han aumentado. Por el contrario, el tipo difuso corresponde a un engrosamiento difuso del estómago, sobre todo del cardias, y suele afectar a pacientes de menor edad; esta forma se puede presentar como una linitis plástica, que es un estómago no distensible con ausencia de pliegues y estenosis de la luz por infiltración de la pared gástrica por el tumor. Los cánceres gástricos de tipo difuso suelen presentar células productoras de mucina. Otros trastornos que pueden ser causa de linitis plástica incluyen los linfomas (cap. 171), la tuberculosis (cap. 299), la sífilis (cap. 295) y la amiloidosis (cap. 174).

Las características histopatológicas fundamentales del cáncer gástrico incluyen el grado de diferenciación, la invasión de la pared gástrica, la afectación ganglionar y la existencia de células en anillo de sello o no dentro del tumor. Otras manifestaciones histológicas son una masa polipoidea, que resulta difícil distinguir de un pólipo benigno. El carcinoma gástrico precoz, un trastorno frecuente en Japón y que tiene un pronóstico relativamente favorable, es una lesión superficial que puede afectar o no a los ganglios. Estas lesiones pueden clasificarse como: grupo I, polipoidea; grupo II, úlcera fungosa con bordes elevados y claramente delimitados; grupo III, úlcera con bordes infiltrantes y poco definidos, y grupo IV, lesión infiltrante, fundamentalmente intramural, mal delimitada.

La principal hipótesis para explicar la predisposición al desarrollo de un cáncer gástrico asociada a *H. pylori* es la inducción de una respuesta inflamatoria, en la cual puede resultar esencial la IL-1β. Las infecciones crónicas por *H. pylori* también producen una gastritis crónica atrófica con la consiguiente aclorhidria, que facilita el crecimiento bacteriano que convierte los nitratos de la dieta en nitritos. Estos nitritos, combinados con factores genéticos, estimulan una proliferación celular anormal, con mutaciones genéticas y, al final, el desarrollo de un cáncer.

Genética

Los pacientes de cáncer gástrico tienen unos antecedentes familiares de la enfermedad entre 2 y 3 veces superiores, lo que sugiere una contribución genética. Por otra parte, se han descrito mutaciones hereditarias o de la línea germinal en los genes para E-cadherina y α-catenina (aunque son poco frecuentes) en el cáncer gástrico difuso hereditario, que se diagnostica en pacientes jóvenes. Además, en el síndrome de Lynch (cap. 179), los pacientes presentan tumores extracólicos asociados, incluido cáncer gástrico. Los pacientes con poliposis adenomatosa familiar también son más propensos a desarrollar adenocarcinoma gástrico distal (antral). El grupo sanguíneo A también se asocia a una incidencia aumentada de cáncer gástrico, incluso en regiones no endémicas.

Los datos de expresión génica han identificado subtipos moleculares vinculados a distintos patrones de alteraciones moleculares que se asocian a diferencias en la progresión y el pronóstico de la enfermedad. Algunos ejemplos son los tumores relacionados con el virus de Epstein-Barr, los tumores con inestabilidad de los microsatélites o cromosómica y un subtipo histológico difuso que a menudo presenta una menor inestabilidad genómica.[15] Los tumores gástricos con inestabilidad cromosómica presentan una sorprendente similitud con los adenocarcinomas esofágicos. Tanto la activación de los oncogenes como la inactivación de los genes supresores de tumores pueden verse favorecidas por procesos que incluyen la inestabilidad cromosómica, la metilación anómala del ADN y la inestabilidad de los microsatélites. La pérdida de *p53* es frecuente, especialmente en los tumores gástricos con inestabilidad cromosómica. La inactivación de *p53* en las lesiones gástricas precancerosas sugiere que la mutación de *p53* es un acontecimiento temprano en la carcinogenia gástrica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Signos y síntomas

En las fases precoces, el carcinoma gástrico puede ser asintomático o producir síntomas inespecíficos, lo que dificulta el diagnóstico precoz. Los síntomas más tardíos incluyen aerofagia, disfagia y dolor epigástrico. La saciedad precoz y los vómitos pueden indicar una obstrucción parcial de la salida gástrica, aunque la dismotilidad del estómago puede contribuir a los vómitos en tumores en los que no hay obstrucción. El dolor epigástrico, que se parece al de la úlcera péptica, aparece en una cuarta parte de los pacientes, pero en la mayor parte de los pacientes con tumores, este dolor no se alivia con alimentos o antiácidos. El dolor que se irradia hacia la espalda puede indicar penetración por parte del tumor hacia el páncreas. Cuando los carcinomas gástricos se asocian a disfagia, este síntoma indica un tumor más proximal en la unión gastroesofágica o el fondo.

Los signos de cáncer gástrico incluyen hemorragia, que puede producir anemia por deficiencia de hierro (cap. 145) que produce debilidad, malestar o fatiga, además de, en raras ocasiones, consecuencias cardiovasculares o cerebrales vasculares de mayor gravedad. La perforación de un cáncer gástrico es menos frecuente. Las metástasis hepáticas por un tumor gástrico pueden producir dolor del hipocondrio derecho,

ictericia, fiebre o varios de ellos. Las metástasis pulmonares pueden cursar con tos, hipo o hemoptisis. La carcinomatosis peritoneal puede causar una ascitis maligna que no responde a los diuréticos. El cáncer gástrico también puede causar metástasis óseas.

Exploración física

En los estadios más precoces del cáncer gástrico, la exploración física puede ser poco llamativa. En fases posteriores, el paciente desarrolla caquexia y se puede palpar una masa en epigastrio. Si el tumor ocasiona metástasis hepáticas, puede encontrarse hepatomegalia con ictericia y ascitis. La infiltración de la vena porta o esplénica y la trombosis pueden ser causa de una esplenomegalia. La afectación ganglionar en la región supraclavicular izquierda se denomina ganglio de Virchow, mientras que la afectación ganglionar periumbilical se conoce como nódulos de la hermana María José. La prueba de sangre oculta en heces puede ser positiva. Las metástasis ováricas se llaman tumor de Krukenberg.

Los síndromes paraneoplásicos (cap. 164) pueden preceder o aparecer al mismo tiempo que el cáncer gástrico. Como ejemplos tenemos el síndrome de Trousseau (cap. 67), que es una tromboflebitis superficial migratoria de repetición que indica una situación de hipercoagulabilidad; la acantosis *nigricans*, que aparece como lesiones cutáneas elevadas y pigmentadas en las superficies flexoras, el cuello, las axilas, la región inguinal y las mucosas; la neuromiopatía con afectación sensitiva y motora, y síndromes del sistema nervioso central con alteraciones del estado mental y ataxia.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio pueden mostrar anemia por deficiencia de hierro. También se ha descrito una anemia hemolítica microangiopática. Las alteraciones de las pruebas de función hepática suelen indicar metástasis. La hipoalbuminemia es un marcador de malnutrición. La enteropatía con pérdida de proteínas es rara, pero se puede encontrar en la enfermedad de Ménétrier (cap. 125), que es otro trastorno predisponente. Los resultados de las pruebas serológicas, como el CEA o CA72.4 (no utilizado normalmente), también pueden estar alterados. Aunque no se recomienda realizar estas pruebas para el diagnóstico inicial, pueden ser útiles para monitorizar la enfermedad tras la resección quirúrgica.

DIAGNÓSTICO

La precisión diagnóstica de la endoscopia alta con biopsia y estudio citológico se aproxima al 95-99% para ambos tipos de cáncer gástrico. Los tumores pueden originarse como una pequeña úlcera en la mucosa, un pólipo o una masa (fig. 178-1). En algunos pacientes, las úlceras gástricas se identifican por vez primera en un tránsito baritado digestivo alto. Se debe plantear que la úlcera es benigna cuando su base es lisa y regular, mientras que las úlceras malignas suelen tener una masa circundante, pliegues irregulares y una base irregular. Aunque estos datos radiológicos, entre otros, se han utilizado históricamente para determinar si se trataba de una úlcera benigna o maligna, la endoscopia digestiva alta con biopsia y citología son ahora obligadas siempre que se identifique una úlcera en las pruebas de imagen, aunque parezca benigna.

La ecografía endoscópica resulta muy útil a la hora de diagnosticar y estadificar el cáncer de estómago. La extensión del tumor, incluida la infiltración de la pared gástrica y la afectación ganglionar local, pueden valorarse con esta técnica (fig. 178-2), que aporta información complementaria a la de la TC. La ecografía endoscópica permite guiar las biopsias por aspiración de los ganglios para confirmar la malignidad. La TC torácica y la abdominopélvica permiten valorar la afectación de las adenopatías y los órganos extragástricos (sobre todo pulmones e hígado). En algunos centros, para la estadificación del carcinoma gástrico se realizan gammagrafías óseas, dada la tendencia de este tumor a causar metástasis óseas.

TRATAMIENTO

Tratamiento quirúrgico

La principal opción de conseguir la curación en el cáncer gástrico es la resección quirúrgica, que se puede realizar en un 25-30% de los enfermos.[16] Si el tumor está limitado al estómago distal, se debería realizar una gastrectomía subtotal con resección de los ganglios portales y de la cabeza pancreática. Cuando se encuentra un carcinoma gástrico precoz limitado a la mucosa, como alternativa se puede plantear una resección mucosa endoscópica. Por el contrario, en los tumores del estómago proximal se debería realizar una gastrectomía total para conseguir un margen adecuado y extirpar los ganglios; por lo general, esta intervención también incluye una pancreatectomía distal con esplenectomía. Esta técnica se asocia a una mayor morbimortalidad. La realización añadida de la disección ganglionar paraaórtica no mejora la supervivencia. Incluso en los casos en los que no es posible un procedimiento curativo por la presencia de metástasis, la resección gástrica limitada es necesaria para las hemorragias u obstrucciones graves. Sin embargo, la gastrectomía seguida de quimioterapia no mejora los resultados de la quimioterapia sola en el cáncer gástrico avanzado no susceptible de curación quirúrgica.[A13] Si se produce una recidiva del cáncer en el resto del estómago, la resección limitada puede ser necesaria como tratamiento paliativo. La mayor parte de las recidivas en cualquiera de los tipos de cáncer gástrico afectan a la zona local o regional del tumor original.

Tratamiento médico

El cáncer gástrico suele responder bien a la quimioterapia.[17,18] La quimioterapia con un solo fármaco, que proporciona tasas de respuesta parcial situadas entre el 20 y el 30%, se reserva para pacientes con un estado funcional malo. Por lo demás, la quimioterapia combinada prolonga la supervivencia global si se

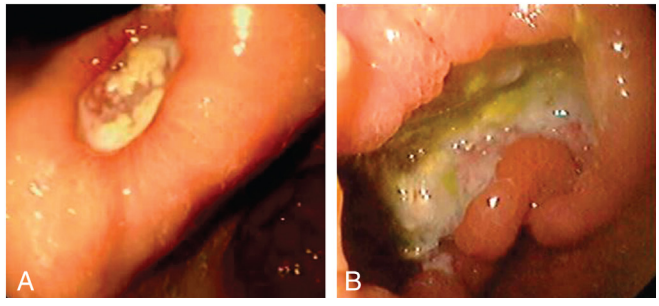

FIGURA 178-1. Úlcera gástrica benigna (A) y maligna (B). Obsérvense los bordes irregulares, gruesos y protruyentes del cáncer. (Por cortesía de Pankaj Jay Pasricha, MD.)

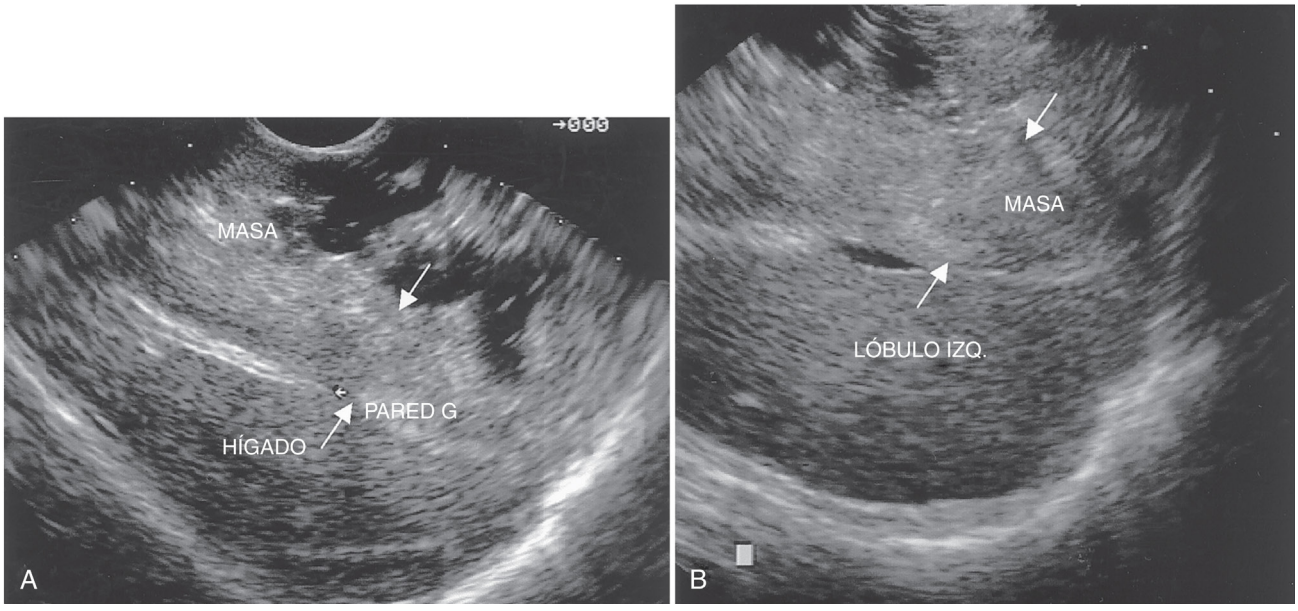

FIGURA 178-2. Masa gástrica. Ecoendoscopia de una gran masa gástrica que comprime el hígado y la pared de la vesícula biliar (A) y, en una proyección diferente, el lóbulo izquierdo del hígado (B).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

compara con la quimioterapia con un solo fármaco en la enfermedad metastásica, así como en el tratamiento adyuvante y neoadyuvante de la enfermedad no metastásica.[A14]

En pacientes con cáncer gástrico sometidos a cirugía con intención curativa, la adición de quimioterapia perioperatoria puede mejorar la supervivencia. Por ejemplo, la combinación de epirubicina, cisplatino y fluorouracilo, administrada antes y después de la cirugía, aumenta la supervivencia a los 5 años del 23 al 36% en pacientes con carcinomas gastroesofágicos resecables. La terapia perioperatoria con una combinación de fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel (tabla 178-3) puede prolongar la supervivencia mediana hasta los 50 meses y se utiliza cada vez más en pacientes médicamente aptos.[A15] No obstante, la quimiorradioterapia postoperatoria no mejora la supervivencia global, comparada con la quimioterapia postoperatoria, en pacientes cuyos cánceres gástricos resecables se tratan con una quimioterapia y una cirugía preoperatoria adecuadas.[A16]

Para la enfermedad avanzada o metastásica, los regímenes combinados hacen hincapié en el tratamiento con dos fármacos, normalmente 5-fluorouracilo o capecitabina con platino. En la actualidad, el tratamiento de primera línea se complementa cada vez más con inhibidores del punto de control inmunitario; su beneficio es más notable en pacientes cuyos tumores expresan PD-L1,[A17] pero los pacientes cuyos tumores muestran inestabilidad de microsatélites o son positivos para el virus de Epstein-Barr también pueden ser especialmente sensibles al tratamiento frente a PD-1.

Algunos cánceres gástricos presentan una sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2, también llamado ERBB2). En pacientes con cáncer gástrico avanzado o de la unión gastroesofágica que presentan sobreexpresión de HER2, la adición de trastuzumab (un anticuerpo monoclonal humanizado anti-HER2) a la quimioterapia aumenta la supervivencia de 11,1 a 13,8 meses. La adición del inhibidor del punto de control inmunitario pembrolizumab está ahora aprobada en combinación con trastuzumab y quimioterapia para el tratamiento de primera línea en todos los pacientes ERBB2+ con enfermedad metastásica.

Cuando se desarrolla resistencia al tratamiento de primera línea, el trastuzumab deruxtecán (que es un conjugado anticuerpo-fármaco formado por trastuzumab, un enlazador escindible a base de tetrapéptidos y un inhibidor citotóxico de la topoisomerasa I) puede aumentar la mediana de supervivencia en unos 4 meses y ahora está aprobado para su uso en segunda línea.[A18] La combinación de ramucirumab (un antagonista del receptor de VEGF) más paclitaxel puede aumentar modestamente la mediana de supervivencia en comparación con los cuidados de soporte.

La quimioterapia empírica de tercera línea en pacientes médicamente aptos puede incluir regímenes utilizados en otros cánceres digestivos, como irinotecán/5-fluorouracilo. La radioterapia aislada no es eficaz y en general se utiliza con fines paliativos en pacientes con hemorragia, obstrucción o dolor.

Otros tratamientos

En el tratamiento de los pacientes con cáncer gástrico es crítico prestar mucha atención a la nutrición (alimentación enteral yeyunal o nutrición parenteral total), con corrección de las alteraciones metabólicas secundarias a vómitos o diarrea y tratamiento de las infecciones secundarias a aspiración o peritonitis bacteriana espontánea. Los pacientes con cáncer gástrico precoz que reciben tratamiento erradicador de *H. pylori* corren menos riesgo de padecer un carcinoma gástrico metacrónico.[A19] Para mantener la permeabilidad de la luz se puede realizar un tratamiento endoscópico con láser o colocar una prótesis como opción paliativa.

TABLA 178-3 REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA HABITUALES PARA EL CÁNCER GÁSTRICO

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE/PERIOPERATORIO
Para pacientes médicamente aptos: FLOT (5-fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino, docetaxel) administrado en cuatro ciclos preoperatorios y cuatro postoperatorios de 2 semanas
PRIMERA LÍNEA PARA EL CÁNCER METASTÁSICO
Quimioterapia troncal con 5-fluorouracilo y platino con un inhibidor del punto de control inmunitario (PD-1) para PD-L1+ (o puede utilizarse más ampliamente en PD-L1–); en los pacientes con tumores ERBB2/HER2+, añada trastuzumab y pembrolizumab, y considere la posibilidad de añadir un anticuerpo anti-EGFR

PREVENCIÓN

En los pacientes que tienen antecedentes familiares de cáncer gástrico en un pariente de primer grado y que están infectados por *H. pylori,* el tratamiento erradicador de *H. pylori* reduce el riesgo de cáncer gástrico aproximadamente en un 75%.[A20] Dicho tratamiento también ha reducido la incidencia del cáncer gástrico entre un 40 y un 50% en pacientes de alto riesgo del sur de China[A21] y en pacientes que presentan lesiones precancerosas.[A22] Se desconoce si dicho tratamiento es igual de eficaz en poblaciones de menor riesgo.[19]

PRONÓSTICO

En conjunto, la supervivencia a los 5 años en enfermos con carcinoma gástrico es inferior al 10%. Un tercio de los pacientes que se someten a una resección quirúrgica curativa están vivos a los 5 años. En pacientes con tumores gástricos precoces que se limitan a la mucosa y submucosa, la resección quirúrgica puede resultar curativa y mejora la supervivencia a los 5 años por encima del 50%.

Los factores pronósticos incluyen localización anatómica y afectación ganglionar. Los tumores gástricos distales sin afectación ganglionar tienen mejor pronóstico que los proximales independientemente de la afectación ganglionar. Otros factores pronósticos incluyen la penetración en profundidad y la aneuploidía del ADN tumoral. Las lesiones de tipo linitis plástica e infiltrantes tienen un pronóstico mucho peor que los pólipos y las masas exofíticas.

LINFOMA GÁSTRICO

EPIDEMIOLOGÍA

Los linfomas gástricos suponen el 5% de todos los tumores gástricos malignos y su incidencia está aumentando. La mayor parte son linfomas no hodgkinianos (cap. 171) y el estómago es la localización extraganglionar más frecuente de estos linfomas. Los enfermos con linfoma gástrico suelen ser más jóvenes que los pacientes con adenocarcinomas, pero siguen siendo más frecuentes en hombres.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes suelen consultar por signos o síntomas parecidos a los que se encuentran en los adenocarcinomas gástricos. El linfoma gástrico puede ser un tumor primario o secundario a un linfoma diseminado.

Los linfomas B (cap. 171) gástricos son, en general, de células grandes y alto grado. Las variantes de bajo grado se describen en relación con la gastritis crónica y se denominan linfomas originados en el tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT). Las lesiones de tipo MALT se asocian de forma importante a la infección por *H. pylori.*

DIAGNÓSTICO

Radiológicamente, los linfomas gástricos primarios aparecen como úlceras o masas exofíticas; la aparición de un linfoma que infiltra de forma difusa debe sugerir más un linfoma secundario. Como resultado, las imágenes con contraste del tracto digestivo alto suelen mostrar varios nódulos y úlceras en el linfoma gástrico primario y un aspecto de linitis plástica (v. anteriormente) en el secundario. Al igual que sucede en el adenocarcinoma gástrico, se debe realizar siempre una endoscopia alta para obtener una biopsia y un estudio citológico para establecer el diagnóstico, con una precisión próxima al 90%. Además de la valoración histopatológica convencional, las tinciones con marcadores linfocíticos de tipo inmunoperoxidasa son útiles para el diagnóstico. Al igual que ocurre en el adenocarcinoma gástrico, la correcta estadificación del linfoma implica una ecografía endoscópica, una tomografía computarizada torácica y abdominopélvica, y la biopsia de médula ósea en caso necesario.

TRATAMIENTO

El tratamiento del linfoma B difuso de células grandes gástrico se realiza mejor mediante quimioterapia combinada asociada o no a radioterapia (cap. 171). Para las lesiones de tipo MALT hay que intentar erradicar la infección por *H. pylori* con antibióticos[20] (cap. 125), pero los enfermos con lesiones refractarias limitadas al estómago en ocasiones se pueden curar con la quimiorradioterapia (cap. 171).

OTROS TUMORES MALIGNOS GÁSTRICOS

Los leiomiosarcomas (cap. 187), que representan aproximadamente el 1% de todos los cánceres gástricos, suelen cursar como una masa intramural con ulceración central. Los síntomas incluyen hemorragia con una masa palpable. Estos tumores son relativamente indolentes y la resección quirúrgica consigue una supervivencia a los 5 años de un 50%. Pueden ocasionar metástasis ganglionares y hepáticas. Otros sarcomas gástricos incluyen liposarcomas, fibrosarcomas, miosarcomas y neurosarcomas.

La mayoría de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST; cap. 187) se han asociado a mutaciones activadoras del gen C-*kit;* un subgrupo de estos tumores se asocia a mutaciones del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas *(PDGFR).*[21] Las mutaciones de C-*kit* se describen también en la leucemia mieloide aguda y crónica (caps. 168 y 170), y aproximadamente el 50% de los GIST responden al mesilato de imatinib (400 mg al día o 400 mg dos veces al día para el mutante del exón 9 de *KIT;* cap. 170), que suele seguir administrándose durante 3 años como mínimo.[A23] Si el imatinib no proporciona resultados satisfactorios, el sunitinib puede incrementar la supervivencia. Si ambos fracasan, el regorafenib[A24] o el ripretinib[A25] bajo supervisión experta pueden prolongar la supervivencia.[22] El pimitespib, que es un inhibidor de la proteína de choque térmico 90, puede ser útil cuando los inhibidores de la tirosina cinasa ya no tienen efecto.[A26] Los tumores carcinoides (cap. 213) pueden debutar en el estómago y se curan resecándolos si no se han extendido todavía al hígado.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Liu C-Q, Ma Y-L, Qin Q, et al. Epidemiology of esophageal cancer in 2020 and projections to 2030 and 2040. *Thorac Cancer*. 2023;14:3-11.
2. Watanabe M, Otake R, Kozuki R, et al. Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer. *Surg Today*. 2020;1:12-20.
3. Wei MT, Friedland S. Early esophageal cancer: what the gastroenterologist needs to know. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021;50:791-808.
4. Waters JK, Reznik SI. Update on management of squamous cell esophageal cancer. *Curr Oncol Rep*. 2022;24:375-85.
5. van Rossum PSN, Mohammad NH, Vleggaar FP, et al. Treatment for unresectable or metastatic oesophageal cancer: current evidence and trends. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:235-49.
6. Coleman HG, Xie S, Lagergren J. The epidemiology of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2018;154:390-405.
7. Grady WM, Yu M. Molecular evolution of metaplasia to adenocarcinoma in the esophagus. *Dig Dis Sci*. 2018;63:2059-69.
8. van der Bogt RD, Vermeulen BD, Reijm AN, et al. Palliation of dysphagia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018;36-37:97-103.
9. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. Diagnosis and management of Barrett's esophagus: an updated ACG guideline. *Am J Gastroenterol*. 2022;117:559-87.
10. Lin Y, Zheng Y, Wang HL, et al. Global patterns and trends in gastric cancer incidence rates (1988-2012) and predictions to 2030. *Gastroenterology*. 2021;161:116-27 e8.
11. Arnold M, Park JY, Camargo MC, et al. Is gastric cancer becoming a rare disease? A global assessment of predicted incidence trends to 2035. *Gut*. 2020;69:823-9.
12. López MJ, Carbajal J, Alfaro AL, et al. Characteristics of gastric cancer around the world. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023;181:103841.
13. Shah SC, McKinley M, Gupta S, et al. Population-based analysis of differences in gastric cancer incidence among races and ethnicities in individuals age 50 years and older. *Gastroenterology*. 2020;159:1705-14 e2.
14. Cislo M, Filip AA, Arnold Offerhaus GJ, et al. Distinct molecular subtypes of gastric cancer: from Lauren to molecular pathology. *Oncotarget*. 2018;9:19427-42.
15. Jin G, Lv J, Yang M, et al. Genetic risk, incident gastric cancer, and healthy lifestyle: a meta-analysis of genome-wide association studies and prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2020;21:1378-86.
16. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer. *Lancet*. 2020;396:635-48.
17. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Gastric cancer, version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20:167-92.
18. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer*. 2023;26:1-25.
19. Argueta EA, Moss SF. The prevention of gastric cancer by Helicobacter pylori eradication. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021;37:625-30.
20. Ishikawa E, Nakamura M, Satou A, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma in the gastrointestinal tract in the modern era. *Cancers (Basel)*. 2022;14:446.
21. Peixoto A, Costa-Moreira P, Silva M, et al. Gastrointestinal stromal tumors in the imatinib era: 15 years' experience of a tertiary center. *J Gastrointest Oncol*. 2018;9:358-62.
22. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33:20-33.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Otros tumores primarios pueden diseminarse al estómago. Además de los linfomas, los carcinomas primarios de pulmón (cap. 177) y mama (cap. 183), además de los melanomas (cap. 188), pueden producir metástasis en el estómago.

LEIOMIOMAS Y TUMORES BENIGNOS

Los leiomiomas (cap. 187), que son tumores benignos de origen muscular, afectan por igual a hombres y mujeres, y se localizan por lo general en el tercio medio y distal del estómago. Los leiomiomas pueden crecer hacia la luz con ulceración secundaria y hemorragia. Otra posibilidad es que expandan la serosa con compresión extrínseca. La endoscopia puede mostrar una masa revestida por mucosa o una mucosa ulcerada. En los estudios radiológicos digestivos altos, los leiomiomas suelen ser lisos con un defecto de relleno intramural asociados o no a ulceración central. Sin embargo, puede ser difícil distinguir los leiomiomas de sus equivalentes malignos con la endoscopia o la radiología, por lo que es obligado realizar un estudio histológico. Los leiomiomas sintomáticos se deben resecar, pero los que no tienen síntomas no necesitan tratamiento.

Otros tumores gástricos benignos incluyen lipomas, neurofibromas, linfangiomas, ganglioneuromas y hamartomas, estos últimos asociados al síndrome de Peutz-Jeghers (cap. 179) o la poliposis juvenil (cuando está limitado al estómago).

ADENOMAS

Los adenomas gástricos y los pólipos hiperplásicos son infrecuentes, pero se pueden encontrar en pacientes de mediana edad o ancianos. Los pólipos pueden ser sésiles o pediculados. Aunque los pólipos adenomatosos gástricos aislados suelen ser asintomáticos, algunos enfermos desarrollan dispepsia, náuseas o hemorragia. Los adenomas gástricos y los pólipos hiperplásicos son lisos y regulares en el tránsito digestivo alto, pero el diagnóstico se debe confirmar con una endoscopia alta y biopsia. Los pólipos pediculados mayores de 2 cm o con síntomas asociados se deben resecar mediante endoscopia con polipectomía con asa y bisturí eléctrico, mientras que los pólipos sésiles de gran tamaño adenomatosos pueden requerir una resección quirúrgica segmentaria. Si los pólipos evolucionan hacia un estado intermedio de displasia grave o degeneran en un cáncer, el tratamiento será el mismo que para el adenocarcinoma gástrico.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Mariette C, Markar SR, Dabakuyo-Yonli TS, et al. Hybrid minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:152-62.

A2. van der Sluis PC, van der Horst S, May AM, et al. Robot-assisted minimally invasive thoracolaparoscopic esophagectomy versus open transthoracic esophagectomy for resectable esophageal cancer: a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2019;269:621-30.

A3. Nuytens F, Dabakuyo-Yonli TS, Meunier B, et al. Five-year survival outcomes of hybrid minimally invasive esophagectomy in esophageal cancer: results of the miro randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2021;156:323-32.

A4. Pasquali S, Yim G, Vohra RS, et al. Survival after neoadjuvant and adjuvant treatments compared to surgery alone for resectable esophageal carcinoma: a network meta-analysis. *Ann Surg*. 2017;265:481-91.

A5. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1090-8.

A6. Yang H, Liu H, Chen Y, et al. Long-term efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for the treatment of locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: the NEOCRTEC5010 randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2021;156:721-9.

A7. Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2022;386:449-62.

A8. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMat 649): a randomised open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398:27-40.

A9. Luo H, Lu J, Bai Y, et al. Effect of camrelizumab vs placebo added to chemotherapy on survival and progression-free survival in patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: the ESCORT-1st randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326:916-25.

A10. Wang ZX, Cui C, Yao J, et al. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): a multi-center phase 3 trial. *Cancer Cell*. 2022;40:277-88 e3.

A11. Sun JM, Shen L, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2021;398:759-71.

A12. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. *N Engl J Med*. 2021;384:1191-203.

A13. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:309-18.

A14. Iacovelli R, Pietrantonio F, Maggi C, et al. Combination or single-agent chemotherapy as adjuvant treatment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of published trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;98:24-8.

A15. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393:1948-57.

A16. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:616-28.

A17. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392:123-33.

A18. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:2419-30.

A19. Choi IJ, Kook MC, Kim YI, et al. Helicobacter pylori therapy for the prevention of metachronous gastric cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:1085-95.

A20. Choi IJ, Kim CG, Lee JY, et al. Family history of gastric cancer and *Helicobacter pylori* treatment. *N Engl J Med*. 2020;382:427-36.

A21. Yan L, Chen Y, Chen F, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on gastric cancer prevention: updated report from a randomized controlled trial with 26.5 years of follow-up. *Gastroenterology*. 2022;163:154-62 e3.

A22. Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2020;69:2113-21.

A23. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. Survival outcomes associated with 3 years vs 1 year of adjuvant imatinib for patients with high-risk gastrointestinal stromal tumors: an analysis of a randomized clinical trial after 10-year follow-up. *JAMA Oncol*. 2020;6:1241-6.

A24. Kang YK, George S, Jones RL, et al. Avapritinib versus regorafenib in locally advanced unresectable or metastatic GI stromal tumor: a randomized, open-label phase III study. *J Clin Oncol*. 2021;39:3128-39.

A25. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:923-34.

A26. Kurokawa Y, Honma Y, Sawaki A, et al. Pimitespib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor (CHAPTER-GIST-301): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol*. 2022;33:959-67.

179 NEOPLASIAS DE LOS INTESTINOS DELGADO Y GRUESO

EDWARD CHU

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

NEOPLASIAS DEL INTESTINO DELGADO

EPIDEMIOLOGÍA

Las neoplasias malignas del intestino delgado son relativamente infrecuentes y, en EE. UU., solo representan aproximadamente el 3% de todos los tipos de cáncer que afectan al tubo digestivo y menos del 0,5% del total de cánceres. Las estimaciones para 2022 fueron aproximadamente de 11.790 nuevos casos de cáncer de intestino delgado y esta enfermedad es responsable de casi 1.960 muertes al año.[1] Los cuatro subtipos histológicos principales, que representan más del 90% de los cánceres de intestino delgado, incluyen: carcinoide, adenocarcinoma, linfoma y tumores del estroma gastrointestinal (GIST). En las últimas décadas, la incidencia de los tumores del intestino delgado y, en particular, de los tumores carcinoides ha aumentado considerablemente, en parte por las mejores técnicas de diagnóstico.

La media de edad en el momento del diagnóstico para los tumores de intestino delgado es de 65 años. Los sarcomas y los linfomas se presentan en edades algo más tempranas, en un intervalo de 60 a 62 años, mientras que los adenocarcinomas y los tumores carcinoides aparecen a una edad promedio de 68 años. En EE. UU., estos cánceres son ligeramente más frecuentes en los hombres que en las mujeres y en personas de raza negra que en las de raza blanca.

BIOPATOLOGÍA

Los adenocarcinomas suelen originarse como adenomas y la secuencia adenoma-carcinoma se rige por alteraciones genéticas específicas.[2] Un análisis genómico a gran escala ha identificado claras diferencias genómicas entre el adenocarcinoma de intestino delgado y el cáncer colorrectal. Las mutaciones puntuales de *HER2,* la inestabilidad de microsatélites y la alta carga mutacional tumoral son más frecuentes en el adenocarcinoma de intestino delgado, y también se han visto mutaciones susceptibles de ser potenciales dianas de *PIK3CA* y *MEK1*. Los adenocarcinomas de intestino delgado comprenden alrededor del 35 al 40% de todos los tumores malignos de intestino delgado y el duodeno es el sitio de presentación más frecuente. La mayoría de estos adenocarcinomas son moderadamente o bien diferenciados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los carcinoides de intestino delgado (cap. 213) derivan de las células enterocromafines de las criptas de Lieberkühn y representan hasta el 40-45% de los cánceres que aparecen en el intestino delgado. Los carcinoides son, de manera característica, neoplasias malignas bien diferenciadas y, a diferencia de los adenocarcinomas, tienden a aparecer en el íleon distal. Hasta el 30% de los casos son multifocales. Otros tumores neuroendocrinos de intestino delgado menos frecuentes son los gastrinomas y los somatostatinomas (cap. 213). Los carcinomas de células pequeñas son infrecuentes en el intestino delgado.

Alrededor del 15% de los cánceres de intestino delgado son tumores malignos del tejido conectivo. Los GIST, que derivan de las células intersticiales de Cajal, representan aproximadamente el 85% de los tumores del tejido conectivo en el intestino delgado (fig. 179-1). Los GIST se desarrollan con mayor frecuencia en el duodeno y, a menudo, su morfología se asemeja a los sarcomas de tejidos blandos (fig. 179-2). Sin embargo, a diferencia del sarcoma clásico, los GIST expresan la proteína c-Kit (CD117). Los sarcomas de tejidos blandos, como los leiomiosarcomas, aparecen con mayor frecuencia en el estómago y rara vez en el intestino delgado (cap. 187).

Los linfomas primarios digestivos son los linfomas extraganglionares más frecuentes, y la segunda localización más frecuente en el tubo digestivo es el intestino delgado. El subtipo histopatológico no hodgkiniano es el más habitual y representa casi el 10% del total de cánceres de intestino delgado. El íleon es la localización más frecuente de estos linfomas digestivos extraganglionares, presumiblemente porque esta región intestinal presenta numerosos folículos linfoides submucosos. Estos tumores pueden ser de alto o bajo grado por su naturaleza. Aunque suelen tener su origen en linfocitos B (cap. 171), también pueden desarrollarse a partir de linfocitos T precursores.

El intestino delgado también es la localización para la diseminación metastásica de cánceres sólidos avanzados. Esta puede ocurrir por invasión directa, diseminación hematógena o extensión de metástasis peritoneales. Por ejemplo, el intestino delgado es la localización digestiva más frecuente del melanoma metastásico (cap. 188). Los cánceres de ovario (cap. 184), mama (cap. 183), pulmón (cap. 177) y otros tipos de cáncer digestivo (cap. 178) también se diseminan al intestino delgado.

Los tumores benignos con origen en el intestino delgado son adenomas, lipomas y leiomiomas. Los desmoides, los hamartomas y los hemangiomas son también tumores benignos en esta localización, aunque relativamente infrecuentes. Estos tumores benignos suelen localizarse en el intestino delgado distal.

Enfermedades predisponentes

La edad es un importante factor de riesgo para el cáncer de intestino delgado, como lo es para el cáncer colorrectal. Estos cánceres aparecen en la población de edad ya avanzada, con una media de edad de 66 años. Las enfermedades inflamatorias mucosas crónicas están ligadas al desarrollo de linfomas y adenocarcinomas de intestino delgado. La enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127), sobre todo la enfermedad de Crohn, se asocia a un mayor riesgo de adenocarcinoma en la región de intestino delgado afectada, y el riesgo de adenocarcinoma de intestino delgado aumenta con la extensión y la duración de la afectación del intestino delgado. Los pacientes en estado de inmunodeficiencia crónica o con trastornos autoinmunitarios, como la celiaquía o enfermedad celíaca (cap. 126), presentan riesgo aumentado de desarrollo de adenocarcinomas y linfomas de intestino delgado.

Diversos factores ligados a la dieta, como el consumo de carne roja, alimentos curados con sal o ahumados, azúcar refinado y alcohol, se asocian a un mayor riesgo de adenocarcinoma de intestino delgado. Aunque la exposición al tabaco y la obesidad incrementan el riesgo de cáncer de intestino delgado, los datos sobre el potencial papel de estos dos factores son contradictorios.

Varios síndromes de poliposis familiar se asocian a neoplasias de intestino delgado. El síndrome de poliposis adenomatosa familiar se vincula a un riesgo del 100% de desarrollo de cáncer colorrectal y los pacientes con este síndrome familiar de cáncer colorrectal presentan, durante toda su vida, un riesgo del 4 al 12% de desarrollo de cáncer en el duodeno o en la región periampular. El riesgo de cáncer está relacionado con el número de pólipos y su tamaño, el tipo histológico y el grado de displasia. El cáncer de colon hereditario no poliposo (o no asociado a poliposis) se relaciona con un riesgo de cáncer colorrectal del 80% y del 1 al 4% de cáncer de intestino delgado a lo largo de la vida, lo que representa un riesgo 100 veces mayor que el de la población general. Las neoplasias malignas de intestino delgado vinculadas a cáncer colorrectal hereditario no poliposo tienden a presentarse entre 10 y 20 años antes de la edad habitual de inicio del cáncer de intestino delgado. El síndrome de Peutz-Jeghers se correlaciona con un riesgo de neoplasia maligna digestiva del 57% a lo largo de la vida y el cáncer colorrectal es el tumor más frecuente, seguido por el adenocarcinoma de intestino delgado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los tumores malignos de intestino delgado se suelen asociar a síntomas, mientras que los tumores benignos son asintomáticos hasta en el 50% de los pacientes. El síntoma más frecuente es el dolor abdominal. Otros síntomas incluyen pérdida de peso, náuseas y vómitos, disminución del apetito, fatiga, hemorragia digestiva y síntomas relacionados con obstrucción del tubo digestivo. Los tumores primarios duodenales, y especialmente los de la región periampular, pueden asociarse a ictericia obstructiva.

Los tumores carcinoides de intestino delgado suelen ser asintomáticos. Cuando la enfermedad está avanzada, y sobre todo si existen metástasis hepáticas, secretan las aminas bioactivas que ocasionan los síntomas que se asocian de manera característica al síndrome carcinoide: sofocos, sibilancias, diarrea e insuficiencia cardíaca derecha (relacionada con fibrosis valvular) (cap. 213). Los síntomas sistémicos son más frecuentes en los tumores originados en el yeyuno o el íleon.

Los pacientes con linfoma pueden presentar evidencia de linfoadenopatías, hepatomegalia y obstrucción intestinal (p. ej., distensión abdominal e hiperperistaltismo). Los linfomas digestivos también provocan en ocasiones síntomas inespecíficos, como fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso. Los tumores benignos suelen ser hallazgos accidentales, aunque los tumores más grandes pueden llegar a causar obstrucción o hemorragia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de cáncer de intestino delgado a menudo se retrasa, por su presentación inespecífica e infrecuente. La duración media de los síntomas antes de establecer un diagnóstico definitivo de cáncer de intestino delgado varía entre 8 y 10 meses. En pacientes con tumores de intestino delgado, la exploración física es, en general, irrelevante, aunque algunos pacientes desarrollan una masa palpable, abdomen distendido o ascitis. Los pacientes con un tumor duodenal primario presentan en ocasiones ictericia en la esclerótica y la piel, por obstrucción biliar.

Los datos analíticos frecuentes incluyen anemia ferropénica (cap. 145) o aumento de las enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa [AST], alanina aminotransferasa [ALT], fosfatasa alcalina). La concentración sérica de bilirrubina está en ocasiones elevada en pacientes con metástasis hepáticas u obstrucción biliar. En el adenocarcinoma de intestino delgado, las concentraciones de antígeno carcinoembrionario (CEA) séricas pueden ser altas, especialmente en casos avanzados, pero este marcador no es sensible ni específico para un diagnóstico sistemático, porque son varios los tipos de tumores que aumentan su concentración. En los pacientes con tumores neuroendocrinos se observan con frecuencia unas concentraciones altas de serotonina, cromogranina A, aminas bioactivas específicas del tumor (p. ej., gastrina) o ácido 5-hidroxiindolacético urinario (5-HIAA).



FIGURA 179-1. Tumor del estroma gastrointestinal de intestino delgado ulcerado.

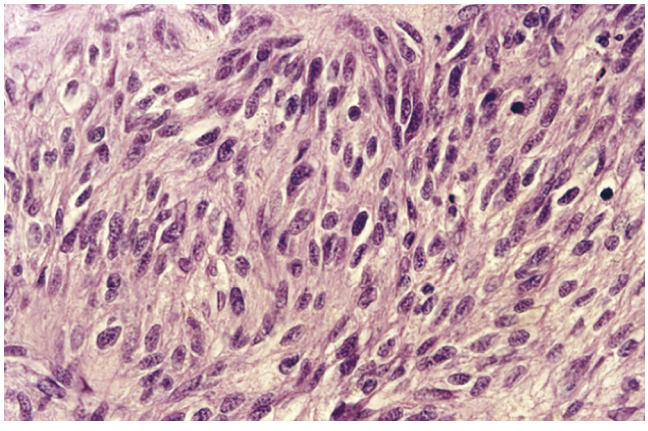

FIGURA 179-2. Histopatología del tumor del estroma gastrointestinal (GIST).

El diagnóstico por imagen es necesario para diagnosticar y estadificar los tumores del intestino delgado, pero ninguna modalidad de diagnóstico por imagen es óptima.[3] Las técnicas de diagnóstico por imagen clásicas son el tránsito baritado gastroduodenal con visualización del intestino delgado, la enteroclisis, la ecografía transabdominal, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM). La enteroclisis es un estudio por imagen con doble contraste que es mejor que el tránsito gastroduodenal con visualización del intestino delgado, y tiene mayor sensibilidad para detectar los tumores malignos de intestino delgado. Una limitación importante de la enteroclisis es la incapacidad para detectar lesiones planas. La detección selectiva mediante TC de abdomen es la modalidad de imagen utilizada con mayor frecuencia en la práctica clínica diaria y se trata de una buena técnica para diagnosticar tumores primarios y enfermedad metastásica. La RM parece ser superior a la TC, en especial para la detección de metástasis hepáticas y la caracterización de sarcomas de tejidos blandos.

Los carcinoides y los tumores neuroendocrinos primarios se visualizan mejor con exploraciones de medicina nuclear con octreótido de indio 111 y/o metayodobencilguanidina (MIBG). Más del 90% de los tumores carcinoides expresan receptores de somatostatina y la gammagrafía con octreótido utilizando el marcador indio 111 tiene una alta sensibilidad (del 80 al 100%). Una amplia variedad de cánceres de intestino delgado, incluidos los adenocarcinomas, los linfomas y los GIST, pueden mostrar captación en la tomografía por emisión de positrones (PET). Sin embargo, la PET-FDG no resulta de utilidad para diagnosticar tumores carcinoides, porque no suelen mostrar avidez por la FDG.

La endoscopia con videocápsula (cap. 120) se basa en el uso de un dispositivo endoscópico inalámbrico para visualizar todo el intestino delgado. Las principales indicaciones para esta técnica son la evaluación de una hemorragia digestiva de origen desconocido. En el 2-3% de los pacientes que se someten a una endoscopia con cápsula por una hemorragia digestiva se detecta un tumor. La endoscopia con cápsula también permite evaluar el intestino delgado en pacientes con poliposis adenomatosa familiar y síndrome de Peutz-Jeghers, aunque se desconoce su utilidad clínica como prueba de detección selectiva de rutina en estos pacientes.

Las técnicas de enteroscopia profunda (cap. 120) facilitan la inserción de una sonda en el intestino delgado utilizando endoscopios largos. El intestino delgado puede explorarse en sentido anterógrado (desde la boca) o retrógrado (desde el colon), lo que permite la exploración directa de la mayor parte de su longitud. Estos métodos son más invasivos que la endoscopia con cápsula, pero tienen ventajas para la biopsia tisular, la polipectomía inmediata y el control directo de la hemorragia.

Estadificación

La estadificación de los tumores de intestino delgado varía en función de sus características histológicas. Los adenocarcinomas, los GIST y los cánceres neuroendocrinos se estadifican normalmente mediante clasificaciones específicas dentro del sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC). En cambio, los linfomas no hodgkinianos (cap. 171) se estadifican de acuerdo con el sistema de Ann Arbor modificado, utilizado originariamente para la estadificación de la enfermedad de Hodgkin (cap. 172).

TRATAMIENTO

Cirugía

La extirpación quirúrgica es el tratamiento de elección para los tumores localizados de intestino delgado, y la extensión de la resección quirúrgica depende de la histología y de la localización del tumor. Para los adenocarcinomas localizados en las dos primeras porciones del duodeno, generalmente se requiere una pancreatoduodenectomía extensa, mientras que puede que los carcinomas intestinales pequeños del intestino delgado distal requieran solamente una resección segmentaria o local amplia del tumor y de los ganglios linfáticos regionales. Se recomienda la resección en bloque para los tumores endocrinos de bajo grado, y se deben incluir los ganglios linfáticos regionales. En cambio, los GIST no requieren linfoadenectomía, salvo que los ganglios linfáticos sean manifiestamente anómalos en el momento de la cirugía. La intervención quirúrgica no suele ser la estrategia terapéutica primaria para los linfomas, aunque puede plantearse para los linfomas de bajo grado. También puede ser necesaria la cirugía para tratar complicaciones como la obstrucción intestinal o la perforación. Los tumores benignos de intestino delgado que se encuentran de forma accidental, como los lipomas, requieren simplemente observación. Los adenomas pequeños se pueden extirpar mediante polipectomía endoscópica, pero los adenomas vellosos periampulares requieren, en ocasiones, pancreatoduodenectomía (vídeo 179-1).

Tratamiento adyuvante

El papel del tratamiento adyuvante (complementario) depende del tipo específico de cáncer de intestino delgado. Los adenocarcinomas de intestino delgado se tratan, en general, de forma similar al cáncer colorrectal, con 6 meses de quimioterapia sistémica a base de fluoropirimidinas bajo la dirección de un experto en pacientes con afectación de ganglios linfáticos. Los tumores malignos neuroendocrinos moderadamente diferenciados y completamente resecados no requieren tratamiento adyuvante.

En los GIST de alto riesgo, el imatinib postoperatorio reduce la recidiva y 3 años de tratamiento mejoran la supervivencia en comparación con 1 año de tratamiento, especialmente en pacientes con ciertas deleciones del exón 11 de *Kit*, así como con deleciones que afectan a los codones 557 o 558 del exón 11. Los datos clínicos emergentes sugieren que 5 años de tratamiento adyuvante con imatinib pueden conferir un beneficio clínico adicional a los pacientes con GIST de alto riesgo.[4] Para otros sarcomas de tejidos blandos, el tratamiento adyuvante no desempeña un papel definitivo después de la resección quirúrgica. Para los linfomas de bajo y alto grado se recomienda la quimioterapia sistémica postoperatoria (cap. 171).

Enfermedad metastásica

Los carcinomas metastásicos de intestino delgado generalmente se tratan mediante regímenes de quimioterapia sistémica probadamente eficaces contra el cáncer colorrectal, pero ningún régimen de tratamiento es convencional.[5,6] En el caso de los pacientes con GIST metastásicos, el tratamiento con imatinib proporciona una mediana de supervivencia de casi 4 años, con una supervivencia estimada a los 10 años aproximadamente del 20%.[A1] Cuando se desarrolla resistencia al imatinib, el sunitinib y/o el regorafenib son tratamientos eficaces de segunda línea bajo la orientación de expertos. Para los carcinoides metastásicos no susceptibles de resección quirúrgica, los análogos de la somatostatina, como el octreótido y el lanreótido, son las principales opciones de tratamiento (cap. 213), si bien se han utilizado fármacos como el 5-fluorouracilo, la estreptozocina y la doxorubicina, con modesta actividad clínica (v. tabla 164-2).

PREVENCIÓN

En pacientes con alguno de los diversos síndromes de cáncer de colon familiar (incluidos la poliposis adenomatosa familiar, el cáncer colorrectal hereditario no poliposo y el síndrome de Peutz-Jeghers) se requiere vigilancia periódica del intestino delgado. Los pacientes con poliposis adenomatosa familiar también deben someterse a una esofagogastroduodenoscopia regular para la detección selectiva como parte de su evaluación diagnóstica inicial y de nuevo, a intervalos de entre 1 y 5 años, dependiendo de la presencia y del grado de la poliposis duodenal. Los pacientes con cáncer colorrectal hereditario no poliposo presentan de manera característica un mayor riesgo de carcinomas de intestino delgado, que, de hecho, pueden ser la primera manifestación de su enfermedad. El cáncer de intestino delgado asociado a cáncer colorrectal hereditario no poliposo se presenta en general en una edad más joven (mediana de 39 años) y el duodeno es la localización más frecuente de la enfermedad (en torno al 50% de los casos). La detección selectiva debe iniciarse a los 30 años. Los pacientes con adenomas de intestino delgado o tumores carcinoides esporádicos deben someterse a colonoscopia, por su mayor riesgo de neoplasia de colon. Actualmente no existen pautas específicas para la vigilancia de rutina de pacientes que se han sometido a la resección de un carcinoma de intestino delgado.

PRONÓSTICO

El pronóstico general de los cánceres de intestino delgado depende del subtipo patológico específico. Para los carcinomas de intestino delgado, la supervivencia a 5 años es del 50 al 85% en los pacientes en estadio de I a III, pero apenas alcanza un 5% para el estadio IV. La localización del tumor es un determinante importante del pronóstico, ya que la supervivencia es peor para los tumores duodenales primarios que para los tumores primarios de íleon y yeyuno. Otros factores asociados a mal pronóstico son la mala diferenciación, la afectación de ganglios linfáticos, las metástasis a distancia y la invasión linfovascular. La carga mutacional tumoral y las mutaciones de SMAD4 pueden ser biomarcadores posiblemente útiles para predecir el pronóstico en los cánceres de intestino delgado.[7]

Los carcinoides (capítulo 213) son normalmente indolentes y la supervivencia a los 5 años oscila entre el 50 y el 95% dependiendo del estadio de la enfermedad. El pronóstico de los GIST de intestino delgado depende de la localización primaria (los tumores distales tienen peor pronóstico), del tamaño y de la actividad mitótica, así como de la idoneidad de la resección quirúrgica. Sin embargo, la supervivencia a los 5 años se acerca al 80% con imatinib, aunque no sea posible la resección quirúrgica completa. La supervivencia a los 5 años de los linfomas de intestino delgado es superior al 60%, aunque varía dependiendo del subtipo histológico.

NEOPLASIAS DE INTESTINO GRUESO

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., el cáncer colorrectal es el tercer tipo de cáncer más frecuente, con una incidencia anual aproximada de 150.000. También es la segunda causa principal de muerte por cáncer y es responsable aproximadamente de 53.000 muertes al año. En todo el mundo se diagnostican 1,2 millones de nuevos casos de cáncer colorrectal al año y alrededor de 600.000 pacientes mueren por esta causa. Para el individuo promedio, el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal durante su vida es alto, equivalente aproximadamente a 1 de cada 20 personas.

En torno al 75% de los cánceres de intestino grueso se originan en el colon proximal. El cáncer colorrectal es más frecuente en ancianos, con una mediana de edad de alrededor de 73 años, aunque en torno al 10% de los casos se presentan en pacientes menores de 50 años. La incidencia general y la mortalidad por cáncer colorrectal han disminuido

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

considerablemente en las últimas dos décadas, en especial en mayores de 50 años. Sin embargo, este declive no se ha producido por igual en todas las poblaciones y varía según la edad. Por ejemplo, la incidencia de cáncer colorrectal en adultos menores de 50 años ha aumentado en más de un 20% desde el año 2000, y este aumento se ha visto impulsado por los tumores en el colon distal y el recto.[8] La incidencia en individuos de edades comprendidas entre los 20 y los 49 años también ha ido en aumento, y el mayor incremento, cercano al 90%, es en los hispanos de edades comprendidas entre los 20 y los 29 años.[9] La incidencia general de cáncer de colon distal o del lado izquierdo ha disminuido, probablemente por la eficacia de la detección selectiva para el diagnóstico del cáncer de intestino grueso distal, aunque, en EE. UU., la incidencia de cáncer de colon proximal o del lado derecho ha experimentado un aumento constante.

El cáncer colorrectal es ligeramente más frecuente en los hombres que en las mujeres, y los hombres lo desarrollan cuando son, como promedio, entre 5 y 10 años más jóvenes que las mujeres. La mortalidad asociada al cáncer colorrectal es también un 25% superior en los hombres. En EE. UU., de todos los grupos étnicos, las personas negras muestran las tasas más altas de cáncer colorrectal y son diagnosticadas una media de 5-10 años antes que las personas blancas, con una frecuencia especialmente aumentada en los menores de 50 años. La mortalidad asociada a esta enfermedad es un 20% mayor en los pacientes de raza negra que en los blancos.

Factores de riesgo

El cáncer colorrectal esporádico representa entre el 80 y el 85% de los casos, y los principales factores de riesgo son edad avanzada, sexo masculino, ascendencia africana, antecedentes familiares, enfermedad inflamatoria intestinal, obesidad, diabetes mellitus y resistencia a la insulina, consumo de tabaco y consumo de alcohol. El consumo de carne roja o alimentos procesados y la ingesta reducida de fibra, verduras de hoja verde y frutas también contribuyen al riesgo de cáncer colorrectal. La presencia de ciertos microorganismos en la microbiota intestinal, incluidos bacterias (*Streptococcus bovis, Fusobacterium* y varias cepas de *E. coli*) y virus (virus del papiloma humano), es un factor de riesgo. Los factores asociados a un riesgo reducido de cáncer colorrectal son: mayor actividad física y ejercicio; mayor ingesta dietética de fibra, frutas y verduras; uso regular de ácido acetilsalicílico y fármacos antiinflamatorios no esteroideos, y uso de suplementos de ácido fólico, calcio y vitamina D.

La edad es el factor más poderoso de riesgo de cáncer colorrectal esporádico, con un aumento considerable a partir de los 50 años. No obstante, entre el 10 y el 12% de los cánceres colorrectales se diagnostican antes de los 50 años.[10] Los antecedentes familiares son importantes, incluso en ausencia de síndromes definidos de cáncer de colon familiar. Si un familiar de primer grado tiene cáncer colorrectal, el riesgo de que la persona en cuestión lo desarrolle es de 2 a 3 veces mayor y el riesgo se multiplica por 5 o 6 cuando dos familiares de primer grado tienen cáncer colorrectal. Incluso si un familiar de primer grado tiene un adenoma, el riesgo de cáncer colorrectal se duplica. Los pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn (cap. 127) registran un riesgo de cáncer colorrectal un 60% más alto que la población general,[11] y el riesgo guarda relación con la extensión y la duración de la afectación del intestino grueso.

BIOPATOLOGÍA

Los adenocarcinomas representan más del 90% de los cánceres colorrectales. Otros subtipos histológicos relativamente poco frecuentes son carcinomas neuroendocrinos, carcinomas epidermoides, hamartomas, linfomas y sarcomas (incluidos los GIST). También se observan tumores compuestos, en su mayoría adenocarcinomas con características neuroendocrinas.

Adenocarcinomas

Los adenocarcinomas colorrectales se desarrollan a partir del epitelio glandular cilíndrico de la mucosa. Los cánceres productores de mucina constituyen la gran mayoría de los cánceres colorrectales, mientras que solo alrededor del 20% no la producen. Los carcinomas mucinosos tienden a desarrollarse en el lado derecho del colon. El subtipo de carcinoma medular se caracteriza por grandes células eosinófilas y presenta una fuerte infiltración por linfocitos. Estos tumores muestran alto grado de inestabilidad de microsatélites, debido a que son deficientes para una o más de las proteínas de reparación de los errores de emparejamiento. Los carcinomas medulares aparecen con mayor frecuencia en el lado derecho del colon, se observan en mujeres mayores y muestran menor probabilidad de diseminarse a los ganglios linfáticos. El carcinoma de células en anillo de sello se caracteriza por un gran número de células tumorales aisladas, con desplazamiento nuclear por la mucina intracitoplásmica.

La carcinogenia de los adenocarcinomas colorrectales está causada por un proceso escalonado, durante el cual se producen varias alteraciones genéticas a lo largo del tiempo (fig. 179-3) en una o más de las tres vías siguientes: inestabilidad cromosómica, inestabilidad de microsatélites y fenotipo metilador de islas CpG. La vía de la inestabilidad cromosómica, responsable hasta del 70% de los casos de cáncer colorrectal esporádico, se relaciona más habitualmente con mutaciones en el gen *APC* (gen supresor tumoral) y en el gen *KRAS* (protooncogén que regula la transducción de las señales mitógenas a través de las membranas celulares). En la poliposis adenomatosa familiar, las mutaciones de la línea germinal del gen *APC* son consecuencia de inestabilidad cromosómica, que produce aneuploidía (desequilibrio en el número de cromosomas), amplificaciones genómicas y pérdida de heterocigosidad (las células tienen solo un alelo del gen por la pérdida de cromosomas individuales durante la mitosis). Diversas mutaciones génicas más causan cáncer colorrectal, incluidas la del gen del cáncer de colon *(MCC)* (un gen supresor tumoral), el p53 (un regulador clave del ciclo celular) y los genes *VEGF, MYC, MET, LYN* y *PTEN*. Muchos de los episodios mutacionales tienen efectos distales en la vía de señalización Wnt.

La vía de la inestabilidad de microsatélites es consecuencia de defectos en la reparación de los errores de emparejamiento del ADN. Los microsatélites son secuencias de nucleótidos repetidas cortas, que son propensas a los errores por su naturaleza repetitiva. Los tumores con alta inestabilidad de microsatélites son causados por defectos en la función de los genes reparadores de los errores de emparejamiento, en especial *MLH1, MSH2, MSH6* y *PMS2*. Las mutaciones de la línea germinal de estos genes causan el CCRHNP (síndrome de Lynch), aunque el silenciamiento de *MLH1* por hipermetilación es el mecanismo molecular más frecuente que subyace a los defectos en la reparación de los errores de emparejamiento en el cáncer colorrectal esporádico.

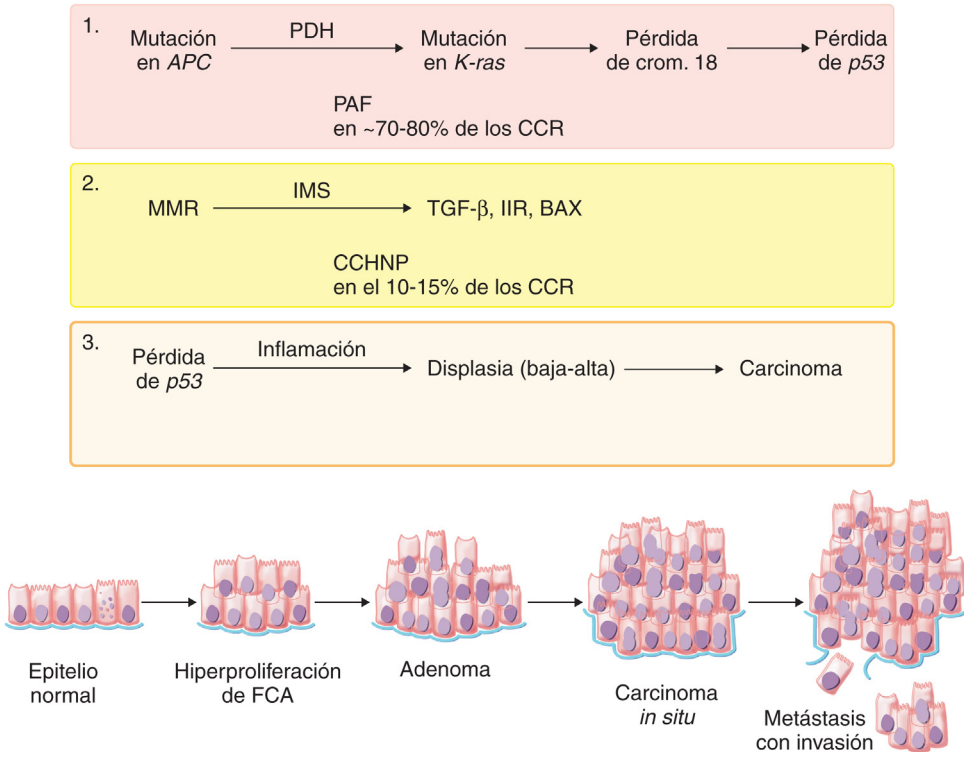

FIGURA 179-3. Base molecular del cáncer colorrectal. Las alteraciones genéticas específicas de secuencia condicionan la transición del epitelio normal del intestino grueso al cáncer invasivo. El *panel 1* muestra la inestabilidad cromosómica, el *panel 2* ilustra la inestabilidad de microsatélites y el *panel 3* muestra el fenotipo metilador de islas CpG. BAX, proteínas relacionadas con la apoptosis, CCR, cáncer colorrectal; CCRHNP, cáncer colorrectal hereditario no poliposo; FCA, focos de criptas aberrantes; IMS, inestabilidad de microsatélites; IIR, receptor de tipo II; MMR, mutación de la reparación de los errores de emparejamiento; PAF, poliposis adenomatosa familiar; *PAC*, poliposis adenomatosa del colon; LOH, pérdida de heterocigosidad; TGF-β, factor de crecimiento transformante β.

Los tumores con alta inestabilidad de microsatélites son más comunes en mujeres y en el colon derecho, y a menudo son poco diferenciados y se asocian a infiltración linfocítica.

En la vía del fenotipo metilador de islas CpG, la hipermetilación de las regiones promotoras del ADN silencia los genes supresores tumorales, induciendo la carcinogenia. En el cáncer colorrectal, los genes hipermetilados incluyen *APC, MCC, MLH1* y *MGMT.* Los tumores con un fenotipo metilador de islas CpG elevado a menudo presentan mutaciones de *BRAF,* son poco diferenciados y tienen morfología mucinosa o en anillo de sello con una alta inestabilidad de microsatélites. Es probable que el precursor sea un adenoma serrado sésil.

Tumores neuroendocrinos

Los tumores neuroendocrinos incluyen los tumores carcinoides (cap. 213) y los carcinomas de células pequeñas. Los tumores carcinoides son el segundo tipo de neoplasias colorrectales más comunes después de los adenocarcinomas, y son más frecuentes en personas de raza no blanca. En el intestino distal, los carcinoides rara vez son hormonalmente activos.

Carcinomas epidermoides

Los carcinomas epidermoides suelen ser del subtipo células escamosas. En general, son más frecuentes en mujeres y personas de origen hispano. Más del 90% de los carcinomas epidermoides se localizan en el recto y tienden a ser moderadamente o poco diferenciados.

Linfomas

Los linfomas primarios del intestino grueso (cap. 171) constituyen el 10-20% de los linfomas digestivos, aunque representan menos del 1% del total de los cánceres colorrectales. El ciego es la localización más habitual, y son más frecuentes en hombres y ancianos. La gran mayoría de estos linfomas de intestino grueso son de tipo B.

Sarcomas

Los sarcomas de intestino grueso son relativamente infrecuentes y, en su mayor parte, son leiomiosarcomas (cap. 187). Estos tumores suelen presentarse en el recto, donde se suelen localizar en el momento del diagnóstico, con independencia de su grado. Los GIST y los sarcomas de Kaposi (cap. 359) se desarrollan en el intestino grueso.

PÓLIPOS DE COLON

Un pólipo es una masa de células epiteliales visible macroscópicamente y que protruye de la superficie de la mucosa hacia la luz intestinal. Puede ser plano, sésil o pediculado (unido por un tallo). Los pólipos se dividen en no neoplásicos o neoplásicos (adenomatosos). Los pólipos suelen ser asintomáticos, aunque en ocasiones causan hemorragia, prolapso u obstrucción. Los pólipos no neoplásicos no son premalignos, pero los neoplásicos pueden convertirse en un cáncer verdadero.

SÍNDROMES DE CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR

Varios síndromes familiares bien definidos se asocian a mayor riesgo de cáncer colorrectal. Estos síndromes son el cáncer colorrectal hereditario no poliposo (CCRHNP), el síndrome de Muir-Torre, la poliposis adenomatosa familiar, el síndrome de Gardner, el síndrome de Turcot, la poliposis asociada a *MUTYH,* el síndrome de Peutz-Jeghers y la poliposis juvenil (tabla 179-1).

Cáncer colorrectal hereditario no poliposo

El cáncer colorrectal hereditario no poliposo (CCRHNP), también conocido como síndrome de Lynch, es el síndrome de cáncer colorrectal hereditario más frecuente y representa aproximadamente el 2% de todos los casos de cáncer colorrectal. La causa es una mutación autosómica dominante con pérdida de función con alta penetrancia de la línea germinal, en los genes (*MLH1, MSH2, MSH6* y *PMS2*) que reparan los errores de emparejamiento de pares de bases de ADN que ocurren durante la replicación.[12]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Aunque los pacientes pueden presentar varios adenomas, no se suele observar la poliposis difusa característica de la poliposis adenomatosa familiar. Son comunes los tumores sincrónicos y metacrónicos. Los cánceres de colon asociados a CCRHNP muestran predominio de lado derecho (antes del ángulo esplénico). A menudo, estos cánceres son poco diferenciados, aunque tienen, en general, mejor pronóstico que los cánceres colorrectales esporádicos típicos. Los pacientes con CCRHNP también están expuestos a mayor riesgo de padecer otros tumores sólidos, especialmente cáncer endometrial, así como cánceres de ovario (cap. 184), estómago (cap. 178), intestino delgado, páncreas (cap. 180), vía hepatobiliar (cap. 181) y uréter (cap. 182).

La mediana de edad para el diagnóstico de CCRHNP se sitúa hacia la mitad de la quinta década de vida, es decir, entre 25 y 30 años por debajo de la edad de presentación del cáncer colorrectal esporádico. La prueba de detección de CCRHNP incluye el análisis de inestabilidad de microsatélites del tumor y la tinción para valorar los productos proteicos de los genes de reparación de los errores de emparejamiento (*MLH1, MSH2, MSH6* y *PMS2*).[13] Una prueba positiva no supone un diagnóstico definitivo de CCRHNP, ya que hasta el 15% de los cánceres colorrectales esporádicos pueden tener estas características. Generalmente se prefieren las pruebas de la línea germinal realizadas en sangre periférica, aunque también es posible analizar la saliva o una muestra tomada mediante hisopo bucal para confirmar la presencia de mutaciones en uno de los genes de reparación de los errores de emparejamiento y para establecer el diagnóstico definitivo de CCRHNP.

Los criterios de Ámsterdam definen el CCRHNP en los siguientes términos: 1) se ha diagnosticado cáncer asociado a CCRHNP (cáncer colorrectal o cánceres de estómago, intestino delgado, pelvis renal, uréter o endometrio) en tres o más familiares, uno de los cuales es familiar de primer grado de los otros dos, sin una poliposis adenomatosa familiar; 2) se ha desarrollado cáncer colorrectal al menos en dos generaciones sucesivas, y 3) uno o más miembros de la familia fueron diagnosticados antes de los 50 años, y uno es familiar de primer grado de los otros dos. Los criterios de Bethesda revisados definen la existencia de CCRHNP cuando: 1) se diagnostica cáncer colorrectal en un paciente menor de 50 años de edad; 2) se diagnostica cáncer colorrectal sincrónico o metacrónico u otros tumores asociados al síndrome de Lynch, independientemente de la edad; 3) el cáncer colorrectal tiene alto grado de inestabilidad de microsatélites en un paciente menor de 60 años; 4) se diagnostica cáncer colorrectal en uno o más familiares de primer grado con cáncer asociado al síndrome de Lynch y uno de los cánceres se diagnostica antes de los 50 años, y 5) se diagnostica cáncer colorrectal en dos o más familiares de primer o segundo grado con cáncer por síndrome de Lynch, independientemente de la edad.

TABLA 179-1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS SÍNDROMES DE CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIOS

SÍNDROME	HISTOLOGÍA DE LOS PÓLIPOS	DISTRIBUCIÓN DE LOS PÓLIPOS	EDAD DE INICIO	RIESGO DE CÁNCER DE COLON	LESIÓN GENÉTICA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	LESIONES ASOCIADAS
Poliposis adenomatosa familiar	Adenoma	Intestino grueso, duodeno	16 años (intervalo, 8-34 años)	100%	5q (gen *APC*)	Hemorragia rectal, dolor abdominal, obstrucción intestinal	Desmoides, HCEPR
Síndrome de Peutz-Jeghers	Hamartoma	Intestino grueso y delgado	Primera década	Ligeramente superior a la media	19p *(STK11)*	Posible hemorragia rectal, dolor abdominal, invaginación	Manchas de pigmento de melanina orocutáneas, otros tumores
Poliposis asociada a *MUTYH*	Adenoma	Intestino grueso, duodeno	45-50 años (intervalo, 13-60 años)	75% (intervalo, 50-100%)	1p (gen *MUTYH*)	Hemorragia rectal, dolor abdominal, obstrucción intestinal	HCEPR, osteomas
Poliposis juvenil	Hamartoma (ocasionalmente adenoma)	Intestino grueso y delgado	Primera década	≈9%	*PTEN, SMAD4, BMPR1*	Posible hemorragia rectal, dolor abdominal, invaginación	MAV pulmonares
Cáncer de colon hereditario no poliposo	Adenoma	Intestino grueso	40 años (intervalo, 18-65 años)	30%	Genes de reparación de los errores de emparejamiento*	Hemorragia rectal, dolor abdominal, obstrucción intestinal	Otros tumores (p. ej., ovario, útero, páncreas, estómago)

*Incluidos *hMSH2, hMSH3, hMSH6, hMLH1, hPMS1* y *hPMS2.*
HCEPR, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina; MAV, malformación arteriovenosa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Síndrome de Muir-Torre

El síndrome de Muir-Torre es un síndrome autosómico dominante infrecuente, subtipo del CCRHNP. El síndrome de Muir-Torre también se origina a partir de mutaciones de los genes de reparación de los errores de emparejamiento del ADN (*hMLH1, hMSH2* y *MSH6*), y los pacientes presentan cáncer colorrectal y de las vías genitourinarias y lesiones cutáneas, entre ellas queratoacantomas y tumores sebáceos.

Poliposis adenomatosa familiar

La poliposis adenomatosa familiar es una enfermedad autosómica dominante con penetrancia incompleta y es el resultado de una mutación del gen de la poliposis colónica (*APC*).[14] Los pacientes presentan entre cientos y miles de pólipos adenomatosos (fig. 179-4), que aparecen de manera relativamente uniforme por todo el colon, generalmente a principios de la segunda década de vida. Los síntomas digestivos suelen presentarse en la tercera o la cuarta década de vida y casi todos los pacientes no tratados desarrollan cáncer colorrectal hacia los 40 años. Los adenomas de intestino delgado, generalmente localizados en el duodeno, se observan en un porcentaje que oscila entre el 45 y el 90% de los casos, y el cáncer duodenal periampular se desarrolla aproximadamente en el 10% de los pacientes. Los pacientes con una forma atenuada de poliposis adenomatosa familiar tienen menos de 100 adenomas de colon, con predominio en el colon derecho, y desarrollan cáncer colorrectal alrededor de 10 años más tarde.

Síndrome de Gardner

El síndrome de Gardner es un subtipo de poliposis adenomatosa familiar y también es el resultado de mutaciones del gen *APC*. Se caracteriza por manifestaciones clínicas extraintestinales, entre ellas tumores de tejidos blandos (p. ej., lipomas, quistes sebáceos y fibrosarcomas), dientes supernumerarios, tumores desmoides, osteomas (sobre todo mandibulares), fibromatosis mesentérica e hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina. El síndrome de Gardner y la poliposis adenomatosa familiar se diferencian por variaciones en la localización de la mutación de *APC*, la modificación de genes y factores ambientales. Sin embargo, los pólipos adenomatosos que aparecen en el síndrome de Gardner y en la poliposis adenomatosa familiar tienen un potencial similar de malignidad, por lo que las recomendaciones de tratamiento y detección selectiva también son similares.

Síndrome de Turcot

El síndrome de Turcot es la combinación de poliposis colorrectal, cáncer colorrectal y neoplasia maligna del sistema nervioso central. Las mutaciones del gen *APC* causan dos tercios de los casos, mientras que el otro tercio se produce por las mismas mutaciones del gen de reparación de los errores de emparejamiento del ADN que se observan en el CCRHNP. Las neoplasias malignas del sistema nervioso central incluyen meduloblastomas, glioblastomas y ependimomas.

Poliposis asociada a *MUTYH*

La poliposis asociada a *MUTYH* es un síndrome autosómico recesivo causado por mutaciones del gen *MUTYH* (también llamado MYH [mutY homólogo]). Los defectos subyacentes en la reparación de la escisión de bases, así como las mutaciones adquiridas del gen *APC* y otros genes (p. ej., *KRAS*), inducen una poliposis colónica y un mayor riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal. Entre el 0,4 y el 0,7% de los pacientes que desarrollan cáncer colorrectal tienen una mutación homocigota de *MUTYH*. El fenotipo es similar al de una poliposis adenomatosa familiar atenuada. Los pacientes tienen hasta cientos de adenomas en todo el colon y también pueden presentar múltiples pólipos hiperplásicos, así como adenomas serrados. En comparación con los de la poliposis adenomatosa familiar, los cánceres colorrectales de la poliposis asociada a *MUTYH* muestran mayor probabilidad de ser del lado derecho, con un promedio de edad de 45 a 50 años. Las alteraciones extracólicas incluyen pólipos gastroduodenales, carcinoma duodenal, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer de piel, osteomas e hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina.



FIGURA 179-4. Colon resecado de un paciente con poliposis adenomatosa familiar.

Síndrome de Peutz-Jeghers

El síndrome de Peutz-Jeghers es un síndrome autosómico dominante, infrecuente, pero con elevada penetrancia, causado por una mutación del gen de la serina-treonina cinasa (*STK11*), que se localiza en el cromosoma 19p. Casi todos los pacientes tienen máculas melanóticas características en los labios, la mucosa bucal y la piel. La edad promedio en el momento del diagnóstico corresponde a la tercera década de vida. El síndrome se caracteriza por pólipos hamartomatosos benignos, predominantemente en el intestino delgado, el estómago y el colon, acompañados a veces de pólipos adenomatosos e hiperplásicos. Los síntomas más frecuentes son invaginación del intestino delgado, obstrucción y hemorragia digestiva. Casi el 50% de los pacientes desarrollan una neoplasia maligna hacia los 65 años, con mayor frecuencia en el intestino delgado, el estómago, el colon, el páncreas, los testículos, las mamas, los ovarios, el cuello uterino o el útero. Dada la falta de amplia disponibilidad de pruebas genéticas, los familiares de primer grado deben someterse a exámenes anuales para la detección selectiva desde el nacimiento, buscando especialmente máculas melanóticas, pubertad precoz y tumores testiculares.

Poliposis juvenil

La poliposis familiar juvenil (no neoplásica, hamartomatosa) es un síndrome infrecuente (< 1 de cada 100.000 nacimientos), en el que los pacientes desarrollan 10 o más pólipos hamartomatosos, no neoplásicos (histológicamente distintos de los observados en el síndrome de Peutz-Jeghers), en todo el tubo digestivo. Este síndrome es resultado de una mutación autosómica dominante con elevada penetrancia de los genes *SMAD4, PTEN* o *BMPR1A*. Los síntomas y signos incluyen dolor abdominal, hemorragia rectal, obstrucción intestinal y anemia en la adolescencia temprana. También se observan malformaciones arteriovenosas pulmonares. El riesgo de neoplasia puede alcanzar el 20%, con una mediana de edad de 37 años.[15]

PÓLIPOS NO NEOPLÁSICOS

Alrededor de 50% de todos los pólipos del intestino grueso en personas de riesgo promedio y mayores de 50 años son no neoplásicos (no adenomatosos). Los pólipos no adenomatosos pueden ser hiperplásicos, inflamatorios, linfoides o juveniles. Los pólipos hiperplásicos suelen obedecer a maduración anómala de las células epiteliales de la mucosa. En general, los pólipos hiperplásicos son pequeños, y se observan principalmente en el sigma distal y el recto. Los pólipos hiperplásicos no son premalignos.

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127) presentan a menudo seudopólipos inflamatorios que solo se distinguen de los pólipos neoplásicos mediante biopsia. Los pólipos linfoides contienen tejido linfoide intramucoso abundante. Los pólipos juveniles son malformaciones focales hamartomatosas que tienen su causa en un desarrollo anómalo de la lámina propia y que suelen observarse en el recto de niños de corta edad.

PÓLIPOS SERRADOS

Los adenomas dentados sésiles son lesiones neoplásicas con predominio en el colon derecho y un alto potencial maligno.[16] Los pólipos serrados se presentan con un patrón de crecimiento de las criptas desorganizado y distorsionado. Al ser sésiles o planos, pueden ser difíciles de visualizar en la endoscopia. Su patogenia reside en la hipermetilación de islas CpG («CIMP alto») y en el gen de reparación de los errores de emparejamiento *MLH1*, en presencia de mutaciones de *BRAF*. Como consecuencia de ello, los pólipos serrados muestran un alto grado de inestabilidad de microsatélites.

Los adenomas serrados tradicionales son infrecuentes e histológicamente distintos de los adenomas serrados sésiles. Suelen mostrar displasia de alto grado y, en muchas ocasiones, carcinoma *in situ*.

PÓLIPOS ADENOMATOSOS

Los pólipos adenomatosos crónicos (adenomas) son tumores glandulares benignos con potencial maligno. En el examen anatomopatológico pueden presentar evidencias de displasia, de bajo o alto grado. Los pólipos adenomatosos tienen una distribución anatómica similar a la del adenocarcinoma colorrectal, pueden variar en tamaño y son sésiles, planos o pediculados. Los pólipos adenomatosos son las lesiones precursoras del adenocarcinoma colorrectal. La detección selectiva, la detección precoz y la extirpación de pólipos adenomatosos reducen considerablemente el riesgo de posterior cáncer colorrectal.

EPIDEMIOLOGÍA

Los pólipos adenomatosos son relativamente frecuentes y se hacen más comunes con la edad: más del 15% de las mujeres sanas y más del 25% de los hombres sanos mayores de 50 años tienen adenomas. La prevalencia de los adenomas tiende a ser mayor en los países occidentales y en los lugares con mayor frecuencia de cáncer colorrectal. Además de los riesgos genéticos definidos que se observan en los síndromes familiares de cáncer colorrectal, los adenomas esporádicos tienen un componente familiar. Por ejemplo, si un familiar de primer grado tiene un pólipo adenomatoso, el riesgo de un individuo aumenta. En EE. UU., las personas de raza negra presentan un riesgo más alto que los blancos de origen europeo, cuyo riesgo es, a su vez, similar al de asiáticos e hispanos.

BIOPATOLOGÍA

Las células epiteliales del intestino grueso se encuentran en proceso continuo de autorrenovación, y una reposición se completa cada entre 3 y 8 días. Los pólipos adenomatosos se deben a la adquisición de mutaciones específicas de secuencia que favorecen la proliferación celular por encima de la muerte celular. Las células indiferenciadas se acumulan en la superficie luminal, continúan dividiéndose y, en última instancia, forman una masa de tejido adenomatoso.

Los adenomas pueden ser tubulares, vellosos o tubulovellosos. La mayoría de los adenomas (70-85%) extirpados por colonoscopia son tubulares. En general, son pequeños, pediculados y compuestos por glándulas displásicas que se dividen y ramifican a partir de la superficie mucosa. Los adenomas tubulares rara vez presentan displasia de alto grado o carcinoma *in situ*. En cambio, los adenomas vellosos (< 5% del total de los adenomas) suelen ser grandes, sésiles y compuestos por un epitelio displásico, que se proyecta hacia la luz intestinal. A menudo, los adenomas vellosos muestran displasia de alto grado o incluso carcinoma *in situ*. Los adenomas tubulovellosos (el 10-25% de todos los adenomas) incluyen componentes tubulares y vellosos. Un adenoma se considera «avanzado» si mide al menos 1 cm o presenta histología vellosa o displasia de alto grado. Los pacientes con adenomas avanzados o con tres o más adenomas corren un riesgo mucho mayor de desarrollar cáncer colorrectal sincrónico o metacrónico. En un paciente con un primer adenoma documentado, el riesgo de que padezca un adenoma adicional es de entre el 30 y el 50%.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pólipos adenomatosos son asintomáticos y se descubren solo en el momento de la detección selectiva colorrectal. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar un resultado positivo en un análisis de sangre oculta en heces, aun siendo asintomáticos, o una evidencia clara de hemorragia digestiva baja. Menos del 5% del total de los adenomas se convertirán en carcinomas. Ello sucede en el 1-3% de los pólipos menores de 1 cm, en el 10% de los pólipos de entre 1 y 2 cm, y en el 40% de los pólipos mayores de 2 cm. Todos los adenomas muestran algún grado de displasia, que, si es de alto grado, conlleva un riesgo del 30% de transformación maligna.

DIAGNÓSTICO

Los pólipos y el cáncer de colon y recto pueden diagnosticarse mediante varios métodos, entre ellos endoscopia, enema opaco o TC (colonoscopia virtual). La colonoscopia es el método preferido, debido a su alta precisión y a que permite realizar una biopsia y extirpar la mayoría de los pólipos de inmediato. No obstante, esta técnica puede no detectar entre un 6 y un 12% de los pólipos grandes (≥ 1 cm) y un 5% de los cánceres. En comparación, los enemas opacos pueden no detectar alrededor del 50% de los pólipos mayores de 1 cm. La colonografía por TC es sensible para detectar pólipos grandes (> 1 cm; > 85%) y cánceres (96%), pero es mucho menos sensible y específica para los pólipos menores de 1 cm. Aunque la colonografía por TC no es invasiva y es relativamente rápida, requiere preparación intestinal y expone al paciente a radiación ionizante. Las neoplasias colorrectales no polipoideas (planas y deprimidas), que son carcinomatosas con mayor probabilidad que las lesiones polipoideas, se identifican por colonoscopia en casi el 10% de los adultos asintomáticos y sintomáticos, pero es mucho menos probable que se diagnostiquen con radiografía de bario o colonografía por TC.

La sigmoidoscopia flexible puede emplearse para la detección selectiva de personas asintomáticas de riesgo promedio, pero detecta solo entre el 50 y el 60% de todos los pólipos y cánceres. Los pacientes con pólipos detectados mediante tránsito baritado, tomografía computarizada o sigmoidoscopia flexible deben someterse a una colonoscopia para extirpar la lesión y buscar otros posibles pólipos o lesiones masivas. Esta necesidad de una posterior colonoscopia subraya el interés por el uso de esta prueba como modalidad inicial de detección selectiva.

TRATAMIENTO

Los pólipos neoplásicos deben extirparse mediante endoscopia para reducir el riesgo posterior de cáncer colorrectal. Generalmente, un adenoma pediculado puede extirparse intacto mediante polipectomía con asa (vídeo 179-2), mientras que los pólipos sésiles pueden requerir una resección fragmentaria con asa. El estudio anatomopatológico debe valorar la presencia o ausencia de cáncer; si se identifica tejido maligno, se deben evaluar el grado histológico, la diseminación vascular y linfática, y el margen libre de adenoma. Los aspectos histopatológicos desfavorables que requieren resección quirúrgica inmediata después de la polipectomía endoscópica comprenden histología poco diferenciada, invasión vascular, invasión linfática y resección incompleta. Los pólipos pediculados malignos pueden tratarse mediante resección endoscópica sola, siempre y cuando el cáncer se limite a la submucosa y no existan características histológicas desfavorables. Cuando se extirpa un pólipo sésil por vía endoscópica, se debe valorar en cada paciente el riesgo potencial de recidiva o afectación de los ganglios linfáticos, frente al riesgo que supondría una intervención quirúrgica definitiva.

PRONÓSTICO

Los pacientes que se han sometido a extirpación endoscópica de un pólipo serrado sésil o adenomatoso previamente diagnosticado tienen mayor riesgo de desarrollar posteriormente adenomas y cáncer colorrectal. La vigilancia recomendada después de la resección depende de las lesiones primarias, del tamaño y de la histología, así como del número de adenomas (tabla 179-2).[17] Si un paciente de bajo riesgo tiene solo uno o dos adenomas tubulares pequeños, la colonoscopia de vigilancia puede posponerse entre 5 y 10 años. En cambio, los pacientes que tienen adenomas múltiples (> 2), grandes (≥ 1 cm), con histología vellosa o de alto grado o numerosos (> 10) deben repetirse la colonoscopia en un plazo de 3 años. Después de la extirpación de un adenoma grande (≥ 2 cm) o de la resección fragmentada de cualquier adenoma, se debe repetir la colonoscopia en un plazo de 6 meses para determinar si la resección original fue completa. Para los pólipos serrados sésiles menores de 10 mm y sin displasia, se recomienda una colonoscopia de vigilancia a los 5 años, aunque el intervalo recomendado es de 3 años si el pólipo serrado mostró displasia de alto grado o era un adenoma serrado tradicional (vídeo 179-3).

ADENOCARCINOMA DE COLON Y RECTO

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con cáncer de colon en estadio temprano son con frecuencia asintomáticos y el cáncer suele identificarse en pruebas de detección selectiva de rutina. Los síntomas normalmente aparecen cuando el tumor prolifera hacia la luz intestinal o cuando invade estructuras anatómicas adyacentes. Los síntomas frecuentes relacionados con el cáncer colorrectal comprenden dolor abdominal inferior, cambio de la función intestinal, hemorragia digestiva (cap. 121), anemia y alteraciones del calibre de las heces. Pueden registrarse anorexia, pérdida de peso y fatiga, y las metástasis hepáticas se manifiestan con hepatomegalia, ictericia, plenitud abdominal o ascitis.

Los síntomas también dependen de la localización primaria (fig. 179-5). Las lesiones proximales se presentan más frecuentemente con anemia ferropénica (cap. 145) por una hemorragia oculta. Para las lesiones que se originan en el colon distal, los síntomas de presentación habituales incluyen un cambio en los hábitos intestinales, como estreñimiento o diarrea, y hematoquecia. Los tumores que se desarrollan en el recto suelen manifestarse con cambios en el calibre de las heces, y hemorragia y dolor rectales. En ciertos casos, cuando el tumor rectal afecta a los plexos nerviosos sacros, se desarrolla un dolor neuropático significativo.

DIAGNÓSTICO

La anamnesis detallada, la exploración física y la evaluación radiológica son importantes para establecer el diagnóstico. Se debe preguntar al paciente por los posibles antecedentes personales de pólipos adenomatosos, cáncer colorrectal o enfermedad inflamatoria intestinal, y por los antecedentes familiares de cáncer colorrectal u otros tumores sólidos.

TABLA 179-2 INTERVALOS DE VIGILANCIA MEDIANTE COLONOSCOPIA

HALLAZGO MÁS AVANZADO	INTERVALO
Sin pólipos o con pólipos hiperplásicos pequeños (< 10 mm)	10 años
1-2 adenomas, < 1 cm	5-10 años
3-10 adenomas o adenoma con características vellosas, ≥ 1 cm o con displasia de alto grado	3 años
> 10 adenomas	< 3 años
Adenoma sésil ≥ 2 cm, escisión fragmentaria *(piecemeal)*	2-6 meses
Lesiones serradas:	
• < 10 mm, sin displasia	5 años
• ≥ 10 mm o displasia	3 años

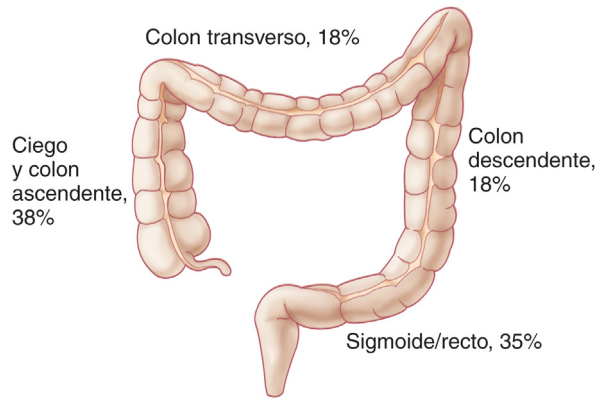

FIGURA 179-5. Lugares donde se desarrollan los adenocarcinomas del intestino grueso.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

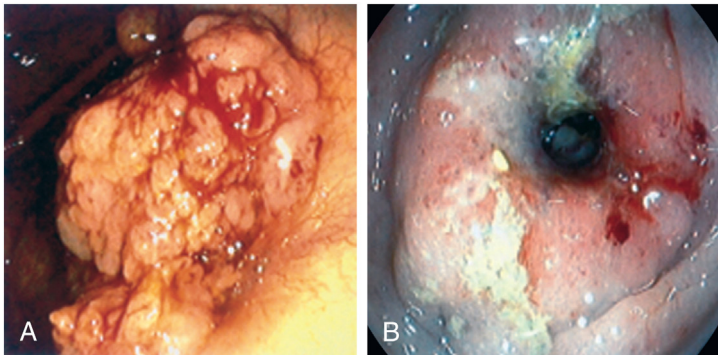

FIGURA 179-6. **Aspecto colonoscópico de los adenocarcinomas de intestino grueso. A. Crecimiento exofítico hacia la luz intestinal. B. Lesión estenosante «en corazón de manzana».**

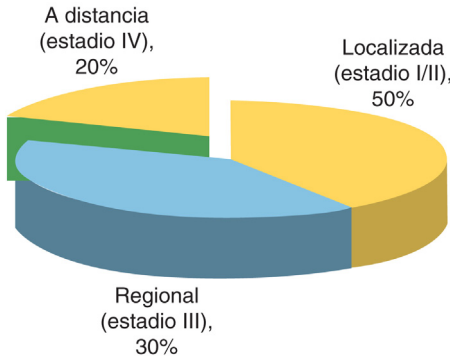

FIGURA 179-7. **Estadio de la enfermedad en el momento de la presentación inicial.**

En la exploración física se aprecian en ocasiones lesiones extraintestinales, características de los síndromes de Peutz-Jeghers o Gardner. La enfermedad metastásica del hígado o los ganglios linfáticos puede presentarse con hepatoesplenomegalia o linfoadenopatías, mientras que la plenitud abdominal o la ascitis sugieren una posible afectación peritoneal. El tacto rectal revela, en ocasiones, una masa en la región rectal distal o extensión del tumor al fondo de saco rectal o la pelvis. El examen de las heces muestra sangre franca u oculta hasta en el 80% de los casos avanzados. La anemia ferropénica y la elevación de las enzimas hepáticas (AST, ALT y fosfatasa alcalina) y de la bilirrubina sérica pueden ayudar al diagnóstico. Las concentraciones en sangre periférica de los marcadores tumorales (CEA y CA-19-9) están a veces elevadas, aunque estos marcadores séricos son relativamente insensibles y pueden estar elevados en otros tumores sólidos.

Los abordajes destinados a establecer el diagnóstico definitivo de cáncer colorrectal son similares a los empleados para detectar pólipos adenomatosos. La colonoscopia se considera la intervención de referencia para todos los pacientes con sangre oculta en las heces, anemia ferropénica idiopática o síntomas y signos indicativos de cáncer colorrectal (fig. 179-6).

En el caso del cáncer rectal, la ecografía endoscópica combina la ecografía de alta frecuencia con la videoendoscopia. Este procedimiento es mejor que la TC para estadificar el tumor determinando con precisión el grado de invasión, y también detectar y obtener muestras de cualquier ganglio linfático aumentado de tamaño. La ecografía endoscópica también es altamente sensible para detectar una recidiva del cáncer rectal tras una resección anterior baja. La RM estadifica con adecuada precisión el cáncer rectal y es a veces preferible a la ecografía endoscópica.

Las recomendaciones de consenso incluyen la obtención de TC de tórax, abdomen y pelvis, porque las metástasis hepáticas avanzadas o la afectación de otras localizaciones a menudo impiden la resección quirúrgica inmediata del tumor primario. Las imágenes de PET pueden confirmar la enfermedad sistémica y son útiles antes de la resección de una localización metastásica solitaria y en pacientes con CEA en aumento o con nuevos síntomas indicativos de enfermedad progresiva, a pesar de que no haya cambios en la TC. La PET se emplea también para evaluar las lesiones anómalas observadas en la TC. Sin embargo, la PET no desempeña un papel específico en la evaluación sistemática de los pacientes con cáncer colorrectal. Las radiografías simples de tórax no son lo bastante sensibles como para detectar la presencia de lesiones metastásicas en los pulmones y las radiografías simples abdominales solo resultan útiles para contribuir al diagnóstico de obstrucción intestinal.

El análisis histopatológico es fundamental en el diagnóstico del cáncer colorrectal. Estudios adicionales, destinados a evaluar la expresión inmunohistoquímica de determinadas proteínas celulares clave, contribuyen a identificar adenocarcinomas con origen en un cáncer colorrectal. Por ejemplo, la citoqueratina 20 (CK20) y la homeoproteína *(homeobox)* 2 de tipo caudal (CDX2) son dos de los marcadores más sensibles y específicos utilizados en el diagnóstico del cáncer colorrectal. La inmunohistoquímica también contribuye a establecer el diagnóstico de reparación defectuosa de los errores de emparejamiento mediante pruebas para detectar la expresión de proteínas de los cuatro principales genes responsables de dicha reparación: *MLH1, MSH2, PMS2* y *MSH6.*

Estadificación

La estadificación precisa es esencial para determinar tanto el pronóstico como el tratamiento. El cáncer colorrectal se estadifica mediante el sistema de clasificación de tumores, ganglios y metástasis (TNM), basándose en la exploración física, la radiografía, la endoscopia, la cirugía y el estadio patológico: los cánceres de estadio I penetran en la pared intestinal, pero no la atraviesan (T1-2N0M0); los cánceres de estadio II penetran y atraviesan la pared intestinal y pueden afectar a órganos próximos, aunque sin extenderse a los ganglios linfáticos regionales; los cánceres de estadio III afectan a los ganglios linfáticos regionales (fig. 179-7), y los de estadio IV se extienden al hígado, el pulmón, los ganglios linfáticos y el peritoneo. En EE. UU., en torno al 50% de los pacientes presentan enfermedad en estadio I o II; el 30%, enfermedad en estadio III, y el 20% presentan enfermedad metastásica avanzada. En general, los tumores primarios que aparecen en el colon se diseminan de manera ordenada a los ganglios linfáticos regionales, a continuación, al hígado y, después, a los pulmones y otras localizaciones a distancia. En cambio, debido al doble drenaje del recto a la vena porta y a la vena cava inferior, los tumores rectales primarios pueden extenderse por diseminación hematógena a los pulmones, antes de que haya cualquier tipo de afectación hepática.

TRATAMIENTO

Cirugía

La resección quirúrgica es el tratamiento primario del cáncer de colon de estadio temprano, confinado a nivel local (estadio 0 y estadio I). Pacientes cuidadosamente seleccionados con enfermedad metastásica con localización limitada (estadio IV) también pueden someterse a cirugía con intención curativa. La cirugía curativa tiene como objetivo la extirpación del tumor primario, con márgenes libres de tumor y con extirpación del principal vaso arterial que irriga el tumor, y con resección en bloque de los correspondientes vasos linfáticos. Es necesario extirpar un mínimo de 12 ganglios linfáticos, que deben examinarse microscópicamente, para su precisa estadificación. Los cánceres de colon sincrónicos pueden resecarse individualmente mediante colectomía subtotal. Cualquier estructura adyacente debe ser extirpada en bloque. La ovariectomía profiláctica no se aconseja, aunque, si se aprecia afectación macroscópica de un ovario, el otro debe ser también extirpado, dado el riesgo de afectación contralateral. La resección laparoscópica es tan segura y eficaz como la abierta, y necesita un tiempo de recuperación moderadamente más corto.[18]

En el caso del cáncer rectal, el objetivo principal de la cirugía es conservar la función del esfínter anal. En los cánceres que afectan al recto distal, la recomendación es la escisión mesorrectal total, con resección en bloque de la envoltura linfovascular y grasa que rodea el recto. En los tumores rectales altos, en comparación, es suficiente la escisión mesorrectal específica del tumor (resección en bloque del mesorrecto 5 cm distal al tumor). Para los cánceres rectales bajos de mínimo riesgo (enfermedad T1, tamaño < 3 cm, bien diferenciado, a 8 cm del margen externo del ano, sin invasión linfovascular y afectación de menos de un tercio de la circunferencia), la escisión transanal local es aceptable. En el postoperatorio es común el aumento de la frecuencia de las deposiciones y algunos pacientes desarrollan incontinencia fecal o disfunción evacuatoria (cap. 131). Así pues, el objetivo principal en pacientes con cáncer rectal es conservar la función del esfínter anal.

Los tumores obstructivos deben resecarse de inmediato con reanastomosis intestinal. La derivación proximal puede ser la única opción inicial para el cáncer avanzado irresecable, con una futura resección seguida de cierre de la ostomía si el tumor primario responde hasta un punto en el que pueda ser extirpado más tarde. La colocación endoscópica de una endoprótesis en ocasiones alivia la obstrucción aguda. El intestino perforado tiene que resecarse, con o sin derivación previa a la reanastomosis. En pacientes que presentan cáncer colorrectal sincrónico y metástasis irresecables, un tumor primario asintomático puede tratarse de forma segura con tratamiento médico sistémico sin cirugía, con escasa probabilidad de que complicaciones graves hagan necesaria una intervención quirúrgica inmediata.

Vigilancia posquirúrgica

La vigilancia se recomienda después de la resección quirúrgica de los cánceres de colon y rectales en fase temprana, dado que el riesgo de recidiva de la enfermedad es mayor en los 2 o 3 primeros años después de la cirugía y la quimioterapia complementaria para pacientes con cáncer en estadio II o III. La American Society of Clinical Oncology recomienda una anamnesis y una exploración física cada entre 3 y 6 meses durante 5 años, TC torácica y abdominal anual durante 3 años después de la resección de tumores primarios de alto riesgo y la adición de una TC pélvica para el control del cáncer rectal primario. No obstante, la TC, junto con la detección selectiva del CEA a los 12 y a los 36 meses, parece una opción tan buena como la detección selectiva más frecuente para la enfermedad en estadios II y III.[A2] La colonoscopia debe realizarse 1 año después de terminar la quimioterapia complementaria y, si es negativa, debe repetirse cada 5 años a partir de entonces. Las concentraciones séricas de CEA se miden cada entre 3 y 6 meses, durante 5 años.

Radioterapia

Habitualmente, la radioterapia no se considera como una opción de tratamiento para el cáncer de colon en estadio temprano resecado quirúrgicamente ni para

el de cáncer de colon primario en presencia de enfermedad metastásica. El papel principal de la radioterapia es en el tratamiento combinado del cáncer rectal localmente avanzado. Ciertos cánceres colorrectales con alto riesgo de recidiva local de la enfermedad, por ejemplo, los tumores T4 con penetración de una estructura fija, en especial en la región pélvica, pueden ser candidatos a la aplicación de radioterapia postoperatoria. No obstante, no hay ensayos clínicos aleatorizados que demuestren el beneficio de la radioterapia en este contexto. También se puede valorar la radioterapia paliativa para controlar los síntomas relacionados con el tumor cuando el cáncer de colon metastásico se extiende al hueso, el encéfalo, el hígado y el pulmón.

La radioterapia estereotáctica puede ser útil para el cáncer colorrectal metastásico en pacientes con metástasis hepáticas. Las tasas de control local a 1 y 2 años son del orden del 90%, con escasos informes de toxicidad importante. Este planteamiento es una alternativa razonable y segura para pacientes con menos de cuatro lesiones metastásicas y que no pueden someterse a cirugía u otras opciones terapéuticas.

Tratamiento sistémico y combinado

El pilar del tratamiento del cáncer colorrectal, tanto en régimen adyuvante como en la enfermedad metastásica, es 5-fluorouracilo. Aunque el 5-fluorouracilo tiene una actividad limitada en monoterapia, su eficacia clínica se ve potenciada por la infusión prolongada y por la coadministración del folato reducido, leucovorina. Otros dos fármacos citotóxicos habitualmente utilizados para tratar el cáncer colorrectal metastásico son el irinotecán (un inhibidor de la topoisomerasa I) y el oxaliplatino (un análogo del platino de tercera generación; v. tabla 164-2). Se dispone, asimismo, de biofármacos que actúan sobre la vía de señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (bevacizumab, aflibercept y ramucirumab), la vía del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (cetuximab y panitumumab) y las tirosina cinasas implicadas en el crecimiento y la proliferación celulares, la angiogenia, la invasión y la metástasis (regorafenib).

Los pacientes con cáncer de colon en estadio I resecado registran una tasa de curación extremadamente alta, próxima al 95%, con cirugía sola, y no precisan tratamiento sistémico posquirúrgico (tabla 179-3).[A3] El riesgo de recidiva de los pacientes con enfermedad en estadio II es alto (del orden del 25% a 3 años) y, en ellos, el tratamiento combinado con 5-fluorouracilo y leucovorina aporta un modesto beneficio clínico.[18] No obstante, los tumores en estadio II que expresan altos niveles de inestabilidad de microsatélites presentan mejor pronóstico que los tumores con enfermedad con microsatélites estable, y la supervivencia en estos pacientes empeora con el tratamiento con 5-fluorouracilo. La quimioterapia posquirúrgica no se recomienda para la enfermedad con alta inestabilidad de microsatélites en estadio II. Para la enfermedad en estadio II de alto riesgo (definida por obstrucción, perforación, invasión linfovascular, invasión perineural y menos de 12 ganglios linfáticos en la muestra de resección quirúrgica), el beneficio de la quimioterapia adyuvante es similar al observado para el cáncer de colon en estadio III. Los pacientes con enfermedad en estadio II de alto riesgo y buen estado funcional deben recibir 6 meses de tratamiento adyuvante con quimioterapia combinada, que incluye 5-fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino (FOLFOX), o un régimen combinado alternativo de capecitabina y oxaliplatino (XELOX/CAPOX; v. tabla 179-3) bajo la supervisión de un experto, con la decisión potencialmente guiada por la presencia o ausencia del ADN tumoral circulante.[A4] Tanto FOLFOX como XELOX/CAPOX prolongan significativamente la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en relación con la monoterapia con fluoropirimidina. Para los pacientes que tienen enfermedades concomitantes y no toleran la quimioterapia combinada agresiva, la monoterapia con una fluoropirimidina, con infusión de 5-fluorouracilo o capecitabina oral bajo la supervisión de un experto, es una alternativa razonable.

En pacientes con cáncer de colon en estadio III, las tasas de supervivencia a la enfermedad a los 5 años oscilan entre el 25 y el 85%, dependiendo del número de ganglios linfáticos afectados en la muestra de resección quirúrgica. La recomendación habitual para las pacientes con enfermedad en estadio III con ganglios positivos es el tratamiento adyuvante sistémico (e-fig. 179-1). En los pacientes con buen estado funcional y sin enfermedades concomitantes, el tratamiento agresivo con el régimen de FOLFOX mejora de manera significativa la supervivencia a largo plazo y constituye la actual pauta de atención estándar. La combinación XELOX/CAPOX parece ofrecer resultados tan buenos como FOLFOX en pacientes de todas las edades. Para pacientes que no son candidatos a recibir quimioterapia citotóxica agresiva, la monoterapia con fluoropirimidinas, con infusión de 5-fluorouracilo o con capecitabina oral, es una opción apropiada. Varios estudios aleatorizados muestran que 3 meses de tratamiento adyuvante son igual de buenos que 6 meses en pacientes de bajo riesgo con enfermedad de T1 a T3 y con solo entre uno y tres ganglios linfáticos afectados. En cambio, en los pacientes con enfermedad en estadio III y más de cuatro ganglios linfáticos, el abordaje estándar de 6 meses de tratamiento adyuvante proporciona mayor beneficio clínico que un tratamiento de 3 meses, aunque con mayor número de episodios adversos. CAPOX en lugar de FOLFOX se considera ahora la opción preferida de tratamiento adyuvante.

TABLA 179-3 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE COLON EN FASE INICIAL SEGÚN EL ESTADIO DE LA ENFERMEDAD

ESTADIO	TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE
I	Colectomía con extirpación en bloque de los ganglios linfáticos regionales	Observación
II (MSI-H/dMMR)	Colectomía con extirpación en bloque de los ganglios linfáticos regionales	Observación
II (MSS/pMMR y sin características de alto riesgo)	Colectomía con extirpación en bloque de los ganglios linfáticos regionales	Observación *O* Considere capecitabina (6 meses) o 5-FU/leucovorina (6 meses)
II (MSS/pMMR y características de alto riesgo)	Colectomía con extirpación en bloque de los ganglios linfáticos regionales	FOLFOX (6 meses) o CAPOX (3 meses) *O* Capecitabina (6 meses) o 5-FU/leucovorina (6 meses) para pacientes que no toleran la quimioterapia agresiva
III (bajo riesgo)	Colectomía con extirpación en bloque de los ganglios linfáticos regionales	CAPOX (3 meses) o FOLFOX (3-6 meses) *O* Considere la capecitabina (6 meses) o 5-FU/leucovorina (6 meses) para pacientes que no toleren la quimioterapia agresiva
III (alto riesgo)	Colectomía con extirpación en bloque de los ganglios linfáticos regionales	CAPOX (3-6 meses) o FOLFOX (6 meses) *O* Considere la capecitabina (6 meses) o 5-FU/leucovorina (6 meses) para pacientes que no toleren la quimioterapia agresiva

MSI-H/dMMR, inestabilidad de microsatélites alta/reparación defectuosa del emparejamiento erróneo; MSS-H/pMMR, estabilidad de microsatélites/reparación eficaz del emparejamiento erróneo.

Adenocarcinoma rectal

El riesgo de recidiva local es mucho mayor para el cáncer rectal, por lo que el abordaje terapéutico de los pacientes con adenocarcinoma rectal primario es distinto del del cáncer de colon primario. Los pacientes con cáncer rectal requieren una cuidadosa estadificación preoperatoria, con ecografía rectal endoscópica y RM rectal, a fin de definir con precisión el tamaño, el alcance y la profundidad de la invasión del tumor rectal, así como la afectación de los ganglios linfáticos. En los pacientes con cáncer rectal en estadio I, la resección quirúrgica es suficiente, sin necesidad de tratamiento adyuvante posquirúrgico con radiación o quimioterapia. En cambio, los pacientes de alto riesgo (enfermedad T2 o T1 con histología poco diferenciada, invasión perineural o linfovascular o márgenes próximos) deben recibir radioterapia pélvica postoperatoria, con o sin quimioterapia con 5-fluorouracilo.

La radioterapia se considera el tratamiento estándar de los adenocarcinomas rectales localmente avanzados en estadios II y III, orientado a la reducción de la frecuencia de recidivas, la mejora de la posibilidad de preservación del esfínter y, eventualmente, la mejora de la supervivencia. Los principales aspectos que se deben considerar se relacionan con el momento de su aplicación (pre- o postoperatoria) y su duración (ciclo corto o largo), así como con la posible combinación de la radioterapia con quimioterapia con una fluoropirimidina. Se puede plantear un ciclo corto de 5 días de radioterapia preoperatoria sin quimioterapia, como el que se aplica en algunos países de Europa, cuando no es preciso reducir el tamaño del tumor. Si se aplica un ciclo corto de radioterapia, se recomienda tratamiento adyuvante sistémico postoperatorio, bien con una fluoropirimidina sola (estadio II) o con una combinación de una fluoropirimidina y oxaliplatino (enfermedad con afectación ganglionar).

Para el cáncer de recto localmente avanzado, que incluye afectación de los ganglios linfáticos o tumores voluminosos de gran tamaño, un ciclo de 5 días de radioterapia seguido de seis ciclos de CAPOX o nueve ciclos de quimioterapia FOLFOX puede reducir significativamente el fracaso del tratamiento relacionado con la enfermedad a los 3 años[A5] y se considera actualmente un tratamiento estándar. Con este enfoque neoadyuvante, primero se administra la quimioterapia sistémica de inducción y después la quimiorradiación, con el objetivo de reducir la estadificación del tumor primario y el riesgo de diseminación metastásica a distancia. La quimioterapia adyuvante suele administrarse después de la resección quirúrgica.

Sin embargo, en la enfermedad en estadio II/III, aún no se ha determinado el régimen de quimioterapia óptimo. Se recomienda habitualmente la monoterapia con una fluoropirimidina, ya sea una infusión de 5-fluorouracilo o capecitabina oral, si los pacientes no tienen evidencia de afectación de los ganglios linfáticos en la muestra de resección quirúrgica y si el tumor primario se ha reducido significativamente. Sin embargo, si no es así, suelen recomendarse regímenes de quimioterapia basados en oxaliplatino con FOLFOX o XELOX/CAPOX.

Cáncer colorrectal metastásico

El cáncer colorrectal metastásico se trata con el mismo abordaje, con independencia del sitio primario de origen (colon o recto).[19,20] El cáncer colorrectal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

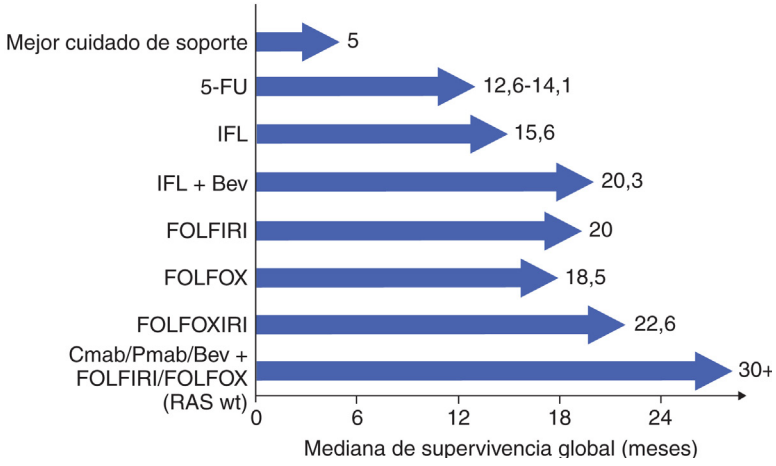

E-FIGURA 179-1. **Evolución del tratamiento sistémico del cáncer colorrectal metastásico.** Bev, bevacizumab; Cmab, cetuximab; FOLFIRI, 5-fluorouracilo, ácido folínico (leucovorina), irinotecán; FOLFOX, 5-fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino; 5-FU, 5-fluorouracilo; IFL, irinotecán, 5-fluorouracilo, leucovorina; Pmab, panitumumab; RAS wt, RAS de tipo nativo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

metastásico está convirtiéndose en una enfermedad crónica y la clave de su abordaje consiste en asegurar que los pacientes son tratados aplicando una secuencia de atención continua que los exponga a todos los fármacos activos que constituyen el arsenal terapéutico. Las quimioterapias citotóxicas sistémicas actuales, en combinación con diversos agentes biológicos (cap. 29), han mejorado la mediana de supervivencia global hasta casi 3 años (v. e-fig. 179-1).[21]

Quimioterapia de primera línea

Para el tratamiento de primera línea, las pautas de quimioterapia citotóxica FOLFOX y FOLFIRI aportan una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global virtualmente idénticas,[A6] con una mediana de supervivencia global de casi 23 meses. Es interesante reseñar que los resultados a largo plazo parecen similares con independencia de qué fármaco (oxaliplatino o irinotecán) se combine en primer lugar con el 5-fluorouracilo. No obstante, el patrón de toxicidad varía según el fármaco administrado: el irinotecán habitualmente se asocia a efectos secundarios digestivos, mientras que el tratamiento con oxaliplatino puede provocar una neuropatía sensitiva periférica.

Tratamientos biológicos

Anticuerpos frente al factor de crecimiento endotelial vascular. En pacientes de cáncer colorrectal metastásico con RAS de tipo nativo, la adición del anticuerpo anti-VEGF bevacizumab o del anticuerpo anti-EGFR cetuximab a la quimioterapia citotóxica (ya sea esta FOLFOX o FOLFIRI), proporciona un beneficio clínico equivalente, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 10,6 meses y una de supervivencia global de 30 meses. Si la enfermedad progresa, el uso de bevacizumab puede continuarse en combinación con quimioterapia citotóxica de segunda línea. El aflibercept más FOLFIRI mejora la supervivencia, en comparación con FOLFIRI solo, en pacientes con progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento con oxaliplatino. El ramucirumab está aprobado para su uso en combinación con FOLFIRI como tratamiento de segunda línea del cáncer colorrectal metastásico. Comparaciones de estudios cruzados apuntan a una eficacia clínica equivalente de bevacizumab, aflibercept y ramucirumab, si bien el aflibercept es significativamente más tóxico y el ramucirumab es mucho más costoso que el bevacizumab.

Anticuerpos frente al factor de crecimiento epidérmico. En el caso de la enfermedad quimiorrefractaria con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), dos anticuerpos monoclonales (cetuximab y panitumumab) presentan una actividad como fármacos únicos casi idéntica y pueden combinarse eficazmente con la quimioterapia con FOLFIRI o FOLFOX como tratamiento de primera línea, para mejorar las tasas de respuesta global y la supervivencia libre de progresión. No obstante, estos anticuerpos anti-EGFR solo deben emplearse en pacientes cuyos tumores tengan *RAS* y *BRAF* de tipo nativo. Desafortunadamente, incluso en los tumores *RAS* nativo, solo alrededor del 30% de los pacientes responderán al tratamiento anti-EGFR. Los tumores del lado derecho obtienen escaso beneficio con cetuximab, mientras que, en los del lado izquierdo, el beneficio inducido por el fármaco es sensiblemente superior, comparado con el del bevacizumab. Aunque este último es eficaz en tumores tanto derechos como izquierdos, su eficacia clínica es también muy superior en los del lado izquierdo.[22]

Bloqueo de muerte programada 1

La inmunoterapia con un inhibidor del punto de control inmunitario antimuerte programada 1 (PD-1) (pembrolizumab o nivolumab) es útil en pacientes que tienen metástasis que ha progresado a pesar del tratamiento previo con una fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.[23] Estos anticuerpos estimulan la respuesta inmunitaria de los linfocitos T, y dan lugar a su activación y proliferación. Para el cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad de microsatélites alta o con reparación de emparejamientos erróneos,[A7] el pembrolizumab es superior a la quimioterapia basada en 5-fluorouracilo, independientemente de si los pacientes reciben también bevacizumab o cetuximab, con una mediana de supervivencia libre de progresión que se duplicó de 8,2 meses a 16,5 meses. Además, los pacientes tratados con inmunoterapia con pembrolizumab presentan menos acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento y una calidad de vida relacionada con la salud significativamente mejorada.[A8] La combinación de nivolumab más ipilimumab, un anticuerpo dirigido contra la proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), también se asocia a una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global alentadoras a los 12 meses en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad de microsatélites alta o con reparación de emparejamientos erróneos defectuosa, y este régimen de inmunoterapia combinada parece proporcionar una eficacia clínica mejor en comparación con la monoterapia anti-PD-1.[24]

Inhibición de BRAF *V600E*

El 8% de los pacientes cuyo cáncer metastásico expresa la mutación de BRAF V600E tienen un mal pronóstico global,[25] pero una combinación triple de encorafenib (un inhibidor de *BRAF*), cetuximab (un anticuerpo anti-EGFR) y binimetinib (un inhibidor de MEK) puede mejorar la supervivencia en comparación con la quimioterapia convencional basada en irinotecán más cetuximab.[A9] Este régimen se considera ahora el tratamiento convencional para la metástasis con esta mutación específica.

Otros agentes

El regorafenib (un inhibidor multicinasa) y el TAS-102 (una combinación de trifluridina y tipiracilo) son agentes que tienen una actividad clínica casi idéntica y mejoran la mediana de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en los pacientes con enfermedad progresiva. En general, el TAS-102 tiene un perfil de seguridad más manejable y no requiere tantas reducciones de dosis o demoras del tratamiento. El sotorasib y el adagrasib bajo supervisión experta son opciones para los tumores sólidos con la mutación de *KRAS* G12C.[26,27]

Tratamiento de la enfermedad metastásica dirigido localmente

En pacientes seleccionados con cáncer colorrectal metastásico, la resección completa de las metástasis hepáticas o pulmonares aisladas puede proporcionar supervivencia a largo plazo.[28] En el caso de la metastasectomía hepática, las tasas de supervivencia a 5 años se sitúan entre el 30 y el 50%. En pacientes en los que en principio se consideraba que presentaban enfermedad metastásica quirúrgicamente irresecable, el tratamiento sistémico preoperatorio mejora las tasas de respuesta. Para pacientes con enfermedad con *RAS* de tipo nativo, la quimioterapia citotóxica con FOLFOX o FOLFIRI, en combinación con cetuximab o panitumumab, parece ofrecer la mejor opción de citorreducción de la enfermedad hepática metastásica y resección quirúrgica satisfactoria. En el cáncer colorrectal metastásico con *RAS* mutado, el anticuerpo anti-VEGF bevacizumab combinado con quimioterapia proporciona una tasa de respuesta objetiva que se aproxima al 70%, con una resección quirúrgica satisfactoria próxima al 30%. En pacientes con metástasis hepáticas colorrectales con mutación de *RAS* inicialmente irresecables, el bevacizumab combinado con mFOLFOX6 puede aumentar la resecabilidad de las metástasis hepáticas y mejorar la supervivencia en comparación con mFOLFOX6 solo.[A10] Cuando los pacientes se han recuperado de la intervención quirúrgica, lo que en general tarda 4 o 5 semanas, se suelen recomendar 6 meses de quimioterapia complementaria con FOLFOX.

La ablación por radiofrecuencia se puede usar para pacientes cuyas metástasis hepáticas se consideran quirúrgicamente irresecables, por su localización anatómica o porque el paciente está demasiado debilitado para someterse a una resección hepática. Una estrategia alternativa consiste en administrar quimioterapia con una fluoropirimidina a través de la arteria hepática mediante un catéter intraarterial. La radioterapia interna selectiva emboliza esferas radiomarcadas en la arteria hepática, como abordaje de las metástasis hepáticas.[A11] La radioterapia corporal estereotáctica es otra alternativa segura y razonable para los pacientes con cáncer colorrectal metastásico limitado al hígado que no pueden someterse a cirugía.

PREVENCIÓN

Detección selectiva

El papel de la detección selectiva consiste en reducir la mortalidad relacionada con el cáncer colorrectal, eliminando cualquier adenoma precursor y detectando los cánceres verdaderos en un estadio más temprano y, en consecuencia, más curable. En las personas de riesgo promedio, el tiempo de latencia relativamente largo entre el desarrollo del adenoma y el del cáncer es del orden de entre 8 y 12 años, lo que hace que el cáncer colorrectal sea una enfermedad altamente evitable mediante colonoscopia con polipectomía.[A12] En el cáncer colorrectal esporádico, la edad es el principal factor de riesgo, por lo que la mayoría de los pacientes deberían iniciar la detección selectiva a los 45 años. El amplio margen de opciones para los individuos de riesgo promedio (tabla 179-4) puede dividirse en dos categorías distintas: pruebas de sangre oculta en las heces o ADN anómalo y pruebas estructurales, entre las que se cuentan la colonoscopia, la sigmoidoscopia flexible, la colonografía por TC y el enema opaco de doble contraste, aplicadas solas o en combinación.[29] En adultos asintomáticos de entre 50 y 69 años, la colonoscopia una sola vez y las pruebas inmunoquímicas fecales resultan igual de eficaces para la identificación del cáncer colorrectal, aunque con la colonoscopia se identifica un mayor número de adenomas (cap. 120). Las actuales recomendaciones de las organizaciones profesionales contemplan múltiples opciones para la detección selectiva, pero recomiendan las pruebas estructurales que puedan tanto detectar

TABLA 179-4 MÉTODOS PARA LA DETECCIÓN SELECTIVA DEL CÁNCER COLORRECTAL*

PRUEBA	INTERVALO
PRUEBAS QUE DETECTAN PÓLIPOS ADENOMATOSOS O CÁNCER	
Colonoscopia	Cada 10 años
Sigmoidoscopia flexible†	Cada 5 años
Colonografía por TC†	Cada 5 años
Enema opaco de doble contraste†	Cada 5 años
PRUEBAS QUE DETECTAN PRINCIPALMENTE CÁNCER†	
Pruebas de sangre oculta en las heces	
• Prueba de sangre oculta en las heces de alta sensibilidad basada en guayacol	Anualmente
• Prueba inmunoquímica fecal	Anualmente
ADN fecal	Intervalo incierto

*A partir de los 45 años para los individuos de riesgo medio.
†La prueba positiva obliga a realizar una colonoscopia completa sin demora.
TC, tomografía computarizada.

como prevenir el cáncer colorrectal. Por ejemplo, la American Cancer Society recomienda comenzar la detección selectiva del cáncer colorrectal en adultos de riesgo promedio a los 45 años y en las personas de riesgo alto antes de los 40 años (o 10 años antes de la edad a la que le fue diagnosticado un cáncer colorrectal al familiar más joven). Se recomienda la colonoscopia, la sigmoidoscopia flexible o una prueba fecal para los pacientes de riesgo promedio, en tanto que las dos primeras son las pruebas recomendadas para los de alto riesgo. La detección selectiva rutinaria se debe mantener en las personas con buena salud y que se espera que vivan al menos más de 10 años hasta los 75 años. Las personas con edades comprendidas entre los 76 y los 85 años deben consultar con su médico de cabecera si deben continuar con la detección selectiva.[30] La indicación general es la suspensión de la detección selectiva del cáncer colorrectal en personas de más de 85 años.

Los pacientes con colitis ulcerosa (cap. 127) tienen una probabilidad 10-20 veces mayor de desarrollar cáncer colorrectal que la población general, con una incidencia acumulada a los 25 años del orden del 12%. El riesgo es incluso mayor en pacientes con colangitis esclerosante primaria (cap. 141) y colitis ulcerosa. Si la enfermedad de Crohn (cap. 127) afecta a más de un tercio del colon, el riesgo de cáncer colorrectal aumenta de 6 a 8 veces. Los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn extensa deben realizarse una colonoscopia de cribado cada 1 o 2 años, comenzando de 8 a 10 años después del primer diagnóstico. El principal objetivo es identificar la presencia de displasia. La displasia de bajo grado multifocal o cualquier otro tipo de displasia que no pueda extirparse endoscópicamente es indicación de colectomía. En la poliposis adenomatosa familiar puede identificarse la mutación del gen *APC* hasta en el 85% de las personas afectadas y resulta útil para la detección selectiva.

Las pruebas de sangre oculta en heces detectan la presencia de hemoglobina procedente de tumores sangrantes. La prueba basada en guayacol redujo la mortalidad por cáncer colorrectal entre el 15 y el 33%, con un efecto beneficioso durante 30 años. Sin embargo, las pruebas basadas en inmunoquímica tienen sensibilidades y especificidades más altas que las pruebas de guayacol e identifican 2,5 veces más adenomas y cánceres colorrectales avanzados que las pruebas basadas en guayacol. Además, no requieren ninguna restricción dietética y solo necesitan una muestra de heces. Por eso, las pruebas basadas en la inmunoquímica son ahora la prueba preferida de sangre oculta en heces.[31] Estas pruebas de sangre oculta en las heces deben repetirse con frecuencia anual y cualquier resultado positivo obliga a la realización inmediata de una colonoscopia.

El fundamento de las pruebas de ADN fecales consiste en que tanto los adenomas como los carcinomas contienen ADN alterado, que pasa continuamente a las heces. Las pruebas de ADN fecal constan de un panel diseñado para detectar los marcadores de ADN exfoliados, como la mutación de *KRAS, NDRG4* aberrante y la metilación de *BMP3* y la β-actina. Los estudios de ADN fecal identifican hasta el 90% de los pacientes con cáncer colorrectal y el 40% de los que presentan adenomas avanzados.[32] En un gran ensayo de detección selectiva del cáncer colorrectal, la sensibilidad de la prueba de ADN fecal multidiana para la detección del cáncer colorrectal fue del 92%, frente al 74% observado para las pruebas inmunoquímicas fecales, en tanto que la sensibilidad para detectar lesiones precancerosas y pólipos avanzados fue también mayor para las pruebas de ADN fecales. No obstante, dichas pruebas son más costosas y se asocian a una frecuencia superior de falsos positivos. El intervalo óptimo para su detección selectiva no se ha definido con claridad.

La sigmoidoscopia flexible (cap. 120) es una técnica endoscópica que explora el recto y el colon distal hasta el ángulo esplénico. Se realiza con mínima preparación intestinal, no requiere sedación y puede ser aplicada en la consulta, por médicos de atención primaria o por personal de enfermería o auxiliar. Con ella se detectan cánceres o pólipos distales con la misma precisión que con la colonoscopia. Cuando se identifica un adenoma en la sigmoidoscopia, es necesario realizar una colonoscopia, debido al alto riesgo de presencia de pólipos o cáncer sincrónicos en el colon más proximal. La detección selectiva con sigmoidoscopia flexible (y posterior colonoscopia, según lo indicado) puede reducir la incidencia del cáncer colorrectal, tanto distal como proximal, en alrededor del 30%, con una significativa disminución del 50% en la mortalidad solo por cáncer colorrectal distal. Una sola sigmoidoscopia flexible sigue proporcionando una protección significativa contra el cáncer colorrectal tanto incidental como mortal durante al menos 15-17 años.[A13]

La colonoscopia (cap. 120) permite la visualización completa del colon y la extirpación de los pólipos visualizados. Como tal, la colonoscopia es tanto diagnóstica como preventiva.[A14] La colonoscopia para la detección selectiva encuentra un cáncer en alrededor del 1% de los pacientes, un adenoma avanzado (tamaño > 10 mm, histología vellosa o displasia de alto grado) en el 5-10% de los pacientes y uno o más adenomas al menos en el 20%. La frecuencia de complicaciones importantes de la colonoscopia para la detección selectiva es inferior al 3 por 1.000 y más de la mitad de estas complicaciones se relacionan con una polipectomía. Tras la polipectomía colonoscópica, la incidencia del cáncer colorrectal se reduce entre un 75 y un 90%. En pacientes cuyos adenomas se detectaron y se extirparon en la colonoscopia, el riesgo subsiguiente de muerte por cáncer colorrectal es inferior al 50% del que cabría esperar y la mayor parte del beneficio en este caso es atribuible a la resección de adenomas de bajo riesgo. El mayor riesgo de cáncer colorrectal posterior se describe en pacientes a los que se extirparon adenomas de 20 mm o más de diámetro o que presentaban displasia de alto grado.[33] El beneficio de la colonoscopia es mayor si la realiza un gastroenterólogo experto. Si la colonoscopia de detección selectiva inicial es completamente normal, la siguiente puede posponerse 10 años. Se recomienda una detección selectiva con mayor frecuencia en pacientes en los que existen alteraciones (v. tabla 179-2).[34]

La colonografía por TC (colonoscopia virtual) obtiene imágenes bi- y tridimensionales de todo el colon mediante una TC multidetector (cap. 119). En ella se utiliza una sonda rectal para infundir gas, con objeto de inducir distensión del intestino para la consecución de una mejor imagen. Su sensibilidad oscila entre el 85 y el 92% para los pólipos grandes (≥ 10 mm), con una especificidad del 83 al 89%, y alrededor del 65% para pólipos de 5 mm o mayores. Su sensibilidad del 96% para detectar el cáncer colorrectal es similar a la de la colonoscopia. Dado que la colonografía por TC es menos sensible que la colonoscopia para detectar lesiones menores de 10 mm y sustancialmente menos sensible para detectar pólipos serrados sésiles de alto riesgo, la colonoscopia es la técnica preferida para la detección selectiva. La endoscopia con cápsula de colon parece ser mejor que la colonografía por TC, pero ninguna de las dos es tan precisa como la colonoscopia.[A15] Si se utiliza, la detección selectiva mediante colonografía por TC debe comenzar a los 45 años, repitiéndola cada 5 años. La detección de un pólipo de más de 5 mm obliga a realizar una colonoscopia.

El enema opaco de doble contraste (cap. 119) permite evaluar la superficie de la mucosa de todo el colon. Esta prueba tiene una sensibilidad de entre el 85 y el 97% para la detección de cánceres colorrectales, pero solo del 48 al 73% para la detección de adenomas grandes. Dada su baja sensibilidad y el riesgo bajo, pero existente, que implica la radiación ionizante, este procedimiento de imagen no se recomienda para la detección selectiva rutinaria.

Quimioprevención

Los AINE[A16] y el ácido acetilsalicílico[A17,A18] reducen la formación de adenomas e inhiben el desarrollo del cáncer de colon, inhibiendo la ciclooxigenasa y la ulterior generación de prostaglandinas. En los pacientes con poliposis adenomatosa familiar, el sulindaco (150 mg diarios) y el celecoxib pueden hacer que los adenomas remitan e impidan, a su vez, la formación de nuevos adenomas. El ácido acetilsalicílico también reduce las recidivas de los adenomas entre el 20 y el 40%, con datos agrupados que indican que se registra una reducción hasta del 70% en la incidencia del cáncer colorrectal cuando se toman al menos 75 mg de ácido acetilsalicílico diarios durante 5 años o más. Los estudios epidemiológicos también demuestran que las personas que toman AINE regularmente presentan menor riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal. El aporte de suplementos de calcio reduce la tasa de adenomas metacrónicos en un 20% y una ingesta total de calcio superior a 1.400 mg/día se correlacionó con un riesgo de cáncer de colon significativamente menor que una ingesta inferior a 600 mg/día. Estudios observacionales señalan que las concentraciones elevadas de 25-hidroxivitamina D3 (25[OH]D) se asocian a un menor riesgo de cáncer colorrectal y a la mejora de la supervivencia tras el diagnóstico. En los pacientes con un cáncer de colon en estadio III, la administración adyuvante de suplementos de vitamina D se asocia a una mejora significativa de la supervivencia libre de recidiva y de la supervivencia global. Sin embargo, el ácido acetilsalicílico, los AINE y el calcio no se recomiendan de forma rutinaria para prevenir el cáncer colorrectal, aunque pueden plantearse de forma individual.

Prevención dietética

Estudios epidemiológicos han identificado una correlación entre el cáncer colorrectal y las dietas ricas en grasas y pobres en fibra, verduras de hoja verde y frutas, inactividad física, consumo de tabaco e ingesta excesiva de alcohol. El aumento del consumo de pescado se asocia a una menor incidencia de cáncer colorrectal, y los suplementos del ácido graso ω-3 ácido eicosapentaenoico pueden reducir la carga de pólipos en la poliposis adenomatosa familiar. No obstante, en ensayos aleatorizados sobre cambios moderados en la dieta (un 10% menos de grasa, de un 25 a un 75% más de fibra o un 50% más de frutas y verduras) no se redujo la incidencia de los adenomas o los cánceres colorrectales, con seguimientos de entre 3 y 8 años. Es posible que sea necesaria una modificación dietética más prolongada para inducir cambios significativos en los procesos moleculares que median el desarrollo de adenomas y/o cáncer colorrectal.

PRONÓSTICO

El pronóstico general de los pacientes con cáncer colorrectal depende principalmente del estadio (fig. 179-8), pero hasta el 50% de los pacientes que presentan una enfermedad en estadio inicial recidivarán con afectación metastásica. La supervivencia a los 5 años

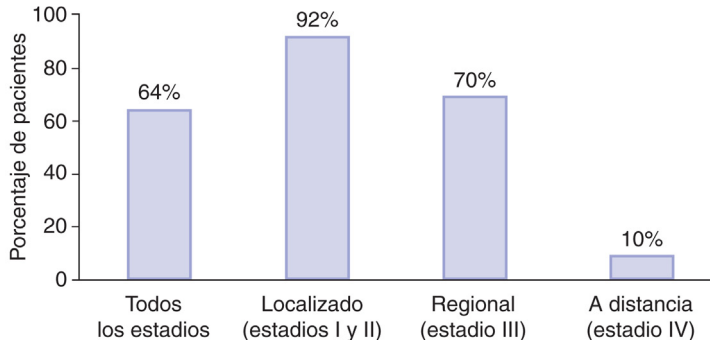

FIGURA 179-8. Supervivencia a los 5 años del cáncer de colon según el estadio de la enfermedad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73:17-48.
2. Schrock AB, Devoe CE, McWilliams R, et al. Genomic profiling of small-bowel adenocarcinoma. *Int J Mol Sci*. 2021;22:4388.
3. Rondonotti E, Koulaouzdis A, Georgiou J, et al. Small bowel tumours: update in diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34:159-64.
4. Raut CP, Espat NJ, Maki RG, et al. Efficacy and tolerability of 5-year adjuvant imatinib treatment for patients with resected intermediate- or high-risk primary gastrointestinal stromal tumor: the PERSIST-5 clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4:e184060.
5. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Small bowel adenocarcinoma, version 1.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17:1109-33.
6. Bhamidipati D, Colina A, Hwang H, et al. Metastatic small bowel adenocarcinoma: role of metastasectomy and systemic chemotherapy. *ESMO Open*. 2021;6:100132.
7. Tsuboi A, Urabe Y, Oka S, et al. Genomic analysis for the prediction of prognosis in small-bowel cancer. *PLoS One*. 2021;16:e0241454.
8. Virostko J, Capasso A, Yankeelov TE, et al. Recent trends in the age at diagnosis of colorectal cancer in the US National Cancer Data Base, 2004-2015. *Cancer*. 2019;125:3828-35.
9. Garcia S, Pruitt SL, Singal AG, et al. Colorectal cancer incidence among Hispanics and non-Hispanic whites in the United States. *Cancer Causes Control*. 2018;29:1039-46.
10. Sinicrope FA. Increasing incidence of early-onset colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:1547-58.
11. Olén O, Erichsen R, Sachs MC, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet*. 2020;395:123-31.
12. Martínez-Roca A, Giner-Calabuig M, Murcia O, et al. Lynch-like syndrome: potential mechanisms and management. *Cancers (Basel)*. 2022;14:1115.
13. Maratt JK, Stoffel E. Identification of Lynch syndrome. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2022;32:45-58.
14. Weiss JM, Gupta S, Burke CA, et al. NCCN Guidelines® insights: genetic/familial high-risk assessment: colorectal, version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19:1122-32.
15. Boland CR, Idos GE, Durno C, et al. Diagnosis and management of cancer risk in the gastrointestinal hamartomatous polyposis syndromes: recommendations from the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2022;162:2063-85.
16. Fan C, Younis A, Bookhout CE, et al. Management of serrated polyps of the colon. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16:182-202.
17. Rutter MD, East J, Rees CJ, et al. British Society of Gastroenterology/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland/Public Health England post-polypectomy and post-colorectal cancer resection surveillance guidelines. *Gut*. 2020;69:201-23.
18. Dowli A, Fichera A, Fleshman J. Primary colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2023;32:153-68.
19. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, et al. Treatment of metastatic colorectal cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2022;41:678-700.
20. Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34:10-32.
21. Biller LH, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *JAMA*. 2021;325:669-85.
22. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Colon cancer, version 2.2021: NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2021;19:329-59.
23. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol*. 2020;38:11-9.
24. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36:773-9.
25. Ciombor KK, Strickler JH, Bekaii-Saab TS, et al. BRAF-mutated advanced colorectal cancer: a rapidly changing therapeutic landscape. *J Clin Oncol*. 2022;40:2706-15.
26. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. $KRAS^{G12C}$ inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med*. 2020;383:1207-17.
27. Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, et al. Adagrasib with or without cetuximab in colorectal cancer with mutated *KRAS* G12C. *N Engl J Med*. 2023;388:44-54.
28. Raphael MJ, Karanicolas PJ. Regional therapy for colorectal cancer liver metastases: which modality and when? *JCO*. 2022;40:2806-17.
29. Davidson KW, Barry MJ, US Preventive Services Task Force. et al. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2021;325:1965-77.
30. Patel SG, May FP, Anderson JC, et al. Updates on age to start and stop colorectal cancer screening: recommendations from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2022;162:285-99.
31. de Klaver W, Wisse PHA, van Wifferen F, et al. Clinical validation of a multitarget fecal immunochemical test for colorectal cancer screening. *Ann Intern Med*. 2021;174:1224-31.
32. Carethers JM. Fecal DNA testing for colorectal cancer screening. *Annu Rev Med*. 2020;71:59-69.
33. Wieszczy P, Kaminski MF, Franczyk R, et al. Colorectal cancer incidence and mortality after removal of adenomas during screening colonoscopies. *Gastroenterology*. 2020;158:875-83.
34. Gupta S, Lieberman D, Anderson JC, et al. Recommendations for follow-up after colonoscopy and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2020;158:1131-53.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

oscila entre el 90 y el 95% para la enfermedad en estadio I, mientras que disminuye sensiblemente hasta menos del 10% para la enfermedad metastásica en estadio IV. El pronóstico del cáncer colorrectal en estadio III oscila entre el 65 y el 70% para pacientes con afectación de solo uno o dos ganglios linfáticos y menos del 25%, para los que padecen enfermedad de alto riesgo y tienen más de cuatro ganglios linfáticos positivos. Las tasas correspondientes para el cáncer rectal son ligeramente inferiores a las del cáncer de colon. Además del estadio, otros factores se asocian a un peor pronóstico en los pacientes con cáncer de colon de estadio temprano sometidos a resección potencialmente curativa; cabe citar, entre ellos, la histología de anillo de sello, el tumor de alto grado, la invasión linfovascular y perineural, la ausencia de respuesta linfocítica del huésped, la evidencia preoperatoria de obstrucción o perforación, las elevadas concentraciones séricas preoperatorias de CEA, los márgenes quirúrgicos afectados y la enfermedad con microsatélites estables.

Los adenocarcinomas mucinosos se asocian a un peor pronóstico global que los subtipos no mucinosos. En comparación, el subtipo medular tiene un pronóstico relativamente favorable.

Es interesante puntualizar que el pronóstico de los cánceres colorrectales no depende del tamaño del tumor primario. Sin embargo, la localización de dicho tumor primario es un importante factor pronóstico y es significativamente mejor para los situados en el lado izquierdo que para los del lado derecho. Además, el efecto de la localización del tumor es independiente de otros factores clínicos importantes, como el estadio, la raza y el uso de quimioterapia adyuvante.

Los biomarcadores moleculares también se correlacionan con el pronóstico de todos los estadios del cáncer colorrectal. Las mutaciones del gen *KRAS*, presentes en el 30-40% de los casos de cáncer colorrectal, se asocian a peor pronóstico. Estas mutaciones determinan la activación constitutiva de la vía de señalización RAS-RAF-MAPK distal del EGFR, que hace a los tumores resistentes al tratamiento con anticuerpos anti-EGFR, con cetuximab o panitumumab. Las mutaciones de *NRAS*, presentes solo en alrededor del 5% de los pacientes con cáncer colorrectal, también confieren resistencia al tratamiento anti-EGFR. Las mutaciones de *BRAF*, observadas en entre el 5 y el 10% de los pacientes con cáncer colorrectal, se asocian a un mal pronóstico y también predicen la resistencia al tratamiento anti-EGFR.

Una determinación de subtipos moleculares más detallada puede ser incluso más predictiva. Un enfoque basado en dicha determinación agrupa los cánceres colorrectales en cuatro tipos: inmunitarios con inestabilidad de microsatélites, canónicos, metabólicos y mesenquimatosos.

Los carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados, como el carcinoma de células pequeñas verdadero, son los más agresivos, suelen desarrollar metástasis hepáticas y otras metástasis a distancia, y tienen, en general, mal pronóstico. Sin embargo, a diferencia de los carcinoides, los tumores neuroendocrinos poco diferenciados responden mejor a la quimioterapia sistémica, al menos inicialmente.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Casali PG, Zalcberg J, Le Cesne A, et al. Ten-year progression-free and overall survival in patients with unresectable or metastatic GI stromal tumors: long-term analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Italian Sarcoma Group, and Australasian Gastrointestinal Trials Group Intergroup phase III randomized trial on imatinib at two dose levels. *J Clin Oncol*. 2017;35:1713-20.

A2. Wille-Jørgensen P, Syk I, Smedh K, et al. Effect of more vs less frequent follow-up testing on overall and colorectal cancer-specific mortality in patients with stage II or III colorectal cancer: the COLOFOL randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:2095-103.

A3. Kemeny MM, Zhao F, Forastiere AA, et al. Phase III prospectively randomized trial of perioperative 5-FU after curative resection for colon cancer: an intergroup trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1292). *Ann Surg Oncol*. 2022;30:1099-109.

A4. Tie J, Cohen JD, Lahouel K, et al. Circulating tumor DNA analysis guiding adjuvant therapy in stage II colon cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:2261-72.

A5. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:29-42.

A6. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:2392-401.

A7. André T, Shiu K-K, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:2207-18.

A8. Andre T, Amonkar M, Norquist JM, et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-0177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:665-77.

A9. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:1632-43.

A10. Tang W, Ren L, Liu T, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX6 versus mFOLFOX6 alone as first-line treatment for RAS mutant unresectable colorectal liver-limited metastases: the BECOME randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2020;38:3175-84.

A11. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2017;18:1159-71.

A12. Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB, et al. Screening for colorectal cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325:1978-97.

A13. Juul FE, Cross AJ, Schoen RE, et al. 15-Year benefits of sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a pooled analysis of randomized trials. *Ann Intern Med*. 2022;175:1525-33.

A14. Bretthauer M, Løberg M, Wieszczy P, et al. Effect of colonoscopy screening on risks of colorectal cancer and related death. *N Engl J Med*. 2022;387:1547-56.

A15. Cash BD, Fleisher MR, Fern S, et al. Multicentre, prospective, randomised study comparing the diagnostic yield of colon capsule endoscopy versus CT colonography in a screening population (the TOPAZ study). *Gut*. 2021;70:2115-22.

A16. Tomic´ T, Dominguez-López S, Barrios-Rodríguez R. Non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs in prevention of colorectal cancer in people aged 40 or older: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2019;58:52-62.

A17. Emilsson L, Holme Ø, Bretthauer M, et al. Systematic review with meta-analysis: the comparative effectiveness of aspirin vs. screening for colorectal cancer prevention. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:193-204.

A18. Burn J, Sheth H, Elliott F, et al. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;395:1855-63.

180 CÁNCER DE PÁNCREAS

DANIEL LAHERU

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Más del 90% de los tumores pancreáticos son adenocarcinomas originados en el epitelio ductal. Otros tumores importantes del páncreas son los de células acinares, la neoplasia mucinosa papilar intraductal, la neoplasia quística mucinosa, los tumores de histología mixta, las neoplasias endocrinas, los tumores carcinoides, los linfomas y diversos sarcomas poco frecuentes.

EPIDEMIOLOGÍA

El adenocarcinoma ductal pancreático tiene uno de los mayores cocientes mortalidad-incidencia de toda la patología. Aunque solo representa la décima causa de cáncer en EE. UU., es la cuarta causa de las muertes por cáncer, ya que la mayoría de los pacientes fallecen como consecuencia de su enfermedad. Para el año 2030 se espera que el cáncer de páncreas sea la segunda causa de muerte relacionada con el cáncer, solo por detrás del cáncer de pulmón. En EE. UU. mueren cada año unas 50.000 personas a causa del adenocarcinoma pancreático o de sus complicaciones.[1] La incidencia del cáncer de páncreas está aumentando lentamente por los cambios demográficos en la población norteamericana. En EE. UU., las personas de raza negra tienen una mayor incidencia y mortalidad por cáncer de páncreas en comparación con los de raza blanca, aunque la tasa de incidencia no aumenta tan rápido en ambos grupos raciales.[2] El riesgo de desarrollar adenocarcinoma pancreático aumenta con la edad, con un promedio de 71 años en el momento del comienzo. El riesgo es equivalente en hombres y mujeres, con un riesgo medio de desarrollar adenocarcinoma pancreático a lo largo de la vida de aproximadamente 1:78. En términos globales, el 70% de todos los casos de cáncer pancreático se diagnostican en personas que viven en países de economía avanzada, y se produjeron unas 470.000 muertes en todo el mundo en 2020.[3]

El consumo de tabaco, así como la exposición ambiental pasiva al humo del tabaco, contribuye de modo significativo a la aparición del adenocarcinoma pancreático y se asocia además a una menor supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas.[4] Entre los riesgos ocupacionales asociados a un mayor riesgo de desarrollar adenocarcinoma pancreático cabe destacar la exposición a los disolventes de hidrocarburos clorados y a los metales pesados.

La mayoría de los adenocarcinomas pancreáticos son esporádicos y no existen antecedentes del tumor entre los familiares de primer grado. Las mutaciones en los genes de susceptibilidad al cáncer de la línea germinal se suelen detectar incluso en pacientes sin antecedentes familiares importantes de cáncer.[5] Algunos adenocarcinomas pancreáticos se asocian a otras neoplasias o trastornos, pero en la mayor parte de los casos no se observa una asociación con un síndrome definido.

Sin embargo, aproximadamente el 10% de los adenocarcinomas pancreáticos se producen en familias con antecedentes de adenocarcinoma pancreático.[6] En estas familias, el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma de páncreas se multiplica por

siete en comparación con la población general.[7] También pueden observarse lesiones quísticas premalignas pancreáticas en familias con cáncer de páncreas. Además de las mutaciones del gen *PALB2* en el 3% de estas familias, también se han descubierto mutaciones de *ATM* o *BRCA2,* que son elementos cruciales en las vías de reparación de los daños del ADN, así como en *p16*.

La inflamación pancreática crónica por consumo excesivo de alcohol o por anomalías genéticas incrementa considerablemente el riesgo de ser diagnosticado de adenocarcinoma pancreático. Las citocinas proinflamatorias contribuyen a la progresión de la lesión premaligna a tumor avanzado.

La diabetes insulinodependiente de nueva aparición después de los 50 años puede ser un indicador de cáncer de páncreas.[8] La diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2 de larga duración puede aumentar el riesgo de adenocarcinoma pancreático. Por ejemplo, el aumento de la obesidad en la población norteamericana y el incremento concomitante de la diabetes mellitus asociada se correlacionan estrechamente con un mayor riesgo de desarrollar adenocarcinoma pancreático durante toda la vida. Los estudios epidemiológicos también señalan una relación entre la diabetes de tipo 3c (diabetes relacionada con la enfermedad pancreática y caracterizada por una deficiencia grave de todas las hormonas glucorreguladoras) y el desarrollo de adenocarcinoma pancreático. Parece que los pacientes con esta forma de diabetes presentan el mayor riesgo asociado de desarrollar adenocarcinoma pancreático, especialmente cuando se acompaña de pancreatitis crónica. La diabetes de tipo 3c es también una consecuencia del adenocarcinoma pancreático en el 30% de los pacientes, aproximadamente.

BIOPATOLOGÍA

El cáncer de páncreas es el resultado de mutaciones hereditarias (de la línea germinal) y adquiridas (somáticas) en los genes responsables del cáncer. Los oncogenes y los genes supresores de tumores contribuyen al crecimiento del propio tumor, así como del microambiente circundante. Un avance muy importante para poder comprender el desarrollo del cáncer de páncreas ha sido el descubrimiento de que la mayoría de los adenocarcinomas pancreáticos evolucionan de forma secuencial desde un epitelio ductal de histología normal a una neoplasia intraepitelial pancreática de grado bajo, una neoplasia intraepitelial pancreática de grado alto y, finalmente, un carcinoma infiltrante. Este proceso se asocia a una acumulación de alteraciones en determinados genes (fig. 180-1).

El oncogén *KRAS,* que se localiza en el cromosoma 12, es el que con más frecuencia muta en el cáncer de páncreas (> 90% de los tumores). Codifica una proteína unida a la membrana que posee actividad de GTP-asa e interviene en la transducción de señales. Cuando *KRAS* se activa por una mutación (generalmente una mutación puntual en el codón 12), empieza a funcionar con independencia del control de los factores de crecimiento, lo que da lugar a una activación crónica de los elementos de señalización distales (*PI3K, MAPK* y *RAF*), inhibiendo la apoptosis y activando el ciclo celular, la migración, la angiogenia, el remodelado del citoesqueleto y la proliferación descontrolada. La variación de la dosis oncógena de *KRAS* desempeña un papel importante en la carcinogenia, la progresión y las metástasis del cáncer de páncreas.[9]

El supresor tumoral *CDKN2A/TP16,* que es un gen que controla el ciclo celular, suele estar inactivado en el cáncer de páncreas (80-95% de pérdida de actividad), lo que favorece la progresión del ciclo celular. Los daños en el ADN activan el gen *TP53,* que interrumpe la progresión del ciclo celular y la reparación del ADN dañado o activa la apoptosis. Normalmente, se observan mutaciones de este gen supresor tumoral en el 50-75% de los tumores pancreáticos. Aproximadamente en el 50% de los tumores pancreáticos se observa una inactivación de *SMAD4* (DPC4), que interviene en la regulación de la progresión del ciclo celular a través de la vía del factor de crecimiento transformante (TGF) β; esto se asocia a un pronóstico menos favorable y al desarrollo de metástasis. También puede observarse en la inactivación de *RB1* (en < 10% de los tumores pancreáticos) y de *STK11* (responsable del síndrome de Peutz-Jeghers).

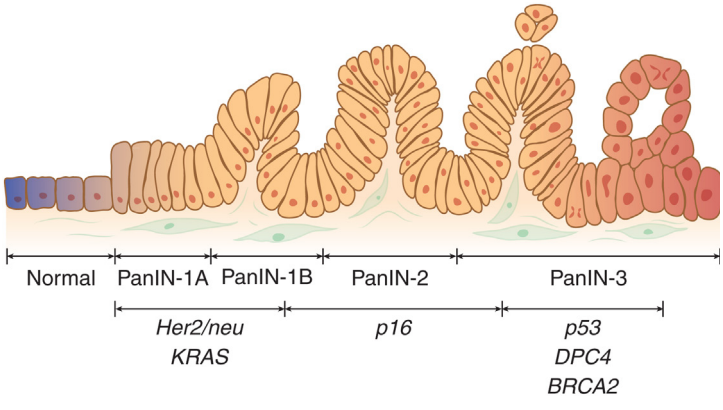

FIGURA 180-1. Modelo de progresión genética del adenocarcinoma pancreático. Los cambios moleculares en el desarrollo del adenocarcinoma ductal de páncreas comienzan con algunos cambios precoces, que consisten en un acortamiento de telómeros y en el desarrollo de mutaciones de *KRAS;* a continuación, se produce una pérdida de función de p16 y de expresión de la ciclina D1. Los cambios tardíos incluyen la expresión de p53 y pérdida de SMAD4/DPC4. PanIN, neoplasia intraepitelial pancreática.

Varias vías de señalización importantes intervienen en la oncogenia pancreática. La señalización *hedgehog* (Hh), crucial en la embriogenia, regula el ciclo celular y la apoptosis, favorece la formación del estroma tumoral, y a menudo es regulada al alza y es anormal en las neoplasias pancreáticas. La vía NOTCH, que también tiene importancia en la embriogenia normal para impedir la diferenciación terminal de las células hasta que llegue el momento apropiado, puede estar activada de forma anómala en el cáncer de páncreas, permitiendo que las células permanezcan en un estado indiferenciado que contribuye al crecimiento tumoral. Cuando se activa la vía Wnt, la β-catenina se estabiliza y migra al núcleo, donde activa sus genes diana. También se han demostrado alteraciones de las vías del receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), de TGF-β y de JAK/STAT en las células del cáncer de páncreas, lo que favorece su crecimiento, proliferación, diferenciación y supervivencia. También puede intervenir en la oncogenia del cáncer de páncreas la modificación epigenética, el proceso mediante el cual la expresión génica se ve alterada por mecanismos diferentes a posibles cambios en la secuencia real del ADN.[10] El acortamiento de telómeros y la sobreexpresión de micro-ARN favorecen la inestabilidad cromosómica y la desregulación de la expresión génica, respectivamente.

Al margen de las propias células cancerosas, el microambiente tumoral está compuesto por células del estroma, células inflamatorias y células endoteliales; todas ellas desempeñan un papel especialmente importante en el crecimiento del cáncer de páncreas. Las células cancerosas secretan factores de crecimiento, como el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) 1, el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el TGF-β, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), que estimulan la secreción de grandes cantidades de matriz extracelular por las células estrelladas del páncreas (también conocidas como miofibroblastos). A su vez, la matriz y sus células estromales secretan citocinas y factores de crecimiento que favorecen el crecimiento, la invasión y la diseminación de las células cancerosas. Esta matriz también protege a las células del cáncer de páncreas de la apoptosis y genera una reacción desmoplásica que interfiere en la llegada de la quimioterapia al lecho del tumor. La presencia local de TGF-β reduce igualmente la actividad de los linfocitos T colaboradores, anulando la reacción inmunitaria del organismo contra las células cancerosas pancreáticas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muchos tumores pancreáticos son asintomáticos cuando se diagnostican mediante un estudio de imagen obtenido por un motivo no relacionado. Los síntomas del adenocarcinoma pancreático precoz suelen ser sutiles e incluyen molestias digestivas inespecíficas (náuseas, dolor abdominal vago), cansancio y pérdida de peso de etiología indeterminada. A menudo, el dolor epigástrico y la ictericia obstructiva conducen a un estudio diagnóstico inicial del árbol biliar, pero en muchos casos constituyen síntomas tardíos que se asocian a un proceso localmente avanzado o diseminado regionalmente. Dado que aproximadamente el 75% de los carcinomas pancreáticos se localizan en la cabeza del páncreas, las manifestaciones clínicas iniciales están relacionadas a menudo con la compresión o la invasión de las vías biliares o de los conductos pancreáticos. Son relativamente frecuentes las trombosis venosas profundas o superficiales (síndrome de Trousseau), ya sea como manifestación precoz o tardía en la presentación del adenocarcinoma pancreático. No es frecuente observar una vesícula biliar distendida y palpable (por obstrucción del conducto colédoco distal) o signo de Courvoisier.

Entre las alteraciones analíticas que pueden observarse en el momento de presentación del adenocarcinoma pancreático cabe citar la anemia y el aumento de las concentraciones séricas de bilirrubina, fosfatasa alcalina y aminotransferasas. Gran parte de los pacientes desarrollan finalmente signos de ictericia obstructiva y también hiperglucemia, como reflejo de la diabetes mellitus asociada.

Las lesiones tempranas de neoplasia intraepitelial pancreática son asintomáticas y las lesiones quísticas del páncreas también suelen permanecer asintomáticas. Algunas se descubren en estudios de imagen abdominal realizados con otros fines y, según ciertas estimaciones, entre el 2 y el 15% de los pacientes sometidos a una resonancia magnética (RM) del abdomen podrían tener quistes pancreáticos no sospechados. La mayoría de las lesiones pequeñas no causan síntomas y, por lo demás, no se detectan salvo que más tarde causen síntomas agudos que motiven la solicitud de una tomografía computarizada (TC) del abdomen. Los quistes grandes ocasionan a veces síntomas vagos, pero la ictericia obstructiva es poco habitual. La mayoría de las neoplasias mucinosas papilares intraductales son asintomáticas, pero algunos pacientes se presentan con ictericia obstructiva o pancreatitis.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del adenocarcinoma pancreático incluye trastornos que pueden cursar como una masa pancreática sólida, como la pancreatitis aguda (o una exacerbación de la pancreatitis crónica; cap. 130), los colangiocarcinomas ampulares o distales (cap. 181) asociados a obstrucción biliar e ictericia, y las neoplasias pancreáticas quísticas distintas del adenocarcinoma.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Un elevado porcentaje de quistes incidentales de pacientes sin antecedentes de pancreatitis son neoplásicos. La TC de alta resolución permite sospechar el diagnóstico si se observan los signos característicos. La RM detecta cualquier posible comunicación entre el quiste y el conducto pancreático. La ecoendoscopia permite diferenciar las lesiones benignas de las malignas si se aprecia una masa sólida o un tumor invasivo.

Neoplasias quísticas

Las lesiones quísticas del páncreas pueden clasificarse en lesiones quísticas no neoplásicas (p. ej., seudoquistes [cap. 130]) y lesiones quísticas neoplásicas.[11] Las neoplasias quísticas se subclasifican como neoplasias quísticas productoras o no productoras de mucina.[12] Las neoplasias quísticas no productoras de mucina son los cistoadenomas serosos, que no incrementan el riesgo de cáncer, las neoplasias quísticas papilares y los tumores neuroendocrinos quísticos pancreáticos.

Los cistoadenomas serosos afectan más a las mujeres y casi siempre son benignos. Pese a su naturaleza habitualmente asintomática, pueden ocasionar síntomas conforme aumentan de tamaño. El estudio anatomopatológico revela una cápsula fibrosa bien circunscrita que contiene quistes pequeños y numerosos llenos de líquido.

Las neoplasias quísticas mucinosas afectan casi siempre al cuerpo o la cola del páncreas en las mujeres y comprenden la mitad de los tumores pancreáticos extirpados en las series quirúrgicas contemporáneas. Un tercio se descubren de manera casual en el estudio radiológico realizado con otro fin, pero algunos pacientes también presentan dolor, una masa abdominal o pérdida de peso. La gruesa cápsula fibrosa rodea quistes revestidos por células productoras de mucina parecidas a las ductales. El 30% de las neoplasias quísticas mucinosas muestran signos de adenocarcinoma invasivo de pronóstico variable.

Las neoplasias mucinosas papilares intraductales son lesiones productoras de mucina que, a diferencia de las neoplasias mucinosas quísticas, se comunican con el conducto pancreático principal. Su epitelio displásico intraductal se asemeja al de los adenomas vellosos colorrectales, con papilas revestidas por epitelio cilíndrico y alguna célula caliciforme con gran producción de mucina. Estas neoplasias suelen contener al menos una displasia de bajo grado y siempre se consideran premalignas y requieren seguimiento.

Estudios de imagen

La tomografía computarizada (TC) con contraste oral e intravenoso y cortes finos a través del páncreas es la modalidad de imagen preferida cuando se sospecha un adenocarcinoma de páncreas. Las TC aportan información sobre la enfermedad metastásica, la invasión vascular y la posibilidad de resección. La malignidad es más frecuente cuando el quiste mide más de 3 cm, tiene un componente sólido o se asocia a un conducto pancreático dilatado de más de 1 cm, pero existe una asociación menos clara con la velocidad de crecimiento en estudios de imagen seriados. Las recomendaciones de consenso[13] comprenden una RM de los quistes pancreáticos detectados en la TC; la ecoendoscopia y la punción-aspiración con aguja fina de los quistes pancreáticos ante signos preocupantes en la RM, y la evaluación citológica y de los biomarcadores en el líquido aspirado.[14]

La ecografía endoscópica puede proporcionar información adicional para la valoración preoperatoria, incluso guiar la biopsia por aspiración con aguja fina. Sin embargo, la reacción desmoplásica característica que puede rodear el adenocarcinoma pancreático incrementa el riesgo de falsos negativos en la biopsia. En pacientes con lesiones avanzadas localmente o metastásicas hay que confirmar el diagnóstico histopatológico mediante una biopsia con aguja fina de la lesión primaria o de una metástasis.

Biomarcadores y detección selectiva

El análisis del líquido quístico permite identificar correctamente hasta el 90% de los quistes pancreáticos que no requerirían cirugía.[15] No existen biomarcadores séricos o tumorales o paneles de biomarcadores con la suficiente sensibilidad y especificidad para una detección precoz y exacta en la práctica clínica, pero la determinación de diversos analitos en la sangre para detectar y localizar cánceres quirúrgicamente resecables, incluidos los de páncreas, son prometedores.[16] CA-19-9 es el biomarcador tumoral más utilizado para controlar los avances terapéuticos en el adenocarcinoma pancreático, pero carece de especificidad y no se puede utilizar para la detección precoz. La ecografía endoscópica permite evaluar las lesiones quísticas y obtener muestras de líquido quístico para buscar posibles marcadores genéticos asociados al desarrollo del adenocarcinoma pancreático en familias con propensión al cáncer, así como para estudios citológicos. Ciertos datos apuntan un posible beneficio de la exploración anual mediante RM, colangiopancreatografía por RM o ecografía endoscópica de adultos asintomáticos portadores de la mutación de *CDNK2A* de alto riesgo.

TRATAMIENTO

Quistes pancreáticos

Los pacientes con quistes pancreáticos que presenten características preocupantes (quiste ≥ 3 cm, un conducto pancreático principal dilatado > 1 cm, presencia de un componente sólido asociado o síntomas clínicos como ictericia) deben ser remitidos para una punción-aspiración con aguja fina guiada por ecografía endoscópica. Si la citología es compatible con una displasia de alto grado o con un carcinoma infiltrante de páncreas, se suele ofrecer a los pacientes la resección quirúrgica (tabla 180-1).[17] Por el contrario, los pacientes cuyas características no justifiquen la resección deben someterse a una vigilancia por RM cada 1 o 2 años durante un máximo de 5 años.[18]

Los cistoadenomas serosos son anomalías benignas que no conectan con los conductos pancreáticos y solo justifican la cirugía si son sintomáticos. Los cistoadenomas mucinosos, precursores del adenocarcinoma pancreático, son abiertamente malignos en el 15% de los pacientes y requieren resección quirúrgica. Las neoplasias mucinosas papilares intraductales del páncreas pueden contener elementos malignos en cerca del 40% de los pacientes, sobre todo en pacientes con características preocupantes, y deben extirparse quirúrgicamente.

Cáncer de páncreas

Candidatos quirúrgicos

La cirugía ofrece la única posibilidad de curación en el cáncer de páncreas.[19] Se considera que un tumor es resecable si existe un plano adiposo transparente alrededor de las arterias celíaca y mesentérica superior, y si las venas mesentérica superior y porta son permeables. Si la vena mesentérica superior y/o la vena porta están afectadas, esa porción de la vena debe considerarse reconstruible. Tras la cirugía, el pasireótido, un análogo de la somatostatina (900 mg por vía subcutánea dos veces al día durante 7 días, empezando la mañana de la cirugía), permite reducir el riesgo de fuga fistulosa con formación de un absceso. Desgraciadamente, el tumor recidiva en la mayoría de los pacientes que se someten a una resección, incluyendo la recidiva local aproximadamente en el 40% de los pacientes.

Tratamiento adyuvante y neoadyuvante

La decisión sobre la quimioterapia debe adoptarla un equipo multidisciplinar para poder conseguir el tratamiento más oportuno y coordinado.[20] Debe fomentarse la participación en protocolos de investigación clínica.

El tratamiento adyuvante, que suele iniciarse entre 1 y 2 meses después de la cirugía para permitir que el paciente se recupere de las complicaciones asociadas al cáncer subyacente, así como de la propia cirugía, está indicada bajo supervisión experta para disminuir el riesgo y retrasar la aparición de recidivas locorregionales y metastásicas. El FOLFIRINOX (oxaliplatino, irinotecán, fluorouracilo y leucovorina) es el método de referencia para pacientes con un buen nivel funcional,[A1] pero la tasa de efectos secundarios graves (incluida la neuropatía periférica) es mayor en comparación con la gemcitabina. Si se opta por la gemcitabina, añadir capecitabina puede aumentar la supervivencia unas 10 semanas.[A2] Otra opción para los pacientes con cánceres de páncreas resecables es el FOLFIRINOX neoadyuvante o el nab-paclitaxel más gemcitabina neoadyuvante durante 3 meses preoperatorios seguidos de 3 meses postoperatorios.[A3,A4]

Candidatos límite a la cirugía

El tratamiento neoadyuvante (prequirúrgico) puede reducir el estadio de un 15 a un 40% de los tumores límite,[A5] permitiendo así que los pacientes se sometan a cirugía con una mayor probabilidad de resección completa.[21] El tratamiento neoadyuvante también evita a algunos pacientes los riesgos y el estrés de una intervención quirúrgica compleja, ya que es posible detectar metástasis en fase de desarrollo acelerado mediante una reestadificación rutinaria al término del tratamiento neoadyuvante. Desgraciadamente, se puede detectar una neoplasia resistente a la quimioterapia en el 15-35% de los pacientes considerados inicialmente candidatos a la cirugía en estas circunstancias.

El uso del tratamiento neoadyuvante garantiza, además, que casi todos los pacientes recibirán alguna forma de quimioterapia o quimiorradioterapia, ya que no sufren complicaciones postoperatorias de las que deban recuperarse. Asimismo, la quimiorradioterapia incluida en el tratamiento neoadyuvante permite reducir igualmente el índice de recidivas locales en los pacientes que se someten a cirugía.

Recidiva local

Las complicaciones asociadas a la recidiva local incluyen dolor abdominal, riesgo de obstrucción intestinal, hemorragia digestiva y obstrucciones biliares de repetición. La quimiorradiación frente a la quimioterapia sola para el cáncer de páncreas localmente avanzado puede disminuir el riesgo de recidiva local, pero no ha mejorado la mediana de supervivencia en comparación con la quimioterapia sola.[A6]

Enfermedad irresecable o metastásica

El tratamiento de primera línea del cáncer de páncreas irresecable o metastásico es FOLFIRINOX o la gemcitabina más el nab-paclitaxel (tabla 180-2).[22]

TABLA 180-1 RECOMENDACIONES PARA LOS QUISTES PANCREÁTICOS INCIDENTALES ASINTOMÁTICOS

QUISTE	ESTRATEGIA DE ACTUACIÓN
a) un componente sólido y dilatación del conducto pancreático principal de > 5 mm, o b) una PAAF con guía EE sospechosa	PAAF guiada por EE. Cirugía si hay displasia de alto grado o cáncer, con una RM de control cada 2 años después de la operación; si se detecta una lesión benigna, no se precisa seguimiento
Tamaño < 3 cm, sin componentes sólidos, sin dilatación del conducto pancreático principal	RM al cabo de 1, 3 y 5 años: si hay cambios, PAAF con guía EE; si la lesión permanece estable a los 5 años, suspenda la detección selectiva

EE, ecoendoscopia; PAAF, punción-aspiración con aguja fina; RM, resonancia magnética.

Vege SS, Ziring B, Jain R, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology*. 2015;148:819-822.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72:7-33.
2. Tavakkoli A, Singal AG, Waljee AK, et al. Racial disparities and trends in pancreatic cancer incidence and mortality in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:171-8.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209-49.
4. Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18:493-502.
5. Hu C, Hart SN, Polley EC, et al. Association between inherited germline mutations in cancer predisposition genes and risk of pancreatic cancer. *JAMA*. 2018;319:2401-9.
6. Abe K, Kitago M, Kitagawa Y, et al. Hereditary pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol*. 2021;26:1784-92.
7. Daly MB, Pal T, Berry MP, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian and pancreatic, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19:77-102.
8. Popovic K, Smolovic´ B, Martinovic´ M, et al. The relationship between diabetes mellitus and pancreatic cancer-diabetes mellitus as a red flag for pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2023;32:298-305.
9. Mueller S, Engleitner T, Maresch R, et al. Evolutionary routes and KRAS dosage define pancreatic cancer phenotypes. *Nature*. 2018;554:62-8.
10. Li J, Yuan S, Norgard RJ, et al. Epigenetic and transcriptional control of the epidermal growth factor receptor regulates the tumor immune microenvironment in pancreatic cancer. *Cancer Discov*. 2021;11:736-53.
11. Brewer Gutierrez OI, Lennon AM. Pancreatic cysts: sinister findings or incidentalomas? *Med Clin North Am*. 2019;103:163-72.
12. Keegan MJ, Paranandi B. Diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms. *Frontline Gastroenterol*. 2019;10:300-8.
13. Ayoub F, Davis AM, Chapman CG. Pancreatic cysts-an overview and summary or society guidelines, 2021. *JAMA*. 2021;325:391-2.
14. Kamata K, Kitano M. Endoscopic diagnosis of cystic lesions of the pancreas. *Dig Endosc*. 2019;31:5-15.
15. Singhi AD, McGrath K, Brand RE, et al. Preoperative next-generation sequencing of pancreatic cyst fluid is highly accurate in cyst classification and detection of advanced neoplasia. *Gut*. 2018;67:2131-41.
16. Cohen JD, Li L, Wang Y, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018;359:926-30.
17. Perri G, Marchegiani G, Frigerio I, et al. Management of pancreatic cystic lesions. *Dig Surg*. 2020;37:1-9.
18. Aziz H, Acher AW, Krishna SG, et al. Comparison of society guidelines for the management and surveillance of pancreatic cysts: a review. *JAMA Surg*. 2022;157:723-30.
19. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, et al. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2020;395:2008-20.
20. Wood LD, Canto MI, Jaffee EM, et al. Pancreatic cancer: pathogenesis, screening, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*. 2022;163:386-402 e1.
21. Park W, Chawla A, Oreilly EM. Pancreatic cancer: a review. *JAMA*. 2021;326:851-62.
22. Ettrich TJ, Seufferlein T. Systemic therapy for metastatic pancreatic cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2021;22:106.
23. Sohal DPS, Kennedy EB, Cinar P, et al. Metastatic pancreatic cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2020;38:3217-30.
24. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. $KRAS^{G12C}$ inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med*. 2020;383:1207-17.
25. Gervaso L, Dave H, Khorana AA. Venous and arterial thromboembolism in patient with cancer. JACC: CardioOncology State-of-the-art review. *JACC CardioOncol*. 2021;3:173-90.
26. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Screening for pancreatic cancer: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *JAMA*. 2019;322:438-44.
27. Aslanian HR, Lee JH, Canto MI. AGA clinical practice update on pancreas cancer screening in high-risk individuals: expert review. *Gastroenterology*. 2020;159:358-62.
28. Dbouk M, Katona BW, Brand RE, et al. The multicenter Cancer of Pancreas Screening study: impact on stage and survival. *J Clin Oncol*. 2022;40:3257-66.
29. Hu F, Hu Y, Wang D. Cystic neoplasms of the pancreas: differential diagnosis and radiology correlation. *Front Oncol*. 2022;12:860740.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 180-2 ESTUDIOS SELECCIONADOS SOBRE EL CÁNCER DE PÁNCREAS METASTÁSICO

ESTUDIO	QUIMIOTERAPIA	MEDIANA DE SUPERVIVENCIA (MESES)	SUPERVIVENCIA A 1 AÑO (%)
Burris (1997)* N = 126	5-FU frente a gem.	4,4 frente a 5,6 ($p = 0{,}0025$)	2 frente a 18
Cunningham (2009)† N = 533	Gem. ± capecitabina	7,4 frente a 6 ($p < 0{,}05$)	26 frente a 19
Conroy (2011)‡ N = 343	Gem. frente a FOLFIRINOX	6,8 frente a 11,1 ($p < 0{,}0001$)	17 frente a 36
Van Hoff (2013)§ N = 861	Gem. ± nab-paclitaxel	8,5 frente a 6,7 ($p < 0{,}001$)	35 frente a 22 ($p < 0{,}001$)

*Burris H, Storniolo AM. Assessing clinical benefit in the treatment of pancreas cancer: gemcitabine compared to 5-fluorouracil. *Eur J Cancer*. 1997;33 Suppl 1:S18-S22.
†Cunningham D, Chau I, Stocken DD, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:5513-5518.
‡Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364:1817-1825.
§Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369:1691-1703.
FOLFIRINOX, quimioterapia combinada con oxaliplatino, irinotecán, fluorouracilo y leucovorina; gem., gemcitabina; 5-FU, 5-fluorouracilo.

El irinotecán en nanoliposomas combinado con el fluorouracilo y el ácido folínico prolonga la supervivencia con un perfil de seguridad controlable en los pacientes con adenocarcinoma pancreático metastásico que recibieron previamente tratamiento basado en gemcitabina.[A7] La gemcitabina también se ha combinado con tratamientos específicos, como el inhibidor de EGFR erlotinib, pero con una mejora muy modesta de la supervivencia global.[23]

En el pequeño porcentaje de pacientes con mutaciones de la línea germinal de *BRCA1* o *BRCA2*, el olaparib (300 mg dos veces al día) puede prolongar la supervivencia libre de progresión en unos 3,5 meses en pacientes que hayan recibido un régimen que contenga platino durante un mínimo de 4 meses y se hayan mantenido al menos estables radiológicamente.[A8] En los pacientes con mutaciones de KRAS G12C, el sotorasib es un tratamiento experimental prometedor.[24]

Tromboembolia

El cáncer de páncreas avanzado se asocia a un alto riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas. Las recomendaciones actuales no incluyen la tromboprofilaxis rutinaria para todos los pacientes con cáncer de páncreas activo, pero esta profilaxis puede plantearse en los pacientes con alto riesgo.[25] La tromboprofilaxis con enoxaparina (cap. 70) es factible y eficaz.[A9] Otra opción es el rivaroxabán (v. tabla 70-6).[A10]

Cuidados paliativos

Dado que son muchos los pacientes que sufren obstrucción biliar, diarrea, dolor y malnutrición, las medidas paliativas (cap. 3) pueden aportar efectos beneficiosos. La cirugía puede también tener una importante función paliativa; los pacientes cuyos tumores son considerados irresecables pueden experimentar una mejora con una intervención de derivación biliar o gástrica, dependiendo del lugar de la obstrucción. La colocación endoscópica de endoprótesis biliares y duodenales puede mejorar también el prurito, el dolor y otras complicaciones de la obstrucción de las vías biliares. Las medidas paliativas para los pacientes con adenocarcinoma pancreático deben incluir una atención muy escrupulosa al tratamiento del dolor (cap. 26), a menudo con un enfoque multidisciplinar, así como al mantenimiento de la hidratación y una nutrición adecuada.

Prevención

Aunque las neoplasias mucinosas papilares intraductales premalignas o las neoplasias mucinosas pancreáticas pueden detectarse por imagen, actualmente no se recomienda su detección selectiva en adultos asintomáticos.[26] Sin embargo, las recomendaciones de consenso recogen la valoración de la vigilancia del cáncer de páncreas en determinados individuos de alto riesgo (en función del riesgo familiar o del estado de la mutación germinal) y que cualquier evaluación se realice en el marco de un protocolo de investigación por equipos multidisciplinares experimentados.[27,28]

Pronóstico

Entre los pacientes con una neoplasia quística serosa vigilada durante más de 1 año, el tamaño tumoral aumenta en el 40%, es estable en el 55% y disminuye en el 5%. Los cistoadenocarcinomas serosos solo aparecen aproximadamente en el 0,1% de los pacientes con un seguimiento medio de 3 años.[29]

La supervivencia global a los 5 años de todos los pacientes con cáncer de páncreas no supera el 5%, dado que el cáncer está avanzado cuando se detecta clínicamente. Una vez diagnosticados los pacientes, solo un 15-20% de ellos presentan inicialmente una enfermedad resecable y potencialmente curable. En los pacientes con una enfermedad en estadio inicial, la mediana de supervivencia ha mejorado de 20-24 meses a 54 meses con FOLFIRINOX adyuvante. Los pacientes con procesos localmente avanzados (aproximadamente el 25-30% de los pacientes en el momento de la presentación) y lesiones metastásicas (aproximadamente el 50-60% de los pacientes en el momento de la presentación) alcanzan una supervivencia mediana de 8-14 meses y 4-6 meses, respectivamente. La inmunidad por los linfocitos T se ha vinculado al resultado excepcional de los escasos supervivientes a largo plazo y se ha reconocido la calidad de los neoantígenos como biomarcadores de los tumores inmunógenos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2395-406.
A2. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:1011-24.
A3. Birrer DL, Golcher H, Casadei R, et al. Neoadjuvant therapy for resectable pancreatic cancer: a new standard of care. *Pooled data from 3 randomized controlled trials. Ann Surg*. 2021;274:713-20.
A4. Sohal DPS, Duong M, Ahmad SA, et al. Efficacy of perioperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2021;7:421-7.
A5. Versteijne E, van Dam JL, Suker M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: long-term results of the Dutch randomized PREOPANC trial. *J Clin Oncol*. 2022;40:1220-30.
A6. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: the LAP07 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1844-53.
A7. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387:545-57.
A8. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:317-27.
A9. Pelzer U, Opitz B, Deutschinoff G, et al. Efficacy of prophylactic low-molecular weight heparin for ambulatory patients with advanced pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-004 trial. *J Clin Oncol*. 2015;33:2028-34.
A10. Vadhad-Raj S, McNamara M, Venerito M, et al. Rivaroxaban thromboprophylaxis in ambulatory patients with pancreatic cancer: results from a pre-specified subgroup analysis of the randomized CASSINI study. *Cancer Med*. 2020;9:6196-204.

181 TUMORES DEL HÍGADO Y LAS VÍAS BILIARES

ROBIN K. KELLEY Y ALAN P. VENOOK

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Los tumores del hígado y las vías biliares incluyen el carcinoma hepatocelular, el colangiocarcinoma y el adenocarcinoma de vesícula biliar, así como otros tipos histológicos malignos menos frecuentes (e-tabla 181-1 y fig. 181-1). Los colangiocarcinomas se subdividen, a su vez, dependiendo de su localización anatómica en las vías biliares: intrahepáticos (también denominados periféricos) o extrahepáticos, que pueden ser hiliares (también llamados tumores de Klatskin) o distales. Estos cánceres representan, en conjunto, la tercera causa principal de muerte por cáncer en todo el mundo, y su incidencia está aumentando.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 181-1 TUMORES MALIGNOS PRIMARIOS DEL HÍGADO Y LAS VÍAS BILIARES

TIPO DE TUMOR	INCIDENCIA ANUAL APROXIMADA
Carcinoma hepatocelular	900.000 casos/año en todo el mundo*
Carcinoma de vesícula	220.000 casos/año en todo el mundo
Colangiocarcinoma	10.000 casos/año en EE. UU.†
Colangiocarcinoma hepatocelular mixto	Infrecuente
Carcinoma hepatocelular fibrolaminar	Infrecuente
Cistoadenocarcinoma	Infrecuente
Hemangioendotelioma epitelioide hepático	Infrecuente
Angiosarcoma y otros sarcomas	Infrecuente

*Incluye casos de colangiocarcinoma intrahepático.
†Incluye casos de cáncer de vesícula y excluye casos de colangiocarcinoma intrahepático.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El hígado también es un lugar frecuente de metástasis de otros cánceres primarios. El diagnóstico de los tumores hepáticos debe distinguir la enfermedad metastásica de los tumores hepáticos primarios.

EPIDEMIOLOGÍA

Carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular es el tumor primario más frecuente del hígado y la tercera causa de muerte por cáncer en todo el mundo.[1] Es responsable de aproximadamente 900.000 nuevos casos y 830.000 muertes cada año. Más del 80% de los carcinomas hepatocelulares se diagnostican en países en vías de desarrollo (fig. 181-2), debido a una mayor prevalencia de factores de riesgo, en particular de los virus de la hepatitis B y de la hepatitis C (cap. 134), aunque las tasas también están aumentando en las naciones desarrolladas (e-tabla 181-2).[2] Los virus de la hepatitis B y C juntos son responsables de más del 80% de todos los carcinomas hepatocelulares del mundo. La cirrosis alcohólica es otro factor predisponente clásico.[3] Sin embargo, la enfermedad del hígado graso no alcohólico ha superado tanto a la hepatitis viral como a la cirrosis alcohólica como principal causa de carcinomas hepatocelulares en EE. UU.[4]

La enfermedad del hígado graso no alcohólico puede ocasionar esteatohepatitis, cirrosis y carcinoma hepatocelular.[5] Cuando el carcinoma hepatocelular se desarrolla en pacientes con una hepatopatía no alcohólica sin cirrosis precedente, es más probable que se presente a una edad más avanzada, con una mayor carga tumoral y con tasas más elevadas de recidiva del tumor en comparación con los tumores que se desarrollan en pacientes que ya tienen una cirrosis.[6]

El virus de la hepatitis B es endémico en regiones como Asia y el África subsahariana, y puede transmitirse verticalmente de la madre al feto dentro del útero. El virus de la hepatitis C, que puede adquirirse por el consumo de fármacos intravenosos o por transfusión de sangre (cap. 134), es otro factor de riesgo importante para el carcinoma hepatocelular. En los pacientes con cirrosis causada por el virus de la hepatitis C, el riesgo anual estimado de desarrollar un carcinoma hepatocelular es del 3 al 5% anual. Otros posibles factores de riesgo de carcinoma hepatocelular son el virus de la hepatitis D (que requiere la coinfección con el virus de la hepatitis B para ser patógeno), la hemocromatosis hereditaria (cap. 196), la deficiencia de α_1-antitripsina (cap. 132), la cirrosis biliar primaria (cap. 141), la hepatitis autoinmunitaria (cap. 135), el sexo masculino y la exposición alimentaria a aflatoxinas fúngicas.

Tumores de las vías biliares

El colangiocarcinoma es la neoplasia primaria maligna más frecuente de las vías biliares y el segundo tumor primario más frecuente del hígado después del carcinoma hepatocelular. La incidencia del colangiocarcinoma intrahepático parece estar aumentando. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, el riesgo de colangiocarcinoma aumenta en pacientes con colangitis esclerosante primaria (cap. 141), enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127), hepatitis viral (cap. 135), quistes congénitos del colédoco u otras anomalías estructurales de las vías biliares, pancreatitis crónica (cap. 130), obesidad (cap. 201), infecciones por trematodos (cap. 326) y otras causas de colangitis crónica, adenomas de vías biliares, enfermedad de Caroli y diabetes mellitus (cap. 210).

Los adenocarcinomas de vesícula son poco frecuentes en EE. UU.,[7] aunque se producen cada año aproximadamente 220.000 casos en todo el mundo. Se observa una importante variación regional en su incidencia, con una mayor incidencia en la India y en zonas de Sudamérica y Asia. Entre los factores de riesgo de adenocarcinoma de vesícula cabe destacar el sexo femenino, la colelitiasis crónica, la colecistitis crónica, los antecedentes de pólipos vesiculares y las anomalías del conducto colédoco (cap. 141).

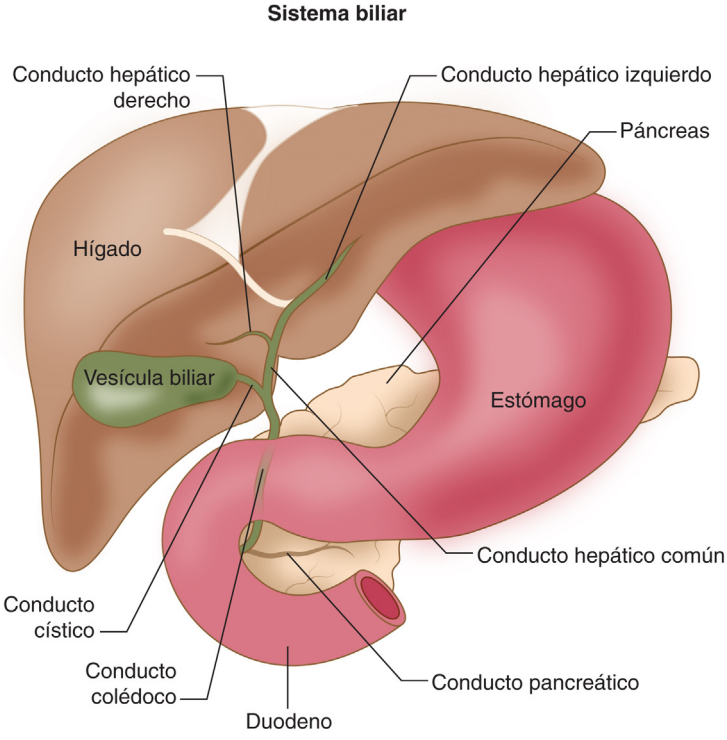

FIGURA 181-1. Anatomía del hígado y de las vías biliares. El carcinoma hepatocelular deriva del parénquima hepático, y los colangiocarcinomas, del epitelio ductal biliar del interior (intrahepáticos o periféricos) o del exterior (extrahepáticos) del hígado. Los tumores originados en la confluencia de los conductos biliares derecho e izquierdo a la altura del hilio hepático reciben el nombre de colangiocarcinomas hiliares o tumores de Klatskin.

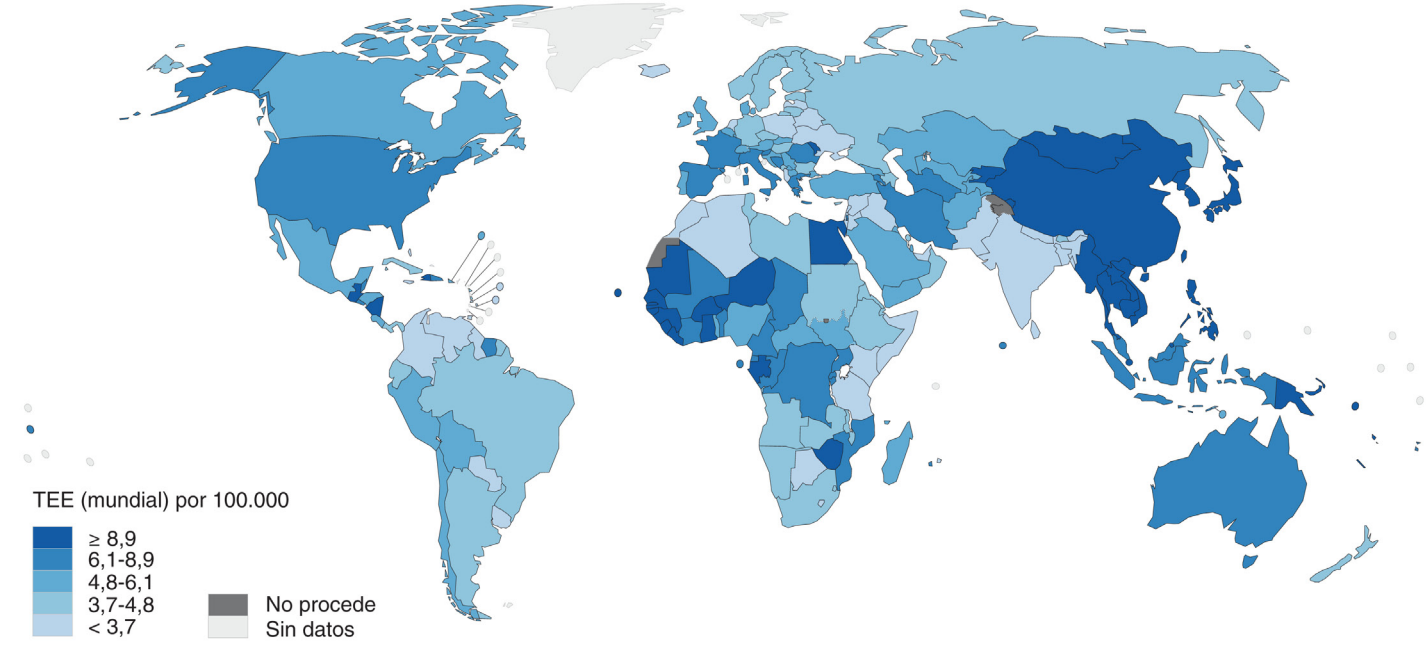

Todos los derechos reservados. Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Mundial de la Salud/International Agency for Research on Cancer, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas punteadas y discontinuas de los mapas representan fronteras aproximadas sobre las que puede que aún no haya pleno acuerdo.

Fuente: GLOBOCAN 2020
Producción del mapa: IARC (http://gco.iarc.fr/today)
Organización Mundial de la Salud

World Health Organization
© International Agency for Research on Cancer 2020
Todos los derechos reservados

FIGURA 181-2. Tasas estimadas de incidencia de cáncer de hígado estandarizadas por edad en todo el mundo. Las tasas de incidencia son más elevadas en Asia y partes de África.

E-TABLA 181-2 FACTORES DE RIESGO PARA EL CARCINOMA HEPATOCELULAR

FACTOR DE RIESGO	INCIDENCIA DE CARCINOMA HEPATOCELULAR
Hombres asiáticos portadores del VHB mayores de 40 años	0,4-0,6%/año
Mujeres asiáticas portadoras del VHB mayores de 50 años	0,3-0,6%/año
Portadores del VHB con antecedentes familiares de CHC	Mayor incidencia que si no existieran antecedentes familiares
Pacientes de raza negra africanos/norteamericanos con el VHB	El CHC aparece a una edad más temprana
Portadores del VHB con cirrosis	3-8%/año
Cirrosis por el VHC	3-5%/año
Cirrosis biliar primaria en estadio 4	3-5%/año
Hemocromatosis hereditaria con cirrosis	Desconocida
Deficiencia de α_1-antitripsina con cirrosis	Desconocida
Cirrosis por otras causas	Desconocida

CHC, carcinoma hepatocelular; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C.
Datos tomados de Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2018;68:723-750.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A menudo se considera que la calcificación de la vesícula biliar («vesícula de porcelana») constituye un factor de riesgo, pero solo se ha observado una asociación muy débil con el desarrollo de este tumor.

Otras neoplasias hepáticas primarias

Los demás tumores primarios del hígado son mucho menos frecuentes y no se conoce bien cuáles son sus factores de riesgo. Los procesos inflamatorios crónicos, como es el caso de la hepatitis viral, pueden asociarse al desarrollo de tumores hepáticos de histología mixta. Se ha correlacionado la exposición al cloruro de polivinilo con el desarrollo de angiosarcomas hepáticos. Asimismo, la variante fibrolaminar del carcinoma hepatocelular puede ser más frecuente en mujeres que en hombres. Los hepatoblastomas afectan a lactantes y niños, pero casi nunca se diagnostican en adultos.

BIOPATOLOGÍA

Carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular es una neoplasia epitelial que se produce por una transformación maligna de los hepatocitos del hígado (fig. 181-3A y B). En la mayoría de los casos, se cree que la patogenia del carcinoma hepatocelular constituye un proceso multiescalonado que comienza con una lesión hepática subyacente (causada, por ejemplo, por la hepatitis viral, la esteatohepatitis, el alcohol, la sobrecarga de hierro o la exposición a una aflatoxina). Posteriormente, la inflamación, la necrosis, la regeneración, la renovación y la proliferación celular[8] dan lugar a una acumulación progresiva de daños genéticos y mutaciones somáticas (adquiridas). Puede producirse una activación de oncogenes o una inactivación de genes supresores tumorales, una displasia y posteriormente un carcinoma. Se encuentran mutaciones promotoras que condicionan la activación del gen *TERT,* que codifica la transcriptasa inversa de la telomerasa, en el 45% de los casos; la inactivación del supresor tumoral *TP53* se describe aproximadamente en el 30% de los casos, y la activación del oncogén β-catenina *(CTNNB1),* aproximadamente en el 25%. También se han descrito alteraciones en *Wnt,* el ciclo celular y las vías de remodelado de la cromatina.

En el carcinoma hepatocelular asociado a la hepatitis B, un mecanismo único de transformación maligna es la integración directa del ADN viral en el genoma del huésped. Esta integración parece favorecer locus específicos, incluida la activación del promotor del gen *TERT.*

Tumores de las vías biliares

Los colangiocarcinomas son un grupo de tumores epiteliales de histología diversa que pueden derivar de muchos tipos diferentes de células hepáticas, como las células epiteliales biliares o las células progenitoras hepáticas, y que a menudo están rodeados por un estroma denso con fibroblastos asociados al cáncer (fig. 181-3C). Los colangiocarcinomas se asocian a inflamación subyacente y colestasis, que activan los factores de crecimiento y una respuesta proliferativa. La sobreexpresión de *Notch1* y *AKT* se ha correlacionado con un proceso mediante el cual los hepatocitos se convierten en precursores de colangiocitos de colangiocarcinoma intrahepático. Los subtipos moleculares y genómicos de los cánceres del tracto biliar también pueden definirse por el estado mutacional y los perfiles de expresión génica.[9] Por ejemplo, las mutaciones del gen de la isocitrato deshidrogenasa 1 *(IDH1)* y las fusiones del gen del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos *(FGFR2)* se producen cada una aproximadamente en el 15% de los colangiocarcinomas intrahepáticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Consideraciones generales

Las masas hepáticas, independientemente de su causa, pueden ser asintomáticas y detectarse durante la evaluación de pruebas bioquímicas hepáticas anómalas (cap. 133) o un procedimiento de diagnóstico por imagen obtenido por un problema no relacionado. En pacientes con cirrosis conocida u otros factores de riesgo de carcinoma hepatocelular (v. e-tabla 181-2), también puede identificarse un tumor hepático asintomático mediante la obtención de imágenes de vigilancia y/o el control de las concentraciones de α-fetoproteína (AFP) sérica.

Con independencia de su subtipo histológico, los tumores primarios del hígado pueden producir dolor en el cuadrante superior derecho, efecto de masa ocupante que causa saciedad precoz o síntomas obstructivos, náuseas, hemorragias y obstrucción biliar. Todos estos tumores son potencialmente metastásicos, por lo que también pueden presentar con menor frecuencia síntomas constitucionales (p. ej., pérdida de peso, fiebre o sudoración nocturna), o signos o síntomas de proceso metastásico (p. ej., dolor óseo o fracturas patológicas). Los síndromes paraneoplásicos son raros en los tumores hepatobiliares, aunque puede observarse hipercalcemia maligna y eritrocitosis por la síntesis de eritropoyetina en el tumor (cap. 164).[10]

Carcinoma hepatocelular

La presentación clínica de un carcinoma hepatocelular puede variar dependiendo de la extensión del tumor y del grado de la disfunción hepática subyacente. Algunos pacientes pueden no manifestar síntomas, especialmente cuando son diagnosticados por una anomalía en las pruebas de imagen y/o una elevación de la concentración de AFP. En casos con descompensación hepática desencadenada por un tumor en crecimiento, los pacientes presentan inicialmente síntomas de deterioro de la función hepática e hipertensión portal (cap. 139), que incluyen ascitis de nueva aparición, encefalopatía, hemorragias digestivas o ictericia, especialmente en presencia de trombosis de la vena porta asociada. En otros casos, la afectación tumoral de la cápsula hepática sensible puede causar dolor abdominal superior crónico y progresivo. El dolor agudo de aparición repentina sugiere una hemorragia en el tumor o una rotura. En estadios avanzados pueden aparecer síntomas constitucionales, como caquexia, cansancio y pérdida de peso.

En la exploración física, los pacientes con carcinoma hepatocelular pueden presentar hepatomegalia con sensibilidad y una masa palpable conduce al diagnóstico de carcinoma hepatocelular. Se puede auscultar un ruido en la superficie hepática, especialmente en los tumores grandes y de crecimiento muy rápido. Puede observarse la presencia variable de ascitis, ictericia, signos de hipertensión portal (p. ej., cabeza de medusa y esplenomegalia), y asterixis cuando la función hepática está descompensada. La concentración de AFP está elevada en el 70% de los casos aproximadamente, pero no es diagnóstica.

Tumores de las vías biliares

Los colangiocarcinomas extrahepáticos suelen ocasionar signos y síntomas de obstrucción biliar, como ictericia, prurito, deposiciones pálidas, orina oscura, anorexia, náuseas y pérdida de peso. Los colangiocarcinomas intrahepáticos también pueden causar obstrucción, pero generalmente lo hacen solo cuando el tumor es muy extenso. Con menos frecuencia pueden producir complicaciones como fístulas biliares y hemobilia.

A menudo, los tumores vesiculares son diagnosticados casualmente en una pieza de colecistectomía, pero en algunos casos pueden asociarse a dolor del hipocondrio derecho, cólico biliar o una masa palpable y sensible. La obstrucción biliar puede provocar infecciones de las vías biliares (colangitis) con síntomas como dolor del hipocondrio derecho, fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos e ictericia (cap. 141). La colangitis puede ocasionar complicaciones como bacteriemia (casi siempre por patógenos entéricos gramnegativos), síndrome séptico y formación de abscesos.

DIAGNÓSTICO

Consideraciones generales

Ante un paciente que presenta una masa hepática, hay que valorar los posibles factores de riesgo y el alcance de cualquier hepatopatía subyacente. La evaluación diagnóstica, la estadificación y las opciones de tratamiento dependerán de la existencia o no de una hepatopatía subyacente y de su extensión. El diagnóstico diferencial del carcinoma hepatocelular y los tumores de vías biliares comprende lesiones hepáticas benignas (como

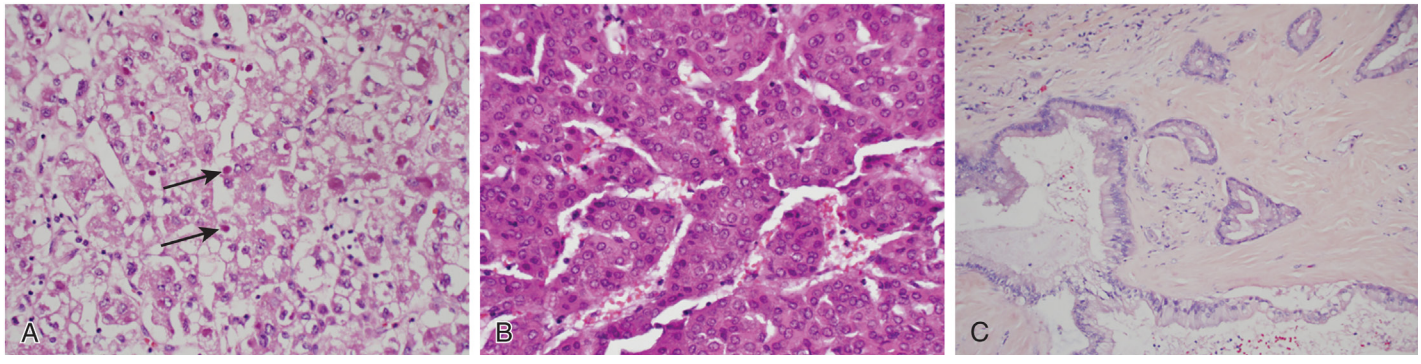

FIGURA 181-3. Histología del carcinoma hepatocelular y del colangiocarcinoma. A. Carcinoma hepatocelular (×40) con presencia de células claras e inclusiones hialinas de Mallory *(flechas).* **B.** Carcinoma hepatocelular (×40) con patrón trabecular y presencia de células pequeñas. **C.** Colangiocarcinoma hiliar (×20) con reacción fibrosa densa del estroma. (Por cortesía de la Dra. Linda Ferrell, Department of Pathology, University of California, San Francisco.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

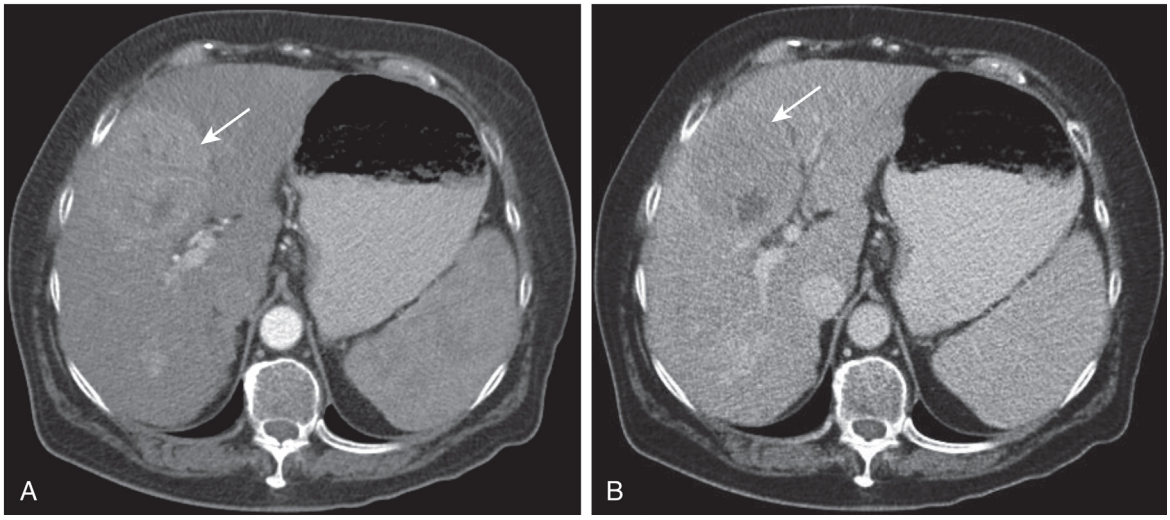

FIGURA 181-4. Diagnóstico por imagen del carcinoma hepatocelular. En esta tomografía computarizada con contraste del hígado de un paciente con carcinoma hepatocelular, un tumor localizado en el lóbulo hepático derecho muestra realce durante la fase arterial (*flecha,* **A**), seguido de lavado durante la fase venosa portal (*flecha,* **B**). El realce arterial brillante de las lesiones de carcinoma hepatocelular durante los estudios de imagen con contraste se debe a la tendencia de este tumor a parasitar el aporte sanguíneo de la arteria hepática, mientras que el parénquima hepático normal obtiene la mayor parte de su suministro de sangre de la vena porta.

hemangiomas, adenomas, abscesos y nódulos regenerativos), tumores malignos de otras histologías hepáticas primarias, tumores de histología mixta y procesos metastásicos.

Carcinoma hepatocelular

Tanto si el paciente tiene una masa hepática asintomática como si se descubre por síntomas, debe evaluarse con urgencia (v. fig. 132-6). El carcinoma hepatocelular es único en oncología, en el sentido de que se puede realizar un diagnóstico radiológico sin necesidad de obtener muestras de tejido tumoral en el contexto clínico adecuado.[11] Para la evaluación diagnóstica de los tumores hepáticos se recomienda la resonancia magnética (RM) o la tomografía computarizada (TC) con múltiples fases de administración de contraste (incluidas las fases arterial, venosa portal y diferida). En pacientes con factores de riesgo de carcinoma hepatocelular (v. e-tabla 181-2), la presencia de un nódulo de al menos 1 cm que demuestre realce durante la fase arterial y disminución del realce durante la fase venosa portal del contraste (lo que se conoce como «lavado») basta para establecer un diagnóstico radiológico (fig. 181-4A y B).

Se precisa una biopsia para confirmar el diagnóstico de carcinoma hepatocelular si el estudio de imagen no resulta diagnóstico. Debido al riesgo poco frecuente de siembra de tumor a lo largo del trayecto de la aguja, la biopsia debe realizarse en un centro experto. Cuando la primera biopsia no proporciona datos concluyentes en casos con nódulos hepáticos detectados durante el seguimiento de una hepatopatía crónica (p. ej., fibrosis o ausencia de lesión focal definitiva), está indicada una segunda biopsia de una lesión sospechosa, ya que su rendimiento es tan alto como el de la primera biopsia.[12] Un aumento de la concentración de AFP no tiene la sensibilidad ni la especificidad necesarias para poder diagnosticar un carcinoma hepatocelular en pacientes cirróticos con una masa hepática.

Una vez que un paciente ha sido diagnosticado de un carcinoma hepatocelular basándose en el resultado de los estudios radiológicos y/o anatomopatológicos, hay que estadificar la extensión del proceso mediante imágenes transversales del tórax, el abdomen y la pelvis; determinación de la AFP, y una gammagrafía ósea si se observan síntomas o signos de metástasis en huesos (como dolor óseo o aumento muy marcado de la fosfatasa alcalina). Para estadificar el carcinoma hepatocelular se requiere, además, un estudio exhaustivo de la función hepática subyacente, que condiciona el pronóstico y el tratamiento con independencia de la extensión del tumor.

Tumores de las vías biliares

Para el diagnóstico de los cánceres de las vías biliares es preferible recurrir a técnicas endoluminales, como el cepillado citológico mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), o a la punción-aspiración con aguja fina bajo control ecográfico endoscópico en los pacientes en estadios precoces que pueden responder a la cirugía curativa o a un trasplante. Puede estar indicada la colangiografía (CPRE o colangiografía por resonancia magnética) con propósito diagnóstico y terapéutico (p. ej., para colocar una endoprótesis), especialmente si existe una obstrucción biliar. Generalmente, la estadificación del cáncer de vías biliares y de otros tipos menos frecuentes de cáncer de hígado incluye la obtención de imágenes transversales del tórax, el abdomen y la pelvis. La presencia de una masa en la fosa vesicular puede ser indicio de cáncer primario de vesícula. A diferencia del carcinoma hepatocelular, los colangiocarcinomas suelen presentar un realce progresivo durante la fase venosa portal de los estudios de imagen con contraste (fig. 181-5). Puede existir obstrucción biliar con atrofia del lóbulo hepático ipsilateral e hipertrofia contralateral, que a veces puede ocultar una masa tumoral verdadera.

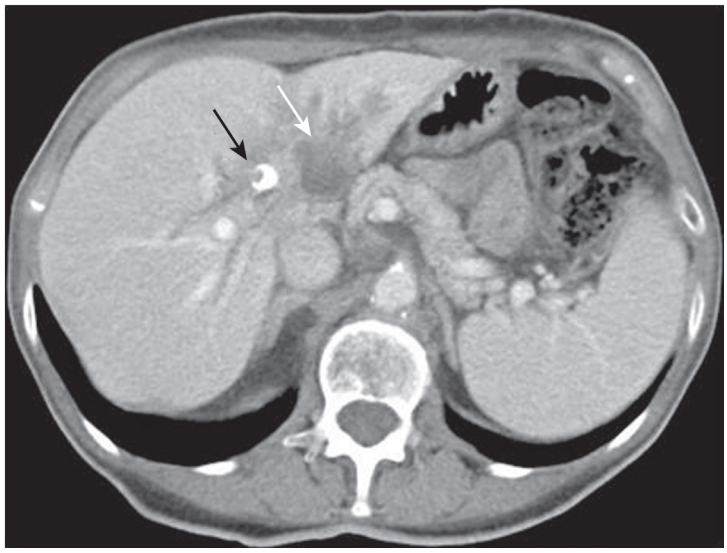

FIGURA 181-5. Diagnóstico por imagen del colangiocarcinoma. Esta tomografía computarizada con contraste durante la fase venosa portal muestra un colangiocarcinoma hiliar infiltrante (tumor de Klatskin) que se extiende al lóbulo hepático izquierdo *(flecha blanca)* con una endoprótesis intrabiliar colocada *(flecha negra).*

En los tumores de vías biliares pueden estar elevados los marcadores tumorales CA-19-9 y antígeno carcinoembrionario (CEA), que pueden ayudar a monitorizar la respuesta al tratamiento, aunque las concentraciones pueden llevar a confusión en presencia de obstrucción biliar e hiperbilirrubinemia. Está indicada una endoscopia alta y baja para descartar la existencia de metástasis en pacientes diagnosticados de probable colangiocarcinoma intrahepático, que por lo demás puede ser difícil de diferenciar de un proceso metastásico en los estudios radiológicos e histológicos. Se debe plantear una laparoscopia diagnóstica para descartar un proceso peritoneal antes de proceder a una laparotomía para practicar una resección curativa en pacientes recién diagnosticados de adenocarcinoma de vesícula y colangiocarcinoma, porque el estudio de imagen puede no detectar metástasis peritoneales, lo que podría influir en la decisión de optar por la cirugía.

TRATAMIENTO

Consideraciones generales

Para tratar a los pacientes con tumores hepatobiliares, hay que actuar sobre el propio tumor y sobre la patología u obstrucción hepática subyacente. En los pacientes con una infección activa por el virus de la hepatitis B o exposición previa a este conviene monitorizar estrechamente la función hepática y la carga viral; puede que haya que prescribir tratamiento antiviral (cap. 135) para prevenir una reactivación, que podría producirse con el tratamiento inmunodepresor (cap. 29). En el caso de los tumores hepáticos en pacientes con cirrosis, puede

que haya que tratar las complicaciones de la hipertensión portal o la disfunción hepática (cap. 139). En los pacientes con tumores de vías biliares, la obstrucción biliar (cap. 141) es una complicación habitual que obliga en muchos casos a la colocación endoscópica de una endoprótesis, al drenaje percutáneo o a la antibioterapia si se produce una colangitis. Las dosis de los agentes quimioterapéuticos y de los medicamentos utilizados para los cuidados de apoyo pueden requerir un ajuste, dependiendo del grado de disfunción hepática.

Carcinoma hepatocelular

Cirugía y ablación

El tratamiento de los estadios iniciales del carcinoma hepatocelular depende del grado de disfunción hepática.[13] En pacientes con carcinoma hepatocelular localizado y que mantienen la función hepática sin una hipertensión portal significativa, la resección quirúrgica puede resultar curativa, con una supervivencia a los 5 años aproximadamente del 60-80% en pacientes cuidadosamente seleccionados. Sin embargo, en los pacientes con hipertensión portal progresiva, la cirugía proporciona resultados significativamente peores. En pacientes con contraindicaciones para la cirugía o unas previsiones de función hepática inadecuada en el futuro, la ablación de tumores pequeños (por radiofrecuencia, microondas o con inyecciones de etanol) puede proporcionar un control adecuado a largo plazo y a veces resulta curativa. El tratamiento adyuvante sistémico no mejora el pronóstico tras la cirugía o la ablación del carcinoma hepatocelular.

Si los pacientes tienen una lesión de 5 cm o menos o hasta tres lesiones de 3 cm o menos cada una sin indicios de afectación vascular o diseminación extrahepática y no son candidatos a la resección por la localización del tumor o una reserva hepática inadecuada, el trasplante ortotópico de hígado (cap. 140) puede proporcionar una supervivencia a largo plazo similar a la de los pacientes sometidos a un trasplante por cirrosis sin cáncer. En algunos centros pueden aceptarse para un trasplante los pacientes con tumores de mayor tamaño, acompañados a menudo de tratamientos dirigidos contra el hígado, como la embolización o la ablación, para controlar la carga tumoral durante el período de tiempo en el que los pacientes esperan para un trasplante.

Embolización

Normalmente, cuando la carga tumoral del carcinoma hepatocelular sobrepasa los criterios para el trasplante o la cirugía, pero se limita al hígado, las técnicas dirigidas contra el hígado pueden retrasar la progresión y prolongar la supervivencia, pero no es muy probable que sean curativas. La quimioembolización transarterial, que administra material embólico normalmente mezclado con agentes quimioterápicos[A1] a través de catéteres arteriales directamente a tumores vasculares dentro del hígado (fig. 181-6), puede prolongar la supervivencia en pacientes que padecen carcinoma hepatocelular en estadio intermedio. La radioembolización con itrio 90 unido a microesferas de vidrio o resina es otra opción.

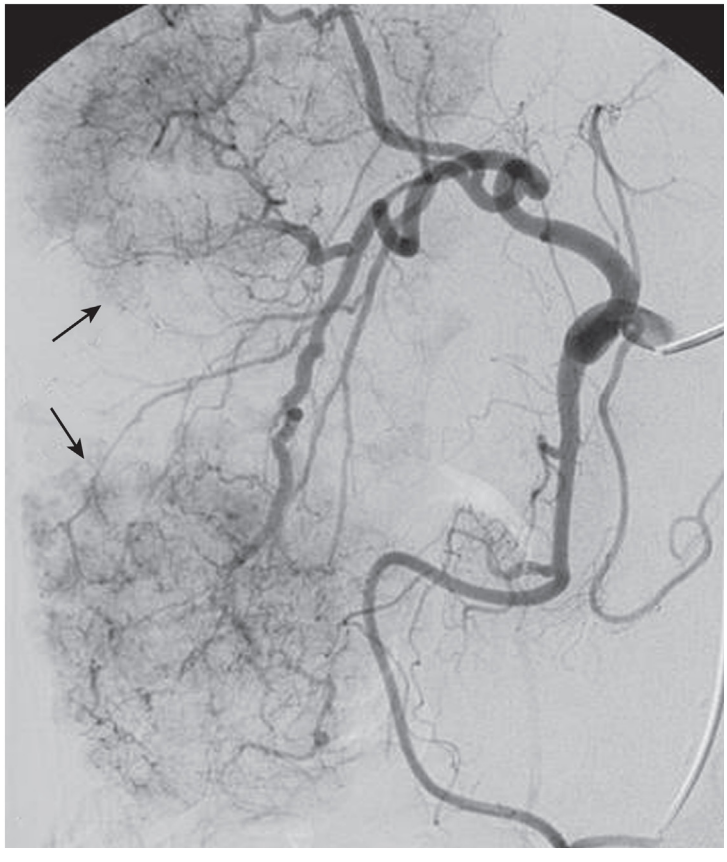

FIGURA 181-6. Quimioembolización transarterial de un carcinoma hepatocelular. Esta angiografía de la arteria hepática común de una mujer de 42 años con hepatitis B muestra dos zonas diferentes de «rubor tumoral» que corresponden a sendas lesiones subyacentes de carcinoma hepatocelular *(flechas)* que fueron tratadas mediante quimioembolización transarterial. (Por cortesía del Dr. Nicholas Fidelman, Department of Interventional Radiology, University of California, San Francisco.)

Tratamiento sistémico para la enfermedad avanzada

Los citotóxicos convencionales no mejoran la supervivencia de los pacientes con estadios más avanzados de carcinoma hepatocelular. La combinación de atezolizumab (un inhibidor del punto de control inmunitario de la muerte programada [PD] L1) y bevacizumab (un inhibidor del VEGF) bajo supervisión experta mejora significativamente la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global y la calidad de vida en comparación con el sorafenib,[A2] que era el tratamiento de referencia anterior. En consecuencia, se ha convertido en el tratamiento de referencia para el carcinoma hepatocelular avanzado en pacientes con función hepática Child-Turcotte-Pugh A (v. tabla 139-2).[14] El sorafenib también puede prolongar significativamente la supervivencia, pero los tumores se reducen en menos del 5% de los pacientes. El lenvatinib (un inhibidor multicinasa dirigido contra los receptores VEGFR y del factor de crecimiento de fibroblastos) no es inferior al sorafenib.[A3] La adición al sorafenib de otros tratamientos dirigidos o quimioterapia no ha mejorado los resultados de la monoterapia con sorafenib.

Después de la progresión con el tratamiento de primera línea, los inhibidores multicinasa regorafenib y cabozantinib mejoran la supervivencia global frente al placebo.[A4,A5] El inhibidor del receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular, ramucirumab, también puede mejorar la supervivencia en pacientes con un marcador tumoral α-fetoproteína elevado superior a 400 ng/ml.[A6]

La monoterapia con pembrolizumab y nivolumab puede proporcionar una respuesta tumoral objetiva duradera en el 15-20% de los pacientes, pero no ha mejorado la supervivencia global.[15] La combinación de nivolumab más ipilimumab puede lograr respuestas objetivas en más del 30% de los pacientes,[16] pero no se ha establecido su impacto en la supervivencia.

Tumores de las vías biliares

Cirugía

El tratamiento definitivo de los pacientes con tumores localizados de vías biliares,[17,18] incluido el cáncer de vesícula biliar, consiste en la resección quirúrgica.[19] Los pacientes con colangiocarcinoma distal pueden necesitar una pancreatoduodenectomía de Whipple. En algunos centros con pacientes muy escogidos pueden optar por el trasplante de hígado para tratar el colangiocarcinoma hiliar en estadio precoz tras la quimioterapia neoadyuvante y/o la quimiorradioterapia.

En el carcinoma de vesícula biliar, se recomienda practicar una colecistectomía con resección hepática en bloque y una linfoadenectomía hepática portal en los casos en los que se identifica una masa vesicular en los estudios de imagen o durante la cirugía. Previamente se puede realizar una laparoscopia de estadificación para descartar una carcinomatosis peritoneal oculta. En pacientes con cáncer de vesícula en estadio precoz diagnosticado casualmente durante el estudio anatomopatológico de la pieza de colecistectomía realizada por causas benignas, con tumores que no invaden más allá de la lámina propia (T1a) y con márgenes quirúrgicos negativos, el tratamiento puede limitarse exclusivamente a la observación. Si la invasión tumoral se extiende a la capa muscular (T1b) o más allá, los pacientes deben ser remitidos a un centro especializado para valorar una resección hepática adicional y una linfoadenectomía.

Otros tratamientos

En los pacientes con colangiocarcinoma y cáncer de vesícula biliar, la quimioterapia adyuvante, la radioterapia o la quimiorradioterapia pueden mejorar la supervivencia tras la resección quirúrgica.[20] Por ejemplo, la adición de capecitabina adyuvante durante 6 meses prolonga la supervivencia global y libre de recidiva de manera significativa tras la resección del colangiocarcinoma o el cáncer de vesícula y se ha convertido en una opción adyuvante convencional.[A7]

En los pacientes con cánceres avanzados del tracto biliar no susceptibles de resección, la adición del inhibidor de los puntos de control inmunitario durvalumab a la quimioterapia combinada (gemcitabina más cisplatino) mejora la supervivencia en comparación con la quimioterapia sola.[A8] Tras la progresión con quimioterapia de gemcitabina más cisplatino, la combinación de 5-fluorouracilo más oxaliplatino (FOLFOX) puede mejorar la supervivencia en comparación con los cuidados de soporte.[A9] Los tratamientos dirigidos por alteraciones genéticas, como los inhibidores de *IDH1* y *FGFR2,* han demostrado beneficios en subgrupos definidos por la mutación. Por ejemplo, el inhibidor de IDH1 ivosidenib mejora la supervivencia libre de progresión en pacientes cuyos colangiocarcinomas contienen mutaciones de *IDH1*.[A10] Los inhibidores del FGFR pemigatinib e infigratinib pueden proporcionar respuestas duraderas en pacientes cuyos colangiocarcinomas son positivos para la fusión *FGRF2*.[21] Para el raro subconjunto de pacientes cuyos colangiocarcinomas son deficientes en la vía de reparación de emparejamientos erróneos (MMR), el pembrolizumab puede proporcionar respuestas duraderas y prolonga la supervivencia.[22]

Cuidados terminales

Los cuidados paliativos y los cuidados terminales (cap. 3) desempeñan un papel integral en el tratamiento de los pacientes que padecen cánceres hepatobiliares primarios, porque la mayoría progresan y sucumben a su cáncer o a complicaciones en un período de tiempo relativamente corto. Los especialistas en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, et al. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2022;400:1345-62.
2. Liu Z, Jiang Y, Yuan H, et al. The trends in incidence of primary liver cancer caused by specific etiologies: results from the Global Burden of Disease Study 2016 and implications for liver cancer prevention. *J Hepatol*. 2019;70:674-83.
3. Ganne-Carrie N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2019;70:284-93.
4. Konyn P, Ahmed A, Kim D. Current epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15:1295-307.
5. Vitale A, Svegliati-Baroni G, Ortolani A, et al. Epidemiological trends and trajectories of MAFLD-associated hepatocellular carcinoma 2002-2033: the ITA.LI.CA database. *Gut*. 2023;72:141-52.
6. Dong Y, Wang WP, Lee WJ, et al. Hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2022;80:423-36.
7. Van Dyke AL, Shiels MS, Jones GS, et al. Biliary tract cancer incidence and trends in the United States by demographic group, 1999-2013. *Cancer*. 2019;125:1489-98.
8. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:6.
9. Wang C, Cao Y, Yang C, et al. Exploring liver cancer biology through functional genetic screens. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18:690-704.
10. Ong Y, Huey CWT, Shelat VG. Paraneoplastic syndromes in hepatocellular carcinoma: a review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;16:449-71.
11. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68:723-50.
12. Cartier V, Crouan A, Esvan M, et al. Suspicious liver nodule in chronic liver disease: usefulness of a second biopsy. *Diagn Interv Imaging*. 2018;99:493-9.
13. Villanueva A. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380:1450-62.
14. Su GL, Altayar O, O'Shea R, et al. AGA clinical practice guideline on systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2022;162:920-34.
15. Wong KM, King GG, Harris WP. The treatment landscape of advanced hepatocellular carcinoma. *Curr Oncol Rep*. 2022;24:917-27.
16. Elms D, Badami A, Dhanarajan A. Systemic therapy in metastatic hepatocellular carcinoma. *Curr Gastroenterol Rep*. 2022;24:65-71.
17. Ohaegbulam KC, Koethe Y, Fung A, et al. The multidisciplinary management of cholangiocarcinoma. *Cancer*. 2023;129:184-214.
18. Valle JW, Kelley RK, Nervi B, et al. Biliary tract cancer. *Lancet*. 2021;397:428-44.
19. Vega EA, Mellado S, Salehi O, et al. Treatment of resectable gallbladder cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14:1413.
20. Luvira V, Satitkarnmanee E, Pugkhem A, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy for resectable cholangiocarcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;9 CD012814.
21. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21:671-84.
22. Kam AE, Masood A, Shroff RT. Current and emerging therapies for advanced biliary tract cancers. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:956-69.
23. Schepis T, Boškoski I, Tringali A, et al. Palliation in gallbladder cancer: the role of gastrointestinal endoscopy. *Cancers (Basel)*. 2022;14:1686.
24. Colli A, Nadarevic T, Miletic D, et al. Abdominal ultrasound and alpha-foetoprotein for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;4 CD013346.
25. Simon TG, Duberg AS, Aleman S, et al. Association of aspirin with hepatocellular carcinoma and liver-related mortality. *N Engl J Med*. 2020;382:1018-28.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cuidados paliativos y los trabajadores sociales prestan importantes servicios auxiliares en la asistencia terminal de los pacientes con tumores hepatobiliares. Una vez que los pacientes han progresado con los tratamientos oncológicos convencionales y/o no son candidatos a más tratamiento oncológico por la extensión del proceso, la disfunción hepática, el mal estado funcional o las preferencias del paciente, puede ser aconsejable derivarlos a un hospital para enfermos terminales (cap. 3).

Como en la mayoría de las neoplasias avanzadas, es muy importante controlar el dolor (cap. 26), tratar las náuseas (v. tabla 118-5) y el estreñimiento (v. tabla 122-3), y proporcionar apoyo familiar y social. La tolerancia y/o la dependencia pueden complicar el tratamiento del dolor en pacientes con un trastorno por abuso de sustancias previo o activo (cap. 365). En algunos casos, los pacientes y sus cuidadores pueden necesitar que los profesionales los tranquilicen antes de utilizar opiáceos u otros analgésicos para controlar el dolor debido a la preocupación por una posible adicción. Las metástasis óseas pueden necesitar radioterapia paliativa o medidas de estabilización. Los pacientes con tumores hepatobiliares en estadios avanzados, y en particular con carcinoma hepatocelular, están expuestos, además, a desarrollar complicaciones por su hepatopatía terminal, como ascitis intratable, ictericia, prurito, encefalopatía, infecciones y hemorragias digestivas (cap. 121). Pueden necesitar tratamiento diurético, paracentesis terapéuticas y tratamiento endoscópico de las hemorragias digestivas. En los tumores de vías biliares, la obstrucción biliar y la colangitis recidivante pueden necesitar también drenaje biliar endoscópico o percutáneo (cap. 141)[23] y antibioterapia como medidas paliativas.

En EE. UU., el carcinoma hepatocelular se asocia a una gran disparidad asistencial (cap. 4) en relación con el estatus de inmigrante, ser un miembro de las minorías raciales o étnicas y el bajo nivel socioeconómico. Los profesionales de la salud deben conocer los problemas transculturales relacionados con el anuncio del diagnóstico, el control del dolor, el uso de tratamientos alternativos y la asistencia terminal.

PREVENCIÓN

La detección selectiva y la vigilancia del carcinoma hepatocelular permiten mejorar el pronóstico en poblaciones escogidas con cirrosis,[24] pero su aplicación rutinaria sigue siendo controvertida incluso en las poblaciones de alto riesgo. Los programas de vacunación y tratamiento contra el virus de la hepatitis B (caps. 134 y 135) pueden reducir la incidencia del carcinoma hepatocelular. El tratamiento de la infección crónica por hepatitis C puede reducir el riesgo de cáncer hepatocelular aproximadamente en un tercio, pero el riesgo sigue siendo quizá 20 veces mayor que en la población general. La prevención y el tratamiento de los trastornos relacionados con el alcohol, la obesidad y otras alteraciones asociadas al hígado graso no alcohólico representan medidas adecuadas para mitigar los factores de riesgo y limitar la lesión hepática en curso, aunque los datos prospectivos sobre la reducción del riesgo de cáncer son limitados. Algunos datos sugieren que una dosis baja de ácido acetilsalicílico puede reducir significativamente el riesgo de carcinoma hepatocelular y la mortalidad relacionada con el hígado en pacientes con una hepatitis viral crónica.[25]

Se dispone de una evidencia limitada en favor de las medidas preventivas o la detección selectiva de los tumores de vías biliares. Los pacientes con una colangitis esclerosante primaria (cap. 141) tienen un mayor riesgo de sufrir un colangiocarcinoma. Se puede plantear la detección selectiva periódica mediante técnicas de imagen no invasivas y mediciones del marcador CA-19-9 sérico, pero los datos que apoyan su utilidad son limitados.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con carcinoma hepatocelular y tumores de vías biliares suele ser desfavorable. En los pacientes con carcinoma hepatocelular o colangiocarcinoma intrahepático, la supervivencia global a los 5 años a través de todos los estadios es del 20% aproximadamente. Los carcinomas hepatocelulares asociados a esteatohepatitis y la hepatopatía alcohólica tienen un curso clínico similar, aunque difieran los rasgos característicos que subyacen a estas dos enfermedades.

En el reducido grupo de pacientes cuyos carcinomas hepatocelulares o colangiocarcinomas intrahepáticos se diagnostican en estadios localizados de la enfermedad, la supervivencia relativa a los 5 años se acerca al 30%, pero la supervivencia específica para la causa a los 5 años suele aproximarse o superar el 60% cuando los pacientes con estadios precoces se someten a ablación curativa, cirugía o trasplante. La supervivencia a los 5 años de los pacientes diagnosticados de carcinoma hepatocelular metastásico o colangiocarcinoma es inferior al 5%, y la supervivencia mediana global resulta inferior a 1 año.

En los pacientes con adenocarcinoma de la vesícula, la supervivencia global a los 5 años varía desde el 50% para los que tienen tumores en estadio I hasta menos del 5% para quienes sufren una enfermedad metastásica. La frecuencia de recidiva metastásica es alta, incluso entre los pacientes con un carcinoma resecable de vesícula. Los pacientes con otros tipos menos frecuentes de tumores hepáticos, como el carcinoma hepatocelular fibrolaminar, el hemangioendotelioma epitelioide hepático o el angiosarcoma hepático, tienen un pronóstico muy variable.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Yang B, Liang J, Qu Z, et al. Transarterial strategies for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review. *PloS One*. 2020;15:e0227475.

A2. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382:1894-905.

A3. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391:1163-73.

A4. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:56-66.

A5. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379:54-63.

A6. Zhu AX, Finn RS, Galle PR, et al. Ramucirumab in advanced hepatocellular carcinoma in REACH-2: the true value of α-fetoprotein. *Lancet Oncol*. 2019;20 e191.

A7. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20:663-73.

A8. Oh D-Y, Ruth He A, Qin S, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *NEJM Evidence*. 2022;1 EVIDoa2200015.

A9. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:690-701.

A10. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, et al. Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation: the phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial. *JAMA Oncol*. 2021;7:1669-77.

182 TUMORES RENALES, DE LA VEJIGA, DE LOS URÉTERES Y DE LA PELVIS RENAL

DEAN F. BAJORIN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

DEFINICIÓN

Los cánceres renales son un grupo heterogéneo de neoplasias, en su mayor parte de origen epitelial y malignas. Tradicionalmente, el carcinoma de células renales se ha denominado carcinoma de células claras o hipernefroma y no corresponde a una entidad única. El carcinoma de células renales es más bien un conjunto de tumores malignos distintos (tabla 182-1), cada uno de los cuales guarda una estrecha relación entre sus características morfológicas y genéticas.[1] La capacidad metastásica, que depende del subtipo histológico, va desde el carcinoma de células claras convencional más virulento (el 65% de todos los tumores, pero responsables del 90% de las metástasis) al carcinoma cromófobo o papilar, de comportamiento más indolente (el 25% del total y responsables de solo el 10% de las metástasis) y hasta el oncocitoma benigno (el 10% de todos los tumores).

EPIDEMIOLOGÍA

Cada año se diagnostican en EE. UU. más de 75.000 nuevos tumores de riñón y pelvis renal, que provocan unas 14.000 muertes al año. Estos tumores son la sexta neoplasia más frecuente en los hombres y la novena en las mujeres. El aumento de la incidencia del carcinoma renal se puede explicar en parte por la detección precoz como consecuencia de la utilización de la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) abdominales para otros procesos médicos. La relación hombre:mujer es aproximadamente 2-3:1 y la incidencia es más alta en pacientes afroamericanos, y mínima en asiáticos y habitantes de las islas del Pacífico. La edad media en el momento del diagnóstico es en la sexta a la séptima década de la vida. Además de la predisposición genética, los factores de riesgo asociados al carcinoma de células renales incluyen el tabaquismo, la obesidad, la hipertensión y el consumo de diuréticos.[2] Los obesos tienen un mayor riesgo de sufrir un carcinoma de células renales, que aumenta al hacerlo el índice de masa

TABLA 182-1 CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE CÉLULAS RENALES SEGÚN LA OMS (2016)

SUBTIPOS DE TUMORES DE CÉLULAS RENALES ACTUALES
Carcinoma de células claras renal (convencional)* (65-70%)
Carcinoma papilar (cromófilo) de células renales* (15-20%)
Carcinoma de células renales cromófobo* (5-7%)
Carcinoma de túbulo colector*
Carcinoma medular renal*
Carcinoma tubular mucinoso y de células fusiformes*
CCR no clasificado*
Oncocitoma
Adenoma papilar (cromófilo)
NUEVOS SUBTIPOS DE TUMORES DE CÉLULAS RENALES
Neoplasia renal quística multilocular de bajo potencial maligno
Carcinoma de células renales por translocación de la familia Mi T*
Carcinoma de células renales tubuloquístico*
Carcinoma de células renales quístico adquirido: carcinoma de células renales asociado a enfermedad quística adquirida*
Carcinoma papilar de células claras renal*
Carcinoma de células renales con deficiencia de succinato deshidrogenasa*
Carcinoma de células renales hereditario asociado a leiomiomatosis*

*Maligno.

Los subtipos tumorales comprenden los porcentajes de todos los carcinomas de células renales (entre paréntesis), respectivamente.

Mi T, factor de transcripción de microftalmía; OMS, Organización Mundial de la Salud.

Adaptado de Inamura K. Renal cell tumors: understanding their molecular pathological epidemiology and the 2016 WHO classification. *Int J Mol Sci.* 2017;18:2195. The revised 2016 WHO classification added the new tumor subtypes to the 2013 International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia (Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:1469-1489).

TABLA 182-2 SUBTIPOS HISTOLÓGICOS, GENÉTICA Y SÍNDROMES

SUBTIPO HISTOLÓGICO	PORCENTAJE	DEFECTOS GENÉTICOS/ MOLECULARES PRINCIPALES	SÍNDROMES ASOCIADOS
Convencional (de células claras)	75	LOH 3p mutación de 3p26 (*VHL*)	Carcinoma de células renales asociado a von Hippel-Lindau hereditario
Papilar 1	5	Mutación del gen *MET* 7q34	Carcinoma renal papilar hereditario (CRPH)
Papilar 2	10	Fumarato hidratasa (*FH*)1q42.1	Carcinoma renal asociado a leiomiomatosis hereditaria (CRLH)
Cromófobo	5	Birt-Hogg Dubé 17p11.2 (*FLCN*)	Birt-Hogg-Dubé
Oncocitoma	9,7	Birt-Hogg Dubé 17p11.2 (*FLCN*)	Oncocitoma familiar de Birt-Hogg-Dubé
Túbulos colectores	0,4	−18, −Y	Carcinoma medular renal

Modificado de Zambrano N. Histopathology and molecular genetics of renal tumors. *J Urol.* 1999;162:1246-1258.

corporal. El riesgo elevado asociado al uso de diuréticos es difícil de distinguir del riesgo elevado asociado a la hipertensión. El carcinoma de células renales es más prevalente en pacientes con lesiones renales previas,[3] como poliquistosis renales (cap. 112), riñones en herradura (cap. 113) e insuficiencia renal crónica en hemodiálisis (caps. 116 y 117).

BIOPATOLOGÍA

Carcinoma de células renales

El carcinoma de células claras renal supone aproximadamente el 65% de todos los tumores renales (tabla 182-2) y se cree que se origina en el túbulo contorneado proximal. En general, es un tumor solitario y bien delimitado, de color amarillo dorado por la existencia de abundantes lípidos en el citoplasma. Los tumores de mayor grado contienen menos lípidos y glucógeno. El 50% de los tumores muestran un crecimiento acinar o sólido que se caracteriza por láminas sólidas de células neoplásicas acompañadas de una rica red de capilares vasculares.

El carcinoma de células claras renal se caracteriza por la pérdida de material genético en el brazo corto del cromosoma 3 (3p) y mutaciones del gen de von Hippel-Lindau (*VHL*).[4] En los enfermos afectados por la enfermedad de von Hippel-Lindau (cap. 385), estas pérdidas y mutaciones se encuentran prácticamente en todos los casos. Los tumores esporádicos más frecuentes también presentan mutaciones somáticas e hipermetilación en la misma región aproximadamente en el 75-80% de los casos. Los tumores de células claras convencionales tienen una mutación del gen *VHL*, que está inactivado por una mutación puntual o por silenciamiento epigenético del gen secundario a la metilación del promotor. La pérdida del *VHL*, que es responsable de la ubicuitinación y degradación del factor inducible por la hipoxia (HIF), permite la regulación al alza de los genes que responden a HIF y son responsables de la angiogenia y el crecimiento celular. Dos de estos genes regulados al alza son el del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que son proteínas proangiógenas que parecen inducir la neovascularización descrita en el carcinoma de células claras primario y metastásico. Los enfermos con la enfermedad de von Hippel-Lindau suelen tener tumores en edades precoces y a menudo múltiples. Otros tumores descritos en este síndrome son hemangioblastomas del sistema nervioso central, tumores neuroendocrinos pancreáticos, feocromocitomas, angiomas de retina y cistoadenomas epididimarios (cap. 385). La caracterización molecular del carcinoma de células renales demuestra la existencia de alteraciones en genes responsables del mantenimiento del estado de la cromatina, como *PBRM1*, el complejo de remodelado de la cromatina SWI/SNF (que incluye *ARID1A* y *SMARCA4*) y miembros de la vía P13K/AKT.

Carcinomas de células renales papilares

Los carcinomas de células renales papilares representan el 7-14% de las neoplasias renales epiteliales primarias. La mayoría de los pacientes presentan inicialmente tumores unilaterales. Aproximadamente en el 45% de los casos existe multifocalidad, sean lesiones bilaterales o multifocales en el mismo riñón. La mayoría de estos tumores muestran un amplio espectro morfológico, incluyendo áreas papilares, papilar-trabeculares y papilar-sólidas; también es frecuente encontrar áreas asociadas de necrosis. El patrón papilar clásico se caracteriza por prolongaciones papilares definidas revestidas por células epiteliales neoplásicas que contienen un eje fibrovascular, que se observa con facilidad a pequeño aumento.

La mayoría de los carcinomas de células renales papilares esporádicos se caracterizan por trisomías de los cromosomas 7 y 17, y por la pérdida del cromosoma Y. Los tumores de células renales cromófobos muestran pérdidas genéticas en los cromosomas 1 e Y, así como pérdidas cromosómicas combinadas que afectan a los cromosomas 1, 6, 10, 13, 17 y 21. El cáncer de células renales papilar hereditario es consecuencia de mutaciones de la línea germinal y activación del protooncogén *MET*, que se encuentra en el cromosoma 7q. Estas células expresan receptores aberrantes para el factor de crecimiento de hepatocitos, que no pueden desactivarse después de unirse al factor de crecimiento. Se observa igualmente una amplificación del gen *MET* somático aproximadamente en el 10% de los casos de tumores renales papilares esporádicos.[5]

Estos tumores se dividen en lesiones de tipos 1 y 2, según sus características citológicas y diferencias genéticas. La caracterización molecular exhaustiva muestra que los carcinomas de células renales papilares de tipo 1 y 2 son clínica y biológicamente distintos.

Carcinoma de células renales cromófobo

Los carcinomas renales de tipo cromófobo representan entre el 6 y el 11% de los tumores epiteliales renales. De forma característica, estos tumores son solitarios y bien definidos, pero no encapsulados. Los hallazgos histológicos típicos consisten en células redondeadas o poligonales grandes con límites celulares bien definidos y citoplasma basofílico pálido mezcladas con una población más pequeña de células poligonales con citoplasma eosinofílico. Estos tumores pueden ser muy grandes en el momento del diagnóstico, y se han comunicado tumores resecables hasta de 23 cm de tamaño.

Otros tumores renales

El carcinoma de células renales asociado a la leiomiomatosis hereditaria se caracteriza por una alteración del gen de la fumarato hidratasa y se asocia a leiomiomas uterinos (más frecuentes) o leiomiosarcomas (menos frecuentes), nódulos cutáneos (leiomiomas) y carcinoma de células renales papilar de tipo 2, que suele ser solitario y produce metástasis en muchos casos. El síndrome de Birt-Hogg-Dubé es un trastorno poco frecuente que se asocia predominantemente a tumores renales cromófobos, pero en el que pueden desarrollarse tumores de células claras y tumores cromófobos/oncocíticos. Este síndrome se caracteriza por el desarrollo de fibrofoliculomas, quistes pulmonares, neumotórax y tumores renales bilaterales. Se ha mapeado en 17p el gen asociado a este síndrome, que expresa una proteína nueva, la foliculina, cuya función no se ha caracterizado por completo todavía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes son asintomáticos en el momento de la presentación, y alrededor del 50% de los tumores se detectan mediante una ecografía abdominal, una tomografía computarizada o una resonancia magnética obtenida por razones médicas no relacionadas. La siguiente presentación más común es una hematuria asintomática, a menudo microscópica. La tríada clásica de presentación de hematuria, una masa palpable y dolor es ahora inusual, y menos del 5% de los pacientes refieren una masa palpable en el momento de la presentación. Los síntomas iniciales más frecuentes son anemia, pérdida

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 182-3 SIGNOS Y SÍNTOMAS DE PRESENTACIÓN DEL CARCINOMA RENAL (EN ENFERMEDAD LOCALIZADA Y METASTÁSICA)

SIGNOS Y SÍNTOMAS	PORCENTAJE
Anemia	52
Insuficiencia hepática	32
Pérdida de peso	23
Hipoalbuminemia	20
Malestar general	19
Hipercalcemia	13
Anorexia	11
Trombocitosis	9
Sudoración nocturna	8
Fiebre	8
Hipertensión	3
Eritrocitosis	4
Escalofríos	3

Modificado de Kim HI, Belldegrun AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol.* 2003;170:1742-1746.

de peso, malestar y anorexia (tabla 182-3). Los enfermos con carcinoma renal de células claras suelen tener síndromes paraneoplásicos asociados (cap. 164).[6] La hipercalcemia (cap. 227) se encuentra aproximadamente en el 20% de los casos y se puede deber a la secreción de hormona paratiroidea, del péptido similar a la hormona paratiroidea y de interleucina 6 (IL-6), que estimula la reabsorción del hueso por los osteoclastos. Otros síndromes asociados incluyen hipertensión, eritrocitosis secundaria a la producción ectópica de eritropoyetina y el infrecuente síndrome de Stauffer, que es una disfunción hepática sin metástasis hepáticas y que se resuelve tras la resección quirúrgica del tumor.

DIAGNÓSTICO

La ecografía, la TC y la RM pueden ayudar a distinguir las lesiones benignas de las malignas. La ecografía puede distinguir los pequeños quistes simples de las lesiones sólidas. En las lesiones quísticas renales, la TC o la RM pueden definir tres categorías: lesiones probablemente benignas que no requieren seguimiento; lesiones que suelen ser benignas (pared lisa con un grosor que no supera 3 mm con tabiques que realzan), pero en las que se deben repetir las pruebas de imagen a los 6 y 12 meses, y luego anualmente durante 5 años, o lesiones de pared más gruesa o que realzan irregularmente y requieren una biopsia.

La TC es el método más fiable para evaluar las lesiones sólidas.[7] La exploración preferida con TC para las masas renales se puede dividir en cuatro fases, que son las imágenes previas al contraste, la fase arterial (~25 s tras la inyección), la fase nefrógena (~90 s tras la inyección) y la fase excretora. Las fases más importantes de la visualización de los tumores renales son la anterior al contraste y la nefrógena, dado que estos tumores tienen una densidad baja que contrasta con el refuerzo uniforme del parénquima renal. La fase arterial es útil para identificar las arterias renales y pequeñas masas hipervasculares. La fase excretora permite valorar el sistema colector y la pelvis renal. La falta de realce es coherente con un quiste hemorrágico o inflamatorio que puede simular una lesión sólida. La grasa macroscópica en una masa renal sólida sugiere un angiomiolipoma.

La valoración completa de los pacientes con sospecha de cáncer debe incluir un hemograma completo, una bioquímica y una TC torácica, abdominal y pélvica. La TC también es útil para detectar metástasis regionales y para indicar cuándo es factible una nefrectomía parcial. La RM es útil para visualizar tumores en pacientes con mala función renal y en los que el contraste intravenoso puede estar contraindicado. La RM permite también definir cualquier trombo que se extienda a la vena renal o cava inferior. La angiorresonancia magnética puede determinar el número y la localización de las arterias renales en enfermos candidatos a la nefrectomía parcial. Una vez se ha completado la valoración, hay que valorar el estadio clínico con el sistema TNM (tumor, ganglios [nódulos], metástasis) (tabla 182-4). La gammagrafía ósea está indicada en pacientes con enfermedad clínicamente avanzada, hipercalcemia, osteodinia y/o una concentración elevada de fosfatasa alcalina.

TABLA 182-4 CLASIFICACIÓN TNM DEL CARCINOMA RENAL

CLASIFICACIÓN CLÍNICA TNM (TUMOR PRIMARIO, GANGLIOS Y METÁSTASIS)	
Tumor primario (T)	
TX	El tumor primario no se puede valorar
T0	Ausencia de evidencias de tumor primario
T1	Tumor ≤ 7 cm de diámetro mayor, limitado al riñón
T1a	Tumor ≤ 4,0 cm de diámetro mayor, limitado al riñón
T1b	Tumor de 4-7 cm de diámetro mayor, limitado al riñón
T2	Tumor > 7 cm de diámetro mayor, limitado al riñón
T2a	Tumor > 7 cm, pero ≤ 10 cm de diámetro mayor, limitado al riñón
T2b	Tumor > 10 cm, limitado al riñón
T3	Tumor que se extiende a las venas principales o a tejidos perirrenales, pero no infiltra la glándula suprarrenal homolateral ni se extiende más allá de la fascia de Gerota
T3a	Tumor que se extiende dentro de la vena renal o sus ramas segmentarias o al sistema pielocalicial, o que invade la grasa perirrenal y/o del seno renal, pero confinado en la fascia de Gerota
T3b	Tumor que alcanza la vena cava infradiafragmática
T3c	Tumor que se extiende a la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava
T4	Tumor que invade más allá de la fascia de Gerota (incluyendo la extensión por contigüidad a la glándula suprarrenal homolateral)
Ganglios linfáticos regionales (N)	
NX	No se pueden valorar los ganglios linfáticos regionales
N0	Ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en lo(s) ganglio(s) linfático(s) regional(es)
Metástasis a distancia (M)	
Mx	Metástasis a distancia no valorables
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
AGRUPACIÓN POR ESTADIOS	
Estadio I	T1 N0 M0
Estadio II	T2 N0 M0
Estadio III	T1 N1 M0
	T2 N1 M0
	T3a N0 o N1 M0
	T3b N0 o N1 M0
	T3c N0 o N1 M0
Estadio IV	T4 N0 M0
	T4 N1 M0
	Cualquier T cualquier N M1

AJCC, American Joint Committee on Cancer.
Adaptado de *AJCC Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017.

TRATAMIENTO

Carcinoma de células renales

Enfermedad localizada

La creciente prevalencia de tumores pequeños descubiertos incidentalmente en las pruebas de imagen ha condicionado un marcado aumento del uso de la nefrectomía parcial en lugar de la nefrectomía completa. En tumores de 7 cm o menos, la nefrectomía parcial, ya sea con una técnica abierta o una técnica laparoscópica mínimamente invasiva, proporciona un control tumoral local y de supervivencia similar al de la nefrectomía radical. La nefrectomía parcial preserva parte de la función renal y reduce el riesgo de insuficiencia renal al cabo de un tiempo. La nefrectomía parcial está respaldada, además, por el hecho de que aproximadamente el 35% de los tumores corticales renales son carcinomas papilares o cromófobos de escasa malignidad.

La nefrectomía radical generalmente se prefiere para tumores grandes, de localización central, que han sustituido a la mayor parte del parénquima renal normal, los tumores asociados a adenopatías regionales (de etiología benigna o maligna), los tumores que infiltran la vena cava inferior o la aurícula derecha e incluso cuando existen metástasis.[8] La nefrectomía radical puede realizarse por vía laparoscópica o mediante una técnica abierta a través de un abordaje por el flanco, transperitoneal o transtorácico. La glándula suprarrenal del mismo lado se extirpa también, pero la disección ganglionar regional es opcional y controvertida.

Los carcinomas de células renales son resistentes tanto a la radioterapia como a la quimioterapia citotóxica, por lo que ninguna de las dos modalidades es útil como tratamiento adyuvante tras la nefrectomía. Sin embargo, el sunitinib (un inhibidor de la tirosina cinasa que actúa sobre el factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF])[A1] y el pembrolizumab (un anticuerpo que inhibe los receptores de la muerte programada 1 [PD-1])[A2] son eficaces como tratamiento complementario en pacientes con alto riesgo de recidiva tras una nefrectomía bajo la supervisión de expertos.

Enfermedad metastásica

Cirugía

Aproximadamente el 30% de los pacientes con un carcinoma renal presentan metástasis en el diagnóstico, normalmente con dolor de un tumor primario irresecable o metástasis esqueléticas, y otro 20-30% de pacientes con tumores primarios resecados quirúrgicamente recidivan con metástasis.[9] La radioterapia se suele utilizar como tratamiento paliativo para las metástasis óseas y en pacientes con múltiples metástasis cerebrales. La nefrectomía paliativa se utiliza en algunas ocasiones para conseguir un alivio de la sintomatología dolorosa. En otros pacientes puede valorarse la resección quirúrgica del tumor primario, incluso en presencia de enfermedad metastásica,[A3] pero este enfoque es ahora menos común tras la introducción de tratamientos sistémicos más eficaces. Sin embargo, la resección de las metástasis (metastasectomía) permite prolongar la supervivencia en pacientes seleccionados e incluso puede curar a un subgrupo de enfermos con metástasis.[10] Los pacientes con más probabilidades de beneficiarse de la resección quirúrgica de la enfermedad metastásica tienen un intervalo libre de enfermedad superior a 1 año tras la nefrectomía, un foco solitario de metástasis y metástasis pulmonares.

Medicaciones

Las recomendaciones de consenso actuales[11] son utilizar anticuerpos anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab o avelumab) en combinación con inhibidores de la tirosina cinasa (p. ej., axitinib, cabozantinib, lenvatinib y sorafenib) o anticuerpos anti-CTLA (p. ej., ipilimumab) bajo supervisión experta como tratamiento de primera línea del carcinoma de células claras metastásico. El nivolumab, en combinación con cabozantinib[A4] o ipilimumab,[A5] proporciona una supervivencia global y libre de progresión significativamente mejor en comparación con la monoterapia con sunitinib, excepto quizá en los pacientes que presentan factores de riesgo favorables. El pembrolizumab, en combinación con un inhibidor de la tirosina cinasa, ya sea lenvatinib[A6] o axitinib,[A7,A8] también es mejor que la monoterapia con sunitinib en términos de supervivencia global y libre de progresión. Se recomienda pembrolizumab más axitinib o lenvatinib en todos los pacientes independientemente del riesgo, mientras que nivolumab más ipilimumab se recomienda en pacientes con características de riesgo intermedio y bajo. Los efectos secundarios habituales con inhibidores de la tirosina cinasa incluyen cansancio, diarrea, hipertensión arterial y síndrome mano-pie (un trastorno en el que se forman ampollas en las zonas de contacto físico).

Dos fármacos dirigidos a la vía de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), el everolimús y el temsirolimús, son eficaces para el tratamiento del carcinoma de células renales. El everolimús, un inhibidor mTOR oral, se utiliza con mayor frecuencia en función del beneficio clínico en pacientes que han sido tratados previamente con sunitinib o sorafenib. El belzutifán (una pequeña molécula inhibidora del factor inducible por hipoxia 2) es útil para pacientes con cánceres asociados a mutaciones de *VHL*. Los efectos secundarios incluyen anemia, hipoxia, astenia, aumento de la glucosa, cefalea y náuseas; tanto la anemia como la hipoxia pueden ser graves.

Carcinoma no de células claras

Para el carcinoma renal no de células claras, las pruebas apoyan el uso de sunitinib bajo supervisión experta como tratamiento recomendado.[A9] El cabozantinib, como agente único o en combinación con la inmunoterapia, es otra opción.

PREVENCIÓN

No se ha demostrado que ninguna intervención prevenga los cánceres renales. Sin embargo, el riesgo puede disminuir unos 20 años después de dejar de fumar. Evitar la obesidad también puede disminuir el riesgo. No se sabe con certeza si el control de la hipertensión reducirá el riesgo.

PRONÓSTICO

La supervivencia global y libre de progresión de los tumores corticales renales no metastásicos resecados varía considerablemente dependiendo de numerosos factores como la edad, el tamaño, el grado y el estadio patológico. En general, la supervivencia a los 5 años es del 90 al 95% para la enfermedad localizada, del 70% para la enfermedad con diseminación regional y solo del 15% para la enfermedad con diseminación a distancia. Dentro de los tipos histológicos más frecuentes de carcinoma renal, el pronóstico del carcinoma de células renales de células claras es menos favorable que el papilar; el pronóstico más favorable corresponde al carcinoma cromófobo.

En los pacientes con enfermedad metastásica, las características clínicas asociadas a una peor evolución natural incluyen un nivel funcional bajo, una concentración de hemoglobina inferior a 12 g/dl, una concentración de calcio corregida en función de la albúmina superior a 10,2 mg/dl, un recuento absoluto de neutrófilos superior a 7.000/µl, un recuento de plaquetas superior a 400.000/µl y la ausencia de nefrectomía previa. La supervivencia se correlaciona directamente con el número de estos factores de riesgo previos al tratamiento. Por ejemplo, en los pacientes tratados con tratamiento combinado moderno, el 85% de los pacientes sin ningún factor de riesgo sobreviven 30 meses, frente a aproximadamente el 70% con un factor de riesgo, el 60% con dos factores de riesgo, el 40% con tres factores de riesgo y el 30% con cuatro a seis factores.[12] En los pacientes que presentan metástasis solitarias tras el tratamiento quirúrgico satisfactorio se consigue supervivencia a largo plazo tras la metastasectomía de la lesión pulmonar (hasta un 45%) e incluso de la cerebral (hasta un 20%).

CÁNCER DE VEJIGA

DEFINICIÓN

Un espectro de tumores se originan en el revestimiento urotelial de la vejiga, la pelvis, los uréteres y la uretra. La inmensa mayoría aparecen en la vejiga y unos pocos lo hacen en la vía urinaria alta (pelvis renal y uréteres), y todavía menos en la uretra proximal. El carcinoma de células transicionales es el tipo histológico más común. Aunque los carcinomas de células transicionales muestran una historia natural variable, tienen tendencia a la multifocalidad, altas frecuencias de recidivas y progresión a estadios histológicos más altos. Desde una perspectiva general, estos tumores se agrupan en tres grandes grupos: sin infiltración muscular, con infiltración muscular y metastásicos, y cada uno muestra diferencias en el comportamiento clínico, el pronóstico y el tratamiento primario. El objetivo del tratamiento primario de los tumores superficiales es evitar las recidivas y la progresión a estadios más avanzados. En los tumores que infiltran el músculo, el reto médico es integrar la cirugía, la quimioterapia y/o la radioterapia para mejorar la probabilidad de curación y reducir la morbilidad. En la enfermedad metastásica se suele usar la quimioterapia para aliviar los síntomas, aunque un subgrupo de enfermos se puede curar. Las probabilidades de curación a largo plazo dependen directamente del estadio y el grado, y oscilan entre el 99% para los tumores Ta de grado bajo y hasta el 15% para los metastásicos.

EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que cada año se diagnostican unos 80.000 nuevos casos de cáncer de vejiga en EE. UU., y aproximadamente 17.000 pacientes mueren a causa de esta enfermedad cada año. La supervivencia global a los 5 años del 77% en todos los estadios condiciona que la prevalencia de pacientes con cáncer de vejiga en EE. UU. supere las 500.000 personas. La proporción entre hombres y mujeres es 3:1 y el cáncer de vejiga es el cuarto cáncer más frecuente en los hombres. Se estima que los hombres tienen una probabilidad de 1 entre 27 de desarrollar este cáncer a lo largo de su vida, mientras que el riesgo es de 1 entre 89 para las mujeres. El cáncer de vejiga es 2 veces más frecuente en personas de raza blanca que negra y se observa con menos frecuencia en los asiáticos. La gran mayoría de los pacientes (90%) tienen más de 50 años en el momento del diagnóstico, con una mediana de edad de 73 años.

Los carcinógenos o sus metabolitos implicados en la carcinogenia del cáncer vesical son excretados en la orina y allí actúan de forma directa sobre el urotelio. Como el período de latencia desde la exposición inicial hasta el desarrollo del cáncer es de casi 20 años, resulta difícil establecer una relación causa-efecto definitiva entre un posible carcinógeno y el desarrollo de la enfermedad. El tabaquismo es el principal factor de riesgo para el cáncer vesical y contribuye en apariencia al 50% de los tumores en hombres y a un 25% en mujeres.[13] Una mayor duración de la exposición se asocia a un aumento del riesgo mayor que la intensidad de la exposición (en cigarrillos/día) en un período de tiempo más corto. En general, los fumadores tienen un riesgo relativo de 2 a 4 veces mayor de desarrollar un cáncer de vejiga que los no fumadores. El tabaquismo está asociado a la atipia celular del urotelio. Las personas que nunca fuman presentan atipia solo en el 4% de los casos, mientras que la atipia se observa en el 50% de los fumadores.

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos, como la 2-naftilamina, el 4-aminobifenilo y la bencidina, el benceno y los gases generados por la combustión se asocian a un aumento del riesgo de cáncer de vejiga. Las profesiones que tienen más riesgo son los trabajadores del aluminio, los empleados de tintorerías, los fabricantes de conservantes y bifenilos policlorados, y las personas que aplican pesticidas. Las arilaminas, que también están implicadas en la carcinogenia, se activan de forma metabólica a compuestos electrófilos mediante *N*-hidroxilación hepática por el citocromo P-450 IA2 y se desintoxican por *N*-acetilación; los estudios sugieren que los individuos con prototipos oxidadores rápidos y acetiladores lentos tienen un mayor riesgo. Las profesiones que se exponen más a las arilaminas, como los trabajadores de la industria de los tintes, el caucho o la fabricación de cueros, tienen un mayor riesgo de sufrir un cáncer vesical. La infección por *Schistosoma haematobium* (cap. 326) potencia la formación de compuestos *N*-nitroso carcinógenos, y aumenta el riesgo de carcinomas epidermoides y de células transicionales de vejiga. Se ha descrito una asociación entre el carcinoma epidermoide (pero no el transicional) y la existencia de una infección urinaria crónica en pacientes parapléjicos o que tienen cálculos vesicales crónicos o portadores de sondas de Foley permanentes. El quimioterápico ciclofosfamida, usado de forma crónica, puede aumentar 9 veces el riesgo de cáncer vesical, y los compuestos que contienen fenacetina también se han relacionado con el desarrollo de tumores en la pelvis renal y el uréter.

BIOPATOLOGÍA

Los tumores uroteliales se producen en cualquier zona del tracto urinario, es decir, la pelvis renal, los uréteres, la vejiga y la uretra. Más del 90% de los tumores uroteliales se originan en la vejiga, el 8% en la pelvis, y el 2% restante entre los uréteres y la uretra. Los carcinomas transicionales representan el 90-95% de los tumores uroteliales y el resto son carcinomas epidermoides (queratinizantes) (3%), adenocarcinomas (2%) y carcinomas microcíticos (1%). Los tumores de histología mixta, que contienen principalmente carcinoma transicional con focos de diferenciación escamosa, adenocarcinomatosa o neuroendocrina, son frecuentes.[14] Los carcinomas epidermoides son más frecuentes en la uretra distal, mientras que el adenocarcinoma se origina sobre el resto embrionario del uraco en la cúpula vesical y en tejidos periuretrales. En las regiones de infección

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

endémica por *S. haematobium* (como en Egipto; cap. 326), hasta un 40% de los tumores son carcinomas epidermoides. Entre los tumores poco frecuentes de la vejiga se encuentran el linfoma (cap. 171), el sarcoma (cap. 187) y el melanoma (cap. 188).

La mayor parte (70-80%) de los carcinomas vesicales recién detectados se clasifican como tumores sin infiltración muscular, incluidos los tumores papilares exofíticos limitados a la mucosa (Ta), los que infiltran la lámina propia (T1) y el carcinoma *in situ* (Tis). Los tumores sin infiltración muscular de vejiga se clasifican por lo general de acuerdo con el sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud/International Society of Urologic Pathology (OMS/ISUP) como de bajo y de alto grado. Cuando no se especifica el sistema de clasificación, se utiliza un sistema numérico: bien diferenciado (G1), moderadamente diferenciado (G2), poco diferenciado (G3) e indiferenciado (G4). La gradación es más importante para los tumores Ta no infiltrantes, porque casi todos los tumores vesicales infiltrantes (T1 en adelante) son de alto grado. El carcinoma *in situ* primario, sin un tumor Ta o T1 asociado, representa el 1-2% de todos los nuevos casos de tumor vesical. Con más frecuencia, se encuentra el tumor *in situ* en presencia de múltiples tumores papilares, inmediatamente adyacentes a otra lesión o afectando a mucosa a distancia en la vejiga. El tumor *in situ* es, por definición, una enfermedad de alto grado. Un tumor T1 es una neoplasia maligna agresiva e invasiva. Prácticamente todos los tumores T1 son de alto grado y el 50% se asocian a tumores *in situ*. El 50% de los pacientes recidivan en 1 año y el 90% lo hacen en 5 años. Solo una minoría de los tumores primarios han invadido ya en el momento del diagnóstico la muscular propia (T2), la grasa perivesical (T3) o los órganos adyacentes (T4); todos los tumores primarios en estadio T2 o superior son de alto grado.

La predisposición genética también puede desempeñar un papel en el desarrollo del cáncer urotelial. Alrededor del 15% de los pacientes presentan variantes de la línea germinal de los genes de reparación de daños en el ADN (p. ej., *BRCA2, BRCA1, MSH2, CHEK2, ERCC3, NBN* y *RAD50*), y cerca del 40% de los pacientes afectados presentan inactivación bialélica.[15]

Las recidivas pueden ser de origen clonal. Los tumores vesicales expresan en muchos casos (~80%) el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y con menos frecuencia el receptor del factor de crecimiento HER2/Neu (~50-70%). Algunos estudios parecen indicar que la mayor expresión de estos receptores se asocia a un fenotipo más avanzado y/o más agresivo. El cáncer de vejiga tiene una frecuencia de mutaciones somáticas muy elevada (7,7 por megabase) en comparación con otras neoplasias, únicamente por detrás del cáncer de pulmón y el melanoma. En el cáncer de vejiga están considerablemente mutados los genes modificadores epigenéticos *MLL2, ARID1A, KDM6A* y *EP300;* aproximadamente en el 75% los casos hay al menos una mutación inactivadora. También suelen estar mutados otros genes que regulan el ciclo celular, como *TP53* en el 49% de los tumores y *RB1* en el 13% de los tumores. En un número reducido de tumores se observan mutaciones y/o amplificaciones de *FGFR, ERBB2, MDM2* y *EGFR,* que representan objetivos terapéuticos potenciales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hematuria es el síntoma inicial en el 80-90% de los carcinomas de vejiga, pero los pacientes también pueden presentar una infección urinaria. La frecuencia y la nicturia son consecuencia de los síntomas irritativos o de una menor capacidad de la vejiga. El dolor, cuando aparece, refleja por lo general la localización del tumor vesical. El dolor abdominal bajo es consecuencia de una masa vesical, mientras que el dolor perineal o las molestias rectales se deben a la infiltración de la próstata o la pelvis por el tumor. Los tumores de la pelvis renal, el uréter o el orificio ureteral en la vejiga pueden producir hidronefrosis, reducción de la función renal y dolor en el flanco. Los enfermos con un tumor más avanzado pueden referir anorexia, pérdida de peso, fatiga o dolor por metástasis óseas. La exploración física no suele mostrar alteraciones, porque la mayor parte de los pacientes tienen tumores limitados al órgano.

DIAGNÓSTICO

En los sujetos de más de 40 años que desarrollan hematuria se debe realizar una evaluación para descartar un carcinoma urotelial (fig. 100-3), que incluya citología de orina, cistoscopia y exploración con técnicas de imagen del tracto urinario mediante ecografía o TC. En la actualidad, los biomarcadores urinarios no tienen la sensibilidad y la especificidad suficientes para el diagnóstico del cáncer de vejiga[16] y un pequeño porcentaje de casos pueden pasar desapercibidos, incluso si los biomarcadores se combinan con la citología urinaria.

El pilar del diagnóstico y la estadificación es la evaluación cistoscópica bajo anestesia para determinar si existe una masa palpable (móvil o no). Una masa tumoral inmóvil indica que la enfermedad infiltra la pared vesical lateral y existe poca probabilidad de poder ser resecable. Se debe obtener una muestra de orina para evaluar la presencia de células malignas. Se introduce el cistoscopio para inspeccionar la vejiga y describir el tamaño, el número, la localización y el patrón de crecimiento (papilar o sólido) de todas las lesiones.

Todas las enfermedades visibles se deben someter a resección transuretral para determinar el subtipo histológico y la profundidad de la infiltración. Para que la valoración sea adecuada, especialmente en tumores de gran tamaño que pueden ser invasivos, se debe identificar músculo en la muestra remitida para estudio anatomopatológico. En algunas ocasiones es preciso realizar biopsias repetidas de la zona resecada para garantizar que no existe invasión muscular, ya que su presencia obliga a considerar la extirpación quirúrgica de la vejiga y no únicamente la resección endoscópica del tumor. Hay que obtener muestras de biopsia de regiones de eritema para descartar un carcinoma *in situ*. Hay que inspeccionar la uretra mientras se extrae el cistoscopio y obtener biopsias si está clínicamente indicado. Los pacientes con una citología positiva, pero sin un tumor aparente dentro de la vejiga, deben someterse a un sondaje retrógrado selectivo de los uréteres hasta las pelvis renales para descartar posibles lesiones en las vías urinarias altas.

La decisión de realizar estudios de imagen del abdomen o la pelvis depende de los resultados de la cistoscopia y el aspecto histológico del tumor. Una urografía por TC o RM permite evaluar las vías urinarias altas y una TC o una RM permiten determinar si el tumor se extiende a la grasa perivesical (T3), la próstata o la vagina (T4), y si están afectados los ganglios regionales (N+). Cuando existan tumores grandes e infiltrantes, la estadificación para valorar la presencia de metástasis se puede realizar con una TC abdominal o pélvica, una radiografía de tórax y una gammagrafía ósea.

Todos los pacientes con carcinoma vesical o de localizaciones relacionadas se estadifican con el sistema TNM (e-tabla 182-1). El sistema TNM clasifica la profundidad de la invasión del tumor primario, las metástasis en los ganglios linfáticos en la pelvis (o en el retroperitoneo en las neoplasias del tracto urinario superior) en función del número y tamaño de los ganglios linfáticos afectados, ganglios linfáticos de otras localizaciones no regionales y afectación visceral en cualquier localización por la neoplasia.

TRATAMIENTO

Enfermedad sin infiltración muscular

El tratamiento convencional de los tumores sin infiltración muscular es la resección completa mediante endoscopia. El tratamiento adicional en forma de tratamiento intravesical adyuvante dependerá del número de lesiones, el tamaño, la profundidad de la invasión y el número de tumores previos en el paciente. La gemcitabina intravesical tras la resección inmediata reduce significativamente el riesgo de recidiva en pacientes con alto riesgo de recidiva y progresión por lesiones multifocales o de gran tamaño, lesiones papilares de alto grado, tumores T1, carcinomas *in situ* o una combinación de estos factores.[A10] El tratamiento intravesical no está justificado en los tumores Ta que son de bajo grado y no se recomienda nunca en tumores que infiltran el músculo, porque los fármacos que se instilan dentro de la vejiga no penetran más que unas pocas capas de células. Cuando ha pasado tiempo suficiente para que cicatrice la resección endoscópica, se suele comenzar el tratamiento intravesical con bacilo de Calmette-Guérin (BCG) una vez a la semana durante 6 semanas, seguido de un protocolo de mantenimiento prolongado.[17] El BCG es muy eficaz para erradicar el tumor *in situ,* y el 70% de los pacientes siguen libres de enfermedad al año y el 40%, a los 10 años. En algunas ocasiones, cuando el BCG está contraindicado, se utilizan otros agentes quimioterápicos y citocinas bajo la supervisión de un experto. La toxicidad de la vejiga causada por la irritación urotelial del BCG incluye irritabilidad o espasmos de la vejiga, hematuria y disuria. Una complicación poco frecuente del BCG es el desarrollo de una infección tuberculosa sistémica que requiere tratamiento con fármacos tuberculostáticos sistémicos (cap. 299).

En la mayor parte de los pacientes se desarrollan nuevos tumores y el 30% evolucionan a estadios más avanzados, por lo que una vigilancia expectante cada 3 meses para el primer año debe incluir cistoscopia y citología de orina, y repetir la resección transuretral cuando exista indicación. En el caso de enfermedad persistente se puede recomendar repetir el ciclo del BCG o incluso una cistectomía inmediata. El pembrolizumab es útil para el cáncer de vejiga de alto grado, sin infiltración muscular, que no responde al BCG o recae en los 12 meses siguientes al tratamiento con BCG.[18]

Algunos tumores seleccionados de uréter y pelvis renal pueden ser tratados con una resección ureteroscópica, a veces acompañada de la instilación del BCG por la pelvis renal o con una nefroureterectomía. Los tumores de la uretra prostática se tratan con una cistoprostatectomía, sobre todo si es imposible una resección completa.

Tumores que infiltran el músculo

En los pacientes con tumores que invaden la muscular propia, el tratamiento habitual en EE. UU. y Europa es la cistectomía radical con linfoadenectomía pélvica por el alto riesgo de que el tumor llegue a la grasa perivesical o los ganglios regionales.[19,20] Se realiza también una prostatectomía en los hombres, y en las mujeres se debe resecar la uretra, el útero, las trompas de Falopio, los ovarios y la pared anterior de la vagina. El flujo de orina se puede dirigir a través de un conducto de derivación o a un reservorio continente. Con la derivación se consigue drenar la orina de forma directa desde los uréteres hasta un asa de intestino delgado, que se anastomosa de forma directa sobre la superficie cutánea sin reservorio interno. La orina se recoge en un aparato externo. Otra alternativa es crear un reservorio continente de baja presión a partir de un segmento destubularizado de intestino unido a la pared abdominal con un estoma continente, que el paciente puede autosondarse a intervalos regulares. Los reservorios de baja presión se pueden anastomosar también con la uretra, lo que generaría una neovejiga ortotópica interna y permitiría al paciente orinar a través de la uretra.[21] La linfoadenectomía pélvica convencional incluye los ganglios ilíacos comunes distales, ilíacos externos, obturadores, presacros e hipogástricos; existe una asociación entre una mayor supervivencia y menor recidiva local, y un mayor número de ganglios linfáticos extirpados. La cistectomía radical permite controlar el proceso a largo plazo en el 75-80% de los pacientes con lesiones limitadas a la vejiga; aproximadamente en el 50% de

los pacientes con tumores que se extienden a los tejidos perivesicales, y hasta en un tercio de los pacientes con afectación de los ganglios regionales. Las complicaciones de la cistectomía incluyen infecciones urinarias de repetición, acidosis hiperclorémica, cálculos de oxalato, incontinencia e impotencia.

Para el cáncer de vejiga músculo-invasivo, la quimioterapia neoadyuvante con combinaciones a base de cisplatino antes de la cistectomía aumenta la supervivencia.[22] Para ser aptos, los pacientes deben tener una función renal y cardíaca normal, así como un buen nivel funcional. La cistectomía inmediata seguida de quimioterapia adyuvante convencional no es mejor que la quimioterapia neoadyuvante.[A11] Sin embargo, se recomienda nivolumab durante 1 año después de la cirugía para los pacientes con características patológicas que conllevan un alto riesgo de recidiva, incluso si fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante.[A12]

Algunos pacientes prefieren un tratamiento no quirúrgico, como la radioterapia, para poder conservar la vejiga urinaria, en lugar de someterse a una cistectomía. La radioterapia con sensibilización quimioterápica (p. ej., con cisplatino, gemcitabina y mitomicina más 5-fluorouracilo) bajo supervisión de un experto es preferible a la radioterapia sola por el mejor control del tumor. Los mejores candidatos para esta opción son los pacientes con una lesión solitaria en estadio precoz y sin signos de hidronefrosis. Este tratamiento triple para preservar la vejiga requiere, en primer lugar, una resección transuretral casi completa, seguida de quimioterapia y radioterapia concomitantes. Los tratamientos con haz externo suelen administrarse en cinco fracciones diarias por semana, en fracciones habituales de aproximadamente 1,8 Gy, hasta una dosis terapéutica total de 65 Gy aproximadamente. Entre los efectos tóxicos cabe citar inflamación de la piel, impotencia, cansancio y síntomas de irritación vesical e intestinal, pero es poco frecuente observar proctitis persistente. En estos casos, la cistectomía se reserva para los pacientes que no han mostrado una respuesta completa.

Enfermedad metastásica

Son muy frecuentes las metástasis en los ganglios pélvicos a pesar de una TC preoperatoria normal. La disección de los ganglios pélvicos bilaterales junto con la cistectomía mejora la supervivencia.

Los pacientes con enfermedad metastásica son tratados con quimioterapia basada en platino o inmunoterapia con inhibidores del bloqueo de puntos de control dirigidos a PD-1 o PD-L1 bajo supervisión de un experto.[23] La quimioterapia basada en cisplatino es el tratamiento estándar de primera línea basado en el potencial de curación. Los dos regímenes más utilizados son gemcitabina más cisplatino o el régimen de cuatro fármacos de metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino. Entre los efectos tóxicos más frecuentes se encuentran la anemia, la trombocitopenia, la fiebre neutropénica, la mucositis y la fatiga. La supervivencia mediana de los pacientes tratados cualquiera de los dos regímenes se aproxima a 14 meses y la supervivencia a los 5 años es del 15% o menos. Los factores pronósticos favorables incluyen un buen estado funcional y una enfermedad metastásica limitada a los ganglios linfáticos. Cuando las comorbilidades médicas impiden el uso de cisplatino, puede considerarse la inmunoterapia con pembrolizumab en lugar de la quimioterapia basada en carboplatino si el tumor es positivo para PD-L1.[24] Tras la quimioterapia de primera línea, el tratamiento de mantenimiento con avelumab puede prolongar significativamente la supervivencia en pacientes cuya enfermedad no progresó durante la quimioterapia.[A13] También pueden obtenerse respuestas duraderas en pacientes con enfermedad progresiva utilizando pembrolizumab o nivolumab.[A14] El conjugado anticuerpo-fármaco enfortumab vedotina puede plantearse en pacientes con cáncer progresivo a pesar de quimioterapia y/o inmunoterapia.[A15] El govitecán sacituzumab, otro conjugado anticuerpo-fármaco, también es útil para pacientes tratados previamente con quimioterapia e inmunoterapia; la mielosupresión es la toxicidad más frecuente.[25] En los pacientes cuyos tumores previamente tratados contienen mutaciones o fusiones en los genes del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) 2 o 3, el inhibidor oral pan-FGFR erdafitinib puede ser beneficioso.[26] Entre los efectos secundarios más comunes se encuentran la hiponatremia, la estomatitis y la astenia.

PREVENCIÓN

La detección selectiva en los sujetos asintomáticos con hematuria aumenta la probabilidad de diagnóstico de cáncer vesical en estadios precoces, pero no mejora la supervivencia y no se recomienda de forma rutinaria.

PRONÓSTICO

El cáncer de vejiga es una enfermedad frecuente, pero heterogénea. La historia natural de los tumores uroteliales es recidivar en la misma localización o en otro lugar de la vía urotelial, en el mismo estadio o en otro más evolucionado. Las lesiones de grado 1 sin infiltración muscular Ta se tratan con facilidad mediante resección endoscópica y casi nunca evolucionan.

Sin tratamiento, alrededor del 60% de los tumores *in situ* progresan a una enfermedad más invasiva en un plazo de 5 años. La resección endoscópica más la inmunoterapia intravesical con el BCG puede reducir de una forma importante la recidiva y la progresión, con una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 60%.

La enfermedad con invasión muscular se cura con una mayor frecuencia mediante una estrategia combinada de quimioterapia sistémica para las micrometástasis seguida de cistectomía y linfoadenectomía pélvica; las tasas de curación de los tumores T2 pueden alcanzar el 80% con esta modalidad de tratamiento múltiple. Las estrategias con preservación vesical que se asocian a una mejor calidad de vida son posibles si se utiliza radioterapia externa. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años con esta técnica es aproximadamente del 50%, y la mayoría de los supervivientes mantienen una función vesical normal.

El carcinoma vesical con metástasis es un tumor maligno de rápido crecimiento y con frecuencia mortal; a pesar de la quimioterapia agresiva, solamente un pequeño porcentaje de los pacientes están libres de enfermedad a los 5 años, aproximadamente un 15%. Incluso en este entorno refractario a la quimioterapia, la inmunoterapia moderna puede curar a un subconjunto de pacientes.

CÁNCERES DE PELVIS RENAL Y URÉTERES

Aproximadamente el 10% de los carcinomas de células transicionales son tumores de la vía urinaria proximal que afectan a los uréteres y la pelvis renal. Estos tumores pueden aparecer *de novo* o en el contexto de tumores previos. El riesgo de que un paciente con carcinoma *in situ* multifocal de la vejiga desarrolle un tumor de la vía urinaria proximal se aproxima al 25% a los 10 años.

Estos tumores se parecen morfológicamente a los vesicales y se comportan igual. La hematuria es el síntoma inicial más frecuente, aunque los enfermos con tumores mayores y/u obstrucción del uréter pueden referir dolor en el flanco. La TC o la RM se utilizan para estadificar la enfermedad primaria y detectar metástasis regionales. Los carcinomas de células transicionales del tracto superior se clasifican de acuerdo con el sistema TNM (v. e-tabla 182-1).

Los tumores ureterales de bajo grado se tratan mediante endoscopia, pero los tumores de bajo grado se suelen tratar mediante una nefroureterectomía. A diferencia del cáncer de vejiga, no se realiza de forma rutinaria una linfoadenectomía. En los tumores de pelvis renal también se extirpa el uréter por el alto riesgo de que existan tumores multifocales por toda la vía alta y la incapacidad de controlar el muñón ureteral con precisión en el postoperatorio.

La quimioterapia sistémica adyuvante con cisplatino más gemcitabina o carboplatino más gemcitabina bajo supervisión experta confiere una ventaja de supervivencia a las pacientes cuyos tumores presentan características patológicas consideradas de alto riesgo de recidiva.[A16] Para la enfermedad no quirúrgica avanzada, las opciones de tratamiento incluyen quimioterapia, inmunoterapia, conjugados de anticuerpos y fármacos, y tratamientos dirigidos similares a los empleados para el tratamiento del carcinoma primario de vejiga. Estos tumores uroteliales de la vía proximal suelen tener las mismas respuestas al tratamiento y el mismo pronóstico clínico que el cáncer de vejiga.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med*. 2016;375:2246-54.
A2. Powles T, Tomczak P, Park SH, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23:1133-44.
A3. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379:417-27.
A4. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384:829-41.
A5. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378:1277-90.
A6. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384:1289-300.
A7. Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-lavel, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:1563-73.
A8. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380:1116-27.
A9. Fernández-Pello S, Hofmann F, Tahbaz R, et al. A systematic review and meta-analysis comparing the effectiveness and adverse effects of different systemic treatments for non-clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2017;71:426-36.
A10. Messing EM, Tangen CM, Lerner SP, et al. Effect of intravesical instillation of gemcitabine vs saline immediately following resection of suspected low-grade non-muscle-invasive bladder cancer on tumor recurrence: SWOG S0337 randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:1880-8.
A11. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:76-86.
A12. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384:2102-14.
A13. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;383:1218-30.
A14. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2017;376:1015-26.
A15. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384:1125-35.
A16. Birtle A, Johnson M, Chester J, et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395:1268-77.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 182-1 DEFINICIONES TNM PARA LOS CARCINOMAS DE VEJIGA, URÉTER Y PELVIS RENAL

TUMORES PRIMARIOS DE VEJIGA (T)	
TX	El tumor primario no se puede valorar
T0	Ausencia de evidencia de tumor primario
Ta	Carcinoma papilar no infiltrante
Tis	Carcinoma *in situ* (es decir, tumor plano)
T1	Tumor que invade la lámina propia (tejidos conjuntivos subepiteliales)
T2	Tumor que invade la capa muscular
pT2a	El tumor invade la parte superficial de la muscular propia (mitad interna)
pT2b	Tumor que invade la capa profunda de la muscular propia (mitad externa)
T3	Tumor que infiltra los tejidos perivesicales
pT3a	A nivel microscópico
pT3b	A nivel macroscópico (masa extravesical)
T4	Tumor que invade directamente alguna de las siguientes estructuras: estroma prostático, vesículas seminales, útero, vagina, pared de la pelvis, pared abdominal
T4a	Tumor extravesical que infiltra la próstata, el útero o la vagina
T4b	Tumor que infiltra la pared pélvica o la pared abdominal
GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES PARA LOS TUMORES UROTELIALES DE LA VEJIGA (N)	
NX	No se pueden valorar los ganglios linfáticos regionales
N0	Ausencia de metástasis en los ganglios regionales
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático regional en la pelvis verdadera (perivesical, obturador, ilíaco externo o metástasis en los ganglios linfáticos sacros)
N2	Múltiples metástasis en los ganglios linfáticos regionales en la pelvis verdadera (perivesicales, obturadores, ilíacos externos o metástasis en los ganglios linfáticos sacros)
N3	Metástasis en los ganglios linfáticos ilíacos comunes
TUMORES PRIMARIOS DEL URÉTER Y DE LA PELVIS RENAL (T)	
TX	El tumor primario no se puede valorar
T0	Ausencia de evidencia de tumor primario
Ta	Carcinoma papilar no infiltrante
Tis	Carcinoma *in situ*
T1	Tumor que infiltra los tejidos conjuntivos subepiteliales
T2	Tumor que infiltra el músculo
T3	(Para la pelvis renal exclusivamente) Tumor que infiltra la muscular hasta alcanzar la grasa periférica o el parénquima renal
T3	(Para el uréter exclusivamente) Tumor que infiltra más allá de la muscular hasta llegar a la grasa periureteral
T4	Tumor que infiltra órganos adyacentes o atraviesa el riñón hacia la grasa perirrenal

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES PARA LOS TUMORES UROTELIALES (N) DEL URÉTER Y DE LA PELVIS RENAL	
NX	No se pueden valorar los ganglios linfáticos regionales
N0	Ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático regional, ≤ 2 cm de diámetro máximo
N2	Metástasis en un solo ganglio linfático regional, > 2 cm o bien metástasis en múltiples ganglios linfáticos
METÁSTASIS A DISTANCIA PARA LA VEJIGA (M)	
MX	Metástasis a distancia no valorables
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1a	Metástasis a distancia limitada a ganglios linfáticos más allá de las ilíacas comunes
M1b	Metástasis a distancia no ganglionar
METÁSTASIS A DISTANCIA PARA LOS TUMORES UROTELIALES (M) DE URÉTER Y PELVIS RENAL	
MX	Metástasis a distancia no valorables
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
AGRUPACIÓN POR ESTADIOS DEL AJCC PARA EL CÁNCER VESICAL	
0a	Ta N0 M0
0is	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
II	T2a N0 M0
	T2b N0 M0
III	T3a N0 M0
	T3b N0 M0
	T4a N0 M0
IVa	T4b cualquier N M0
IVb	Cualquier T cualquier N M1a
	Cualquier T cualquier N M1b
AGRUPACIÓN POR ESTADIOS DEL AJCC PARA EL CÁNCER DE LA PELVIS RENAL Y DEL URÉTER	
0a	Ta N0 M0
0is	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T3 N0 M0
IV	T4 N0 M0
	Cualquier T N1 M0
	Cualquier T N2 M0
	Cualquier T N3 M0
	Cualquier T cualquier N M1

AJCC, American Joint Committee on Cancer.
Adaptado de *AJCC Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer International Publications; 2017.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Warren AY, Harrison D. WHO/ISUP classification, grading and pathological staging of renal cell carcinoma: standards and controversies. *World J Urol*. 2018;36:1913-26.
2. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2019;75:74-84.
3. Peired AJ, Lazzeri E, Guzzi F, et al. From kidney injury to kidney cancer. *Kidney Int*. 2021;100:55-66.
4. Bui TO, Dao VT, Nguyen VT, et al. Genomics of clear-cell renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2022;81:349-61.
5. Pal SK, Ali SM, Yakirevich E, et al. Characterization of clinical cases of advanced papillary renal cell carcinoma via comprehensive genomic profiling. *Eur Urol*. 2018;73:71-8.
6. Hagemann M, Kroeger N, Stenzl A, et al. Rare and changeable as a chameleon: paraneoplastic syndromes in renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2018;36:849-54.
7. Motzer RJ, Jonasch E, Boyle S, et al. NCCN guidelines insights: kidney cancer, version 1, 2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18:1160-70.
8. Stewart GD, Klatte T, Cosmai L, et al. The multispeciality approach to the management of localised kidney cancer. *Lancet*. 2022;400:523-34.
9. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al. Kidney cancer, version 3.2022: NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20:71-90.
10. Prunty M, Bukavina L, Psutka SP. Metastasectomy in kidney cancer: current indications and treatment approaches. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2021;15:266-75.
11. Rathmell WK, Rumble RB, Van V, et al. Management of metastatic clear cell renal cell carcinoma: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2022;40:2957-95.
12. Escudier B, Motzer RJ, Tannir NM, et al. Efficacy of nivolumab plus ipilimumab according to number of IMDC risk factors in CheckMate 214. *Eur Urol*. 2020;77:449-53.
13. Fernández MI, Brausi M, Clark PE, et al. Epidemiology, prevention, screening, diagnosis, and evaluation: update of the ICUD-SIU joint consultation on bladder cancer. *World J Urol*. 2019;37:3-13.
14. Compérat E, Varinot J, Moroch J, et al. A practical guide to bladder cancer pathology. *Nat Rev Urol*. 2018;15:143-54.
15. Carlo MI, Ravichandran V, Srinavasan P, et al. Cancer susceptibility mutations in patients with urothelial malignancies. *J Clin Oncol*. 2018;38:406-14.
16. Lotan Y, Baky FJ. Urine-based markers for detection of urothelial cancer and for the management of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Clin North Am*. 2023;50:53-67.
17. Lenis AT, Lec PM, Chamie K. Bladder cancer: a review. *JAMA*. 2020;324:1980-91.
18. Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021;22:919-30.
19. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines. *Eur Urol*. 2021;79:82-104.
20. Sonpavde GP, Mouw KW, Mossanen M. Therapy for muscle-invasive urothelial carcinoma: controversies and dilemmas. *J Clin Oncol*. 2022;40:1275-80.
21. Pietzak EJ, Donahue TF, Bochner BH. Male neobladder. *Urol Clin North Am*. 2018;45:37-48.
22. Hermans TJN, Voskuillen CS, van der Heijden MS, et al. Neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: the past, the present and the future. *Urol Oncol*. 2018;36:413-22.
23. Compérat E, Amin MB, Cathomas R, et al. Current best practice for bladder cancer: a narrative review of diagnostics and treatments. *Lancet*. 2022;400:1712-21.
24. Patel VG, Oh WK, Galsky MD. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70:404-23.
25. Tagawa S, Balare AV, Petrylak DP, et al. TROPHY-U-01: a phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol*. 2021;39:2474-85.
26. Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;381:338-48.

183 CÁNCER DE MAMA Y TRASTORNOS BENIGNOS DE LA MAMA

NANCY E. DAVIDSON

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

CÁNCER DE MAMA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El cáncer de mama infiltrante, que es el cáncer no cutáneo más frecuente en las mujeres de EE. UU., se diagnostica a unas 290.000 mujeres al año y provoca aproximadamente 43.000 muertes anuales.[1] En todo el mundo se diagnostican unos 2,25 millones de casos al año.[2] La incidencia y la mortalidad por cáncer de mama parecen estar disminuyendo en EE. UU. y en partes de Europa occidental, probablemente debido a un menor uso del tratamiento de sustitución hormonal posmenopáusico (cap. 222), a la detección precoz mediante mamografía de detección selectiva y al uso generalizado de tratamiento adyuvante sistémico.

El cáncer de mama es una enfermedad que afecta principalmente a las mujeres, aunque se presenta en los hombres con una incidencia de alrededor del 1% de la observada en las mujeres. Un segundo factor de riesgo fundamental es la edad. Alrededor del 75% de los casos de cáncer de mama en EE. UU. se diagnostican en mujeres mayores de 50 años.

Los antecedentes familiares son un tercer factor de riesgo fundamental (tabla 183-1). Alrededor del 20% de los cánceres de mama se presentan en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama y un diagnóstico de cáncer de mama en familiares de primer grado antes de los 50 años aumenta especialmente el riesgo. El 5-8% de los casos de cáncer de mama ocurren en familias de alto riesgo. Entre los síndromes familiares de cáncer de mama asociados a anomalías moleculares conocidas se encuentra el síndrome de cáncer de mama-ovario, vinculado a mutaciones de la línea germinal en los genes de susceptibilidad al cáncer de mama, *BRCA1* y *BRCA2*. Estas mutaciones, que incluyen regiones específicas del cáncer de mama dentro de estos genes, se heredan de forma autosómica dominante. Una mutación de la línea germinal en cualquiera de estos genes *BRCA* se asocia a un riesgo del 50-85% de desarrollar un cáncer de mama a lo largo de la vida.

Otros síndromes de cáncer hereditario (cap. 166) son el síndrome de Li-Fraumeni (que se relaciona con mutaciones de la línea germinal del gen supresor tumoral *p53*), el síndrome de Cowden (que se asocia a mutaciones hereditarias del gen *PTEN*) y mutaciones con pérdida de función de la línea germinal en *PALB2, CHEK2* y otros genes de reparación del ADN. Además de estos síndromes de susceptibilidad genética de penetrancia elevada, las asociaciones genéticas de baja penetrancia incluyen polimorfismos de un solo nucleótido en varios genes.

Entre los factores de riesgo reproductivo que provocan una exposición prolongada de la mama a los estrógenos se incluyen la menarquia precoz, la menopausia tardía, la nuliparidad y el primer embarazo en edades tardías. La asociación entre la obesidad posmenopáusica y el cáncer de mama probablemente también refleja la exposición a estrógenos.

Ciertos tipos de patologías mamarias preexistentes, como la hiperplasia atípica y el carcinoma lobulillar *in situ*, también se asocian a un mayor riesgo de cáncer de mama. La densidad mamaria evaluada mediante mamografía también puede ser un factor de riesgo.

Los factores ambientales exógenos que pueden predisponer al cáncer de mama incluyen la radiación ionizante durante la adolescencia, el uso prolongado de tratamiento de sustitución hormonal combinado de estrógenos más progesterona (pero no el tratamiento con estrógenos solo),[A1] el uso continuado de anticonceptivos orales y el consumo de alcohol. Los estudios más amplios no han descubierto ninguna asociación convincente entre el cáncer de mama y la exposición a pesticidas estrogénicos o una dieta rica en grasas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cáncer de mama suele manifestarse como una anomalía asintomática en una mamografía de detección selectiva. Sin embargo, a veces las pacientes presentan un cambio físico en la mama, como una masa[3] o un engrosamiento asimétrico, secreción del pezón o cambios en la piel o el pezón. Estas anomalías suelen ser detectadas en primer lugar por la paciente, pero también pueden observarse por primera vez en una exploración física rutinaria realizada por un profesional clínico.[4]

Una secreción lechosa rara vez se asocia a un diagnóstico maligno, pero una secreción del pezón clara o sanguinolenta es motivo de gran preocupación y una secreción sanguinolenta suele estar causada por un papiloma intraductal. El dolor mamario es frecuente, en especial como síntoma premenstrual en las mujeres premenopáusicas, pero también puede asociarse a una neoplasia maligna subyacente.

La enfermedad de Paget del pezón es un tipo de adenocarcinoma que afecta a la piel y a los conductos, y se manifiesta por excoriación del pezón. El cáncer de mama inflamatorio se caracteriza por una constelación de enrojecimiento, calor y edema que a menudo refleja la infiltración de células tumorales en los linfáticos dérmicos de la mama y puede simular una simple mastitis.[5]

Aunque la mayoría de los cánceres de mama están localizados o relativamente localizados en el momento del diagnóstico, la metástasis puede observarse en el momento de la presentación o hasta décadas después. Entre las localizaciones metastásicas habituales se encuentran los huesos, con dolor y fracturas patológicas (cap. 187); las metástasis hepáticas, con elevación de las concentraciones de enzimas hepáticas y a veces ictericia; la pleura, con derrames malignos (cap. 86); el sistema nervioso central, con lesiones que ocupan espacio y producen compresión de la médula espinal (cap. 175), y el pericardio, con derrames (cap. 62). El cáncer de mama es también una causa frecuente de un estado hipercoagulable (cap. 67) que se manifiesta por trombosis venosas profundas de las piernas e incluso trombosis de la extremidad superior (cap. 68).

DIAGNÓSTICO

Las pacientes que presenten una anomalía mamográfica asintomática o cualquiera de las manifestaciones clínicas asociadas al cáncer de mama, tanto si han sido observadas inicialmente por la paciente como por un profesional clínico examinador, requieren una anamnesis y una exploración mamaria cuidadosas, incluida la palpación de los ganglios linfáticos axilares potencialmente sospechosos. Una cuidadosa anamnesis debe centrarse en los antecedentes familiares, y la exposición a estrógenos y al tratamiento de sustitución hormonal. La exploración física debe incluir la inspección de las mamas para detectar cambios en la forma, el color de la piel o la formación de hoyuelos con las manos de la paciente por encima de la cabeza y sobre las caderas; la palpación de las mamas en posición erguida y reclinada utilizando un enfoque estándar de círculos, cuñas o líneas para cubrir toda la mama, y la exploración de los ganglios linfáticos axilares, supraclaviculares e infraclaviculares. Si la anomalía no ha sido detectada en una mamografía de detección selectiva, deberá realizarse una mamografía sin demora.

Si la exploración mamaria y la mamografía bilateral son normales en pacientes con dolor mamario localizado no cíclico, puede solicitarse una ecografía o una resonancia magnética (RM) para descartar la pequeña posibilidad de una neoplasia maligna. Siempre se recomienda realizar pruebas de imagen bilaterales para identificar las lesiones sospechosas en la mama contralateral, que también pueden precisar estudio.

Tanto en las lesiones clínicamente ocultas como en las aparentes, resulta obligado realizar un estudio anatomopatológico para establecer el diagnóstico. La biopsia ambulatoria con aguja gruesa debe guiarse por mamografía, ecografía o resonancia magnética si la lesión no es palpable. En las pacientes que presentan secreción del pezón clara o

TABLA 183-1 FACTORES DE RIESGO PARA EL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES

RIESGO RELATIVO > 4,0
Edad (65+ frente a < 65 años, aunque el riesgo aumenta en todas las edades hasta los 80 años)
Hiperplasia atípica confirmada mediante biopsia
Ciertas mutaciones genéticas hereditarias para el cáncer de mama, incluidas las de *BRCA1, BRCA2, p53, CHEK2, PALB2, PTEND*
Carcinoma ductal *in situ*
Carcinoma lobulillar *in situ*
Mamas mamográficamente densas (en comparación con las menos densas)
Antecedentes personales de cáncer de mama de aparición temprana (< 40 años)
Dos o más familiares de primer grado con cáncer de mama diagnosticado a una edad temprana
RIESGO RELATIVO 2,1-4,0
Antecedentes personales de cáncer de mama (más de 40 años)
Concentraciones endógenas elevadas de estrógeno o testosterona (posmenopáusicas)
Dosis altas de radiación en el pecho
Un familiar de primer grado con cáncer de mama
RIESGO RELATIVO 1,1-2,0
Consumo de alcohol
Herencia judía asquenazí
Exposición al dietilestilbestrol
Menarquia precoz (< 12 años)
Talla (alta)
Nivel socioeconómico alto
Edad tardía en el primer embarazo a término (> 30 años)
Menopausia tardía (> 55 años)
Nunca ha amamantado a un hijo
Ningún embarazo a término
Obesidad (posmenopáusica)/aumento de peso en la edad adulta
Antecedentes personales de cáncer de endometrio u ovario
Enfermedad mamaria proliferativa sin atipia (hiperplasia ductal habitual y fibroadenoma)
Uso reciente y a largo plazo de tratamiento hormonal menopáusico que contenga estrógenos y progestágenos
Uso reciente de anticonceptivos orales

Modificado de American Cancer Society. *Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018*. ACS; Atlanta, GA: 2017; Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, et al. A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *N Engl J Med*. 2021;384:440-451.

sanguinolenta, la ductografía y la ductoscopia pueden ayudar a identificar la lesión responsable, pero puede ser necesaria una biopsia escisional.

En general, estas tecnologías permiten un diagnóstico preciso que puede ir seguido de un tratamiento definitivo, pero la concordancia entre los patólogos es solo de alrededor del 96% para el diagnóstico del carcinoma invasivo, de alrededor del 85% para el carcinoma ductal *in situ* o las biopsias totalmente benignas y tan solo del 50% para la atipia. Cuando la biopsia de una lesión sospechosa arroja un diagnóstico equívoco tras la aspiración con aguja o la biopsia con aguja gruesa, se requiere una evaluación experta adicional.

Estadificación, pronóstico y marcadores predictivos

Los cánceres de mama se clasifican en estadios del I al IV: los estadios I y II representan la enfermedad en fase inicial, el estadio III señala la enfermedad más avanzada localmente y el estadio IV denota la metástasis. Los resultados se correlacionan bien con el estadio de la enfermedad.

La estadificación anatómica (tabla 183-2) se basa solo en el tamaño del tumor (T), la afectación ganglionar (N) y las metástasis (M), y solo debe utilizarse en regiones del mundo donde no se disponga de análisis sistemáticos de biomarcadores. La mayoría de las pacientes con cáncer de mama asintomáticas se presentan con enfermedades en estadio I o II anatómico. En estas pacientes, las pruebas básicas de laboratorio pueden limitarse a hemogramas, bioquímicas y radiografías de tórax, ya que no se justifican las pruebas radiológicas más extensas debido a su bajo rendimiento. Por el contrario, las mujeres con signos clínicos de enfermedad en fase III o IV deben ser sometidas a estudios más profundos de los puntos de metástasis más frecuentes, como el pulmón, el hígado y el hueso, mediante tomografía computarizada (TC) y tomografía por emisión de positrones (PET) con radionúclidos.

Sin embargo, todas las pacientes con cánceres invasivos (estadio anatómico 1A o superior) deben someterse también a una estadificación pronóstica patológica, que incorpora una serie de biomarcadores (entre ellos el grado histológico, la expresión de los receptores de estrógenos y progesterona y de las proteínas HER2, y a veces paneles multigénicos).[6] Al integrar los datos obtenidos del análisis por matrices del número de copias de ADN genómico, metilación de ADN, secuenciación de exomas, matrices de ARN mensajero, secuenciación de micro-ARN y matrices de proteínas de fase inversa, los cánceres de mama pueden dividirse al menos en cuatro subconjuntos moleculares: luminal A y B, HER2 y basal. Los subtipos luminales expresan con frecuencia el receptor de estrógenos α, pero el luminal A parece estar asociado a un mejor pronóstico y a una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento endocrino que el luminal B. El subtipo basal está dominado por tumores sin expresión del receptor de estrógenos α, del receptor de progesterona o de HER2, el denominado cáncer de mama triple negativo que carece de una diana molecular fácilmente identificable. Los ensayos multigénicos pueden identificar los cánceres de mama positivos para receptores de esteroides en fase inicial que se beneficiarán de la adición de quimioterapia a un tratamiento endocrino y pueden identificar a las mujeres con un mal pronóstico.[A2] La secuenciación pangenómica del cáncer de mama también puede ayudar a señalar vías para un diagnóstico preciso y un tratamiento dirigido.

El análisis de las mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* de la línea germinal mediante un panel multigénico debe ser parte de la evaluación de las mujeres con características clínicas compatibles con un síndrome de cáncer de mama hereditario (p. ej., un diagnóstico de cáncer de mama a una edad de 45 años o menos o de cáncer de ovario a cualquier edad, el diagnóstico de cáncer de mama triple negativo a una edad de 60 años o menos, varios familiares con cáncer de mama u ovario de aparición temprana, cáncer de mama bilateral o ascendencia judía asquenazí). Antes de realizar el estudio se debe informar cuidadosamente acerca de las implicaciones de un resultado positivo o negativo de la prueba y de las limitaciones de la misma.[7]

Menos del 10% de las mujeres presentan inicialmente metástasis. La enfermedad avanzada se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres que tienen un diagnóstico previo de cáncer de mama precoz por el que han recibido tratamiento. Las localizaciones frecuentes de las metástasis son el hueso, los tejidos blandos, el pulmón, el hígado y el encéfalo. Si se sospecha una enfermedad metastásica, está indicado realizar estudios hematológicos, bioquímicos y radiológicos para valorar la localización y la gravedad de la afectación. Debido a la importancia del diagnóstico, se prefiere la confirmación anatomopatológica para verificar la enfermedad recidivante, excluir otros diagnósticos y volver a valorar las características biológicas, como la expresión de receptores de estrógenos, receptores de progesterona y HER2. La elevación de marcadores tumorales (p. ej., CA-27-29, antígeno carcinoembrionario) o la presencia de células tumorales circulantes o ADN tumoral libre circulante no son diagnósticas de la enfermedad recidivante, aunque estos marcadores pueden resultar útiles en la valoración de los efectos del tratamiento.

TABLA 183-2 ESTADIFICACIÓN ANATÓMICA DEL CÁNCER DE MAMA

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
NO INVASIVO	
0	• Carcinoma ductal *in situ;* sin invasión de la membrana basal del conducto ni del tejido normal adyacente
INVASIVO	
1A	• Tumor de mama ≤ 2 cm, sin diseminación más allá de la mama y sin ganglios linfáticos afectados
1B	• Ausencia de tumor mamario, pero metástasis microscópicas (> 0,2 mm a ≤ 2 mm) en los ganglios linfáticos axilares O • Tumor ≤ 2 cm en la mama más ganglios linfáticos implicados
IIA	• Ningún tumor en la mama, pero tumor macroscópico (> 2 mm) en uno a tres ganglios linfáticos axilares O • Tumor ≤ 2 cm en la mama, con diseminación a los ganglios linfáticos axilares O • Tumor > 2 cm a ≤ 5 cm en la mama, sin diseminación a los ganglios linfáticos axilares
IIB	• Tumor > 2 cm, pero ≤ 5 cm en la mama, diseminado a uno a tres ganglios linfáticos axilares O • Tumor > 5 cm en la mama, sin diseminación a los ganglios linfáticos axilares
IIIA	• Tumor > 5 cm en la mama, diseminado a los ganglios axilares y/o mamarios internos • Metástasis en cuatro a nueve ganglios linfáticos axilares o en los ganglios de la mamaria interna independientemente de la presencia o el tamaño del tumor en la mama
IIIB	• Extensión del tumor a la pared torácica y/o a la piel de la mama independientemente del tamaño del tumor en la mama; también puede observarse a los ganglios tumorales axilares o de la mamaria interna
IIIC	• Tumor de cualquier tamaño con diseminación a ≥ 10 ganglios linfáticos axilares O • Tumor diseminado a los ganglios linfáticos infraclaviculares o supraclaviculares O • Extensión del tumor a los ganglios linfáticos axilares y a los ganglios de la mamaria interna
METASTÁSICO	
IV	• Diseminación del tumor a otras partes del cuerpo, como el hígado, el pulmón o el hueso

TRATAMIENTO

El tratamiento del cáncer de mama debe adaptarse a su estadio y biología.[8] Por ejemplo, los tumores que expresan receptor de estrógenos α, receptores de progesterona o ambos responden al tratamiento endocrino, mientras que los tumores que no expresan dichos receptores raramente lo hacen. La sobreexpresión de la proteína HER2 se asocia a respuesta al tratamiento dirigido contra HER2.[9] Las pruebas que relacionan la expresión de receptor de estrógenos α, receptores de progesterona o HER2 con la eficacia de la quimioterapia son equívocas.

Carcinoma *in situ*

En los países en los que se utiliza ampliamente la mamografía para la detección selectiva, los carcinomas *in situ* representan entre el 20 y el 25% de los nuevos casos diagnosticados de cáncer de mama (tabla 183-3).

Carcinoma ductal *in situ*

La mayoría de los tumores de mama *in situ* son lesiones de carcinoma ductal *in situ* (CDIS), que se asocian a un riesgo aproximado del 30% para el desarrollo de un posterior cáncer de mama invasivo en la misma mama. El riesgo de cáncer de mama metastásico en una paciente diagnosticada de CDIS es sumamente bajo. Como consecuencia, las decisiones terapéuticas se centran en la mama afectada y no es necesario realizar de modo rutinario evaluación de los ganglios linfáticos axilares. La mastectomía total tiene una alta probabilidad de curación, pero la tumorectomía con conservación de la mama es apropiada para muchas mujeres con CDIS. Es fundamental realizar una escisión suficiente para obtener márgenes libres de tumor. La exploración exhaustiva de la muestra de tejido y la mamografía posquirúrgica resultan determinantes para confirmar que el CDIS ha sido extirpado adecuadamente. El tamaño y el grado de la lesión son otros factores determinantes importantes del resultado local.

La radioterapia más la tumorectomía disminuyen la probabilidad de recidiva *in situ* o invasiva en comparación con la tumorectomía sola, pero las mujeres que presentan hallazgos histológicos favorables y que están dispuestas a someterse a una estrecha vigilancia son candidatas a la resección local sola. Además, el uso de tamoxifeno oral (20 mg diarios) o del inhibidor de la aromatasa (p. ej., anastrozol oral 1 mg diario) durante 5 años puede reducir la probabilidad de recidiva del cáncer de mama ipsilateral o de un nuevo cáncer de mama contralateral en alrededor del 50%.

Carcinoma lobulillar *in situ*

Sigue existiendo controversia acerca de si el carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS) es verdaderamente una lesión maligna. El CLIS suele ser un hallazgo casual en la biopsia de mama realizada por otros motivos y parece asociarse a un riesgo del 25% de desarrollar un cáncer de mama invasivo en cualquiera de las mamas. Las mujeres con CLIS suelen tratarse de modo expectante mediante exploraciones mamarias y estudios de imagen periódicos. En ocasiones se plantea una mastectomía total bilateral en las mujeres cuyo CLIS se asocia a otros factores de riesgo para el cáncer de mama o ansiedad extrema. Las mujeres con CLIS son candidatas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 183-3 CARCINOMA *IN SITU*: DUCTAL FRENTE A LOBULILLAR

CARACTERÍSTICA	CARCINOMA LOBULILLAR *IN SITU*	CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*
Edad	Más jóvenes	Edad más avanzada
Masa palpable	No	Infrecuente
Aspecto mamográfico	No se detecta en la mamografía	Microcalcificaciones, masa
Inmunofenotipo	Negativo con E-cadherina	Positivo con E-cadherina
Manifestación habitual	Hallazgo casual en la biopsia de mama	Microcalcificaciones en la mamografía o masa mamaria
Afectación bilateral	Frecuente	Incierta
Riesgo y localización del riesgo de mama subsiguiente	25% de riesgo de cáncer de mama invasivo en cualquiera de las mamas durante el resto de la vida	En el lugar de la lesión inicial; 0,5% de riesgo anual de cáncer de mama invasivo en la otra mama
Prevención	Considere tamoxifeno o raloxifeno o inhibidor de la aromatasa	Considere tamoxifeno o inhibidor de la aromatasa si los receptores de estrógenos son positivos
Tratamiento	Mamografía anual y exploración mamaria	Tumorectomía ± radioterapia; mastectomía en lesiones grandes o multifocales

a recibir tamoxifeno (20 mg diarios), raloxifeno (60 mg diarios) o un inhibidor de la aromatasa (p. ej., anastrozol 1 mg diario) como estrategia de reducción del riesgo.

Cáncer de mama invasivo en fase inicial

Cirugía

La cirugía conservadora de la mama mediante la escisión de la masa asociada a radioterapia consigue una supervivencia idéntica a la mastectomía radical modificada (resección de la mama y de los ganglios linfáticos) en las mujeres con cáncer de mama en fases I y II. Entre las contraindicaciones médicas al tratamiento conservador de la mama se encuentran la enfermedad multifocal, la radioterapia previa, el embarazo que impide el uso oportuno de la radioterapia, el defecto estético y las preferencias de la paciente. Las pacientes sometidas a mastectomía deben ser informadas de la disponibilidad de tejidos autólogos y de implantes para la reconstrucción, bien sea en el momento de la cirugía o en cualquier momento posterior a la misma.[10]

En las mujeres que tienen tumores pequeños y una axila clínicamente negativa no es necesaria ninguna otra evaluación local. Sin embargo, para una estadificación adecuada de los tumores de mayor tamaño debe determinarse la afectación de los ganglios linfáticos axilares. Para minimizar la incidencia del linfedema postoperatorio asociado a la disección de los ganglios linfáticos[11] se inyecta un marcador radiactivo, un tinte azul o ambos en la zona que rodea al tumor mamario primario y se rastrea hasta el ganglio linfático axilar dominante (el ganglio centinela), que puede ser localizado y extirpado por el cirujano. Si el ganglio centinela está libre de tumor o si la carga de enfermedad en los ganglios centinelas es baja, no se requiere más cirugía axilar. Se recomienda a las mujeres con ganglios axilares palpables o con ganglios centinela con lesiones más extensas que se sometan a una disección axilar.

Radioterapia adyuvante

Las mujeres que se han sometido únicamente a una tumorectomía tienen una frecuencia de recidiva del cáncer de mama hasta del 40%, mientras que dicha frecuencia es inferior al 10% con radioterapia de toda la mama, a menudo administrada en un programa acelerado.[12] Las mujeres mayores de 65 años que reciben tamoxifeno por tumores de bajo riesgo con receptores de estrógenos positivos tendrán una frecuencia menor de recidiva local, pero ningún beneficio en términos de recidiva a distancia o supervivencia.[A3] En las mujeres con ganglios axilares positivos o características de alto riesgo a pesar de la negatividad ganglionar, la adición de radiación ganglionar parece reducir la frecuencia de recidiva, pero su efecto sobre la supervivencia global es escaso o nulo.

Es probable que las mujeres que se han sometido a una mastectomía también obtengan una ventaja de supervivencia con la radioterapia postoperatoria si tienen más de tres ganglios linfáticos afectados. Para las mujeres con afectación de uno a tres ganglios, el beneficio potencial es menor y resulta útil la consulta a un experto.

Tratamiento adyuvante sistémico

Quimioterapia neoadyuvante

Las mujeres con frecuencia reciben varios tratamientos adyuvantes, como quimioterapia, radioterapia, tratamiento endocrino y/o tratamiento anti-HER2. Para los tumores con ganglios clínicamente positivos o mayores de 2 cm, el tratamiento neoadyuvante preoperatorio con inhibidores de puntos de control con pembrolizumab más quimioterapia es el tratamiento estándar para el cáncer de mama triple negativo y el tratamiento neoadyuvante anti-HER2 más quimioterapia debe valorarse para el cáncer de mama HER2-positivo.[13] Por lo demás, la quimioterapia neoadyuvante mejora la frecuencia de conservación de la mama, pero no mejora la supervivencia libre de enfermedad ni la supervivencia global.[A4]

TABLA 183-4 RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO (NEO)ADYUVANTE PARA PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA INVASIVO EN ESTADIO TEMPRANO

GRUPO DE PACIENTES	TRATAMIENTO
CÁNCER DE MAMA CON RECEPTORES HORMONALES (RE Y/O RP POSITIVOS)	
Carga tumoral baja	
≤ 0,5 cm pN0	Considere el tratamiento hormonal adyuvante
0,6-1,0 cm bien diferenciado y sin características desfavorables pN0	Considere el tratamiento hormonal adyuvante
> 1 cm	Tratamiento hormonal adyuvante + quimioterapia adyuvante (puede utilizar pruebas genómicas)
Carga tumoral intermedia o alta y biología desfavorable	
	Tratamiento hormonal adyuvante + quimioterapia adyuvante; puede considerar el abemaciclib
CÁNCER DE MAMA SIN RECEPTORES HORMONALES (RE Y RP NEGATIVOS)	
≤ 0,5 cm pN0	Ningún tratamiento adyuvante
Todos los demás tumores	Quimioterapia (neo)adyuvante; considere el pembrolizumab
HER2 POSITIVO	
	Se añadirá tratamiento anti-HER2 al tratamiento propuesto anteriormente a todas las pacientes con adenopatías tumorales y se considerará para los tumores pN0 que midan > 5 mm

Modificado de National Comprehensive Cancer Network Guidelines y 2021 St. Gallen Conference (disponible en: http://www.nccn.org) y Ann Oncol 32:1216-1235, 2021.

Quimioterapia adyuvante

Tras el tratamiento local definitivo para el cáncer de mama precoz, la quimioterapia adyuvante, el tratamiento endocrino o biológico, o una combinación de estos enfoques tienen como objetivo suprimir o erradicar las micrometástasis clínicamente ocultas. Las recomendaciones sobre el tratamiento adyuvante sistémico se basan en el estado menopáusico, el estado de los ganglios linfáticos, el tamaño del tumor, el grado de expresión del receptor de estrógenos, los receptores de progesterona y las proteínas HER2 en las células cancerosas, y ciertas pruebas multigénicas (tabla 183-4).[14]

El tratamiento adyuvante consigue una reducción proporcional del riesgo de recidivas, por lo que el beneficio absoluto del tratamiento sistémico adyuvante es mayor en las pacientes que tienen mayor riesgo de sufrirla. Sin embargo, las mujeres que tienen un alto riesgo clínico, pero un bajo riesgo genómico, de recidiva en función de una firma de 70 genes obtienen pocos beneficios de la quimioterapia adyuvante.

La quimioterapia adyuvante puede administrarse antes o después de la radioterapia. El tratamiento endocrino adyuvante debe retrasarse hasta la finalización de la quimioterapia. El beneficio del trastuzumab para los cánceres HER2-positivos parece optimizarse cuando se coadministra junto con la quimioterapia con taxanos en vez de administrarlo una vez finalizada la misma.

Tratamiento endocrino adyuvante. El tamoxifeno (20 mg/día durante 5-10 años) mejora el pronóstico de las mujeres de todas las edades con cáncer de mama positivo para receptores de estrógenos o progesterona.[A5] Entre sus efectos adversos se encuentran el mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas y de cáncer de útero, en especial en las mujeres posmenopáusicas, debido a sus propiedades agonistas estrogénicas. Entre los beneficios potenciales se encuentran el aumento de la densidad ósea y la disminución del colesterol. El tamoxifeno es el tratamiento endocrino adyuvante preferido para las mujeres premenopáusicas y para los hombres.

Los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) (p. ej., leuprolida 3,75 mg intramuscular al mes) pueden suprimir de forma temporal y reversible la función ovárica cuando se utilizan en combinación con un inhibidor de la aromatasa (p. ej., exemestano 25 mg al día) o tamoxifeno (20 mg al día) y pueden mejorar la supervivencia libre de enfermedad en mujeres premenopáusicas con un riesgo de recidiva suficiente para justificar la quimioterapia adyuvante.[A6] La administración de goserelina (agonista de la hormona liberadora de gonadotropina para proteger la función ovárica a 3,6 mg al mes por vía subcutánea) con la quimioterapia podría proteger contra la insuficiencia ovárica permanente y reducir así el riesgo de menopausia temprana, además de mejorar la fertilidad futura posterior.[A7]

En las mujeres posmenopáusicas, la fuente principal de estrógenos es la conversión de los andrógenos sintetizados por las glándulas suprarrenales a estrógenos por medio de la actividad de la CYP19 o la aromatasa en los tejidos periféricos, como el mamario o el adiposo. Los inhibidores de la aromatasa (anastrozol 1 mg al día, letrozol 2,5 mg al día y exemestano 25 mg al día) inhiben específicamente esta conversión, produciendo así una mayor privación estrogénica en las mujeres

de edad avanzada. Múltiples ensayos sugieren que se prefiere un inhibidor de la aromatasa al tamoxifeno en las mujeres posmenopáusicas y en las premenopáusicas que reciben un agonista de la LHRH para el cáncer de mama positivos para receptores de estrógenos ya que estos inhibidores reducen las frecuencias de recidivas aproximadamente un 30% (proporcionalmente) en comparación con el tamoxifeno.[A8,A9] Entre los efectos adversos se encuentran los síntomas posmenopáusicos, la osteoporosis, las fracturas y las artralgias. Los inhibidores de la aromatasa carecen de utilidad para el cáncer de mama negativo para receptores y no deben emplearse en monoterapia en las mujeres premenopáusicas o en hombres con cáncer de mama. La administración simultánea de un inhibidor de la aromatasa más tamoxifeno no mejora el pronóstico comparada con la de un inhibidor de la aromatasa solo, pero la adición de abemaciclib (un inhibidor CDK4/6) a un inhibidor de la aromatasa puede proporcionar un beneficio adicional a las mujeres que padecen cáncer de mama precoz de alto riesgo.[A10]

La duración del tratamiento endocrino es un aspecto muy importante. Cinco años de tratamiento endocrino adyuvante se asocian a mejores resultados que períodos más cortos y 10 años de tamoxifeno parecen ser mejores que 5 años. Sin embargo, no está demostrado el beneficio de prolongar el tratamiento con inhibidores de la aromatasa más allá de los 5 años.[A11] El mayor beneficio del tratamiento a largo plazo es probablemente la prevención del cáncer de mama contralateral.

Tratamiento adyuvante anti-HER2. La expresión de la proteína transmembrana HER2/neu se encuentra aumentada en alrededor del 15-20% de los cánceres de mama, generalmente por la amplificación genética. Añadir 1 año de tratamiento con trastuzumab (un anticuerpo monoclonal contra HER2) a la quimioterapia reduce el riesgo de recidiva aproximadamente en un 50% en mujeres con cáncer de mama precoz HER2-positivo invasivo de alto riesgo o residual.[A12] Todavía quedan por responder preguntas acerca de los beneficios y los riesgos a largo plazo, el uso de trastuzumab sin quimioterapia y el papel de otros agentes anti-HER2, como el lapatinib, el pertuzumab, el neratinib o el trastuzumab, y el trastuzumab emtansina asociado al trastuzumab o en vez del mismo. El neratinib es beneficioso cuando se utiliza como tratamiento adyuvante durante 1 año después de 1 año de trastuzumab, y la emtansina es beneficiosa para las mujeres con cáncer de mama residual tras la quimioterapia neoadyuvante.[A13]

Quimioterapia adyuvante. El beneficio de la quimioterapia adyuvante convencional varía según la edad y el estado ganglionar, ye su mayor beneficio absoluto es en las mujeres menores de 50 años, en las que disminuye el riesgo de mortalidad por cáncer de mama a 15 años del 42 al 32%. Los regímenes combinados eficaces pueden incluir antraciclinas, taxanos, antimetabolitos y ciclofosfamida, preferiblemente durante 3-6 meses en dosis estándar bajo supervisión de un experto. El uso cuidadoso de agentes estimulantes de colonias puede minimizar la neutropenia, acelerar la administración de quimioterapia y mejorar las respuestas,[A14] pero las pruebas actuales desaconsejan el uso de agentes estimulantes de las células eritroides para la anemia inducida por la quimioterapia. Los efectos adversos agudos de la quimioterapia incluyen náuseas y vómitos, supresión de la médula ósea y alopecia, todos ellos reversibles, y los primeros pueden verse aliviados con el empleo de los antieméticos más modernos. La inducción de la menopausia se relaciona con el tipo y la duración de la quimioterapia y con la edad de las pacientes; la mayor parte de las mujeres mayores de 40 años sufrirán menopausia inducida por el tratamiento. La miocardiopatía asociada a la doxorubicina se observa en alrededor del 1% de las mujeres que reciben quimioterapia adyuvante con este fármaco. El uso de pautas de quimioterapia adyuvante estándar se asocia a una elevación muy pequeña de la incidencia de leucemia aguda, pero no de otros tumores secundarios.

Otros enfoques adyuvantes. Un año del inhibidor oral de la poli (ADP ribosa) polimerasa (PARP), olaparib, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama precoz con mutación de BRCA, HER2-negativo, de alto riesgo y que hayan sido tratadas con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante.[A15] La combinación de pembrolizumab con quimioterapia en el contexto neoadyuvante y adyuvante mejora el pronóstico del cáncer de mama triple negativo precoz.[A16]

Seguimiento de las supervivientes al cáncer de mama en estadios precoces

Existen pruebas sustanciales que pueden orientar el seguimiento de las supervivientes de un cáncer de mama en estadio precoz asintomáticas (tabla 183-5). Unas pruebas más agresivas no aportan un valor adicional.

Cáncer de mama en estadio III

Aproximadamente el 10% de los cánceres de mama se presentan como tumores localmente avanzados o inoperables en estadio III que se caracterizan por un tumor primario de gran tamaño, tumor o ganglios linfáticos fijos o invasión neoplásica de la piel o la pared torácica. Los cánceres de mama inflamatorios también se clasifican en el estadio III. Como hasta un tercio de las mujeres con cáncer de mama avanzado localmente también presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, a menudo está indicada una evaluación de la enfermedad metastásica incluso en pacientes asintomáticas.

El tratamiento combinado se utiliza bajo supervisión experta para maximizar el control de la enfermedad local y de las micrometástasis a distancia. La administración durante varios meses de quimioterapia o tratamiento endocrino preoperatorio da lugar a la regresión tumoral en la mayoría de las pacientes, lo que permite realizar algún tipo de cirugía mamaria definitiva. La radioterapia postoperatoria suele emplearse para mejorar el control local y algunos estudios sugieren que la administración de nuevos ciclos de quimioterapia, tratamiento hormonal, tratamiento anti-HER2 o una combinación de los mismos (dependiendo de las características del cáncer) es deseable.

TABLA 183-5 RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO PARA LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN ESTADIO PRECOZ: RECOMENDACIONES DE LA AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY

PROCEDIMIENTO O PRUEBA	FRECUENCIA
Anamnesis y exploración física* (búsqueda de síntomas de cáncer de mama)	Cada 3-6 meses durante los primeros 3 años, cada 6-12 meses el año siguiente y luego una vez al año
MAMOGRAFÍA	
Pacientes mastectomizadas	Anualmente
Pacientes tumorectomizadas	Anualmente
Exploración pélvica	A la edad apropiada
Autoexploración de las mamas	Mensualmente
Hemograma completo y bioquímica	La bibliografía no apoya el uso de estas pruebas
Radiografía de tórax, gammagrafía ósea, PET, RM mamaria, pruebas de imagen hepáticas y estudios de marcadores tumorales	No se recomienda en el seguimiento rutinario de pacientes asintomáticas
Formación de las pacientes sobre los signos y síntomas de recidiva	En cada consulta

*Valoración limitada: valore dolor, disnea, pérdida de peso y otros cambios funcionales importantes. La exploración limitada debería incluir una valoración de los ganglios, de la axila, del lecho de la mastectomía o tumorectomía, de la mama contralateral, del tórax y del abdomen. Se debe informar a las pacientes acerca de los síntomas de recidiva.

PET, tomografía por emisión de positrones; RM, resonancia magnética.

Modificado de Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al. Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31:961-965.

Cáncer de mama metastásico o en estadio IV

Siempre que sea posible, debe realizarse una biopsia de una supuesta lesión metastásica para confirmar el diagnóstico de cáncer de mama metastásico y evaluar los marcadores biológicos para orientar el tratamiento sistémico.[15] Aunque raramente curable, el cáncer de mama avanzado es una enfermedad tratable. El tratamiento paliativo o para prevenir los síntomas sin una toxicidad excesiva es el principal objetivo.

Enfoque general

El papel de la cirugía en el cáncer de mama metastásico es limitado. Sin embargo, la cirugía resulta útil en ciertas circunstancias, como en la resección de un nódulo de la pared torácica o de una metástasis cerebral solitaria, o en la estabilización ortopédica para tratar o prevenir una fractura de un hueso largo. Los derrames pleurales (cap. 86) y pericárdicos (cap. 62) deben drenarse por vía percutánea, pero a menudo requieren un tratamiento local más definitivo.

La radioterapia es el pilar principal del tratamiento de la enfermedad avanzada. Puede utilizarse en cualquier momento durante la evolución del paciente para tratar problemas localizados, como recidivas en la pared torácica, metástasis cerebrales o metástasis óseas dolorosas.

El tratamiento sistémico es la modalidad terapéutica principal en el tratamiento de la enfermedad diseminada. Entre los principios fundamentales para la selección del tratamiento se encuentran la paliación máxima de los síntomas, la minimización de la toxicidad relacionada con el tratamiento y la prevención de las complicaciones de la enfermedad (fig. 183-1).

Tratamiento endocrino

El tratamiento endocrino bajo la supervisión de un experto es el preferido como primera opción en el cáncer de mama metastásico, siempre que sea posible, debido a su índice terapéutico favorable. Entre los factores que apoyan el uso del tratamiento endocrino se encuentran la expresión de receptores hormonales, un intervalo libre de enfermedad prolongado, la ausencia de síntomas o de afectación visceral. Más del 50% de las mujeres que cumplen estos criterios responden a un tratamiento hormonal inicial, con una duración mediana de la respuesta de 9 a 12 meses. La duración de la respuesta es un buen factor predictivo de la probabilidad de que responda a un segundo tratamiento endocrino cuando el primer fármaco deje de resultar eficaz. Es menos probable que el segundo tratamiento endocrino resulte exitoso, y la duración de la respuesta es más corta; en este caso, la duración de la respuesta también predice la probabilidad de éxito con un tercer método terapéutico. En algunas mujeres, este enfoque puede dar lugar al buen control de la enfermedad con poca toxicidad durante varios años.

Antes de valorar la eficacia de un nuevo tratamiento endocrino es preciso mantenerlo durante varios meses. Las pacientes y los médicos deben ser conscientes de la posibilidad de que se produzcan exacerbaciones tumorales relacionadas con el tratamiento con empeoramiento de los síntomas y aumento de los marcadores tumorales circulantes que pueden aparecer a las pocas semanas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

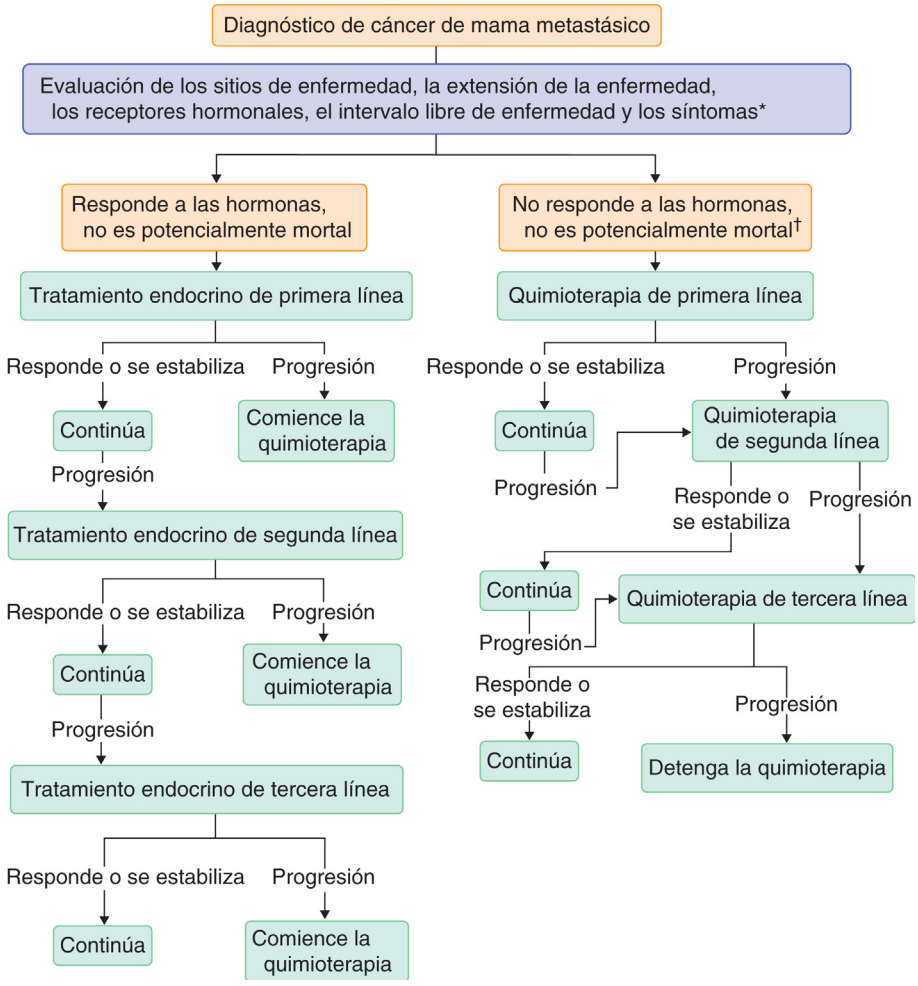

FIGURA 183-1. Algoritmo utilizado para el tratamiento sistémico del cáncer de mama en estadio IV. *Considere el uso de bisfosfonato o denosumab si hay afectación ósea y el uso de un inhibidor de CDK4/6 con tratamiento endocrino de primera línea. †Valore la integración del tratamiento anti-HER2 si el tumor sobreexpresa HER2 o pembrolizumab para el cáncer de mama metastásico triple negativo.

de iniciar el tratamiento. Esta respuesta suele ser corta y no debe confundirse con una progresión de la enfermedad.

Entre los tratamientos hormonales disponibles se encuentran el tamoxifeno, un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM); el fulvestrant, un fármaco que degrada de modo selectivo el receptor de estrógenos; los inhibidores de la aromatasa, y la supresión ovárica mediante ovariectomía o agonistas de LHRH. La selección bajo supervisión de un experto suele hacerse en función de la eficacia, la toxicidad y el estado menopáusico. Lo habitual es proceder a la administración consecutiva de fármacos, pero la combinación de anastrozol (un inhibidor de la aromatasa) con fulvestrant es mejor que anastrozol solo o la administración secuencial de anastrozol y fulvestrant.[A17] Los resultados no son mejores con otros tratamientos combinados (con la posible excepción de la supresión ovárica más tamoxifeno).

Los inhibidores de las cinasas 4 y 6 dependientes de la ciclina (p. ej., palbociclib, ribociclib y abemaciclib), que promueven la progresión de la fase G1 a la fase S del ciclo celular, se suelen utilizar ahora junto con el tratamiento endocrino para mejorar el pronóstico. Por ejemplo, la combinación de ribociclib más letrozol aumenta la supervivencia[A18] en mujeres posmenopáusicas con enfermedad metastásica positiva para receptores hormonales.

En pacientes con cáncer de mama avanzado HER2-negativo positiva para receptores hormonales con mutación de PIK3CA y que han recibido previamente un tratamiento combinado endocrino más un inhibidor CDK4/6, la adición de alpelisib (un inhibidor específico de PI3Kα) mejora la supervivencia libre de progresión.[A19] El everolimús (pero no el temsirolimús) combinado con un inhibidor de la aromatasa también puede mejorar la supervivencia libre de progresión en comparación con el tratamiento exclusivo con un inhibidor de la aromatasa en pacientes con cáncer de mama avanzado positivo para receptores hormonales tratadas previamente con inhibidores de la aromatasa no esteroideos.

Tumores que expresan HER2

La monoterapia con trastuzumab bajo supervisión experta puede conseguir una regresión tumoral parcial o completa en alrededor del 30% de las mujeres que padecen cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2. La administración concomitante de trastuzumab más paclitaxel también aumenta la frecuencia y la duración de las respuestas, así como la supervivencia en comparación con la administración exclusiva de paclitaxel en mujeres recién diagnosticadas de cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2.

Otros siete agentes anti-HER2 disponibles actualmente para el tratamiento del cáncer de mama avanzado en EE. UU. incluyen los inhibidores orales de molécula pequeña (p. ej., neratinib, tucatinib y lapatinib), anticuerpos monoclonales (pertuzumab, que inhibe la dimerización del HER, así como margetuximab-cmkb) y conjugados de un agente citotóxico con el trastuzumab (trastuzumab emtansina o trastuzumab deruxtecán).[16] La adición de pertuzumab al trastuzumab y el docetaxel mejora significativamente los resultados en el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico HER2-positivo, mientras que el trastuzumab deruxtecán es preferible al trastuzumab emtansina en segunda línea.[A20] Añadir tucatinib al trastuzumab y la capecitabina también puede prolongar la supervivencia en pacientes muy pretratadas.[A21]

Otros agentes biológicos

Los inhibidores de la poli-ADP-ribosa polimerasa (PARP) de la reparación del ADN muestran actividad en mujeres con cáncer de mama con mutación de *BRCA*. Dos inhibidores, olaparib[A22] y talazoparib,[A23] están ahora aprobados para su uso en mujeres con cáncer de mama avanzado con mutación germinal de *BRCA1* o *BRCA2*.

El bevacizumab, que es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular, solo tiene una actividad modesta en el cáncer de mama metastásico, tanto si se utiliza como monoterapia como si se añade a la quimioterapia basada en taxanos.

Quimioterapia

La mayoría de las mujeres con cáncer de mama avanzado dejan de responder a los tratamientos endocrinos y otros tratamientos dirigidos, momento en el que se convierten en candidatas a la quimioterapia paliativa. La quimioterapia en serie bajo supervisión de un experto es la norma. Las pacientes reciben de dos a cuatro ciclos de tratamiento, tras lo que se evalúa de nuevo la estabilización o la mejoría. La duración del tratamiento varía en función de la respuesta, pero la calidad de vida suele ser mejor con un tratamiento continuado hasta que la enfermedad progresa, siempre que los efectos secundarios sean tolerables.

Los agentes activos incluyen la ciclofosfamida, la doxorubicina, el metotrexato, así como el paclitaxel, el docetaxel, la vinorelbina, la capecitabina, la gemcitabina, el carboplatino, la ixabepilona, la doxorubicina pegilada, la eribulina, el paclitaxel unido a nanoalbúmina y el sacituzumab govitecán-hziy. Sin embargo, el pembrolizumab puede combinarse con quimioterapia en pacientes con cáncer de mama triple negativo avanzado que exprese PD-L1.[A24]

Al igual que ocurre con el tratamiento endocrino, las tasas de respuesta y la duración de la misma disminuyen con cada cambio sucesivo en el tratamiento. La quimioterapia en dosis elevada combinada con la administración de células pluripotentes autólogas o soporte medular óseo no aporta beneficios adicionales. Un aspecto difícil para el médico y la paciente es el momento de suspender la quimioterapia. No existen recomendaciones consensuadas que indiquen cuándo interrumpir la quimioterapia, pero muchas pacientes y médicos deciden el tratamiento de soporte si dos ciclos sucesivos de quimioterapia fracasan y no producen respuesta tumoral o la estabilización de la enfermedad.

Tratamientos complementarios

Salud ósea

Como el tratamiento paliativo de los síntomas y la prevención de las complicaciones de la enfermedad metastásica son los objetivos principales del tratamiento del cáncer de mama avanzado, resulta fundamental prestar gran atención al tratamiento de sostén. La localización más frecuente de las metástasis en el cáncer de mama es el hueso y la patología ósea puede ser fuente de gran morbilidad. La administración regular de un bisfosfonato, como el zoledronato o el pamidronato, o denosumab, un anticuerpo monoclonal anti-RANKL (cap. 225), asociado al tratamiento endocrino o a la quimioterapia, puede reducir el dolor y la incidencia de complicaciones esqueléticas por las metástasis. Los bisfosfonatos se utilizan a veces como tratamiento adyuvante para intentar reducir la frecuencia de cáncer de mama recidivante en el hueso y mejorar la supervivencia del cáncer de mama en pacientes posmenopáusicas en fase inicial, y el denosumab (60 mg por vía subcutánea cada 6 meses) es otra alternativa en este contexto.[A25]

Síntomas posmenopáusicos

Los síntomas posmenopáusicos (cap. 222), como consecuencia del tratamiento o del envejecimiento natural, son frecuentes en las mujeres que sobreviven al cáncer de mama. Por lo general, el tratamiento hormonal sustitutivo debe evitarse en las mujeres con antecedentes de cáncer de mama. Se puede considerar un ciclo de tratamiento corto en las pacientes con cáncer de mama en estadio precoz que presenten síntomas muy incapacitantes. Los estrógenos tópicos pueden indicarse a las mujeres con sequedad vaginal que no responde a los lubricantes. Por otro lado, los síntomas vasomotores pueden reducirse con tratamientos no hormonales (cap. 222).

Linfedema

El linfedema se presenta en el brazo ipsilateral hasta del 15% de las mujeres tratadas por un cáncer de mama en estadio precoz. Su incidencia es menor cuando se realizan técnicas del ganglio linfático centinela y una radioterapia meticulosa. La prevención consiste en evitar los traumatismos y, posiblemente, el ejercicio. El reconocimiento precoz de los síntomas es fundamental. Las pacientes afectadas deben ser remitidas a especialistas para valorar el tratamiento por medio de drenaje manual o el uso de medias o bombas de compresión.

Cáncer de mama durante el embarazo

El riesgo de sufrir cáncer de mama es ligeramente superior durante e inmediatamente después del embarazo (cap. 221). Los hallazgos mamarios sospechosos durante el embarazo deben ser estudiados en profundidad. El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama puede realizarse con seguridad pasado el primer trimestre del embarazo, pero la radioterapia debe retrasarse hasta después del parto. Ciertos regímenes de quimioterapia adyuvante pueden administrarse con seguridad en el segundo y el tercer trimestres del embarazo bajo supervisión de un experto. Se debe evitar la administración de antimetabolitos por la posibilidad de que produzcan daño placentario. El comienzo del tratamiento endocrino suele retrasarse hasta después del parto. El embarazo después de un diagnóstico de cáncer de mama en estadio precoz no parece aumentar el riesgo de enfermedad metastásica. Las principales consideraciones en las mujeres que planean quedarse embarazadas deben ser planearlo teniendo en cuenta que el tratamiento endocrino puede mantenerse durante 5 años o más, así como el riesgo subyacente de cáncer de mama recidivante.

Cáncer de mama en los hombres

Los hombres no representan más del 1% de los casos de cáncer de mama.[17] Si la enfermedad no es detectada por parte del paciente o del médico, su diagnóstico se hará en fases más avanzadas. Las mutaciones de la línea germinal de los genes de reparación del ADN (especialmente *BRCA2*) están asociadas al cáncer de mama en los hombres, y a los hombres con cáncer de mama se les debe ofrecer asesoramiento genético y pruebas de los genes relevantes.[18] La mayor parte de los cánceres de mama en los hombres expresan receptores de estrógenos y las recomendaciones terapéuticas en estos casos son generalmente similares a las indicadas en las mujeres posmenopáusicas.[19]

PREVENCIÓN

Las estrategias actuales para prevenir el cáncer de mama incluyen métodos quirúrgicos, quimioprevención y modificaciones del estilo de vida.

Ovariectomía y mastectomía profilácticas

La mastectomía profiláctica parece reducir el riesgo de desarrollar un cáncer de mama en alrededor del 90% de las pacientes de alto riesgo por tener antecedentes familiares sólidos o por ser portadoras de mutaciones de *BRCA1* o *BRCA2*, o relacionadas en la línea germinal. Sin embargo, las mujeres que opten por la mastectomía profiláctica deben ser informadas de la posibilidad de que aparezca un cáncer en los restos del tejido mamario que quedan tras la mastectomía profiláctica. En las portadoras de mutaciones de *BRCA*, la ooforectomía profiláctica puede disminuir la incidencia del cáncer de mama aproximadamente en un 50%, presumiblemente por una reducción de los esteroides ováricos.

Quimioprevención

El tamoxifeno (20 mg diarios) reduce el riesgo de cáncer de mama invasivo aproximadamente en un 40% en mujeres de alto riesgo (es decir, mujeres de 60 años o más, con un diagnóstico de carcinoma lobulillar *in situ*, o de 35 a 59 años con una constelación de factores de riesgo que, combinados, dan lugar a un riesgo del 1,67% o más de padecer cáncer de mama en un plazo de 5 años).[20] Los efectos secundarios incluyen un mayor riesgo de cáncer de endometrio y de episodios tromboembólicos en mujeres mayores de 50 años. El raloxifeno (60 mg diarios) reduce la incidencia del cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con un riesgo medio de padecerlo, pero con un riesgo elevado de sufrir enfermedades cardiovasculares, pero es menos eficaz que el tamoxifeno para prevenir el cáncer de mama invasivo en mujeres posmenopáusicas de alto riesgo. El raloxifeno se asocia a menos cánceres uterinos, pero al mismo riesgo de episodios tromboembólicos que el tamoxifeno. Otros inhibidores de la aromatasa (exemestano o anastrozol) también reducen aproximadamente un 50% la incidencia de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas de riesgo moderado-alto.[A26] Basándose en estos datos, la U.S. Preventive Services Task Force recomienda el tamoxifeno, el raloxifeno o los inhibidores de la aromatasa para las mujeres que tengan un riesgo elevado de cáncer de mama y un riesgo bajo de efectos adversos de estos medicamentos.[21,22]

Un derivado de la vitamina A, la fenretinida, ha demostrado cierto efecto quimiopreventivo para la prevención secundaria en mujeres posmenopáusicas que han sobrevivido a un cáncer de mama, pero no se ha incorporado a la práctica rutinaria. Por último, estudios epidemiológicos extensos han indicado la posibilidad de que el ácido acetilsalicílico o ciertas estatinas también podrían reducir el riesgo de cáncer de mama, pero estos fármacos no se han estudiado prospectivamente.

Modificación del estilo de vida

El ejercicio regular, especialmente durante la adolescencia, puede asociarse a un menor riesgo de cáncer de mama. Por extrapolación de los estudios epidemiológicos, la abstinencia del alcohol podría reducir ligeramente el riesgo de cáncer de mama. No se ha demostrado que una dieta pobre en grasas prevenga el cáncer de mama.

Detección selectiva

La autoexploración mamaria convencional no es una herramienta de detección eficaz, por lo que muchos expertos promueven actualmente la concienciación sobre la mama en lugar de la autoexploración mamaria periódica. Las exploraciones mamarias realizadas por un médico no se han evaluado de forma rigurosa, pero la combinación de exploración más mamografía parece disminuir la mortalidad por cáncer de mama aproximadamente en un 20% para las mujeres de riesgo medio de todas las edades, y entre un 25 y un 30% en las mujeres mayores de 50 años. Sigue existiendo una considerable controversia sobre el valor de la detección selectiva mamográfica en las mujeres de 40-50 años y las mayores de 70, así como sobre el intervalo óptimo entre las mamografías en las mujeres de 50-70 años. Por ejemplo, un gran ensayo aleatorizado sobre la detección selectiva mamográfica anual en mujeres de 40 a 49 años mostró una reducción del 25% de la mortalidad por cáncer de mama a los 10 años, pero ninguna reducción adicional en los 12 años siguientes.[A27] En este momento, la American Cancer Society no recomienda la exploración clínica de las mamas para la detección selectiva del cáncer entre las mujeres de riesgo medio a cualquier edad, pero recomienda a las mujeres con un riesgo estándar de cáncer de mama una mamografía anual a partir de los 45 años (con la posibilidad de empezar a los 40 años) y una mamografía bienal (con la posibilidad de continuar con la detección selectiva anual) a partir de los 55 años. Por el contrario, la U.S. Preventive Services Task Force y el American College of Physicians recomiendan informar a las pacientes de entre 40 y 50 años de los riesgos y los beneficios de las mamografías de detección selectiva y aconsejaron realizar mamografías de detección selectiva cada 2 años en las mujeres de entre 50 y 74 años (tabla 183-6). No obstante, las mujeres de 40-49 años, que tienen el doble de riesgo de desarrollar cáncer de mama, tienen unos cocientes de ventajas/inconvenientes con la mamografía de detección selectiva bianual equiparables a los de las mujeres de 50-74 años de riesgo medio. En términos generales, parece poco probable que la detección selectiva resulte beneficiosa en las mujeres con una esperanza de vida inferior a 10 años.

Los efectos beneficiosos de la mamografía sobre la supervivencia son a costa de la posibilidad de obtener resultados positivos falsos que producen ansiedad y obligan a una nueva evaluación.[23] De acuerdo con diferentes estimaciones, más del 50% de las mujeres sometidas a la detección selectiva mamográfica obtienen resultados falsos positivos en un período de detección selectiva de 10 años, y al 7-9% se les recomienda que se sometan a una biopsia mamaria. En otros estudios se ha calculado una frecuencia de sobrediagnóstico del 3,3% para el cáncer invasivo y del 18-32% para el carcinoma *in situ*. La exposición a la radiación de la mamografía causa, según las estimaciones, entre 2 y 11 muertes por cada 100.000 mujeres exploradas. Además, algunos analistas sostienen

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 183-6 DETECCIÓN SELECTIVA DEL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES SIN MUTACIONES GENÉTICAS CONOCIDAS (P. EJ., *BRCA1* O *BRCA2*) NI SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA FAMILIAR

PRUEBA	ACS	USPSTF
Mamografía	Riesgo normal: Anual de los 45 a los 54 años Bienal (o anual) a partir de los 55 años si está sana y la esperanza de vida es ≥ 10 años Opcional si tiene 40-44 años	Decisión individual antes de los 50 años Cada 2 años, de los 50 a los 74 años; evidencia insuficiente para una edad ≥ 75 años
Exploración clínica de las mamas	No se recomienda	Evidencia positiva insuficiente
Autoexploración de las mamas	No se recomienda	No se recomienda

ACS, American Cancer Society; USPSTF, U.S. Preventive Services Task Force.

que la reducción de la mortalidad por cáncer de mama después de que se introdujera la detección selectiva mamográfica obedece, sobre todo, a las mejoras terapéuticas más que a un diagnóstico más temprano.

La mamografía de detección selectiva no consigue diagnosticar aproximadamente entre el 10 y el 15% de los cánceres de mama y se debería plantear el uso como tal de la RM para las mujeres cuyo riesgo previsto de cáncer de mama supere el 20%. La RM también puede detectar el cáncer de mama en la mama contralateral en el 3% de mujeres con cáncer de mama recién diagnosticado en las que no se detectaba ninguna anomalía en la mamografía contralateral.

Para las mujeres con mamas densas, la mamografía digital puede ser más útil que la convencional. Otra alternativa es la ecografía complementaria, que aumenta de manera similar la sensibilidad y la frecuencia de detección de cánceres; sin embargo, también ofrece un número significativamente mayor de resultados falsos positivos.

La RM complementaria también aumenta la sensibilidad para diagnosticar el cáncer en mujeres con mamas extremadamente densas.[A28,A29] Sin embargo, el uso de la RM en la población general está limitado por el hecho de que es muy sensible, pero carece de especificidad. Debido a ello, el uso de la RM no se ha traducido en una mejor elección de los tratamientos quirúrgicos o en una reducción del número de intervenciones.

PRONÓSTICO

La esperanza de vida a los 5 años es del 99% para la enfermedad localizada y de más del 85% para la enfermedad regional. Para la enfermedad en estadio III, el tratamiento asociando varios métodos consigue una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de alrededor del 50%. La mediana de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de mama metastásico es de 2 a 3 años, aunque el rango es amplio y se ha descrito un bajo porcentaje de supervivientes a largo plazo. El peor pronóstico se asocia a la afectación linfática importante, el aspecto histológico poco diferenciado, el tamaño tumoral grande, la ausencia de expresión de receptores de estrógenos y progesterona, y la sobreexpresión de HER2. Los ensayos clínicos recientes documentan pequeñas mejoras de la supervivencia con los tratamientos más modernos.

LESIONES MAMARIAS BENIGNAS

Entre las lesiones mamarias benignas se encuentran la mastalgia (dolor mamario espontáneo y en la palpación), la mastitis (trastornos inflamatorios infecciosos y no infecciosos), los traumatismos y los tumores benignos.[24]

MASTALGIA

La mastalgia puede estar causada por traumatismos o trastornos extramamarios, como la isquemia miocárdica, la neumonía, la irritación pleural, el espasmo esofágico, la costocondritis, las fracturas costales y el virus de la varicela-zóster (antes de la erupción cutánea). Una vez descartados estos trastornos, la mastalgia se considera un cuadro benigno autolimitado. Puede ser cíclica o no cíclica (relacionada con la actividad hormonal) y puede presentarse en las mujeres posmenopáusicas, incluso sin tratamiento hormonal sustitutivo.

MASTITIS

La mastitis, que está causada por la inflamación o la infección de la mama, puede presentarse en mujeres durante el período de lactancia o fuera del mismo. La presentación típica no relacionada con el período de lactancia tiene lugar en mujeres en la quinta década de la vida y se caracteriza por un cuadro de aparición aguda de dolor mamario intenso, espontáneo y en la palpación, seguido de eritema y tumefacción, que suele ser localizada en la región del pezón y la aréola. En la mayoría de los casos se debe a la rotura de conductos subareolares dilatados, que produce una respuesta inflamatoria por salida del contenido intraductal a los tejidos periductales. Es difícil descartar la infección y las pacientes suelen tratarse con antibióticos provisionales (p. ej., cefalexina oral 250 mg cada 6 h o dicloxacilina 250 mg cada 6 h). Si los síntomas no se resuelven en un plazo de 7 a 10 días con antibióticos, es necesario realizar una ecografía para descartar un absceso.[25] Si se identifica un absceso, se debe proceder a la incisión y drenaje del mismo. El diagnóstico diferencial más importante con la mastitis es el carcinoma inflamatorio y la falta de mejoría con antibióticos o la ausencia de un absceso debe llevar a la evaluación por un cirujano de mama.

La mastitis en una mujer en período de lactancia a menudo se debe a una infección causada por una rotura en la piel del pezón o por estasis de la leche. Los patógenos más frecuentes son *Staphylococcus aureus, Staphylococcus albus* y, en ocasiones, *Escherichia coli, Corynebacteria* o estreptococos. El tratamiento consiste en la administración de antibióticos y la eliminación de la leche.

LESIONES MAMARIAS BENIGNAS NO PROLIFERATIVAS Y PROLIFERATIVAS

El trastorno mamario no proliferativo más frecuente es la enfermedad fibrosa quística de la mama, que ahora se denomina más apropiadamente *cambios fibroquísticos*. Los cambios fibroquísticos se observan clínicamente hasta en el 50% de las mujeres e histológicamente en el 90%. Las lesiones están conformadas por cantidades variables de fibrosis y quistes, a veces asociados a calcificaciones e inflamación. Los quistes simples o complejos deben aspirarse con guía ecográfica y, cuando el líquido no sea claro, enviarlo para análisis citológico.

Otras lesiones mamarias benignas no proliferativas que pueden presentarse inicialmente como procesos similares a tumores son los fibroadenomas (que se observan aproximadamente en el 25% de las mujeres y suelen ser lesiones solitarias, bien delimitadas y lisas en las pacientes más jóvenes); el tumor filodes (antes conocido como cistosarcoma filodes), y los papilomas intraductales, que son lesiones solitarias que pueden ir acompañadas de secreción sanguinolenta por el pezón. Las lesiones mamarias benignas no proliferativas menos comunes son: la necrosis grasa inflamatoria, secundaria a un traumatismo contuso o quirúrgico, y que generalmente se resuelve espontáneamente; la mastitis linfocítica, que puede observarse en las pacientes diabéticas, y la mastitis granulomatosa, asociada con reacciones a cuerpo extraño (p. ej., silicona y parafina para el aumento mamario y la reconstrucción tras la cirugía del cáncer), sarcoidosis (cap. 83) o ciertas infecciones.

Las lesiones mamarias benignas proliferativas incluyen la hiperplasia ductal o lobulillar. Las hiperplasias atípicas están asociadas a un mayor riesgo de cáncer de mama.

En general, el riesgo relativo de cáncer de mama de las mujeres con enfermedad mamaria benigna comprobada mediante biopsia es de 1,5 a 1,6 en comparación con las mujeres de la población general, y este mayor riesgo persiste durante al menos 25 años después de la biopsia original. El riesgo relativo de desarrollar cáncer fue 4,24 para la atipia, 1,9 para los cambios proliferativos sin atipia y 1,3 para las lesiones no proliferativas. Sin embargo, alrededor del 50% de los cánceres posteriores surgen en la mama contralateral, lo que sugiere que estos hallazgos son más un marcador que una causa de los cánceres de mama posteriores.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, et al. Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA*. 2020;324:369-80.

A2. Piccart M, van't Veer LJ, Poncet C, et al. 70 gene signature as an aid for treatment decision in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomized MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol*. 2021;22:476-88.

A3. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in early breast cancer. *N Engl J Med*. 2023;388:585-94.

A4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018;19:27-39.

A5. Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med*. 2017;377:1836-46.

A6. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:122-37.

A7. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy for preservation of ovarian function and fertility in premenopausal patients with early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient-level data. *J Clin Oncol*. 2018;36:1981-90.

A8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomized trials. *Lancet*. 2015;386:1341-52.

A9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *Lancet Oncol*. 2022;23:382-92.

A10. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol*. 2021;32:1571-81.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Ellington TD, Henley SJ, Wilson RJ, et al. Trends in breast cancer mortality by race/ethnicity, age, and US census region, United States—1999-2020. *Cancer*. 2023;129:32-8.
2. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol*. 2022;95:20211033.
3. Swain M, Jeudy M. Breast masses in biological females. *JAMA*. 2022;328:294-5.
4. Katsura C, Ogunmwonyi I, Kankam HK, et al. Breast cancer: presentation, investigation and management. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2022;83:1-7.
5. Vagis E, Cristofanilli M. New treatment strategies for the inflammatory breast cancer. *Curr Treat Option Oncol*. 2021;22:50.
6. Sparano JA, Crager MR, Tang G, et al. Development and validation of a tool integrating the 21-gene recurrent score and clinical-pathological features to individualize prognosis and prediction of chemotherapy benefit in early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39:557-64.
7. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2019;322:652-65.
8. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, et al. Breast cancer. *Lancet*. 2021;397:1750-69.
9. Exman P, Tolaney SM. HER2-positive breast cancer: a comprehensive review. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2021;19:40-50.
10. Broyles JM, Balk EM, Adam GP, et al. Implant-based versus autologous reconstruction after mastectomy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2022;10:e4180.
11. Rockson SG. Lymphedema after breast cancer treatment. *N Engl J Med*. 2018;379:1937-44.
12. Bauer A. Radiation treatment for breast cancer. *Surg Clin North Am*. 2023;103:187-99.
13. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2021;39:1485-505.
14. Burstein HJ. Systemic therapy for estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:2557-70.
15. Henry NL, Somerfield MR, Dayao Z, et al. Biomarkers for systemic therapy in metastatic breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2022;40:3205-21.
16. Giordano SH, Franzoi MAB, Temin S, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO guidelines update. *J Clin Oncol*. 2022;40:2612-35.
17. Giordano SH. Breast cancer in men. *N Engl J Med*. 2018;378:2311-20.
18. Fox S, Speirs V, Shaaban AM. Male breast cancer: an update. *Virchows Arch*. 2022;480:85-93.
19. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, et al. Management of male breast cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38:1849-53.
20. Klassen CL, Gilman E, Kaur A, et al. Breast cancer risk evaluation for the primary care physician. *Cleve Clin J Med*. 2022;89:139-46.
21. Nelson HD, Fu R, Zakher B, et al. Medication use for the risk reduction of primary breast cancer in women: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019;322:868-86.
22. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Medication use to reduce risk of breast cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2019;322:857-67.
23. Yaffe MJ, Mainprize JG. Overdetection of breast cancer. *Curr Oncol*. 2022;29:3894-910.
24. Pleasant V. Benign breast disease. *Clin Obstet Gynecol*. 2022;65:448-60.
25. Angelopoulou A, Field D, Ryan CA, et al. The microbiology and treatment of human mastitis. *Med Microbiol Immunol*. 2018;207:83-94.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A11. Gnant M, Fitzal F, Rinnerthaler G, et al. Duration of adjuvant aromatase-inhibitor therapy in postmenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2021;385:395-405.
A12. Early Breast Cancer Trialists" Collaborative Group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage HER-2 positive breast cancer: a meta-analysis of 13,864 women in seven randomized trials. *Lancet Oncol*. 2021;22:1139-50.
A13. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:617-28.
A14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37, 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019;393:1440-52.
A15. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1 or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med*. 2021;384:2394-405.
A16. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:556-67.
A17. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Overall survival with fulvestrant plus anastrozole in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:1226-34.
A18. Hortobagyi GH, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:942-50.
A19. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:1929-40.
A20. Cortes J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:1143-54.
A21. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:597-609.
A22. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2017;377:523-33.
A23. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2018;379:753-63.
A24. Cortes J, Rugo HS, Cescon SA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;387:217-26.
A25. Gnant M, Frantal S, Pfeiler G, et al. Long-term outcomes of adjuvant denosumab in breast cancer. *NEJM Evid*. 2022;1.
A26. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395:117-22.
A27. Duffy SW, Vulkan D, Cuckle H, et al. Effect of mammographic screening for age 40 years on breast cancer mortality (UK Age trial): final results of a randomized, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:1165-72.
A28. Comstock CE, Gatsonis C, Newstead GM, et al. Comparison of abbreviated breast MRI vs digital breast tomosynthesis for breast cancer detection among women with dense breasts undergoing screening. *JAMA*. 2020;323:746-56.
A29. Bakker MF, de Lange SV, Pijnappel RM, et al. Supplemental MRI screening for women with extremely dense breast tissue. *N Engl J Med*. 2019;381:2091-102.

184 CÁNCERES GINECOLÓGICOS

DEBORAH K. ARMSTRONG

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Los cánceres ginecológicos no son frecuentes, pero su diagnóstico precoz siempre se asocia a mejora de la supervivencia y a mayor probabilidad de curación. Aunque la mayor parte de la atención la prestan cirujanos ginecológicos y oncólogos, las pacientes pueden acudir primero a otros médicos con signos o síntomas que requieran una evaluación. Además, todos los médicos comparten la responsabilidad de fomentar la detección selectiva recomendada para el cáncer.

CÁNCER DE CUELLO UTERINO

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de cuello uterino es el tercer cáncer ginecológico más frecuente en EE. UU. La disminución de más del 80% en la incidencia del cáncer de cuello uterino desde la década de los cincuenta se relaciona con la detección selectiva, inicialmente mediante los resultados anormales en una citología de cuello uterino de triple toma y ahora mediante la determinación de la infección por el virus del papiloma humano (VPH). Estas tendencias demográficas se observan en todos los países desarrollados, aunque el cáncer de cuello uterino continúa siendo una causa destacada de muertes relacionadas con cáncer en mujeres de todo el mundo, en particular en Centroamérica y Sudamérica y en África, debido a la falta de acceso a los medios de detección selectiva y tratamiento. En EE. UU. se producen anualmente más de 14.000 nuevos casos de cáncer de cuello uterino y más de 4.000 muertes relacionadas con este tumor.[1]

La infección por el VPH es esencial en el desarrollo de la enfermedad preinvasiva e invasiva, y se detecta en más del 99% de los cánceres de cuello uterino.[2] Los factores de riesgo del cáncer de cuello uterino (tabla 184-1) se relacionan, en su mayoría, con el aumento del riesgo de adquirir la infección por el VPH o con la mayor virulencia de este.

Existen más de 200 cepas del VPH (cap. 344), de las cuales unas 40 infectan el aparato genital. El VPH de bajo riesgo causa condiloma acuminado, mientras que el VPH de alto riesgo provoca cánceres del aparato anogenital, como los de cuello uterino, vaginales, vulvares, anales y penianos, así como los cánceres orales y faríngeos. Entre la aproximadamente docena de VPH de alto riesgo, dos tipos, el VPH-16 y el VPH-18, producen el 70% de los cánceres de cuello uterino, y los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 causan un 20% adicional de los casos. El VPH se transmite por vía sexual a través del contacto genital-genital o genital-oral y la mayoría de las personas sexualmente activas se infectarán con el VPH en algún momento, normalmente al principio de la actividad sexual, aunque su transmisión disminuye significativamente con el uso del preservativo.

TABLA 184-1 FACTORES DE RIESGO PARA EL CARCINOMA DE CUELLO UTERINO

- Virus del papiloma humano
- Inicio temprano de la actividad sexual
- Múltiples parejas sexuales
- Antecedentes de condiloma acuminado
- Multiparidad
- Bajo nivel socioeconómico
- Consumo de tabaco
- Uso prolongado de anticonceptivos orales
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
- Estado de inmunodeficiencia
- Exposición intrauterina a dietilestilbestrol (DES)
- Mujeres hispanas y afroamericanas

BIOPATOLOGÍA

Los VPH son virus de ADN bicatenarios pequeños sin envoltura, protegidos por una cápside formada por proteínas tardías, L1 y L2 (cap. 344). La regulación de la expresión génica del virus es compleja y controlada por factores de transcripción viral y celular del huésped. La infección por el VPH se produce en la capa basal del epitelio escamoso estratificado, con hallazgos anatomopatológicos que van desde la hiperplasia benigna a la displasia o al carcinoma invasivo. Las proteínas E6 y E7 de los tipos de VPH de alto riesgo actúan como oncoproteínas virales que inhiben la regulación del crecimiento negativo normal. La E6 se une a la proteína supresora tumoral p53, degradándola, con lo que se inhibe la muerte celular por apoptosis y ello contribuye a la inmortalización de las células infectadas por el VPH. De manera similar, la E7 se une a la proteína supresora tumoral pRB, degradándola, y actúa sobre las ciclinas celulares y las cinasas dependientes de ciclinas, que son fundamentales para la regulación del ciclo celular. Tanto la E6 como la E7 tienen efectos inmunodepresores, que contribuyen a la evasión inmunitaria y a la inducción de tolerancia periférica en los linfocitos T citotóxicos.

El VPH infecta los tejidos epiteliales cutáneos y mucosos, con tropismo por el aparato anogenital. La mayor parte de las infecciones por el VPH son transitorias y asintomáticas, y no determinan consecuencias clínicas. Desaparecen en el plazo de 1 o 2 años. Aproximadamente en el 10% de las mujeres infectadas, el ADN del VPH seguirá produciendo proteínas virales, lo que dará lugar a una infección persistente. En algunos casos, el ADN del VPH es silenciado, induciendo una latencia de duración variable, aunque puede reactivarse más tarde. La persistencia del VPH en un estado latente requiere el mantenimiento del genoma viral en la célula infectada, bien como episoma, bien integrado en el ADN de la célula huésped. La infección por el VPH es necesaria para el desarrollo de cambios de cuello uterino precancerosos y, posteriormente, de cáncer de cuello uterino.

Las células de cuello uterino que se infectan por el VPH se localizan en la unión escamocolumnar, donde las células pavimentosas del ectocérvix se encuentran con las cilíndricas del endocérvix. La localización de la unión escamocolumnar se desplaza con la edad y, en ella, se producen alteraciones por factores hormonales y reproductivos. La predisposición de la unión escamocolumnar a los efectos carcinógenos del VPH es mayor en mujeres adolescentes y jóvenes, y se reduce con la maduración hormonal del cuello uterino. Los efectos cancerígenos del VPH tardan aproximadamente una década en evolucionar a un proceso maligno. El cáncer de cuello uterino se presenta a una edad mediana de 48 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El cáncer de cuello uterino en estadio temprano es en gran medida asintomático y, en general, se detecta por colposcopia y biopsia de las anomalías que se detectan en la detección selectiva. A menudo el cáncer de cuello uterino se disemina por extensión local al cuerpo del útero, la vagina, la vejiga y los parametrios. En estadios avanzados, las pacientes pueden presentar dolor en el coito, secreción o sangrado vaginal, o anomalías intestinales, vesicales o de la función sexual.

En casos avanzados, la visualización directa del cuello uterino revela en ocasiones una lesión evidente para biopsia. En tales casos, la citología de triple toma no es adecuada para el diagnóstico y la paciente debe ser derivada para la obtención de una biopsia.

Se requiere una evaluación clínica cuidadosa y exhaustiva por parte de un oncólogo ginecológico. Además de la exploración pélvica y rectovaginal, la estadificación en este contexto puede incluir la exploración bajo anestesia, la cistoscopia, la rectoscopia y técnicas de imagen tales como resonancia magnética (RM), tomografía computarizada (TC) o tomografía por emisión de positrones (PET).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento del cáncer de cuello uterino se orienta predominantemente por el estadio de la enfermedad (tabla 184-2). De hecho, la supervivencia del cáncer de cuello uterino es mayor cuando las mujeres se tratan por un oncólogo ginecológico, por lo que es importante una derivación inmediata. Además del estadio clínico, las decisiones de tratamiento deben tener en cuenta la edad de la paciente, su deseo de fertilidad y las afecciones concomitantes, así como el tamaño del tumor.

En ciertos casos, una conización (resección de una cuña circunferencial en forma de cono, que incluya la zona de transformación y, al menos, una parte del conducto endocervical) o un procedimiento de resección electroquirúrgica con asa (LEEP) pueden ser suficiente para mujeres con enfermedad microscópica.[A1]

Sin embargo, el tratamiento de la enfermedad de bajo volumen, limitada al cuello uterino, suele ser la histerectomía radical, aunque la histerectomía simple es una alternativa en la enfermedad de muy bajo riesgo. En las mujeres que se someten a una histerectomía radical, la cirugía abierta está indicada, porque proporciona una mejor supervivencia libre de enfermedad en comparación con los abordajes mínimamente invasivos (p. ej., laparoscópico o laparoscópico asistido por robot).[A2] En situaciones limitadas, en las que se desea preservar la fertilidad, puede efectuarse una traquelectomía radical (resección solo del cuello uterino).

Cuando la histerectomía revela invasión del espacio linfovascular, afectación profunda del estroma cervical, tamaño tumoral mayor de lo esperado o afectación de los márgenes quirúrgicos, parametrial o ganglionar, suele recomendarse radioterapia postoperatoria adyuvante[A3] bajo supervisión de un experto (v. tabla 184-2). Las pacientes con los cánceres en estadios del IIB al IVA deben tratarse con quimiorradioterapia definitiva utilizando semanalmente cisplatino sensibilizante a la radiación en combinación con radioterapia. A las pacientes con cáncer de cuello uterino recidivante o metastásico persistente se les suele aplicar tratamiento sistémico que contenga un doblete platino/taxano. El bevacizumab, que es un anticuerpo contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), proporciona un beneficio de supervivencia creciente cuando se combina con quimioterapia inicial para el cáncer de cuello uterino avanzado.[A4] El inhibidor del punto de control inmunitario pembrolizumab puede combinarse con quimioterapia, con o sin bevacizumab, para pacientes cuyos tumores expresen PD-L1.[A5]

Las pacientes altamente seleccionadas con recidiva central de cáncer de cuello uterino pueden ser candidatas a evisceración pélvica, que es un abordaje causante de una alta morbilidad que puede permitir la curación en el 25-50% de las pacientes. De lo contrario, el cáncer de cuello uterino recidivante, aunque tratable, no suele ser curable. La quimioterapia sistémica bajo supervisión de un experto es el enfoque habitual. Puede utilizarse radioterapia localizada paliativa para controlar los síntomas.

TABLA 184-2 ABORDAJE DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO POR ESTADIOS*

ESTADIO	BREVE DEFINICIÓN	TRATAMIENTO HABITUAL
0	Carcinoma *in situ*	Conización, histerectomía†
I	Cáncer de cuello uterino confinado al útero	
IA1	Invasión estromal microscópica < 3 mm más invasión del espacio linfovascular‡	Conización, histerectomía† Histerectomía radical o QRT
IA2	Invasión estromal microscópica de 3 a 5 mm	Histerectomía radical o QRT
IB1	Lesión visible ≤ 4 cm en su mayor dimensión§	Histerectomía radical o QRT
IB2	Lesión visible > 4 cm en su mayor dimensión	Histerectomía radical o QRT
II	Cáncer de cuello uterino limitado, que se extiende más allá del útero	
IIA	Tumor más allá del útero, sin afectación parametrial	
IIA1	Lesión visible ≤ 4 cm en su mayor dimensión	Histerectomía radical o QRT
IIA2	Lesión visible > 4 cm en su mayor dimensión	Histerectomía radical o QRT
IIB	Extensión parametrial	QRT
III	Extensión pélvica del cáncer de cuello uterino	
IIIA	El tumor afecta al tercio inferior de la vagina, pero no hay extensión a la pared pélvica	QRT
IIIB	El tumor se extiende a la pared pélvica, el riñón (hidronefrosis) o los ganglios regionales	QRT
IVA	Afectación de la mucosa intestinal o vesical	QRT
IVB	Enfermedad metastásica a distancia	Quimioterapia¶

*El cáncer de cuello uterino se estadifica clínica, radiográfica y anatomopatológicamente. La estadificación puede incluir hallazgos obtenidos durante la exploración bajo anestesia, las pruebas de imagen y el estudio anatomopatológico, cuando es posible, para complementar los datos clínicos relativos al tamaño y el alcance del tumor en todos los estadios. Los cánceres ginecológicos se suelen clasificar usando el sistema de estadificación de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO).

†Si los márgenes de la conización están afectados por el tumor, esta se repite o se realiza una histerectomía.

‡Histerectomía recomendada si existen invasiones linfovasculares.

§La quimiorradioterapia (QRT) comprende tratamiento semanal con cisplatino y con radioterapia definitiva.

¶La quimioterapia inicial para la enfermedad metastásica suele incluir un doblete de platino/taxano con bevacizumab. El pembrolizumab puede añadirse a la quimioterapia en pacientes cuyos tumores expresen PD-L1.

PREVENCIÓN

Vacuna contra el virus del papiloma humano

La vacunación sistemática contra el VPH debe administrarse entre los 11 y los 12 años, independientemente del sexo o la identidad de género, pero puede administrarse a partir de los 9 años (caps. 15 y 344). Actualmente se recomienda una serie de dos dosis administradas con un intervalo de 6 a 12 meses para cualquier niño que inicie la vacunación antes de los 15 años. La vacunación también está indicada para adultos no vacunados previamente hasta los 45 años (v. tabla 344-2). La vacunación de los varones es fundamental no solo para evitar el contagio del VPH a las parejas femeninas, sino también para prevenir los cánceres de cabeza y cuello asociados al VPH (cap. 176).

No es necesario realizar pruebas de embarazo antes de la vacunación contra el VPH, pero la vacunación debe retrasarse en las mujeres embarazadas. La vacunación tras el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical (de cuello uterino) de los tipos 2 y 3 reduce la incidencia de recidivas.

La FDA ha aprobado tres vacunas diferentes, aunque actualmente en EE. UU. solo está disponible la nonavalente. Ensayos realizados con las tres vacunas documentan altos niveles de seguridad.[A6] Más del 97% de los receptores sanos de la vacuna desarrollan anticuerpos contra los tipos de la vacuna del VPH después de la vacunación. Todas ellas son altamente eficaces en la prevención de las secuelas del VPH de alto riesgo en hombres y mujeres, con un porcentaje de eficacia del 97% o superior.[A7] La vacunación contra el VPH también disminuye los cánceres de cuello uterino invasivos y preinvasivos de forma dependiente de la edad. La reducción de la incidencia del cáncer de cuello uterino y de la neoplasia intraepitelial cervical en estadio 3 es del 87% para la vacunación entre los 12 y los 13 años, del 62% para la vacunación entre los 14 y los 16 años, y del 34% para la vacunación entre los 16 y los 18 años en comparación con una cohorte no vacunada.[3]

El asesoramiento de un médico es uno de los factores que más influyen en el cumplimiento de las recomendaciones de vacunación. En EE. UU., cerca del 75% de los adolescentes han recibido al menos una dosis de la vacuna contra el VPH y casi el 60% están totalmente vacunados, con tasas ligeramente superiores en el caso de las mujeres y en las zonas metropolitanas. La falta de conocimiento de los padres sobre la necesidad y la seguridad de la vacuna contra el VPH parece ser la principal razón por la que estas tasas no son más elevadas. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE. UU. proporcionan herramientas a los médicos para orientar sus recomendaciones, haciendo hincapié en la prevención del cáncer.[4]

Recomendaciones para la detección selectiva

Las tres opciones para la detección selectiva del cáncer de cuello uterino son la citología de triple toma sola, la prueba del VPH de alto riesgo o la citología líquida y la prueba del VPH de alto riesgo juntas («prueba conjunta»). La U.S. Preventive Services Task Force y el American College of Obstetrics and Gynecology recomiendan la citología cervical cada 3 años de los 21 a los 29 años y después la citología cervical cada 3 años; la prueba del VPH de alto riesgo cada 5 años de los 30 a los 65 años; o la prueba conjunta cada 5 años de los 30 a los 65 años. La American Cancer Society recomienda iniciar el cribado del cáncer de cuello uterino a los 25 años, con una prueba del VPH de alto riesgo sola cada 5 años hasta los 65 años.

El adenocarcinoma puede detectarse mejor mediante las pruebas del VPH.[5,6] No se recomienda la detección selectiva en mujeres a las que se haya extirpado el cuello uterino, en mujeres menores de 21 años o en mujeres mayores de 65 años que hayan sido sometidas previamente a una detección selectiva adecuada. El estado vacunal contra el VPH no afecta a las recomendaciones de detección selectiva, por lo que las mujeres que han recibido la vacuna contra el virus deben seguir también estas recomendaciones. Se recomienda un cribado más prolongado y frecuente a las mujeres que hayan tenido un resultado positivo en la citología o la determinación del VPH, a las mujeres con alto riesgo de cáncer de cuello uterino debido a inmunodepresión (p. ej., infección por el VIH, trasplante de órganos o uso prolongado de corticoesteroides) o a las mujeres que hayan estado expuestas en el útero al dietilestilbestrol (DES).[7]

Interpretación de las pruebas de detección selectiva

Los resultados de la citología vaginal suelen notificarse con las categorías normal, células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL), lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) y células glandulares atípicas. Estos hallazgos citológicos generalmente se correlacionan con ulteriores hallazgos histológicos indicativos de grados variables de displasia, neoplasia intraepitelial cervical (CIN) y carcinoma *in situ* o carcinoma invasivo (tabla 184-3). Sin embargo, los resultados citológicos pueden asociarse a un hallazgo histológico posterior más o menos grave, por lo que los resultados de la citología cervical no suelen utilizarse por sí solos para establecer un diagnóstico definitivo o iniciar un tratamiento.

TABLA 184-3 CITOLOGÍA E HISTOPATOLOGÍA DE CUELLO UTERINO

Displasia	Muy leve	CIN 1	LSIL
	Leve		
	Moderada	CIN 2	HSIL
	Grave	CIN 3	
Carcinoma	*In situ*		
	Invasivo		

CIN, neoplasia intraepitelial cervical; HSIL, lesión escamosa intraepitelial de alto grado; LSIL, lesión escamosa intraepitelial de bajo grado.

El seguimiento recomendado de una prueba de detección selectiva anormal sigue un algoritmo que incorpora los resultados de las pruebas actuales y previas, los antecedentes de detección selectiva y la edad para estimar el riesgo de tener una lesión precancerosa. El hallazgo de células escamosas atípicas de significado indeterminado se asocia a un bajo riesgo de progresión a carcinoma. Una lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, sobre todo en mujeres jóvenes, suele estar causada por una infección transitoria por el VPH. La lesión intraepitelial escamosa de alto grado es más probable que se asocie a infección por el VPH persistente y a una frecuencia más elevada de progresión a cáncer de cuello uterino invasivo. La colposcopia se recomienda para la mayoría de las pacientes con pruebas del VPH positivas y citologías vaginales anómalas. La presencia de células glandulares atípicas en la citología de cuello uterino es un significativo indicador de enfermedad premaligna del cuello uterino o el endometrio, por lo que la evaluación debe incluir pruebas en ambas localizaciones.

El colposcopio es un microscopio binocular con una fuente de luz que aumenta el tamaño de la visualización del tejido de interés. La colposcopia cervical se utiliza para explorar la superficie completa del cuello uterino, con especial atención a la unión escamocolumnar y las zonas de transformación. Los hallazgos colposcópicos anómalos se utilizan para definir los sitios que se deben biopsiar. Además de la biopsia, es posible proceder a la repetición de la citología de cuello uterino (con prueba del VPH, si está indicada) y al legrado endocervical. Los hallazgos anatomopatológicos orientarán el seguimiento y el tratamiento si es necesario. Las mujeres que presentan signos citológicos de alto riesgo durante el embarazo pueden ser sometidas a una colposcopia, aunque en ellas se omite el legrado endocervical.

PRONÓSTICO

La supervivencia a los 5 años alcanza un 92% para la enfermedad localizada, alrededor del 60% para la enfermedad con diseminación regional y alrededor del 20% para la enfermedad con diseminación a distancia. Las supervivientes de cáncer de cuello uterino también corren el riesgo de padecer carcinoma orofaríngeo (cap. 176) y anal (cap. 131) asociado al VPH.

La localización predominante de la recidiva del cáncer de cuello uterino es locorregional, en la cúpula vaginal o la pared lateral pélvica. También puede observarse una diseminación metastásica a distancia a los ganglios linfáticos, el peritoneo, el hígado, el pulmón o el hueso.

La mediana de supervivencia global en la enfermedad avanzada es inferior a 18 meses. La muerte se suele relacionar con una recidiva local y también puede asociarse a disfunciones de órganos, como hidronefrosis, obstrucción intestinal y formación de fístulas.

CARCINOMA ENDOMETRIAL

El carcinoma endometrial se desarrolla a partir del revestimiento epitelial interno del útero y, en EE. UU., es el cáncer ginecológico más frecuente. La mayoría de los cánceres son adenocarcinomas, pero otros tipos histológicos poco frecuentes son los carcinomas epidermoides, microcíticos y de células transicionales.

EPIDEMIOLOGÍA

Las tasas de cáncer endometrial están aumentando en paralelo a las de obesidad, con una estimación anual en EE. UU. de 67.000 nuevos casos, causantes de 13.000 muertes. El cáncer endometrial es el cuarto más frecuente en mujeres después de los carcinomas de mama, pulmón y colorrectal. En EE. UU. es previsible que casi el 3% de las mujeres desarrollen la enfermedad. La mediana de edad del diagnóstico de cáncer endometrial es de 60 años y dicho diagnóstico es infrecuente antes de los 45 años. La enfermedad es más común en mujeres de raza blanca, aunque su mortalidad es mayor en las mujeres de raza negra. Un importante factor de desarrollo del cáncer de endometrio es la exposición a estrógenos. Las tendencias en la incidencia del cáncer endometrial se pueden explicar en buena medida por las tendencias en la exposición a estrógenos endógenos y al uso de estrógenos exógenos en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas. La obesidad se relaciona con un aumento de los estrógenos circulantes por la mayor actividad de la aromatasa en el tejido adiposo, lo que contribuye de este modo a la conversión de los andrógenos suprarrenales en estrógenos (tabla 184-4).

Las mujeres con antecedentes de hiperplasia atípica compleja presentan 30 veces más riesgo de posterior desarrollo de un carcinoma endometrial. A medida que la población envejece, la incidencia de este cáncer se incrementa. La combinación de aumento de la esperanza de vida, menor número de partos por mujer, y tasas crecientes de diabetes y obesidad convierten al cáncer endometrial en un creciente desafío en muchos países en vías de desarrollo y de renta media.

TABLA 184-4 FACTORES DE RIESGO PARA EL CARCINOMA ENDOMETRIAL

- Hiperplasia atípica compleja
- Exposición a estrógenos sin oposición
- Obesidad
- Mayor edad
- Nuliparidad
- Diabetes mellitus
- Menarquia precoz, menopausia tardía
- Uso de tamoxifeno
- Antecedentes familiares de carcinoma endometrial
- Síndrome de Lynch (cáncer colorrectal hereditario no poliposo [CCRHNP])
- Síndrome de Cowden

La mayoría de los carcinomas de endometrio son esporádicos, aunque un pequeño porcentaje de ellos (un 3-5%) se atribuye a predisposición genética. Las mujeres con antecedentes familiares de carcinoma endometrial están expuestas a un riesgo de 1,5 a 2 veces mayor de desarrollar la enfermedad. El síndrome de Lynch (también llamado *cáncer colorrectal hereditario no poliposo* [CCRHNP; cap. 179]) es el síndrome genético más habitual asociado a cáncer endometrial y está causado por mutaciones de la línea germinal de uno de los genes de reparación de los errores de emparejamiento en el ADN, *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2* o *EPCAM* (cap. 166). Las mujeres con síndrome de Lynch tienen un riesgo a lo largo de su vida hasta del 80% de padecer un carcinoma colorrectal y hasta del 60% de desarrollar un carcinoma endometrial.

El síndrome de Cowden es un trastorno inhabitual, debido a una mutación del gen supresor tumoral *PTEN*. El riesgo a lo largo de la vida de sufrir un carcinoma endometrial es del 13 al 20% en mujeres con síndrome de Cowden, lo que supone 5 veces más riesgo que en la población general.

BIOPATOLOGÍA

Más del 80% de los carcinomas endometriales (carcinomas endometriales de tipo 1) se relacionan con los estrógenos. El 10-20% restante (carcinomas endometriales de tipo 2) son independientes de los estrógenos, aunque comparten ciertos factores de riesgo con los de tipo 1, como número de partos reducido, edad precoz de la menarquia y diabetes. La distinción entre los tipos 1 y 2 se basa en las diferencias en la histología y el pronóstico, que es peor para el tipo 2 (tabla 184-5). Las neoplasias malignas de tipo 1 tienden a presentar enfermedad limitada al útero, en general tienen mejor pronóstico global que las de tipo 2 y, a menudo, conservan la expresión de receptores hormonales. A nivel molecular, es más probable que los tumores de tipo 1 sean diploides, presenten pérdida de *PTEN*, mantengan el *p53* de tipo nativo y se asocien a inestabilidad de microsatélites. En cambio, los carcinomas endometriales de tipo 2 son poco diferenciados, tienen histología serosa, de células claras o de carcinosarcoma, a menudo se manifiestan inicialmente en estadios avanzados y tienen mayor riesgo de diseminación. A nivel molecular, los carcinomas endometriales de tipo 2 son de grado más alto, presentan aneuploidía con mayor frecuencia, albergan mutaciones o pérdida de *p53* y rara vez expresan receptores de estrógenos y progesterona.

Los carcinomas de endometrio incluyen cuatro subtipos (fig. 184-1): *POLE* ultramutado, con inestabilidad de microsatélites hipermutado, con baja variación del número de copias (*TP53* de tipo nativo) y con alta variación del número de copias (*TP53* mutado). Además, alrededor del 25% de los tumores endometrioides comparten características

TABLA 184-5 CARCINOMAS ENDOMETRIALES DE TIPOS 1 Y 2

	CÁNCERES ENDOMETRIALES DE TIPO 1	CÁNCERES ENDOMETRIALES DE TIPO 2
Efecto hormonal	Dependientes de estrógenos	Independientes de estrógenos
Histología	Adenocarcinoma endometrial	Carcinoma de células claras o seroso
Población de pacientes	Más jóvenes, obesas, perimenopáusicas	Más mayores, delgadas, posmenopáusicas
Frecuencia	80-85%	15-20%
Pronóstico	Grado bajo; estadio temprano; menor tasa de mortalidad	Más agresivos; alta mortalidad
Características moleculares y genómicas	RE/RP-positivos; IMS	Mutaciones de *P53*; sobreexpresión de *ERBB2*

IMS, inestabilidad de microsatélites; RE, receptores de estrógenos; RP, receptores de progesterona.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

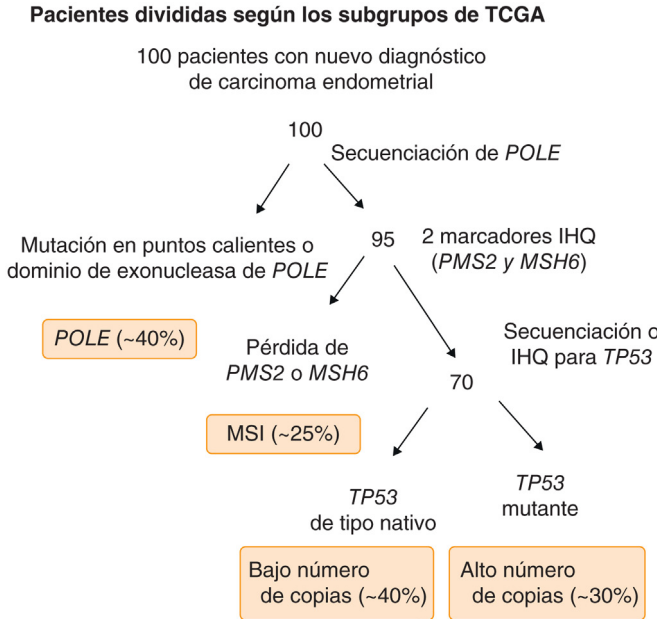

FIGURA 184-1. Potencial esquema propuesto para la clasificación molecular del carcinoma endometrial utilizando resultados de secuenciación e inmunohistoquímica para diferenciar a las pacientes en los subtipos moleculares previamente definidos por The Cancer Genome Atlas (TCGA). IHQ, inmunohistoquímica; IMS, inestabilidad de microsatélites; POLE, polimerasa ε. (Tomado de MacKay HJ, Levine DA, Bae-Jump VL, et al. Moving forward with actionable therapeutic targets and opportunities in endometrial cancer: NCI clinical trials planning meeting report on identifying key genes and molecular pathways for targeted endometrial cancer trials. *Oncotarget*. 2017;8:84579-84594.)

con los tumores serosos, como extensas alteraciones en el número de copias, pocos cambios en la metilación del ADN, baja expresión de receptores de estrógenos y de progesterona, y frecuentes mutaciones de *TP53*.

Aproximadamente entre el 30 y el 40% de las mujeres con un carcinoma endometrioide de endometrio presentarán indicios de inestabilidad de microsatélites, a veces como resultado de mutaciones de la línea germinal de los genes de reparación de los errores de emparejamiento del ADN (p. ej., en el síndrome de Lynch), pero se produce con más frecuencia por alteraciones no hereditarias, como la hipermetilación del promotor de *MLH1* o las mutaciones somáticas en los genes reparadores de los errores de emparejamiento del ADN que dan lugar a pérdida de expresión de proteínas. Las proteínas implicadas en la reparación de errores corrigen errores que se producen espontáneamente durante la replicación del ADN, como los errores de emparejamiento de bases o las inserciones y deleciones cortas. Las células con reparación deficiente de los fallos de emparejamiento acumulan errores, creando nuevos fragmentos de microsatélites. Las células con defectos en la reparación de errores de emparejamiento presentan un pronunciado aumento de las mutaciones: con 1.700 como promedio, en comparación con las apenas 70 de una célula cancerosa típica. Estas mutaciones dan lugar a producción de proteínas anómalas reconocidas como extrañas por el sistema inmunitario.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La principal manifestación del carcinoma endometrial es el sangrado vaginal posmenopáusico (cap. 218). Los resultados de la citología vaginal a veces muestran signos de un endometrio anómalo. Cualquier sangrado posmenopáusico con un hallazgo sospechoso en una citología vaginal requiere una cuidadosa evaluación para descartar el carcinoma endometrial. El abordaje inicial del sangrado sospechoso se centra en la exploración pélvica, la ecografía y la biopsia endometrial.

Consideraciones especiales para las pruebas en el carcinoma endometrial

El tejido tumoral se utiliza para identificar a pacientes con expresión anómala de la reparación de errores en el emparejamiento del ADN, utilizando inmunohistoquímica para las cuatro proteínas reparadoras. Las pruebas de PCR destinadas a detectar la inestabilidad de microsatélites requieren tejido tumoral y normal. La inmunohistoquímica se emplea con frecuencia, por su menor coste. En algunos casos, la etiología de la pérdida de expresión de proteínas reparadoras de errores en el emparejamiento del ADN puede determinarse mediante pruebas de metilación del tejido tumoral. Los tumores con reparación de errores de emparejamiento defectuosa, con independencia de su sitio de origen, tienen una alta tasa de respuesta a la inmunoterapia con el inhibidor de PD-1 pembrolizumab y dostarlimab, y una sustancial fracción adicional tendrá una enfermedad estable prolongada. Todas las mujeres que son diagnosticadas de carcinoma de endometrio deben someterse a la detección selectiva clínica sistemática del síndrome de Lynch (con revisión de antecedentes personales y familiares) y/o a detección selectiva molecular.

Subtipos de alto riesgo

Hay tres subtipos histológicos de carcinoma endometrial de alto riesgo que merecen especial atención: el carcinosarcoma, el carcinoma seroso y el carcinoma de células claras. Los carcinosarcomas uterinos son neoplasias bifásicas, agresivas, poco frecuentes, que contienen elementos epiteliales y mesenquimatosos malignos de alto grado. El componente mesenquimatoso se asemeja a cualquiera de los integrantes de un amplio grupo de sarcomas de alto grado. En el momento del diagnóstico, aproximadamente un tercio de las pacientes presentarán enfermedad extendida más allá del útero. Los carcinosarcomas uterinos tienen frecuentes mutaciones de *TP53* y, en consecuencia, se consideran tumores de tipo 2. Los carcinomas serosos de útero son neoplasias muy agresivas con muy alta tendencia a la diseminación, incluso a localizaciones a distancia en el abdomen superior, aun cuando estén confinados al endometrio. Los carcinomas de células claras se caracterizan por células claras y a menudo eosinófilas, y suelen ser agresivos.

TRATAMIENTO

Por fortuna, la mayoría de las mujeres presentan enfermedad localizada, susceptible de cirugía. En casi todos los casos de cáncer endometrial confirmado anatomopatológicamente se recomienda la histerectomía con estadificación quirúrgica. La cirugía mínimamente invasiva, con abordaje laparoscópico o robótico, ha reemplazado en su mayor parte a las intervenciones de cirugía abierta en la enfermedad limitada al útero macroscópicamente. Se recomiendan histerectomía total, ovariosalpingectomía bilateral, citología peritoneal (lavados) y valoración de los ganglios linfáticos. La inspección visual del abdomen superior y las superficies pélvicas es importante para descartar la enfermedad extrauterina. Entre las localizaciones habituales de diseminación del cáncer endometrial se incluyen los ovarios, los ganglios linfáticos pélvicos y periaórticos, y el peritoneo. La biopsia de ganglios centinela es una alternativa en centros expertos en este tipo de métodos quirúrgicos. Una evaluación anatomopatológica completa debe incluir el subtipo histológico y el grado, el tamaño y la localización del tumor, la profundidad de la invasión del miometrio, la presencia o ausencia de afectación del estroma de cuello uterino, la afectación de los parametrios y la valoración de la invasión linfática y vascular.

En mujeres jóvenes seleccionadas con un carcinoma endometrial de bajo grado que desean preservar la fertilidad, o en mujeres que no son médicamente adecuadas para la cirugía, es posible plantearse el tratamiento basado en progestágenos continuos, con repetición del muestreo endometrial entre 3 y 6 meses. La radioterapia es otra posible opción para mujeres con contraindicación absoluta para el abordaje quirúrgico.

Tratamiento complementario

La estadificación quirúrgica (tabla 184-6) y los factores de riesgo identificados orientan las recomendaciones para el tratamiento postoperatorio complementario. Los factores de riesgo comprenden aumento de la edad, presencia de invasión del espacio linfovascular, histología, tamaño del tumor, grado del tumor y afectación del segmento uterino inferior o del estroma del cuello uterino (glandular).[8,9]

TABLA 184-6 ABORDAJE DEL CÁNCER ENDOMETRIAL POR ESTADIOS*

ESTADIO	BREVE DEFINICIÓN	TRATAMIENTO
I	Tumor limitado al cuerpo del útero	
IA	< 50% de invasión del miometrio	HT, SOB ± braqui vag†
IB	≥ 50% de invasión del miometrio	HT, SOB ± braqui vag†
II	Afectación del estroma del cuello uterino	HT, SOB, RTHE ± braqui vag‡
IIIA	Tumor que afecta a la serosa uterina y/o los anejos	HT, SOB, tratamiento sistémico ± RTHE ± braqui vag
IIIB	Afectación vaginal o parametrial	HT, SOB, tratamiento sistémico ± RTHE ± braqui vag§
IIIC1	Afectación de los ganglios linfáticos pélvicos	HT, SOB, tratamiento sistémico ± RTHE ± braqui vag
IIIC2	Afectación de los ganglios linfáticos paraaórticos	HT, SOB, tratamiento sistémico ± RTHE ± braqui vag
IVA	El tumor invade la vejiga o el intestino	HT, SOB, tratamiento sistémico ± RTHE ± braqui vag
IVB	Metástasis a distancia, afectación de ganglios inguinales	HT, SOB, tratamiento sistémico ± RTHE ± braqui vag

*Histología endometrioide.
†La RTHE y el tratamiento sistémico pueden considerarse en caso de enfermedad de alto grado o factores de riesgo adversos.
‡El tratamiento sistémico puede valorarse para la enfermedad de alto grado.
§La braquiterapia vaginal se recomienda para el estadio IIIB.
braqui vag, braquiterapia vaginal; HT, histerectomía total; RTHE, radioterapia con haz externo; SOB, ovariosalpingectomía bilateral.

Para determinadas mujeres con enfermedad confinada al útero, se consideran en ocasiones la radioterapia complementaria posthisterectomía, con braquiterapia vaginal y/o radioterapia pélvica completa con haz externo.[A8] El tratamiento sistémico ha sido normalmente con paclitaxel y carboplatino bajo la supervisión de un experto. El tratamiento complementario reduce el riesgo de recidiva, aunque puede no tener una repercusión significativa en la supervivencia, dadas sus toxicidades. Numerosos estudios en curso están evaluando el valor de añadir inmunoterapia a la quimioterapia inicial.[10]

Enfermedad avanzada y recidivante

Para las mujeres con afectación anexial, parametrial o ganglionar (enfermedad en estadio III) o enfermedad diseminada (estadio IV), la quimioterapia sistémica es igual de buena que la quimioterapia con radioterapia.[A9] En las pacientes que presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, en ocasiones se consideran la citorreducción quirúrgica y la radioterapia con fines paliativos, aunque la quimioterapia sistémica es el tratamiento de referencia.

En las mujeres con enfermedad recidivante, el tratamiento sistémico es el abordaje de referencia. En los tumores de bajo grado positivos para receptores hormonales, la hormonoterapia bajo la supervisión de un experto proporciona a veces beneficios terapéuticos a largo plazo. Los agentes progestacionales han sido tradicionalmente la columna vertebral del tratamiento hormonal y pueden utilizarse solos o con tamoxifeno, pero el tratamiento con inhibidores de la aromatasa con everolimús o con palbociclib también ha resultado beneficioso.[A10]

Las recomendaciones de los expertos relativas a la quimioterapia sistémica dependen del tratamiento previo y del tiempo transcurrido hasta la recidiva. Puede valorarse el uso de bevacizumab solo o en combinación con quimioterapia. En pacientes que hayan recibido quimioterapia previamente, el pembrolizumab o el dostarlimab pueden utilizarse en tumores con una alta carga mutacional o en aquellas cuyo tumor sea deficiente para la reparación de los errores de emparejamiento del ADN o tenga una inestabilidad de microsatélites elevada. El pembrolizumab en combinación con lenvatinib puede utilizarse independientemente del estado de los microsatélites y es superior a la quimioterapia de segunda línea.[A11]

Subtipos de alto riesgo

Los subtipos de alto riesgo (carcinosarcomas, carcinomas serosos y carcinomas de células claras) son más agresivos, tienen una mayor tendencia a presentarse como enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico y un peor pronóstico general. Se recomienda la quimioterapia sistémica con o sin radioterapia bajo supervisión experta en casi todos los estadios de estas histologías de alto riesgo. Los carcinomas serosos uterinos y los carcinosarcomas suelen sobreexpresar ErbB2 (HER2) y el tratamiento dirigido frente a HER2 con trastuzumab debe añadirse a la quimioterapia cuando lo hagan. Para los carcinomas endometriales de células claras, el paclitaxel y el carboplatino se consideran el tratamiento convencional.

PREVENCIÓN

Al llegar a la menopausia, todas las mujeres deben ser convenientemente informadas de los riesgos y síntomas del cáncer endometrial, rogándoles encarecidamente que notifiquen a su médico cualquier posible sangrado o manchado vaginal inesperado. No hay un procedimiento de detección selectiva del cáncer endometrial estandarizado para la población general.

La identificación del síndrome de Lynch en mujeres con cáncer endometrial puede determinar la prevención de un segundo cáncer en la paciente y la prevención de nuevos cánceres en familiares gracias a la aplicación de estrategias de reducción del riesgo y de aumento de la vigilancia.[11] A las mujeres con síndrome de Lynch se les debe ofrecer la detección selectiva del cáncer de endometrio con ecografía transvaginal y biopsia endometrial anualmente a partir de los 35 años. Se recomienda la histerectomía con ovariosalpingectomía bilateral en las mujeres con síndrome de Lynch cuando hayan completado su deseo genésico.

PRONÓSTICO

Las tasas de supervivencia a los 5 años se sitúan en torno al 92% para los tumores limitados al cuerpo del útero, pero disminuyen hasta un 75% aproximadamente si el tumor invade el estroma cervical, al 50% con diseminación local o regional y solo alcanzan un 15% si el tumor invade la vejiga o el intestino. Las localizaciones características del cáncer endometrial recidivante incluyen la enfermedad pélvica local y las metástasis a distancia en el abdomen superior o el pulmón. El riesgo de recidiva pélvica es menor en pacientes que han recibido radioterapia.

Los carcinomas serosos uterinos suponen menos del 10% de los cánceres endometriales, pero son responsables de más del 30% de la mortalidad por este tipo de tumor. Los carcinosarcomas uterinos son responsables de menos del 5% de las neoplasias malignas de útero, pero tienen un mal pronóstico global. Los carcinomas de endometrio de células claras son tumores poco frecuentes que tienen un comportamiento clínico agresivo y mal pronóstico.

Las supervivientes de cáncer endometrial están expuestas a mayor riesgo de varios problemas cardiovasculares a largo plazo, como tromboflebitis, corazón pulmonar y fibrilación auricular. En las supervivientes de cáncer de endometrio, la obesidad se asocia a una menor calidad de vida relacionada con la salud.

CÁNCER DE OVARIO Y TROMPA DE FALOPIO

DEFINICIÓN

En el ovario hay tres tipos de células y todas ellas pueden malignizarse: las células epiteliales ováricas, que revisten la superficie del ovario; las células estromales de soporte, que sirven de sostén estructural para los folículos, mantienen la organización celular en el ovario y se diferencian en células secretoras de esteroides, necesarias para el desarrollo de ovocito y la ovulación, y los óvulos, que son las células germinales femeninas necesarias para la reproducción. El término *cáncer de ovario* hace referencia a los carcinomas derivados del epitelio ovárico, los carcinomas de las trompas de Falopio y los carcinomas peritoneales primarios. Los tumores del epitelio ovárico, junto con las células de la trompa de Falopio y las células que revisten la cavidad peritoneal, conforman lo que habitualmente se designa como *neoplasias malignas epiteliales ováricas.*

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU. se diagnostican anualmente unos 20.000 nuevos casos de cáncer ovárico. Por desgracia, la mayor parte de las mujeres presentan enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico y 13.000 mujeres fallecen al año como consecuencia de su enfermedad. Como resultado, el cáncer ovárico se asocia a la mayor mortalidad dentro de las neoplasias malignas ginecológicas. Dado que la incidencia de este cáncer es mayor en los países desarrollados, donde el número de partos por mujer es menor, las dietas son más ricas en grasas y las mujeres tienen mayor esperanza de vida, su incidencia es superior en Norteamérica y Europa, y menor en la mayor parte de Asia y en el África subsahariana. En EE. UU., el riesgo de cáncer ovárico durante toda la vida es de 1:70, o de entre el 1 y el 2%. La mediana de edad cuando debuta la enfermedad es de 60 a 65 años, aunque las mujeres con predisposición genética pueden desarrollarla en la quinta o la sexta décadas de vida.

Aunque se han identificado los factores de riesgo de cáncer ovárico (tabla 184-7), la causa de la mayoría de los casos no se conoce. La ovulación más frecuente a lo largo de la vida se asocia a un riesgo aumentado, en tanto que los factores que inhiben la ovulación (p. ej., embarazo, uso de anticonceptivos orales y lactancia prolongada) se correlacionan con un menor riesgo. La mayor parte de estos factores de riesgo tienen una importancia moderada, con excepción de la predisposición genética relacionada con mutaciones de la línea germinal de los genes implicados en el desarrollo de cáncer.

El riesgo de cáncer de ovario es menor en las mujeres que se han sometido a una ligadura de trompas, que puede provocar la necrosis de la trompa de Falopio y la muerte de las células epiteliales tubáricas. Los estudios de casos y controles han sugerido una asociación débil con el uso de polvo de talco en la zona genital, pero es controvertida y no está corroborada por los estudios de cohortes.[12,13]

Un 80% de los cánceres de ovario aproximadamente son esporádicos, pero alrededor del 15-20% pueden vincularse a mutaciones de la línea germinal autosómicas dominantes.[14] Las mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* son las más frecuentes y se identifican aproximadamente en el 15% de los casos de cáncer ovárico avanzado (cap. 166). Las mutaciones hereditarias en estos genes se asocian a un incremento de entre 5 y 30 veces en el riesgo de cáncer ovárico a lo largo de la vida y con un significativo incremento del riesgo de cáncer de mama y otros cánceres (tabla 184-8). Además de *BRCA1* y *BRCA2,* otros genes asociados al aumento del riesgo de cáncer ovárico son *ATM, BRIP1, PALB2, BARD1, RAD51C, RAD51D* y los genes del síndrome de Lynch (*MSH2, MLH1, PMS2* y *MSH6*).[15] Estos genes combinados son responsables del 5% restante de los casos de cáncer ovárico avanzado con una mutación de la línea germinal identificada. La mayoría de estos genes tienen una baja penetrancia y pueden aumentar el riesgo de cáncer ovárico a lo largo de la vida hasta llegar al 5-15% o menos.

BIOPATOLOGÍA

La evaluación histopatológica identifica diversos subtipos de cáncer ovárico epitelial, los más frecuentes de los cuales son los carcinomas serosos, mucinosos, de células claras

TABLA 184-7 FACTORES DE RIESGO PARA EL CARCINOMA OVÁRICO

Aumento de la edad
Factores asociados al aumento de la ovulación a lo largo de la vida
Menarquia precoz
Menopausia tardía
Nuliparidad
Infertilidad
Uso de fármacos estimuladores de la ovulación
Antecedentes familiares de carcinoma ovárico
Predisposición genética
BRCA1 y *BRCA2*
Síndrome de Lynch
Otros genes
Menor riesgo de carcinoma ovárico
Uso de anticonceptivos orales
Lactancia prolongada
Alto número de partos
Ligadura de trompas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 184-8 PENETRANCIA DE *BRCA1* Y *BRCA2*: RIESGO DE CÁNCER ACUMULADO A LO LARGO DE LA VIDA

	POBLACIÓN GENERAL	*BRCA1*	*BRCA2*
Cáncer de mama	13%	50-72%	40-69%
Carcinoma ovárico	1-2%	35-60%	10-27%
Cáncer de próstata	11%	15-25%	15-25%
Cáncer pancreático	1-2%	Aumento en 2 veces	Aumento en 2-5 veces

y endometrioides. Los carcinomas endometrioides y de células claras son mucho más habituales en las lesiones ováricas en estadio temprano. En comparación, más del 80% de las pacientes con enfermedad avanzada tienen un carcinoma seroso de alto grado, que es el cáncer de ovario mejor conocido.

Ahora se sabe que una proporción significativa, tal vez mayoritaria, de los carcinomas serosos ováricos se desarrollan a partir de una de las trompas de Falopio. El proceso de transformación maligna del epitelio de la trompa se caracteriza por mutación de *p53*, proliferación aumentada, atipia citológica, desprendimiento y exfoliación, metástasis e implantación en las superficies peritoneales, incluida la ovárica.[16]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las masas anexiales pequeñas suelen ser silentes[17] y muchos de los síntomas se relacionan con la enfermedad diseminada en el abdomen y la pelvis. Los síntomas de la diseminación comprenden meteorismo, aumento del perímetro abdominal, saciedad precoz, dolor pélvico o abdominal, dispareunia, y síntomas intestinales y vesicales.

La ecografía o la TC de abdomen y pelvis habitualmente identifican las anomalías anexiales, y también pueden mostrar ascitis, linfoadenopatías y afectación epiploica o peritoneal. La citología del líquido peritoneal a veces es diagnóstica, pero no se recomienda la biopsia percutánea de una masa anexial aparentemente aislada por el riesgo de diseminación tumoral, con la consiguiente extensión de una neoplasia localizada a la cavidad peritoneal.

El marcador CA-125 es una glucoproteína codificada por el gen *MUC16*, que a menudo está significativamente elevada en el suero de pacientes con cáncer ovárico, lo que puede ayudar a su diagnóstico. Un marcador CA-125 aislado no es diagnóstico de cáncer de ovario, porque puede asociarse a otras neoplasias malignas y a procesos benignos, sobre todo trastornos que afectan a las superficies abdominal y peritoneal. También suele ser normal cuando los tumores se limitan a la trompa de Falopio y/o el ovario.

El cáncer de ovario suele estar asociado a genes hereditarios que predisponen al cáncer (cap. 166). Todas las mujeres con cáncer de ovario deben someterse a asesoramiento genético y valorar la posibilidad de someterse a pruebas genéticas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Cirugía y tratamiento neoadyuvante

En las pacientes que cumplen los requisitos, el tratamiento del cáncer ovárico comienza con cirugía, que debe ser practicada por un oncólogo ginecológico, preferentemente en un hospital con un alto volumen de casos de cáncer ovárico. La cirugía realiza el diagnóstico patológico y estadifica la enfermedad de la paciente. El abordaje quirúrgico inicial debe incluir laparotomía exploradora, histerectomía abdominal total, ovariosalpingectomía bilateral, resección del epiplón, evacuación de la ascitis o lavados peritoneales y, en ciertas circunstancias, disección de ganglios linfáticos. Es preciso inspeccionar el diafragma y el abdomen, y deben obtenerse biopsias. El objetivo de la cirugía inicial, que puede incluir peritonectomía y/o resección intestinal, es la resección de toda la enfermedad visible. La mejora con la resección de la enfermedad diseminada es, en cierta medida, específica del cáncer ovárico y puede reflejar la tendencia a la extensión peritoneal de la enfermedad en lugar de la diseminación linfática o hematógena. Si no se puede lograr la resección completa, el intento de citorreducción máxima continúa siendo útil, dado que existe una correlación directa entre el volumen del tumor residual y la supervivencia. Tras la cirugía inicial, las pacientes se clasifican como R0 (ausencia de enfermedad residual visible) si no hay restos de enfermedad visibles; citorreducción óptima, cuando toda la enfermedad visible es menor de 1 cm, y citorreducción subóptima, si al concluir la cirugía hay un residuo de enfermedad de 1 cm o más.

La cirugía citorreductora primaria se recomienda, en detrimento de la quimioterapia prequirúrgica, en mujeres con alta probabilidad de conseguir una citorreducción óptima con una morbilidad aceptable.

Sin embargo, si la citorreducción óptima no se considera factible por el volumen y la localización de la enfermedad, cuatro ciclos o menos de quimioterapia neoadyuvante deberían preceder a la cirugía de citorreducción.[A12] Los resultados de las pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante no son tan buenos como los de las pacientes a las que se puede extirpar todo el tumor visible o que pueden someterse a una citorreducción óptima antes de la quimioterapia; sus resultados son similares a los de las pacientes que se someten a una citorreducción inicial subóptima.

Una vez finalizada la cirugía primaria, se identifica la histología del tumor y este se estadifica en función de los hallazgos quirúrgicos y patológicos (tabla 184-9). Hasta el 85% de las pacientes presentan la enfermedad fuera del ovario en el momento del diagnóstico, y entre el 75 y el 80% presentan enfermedad en estadio III o IV. Más del 85% de las pacientes con enfermedad en estadios avanzados III y IV presentarán histología serosa, mientras que las histologías de células claras y las endometrioides representan aproximadamente el 50% de la enfermedad en estadios I y II.

En los tumores de grado 1 y estadio IA o IB se produce una recidiva de la enfermedad en menos del 5% de las pacientes, por lo que se recomienda la observación postoperatoria sin quimioterapia complementaria. Los tumores de grado 2 son infrecuentes y las recomendaciones sobre tratamiento para los tumores no serosos en estadio I, grado 2, se establecen individualmente. Se recomiendan de tres a seis ciclos de quimioterapia (normalmente una combinación de platino y taxanos, pero también puede valorarse la doxorubicina liposómica pegilada y el carboplatino) bajo supervisión de un experto para la enfermedad en estadio I, grado 3 y estadio IC. Los seis ciclos son preferibles para los tumores serosos, mientras que los tres ciclos pueden ser suficientes para tumores endometrioides, de células claras y mucinosos.

En el caso de pacientes con enfermedad en estadio II o en estadio III sin tumor residual o con un tumor sometido a una citorreducción óptima tras la cirugía, puede considerarse la posibilidad de administrar seis ciclos de tratamiento combinado intravenoso e intraperitoneal a base de platino. Las pacientes con enfermedad en estadio III o IV tratada de forma subóptima deben recibir tratamiento basado en platino intravenoso con o sin bevacizumab.

TABLA 184-9 ABORDAJE DEL CARCINOMA OVÁRICO POR ESTADIOS

ESTADIO	BREVE DEFINICIÓN	TRATAMIENTO
I	Tumor limitado al ovario o a la trompa de Falopio	
IA	Sin afectación superficial	
	Grado 1/2	Laparotomía de estadificación, observación*
	Grado 3	Laparotomía de estadificación, 3-6 ciclos de quimioterapia i.v.
IB	Tumor limitado en ambos ovarios o en las trompas de Falopio	
	Grado 1/2	Laparotomía de estadificación, observación
	Grado 3	Laparotomía de estadificación, 3-6 ciclos de quimioterapia i.v.
IC	Afectación superficial, ascitis o lavados positivos	
	Rotura de cápsula o derrame quirúrgico	Laparotomía de estadificación, 3-6 ciclos de quimioterapia i.v.
II	Extensión de la enfermedad limitada a la pelvis	
IIA	Extensión/implantes en el útero, los ovarios o las trompas de Falopio	Laparotomía de estadificación, 3-6 ciclos de quimioterapia†,§
IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos	Laparotomía de estadificación, 3-6 ciclos de quimioterapia†,§
III	Tumor que afecta al abdomen superior o los ganglios regionales	
IIIA	Enfermedad microscópica más allá de la pelvis ± ganglios RP	Laparotomía de estadificación, 6 ciclos de quimioterapia i.v. o i.v./i.p.†,§
IIIB	≤ 2 cm de enfermedad más allá de la pelvis ± ganglios RP	Laparotomía de estadificación, 6 ciclos de quimioterapia i.v. o i.v./i.p.†,§
IIIC	> 2 cm de enfermedad más allá de la pelvis ± ganglios RP	Laparotomía de estadificación, 6 ciclos de quimioterapia i.v.†,§
IVA	Derrame pleural, citología positiva	Laparotomía de estadificación, 6 ciclos de quimioterapia i.v.†,§
IVB	Afectación del parénquima del hígado/bazo, ganglios inguinales	
	Metástasis extraabdominales	Laparotomía de estadificación, 6 ciclos de quimioterapia i.v.†,§

*La laparotomía de estadificación incluye laparotomía exploradora, histerectomía abdominal total con ovariosalpingectomía bilateral, resección del epiplón, evacuación de la ascitis o lavados peritoneales y disección de ganglios linfáticos.

†La quimioterapia combinada intravenosa e intraperitoneal puede plantearse en pacientes en estadio II y en estadio III R0 o sometidas a una citorreducción óptima con menos de 1 cm de enfermedad residual.

‡En las pacientes en las que es improbable una citorreducción satisfactoria con cirugía inicial es posible considerar la quimioterapia prequirúrgica con citorreducción de intervalo.

§El tratamiento de mantenimiento con inhibidores de PARP puede considerarse para pacientes que respondan y presenten enfermedad en estadios II-IV.

i.v., intravenoso; i.v./i.p., intravenoso/intraperitoneal; RP, retroperitoneal.

Enfermedad avanzada

La mayor parte de las pacientes con enfermedad avanzada responden al tratamiento inicial y entran en remisión, aunque la gran mayoría recaen con el tiempo. En consecuencia, debe considerarse la posibilidad de un tratamiento de mantenimiento adicional bajo supervisión de un experto tras la finalización de la quimioterapia inicial. Los tratamientos de mantenimiento más utilizados son el bevacizumab, que se utiliza con y después de la quimioterapia inicial, y los inhibidores de la poli-ADP-ribosa polimerasa (PARP).[18,19] Los inhibidores de PARP (rucaparib, olaparib o niraparib) durante 2-3 años después del tratamiento basado en platino pueden ayudar a mantener la remisión, y los mayores beneficios se observan en los cánceres de ovario con deficiencia en la recombinación homóloga (HRD) asociados a *BRCA*.[A13,A14]

Las pacientes que experimentan recidiva entre más de 6 y 12 meses después de terminar el tratamiento inicial basado en el platino se consideran sensibles al mismo y suele ser tratadas de nuevo con otro doblete que contenga platino. Las pacientes en las que la recidiva se presenta menos de 6 meses antes del fin del tratamiento previo basado en el platino se consideran resistentes y habitualmente son tratadas con un único quimioterápico que no contenga platino. El bevacizumab añadido al tratamiento de la enfermedad sensible o resistente al platino puede mejorar la respuesta al mismo y retrasar la recidiva.[A15] En pacientes seleccionadas con una recidiva tardía sensible al platino, la cirugía citorreductora seguida de quimioterapia[20] es mejor que la quimioterapia sola.[A16]

Una fracción mucho menor de los cánceres ováricos familiares está vinculada al síndrome de Lynch (CCRHNP) o presenta inestabilidad de microsatélites o pérdida somática de la función de reparación de los errores de emparejamiento del ADN. Como en el cáncer endometrial, los cánceres ováricos en los que esta reparación es defectuosa presentan una alta tasa de respuesta al tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario con pembrolizumab.

Histologías menos habituales

Se han identificado varias histologías ováricas menos frecuentes (tabla 184-10). Los tumores limítrofes, también conocidos como *tumores de bajo potencial maligno,* son un grupo diferenciado caracterizado por ausencia de invasión (aunque puede extenderse en la cavidad peritoneal), crecimiento lento y comportamiento general poco activo. Estos tumores tienden a afectar a mujeres jóvenes y se abordan sobre todo mediante resección quirúrgica, según sea necesario. Los carcinomas ováricos de bajo grado también presentan una fracción de crecimiento baja, pero presentan características de invasión. Estos tumores muestran poca respuesta a la quimioterapia y responden mejor a los tratamientos hormonales. Los cánceres mucinosos que afectan al ovario son normalmente metástasis de un tumor digestivo primario, que puede estar oculto. Los carcinomas mucinosos ováricos responden peor que otros a los regímenes estándar de quimioterapia ovárica y en muchos casos es preciso recurrir a fármacos usados en el tratamiento de los cánceres digestivos (cap. 179) bajo la supervisión de un experto.[21] Como los carcinosarcomas endometriales, los carcinosarcomas ováricos son neoplasias bifásicas, con elementos epiteliales y mesenquimatosos malignos. Los carcinosarcomas responden peor que otros cánceres a los tratamientos típicos del cáncer ovárico y pueden responder mejor a tratamientos basados en la ifosfamida bajo la supervisión de un experto. Los carcinomas de células claras a menudo se asocian a endometriosis que afecta al ovario y se caracterizan por mutaciones conductoras de *ARID1A*. Estos tumores también responden mal a los tratamientos estándar del cáncer ovárico.

PREVENCIÓN

No existe una pauta recomendada para la detección selectiva del cáncer ovárico en mujeres que no presentan síntomas. Ni las concentraciones séricas de CA-125, solas o en combinación con otros marcadores, ni la ecografía transvaginal benefician a la población general y estas pruebas tienen un valor limitado incluso en mujeres de alto riesgo.[A17]

Se dispone de pocas estrategias de prevención del cáncer de ovario. El uso de anticonceptivos orales (cap. 220) durante 5 años o más reduce la incidencia del cáncer ovárico en alrededor de un 50%. En las mujeres de alto riesgo, como las que tienen mutaciones de *BRCA1* o *BRCA2,* se recomienda la extirpación profiláctica de las trompas de Falopio y los ovarios, a partir de los 35 años y cuando se haya completado el deseo genésico. Esta cirugía es el abordaje más eficaz para la reducción del riesgo de cáncer ovárico, aunque se asocia con complicaciones derivadas de la menopausia precoz (cap. 222). Dada la función de las trompas de Falopio en la carcinogenia ovárica, se recomienda cada vez más la extirpación oportunista de las trompas como prevención primaria de las neoplasias malignas ováricas epiteliales.[22] Este planteamiento implica la extirpación de las trompas en mujeres de riesgo promedio sometidas a cirugía pélvica para otra indicación y permite la preservación del ovario sin interrupción de su función hormonal. Entre las intervenciones comunes que pueden incluir la salpingectomía oportunista se cuenta la histerectomía para indicaciones benignas y en lugar de la ligadura de trompas para mujeres que desean la esterilización.

PRONÓSTICO

La recidiva y la supervivencia global se relacionan con el estadio de la enfermedad (tabla 184-11). El cáncer de ovario suele reaparecer en los lugares previos de la enfermedad, normalmente en el peritoneo abdominal o pélvico o en los ganglios pélvicos y paraaórticos. Muchas pacientes con cáncer ovárico recidivante presentarán importantes problemas intestinales, como estreñimiento, normal o resistente al tratamiento, y obstrucción intestinal intermitente.

La supervivencia a los 5 años del carcinoma ovárico es aproximadamente del 93% para la enfermedad localizada, del 75% para la enfermedad con diseminación regional y del 30% para la enfermedad con diseminación a distancia. Esta supervivencia es razonablemente similar para los cánceres primarios de las trompas de Falopio y algo mejor para los tumores de células germinales y estromales. Las mujeres con cáncer de ovario con mutación de *BRCA1/2* sobreviven más tiempo que las mujeres con cáncer de ovario esporádico.

TABLA 184-10 HISTOLOGÍAS OVÁRICAS MENOS FRECUENTES Y RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO

- **Limítrofe** (también conocida como de bajo potencial maligno [BPM]):
  - Observación
  - Estadificación quirúrgica completa si no hay implantes invasivos
- **Serosa/endometrioide de bajo grado:**
  - Tratamiento hormonal o
  - Quimioterapia ± tratamiento hormonal
- **Mucinosa:**
  - Mala respuesta a la quimioterapia estándar del cáncer ovárico; se pueden valorar tratamientos o regímenes dirigidos a los tumores digestivos (5-fluorouracilo, capecitabina, oxaliplatino)
- **Carcinosarcoma:**
  - Tratado con quimioterapia estándar para el carcinoma ovárico o una pauta que contenga ifosfamida
- **Carcinoma de células claras:**
  - Asociado a endometriosis, mutaciones conductoras de *ARID1A;* escasa respuesta a la quimioterapia estándar para el carcinoma ovárico

TABLA 184-11 CÁNCER DE OVARIO: ESTADIO Y SUPERVIVENCIA

ESTADIO	PORCENTAJE DE PACIENTES		SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS
I	15%		90%
II	< 5%		70%
III	70%	85%	25-50%
IV	10%		10-15%

OTROS CÁNCERES GINECOLÓGICOS

La transformación maligna puede producirse en cualquier parte del conducto de Müller. Otros tipos de cánceres ginecológicos mucho menos frecuentes incluyen la enfermedad trofoblástica gestacional, tumores ováricos estromales y de células germinales, sarcomas uterinos, y carcinomas de vagina y vulva. Las pacientes con estos tumores deben ser derivadas a profesionales expertos en la atención a pacientes con cáncer ginecológico. La enfermedad trofoblástica gestacional conforma un grupo de trastornos relacionados con el embarazo originados a partir de un producto de la concepción patológico. Las células que forman estos tumores se originan en el tejido trofoblástico que constituirá la placenta. Las enfermedades trofoblásticas gestacionales incluyen desde las molas hidatiformes benignas hasta el coriocarcinoma maligno. Los tumores de células germinales ováricos presentan una importante homología con el cáncer testicular, coincidiendo en cuanto a edad de inicio temprana y alta tasa de curación con los tratamientos actuales. Los tumores estromales ováricos suelen presentarse en estadio temprano y suelen curarse solamente con cirugía, si bien los casos avanzados o recidivantes requieren, en ocasiones, tratamiento sistémico.

Los sarcomas uterinos más frecuentes son el leiomiosarcoma y el sarcoma del estroma endometrial. El leiomiosarcoma, que es un tumor maligno de músculo liso, se desarrolla en el miometrio. Su resección quirúrgica es el tratamiento de elección. Ni la quimioterapia complementaria ni la radioterapia son útiles para la enfermedad en estadio I, si bien el leiomiosarcoma recidivante se trata principalmente con quimioterapia. Los sarcomas del estroma endometrial suelen ser tumores de bajo grado y responden al tratamiento hormonal, aunque, si son de alto grado, se tratan de modo parecido a los leiomiosarcomas. Los cánceres de vagina y vulva están habitualmente asociados al VPH y su tratamiento es similar al del cáncer de cuello uterino. El imiquimod tópico es igual de eficaz que la cirugía para la neoplasia intraepitelial vulvar.[A18]

Las supervivientes a todas las formas de cánceres ginecológicos, ya sean de cuello uterino, endometrio u ovario, están expuestas a riesgo de futura disfunción sexual, así como de alteraciones de las funciones intestinal y vesical. Deben, asimismo, recibir asesoramiento y, en ocasiones, tratamiento relacionado con las consecuencias de la menopausia precoz.

ABORDAJE DE LAS SUPERVIVIENTES DE CÁNCERES GINECOLÓGICOS

Las supervivientes de cáncer ginecológico presentan un continuo riesgo de recidivas, tanto locales como a distancia. La mayoría de los cánceres ginecológicos que recidivan

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

lo hacen en los primeros 5 años, aunque se describen recidivas tardías, en especial si la enfermedad es de bajo grado. El equipo terapéutico de oncología tiene la responsabilidad principal de la vigilancia, pero los internistas y los médicos de atención primaria pueden ser requeridos para evaluar nuevos síntomas, anomalías en los valores de laboratorio o hallazgos de la exploración física.

La histerectomía radical puede alterar el sistema nervioso autónomo de la pelvis, provocando de este modo la disfunción intestinal y/o vesical. La linfoadenectomía pélvica, realizada en el marco de diversas cirugías por un cáncer ginecológico, causa, en ocasiones, linfedema. Las mujeres tratadas con radioterapia pélvica completa pueden experimentar disfunción intestinal y vesical, y también sexual. Los potenciales problemas de la vejiga incluyen tenesmo vesical, incontinencia y cistitis crónica, con pérdida de elasticidad y distensibilidad de la vejiga. Los trastornos rectales comprenden dolor, diarrea o estreñimiento, tenesmo rectal y evacuación incompleta de las heces o incontinencia fecal. La radioterapia también induce fracturas por insuficiencia pélvica, con dolor asociado, hasta en el 10% de las pacientes.

La cirugía y el tratamiento del cáncer ginecológico se asocian con frecuencia a disfunción sexual, multifactorial y relacionada con fatiga por el tratamiento, estrés emocional y físico inherente a la enfermedad, cirugía y secuelas del tratamiento sistémico. Son comunes la estenosis, la sequedad vaginal y la dispareunia. La resección de la vagina superior, incluida en la cirugía del cáncer de cuello uterino, produce a veces acortamiento vaginal. La disfunción sexual se incrementa tras la radioterapia pélvica, aunque también está descrita en mujeres que solo se someten a cirugía.

La mayoría de las intervenciones quirúrgicas destinadas a abordar el cáncer ginecológico incluyen la extirpación de ovarios. En mujeres premenopáusicas, esto ocasiona una menopausia brusca, con sus correspondientes secuelas a corto y largo plazo (cap. 222). Además, incluso cuando los ovarios se preservan, como en las pacientes con cáncer de cuello uterino más jóvenes, la irrigación ovárica puede verse afectada, provocando de este modo una insuficiencia ovárica prematura. En muchos cánceres ginecológicos, el uso de tratamiento hormonal sustitutivo está contraindicado y solo se aplica tras consultar con el equipo de oncología.

El cisplatino y el paclitaxel, que habitualmente se usan en todos los cánceres ginecológicos, pueden provocar neuropatía periférica, permanente en muchas mujeres. El cisplatino también provoca lesión renal y pérdida de electrólitos renales, incluidos el potasio, el magnesio y el calcio. El bevacizumab se emplea en la mayoría de los cánceres ginecológicos, a veces como fármaco de mantenimiento prolongado, en pacientes que están en remisión. Los efectos adversos del bevacizumab, muchos de los cuales son acumulativos, incluyen hipertensión, proteinuria, hemorragia o coagulación, interferencia en la cicatrización de heridas, perforación intestinal o formación de fístulas y síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. Las pacientes con cáncer ovárico, especialmente el asociado a BRCA, que son tratadas con inhibidores de la poli-ADP ribosa polimerasa (PARP) están expuestas a riesgo de neoplasias malignas hematológicas secundarias, en especial de síndrome mielodisplásico (cap. 167) y leucemia mieloide aguda (cap. 168). Las citopenias persistentes, u otras anomalías del hemograma idiopáticas en pacientes tratadas con esta clase de fármacos, deben motivar una minuciosa evaluación hematológica.

Es necesario animar a todas las supervivientes de cánceres ginecológicos para que adopten su forma de vida, con medidas como el aumento de la actividad física (cap. 14) y las modificaciones de la dieta (cap. 13). La fatiga, la depresión y los trastornos del estado de ánimo son comunes en las supervivientes de cáncer. Estos factores tienen una significativa repercusión en la calidad de vida y pueden persistir durante muchos años, incluso décadas, después del tratamiento. Para las supervivientes de cánceres ginecológicos es, en ocasiones, aconsejable la ayuda de un asesor o terapeuta que contribuya a abordar los problemas emocionales asociados al tratamiento y la recuperación del cáncer.

LEIOMIOMAS (FIBROIDES) UTERINOS

Los tumores pélvicos más comunes en las mujeres son los fibroides uterinos, presentes hasta en el 40% de ellas a lo largo de sus años reproductivos y hasta en el 70 o el 80% hacia los 50 años.[23] Las mutaciones de la línea germinal del gen *FH* (fumarato hidratasa) están asociadas a la aparición precoz de leiomiomas uterinos y cutáneos, y de carcinoma de células renales. Otras mutaciones implicadas comprenden la del gen *MED12* en el cromosoma X. Dado que los fibroides requieren estrógenos y progesterona, pueden desarrollarse con rapidez al principio del embarazo, mientras que se suelen retraer después de la menopausia.

Los fibroides son normalmente asintomáticos. No obstante, en ocasiones provocan molestias pélvicas e importante sangrado uterino. A menudo se detectan en una cuidadosa exploración física, si bien la ecografía es la técnica confirmatoria.

Los fibroides en sí mismos son benignos y no premalignos. No obstante, entre 1 de cada 1.100 y 1 de cada 1.500 mujeres de menos de 45 años pueden padecer también un cáncer de útero.

TRATAMIENTO

El tratamiento definitivo de los leiomiomas es la histerectomía, pero a menudo son preferibles opciones menos invasivas.[24] Un fármaco antiprogesterona (p. ej., mifepristona oral, 5 mg diarios durante 6 meses o 10 mg diarios durante 3 meses) o el acetato de ulipristal, 5 o 10 mg diarios durante 13 semanas, reducen eficazmente el tamaño de los fibroides y sus síntomas.[A19] No obstante, sus efectos beneficiosos suelen ser transitorios. Los antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina orales (p. ej., elagolix, 300 mg dos veces al día,[A20] o relugolix, 40 mg una vez al día[A21]) combinados con estradiol diario (1 mg) y acetato de noretindrona (0,5 mg) pueden reducir las hemorragias menstruales abundantes asociadas a los fibromas y mantener la densidad ósea. Los antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., naproxeno o ácido mefenámico) también son útiles para manejar las molestias. La miomectomía histeroscópica permite extirpar los miomas submucosos y conservar la fertilidad, y la miomectomía (abierta, laparoscópica o histeroscópica) proporciona mejores resultados que la embolización de las arterias uterinas.[A22] Para otros síntomas, las opciones incluyen cirugía con ecografía focalizada, ablación por radiofrecuencia y miomectomía quirúrgica. La morcelación eléctrica ha perdido aceptación, debido al riesgo, bajo pero real, de diseminación del tejido maligno, que puede confundirse con un fibroide en los estudios de imagen.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Greene SA, De Vuyst H, John-Stewart GC, et al. Effect of cryotherapy vs loop electrosurgical excision procedure on cervical disease recurrence among women with HIV and high-grade cervical lesions in Kenya: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:1570-9.

A2. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally invasive versus abdominal hysterectomy for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:1895-904.

A3. Gupta S, Maheshwari A, Parab P, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:1548-55.

A4. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet*. 2017;390:1654-63.

A5. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent or metastatic cervical cancer. *N Engl J Med*. 2021;385:1856-67.

A6. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;390:2143-59.

A7. Arbyn M, Xu L, Simoens C, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5 CD009069.

A8. Yi L, Zhang H, Zou J, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in high-risk endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2018;149:612-9.

A9. Matei D, Filiaci V, Randall ME, et al. Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:2317-26.

A10. Slomovitz BM, Filiaci VL, Walker JL, et al. A randomized phase II trial of everolimus and letrozole or hormonal therapy in women with advanced, persistent or recurrent endometrial carcinoma: a GOG Foundation study. *Gynecol Oncol*. 2022;164:481-91.

A11. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:437-48.

A12. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Gynecol Oncol*. 2016;143:3-15.

A13. Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, et al. A randomized, phase III trial to evaluate Rucaparib monotherapy as maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol*. 2022;40:3952-64.

A14. Tattersall A, Ryan N, Wiggans AJ, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;2 CD007929.

A15. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:779-91.

A16. Harter P, Sehouli J, Vergote I, et al. Randomized trial of cytoreductive surgery for relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2021;385:2123-31.

A17. Menon U, Gentry-Maharaj A, Burnell M, et al. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397:2182-9322.

A18. Trutnovsky G, Reich O, Joura EA, et al. Topical imiquimod versus surgery for vulvar intraepithelial neoplasia: a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;399:1790-8.

A19. Murji A, Whitaker L, Chow TL, et al. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4 CD010770.

A20. Schlaff WD, Ackerman RT, Al-Hendy A, et al. Elagolix for heavy menstrual bleeding in women with uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2020;382:328-40.

A21. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter 3rd AN, et al. Treatment of uterine fibroid symptoms with relugolix combination therapy. *N Engl J Med*. 2021;384:630-42.

A22. Manyonda I, Belli AM, Lumsden MA, et al. Uterine-artery embolization or myomectomy for uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2020;383:440-51.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73:17-48.
2. Bogani G, Leone Roberti Maggiore U, Signorelli M, et al. The role of human papillomavirus vaccines in cervical cancer: prevention and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;122:92-7.
3. Falcaro M, Castañon A, Ndlela B, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet*. 2021;398:2084-92.
4. Centers for Disease Control and Prevention. *Human Papillomavirus (HPV): For Healthcare Professionals*. https://www.cdc.gov/hpv/hcp/index.html. Accessed March 14, 2023.
5. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2020;70:321-46.
6. Reynolds EE, Weinstein A, Farid H, et al. When and how would you screen this patient for cervical cancer? Grand rounds discussion from Beth Israel Deaconess Medical Center. *Ann Intern Med*. 2022;175:267-75.
7. Bouvard V, Wentzensen N, Mackie A, et al. The IARC perspective on cervical cancer screening. *N Engl J Med*. 2021;385:1908-18.
8. Lu KH, Broaddis RR. Endometrial cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:2053-64.
9. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, et al. Endometrial cancer. *Lancet*. 2022;399:1412-28.
10. Fontenot VE, Tewari K. The current status of immunotherapy in the treatment of primary advanced and recurrent endometrial cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2023;35:34-42.
11. Zhao S, Chen L, Zang Y, et al. Endometrial cancer in Lynch syndrome. *Int J Cancer*. 2022;150:7-17.
12. O'Brien KM, Tworoger SS, Harris HR, et al. Association of powder use in the genital area with risk of ovarian cancer. *JAMA*. 2020;323:49-59.
13. Wentzensen N, O'Brien KM. Talc, body powder, and ovarian cancer: a summary of the epidemiologic evidence. *Gyencol Oncol*. 2021;163:199-208.
14. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, et al. Epithelial ovarian cancer. *Lancet*. 2019;393:1240-53.
15. Rasmussen M, Lim K, Rambech E, et al. Lynch syndrome-associated epithelial ovarian cancer and its immunological profile. *Gynecol Oncol*. 2021;162:686-93.
16. Vang R, Shih IM. Serous tubal intra-epithelial carcinoma; what do we really know at this point? *Histopathology*. 2022;81:542-55.
17. Sisodia RC, del Carmen MG. Lesions of the ovary and fallopian tube. *N Engl J Med*. 2022;387:727-36.
18. Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, et al. Ovarian cancer, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19:191-226.
19. Tew WP, Lacchetti C, Kohn EC. PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer Guideline Expert Panel. Poly(ADP-Ribose) polymerase inhibitors in the management of ovarian cancer: ASCO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol*. 2022;40:3878-81.
20. Baek MH, Park EY, Ha HI, et al. Secondary cytoreductive surgery in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2022;40:1659-70.
21. Morice P, Gouy S, Leary A. Mucinous ovarian carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380:1256-66.
22. Hanley GE, Pearce CL, Talhouk A, et al. Outcomes from opportunistic salpingectomy for ovarian cancer prevention. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2147343.
23. Steward EA, Nowak RA. Uterine fibroids: hiding in plain sight. *Physiology (Bethesda)*. 2022;37:16-27.
24. Farris M, Bastianelli C, Rosato E, et al. Uterine fibroids: an update on current and emerging medical treatment options. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:157-78.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

185 CÁNCER DE TESTÍCULO

LAWRENCE H. EINHORN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de testículo tiene una incidencia anual de unos 8.700 casos al año en EE. UU. y representa solo el 1% de todas las neoplasias malignas masculinas.[1] No obstante, es el carcinoma más frecuente en hombres de 15 a 35 años.[2] En EE. UU., el cáncer testicular es de 4 a 5 veces más frecuente en los hombres de raza blanca que en los de otras etnias,[3] pero las tasas de incidencia están aumentando en los hombres asiáticos/de las islas del Pacífico e hispanos.[4] Los hombres que padecen criptorquidia tienen un riesgo entre 10 y 40 veces mayor de desarrollar cáncer testicular en el testículo no descendido, pero incluso el testículo normalmente descendido en estos hombres tiene un mayor riesgo de malignidad. El cáncer testicular está asociado al consumo de alcohol, al sobrepeso y la obesidad, y a unas concentraciones elevadas de lípidos en sangre.[5]

BIOPATOLOGÍA

Más del 95% de los tumores testiculares se originan en las células germinales.[6] Otros tipos de tumor más raros son los linfomas (sobre todo en hombres de edad avanzada y, a menudo, bilaterales), los tumores de células de Leydig y los de células de Sertoli. Los tumores no germinales no secretan α-fetoproteína ni gonadotropina coriónica humana y tampoco responden a la quimioterapia con derivados del platino.

De los tumores de células germinales, aproximadamente la mitad son seminomas y la otra mitad son no seminomas. Los tumores no seminomatosos pueden ser carcinomas embrionarios, tumores del saco vitelino, coriocarcinomas y teratomas (asociados o no a seminoma). Tanto los seminomas como los no seminomas suelen presentar amplificación o aneuploidía con ganancia de información genética en la posición 12p del brazo corto del cromosoma 12.[7]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Un cáncer testicular puede ser detectado por primera vez por el paciente o un médico como un bulto indoloro, a menudo del tamaño de un guisante. Sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan dolor unilateral o inflamación del testículo o el escroto. Otro síntoma inicial puede ser el dolor de flanco provocado por el aumento de tamaño de ganglios retroperitoneales metastásicos. Con menor frecuencia, el cáncer testicular puede sospecharse por primera vez durante la evaluación de una pareja por infertilidad cuando se detecta que el varón presenta oligospermia. Los síntomas pulmonares, como dolor torácico, tos o disnea, solo aparecen en caso de diseminación hematógena extensa a los pulmones. Una elevación significativa de la gonadotropina coriónica humana sérica puede producir ginecomastia.

En comparación con los tumores no seminomatosos, los seminomas aparecen en hombres dos décadas mayores, nunca secretan α-fetoproteína,[8] presentan gonadotropina coriónica humana normal o ligeramente elevada y suelen estar limitados al testículo (estadio I). La diseminación inicial es linfática a los ganglios retroperitoneales ipsilaterales y la diseminación hematógena a los pulmones es poco frecuente.

DIAGNÓSTICO

Es imprescindible una cuidadosa exploración testicular. Los testículos se palpan suavemente entre el pulgar y el segundo o tercer dedos, con el paciente de pie o en decúbito supino. En todo paciente con una masa palpable u orquialgia persistente debe sospecharse un cáncer testicular. Los antecedentes de criptorquidia o dolor en el flanco elevan aún más la posibilidad de cáncer. En el diagnóstico diferencial hay que considerar la epididimitis, el hidrocele (que puede ser secundario al cáncer), la torsión o el varicocele.

La ecografía testicular es el método diagnóstico de elección en todos los casos de sospecha.[9] Las masas intratesticulares hipoecógenas son casi siempre malignas y deben ser remitidas a un urólogo (fig. 185-1). La orquiectomía diagnosticará el tipo de tumor. El carcinoma embrionario muestra positividad para CD30, y el seminoma es positivo para CD117 y fosfatasa alcalina placentaria. La mayoría de los tumores de células germinales son positivos para OCT 3/4 y micro-ARN371.[10]

La evaluación de la enfermedad metastásica depende de los signos, los síntomas y la histología. En todos los casos deben medirse las concentraciones séricas de gonadotropina coriónica humana y α-fetoproteína, y debe realizarse una tomografía computarizada (TC) abdominal.

Los pacientes con cáncer de testículo se estadifican según la extensión anatómica de la enfermedad y la presencia o ausencia de concentraciones detectables de gonadotropina coriónica humana y α-fetoproteína séricas tras la orquiectomía. La diseminación linfática de un cáncer testicular de células germinales se detecta en la TC abdominal al observar ganglios de más de 1 cm interaortocavos en tumores primarios del lado derecho y periaórticos izquierdos en tumores primarios del lado izquierdo. La afectación ganglionar por debajo del diafragma constituye el estadio II y la diseminación por encima del diafragma a los ganglios linfáticos mediastínicos o supraclaviculares constituye el estadio III. La diseminación hematógena a los pulmones, el hígado, los huesos o el encéfalo también se clasifica como estadio III. Debe practicarse sistemáticamente una radiografía de tórax o una TC torácica en los tumores no seminomatosos y en los seminomas en estadio II. Si un paciente tiene criptorquidia, transgresión escrotal, vasectomía o cirugía previa de hernia inguinal, también debe realizarse una TC pélvica. La TC craneal o la resonancia magnética solo están indicadas si el paciente presenta signos o síntomas de enfermedad del sistema nervioso central. La tomografía por emisión de positrones no está indicada.

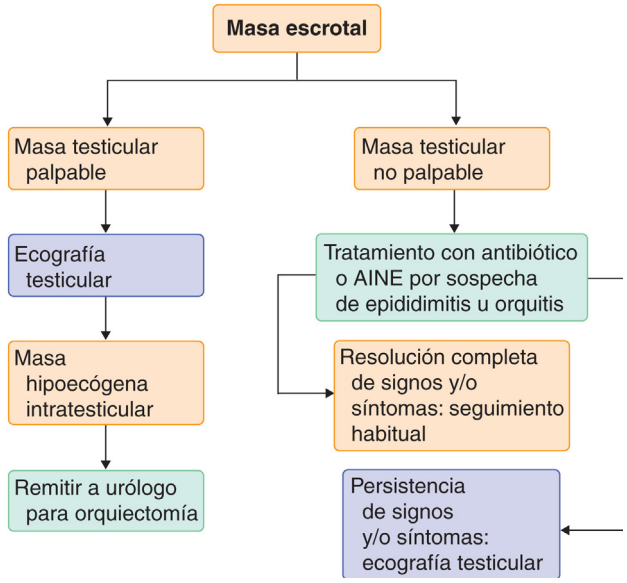

FIGURA 185-1. Actitud ante una masa escrotal u orquialgia. AINE, antiinflamatorio no esteroideo.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial depende principalmente del estadio de la enfermedad en el momento de la presentación.[11,12]

Enfermedad localizada y regional

Seminomas

Alrededor del 70% de los seminomas se diagnostican inicialmente en estadio clínico I. Los factores de riesgo de micrometástasis son: un tumor primario mayor de 4 cm o afectación de la *rete testis*. La ausencia de ambos hallazgos se asocia a una frecuencia de curaciones del 95% solo con la orquiectomía. La presencia de cualquiera de los dos hallazgos patológicos adversos se traduce en una frecuencia de curación del 80% con la orquiectomía sola. Una concentración elevada de forma persistente o en aumento de la gonadotropina coriónica humana indica diseminación metastásica, que requiere quimioterapia incluso aunque no se aprecien metástasis en la TC o en la exploración física. La semivida es de 18 a 24 h para la gonadotropina coriónica humana y de 5 días para la α-fetoproteína. Como resultado, la α-fetoproteína podría necesitar 6 semanas para normalizarse en un paciente que tuviera una concentración previa a la orquiectomía de 1.000 ng/ml, incluso si la enfermedad en estadio I se curara solo con orquiectomía.

Aunque un único ciclo de carboplatino o radioterapia es una opción,[13] la recomendación preferida para todos los seminomas en estadio clínico I es la vigilancia, con anamnesis y exploración física, determinación de las concentraciones séricas de gonadotropina coriónica humana y α-fetoproteína y TC abdominal (con TC pélvica si está indicado) cada 4 meses en el año 1, cada 6 meses en el año 2 y anualmente en los años 3 a 5. Los pacientes que recaen en la vigilancia siguen consiguiendo una frecuencia de curaciones casi del 100% con radioterapia abdominal o quimioterapia combinada basada en cisplatino. Los pacientes seleccionados con enfermedad en estadio II temprano pueden someterse a una disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales para evitar las complicaciones tardías de la quimioterapia o la radioterapia.

Tumores de células germinales no seminomatosos

Los pacientes diagnosticados en estadio clínico I pueden tratarse inicialmente solo con orquiectomía y observación, linfoadenectomía retroperitoneal o un ciclo único de poliquimioterapia con bleomicina + etopósido + cisplatino. Las tres opciones pueden lograr tasas de curación del 98 al 100%. La mayoría de las recaídas se producen en el primer año y se detectan mediante una detección selectiva con anamnesis, exploración física y concentraciones séricas de gonadotropina coriónica humana y α-fetoproteína cada 2 meses, y una radiografía de tórax más una TC abdominal cada 4 meses. Todos los estudios deben repetirse cada 6 meses durante el segundo año y anualmente en los años 3 a 5. Los factores de riesgo de recidiva durante el seguimiento son la invasión vascular en la pieza de orquiectomía o la presencia de carcinoma embrionario como

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Brenner DR, Heer E, Ruan Y, et al. The rising incidence of testicular cancer among young men in Canada, data from 1971-2015. *Cancer Epidemiol*. 2019;58:175-7.
2. Smith ZL, Werntz RP, Eggener SE. Testicular cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Med Clin North Am*. 2018;102:251-64.
3. Reese SW, Tully KH, Nabi J, et al. Temporal trends in the incidence of testicular cancer in the United States over the past four decades. *Eur Urol Oncol*. 2021;4:484-836.
4. Ghazarian AA, McGlynn KA. Increasing incidence of testicular germ cell tumors among racial/ethnic minorities in the US. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29:1237-45.
5. Huang J, Chan SC, Tin MS, et al. Worldwide distribution, risk factors, and temporal trends of testicular cancer incidence and mortality: a global analysis. *Eur Urol Oncol*. 2022;5:566-76.
6. Batool A, Karimi N, Wu XN, et al. Testicular germ cell tumor: a comprehensive review. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76:1713-27.
7. King J, Adra N, Einhorn LH. Testicular cancer: biology to bedside. *Cancer Res*. 2021;81:5369-76.
8. Fero KE, Lec PM, Sharma V, et al. When is a seminoma not a seminoma? The incidence, risk factors and management of patients with testicular seminoma with discordant elevated serum alpha-fetoprotein. *Urology*. 2021;157:188-96.
9. Wardak S, Pang KH, Castiglione F, et al. Management of small testicular masses: outcomes from a single-centre specialist multidisciplinary team. *BJU Int*. 2023;131:73-81.
10. Egan J, Salari K. Biomarkers in testicular cancer: classic tumor markers and beyond. *Urol Clin North Am*. 2023;50:133-43.
11. Murez T, Fléchon A, Branger N, et al. French AFU cancer committee guidelines—update 2022-2024: testicular germ cell cancer. *Prog Urol*. 2022;32:1066-101.
12. PDQ Adult Treatment Editorial Board. *Testicular Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries*. Bethesda, MD: National Cancer Institute (US); 2022.
13. Aydin AM, Zemp L, Cheriyan SK, et al. Contemporary management of early stage testicular seminoma. *Transl Androl Urol*. 2020;9:S36-44.
14. Gillessen S, Sauvé N, Collette L, et al. Predicting outcomes in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors: results from the IGCCCG Update Consortium. *J Clin Oncol*. 2021;39:1563-74.
15. McHugh DJ, Feldman DR. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy for relapsed germ cell tumors. *Adv Urol*. 2018;2018:7272541.
16. Rovito MJ, Adams WB, Craycraft M, et al. The association between testicular self-examination and stages of testicular cancer diagnosis: a cross-sectional analysis. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2022;11:41-7.
17. Heijnsdijk EAM, Supit SJ, Looijenga LHJ, et al. Screening for cancers with a good prognosis: the case of testicular germ cell cancer. *Cancer Med*. 2021;10:2897-903.
18. Hellesnes R, Myklebust TA, Fossa SD, et al. Testicular cancer in the cisplatin era: causes of death and mortality rates in a population-based cohort. *J Clin Oncol*. 2021;39:3561-73.
19. Milano MT, Dinh PC, Yang H, et al. Solid and hematologic neoplasms after testicular cancer: a US population-based study of 24900 survivors. *JNCI Cancer Spectr*. 2020;4:1-13.
20. Zhang H, Yang H, Bandyopadhyay S, et al. Increased risk of high-grade prostate cancer among testicular cancer survivors. *PLoS One*. 2022;17:e0263573.
21. Chovanec M, Lauritsen J, Bandak M, et al. Late adverse effects and quality of life in survivors of testicular germ cell tumour. *Nat Rev Urol*. 2021;18:227-45.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tipo celular predominante. La enfermedad clínica de pequeño volumen en estadio II (ganglios de 1 a 3 cm) suele tratarse mediante la disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales, que se realiza mejor en un centro terciario con un procedimiento de preservación del nervio para evitar la eyaculación retrógrada. Los pacientes en estadios II o III con gran masa tumoral se tratan con poliquimioterapia con cisplatino.

Quimioterapia en la enfermedad diseminada

La quimioterapia combinada con cisplatino bajo supervisión de un experto puede curar el 70% de los casos. La quimioterapia combinada de bleomicina/etopósido/cisplatino en tres o cuatro ciclos es la quimioterapia estándar para el cáncer de testículo diseminado. Alrededor del 60% de los pacientes que requieren quimioterapia tienen metástasis de bajo riesgo.[14] Los pacientes pueden estratificarse, en función de la elevación de la gonadotropina coriónica humana y la α-fetoproteína séricas y de la presencia de metástasis viscerales no pulmonares, en las categorías de bajo riesgo (tasa de curación del 90% con tres ciclos de quimioterapia), riesgo intermedio (tasa de curación del 75% con tres o cuatro ciclos de quimioterapia) y alto riesgo (tasa de curación del 50 al 60% con cuatro ciclos de quimioterapia) (tabla 185-1).

Los tratamientos de segunda o tercera línea también son potencialmente curativos, bien sea con quimioterapia de rescate en dosis estándar (con ifosfamida/cisplatino más paclitaxel o vinblastina) o con carboplatino/etopósido en dosis altas, seguidos de trasplante de células madre de sangre periférica bajo la supervisión de un experto.[15] Las tasas de curación oscilan entre el 25 y el 85%, dependiendo de que la quimioterapia sea de segunda o de tercera línea, de las características del paciente y del tipo de tumor. Algunos pacientes seleccionados con recidiva localizada pueden ser candidatos a procedimientos quirúrgicos de rescate, como la disección de ganglios linfáticos retroperitoneales.

La recidiva tardía después de los 2 años es poco frecuente, pero puede afectar a un 2-3% de los pacientes que han alcanzado la remisión completa. La recidiva tardía suele manifestarse por un aumento de las concentraciones séricas de α-fetoproteína. El enfoque óptimo es identificar la localización de las metástasis y realizar una resección quirúrgica si es factible. La quimioterapia con derivados del platino sin cirugía posterior a la quimioterapia puede lograr remisiones transitorias, pero pocas curaciones.

PREVENCIÓN

La corrección quirúrgica de la criptorquidia antes de la pubertad reduce el riesgo de cáncer testicular, pero las anomalías en el propio testículo pueden explicar tanto la criptorquidia como el riesgo de cáncer. Los médicos deben explorar cuidadosamente los testículos en los hombres, especialmente entre los 15 y los 40 años. Aunque la autoexploración se ha asociado a un diagnóstico más precoz del cáncer testicular,[16] la U.S. Preventive Services Task Force no la recomienda, dada su limitada precisión para esta enfermedad poco frecuente y su tendencia a generar pruebas innecesarias.[17] Sin embargo, los pacientes curados de su cáncer de testículo tienen una probabilidad del 2% de desarrollar un segundo cáncer de células germinales, sin relación con el primero, en el testículo contralateral. Estos hombres en alto riesgo deben ser formados para la autoexploración. La exploración del testículo restante por el médico debe formar parte habitual del seguimiento.

PRONÓSTICO

El cáncer de testículo es el tumor sólido más curable, con una supervivencia a los 10 años del 95% para los estadios I a III y del 80% para la enfermedad diseminada que requiere quimioterapia. La amplitud de la concentración sérica de gonadotropina coriónica humana y α-fetoproteína es una variable pronóstica independiente de la curación con poliquimioterapia con cisplatino. Sin embargo, las posibles secuelas en los supervivientes a largo plazo incluyen un riesgo entre 2,5 y 3 veces mayor de sufrir una segunda neoplasia maligna,[18] especialmente leucemia mieloide aguda[19] y cáncer de próstata,[20] por quimioterapia o radioterapia, enfermedades cardiovasculares, ototoxicidad con acúfenos e hipoacusia de alta frecuencia, infertilidad y problemas psicosociales.[21] La mayoría de los supervivientes trabajan a tiempo completo y llevan una vida saludable y productiva. No se debe negar la poliquimioterapia curativa con platino a los pacientes con enfermedad metastásica debido a estas complicaciones tardías. El mantenimiento de la salud, incluido el ejercicio, la abstinencia del tabaco, evitar la obesidad, y el control de la presión arterial y el perfil lipídico, es crucial. El hipogonadismo con testosterona baja puede aumentar el riesgo de síndrome metabólico.

TABLA 185-1 DEFINICIONES DE LA ENFERMEDAD DE RIESGO BAJO E INTERMEDIO

RIESGO BAJO (TODOS LOS NO SEMINOMATOSOS)
hCG > 50.000 mUI/ml*
AFP > 10.000 ng/ml*
Metástasis viscerales no pulmonares (p. ej., óseas, hepáticas o cerebrales)
Tumor primario mediastínico de células germinales no seminomatoso
RIESGO INTERMEDIO
Metástasis viscerales no pulmonares en el seminoma
hCG 5.000-50.000 mUI/ml*
AFP 1.000-10.000 ng/ml*

*Determinación tras la orquiectomía al inicio de la quimioterapia.
AFP, α-fetoproteína; hCG, gonadotropina coriónica humana.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

186 CÁNCER DE PRÓSTATA

KATHLEEN A. COONEY Y ELISABETH I. HEATH

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de próstata es el cáncer no cutáneo más común que afecta a los hombres de EE. UU., con aproximadamente 270.000 nuevos casos diagnosticados al año y unas 35.000 muertes anuales. En todo el mundo se diagnostican anualmente alrededor de 1,4 millones de casos de cáncer de próstata, que provocan aproximadamente 375.000 muertes al año. Esta enfermedad es el cáncer más común entre los hombres de gran parte de Europa, Norteamérica y Australia, pero en Asia se observan frecuencias más bajas. La mortalidad es más elevada en el África subsahariana y el Caribe, probablemente porque las tasas de detección precoz son mucho menores.

En los países desarrollados, el uso generalizado de la detección selectiva con la prueba del antígeno prostático específico (PSA), a partir de principios de la década de los noventa, provocó un rápido aumento de la incidencia anual declarada de cáncer de próstata, atribuible sobre todo a la identificación de casos asintomáticos. Sin embargo, desde 1992, la tasa de incidencia declarada de cáncer de próstata ha descendido en un 50%,[1] en primer lugar por la aceleración del diagnóstico de los casos prevalentes tempranos y, posteriormente, por unas recomendaciones más conservadoras sobre la detección selectiva con PSA.

Los tres factores de riesgo bien reconocidos del cáncer de próstata son la edad avanzada, el origen étnico y los antecedentes familiares.[2] El cáncer de próstata rara vez se diagnostica antes de los 40 años y la edad media de aparición es aproximadamente los 68 años. En EE. UU., los hombres negros no hispanos tienen la mayor incidencia de cáncer de próstata (171,6 casos/100.000 habitantes ajustados por edad) y la mayor mortalidad (38,3/100.000) por esta enfermedad. Por el contrario, los hombres asiáticos/de las islas del Pacífico tienen la incidencia y la mortalidad más bajas (53,8/100.000 y 8,8/100.000, respectivamente). Alrededor del 10% de todos los cánceres de próstata en EE. UU. son de aparición precoz, diagnosticados a los 56 años o antes; es más probable que estos hombres tengan un componente genético en su enfermedad. El riesgo de cáncer de próstata está relacionado con el número de familiares afectados, independientemente de si se trata de parientes de primer grado, y con la presencia de enfermedad de aparición temprana en el árbol genealógico. La agrupación familiar del cáncer de próstata parece estar relacionada con factores genéticos, sin pruebas de que el entorno compartido contribuya a la agrupación familiar.[3] Otros posibles factores de riesgo son el consumo elevado de grasas alimentarias, el consumo de abundante calcio, la exposición a dioxinas y una prostatitis previa.

BIOPATOLOGÍA

La mayoría de los cánceres de próstata son adenocarcinomas y se originan a partir de las células epiteliales que recubren la glándula prostática. El antígeno prostático específico (PSA) es una serina proteasa regulada por andrógenos producida por las células epiteliales de la glándula prostática y por los cánceres derivados de las mismas. La neoplasia intraepitelial prostática de alto grado y la proliferación microacinar atípica son lesiones precursoras.

La proteína PTEN suele perderse en los cánceres de próstata agresivos, generalmente por deleción genómica. La transposición del gen de la proteasa transmembrana *TMPRSS2* al gen *ERG*, miembro de la familia ETS, que genera la fusión *TMPRSS2-ERG*, se observa en el 40-50% de los cánceres de próstata, especialmente en los hombres de raza blanca. Otras anomalías moleculares que se observan en casos sin fusión del gen ETS incluyen: sobreexpresión del gen de la serina peptidasa *SPINK1;* mutaciones puntuales repetidas del gen represor de la transcripción *SPOP;* pérdida y/o mutaciones del gen *CHD1,* y alteraciones en miembros de la familia de genes RAS/RAF. Los cánceres de próstata metastásicos y/o resistentes a la castración suelen presentar anomalías en los genes del receptor de andrógenos, *TP53* y *RB1,* además de la pérdida de PTEN.

Las mutaciones raras no sinónimas en el factor de transcripción *HOXB13* se asocian con un riesgo 3-4 veces mayor de cáncer de próstata.[4] El cáncer de próstata también aumenta en los portadores de mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2*. Alrededor del 12% de los hombres con cáncer de próstata metastásico presentan una mutación de la línea germinal de un gen reparador del ADN.[5]

Las histologías distintas a los adenocarcinomas representan menos del 5% de los casos. Los cánceres ductales e intraductales pueden estar relacionados con mutaciones genéticas de reparación del ADN de la línea germinal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En EE. UU. y en la mayoría de los países desarrollados, la mayoría de los hombres a los que se diagnostica un cáncer de próstata son asintomáticos y tienen tumores que se descubren mediante la detección selectiva con PSA. Los hombres con enfermedad localizada pueden referir diversos síntomas de la vía urinaria inferior, como retención urinaria, polaquiuria y nicturia. Otros síntomas pueden ser hematuria y hematospermia. En los hombres que presentan metástasis, los síntomas pueden incluir astenia, pérdida de peso y osteodinia. La compresión medular (caps. 164 y 175) puede anunciarse por un dolor de espalda progresivo y bien localizado, que se asocia a debilidad y retención urinaria. Algunos hombres con cáncer de próstata localmente avanzado pueden presentar edema, hipertensión e insuficiencia renal. En el momento del diagnóstico, alrededor del 75% de los hombres tendrán enfermedad localizada, alrededor del 15% tendrán enfermedad regional y alrededor del 10% tendrán enfermedad a distancia.

DIAGNÓSTICO

Un aumento de la concentración de PSA es un hallazgo casi universal en los pacientes que padecen cáncer de próstata.[6] Sin embargo, este incremento puede estar causado por muchas enfermedades no cancerosas, como la hipertrofia prostática benigna y la prostatitis (cap. 114). La mayoría de los hombres se someten a una biopsia de la glándula prostática guiada por ecografía transrectal para diagnosticar el cáncer de próstata, pero la biopsia guiada por resonancia magnética (RM) puede mejorar la precisión de la biopsia.[A1,A2] Dado que el cáncer de próstata suele ser multifocal, normalmente se obtienen de 10 a 12 cilindros, pero las biopsias dirigidas por RM exclusivas de las zonas sospechosas son una alternativa.[A3] La infección es un riesgo del procedimiento y es habitual administrar profilaxis antibiótica (p. ej., una dosis oral única de 750 mg de ciprofloxacino o una dosis oral única de 160/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol) antes del procedimiento. Puede obtenerse un urocultivo rutinario antes del procedimiento para orientar el tratamiento profiláctico previo y posterior a la biopsia si se detectan bacterias (cap. 263). Dado que la hemorragia es otro riesgo del procedimiento, lo ideal es interrumpir la medicación anticoagulante y/o con antiagregantes plaquetarios durante el procedimiento y reiniciarla después.

Los cánceres de próstata se clasifican con el grado de Gleason (tabla 186-1), que califica la histología de los patrones más frecuentes en la biopsia y luego suma las dos puntuaciones.

La proliferación microacinar atípica se observa aproximadamente en el 5% de las biopsias de próstata, y entre el 30 y el 50% de las personas con este hallazgo presentarán un carcinoma infiltrante al repetir la biopsia. Los hombres cuyas biopsias muestran una neoplasia intraepitelial prostática de alto grado o una proliferación microacinar atípica suelen ser revaluados a intervalos de 6 a 24 meses, y debe considerarse la posibilidad de someterlos a pruebas de biomarcadores o de diagnóstico por imagen para ayudar al diagnóstico del cáncer, si procede. Los hallazgos benignos en una biopsia de próstata incluyen la atrofia, la adenosis, la hiperplasia adenomatosa atípica y la inflamación aguda o crónica.

Estadificación

La estratificación inicial del riesgo y la estadificación del cáncer de próstata combinan las características clínicas y patológicas, así como los resultados de las pruebas de imagen, para establecer la extensión de la lesión. El cáncer de próstata se estadifica en función del grado de elevación de la concentración de PSA, el grado de Gleason del tumor primario y su extensión local, si el tumor se ha extendido a los ganglios linfáticos regionales o alejados o a estructuras cercanas, y si se ha extendido a los huesos o a órganos distantes (tabla 186-2). Los estudios de imagen son clave para determinar la extensión de la enfermedad local, así como la presencia de cualquier metástasis. Si existe enfermedad local, se prefieren la ecografía transrectal y la resonancia magnética (RM) para determinar el tamaño de la glándula prostática, localizar los nódulos y detectar la invasión de las estructuras adyacentes.[7] Es preferible realizar una gammagrafía ósea y una tomografía computarizada (TC) para evaluar las metástasis. La tomografía por emisión de positrones (PET)/TC también puede ayudar no solo en la estadificación inicial, sino también en la evaluación bioquímica de la enfermedad recidivante. Los marcadores de imágenes más comunes para detectar la enfermedad de pequeño volumen en los tejidos blandos y/o en el hueso son la colina C-11 o la fluciclovina F-18 en lugar de la fluorodesoxiglucosa F-18 (FDG), que se utiliza de forma rutinaria en otros cánceres comunes. El antígeno de membrana específico de la próstata puede dirigirse utilizando ^{68}Ga-PSMA-11 y 18F-DCFPyl como marcadores.[8]

Se recomiendan las pruebas genéticas en línea germinal en los hombres que padecen cáncer de próstata y que presentan una o más de las siguientes características: cáncer de próstata de alto riesgo, muy alto riesgo, regional o metastásico; ascendencia judía asquenazí, o fuertes antecedentes familiares de cáncer de próstata u otros cánceres epiteliales, como el de mama, ovario, colorrectal o endometrio.

TABLA 186-1 GRADOS DE GLEASON

PATRÓN	CRITERIOS
1	El cáncer de próstata está bien diferenciado, con glándulas pequeñas y bien formadas que se asemejan mucho al tejido prostático normal
2	Carcinoma moderadamente diferenciado en el que las glándulas están bien formadas, pero son más grandes y con más tejido entre ellas
3	Carcinoma moderadamente diferenciado en el que las glándulas son reconocibles, pero las células son más oscuras, tienen un patrón infiltrativo y empiezan a invadir el tejido circundante
4	Carcinoma poco diferenciado con pocas glándulas reconocibles y células que invaden el tejido circundante en grupos neoplásicos
5	Carcinoma anaplásico con pocas glándulas reconocibles y con láminas de células por todo el tejido circundante

TRATAMIENTO

El cáncer de próstata presenta una amplia heterogeneidad clínica y algunos hombres pueden recibir un tratamiento agresivo para cánceres que nunca provocarán síntomas clínicos. Las decisiones de tratamiento se basan no solo en la estratificación del riesgo y el estadio de la enfermedad, sino también en los efectos secundarios del mismo (tabla 186-3).[9,10]

Enfermedad localizada

Existen varias opciones de tratamiento para los pacientes con un cáncer de próstata localizado (v. tabla 186-3).

Espera vigilante y vigilancia activa

La observación (espera vigilante) es una opción para los hombres que tienen causas concurrentes de muerte que probablemente acorten la esperanza de vida a menos de 10 años.[A4] Otra estrategia es la vigilancia activa, que incluye

TABLA 186-2 ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

TUMOR (T)	GANGLIOS (N)	METÁSTASIS (M)	PSA (ng/ml)	PUNTUACIÓN DE GLEASON	ESTADIO
T1-T2	N0	M0	< 10	6	I
T1-T2	N0	M0	≥ 10 a < 20	6	IIA
T1-T2	N0	M0	< 20	3 + 4 = 7	IIB
T1-T2	N0	M0	< 20	4 + 3 = 7	IIC
T1-T2	N0	M0	< 20	8	IIC
T1-T2	N0	M0	≥ 20	≤ 8	IIIA
T3-T4	N0	M0	Cualquiera	≤ 8	IIIB
Cualquier T	N0	M0	Cualquiera	9-10	IIIC
Cualquier T	N1	M0	Cualquiera	Cualquiera	IVA
Cualquier T	Cualquiera	M1	Cualquiera	Cualquiera	IVB

Para el grado de Gleason, véase la tabla 186-1.

M0, sin diseminación del tumor a distancia; M1, diseminación del tumor a distancia; N0, sin diseminación del tumor a los ganglios linfáticos regionales; N1, diseminación del tumor a los ganglios linfáticos regionales; PSA, antígeno prostático específico; T1, tumor demasiado pequeño para verse o palparse en la exploración física; T2, tumor limitado a la glándula prostática; T3, el tumor invade las vesículas seminales o se extiende más allá de la glándula prostática; T4, el tumor se extiende a estructuras adyacentes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 186-3 MANEJO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

EXTENSIÓN DEL CÁNCER	OPCIONES TERAPÉUTICAS
Estadio I	Observación Vigilancia activa Radioterapia con haz externo o braquiterapia Prostatectomía radical con o sin disección de ganglios linfáticos pélvicos
Estadio II	Vigilancia activa Radioterapia con haz externo o braquiterapia Prostatectomía radical con o sin disección de los ganglios linfáticos pélvicos
Estadio IIIA	Tratamiento de privación de andrógenos más radioterapia externa o braquiterapia Prostatectomía radical con disección de los ganglios linfáticos pélvicos
Estadios IIIB, IIIC, IVA o IVB	Radioterapia con haz externo y/o braquiterapia más tratamiento de privación de andrógenos, y/o docetaxel Prostatectomía radical con disección de ganglios linfáticos pélvicos
Recidivas bioquímica del PSA	Observación Radioterapia externa de rescate Prostatectomía radical de rescate Tratamiento de privación de andrógenos
Cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas	Tratamiento de privación de andrógenos, docetaxel, abiraterona, enzalutamida, apalutamida, darolutamida
Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración	Tratamiento de privación de andrógenos, docetaxel, cabacitaxel, abiraterona, enzalutamida, darolutamida, sipuleucel-T, olaparib, rucaparib, radio 223, pembrolizumab, lutecio 177 vipivotida tetraxetán

determinación de PSA cada 6 meses, un tacto rectal una vez al año, biopsias de próstata repetidas cada 12 meses y la consideración de la espectroscopia por RM.[11,A5] Ki-67 es un marcador de proliferación y una elevada expresión de Ki-67 y/o la pérdida de PTEN pueden identificar a pacientes que pueden requerir un tratamiento más agresivo.[12]

Tratamiento curativo

Tanto la prostatectomía radical como la radioterapia pueden lograr una alta tasa de curación en los casos de enfermedad precoz. La opción preferida debe tener en cuenta los deseos, la experiencia y las expectativas del paciente. Se recomienda encarecidamente la derivación al especialista o equipo adecuado para que le ofrezca una explicación equilibrada de las repercusiones de cada opción sobre la función intestinal, vesical y sexual, así como sobre otros efectos secundarios sistémicos.

La prostatectomía radical es una opción para los pacientes que tienen una enfermedad clínicamente localizada y una esperanza de vida superior a 10 años.[A6] Se suele realizar una prostatectomía radical laparoscópica o asistida por robot en lugar de la prostatectomía radical abierta para reducir la duración de la estancia hospitalaria, así como la hemorragia, las complicaciones quirúrgicas, la incontinencia urinaria y la disfunción eréctil.[A7] En los pacientes en los que la probabilidad de afectación ganglionar es alta, debe realizarse una disección de los ganglios linfáticos pélvicos, normalmente en el momento de la prostatectomía. Una disección ampliada de los ganglios linfáticos pélvicos extirpa todos los ganglios de la vena ilíaca externa, la pared lateral pélvica, la pared de la vejiga, el suelo de la pelvis y la arteria ilíaca interna.

Otra opción de tratamiento curativo para pacientes con enfermedad clínicamente localizada es la radioterapia,[A8] administrada bien como radioterapia externa con fotones o protones, bien mediante braquiterapia.[13] La radioterapia externa de intensidad modulada (19 tratamientos de 3,4 Gy cada uno en lugar de 39 tratamientos de 2,0 Gy cada uno) o la terapia ultrafraccionada (7 tratamientos de 4,1 Gy cada uno) proporcionan resultados equivalentes.[A9,A10] La radioterapia tridimensional guiada por imagen localiza diariamente el tumor para garantizar un posicionamiento adecuado, con el fin de localizar el tratamiento en la próstata y minimizar la dosis en los órganos normales circundantes, como la vejiga y el recto. La terapia de protones administra dosis conformadas a la próstata con menos radiación sobre el tejido normal circundante, pero no mejora el pronóstico clínico a pesar de sus costes sustancialmente más elevados.[14] La braquiterapia (implantación de semillas o radioterapia intersticial), que libera radiactividad directamente sobre la próstata, puede utilizarse sola en pacientes con cáncer de próstata en estadio inicial y de bajo riesgo o en combinación con radioterapia externa en pacientes con enfermedad de mayor riesgo.[15]

Enfermedad de alto riesgo

En los pacientes con enfermedad en estadio II de alto riesgo o en estadio III, el mayor riesgo de enfermedad ganglionar y micrometastásica justifica la prostatectomía radical, seguida habitualmente de radioterapia. En estos pacientes de alto riesgo, el tratamiento neoadyuvante de privación androgénica[16] debería preceder a la cirugía y la radioterapia para aumentar la probabilidad de lograr la curación.[A11] Los ultrasonidos focales de alta intensidad, la crioterapia focal y la ablación focal con láser son enfoques experimentales para la enfermedad localizada, pero se asocian a altas frecuencias de recaídas y actualmente no pueden recomendarse para su uso rutinario.

Enfermedad bioquímica recidivante

En los pacientes que se someten a un tratamiento definitivo inicial se deben realizar determinaciones de PSA de seguimiento cada 6-12 meses durante los primeros 5 años y después anualmente. En los pacientes con enfermedad con afectación ganglionar está justificado determinar el PSA y una exploración física cada 3-6 meses. Los estudios de imagen no están indicados como parte del seguimiento rutinario.

Alrededor del 40% de los hombres que reciben un tratamiento local definitivo pueden experimentar una recidiva bioquímica en un plazo de 10 años por enfermedad residual o recidivante. Tras la prostatectomía radical, el PSA debe ser indetectable, y una recidiva bioquímica se define como una concentración de PSA de 0,2 ng/ml o superior, confirmado en dos momentos diferentes. A diferencia del efecto inmediato de la cirugía, el efecto máximo de la radioterapia puede producirse hasta 2 años después, e incluso entonces el PSA sigue siendo detectable, porque las células normales de la próstata siguen elaborando PSA. Tras la radioterapia, la recidiva se define como un aumento del PSA de más de 2 ng/ml por encima de su valle tras el tratamiento o una duplicación del PSA en un período de 3 meses.

El tratamiento de rescate debe iniciarse rápidamente en caso de enfermedad recidivante o residual tras una prostatectomía o radioterapia. Dependiendo del grado de aumento del PSA, de los resultados de las pruebas de imagen para buscar una recidiva local o enfermedad a distancia y del tipo de tratamiento local definitivo previo, las opciones para tratar la recidiva varían, pero incluyen la radioterapia guiada por imagen PET/TC[A12] y el tratamiento de privación de andrógenos[A13] bajo supervisión de un experto.

Tratamiento de privación de andrógenos

En los pacientes con enfermedad recidivante o avanzada, el objetivo del tratamiento sistémico es reducir la concentración de testosterona, ya sea quirúrgicamente mediante orquiectomía bilateral o médicamente mediante tratamiento de privación de andrógenos (es decir, castración médica). Las opciones médicas bajo supervisión de un experto incluyen los agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). En la mayoría de los pacientes tratados con cualquiera de las dos clases de agentes, las concentraciones de testosterona sérica descienden a niveles de castración en los 30 días siguientes al tratamiento inicial.

Los agonistas de la GnRH, que son análogos sintéticos de la GnRH, se unen al receptor de la GnRH en la adenohipófisis y pueden provocar un aumento temporal de la hormona luteinizante y, por tanto, de la testosterona. En consecuencia, los pacientes que presentan metástasis importantes pueden sufrir un deterioro agudo a menos que se reduzca la cantidad de testosterona circulante mediante un tratamiento previo con un antiandrógeno o un antagonista de los receptores androgénicos, como la flutamida, la bicalutamida o la nilutamida orales. Los agonistas de la GnRH, que están disponibles como inyectables o implantes, incluyen la leuprolida, la goserelina, la triptorelina y la histrelina.

Los antagonistas de la GnRH, que son análogos sintéticos de la hormona liberadora de gonadotropina que produce el hipotálamo, impiden que la GnRH se una a sus receptores en la hipófisis anterior. Como resultado, se reducen las concentraciones de la hormona luteinizante y, a continuación, las de testosterona. Dado que los antagonistas de la GnRH tienen un mecanismo de acción directo, no se produce una respuesta de brote. Los antagonistas de la GnRH disponibles bajo supervisión de un experto, ya sea como inyectables u orales, son el degarelix o el relugolix.

Los efectos secundarios, tanto de los agonistas como de los antagonistas de la GnRH, reflejan la baja concentración de testosterona. Entre los síntomas y signos más comunes que deben vigilar los pacientes se encuentran los sofocos, el aumento de peso, la astenia, la osteoporosis, el aumento del colesterol sérico, la pérdida de masa muscular, la pérdida de libido y el aumento de la presión arterial. La incidencia acumulada de acontecimientos cardiovasculares adversos importantes (p. ej., infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal y muerte por todas las causas) es aproximadamente un 50% menor con el relugolix que con la leuprolida.[A14]

Cáncer de próstata metastásico

La mayoría de los cánceres de próstata metastásicos son inicialmente sensibles a las hormonas y responden a la privación de andrógenos, pero casi todos los tumores acaban siendo no sensibles.[17]

Cáncer de próstata metastásico sensible a las hormonas

En los pacientes que tienen metástasis suele añadirse otro agente sistémico al tratamiento de privación androgénica, porque la intensificación del tratamiento con docetaxel o con un agente hormonal de nueva generación puede mejorar significativamente la supervivencia. Por ejemplo, la adición de docetaxel al tratamiento de privación de andrógenos en pacientes con enfermedad hormonosensible prolonga la mediana de supervivencia global en 17 meses en comparación con el tratamiento androgénico solo[A15] en pacientes que tienen enfermedad de alto volumen, definida por la presencia de metástasis viscerales o cuatro o más lesiones óseas, incluida al menos una más allá de los cuerpos vertebrales y la pelvis. En estos pacientes, alcanzar un PSA $\leq$ 0,2 ng/ml a los 7 meses es pronóstico de una mayor supervivencia global.

Los agentes hormonales de nueva generación utilizados bajo supervisión experta incluyen la abiraterona, la enzalutamida, la apalutamida y la darolutamida, cada uno de los cuales bloquea el receptor androgénico y mejora la supervivencia global en la enfermedad de bajo y alto volumen cuando se

añaden a la terapia de privación de andrógenos en comparación con el tratamiento de privación de andrógenos solo.[A16-A19] A diferencia de la abiraterona, el tratamiento con enzalutamida y apalutamida no requiere tratamiento sustitutivo con glucocorticoides.

Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración

Abordaje general

A pesar del éxito obtenido con la privación de andrógenos y el tratamiento hormonal, al final la enfermedad se hace resistente a la castración, como demuestran unas concentraciones crecientes de PSA a pesar de que las de testosterona confirman la castración. Bajo la supervisión de expertos, el plan de tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración debe guiarse por la localización y la carga de la metástasis, el tratamiento previo recibido cuando la enfermedad era hormonosensible, los síntomas y el estado molecular. Suele preferirse el tratamiento con un único agente.

Cuando las concentraciones de PSA aumentan durante el tratamiento de privación de andrógenos y antiandrógenos de primera generación, el tratamiento de privación de andrógenos (un agonista o antagonista de la GnRH) suele continuarse indefinidamente, pero la retirada del antiandrógeno puede invertir temporalmente el aumento del PSA. Si los pacientes fueron tratados con docetaxel, el retratamiento con docetaxel puede ser razonable si la progresión se produjo más de 12 meses después de haberlo utilizado por última vez. Si la progresión se produce rápidamente tras el tratamiento con docetaxel en la enfermedad hormonosensible, puede utilizarse el cabacitaxel. Si los pacientes recibieron un tratamiento hormonal de nueva generación, no debe utilizarse otro agente similar. En su lugar, debería considerarse otro fármaco con un mecanismo de acción diferente, como el docetaxel. La abiraterona, la enzalutamida y la darolutamida son agentes aprobados por la FDA en el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, pero la apalutamida no está aprobada por la FDA para esta indicación. La aparición de un cáncer de próstata letal y agresivo con características neuroendocrinas/de células pequeñas requiere un tratamiento con quimioterapia combinada (cisplatino/carboplatino y etopósido).

Además de la quimioterapia y el nuevo tratamiento hormonal, otros agentes aprobados por la FDA incluyen la inmunoterapia, los inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) y los agentes dirigidos a la enfermedad ósea, como el radio 223. En los pacientes cuyos tumores presentan una inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H), una deficiencia en la reparación de emparejamientos erróneos (dMMR) o una carga mutacional tumoral alta (≥ 10 mutaciones/megabase), resulta eficaz el pembrolizumab, un anticuerpo bloqueante del receptor de muerte programada 1 (PD-1). El sipuleucel-T es una inmunoterapia celular autóloga diseñada para inducir una respuesta inmunitaria dirigida contra la fosfatasa ácida prostática, que es un antígeno que se expresa en el cáncer de próstata. Este agente está indicado para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, asintomático o mínimamente sintomático, independientemente del tipo de tratamiento previo.[18] Las toxicidades asociadas al sipuleucel-T están relacionadas con reacciones agudas a la infusión e incluyen astenia, fiebre, escalofríos y náuseas.

Los hombres con cáncer de próstata por mutaciones del gen de reparación del ADN responden bien a los inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP). Los hombres con cáncer de próstata asociado a mutaciones en uno de los genes de reparación de emparejamientos erróneos asociados al síndrome de Lynch pueden beneficiarse de la inmunoterapia. Si el perfil molecular revela un gen de reparación de la recombinación homóloga perjudicial o presuntamente perjudicial de la línea germinal o somático en pacientes que han progresado tras un tratamiento previo con quimioterapia y/o abiraterona o enzalutamida, resulta útil el tratamiento con inhibidores de la PARP (incluidos el olaparib y el rucaparib).[A20,A21] Las toxicidades incluyen anemia, neumonitis y diarrea.

El radio 223, un agente terapéutico radiactivo emisor de partículas α, está indicado para el tratamiento de pacientes con metástasis ósea sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas. Al igual que con los demás agentes, la supervivencia global con este tratamiento es casi 4 meses mejor en comparación con el placebo. Las toxicidades del radio 223 incluyen la supresión de la médula ósea y un mayor riesgo de fracturas, pero la adición de agentes fortalecedores de los huesos puede reducir el riesgo de fracturas. Actualmente no se recomienda la combinación de radio 223 con otros agentes.

Los teranósticos representan otra clase terapéutica de fármacos. Un tratamiento de radioligando dirigido, ^{177}Lu-PSMA-617, se dirige al antígeno de membrana específico de la próstata, que está altamente expresado en el cáncer de próstata, como demuestra una PET/TC positiva del antígeno de membrana específico de la próstata.[A22]

Tratamiento de soporte

La optimización de la calidad de vida requiere un tratamiento cuidadoso de los síntomas, así como de los efectos secundarios del tratamiento. Los objetivos de los cuidados en el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata avanzado o metastásico deben establecerse precozmente y ser revisados con frecuencia por un equipo multidisciplinar de expertos. Por ejemplo, el tratamiento de privación de andrógenos, tanto si se administra a corto como a largo plazo, tiene efectos secundarios que requieren la colaboración con los médicos de atención primaria y los subespecialistas adecuados, incluidos cardiología, endocrinología y/u ortopedia. La salud ósea también requiere suplementos de vitamina D y calcio, así como bisfosfonatos, en función de la densidad ósea y el riesgo de fracturas (cap. 225). Afortunadamente, existen muchas opciones terapéuticas y ensayos clínicos.

PREVENCIÓN

Detección selectiva

Los ensayos aleatorizados muestran que la detección selectiva del PSA puede reducir en cierta medida la mortalidad específica del cáncer de próstata, pero probablemente no la mortalidad general, a pesar de los posibles efectos secundarios de las biopsias y los procedimientos.[A23,A24] Basándose en estos datos, la U.S. Preventive Services Task Force desaconsejó la detección selectiva rutinaria del PSA en 2012 y ahora recomienda que se informe a los hombres de 55 a 69 años sobre los posibles beneficios y perjuicios de la detección selectiva basada en el PSA, para que puedan tomar decisiones individualizadas. En los hombres de mayor riesgo, como los que tienen antecedentes familiares de este tipo de cáncer, probablemente debería fomentarse su realización. Por otro lado, la detección selectiva rutinaria no se recomienda en hombres de 70 años o más.[19]

La prueba del PSA tiene una sensibilidad alta, pero una especificidad baja, porque afecciones como la hipertrofia prostática benigna y la prostatitis (cap. 114) pueden causar elevaciones falsas positivas. Un PSA superior a 4 ng/ml detectará entre el 70 y el 80% de los tumores, pero los umbrales específicos por edad son de 2,5 ng/ml para los hombres de 40 a 49 años, de 3,5 ng/ml para los hombres de 50 a 59 años, de 4,5 ng/ml para los hombres de 60 a 69 años y de 6,5 ng/ml para los hombres de 70 a 79 años. Cuando el PSA oscila entre 4 y 10 ng/ml, un porcentaje de PSA libre inferior al 25% puede detectar el 95% de los cánceres y evitar al mismo tiempo el 20% de las biopsias innecesarias. Otro enfoque, especialmente para los hombres de edad avanzada con hipertrofia prostática benigna concomitante, consiste en dividir la concentración de PSA en ng/ml por el tamaño de la próstata en cm^3 en la ecografía; un valor inferior a 0,09 ng/ml/cm^3 es muy indicativo de enfermedad benigna. Cuando se plantea la biopsia, la guía por resonancia magnética[A25] suele preferirse a la biopsia guiada por ecografía, y ambas son preferibles a la biopsia no guiada.

Quimioprevención

La finasterida y la dutasterida, que son inhibidores de la 5α-reductasa que se prescriben habitualmente para la hipertrofia benigna de próstata (cap. 114), reducen el riesgo de desarrollar cáncer de próstata.[A26] Sin embargo, ninguno de los dos medicamentos está aprobado por la FDA para prevenir el cáncer de próstata, porque los estudios iniciales suscitaron la preocupación de que los inhibidores de la 5α-reductasa aumentaran el riesgo de cáncer de próstata de mayor grado. Curiosamente, pruebas recientes de estudios de seguimiento a largo plazo de hombres con acceso a opciones modernas de detección selectiva cuestionan esta preocupación.[20]

PRONÓSTICO

En el momento del diagnóstico, la supervivencia a los 5 años alcanza un 100% para la enfermedad localizada, un 100% para la enfermedad regional y un 30% para la enfermedad diseminada. Sin embargo, la supervivencia libre de progresión del PSA a los 10 años es menor, alrededor del 70 al 80% para los tumores bien diferenciados tratados con cirugía o radioterapia; del 50 al 70% para los tumores de riesgo intermedio, y del 30% para los tumores de alto riesgo. La disminución de las pruebas para la detección selectiva desde que se promulgaron las recomendaciones más conservadoras en EE. UU. ha provocado un aumento pequeño, pero real, de la incidencia del cáncer de próstata metastásico[21] y de la mortalidad específica del cáncer de próstata.[22]

Los marcadores pronósticos adversos incluyen el grado de Gleason en el momento de la prostatectomía, la reaparición del PSA tras la prostatectomía completa y el tiempo de duplicación del PSA. Pueden observarse metástasis óseas. En el caso de la enfermedad metastásica sensible a los andrógenos, la mediana de supervivencia suele oscilar entre 2 y 6 años en función de las características del tumor. La mediana de supervivencia de los hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración es de unos 3 años.

Los tumores ductales e intraductales poco frecuentes tienen peor pronóstico. Los carcinomas neuroendocrinos o microcíticos se caracterizan por su falta de respuesta a la privación de andrógenos, así como por su rápida progresión, con lesiones óseas líticas y enfermedad visceral.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, et al. MRI-targeted, systematic, and combined biopsy for prostate cancer diagnosis. *N Engl J Med*. 2020;382:917-28.

A2. Nordström T, Discacciati A, Bergman M, et al. Prostate cancer screening using a combination of risk-prediction, MRI, and targeted prostate biopsies (STHLM3-MRI): a prospective, population-based, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:1240-9.

A3. Hugosson J, Månsson M, Wallström J, et al. Prostate cancer screening with PSA and MRI followed by targeted biopsy only. *N Engl J Med*. 2022;387:2126-37.

A4. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:132-42.

A5. Hoffman KE, Penson DF, Zhao Z, et al. Patient-reported outcomes through 5 years for active surveillance, surgery, brachytherapy, or external beam radiation with or without androgen deprivation therapy for localized prostate cancer. *JAMA*. 2020;323:149-63.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, et al. Recent global patterns in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol*. 2020;77:38-52.
2. Gandaglia G, Leni R, Bray F, et al. Epidemiology and prevention of prostate cancer. *Eur Urol Oncol*. 2021;4:877-92.
3. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, et al. The epidemiology of prostate cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8:a030361.
4. Eeles R, Ni Raghallaigh H. Men with a susceptibility to prostate cancer and the role of genetic based screening. *Transl Androl Urol*. 2018;7:61-9.
5. Lozano R, Castro E, Aragon IM, et al. Genetic aberrations in DNA repair pathways: a cornerstone of precision oncology in prostate cancer. *Br J Cancer*. 2021;124:552-63.
6. Sandhu S, Moore CM, Chiong E, et al. Prostate cancer. *Lancet*. 2021;398:1075-90.
7. Mason BR, Eastham JA, Davis BJ, et al. Current status of MRI and PET in the NCCN guidelines for prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17:506-13.
8. Paterson F, Nottage M, Kitchener M, et al. Assessing the accuracy of (68) Ga-PSMA PET/CT compared with MRI in the initial diagnosis of prostate malignancy: a cohort analysis of 114 consecutive patients. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2022;66:319-23.
9. Filson CP, Hong F, Xiong N, et al. Decision support for men with prostate cancer: concordance between treatment choice and tumor risk. *Cancer*. 2021;127:203-8.
10. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, et al. NCCN Guidelines® insights: prostate cancer, version 1, 2023. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20:1288-98.
11. Shill DK, Roobol MJ, Ehdaie B, et al. Active surveillance for prostate cancer. *Transl Androl Urol*. 2021;10:2809-19.
12. Lotan TL, Tomlins SA, Bismar TA, et al. Report From the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference on Molecular Pathology of Urogenital Cancers. I. Molecular biomarkers in prostate cancer. *Am J Surg Pathol*. 2020;44:e15-29.
13. Kamran SC, Zietman AL. Radiation treatment in prostate cancer: covering the waterfront. *BJU Int*. 2021;128:398-407.
14. Wu YY, Fan KH. Proton therapy for prostate cancer: current state and future perspectives. *Br J Radiol*. 2022;95:20210670.
15. King MT, Keyes M, Frank SJ, et al. Low dose rate brachytherapy for primary treatment of localized prostate cancer: a systemic review and executive summary of an evidence-based consensus statement. *Brachytherapy*. 2021;20:1114-29.
16. Gillessen S, Bossi A, Davis ID, et al. Management of patients with advanced prostate cancer. Part I: intermediate-/high-risk and locally advanced disease, biochemical relapse, and side effects of hormonal treatment: report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2022. *Eur Urol*. 2023;83:267-93.
17. Achard V, Putora PM, Omlin A, et al. Metastatic prostate cancer: treatment options. *Oncology*. 2022;100:48-59.
18. Mitsogiannis I, Tzelves L, Dellis A, et al. Prostate cancer immunotherapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2022;22:577-90.
19. Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;319:1901-13.
20. Vaselkiv JB, Ceraolo C, Wilson KM, et al. 5-Alpha reductase inhibitors and prostate cancer mortality among men with regular access to screening and health care. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022;31:1460-5.
21. Desai MM, Cacciamani GE, Gill K, et al. Trends in incidence of metastatic prostate cancer in the US. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e222246.
22. Burgess L, Aldrighetti CM, Ghosh A, et al. Association of the USPSTF Grade D recommendation against prostate-specific antigen screening with prostate cancer-specific mortality. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2211869.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A6. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer—29-year follow-up. *N Engl J Med*. 2018;379:2319-29.
A7. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet*. 2016;388:1057-66.
A8. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1415-24.
A9. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, noninferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1047-60.
A10. Fransson P, Nilsson P, Gunnlaugsson A, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer (HYPO-RT-PC): patient-reported quality-of-life outcomes of a randomised, controlled, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:235-45.
A11. Attard G, Murphy L, Clarke NW, et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet*. 2022;399:447-60.
A12. Jani AB, Schreibmann E, Goyal S, et al. ^{18}F-fluciclovine-PET/CT imaging versus conventional imaging alone to guide postprostatectomy salvage radiotherapy for prostate cancer (EMPIRE-1): a single centre, open-label, phase 2/3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397:1895-904.
A13. Pollack A, Karrison TG, Balogh AG, et al. The addition of androgen deprivation therapy and pelvic lymph node treatment to prostate bed salvage radiotherapy (NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2022;399:1886-901.
A14. Shore ND, Saad F, Cookson MS, et al. Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:2187-96.
A15. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:1080-7.
A16. Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet*. 2022;399:1695-707.
A17. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, et al. Improved survival with enzalutamide in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40:1616-22.
A18. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:13-24.
A19. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:1132-42.
A20. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:2091-102.
A21. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, et al. Rucaparib or physician's choice in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2023;388:719-32.
A22. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2021;385:1091-103.
A23. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;362:k3519.
A24. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, et al. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer: evidence report and systematic review of the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319:1914-31.
A25. Eklund M, Jäderling F, Discacciati A, et al. MRI-targeted or standard biopsy in prostate cancer screening. *N Engl J Med*. 2021;385:908-20.
A26. Goodman PJ, Tangen CM, Darke AK, et al. Long-term effects of finasteride on prostate cancer mortality. *N Engl J Med*. 2019;380:393-4.

187

TUMORES MALIGNOS DE LOS HUESOS, SARCOMAS Y OTRAS NEOPLASIAS DE TEJIDOS BLANDOS

ROBIN L. JONES

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

TUMORES ÓSEOS

Los tumores óseos primarios incluyen los osteosarcomas, los condrosarcomas y el sarcoma de Ewing. Estos tumores raros, que surgen de los componentes celulares normales del hueso y tienen potencial metastásico, tienen una incidencia anual de 1,8 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y representan solo el 0,2% de todos los cánceres. Los tumores que se originan en otros órganos pueden metastatizar en el hueso y representan la gran mayoría de los cánceres óseos en adultos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con tumores óseos primarios malignos o benignos pueden consultar por dolor, edema y, a veces, fractura patológica del hueso afectado. Los tumores metastásicos al hueso también pueden ser igualmente sintomáticos, pero a menudo se sospechan por primera vez por el resultado de las pruebas de imagen que se obtienen para estadificar el tumor. El estudio de imagen del tumor óseo primario incluye radiografías simples, resonancia magnética (RM) y tomografía computarizada (TC). En los estudios de imagen, los tumores malignos suelen mostrar bordes irregulares y mal definidos, una amplia zona de transición, signos de destrucción de la cortical, reacción perióstica y extensión a los tejidos blandos.

Cuando el estudio de imagen sugiere un tumor óseo primario maligno, el paciente debe ser derivado a un ortopeda especializado en oncología para obtener una biopsia diagnóstica. Una biopsia mal realizada puede hacer que un tumor resecable con rescate del miembro se transforme en un tumor que obligue a la amputación. La estadificación debe incluir una tomografía computarizada y una gammagrafía ósea.

PRINCIPALES TUMORES ÓSEOS MALIGNOS PRIMARIOS

OSTEOSARCOMA

El osteosarcoma, el sarcoma óseo más frecuente, representa el 35% de todos los tumores óseos primarios. Los osteosarcomas tienen una distribución de edad bimodal, con una incidencia máxima antes de los 20 años y un segundo pico después de los 60.[1] Alrededor del 60% de los casos se dan en hombres. El origen primario más habitual en el grupo más joven es la metáfisis de los huesos largos de las extremidades, en especial la extremidad distal del fémur, y las proximales de la tibia y el húmero. En los adultos mayores, el origen anatómico primario es más variable.

La mayoría de los osteosarcomas son esporádicos, pero la incidencia aumenta entre las familias con mutaciones o deleciones de genes de la línea germinal, como la proteína del retinoblastoma (el 60% de los casos familiares), *TP53* (síndrome de Li-Fraumeni, el 40% de los casos familiares) o, rara vez, genes de la *helicasa de ADN RecQ* (síndrome de Rothman-Thompson, Werner o Bloom). La radioterapia previa y la enfermedad de Paget (cap. 228) también constituyen factores de riesgo, sobre todo en personas de mayor edad.

Los osteosarcomas contienen, en el estudio histológico, cantidades variables de sustancia osteoide, así como cartílago y tejido fibroso. El aspecto radiológico típico consiste en una mezcla de lesiones osteoblásticas y osteolíticas con elevación del periostio.

TRATAMIENTO

El tratamiento suele incluir quimioterapia neoadyuvante seguida de resección quirúrgica y luego quimioterapia adyuvante.[2] La mayoría de los pacientes pueden aspirar a una cirugía de rescate del miembro en lugar de la amputación. En los pacientes menores de 40 años, la pauta más habitual de quimioterapia está basada en metotrexato, doxorubicina y cisplatino bajo la supervisión de un experto. Algunos pacientes con enfermedad solitaria u oligometastásica se someten a una cirugía con intención curativa, pero la base de la evidencia es limitada. Se pueden plantear diversas pautas de quimioterapia de rescate, como gemcitabina/docetaxel e ifosfamida/etopósido.

PRONÓSTICO

Con el abordaje multidisciplinar actual, que incluye la resección quirúrgica completa y la poliquimioterapia, la supervivencia global de los pacientes con osteosarcoma llega al 65%.[3] Un mayor porcentaje de necrosis tumoral (> 90%) después de la quimioterapia neoadyuvante augura un mejor pronóstico. Sin embargo, el pronóstico de los pacientes con osteosarcoma metastásico es malo.

CONDROSARCOMA

Los condrosarcomas, el segundo sarcoma óseo más frecuente (el 25% de los casos), se caracterizan por una diferenciación maligna del cartílago hialino.[4] La incidencia máxima sucede entre las décadas quinta y séptima de la vida. La pelvis y las extremidades proximales de fémur y húmero son los asientos primarios más comunes y los pacientes acuden por edema y/o dolor de larga evolución. El 15% de los condrosarcomas se originan en osteocondromas periféricos preexistentes y contienen mutaciones del gen de la exostosina (*EXT1* o *EXT2*). El 85% restante ocupa un lugar central y algunos se originan sobre encondromas previos. La mayoría de los condrosarcomas (90%) son de grado bajo o intermedio, pero el 10% de los condrosarcomas que son de alto grado presentan una capacidad metastásica muy superior.

La distinción anatomopatológica entre el condrosarcoma de bajo grado y los encondromas centrales benignos resulta complicada, pero un tamaño superior a 5 cm y la localización axial obligan a sospechar malignidad. En las pruebas de imagen, los condrosarcomas suelen manifestar un aspecto mixto esclerótico y lítico.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La resección quirúrgica completa con márgenes libres es el pilar del tratamiento de todos los condrosarcomas (sea cual sea su grado). La supervivencia global a los 5 años es aproximadamente del 75%, y la mayoría de los pacientes que sobreviven 4 años también sobreviven 10 años o más.[5] Por desgracia, estos tumores son bastante insensibles a la radioterapia y la quimioterapia, aunque estas modalidades se pueden plantear en el ámbito paliativo.

SARCOMA DE EWING

El sarcoma de Ewing, que representa aproximadamente el 15% de los sarcomas óseos, suele presentar una translocación característica entre los factores de transcripción de la familia *EWS* y *ETS*. La translocación más frecuente [t(11;22)(q24;q12)] entre *EWSR1* y

FLI1 se encuentra en el 85% de los casos, pero también se describen otros genes de fusión. Aunque el sarcoma de Ewing se presenta con mayor frecuencia en el hueso, también puede originarse en los tejidos blandos, en cuyo caso se denomina sarcoma de Ewing extraóseo.

La incidencia máxima del sarcoma de Ewing se produce en la segunda década de la vida, pero aproximadamente el 20% de los casos afectan a pacientes mayores. Esta enfermedad aparece sobre todo en personas de raza blanca y origen europeo. Los pacientes acuden con una enfermedad sistémica, caracterizada por febrícula intermitente, leucocitosis y anemia. El sarcoma de Ewing manifiesta predilección por la región diafisaria de los huesos largos, la pelvis y las costillas.

En los estudios de imagen, estos tumores suelen afectar, además, a los tejidos blandos y muestran un aspecto permeable o «en sacabocados» y una reacción perióstica multiestratificada en «capas de cebolla». El estudio anatomopatológico resulta fundamental para el diagnóstico, sobre todo para distinguir el sarcoma de Ewing de otros tumores de células azules pequeñas y redondas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los pacientes suelen recibir quimioterapia neoadyuvante, seguida de cirugía/radioterapia y luego quimioterapia adyuvante.[6] Una combinación muy utilizada bajo la orientación de expertos es la dosis intensiva de vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida, alternando con ifosfamida y etopósido.[A1]

La supervivencia libre de progresión a los 5 años es aproximadamente del 70% cuando se administra poliquimioterapia. El pronóstico de los pacientes con metástasis clínicamente detectables es malo. Se pueden utilizar algunos tratamientos de rescate, entre ellos ciclofosfamida/topotecán, irinotecán/temozolomida y gemcitabina/docetaxel.

METÁSTASIS ÓSEAS

La enfermedad ósea metastásica por diseminación hematógena[7] es una causa importante de morbilidad relacionada con el cáncer. El cáncer de mama (cap. 183) en las mujeres y el de próstata (cap. 186) en los varones son los tumores que con mayor frecuencia metastatizan en los huesos. Otros tumores que suelen ocasionar metástasis óseas son los cánceres de pulmón (cap. 177), tiroides (cap. 207), tubo digestivo (cap. 179) y riñón (cap. 182).[8]

La radiografía simple revela lesiones blásticas (típicas del cáncer de próstata) o líticas (p. ej., mieloma; cap. 173). No obstante, la mayoría de las metástasis óseas tienen un aspecto mixto. Se realizará una serie ósea a todo paciente con metástasis óseas conocidas o que refieran dolor óseo para identificar otras posibles lesiones metastásicas. La TC o la RM ayudan a determinar el riesgo de fractura. La gammagrafía ósea también permite averiguar la extensión de las metástasis óseas y evaluar la respuesta al tratamiento, pero podría tener resultados negativos en tumores, como el mieloma, que causan lesiones exclusivamente líticas. Si los pacientes no manifiestan síntomas y corren un riesgo bajo de metástasis óseas, no se recomienda la detección selectiva sistemática.

TRATAMIENTO

Las fracturas patológicas o las lesiones con riesgo inminente de fractura suelen tratarse mediante fijación quirúrgica. Las lesiones dolorosas sin riesgo de fractura se combaten con radioterapia con haz externo. La dexametasona (dos comprimidos de 4 mg de dexametasona al menos 1 h antes de iniciar la radioterapia y luego todos los días durante 4 días después de la radioterapia) puede reducir el riesgo de rebote del dolor asociado a la misma. El tratamiento paliativo sistémico de las metástasis óseas[9] debe seguir las recomendaciones estándar para el tipo específico de tumor y puede incluir bisfosfonatos (cap. 225), denosumab, y tratamiento endocrino y/o quimioterapia.

PREVENCIÓN

El tratamiento con bisfosfonatos bajo la supervisión de un experto prolonga el tiempo hasta un primer acontecimiento óseo en pacientes con cáncer de mama (cap. 183), cáncer de próstata (cap. 186) y mieloma (cap. 173).[A2] No se han definido aún la pauta o la duración óptimas del tratamiento.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con cáncer metastásico en los huesos depende del tipo específico de tumor, pero suele ser malo, porque representa una enfermedad en fase avanzada.

SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS

DEFINICIÓN

Los sarcomas, tumores malignos de origen mesodérmico, representan el 1% de todos los cánceres del adulto. Estos tumores de tejido conectivo pueden originarse en casi cualquier lugar anatómico. Además, son muy heterogéneos, pues existen más de 100 subtipos histológicos diferentes, cada uno con una biología y un comportamiento clínico únicos.[10]

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de los sarcomas de tejidos blandos en EE. UU. es de unos 13.000 casos al año. Las personas que tienen alto riesgo de sarcomas incluyen pacientes con síndrome de Li-Fraumeni (cap. 166), retinoblastoma (cap. 391), neurofibromatosis (cap. 385), tumores malignos de la vaina del nervio periférico, tumores del estroma gastrointestinal (GIST; cap. 179) y poliposis familiar (cap. 179). La radioterapia previa (p. ej., cáncer de mama, cáncer de cuello uterino o linfoma) también aumenta el riesgo de sarcoma en el campo radiado. La exposición profesional a los cloruros de polivinilo se asocia a un riesgo mayor de angiosarcomas hepáticos. El linfedema crónico también representa un factor de riesgo para el angiosarcoma (síndrome de Stewart-Treves). No obstante, la gran mayoría de los sarcomas de tejidos blandos tienen carácter esporádico y no se descubre ningún factor de riesgo.

BIOPATOLOGÍA

Los sarcomas de tejidos blandos se agrupan en tumores con un cariotipo complejo (p. ej., leiomiosarcoma, sarcoma pleomorfo indiferenciado y angiosarcoma) o simple. Los tumores de cariotipo más simple son los sarcomas asociados a translocación (p. ej., liposarcoma mixoide y sarcoma sinovial), sarcomas con mutaciones específicas de cinasas (en particular, el tumor del estroma gastrointestinal), tumores con alteraciones genéticas simples (amplificaciones de *CDK4* y *MDM2* en el liposarcoma desdiferenciado) y tumores con activación de genes (p. ej., pérdida de *INI1* en los tumores rabdoides, *NF1* en el tumor maligno de la vaina del nervio periférico y fusiones de *NTRK* en los sarcomas de tejidos blandos).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La diversidad de los asientos anatómicos primarios y su rareza, así como la heterogeneidad de los subtipos histológicos, dificultan el diagnóstico y el tratamiento de los sarcomas. Aun dentro de un subtipo concreto de sarcoma (p. ej., leiomiosarcoma), las manifestaciones clínicas destacan por su heterogeneidad. El comportamiento clínico varía desde un tumor indolente que crece durante décadas (p. ej., liposarcoma bien diferenciado) hasta enfermedades muy agresivas que ponen la vida en peligro (p. ej., angiosarcoma). Los sarcomas en las extremidades se presentan a menudo con una masa indolora de crecimiento lento, pero más del 99% de dichas masas son tumores benignos de tejidos blandos de grasa, músculo, tejido fibroso o vascular, o nervios periféricos, más que sarcomas malignos.[11]

La distribución anatómica primaria de los sarcomas de tejidos blandos es aproximadamente de un 40% en las extremidades inferiores, un 20% en una extremidad superior, un 20% en el abdomen o la pelvis, un 10% en el tronco y un 10% en la cabeza y el cuello. El torrente circulatorio es la vía principal de diseminación y los sarcomas muy rara vez se extienden a los ganglios linfáticos. Entre los subtipos notables que se propagan a los ganglios linfáticos se encuentran el epitelioide, el de células claras y ciertos sarcomas vasculares.

El estudio de imagen inicial del presunto sarcoma debe incluir el tumor primario. Se prefiere la RM para los sarcomas de las extremidades, la pared torácica, la cabeza o el cuello. La TC es preferible para evaluar sarcomas abdominales y pélvicos, así como para definir la posible presencia de metástasis en los pulmones y los huesos.

Se realizará una biopsia con aguja gruesa de la masa para establecer el diagnóstico histológico. El trayecto de la biopsia deberá seguir la misma dirección de la incisión futura. Dadas las dificultades para el diagnóstico histopatológico, la aspiración con aguja fina no se realiza salvo ocasionalmente en los tumores del estroma gastrointestinal.

Debido a su anatomía patológica heterogénea, se necesita un examen especializado para confirmar el diagnóstico de sarcoma. Los subtipos histológicos más habituales son el tumor del estroma gastrointestinal, el sarcoma pleomorfo indiferenciado, el leiomiosarcoma y el liposarcoma.

TRATAMIENTO

Los procedimientos quirúrgicos mal realizados pueden repercutir negativamente en el pronóstico, por lo que los pacientes con sospecha de sarcoma deben ser evaluados y tratados por un equipo multidisciplinar experimentado.[12]

Sarcomas localizados

El pilar del tratamiento de los sarcomas localizados es la resección quirúrgica completa con bordes libres que preserve las extremidades, seguida de radioterapia. Para los sarcomas de tejidos blandos de gran tamaño y alto grado de las extremidades o el tronco, se suele recomendar la radioterapia neoadyuvante preoperatoria frente a la radioterapia adyuvante postoperatoria,[13] por la menor dosis, menor tamaño del campo y, en consecuencia, menor fibrosis y edema a pesar de que la frecuencia de complicaciones de la herida sea más elevada que con la radioterapia adyuvante.

En los sarcomas retroperitoneales, un enfoque quirúrgico agresivo, incluida la resección de las estructuras adyacentes incluso en ausencia de una invasión clara, puede mejorar el control local. La utilidad de la radioterapia neoadyuvante en los sarcomas retroperitoneales potencialmente operables es incierta.

La utilidad de la quimioterapia neoadyuvante/adyuvante frente a los sarcomas de tejidos blandos de las extremidades y el tronco, que no son voluminosos ni de alto grado, sigue suscitando controversia. La quimioterapia neoadyuvante/adyuvante confiere una ventaja de supervivencia en el rabdomiosarcoma embrionario y el sarcoma de Ewing de tejidos blandos. Si se administra bajo supervisión experta, la quimioterapia neoadyuvante estándar (epirubicina/ifosfamida) es igual de buena que la quimioterapia adaptada a la histología.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Enfermedad progresiva o metastásica

A pesar de un tratamiento óptimo, alrededor del 50% de los pacientes con sarcomas de tejidos blandos localizados de alto grado evolucionan a enfermedad localmente recidivante o metastásica. Dicha progresión suele producirse en los primeros 3 años, pero puede observarse una diseminación tardía en los tumores más indolentes. Algunos pacientes con enfermedad de bajo volumen, asintomática e indolente pueden someterse inicialmente a vigilancia activa. En los pacientes con enfermedad solitaria u oligometastásica, un tratamiento local que incluyera cirugía, radiación, ablación y técnicas de embolización puede ser eficaz.[14]

Sin embargo, el pilar del tratamiento de la metástasis es la quimioterapia paliativa. El tratamiento paliativo de primera línea suele ser un régimen basado en antraciclinas, y la combinación de doxorubicina más trabectedina bajo supervisión de un experto proporciona una mayor supervivencia libre de progresión en comparación con la doxorubicina sola.[A3] La combinación de doxorubicina e ifosfamida suele reservarse para pacientes con enfermedad sintomática de evolución rápida. La adición de olaratumab (un anticuerpo monoclonal que bloquea la subunidad α del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas) a la doxorubicina no aporta ningún valor adicional.[A4] El pazopanib (un inhibidor multidiana de la tirosina cinasa) puede ser igual de eficaz y seguro que la doxorubicina para el tratamiento inicial de pacientes mayores de 60 años.[A5]

Para determinados subtipos histológicos pueden valorarse tratamientos específicos bajo la supervisión de expertos. Algunos ejemplos son el paclitaxel para el angiosarcoma; los inhibidores de la aromatasa para el sarcoma del estroma endometrial y el leiomiosarcoma de bajo grado; los agentes antiangiógenos (pazopanib/sunitinib) en el sarcoma alveolar de tejidos blandos y el tumor fibroso solitario; los inhibidores de la cinasa receptora de tropomiosina (p. ej., larotrectinib o entrectinib) para los sarcomas con fusiones de *NTRK*;[15] el tazemetostat (un inhibidor selectivo de EZH2) para los tumores epitelioides con pérdida de expresión de *INI1/SMARCB1*,[16] y los inhibidores de ALK para los tumores miofibroblásticos inflamatorios con mutación de *ALK*.

Para el tratamiento sistémico de segunda línea se prefiere la combinación de gemcitabina más docetaxel o gemcitabina más dacarbacina al tratamiento en monoterapia. En los pacientes con liposarcoma y leiomiosarcoma avanzados pretratados, la trabectedina puede prolongar significativamente la supervivencia libre de progresión (mediana de 4,2 frente a 1,5 meses, respectivamente), pero no la supervivencia global en comparación con la dacarbacina,[A6] mientras que la eribulina puede prolongar la supervivencia global, pero no la supervivencia libre de progresión.[A7] En pacientes con sarcomas avanzados pretratados, el pazopanib puede prolongar la mediana de supervivencia libre de progresión, pero no la supervivencia global.

PRONÓSTICO

Un 50-60% de los pacientes con sarcoma localizado se curan con un tratamiento óptimo. No obstante, los sarcomas representan una gama de diferentes enfermedades de pronóstico variable. El riesgo de recidiva varía en función del grado, el tamaño, la localización anatómica, la profundidad y el subtipo histológico del tumor. Además, el origen anatómico primario también puede tener importancia; por ejemplo, el pronóstico tras la resección de un sarcoma cutáneo es excelente, mientras que el de un sarcoma cardíaco es sombrío.

El pronóstico de los pacientes con metástasis es limitado, con una mediana de supervivencia global de unos 12-18 meses. Sin embargo, el pronóstico varía en función del volumen de enfermedad metastásica, el subtipo histológico y la localización. No obstante, en la mayoría de los sarcomas, los regímenes de quimioterapia actuales han mejorado la supervivencia mediana de 12 meses hasta aproximadamente 18-20 meses.

TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL

Los tumores del estroma gastrointestinal son el tumor mesenquimatoso más frecuente del tubo digestivo. Alrededor del 85% de los casos presentan mutaciones activadoras de *KIT* o *PDGFRA*.[17] Las mutaciones con ganancia de función de los receptores KIT y PDGFRA determinan una activación constitutiva e independiente del ligando de las vías de señalización. La mayoría de los tumores del estroma gastrointestinal expresan CD117 y DOG1, y CD34 también se expresa en cerca del 70% de los casos.[18]

Los tumores del estroma gastrointestinal se originan en todo el tubo digestivo, sobre todo el estómago o el intestino delgado. Suelen ser tumores vasculares y a menudo se manifiestan por sangrado digestivo o de la cavidad abdominal. Los efectos de masa de los tumores del estroma gastrointestinal pueden causar dolor abdominal u obstrucción intestinal, y a veces son palpables en la exploración física. Sin embargo, la mayoría de los tumores del estroma gastrointestinal se detectan mediante diagnóstico por imagen, en la detección selectiva endoscópica del cáncer de colon o en una exploración quirúrgica.

TRATAMIENTO

La cirugía es el pilar terapéutico de los tumores localizados,[19] pero los pacientes con alto riesgo de progresión precisan tratamiento adyuvante con imatinib al menos durante 3 años,[A8] que proporciona beneficios duraderos en un elevado porcentaje de pacientes. Para los pacientes cuyos tumores del estroma gastrointestinal recidivan o no responden al imatinib, el tratamiento con sunitinib, regorafenib o ripretinib puede proporcionar un beneficio prolongado (cap. 178).[A9,A10]

TUMORES DESMOIDES/FIBROMATOSIS AGRESIVA

La fibromatosis desmoide es una proliferación fibroblástica monoclonal muy infrecuente. El 80-95% de los tumores desmoides contienen mutaciones del gen en la catenina β *(CTNNB1)*, lo cual determina una acumulación nuclear de la proteína catenina β. Este tumor carece de capacidad metastásica, pero infiltra los tejidos locales, tiene una frecuencia elevada de recidiva local y se caracteriza por un comportamiento clínico impredecible.

TRATAMIENTO

De acuerdo con el consenso general, un período de vigilancia activa inicial resulta apropiado para la mayoría de los pacientes asintomáticos, porque a veces se observan regresiones espontáneas. Las opciones de tratamiento local comprenden cirugía, radioterapia, perfusión de la extremidad y técnicas de ablación bajo la supervisión de un equipo multidisciplinar experto. El sorafenib prolonga, según se ha comprobado, la supervivencia libre de progresión en los tumores avanzados y refractarios.[A11] Los demás tratamientos sistémicos incluyen tamoxifeno/antiinflamatorios no esteroideos, doxorubicina liposómica, imatinib, vinorelbina y metotrexato/vinorelbina.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Brennan B, Kirton L, Marec-Bérard P, et al. Comparison of two chemotherapy regimens in patients with newly diagnosed Ewing sarcoma (EE2012): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400:1513-21.

A2. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, et al. Continued treatment effect of zoledronic acid dosing every 12 vs 4 weeks in women with breast cancer metastatic to bone: the OPTIMIZE-3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2017;3:906-12.

A3. Pautier P, Italiano A, Piperno-Neumann S, et al. Doxorubicin alone versus doxorubicin with trabectedin followed by trabectedin alone as first-line therapy for metastatic or unresectable leiomyosarcoma (LMS-04): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23:1044-54.

A4. Tap WD, Wagner AJ, Schöffski P, et al. Effect of doxorubicin plus olaratumab vs doxorubicin plus placebo on survival in patients with advanced soft tissue sarcomas: the ANNOUNCE randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:1266-76.

A5. Grünwald V, Karch A, Schuler M, et al. Randomized comparison of pazopanib and doxorubicin as first-line treatment in patients with metastatic soft tissue sarcoma age 60 years or older: results of a German intergroup study. *J Clin Oncol*. 2020;38:3555-64.

A6. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter clinical trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:786-93.

A7. Schöffski P, Chawla S, Maki RG, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387:1629-37.

A8. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. Survival outcomes associated with 3 years vs 1 year of adjuvant imatinib for patients with high-risk gastrointestinal stromal tumors: an analysis of a randomized clinical trial after 10-year follow-up. *JAMA Oncol*. 2020;6:1241-6.

A9. Kang YK, George S, Jones RL, et al. Avapritinib versus regorafenib in locally advanced unresectable or metastatic GI stromal tumor: a randomized, open-label phase III study. *J Clin Onol*. 2021;39:3128-39.

A10. Blay J-Y, Serrano C, Heinrich MC, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:923-34.

A11. Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, et al. Sorafenib for advanced and refractory desmoid tumors. *N Engl J Med*. 2018;379:2417-28.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Whelan JS, Davis LE. Osteosarcoma, chondrosarcoma, and chordoma. *J Clin Oncol*. 2018;36:188-93.
2. Meltzer PS, Helman LJ. New horizons in the treatment of osteosarcoma. *N Engl J Med*. 2021;385:2066-76.
3. Belayneh R, Fourman MS, Bhogal S, et al. Update on osteosarcoma. *Curr Oncol Rep*. 2021;23:71.
4. Weinschenk RC, Wang WL, Lewis VO, et al. Chondrosarcoma. *J Am Acad Orthop Surg*. 2021;29:553-62.
5. Goedhart LM, Ho VKY, Ploegmakers JJW, et al. Bone sarcoma follow-up; a nationwide analysis of oncological events after initial treatment. *J Bone Oncol*. 2023;38:100466.
6. Riggi N, Suvà ML, Stamenkovic I. Ewing's sarcoma. *N Engl J Med*. 2021;384:154-64.
7. Clézardin P, Coleman R, Puppo M, et al. Bone metastasis: mechanisms, therapies, and biomarkers. *Physiol Rev*. 2021;101:797-855.
8. Ryan C, Stoltzfus KC, Horn S, et al. Epidemiology of bone metastases. *Bone*. 2022;158:115783.
9. Coleman R. Bone-targeted agents and metastasis prevention. *Cancers (Basel)*. 2022;14:3640.
10. Sbaraglia M, Bellan E, Dei Tos AP. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives. *Pathologica*. 2021;113:70-84.
11. Ardakani AHG, Woollard A, Ware H, et al. Soft tissue sarcoma: recognizing a rare disease. *Cleve Clin J Med*. 2022;89:73-80.
12. von Mehren M, Kane JM, Agulnik M, et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20:815-33.
13. Zaidi MY, Ethun CG, Tran TB, et al. Assessing the role of neoadjuvant chemotherapy in primary high-risk truncal/extremity soft tissue sarcomas: an analysis of the multi-institutional U.S. Sarcoma Collaborative. *Ann Surg Oncol*. 2019;26:3542-9.
14. Dossa F, Gladdy RA. Evidence for the current management of soft-tissue sarcoma and gastrointestinal stromal tumors and emerging directions. *Surg Oncol Clin N Am*. 2023;32:169-84.
15. Wilding CP, Loong HH, Huang PH, et al. Tropomyosin receptor kinase inhibitors in the management of sarcomas. *Curr Opin Oncol*. 2020;32:307-13.
16. Gounder M, Schöffski P, Jones RL, et al. Tazemetostat in advanced epithelioid sarcoma with loss of INI1/*SMARCB1*: an international, open-label, phase 2 basket study. *Lancet Oncol*. 2020;21:1423-32.
17. Niinuma T, Suzuki H, Sugai T. Molecular characterization and pathogenesis of gastrointestinal stromal tumor. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:1-43.
18. Blay J-Y, Kang Y-K, Nishida T, vin Mehren M. Gastrointestinal stromal tumours. *Nat Rev Dis Primer*. 2021;18:22.
19. Farag S, Smith MJ, Fotiadis N, et al. Revolutions in treatment options in gastrointestinal stromal tumours (GISTs): the latest updates. *Curr Treat Options Oncol*. 2020;21:1-11.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

188 CÁNCERES DE PIEL DE TIPO MELANOMA Y NO MELANOMA

LYNN M. SCHUCHTER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

MELANOMA

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del melanoma sigue aumentando rápidamente en todo el mundo, pero la mortalidad está disminuyendo. Cada año se detectan en EE. UU. cerca de 100.000 nuevos casos de melanoma invasivo y aproximadamente 7.000 pacientes mueren por este tumor.[1] El melanoma es la principal causa de muerte por enfermedad maligna cutánea, y provoca entre el 1 y el 2% del total de las muertes por cáncer en EE. UU.

El aumento de la incidencia se atribuye a la creciente exposición al sol, sobre todo a edades tempranas, así como a un diagnóstico más agresivo[2] e incluso al sobrediagnóstico.[3] El melanoma afecta a todos los grupos de edad, con una mediana de edad del diagnóstico de 63 años. Se trata de una enfermedad propia de personas de raza blanca, con una incidencia muy baja en personas de raza negra, asiáticos e hispanos.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo de melanoma incluyen antecedentes familiares de melanoma, cáncer cutáneo previo de tipo melanoma o no melanoma, predisposición genética hereditaria y exposición solar. La exposición artificial a la radiación UV mediante camas solares de interior es también un factor de riesgo para el melanoma.[4] Las personas con pelo rubio o pelirrojo, ojos azules y con pecas tienen tendencia a quemarse la piel más que a broncearse y registran mayores tasas de melanoma. La pauta de exposición solar también es importante. La exposición intensa intermitente, más que la exposición solar crónica, comporta un riesgo superior de melanoma.

Las personas con número aumentado de lunares típicos o benignos, lunares atípicos o nevos displásicos (figs. 188-1 y 188-2) también presentan mayor riesgo de melanoma. Los lunares atípicos o los nevos displásicos son importantes lesiones precursoras de melanoma y sirven como marcadores de aumento del riesgo. Por ejemplo, las personas con nevos displásicos tienen una probabilidad del 6% de desarrollar melanoma a lo largo de su vida, y este riesgo se incrementa hasta el 80% en las personas con nevos displásicos y antecedentes familiares importantes de melanoma.

BIOPATOLOGÍA

La exposición a la luz solar, en especial a la radiación ultravioleta (UV) (cap. 18), es el principal factor causante del desarrollo del melanoma. Los melanomas se originan a partir de los melanocitos, localizados de modo predominante en la capa de células basales de la epidermis, y utilizan la enzima tirosinasa para sintetizar el pigmento melanina, que sirve para proteger del daño UV (cap. 403). En las personas de color, sin embargo, la exposición a la luz UV puede no ser un factor de riesgo importante.[5]

Las mutaciones somáticas en el melanoma primario y metastásico afectan principalmente a la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK). La carga de mutaciones puntuales aumenta de las lesiones benignas a las lesiones precursoras intermedias del melanoma, con una importante evidencia genética de los efectos de la radiación UV, detectables en todos los estadios evolutivos. Las mutaciones activadoras del gen *BRAF* pueden hallarse en alrededor del 50% de los melanomas y el 20% de dichos melanomas se asocian a una mutación del gen *NRAS*. En los melanomas primarios se encuentran patrones diferenciados de alteraciones genéticas, basados en la localización anatómica y en el alcance de la exposición solar.[6] Por ejemplo, los melanomas que se originan en las mucosas, la piel acra (plantas de los pies, palmas de las manos) y la piel con daño solar crónico (melanoma de tipo lentigo maligno) presentan frecuentes mutaciones de *KIT*. El melanoma uveal se asocia a mutaciones de *GNAQ/GNA11*. La monosomía del cromosoma 3 y las mutaciones somáticas en el gen que codifica la proteína asociada a BRCA1 (BAP1) en el cromosoma 3 se correlacionan con peor pronóstico y desarrollo de melanoma metastásico. El descubrimiento de mutaciones somáticas en el melanoma y las vías de transducción de señal aberrantes asociadas ha proporcionado las bases para el desarrollo de tratamientos dirigidos molecularmente para pacientes con melanoma avanzado.[7]

Genética hereditaria

Alrededor del 10% de los pacientes con melanoma tienen antecedentes familiares de melanoma. Varios locus cromosómicos determinan la susceptibilidad al melanoma. El locus más importante es *p16/CDKN2A*, que se encuentra en el cromosoma 9p21. Este gen es integrante de una clase de moléculas que desempeñan un papel fundamental en la regulación del ciclo celular. Un 25-40% de los miembros de familias con tendencia a desarrollar melanoma tienen mutaciones de este gen. El riesgo de desarrollo de melanoma cutáneo en una persona portadora de *CDKN2A* es de entre el 30 y el 90% a los 80 años, y varía según la localización geográfica.

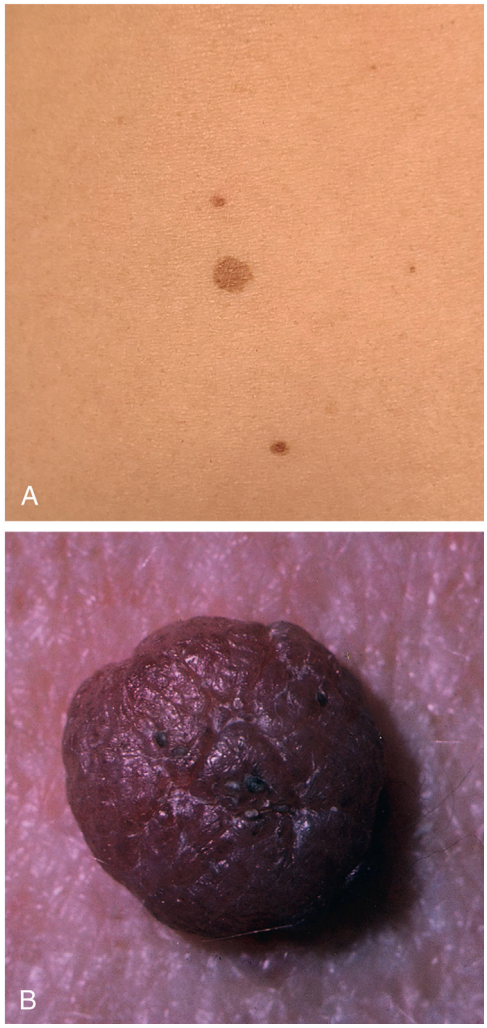

FIGURA 188-1. **Nevos. A.** Nevo benigno común. **B.** Nevo intradérmico.

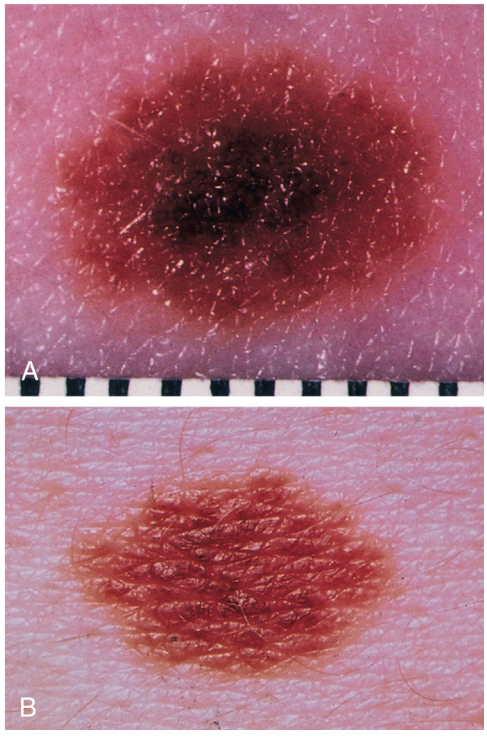

FIGURA 188-2. **Nevos displásicos.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La variabilidad genética en el receptor de la melanocortina 1 (MC1R) desempeña un papel clave en la pigmentación de la piel y el pelo, y esta variabilidad se ha correlacionado con la predisposición a sufrir un melanoma. Las personas portadoras de la mutación patógena del gen del cáncer de mama familiar *BRCA2* presentan un riesgo aumentado de desarrollar melanoma cutáneo. Las mutaciones de la línea germinal del gen *BAP1* están relacionadas con el síndrome de predisposición tumoral BAP1. Se han descrito tanto melanomas uveales como cutáneos en este síndrome, que también está asociado al mesotelioma y al cáncer de células renales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La detección y el reconocimiento tempranos del melanoma son esenciales para la mejora de la supervivencia. Los signos de melanoma inicial se basan en el aspecto clínico de la lesión pigmentada y en cambios en la forma, el color o la superficie de un lunar ya existente. La mayoría de los pacientes refieren un lunar preexistente en la localización del melanoma. El picor, el ardor o el dolor en una lesión pigmentada obligan a aumentar el nivel de sospecha, aunque los melanomas a menudo no se asocian a molestias locales. El sangrado y las úlceras son signos de melanoma más avanzado. La mayoría de los melanomas muestran tonalidades variables de marrón, si bien también los hay negros, azules o rosados. Los elementos esenciales del reconocimiento del melanoma son asimetría, bordes irregulares, variación de color, diámetro mayor de 6 mm y evolución o cambio de una lesión cutánea. El llamado signo «del patito feo» consiste en la identificación de una lesión cutánea con aspecto diferente del de otras lesiones cutáneas y, en consecuencia, sospechosa.

En el melanoma cutáneo se han diferenciado cuatro subtipos. El melanoma de extensión superficial, que representa el 70% del total de melanomas, se localiza en cualquier sitio anatómico (fig. 188-3). El melanoma de tipo lentigo maligno, que representa entre el 4 y el 10% del total de melanomas, suele aparecer en piel expuesta al sol de forma crónica en personas mayores, a menudo en la cabeza y el cuello (fig. 188-4). Desde el punto de vista clínico, este subtipo aparece como una lesión macular (plana), con tonos de color variables, generalmente pardos. El melanoma nodular (fig. 188-5) supone entre el 15 y el 30% de los melanomas, y se manifiesta como una lesión elevada o polipoide, de rápido crecimiento, a menudo azul o negra. Estas lesiones también pueden ser amelanóticas y no tener pigmento, adoptando un color más rosado. Los elementos de reconocimiento citados no siempre están presentes en los melanomas nodulares. El melanoma lentiginoso acro se manifiesta como una lesión plana o nodular de pigmentación oscura, en la palma de la mano, en la planta del pie o en localización subungueal. No se piensa que la luz solar desempeñe un papel causal en esta forma de melanoma. El subtipo histológico no se vincula directamente con el pronóstico clínico. Sin embargo, datos recientes indican que el subtipo histológico puede correlacionarse con anomalías genéticas específicas. Por ejemplo, el melanoma de extensión superficial se asocia a una mutación del gen *BRAF* y el melanoma de tipo lentigo maligno se relaciona con una en *KIT*.[8]

Los melanomas oculares se originan en la capa pigmentada del ojo. El melanoma uveal es la neoplasia maligna intraocular más frecuente en los adultos. Los melanomas también se originan en localizaciones no cutáneas, como el epitelio mucoso del tubo digestivo, el área anorrectal, el aparato genitourinario y las mucosas nasal y nasofaríngea. Los melanomas de la vulva y la vagina son relativamente infrecuentes. En general, los melanomas mucosos se diagnostican en un estadio más avanzado. La base del tratamiento es quirúrgica.

DIAGNÓSTICO

Biopsia de la lesión primaria

Es necesario obtener una muestra de cualquier lesión cutánea sospechosa de melanoma mediante biopsia con resección completa, que incluya un borde de 1-2 mm de piel normal y algo de grasa subcutánea. Las lesiones que pueden confundirse con el melanoma son los nevos azules, el carcinoma basocelular pigmentado, la queratosis seborreica y los hemangiomas (tabla 188-1). Criterios tanto moleculares como celulares permiten distinguir los nevos comunes de los displásicos.

En ocasiones es necesaria una biopsia incisional de las lesiones demasiado grandes como para proceder a su resección completa. En estas lesiones sospechosas de melanoma están contraindicadas las biopsias por afeitado superficial, los legrados (curetajes), la criocirugía, el láser y la electrodesecación.

Se describen mutaciones activadoras del gen *BRAF* aproximadamente en el 50% de los melanomas, y en todos los pacientes con melanoma cutáneo avanzado se debe valorar la presencia o ausencia de mutación de *BRAF* en la lesión. Casi el 80% de las mutaciones de *BRAF* se localizan en V600E, mientras que la mayoría de las restantes son en V600K.

Biopsia del ganglio linfático centinela

La cartografía del ganglio linfático centinela se considera una herramienta de estadificación quirúrgica de importancia crítica[9] y debe realizarse siempre que el melanoma esté ulcerado o cuando la biopsia original revele un melanoma con una profundidad superior a 1 mm o una tasa mitótica aumentada (fig. 188-6). En el caso de los melanomas de menos de 1 mm de grosor, la probabilidad de afectación de los ganglios linfáticos regionales es aproximadamente del 5%, por lo que el mapeo del ganglio linfático centinela no se recomienda de forma rutinaria para los melanomas finos a menos que los pacientes presenten características pronósticas adversas, como ulceración y/o un recuento mitótico elevado.

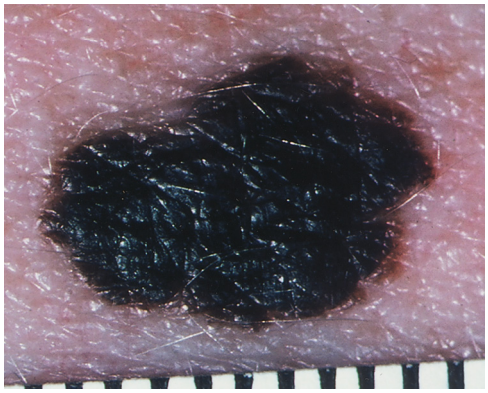

FIGURA 188-3. Melanoma de extensión superficial.

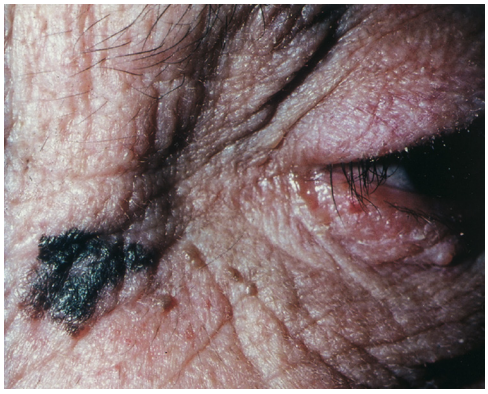

FIGURA 188-4. Melanoma de tipo lentigo maligno.

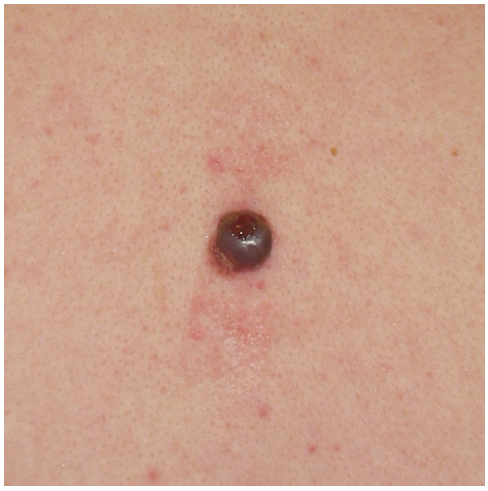

FIGURA 188-5. Melanoma nodular.

TABLA 188-1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS NEVOS COMUNES, DE LOS DISPLÁSICOS Y DE LOS MELANOMAS

ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS
Nevos adquiridos comunes (lunares)	Tienden a ser pequeños, planos y redondos; su borde es regular, liso y bien definido; el color es homogéneo, en general con no más de dos tonos de marrón; aparecen en cualquier localización; las lesiones suelen medir < 6 mm (v. fig. 188-1)
Nevos displásicos (lunares atípicos)	Aparecen predominantemente en el tronco; tienden a ser grandes, habitualmente > 5 mm, con un componente plano; de modo característico, su borde es impreciso y está mal definido. La forma puede ser redonda, ovalada o irregular. El color suele ser marrón, aunque en ocasiones está moteado de marrón oscuro, rosa y pardo. Algunas personas solo tienen de 1 a 5 nevos; otras, más de 100 (v. fig. 188-2)
Melanoma	Su borde es más irregular que en los anteriores; las lesiones tienden a ser grandes, a menudo > 6 mm; se nota una notable heterogeneidad de color, que puede ser pardo, marrón oscuro, negro, rosado, rojo, gris, azul o blanco

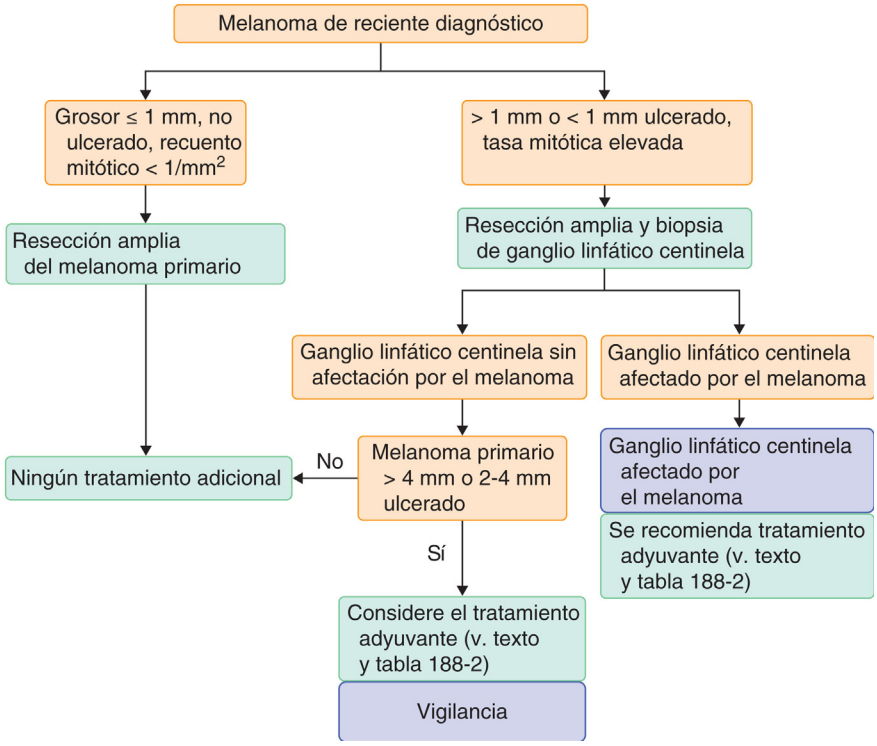

FIGURA 188-6. **Algoritmo de tratamiento para el melanoma de reciente diagnóstico.**

La biopsia del ganglio linfático centinela suele realizarse al mismo tiempo que la resección amplia del tumor primario y debe realizarse antes de la resección amplia.[A1] La morbilidad de la biopsia del ganglio linfático centinela es relativamente baja y la información sobre estadificación tiene un valor crítico.

La biopsia del ganglio linfático centinela es una técnica que evalúa con precisión si las células de melanoma microscópico afectan a los ganglios linfáticos regionales. La técnica se basa en el principio de que regiones concretas de la piel drenan específicamente a un ganglio linfático inicial en una región ganglionar de drenaje local, por medio de una vía organizada de conductos linfáticos aferentes. La biopsia del ganglio linfático centinela se aplica inyectando en el sitio del melanoma primario un colorante azul (azul de isosulfano), coloide radiomarcado o ambos. Cuando ambas modalidades se utilizan combinadas, puede identificarse un ganglio centinela en el 98% de los pacientes. La biopsia del ganglio determina con exactitud si las células de melanoma han metastatizado a esa región ganglionar específica.

Estadificación

La estadificación y el pronóstico del melanoma se basan en el sistema TNM, en el que T se refiere al tumor, N a los ganglios (nódulos) y M a la metástasis.[10] Los estadios I (limitado a la epidermis) y II (que se extiende a la dermis) indican melanoma primario clínicamente localizado, el estadio III indica afectación regional (ganglios linfáticos o metástasis en tránsito) y el estadio IV corresponde a la enfermedad metastásica más allá de los ganglios linfáticos regionales (en el pulmón, el hígado o el encéfalo).

Evaluación clínica exhaustiva

La evaluación inicial de un paciente con melanoma debe incluir antecedentes personales, antecedentes familiares, exploración de toda la piel y palpación de ganglios linfáticos (de drenaje) regionales. El objetivo es identificar factores de riesgo, signos o síntomas de metástasis, nevos displásicos y melanomas adicionales. Se puede realizar una radiografía de tórax y una prueba de enzimas hepáticas según criterio del médico. La mayoría de los pacientes con melanoma no tienen enfermedad metastásica a distancia en el momento de presentación. En consecuencia, las evaluaciones extensas con tomografía computarizada (TC) para identificar metástasis a distancia tienen un rendimiento extremadamente bajo y no están indicadas en pacientes asintomáticos. La estadificación más amplia con TC o tomografía por emisión de positrones (PET) puede plantearse en pacientes con enfermedad de alto riesgo (melanoma primario > 4 mm de espesor o enfermedad con afectación ganglionar), en los que el riesgo de enfermedad metastásica a distancia es mayor o en los que presenten mutaciones de *BRAC2*.

En pacientes con antecedentes familiares de melanoma, las pruebas para detectar mutaciones en el locus *p16/CDKN2A* pueden ser informativas. En el caso de los pacientes o familiares que se piense que corren el riesgo de padecer un síndrome de melanoma hereditario, se debe valorar la remisión a un asesor genético para que les informe sobre los riesgos y beneficios de las pruebas genéticas, el papel de las estrategias de vigilancia y su posible repercusión en el tratamiento médico.

TRATAMIENTO

La estadificación orienta las decisiones de tratamiento, incluido el tratamiento primario, las estrategias de vigilancia, el tratamiento adyuvante y el tratamiento óptimo de los pacientes con melanoma avanzado.[11]

Melanoma primario

Después de haberse diagnosticado el melanoma, el tratamiento estándar es la resección quirúrgica de la lesión primaria, con valoración de la región ganglionar local, usando el mapeo y la biopsia del ganglio linfático centinela (v. fig. 188-6). La extensión de la cirugía depende del grosor del melanoma primario y la mayoría de las resecciones amplias pueden realizarse con un cierre primario sin injerto de piel. Para el melanoma *in situ*, la extirpación con un margen de 0,5 cm de piel normal es suficiente. En los melanomas de menos de 1 mm de espesor se recomienda un margen de 1 cm. Si el grosor está entre 1 y 4 mm, se recomienda un margen de 1 a 2 cm. Para los melanomas de más de 2 mm de grosor, un margen de resección de 2 cm también es suficiente y seguro.[A2] En áreas estéticamente sensibles (cara) o anatómicamente difíciles (orejas, manos) a veces es difícil obtener el margen deseado, aunque, siempre que sea posible, debe garantizarse un margen de al menos 1 cm.

Ganglios linfáticos regionales normales

Si el paciente no requiere una biopsia del ganglio linfático centinela (v. fig. 188-6) o si esta es negativa para el melanoma, no se requiere ninguna otra cirugía sobre el ganglio linfático. En los pacientes con melanoma en estadio IIB (> 2 a < 4 mm de grosor ulcerado o > 4 mm de grosor no ulcerado) y melanoma en estadio IIC (> 4 mm de grosor ulcerado) con ganglios negativos, el pembrolizumab bajo supervisión de un experto puede aumentar la supervivencia libre de recidiva del 77 al 88% en comparación con el placebo.[A3] La decisión de ofrecer tratamiento adyuvante a pacientes con melanoma en estadio II requiere una consulta experta sobre sus beneficios y riesgos generales.

Enfermedad en estadio III

Si la biopsia del ganglio linfático centinela es positiva para melanoma en un paciente que, por lo demás, no tiene una afectación ganglionar clínicamente aparente, una disección completa del ganglio linfático no mejora la supervivencia y los pacientes pueden ser observados con seguimiento ecográfico.[A4] En los pacientes con ganglios linfáticos regionales clínicamente aumentados de tamaño, la linfoadenectomía quirúrgica (terapéutica) es el tratamiento preferido tras la confirmación anatomopatológica del melanoma. El objetivo es conseguir la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo y reducir la morbilidad local de los ganglios linfáticos afectados. En esta población de pacientes, el tratamiento neoadyuvante o sistémico previo a la cirugía puede ser una opción adecuada para considerar, especialmente como parte de un ensayo clínico.

Tratamiento adyuvante para el melanoma en estadio III

En los pacientes que han completado la resección quirúrgica del melanoma, la decisión de recomendar o no un tratamiento adyuvante se basa en las características del tumor primario (grosor, recuento mitótico, ulceración) y la afectación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de los ganglios linfáticos regionales. En todos los pacientes con melanoma en estadio III se debe determinar el estado de la mutación de *BRAF* en el tumor. En los pacientes con melanoma en estadio III (afectación ganglionar) resecado se recomienda el tratamiento complementario disponible con inmunoterapia o tratamiento dirigido bajo supervisión de un experto para mejorar la supervivencia libre de recidiva.[12] Las opciones incluyen fármacos anti-PD-1 adyuvantes (p. ej., con pembrolizumab o nivolumab), tratamiento dirigido con dabrafenib y trametinib para el melanoma con mutación de *BRAF* o la participación en un ensayo clínico. Por ejemplo, el anticuerpo anti-PD-1 nivolumab proporciona una mayor tasa de supervivencia libre de recidivas en comparación con el ipilimumab (un inhibidor de CTLA-4) y con muchos menos efectos secundarios inmunitarios adversos.[A5,A6] El pembrolizumab puede aumentar la supervivencia libre de recidiva a los 3 años del 44 al 64% en comparación con el placebo.[A7]

En los pacientes con melanoma con mutación BRAF V600, el tratamiento anti-PD-1 es la opción preferida, pero otra opción bajo supervisión experta es el tratamiento adyuvante dirigido con dabrafenib (inhibidor de BRAF) más trametinib (inhibidor de MEK), que puede aumentar la supervivencia libre de recidiva a 5 años del 36 al 52%.[A8]

Melanoma avanzado (estadio IV)

El melanoma puede metastatizar a casi cualquier órgano, con especial incidencia en el pulmón, la piel, el hígado y el encéfalo. El tratamiento debe individualizarse bajo supervisión experta en función del estado general del paciente, la carga de la enfermedad, los síntomas, el tratamiento previo, un análisis molecular para detectar la presencia de un gen *BRAF* mutado y la elegibilidad para inmunoterapia.[13] El enfoque inicial del tratamiento debe ser la inmunoterapia: bien la monoterapia con un anticuerpo anti-PD-1 (nivolumab o pembrolizumab) o en combinación con ipilimumab, incluso en pacientes con mutaciones de *BRAF*. En los pacientes con la mutación, otra opción es el tratamiento dirigido combinado con inhibidores de *BRAF* y MEK (vemurafenib y cobimetinib, dabrafenib y trametinib o encorafenib y binimetinib) o inmunoterapia (tabla 188-2).[A9]

Inmunoterapia

La tasa de respuesta global del melanoma metastásico a la monoterapia con un anticuerpo anti-PD-1 es de alrededor del 25 al 35%. En ocasiones, las respuestas se retrasan y la enfermedad puede progresar antes de estabilizarse o remitir. El nivolumab como tratamiento de primera línea es superior a la dacarbacina[A10] o al ipilimumab.[A11] El pembrolizumab también es superior al ipilimumab.[A12]

El tratamiento con inhibidores de la PD-1 se asocia con acontecimientos adversos relacionados con el sistema inmunitario, como enterocolitis, hepatitis, dermatitis y endocrinopatías, como insuficiencia hipofisaria, hipotiroidismo y diabetes mellitus de tipo 1. Pueden producirse neumonitis o miocarditis inmunomediadas, raras, pero graves, que requieren una vigilancia cuidadosa. La expresión tumoral de PD-L1 pueden correlacionarse con mayores tasas de respuesta, aunque no es un biomarcador adecuado de dicha respuesta, ya que los pacientes pueden responder o no, independientemente del estado de expresión de PD-L1.[14]

La combinación de inmunoterapia anti-CTLA-4 y anti-PD-1 (bloqueo doble de los puntos de control) bajo supervisión experta es ahora el enfoque preferido para el tratamiento de pacientes con melanoma en estadio IV cuando pueden tolerar su toxicidad. En grandes ensayos de pacientes con melanoma resecado en estadio IV o metastásico, la combinación de ipilimumab (que bloquea CTLA-4) más nivolumab es superior a cualquiera de los dos agentes por sí solo, con una mediana de supervivencia superior a 5 años.[A13] Los efectos adversos asociados al tratamiento de grado 3 y 4 se produjeron aproximadamente en el 50% de los pacientes, incluyendo elevaciones de las concentraciones de alanina aminotransferasa, diarrea y colitis. La interrupción de las dosis de inmunoterapia y los corticoesteroides son las bases del tratamiento de este efecto secundario mediado por activación y proliferación de linfocitos T.

Se pueden combinar dos inhibidores de los puntos de control inmunitario, relatlimab (que antagoniza LAG-3) y nivolumab; en comparación con el nivolumab solo, esta combinación puede proporcionar una supervivencia libre de progresión más prolongada en los pacientes que padecen melanoma avanzado.[A14] El tratamiento con linfocitos infiltrantes de tumores es otra opción más reciente para el melanoma avanzado.[A15]

Inhibidores de BRAF e inhibidores de MEK

Los inhibidores de BRAF pueden proporcionar una intensa actividad antitumoral, con una tasa aproximada de respuesta del 50%. Los inhibidores de BRAF (vemurafenib, dabrafenib y encorafenib) y los inhibidores de MEK (trametinib, cobimetinib y binimetinib) están indicados para el melanoma con mutación de *BRAF*, pero no deben utilizarse en tumores de *BRAF* de tipo nativo. El tratamiento combinado con inhibición de BRAF y MEK aumentó las tasas de respuesta, con mejora de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en relación con la monoterapia, y se considera una opción de tratamiento estándar (dabrafenib más trametinib, vemurafenib más cobimetinib y encorafenib más binimetinib).[A16] Aunque la actividad clínica de los inhibidores selectivos de BRAF es sorprendente, las respuestas completas son infrecuentes y la mayoría de los pacientes desarrollan enfermedad progresiva por la resistencia farmacológica adquirida.

Los efectos secundarios más habituales de los tratamientos dirigidos frente al gen *BRAF* incluyen fiebre, complicaciones dermatológicas (p. ej., exantema, fotosensibilidad, carcinoma epidermoide, queratoacantoma, hiperqueratosis), artralgias, fatiga, náuseas y diarrea. La combinación de encorafenib más binimetinib tiene menos probabilidades de causar fiebre.[A17] Se han descrito tumores secundarios, incluidos segundos melanomas primarios, expansión rápida de la leucemia mielomonocítica crónica y cánceres mucosos.

Metástasis cerebrales

Aparecen metástasis cerebrales en un 10-50% de los pacientes con melanoma avanzado. Síntomas comunes en dichos casos son cefalea, convulsiones o síntomas neurológicos focales. El nivolumab y el ipilimumab[A18] ejercen actividad sobre el sistema nervioso central y han mejorado el pronóstico de algunos de estos pacientes. En consecuencia, los pacientes con metástasis cerebrales deben someterse a tratamiento sistémico además de a medidas locales, como la radioterapia estereotáctica o la cirugía. Tras estas medidas locales, la radioterapia holocraneal no añade un beneficio adicional.[A19]

Vigilancia y seguimiento

Los pacientes deben ser instruidos sobre las características clínicas del melanoma y sobre la importancia de las estrategias de exposición solar seguras y la realización de autoexploraciones mensuales de la piel. Es preciso proceder a un seguimiento regular para detectar evidencias de recidiva regional o local, enfermedad metastásica a distancia o un segundo melanoma primario. La intensidad de la vigilancia y el alcance de las pruebas vienen determinados por el riesgo de recidiva y deben ser más frecuentes las visitas de seguimiento para los pacientes con tumores de mayor espesor o que tienen afectación ganglionar, ya que en ellos dicho riesgo es mayor.

Para pacientes con melanoma de bajo riesgo (≤ 1 mm), es aconsejable que las visitas se programen cada 6 meses durante 2 años y anualmente después. Las pautas de vigilancia para los pacientes con melanoma de alto riesgo incluyen la evaluación cada 6 meses durante 5 años. A partir de los 5 años, las visitas pueden programarse con una frecuencia anual. El seguimiento de los pacientes suele mantenerse durante 10 años. No obstante, es recomendable la exploración dermatológica durante toda la vida, en particular en pacientes con nevos displásicos o antecedentes familiares de melanoma.

En general, en cada visita es preciso realizar una anamnesis y una exploración física. Los estudios analíticos y las pruebas de imagen periódicos se efectúan según criterio del médico. La exploración física tiene que incluir un examen completo de la piel, ya que al menos el 3% de los pacientes desarrollan un melanoma cutáneo primario adicional. Los ganglios linfáticos regionales deben examinarse con detenimiento, en especial en pacientes sin cirugía ganglionar previa. La exploración también debe tener en cuenta la frecuencia de metástasis al pulmón, el hígado y el encéfalo.

Los estudios de seguimiento pueden incluir un hemograma completo y estudios bioquímicos de la sangre, con determinación de enzimas hepáticas. Una concentración elevada de lactato deshidrogenasa es indicativa de melanoma metastásico. Es frecuente realizar una TC de tórax/abdomen y pelvis o una PET/TC a los pacientes con melanoma en estadio III cada 6 meses durante 5 años tras el diagnóstico.

TABLA 188-2 TRATAMIENTOS PARA EL MELANOMA

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN
Dabrafenib	Inhibidor de BRAF
Vemurafenib	Inhibidor de BRAF
Encorafenib	Inhibidor de BRAF
Binimetinib	Inhibidor de MEK
Trametinib	Inhibidor de MEK
Cobimetinib	Inhibidor de MEK
Pembrolizumab	Anticuerpo bloqueante anti-PD-1
Nivolumab	Anticuerpo bloqueante anti-PD-1
Ipilimumab	Inhibidor de CTLA-4
Atezolizumab	Anticuerpo anti-PD-L1
Nivolumab + relatlimab	Anti-PD-1 + anti-LAG-3
Talimogén laherparepvec	Tratamiento viral oncolítico

PREVENCIÓN

Las medidas más importantes para prevenir el melanoma se centran en reducir la exposición solar excesiva, en especial en las horas centrales del día, y en evitar las quemaduras solares. El asesoramiento conductual debe fomentarse,[15] pero no tiene beneficios probados.[A20] Se recomienda el uso de productos de protección solar con un factor de protección solar (FPS) de 15 o superior y ropa protectora. Los datos de algunos estudios de población apoyan el uso de protección solar para prevenir los melanomas.[16] Los protectores solares bloquean principalmente los rayos UVB, que se consideran el principal factor causal de los cánceres cutáneos. Los productos de protección solar más modernos bloquean también los rayos UVA, que pueden contribuir al riesgo de melanoma. El uso de estos protectores solares no se ha asociado a una reducción de la densidad mineral ósea ni a un aumento de las fracturas en adultos.[17]

La detección selectiva del cáncer de piel, por autoexploración o a cargo de un profesional sanitario, es objeto de controversia (cap. 12),[18] y puede llevar a un sobrediagnóstico y a un tratamiento excesivo.[19] Numerosos expertos en salud pública no recomiendan realizarla en adultos de la población general, si bien hay algunas organizaciones que sí

lo hacen. Según el tipo y el número de nevos, los antecedentes familiares o personales de melanoma y los antecedentes de quemaduras solares graves, los profesionales clínicos identifican a los pacientes expuestos a alto riesgo de melanoma y que pueden beneficiarse de los programas de detección selectiva. En varios estudios poblacionales, esta práctica ha detectado melanomas en un estadio más temprano, susceptible de curación. Los médicos, los demás profesionales sanitarios y el público en general deben ser debidamente instruidos en lo que respecta a los signos iniciales del melanoma y a la importancia de obtener sin demora una biopsia de una lesión pigmentada sospechosa.

Los pacientes con nevos clínicamente atípicos (v. fig. 188-2), sobre todo pacientes que tienen antecedentes familiares de melanoma, deben someterse a un programa de vigilancia dermatológica regular. La exploración cutánea se realiza cada 6-12 meses, preferiblemente con apoyo de fotografías seriadas.

Se han desarrollado diversos estudios de quimioprevención orientados a la reducción del desarrollo de melanoma, si bien ninguno ha resultado eficaz de forma demostrada.

PRONÓSTICO

Como en la mayoría de las neoplasias malignas, el pronóstico del melanoma depende del estadio y la extensión de la enfermedad en el momento de presentación. Para el melanoma localizado, el factor pronóstico más importante es la afectación de los ganglios linfáticos regionales. El factor pronóstico más importante relacionado con el tumor primario es la profundidad de invasión del melanoma en milímetros. El mayor grosor se asocia al aumento del riesgo de recidiva, afectación de los ganglios linfáticos regionales y muerte por melanoma. Los pacientes cuyos melanomas son menores de 1 mm tienen una supervivencia a los 5 años aproximadamente del 99%, y del 80-90% a 10 años. En los pacientes cuyos melanomas tienen un grosor superior a 4 mm, la supervivencia a los 10 años era del 40-50% en la era anterior a la inmunoterapia, pero está mejorando. Otros factores de mal pronóstico relacionados con el melanoma primario son la ulceración, un nivel de invasión aumentado, un elevado índice mitótico y la presencia de satelitosis microscópica.

La afectación de los ganglios linfáticos regionales (estadio III) tiene una importante repercusión en la supervivencia, con una supervivencia a los 5 años aproximadamente del 70%, dependiendo del número de ganglios afectados. Con los enfoques modernos de tratamiento, algunos pacientes con melanoma metastásico tienen una supervivencia libre de enfermedad prolongada y un pequeño subgrupo de pacientes puede curarse. Muchos experimentan sustanciales mejoras de los síntomas, y la calidad y la duración de la vida. La mediana de supervivencia global de los pacientes con melanoma diseminado ha aumentado de 9 meses antes de 2011 a casi 5 años en la actualidad.

Los pacientes con múltiples melanomas primarios pueden tener una supervivencia similar a los pacientes con melanomas primarios únicos.[20] Los melanomas originados en una extremidad suelen tener mejor pronóstico y las mujeres suelen evolucionar mejor que los hombres.

CARCINOMA BASOCELULAR Y EPIDERMOIDE CUTÁNEO

El cáncer de piel distinto del melanoma (carcinoma basocelular y epidermoide) es la enfermedad maligna más frecuente en EE. UU. Aunque las estadísticas nacionales son imprecisas, se calcula que cada año se diagnostica un carcinoma basocelular o epidermoide cutáneo a 3,3 millones de norteamericanos. El carcinoma epidermoide representa el 20% y la mayoría de los restantes son carcinomas basocelulares.

EPIDEMIOLOGÍA

En conjunto, las tasas de incidencia de cáncer de piel están aumentando[21] como consecuencia de la mayor exposición solar recreativa, la mayor esperanza de vida y la destrucción de la capa de ozono.[22] Más del 99% de los cánceres cutáneos distintos del melanoma afectan a personas de raza blanca. Estos cánceres de piel se registran más habitualmente en personas ancianas, en especial de piel clara y con exposición solar prolongada. Sin embargo, los cánceres cutáneos distintos del melanoma cada vez se registran más en personas en la cuarta y la quinta décadas de vida. El riesgo de desarrollar un carcinoma basocelular a lo largo de la vida es del 30%.

BIOPATOLOGÍA

El carcinoma basocelular se origina en una célula madre pluripotente dentro de la piel. Las mutaciones adquiridas del gen *patched 1 (PTCH1),* un gen supresor tumoral de la vía de señalización *hedgehog,* se han identificado en casos de carcinoma basocelular esporádico. El carcinoma basocelular esporádico también se asocia a mutaciones de los genes que codifican p53 y RAS.

El carcinoma epidermoide de la piel (espinocelular) es una enfermedad maligna de los queratinocitos epidérmicos. Muchos de estos carcinomas aparecen sobre una queratosis actínica, una lesión precursora que cursa como una pápula irregular descamativa, a menudo eritematosa, que con frecuencia es más aparente en la palpación que en la exploración visual. Las estimaciones sobre la probabilidad de progresión de la queratosis actínica a carcinoma epidermoide oscilan entre el 0,025% y porcentajes elevados, hasta del 20%. Se han descrito mutaciones del gen que codifica la proteína p53 y en el oncogén RAS tanto en la queratosis actínica como en los carcinomas epidermoides. También se han referido mutaciones de *p16* en los carcinomas epidermoides.

Factores de riesgo

El principal factor de riesgo es la exposición a la radiación UV de la luz solar. La asociación establecida más claramente es la referida a la radiación UVB, aunque cada vez es mayor la evidencia que indica que la radiación UVA también es carcinógena (cap. 18). El tiempo y la pauta de exposición solar se correlacionan con diferentes tipos de cáncer de piel. En general, el carcinoma epidermoide se asocia a exposición solar acumulada y es más frecuente en áreas de máxima exposición (p. ej., la cara, el dorso de las manos y los antebrazos). La exposición a la luz solar, intermitente e intensa, especialmente en la infancia, está vinculada a mayor riesgo de carcinoma basocelular. Las pruebas sugieren una relación de dosis-respuesta entre la exposición a radiación UV artificial en camas de bronceado y el riesgo de cáncer de piel, sobre todo de carcinoma basocelular, y la asociación es más fuerte en personas de edad más joven en el momento de la exposición. Las personas con piel y ojos claros y los pelirrojos, que tienen tendencia a quemarse, más que a broncearse, y los antecedentes de quemaduras solares graves elevan el riesgo de cánceres cutáneos distintos del melanoma. Otros factores de riesgo, principalmente para el carcinoma epidermoide, son la exposición crónica al arsénico, la radiación terapéutica, los trastornos cutáneos inflamatorios crónicos, el tratamiento con psoraleno más UVA (PUVA) para la psoriasis y otras enfermedades, y la inmunodepresión exógena (p. ej., tras un trasplante de órgano) o endógena (p. ej., por una leucemia linfocítica crónica). El riesgo de cáncer cutáneo también aumenta por el consumo a largo plazo de determinados fármacos con propiedades fotosensibilizantes, como ciertos antihipertensivos (p. ej., antagonistas del calcio, β-bloqueantes). La mayoría de los casos en pacientes de raza negra se relacionan con la formación de cicatrices o quemaduras, más que con la exposición a la radiación UV. La infección por el virus del papiloma humano (cap. 344) se ha implicado asimismo en algunos carcinomas epidermoides, en particular en el trastorno autosómico dominante llamado epidermodisplasia verruciforme.

El carcinoma basocelular puede asociarse a diversas alteraciones, como el síndrome del nevo basocelular (también llamado síndrome del carcinoma nevoide basocelular o síndrome de Gorlin), el albinismo y la xerodermia pigmentaria. El síndrome del nevo basocelular es un infrecuente trastorno autosómico dominante causado por mutaciones de la línea germinal en el gen *patched (PTCH).*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Carcinoma basocelular

Alrededor del 90% de los carcinomas basocelulares aparecen en áreas expuestas al sol, como la cara, el cuello, las orejas, el cuero cabelludo y los brazos. La localización más común es la nariz. El carcinoma basocelular típico aparece con forma de pápulas translúcidas, rosadas, brillantes y de crecimiento lento, con telangiectasias y un borde sobreelevado «perlado» (fig. 188-7). A medida que el tumor crece, su centro puede ulcerarse y sangrar, si bien no se asocia, en general, a dolor o sensibilidad en la palpación.

Carcinoma epidermoide

El carcinoma epidermoide cutáneo suele aparecer en zonas de la piel muy dañadas por la exposición al sol. Sus localizaciones más comunes comprenden la cabeza, el cuello, la espalda, los antebrazos y el dorso de las manos. Desde el punto de vista clínico, el carcinoma epidermoide se manifiesta como una pápula eritematosa descamativa delimitada sobre una base enduredida, que se desarrolla sobre piel de aspecto normal o sobre una queratosis actínica (fig. 188-8). La lesión crece con el tiempo, y puede ulcerarse y tornarse pruriginosa, dolorosa o sangrante. El queratoacantoma es una variante caracterizada por su rápido crecimiento y por un aspecto crateriforme, con un tapón central. La enfermedad de Bowen, o carcinoma epidermoide *in situ,* se manifiesta como una placa, netamente delimitada, eritematosa o descamativa.

El carcinoma epidermoide no tratado puede causar una significativa destrucción local. La mayoría de las metástasis se desarrollan en los ganglios linfáticos regionales, aunque también afectan al pulmón, el hígado, el encéfalo, la piel o el hueso. En los pacientes con metástasis en ganglios linfáticos, la supervivencia a los 5 años es inferior al 50%.

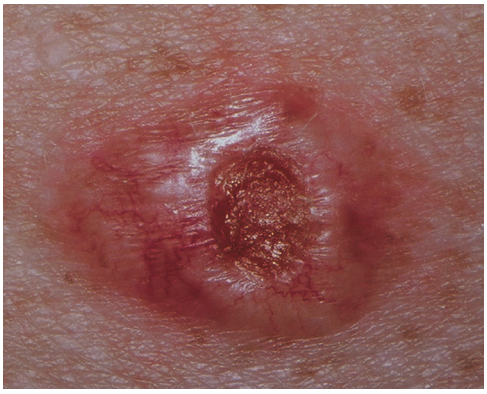

FIGURA 188-7. **Carcinoma basocelular.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 188-8. **Carcinoma epidermoide cutáneo.**

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de carcinoma basocelular y carcinoma epidermoide a menudo se sospecha solamente por inspección, si bien la confirmación histológica suele estar indicada. Son aceptables las técnicas de biopsia por afeitado o en sacabocados. Si se emplea la primera, se debe incluir la base de la lesión en la biopsia.

TRATAMIENTO

Carcinoma basocelular

Los carcinomas basocelulares se clasifican como de bajo o de alto riesgo en función de sus características clínicas, su localización y su histología.[23] Sus opciones de tratamiento comprenden crioterapia (nitrógeno líquido), electrocirugía (es decir, legrado y electrodesecación), tratamiento tópico (es decir, 5-fluorouracilo, terapia fotodinámica o imiquimod),[A21] resección quirúrgica, cirugía de Mohs o radioterapia. La microcirugía de Mohs consta de una serie de escisiones seriadas de un cáncer cutáneo, con sucesivos análisis microscópicos para determinar el grado de tumor residual, proporcionando control histológico de los márgenes quirúrgicos, con objeto de reducir la frecuencia de recidivas, optimizando la preservación de tejido no afectado.[24] La técnica debe plantearse en tumores recidivantes, formas microscópicamente agresivas, como el subtipo morfeiforme, lesiones de más de 2 cm de diámetro máximo y tumores en las orejas, los párpados, la nariz, los pliegues nasolabiales y los labios.

En los carcinomas basocelulares avanzados y metastásicos, el tratamiento dirigido con vismodegib y sonidegib (que son inhibidores de la vía de señalización *hedgehog*) bajo supervisión de un experto puede proporcionar respuestas tumorales objetivas en el 30-43% de los pacientes y una respuesta completa en el 20% de los pacientes. Los efectos secundarios asociados a este tratamiento incluyen espasmos musculares, disgeusia, diarrea y fatiga. Los pacientes suelen tener una excelente respuesta a largo plazo tras la interrupción del fármaco; si no es así, la mayoría de los pacientes responden cuando se reinicia. La inmunoterapia con cemiplimab, que es un anticuerpo anti-PD-1, también es eficaz en pacientes con carcinomas basocelulares localmente avanzados o metastásicos.[25]

Carcinoma epidermoide

Como el carcinoma basocelular, el carcinoma epidermoide también se cura mediante la resección quirúrgica tradicional o cirugía de Mohs, crioterapia, tratamientos tópicos y radioterapia.[26] El 5-fluorouracilo tópico, la terapia fotodinámica y el imiquimod también pueden ser útiles para el carcinoma epidermoide *in situ*. El abordaje óptimo para un paciente específico se decide en función de la probabilidad de recidiva de la lesión o del potencial metastásico, de factores estéticos, y del conocimiento y la experiencia de los médicos que tratan el caso.

La cirugía micrográfica de Mohs es la técnica que consigue una frecuencia más baja de recidiva con una frecuencia de curación superior al 90%. Resulta de especial utilidad para tumores recidivantes o lesiones con riesgo aumentado de metástasis. El cemiplimab bajo supervisión de un experto también puede proporcionar altas tasas de respuesta en pacientes con carcinoma epidermoide localmente avanzado o metastásico.[27] El anticuerpo anti-PD-1 pembrolizumab también es útil en los pacientes con carcinoma epidermoide avanzado,[28] siempre que este no haya sido consecuencia de la inmunosupresión por un trasplante de órganos. El cetuximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ejerce cierta actividad antitumoral en pacientes con carcinoma epidermoide cutáneo avanzado.

PREVENCIÓN

Las principales estrategias están orientadas a la reducción de la exposición solar a largo plazo. La educación del público en general y de los pacientes en este ámbito debe fomentar el uso de protectores solares con un FPS de 15 o superior, en especial en niños, y el uso de prendas protectoras (p. ej., sombreros de ala ancha). Se recomienda no acudir a los centros de bronceado y minimizar la exposición a la luz solar, sobre todo durante las horas centrales del día. La progresiva destrucción de la capa de ozono se ha vinculado al aumento de la radiación UV y a incrementos en la incidencia de los cánceres cutáneos distintos del melanoma. Actualmente no hay evidencias que indiquen que la exploración de la piel corporal total es eficaz en la reducción de la mortalidad o la morbilidad por cáncer de piel distinto del melanoma. En un ensayo aleatorizado de pacientes que habían padecido dos o más cánceres cutáneos distintos del melanoma en los 5 años previos, la nicotinamida oral (vitamina B_3, 500 mg dos veces al día) redujo en condiciones seguras el desarrollo de nuevos cánceres de este tipo y de queratosis actínicas en un 20-30%.[A22]

PRONÓSTICO

El carcinoma basocelular rara vez produce metástasis, y las tasas de curación oscilan entre el 90 y el 99% con diversos tratamientos. Aunque su mortalidad es baja, estos cánceres provocan en ocasiones una significativa morbilidad, por proliferación local invasiva, con potencial de desfiguración y destrucción de piel, hueso y cartílago.

A diferencia del carcinoma basocelular, el carcinoma epidermoide conlleva un riesgo de metástasis de entre el 0,5 y el 5%. Las lesiones de alto riesgo son las mayores de 2 cm, moderada o escasamente diferenciadas, con afectación perineural, localizadas en la oreja o el labio, originadas sobre cicatrices o que afectan a pacientes inmunodeprimidos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Crystal JS, Thompson JF, Hyngstrom J, et al. Therapeutic value of sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma: a randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2022;157:835-42.

A2. Utjés D, Malmstedt J, Teras J, et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: long-term follow-up of a multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2019;394:471-7.

A3. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;399:1718-29.

A4. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion dissection or observation for sentinel lymph node metastasis in melanoma. *N Engl J Med*. 2017;376:2211-22.

A5. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1824-35.

A6. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzales R, et al. Long-term outcomes with nivolumab alone versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2022;40:127-37.

A7. Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:643-54.

A8. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma. *N Engl J Med*. 2020;383:1139-48.

A9. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, et al. Combination dabrafenib and trametinib versus combination nivolumab and ipilimumab for patients with advanced *BRAF*-mutant melanoma: the DREAMseq trial—ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol*. 2023;41:186-97.

A10. Ascierto PA, Long GV, Robert C, et al. Survival outcomes in patients previously untreated BRAF wild type advanced melanoma treated with nivolumab: three-year follow-up of a randomized phase 3 trial. *JAMA Oncol*. 2019;5:187-94.

A11. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373:23-34.

A12. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017;390:1853-62.

A13. Livingstone E, Zimmer L, Hassel JC, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): final results of a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet*. 2022;400:1117-29.

A14. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2022;386:24-34.

A15. Rohaan MW, Borch TH, van den Berg JH, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte therapy or ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2022;387:2113-25.

A16. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381:626-36.

A17. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:1315-27.

A18. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N Engl J Med*. 2018;379:722-30.

A19. Hong AM, Fogarty GB, Dolven-Jacobsen K, et al. Adjuvant whole-brain radiation therapy compared with observation after local treatment of melanoma brain metastases: a multicenter, randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2019;37:3132-41.

A20. Henrikson NB, Morrison CC, Blasi PR, et al. Behavioral counseling for skin cancer prevention: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319:1143-57.

A21. Jansen MHE, Mosterd K, Arits A, et al. Five-year results of a randomized controlled trial comparing effectiveness of photodynamic therapy, topical imiquimod, and topical 5-fluorouracil in patients with superficial basal cell carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2018;138:527-33.

A22. Chen AC, Martin AJ, Choy B, et al. A phase 3 randomized trial of nicotinamide for skin-cancer chemoprevention. *N Engl J Med*. 2015;373:1618-26.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clinic*. 2021;71:7-33.
2. Welch HG, Mazer BL, Adamson AS. The rapid rise in cutaneous melanoma diagnoses. *N Engl J Med*. 2021;384:72-9.
3. Adamson AS, Suarez EA, Welch HG. Estimating overdiagnosis of melanoma using trends among Black and White patients in the U.S. *JAMA Dermatology*. 2022;158:426-31.
4. An S, Kim K, Moon S. Indoor tanning and the risk of overall and early-onset melanoma and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancers*. 2021;13:9040.
5. Lopes FCPS, Sleiman MG, Sebastian K, et al. UV exposure and the risk of cutaneous melanoma in skin of color: a systematic review. *JAMA Dermatol*. 2021;157:213-9.
6. Elder DE, Bastian NC, Cree IA, et al. The 2018 World Health Organization classification of cutaneous, mucosal, and uveal melanoma: detailed analysis of 9 distinct subtypes defined by their evolutionary pathway. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144:500-22.
7. Boshuizen J, Koopman LA, Krijgsman O, et al. Cooperative targeting of melanoma heterogeneity with AXL antibody-drug conjugate and BRAF/MEK inhibitors. *Nat Med*. 2018;24:203-12.
8. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, et al. Whole exome landscape of major melanoma subtypes. *Nature*. 2017;545:178.
9. Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, et al. Sentinel lymph node biopsy and management of regional lymph nodes in melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;36:399-413.
10. Hartman RI, Lin JY. Cutaneous melanoma—a review in detection, staging, and management. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33:25-38.
11. Curti BD, Faries MB. Recent advances in the treatment of melanoma. *N Engl J Med*. 2021;384:2229-40.
12. Lazaroff J, Bolotin D. Targeted therapy and immunotherapy in melanoma. *Dermatol Clin*. 2023;41:65-77.
13. Skudalski L, Waldman R, Kerr PE, et al. Melanoma: an update on systemic therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86:515-24.
14. Baltussen JC, Welters MJ, Verdegaal EME, et al. Predictive biomarkers for outcomes of immune checkpoint inhibitors in melanoma: a systematic review. *Cancers*. 2021;18:6366.
15. Grossman DC, Curry SJ, US Preventive Services Task Force. et al. Behavioral counselling to prevent skin cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;319:1134-42.
16. Watts CG, Drummond M, Goumas C, et al. Sunscreen use and melanoma risk among young Australian adults. *JAMA Dermatol*. 2018;154:1001-9.
17. Afarideh M, Sartori-Valinotti JC, Tollesfson MM. Association of sun-protective behaviors with bone mineral density and osteoporotic bone fractures in US adults. *JAMA Dermatol*. 2021;157:1437-46.
18. Watts CG, McLoughlin K, Goumas C, et al. Association between melanoma detected during routine skin checks and mortality. *JAMA Dermatol*. 2021;157:1425-36.
19. Matsumoto M, Wack S, Weinstock MA, et al. Five-year outcomes of a melanoma screening initiative in a large health care system. *JAMA Dermatol*. 2022;158:504-12.
20. Grossman D, Farnham JM, Hyngstrom J, et al. Similar survival of patients with multiple vs. single primary melanomas based on Utah SEER data (1973-2011). *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:238-44.
21. Tokez S, Hollestein L, Louwman M, et al. Incidence of multiple vs first cutaneous squamous cell carcinoma on a nationwide scale and estimation of future incidences of cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2020;156:1300-6.
22. Madani S, Marwaha S, Dusendang JR, et al. Ten-year follow-up of persons with sun-damaged skin associated with subsequent development of cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2021;157:559-65.
23. Naik PP, Desai MB. Basal cell carcinoma: a narrative review on contemporary diagnosis and management. *Oncol Ther*. 2022;10:317-35.
24. Golda N, Hruza G. Mohs micrographic surgery. *Dermatol Clin*. 2023;41:39-47.
25. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy:an open-labeled, multi-centre, single arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:848-57.
26. Schmults CD, Blitzblau R, Aasi SZ, et al. NCCN Guidelines® insights: squamous cell skin cancer, version 1.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19:1382-94.
27. Gross ND, Miller DM, Khushalani NI, et al. Neoadjuvant cemiplimab for stage II to IV cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2022;387:1557-68.
28. Hughes BGM, Munoz-Couselo E, Mortier L, et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent squamous cell carcinoma (KEYNOTE- 629): an open labelled, nonrandomized, multicenter, phase II trial. *Ann Oncol*. 2021;32:1276-85.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

189

APROXIMACIÓN A LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

WILLIAM J. CRAIGEN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

INTRODUCCIÓN

DEFINICIÓN

La definición de errores innatos del metabolismo incluye no solo las deficiencias enzimáticas, sino también cualquier afección en la que la perturbación de una vía bioquímica sea intrínseca a la biopatología del trastorno. Los errores innatos del metabolismo pueden clasificarse como trastornos que dan lugar a la acumulación o deficiencia de moléculas pequeñas, lo que conduce a trastornos de intoxicación; la acumulación anormal o deficiencia de moléculas complejas como el glucógeno, los esfingolípidos o los glucosaminoglucanos; y trastornos de deficiencia energética.[1-3] Los errores innatos del metabolismo pueden ser el resultado de defectos en proteínas transportadoras de membrana, proteínas chaperonas, factores de transcripción, factores de ensamblaje u otras clases de proteínas y ácidos nucleicos. Los más de 1.400 errores innatos del metabolismo incluyen herencia autosómica recesiva, autosómica dominante, ligada al cromosoma X y matrilineal (ADN mitocondrial [ADNmt]).[4]

Los fenotipos clínicos asociados a los errores innatos del metabolismo pueden darse en todas las edades,[5] siendo los trastornos más graves los que tienen un inicio en la infancia o en el útero. Clínicamente, un trastorno puede ser episódico y fluctuante, estacionario o inexorablemente progresivo, como en las enfermedades neurodegenerativas, dependiendo de la afectación del sistema orgánico. Los trastornos del metabolismo intermediario, como las aminoacidopatías, suelen presentar una intoxicación aguda o crónica y encefalopatía, mientras que los trastornos de moléculas complejas, como los glucosaminoglucanos u orgánulos como los peroxisomas, tienen un curso más crónico y progresivo, dependiendo del sistema orgánico específico que esté implicado. Los trastornos de la producción de energía, como los trastornos de la cadena respiratoria mitocondrial, pueden tener manifestaciones tanto agudas como crónicas.

EPIDEMIOLOGÍA

Los errores innatos del metabolismo son raros individualmente, pero en conjunto tienen una incidencia de hasta 1 por 800. La incidencia específica de cualquier trastorno depende en parte de la gravedad de la afección, de la presencia de mutaciones fundadoras en una población concreta (p. ej., los amish de la Vieja Orden) y del grado de consanguinidad de la población (p. ej., Arabia Saudí). Aunque algunos errores innatos del metabolismo son relativamente más comunes (tabla 189-1) en poblaciones diversas, el asesoramiento genético y el cribado de portadores deben adaptarse a poblaciones diferentes, como las pequeñas y/o consanguíneas, cuando se conoce la frecuencia de los alelos de la enfermedad. En los países desarrollados, donde la consanguinidad es rara, la mayoría de los individuos afectados son heterocigotos compuestos, y el fenotipo clínico suele estar determinado por el alelo más leve.

BIOPATOLOGÍA

La comprensión de la arquitectura genética de las poblaciones humanas es incompleta pero creciente gracias al desarrollo de la secuenciación del ADN a bajo coste y otras tecnologías. Las bases de datos como gnomAD (https://gnomad.broadinstitute.org/) que recopilan el exoma (las regiones del genoma que codifican proteínas) y, cada vez más, secuencias del genoma obtenidas de cientos de miles de individuos de diversas poblaciones, proporcionan información valiosa sobre las variantes polimórficas del ADN en humanos, ya sean variantes de nucleótido único, variantes de inserción/deleción (indels) o variantes del número de copias. La mayoría de estas variantes son benignas, pero pueden ser variantes patológicas de bajo impacto para enfermedades comunes o alelos monogénicos más raros y altamente penetrantes. Las interacciones genéticas de estas variantes afectan a muchos procesos biológicos diferentes, comúnmente denominados proteoma, transcriptoma, metiloma y otros «-omas». Esta complejidad y sus efectos en los mecanismos de las enfermedades se comprenden cada vez mejor gracias a los avances en las técnicas de análisis de proteínas, lípidos e hidratos de carbono, las tecnologías de secuenciación de ARN y ADN de células individuales, la biología computacional y los estudios en organismos modelo. La metilación epigenética del ADN y las histonas, así como la acetilación u otras modificaciones covalentes, también pueden dar lugar a trastornos epigenéticos que suelen ser de naturaleza sindrómica, con efectos sobre el crecimiento, la organogenia, la cognición y el riesgo de cáncer. Por último, las variantes del número de copias y los reordenamientos cromosómicos son mucho más frecuentes que las variantes de nucleótido único *de novo* (cap. 32), con efectos potenciales sobre la regulación o la expresión de los genes a lo largo de distancias considerables de cromatina. Por ejemplo, las variantes del número de copias de las enzimas del citocromo P-450 en diversas poblaciones influyen en las tasas de eliminación de xenobióticos.

TABLA 189-1 ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO MÁS IMPORTANTES

TRASTORNO	DEFECTO FUNCIONAL	HERENCIA	FENOTIPO CLÍNICO
Argininemia	Arginasa	Autosómica recesiva	Hiperamoniemia, enfermedad hepática fibrótica, espasticidad progresiva
Aciduria argininosuccínica	Argininosuccinato liasa	Autosómica recesiva	Hiperamoniemia, cirrosis hepática, hipertensión, hipopotasemia
Hiperglicinemia no cetósica	Enzima de escisión de la glicina	Autosómica recesiva (múltiples locus)	Encefalopatía por glicina, convulsiones, apnea, discapacidad intelectual grave
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	Complejo de la deshidrogenasa de α-cetoácidos de cadena ramificada	Autosómica recesiva (múltiples locus)	Encefalopatía, ataxia, hernia cerebral
Déficit de ornitina transcarbamilasa	Ornitina transcarbamilasa	Ligada al cromosoma X	Hiperamoniemia grave, insuficiencia hepática ocasional en las mujeres
Fenilcetonuria	Fenilalanina hidroxilasa	Autosómica recesiva	Discapacidad intelectual, hipopigmentación, convulsiones
Tirosinemia de tipo I	Fumarilacetoacetato hidrolasa	Autosómica recesiva	Insuficiencia hepática aguda o crónica, tubulopatía, cáncer de hígado
Tirosinemia de tipo II	Tirosina aminotransferasa	Autosómica recesiva	Lesiones en la córnea, hiperqueratosis cutánea, ligera discapacidad intelectual
Intolerancia a la proteína lisinúrica	Transportador de lisina, ornitina y arginina SLC7A7	Autosómica recesiva	Hiperamoniemia, anemia, osteoporosis, enfermedad pulmonar, retraso del crecimiento
Acidemia glutárica de tipo I	Glutaril-CoA deshidrogenasa	Autosómica recesiva	Macrocefalia, distonía, convulsiones, retraso del desarrollo
Aciduria metilmalónica	Metilmalonil-CoA mutasa, defectos en el metabolismo de la vitamina B_{12}	Autosómica recesiva (múltiples locus)	Hiperamoniemia, acidosis metabólica, insuficiencia renal, pancreatitis, atrofia óptica y anomalías neurológicas
Aciduria propiónica	Propionil-CoA carboxilasa	Autosómica recesiva (dos locus)	Acidosis metabólica neonatal e hiperamoniemia, retraso del desarrollo, distonía, autismo, miocardiopatía
Enfermedad de Fabry	α-galactosidasa	Ligada al cromosoma X	Neuropatía, parestesia, miocardiopatía, insuficiencia renal, angioqueratoma, anhidrosis
Enfermedad de Gaucher	Glucocerebrosidasa	Autosómica recesiva	Hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia, osteoporosis, fracturas, neuropatía
Enfermedad de Wilson	Transportador de cobre *ATP7B*	Autosómica recesiva	Insuficiencia hepática, rasgos neurológicos y psiquiátricos
Deficiencia de G6PD	Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	Ligada al cromosoma X	Anemia hemolítica aguda o crónica, anemia hemolítica inducida por fármacos
Hipercolesterolemia familiar	Receptor de LDL	Autosómica dominante y recesiva	Niveles elevados de colesterol LDL, enfermedad coronaria prematura o de aparición temprana, xantomas tendinosos

LDL, lipoproteína de baja densidad.

Los errores innatos del metabolismo son generalmente trastornos monogénicos, y la mayoría presentan una herencia autosómica recesiva debido a una pérdida completa o parcial de la función. Sin embargo, puede haber trastornos autosómicos dominantes, ya sea por haploinsuficiencia, alelos negativos dominantes u ocasionalmente enzimas hiperactivas. En un mismo locus puede observarse tanto herencia recesiva como dominante, a menudo con fenotipos distintos o superpuestos. En el caso de los trastornos ligados al cromosoma X, el patrón de inactivación del cromosoma X puede influir en la gravedad de la enfermedad, como se observa en la variabilidad clínica de la deficiencia de ornitina transcarbamilasa en las mujeres. Se han propuesto modificadores genéticos que podrían explicar la variabilidad intrafamiliar, pero identificar estos modificadores ha sido todo un reto. Ciertos trastornos, como la enfermedad de Tay-Sachs (causada por mutaciones en *HEXA*), no parecen estar influidos por modificadores ambientales, mientras que otras afecciones (p. ej., la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa [cap. 147] o la hemocromatosis [cap. 196]) están muy influidas por la dieta u otros factores ambientales. Los trastornos del ADN mitocondrial pueden ser de herencia mendeliana o matrilineal si afectan a uno o varios de los 37 genes codificados en el ADN mitocondrial. En este último caso, la proporción de moléculas mitocondriales mutadas (denominada heteroplasmia) y la distribución en los tejidos son los principales determinantes de la gravedad de la enfermedad. En general, las formas mendelianas de trastornos del ADN mitocondrial se dan con más frecuencia en la infancia o la niñez, mientras que los trastornos primarios como el síndrome MELAS (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica, episodios de taquicardia; comúnmente debidos a c.3243A>G) se dan en niños mayores y adultos. Las formas de aparición tardía de las enfermedades infantiles suelen deberse a alelos más leves (hipomorfos); un ejemplo es la enfermedad de Pompe (deficiencia de glucosidasa ácida; cap. 191), en la que el cuadro clásico es el de un inicio infantil de una miocardiopatía letal e hipotonía, en contraste con una miocardiopatía lentamente progresiva e insuficiencia respiratoria en adultos en los que puede pasarse por alto el diagnóstico correcto. Del mismo modo, la acidemia propiónica suele detectarse mediante el cribado neonatal y es sintomática con hiperamoniemia y acidosis refractaria en la infancia, pero las formas leves de la enfermedad pueden manifestarse como insuficiencia cardíaca aislada en adultos mayores. El trastorno por almacenamiento de glucógeno de tipo IV (deficiencia de la enzima ramificadora del glucógeno, *GBE1;* cap. 191) puede ser lo bastante grave como para causar hidropesía fetal letal o casos más leves y provocar el trastorno neurológico de aparición en la edad adulta enfermedad de cuerpos de poliglucosanos, dependiendo de la actividad enzimática residual.

Varios mecanismos fisiopatológicos (tabla 189-2) pueden actuar individualmente o en combinación para causar síntomas, y la afectación producida puede ser específica de un tipo celular o afectar a múltiples tipos celulares y órganos, ya sea debido a una función compartida o a metabolitos tóxicos circulantes. La acumulación de sustratos enzimáticos puede provocar toxicidad o el aumento de un subproducto tóxico; alternativamente, la pérdida del producto de la reacción enzimática puede causar enfermedades. Del mismo modo, las deficiencias de cofactores vitamínicos (p. ej., la vitamina B_{12}, necesaria para el metabolismo de la homocisteína [cap. 193] y el ácido metilmalónico) o de reguladores alostéricos (p. ej., el *N*-acetilglutamato, necesario para activar la carbamoilfosfato sintetasa del ciclo de la urea) también pueden imitar una deficiencia enzimática.

La heterogeneidad de los locus, por la que más de un gen puede causar el mismo fenotipo clínico, también puede ser una característica de los errores innatos del metabolismo. Por ejemplo, los defectos en la síntesis de tetrahidrobiopterina (BH4) conducen a niveles elevados de fenilalanina, al igual que un defecto en la proteína chaperona DNAJC12 o en la fenilalanina hidroxilasa. Los defectos en las vías catabólicas, como la degradación de aminoácidos, pueden detectarse más fácilmente debido a la acumulación de sustratos, pero cada vez se reconocen más los trastornos en la síntesis de metabolitos, como los defectos en la biosíntesis de la serina.

TABLA 189-2 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS GENERALES EN LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

MECANISMO	TRASTORNO
Acumulación de sustratos tóxicos debido al bloqueo primario de una vía catabólica	Acidurias orgánicas (AMM, AP, aciduria glutárica de tipo I) EOOJA, tirosinemia de tipo I
Acumulación de macromoléculas no tóxicas debido al bloqueo de una vía catabólica	Trastornos por almacenamiento lisosómico (MPS, enfermedad de Pompe)
Déficit de energía debido al bloqueo primario de alguna vía relacionada con la síntesis de ATP	Defectos de la oxidación de los ácidos grasos Trastornos del almacenamiento de glucógeno Deficiencias de las enzimas de la cadena respiratoria
Anomalías de la glucosilación postraduccional	Trastornos congénitos de la glucosilación
Déficit de producto final como consecuencia del bloqueo primario de una vía anabólica	Albinismo, aciduria orótica, trastornos de la síntesis de serina, deficiencia de creatina
Ausencia de desintoxicación debido a un bloqueo primario de una vía catabólica	Defectos del ciclo de la urea
Hiperactividad enzimática que conduce al agotamiento del sustrato y/o al exceso de producto	Hiperactividad de la glutamato deshidrogenasa; hiperinsulinismo e hiperamoniemia, hiperactividad de la PRPP sintetasa; gota

AMM, aciduria metilmalónica; AP, aciduria propiónica; ATP, trifosfato de adenosina; EOOJA, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce; MPS, mucopolisacaridosis; PRPP, fosforribosilpirofosfato.
Adaptado de Bodamer OA. Approach to inborn errors of metabolism. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:1352-1355.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características clínicas y la historia natural de los errores innatos del metabolismo son muy diversas debido al gran número de entidades y a los distintos grados de disfunción proteica.[6] Las manifestaciones neurológicas, que son la característica más común, incluyen retraso del neurodesarrollo, encefalopatía, convulsiones, neurodegeneración y neuropatía periférica. También se observan manifestaciones psiquiátricas en más de 100 errores innatos del metabolismo. Sin embargo, prácticamente cualquier sistema orgánico puede estar implicado (tabla 189-3). Los trastornos del metabolismo intermediario pueden afectar ampliamente al equilibrio acidobásico, la excreción de nitrógeno y la homeostasis de la glucosa, o pueden causar afecciones neurometabólicas aisladas, como la aciduria glutárica de tipo I. Un subconjunto de trastornos afecta también al desarrollo fetal, dando lugar a una variedad de defectos congénitos como cardiopatías congénitas, malformaciones cerebrales, defectos en las extremidades y anomalías genitourinarias.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de los errores innatos del metabolismo pueden diagnosticarse mediante el análisis bioquímico de pequeñas moléculas como metabolitos, péptidos y hormonas en diversos líquidos corporales, como suero o plasma, orina o líquido cefalorraquídeo (LCR) (fig. 189-1).[7]

La secuenciación del ADN ha sustituido en gran medida a las biopsias de tejido para histología, histoquímica o análisis enzimático. Se pueden realizar análisis no dirigidos de cientos de metabolitos en muestras únicas de sangre, orina o LCR utilizando múltiples

TABLA 189-3 SIGNOS CLÍNICOS CARACTERÍSTICOS DE LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

ÓRGANO	SIGNO CLÍNICO	TRASTORNO
Ojo (córnea)	Opacidad corneal, distrofia corneal	MPS (Hurler, Maroteaux-Lamy, enfermedad de Sly), enfermedad de Fabry
Sistema esquelético	Ocronosis, orina negra	Alcaptonuria
Tejido conectivo	Síndrome del túnel carpiano, contracturas	MPS I, II, VI y VII
Sistema nervioso central	Ataxia, discapacidad intelectual, convulsiones, neuropatía periférica	Deficiencia de enzimas de la cadena respiratoria, trastornos congénitos de la glucosilación
Corazón	Miocardiopatía	Enfermedad de Fabry, trastornos de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga, enfermedad por almacenamiento de glucógeno
Pulmones	Enfermedad pulmonar intersticial, obstructiva o restrictiva	Enfermedad de Gaucher, MPS I, II, VI
Músculo	Hipotonía, rabdomiólisis	Enfermedad de Pompe infantil, deficiencia de enzimas de la cadena respiratoria, trastornos de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga
Hígado	Hepatomegalia/esplenomegalia, fibrosis/cirrosis	MPS I, II, VI y VII; EAG I, III, IV, IX; enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann-Pick, deficiencia de transaldolasa
Riñón	Insuficiencia renal, proteinuria	Cistinosis, enfermedad de Fabry, AMM
Piel	Angioqueratomas, hipopigmentación	Enfermedad de Fabry, fucosidosis, fenilcetonuria, deficiencia de tirosinasa

AMM, aciduria metilmalónica; EAG, enfermedad por almacenamiento de glucógeno; MPS, mucopolisacaridosis.
Adaptado de Bodamer OA. Approach to inborn errors of metabolism. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:1352-1355.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

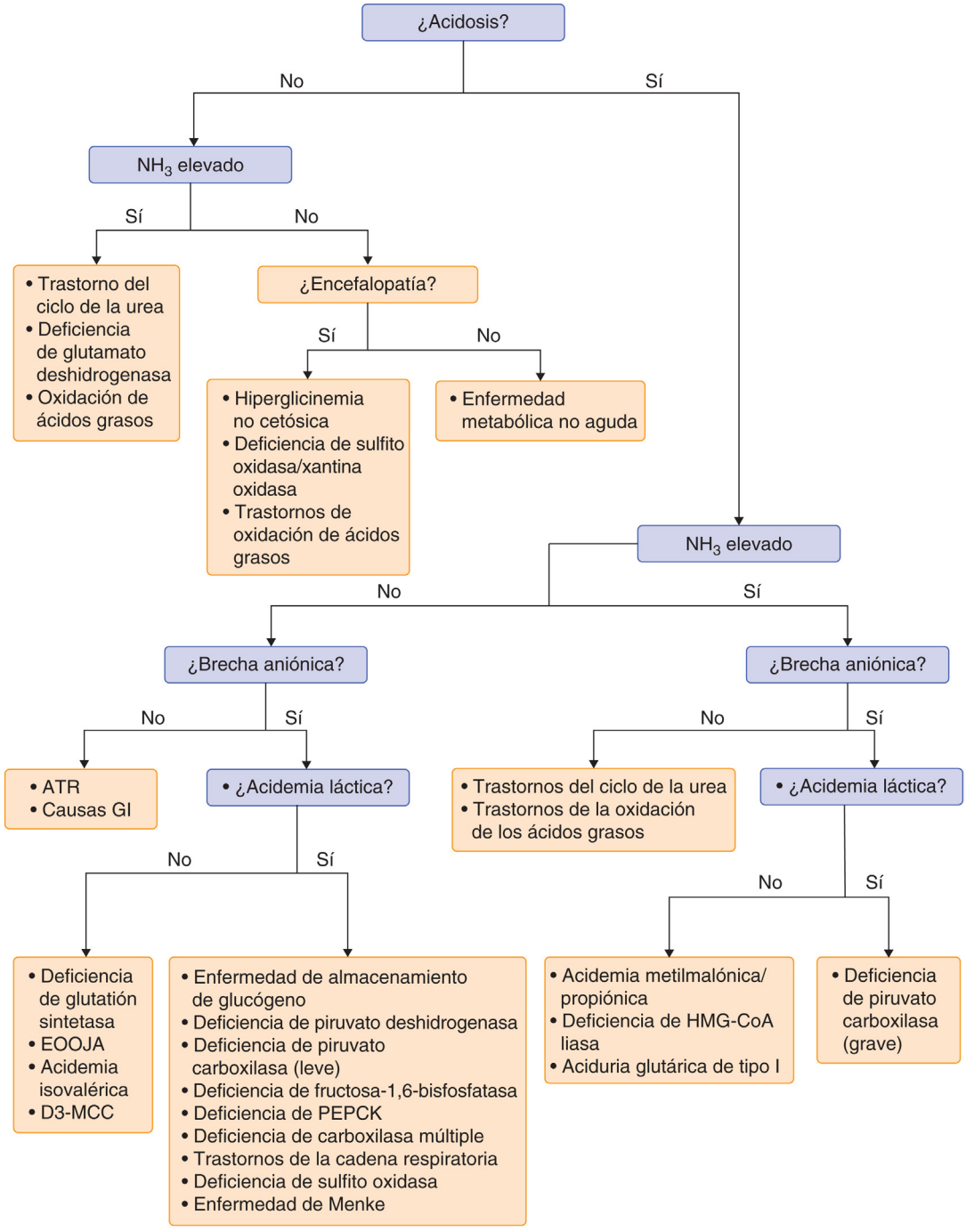

FIGURA 189-1. Evaluación diagnóstica de los trastornos metabólicos. ATR, acidosis tubular renal; CoA, coenzima A; D3-MCC, deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa; EOOJA, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce; GI, gastrointestinales; HMG-CoA, hidroximetilglutaril-CoA; NH_3, amoníaco; PEPCK, fosfoenolpiruvato carboxicinasa;

plataformas analíticas, un enfoque comúnmente denominado metabolómica. Se ha demostrado que este enfoque mejora las tasas de diagnóstico en comparación con las pruebas analíticas más tradicionales, en parte mediante la identificación de moléculas diagnósticas poco frecuentes que no suelen detectar los enfoques analíticos anteriores.[8,9] Esta tecnología también es útil junto con el análisis del exoma o del genoma basado en el ADN para proporcionar la confirmación metabólica de nuevas variantes de genes de enfermedades conocidas.[10]

La confirmación molecular basada en el ADN (caps. 32 y 33) está indicada para proporcionar información sobre genotipo-fenotipo útil para el pronóstico clínico y el tratamiento, el asesoramiento genético, la identificación de otros miembros de la familia potencialmente afectados, el cribado de portadores y el diagnóstico prenatal o preimplantacional. La secuenciación de segunda generación se aplica en métodos diagnósticos como paneles de genes, secuenciación del exoma o secuenciación del genoma. Los paneles de genes tienen la ventaja de evitar variantes de genes no relacionadas con el fenotipo clínico y suelen ser menos costosos. La secuenciación del exoma y del genoma son estudios muy amplios y se están convirtiendo en pruebas de primera línea. Lo ideal sería someter a pruebas a un «trío» (padres y paciente), debido a la observación de que, en aproximadamente el 50% de los casos resueltos, la variante en el gen de la enfermedad es un cambio *de novo* que no se observa en los padres. El examen de los progenitores también permite «desfasar» dos variantes en el paciente, es decir, determinar si dos variantes de un gen se encuentran en cromosomas iguales u opuestos. La secuenciación del exoma en adultos conduce a una tasa de diagnóstico menor, pero aún significativa, en comparación con los casos pediátricos, y el reanálisis de los datos del exoma o del genoma arroja diagnósticos adicionales a medida que se identifican más genes de la enfermedad.[11]

En algunos contextos, sin embargo, los análisis bioquímicos pueden ir seguidos de pruebas de actividades enzimáticas en tejidos o células específicas como sangre total desecada, linfocitos, leucocitos, fibroblastos o tejido hepático o muscular. Las pruebas metabólicas seleccionadas utilizadas para el diagnóstico de los errores innatos del metabolismo incluyen el análisis de aminoácidos en plasma, orina y LCR; ácidos orgánicos en orina y ocasionalmente en plasma; especies específicas de acilcarnitina en plasma y gotas de sangre seca; análisis de carnitina total y libre en plasma y orina; succinilacetona (un metabolito diagnóstico observado en la tirosinemia de tipo I) en gotas de sangre seca y orina; purinas y pirimidinas en plasma y orina; esteroles y ácidos biliares en plasma y orina; y el intermediario pirimidínico ácido orótico en orina.

TABLA 189-4 EJEMPLOS DE ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

NIVEL	ABORDAJE TERAPÉUTICO	TRASTORNO
Gen	Trasplante de órgano sólido	Defectos del ciclo de la urea, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, tirosinemia de tipo I
	Trasplante de células madre	Adrenoleucodistrofia, mucopolisacaridosis I
	Terapia génica	Mucopolisacaridosis I y II, VI, VII, fenilcetonuria, trastornos del ciclo de la urea
	Terapia de lectura del codón de parada	Glucogenosis de tipo Ia
	ARNm modificado	Distrofia muscular de Duchenne, fibrosis quística, deficiencia de ornitina transcarbamilasa, acidemia metilmalónica
Enzima	Sustitución de enzimas recombinantes	Enfermedad de Gaucher, enfermedad de Pompe, enfermedad de Fabry; mucopolisacaridosis I, II, IVa y VI, fenilcetonuria
	Chaperonas	Enfermedades de Fabry y Pompe
Sustrato	Reducción del sustrato	Fenilcetonuria, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
	Inhibición del sustrato	Enfermedad de Gaucher, enfermedad de Tay-Sachs, Niemann-Pick de tipo C
	Desviación del sustrato	Trastornos del ciclo de la urea

ARNm, ARN mensajero.

TRATAMIENTO

Las estrategias para tratar los errores innatos del metabolismo (tabla 189-4) incluyen: 1) intervenciones dietéticas para reducir el sustrato dañino; 2) administración de cofactores vitamínicos para mejorar la actividad enzimática residual; 3) suministro de un cofactor ausente; 4) terapia con chaperonas para estabilizar una proteína desplegada o mal dirigida; 5) terapia directa de sustitución enzimática; 6) inhibición de una enzima previa de la vía para reducir un sustrato; 7) inhibición con pequeñas moléculas de un metabolito tóxico; 8) sustitución de un órgano afectado; 9) trasplante de células madre; 10) «lectura» de codones de terminación prematura, u 11) terapia de sustitución génica. Por ejemplo, en pacientes con hiperoxaluria primaria (caracterizada por oxalosis, nefrocalcinosis, nefrolitiasis e insuficiencia renal),[12] el lumasirán, que reduce la formación de oxalato bloqueando la glicolato oxidasa, puede conducir a niveles de oxalato normales o casi normales.[A1] Otros enfoques terapéuticos, incluidas las terapias con ARNm modificado y las estrategias de corrección genética (p. ej., CRISPR), se encuentran actualmente en fase de ensayo clínico.

Siempre que sea posible, se prefiere un enfoque curativo, como el que puede lograrse con diversas estrategias de trasplante o administración de genes. Sin embargo, en las afecciones con manifestaciones en el sistema nervioso central, la barrera hematoencefálica puede limitar la eficacia de moléculas más grandes, como las enzimas, que no se administren directamente al parénquima cerebral.

Por desgracia, las intervenciones curativas a menudo no son posibles o son potencialmente peligrosas. Las personas con errores innatos del metabolismo suelen requerir un equipo multidisciplinar de genetistas bioquímicos, internistas, asesores genéticos y otros subespecialistas.

Tratamiento nutricional

El objetivo terapéutico de la terapia nutricional bajo orientación experta es corregir el desequilibrio metabólico reduciendo la acumulación de sustrato, promoviendo la síntesis proteica mediante el anabolismo y previniendo los episodios de descompensación metabólica en afecciones como los trastornos del ciclo de la urea o las acidurias orgánicas. Los alimentos médicos apropiados son bajos en proteínas o tienen una composición específica de aminoácidos o ácidos grasos. Además, puede ser necesaria la suplementación de un producto deficiente, como en el caso de la mayoría de los trastornos del ciclo de la urea en los que se requiere el aporte de citrulina o arginina.

Tratamiento restitutivo de enzimas

La terapia de sustitución enzimática intravenosa con glucocerebrosidasa es el tratamiento de la enfermedad de Gaucher de tipo I (cap. 191). La terapia de sustitución enzimática (caps. 191 y 192) también está disponible para la enfermedad de Pompe (α-glucosidasa), la mucopolisacaridosis de tipo I (α-iduronidasa; enfermedad de Hurler/Scheie), la mucopolisacaridosis de tipo II (α-iduronato sulfatasa; enfermedad de Hunter), la mucopolisacaridosis de tipo IVa (galactosamina-6-sulfatasa; enfermedad de Morquio), la mucopolisacaridosis de tipo VI (arilsulfatasa B; enfermedad de Maroteaux-Lamy) y la enfermedad de Fabry (α-galactosidasa). También existen terapias enzimáticas para la lipofuscinosis ceroide neuronal infantil tardía de tipo 2 (CLN2) causada por la deficiencia de tripeptidilpeptidasa 1 (administrada directamente en el cerebro) y la fenilcetonuria (una fenilalanina amoníaco liasa recombinante pegilada para mejorar su estabilidad y administrada diariamente como inyección subcutánea). Otros productos enzimáticos se encuentran en distintas fases de ensayo clínico.

Otro enfoque consiste en reducir la acumulación de sustrato tóxico inhibiendo la reacción enzimática inversa que conduce a su síntesis. Esta estrategia puede reducir los niveles de glucosilceramida en la enfermedad de Gaucher de tipo I (cap. 191).

La terapia enzimática también puede utilizar pequeñas moléculas para aumentar la actividad enzimática endógena. Por ejemplo, los individuos con fenilcetonuria sensible a la tetrahidrobiopterina presentan una mejor tolerancia a la fenilalanina y niveles más bajos de fenilalanina en sangre y tejidos cuando toman dosis farmacológicas de tetrahidrobiopterina.

Tratamiento vitamínico

Varios errores innatos del metabolismo afectan al transporte o al metabolismo de las vitaminas. Los pacientes que padecen estas afecciones suelen beneficiarse de dosis suprafisiológicas de vitaminas. Un ejemplo es cuando las deficiencias del transportador de riboflavina, causadas por variantes patógenas en *SLC52A2* o *SLC52A3,* dan lugar al síndrome de Brown-Vialetto-Van Laere o al síndrome de Fazio-Londe y provocan una neuropatía progresiva, atrofia óptica, sordera, ataxia e insuficiencia respiratoria. El tratamiento con 10 a 70 mg/kg/día de riboflavina puede estabilizar la progresión de la enfermedad y a veces revertirla. Otras carencias vitamínicas son los trastornos del metabolismo de la tiamina, la biotina, la nicotinamida adenina dinucleótido y el ácido fólico.

Trasplante de órganos y células madre

El trasplante de hígado suele realizarse en pacientes que presentan defectos en el ciclo de la urea, tirosinemia de tipo I diagnosticada tardíamente, aciduria metilmalónica, aciduria propiónica, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce y enfermedades de almacenamiento de glucógeno que afectan al hígado. Los beneficios del trasplante de hígado en estos trastornos incluyen la mejora del control metabólico, el restablecimiento de la función hepática normal y la evitación de la transformación maligna. Sin embargo, el trasplante de hígado no suele corregir el defecto intrínseco en otros tejidos. Por ejemplo, el trasplante de hígado en las enfermedades mitocondriales asociadas a insuficiencia hepática no protege al individuo de la enfermedad neurológica progresiva. Por el contrario, el trasplante de hígado parece proteger de la miocardiopatía a los individuos con acidemia propiónica.

El trasplante de riñón puede ser necesario en los trastornos que deterioran la función renal, como ocurre en la acidemia metilmalónica, la hiperoxaluria o la cistinosis. El trasplante de células madre puede beneficiar a pacientes seleccionados con errores innatos del metabolismo, como el trasplante presintomático de médula ósea o de células madre en la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X, la mucopolisacaridosis grave de tipo I (enfermedad de Hurler) o la leucodistrofia metacromática.

Asesoramiento genético

El asesoramiento genético por parte de asesores genéticos certificados es importante para la evaluación y el tratamiento de pacientes con cualquier trastorno genético,[13] incluidos los errores innatos del metabolismo. Para realizar una evaluación clínica y diagnóstica adecuada es necesario disponer de una historia familiar multigeneracional y de un historial médico exhaustivo. Las limitaciones e implicaciones de las pruebas genéticas y el diagnóstico resultante son comunicados al paciente y a la familia por los asesores genéticos en un lenguaje apropiado para la familia. Los individuos que presenten errores innatos del metabolismo que les pongan en riesgo de sufrir una descompensación metabólica aguda, como trastornos de la oxidación de ácidos grasos, trastornos del ciclo de la urea y acidurias orgánicas, deben ser portadores de una «tarjeta de emergencias» en la que se detalle su diagnóstico y el tratamiento de urgencia necesario, así como la información de contacto del centro de enfermedades metabólicas responsable del seguimiento del paciente.

ERRORES SELECCIONADOS DEL METABOLISMO

Algunos errores innatos del metabolismo forman parte de familias más amplias de trastornos (p. ej., los trastornos por almacenamiento de glucógeno [cap. 191] y los trastornos por almacenamiento lisosómico [cap. 192]) o son afecciones bien reconocidas en la edad adulta (p. ej., las porfirias [cap. 194] y los trastornos del metabolismo de los metales [caps. 195 y 196]). Otros, sin embargo, se presentan más comúnmente en el primer año de vida o en la niñez, y si en la actualidad se ven también en adultos es gracias a las exitosas intervenciones pediátricas.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO PROTEICO

Diversos trastornos del metabolismo de las proteínas pueden causar hiperamoniemia, disfunción neurológica y otras manifestaciones (tabla 189-5).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 189-5 TRASTORNOS DEL METABOLISMO PROTEICO

TRASTORNO	DEFECTO ENZIMÁTICO	METABOLITOS	FENOTIPO CLÍNICO
Aciduria argininosuccínica	Argininosuccinato liasa	Argininosuccinato	Hiperamoniemia, cirrosis hepática
Argininemia	Arginasa	Arginina	Hiperamoniemia, enfermedad neurológica
Citrulinemia	Argininosuccinato sintetasa	Citrulina, ácido orótico*	Hiperamoniemia, cirrosis hepática
Déficit de ornitina transcarbamilasa	Ornitina transcarbamilasa	Ácido orótico,* citrulina, arginina	Hiperamoniemia grave, transmisión ligada al cromosoma X
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	Complejo de la deshidrogenasa de α-cetoácidos de cadena ramificada	Aloisoleucina,* leucina, valina, isoleucina	Encefalopatía, ataxia, descompensación metabólica
Fenilcetonuria	Fenilalanina hidroxilasa	Fenilalanina	Discapacidad intelectual,† convulsiones†
Homocistinuria	Cistationina β-sintasa	Homocisteína, metionina	Hábito marfanoide, discapacidad intelectual, luxación del cristalino
Tirosinemia de tipo I	Fumarilacetoacetato hidrolasa	Succinilacetona,* tirosina	Insuficiencia hepática aguda, tubulopatía renal
Tirosinemia de tipo II	Tirosina aminotransferasa	Tirosina, fenilalanina	Lesiones en la córnea, hiperqueratosis cutánea, ligera discapacidad intelectual

*Compuesto con que se establece el diagnóstico.
†Si no se trata.
Adaptado de Bodamer OA. Approach to inborn errors of metabolism. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:1352-1355.

FENILCETONURIA

La fenilcetonuria[14] está causada por la actividad reducida o pérdida de función de la fenilalanina hidroxilasa, que normalmente convierte el aminoácido fenilalanina en tirosina. La incidencia es de aproximadamente 1 de cada 10.000 a 15.000 recién nacidos en EE. UU., Europa y entre los nativos americanos, pero es mucho menos común en otras poblaciones. Además de la síntesis de proteínas, el producto tirosina de la fenilalanina hidroxilasa dependiente de la tetrahidrobiopterina es necesario para sintetizar los neurotransmisores, la melanina y la hormona tiroidea. La fenilalanina se transporta a través de un gran transportador de aminoácidos neutros (LAT1, *SLC7A5*) y, por tanto, compite por su captación en el cerebro con otros ocho aminoácidos. Por lo tanto, el aumento de la concentración de fenilalanina entre 20 y 30 veces, como ocurre en la fenilcetonuria clásica no tratada, provoca un déficit tisular de otros aminoácidos, lo que afecta a la síntesis de proteínas y neurotransmisores. El grado de hiperfenilalaninemia varía considerablemente entre los individuos afectados y está determinado principalmente por el genotipo del paciente en el locus *PAH*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El defecto, si no se trata, da lugar a concentraciones elevadas de fenilalanina y sus metabolitos en sangre y orina y puede provocar convulsiones, defectos neurocognitivos y enfermedades psiquiátricas. El diagnóstico se realiza mediante el cribado neonatal, obligatorio en los bebés durante los 3 primeros días de vida en EE. UU., para detectar un nivel elevado de fenilalanina en sangre. Sin embargo, muchos países no disponen de programas de detección, por lo que la enfermedad puede presentarse más tarde en dichos países o en migrantes procedentes de ellos.

Se han descrito aproximadamente 1.000 variantes mutadas de fenilalanina hidroxilasa (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/) y a menudo es necesaria la interpretación de un experto. La fenilcetonuria también presenta heterogeneidad de locus genéticos, y los defectos en las enzimas implicadas en la síntesis de tetrahidrobiopterina también causan hiperfenilalaninemia y requieren una estrategia de tratamiento diferente más allá de la restricción de fenilalanina. De hecho, la deficiencia de tetrahidrobiopterina es la principal causa de hiperfenilalaninemia en Arabia Saudí.

TRATAMIENTO

El tratamiento con una dieta restringida en proteínas y suplementada con tirosina evita las complicaciones a largo plazo de una discapacidad intelectual sustancial,[15] pero aún pueden producirse déficits más sutiles.[16] Sin embargo, otras estrategias de tratamiento incluyen la suplementación con otros aminoácidos neutros grandes para que compitan por el transporte; dosis farmacológicas de tetrahidrobiopterina, que pueden elevar la actividad residual de la fenilalanina hidroxilasa hasta en un tercio de los pacientes;[A2] y terapia de sustitución enzimática.[A3,A4] Actualmente se están llevando a cabo ensayos de terapia génica.

PRONÓSTICO

Con un tratamiento dietético eficaz, la mayoría de los afectados llevan una vida normal. Sin embargo, la adhesión al tratamiento es difícil, por lo que muchos pacientes adultos tienen un control dietético deficiente y niveles elevados de fenilalanina que pueden provocar morbilidades psiquiátricas como ansiedad y depresión. Intervenciones como la capacitación de los cuidadores pueden mejorar el cumplimiento de la dieta a largo plazo.[A5]

TRASTORNOS DEL CICLO DE LA UREA

El ciclo de la urea es un mecanismo de excreción del nitrógeno que se genera por la oxidación de los aminoácidos para evitar la acumulación de amonio mediante la formación de urea (fig. 189-2). El ciclo completo está presente en el hígado, mientras que la porción proximal del ciclo está presente en los intestinos (como medio para generar citrulina), y la porción distal del ciclo (salvo la actividad arginasa) está presente en el riñón para generar arginina a partir de la citrulina circulante. La parte proximal del ciclo (*N*-acetilglutamato sintetasa, carbamoilfosfato sintetasa y ornitina transcarbamilasa) se localiza en las mitocondrias, mientras que la parte distal (argininosuccinato sintetasa, argininosuccinato liasa y arginasa) reside en el citosol. Las dos primeras enzimas de la porción distal, la argininosuccinato sintetasa y la argininosuccinato liasa, enlazan el ciclo de la urea con el ciclo de Krebs a través de los metabolitos oxaloacetato, ácido aspártico y fumarato. Ambas enzimas se expresan también en otros tipos de células y son fundamentales para la síntesis del óxido nítrico y la conversión de la arginina en citrulina. Los transportadores necesarios para el desplazamiento intracelular, en particular el intercambiador aspartato/glutamato, son locus adicionales de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La citrina mutada puede presentarse como colestasis y retraso del crecimiento en la infancia o alteración del estado mental e hiperamoniemia en adultos.[17] Los individuos afectados mostrarán a menudo aversión a las proteínas alimentarias, con quejas de dolor de cabeza, diplopía, dolor abdominal y vómitos antes de la descompensación metabólica. También puede observarse coagulopatía y otros indicios de insuficiencia hepática. Aunque la mayoría de los casos se diagnostican en la infancia, la edad de aparición puede ser bastante amplia, se han descrito muchos casos de aparición tardía en adultos, en particular mujeres con deficiencia de ornitina transcarbamilasa, debido en parte a variaciones del patrón de inactivación del cromosoma X. Los síntomas de encefalopatía y enfermedad hepática suelen ser desencadenados por enfermedades intercurrentes o por el estrés metabólico, como el parto en las mujeres con deficiencia de ornitina transcarbamilasa.

Actualmente, el cribado neonatal detecta trastornos de la porción distal del ciclo (argininosuccinato sintetasa, argininosuccinato liasa y arginasa) pero no de la porción proximal. Los niveles de amoníaco deben medirse directamente, y pruebas más específicas, como los niveles de aminoácidos plasmáticos y ácido orótico en orina, pueden determinar en general el lugar del bloqueo metabólico. A excepción de la deficiencia de *OTC*, ligada al cromosoma X, todos los trastornos se heredan de forma autosómica recesiva, por lo que un diagnóstico correcto es esencial para el asesoramiento familiar.

TRATAMIENTO

El tratamiento implica una restricción agresiva de las proteínas alimentarias y el suministro del producto enzimático, como la citrulina o la arginina. Los medicamentos que se utilizan para proporcionar un medio alternativo de excreción de nitrógeno, como el benzoato y el fenilacetato, se denominan agentes secuestrantes de nitrógeno.[18] En caso de hiperamoniemia aguda, se requiere un tratamiento de urgencia con agentes secuestrantes de nitrógeno o hemodiálisis para prevenir el edema cerebral y la muerte. El trasplante de hígado puede ser curativo y se están realizando ensayos de ARNm modificado y terapia génica.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes sobreviven hasta la adolescencia. Un mayor nivel de amoníaco en sangre en el momento del diagnóstico augura un peor pronóstico, especialmente si es superior a 360 µmol/l, al igual que la duración de la hiperamoniemia.[19]

ACIDURIAS ORGÁNICAS

Las acidurias orgánicas son un grupo heterogéneo de errores innatos del metabolismo que se deben principalmente a defectos en la degradación de ciertos aminoácidos. La fisiopatología de estos trastornos es complicada. Las pruebas disponibles sugieren que la hiperamoniemia es consecuencia de la inhibición de la *N*-acetilglutamato sintetasa, que es la primera enzima del ciclo de la urea, por metabolitos del propionato (v. fig. 189-2).

En el caso de la acidemia propiónica, no se aprecia una relación clara entre la inestabilidad metabólica y el riesgo de miocardiopatía. Una variante fundadora de *PCCB* (p.N536D) en la población amish se ha asociado tanto con la descompensación metabólica infantil como con la miocardiopatía de aparición adulta en ausencia de eventos metabólicos.

La acidemia metilmalónica constituye un ejemplo de heterogeneidad de locus extrema, con variantes patógenas en la enzima mitocondrial metilmalonil-CoA mutasa, así como defectos en la generación de una forma activa de vitamina B_{12}, la adenosilcobalamina. La falta de formas activas de vitamina B_{12} puede deberse a defectos genéticos de la absorción, el transporte o la captación celular de la vitamina B_{12} alimentaria, o de su procesamiento intracelular desde el lisosoma hasta su activación y transporte a la mitocondria. Dependiendo de la proteína afectada en la vía de activación de la vitamina B_{12}, los pacientes pueden presentar un déficit de metilcobalamina, necesaria para la conversión de la homocisteína en metionina, de adenosilcobalamina o de ambas. El más común de estos trastornos es la acidemia metilmalónica con homocistinuria debida a variantes patógenas de *MMACHC,* en la que tanto los niveles de homocisteína como de ácido metilmalónico están elevados. A excepción de la deficiencia de 3-hidroxi-2-metilbutiril-CoA deshidrogenasa, que es una enfermedad de herencia semidominante ligada al cromosoma X, y de la acidemia metilmalónica con homocisteinemia de tipo CblX, causada por un factor de transcripción ligado al cromosoma X que influye sobre la expresión del gen *MMACHC,* las acidurias orgánicas se heredan de forma autosómica recesiva.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Estas acidurias pueden provocar hiperamoniemia, anemia y acidosis con brecha aniónica elevada, así como dolencias más crónicas como pancreatitis recurrente, insuficiencia renal, miocardiopatía, atrofia óptica, convulsiones, episodios de taquicardia, trastornos del movimiento y discapacidad intelectual (tabla 189-6).[20] El espectro de la enfermedad varía desde elevaciones aparentemente benignas de los metabolitos, como se observa en una variante frecuente de la acidemia isovalérica, hasta la descompensación neonatal con hiperamoniemia y acidosis graves. Los daños

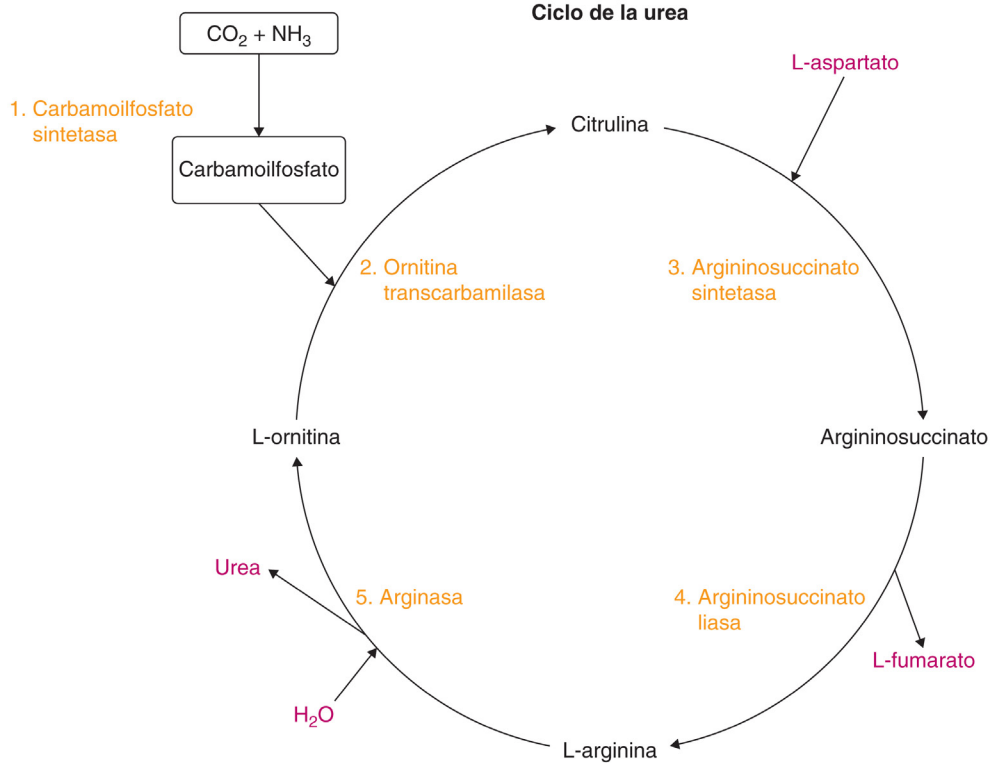

FIGURA 189-2. El ciclo de la urea. El hígado convierte el amoníaco en urea, menos tóxica. La urea es entonces transportada a los riñones y excretada en la orina.

TABLA 189-6 ACIDURIAS ORGÁNICAS

TRASTORNO	DEFECTO ENZIMÁTICO	HERENCIA	METABOLITOS URINARIOS
Aciduria glutárica de tipo I	Glutaril-CoA deshidrogenasa	Autosómica recesiva	Ácido 3-hidroxiglutárico, ácido glutárico
Aciduria isobutírica	Isobutiril-CoA deshidrogenasa	Autosómica recesiva	Ácido isobutírico
Aciduria isovalérica	Isovaleril-CoA deshidrogenasa	Autosómica recesiva	Ácido isovalérico
Aciduria metilmalónica	Metilmalonil-CoA deshidrogenasa	Autosómica recesiva	Ácido metilmalónico
Aciduria mevalónica	Mevalonato cinasa	Autosómica recesiva	Ácido mevalónico
Aciduria propiónica	Propionil-CoA carboxilasa	Autosómica recesiva	3-metilcitrato, ácido propiónico, ácido 3-hidroxipropiónico
Déficit de holocarboxilasa sintetasa	Holocarboxilasa sintetasa	Autosómica recesiva	Ácido β-hidroxiisovalérico, β-metilcrotonilglicina, ácido β-hidroxipropiónico, 3-metilcitrato

CoA, coenzima A.
Adaptado de Bodamer OA. Approach to inborn errors of metabolism. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:1352-1355.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Saudubray JM, Mochel F, Lamari F, et al. Proposal for a simplified classification of IMD based on a pathophysiological approach: a practical guide for clinicians. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42:706-27.
2. Ferreira CR, van Karnebeek CDM, Vockley J, et al. A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genet Med*. 2019;21:102-6.
3. Ferreira CR, Rahman S, Keller M, et al. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *J Inherit Metab Dis*. 2021;44:164-77.
4. Maier EM, Dokoupil K. 3.19 inborn errors of metabolism. *World Rev Nutr Diet*. 2022;124:351-61.
5. Saudubray JM, Mochel F. The phenotype of adult versus pediatric patients with inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41:753-6.
6. Vergano SAS. Inborn errors of metabolism: becoming ready for rare. *Pediatr Rev*. 2022;43:371-83.
7. Balakrishnan U. Inborn errors of metabolism: approach to diagnosis and management in neonates. *Indian J Pediatr*. 2021;88:679-89.
8. Liu N, Xiao J, Gijavanekar C, et al. Comparison of untargeted metabolomic profiling vs traditional metabolic screening to identify inborn errors of metabolism. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2114155.
9. Odom JD, Sutton VR. Metabolomics in clinical practice: improving diagnosis and informing management. *Clin Chem*. 2021;67:1606-17.
10. Alaimo JT, Glinton KE, Liu N, et al. Integrated analysis of metabolomic profiling and exome data supplements sequence variant interpretation, classification, and diagnosis. *Genet Med*. 2020;22:1560-6.
11. Liu P, Meng L, Normand EA, et al. Reanalysis of clinical exome sequencing data. *N Engl J Med*. 2019;380:2478-80.
12. Abid A, Raza A, Khan AR, et al. Primary hyperoxaluria: comprehensive mutation screening of the disease causing genes and spectrum of disease-associated pathogenic variants. *Clin Genet*. 2023;103:53-66.
13. Studwell CM, Kelley EG. Undiagnosed Diseases Network et al Family genetic result communication in rare and undiagnosed disease communities: understanding the practice. *J Genet Couns*. 2021;30:439-47.
14. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, et al. Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:36.
15. Elhawary NA, AlJahdali IA, Abumansour IS, et al. Genetic etiology and clinical challenges of phenylketonuria. *Hum Genomics*. 2022;16:22.
16. Romani C, Olson A, Aitkenhead L, et al. Meta-analyses of cognitive functions in early-treated adults with phenylketonuria. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;143:104925.
17. Toquet S, Spodenkiewicz M, Douillard C, et al. Adult-onset diagnosis of urea cycle disorders: results of a French cohort of 71 patients. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44:1199-214.
18. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: first revision. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42:1192-230.
19. Kido J, Matsumoto S, Häberle J, et al. Long-term outcome of urea cycle disorders: report from a nationwide study in Japan. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44:826-37.
20. Wajner M. Neurological manifestations of organic acidurias. *Nat Rev Neurol*. 2019;15:253-71.
21. Subbu K, Hildebrandt C, Caraccio D. Multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency leading to severe metabolic acidosis in a young adult. *AACE Clin Case Rep*. 2022;9:13-6.
22. Marsden D, Bedrosian CL, Vockley J. Impact of newborn screening on the reported incidence and clinical outcomes associated with medium- and long-chain fatty acid oxidation disorders. *Genet Med*. 2021;23:816-29.
23. Baker JJ, Burton BK. Diagnosis and clinical management of long-chain fatty-acid oxidation disorders: a review. *touchREV Endocrinol*. 2021;17:108-11.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cerebrales son frecuentes, siendo los ganglios basales especialmente vulnerables a los episodios *stroke-like*, lo que probablemente refleja la toxicidad de los metabolitos acumulados sobre la función de la cadena respiratoria mitocondrial. Las formas de inicio tardío y con deficiencia de cobalamina C más leve pueden manifestarse por síntomas psiquiátricos o encefalopatía, así como por mielitis transversa, en la adolescencia o la edad adulta.

Un nivel elevado de glicina es una característica común de la acidemia propiónica y la acidemia metilmalónica. Las formas más comunes se identifican ahora mediante el cribado neonatal a través de la medición cuantitativa de los tipos de acilcarnitina para los que cada aciduria orgánica tiene un perfil característico, aunque no único. Sin embargo, no todas las acidurias orgánicas son detectables mediante esta estrategia y pueden requerir tecnologías alternativas para su diagnóstico, por ejemplo las acidurias D- o L-2-hidroxiglutárico. Varios trastornos identificados por el cribado neonatal no tienen patología aparente, como la deficiencia de 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa y la deficiencia de 2-metilbutiril-CoA deshidrogenasa, esta última frecuente en la población hmong del sudeste asiático.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las acidurias orgánicas, por parte de expertos, depende de la enfermedad, pero normalmente implica la restricción de proteínas para reducir los aminoácidos lesivos junto con alimentos especiales que proporcionen una fuente de aminoácidos no restringidos y calorías adicionales. Proporcionar una fuente alternativa de *N*-acetilglutamato alivia la inhibición del ciclo de la urea y reduce los niveles de amoníaco, por lo que constituye una estrategia eficaz para los pacientes graves. Se suministra carnitina suplementaria para promover la excreción del metabolito anormal acumulado. Para los trastornos del metabolismo de la vitamina B_{12} pueden ser necesarias dosis diarias de hasta 30 mg de hidroxicobalamina administradas por vía subcutánea junto con betaína (trimetilglicina) (hasta 18 g/día) para promover la síntesis de metionina a partir de homocisteína.

TRASTORNOS DE LA OXIDACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS

La β-oxidación de los ácidos grasos es una fuente importante de energía para el corazón y el músculo esquelético. Cada ciclo de β-oxidación genera acetil-coenzima A (CoA) que puede utilizarse para el funcionamiento del ciclo de los ácidos tricarboxílicos y la producción de cuerpos cetónicos. Los cuerpos cetónicos producidos en el hígado pueden ser utilizados como fuente de energía por tejidos como el cerebro cuando el suministro de glucosa es limitado. La β-oxidación de los ácidos grasos se produce en las mitocondrias, por lo que se requiere un mecanismo para el transporte de los ácidos grasos de cadena larga a través de las membranas mitocondriales externa e interna. Los ácidos grasos de cadena larga que entran en la célula se esterifican con carnitina a través de la enzima carnitina palmitoiltransferasa I de la membrana externa de la mitocondria antes de ser transportados a través de las membranas mitocondriales mediante una serie de reacciones conocidas como ciclo de la carnitina. Los ésteres libres de acil-coenzima A pueden entonces sufrir una β-oxidación en la matriz mitocondrial. Los ácidos grasos de cadena media y corta no requieren esta vía para su importación. Los trastornos que interfieren en cualquiera de estos pasos limitan la producción de energía en el corazón y el músculo esquelético y reducen la capacidad de otros tejidos, como el cerebro, para tolerar un medio de baja glucosa durante los episodios de mayor demanda energética. Todos los trastornos conocidos de la β-oxidación de los ácidos grasos se heredan de forma autosómica recesiva.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los trastornos de la β-oxidación de los ácidos grasos pueden presentarse a cualquier edad, y la edad de aparición depende en gran medida de la actividad residual de la enzima defectuosa. Las deficiencias completas o casi completas son típicamente sintomáticas en la infancia o en la niñez temprana y se asocian con hipoglucemia hipocetósica, rabdomiólisis, miocardiopatía y, ocasionalmente, insuficiencia hepática, mientras que la aparición en la adolescencia y en la edad adulta suele asociarse con rabdomiólisis recurrente (cap. 99) sin hipoglucemia.[21] Los trastornos de la β-oxidación de los ácidos grasos de cadena larga suelen afectar al corazón, mientras que los de cadena media y corta no suelen hacerlo.

El cribado neonatal detecta muchas de estas afecciones, pero los analitos diagnósticos utilizados para el cribado neonatal pueden estar elevados solo de forma transitoria, especialmente en las formas más leves. Como resultado, las pruebas de seguimiento a menudo se basan en análisis basados en el ADN. Hasta la fecha se han asociado definitivamente 22 genes implicados en la β-oxidación de los ácidos grasos con enfermedades humanas, siendo los trastornos más comunes la deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media *(ACADM)* y la deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD codificada por *ACADVL*). Sin embargo, un alelo común y bastante grave de *ACADM* (p.K304E) se encuentra en poblaciones del norte de Europa, con una incidencia de nacimientos homocigotos de 1 por 10.000 en Alemania. La deficiencia de VLCAD tiene una incidencia al nacer de aproximadamente 1 por 50.000 en EE. UU., pero puede llegar a ser de 1 por 3.000 en una región de Arabia Saudí.[22]

TRATAMIENTO

El tratamiento depende de la deficiencia específica.[23] Los trastornos de la β-oxidación de los ácidos grasos de cadena larga pueden tratarse con triglicéridos de cadena media bajo la supervisión de un dietista especialmente formado o con el triglicérido de cadena impar triheptanoína (aproximadamente el 30% de las calorías diarias totales).[A6] La deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media suele tratarse con orientaciones anticipatorias relativas al ayuno y la enfermedad, así como con suplementos de carnitina (de 10 a 100 mg/kg/día) debido a una deficiencia secundaria de carnitina observada en muchos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, et al. Lumasiran, an RNAi therapeutic for primary hyperoxaluria type 1. *N Engl J Med*. 2021;384:1216-26.

A2. Muntau AC, Burlina A, Eyskens F, et al. Long-term efficacy and safety of sapropterin in patients who initiated sapropterin at < 4 years of age with phenylketonuria: results of the 3-year extension of the SPARK open-label, multicentre, randomized phase IIIb trial. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:341.

A3. Thomas J, Levy H, Amato S, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Mol Genet Metab*. 2018;124:27-38.

A4. Harding CO, Amato RS, Stuy M, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: a pivotal, double-blind randomized discontinuation phase 3 clinical trial. *Mol Genet Metab*. 2018;124:20-6.

A5. Zamani R, Karimi-Shahanjarini A, Tapak L, et al. Improving phenylalanine and micronutrients status of children with phenylketonuria: a pilot randomized study. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:475.

A6. Gillingham MB, Heitner SB, Martin J, et al. Triheptanoin versus trioctanoin for long-chain fatty acid oxidation disorders: a double blinded, randomized controlled trial. *J Inherit Metab Dis*. 2017;40:831-43.

190 TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

JENNIFER G. ROBINSON

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Los trastornos del metabolismo de los lípidos son una consecuencia cada vez más frecuente de los modernos estilos de vida industrial. El aumento de la prosperidad, la difusión de las dietas y los hábitos sedentarios del tipo occidental están dando lugar a un aumento espectacular de la obesidad en países de todo el mundo. Los malos hábitos de vida, junto con la predisposición genética, suelen dar lugar a una dislipidemia caracterizada por concentraciones más altas de las lipoproteínas aterógenas apolipoproteínas (apo) B-100, ricas en colesterol y triglicéridos, concentraciones más altas de apo B-48 ricas en triglicéridos y concentraciones más bajas de lipoproteínas apo A. En la consulta, estas apolipoproteínas se reflejan en los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), triglicéridos, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y colesterol no HDL.

La manifestación clínica más común de los trastornos lipídicos es la enfermedad cardiovascular ateroesclerótica (ECVA) que resulta de niveles elevados de lipoproteínas apo B-100.[1] En EE. UU., el 44% de los adultos tienen niveles elevados de colesterol no HDL por encima de 130 mg/dl.[2,3] Las lipoproteínas apo A tienen un papel menor en el desarrollo de (o la protección frente a) la ECVA. La hipertrigliceridemia acentuada se asocia principalmente a un mayor riesgo de pancreatitis.

METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

BIOPATOLOGÍA

Colesterol y triglicéridos

El colesterol, que es un componente esencial de todas las membranas celulares de los animales, funciona como precursor de las vitaminas liposolubles y de hormonas esteroideas como el cortisol, el estradiol, los progestágenos y la testosterona. Las plantas utilizan esteroles en lugar de colesterol como componentes estructurales de la membrana celular. Los triglicéridos están compuestos por tres cadenas de ácidos grasos unidas a una molécula de glicerol. Los triglicéridos son una fuente de energía, particularmente en el estado de ayuno. Tanto el colesterol como los triglicéridos son insolubles en agua, por lo que necesitan partículas de lipoproteínas para ser transportados en el plasma (fig. 190-1). Las apolipoproteínas, que son moléculas anfipáticas que se localizan en la superficie de la partícula de lipoproteína y sirven como llaves bioquímicas a receptores específicos o sitios de unión, permiten la entrega, entrada o modificación del colesterol (e-fig. 190-1).

El colesterol y los triglicéridos se sintetizan o absorben en el intestino. Los adultos sintetizan unos 100 mg de colesterol al día. El hígado sintetiza alrededor del 25% del colesterol, pero también se sintetiza en el cerebro, los órganos reproductores, las glándulas suprarrenales y el intestino. El colesterol se sintetiza a través de múltiples pasos a partir de acetil-CoA y de acetoacetil-CoA. El paso que limita la síntesis del colesterol es la reducción a mevalonato por la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa, que es el objetivo de las estatinas. Algunos de los metabolitos del mevalonato son moléculas bioactivas a las que se ha implicado en algunos de los efectos adversos de las estatinas.

La dieta proporciona de 300 a 500 mg de colesterol al día. Los ácidos biliares proporcionan alrededor de dos tercios del colesterol diario (800-1.200 mg), y las células intestinales desprendidas, alrededor de 300 mg. El colesterol no esterificado es secretado por el hígado en forma de ácidos biliares, que se almacenan en la vesícula biliar y se secretan en el intestino delgado, donde solubilizan las grasas alimentarias y mejoran la absorción de los ácidos grasos, los lípidos y las vitaminas liposolubles. Los ácidos biliares se reabsorben en gran medida en la porción distal del íleon y se transportan de vuelta al hígado a través de la circulación enterohepática.

Las grasas de los alimentos se escinden en el intestino y sus componentes se transportan a los enterocitos, donde se reesterifican en ésteres de colesterol y triglicéridos. El colesterol se absorbe del intestino a través del receptor Niemann-Pick C1-*like* 1 (NPC1L1), que puede inhibirse con la ezetimiba.

Quilomicrones

En el enterocito, los triglicéridos y el colesterol se empaquetan con apo B48, así como con apo CII y CIII y otras apolipoproteínas para su secreción en la sangre en forma de quilomicrones ricos en triglicéridos (v. fig. 190-1). Los quilomicrones sufren una hidrólisis progresiva de los triglicéridos en ácidos grasos por medio de la lipoproteína lipasa del endotelio capilar, que se une a la apo CII, así como a otras apolipoproteínas. Los ácidos grasos pueden almacenarse en el tejido adiposo o utilizarse como combustible en el tejido muscular. Los quilomicrones se convierten en quilomicrones remanentes relativamente enriquecidos en ésteres de colesterol. Es poco probable que los quilomicrones, que son las lipoproteínas de mayor tamaño, contribuyan a la ateroesclerosis; no son solubles en plasma, causan un aspecto de «sopa de tomate» al plasma recién extraído y suben a la parte superior del suero tras la refrigeración nocturna para causar una capa de «crema». Los quilomicrones remanentes más pequeños pueden entrar en el espacio subendotelial para ser captados por los macrófagos, y pueden ser el mecanismo a través del cual la hipertrigliceridemia posprandial contribuye a la aterogenia.

Los quilomicrones y los quilomicrones remanentes también son captados por el hígado por medio de la proteína relacionada con el receptor para LDL, que interactúa con la apo E, y en menor medida por el receptor para LDL y los glucosaminoglucanos de la superficie celular. El hígado degrada las partículas de quilomicrones, liberando ésteres de colesterol y triglicéridos que pueden almacenarse y agruparse en partículas de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) para secretarse a la sangre, y que, en el caso de los ésteres de colesterol, pueden incorporarse a los ácidos biliares para secretarse al intestino.

VLDL, IDL y LDL

El hígado ensambla una partícula de VLDL a partir de una molécula de apolipoproteína B100, ésteres de colesterol, triglicéridos y otras apolipoproteínas y lípidos. Los triglicéridos son el paso limitante en la síntesis de VLDL. La proteína de transferencia microsómica (MTP) transfiere los triglicéridos al péptido con apo B en crecimiento. Los fármacos como la lomitapida que inhiben la MTP pueden provocar una acumulación intrahepática de triglicéridos. El mipomersén, que es un fármaco que ya no está disponible en EE. UU., inhibe la síntesis de apo B y también puede aumentar la acumulación intrahepática de triglicéridos, incrementar el contenido de grasa hepática y provocar esteatosis hepática.

La VLDL naciente se secreta a la sangre, donde adquiere apo E, apo CII y apo CIII. La apo CIII y la proteína 3 similar a la angiopoyetina activan la lipoproteína lipasa para hidrolizar los triglicéridos de las VLDL en ácidos grasos para su transporte a los tejidos. A medida que las VLDL siguen transportando colesterol y triglicéridos a los tejidos, se transforman en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) cada vez más ricas en colesterol y, finalmente, en LDL (v. fig. 190-1). Las LDL, que constituyen la mayor fracción de las lipoproteínas circulantes, contienen alrededor del 60 al 70% del colesterol total en la circulación.

La LDL se elimina de la sangre predominantemente gracias al receptor para LDL. La expresión del receptor para LDL está regulada por la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9). En respuesta a la disminución de las concentraciones intracelulares de colesterol, las proteínas 1 y 2 ligadoras del elemento regulador del esterol (SREBP) regulan la síntesis hepática tanto de los receptores para LDL como de la PCSK9. Los receptores para LDL viajan a la superficie de la célula, donde se unen a las partículas de LDL de la sangre. El complejo LDL-receptor para LDL es captado entonces por vesículas, donde la partícula de LDL se degrada mientras que el receptor para LDL permanece intacto. El receptor para LDL se recicla intacto de nuevo a la superficie celular para continuar eliminando las partículas de LDL de la sangre.

Al mismo tiempo que el receptor para LDL viaja a la superficie celular, se secreta a la sangre la molécula PCSK9, donde puede unirse al complejo LDL-receptor para LDL, marcando tanto al receptor para LDL como a la partícula de LDL para

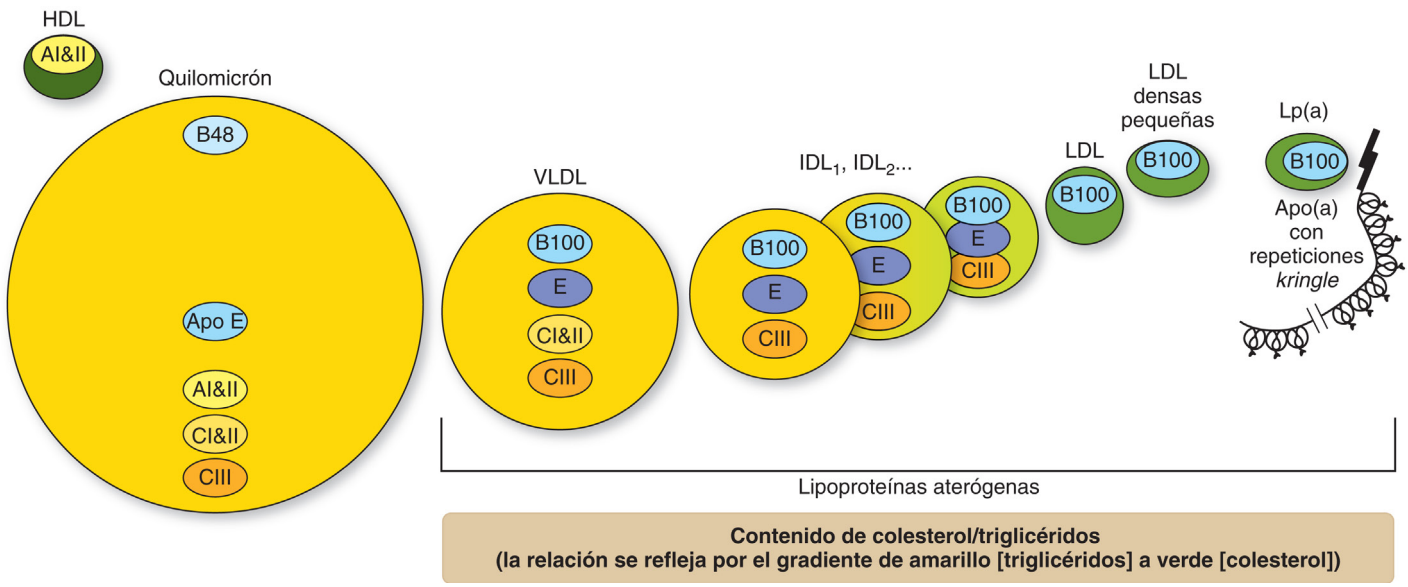

FIGURA 190-1. **Tamaño relativo (no a escala) de la composición de triglicéridos *(amarillo)* y colesterol *(verde)*, principales apolipoproteínas y aterogenicidad de las lipoproteínas circulantes.** HDL, lipoproteína de alta densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad. (Adaptado de Robinson J. *Clinical Lipid Management*. West Islip, NY: Professional Communications, Inc; 2016.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

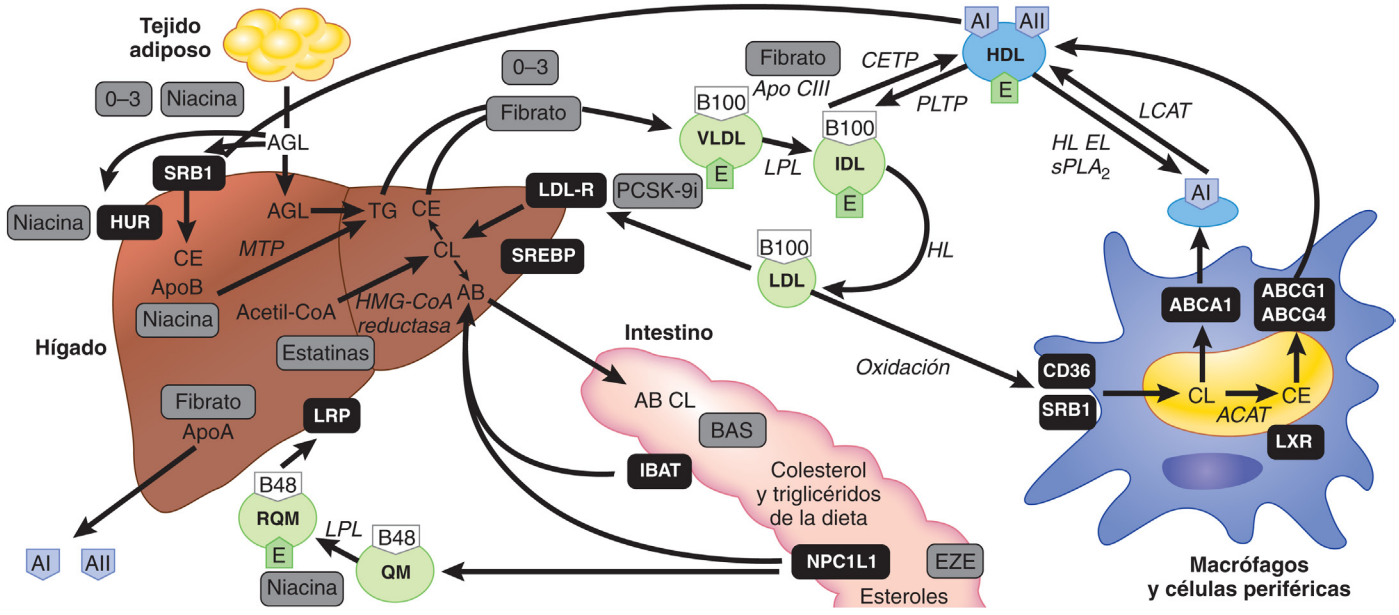

E-FIGURA 190-1. Descripción del metabolismo del colesterol, los triglicéridos y la apolipoproteína B, y lugares de acción de los medicamentos. Las estatinas inhiben el paso limitante de la síntesis del colesterol, la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) que une el acetil-CoA al colesterol libre para crear ésteres de colesterol. La reducción del colesterol libre (CL) intrahepático aumenta el número de receptores para LDL (LDL-R) en la membrana celular, lo que facilita la eliminación del colesterol LDL del plasma. Los agentes secuestradores de ácidos biliares (BAS) y la ezetimiba (EZE) reducen el colesterol LDL plasmático al disminuir los niveles de colesterol libre intracelular. Los BAS se unen a los ácidos biliares por medio del transportador de ácidos biliares intestinal (IBAT), interrumpiendo la circulación enterohepática de los ácidos biliares en el CL. La EZE actúa sobre la proteína transportadora Niemann-Pick C1-*like* 1 (NPC1L1) en la pared intestinal para evitar la absorción del colesterol dietético y biliar. La EZE también bloquea la absorción de los esteroles vegetales. Los esteroles/estanoles de la dieta inhiben competitivamente la absorción del colesterol en el intestino. La eficacia de los tres fármacos activos intestinales es limitada, porque hay un aumento compensatorio de la síntesis hepática de colesterol. La niacina actúa a través de mecanismos desconocidos y conocidos, entre los que se encuentran la inhibición parcial de la liberación de ácidos grasos libres (AGL) del tejido adiposo; el aumento de la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL), lo que mejora la eliminación de los triglicéridos de los quilomicrones (QM) del plasma; la disminución de la síntesis de apolipoproteína B (apoB), que reduce el colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y el colesterol de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), y por lo tanto los triglicéridos en el plasma, y el aumento de las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) mediante la disminución de la captación hepática, probablemente a través del receptor de holocaptación (HUR) y el catabolismo. El aumento de los niveles de colesterol HDL puede incrementar el transporte inverso de colesterol desde las células periféricas al hígado. Los fibratos reducen las concentraciones de triglicéridos al disminuir la secreción de VLDL y aumentar el catabolismo de las partículas ricas en triglicéridos a través de varios mecanismos, como la reducción de la producción de apolipoproteína C (apo C), que regula la lipólisis mediada por la lipoproteína lipasa y aumenta la captación celular de AGL, así como el aumento del catabolismo de los AGL. Los fibratos aumentan la síntesis de apolipoproteína AI y AII inducida por el colesterol HDL a través del heterodímero receptor X hepático/receptor X retinoide (LXR). Los ácidos grasos ω-3 reducen la síntesis de VLDL a través de una serie de posibles mecanismos: inhibiendo la liberación de AGL del tejido adiposo, inhibiendo la síntesis de AGL y aumentando la degradación de apo B. ABC, proteína transportadora de ATP; ABCA1, ABCG1, ABCG4, transportadores de ATP de la subfamilia A o G; ACAT, coenzima A de acilo:aciltransferasas de colesterol; B48 o B100, apolipoproteína B48 o B100; CD36, grupo de diferenciación 36; CE, éster de colesterol; CETP, proteína de transferencia de éster de colesterol; E, apolipoproteína E; EL, lipasa endotelial; HL, lipasa hepática; LDL, lipoproteínas de baja densidad; MTP, proteína de transferencia microsómica; PLTP, proteína de transporte de fosfolípidos; RQM, remanentes de quilomicrones; $sPLA_2$, fosfolipasa secretora A_2; SRB-1, proteína ligadora de receptor para esteroides. (Tomado de Robinson J. *Clinical Lipid Management*. West Islip, NY: Professional Communications; 2016.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

su degradación. La inhibición o la disminución de los niveles de PCSK9 permiten así que circule más receptor para LDL y mejoran la eliminación de las partículas de LDL de la circulación.

Los únicos polimorfismos hipertrigliceridémicos que influyen en el riesgo cardiovascular son los que influyen en los niveles de VLDL. La aterogenicidad de las partículas de VLDL grandes no está clara, pero las partículas de VLDL más pequeñas, las IDL y las LDL son claramente aterógenas.

Lp(a)

El hígado ensambla la lipoproteína (a) –Lp(a)– a partir de una fracción apo(a) unida a la apo B de una partícula similar a la LDL (v. fig. 190-1). Las isoformas de apo(a) son bastante variables debido al número de repeticiones *kringle* determinado por el gen apo(a). Se cree que el tamaño de la apo(a), que está inversamente relacionado con su concentración de Lp(a), es el resultado del mayor tiempo de ensamblaje de una isoforma de apo(a) con un gran número de repeticiones *kringle*. El hígado elimina la Lp(a) de la circulación. Este proceso y la función de la Lp(a) no se comprenden bien. Los polimorfismos que causan niveles muy elevados de Lp(a) se asocian a un mayor riesgo cardiovascular, y los niveles de Lp(a) se correlacionan con el riesgo de desarrollar ECVA independientemente de los niveles de colesterol LDL.[4] Aunque la Lp(a) puede reducirse farmacológicamente (p. ej., con un oligonucleótido antisentido derivado del hepatocito),[A1] se desconoce si dicha terapia reducirá los eventos cardiovasculares.

HDL

Las HDL son las más pequeñas y densas de las lipoproteínas circulantes (v. fig. 190-1). La HDL lleva las apo AI y AII en lugar de la apo B-100 o la apo B-48. Las HDL se sintetizan en el hígado a partir de apo AI, AII y fosfolípidos para formar las HDL nacientes o las HDL pre-β (e-fig. 190-2). A medida que esta partícula circula por el cuerpo e interactúa con las células periféricas, adquiere colesterol y fosfolípidos adicionales al unirse a la proteína transportadora de trifosfato de adenosina (ABC1), a través de un proceso llamado «transporte inverso de colesterol».

La HDL transporta alrededor del 30% del colesterol en la sangre. Dentro de la partícula de HDL, el colesterol no esterificado es esterificado por la lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT). El colesterol esterificado puede extraerse de la HDL a través del receptor eliminador B1 (SR-B1) en el hígado. En la sangre, el colesterol esterificado puede ser intercambiado por triglicéridos de las lipoproteínas apo B a través de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) en el plasma. La proteína de transferencia de fosfolípidos transfiere los fosfolípidos de las lipoproteínas apo B a las HDL. La lipoproteína lipasa hidroliza los triglicéridos de las VLDL y los quilomicrones, lo que da lugar a HDL. La lipasa hepática elimina los triglicéridos de las HDL.

La funcionalidad de las HDL, medida mediante análisis *in vitro* de colesterol invertido, se ha asociado a un menor riesgo cardiovascular, independientemente de las concentraciones de colesterol en las HDL. Una mutación poco común de la apo AI, la apo AI-Milano, provoca niveles bajos de colesterol HDL pero se asocia a un menor riesgo cardiovascular que se cree que está mediado por un transporte inverso más eficaz del colesterol.

En estudios epidemiológicos, las bajas concentraciones de HDL, colesterol HDL y apo AI se asocian a un mayor riesgo cardiovascular. Sin embargo, un nivel bajo de colesterol HDL, que suele ir acompañado de niveles elevados de triglicéridos, no parece ser claramente una causa directa de enfermedad cardiovascular, sino más bien un marcador de alteración del metabolismo de la glucosa y de resistencia a la insulina. Por ejemplo, los estudios de aleatorización mendeliana no han logrado encontrar una asociación entre los genes que aumentan el colesterol HDL y el riesgo cardiovascular. Varios polimorfismos genéticos que aumentan notablemente los niveles de colesterol HDL se asocian a un mayor riesgo cardiovascular, los niveles de colesterol HDL superiores a 80 mg/dl se asocian a un mayor riesgo de episodios de cardiopatía coronaria,[5] y la apo AII se asocia a un mayor riesgo cardiovascular a través de mecanismos desconocidos. En ensayos aleatorizados, los fármacos que aumentan el colesterol HDL no han reducido los eventos cardiovasculares.[A2]

Lipoproteínas apo B, colesterol y aterogenia

La acumulación de lipoproteínas apo B ricas en colesterol y triglicéridos en el subendotelio arterial es el factor patológico iniciador del desarrollo de una placa ateroesclerótica (fig. 190-2 y cap. 41). Las apolipoproteínas de hasta aproximadamente 70 nm de diámetro –LDL, IDL, VLDL más pequeñas, partículas de quilomicrones remanentes y Lp(a)– atraviesan más eficazmente el endotelio. Las concentraciones plasmáticas altas aumentan la probabilidad de que estas partículas entren en el espacio subendotelial de la arteria. Esta limitación de tamaño es probablemente la razón por la cual las concentraciones plasmáticas muy altas de quilomicrones grandes con apo B-48 en la deficiencia de lipoproteína lipasa no causan ateroesclerosis.

Normalmente se retienen pocas lipoproteínas apo B en el subendotelio y la mayoría vuelve a la circulación. El factor iniciador clave de la aterogenia es la retención subendotelial de lipoproteínas apo B, un proceso en el que influyen los factores de riesgo cardiovascular y la susceptibilidad genética. La presencia de placa ateroesclerótica aumenta la permeabilidad endotelial a las lipoproteínas apo B, acelerando así su acumulación y el crecimiento de la placa. El tratamiento de la hiperlipidemia provoca una rápida disminución de la permeabilidad endotelial y un aumento de la degradación fraccional de las LDL que entran en la placa; como resultado, la placa puede estabilizarse e incluso retroceder.

En las primeras etapas de la aterogenia, los proteoglucanos con carga negativa de la matriz extracelular de la íntima arterial atrapan las moléculas de apo B-100 y apo B-48 con carga positiva. Otra característica de la molécula de LDL que puede afectar a la aterogenicidad al influir en la unión de la apo B o en las interacciones de los proteoglucanos es la composición de los lípidos del núcleo superficial. La apo E interviene en la unión a los glucosaminoglucanos arteriales, pero también facilita la eliminación hepática de las lipoproteínas apo B. Por el contrario, la apo CIII aumenta tanto la afinidad de las LDL por los proteoglucanos de la pared arterial y disminuye la captación hepática de las lipoproteínas apo B, favoreciendo así la retención de las lipoproteínas apo B ricas en colesterol y triglicéridos.

La aterogenia comienza en la infancia y puede progresar hasta llegar a la placa avanzada a finales de la adolescencia o principios de la edad adulta, proceso que se acelera en presencia de otros factores de riesgo cardiovascular y de la predisposición genética. Las lipoproteínas apo B, medidas por los niveles de colesterol total, colesterol LDL y colesterol no HDL, predicen el riesgo de ECVA en todas las edades, géneros, razas/etnias y regiones. Los estudios de aleatorización mendeliana han constatado sistemáticamente que los polimorfismos genéticos que aumentan el colesterol LDL o el colesterol no HDL aumentan el riesgo cardiovascular y que lo contrario ocurre con los que provocan una disminución de los niveles de colesterol LDL o HDL. El aumento del riesgo relativo de ECVA por incremento del colesterol total o LDL depende de la edad y del nivel y duración de la exposición (fig. 190-3). La exposición acumulada a niveles de colesterol LDL superiores a 100 mg/dl o a niveles de colesterol no HDL superiores a 130 mg/dl desde la adolescencia o el inicio de la edad adulta aumenta notablemente el riesgo de ECVA a lo largo de la vida.[6] Las concentraciones elevadas de colesterol siguen siendo un factor de riesgo en la edad avanzada, aunque su contribución relativa al riesgo se ve atenuada.

Estabilización y regresión de la ateroesclerosis

La reducción de las concentraciones de LDL y otras lipoproteínas apo B puede hacer retroceder el ateroma. Una disminución marcada de los niveles de lipoproteína apo B provoca una reducción de la captación y retención subendotelial, así como una disminución del reclutamiento de monocitos y macrófagos (e-fig. 190-3). La reducción de la entrada tóxica de lipoproteínas apo B permite que los mecanismos normales de neutralización y fagocitosis eliminen la sobrecarga de lipoproteínas apo B. Los mecanismos de transporte inverso del colesterol movilizan el colesterol fuera de las células espumosas, que disminuyen debido a la migración hacia los linfáticos de la adventicia y la transmigración hacia la luz. La eferocitosis se hace más eficaz y elimina las células apoptósicas y el núcleo necrosado. Las células inflamatorias migran y las células del músculo liso migran al subendotelio, la síntesis de colágeno disminuye y la fibrosis se resuelve. En modelos animales, los niveles muy bajos de colesterol LDL, de menos de 20 a 40 mg/dl, hacen retroceder completamente el ateroma precoz y normalizan la función vascular. En un ateroma más avanzado puede producirse una regresión sustancial, pero quedan restos de placa estabilizada.

DIAGNÓSTICO

Cuantificación de los lípidos

En el laboratorio clínico, las partículas de lipoproteínas no suelen medirse directamente, sino mediante ultracentrifugación por densidad, que las separa en bandas en función de su contenido en colesterol y triglicéridos e informa de los niveles de triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL. Los pacientes que tienen niveles altos de triglicéridos presentan un número elevado de quilomicrones, quilomicrones remanentes o partículas de VLDL, o tienen un mayor contenido de triglicéridos en las VLDL. Los triglicéridos no existen como entidades independientes en la sangre, por lo que los niveles de triglicéridos en sangre reflejan el contenido de triglicéridos de las partículas de lipoproteínas. Los niveles elevados de colesterol en sangre reflejan o bien un aumento del número de partículas de LDL, VLDL, IDL o Lp(a) que circulan por la sangre, o bien un aumento del contenido de colesterol en estas partículas.

En muestras en ayunas o sin ayunar ($\geq$ 8 h), el colesterol LDL suele calcularse mediante la ecuación de Friedewald cuando el nivel de triglicéridos es inferior a 400 mg/dl.

$$\textit{Colesterol LDL} = \textit{colesterol total} - \textit{colesterol HDL} - \textit{triglicéridos}/5$$

El colesterol LDL calculado no es exacto en presencia de hiperlipidemia de tipo III (v. más adelante) o cuando se utilizan inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol.

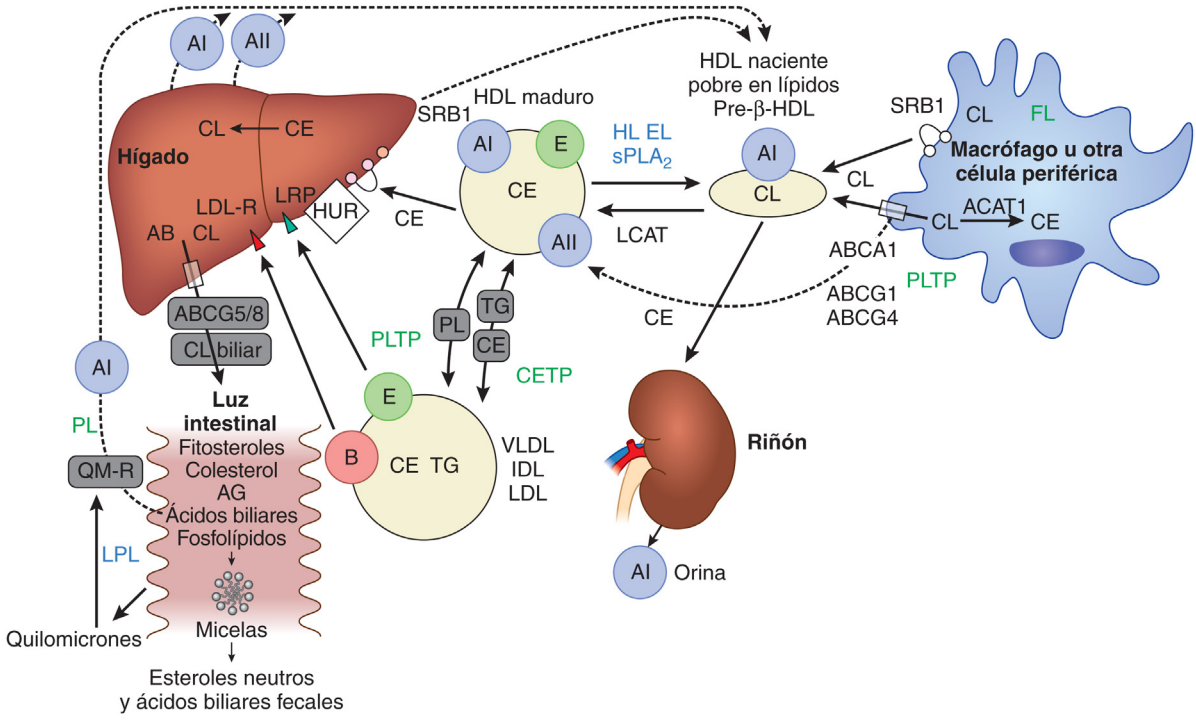

E-FIGURA 190-2. Visión general del metabolismo de las HDL y de los lugares de acción de los fármacos. AB, ácidos biliares; ABC, transportador de ATP; AI o AII, apolipoproteína AI o AII; CE, éster de colesterol; CETP, proteína de transporte de éster de colesterol; CL, colesterol libre; E, apolipoproteína E; EL, lipasa endotelial; FL, fosfolípidos; HL, lipasa hepática; HUR, receptor de holocaptación; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LCAT, lecitina-colesterol aciltransferasa; LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; LDL-R, receptor para LDL; LPL, lipoproteína lipasa; LRP, proteína relacionada con el receptor para LDL; PLTP, proteína de transporte de fosfolípidos; QM-R, remanentes de quilomicrones; SRB1, receptor secuestrador B de tipo 1; TG, triglicéridos. (Tomado de Robinson JG, Davidson MH. Investigational drugs targeting HDL-C metabolism and reverse cholesterol transport. *Future Lipidol.* 2007;2:285-301.)

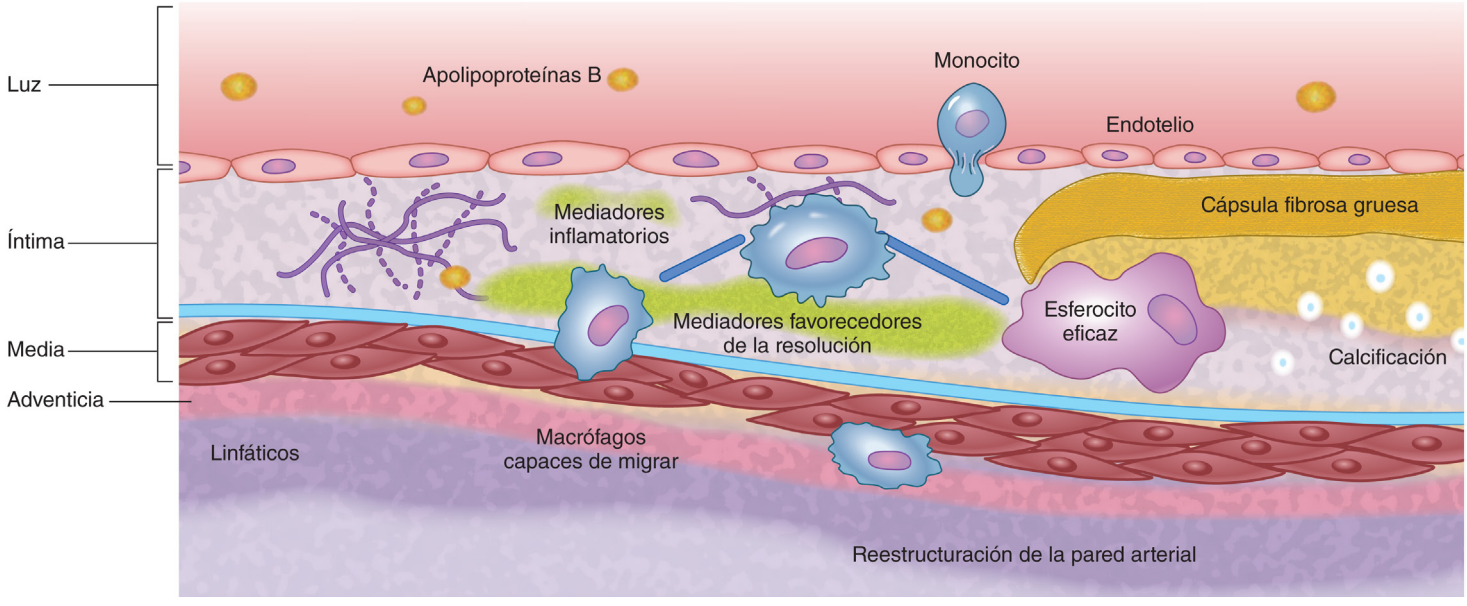

E-FIGURA 190-3. Mecanismos de regresión después de la reducción de la lipoproteína apo B. La reducción drástica de las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL y otras lipoproteínas apo B conduce a una disminución de la entrada y retención subendotelial. La disminución de las concentraciones de las apolipoproteínas B «tóxicas» permite que los mecanismos normales de resolución de la fagocitosis y la inflamación «curen» la placa. La disminución de la formación de células espumosas en la íntima permite a los macrófagos migrar a los linfáticos de la adventicia. El aumento de la migración de monocitos que se convierten en macrófagos sanos da lugar a una eferocitosis eficaz para eliminar los restos necróticos. Apo, apolipoproteína; LDL, lipoproteína de baja densidad. (Tomado de Robinson J, Williams K, Gidding SS, et al. Eradicating the burden of atherosclerotic cardiovascular disease by lowering apolipoprotein B lipoproteins earlier in life. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e009778.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

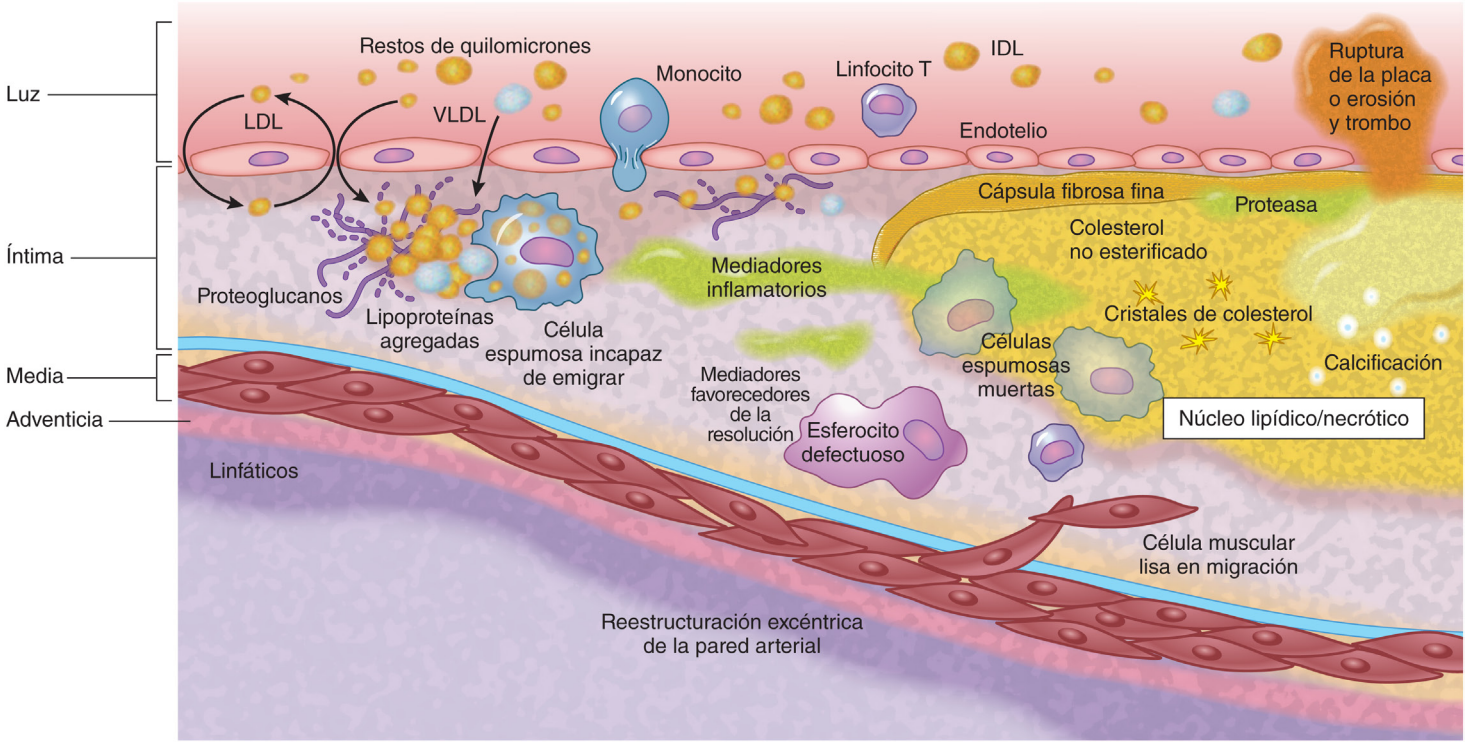

FIGURA 190-2. Modelo de respuesta a la retención de la lipoproteína apo B en el inicio y progresión de la ateroesclerosis. Las altas concentraciones plasmáticas de las apolipoproteínas B –LDL, IDL, VLDL, quilomicrones remanentes y Lp(a)– aumentan su entrada en la íntima y su retención. Las apolipoproteínas B se unen a los proteoglucanos y comienzan a agregarse, proceso que se acelera una vez que comienza la placa. La retención se ve influida por la composición de las partículas y la dieta. La retención lleva a una respuesta celular mal adaptada que conduce a un aumento de la inflamación, la fibrosis y la necrosis. El núcleo lipídico/necrótico se forma cuando los procesos fagocíticos normales y la eferocitosis se ven sobrepasados por la continua retención y acumulación de apolipoproteínas B «tóxicas». La rotura o erosión de la placa puede conducir a la formación de un trombo en su superficie, que puede precipitar un acontecimiento clínico agudo. Apo, apolipoproteína; IDL, lipoproteína intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; Lp(a), lipoproteína (a); VLDL, lipoproteína de muy baja densidad. (Tomado de Robinson JG, Williams KJ, Gidding S, et al. Eradicating the burden of atherosclerotic cardiovascular disease by lowering apolipoprotein B lipoproteins earlier in life. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:1-12.)

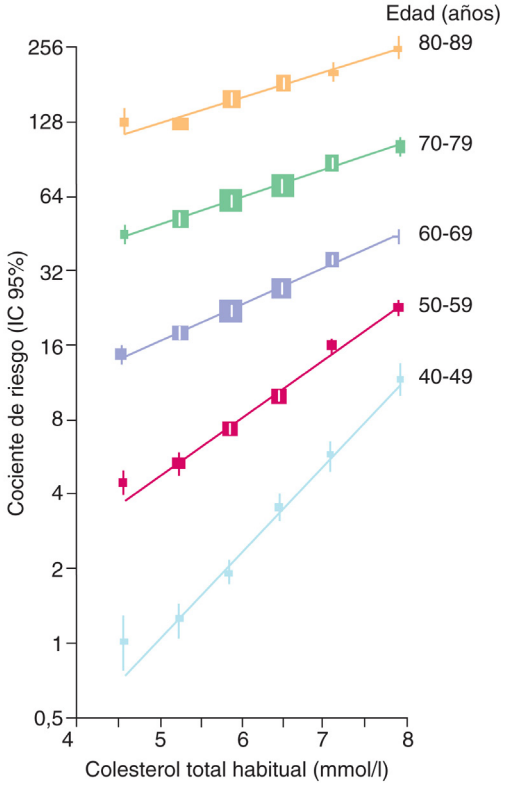

FIGURA 190-3. Asociación por edades entre la muerte por enfermedad coronaria ateroesclerótica y la concentración de colesterol total. IC, intervalo de confianza. (Tomado de Prospective Studies Collaboration; Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet.* 2007;370:1829-1839.)

Los métodos desarrollados más recientemente facilitan una estimación indirecta más precisa del colesterol LDL cuando los niveles de triglicéridos se elevan hasta 800 mg/dl.[7] El colesterol LDL también puede medirse directamente. Los niveles directos de colesterol LDL son de 5 a 10 mg/dl más bajos que los niveles calculados de colesterol LDL a menos que se corrijan por el nivel de Lp(a). Los niveles de colesterol HDL se miden directamente utilizando varios métodos, cuyos resultados pueden variar en cierta medida.

En muestras sin ayuno o en ayunas cuando los triglicéridos son superiores a 500 mg/dl, el colesterol no HDL puede calcularse como:

$$Colesterol\,no\,HDL = colesterol\,total - colesterol\,HDL$$

Así, el colesterol no HDL representa el componente lipídico aterógeno apo B (v. fig. 190-1). El colesterol no HDL suele ser unos 30 mg/dl superior al colesterol LDL.

La medición de la Lp(a) ha sido problemática, debido a la variación interindividual del número de dominios *kringle* en la fracción apo(a). Existen varios métodos, pero no se ha utilizado ningún método estandarizado de forma sistemática. Las grandes variaciones según la raza respaldan la necesidad de desarrollar mejores rangos de referencia.

Las pruebas lipídicas avanzadas pueden medir la apo B y la apo A directamente, pero la utilidad clínica de dichas pruebas no está claramente establecida. La gran mayoría de los pacientes pueden controlarse con niveles calculados de colesterol LDL o de colesterol no HDL, que es el método menos costoso y ampliamente disponible. La medida de la apo B puede ser útil en determinados pacientes con hipertrigliceridemia.

TRASTORNOS CLÍNICOS DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

CAUSAS SECUNDARIAS DE HIPERLIPIDEMIA

Todos los pacientes con un nivel de colesterol LDL recién identificado de 160 mg/dl o superior o un nivel de triglicéridos de 500 mg/dl o superior deben ser evaluados para detectar causas secundarias de hiperlipidemia (tabla 190-1). Las causas más comunes de hipercolesterolemia secundaria incluyen la obesidad (cap. 201), el consumo elevado de grasas saturadas o *trans* y los glucocorticoides. Las causas más comunes de la hipertrigliceridemia son la diabetes mal controlada (cap. 210), la obesidad (cap. 201) y una ingesta alimentaria elevada de hidratos de carbono refinados, alcohol o grasas. Una vez abordadas o estabilizadas las causas secundarias, puede utilizarse el perfil lipídico en ayunas repetido para orientar el tratamiento.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRASTORNOS GENÉTICOS DE LOS LÍPIDOS

Los niveles sanguíneos de colesterol LDL, colesterol no HDL, triglicéridos y colesterol HDL están influidos por la genética, los hábitos de vida, los medicamentos y las afecciones médicas. Hay que identificar y tratar las causas secundarias de hiperlipidemia. Las elevaciones primarias graves del colesterol LDL (≥ 190 mg/dl), del colesterol no HDL (≥ 220 mg/dl) o de los triglicéridos (≥ 1.000 mg/dl) casi siempre se producen en el contexto de un trastorno genético importante. Sin embargo, los enfoques de tratamiento se guían por los niveles de colesterol LDL o de colesterol no HDL, a menos que los niveles de triglicéridos sean superiores a 1.000 mg/dl.

En EE. UU., las personas con un colesterol LDL superior a 190 mg/dl tienen un riesgo 5 veces mayor de sufrir una ECVA a lo largo de su vida, y las personas con hipercolesterolemia familiar tienen un riesgo 20 veces mayor a lo largo de su vida. En los Países Bajos, donde los esfuerzos a escala nacional para identificar a los pacientes con hipercolesterolemia familiar han dado lugar a un tratamiento más temprano, los pacientes con hipercolesterolemia familiar que reciben estatinas tienen un riesgo de ECVA similar al de la población con hipercolesterolemia no familiar. Por lo tanto, todos los pacientes mayores de 20 años con una elevación primaria de colesterol LDL superior a 190 mg/dl deben recibir un tratamiento con estatinas de intensidad alta, a menos que exista alguna contraindicación.

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

EPIDEMIOLOGÍA

La hipercolesterolemia familiar[8] es un trastorno genético frecuente, que afecta aproximadamente a 1 de cada 250 personas en poblaciones de todo el mundo. La hipercolesterolemia familiar puede ser más común en algunas poblaciones como los judíos asquenazíes, algunos grupos libaneses, los francocanadienses y otras poblaciones con frecuentes matrimonios consanguíneos. La hipercolesterolemia familiar homocigota o la hipercolesterolemia familiar heterocigota compuesta están presentes en aproximadamente 1 de cada 500.000 adultos.

BIOPATOLOGÍA

La hipercolesterolemia familiar heterocigota se caracteriza por niveles de colesterol LDL superiores a 190 mg/dl y antecedentes familiares de elevaciones graves de colesterol LDL o enfermedad cardiovascular prematura, y/o una mutación genética de hipercolesterolemia familiar. Alrededor del 60 al 75% de los individuos con hipercolesterolemia familiar heterocigota tienen una mutación autosómica dominante monogenética, y el resto padece un trastorno poligénico. Las mutaciones más comunes de la hipercolesterolemia familiar provocan una pérdida de función en el receptor para LDL. Otras mutaciones menos frecuentes son las mutaciones de ganancia de función de *PCSK9*, que provocan una degradación más rápida del receptor para LDL, y las mutaciones que alteran el sitio de unión del receptor para LDL apo B.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hipercolesterolemia familiar homocigota se manifiesta por episodios de ECVA en la infancia. La hipercolesterolemia familiar heterocigota es una causa frecuente de cardiopatía coronaria ateroesclerótica prematura entre los 30 y los 50 años en los hombres y entre los 40 y los 60 años en las mujeres. El primer signo o síntoma puede ser la muerte súbita en adultos jóvenes, con lo que no hay oportunidad para la prevención.

DIAGNÓSTICO

Cribado

Dado que la hipercolesterolemia familiar heterocigota es un trastorno genético frecuente y completamente reversible si se trata a tiempo, se recomienda el cribado universal con un perfil lipídico en ayunas o sin ayunas entre los 8 y los 11 años de edad. El cribado debe realizarse a una edad aún más temprana si existen antecedentes familiares de un nivel de colesterol LDL superior a 190 mg/dl o de aparición de ECVA antes de los 55 años en un familiar de primer grado varón o de los 65 años en una familiar de primer grado mujer. Todos los adultos deberían someterse a un cribado con un perfil lipídico a más tardar a los 20 años.

TABLA 190-1 CAUSAS SECUNDARIAS DE HIPERLIPIDEMIA

CAUSA SECUNDARIA	COLESTEROL LDL O NO HDL ELEVADO	TRIGLICÉRIDOS ELEVADOS
Dieta	**Grasas saturadas o *trans*, aumento de peso acentuado,** anorexia	**Aumento de peso acentuado,** consumo elevado de grasa, **consumo elevado de hidratos de carbono refinados, consumo excesivo de alcohol,** dietas muy pobres en grasas si hay consumo alto de hidratos de carbono refinados
Fármacos	**Glucocorticoides,** ciclosporina, antiepilépticos, anticonceptivos orales, esteroides anabólicos, diuréticos, sirolimús, amiodarona	**Glucocorticoides,** estrógenos orales, esteroides anabólicos, secuestradores de ácidos biliares, tratamiento antirretroviral de gran actividad, ácido retinoico (isotretinoína), sirolimús, tacrolimús, raloxifeno, tamoxifeno, β-bloqueantes (no carvedilol), tiacidas, ciclofosfamida, L-asparaginasa, antipsicóticos de segunda generación (clozapina y olanzapina)
Enfermedades	Obstrucción biliar, síndrome nefrótico, gammapatía monoclonal	**Proteinuria,** síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica, glomerulonefritis, síndrome de Cushing, VIH, lipodistrofias, gammapatía monoclonal, lupus eritematoso sistémico, quilomicronemia autoinmunitaria, urticaria crónica idiopática
Trastornos y estados alterados del metabolismo	**Obesidad,** hipotiroidismo, embarazo*	**Diabetes (mal controlada), obesidad,** lipodistrofia, hipotiroidismo, embarazo,* síndrome del ovario poliquístico

*El colesterol y los triglicéridos aumentan progresivamente a lo largo del embarazo.

Causas frecuentes de la hiperlipidemia secundaria (causas más frecuentes en negrita; causas principales subrayadas).

Deben evaluarse las causas secundarias de hiperlipidemia en pacientes con:

- Colesterol LDL recién identificado ≥ 160 mg/dl o colesterol no HDL ≥ 190 mg/dl.
- Triglicéridos ≥ 500 mg/dl recientemente identificados.
- Empeoramiento de los niveles de colesterol LDL, colesterol no HDL o triglicéridos a pesar de la adherencia al estilo de vida y al tratamiento farmacológico.

Las primeras pruebas analíticas deben ser:

- Glucosa en ayunas o hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}).
- Hormona estimulante de la tiroides (TSH).
- Fosfatasa alcalina, bilirrubina y alanina aminotransferasa (ALT).
- Creatinina/filtración glomerular (FG).
- Albúmina urinaria.

Otras pruebas son:

- Proteínas totales.
- Mujeres en edad fértil: gonadotropina coriónica humana β (β-hCG).

HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteína de baja densidad; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Reproducido con autorización del autor: Robinson JG. *Clinical Lipid Management*. West Islip, NY: Professional Communications Inc; 2015.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar

Evitar fumar y controlar los factores de riesgo es imprescindible para los pacientes con hipercolesterolemia familiar. Todos los pacientes con hipercolesterolemia familiar deben seguir unos hábitos de vida saludables, pero casi todos necesitarán tratamiento farmacológico debido a la deficiente eliminación del colesterol LDL de la sangre. Se recomienda el tratamiento con estatinas de intensidad moderada para niños y adolescentes con un colesterol LDL superior a 160 mg/dl tras un ensayo de cambio de estilo de vida hacia hábitos saludables. El tratamiento con estatinas de alta intensidad (tabla 190-2) se recomienda a partir de los 20 años para los adultos con hipercolesterolemia familiar y un colesterol LDL superior a 190 mg/dl. Algunos individuos tendrán casos más leves de hipercolesterolemia familiar con niveles de colesterol LDL de 160 a 189 mg/dl. Debido a su exposición a niveles elevados de colesterol LDL desde el nacimiento, estos pacientes también se benefician de un tratamiento precoz con estatinas, especialmente si existen factores de riesgo.

Una estatina de alta intensidad reduce por término medio el colesterol LDL en un 50% aproximadamente. Muchos pacientes con hipercolesterolemia familiar pueden alcanzar niveles de colesterol LDL en torno a 100 mg/dl con una estatina de alta intensidad más ezetimiba (v. más adelante), además de unos hábitos de vida saludables. Para la prevención primaria de los pacientes más jóvenes con hipercolesterolemia familiar, un nivel de colesterol LDL de 100 mg/dl junto con unos niveles de colesterol no HDL en torno a 130 mg/dl son probablemente suficientes para evitar una progresión significativa de la ateroesclerosis. Sin embargo, los pacientes que presentan una hipercolesterolemia familiar más grave o una ECVA clínicamente evidente se benefician de la adición de un inhibidor de la PCSK9 o de ácido bempedoico para lograr mayores reducciones de los niveles de colesterol LDL (v. más adelante). Los secuestradores de ácidos biliares se utilizan con poca frecuencia en pacientes con hipercolesterolemia familiar debido a problemas de tolerabilidad y a una eficacia solo modesta. La aféresis de LDL bajo la dirección de un especialista en lípidos puede ser una opción para los pacientes que no toleran o no responden suficientemente a los medicamentos hipolipidemiantes.

Embarazo y lactancia

Las estatinas y los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 están contraindicados durante el embarazo y la lactancia debido a los efectos potenciales sobre el feto y el lactante. Por lo tanto, el tratamiento precoz puede ser útil para una mujer con hipercolesterolemia familiar, ya que puede interrumpir más cómodamente la terapia con estatinas una vez que contemple el embarazo y la lactancia. La terapia con estatinas puede reanudarse una vez finalizada la maternidad.

Cribado en cascada

Una vez identificado un caso índice de hipercolesterolemia familiar, todos los familiares de primer grado deben someterse a un cribado con un lipidograma en ayunas. Al tratarse de un trastorno genético autosómico dominante, es probable que el 50% de los parientes de primer grado padezcan hipercolesterolemia familiar y se beneficien de un tratamiento precoz.

PRONÓSTICO

Los hombres y mujeres con hipercolesterolemia familiar heterocigota que no reciben tratamiento tienen un riesgo 20 veces mayor de ECVA y muerte a lo largo de su vida debido a su trastorno genético. En los individuos que también presentan otros factores de riesgo cardiovascular, la ECVA clínica se acelera notablemente, y la muerte entre los 20 y los 40 años no es infrecuente si el colesterol LDL permanece sin tratar. En los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, el inicio del tratamiento con estatinas en la adolescencia o a principios de la edad adulta se asocia a tasas clínicas de ECVA similares a las tasas de los familiares de primer grado no afectados.

TABLA 190-2 TERAPIA CON ESTATINAS DE ALTA, MODERADA Y BAJA INTENSIDAD*

	DOSIS DIARIA		
TRATAMIENTO CON ESTATINAS	**INTENSIDAD ALTA† ↓ LDL-C ≥ 50%**	**INTENSIDAD MODERADA‡ ↓ LDL-C 30-< 50%**	**INTENSIDAD BAJA§ ↓ LDL-C < 30%**
Atorvastatina	**(40‖)-80 mg**	**10** *(20)* **mg**	
Rosuvastatina	**20** *(40)* **mg**	*(5)* **10 mg**	
Simvastatina		**20-40 mg¶**	*10 mg*
Pravastatina		**40** *(80)* **mg**	**10-20 mg**
Lovastatina		**40 mg**	**20 mg**
Fluvastatina		*80 mg (fluvastatina LP)*	*20-***40 mg**
Fluvastatina		**40 mg****	
Pitavastatina		**2-4 mg**	*1 mg*

*Las respuestas individuales al tratamiento con estatinas variaron en ensayos aleatorios y controlados, y varían en la práctica clínica. Una respuesta inferior al promedio puede tener una base biológica. Las estatinas y las dosis en negrita mostraron reducciones en las principales complicaciones cardiovasculares en ensayos controlados con asignación aleatoria. Las estatinas y las dosis en cursiva fueron aprobadas por la FDA, pero no se probaron en ensayos controlados con asignación aleatoria.

†La dosis diaria disminuye las concentraciones de LDL-C en una media de ≥ 50%.

‡La dosis diaria disminuye las concentraciones de LDL-C en una media de 30-< 50%.

§La dosis diaria disminuye las concentraciones de LDL-C en una media de < 30%.

‖Pruebas de un solo ensayo controlado con asignación aleatoria; reducción si el paciente no tolera 80 mg de atorvastatina.

¶Aunque se han evaluado 80 mg de simvastatina en ensayos controlados con asignación aleatoria, la FDA no la recomienda como inicio ni ajustarla hasta esa dosis debido al aumento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis.

**Dos veces al día.

FDA, Food and Drug Administration de EE. UU.; LDL-C, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; LP, liberación prolongada.

Reproducido con autorización de los autores: Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25, Part B):2889-2934.

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR COMBINADA

La hipercolesterolemia familiar combinada es un trastorno poligénico del colesterol relativamente común que suele transmitirse de forma hereditaria, aunque con un patrón menos definido que el de la hipercolesterolemia familiar autosómica dominante. La predisposición genética de la hipercolesterolemia familiar combinada se manifiesta con el avance de la edad y el aumento de la adiposidad. Lo más típico es que el colesterol no HDL esté elevado a más de 220 mg/dl y acompañado de niveles elevados de triglicéridos de 200 a 600 mg/dl. La hipercolesterolemia familiar combinada también puede manifestarse como elevaciones puras del colesterol LDL o de los triglicéridos. El inicio de la ECVA clínica es algo más tardío que en la hipercolesterolemia familiar, ya que la ECVA clínica suele desarrollarse entre los 50 y 60 años en los hombres y entre los 60 y 70 años en las mujeres si el colesterol LDL permanece sin tratar. El cribado y el tratamiento son como para la hipercolesterolemia familiar, haciendo hincapié en el estilo de vida, el control del peso y el tratamiento con estatinas. Puede ser necesaria una reducción adicional del colesterol LDL con ezetimiba, inhibidores de la PCSK9 o ácido bempedoico, especialmente si existe ECVA clínica y está indicada una mayor reducción del colesterol LDL. Si los triglicéridos permanecen elevados por encima de los 1.000 mg/dl después del cambio del estilo de vida y el tratamiento máximo con estatinas, los triglicéridos deben tratarse como se indica en el apartado «Hipertrigliceridemia».

DISBETALIPOPROTEINEMIA FAMILIAR

La disbetalipoproteinemia familiar es un trastorno genético poco frecuente (1 de cada 10.000), pero con un riesgo sumamente alto de enfermedad coronaria prematura.[9] Estos pacientes tienen dos copias de apo E2, lo que causa alteración del aclaramiento de las VLDL a través del receptor para VLDL. Sin embargo, dos copias de apo E2 son insuficientes para causar una hiperlipidemia grave en ausencia de enfermedades que retrasen el aclaramiento de las VLDL, como la obesidad, la diabetes o el hipotiroidismo. Los niveles de colesterol LDL suelen ser superiores a 190 mg/dl y los de colesterol no HDL superiores a 220 mg/dl. Es frecuente encontrar valores de triglicéridos de más de 500 mg/dl y se deben a una alteración de la lipólisis de las VLDL remanentes, además de las concentraciones circulantes más altas de VLDL. Los pacientes con disbetalipoproteinemia familiar responden bien a los fibratos, pero debe añadirse una estatina para reducir los niveles de colesterol LDL y de colesterol no HDL con el fin de reducir el riesgo de ECVA.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

OTROS TRASTORNOS LIPÍDICOS MONOGÉNICOS POCO FRECUENTES

Colesterol LDL bajo

Los individuos homocigotos para mutaciones en el gen que codifica la proteína microsómica de transferencia de triglicéridos pueden padecer abetalipoproteinemia, una enfermedad rara caracterizada por la ausencia de apo B circulante, colesterol VLDL, colesterol IDL y colesterol LDL. Las vitaminas liposolubles (vitaminas A, D, E, K) no pueden transportarse sin la apo B, por lo que los pacientes con abetalipoproteinemia sufren múltiples trastornos, entre ellos una disfunción neurológica grave y una retinopatía que comienza en una etapa temprana de la vida.

Los individuos homocigotos para mutaciones que provocan una síntesis anormal o disminuida de apo B presentan una hipobetalipoproteinemia con niveles bajos pero no ausentes de apo B circulante, colesterol VLDL, colesterol IDL y colesterol LDL. Estos sujetos no presentan manifestaciones clínicas.

Las mutaciones con pérdida de función de *PCSK9* hacen que no se degraden los receptores para LDL y, por ello, se elimina más LDL de la sangre. Según el grado de pérdida de función, los heterocigotos presentan niveles de colesterol LDL inferiores a la media y un menor riesgo de enfermedad cardiovascular.[10] Los homocigotos son poco frecuentes, tienen niveles de colesterol LDL de 10 a 15 mg/dl y parecen estar sanos.

Colesterol HDL bajo y alto

Los niveles de colesterol HDL tienen una asociación en forma de U con la mortalidad, con niveles de colesterol HDL tanto bajos como extremadamente altos (> 115 mg/dl en hombres y > 135 mg/dl en mujeres) asociados a un aumento de la mortalidad. El mecanismo no está claro, pero es coherente con la falta de beneficio observada en los ensayos de aumento de los niveles de HDL.

Sitosterolemia

La β-sitosterolemia es el resultado de una mayor absorción intestinal de los esteroles de vegetales y pescado, que normalmente son excretados de nuevo al intestino por ABCG5 y ABCG8. Los pacientes pueden presentar niveles elevados de colesterol y xantomas, y tienen un riesgo notablemente mayor de desarrollar ECVA. Algunos laboratorios miden los niveles de sitosterol y las pruebas genéticas pueden confirmar el diagnóstico. Se recomienda una dieta baja en marisco, aceites vegetales, frutos secos, semillas y chocolate. La ezetimiba reduce los niveles de sitosterol en sangre al bloquear su absorción intestinal. Puede ser necesario añadir secuestradores de ácidos biliares para alcanzar niveles normales de sitosterol en sangre.

Hipertrigliceridemia grave

La hipertrigliceridemia grave (> 1.000 mg/dl) se debe a trastornos monogénicos inusuales de los lípidos, que habitualmente se desenmascaran en presencia de causas secundarias de hipertrigliceridemia (v. tabla 190-1). El tratamiento de la hipertrigliceridemia se describe en el apartado «Hipertrigliceridemia».

PREVENCIÓN DE LA ECVA

A pesar de los enormes avances en la prevención y el tratamiento, la ECVA sigue siendo la principal causa de muerte en casi todos los países desarrollados del mundo.[11] Los fármacos modificadores de lípidos[12] que reducen predominantemente los niveles de colesterol LDL y/o de colesterol no HDL son el enfoque de primera línea para reducir el riesgo de un primer episodio cardiovascular o de un episodio cardiovascular recurrente.[A3-A5] No se ha demostrado que el aumento del colesterol HDL reduzca los episodios cardiovasculares después de tener en cuenta la reducción de los niveles de colesterol LDL o de colesterol no HDL. La reducción de las lipoproteínas ricas en triglicéridos elevadas también puede ser beneficiosa en pacientes seleccionados.[13]

El estilo de vida es la base de todos los esfuerzos de reducción del riesgo cardiovascular. Sin embargo, la mayoría de las personas corren un mayor riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares durante su vida, debido a la predisposición genética, a hábitos de vida poco saludables o a ambos. Las estatinas son abrumadoramente la primera elección para la prevención cardiovascular, basándose en una enorme cantidad de datos que respaldan su eficacia y seguridad en una amplia variedad de poblaciones de todo el mundo. Sin embargo, los pacientes que siguen presentando un riesgo elevado tras maximizar el tratamiento con estatinas se benefician de la adición de un tratamiento hipocolesterolemiante no estatínico para reducir aún más su riesgo cardiovascular.[14]

Los resultados de ensayos clínicos aleatorizados proporcionan la base en la que se apoya la Multispecialty Guideline on the Management of Blood Cholesterol del ACC/AHA de 2018.[15,16] Las directrices de la U.S. Preventive Services Task Force y de los National Institutes for Clinical Excellence, entre otros, han adoptado un enfoque similar centrándose en el tratamiento en los pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse.

En comparación, algunos grupos especializados y la European Society of Cardiology siguen recomendando ajustar la dosis de medicación a un nivel objetivo de colesterol LDL.

Las directrices también recomiendan controlar periódicamente los niveles de colesterol LDL tras iniciar el tratamiento con estatinas para evaluar la respuesta al tratamiento y el cumplimiento terapéutico, pero no se basan en un enfoque de tratamiento hasta alcanzar un objetivo determinado, por varias razones. En primer lugar, los resultados de los ensayos clínicos se basan en regímenes farmacológicos, no en el ajuste de la dosis hasta lograr un nivel específico de colesterol. En segundo lugar, el ajuste de la dosis hasta lograr un objetivo no tiene en cuenta el beneficio neto potencial, que es una función tanto del beneficio de seguir reduciendo el colesterol como de los perjuicios de la terapia añadida. Estos perjuicios incluyen no solo el potencial de efectos adversos del fármaco, sino también la disminución de la adherencia a una terapia de eficacia demostrada y el aumento de los costes. El cumplimiento de objetivos puede significar que un paciente deje de recibir un tratamiento con estatinas de eficacia demostrada o que reciba un tratamiento con estatinas subóptimo. Tratar por objetivos también significa que un paciente con el colesterol ligeramente por encima del objetivo es tratado, mientras que el paciente con el colesterol ligeramente por debajo del objetivo no lo es, a pesar de tener un riesgo idéntico de ECVA. Las directrices del ACC/AHA de 2018 utilizan los niveles de colesterol LDL (o colesterol no HDL) como referencia para plantear una terapia añadida que proporcione beneficios netos, que dependen del riesgo absoluto de ECVA, la reducción relativa del riesgo de la terapia añadida y el potencial de daño.[17]

ESTILO DE VIDA

Los hábitos de estilo de vida saludable a lo largo de la vida se asocian a un menor riesgo cardiovascular, y el estilo de vida sigue siendo la base de todos los esfuerzos encaminados a reducir el riesgo cardiovascular (cap. 40). Desgraciadamente, en la edad adulta, menos del 5 al 10% de los individuos de las sociedades industrializadas se mantienen en un estado de salud cardiovascular ideal, caracterizado por una dieta sana (cap. 13), una actividad física regular (cap. 14), la evitación del tabaco (cap. 363) y unos niveles deseables de colesterol, presión arterial (cap. 64) y glucosa en sangre (cap. 210).[18]

Las modificaciones del estilo de vida pueden reducir los niveles de colesterol LDL en unos 10 mg/dl (tabla 190-3). La derivación a un dietista puede ser útil para los pacientes motivados que buscan mejorar sus hábitos alimentarios (cap. 13). La pérdida de peso mediante una dieta mediterránea,[19] una dieta baja en grasas o en hidratos de carbono[20] o el ayuno de días alternos[21] puede reducir los niveles de colesterol LDL.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Se ha demostrado que varias clases de fármacos reducen los eventos cardiovasculares cuando se utilizan como monoterapia.[22] Basándose en un extenso conjunto de pruebas procedentes de ensayos con asignación aleatoria, las estatinas son claramente la primera opción para reducir las complicaciones de la ECVA, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas.[23,A6] La ezetimiba[A7] y los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9[A8] pueden reducir aún más los eventos cardiovasculares cuando se añaden

TABLA 190-3 RECOMENDACIONES DE LA GUÍA DE ESTILO DE VIDA DEL ACC/AHA DE 2013

DIETA
Consuma un tipo de dieta que: • Dé preferencia a la ingesta de verduras, frutas y cereales integrales • Incluya productos lácteos con bajo contenido graso, aves de corral, pescado, legumbres, aceites vegetales no tropicales y frutos secos • Limite la ingesta de dulces, bebidas azucaradas y carnes rojas • Se adapte a los requerimientos calóricos apropiados, a las preferencias alimentarias personales y culturales, y al tratamiento nutricional de otras enfermedades médicas (incluida la diabetes mellitus) • Siga modelos como la dieta DASH, la dieta del USDA o la dieta AHA
Márquese como objetivo que solo entre el 5 y el 6% de las calorías procedan de grasas saturadas
Reduzca el porcentaje de calorías de las grasas saturadas
Reduzca el porcentaje de calorías de las grasas *trans*
ACTIVIDAD FÍSICA
En general, se aconseja a los adultos que realicen actividad física aeróbica para reducir el colesterol LDL y el colesterol no HDL: • De tres a cuatro sesiones por semana • Duración media de 40 min por sesión • Que implique una actividad física moderada a vigorosa

ACC/AHA, American College of Cardiology/American Heart Association; DASH, Dietary Approaches to Stop Hypertension; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; USDA, U.S. Department of Agriculture.

Tomado de Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25Pt B):2889-2934.

al tratamiento de base con estatinas en poblaciones de pacientes de alto riesgo. La reducción relativa del riesgo de ECVA con todos estos fármacos es proporcional a la magnitud de la disminución del colesterol LDL o del colesterol no HDL.[A9] Cada reducción de 39 mg/dl (1 mmol/l) en el colesterol LDL se asocia con una reducción del 22% en los eventos cardiovasculares.

TRATAMIENTO CON ESTATINAS

Las estatinas inhiben la HMG-CoA reductasa, que es el paso que limita la velocidad de síntesis del colesterol. El menor nivel de colesterol intrahepático resultante estimula la síntesis de receptores de colesterol LDL, aumentando así la captación de partículas de LDL de la sangre.

Indicaciones de las estatinas

Con la excepción de los pacientes con una insuficiencia cardíaca de las clases II a IV o que recibían hemodiálisis, a todos los grupos de pacientes de los ensayos clínicos les benefició el tratamiento con estatinas. La directriz sobre el colesterol del ACC/AHA de 2018 identificó cuatro grupos de pacientes para un tratamiento con estatinas de alta intensidad (salvo problemas de seguridad) y una reducción de al menos el 50% de los niveles de colesterol LDL (fig. 190-4):

1. ECVA clínica.
2. Colesterol LDL superior a 190 mg/dl.
3. Diabetes de alto riesgo (características de alto riesgo o ≥ 7,5% de riesgo de ECVA a 10 años).
4. Prevención primaria con al menos un 20% de riesgo de ECVA a 10 años.

Basándose en pruebas procedentes de ensayos clínicos de alto nivel, se identificaron dos grupos de pacientes para el tratamiento con estatinas de intensidad moderada tras una conversación entre médico y paciente:

1. Diabetes de bajo riesgo (sin factores de riesgo o < 7,5% de riesgo de ECVA a 10 años).
2. Prevención primaria con un riesgo de 7,5 a menos del 20% de ECVA a 10 años.

Debido a que el margen de beneficio puede ser menor, se recomienda mantener una conversación entre médico y paciente para considerar el potencial beneficio de una reducción del riesgo de ECVA, los posibles efectos adversos y las preferencias de los pacientes. También hay pruebas moderadas del beneficio de las estatinas en un ensayo con pacientes en prevención primaria con un riesgo de ECVA del 5 a menos del 7,5% a 10 años.

Las estatinas, cuyo efecto principal es sobre los niveles de colesterol LDL y de colesterol no HDL, se clasifican por intensidad (v. tabla 190-2). Sobre la base de extensas pruebas procedentes de ensayos clínicos de que las estatinas de intensidad alta reducen las complicaciones cardiovasculares más que las estatinas de intensidad moderada, y de que la reducción relativa del riesgo cardiovascular es proporcional a la magnitud de la reducción del colesterol de las LDL, se recomiendan las estatinas de intensidad alta en los pacientes de mayor riesgo. Las estatinas de intensidad moderada se recomiendan para la prevención primaria en los pacientes de menor riesgo, los mayores de 75 años o los pacientes con problemas de seguridad, como la posibilidad de interacciones medicamentosas.

En los pacientes que tienen insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida atribuible a cardiopatía isquémica que tienen una esperanza de vida razonable y no están ya tomando una estatina debido a la ECVA, se puede considerar la posibilidad de iniciar un tratamiento con estatinas de intensidad moderada para reducir la aparición de complicaciones de la ECVA. En los pacientes que requieren hemodiálisis, las estatinas no se recomiendan de forma rutinaria pero pueden continuarse si ya se han iniciado.

Estimación del riesgo para la prevención primaria

La calculadora de riesgo de ECVA (http://tools.acc.org/ascvd-risk-estimator-plus/#!/calculate/estimate/) estima el riesgo de un episodio de infarto de miocardio o ictus mortal o no mortal a lo largo de 10 años. Funciona bien en la población estadounidense no hispana, tanto blanca como afroamericana, de ambos sexos. Sin embargo, el cálculo del riesgo puede ajustarse al alza o a la baja en función de otras características (tabla 190-4). En poblaciones fuera de EE. UU., puede haber calculadoras de riesgo específicas de cada país; por ejemplo, en Europa se recomienda la calculadora de riesgo cardiovascular SCORE (https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts), y en el Reino Unido, la QRISK (https://www.qrisk.org/). Dado que la carga de hipercolesterolemia a lo largo de la vida es

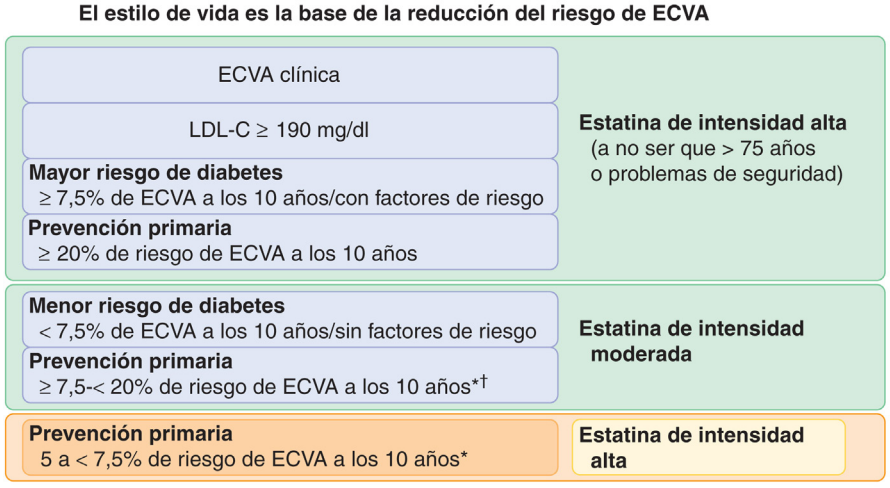

En tratamiento máximo tolerado con estatinas	
Riesgo muy alto de ECVA clínica y LDL-C ≥ 70 mg/dl	Considerar posible beneficio y costo de adición de ezetimiba o inhibidor de PCSK9
LDL-C ≥ 190 mg/dl 40-75 años o Hipercolesterolemia familiar 40-75 años y LDL-C ≥ 100 mg/dl	Añadir ezetimiba, inhibidor de PCSK9 o quelante de ácidos biliares

B

FIGURA 190-4. **Resumen de las recomendaciones de las directrices sobre colesterol del American College of Cardiology/American Heart Association de 2018 para el tratamiento con estatinas y sin estatinas. El color de fondo denota la clase y el nivel de evidencia: azul, recomendación de clase I (fuerte); amarillo, recomendación razonable; verde, alto nivel de evidencia; naranja, nivel de evidencia moderado. CAC, calcio arterial coronario; ECVA, enfermedad cardiovascular ateroesclerótica; LDL, lipoproteína de baja densidad.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 190-4 FACTORES DE RIESGO QUE ACONSEJAN EL INICIO DE TRATAMIENTO CON ESTATINAS

Estas características pueden conferir un mayor riesgo de ECVA como resultado de factores de riesgo genéticos o cardiometabólicos adversos:
- Antecedentes familiares de ECVA prematura (varones, edad < 55 años; mujeres, edad < 65 años)
- Síndrome metabólico
- Insuficiencia renal crónica (FGe 15-59 ml/min/1,73 m^2 ± albuminuria; sin diálisis ni trasplante)
- Afecciones inflamatorias crónicas (p. ej., psoriasis, artritis reumatoide, VIH/sida)
- Menopausia prematura (antes de los 40 años)
- Afecciones asociadas al embarazo que aumentan el riesgo posterior de ECVA (p. ej., preeclampsia)
- Raza/etnias de alto riesgo (p. ej., ascendencia sudasiática)
- Índice tobillo-brazo < 0,9
- Colesterol LDL 160-189 mg/dl (4,1-4,8 mmol/l)
- Colesterol no HDL 190-219 mg/dl (4,9-5,6 mmol/l)
- Hipertrigliceridemia primaria persistentemente elevada (≥ 175 mg/dl)
- Lp(a) ≥ 50 mg/dl o ≥ 125 nmol/l
- Apo B ≥ 130 mg/dl
- hs-CRP ≥ 2,0 mg/l

Apo, apolipoproteína; ECVA, enfermedad cardiovascular ateroesclerótica; HDL, lipoproteínas de alta densidad; hs-CRP, proteína C reactiva de alta sensibilidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

Robinson JG. Disorders of Lipid Metabolism. In: Goldman L, Schafer A, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

TABLA 190-5 ABORDAJE DE LOS PACIENTES CON SÍNTOMAS DURANTE EL TRATAMIENTO CON ESTATINAS

Síntomas leves a moderados	1. Detener la estatina 2. Esperar hasta que los síntomas se resuelvan 3. Reexposición a una dosis más baja de la misma estatina, u otra estatina, según la preferencia del paciente 4. Aumentar la dosis/intervalo de estatinas según se tolere
Debilidad o dolor muscular intenso	1. Detener la estatina 2. Comprobar creatina cinasa (CK), creatinina/filtración glomerular (FG) y mioglobina en orina 3. Ingresar e hidratar cuidadosamente si CK > 10 × LSN y creatinina o mioglobinuria elevada o empeorada 4. Evaluar los factores predisponentes y tratar 5. Si se plantea reiniciar la estatina, consultar con un lipidólogo
Ictericia o transaminasas hepáticas persistentes > 5×	1. Detener la estatina 2. Evaluar otras causas de hepatitis 3. Considerar el reinicio de la estatina una vez que la situación se resuelva
Diabetes mellitus	1. Continuar con la estatina 2. Fomentar la pérdida de peso y la actividad física regular 3. Tratar la diabetes

LSN, límite superior de la normalidad.

importante, las reducciones más tempranas del colesterol LDL pueden ahorrar más años de vida (cap. 40).[24]

En los pacientes que siguen siendo reacios a iniciar un tratamiento con estatinas para la prevención primaria tras estimar su riesgo ateroesclerótico, puede medirse la calcificación de las arterias coronarias (cap. 44) en pacientes seleccionados. En los pacientes que no fuman ni tienen diabetes, antecedentes familiares de enfermedad ateroesclerótica prematura o un nivel de colesterol LDL de 130 mg/dl o superior, una puntuación de calcio coronario de cero indica un riesgo ateroesclerótico bajo en los próximos 3 a 5 años.

Seguridad de las estatinas

Las estatinas tienen un excelente margen de seguridad en todas las poblaciones, incluidos los ancianos. Sin embargo, están contraindicadas durante el embarazo y la lactancia, y las mujeres en edad fértil deben recibir asesoramiento adecuado.

Las estatinas de intensidad moderada aumentan ligeramente, y las de intensidad alta modestamente, el riesgo de diabetes en las personas que ya corren el riesgo de padecerla. Sin embargo, este riesgo no es motivo de preocupación clínica porque el diagnóstico se acelera solo unos 2 meses, y los beneficios de las estatinas para la reducción del riesgo de ECVA superan con creces el ligero exceso de duración de la diabetes.[25] Debe animarse a los pacientes que reciben estatinas a que sigan unos hábitos de vida saludables (cap. 40). A los pacientes que presentan intolerancia a la glucosa o factores de riesgo de diabetes se les debe aconsejar que pierdan peso y realicen una actividad física regular para prevenir la progresión a la diabetes.

Las estatinas no tienen efectos hepatotóxicos. Las elevaciones de los niveles séricos de aminotransferasa se observan con frecuencia en la práctica clínica, pero no se deben al tratamiento con estatinas. Si las concentraciones basales de aminotransferasas hepáticas no superan el doble del límite superior de la normalidad, no se necesita ningún otro control después del inicio de las estatinas. Si los niveles de aminotransferasa son de 2 a 3 veces el límite superior de la normalidad, se puede volver a analizar el nivel de alanina aminotransferasa en 3 meses como reafirmación de la seguridad continuada de la estatina. En pacientes con niveles de aminotransferasa superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad deben investigarse otras causas de hepatotoxicidad o infección antes de iniciar o continuar el tratamiento con estatinas, y debe evaluarse el beneficio potencial y la seguridad del tratamiento con estatinas. Si se desarrollan síntomas de hepatitis durante el tratamiento con estatinas o si persisten niveles de aminotransferasa más de 5 veces superiores al límite superior de la normalidad al repetir la prueba, debe suspenderse la estatina hasta que el estado del paciente haya mejorado.

Síntomas musculares durante el tratamiento con estatinas

Muchos pacientes tienen síntomas durante el tratamiento con estatinas. En general, el tratamiento con estatinas provoca un pequeño exceso de dolores musculares, en su mayoría leves,[A10] pero más del 90% de los informes sobre síntomas musculares no se deben a la estatina. El desafío es determinar si los síntomas se deben a la estatina.

Los ensayos controlados con placebo han descubierto que aproximadamente entre el 75 y el 80% de los pacientes que declaran intolerancia a dos o más estatinas pueden tolerar atorvastatina 20 mg cuando se recibe como tratamiento ciego. En un ensayo con diseño de n = 1 sobre pacientes que declararon intolerancia a las estatinas y fueron asignados aleatoriamente a 12 períodos de tratamiento de 1 mes de atorvastatina 20 mg, placebo equivalente o ninguna pastilla, se observaron tasas similares de síntomas musculares leves en los grupos de atorvastatina y placebo e incluso menos síntomas durante los intervalos sin pastillas.[A11] Dos tercios de los pacientes de este y otros estudios pudieron reiniciar la terapia con estatinas con éxito. Por lo tanto, las expectativas de los pacientes sobre los efectos adversos, el efecto «nocebo», pueden desempeñar un papel importante en los síntomas notificados durante el tratamiento con estatinas.

El abordaje más sencillo en los pacientes con síntomas leves a moderados es detener la estatina, esperar a que los síntomas se resuelvan y volver a tomar la misma estatina en una dosis menor u otra estatina por lo menos una vez a la semana, según las preferencias del paciente, después de informarle de los beneficios de las estatinas (reducción de ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares y muerte) (tabla 190-5). Si los síntomas no se resuelven en 2 meses, la estatina no es la causa y deben investigarse y tratarse etiologías alternativas. Una vez tratados, entre el 80 y el 90% de los pacientes podrán reanudar la terapia con estatinas. Después de que la estatina se haya tolerado durante 3 meses, es deseable aumentarla.

La miopatía grave y la rabdomiólisis (cap. 99) durante el tratamiento con estatinas son muy raras, pero los pacientes con dolor o debilidad muscular grave u orina oscura deben ser evaluados por la posibilidad de rabdomiólisis. Las elevaciones sintomáticas de la creatina cinasa de más de 10 veces el límite superior de las concentraciones normales, las concentraciones elevadas de creatinina y la mioglobinuria son indicativas de una rabdomiólisis. En tales casos debe suspenderse la estatina e ingresar al paciente en el hospital para hidratarlo, observarlo de cerca y evaluarlo en busca de otras causas de daño muscular grave. Después de abordar cualquier enfermedad predisponente, es necesario considerar cuidadosamente la seguridad y los beneficios potenciales de reiniciar el tratamiento con estatinas. Es aconsejable la consulta a un especialista en lípidos.

Poblaciones especiales

Muchos grupos de pacientes fueron excluidos de los ensayos con asignación aleatoria por dudas relativas a la seguridad o a la posibilidad de obtener beneficios. Se dispone de pocas pruebas de ensayos clínicos para la prevención *primaria* en pacientes mayores de 75 años,[A12] pero los datos agrupados de ensayos aleatorios primarios y secundarios muestran beneficios similares a los observados en pacientes más jóvenes.[A13] En consecuencia, el inicio del tratamiento con estatinas debe individualizarse en la prevención *primaria* de los pacientes mayores de 75 años en función del riesgo del paciente, sus preferencias y la gravedad de otras afecciones comórbidas. Las estatinas deben prescribirse para la prevención *secundaria* independientemente de la edad, aunque se recomiendan las estatinas de intensidad moderada en lugar de las de alta intensidad para los pacientes con enfermedad ateroesclerótica clínica si tienen 75 años o más.

Los pacientes con afecciones infecciosas inflamatorias o crónicas pueden tener un mayor riesgo cardiovascular y les puede beneficiar significativamente el tratamiento con estatinas. Sin embargo, estos pacientes también pueden tener un mayor riesgo de interacciones medicamentosas debido a la terapia inmunosupresora o antiviral. La consulta con un farmacéutico puede ser útil para identificar una estatina y una dosis con la menor probabilidad de interacciones medicamentosas.

Seguimiento del tratamiento con estatinas

La directriz sobre el colesterol del ACC/AHA de 2018 recomienda controlar periódicamente los niveles de colesterol LDL después de iniciar el tratamiento con estatinas para evaluar la respuesta al tratamiento y la adherencia al estilo de vida y al tratamiento

farmacológico. No se recomienda la monitorización rutinaria de los niveles de creatina cinasa. Los riesgos de rabdomiólisis, miopatía grave y accidentes cerebrovasculares hemorrágicos son raros y superados por los beneficios de la reducción del colesterol (e-fig. 190-4).

TRATAMIENTO NO ESTATÍNICO

Una vez optimizados el tratamiento con estatinas y el estilo de vida, algunos pacientes seleccionados de alto riesgo pueden beneficiarse de un tratamiento adicional para reducir el colesterol LDL.[26]

Ezetimiba

La ezetimiba actúa en el intestino delgado bloqueando la absorción del colesterol por el receptor de la proteína Niemann-Pick C1-*like* 1. El menor nivel de colesterol intrahepático resultante estimula la síntesis de receptores de colesterol LDL, aumentando así la captación de partículas de LDL de la sangre. La ezetimiba en dosis de 10 mg diarios reduce el colesterol LDL en un 14% como monoterapia y un 20 a 25% adicional cuando se añade a la terapia con estatinas, con reducciones porcentuales similares en el colesterol no HDL.

En un gran ensayo aleatorizado, la ezetimiba en dosis de 10 mg *diarios* redujo aún más los episodios cardiovasculares en un 10% cuando se añadió al tratamiento con estatinas de intensidad moderada en pacientes con síndromes coronarios agudos y al menos una característica adicional de alto riesgo.[A14] Las mayores reducciones se producen en los pacientes que padecen diabetes, ECVA polivascular, múltiples características de alto riesgo o son mayores de 75 años.

La ezetimiba es muy segura y puede combinarse con la terapia de estatinas de intensidad moderada para proporcionar una reducción de lípidos superior a la que puede conseguirse con la terapia de estatinas de alta intensidad.[A15] De lo contrario, suele tener un beneficio marginal y debe reservarse para pacientes con hipercolesterolemia familiar que no toleren el tratamiento con estatinas o que presenten ECVA clínica y un colesterol LDL superior a 70 mg/dl a pesar del tratamiento máximo con estatinas.[27] La ezetimiba no tiene efectos adversos significativos conocidos, pero debe evitarse durante el embarazo y la lactancia.

Anticuerpos monoclonales anti-PCSK9

Los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 inactivan la PCSK9, lo que permite que el receptor para LDL recircule hacia la superficie de la célula para continuar eliminando el LDL de la sangre. El alirocumab (75 a 150 mg cada 2 semanas o 300 mg cada 4 semanas) reduce el colesterol LDL entre un 45 y un 65% como monoterapia o cuando se añade al tratamiento de base con estatinas. El evolocumab (140 mg cada 2 semanas o 320 mg cada 4 semanas) reduce el colesterol LDL entre un 50 y un 70%. Se producen reducciones bastante similares en el colesterol no HDL. Estos fármacos también reducen la Lp(a) entre un 25 y un 30%, pero la importancia de este efecto no está clara.

Cuando se añade al tratamiento con estatinas de intensidad alta o moderada en pacientes con enfermedades cardiovasculares y características adicionales de alto riesgo, el evolocumab puede reducir los episodios de ECVA en un 20% a lo largo de 2,2 años.[A16] En otro ensayo, el alirocumab redujo aún más los acontecimientos cardiovasculares en pacientes que habían sobrevivido a un síndrome coronario agudo y estaban siendo tratados con una terapia de estatinas de intensidad alta o moderada,[A17] y la mayor parte de la reducción del riesgo de ECVA se produjo en pacientes que tenían unos niveles basales de colesterol LDL de 100 mg/dl o superiores.

En los diversos estudios sobre evolocumab y alirocumab, las reducciones de los acontecimientos de ECVA fueron aquí paralelas a las reducciones de los niveles de colesterol LDL,[A18] con cada reducción de 39 mg/dl en el colesterol LDL asociada a una reducción del 22% de los acontecimientos cardiovasculares cuando el colesterol LDL previo al tratamiento era de 120 mg/dl o superior. Sin embargo, cuando los niveles basales de colesterol LDL son inferiores a 100 mg/dl, seguir reduciendo el colesterol LDL tiene un beneficio decreciente para la prevención primaria[A19] pero aún es probable que tenga valor clínico para la prevención secundaria.[28,29]

Los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 se han tolerado bien durante un período de hasta 3 años, incluso cuando el colesterol LDL se reduce por debajo de 25 mg/dl. El efecto adverso más común son las reacciones leves y transitorias en el lugar de la inyección, que se producen en menos del 5% de los pacientes. El evolocumab y el alirocumab no tienen interacciones con otros medicamentos. Ambos anticuerpos están contraindicados durante el embarazo y la lactancia.

El precio de los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 ha limitado su uso. Como resultado, las directrices sobre el colesterol del ACC/AHA de 2018 y otras recomiendan la consideración de los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 principalmente como prevención secundaria en pacientes con ECVA o prevención primaria en pacientes con hipercolesterolemia familiar cuando los niveles de colesterol LDL siguen siendo superiores a 70 mg/dl a pesar del tratamiento con estatinas y ezetimiba tolerado al máximo (tabla 190-6).

TABLA 190-6 USO DIRIGIDO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-PCSK9

LDL-C ≥ 70 mg/dl Y RIESGO EXTREMADAMENTE ALTO (> 40% RIESGO DE ECVA A 10 AÑOS)	LDL-C ≥ 100 mg/dl Y RIESGO MUY ALTO (30-39% RIESGO DE ECVA A 10 AÑOS)	LDL-C ≥ 130 mg/dl Y RIESGO ALTO (20-29% RIESGO DE ECVA A 10 AÑOS)
• Por ejemplo, ECVA extensa o activa, normalmente con un riesgo extremadamente alto y factores de riesgo cardiometabólicos mal controlados • ECVA menos extensos y factores de riesgo cardiometabólico extremadamente altos	• Por ejemplo, una ECVA menos extensa y unos factores de riesgo cardiometabólicos mal controlados	• Por ejemplo, una ECVA menos extensa y unos factores de riesgo cardiometabólicos bien controlados • Prevención primaria para hipercolesterolemia familiar o hipercolesterolemia grave con LDL-C > 220 mg/dl y otros factores de riesgo mal controlados

ECVA, enfermedad cardiovascular ateroesclerótica; LDL-C, colesterol de lipoproteínas de baja densidad.
Adaptado de Robinson JG, Jayanna MB, Brown A, et al. Enhancing the value of PCSK9 monoclonal antibodies by identifying patients most likely to benefit. *J Clin Lipidol.* 2019;13:525-537.

Otros tratamientos no estatínicos

Inclisirán

El inclisirán, que es un pequeño ARN de interferencia que inhibe la síntesis hepática de PCSK9, puede reducir los niveles de colesterol LDL entre un 40 y un 50% cuando se administra por vía subcutánea cada 6 meses, con efectos sostenidos durante al menos 18 meses.[A20,A21] Se está realizando un estudio de resultados cardiovasculares.

Ácido bempedoico

El ácido bempedoico es un profármaco oral de administración una vez al día que se activa en el hígado y que inhibe la adenosina trifosfato (ATP)-citrato liasa, una enzima previa a la HMG-CoA reductasa. El ácido bempedoico (180 mg una vez al día) reduce el colesterol LDL en aproximadamente un 20% en comparación con el placebo en pacientes que toman estatinas y en pacientes intolerantes a las estatinas, con una reducción de aproximadamente un 12% en los acontecimientos cardiovasculares posteriores.[A22] Dado que esta reducción del riesgo es proporcional a la reducción de los niveles de colesterol LDL, el ácido bempedoico en combinación con la ezetimiba debería considerarse en pacientes intolerantes a las estatinas.

Evinacumab

El evinacumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado que inhibe la proteína 3 similar a la angiopoyetina (ANGPTL3), que afecta a la hidrólisis de triglicéridos y fosfolípidos a través de la lipoproteína lipasa y la lipasa endotelial. Administrado por vía subcutánea, puede reducir el colesterol LDL en más de un 50% en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota[A23] o hipercolesterolemia refractaria.[A24] El evinacumab está aprobado por la FDA para su uso en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota.

Secuestradores de ácidos biliares

La colestiramina, el colestipol y el colesevelam ligan los ácidos biliares en la luz intestinal, interrumpiendo con ello la recirculación enterohepática de los ácidos biliares ricos en colesterol. La disminución de los niveles de colesterol intracelular aumenta la síntesis de receptores de colesterol LDL, lo que favorece la eliminación de LDL de la sangre. Los secuestradores de ácidos biliares no se absorben y se excretan en las heces. En las dosis máximas recomendadas, los tres agentes secuestradores de ácidos biliares reducen el colesterol LDL entre un 15 y un 20% y pueden reducir el riesgo de acontecimientos ECVA en proporción a su efecto reductor del colesterol. Su mala tolerabilidad, sus modestos efectos reductores del colesterol LDL y la disponibilidad de otros medicamentos han eliminado esencialmente el uso de estos agentes salvo en situaciones muy especializadas.

Niacina

La niacina, o ácido nicotínico, aumenta el colesterol HDL y también reduce el colesterol LDL, los triglicéridos y la Lp(a) de forma dependiente de la dosis. Aunque la monoterapia con 2 g diarios de niacina de liberación inmediata mostró un beneficio modesto para la prevención secundaria de acontecimientos coronarios no mortales, la niacina combinada con el agente anticoagulante laropiprant no mostró ningún beneficio cardiovascular y aumentó el riesgo de acontecimientos adversos. Debido a los problemas de seguridad y a su mala tolerabilidad, la niacina ya no tiene indicaciones clínicas, salvo en pacientes muy poco habituales tratados en centros altamente especializados.

Otros fármacos

La lomitapida, que es un medicamento huérfano que tiene una hepatotoxicidad significativa, está aprobada para su uso solo en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota. Solo debe utilizarse bajo la dirección de un especialista en lípidos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Tratamiento con estatina de intensidad moderada

Se presupone una reducción del riesgo relativo del 35% de la ECVA con las estatinas de intensidad moderada; el número que es necesario tratar (NNT) para prevenir un episodio de ECVA depende del riesgo basal estimado de ECVA a los 10 años. El NND se basa en un caso extra de diabetes de nueva aparición por cada 100 sujetos* tratados con estatinas durante 10 años.

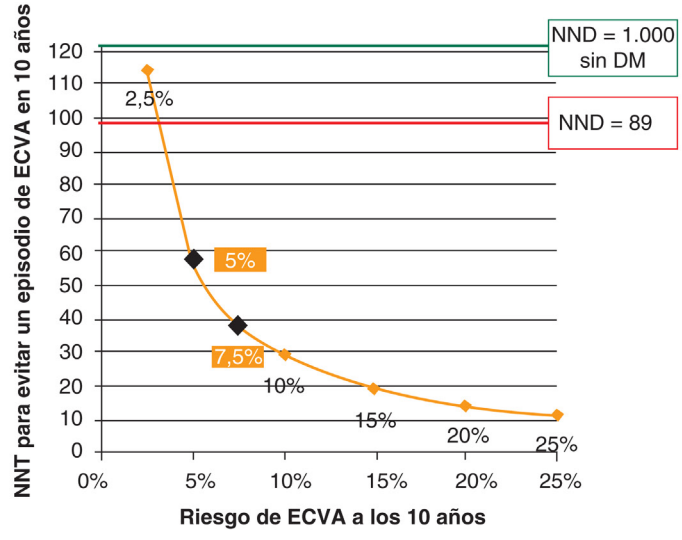

Tratamiento con estatina de intensidad alta

Se presupone una reducción del riesgo relativo del 45% de la ECVA con las estatinas de intensidad alta; el número que es necesario tratar (NNT) para prevenir un episodio de ECVA depende del riesgo basal estimado de ECVA a los 10 años. El NND se basa en tres casos extra de diabetes de nueva aparición por cada 100 sujetos* tratados con estatinas durante 10 años.

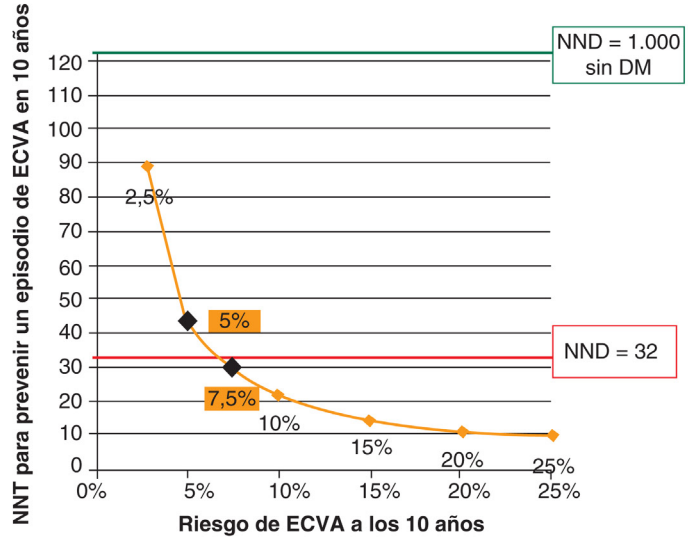

*Una estimación conservadora de los acontecimientos adversos incluye los casos nuevos de diabetes, miopatía y accidente cerebrovascular hemorrágico. El número necesario para dañar (NND) refleja, sobre todo, el exceso de casos de diabetes, con una contribución mínima de las miopatías (aproximadamente 0,01 casos en exceso por cada 100) y de los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos (aproximadamente 0,01 casos en exceso por cada 100 para el accidente cerebrovascular hemorrágico) (90,114,116)

E-FIGURA 190-4. **Comparación entre el número que es necesario tratar (NNT) para prevenir una complicación de la enfermedad cardiovascular ateroesclerótica (ECVA) y el número que es necesario tratar para hacer daño (NND) en función del riesgo de ECVA en los 10 años siguientes con un tratamiento con estatinas de intensidad moderada y alta. Si se excluye el exceso de riesgo de diabetes, el NND es de 1.000, debido al exceso de riesgo de miopatía grave y de accidente cerebrovascular hemorrágico. DM, diabetes mellitus. (Adaptado de Stone N, Robinson J, Lichtenstein A et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *Circulation*. 2014;129[Suppl 2]:S1-S45. Full Report online supplement.)**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

HIPERTRIGLICERIDEMIA

Los niveles de triglicéridos descritos reflejan los triglicéridos de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, así como sus remanentes, predominantemente quilomicrones, VLDL, IDL y, en cierta medida, LDL[30] (v. fig. 190-1). Dado que tanto el colesterol como los triglicéridos son transportados en las lipoproteínas que contienen apo B, los trastornos genéticos asociados a concentraciones elevadas de triglicéridos en la sangre debido a la elevación de las lipoproteínas ricas en triglicéridos se asocian a un mayor riesgo de ECVA. Dado que el aumento del riesgo cardiovascular no parece deberse a los niveles de triglicéridos *per se*,[31] sino más bien a las lipoproteínas ricas en colesterol y triglicéridos, los esfuerzos de reducción del riesgo cardiovascular deberían centrarse principalmente en reducir los niveles de colesterol LDL y las lipoproteínas ricas en triglicéridos y colesterol que constituyen el colesterol no LDL.

La hipertrigliceridemia de leve a moderada (de 150 a 499 mg/dl) es frecuente en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, diabetes o enfermedad cardiovascular.[32] Los pequeños efectos de una serie de variantes genéticas frecuentes e inusuales contribuyen a que las concentraciones de triglicéridos sean de 175 a 899 mg/dl. Las concentraciones de triglicéridos superiores a 900 mg/dl suelen ser el resultado de un trastorno monogénico con un gran efecto. La expresión génica de la hipertrigliceridemia se ve modificada por estímulos procedentes de la dieta, el exceso de adiposidad, la diabetes mal controlada, la inactividad física, los fármacos y otros factores. Dado que la hipertrigliceridemia se agrupa en familias debido a estímulos genéticos y ambientales compartidos, se recomienda el cribado y el asesoramiento de los miembros de la familia cuando se identifique una hipertrigliceridemia grave (> 500 mg/dl). El riesgo de pancreatitis aumenta cuando los niveles de triglicéridos en ayunas superan los 1.000 mg/dl, lo que sugiere que estos pacientes deberían beneficiarse de una terapia dirigida específicamente a reducir los niveles de triglicéridos. El síndrome de quilomicronemia familiar y la lipodistrofia parcial familiar son graves trastornos autosómicos recesivos de los triglicéridos que se asocian a una importante morbilidad no cardiovascular por diabetes, pancreatitis y esteatosis hepática.

DIAGNÓSTICO

Los niveles de triglicéridos deben medirse en ayunas. Si los triglicéridos se elevan por encima de 500 mg/dl tras los cambios en el estilo de vida (v. más adelante), deben buscarse y tratarse las causas secundarias (v. tabla 190-1). La causa secundaria más frecuente de la hipertrigliceridemia es la diabetes mellitus no diagnosticada o insuficientemente tratada (cap. 210). Otras causas frecuentes son un gran aumento de peso, ingesta excesiva de alcohol o azúcar, los fármacos (estrógenos, glucocorticoides, inhibidores de la proteasa, ácido retinoico), el embarazo y algunas nefropatías.

TRATAMIENTO

Los pacientes deben ser examinados de nuevo después de un ayuno de al menos 12 h para confirmar la hipertrigliceridemia en ayunas. La reducción de los niveles de triglicéridos gravemente elevados puede beneficiar a determinados pacientes al reducir el riesgo de pancreatitis. La reducción del colesterol LDL y del colesterol no HDL también está indicada para reducir el riesgo ateroesclerótico, que es especialmente elevado cuando tanto los niveles de colesterol LDL como de triglicéridos son altos.[33]

Estilo de vida

Una modificación exitosa del estilo de vida suele tener efectos espectaculares en los pacientes hipertrigliceridémicos. Todos los pacientes con triglicéridos por encima de 150 mg/dl deben recibir asesoramiento sobre una dieta sana, haciendo hincapié en evitar los hidratos de carbono refinados y los alimentos procesados, así como la ingesta de grasas saturadas, *trans* y en general. El aumento de la ingesta de pescado rico en ω-3 también puede ser beneficioso. También son útiles la actividad física regular y una modesta pérdida de peso. Debe evitarse el alcohol. Los pacientes cuyos niveles de triglicéridos en ayunas se mantengan por encima de 1.000 mg/dl también deben ser remitidos a un dietista para que les aconseje una dieta muy baja en grasas.

Terapia farmacológica para reducir los niveles de triglicéridos

Aunque los niveles elevados de triglicéridos se asocian a un mayor riesgo cardiovascular, no se ha demostrado que el tratamiento farmacológico para reducirlos disminuya los episodios cardiovasculares.[A25] Los pacientes con niveles de triglicéridos superiores a 1.000 mg/dl o con antecedentes de pancreatitis hipertrigliceridémica pueden beneficiarse de un tratamiento farmacológico para reducir los triglicéridos y disminuir así el riesgo de pancreatitis (e-tabla 190-1). El tratamiento con estatinas de intensidad baja a moderada debe intensificarse, ya que las estatinas de alta intensidad reducen aún más los niveles de triglicéridos, en un 25% aproximadamente.

Estatinas

Los pacientes hipertrigliceridémicos que presentan un mayor riesgo ateroesclerótico deben recibir estatinas (v. tabla 190-2) como tratamiento de primera línea para reducir el riesgo de ECVA. Debe obtenerse un nivel directo de colesterol LDL o una medición alternativa calculada de colesterol LDL cuando los niveles de triglicéridos superen los 500 mg/dl.

Ácidos grasos ω-3 marinos

Cuatro gramos diarios de icosapento de etilo, que es un éster altamente purificado, reduce los eventos de ECVA en pacientes moderadamente hipertrigliceridémicos (niveles en ayunas de 135 a 499 mg/dl), de alto riesgo con ECVA o diabetes más un factor de riesgo adicional.[A26] Las combinaciones de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico (DHA) atenúan los niveles de triglicéridos pero no los episodios de ECVA.[A27]

Probablemente sea más seguro para los pacientes en tratamiento con estatinas de alta intensidad añadir ácidos grasos ω-3 consumiendo al menos 3,4 mg de ácidos grasos ω-3 marinos en lugar de añadir un fibrato. Esta cantidad de ácidos grasos ω-3, que puede obtenerse de cuatro cápsulas que contienen 850 mg de ácidos grasos ω-3 por cápsula de aceite marino de 1.000 mg, puede tomarse en dosis fraccionadas. Dosis más bajas (1.000 mg diarios) pueden reducir los niveles de triglicéridos pero no parecen reducir los acontecimientos cardiovasculares en pacientes tratados con estatinas.[A28]

Fibratos

Como monoterapia, el gemfibrocilo y el fenofibrato reducen los acontecimientos cardiovasculares en poblaciones seleccionadas con hipertrigliceridemia moderada. Sin embargo, son menos eficaces que las estatinas para este fin y deben considerarse para la reducción del riesgo de ECVA solo si se necesita una disminución adicional de los triglicéridos tras maximizar el estilo de vida, el tratamiento con estatinas y añadir el icosapento de etilo. El fenofibrato reduce los niveles de triglicéridos entre un 15 y un 35%. Sin embargo, el fenofibrato aumenta 5 veces el riesgo de miopatía grave en los pacientes tratados con estatinas de intensidad moderada, y tenemos pocos datos de la seguridad del uso de las estatinas de intensidad alta. El fenofibrato también puede elevar en ocasiones los niveles de colesterol LDL y los niveles de creatinina, sin afectar a la función renal, y necesita un ajuste de la dosis cuando la filtración glomerular es inferior a 60 ml/min/1,73 m^2. El gemfibrocilo multiplica por 30 el riesgo de miopatía grave y rabdomiólisis en los pacientes tratados con estatinas y debe evitarse. En las mujeres embarazadas, los beneficios del tratamiento con fenofibrato y gemfibrocilo deben sopesarse cuidadosamente con los riesgos; los fibratos no deben utilizarse en las madres lactantes.

Otros fármacos hipolipidemiantes

El volanesorsén es un oligonucleótido antisentido que se dirige al ARN mensajero de apo C-III. Este medicamento huérfano puede ser útil para algunos pacientes que padecen graves trastornos genéticos de los triglicéridos. En estos pacientes puede reducir los niveles de triglicéridos por debajo de 750 mg/dl en aproximadamente el 75% de los pacientes tratados.[A29]

La niacina tiene efectos modestos en la reducción de los triglicéridos, pero puede exacerbar la hiperglucemia, y sus otros efectos adversos significativos limitan su uso. La ezetimiba y los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 no tienen efectos significativos reductores de los triglicéridos. Los secuestradores de ácidos biliares deben evitarse cuando los triglicéridos superan los 300 mg/dl, porque se sabe que causan una pancreatitis hipertrigliceridémica.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2020;382:244-55.

A2. Bowman L, Hopewell JC, Chen F, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1217-27.

A3. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397-405.

A4. Sabatine MS, Wiviott SD, Im K, et al. Efficacy and safety of further lowering of low-density lipoprotein cholesterol in patients starting with very low levels: a meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2018;3:823-8.

A5. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39:1172-80.

A6. Chou R, Cantor A, Dana T, et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. *JAMA*. 2022;328:754.

A7. Zhan S, Tang M, Liu F, et al. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11:CD012502.

A8. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-107.

A9. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1289-97.

A10. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *Lancet*. 2022;400:832-45.

A11. Wood FA, Howard JP, Finegold JA, et al. N-of-1 trial of a statin, placebo, or no treatment to assess side effects. *N Engl J Med*. 2020;383:2182-4.

E-TABLA 190-1 COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE LOS FÁRMACOS REDUCTORES DE TRIGLICÉRIDOS

FÁRMACO	EFICACIA (%)
Dosis doble de estatina	−2 a −12
Estatina de intensidad moderada o alta	−26
Fenofibrato, 145 mg Ácido fenofíbrico, 135 mg	Dislipidemia mixta: −15 a 36
Gemfibrocilo, 600 mg cada 12 h	Hipertrigliceridemia aislada: −46 a −62
Ácidos grasos ω-3 marinos (dependiente de la dosis)	Dislipidemia mixta: −19 a −44 Hipertrigliceridemia aislada: −26 a −52
Niacina de liberación lenta, 2 g	Dislipidemia mixta: −5 a −38
Ezetimiba, 10 mg	−9
Alirocumab 75 mg cada 2 semanas; aumentar a 150 mg cada 2 semanas si colesterol LDL ≥ 70 mg/dl	0 a −13
Alirocumab, 150 mg cada 2 semanas	−17
Evolocumab, 140 mg cada 2 semanas o 420 mg cada 4 semanas	−4 a −23
CONTRAINDICADO CUANDO LOS TRIGLICÉRIDOS > 300 mg/dl	
Secuestradores de ácidos biliares Colestipol, 2 cucharadas (6 g) Colestiramina, 2 cucharadas (8 g) Colesevelam, 6 comprimidos o suspensión (3,75 g)	0 a +23

LDL, lipoproteínas de baja densidad.

Tomado de Robinson J. *Clinical Lipid Management.* West Islip, NY: Professional Communications Inc; 2016.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart disease and stroke Statistics-2023 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147:e93-e621.
2. Robinson JG, Williams KJ, Gidding S, et al. Eradicating the burden of atherosclerotic cardiovascular disease by lowering apolipoprotein B lipoproteins earlier in life. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e009778.
3. Fang M, Wang D, Coresh J, et al. Trends in diabetes treatment and control in U.S. adults. *1999-2018. N Engl J Med*. 2021;384:2219-28.
4. Duarte Lau F, Giugliano RP. Lipoprotein(a) and its significance in cardiovascular disease: a review. *JAMA Cardiol*. 2022;7:760.
5. Liu C, Dhindsa D, Almuwaqqat Z, et al. Association between high-density lipoprotein cholesterol levels and adverse cardiovascular outcomes in high-risk populations. *JAMA Cardiol*. 2022;7:672.
6. Zhang Y, Pletcher MJ, Vittinghoff E, et al. Association between cumulative low-density lipoprotein cholesterol exposure during young adulthood and middle age and risk of cardiovascular events. *JAMA Cardiol*. 2021;6:1406-13.
7. Sampson M, Ling C, Sun Q, et al. A new equation for calculations of low-density lipoprotein cholesterol in patients with normolipidemia and/or hypertriglyceridemia. *JAMA Cardiol*. 2020;5:540-8.
8. Alnouri F, Santos RD. New trends and therapies for familial hypercholesterolemia. *J Clin Med*. 2022;11:6638.
9. Boot CS, Luvai A, Neely RDG. The clinical and laboratory investigation of dysbetalipoproteinemia. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57:458-69.
10. Benn M, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. Low LDL cholesterol by PCSK9 variation reduces cardiovascular mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:3102-14.
11. Roth GA, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1736-88.
12. Preiss D, Tobert JA, Hovingh GK, et al. Lipid-modifying agents, from statins to PCSK9 inhibitors: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1945-55.
13. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Unmet need for primary prevention in individuals with hypertriglyceridaemia not eligible for statin therapy according to European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society guidelines: a contemporary population-based study. *Eur Heart J*. 2018;39:610-9.
14. Michos ED, McEvoy JW, Blumenthal RS. Lipid management for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019;381:1557-67.
15. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary. *Circulation*. 2019;139:e1046-81.
16. Grundy SM, Stone NJ. 2018 cholesterol clinical practice guidelines: synopsis of the 2018 American Heart Association/American College of Cardiology/multisociety cholesterol guideline. *Ann Intern Med*. 2019;170:779-83.
17. Lloyd-Jones DM, Braun LT, Ndumele CE, et al. Use of risk assessment tools to guide decision-making in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: a special report from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:3153-67.
18. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2019;140:e596-646.
19. Papadaki A, Nolen-Doerr E, Mantzoros CS. The effect of the Mediterranean diet on metabolic health: a systematic review and meta-analysis of controlled trials in adults. *Nutrients*. 2020;12:3342.
20. Chawla S, Tessarolo Silva F, Amaral Medeiros S, et al. The effect of low-fat and low-carbohydrate diets on weight loss and lipid levels: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020;12:3774.
21. Park J, Seo Y-G, Paek Y-J, et al. Effect of alternate-day fasting on obesity and cardiometabolic risk: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2020;111:154336.
22. O'Malley PG, Arnold MJ, Kelley C, et al. Management of dyslipidemia for cardiovascular disease risk reduction: synopsis of the 2020 updated U.S. Department of Veterans Affairs and U. S. Department of Defense clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2020;173:822-9.
23. Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2022;328:746-53.
24. Pencina MJ, Pencina KM, Lloyd-Jones D, et al. The expected 30-year benefits of early versus delayed primary prevention of cardiovascular disease by lipid lowering. *Circulation*. 2020;142:827-37.
25. Hoogwerf BJ. Statins may increase diabetes, but benefit still outweighs risk. *Cleve Clin J Med*. 2023;90:53-62.
26. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the role of nonstatin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:1366-418.
27. Wilkins JT, Lloyd-Jones DM. Novel lipid-lowering therapies to reduce cardiovascular risk. *JAMA*. 2021;326:266-7.
28. Karagiannis AD, Mehta A, Dhindsa DS, et al. How low is safe? The frontier of very low (<30 mg/dL) LDL cholesterol. *Eur Heart J*. 2021;42:2154-69.
29. Robinson JG, Jayanna MB, Bairey Merz CN, et al. Clinical implications of the log linear association between LDL-C lowering and cardiovascular risk reduction: greatest benefits when LDL-C >100 mg/dL. *PLoS One*. 2020;15:e0240166.
30. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, et al. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J*. 2020;41:99-109c.
31. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, et al. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. *JAMA*. 2019;321:364-73.
32. Fan W, Philip S, Granowitz C, et al. Hypertriglyceridemia in statin-treated US adults: the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Lipidol*. 2019;13:100-8.
33. Ganda OP, Bhatt DL, Mason RP, et al. Unmet need for adjunctive dyslipidemia therapy in hypertriglyceridemia management. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:330-43.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A12. Cholesterol Treatment Center Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393:407-15.
A13. Gencer B, Marston NA, Im K, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396:1637-43.
A14. Lee J, Egolum U, Parihar H, et al. Effect of ezetimibe added to high-intensity statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol levels: a meta-analysis. *Cardiol Res*. 2021;12:98-108.
A15. Kim B-K, Hong S-J, Lee Y-J, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;400:380-90.
A16. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390:1962-71.
A17. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes: an analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. *Circulation*. 2019;140:103-12.
A18. Schmidt AF, Carter J-PL, Pearce LS, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10:CD011748.
A19. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;319:1566-79.
A20. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382:1507-19.
A21. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;382:1520-30.
A22. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med*. 2023;388:1353-64.
A23. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383:711-20.
A24. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, et al. Evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;383:2307-19.
A25. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart J-C, et al. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2022;387:1923-34.
A26. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11-22.
A27. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:2268-80.
A28. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:23-32.
A29. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med*. 2019;381:531-42.

191 GLUCOGENOSIS

PRIYA S. KISHNANI

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Las glucogenosis son un grupo de trastornos derivados de defectos hereditarios en las vías bioquímicas del metabolismo del glucógeno. En función de la afectación orgánica, las glucogenosis se clasifican a grandes rasgos en dos grupos: glucogenosis hepáticas y glucogenosis musculares.

EPIDEMIOLOGÍA

La tasa de incidencia individual de cada glucogenosis es muy rara. Sin embargo, la incidencia colectiva de todas las glucogenosis es de aproximadamente 1 caso por cada 10.000 a 25.000 nacimientos. Las glucogenosis I, II, III, V, VI y IX representan la mayoría de los casos. Las poblaciones de alto riesgo incluyen a los judíos asquenazíes para el tipo Ia y IV (enfermedad con cuerpos de poliglucosano del adulto), los isleños de las islas Feroe y los nativos canadienses (población inuit) para el tipo III, y los menonitas para los tipos IV y VI.

BIOPATOLOGÍA

El glucógeno es un polímero de glucosa que se encuentra predominantemente en el hígado y los músculos. En el hígado, el glucógeno mantiene la homeostasis de la glucosa durante los períodos de ayuno. En el músculo, el glucógeno produce energía durante el ejercicio. Los tejidos distintos del hígado y el músculo esquelético contienen cantidades menores de glucógeno. Posprandialmente, los niveles de glucosa en sangre aumentan y, como resultado, la expresión de los transportadores de glucosa (GLUT) se regula al alza en respuesta a la exposición al aumento de los niveles de glucosa en sangre (GLUT2 en el hígado) o a la liberación de insulina por el páncreas (GLUT4 en el músculo esquelético). GLUT2 y GLUT4 facilitan el transporte de glucosa al interior de las células. La glucosa intracelular puede utilizarse para producir energía (ATP) o para sintetizar glucógeno[1,2] (fig. 191-1).

Síntesis de glucógeno

La síntesis de glucógeno se produce principalmente en el hígado y el músculo, donde la glucosa intracelular se utiliza para sintetizar glucógeno que luego se almacena para ser utilizado en momentos de necesidad. El primer paso en la síntesis del glucógeno es la fosforilación de la glucosa en glucosa-6-fosfato por la enzima glucocinasa en el hígado y la hexoquinasa en el músculo. A continuación, la fosfoglucomutasa convierte la glucosa-6-fosfato en glucosa-1-fosfato, que luego reacciona con el trifosfato de uridina (UTP) para formar el azúcar nucleótido UDP-glucosa. A continuación, una proteína autoglucosiladora conocida como glucogenina transfiere la glucosa de la UDP-glucosa para formar una cadena de oligosacáridos cebadora, que luego se utiliza para formar glucógeno. La glucógeno sintasa, que es la principal enzima reguladora de la síntesis del glucógeno, y la enzima de ramificación alargan la cadena cebadora de oligosacáridos añadiendo más moléculas de glucosa a través de enlaces α-1,4 y α-1,6 glucosídicos, respectivamente.

Degradación de glucógeno

La glucogenólisis hepática (v. fig. 191-1) se activa con el ayuno, lo que provoca un aumento de hormonas contrarreguladoras como el glucagón, el cortisol y la adrenalina. En el músculo, el aumento de AMPc durante el ejercicio estimula la descomposición del glucógeno. Una pequeña cantidad de glucógeno se cataboliza en los lisosomas, pero la mayor parte del catabolismo se produce en el citosol a través de un proceso denominado glucogenólisis. La glucogenólisis requiere la acción coordinada de la fosforilasa cinasa, la fosforilasa y la enzima desramificante. La fosforilasa cinasa es responsable de activar la fosforilasa muscular y hepática a través de la fosforilación. A continuación, la fosforilasa activada libera glucosa-1-fosfato de la rama del glucógeno. Este proceso continúa hasta que haya cuatro residuos de glucosa a partir del punto de ramificación α-1,6. En este punto, la enzima desramificante continúa la descomposición del glucógeno a través de sus dos actividades catalíticas independientes: la amilo-1,6-glucosidasa y la 4-α-glucanotransferasa. La 4-α-glucanotransferasa cataliza la transferencia de tres residuos de glucosilo de una rama externa a otra, exponiendo así un único residuo de glucosa que está unido por un enlace α-1,6-glucosídico. La α-1,6-glucosidasa rompe el enlace α-1,6-glucosídico y libera una molécula de glucosa libre.

Más de 15 defectos enzimáticos diferentes en el proceso metabólico del glucógeno corresponden a las distintas glucogenosis. Las glucogenosis están causadas por mutaciones homocigotas, heterocigotas compuestas o hemicigotas en los genes implicados. La mayoría de las glucogenosis se heredan como afecciones autosómicas recesivas. Sin embargo, la deficiencia de fosforilasa cinasa hepática y muscular, causadas por mutaciones de los genes PHKA2 y PHKA1, y la enfermedad de Danon se heredan como trastornos ligados al cromosoma X. Algunas glucogenosis también pueden clasificarse como metabolopatías; por ejemplo, la enfermedad de Pompe puede clasificarse como una enfermedad de almacenamiento lisosómico, mientras que la deficiencia de fosfoglucomutasa 1 (PGM1) puede clasificarse como un trastorno congénito de la glucosilación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las glucogenosis se dividen en dos fenotipos clínicos principales. Las glucogenosis hepáticas, que se presentan con hepatomegalia e hipoglucemia en ayunas, incluyen los tipos 0a, I, III (a y b), IV, VI y IX (α2, γ2 y β) y el síndrome de Fanconi-Bickel (glucogenosis XI). Las glucogenosis musculares, que se manifiestan como intolerancia al ejercicio, miopatía progresiva y/o miocardiopatía incluyen los tipos 0b, II, IIIa, IV, V, VII, IX (α1, γ1 y β) y XII-XV.[3] En algunos casos, los pacientes pueden tener también afectación del hígado, los músculos y otros órganos. Cada glucogenosis tiene sus propias manifestaciones clínicas características (tabla 191-1).

DIAGNÓSTICO

Las glucogenosis casi siempre están presentes en la infancia, y algunas se presentan en el útero. Sin embargo, la enfermedad de Pompe de aparición tardía (glucogenosis II) puede presentarse con debilidad muscular lentamente progresiva en adultos. La enfermedad de McArdle (glucogenosis V) puede presentarse en adultos jóvenes con intolerancia al ejercicio y calambres musculares, a menudo agravados por rabdomiólisis y mioglobinuria (cap. 99). La forma adulta de la glucogenosis IV, que es la enfermedad con cuerpos de poliglucosano del adulto, suele llamar la atención clínica después de los 40 años con síntomas de afectación de las neuronas motoras superiores e inferiores, como vejiga neurógena, espasticidad de las extremidades inferiores y debilidad. También se observa neuropatía y disfunción autónoma. La disfunción cognitiva y la demencia son manifestaciones tardías.

El diagnóstico de las glucogenosis se establece identificando dos variantes patógenas en el gen correspondiente en las afecciones autosómicas recesivas y una variante causante de la enfermedad en las enfermedades ligadas al cromosoma X mediante pruebas genéticas moleculares. Las pruebas genéticas moleculares, que pueden estar dirigidas a un gen (pruebas seriadas de un solo gen, panel multigénico) o ser exhaus-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

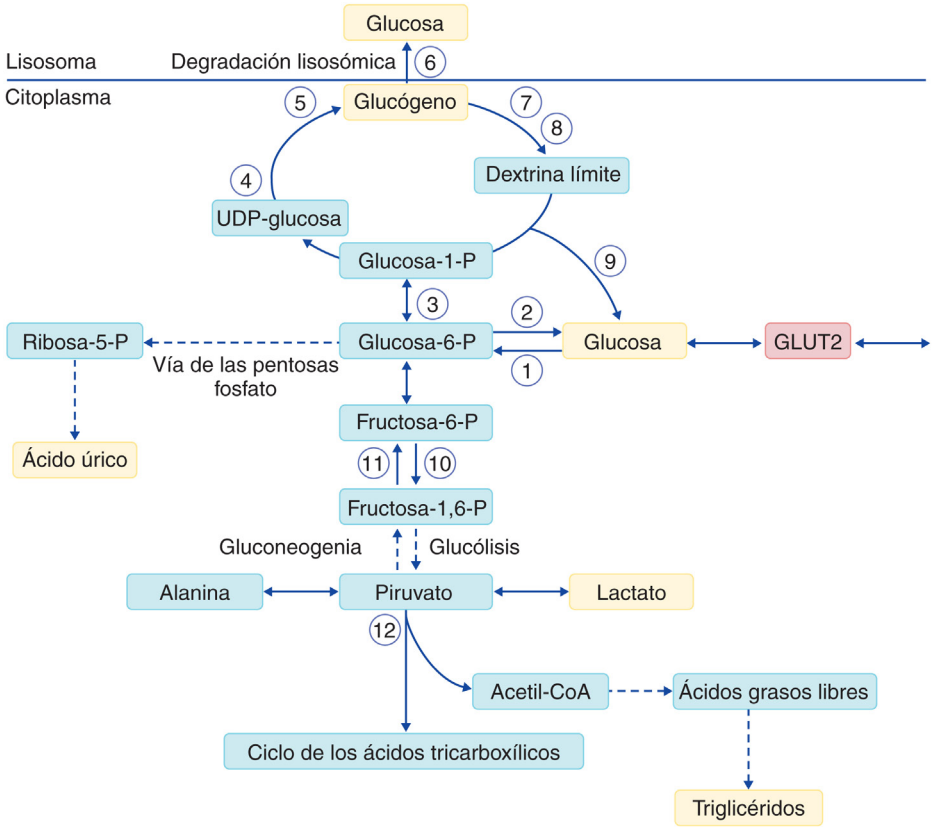

FIGURA 191-1. Esquema simplificado de la síntesis y degradación del glucógeno en el hígado. Obsérvese que en el músculo esquelético, el transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4) transporta glucosa a través de la membrana celular y la glucosa-6-fosfatasa está ausente. 1, hexocinasa/glucocinasa; 2, glucosa-6-fosfatasa; 3, fosfoglucomutasa; 4, glucógeno sintasa; 5, enzima ramificante; 6, α-glucosidasa ácida lisosómica (GAA); 7, fosforilasa cinasa; 8, glucógeno fosforilasa; 9, enzima desramificante; 10, fosfofructocinasa; 11, fructosa-1,6-bisfosfatasa; 12, piruvato deshidrogenasa. CoA, coenzima A; UDP-glucosa, uridina difosfoglucosa. (Modificado de Weinstein D. Glycogen storage diseases. In: Goldman L, Schafer AI., eds. *Goldman-Cecil Medicine*. 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020: Chapter 196.)

tivas (secuenciación del exoma, secuenciación del genoma), se han convertido en el principal método de diagnóstico recomendado. La actividad enzimática deficiente en el tejido relevante afectado, como el hígado, el músculo o los fibroblastos de la piel, es otro enfoque para el diagnóstico y es muy importante en situaciones en las que las pruebas genéticas no son concluyentes.

Diagnóstico diferencial

La hipoglucemia (cap. 211) y la hepatomegalia son las manifestaciones características de las glucogenosis hepáticas. Aunque estas afecciones se presentan de forma similar, los hallazgos bioquímicos y radiológicos pueden ayudar a diferenciarlas. Por ejemplo, la glucogenosis III puede distinguirse de la glucogenosis I por los niveles más elevados de aminotransferasas hepáticas, la presencia de miocardiopatía y miopatía con aumento de los niveles de creatina cinasa, y la ausencia de acidosis láctica, hiperuricemia y nefromegalia. Otros trastornos que cursan con hipoglucemia son la glucogenosis 0a, VI, IX y XI, así como la deficiencia de fructosa-1,6-bisfosfatasa. En la glucogenosis IV, la hipoglucemia es un hallazgo tardío y lo más probable es que sea secundaria a la insuficiencia hepática y no al defecto enzimático primario.

Los pacientes con la glucogenosis V y la glucogenosis VII pueden presentar rabdomiólisis y un marcado aumento de los niveles plasmáticos de creatina cinasa. La glucogenosis VII puede diferenciarse de la glucogenosis V por la presencia de hiperbilirrubinemia secundaria a anemia hemolítica. Una característica distintiva de la glucogenosis V es el fenómeno de «segundo aliento», en el que los pacientes que descansan poco después del inicio del ejercicio pueden continuar ejercitándose durante períodos más largos con menos mialgias. Los defectos de la oxidación grasa, como la acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga, la carnitina palmitoiltransferasa II, la 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga y las deficiencias de proteínas trifuncionales mitocondriales (cap. 389) pueden presentarse de forma similar y deben excluirse.

Un gran número de trastornos genéticos pueden presentarse con miocardiopatía y/o miopatía. La atrofia muscular espinal 1 (cap. 387) puede presentarse con hallazgos similares a la enfermedad de Pompe (glucogenosis II), aunque la ausencia de miocardiopatía puede distinguirla de la enfermedad de Pompe infantil. Un trastorno ligado al cromosoma X, la enfermedad de Danon, que está causada por la deficiencia de la proteína de membrana asociada a los lisosomas 2 (LAMP2), se presenta con miocardiopatía y miopatía en varones hemicigotos y mujeres heterocigotas. La enfermedad de Danon puede distinguirse de la enfermedad de Pompe por la presencia de discapacidad intelectual y retinopatía. Los pacientes con mutaciones del gen PRKAG2 (síndrome PRKAG2 o deficiencia de la proteína cinasa $_{\gamma 2}$ activada por monofosfato de adenosina, AD) pueden presentar un cuadro similar al de la enfermedad de Pompe infantil.

TRATAMIENTO

A excepción de la glucogenosis II (enfermedad de Pompe),[4] actualmente no se dispone de un tratamiento definitivo para las glucogenosis. La terapia génica está en fase de ensayo clínico.[5] El trasplante de hígado, que está indicado para la enfermedad hepática avanzada, el carcinoma hepatocelular y los adenomas hepáticos múltiples, suele ser curativo para las glucogenosis de fenotipo hepático como los tipos I, III, IV y IX. Sin embargo, el trasplante hepático no tiene efectos sobre la progresión de las manifestaciones extrahepáticas, como la miopatía y la miocardiopatía.

La mayoría de las glucogenosis afectan a múltiples sistemas corporales y precisan dietas especiales,[6] por lo que requieren cuidados de apoyo mediante un enfoque de equipo multidisciplinar para reducir la carga de la enfermedad y mejorar la calidad de vida. El objetivo principal del tratamiento de la glucogenosis hepática es mantener la euglucemia con terapia dietética. En las glucogenosis musculares, la fisioterapia y las medidas preventivas para evitar la rabdomiólisis son cuidados estándar para los pacientes que padecen miopatía.

Glucogenosis I

La terapia dietética bajo la guía de un dietista metabólico es el tratamiento principal para los pacientes que padecen la glucogenosis I.[7] Las tomas frecuentes y el uso de almidón de maíz crudo, incluidos los preparados de almidón de maíz de liberación prolongada, son los tratamientos dietéticos clave para mantener la normoglucemia. El consumo de sacarosa, fructosa y galactosa debe evitarse o limitarse severamente. Los suplementos dietéticos deben incluir multivitaminas, calcio y vitamina D. La obesidad y la resistencia a la insulina son complicaciones bien conocidas del tratamiento excesivo.

Los pacientes con enfermedad renal avanzada pueden requerir un trasplante de riñón. Algunos pacientes pueden desarrollar adenomas hepáticos, para los que pueden ser útiles la inyección de etanol, la ablación por radiofrecuencia o la resección hepática parcial. El trasplante de hígado es necesario en caso de adenomas múltiples, un rápido aumento de tamaño y/o número o adenomas, adenomas recurrentes o adenomas con riesgo de transformación maligna. El trasplante de hígado también mejora notablemente el control metabólico.[8]

TABLA 191-1 GLUCOGENOSIS MÁS FRECUENTES: ENZIMAS, FENOTIPOS Y OPCIONES DE TRATAMIENTO

TIPO DE GLUCOGENOSIS	ENZIMA/GEN AFECTADO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	OPCIONES DE TRATAMIENTO
0a	Glucógeno sintasa hepática/*GYS2*	Hipoglucemia cetósica en ayunas, hiperglucemia posprandial e hiperlactatemia, hiperalaninemia, sin hepatomegalia	Dieta: hidratos de carbono complejos (p. ej., AMC y dieta rica en proteínas)
Ia *Enfermedad de von Gierke*	Glucosa-6-fosfatasa/*G6PC1*	Hepatomegalia, hipoglucemia, acidosis láctica, hiperuricemia, hiperlipidemia, retraso del crecimiento, nefromegalia con proteinuria y riesgo de insuficiencia renal	Dieta: AMC durante el día y la noche o alimentación intragástrica continua durante la noche. Almidón de maíz de liberación prolongada a la hora de acostarse en algunos pacientes
Ib *Enfermedad de von Gierke*	Transportador de glucosa-6-fosfato/*SLC37A4*	Los mismos fenotipos que el tipo Ia con neutropenia, infecciones bacterianas recurrentes y enfermedad inflamatoria intestinal	Igual que el tipo Ia con factor estimulante de colonias de granulocitos, mesalamina, inhibidores SGLT2 y suplementos de vitamina E
II *Enfermedad de Pompe*	α glucosidasa ácida lisosómica/*GAA*	**Forma infantil:** hipotonía, debilidad muscular y miocardiopatía hipertrófica que conduce a insuficiencia cardiorrespiratoria en la infancia **Forma de aparición tardía:** miopatía de progresión lenta con afectación temprana del diafragma como manifestaciones clínicas primarias, puede presentarse desde el primer año de vida hasta la edad adulta tardía; la característica distintiva de la enfermedad de Pompe de inicio infantil es la ausencia de miocardiopatía en el primer año de vida	Sustitución enzimática intravenosa con α-glucosidasa ácida humana recombinante Terapia génica actualmente en ensayos clínicos
III *Cori o enfermedad de Forbes*	Enzima desramificante/*AGL*	Hepatomegalia, hipoglucemia cetósica, fibrosis/cirrosis hepática, (con carcinoma hepatocelular en algunos pacientes), debilidad y atrofia muscular proximal y distal, miocardiopatía hipertrófica (IIIa) Fenotipo hepático, sin enfermedad muscular ni cardíaca (IIIb)	Dieta: dieta rica en proteínas con dosis bajas de AMC y agentes anapleróticos como los triglicéridos de cadena media
IV *Enfermedad de Andersen/ enfermedad con cuerpos de poliglucosano del adulto (APBD)*	Enzima de ramificación del glucógeno/*GBE1*	Trastorno clínicamente heterogéneo **Hepática:** la enfermedad hepática en la primera infancia puede evolucionar a una cirrosis letal o a un carcinoma hepatocelular. Los pacientes con glucogenosis IV hepática pueden desarrollar carcinoma hepatocelular y/o manifestaciones extrahepáticas; por ejemplo, miopatía y miocardiopatía. Algunos pacientes presentan una forma más lentamente progresiva **Neuromuscular:** distinguida por la edad de aparición en cuatro grupos: perinatal mortal, congénita, infantil/juvenil y adulta (enfermedad con cuerpos de poliglucosano del adulto) **APBD:** debilidad muscular, vejiga neurógena, paraparesia espástica, afectación del sistema nervioso central y periférico	Trasplante hepático para los subtipos hepáticos, (pueden producirse manifestaciones extrahepáticas a pesar del trasplante hepático), tratamiento sintomático para los subtipos neuromusculares
V *Enfermedad de McArdle*	Glucógeno muscular Fosforilasa/*PYGM*	Los síntomas suelen comenzar en la adolescencia o en los primeros años de la edad adulta con intolerancia al ejercicio, fatiga, mialgias, calambres musculares y el fenómeno del «segundo aliento». Puede producirse rabdomiólisis inducida por el ejercicio Más adelante en la vida adulta, debilidad muscular persistente y progresiva y atrofia con sustitución grasa; el nivel sérico de creatina cinasa está aumentado	Dieta rica en hidratos de carbono La sacarosa oral o una comida rica en hidratos de carbono antes del ejercicio puede ser beneficiosa Dosis bajas de creatina, programas de ejercicio aeróbico, evitar el ejercicio extenuante
VI *Enfermedad de Hers*	Glucógeno hepático Fosforilasa/*PYGL*	Hepatomegalia, hipoglucemia cetósica, retraso del crecimiento, aumento de los niveles séricos de aminotransferasas, colesterol y triglicéridos; algunos pacientes pueden desarrollar fibrosis hepática progresiva; cirrosis	Dieta: AMC, dieta rica en proteínas y tomas frecuentes para prevenir la hipoglucemia
VII *Enfermedad de Tarui*	Fosfofructocinasa muscular/*PFKM*	Fatiga, calambres musculares, intolerancia al ejercicio, rabdomiólisis y mioglobinuria con esfuerzos extenuantes, fenómeno de «falta de aliento» al consumir glucosa, aumento del nivel sérico de creatina cinasa; puede presentar anemia hemolítica leve, hiperbilirrubinemia e hiperuricemia	Sin tratamiento específico; dieta cetógena, evitar el ejercicio extenuante, las comidas con hidratos de carbono y las infusiones de glucosa A diferencia de la glucogenosis V, la ingestión de sacarosa antes del ejercicio es perjudicial
IX	Fosforilasa cinasa/ Hígado: *PHKA2,* PHKG2* Músculo: *PHKA1,* PHKG1†* Hígado y músculo: *PHKB*	**Hígado:** hepatomegalia; hipoglucemia cetósica; retraso del crecimiento; aumento de las transaminasas séricas, el colesterol y los triglicéridos; fibrosis hepática; cirrosis **Músculo:** intolerancia al ejercicio, calambres musculares y debilidad	Dieta: AMC, dieta rica en proteínas y tomas frecuentes para prevenir la hipoglucemia
Enfermedad de Danon	Proteína de membrana asociada al lisosoma 2/*LAMP2*	Miocardiopatía hipertrófica, miopatía esquelética y discapacidad intelectual	Tratamiento sintomático

*Enfermedad recesiva ligada al cromosoma X; todas las demás son enfermedades autosómicas recesivas.
†No se han notificado mutaciones.
AMC, almidón de maíz crudo; SGLT2, proteína transportadora de sodio-glucosa 2.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Kanungo S, Wells K, Tribett T, et al. Glycogen metabolism and glycogen storage disorders. *Ann Transl Med*. 2018;6:1-8.
2. Weinstein DA, Steuerwald U, De Souza CFM, et al. Inborn errors of metabolism with hypoglycemia: glycogen storage diseases and inherited disorders of gluconeogenesis. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65:247-65.
3. Ellingwood SS, Cheng A. Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases. *J Endocrinol*. 2018;238:R131-41.
4. de Las Heras J, Cano A, Vinuesa A, et al. Importance of timely treatment initiation in infantile-onset pompe disease, a single-centre experience. *Children (Basel)*. 2021;8:1026.
5. Kishnani P, Sun B, Koeberl DD. Gene therapy for glycogen storage diseases. *Hum Mol Genet*. 2019;28:R31-41.
6. Ross KM, Ferrecchia IA, Dahlberg KR, et al. Dietary management of the glycogen storage diseases: evolution of treatment and ongoing controversies. *Adv Nutr*. 2020;11:439-46.
7. Derks TGJ, Rodriguez-Buritica DF, Ahmad A, et al. Glycogen storage disease type Ia: current management options, burden and unmet needs. *Nutrients*. 2021;13:3828.
8. Yuen WY, Quak SH, Aw MM, et al. Long-term outcome after liver transplantation in children with type 1 glycogen storage disease. *Pediatr Transplant*. 2021;25:e13872.
9. Grünert SC, Derks TGJ, Adrian K, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in glycogen storage disease type Ib: data from an international questionnaire. *Genet Med*. 2022;24:1781-8.
10. Stevens D, Milani-Nejad S, Mozaffar T. Pompe disease: a clinical, diagnostic, and therapeutic overview. *Curr Treat Options Neurol*. 2022;24:573-88.
11. Dimachkie MM, Barohn RJ, Byrne B, et al. Long-term safety and efficacy of avalglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease. *Neurology*. 2022;99:e536-48.
12. Berling É, Laforêt P, Wahbi K, et al. Narrative review of glycogen storage disorder type III with a focus on neuromuscular, cardiac and therapeutic aspects. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44:521-33.
13. Kiely BT, Koch RL, Flores L, et al. A novel approach to characterize phenotypic variation in GSD IV: reconceptualizing the clinical continuum. *Front Genet*. 2022;13:992406.
14. Koch RL, Soler-Alfonso C, Kiely BT, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type IV, including adult polyglucosan body disease: a clinical practice resource. *Mol Genet Metab*. 2023;138:107525.
15. Liu M, Sun LY. Liver transplantation for glycogen storage disease type IV. *Front Pediatr*. 2021;9:633822.
16. Derks TGJ, Peeks F, de Boer F, et al. The potential of dietary treatment in patients with glycogen storage disease type IV. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44:693-704.
17. Lucia A, Martinuzzi A, Nogales-Gadea G, et al. Clinical practice guidelines for glycogen storage disease V & VII (McArdle disease and Tarui disease) from an international study group. *Neuromuscul Disord*. 2021;31:1296-310.
18. Similä ME, Auranen M, Piirilä PL. Beneficial effects of ketogenic diet on phosphofructokinase deficiency (glycogen storage disease type VII). *Front Neurol*. 2020;11:57.
19. Kishnani PS, Goldstein J, Austin SL, et al. Diagnosis and management of glycogen storage diseases type VI and IX: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2019;21:772-89.
20. Harlaar L, Hogrel JY, Perniconi B, et al. Large variation in effects during 10 years of enzyme therapy in adults with Pompe disease. *Neurology*. 2019;93:e1756-67.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los pacientes con glucogenosis Ib tienen un mayor riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127) y pueden beneficiarse de la mesalamina. La terapia con factor estimulante de colonias de granulocitos (cap. 153) puede aumentar el recuento de neutrófilos y disminuir el riesgo de infecciones potencialmente mortales. La empagliflocina (comenzando con 5 mg diarios, aumentados a 10 mg diarios en la segunda semana y hasta 20 mg diarios 1 mes después) es un inhibidor del cotransportador 2 de sodio y glucosa y puede reducir las infecciones recurrentes y los síntomas de la enfermedad inflamatoria intestinal al disminuir la acumulación de 1,5-anhidroglucitol-6-fosfato (1,5AG6P) y mejorar la función neutrofílica.[9]

Glucogenosis II

La sustitución enzimática mediante alglucosidasa α (una α-glucosidasa ácida recombinante) ha sido el tratamiento estándar de la enfermedad de Pompe,[10] pero algunos pacientes pueden desarrollar anticuerpos que disminuyan su eficacia. La α-glucosidasa, una terapia de sustitución de la α-glucosidasa ácida recombinante de segunda generación con un número significativamente mayor de etiquetas de manosa-6-fosfato,[11] puede proporcionar un beneficio significativo sobre la α-glucosidasa.[A1] La administración de cipaglucosidasa α más miglustat oral puede mejorar la función motora y los biomarcadores de la enfermedad en la misma medida que la alglucosidasa α.[A2] El tratamiento requiere un enfoque de equipo multidisciplinar, que incluya fisioterapia y logopedia. Algunos pacientes necesitan dispositivos de movilidad asistida, incluida una silla de ruedas, y ventilación no invasiva o invasiva.

Glucogenosis III

Los hidratos de carbono complejos, a menudo en forma de almidón de maíz crudo, y las tomas frecuentes pueden prevenir la hipoglucemia en los pacientes más jóvenes. En adultos se recomienda una dieta que contenga una cantidad restringida de hidratos de carbono complejos (< 50% de las calorías totales) para disminuir la cantidad de glucógeno acumulado. En algunos pacientes con la glucogenosis IIIa,[12] una dieta rica en proteínas (hasta 3 g/kg/día) con suplementos de grasas y triglicéridos de cadena media puede aprovechar la gluconeogenia intacta en pacientes con la glucogenosis IIIa y IIIb. Esta modificación dietética mejora la miopatía cardíaca y esquelética en algunos pacientes con la glucogenosis IIIa. El trasplante de hígado puede considerarse en pacientes con cirrosis hepática avanzada o carcinoma hepatocelular, y el trasplante de corazón en pacientes con miocardiopatía descompensada. Por desgracia, la debilidad muscular progresa tras el trasplante hepático y cardíaco.

Glucogenosis IV y enfermedad con cuerpos de poliglucosano del adulto

La glucogenosis IV y la enfermedad con cuerpos de poliglucosano del adulto se deben a distintos grados de deficiencia de la enzima de ramificación del glucógeno.[13] El tratamiento es sintomático.[14] El trasplante de hígado cura la enfermedad hepática, pero las manifestaciones extrahepáticas, incluidas la miocardiopatía y las manifestaciones neuromusculares, pueden progresar.[15] La terapia dietética es de beneficio incierto.[16] Para la enfermedad con cuerpos de poliglucosano del adulto se recomienda el tratamiento sintomático, los fármacos anticolinérgicos y el sondaje vesical (ya sea un sondaje intermitente o una sonda permanente).

Otras glucogenosis

Para la glucogenosis V, las medidas preventivas incluyen evitar el ejercicio extenuante. La ingestión de sacarosa oral antes del ejercicio puede reducir el riesgo de rabdomiólisis. Las dietas ricas en hidratos de carbono y proteínas, los programas de ejercicio aeróbico y las dosis bajas de creatina bajo supervisión experta pueden mejorar la tolerancia al ejercicio.[17]

Para la glucogenosis VII, evitar el ejercicio extenuante y una dieta rica en hidratos de carbono es clave porque un aumento de los niveles de glucosa en sangre inhibe la lipólisis, así como la formación de ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos, que son necesarios como fuente de energía para generar ATP en los músculos. Una dieta cetógena puede ser útil.[18]

Tanto la glucogenosis VI como la IX se tratan con una dieta rica en proteínas e hidratos de carbono complejos para prevenir la hipoglucemia.[19] Los pacientes con el subtipo muscular de la glucogenosis tipo IX pueden beneficiarse de la fisioterapia, pero algunos pacientes con el subtipo hepático de la glucogenosis tipo IX pueden requerir un trasplante de hígado.

PRONÓSTICO

En el caso de la enfermedad de Pompe, la terapia de sustitución enzimática salva vidas y conduce a una mejora o estabilización de la enfermedad muscular. En los lactantes, la miocardiopatía puede revertir. Sin embargo, algunas manifestaciones de la enfermedad, como la debilidad muscular, la insuficiencia respiratoria, las arritmias cardíacas y las manifestaciones neurológicas (p. ej., la afectación del sistema nervioso central, periférico y autónomo, la hipoacusia neurosensorial, la marcha miopática, la debilidad bulbar con disartria y disfagia orofaríngea, la neuropatía de fibras pequeñas y los focos hiperintensos de sustancia blanca), persisten o, en algunos casos, pueden progresar a pesar de la terapia de sustitución enzimática.[20]

En pacientes con otras glucogenosis, las opciones de tratamiento como las intervenciones dietéticas, la fisioterapia y otras medidas preventivas aumentan la esperanza de vida y mejoran la calidad de vida. No obstante, las enfermedades suelen progresar y aún pueden surgir complicaciones. Serán necesarios tratamientos definitivos como la terapia génica, la terapia de sustitución enzimática o la terapia con moléculas pequeñas para corregir las causas subyacentes.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Diaz-Manera J, Kishnani PS, Kushlaf H, et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2021;20:1012-26.

A2. Schoser B, Roberts M, Byrne BJ, et al. Safety and efficacy of cipaglucosidase alfa plus miglustat versus alglucosidase alfa plus placebo in late-onset Pompe disease (PROPEL): an international, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021;20:1027-37.

192 ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO LISOSÓMICO

DONNA M. KRASNEWICH Y ELLEN SIDRANSKY

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Las enfermedades por almacenamiento lisosómico abarcan un grupo de más de 70 enfermedades hereditarias diferentes que comparten un defecto en la función lisosómica. Los lisosomas son orgánulos ácidos, rodeados por una membrana, que se encuentran en el citoplasma y contienen enzimas que degradan macromoléculas. Estas enfermedades aparecen cuando una o más de las enzimas hidrolíticas son deficientes o cuando los transportadores, los receptores, los cofactores o las proteínas protectoras esenciales de los lisosomas son deficientes o se encuentran ausentes. Típicamente, las macromoléculas complejas, como los glucolípidos, los mucopolisacáridos y las glucoproteínas, son transportadas a los lisosomas, donde sufren modificaciones secuenciales por una serie de hidrolasas. El déficit enzimático se vuelve clínicamente importante cuando las macromoléculas se acumulan debido a una degradación inadecuada. Diferentes categorías de defectos dan lugar a las diversas formas de disfunción lisosómica que se encuentran en los trastornos por almacenamiento lisosómico (tabla 192-1).

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Aunque la mayoría de los trastornos por almacenamiento lisosómico son raros, con una incidencia para cada enfermedad individual entre 1 de cada 50.000 y 1 de cada 250.000 nacidos vivos, en conjunto se estima que su frecuencia es de 1 de cada 7.000 a 8.000 nacidos vivos. Estos porcentajes son sin duda una subestimación porque a menudo no se identifican las formas más leves o atenuadas de estos trastornos. Todos los trastornos tienen un patrón de herencia autosómico recesivo, excepto la enfermedad de Fabry y el síndrome de Hunter (mucopolisacaridosis II), que son recesivos ligados al cromosoma X, y la enfermedad de Danon, que está causada por la deficiencia de la proteína de membrana asociada al lisosoma 2 (LAMP-2) y se hereda de forma dominante ligada al cromosoma X. Todos los trastornos por almacenamiento lisosómico se caracterizan por un amplio espectro de manifestaciones a menudo sutiles, por lo que pueden eludir el diagnóstico cuando este se centra en un aparato o sistema concreto. Muchos de estos trastornos se clasificaban tradicionalmente en tipos infantil, juvenil y adulto, en función de la edad del paciente al inicio de las manifestaciones, pero

TABLA 192-1 CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO LISOSÓMICO SEGÚN EL TIPO DE DEFECTO*

ESFINGOLIPIDOSIS
Enfermedad de Fabry (α-galactosidasa)
Enfermedad de Farber (ceramidasa)
Gangliosidosis GM_1/(β-galactosidasa)
Gangliosidosis GM_2/enfermedad de Tay-Sachs (β-hexosaminidasa A)
Gangliosidosis GM_2/enfermedad de Sandoff (β-hexosaminidasa B)
Enfermedad de Gaucher (glucocerebrosidasa)
Enfermedad de Niemann-Pick de tipos A y B (esfingomielinasa)
Leucodistrofia metacromática (arilsulfatasa A)
Leucodistrofia de células globoides/enfermedad de Krabbe (β-galactocerebrosidasa)
Leucodistrofia metacromática (arilsulfatasa A y prosaposina)
Enfermedad de Niemann-Pick de tipo C (proteína NPC1, transportador intracelular de colesterol)
ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO DE LÍPIDOS
Enfermedad de Wolman (lipasa ácida lisosómica)
Lipofuscinosis ceroide, tipo adulto, Kufs/Parry (heterogénea, con 13 enzimas implicadas en proteínas transmembrana lisosómicas, reticulares endoplásmicas y vesiculares citoplásmicas)
MUCOPOLISACARIDOSIS
Tipo I/enfermedad de Hurler (α-L-iduronidasa)
Tipo II/enfermedad de Hunter (iduronato-2-sulfatasa)
Tipo III/enfermedad de Sanfilippo (cuatro enzimas diferentes en la degradación del sulfato de heparano definen los tipos A-D)
Tipo IV/enfermedad de Morquio (*N*-acetilgalactosamina 6-sulfatasa, tipo IVA; β-galactosidasa, tipo IVB)
Tipo VI/enfermedad de Maroteaux-Lamy (arilsulfatasa B)
Tipo VII/enfermedad de Sly (β-glucuronidasa)
OLIGOSACARIDOSIS
Aspartilglucosaminuria (aspartilglucosaminasa)
Fucosidosis (α-fucosidasa)
Manosidosis α y β (α-manosidasa o β-manosidasa)
Enfermedad de Schindler (α-*N*-acetilgalactosaminidasa)
Sialidosis I (sialidasa)
Sialidosis II/mucolipidosis I (sialidasa)
MUCOLIPIDOSIS
Mucolipidosis I/sialidosis (neuraminidasa)
Mucolipidosis II/enfermedad de células I (*N*-acetilglucosaminilfosfotransferasa)
Mucolipidosis III/seudo-Hurler (*N*-acetilglucosaminilfosfotransferasa)
Mucolipidosis IV (canal catiónico TRP mucolipina 1/mutación de *MCOLN1*)
ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO DE GLUCÓGENO LISOSÓMICO
Glucogenosis de tipo II/enfermedad de Pompe (α-1,4-glucosidasa o maltasa ácida)
TRASTORNOS DE LAS PROTEÍNAS INTEGRALES DE MEMBRANA
Enfermedad por almacenamiento de ácido siálico/enfermedad de Salla (sialina/SLC17A5)
Cistinosis (transportador de cistina/CTNS)
Enfermedad de Niemann-Pick de tipo C (transporte del colesterol intracelular)
Enfermedad de Danon (LAMP2)
TRASTORNOS POR DÉFICIT ENZIMÁTICO MÚLTIPLE
Galactosialidosis (β-galactosidasa y sialidasa)
Déficit de sulfatasa múltiple/enfermedad de Austin (sulfatasas)

*Los capítulos completos en los que se describen cada una de estas enfermedades se encuentran disponibles en Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, et al., eds. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. http://www.ommbid.com/OMMBID.

estas distinciones basadas en la edad pueden ser engañosas. Entre los factores que contribuyen a esta diversidad fenotípica se encuentran la cantidad de actividad enzimática residual, la localización celular de la enzima, el genotipo y los antecedentes genéticos del paciente afectado, así como otras influencias ambientales y epigenéticas.[1]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Con el descubrimiento de nuevos tratamientos para algunas de las enfermedades por almacenamiento lisosómico, el diagnóstico precoz es de capital importancia. Los hallazgos clínicos sugestivos incluyen rasgos faciales toscos; organomegalia; hallazgos oculares específicos, incluyendo opacidad corneal o una mancha rojo cereza (de la mácula); afectación cardíaca; citopenia; afectación neurológica, incluyendo síntomas psiquiátricos o retraso o pérdida progresiva de las habilidades de desarrollo; y anomalías esqueléticas, en particular disostosis múltiple (tabla 192-2). El índice de sospecha debe aumentar siempre que estos rasgos se presenten de forma conjunta, los hallazgos sean progresivos, no se alcancen los hitos del desarrollo, aparezcan nuevos rasgos psiquiátricos o el paciente afectado parezca distinto a otros miembros de la familia.

La evaluación diagnóstica incluye una cuidadosa anamnesis, con análisis del árbol genealógico familiar y evaluación de los hitos del desarrollo en la infancia y la adolescencia. Los antecedentes familiares de consanguineidad, la presencia de otros hermanos afectados, abortos múltiples o la existencia de muertes prematuras pueden ayudar a establecer el diagnóstico. La pertenencia a un grupo étnico puede ser una pista útil porque la incidencia de algunas de las enfermedades lisosómicas es superior en poblaciones específicas, como los judíos asquenazíes (enfermedad de Gaucher de tipo 1, enfermedad de Tay-Sachs y mucolipidosis de tipo IV) y los escandinavos (manosidosis, enfermedad por almacenamiento de ácido siálico, aspartilglucosaminuria y enfermedad de Gaucher de tipo 3).

En la exploración física debe prestarse especial atención al perímetro cefálico (microcefalia o macrocefalia); al aspecto facial (facies tosca); al agrandamiento de la lengua; a la hepatoesplenomegalia; a las manifestaciones esqueléticas, incluida la cifosis, el ensanchamiento de los huesos largos y la rigidez de las articulaciones; y al comportamiento y el desarrollo. Las evaluaciones por parte de múltiples especialistas suelen ser útiles para definir las manifestaciones relacionadas en todos los sistemas orgánicos. La evaluación de la piel puede revelar angioqueratomas, especialmente alrededor del ombligo y en los pliegues cutáneos, que se observan en la enfermedad de Fabry, la fucosidosis, la sialidosis, la galactosialidosis y la gangliosidosis GM_1. La evaluación ocular debe incluir una exploración oftalmoscópica y con lámpara de hendidura para detectar material de almacenamiento dentro de la retina (manchas rojo cereza), que se observan en la sialidosis, la galactosialidosis y la gangliosidosis GM_1 y GM_2, así como una evaluación de los movimientos oculares atípicos, que pueden ser patognomónicos de trastornos como la enfermedad de Gaucher neuronopática y la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C. La miocardiopatía inexplicada y el ictus criptógeno pueden ser la presentación inicial de la enfermedad de Fabry. Una cuidadosa evaluación neurológica y cognitiva puede ser fructífera, ya que las presentaciones tardías de algunos trastornos lisosómicos incluyen demencia y manifestaciones psiquiátricas. La regresión de los hitos del desarrollo puede proporcionar una pista diagnóstica temprana en algunos trastornos, mientras que en otros se produce un retraso del desarrollo.

El mayor conocimiento por parte de los médicos de la gama de manifestaciones y presentaciones de los trastornos lisosómicos puede reducir los prolongados retrasos en el diagnóstico que experimentan frecuentemente los pacientes. Los estudios preliminares de diagnóstico clínico incluyen análisis de orina o cromatografía sanguínea para detectar material de almacenamiento, hemograma con frotis para detectar leucocitos vacuolados, radiografía esquelética y examen oftalmológico.

El diagnóstico de un trastorno específico del almacenamiento lisosómico puede establecerse mediante la secuenciación del gen específico o mediante un ensayo enzimático. El análisis de la secuencia de ADN suele tener más éxito cuando ya se ha identificado una mutación en una familia o cuando se sabe que determinadas mutaciones son comunes en un grupo étnico determinado. Además, cuando los signos clínicos apuntan a varios trastornos diferentes, se dispone de pruebas de diagnóstico basadas en la secuenciación del ADN de paneles de genes implicados en enfermedades por almacenamiento lisosómico. En ocasiones, la secuenciación de nueva generación también puede revelar el diagnóstico, aunque la identificación de nuevas variantes de significado desconocido puede introducir incertidumbre. El uso extendido de la secuenciación del ADN de nueva generación ha llevado a la identificación de trastornos por almacenamiento lisosómico en pacientes que no presentan manifestaciones clásicas de su enfermedad de almacenamiento. El cribado neonatal en algunos estados de EE.UU. también puede incluir trastornos específicos del almacenamiento lisosómico para optimizar la identificación y el tratamiento precoces.

La actividad enzimática puede analizarse en una muestra de sangre utilizando un panel lisosómico que evalúa las actividades de múltiples enzimas lisosómicas de la misma muestra. Una biopsia de tejido, con mayor frecuencia de la médula ósea o el hígado, puede confirmar el diagnóstico, pero en la actualidad rara vez está indicada.

Los biomarcadores también pueden ser sugestivos de un trastorno específico. Por ejemplo, los niveles elevados del lípido glucosilesfingosina (liso-Gb1) son altamente sugestivos de la enfermedad de Gaucher.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los pacientes con trastornos por almacenamiento lisosómico deben recibir atención específica para su enfermedad a través de centros especializados, donde la mejora de los cuidados y las modalidades terapéuticas específicas para cada enzima (tabla 192-3) bajo supervisión experta han transformado la historia natural de varios de estos trastornos. Con el aumento de la longevidad de los pacientes, enfermedades a las que antes solo se enfrentaban los pediatras ahora las ven los médicos de adultos. Además, muchas de las complicaciones clásicas se evitan ahora mediante intervenciones terapéuticas precoces.[2] En algunos casos, sin embargo, la supervivencia prolongada ha desenmascarado consecuencias clínicas imprevistas, como la miopatía en la cistinosis y las dificultades de aprendizaje en la enfermedad de Gaucher de tipo 3.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 192-2 MANIFESTACIONES ENCONTRADAS EN LAS DISTINTAS ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO LISOSÓMICO

HALLAZGO	ENFERMEDADES
Hepatoesplenomegalia	Gangliosidosis GM_1, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Wolman, enfermedad de Schindler, fucosidosis, enfermedad de Pompe, manosidosis, galactosialidosis, deficiencia múltiple de sulfatasa, sialidosis, enfermedad por almacenamiento de ácido siálico, varias mucopolisacaridosis, aspartilglucosaminuria
Cara tosca	Gangliosidosis GM_1, fucosidosis, manosidosis, sialidosis, galactosialidosis, deficiencia múltiple de sulfatasa, enfermedad por almacenamiento de ácido siálico, varias mucopolisacaridosis, mucolipidosis II y III, aspartilglucosaminuria
Alteraciones esqueléticas	Gangliosidosis GM_1, enfermedad de Gaucher, fucosidosis, manosidosis, sialidosis, galactosialidosis, varias mucopolisacaridosis, mucolipidosis II y III
Mancha rojo cereza (retina)	Formas infantiles de gangliosidosis GM_1, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Niemann-Pick, sialidosis, galactosialidosis, enfermedad de células I
Pérdida de la transparencia corneal	Gangliosidosis GM_1, varias mucopolisacaridosis, manosidosis, enfermedad de células I, mucolipidosis III y IV, déficit de sulfatasa múltiple, galactosialidosis
Afectación cerebral	Gangliosidosis GM_1, gangliosidosis GM_2, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher de tipo 2, enfermedad de Fabry, enfermedad de Schindler, fucosidosis, manosidosis, deficiencia múltiple de sulfatasa, sialidosis, galactosialidosis, varias mucopolisacaridosis, enfermedad por almacenamiento de ácido siálico, aspartilglucosaminuria, enfermedad de células I, mucolipidosis III y IV, enfermedad de Krabbe, leucodistrofia metacromática, lipofuscinosis ceroide neuronal, enfermedad de Danon
Hallazgos en el sistema nervioso periférico	Leucodistrofia metacromática, enfermedad de Fabry, enfermedad de Sandhoff
Manifestaciones cardíacas	Mucopolisacaridosis (I, II, IV y VII), mucolipidosis I y II, enfermedad de Fabry, enfermedad de Farber, galactosialidosis, enfermedad de Pompe
Manifestaciones hematológicas	Anemia, trombocitopenia en la enfermedad de Gaucher; anomalías de los eosinófilos en la deficiencia múltiple de sulfatasa, la gangliosidosis GM_1, la enfermedad de Salla, células espumosas en la gangliosidosis GM_1, la enfermedad de Niemann-Pick, la enfermedad de Gaucher, la deficiencia de lipasa ácida, la fucosidosis
Leucocitos granulados o vacuolados	Varias mucopolisacaridosis, sialidosis, galactosialidosis, lipofuscinosis ceroide neuronal, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Wolman, fucosidosis, manosidosis, aspartilglucosaminuria, enfermedad de células I, mucolipidosis III, deficiencia múltiple de sulfatasa
Manifestaciones psiquiátricas o conductuales	Varias mucopolisacaridosis (especialmente Sanfilippo), sialidosis, galactosialidosis, enfermedad de Fabry, manosidosis, lipofuscinosis ceroide neuronal, leucodistrofia metacromática, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Niemann-Pick (tipo C)
Presentaciones en el recién nacido	Enfermedad de Gaucher (tipo 2); gangliosidosis GM_1; enfermedad de Krabbe; enfermedad de Niemann-Pick (tipos A y C); mucopolisacaridosis I, IVA, y VII; enfermedad de Pompe; sialidosis de tipos I y II; mucolipidosis (tipos I y II); enfermedad de Schindler; enfermedad de Wolman; enfermedad por almacenamiento de ácido siálico infantil; sialuria; enfermedad de Salla; galactosialidosis; déficit de sulfatasa múltiple; déficit de prosaposina

TABLA 192-3 TRATAMIENTOS ENZIMÁTICOS ESPECÍFICOS APROBADOS PARA LAS ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO LISOSÓMICO

ENFERMEDAD	ENZIMA DEFICIENTE	TRATAMIENTO RESTITUTIVO DE ENZIMAS	OTROS FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (TERAPIA DE REDUCCIÓN DEL SUSTRATO)
Enfermedad de Gaucher	Glucocerebrosidasa	Imiglucerasa, velaglucerasa α, taliglucerasa α	Miglustat, eliglustat
Enfermedad de Fabry	α-galactosidasa	Agalsidasa α, agalsidasa β	Migalastat
Enfermedad de Pompe	α-1,4-glucosidasa	Alglucosidasa α, avalglucosidasa α	
Mucopolisacaridosis de tipo I	α-L-iduronidasa	Laronidasa	
Mucopolisacaridosis de tipo II	Iduronato-2-sulfatasa	α-L-iduronidasa, JR-141	
Mucopolisacaridosis de tipo VI	Arilsulfatasa B	Galsulfasa	
Niemann-Pick C			Miglustat

ENFERMEDAD DE GAUCHER

DEFINICIÓN

La enfermedad de Gaucher se divide en tres tipos en función de la ausencia o presencia y de la velocidad de progresión de la afectación neurológica.[3] El tipo 1, la forma no neuronopática, es el más frecuente en el mundo occidental y puede manifestarse a cualquier edad. El tipo 2, o forma neuronopática aguda, se presenta antes o poco tiempo después del nacimiento y su evolución es rápida y progresiva. El tipo 3 es la forma neuronopática subaguda. El espectro de manifestaciones encontradas en este trastorno abarca desde octogenarios asintomáticos hasta bebés que sucumben en el útero. A veces es muy difícil clasificar a los pacientes en uno de los tres tipos.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La enfermedad de Gaucher afecta a todas las etnias. La enfermedad de Gaucher de tipo 1 es más frecuente entre los judíos asquenazíes, en los que la frecuencia de portadores es de aproximadamente 1 de cada 16, mientras que la frecuencia de portadores en la población general es de aproximadamente 1 de cada 100.

La enfermedad de Gaucher, o déficit de la enzima lisosómica glucocerebrosidasa, se hereda con carácter autosómico recesivo y se trata de una enfermedad principalmente del sistema reticuloendotelial. Los lisosomas de los macrófagos se llenan del sustrato glucocerebrósido, dando lugar así a las características células de Gaucher, que tienen un aspecto de papel arrugado que resulta de la deposición intracitoplásmica de glucocerebrósido. Los glicolípidos acumulados, glucocerebrósido y glucosilesfingosina, proceden de la degradación de los leucocitos senescentes o de las membranas eritrocíticas.

El gen que codifica la glucocerebrosidasa *(GBA1)* se localiza en el cromosoma 1q21. Se han encontrado más de 600 mutaciones diferentes, varias de las cuales se encuentran con mayor frecuencia en tipos específicos. Por ejemplo, la mutación N370S (p.N409S), que es el alelo más frecuente entre los judíos asquenazíes, solo se observa en la enfermedad de Gaucher de tipo 1. La homocigosis para L444P (p.L483P) se asocia con mayor frecuencia a la enfermedad de Gaucher de tipo 3. Sin embargo, a menudo las mutaciones identificadas no pueden utilizarse para predecir el fenotipo clínico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas observados con mayor frecuencia en todos los tipos de enfermedad de Gaucher consisten en la facilidad de aparición de equimosis, la hepatomegalia, la esplenomegalia, la fatiga crónica y el dolor óseo o las fracturas patológicas. Entre los hallazgos de las pruebas de laboratorio se encuentran la anemia, la trombocitopenia y las elevaciones de la ferritina, la fosfatasa ácida, la enzima conversora de la angiotensina y, en ocasiones, de las enzimas hepáticas. Los niveles de liso-Gb1 son masivamente elevados, y los ensayos para este lípido se utilizan cada vez más como biomarcador de enfermedad.[4]

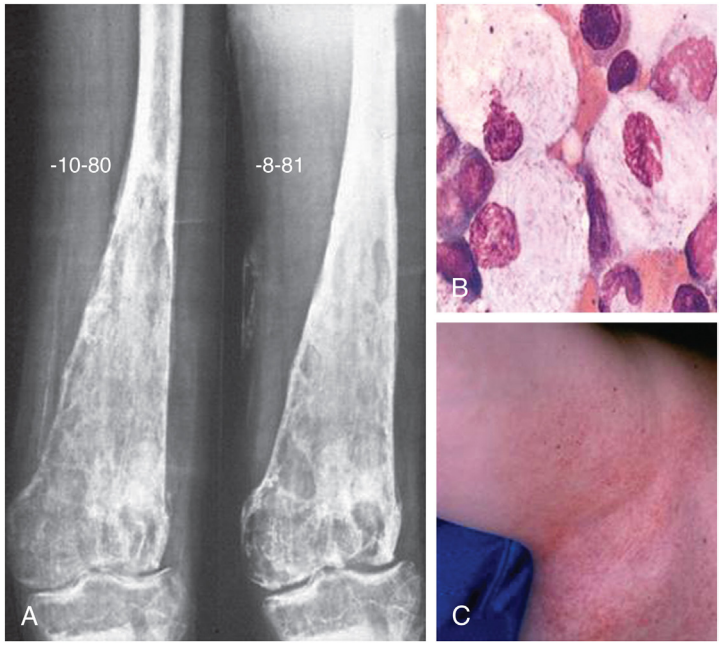

FIGURA 192-1. **A. Imagen radiográfica en la que se observa la deformidad en matraz de Erlenmeyer de la enfermedad de Gaucher. Existe adelgazamiento cortical y aumento de la cavidad medular de la metáfisis y de la diáfisis adyacente. B. Células de Gaucher: células reticuloendoteliales que almacenan cantidades anómalas de lípidos. C. Angioqueratomas, las lesiones cutáneas puntiformes que no se blanquean con la vitropresión observadas en la enfermedad de Fabry.**

Alrededor del 50% de los pacientes desarrollan una gammapatía policlonal y alrededor del 30% una gammapatía monoclonal (cap. 173).[5] Se han descrito alteraciones en la función de los macrófagos, activación del complemento, niveles elevados de citocinas y un mayor riesgo de mieloma múltiple (cap. 173).

La esplenomegalia indolora es la presentación más frecuente en pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1, y el bazo puede estar masivamente agrandado.[6] Son frecuentes la trombocitopenia y/o la anemia. Algunos pacientes ocasionales pueden presentar afectación o hipertensión pulmonares. La afectación ósea, que es una causa importante de morbilidad, puede manifestarse con dolor óseo extremo o fracturas patológicas. La mayoría de los pacientes presentan signos radiológicos de afectación esquelética, como la clásica deformidad en matraz de Erlenmeyer del extremo distal del fémur y osteopenia (fig. 192-1A). Pueden producirse fracturas patológicas, especialmente en la cadera, las costillas o la columna vertebral, lesiones osteolíticas y osteoporosis. Las crisis óseas dolorosas, que son episodios de infarto óseo, pueden persistir durante semanas y pueden requerir un tratamiento agresivo del dolor.

Existe una importante asociación entre la presencia de variantes patológicas en *GBA1* y el parkinsonismo[7] (cap. 378). Tanto los pacientes con la enfermedad de Gaucher como los portadores heterocigotos tienen una mayor incidencia de la enfermedad de Parkinson y de la demencia con cuerpos de Lewy. Los estudios realizados en grandes cohortes de Parkinson de todo el mundo revelan una frecuencia entre 5 y 10 veces mayor de mutaciones del gen *GBA1*, lo que lo convierte en el factor de riesgo genético más frecuente para el parkinsonismo identificado hasta la fecha. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con enfermedad de Gaucher y portadores de una mutación de *GBA1* no desarrollan la enfermedad de Parkinson, y esta penetrancia reducida sigue sin explicarse.

La enfermedad de Gaucher de tipo 2, que es poco frecuente, se caracteriza por una rápida evolución neurodegenerativa con una extensa afectación visceral, y se asocia a retraso del crecimiento, laringoespasmo, estrabismo y convulsiones. La muerte se produce en los primeros años de vida.

La enfermedad de tipo 3 es clínicamente variable y a menudo se detecta durante la infancia. Además de organomegalias y afectación ósea, los pacientes presentan movimientos oculares horizontales anormales y algunos sufren epilepsia mioclónica o neurodegeneración. Un subgrupo de pacientes presenta calcificaciones cardíacas, hidrocefalia y otras manifestaciones atípicas. Los pacientes con este fenotipo específico de Gaucher (enfermedad de Gaucher de tipo 3C) son homocigotos para la variante *GBA1* D409H (p.D448H).

DIAGNÓSTICO

La enfermedad de Gaucher debe considerarse en el diagnóstico diferencial cuando los pacientes de cualquier edad presenten organomegalia inexplicable, fácil aparición de hematomas o dolor óseo (tabla 192-4). La medición del biomarcador liso-Gb1, realizada en manchas de sangre seca o suero, se utiliza cada vez más como prueba diagnóstica. Los niveles elevados pueden confirmarse entonces mediante análisis enzimáticos o de ADN para establecer el diagnóstico definitivo.

El diagnóstico puede establecerse demostrando el déficit de actividad de la glucocerebrosidasa en los leucocitos o los cultivos celulares. En algunas poblaciones, en particular los judíos asquenazíes, el cribado de mutaciones específicas puede ser diagnóstico porque la mutación N370S representa alrededor del 70% de los alelos mutantes. Generalmente, se requiere la secuenciación de todo el gen *GBA1* para un diagnóstico molecular preciso. Dado que la presencia de una seudogén cercano con una elevada homología en puede complicar el análisis molecular, los laboratorios de diagnóstico deben conocer bien el gen. Las biopsias de médula ósea e hígado muestran cambios patológicos (fig. 192-1B) pero no están indicadas para el diagnóstico. Cuando el alelo mutante es conocido, el mejor método para identificar a los portadores es mediante pruebas de ADN. El diagnóstico prenatal es posible mediante la determinación de la actividad enzimática o de las mutaciones específicas en las vellosidades coriónicas o en los cultivos de células del líquido amniótico.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Dos enfoques terapéuticos para reducir la acumulación patológica de glucocerebrósido son el tratamiento de reposición enzimática y la terapia de reducción del sustrato. Los pacientes adultos asintomáticos o con síntomas leves pueden no requerir tratamiento.

La reposición enzimática con glucocerebrosidasa recombinante (v. tabla 192-2) está disponible para el tratamiento de pacientes sintomáticos con los tipos 1 y 3 de la enfermedad de Gaucher (tabla 192-5).[8] La anemia, la trombocitopenia y la organomegalia se revierten en un plazo de 12 a 36 meses con dosis de enzimas de entre 15 y 60 UI/kg administradas cada 2 semanas. El tratamiento es crónico, se administra por vía intravenosa y es sumamente caro. La enzima no atraviesa la barrera hematoencefálica y no altera la evolución neurológica de los pacientes que tienen formas neuronopáticas de enfermedad de Gaucher, pero sigue siendo útil para mejorar las manifestaciones viscerales.

La terapia de reducción del sustrato utiliza eliglustat, que es un análogo de la ceramida[9] y un potente inhibidor específico de la glucosilceramida sintasa, que reduce la producción de glucosilceramida para igualar su tasa de degradación alterada. Eliglustat, que se administra por vía oral bajo supervisión experta, mejora significativamente los volúmenes de bazo e hígado, los niveles de hemoglobina y el recuento de plaquetas.[A1] Actualmente, el eliglustat se utiliza en lugar de la terapia de reposición enzimática en algunos adultos que prefieren una alternativa oral. El estado de CYP2D6 debe evaluarse antes de su uso para determinar tanto la idoneidad del fármaco como la dosis adecuada. Los metabolizadores ultrarrápidos de CYP2D6 no deben recibir eliglustat, mientras que los metabolizadores normales o intermedios deben recibir una dosis de 84 mg dos veces al día, y los metabolizadores deficientes deben tratarse con 84 mg una vez al día.

Las terapias disponibles actualmente parecen tener un efecto positivo sobre la enfermedad ósea[10] pero no previenen el desarrollo del parkinsonismo. Se están realizando esfuerzos para desarrollar terapias alternativas, incluyendo terapias de reposición de enzimas y reducción de sustratos, chaperonas químicas y terapia génica.

Entre los tratamientos de soporte útiles se encuentran los bisfosfonatos para la osteoporosis, la cirugía ortopédica para las fracturas óseas, y el tratamiento paliativo y la hidratación para las crisis óseas. La esplenectomía total o parcial está ahora raramente indicada. El trasplante de células madre hematopoyéticas (cap. 163) puede mejorar las manifestaciones sistémicas pero no las neurológicas; se ha realizado en pacientes que presentan organomegalia grave y citopenia en países en los que no se dispone de otras opciones.

ENFERMEDAD DE FABRY

DEFINICIÓN

La enfermedad de Fabry, de herencia ligada al cromosoma X, se debe al déficit de la enzima lisosómica α-galactosidasa A, posee una penetrancia intermedia en las mujeres y se considera una enfermedad vascular sistémica.

EPIDEMIOLOGÍA

Basándose en estudios piloto de cribado en recién nacidos y en la aplicación de estrategias de secuenciación de nueva generación en pacientes con enfermedades cardiovasculares, actualmente se considera que la enfermedad de Fabry es más frecuente de lo que se reconocía anteriormente. Hay mutaciones asociadas a las características clásicas de la enfermedad de Fabry aproximadamente en 1:22.000 a 1:40.000 hombres, y hay mutaciones asociadas a las presentaciones atípicas aproximadamente en 1:1.000 a 1:3.000 hombres y en 1:6.000 a 1:40.000 mujeres. Entre el 3 y el 12% de los adultos con miocardiopatía hipertrófica (cap. 47) pueden padecer la enfermedad de Fabry.

BIOPATOLOGÍA

La enfermedad de Fabry está causada por un defecto en la escisión hidrolítica de la molécula terminal de galactosa de los glucolípidos. El resultado es la acumulación lisosómica de globotriaosilceramida y galabiosilceramida en muchos tipos de células.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 192-4 CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS SUGESTIVAS DE ENFERMEDAD DE GAUCHER Y DE ENFERMEDAD DE FABRY EN ADULTOS

ENFERMEDAD DE GAUCHER	ENFERMEDAD DE FABRY
Miembro de la familia con enfermedad de Gaucher	Antecedentes familiares de enfermedad de Fabry
Hepatomegalia, esplenomegalia (en algunas ocasiones, masiva)	Lesiones de capilares cutáneos (angioqueratomas)
Epistaxis frecuente	Opacidades corneales y del cristalino
Tendencia a la equimosis	Hipohidrosis o intolerancia al calor
Movimientos oculares rápidos anómalos	Dolor intenso intermitente en las extremidades (acroparestesias)
Trombocitopenia o anemia	Hipertrofia ventricular izquierda de origen desconocido en los primeros años de la edad adulta
Crisis de dolor óseo	Accidente cerebrovascular de origen desconocido en los primeros años de la edad adulta
Deformación en forma de matraz de Erlenmeyer en el fémur distal, necrosis aséptica de las cabezas femorales	Enfermedad renal crónica de origen desconocido en los primeros años de la edad adulta
Fracturas patológicas, fracturas costales inexplicables	Quistes renales sinusales múltiples
Mieloma múltiple	Las mujeres portadoras pueden presentar síntomas más variables, menos graves y de presentación más tardía
Parkinsonismo	
Ferritina sérica elevada, glucosilesfingosina, enzima conversora de la angiotensina o fosfatasa ácida resistente a tartrato	

TABLA 192-5 TRATAMIENTOS QUE INCLUYEN LA TERAPIA DE REPOSICIÓN ENZIMÁTICA (TRE) PARA LA ENFERMEDAD DE GAUCHER Y LA ENFERMEDAD DE FABRY

ENFERMEDAD DE GAUCHER	ENFERMEDAD DE FABRY
La TRE es un tratamiento intravenoso eficaz, aunque de coste elevado, que generalmente es preciso administrar una vez cada 2 semanas durante toda la vida del paciente	La TRE es un tratamiento intravenoso eficaz, aunque de coste elevado, que generalmente es preciso administrar una vez cada 2 semanas durante toda la vida del paciente
Un fármaco oral reductor del sustrato, la eliglucerasa, también revierte con éxito las manifestaciones de la enfermedad	Ahora puede utilizarse una chaperona farmacológica oral (migalastat) en lugar de TRE en pacientes con variantes genéticas susceptibles
Durante el primer año de tratamiento se pueden producir disminuciones de los volúmenes esplénico y hepático, así como aumentos de la concentración de hemoglobina y del recuento de plaquetas	Los hombres hemicigotos con un nivel bajo o indetectable de α-galactosidasa A deben ser tratados con TRE (o migalastat) tanto si presentan características clínicas como si no
Los pacientes adultos asintomáticos o con síntomas leves pueden no requerir tratamiento	Los ensayos actuales sugieren que las mujeres portadoras y los hombres atípicamente afectados con características clínicas de la enfermedad de Fabry (renales, neurológicas, cardiovasculares) deben ser tratados con TRE o, si procede, con migalastat
La TRE y el eliglustat no atraviesan la barrera hematoencefálica y no corrigen las características neurológicas de las formas neuronopáticas de la enfermedad de Gaucher	En pacientes con enfermedad renal terminal debida a la enfermedad de Fabry, debe considerarse la TRE de forma individual, potencialmente para reducir la afectación de otros órganos
La TRE no impide el desarrollo de parkinsonismo	

Las inclusiones lisosómicas o los depósitos lipídicos pueden observarse en las células vasculares, incluyendo las células endoteliales y musculares lisas; las células cardíacas, incluyendo las células endocárdicas, los miocardiocitos y las válvulas cardíacas; las células epiteliales renales, incluyendo las células glomerulares y tubulares y los podocitos; y las células nerviosas, incluyendo los ganglios de la raíz dorsal y algunas neuronas del sistema nervioso central.

El gen que codifica la α-galactosidasa A, *GLA,* está localizado en Xq22.1. Se han descrito más de 1.000 mutaciones de *GLA,* incluyendo mutaciones con/sin sentido, pequeñas deleciones, grandes deleciones, defectos de empalme y reordenamientos complejos. La mayoría de los pacientes afectados pueden conservar un 2-25% de actividad enzimática residual, pero la forma más grave de enfermedad de Fabry se ha correlacionado con la ausencia completa de actividad de la α-galactosidasa A.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Clínicamente, en la infancia pueden presentarse angioqueratomas (lesiones cutáneas negro-azuladas, puntiformes, con vitropresión negativa), dolor debilitante y opacidades corneales, lo que puede llevar al diagnóstico. Puede desarrollarse un deterioro renal y cardíaco progresivo. Los adultos afectados son propensos a sufrir accidentes cerebrovasculares isquémicos, en ocasiones en la tercera década de la vida, pero más frecuentemente en la cuarta y quinta décadas. Como ocurre con muchos trastornos metabólicos, el espectro de presentaciones puede imitar trastornos más frecuentes, y muchos pacientes no son diagnosticados.[11]

La enfermedad de Fabry de los hombres afectados por la forma clásica se manifiesta en la infancia en forma de episodios de dolor en las extremidades. En la adolescencia se desarrollan angioqueratomas, y aparece más tarde, ya en la edad adulta, enfermedad renal. La afectación cardíaca y cerebrovascular progresiva es la causa de la mayoría de los fallecimientos relacionados con la enfermedad de Fabry en la edad adulta. La inactivación de genes del cromosoma X y la elevada penetrancia de este trastorno asociado a dicho cromosoma se reflejan en el hecho de que aproximadamente el 90% de las mujeres portadoras de la mutación presentan síntomas, aunque con frecuencia no se diagnostican. Los hombres afectados tienden a mostrar manifestaciones clínicas más significativas a una edad más temprana que las mujeres heterocigotas.

Aunque son variables, las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Fabry se producen en un orden predecible: acroparestesia, angioqueratomas, proteinuria, poliuria, polidipsia, intolerancia al calor, al frío y al ejercicio, hipohidrosis o hiperhidrosis, linfoadenopatías, dolor abdominal y diarrea, con un riesgo creciente en la edad adulta de afectación progresiva del corazón y del sistema nervioso central. Las variantes atípicas (de aparición tardía), incluida la variante cardíaca de la miocardiopatía hipertrófica (cap. 47), pueden presentarse entre la tercera y la séptima décadas de la vida.

La mayoría de los pacientes experimentan acroparestesias, o una «crisis de Fabry», caracterizada por un dolor insoportable y ardiente que puede ser continuo o episódico, a menudo como manifestación clínica inicial. El dolor afecta típicamente primero a los pies, seguido por las manos, y puede desencadenarse por el ejercicio, el estrés y las temperaturas ambientales extremas. Puede cursar con dolor abdominal o en el costado, que simula un cólico renal.

Los angioqueratomas (fig. 192-1C) suelen ser un signo precoz de la enfermedad de Fabry y pueden ir acompañados de hipohidrosis. Estas lesiones cutáneas clásicas aumentan en número y tamaño a lo largo del tiempo y típicamente son más densas entre el ombligo y las rodillas; sin embargo, pueden presentarse en cualquier localización, incluyendo la mucosa oral. Los hallazgos oftalmológicos consisten en tortuosidad de los vasos retinianos y conjuntivales y opacidades corneales (córnea verticilada). Durante la exploración con la lámpara de hendidura se observan lesiones cristalinianas características, que se encuentran presentes en los hombres afectados y en las mujeres heterocigotas. La pérdida de audición progresiva también puede ocurrir.

La afectación renal se observa aproximadamente en el 50% de los hombres afectados a los 35 años y en el 20% de las mujeres y se manifiesta inicialmente en forma de proteinuria, a la que sigue una insuficiencia renal progresiva, y en algunas ocasiones se pueden observar en el sedimento urinario «cruces de Malta» birrefringentes. La enfermedad renal crónica es parte de la historia natural de la enfermedad, y entre la segunda y la cuarta décadas de la vida puede adquirir carácter terminal. Cuando en un estudio de imagen se observan múltiples quistes sinusales renales, es preciso considerar la posibilidad de enfermedad de Fabry. Al ir envejeciendo los hombres y mujeres afectados, pueden aparecer trastornos cardiovasculares, como hipertrofia ventricular, defectos de la conducción, enfermedad coronaria, insuficiencia de las válvulas aórtica y mitral, y dilatación de la raíz aórtica.[12] Además, hay casos atípicos de enfermedad de Fabry en que el único hallazgo es una hipertrofia ventricular izquierda concéntrica. La afectación cerebrovascular, que puede conducir a episodios transitorios de isquemia y accidente cerebrovascular, aparece a los 40 años de edad por término medio aproximadamente en el 25% de los pacientes.

Mujeres portadoras

Las mujeres portadoras de este trastorno ligado al cromosoma X pueden mostrar alguno o todos los signos clínicos de la enfermedad de Fabry, pero son más variables y menos graves, con una edad de aparición más tardía. A medida que las mujeres envejecen, pueden desarrollar afectación cardíaca y enfermedad cerebrovascular, incluidos ataques isquémicos transitorios y derrames cerebrales. La enfermedad renal se da con menos frecuencia en las mujeres afectadas que en los hombres; sin embargo, si se desarrolla, progresa al mismo ritmo que en los hombres afectados. En general, la miocardiopatía aparece en las mujeres afectadas 10 años más tarde que en los hombres, y puede constituir la única manifestación de la enfermedad de Fabry. El 20% de las mujeres afectadas desarrollan complicaciones cardíacas, cerebrovasculares o renales importantes antes de los 46 años.

DIAGNÓSTICO

La enfermedad de Fabry debe considerarse en personas con acroparestesia, angioqueratomas, hipohidrosis y lesiones corneales, así como en aquellas con accidentes cerebrovasculares criptógenos, hipertrofia ventricular izquierda idiopática, arritmias (especialmente en adultos jóvenes) o enfermedad renal (v. tabla 192-4). Los hom-

bres y mujeres con hipertrofia ventricular izquierda no explicable de otra manera, o con antecedentes familiares de trastornos renales, cardiovasculares, cerebrovasculares o cutáneos, deben ser sometidos a un cribado para descartar la presencia de enfermedad de Fabry. Los angioqueratomas deben diferenciarse de la enfermedad de Fordyce, los angioqueratomas benignos del escroto y el angioqueratoma circunscrito. Los angioqueratomas también pueden observarse en otros trastornos lisosómicos, como la manosidosis, la fucosidosis, la sialidosis y el déficit de β-galactosidasa y β-hexosaminidasa. Las anomalías corneales se asemejan a las observadas secundarias al uso de cloroquina o amiodarona. La exposición a polvo de silicio puede dar lugar a hallazgos renales parecidos.

El análisis mutacional de *GLA*, el gen que codifica la α-galactosidasa, es el método de referencia para confirmar el diagnóstico en hombres y mujeres. El diagnóstico también puede establecerse encontrando una baja actividad de α-galactosidasa en los leucocitos o en los fibroblastos cutáneos cultivados. Los niveles inferiores al 20% de los valores normales se consideran diagnósticos y los niveles hasta el 35% de los valores normales deben considerarse sospechosos. Sin embargo, el análisis de mutaciones de *GLA* es fundamental para la confirmación en hombres con presentación atípica y mujeres heterocigotas, ya que la inactivación aleatoria del cromosoma X puede dar lugar a una actividad enzimática solo ligeramente reducida o normal. Los niveles de liso-Gb3 en plasma y orina, si son elevados, pueden ayudar a confirmar el diagnóstico de la enfermedad de Fabry entre los pacientes con una variante del gen *GLA* de significado incierto.

TRATAMIENTO

El tratamiento sintomático de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Fabry debe seguir las recomendaciones del tratamiento médico estándar.[13] Deben utilizarse agentes antiplaquetarios como el ácido acetilsalicílico (81 mg al día) o el clopidogrel (75 mg al día) para la prevención de accidentes cerebrovasculares. Los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina y los bloqueantes del receptor de angiotensina resultan adecuados para tratar la hipertensión y conservar la función renal (cap. 64). El trasplante de riñón (cap. 117) es eficaz en pacientes con enfermedad renal terminal. El dolor neuropático puede tratarse con gabapentina u otros anticonvulsivantes (tabla 26-5). Los opiáceos deben evitarse si es posible, al igual que los agentes antiinflamatorios no esteroideos, que pueden causar toxicidad renal.

La terapia específica de la enfermedad de Fabry está indicada para los hombres afectados característicamente, las mujeres sintomáticas y los hombres con enfermedad atípica (v. tabla 192-5).[14] La terapia de sustitución enzimática (v. tabla 192-3) puede modificar el curso natural de la enfermedad.[A2] El clorhidrato de migalastat, que es una chaperona farmacológica oral de la α-galactosidasa A mutada, puede ser útil cuando el nivel de actividad leucocítica de la α-galactosidasa A es inferior al 35% de lo normal y se sabe que la mutación del paciente responde al tratamiento con miglustat.[A3] El migalastat no debe utilizarse en pacientes con filtración glomerular baja.

OTRAS ENFERMEDADES LISOSÓMICAS EN ADULTOS

LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA

La leucodistrofia metacromática, que es la deficiencia de arilsulfatasa A (o, en casos más raros, de prosaposina), provoca la acumulación de sulfátidos en los sistemas nerviosos central y periférico, lo que conduce a la desmielinización de los axones y los nervios periféricos. Esta afección tiene un espectro de manifestaciones, dividido en variantes infantiles, juveniles y de inicio en la edad adulta.[15] En la forma infantil, la neuropatía periférica suele ser la característica de presentación. La afectación de la vesícula biliar es frecuente, con manifestaciones que incluyen pólipos hiperplásicos y posiblemente un mayor riesgo de carcinoma de vesícula biliar. La presentación de la forma de inicio juvenil es heterogénea, con deterioro intelectual, dificultades de comportamiento, trastornos de la marcha, ataxia, signos de la neurona motora superior y neuropatía periférica. La forma del adulto normalmente se presenta con demencia y alteraciones conductuales, que a menudo se diagnostica erróneamente como psicosis.

La leucodistrofia metacromática es una causa subyacente reconocida de enfermedades psiquiátricas en los adultos, y entre las características más importantes se encuentran las alucinaciones auditivas, los delirios extraños, los cambios conductuales, los cambios de personalidad, la desinhibición y la desorganización en las tareas cotidianas y las posturas catatónicas. Otras manifestaciones neurológicas, como la disartria y la espasticidad, se desarrollan más tarde, a medida que avanza la enfermedad. El diagnóstico puede ser especialmente difícil en estos pacientes.[16]

La leucodistrofia metacromática debe considerarse en sujetos que presenten al mismo tiempo una velocidad de conducción nerviosa reducida y concentraciones elevadas de proteínas en el líquido cefalorraquídeo. El diagnóstico se realiza por la demostración de la menor actividad de la arilsulfatasa A. Sin embargo, dado que puede existir una seudodeficiencia, el diagnóstico debe confirmarse mediante pruebas moleculares o la demostración de la excreción de sulfátidos en orina. Los datos sugieren que el trasplante alógeno de células hematopoyéticas puede ralentizar la progresión de la enfermedad. Las pruebas preliminares sugieren que la terapia génica[17] con el gen *ARSA* o la terapia génica combinada con el trasplante de células madre hematopoyéticas puede ralentizar la progresión de la enfermedad, pero las complicaciones siguen siendo motivo de preocupación.

ENFERMEDAD DE TAY-SACHS

La enfermedad de Tay-Sachs (o gangliosidosis GM_2), causada por la deficiencia de β-hexosaminidasa A, se caracteriza por una acumulación excesiva del derivado de ácidos grasos ganglióside GM_2 en las neuronas. Aunque las variantes patógenas más frecuentes en el gen *HEXA* se han descrito en personas de origen judío asquenazí, otras poblaciones presentan variantes repartidas por todo el gen *HEXA*.

Existen tres variantes clínicas, basadas en la edad de comienzo: tipo 1, infantil aguda; tipo 2, subaguda (2-18 años), y tipo 3, de comienzo tardío.[18] Las principales características de la enfermedad son las alteraciones neurológicas y el deterioro cognitivo, así como la ceguera, una mancha rojo cereza macular y la sordera. En los pacientes con gangliosidosis GM_2 de aparición tardía, la presentación típica es con déficits motores sutiles. En algunos pacientes, las alteraciones psiquiátricas pueden manifestarse años antes de la aparición de los hallazgos motores significativos. Las alteraciones psiquiátricas más frecuentes son la psicosis aguda, la manía y la depresión sin psicosis. Pueden presentarse cuadros de psicosis progresiva recurrente, consistente con esquizofrenia-hebefrenia, o cuadros de depresión mayor seguidos de características psicóticas. La disartria y la pérdida progresiva del habla también son frecuentes.

La enfermedad se diagnostica midiendo la actividad de la β-hexosaminidasa A en el suero o en los leucocitos en presencia de actividad normal o elevada de la isoenzima β-hexosaminidasa B. Las variantes *HEXA* pueden causar una seudodeficiencia en el ensayo enzimático sin síntomas clínicos, por lo que es necesario realizar pruebas enzimáticas. El diagnóstico se realiza cuando los niveles de enzimas se sitúan entre el 0 y el 15% de los valores normales. En mujeres embarazadas o que tomen anticonceptivos orales, el ensayo enzimático debe realizarse solo en leucocitos.

Las campañas de cribado comunitarias en la población judía asquenazí de alto riesgo han disminuido enormemente la incidencia de este trastorno.

ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK DE TIPO C

La enfermedad de Niemann-Pick de tipo C es el resultado de un error en el tráfico celular del colesterol exógeno, lo que conduce a la acumulación lisosómica de colesterol no esterificado. La enfermedad está relacionada con mutaciones de los genes *NPC1* (95% de los casos) y *NPC2* (5% de los casos).

Los sujetos afectados presentan un espectro de características que van desde un fenotipo neonatal mortal y rápidamente progresivo hasta un curso neurodegenerativo crónico de inicio en la edad adulta. En los adultos, la presentación puede incluir ataxia progresiva, oftalmoplejía supranuclear vertical y distonía. La demencia, la depresión, los síntomas bipolares o la esquizofrenia pueden ser las características de presentación. La afectación sistémica del hígado, el bazo o el pulmón está presente en más del 85% de los casos y suele preceder al desarrollo de hallazgos neurológicos.

Cuando se sospecha la enfermedad,[19] la prueba de cribado de primera línea es la medición de los oxiesteroles, concretamente el colestanotriol (v. tabla 192-2). El diagnóstico se confirma al hallar en pruebas genéticas mutaciones de los genes *NPC1* (95% de los casos) o *NPC2*.

El miglustat (*N*-butildesoxinojirimicina) ha demostrado en ensayos clínicos que estabiliza, pero no previene ni revierte, los principales hallazgos neurológicos.[20] La utilización de este tratamiento debe estar previamente acordada por el equipo médico, los familiares y los cuidadores del paciente afectado. Se cree que otros fármacos de molécula pequeña, incluido el arimoclomol, funcionan estimulando una vía normal de reparación de proteínas celulares a través de las chaperonas[A4] y han mostrado resultados prometedores.

ASPARTILGLUCOSAMINURIA

La aspartilglucosaminuria, que se observa sobre todo en Finlandia, está causada por un defecto autosómico recesivo en la degradación de las glucoproteínas con el consiguiente almacenamiento lisosómico de los compuestos no degradados. Las personas afectadas normalmente presentan un retraso lento o progresivo del desarrollo. El retraso del habla y los defectos motores a menudo se ven acompañados por infecciones repetidas de las vías respiratorias altas. Los pacientes suelen alcanzar la competencia de desarrollo de un niño de 5 a 6 años alrededor de la pubertad; el deterioro progresivo posterior puede dar lugar al grave deterioro cognitivo que se observa en la edad adulta. Las características como los rasgos faciales toscos, la calota gruesa y la osteoporosis se deben a una ligera transformación del tejido conectivo. Durante las últimas fases de la enfermedad, alrededor del 20% de los pacientes experimentan convulsiones que resultan principalmente de anomalías en la diferenciación entre materia gris y blanca y de un retraso en la mielinización.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El diagnóstico se realiza mediante la detección de oligosacáridos elevados en la orina, una actividad deficiente de la aspartilglucosaminidasa en los leucocitos o el análisis de la secuencia del gen *AGA*.[21]

LIPOFUSCINOSIS CEROIDE NEURONAL

Las lipofuscinosis ceroides neuronales se han dividido históricamente en cuatro grandes grupos: infantil, infantil tardía clásica, juvenil y adulta (enfermedad de Kufs), para reflejar la edad de inicio de los síntomas y la aparición de lipopigmentos ceroides autofluorescentes en el cerebro y otros tejidos. Hasta la fecha se han encontrado mutaciones causantes de lipofuscinosis ceroide neuronal en 13 genes humanos. Los fenotipos clínicos asociados son numerosos, pero todos incluyen enfermedad neurológica progresiva y, en la mayoría de los casos, enfermedad retiniana, en asociación con el almacenamiento intracelular de material que se caracteriza morfológicamente como lipofuscina ceroide. En niños y adolescentes, las manifestaciones clínicas incluyen deficiencias visuales que conducen a la ceguera, anomalías de la marcha, convulsiones y muerte prematura. Los dos fenotipos clínicos principales en adultos son la epilepsia mioclónica progresiva con demencia, ataxia y síntomas parkinsonianos y cambios de comportamiento de aparición tardía, y la demencia, con disfunción motora, ataxia y afectación extrapiramidal y del tronco cerebral.

El diagnóstico se basa en la disminución de la actividad enzimática, las pruebas genéticas moleculares y, en algunos casos, los hallazgos clínicos y la microscopia electrónica de los tejidos biopsiados. Distinguir entre los fenotipos clínicos puede ser un reto debido a la gran variación tanto en la edad de aparición como en la progresión de la enfermedad, por lo que es necesario realizar pruebas moleculares para una clasificación óptima. El tratamiento con cerliponasa α recombinante intratecal (v. tabla 192-2) puede ralentizar el deterioro de la función motora y del lenguaje.[22-24]

DEFICIENCIA DE LIPASA ÁCIDA LISOSÓMICA

La deficiencia de lipasa ácida lisosómica (enfermedad de Wolman en lactantes o enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol en adultos) es una enfermedad de almacenamiento autosómica recesiva causada por mutaciones del gen *LIPA*. Las manifestaciones clínicas se deben a la acumulación lisosómica de ésteres de colesterol y triglicéridos, lo que conduce a la reducción de colesterol libre, al aumento de la producción de lipoproteínas que contienen apolipoproteína B y a la reducción de la formación de colesterol de lipoproteínas de alta densidad. En los lactantes, la progresión de la enfermedad es rápida y suele ocurrir en los primeros 6 meses de edad. Los adultos suelen presentar dislipidemia, hepatomegalia, daño hepatocelular y niveles séricos elevados de aminotransferasas, con progresión a fibrosis hepática y cirrosis. Dado que cada una de estas manifestaciones puede estar causada por muchas otras enfermedades, la deficiencia de lipasa ácida lisosómica es una afección poco reconocida, y muchas personas afectadas no son diagnosticadas o reciben diagnósticos incorrectos de hipercolesterolemia familiar heterocigota, hiperlipidemia familiar combinada (cap. 190) o esteatohepatitis no alcohólica (cap. 138).

Cuando se sospecha el diagnóstico basándose en los hallazgos clínicos o de laboratorio, la confirmación puede realizarse mediante el análisis de la secuencia del gen *LIPA* o mediante un ensayo enzimático. La terapia de sustitución enzimática con sebelipasa α es un tratamiento aprobado por la FDA (v. tabla 192-2)[25] para reducir las anomalías hepáticas y lipídicas en niños y adultos.[A5] La terapia con células madre hematopoyéticas está en estudio.

ENFERMEDAD DE POMPE

La enfermedad de Pompe se trata en los capítulos 191 y 389.

MUCOPOLISACARIDOSIS

Las mucopolisacaridosis son un grupo de trastornos que resultan de una degradación y almacenamiento lisosómicos defectuosos de los glucosaminoglicanos. Las manifestaciones clínicas de estas enfermedades por almacenamiento, progresivas, crónicas, varían de un tipo a otro.[26] Entre los hallazgos se pueden encontrar la alteración del crecimiento, los rasgos faciales toscos, la disostosis múltiple, las organomegalias y las manifestaciones neurológicas con regresión. Los sujetos afectados pueden sufrir complicaciones oftalmológicas, cardiovasculares, osteomusculares, neurológicas, digestivas y auditivas. Todos los tipos se heredan con un patrón autosómico recesivo, excepto la mucopolisacaridosis II (síndrome de Hunter), que está ligada al cromosoma X. Con la llegada de la terapia de sustitución enzimática, la mejora de las estrategias de tratamiento y el reconocimiento de las formas más leves, cada vez son más los pacientes que sobreviven hasta la edad adulta.

Las características clínicas de cada tipo tienen similitudes y diferencias. Por ejemplo, los pacientes con mucopolisacaridosis de tipo IS (síndrome de Scheie) pueden presentar una estatura de normal a baja, inteligencia normal, enfermedad articular degenerativa, opacidades corneales y lesiones valvulares cardíacas. Los pacientes con mucopolisacaridosis II comparten los síntomas de la mucopolisacaridosis I, pero son más propensos a tener afectación de las vías respiratorias y sus córneas son claras. Los pacientes con mucopolisacaridosis III (Sanfilippo) tienen principalmente manifestaciones del sistema nervioso central, con una afectación somática leve; desarrollan una alteración progresiva del habla, así como graves trastornos del comportamiento y del sueño, y posteriormente experimentan una pérdida incesante de habilidades y un deterioro hacia un estado vegetativo, con muerte a menudo en la tercera década. Los pacientes con mucopolisacaridosis IV presentan una displasia esquelética grave, con una inteligencia normal en el tipo A y un curso degenerativo en el tipo B.

El cribado se realiza mediante la medición de la concentración urinaria, el fraccionamiento y el análisis de oligosacáridos de los glucosaminoglicanos. El diagnóstico definitivo requiere el ensayo de la actividad enzimática en los leucocitos y la confirmación mediante análisis molecular.

Existe tratamiento en forma de terapia de sustitución enzimática para la mucopolisacaridosis I, la mucopolisacaridosis II y las mucopolisacaridosis IV, VI y VII (v. tabla 192-3). En general, la atención debe centrarse en optimizar la movilidad y la función de las articulaciones mediante fisioterapia y en tratar la afectación de las vías respiratorias que, de estar presente, es el resultado de un almacenamiento progresivo en el tejido blando de las vías respiratorias superiores. Los pacientes con mucopolisacaridosis I, II y VI deben ser vigilados para detectar el desarrollo de mielopatía cervical, debida al engrosamiento de la duramadre y que puede repercutir en su resistencia, antes de que la parálisis ascendente se haga evidente. La terapia génica es un enfoque experimental prometedor para la mucopolisacaridosis de tipo I (enfermedad de Hurler)[27] y tipo VI.[28]

CISTINOSIS

La cistinosis (cap. 113) es una enfermedad por almacenamiento lisosómico con tres fenotipos clínicos: la forma más frecuente, infantil o nefropática; la forma intermedia o de comienzo en la juventud, y una forma más benigna que se observa típicamente en los adultos, y que afecta principalmente a los ojos. La acumulación lisosómica de cistina es el resultado de mutaciones del gen *CTNS* que codifica la cistinosina, que es una proteína transportadora lisosómica. Los pacientes con la forma nefropática presentan una acumulación lisosómica de cistina que conduce a la afectación de varios sistemas orgánicos, incluida la enfermedad renal progresiva, cristales en la córnea y anomalías de la glándula tiroides, las gónadas, el páncreas, los músculos y el sistema nervioso central. La forma del adulto cursa únicamente con cristales corneales.

El diagnóstico puede realizarse mediante el hallazgo de cistina elevada en los leucocitos o fibroblastos de la sangre periférica, la observación de cristales de cistina en la córnea en el examen con lámpara de hendidura o la identificación de variantes patológicas en *CTNS*. El tratamiento incluye cisteamina oral (v. tabla 192-2), para disminuir la acumulación de cistina, así como tratamiento sintomático de las manifestaciones renales, de crecimiento y oculares.[29] Los colirios a base de clorhidrato de cisteamina disuelven los cristales de la córnea y alivian la fotofobia.[30]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, et al. Clinical outcomes after 4.5 years of eliglustat therapy for Gaucher disease type 1: phase 3 ENGAGE trial final results. *Am J Hematol*. 2021;96:1156-65.

A2. El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD006663.

A3. Feldt-Rasmussen U, Hughes D, Sunder-Plassmann G, et al. Long-term efficacy and safety of migalastat treatment in Fabry disease: 30-month results from the open-label extension of the randomized, phase 3 ATTRACT study. *Mol Genet Metab*. 2020;131:219-28.

A4. Mengel E, Patterson MC, Da Riol RM, et al. Efficacy and safety of arimoclomol in Niemann-Pick disease type C: results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, multinational phase 2/3 trial of a novel treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44:1463-80.

A5. Burton BK, Balwani M, Feillet F, et al. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med*. 2015;373:1010-20.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, et al. Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:27.
2. Li M. Enzyme replacement therapy: a review and its role in treating lysosomal storage diseases. *Pediatr Ann*. 2018;47:e191-7.
3. Daykin EC, Ryan E, Sidransky E. Diagnosing neuronopathic Gaucher disease: new considerations and challenges in assigning Gaucher phenotypes. *Mol Genet Metab*. 2021;132:49-59.
4. Revel-Vilk S, Fuller M, Zimran A. Value of glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) as a biomarker in Gaucher disease: a systematic literature review. *Int J Mol Sci*. 2020;21:7159.
5. Nguyen Y, Stirnemann J, Lautredoux F, et al. Immunoglobulin abnormalities in Gaucher disease: an analysis of 278 patients included in the French Gaucher Disease Registry. *Int J Mol Sci*. 2020;21:1-16.
6. Mehta A, Kuter DJ, Salek SS, et al. Presenting signs and patient co-variables in Gaucher disease: outcome of the Gaucher Earlier Diagnosis Consensus (GED-C) Delphi initiative. *Intern Med J*. 2019;49:578-91.
7. Milenkovic I, Blumenreich S, Futerman AH. GBA mutations, glucosylceramide and Parkinson's disease. *Curr Opin Neurobiol*. 2022;72:148-54.
8. Weinreb NJ, Camelo Jr JS, Charrow J, et al. Gaucher disease type 1 patients from the ICGG Gaucher Registry sustain initial clinical improvements during twenty years of imiglucerase treatment. *Mol Genet Metab*. 2021;132:100-11.
9. Lukina E, Watman N, Dragosky M, et al. Outcomes after 8 years of eliglustat therapy for Gaucher disease type 1: final results from the phase 2 trial. *Am J Hematol*. 2019;94:29-38.
10. Hughes D, Mikosch P, Belmatoug N, et al. Gaucher disease in bone: from pathophysiology to practice. *J Bone Miner Res*. 2019;34:996-1013.
11. Arends M, Körver S, Hughes DA, et al. Phenotype, disease severity and pain are major determinants of quality of life in Fabry disease: results from a large multicenter cohort study. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41:141-9.
12. Umer M, Motwani M, Jefferies JL, et al. Cardiac involvement in Fabry disease and the role of multimodality imaging in diagnosis and disease monitoring. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48:101439.
13. Germain DP, Altarescu G, Barriales-Villa R, et al. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2022;137:49-61.
14. Felis A, Whitlow M, Kraus A, et al. Current and investigational therapeutics for Fabry disease. *Kidney Int Rep*. 2020;5:407-13.
15. Köhler W, Curiel J, Vanderver A. Adult leukodystrophies. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:94-105.
16. Fumagalli F, Zambon AA, Rancoita PMV, et al. Metachromatic leukodystrophy: a single-center longitudinal study of 45 patients. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44:1151-64.
17. Fumagalli F, Calbi V, Natali Sora MG, et al. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. *Lancet*. 2022;399:372-83.
18. Masingue M, Dufour L, Lenglet T, et al. Natural history of adult patients with GM2 gangliosidosis. *Ann Neurol*. 2020;87:609-17.
19. Patterson MC, Lloyd-Price L, Guldberg C, et al. Validation of the 5-domain Niemann-Pick type C Clinical Severity Scale. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:79.
20. Patterson MC, Mengel E, Vanier MT, et al. Treatment outcomes following continuous miglustat therapy in patients with Niemann-Pick disease type C: a final report of the NPC Registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:104.
21. Goodspeed K, Feng C, Laine M, et al. Aspartylglucosaminuria: clinical presentation and potential therapies. *J Child Neurol*. 2021;36:403-14.
22. Augustine EF, Adams HR, de Los Reyes E, et al. Management of CLN1 disease: international clinical consensus. *Pediatr Neurol*. 2021;120:38-51.
23. Mole SE, Schulz A, Badoe E, Berkovic SF, et al. Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:185.
24. Masten MC, Corre C, Paciorkowski AR, et al. A diagnostic confidence scheme for CLN3 disease. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44:1453-62.
25. Potter JE, Petts G, Ghosh A, et al. Enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplant: a new paradigm of treatment in Wolman disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:235.
26. Kobayashi H. Recent trends in mucopolysaccharidosis research. *J Hum Genet*. 2019;64:127-37.
27. Gentner B, Tucci F, Galimberti S, et al. Hematopoietic stem- and progenitor-cell gene therapy for Hurler syndrome. *N Engl J Med*. 2021;385:1929-40.
28. Brunetti-Pierri N, Ferla R, Ginocchio VM, et al. Liver-directed adeno-associated virus-mediated gene therapy for mucopolysaccharidosis type VI. *NEJM Evid*. 2022;1.
29. Emma F, Hoff WV, Hohenfellner K, et al. An international cohort study spanning five decades assessed outcomes of nephropathic cystinosis. *Kidney Int*. 2021;100:1112-23.
30. Liang H, Labbé A, Baudouin C, et al. Long-term follow-up of cystinosis patients treated with 0.55% cysteamine hydrochloride. *Br J Ophthalmol*. 2021;105:608-13.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

193 HOMOCISTINURIA E HIPERHOMOCISTEINEMIA

MANUEL SCHIFF Y HENK J. BLOM

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La homocisteína, que es un aminoácido no proteico, desempeña un papel metabólico esencial al enlazar las vías de transulfuración y remetilación del metabolismo de la metionina. Existen muchas enfermedades que cursan con concentraciones elevadas de homocisteína y cuyas manifestaciones clínicas son muy variadas. El nivel normal de homocisteína total en plasma es inferior a 15 µM. Sin embargo, el umbral de homocisteína total por encima del cual debe sospecharse un trastorno del metabolismo de la homocisteína e iniciarse una terapia específica es de unos 50 µM. Estas afecciones metabólicas incluyen principalmente trastornos genéticos heredados de forma recesiva del metabolismo de la homocisteína, pero también incluyen deficiencias nutricionales graves adquiridas de cobalamina (cbl, vitamina B_{12}) o folato.

Los trastornos hereditarios del metabolismo de la homocisteína (e-figs. 193-1 y 193-2) comprenden trastornos de la vía de transulfuración con deficiencia de cistationina β-sintasa (u homocistinuria clásica) y trastornos de la remetilación de homocisteína a metionina. Estos últimos incluyen la deficiencia de 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y los trastornos hereditarios de la absorción, el transporte o el metabolismo intracelular de la cobalamina,[1] así como el trastorno congénito muy poco frecuente de malabsorción de folato. Los defectos de remetilación intracelular tienen en común la síntesis defectuosa de metionina, la deficiencia de MTHFR perjudica la síntesis de 5-metiltetrahidrofolato (5-metil-THF), los defectos de cobalamina F y cobalamina J provocan la liberación lisosómica defectuosa de cobalamina. Los defectos de la cobalamina C y la cobalamina D provocan una reducción y un transporte citosólicos anormales de la hidroxocobalamina. La cobalamina F, la cobalamina J, la cobalamina C y la cobalamina D alteran la síntesis de la metil- y la adenosilcobalamina. Las deficiencias aisladas de metionina sintasa (cobalamina E y cobalamina G) se asocian a una síntesis defectuosa de metilcobalamina, así como a la variante de cobalamina D-homocisteína (cblD-Hcy).

En la deficiencia de cistationina β-sintasa, las elevaciones graves de homocisteína total van acompañadas de un aumento de los niveles de metionina plasmática. En los trastornos de remetilación, sin embargo, el aumento de la homocisteína total se asocia a un nivel plasmático bajo (o bajo-normal) de metionina debido a la conversión ineficaz (remetilación) de la homocisteína en metionina. Entre los trastornos de remetilación, el defecto de cobalamina C (el trastorno hereditario más frecuente del metabolismo intracelular de la cobalamina) y la deficiencia de MTHFR son, con mucho, los más frecuentes.

EPIDEMIOLOGÍA

Prevalencia e incidencia

Se calcula que la incidencia mundial de la deficiencia de cistationina β-sintasa es de aproximadamente 0,038/100.000, con una incidencia mayor en Europa (aproximadamente 0,72/100.000) y Latinoamérica (aproximadamente 0,45/100.000) y una incidencia menor en África (aproximadamente 0,20/100.000) y Asia (aproximadamente 0,02/100.000).[2] En algunos estudios llevados a cabo en Arabia Saudí se han observado incidencias de hasta 1 por cada 1.800 nacidos vivos. Nunca se ha evaluado la incidencia de los defectos graves de la remetilación de la homocisteína, pero puede ser inferior a 1 por cada 500.000 nacidos vivos.

BIOPATOLOGÍA

La homocisteína que se acumula tanto en la deficiencia de cistationina β-sintasa como en los defectos de remetilación es un conocido agente tóxico multisistémico. Ejerce sus efectos directa o indirectamente mediante la conversión a *S*-adenosilmetionina (AdoHcy) (v. e-fig. 193-1), que puede inhibir muchas metiltransferasas esenciales. La toxicidad celular directa de la homocisteína produce daño endotelial y muerte celular neuronal. Los efectos de la homocisteína sobre el endotelio vascular predisponen a la trombosis, que puede aparecer a cualquier edad y afectar a arterias y/o venas de cualquier tamaño. Concretamente en la deficiencia de cistationina β-sintasa, la acumulación de homocisteína y/o la deficiencia de cisteína inducen la modificación de las proteínas del tejido conectivo, lo que posiblemente cause las manifestaciones esqueléticas y oculares de la enfermedad. Estos efectos están probablemente relacionados con la fibrilina, que es rica en cisteína y es un componente del periostio, el pericondrio y las fibras zonulares del cristalino. La estructura de la fibrilina puede verse afectada por el enlace de la homocisteína con la cisteína; como resultado, algunas características clínicas de la homocistinuria se solapan con las mutaciones de la fibrilina observadas en el síndrome de Marfan (cap. 239).

Los defectos de remetilación (cobalamina C y MTHFR) no solo provocan elevaciones graves de homocisteína, sino también el agotamiento de la metionina necesaria para la síntesis de proteínas y de *S*-adenosilmetionina. El resultado es una reducción de la capacidad de metilación celular y la acumulación de *S*-adenosilhomocisteína, especialmente en el sistema nervioso central (SNC). El defecto de cobalamina C es un error innato del metabolismo intracelular de la cobalamina debido a una mutación de *MMACHC,* el gen que codifica la proteína de la aciduria metilmalónica con homocistinuria de tipo C. En ausencia de una MMACHC normal, ni la metilcobalamina (el cofactor de la metionina sintasa) ni la adenosilcobalamina (el cofactor de la metilmalonil-CoA mutasa) son funcionales, y el resultado son defectos secundarios en la metionina sintasa (defecto de remetilación) y la metilmalonil-CoA mutasa (acumulación de ácido metilmalónico), respectivamente (v. e-fig. 193-2). En la deficiencia de MTHFR no se puede producir el donante de metilo 5-metil-THF, lo que reduce secundariamente la función de la metionina sintetasa y la posterior remetilación. La patogenia de la deficiencia de MTHFR puede atribuirse a la toxicidad de la homocisteína, así como al agotamiento de la metionina celular. Además, se obstaculiza la formación de 5-metil-THF (la forma circulante del folato), lo que causa, en particular, una deficiencia cerebral de folato. Un mecanismo particular en el defecto de cobalamina es el atrapamiento de 5-metil-THF debido a la disfunción de la metionina sintasa. Dado que la actividad de la MTHFR es irreversible, el 5-metil-THF se acumula. Como esta forma de folato no está disponible para el metabolismo en el defecto de cobalamina C, se produce una deficiencia de folato celular. Todos estos defectos se transmiten con carácter autosómico recesivo (tabla 193-1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Deficiencia de cistationina β-sintasa

Como afección autosómica recesiva, la deficiencia de cistationina β-sintasa puede afectar clínicamente a personas homocigotas o heterocigotas compuestas. En el momento del nacimiento y tras un embarazo y parto sin incidentes, los pacientes afectados son normales. Si no se tratan, desarrollan progresivamente los principales síntomas clínicos de la deficiencia de cistationina β-sintasa, que afectan a cuatro sistemas orgánicos principales. El momento de aparición de los síntomas clínicos es extremadamente variable, y estos pueden manifestarse por primera vez durante la edad adulta o incluso hasta los 60 años de edad.[3]

TABLA 193-1 DEFECTOS GENÉTICOS ASOCIADOS A HOMOCISTINURIA

DEFECTO FUNCIONAL	DENOMINACIÓN COMÚN	DEFECTO ENZIMÁTICO	GEN	LOCUS CROMOSÓMICO
Transulfuración	Homocistinuria «clásica»	Cistationina β-sintasa	*CBS*	21q22.3
Remetilación	Homocistinuria dependiente de folatos cblE cblG	Metilentetrahidrofolato reductasa Metiltransferasa reductasa Metionina sintasa	*MTHFR* *MTRR* *MTR*	1p36.3 5p15.2-p15.3 1q43
Transporte de cobalamina	TC-II cblF	Transcobalamina Translocasa B_{12} lisosómica	*TCN2* *LMBRD1*	22q11.2-qter 6q13
Procesamiento de la cobalamina	cblC cblD cblJ	¿Chaperona de la cobalamina intracelular? ¿Cobalamina reductasa? ¿Procesamiento de la cobalamina?	*MMACHC* *MMADHC* *ABCD4*	1p34.1 2q23.2 14q24.3

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

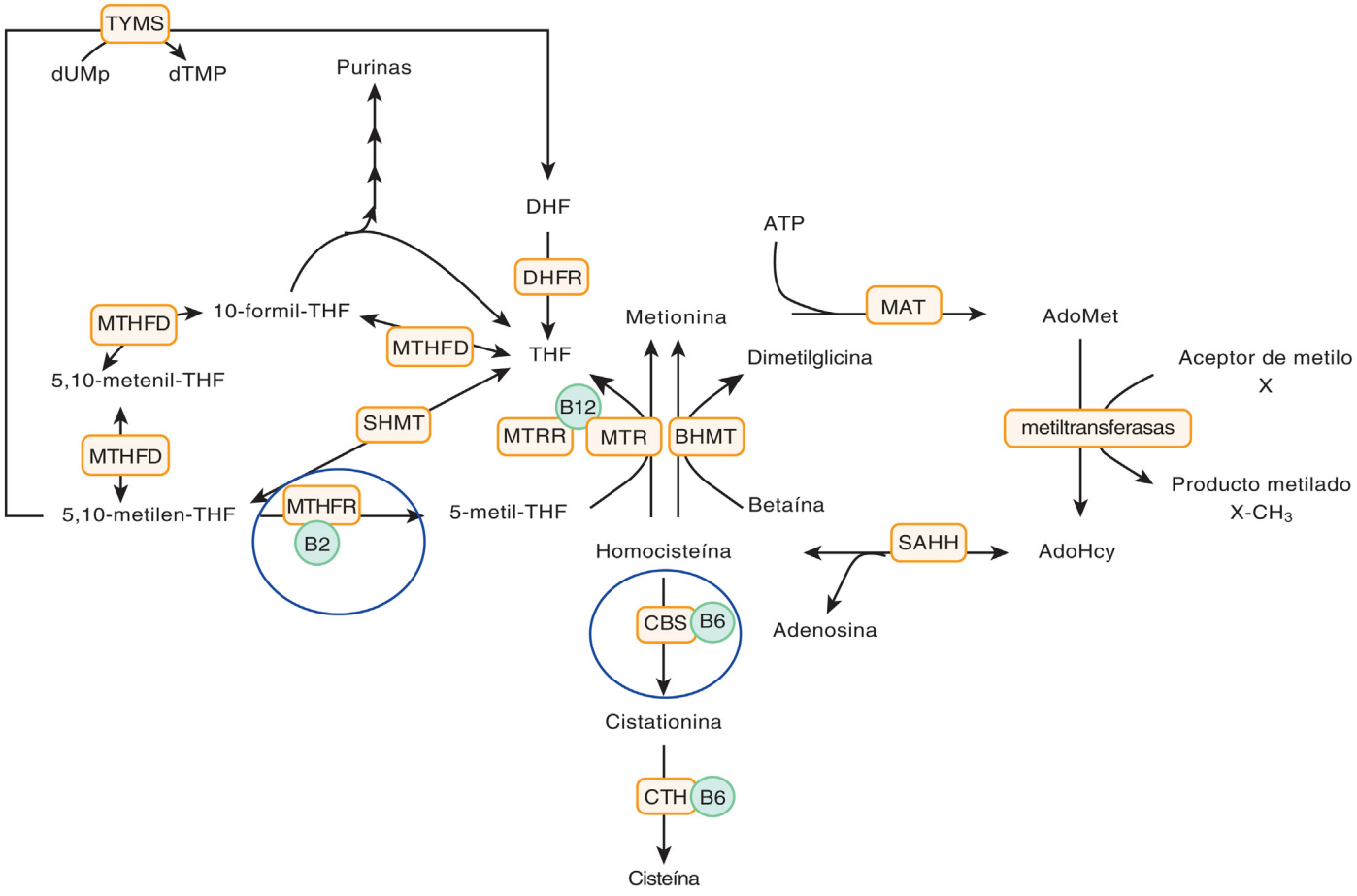

E-FIGURA 193-1. Metabolismo de la homocisteína y ciclo del folato. AdoHcy, *S*-adenosilhomocisteína; AdoMet, *S*-adenosilmetionina; ATP, trifosfato de adenosina; BHMT, betaína-homocisteína metiltransferasa; CBS, cistationina β-sintasa; CTH, cistationina γ-liasa; DHF, dihidrofolato; DHFR, dihidrofolato reductasa; dTMP, monofosfato de desoxitimidina; dUMp, monofosfato de desoxiuridina; MAT, metionina adenosiltransferasa; MTHFD, metilentetrahidrofolato deshidrogenasa/metilentetrahidrofolato ciclohidrolasa/formiltetrahidrofolato sintetasa; MTHFR, metilentetrahidrofolato reductasa; MTR, metionina sintetasa; MTRR, metionina sintetasa reductasa; SAHH, *S*-adenosilhomocisteína hidrolasa; SHMT, serina hidroximetiltransferasa; THF, tetrahidrofolato; TYMS, timidilato sintetasa. Los dos trastornos que conducen a una acumulación de homocisteína (CBS y MTHFR) se muestran rodeados por un círculo azul.

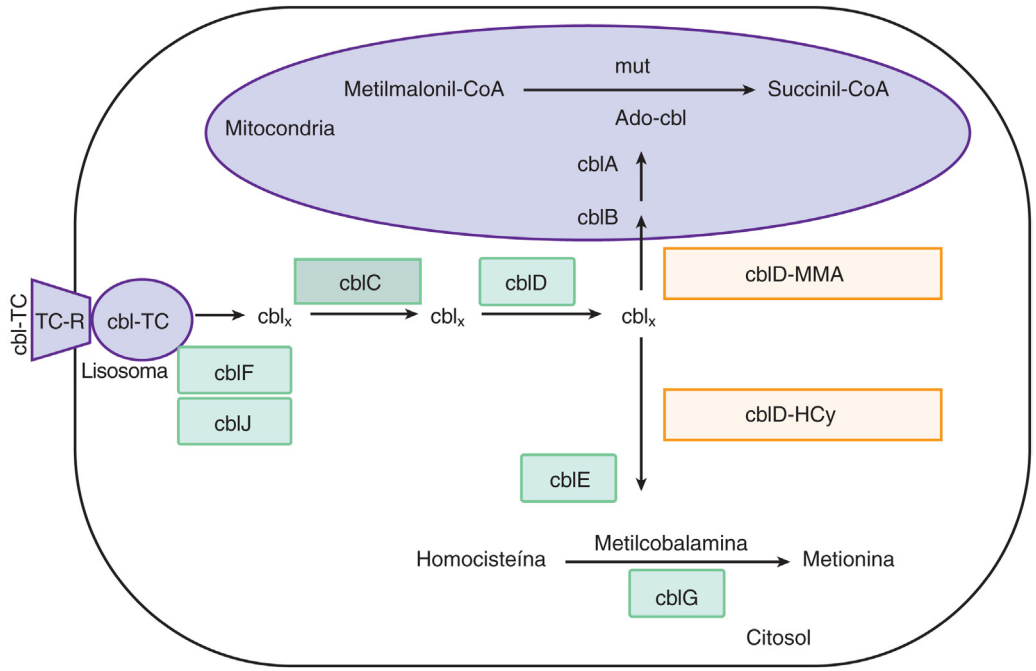

E-FIGURA 193-2. Vía del metabolismo intracelular de la cobalamina y sus defectos. Hasta la fecha se han descrito 10 defectos del grupo de complementación de la vía de la cobalamina. Una vez que se une al receptor de transcobalamina (TC-R), la cobalamina unida a la TC penetra en la célula mediante endocitosis mediada por lisosomas y es liberada mediante proteólisis. La exportación del lisosoma al citoplasma es defectuosa en pacientes con el defecto de la cobalamina F y el recientemente descrito de la cobalamina J. Los pasos en el citosol tras la liberación lisosómica están definidos por los grupos de complementación cobalamina C y cobalamina D. La forma exacta de la cobalamina en esta etapa no está clara (como indica «cbl_x»). En el citosol, la cobalamina es metilada reductivamente por la metionina sintasa reductasa (cobalamina E) a metilcobalamina, el cofactor de la metionina sintasa (cobalamina G). Después de ser transportada al interior de las mitocondrias, la cobalamina es transformada por la cobalamina adenosiltransferasa (cobalamina B) en adenosilcobalamina, el cofactor de la metilmalonil-coenzima A (CoA) mutasa (mut). El defecto de cobalamina D puede causar aciduria metilmalónica aislada (grupo de complementación cobalamina D-MMA), homocistinuria aislada (cobalamina D-homocisteína) o ambas (cobalamina D). En todas las afecciones mencionadas con remetilación defectuosa (deficiencia de TC y TC-R, defectos de cobalamina F, cobalamina J, cobalamina C, cobalamina D, cobalamina D-homocisteína, cobalamina E y cobalamina G), se produce una acumulación de homocisteína debido a una disfunción en la síntesis de metionina. Ado-cbl, adenosilcobalamina; cbl, cobalamina; cblC, cobalamina C; cblD, cobalamina D; cblE, cobalamina E; cblF, cobalamina F; cblG, cobalamina G; Hcy, homocisteína; MMA, ácido metilmalónico; TC, transcobalamina.

Sistema nervioso central

La discapacidad intelectual y el retraso del desarrollo afecta aproximadamente al 60% de los pacientes, con grados diversos de gravedad. En aproximadamente la mitad de los casos se producen convulsiones, anomalías en el electroencefalograma y alteraciones psiquiátricas. Los signos neurológicos focales pueden ser consecuencia de accidentes cerebrovasculares. El coeficiente intelectual (CI) de los pacientes con homocistinuria no tratada es muy variable, y se han descrito casos con CI entre 10 y 138. En los pacientes no tratados respondedores a la vitamina B_6 (piridoxina), el CI medio es de 79 frente a 57 en los no respondedores. Los síntomas neuropsiquiátricos pueden incluir esquizofrenia o rasgos similares al autismo.

Ojo

La luxación del cristalino (ectopia del cristalino), la miopía y el glaucoma son complicaciones frecuentes, graves y características.[4] Los pacientes adultos pueden presentar pérdida de dioptrías aislada, el síntoma más frecuente antes del diagnóstico. También se pueden producir desprendimiento y degeneración de la retina, atrofia óptica y cataratas. La luxación del cristalino suele ir precedida de miopía. Generalmente se detecta luxación del cristalino en la mayoría de los pacientes no tratados entre los 5 y los 10 años de edad, y en prácticamente todos los pacientes no tratados antes de los 40 años. Una vez que se ha producido la luxación puede aparecer un temblor característico del iris (iridodonesis) tras el movimiento de los ojos o la cabeza.

Esqueleto

Los pacientes suelen ser altos y delgados con hábito marfanoide y son propensos a la osteoporosis (cap. 225), que es casi invariable. Entre sus consecuencias frecuentes se encuentran la escoliosis y la propensión a las fracturas patológicas y al aplastamiento vertebral. Los pacientes con homocistinuria tienden a ser altos, con adelgazamiento y elongación (dolicostenomelia) de los huesos largos al llegar la pubertad, metáfisis y epífisis de mayor tamaño de lo normal (especialmente en las rodillas), y aracnodactilia aproximadamente en la mitad de los pacientes. Otras deformaciones óseas son la rodilla valga, el pie cavo y el tórax en quilla o excavado. El movimiento articular restringido, especialmente en las extremidades, contrasta con la laxitud articular propia del síndrome de Marfan.

Sistema vascular

La principal manifestación aguda en la edad adulta es la enfermedad tromboembólica, que puede producirse en arterias y venas[5] de todas las partes del cuerpo. La tromboembolia constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes afectados.

Trastornos de remetilación

Los signos clínicos de los defectos de remetilación son principalmente neurológicos, pero la enfermedad oclusiva arterial y venosa aislada puede presentarse a cualquier edad. Los pacientes en los que la enfermedad se manifiesta desde el momento del nacimiento o en las primeras fases de la vida padecen compromiso neurológico agudo. Durante la infancia, los pacientes muestran un retraso del desarrollo inespecífico asociado con frecuencia a microcefalia adquirida. Los adolescentes y los adultos, tras un período de desarrollo normal o casi normal, sufren un rápido deterioro mental o psiquiátrico. En adultos, las anomalías neuropsiquiátricas incluyen ataxia, deterioro cognitivo y psicosis.[6] Los pacientes pueden tener típicamente signos de degeneración combinada subaguda de la médula espinal o presentar un ictus aislado.

En la deficiencia de cobalamina C son frecuentes los signos hematológicos (médula ósea megaloblástica que provoca anemia macrocítica o pancitopenia). Las complicaciones multisistémicas graves y ocasionalmente mortales debidas a una microangiopatía trombótica pueden incluir el síndrome urémico hemolítico, la miocardiopatía y la neumonía intersticial. También se ha descrito hipertensión pulmonar. Además, muchas veces se observa una retinopatía con nistagmo muy peculiar y no bien comprendida, especialmente en presentaciones graves de inicio temprano. La hidrocefalia también es una complicación en los trastornos de remetilación.

DIAGNÓSTICO

Si se sospecha clínicamente de homocistinuria, las pruebas de laboratorio iniciales deben incluir un hemograma completo con frotis de sangre (para buscar rasgos característicos de la deficiencia de vitamina B_{12}/folato; cap. 150), así como los niveles sanguíneos de folato, vitamina B_{12} y homocisteína plasmática total. Los biomarcadores metabólicos (metionina plasmática y ácido metilmalónico) pueden obtenerse entonces de forma selectiva para diferenciar entre las distintas formas de homocistinuria (tabla 193-2).[7] Si la homocisteína total está por debajo de 50 µM, la probabilidad de un trastorno del metabolismo de la homocisteína es muy baja pero no se excluye. Si el nivel de metionina es elevado o está en la zona alta de la normalidad con un nivel bajo de cisteína, lo más probable es una deficiencia de cistationina β-sintasa, mientras que un nivel de metionina disminuido o en la zona baja de la normalidad más una homocisteína total elevada apunta a defectos de remetilación. En la deficiencia de cobalamina C, los pacientes presentan una insuficiencia megaloblástica de la médula ósea con niveles sanguíneos normales de vitamina B_{12} y folato. También deben tenerse en cuenta las deficiencias nutricionales de vitamina B_{12} o folato y otros trastornos genéticos del metabolismo de la cobalamina y el folato. El nivel plasmático de ácido metilmalónico es una pista diagnóstica útil en

TABLA 193-2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS HOMOCISTINURIAS

	CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS			*CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS*	
CLASE	**HOMOCISTEÍNA PLASMÁTICA TOTAL**	**METIONINA PLASMÁTICA**	**ÁCIDO METILMALÓNICO EN ORINA O PLASMA**	**SISTEMA**	**SIGNOS**
Deficiencia de cistationina β-sintasa	↑	↑	–	Ocular	Luxación del cristalino, miopía, glaucoma, atrofia óptica, desprendimiento de retina
				Óseo	Elongación y adelgazamiento de los huesos, aracnodactilia, rodilla valga, malformaciones torácicas, escoliosis
				Vascular	Tromboembolia (arterial o venosa)
				Neurológico	Discapacidad intelectual en casos no tratados, trombosis cerebrovasculares, convulsiones
					Enfermedades psiquiátricas, trastornos de la personalidad
Deficiencia de 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)	↑	↓	–	Vascular	Trombosis
				Neurológico	Variable: neurológica psiquiátrica a grave
Transcobalamina	↑	–/↓	+	Hematológico	Pancitopenia de aparición precoz, macrocitosis
Cobalamina F, cobalamina J	↑	–/↓	+	Pansistémico	Ácido metilmalónico en orina o plasma, macrocitosis, estomatitis, defectos cardíacos congénitos
Cobalamina C, cobalamina D	↑	↓	+	Hematológico	Pancitopenia
				Neuropsiquiátrico	
				Sistémico (cobalamina C)	Síndrome urémico hemolítico
Cobalamina E, cobalamina G	↑	↓	–	Vascular	Trombosis
				Hematológico	Pancitopenia
				Neurológico	
				Ocular	Retinopatía (afectación macular) en la deficiencia de cobalamina de aparición temprana

los trastornos de la remetilación: es elevado en los pacientes que tienen un defecto de cobalamina C o trastornos de la ingesta, absorción y transporte de cobalamina, mientras que es normal en la MTHFR y en los trastornos que solo afectan a la función de la metionina sintasa (principalmente defectos de cobalamina E y cobalamina G). La deficiencia de cistationina β-sintasa puede causar deficiencia secundaria de vitamina B_{12} y folato, y los defectos de remetilación pueden causar deficiencia secundaria de folato. En la MTHFR, los niveles de folato (suero, eritrocitos, LCR) suelen ser bajos. El diagnóstico definitivo puede confirmarse a nivel molecular mediante el análisis de la secuencia del gen putativo o la secuenciación directa del panel de homocistinurias (v. tabla 193-1).[8] Si los estudios moleculares no son concluyentes, pueden realizarse estudios funcionales en fibroblastos o linfocitos.

TRATAMIENTO

El objetivo terapéutico general es reducir la acumulación total de homocisteína y, en el caso de los trastornos de remetilación, evitar el defecto de remetilación, manteniendo así las concentraciones normales de metionina y folato. Las directrices de tratamiento publicadas no están basadas en pruebas debido a la rareza de estos trastornos.[9] Aunque la normalización de los niveles plasmáticos de homocisteína total es difícil de conseguir, si no imposible, el tratamiento previene nuevos episodios tromboembólicos incluso cuando los niveles de homocisteína total se mantienen claramente por encima del rango normal. Disminuir la homocisteína total a 50 a 100 µM es un objetivo razonable en muchos pacientes con deficiencia de cistationina β-sintasa, mientras que 50 a 70 µM debe ser el objetivo para los trastornos de remetilación.

Para los trastornos de remetilación, el tratamiento consiste en una suplementación combinada de vitamina B_{12}, vitamina B_9 (folato), vitamina B_6, betaína y metionina, aunque la dosis y la vía de administración pueden variar según el tipo de defecto. Para la deficiencia de cistationina β-sintasa, la terapia se basa en: aumentar la actividad residual de la cistationina β-sintasa con el uso de vitamina B_6 (en pacientes que responden a la B_6); disminuir la carga de la vía afectada y sustituir los productos deficientes con una dieta baja en metionina, limitación de proteínas naturales, preparados de aminoácidos sin metionina, alimentos especiales bajos en proteínas y suplementación de cistina para aumentar la cisteína; y aumentar la remetilación a metionina con folato, vitamina B_{12} y betaína para reducir la acumulación total de homocisteína.

Vitamina B_{12}

En los trastornos de remetilación, el tratamiento inicial incluye la administración parenteral diaria de hidroxocobalamina (1 mg/día). Si se confirma la deficiencia de MTHFR, el tratamiento puede cambiarse a hidroxocobalamina oral (de 1 mg/día a 1 mg/semana), pero en el defecto de cobalamina C se necesitan inyecciones intramusculares de hidroxocobalamina en dosis altas de por vida. En la deficiencia de cistationina β-sintasa puede administrarse hidroxocobalamina por vía oral (1 mg/día a 1 mg/semana) en función del nivel sérico de $_{B12}$ para prevenir la deficiencia de cobalamina (cap. 150).

Folato

Para la suplementación con folato, el ácido folínico es la forma preferida porque es la más estable y porque el ácido fólico puede exacerbar la deficiencia cerebral de CH_3-tetrahidrofolato, especialmente en la deficiencia de MTHFR. En caso de deficiencia de MTHFR debe administrarse ácido folínico por vía oral en dosis de 5 a 30 mg diarios o más, bajo la orientación de un experto. En la deficiencia de cistationina β-sintasa debe administrarse ácido folínico por vía oral en dosis de 1 a 5 mg al día. Además, dicha repleción de folato puede ser necesaria para permitir una respuesta a la piridoxina (B_6), lo que significa que la capacidad de respuesta a la piridoxina debe comprobarse siempre tras la corrección de la depleción de folato. En caso de defecto de cobalamina C, la dosis diaria varía de 5 a 30 mg.

Vitamina B_6

Teóricamente, en los trastornos de la remetilación, la administración de dosis bajas de vitamina B_6 (50-100 mg/día) podría facilitar la eliminación de homocisteína. En los pacientes con deficiencia de cistationina β-sintasa, la vitamina $_{B6}$ (o piridoxina) se administra por vía oral a razón de 10 mg/kg/día (500 mg/día, dosis máxima para adultos) durante 4 a 6 semanas, tras lo cual se determina la homocisteína total para evaluar si la administración de $_{B6}$ ha sido eficaz para reducir (o incluso normalizar) los niveles de homocisteína total. Los pacientes que alcanzan niveles plasmáticos de homocisteína total inferiores a 50 µM con piridoxina se consideran respondedores y no necesitan ningún otro tratamiento. Si el nivel desciende más de un 20% pero se mantiene por encima de 50 µM, debe considerarse un tratamiento adicional (es decir, dieta y/o betaína). Si el nivel total de homocisteína desciende menos de un 20% con piridoxina, es probable que el paciente no sea respondedor.[10] La vitamina $_{B6}$ debe combinarse siempre con ácido folínico y vitamina B_{12}. En los pacientes que responden a la vitamina B_6, el tratamiento a largo plazo con piridoxina y ácido folínico impide el deterioro ulterior.

Para los pacientes con deficiencia de cistationina β-sintasa que responden a la piridoxina, esta debe mantenerse en la dosis más baja necesaria (no más de 500 mg/día) para lograr un control metabólico adecuado, a fin de evitar la toxicidad de la piridoxina en dosis elevadas sobre el sistema nervioso periférico. En los pacientes que no responden a la piridoxina puede añadirse al tratamiento una dosis diaria de 50 a 100 mg de piridoxina en un intento de potenciar la escasa actividad residual de la cistationina β-sintasa.

Betaína

La betaína, derivada de la colina y sustrato de la enzima betaína-homocisteína metiltransferasa, actúa como donante de metilo y disminuye los niveles de homocisteína. Las dosis han oscilado entre 150 y 250 mg/kg al día en niños y de 5 a 10 g al día en adultos, normalmente administradas en dosis divididas dos o tres veces al día.[A1]

En los trastornos de remetilación, la betaína aumenta los niveles sistémicos de metionina, especialmente en pacientes con deficiencia de MTHFR. En la deficiencia de cistationina β-sintasa, la betaína suele aumentar la metionina plasmática y reducir los niveles totales de homocisteína plasmática. Los niveles de metionina deben mantenerse por debajo de 1.000 µM debido al riesgo de edema cerebral a niveles superiores. En los pacientes con tratamiento precoz que no responden a la $_{B6}$, una dieta baja en metionina por sí sola puede tener suficiente éxito como para que la betaína no sea necesaria en los pacientes muy cumplidores. En pacientes poco cumplidores, sin embargo, la homocisteína plasmática total puede no disminuir lo suficiente solo con una dieta baja en metionina; en esta situación, se necesita betaína (5 a 10 g/día).

Metionina por vía oral

En el caso de los pacientes con defectos de remetilación, la depleción de metionina rara vez se corrige solo con la terapia de betaína. La combinación de metionina oral (50 a 100 mg/día) más betaína (5 a 10 g/día) suele corregir la depleción de metionina.

PREVENCIÓN

Se recomiendan dosis bajas de ácido acetilsalicílico (50 a 100 mg diarios) para prevenir la trombosis en la deficiencia de cistationina β-sintasa. El tabaquismo y los anticonceptivos orales deben evitarse en todas las homocistinurias.

En todas las homocistinurias, el óxido nitroso está contraindicado porque inhibe la metionina sintasa. En la deficiencia de cistationina β-sintasa, la cirugía plantea graves riesgos y debe evitarse si es posible, especialmente cuando el nivel total de homocisteína es superior a 50 µM. Sin embargo, puede realizarse con seguridad si el nivel total de homocisteína es inferior a 50 µM (o se ha reducido a esos niveles tras unos días de régimen dietético de urgencia) siempre que el paciente esté bien hidratado (1,5 veces el mantenimiento intravenoso) y tratado con heparina de bajo peso molecular.

PRONÓSTICO

Si los pacientes con deficiencia de MTHFR son tratados en el período neonatal, el resultado es bueno.[11] Por el contrario, si no son diagnosticados, no se les trata o se les trata demasiado tarde, la evolución de estos pacientes es muy mala, y se producen graves secuelas. Los pacientes con deficiencia de cobalamina C de aparición precoz tienen un mal pronóstico a largo plazo, con afectación multisistémica, microangiopatía trombótica y retinopatía.

En la deficiencia de cistationina β-sintasa, la capacidad de respuesta a la piridoxina se correlaciona generalmente con una mayor actividad enzimática residual, y el pronóstico es significativamente mejor que en los casos que no responden, con o sin tratamiento. Los riesgos óseos, oculares, vasculares y neurológicos se reducen con un tratamiento exitoso. En un extenso estudio llevado a cabo con pacientes en los que el tratamiento no se inició precozmente, la mediana del CI resultó ser de 57 para los pacientes no respondedores y de 78 para los respondedores. Por el contrario, si el tratamiento se inicia precozmente, los pacientes que no responden a la piridoxina presentan un CI prácticamente normal. Para los pacientes que responden y cumplen el tratamiento, el pronóstico de desarrollo intelectual es muy bueno, especialmente solo con dieta. Sin embargo, en los casos de cumplimiento terapéutico deficiente suelen persistir elevaciones significativas de la homocisteína total, y probablemente persista cierto aumento del riesgo de complicaciones vasculares.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Imbard A, Toumazi A, Magréault S, et al. Efficacy and pharmacokinetics of betaine in CBS and cb1C deficiencies: a cross-over randomized controlled trial. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17:417.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Wiedemann A, Oussalah A, Lamireau N, et al. Clinical, phenotypic and genetic landscape of case reports with genetically proven inherited disorders of vitamin B12 metabolism: a meta-analysis. *Cell Rep Mod*. 2022;3:100670.
2. Weber Hoss GR, Sperb-Ludwig F, Schwartz IVD, et al. Classical homocystinuria: a common inborn error of metabolism? An epidemiological study based on genetic databases. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8:1-14.
3. Marelli C, Lavigne C, Stepien KM, et al. Clinical and molecular characterization of adult patients with late-onset MTHFR deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44:777-86.
4. Gus PI, Donis KC, Marinho D, et al. Ocular manifestations in classic homocystinuria. *Ophthalmic Genet*. 2021;42:71-4.
5. Kalil MAB, Donis KC, Poswar FO, et al. Cardiovascular findings in classic homocystinuria. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;25:100693.
6. Almuqbil MA, Waisbren SE, Levy HL, et al. Revising the psychiatric phenotype of homocystinuria. *Genet Med*. 2019;21:1827-31.
7. De Biase I, Cherasim C, L'ulu SL, et al. Laboratory evaluation of homocysteine remethylation disorders and classic homocystinuria: long-term follow-up using a cohort of 123 patients. *Clin Chim Acta*. 2020;509:126-34.
8. Gonzalez A, Smith GH, Gambello MJ, et al. Elevated homocysteine levels: what inborn errors of metabolism might we be missing? *Am J Med Genet A*. 2023;191:130-4.
9. European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects Consortium. E-HOD;2021. http://www.e-hod.org. Accessed March 13, 2023.
10. Kožich V, Sokolová J, Morris AAM, et al. Cystathionine β-synthase deficiency in the E-HOD registry-part I: pyridoxine responsiveness as a determinant of biochemical and clinical phenotype at diagnosis. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44:677-92.
11. Yverneau M, Leroux S, Imbard A, et al. Influence of early identification and therapy on long-term outcomes in early-onset MTHFR deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2022;45:848-61.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

194 PORFIRIAS

RICHARD J. HIFT

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Las porfirias, que son un grupo de trastornos que surgen de alteraciones en la síntesis del hemo, se caracterizan por la acumulación de porfirinas o de sus precursores de la vía biosintética del hemo. La mayoría de las porfirias son genéticas y hereditarias, salvo la forma esporádica de porfiria cutánea tarda y los casos inusuales de porfiria debida a mutaciones somáticas adquiridas.

Aproximadamente el 90% de la biosíntesis del hemo se produce en el eritrón, donde da lugar a la producción de hemo para su incorporación a la hemoglobina. El resto se sintetiza en todas las demás células nucleadas del cuerpo, donde se produce hemo para incorporarlo a las hemoproteínas. El hígado es el sitio predominante de síntesis de hemo no eritrocítico, y gran parte del producto se incorpora a las enzimas del sistema del citocromo P-450 (CYP).

Las porfirias pueden clasificarse en dos categorías: las porfirias eritropoyéticas y las porfirias hepáticas. Las alteraciones de la biosíntesis eritroide del hemo dan lugar a la porfiria eritropoyética congénita y a la protoporfiria. Las alteraciones en la biosíntesis del hemo no eritroide dan lugar a cinco formas de porfiria hepática: porfiria aguda intermitente, porfiria *variegata,* porfiria cutánea tarda, coproporfiria hereditaria y porfiria por 5-aminolevulinato deshidratasa.

Una clasificación clínica divide las porfirias en otros dos grupos que se entrecruzan (tabla 194-1). Las porfirias agudas se caracterizan por la posibilidad de desarrollar un ataque agudo mortal (porfiria aguda intermitente, porfiria *variegata,* coproporfiria hereditaria y porfiria 5-aminolevulinato deshidratasa), mientras que las porfirias no agudas (porfiria cutánea tarda, porfiria eritropoyética congénita, protoporfiria eritropoyética y protoporfiria ligada al cromosoma X) se presentan únicamente con manifestaciones cutáneas.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia notificada de mutaciones asociadas a la enfermedad en Europa es de 9,2 por millón para la protoporfiria eritropoyética, 5,9 por millón para la porfiria aguda intermitente y 3,2 por millón para la porfiria *variegata.* La coproporfiria hereditaria tiene una prevalencia menor, mientras que la porfiria eritropoyética congénita y la porfiria por 5-aminolevulinato deshidratasa son muy raras. Se cree que las cifras correspondientes a América del Norte son similares.

La penetrancia clínica de las porfirias es baja y la prevalencia de portadores asintomáticos supera a la de pacientes clínicamente afectados. La penetrancia es mayor, alrededor

TABLA 194-1 RESUMEN DE LAS PORFIRIAS

PORFIRIA	PROTEÍNA O ENZIMA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS CLAVE Y COMPLICACIONES A LARGO PLAZO	HERENCIA
PORFIRIAS AGUDAS			
Más frecuentes			
Porfiria aguda intermitente (PAI)	Hidroximetilbilano sintasa (HMBS), también conocida como porfobilinógeno desaminasa (PBGD)	Ataques agudos Hipertensión Enfermedad renal crónica Carcinoma hepatocelular	Autosómica dominante
Porfiria *variegata* (PV)	Protoporfirinógeno oxidasa (PPOX)	Enfermedad vesiculoerosiva de la piel Ataques agudos Carcinoma hepatocelular	Autosómica dominante
Menos frecuente			
Coproporfiria hereditaria (CPH)	Coproporfirinógeno oxidasa (CPOX)	Enfermedad cutánea vesiculoerosiva Crisis agudas	Autosómica dominante
Infrecuente			
Porfiria 5-aminolevulinato deshidratasa (ALADP)	Porfobilinógeno sintasa (PBGS), también conocido como aminolevulinato deshidratasa (ALAD)	Crisis agudas Neuropatía	Autosómica recesiva
PORFIRIAS NO AGUDAS			
Más frecuentes			
Porfiria cutánea tarda (PCT)	Uroporfirinógeno descarboxilasa (UROD)	Enfermedad vesiculoerosiva de la piel Asociada a la carga de hierro, la enfermedad hepática alcohólica, la hepatitis C, la infección por VIH, la insuficiencia renal y otros trastornos	Adquirida, a veces sobre un fondo de una mutación hereditaria
*Protoporfiria			
Protoporfiria eritropoyética (PPE) (> 90%)	Ferroquelatasa (FECH)	Fotosensibilidad inmediata Colelitiasis, enfermedad hepática	Autosómica recesiva; normalmente como mutación patógena en *trans* de un polimorfismo *FECH* común
Protoporfiria ligada al cromosoma X (XLP) (< 10%)	5-aminolevulinato sintasa (ALAS)	Fotosensibilidad inmediata Colelitiasis, enfermedad hepática	Ligada al cromosoma X
Protoporfiria asociada al CLPX (poco frecuente)	Subunidad X de la chaperona peptidasa de la matriz mitocondrial caseinolítica (CLPX)	Fotosensibilidad inmediata Colelitiasis, enfermedad hepática	Autosómica dominante
Infrecuentes			
*Porfiria eritropoyética congénita (PEC)		Fotosensibilidad inmediata Colelitiasis, enfermedad hepática	
PEC asociada a UROS (> 99%)	Uroporfirinógeno III sintasa (UROS)	Enfermedad cutánea vesiculoerosiva Fotomutilación importante	Autosómica recesiva
PEC asociada a GATA1 (< 1%)	Factor de unión a GATA 1 (GATA1)		Ligada al cromosoma X

*Porfirias eritropoyéticas. El resto se clasifican como porfirias hepáticas.
VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

del 23%, en familiares afectados de pacientes con expresión clínica. Como resultado de esta baja penetrancia, se cree que la prevalencia de mutaciones potencialmente patógenas es mucho mayor. En el caso de la porfiria aguda intermitente, por ejemplo, la prevalencia de las mutaciones se ha estimado en 50 por millón. La prevalencia de la porfiria cutánea tarda en Europa se estima de forma variable entre 40 y 200 por millón. Los efectos fundadores han dado lugar a una elevada prevalencia de porfiria aguda intermitente en el norte de Suecia (23 por millón) y de porfiria *variegata* entre la población migrante de ascendencia holandesa de Sudáfrica (1,2 por mil en esta población).

BIOPATOLOGÍA

El paso inicial en la vía biosintética del hemo (fig. 194-1) es la síntesis de 5-aminolevulinato, catalizada por la enzima 5-aminolevulinato sintasa. La enzima no eritroide, 5-aminolevulinato sintasa 1 (ALAS1), se expresa fuertemente en el hígado y está codificada por el gen *ALAS1*. La forma eritroide, la 5-aminolevulinato sintasa 2 (ALAS2), está codificada por el gen *ALAS2* del cromosoma X. Los dos genes comparten un 73% de homología. Los genes restantes son comunes a ambos sistemas.

Regulación de la biosíntesis del hemo

La síntesis del 5-aminolevulinato suele ser el paso limitante de la vía. La ALAS1 y la ALAS2 están reguladas por mecanismos diferentes, y las mutaciones de los genes reguladores (*GATA1* y *CLPX*) pueden dar lugar a porfiria expresada fenotípicamente en ausencia de un defecto dentro de las enzimas primarias de la vía biosintética del hemo.

La transcripción de *ALAS1* en el hígado aumenta en respuesta a una reducción del hemo dentro del hepatocito y, a la inversa, se suprime con la reposición del hemo. La ALAS2 no está sujeta a represión por la hemina exógena ni es inducida por los factores responsables de la inducción de la ALAS1 hepática. En cambio, la ALAS2 está regulada principalmente por la disponibilidad de hierro. Cuando la reserva intracelular de hierro se reduce, las proteínas reguladoras del hierro IRP1 e IRP2 se unen a un elemento sensible al hierro en la región 5′ del ARNm de *ALAS2*, impidiendo así la traducción y bloqueando la síntesis de ALAS2.

Vía de biosíntesis del hemo

Tras la síntesis mediada por la 5-aminolevulinato sintasa, el 5-aminolevulinato se convierte en porfobilinógeno, que tiene una estructura de anillo monopirrólico (e-fig. 194-1). A continuación, cuatro moléculas de porfobilinógeno se combinan para formar el tetrapirrol lineal hidroximetilbilano, que es ciclizado enzimáticamente por la enzima uroporfirinógeno III sintasa, dando lugar al macrociclo tetrapirrólico, el uroporfirinógeno III. La modificación secuencial de las cadenas laterales del porfirinógeno del uroporfirinógeno III da lugar a la producción de una secuencia de porfirinógenos y sus homólogos oxidados, las porfirinas. En el paso final, el hierro se incorpora al macrociclo tetrapirrólico, lo cual da como resultado la molécula de hemo funcional. Las enzimas 5-aminolevulinato sintasa, coproporfirinógeno oxidasa, protoporfirinógeno oxidasa y ferroquelatasa son todas mitocondriales, mientras que las enzimas restantes son citosólicas. Por lo tanto, la síntesis del hemo comienza y termina en la mitocondria, aunque una parte intermedia del metabolismo tiene lugar en el citoplasma.

Características de las porfirinas

El 5-aminolevulinato y el porfobilinógeno se clasifican como precursores de la porfirina, mientras que las estructuras tetrapirrólicas posteriores se conocen como porfirinas. Los precursores de la porfirina y las porfirinas iniciales de la vía (5-aminolevulinato, porfobilinógeno, uroporfirina y coproporfirina) son hidrosolubles, circulan libremente por el plasma y se excretan en gran parte por la orina. La protoporfirina es hidrófoba, puede estar ligada a proteínas en el plasma y está sujeta a la excreción biliar, y finalmente se excreta en las heces. La coproporfirina tiene una solubilidad en el agua intermedia y se encuentra tanto en la orina como en las heces. La crisis aguda siempre se asocia a elevaciones de precursores en la orina y el plasma, mientras que la enfermedad cutánea es característica de los trastornos en los que se acumulan cantidades sustanciales de porfirinas en el plasma y en la piel, así como de forma variable en la orina y las heces.

Porfirias hepáticas agudas

La porfiria aguda intermitente, la porfiria *variegata* y la coproporfiria hereditaria se heredan como trastornos autosómicos dominantes. La porfiria por 5-aminolevulinato deshidratasa es autosómica recesiva y poco frecuente. Las porfirias dominantes están asociadas a numerosas mutaciones específicas de la familia. Se han descrito casos raros de porfiria aguda intermitente homocigota, porfiria *variegata* y coproporfiria hereditaria.

Porfirias no agudas

En aproximadamente el 75% de los pacientes con porfiria cutánea tarda, el gen *UROD* es normal y los síntomas son el resultado de la inhibición de la actividad enzimática UROD por el uroporfometeno, que es un producto oxidativo del sustrato normal uroporfirina. La porfiria cutánea tarda se asocia a la sobrecarga hepática de hierro, el consumo importante de alcohol, la infección por el virus de la hepatitis C, la infección por VIH, el tratamiento con estrógenos, la insuficiencia renal, el linfoma, el lupus eritematoso sistémico y la exposición a toxinas como el hexaclorobenceno. En el otro 25%, una mutación hereditaria provoca una actividad reducida de la UROD (porfiria cutánea tarda familiar). Dado que esta mutación es insuficiente por sí sola para causar síntomas, es frecuente que los pacientes con porfiria cutánea tarda familiar que se manifiestan clínicamente presenten una o varias de las afecciones precipitantes enumeradas anteriormente.

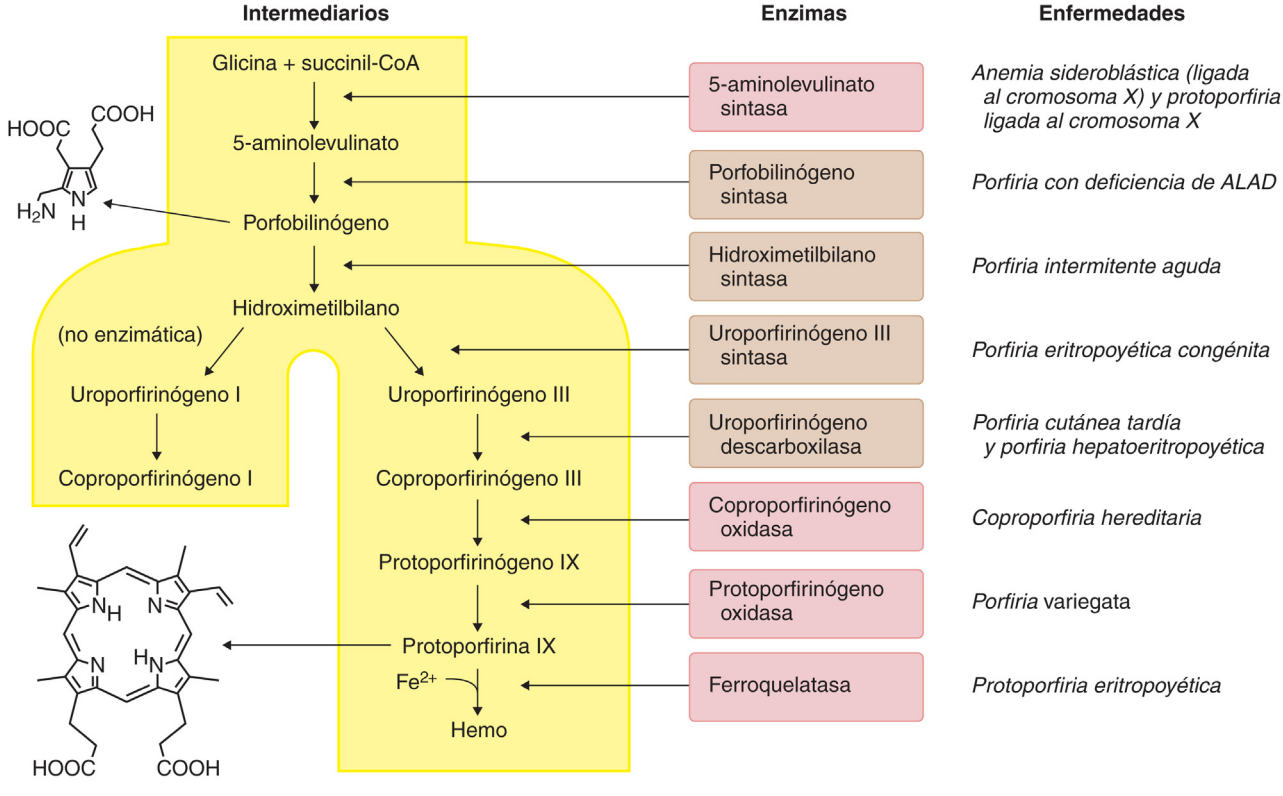

FIGURA 194-1. Vía biosintética del hemo. El hemo se sintetiza a través de una serie de precursores de porfirinas e intermediarios de porfirinas, mediante pasos catalizados por las enzimas situadas a la *izquierda*. La forma de porfiria asociada a una función enzimática anómala se muestra a la *derecha*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

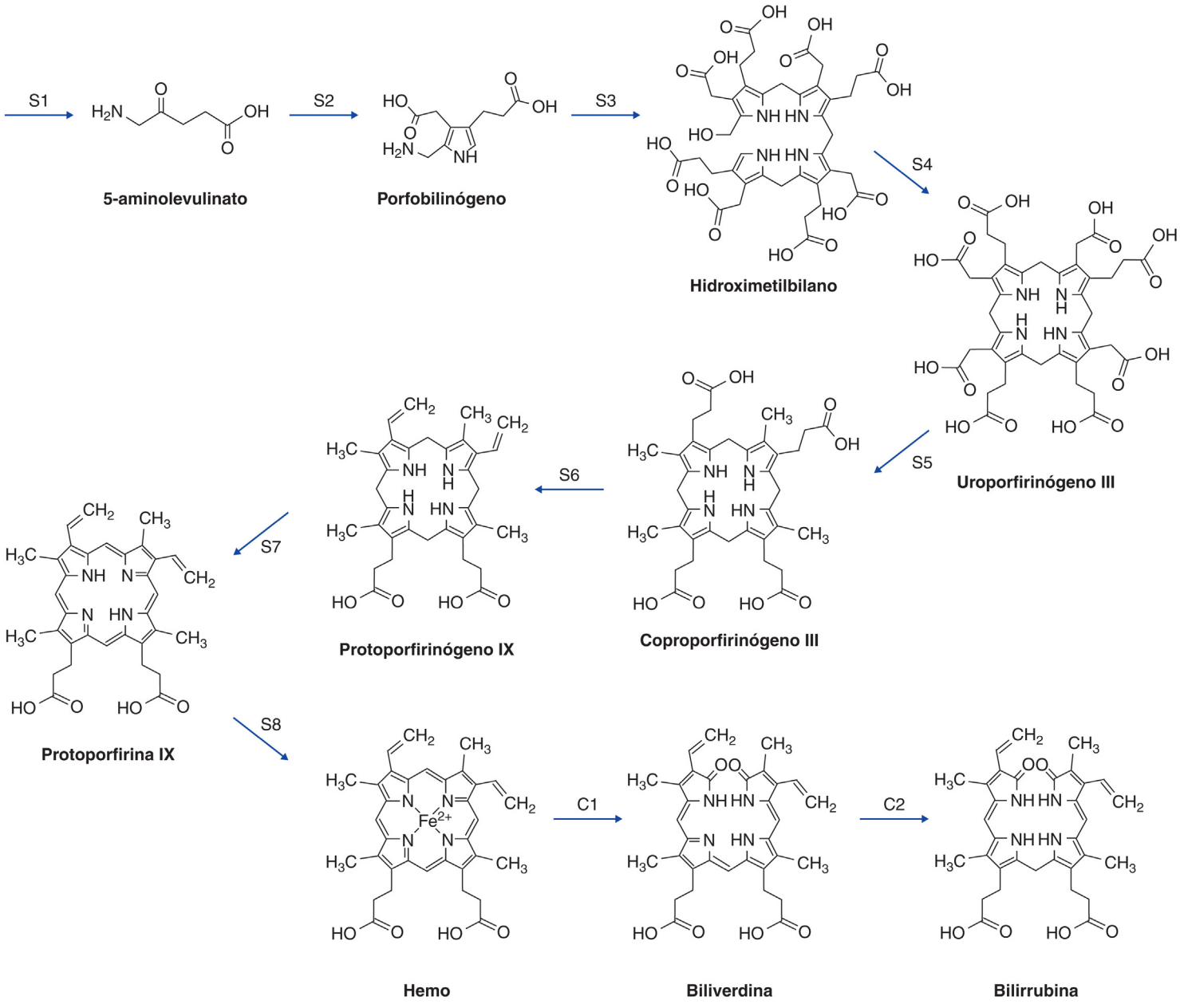

E-FIGURA 194-1. Biosíntesis y catabolismo del hemo. *S1-S3. Síntesis de los precursores de la porfirina y el primer tetrapirrol.* S1. El 5-aminolevulinato se sintetiza a partir de la glicina y la succinil-CoA, catalizado por la enzima mitocondrial 5-aminolevulinato (ALA) sintasa. S2. Dos moléculas de 5-aminolevulinato se condensan para formar un pirrol cíclico, el porfobilinógeno, catalizado por la enzima citosólica porfobilinógeno sintasa. S3. Cuatro moléculas de porfobilinógeno se combinan para formar un tetrapirrol abierto, el hidroximetilbilano, catalizado por la enzima citosólica hidroximetilbilano sintasa. *S4-S8. Modificación secuencial de los porfirinógenos tetrapirrólicos, las porfirinas y el hemo.* S4. La enzima citosólica uroporfirinógeno III sintasa (UROS) cataliza el cierre del anillo, formando así un macrociclo cerrado y el isómero de la serie 3 de la primera porfirina, el uroporfirinógeno III. En ausencia de la enzima, se produce una ciclación espontánea que da lugar al uroporfirinógeno I. Este isómero no fisiológico no está disponible para una conversión enzimática posterior. S5. El uroporfirinógeno III sufre cuatro reacciones secuenciales de descarboxilación, todas ellas catalizadas por la enzima citosólica uroporfirinógeno descarboxilasa (UROD), que produce secuencialmente el porfirinógeno heptacarboxílico, el porfirinógeno hexacarboxílico, el porfirinógeno pentacarboxílico (no se muestra) y el coproporfirinógeno. S6. El coproporfirinógeno III vuelve a entrar en la mitocondria y es oxidado a protoporfirinógeno IX por la coproporfirinógeno oxidasa (CPOX). S7. El protoporfirinógeno IX es oxidado a protoporfirina IX por la enzima mitocondrial protoporfirinógeno oxidasa (PPOX). S8. El hierro elemental se inserta en el macrociclo gracias a la enzima mitocondrial ferroquelatasa (FECH), formando el hemo. *C1-C2. Catabolismo del hemo.* C1. Catalizado por la hemo oxigenasa (HO), el macrociclo tetrapirrólico se abre, liberando hierro y monóxido de carbono y formando biliverdina. C2. Un paso de reducción catalizado por la biliverdina reductasa (BVR) da como resultado la bilirrubina, que se une a la albúmina y a otras proteínas plasmáticas y se excreta.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La carga de hierro puede ser secundaria a causas conocidas (cap. 196), y la mutación C282Y en el gen *HFE* que se encuentra habitualmente en pacientes caucásicos con hemocromatosis hereditaria está sobrerrepresentada en la porfiria cutánea tarda. El alcohol, las toxinas y la infección por el virus de la hepatitis C pueden inducir la porfiria cutánea tarda a través de la regulación a la baja de la hepcidina y el estrés oxidativo. Se han descrito casos raros de porfiria cutánea tarda homocigota, conocida como porfiria hepatoeritropoyética.

Protoporfiria eritropoyética

La protoporfiria eritropoyética está asociada con al menos tres variantes genéticas. La forma clásica, que representa aproximadamente el 90% de los casos, es un trastorno recesivo asociado a mutaciones de la ferroquelatasa. De este 90%, aproximadamente el 5% de los casos son homocigotos, mientras que el 95% restante son portadores de una mutación asociada a la enfermedad en un alelo y han heredado el polimorfismo común *FECH**-IVS3-48C en el otro.[1] El efecto sumatorio de la mutación específica de la familia y del alelo de baja expresión es suficiente para reducir las actividades de la ferroquelatasa a un nivel inferior al 35% aproximadamente. El paso final en la biosíntesis del hemo, la incorporación del hierro a la protoporfirina, se retrasa por tanto, y la ALAS2 puede ser inducida; cantidades excesivas de protoporfirina sin hierro se acumulan en el plasma y son posteriormente absorbidas por el hepatocito. La prevalencia del polimorfismo de baja expresión en la población varía del 1% en África occidental al 12% en las poblaciones europeas y al 47% en las japonesas. Como resultado de la alta prevalencia del polimorfismo en las poblaciones caucásicas, la protoporfiria eritropoyética se presenta clínicamente con más frecuencia de lo que se espera de un trastorno recesivo, y su herencia se ha descrito como «seudodominante».

Aproximadamente el 5% de las familias con protoporfiria eritropoyética tienen genes *FECH* normales pero son portadoras de mutaciones ligadas al cromosoma X en el gen *ALAS2*. Estas mutaciones de ganancia de función causan un aumento del flujo de porfirinas a través de la vía biosintética eritrocítica del hemo. La ferroquelatasa y la disponibilidad de hierro se convierten entonces en limitantes de la tasa, de forma que cantidades sustanciales de protoporfirina no pueden seguir metabolizándose en hemo sino que se desvían al plasma, reproduciendo así el fenotipo de protoporfiria eritropoyética. La penetrancia de esta forma de protoporfiria es cercana al 100%.

Una tercera variante de protoporfiria eritropoyética está asociada a mutaciones en el gen *CLPX*, que regula estrechamente la síntesis del hemo en los eritroides de vertebrados. El resultado puede ser tanto el aumento de la síntesis del hemo como la inhibición de las enzimas terminales de la vía, lo que conduce a la acumulación de protoporfirina.[2]

Porfiria eritropoyética congénita

La porfiria eritropoyética congénita es un trastorno autosómico recesivo asociado a la homocigosidad o heterocigosidad compuesta para mutaciones del gen *UROS*. Varios pacientes con porfiria eritropoyética congénita tienen una *UROS* normal pero son portadores de una mutación del gen ligado al cromosoma X que codifica el factor de transcripción GATA1, lo que provoca una reducción de la expresión génica.

Mutaciones somáticas que dan lugar a porfirias adquiridas

En casos muy inusuales, mutaciones específicas de tejidos no germinales pueden dar lugar a una porfiria manifiesta. Se han descrito casos de porfiria eritropoyética congénita, protoporfiria eritropoyética y porfiria *variegata* en entornos neoplásicos y paraneoplásicos como la mielodisplasia (cap. 167), los trastornos mieloproliferativos (cap. 152) y el carcinoma hepatocelular (cap. 181).

Patogenia

Deficiencia de hemo

La reducción de la producción de hemo no parece tener efectos clínicos adversos directos en los pacientes con porfirias. Sin embargo, se ha descrito una alta incidencia de hiperhomocisteinemia en pacientes con porfiria aguda intermitente,[3] posiblemente como resultado de una menor disponibilidad de hemo para la enzima cistationina β sintetasa dependiente del hemo. Otra excepción pueden ser las formas homocigotas de porfiria hepática aguda, que van acompañadas de una serie de anomalías del desarrollo que posiblemente sean hemodependientes.

La principal consecuencia de la deficiencia de hemo en las porfirias hepáticas es la inducción de *ALAS1*, que estimula la biosíntesis del hemo con el consiguiente aumento del flujo de porfirinas a través de la vía. Si este caudal excede la capacidad de un paso secundario, posterior, de la vía metabólica, que limite la velocidad (en la mayoría de los casos, una enzima mutante o inhibida), se acumularán porfirinas, sus precursores o ambos, lo que podría precipitar los síntomas. Este mecanismo es la clave para comprender las porfirias.

Fotosensibilidad

En las porfirias asociadas a manifestaciones cutáneas, las porfirinas se encuentran en concentraciones altas en el plasma, la piel y el líquido de las ampollas. Las porfirinas son fluorescentes. La estimulación por la luz da lugar a la excitación de las moléculas de porfirina, la promoción de los electrones a un estado de mayor energía y la producción de oxígeno singlete. La relajación al estado basal se acompaña de una pérdida de energía que se manifiesta en forma de radiación de luz roja. En la piel, esta energía puede transferirse a las moléculas biológicas, y la oxidación resultante de los lípidos de membrana, polipéptidos y ácidos nucleicos provoca daños fototóxicos en la piel. Las longitudes de onda más potentes para la excitación de la porfirina se encuentran dentro del espectro ultravioleta, entre 400 y 410 nm, pero existen bandas de absorción adicionales en el rango de 500 a 700 nm, por lo que incluso la luz visible, contra la que la mayoría de los preparados de protección solar tópica son ineficaces, es perjudicial para la piel en sujetos con una porfiria cutánea. El examen patológico sugiere que los vasos sanguíneos de la dermis pueden ser los más afectados por las lesiones inducidas por la luz.

Crisis aguda

Las concentraciones elevadas de los precursores del hemo 5-aminolevulinato y porfobilinógeno siempre están presentes durante el ataque agudo en pacientes con porfiria aguda intermitente, porfiria *variegata* y coproporfiria hereditaria, y la remisión suele ir acompañada de una reducción de estas concentraciones. La rara porfiria aguda por 5-aminolevulinato deshidratasa se manifiesta con elevación de 5-aminolevulinato solo, ya que es el siguiente paso de la síntesis el que está afectado.

El inicio del ataque agudo está asociado a la inducción de ALAS1. En los pacientes con porfiria intermitente aguda, la hidroximetilbilano sintasa se convierte en limitante de la velocidad, lo que provoca un aumento de las concentraciones de 5-aminolevulinato y porfobilinógeno. En la porfiria *variegata* y la coproporfiria hereditaria, la acumulación de coproporfirinógeno y protoporfirinógeno inhibe secundariamente la hidroximetilbilano sintasa con las mismas consecuencias. Las pruebas también apuntan a un papel directo del 5-aminolevulinato en la causa de los síntomas del ataque agudo.

Muchos fármacos inducirán la ALAS1 como parte de su metabolismo. Tales fármacos se denominan *porfirinógenos*, y la exposición a los medicamentos porfirinógenos es una causa frecuente de la crisis aguda. Entre los compuestos porfirinógenos más potentes se encuentran los inductores multifuncionales, que inducen múltiples enzimas autosómicas microsómicas hepáticas, los fármacos que inducen las subclases CYP3A y CYP2C9, y los fármacos asociados a una inhibición irreversible del CYP basada en mecanismo. Esa inhibición da lugar a la destrucción de la enzima y a la liberación del hemo, que luego es catabolizado por la hemo oxigenasa, lo que conduce a una reducción de la reserva de hemo libre y, por consiguiente, a la inducción del gen *ALAS1*. Sin embargo, los pacientes portadores de un gen de porfiria aguda no responden de manera uniforme ni predecible a exposiciones específicas a fármacos.

La privación calórica induce la síntesis de porfirina y potencialmente el ataque agudo, mientras que la administración de glucosa tiene un efecto supresor. Las mujeres con porfiria aguda intermitente pueden mostrar un patrón de ataques que se repiten con regularidad asociados a la fase lútea del ciclo menstrual. La producción de hormonas endógenas es suficiente para inducir la 5-aminolevulinato sintasa y provocar un ataque agudo. El tabaquismo, el estrés y las infecciones también son posibles inductores de ataques agudos.

Hiperhomocisteinemia

Los pacientes con porfiria intermitente aguda tienen un mayor riesgo de hiperhomocisteinemia, cuyos niveles parecen correlacionarse con la expresión de la porfiria y los niveles reducidos de ALAS1. La hiperhomocisteinemia puede ser una manifestación de la deficiencia de hemo, posiblemente como consecuencia de una actividad reducida de la enzima cistationina β sintetasa dependiente del hemo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con porfiria eritropoyética congénita y protoporfiria eritropoyética y los pacientes con las formas homocigotas de las porfirias agudas suelen presentarse en la infancia, pero ocasionalmente los pacientes con una expresión más leve pueden presentarse en la vida adulta. La porfiria cutánea tarda y las porfirias agudas no se manifiestan hasta después de la pubertad, más comúnmente en la tercera década.[4]

Crisis aguda

La manifestación cardinal de las porfirias hepáticas agudas es la crisis aguda. Aunque existe cierto grado de variación en la sintomatología, el ataque tiende a evolucionar a través de un conjunto de fases características (fig. 194-2).

Tras un breve pródromo de leves alteraciones del comportamiento, ansiedad e inquietud, los pacientes desarrollan un cuadro característico de dolor abdominal intenso y generalizado, que se siente en todo el abdomen y a veces en la parte baja de la espalda, las nalgas y los muslos.[5] El dolor es intenso y requiere opiáceos para su alivio. No se acompaña de signos de peritonitis y, por lo general, la exploración abdominal es normal. La hiperactividad autónoma puede manifestarse como hipertensión, taquicardia, disfunción gastrointestinal, vómitos y estreñimiento. En ocasiones, la hiperactividad autónoma es tan grave que se asemeja a una crisis de feocromocitoma (cap. 209).

Una crisis aguda grave puede complicarse con una neuropatía motora de inicio rápido, que suele aparecer 24 h o más después de la aparición del dolor abdominal. Solo unos pocos pacientes presentarán una neuropatía de inicio agudo con dolor abdominal

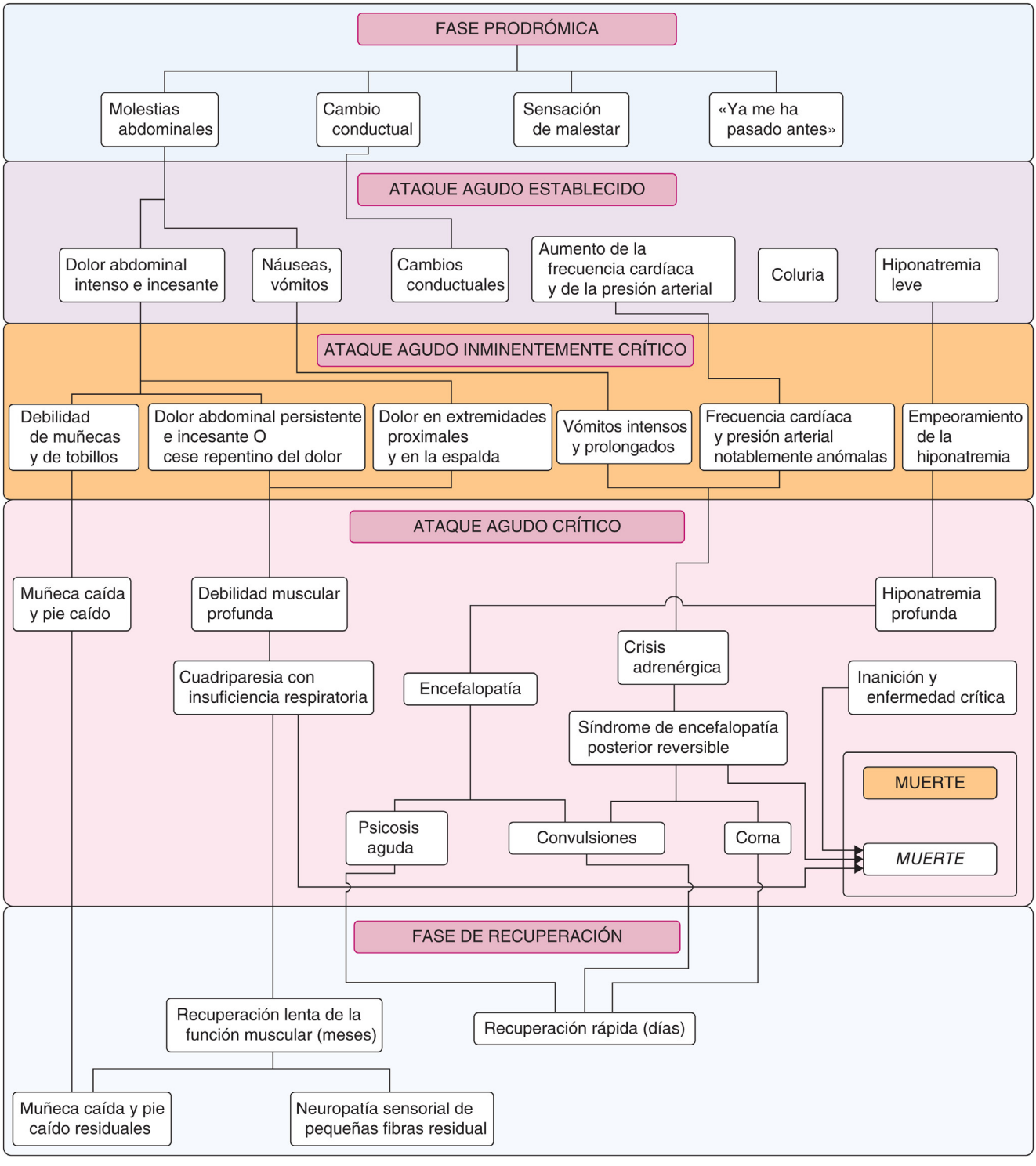

FIGURA 194-2. Representación esquemática de las características clínicas de un ataque agudo de porfiria. No se pretende establecer una relación causal y es posible que no todas estas características estén presentes. La fase prodrómica está marcada por molestias abdominales, sensación de malestar y, a veces, ligeros cambios de comportamiento. Los pacientes que han sufrido ataques agudos con anterioridad suelen reconocer este pródromo como el anuncio del inicio de un ataque agudo. («Ya me ha pasado antes».) El ataque agudo establecido se caracteriza por un dolor abdominal intenso e implacable que requiere opiáceos para su alivio. Pueden observarse cambios de comportamiento, náuseas, vómitos y un ligero aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial. La orina se vuelve oscura y es frecuente la hiponatremia leve. Una serie de señales de advertencia pueden presagiar el paso a un ataque agudo inminentemente crítico, que puede poner en peligro la vida. Estos signos de alerta incluyen dolor abdominal persistente, dolor que se extiende a las extremidades y la espalda, debilidad de dorsiflexión en muñecas y tobillos, frecuencia cardíaca y presión arterial marcadamente anormales y empeoramiento de la hiponatremia. En ocasiones, la desaparición brusca del dolor abdominal (en contraste con la normal mejoría gradual que acompaña al asentamiento del ataque agudo) anuncia el inicio de la parálisis. El ataque agudo crítico se acompaña de dos características clínicas principales: la rápida aparición de una neuropatía motora, que puede progresar hasta la tetraplejía y la insuficiencia respiratoria que requiere ventilación, y la encefalopatía, que se caracteriza por convulsiones, confusión, posible psicosis y coma. Los pacientes pueden presentar el síndrome de encefalopatía reversible posterior, que a menudo se precipita por una crisis adrenérgica marcada por una hipertensión profunda y taquicardia. Puede haber hiponatremia significativa. La muerte puede sobrevenir tras un fallo respiratorio, una alteración autónoma y metabólica grave y cualquier complicación aplicable al paciente crítico. En los pacientes sujetos a ataques recurrentes, la muerte puede seguir una espiral descendente de ataques recurrentes, empeoramiento de la neuropatía e inanición grave. En la fase de recuperación, el trastorno metabólico, el dolor y la encefalopatía se recuperan muy rápidamente a medida que el ataque se resuelve, a menudo en el transcurso de 24 a 48 h. La neuropatía establecida suele requerir de 8 a 12 meses de rehabilitación. Sin embargo, se produce una recuperación sustancial, aunque con frecuencia persiste cierta debilidad residual, sobre todo en la caída de pies y muñecas.

previo mínimo o nulo. La neuropatía suele ser simétrica y afecta predominantemente a los músculos proximales; puede evolucionar hacia cuadriparesia y parálisis respiratoria, que requiere ventilación. Aunque predominan los signos motores, puede haber cierta afectación sensitiva de distribución central, «en traje de baño». Una vez establecida, la recuperación de la función motora suele ser lenta, pero, por lo general, casi completa. Ocasionalmente, se observa una afectación de los nervios craneales o del cerebelo. Los pacientes con crisis agudas graves pueden sufrir el síndrome de la encefalopatía posterior reversible con signos radiológicos de isquemia cerebral reversible (cap. 260). La rabdo-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

miólisis (cap. 99), la insuficiencia renal aguda y las arritmias cardíacas potencialmente mortales pueden complicar el ataque agudo.

En ocasiones, los pacientes manifiestan un episodio psicótico de corta duración, que revierte completamente con la remisión de la crisis. Se ha demostrado una asociación estadística con la ansiedad y la depresión crónicas en pacientes con porfiria intermitente aguda, pero puede que no difiera de la encontrada en otros trastornos crónicos. La esquizofrenia y la enfermedad bipolar pueden ser más comunes en familias con porfiria aguda intermitente, pero estas asociaciones son más débiles de lo que se informó inicialmente.

La crisis aguda es más frecuente en las mujeres que en los hombres, es inusual antes de la pubertad y se vuelve poco frecuente a partir de la sexta década de la vida. Los ataques agudos son más frecuentes en pacientes con porfiria aguda intermitente y es más probable que estén asociados a factores hormonales que a la porfiria *variegata*. Ocasionalmente, las pacientes experimentan ataques más frecuentes durante el embarazo, pero este no suele presentar complicaciones; se asocia a buenos resultados maternos y solo a un ligero aumento del riesgo de pérdida fetal en las pacientes que experimentan ataques recurrentes.

La alteración analítica más característica es la hiponatremia (cap. 102), que puede estar presente hasta en el 40% de los casos. Puede ser grave y asociarse a encefalopatía, convulsiones y coma. El patrón de excreción de electrólitos sugiere con frecuencia pérdida renal de sal, a veces asociada a pérdidas urinarias marcadas de potasio, calcio y magnesio. Típicamente la orina se oscurece al dejarla un tiempo expuesta a la luz, debido a la conversión no enzimática del porfobilinógeno en las moléculas coloreadas porfobilina y uroporfirina I. Los parámetros hematológicos suelen ser normales.

Fase crónica de las porfirias hepáticas agudas

Crisis recurrentes

Aproximadamente del 3 al 5% de los pacientes, normalmente mujeres jóvenes con porfiria aguda intermitente, muestran un curso caracterizado por ataques agudos recurrentes, a veces con una clara relación con el ciclo menstrual. Una serie de síntomas debilitantes, como dolor abdominal, dolor muscular, insomnio, náuseas, fatiga y trastornos del estado de ánimo pueden aparecer con o sin ataques agudos manifiestos.[6] Los pacientes más afectados muestran evidencias de daños neuronales acumulativos, se debilitan y se vuelven caquécticos, y finalmente pueden morir.[7]

Neuropatía crónica

Los pacientes que han sufrido crisis graves o recurrentes pueden presentar una neuropatía persistente de fibras pequeñas que se presenta con disestesia e hiperalgesia generalizadas.[8] La electromiografía muestra inicialmente un patrón de desnervación, con una fibrilación generalizada, sustituida más tarde por un patrón de reinervación marcado por potenciales de unidades motoras polifásicas con mayor amplitud y duración. Puede resultar difícil distinguir un ataque agudo recurrente de un brote de dolor neuropático centrado en el abdomen.

El músculo esquelético puede mostrar una atrofia neurógena. Los estudios de conducción nerviosa muestran un patrón característico de necrosis axónica con pocos indicios de desmielinización. Las extremidades superiores pueden estar más afectadas que las inferiores.

Hipertensión e insuficiencia renal crónica

Al menos el 40% de los pacientes con porfiria intermitente aguda desarrollarán hipertensión crónica, posiblemente debido en parte a la activación crónica del sistema nervioso simpático. Muchos pacientes con porfiria aguda intermitente sintomática desarrollan una nefropatía tubulointersticial crónica o una atrofia cortical focal secundaria a la reabsorción de 5-aminolevulinato.

Carcinoma

Se ha descrito una fuerte asociación entre la porfiria aguda intermitente y la porfiria *variegata* y el carcinoma hepatocelular no cirrótico (cap. 181),[9] especialmente en mujeres. En el caso de los pacientes con porfiria aguda intermitente mayores de 50 años, el riesgo puede multiplicarse por más de 80. El riesgo también puede aumentar en la porfiria *variegata*. Un estudio realizado en Noruega también sugirió que las porfirias hepáticas agudas están asociadas a los cánceres de riñón y de endometrio.

Enfermedad cutánea vesiculoerosiva

La enfermedad cutánea vesiculoerosiva de la porfiria *variegata*, la coproporfiria hereditaria, la porfiria cutánea tarda y la porfiria eritropoyética congénita se presentan como ampollas y erosiones, normalmente en respuesta a pequeños traumatismos cutáneos, en zonas expuestas al sol, sobre todo las superficies dorsales de las manos y los antebrazos, la cara y la nuca. No hay fotosensibilidad inmediata y los cambios se desarrollan de forma insidiosa, por lo que los pacientes no suelen reconocer la asociación entre la exposición al sol y el daño cutáneo. Las lesiones se curan lentamente, dejando un residuo de cicatrices y zonas de hipo o hiperpigmentación (fig. 194-3). Puede haber quistes de *milium*, en particular en las superficies dorsales de las manos y en las zonas interdigitales. La enfermedad cutánea más grave, que se observa en la porfiria eritropoyética congénita y la porfiria hepatoeritropoyética, se caracteriza por la fotomutilación, incluida la pérdida de apéndices cutáneos como la nariz, las orejas y los labios. Los pacientes con porfiria *variegata* homocigota y coproporfiria hereditaria pueden mostrar cambios menores.

La porfiria cutánea tarda suele presentarse en sujetos de mediana y avanzada edad que desarrollan lesiones cutáneas vesiculoerosivas características en zonas expuestas al sol (v. figs. 405-12 y 406-17). Los pacientes pueden desarrollar un engrosamiento de la piel de los dedos y las manos (los llamados cambios seudoesclerodermiformes), lo que puede llevar a un diagnóstico erróneo de esclerodermia. Otros rasgos frecuentes son la hipertricosis facial, el oscurecimiento de la piel y la alopecia. Suele estar presente un factor precipitante como la sobrecarga hepática de hierro, la disfunción hepática, el consumo abusivo de alcohol, el uso de estrógenos o la insuficiencia renal.

La porfiria eritropoyética congénita suele ser gravemente mutilante. Los pacientes suelen presentar cicatrices, pérdida de apéndices cutáneos, como las orejas, la nariz y los labios, pérdida de uñas y dedos, queratitis ulcerosa y cicatrices en la córnea. Los pacientes pueden presentar eritrodoncia, osteodistrofia, una médula ósea hipercelular, anemia hemolítica y esplenomegalia. La piel se deteriora progresivamente con la edad. La repercusión sobre la calidad de vida y las consecuencias psicosociales pueden ser graves. Existe una correlación variable entre el genotipo y el fenotipo, y algunos pacientes se ven menos afectados. Las características que mejor predicen una evolución grave son la edad temprana de aparición y la presencia de complicaciones hematológicas, en particular de anemia grave y trombocitopenia.

Enfermedad cutánea asociada a fotosensibilidad inmediata

Protoporfiria

Los pacientes con protoporfiria eritropoyética, protoporfiria ligada al cromosoma X y la protoporfiria asociada a mutaciones de *Clpx* no manifiestan la enfermedad cutánea vesiculoerosiva, sino que desarrollan un patrón característico de fotosensibilidad inmediata. Tras un breve período de exposición al sol, los pacientes desarrollan graves molestias y dolor en las zonas expuestas al sol, a veces asociados a eritema y edema. Las molestias pueden persistir de 24 a 48 h tras el cese de la exposición al sol. La fotosensibilidad es a menudo lo suficientemente intensa como para perjudicar notablemente la calidad de vida y restringir la elección de la ocupación y la actividad recreativa del paciente.

El inicio de la enfermedad suele ser en la infancia. Los cambios cutáneos crónicos son mínimos y suelen limitarse al desarrollo de un engrosamiento ceroso y a la formación de surcos en la piel, habitualmente sobre el puente de la nariz y sobre los nudillos (fig. 194-4). Se ha descrito una forma de protoprofiria eritropoyética hereditaria de aparición tardía.

Puede presentarse una leve anemia hipocrómica microcítica. La colelitiasis asociada a cálculos pigmentarios es frecuente. Los pacientes tienen un riesgo bajo de desarrollar una hepatitis colestásica grave con insuficiencia hepática.[10]

Protoporfiria ligada al cromosoma X

La protoporfiria ligada al cromosoma X y la protoporfiria eritropoyética no pueden distinguirse clínicamente a efectos prácticos. La carencia de hierro es frecuente como consecuencia del aumento de la demanda de hierro necesario para quelar las cantidades



FIGURA 194-3. Manos en la porfiria *variegata*. Las lesiones características son las ampollas, erosiones superficiales que presentan costras y curan lentamente dejando zonas de hipo- e hiperpigmentación. La enfermedad cutánea de la porfiria cutánea tarda y de la coproporfiria hereditaria es parecida.



FIGURA 194-4. Manos en la protoporfiria eritropoyética. Hay un engrosamiento y formación de surcos de la piel sobre los nudillos.



FIGURA 194-5. Manos de un paciente con una forma homocigota de porfiria *variegata*, denominada porfiria hepatoeritropoyética. Además de las lesiones cutáneas vesiculoerosivas características hay una braquidactilia acentuada, que representa tanto la fotoosteólisis como un defecto del desarrollo esquelético.

excesivas de protoporfirina producidas en la médula ósea. Los pacientes pueden informar de una correlación entre la carencia de hierro y la gravedad de los síntomas, que mejoran con la terapia de sustitución de hierro. Los pacientes con protoporfiria ligada al cromosoma X, sobre todo los hombres, tienden a tener niveles de protoporfirina más elevados que los pacientes con protoporfiria eritropoyética y parecen tener un mayor riesgo de hepatopatía.

Fotosensibilidad inmediata en otras situaciones

En pacientes con porfiria *variegata* se observa ocasionalmente una fotosensibilidad aguda inmediata transitoria, a veces asociada a una pérdida aguda de las uñas, al salir de un ataque agudo. Los pacientes con porfiria eritropoyética congénita pueden manifestar fotosensibilidad inmediata además de la respuesta cutánea vesiculoerosiva característica. Se observa fotosensibilidad inmediata en pacientes tratados con 5-aminolevulinato o análogos sintéticos de la porfirina como parte de la terapia fotodinámica para el cáncer.

Porfirias agudas homocigotas

Los pacientes con porfiria aguda intermitente homocigota presentan graves anomalías del neurodesarrollo,[11] y la enfermedad suele ser mortal en la infancia. la porfiria por deficiencia de 5-aminolevulinato deshidratasa es un trastorno recesivo extremadamente raro que puede presentarse en la infancia o en la edad adulta, dependiendo de la gravedad del fenotipo, típicamente con neuropatía crónica, otros síntomas neurológicos y ataques agudos.

La enfermedad cutánea de la porfiria *variegata* homocigota se caracteriza por cambios cutáneos vesiculoerosivos, alopecia, dimorfismo esquelético, reabsorción de los dedos (fig. 194-5), nistagmo, convulsiones, neuropatía sensorial y deterioro cognitivo. No se producen ataques agudos y el fenotipo parece ser significativamente menos grave que el de la porfiria aguda intermitente homocigota, y la mayoría de los pacientes sobreviven hasta la edad adulta con una calidad de vida razonable.

La coproporfiria hereditaria homocigota adopta dos formas. La primera se asemeja a la porfiria *variegata* homocigota con baja estatura, fotosensibilidad, retraso psicomotor y defectos neurológicos. La segunda se presenta al nacer con anemia hemolítica e ictericia grave.

DIAGNÓSTICO

Un diagnóstico tardío puede dar lugar a un deterioro de la calidad de vida y a un ataque agudo potencialmente mortal. Los médicos deben reconocer precozmente el ataque agudo y deben alertarse especialmente por la presencia de hiponatremia, orina oscura o debilidad muscular en un paciente con dolor abdominal intenso.[12,13]

Por el contrario, no es infrecuente que se diagnostique erróneamente porfiria a los pacientes. Un diagnóstico nunca debe basarse únicamente en la presentación clínica, y un diagnóstico de laboratorio preciso es esencial en todos los casos.

Pruebas bioquímicas

Ninguna prueba o muestra puede proporcionar toda la información necesaria para diagnosticar el tipo y la actividad de cada tipo de porfiria. Los clínicos que sospechen el diagnóstico deben solicitar asesoramiento al laboratorio del hospital y proporcionar información clínica suficiente para que el laboratorio seleccione el conjunto de pruebas más adecuado.[14] Se recomienda que las pruebas de diagnóstico de la porfiria se concentren en laboratorios nacionales de referencia que analicen un número suficiente de casos como para adquirir experiencia.

Crisis aguda

El análisis bioquímico es el paso esencial para el diagnóstico y la evaluación de las porfirias. El ataque agudo en todas las porfirias agudas distintas de la porfiria por deficiencia de 5-aminolevulinato sintasa se asocia siempre a concentraciones de porfobilinógeno en orina significativamente elevadas, normalmente al menos 5 veces el límite superior de la normalidad para ese laboratorio. Cuando se sospecha un ataque agudo, basta con enviar una muestra de orina puntual para medir el porfobilinógeno. Si las concentraciones de porfobilinógeno en orina son normales tras corregirlas según la concentración de creatinina, se excluye esencialmente un ataque agudo. Para su uso inmediato en el entorno de urgencias existen kits de pruebas semicuantitativas.

No existe un umbral diagnóstico claro de porfobilinógeno urinario que distinga de forma fiable la porfiria aguda intermitente en fase aguda de la porfiria aguda intermitente en remisión, por lo que los ataques recurrentes deben diagnosticarse clínicamente. Sin embargo, tanto en la porfiria *variegata* como en la coproporfiria hereditaria, las concentraciones de porfobilinógeno vuelven a la normalidad una vez resuelto el ataque agudo.

Diagnóstico general

La prueba del porfobilinógeno en orina, aunque es esencial para el diagnóstico del ataque agudo, no es adecuada como prueba independiente para el diagnóstico general de la porfiria. La detección de fluorescencia plasmática es una prueba de cribado inicial útil para la porfiria que resulta adecuada para la mayoría de los laboratorios. Cuando se someten a la luz ultravioleta, las porfirinas transportadas en el plasma en altas concentraciones presentarán fluorescencia con un patrón típico en términos del máximo de emisión, o longitud de onda pico de la luz emitida. Una muestra de plasma mostrará típicamente un pico de emisión a aproximadamente 630 nm en la protoporfiria eritropoyética, 625 nm en la porfiria *variegata* y 619 nm en la porfiria aguda intermitente, la coproporfiria hereditaria y la porfiria cutánea tarda. El pico de emisión de fluorescencia en la porfiria aguda intermitente puede ser transitorio y una prueba negativa no excluye el diagnóstico.

Sin embargo, el diagnóstico definitivo requiere la cuantificación de las distintas especies de porfirinas mediante una técnica de separación cromatográfica de líquidos de alto rendimiento con detección fluorométrica de las porfirinas. El perfil de isómeros es importante en el diagnóstico, sobre todo en la coproporfiria hereditaria. Las porfirias eritropoyéticas se diagnostican midiendo las concentraciones de porfirina eritrocítica. En consecuencia, un estudio diagnóstico completo puede requerir el examen de la orina, las heces, el plasma y las porfirinas eritrocíticas, aunque el diagnóstico se basa en la presentación clínica.

La coproporfirinuria es un hallazgo relativamente frecuente en pacientes con enfermedad hepática, en los que es esencialmente irrelevante pero puede diagnosticarse erróneamente como porfiria. Se caracteriza por una elevación aislada de la coproporfirina urinaria y resulta de una desviación de la excreción de coproporfirina de la bilis a la orina.

Pruebas genéticas

Una vez que se ha hecho un diagnóstico bioquímico de la porfiria, debe identificarse la mutación subyacente. No existe ninguna prueba estándar para el diagnóstico de la porfiria, por lo que los médicos deben guiarse por su laboratorio de referencia local a la hora

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de solicitar e interpretar las pruebas. Ninguna prueba diagnóstica para una mutación específica excluirá ninguna forma de porfiria que no sea la asociada específicamente a ese gen y a esa mutación. Por el contrario, la detección de una mutación en el gen no establece el diagnóstico porque puede representar un polimorfismo incidental. Predecir si una mutación de este tipo está realmente asociada a un riesgo de enfermedad en lugar de ser un hallazgo incidental requiere experiencia. Además, a diferencia de las pruebas bioquímicas, las pruebas genéticas no proporcionan información sobre el grado de actividad de la porfiria en el momento de la prueba.

Cuando hay una prevalencia muy alta de una sola mutación debido a un efecto fundador, la detección de esa mutación en particular puede resultar útil en la evaluación preliminar. Esta situación se observa en Sudáfrica, donde una única mutación de *PPOX*, la mutación R59W, es responsable de más del 95% de todos los casos de porfiria *variegata*.

Diagnóstico diferencial

Crisis aguda

El diagnóstico diferencial de un ataque agudo incluye cualquier causa de dolor abdominal intenso (v. tabla 118-2 y fig. 118-2). Alrededor del 40% de los niños con tirosinemia hereditaria de tipo I pueden desarrollar un síndrome muy parecido al ataque agudo. La intoxicación por plomo (cap. 20) también puede ir acompañada de una crisis abdominal aguda, y ambas afecciones pueden distinguirse de una porfiria aguda al demostrar una elevación aislada del nivel de 5-aminolevulinato urinario con una concentración normal de porfobilinógeno.

Cuanto más se parezca la presentación al síndrome típico (v. fig. 194-2), más probable es que se trate de un ataque agudo. Sin embargo, pueden producirse presentaciones atípicas, por lo que las pruebas rápidas de porfobilinógeno en orina son fundamentales en todos los casos. Las presentaciones neurológicas, que suelen ir precedidas de dolor abdominal, pueden diagnosticarse erróneamente como síndrome de Guillain-Barré (cap. 388) o encefalitis autoinmunitaria (cap. 383),[15] pero las pruebas neurofisiológicas en la porfiria aguda mostrarán un patrón de necrosis axónico más que de desmielinización.

Enfermedad cutánea

El diagnóstico diferencial del patrón vesiculoerosivo típico de la porfiria cutánea incluye otras enfermedades ampollosas crónicas (cap. 406). La epidermólisis ampollosa no se limita a las zonas expuestas al sol. La seudoporfiria, que es una enfermedad vesiculoerosiva parecida a la porfiria, se asocia con enfermedades renales o hepáticas en fase terminal, con el uso de camas solares o con reacciones cutáneas inducidas por fármacos, sobre todo en respuesta a antiinflamatorios no esteroideos, tetraciclina, diuréticos que contienen azufre, retinoides sistémicos, ciclosporina y dapsona. En la seudoporfiria, los perfiles de porfirina son normales y se desconoce el mecanismo patogénico.

TRATAMIENTO

Crisis aguda

Los pacientes deben ser tratados por, o con la colaboración de, un médico con experiencia en el tratamiento de la porfiria.[16] El dolor es intenso y requiere analgesia con opiáceos (v. tabla 26-6). Deben suspenderse todos los fármacos porfirinógenos (p. ej., rifampicina, tiopental y ritonavir, pero también muchos otros) y no debe administrarse ningún medicamento a menos que se haya comprobado su seguridad en la porfiria (http://www.drugs-porphyria.org). Los pacientes pueden requerir antieméticos (v. tabla 118-5).

El equilibrio hidroelectrolítico requiere un control cuidadoso. Aunque la carga de hidratos de carbono con glucosa enteral suprime la síntesis de porfirina, su efecto es mínimo en comparación con la terapia con hemina.

Tratamiento específico

La hemina, que es una forma estable de hemo que incorpora hierro férrico estableciendo complejos con un ligando de cloruro, inhibe la 5-aminolevulinato sintasa 1, lo que provoca una rápida reducción de la síntesis de porfirina, la reducción de los síntomas en 24 h y la prevención de complicaciones neurológicas. Las opciones incluyen la hemina humana liofilizada (un polvo que se reconstituye con agua estéril para inyección y se infunde por vía intravenosa en dosis de 1 a 4 mg por kilogramo y día) y el hemo arginato (disponible en Europa y otras zonas, pero no en EE. UU.; se administra por vía intravenosa a razón de 3 mg/kg en albúmina de suero humano o en cloruro sódico diariamente durante 4 días). Por lo general, el paciente puede ser dado de alta tras la cuarta dosis.

En raras ocasiones, los pacientes pueden presentar una crisis adrenérgica marcada por hipertensión grave, taquicardia y encefalopatía, que puede manifestarse como coma, convulsiones y el síndrome de encefalopatía posterior reversible. Un bloqueante α- y β-adrenérgico combinado como una infusión intravenosa de labetalol (comenzando con 50 mg por hora y aumentando según sea necesario para lograr el control autónomo) es útil para controlar la hiperactividad autónoma mientras se aborta el ataque con hemina. El sulfato de magnesio intravenoso (un bolo inicial de 1 a 2 g seguido de una infusión continua de 1 a 2 g por hora) puede proporcionar un beneficio añadido. La recuperación de una crisis de este tipo suele ser rápida y completa una vez que se controla el ataque.

Crisis recurrentes

Las crisis agudas recurrentes son infrecuentes y solo afectan a entre el 3 y el 8% de todos los pacientes sintomáticos. Hay que revisar los medicamentos y suspender los potencialmente porfirinógenos. Debe desalentarse el consumo de tabaco y alcohol. Bajo el cuidado de un médico o un equipo con experiencia, deben tomarse las medidas necesarias para garantizar que la hemina esté disponible cuando se necesite. La anestesia es segura en la porfiria hepática aguda, siempre que no se utilicen anestésicos ni fármacos complementarios porfirinógenos.

Reducción de las crisis agudas recurrentes

Los pacientes deben evitar toda medicación potencialmente porfirinógena. Cualquier persona con una mutación aguda asociada a la porfiria, tanto si se expresa clínicamente como si no, debe consultar una base de datos de seguridad de medicamentos (http://www.drugs-porphyria.org) antes de tomar cualquier agente medicinal, y ningún médico debe recetar medicamentos a estas personas sin hacer lo mismo. También deben evitarse las reducciones bruscas de la ingesta calórica.

Las inyecciones subcutáneas mensuales de givosirán (2,5 mg/kg), que inhibe la síntesis de ALAS1, son muy eficaces para prevenir los ataques recurrentes de porfiria aguda intermitente,[A1] con aproximadamente un 80% de pacientes que quedan libres de ataques con la terapia. Los efectos secundarios incluyen reacciones en el lugar de la inyección, aumentos generalmente leves de los niveles séricos de creatinina y aminotransferasa hepática,[17] y elevaciones de las concentraciones séricas de homocisteína.[18] Aún no se dispone de datos de eficacia y seguridad a largo plazo, y el coste del givosirán ha limitado su uso en muchos entornos.[19]

Si el givosirán no se tolera o no está disponible, los ataques agudos recurrentes pueden responder a la hemina profiláctica administrada bajo supervisión experta semanal, mensual o trimestralmente, o a demanda en cuanto aparezcan los síntomas. La administración frecuente se asocia a una alta incidencia de tromboflebitis, por lo que suele ser necesario un catéter venoso central permanente. La hemina, que contiene un 9% de hierro en peso, puede provocar una sobrecarga de hierro, por lo que deben medirse los niveles de ferritina a intervalos regulares y, en caso necesario, realizar una flebotomía. La hemina también puede inducir la enzima catalítica hemo oxigenasa, provocando así una rápida destrucción del hemo y un círculo vicioso.

Crisis menstruales

Las pacientes pueden experimentar ataques frecuentes coincidiendo con la fase lútea del ciclo menstrual, normalmente 2-3 días antes del inicio de la menstruación. Estas pacientes pueden responder a los análogos de la hormona liberadora de gonadotrofina, al givosirán o a la hemina profiláctica administrada justo antes de la fase lútea del ciclo menstrual. Los intentos de administrar suplementos de estrógenos para suprimir las gonadotropinas tienen un éxito variable y solo deben intentarse en centros especializados.

Algunas pacientes pueden experimentar ataques agudos durante el embarazo. La terapia con hemina se considera segura durante el embarazo, mientras que aún no se ha establecido la seguridad del givosirán.

Trasplante hepático

El trasplante ortotópico de hígado, que previene nuevos ataques agudos tanto de porfiria aguda intermitente como de porfiria *variegata,* debe considerarse en pacientes que presenten ataques agudos graves repetitivos, sobre todo en caso de recuperación incompleta entre ataques, discapacidad progresiva o calidad de vida muy deteriorada a pesar de la terapia médica. La supervivencia a 5 años es de aproximadamente el 80%, lo que es similar a la experiencia en trasplantes de otras enfermedades metabólicas.[20] El trasplante combinado de hígado y riñón puede ser necesario cuando la porfiria aguda intermitente va acompañada de una enfermedad renal crónica.

Control del dolor crónico

Tras la resolución de un ataque agudo grave, los pacientes pueden desarrollar dolor neuropático crónico, sobre todo en el abdomen y las extremidades proximales. La hiperestesia suele ser prominente. No reconocer la naturaleza del problema conduce con frecuencia a que se diagnostique erróneamente que los pacientes sufren ataques recurrentes y reciban ciclos repetidos de hemina, que no aporta ningún beneficio en esta situación. El dolor crónico debe tratarse de forma similar a otras enfermedades acompañadas de dolor neuropático (cap. 26), utilizando analgésicos y agentes neuroactivos como anticonvulsivos y antidepresivos (cap. 362), normalmente con la ayuda de un especialista en el tratamiento del dolor.

Enfermedad cutánea

El tratamiento comienza por reducir la exposición al sol utilizando ropa y protección solar. Los protectores solares a base de cinc o titanio están indicados porque bloquean los rayos ultravioleta A, ultravioleta B y las longitudes de onda de la luz visible. En el caso de la enfermedad vesiculoerosiva de la piel, es fundamental evitar el sol, pero no se dispone de una terapia específica. Hay que minimizar los traumatismos en las zonas expuestas.

La punción aséptica de las ampollas puede acelerar la resolución, y las lesiones establecidas deben limpiarse cuidadosamente con antisépticos no astringentes.

Porfiria cutánea tarda

La porfiria cutánea tarda suele remitir tras la eliminación de los factores precipitantes. Una vez alcanzada, la remisión suele mantenerse durante muchos años, aunque ocasionalmente puede ser necesario un retratamiento.

El consumo de alcohol (cap. 364) debe restringirse severamente. El tratamiento de la infección por hepatitis C concurrente (cap. 135) inducirá una remisión a largo plazo. Deben reducirse las reservas elevadas de hierro. La cloroquina oral (normalmente 125 mg dos veces por semana), que libera porfirinas del hígado al plasma para que puedan ser eliminadas por los riñones, es eficaz para inducir la remisión en la porfiria cutánea tarda. Los pacientes con porfiria cutánea tarda deben someterse a pruebas de detección de mutaciones asociadas a la hemocromatosis (cap. 196).

Dados los efectos dañinos de la sobrecarga de hierro, suele ser prudente combinar el tratamiento de la hepatitis C o el uso de cloroquina con una terapia de reducción del hierro. Aunque la terapia de quelación del hierro es eficaz (cap. 196), es más eficiente una flebotomía de 500 ml cada 2 semanas hasta que la ferritina sérica se sitúe en el rango bajo normal, lo que suele requerir de 8 a 12 sesiones. Los pacientes anémicos, como los pacientes con insuficiencia renal, pueden requerir medicamentos eritropoyéticos concurrentes para mantener una concentración de hemoglobina adecuada.

Protoporfirias

Además de reducir la exposición al sol, la afamelanotida es el tratamiento estándar. Este agente es un análogo sintético de la hormona estimulante de melanocitos que induce la síntesis tanto de feomelanina como de eumelanina, que juntas absorben y reflejan la radiación en un amplio espectro de luz. La afamelanotida se administra en forma de implante subcutáneo cada 4 meses por un especialista.[A2] El dersimelagón (un agonista selectivo oral del receptor de melanocortina 1 que aumenta la producción de melanina en la piel en ausencia de radiación ultravioleta) es un enfoque experimental tanto para la protoporfiria eritropoyética como para la ligada al cromosoma X. Para el dolor agudo de la protoporfiria eritropoyética, ninguna intervención ha mostrado un beneficio consistente.

En los pacientes con protoporfiria ligada al cromosoma X, la anemia y la carencia de hierro son frecuentes. Es conveniente administrar una terapia de reposición de hierro con un seguimiento cuidadoso tanto de la respuesta clínica como de los niveles plasmáticos de protoporfirinógeno. Algunos pacientes informarán de una reducción de la fotosensibilidad tras el tratamiento.

Los pacientes que padecen una hepatopatía asociada a la protoporfiria requieren los cuidados de un hepatólogo, pero no se dispone de terapias basadas en pruebas, salvo el trasplante ortotópico de hígado para los pacientes gravemente afectados. La protoporfirina se reacumulará en el hígado trasplantado, por lo que debe considerarse el trasplante combinado de médula ósea e hígado.

Porfiria eritropoyética congénita

Es esencial reducir la exposición a la luz y protegerse de la exposición tanto para la piel como para los ojos. Además de evitar la exposición al sol, la iluminación fluorescente debe sustituirse por otras formas de iluminación, y debe aplicarse una película transparente a las ventanas, gafas y parabrisas para excluir las longitudes de onda corta. La afamelanotida se ha mostrado beneficiosa en un solo caso. Algunos pacientes requieren una transfusión crónica para la anemia y les puede beneficiar la esplenectomía. El trasplante alógeno precoz de células madre, que evitará una mayor desfiguración y sus consecuencias psicosociales en los individuos gravemente afectados, debe ofrecerse antes de que la enfermedad mutilante se establezca en los pacientes con enfermedad grave o con una mutación que se sabe que está asociada a un fenotipo grave.

Tratamientos en investigación para las porfirias

Los tratamientos en estudio[21] incluyen la terapia de sustitución génica y el trasplante de hepatocitos, chaperonas moleculares y reguladores potenciales de las vías biológicas dependientes del hemo.[22] Dado que ALAS1 es fundamental en la patogenia del ataque agudo, su regulación a la baja es un objetivo potencial para la intervención terapéutica.

PREVENCIÓN

Dado que la mayoría de las porfirias están determinadas genéticamente, no existe actualmente ninguna forma práctica de prevenir estas enfermedades. Son importantes el asesoramiento genético y la educación del paciente y la familia, así como el acceso a los recursos bibliográficos apropiados para el apoyo del paciente. El cribado de los familiares[23] puede dirigirse a la búsqueda de la mutación del probando. En el caso de las porfirias agudas, los portadores asintomáticos pueden practicar la evitación de riesgos. Es posible el diagnóstico intrauterino mediante métodos moleculares para identificar mutaciones específicas de la familia. Las afecciones con más probabilidades de provocar un deterioro grave de la calidad de vida son la porfiria eritropoyética congénita, la porfiria hepatoeritropoyética y las porfirias agudas homocigotas.

PRONÓSTICO

Con pocas excepciones, el pronóstico de las porfirias es favorable.

Porfirias agudas

Los pacientes pueden esperar una vida normal, siempre que se eviten las crisis agudas y, si las experimentan, sean tratadas eficazmente. El pronóstico del ataque individual es bueno si el paciente recibe un tratamiento adecuado, en particular con hemina, antes de la aparición de la neuropatía. Incluso cuando el paciente ha desarrollado una cuadriparesia, el pronóstico en cuanto a la recuperación final es bueno siempre que el paciente reciba una atención de alta calidad, incluida la ventilación asistida si es necesario. Normalmente, el paciente puede ser retirado del respirador en 4 meses y suele ser totalmente ambulante e independiente a los 8 meses. La recuperación suele ser casi completa a los 12 meses, aunque con frecuencia persisten el pie caído y la muñeca caída residuales. Es importante evitar nuevos ataques agudos durante el período de convalecencia y tratar con prontitud los ataques recurrentes.

El pronóstico es menos benigno en los pacientes que sufren ataques agudos recurrentes que responden mal a la terapia, pero el givosirán puede cambiar este pronóstico. Los pacientes con porfiria aguda intermitente homocigota son propensos a sufrir graves anomalías en el desarrollo y pueden morir en la infancia. Por el contrario, no parece haber mortalidad precoz en los pacientes con porfiria *variegata* homocigota, aunque la fotomutilación y los efectos sobre el neurodesarrollo pueden tener consecuencias psicosociales y educativas.

Hay que examinar a las pacientes a intervalos regulares para detectar hipertensión, insuficiencia renal crónica y carcinoma hepatocelular. La enfermedad renal progresa lentamente y puede provocar insuficiencia renal terminal que requiera diálisis o trasplante renal. El resultado del trasplante es bueno y parece ir acompañado de una disminución sustancial de la actividad de la enfermedad.[24]

Porfirias cutáneas

La enfermedad cutánea de la porfiria no es mortal. Los pacientes con porfiria eritropoyética congénita están sujetos a una fotomutilación grave con serias consecuencias psicosociales y deben ser evaluados para un trasplante alógeno de células madre. La porfiria cutánea tarda es tratable y se espera una remisión una vez que se hayan corregido los factores precipitantes, incluida la sobrecarga de hierro. Una pequeña proporción de los pacientes con protoporfiria sufrirán una hepatopatía, que puede resultar mortal. La mayoría, sin embargo, tendrá una vida normal.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Ventura P, Bonkovsky HL, Gouya L, et al. Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: 24-month interim analysis of the randomized phase 3 ENVISION study. *Liver Int.* 2022;42:161-72.

A2. Langendonk JG, Balwani M, Anderson KE, et al. Afamelanotide for erythropoietic protoporphyria. *N Engl J Med.* 2015;373:48-59.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Yasuda M, Chen B, Desnick RJ. Recent advances on porphyria genetics: inheritance, penetrance & molecular heterogeneity, including new modifying/causative genes. *Mol Genet Metab*. 2018;128:320-31.
2. Rondelli CM, Perfetto M, Danoff A, et al. The ubiquitous mitochondrial protein unfoldase CLPX regulates erythroid heme synthesis by control of iron utilization and heme synthesis enzyme activation and turnover. *J Biol Chem*. 2021;297:100972.
3. To-Figueras J, Wijngaard R, Garcia-Villoria J, et al. Dysregulation of homocysteine homeostasis in acute intermittent porphyria patients receiving heme arginate or givosiran. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44:961-71.
4. Jaramillo-Calle DA, Martinez YA, Balwani M, et al. Porphyria attacks in prepubertal children and adolescents. *Mol Genet Metab*. 2021;133:242-9.
5. Wang B. The acute hepatic porphyrias. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:24.
6. Buendía-Martínez J, Barreda-Sánchez M, Rodríguez-Peña L, et al. Health impact of acute intermittent porphyria in latent and non-recurrent attacks patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:106.
7. Gill L, Burrell S, Chamberlayne J, et al. Patient and caregiver experiences of living with acute hepatic porphyria in the UK: a mixed methods study. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:187.
8. Baumann K, Kauppinen R. Long-term follow-up of acute porphyria in female patients: update of clinical outcome and life expectancy. *Mol Genet Metab Rep*. 2022;30:100842.
9. Lissing M, Vassiliou D, Floderus Y, et al. Risk of primary liver cancer in acute hepatic porphyria patients: a matched cohort study of 1244 individuals. *J Intern Med*. 2022;291:824-36.
10. Wensink D, Coenen S, Wilson JHP, et al. Liver involvement in patients with erythropoietic protoporphyria. *Dig Liver Dis*. 2022;54:515-20.
11. Stutterd CA, Kidd A, Florkowski C, et al. Expanding the clinical and radiological phenotypes of leukoencephalopathy due to biallelic HMBS mutations. *Am J Med Genet A*. 2021;362:113-21.
12. Heymans B, Meersseman W. Porphyria: awareness is key to diagnosis! *Acta Clin Belg*. 2022;77:703-9.
13. Brenner DM, Brandt LJ, Fenster M, et al. Rare, overlooked, or underappreciated causes of recurrent abdominal pain: a primer for gastroenterologists. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21:264-79.
14. Anderson KE, Lobo R, Salazar D, et al. Biochemical diagnosis of acute hepatic porphyria: updated expert recommendations for primary care physicians. *Am J Med Sci*. 2021;362:113-21.
15. Gerischer LM, Scheibe F, Nümann A, et al. Acute porphyrias: a neurological perspective. *Brain Behav*. 2021;11:e2389.
16. Schulenburg-Brand D, Stewart F, Stein P, et al. Update on the diagnosis and management of the autosomal dominant acute hepatic porphyrias. *J. Clin. Pathol*. 2022;75:537-43.
17. Syed YY. Givosiran: a review in acute hepatic porphyria. *Drugs*. 2021;81:841-8.
18. Petrides PE, Klein M, Schuhmann E, et al. Severe homocysteinemia in two givosiran-treated porphyria patients: is free heme deficiency the culprit? *Ann Hematol*. 2021;100:1685-93.
19. Massachi S, Epstein J, Hurd J, et al. Cost savings with hemin versus givosiran for the treatment of patients with acute intermittent porphyria (AIP). *J Med Econ*. 2020;23:1441-9.
20. Lissing M, Nowak G, Adam R, et al. Liver transplantation for acute intermittent porphyria. *Liver Transpl*. 2021;27:491-501.
21. Erwin AL, Balwani M. Porphyrias in the age of targeted therapies. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11:1795.
22. Bustad HJ, Kallio JP, Vorland M, et al. Acute intermittent porphyria: an overview of therapy developments and future perspectives focusing on stabilisation of HMBS and proteostasis regulators. *Int J Mol Sci*. 2021;22:675.
23. Baumann K, Kauppinen R. Penetrance and predictive value of genetic screening in acute porphyria. *Mol Genet Metab*. 2020;130:87-99.
24. Lazareth H, Talbi N, Kamar N, et al. Kidney transplantation improves the clinical outcomes of acute intermittent porphyria. *Mol Genet Metab*. 2020;131:259-66.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

195 ENFERMEDAD DE WILSON

MICHAEL L. SCHILSKY

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La enfermedad de Wilson es un trastorno del transporte de cobre que se transmite con carácter autosómico recesivo. Los pacientes afectados acumulan niveles tóxicos de cobre en el hígado y posteriormente en el cerebro como consecuencia de mutaciones en ambos alelos del gen de la enfermedad de Wilson *(ATP7B)*. Este gen codifica una ATPasa transportadora de cobre que se expresa fundamentalmente en los hepatocitos en el hígado, donde su función principal es la excreción del cobre hepático hacia el tracto biliar.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la enfermedad de Wilson, definida como la aparición de nuevos casos, es de aproximadamente 1 de cada 30.000 a 40.000 nacidos vivos. En algunas poblaciones en las que la consanguinidad es frecuente, la incidencia es mayor. En la población general, la prevalencia de portadores heterocigotos del gen (definida como la proporción de todos los sujetos con un alelo de *ATP7B* mutante con respecto a la población en general) se estima entre 1 de cada 90 y 1 de cada 180, aunque esta incidencia puede ser una subestimación.

BIOPATOLOGÍA

Normalmente una persona ingiere entre 1 y 3 mg de cobre cada día; el 50% de esta cantidad se absorbe en el tubo digestivo. La mayoría de las dietas contienen cantidades adecuadas de cobre, y determinados alimentos (p. ej., marisco, hígado, setas, chocolate, frutos secos) contienen mayores cantidades. En la homeostasis normal, el cobre se absorbe en el estómago y el duodeno, donde la absorción en la superficie apical del enterocito se lleva a cabo mediante la acción de un transportador específico de cobre, hCTR1. *ATP7A,* que codifica una proteína ATPasa transportadora de cobre con gran homología a la codificada por *ATP7B,* transporta el cobre desde las células epiteliales intestinales hasta el torrente sanguíneo portal, donde se fija a la albúmina o los aminoácidos, es transportado al hígado (que puede extraer ávidamente el cobre) y a otros órganos y tejidos, o excretado por el riñón. La excreción renal de cobre representa una vía menor para el equilibrio del cobre, y los adultos excretan normalmente solo hasta 40 µg de cobre al día en la orina.

En el hígado, el cobre puede: 1) ser incorporado a la ceruloplasmina, una α_2-glucoproteína enzimática multifuncional de 132 kDa que contiene seis o siete átomos de cobre por molécula; 2) ser utilizado para la síntesis de otras enzimas que contienen cobre; 3) unirse a la metalotioneína, una proteína con alto contenido de cisteína y bajo peso molecular que actúa como almacén intracelular de cobre y otros oligoelementos, y evita que ejerzan sus posibles efectos tóxicos, y 4) ser excretado en la bilis. *ATP7B,* el gen mutado en la enfermedad de Wilson, se expresa principalmente en los hepatocitos y codifica la proteína transportadora de cobre que facilita la eliminación del exceso de cobre hepático a través de la bilis.[1] El cobre biliar no sufre recirculación enterohepática, de manera que la pérdida fecal de cobre normalmente representa una vía importante para la excreción de cobre.

En la enfermedad de Wilson, la excreción de cobre está alterada debido a la función deficiente o a la ausencia de la ATPasa transportadora de cobre codificada por el gen mutante *ATP7B.* El resultado es inicialmente una sobrecarga de cobre hepático antes de que el cobre se acumule en otros órganos.[2] La enfermedad de Wilson puede asociarse a más de 500 mutaciones conocidas específicas de la enfermedad, alrededor del 97% de las cuales se encuentran en exones codificantes o secuencias intrónicas, y la mayoría de los pacientes presentan diferentes mutaciones en cada alelo.[3] Con una sobrecarga hepática de cobre no tratada, el exceso de cobre entra en la circulación y el cobre se deposita posteriormente en otros tejidos. En el cerebro, que es especialmente sensible a las perturbaciones de la homeostasis de los oligoelementos, el cobre se deposita sobre todo en los ganglios basales.

En la enfermedad de Wilson, la adquisición de cobre por la ceruloplasmina suele reducirse como reflejo de un transporte alterado del cobre al compartimento *trans*-Golgi, donde se produce el procesamiento de la glucoproteína y la incorporación del cobre por la apoceruloplasmina. El resultado son bajos niveles circulantes de holoceruloplasmina (la proteína con su complemento completo de cobre) debido a la inestabilidad de la apoproteína (sin cobre) en la circulación. Dado que el cobre en la ceruloplasmina representa el 90% del cobre circulante, el cobre sérico total es bajo en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Wilson a pesar incluso de una acumulación hepática masiva de cobre.

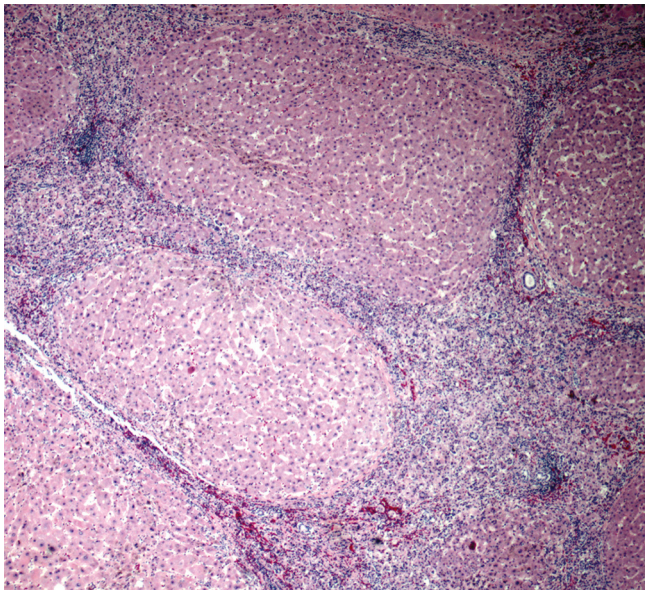

FIGURA 195-1. Cirrosis hepática en la enfermedad de Wilson. (Imagen por cortesía de Kisha A. Mitchell, MD.)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad de Wilson se puede manifestar inicialmente en forma de hepatopatía inespecífica (fig. 195-1), anomalías neurológicas, enfermedad psiquiátrica, anemia hemolítica, síndrome tubular renal de Fanconi y diversas anomalías esqueléticas.[4,5]

La presentación clínica y el fenotipo de la enfermedad de Wilson pueden variar considerablemente.[6] Alrededor del 50% de los pacientes adultos con enfermedad de Wilson presentan síntomas neurológicos y psiquiátricos, alrededor del 20% síntomas neurológicos y hepáticos, y alrededor del 20% síntomas puramente hepáticos. La afectación hepática suele ser la anomalía de presentación en pacientes menores de 30 años y a veces puede presentarse incluso en la primera o segunda décadas de la vida. Por el contrario, los pacientes que presentan signos neurológicos o psiquiátricos suelen hacerlo después de los 20 años. Independientemente de la presentación clínica, en todos los pacientes existe un cierto grado de afectación hepática.

Los signos y síntomas de las presentaciones hepáticas son cansancio, ictericia, hepatomegalia, edema y ascitis. Entre los efectos secundarios endocrinos de la hepatopatía se pueden producir retrasos en la pubertad o amenorrea. La hepatitis viral y la hepatitis autoinmunitaria (cap. 135) suelen ser consideraciones diagnósticas iniciales en pacientes con enfermedad de Wilson, especialmente en pacientes jóvenes. En raras ocasiones se observan pacientes que padecen enfermedad de Wilson asociada a otra hepatopatía; esto suele retrasar el diagnóstico de enfermedad de Wilson.

La enfermedad de Wilson es principalmente un trastorno del movimiento, y se pueden diagnosticar enfermedad de Parkinson u otros trastornos del movimiento erróneamente (caps. 378 y 379). Las anomalías incluyen dificultad para hablar (disartria), distonía, rigidez, temblor o movimientos coreiformes, marcha anormal, escritura descoordinada y (raramente) una neuropatía periférica motora y sensorial combinada.[7]

En las presentaciones psiquiátricas[8] son signos frecuentes los cambios de personalidad (irritabilidad, ira o falta de autocontrol), la depresión y la ansiedad. También pueden observarse psicosis o trastorno bipolar. Los pacientes que presentan síntomas psiquiátricos suelen estar en los últimos años de la adolescencia o en los primeros de la veintena, un período durante el cual el abuso de sustancias (cap. 365) y la esquizofrenia son también consideraciones diagnósticas primordiales. La enfermedad de Wilson se debe considerar y descartar formalmente en todos los adultos jóvenes en los que aparezcan nuevos síntomas de índole psiquiátrica, especialmente si los resultados de las pruebas de funcionamiento hepático son anómalos o si existen antecedentes familiares de enfermedad de Wilson.

Además del cerebro y el hígado, la deposición de cobre en el ojo produce un signo benigno pero característico, el anillo de Kayser-Fleischer (fig. 195-2),[9] debido a la deposición anular de cobre en la periferia de la córnea. El anillo de Kayser-Fleischer es detectable aproximadamente en el 95% de los pacientes con signos neurológicos o psiquiátricos, mientras que solo aparece en el 50-65% de aquellos en los que la presentación es de tipo hepático. Este importante signo diagnóstico aparece inicialmente en forma de media luna dorada en la parte superior de la córnea, se extiende luego hacia abajo y termina abarcando toda la circunferencia. En la fase inicial puede ser necesario un examen con lámpara de hendidura o una tomografía óptica de la córnea para detectar los depósitos de cobre. El cobre también se puede acumular en el cristalino y dar lugar a cataratas «en girasol».

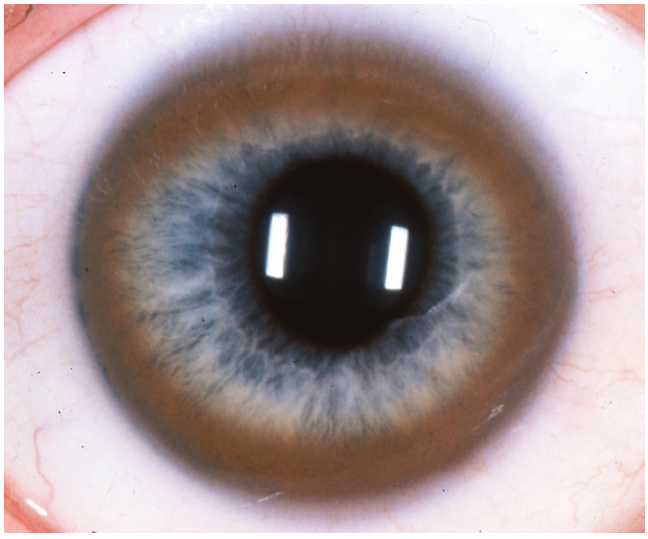

FIGURA 195-2. Anillo de Kayser-Fleischer en un paciente recién diagnosticado de enfermedad de Wilson.

La anemia hemolítica (cap. 147) puede ser el resultado de los efectos tóxicos directos del cobre sobre las membranas de los eritrocitos. La hemólisis suele ir asociada a la liberación de cantidades masivas de cobre hepático a la circulación, un fenómeno que puede ser repentino y catastrófico debido al desarrollo de una insuficiencia hepática aguda (fulminante). En algunas ocasiones puede producirse anemia hemolítica sin insuficiencia hepática.

La disfunción tubular proximal (cap. 108) puede provocar pérdidas anormales de aminoácidos, electrólitos, calcio, fósforo, ácido úrico y glucosa. Este efecto probablemente se deba a la toxicidad tubular directa del cobre o de sus complejos con metalotioneína.

La osteoporosis (cap. 225) y el raquitismo (cap. 226) en la enfermedad de Wilson pueden ser atribuibles a las pérdidas renales de calcio y fósforo. La artrosis (cap. 241), que afecta principalmente a las rodillas y las muñecas, puede ser el resultado de un depósito excesivo de cobre en el hueso y el cartílago.

DIAGNÓSTICO

La enfermedad de Wilson debe considerarse en pacientes que presenten una enfermedad hepática sin una causa clara; insuficiencia hepática aguda con hemólisis asociada; enfermedad neurológica y psiquiátrica, especialmente si existe una enfermedad hepática concomitante; y en familiares de primer grado de pacientes identificados. Los signos clínicos de la enfermedad incluyen los estigmas de la enfermedad hepática crónica, signos y síntomas neurológicos y anillos de Kayser-Fleischer, que a menudo requieren un examen con lámpara de hendidura para ser detectados.

Otros hallazgos de laboratorio que apoyan el diagnóstico incluyen niveles bajos de cobre sérico, excreción elevada de cobre en orina (> 100 µg/24 h), niveles elevados de aminotransferasa hepática, albúmina sérica baja, un cociente internacional normalizado elevado, aminoaciduria, niveles bajos de ácido úrico y anemia hemolítica negativa a la prueba de antiglobulina directa (Coombs).

El enfoque más eficaz para el diagnóstico es un nivel sérico de ceruloplasmina inferior a 11,5 mg/dl, seguido de pruebas genéticas para detectar mutaciones de *ATP7B*.[10-12] También puede ser útil en el futuro un ensayo con muestras de sangre seca para detectar cuantitativamente niveles más bajos de péptidos *ATP7B* en pacientes afectados por la enfermedad de Wilson.[13]

La biopsia hepática con aguja percutánea para la medición cuantitativa del cobre hepático sigue siendo una prueba útil para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson cuando otros datos son insuficientes para establecer el diagnóstico (p. ej., cuando los anillos de Kayser Fleischer están ausentes, solo se detecta una mutación patógena *ATP7B* o los valores de ceruloplasmina son normales). Valores de cobre superiores a 250 µg/g de tejido seco (valores normales, entre 20 y 50 µg/g de tejido seco) son característicos de la enfermedad de Wilson, aunque en raras ocasiones los pacientes pueden presentar valores inferiores, de hasta 75 µg/g de tejido hepático seco.

TRATAMIENTO

La D-penicilamina (normalmente comenzando con 250 mg dos veces al día y luego ajustando la dosis bajo supervisión experta hasta 15 a 20 mg/kg en dos a cuatro tomas) liga el cobre y aumenta en gran medida su excreción urinaria, evitando así la sobrecarga de cobre y sus efectos tóxicos.[14] Al mismo tiempo, se debe tratar a los pacientes con piridoxina (vitamina B_6) para contrarrestar el déficit de esta vitamina que se puede producir con la administración a largo plazo de D-penicilamina. Alrededor del 20% de los pacientes no tolera la D-penicilamina. Los efectos adversos más frecuentes son hipersensibilidad; nefrotoxicidad; anomalías hematológicas, y un exantema característico, la elastosis perforante serpiginosa, que suele afectar al cuello y a las axilas. Además, en algunos pacientes con presentación neurológica, el tratamiento con D-penicilamina induce un agravamiento paradójico de la enfermedad neurológica.

En pacientes que no pueden tolerar la D-penicilamina, el acetato de cinc oral y el dihidrocloruro de trietilentetramina, que disminuyen la absorción de cobre en el intestino, bajo supervisión experta son alternativas adecuadas con perfiles de efectos secundarios algo mejores.[15] La monoterapia con cinc es especialmente útil en pacientes jóvenes presintomáticos y en pacientes embarazadas, dados los posibles efectos teratógenos fetales de otros compuestos. Aunque la mayoría de los pacientes toleran bien el cinc, entre el 10 y el 20% de ellos desarrolla dispepsia, y al comparar este tratamiento con los basados en quelantes se observa una mayor incidencia a largo plazo de descompensación hepática. Otro inconveniente del cinc es el tiempo relativamente largo (4-6 meses) necesario para restaurar el equilibrio adecuado del cobre cuando se utiliza cinc en monoterapia como tratamiento inicial.

El tetratiomolibdato, que es un tratamiento experimental para la enfermedad de Wilson, forma complejos tripartitos estables con la albúmina y el cobre y favorece la excreción biliar de cobre. Actúa rápidamente y puede restaurar el equilibrio del cobre en el plazo de unas pocas semanas, en lugar de los varios meses que requieren otros fármacos quelantes del cobre o el cinc. El tetratiomolibdato puede ser especialmente apropiado para el tratamiento inicial de pacientes con presentaciones neurológicas.[A1] El tetrahidrocloruro de trientina bajo supervisión experta no es inferior a la D-penicilamina para la terapia de mantenimiento del exceso de cobre en pacientes que tienen la enfermedad de Wilson estable.[A2]

Independientemente del régimen específico elegido, se recomienda la restricción de cobre en la dieta (especialmente de marisco, hígado, frutos secos y chocolate, que son ricos en cobre).[16] Debe analizarse la concentración de cobre en el agua potable y evitarla si los niveles se aproximan a 1,3 mg/l. El tratamiento de la enfermedad de Wilson es de por vida. El incumplimiento conduce finalmente a enfermedad sintomática o a insuficiencia hepática.

El trasplante de hígado cura la enfermedad de Wilson, pero debe considerarse principalmente para los pacientes cuya insuficiencia hepática aguda o enfermedad hepática irreversible en fase terminal tiene pocas probabilidades de responder a la terapia médica. Los resultados a largo plazo tras el trasplante son excelentes y la enfermedad no reaparece.[17] Se están realizando ensayos de fase I/II de terapia génica con virus adenoasociados.[18]

Los pacientes recién diagnosticados con manifestaciones neurológicas suelen necesitar logopedia, fisioterapia o terapia ocupacional. Puede ser necesario un tratamiento para el temblor o la distonía (cap. 379) y una evaluación psicológica.

Se recomienda el asesoramiento genético en relación con el cribado familiar.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad de Wilson suele ser bueno. Los enfoques terapéuticos actuales pueden prevenir, estabilizar o revertir la mayoría de los signos y síntomas clínicos significativos.[19] La terapia de quelación del cobre, el tratamiento con cinc y el trasplante de hígado provocan la desaparición progresiva de los anillos de Kayser-Fleischer y también suelen mejorar las alteraciones renales.

No obstante, si se interrumpe el tratamiento, es inevitable la reaparición de los síntomas y el desarrollo de lesiones hepáticas potencialmente fatales. En parte debido al diagnóstico tardío y al incumplimiento, la mortalidad a largo plazo es casi 3 veces superior a la de la población general.[20]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Weiss KH, Askari FH, Czlonkowska A, et al. Phase 2 study of WTX101 (bis-choline tetrathiomolybdate) in patients with Wilson disease. *Lancet*. 2017;2:869-76.

A2. Schilsky ML, Czlonkowska A, Zuin M, et al. Trientine tetrahydrochloride versus penicillamine for maintenance therapy in Wilson disease (CHELATE): a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7:1092-102.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Schilsky ML, Roberts EA, Bronstein JM, et al. A multidisciplinary approach to the diagnosis and management of Wilson disease: 2022 practice guidance on Wilson disease from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2022. [Epub ahead of print.]
2. Gerosa C, Fanni D, Congiu T, et al. Liver pathology in Wilson's disease: from copper overload to cirrhosis. *J Inorg Biochem*. 2019;193:106-11.
3. Sandahl TD, Laursen TL, Munk DE, et al. The prevalence of Wilson's disease: an update. *Hepatology*. 2020;71:722-32.
4. Tampaki M, Gatselis NK, Savvanis S, et al. Wilson disease: 30-year data on epidemiology, clinical presentation, treatment modalities and disease outcomes from two tertiary Greek centers. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32:1545-52.
5. Shribman S, Warner TT, Dooley JS. Clinical presentations of Wilson disease. *Ann Transl Med*. 2019;7:1-15.
6. Aggarwal A, Bhatt M. Wilson disease. *Curr Opin Neurol*. 2020;33:534-42.
7. Samanci B, Sahin E, Bilgic B, et al. Neurological features and outcomes of Wilson's disease: a single-center experience. *Neurol Sci*. 2021;42:3829-34.
8. Litwin T, Duskek P, Szafranski T, et al. Psychiatric manifestations in Wilson's disease: possibilities and difficulties for treatment. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018;8:199-211.
9. Chevalier K, Mauget-Faÿsse M, Vasseur V, et al. Eye involvement in Wilson's disease: a review of the literature. *J Clin Med*. 2022;11:2528.
10. Dong Y, Wang RM, Yang GM, et al. Role for biochemical assays and Kayser-Fleischer rings in diagnosis of Wilson's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:590-6.
11. García-Villarreal L, Hernández-Ortega A, Sánchez-Monteagudo A, et al. Wilson disease: revision of diagnostic criteria in a clinical series with great genetic homogeneity. *J Gastroenterol*. 2021;56:78-89.
12. Shribman S, Marjot T, Sharif A, et al. Investigation and management of Wilson's disease: a practical guide from the British Association for the Study of the Liver. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7:560-75.
13. Xu W-Q, Wang R-M, Dong Y. Pathogenicity of intronic and synonymous variants of ATP7B in Wilson disease. *J Mol Diagn*. 2023;25:57-67.
14. Mulligan C, Bronstein JM. Wilson disease: an overview and approach to management. *Neurol Clin*. 2021;38:417-32.
15. Socha P, Czlonkowska A, Janczyk W. Wilson's disease—management and long term outcomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2022;56-57:101768.
16. Russell K, Gillanders LK, Orr DW, et al. Dietary copper restriction in Wilson's disease. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72:326-31.
17. Choudhary NS, Saigal S, Saraf N, et al. Outcome of living donor liver transplantation for Wilson's disease in adults: a single center experience. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8:132-5.
18. Moini M, To U, Schilsky ML. Recent advances in Wilson disease. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:21.
19. Hefter H, Tezeyak O, Rosenthal D. Long-term outcomes of neurological Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;49:48-53.
20. Sipilä JOT, Hietala M, Kytö V, et al. Wilson's disease in Finland: a nationwide population-based study. *Mov Disord*. 2020;35:2323-7.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

196

SOBRECARGA DE HIERRO (HEMOCROMATOSIS)

KRIS V. KOWDLEY

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La hemocromatosis hereditaria es un trastorno hereditario que conduce a una sobrecarga de hierro debido a una absorción excesiva del hierro alimentario a causa de una deficiencia de hepcidina, que es una hormona peptídica reguladora del hierro.[1] Una mutación homocigota C282Y en el gen *HFE* es responsable de la gran mayoría de los casos hereditarios. Sin embargo, la sobrecarga de hierro debida a la hiperabsorción del hierro alimentario puede ser consecuencia de otras mutaciones genéticas, anemias crónicas asociadas a una eritropoyesis ineficaz (p. ej., la talasemia; cap. 148), enfermedades hepáticas crónicas y causas yatrógenas (tabla 196-1).

EPIDEMIOLOGÍA

Se han descrito tres mutaciones de *HFE* comunes (C282Y, H63D y S65C) en la población general, pero solo las mutaciones homocigotas C282Y y las heterocigotas compuestas C282Y/H63D se han asociado con el fenotipo de la hemocromatosis en ausencia de otro factor que contribuya a la sobrecarga de hierro. Un estudio norteamericano que examinó a casi 100.000 pacientes halló una prevalencia estimada de homocigosis C282Y en el 0,44% de los blancos no hispanos, el 0,11% de los nativos americanos, el 0,027% de los hispanos, el 0,014% de los negros, el 0,12% de los isleños del Pacífico y el 0,000039% de los asiáticos.[2,3] La mutación H63D se asocia a la hemocromatosis fenotípica solo cuando está presente junto con la mutación C282Y, mientras que la mutación S65C se considera un polimorfismo y no se ha demostrado que contribuya a la sobrecarga de hierro. Se desconoce la verdadera prevalencia de estas otras formas no clásicas 2 a 4.

BIOPATOLOGÍA

La absorción del hierro de la dieta está regulada por las necesidades de hierro del cuerpo.[4] En circunstancias de carencia de hierro, la absorción de hierro aumenta hasta que las reservas corporales de hierro están repletas, momento en el que la absorción de hierro disminuye hasta los niveles basales. El hierro de la dieta se absorbe en el duodeno proximal como hierro inorgánico o como hierro hemo (fig. 196-1). El equilibrio del hierro en el ser humano se regula principalmente a nivel de la absorción intestinal, ya que el organismo no dispone de un mecanismo para excretar el hierro que no sea por la pérdida fisiológica de células descamadas o por la menstruación. La hepcidina, que es una hormona peptídica de 25 aminoácidos sintetizada principalmente en el hígado y secretada en la sangre, se considera el regulador principal de la homeostasis del hierro.[5] La hepcidina actúa bloqueando la absorción de hierro en el intestino y bloqueando la liberación de hierro de los lugares de almacenamiento de las células reticuloendoteliales, que se encuentran principalmente en el hígado (v. fig. 196-1). Los trastornos genéticos por sobrecarga de hierro se producen cuando las mutaciones de los genes reguladores del hierro dan lugar a una producción reducida y a niveles inapropiadamente bajos de hepcidina en respuesta a los niveles almacenados y circulantes de hierro, cuyo efecto neto es la hiperabsorción de por vida del hierro alimentario. La acumulación progresiva de hierro en diversos órganos puede acabar provocando las lesiones tisulares características del fenotipo de la hemocromatosis.

La absorción de hierro inorgánico sigue un proceso coordinado que comienza con la conversión de hierro de la forma férrica a la forma ferrosa por la reductasa férrica relacionada con el citocromo *b* duodenal (dcytb) que está presente en la superficie luminal de los enterocitos duodenales. A continuación, el hierro férrico atraviesa la membrana apical de los enterocitos a través del transportador 1 de metales divalentes. El hierro absorbido puede ser utilizado para procesos intracelulares, almacenado como ferritina en los enterocitos o convertido de nuevo en hierro férrico por la hefaestina, lo que permite su transferencia a través de la membrana basolateral de los enterocitos al plasma circulante mediante la proteína exportadora de hierro, la ferroportina. El hierro se une a la transferrina en el receptor de transferrina (TfR1) en la circulación. Los hepatocitos captan el hierro unido a la transferrina a través de los receptores TfR1 y posiblemente TfR2, así como por mecanismos no mediados por receptores. Los hepatocitos también pueden absorber hierro libre de la circulación cuando la transferrina está muy saturada. Por el contrario, las células del sistema reticuloendotelial (células de Kupffer en el hígado) absorben hierro principalmente mediante la fagocitosis de los eritrocitos senescentes o posiblemente los hepatocitos apoptósicos. Las células de Kupffer también pueden secuestrar el hierro unido a la transferrina a través del TfR1.

Las mutaciones de los genes *HFE, TfR2* y *HJV* dan lugar a concentraciones de hepcidina muy reducidas, lo que permite aumentar de manera persistente la absorción del hierro de una dieta normal. Las mutaciones del gen *HAMP* (hepcidina) también pueden dar lugar a concentraciones inapropiadamente bajas de hepcidina, lo que provoca una sobrecarga de hierro. La sobrecarga de hierro en el parénquima también puede deberse a mutaciones del gen de la ferroportina.

La hemocromatosis clásica *(HFE)* se define como hemocromatosis de tipo 1, mientras que otros tipos raros de hemocromatosis hereditaria se clasifican actualmente como tipos 2 a 4.[6,7] La hemocromatosis juvenil, que es una forma grave de hemocromatosis asociada a una sobrecarga grave de hierro y que se presenta en la segunda o tercera décadas de la vida, consta del tipo 2A y el tipo 2B. El tipo 2A está causado por una mutación del gen de la hemojuvelina *(HJV)*, situado en el cromosoma 1 y que codifica la proteína hemojuvelina. El tipo 2B se debe a una mutación del gen de la proteína antimicrobiana hepática *(HAMP)*, que codifica la hepcidina. El tipo 3 se debe a una mutación del gen del receptor de transferrina 2 *(TFR2)* que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7; el gen *TFR2* es similar al *TFR1* pero se expresa predominantemente en el hígado. El tipo 4 está causado por mutaciones dominantes de ganancia de función en el gen de la ferroportina *(SLC40A1)*, que está localizado en el cromosoma 2, lo que conduce a la resistencia a la hepcidina. Una mutación diferente que provoca la pérdida de función de la ferroportina se ha denominado «enfermedad de la ferroportina» porque sus características clínicas, bioquímicas e histológicas son muy diferentes de las de otras formas de hemocromatosis hereditaria.[8]

Los estudios de cribado basados en la población han demostrado que la penetrancia y la expresividad clínica de la mutación homocigota C282Y son bajas, especialmente en las mujeres. Varios factores pueden estar asociados a la expresión fenotípica, como la pérdida fisiológica de sangre debida a la menstruación o factores que conducen a una mayor absorción de hierro (p. ej., la ingesta excesiva de alcohol u otras enfermedades hepáticas como la hepatitis C crónica o la esteatohepatitis) y el aumento de la ingesta de ácido ascórbico o cítrico.

La sobrecarga de hierro se asocia a una reducción de la función de las células inmunitarias. También se asocia a una alteración de la regulación de los linfocitos T CD8, tanto de los pacientes *HFE* como de los ratones que no expresan *Hfe*. Los microbios siderófilos crecen rápidamente en los nichos en los que se dispone de más hierro, y estos microorganismos pueden causar infecciones graves en los pacientes con una sobrecarga de hierro. Los posibles mecanismos de la diabetes incluyen sobre todo el daño directo a las células β pancreáticas por el hierro, y cierta contribución de la resistencia a la insulina en el hígado debido a la sobrecarga de hierro del órgano. Se cree que el hipotiroidismo se debe a la toxicidad directa del hierro en la glándula tiroides, mientras que el hipogonadismo hipogonadótropo y la insuficiencia suprarrenal, que

TABLA 196-1 CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES DE SOBRECARGA DE HIERRO

HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA
Autosómico recesivo relacionado con *HFE* de tipo 1
C282Y/C282Y
C282Y/H63D
Otras mutaciones
No relacionados con *HFE* de tipos 2-4
Mutaciones de hemojuvelina *(HJV)* (autosómica recesiva)
Mutaciones de hepcidina *(HAMP)* (autosómica recesiva)
Mutaciones del receptor 2 de transferrina *(TFR2)* (autosómica recesiva)
Mutaciones de ferroportina *(SLC40A1)* (autosómica dominante)
Aceruloplasminemia
Mutaciones de transportador de metales divalentes 1 *(SLC11A2)* (inusuales)
Atransferrinemia
Varios
Sobrecarga de hierro de tipo africano
Sobrecarga de hierro neonatal (inusual)
SOBRECARGA DE HIERRO SECUNDARIA
Anemia causada por la eritropoyesis ineficaz
Talasemia mayor
Anemias sideroblásticas
Anemias diseritropoyéticas congénitas
Hepatopatías
Enfermedad hepática alcohólica
Hepatitis viral crónica B y C
Porfiria cutánea tardía
Esteatohepatitis no alcohólica
Después de derivación portocava
Varios
Sobrecarga de hierro transfusional
Administración excesiva de hierro parenteral

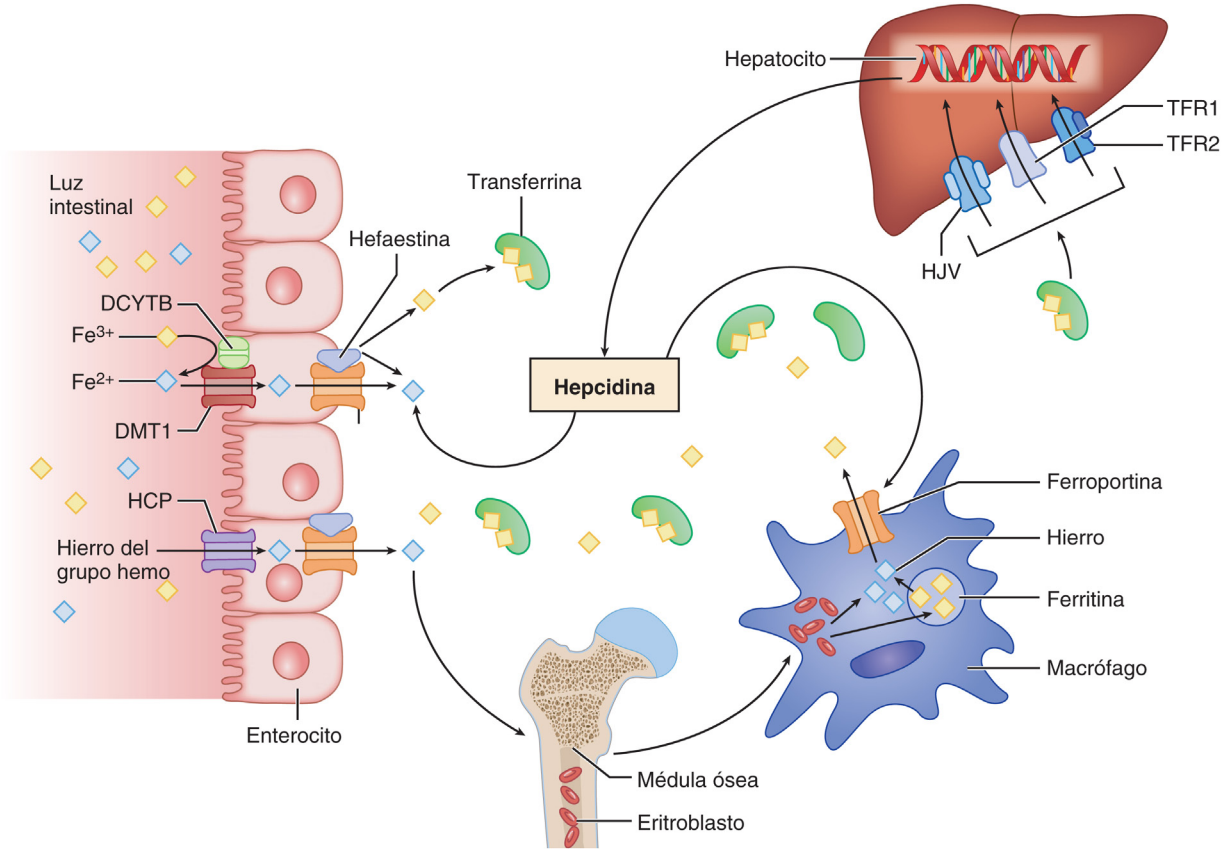

FIGURA 196-1. Hepcidina, el regulador principal de la absorción y secreción de hierro. Los niveles plasmáticos de hierro se controlan principalmente a nivel de la absorción por los enterocitos duodenales y los macrófagos del sistema reticuloendotelial (SRE). El hierro hemo también puede absorberse directamente del tracto gastrointestinal a través de una proteína transportadora, posiblemente la proteína transportadora del hemo. El hierro no hemo (inorgánico) se absorbe a través del transportador de metales divalentes 1 tras su conversión de hierro férrico (Fe^{3+}) a hierro ferroso (Fe^{2+}) a través de la citocromo *b* reductasa férrica duodenal. Los macrófagos del SRE adquieren hierro a través de la eritrofagocitosis. La salida del hierro tanto de los enterocitos como de los macrófagos del SRE se produce a través de la proteína de exportación de hierro ferroportina. El Fe^{2+} se reduce de nuevo a hierro férrico (Fe^{3+}) a través de la hefaestina antes de ser transportado fuera del enterocito. El hierro se une a la transferrina al entrar en el plasma y luego viaja por la circulación, donde es captado por diversos órganos y utilizado en el desarrollo de los eritrocitos y otros procesos biológicos. El principal regulador de los niveles de hierro es la hormona hepcidina, producida por los hepatocitos. A medida que aumentan las reservas de hierro, la hepcidina inhibe el eflujo de hierro tanto de los enterocitos del duodeno como de los macrófagos del SRE a través de la regulación a la baja de la ferroportina. Los niveles séricos de hierro influyen en la expresión de la hepcidina a través de la interacción de la proteína HFE con TFR1/TFR2 junto con la proteína morfógena ósea 6 y la HJV. DCYTB, citocromo *b* reductasa férrica duodenal; DMT1, transportador de metales divalentes 1; HCP, proteína transportadora del hemo; HJV, hemojuvelina; TFR1, receptor de transferrina 1; TFR2, receptor de transferrina 2. (Tomado de Kowdley KV, Gochanour EM, Sundaram V, et al. Hepcidin signaling in health and disease: ironing out the details. *Hepatol Commun.* 2021;5:723-735.)

TABLA 196-2 TIPOS Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

TIPO	EDAD	MUTACIÓN/GEN	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS COMUNES
1A	Edad media	C282Y+/+ *HFE*	AR	Artropatía, diabetes, hipotiroidismo, hipogonadismo, insuficiencia suprarrenal, enfermedad hepática, disfunción endocrina, miocardiopatía y pigmentación cutánea
1B	Edad media	C282Y/H63D *HFE*	AR	
2A	< 30 años	G3290V/*HJV*	AR	Hipogonadismo, miocardiopatía
2B	< 30 años	Varios/*HAMP*	AR	
3	Intermedia	Varios/*TfR2*	AR	Puede tener características de hemocromatosis hereditaria juvenil o de tipo 2
4	Variable	Varios/*SLC40A1*	AD	Resistencia a la hepcidina, cansancio y dolor articular

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva.

son poco frecuentes en la hemocromatosis hereditaria, pueden deberse al depósito de hierro en la adenohipófisis. Se cree que la artropatía está causada por la deposición de cristales de pirofosfato cálcico en los espacios articulares, lo que provoca inflamación, estrechamiento de los espacios articulares, condrocalcinosis, formación de quistes subcondrales y osteopenia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características clínicas varían entre las distintas formas de hemocromatosis genética (tabla 196-2). Muchos pacientes portadores de mutaciones de *HFE*, ya sean heterocigotos u homocigotos, no expresan el fenotipo clínico de la enfermedad por sobrecarga de hierro (tablas 196-3 y 196-4) ni siquiera evidencias bioquímicas de sobrecarga de hierro (aumento de la saturación sérica de hierro-transferrina, ferritina), y la mayoría de los pacientes con la mutación homocigota C282Y pueden no desarrollar nunca daños orgánicos específicos por sobrecarga de hierro. Por ejemplo, entre los homocigotos C282Y con valores normales de ferritina sérica en el momento del diagnóstico, menos del 15% desarrollan valores de ferritina > 1.000 ng/ml a lo largo de 12 años de seguimiento. Se calcula que el 50% de las mujeres y el 25% de los hombres adultos homocigotos para la mutación C282Y tienen niveles séricos de ferritina normales y nunca necesitarán tratamiento con flebotomías. Sin embargo, aproximadamente 1 de cada 10 hombres homocigotos C282Y acabará desarrollando una enfermedad hepática si la hemocromatosis no se diagnostica precozmente, normalmente mediante cribado, y se trata.[9]

Además, la mutación H63D no provoca sobrecarga de hierro a menos que se presente en forma heterocigota compuesta con C282Y. Además, ahora se reconoce que la mutación S65C es un polimorfismo que no está asociado a la sobrecarga de hierro.

Basándose en la genética, la expresión fenotípica y la historia natural a largo plazo, la hemocromatosis hereditaria puede clasificarse en tres estadios clínicos, como se muestra:

- Estadio 1: predisposición genética a la hemocromatosis hereditaria sin indicios de aumento de las reservas de hierro (estudios normales del hierro en el suero).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 196-3 SÍNTOMAS EN PACIENTES CON HEMOCROMATOSIS HEREDITARIAS

ASINTOMÁTICOS
Anomalías en los estudios del hierro sérico en el perfil químico de cribado habitual
Resultados anómalos en las pruebas hepáticas
Identificado por estudio de la familia
Identificado por cribado de población
SÍNTOMAS SISTÉMICOS INESPECÍFICOS
Debilidad
Cansancio
Letargo
Apatía
Pérdida de peso
SÍNTOMAS ESPECÍFICOS RELACIONADOS CON LOS ÓRGANOS
Dolor abdominal (hepatomegalia)
Artralgias (artritis)
Síntomas de diabetes mellitus (páncreas)
Amenorrea (cirrosis)
Pérdida de libido e impotencia (hipófisis, cirrosis)
Síntomas de insuficiencia cardíaca (corazón)
Arritmias (corazón)

Tomado de Bacon BR. Chapter 212. Iron overload (hemochromatosis). In: *Goldman-Cecil Medicine.* 25th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.

TABLA 196-4 HALLAZGOS FÍSICOS EN PACIENTES CON HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

ASINTOMÁTICOS
No hay hallazgos físicos
Hepatomegalia
SINTOMÁTICOS
Hígado
Hepatomegalia
Estigmas cutáneos de enfermedad hepática crónica
Esplenomegalia
Signos de insuficiencia hepática: ascitis y encefalopatía
Articulaciones
Artritis
Hinchazón articular
Corazón
Miocardiopatía dilatada
Insuficiencia cardíaca congestiva
Piel
Aumento de la pigmentación
Endocrino
Atrofia testicular
Hipogonadismo
Hipotiroidismo

Tomado de Bacon BR. Chapter 212. Iron overload (hemochromatosis). In: *Goldman-Cecil Medicine.* 25th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.

- Estadio 2: predisposición genética a la hemocromatosis hereditaria y algunas características fenotípicas de sobrecarga de hierro sin daño orgánico.
- Estadio 3: predisposición genética a la hemocromatosis hereditaria acompañada de sobrecarga de hierro demostrada con lesión tisular o daño orgánico.

Síntomas y signos asociados a la hemocromatosis hereditaria

Salud general

El cansancio es un síntoma inespecífico pero habitual en los pacientes con hemocromatosis hereditaria. Debido a la alteración de la función de los linfocitos T,[10] los pacientes con hemocromatosis hereditaria también tienen un mayor riesgo de infecciones por *Listeria monocytogenes* (cap. 272), *Yersinia enterocolitica* (cap. 288), *Cunninghamella bertholletiae* (cap. 312), *Aeromonas hydrophila* y *Vibrio vulnificus* (cap. 278).

Artropatía

La artropatía se da en el 20 al 60% de los pacientes con hemocromatosis hereditaria,[11] especialmente en pacientes con volúmenes corpusculares medios eritrocíticos más elevados.[12] Las articulaciones metacarpofalángicas segunda y tercera y las rodillas son las más comúnmente implicadas, pero otras articulaciones pueden verse afectadas por una artritis monoarticular o poliarticular. El esqueleto axial puede estar afectado con deformidades acompañantes. Las características pueden solaparse con la artrosis (cap. 241) y la enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico (cap. 252). El signo físico clásico es el «dolor en el apretón de manos», que refleja los cambios inflamatorios de las articulaciones metacarpofalángicas segunda y tercera. La radiografía simple puede diferenciar la artritis asociada a la hemocromatosis hereditaria de la enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio al encontrar una afectación específica de la segunda y la tercera articulaciones metacarpofalángicas y osteófitos «en forma de gancho» en las cabezas de los metacarpianos.

Hepatopatía

Frecuentemente se produce hepatomegalia, que puede ser asintomática o estar asociada con dolor en el hipocondrio derecho debido a la distensión de la cápsula hepática.[13] La acumulación progresiva de hierro en el hígado puede provocar fibrosis hepática y cirrosis. Pueden producirse fibrosis avanzada e incluso cirrosis sin inflamación; por lo tanto, las concentraciones séricas de aminotransferasas no identifican a los pacientes con fibrosis hepática avanzada.

Enfermedad cardíaca

Las manifestaciones cardíacas de la hemocromatosis hereditaria son poco frecuentes, pero son la segunda causa principal de muerte relacionada con la enfermedad. La sobrecarga cardíaca de hierro en la hemocromatosis hereditaria se asocia a defectos de conducción, que pueden provocar taquiarritmias supraventriculares (cap. 52) o bloqueo cardíaco (cap. 51).[14] Los pacientes pueden presentar inicialmente disnea de esfuerzo debido a una disfunción diastólica que crea una hemodinámica restrictiva y presiones de llenado elevadas (caps. 45 y 47). Las manifestaciones de la miocardiopatía dilatada y la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo se producen más tarde.[15]

Manifestaciones endocrinas

Las manifestaciones endocrinas son frecuentes con la enfermedad avanzada.[16] En la hemocromatosis hereditaria de tipo 1, la prevalencia de la diabetes (cap. 210) se estima aproximadamente entre el 13 y el 23%, pero es mayor en la hemocromatosis hereditaria juvenil (tipo 2) y posiblemente en la de tipo 4.

El hipogonadismo (caps. 216 y 218), que es la segunda complicación endocrina más frecuente de la hemocromatosis hereditaria después de la diabetes mellitus, es una característica especialmente predominante de la hemocromatosis hereditaria juvenil (tipo 2). Las manifestaciones clínicas en los hombres incluyen pérdida de la libido, la impotencia y la osteoporosis temprana. En las mujeres se observan amenorrea, pérdida de la libido o menopausia prematura. La prevalencia del hipotiroidismo es 80 veces mayor en la hemocromatosis hereditaria que en la población general. También puede producirse una insuficiencia suprarrenal absoluta o relativa (cap. 208).

Pigmentación de la piel

La hiperpigmentación de la piel en la hemocromatosis hereditaria se debe principalmente a la insuficiencia suprarrenal primaria, que lleva a un aumento de la producción de melanina, lo que da lugar al característico tono metálico o gris pizarra frecuentemente conocido como bronceado. La hiperpigmentación es más pronunciada en la cara, el cuello y las extremidades. También puede aparecer un aumento de la pigmentación en el paladar duro y la retina. Puede observarse atrofia epidérmica y dérmica.

DIAGNÓSTICO

La evaluación por sospecha de hemocromatosis hereditaria debe comenzar con el hierro sérico, la capacidad total de fijación del hierro, el cálculo de la saturación de hierro-transferrina y un nivel de ferritina sérica (fig. 196-2).[17] Una saturación de hierro-transferrina superior al 45% o un nivel elevado de ferritina sérica deben incitar a realizar estudios del gen *HFE*.[18] Puede confirmarse que los pacientes homocigotos respecto a C282Y tienen una hemocromatosis hereditaria.

Las pruebas genéticas clínicas de rutina se limitan a las mutaciones C282Y, H63D y S65C, pero pueden obtenerse pruebas para los tipos 2, 3 y 4 a través de laboratorios especializados. Además, debido a que la mutación C282Y está presente principalmente en las poblaciones de raza blanca, las pruebas del gen *HFE* tienen menos probabilidades de ser positivas en las personas de ascendencia distinta. Por lo tanto, los pacientes que muestran evidencias clínicas o de laboratorio de sobrecarga de hierro pero no tienen una mutación del gen *HFE* que se asocia a la hemocromatosis hereditaria clásica (tipo 1) pueden presentar una forma no relacionada con *HFE* de hemocromatosis hereditaria.

Por ende, en los pacientes que no son homocigotos respecto a C282Y, es más probable que exista una explicación adicional para la sobrecarga de hierro hepático que en los homocigotos. Los pacientes con la mutación heterocigota compuesta C282Y/H63D y otros genotipos de *HFE* tienen más probabilidades de presentar inflamación portal o lobular y esteatosis en la biopsia hepática que los homocigotos C282Y, lo que sugiere que los pacientes con otros genotipos *HFE* deben ser evaluados para detectar la presencia de enfermedades hepáticas concomitantes como la hepatitis o la enfermedad del hígado graso. Por el contrario, los pacientes con enfermedad hepática avanzada por otra causa, en particular la hepatitis C y el alcohol, pueden presentar un aumento de la saturación de la transferrina sérica y de los niveles de ferritina, así como un incremento

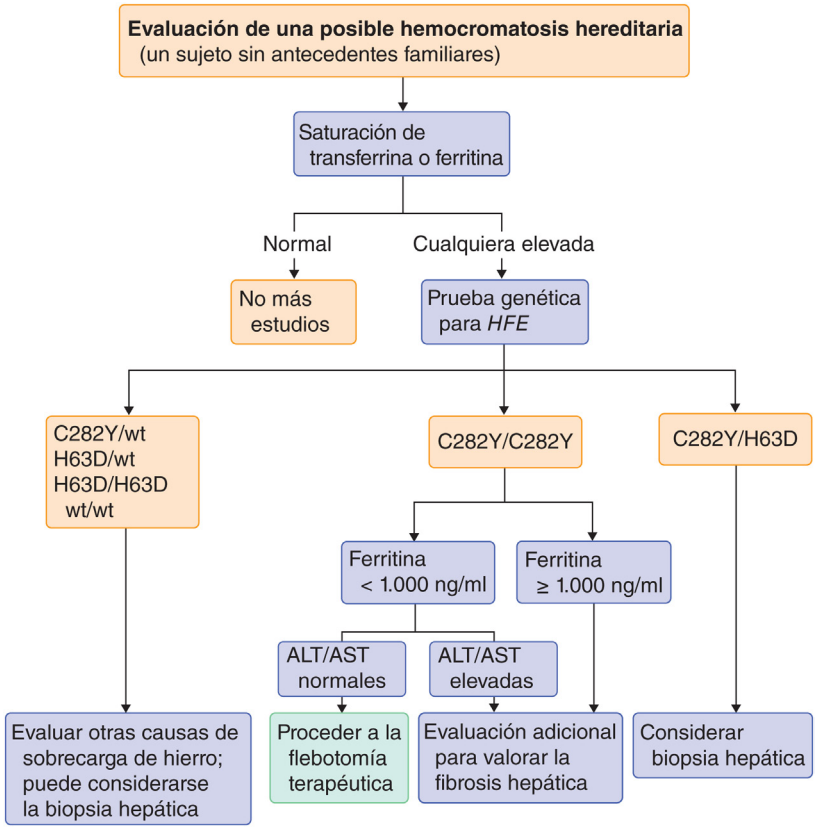

FIGURA 196-2. Algoritmo propuesto para el diagnóstico y el tratamiento de la hemocromatosis hereditaria. ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; wt, tipo natural (normal).

del contenido de hierro hepático, incluso en ausencia de hemocromatosis hereditaria. El genotipado de *HFE* es necesario para establecer el diagnóstico en este contexto, aunque las pruebas genéticas pueden no ser útiles en pacientes con hemocromatosis hereditaria no relacionada con HFE (tipos 2 a 4). El análisis fenotípico de la hemocromatosis hereditaria causada por una de las 70 mutaciones diferentes identificadas hasta la fecha en los genotipos *HJV, HAMP* y *TFR2* ha demostrado que estos pacientes tienen una edad de aparición más temprana y un curso clínico más grave que la hemocromatosis hereditaria por *HFE,* y son particularmente prevalentes la miocardiopatía y el hipogonadismo.[19]

La biopsia hepática, que había sido el método de referencia para confirmar el diagnóstico de hemocromatosis hereditaria, para medir la cantidad de hierro hepático y para determinar el grado de fibrosis hepática, puede reservarse para establecer el diagnóstico fenotípico cuando el genotipado de *HFE* es negativo. En el caso de la sobrecarga de hierro secundaria (p. ej., la sobrecarga de hierro transfusional), el patrón de distribución del hierro en el hígado es similar al observado en la hemocromatosis hereditaria de tipo 4, con el depósito de hierro localizado principalmente en las células de Kupffer del SRE, escasez de hierro en los hepatocitos y falta de un gradiente de hierro periportal a pericentral.

Cuantificación de la sobrecarga de hierro

Una vez establecido el diagnóstico, los siguientes pasos son evaluar el grado de sobrecarga hepática de hierro, la posibilidad de fibrosis hepática avanzada y las manifestaciones extrahepáticas. Entre las medidas adicionales para evaluar el grado de fibrosis hepática están las concentraciones séricas de ácido hialurónico, la elastografía transitoria o la elastografía por resonancia magnética.[20] Los pacientes con una ferritina sérica superior a 1.000 ng/ml tienen hasta un 40% de riesgo de tener una fibrosis hepática avanzada o una cirrosis, y hay que evaluarlos para detectar la fibrosis hepática avanzada. La resonancia magnética (RM) (ponderada en T2*) es la modalidad de imagen sensible y específica más accesible para diagnosticar y cuantificar la sobrecarga de hierro en pacientes con hemocromatosis hereditaria.[21] En el caso de la fibrosis hepática avanzada, los métodos no invasivos para detectar la rigidez del hígado (que es un marcador de la acumulación grave de hierro, la probabilidad de cirrosis y el riesgo de progresión a carcinoma hepatocelular) incluyen la elastografía por RM o la elastografía transitoria controlada por vibración.[22]

Cribado

No se recomienda el cribado rutinario porque la hemocromatosis es relativamente infrecuente. Sin embargo, los familiares de primer grado de pacientes con hemocromatosis hereditaria confirmada genotípicamente deben someterse a un cribado con análisis mutacional de *HFE,* así como a una medición de la saturación de transferrina y del nivel de ferritina. Los familiares de los pacientes con una hemocromatosis hereditaria relacionada con *HFE* con resultados negativos en el estudio de mutaciones de *HFE* no requieren más pruebas, mientras que en los familiares que tienen resultados positivos deben vigilarse anualmente las concentraciones séricas de ferritina, e iniciarse las flebotomías en cuanto aparezca una sobrecarga clínica de hierro.

TRATAMIENTO

La piedra angular de la terapia de la hemocromatosis hereditaria con un nivel de ferritina sérica de 300 ng o más[A1] es extraer una unidad de sangre mediante flebotomía terapéutica a intervalos regulares, con el objetivo de reducir el nivel de ferritina sérica a menos de 100 ng/ml.[23] Cada unidad de sangre total (de 450 a 500 ml) contiene entre 200 y 250 mg de hierro, y la mayoría de los pacientes toleran flebotomías frecuentes (semanales o quincenales) hasta que han agotado sus reservas totales de hierro corporal. La eritrocitaféresis elimina selectivamente los eritrocitos, es más eficiente, y conduce a un agotamiento más rápido del hierro que la flebotomía simple, pero requiere un equipo de aféresis y experiencia. Dado que la tasa de movilización del hierro puede variar entre los pacientes, deben controlarse los niveles de ferritina sérica y de hemoglobina.

Se debe suspender la flebotomía o modificar el programa si el nivel de hemoglobina desciende a menos de 11 g/dl. Tras alcanzar el nivel objetivo de ferritina sérica de 50 a 100 ng/ml, la flebotomía de mantenimiento debe continuar cada 2 a 4 meses debido a la hiperabsorción y reacumulación continuas de hierro. La deferiprona oral[24] o el deferasirox o la deferoxamina parenteral pueden utilizarse bajo supervisión experta en pacientes cuya anemia les impida someterse a una flebotomía terapéutica.[25]

Una dieta con poca o ninguna carne roja reduce la ingesta de hierro y puede reducir las necesidades de flebotomía.[26] Los inhibidores de la bomba de protones pueden reducir algo la absorción de hierro y las necesidades de flebotomía,[A2] pero actualmente no se recomienda su uso a largo plazo con este fin porque sus beneficios marginales son pequeños. El desarrollo futuro de los agonistas de la hepcidina es prometedor.

El trasplante de hígado puede realizarse en caso de enfermedad hepática terminal o carcinoma hepatocelular. En teoría, el trasplante de hígado debería curar la enfermedad, ya que el hígado es la localización primaria del gen *HFE* deficiente que da lugar a una producción deficiente de hepcidina. Sin embargo, los pacientes con hemocromatosis hereditaria pueden tener un mayor riesgo de complicaciones infecciosas o cardíacas tras el trasplante de hígado, por lo que debe intentarse reducir la sobrecarga cardíaca de hierro antes del trasplante de hígado.[27]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PRONÓSTICO

Los pacientes que tienen mutaciones de *HFE* sin hemocromatosis fenotípica o cuya sobrecarga de hierro se trata antes de que se desarrollen daños en los órganos finales tienen una esperanza de vida normal. La astenia puede mejorar con la reducción del hierro. Por desgracia, la eliminación de hierro mediante flebotomías no mejora de forma fiable los síntomas articulares.

La presencia de enfermedades hepáticas coincidentes, en particular la esteatohepatitis (alcohólica o no alcohólica) y la hepatitis C crónica, puede aumentar el nivel de sobrecarga de hierro hepático y la probabilidad de cirrosis en los pacientes con hemocromatosis hereditaria. Los pacientes con cirrosis tienen un riesgo significativamente mayor de padecer un carcinoma hepatocelular, especialmente en presencia de otra forma coexistente de enfermedad hepática. La enfermedad hepática es la causa más común de mortalidad en la hemocromatosis hereditaria asociada al *HFE*.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Ong SY, Gurrin LC, Dolling L, et al. Reduction of body iron in HFE-related haemochromatosis and moderate iron overload (Mi-Iron): a multicentre, participant-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Haematol*. 2017;4:e607-14.

A2. Vanclooster A, van Deursen C, Jaspers R, et al. Proton pump inhibitors decrease phlebotomy need in HFE hemochromatosis: double-blind randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2017;153:678-80.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Olynyk JK, Ramm GA. Hemochromatosis. *N Engl J Med*. 2022;387:2159-70.
2. Barton JC, Edwards CQ, Acton RT. HFE hemochromatosis in African Americans: prevalence estimates of iron overload and iron overload-related disease. *Am J Med Sci*. 2023;365:31-6.
3. Anderson GJ, Bardou-Jacquet E. Revisiting hemochromatosis: genetic vs. phenotypic manifestations. *Ann Transl Med*. 2021;9:731.
4. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*. 2020;105:260-72.
5. Kowdley KV, Gochanour EM, Sundaram V, et al. Hepcidin signaling in health and disease: ironing out the details. *Hepatol Commun*. 2021;5:723-35.
6. Piperno A, Pelucchi S, Mariani R. Inherited agonists as therapeutic tools. *Blood*. 2018;131:1790-4.
7. Kowdley DS, Kowdley KV. Appropriate clinical genetic testing of hemochromatosis type 2-4, including ferroportin disease. *Appl Clin Genet*. 2021;14:353-61.
8. Girelli D, Busti F, Brissot P, et al. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON society. *Blood*. 2022;139:3018-29.
9. Grosse SD, Gurrin LC, Bertalli NA, et al. Clinical penetrance in hereditary hemochromatosis: estimates of the cumulative incidence of severe liver disease among HFE C282Y homozygotes. *Genet Med*. 2018;20:383-9.
10. Ganz T. Iron and infection. *Int J Hematol*. 2018;107:7-15.
11. Kiely PD. Haemochromatosis arthropathy—a conundrum of the Celtic curse. *J R Coll Physicians Edinb*. 2018;48:233-8.
12. Rehman A, Carroll GJ, Powell LW, et al. Arthropathy in hereditary haemochromatosis segregates with elevated erythrocyte mean corpuscular volume. *Scand J Rheumatol*. 2021;50:139-42.
13. Barton JC, Barton JC, Patel N, et al. Abdominal pain and cirrhosis at diagnosis of hemochromatosis: analysis of 219 referred probands with HFE p.C282Y homozygosity and a literature review. *PLoS One*. 2021;16:e0261690.
14. Udani K, Chris-Olaiya A, Ohadugha C, et al. Cardiovascular manifestations in hospitalized patients with hemochromatosis in the United States. *Int J Cardiol*. 2021;342:117-24.
15. Diez-López C, Comin-Colet J, González-Costello J. Iron overload cardiomyopathy: from diagnosis to management. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33:334-40.
16. Muñoz Moreno D, Miguélez González M, González Fernández L, et al. A review of systemic infiltrative diseases and associated endocrine diseases. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021;68:312-20.
17. Cabrera E, Crespo G, VanWagner LB. Diagnosis and management of hereditary hemochromatosis. *JAMA*. 2022;328:1862-3.
18. Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, et al. ACG clinical guideline: hereditary hemochromatosis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:1202-18.
19. Sandhu K, Flintoff K, Chatfield MD, et al. Phenotypic analysis of hemochromatosis subtypes reveals variations in severity of iron overload and clinical disease. *Blood*. 2018;132:101-10.
20. Golfeyz S, Lewis S, Weisberg IS. Hemochromatosis: pathophysiology, evaluation, and management of hepatic iron overload with a focus on MRI. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12:767-78.
21. Bardout-Jacquet E, Hamdi-Roze H, Paisant A, et al. Non-invasive diagnosis and follow-up of hyperferritinaemia. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021;46:101762.
22. Ong SY, Khoo T, Nicoll AJ, et al. Utility and limitations of Hepascore and transient elastography to detect advanced hepatic fibrosis in HFE hemochromatosis. *Sci Rep*. 2021;11:14654.
23. Cancado RD, Alvarenga AM, Santos PCJ. HFE hemochromatosis: an overview about therapeutic recommendations. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2022;44:95-9.
24. Hider RC, Hoffbrand AV. The role of deferiprine in iron chelation. *N Engl J Med*. 2018;379:2140-50.
25. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *J Hepatol*. 2022;77:479-502.
26. Milman NT. Managing genetic hemochromatosis: an overview of dietary measures, which may reduce intestinal iron absorption in persons with iron overload. *Gastroenterology Res*. 2021;14:66-80.
27. Palmer WC, Vishnu P, Sanchez W, et al. Diagnosis and management of genetic iron overload disorders. *J Gen Intern Med*. 2018;33:2230-6.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

197

MALNUTRICIÓN GRAVE

MARK J. MANARY E INDI TREHAN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La malnutrición grave engloba al menos tres síndromes clínicos distintos. El primero y más frecuente, el retraso en el crecimiento, está presente en todos los países en vías de desarrollo. Es consecuencia de un déficit crónico de macronutrientes y micronutrientes durante el período prenatal y en los primeros años de vida, y se manifiesta en forma de bajo peso en el momento del nacimiento y retraso cognitivo y físico irreversible, que incluye un peso y una estatura anormalmente bajos durante la primera infancia. Una segunda manifestación es la denominada malnutrición aguda, un déficit principalmente de macronutrientes que también se puede producir en adultos. En sus formas más graves, incluye el kwashiorkor (malnutrición edematosa), el marasmo (emaciación grave) y la forma mixta de kwashiorkor marásmico. El tercer síndrome consiste en una emaciación secundaria a enfermedades médicas o quirúrgicas crónicas o agudas subyacentes. En la práctica clínica, estos síndromes a menudo se solapan de forma significativa tanto en una población como en una persona determinada, especialmente el retraso del crecimiento y la malnutrición aguda en niños en entornos empobrecidos.

EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de la pandemia mundial de obesidad (cap. 201), la malnutrición grave[1,2] sigue causando una epidemia mundial de retraso del crecimiento, sobre todo en las poblaciones rurales de los países pobres.[3] Aproximadamente el 22% de los niños menores de 5 años sufren retraso en el crecimiento en todo el mundo, y otro 6,7% padece emaciación.[4] Se calcula que el 15% de la mortalidad mundial de menores de 5 años es atribuible al retraso del crecimiento y otro 12% a la emaciación.

Las tasas de malnutrición grave secundaria entre los pacientes con enfermedades médicas y quirúrgicas varían mucho y están en función de las enfermedades subyacentes, las afecciones comórbidas, el estado nutricional antes de la enfermedad y el nivel de recursos económicos y apoyo social. En los pacientes ambulatorios de edad avanzada, la prevalencia de la malnutrición puede superar el 10%.[5] Entre los pacientes hospitalizados son habituales tasas de malnutrición del 25 al 60% (cap. 198).

BIOPATOLOGÍA

La mayor parte del retraso en el crecimiento infantil se produce durante los 1.000 días críticos entre la concepción y los 2 años de edad. La malnutrición materna provoca bajo peso en el momento del nacimiento, que persiste después de él, baja estatura y retraso cognitivo. El retraso en el crecimiento también se observa en niños con alto riesgo de malnutrición aguda en situaciones de hambruna o cuando se ven afectados por infecciones agudas. Cuando crecen en entornos empobrecidos, incluso los niños que no presentan al nacer retraso en el crecimiento tienen un alto riesgo de padecerlo más adelante. La exposición al VIH y la infección por él, la diarrea, la neumonía, el sarampión y el paludismo pueden provocar anorexia, con la consiguiente disminución de la ingesta, aumento de las necesidades energéticas y malabsorción de nutrientes, y todo ello lleva al niño a una situación de riesgo de retraso en el crecimiento y malnutrición aguda. El fin del período en que el niño se alimenta exclusivamente de leche materna (ya sea prematuramente o a los 6 meses, como se recomienda) y el comienzo de la introducción en su dieta de otros alimentos representa un período de alto riesgo, ya que el niño comienza entonces a ingerir diversos patógenos ambientales y a menudo se reduce el aporte de proteínas de alta calidad, lípidos y micronutrientes.

Aparte de la inseguridad alimentaria crónica y las infecciones gastrointestinales repetidas, hay dos factores patobiológicos importantes que contribuyen significativamente al desarrollo de la malnutrición grave en los niños. La primera es la disfunción entérica ambiental, que es endémica en niños y adultos de todo el mundo en desarrollo.[6] La disfunción entérica ambiental se caracteriza por vellosidades intestinales aplanadas y atrofiadas, hiperplasia de las criptas e infiltración linfocítica de la lámina propia, histológicamente similar en muchos aspectos a la enfermedad celíaca (cap. 126). El efecto neto de la disfunción entérica ambiental es un aumento de la permeabilidad intestinal con translocación de bacterias y toxinas, debido a la pérdida de la integridad de las uniones estrechas, los cambios en la microbiota del intestino delgado, el deterioro de la función inmunitaria y la malabsorción. La disfunción entérica ambiental suele ser subclínica, predispone a los niños a un crecimiento deficiente y los hace más susceptibles de desarrollar malnutrición aguda.[7]

La malnutrición grave secundaria que se produce en el contexto de una enfermedad subyacente suele ser el resultado de una tríada de disminución de la ingesta energética, malabsorción y factores estresantes catabólicos. Prácticamente cualquier enfermedad crónica y/o crítica puede precipitar la malnutrición proteico-energética, pero entre las más comunes se encuentran el cáncer,[8] el VIH/sida (cap. 359), la tuberculosis (cap. 299), la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127), la enfermedad renal crónica (cap. 116), la enfermedad hepática crónica (cap. 139) y las enfermedades reumatológicas (cap. 236). Los afectados presentan un balance energético negativo que se refleja en una disminución del peso y de la actividad metabólica, a la que acompañan grados variables de consunción muscular, depleción de las reservas grasas, disminución de la capacidad cardiorrespiratoria, adelgazamiento de la piel, que se torna quebradiza y con tendencia a formar úlceras, hipotermia, inmunodeficiencia con dificultad para que cicatricen las heridas y apatía.

Las etiologías biopatológicas concretas y los factores de riesgo para el desarrollo de la malnutrición proteico-calórica secundaria son numerosos. Uno de los más importantes es la insuficiencia de la dieta como consecuencia de náuseas, anorexia, depresión, problemas dentales y debilidad motora oral asociados a la enfermedad subyacente. Incluso los nutrientes que se ingieren pueden no absorberse por razones como la reducción de la secreción de sales biliares que provoca esteatorrea, la insuficiencia pancreática y el daño de la mucosa intestinal en la enfermedad de Crohn. La inflamación sistémica y el estrés oxidativo, que son comunes en condiciones como la enfermedad crítica, la cirrosis, las infecciones por el VIH/sida y la hemodiálisis, contribuyen a un estado catabólico. Entre los factores que favorecen las pérdidas de proteínas y energía en los pacientes con enfermedad renal crónica se encuentran las alteraciones de la homeostasis de los aminoácidos por parte del riñón, la resistencia a la hormona del crecimiento y al factor de crecimiento similar a la insulina 1, las bajas concentraciones de testosterona, la resistencia a la insulina y las alteraciones en las vías de señalización mediadas por la insulina. Los pacientes con enfermedad hepática crónica sufren a menudo malnutrición grave debido a una combinación de alteración de la motilidad intestinal, dispepsia, colestasis con malabsorción de vitaminas liposolubles, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, estado hipermetabólico, síntesis proteica hepática inadecuada, falta de reservas de glucógeno y pérdida de sangre por varices.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El retraso en el crecimiento se manifiesta como baja estatura e insuficiencia ponderal para la edad. El desarrollo del cerebro, y por tanto el perímetro cefálico, también puede ser pequeño para la edad, aunque el tamaño del cerebro suele ser relativamente proporcional al tamaño corporal total.

La malnutrición aguda se manifiesta al menos de tres maneras diferentes. Los pacientes con emaciación están demacrados y débiles, habiendo sufrido una importante pérdida de peso en un período relativamente corto. La emaciación suele manifestarse primero en la axila y la ingle, progresa hacia los muslos y las nalgas y, finalmente, se hace visible en la cara, adoptando un aspecto de anciano. La emaciación puede ser leve, moderada o grave (marasmo) (fig. 197-1).



FIGURA 197-1. Kwashiorkor y marasmo en hermanos. El hermano más joven, a la izquierda, presenta kwashiorkor con edema generalizado, alteraciones cutáneas, pelo claro de color rojizo amarillento y expresión de tristeza. El mayor, a la derecha, padece marasmo, con emaciación generalizada, extrema delgadez de los brazos y las piernas, y una expresión apática. (Tomado de Peters W, Pasvol G, eds. *Tropical Medicine and Parasitology,* 5th ed. London: Mosby; 2002, Fig. 986.)



FIGURA 197-2. **Malnutrición edematosa (kwashiorkor).**

La segunda forma de malnutrición aguda es la malnutrición edematosa o kwashiorkor.[9] El edema periférico bilateral comienza en las zonas más en declive del cuerpo y progresa en sentido cefálico a medida que empeora. A pesar de lo que puede ser un edema relativamente profundo, los pacientes no suelen tener ascitis, ni está claro si su enfermedad es consecuencia de una insuficiencia hepática o de una hipoalbuminemia.[10] La piel puede presentar zonas aisladas de despigmentación a modo de «pintura desconchada», algunas de las cuales pueden abrirse y consecuentemente infectarse (fig. 197-2).

La malnutrición grave en pacientes con una enfermedad subyacente grave o crónica se presenta generalmente como un índice de masa corporal (IMC) bajo o con una pérdida de peso progresiva. Prácticamente todos los sistemas orgánicos carecen de energía en todas las formas de malnutrición grave e intentan adaptarse a la disminución de energía disponible. En cuestión de días, la grasa sustituye a la glucosa como principal fuente de combustible del organismo y se desarrolla rápidamente la cetosis. Los cambios marcados en la producción de glucosa y la descomposición de las proteínas se asocian a una disminución de la producción de urea y de las pérdidas de líquidos urinarios. La actividad metabólica basal disminuye, lo que va acompañado de hipotermia y tendencia al cansancio. Si el aporte de nutrientes no se corrige, las reservas de grasas del organismo se van agotando y la masa de tejido muscular magro puede reducirse a la mitad. La hipopotasemia produce cansancio muscular rápidamente. En el músculo cardíaco, los cambios metabólicos pueden provocar bradicardia, disminución del volumen sistólico, hipotensión y mala perfusión tisular. El volumen intravascular puede estar reducido, y al mismo tiempo se incrementa la salida de líquido de las células y capilares, lo que conduce a un edema generalizado, especialmente en el kwashiorkor.

La capacidad pulmonar se ve afectada negativamente debido a la reducción de la masa de la musculatura respiratoria y a las alteraciones electrolíticas. La piel y el pelo se suelen atrofiar, despigmentar y romperse, lo que hace al paciente propenso a las infecciones cutáneas. Las concentraciones de insulina y de hormonas tiroideas disminuyen, mientras que las de cortisol aumentan. Un estado de inmunodeficiencia, que se desarrolla a medida que los tejidos linfoides se atrofian y la inmunidad mediada por células se deteriora, pone al paciente desnutrido en una situación de alto riesgo de contraer infecciones oportunistas. Puede producirse pancitopenia debido a la supresión de la médula ósea. La malnutrición prolongada provoca finalmente el deterioro de todos los tramos del tubo digestivo; se producen atrofia y alteraciones estructurales de las vellosidades intestinales (lo que complica la alimentación terapéutica), anomalías de la función exocrina pancreática, y disminución de las secreciones gástricas y biliares. También se observan hepatomegalia e infiltración grasa del hígado. Excepto en los casos en que el origen de la enfermedad es el propio riñón, la afectación renal no es frecuente y solo se observa en las fases más avanzadas de la enfermedad. Aunque la afectación cerebral también aparece más tarde que la de otros órganos, en la malnutrición aguda se puede producir atrofia cerebral, y el retraso del desarrollo cognitivo es una complicación grave que acarrea consecuencias para el resto de la vida de los supervivientes.

DIAGNÓSTICO

La medición cuidadosa de la altura, el peso y la circunferencia de la parte media y superior del brazo puede evaluar con precisión la presencia de malnutrición grave en cualquier individuo.

Retraso del crecimiento

Se considera que los niños y los adultos tienen un retraso del crecimiento cuando la puntuación Z de la talla para la edad (ZTE) es de 2 o más desviaciones estándar (DE) por debajo de la mediana.[11] La baja estatura familiar, el hipotiroidismo (cap. 207), la deficiencia de la hormona del crecimiento (cap. 205) y la deficiencia de micronutrientes (cap. 199) se encuentran en el diagnóstico diferencial de un niño con retraso del crecimiento, pero estas causas son relativamente raras en comparación con el retraso del crecimiento nutricional en un contexto epidemiológico pertinente.

Emaciación

La emaciación puede diagnosticarse en función de la puntuación Z del peso para la talla (ZPT) o la puntuación Z del IMC para la edad (Z-IMC) de más de 2 DE por debajo de la media. También puede utilizarse la circunferencia en la zona media del brazo para diagnosticar la emaciación en los niños menores de 5 años, en las mujeres embarazadas y en los adultos. Las cardiopatías congénitas (cap. 55), la diarrea grave (cap. 126) y la deshidratación, los síndromes de malabsorción debidos a parásitos intestinales, el paludismo (cap. 316), el VIH/sida (cap. 359), la tuberculosis (cap. 299) y las neoplasias malignas deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de un paciente que presente emaciación.

La presencia de edema en un contexto epidemiológico adecuado, independientemente de los valores de otros parámetros antropométricos, debe hacer considerar seriamente el diagnóstico de kwashiorkor. Las causas fisiológicas habituales del edema, incluidas las enfermedades cardíacas (cap. 46), hepáticas (cap. 140) y renales (cap. 116) subyacentes, deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial. En las poblaciones rurales empobrecidas en las que el kwashiorkor es endémico, la atención sanitaria rutinaria también suele ser limitada; por lo tanto, deben tenerse en cuenta las posibilidades de cardiopatía congénita o reumática, síndrome nefrótico (cap. 107), anemia profunda (por deficiencia primaria de hierro, paludismo grave o anquilostomiasis, entre otras causas) y tuberculosis. No obstante, en estas poblaciones, la mayoría de los niños con edema realmente padecen kwashiorkor (e-fig. 197-1).

Malnutrición secundaria

La malnutrición secundaria debida a una enfermedad subyacente también requiere una antropometría cuidadosa, con un IMC inferior a 18,5 kg/m^2 que representa una malnutrición moderada y un IMC inferior a 15 kg/m^2 que representa una malnutrición grave.[12] Incluso en ausencia de un IMC tan bajo, cualquier pérdida importante de peso, especialmente si va acompañada de pérdida de musculatura magra además de la de reservas de grasa, debe hacer sospechar la existencia de malnutrición grave y hace preciso el estudio del individuo en busca de alguna enfermedad subyacente si esta no ha sido detectada aún. No se dispone de pruebas diagnósticas fiables para identificar a las personas con malnutrición grave porque los marcadores séricos como la albúmina, la prealbúmina y la proteína C reactiva son en sí mismos reactantes de fase aguda e inespecíficos para este fin. La disminución de la fuerza de prensión es quizás la mejor medida clínica para evaluar el grado de malnutrición en este contexto.

TRATAMIENTO

Malnutrición primaria en niños y adolescentes

Es relativamente poco lo que se puede hacer para revertir el retraso del crecimiento, ya que los problemas de crecimiento físico y cognitivo sufridos en los primeros 1.000 días se deben a una confluencia de factores ambientales que no pueden abordarse con tratamientos médicos. Los niños y adolescentes siguen corriendo un alto riesgo de sufrir un mayor retraso en el crecimiento, aunque es posible cierto grado de recuperación. Se debe prestar especial atención a la mejora de la calidad y variedad de la dieta, especialmente en lo que se refiere a la ingesta de proteínas completas. Se debe proporcionar la atención sanitaria básica, en la que hay que incluir vacunaciones, suplementos de vitamina A y desparasitaciones periódicas. Se deben llevar a cabo determinaciones diagnósticas y proporcionar el tratamiento del VIH. Probablemente la intervención que más beneficios acarrearía sería la mejora de las condiciones sanitarias.

Los niños y adolescentes con malnutrición aguda grave no complicada pueden ser tratados como pacientes ambulatorios utilizando alimentos terapéuticos listos para usar (tabla 197-1), la mayoría de las veces una pasta de cacahuete enriquecida, si consiguen ingerir aproximadamente 30 g de alimentos terapéuticos listos para usar bajo terapia de observación directa (v. e-fig. 197-1). La inclusión de 1 semana de terapia antibiótica oral empírica disminuye la mortalidad, mejora la recuperación nutricional y reduce la necesidad de hospitalización.[A1]

Los niños y adolescentes con una malnutrición aguda grave complicada deben ser hospitalizados, centrando la atención inicial de manera urgente en las infecciones, la hipoglucemia, la hipotermia y la deshidratación, que conducen a la mortalidad temprana. Un prototipo de alimentación complementaria dirigido

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

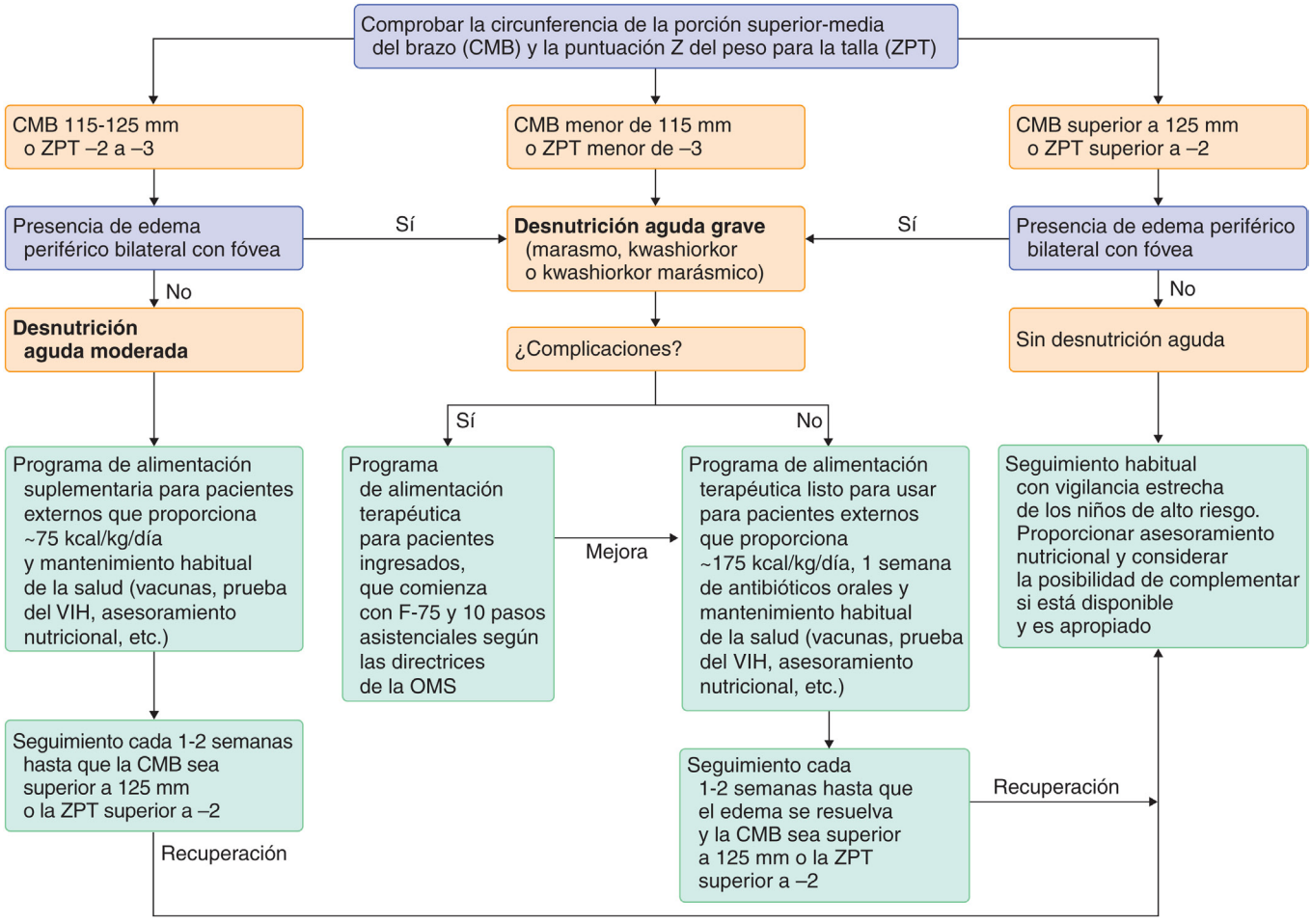

E-FIGURA 197-1. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la malnutrición aguda en niños de 6 a 59 meses de edad. La circunferencia media del brazo (CMB) solo debe usarse en niños de 6 a 59 meses de edad. Para más detalles sobre el diagnóstico y el tratamiento, véase Trehan I, Manary MJ. Management of severe acute malnutrition in low-income and middle-income countries. *Arch Dis Child.* 2015;100:283-287. OMS, Organización Mundial de la Salud; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Popkin BM, Corvalan C, Grummer-Strawn LM. Dynamics of the double burden of malnutrition and the changing nutrition reality. *Lancet*. 2020;395:65-74.
2. Wells JC, Sawaya AL, Wibaek R, et al. The double burden of malnutrition: aetiological pathways and consequences for health. *Lancet*. 2020;395:75-88.
3. Swinburn BA, Kraak VI, Allender S, et al. The global syndemic of obesity, undernutrition, and climate change: the Lancet Commission report. *Lancet*. 2019;393:791-846.
4. United Nations Children's Fund (UNICEF), World Health Organization (WHO), World Bank Group. *Levels and Trends in Child Malnutrition*. New York: UNICEF, WHO, World Bank Group; 2021.
5. Ozer NT, Akin S, Sahin GG, et al. Prevalence of malnutrition diagnosed by the Global Leadership Initiative on Malnutrition and Mini Nutritional Assessment in older adult outpatients and comparison between the Global Leadership Initiative on Malnutrition and Mini Nutritional Assessment energy-protein intake: a cross-sectional study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2022;46:367-77.
6. Victoria CG, Christian P, Cidaletti LP. Revisiting maternal and child undernutrition in low-income and middle-income countries: variable progress towards an unfinished agenda. *Lancet*. 2021;397:1388-99.
7. Chen RY, Kung VL, Das S, et al. Duodenal microbiota in stunted undernourished children with enteropathy. *N Engl J Med*. 2020;383:321-33.
8. Sadeghi M, Keshavarz-Fathi M, Baracos V, et al. Cancer cachexia: diagnosis, assessment, and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;127:91-104.
9. Chawla A, Francis D, Daniel S, et al. Kwashiorkor in upper middle class suburbia in the United States (FS17-02-19). *Curr Dev Nutr*. 2019;3(Suppl 1):1137.
10. Gonzales GB, Njunge JM, Gichuki BM, et al. The role of albumin and the extracellular matrix on the pathophysiology of oedema formation in severe malnutrition. *EBioMedicine*. 2022;79.
11. Teigen LM, Kuchnia AJ, Nagel EM, et al. Diagnosing clinical malnutrition: perspectives from the past and implications for the future. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;26:13-20.
12. de van der Schueren MAE, Keller H. GLIM Consortium et al Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM): guidance on validation of the operational criteria for the diagnosis of protein-energy malnutrition in adults. *Clin Nutr*. 2020;39:2872-80.
13. Woeltje MM, Evanoff AB, Helmink BA, et al. Community-based management of acute malnutrition for infants under 6 months of age is safe and effective: analysis of operational data. *Public Health Nutr*. 2023;26:246-55.
14. Mathewson SL, Azevedo PS, Gordon AL, et al. Overcoming protein-energy malnutrition in older adults in the residential care setting: a narrative review of causes and interventions. *Ageing Res Rev*. 2021;70:101401.
15. Mwene-Batu P, Wells J, Maheshe G, et al. Body composition of adults with a history of severe acute malnutrition during childhood using the deuterium dilution method in eastern DR Congo: the Lwiro Cohort Study. *Am J Clin Nutr*. 2021;114:2052-9.
16. Mwene-Batu P, Bisimwa G, Donnen P, et al. Risk of chronic disease after an episode of marasmus, kwashiorkor or mixed-type severe acute malnutrition in the Democratic Republic of Congo: the Lwiro follow-up study. *Nutrients*. 2022;14:2465.
17. Gonakoti S, Osifo IF. Protein-energy malnutrition increases mortality in patients hospitalized with bacterial pneumonia: a retrospective nationwide database analysis. *Cureus*. 2021;13:e12645.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 197-1 COMPOSICIÓN NUTRICIONAL DE LOS ALIMENTOS TERAPÉUTICOS USADOS EN LA MALNUTRICIÓN AGUDA GRAVE

	F-75 (100 ml)	F-100 (100 ml)	ATLU (100 mg)
Energía (kcal)	75	100	543
Proteínas (g)	0,9	2,9	13,6
Lactosa (g)	1,3	4,2	
Potasio (mg)	156	246	1.111
Sodio (mg)	14	44	189
Magnesio (mg)	10,5	17,7	92
Cinc (mg)	2	2,3	14
Cobre (mg)	0,25	0,25	1,78
Osmolaridad (mOsm/l)	413	419	
% de la energía total de origen proteico	5	12	10-12
% de la energía total de origen graso	36	53	45-60

ATLU, alimentos terapéuticos listos para usar.

a la microbiota puede cambiar el microbioma intestinal (cap. 257) y mejorar significativamente el aumento de peso.[A2]

Los resultados de mortalidad y recuperación nutricional de los programas basados en la comunidad son generalmente superiores a los conseguidos por la atención hospitalaria, incluso en el caso de los lactantes menores de 6 meses.[13] Como resultado, la atención basada en la comunidad es la norma internacional de atención actual y ha relegado la atención hospitalaria solo a los pacientes que padecen anorexia o complicaciones médicas o que se encuentran en una zona en la que no se dispone de alimentos terapéuticos listos para usar.

Malnutrición secundaria

En los pacientes con malnutrición grave secundaria se debe, ante todo, tratar la enfermedad subyacente, ya que este enfoque es el que tiene más probabilidades de conducir a una recuperación a largo plazo de su estado nutricional. Al mismo tiempo se debe llevar a cabo una rehabilitación nutricional para evitar que se siga perdiendo energía y para que vuelvan a la normalidad las vías metabólicas alteradas. Los suplementos orales[14] y el asesoramiento dietético pueden mejorar significativamente la nutrición en adultos mayores en situación de riesgo que viven en la comunidad.[A3] En los pacientes hospitalizados, el estado de líquidos, de electrólitos y acidobásico se debe corregirse con precaución. En general, se prefiere la nutrición enteral (cap. 198) a la parenteral, suponiendo que el tracto gastrointestinal funcione adecuadamente.[A4] Puede ser precisa la alimentación en dosis muy pequeñas o mediante goteo. En las fases iniciales de la rehabilitación no es conveniente utilizar sistemas agresivos, como la alimentación por sonda o parenteral (cap. 198), ya que en los pacientes desnutridos el peligro de que se presente el síndrome de realimentación es elevado. Una realimentación agresiva conlleva el riesgo de hipofosfatemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiperglucemia, sobrecarga de líquidos, debilidad muscular, arritmias cardíacas y diarrea. A lo largo de toda la realimentación se deben controlar meticulosamente la hidratación, la glucemia y las concentraciones de electrólitos.

PREVENCIÓN

La prevención del retraso en el crecimiento y la malnutrición aguda sigue siendo uno de los retos más difíciles en el campo de la salud en el mundo, debido especialmente a los efectos intergeneracionales de la malnutrición materna. El empleo de la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses y la continuación de la lactancia materna durante al menos los primeros 2 años son beneficiosos, al igual que el diagnóstico y el tratamiento precoces del VIH en las madres y sus bebés. Abordar el saneamiento, la inseguridad alimentaria, la cobertura vacunal irregular, la ingesta de proteínas[A5] y el acceso limitado a la atención médica puede ser lo más beneficioso para disminuir la malnutrición grave durante la infancia y la adolescencia, así como sus consecuencias en la edad adulta.

Para reducir el riesgo de malnutrición proteico-calórica en pacientes médicos o quirúrgicos durante el tratamiento de sus enfermedades subyacentes es preciso vigilar atentamente su situación nutricional, estratificando los riesgos según el IMC y su historial de peso. Un estado nutricional óptimo repercutirá positivamente en la curación de los trastornos primarios y, de la misma forma, esta recuperación contribuirá a la mejora de la situación nutricional. En momentos de gran estrés oxidativo o de catabolismo acelerado, administrar cantidades adicionales de proteínas, calorías y micronutrientes permitirá minimizar las pérdidas de peso y sus efectos adversos.

PRONÓSTICO

En general, el pronóstico de los adolescentes con retraso en el crecimiento sigue siendo malo porque los déficits físicos y cognitivos que sufren se arrastran la mayoría de las veces durante toda la vida.[15,16] Los pacientes que se recuperan de un episodio grave de malnutrición aguda grave son más propensos que sus compañeros de la misma edad a padecer nuevos episodios en los meses posteriores; los que padecen enfermedades adicionales, como infección por el VIH o tuberculosis, siguen presentando un riesgo elevado. Las mejores cifras de recuperación en los programas de tratamiento de la malnutrición aguda grave alcanzan aproximadamente el 90%, con una mortalidad de entre el 4 y el 5%. Las tasas de mortalidad son sustancialmente más altas en los niños y adolescentes que requieren hospitalización. Si no se tratan adecuadamente, los episodios graves de emaciación acarrean una mortalidad mensual del 10-20%.

La malnutrición grave en la primera infancia está vinculada a un mayor riesgo de padecer el síndrome metabólico en la edad adulta, como parte de la doble epidemia de malnutrición infantil y obesidad adulta que se observa cada vez más en todo el mundo. De este modo, aunque la malnutrición grave afecte sobre todo a niños de corta edad, su efecto intergeneracional y sus consecuencias para toda la vida hacen de la evaluación de los desafíos nutricionales durante la infancia y la adolescencia una consideración importante a la hora de atender a cualquier paciente adulto que se haya criado en un medio vulnerable. En los adultos mayores, la malnutrición grave se asocia a fragilidad, caquexia y aumento de la mortalidad intrahospitalaria.[17]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Million M, Lagier J, Raoult D. Meta-analysis on efficacy of amoxicillin in uncomplicated severe acute malnutrition. *Microb Pathog*. 2017;106:76-7.

A2. Chen RY, Mostafa I, Hibberd MC, et al. A microbiota-directed food intervention for undernourished children. *N Engl J Med*. 2021;384:1517-28.

A3. Chew STH, Tan NC, Cheong M, et al. Impact of specialized oral nutritional supplement on clinical, nutritional, and functional outcomes: a randomized, placebo-controlled trial in community-dwelling older adults at risk of malnutrition. *Clin Nutr*. 2021;40:1879-92.

A4. Bally MR, Blaser Yildirim PZ, Bounoure L, et al. Nutritional support and outcomes in malnourished medical inpatients: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2016;176:43-53.

A5. Iannotti LL, Lutter CK, Stewart CP, et al. Eggs in early complementary feeding and child growth: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2017;140:1-8.

198 MALNUTRICIÓN: EVALUACIÓN Y APOYO

TOMMY E. CEDERHOLM E INGVAR G. BOSAEUS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La malnutrición es el resultado de una interacción entre la privación de alimentos y los procesos catabólicos que están relacionados con las enfermedades agudas y crónicas, así como con el envejecimiento.[1] La malnutrición relacionada con las enfermedades debe distinguirse de la malnutrición relacionada con el hambre (inseguridad alimentaria), que está vinculada a la pobreza, las guerras y las catástrofes naturales (cap. 197). La obesidad, que también es una manifestación de una nutrición inadecuada, se trata en el capítulo 201.

Las enfermedades agudas y crónicas que afectan a la mayoría de los sistemas orgánicos pueden tener profundos efectos sobre el apetito, la ingesta de alimentos y el metabolismo. El resultado puede ser el catabolismo tisular, que conduce a síndromes de emaciación, deficiencias de micronutrientes y pérdida de peso, que puede ser leve o pronunciada. La malnutrición puede manifestarse como cambios en la composición corporal (p. ej., reducciones de la masa muscular y deficiencias de micronutrientes) más que como un peso inferior al normal *per se*. La pérdida de peso y la composición corporal son mejores indicadores de malnutrición que el propio peso.

Las secuelas de la malnutrición relacionada con la enfermedad incluyen discapacidad, morbilidad y, finalmente, mortalidad. La morbilidad incluye síndromes catabólicos, como la sarcopenia y la fragilidad (cap. 24), que requieren terapias específicas porque tienen componentes tanto nutricionales como no nutricionales.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y la prevalencia de la malnutrición varían mucho según la enfermedad subyacente, el estadio de la enfermedad, la edad del paciente[2] y los entornos (p. ej., comunidad, residencia de ancianos u hospital). Las estimaciones globales de la prevalencia de la malnutrición en poblaciones de edad avanzada (> 65 años) son del 5 al 10% en personas mayores que viven en la comunidad, del 20 al 40% en pacientes mayores hospitalizados y hasta el 50% en usuarios de residencias de ancianos. Con algunas enfermedades malignas, especialmente los cánceres del tracto gastrointestinal superior, los pacientes desarrollan malnutrición al principio del curso de la enfermedad.[3] Con otros tumores, como los de mama, pulmón y riñón, los pacientes se desnutren y pierden peso más tarde en el curso de su enfermedad. Así, la prevalencia de la malnutrición oscila entre el 0 y hasta el 50% en pacientes con cáncer, dependiendo del tipo y el estadio. Los traumatismos graves, las quemaduras (cap. 97) y las infecciones agudas desencadenan procesos inflamatorios y catabólicos que degradan rápidamente la grasa y la masa muscular, así como otros tejidos orgánicos. En las enfermedades gastrointestinales malabsortivas (p. ej., la enfermedad de Crohn [cap. 127] o la enfermedad celíaca [cap. 126]), la pérdida de peso y la malnutrición son manifestaciones importantes de la enfermedad subyacente, y esencialmente todos los pacientes acabarán malnutriéndose si no reciben tratamiento.

La mayoría de los pacientes con trastornos crónicos de los principales sistemas orgánicos acaban desarrollando malnutrición en las fases finales de la enfermedad. Los mecanismos varían, pero la actividad inflamatoria homeostática es invariablemente abundante. En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 76),[4] insuficiencia cardíaca (cap. 45), cirrosis hepática (cap. 139) o insuficiencia renal crónica (cap. 116), entre el 20 y el 50% de los pacientes presentan signos de malnutrición. Los pacientes con enfermedades neurológicas, especialmente después de una apoplejía (cap. 375) o con enfermedad de Parkinson (cap. 378) con disfagia, tienen un riesgo similar de malnutrición. Con un trastorno depresivo mayor (cap. 362), hasta el 50% de los pacientes pierden peso, pero un tercio puede ganarlo. Los trastornos alimentarios se tratan en el capítulo 200.

BIOPATOLOGÍA

La malnutrición se desarrolla cuando la ingesta de energía y/u otros nutrientes es lo suficientemente inferior al gasto durante un período de tiempo suficiente como para agotar las reservas corporales. Cuando el metabolismo se adapta para utilizar la energía almacenada como combustible, la estructura (es decir, menor masa) y la función de la mayoría de los sistemas orgánicos acabarán viéndose afectadas negativamente.

La malnutrición relacionada con la enfermedad se desarrolla a través de dos vías paralelas (fig. 198-1), dependiendo de la presencia y el grado de inflamación sistémica. En las afecciones no inflamatorias, el principal problema es que la ingesta (o absorción) de energía y nutrientes es demasiado baja en relación con las necesidades. En esta situación, el metabolismo se adapta a la situación de inanición. El gasto energético en reposo, definido como la tasa metabólica basal (cap. 201), disminuye, mediado por mecanismos neuroendocrinos que alteran las funciones de múltiples órganos, provocando normalmente reducciones de la frecuencia cardíaca y de la temperatura corporal. Los cambios de comportamiento, que también son comunes, incluyen una menor actividad física espontánea, atrofia muscular y cambios de humor.

El metabolismo también cambia para utilizar los sustratos disponibles como combustible. Las reservas de hidratos de carbono son limitadas; por ejemplo, el glucógeno del hígado y los músculos se consume en 1 o 2 días de inanición total. Los depósitos de grasa corporal se utilizan como principal fuente de energía, pero la descomposición de las proteínas en los músculos y otros órganos también proporciona aminoácidos que se oxidan para obtener energía. En ausencia de inflamación, tanto la síntesis como la descomposición de proteínas disminuyen para minimizar la pérdida neta de proteínas. Estos cambios adaptativos contribuyen a la capacidad de sobrevivir a la inanición prolongada. La utilización de las reservas corporales para alimentar el metabolismo energético se refleja en la pérdida de peso corporal. El cambio en el peso ajustado a la estatura, normalmente expresado como índice de masa corporal (IMC; peso en kilogramos dividido por la estatura en metros al cuadrado), puede reflejar entonces el grado de agotamiento de las reservas energéticas corporales.

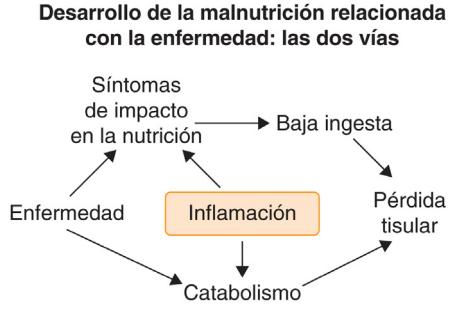

FIGURA 198-1. La malnutrición relacionada con la enfermedad se desarrolla a través de dos vías paralelas. En ausencia de inflamación, dominan los síntomas por la baja ingesta. Con la inflamación, el catabolismo aumenta la pérdida de tejido, mientras que la pérdida simultánea de apetito también puede disminuir la ingesta.

Cuando la enfermedad subyacente va acompañada de una respuesta inflamatoria, el problema se vuelve más complejo. Las afecciones inflamatorias suelen suprimir el apetito, con lo que disminuye la ingesta de alimentos y se produce un balance energético negativo. La inflamación también se asocia a un catabolismo desadaptativo más allá de lo necesario para compensar la falta de ingesta de nutrientes. A diferencia de la inanición simple, el catabolismo inflamatorio aumenta el gasto energético en reposo, a menudo en proporción al grado de estrés metabólico. La frecuencia cardíaca en reposo y la temperatura corporal suelen ser elevadas. La descomposición de las proteínas en el músculo esquelético aumenta y los aminoácidos se utilizan como combustible, para la producción de glucosa por neoglucogenia y para la síntesis de otras proteínas, como los reactantes de fase aguda. El recambio de proteínas no está regulado nutricionalmente, sino que continúa incluso si se suministra suficiente energía. El resultado neto es una pérdida de masa muscular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La manifestación clínica clásica de la malnutrición es la pérdida de peso. El bajo peso para la estatura, definido como un IMC inferior a 20 en personas más jóvenes o inferior a 22 en las más mayores (es decir, de edad > 70 años o más), hace sospechar que existe malnutrición. En pacientes con diferentes enfermedades agudas o crónicas, la pérdida de peso y la malnutrición pueden deberse a distintos mecanismos (tabla 198-1).

Detección de la malnutrición

Todos los pacientes que acudan a un clínico o que utilicen los servicios de atención a ancianos deben ser examinados para detectar una posible malnutrición en las primeras 24 a 48 h y posteriormente a intervalos regulares. Los recursos para la detección intentan identificar a los pacientes que tienen o corren un alto riesgo de desarrollar malnutrición. Para los pacientes hospitalizados, el Nutrition Risk Screening de 2002 (tabla 198-2) puede proporcionar una evaluación rápida del estado nutricional y de la probabilidad de necesitar una intervención nutricional. En el caso de los pacientes no hospitalizados, el contexto clínico y las preferencias locales pueden orientar sobre qué recurso aplicar. El Simplified Nutritional Appetite Questionnaire (SNAQ; tabla 198-3) puede estimar la probabilidad futura de una pérdida de peso involuntaria significativa. Para las personas mayores, la puntuación del Mini Nutritional Assessment-Short Form (https://www.nestle.com/asset-library/documents/library/events/2010-malnutrition-in-older-people/mna_mini_english.pdf)[5] puede estimar rápidamente el estado nutricional actual.

DIAGNÓSTICO

Cuando el cribado identifica a sujetos con riesgo de malnutrición, el clínico debe evaluar si el paciente cumple los criterios diagnósticos de malnutrición (fig. 198-2),[6] basándose en al menos uno de tres criterios fenotípicos (pérdida de peso, índice de masa corporal bajo o masa muscular reducida) y al menos uno de dos criterios etiológicos (ingesta/asimilación

TABLA 198-1 CAUSAS FRECUENTES DE MALNUTRICIÓN CON DEPLECIÓN DE PROTEÍNAS, ENERGÍA Y MICRONUTRIENTES EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AGUDAS O CRÓNICAS

- Disminución del consumo espontáneo de alimentos debido a anorexia por enfermedad crónica o aguda, síntomas digestivos (p. ej., náuseas, vómitos, dolor abdominal) o depresión/ansiedad
- Consumo restringido de alimentos necesario para las operaciones quirúrgicas o las intervenciones diagnósticas/terapéuticas y la disfunción digestiva que sigue a ellas
- Pérdidas anómalas de macronutrientes y micronutrientes debido a malabsorción (p. ej., celiaquía, síndrome del intestino corto, enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis quística, diarrea), mala digestión (p. ej., pancreatitis), vómitos, poliuria (p. ej., en la diabetes), drenaje de heridas o tratamiento renal sustitutivo
- Períodos de mayor gasto energético (necesidades calóricas), necesidades de proteínas y necesidades de micronutrientes (p. ej., enfermedades críticas, aumento de la inflamación)
- Efectos catabólicos de las hormonas contrarreguladoras (p. ej., cortisol, catecolaminas, glucagón), liberación de citocinas proinflamatorias de células inmunitarias estimuladas y células endoteliales y epiteliales (interleucinas 1, 6 y 8, y factor de necrosis tumoral α) y resistencia de los tejidos periféricos a las hormonas anabólicas insulina y factor de crecimiento similar a la insulina I
- Reposo en cama, disminución de la ambulación y parálisis química durante la ventilación mecánica (pérdida de músculo esquelético debido a la alteración de la síntesis de proteínas)
- Administración de medicamentos que inducen el catabolismo del músculo esquelético, lesiones digestivas o pérdidas de electrólitos y vitaminas hidrosolubles (p. ej., corticoesteroides, fármacos antineoplásicos, diuréticos y regímenes contra el rechazo)
- Privación socioeconómica, cuidados inadecuados, dificultades de deambulación en el entorno doméstico
- Suministro inadecuado de calorías, proteínas y micronutrientes esenciales (vitaminas, minerales y oligoelementos) durante la hospitalización

Tomado de Ziegler T. Malnutrition: assessment and support. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:1401-1405.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 198-2 NUTRITION RISK SCREENING DE 2002 PARA PACIENTES HOSPITALIZADOS

1. Si el paciente presenta alguna de las siguientes características:	Tiene un IMC < 20,5 kg/m^2 Ha perdido > 5% del peso corporal en los últimos 3 meses Ha reducido la ingesta dietética en la última semana o está en una UCI	
2. Formule las siguientes preguntas:		
A. Deterioro nutricional	Ninguno	0
	Leve: pérdida de peso > 5% en 3 meses o ingesta de alimentos < 50 a 75% de lo normal en la última semana	+1
	Moderado: pérdida de peso > 5% en 2 meses o IMC de 18,5 a 20,5 más deterioro del estado general o ingesta de alimentos del 25 al 60% de lo normal en la última semana	+2
	Grave: pérdida de peso > 5% en 1 mes (> 15% en 3 meses) o IMC < 18,5 más deterioro del estado general o ingesta de alimentos entre el 0 y el 25% de lo normal en la última semana	+3
B. Gravedad de la enfermedad	Necesidades nutricionales normales	0
	Fractura de cadera, enfermedad crónica (puede tener complicaciones agudas; p. ej., cirrosis o EPOC), diálisis crónica, diabetes, cáncer	+1
	Cirugía abdominal mayor, apoplejía, neumonía grave, neoplasia hematológica	+2
	Traumatismo craneal, trasplante de médula ósea, paciente de UCI con puntuación APACHE > 10	+3
C. Edad	< 70 años	0
	≥ 70 años	+1
3. Sume la puntuación:	Puntuación 0-3 = riesgo bajo; volver a examinar semanalmente Puntuación 4 = en riesgo; comience la planificación nutricional Puntuación 5-7 = alto riesgo; iniciar intervención nutricional	

APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMC, índice de masa corporal; UCI, unidad de cuidados intensivos.
Basado en Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2003;22:321-336.

TABLA 198-3 SIMPLIFIED NUTRITIONAL APPETITE QUESTIONNAIRE (SNAQ)

EVALUACIÓN DEL APETITO PARA PREDECIR LA PÉRDIDA DE PESO		PUNTOS*
A. Mi apetito es:	Muy escaso	1
	Escaso	2
	Medio	3
	Alto	4
	Muy alto	5
B. Cuando como:	Me siento lleno después de comer solo unos pocos bocados	1
	Me siento lleno después de comer aproximadamente un tercio de una comida	2
	Me siento lleno después de comer más de la mitad de una comida	3
	Me siento lleno después de comer la mayor parte de la comida	4
	Casi nunca me siento lleno	5
C. Gusto alimentario:	Muy mal	1
	Mal	2
	Medio	3
	Bueno	4
	Muy bueno	5
D. Normalmente como:	Menos de una comida al día	1
	Una comida al día	2
	Dos comidas al día	3
	Tres comidas al día	4
	Más de tres comidas al día	5

*Si la suma de las cuatro respuestas es 14 o menos, el paciente corre un riesgo importante de sufrir una pérdida del 5% o más de su peso corporal en los próximos 6 meses.
Basado en Wilson M-MG, Thomas DR, Rubenstein LZ, et al. Appetite assessment: simple appetite questionnaire predicts weight loss in community-dwelling adults and nursing home residents. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:1074-1081.

de alimentos reducida o alta carga de enfermedad reflejada por una inflamación persistente o recurrente).[7] La gravedad de estas afecciones puede calificarse de moderada o grave (tabla 198-4) y clasificarse según la etiología: malnutrición relacionada con la enfermedad con inflamación, malnutrición relacionada con la enfermedad sin inflamación percibida o malnutrición/hiponutrición sin enfermedad (es decir, inanición).

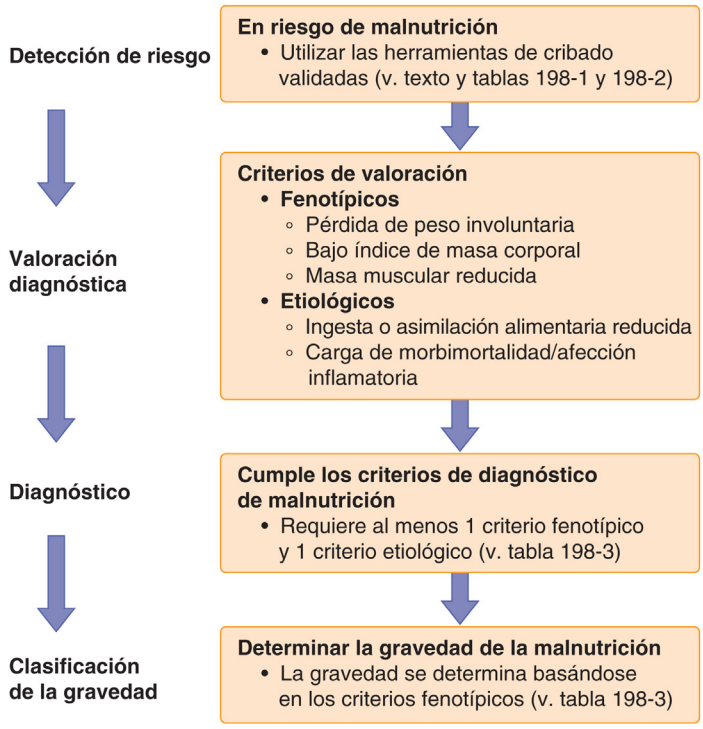

FIGURA 198-2. **Esquema de diagnóstico de la Global Leadership Initiative on Malnutrition para el cribado, la evaluación, el diagnóstico y la clasificación de la malnutrición. (Tomado de Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition: a consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 2019;38:1-9.)**

Causas de la pérdida de peso

La pérdida de peso puede estar causada por una miríada de trastornos médicos[8] que afectan prácticamente a todos los sistemas orgánicos. El primer paso en el diagnóstico es excluir una causa específicamente tratable (v. fig. 118-4). Una pérdida de peso involuntaria del 5% o más de la masa corporal durante un período de 6 a 12 meses plantea la posibilidad de una afección subyacente importante, como una neoplasia maligna oculta o un proceso inflamatorio o infeccioso crónico, depresión (cap. 362) o un trastorno alimentario primario (cap. 200).

Evaluación nutricional

La evaluación nutricional, que proporciona la base para comprender los mecanismos subyacentes y cómo adaptar el tratamiento nutricional, debe incluir:

1. Una anamnesis detallada, centrada en las posibles afecciones médicas y psiquiátricas comórbidas que se asocian a una mala nutrición, para comprender las enfermedades o afecciones subyacentes al estado de malnutrición.
2. Anamnesis social y psicológica, con énfasis en las condiciones de vida, la soledad y la depresión.
3. Historia nutricional, incluidas las limitaciones en la ingesta de alimentos (p. ej., debido al estado dental o a la disfagia), y un registro diario de alimentos que incluya los alimentos específicos y las cantidades ingeridas durante varios días.
4. Un examen físico cuidadoso de todos los sistemas orgánicos, incluida una estimación de la masa muscular y grasa, así como una estimación de la fragilidad y la sarcopenia (cap. 23).
5. Registro de la ingesta de alimentos y observaciones de un paciente mientras come, incluida la observación directa de la capacidad del paciente para masticar y tragar.
6. Pruebas de laboratorio, incluidas pruebas rutinarias de hematología y química, así como pruebas de la función renal y hepática, niveles de lípidos y biomarcadores de inflamación y actividad catabólica (p. ej., niveles séricos de albúmina y proteína C reactiva). El nivel de hemoglobina puede correlacionarse con la gravedad de la malnutrición, y el nivel de factor de crecimiento similar a la insulina 1 en suero puede indicar actividad anabólica. El nivel sérico de prealbúmina puede monitorizar los cambios en el estado nutricional mejor que un nivel de albúmina debido a su semivida más corta. El nivel de creatinina sérica puede reflejar la masa muscular cuando la función renal está intacta. El colesterol sérico suele disminuir con la malnutrición.

TRATAMIENTO

Los nutrientes pueden suministrarse como una dieta oral regular, una dieta terapéutica modificada (p. ej., alimentos enriquecidos y/o suplementos nutricionales orales), mediante alimentación enteral por sonda o como nutrición parenteral. Se prefiere la

TABLA 198-4 DIAGNÓSTICO DE LA MALNUTRICIÓN MODERADA Y GRAVE SEGÚN CRITERIOS FENOTÍPICOS

	CRITERIOS (CUALQUIERA DE ELLOS ES DIAGNÓSTICO)		
	PÉRDIDA DE PESO (%)	**ÍNDICE DE MASA CORPORAL**	**MASA MUSCULAR**
Malnutrición moderada	Del 5 al 10% en los últimos 6 meses o del 10 al 20% más allá de 6 meses	< 20 si es < 70 años; < 22 si es ≥ 70 años	Reducción de leve a moderada*
Malnutrición grave	> 10% en los últimos 6 meses o > 20% más allá de 6 meses	< 18,5 si es < 70 años; < 20 si es ≥ 70 años	Reducción severa*

*Por pruebas de composición corporal, absorciometría de rayos X dual, análisis de impedancia bioeléctrica, tomografía computarizada, resonancia magnética, exploración física o circunferencia de la parte media del brazo o de la pantorrilla.

Adaptado de Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition: a consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*. 2019;38:1-9; y Compher C, Cederholm T, Correia MITD, et al. *JPEN* 2022 Apr 19. https://doi.org/10.1002/jpen.2366. En línea antes de impresión.

ingesta oral de alimentos y bebidas y debe basarse en la evaluación de un dietista sobre la ingesta actual del paciente y su capacidad para ingerir alimentos.

En los pacientes que padecen una enfermedad subyacente que provoca un deterioro funcional, el gasto energético derivado de la actividad física suele reducirse. Como resultado, las necesidades energéticas pueden ser menores, pero las necesidades de otros nutrientes no suelen variar o aumentan, dependiendo de la enfermedad subyacente. A menudo se reduce el apetito, y la alimentación oral debe modificarse para acomodar la cantidad de nutrientes necesarios en un menor volumen de comida.

En muchos pacientes con malnutrición, la capacidad de aumentar la ingesta oral de alimentos es insuficiente para contrarrestar el proceso catabólico. En estos pacientes se requiere una terapia nutricional médica individualizada con una dieta enriquecida y suplementos nutricionales.[A1] Si ese enfoque es inadecuado o poco práctico, se requiere una administración alternativa de alimentos (nutrición enteral o parenteral) basada en la capacidad del paciente para ingerir, absorber y metabolizar los alimentos.[A2] El objetivo es satisfacer las necesidades de energía y nutrientes y, con el tiempo, restaurar las reservas agotadas de nutrientes corporales de la forma más sencilla y segura posible, reconociendo que el objetivo puede alcanzarse mediante una combinación de alimentos y vías de administración. Sin embargo, la subalimentación permisiva (70 a 80% de las necesidades calóricas) y la alimentación trófica (25% de las necesidades calóricas) pueden ser equivalentes a la alimentación completa en adultos gravemente enfermos durante la primera o segunda semanas de hospitalización[A3] a menos que el paciente tenga una malnutrición preexistente.

La alimentación enteral por sonda suministra nutrientes directamente al tracto gastrointestinal, mientras que la nutrición parenteral suministra nutrientes directamente al torrente sanguíneo. Estas modalidades de tratamiento deben adaptarse individualmente, sopesando los beneficios frente a los riesgos, y supervisarse para evitar complicaciones. La indicación general de alimentación enteral o parenteral es la ingesta insuficiente debida a una enfermedad prolongada de 1 semana o más.

Cuando el tracto gastrointestinal es funcional, la nutrición enteral es siempre la opción preferida,[A4,A5] si se tolera (fig. 198-3), aunque hay que tener en cuenta que la función gastrointestinal suele variar en el curso de una enfermedad y la administración de la terapia nutricional debe adaptarse a dichos cambios. La nutrición enteral se asocia a una mejor función de barrera intestinal[9] así como a menos complicaciones infecciosas y metabólicas en comparación con la nutrición parenteral. Si la función gastrointestinal es insuficiente, la cantidad restante de nutrientes y energía debe administrarse por vía parenteral, pero solo un pequeño porcentaje de pacientes necesita nutrición parenteral total.

Estimación de las necesidades energéticas y proteicas

Tras evaluar el estado nutricional, el clínico debe estimar las necesidades energéticas, ya que la terapia debe compensar la diferencia entre estos dos parámetros.[10] Las necesidades energéticas se miden preferentemente mediante calorimetría indirecta, pero suelen estimarse en función de la talla y el sexo del paciente. Por ejemplo, la ecuación de Harris-Benedict puede utilizarse para calcular el gasto calórico basal de 24 h como

$$66 + (13{,}7 \times \text{kg de peso corporal}) + (5{,}0 \times \text{altura en cm}) - (6{,}8 \times \text{edad en años})$$

en los hombres y como

$$655 + (9{,}6 \times \text{kg de peso corporal}) + (1{,}8 \times \text{altura en cm}) - (4{,}7 \times \text{edad en años})$$

en las mujeres. Las personas ambulatorias necesitan aproximadamente 1,3 veces esas cantidades. Las necesidades energéticas también pueden aproximarse a 25 kcal/kg/día en pacientes encamados y a 30 kcal/kg/día en pacientes móviles con actividad física limitada.

Por término medio, las necesidades proteicas oscilan entre 0,8 g/kg/día en adultos sanos, pero son de 1,2 a 1,5 g/kg/día en pacientes agudamente enfermos o postoperados bien nutridos y pueden ser de 1,5 g/kg/día o incluso superiores en pacientes con afecciones catabólicas o que ya presentan déficit de proteínas. Sin embargo, las necesidades son menores en los pacientes que tienen dificultades para manejar las proteínas, como los pacientes con insuficiencia hepática o renal. Las necesidades de micronutrientes deben determinarse según las recomendaciones vigentes y el estado clínico (cap. 199). Aunque los clínicos deben conocer las necesidades nutricionales y los componentes de la alimentación por sonda, los detalles específicos deben ser guiados por los servicios de un dietista.

El control sistemático de los parámetros clínicos y de laboratorio forma parte de una gestión adecuada de cualquier tipo de terapia nutricional. En pacientes graves o metabólicamente inestables pueden estar justificadas las mediciones frecuentes de los niveles de glucosa en sangre y de electrólitos séricos, así como las mediciones diarias del peso corporal para estimar el balance de líquidos. En los pacientes estables, la evaluación semanal del peso corporal (para comprobar la reposición tisular a largo plazo), de la ingesta oral y total (cuando proceda) y de parámetros de laboratorio seleccionados es un procedimiento habitual. En los pacientes que reciben nutrición parenteral, suelen controlarse las pruebas de la función hepática.

Nutrición enteral

La nutrición enteral puede aplazarse durante las primeras 24-48 h en pacientes críticos sin efectos adversos.[A6,A7] La nutrición enteral se administra a través de una sonda, que se pasa por vía oral a través de una fosa nasal y el esófago hasta el estómago o el intestino delgado proximal o se introduce directamente a través de un estoma de alimentación en el tracto gastrointestinal mediante un procedimiento endoscópico u operatorio. A menudo se utiliza una sonda nasogástrica al principio y cuando se prevé un tratamiento a corto plazo (hasta unas semanas). La tolerabilidad suele ser limitada en pacientes conscientes, principalmente debido a los síntomas de la nariz y la garganta. Son preferibles los tubos delgados y blandos, pero ningún diseño es claramente superior. Cuando se requiere alimentación por sonda enteral durante un período prolongado (más de unas semanas), la mayoría de los pacientes prefieren y toleran mejor un estoma de alimentación que una sonda nasogástrica, pero esta elección debe sopesarse con el riesgo operatorio, sobre todo en pacientes frágiles de edad avanzada. El estoma de alimentación más común es la gastrostomía endoscópica percutánea (GEP), que se inserta a través de la pared abdominal en el estómago mediante un procedimiento endoscópico. A veces se realiza una yeyunostomía de alimentación, casi siempre como parte de una intervención quirúrgica mayor en la parte superior del abdomen. Cuando la nutrición enteral se administra directamente en el intestino delgado proximal, se elude la regulación normal del vaciado gástrico, por lo que hay que tener cuidado de garantizar un suministro controlado, lento y suave (mediante bomba).

La nutrición enteral, especialmente si se infunde directamente en el intestino delgado, se administra mejor mediante flujo continuo desde un frasco unido a la sonda de alimentación, con o sin control mediante bomba durante 20-24 h al día. La velocidad de infusión se adapta a las necesidades y la tolerancia del paciente, y a menudo no supera los 125 ml/h directamente en el intestino delgado. Cuando la administración se realiza en un estómago funcionante, puede hacerse en dosis intermitentes adaptadas al tamaño de los productos enterales, normalmente 500 ml. Las infusiones intermitentes pueden permitir que el paciente tenga más movilidad entre infusiones, pero en general se prefiere la infusión continua en adultos en estado crítico.[A8] Al inicio de la terapia, pueden ser necesarias velocidades de infusión lentas para evitar síntomas gastrointestinales, como náuseas y diarrea. Un enfoque es comenzar con 40 a 50 ml/h y avanzar hasta 125 ml/h, pero dosis iniciales tan bajas como 15 a 20 ml/h pueden ser preferibles en pacientes con antecedentes de inanición prolongada, en la fase postoperatoria temprana y en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Fórmulas enterales

Las fórmulas enterales, que deben ser capaces de proporcionar todos los nutrientes esenciales, tienen una viscosidad lo suficientemente baja como para permitir el flujo a través de una sonda de alimentación fina. Las fórmulas estándar suelen tener una densidad energética de 1 kcal/ml (4,2 kJ/ml) y una osmolalidad cercana a la del plasma. Las fórmulas ricas en proteínas y energía,[A1] que aportan alrededor de 1,5 kcal/ml, se utilizan cuando no se toleran los volúmenes necesarios para satisfacer las necesidades energéticas. Las fórmulas ricas en energía pueden retrasar el vaciado gástrico, y hay que tener cuidado de asegurar que se cubren las necesidades de líquidos para que los pacientes no se deshidraten.

Complicaciones

Los síntomas gastrointestinales son frecuentes con la alimentación enteral por sonda, especialmente al inicio de la terapia. Las náuseas y los vómitos se asocian casi siempre a una alteración del vaciado gástrico. La alimentación debe reducirse o interrumpirse rápidamente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

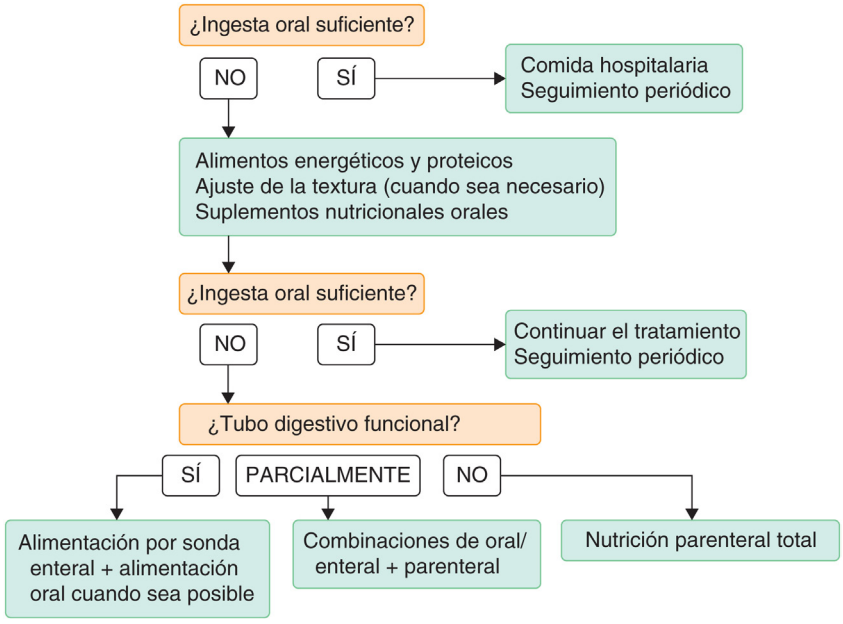

FIGURA 198-3. **Diagrama de flujo que ilustra los principios del apoyo nutricional.**

para reducir el riesgo de aspiración pulmonar del contenido gástrico. Una velocidad de infusión más lenta puede aliviar los síntomas, y debe considerarse el uso de fármacos procinéticos (p. ej., metoclopramida 10 mg dos veces al día durante un máximo de 5 días).

La diarrea, que es la complicación más frecuente de la alimentación enteral por sonda, suele deberse a factores como el tratamiento antibiótico concomitante, la administración rápida de la alimentación enteral o el uso de soluciones hiperosmolares. Los pacientes con enfermedad intestinal intrínseca o hipoalbuminemia grave también pueden desarrollar diarrea. Entre las complicaciones metabólicas de la alimentación enteral por sonda se incluyen los desequilibrios de líquidos, la hiperglucemia, las anomalías electrolíticas y, ocasionalmente, el síndrome de realimentación (v. más adelante). Los pacientes que reciben alimentación enteral por sonda como única fuente de nutrición durante períodos prolongados (de meses a años) deben ser vigilados para detectar posibles carencias de micronutrientes (cap. 199).

Nutrición parenteral

Cuando la función gastrointestinal es insuficiente para permitir la absorción de nutrientes y/o líquidos para satisfacer las necesidades nutricionales, la nutrición parenteral es la única opción.[11] En pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor, comenzar la nutrición parenteral suplementaria el tercer día postoperatorio parece ser mejor que retrasarla hasta el octavo día postoperatorio.[A9]

La nutrición parenteral es la terapia de primera línea solo en los pacientes que padecen una insuficiencia intestinal crónica. Sin embargo, son relativamente pocos los pacientes que necesitan nutrición parenteral total, ya que la mayoría pueden tolerar cierto grado de nutrición enteral (v. fig. 198-3).[12]

Acceso vascular

La nutrición parenteral se administra en el torrente sanguíneo a través de un catéter venoso que puede colocarse en una vena periférica o central. Un catéter periférico es técnicamente más sencillo, pero tiene limitaciones en cuanto a la capacidad de suministrar nutrientes, especialmente durante un período de tiempo prolongado. Las soluciones nutritivas hiperosmolares tienden a inducir flebitis, y la tolerancia en venas periféricas delgadas con bajo flujo sanguíneo suele ser limitada. La nutrición parenteral periférica también requiere la retirada del catéter tras la infusión y la rotación de los puntos de acceso venoso. En consecuencia, un catéter venoso central suele ser el método de elección cuando se requiere nutrición parenteral durante un período de tiempo más largo (más de unas pocas semanas) o cuando el paciente necesita un acceso venoso central por otras razones (p. ej., cirugía mayor o cuidados intensivos).

Un catéter venoso central conlleva riesgos, como la infección del torrente sanguíneo y la trombosis, por lo que es necesario seguir rigurosamente los procedimientos de seguridad. Para su uso a largo plazo en la insuficiencia intestinal crónica, se tuneliza un catéter venoso central por vía subcutánea desde el punto de acceso venoso hasta una salida cutánea en la parte anterior del tórax. Se suelen utilizar catéteres centrales de inserción periférica (catéteres CCIP) en una vena central.

Soluciones de nutrición parenteral

La nutrición parenteral debe cubrir las necesidades basales de glucosa, proporcionar la energía adecuada y suministrar aminoácidos que puedan utilizarse para la síntesis de proteínas.

Para la glucosa, unos 125 g de glucosa al día suelen ser suficientes, pero hasta unos 200 g al día pueden tener efectos ahorradores de proteínas. Las soluciones de glucosa con concentraciones de hasta 100 mg/ml pueden administrarse a través de una vena periférica, pero las de concentraciones superiores requieren un acceso venoso central. Deben controlarse los niveles de glucosa en sangre.

Las necesidades de ácidos grasos esenciales pueden cubrirse con unos 200 g de emulsión lipídica a la semana, pero normalmente hasta la mitad de la energía no proteica se aporta a partir de lípidos.

Las soluciones de aminoácidos, que se utilizan como fuente de proteínas, deben proporcionar de 0,10 a 0,15 g/kg/día como reposición basal, pero deben proporcionar de 0,15 a 0,20 g/kg/día en condiciones inflamatorias e hipermetabólicas. A veces, sin embargo, el aumento de las pérdidas de proteínas no puede compensarse con un aumento del aporte, por lo que el objetivo es minimizar las pérdidas netas. Deben controlarse los niveles séricos de urea.

Las vitaminas liposolubles e hidrosolubles y los oligoelementos deben añadirse a todas las soluciones para proporcionar una solución nutritiva completa.

Complicaciones

Las complicaciones de la nutrición parenteral pueden estar relacionadas con el acceso venoso central o con complicaciones metabólicas. Predominan las infecciones, principalmente las infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter, pero también las infecciones locales en los puntos de acceso. Siempre debe sospecharse una infección relacionada con el catéter si el paciente presenta fiebre o parámetros bioquímicos no filiados de inflamación (p. ej., un aumento del nivel de proteína C reactiva). La trombosis venosa central con oclusión de la(s) vena(s) central(es) es menos frecuente.

Las complicaciones metabólicas (tabla 198-5) son bastante frecuentes y suelen estar relacionadas con la velocidad de infusión. Predominan los niveles elevados de glucosa en sangre y las alteraciones de los electrólitos sanguíneos, pero pueden producirse azoemia, hipertrigliceridemia y esteatosis hepática. La nutrición parenteral a largo plazo a veces se complica por la disfunción hepática, a menudo con colestasis; mantener cierto grado de ingesta oral o enteral probablemente disminuye estos riesgos hepatobiliares.

El síndrome de realimentación puede desarrollarse al inicio de la terapia cuando la glucosa parenteral aumenta los niveles de insulina y reduce los niveles sanguíneos de fosfato, potasio y magnesio, que se desplazan al interior de las células; los niveles de estos electrólitos deben vigilarse cuidadosamente. La demanda de tiamina aumenta durante la transición de la inanición a la alimentación, y puede desarrollarse una deficiencia de tiamina con síntomas cerebrales (síndrome de Wernicke; cap. 384) a menos que se proporcione un suplemento de tiamina. El tratamiento consiste en reducir el aporte calórico y luego avanzar lentamente hasta cubrir las necesidades.[13]

PRONÓSTICO

Los pacientes desnutridos o que requieren un soporte nutricional intrahospitalario suelen estar más enfermos, ser más frágiles y tener peor pronóstico[14] que los pacientes con diagnósticos primarios similares pero que están bien nutridos. Existe un círculo vicioso de deficiencia de nutrientes y enfermedades combinadas que aumentan el catabolismo de los tejidos, lo que conduce a una mayor depresión de las funciones de los órganos y a un compromiso de las funciones inmunitarias. El aumento de la necesidad de cuidados y la prolongación de las estancias hospitalarias incrementan los costes de la atención sanitaria. Los servicios ambulatorios de apoyo nutricional son de vital importancia para los pacientes que reciben nutrición enteral o parenteral a domicilio.[15,16] En el caso de los pacientes desnutridos, los planes de atención nutricional minuciosos y la provisión de apoyo nutricional mejoran los resultados clínicos, incluida la supervivencia.[17]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Schuetz P, Seres D, Lobo DN, et al. Management of disease-related malnutrition for patients being treated in hospital. *Lancet*. 2021;398:1927-38.
2. Jayanama K, Theou O, Blodgett JM, et al. Frailty, nutrition-related parameters, and mortality across the adult age spectrum. *BMC Med*. 2018;16:188.
3. GlobalSurg Collaborative and NIHR Global Health Unit on Global Surgery. Impact of malnutrition on early outcomes after cancer surgery: an international, multicentre, prospective cohort study. *Lancet Glob Health*. 2023;11:e341-9.
4. Gattermann Pereira T, Lima J, Silva FM. Undernutrition is associated with mortality, exacerbation, and poorer quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis of observational studies. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2022;46:977-96.
5. Guigoz Y, Vellas B. Nutritional assessment in older adults: MNA® 25 years of a screening tool and a reference standard for care and research; what next? *J Nutr Health Aging*. 2021;25:528-83.
6. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition: a consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*. 2019;38:1-9.
7. Compher C, Cederholm T, Correia MITD, et al. Guidance for assessment of the muscle mass phenotypic criterion for the Global Leadership Initiative on Malnutrition diagnosis of malnutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2022;41:1425-33.
8. Perera LAM, Chopra A, Shaw AL. Approach to patients with unintentional weight loss. *Med Clin North Am*. 2021;105:175-86.
9. Schörghuber M, Fruhwald S. Effects of enteral nutrition on gastrointestinal function in patients who are critically ill. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:281-7.
10. Bendavid I, Lobo DN, Barazzoni R, et al. The centenary of the Harris-Benedict equations: how to assess energy requirements best? Recommendations from the ESPEN expert group. *Clin Nutr*. 2021;40:690-701.
11. Berger MM, Pichard C. Parenteral nutrition in the ICU: lessons learned over the past few years. *Nutrition*. 2018;59:188-94.
12. Bischoff SC, Bager P, Escher J, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2023;42:352-79.
13. da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, et al. ASPEN consensus recommendations for refeeding syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2020;35:178-95.
14. Zhang X, Tang M, Zhang Q, et al. The GLIM criteria as an effective tool for nutrition assessment and survival prediction in older adult cancer patients. *Clin Nutr*. 2021;40:1224-32.
15. Bischoff SC, Austin P, Boeykens K, et al. ESPEN guideline on home enteral nutrition. *Clin Nutr*. 2020;39:5-22.
16. Pironi L, Boeykens K, Bozzetti F, et al. ESPEN guideline on home parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 2020;39:1645-66.
17. Kaegi-Braun N, Mueller M, Schuetz P, et al. Evaluation of nutritional support and in-hospital mortality in patients with malnutrition. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2033433.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 198-5 COMPLICACIONES METABÓLICAS FRECUENTES DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL

PROBLEMA DE PRESCRIPCIÓN DE NUTRICIÓN PARENTERAL	CONSECUENCIAS METABÓLICAS/CLÍNICAS
Exceso de kcal, HC, grasa	Pruebas de función hepática alteradas
Exceso de kcal, HC, grasa	Esteatosis hepática
Exceso de HC	Hipercapnia
Exceso de líquido, kcal, HC, grasa	Insuficiencia respiratoria
Exceso de aminoácidos	Azoemia
Exceso de sodio y líquido	Retención de sodio y líquidos
Exceso de HC, insulina inadecuada	Disfunción de las células inmunitarias mediada por la hiperglucemia, infección
Electrólitos inadecuados o excesivos	Concentraciones anómalas de electrólitos en la sangre
Exceso de líquido, kcal, sodio, HC, electrólitos inadecuados	Insuficiencia cardíaca, arritmias
Exceso de HC, electrólitos inadecuados, tiamina	Síndrome de realimentación

HC, hidratos de carbono; kcal, calorías.
Tomado de Ziegler T. Malnutrition: assessment and support. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:1401-1405.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Deutz NE, Matheson EM, Matarese LE, et al. Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: a randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2016;35:18-26.
A2. Scheutz P, Fehr R, Baechli V, et al. Individualised nutrional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomized clinical trial. *Lancet*. 2019;393:2312-21.
A3. Deane AM, Little L, Bellomo R, et al. Outcomes six months after delivering 100% or 70% of enteral calorie requirements during critical illness (TARGET). A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:814-22.
A4. Lewis SR, Schofield-Robinson OJ, Alderson P, et al. Enteral versus parenteral nutrition and enteral versus a combination of enteral and parenteral nutrition for adults in the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD012276.
A5. Hill A, Heyland DK, Ortiz Reyes LA, et al. Combination of enteral and parenteral nutrition in the acute phase of critical illness: an updated systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2022;46:395-410.
A6. Tian F, Heighes PT, Allingstrup MJ, et al. Early enteral nutrition provided within 24 hours of ICU admission: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med*. 2018;46:1049-56.
A7. Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L, et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomized, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet*. 2018;391:133-43.
A8. Ma Y, Cheng J, Liu L, et al. Intermittent versus continuous enteral nutrition on feeding intolerance in critically ill adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Nurs Stud*. 2021;113:103783.
A9. Gao X, Liu Y, Zhang L, et al. Effect of early vs late supplemental parenteral nutrition in patients undergoing abdominal surgery: a randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2022;157:384-93.

199 VITAMINAS, OLIGOELEMENTOS Y OTROS MICRONUTRIENTES

JOEL B. MASON Y SARAH L. BOOTH

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

LOS MICRONUTRIENTES EN LA CIENCIA DE LA NUTRICIÓN

NECESIDADES DIETÉTICAS

Los micronutrientes integran un conjunto diverso de componentes de la dieta que son necesarios para mantener un buen estado de salud. Sus funciones fisiológicas son tan variadas como su composición. Algunos son utilizados por las enzimas, bien en forma de coenzimas o como grupos prostéticos, mientras que otros actúan como sustratos bioquímicos u hormonas; en algunos casos sus funciones no están aún bien definidas. En circunstancias normales, la ingesta dietética diaria media de cada micronutriente necesaria para mantener las funciones fisiológicas se mide en miligramos o en cantidades aún menores, lo que permite distinguir a los micronutrientes de los macronutrientes formados por los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas, y también de los macrominerales como el calcio, el magnesio, el fósforo, el sodio, el potasio y el cloruro (cap. 13).

INGESTA ÓPTIMA

Para que se mantenga una homeostasis ordenada, la mayoría de los nutrientes de la dieta deben ingerirse en cantidades que no sean ni demasiado pequeñas ni demasiado grandes, ya que pueden aparecer trastornos cuando la ingesta se sitúa regularmente por debajo de esta ventana fisiológica por causa de una dieta inadecuada (cap. 198) o por encima de dicha ventana, a menudo debido a la administración yatrógena o autoseleccionada de grandes cantidades. Las necesidades dietéticas de un determinado micronutriente están determinadas por numerosos factores (tabla 199-1). La National Academy of Medicine de EE. UU. publica periódicamente los *aportes dietéticos recomendados* (ADR) que definen la cantidad de cada micronutriente que se considera «adecuada para cubrir las necesidades nutritivas conocidas de la práctica totalidad de las personas sanas» (tablas 199-2 y 199-3), así como los *límites superiores tolerables* (LST), que se entienden como las «cantidades diarias máximas de ingesta oral que es probable que no produzcan riesgos sanitarios adversos». La *ingesta adecuada,* o cantidad necesaria para evitar un estado de deficiencia, no necesariamente es sinónima de *ingesta óptima.* Como tanto los hábitos dietéticos habituales como la ingesta de nutrientes específicos desempeñan papeles importantes a la hora de determinar el riesgo de enfermedades degenerativas comunes, se están realizando esfuerzos permanentes para establecer las cantidades de ingesta de nutrientes que podrían reducir el riesgo de padecer una enfermedad crónica.

TIPOS Y FUNCIONES DE LOS MICRONUTRIENTES

VITAMINAS

Las vitaminas se dividen en liposolubles (A, D, E y K) e hidrosolubles (todas las demás; v. tabla 199-2. Las liposolubles rara vez sirven de coenzimas, mientras que la mayoría de las vitaminas hidrosolubles actúan como coenzimas. La absorción intestinal de las vitaminas liposolubles tiene lugar sobre todo a través de una fase micelar, y los cuadros fisiopatológicos que se asocian a la malabsorción de las grasas también se relacionan con frecuencia con deficiencias selectivas de estas vitaminas. En cambio, las vitaminas hidrosolubles no se absorben a través de la fase lipófila en el intestino y no están ligadas a la absorción de grasas.

OLIGOELEMENTOS

Existen quince oligoelementos esenciales para la salud (hierro, cinc, cobre, cromo, selenio, yodo, flúor, manganeso, molibdeno, cobalto, níquel, estaño, silicio, vanadio y arsénico; v. tabla 199-3), pero solo para los 10 primeros se han reunido evidencias concluyentes que indican que son nutrientes esenciales en el ser humano. Parece que el cobalto solo es esencial como componente de la vitamina B_{12}, pero nunca se ha descrito un cuadro de deficiencia aislada. Únicamente en circunstancias excepcionales, por ejemplo, en una nutrición parenteral total de larga evolución (cap. 198), se han observado déficits de algunos de estos oligoelementos (p. ej., el selenio).

Las funciones bioquímicas de estos oligoelementos parecen estar relacionadas con su participación en los grupos prostéticos (componentes unidos covalentemente a algunas proteínas y necesarios para su función biológica) o en los cofactores de enzimas (moléculas unidas a una apoenzima por enlaces no covalentes). Con la excepción del hierro, a menudo las concentraciones sanguíneas de estos oligoelementos no están bien correlacionadas con los valores presentes en los tejidos involucrados, y no se dispone de pruebas funcionales con suficiente precisión.

OTRAS SUSTANCIAS DE IMPORTANCIA NUTRICIONAL

El ser humano parece tener también una necesidad absoluta de colina, un componente de la dieta precursor indispensable de la acetilcolina y de los fosfolípidos, e imprescindible asimismo para mantener un grado de metilación biológica normal. Su deficiencia es extraordinariamente rara, aunque en el embarazo y, sobre todo, en la lactancia, es probable que aumenten sus necesidades. El efecto adverso más importante de la insuficiencia de colina en la dieta es la inflamación hepática. Las personas cuyas necesidades nutricionales se cubren durante mucho tiempo de forma exclusiva con nutrición parenteral total parecen más propensas a la deficiencia de colina. Ya se han establecido tanto su ADR (425 mg en la mujer y 550 mg en el hombre) como su LST (3,5 g).

La L-carnitina es un componente de la dieta que facilita el transporte de los ácidos grasos al interior de las mitocondrias, por lo que un déficit de la misma limita la magnitud del proceso de β-oxidación de los ácidos grasos que se lleva a cabo en estos orgánulos. Aunque no hay pruebas de que exista una necesidad dietética en los niños ni en los adul-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 199-1 FACTORES QUE DETERMINAN LOS REQUISITOS DIETÉTICOS DE UN MICRONUTRIENTE

FACTORES FISIOLÓGICOS
Biodisponibilidad: proporción de un micronutriente ingerido que es susceptible de ser asimilada y utilizada con fines fisiológicos
Cantidad requerida para satisfacer las funciones fisiológicas
Posibilidad de reutilización del micronutriente por parte del organismo
Distribución del nutriente en el organismo: compartimentos de almacenamiento
Sexo
Etapa del ciclo vital: desarrollo intrauterino, infancia, etapa adulta, senectud, embarazo, lactancia
FACTORES FISIOPATOLÓGICOS Y FARMACOLÓGICOS
Errores congénitos del metabolismo: afectan de forma variable a la asimilación, utilización o excreción de los micronutrientes
Estados patológicos adquiridos que alteran las cantidades requeridas para mantener la homeostasis (p. ej., malabsorción, maldigestión, estados que aumentan la utilización)
Hábitos de vida: tabaquismo o consumo de alcohol
Fármacos: pueden alterar la biodisponibilidad o la utilización

tos sanos, las personas que se someten a hemodiálisis crónica (cap. 117) experimentan una disminución de las concentraciones plasmáticas y musculares. Los ensayos clínicos controlados en pacientes de hemodiálisis que sufren miocardiopatía, hipotensión durante la diálisis o anemia resistente a la eritropoyetina han mostrado mejoras en estos parámetros con la suplementación parenteral intermitente.[A1] Las personas con nutrición parenteral total prolongada también pueden ser proclives a las consecuencias clínicas del agotamiento de la L-carnitina, pero faltan pruebas convincentes.

La luteína y la zeaxantina son dos carotenoides que no actúan como precursores de la vitamina A, pero que parecen desempeñar un papel en la degeneración macular relacionada con la edad (cap. 391). Las concentraciones plasmáticas de luteína y zeaxantina o la ingestión dietética bajas se asocian a una baja densidad de pigmento macular y a un mayor riesgo de degeneración macular. Un suplemento combinado que incluye luteína, zeaxantina, vitaminas C y E, óxido de cinc y óxido cúprico disminuye significativamente la progresión de la degeneración macular.[A2]

SITUACIONES EN QUE AUMENTAN LAS NECESIDADES DE LOS APORTES DIETÉTICOS

Muchos factores fisiológicos, fisiopatológicos y farmacológicos aumentan las necesidades dietéticas de micronutrientes (v. tabla 199-1), potenciando el riesgo de desarrollo de cuadros de deficiencia.

FACTORES FISIOLÓGICOS

Las fases del ciclo vital ejercen a menudo un impacto importante en las necesidades de nutrientes. Las fases de crecimiento y desarrollo rápidos, como son el desarrollo intrauterino, la lactancia, la adolescencia y el embarazo, se asocian a incrementos de la utilización de determinados micronutrientes proporcionalmente al peso en kilogramos.

EMBARAZO

Las necesidades de la mayoría de los micronutrientes aumentan en el embarazo,[1] pero los incrementos observados en las necesidades maternas de hierro y folato son proporcionalmente mucho mayores, lo que se debe a la rápida proliferación de los tejidos placentarios y fetales. Los períodos de lactancia también se asocian a incrementos notables de las necesidades; una mujer que lacta experimenta un aumento desproporcionado de sus necesidades de cinc y vitaminas A, E y C para cubrir las necesidades metabólicas relacionadas con la producción de leche, que se suman a las antes mencionadas durante el embarazo.

MUJERES EN EDAD FÉRTIL

Además de su función general como soporte de la proliferación rápida de los tejidos placentarios y fetales, el folato tiene una función específica en la prevención de determinados defectos congénitos. Cuando se proporciona a las mujeres en edad fértil un aporte diario de ácido fólico en forma de suplemento vitamínico o de alimentos reforzados se consigue una reducción del 20 al 85% de las complicaciones congénitas relacionadas con defectos del tubo neural (es decir, espina bífida y anencefalia). Sin embargo, muchas mujeres no reciben la cantidad diaria recomendada de folato solo con la dieta, incluso aunque consuman pan enriquecido. Todas las mujeres que estén planeando o puedan quedarse embarazadas deben tomar un suplemento diario de 0,4 a 0,8 mg (400-800 µg) de folato, ya que el cierre del tubo neural naciente tiene lugar hacia el día 20 tras la concepción, demasiado pronto como para iniciar la toma del folato una vez que se haya confirmado el embarazo.

La capacidad para mantener un estado adecuado del hierro desde la menarquia hasta la menopausia se ve comprometida en la mujer debido a las pérdidas adicionales relacionadas con la menstruación, los embarazos y la lactancia. Los médicos han de reforzar su índice de sospecha de deficiencia de hierro en las mujeres dentro de este intervalo de edad.

PERSONAS DE EDAD AVANZADA

Existen varias recomendaciones dietéticas específicas que son diferentes en los adultos de más de 65 años, ya que el envejecimiento tiene influencia en la necesidad de determinados micronutrientes y en su absorción.2 Los valores de vitamina B_{12} disminuyen significativamente al envejecer, en gran parte debido a la elevada prevalencia de gastritis atrófica y al deterioro asociado de la absorción de vitamina B_{12} unida a proteínas. Dado que el 10-20% de la población de edad avanzada está en riesgo de sufrir una deficiencia importante de vitamina B_{12}, los adultos mayores deben consumir parte de la vitamina B_{12} que necesitan en forma cristalina y no exclusivamente a partir de las formas ligadas a proteínas que aparecen de forma natural en los alimentos. Los adultos de edades avanzadas necesitan también mayores cantidades que los jóvenes de vitaminas B_6 y D para mantener la salud, tal como se refleja en los nuevos ADR (v. tabla 199-2). Parece que la necesidad aumentada de vitamina D se debe a la disminución del consumo y de la síntesis cutánea de vitamina D en la piel senil y a la menor exposición a la luz solar, circunstancia que es especialmente importante en los pacientes ancianos que viven en centros institucionales. La necesidad de vitamina B_{12} cristalina y de una cantidad de vitamina D que es difícil de cubrir sin recurrir a los suplementos hace pensar que el consumo de un suplemento diario que contenga estos nutrientes aportaría beneficios a las personas mayores, aun cuando, en la actualidad, no es recomendado por la U.S. Preventive Services Task Force. Más controvertido es el uso generalizado de un multivitamínico que contenga un amplio espectro de micronutrientes, en parte por las dudas que existen respecto a una ligera toxicidad. Por ejemplo, los ancianos con insuficiencia renal crónica (estadios 3 y superiores; cap. 116) parecen ser vulnerables a la toxicidad de la vitamina A, lo que sugiere que el uso de suplementos que contengan esta vitamina se encuentra contraindicado en este sector de población.

FACTORES FISIOPATOLÓGICOS Y FARMACOLÓGICOS

ENFERMEDADES DEL TUBO DIGESTIVO

La malabsorción y la maldigestión (cap. 126) predisponen a las deficiencias de múltiples micronutrientes. Tanto las vitaminas liposolubles como las hidrosolubles (salvo la B_{12}) se absorben principalmente en la porción proximal del intestino delgado. Por tanto, las enfermedades difusas de la mucosa que afectan a la porción proximal del aparato gastrointestinal pueden dar lugar a deficiencias de múltiples micronutrientes. Incluso en ausencia de alteraciones de mucosa de esta parte del intestino, una enfermedad extensa del íleon, el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado y la colestasis crónica pueden interferir en el mantenimiento de concentraciones intraluminales adecuadas de ácidos biliares conjugados, con la consiguiente alteración de la absorción de las vitaminas liposolubles. La maldigestión, que suele ser consecuencia de una pancreatitis crónica (cap. 130), suele producir malabsorción y deficiencias de vitaminas liposolubles.

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

Una gran diversidad de errores congénitos del metabolismo de las vitaminas y de los minerales alteran la capacidad de la persona para asimilar, utilizar o retener un micronutriente determinado (cap. 189). Estos defectos suelen ser parciales y a menudo pueden superarse en cierta medida administrando cantidades superiores en varios órdenes de magnitud a las requeridas en circunstancias normales. Esos defectos deben sospecharse si existe un defecto conocido en la familia, si se produce un síndrome de deficiencia al nacimiento o durante la lactancia o si el síndrome de deficiencia persiste a pesar de una ingesta dietética adecuada y en ausencia de toda enfermedad que pudiera alterar la capacidad para asimilar el nutriente.

MEDICACIONES

La utilización prolongada de muchos fármacos puede tener un efecto adverso sobre el estado de un micronutriente (tabla 199-4).3 Ciertos fármacos ejercen sus efectos terapéuticos inhibiendo de manera específica las acciones de un micronutriente. Por ejemplo, los derivados de la cumarina (cap. 70) inhiben las reacciones de γ-carboxilación mediadas por la vitamina K, y el metotrexato (cap. 164) se une estrechamente a la dihidrofolato reductasa anulando el metabolismo del folato.

TOXINAS

El humo del tabaco (cap. 363) altera el metabolismo de varias vitaminas, entre ellas el folato y las vitaminas C y E. En los fumadores crónicos se ha observado también una disminución de las concentraciones plasmáticas de folato y ácido ascórbico. El tabaco se asocia también a concentraciones de folato disminuidas en las células de la mucosa oral y disminución de las concentraciones de ácido ascórbico en los leucocitos y de las de vitamina E en el líquido alveolar, lo que indica que sus efectos no se limitan al desplazamiento de estos micronutrientes fuera del compartimento plasmático.

El texto continúa en la pág. 1459

TABLA 199-2 LAS VITAMINAS Y SUS FUNCIONES

	BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA	DEFICIENCIA [ADR*]	TOXICIDAD [LST†]	VALORACIÓN DEL ESTADO
VITAMINAS LIPOSOLUBLES				
Vitamina A	Forma una familia dentro de los retinoides, en la que cada miembro tiene una actividad biológica cualitativamente similar a la del retinol. Los carotenoides están relacionados estructuralmente con los retinoides. Algunos carotenoides, y sobre todo el β-caroteno, se metabolizan a compuestos con actividad de vitamina A, por lo que se consideran como compuestos provitamínicos A. La vitamina A es un componente integral de la rodopsina y de las yodopsinas, proteínas sensibles a la luz de los conos y bastones de la retina. Funciones adicionales: es necesaria para la inducción y el mantenimiento de la diferenciación celular en algunos tejidos; actúa como una señal para la morfogenia adecuada en el embrión en desarrollo y es necesaria para el mantenimiento de la inmunidad celular [1 µg de retinol = 3,33 UI de vitamina A]	Las primeras manifestaciones son hiperqueratosis folicular y ceguera nocturna. Más tarde aparecen xerosis conjuntival, degeneración de la córnea (queratomalacia) y desdiferenciación de los epitelios que proliferan con rapidez. Las *manchas de Bitot* (áreas focales en la conjuntiva o la córnea de aspecto espumoso) son una indicación de xerosis. Si la deficiencia no se corrige, se produce ceguera por destrucción de la córnea y disfunción de la retina. Otra consecuencia es el aumento de la susceptibilidad a las infecciones [M: 700 µg; H: 900 µg]	En el adulto > 150.000 µg pueden producir toxicidad *aguda:* hipertensión intracraneal mortal, exfoliación de la piel y necrosis hepatocelular. La toxicidad *crónica* puede ocurrir con una ingesta diaria habitual > 10.000 µg: las manifestaciones frecuentes son alopecia, ataxia, dolor óseo y muscular, dermatitis, queilitis, conjuntivitis, seudotumor cerebral, necrosis hepatocelular, hiperlipidemia e hiperostosis. Las dosis únicas grandes de vitamina A (30.000 µg) o ingestas habituales > 4.500 µg/día al comienzo del embarazo pueden ser teratógenas. La ingesta crónica excesiva de carotenoides puede producir un trastorno benigno caracterizado por coloración amarilla de la piel [3.000 µg]	Las concentraciones de retinol en el plasma y las de vitamina A en la leche y las lágrimas indican con razonable seguridad que su estado es el adecuado. La mejor forma de valorar la toxicidad es mediante la elevación de las concentraciones de los ésteres de retinol en el plasma. La medición cuantitativa de la adaptación a la visión nocturna y la electrorretinografía son pruebas funcionales útiles
Vitamina D	Grupo de compuestos de esterol derivados del colecalciferol (vitamina D_3). El colecalciferol se forma en la piel a partir del 7-deshidrocolesterol (provitamina D_3) por exposición a la radiación UVB. Un esterol vegetal, el ergocalciferol (provitamina D_2) puede convertirse también en vitamina D_2 con actividad similar a la de la vitamina D. La vitamina sufre una hidroxilación secuencial en el hígado y el riñón en las posiciones 25 y 1 respectivamente, que dan lugar a la forma de mayor bioactividad de la vitamina, la 1,25-hidroxivitamina D. La vitamina D mantiene las concentraciones intracelulares y extracelulares de calcio y fósforo aumentando la absorción intestinal de los dos iones y, junto con la PTH, fomentando su movilización del mineral óseo. La vitamina D retrasa la proliferación y estimula la diferenciación de algunos epitelios. Las presuntas propiedades antidiabéticas, antiinflamatorias y preventivas del cáncer de la vitamina D siguen siendo motivo de controversia, y la investigación en este sentido continúa [1 µg = 40 UI]	La deficiencia produce una mineralización reducida del nuevo hueso formado llamada raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos. La deficiencia también contribuye a la osteoporosis y al aumento del riesgo de fracturas en la edad adulta. Aparece con frecuencia después de derivaciones gástricas. Las manifestaciones cardinales del raquitismo son la expansión de las placas de crecimiento epifisarias y la sustitución del hueso normal por matriz ósea no mineralizada; estas últimas son también características de la osteomalacia. Se producen deformidades óseas y fracturas patológicas. Las concentraciones séricas de calcio y fósforo pueden disminuir [15 µg, 19-70 años; 20 µg, > 70 años]	Cantidades excesivas producen una concentración anormalmente alta de calcio y fósforo en el suero. Pueden producirse calcificaciones metastásicas, daño renal y alteraciones mentales [100 µg para edad ≥ 9 años]	La concentración sérica del principal metabolito circulante, la 25-hidroxivitamina D, es el mejor indicador del estado sistémico, salvo en la nefropatía avanzada (estados 4 y 5), en la que la alteración de la 1-hidroxilación renal produce su disociación de las concentraciones de mono- y dihidroxivitamina. En estos casos es necesario medir la concentración sérica de la 1,25-dihidroxivitamina D. Además, al medir la 25-hidroxivitamina D libre, en vez de incluir formas ligadas a proteínas, pueden minimizarse los artefactos creados por la hepatopatía, las hormonas sexuales, la función real y el sustrato genético
Vitamina E	Grupo de al menos ocho sustancias naturales, algunas de las cuales son tocoferoles y otras tocotrienoles. Por el momento, la única forma dietética que parece tener actividad biológica en el ser humano es el α-tocoferol. La vitamina E funciona como antioxidante y eliminador de radicales libres en ambientes lipófilos, sobre todo en las membranas celulares. Actúa junto con otros antioxidantes como el selenio	La deficiencia dietética es rara. Suele verse en lactantes prematuros, personas con malabsorción de las grasas y personas con abetalipoproteinemia. Se manifiesta con fragilidad eritrocítica que puede conducir a una anemia hemolítica. La degeneración neuronal produce neuropatía periférica, oftalmoplejía y destrucción de las columnas posteriores de la médula espinal. La enfermedad neurológica suele ser irreversible si la deficiencia no se corrige con suficiente rapidez. Puede contribuir a la anemia hemolítica y a la fibroplasia retrocristalina en los lactantes prematuros. Se ha descrito que inhibe la inmunidad celular [15 mg]	Se ha descrito una disminución de las concentraciones de los procoagulantes dependientes de la vitamina K y potenciación de los anticoagulantes orales, así como alteración de los leucocitos. Las dosis de 800 mg/día se han asociado a una incidencia ligeramente mayor de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos [1.000 mg]	Las más utilizadas son las concentraciones plasmáticas o séricas de α-tocoferol. Se obtiene mayor exactitud expresando este valor en miligramos por lípidos plasmáticos totales. La prueba de la hemólisis con peróxido de los eritrocitos no es totalmente específica pero constituye una medida funcional útil del potencial antioxidante de las membranas celulares

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 199-2 LAS VITAMINAS Y SUS FUNCIONES *(cont.)*

	BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA	DEFICIENCIA [ADR*]	TOXICIDAD [LST†]	VALORACIÓN DEL ESTADO
Vitamina K	Familia de sustancias naftoquinonas de actividad biológica similar. La filoquinona (vitamina K_1) es de origen vegetal; diversas menaquinonas (vitamina K_2) proceden de fuentes bacterianas y animales. La vitamina K actúa como cofactor esencial en la γ-carboxilación postranslacional de los residuos de ácido glutámico de muchas proteínas, entre las que se encuentran varios procoagulantes y anticoagulantes circulantes y proteínas en varios tejidos	El síndrome de deficiencia es raro salvo en los recién nacidos alimentados con lactancia materna, en los que puede producir una «enfermedad hemorrágica del recién nacido», especialmente entre los recién nacidos cuyos padres rechazan la administración profiláctica de vitamina K al nacer. También se produce entre los adultos con malabsorción de grasas o que toman fármacos que interfieren en el metabolismo de la vitamina K (p. ej., cumarina, fenitoína o antibióticos de amplio espectro) y las personas que toman grandes dosis de vitamina E y fármacos anticoagulantes. La manifestación habitual son las hemorragias excesivas [M: 90 μg; H: 120 μg]	La perfusión intravenosa rápida de vitamina K_1 se ha asociado a disnea, sofocos y colapso cardiovascular, probablemente relacionados con los productos dispersantes de la solución. El aporte suplementario puede interferir en la anticoagulación con cumarínicos. Las mujeres embarazadas que toman grandes cantidades de la provitamina menadiona pueden parir niños con anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia y querníctero [LST no establecido]	La medida que se usa para conocer el estado funcional de la vitamina K es el tiempo de protrombina; no es sensible ni específico de la deficiencia de esta vitamina. La determinación de la concentración plasmática de vitamina K en ayunas es un buen indicador del estado de sus reservas. La protrombina infracarboxilada plasmática también es un parámetro útil, pero solo para estados carenciales, y su disponibilidad es menor que la de la vitamina K
VITAMINAS HIDROSOLUBLES				
Tiamina (vitamina B_1)	Sustancia hidrosoluble que contiene anillos sustituidos de pirimidina y tiazol y una cadena lateral hidroximetilo. La forma coenzima es el pirofosfato de tiamina (TPP). La tiamina actúa como coenzima en muchas reacciones de descarboxilación y transcetolación de los α-cetoácidos. Una disponibilidad inadecuada de tiamina conduce a alteraciones de las reacciones mencionadas, con una síntesis anormal de adenosina trifosfato en el primer caso y un metabolismo anormal de los hidratos de carbono en el segundo. Puede intervenir también en la conducción neuronal a través de un mecanismo independiente de las acciones anteriores	El síndrome de deficiencia clásico (beriberi) continúa siendo endémico en poblaciones asiáticas que consumen una dieta rica en arroz descascarillado. A nivel global, el alcoholismo, la diálisis renal crónica y las náuseas y los vómitos persistentes tras la cirugía bariátrica son desencadenantes frecuentes. La ingestión abundante de hidratos de carbono aumenta las necesidades de vitamina B_1. La deficiencia leve suele producir irritabilidad, fatiga y cefaleas. Una deficiencia más importante se manifiesta con distintas combinaciones de neuropatía periférica, disfunción cardiovascular y disfunción cerebral. La afectación cardiovascular (beriberi húmedo) consiste en insuficiencia cardíaca congestiva y disminución de la resistencia vascular periférica. En la enfermedad cerebral se producen nistagmo, oftalmoplejía y ataxia (encefalopatía de Wernicke), así como alucinaciones, alteración de la memoria reciente y confabulación (psicosis de Korsakoff). El síndrome de deficiencia responde a la tiamina parenteral en 24 h, pero si está evolucionado se hace parcial o totalmente irreversible [M: 1,1 mg; H: 1,2 mg]	El exceso de ingesta se excreta en su mayor parte por la orina, aunque se ha descrito que las dosis parenterales > 400 mg/día producen letargo, ataxia y disminución del tono del tubo digestivo [LST no establecido]	La forma más eficaz de medir el estado de la vitamina B_1 es el coeficiente de actividad transcetolasa en los eritrocitos, que mide la actividad enzimática antes y después de la adición de TPP exógeno: los eritrocitos de una persona con deficiencia expresan un aumento sustancial de la actividad enzimática cuando se añade el TPP. También se utiliza la determinación de las concentraciones sanguíneas y urinarias de tiamina
Riboflavina (vitamina B_2)	Sustancia que consiste en un anillo isoaloxacina sustituido, con una cadena lateral ribitol. La riboflavina actúa como coenzima en diversas reacciones bioquímicas. Las principales formas coenzimáticas son el mononucleótido de flavina y el dinucleótido de adenina y flavina. Las holoenzimas de riboflavina intervienen en las reacciones de oxidación-reducción de gran número de vías metabólicas	La deficiencia suele encontrarse combinada con deficiencias de otras vitaminas del grupo B. La deficiencia aislada de riboflavina produce hiperemia y edema de la mucosa nasofaríngea, queilosis, estomatitis angular, glositis, dermatitis seborreica y anemia normocítica y normocrómica [M: 1,1: H: 1,3]	No se ha descrito toxicidad en el ser humano [LST no establecido]	El método de valoración más usado es la determinación del coeficiente de actividad de la glutatión reductasa en los eritrocitos (la prueba no es válida en las personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa). Las mediciones de las concentraciones sanguínea y urinaria son métodos menos deseables

TABLA 199-2 LAS VITAMINAS Y SUS FUNCIONES *(cont.)*

	BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA	DEFICIENCIA [ADR*]	TOXICIDAD [LST†]	VALORACIÓN DEL ESTADO
Niacina (vitamina B_3)	Conocida como ácido nicotínico, y en forma de amida como nicotinamida. Las formas coenzimáticas activas están formadas por nicotinamida unidas al dinucleótido de adenina formando NAD o NADP. Más de 200 apoenzimas utilizan estas sustancias como aceptores de electrones o como donantes de hidrógeno, bien como coenzimas o como cosustratos. El aminoácido esencial triptófano se usa como precursor de la niacina; 60 mg de triptófano en la dieta producen alrededor de 1 mg de niacina. Por tanto, las necesidades dietéticas dependen en parte del contenido de triptófano en la dieta. A menudo, las necesidades se determinan sobre la base de la ingesta calórica (es decir, equivalentes de niacina/1.000 kcal). Las grandes dosis de ácido nicotínico (1,5-3 g/día) reducen eficazmente el colesterol asociado a la lipoproteína de baja densidad y elevan el asociado a la lipoproteína de alta densidad	El síndrome de deficiencia clásico es la *pelagra,* que suele encontrarse en poblaciones cuya principal fuente de energía es el maíz; sigue siendo endémica en China, África y la India. Las características típicas son diarrea, demencia (o síntomas asociados de ansiedad o insomnio) y dermatitis pigmentada en áreas expuestas al sol. Los signos iniciales son glositis, estomatitis, vaginitis, vértigo y disestesias ardientes. Se describe a veces en el síndrome carcinoide debido a la desviación del triptófano hacia otras vías sintéticas [M: 14 mg; H: 16 mg]	La toxicidad humana se conoce sobre todo por los estudios sobre sus efectos hipolipidémicos. Consisten en fenómenos vasomotores (sofocos), hiperglucemia, lesión del parénquima hepático e hiperuricemia [35 mg]	La valoración de su estado es problemática, ya que las concentraciones sanguíneas de la vitamina no son fiables. La medición de la excreción urinaria de los metabolitos de la niacina, *N*-metilnicotinamida y 2-piridona, parece la forma más eficaz de valoración
Vitamina B_6	Conjunto de varios derivados de la piridina, entre ellos la piridoxina, el piridoxal y la piridoxamina, que son interconvertibles en el organismo. Las formas enzimáticas son el piridoxal-5-fosfato (PLP) y la piridoxamina-5-fosfato. Como coenzima, la vitamina B_6 interviene en muchas reacciones de transaminación (y, por tanto, en la gluconeogenia), en la síntesis de niacina a partir del triptófano, en la síntesis de varios neurotransmisores y en la síntesis de ácido δ-aminolevulínico (y, por tanto, en la síntesis del hemo). También posee funciones no relacionadas con la actividad coenzimática; el piridoxal y el PLP se unen a la hemoglobina alterando su afinidad por el oxígeno; el PLP también se une a los receptores de esteroides inhibiendo su afinidad por el ADN, con la consiguiente modulación de la actividad de los esteroides	La deficiencia suele combinarse con otras deficiencias de vitaminas hidrosolubles. En la depleción moderada o grave se observa estomatitis, queilosis angular, glositis, irritabilidad, depresión y confusión; en la deficiencia grave se ha descrito anemia normocítica y normocrómica. Se han observado anomalías del electroencefalograma y, en los lactantes, convulsiones. Algunas anemias sideroblásticas responden a la administración de vitamina B_6. La isoniacida, la cicloserina, la penicilamina, el etanol y la teofilina pueden inhibir el metabolismo de la vitamina B_6 [19-50 años: 1,3 mg; > 50 años: 1,5 mg en la mujer y 1,7 mg en el hombre]	El consumo a largo plazo de dosis > 200 mg/día (en adultos) puede producir neuropatías periféricas y fotosensibilidad [100 mg]	Existen muchos métodos analíticos de valoración útiles. Los más utilizados son las concentraciones de PLP en el plasma o los eritrocitos. La excreción urinaria de ácido xanturénico tras una sobrecarga oral de triptófano y los índices de actividad de la alanina o la aspartato transaminasa en los eritrocitos son medidas funcionales de la actividad enzimática dependientes de la vitamina B_6
Folato	Grupo de sustancias relacionadas con la pterina. En la naturaleza existen más de 35 formas de la vitamina. La forma totalmente oxidada, el ácido fólico, no se encuentra en la naturaleza, pero es la forma farmacológica de la vitamina utilizada en suplementos y programas de fortificación. Todas las funciones del folato están relacionadas con su capacidad para transferir grupos de un carbono. Es esencial en la síntesis nueva de nucleótidos y en el metabolismo de varios aminoácidos y es un componente indispensable para la regeneración del donante «universal» de metilos, la *S*-adenosilmetionina. La inhibición del metabolismo del folato en las bacterias y en las células cancerosas es la base de los antibióticos sulfamidas y de los fármacos quimioterapéuticos del tipo del metotrexato y del 5-fluorouracilo, respectivamente	Las mujeres en edad fértil son las que tienen mayores probabilidades de desarrollar deficiencias. Síndrome de deficiencia clásico: anemia megaloblástica y diarrea. Las células hematopoyéticas de la médula ósea aumentan de tamaño y tienen núcleos inmaduros, reflejo de una síntesis ineficaz de ADN. Las extensiones de sangre periférica muestran macroovalocitos y leucocitos polimorfonucleares con una media de más de 3,5 lóbulos nucleares. Las alteraciones megaloblásticas se encuentran también en otros epitelios que proliferan con rapidez (p. ej., mucosa oral con glositis y tubo digestivo con diarrea). La sulfasalacina y la difenitoína inhiben la absorción y predisponen a la deficiencia [400 µg de equivalentes de folato dietético (EFD); 1 EFD = 1 µg de folato en los alimentos = 0,6 µg de ácido fólico]	Las dosis > 1.000 µg/día pueden corregir parcialmente la anemia por deficiencia de vitamina B_{12}, por lo que pueden enmascarar (y quizá exacerbar) la neuropatía asociada. También se ha descrito que dosis mayores pueden reducir el umbral convulsivo en personas propensas a las convulsiones. Rara vez se ha descrito que la administración parenteral sea la causa de alergia, lo cual es, probablemente, el resultado de agentes de dispersión [1.000 µg]	El folato sérico mide el equilibrio de folato a corto plazo, mientras que el folato en los eritrocitos refleja mejor el estado de los tejidos. La homocisteína sérica se eleva en las primeras fases de la deficiencia, pero es inespecífica, ya que también se eleva en deficiencias de las vitaminas B_{12} y B_6, en la insuficiencia renal y en los ancianos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 199-2 LAS VITAMINAS Y SUS FUNCIONES *(cont.)*

	BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA	DEFICIENCIA [ADR*]	TOXICIDAD [LST†]	VALORACIÓN DEL ESTADO
Vitamina C (ácido ascórbico y deshidroascórbico)	En solución acuosa, el ácido ascórbico se oxida fácilmente a ácido deshidroascórbico. Como este último puede reducirse *in vivo*, posee actividad de vitamina C. Por tanto, la vitamina C se mide como la suma de las concentraciones de los ácidos ascórbico y deshidroascórbico. La vitamina C funciona sobre todo como antioxidante biológico en ambientes acuosos. La biosíntesis del colágeno, carnitina, ácidos biliares y noradrenalina y el funcionamiento adecuado del sistema de oxigenasa de función mixta del hígado dependen de sus propiedades. La vitamina C de los alimentos aumenta la absorción intestinal del hierro no hemo	La deficiencia franca es infrecuente en los países desarrollados. El síndrome de deficiencia clásico es el *escorbuto:* fatiga, depresión, astenia y anomalías generalizadas de los tejidos conectivos, con inflamación gingival, petequias, hemorragias perifoliculares, alteración de la cicatrización de las heridas, cabellos ensortijados, hiperqueratosis y hemorragias en las cavidades orgánicas. En los lactantes pueden producirse defectos de la osificación y del crecimiento óseo. El tabaco reduce las concentraciones plasmáticas y leucocíticas de la vitamina C [M: 75 mg; H: 90 mg; incremento de 35 mg/día de las necesidades de los fumadores]	Las cantidades ≥ 500 mg/día (en el adulto) producen a veces náuseas y diarrea, > 1 g/día incrementa ligeramente el riesgo de litiasis biliar por oxalatos. La administración de suplementos puede interferir en las pruebas de laboratorio que dependen del potencial redox (p. ej., pruebas de hemorragias ocultas en heces, colesterol sérico y glucosa). La interrupción de la ingesta prolongada de suplementos de vitamina C en dosis elevadas debe hacerse de forma gradual porque parece que se produce una acomodación, lo que plantea la posibilidad de un «escorbuto de rebote» [2 g]	Las concentraciones plasmáticas de ácido ascórbico reflejan la ingesta dietética reciente, mientras que las concentraciones leucocíticas reflejan con mayor exactitud los depósitos tisulares. Para una ingesta dietética determinada, las concentraciones plasmáticas de las mujeres son un 20% más altas que las de los hombres
Vitamina B_{12}	Grupo de compuestos de cobalamina estrechamente relacionados formados por un anillo corrina (con un átomo de cobalto en el centro) conectado a un ribonucleótido por medio de un enlace aminopropanol. Los microorganismos son la fuente última de la vitamina B_{12} natural. Las dos formas de coenzima son la desoxiadenosilcobalamina y la metilcobalamina. Estas coenzimas son necesarias para la síntesis de succinil-CoA, que es esencial para el metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono, y para la síntesis de metionina. La síntesis de metionina es esencial para el metabolismo de los aminoácidos, para la síntesis de purina y pirimidina, para muchas reacciones de metilación y para la retención intracelular de los folatos	La ingesta dietética inadecuada es una causa rara de deficiencia salvo en los vegetarianos estrictos. La mayoría de las deficiencias se deben a la disminución de la absorción intestinal, que puede deberse a anemia perniciosa, insuficiencia pancreática, gastritis atrófica, sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado o enfermedad ileal. La anemia megaloblástica y las alteraciones megaloblásticas de los epitelios (v. «Folato») se deben a una depleción mantenida. Puede producirse desmielinización de los nervios periféricos, de las columnas laterales y posteriores de la médula espinal y de los nervios en el encéfalo. Las consecuencias son alteraciones mentales, depresión y psicosis. Las complicaciones hematológicas y neurológicas pueden aparecer de forma independiente. El suplemento de folato con dosis de 1.000 µg/día puede corregir en parte la anemia, pero enmascarando (o quizá exacerbando) las complicaciones neuropáticas [2,4 µg]	Se han descrito algunas reacciones alérgicas a la vitamina B_{12} cristalina que probablemente se deban a impurezas y no a la vitamina [LST no establecido]	Las concentraciones séricas o plasmáticas de B_{12} suelen ser exactas, aunque pueden observarse deficiencias sutiles con complicaciones neurológicas y/o hematológicas con valores en el rango bajo de la normalidad (148-258 pmol/l o 200-350 pg/ml). En este escenario, la deficiencia puede confirmarse mediante la medición simultánea de la concentración plasmática de vitamina B_{12} y la sérica de ácido metilmalónico, que es un indicador sensible de la deficiencia celular. Este estado sutil de deficiencia se ha reconocido cada vez más entre las poblaciones de ancianos. Otra medición de interés es la holotranscobalamina sérica, aunque no ofrece resultados claramente superiores a la B_{12} en plasma
Biotina	Compuesto bicíclico formado por un anillo ureido unido a un anillo tetrahidrotiofeno sustituido. La síntesis endógena por la flora intestinal puede contribuir de manera importante al aporte de biotina. La mayor parte de la biotina de la dieta está unida a lisina, formando un compuesto llamado biotinil-lisina o biocitina. La lisina tiene que ser hidrolizada por una enzima intestinal llamada biotinidasa para que se produzca la absorción. La biotina actúa sobre todo como coenzima de varias carboxilasas; cada holoenzima cataliza una transferencia de dióxido de carbono dependiente del trifosfato de adenosina. Las carboxilasas son esenciales en el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos	La deficiencia aislada es rara. En el ser humano, la deficiencia se ha producido por nutrición parenteral total prolongada carente de vitamina y por ingesta de grandes cantidades de clara de huevo cruda, que contiene avidina, una proteína que se une a la biotina con tal afinidad que anula su biodisponibilidad. Se pueden producir alteraciones de la conciencia, mialgias, hiperestesias y anorexia. Más tarde, dermatitis seborreica y alopecia. La deficiencia de biotina se acompaña muchas veces de acidosis láctica y aciduria orgánica [30 µg]	No se ha descrito toxicidad en el ser humano con dosis de incluso 60 mg/día en niños [LST no establecido]	Las concentraciones plasmáticas y urinarias de biotina disminuyen en el estado de deficiencia. En la deficiencia se observan también concentraciones urinarias elevadas de metilcitrato, 3-metilcrotonilglicina y 3-hidroxiisovalerato

TABLA 199-2 LAS VITAMINAS Y SUS FUNCIONES *(cont.)*

	BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA	DEFICIENCIA [ADR*]	TOXICIDAD [LST†]	VALORACIÓN DEL ESTADO
Ácido pantoténico	El ácido pantoténico se une a la β-alanina a través de un enlace amida. El ácido pantoténico es un componente esencial de la CoA y la fosfopanteteína, necesarias para la β-oxidación de los ácidos grasos, así como para la síntesis de colesterol, hormonas esteroideas, vitaminas A y D y otros derivados isoprenoides. La CoA interviene también en la síntesis de varios aminoácidos y del ácido δ-aminolevulínico, un precursor del anillo corrina de la vitamina B_{12}, del anillo de porfirina del hemo y de los citocromos. La CoA es necesaria también para la acetilación y la acilación de los ácidos grasos y de diversas proteínas	La deficiencia es poco frecuente; se ha informado de ella solo como resultado de la alimentación con dietas semisintéticas o del consumo de un antagonista como el homopantotenato de calcio (que se ha utilizado para tratar la enfermedad de Alzheimer). La deficiencia aislada experimental en el ser humano produce fatiga, dolor abdominal, vómitos, insomnio y parestesias de las extremidades [5 mg]	Con dosis de 10 g/día se describe diarrea [LST no establecido]	Las concentraciones de pantotenato en sangre y orina indican su estado; parece que las concentraciones séricas no son exactas

*Aportes dietéticos recomendados (ADR) establecidos para mujeres (M) y hombres (H) adultos por el Food and Nutrition Board de EE. UU., 1999-2001 (actualizados en 2010 para la vitamina D y el calcio). Cuando los datos disponibles son insuficientes para establecer un ADR, se recoge la ingesta adecuada (IA) establecida por ese mismo organismo.

†Límites superiores tolerables establecidos para los adultos por el Food and Nutrition Board de EE. UU., 1999-2001.

CoA, coenzima A; H, hombre; LST, límite superior tolerable; M, mujer; NAD, dinucleótido de nicotinamida y adenina; NADP, dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato; PLP, piridoxal fosfato; PTH, hormona paratiroidea; UVB, ultravioleta B.

TABLA 199-3 OLIGOELEMENTOS NUTRICIONALES Y SUS IMPLICACIONES CLÍNICAS

	BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA	DEFICIENCIA [ADR*]	TOXICIDAD [LST†]	VALORACIÓN DEL ESTADO
Cinc	La absorción intestinal se produce a través de un proceso específico al que potencian el embarazo y los corticoides, y que disminuye con la coingestión de fitatos, fosfatos, hierro, cobre, plomo y calcio. Una disminución de la ingesta determina una mayor eficiencia de su absorción y una reducción de su excreción fecal, lo que supone un sistema de homeostasis. El cinc forma parte de más de 100 enzimas, entre las cuales se encuentran la ADN polimerasa, la ARN polimerasa y la sintetasa del ARN de transferencia	La deficiencia de cinc produce sus efectos más importantes en los tejidos que proliferan con rapidez. Deficiencia leve: retraso del crecimiento en los niños. Deficiencia más grave: interrupción del crecimiento, teratogenia, hipogonadismo y esterilidad, disgeusia, mala cicatrización de las heridas, diarrea, dermatitis en las extremidades y alrededor de los orificios, glositis, alopecia, enturbiamiento corneal, pérdida de la adaptación a la oscuridad y alteraciones conductuales. Se observa alteración de la inmunidad celular. La pérdida excesiva de las secreciones gastrointestinales por una diarrea crónica o fístulas puede desencadenar la deficiencia. La acrodermatitis enteropática es una rara enfermedad hereditaria recesiva en la que la absorción intestinal del cinc está alterada [M: 8 mg; H: 11 mg]	La toxicidad aguda por cinc puede inducirse con una ingestión > 200 mg en un solo día (en el adulto). Se manifiesta con dolor epigástrico, náuseas, vómitos y diarrea. La inhalación de humos de cinc puede provocar hiperpnea, diaforesis y debilidad. El cobre y el cinc compiten por la absorción intestinal: la ingestión prolongada > 25 mg de cinc al día puede provocar una deficiencia de cobre. Se ha descrito que la ingestión prolongada > 150 mg de cinc al día produce erosiones gástricas, disminución de las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de alta densidad y alteración de la inmunidad celular [40 mg]	No existen indicadores exactos del estado del cinc utilizables en la clínica. Las concentraciones de cinc en el plasma, los eritrocitos y el pelo suelen dar lugar a confusiones. En concreto, se sabe que las enfermedades agudas reducen las concentraciones plasmáticas de cinc en parte porque desvían el cinc desde el plasma hasta el hígado. Las pruebas funcionales para determinar la adaptación a la oscuridad, la agudeza visual y la velocidad de cicatrización de las heridas son inespecíficas
Cobre	El cobre se absorbe a través de un mecanismo de transporte intestinal específico. Es transportado al hígado, donde se une a la ceruloplasmina, que entra en la circulación general y lo lleva a los tejidos efectores. Se excreta sobre todo por la bilis a las heces. Los procesos de absorción y excreción varían según los aportes dietéticos de cobre, lo que supone una forma de controlar la homeostasis del metal. El cobre actúa como componente de muchas enzimas, entre ellas las aminooxidasas, las ferroxidasas, la citocromo *c* oxidasa, la dopamina β-hidroxilasa, la superóxido dismutasa y la tirosinasa	La deficiencia dietética es rara; se ha observado en lactantes prematuros y de bajo peso al nacer alimentados solo con leche de vaca y en personas tratadas durante mucho tiempo con NP sin cobre. También se ha descrito tras intervenciones quirúrgicas de derivación gástrica y en la administración crónica de suplementos de cinc. Las manifestaciones clínicas son despigmentación de la piel y el pelo, mielopatía y otros trastornos neurológicos, leucopenia, anemia y alteraciones esqueléticas. La anemia se debe a la utilización alterada del hierro, por lo que con frecuencia se manifiesta como anemia sideroblástica. Las extensiones de sangre periférica y de médula ósea pueden ser parecidas a las de la mielodisplasia. Un síndrome de deficiencia se observa también en la enfermedad de Menkes, una rara entidad hereditaria asociada a una alteración de la utilización del cobre [900 µg]	La toxicidad aguda por cobre se ha descrito tras una ingesta oral excesiva y con la absorción de sales de cobre aplicadas a la piel quemada. Las manifestaciones más leves consisten en náuseas, vómitos, dolor epigástrico y diarrea; en los casos graves puede producirse coma y necrosis hepática. La toxicidad puede aparecer con dosis de tan solo 70 µg/kg/día. También se describe la toxicidad crónica. La enfermedad de Wilson es una rara entidad hereditaria asociada a concentraciones anormalmente bajas de ceruloplasmina, con la consiguiente acumulación de cobre en el hígado y el encéfalo que acaba conduciendo a la alteración de estos dos órganos [10 mg]	No existen métodos prácticos para detectar una deficiencia marginal. La deficiencia importante se detecta con facilidad por la disminución de las concentraciones séricas de cobre y ceruloplasmina y por la baja actividad de la superóxido dismutasa en los eritrocitos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 199-3 OLIGOELEMENTOS NUTRICIONALES Y SUS IMPLICACIONES CLÍNICAS *(cont.)*

	BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA	DEFICIENCIA [ADR*]	TOXICIDAD [LST†]	VALORACIÓN DEL ESTADO
Cromo	El cromo de la dieta es tanto inorgánico como orgánico. Su función principal en el ser humano es potenciar la acción de la insulina. Esta función se efectúa mediante un complejo circulante denominado *factor de tolerancia a la glucosa,* que influye en el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas	En el ser humano, la deficiencia solo se describe en paciente tratados con NP total a largo plazo y aporte insuficiente de cromo. Siempre se observa hiperglucemia o alteración de la tolerancia a la glucosa. También se han descrito elevación de las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, neuropatía, encefalopatía y alteraciones del metabolismo del nitrógeno. Sigue discutiéndose si el aporte suplementario de cromo puede mejorar la tolerancia a la glucosa en personas con esta intolerancia [M: 25 µg; H: 35 µg]	La toxicidad tras la ingestión oral es infrecuente y parece limitada a irritación gástrica. La exposición al cromo aerotransportado puede producir dermatitis de contacto, eccema, úlceras cutáneas y carcinoma broncógeno [LST no establecido]	La concentración plasmática o sérica del cromo es un indicador tosco de su estado; parece significativo cuando el valor está muy por encima o por debajo de los límites normales
Flúor	Más conocido por su forma iónica, el fluoruro. Se incorpora a la estructura cristalina del hueso, alterando sus características físicas. La fluoración del agua ha reducido la incidencia de caries en las comunidades con programas de fluoración	La ingesta < 0,1 mg/día en los lactantes y < 0,5 mg/día en los niños se asocia a una mayor incidencia de caries dental. La ingesta óptima en el adulto es de 1,5 a 4 mg/día [M: 3 mg; H: 4 mg]	La ingestión aguda de > 30 mg/kg de peso corporal es probable que provoque la muerte. Una ingesta excesiva prolongada (0,1 mg/kg/día) produce un aspecto moteado de los dientes (fluorosis dental), calcificación de los tendones y ligamentos y exostosis, y puede incrementar la fragilidad ósea [10 mg]	Se utiliza el cálculo de la ingesta o una valoración clínica, ya que no existen buenas pruebas de laboratorio
Hierro	Aporta la capacidad de participar en reacciones redox a varias metaloproteínas como la hemoglobina, la mioglobina, las enzimas citocromos y muchas oxidasas y oxigenasas. La forma de almacenamiento principal es la ferritina y, en menor grado, la hemosiderina. La absorción intestinal es del 15-20% para el hierro «hemo» y del 1-8% para el contenido en los vegetales. El ácido ascórbico de los alimentos, las aves, el pescado o la carne de bovino y el estado de deficiencia de hierro potencian la absorción de esta última forma. El fitato y los taninos la reducen	Es la deficiencia de micronutriente más frecuente en el mundo. Las mujeres en edad fértil son el grupo de mayor riesgo debido a las pérdidas de sangre menstrual, los embarazos y la lactancia. El síndrome de deficiencia clásico es la anemia microcítica e hipocrómica. También se observan glositis y coiloniquia (uñas en «cuchara»). Un síntoma inicial, que aparece antes que la anemia, es la tendencia a fatigarse. En los niños, la deficiencia leve, insuficiente para producir anemia, se asocia a trastornos de la conducta y disminución del rendimiento escolar [M posmenopáusicas y H: 8 mg; M premenopáusicas: 18 mg]	La sobrecarga de hierro es típica cuando la ingesta dietética habitual es extremadamente rica, la absorción intestinal es excesiva, existe una administración parenteral repetida o se combinan estos factores. Los depósitos excesivos de hierro suelen acumularse en los tejidos reticuloendoteliales y producen pocas alteraciones (hemosiderosis). Si la sobrecarga continúa, el hierro acaba por acumularse en tejidos como el parénquima hepático, el páncreas, el corazón y las sinoviales, provocando una hemocromatosis (cap. 196). La hemocromatosis hereditaria se debe a la homocigosidad de un rasgo recesivo frecuente. En los homocigotos la absorción intestinal de hierro es excesiva [45 mg]	Un balance negativo de hierro determina inicialmente una depleción de los depósitos del metal en la médula ósea; una biopsia de médula ósea y la concentración de ferritina sérica son indicadores exactos de la depleción precoz. Cuando la gravedad de la deficiencia aumenta, el hierro sérico (HS) disminuye y la capacidad total de captación de hierro (CTCH) aumenta: una saturación de hierro (HS/CTCH) < 16% indica una deficiencia del metal que se manifiesta con microcitosis, hipocromía y anemia. La elevación de las concentraciones séricas de ferritina o una saturación de hierro > 60% indican una sobrecarga de hierro, aunque una inflamación sistémica eleva la ferritina sérica con independencia del estado del hierro
Manganeso	Es un componente de varias metaloenzimas. La mayoría del manganeso se encuentra en las mitocondrias, donde es un componente de la manganeso superóxido dismutasa	La deficiencia de manganeso no se ha demostrado de forma concluyente en el ser humano. Se dice que causa hipocolesterolemia, adelgazamiento, alteraciones del pelo y las uñas, dermatitis y alteración de la síntesis de las proteínas dependientes de la vitamina K [M: 1,8 mg; H: 2,3 mg]	La toxicidad por ingestión oral es desconocida en el ser humano. La inhalación tóxica produce alucinaciones, otras alteraciones del estado mental y trastornos extrapiramidales del movimiento [11 mg]	Hasta que no se defina mejor el síndrome de deficiencia, es difícil desarrollar un método adecuado para valorar el estado
Molibdeno	Es un cofactor de varias enzimas, sobre todo de la xantina oxidasa y de la sulfito oxidasa	Se ha descrito un caso probable de deficiencia humana secundario a la administración parenteral de sulfito y que se manifestó por hiperoxipurinemia, hipouricemia y baja excreción de sulfato [45 µg]	La toxicidad no se ha descrito bien en el ser humano, aunque en grandes dosis puede interferir en el metabolismo del cobre [2 mg]	Las pruebas de laboratorio para valorarlo no serán significativas hasta que no se describa mejor el síndrome de deficiencia

TABLA 199-3 OLIGOELEMENTOS NUTRICIONALES Y SUS IMPLICACIONES CLÍNICAS *(cont.)*

	BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA	DEFICIENCIA [ADR*]	TOXICIDAD [LST†]	VALORACIÓN DEL ESTADO
Selenio	La mayor parte del selenio de la dieta se encuentra en forma de un complejo de aminoácidos, cuya absorción es casi completa. La homeostasis tiene lugar sobre todo en el riñón, que regula la excreción urinaria según el estado del selenio. Este forma parte de varias enzimas, sobre todo de la glutatión peroxidasa y la superóxido dismutasa. Esas enzimas protegen frente al daño oxidativo y de radicales libres de varias estructuras celulares. La protección antioxidante del selenio actúa aparentemente junto con la de la vitamina E, ya que la deficiencia de uno de ellos potencia el daño inducido por la deficiencia del otro. El selenio también participa en la conversión enzimática de tiroxina a su metabolito más activo, la triyodotironina	La deficiencia es rara en Norteamérica, pero se ha observado en personas tratadas durante mucho tiempo con NP sin selenio, en las que se manifiesta con mialgias y miocardiopatías. La ingesta de selenio es marginal en algunas regiones del mundo, en especial de algunas partes de China, zonas en las que es endémica la *enfermedad de Keshan*, que se caracteriza por una miocardiopatía. Puede prevenirse (pero no tratarse) con aportes suplementarios de selenio [55 µg]	La toxicidad se manifiesta con náuseas, diarrea, alteraciones del estado mental, neuropatía periférica y pérdida de pelo y uñas; estos síntomas se observaron en adultos que consumieron inadvertidamente 27-2.400 mg [400 µg]	Los métodos más utilizados para valorar el estado del selenio son la actividad de glutatión peroxidasa eritrocítica y las concentraciones del elemento en el plasma o la sangre completa. Su exactitud como indicadores del estado del selenio es moderada
Yodo	Se absorbe fácilmente y se concentra en la tiroides integrándose en las hormonas tiroideas tiroxina y triyodotironina. Estas hormonas circulan unidas en gran parte a la globulina de unión con la tiroxina. Modulan el gasto energético en reposo y, en el ser humano en desarrollo, el crecimiento y el desarrollo	En ausencia de suplementos, las poblaciones que dependen sobre todo de alimentos procedentes de suelos con escaso contenido en yodo sufren deficiencias endémicas. La deficiencia materna de yodo conduce a una deficiencia fetal que produce abortos, recién nacidos muertos, hipotiroidismo, cretinismo y enanismo. La deficiencia de yodo puede inducir déficits cognitivos permanentes durante los primeros 2 años de vida. En el adulto se produce una hipertrofia compensadora de la tiroides (bocio) y grados diversos de hipotiroidismo [150 µg]	Las grandes dosis (> 2 mg/día en el adulto) pueden inducir hipotiroidismo a través del bloqueo de la síntesis de hormona tiroidea. Si existe deficiencia, el suplemento con > 100 mg/día puede inducir un hipertiroidismo [1,1 mg]	El estado del yodo en la población puede calcularse por la prevalencia del bocio. La excreción urinaria de yodo es un método analítico efectivo para la valoración. La concentración sanguínea de tirotropina es un método de valoración indirecto y, por tanto, no totalmente específico

*Aportes dietéticos recomendados (ADR) establecidos para mujeres (M) y hombres (H) adultos por el Food and Nutrition Board de EE. UU., 1999-2001. Cuando los datos disponibles son insuficientes para establecer un ADR, se recoge la ingesta adecuada (IA) establecida por ese mismo organismo.
†Límites superiores tolerables (LST) establecidos para los adultos por el Food and Nutrition Board de EE. UU., 1999-2001.

CONTROVERSIAS EN TORNO A LAS DEFICIENCIAS DE MICRONUTRIENTES MARGINALES

En determinadas circunstancias, la suplementación de micronutrientes puede mejorar una medida fisiológica sin aportar ningún beneficio clínico global, sobre todo cuando se utiliza en dosis suprafisiológicas. Por ejemplo, una cantidad de gramos de niacina puede reducir los valores de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), pero incrementar solo ligeramente la mortalidad por todas las causas.[A3,4]

Dos vitaminas hidrosolubles sirven de ejemplo sobre la complejidad asociada a redefinir los criterios de deficiencias de las vitaminas y las necesidades de las vitaminas: el folato y la vitamina B_{12}. Unos grados de deficiencia que no sean suficientemente intensos para provocar anemia (cap. 150) pueden afectar a la homeostasis bioquímica y fisiológica normal y, en algunos casos, provocar una enfermedad clínica.

Por ejemplo, las mujeres que toman suplementos de ácido fólico en el momento de la concepción presentan una probabilidad claramente menor de dar a luz a un niño con defecto del tubo neural que las que no consumen suplementos de folato, incluso cuando tienen valores de folato situados dentro del intervalo aceptado convencionalmente como normal. La ingesta subóptima de folato se refleja también en el aumento de las concentraciones séricas de homocisteína, un aminoácido que normalmente se metaboliza por una vía dependiente del folato (cap. 193). Antes de que se instituyera el refuerzo obligatorio de la harina en todo el territorio estadounidense, la ingesta media de folato entre los adultos se situaba en la mitad de los ADR actuales, y una minoría considerable de estadounidenses presentaban valores séricos de homocisteína notablemente elevados. Una alta concentración de homocisteína (cap. 193), que se asocia al desarrollo de patología vascular oclusiva y de deterioro cognitivo acelerado, puede reducirse mediante suplementos de folato, vitamina B_{12} y vitamina B_6. Un conjunto moderado de evidencias señala que los suplementos de folato pueden reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, aunque no los riesgos de coronariopatías y vasculopatías periféricas.

Un conjunto sólido de estudios epidemiológicos realizados con rigor ha revelado que el consumo bajo habitual de folato se asocia con un aumento sustancial del riesgo de cáncer colorrectal, y estudios mecanísticos con animales apoyan esta causalidad. Aunque la ingesta óptima de folato en lo relativo a la prevención del cáncer no está clara, los estudios epidemiológicos señalan un valor situado en torno a 500 µg al día. En la cuestión sobre la ingesta óptima actúa además como factor de confusión la observación de que cantidades de suplemento de ácido fólico superiores a 1.000 µg al día pueden enmascarar una deficiencia de B_{12} y, paradójicamente, elevar el riesgo de cáncer colorrectal, lo que pone de manifiesto que puede ser perjudicial tomar un nutriente fuera de su ventana fisiológica.5 En la actualidad, la ingesta diaria recomendada de folato es de 400 µg al día, y las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben consumir otros 400 µg al día adicionales en forma de suplementos o de alimento reforzado. El límite superior tolerable es de 1.000 µg al día, y es deseable que los esfuerzos continuos de investigación aclaren los consumos y las concentraciones ideales de ácido fólico.

En cuanto a la vitamina B_{12} (cap. 150), una concentración plasmática entre 200 y 350 pg/ml, situada en el extremo inferior del intervalo normal para la mayoría de los laboratorios, puede no descartar complicaciones neuropsiquiátricas, incluso en ausencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 199-4 EJEMPLOS DE EFECTOS PRODUCIDOS POR LOS FÁRMACOS SOBRE EL ESTADO DE LOS MICRONUTRIENTES

FÁRMACO	NUTRIENTE	MECANISMO DE LA INTERACCIÓN
Dextroanfetamina, levodopa	Potencialmente todos los micronutrientes	Inducen anorexia
Inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de H_2-histamina	Vitamina B_{12}	Provocan sobrecrecimiento bacteriano moderado, disminuyen el ácido gástrico, alteran la absorción
Metformina	Vitamina B_{12}	Altera la absorción
Isoniacida	Vitamina B_6	Altera la utilización de la vitamina B_6
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos	Hierro	Inducen pérdidas gastrointestinales de sangre
Penicilamina	Cinc	Aumenta la excreción renal
Colestiramina y fármacos relacionados	Vitamina D, folato	Absorben nutrientes, disminuyen la absorción

de cualquier indicio de anemia megaloblástica, sobre todo en personas de edad avanzada en las que existe una mayor prevalencia de gastritis atrófica y consumo de medicamentos (supresores de ácido gástrico y metformina) que reducen la absorción de vitamina B_{12}.6 En estas personas, un valor sérico elevado de ácido metilmalónico es un indicador tanto sensible como específico de deficiencia de vitamina B_{12} celular, con lo que debería prescribirse una reposición de la vitamina B_{12} (cap. 150) para reducir las concentraciones de ácido metilmalónico a valores normales. No obstante, los suplementos sistemáticos de vitamina B_{12} en personas con un estado de B_{12} adecuado no tienen efectos sobre la función cognitiva, los síntomas depresivos o la fatiga.[A4]

¿ES BENEFICIOSA LA ADMINISTRACIÓN RUTINARIA DE SUPLEMENTOS DE VITAMINAS Y MINERALES?

Según una encuesta reciente entre personas adultas en EE. UU., el consumo de suplementos de vitaminas y minerales sigue siendo alto: aproximadamente el 60% de los adultos de más de 20 años de edad declaraban haber tomado un suplemento en el último mes, y el porcentaje ascendía al 75% entre los de 60 años o más. Entre esta cohorte de edad avanzada, el 25% admitían que tomaban cuatro o más suplementos. Pese a la ausencia de un consenso unánime sobre si el consumo regular de un suplemento de multivitaminas o multiminerales ayuda a mantener un buen estado de salud, el grueso de las evidencias actuales indica que el beneficio obtenido en la población general adulta en EE. UU. de tomar suplementos de micronutrientes en lo referente a la prevención de enfermedades degenerativas crónicas comunes como las vasculopatías, el cáncer y la demencia era escaso o inexistente.

En las personas de estado socioeconómico inferior se observan a menudo pautas de alimentación deficientes. Por otra parte, en muchas regiones del mundo, la prevalencia de los estados carenciales de micronutrientes sigue siendo muy alta en la población general adulta, por lo que en esas zonas podría estar indicada una administración generalizada de suplementos nutricionales.

Con frecuencia, los ancianos no pueden alcanzar las ingestas recomendadas de vitamina D y calcio para optimizar la salud ósea tan solo con la dieta, y se ha establecido una asociación entre concentraciones plasmáticas de 25-hidroxivitamina D inferiores a 20 ng/l y un aumento de la mortalidad.7 Un suplemento específico con vitamina D (400-800 UI diarias) más calcio (1.000 mg) puede reducir el riesgo de fracturas[A5] y, a menudo, se indica para este fin (cap. 225).8 Sin embargo, los metaanálisis de ensayos aleatorizados de suplementos de vitamina D no han puesto de relieve ningún beneficio en la prevención del cáncer o de los episodios cardiovasculares,[A6] la depresión,[A7] la infección por tuberculosis[A8] o el pronóstico de pacientes en estado crítico que presentan carencia de vitamina D.[A9] Sigue existiendo controversia en torno a la posibilidad de que los suplementos de vitaminas retarden la progresión desde la prediabetes a la diabetes.[9,A10] Aunque la U.S. Preventive Services Task Force no recomienda un cribado sistemático de deficiencias de vitaminas,10 en personas de alto riesgo, incluidas las que hayan sufrido fracturas patológicas, deben evaluarse los niveles de vitamina D.

Aunque el consumo diario de las cantidades de sustancias suplementarias que suelen contener la mayoría de los preparados multivitamínicos no supone riesgo alguno, los suplementos de vitaminas y minerales no han demostrado aportar beneficios de cara a la prevención de las enfermedades cardiovasculares o el cáncer.[A11,11] Los suplementos de vitamina C tampoco ofrecen ventajas a los adultos con sepsis[A12] o infección grave.[A13]

Por otra parte, sí que se han detectado efectos adversos para la salud en varios ensayos clínicos llevados a cabo de forma muy rigurosa cuando se administraron durante períodos prolongados de tiempo cantidades de micronutrientes varias veces superiores al ADR (o al contenido de una dieta estándar convencional). Por ejemplo, se detectó un aumento de la incidencia de cáncer de próstata cuando se administró una dosis de 400 UI al día de vitamina E, y la utilización de dosis de β-carotenos de entre 20 y 30 mg al día dio lugar a un aumento de la incidencia de cáncer de pulmón en una población de grandes fumadores.

No obstante, es probable que se observen beneficios para la salud en aquellas personas cuya ingesta dietética sea insuficiente de forma crónica, o en los pacientes cuyas enfermedades puedan complicarse previsiblemente por déficits de micronutrientes, como los que se someten a diálisis renal crónica (cap. 116) o padecen malabsorción intestinal mal controlada (cap. 126), así como en las mujeres embarazadas.

Cada vez se conocen más funciones bioquímicas de las vitaminas, y tal vez deban considerarse las cantidades de cada micronutriente que se necesitan para optimizar tales funciones. Además, en los esfuerzos futuros para afinar las metas apropiadas de la dieta para cada micronutriente habrá que tener en cuenta si el grado de consumo que comporta ventajas para la salud para un segmento de la población es beneficioso, o al menos suficiente, para todos los segmentos de la sociedad, con lo que se subraya la importancia de la medicina personalizada.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Higuchi T, Abe M, Yamazaki T, et al. Levocarnitine improves cardiac function in hemodialysis patients with left ventricular hypertrophy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:260-70.

A2. Lem DW, Davey PG, Gierhart DL, et al. A systematic review of carotenoids in the management of age-related macular degeneration. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10:1255.

A3. Jenkins DJA, Spence JD, Giovannucci EL, et al. Supplemental vitamins and minerals for cardiovascular disease prevention and treatment: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:423-36.

A4. Markun S, Gravestock I, Jäger L, et al. Effects of vitamin B12 supplementation on cognitive function, depressive symptoms, and fatigue: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Nutrients*. 2021;13:923.

A5. Yao P, Bennett D, Mafham M, et al. Vitamin D and calcium for the prevention of fracture: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2.

A6. Manson JE, Cook N, Lee I-M, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *New Engl J Med*. 2019;380:33-44.

A7. Okereke OI, Reynolds 3rd CF, Mischoulon D, et al. Effect of long-term vitamin D3 supplementation vs placebo on risk of depression or clinically relevant depressive symptoms and on change in mood scores: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:471-80.

A8. Ganmaa D, Uyanga B, Zhou X, et al. Vitamin D supplements for prevention of tuberculosis infection and disease. *N Engl J Med*. 2020;383:359-68.

A9. Ginde AA, Brower RG, Caterino JM, et al. Early high-dose vitamin D3 for critically ill, vitamin D-deficient patients. *N Engl J Med*. 2019;381:2529-40.

A10. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381:520-30.

A11. O'Connor EA, Evans CV, Ivlev I, et al. Vitamin and mineral supplements for the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2022;327:2334-47.

A12. Lamontagne F, Masse M-H, Menard J, et al. Intravenous vitamin C in adults with sepsis in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2022;386:2387-98.

A13. Agarwal A, Basmaji J, Fernando SM, et al. Parenteral vitamin C in patients with severe infection: a systematic review. *NEJM Evid*. 2022;1.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Jouanne M, Oddoux S, Noël A, et al. Nutrient requirements during pregnancy and lactation. *Nutrients*. 2021;13:692.
2. Manson JE, Bassuk SS. Vitamin and mineral supplements: what clinicians need to know. *JAMA*. 2018;319:859-60.
3. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Important drug-micronutrient interactions: a selection for clinical practice. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60:257-75.
4. Simsek B, Selte A, Egeli BH, et al. Effects of vitamin supplements on clinical cardiovascular outcomes: time to move on!—a comprehensive review. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;42:1-14.
5. Maruvada P, Stover PJ, Mason JB, et al. Knowledge gaps in understanding the metabolic and clinical effects of excess folates/folic acid: a summary, and perspectives, from an NIH workshop. *Am J Clin Nutr*. 2020;112:1390-403.
6. Miller JW. Proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists, metformin, and vitamin B-12 deficiency: clinical implications. *Adv Nutr*. 2018;9:511S-8S.
7. Sutherland JP, Zhou A, Hyppönen E. Vitamin D deficiency increases mortality risk in the UK Biobank: a nonlinear mendelian randomization study. *Ann Intern Med*. 2022;175:1552-9.
8. Giustina A, Bouillon R, Dawson-Hughes B, et al. Vitamin D in the older population: a consensus statement. *Endocrine*. 2023;79:31-44.
9. Pittas AG, Jorde R, Kawahara T, et al. Vitamin D supplementation for prevention of type 2 diabetes mellitus: to D or not to D? *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:3721-33.
10. US Preventive Services Task Force, Krist AH, Davidson KW, et al. Screening for vitamin D deficiency in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2021;325:1436-42.
11. US Preventive Services Task Force, Mangione CM, Barry MJ, et al. Vitamin, mineral, and multivitamin supplementation to prevent cardiovascular disease and cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2022;327:2326-33.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

200 TRASTORNOS DE LA ALIMENTACIÓN

EVELYN ATTIA, MARIAN TANOFSKY-KRAFF Y B. TIMOTHY WALSH

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Los trastornos de la alimentación se caracterizan por una alteración persistente de la alimentación o de los hábitos alimentarios que tiene como consecuencia un consumo o absorción anómala de nutrientes que afecta de forma significativa a la salud física o al desenvolvimiento psicosocial.[1] El *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales,* 5.ª edición (DSM-5)[2] proporciona criterios formales que definen la anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa, el trastorno por atracón y el trastorno por evitación/restricción de la ingesta de alimentos. Las presentaciones que no cumplen los criterios de ninguno de estos diagnósticos específicos pero que causan una angustia o deterioro significativos pueden describirse como otros trastornos de la alimentación o de la conducta alimentaria.

Anorexia nerviosa

La característica más destacada de la anorexia nerviosa es la restricción de la ingesta calórica, lo que da lugar a un peso corporal significativamente bajo. Los pacientes con anorexia nerviosa experimentan un miedo intenso a ganar peso o a engordar, están excesivamente preocupados por el peso o la figura y a menudo no reconocen la gravedad de su bajo peso corporal. La anorexia nerviosa tiene dos subtipos, la restrictiva y la de atracones/purgas.

Bulimia nerviosa

La bulimia nerviosa se caracteriza por episodios recurrentes de atracones (es decir, el consumo de una cantidad inequívocamente grande de comida para el contexto), acompañados de una sensación de pérdida de control sobre la alimentación. Los episodios de atracones van seguidos de comportamientos destinados a compensar la energía consumida y evitar el aumento de peso, como los vómitos autoinducidos y el abuso de laxantes. Los atracones y las conductas compensatorias deben producirse, de media, al menos una vez a la semana durante 3 meses. La autoestima de los pacientes con bulimia nerviosa está excesivamente influida por su peso y su forma corporal.

Trastorno por atracón

Los pacientes con trastorno por atracón presentan episodios recurrentes de atracones pero sin las conductas compensatorias inapropiadas que caracterizan a la bulimia nerviosa. Los episodios de atracones van acompañados de al menos tres indicadores asociados de pérdida de control, como comer muy rápido y comer hasta sentirse incómodamente lleno. Los pacientes experimentan una marcada angustia en torno a los episodios de atracón, y los episodios de atracón ocurren, de media, al menos una vez a la semana durante 3 meses.

Trastorno evitativo/restrictivo de la ingesta alimentaria

Los pacientes con trastorno por evitación/restricción de la ingesta de alimentos restringen significativamente su ingesta de alimentos pero no tienen las grandes preocupaciones sobre la forma y el peso corporal que se observan en los pacientes con anorexia nerviosa. Las personas pueden evitar los alimentos en general o pueden evitar alimentos con características específicas, como el color o la textura.

Pica

La pica se refiere al consumo persistente e inapropiado para la edad de sustancias no alimentarias, como suciedad, papel o jabón.

Trastorno de rumiación

El trastorno de rumiación se caracteriza por la regurgitación repetida de alimentos después de comer. A continuación, se puede volver a masticar, tragar o escupir el alimento.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia a lo largo de la vida de la anorexia nerviosa es aproximadamente del 0,8%, con tasas más elevadas entre las mujeres (1,4%) en comparación con los hombres (0,12%). La prevalencia a lo largo de la vida de la bulimia nerviosa parece ser de alrededor del 0,3%, con tasas más altas entre las mujeres (5%) que entre los hombres (0,1%). La prevalencia a lo largo de la vida del trastorno por atracón se estima en un 1,3% para las mujeres y un 0,4% para los hombres. Los trastornos de la alimentación afectan a pacientes de todas las razas, etnias y culturas, en contra de la creencia de que solamente los padecen mujeres acaudaladas de raza blanca y de etnia no hispánica. El sexo femenino, la edad, la presencia de trastornos alimentarios en los hermanos y de trastornos comórbidos en los miembros de la familia, el sobrepeso pediátrico, la preocupación inapropiada por la forma y el peso corporal, los abusos sexuales, los traumas y los trastornos del estado de ánimo son factores de riesgo de los trastornos alimentarios.

Hay rasgos de la personalidad, como la impulsividad y el perfeccionismo, que parecen estar asociados también a los trastornos de la alimentación. Se ha sugerido que la asimilación del «ideal de delgadez» (las presiones socioculturales sobre el peso y el aspecto, que priman un peso corporal bajo), con la consiguiente preocupación por el peso y el aspecto físico, contribuye a la aparición de los trastornos de la alimentación, especialmente entre adolescentes que están sometidos a fuertes influencias por parte de sus amigos y parientes. Por ejemplo, una excesiva preocupación de los padres acerca de la alimentación, el peso y el aspecto físico, así como las bromas de la familia en este sentido, incrementan el riesgo de desarrollo de los trastornos de la alimentación. Las burlas y el acoso son factores de riesgo específicos de la bulimia nerviosa y el trastorno por atracón

BIOPATOLOGÍA

Falta una comprensión detallada de la relación entre las anomalías estructurales y funcionales del cerebro y el desarrollo, la gravedad y la evolución de los trastornos alimentarios.[3] La mayor parte de la investigación sobre la neurobiología de los trastornos alimentarios se ha centrado en la anorexia nerviosa y la bulimia nerviosa. Las imágenes estructurales del cerebro han descubierto que los pacientes con anorexia nerviosa presentan volúmenes reducidos de materia gris y blanca, que generalmente se normalizan con el restablecimiento del peso. Varios estudios han descrito una disminución del grosor cortical en las regiones frontal y parietal, lo que indica que la disminución del grosor cortical se asocia a mayores alteraciones de la conducta alimentaria.

Los pacientes con anorexia nerviosa tienden a mostrar una disminución de las respuestas cerebrales a las imágenes de comida y a los sabores dulces en comparación con los controles sanos, pero no está tan claro exactamente cómo se relacionan esas diferencias con la alteración central de la conducta alimentaria. Al tomar decisiones sobre qué comer, los pacientes con anorexia nerviosa activan el cuerpo estriado dorsal, un área asociada al comportamiento habitual, más que los controles sanos. Las funciones neurocognitivas presentan deficiencias en los mecanismos de control inhibitorio, en particular ante las señales alimentarias.

La anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa y el trastorno por atracón se agregan en familias,[4] con estimaciones de estudios de gemelos que sugieren que entre el 40 y el 60% de la vulnerabilidad a los trastornos alimentarios es genética. Los estudios genéticos más extensos se han centrado en la anorexia nerviosa, para la que se han identificado ocho locus, pero se espera que el número de locus aumente a medida que se realicen más estudios.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anorexia nerviosa

La anorexia nerviosa se manifiesta típicamente durante la adolescencia, aunque el trastorno puede desarrollarse antes de la pubertad. Los pacientes con anorexia nerviosa pueden desarrollar una amplia gama de síntomas y signos físicos relacionados en gran medida con la inanición.[5] Los pacientes con anorexia nerviosa presentan con frecuencia síntomas de otros trastornos psiquiátricos (cap. 362), como obsesividad, ansiedad y depresión, así como altas tasas de ideación y comportamiento suicida. Los síntomas incluyen fatiga, estreñimiento e intolerancia al frío. El hipogonadismo con amenorrea (cap. 218) es casi universal en las mujeres. Además de la emaciación, el examen físico puede revelar pelo lanugo e hipercarotenemia.

Los problemas de salud asociados a la malnutrición afectan a los sistemas cardiovascular, digestivo, reproductivo, hematológico y endocrino.[6] La hipotensión y la bradicardia sinusal son hallazgos característicos. Sin embargo, los pacientes con anorexia nerviosa también pueden desarrollar arritmias, prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma, muerte súbita cardíaca y cambios estructurales en el corazón como atrofia ventricular izquierda y fibrosis cardíaca.

Los pacientes con anorexia nerviosa pueden tener un vaciado gástrico marcadamente ralentizado (cap. 122), que se manifiesta por saciedad precoz, náuseas, dolor abdominal e hinchazón. El síndrome de la arteria mesentérica superior, que provoca una obstrucción duodenal crónica intermitente o aguda (que puede ser completa o parcial), puede ser el resultado de la pérdida de tejido graso que normalmente mantiene el ángulo entre la arteria mesentérica superior y la aorta, lo que lleva a que la arteria mesentérica superior comprima el duodeno. La anemia normocrómica, normocítica y la leucopenia se observan comúnmente debido a deficiencias en hierro y vitaminas, así como a la transformación gelatinosa de la médula ósea. Son frecuentes ligeras elevaciones de los niveles de aminotransferasas hepáticas. Los niveles de hormona estimulante de la tiroides y de tiroxina pueden ser ligeramente bajos, y los niveles de triyodotironina inversa suelen ser elevados. Una densidad ósea reducida puede aumentar la aparición de osteopenia y osteoporosis prematuras.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bulimia nerviosa

La bulimia nerviosa se desarrolla con frecuencia durante el final de la adolescencia o el principio de la edad adulta. Los pacientes con bulimia nerviosa presentan signos y síntomas más comúnmente asociados con el comportamiento de purga. Estos problemas incluyen la erosión del esmalte dental debido a los vómitos; síntomas gastrointestinales, incluido el reflujo ácido gástrico que puede provocar dispepsia y disfagia; hipertrofia de las glándulas salivales; y alteraciones potencialmente peligrosas de los electrólitos y del equilibrio acidobásico. Por ejemplo, las personas que se purgan mediante vómitos autoinducidos pueden desarrollar una alcalosis hipopotasémica.[6] En pacientes que abusan de los laxantes puede producirse una acidosis metabólica con pérdida de bicarbonato por el intestino (cap. 104).

Trastorno por atracón

El trastorno por atracón suele manifestarse en la edad adulta, pero los adolescentes también presentan este trastorno. El peso de los pacientes con trastorno por atracón se sitúa con frecuencia en el rango del sobrepeso o la obesidad.[7] En comparación con adultos similares sin trastorno por atracón, los pacientes que lo padecen experimentan un deterioro significativo en una serie de dominios del funcionamiento psicosocial, incluida una peor calidad de vida y un funcionamiento más deteriorado en su hogar y su vida social. Los pacientes con trastorno por atracón suelen tener mayores niveles de discapacidad, problemas de salud y deterioro de la productividad laboral en comparación con pacientes similares sin atracones.

Las comorbilidades psiquiátricas más comunes (cap. 362) en el trastorno por atracón son el trastorno depresivo mayor, los trastornos de ansiedad, los trastornos por consumo de sustancias y los trastornos conductuales disruptivos. La presencia de atracones tras la cirugía bariátrica puede influir en el resultado (cap. 201), dando lugar a una menor pérdida de peso o a una mayor recuperación del mismo.

Otros trastornos alimentarios

El trastorno evitativo/restrictivo de la ingesta de alimentos, la pica y el trastorno de rumiación se presentan con mayor frecuencia durante la infancia, pero también pueden desarrollarse en adultos. Las personas con trastorno por evitación/restricción de la ingesta de alimentos corren el riesgo de sufrir una serie de deficiencias nutricionales que reflejan la naturaleza específica de su alteración alimentaria.[8] Cuando los pacientes afectados tienen un peso significativamente bajo, pueden desarrollar complicaciones físicas similares a las observadas en pacientes con anorexia nerviosa. La pica se asocia a veces a deficiencias de vitaminas o minerales (p. ej., cinc, hierro) y, en los jóvenes, suele ir asociada a discapacidad intelectual. La pica puede dar lugar al desarrollo de complicaciones médicas graves, como intoxicación, obstrucción intestinal y formación de bezoares. Al igual que ocurre con la pica, el trastorno de rumiación se observa a menudo en niños con discapacidad intelectual. Los casos extremos pueden asociarse a emaciación.

DIAGNÓSTICO

Aunque existe una serie de evaluaciones estructuradas y bien validadas (p. ej., www.EDA.org) para el diagnóstico de los trastornos alimentarios, estos suelen diagnosticarse mediante la revisión de la anamnesis, los síntomas y los comportamientos del paciente en un formato de entrevista. Se debe recopilar información sobre relaciones interpersonales, antecedentes de abuso sexual y físico, autolesiones e ideación o comportamiento suicida. La implicación de la familia es crucial, sobre todo en el caso de los pacientes más jóvenes. Se recomienda realizar un examen físico completo a todos los pacientes para evaluar la composición corporal, las constantes vitales y la función cardiovascular. Las pruebas de laboratorio deben incluir un hemograma completo con fórmula leucocítica y un recuento de plaquetas, así como análisis bioquímicos de la sangre (incluidos electrólitos y pruebas de función hepática, renal y tiroidea).

TRATAMIENTO

El abordaje del trastorno alimentario comparte algunas similitudes, pero los tratamientos específicos del síndrome varían.[9,10]

Anorexia nerviosa

El primer objetivo del tratamiento de la anorexia nerviosa es recuperar peso. En el caso de los pacientes con insuficiencia ponderal grave se requiere un seguimiento médico hospitalario y una rehabilitación nutricional supervisada,[11] y la alimentación con más calorías es superior a la alimentación con menos calorías de forma aguda[A1] y al cabo de 1 año.[A2] Para otros pacientes, el entorno óptimo (tratamiento hospitalario frente a residencial frente a ambulatorio) no está claro,[A3] y la consideración de los costes de las distintas opciones desempeña un papel importante a la hora de determinar la elección del tratamiento. No obstante, se ha constatado la eficacia del tratamiento de los pacientes pediátricos mediante psicoterapia en familia, especialmente en las fases iniciales de la enfermedad.[A4] Este tratamiento implica tanto sesiones familiares conjuntas como una intervención simultánea, pero independiente, del paciente y la familia. Los antidepresivos (p. ej., los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina) no han resultado eficaces, pero el antipsicótico atípico olanzapina (2,5 a 10 mg/día) se ha asociado a un modesto aumento de peso.[A5] Actualmente se está explorando el potencial terapéutico de técnicas neuromoduladoras como la estimulación transcraneal de corriente directa, la estimulación magnética transcraneal repetitiva y la estimulación cerebral profunda. Los resultados de los cannabinoides como estimulantes del apetito no han sido concluyentes.[A6]

Bulimia nerviosa

La terapia cognitivo-conductual es el tratamiento de elección para la bulimia nerviosa. La psicoterapia interpersonal también es eficaz, en particular para los pacientes que no responden a la terapia cognitivo-conductual.[12] Los antidepresivos, especialmente los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (cap. 362), son modestamente eficaces para reducir los atracones en la bulimia nerviosa a corto y largo plazo, y la fluoxetina (60 mg/día) está aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. para este fin.[13] Se ha demostrado sistemáticamente que el topiramato (25 a 400 mg/día) disminuye los atracones en la bulimia nerviosa, pero los efectos secundarios cognitivos limitan su utilidad.

Trastorno por atracón

El tratamiento psicológico para el trastorno por atracón tiene como objetivo reducir los atracones, reducir la preocupación por el peso y la figura corporal y prevenir el aumento de peso excesivo y/o inducir una pérdida de peso modesta. La terapia cognitivo-conductual, la psicoterapia interpersonal y la pérdida de peso conductual son tratamientos de primera línea, pero los enfoques de autoayuda guiados por la terapia cognitivo-conductual también son útiles, especialmente cuando no se dispone de atención especializada. Sin embargo, la terapia cognitivo-conductual cara a cara conduce a reducciones más rápidas y mayores del número de días de episodios objetivos de atracones, mejores tasas de abstinencia y mejores resultados psicopatológicos del trastorno alimentario y, en general, puede ser una mejor opción de tratamiento inicial que la autoayuda guiada por Internet.[A7] La lisdexanfetamina (50 o 70 mg/día), que puede reducir los episodios de atracones y se asocia a una modesta pérdida de peso, es actualmente el único medicamento aprobado por la FDA para el trastorno por atracón en adultos.[A8] Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (p. ej., la fluoxetina, 60 mg/día) y el topiramato (25 a 400 mg/día) también pueden reducir la frecuencia de los atracones en relación con el placebo en ensayos a corto plazo, pero el topiramato se asocia con frecuencia a efectos secundarios cognitivos.

Trastorno evitativo/restrictivo de la ingesta de alimentos, pica y trastorno de rumiación

Pocos ensayos controlados han evaluado los tratamientos para el trastorno evitativo/restrictivo de la ingesta de alimentos, la pica y el trastorno de rumiación. Los enfoques actuales se basan en intervenciones conductuales.[14-16] El restablecimiento del peso está indicado para las personas con bajo peso.

PREVENCIÓN

La U.S. Preventive Services Task Force no encontró datos suficientes[A9] para recomendar a favor o en contra del cribado en adolescentes y adultos que no se sabe que presentan un alto riesgo de trastornos alimentarios,[17] pero algunas sociedades profesionales recomiendan dicho cribado como parte de una evaluación exhaustiva.[18] Los datos disponibles en la actualidad indican que los programas interactivos de varias sesiones con chicas adolescentes son más eficaces que los programas universales, didácticos y heterogéneos para reducir los factores de riesgo que se asocian a los trastornos alimentarios. Por ejemplo, los programas basados en la disonancia, en los que se anima a los participantes a desafiar la noción de que estar más delgado conducirá a ser más feliz, destinados a reducir los factores de riesgo de los trastornos alimentarios en las adolescentes han demostrado su eficacia, especialmente para reducir los atracones.

PRONÓSTICO

Los trastornos alimentarios tienden a mostrar un curso natural remitente y recidivante a lo largo de la vida y con altas tasas de cruce diagnóstico. Los datos de resultados indican que los pacientes con anorexia nerviosa tienden a pasar a la bulimia nerviosa o a un trastorno alimentario no especificado, mientras que los pacientes con bulimia nerviosa y trastorno por atracón pueden migrar de uno a otro.

Anorexia nerviosa

El pronóstico de la anorexia nerviosa es extremadamente variable. Muchos pacientes, especialmente los casos más leves y breves, remiten completamente con resolución de los signos, síntomas y al menos algunos de los problemas psicológicos asociados. Por el contrario, la anorexia nerviosa tiene una de las tasas de mortalidad más altas entre todos los diagnósticos psiquiátricos debido al suicidio, los déficits nutricionales, las complicaciones cardíacas y el abuso de sustancias. Entre estos extremos, la mayoría de los pacientes pueden permanecer crónicamente por debajo de su peso o aumentar de peso y desarrollar bulimia nerviosa.

Bulimia nerviosa

La mayoría de los pacientes con bulimia nerviosa (70% o más) que reciben tratamiento están en remisión total cuando se les evalúa entre 5 y 20 años después, pero las tasas de remisión son mucho más bajas (27 a 28%) en el seguimiento de 1 año. Sin embargo,

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Uniacke B, Walsh BT. Eating disorders. *Ann Intern Med*. 2022;175:ITC113-28.
2. Bhattacharya A, DeFilipp L, Timko CA. Feeding and eating disorders. *Handb Clin Neurol*. 2020;175:387-403.
3. Steinglass JE, Berner LA, Attia E. Cognitive neuroscience of eating disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 2019;42:75-91.
4. Bulik CM, Coleman JRI, Hardaway JA, et al. Genetics and neurobiology of eating disorders. *Nat Neurosci*. 2022;25:543-54.
5. Mitchell JE, Peterson CB. Anorexia nervosa. *N Engl J Med*. 2020;382:1343-51.
6. Nitsch A, Dlugosz H, Gibson D, et al. Medical complications of bulimia nervosa. *Cleve Clin J Med*. 2021;88:333-43.
7. Agüera Z, Lozano-Madrid M, Mallorquí-Bagué N, et al. A review of binge eating disorder and obesity. *Neuropsychiatr*. 2021;35:57-67.
8. Kambanis PE, Thomas JJ. Assessment and treatment of avoidant/restrictive food intake disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2023;25:53-64.
9. Treasure J, Duarte TA, Schmidt U. Eating disorders. *Lancet*. 2020;395:899-911.
10. Crone C, Fochtmann LJ, Attia E, et al. The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with eating disorders. *Am J Psychiatry*. 2023;180:167-71.
11. Muratore AF, Attia E. Current therapeutic approaches to anorexia nervosa: state of the art. *Clin Ther*. 2021;43:85-94.
12. Hagan KE, Walsh BT. State of the art: the therapeutic approaches to bulimia nervosa. *Clin Ther*. 2021;43:40-9.
13. Crow SJ. Pharmacologic treatment of eating disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 2019;42:253-62.
14. Brigham KS, Manzo LD, Eddy KT, et al. Evaluation and treatment of avoidant/restrictive food intake disorder (ARFID) in adolescents. *Curr Pediatr Rep*. 2018;6:107-13.
15. Moline R, Hou S, Chevrier J, et al. A systematic review of the effectiveness of behavioural treatments for pica in youths. *Clin Psychol Psychother*. 2021;28:39-55.
16. Alcala-Gonzalez LG, Serra X, Barba E. Rumination syndrome: critical review. *Gastroenterol Hepatol*. 2022;45:155-63.
17. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Screening for eating disorders in adolescents and adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2022;327:1061-7.
18. Society for Adolescent Health and Medicine. Medical management of restrictive eating disorders in adolescents and young adults. *J Adolesc Health*. 2022;71:648-54.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

si los pacientes con bulimia nerviosa no logran la remisión en un plazo de 5 años, es probable que presenten un curso crónico. El cruce de diagnóstico de la bulimia nerviosa a la anorexia nerviosa es relativamente raro. Sin embargo, el cruce de diagnóstico más frecuente entre la bulimia nerviosa y el trastorno por atracón sugiere posibles procesos psicológicos y/o biológicos comunes.

Otros trastornos alimentarios

Existen pocos datos sobre los resultados a largo plazo de los pacientes con trastorno por atracón, pero más del 80% de los pacientes pueden remitir al cabo de 1 año del tratamiento ambulatorio. Actualmente se dispone de poca información sobre la evolución a largo plazo del trastorno evitativo/restrictivo de la ingesta de alimentos, la pica y el trastorno de rumiación.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Garber AK, Cheng J, Accurso EC, et al. Short-term outcomes of the study of refeeding to optimize inpatient gains for patients with anorexia nervosa: a multicenter randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2021;175:19-27.

A2. Golden NH, Cheng J, Kapphahn CJ, et al. Higher-calorie refeeding in anorexia nervosa: 1-year outcomes from a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2021;147:e2020037135.

A3. Hay PJ, Touyz S, Claudino AM, et al. Inpatient versus outpatient care, partial hospitalisation and waiting list for people with eating disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:CD010827.

A4. Monteleone AM, Pellegrino F, Croatto G, et al. Treatment of eating disorders: a systematic meta-review of meta-analyses and network meta-analyses. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;142:104857.

A5. Attia E, Steinglass JE, Walsh BT, et al. Olanzapine versus placebo in adult outpatients with anorexia nervosa: a randomized clinical trial. *Am J Psychiatry*. 2019;176:449-56.

A6. Rosager EV, Møller C, Sjögren M. Treatment studies with cannabinoids in anorexia nervosa: a systematic review. *Eat Weight Disord*. 2021;26:407-15.

A7 de Zwaan M, Herpertz S, Zipfel S, et al. Effect of internet-based guided self-help vs individual face-to-face treatment on full or subsyndromal binge eating disorder in overweight or obese patients: the INTERBED randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:987-95.

A8. Hudson JI, McElroy SL, Ferreira-Cornwell MC, et al. Efficacy of lisdexamfetamine in adults with moderate to severe binge-eating disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:903-10.

A9. Feltner C, Peat C, Reddy S, et al. Screening for eating disorders in adolescents and adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2022;327:1068-82.

201 OBESIDAD

MICHAEL D. JENSEN Y DANIEL H. BESSESEN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

La obesidad es el trastorno nutricional más frecuente en EE. UU. y es directa o indirectamente responsable de una parte importante del coste sanitario. El cambio de estilo de vida, los medicamentos contra la obesidad y la cirugía bariátrica son opciones de tratamiento de eficacia demostrada, pero cada una de ellas requiere formación y tiempo para su aplicación.

DEFINICIÓN

La obesidad, que es un grado de exceso de adiposidad que puede predisponer a consecuencias adversas para la salud, es una enfermedad de la regulación del peso corporal, del mismo modo que la diabetes es una enfermedad de la regulación de la glucosa.[1] El índice de masa corporal (IMC), calculado como el peso en kilogramos dividido por la altura en metros al cuadrado, es la herramienta de cribado más utilizada para evaluar los riesgos para la salud relacionados con el peso.

EPIDEMIOLOGÍA

Más de 1.900 millones de adultos en todo el mundo tienen sobrepeso y más de 650 millones son obesos.[2] Se calcula que la obesidad causa 4,7 millones de muertes en todo el mundo. En EE. UU., más del 70% de los adultos tienen sobrepeso, y la prevalencia de la obesidad es de alrededor del 42% en las mujeres y del 44% en los hombres.[3] El IMC aumenta entre los 20 y los 60 años y desciende ligeramente a partir de entonces.[4] La obesidad grave está inversamente asociada a la urbanización,[5] con una prevalencia significativamente mayor de obesidad y obesidad grave entre los adultos que viven en áreas no metropolitanas en comparación con las grandes áreas estadísticas metropolitanas.[6] Las mujeres estadounidenses de raza negra y los estadounidenses de origen mexicano de ambos sexos tienen las tasas más altas de sobrepeso y obesidad en EE. UU. Las mujeres de clases socioeconómicas más bajas tienen muchas más probabilidades de ser obesas que las de clases socioeconómicas más altas, una asociación que reduce, pero no elimina, las diferencias raciales en la prevalencia de la obesidad. Aún no se sabe si las diferencias raciales restantes en la prevalencia de la obesidad se deben a factores genéticos, constitucionales o sociales y ambientales.

Los riesgos para la salud asociados a una mayor adiposidad aumentan progresivamente a medida que el IMC supera 25 (tabla 201-1). Se recomiendan valores más bajos de IMC, de 23 a 24, para las poblaciones asiáticas, que corren el riesgo de sufrir las complicaciones metabólicas típicas de la obesidad con un IMC y un perímetro de cintura más bajos que las personas de otras etnias. Los riesgos asociados al sobrepeso son modestos, pero son mayores en presencia de obesidad central. Algunas personas con sobrepeso (IMC de 25,0 a 29,9) pueden presentar un aumento de la masa muscular en lugar de un aumento de la grasa corporal; no es difícil identificarlas clínicamente y no presentan un perímetro de cintura elevado. La prevalencia de comorbilidades y el riesgo de nuevas afecciones aumentan considerablemente con un IMC superior a 30, que es la definición de obesidad. La obesidad se divide en tres clases que también dependen del IMC (v. tabla 201-1).

Los adultos jóvenes que acumulan una mayor exposición a los daños metabólicos y mecánicos derivados del sobrepeso o la obesidad a lo largo de su vida corren un mayor riesgo de padecer enfermedades crónicas como cardiopatías coronarias y diabetes mellitus de tipo 2. En comparación, el aumento del IMC medio con la edad, aunque nocivo, no es una amenaza tan grande para la salud de la población como un aumento similar en el IMC de las poblaciones más jóvenes.

Las tasas de mortalidad más bajas entre los adultos jóvenes se han dado históricamente para un IMC en el rango normal (20,0 a 24,9), mientras que el IMC asociado a las tasas de mortalidad más bajas es algo superior a 25 kg/m^2 para los adultos de 60 a 80 años.[7] Los datos también sugieren que el IMC óptimo puede estar en torno a 27,0 para los adultos mayores, dados los datos actuales de esperanza de vida.

BIOPATOLOGÍA

La susceptibilidad genética y constitucional al desarrollo de obesidad está muy influenciada por el entorno ambiental. Los estudios sobre hermanos gemelos criados en familias diferentes indican que, en un entorno ambiental concreto, una parte importante de la variabilidad del peso es de origen genético. Sin embargo, la creciente prevalencia de la obesidad está relacionada con los cambios en el entorno, no con la genética humana.

Aspectos genéticos de la obesidad humana

Las variantes en el gen asociado a la masa grasa y la obesidad (FTO), que son relativamente frecuentes (el 16% de los adultos son homocigotos para el alelo predisponente), solo explican un pequeño porcentaje de las diferencias en el peso corporal. Los grandes estudios de asociación de todo el genoma han identificado más de 100 locus que se asocian con el IMC, pero en conjunto estos genes representan menos del 3% de la varianza del IMC. La mayoría de los genes asociados al IMC se expresan en el sistema nervioso central, lo que sugiere efectos sobre el comportamiento alimentario. Los estudios de asociación de todo el genoma también han identificado unos 50 locus que se asocian con la relación cintura-cadera tras ajustar el IMC, pero estos locus combinados solo explican entre el 1 y el 2% de la varianza de la relación cintura-cadera. La mayoría de estos genes se expresan preferentemente en el tejido adiposo, lo que implica que las diferencias hereditarias en la distribución de la grasa corporal están impulsadas por factores genéticos.

La obesidad genética se observa en una variedad de afecciones de aparición en la infancia, como el síndrome de Prader-Willi (cap. 214) y la osteodistrofia hereditaria de Albright, autosómicos dominantes, y los síndromes de Laurence-Moon-Biedl,

TABLA 201-1 CLASIFICACIÓN DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD SEGÚN EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

	CLASE DE OBESIDAD	IMC (kg/m^2)
Peso inferior al normal		< 18,5
Normal		18,5-24,9
Sobrepeso		25,0-29,9
Obesidad	I	30,0-34,9
Obesidad	II	35,0-39,9
Obesidad extrema (mórbida)	III	≥ 40

Tomado de Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2985-3023.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 201-2 FACTORES AMBIENTALES QUE FOMENTAN LA OBESIDAD

DIETA	ACTIVIDAD
↑ Densidad energética de los alimentos	↑ Conducta sedentaria
↑ Tamaño de las raciones	↓ Actividades de la vida diaria
↑ Variedad*	↓ Actividad física relacionada con el trabajo
↑ Palatabilidad	
↑ Disponibilidad	
↓ Coste	
↑ Bebidas calóricas (bebidas edulcoradas)	

*Diversos dulces, tentempiés y entrantes.

Cohen, Carpenter, Alstrom y Tubby, autosómicos recesivos. Prácticamente todos los síndromes de obesidad monogénicos provocan hiperfagia al alterar partes de las vías de regulación del apetito. Por ejemplo, los niños con mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas de pérdida de función en los genes que codifican la leptina (LEP) y el receptor de leptina (LEPR) desarrollan una hiperfagia intensa que da lugar a una obesidad grave. La deficiencia congénita de leptina da lugar a concentraciones séricas de leptina indetectables, mientras que las concentraciones de leptina no es raro que estén aumentadas en las personas con deficiencia de LEPR. Se ha informado de que aproximadamente el 5% de los pacientes con obesidad grave de aparición temprana presentan mutaciones heterocigotas de pérdida de función del receptor MC4R, que parecen heredarse de forma codominante. Las características de la deficiencia de MC4R incluyen hiperfagia, hiperinsulinemia y aumento del crecimiento lineal. Las mutaciones homocigotas o heterocigotas compuestas en la proopiomelanocortina (POMC) pueden provocar hiperfagia y obesidad de inicio precoz, deficiencia aislada de la hormona adrenocorticótropa (ACTH) (por falta de adrenocorticotropina) e hipopigmentación de la piel y el cabello (por falta de señalización a través del receptor de melanocortina 1). Los humanos que carecen de la prohormona convertasa 1 también desarrollan obesidad grave de aparición temprana y deficiencia de ACTH debido a un procesamiento deficiente de la POMC.

Influencias de la constitución corporal en la obesidad

Existen factores ambientales que pueden dar lugar a largo plazo a efectos epigenéticos que afectan a la regulación del peso corporal y a la susceptibilidad a problemas de salud relacionados con la obesidad. Por ejemplo, la desnutrición en el último trimestre del embarazo y al principio del período neonatal reduce el riesgo de obesidad al llegar a la edad adulta, si bien el bajo peso al nacer que se asocia a desnutrición (o al tabaquismo) al final del embarazo también aumenta el riesgo de hipertensión, tolerancia anómala a la glucosa y enfermedades cardiovasculares en la vida adulta. Por el contrario, la desnutrición limitada a los dos primeros trimestres del embarazo se asocia a una mayor probabilidad de obesidad en el adulto. Los hijos de madres diabéticas tienden a ser más obesos que los de madres no diabéticas, y la prevalencia de la obesidad en los hijos de madres diabéticas es mayor cuando tienen de 5 a 19 años, con independencia de que la madre tenga obesidad. Por último, la exposición intrauterina al ambiente diabético se traduce en un mayor riesgo de diabetes mellitus y obesidad en los hijos.

Factores ambientales que contribuyen a la obesidad

Los cambios drásticos en el entorno de los países desarrollados e incluso en vías de desarrollo en los últimos 50 años incluyen una menor demanda de actividad física y alteraciones en el suministro de alimentos (tabla 201-2). Estos cambios en el suministro de alimentos ayudan a explicar por qué la reducción del gasto energético de las personas en las eras industrial y postindustrial no ha ido acompañada de una disminución de la ingesta energética.

Alimentos

El consumo de alimentos densos en energía da lugar a una mayor ingesta energética porque los adultos tienden a responder al volumen de los alimentos más que al contenido energético. Muchos alimentos ricos en grasa también son densos en energía y contribuyen al aumento de peso. El consumo de bebidas azucaradas, como refrescos y zumos de fruta, no va acompañado de una disminución de la ingesta de alimentos para compensar el aporte energético extra y favorece el aumento de peso. El mayor tamaño de las porciones de alimentos y bebidas también aumenta la ingesta de alimentos. La variedad de alimentos también puede afectar a la ingesta de energía, y la fácil disponibilidad de una mayor variedad de platos principales, dulces, aperitivos e hidratos de carbono se asocia a un aumento de la ingesta de alimentos y de la grasa corporal. Por el contrario, un aumento de la variedad de verduras disponibles no parece aumentar la ingesta energética y no se asocia a un aumento de la grasa corporal. Otros factores son la reducción de los costes de los alimentos, su mayor disponibilidad y su palatabilidad. Factores psicológicos, como la restricción o la desinhibición dietéticas, así como el contexto social en el que está presente el alimento, pueden influir en la forma en que las propiedades del alimento afectan al consumo de energía.

Actividad física

Los niveles de actividad física (cap. 14) han ido disminuyendo en EE. UU. y en todo el mundo, ya que la reducción de la actividad en el trabajo no se sustituye, por término medio, por un aumento de la actividad en el tiempo libre. El resultado es una disminución del gasto energético, estimada en más de 100 calorías/día, en un momento en que el suministro de alimentos ha llevado a un consumo calórico sostenido o aumentado. La cantidad de tiempo dedicado a actividades sedentarias se asocia con un mayor riesgo de sobrepeso y obesidad, probablemente independientemente de la participación en actividades de ejercicio tradicionales.

Regulación del peso corporal y balance energético

El adulto estadounidense medio ingiere y gasta alrededor de 2.000 a 3.000 kcal/día. Errores constantes de tan solo un 1% de consumo excesivo de alimentos pueden dar lugar a un aumento de grasa corporal de 11 a 14 kg en 10 años, suponiendo que no se produzca ningún cambio en el gasto energético, por lo que los adultos que no aumentan de peso deben regular su balance energético medio con una precisión superior al 1%. Esta regulación equilibrada de la ingesta y el gasto de energía requiere procesos tanto conscientes como inconscientes.

El exceso de energía consumida por los adultos suele almacenarse en los adipocitos en forma de triglicéridos. Para reemplazar los adipocitos que van muriendo, en el ser humano se está continuamente reclutando adipocitos nuevos a partir de una extensa reserva de preadipocitos. Aunque el principal mecanismo por el que se expande la masa de tejido adiposo abdominal es aumentando el tamaño de las células grasas existentes (hipertrofia adipocítica), este proceso solo puede almacenar una cantidad limitada de grasa. Los adultos que ganan grasa en las piernas acumulan de media más adipocitos en lugar de más grandes, lo que se traduce en un aumento neto del número de adipocitos. Algunos adultos reclutan nuevos adipocitos más fácilmente que otros, y su grasa corporal está más relacionada con la hiperplasia adipocítica (aumento del número de células grasas) que con la hipertrofia adipocítica. Los adultos que ganan grasa principalmente a través de la hipertrofia adipocítica tienen más probabilidades de ser resistentes a la insulina.

Además de su función de almacenar el exceso de energía en forma de triglicéridos, el tejido adiposo secreta un gran número de hormonas (denominadas adipocinas), la más destacada de las cuales es la leptina. La leptina desempeña un papel en la regulación del apetito, y las concentraciones muy bajas de leptina provocan un aumento del hambre. La otra adipocina bien conocida es la adiponectina, a la que se atribuyen propiedades metabólicas protectoras. Las funciones de decenas de otras adipocinas aún no se han identificado claramente en los seres humanos.

Ingesta calórica

Existen señales que regulan el hambre, que es la necesidad imperiosa o el deseo de comer, la saciación, que es el estado de estar satisfactoriamente lleno e incapaz de consumir más, y la saciedad, que es la sensación de no tener más hambre. El hipotálamo es un componente clave de la regulación de la ingesta de alimentos (e-fig. 201-1). Las neuronas del núcleo arqueado hipotalámico sintetizan el neuropéptido Y (NPY) y la proteína relacionada con el agutí (AgRP) y se activan en condiciones de déficit energético por la reducción de los niveles de insulina y leptina, lo que provoca el impulso de comer (respuesta orexígena). Cuando la ingesta energética es suficiente, las neuronas POMC del núcleo arqueado generan respuestas que reducen el apetito (respuestas anorexígenas). Las neuronas que expresan la POMC también expresan el transcrito relacionado con la cocaína y las anfetaminas (CART). La POMC se transforma en los péptidos melanocortina (MSH) α-, β- y γ-MSH, que son agonistas de los receptores de melanocortina 3 y 4 (MC4R). Estas neuronas del núcleo arqueado se proyectan a las neuronas que expresan MC4R en el núcleo paraventricular, donde la activación del MC4R genera la respuesta anorexígena. En condiciones de déficit energético, el MC4R es inhibido por la AgRP. Las neuronas del núcleo paraventricular también expresan receptores NPY que, cuando se activan, provocan hambre. El equilibrio entre estas numerosas señales desempeña un papel importante en el deseo de comer. Quizá el ejemplo más obvio de cómo puede alterarse esta vía sea el aumento del hambre en respuesta a dosis altas de corticoesteroides exógenos; la supresión de las neuronas POMC por los corticoesteroides da lugar a una actividad sin oposición del NPY en las neuronas del núcleo paraventricular.

La saciedad, que es la sensación de no tener más hambre, es un conjunto complejo de acontecimientos posprandiales que afectan al intervalo hasta la siguiente comida y/o a la cantidad consumida en la misma. El receptor de la leptina está altamente expresado en el hipotálamo. Cuando es activado por la leptina, secretada por los adipocitos, aumenta la expresión de la POMC, lo que provoca una reducción de la ingesta de alimentos. Los péptidos intestinales que pueden influir en la ingesta de alimentos se secretan en respuesta a estímulos mecánicos (p. ej., la plenitud del estómago) y/o a la presencia de nutrientes en el yeyuno y el íleon. Estos péptidos incluyen el péptido YY 36 (PYY), el péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1) y la oxintomodulina (OXM) que, al igual que la leptina y la insulina, inhiben las neuronas que expresan el NPY y la AgRP. Por el contrario, la grelina

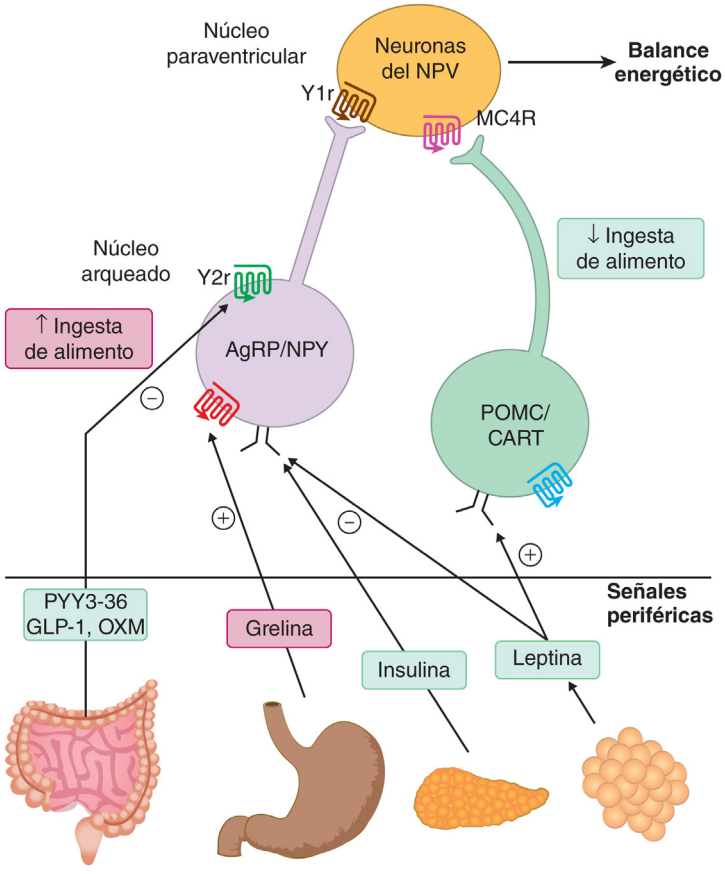

E-FIGURA 201-1. Vías centrales de regulación del apetito. AgRP, proteína relacionada con el agutí; CART, transcrito relacionado con la cocaína y la anfetamina; GLP-1, péptido 1 similar al glucagón; MC4R, receptor de melanocortina 4; NPV, núcleo paraventricular; NPY, neuropéptido Y; OXM, oxintomodulina; POMC, proopiomelanocortina; PYY3-36, péptido tirosina tirosina 3-36.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

activa las neuronas NPY y AgRP, generando así una sensación de hambre, un efecto que se ve exacerbado por el ayuno prolongado, posiblemente porque la secreción de leptina disminuye de forma desproporcionada a la pérdida de grasa corporal.

Además del sistema hipotalámico que regula el balance energético, otras respuestas del sistema nervioso central tienen efectos importantes sobre la ingesta de alimentos (e-tabla 201-1). Las estructuras relevantes incluyen el estriado ventral, donde se determinan los aspectos de recompensa de la ingesta de alimentos; el córtex prefrontal, donde tienen lugar la función ejecutiva y el control de los impulsos; el tronco encefálico, donde las entradas vagales del tubo digestivo modulan la ingesta de alimentos; y el córtex, donde se interpreta el significado social de la alimentación. Otros factores que han demostrado afectar a la ingesta de alimentos son la colecistocinina, que provoca saciedad pero no tiene ningún efecto sobre la saciedad, y la amilina derivada del páncreas, que actúa sobre el tubo digestivo y el hipotálamo para inhibir el apetito.

Las señales de disponibilidad de energía procedentes del intestino delgado, el estómago, el páncreas y el tejido adiposo se transmiten al hipotálamo a través de la circulación. En el núcleo arqueado del hipotálamo, las neuronas que expresan el NPY y la AgRP se activan en condiciones de déficit energético e impulsan las respuestas alimentarias (orexígenas) mediante la señalización a las neuronas receptoras de NPY1 (Y1r) en el núcleo paraventricular (PVN). La grelina activa las neuronas NPY y AgRP, mientras que el PYY, el GLP-1, la OXM, la insulina y la leptina inhiben estas neuronas. En el núcleo arqueado del hipotálamo, las neuronas que expresan la POMC generan señales anorexígenas en condiciones de excedente energético. Las neuronas POMC coexpresan el CART. Los péptidos anorexígenos (PYY, GLP-1 y OXM) activan las neuronas POMC. En el núcleo paraventricular, la hormona melanocortina estimulante de los melanocitos (α-MSH), que es un producto de la escisión de la POMC, activa el MC4R, lo que genera una sensación de saciedad. En función de las necesidades de energía y su disponibilidad, se cree que el equilibrio entre la activación de las neuronas NPY/AgRP y las POMC/CART genera el hambre y la saciedad.

Gasto energético

El gasto energético diario de los adultos puede oscilar entre menos de 1.400 kcal/día y más de 5.000 kcal/día, siendo las personas más corpulentas y físicamente más activas las que tienen mayores necesidades energéticas. El gasto energético diario se divide en el gasto metabólico de reposo (o basal), el efecto térmico de los alimentos y el gasto de energía con la actividad física.

Metabolismo basal

El metabolismo basal (MB) es el gasto energético de permanecer inmóvil, en reposo, despierto y en estado de ayuno. La mayoría de las fórmulas calculan el MB como medida estricta, y se considera la base del gasto energético diario. En la mayoría de las circunstancias clínicas, sin embargo, se mide el metabolismo en reposo (MR) debido a la dificultad de medir el MB; el MR no se mide obligatoriamente antes de levantarse de la cama y no es necesario estar en ayunas, por lo que puede ser mayor que el MB. En los adultos estadounidenses más sedentarios, el MB representa la parte más importante del gasto energético durante el día y puede oscilar entre menos de 1.200 y más de 3.000 kcal/día. La mayor parte (~80%) de la variabilidad del MB puede explicarse por la cantidad de tejido magro y graso. Además, el MB es ligeramente menor en las mujeres que en los hombres, y también es menor en los ancianos que en los adultos jóvenes, incluso después de tener en cuenta la cantidad de tejido magro y graso. Los factores hereditarios pueden explicar hasta el 10% de las diferencias interindividuales en el MB. Con una dieta de restricción energética, el MB puede disminuir de forma desproporcionada respecto a la pérdida de masa libre de grasa. Se cree que la reducción de la producción de triyodotironina a partir de la tiroxina y la activación del sistema nervioso simpático contribuyen a este fenómeno. Asimismo, durante breves períodos de sobrealimentación, el MB aumenta ligeramente por encima de lo que se esperaría para la cantidad de tejido magro presente. Las fórmulas para estimar el MB (disponibles a través de numerosas calculadoras en línea: https://www.calculators.org/health/bmr.php.) en función de la estatura, el peso, la edad y el sexo tienen una precisión del 10% en aproximadamente el 90% de los adultos con un IMC de 18,5 a 45 kg/m^2.

El músculo representa solo el 25% del MB, pero puede suponer entre el 80 y el 90% del gasto energético durante el ejercicio. El tejido adiposo solo requiere unas 3 kcal/kg de grasa corporal al día, por lo que contribuye en menor medida al gasto energético diario.

La grasa parda es tejido adiposo que expresa grandes cantidades de proteína desacoplante 1 (una proteína que permite una fuga de protones de la membrana mitocondrial).[8] Cuando se activa, este proceso da lugar a la liberación de calor en contraposición al trabajo químico del trifosfato de adenosina: «desacoplamiento» entre la oxidación de sustratos y el trabajo químico o mecánico. Este tejido termógeno, que solo existe en pequeñas cantidades en los adultos, podría convertirse en un objetivo de futuras intervenciones para reducir la adiposidad. El método más utilizado para detectar la grasa parda es la tomografía de emisión de positrones con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa en seres humanos expuestos a temperaturas bajas.

Gasto energético en la actividad física

El gasto energético en la actividad física es el producto de la cantidad de trabajo realizado por la eficiencia de la persona en dicho trabajo. Las unidades de trabajo se expresan como equivalentes metabólicos (MET; v. tabla 14-1), o múltiplos del MR. Si el MR de una persona es de 1 kcal/min (1.440 kcal/día), una carga de trabajo de 5 MET supondría 5 kcal/min. Los atletas bien entrenados pueden trabajar con MET extraordinariamente altos (> 16) durante períodos de tiempo prolongados, pero la mayoría de las personas sedentarias solo pueden trabajar durante un tiempo limitado y con cargas de trabajo mucho menores.

La termogenia de la actividad sin ejercicio es el gasto energético de la realización de todas las actividades no relacionadas con el ejercicio o la actividad laboral. Dichas actividades pueden incluir tareas tan mundanas como levantarse para caminar 15 m hasta la fuente de agua o pasar 8 h limpiando la vivienda. El rango de la termogenia de la actividad sin ejercicio observada varía de menos de 100 a más de 800 kcal/día. Por término medio, alrededor del 10% del contenido energético de los alimentos (oscilando entre un mínimo de alrededor del 3% y un máximo de alrededor del 15%) se gasta en el proceso de digestión, absorción y metabolismo de los nutrientes. El gasto energético de un trabajo físicamente activo o del ejercicio voluntario no siempre puede compensarse por la reducción de la actividad espontánea (no laboral).

Causas secundarias de obesidad

Varios medicamentos provocan un aumento de peso en algunos o en la mayoría de los pacientes a los que se prescriben (tabla 201-3). El conocimiento de los fármacos que pueden producir este efecto facilita el tratamiento para la pérdida de peso en algunos casos.

Menos del 1% de los pacientes obesos tienen una enfermedad que puede explicar el desarrollo de su obesidad. Las endocrinopatías, que son la causa secundaria más frecuente de obesidad, incluyen el síndrome de Cushing (cap. 208), la hiperfagia por lesión hipotalámica (más comúnmente tras una cirugía hipofisaria), el insulinoma (cap. 211) y el hipotiroidismo (cap. 207). Con el hipotiroidismo, el aumento de peso se debe en gran medida a la retención de líquidos más que a la acumulación de grasa.

El abuso sexual, físico (cap. 223) y emocional, especialmente en las mujeres, puede tener consecuencias adversas a largo plazo, incluida la obesidad. Las mujeres que han sufrido abuso pueden desarrollar una obesidad grave, sufrir depresión crónica y experimentar varios síntomas psicosomáticos, en especial molestias digestivas crónicas. Para que los programas de pérdida de peso tengan éxito en estas mujeres hay que identificar estos problemas antes de ponerlos en marcha, ya que una pérdida de peso satisfactoria puede llegar a agravar la ansiedad experimentada por estas mujeres.

Complicaciones metabólicas de la obesidad

Más que la masa grasa total, el factor predictivo de estas complicaciones metabólicas es la distribución de la grasa en la parte central o superior del cuerpo. La liberación de ácidos grasos libres y glicerol del tejido adiposo a la circulación por lipólisis proporciona entre el 50 y el 100% de las necesidades energéticas diarias. La regulación de la lipólisis en el tejido adiposo depende sobre todo de la insulina (inhibición) y las catecolaminas (estimulación), aunque también la hormona del crecimiento, el cortisol y el péptido natriurético auricular la estimulan en menor medida. La obesidad de la parte superior del cuerpo se asocia a una mayor liberación posprandial de ácidos grasos libres, y esta anomalía es particularmente evidente en la diabetes de tipo 2.

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina (cap. 210) se refiere a una capacidad disminuida de la insulina para promover la captación de glucosa e inhibir la liberación de glucosa a la circulación. El músculo esquelético es el principal lugar de captación, oxidación y almacenamiento de glucosa estimulados por la insulina, mientras que el hígado es el principal lugar de producción de glucosa. La resistencia a la insulina conduce inicialmente a la hiperinsulinemia y puede acabar provocando el desarrollo de diabetes de tipo 2 si se agotan las células β (cap. 210), aunque muchas personas obesas con resistencia a la insulina no desarrollan diabetes.

La capacidad de la insulina para promover la captación, la oxidación y el almacenamiento de glucosa en el músculo y para suprimir las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres se reduce en la obesidad de la parte superior del cuerpo. Las concentraciones elevadas de ácidos grasos libres en plasma pueden inducir un estado de resistencia a la insulina tanto en el músculo (captación de glucosa) como en el hígado (liberación de glucosa), independientemente de la obesidad (cap. 210).

Hipertensión

En la obesidad, el aumento del volumen sanguíneo circulante, la vasoconstricción anormal, la disminución de la relajación vascular y el aumento del gasto cardíaco pueden contribuir a la hipertensión (cap. 64). El efecto de la hiperinsulinemia para aumentar la absorción renal de sodio puede favorecer la hipertensión a través del aumento del volumen sanguíneo circulante. Las alteraciones de la resistencia vascular contribuyen a la fisiopatología de la hipertensión relacionada con la obesidad. Algunos adultos obesos muestran un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático que puede ser otro factor en la hipertensión asociada a la obesidad. Por último, el angiotensinógeno (también producido por los adipocitos) es un precursor de la angiotensina II, una sustancia vasoconstrictora, y se ha propuesto que contribuye a la elevación de la presión arterial.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 201-1 REGULACIÓN DEL APETITO POR EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

REGIÓN DEL CEREBRO	FUNCIONES	NEUROTRANSMISORES
Hipotálamo	Homeostasis energética	Noradrenalina, GABA, POMC, CART, AgRP, NPY
Estriado ventral	Aspectos de recompensa en la ingesta de alimentos	Dopamina
Corteza prefrontal	Función ejecutiva, control de los impulsos	Noradrenalina, dopamina, glutamato
Tronco encefálico, nervio vago	Señales del tubo digestivo	GLP-1
Córtex	Significado social de la alimentación	

AgRP, proteína relacionada con el agutí; CART, transcrito relacionado con la cocaína y la anfetamina; GABA, ácido γ-aminobutírico; GLP-1, péptido 1 similar al glucagón; NPY, neuropéptido Y; POMC, proopiomelanocortina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 201-3 INFLUENCIAS FARMACOLÓGICAS EN EL AUMENTO DE PESO Y TERAPIAS ALTERNATIVAS

FÁRMACOS QUE PUEDEN FAVORECER LA GANANCIA DE PESO	TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS: PESO NEUTRO O PÉRDIDA DE PESO
MEDICACIONES PSIQUIÁTRICAS Y NEUROLÓGICAS Antipsicóticos: olanzapina, clozapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol Antidepresivos Tricíclicos: imipramina y amitriptilina Triazolopirimidinas: trazodona Inhibidores de la recaptación de la serotonina: paroxetina, fluoxetina y citalopram Tetracíclicos: mirtazapina Inhibidores de la monoaminooxidasa Fármacos antiepilépticos: gabapentina (dosis altas), ácido valproico, carbamacepina, valproato Estabilizadores del estado de ánimo: litio, carbamacepina, lamotrigina, gabapentina (dosis altas)	**MEDICACIONES PSIQUIÁTRICAS Y NEUROLÓGICAS ALTERNATIVAS** Ciprasidona Nortriptilina, bupropión, nefazodona, fluvoxamina, sertralina y duloxetina Topiramato, zonisamida (pérdida de peso), lamotrigina (menor ganancia de peso)
HORMONAS ESTEROIDEAS Esteroides progestacionales Corticoesteroides Anticonceptivos orales	**ALTERNATIVAS A LAS HORMONAS ESTEROIDEAS** Métodos de barrera, dispositivo intrauterino Fármacos antiinflamatorios no esteroideos
FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS Insulina (la mayoría de las formas) Sulfonilureas Tiazolidinadionas	**FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS ALTERNATIVOS** Metformina Acarbosa y miglitol Exenatida Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 Liraglutida Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2
ANTIHISTAMÍNICOS En general se describen con los fármacos más antiguos; también oxatomida, loratadina y acelastina	**ALTERNATIVAS A LOS ANTIHISTAMÍNICOS** Descongestivos, estabilizadores de los mastocitos, antagonistas de los mediadores endógenos de la inflamación
FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS Bloqueantes de los receptores adrenérgicos α y β Antagonistas del calcio: nisoldipino	**FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS ALTERNATIVOS** Inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina Bloqueantes del receptor de angiotensina Antagonistas del calcio: la mayoría de los demás fármacos Diuréticos
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD	

Dislipidemia

La obesidad de la parte superior del cuerpo y la diabetes mellitus de tipo 2 se asocian con un aumento de las concentraciones de triglicéridos, una disminución de las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y una elevada proporción de partículas pequeñas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (cap. 190). Esta dislipidemia contribuye al incremento del riesgo cardiovascular que se observa en el síndrome metabólico. La hipertrigliceridemia en ayunas está causada por un aumento de la secreción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que puede estar impulsada por un mayor aporte de ácidos grasos libres al hígado procedentes tanto de la grasa visceral como de la grasa subcutánea de la parte superior del cuerpo. Es probable que la disminución de las concentraciones de colesterol de las HDL y el aumento de las concentraciones de partículas pequeñas y densas de LDL asociadas a la obesidad de la parte superior del cuerpo sean una consecuencia indirecta de la elevación de las VLDL ricas en triglicéridos. La participación de las influencias genéticas en la expresión de estas anomalías de los lípidos es importante. Se ha descrito que los polimorfismos de los genes de la apolipoproteína E, la lipoproteína lipasa, la apolipoproteína B-100 y la apolipoproteína A-II se correlacionan con el aumento de los triglicéridos y la disminución de las HDL.

Manifestaciones endocrinas de la obesidad

La obesidad se asocia a anomalías del sistema endocrino, como el síndrome de ovario poliquístico (cap. 218), que se caracteriza por un hirsutismo leve y menstruaciones irregulares o amenorrea con ciclos anovulatorios. La resistencia a la insulina asociada a la obesidad puede desencadenar el desarrollo del síndrome del ovario poliquístico en pacientes susceptibles. Los hombres obesos pueden padecer hipogonadismo hipotalámico de leve a grave (cap. 216), que mejora con la pérdida de peso.

Complicaciones sistémicas de la obesidad

Se cree que el exceso de peso corporal asociado a la obesidad es responsable del aumento de la prevalencia de artrosis de las extremidades inferiores (cap. 241). Las personas gravemente obesas también pueden tener problemas de estasis venosa (cap. 68), que en ocasiones se agrava por la insuficiencia cardíaca derecha.

La apnea del sueño (cap. 374) es frecuente en pacientes con obesidad grave y es más frecuente en hombres y en mujeres con una obesidad de la parte superior del cuerpo/visceral. Lo más probable es que la apnea del sueño se explique por el agrandamiento de los tejidos blandos de las vías respiratorias superiores, lo que provoca el colapso de estas durante la inspiración mientras duerme. La obstrucción provoca apneas, con hipoxemia, hipercapnia y niveles elevados de catecolaminas y endotelinas. Los despertares frecuentes para restablecer la respiración hacen que el sueño sea de mala calidad. La apnea del sueño se asocia a un mayor riesgo de hipertensión y, si es grave, puede dar lugar a insuficiencia cardíaca derecha y a muerte súbita.

La obesidad se asocia a un mayor riesgo de padecer al menos 13 tipos diferentes de cáncer (mama, esófago, hígado, vesícula biliar, estómago, páncreas, colorrectal, ovario, útero, células renales, tiroides, meningioma y mieloma múltiple),[9] probablemente debido a unos niveles más elevados de factor de crecimiento similar a la insulina y estrógenos. Las personas obesas tienen una mayor prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico (cap. 124) y litiasis biliar (cap. 141). El hígado graso y la esteatohepatitis no alcohólica (cap. 138) están estrechamente relacionados con el sobrepeso, la obesidad y el síndrome metabólico.

DIAGNÓSTICO

Evaluación de la obesidad

En la consulta, la obtención de la talla y el peso permite calcular el IMC. (https://www.nhlbi.nih.gov/health/educational/lose_wt/BMI/bmicalc.htm). Una revisión del estilo de vida del paciente, que incluya una evaluación del nivel de actividad física (cap. 14) y de los hábitos alimentarios (cap. 13), puede ayudar a obtener información sobre los motivos por los que el paciente es obeso. Los antecedentes familiares de obesidad o una obesidad de larga duración son datos en contra de una causa secundaria. Una anamnesis cuidadosa, que incluya los medicamentos de venta sin receta, y los aspectos sociales del paciente pueden ayudar a identificar los factores desencadenantes que pueden modificarse.

En los pacientes con un IMC superior a 25 e inferior a 35 se recomienda medir el perímetro de la cintura para ayudar en el proceso de toma de decisiones sobre el tratamiento. En las personas de ascendencia europea y africana, los puntos de corte del perímetro de la cintura de más de 102 cm para los hombres y de más de 88 cm para las mujeres son indicadores de un mayor riesgo metabólico. Los adultos cuya circunferencia de cintura exceda los puntos de corte han de ser estudiados más a fondo para comprobar si existen factores de riesgo cardiovascular adicionales. Los adultos con obesidad de clase II o III presentan un riesgo tan elevado que la circunferencia de la cintura no aporta información adicional útil.

Debe medirse la presión arterial, con un manguito grande, si es necesario. La sospecha de apnea del sueño debe motivar la derivación a una prueba nocturna del sueño (cap. 374).

Los análisis de sangre rutinarios para personas con un IMC de 25 a 35 kg/m^2 y un perímetro de cintura elevado deben incluir una concentración de glucosa en ayunas y un perfil lipídico. Pueden estar indicadas otras pruebas de laboratorio (estudios de la función tiroidea y hepática) si los síntomas o signos lo justifican.

TRATAMIENTO

Consideraciones generales

Antes de que un paciente entre en un programa de control de peso, el clínico debe intentar asegurarse de que el paciente está interesado y preparado para hacer cambios en su estilo de vida y de que tiene objetivos y expectativas realistas. Los pacientes que esperan perder mucho peso en poco tiempo están prácticamente condenados a la decepción. Los programas de tratamiento médico, aunque incluyan farmacoterapia, tienen dificultades para lograr una pérdida de peso sostenida de más del 10%. Aunque esta pérdida de peso es suficiente como para reducir de forma importante las complicaciones médicas asociadas a la obesidad, la decepción al perder «solamente» el 10% del peso corporal puede hacer que el paciente abandone un tratamiento médico que estaba siendo eficaz. Ayudar al paciente a aceptar que llevar a cabo cambios en el estilo de vida que conduzcan a una pérdida de peso moderada (10%) constituye un objetivo inicial razonable puede ser un desafío para el médico.

A veces es necesario retrasar la puesta en marcha de cualquier programa de tratamiento si el paciente no está preparado para hacer los cambios necesarios en su estilo de vida. Todas las formas de tratamiento disponibles en la actualidad requieren cierto grado de adaptación del estilo de vida, y a los pacientes que no estén interesados en hacerlo se les debe aconsejar que reconsideren sus objetivos más adelante. Una estrategia razonable consiste en recordar al paciente los beneficios para la salud de la mejora de la actividad y los hábitos alimentarios en cada visita y reconsiderar los esfuerzos una vez que se manifieste la voluntad de realizar cambios.

Los enfoques de tratamiento pueden diferir para las personas con sobrepeso y para las distintas clases de obesidad. El simple hecho de establecer un diagnóstico de obesidad se asocia a que los pacientes tomen medidas para perder peso.[10]

El tratamiento del estilo de vida es apropiado para las personas con sobrepeso u obesidad, y la farmacoterapia puede ser un tratamiento complementario para cualquier clase de obesidad, aunque no existan complicaciones médicas, y puede considerarse en pacientes que tengan un IMC superior a 27 más una afección comórbida relacionada con el peso. Los pacientes con obesidad de clase II (IMC de 35,0 a 39,9) pueden ser considerados para una cirugía bariátrica si los tratamientos médicos han fracasado y si existen afecciones comórbidas graves relacionadas con el peso. La obesidad de clase III (IMC > 40) es una de las características que puede hacer que se considere a un paciente candidato a la cirugía bariátrica cuando el tratamiento médico fracasa.

La obesidad es una enfermedad crónica, por lo que su tratamiento (fig. 201-1) debe considerarse a largo plazo. Aunque una restricción calórica severa en la dieta puede dar lugar a una pérdida de peso sustancial, la grasa corporal se recupera invariablemente sin enfoques que garanticen cambios de comportamiento. Los pacientes deben aprender a realizar cambios permanentes en los comportamientos alimentarios y de actividad física para conseguir una pérdida de peso permanente. Los enfoques de modificación del comportamiento,[11] que

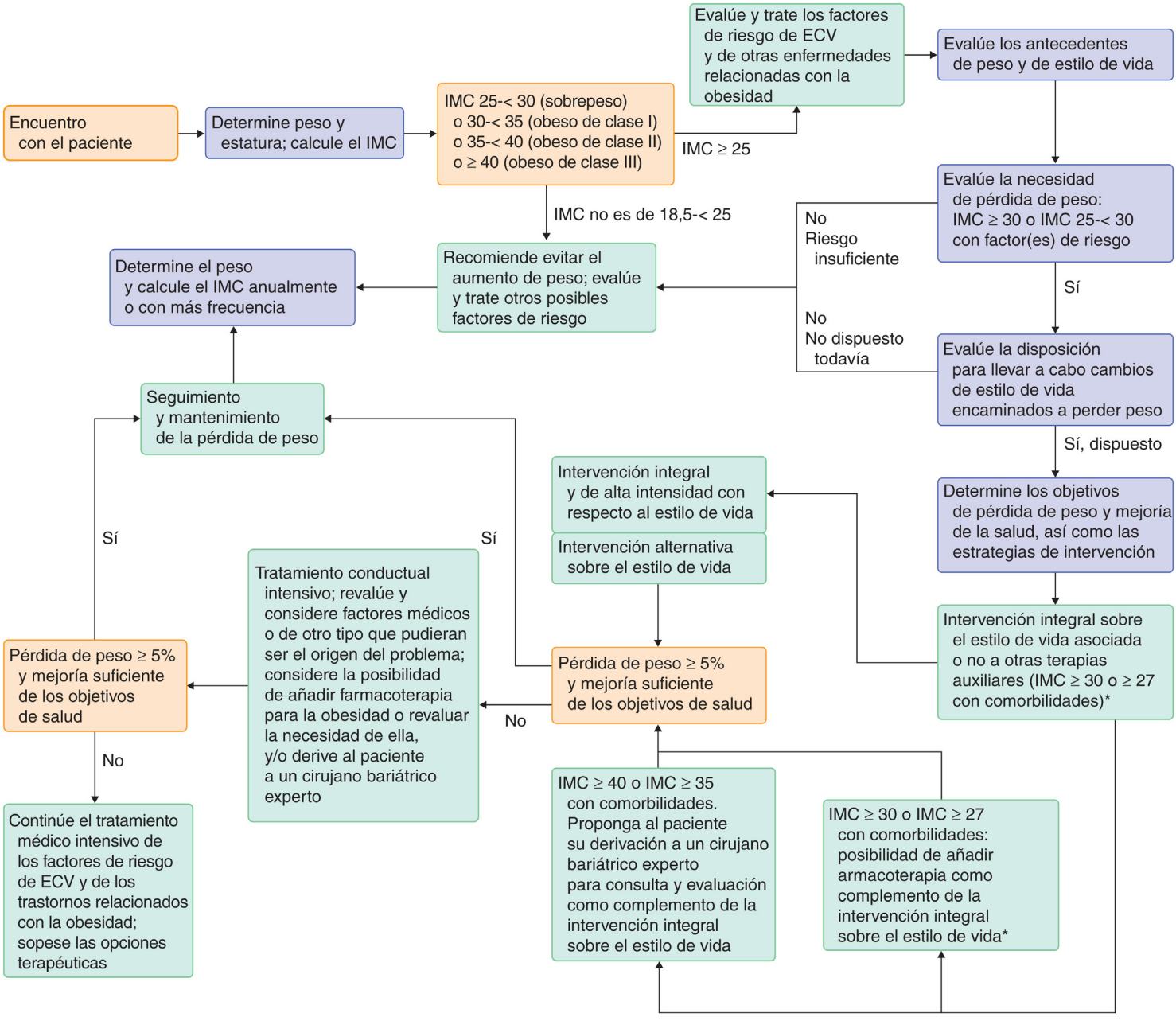

FIGURA 201-1. Diagrama de flujo para evaluar y tratar el sobrepeso y la obesidad. ECV, enfermedad cardiovascular; IMC, índice de masa corporal. *Puntos de corte del IMC establecidos por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. y reflejados en los prospectos de los medicamentos para la obesidad autorizados por la FDA. (Modificado de Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2985-3023.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pueden ayudar a los pacientes a reconocer y eludir las señales del entorno para el comportamiento sedentario y comer en exceso, pueden aumentar la probabilidad de que los pacientes logren estos cambios en su estilo de vida,[A1] y la intervención intensiva en el estilo de vida se asocia con menos hospitalizaciones, menos medicamentos y menores costes sanitarios en adultos con sobrepeso u obesidad y diabetes de tipo 2.

Reducir al aporte energético es la medida más eficaz y efectiva para perder peso. Por ejemplo, conseguir un déficit diario de 500 kcal reduciendo la ingesta de alimentos permitirá inicialmente, en teoría, alcanzar una pérdida de peso de 0,45 kg de grasa por semana. Es más difícil aumentar el gasto energético en 500 kcal/día mediante el ejercicio. Sin embargo, una mayor actividad física sí puede evitar la ganancia de peso (o la recuperación del peso después de haberlo perdido). Algunos pacientes son capaces de cambiar sus hábitos de comida y actividad por sí mismos si se les proporciona la información adecuada, mientras que otros necesitan intervenciones formales o informales de modificación de la conducta (v. más adelante) que les ayuden a hacer los cambios. En algunos casos puede ser necesaria la farmacoterapia, los tratamientos endoscópicos de la obesidad o la cirugía bariátrica para tratar la obesidad.

Dieta

Si se quiere mantener la pérdida de peso, los cambios en los hábitos alimentarios han de ser permanentes. Un dietista titulado con experiencia puede ser útil para evaluar los hábitos alimentarios del paciente y proporcionarle la educación necesaria. La anamnesis referida a la dieta permite identificar algunas conductas alimentarias que dan lugar a una ingesta de energía excesiva. Aunque es importante abordar los comportamientos alimentarios adversos específicos, los pacientes también deben comprender los principios dietéticos generales. Reducir la densidad energética de los alimentos (lo que en la mayoría de los casos se consigue reduciendo la grasa de la dieta) puede hacer que los pacientes se sientan satisfechos consumiendo menos calorías. Una recomendación consensuada es prescribir una dieta de 1.200 a 1.500 kcal/día para las mujeres y de 1.500 a 1.800 kcal/día para los hombres. Otra posibilidad es recomendar dietas que originen un déficit energético diario de entre 500 y 750 kcal/día. Dado que ninguna dieta parece ser claramente superior a otra (p. ej., la baja en hidratos de carbono comparada con la baja en grasas) en lo que respecta a la pérdida de peso,[A2] los médicos deben prescribir cualquier dieta basada en pruebas que restrinja determinados tipos de alimentos (p. ej., alimentos ricos en hidratos de carbono, alimentos bajos en fibra o alimentos ricos en grasas) para crear un déficit energético mediante la reducción de la ingesta de alimentos. Para tratar la dislipidemia, la diabetes y la hipertensión es preferible una dieta de tipo mediterráneo (v. fig. 13-1).[A3] Se debe informar a los pacientes de que el consumo de alimentos con alto contenido en agua y fibra (frutas, verduras, legumbres y sopas) puede producir saciedad sin aportar excesivas calorías. También se debe desaconsejar a los pacientes el consumo de bebidas que contengan cantidades importantes de calorías, sobre todo de refrescos azucarados. Finalmente, se deben promover pautas de alimentación a intervalos de tiempo regulares.

Continuamente se promocionan dietas nuevas que prometen una pérdida de peso fácil. Una característica común de todas ellas es su pretensión de que las propiedades específicas de determinados alimentos ayudan a las personas a adelgazar o que, por el contrario, son la causa de la obesidad. Si se siguen, la mayoría de estas dietas producen una pérdida de peso debido a la reducción de la ingesta energética. La reducción de la ingesta puede explicarse a menudo por la monotonía de la dieta, y no se ha documentado ninguna dieta que haga perder peso a las personas fuera de los principios fisiológicos. Aunque varios enfoques dietéticos pueden tener éxito a la hora de promover la pérdida de peso, cualquier dieta sin pruebas revisadas por expertos de su seguridad y éxito debe ser revisada por un dietista para comprobar su seguridad nutricional.

Sin embargo, contrariamente a lo esperado, la oportunidad de elegir la dieta que se va a seguir no necesariamente mejora la pérdida de peso. Más del 95% de los pacientes que se embarcan en autodietas o dietas de moda no consiguen mantener una pérdida de peso significativa durante un tiempo que tendría beneficios significativos para la salud.

Las dietas muy bajas en calorías (< 800 calorías al día) pueden lograr una pérdida de peso acelerada bajo la supervisión de un experto. Estas dietas no se usan con frecuencia porque los resultados a largo plazo de estas dietas no son mejores, y muchas veces son incluso peores, que los de las dietas hipocalóricas estándares unidas a cambios del comportamiento. El ayuno intermitente o en días alternos y la alimentación restringida en el tiempo no son mejores que las dietas estándar para perder peso[A4,A5] y no se recomiendan como estrategias primarias debido a que las evidencias son inadecuadas.

Los programas comerciales de pérdida de peso (Weight Watchers, Jenny Craig, Nutrisystem) generalmente consiguen una pérdida de peso de un 2-4% más que la educación y el asesoramiento habituales. La pérdida media de peso es de 4,8 a 6,6 kg a los 6 meses cuando se consumen alimentos convencionales y de 6,6 a 10,1 kg a los 12 meses cuando se suministran alimentos preparados. Con los programas integrales para el tratamiento del sobrepeso que se proporcionan en algunos centros médicos universitarios y que se basan en técnicas de modificación del comportamiento, en instrucciones dietéticas y en la actividad física, se pueden obtener resultados tan impresionantes como estos, o incluso mejores.

La medición del MB es a veces útil para evaluar a los pacientes que insisten en que no pueden perder peso a pesar de seguir una dieta que contenga menos de 1.000 kcal/día. Prácticamente en todos los casos, el MB medido con un instrumento fiable es sustancialmente mayor que la ingesta alimentaria declarada, confirmando así que los pacientes deben estar comiendo tanto o más que su gasto energético. Este hallazgo subraya el hecho de que la mayoría de los adultos no son fiables a la hora de evaluar su propia ingesta de alimentos.

Actividad física

Un aumento a largo plazo de la actividad física, ya sea a través de las actividades de la vida diaria o del ejercicio regular, es clave para una pérdida de peso sostenida y a largo plazo.[A6] Aunque el ejercicio (actividades relacionadas con el *fitness* y el deporte) es un componente de la termogenia, la mayoría de los adultos no realizan ejercicio a niveles elevados o durante un tiempo suficiente como para gastar una gran cantidad de energía, por lo que centrarse únicamente en el «ejercicio» como componente principal de la actividad física hará que se pierdan oportunidades importantes de mejorar el equilibrio energético. Además, solo unas 60 kcal son gastadas por un adulto de 70 kg caminando 1 km. Perder peso únicamente aumentando el ejercicio es poco práctico para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, aumentar la actividad física como medio para mantener la pérdida de peso es un objetivo alcanzable para la mayoría de los pacientes.

El mantenimiento satisfactorio de la pérdida de peso suele implicar mantener un gasto energético diario aproximadamente entre el 80 y el 90% por encima del MB, un aumento considerable para la mayoría de los pacientes. Por ejemplo, alguien con un MB de 1.500 kcal/día necesitaría gastar alrededor de 1.000 kcal/día en actividades físicas para lograr este objetivo. Las actividades distintas al «ejercicio» son un medio importante para conseguirlo. Las opciones para aumentar la actividad física incluyen el ejercicio (deportes o gimnasia) y el uso de enfoques de estilo de vida, como aumentar habitualmente la cantidad de caminatas a lo largo del día.

Persuadir a los pacientes obesos para que aumenten su actividad no es nada fácil. Los médicos pueden comenzar preguntando a los pacientes por sus hábitos de actividad actuales y pasados y por los obstáculos que perciben para aumentar su actividad física. Si los pacientes acceden a comenzar un programa de ejercicio o de actividad física, necesitarán establecer objetivos realistas sobre la cantidad de ejercicio que pueden desarrollar y controlar su actividad. A diferencia de las personas con una buena forma física, los adultos obesos sedentarios suelen sentirse tan incómodos que no pueden seguir haciendo ejercicio a niveles de actividad que podrían considerarse moderados porque su umbral de lactato (el nivel de trabajo que hace que las concentraciones de lactato en sangre aumenten drásticamente) es bajo. Incluso caminar tan despacio como a 5 km/h puede superar el umbral de lactato en adultos obesos con diabetes de tipo 2. La fácil accesibilidad a los podómetros y dispositivos de control de actividad electrónicos incorporados en muchos teléfonos inteligentes ofrece un medio práctico para que los pacientes controlen su actividad física a lo largo del día y valoren los efectos que los cambios del estilo de vida producen en su nivel de actividad. Muchos estadounidenses dan tan solo entre 4.000 y 5.000 pasos al día, mientras que los pacientes que han perdido una cantidad significativa de peso pueden necesitar entre 15.000 y 17.000 pasos al día para mantener ese peso inferior. En la mayoría de las personas es probable que un incremento paulatino del número de pasos diarios mediante una serie de cambios en los hábitos (p. ej., aparcar más lejos, caminar durante los descansos en el trabajo) resulte más eficaz a largo plazo que un sistema establecido de 2 h diarias o más de marcha continua. El aumento gradual de la actividad física también mejorará la forma física y, con el tiempo, permitirá un gasto energético suficiente para ayudar a mantener la pérdida de peso.

Modificación de la conducta

Los pacientes que no son capaces de realizar cambios en los hábitos de actividad alimentaria por sí mismos o con asesoramiento informal en el consultorio pueden beneficiarse de la derivación a un programa de intervención o comercial que proporcione terapia conductual específica para la pérdida de peso.[12] Los objetivos son ayudar a los pacientes para que modifiquen los hábitos de alimentación, actividad y pensamiento que los predisponen a la obesidad y se centran en las vías específicas para lograr estas metas. Como parte de este proceso, se enseña a los pacientes los beneficios y la forma de llevar registros (ingesta de alimentos, actividad, señales ambientales); fijarse objetivos

TABLA 201-4 INDICACIONES DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD

Índice de masa corporal > 27 kg/m^2
Una o más complicaciones o afecciones que es probable que mejoren con la pérdida de peso
Fracaso previo del tratamiento conservador con intervención conductual, dieta y ejercicio
Aceptación de realizar un ensayo previo de 2 a 4 semanas con los primeros cambios dietéticos y de ejercicio antes de iniciar la farmacoterapia
Aceptación de continuar el tratamiento con intentos integrales de estilo de vida mientras reciben apoyo con tratamiento farmacológico
Aceptación de un seguimiento periódico
Las mujeres premenopáusicas (que pueden quedarse embarazadas) deben usar alguna forma de anticoncepción
Prueba de embarazo al iniciar el tratamiento si existe alguna posibilidad de gestación
Ausencia de contraindicaciones de un fármaco concreto de los utilizados en el tratamiento farmacológico

(objetivos realistas a corto, medio y largo plazo que sean específicos, medibles, alcanzables, relevantes y limitados en el tiempo); identificar y aprovechar los puntos fuertes personales para cambiar el comportamiento; crear un entorno externo saludable (control de estímulos: identificar y modificar los estímulos ambientales que frustran los cambios en los hábitos de alimentación/actividad); controlar el estrés si provoca comer de más o reduce la actividad planificada; controlar los desencadenantes emocionales que pueden hacer que alguien coma para sentirse mejor); ser más consciente a la hora de comer y disfrutar más de la comida, para limitar la cantidad ingerida sin dejar de sentirse satisfecho; aprovechar el apoyo social/comunitario para iniciar y mantener el cambio de conducta; mantener la perspectiva; y reducir el pensamiento de todo o nada como forma de mantener la motivación y evitar las recaídas.

Los mejores resultados de pérdida de peso los proporcionan las intervenciones conductuales integrales en persona y de alta intensidad (≥ 14 sesiones en 6 meses), que consiguen una pérdida media de 8 kg (5 a 10% del peso corporal) en 6 meses, incluso en poblaciones desatendidas.[A7] Con otras estrategias en las que se utilizan sistemas de apoyo a distancia (teléfono o Internet),[A8,A9] entre las que se encuentran algunos programas informáticos comerciales, también se pueden conseguir disminuciones del peso, pero en general de menor magnitud que mediante las estrategias presenciales. Es preferible utilizar programas cuyos resultados hayan sido publicados en revistas científicas prestigiosas. Sería conveniente que los médicos que deriven a sus pacientes a programas intensivos e integrales de intervención sobre el estilo de vida recopilen datos sobre los resultados obtenidos mediante los mismos.

Farmacoterapia

Los fármacos para ayudar a los pacientes a perder peso[13] deben utilizarse junto con una intervención integral sobre el estilo de vida por parte de médicos expertos (tabla 201-4). Los medicamentos contra la obesidad pueden considerarse en pacientes que no hayan alcanzado un objetivo de pérdida de peso solo con el tratamiento del estilo de vida o que tengan un IMC superior a 30 en ausencia de una comorbilidad relacionada con el peso o un IMC de 27-30 en presencia de una comorbilidad relacionada con el peso. La pérdida de peso conseguida con los medicamentos varía sustancialmente, ya que algunas personas no pierden casi nada y otras pierden ocasionalmente más del 15% de su peso inicial. Una pérdida de peso del 5% en los 3 a 6 meses siguientes al inicio de la terapia se considera una respuesta clínicamente significativa. Si una persona pierde menos de esta cantidad, debe dejar de tomar la medicación. Si una persona pierde peso con un medicamento contra la obesidad, es probable que el beneficio se mantenga solo mientras toma el medicamento, por lo que se requiere un uso continuo o intermitente a largo plazo para mantener los beneficios a largo plazo.

Los medicamentos disponibles varían en coste, eficacia, perfil de efectos secundarios y beneficios asociados. Los planes de seguro médico no suelen cubrir estos medicamentos. Ninguno de estos medicamentos ha demostrado ser seguro durante el embarazo, por lo que las mujeres en edad reproductiva deben utilizar un método anticonceptivo eficaz. El conocimiento de estos factores para cada medicamento permitirá al proveedor adaptar la terapia a cada paciente.

Fármacos existentes en estos momentos

Los medicamentos actualmente disponibles para un uso prolongado reducen el apetito o provocan una malabsorción de las grasas al inhibir la lipasa pancreática. Todos son mejores que el placebo para lograr la pérdida de peso.[A10]

Orlistat

El orlistat (120 mg tres veces al día con las comidas por prescripción médica o 60 mg tres veces al día sin receta) hace que se malabsorba alrededor del 30% de la grasa de la dieta, provoca una pérdida de peso de entre el 3 y el 5% y es la opción más segura de los medicamentos contra la obesidad disponibles. Pueden producirse efectos secundarios digestivos adversos, como manchado aceitoso, dolor abdominal, exceso de flatos, urgencia fecal y heces grasas o aceitosas, pero generalmente disminuyen con el tiempo; el uso concomitante de laxantes formadores de volumen (p. ej., psilio, metilcelulosa) puede reducir estos síntomas. Se recomienda un multivitamínico diario en los pacientes que reciben terapia con orlistat a largo plazo.

Fentermina

La fentermina es el medicamento contra la obesidad más recetado (las dosis oscilan entre 8 mg y 37,5 mg al día), pero está aprobado como monoterapia solo para uso a corto plazo (3 meses). La fentermina puede aumentar la morbilidad cardiovascular al incrementar el pulso y la presión sanguínea en algunos pacientes, por lo que no debe prescribirse en pacientes que padezcan hipertensión no controlada o enfermedad coronaria conocida, o que presenten un alto riesgo de isquemia cardíaca.

La combinación de fentermina y topiramato (7,5 mg de fentermina/46 mg de topiramato de liberación prolongada, o 15 mg/92 mg) puede utilizarse de forma crónica, y la dosis más alta da como resultado una pérdida de peso media del 8% a los 2 años, con algo más de la mitad de los pacientes alcanzando una pérdida de peso del 10%, y el 15% de los pacientes alcanzando una pérdida de peso del 20%. Los efectos adversos más frecuentes son estreñimiento, parestesias, sinusitis y sequedad de la boca; la incidencia de efectos adversos disminuye significativamente tras el primer año de tratamiento.

Antagonistas del péptido 1 similar al glucagón

Los agonistas del péptido 1 similar al glucagón, que son eficaces para la diabetes (cap. 210), también lo son para el tratamiento de la obesidad.[14] La liraglutida (3 mg al día por vía subcutánea) puede reducir el peso una media de aproximadamente un 6% más que los cambios de estilo de vida por sí solos, pero la semaglutida (2,4 mg a la semana por vía subcutánea) es más eficaz que la liraglutida[A11] y puede reducir el peso entre un 10 y un 12% más que la dieta y el ejercicio por sí solos.[A12-A14] La tirzepatida, que es un doble agonista del receptor del polipéptido insulinótropo dependiente de la glucosa y del receptor del péptido 1 similar al glucagón, puede conducir a una pérdida de peso sustancial de una media de 5,5 kg con una dosis semanal subcutánea de 5 mg y de casi 9 kg con una dosis de 15 mg semanales.[A15,A16] Los efectos secundarios son generalmente similares a los de la semaglutida.[A17] La cagrilintida, un análogo de la amilina, es un fármaco subcutáneo en fase de investigación que se administra una vez a la semana y que parece ser bastante eficaz.[A18]

Otras opciones

La combinación de bupropión y naltrexona produce una pérdida de peso media de entre un 4 y un 5% más que los cambios de estilo de vida por sí solos, con relativamente pocos efectos secundarios y sin potencial de abuso. El riesgo cardiovascular de esta combinación sigue siendo incierto.[A19] Gelesis100 es un hidrogel no sistémico superabsorbente cuyas partículas se expanden en el estómago tras la ingesta para crear una sensación de saciedad. Una cápsula dos veces al día antes de las comidas produce alrededor de un 2% de pérdida de peso.

Elección entre alternativas

Cada uno de estos medicamentos aprobados tiene ventajas, efectos secundarios y consideraciones de coste. Los médicos deben tener en cuenta las afecciones asociadas y las preferencias de sus pacientes para adaptar el tratamiento a cada uno de ellos. Por ejemplo, la semaglutida es el fármaco más eficaz actualmente disponible, pero es inyectable y caro. La combinación de fentermina y topiramato es la opción menos cara y la medicación oral más eficaz, pero puede tener efectos secundarios cognitivos y está sujeta a períodos de prescripción limitados en algunos estados de EE. UU. El orlistat es el de menor riesgo, pero tiene efectos secundarios digestivos. La liraglutida y la combinación de bupropión y naltrexona son intermedios en cuanto a efectos secundarios, eficacia y coste.

Tratamiento endoscópico de la obesidad

Los enfoques endoscópicos para tratar la obesidad incluyen dispositivos que ocupan espacio en el estómago (balones intragástricos),[15] *stents* gastroesofágicos que ejercen presión sobre el cardias gástrico para crear una sensación de saciedad, técnicas de remodelado gástrico que reducen el reservorio gástrico creando una manga tubular a lo largo de la curvatura mayor del estómago y terapia de aspiración. Los balones intragástricos pueden producir una pérdida de peso significativamente mayor que las modificaciones del estilo de vida por sí solas[A20] y son una opción razonable en pacientes con un IMC superior a 30. Se están investigando intervenciones endoscópicas en el intestino delgado, como la exclusión del intestino delgado proximal mediante revestimiento duodenoyeyunal con un polímero impermeable y técnicas ablativas de rejuvenecimiento duodenal que regeneran la barrera mucosa del intestino delgado proximal con la esperanza de modificar el comportamiento alimentario. Otro enfoque consiste en insertar imanes autoensamblables que crean una derivación enteral de doble vía entre el yeyuno o duodeno proximal y el íleon, con el objetivo de desviar la bilis al íleon terminal. Los datos actuales son insuficientes para orientar cuándo deben recomendarse estas opciones endoscópicas, si es que alguna vez deben recomendarse.

Cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica, que casi siempre da lugar a una mayor pérdida de peso que la modificación del estilo de vida o los medicamentos contra la obesidad, puede considerarse en pacientes que tengan un IMC de 35 a 40 más afecciones comórbidas graves relacionadas con el peso, especialmente diabetes de tipo 2 no controlada, suponiendo que los intentos previos de tratamientos médicos hayan fracasado,[16,A21] o un IMC superior a 40. Los beneficios de la cirugía bariátrica en comparación con el tratamiento médico incluyen la reducción a largo plazo de los riesgos de comorbilidades relacionadas con la obesidad; la mejora o remisión de la diabetes de tipo 2, la hipertensión y la dislipidemia; y una probable reducción de la mortalidad a largo plazo,[A22-A24] incluyendo el cáncer asociado a la obesidad y la mortalidad relacionada con el cáncer.[17] Sin embargo, estos beneficios deben sopesarse frente a un pequeño riesgo (< 0,5%) de muerte, posibles complicaciones quirúrgicas y riesgos a más largo plazo de deficiencias nutricionales, depresión de nueva aparición, tratamiento con opiáceos y necesidad de procedimientos quirúrgicos adicionales.

Los abordajes laparoscópicos se utilizan habitualmente para la cirugía bariátrica porque reducen la duración de la hospitalización y el riesgo de hernias incisionales en comparación con los procedimientos abiertos. Las contraindicaciones son el abuso activo de sustancias, una clara falta de seguimiento del tratamiento médico o imposibilidad para hacerlo y esquizofrenia, trastornos de personalidad limítrofes o depresión no controlada.

Un equipo multidisciplinar (que incluya un médico, un dietista, un psicólogo o psiquiatra y un cirujano experimentado) es importante para obtener un resultado óptimo. La mayoría de los pacientes con éxito lograrán pérdidas de peso de entre el 25 y el 35% del peso corporal, pero no es probable que alcancen su peso corporal ideal. Para lograr los mejores resultados de la pérdida de peso a largo plazo se recomienda el apoyo permanente de los cambios necesarios de la conducta.

Entre las técnicas quirúrgicas bariátricas disponibles, los procedimientos que solo modifican la capacidad del estómago (banda gástrica laparoscópica)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

son mucho menos eficaces que el *bypass* gástrico en Y de Roux en términos de pérdida de peso a largo plazo. Los procedimientos que reducen a la vez el tamaño del estómago y modifican otras propiedades del mismo (p. ej., la gastrectomía tubular) parecen ser casi tan eficaces como el *bypass* gástrico en Y de Roux en cuanto a pérdida de peso a largo plazo y éxito quirúrgico total, con beneficios duraderos en cuanto a diabetes de tipo 2, hipertensión y dislipidemia.[A25,A26] La derivación pancreatobiliar parcial, la derivación gástrica en Y de Roux con asa muy larga y los procedimientos de cruce duodenal dan lugar a una malabsorción que origina mayores pérdidas de peso que la derivación gástrica en Y de Roux estándar. Por desgracia, la incidencia de carencias graves e incluso mortales de vitaminas y minerales (cap. 199) es mucho mayor con estos procedimientos.

La mortalidad y la morbilidad quirúrgicas (p. ej., infección, fuga anastomótica, dehiscencia de la herida) son bajas en los centros con experiencia, a pesar de tratarse de una población de alto riesgo. La banda gástrica laparoscópica se utiliza poco en la actualidad debido a los inferiores resultados de pérdida de peso a largo plazo y a las complicaciones tardías del deslizamiento de la banda, la erosión y la recuperación de peso.

Tras la cirugía, aproximadamente el 70% de los pacientes logran el éxito, y casi toda la pérdida de peso se produce durante los primeros 1 o 2 años. Los porcentajes de éxito a largo plazo (> 5 años) de los programas exitosos son extraordinarios. Hasta dos tercios de los pacientes recuperan el 20% o más de su pérdida de peso máxima en los años siguientes al nadir de peso, por lo que la recuperación de peso postoperatoria sigue siendo un reto clínico importante. A pesar de esta recuperación, el peso se mantiene sustancialmente por debajo de los niveles preoperatorios en la mayoría de los pacientes.

Es necesario un seguimiento cuidadoso a largo plazo para garantizar una nutrición adecuada en proteínas, calorías, vitaminas y minerales. El suplemento de vitamina B_{12}, hierro y calcio a los preparados multivitamínicos estándar se añade de forma sistemática. Las consecuencias nutricionales más frecuentes de los procedimientos de malabsorción son los trastornos del metabolismo del calcio y de la vitamina D, aunque muchos pacientes con obesidad mórbida presentan concentraciones bajas de vitamina D antes de ser intervenidos quirúrgicamente (cap. 226). Un aumento del nivel de fosfatasa alcalina ósea puede ser señal de deficiencia de calcio o vitamina D. Los niveles bajos de vitamina D en plasma y la baja excreción urinaria de calcio deben impulsar una terapia sustitutiva agresiva. La carencia de hierro, de otras vitaminas liposolubles y de cobre puede aparecer más de 5 a 10 años después de la intervención.

La hipoglucemia pancreatógena puede desarrollarse tras procedimientos quirúrgicos bariátricos; los síntomas son principalmente posprandiales y pueden ser bastante graves. El tratamiento médico realizado por especialistas en este campo es el mejor abordaje para estos pacientes.

PREVENCIÓN

El espectacular aumento de la prevalencia de la obesidad en las últimas décadas indica claramente la necesidad de disponer de las estrategias preventivas. Las estrategias de salud pública que insisten en la educación han sido casi siempre insatisfactorias en lo que se refiere tanto a la prevención de la ganancia de peso como a la pérdida de peso. En este sentido, son más eficaces las estrategias de salud pública que prácticamente imponen los cambios de conducta. A menos que se hagan esfuerzos generalizados para combatir el problema de la obesidad, es probable que su prevalencia y sus complicaciones se conviertan en un problema sanitario cada vez más importante.

PRONÓSTICO

Sobre una base poblacional, la esperanza de vida disminuye a medida que el IMC aumenta dentro del rango de obesidad. La pérdida de vida es de unos 3 años para un IMC de 30 a 39, 7 años para un IMC de 40 a 44; 9 años para un IMC de 45 a 49; 10 años para un IMC de 50 a 54, y 14 años para un IMC de 55 a 59. Los datos son insuficientes para estimar la esperanza de vida de los pacientes que pierden peso. Sin embargo, en los pacientes marcadamente obesos, la cirugía bariátrica se asocia a un aumento de la esperanza de vida de unos 6 años en comparación con el tratamiento médico actual,[18] pero la esperanza de vida sigue siendo inferior a la de la población general.[19]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. LeBlanc ES, Patnode CD, Webber EM, et al. Behavioral and pharmacotherapy weight loss interventions to prevent obesity-related morbidity and mortality in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320:1172-91.

A2. Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, et al. Effect of low-fat vs low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: the DIETFITS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319:667-79.

A3. Rees K, Takeda A, Martin N, et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3:CD009825.

A4. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, et al. Effect of alternate-day fasting on weight loss, weight maintenance, and cardioprotection among metabolically healthy obese adults: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177:930-8.

A5. Liu D, Huang Y, Huang C, et al. Calorie restriction with or without time-restricted eating in weight loss. *N Engl J Med*. 2022;386:1495-504.

A6. Villareal DT, Aguirre L, Gurney AB, et al. Aerobic or resistance exercise, or both, in dieting obese older adults. *N Engl J Med*. 2017;376:1943-55.

A7. Katzmarzyk PT, Martin CK, Newton Jr RL, et al. Weight loss in underserved patients: a cluster-randomized trial. *N Engl J Med*. 2020;383:909-18.

A8. Baer HJ, Rozenblum R, De La Cruz BA, et al. Effect of an online weight management program integrated with population health management on weight change: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:1737-46.

A9. Befort CA, Van Womer JJ, Desouza C, et al. Effect of behavioral therapy with in-clinic or telephone group visits vs in-clinic individual visits on weight loss among patients with obesity in rural clinical practice: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:363-72.

A10. Shi Q, Wang Y, Hao Q, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2022;399:259-69.

A11. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327:138-50.

A12. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021;384:989-1002.

A13. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:1414-25.

A14. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2•4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397:971-84.

A15. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387:205-16.

A16. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, et al. Effect of subcutaneous tirzepatide vs placebo added to titrated insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the surpass-5 randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327:534-45.

A17. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385:503-15.

A18. Lau DCW, Francisco AM, Satylganova A, et al. Once-weekly cagrilintide for weight management in people with overweight and obesity: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, dose-finding phase 2 trial. *Lancet*. 2021;398:2160-72.

A19. Nissen SE, Wolski KE, Prcela L, et al. Effect of naltrexone-bupropion on major adverse cardiovascular events in overweight and obese patients with cardiovascular risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:990-1004.

A20. Abu Dayyeh BK, Maselli DB, Rapaka B, et al. Adjustable intragastric balloon for treatment of obesity: a multcentre, open-label, randomised clinical trial. *Lancet*. 2021;398:1965-73.

A21. Courcoulas AP, Gallagher JW, Neiberg RH, et al. Bariatric surgery vs lifestyle intervention for diabetes treatment: 5-year outcomes from a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:866-76.

A22. Jakobsen GS, Smastuen MC, Sandbu R, et al. Association of bariatric surgery vs medical obesity treatment with long-term medical complications and obesity-related comorbidities. *JAMA*. 2018;319:291-301.

A23. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, et al. Weight and metabolic outcomes 12 years after gastric bypass. *N Engl J Med*. 2017;377:1143-55.

A24. Schiavon CA, Bhatt DL, Ikeoka D, et al. Three year outcomes of bariatric surgery in patients with obesity and hjypertension: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2020;173:685-93.

A25. Peterli R, Wölnerhanssen BK, Peters T, et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on weight loss in patients with morbid obesity: the SM-BOSS randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:241-54.

A26. Salminen P, Helmiö M, Ovaska J, et al. Effect of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on weight loss at 5 years among patients with morbid obesity: the SLEEVEPASS randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:241-54.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, et al. Obesity as a disease. *Med Clin North Am*. 2018;102:13-33.
2. World Health Organization. *Obesity and Overweight*. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight. Accessed April 3, 2023.
3. Centers for Disease Control and Prevention. *Adult Obesity Facts*. https://www.cdc.gov/obesity/data/adult.html. Accessed April 3, 2023.
4. Yang YC, Walsh CE, Johnson MP, et al. Life-course trajectories of body mass index from adolescence to old age: racial and educational disparities. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118:e2020167118.
5. Ogden CL, Fryar CD, Hales CM, et al. Differences in obesity prevalence by demographics and urbanization in US children and adolescents, 2013-2016. *JAMA*. 2018;319:2410-8.
6. Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, et al. Differences in obesity prevalence by demographic characteristics and urbanization level among adults in the United States, 2013-2016. *JAMA*. 2018;319:2419-29.
7. Bhaskaran K, Dos-Santos-Silva I, Leon DA, et al. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:944-53.
8. Cypess AM. Reassessing human adipose tissue. *N Engl J Med*. 2022;386:768-79.
9. Centers for Disease Control and Prevention. *Obesity and Cancer*. https://www.cdc.gov/cancer/obesity/index.htm. Accessed April 3, 2023.
10. Ciemins EL, Joshi V, Cuddeback JK, et al. Diagnosing obesity as a first step to weight loss: an observational study. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28:2305-9.
11. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Behavioral weight loss interventions to prevent obesity-related morbidity and mortality in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;320:1163-71.
12. Keniser K, Saxon DR, Kashyap SR. Long-term weight loss strategies for obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:1854-66.
13. Grunvald E, Shah R, Hernaez R, et al. AGA clinical practice guideline on pharmacological interventions for adults with obesity. *Gastroenterology*. 2022;163:1198-225.
14. Bailey CJ, Flatt PR, Conlon JM. An update on peptide-based therapies for type 2 diabetes and obesity. *Peptides*. 2023;161:170939.
15. Muniraj T, Day LW, Teigen LM, et al. AGA clinical practice guidelines on intragastric balloons in the management of obesity. *Gastroenterology*. 2021;160:1799-808.
16. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, et al. Benefits and risks of bariatric surgery in adults: a review. *JAMA*. 2020;324:879-87.
17. Aminian A, Wilson R, Al-Kurd A, et al. Association of bariatric surgery with cancer risk and mortality in adults with obesity. *JAMA*. 2022;327:2423-33.
18. Syn NL, Cummings DE, Wang LZ, et al. Association of metabolic-bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174,772 participants. *Lancet*. 2021;397:1830-41.
19. Carlsson LMS, Sjöholm K, Jacobson P, et al. Life expectancy after bariatric surgery in the Swedish obese subjects study. *N Engl J Med*. 2020;383:1535-43.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

202

ABORDAJE DEL PACIENTE CON UNA ENDOCRINOPATÍA

DAVID R. CLEMMONS Y LYNNETTE K. NIEMAN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

La mayoría de los trastornos endocrinos se deben a un exceso o a una deficiencia de una hormona que es transportada en la circulación general y, por lo tanto, produce manifestaciones multiorgánicas. Dado que las hormonas individuales suelen tener múltiples lugares de acción, los pacientes rara vez presentan un único conjunto de síntomas o signos aislados en un solo sistema orgánico. Son frecuentes los síntomas inespecíficos generalizados, como debilidad, dificultad para concentrarse, astenia y cambios en el apetito. Un solo síntoma evaluado de forma aislada rara vez es útil, y normalmente se requiere una constelación de hallazgos para apuntar al diagnóstico correcto (tabla 202-1).

Para diagnosticar una afección endocrinológica es fundamental una cuidadosa historia longitudinal. La duración del exceso o la deficiencia hormonal suelen dictar la gravedad de los síntomas, y la caracterización de los síntomas progresivos a lo largo del tiempo puede ser muy útil para seleccionar las pruebas diagnósticas, fundamentar la necesidad de tratamiento y elegir el tratamiento óptimo. La exploración física ayuda a confirmar la probabilidad de un diagnóstico; por ejemplo, la presencia de una glándula tiroides simétricamente agrandada indica que la enfermedad de Graves es la causa más probable de hipertiroidismo (cap. 207). Aunque los trastornos endocrinos se diagnostiquen mediante un cribado bioquímico en ausencia de síntomas o signos de enfermedad manifiesta (p. ej., hiperparatiroidismo; cap. 227), sigue siendo importante realizar una anamnesis y una exploración física minuciosas para determinar si el paciente se encuentra realmente en la fase asintomática de la enfermedad y si la opción preferible es la observación o la terapia. La anamnesis cuidadosa de un cambio sintomático también puede ayudar con el diagnóstico diferencial; por ejemplo, si una masa tiroidea se debe a un quiste hemorrágico (es decir, que aparece repentinamente) o es un adenoma que evolucionó durante un período prolongado. Una anamnesis y una exploración física general concienzudas pueden identificar enfermedades asociadas con alteraciones endocrinológicas, como las neoplasias malignas que secretan hormonas de forma ectópica.

Una historia familiar precisa puede indicar la necesidad de realizar pruebas genéticas[1] o un cribado familiar. También resulta imprescindible una evaluación exhaustiva del consumo de fármacos. Algunos medicamentos pueden enmascarar los síntomas de una endocrinopatía manifiesta, como los β-bloqueantes en el hipertiroidismo, y otros pueden agravar los síntomas, como el uso de diuréticos tiacídicos en el hiperparatiroidismo. Los medicamentos también pueden confundir la evaluación de laboratorio, como los diuréticos en pacientes con hiperaldosteronismo o el paracetamol en pacientes sometidos a pruebas de detección de feocromocitoma; en tales situaciones puede ser necesario interrumpir la medicación antes de realizar las pruebas. Por último, puede resultar difícil obtener una anamnesis clara de ciertos síntomas. Por ejemplo, en la evaluación de la disfunción sexual masculina (cap. 216), puede ser necesario un historial corroborado por su pareja.

Los efectos no deseados de los tratamientos proporcionan otro ejemplo de la importancia de un historial médico completo. Diversos tratamientos médicos también pueden provocar un exceso o una deficiencia hormonal. Por ejemplo, la administración de una terapia con altas dosis de glucocorticoides para la inmunosupresión puede provocar el síndrome de Cushing,[2] y la interrupción brusca de dicha terapia puede causar una insuficiencia suprarrenal aguda debido a la supresión del eje hipofisario-suprarrenal (cap. 208). La inmunoterapia con inhibidores de los puntos de control (cap. 164) puede provocar tanto un exceso como una deficiencia endocrina, que afecta con mayor frecuencia a la glándula tiroides. Muchas quimioterapias tradicionales afectan negativamente a la función endocrina reproductiva, y la radioterapia (cap. 18) de los tumores puede causar deficiencias endocrinas.

TABLA 202-1 CONJUNTO DE SÍNTOMAS QUE INDICAN TRASTORNOS ENDOCRINOS ESPECÍFICOS

CONJUNTO DE SÍNTOMAS	DIAGNÓSTICO
Debilidad, cansancio, anorexia, pérdida del apetito, hipotensión postural	Insuficiencia suprarrenal
Intolerancia al frío, piel seca, estreñimiento, aumento de peso	Hipotiroidismo
Fatiga, fácil aparición de hematomas, estrías, debilidad muscular proximal, aumento de peso, hipertensión, acné	Síndrome de Cushing
Pérdida de peso, aumento del apetito, palpitaciones, temblor, labilidad emocional, adelgazamiento difuso del cabello	Hipertiroidismo
Galactorrea, amenorrea, cefaleas	Prolactinoma
Pérdida de peso, anorexia, pérdida del vello púbico y axilar	Hipopituitarismo
Palpitaciones episódicas, temblor, ansiedad, cefaleas, sudación, pérdida de peso	Feocromocitoma
Crisis vasomotoras episódicas, palpitaciones, cólicos intestinales y diarrea	Síndrome carcinoide

SÍNTOMAS FRECUENTES DE ENDOCRINOPATÍA

Los signos y síntomas comunes a muchos trastornos endocrinos y a la población general sin trastornos endocrinos incluyen debilidad y fatiga, función menstrual anormal, estreñimiento o diarrea (caps. 122 y 126), caída generalizada del cabello o calvicie de patrón masculino (cap. 409), cefaleas recurrentes o episódicas (cap. 367), alteración de la libido (caps. 216 y 219), poliuria y nicturia, aumento o pérdida de peso[3] (caps. 164 y 201), depresión (cap. 362), alteración del estado de ánimo, acné (cap. 406), piel seca y vitíligo (cap. 408). Por el contrario, el dolor no es frecuente salvo en una emergencia endocrina aguda como la cetoacidosis diabética o la crisis suprarrenal, aunque el dolor óseo crónico se observa en el hiperparatiroidismo (cap. 227) y la osteomalacia (cap. 226).

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física puede confirmar o refutar los hallazgos constatados por la historia clínica (tabla 202-2). A menudo, una enfermedad tiroidea se sospecha por primera vez según la exploración física. Las endocrinopatías producen cambios en la piel que pueden aparecer en el inicio de la enfermedad y evolucionar con el tiempo, y pueden ayudar a identificar el diagnóstico. Por ejemplo, las estrías (cap. 208), la plétora, la fácil aparición de hematomas, la acantosis *nigricans* y la hiperpigmentación pueden sugerir un síndrome de Cushing.

El edema puede ser un signo precoz de tumores productores de hormonas que provocan retención de sal, como el síndrome de Cushing y el hiperaldosteronismo (cap. 208). La medición de la relación entre la longitud del tronco superior y la de las piernas y la envergadura de los brazos es útil para establecer el momento y el inicio de la pubertad en los trastornos gonadales primarios.

En el examen pélvico, la palpación puede identificar ovarios poliquísticos (cap. 217) o sugerir la ausencia de tejido ovárico. En el diagnóstico diferencial del seudohermafroditismo es importante la ausencia de útero, y la evaluación de los genitales externos puede resultar fundamental para establecer la presencia de una hiperplasia suprarrenal congénita. La sequedad vaginal y la atrofia mamaria son signos de una carencia grave de estrógenos.

Los cambios del estado mental (cap. 361) se producen con frecuencia con la hipercalcemia extrema, el síndrome de Cushing y el hipertiroidismo. Muchos trastornos endocrinos primarios se asocian a manifestaciones psiquiátricas características (cap. 362).

TABLA 202-2 SIGNOS FÍSICOS QUE INDICAN TRASTORNOS ENDOCRINOS ESPECÍFICOS

SIGNOS	DIAGNÓSTICO
Hiperpigmentación de las palmas de las manos, las superficies extensoras y la mucosa de la boca	Insuficiencia suprarrenal
Plétora facial, cara de luna llena, estrías, púrpura, debilidad muscular proximal	Síndrome de Cushing
Acrocordones, crecimiento de las partes acras, prognatismo, ortodoncia, cardiomegalia, aumento del tamaño de la mano/pie/lengua	Acromegalia
Proptosis, asinergia oculopalpebral (con retraso del párpado superior), hipertrofia tiroidea simétrica difusa, movimientos extraoculares anómalos	Enfermedad de Graves
Hiperreflexia, piel húmeda, cabello fino, taquicardia, presión de pulso amplia, soplo de flujo o sistólico carotídeo, soplo sobre la tiroides, temblor	Hipertiroidismo
Hiperqueratosis, mixedema, hiporreflexia, cabello áspero	Hipotiroidismo
Microaneurismas retinianos, edema macular, alteración nerviosa motora, incapacidad para detectar el monofilamento o la sensibilidad vibratoria	Retinopatía/neuropatía diabética
Baja estatura, cuello alado, disminución de la producción de lágrimas, coartación de la aorta	Síndrome de Turner
Pecho en forma de escudo, cuarto metacarpiano corto	Insuficiencia ovárica primaria
Arqueamiento de las piernas	Raquitismo hipofosfatémico
Presión arterial ortostática	Feocromocitoma
Galactorrea	Hiperprolactinemia
Eritema de color púrpura	Tumor carcinoide de intestino medio

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Eggermann T, Elbracht M, Kurth I. Genetic testing in inherited endocrine disorders: joint position paper of the European reference network on rare endocrine conditions (Endo-ERN). *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:144.
2. Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;17:389-99.
3. Perera LAM, Chopra A, Shaw AL. Approach to patients with unintentional weight loss. *Med Clin North Am*. 2021;105:175-86.
4. Kebebew E. Adrenal incidentaloma. *N Engl J Med*. 2021;384:1542-51.
5. Bernardi S, Calabrò V, Cavallaro M, et al. Is the adrenal incidentaloma functionally active? An approach-to-the-patient-based review. *J Clin Med*. 2022;11:4064.
6. Deutschbein T, Reimondo G, Di Dalmazi G, et al. Age-dependent and sex-dependent disparity in mortality in patients with adrenal incidentalomas and autonomous cortisol secretion: an international, retrospective, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10:499-508.
7. Hillebrand JJ, Wickenhagen WV, Heijboer AC. Improving science by overcoming laboratory pitfalls with hormone measurements. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:e1504-12.
8. Javorsky BR, Raff H, Carroll TB, et al. New cutoffs for the biochemical diagnosis of adrenal insufficiency after ACTH stimulation using specific cortisol assays. *J Endocr Soc*. 2021;5:bvab022.
9. Fitzgerald SP, Bean NG, Falhammar H, et al. Clinical parameters are more likely to be associated with thyroid hormone levels than with thyrotropin levels: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2020;30:1695-709.
10. Sbardella E, Grossman AB. Pheochromocytoma: an approach to diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34:101346.
11. Bonds M, Rocha FG. Neuroendocrine tumors of the pancreatobiliary and gastrointestinal tracts. *Surg Clin North Am*. 2020;100:635-48.
12. Curry SJ, Krist AH, U.S. Preventive Services Task Force. et al. Screening for osteoporosis to prevent fractures: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;319:2521-31.
13. Nölting S, Bechmann N, Taieb D, et al. Personalized management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Rev*. 2022;43:199-239.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las enfermedades endocrinas asintomáticas se diagnostican con frecuencia debido a anomalías en las pruebas radiológicas u hormonales. Los problemas radiológicos más frecuentes aparecen en pacientes en los que se observa de manera casual que presentan pequeñas masas hipofisarias, tiroideas o suprarrenales. Suele ser necesaria la evaluación para comprobar si el tumor es funcionalmente activo, aunque solo una minoría resultan positivos en las pruebas. Para los tumores hipofisarios (cap. 205), las pruebas incluyen la medición de un nivel de prolactina sérica basal y, en casos con síntomas sugestivos, de cortisol y hormona del crecimiento en orina de 24 h tras supresión de glucosa. En pacientes con masas suprarrenales halladas incidentalmente («incidentalomas»; cap. 208),[4,5] deben evaluarse la heterogeneidad del tumor, su tamaño (> 4 cm) y densidad (>10 unidades Hounsfield), la hipertensión o hipopotasemia y los síntomas y signos del síndrome de Cushing. Si alguno de ellos está presente, el paciente debe ser evaluado para detectar el síndrome de Cushing, el carcinoma cortical suprarrenal, el hiperaldosteronismo y el feocromocitoma[6] (caps. 208 y 209).

En general, son suficientes las mediciones de la hormona activa en la sangre, la orina o la saliva.[7] En ocasiones, la medición de un metabolito (como el 25-hidroxicolecalciferol, un metabolito de la vitamina D) es más fiable (cap. 224). La medición de hormonas con una semivida plasmática muy larga (p. ej., la tiroxina) se puede obtener en cualquier momento del día. Sin embargo, otras hormonas (p. ej., la hormona del crecimiento) se secretan episódicamente, por lo que una medición estática puede o no ser indicativa de un exceso o una deficiencia hormonal. En estos casos, para confirmar el diagnóstico se utilizan pruebas de inhibición o estimulación. Habitualmente se administra una sustancia exógena (p. ej., la hormona adrenocorticótropa [ACTH]) por vía oral o intravenosa, y se estimula o inhibe la producción de la hormona (p. ej., cortisol) por la glándula. Las hormonas se miden mediante técnicas estructurales (p. ej., la espectrometría de masas en tándem) o basadas en anticuerpos (p. ej., el inmunoensayo), que pueden dar resultados muy diferentes en función de la especificidad del anticuerpo. Una interpretación cuidadosa debe tener en cuenta estas diferencias.[8]

Muchas hormonas (p. ej., el cortisol, la T4, la T3, el estradiol, la testosterona) se unen a proteínas cuando circulan por la sangre. Los medicamentos o las enfermedades concomitantes pueden provocar un cambio importante en la concentración de la proteína de fijación, que, a su vez, altera la concentración total de la hormona. Este problema puede obviarse midiendo la propia proteína de unión o mediante la medición directa de la hormona libre, como la medición de la tiroxina libre (cap. 207).[9]

A menudo, para el cribado se usan mediciones de hormonas estáticas, por ejemplo, cortisol matutino para la insuficiencia suprarrenal. Luego, para confirmar el diagnóstico se utilizan pruebas de estimulación o inhibición. En algunos casos, las mediciones plasmáticas son mucho menos fiables que las pruebas urinarias (p. ej., un único nivel de cortisol matutino para identificar el síndrome de Cushing; cap. 208). En estas situaciones, a menudo se requiere una medición urinaria de 24 h de la hormona para documentar la sobreproducción. Los ensayos urinarios tienen la ventaja de proporcionar una evaluación integradora durante 24 h y, por lo tanto, es menos probable que sean susceptibles a errores de medición debidos a la secreción hormonal episódica. En ocasiones, las mediciones de otras sustancias, como electrólitos o metabolitos, también son informativas para confirmar el diagnóstico. Por ejemplo, la medición del calcio urinario en 24 h puede ser importante en el diagnóstico diferencial de la hipercalcemia (cap. 227). Los metabolitos en la orina pueden ser extremadamente importantes en la evaluación de los trastornos suprarrenales y en la documentación del feocromocitoma (cap. 209)[10] y del síndrome carcinoide (cap. 213).[11] Las mediciones simultáneas de dos sustancias son sumamente útiles en el diagnóstico de algunos trastornos. Por ejemplo, la medición simultánea del calcio sérico y la hormona paratiroidea (PTH) es importante para confirmar la presencia de hiperparatiroidismo (cap. 227). Del mismo modo, la medición simultánea de la glucosa y la insulina en sangre es necesaria para detectar un tumor productor de insulina (cap. 211). La medición indirecta del estado hormonal también puede ser importante; por ejemplo, el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) 1, que es inducible por la hormona del crecimiento, refleja la secreción diaria total de la hormona del crecimiento (cap. 205), y la hemoglobina A_{1c} es una medición integradora del control de la glucemia a largo plazo en la diabetes (cap. 210).

Con frecuencia, en el diagnóstico endocrinológico se utilizan pruebas de imagen. La resonancia magnética y la tomografía computarizada son útiles para evaluar las masas hipofisarias (caps. 205 y 206) y suprarrenales (cap. 208). La capacidad de la glándula tiroides para captar yodo radiactivo se utiliza para evaluar su estado funcional y la etiología de los nódulos (cap. 207). Las pruebas de densidad mineral ósea[12] se utilizan para documentar la osteoporosis y evaluar los síndromes de fractura establecidos (cap. 225). El diagnóstico por imagen también puede combinarse con mediciones hormonales. Por ejemplo, la toma de muestras venosas puede confirmar la presencia de un aldosteronoma (cap. 208) y la localización de tumores secretores de PTH (cap. 237). Del mismo modo, las mediciones intraoperatorias de hormonas con una vida media corta, como la PTH intraoperatoria (cap. 227), pueden ayudar a determinar si la extirpación quirúrgica del tumor secretor de hormonas ha sido adecuada. El uso principal de la biopsia en el diagnóstico endocrinológico es la aspiración con aguja fina de la glándula tiroides guiada por ecografía (cap. 207) para determinar si es necesaria una evaluación diagnóstica adicional o una intervención terapéutica.

EVALUACIÓN GENÉTICA

En el diagnóstico endocrinológico, las pruebas genéticas son omnipresentes. Para determinar la presencia de un trastorno específico, a menudo se usa la amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa del ADN obtenido de las células de sangre periférica. Las pruebas genéticas son extremadamente útiles en el diagnóstico diferencial, para determinar el pronóstico y para decidir si es necesario el cribado familiar (p. ej., en presencia de feocromocitoma o paraganglioma).[13]

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA DE UNA ENDOCRINOPATÍA AL TRATAMIENTO

Las causas localizadas de los síndromes de exceso hormonal suelen tratarse quirúrgicamente mediante la extirpación de la glándula endocrina concreta o del tumor que secreta la hormona en exceso. Es necesario un seguimiento adecuado para confirmar que la enfermedad se ha curado realmente con la resección, si existe enfermedad residual y, en caso afirmativo, si es probable que una operación repetida produzca la remisión. Por lo general, estas decisiones se toman en consulta con cirujanos y radioterapeutas. Cuando los síndromes de exceso hormonal no responden adecuadamente a la cirugía, la causa suele ser múltiple y se requiere tratamiento médico para controlar los síntomas.

En el caso de las deficiencias endocrinas, la terapia de sustitución hormonal suele tener éxito y puede documentarse mediante la resolución de los síntomas y signos, los niveles hormonales y las pruebas indirectas (p. ej., los niveles de potasio, nitrógeno ureico en sangre y creatinina en el caso de la insuficiencia suprarrenal). A veces, la eficacia de la terapia de sustitución puede evaluarse mejor mediante pruebas de laboratorio, como la medición de la hormona estimulante de la tiroides durante la sustitución con tiroxina (cap. 207). Una terapia de sustitución adecuada requiere conocer la farmacología de la hormona sintética concreta. Por ejemplo, los glucocorticoides sintéticos varían mucho en su vida media, por lo que la dosis y el momento de administración son importantes para los pacientes que reciben estas hormonas. Algunos pacientes, como los que padecen hipopituitarismo (cap. 205), requieren la sustitución con varias hormonas, cuyas interacciones deben coordinarse.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

203 PRINCIPIOS DE ENDOCRINOLOGÍA

ALLEN M. SPIEGEL

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

La principal manifestación de la mayoría de las enfermedades endocrinas es la hiper- o hiposecreción de una o más hormonas, pero las causas de las enfermedades endocrinas no son exclusivas de la endocrinología como subespecialidad médica. La proliferación benigna o maligna de las células endocrinas; la destrucción de estas por procesos autoinmunitarios, infecciosos o infiltrativos de otro tipo; las mutaciones de los genes expresados por las células endocrinas, y las alteraciones en la función de las células endocrinas causadas por trastornos metabólicos o fármacos son las principales causas de enfermedad endocrina y coinciden con las causas de las enfermedades de otros sistemas orgánicos. La comprensión de la acción de las hormonas y de las enfermedades endocrinas ha mejorado no solo gracias a la fisiología y la bioquímica clásicas, sino también a tecnologías más recientes como la secuenciación del exoma completo,[1] la metabolómica[2] y la bioinformática.[3]

La acción endocrina, por la que una hormona secretada en el torrente sanguíneo actúa a distancia, puede contrastarse con la acción paracrina, que es cuando un factor de crecimiento u otra molécula señalizadora secretada por una célula actúa sobre las células adyacentes, y la acción autocrina, cuando una célula secreta una molécula señalizadora que actúa sobre la misma célula. Sin embargo, la distinción entre acciones endocrinas, paracrinas y autocrinas no es tajante. En algunos casos, un factor como el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP), que actúa fisiológicamente de forma paracrina durante el desarrollo óseo normal, puede comportarse como un factor endocrino en el síndrome de hipercalcemia humoral asociado a los tumores malignos (cap. 227).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

REGULACIÓN DE LA SÍNTESIS Y SECRECIÓN HORMONALES

Dos grandes categorías de síntesis hormonal son responsables de la síntesis de las hormonas peptídicas y de las hormonas esteroideas, incluida la forma activa de la vitamina D, las hormonas tiroideas, las catecolaminas y otras hormonas no peptídicas. En la primera de ellas se codifica la estructura de la hormona de forma genética y la traducción del ARNm da origen a un precursor proteico (preprohormona), que en general se rompe gracias a una serie de pasos sucesivos para dar lugar al producto maduro que se secreta. Algunos precursores proteicos como la proopiomelanocortina contienen múltiples productos hormonales, en este caso la hormona adrenocorticótropa (ACTH), la hormona estimulante de los melanocitos (MSH) y las endorfinas. En ciertas situaciones, la secreción inapropiada de hormonas inmaduras crea una condición patológica (p. ej., la secreción excesiva de proinsulina por los insulinomas). En algunas hormonas se producen cambios tras la traducción, como la formación de enlaces disulfuro en el caso de la vasopresina y la insulina; la separación del péptido C en la insulina; y la glucosilación de las hormonas glucoproteicas hipofisarias, como la tirotropina (TSH), la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH). Las mutaciones de los genes que codifican las hormonas peptídicas pueden provocar una alteración de la síntesis o secreción hormonal normal, una causa poco frecuente de deficiencia hormonal. Las hormonas peptídicas suelen almacenarse en gránulos secretores y se secretan mediante un proceso de exocitosis regulado por el calcio (Ca^{2+}) y otros factores. En el caso de las hormonas esteroideas y otras no peptídicas, la síntesis hormonal ocurre a través de una serie de pasos enzimáticos que actúan sobre los precursores (colesterol en el caso de las hormonas esteroideas; aminoácidos aromáticos en las hormonas tiroideas, catecolaminas y compuestos relacionados). Las mutaciones de los genes que codifican las enzimas responsables de uno o más pasos en la síntesis hormonal pueden provocar una deficiencia hormonal y/o un exceso de otra hormona, como en la hiperplasia suprarrenal congénita (cap. 214).

La regulación mediante retroalimentación negativa es el principio general que regula la síntesis y la secreción hormonales normales. En las glándulas endocrinas cuyos crecimiento y secreción hormonal son estimulados por hormonas tróficas hipofisarias (gónadas, corteza suprarrenal, tiroides), las hormonas secretadas por la glándula actúan de forma directa sobre las células tróficas hipofisarias correspondientes (es decir, el cortisol actúa sobre las corticótropas secretoras de ACTH hipofisarias) para suprimir la secreción hormonal (fig. 203-1). Por el contrario, una reducción con repercusión fisiológica de la secreción de la hormona de la glándula diana determina un aumento de la secreción de la hormona trófica hipofisaria. En muchos otros casos, la regulación por retroalimentación negativa funciona sin la hipófisis como intermediario (p. ej., la secreción de PTH de las glándulas paratiroides regula la homeostasis del Ca^{2+} extracelular, y el Ca^{2+} retroalimenta directamente a las células paratiroideas a través de un receptor sensor del Ca^{2+} para regular la secreción de PTH). La deficiencia crónica de hormona con la consiguiente pérdida de la retroalimentación negativa puede determinar una hipersecreción de la correspondiente hormona trófica e incluso la proliferación neoplásica de las células secretoras de la hormona trófica. Algunos ejemplos son el síndrome de Nelson (cap. 205), en el que se forman tumores corticótropos tras una adrenalectomía,[4] y el hiperparatiroidismo terciario, en el que se producen adenomas paratiroideos en el contexto de una hipocalcemia crónica (cap. 227). En algunos trastornos de la corteza suprarrenal, la deficiencia hormonal conduce a la pérdida de la retroalimentación negativa de la secreción de hormonas tróficas, lo que a su vez provoca una hipersecreción patológica de hormonas esteroideas alternativas. Las diversas formas de hiperplasia suprarrenal congénita (cap. 214)[5] están causadas por mutaciones en una de las varias enzimas de la vía biosintética del cortisol. La mutación más común de este tipo, que es la deficiencia de 21-hidroxilasa, puede provocar virilización en las niñas, con una secreción excesiva de andrógenos suprarrenales provocada por la estimulación de ACTH ante la incapacidad de sintetizar cortisol. La inhibición de los pasos enzimáticos de la síntesis hormonal, como los inhibidores de la aromatasa para reducir la formación de estrógenos en las variantes de carcinoma de mama que expresan receptores de estrógenos (cap. 183), puede ser una diana terapéutica importante.

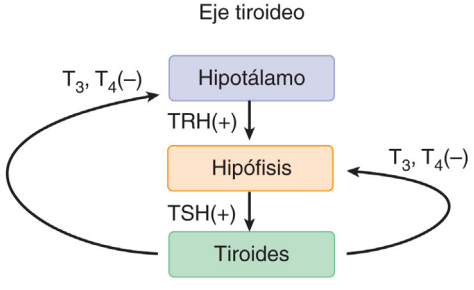

FIGURA 203-1. Eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo que ilustra la regulación por retroalimentación negativa. Tras la estimulación por la tirotropina (TSH) a nivel hipofisario, la glándula tiroides secreta triyodotironina (T_3) y tiroxina (T_4), que ejercen retroalimentación sobre el hipotálamo y la hipófisis para suprimir el incremento adicional de la secreción de hormona liberadora de tirotropina (TRH) y TSH.

Los síndromes de hipersecreción hormonal, en los que se produce una secreción excesiva de la hormona a pesar de que las concentraciones del factor que habitualmente la suprime son «normales», son causados por definición por algún defecto intrínseco en la supresión por retroalimentación negativa. Este puede ser secundario a una proliferación neoplásica de las células secretoras de hormonas, de forma que la secreción hormonal «basal» de la masa aumentada de células supera las concentraciones fisiológicas. Este defecto también puede deberse a alteraciones en el «punto de ajuste» intrínseco para la supresión por retroalimentación negativa de la secreción hormonal. En la práctica puede resultar imposible diferenciar estos dos mecanismos, que no se excluyen mutuamente.

La secreción hormonal está sujeta a muchas formas más de regulación, además de la sencilla supresión por retroalimentación negativa. Estos mecanismos reguladores incluyen aportes metabólicos, neuronales y otros aportes internos y ambientales. El patrón temporal de la secreción hormonal a menudo se relaciona con ritmos diurnos, como sucede clásicamente en el caso del cortisol, y con pulsatilidad. Los cambios en la secreción de gonadotropinas durante el ciclo menstrual (cap. 218) y durante el curso de la pubertad (cap. 214) son ejemplos sorprendentes de la compleja regulación de los patrones temporales de secreción hormonal.

TRANSPORTE Y METABOLISMO DE LAS HORMONAS

La mayor parte de las hormonas peptídicas circulan como péptido libre, pero el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) se une de forma específica a una serie de proteínas de unión especializadas. Las hormonas esteroideas y tiroideas son moléculas lipófilas, que circulan sobre todo ligadas a proteínas. Las proteínas de transporte especializadas para el cortisol, los andrógenos, los estrógenos y las hormonas tiroideas son selectivas para la hormona correspondiente. La concentración de hormona libre circulante es solo una pequeña fracción de la hormona total medida con métodos analíticos habituales. Se pueden producir trastornos en las proteínas de transporte en las hepatopatías, porque la mayoría se sintetizan en el hígado. Por tanto, la determinación de la concentración de hormona plasmática total libre en comparación con la total puede resultar fundamental para conseguir un diagnóstico exacto en determinados contextos clínicos.

El metabolismo hormonal es otro determinante clave de la acción de algunas hormonas. Para la testosterona (cap. 216), la tiroxina (cap. 207) y la vitamina D (cap. 199), la conversión enzimática en hormonas más potentes –la formación de dihidrotestosterona en tejidos diana como la piel por la 5-α reductasa, la conversión de tiroxina en triyodotironina por las desyodasas y la formación de 1,25 dihidroxivitamina D por hidroxilaciones secuenciales en el hígado y el riñón– son todas críticas para la acción hormonal normal. Los defectos en estos pasos metabólicos condicionan una alteración de la acción hormonal. Incluso algunas hormonas peptídicas, como la angiotensina, deben sufrir una conversión enzimática a partir de una forma precursora secretada para generar la hormona activa.

MECANISMO DE LA ACCIÓN HORMONAL

Una hormona que circula por el torrente sanguíneo en concentraciones mínimas debe ser reconocida por sus células diana específicas para que pueda regular los procesos fisiológicos en ellas. Los receptores, que son proteínas de estas células diana, se unen a sus hormonas afines con gran afinidad y especificidad. Dos amplias clases de receptores son los receptores de la superficie celular que suelen atravesar la membrana plasmática una o más veces (fig. 203-2) y los receptores nucleares que residen en el núcleo o residen inicialmente en el citoplasma pero posteriormente se translocan al núcleo (fig. 203-3).

Las hormonas regulan los procesos fisiológicos celulares, como la secreción de hormonas, enzimas y otros compuestos, la contracción muscular, el crecimiento y la proliferación. La transducción de señales es el término general para los pasos bioquímicos entre el momento en que la hormona se une al receptor y las alteraciones resultantes en la fisiología celular. La mayor parte de las hormonas peptídicas y proteicas (p. ej., insulina, hormona del crecimiento, ACTH) se ligan a receptores de la superficie celular, que se pueden clasificar en función del mecanismo de transducción de la señal a la que están acoplados (p. ej., receptores de tirosina cinasa[7] o serina cinasa acoplados a proteína G,[6] acoplados a JAK/STAT; v. fig. 203-2). Los receptores de la superficie celular pueden generar «segundos mensajeros», que regulan a su vez una cascada de cinasas. La activación del receptor puede dar lugar a efectos rápidos, como la exocitosis de gránulos secretores, pero las acciones a más largo plazo que implican la regulación génica también pueden ser consecuencia de la activación de segundos mensajeros y de la cascada de cinasas resultante. Las hormonas esteroideas y tiroideas y la vitamina D se ligan a miembros de la familia de receptores nucleares, que actúan como factores de transcripción «regulados por ligando» para regular la expresión génica (v. fig. 203-3).[8]

MECANISMOS DE LAS ENFERMEDADES ENDOCRINAS

Las enfermedades endocrinas pueden estar causadas por errores adquiridos o heredados en la transducción de señales. El «desbordamiento de especificidad» es un fenómeno

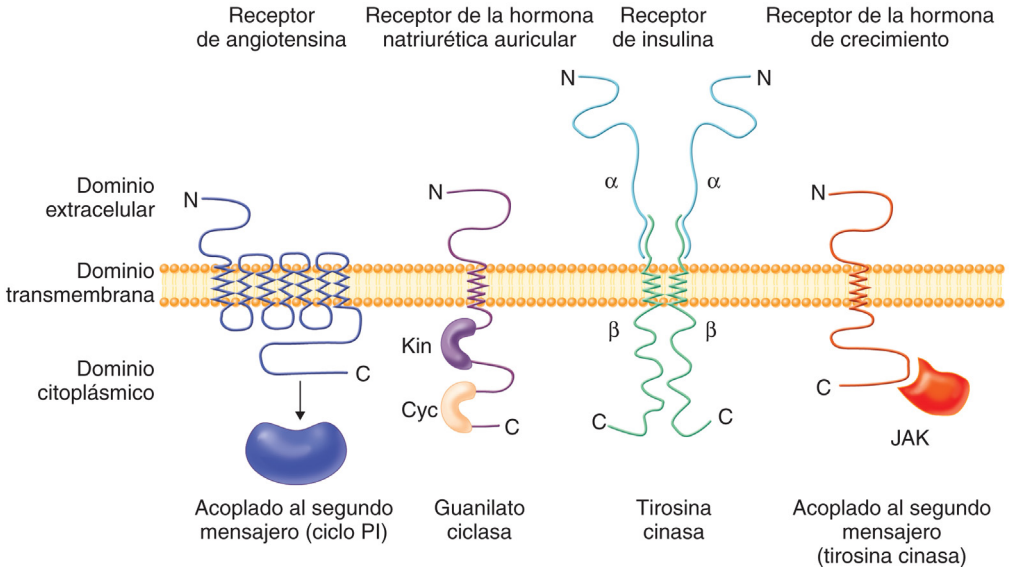

FIGURA 203-2. **Estructuras de los distintos tipos de receptores para la hormona peptídica.** PI, fosfatidilinositol.

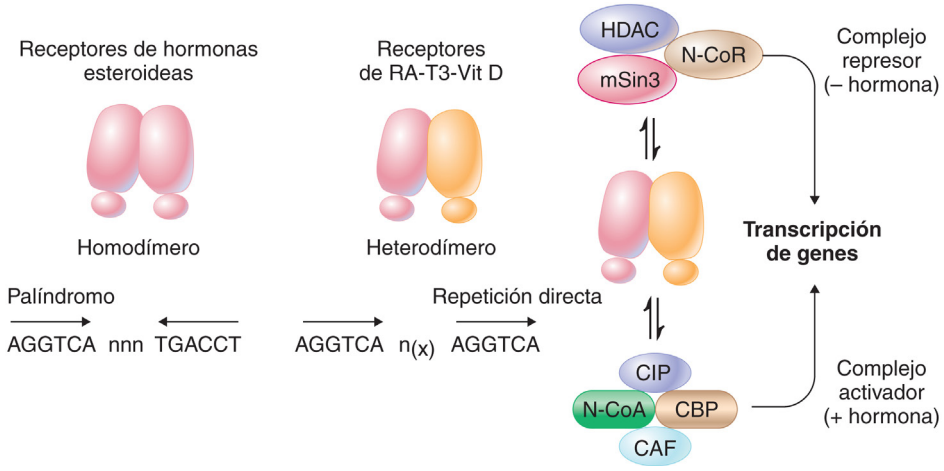

FIGURA 203-3. **Funcionamiento de los receptores de hormonas esteroideas.** *Izquierda.* Los miembros de la familia de receptores de los glucocorticoides se unen como homodímeros a los sitios de ADN palindrómico. Los miembros de la familia de receptores de la hormona tiroidea se ligan principalmente como heterodímeros con el receptor de retinoides X para dirigir los sitios de ADN de repetición separados por un número de pares de bases variables. *Derecha.* Como consecuencia de la unión a las hormonas, los complejos represores se disocian y los complejos activadores se unen a los receptores nucleares. Los complejos represores contienen histona desacetilasa (HDAC), y los complejos activadores, histona acetilasa (CAF). CBP, proteína de unión a creB (creB, proteína de unión al elemento de respuesta del AMPc); CIP, proteína que interactúa con la cinasa dependiente de ciclina; mSin3, homólogo de mamífero del gen *SIN3* de la levadura; N-CoA, proteína coactivadora del receptor nuclear; N-Cor, proteína correpresora del receptor nuclear; RA-T3-Vit D, ácido retinoico-triyodotironina-vitamina D.

clínicamente importante en el que las concentraciones suprafisiológicas de una hormona conducen a la unión y activación de un receptor no reconocido para una hormona relacionada. Algunos ejemplos son: la hipoglucemia con tumores de células no insulares que secretan IGF-2, que se une al receptor de insulina; la hiperpigmentación cutánea en pacientes con la enfermedad de Addison (cap. 208), en los que la secreción excesiva de ACTH activa el receptor de melanocortina en los melanocitos, que normalmente están regulados por la MSH; y el hipertiroidismo (cap. 207) en mujeres embarazadas cuyas elevadas concentraciones de gonadotropina coriónica humana (HCG) activan el receptor de la TSH.

Las mutaciones en un componente de una vía de transducción de señales pueden dar lugar a una «resistencia» hormonal o a una activación independiente de las hormonas. En la primera situación, los sujetos parecen tener una deficiencia de hormona, pero la determinación directa de la misma identifica concentraciones altas de hormona bioactiva, que no actúa sobre el órgano diana por resistencia de este. En la segunda situación, los pacientes parecen tener una hiperfunción endocrina, pero la determinación directa revela supresión de la concentración hormonal por una retroalimentación negativa intacta. Se han identificado mutaciones inactivadoras de receptores que conducen a enfermedades de resistencia hormonal[9] tanto para la superficie celular como para las clases nucleares de receptores (tabla 203-1). Se han identificado mutaciones que activan de forma constitutiva los receptores acoplados a proteínas G en muchas enfermedades endocrinas (tabla 203-2).

Las formas benignas y malignas de neoplasia endocrina están causadas por mutaciones somáticas y de la línea germinal en genes que regulan la proliferación celular

TABLA 203-1 ENFERMEDADES ENDOCRINAS CAUSADAS POR MUTACIONES DE PÉRDIDA DE FUNCIÓN DE RECEPTORES HORMONALES

RECEPTOR	ENFERMEDAD	HERENCIA
V_2 de la vasopresina	Diabetes insípida nefrógena	Ligada al cromosoma X
ACTH	Resistencia familiar a la ACTH	Autosómica recesiva
Melanocortina 4	Obesidad de inicio precoz	Autosómica recesiva
Leptina	Obesidad de inicio precoz	Autosómica recesiva
Hormona del crecimiento	Enanismo de Laron	Autosómica recesiva
Insulina	Resistencia grave a la insulina	Autosómica dominante o recesiva
Glucocorticoide	Resistencia a los glucocorticoides	Autosómica dominante o recesiva
Hormona tiroidea	Resistencia a la hormona tiroidea	Autosómica dominante o recesiva
Vitamina D	Síndrome de raquitismo y alopecia	Autosómica recesiva

ACTH, corticotropina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Larrivée-Vanier S, Jean-Louis M, Magne F, et al. Whole exome-sequencing in congenital hypothyroidism due to thyroid dysgenesis. *Thyroid*. 2022;32:486-95.
2. Izundegui DG, Nayor M. Metabolomics of type 1 and type 2 diabetes: insights into risk prediction and mechanisms. *Curr Diab Rep*. 2022;22:65-76.
3. Hauser AS, Gloriam DE, Brauner-Osborne H, et al. Novel approaches leading towards peptide GPCR de-orphanisation. *Br J Pharmacol*. 2020;177:961-8.
4. Reincke M, Albani A, Assie G, et al. Corticotroph tumor progression after bilateral adrenalectomy (Nelson's syndrome): systematic review and expert consensus recommendations. *Eur J Endocrinol*. 2021;184:P1-P16.
5. Rodrigues F, Zacharin M. Congenital adrenal hyperplasia: the importance of screening and clinical assessment. *J Paediatr Child Health*. 2023;59:182-4.
6. Wang J, Hua T, Liu ZJ. Structural features of activated GPCR signaling complexes. *Curr Opin Struct Biol*. 2020;63:82-9.
7. Trenker R, Jura N. Receptor tyrosine kinase activation: from the ligand perspective. *Curr Opin Cell Biol*. 2020;63:174-85.
8. De Bosscher K, Desmet SJ, Clarisse D, et al. Nuclear receptor crosstalk—defining the mechanisms for therapeutic innovation. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16:363-77.
9. Eggermann T, Elbracht M, Kurth I, et al. Genetic testing in inherited endocrine disorders: joint position paper of the European reference network on rare endocrine conditions (Endo-ERN). *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:144.
10. Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, et al. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints. *Endocr Rev*. 2019;40:17-65.
11. Iwama S, Kobayashi T, Yasuda Y, et al. Immune checkpoint inhibitor-related thyroid dysfunction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022;36.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 203-2 ENFERMEDADES ENDOCRINAS CAUSADAS POR MUTACIONES DE GANANCIA DE FUNCIÓN DEL RECEPTOR

RECEPTOR	ENFERMEDAD	HERENCIA
LH	Pubertad precoz masculina familiar	Autosómica dominante
TSH	Nódulos tiroideos hiperfuncionales esporádicos	No hereditaria (somática)
Percepción de Ca^{2+}	Hipercalciuria hipocalcémica familiar	Autosómica dominante

Ca^{2+}, calcio; LH, hormona luteinizante; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

(cap. 213). La destrucción autoinmunitaria de las glándulas endocrinas y las deficiencias resultantes en la secreción hormonal pueden estar causadas por mutaciones hereditarias de los genes reguladores inmunitarios (cap. 212) o pueden ser adquiridas, en particular debido al tratamiento del cáncer con inhibidores de los puntos de control inmunitario.[10,11]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

204

NEUROENDOCRINOLOGÍA Y SISTEMA NEUROENDOCRINO

ROY E. WEISS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

REGULACIÓN NEUROENDOCRINA

La neuroendocrinología estudia las interacciones entre el sistema nervioso y las actividades homeostáticas metabólicas y hormonales del sistema endocrino. Una de las funciones del sistema nervioso es vincular el medio ambiente con el organismo. Los factores ambientales más importantes son la temperatura y la luz, que fluctúan de manera predecible cada día. Los seres humanos (cap. 374) cuentan con un reloj circadiano que asegura que la fisiología y el comportamiento estén en sintonía con la hora del día.[1] El sistema nervioso detecta la temperatura y la luz, y las utiliza como pistas para orientar la alimentación, la actividad, el sueño y otras funciones esenciales de la vida. El microbioma (cap. 257) también puede influir en las complejas conductas de alimentación por medio del eje neuroendocrino. Las neuronas neurohipofisarias se originan en los núcleos paraventricular y supraóptico, y atraviesan el tallo hipotalámico-hipofisario hasta la neurohipófisis, donde las terminaciones nerviosas liberan vasopresina y oxitocina. Las neuronas hipofisótropas se localizan en núcleos hipotalámicos específicos, desde los cuales proyectan sus axones hacia la eminencia media, donde secretan hormonas que, a su vez, estimulan o inhiben la liberación de péptidos y bioaminas en los vasos hipotalámico-hipofisarios proximales (fig. 204-1). La irrigación de la eminencia media proviene de la arteria hipofisaria superior y sus lechos capilares muy ramificados, que se extienden hasta la eminencia media y luego confluyen para formar las venas porta que atraviesan el tallo hipofisario y terminan en la hipófisis. El sistema neuroendocrino se basa en una serie de circuitos de retroalimentación que regulan las hormonas hipofisarias, así como las concentraciones de las hormonas de los órganos efectores. Estas regulan tanto el hipotálamo como la hipófisis para completar el circuito de retroalimentación. Los trastornos en los circuitos de retroalimentación pueden verse modificados por factores como los ritmos circadianos (periodicidad circadiana), el estrés fisiológico y psicológico, el estado nutricional y la respuesta a enfermedades multisistémicas.

Hormonas hipofisótropas

Las hormonas hipofisótropas regulan la secreción de hormonas hipofisarias. Algunos circuitos de retroalimentación son redundantes, ya que algunas hormonas hipofisótropas ejercen efectos sobre más de una hormona hipofisaria. Además, las propias hormonas hipofisótropas son reguladas por señales superiores en el cerebro, como el tálamo y los relojes moleculares.

Hormona liberadora de tirotropina

La principal función neuroendocrina de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) es estimular la síntesis y la liberación tanto de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) como de la prolactina. La TRH se sintetiza a partir del precursor prepro-TRH y luego se procesa a la TRH biológicamente activa. Los tanicitos que recubren el tercer ventrículo contienen una enzima, la piroglutamilpeptidasa II, que degrada la TRH para regular la cantidad de TRH que se transporta a la parte distal de la adenohipófisis. En el hipotiroidismo (cap. 207), el aumento de la síntesis de TRH y de fijación de la misma a los receptores de TRH de los tirocitos produce mayores concentraciones de TSH y prolactina. La corrección del hipotiroidismo con la reposición de hormonas tiroideas disminuye las concentraciones elevadas de TSH y prolactina. Por el contrario, en el hipertiroidismo primario, las cifras de TSH se encuentran notablemente reducidas debido a un efecto directo de la hormona tiroidea sobre la expresión del ARNm de la TRH en el núcleo paraventricular (fig. 204-2). Si bien la TRH es el principal regulador de la síntesis y la secreción de la TSH, el papel de la TRH a la hora de regular el factor liberador de la prolactina es bastante menos conocido.

Hormona liberadora de gonadotropinas

La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) es un péptido de 10 aminoácidos. Las neuronas que producen GnRH se originan fuera del sistema nervioso central, en el epitelio de la parte medial de la placoda olfativa. Esta localización adquiere interés en el síndrome de Kallmann (cap. 214),[2] en el que la deficiencia de GnRH se asocia con la agenesia congénita de los bulbos olfatorios. Una de sus formas genéticas se produce por una pérdida de anosmina, que es una proteína que facilita la migración embriológica de estas neuronas productoras de GnRH.

La principal función de la GnRH es controlar el eje reproductor. La GnRH, que se libera de manera pulsátil a la circulación portal hipotalámico-hipofisaria, llega posteriormente a la adenohipófisis, donde estimula la secreción de la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH).

Una vez que la neurona productora de GnRH migra al hipotálamo, se activa un generador de pulsos de GnRH. Al principio de la vida posnatal aumenta la secreción de GnRH, lo que conduce a la activación temporal de la producción de hormonas gonadales, denominada «minipubertad». Durante la infancia, las gónadas responden a la estimulación exógena de LH y FSH, pero permanecen inactivas, porque la liberación pulsátil endógena de GnRH se encuentra inhibida hasta la pubertad.

La GnRH produce una secreción diferencial de LH y FSH debido a la sensibilidad variable de los circuitos de retroalimentación para las hormonas esteroideas y peptídicas, así como a la sensibilidad variable para la GnRH. La secreción pulsátil de GnRH aumenta directamente su propio receptor, mientras que la administración continua de GnRH

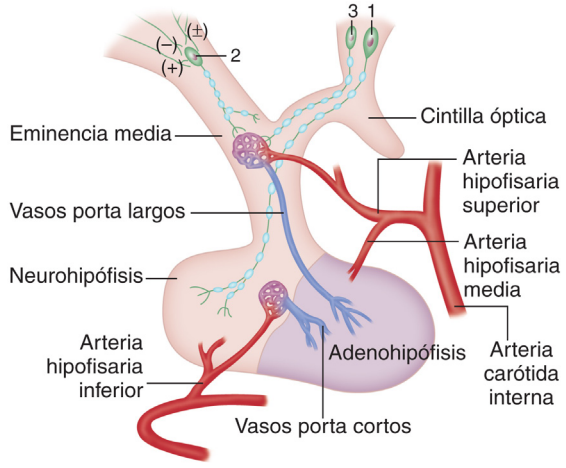

FIGURA 204-1. Organización neuroendocrina del hipotálamo y la hipófisis. La neurohipófisis es irrigada por la arteria hipofisaria inferior, y el hipotálamo, por la arteria hipofisaria superior, ambas ramas de la arteria carótida interna. La mayor parte del riego sanguíneo a la adenohipófisis es venoso a través de los vasos porta largos, que unen los lechos capilares porta en la eminencia media con los sinusoides venosos en la adenohipófisis. Se muestra que la neurona hipofisótropa 3 en la división parvocelular del núcleo paraventricular y la neurona 2 en el núcleo *arcuato* terminan en la eminencia media en los capilares porta. Estas neuronas del sistema tuberoinfundibular secretan hormonas hipotalámicas liberadoras e inhibidoras a las venas porta para su transporte a la adenohipófisis. La neurona 2 está inervada por neuronas monoaminérgicas. Obsérvese que las múltiples aferencias a tales neuronas, usando la neurona 2 como ejemplo, pueden ser estimuladoras, inhibidoras o neuromoduladoras, en las que otra neurona puede influir en la liberación de neurotransmisores. La neurona 1 representa una neurona peptidérgica que se origina en la división magnocelular del núcleo paraventricular o el núcleo supraóptico y se proyecta directamente a la neurohipófisis a través del haz hipotalámico-neurohipofisario. (Tomado de Gay VL. The hypothalamus: physiology and clinical use of releasing factors. *Fertil Steril.* 1972;23:50-63, con autorización de American Society for Reproductive Medicine.)

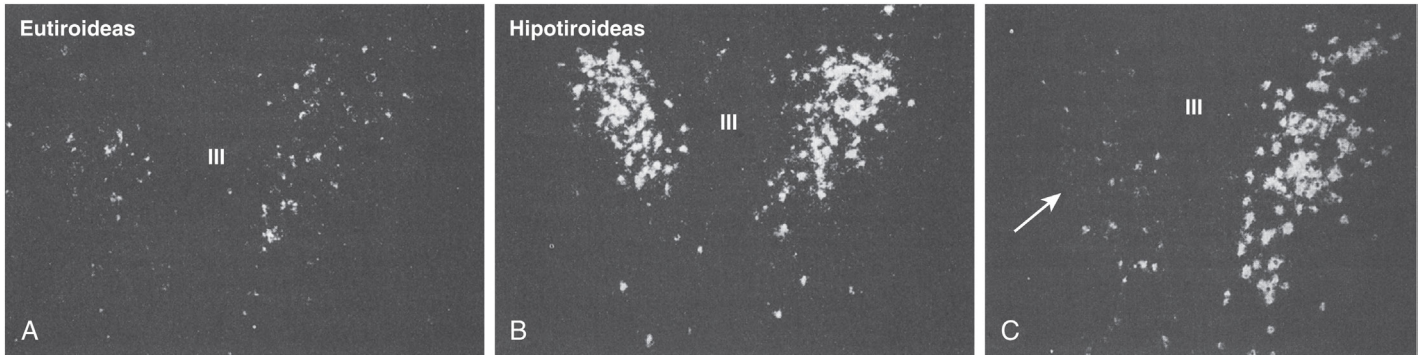

FIGURA 204-2. **Autorradiografías de hibridación *in situ* de ARNm de pro-TRH en el núcleo paraventricular de ratas (A) eutiroideas y (B) hipotiroideas. Obsérvese el acusado aumento en la señal de hibridación en B. C** muestra el efecto de la colocación estereotáctica de un implante de hormona tiroidea adyacente a un lado del núcleo paraventricular en un animal hipotiroideo. La notable asimetría de la señal de hibridación es evidente, con una señal disminuida en el lado del implante (*flecha* III, tercer ventrículo). (Tomado de Lechan RM, Hollenberg A. Thyrotopin releasing hormone [TRH]. In: Henry H, Norman AW. *Encyclopedia of Hormones.* Academic Press: Amsterdam; 2003:519.)

se asocia con una disminución. En las mujeres, la retroalimentación positiva y negativa de las hormonas esteroideas del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal se produce tanto a nivel hipotalámico como hipofisario. Los efectos hipotalámicos dependen de la amplitud y la frecuencia de la liberación pulsada de GnRH, mientras que los efectos hipofisarios se modulan por la respuesta de las gonadotropinas a la GnRH. En los hombres, la testosterona disminuye la secreción pulsátil de GnRH, con una disminución que causa la amplitud y la frecuencia del pulso de gonadotropinas, así como una disminución de la respuesta de las gonadotropinas a la GnRH exógena.

Además de la pulsatilidad y la regulación de los receptores de GnRH, la kisspeptina puede estimular de forma indirecta la liberación de LH y FSH al estimular a las neuronas productoras de GnRH. Los niveles de kisspeptina aumentan justo antes de la pubertad. Las mutaciones del gen de la kisspeptina se han asociado con hipogonadismo hipotalámico y alteración del desarrollo puberal, lo que demuestra su papel en el eje reproductor.

Los efectos de retroalimentación negativa de la inhibina, un péptido producido por las células testiculares de Sertoli y las células de la granulosa ovárica, se producen sobre todo sobre la FSH a nivel hipofisario, donde la inhibina provoca una disminución en la sensibilidad de las células gonadótropas a la GnRH. Una proteína ovárica relacionada, la activina, estimula la síntesis basal y estimulada por GnRH y la liberación de FSH de la hipófisis, pero su principal efecto consiste en favorecer la respuesta de las células de la granulosa ovárica a la FSH. Otro péptido gonadal, la folistatina, inhibe el aumento en la FSH provocado por la GnRH que sigue a la ovariectomía, fundamentalmente al unirse a la activina. Estos péptidos ováricos también se encuentran en la hipófisis; por lo tanto, pueden tener más efectos locales sobre la secreción de gonadotropinas.

La administración pulsátil de GnRH exógena resulta muy eficaz para restablecer la función sexual normal y la fecundidad en pacientes con hipogonadismo hipogonadótropo (cap. 216) secundario a deficiencia de GnRH. Los agonistas de la GnRH de acción prolongada también resultan útiles para regular a la baja los receptores de GnRH y la secreción de gonadotropinas en una serie de afecciones, como la pubertad precoz (cap. 214), el cáncer de próstata (cap. 186), el cáncer de mama (cap. 183), los miomas uterinos (cap. 184) y la endometriosis (cap. 218). Los antagonistas directos de la GnRH, que se unen de forma competitiva a los receptores de GnRH, se usan para afecciones parecidas.

Somatostatina

La somatostatina (también conocida como factor inhibidor de la liberación de somatotropina) inhibe la secreción de la hormona del crecimiento. Las interacciones entre la somatostatina y la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH) y sus efectos sobre la secreción de la hormona del crecimiento son complejas. Los episodios secretores de la hormona del crecimiento se asocian con una mayor secreción de GHRH, a menudo acompañados de concentraciones bajas de somatostatina. En comparación, los valores basales o mínimos de la hormona del crecimiento se asocian con cifras más bajas de GHRH y concentraciones más elevadas de somatostatina. La somatostatina también inhibe la secreción tanto basal como estimulada de la TSH. Sin embargo, la hormona del crecimiento es aproximadamente 10 veces más sensible a la inhibición por la somatostatina que la TSH, lo que indica que el papel fisiológico de la somatostatina a la hora de inhibir la secreción de TSH es limitado. Otros tejidos con somatostatina son la mucosa intestinal, las células D de los islotes pancreáticos y el plexo nervioso mientérico. Por sus acciones paracrina y endocrina, la somatostatina inhibe la secreción de insulina, glucagón, gastrina, secretina, colecistocinina, polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) y otras hormonas gastrointestinales que, a su vez, regulan funciones como la secreción ácida gástrica, el vaciado gástrico, la contracción de la vesícula biliar y el flujo sanguíneo visceral. Los análogos de la somatostatina se usan para tratar la acromegalia (cap. 205), los tumores carcinoides (cap. 213), los tumores secretores de VIP (cap. 213), los tumores hipofisarios secretores de TSH (cap. 205) y los tumores de células de los islotes (cap. 211).[3]

Hormona liberadora de corticotropina

La hormona liberadora de corticotropina (CRH) estimula la liberación de cantidades equimolares de hormona adrenocorticótropa (ACTH), β-endorfina, β-lipotropina, hormona estimulante de melanocitos (MSH) y otros péptidos que son generados a partir de la proopiomelanocortina. La CRH y la vasopresina poseen efectos sinérgicos sobre la liberación de ACTH. Por ejemplo, en la liberación de ACTH en respuesta al estrés actúan como mediadores en un 75% la CRH y en un 25% la vasopresina. Sin embargo, dado que las liberaciones de CRH y vasopresina no siempre están coordinadas, el estrés puede activar de forma selectiva el subconjunto de neuronas de CRH que contienen vasopresina. Mediante un circuito de retroalimentación, el cortisol disminuye la secreción de ACTH tanto a nivel hipotalámico como hipofisario. La ACTH y la β-endorfina también se ejercen una retroalimentación negativa para disminuir la liberación de CRH por el hipotálamo. Las bioaminas, los opioides y los péptidos centrales también influyen en la secreción de CRH. Las monocinas inflamatorias, como la interleucina (IL) 1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF) α, estimulan la síntesis y la liberación de CRH y vasopresina a partir del hipotálamo. El aumento resultante en el cortisol reduce a continuación la intensidad de la respuesta inflamatoria y la liberación relacionada de monocinas, completando así el circuito de retroalimentación. Los receptores de CRH, que están ampliamente distribuidos en el cerebro, son activados por el sistema nervioso simpático e inhibidos por el sistema nervioso parasimpático. La CRH también puede ayudar a regular el peso corporal, porque la sobrealimentación aumenta las concentraciones de leptina, lo que estimula a la CRH, que, a su vez, inhibe el apetito y aumenta el gasto calórico.

La CRH humana biosintética resulta útil para diferenciar la enfermedad de Cushing del síndrome de ACTH ectópico (cap. 208), al observarse que los pacientes con enfermedad de Cushing responden con un incremento superior al 35%, mientras que los que tienen secreción ectópica de ACTH presentan una respuesta menor. Si los resultados son dudosos, la estimulación con CRH durante el muestreo bilateral del seno petroso inferior para la determinación de ACTH a menudo proporciona información más precisa.

Hormona liberadora de la hormona del crecimiento

La GHRH estimula la secreción de la hormona del crecimiento de forma dependiente de la dosis. La administración repetida de GHRH puede liberar suficiente hormona del crecimiento en niños con deficiencia de GHRH como para aumentar las concentraciones del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) 1 y acelerar el crecimiento. La retroalimentación negativa tanto del IGF-1 como de la hormona del crecimiento sobre la secreción de la hormona del crecimiento disminuye la GHRH y aumenta la somatostatina. Este efecto de retroalimentación tiene interés clínico, como lo demuestran las elevadas concentraciones circulantes de hormona del crecimiento en estados deficientes en IGF-1, como la insuficiencia renal (cap. 116) y la cirrosis (cap. 139). En niños en los que las mutaciones de los receptores de la hormona del crecimiento los hacen insensibles a la hormona del crecimiento (también conocido como enanismo de tipo Laron), las concentraciones de IGF-1 son muy bajas, y las de la hormona del crecimiento se encuentran elevadas en la misma medida.

Un sistema independiente de estimulación de la hormona del crecimiento implica a un receptor distinto, denominado receptor *secretagogo de la hormona del crecimiento,* que interactúa con un péptido de 28 aminoácidos llamado grelina, que, inicialmente, fue aislado del estómago. Tanto el receptor secretagogo de la hormona del crecimiento como el ARN mensajero de la grelina están presentes en el hipotálamo y la hipófisis humanos. La interacción fisiológica de la grelina con el GHRH y la somatostatina es compleja. Además de un efecto estimulante directo sobre la hipófisis, la grelina aumenta la secreción de la hormona del crecimiento mediante acciones hipotalámicas indirectas. Sin embargo, la grelina parece ser más importante para la regulación del apetito y la ingesta de alimentos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Factor inhibidor de prolactina

El componente inhibidor de la regulación hipotalámica de la secreción de prolactina predomina sobre el componente estimulante. La dopamina es el principal factor que inhibe la prolactina en la mayoría de las circunstancias fisiológicas (p. ej., la lactancia), como cuando una concentración creciente de prolactina se acompaña de una caída simultánea de dopamina, así como de un aumento de los factores de liberación de prolactina, como VIP. Cuando los receptores endógenos de dopamina son bloqueados por fármacos, como los antipsicóticos, las concentraciones de prolactina aumentan. Las lesiones que interrumpen las vías neuronales hipotalámicas basales que transportan dopamina a la eminencia media o que interrumpen el flujo sanguíneo portal (p. ej., craneofaringiomas u otras grandes lesiones expansivas o compresivas) disminuyen la cantidad de dopamina que llega a la hipófisis y pueden provocar una hiperprolactinemia.

Factor liberador de prolactina

Los péptidos hipotalámicos distintos de la TRH presentan también actividad del factor liberador de prolactina. El VIP estimula la síntesis y liberación de prolactina en la sangre portal hipotalámico-hipofisaria. Dentro del precursor VIP, otro péptido de tamaño similar (péptido histidina metionina) también presenta actividad del factor liberador de prolactina. El péptido liberador de prolactina, que es un factor hipotalámico con efectos principales en el encéfalo, participa en la regulación de la ingesta de alimento y del gasto de energía.

Péptidos opioides endógenos

Los péptidos opioides endógenos, que poseen una secuencia común de cinco aminoácidos en sus terminales amino (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met [o Leu]), se unen a los receptores opioides endógenos. El receptor μ de los opioides actúa como mediador en la mayoría de los efectos endocrinos y la analgesia de los opioides (cap. 26). Su principal ligando peptídico es la β-endorfina, que deriva de la proopiomelanocortina. Para el receptor opioide δ, que actúa como mediador de los efectos conductuales, analgésicos y endocrinos, los principales ligandos peptídicos son metencefalinas y leuencefalinas que derivan de la proencefalina A. La naloxona no es tan eficaz para bloquear al receptor δ como para bloquear al receptor μ. El receptor κ, que actúa como mediador de la sedación y la ataxia, se une fundamentalmente a la dinorfina y las neoendorfinas. Un cuarto receptor, que es parcialmente homólogo con el receptor δ, se fija a la nociceptina, un péptido endógeno de 17 aminoácidos.

La proopiomelanocortina, que es un péptido precursor de 31 kDa, contiene ACTH, β-lipotropina y β-endorfina. Sus principales productos de escisión en la adenohipófisis son la ACTH y la β-lipotropina, y gran parte de esta última se procesa a continuación en β-endorfina. En el lóbulo intermedio de la hipófisis, los principales productos son la hormona estimulante de los melanocitos α (α-MSH), el péptido intermedio semejante a la corticotropina, la β-endorfina y la lipotropina γ. Sin embargo, en el cerebro, la proopiomelanocortina es procesada fundamentalmente en β-endorfina, lipotropina γ y ACTH, y la mayor parte de esta última se procesa aún más a continuación en péptido intermedio semejante a la corticotropina y α-MSH. Las encefalinas pentapeptídicas derivan de la proencefalina A precursora de 28 kDa. Los somas neuronales que contienen encefalinas se encuentran ampliamente distribuidos en el cerebro. La dinorfina es un péptido de 17 aminoácidos que deriva de un precursor de 28 kDa llamado proencefalina B o prodinorfina. Este péptido, así como los péptidos más cortos llamados neoendorfina α (con 10 aminoácidos) y neoendorfina β (con 9 aminoácidos), reaccionan casi exclusivamente con el receptor κ. La nociceptina, que es un péptido de 17 aminoácidos que deriva de un precursor κ llamado pronociceptina, y su receptor, que también está presente en el hipotálamo y en otras áreas del cerebro, son fuentes de neurotransmisores monoamina. La nociceptina parece tener un efecto antiopioide o antinociceptivo. Los péptidos opioides que influyen en la secreción de hormonas en la adenohipófisis son producidos mediante la modulación por bioaminas hipotalámicas y factores hipofisótropos.

Los diversos péptidos opioides y sus receptores intervienen en una serie de funciones corporales, como el estrés, la enfermedad mental, la tolerancia y dependencia a los opiáceos, el embarazo, la alimentación, la bebida, la función gastrointestinal, el aprendizaje, la memoria, la recompensa, las respuestas cardiovasculares, la respiración, la termorregulación, la actividad locomotora, las convulsiones, la actividad eléctrica cerebral y la actividad neuroinmunitaria. Los opioides endógenos inhiben la secreción de gonadotropinas a través de su acción sobre la secreción de GnRH. La administración exógena de análogos de la β-endorfina o la encefalina aumenta las concentraciones séricas de hormona del crecimiento y prolactina, pero el bloqueo de las vías opioides endógenas con naloxona no altera las cifras basales o estimuladas de la hormona del crecimiento o la prolactina. Los opioides ejercen una retroalimentación negativa sobre la secreción de ACTH y β-endorfina, y la naloxona aumenta las cifras basales y estimuladas de ACTH. En general, los efectos de los opioides endógenos sobre la regulación fisiológica normal de las diversas hormonas hipofisarias en los seres humanos son mínimos. Sin embargo, los opioides exógenos en dosis farmacológicas pueden afectar a la secreción de GnRH y gonadotropinas, provocando así un hipogonadismo (disminución de la libido, la función sexual y la fecundidad) e insuficiencia suprarrenal (al afectar a la secreción de CRH y ACTH).

Ritmos del sistema nervioso central y función neuroendocrina

Las hormonas hipofisarias son secretadas de forma pulsátil, pero en el contexto de ritmos subyacentes. La amplitud del pulso de una hormona hipofisaria refleja la cantidad de hormona liberadora, así como los factores que alteran la sensibilidad de la hipófisis a esa hormona liberadora. La amplitud del pulso será reducida por factores inhibidores (p. ej., GHRH frente a somatostatina), por la retroalimentación de las hormonas de los órganos efectores, por factores alimentarios y por la estimulación previa, que puede agotar la reserva de hormonas liberables. La frecuencia de los pulsos depende de la frecuencia a la que se libera el factor hipofisótropo, que, a su vez, viene regulada por el sistema generador del pulso hipotalámico.

La hipófisis presenta un ritmo intrínseco de pequeñas amplitudes a una frecuencia de cada 2-10 min. La liberación pulsátil de factores de liberación hipofisótropos se superpone a este ritmo intrínseco con o sin la retirada de un factor inhibidor correspondiente. Los ritmos ultradianos duran menos de 1 día, los ritmos circadianos presentan una periodicidad de aproximadamente 24 h (sincronizados por una señal ambiental como el ciclo luz-oscuridad) y los ritmos infradianos tienen una periodicidad de más de 24 h. El núcleo supraquiasmático funciona como un marcapasos circadiano y recibe impulsos eléctricos generados por la luz desde la retina y luego transmite estos impulsos a la glándula pineal, donde son convertidos en señales hormonales. Uno de los ritmos infradianos es la influencia gravitatoria de la Luna, que guía el ciclo menstrual.

Los ritmos circadianos e infradianos están modulados por el ciclo sueño-vigilia. Por ejemplo, la secreción de la hormona del crecimiento, la prolactina, la ACTH y la LH puberal está relacionada más con el ciclo de sueño-vigilia que con el ciclo de luz-oscuridad (e-fig. 204-1). Cada una de estas hormonas alcanza su concentración máxima después del inicio del sueño. La acusada variación diurna de la ACTH y el cortisol es, a menudo, indicativa de que el sistema funciona con normalidad. Se produce la pérdida de este ritmo diurno cuando la regulación de la CRH es anómala, lo que puede aparecer con la depresión, el consumo excesivo de bebidas alcohólicas o la secreción autónoma de ACTH en la enfermedad de Cushing (cap. 208). De hecho, una prueba diagnóstica para el síndrome de Cushing es la presencia de un ritmo diurno de cortisol desorganizado.

Los ejes hipotalámico-hipofisarios pierden eficacia con la edad. Además, los cambios en el medio hormonal asociados con la falta de sueño y con la interrupción de los ejes dan lugar a importantes secuelas metabólicas, como hipertensión e intolerancia a la glucosa.

ENFERMEDAD NEUROENDOCRINA

ENFERMEDADES DEL HIPOTÁLAMO

Las enfermedades que producen cambios hipotalámicos localizados son, entre otras, enfermedades generalizadas del sistema nervioso central (p. ej., neurosarcoidosis [cap. 83]) y otros trastornos cerebrales (p. ej., hidrocefalia) (tabla 204-1). Las enfermedades multisistémicas también pueden alterar la regulación hipotalámica.

Los axones que se proyectan hasta la eminencia media contienen diversos factores hipofisótropos que se concentran en la porción basal del hipotálamo. Por lo tanto, las lesiones localizadas en esta vía común final pueden disminuir la secreción de algunas o todas las hormonas hipofisarias, excepto la prolactina, que puede aumentar, porque se elimina su inhibición tónica por la dopamina. También puede producirse una diabetes insípida (cap. 206). Los síntomas de la disfunción hipotalámica también se correlacionan con el tamaño de la lesión, el área del hipotálamo afectada y la rapidez con que crece la lesión. Normalmente, las lesiones de crecimiento lento provocan una desregulación hormonal gradual más que síntomas repentinos. Sin embargo, las lesiones de crecimiento lento, pero grandes, también pueden ocasionar síntomas agudos si un ligero incremento de su tamaño anula por completo la secreción de vasopresina o ACTH. La mejor manera de diagnosticar las lesiones hipotalámicas estructurales es la resonancia magnética (RM) con realce de gadolinio, aunque la tomografía computarizada (TC) con contraste intravenoso también resulta eficaz. Una campimetría puede detectar una compresión del quiasma y los nervios ópticos por lesiones hipotalámicas. Pruebas funcionales hipotalámico-hipofisarias detalladas pueden mostrar una alteración hipotalámica funcional que de otra manera no es clínicamente manifiesta.

TRASTORNOS EMBRIOPÁTICOS CONGÉNITOS

Los trastornos embriopáticos más frecuentes que afectan al hipotálamo son los síndromes de hendidura de la línea media, que producen diversas lesiones de las estructuras de la línea media, especialmente las cintillas óptica y olfativa, el *septum pellucidum,* el cuerpo calloso, la comisura anterior, el hipotálamo y la hipófisis. Las manifestaciones clínicas de las lesiones de hendidura de la línea media varían desde la ciclopía al labio leporino, y desde las anomalías de hormonas hipotalámicas aisladas al panhipopituitarismo.

La hipoplasia del nervio óptico implica un espectro de malformaciones anatómicas y manifestaciones clínicas que van desde la hipoplasia aislada de uno o ambos nervios ópticos, con un grado variable de deficiencia visual, hasta las malformaciones cerebrales

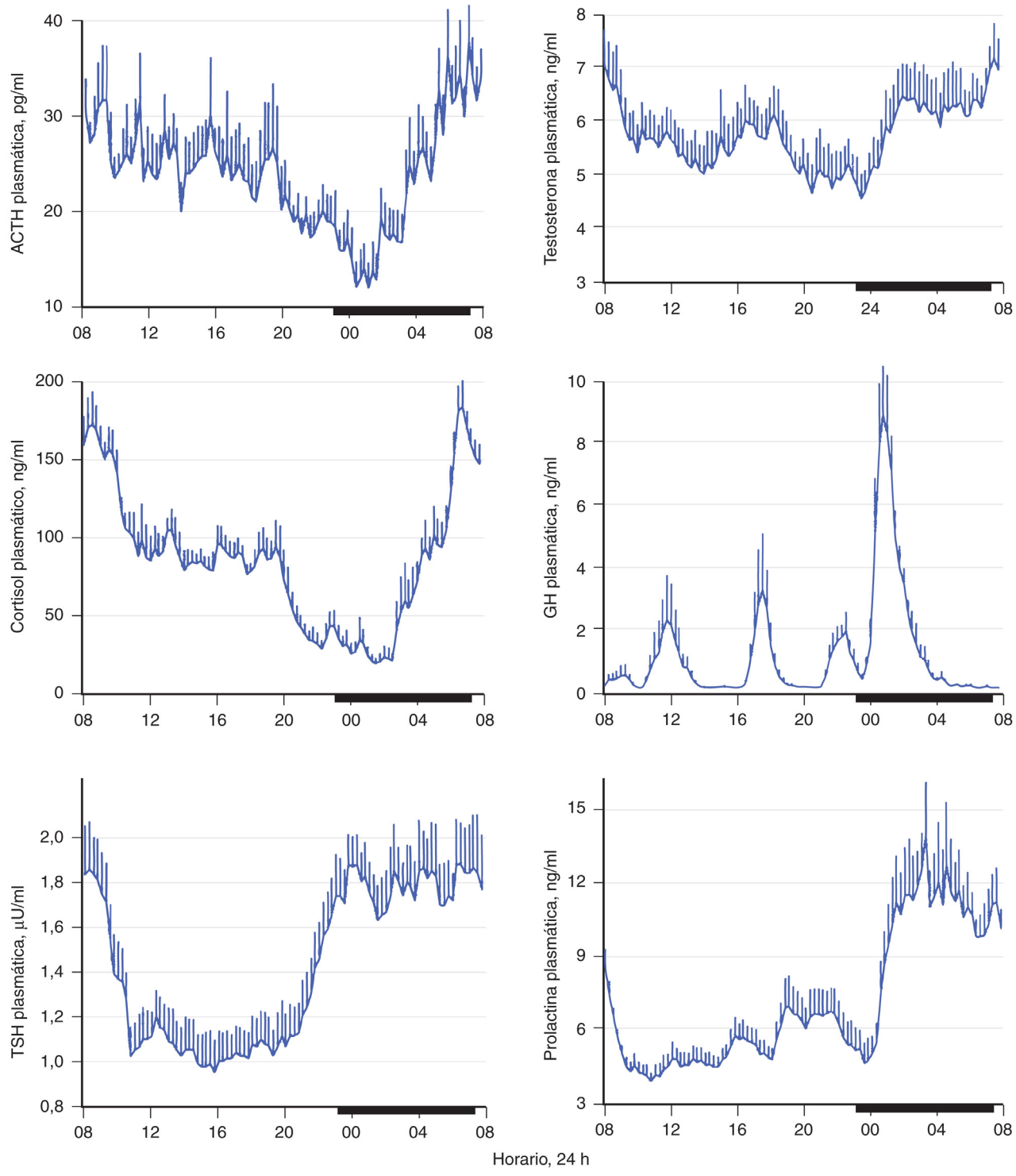

E-FIGURA 204-1. Ritmos circadianos hormonales. Perfiles medios (+EEM) de las concentraciones plasmáticas de hormona adrenocorticótropa (ACTH), cortisol, hormona estimulante de la tiroides (TSH), testosterona, hormona del crecimiento (GH) y prolactina de un grupo de 8 a 12 hombres normales estudiados a intervalos de 15 min durante 24 h. Los tiempos de sueño vienen indicados por barras negras. (Reproducido con autorización a partir de Van Cauter E. Diurnal and ultradian rhythms in human endocrine function: a minireview. *Horm Res.* 1990;34:45-53.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 204-1 ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD HIPOTALÁMICA POR EDAD DE PRESENTACIÓN

RECIÉN NACIDOS
Trastornos embriopáticos congénitos: agenesia del cuerpo calloso, paladar hendido *(HESX1)*
Trastornos congénitos: mutaciones aisladas de hormonas y receptores, deficiencia combinada de hormonas hipofisarias *(PIT1, PROP1)*, síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl, síndrome de Prader-Labhart-Willi
Tumores: glioma, hemangioma
Traumatismos
Hidrocefalia, hidranencefalia, querníctero
1 MES A 2 AÑOS
Tumores: glioma, especialmente glioma óptico, hemangiomas
Enfermedad infiltrante: histiocitosis de células de Langerhans, meningitis
Hidrocefalia
2-10 AÑOS
Tumores: craneofaringioma, glioma, disgerminoma, hamartoma, leucemia, ganglioneuroma, ependimoma, meduloblastoma
Enfermedad infiltrante: histiocitosis de células de Langerhans, meningitis, tuberculosis, encefalitis
Radiación: por tumores nasofaríngeos, tumores intracraneales, leucemia
Trastornos funcionales: marginación psicosocial
10-25 AÑOS
Trastornos congénitos: síndrome de Kallmann, anomalías en los receptores de la hormona liberadora de gonadotropina
Tumores: craneofaringioma, tumores hipofisarios, glioma, hamartoma, disgerminoma, dermoide, lipoma, neuroblastoma
Traumatismos: hemorragia subaracnoidea, aneurisma vascular, malformación arteriovenosa
Enfermedades infiltrantes: histiocitosis de células de Langerhans, sarcoidosis, tuberculosis, meningitis, encefalitis, leucemia
Hidrocefalia crónica o mayor presión intracraneal
Trastornos funcionales: hipogonadismo hipogonadótropo asociado con pérdida de peso, ejercicio
25-50 AÑOS
Tumores: tumores hipofisarios, meningioma, craneofaringioma, quiste de la hendidura de Rathke, glioma, linfoma, angioma, quistes coloides, ependimoma
Enfermedades infiltrantes: sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans, tuberculosis, encefalitis viral
Hemorragia subaracnoidea, aneurismas vasculares, malformación arteriovenosa
Radiación: por adenoma hipofisario, tumores nasofaríngeos, tumores intracraneales
Trastornos nutricionales: enfermedad de Wernicke
Trastornos funcionales: hipogonadismo hipogonadótropo asociado con pérdida de peso, ejercicio
50 AÑOS Y MAYORES
Tumores: tumores hipofisarios, meningioma, craneofaringioma, sarcoma, glioblastoma, linfoma, quistes coloides, ependimoma
Trastornos vasculares: infarto, hemorragia subaracnoidea, apoplejía hipofisaria, aneurisma
Radiación: por adenoma hipofisario, tumores nasofaríngeos, tumores intracraneales
Enfermedades infiltrantes: encefalitis, sarcoidosis, meningitis
Trastornos nutricionales: enfermedad de Wernicke

Modificado de Plum F, Van Uitert R. Non-endocrine diseases of the hypothalamus. In: Reichlin S, Baldessarini RJ, Martin JB, eds. *The Hypothalamus.* New York: Raven Press; 1978:415.

extensas, la disfunción hipotalámico-hipofisaria, la discapacidad neurocognitiva y los trastornos del espectro autista (cap. 385). Es la segunda causa principal de deficiencia visual congénita, desbancada solo por la deficiencia visual cortical. Algunos de estos pacientes muestran una pubertad precoz (cap. 214), supuestamente porque carecen de otras influencias inhibidoras, pero presentan estructuras productoras de GnRH indemnes.

Casi el 50% de los pacientes con deficiencia «idiopática» de la hormona del crecimiento presentarán una ausencia del infundíbulo detectable en la RM. Las mutaciones de los genes de los factores de transcripción *HESX1, SOX2, SOX3* y *OTX2* provocan una agenesia del cuerpo calloso y un panhipopituitarismo. El diagnóstico se realiza al encontrar anosmia y concentraciones bajas de gonadotropinas, y la RM mostrará la ausencia o hipoplasia de los bulbos olfativos.

TUMORES

Los tumores más frecuentes que afectan al hipotálamo son los adenomas hipofisarios con importante extensión supraselar. Normalmente, tales tumores alteran el tallo hipofisario y la porción basomedial del hipotálamo o bien comprimen la hipófisis normal.[4]

Los tumores producen síntomas, porque sus efectos expansivos o compresivos desencadenan dolor de cabeza, vómitos, trastornos visuales, convulsiones, hipopituitarismo y poliuria. Algunas pacientes presentan galactorrea, amenorrea e hiperprolactinemia, datos sugestivos de prolactinoma. Un estudio cuidadoso de hormonas hipofisarias muestra diversos grados de hipopituitarismo en el 50-75% de los casos, hiperprolactinemia moderada en el 25-50% y, a menudo, diabetes insípida. Una cifra de prolactina normal o elevada señala al hipotálamo o al tallo como el sitio de la lesión y, a menudo, la función hipofisaria normal regresa después del tratamiento. Los adenomas hipofisarios no suelen provocar diabetes insípida (cap. 206).

Los craneofaringiomas, que surgen de los restos de la bolsa de Rathke, son los siguientes tumores más frecuentes que afectan al hipotálamo. A nivel microscópico, los craneofaringiomas constan de quistes que se alternan con epitelio escamoso estratificado. El líquido del quiste suele ser oscuro y espeso y, a menudo, la lesión está calcificada. Un quiste de la hendidura de Rathke es una lesión estrechamente relacionada que se desarrolla a partir del espacio situado entre el lóbulo anterior y el lóbulo intermedio rudimentario. Estos quistes están revestidos con epitelio cúbico (en vez de escamoso), y su líquido suele ser blanco y mucoide. Los craneofaringiomas surgen con mayor frecuencia durante la infancia, pero pueden aparecer en adultos e incluso en ancianos.[5]

Cuando no está afectado el hipotálamo, el tratamiento preferido es la cirugía transesfenoidal.[6] Por desgracia, la extirpación quirúrgica de los craneofaringiomas con frecuencia empeora la función hipofisaria, a menudo provoca un panhipopituitarismo completo y diabetes insípida, y puede dañar los centros hipotalámicos que regulan la sed, la temperatura corporal y la ingesta de alimentos, dando lugar así a una obesidad grave.[7] La cirugía con conservación del hipotálamo puede ocasionar menos obesidad sin aumentar las tasas de recidiva. Si un craneofaringioma no puede eliminarse por completo, la radiación postoperatoria reduce el riesgo de síntomas recurrentes. Los quistes de la hendidura de Rathke tienen menos probabilidades de recidivar.

Los disgerminomas supraselares[8] surgen de células germinativas primitivas que, desde el punto de vista estructural, son idénticas a las de los tumores de células germinativas y que migraron durante el desarrollo fetal. Los tumores aparecen con mayor frecuencia en niños, en quienes disminuyen el crecimiento debido al hipopituitarismo y también ocasionan diabetes insípida y problemas visuales. La hiperprolactinemia aparece en más del 50% de los niños afectados, y el 10% presentan una pubertad precoz debido a la producción de gonadotropina coriónica humana (HCG) por el tumor. La observación de una concentración elevada de HCG en el líquido cefalorraquídeo puede resultar diagnóstica. En comparación con los craneofaringiomas, estos tumores son muy radiosensibles, y la radioterapia combinada con quimioterapia es el tratamiento preferido.

Un hamartoma hipotalámico[9] es un nódulo de neuronas hipotalámicas, neuroglía y haces de fibras. Está unido al hipotálamo por un pedículo entre el *tuber cinereum* y los cuerpos mamilares, y se extiende hasta la cisterna basal. Se pueden identificar hamartomas asintomáticos hasta en el 20% de las autopsias ordinarias. Rara vez estas lesiones pueden aumentar de tamaño y alterar la función hipotalámica, porque comprimen los tejidos adyacentes. Con menos frecuencia, pueden provocar convulsiones, especialmente convulsiones gelásticas. Algunos hamartomas pueden asociarse con otras anomalías congénitas y mutaciones del gen del factor de transcripción *GLI3*. Un coristoma (o gangliocitoma) es una variante hamartomatosa compuesta de tejido similar en la adenohipófisis, pero no unido al hipotálamo. Estos tumores neuronales ocasionan pubertad precoz, acromegalia o síndrome de Cushing cuando producen GnRH. La cirugía puede ser arriesgada. Para reducir la secreción de gonadotropinas se puede usar un tratamiento con un análogo de la GnRH de acción prolongada, que puede preferirse si el hamartoma no provoca efectos expansivos o compresivos.

Otros tumores y lesiones expansivas en el área supraselar son quistes aracnoideos, meningiomas (cap. 175), gliomas (cap. 175), astrocitomas, cordomas, infundibulomas, colesteatomas (cap. 396), neurofibromas (cap. 385), lipomas y cáncer metastásico (especialmente de mama y pulmón). Dichas lesiones pueden ocasionar diversos grados de hipopituitarismo, diabetes insípida e hiperprolactinemia. Por desgracia, a menudo el tratamiento quirúrgico empeora el déficit hormonal y puede producir otros daños hipotalámicos.

TRASTORNOS INFLAMATORIOS E INFILTRANTES

Desde el punto de vista clínico, la sarcoidosis (cap. 83) afecta al sistema nervioso central en el 1-5% de los pacientes y hasta en el 16% de los pacientes en la autopsia. Sin embargo, la sarcoidosis aislada del sistema nervioso central es poco frecuente. Cuando la sarcoidosis implica al sistema nervioso central, afecta al hipotálamo en el 10-20% de los casos. Se pueden ver granulomas sarcoideos en el hipotálamo, la hipófisis o el tallo, ya sea como un proceso infiltrante o como una lesión expansiva o compresiva.[10] Las secuelas endocrinológicas más frecuentes son diversos grados de hipopituitarismo, diabetes insípida e hiperprolactinemia. La obesidad también puede ser consecuencia de la afectación hipotalámica por sarcoidosis. El examen del líquido cefalorraquídeo suele mostrar una pleocitosis, concentraciones elevadas de proteínas, valores bajos de glucosa y elevaciones variables de la enzima conversora de la angiotensina. En un paciente con sarcoidosis aislada del sistema nervioso central, el diagnóstico puede resultar sumamente difícil de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

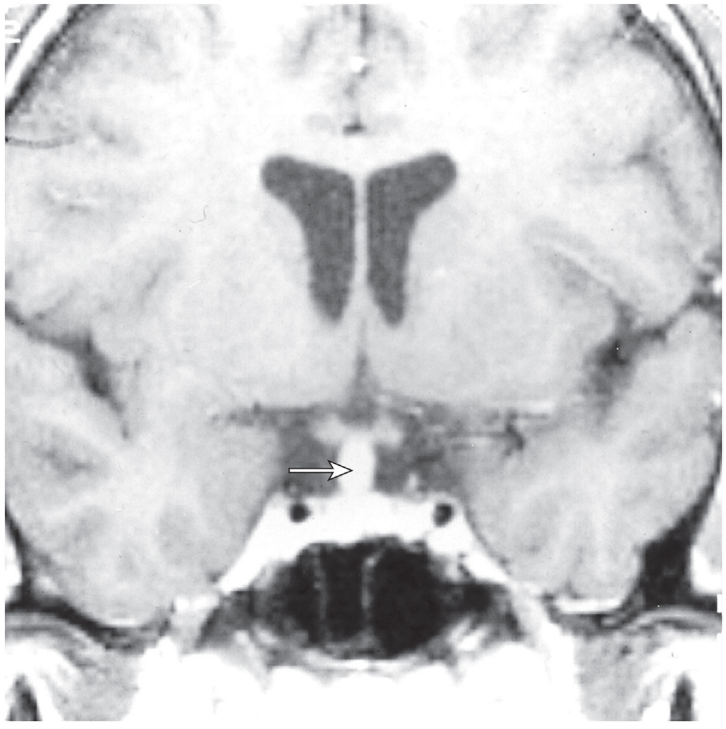

FIGURA 204-3. Tallo hipofisario engrosado en la histiocitosis de células de Langerhans. Imagen de resonancia magnética de una paciente con histiocitosis de células de Langerhans que se manifestó inicialmente con amenorrea, galactorrea y diabetes insípida. La *flecha* apunta al tallo hipofisario engrosado. (Reproducido con autorización a partir de Purdy LP, Molitch ME. Sudden onset of diabetes insipidus in an adolescent. *Endocr Trends.* 1998;5:1-7.)

establecer y, a menudo, es necesaria una biopsia. El tratamiento con corticoesteroides puede revertir, al menos parcialmente, los trastornos de la sed, pero los déficits en las hormonas de la adenohipófisis no suelen mejorar.

La histiocitosis de células de Langerhans (cap. 155) del hipotálamo puede producir diabetes insípida, diversos grados de hipopituitarismo e hiperprolactinemia.[11] Es la causa más frecuente de diabetes insípida en niños. Esta infiltración suele engrosar el tallo hipofisario, pero puede provocar una lesión expansiva o compresiva del hipotálamo o la hipófisis (fig. 204-3). Se pueden ver lesiones osteolíticas en las radiografías de la mandíbula o la apófisis mastoides. El tratamiento consiste en cirugía, radiación focal o quimioterapia con alquilantes y corticoesteroides en dosis altas.

Otras enfermedades infiltrantes que pueden ocasionar una alteración progresiva en la regulación hipotalámica de la secreción de hormonas hipofisarias son la tuberculosis (cap. 299), los linfomas (caps. 171 y 172) y las enfermedades fúngicas.

ENFERMEDAD VASCULAR

Un aneurisma aumentado de tamaño (cap. 377) puede manifestarse como una lesión expansiva o compresiva en el área hipotalámico-hipofisaria, donde puede producir alteraciones del campo visual e hipopituitarismo. Los tumores y los aneurismas también pueden coexistir, y es fundamental una evaluación cuidadosa con una RM. El infarto vascular rara vez provoca una enfermedad hipotalámica, pero casi el 50% de los casos de hemorragia subaracnoidea (cap. 377) pueden asociarse con diversos grados de hipopituitarismo. La diabetes insípida es una complicación poco frecuente.

TRAUMATISMOS

Un traumatismo craneoencefálico (cap. 368) puede ocasionar una serie de trastornos hormonales que van desde la deficiencia aislada de ACTH hasta el panhipopituitarismo con diabetes insípida.[12] Con lesiones frontales, el cerebro se desplaza hacia atrás, pero la hipófisis no puede moverse; como consecuencia, el tallo hipofisario sufre un arrancamiento, con la interrupción de los vasos porta. Los núcleos paraventricular y supraóptico y la eminencia media son especialmente afectados por microhemorragias, de ahí la elevada frecuencia de panhipopituitarismo con diabetes insípida. La mayoría de los pacientes con un traumatismo craneoencefálico son hiperprolactinémicos, lo que, desde el punto de vista clínico, confirma que el principal sitio de la lesión es el hipotálamo o el tallo. Las concentraciones sanguíneas de hormona del crecimiento, ACTH, TSH, LH y prolactina en realidad pueden estar elevadas. Posteriormente, estas concentraciones descienden, y luego la función hipofisaria puede volver a la normalidad o puede aparecer hipopituitarismo.[13] En general, aproximadamente el 25% de los pacientes supervivientes padecen hipopituitarismo después de un traumatismo craneoencefálico importante, pero se observa un considerable daño hipotalámico, del tallo hipofisario o de la adenohipófisis en alrededor del 85% de los casos mortales. Las deficiencias en ACTH (y, por lo tanto, cortisol) pueden ser potencialmente mortales, por lo que las cifras de cortisol deberían controlarse cuidadosamente en las horas y días posteriores a un traumatismo cerebral grave. El hipocortisolismo debe tratarse con dosis de carga de glucocorticoides (cap. 28). Sin embargo, el hipopituitarismo no debería confundirse con alteraciones endocrinas prolongadas relacionadas con el estrés.

RADIACIÓN

La radiación de todo el cerebro con frecuencia produce una disfunción hipotalámica, con alteraciones endocrinas y cambios de comportamiento resultantes. La pérdida de la función hipofisaria es tan frecuente que todos los pacientes que han sido sometidos a radiación de sus áreas hipofisaria e hipotalámica deben ser vigilados periódicamente para detectar la anomalía más frecuente, que es la hiperprolactinemia, así como el hipopituitarismo, que aparece especialmente cuando la radioterapia se dirige al área hipotalámica.[14] Sin embargo, tales deficiencias pueden ocurrir muchos años después, por lo que se recomiendan pruebas anuales hasta durante 20 años. La radiación estereotáctica con bisturí de rayos γ y la radiación de haz externo de tumores hipofisarios y otros paraselares parecen conllevar un riesgo parecido de posterior hipopituitarismo.

EFECTOS DE LA ENFERMEDAD HIPOTALÁMICA SOBRE LA FUNCIÓN HIPOFISARIA

Las enfermedades hipotalámicas pueden ocasionar tanto hiperfunción como hipofunción hipofisaria de diversos grados de gravedad. Aunque las enfermedades graves pueden producir deficiencia absoluta de todas las hormonas, las enfermedades más leves pueden provocar alteraciones sutiles, como la pérdida del ciclo menstrual y la consiguiente amenorrea «hipotalámica» (cap. 218). Además, estas anomalías hipotalámicas pueden estar relacionadas entre sí. Un fenómeno bastante frecuente se produce cuando la hiperprolactinemia debida a una disfunción hipotalámica provoca un hipogonadismo hipogonadótropo que puede ser revertido cuando se normalizan las concentraciones elevadas de prolactina. A menudo, la RM no muestra una lesión estructural, por lo que es, presumiblemente, una anomalía funcional la causante de la alteración de la regulación del neurotransmisor.

HORMONA DEL CRECIMIENTO

La pérdida de la secreción normal de la hormona del crecimiento es la anomalía hormonal más frecuente provocada por una enfermedad hipotalámica estructural. Alrededor del 75% de los pacientes con deficiencia congénita idiopática de la hormona del crecimiento responden normalmente a la GHRH exógena, lo que implica que el problema es probablemente un trastorno de la regulación hipotalámica (cap. 205). Una forma infrecuente de deficiencia de la hormona del crecimiento se produce por una mutación de los receptores de GHRH. La deficiencia reversible idiopática de la hormona del crecimiento, que puede ser ocasionada por la falta de atención y afecto por los padres, se denomina síndrome de privación emocional o enanismo psicosocial. El trastorno de la regulación de la hormona del crecimiento probablemente se produce por alteraciones psicógenas en el equilibrio de los neurotransmisores necesarios para la secreción normal de GHRH y somatostatina. La restitución de la atención adecuada normaliza rápidamente la secreción de la hormona del crecimiento y el posterior crecimiento. El tratamiento de enfermedades generalizadas que también pueden disminuir la secreción de la hormona del crecimiento corregirá la anomalía del crecimiento.

GONADOTROPINAS

Hipogonadismo hipotalámico

La principal anomalía en el hipogonadismo hipotalámico (cap. 216) se produce cuando la disminución de la secreción de GnRH afecta a la secreción de las gonadotropinas hipofisarias y la función gonadal.[15] La causa puede ser congénita o adquirida. Según la edad de inicio, estas afecciones pueden manifestarse como un retraso en el desarrollo o una pérdida de la función gonadal del adulto. Las deficiencias hormonales pueden ser aisladas para la GnRH o afectar también a otras hormonas. La deficiencia primaria de la hormona del crecimiento es la causa más frecuente. El daño estructural hipotalámico es la segunda causa más frecuente, pero una porción considerable de estas anomalías es ocasionada por la hiperprolactinemia y son reversibles si esta se corrige.

En niños con trastornos aislados de la GnRH y las gonadotropinas, el crecimiento y el desarrollo son normales hasta la pubertad, cuando no se produce el estirón esperado. Alrededor del 50% de los hombres con deficiencia de GnRH presentan criptorquidia, probablemente secundaria a la ausencia de gonadotropinas durante el desarrollo fetal. La lesión congénita más frecuente que produce una deficiencia de GnRH prepuberal es el síndrome de Kallmann. En pacientes con deficiencia de GnRH, la reposición subcutánea de GnRH cada 2 h a través de una bomba portátil (con una dosis de inicio de 25 ng/kg por bolo y ajuste ascendente hasta que se produzca un rápido aumento de FSH y LH de manera que los valores de testosterona

se sitúen dentro de la normalidad) restaura una espermatogenia normal. Abordajes similares en mujeres restablecen los ciclos ovulatorios en el 80% de las pacientes. En los hombres se pueden obtener resultados comparables con una administración más práctica de gonadotropina coriónica humana (2.000 unidades tres veces por semana por vía subcutánea bajo la piel del abdomen o por vía intramuscular en las nalgas) para normalizar la testosterona sérica en un tiempo de 1-2 meses. En pacientes con mutaciones de los receptores de la GnRH, el tratamiento con GnRH no tiene éxito; la reposición de testosterona (cipionato de testosterona intramuscular en 100-200 mg cada 2 semanas o 50-100 mg por semana; o gel tópico al 1 o al 1,62% en 50-100 mg diarios) induce una androgenización adecuada pero no aumenta el tamaño testicular ni genera espermatogenia.[16]

La pérdida adquirida de la secreción de GnRH previamente normal en la edad adulta puede ser producida por un daño hipotalámico estructural (p. ej., un tumor), un cambio funcional sin una lesión anatómica detectable o una hiperprolactinemia. Para evaluar una posible enfermedad estructural está indicada una TC o una RM. La mayoría de los casos de hipogonadismo hipogonadótropo funcional aparecen en mujeres, especialmente en relación con la pérdida de peso, el ejercicio excesivo con reducción de la grasa corporal, incluso si el peso corporal no cambia, el estrés psicógeno o la enfermedad generalizada, pero también se observan formas idiopáticas. Suele perderse la secreción pulsátil de gonadotropinas, pero la respuesta de las gonadotropinas a la GnRH inyectada es normal. El aumento de peso y la reducción del ejercicio pueden restablecer la función gonadal normal. Además, la administración de leptina de forma experimental también puede restablecer la secreción pulsátil normal de gonadotropinas y la posterior ovulación, lo que confirma que la leptina ejerce una influencia mediadora fundamental sobre la función reproductora. La hiperprolactinemia posterior a la pubertad también puede disminuir la GnRH, así como la secreción pulsátil de LH y FSH, provocando de este modo una anovulación con oligomenorrea y amenorrea en las mujeres e impotencia e infecundidad en los hombres.

En la forma idiopática, no se produce la resolución espontánea. El tratamiento de la amenorrea hipogonadótropa funcional idiopática se centra en la restitución de un estado estrogénico normal para promover el bienestar, evitar la osteoporosis y facilitar la ovulación. Los dos primeros habitualmente se pueden lograr con estrógenos cíclicos y progesterona (cap. 218), mientras que el último puede requerir tratamiento con clomifeno, GnRH o gonadotropinas. En los hombres, se pueden conseguir objetivos parecidos con testosterona, GnRH o gonadotropinas (cap. 216).

Hipergonadismo hipotalámico (pubertad precoz)

Se define la pubertad precoz (cap. 217) cuando la pubertad comienza antes de los 8 años en las niñas o los 9 años en los niños.[17] La pubertad precoz central (dependiente de GnRH) se caracteriza por cambios hormonales parecidos a los que ocurren en el momento de la pubertad normal (es decir, un aumento en la liberación pulsátil de LH, un aumento en la respuesta de las gonadotropinas a la GnRH y un aumento en la secreción gonadal de esteroides). La seudopubertad precoz se produce por causas periféricas (gonadales o suprarrenales).[18]

En las niñas, los hamartomas hipotalámicos suponen tan solo el 15% de los casos, otras lesiones del sistema nervioso central suman el 14%, y el síndrome de McCune-Albright (displasia fibrosa poliostótica [cap. 212]), el 6%; el 65% restante es idiopático. La pubertad precoz dependiente de GnRH puede relacionarse con la activación prematura del generador de pulsos de GnRH por una serie de lesiones, o también puede ser idiopática.

Los niños representan solo alrededor del 10% de los casos de pubertad precoz central, pero a menudo presentan causas subyacentes más graves (cap. 216). Por ejemplo, los hamartomas hipotalámicos representan aproximadamente el 40% de los niños con pubertad precoz central dependiente de GnRH, otro 30% son ocasionados por lesiones del sistema nervioso central, las enfermedades familiares representan aproximadamente el 25% de los casos y el resto son idiopáticos.

El tratamiento de la pubertad precoz central dependiente de GnRH se basa en la extirpación quirúrgica del tumor o el tratamiento médico con un análogo de la GnRH de acción prolongada, ya sea como inyecciones mensuales o implantes anuales (caps. 216 y 217). Cuando se suspende el tratamiento en el momento de la pubertad normal, aumentan las concentraciones de esteroides sexuales, se presentan de nuevo los caracteres sexuales secundarios, aumenta el crecimiento y aparecen menstruaciones regulares de forma espontánea.

PROLACTINA

Hiperprolactinemia hipotalámica

Las lesiones hipotalámicas estructurales o infiltrantes pueden disminuir la cantidad de dopamina que llega a las células lactótropas y, por lo tanto, provocar una hiperprolactinemia moderada (habitualmente < 100 ng/ml). Un adenoma hipofisario no secretor con prolongación supraselar extensa puede ocasionar una elevación de las cifras de prolactina que debe ser distinguida de un adenoma secretor de prolactina, que suele elevar los valores de prolactina de 5 a 50 veces más (cap. 205). En pacientes con tumores muy grandes debería medirse la concentración de prolactina sin diluir y a una dilución 1:100 para evitar datos falsos. Una serie de fármacos, especialmente los antipsicóticos, pueden ocasionar una hiperprolactinemia, fundamentalmente al interferir en las catecolaminas centrales.

Hormonas estimulante de la tiroides y adrenocorticótropa

El hipotiroidismo hipotalámico (cap. 207) se debe a una lesión central que daña la secreción de TRH, habitualmente junto con la pérdida de otras hormonas.[19] Ocurre con mucha menos frecuencia que las deficiencias hipotalámicas en la hormona del crecimiento y las gonadotropinas. Las causas moleculares del hipotiroidismo central consisten en mutaciones de los receptores de la TRH y del gen β de la TSH que codifica la glucoproteína β de la TSH. En estos pacientes, la TSH es menos activa biológicamente de lo normal, por lo que se fija peor a los receptores de la TSH. El tratamiento se realiza con L-tiroxina (cap. 207), y los pacientes deberían ser controlados con concentraciones de tiroxina libre (T_4) en vez de con cifras de TSH.

Rara vez las lesiones hipotalámicas provocan una deficiencia de ACTH.

EFECTOS DE LA ENFERMEDAD HIPOTALÁMICA SOBRE OTRAS FUNCIONES NEUROMETABÓLICAS

Otras funciones que son reguladas, al menos en parte, por el hipotálamo comprenden la ingesta de alimentos, el metabolismo de los hidratos de carbono, la termorregulación, el sueño y el comportamiento.

ALTERACIONES EN LA INGESTA DE ALIMENTOS

Obesidad hipotalámica

La destrucción de la porción basomedial del hipotálamo puede inhibir el fenómeno de la saciedad, provocando de este modo una hiperfagia y una obesidad hipotalámica.[20] Dada la situación de las lesiones, a menudo coexisten el hipopituitarismo y la diabetes insípida. No se ha demostrado que la obesidad observada en el pequeño número de pacientes con síndromes de Prader-Willi (cap. 214) y Laurence-Moon-Biedl-Bardet (cap. 214) sea producida por una disfunción hipotalámica.

Anorexia hipotalámica

Las lesiones bilaterales de los núcleos laterales del hipotálamo son muy infrecuentes y pueden destruir las fibras dopaminérgicas nigroestriadas que pasan por esta área, inhibir el apetito, aumentar el recambio periférico de noradrenalina e incrementar el índice metabólico. En comparación, los cambios hormonales observados en pacientes con anorexia nerviosa (cap. 200) se deben a la pérdida de peso, sin datos sobre una anomalía hipotalámica primaria preexistente.

HIPERGLUCEMIA

La respuesta hipotalámica al estrés puede liberar hormona del crecimiento, ACTH y prolactina, que luego estimulan la gluconeogenia, la lipólisis y la resistencia a la insulina, dando lugar a una elevación de las cifras de glucosa en la sangre. Esta respuesta hipotalámica también activa el sistema nervioso simpático, que libera catecolaminas que inhiben la secreción de insulina y estimulan la glucogenólisis.

TERMORREGULACIÓN

Aunque la información sobre la temperatura corporal proviene de diversas señales de retroalimentación,[21] todas ellas parecen converger en un conjunto común de neuronas en el área preóptica del hipotálamo. El hipotálamo anterior y el área preóptica contienen neuronas sensibles a la temperatura que responden a los cambios internos de temperatura iniciando las respuestas termorreguladoras que son necesarias para restablecer y mantener una temperatura constante. Las medidas que disipan el calor comprenden la vasodilatación cutánea, la sudación y el jadeo; las medidas que aumentan el calor corporal son el aumento de la producción metabólica de calor, los temblores y la vasoconstricción cutánea.

La poiquilotermia es consecuencia de la incapacidad de disipar o generar calor para mantener constante la temperatura corporal frente a las diferentes temperaturas ambientales. Esta afección es provocada por lesiones bilaterales, posiblemente debido a isquemia, en el hipotálamo posterior y el mesencéfalo rostral, que son las áreas responsables de la integración final de los eferentes nerviosos termorreguladores. Los pacientes con esta afección no se molestan por los cambios de temperatura y, normalmente, no son conscientes de que tienen ese problema. En función de la temperatura ambiente, pueden presentar hipotermia o hipertermia potencialmente mortales.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Hancox TPM, Skene DJ, Dallmann R, et al. Tick-tock consider the clock: the influence of circadian and external cycles on time of day variation in the human metabolome–a review. *Metabolites*. 2021; 11:328.
2. Cariboni A, Balasubramanian R. Kallmann syndrome and idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: the role of semaphoring signaling on GnRH neurons. *Handb Clin Neurol*. 2021;182:307-15.
3. Gomes-Porras M, Cárdenas-Salas J, Álvarez-Escolá C. Somatostatin analogs in clinical practice: a review. *Int J Mol Sci*. 2020;21:1682.
4. Melmed S. Pituitary-tumor endocrinopathies. *N Engl J Med*. 2020;382:937-50.
5. Mende KC, Pantel TF, Flitsch J. Revived attention for adult craniopharyngioma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021;129:172-7.
6. Solari D, Mastantuoni C, Cavallo LM, et al. Endoscopic endonasal treatment of craniopharyngiomas: current management strategies and future perspectives. *J Neurosurg Sci*. 2023;67:26-35.
7. Dogra P, Bedatsova L, Van Gompel JJ, et al. Long-term outcomes in patients with adult-onset craniopharyngioma. *Endocrine*. 2022;78:123-34.
8. Celik O, Ozyurt S, Saglican Y. Suprasellar germinoma with hypopituitarism in an 18-year-old man: a case report and review of literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;196:106026.
9. Alomari SO, El Houshiemy MN, Bsat S, et al. Hypothalamic hamartomas: a comprehensive review of the literature—part 1: neurobiological features, clinical presentations and advancements in diagnostic tools. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;197:106076.
10. Voortman M, Stern BJ, Saketkoo LA, et al. The burden of neurosarcoidosis: essential approaches to early diagnosis and treatment. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41:641-51.
11. Yavropoulou MP, Tsoli M, Kaltsas G. Neuroendocrine manifestations of Langerhans cell histiocytosis. *Handb Clin Neurol*. 2021;181:127-35.
12. Gasco V, Cambria V, Bioletto F, et al. Traumatic brain injury as frequent cause of hypopituitarism and growth hormone deficiency: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:634415.
13. Quinn M, Agha A. Post-traumatic hypopituitarism—who should be screened, when, and how? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:1-5.
14. Prodam F, Caputo M, Mele C, et al. Insights into non-classic and emerging causes of hypopituitarism. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17:114-29.
15. Millar AC, Faghfoury H, Bieniek JM. Genetics of hypogonadotropic hypogonadism. *Transl Androl Urol*. 2021;10:1401-9.
16. Federici S, Goggi G, Quinton R, et al. New and consolidated therapeutic options for pubertal induction in hypogonadism: in-depth review of the literature. *Endocr Rev*. 2022;43:824-51.
17. Gangat M, Radovick S. Precocious puberty. *Minerva Pediatr*. 2020;72:491-500.
18. Fava D, Calandrino A, Calevo MG, et al. Clinical, endocrine and neuroimaging findings in girls with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107:e4132-43.
19. Zwaveling-Soonawala N, van Trotsenburg ASP, Verkerk PH. TSH and FT4 concentrations in congenital central hypothyroidism and mild congenital thyroidal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1342-8.
20. Shoemaker AH, Tamaroff J. Approach to the patient with hypothalamic obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; dgac678. [Epub ahead of print.]
21. Cramer MN, Gagnon D, Laitano O, et al. Human temperature regulation under heat stress in health, disease, and injury. *Physiol Rev*. 2022;102:1907-89.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

205 ADENOHIPÓFISIS

ROY E. WEISS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La hipófisis se encuentra en la silla turca, que es una parte del hueso esfenoides del cráneo. Está unida a la base del cerebro por un tallo, el infundíbulo, y está contenida en una cápsula que es continua con la duramadre, lo que la sitúa técnicamente fuera de la barrera hematoencefálica. La propia glándula está compuesta de dos partes, la adenohipófisis y la neurohipófisis. La adenohipófisis tiene tres componentes anatómicos: la *pars distalis* (donde se sitúan las células secretoras de hormonas), la *pars tuberalis* (que abraza el infundíbulo) y la *pars intermedia* (que está presente en los niños pero esencialmente ausente en la edad adulta). El infundíbulo contiene fibras nerviosas directas que se dirigen hacia la neurohipófisis y se comunica con la adenohipófisis a través de una red de vasos sanguíneos. El borde inferior de la hipófisis descansa en el suelo de la silla turca, y el borde superior se encuentra justo debajo del quiasma óptico. El crecimiento de la hipófisis en la parte inferior puede conducir a la erosión del suelo de la silla turca y a la invasión del hueso esfenoides y el seno esfenoidal, mientras que el seno cavernoso y la carótida se encuentran lateralmente. El crecimiento superior anormal de la hipófisis explica los problemas visuales que aparecen cuando la hipófisis aumenta de tamaño por un tumor, una hemorragia o una infiltración debido al pinzamiento sobre el quiasma óptico.

Las arterias hipofisarias superior e inferior proporcionan el principal suministro arterial a la adenohipófisis y la neurohipófisis, respectivamente (fig. 205-1). Estos vasos son ramas de las arterias carótidas internas. La arteria hipofisaria superior forma el plexo primario del sistema porta hipofisario en el origen del infundíbulo. La sangre de este plexo fluye hacia abajo por los vasos porta. La parte distal recibe muy poca sangre de la carótida interna y, en cambio, es irrigada principalmente por el sistema venoso: largas venas porta desde el plexo y desde la neurohipófisis a través de vasos porta cortos. Esta anatomía permite que la parte distal se exponga a las hormonas del hipotálamo, la neurohipófisis y la circulación sanguínea general. La falta de aporte arterial directo a la parte distal la hace vulnerable a la isquemia secundaria a hipovolemia e hipotensión. Para la adenohipófisis, el drenaje venoso se realiza a través de las venas hipofisarias; para la neurohipófisis, se realiza a través de las venas porta corta e hipofisaria hasta el seno cavernoso. Este drena hacia los senos petrosos inferiores y luego hacia la vena yugular interna.

BIOPATOLOGÍA

Eje hipofisario

La hipófisis secreta la hormona adrenocorticótropa (ACTH), la hormona estimulante de la tiroides (TSH), la hormona luteinizante (LH), la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona del crecimiento, reguladas en gran medida por señales procedentes del hipotálamo (cap. 204), y también secreta prolactina, regulada en gran medida por la dopamina, así como por la hormona liberadora de tirotropina (v. fig. 205-1). La multitud de efectos que las hormonas de la hipófisis tienen sobre la fisiología y el metabolismo de todo el organismo proporciona un control exquisito de la secreción hormonal regulada a través de múltiples circuitos de retroalimentación y estímulos, no solo procedentes del hipotálamo, sino también de zonas más altas del cerebro y del entorno. Las hormonas hipofisarias son reguladas y secretadas con una variación diurna muy reproducible y con secreción episódica superpuesta durante todo el día y la noche, y se ven influidas por el sueño y la vigilia (cap. 204). Por lo tanto, la medición de las concentraciones hormonales debe tener en cuenta la secreción episódica de las hormonas, y un solo punto en el tiempo puede no reflejar la actividad general del eje. Por ejemplo, el estrés y el dolor (aunque mínimo) de la flebotomía en sí misma podrían ser suficientes para provocar un aumento en la prolactina y el cortisol.

Un ejemplo de regulación del eje es la liberación de hormona tiroidea desde la tiroides bajo el control de la hormona estimulante de la tiroides desde los tirótropos hipofisarios. Cuanta más TSH estimulan los receptores de TSH en las células tiroideas (tirocitos), más hormona tiroidea se libera. Luego, la hormona tiroidea retroalimenta a la hipófisis para disminuir la secreción de más TSH, lo que, a su vez, desactiva la liberación de hormona tiroidea por los tirocitos. Detrás de este proceso se encuentra el hipotálamo, que secreta hormona liberadora de tirotropina (TRH) y estimula la liberación de TSH. Sin embargo, la hormona tiroidea también proporciona retroalimentación al hipotálamo y, de forma independiente de la TSH, desactiva la secreción de TRH. Por lo tanto, las células tirótropas de la hipófisis deben integrar la estimulación positiva de la TRH y, al mismo tiempo, la inhibición por las concentraciones de la hormona tiroidea para modular el grado de liberación de TSH. El proceso aún no está completo, porque la dopamina y otros neurotransmisores de los centros del cerebro situados por encima del hipotálamo pueden estimular e inhibir la TRH, proporcionando así otro nivel de control sobre la secreción de hormona tiroidea. Se pueden describir mecanismos similares de control de retroalimentación de múltiples niveles para el cortisol de la glándula suprarrenal, así como otras hormonas hipofisarias como las gonadotropinas, la prolactina y la hormona del crecimiento. Conocer las bases de la regulación de los ejes hipotálamo-hipófisis-glándula endocrina diana es fundamental para el diagnóstico de las alteraciones en niveles específicos del eje mediante las pruebas de estimulación e inhibición utilizadas clínicamente para evaluar cada eje hipofisario.

HIPOPITUITARISMO

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El hipopituitarismo es una deficiencia de una o más hormonas hipofisarias. La prevalencia se sitúa entre 290 y 455 casos por millón de habitantes, con una incidencia de 42 casos por millón por año. El hipopituitarismo puede ser congénito (con causas genéticas conocidas y desconocidas)[1] y adquirido (tabla 205-1).[2] El panhipopituitarismo se refiere a una anomalía en todas las líneas hormonales hipofisarias.

La causa más frecuente de hipopituitarismo es un tumor, concretamente un macroadenoma en la silla turca. El aumento del tamaño del tumor dentro de los límites de la silla turca puede comprimir las células hipofisarias normales e impedir su funcionamiento. La radiación de la hipófisis, el infarto hipofisario (como el síndrome de Sheehan, causado por una hemorragia posparto grave[3]), la intrusión quirúrgica y

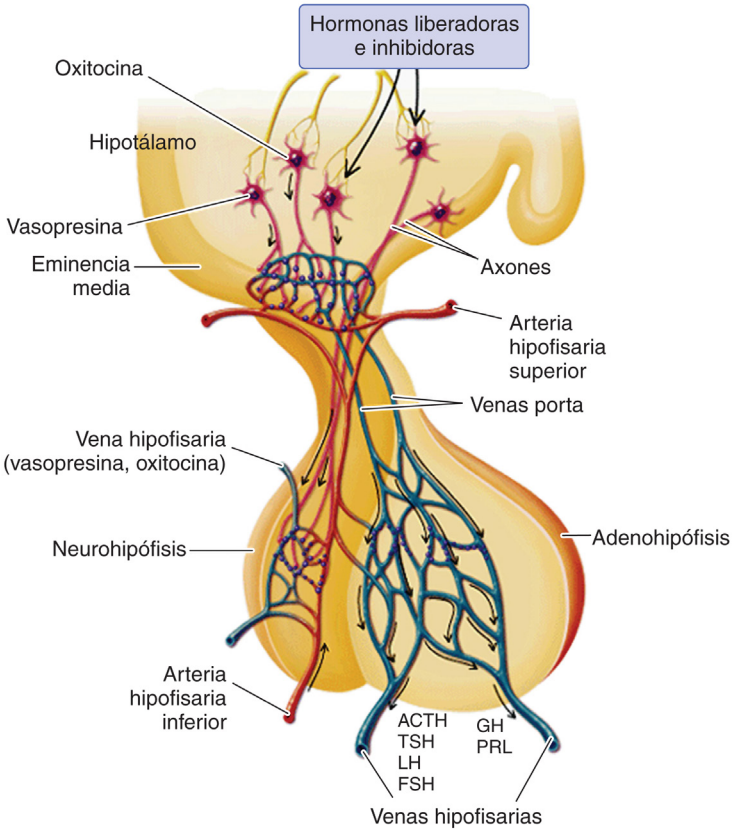

FIGURA 205-1. Las relaciones estructural-funcionales, humorales, endocrinas y neuroendocrinas en la unidad hipotalámico-hipofisaria ponen de relieve la interdependencia singular e íntima de las estructuras nerviosas y la secreción hormonal con la circulación. Los cuerpos de las neuronas productoras de oxitocina y vasopresina situados en el hipotálamo envían axones a través del tallo hipofisario que terminan en la neurohipófisis, donde liberan oxitocina y vasopresina al interior de los vasos sanguíneos en la neurohipófisis. Las neuronas hipotalámicas que producen la hormona liberadora de la hormona del crecimiento, la hormona liberadora de corticotropina, la hormona liberadora de tirotropina y la hormona liberadora de gonadotropina envían sus axones a través de la eminencia media para terminar y liberar sus hormonas en la circulación porta hipofisaria. Esta red de vasos sanguíneos se encuentra en la eminencia media, que rodea el tallo hipofisario y penetra en el lóbulo anterior de la hipófisis. Estas neurohormonas hipotalámicas estimulan a las células sensibles de la adenohipófisis para que secreten la hormona del crecimiento (GH), la hormona adrenocorticótropa (ACTH), la hormona estimulante de la tiroides (TSH), la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH), respectivamente. Las neuronas dopaminérgicas que llegan a la eminencia media son responsables de la inhibición tónica de la secreción de prolactina (PRL) de la adenohipófisis, mientras que la somatostatina liberada por las neuronas somatostatinérgicas inhibe la liberación de GH y de la hormona liberadora de tirotropina. (Tomado de Melmed S. *The Pituitary,* 3rd ed. London: Elsevier; 2011.)

TABLA 205-1 CAUSAS CONGÉNITAS Y ADQUIRIDAS DE HIPOPITUITARISMO

ANOMALÍAS EMBRIOPÁTICAS CONGÉNITAS
Anencefalia
Anomalías de la hendidura de la línea media: displasia septoóptica, encefalocele basal, labio leporino y paladar hendido
Aplasia hipofisaria
Síndrome de Kallmann (anomalía de la GnRH con anosmia)
ANOMALÍAS ADQUIRIDAS
Tumores: adenomas hipofisarios, craneofaringiomas, disgerminomas, meningiomas, gliomas, tumores metastásicos, hamartomas, quistes de la hendidura de Rathke
Radiación
Traumatismos: cirugía, traumatismos contusos externos (cap. 368)
Síndrome de la silla turca vacía
Vasculares
Apoplejía hipofisaria
Síndrome de Sheehan
Aneurisma de la carótida interna
Vasculitis (cap. 249)
Hemorragia subaracnoidea (cap. 377)
Enfermedades inflamatorias e infiltrantes
Sarcoidosis (cap. 83)
Histiocitosis (cap. 155)
Tuberculosis (cap. 299), sífilis (cap. 295)
Granulomatosis con polivasculitis (cap. 249)
Meningitis (cap. 381)
Hipofisitis linfocítica, infundibulohipofisitis
Trastornos metabólicos
Hemocromatosis (cap. 196)
Amiloidosis (cap. 174)
Enfermedad crítica (cap. 88)
Malnutrición (caps. 197 y 198)
Anorexia nerviosa (cap. 200)
Marginación psicosocial
Idiopática

GnRH, hormona liberadora de gonadotropina.

la enfermedad infiltrativa también pueden comprometer el funcionamiento normal de la hipófisis.

Se han comunicado anomalías genéticas en todos los niveles del eje hipotalámico-hipofisario, como defectos en los factores hipotalámicos, en los receptores para los factores hipotalámicos y en los genes para las hormonas hipofisarias. Los defectos en los genes que codifican la hormona específica casi siempre dan lugar a una concentración sérica baja de la hormona.

Aunque el hipopituitarismo congénito puede implicar la deficiencia de una o varias hormonas hipofisarias, los tipos adquiridos de hipopituitarismo suelen implicar simultáneamente a más de una de las hormonas hipofisarias. Los defectos en los genes que codifican factores como los genes *PIT1* y *PROP1* pueden perjudicar la diferenciación de las células hipofisarias. Además, el receptor de la hormona hipofisaria en las respectivas glándulas puede ser defectuoso, lo que ocasiona una resistencia a la acción de las hormonas hipofisarias. Por último, las anomalías genéticas en el gen que codifica la hormona o el receptor de la hormona pueden provocar una intensa deficiencia hormonal.

Las causas funcionales de una función hipofisaria defectuosa pueden observarse en la malnutrición grave (cap. 197), en la anorexia nerviosa (cap. 200) o en pacientes críticos que se encuentran en un estado de privación calórica grave. En estas situaciones, los mecanismos centrales (hipotalámicos y superiores) y los mediadores moleculares (p. ej., las caquexinas y el factor de necrosis tumoral) inhiben la liberación de la hormona hipofisaria. Por lo general, esta forma de hipopituitarismo es reversible cuando mejora la situación calórica.

La lesión cerebral traumática (cap. 368) es una causa cada vez más reconocida de hipopituitarismo.[4] El depósito y la infiltración de proteína amiloide en la amiloidosis (cap. 174), de hierro en la hemocromatosis (cap. 196) o de granulomas (en la sarcoidosis [cap. 83], la tuberculosis [cap. 299] o la granulomatosis con polivasculitis [cap. 249]) también pueden causar hipopituitarismo. La invasión del hipotálamo y la hipófisis por la histiocitosis (cap. 155) o las metástasis del cáncer de mama, el cáncer de pulmón, el melanoma y, en raras ocasiones, el cáncer de colon, pueden alterar la función hipofisaria. El hipopituitarismo también es una complicación poco frecuente de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2).

Además de los defectos hipofisarios congénitos y adquiridos, el hipopituitarismo puede ser consecuencia de un trastorno hipotalámico (cap. 204). La diabetes insípida concurrente, que es indicativa de una disfunción de la neurohipófisis (cap. 206), suele sugerir defectos hipotalámicos e hipofisarios combinados. La hiperprolactinemia, que sugiere la interrupción de la inhibición dopaminérgica hipotalámica de la prolactina, también puede ser consecuencia de defectos hipotalámicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los defectos congénitos suelen observarse poco después del nacimiento, cuando la ausencia de la hormona hipofisaria provoca un retraso del crecimiento o una falta de desarrollo. Los pacientes también pueden presentar un fallo congénito de una función hipofisaria específica y manifestarse con defectos de crecimiento de aparición precoz, retraso puberal o hipotiroidismo.

El hipopituitarismo adquirido se presenta antes en su curso en las mujeres en edad reproductiva porque cualquier perturbación en el medio hipotalámico hipofisario dará lugar probablemente a una anomalía del ciclo menstrual (cap. 218), que requiere la orquestación de múltiples hormonas que son muy sensibles a los cambios en las hormonas hipofisarias. En comparación, los hombres de todas las edades y las mujeres en edad posreproductiva suelen padecer hipopituitarismo durante varios años antes de que se realice el diagnóstico. En estos pacientes, los síntomas pueden ser anodinos (p. ej., fatiga, disminución de la fuerza muscular y de la masa muscular y aumento de la grasa corporal) y no apreciarse hasta muchos años después de la aparición del hipopituitarismo.

Aunque la deficiencia de la hormona del crecimiento puede existir hasta en el 60% de los pacientes con hipopituitarismo, no es probable que dicha deficiencia en un adulto ocasione síntomas tan llamativos como la talla baja que se observa en los niños. Cuando son deficientes múltiples hormonas, las manifestaciones en la edad adulta pueden ser tan sutiles como cambios cutáneos, disminución del funcionamiento sexual, disminución de la masa muscular y aumento de la masa grasa.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del hipopituitarismo en pacientes con masas hipofisarias secretoras o no secretoras suele implicar una combinación de análisis de sangre estáticos y tras estímulos (tabla 205-2), comenzando con el nivel en ayunas matutino de ACTH, TSH, FSH, LH, hormona del crecimiento y prolactina. Si se detectan deficiencias múltiples, es probable que se trate de un panhipopituitarismo. Pueden producirse deficiencias aisladas en una sola hormona hipofisaria, pero si son dos o más las deficientes, es probable que lo sean todas. Las pruebas (v. tabla 205-2) suelen depender de la edad del paciente y del entorno clínico. A menudo no se dispone de una única prueba *gold standard* para cada hormona, por lo que los resultados equívocos en una prueba pueden requerir otra prueba. Por ejemplo, la reserva de hormona del crecimiento en niños suele documentarse mejor con una prueba de estimulación con arginina, mientras que una prueba de hipoglucemia insulínica sería más apropiada en un adulto en el que debería evaluarse al mismo tiempo el eje ACTH. A veces se pueden realizar múltiples pruebas si los resultados de una prueba son dudosos.

El siguiente imperativo diagnóstico es obtener imágenes de la hipófisis para determinar la causa. La resonancia magnética (RM) es el método radiológico de elección para la definición anatómica de la hipófisis y sus estructuras circundantes. La hipófisis normal mide menos de 1 cm de altura y un tumor pequeño (microadenoma) puede ser de tan solo 1 mm, por lo que se necesitan pruebas de imagen de alta calidad. Las imágenes sagitales y coronales son las más útiles (fig. 205-2). El contraste intravenoso puede realzar las imágenes de RM porque la hipófisis normal suele realzar más que los tumores. Cuando el uso de un agente de contraste no está contraindicado, las imágenes en T2 pueden ser útiles para distinguir una hipófisis normal de un tumor (fig. 205-3). En estos casos, la tomografía computarizada (TC) helicoidal también puede ser útil con imágenes sin contraste y poscontraste inmediato.

TRATAMIENTO

El tratamiento incluye la sustitución de las hormonas deficientes (tabla 205-3), pero también debe abordar la causa subyacente (v. tabla 205-1), como la hipofisitis, el síndrome de la silla turca vacía, la apoplejía hipofisaria, las enfermedades infiltrantes, la malnutrición y los tumores hipofisarios.

ENFERMEDADES PRIMARIAS DE LA ADENOHIPÓFISIS

HIPOFISITIS

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La inflamación de la hipófisis se conoce como hipofisitis y puede clasificarse clínicamente como hipofisitis primaria cuando la inflamación aislada de la hipófisis no está asociada a otras afecciones inflamatorias, infecciones o medicamentos, incluidos los inhibidores de los puntos de control.[5] La hipofisitis linfocítica, que es la forma más común de esta rara afección, se da 3 veces más frecuentemente en mujeres, normalmente en la cuarta década y a menudo relacionada con el final del embarazo o los primeros meses tras el parto. La hipofisitis linfocítica también se observa en alrededor del 3 al 8% de los pacientes tratados con inhibidores de los puntos de control inmunitario, concretamente con la clase de inhibidores anti-CTLA-4, con un pico de aparición en una mediana de 2,3 meses tras el inicio de la terapia.[6] Los otros tipos histológicos, hipofisitis granulomatosa y xantomatosa, no se asocian con el embarazo, aunque son más frecuentes en las mujeres. La forma menos común, la hipofisitis plasmocítica o relacionada con IgG4, se da en hombres en una proporción de 2:1, suele presentarse en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 205-2 PRUEBAS PARA DIAGNOSTICAR LA INSUFICIENCIA HIPOFISARIA

HORMONA	PRUEBA	INTERPRETACIÓN
Hormona del crecimiento (GH)	*Prueba de hipoglucemia insulínica:* se administra insulina regular (0,05-0,15 U/kg) por vía i.v., y se extrae sangre a los −30, 0, 30, 45, 60 y 90 min para la medición de la glucosa y la GH	Si aparece hipoglucemia (glucosa < 40 mg/dl), la GH debería aumentar a > 5 µg/l*
	Prueba de arginina-GHRH: bolo i.v. de 1 µg/kg de GHRH seguido de una infusión de 30 min de L-arginina (0,5 g/kg hasta 30 g)	La respuesta normal es GH > 4,1 µg/l
	Prueba del glucagón: 1 mg i.m. con medición de la GH a los 0, 60, 90, 120, 150 y 180 min	La respuesta normal es GH > 3 µg/l
	Prueba de arginina-L-dopa: 500 mg de L-dopa p.o. al inicio de 30 g de arginina en infusión i.v. de una solución al 10% durante 30 min, muestra de sangre a los 30, 60, 90, 120 min	La respuesta normal es GH > 1,5 µg/l
Hormona adrenocorticótropa (ACTH)	*Prueba de hipoglucemia insulínica:* se administra insulina regular (0,05-0,15 U/kg) por vía i.v., y se extrae sangre a los −30, 0, 30, 45, 60 y 90 min para la medición de la glucosa y el cortisol	Si aparece hipoglucemia (glucosa < 40 mg/dl), el cortisol debería aumentar en > 7 µg/dl o a > 20 µg/dl
	Prueba de la CRH: 1 µg/kg de CRH ovina i.v. a las 08:00, con muestras de sangre extraídas a los 0, 15, 30, 60, 90 y 120 min para la medición de la ACTH y el cortisol	En la mayoría de las personas normales, la ACTH basal aumenta de 2 a 4 veces y alcanza un máximo (20-100 pg/ml). Las respuestas de la ACTH pueden encontrarse retrasadas en casos de disfunción hipotalámica. Las concentraciones de cortisol suelen alcanzar los 20-25 µg/dl
	Prueba de estimulación con ACTH: $ACTH_{1-24}$ (cosintropina), 0,25 mg i.m. o i.v. Se mide el cortisol a los 0, 30 y 60 min	Una respuesta normal consiste en cortisol > 18 µg/dl. En la sospecha de deficiencia hipotalámico-hipofisaria, una prueba con una dosis baja (1 µg) puede ser más sensible
Hormona estimulante de la tiroides (TSH)	*Pruebas funcionales tiroideas basales:* T_4 libre, T_3 libre, TSH	Concentraciones bajas de hormona tiroidea libre en el contexto de concentraciones de TSH que no aumentan de forma adecuada
Hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH)	*Concentraciones basales de LH, FSH, testosterona, estrógenos*	En mujeres posmenopáusicas, la LH y la FSH basales deberían estar aumentadas. Concentraciones bajas de testosterona junto con cifras bajas o normales-bajas de LH y FSH son compatibles con deficiencia de gonadotropinas
Prolactina	*Nivel basal de prolactina*	El rango bajo de los niveles de prolactina en hombres y mujeres no está establecido y depende del ensayo. Si la prolactina es indetectable, es probable que exista una deficiencia. Los niveles inferiores a 10 ng/ml indican una posible deficiencia

*Los valores se establecen con análisis policlonales.
ACTH, hormona adrenocorticótropa; CRH, hormona liberadora de corticotropina; FSH, hormona estimulante del folículo; GH, hormona del crecimiento; GHRH, hormona liberadora de la hormona del crecimiento; i.m., intramuscular; i.v., intravenosa; LH, hormona luteinizante; p.o., oral; T_3, triyodotironina; T_4, tiroxina; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

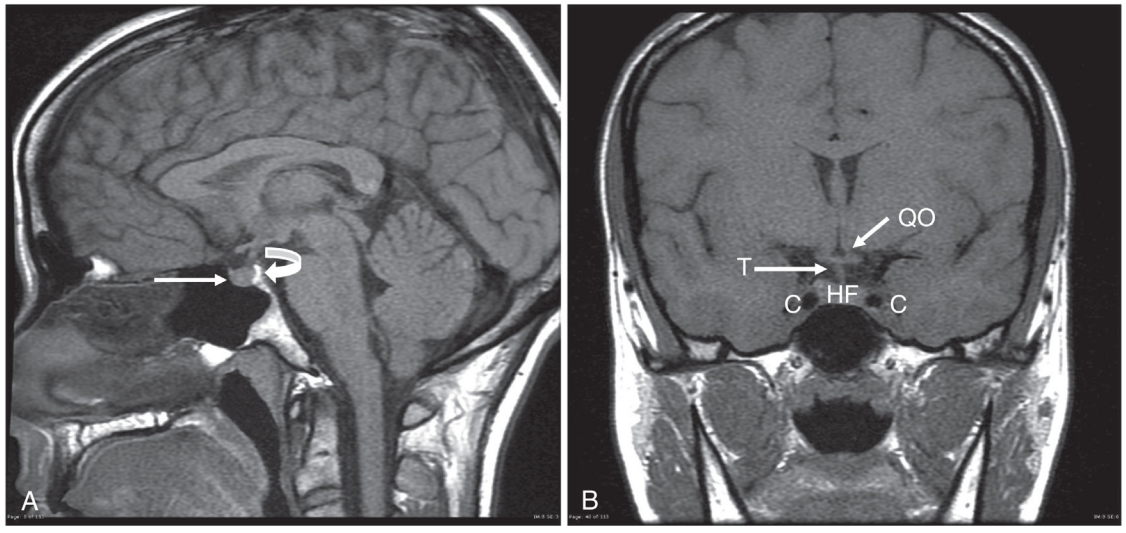

FIGURA 205-2. Imagen de resonancia magnética de una hipófisis normal. A. Corte sagital con contraste. Adenohipófisis normal *(flecha larga),* neurohipófisis *(flecha curva).* **B.** La imagen frontal después del contraste muestra una hipófisis (HF) y un tallo (T) que captan de manera homogénea. Obsérvense las arterias carótidas (C), fácilmente representadas por sus vacíos de flujo. El quiasma óptico (QO) corresponde a los pares craneales dentro de los senos cavernosos.

la séptima década y puede incluir inflamación orbitaria, paquimeningitis hipertrófica y enfermedad del parénquima del sistema nervioso central.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con hipofisitis suelen presentar cefaleas y deficiencias múltiples de hormonas de la adenohipófisis. La diabetes insípida (cap. 206) se registra en aproximadamente el 50% de los pacientes, y la mayoría tienen asociada una hiperprolactinemia leve.

En la resonancia magnética, la hipofisitis suele causar un agrandamiento difuso de la hipófisis y un engrosamiento del tallo medio, con un tamaño selar normal, pero la RM no puede diferenciar de forma fiable la hipofisitis de un adenoma hipofisario.

El diagnóstico definitivo suele realizarse mediante biopsia. Sin embargo, puede inferirse un diagnóstico clínico basándose en las características radiológicas y clínicas durante o justo después del embarazo o si existe una historia próxima de uso de agentes anti-CTLA-4 varios meses antes de la aparición de los síntomas (dolores de cabeza y debilidad).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La cirugía está indicada cuando se necesita una biopsia para el diagnóstico o si hay un efecto de masa. Las pruebas cuidadosas de la función hipofisaria y la reposición de los niveles hormonales fisiológicos[7] son obligatorias, incluso en pacientes que no se someten a cirugía porque, de lo contrario, podrían morir por una insuficiencia corticosuprarrenal no diagnosticada. Las dosis de estrés de corticoesteroides (p. ej., 50 a 75 mg de hidrocortisona i.v. cada 8 h) están indicadas perioperatoriamente.

El pronóstico no está claro, pero tanto las anomalías estructurales como funcionales pueden, en ocasiones, resolverse de manera espontánea. Los glucocorticoides en dosis fisiológicas pueden tener un efecto directo en la limitación de la invasión linfocítica en la hipofisitis linfocítica, pero no existen ensayos prospectivos de tratamiento.

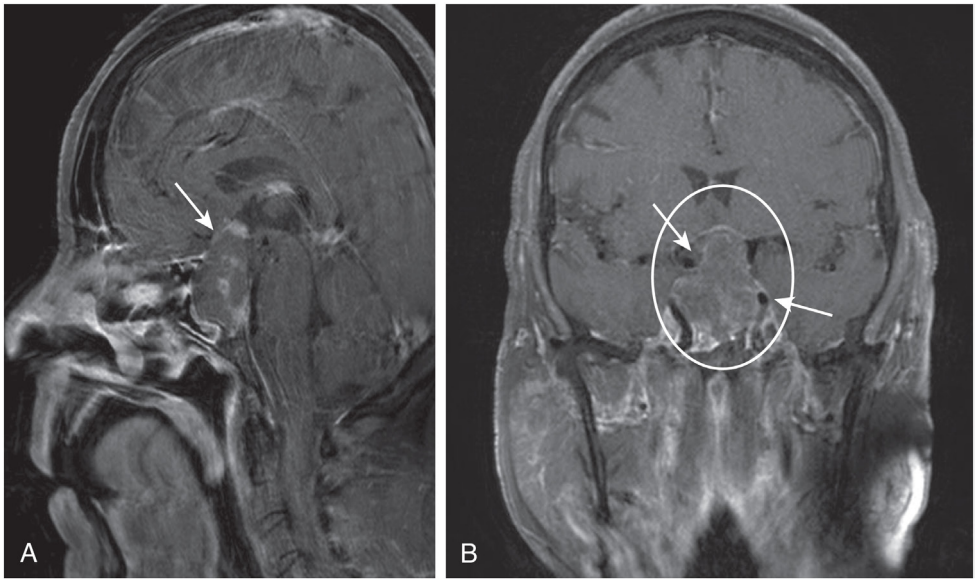

FIGURA 205-3. **Imagen de resonancia magnética de un gran macroadenoma hipofisario. A.** Corte sagital con contraste. Obsérvese la extensión del tumor *(flecha)* por debajo y por encima de la silla turca. **B.** Corte frontal con contraste. El gran tumor delimitado desplaza las arterias carótidas *(flechas),* erosiona el suelo de la silla turca y se extiende hacia los senos.

TABLA 205-3 TERAPIA HORMONAL DE REPOSICIÓN EN EL HIPOPITUITARISMO*

EJE HIPOFISARIO	REPOSICIONES HORMONALES
Hormona del crecimiento (GH)	En niños, GH (0,25 mg/kg) s.c. diaria. En adultos, GH (0,3-1,2 mg) s.c. diaria. Ajuste la dosis para alcanzar concentraciones de IGF-1 en la parte media a superior del intervalo normal. Las mujeres que reciben estrógenos orales requieren dosis más altas
Prolactina	Ninguna; aunque no está disponible clínicamente, se ha utilizado prolactina recombinante humana
Hormona adrenocorticótropa-cortisol	Hidrocortisona (10-15 mg p.o. cada mañana; 5-10 mg p.o. cada tarde) o prednisona (2,5 mg p.o. cada mañana; 2,5 mg p.o. cada tarde). Dosis ajustada según la clínica. Dosis de carga: 50-75 mg de hidrocortisona i.v. cada 8 h
Hormona estimulante de la tiroides	L-tiroxina (0,075-0,15 mg) p.o. al día
Gonadotropinas-gónadas	Para estimular la ovulación en mujeres se pueden usar FSH y LH (o hCG). Para estimular la espermatogenia en hombres se puede usar hCG sola o con FSH En los hombres, enantato de testosterona (100-300 mg) i.m. cada 1-3 semanas o ciclopentilpropionato de testosterona (100-300 mg) i.m. cada 1-3 semanas. También se pueden usar parches transdérmicos de testosterona (5 mg al día). Gel de testosterona, 5-10 g al día† En las mujeres, estrógenos conjugados (0,625-1,25 mg) p.o. los días 1-25 de cada mes, en ciclos con acetato de medroxiprogesterona (5-10 mg) p.o. los días 15-25 de cada mes. También se pueden usar anticonceptivos orales de baja dosis También existen parches transdérmicos con estrógenos
Neurohipófisis	Desmopresina, 0,05-0,2 ml (5-20 µg) por vía intranasal una o dos veces al día, o comprimidos (0,1-0,4 mg cada 8-12 h) o 0,5 ml (2 µg) s.c.

*El tratamiento de reposición viene determinado por los tipos de deficiencias hormonales y por las circunstancias clínicas. En cada caso, los preparados y las dosis recomendadas son representativos, pero deben ser ajustados para pacientes individuales. También existen otros preparados hormonales.
†Varias formulaciones orales de undecanoato de testosterona han sido aprobadas recientemente por la FDA basándose en ensayos de un solo brazo en hombres hipogonadales. https://secure.medicalletter.org/TML-article-1662b.
FSH, hormona estimulante del folículo; hCG, gonadotropina coriónica humana; IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina 1; i.m., vía intramuscular; LH, hormona luteinizante; p.o., vía oral; s.c., vía subcutánea.

APOPLEJÍA HIPOFISARIA

La hipófisis puede verse afectada por una hemorragia, un infarto o ambos. Cuando se produce un infarto hemorrágico repentino y, a veces, muy grave en la hipófisis, se define como apoplejía.[8]

TABLA 205-4 CONDICIONES PREDISPONENTES ASOCIADAS A LA APOPLEJÍA HIPOFISARIA

- Tumor hipofisario
  - Macroadenoma hipofisario no funcionante
  - Determinados tumores funcionantes
- Hipertensión y/o hipotensión
- Tratamiento quirúrgico
  - Cirugía cardíaca (circulación extracorpórea; injertos de revascularización coronaria)
  - Intervenciones importantes de traumatología
- Fármacos
  - Cabergolina
  - Bromocriptina
  - Pruebas de estimulación endocrina (estimulación de la hormona liberadora de tirotropina, prueba de tolerancia a la insulina)
  - Anticoagulantes
  - Estrógenos
- Traumatismo craneoencefálico
- Embarazo y parto (cuando se produce una situación de hemorragia e hipovolemia considerables, llamada síndrome de Sheehan)
- Infecciones
  - Dengue
  - Hipofisitis
- Radioterapia
- Diabetes, mal controlada
- Anemia drepanocítica

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Ciertas condiciones predisponen a un paciente a la apoplejía hipofisaria (tabla 205-4). Aunque todos los tumores hipofisarios grandes corren el riesgo de sufrir un infarto hemorrágico, ciertos tumores hipofisarios funcionales, como los de la enfermedad de Cushing o la acromegalia, pueden ser especialmente propensos. En las mujeres que padecen microprolactinomas tratados con agonistas dopaminérgicos, la interrupción del agonista durante el embarazo puede precipitar una apoplejía hipofisaria.[9] Casi el 25% de todos los pacientes con apoplejía padecen una hipertensión tratada de forma insuficiente. Los principales síntomas y consecuencias de la apoplejía se deben al aumento de la presión dentro de las paredes óseas de la silla turca en la que se encuentra la hipófisis. Un aumento repentino en el contenido de la silla, debido a sangre y edema, produce un aumento de la presión. Este aumento de la presión y la irritación meníngea son responsables de los síntomas neurológicos, incluido el aumento de la presión en el seno cavernoso y las parálisis de los nervios craneales, así como la hemianopsia bitemporal. La extravasación de sangre al espacio subaracnoideo provoca una irritación meníngea. La hemorragia y el infarto asintomáticos en un tumor hipofisario pueden aparecer en el 10-25% de los pacientes, pero la apoplejía verdadera ocurre solo en el 2-10% de los pacientes con tumor hipofisario.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma de presentación más frecuente, la cefalea, puede manifestarse de forma variable desde cefaleas retroorbitarias hasta temporales unilaterales o bilaterales durante la fase aguda de la apoplejía. El conjunto de síntomas de dolor de cabeza, vómitos,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

deficiencia visual y alteración de la conciencia con inestabilidad hemodinámica no es específico de la apoplejía hipofisaria, pero suscita sospechas para el diagnóstico (tabla 205-5). A menudo, esta gravísima presentación constituye la primera manifestación de un posible tumor hipofisario. A medida que se resuelve el infarto hemorrágico, a menudo el paciente queda con hipopituitarismo.

DIAGNÓSTICO

Para evitar la muerte o el deterioro neurológico irreversible es imprescindible un reconocimiento rápido de los pacientes que presentan la tríada de cefalea, vómitos y trastornos visuales. La evaluación clínica debería comenzar con una anamnesis concienzuda obtenida del propio paciente, si está lo suficientemente consciente como para proporcionarla, o de los familiares. Un antecedente de un tumor hipofisario debería suscitar la sospecha de una apoplejía. Puede resultar útil la presencia de otras alteraciones más sutiles asociadas con la disfunción hipofisaria (funcionamiento insuficiente de los sistemas tiroideo, suprarrenal o gonadal).

La piedra angular para el diagnóstico son las imágenes urgentes de resonancia magnética ponderadas en T2. Una TC puede resultar útil cuando una RM no está disponible o no es posible.

Puede resultar útil la medición urgente de la bioquímica sanguínea, incluidos los electrólitos, la función renal, la función hepática, el hemograma completo con plaquetas y el tiempo de protrombina. Dado que más del 80% de los pacientes presentarán una disfunción endocrina, puede resultar útil la medición urgente de T_4 libre, TSH, prolactina y cortisol aleatorio. Otras hormonas hipofisarias, como LH, FSH, estradiol o testosterona, hormona del crecimiento e IGF-1, están disponibles de forma menos rápida y son menos útiles (y menos importantes en el diagnóstico y abordaje iniciales).

El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) no suele resultar diagnóstico y es innecesario si el diagnóstico de apoplejía es seguro. Sin embargo, si existe una hemorragia en el LCR como consecuencia de la apoplejía, se pueden ver eritrocitos, así como una concentración elevada de proteínas y xantocromía.

El diagnóstico diferencial de la apoplejía hipofisaria debería incluir otras afecciones que provocan síntomas de cefalea, vómitos, trastornos visuales e inestabilidad hemodinámica, como infecciones (meningitis [cap. 381]), trombosis del seno cavernoso (cap. 376), migrañas (cap. 367), hemorragia del quiste de Rathke (cap. 377) e hiperemesis gravídica (cap. 221). Cada una de estas afecciones es en sí misma una urgencia médica que requiere un tratamiento específico.

TABLA 205-5 SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA APOPLEJÍA HIPOFISARIA

SÍNTOMA	INCIDENCIA APROXIMADA
Cefalea	95%
Vómitos	70%
Alteraciones de la visión:	
Defecto del campo visual	65%
Disminución de la agudeza visual	50%
Diplopía (PC III, IV, V y VI)	40-100%
Hemiplejía	Infrecuente
Meningismo	Infrecuente
Hipotensión (choque cardiovascular)	95%

PC, pares craneales.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial consiste en la estabilización de la situación hemodinámica con bolos intravenosos de NaCl al 0,9% para mantener una perfusión tisular normal, habitualmente acompañados de glucocorticoides parenterales en dosis altas (100 mg de hidrocortisona cada 8 h por vía intravenosa). Puede ser necesaria una descompresión quirúrgica urgente en pacientes que presenten un deterioro visual o neurológico progresivo.

Aunque el 80% de los pacientes presentan un hipopituitarismo residual después de la apoplejía (con o sin descompresión quirúrgica), algunos pacientes no muestran signos ni síntomas inmediatos de hipopituitarismo. Un mes después del alta hospitalaria y la recuperación del episodio agudo deberían repetirse las pruebas endocrinas para determinar si persiste la alteración endocrina. La repetición de las pruebas confirmará si el paciente necesita permanecer en tratamiento de reposición hormonal de por vida.

Puede producirse una apoplejía recurrente. Se debería obtener una RM de la hipófisis a intervalos de 3 a 6 meses hasta que la anatomía sea estable y, luego, anualmente durante 5 años.

SILLA TURCA VACÍA

La silla turca vacía es un diagnóstico radiológico que se refiere a la observación en las pruebas de imagen de la presencia de LCR en la silla turca que se acompaña de una hipófisis aplanada (fig. 205-4). Una silla turca vacía suele observarse como hallazgo incidental cuando se realiza una resonancia magnética o una tomografía computarizada del cráneo debido a problemas no relacionados con la hipófisis. Puede ser primaria o adquirida cuando un defecto en el diafragma de la silla permite que la membrana aracnoidea se hernie al interior de la silla.[10] Los pacientes con una silla turca vacía adquirida pueden tener antecedentes de infarto hipofisario, cirugía o radiación. Si la hernia ha estado presente durante años, la silla se agranda, probablemente debido a la exposición persistente a la presión intracraneal. La silla turca vacía primaria es más frecuente en las mujeres y puede ir acompañada de hipertensión intracraneal benigna (caps. 175 y 367).

En pacientes asintomáticos no es necesario medir los niveles hormonales a menos que exista la sospecha de una anomalía clínica relacionada con la hipófisis. La función hipofisaria suele ser normal, pero alrededor del 10% de los pacientes presentan una hiperprolactinemia leve, probablemente debido al estiramiento del tallo hipofisario. Dado que la función hipofisaria suele ser normal, no es necesario ningún tratamiento específico. Sin embargo, si existe preocupación sobre un posible hipopituitarismo, debe realizarse una investigación como la descrita anteriormente para el hipopituitarismo (v. tabla 205-2).

TUMORES HIPOFISARIOS

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Los adenomas hipofisarios tienen una incidencia de unos 4 a 7 casos por cada 100.000 y una prevalencia de aproximadamente 1/1.000 habitantes.[11] La proliferación clonal de cualquiera de los diferentes tipos de células de la hipófisis da lugar a la formación de tumores. Los tumores hipofisarios se clasifican clínicamente como funcionantes si producen una o más hormonas en exceso o no funcionantes si no producen un exceso de hormonas en sangre.[12] Dado que la mayoría de los tumores funcionales no tienen

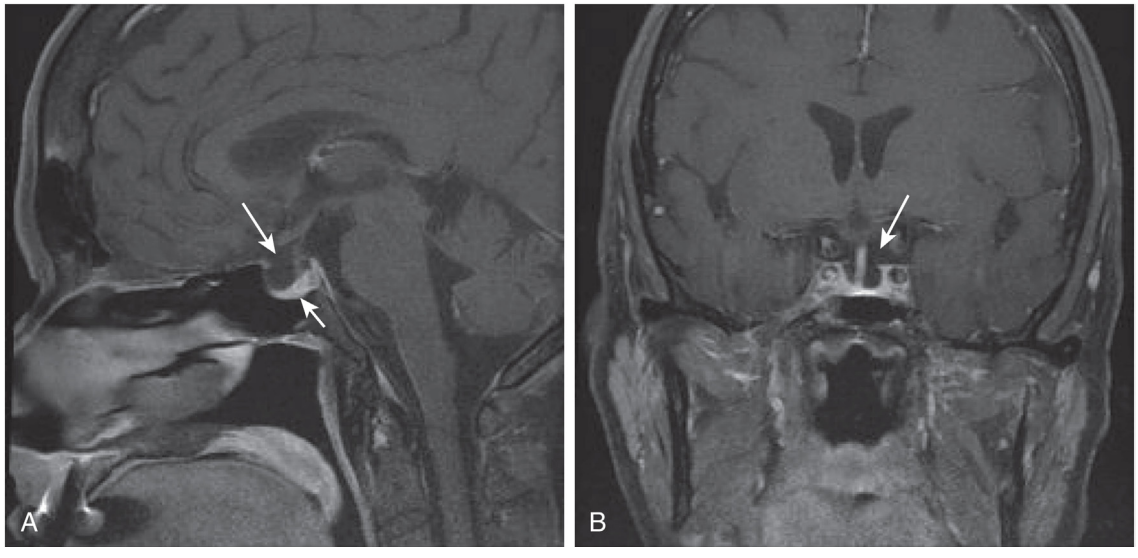

FIGURA 205-4. Imagen de resonancia magnética de una silla turca vacía. A. Corte sagital con contraste. Obsérvese el vacío en la silla turca *(flecha grande)* con compresión de la hipófisis normal contra la silla turca *(flecha pequeña)*. **B.** Corte frontal con contraste. La silla turca está rellena de líquido cefalorraquídeo y aparece como vacía.

una retroalimentación fisiológica adecuada debido a su naturaleza oncológica, suelen provocar el síndrome clínico del exceso hormonal. Sin embargo, algunos tumores funcionales no dan lugar a niveles sanguíneos excesivos de la hormona, debido a un defecto en el procesamiento o la liberación intracelular.

Es probable que los prolactinomas, que pueden representar hasta el 50% de los tumores hipofisarios, se formen cuando la proliferación de las células lactótropas produce un exceso de prolactina que da lugar a galactorrea e hipogonadismo. Las células somatótropas, que producen la hormona del crecimiento; las corticótropas, que producen la ACTH, y las gonadótropas, que producen la LH y la FSH, representan en conjunto del 10 al 20% de los adenomas. Los tumores no funcionantes, que fundamentalmente provocan un efecto de masa o hipopituitarismo, representan del 10 al 25%. Además de funcionales y no funcionales, los tumores se clasifican por su anatomía basándose en estudios de imagen. Los microadenomas tienen menos de 10 mm de diámetro, mientras que los macroadenomas tienen más de 10 mm de diámetro (y normalmente con extensión extraselar).

Los adenomas hipofisarios son monoclonales y pueden ser localmente invasivos, pero rara vez son malignos. Las mutaciones somáticas causantes de la mayoría de los tumores hipofisarios siguen siendo desconocidas, pero se reconocen al menos seis tipos de predisposiciones hereditarias a los tumores hipofisarios (tabla 205-6). Cuando se detectan macroadenomas en niños o cuando existen antecedentes familiares de adenomas hipofisarios, las pruebas genéticas están justificadas para poder realizar un seguimiento adecuado antes de que el paciente sea sintomático. La expansión local del tumor puede provocar dolores de cabeza. El efecto de masa del tumor también es responsable de los problemas del campo visual temporal asociados con los macroadenomas que se expanden en la región supraselar y se apoyan contra el quiasma óptico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de los tumores hipofisarios dependen en gran medida de si son funcionales y de si su tamaño afecta a la función normal de la hipófisis y, por consiguiente, produce síntomas clínicos de hipopituitarismo.[13] En general, el diagnóstico de un tumor debido a un exceso o disminución de la secreción hormonal presenta la mayor dificultad clínica.

El tamaño del tumor suele ser proporcional a la cantidad de hormona que produce cuando está en funcionamiento. Algunos tumores suelen diagnosticarse antes y, por lo tanto, suelen ser más pequeños en el momento del diagnóstico que otros. Por ejemplo, los gonadotropinomas suelen ser diagnosticados como macroadenomas, porque sus síntomas suelen ser más sutiles que los de los tumores secretores de TSH, cuyos síntomas se manifiestan pronto y, por ello, suelen ser más pequeños en el momento del diagnóstico.

Como ocurre con el hipopituitarismo de todas las causas, los tumores hipofisarios se han diagnosticado históricamente con más frecuencia en mujeres en edad reproductiva porque incluso una ligera perturbación en el medio hormonal alterará las múltiples interacciones hormonales necesarias para un período menstrual normal (cap. 219). En hombres o mujeres posmenopáusicas, ligeras alteraciones en las concentraciones hormonales (ya sea exceso o deficiencia) no se suelen apreciar durante varios años. Más recientemente, el diagnóstico de adenomas hipofisarios es a menudo un hallazgo incidental en un estudio de imagen obtenido por razones no relacionadas (p. ej., un accidente de tráfico, cefaleas o un efecto de masa intracerebral no hipofisario), y un microadenoma hipofisario es un hallazgo incidental. Estos hallazgos se denominan «incidentalomas», que, de otro modo, habrían evitado la detección clínica, porque son asintomáticos o latentes. Los incidentalomas pueden encontrarse hasta en un 10% de algunas series de autopsias, por lo que son más frecuentes que los tumores hipofisarios encontrados en vida. Incluso tras una cuidadosa evaluación endocrina de los pacientes con tumores incidentales, solo se encuentra hiper- o hiposecreción de hormonas hipofisarias en un pequeño porcentaje, y dichos tumores incidentales no suelen aumentar de tamaño con el tiempo.[14]

Además de los efectos hormonales, otros motivos para sospechar una masa hipofisaria son las cefaleas y las alteraciones del campo visual. Se ha informado de que entre el 33 y el 72% de los pacientes con una lesión hipofisaria tienen dolores de cabeza, un porcentaje superior al 22% de las mujeres y al 11% de los hombres de la población general que se quejan de dolores de cabeza (cap. 367), pero discernir qué pacientes tienen un dolor de cabeza debido a la lesión hipofisaria y cuáles tienen una causa no relacionada con el dolor de cabeza es todo un reto. Las cefaleas debidas a lesiones hipofisarias son más frecuentes en las mujeres y en pacientes con quistes de la hendidura de Rathke y apoplejía.

Los campos visuales gravemente deteriorados pueden revelarse en la exploración mediante pruebas de confrontación. Los campos visuales superior y temporal son los más afectados.

La RM es la piedra angular del diagnóstico de los tumores no funcionantes y clave para la evaluación de los tumores funcionantes. Si existe algún signo en la RM de que el tumor está cerca o se apoya en el quiasma, se debería realizar una campimetría formal. El diagnóstico específico de los adenomas hipofisarios que secretan activamente una hormona se basa en los niveles hormonales basales seguidos de pruebas de provocación (tabla 205-7).

TRATAMIENTO

Tratamiento quirúrgico

La primera línea de terapia para los tumores hipofisarios que requieren tratamiento es la cirugía (vídeo 205-1). La principal excepción es para los prolactinomas (incluso los que son macroadenomas y provocan alteraciones del campo visual, dolores de cabeza y signos y síntomas de hipopituitarismo selectivo), para los que el tratamiento médico es el primer modo de tratamiento. Las indicaciones de cirugía son, entre otras, la descompresión de los efectos de masa, la evitación de una mayor expansión tumoral y la normalización de las concentraciones hormonales. El abordaje endoscópico transesfenoidal es el método de referencia para la descompresión o extirpación. La craneotomía subfrontal se reserva para tumores que requieren una exploración extraselar extensa. La cirugía transesfenoidal resulta eficaz, con una tasa de complicaciones de menos del 5% y una tasa de mortalidad del 1% en centros experimentados, pero las posibles secuelas consisten en sinusitis, hemorragia, fuga de LCR, hipopituitarismo y lesión del nervio óptico. Alrededor del 5% de los pacientes presentan una diabetes insípida pasajera postoperatoria que rara vez persiste. Alrededor del 80-90% de los microadenomas y solo del 30-60% de los macroadenomas se curan por completo con la hipofisectomía transesfenoidal, y la mayoría de los pacientes restantes mejoran notablemente en cuanto a sus concentraciones hormonales.

Radioterapia

La radiación (normalmente 45 Gy) puede ser una terapia complementaria después de la cirugía o utilizarse en combinación con la terapia médica después de que la cirugía curativa haya fracasado, según las pruebas radiográficas o endocrinas, o cuando la cirugía no sea capaz de extirpar el tumor por completo. La radioterapia estereotáctica CyberKnife puede administrar en una sola sesión la misma dosis total que proporcionaría un ciclo de 5 semanas de radioterapia externa tradicional. El tratamiento CyberKnife evita la radiación de estructuras críticas radiosensibles, pero la respuesta puede llevar de meses hasta varios años. Para lesiones intraselares se puede realizar un tratamiento con haz de protones, aunque está disponible en pocos centros. La radiación proporciona una remisión completa, y resulta más útil para macroadenomas no funcionantes y para pacientes que presentan algo de tumor postoperatorio residual o un tumor visible. Por regla general, las complicaciones se relacionan con la dosis y consisten en hipopituitarismo parcial o completo (50-70% de los pacientes), segundos tumores en el campo de radiación (aproximadamente el 2% de los pacientes durante un período de 20 años), disfunción cognitiva, daño al nervio óptico y accidente cerebrovascular. La radioterapia estereotáctica parece producir tasas de complicación similares de hipopituitarismo, pero menos accidentes cerebrovasculares que la radioterapia externa convencional.

Tratamiento médico

La terapia médica varía según el tipo de tumor (para más detalles, v. más adelante). La terapia médica es el tratamiento primario de los prolactinomas, pero es una opción secundaria cuando la cirugía no es curativa o está contraindicada por otros tumores hipofisarios.

TABLA 205-6 SÍNDROMES HEREDITARIOS DE ADENOMAS HIPOFISARIOS

SÍNDROME	TUMOR HIPOFISARIO	PATOGENIA MOLECULAR	MODO DE HERENCIA	OTRAS MANIFESTACIONES
McCune-Albright	F/NF	*Gsα SU*	Mutación somática	Disfunción ovárica, ósea, tiroidea
Neoplasias endocrinas múltiples*	F (30% PRL)/NF	Menina *(MEN1)* y MEN4 *(CDKN1B)*	AD	Tumores paratiroideos y de páncreas
Síndrome del adenoma hipofisario familiar aislado (FIPA)*	F/NF	Proteína que interactúa con el receptor de hidrocarburos de arilo *(AIP)*	AD con penetrancia variable	Ninguna
Complejo de Carney (con o sin PPNAD)	1/3 con Cushing	Subunidad reguladora de tipo 1A de la proteína cinasa A *(PRKARIA)*	AD	Mixomas auriculares, pigmentación cutánea irregular, schwannomas
Enfermedad corticosuprarrenal nodular pigmentada primaria (PPNAD)	Cushing	Subunidad de la succinato deshidrogenasa *(SDH)*	AD	Feocromocitomas, paragangliomas
Gigantismo de la segunda infancia	GH	*CD40LG, ARHGEF6, RBMX, GPR101*	Ligada al cromosoma X	Gigantismo

*Los tumores son generalmente más invasores y ocurren a una edad más temprana.
AD, autosómica dominante; F, funcionante; GH, hormona del crecimiento; NF, no funcionante; PRL, prolactina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 205-7 PRUEBAS SELECCIONADAS PARA CONFIRMAR EL EXCESO DE FUNCIÓN HIPOFISARIA

HORMONA	PRUEBA	INTERPRETACIÓN
Hormona del crecimiento (GH)	*IGF-1 basal*	Las elevaciones del IGF-1 son compatibles con acromegalia cuando se interpretan en el contexto de la edad y el estado nutricional
	Prueba de inhibición de la glucosa oral: tras una carga de 75 g de glucosa, se mide la GH a los −30, 0, 30, 60, 90, 120 min	La GH debería ser reducida a < 1 µg/l en personas normales con radioinmunoanálisis policlonales; < 0,4 µg/l con análisis monoclonales de dos sitios. La GH puede aumentar de forma paradójica en la acromegalia
Prolactina	*Concentraciones basales de prolactina*	La elevación de la prolactina (> 200 µg/l) es compatible con un prolactinoma. Cuando las concentraciones de prolactina se encuentran entre 20 y 200 µg/l, se deberían tener en cuenta otras causas de hiperprolactinemia
Hormona adrenocorticótropa (ACTH)	*Medición del cortisol libre en la orina de 24 h*	La elevación de la concentración es indicativa de síndrome de Cushing, pero también tiene otras varias causas
	Cortisol salival a medianoche: tubos especiales con torundas de algodón disponibles para recoger saliva de las 23:00 h a las 00:00 h	En personas normales, el cortisol salival de medianoche es muy bajo debido a la variación diurna normal. En pacientes con síndrome de Cushing, el cortisol salival está elevado
	Prueba de inhibición con dexametasona durante la noche: dexametasona (1 mg) p.o. a medianoche, seguido de cortisol plasmático a las 08:00 h	En personas normales, se debería reducir el cortisol matutino a < 5 µg/dl. Una prueba normal descarta el síndrome de Cushing. Otros trastornos pueden ocasionar ausencia de inhibición normal
	Prueba de la CRH: se administra CRH ovina (1 µg/kg) i.v., y se extraen la ACTH y el cortisol a los −15, 0, 15, 30, 60, 90 y 120 min	En la enfermedad de Cushing, suele existir un aumento del 50% en la ACTH y un aumento del 20% en el cortisol. El adenoma suprarrenal se asocia a inhibición de la ACTH. La ACTH ectópica se asocia con concentraciones basales altas de ACTH y cortisol que no se ven afectadas por la CRH
	Muestreo de ACTH de los senos petrosos: se cateteriza de forma bilateral el seno petroso inferior, y se compara la ACTH plasmática con muestras periféricas simultáneas. La toma de muestras puede realizarse junto con la estimulación con CRH o vasopresina	En la enfermedad de Cushing, el cociente de ACTH en el seno petroso con respecto a la periferia es al menos de 2 en situación basal y al menos de 3 después de la CRH. En la ACTH ectópica, el cociente del seno petroso con respecto a la concentración periférica es < 1,5
Hormona estimulante de la tiroides (TSH)	*Pruebas funcionales tiroideas basales*	Una TSH inadecuadamente normal o elevada en el contexto de un aumento de las concentraciones de hormona tiroidea libre es compatible con un tumor productor de TSH u otras causas de secreción inapropiada de TSH
	Concentración de la subunidad α libre	Las concentraciones elevadas asociadas con una TSH inapropiadamente elevada son indicativas de un tumor productor de TSH
Hormona estimulante del folículo (FSH), hormona luteinizante (LH)	*FSH, LH, testosterona basales*	Las concentraciones elevadas de LH y testosterona en los hombres son compatibles con tumores secretores de LH. La FSH elevada y la testosterona baja-normal son indicativas de un tumor productor de FSH si no existe una insuficiencia gonadal primaria. En las mujeres, la evaluación del exceso de secreción hormonal resulta difícil debido a los cambios durante el ciclo menstrual y en la menopausia

CRH, hormona liberadora de corticotropina; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina.

PRONÓSTICO

En general, cuanto antes se inicie el tratamiento para descomprimir el quiasma (con cirugía o, en el caso de un prolactinoma capaz de responder desde el punto de vista médico, con la medicación adecuada), más probable es que se restablezca la visión; no obstante, se ha observado una mejora visual incluso después de meses de deterioro del campo visual. Incluso tras la aparente curación quirúrgica, aproximadamente el 10-20% de los tumores recidivan en el transcurso de varios años, como se manifiesta por la hipersecreción de sus hormonas, y es más probable una recidiva si el tumor se extendió al espacio supraselar o se fragmentó al ser extirpado.

HORMONA DEL CRECIMIENTO

BIOPATOLOGÍA

La hormona del crecimiento es el principal regulador del crecimiento de los huesos y otros tejidos. El gen de la hormona del crecimiento humano, junto con otros cuatro genes relacionados, se encuentra en el locus de la hormona del crecimiento en el cromosoma 17, donde, por duplicación génica, estos genes son intercalados en la misma orientación transcripcional. Los cinco genes no solo presentan un alto grado de identidad de secuencia, sino que también existen como isoformas múltiples según empalmes variables. La variante expresada en las células somatótropas de la hipófisis da lugar a dos isoformas. El crecimiento puede producirse en el feto y en el estado posnatal temprano, con independencia de la hormona del crecimiento; pero, poco después del parto, la hormona del crecimiento controla el crecimiento y su deficiencia se traduce en enanismo.

La hormona del crecimiento es una hormona peptídica cuyo receptor se encuentra en la superficie celular. La hormona del crecimiento promueve la dimerización de dos receptores de la hormona del crecimiento y activa la JAK2 por fosforilación de residuos de tirosina. La JAK2 activada a su vez activa la STAT y una cascada completa de factores de señal, provocando, de este modo, la activación nuclear.

Los efectos metabólicos de la hormona del crecimiento son tanto directos, por interacción con sus receptores tisulares, como mediados por un factor sérico secretado por el hígado (somatomedina o factor de crecimiento similar a la insulina 1 [IGF-1]). A su vez, el IGF-1 actúa sobre una variedad de tejidos para estimular el crecimiento del organismo. El IGF-1 también se produce en una serie de tejidos como el músculo liso, la piel, los pulmones, los huesos y los cartílagos. Sin embargo, además de la producción de IGF-1 en los diversos tejidos, la hormona del crecimiento provoca la hidrólisis de los triglicéridos en el tejido adiposo. En el músculo esquelético, la hormona del crecimiento aumenta la captación de aminoácidos y la retención de nitrógeno, de forma similar a lo que cabría esperar en el músculo en ejercicio. La hormona del crecimiento también estimula la glucogenólisis y la gluconeogenia.

DEFICIENCIA DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO

BIOPATOLOGÍA

La deficiencia de la hormona del crecimiento en los niños puede deberse a defectos hipotalámicos en la producción, liberación o detección de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH). La deficiencia también puede ser producida por cualquier trastorno congénito del desarrollo de la hipófisis o por alteraciones del sistema nervioso central, como tumores (craneofaringioma, germinoma, ependimoma, adenoma hipofisario, meningioma, meduloblastoma, glioma, quiste de la hendidura de Rathke y quiste aracnoideo). La interrupción posquirúrgica del eje hipotalámico-hipofisario, los traumatismos, la radiación o la infiltración también pueden ocasionar una deficiencia de la hormona del crecimiento. La deficiencia aislada de la hormona del crecimiento, que es la forma más frecuente de deficiencia distinta de la familiar, es responsable de la mayoría de los casos de hipopituitarismo en los niños. La deficiencia de la hormona del crecimiento también puede producirse en combinación con otros defectos de la hormona hipofisaria, como ya se ha comentado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los niños, la deficiencia de la hormona del crecimiento se manifiesta fundamentalmente por un crecimiento lento. Debido a que hay otras hormonas y factores que también estimulan el crecimiento, los niños no suelen ser pequeños para la edad gestacional al nacer, pero pueden manifestar hipoglucemia debido al efecto contrarregulador de la hormona del crecimiento. Se produce un aumento en la grasa corporal, lo que puede dar lugar a un aspecto de que el niño es más joven que la edad establecida, y el hipogonadismo o los genitales pequeños pueden estar presentes de manera variable. Por lo general, a los niños se les diagnostica cuando se observa que son más bajos que sus compañeros, en las visitas de puericultura, cuando entran en el colegio o en la pubertad.

DIAGNÓSTICO

En los niños, el diagnóstico de deficiencia aislada de la hormona del crecimiento se realiza de manera más fiable mediante mediciones cuidadosas del crecimiento, una anamnesis concienzuda para descartar otras causas de retraso del crecimiento (acidosis tubular renal [cap. 104], enfermedad tiroidea [cap. 207], síndrome de Turner en niñas u otra enfermedad crónica) o deficiencias hormonales combinadas. Dado que la hormona del crecimiento se secreta de forma episódica, para confirmar el diagnóstico también resultan útiles las mediciones de la hormona del crecimiento, el IGF-1 y la proteína transportadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-3) séricos. Los niveles

de la hormona del crecimiento son típicamente bajos, pero los niveles de la hormona del crecimiento son elevados en el síndrome de enanismo de Laron, debido a un fallo en la estimulación del IGF-1 causado por mutaciones en el receptor de la hormona del crecimiento. La secreción de la hormona del crecimiento disminuye con el envejecimiento, y los individuos de edad avanzada presentan a menudo reducciones leves y aparentemente asintomáticas de los niveles basales de la hormona del crecimiento.[15]

A menos que ya se haya confirmado un trastorno hipofisario, suelen ser necesarias pruebas de provocación para diagnosticar una deficiencia de la hormona del crecimiento que sea suficiente para justificar una terapia de sustitución[16] (v. tabla 205-2). Los niños diagnosticados de deficiencia idiopática de la hormona del crecimiento deberían ser estudiados de nuevo de adultos si fueron diagnosticados de forma insuficiente o presentaron una forma leve que se resolvió en la edad adulta. Si un adulto presenta una deficiencia de tres hormonas hipofisarias y tiene una concentración de IGF-1 por debajo del límite inferior de lo normal, no son necesarias pruebas de estimulación.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la deficiencia aislada de hormona del crecimiento en la infancia es la sustitución de la hormona del crecimiento. La lonapegsomatropina (0,24 mg/kg/semana) se recomienda sobre la somatropina (20 a 35 µg/kg/semana por vía subcutánea, dividida en 6 o 7 dosis diarias).[A1] El crecimiento promedio es de 9-10 cm en el primer año de tratamiento, y luego comienza a disminuir a 6-7 cm por año durante los siguientes 2 años. En el momento de la pubertad, la dosis suele aumentarse a 70 µg/kg/día mientras se controlan los niveles séricos de IGF-1 e IGFBP-3 para asegurarse de que no superan en más de 2 desviaciones estándar el límite superior de la normalidad. Si el crecimiento se ralentiza, se debería comprobar la función tiroidea, porque en algunos niños que son tratados con hormona del crecimiento aparece hipotiroidismo.

El tratamiento de la deficiencia de hormona de crecimiento de inicio en la edad adulta se realiza con hormona de crecimiento recombinante humana, de 2,0 a 5,0 µg/día por vía subcutánea. El objetivo es comenzar con dosis bajas y aumentarlas gradualmente hasta alcanzar una concentración sérica de IGF-1 en el rango medio normal para la edad. En las mujeres premenopáusicas o que toman estrógenos orales sustitutivos, la dosis es de 3,0 µg/día. La dosis se suele administrar por la tarde para imitar la variación diurna en la secreción de hormona del crecimiento en condiciones fisiológicas. La evaluación de la grasa y la masa muscular, así como la evaluación objetiva de la calidad de vida, pueden resultar útiles para controlar el tratamiento. Aunque generalmente es seguro, las complicaciones del tratamiento consisten en retención de líquidos (que ocasiona edema de las extremidades inferiores o síndrome del túnel carpiano) e intolerancia leve a la glucosa. Las contraindicaciones para el tratamiento son, entre otras, las neoplasias malignas conocidas, la hipertensión intracraneal y la retinopatía proliferativa. La duración del tratamiento suele ser prolongada. La lonapegsomatropina, que es la formulación de acción prolongada de la hormona del crecimiento, también puede ser eficaz en adultos,[A2] pero actualmente no ha sido aprobada para el tratamiento semanal en la deficiencia de hormona del crecimiento de inicio en la edad adulta.

EXCESO DE HORMONA DEL CRECIMIENTO: ACROMEGALIA Y GIGANTISMO

La acromegalia es una enfermedad con crecimiento excesivo y trastornos metabólicos producidos por la proliferación de las células somatótropas hipofisarias y la secreción excesiva de hormona del crecimiento. Si no se trata, da lugar a una desfiguración pronunciada de las partes acras y la cara, cardiopatía, cáncer, alteraciones metabólicas, como diabetes, y una mayor mortalidad.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La incidencia de la acromegalia se sitúa entre 0,2 y 1,1 casos por cada 100.000 habitantes, con una prevalencia de entre unos 8 y 14 casos por cada 100.000. La mediana de edad en el momento del diagnóstico se sitúa en la quinta década, tras un retraso diagnóstico de unos 5 años.

Un factor hipotalámico, el factor inhibidor de la liberación de somatotropina, inhibe la liberación de la hormona del crecimiento, mientras que la hormona liberadora de la hormona del crecimiento estimula tanto su síntesis como su liberación. Otros secretagogos de la hormona del crecimiento, como la grelina del tubo gastrointestinal, se unen directamente a los receptores estimulantes de la hormona del crecimiento en el hipotálamo y provocan la liberación de la hormona del crecimiento. Además, en la acción de la hormona del crecimiento interviene como mediador el IGF-1 hepático, que inhibe la síntesis de la hormona del crecimiento al estimular el factor inhibidor de la liberación de somatotropina en el hipotálamo y la hipófisis. Por lo tanto, la acromegalia puede deberse a adenomas hipofisarios que producen cantidades excesivas e incontroladas de hormona del crecimiento, a la producción ectópica de hormona del crecimiento por tumores de células de los islotes (cap. 211) o linfomas (caps. 171 y 172), o a la producción ectópica de hormona liberadora de hormona del crecimiento en tumores carcinoides bronquiales (cap. 177), cánceres de pulmón de células pequeñas (cap. 177), cánceres medulares de tiroides (cap. 207) o feocromocitomas (cap. 209).

El gen *MEN1*, que codifica la menina, se asocia con defectos en la metilación de histonas, acromegalia sindrómica, glándulas paratiroides hiperplásicas, y tumores neuroendocrinos y la adenohipófisis. En el 50% de estos pacientes se forman adenomas hipofisarios, y el 10% de esos tumores secretan hormona del crecimiento. Las mutaciones activadoras de la subunidad α de Gs producen una actividad de Gs independiente del ligando, provocando así una elevación de las concentraciones de AMPc e hipersecreción de la hormona del crecimiento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Al encontrarse por primera vez con pacientes con un exceso de hormona del crecimiento, el apretón de manos de una mano grande, envolvente y pastosa y una voz áspera y resonante pueden ser los primeros indicios de acromegalia. Con frecuencia, los síntomas asociados con la hipersecreción de la hormona del crecimiento no se reconocen durante 10 años o más tras su aparición a menudo sutil. Los rasgos faciales toscos clásicos no suelen ser evidentes de inmediato, sino que se reconocen retrospectivamente y tras observar fotografías anteriores (fig. 205-5). Dado que estos tumores hipofisarios solo se suelen diagnosticar años después del inicio de los síntomas,[17] suelen ser macroadenomas en el momento de la presentación (75%). Los dolores de cabeza son un síntoma inicial hasta en el 60% de los pacientes, y el 10% presentan la hemianopsia temporal clásica. Puede existir una talla alta en función de cuándo comenzó el exceso de hormona del crecimiento, y la edad más temprana de inicio se correlaciona con la talla más alta.

Los efectos son más evidentes en los huesos y los tejidos blandos con sobrecrecimiento óseo. Con frecuencia se observa un maxilar inferior saliente, dientes separados, maloclusión, sobremordida mandibular y macroglosia. El crecimiento excesivo de los tejidos blandos de la faringe puede provocar apnea del sueño (cap. 374). El aumento de tamaño de la nariz y los huesos faciales da lugar a una frente prominente. El aumento de tamaño de los huesos y los tejidos blandos también explica los cambios que los pacientes pueden observar en su talla de anillos, zapatos o sombrero. El crecimiento de los tejidos blandos, como los múltiples papilomas cutáneos, a menudo se asocia con pólipos premalignos de colon y cáncer de colon (cap. 179). La hiperhidrosis en reposo es muy frecuente. Pueden producirse neuropatías, como el síndrome del túnel carpiano (cap. 388), a consecuencia de la compresión del nervio. El aumento del riesgo de hipertensión, diabetes mellitus e hipertrofia miocárdica predispone a los pacientes a la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca.

DIAGNÓSTICO

Dado que la hormona del crecimiento es secretada de manera pulsátil y a elevadas amplitudes (> 50 ng/ml), las mediciones aleatorias no resultan muy útiles para diagnosticar o descartar la acromegalia. Una forma mejor de detectar la acromegalia es medir los niveles de IGF-1 (que se correlacionan bien con la secreción diaria de hormona del crecimiento y con la actividad de la enfermedad) o medir la hormona de crecimiento tras una prueba oral de tolerancia a la glucosa de 2 h y 75 g (v. tabla 205-7). En la acromegalia, la administración de glucosa no reducirá las concentraciones de la hormona del crecimiento por debajo de 1 ng/ml en el inmunoanálisis de anticuerpos policlonales ni por debajo de 0,4 ng/ml en el análisis inmunorradiométrico quimioluminiscente. Se debería medir la secreción simultánea de prolactina, ya que un porcentaje considerable de tumores secretan hormona de crecimiento y prolactina a la vez, y estos hallazgos tienen implicaciones para el tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos.

Una vez que se ha realizado el diagnóstico de acromegalia según una evaluación endocrina completa, se debería obtener una RM para determinar la extensión del crecimiento tumoral. Aunque el 90% de los pacientes presentan un adenoma hipofisario visible en la RM, el 10% de los pacientes muestran una silla turca vacía. Las infrecuentes causas de acromegalia distintas de las hipofisarias consisten en tumores hipotalámicos que producen un exceso de hormona liberadora de la hormona del crecimiento o tumores distintos de los endocrinos que secretan hormona del crecimiento ectópica. En ocasiones, el muestreo venoso selectivo sobre lechos tumorales identificados de forma radiológica puede identificar fuentes de secreción de IGF-1 o compuestos similares.

TRATAMIENTO

Los objetivos de la terapia, que se administra mejor como un enfoque multidisciplinar con neurocirujanos y endocrinólogos experimentados,[18-20] son reducir el tamaño del tumor, normalizar los niveles de hormona del crecimiento y de IGF-1, prevenir los efectos de masa tumoral, prevenir el recrudecimiento y evitar precipitar el hipopituitarismo, reduciendo así la morbilidad y mortalidad a largo plazo que resultan de la producción excesiva de hormona del crecimiento. La curación suele definirse por la normalización de los niveles sanguíneos aleatorios, así como de los niveles de IGF-1, y la hormona de crecimiento tras una prueba oral de tolerancia a la glucosa. La cirugía transesfenoidal puede reducir las concentraciones de hormona del crecimiento por debajo de 2,5 ng/ml en el 80-90% de los microadenomas. Los macroadenomas presentan tasas de curación tumoral inferiores al 30%, pero la concentración de la hormona del crecimiento suele reducirse notablemente. La radioterapia no es un tratamiento primario eficaz, porque no reducirá las concentraciones de hormona del crecimiento hasta 5-10 años después y conlleva un alto riesgo de hipopituitarismo y otras complicaciones. Sin embargo, la radioterapia complementaria, especialmente la radioterapia estereotáctica, puede beneficiar a los pacientes cuyos macroadenomas persisten a pesar de la cirugía transesfenoidal y el tratamiento médico.

Las terapias médicas se utilizan como terapia coadyuvante si la cirugía no cura el tumor o como terapia primaria cuando la cura quirúrgica no es posible,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

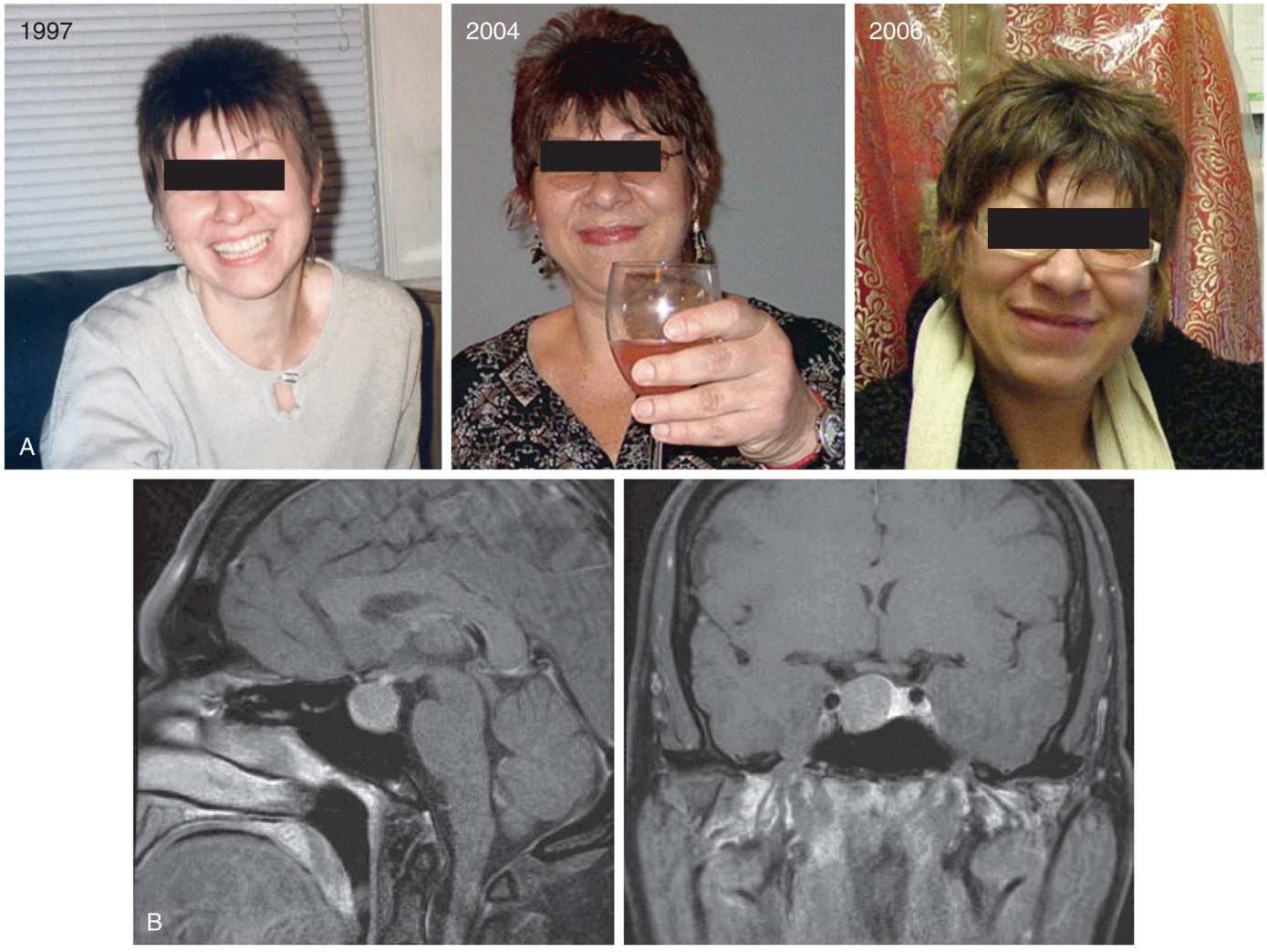

FIGURA 205-5. Características clínicas de la acromegalia. A. Fotografías en serie de una mujer con acromegalia. Durante un período de 9 años se van formando de manera progresiva unos rasgos faciales toscos, como el agrandamiento de la nariz y los labios y la aparición de prognatismo. También presentó hipertensión, artropatía y agrandamiento de las manos. **B.** Imagen de resonancia magnética del adenoma hipofisario de la paciente en el momento de la presentación.

como cuando el tumor ha invadido el seno cavernoso. Los análogos intramusculares de la somatostatina administrados cada 4 semanas reducen casi siempre los niveles de hormona del crecimiento y de IGF-1, y normalizan los niveles de IGF-1 en aproximadamente el 50 al 60% de los casos. El pasireótido LAR (40 mg o 60 mg por vía intramuscular una vez cada 28 días) es superior a otros análogos de la somatostatina para reducir la secreción de la hormona del crecimiento.[A3] El tamaño del tumor se reduce de forma moderada aproximadamente en el 50% de los casos, y alrededor del 10 al 20% de los pacientes que alcanzan concentraciones normales de la hormona del crecimiento y el IGF-1 pueden, al final, abandonar con éxito el tratamiento tras varios años. Los efectos secundarios de los análogos de la somatostatina consisten en diarrea y colelitiasis, aunque la colecistitis y la posterior colecistectomía son poco frecuentes. El octreótido oral (40 mg/día administrados en cápsulas de 20 mg dos veces al día 1 h antes de las comidas o 2 h después de las comidas) es útil en pacientes que han demostrado una respuesta bioquímica completa o parcial al octreótido inyectable o al lanreótido. El octreótido oral debe iniciarse en el momento de la inyección de octreótido programada previamente, con la dosis incrementada en 20 mg cada 2 a 4 semanas en función del nivel de IGF-1 y los síntomas clínicos.

Algunos pacientes experimentan un beneficio aditivo cuando se añaden otros medicamentos o se combinan en dosis bajas para disminuir los efectos adversos. La cabergolina (0,5 a 1 mg dos veces por semana), que es un agonista de la dopamina, a menudo puede reducir los niveles de hormona del crecimiento y de IGF-1, pero los niveles vuelven a la normalidad solo en un 30% de los pacientes cuando se utiliza sola. El pegvisomant, que es un análogo biosintético de la hormona del crecimiento, evita que la hormona del crecimiento se una a su receptor. Cuando se administra mediante inyección diaria (una dosis inicial de 40 mg por vía subcutánea el día 1, seguida de 10 a 30 mg diarios, con un ajuste de 5 mg/día cada 4 a 6 semanas en función del objetivo de normalizar los niveles de IGF-1), los niveles de IGF-1 se normalizan en más del 90% de los pacientes,[A4] pero no afecta al tamaño del tumor en sí. Puede reservarse para pacientes que no responden a otros tratamientos, ser usado como tratamiento médico inicial para tumores pequeños o ser combinado con análogos de la somatostatina. El efecto adverso más frecuente del pegvisomant es un aumento en las concentraciones de enzimas hepáticas.

PRONÓSTICO

El tratamiento puede mejorar notablemente los síntomas, así como la diabetes y otras alteraciones metabólicas,[21] aunque la artropatía de la acromegalia puede progresar en aproximadamente un tercio de los pacientes.[22] Los pacientes con tumores más grandes o niveles más altos de hormona del crecimiento tienen menos probabilidades de lograr la remisión tras la cirugía y más probabilidades de requerir un tratamiento médico continuado.

Los pacientes con acromegalia presentan una mortalidad similar a la de la población general si logran la reducción de la hormona del crecimiento a menos de 1 ng/ml durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral y cifras normales del IGF-1, especialmente con el uso continuo de análogos de la somatostatina como tratamiento complementario. Sin embargo, tienen un mayor riesgo de muerte por cáncer a lo largo de su vida.

PROLACTINA

Tanto la prolactina como la hormona del crecimiento tienen secuencias de aminoácidos parecidas y están presentes en todos los vertebrados. Durante el embarazo, las concentraciones de prolactina aumentan y, junto con las otras hormonas del embarazo, estimulan al epitelio mamario para producir leche. Las lactótropas, que son las células que secretan prolactina, representan del 20 al 50% de la población celular de la adenohipófisis y son las más propensas a dar origen a tumores hipofisarios. Hoy en día se implica a la prolactina no solo en la lactancia, sino también en la inhibición de la función reproductora (mediante la inhibición de las gonadotropinas) y el apoyo del comportamiento materno. Una variante de la prolactina, «prolactina grande» o macroprolactina, es una variante de alto peso molecular debido a la tendencia de la prolactina a juntarse y formar puentes disulfuro intermoleculares de manera espontánea o con IgG. A pesar de su inmunorreactividad, estas variantes de prolactina suelen presentar una actividad biológica disminuida.

La prolactina se une al receptor de prolactina, que es miembro de la familia de receptores de citocinas de tipo 1. La cinasa Janus 2 media el efecto de la prolactina en las células diana. El receptor de la prolactina es también el receptor de los lactógenos placentarios, que son hormonas sintetizadas durante el embarazo.

TABLA 205-8 CAUSAS DE LA HIPERPROLACTINEMIA

CAUSAS	EJEMPLOS	MECANISMO	INTERVALO SÉRICO DE PRL pg/ml
CAUSAS FARMACOLÓGICAS			
Antieméticos	Metoclopramida, domperidona, proclorperacina	Bloqueo de receptores dopaminérgicos	
Antipsicóticos	Primera generación: flufenacina; haloperidol, otros Segunda generación: paliperidona; risperidona	Bloqueo de receptores dopaminérgicos	20-70
Antidepresivos, cíclicos	Clomipramina	Desconocido	20-70
Opioides	Metadona, morfina, otros	Efecto indirecto de activación del receptor opioide μ	20-70
Estrógenos	Anticonceptivos orales	Estimula la PRL en su transcripción	20-70
CAUSAS NO FARMACOLÓGICAS			
Estrés		Hipotalámico	20-70
Embarazo		Estrógenos	20-500
Adenoma hipofisario			Macro: 200-> 10.000 Micro: 20-250
Hipotiroidismo		Aumento en la TRH	Moderado; < 100
Insuficiencia renal crónica, cirrosis		Disminución de la eliminación y efecto central	Moderado; < 100
Lesión de la pared torácica, estimulación del pezón		Desconocido	20-70

PRL, prolactina; TRH, hormona liberadora de tirotropina.

La regulación de la secreción de prolactina por las células lactótropas está fundamentalmente sometida a la inhibición de la dopamina, que actúa a través de los receptores de tipo D_2 en las lactótropas. La inhibición de la dopamina («inhibición del inhibidor») se traduce en una liberación de prolactina, como se ve en los tumores hipofisarios no secretores o los traumatismos que interrumpen el tallo hipofisario, evitando así que la dopamina inhiba la liberación de prolactina. Los estrógenos son potentes estimuladores de la proliferación de lactótropas y plantean la posibilidad de que los estrógenos exógenos puedan aumentar el crecimiento de los prolactinomas, aunque la evidencia clínica indica que este fenómeno puede ser cierto solo para los macroprolactinomas. La hormona liberadora de tirotropina (TRH) y el péptido intestinal vasoactivo (VIP) también estimulan la liberación de prolactina, por lo que, cuando el hipotiroidismo aumenta la liberación de TRH desde el hipotálamo, produce hiperprolactinemia. Además del control hipotalámico, la secreción de prolactina disminuye gradualmente hasta la noche y después va aumentando para alcanzar su nivel más alto por la mañana. Además, el estrés, la estimulación de la pared torácica y el embarazo estimulan la liberación de prolactina. Durante el embarazo, las elevadas concentraciones de estrógenos y progesterona inhiben la lactancia, y su disminución después del parto permite la lactancia acompañada de la secreción de oxitocina en respuesta a la succión.

DEFICIENCIA DE PROLACTINA

La concentración normal de prolactina es de menos de 15 a 20 pg/ml en mujeres y menos de 10 a 15 pg/ml en hombres. Los niveles séricos bajos de prolactina, que pueden observarse en el hipertiroidismo porque la TRH está suprimida, pueden impedir una lactancia adecuada en las madres lactantes y pueden ser un marcador fiable de hipopituitarismo cuando se observan con deficiencias de otras hormonas hipofisarias. La lactancia no está completamente ausente, porque la estimulación del pezón puede ser suficiente para comenzar la producción de leche. No se han comunicado casos de deficiencia aislada de prolactina en hombres.

HIPERPROLACTINEMIA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La hiperprolactinemia se da en menos del 1% de la población general, pero puede ser tan común como el 14% en mujeres con menstruaciones anormales. Entre las causas de concentraciones elevadas de prolactina (tabla 205-8) se encuentran los medicamentos que antagonizan la acción de la dopamina o aumentan la actividad de las endorfinas o la serotonina. Estos mecanismos provocan una hiperprolactinemia leve (< 100 pg/ml), pero la causa más frecuente de hiperprolactinemia mayor de 100 pg/ml es un prolactinoma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque infrecuentes en los niños (< 2-3% de los tumores intracraneales), los prolactinomas suelen ser detectados y presentan síntomas clínicos cuando se convierten en macroadenomas y producen síntomas neurológicos (problemas visuales, dolores de cabeza), retraso de la pubertad o retraso del crecimiento. Los dos últimos signos pueden deberse a los efectos directos del tumor sobre otras estirpes celulares o al efecto del exceso de prolactina sobre la liberación de la hormona del crecimiento y la disminución de la respuesta de la gonadotropina.

En mujeres premenopáusicas adultas, la presentación típica consiste en galactorrea y oligomenorrea. Dado que los estrógenos permiten la galactorrea, las mujeres posmenopáusicas, que por lo general son deficientes en estrógenos, no presentan galactorrea a pesar de los valores elevados de prolactina. La prolactina también puede suprimir la GnRH y, por tanto, la LH y la FSH y, a su vez, el estrógeno. Como consecuencia, la hiperprolactinemia también puede dar síntomas secundarios a las cifras bajas de estrógenos, como infecundidad, disminución de la libido y sequedad vaginal. Los anticonceptivos orales (cap. 220) pueden superar las alteraciones en la GnRH y provocar menstruaciones normales incluso en presencia de concentraciones elevadas de prolactina. La osteopenia (cap. 225) puede ser un efecto directo de una cifra elevada de prolactina sobre el hueso o de sus efectos indirectos sobre los estrógenos. Si el prolactinoma crece lo suficiente, pueden aparecer síntomas neurológicos (p. ej., cambios visuales y dolores de cabeza) incluso antes que las manifestaciones endocrinas.

En los hombres adultos, los prolactinomas suelen detectarse tarde, porque es necesaria una gran masa para producir manifestaciones neurológicas o endocrinas. Sin embargo, el exceso de prolactina inhibe la GnRH, reduciendo así la testosterona y provocando una disminución de la libido, impotencia, reducción de la masa muscular y aumento de la masa grasa. En situaciones infrecuentes en las que los hombres presentan cifras elevadas de estrógenos (p. ej., cirrosis), las concentraciones altas de prolactina pueden ocasionar ginecomastia e incluso galactorrea. En los hombres con osteopenia (cap. 225), se debería medir la prolactina, porque los valores elevados disminuyen la testosterona y los osteoblastos. Dado que la dopamina inhibe la prolactina, los tumores hipofisarios o hipotalámicos no secretores de prolactina que comprimen el tallo hipofisario también pueden ocasionar un aumento de la prolactina al interrumpir el flujo de dopamina a las células lactótropas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hiperprolactinemia[23] se basa en una medición directa de la prolactina sanguínea elevada por inmunoanálisis. Los niveles superiores a 100 pg/ml son compatibles con un adenoma. Cuando un macroprolactinoma ocasionalmente produce una concentración de prolactina superior a 1.000 pg/ml, se pueden comunicar valores falsamente bajos, porque la concentración alta «supera» al anticuerpo y, de forma artificial, reduce el valor medido. Por el contrario, la prolactina puede dimerizarse consigo misma («gran prolactina») o formar un complejo con IgG circulante («gran gran prolactina») para formar complejos de «macroprolactina» que no son activos desde el punto de vista biológico, pero pueden dar lugar a valores elevados de prolactina en algunos inmunoanálisis.

Se recomienda una resonancia magnética cerebral en cualquier paciente que tenga un nivel de prolactina >100 ng/ml o sea sintomática (p. ej., galactorrea o amenorrea) por el nivel elevado de prolactina. En pacientes que presentan cifras de prolactina ligeramente elevadas (< 100 pg/ml), pero en los que no se observa ningún tumor en la RM, la causa puede ser la macroprolactina, un microadenoma demasiado pequeño para ser visto en la RM, o la hiperprolactina «idiopática» debido a una disfunción hipotalámica.

Los valores de prolactina ligeramente por encima de lo normal pero inferiores a 70 pg/ml suelen estar causados por medicamentos. Otras causas son la estimulación de la pared torácica secundaria a cirugía torácica, el embarazo, la lactancia y la insuficiencia renal, así como los adenomas secretores de prolactina.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los objetivos de la terapia son restaurar la función gonadal normal y reducir el tamaño del tumor para aliviar cualquier efecto de masa anatómica o neurológica. El agonista dopaminérgico cabergolina (a partir de 0,5 mg por vía oral dos veces por semana) es eficaz y relativamente bien tolerado (fig. 205-6). La dosis debe titularse a la más baja que reduzca el nivel de prolactina sérica a menos de 10 pg/ml. En general, los pacientes con macroprolactinomas requieren dosis más altas, habitualmente mayores de 2,0 mg/semana.

Entre el 80 y el 90% de los pacientes con macroprolactinomas presentan una disminución de más del 50% en el tamaño del tumor, y los defectos del campo visual pueden mejorar en la primera semana. Los pacientes que no toleran la cabergolina debido a las náuseas y los mareos pueden responder mejor a la bromocriptina (de 2,5 a 15 mg diarios por vía oral), que puede introducirse por vía vaginal en las mujeres a la misma dosis. Como alternativa, puede administrarse estradiol junto con un progestágeno (v. tabla 220-2) en mujeres con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

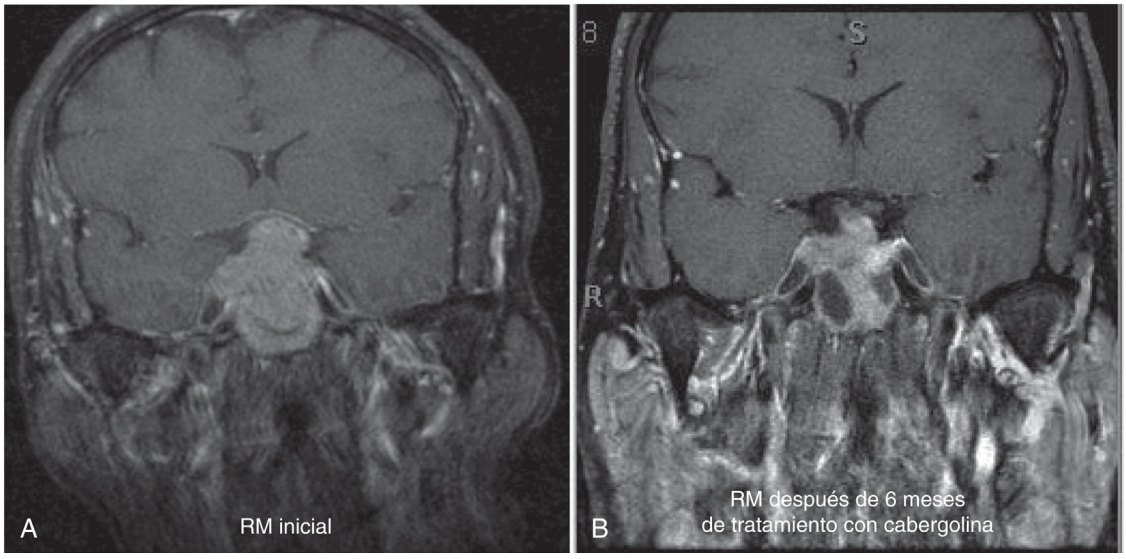

FIGURA 205-6. Imagen de resonancia magnética de un macroprolactinoma antes (A) y después (B) de iniciar la terapia con cabergolina. Hombre de 43 años que presentó dolores de cabeza durante 4 semanas y visión normal. La resonancia magnética (RM) reveló la gran masa. En el momento de la presentación, la prolactina fue de 8.000 ng/dl (normal < 20). Tras dos dosis de cabergolina (0,5 mg por vía oral por la noche), el nivel sérico de prolactina fue de 2.086; tras 6 meses de tratamiento, el nivel de prolactina fue de 15 ng/dl, y la repetición de la RM mostró una disminución significativa del tamaño del tumor.

microprolactinomas que no toleren los agonistas dopaminérgicos. Debido a la preocupación de que estos fármacos puedan dañar las válvulas cardíacas,[24] es razonable realizar ecocardiogramas anuales en pacientes que padecen una cardiopatía valvular conocida o que requieren tratamiento a largo plazo en dosis superiores a 5 mg/semana.

Los pacientes que responden bien –con disminución de las cifras de prolactina, la desaparición de su tumor y la resolución de los síntomas durante al menos 1 año– deberían reducir su dosis o suspenderla por completo. Se deberían solicitar concentraciones de prolactina y una RM a los 3 meses después de suspender la medicación, luego a los 6 meses y luego anualmente hasta que sea seguro que no existe una recidiva. Los macroprolactinomas tienen más probabilidades de recurrir que los microprolactinomas. Si se reinicia la cabergolina, se debería prescribir la dosis más baja necesaria para mantener la prolactina sérica por debajo de 10 pg/ml.

Después de que una mujer esté en tratamiento y sus valores de prolactina se normalicen, la ovulación puede ser posible. Las pacientes embarazadas deben interrumpir el tratamiento médico. Deben controlarse sus niveles de prolactina, reconociendo que el embarazo por sí solo provoca un aumento de los niveles de prolactina. Alrededor del 25% de los macroprolactinomas crecen durante el embarazo, como demuestran los síntomas de dolor de cabeza y las anomalías del campo visual, por lo que deben medirse los campos visuales en cada trimestre. Si los campos visuales son normales, el embarazo puede seguir adelante sin medicación. Si los campos visuales cambian, debe discutirse la posibilidad de reiniciar la bromocriptina, ya que se tiene más experiencia con ella durante el embarazo.

Una segunda opción clara, y normalmente solo en pacientes en los que la intervención farmacológica no tiene éxito, es la resección transesfenoidal del tumor. Aunque las tasas de curación no son tan impresionantes como las de los medicamentos, la prolactina se normaliza en el 65-85% de los microadenomas[25] y el 30-40% de los macroadenomas, con tasas de recidiva del 20% en 10 años. Rara vez se usa la radioterapia.

HORMONA ADRENOCORTICÓTROPA (ACTH)

INTRODUCCIÓN

La ACTH es un péptido de 39 aminoácidos sintetizado como parte de un polipéptido precursor, la proopiomelanocortina (POMC; 241 aminoácidos). En los seres humanos, el gen *POMC* se encuentra en 2p23 en el brazo corto del cromosoma 2 y está compuesto por tres exones. El primer exón es la secuencia líder y se une al ribosoma. El segundo exón contiene la secuencia señal, que permite que la proteína sea translocada al retículo endoplásmico y codifica la parte inicial de la POMC. El tercer exón codifica la proteína madura y la cola poliA. En los seres humanos existen tres transcripciones de ARN. La transcripción T1 es la forma que se encuentra en las células corticótropas de la hipófisis, así como en el hipotálamo. La transcripción T2 surge del extremo 5' del exón 3 y se encuentra fundamentalmente en tejidos periféricos, y la transcripción T3 tiene elementos promotores en dirección 5' del exón 1 y es expresada en tumores secretores de ACTH, como el cáncer microcítico de pulmón. La POMC sufre una escisión proteolítica para generar pro-ACTH y β-lipotropina. La ACTH se escinde en péptido del lóbulo intermedio similar a la corticotropina y en hormona α-melanoestimulante.

En los tumores extrahipofisarios, el procesamiento de la POMC es variable y se producen varios intermediarios. Por lo tanto, los tumores que producen ACTH ectópica suelen acompañarse de concentraciones sanguíneas detectables de otros intermediarios de la POMC que no se ven cuando un adenoma hipofisario ocasiona un exceso de ACTH.

El estimulador más importante de la secreción de ACTH es la hormona liberadora de corticotropina hipotalámica (CRH). La estimulación crónica con CRH provoca una hiperplasia de las células corticótropas, que rara vez se puede ver en los tumores neuroendocrinos que secretan CRH. Sin embargo, otros neurotransmisores y péptidos cerebrales (como varias citocinas que producen sinergia con hormonas hipotalámicas, el factor inhibidor de la leucemia y la CRH) también atraviesan el eje portal hipotalámico y estimulan las células corticótropas para liberar ACTH. Además, la hipoglucemia, el estrés (como de la septicemia, la cirugía, la enfermedad aguda) y la depresión pueden estimular las citocinas periféricas e hipotalámicas que activan el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. El cortisol inhibe la liberación de ACTH, reduce la respuesta de la ACTH a la CRH e inhibe la producción de CRH. Tras la administración prolongada de glucocorticoides exógenos y la inhibición resultante del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, la recuperación de la secreción endógena de CRH, que parece ser el paso limitante de la velocidad para un retorno a la función normal, puede llevar varios meses.

La ACTH se libera de forma pulsátil ultradiana, con 10 a 12 pulsaciones cada día, lo que da lugar a niveles plasmáticos que oscilan entre menos de 10 y 80 pg/ml. Los valores son más altos hacia las 8 de la mañana y se disparan con las comidas. La concentración mínima suele ocurrir alrededor de la 01:00 a las 02:00. Incluso el estrés de una punción venosa puede aumentar las concentraciones plasmáticas de ACTH. La liberación pulsátil, combinada con una semivida corta (minutos), explica por qué la medición al azar de la ACTH generalmente no resulta útil, excepto cuando los valores obtenidos de forma aleatoria son muy altos, como se puede ver en la insuficiencia suprarrenal primaria (cortisol bajo).

Los traumatismos y las infecciones aumentan la secreción de CRH, ACTH y, como consecuencia, las concentraciones de cortisol. En pacientes graves son necesarios ajustes análogos en las dosis del tratamiento de reposición con cortisol.

DEFICIENCIA DE LA HORMONA ADRENOCORTICÓTROPA: HIPOCORTISOLISMO SECUNDARIO

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La insuficiencia suprarrenal secundaria se refiere a estados de cortisolismo bajo debido a concentraciones inadecuadamente bajas de CRH o ACTH. Cualquier enfermedad congénita o adquirida que altere la función hipofisaria normal puede interrumpir la formación y liberación de ACTH.

La deficiencia de ACTH aparece sobre todo cuando el tratamiento con glucocorticoides exógenos inhibe el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. Debido a la falta de estimulación de la ACTH, la interrupción repentina de los glucocorticoides exógenos o una mayor necesidad insatisfecha de ellos por un estrés grave intercurrente puede producir síntomas y signos de deficiencia de glucocorticoides.

Cuando la deficiencia de ACTH se debe a otras causas, en adultos casi siempre se acompaña de deficiencias en otras hormonas hipofisarias, sobre todo en mujeres

que padecen una hipofisitis linfocítica. La deficiencia primaria aislada de ACTH es infrecuente,[26] aunque puede verse en los defectos de algunos factores de transcripción (T-Box19 y factor de transcripción limitado a la hipófisis), de la expresión de la proopiomelanocortina o de la expresión del gen de la CRH.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de náuseas, vómitos sin fiebre debilidad y cansancio suelen ir acompañados de hipotensión relativa o absoluta. Los resultados anómalos de las pruebas de laboratorio pueden consistir en hipoglucemia, hiponatremia y eosinofilia. La insuficiencia suprarrenal primaria (cap. 208) suele producir una deficiencia de cortisol más grave y una deficiencia asociada de mineralocorticoides, mientras que la insuficiencia suprarrenal secundaria a menudo no es tan grave y no se acompaña de deficiencia de mineralocorticoides, porque estos son controlados fundamentalmente a través del sistema renina-angiotensina en vez de mecanismos dependientes de la ACTH. Como consecuencia, la hipovolemia es menos acusada en la deficiencia de ACTH, y la hiperpotasemia no forma parte del síndrome clínico. Otra característica diferenciadora es que las concentraciones de MSH son bajas cuando las cifras de ACTH son bajas, de modo que la hiperpigmentación no es una manifestación de la insuficiencia suprarrenal primaria. En las mujeres, una reducción de los andrógenos suprarrenales puede disminuir la libido y provocar la caída de cabello en las áreas axilar y púbica.

DIAGNÓSTICO

La reserva de ACTH se suele evaluar mediante la inducción controlada de hipoglucemia con insulina intravenosa a través de una prueba de hipoglucemia insulínica que analiza directamente el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal estimulando al cerebro a liberar citocinas y CRH, que a su vez estimulan la liberación de ACTH (v. tabla 205-2). La prueba de hipoglucemia insulínica se realiza después de un ayuno nocturno administrando 0,1 U de insulina/kg por vía intravenosa (o 0,05 U si existe una elevada sospecha de deficiencia de ACTH) usando NaCl al 0,9% para mantener el acceso intravenoso. Se mide la glucemia cada 15 min, hasta que la cifra de glucosa sea inferior a 40 mg/dl o aparezcan síntomas de hipoglucemia (lo que ocurra primero). Los pacientes con deficiencia de ACTH pueden no recuperarse de la hipoglucemia y pueden necesitar recibir 50 ml de solución de dextrosa al 50% para normalizar su glucemia. Una prueba normal consistiría en un valor de cortisol mayor de 18 µg/dl en el momento de la hipoglucemia confirmada o poco después. La prueba de tolerancia a la insulina se debería realizar con precaución en pacientes con trastornos convulsivos, porque la hipoglucemia puede reducir el umbral convulsivo.

Otra forma de determinar la reserva de ACTH cuando se sospecha su deficiencia es administrar CRH (1 µg/kg) por vía intravenosa en el momento «cero», con mediciones de cortisol a los 5, 10, 15 y 30 min después de la inyección. Esta prueba, que no está tan bien normalizada como la prueba de tolerancia a la insulina, evita el hipotálamo.

TRATAMIENTO

La deficiencia de ACTH responde a la reposición con glucocorticoides. En general, la deficiencia aislada de ACTH requiere solo hidrocortisona, habitualmente 20 mg por la mañana y 10 mg por la tarde, para imitar el perfil fisiológico de la liberación de cortisol. Dichas dosis se suelen duplicar durante el estrés de leve a moderado. Los equipos de urgencia de inyección de hidrocortisona merecen la pena en caso de que el vómito impida la administración oral. Para la enfermedad aguda son necesarias dosis de esteroides de carga (p. ej., de 50 a 75 mg cada 8 h para el estrés intenso). En los pacientes que han estado tomando glucocorticoides potentes de acción prolongada (p. ej., prednisona) durante meses por enfermedades inflamatorias crónicas (p. ej., asma [cap. 75], lupus eritematoso sistémico [cap. 245] o enfermedad inflamatoria intestinal [cap. 127]), los glucocorticoides crónicos pueden ser retirados si el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal se estimula cambiando a glucocorticoides de acción más corta (p. ej., hidrocortisona) en dosis gradualmente decrecientes, a menudo con ajuste de dosis lentamente durante muchos meses. Sin embargo, si la enfermedad subyacente para la que se administraron los esteroides aún está activa, hay que sustituirlos por otros medicamentos inmunodepresores, o la enfermedad subyacente empeorará.

ENFERMEDAD DE CUSHING

El síndrome de Cushing refleja una exposición excesiva de los tejidos a los glucocorticoides. El síndrome puede ser dependiente o independiente de ACTH, pero la causa más frecuente es aquella en la que el exceso de cortisol es producido por la liberación descontrolada de ACTH por un adenoma hipofisario; el término *enfermedad* de Cushing se reserva para esta causa específica del *síndrome* de Cushing. En el capítulo 208 se analizan otras causas del síndrome de Cushing dependiente de ACTH.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La enfermedad de Cushing es rara, con una incidencia anual de 1,2 a 2,4/millón habitantes en la población. Aproximadamente del 60 al 70% de todos los casos de síndrome de Cushing se deben a una enfermedad de Cushing producida por un adenoma corticótropo solitario, aunque casos infrecuentes son producidos por hiperplasia corticótropa o incluso, más raramente, por un carcinoma corticótropo. La enfermedad de Cushing aparece de 8 a 10 veces con más frecuencia en mujeres que en hombres. La mayoría de los tumores son pequeños cuando se identifican debido a los profundos efectos biológicos del exceso de cortisol, pero entre un 10 y un 15% se presentan como macroadenomas. Las concentraciones relativamente altas y constantes de cortisol no siguen la variación diurna fisiológica. Se desconoce la patología molecular de la mayoría de los adenomas corticótropos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas que llevan a la mayoría de los pacientes a buscar atención médica son la disminución de la libido, el aumento de peso, los trastornos del sueño, la labilidad emocional y los cambios físicos típicos asociados al exceso de glucocorticoides (v. tabla 208-1).[27] La mayoría de los pacientes sufren depresión y, si no son tratados, algunos incluso tienen ideas de suicidio. En las mujeres que menstrúan, las primeras alteraciones pueden ser oligomenorrea y amenorrea. Los pacientes también pueden observar debilidad muscular proximal al entrar o salir de un coche o incluso al cepillarse el cabello. Pacientes esporádicos refieren dolores de cabeza y pérdida de visión según el tamaño del adenoma hipofisario. Las mujeres también pueden presentar hirsutismo y empeoramiento del acné. Debido a su estado inmunodeprimido, la presentación inicial también puede ser con infecciones y septicemia potencialmente mortales. El estado de hipercoagulabilidad asociado puede provocar una trombosis venosa profunda o una embolia pulmonar (cap. 68).

Un signo frecuente en la exploración física es, entre otros, la obesidad central, debido a la atrofia muscular. La hipertensión, que es frecuente, está causada por la capacidad directa de la ACTH para estimular la secreción de mineralocorticoides, así como de glucocorticoides. También se ven estrías grandes, anchas y violáceas en el abdomen, debajo de las mamas, en las axilas y en la parte superointerna de los muslos. En comparación con las estrías gravídicas, las estrías de Cushing suelen ser más anchas que un través de dedo, de color púrpura, y pueden presentar una hemorragia subcutánea que contribuye a su pigmentación. Entre las escápulas («cuello de bisonte») o en el espacio supraclavicular suele verse tejido adiposo anómalo. En la cara, el depósito de grasa provoca una «cara de luna llena», y el aumento del hematocrito contribuye a la plétora facial (mejillas rubicundas) (tabla 205-9). El crecimiento del cabello está aumentado en una distribución dependiente de los andrógenos, y en las mujeres aparece una calvicie de patrón masculino (fig. 205-7). Se pueden ver múltiples equimosis en el tronco y las extremidades debido a hematomas por fragilidad capilar.

TABLA 205-9 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE CUSHING

GENERALES
Obesidad (distribución centrípeta)
«Cara de luna llena» y proptosis ligera
Aumento de la grasa supraclavicular y «cuello de bisonte»
Hipertensión
CUTÁNEAS
Hiperpigmentación
Plétora facial
Hirsutismo
Estrías violáceas y piel fina
Fragilidad capilar y fácil formación de hematomas
Acné
Edema
Alopecia femenina
MUSCULOESQUELÉTICAS
Debilidad muscular (proximal)
Osteoporosis y dolor de espalda
REPRODUCTIVAS
Disminución de la libido
Oligomenorrea y amenorrea
NEUROPSIQUIÁTRICAS
Depresión
Irritabilidad y labilidad emocional
Psicosis
Desorganización del sueño
METABÓLICAS
Hipopotasemia y alcalosis
Hipercalciuria y cálculos renales
Intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus
Alteración de la cicatrización de las heridas
Disminución de la resistencia a las infecciones
Granulocitosis y linfopenia
Estado de hipercoagulabilidad: embolia pulmonar, trombosis venosa profunda
EFECTOS DE MASA TUMORALES
Cefalea
Pérdida del campo visual
Hipopituitarismo y efecto de masa tumoral

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 205-7. Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Cushing antes (A, C) y después (B, D) de la extirpación transesfenoidal de un adenoma hipofisario secretor de ACTH. Un hombre de 18 años se presentó con dolor lumbar secundario a fracturas vertebrales, depresión y aumento de peso de 9 kg en un período de 2 años. Obsérvese la «cara de luna llena» y la plétora facial (A) y la obesidad abdominal con extremidades delgadas, así como estrías violáceas (C). Un año después de la extirpación del tumor hipofisario, el paciente perdió peso y, aunque las estrías permanecieron como tejido cicatricial, eran menos violáceas. La masa muscular aumentó y la obesidad abdominal disminuyó.

Un signo complementario en la enfermedad de Cushing dependiente de la ACTH es la hiperpigmentación debido a la hormona estimulante de melanocitos (MSH), que es secretada junto con la ACTH desde el adenoma. Aunque la hiperpigmentación no es tan acusada como se observa en la enfermedad de Addison (en la que las cifras de ACTH suelen ser de 10 a 100 veces mayores) o en el hipercortisolismo ectópico, ciertamente es más intensa que la que se observa en las causas del síndrome de Cushing independiente de la ACTH.

Los pacientes pueden presentar intolerancia leve a la glucosa o diabetes evidente en función de la elevación absoluta de la concentración de cortisol, así como de su cronicidad. Con frecuencia, el exceso de mineralocorticoides también conduce a potasiuria e hipopotasemia.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de los pacientes con obesidad, hipertensión e intolerancia a la glucosa o diabetes no padecen un síndrome de Cushing, pero la presencia de los datos clásicos obtenidos en la exploración física puede indicar la necesidad de más estudios. Ninguna prueba diagnóstica única puede confirmar la enfermedad de Cushing, pero un conjunto de resultados de pruebas suele ser determinante.[28] El primer paso, y con frecuencia el más difícil, es documentar el hipercortisolismo. El segundo paso es determinar si está causada por una ACTH elevada y, en caso afirmativo, el tercero es identificar si la ACTH procede de la hipófisis o de una fuente ectópica (fig. 205-8).

Pruebas hematológicas

Las pruebas suelen comenzar con análisis de sangre de ACTH y cortisol. Un nivel de cortisol matinal puede confirmar el hipercortisolismo, pero un nivel de cortisol sérico aleatorio no es fiable, debido a la secreción episódica de cortisol y a que el 90% del cortisol circulante está unido a la globulina fijadora de cortisol o a la albúmina. Los valores de ACTH superiores a 15 pg/ml son compatibles con un tumor secretor de ACTH, ya sea en la hipófisis o ectópico. En comparación, los valores muy elevados (p. ej., por encima de 100 pg/ml) se observan con frecuencia en la insuficiencia suprarrenal primaria. Las concentraciones plasmáticas de ACTH casi indetectables en el contexto de un hipercortisolismo indican una fuente suprarrenal primaria (un adenoma suprarrenal que produce cortisol o una hiperplasia suprarrenal congénita).

Medición del cortisol salival nocturno

Una alternativa a los análisis de sangre son las pruebas de cortisol salival a última hora de la noche (de 23:00 a 24:00 h). La saliva se recoge tras abstenerse de beber, fumar, comer o utilizar productos de higiene bucal durante al menos 30 min antes de recoger la saliva en un tubo absorbente, que luego se comprime en un tubo de recogida y se lleva al laboratorio a la mañana siguiente. El cortisol se mide mediante cromatografía líquida y espectroscopia de masas en tándem. Los valores de cortisol superiores a 0,09 µg/dl indican hipercortisolemia. Esta prueba tiene una sensibilidad del 80 al 90% para diagnosticar el síndrome de Cushing, pero su especificidad es menor (del 70 al 90%). No obstante, su excelente sensibilidad lo convierte en una buena prueba de cribado. El cortisol salival es una medida del cortisol libre en la sangre y no se ve afectado por la globulina fijadora de cortisol elevada, como en las mediciones de cortisol sérico.

Orina de 24 h

Una muestra de orina de 24 h recogida correctamente que muestre un nivel elevado de cortisol libre en orina en un paciente no estresado con una función renal normal suele ser suficiente para diagnosticar el síndrome de Cushing. De igual manera, un resultado normal es un dato sólido en contra de ese diagnóstico. Sin embargo, la variación biológica y los retos técnicos dificultan el uso de esta prueba para el cribado inicial del síndrome de Cushing.

Prueba de inhibición con dexametasona

Entre las diversas versiones de la prueba de supresión con dexametasona, quizá la opción más práctica sea una dosis única de 1 mg de dexametasona administrada a las 11 de la noche, con obtención de sangre a las 8 de la mañana siguiente. Una respuesta normal es una concentración sérica de cortisol de menos de 1,8 µg/dl. Un punto de corte alternativo, inferior a 5 µg/dl, es más específico, pero menos sensible. Si el nivel de cortisol es superior a 10 µg/dl, la probabilidad de hipercortisolismo es alta, pero la causa podría ser un adenoma hipofisario no suprimido, una fuente ectópica de ACTH o un tumor suprarrenal primario (tabla 205-10).

Los pacientes con macroadenomas secretores de corticotropina o tumores muy activos pueden tener niveles de cortisol libre en orina superiores a 1.000 µg/dl tras 1 mg de dexametasona y requerir dosis más altas de dexametasona (hasta 8 mg cada 6 h durante 2 días) para confirmar la supresión y excluir la producción ectópica de ACTH.

Prueba de estimulación con CRH

La prueba de estimulación con CRH es una de las más sensibles (93%) y específicas (100%) para determinar si existe una anomalía en el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal y para diagnosticar la etiología del hipercortisolismo en la enfermedad de Cushing dependiente de ACTH. Las concentraciones medias de ACTH a los 15 y 30 min después de administrar CRH (1 µg/kg hasta 70 µg i.v.) deben aumentar al menos un 35% por encima del valor basal medio en pacientes con enfermedad de Cushing pero no en pacientes con secreción ectópica de ACTH.

RM

El mejor siguiente paso en la evaluación de pacientes con hipercortisolismo documentado (es decir, falta de inhibición con dosis bajas de dexametasona e hiperestimulación con CRH) es la RM para confirmar la presencia de una masa hipofisaria. Por desgracia, el 10% de todas las personas sanas pueden presentar alteraciones leves de sus hipófisis en la RM, y muchos pacientes con enfermedad de Cushing pueden presentar tumores que son demasiado pequeños para ser vistos en la RM. Sin embargo, cuando se somete a un paciente a una exploración quirúrgica de la hipófisis en ausencia de una masa demostrable, lo más probable es que la intervención resulte inútil.

Muestreo de los senos petrosos inferiores

Si las pruebas de supresión con dexametasona y de CRH son equívocas, debe realizarse un muestreo del seno petroso inferior para confirmar que la hipófisis es la fuente de ACTH. Aunque esta prueba es menos fiable para determinar la lateralidad de la fuente de ACTH (es decir, izquierda o derecha) que para confirmar que la ACTH es de origen central, puede descartar la producción ectópica de ACTH por un tumor. Sin embargo, generalmente no puede distinguir un tumor ectópico secretor de CRH de la enfermedad de Cushing verdadera.

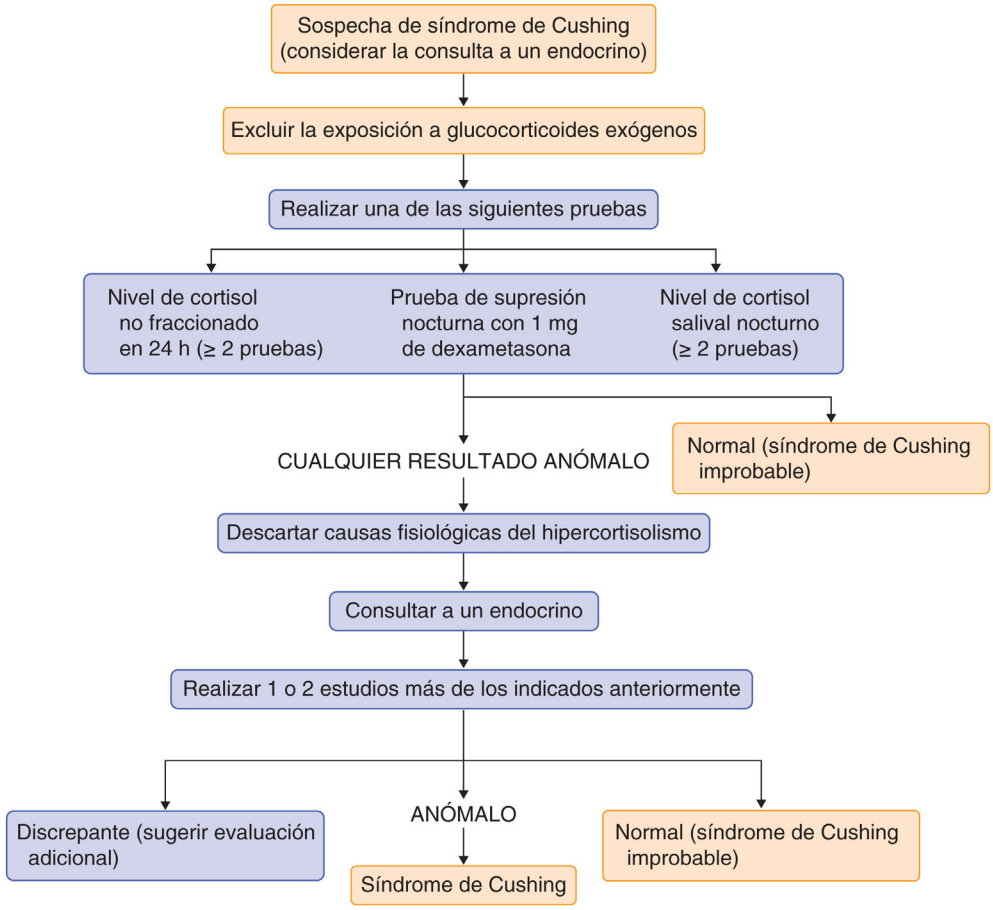

FIGURA 205-8. Enfoque de las pruebas para la sospecha de síndrome de Cushing. Los criterios diagnósticos que sugieren un síndrome de Cushing son un nivel de cortisol libre en orina (2 muestras) superior al intervalo normal para la prueba, un cortisol sérico superior a 1,8 µg/dl (50 nmol/l) tras una prueba de supresión con 1 mg de dexametasona y un cortisol salival nocturno superior a 145 ng/dl (4 nmol/l). (Adaptado de Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1526-1540.)

TABLA 205-10 INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE PROVOCACIÓN DEL SÍNDROME DE CUSHING

CAUSA DEL HIPERCORTISOLISMO	ACTH PLASMÁTICA	«DOSIS BAJAS» DE DEXAMETASONA ORAL 0,5 mg CADA 6 h DURANTE 2 días (MEDIR EL CORTISOL EN ORINA DE 24 h)	«DOSIS ALTAS» DE DEXAMETASONA ORAL 2,0 mg CADA 6 h DURANTE 2 días (MEDIR EL CORTISOL EN ORINA DE 24 h)	PRUEBA DE ESTIMULACIÓN DE LA HORMONA LIBERADORA DE CORTICOTROPINA (MEDIR LA RESPUESTA DE ACTH Y CORTISOL A LOS 15 Y 30 min DE LA INYECCIÓN)
Adenoma suprarrenal	Indetectable	Sin supresión	Sin supresión	Sin estimulación
Adenoma hipofisario	> 15 ng/dl	Sin supresión	Supresión	Estimulación
Tumor ectópico secretor de ACTH	> 100 ng/dl	Sin supresión	Sin supresión	Sin estimulación
Seudo-Cushing (obesidad, drogas, alcohol)	Normal	Supresión	Supresión	No indicado

Para garantizar el cumplimiento del paciente con la administración de dexametasona y determinar si existe un metabolismo anormal de la dexametasona, puede medirse (aunque no suele hacerse) el nivel sérico de dexametasona.
ACTH, corticotropina.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La mejor oportunidad de curar un adenoma secretor de ACTH es la cirugía transesfenoidal (v. fig. 205-7). Se observan recidivas en el 7% de los casos cuando el cortisol plasmático postoperatorio inmediato es inferior a 3 µg/dl en comparación con el 100% cuando el cortisol plasmático postoperatorio es de 3 a 8 µg/dl. En pacientes con enfermedad de Cushing y macroadenomas, solo alrededor de un tercio de los pacientes presentan una remisión a largo plazo. Cuando la cirugía inicial fracasa, una segunda cirugía hipofisaria tiene una tasa de éxito de solo alrededor del 50%. Si los niveles postoperatorios de cortisol descienden por debajo de 1 µg/dl, es probable que la cirugía haya tenido éxito. Aunque los glucocorticoides no se inician en el preoperatorio ni se administran en el postoperatorio, el nivel de cortisol sérico debe controlarse cada 4 h en el primer día postoperatorio. Si el nivel de cortisol desciende por debajo de 5 µg/dl, debe iniciarse la sustitución con glucocorticoides. Sin embargo, varias semanas más tarde debe realizarse por la noche y a la mañana siguiente para ver si el eje suprarrenal hipofisario se ha recuperado. Los pacientes deben ser seguidos de cerca por un endocrinólogo con un nivel trimestral de cortisol libre en orina o un nivel de cortisol salival nocturno para asegurar una remisión continuada.

Se puede recomendar la radioterapia hipofisaria o la adrenalectomía bilateral en pacientes que presentan una recidiva, en quienes la cirugía está contraindicada (tumor grande con invasión del seno carotídeo o cavernoso) o cuando un neurocirujano experto no está disponible. La radiación hipofisaria puede tardar hasta 2-5 años para ser eficaz, y se suele producir un panhipopituitarismo. Si no se puede demostrar con certeza un tumor hipofisario, las adrenalectomías laparoscópicas bilaterales curarán el hipercortisolismo y luego será necesaria la reposición postoperatoria de esteroides de por vida.

El tratamiento médico para inhibir la liberación de ACTH de las células corticótropas, bloquear la síntesis de cortisol por las glándulas suprarrenales o inhibir la acción del cortisol a nivel tisular no es especialmente bien tolerado ni fácil de controlar. Estas terapias se utilizan como último recurso y solo por expertos. Quizá la más prometedora sea la adrenalectomía química con osilodrostat (1 a 30 mg dos veces al día), que es un inhibidor de la 11β-hidroxilasa y puede normalizar los niveles de cortisol en cerca del 80% de los pacientes,[A5] pero con importantes efectos secundarios. El antagonista de los receptores de glucocorticoides mifepristona (300 mg una vez al día, aumentados en incrementos de 300 mg a intervalos de 2 a 4 semanas hasta una dosis máxima de 1,2 g diarios, en función de la tolerabilidad y el control de los síntomas) puede tratar la hiperglucemia y mejorar la calidad de vida. Sin embargo, los pacientes pueden llegar a tener una insuficiencia suprarrenal grave debido al bloqueo de los receptores, a pesar de que los niveles de cortisol y ACTH sean muy elevados. Otras opciones de este tipo (como el ketoconazol, el mitotano, la metirapona o el etomidato) pueden ser difíciles de titular para conseguir una función suprarrenal normal.

SÍNDROME DE NELSON

El síndrome de Nelson es un trastorno infrecuente que consiste en el crecimiento incontrolado de un adenoma hipofisario secretor de ACTH, habitualmente en los 3 años posteriores a la realización de una adrenalectomía bilateral para tratar la enfermedad de Cushing.[29] La incidencia del síndrome de Nelson tras una adrenalectomía bilateral puede ser tan alta como del 43% en pacientes con macroadenomas, elevadas concentraciones plasmáticas de ACTH y tumores hipofisarios visibles antes de la adrenalectomía. Otros

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

factores de riesgo para el síndrome de Nelson son una mayor duración de la enfermedad de Cushing antes del diagnóstico y el tratamiento, pacientes más jóvenes, reposición insuficiente de glucocorticoides y tumores con índices mitóticos más altos.

Todos los pacientes presentan concentraciones plasmáticas elevadas de ACTH tras la adrenalectomía bilateral, incluso los que no tienen enfermedad de Cushing previa. En dichos pacientes se debería medir sus hormonas antes de la administración de la dosis matutina de esteroides o 1 h después. Algunos expertos recomiendan una RM de seguimiento cada 6 meses durante varios años en pacientes que han sido sometidos a una adrenalectomía bilateral después de una adenomectomía hipofisaria transesfenoidal fallida. El tratamiento del síndrome de Nelson se suele realizar con las mismas modalidades utilizadas para los adenomas hipofisarios secretores de ACTH. A pesar del tratamiento, algunos pacientes presentan una enfermedad progresiva.[30]

GONADOTROPINAS (HORMONA ESTIMULANTE DEL FOLÍCULO Y HORMONA LUTEINIZANTE)

BIOPATOLOGÍA

Las tres hormonas glucoproteicas hipofisarias –FSH, LH y TSH– presentan una subunidad α común y una subunidad β específica de la hormona que se combinan para formar la hormona. La gonadotropina coriónica (hCG), que es muy similar a la LH desde el punto de vista estructural, se produce en la placenta. Estos péptidos interactúan con sus receptores afines situados en la membrana celular de sus células diana. Clásicamente, estos receptores transmembrana poseen un dominio extracelular que se une a la hormona, un dominio intramembranoso y un dominio intracelular que transduce la señal de la hormona a la célula. Las mutaciones en el dominio extracelular o intracelular pueden provocar la activación constitutiva del receptor incluso en ausencia del ligando. El resultado es la aparición de un estado rico en hormonas en ausencia de la hormona (p. ej., pubertad precoz debido a la activación constitutiva del receptor de FSH). Del mismo modo, las mutaciones en el receptor pueden hacer que sea insensible al ligando, de manera que el receptor no reconozca ni siquiera las concentraciones hormonales elevadas. Por último, debido a la similitud de la subunidad α entre estas hormonas glucoproteicas, puede existir cierta promiscuidad en la estimulación del ligando cuando las concentraciones de este son altas. Durante el embarazo, por ejemplo, la concentración de hCG es muy alta y puede estimular al receptor de TSH como si la TSH estuviera presente.

Las gonadotropinas regulan la diferenciación sexual, la producción de esteroides sexuales y la gametogenia. En los hombres, los receptores de FSH se encuentran en las células de Sertoli y los túbulos seminíferos, donde estimulan la maduración de los espermatozoides, mientras que los receptores de LH sobre las células de Leydig en los testículos estimulan la producción de andrógenos. Juntas, la FSH y la LH estimulan la espermatogenia (cap. 216). En las mujeres, los receptores ováricos de FSH sobre las células de la granulosa estimulan la biosíntesis de estrógenos, mientras que los receptores de LH situados sobre las células tecales ováricas estimulan la síntesis de andrógenos ováricos y precursores de esteroides que las células de la granulosa aromatizan a estrógenos. La secreción de FSH y LH regula el ciclo menstrual (caps. 217 y 218).

HIPOGONADISMO HIPOGONADÓTROPO

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El hipogonadismo hipogonadótropo o hipogonadismo secundario se define como la insuficiencia de la función gonadal debido a alteraciones hipofisarias o hipotalámicas que dan lugar a reducciones adquiridas o congénitas de LH, FSH o GnRH.[31] Las formas congénitas de hipogonadismo hipogonadótropo pueden deberse al menos a 18 genes diferentes implicados en la migración de las neuronas de GnRH y la estimulación de la señalización de GnRH. La deficiencia selectiva de LH o FSH rara vez puede deberse a mutaciones inactivadoras de la subunidad β. Las formas adquiridas pueden deberse a un tumor que interfiere en la producción normal de LH o FSH, como los quistes de la bolsa de Rathke, los craneofaringiomas u otros tumores cerebrales. La deficiencia funcional de gonadotropina puede ser pasajera, como se observa en las enfermedades crónicas, la inanición, el síndrome de Cushing, la anorexia nerviosa (cap. 200) o el alcoholismo (cap. 364). Otras causas de hipogonadismo hipogonadótropo adquirido son las infecciones (tuberculosis [cap. 299], VIH [cap. 359], sífilis [cap. 295]), los traumatismos, las enfermedades infiltrativas (p. ej., la hemocromatosis [cap. 196] y la sarcoidosis [cap. 83]), así como medicamentos como los opiáceos y los esteroides anabolizantes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La presentación clínica del hipogonadismo hipogonadótropo (cap. 216) depende del inicio (adquirido o congénito), la gravedad del defecto y cualquier afección asociada. En las formas congénitas, los pacientes se presentan clásicamente en la segunda o tercera décadas de la vida con características sexuales deficientes o ausentes, falta de entrada en la pubertad y amenorrea primaria o infertilidad. En las formas adquiridas, el hipogonadismo hipogonadótropo suele ser la primera manifestación de cualquier proceso que interfiera en la función hipofisaria normal, ya que las reducciones de FSH y LH suelen causar síntomas antes que las reducciones de otras hormonas inhibidoras.

El diagnóstico endocrino del hipogonadismo hipogonadótropo es bastante sencillo cuando los hombres tienen niveles bajos de testosterona o las mujeres tienen niveles bajos de estradiol en presencia de niveles bajos o normales de gonadotropinas. En ocasiones, las pruebas basales son equívocas, por lo que es necesaria una prueba de provocación para confirmar el hipogonadismo hipogonadótropo y distinguir la enfermedad hipotalámica de la hipofisaria. En tales casos se administra leuprolida (10 μg/kg por vía subcutánea), y se miden la LH y la FSH a los –10, 0, 30, 60, 90, 180, 240 y 1.440 min más tarde, con medición del estradiol (o la testosterona) también al inicio y a los 1.440 min. En pacientes con enfermedad hipofisaria, la leuprolida no estimulará la LH o FSH basales, por lo que los niveles de testosterona o estradiol permanecerán planos. En pacientes con enfermedad hipotalámica, en comparación, la hipófisis intacta responderá a la leuprolida aumentando los niveles de LH y FSH y, por tanto, los niveles de testosterona o estradiol.

TRATAMIENTO

La reposición de las hormonas gonadales suele ser el mejor tratamiento. En las mujeres que aún no han comenzado la pubertad, los estrógenos deberían iniciarse en dosis bajas para favorecer el desarrollo de las mamas. Cuando se produce una metrorragia intercurrente aproximadamente 6 meses después, se puede comenzar el tratamiento cíclico añadiendo un progestágeno y luego aumentando gradualmente las dosis de estrógenos durante un período de 2 a 3 años (cap. 214). También debe proporcionarse la reposición de vitamina D (cap. 225). El capítulo 218 ofrece una orientación para inducir la ovulación a las mujeres que esperan quedar embarazadas.

En los hombres suele preferirse la testosterona transdérmica (50 mg cada mañana en la superficie de la piel, con la dosis ajustada mensualmente para mantener la testosterona libre en el rango medio normal) debido a la facilidad de administración. Como alternativa, son eficaces las inyecciones intramusculares a intervalos de 2 a 4 semanas (p. ej., cipionato de testosterona, 200 mg cada 2 semanas) (v. tabla 216-6). Las dosis deben ajustarse en función de los niveles máximos y mínimos de testosterona (1 semana después y justo antes de la siguiente dosis) y de la libido autoinformada. Los hombres mayores de 50 años o los que tengan antecedentes familiares de cáncer de próstata o sean afroamericanos deben someterse a pruebas de detección del cáncer de próstata antes de iniciar el tratamiento. Se espera que los niveles de antígeno prostático específico en sangre aumenten con la terapia, pero si el PSA aumenta más de 1,4 ng/ml en 1 año o hasta > 4 ng/ml, se recomienda una consulta urológica. Si el hematocrito aumenta a > 54%, debe repetirse en 2 meses, y si sigue elevado debe reducirse o suspenderse la testosterona. La FDA ha aprobado recientemente varios preparados orales de undecanoato de testosterona.

TUMORES PRODUCTORES DE HORMONA ESTIMULANTE DEL FOLÍCULO Y HORMONA LUTEINIZANTE

BIOPATOLOGÍA

La mayoría de los tumores hipofisarios se clasifican clínicamente como adenomas no secretores o no funcionales, pero la mayoría (del 70 al 80%) secretan pequeñas cantidades de la subunidad α o de la subunidad β de la LH o la FSH (que no tienen manifestaciones clínicas) o raramente una LH o FSH intacta con ambas subunidades α y β. La FSH es más frecuente que la LH, y las subunidades α libres son más frecuentes que las subunidades β. Poco se sabe sobre la base molecular de estos tumores.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Desde el punto de vista clínico, la mayoría de los gonadotropinomas son asintomáticos, excepto cuando su tamaño provoca síntomas y signos neurológicos, como problemas en el campo visual o dolores de cabeza. Los pacientes suelen presentar hipogonadismo, porque las gonadotropinas secretadas resultan ineficaces para estimular las gónadas. Las mujeres premenopáusicas pueden presentar quistes ováricos y trastornos menstruales. Con frecuencia, los hombres presentan síntomas hipogonadales debido a las bajas concentraciones de testosterona, pero también presentan un aumento del tamaño testicular por los tumores secretores de FSH. En los infrecuentes tumores que secretan LH, los hombres presentan concentraciones elevadas de testosterona y hemoglobina.

DIAGNÓSTICO

Ningún síndrome clínico se asocia de forma exclusiva con estos tumores. Algunos pacientes pueden presentar elevaciones moderadas inespecíficas de prolactina, pero casi todos los casos se diagnostican después de la operación cuando se analiza la muestra quirúrgica.

TRATAMIENTO

Dado que los principales síntomas de los tumores productores de gonadotropina o los adenomas no funcionantes se relacionan con los efectos de masa locales y la extensión fuera de la silla turca, el objetivo del tratamiento es reducir el tamaño del tumor. Habitualmente, la cirugía transesfenoidal puede invertir total o parcialmente cualquier hipopituitarismo y deterioro del campo visual, pero rara vez es curativa, porque los tumores son grandes. La radioterapia postoperatoria puede beneficiar a los pacientes que presentan un tumor residual mínimo. Si no se observa ningún tumor en una RM postoperatoria, está indicado el seguimiento anual con campimetría más TC o RM. Los marcadores tumorales como la LH y la FSH también pueden monitorizar la actividad del tumor. Para los tumores en crecimiento están indicadas la cirugía repetida, la radioterapia o ambas. El tratamiento médico (p. ej., agonistas dopaminérgicos y análogos de la somatostatina) no suele resultar útil.

HORMONA ESTIMULANTE DE LA TIROIDES

La función tiroidea (cap. 207) y el crecimiento están controlados por la acción de la TSH. Parecida a la LH y la FSH, la TSH se compone de una subunidad α común y una subunidad β única que es exclusiva de las células tirótropas. La secreción de TSH está regulada por la TRH hipotalámica (cap. 204) y por la propia hormona tiroidea. La retroalimentación negativa por parte de la hormona tiroidea depende de los receptores intranucleares de la hormona tiroidea, que se unen a la T_3.

La T_4 entra en el plexo portahipofisario y es desyodada a T_3, donde luego se efectúa la liberación de la tirotropina hipofisaria. La TSH actúa sobre las células tiroideas a través de un receptor de membrana específico de TSH, que contiene dominios extracelulares, intramembranosos e intracelulares. Grandes cantidades de hormonas similares a la TSH, como la hCG, pueden estimular el receptor de la TSH, y por tanto la glándula tiroides, en ausencia de TSH. Además, la mayoría de los nódulos tiroideos que secretan hormonas tiroideas («tóxicos» o «calientes») se deben a mutaciones activadoras constitutivas del gen *TSHR*.

La TSH es secretada en una variación pulsátil y diurna; pero, a diferencia de otras hormonas hipofisarias, las mediciones al azar de la TSH sérica matutina son lo suficientemente constantes como para que la medición de la TSH sea útil desde el punto de vista clínico a la hora de determinar el grado de producción de hormona tiroidea. Mientras que el intervalo de TSH en la población normal se encuentra, en general, entre 0,4 y 4,0 mU/l, cada persona tiene un «termostato tiroideo» individual establecido en un nivel específico. En general, el cribado de la enfermedad tiroidea se realiza mejor mediante la medición de la TSH y, si se encuentra fuera del intervalo normal, confiere una elevada probabilidad de disfunción tiroidea (cap. 207). Por otra parte, cuando las concentraciones de hormonas tiroideas son altas y la TSH no está inhibida, es probable que exista un hipotiroidismo secundario, del que los adenomas hipofisarios secretores de TSH se encuentran en el diagnóstico diferencial (v. más adelante).

HIPOTIROIDISMO CENTRAL

BIOPATOLOGÍA

El fracaso de la hipófisis para producir TSH en respuesta a cifras bajas de hormona tiroidea es compatible con un hipotiroidismo central o secundario. Una alteración aislada de la TSH es relativamente infrecuente y se suele relacionar con un factor genético necesario para la diferenciación de las células tirótropas. Las masas hipofisarias que afectan a las células tirótropas dificultarán la producción de cantidades suficientes de TSH en el contexto de concentraciones bajas de hormonas tiroideas. Sin embargo, la reducción de la secreción de TSH suele ser un resultado tardío de las masas hipofisarias, que tienden a afectar primero a otras hormonas hipofisarias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los signos y síntomas clínicos del hipotiroidismo central son indistinguibles de los de la enfermedad tiroidea primaria, salvo que la tiroides no es palpable. Cuando los niveles de hormonas tiroideas son bajos y la TSH es normal o baja, se sugiere un hipotiroidismo central. Sin embargo, otra causa de la constelación de pruebas tiroideas compatibles con el hipotiroidismo central (v. tabla 205-10) es el síndrome de enfermedad eutiroidea (cap. 207) o enfermedad no tiroidea, en la que las citocinas inhiben la liberación de hormonas hipotalámicas e hipofisarias. El síndrome del enfermo eutiroideo también se caracteriza por un aumento de la T_3 inversa en suero, que se forma por 5′ desyodación de la T_4 y no es biológicamente activa. Los mismos resultados de las pruebas se ven en la inanición debido a la activación de la desyodasa. Dado que la deficiencia aislada de TSH es poco frecuente, siempre se recomienda realizar pruebas para detectar deficiencias en otras hormonas hipofisarias.

TRATAMIENTO

El tratamiento del hipotiroidismo secundario es sencillo con una dosis fisiológica sustitutiva de hormona tiroidea (p. ej., levotiroxina comenzando con 1,6 mg/kg y titulada hasta alcanzar niveles séricos de T_4 en el extremo superior de la normalidad si no están ligeramente elevados; cap. 207). La TSH no es un marcador útil de una reposición adecuada porque el tirótropo no responde a la concentración de hormona tiroidea. En general, la titulación de la sustitución de tiroxina implica una combinación de monitorización de la concentración sérica de T_4 y escuchar al paciente. El paciente debe tomar la tiroxina sin alimentos, hierro, calcio ni fibratos, ya que todos ellos pueden perjudicar su absorción intestinal.

TUMORES QUE SECRETAN HORMONA ESTIMULANTE DE LA TIROIDES

En raras ocasiones, los adenomas hipofisarios conocidos como TSHomas o adenomas hipofisarios secretores de TSH pueden producir TSH. Estos tumores representan menos del 1% de todos los casos de hipertiroidismo.

TABLA 205-11 CAUSAS DE PRUEBAS TIROIDEAS DISCORDANTES

TH BAJA Y TSH NORMAL O BAJA
Hipotiroidismo secundario
Disfunción hipofisaria
Mutación de la TRH
Mutación de la TSH
TBG u otras proteínas transportadoras bajas (la T_4 libre sería normal)
Enfermedad no tiroidea
Fármacos
TH ALTA Y TSH NORMAL O ALTA
TSHoma
Resistencia a hormonas tiroideas del receptor β de hormonas tiroideas
Elevación de las proteínas transportadoras (p. ej., elevación de la TBG, hipertiroxinemia disalbuminémica familiar)
Adaptación de hormonas tiroideas
Síndrome de deficiencia de selenocisteína (T_4 elevada debido a la incapacidad de convertir la T_4 en T_3)
Deficiencia de MCT8 (T_3 elevada y TSH normal con T_4 baja)

MCT8, transportador monocarboxilasa 8; T_3, triyodotironina; T_4, tiroxina; TBG, globulina fijadora de tiroxina; TH, hormona tiroidea; TRH, hormona liberadora de tirotropina; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Además de los signos y síntomas clásicos de hipertiroidismo, las manifestaciones clínicas en el TSHoma consisten en bocio difuso, alteraciones del campo visual, dolor de cabeza e irregularidades menstruales en las mujeres. En ocasiones, los pacientes no presentan síntomas de hipertiroidismo, probablemente debido a la adaptación a las concentraciones hormonales ligeramente elevadas.

Debe considerarse el diagnóstico de TSHoma cuando los pacientes presentan niveles séricos elevados de tiroxina y triyodotironina, así como un nivel de TSH normal o elevado (tabla 205-11). En las mujeres posmenopáusicas pueden observarse niveles séricos elevados de la subunidad α de la molécula TSH y TSH no suprimida. En la tabla 205-10 se muestran otras causas de elevación de T_4 y T_3 en presencia de TSH no inhibida.

Rara vez el diagnóstico es sencillo. Una combinación de pruebas (p. ej., pruebas tiroideas repetidas en otro laboratorio, subunidad α, otras hormonas hipofisarias) puede confirmar el diagnóstico, pero ninguna prueba única es diagnóstica. En ausencia de antecedentes o pruebas indicativas de un adenoma hipofisario, y dada la dificultad a la hora de distinguir entre los pacientes con tumores secretores de TSH y los que tienen resistencia a la hormona tiroidea, se debería considerar la realización (cuando esté disponible) de un análisis de mutaciones del gen del receptor β de la hormona tiroidea en pacientes con T_4 y T_3 libres elevadas, TSH no inhibida y una subunidad α sérica normal.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es reducir el tamaño del tumor con cirugía o radiación y controlar el hipertiroidismo. En pacientes con tumores hipofisarios secretores de TSH, la tiroidectomía médica o quirúrgica puede provocar el crecimiento del tumor. Los resultados son similares a los de los adenomas productores de gonadotropina (v. anteriormente).

Se puede administrar un β-bloqueante como propranolol (80-160 mg diarios) o atenolol (25-50 mg diarios) para mejorar algunos de los síntomas y signos del hipertiroidismo (cap. 207). El tratamiento farmacológico antitiroideo a largo plazo o la ablación tiroidea con yodo radiactivo o cirugía no están indicados, porque cabría esperar que reducciones mantenidas en la secreción de hormona tiroidea aumenten la secreción de TSH y estimulen el crecimiento del tumor. Sin embargo, si no puede conseguirse el eutiroidismo con análogos de la somatostatina o agonistas de la dopamina, es necesaria la administración a corto plazo de una tionamida (p. ej., metimazol 10 mg dos veces al día; cap. 207) para restablecer el eutiroidismo antes de la neurocirugía.

ADENOMAS HIPOFISARIOS NO FUNCIONANTES

Los adenomas hipofisarios no funcionantes no provocan un exceso hormonal,[32] aunque puede producirse una hiperprolactinemia si el tallo hipofisario está suficientemente comprimido. Como consecuencia, estos tumores son detectados habitualmente cuando su tamaño ocasiona síntomas neurológicos, sobre todo alteraciones del campo visual, dolores de cabeza y oftalmoplejías. Los niveles elevados de prolactina por compresión del tallo son mucho más bajos que los observados en un macroprolactinoma, normalmente de 50 a 100 ng/ml. A menudo, un adenoma hipofisario no funcionante se encuentra de forma casual cuando se descubre una masa hipofisaria en un paciente al que se realiza una prueba de imagen cerebral por otro motivo. La evaluación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Jullien N, Saveanu A, Vergier J, et al. Clinical lessons learned in constitutional hypopituitarism from two decades of experience in a large international cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;94:277-89.
2. Prodam F, Caputo M, Mele C, et al. Insights into non-classic and emerging causes of hypopituitarism. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17:114-29.
3. Laway BA, Baba MS. Sheehan syndrome: cardiovascular and metabolic comorbidities. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1086731.
4. Gasco V, Cambria V, Bioletto F, et al. Traumatic brain injury as frequent cause of hypopituitarism and growth hormone deficiency: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:634415.
5. Korkmaz OP, Sahin S, Ozkaya HM, et al. Primary hypophysitis: experience of a single tertiary center. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021;129:14-21.
6. Kotwal A, Rouleau SG, Dasari S, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced hypophysitis: lessons learnt from a large cancer cohort. *J Investig Med*. 2022;70:939-46.
7. Garmes HM, Boguszewski CL, Miranda PAC, et al. Management of hypopituitarism: a perspective from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab*. 2021;65:212-30.
8. Donegan D, Erickson D. Revisiting pituitary apoplexy. *J Endocr Soc*. 2022;6:bvac113.
9. Kuhn E, Weinreich AA, Biermasz NR, et al. Apoplexy of microprolactinomas during pregnancy: report of five cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2021;185:99-108.
10. Chiloiro S, Giampietro A, Bianchi A, et al. Empty sella syndrome: multiple endocrine disorders. *Handb Clin Neurol*. 2021;181:29-40.
11. Daly AF, Beckers A. The epidemiology of pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49:347-55.
12. Asa SL, Mete O, Perry A, et al. Overview of the 2022 WHO classification of pituitary tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33:6-26.
13. Melmed S. Pituitary-tumor endocrinopathies. *N Engl J Med*. 2020;382:937-50.
14. Giraldi E, Allen JW, Ioachimescu AG. Pituitary incidentalomas: best practices and looking ahead. *Endocr Pract*. 2023;29:60-8.
15. Bartke A. Growth hormone and aging. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22:71-80.
16. Melmed S. Pathogenesis and diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *N Engl J Med*. 2019;380:2551-62.
17. Caron P, Brue T, Raverot G, et al. Signs and symptoms of acromegaly at diagnosis: the physician's and the patient's perspectives in the ACRO-POLIS study. *Endocrine*. 2019;63:120-9.
18. Fleseriu M, Langlois F, Lim DST, et al. Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10:804-26.
19. Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*. 2021;24:1-13.
20. Ogedegbe OJ, Cheema AY, Khan MA, et al. A comprehensive review of four clinical practice guidelines of acromegaly. *Cureus*. 2022;14:e28722.
21. Broersen LHA, Zamanipoor Najafabadi AH, Pereira AM, et al. Improvement in symptoms and health-related quality of life in acromegaly patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:577-87.
22. Pelsma ICM, Biermasz NR, van Furth WR, et al. Progression of acromegalic arthropathy in long-term controlled acromegaly patients: 9 years of longitudinal follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:188-200.
23. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. *J Clin Med*. 2019;8:2203.
24. Castinetti F, Albarel F, Amodru V, et al. The risks of medical treatment of prolactinoma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2021;82:15-9.
25. Zamanipoor Najafabadi AH, Zandbergen IM, de Vries F, et al. Surgery as a viable alternative first-line treatment for prolactinoma patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:e32-41.
26. Hannon AM, Hunter S, Smith D, et al. Clinical features and autoimmune associations in patients presenting with idiopathic isolated ACTH deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88:491-7.
27. Braun LT, Vogel F, Zopp S, et al. Whom should we screen for Cushing syndrome? The Endocrine Society practice guideline recommendations 2008 revisited. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107:e3723-30.
28. Tabarin A, Assié G, Barat P. Consensus statement by the French Society of Endocrinology (SFE) and French Society of Pediatric Endocrinology & Diabetology (SFEDP) on diagnosis of Cushing's syndrome. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2022;83:119-41.
29. Reincke M, Albani A, Assie G, et al. Corticotroph tumor progression after bilateral adrenalectomy (Nelson's syndrome): systematic review and expert consensus recommendations. *Eur J Endocrinol*. 2021;184:P1-P16.
30. Fountas A, Lim ES, Drake WM, et al. Outcomes of patients with Nelson's syndrome after primary treatment: a multicenter study from 13 UK pituitary centers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:1527-37.
31. Bonomi M, Vezzoli V, Krausz C, et al. Characteristics of a nationwide cohort of patients presenting with isolated hypogonadotropic hypogonadism (IHH). *Eur J Endocrinol*. 2018;178:23-32.
32. Zatelli MC. Pathogenesis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2018;21:130-7.
33. Yavropoulou MP, Tsoli M, Barkas K, et al. The natural history and treatment of non-functioning pituitary adenomas (non-functioning PitNETs). *Endocr Relat Cancer*. 2020;27:R375-90.
34. Lin AL, Donoghue MTA, Wardlaw SL, et al. Approach to the treatment of a patient with an aggressive pituitary tumor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:3807-20.
35. Raverot G, Ilie MD. Immunotherapy in pituitary carcinomas and aggressive pituitary tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022;36:101712.
36. Raverot G, Ilie MD, Lasolle H, et al. Aggressive pituitary tumours and pituitary carcinomas. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17:671-84.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

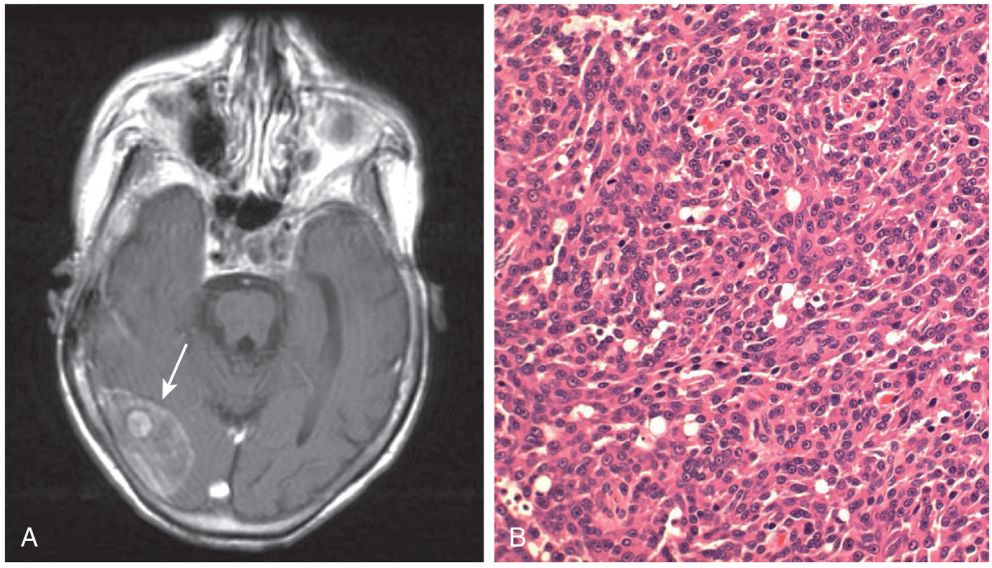

FIGURA 205-9. Carcinoma hipofisario. Imagen de resonancia magnética de una masa cerebral en un paciente varón de 43 años con un adenoma agresivo que secretaba hormona estimulante de la tiroides **(A)**. El paciente presentó convulsiones. La biopsia de la lesión cerebral mostró capas de células hipofisarias desorganizadas **(B)**.

(v. tabla 205-7) no revela ningún exceso hormonal. Los adenomas hipofisarios no funcionantes que provocan síntomas neurológicos requieren una extirpación quirúrgica, preferiblemente transesfenoidal. Los adenomas hipofisarios asintomáticos no funcionantes pueden controlarse mediante pruebas hormonales, para asegurarse de que no se desarrollan anomalías, y mediante resonancia magnética, para evaluar el crecimiento potencial del tumor. Alrededor del 50% de los tumores crecen, y cerca del 20% pueden requerir tratamiento en un plazo de 7 años.[33]

CARCINOMAS HIPOFISARIOS

Con pocas excepciones, los tumores hipofisarios son adenomas que pueden crecer alrededor de la silla turca e invadir las carótidas y los senos esfenoidales, pero que no metastatizan. El término *carcinoma hipofisario* queda limitado al 0,1-0,2% de los tumores hipofisarios que metastatizan más allá de la proximidad inmediata de la silla turca, en la región craneovertebral o en otras localizaciones. La Ki-67 es una proteína nuclear, y la tinción del tejido para esta proteína proporciona al patólogo un marcador del índice de proliferación del tumor. Si el índice de proliferación de Ki-67 es superior al 3%, sugiere un tumor hipofisario más agresivo. Aproximadamente la mitad de estos tumores producen o bien ACTH o prolactina, y el resto son no secretores. La citorreducción quirúrgica, ya sea mediante un abordaje transesfenoidal o abierto en función de su tamaño y de las otras estructuras implicadas por él (p. ej., invasión del seno cavernoso o fijación al nervio óptico), es la terapia estándar, pero también se han utilizado la radioterapia y la quimioterapia con temozolomida[34] porque los tumores hipofisarios pueden presentar múltiples recidivas y ser resistentes a los tratamientos estándar.[35] Por lo general, estos tumores invasores presentan una alta tasa de mortalidad (más del 50%), con una mediana de esperanza de vida de aproximadamente 10 meses tras el diagnóstico (fig. 205-9).[36]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Thornton PS, Maniatis AK, Aghajanova E, et al. Weekly lonapegsomatropin in treatment-naïve children with growth hormone deficiency: the phase 3 heiGHt trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:3184-95.
A2. Otsuka F, Takahashi Y, Tahara S, et al. Similar safety and efficacy in previously treated adults with growth hormone deficiency randomized to once-weekly somapacitan or daily growth hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;93:620-8.
A3. Colao A, Bronstein MD, Brue T, et al. Pasireotide for acromegaly: long-term outcomes from an extension to the Phase III PAOLA study. *Eur J Endocrinol*. 2020;182:583.
A4. Leonart LP, Ferreira VL, Tonin FS, et al. Medical treatments for acromegaly: a systemic review and network meta-analysis. *Value Health*. 2018;21:874-80.
A5. Gadelha M, Bex M, Feelders RA, et al. Randomized trial of osilodrostat for the treatment of Cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107:e2882-95.

206 NEUROHIPÓFISIS

JOSEPH G. VERBALIS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

ANATOMÍA Y SÍNTESIS HORMONAL

La vasopresina y la oxitocina, que son hormonas de la neurohipófisis, se sintetizan en neuronas especializadas del hipotálamo. Estas neuronas destacan por su gran tamaño y se denominan *neuronas magnocelulares*. En el hipotálamo, las neuronas magnocelulares se concentran en el par de núcleos paraventricular y supraóptico (fig. 206-1). La vasopresina y la oxitocina también se sintetizan en las neuronas parvocelulares (es decir, células pequeñas) de los núcleos paraventriculares,[1] y la vasopresina (a diferencia de la oxitocina) también se sintetiza en el núcleo supraquiasmático.

Los procesos completos de la transcripción del ARN mensajero de la vasopresina y la oxitocina y la traducción de las prohormonas de la vasopresina y la oxitocina tienen lugar por completo en los cuerpos celulares de las neuronas neurohipofisarias. Las prohormonas provasopresina y prooxitocina se juntan con las enzimas de procesamiento en los gránulos neurosecretores. Estos se transportan fuera del soma de las neuronas neurohipofisarias a través de microtúbulos a lo largo de los axones largos que forman la vía supraóptico-hipofisaria para acabar en la neurohipófisis. Durante el transporte, las enzimas de procesamiento escinden la provasopresina en vasopresina (9 aminoácidos), vasopresina-neurofisina (95 aminoácidos) y el glucopéptido de vasopresina o copeptina (39 aminoácidos). La prooxitocina se escinde de forma similar para producir oxitocina (que difiere de la vasopresina en solo dos de los nueve aminoácidos) y oxitocina-neurofisina. Las neurofisinas forman complejos neurofisina-hormona que estabilizan las hormonas. Los terminales neurotransmisores estimuladores (p. ej., glutamatérgicos, colinérgicos y angiotensina) e inhibidores (p. ej., ácido γ-aminobutírico y noradrenérgicos) controlan la liberación de vasopresina mediante la actividad de los contactos sinápticos en los cuerpos celulares neurohipofisarios. La liberación fisiológica de vasopresina u oxitocina en la circulación general se produce a nivel de la neurohipófisis. Aunque cada uno de los demás fragmentos de prohormona se libera a la circulación, la vasopresina y la oxitocina son los únicos componentes conocidos de las prohormonas con actividad biológica. Los factores que estimulan la liberación de hormonas neurohipofisarias también estimulan su síntesis. Como la síntesis requiere más tiempo, es fundamental mantener una gran reserva de hormona en la adenohipófisis para la liberación instantánea de cada una de las hormonas que son necesarias en caso de hemorragia aguda (vasopresina) o durante el parto (oxitocina). En la neurohipófisis se almacena suficiente vasopresina para soportar la antidiuresis máxima durante varios días y para mantener los niveles basales de antidiuresis durante semanas.

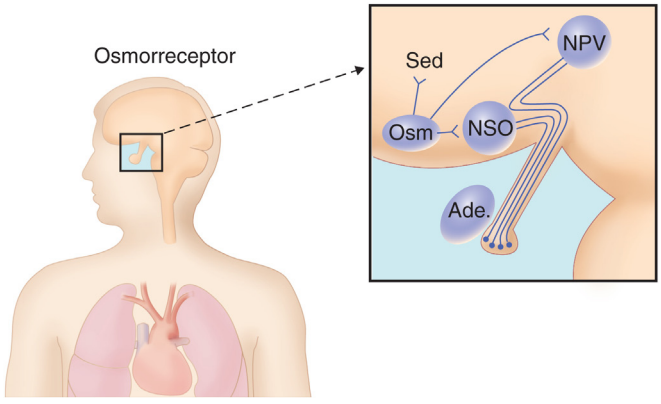

FIGURA 206-1. Vista sagital de la cabeza, que muestra la posición de la neurohipófisis. Las neuronas magnocelulares se concentran en los dos núcleos paraventriculares (NPV) y los dos núcleos supraópticos (NSO). Solo se ilustra un núcleo de cada par. Los núcleos supraópticos se sitúan en posición lateral con respecto al borde del quiasma óptico, mientras que los paraventriculares tienen una posición central a lo largo de la pared del tercer ventrículo. Los axones de los cuatro núcleos se combinan para formar el tracto supraóptico-hipofisario en su paso por el tallo hipofisario hasta sus terminales de almacenamiento en la neurohipófisis. El osmostato (Osm) se localiza en el hipotálamo por delante del tercer ventrículo; el centro de la sed (Sed) se distribuye por diferentes áreas cerebrales. Ade., adenohipófisis. (Tomado de Buonocore CM, Robinson AG. Diagnosis and management of diabetes insipidus during medical emergencies. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993;22:411-423.)

VASOPRESINA

Vasopresina y regulación de la osmolalidad

La principal acción fisiológica de la vasopresina es su función como hormona de retención hídrica. El sistema de detección central (osmostato) para el control de la liberación de vasopresina se localiza desde el punto de vista anatómico en un área pequeña del hipotálamo, justo por delante del tercer ventrículo (v. fig. 206-1). El osmostato controla la liberación de vasopresina, que permite la retención de agua y también estimula la sed para recuperar agua.

La regulación osmótica de la liberación de vasopresina y la de la sed suelen estar muy relacionadas, pero pueden disociarse en condiciones patológicas. El sodio es el principal osmolito extracelular al que responde el osmorreceptor. Aunque la osmolalidad basal en individuos normales oscila entre 280 y 295 mOsm/kg H_2O, la osmolalidad del líquido extracelular de cada individuo se mantiene dentro de unos estrechos márgenes. Un aumento de la osmolalidad plasmática de tan solo un 1-2% es suficiente para estimular la liberación de vasopresina. Los niveles plasmáticos basales de vasopresina son generalmente de 0,5 a 2 pg/ml, un nivel que mantiene la osmolalidad de la orina por encima de la osmolalidad plasmática y el volumen de orina en el rango de 1 a 3 l/día. Cuando las concentraciones de vasopresina disminuyen por debajo de 0,5 pg/ml, la osmolalidad urinaria máxima desciende por debajo de 100 mOsm/kg H_2O y se produce una diuresis de agua libre (o «acuaresis») hasta valores cercanos a los 800-1.000 ml/h (18-24 l/día). Los aumentos de la osmolalidad plasmática causan un incremento lineal de la vasopresina plasmática y un aumento lineal correspondiente de la osmolalidad urinaria. Con una osmolalidad plasmática de alrededor de 295 mOsm/kg H_2O, la osmolalidad urinaria se concentra al máximo hasta 1.000-1.200 mOsm/kg H_2O. Como resultado, todo el rango fisiológico de osmolalidad de la orina se consigue mediante cambios relativamente pequeños en los niveles plasmáticos de vasopresina de 0 a 5 pg/ml (e-fig. 206-1).

La sed no se estimula hasta que no se alcanza una osmolalidad plasmática algo mayor (5-10 mOsm/kg H_2O) por encima del umbral para la liberación de vasopresina. La mayoría de las personas obtienen suficiente agua a partir de la ingesta habitual de líquidos y del catabolismo de los alimentos para mantener la osmolalidad plasmática por debajo del umbral necesario para activar la sed. Por ello, en condiciones fisiológicas normales, el balance hídrico (y, por tanto, la osmolalidad plasmática) se regula más con la secreción de vasopresina que con la sed. Sin embargo, en casos graves de deshidratación, la sed es fundamental para restablecer las deficiencias hídricas del organismo.

La vasopresina actúa sobre el subtipo V_2 de receptores de vasopresina en las células principales del conducto colector del riñón. Los receptores de vasopresina V_2 activan la adenilato ciclasa y el consiguiente aumento de los niveles intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) inicia el movimiento de los canales de agua de la acuaporina 2 (AQP2) hacia la membrana apical (luminal) de las células del conducto colector. Estos canales permiten el transporte facilitado rápido de agua desde la luz de los tubos colectores hasta el interior de la célula principal gracias a los gradientes osmóticos. Después, el agua sale de la célula a través de la membrana basolateral hasta la circulación medular renal a través de los canales de agua acuaporina 3 y acuaporina 4, expresados de forma constitutiva. Todo este proceso se denomina *antidiuresis*.[2] En ausencia de vasopresina, los canales AQP2 se reinteriorizan desde la membrana apical hasta el interior de vesículas subapicales. Este proceso impide la reabsorción activa de agua de la luz del conducto colector, con lo que se produce la diuresis. Además de este rápido desplazamiento de los canales AQP2 para regular la reabsorción de agua minuto a minuto, la vasopresina actúa a través de los receptores V_2 para regular las reservas a largo plazo de AQP2. La ausencia de vasopresina provoca una disminución de la síntesis de AQP2. El intersticio medular hipertónico determina la concentración máxima de orina, que se encuentra en equilibrio con la osmolalidad de la médula interna del riñón en condiciones de antidiuresis máxima (cap. 101).

Vasopresina y regulación de la presión y del volumen

Los barorreceptores de alta presión se localizan en la aorta y el seno carotídeo, mientras que los barorreceptores de baja presión se sitúan en las aurículas derecha e izquierda. Las disminuciones de la presión sanguínea o del volumen intravascular estimulan la liberación de vasopresina, mientras que las situaciones que aumentan el volumen sanguíneo o la presión de la aurícula izquierda (p. ej., la respiración con presión negativa) disminuyen la secreción de vasopresina.[3] La liberación de esta en respuesta a los cambios del volumen o de la presión es mucho menos sensible que la liberación como respuesta a los osmorreceptores y, por lo general, se necesita una disminución del 10-15% del volumen sanguíneo o de la presión arterial para estimular la liberación de vasopresina. Sin embargo, cuando la presión arterial desciende por debajo de este umbral, la respuesta a la estimulación es exponencial, lo que da lugar a concentraciones plasmáticas de vasopresina que son mucho mayores que las que se consiguen con estimulación osmótica.

Los efectos vasopresores de la vasopresina están mediados por un subtipo de receptor de la vasopresina específico, los receptores V_{1a}, que se encuentran en el músculo liso vascular. Sin embargo, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (cap. 208) es más importante para controlar el volumen extracelular y sanguíneo que la regulación de la homeostasis del agua. No obstante, los efectos presores de la vasopresina para aumentar la presión arterial pueden llegar a ser prominentes cuando otros sistemas reguladores de la presión arterial son deficientes (p. ej., neuropatía autónoma [cap. 386] o bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona con medicación) o en estados de vasodilatación patológica (p. ej., cirrosis hepática [cap. 139], shock séptico [cap. 94]).

Vasopresina y corticotropina

La vasopresina estimula la secreción de hormona adrenocorticótropa (ACTH) mediante la estimulación del receptor de vasopresina subtipo V_{1b} presente en las células corticótropas de la adenohipófisis. Aunque el principal regulador de la secreción de ACTH es la hormona liberadora de corticotropina (cap. 205), la vasopresina activa un sistema de transducción de señales diferente en los corticótropos, por lo que estas hormonas tienen efectos sinérgicos sobre la secreción de ACTH.

Interacción de la regulación osmótica y del volumen

El sistema de la vasopresina optimiza la homeostasis del agua. El agua se consume según disponibilidad cuando no existe sed estimulada y la secreción de vasopresina regula la excreción de agua para mantener la osmolalidad del plasma. La sed sirve como mecanismo de reserva en caso de que la deshidratación sea excesiva. Dado que la regulación por presión-volumen de la vasopresina es menos sensible, los cambios modestos de presión o volumen ocasionados por la posición de bipedestación no interfieren en la regulación de la osmolalidad. A pesar de todo, el efecto vasopresor de una concentración alta de vasopresina sirve para mantener la presión arterial si la depleción de volumen o la hipotensión resultan excesivas. Normalmente, la regulación fisiológica de la osmolalidad y la presión-volumen es sinérgica. La deshidratación aumenta la osmolalidad plasmática y reduce la volemia, y estos dos factores estimulan la liberación de vasopresina. Por el contrario, cuando se administra un volumen excesivo de líquido, disminuirá la osmolalidad del plasma y se producirá una expansión de la volemia, situaciones ambas que inhiben la secreción de vasopresina.

Con la expansión de volumen, la secreción de vasopresina disminuye. Durante el embarazo, la osmolalidad plasmática disminuye aproximadamente 10 mOsm/kg H_2O como resultado de un reajuste del osmostato para la secreción de vasopresina, y el osmostato para la sed se reajusta hacia abajo en paralelo. Parece que estos efectos están mediados por la hormona placentaria relaxina.

Las anomalías en el equilibrio hídrico y electrolítico son frecuentes en los ancianos, en parte debido a los cambios relacionados con la edad en el volumen corporal (hasta un 50% de disminución del agua corporal total se produce en los mayores de 75 años) y la función renal. Los ancianos también tienen una menor sensación de sed. A pesar de una capacidad normal o incluso aumentada de secretar vasopresina con la edad, disminuye la capacidad de alcanzar la concentración máxima de orina para retener agua o la dilución máxima de orina para excretar agua. En consecuencia, los ancianos son especialmente propensos tanto a la hipernatremia como a la hiponatremia (cap. 102) cuando se enfrentan a enfermedades o medicamentos que afectan al equilibrio hídrico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

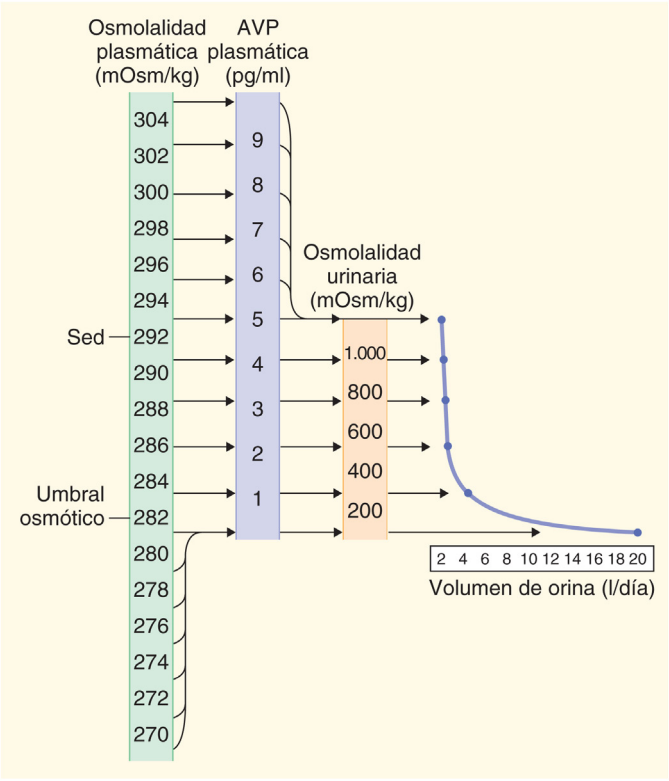

E-FIGURA 206-1. Esquema idealizado de las relaciones fisiológicas normales entre la osmolalidad plasmática, la vasopresina plasmática (AVP), la osmolalidad urinaria y el volumen urinario. Todo el intervalo fisiológico de la osmolalidad urinaria se produce con los niveles de AVP plasmática de 0-5 pg/ml. Los aumentos de la osmolalidad plasmática por encima de los 290-295 mOsm/kg H_2O aproximadamente conllevan un incremento de la AVP plasmática, pero no una mayor concentración de la orina, que está limitada por la osmolalidad máxima de la médula interna. La relación de volumen (calculada en función de una carga osmolar constante) es inversamente exponencial a los otros parámetros. Debido a esta relación, el volumen urinario no cambia sustancialmente hasta que casi desaparece la secreción de vasopresina, después de lo cual el volumen urinario disminuye drásticamente. (Calculado a partir de fórmulas presentadas en Robertson GL, Shelton RL, Athar S. The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Int.* 1976;10:25-37. Figura dibujada por J. G. Verbalis, Georgetown University, Washington, DC.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

OXITOCINA

La prolactina es la hormona principal necesaria para la producción de leche, pero la oxitocina es fundamental para la secreción láctea. El lactante estimula los receptores táctiles en el pezón, lo que envía una señal aferente hasta el hipotálamo que produce la liberación sincronizada de oxitocina desde la neurohipófisis. La oxitocina se une a los receptores de oxitocina de la mama e induce a los alvéolos y los conductillos a expulsar leche. El aumento de los receptores uterinos de oxitocina también incrementa drásticamente las contracciones del músculo liso uterino al final del embarazo, cuando induce la contracción uterina para inhibir la pérdida de sangre tras el parto. Aún no se han definido síndromes patológicos de aumento o disminución de la secreción de oxitocina, aunque esta es claramente importante para los comportamientos maternos y afiliativos. Sin embargo, debido a su similitud estructural, en niveles plasmáticos elevados la oxitocina puede activar los receptores de vasopresina, y la vasopresina puede activar los receptores de oxitocina.

SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

El exceso de secreción de vasopresina puede deberse a una secreción regulada de una forma anómala desde la neurohipófisis o a una síntesis y secreción ectópicas de la vasopresina por tumores. La secreción osmóticamente inapropiada de vasopresina provoca retención renal de agua y expansión de volumen, con la consiguiente hiponatremia dilucional. Este trastorno, denominado síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), se analiza en el capítulo 102.

DIABETES INSÍPIDA

DEFINICIÓN

La diabetes insípida es la excreción de un gran volumen de orina hipotónica, insípida (sin sabor), que se manifiesta normalmente por poliuria (aumento de la producción de orina) y polidipsia (aumento de la sed).[4] El gran volumen de orina, por lo general superior a 50-60 ml/kg/día, debe distinguirse de la mayor frecuencia de pequeños volúmenes y de grandes volúmenes de orina isotónica o hipertónica, que tienen relevancia clínica diferente.

EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes insípida es una enfermedad rara con una prevalencia declarada de 1:25.000. Menos del 10% de la diabetes insípida puede atribuirse a formas hereditarias como la diabetes insípida nefrógena ligada al cromosoma X, que representa el 90% de los casos de diabetes insípida nefrógena congénita y se da con una frecuencia de 4 a 8 por cada millón de nacidos vivos varones. No se han notificado diferencias entre sexos para las demás formas.

BIOPATOLOGÍA

Se deben considerar cinco mecanismos fisiopatológicos en el diagnóstico diferencial de la diabetes insípida.

Diabetes insípida central

La diabetes insípida central se debe a la incapacidad del eje hipotalámico-neurohipofisario de secretar (y normalmente de sintetizar) la vasopresina en respuesta a un aumento de la osmolalidad. La diabetes insípida central puede heredarse como una enfermedad autosómica dominante que se suele caracterizar por una lactancia asintomática y un inicio más adelante en la infancia. La mayoría de los defectos genéticos se localizan en el péptido señal de la preprohormona o en la porción neurofisina de la prohormona. La mayoría de los casos se deben a un fallo de la escisión del péptido señal o a un plegamiento anómalo de la neurofisina, lo que ralentiza la circulación de la prohormona mutante a través del retículo endoplásmico y motiva una disfunción de las células neuronales o su muerte.[5] Este proceso es acumulativo, lo que explica el inicio tardío de la diabetes insípida central con estos tipos de mutaciones.

Basta con un 10-15% de la cantidad normal de neuronas vasopresinérgicas del hipotálamo para mantener un volumen de orina asintomático, pero una pérdida adicional de solo un número reducido de estas neuronas produce un rápido aumento del volumen urinario y una poliuria sintomática. El filtrado glomerular diluido no se concentra en el conducto colector renal y, en consecuencia, se excreta un gran volumen de orina hipotónica (es decir, diluida). El resultado es un aumento secundario de la osmolalidad sérica, con estimulación de la sed y polidipsia secundaria. Los niveles plasmáticos de vasopresina no pueden medirse o son inadecuadamente bajos para la osmolalidad plasmática. La mayoría de los casos son adquiridos, por ejemplo, por tumores, neurosarcoidosis del hipotálamo (cap. 83), meningitis tuberculosa (cap. 299), esclerosis múltiple (cap. 380), histiocitosis (cap. 155) o traumatismos cerebrales (cap. 368), en particular la resección neuroquirúrgica de adenomas hipofisarios,[6] pero algunos son idiopáticos, y una pequeña proporción son genéticos.

Disfunción de los osmorreceptores

La disfunción de los osmorreceptores es una variante de diabetes insípida central en la que la neurohipófisis está intacta, pero las células osmorreceptoras del hipotálamo anterior han sufrido lesiones (v. fig. 206-1). Dado que las células osmorreceptoras son precisas para la secreción de vasopresina estimulada por mecanismo osmótico, el paciente sufrirá una poliuria. Cuando estos pacientes son euvolémicos, un aumento de la osmolalidad plasmática no produce ni secreción de vasopresina ni sensación de sed. Cuando los barorreceptores son estimulados por la hipovolemia o la hipotensión, la vasopresina almacenada en la neurohipófisis provoca la pronta secreción de vasopresina.

Dado que las células osmorreceptoras también controlan la sed, estos pacientes no presentan polidipsia. Como resultado, los pacientes se caracterizan por niveles séricos de sodio y osmolalidades plasmáticas elevados. Por este motivo se ha denominado al proceso hipernatremia esencial y diabetes insípida adípsica, reconociendo el profundo déficit de sed que presentan la mayoría de los afectados.

Las lesiones que produce una disfunción de los osmorreceptores son parecidas a las que produce una diabetes insípida central, pero, a diferencia de lo que ocurre en este proceso, las lesiones suelen ser más rostrales en el hipotálamo, lo que concuerda con la localización en el hipotálamo anterior de las células osmorreceptoras primarias. Una lesión exclusiva de este trastorno es el aneurisma de la arteria cerebral comunicante anterior (cap. 377), sobre todo tras el clipaje o la resección del aneurisma.

Diabetes insípida nefrógena

La diabetes insípida nefrógena se produce cuando las mutaciones del receptor V_2 de la vasopresina o del canal de agua AQP2 inducido por la vasopresina, o las deficiencias en el sistema de transducción de señales que vincula la activación del receptor V_2 y la inserción en la membrana de AQP2, hacen que un riñón por lo demás normal sea incapaz de responder a la vasopresina. La diabetes insípida nefrógena familiar es una enfermedad rara, recesiva ligada al cromosoma X, la mayoría de cuyos casos (> 90%) se deben a más de 100 mutaciones diferentes del receptor V_2.[7] En menos del 10% de los pacientes, las mutaciones del canal de agua AQP2 en el cromosoma 12 causan una enfermedad autosómica recesiva. La diabetes insípida nefrógena también puede adquirirse cuando los fármacos (como la demeclociclina, que puede utilizarse para tratar el SIADH [cap. 102], o el carbonato de litio, utilizado para tratar los trastornos bipolares [cap. 362]) o las anomalías electrolíticas (como la hipopotasemia grave [cap. 103] y la hipercalcemia [cap. 227]) disminuyen la síntesis y/o la función de la AQP2.

Al igual que en la diabetes insípida hipotalámica (central), el filtrado glomerular diluido que entra en el tubo colector se excreta como un gran volumen de orina hipotónica. El aumento de la osmolalidad plasmática estimula la sed y produce polidipsia. No obstante, a diferencia de la diabetes insípida central, los niveles plasmáticos de vasopresina son altos o adecuados para la osmolalidad plasmática.

Diabetes insípida gestacional

La diabetes insípida gestacional es una enfermedad infrecuente producida por la elevación de los niveles o de la actividad de la cisteína aminopeptidasa placentaria (oxitocinasa o vasopresinasa) durante el embarazo.[8] La destrucción rápida de la vasopresina produce diabetes insípida con poliuria y estimulación secundaria de la sed con polidipsia. Debido a la vasopresinasa circulante, es frecuente que no se puedan medir los niveles plasmáticos de vasopresina.

Polidipsia primaria

La polidipsia primaria es un trastorno por ingestión excesiva de líquido más que de la secreción o actividad de la vasopresina. La polidipsia primaria se debe a veces a una enfermedad mental grave (cap. 362), como esquizofrenia, manía o un trastorno obsesivo-compulsivo, y en este caso se denomina polidipsia psicógena. La prevalencia en los hospitales psiquiátricos puede llegar al 40%, y no existe una explicación obvia para la polidipsia. La diabetes insípida dipsógena está causada por un aumento de la ingesta de líquidos que no se debe a una enfermedad psiquiátrica subyacente. Suele ser idiopática, pero también puede ser secundaria a lesiones estructurales orgánicas en el hipotálamo, como en el caso de la diabetes insípida central. La polidipsia primaria también está causada a veces por una ingesta elevada de líquidos por motivos válidos (p. ej., nefrolitiasis recurrente) o por razones de salud no demostradas. Estos pacientes carecen de signos manifiestos de enfermedad mental, pero también niegan la sed y suelen atribuir su polidipsia a costumbres adquiridas durante años en su forma de beber.

El exceso de agua ingerida produce una leve disminución de la osmolalidad plasmática que suprime la secreción de vasopresina. Cuando la vasopresina no actúa en el riñón, la orina no puede concentrarse y se excreta una gran cantidad de orina hipotónica. La cantidad de vasopresina plasmática no puede medirse o es baja, pero adecuada para la baja osmolalidad plasmática.

Diuresis postoperatoria

A veces se produce una diuresis hídrica postoperatoria como consecuencia de la retención de agua durante la intervención quirúrgica. Durante la recuperación, los niveles de vasopresina disminuyen y se produce diuresis del líquido retenido. La

poliuria persistente puede confundirse con la diabetes insípida, pero si el paciente recibe líquidos intravenosos para igualar la diuresis, el nivel de sodio sérico casi siempre es normal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Diabetes insípida central

Obviamente, la aparición repentina de poliuria hipotónica tras cirugía transcraneal en la zona hipotalámica o después de un traumatismo craneoencefálico con fractura de la base del cráneo y lesión hipotalámica indica el diagnóstico de diabetes insípida central.[9] La diabetes insípida central es muy común en pacientes con isquemia cerebral grave y a menudo indica muerte cerebral. Se ha comunicado una hiponatremia pasajera sin diabetes insípida previa o posterior con una frecuencia sorprendentemente elevada tras la cirugía transesfenoidal por microadenomas hipofisarios, y es una causa frecuente de reingreso hospitalario tras una intervención quirúrgica hipofisaria.[10]

No obstante, incluso los pacientes con mayor progresión de una enfermedad específica o aquellos con diabetes insípida central idiopática presentan con frecuencia un inicio de la poliuria relativamente abrupto, que se produce durante varios días o semanas. La mayoría de los pacientes no notan poliuria hasta que el volumen de orina excede de 3 a 4 l/día (fig. 206-2); el volumen de orina no excede de 4 l/día hasta que la capacidad de concentrar la orina está gravemente limitada y la vasopresina plasmática está casi ausente. El volumen de orina rara vez supera la cantidad de líquido diluido que llega al conducto colector (≈18 a 24 l en los seres humanos). Los pacientes suelen expresar una preferencia por los líquidos fríos, que tienen más eficacia a la hora de saciar la sed. Tanto la sed como el aumento de la diuresis persisten durante la noche, lo que dificulta el sueño.

Los pacientes con diabetes insípida central parcial tienen cierta capacidad para secretar vasopresina, pero esta secreción está muy atenuada cuando los niveles de la osmolalidad plasmática son normales. Por tanto, a menudo estos pacientes tienen un volumen urinario y síntomas similares a los de los pacientes con diabetes insípida central completa.

Como la mayoría de los pacientes con diabetes insípida central tienen suficiente sed como para beber líquidos e igualar la diuresis, se observan pocas anomalías en las pruebas de laboratorio en la evaluación inicial. El nivel de sodio en suero puede estar en el rango normal alto, mientras que el nivel de sodio en orina suele ser bajo, secundario al gran volumen de orina. El ácido úrico está relativamente elevado debido a la leve contracción del volumen intravascular y la falta de acción de la vasopresina sobre los receptores V_{1a} del riñón que estimulan el aclaramiento del ácido úrico. Los niveles de ácido úrico superiores a 5 mg/dl pueden ayudar a distinguir la diabetes insípida de la polidipsia primaria. Tanto el mixedema (cap. 207) como la insuficiencia suprarrenal (cap. 208) alteran la capacidad de excretar agua libre por mecanismos renales. La aparición simultánea de cualquiera de estas enfermedades con diabetes insípida central (al igual que puede producirse con un tumor hipotalámico o hipofisario) puede disminuir una diuresis por lo demás cuantiosa, lo que enmascara los síntomas de la diabetes insípida. El tratamiento sustitutivo para la deficiencia adenohipofisaria, sobre todo con glucocorticoides, puede producir una excreción súbita y masiva de orina diluida. De forma similar, el inicio tanto del hipotiroidismo como de la insuficiencia suprarrenal durante el curso de la diabetes insípida puede disminuir la necesidad de sustitución con vasopresina y, en algunos casos, incluso causar hiponatremia.

Disfunción de los osmorreceptores

Como los pacientes no tienen sed, presentan deshidratación crónica, a menudo con un incremento marcado de las concentraciones de sodio sérico (hipernatremia hipovolémica). El volumen de la diuresis depende del grado de secreción de vasopresina inducida por la deshidratación. Si la reposición de líquidos es suficiente para que el volumen de líquidos extracelulares sea normal, estos pacientes no son capaces de regular la vasopresina con la osmolalidad y de nuevo se vuelven poliúricos, lo que pone de manifiesto su diabetes insípida central subyacente.

Diabetes insípida nefrógena

Los síntomas de la diabetes insípida nefrógena por mutaciones ligadas al cromosoma X solo se observan en los varones afectados, que suelen presentar vómitos, estreñimiento, retraso del crecimiento, fiebre y poliuria durante la primera semana de vida. Existe normalmente hipernatremia junto con orina hipotónica. La consanguinidad y los antecedentes familiares de la enfermedad tanto en hombres como en mujeres son comunes en la forma autosómica recesiva. Sin embargo, la mayoría de los pacientes ambulatorios adultos con diabetes insípida nefrógena no son hipernatrémicos, porque la polidipsia producida por una respuesta normal a la sed suele ser suficiente para mantener la homeostasis del agua. En cambio, los adultos presentan poliuria, polidipsia y un nivel de sodio normal (a diferencia de los niños, que no pueden aumentar la ingesta de líquidos y con frecuencia presentan una hipernatremia gravemente sintomática).

Diabetes insípida gestacional

En el embarazo, la diabetes insípida gestacional provoca poliuria, que estimula la sed y la consiguiente polidipsia. En general, la diabetes insípida no persiste cuando termina el embarazo y no reaparece en gestaciones normales posteriores. Durante el embarazo, la poliuria también puede manifestarse en pacientes que tienen una reserva limitada de vasopresina (diabetes insípida central parcial) o que responden mal a la acción de la vasopresina (diabetes insípida nefrógena compensada).

Polidipsia primaria

La ingesta excesiva de líquidos también causa poliuria hipotónica y, por definición, polidipsia. Este trastorno debe diferenciarse de las diversas causas de diabetes insípida. A pesar de presentar una función hipofisaria y renal normal, los pacientes comparten muchas características tanto de la diabetes insípida central (la secreción de vasopresina está suprimida debido a la disminución de la osmolalidad plasmática) como de la diabetes insípida nefrógena (la expresión de la AQP2 renal está disminuida por la supresión de las concentraciones plasmáticas de vasopresina).[11] Estos pacientes suelen negar una sed verdadera y atribuyen su polidipsia a motivos extraños, como necesidad de limpiar su organismo de toxinas. La polidipsia primaria también puede deberse a una anomalía del control osmorregulador de la sed, lo que se denomina diabetes insípida dipsógena.[12] Estos pacientes no presentan una enfermedad psiquiátrica manifiesta y atribuyen siempre su polidipsia a una sed casi constante. En la polidipsia primaria, los estudios de laboratorio suelen ser normales, aunque la concentración sérica de sodio se sitúa a veces en el extremo inferior del intervalo normal, y el nivel de ácido úrico suele ser más bajo que en los pacientes con otras formas de diabetes insípida.

DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar una diabetes insípida en todos los pacientes que presenten poliuria significativa, definida como diuresis por encima de 50 ml/kg/día. Si el volumen de orina es inferior (o inferior a 3 l/día), se excluye la diabetes insípida (v. fig. 206-2). Aunque la diuresis osmótica secundaria a hiperglucemia, los contrastes intravenosos o la lesión renal son una causa clínica más común de poliuria, la anamnesis, la osmolalidad urinaria isotónica y las pruebas de laboratorio rutinarias suelen distinguir estos trastornos de la diabetes insípida.

Una vez confirmada la poliuria, debe medirse la osmolalidad de la orina.[13] El diagnóstico de diabetes insípida puede realizarse cuando la osmolalidad de la orina es inadecuadamente baja en presencia de una osmolalidad plasmática elevada como resultado de un aumento de la concentración sérica de sodio. Una osmolalidad urinaria < 800 mOsm/kg confirma la poliuria hipotónica, mientras que una osmolalidad superior a este valor excluye la diabetes insípida. Un nivel bajo de sodio sérico y un nivel bajo de osmolalidad plasmática pueden identificar entonces una polidipsia primaria. En caso contrario, debe obtenerse un nivel de copeptina en plasma; un nivel muy alto (≥ 21,4 pmol/l) confirma una diabetes insípida nefrógena parcial o completa, un nivel muy bajo (< 2,6 pmol/l) identifica una diabetes insípida central completa y un nivel intermedio requiere una evaluación adicional con una prueba de privación de agua o una prueba de infusión de solución salina hipertónica (v. fig. 206-2).

PRUEBAS DE PROVOCACIÓN

La prueba de infusión de solución salina hipertónica mide los niveles plasmáticos de copeptina tras 2 h de infusión de NaCl hipertónico (3%) para alcanzar un nivel de sodio sérico de al menos 150 mmol/l.[14] Sin embargo, dado que algunos pacientes pueden no ser candidatos aceptables para aumentar el nivel de sodio sérico a ≥ 150 mmol/l, otra alternativa mide la copeptina tras una infusión de arginina, y un nivel inferior a 3,5 pM a los 60 min confirma la diabetes insípida.

Una prueba de privación de agua solo debe realizarse bajo observación controlada en el hospital o en un área ambulatoria debidamente equipada.[15] Se pesa al paciente al comienzo de la prueba y se le retiran todos los líquidos posteriores. Se miden el volumen y la osmolalidad de toda la orina excretada y se vuelve a pesar el paciente después de cada litro de orina. Cuando dos o tres muestras de orina consecutivas tienen una osmolalidad que no difiere en más del 10% y el paciente ha perdido al menos el 2% de su peso corporal, se obtiene una muestra de sangre para medir la osmolalidad sérica, el sodio sérico y los niveles de vasopresina plasmática. Después, se administran 2 µg de desmopresina por vía intravenosa o subcutánea al paciente y se observa durante 2 h más. Los adultos con secreción normal de vasopresina concentran la orina por encima de 800 mOsm/kg H_2O y presentan un aumento menor del 10% de la osmolalidad urinaria en respuesta a la desmopresina administrada. Los pacientes con diabetes insípida central completa tienen una concentración mínima de la orina con deshidratación y un gran aumento de la osmolalidad urinaria (por lo general, > 50%) en respuesta a la desmopresina administrada. Los pacientes con diabetes insípida nefrógena no suelen presentar un aumento de la concentración de orina en respuesta a la desmopresina administrada. En pacientes con diabetes insípida central parcial y pacientes con polidipsia primaria, la orina suele estar algo concentrada en respuesta a la deshidratación, pero no al máximo de una persona normal. Cuando se administra desmopresina, los pacientes con diabetes insípida central parcial presentan un aumento adicional (por lo general, > 10% pero < 50%) de la osmolalidad urinaria, mientras que la mayoría de los pacientes con polidipsia primaria no presentan este aumento (es decir, < 10%).

En algunos casos difíciles, una disminución de la poliuria y de la sed con mantenimiento de una concentración sérica de sodio normal tras el tratamiento con un agonista de la vasopresina puede servir para distinguir la diabetes insípida central parcial de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

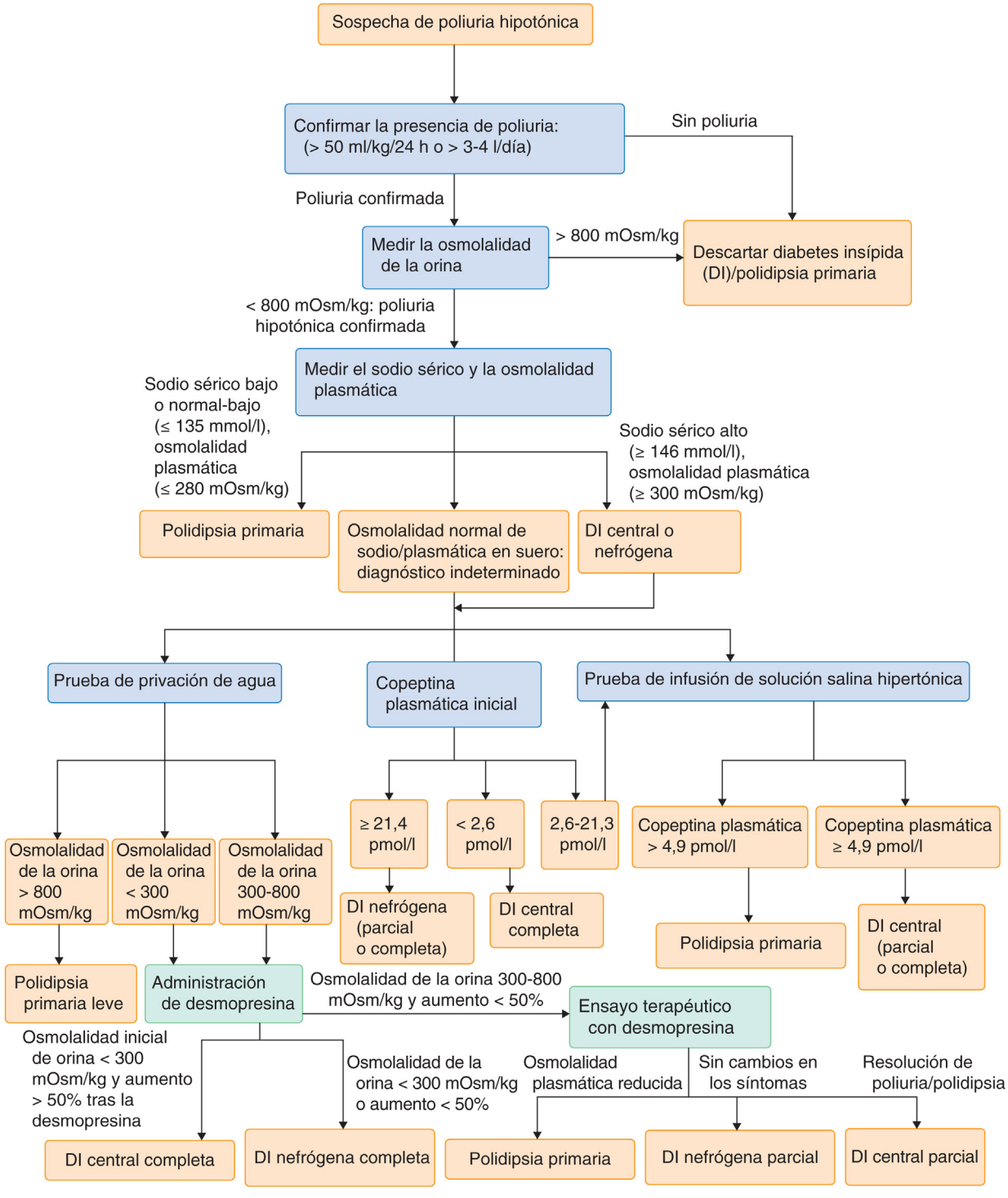

FIGURA 206-2. Algoritmo para el diagnóstico de los distintos tipos de síndromes de poliuria/polidipsia. DI, diabetes insípida. (Adaptado de Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Koch CA, et al. *Diagnostic testing for diabetes insipidus* [actualizado el 10 de febrero de 2019]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. Endotext [Internet]. South Dartmouth: MDText.com, Inc.; 2000. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537591/.)

polidipsia primaria. Sin embargo, si se utiliza este enfoque, el nivel de sodio sérico debe comprobarse al cabo de varios días para evitar una hiponatremia grave en pacientes con polidipsia primaria.

Diagnóstico etiológico

Una vez confirmado fisiológicamente el diagnóstico de diabetes insípida, el siguiente paso es determinar su causa.[16,17]

Diabetes insípida central

Si las pruebas confirman que la secreción inadecuada de vasopresina es la responsable de la poliuria, deberá determinarse entonces la causa subyacente de la diabetes insípida central mediante resonancia magnética (RM) de la región supraselar inmediata del hipotálamo, el tallo hipofisario y la neurohipófisis dentro de la silla turca.[18] Para causar diabetes insípida central, los tumores en la zona hipotalámica inmediatamente por encima de la silla turca deben ser lo suficientemente grandes como para destruir entre el 80 y el 90% de las células de vasopresina o estar situados donde convergen los trayectos de los cuatro grupos nucleares en el origen del tallo hipofisario, justo por encima de la silla turca diafragmática, y ser típicamente gruesos (es decir, > 2 mm) en la RM.

En las imágenes de RM ponderadas en T1, la vasopresina y la oxitocina almacenadas en los gránulos neurosecretores de la neurohipófisis se visualizan como una mancha brillante en la silla turca. La mayoría de los sujetos normales presentan este punto brillante (está ausente con mayor frecuencia en los pacientes ancianos y deshidratados), mientras que el punto brillante está ausente en la mayoría de los pacientes con diabetes insípida central. Por lo tanto, el engrosamiento del tallo y la ausencia de la mancha brillante son muy indicativos de un proceso patológico hipotalámico.[19]

Los tumores que causan diabetes insípida central son tumores intracraneales primarios benignos en la mayoría de las ocasiones, como craneofaringiomas,[20] ependimomas (germinoma supraselar) y pinealomas, que se originan en el tercer ventrículo. Los tumores primarios del lóbulo anterior de la hipófisis (cap. 205) causan diabetes insípida solo cuando existe una extensión supraselar considerable. Sin embargo, las lesiones intraselares de crecimiento rápido, como las metástasis de los carcinomas pulmonares, mamarios y de los melanomas, o las hemorragias de los adenomas hipofisarios, pueden causar diabetes insípida debido al poco tiempo que dejan a los axones de vasopresina para que se adapten mediante la liberación de la vasopresina del hipotálamo. Las metástasis hipotalámicas también pueden destruir la vía supraóptico-hipofisaria y producir diabetes insípida.

Un traumatismo craneoencefálico (cap. 368), sobre todo cuando es grave, también puede provocar una diabetes insípida. En concreto, las lesiones por desaceleración pueden producir un cizallamiento del tallo hipofisario a nivel del diafragma de la silla turca. Los pacientes con fracturas de la base del cráneo siempre deberían ser evaluados en busca de una posible diabetes insípida acompañante.

Las enfermedades granulomatosas, como la histiocitosis de células de Langerhans (cap. 155), la sarcoidosis (cap. 83), la tuberculosis (cap. 299) y los infiltrados leucémicos (caps. 168, 169 y 170) y linfomas (caps. 171 y 172) del hipotálamo (cap. 204), pueden causar diabetes insípida al destruir las células de vasopresina.[21] En estos pacientes, el diagnóstico suele sospecharse por las manifestaciones periféricas de las respectivas enfermedades.

La infundibuloneurohipofisitis linfocítica es una enfermedad autoinmunitaria similar a la hipofisitis linfocítica de la adenohipófisis (cap. 205) en la que los linfocitos infiltran la neurohipófisis para producir diabetes insípida. Los signos característicos de este proceso son un engrosamiento del tallo hipofisario y una ausencia de la mancha brillante en un paciente con inicio brusco de poliuria y polidipsia, sobre todo en mujeres durante el posparto. Cuando no se identifica una causa específica, la mayoría de estos casos están causados probablemente por una enfermedad autoinmunitaria, como la hipofisitis.[22]

Los antecedentes familiares sugestivos de diabetes insípida deberían ser analizados mediante pruebas genéticas para descartar mutaciones hereditarias en los genes de la vasopresina o su receptor según la localización del defecto. Cuando no hay una causa evidente, el líquido cefalorraquídeo puede revelar células tumorales o biomarcadores anormales (p. ej., niveles elevados de enzima conversora de la angiotensina con neurosarcoidosis, niveles elevados de β-hCG con germinomas).

La diabetes insípida espontánea (es decir, no traumática) no debe considerarse idiopática hasta al menos 4 años de seguimiento. Durante este intervalo están indicadas la tomografía computarizada o la RM anuales para detectar la posible aparición de un tumor o una enfermedad infiltrante que no se haya detectado en una primera exploración.

Diabetes insípida nefrógena

Otras nefropatías pueden producir poliuria e incapacidad para concentrar la orina debido a una alteración de la circulación sanguínea de la médula renal o a otros trastornos que inhiben el mantenimiento del gradiente de concentración hiperosmolar en la médula interna. Las manifestaciones renales de estos trastornos (p. ej., drepanocitosis, sarcoidosis, pielonefritis, mieloma múltiple, nefropatía por analgésicos) se describen en el capítulo 107.

Polidipsia primaria

Todos los pacientes polidípsicos deben ser evaluados con una resonancia magnética del cerebro antes de concluir que la ingesta excesiva de agua se debe a una causa idiopática o psiquiátrica. La polidipsia primaria también puede estar producida por enfermedades o fármacos que causan sequedad bucal (cap. 393) o por cualquier otro trastorno periférico que produce grandes elevaciones de la renina o la angiotensina II.

TRATAMIENTO

Como el exceso de la diuresis de agua es la principal manifestación de la diabetes insípida, la sustitución del agua en cantidades adecuadas evita las complicaciones metabólicas de todas las formas de esta enfermedad. No obstante, la administración por vía oral o intravenosa del volumen de líquido requerido para reemplazar las pérdidas urinarias normalmente abundantes en la diabetes insípida es difícil e incómoda. El objetivo es una terapia dirigida[23,24] a reducir la cantidad de poliuria y polidipsia a un nivel tolerable, evitando al mismo tiempo el tratamiento excesivo, que puede producir retención de agua e hiponatremia.

Diabetes insípida central

El mejor agente terapéutico para el tratamiento de la diabetes insípida central es el agonista de la vasopresina desmopresina, que está disponible en forma de comprimidos para administración oral y en frasco pulverizador (que administra una dosis fija de 10 µg en 100 µl) o en frasco con tubo (que puede administrar de 50 a 200 µl [5 a 20 µg]) para administración intranasal. Por lo general, es mejor iniciar la terapia con una dosis baja (p. ej., la mitad de un comprimido de 0,1 mg, 5 µg por el tubo nasal o una única pulverización de 100 µl de 10 µg) al acostarse y luego determinar la duración de la acción cuantificando la poliuria al día siguiente. La duración de la acción de una dosis única varía de 6 a 24 h; la mayoría de los pacientes pueden lograr una buena respuesta terapéutica con un horario de cada 12 h para el aerosol nasal o de 8 o 12 h para los comprimidos. La terapia estándar para la diabetes insípida en adultos hospitalizados es la desmopresina parenteral (1 a 2 µg cada 8 a 12 h). Con cualquier forma de administración, los niveles séricos de sodio deben controlarse regularmente para prevenir el desarrollo de hiponatremia.[25]

En el caso de la diabetes insípida postraumática o posquirúrgica, la recuperación suele producirse en el primer año de la lesión, por lo que aceptar que el paciente mantenga una dosis de desmopresina una vez a la semana puede permitir evaluar la necesidad de una terapia continuada. Algunos pacientes que padecen neurohipofisitis autoinmunitaria o enfermedad granulomatosa pueden recuperar una secreción de vasopresina suficiente para resolver la diabetes insípida sintomática tras un tratamiento con dosis altas de glucocorticoides bajo la orientación de un experto (cap. 204). La mayoría de las causas genéticas no se recuperan.

Disfunción de los osmorreceptores

Los pacientes con disfunción de los osmorreceptores responden a la desmopresina, al igual que los pacientes con diabetes insípida central. Sin embargo, debido a su defecto de sed, también se les debe dar una «receta» para la cantidad de líquidos que deben consumir cada 24 h. Esta prescripción debe individualizarse para cada paciente, ya que el consumo excesivo de líquido junto con la desmopresina puede producir una hiponatremia grave. El peso corporal diario en una báscula precisa puede orientar la hidratación, pero también suele ser necesario un control frecuente de los niveles séricos de sodio.

Diabetes insípida nefrógena

Algunos pacientes con diabetes insípida nefrógena pueden responder parcialmente a dosis altas (p. ej., de 10 a 20 µg) de desmopresina subcutánea o de desmopresina intranasal (p. ej., de 100 a 200 µg, que es difícil de administrar), pero la mayoría de los pacientes necesitarán terapia adicional. La diabetes insípida nefrógena sintomática suele tratarse con un diurético tiacídico (p. ej., hidroclorotiacida, 12,5 a 25 mg diarios),[26] que se potencia con la coadministración del diurético ahorrador de potasio amilorida (5 a 10 mg diarios). Algunos pacientes se benefician de la adición de inhibidores de la prostaglandina E (p. ej., indometacina), que aumentan la generación de AMPc por la vasopresina y por vías no mediadas por la vasopresina en el riñón. Debe prestarse especial atención a la posibilidad de que la deshidratación inducida aumente la concentración de otros fármacos.

Para la diabetes insípida nefrógena inducida por fármacos, la terapia más directa es la interrupción del agente causante, si es posible. La amilorida (5-10 mg al día) puede ser especialmente beneficiosa en casos de diabetes insípida nefrógena inducida por litio, ya que el fármaco disminuye la entrada de litio a las células del túbulo distal.

Diabetes insípida gestacional

La desmopresina, como para la diabetes insípida central, es el fármaco de elección. Durante el embarazo, el sodio sérico normal disminuye aproximadamente en 10 mOsm/kg H_2O debido a un osmostato de reinicio, por lo que las pacientes embarazadas con diabetes insípida solo necesitan cantidades suficientes de desmopresina para mantener la osmolalidad plasmática en esta cifra más baja. El tratamiento puede ser necesario solo durante el embarazo y la paciente suele volver a su función basal previa sin necesidad de tratamiento cuando finaliza el embarazo. Con menor frecuencia, la diabetes insípida central de otra etiología empieza a ser sintomática durante el embarazo y después persiste posteriormente, siguiendo la evolución habitual de la diabetes insípida.

Polidipsia primaria

En el caso de la polidipsia primaria, el tratamiento suele centrarse en los problemas psiquiátricos subyacentes (cap. 362). Los datos preliminares sugieren que el agonista del péptido 1 similar al glucagón dulaglutida (1,5 mg semanales) puede reducir significativamente la sed y la ingesta de líquidos en pacientes con polidipsia primaria[A1] y, por tanto, podría ser una opción de tratamiento para estos pacientes.

Corrección de la hiperosmolalidad

En raras ocasiones puede desarrollarse una hipernatremia grave (cap. 102) de forma aguda, cuando los pacientes con diabetes insípida son incapaces de beber o se les administra una solución hipertónica. Si la hipernatremia persiste más tiempo, las neuronas se adaptan con la producción de osmolitos orgánicos, antes denominados osmoles, que limitan el grado de retracción cerebral. Una vez que se ha producido esta adaptación, un descenso demasiado rápido de la osmolalidad en el líquido extracelular, especialmente en niños, producirá un desplazamiento de agua hacia el cerebro y causará un edema cerebral. En este caso puede administrarse desmopresina a los niños para producir antidiuresis constante y puede regularse la cantidad de agua administrada para disminuir la osmolalidad de modo que no supere alrededor de 12 mEq/l cada 24 h. En comparación, los adultos no requieren una corrección lenta de la hipernatremia.

La diabetes insípida postoperatoria o secundaria a un traumatismo craneoencefálico puede ser temporal (v. «Pronóstico») y no puede establecerse inmediatamente la necesidad de tratamiento antidiurético de mantenimiento a largo plazo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

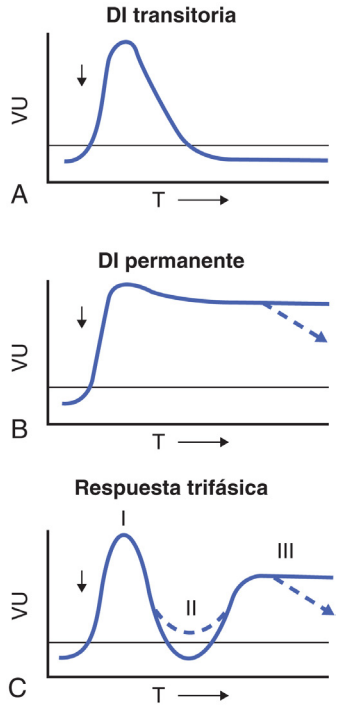

E-FIGURA 206-2. A-C. Resumen diagramático de los principales patrones de diabetes insípida (DI) postoperatoria y postraumática. El eje de las abscisas representa el tiempo (T) después de la lesión inicial; las ordenadas representan el volumen urinario (VU) en relación con una diuresis «normal» hipotética de 2-3 l/24 h *(línea continua)*. Véase la explicación en el texto. Durante la respuesta trifásica (**C**), la liberación incontrolada de vasopresina de la neurohipófisis desconectada o dañada causa una antidiuresis que puede provocar retención de agua e hiponatremia por dilución. La diabetes insípida regresa como tercera fase cuando la hormona almacenada en la neurohipófisis se ha agotado. (Tomado de Verbalis JG, Robinson AG, Moses AM. Postoperative and post-traumatic diabetes insipidus. In: Czernichow AP, Robinson A, eds. *Diabetes Insipidus in Man: Frontiers of Hormone Research.* Basel: S Karger; 1985:247.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Qin C, Li J, Tang K. The paraventricular nucleus of the hypothalamus: development, function and human diseases. *Endocrinology*. 2018;159:3458-72.
2. Christ-Crain M, Bichet D, Fenske W, et al. Diabetes insipidus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:1-54.
3. Lozic´ M, Šarenac O, Murphy D, et al. Vasopressin, central autonomic control and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20:1-7.
4. Garrahy A, Moran C, Thompson C. Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90:23-30.
5. Alvelos MI, Francisco A, Gomes L. Familial neurohypophyseal diabetes insipidus: clinical, genetic and functional studies of novel mutations in the arginine vasopressin gene. *Pituitary*. 2021;24:400-11.
6. Zamanipoor Najafabadi AH, van der Meulen M, Priego Zurita AL, et al. Starting point for benchmarking outcomes and reporting of pituitary adenoma surgery within the European Reference Network on Rare Endocrine Conditions (Endo-ERN): results from a meta-analysis and survey study. *Endocr Connect*. 2023;12.
7. Hureaux M, Vargas-Poussou R. Genetic basis of nephrogenic diabetes insipidus. *Mol Cell Endocrinol*. 2023;560:111825.
8. Ananthakrishnan S. Gestational diabetes insipidus: diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34:101384.
9. Tudor RM, Thompson CJ. Posterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury: review. *Pituitary*. 2019;22:296-304.
10. Patel KS, Shu Chen J, Yuan F, et al. Prediction of post-operative delayed hyponatremia after endoscopic transsphenoidal surgery. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019;182:87-91.
11. Ahmadi L, Goldman MB. Primary polydipsia: update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34:101469.
12. Venkatesan K, Chidambaram K, Paulsamy P, et al. A subset of primary polydipsia, "dipsogenic diabetes insipidus," in apparently healthy people due to excessive water intake: not enough light to illuminate the dark tunnel. *Healthcare (Basel)*. 2021;9:406.
13. Ramírez-Guerrero G, Müller-Ortiz H, Pedreros-Rosales C. Polyuria in adults. A diagnostic approach based on pathophysiology. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2022;222:301-8.
14. Fenske W, Refardt J, Chifu I, et al. A copeptin-based approach in the diagnosis of diabetes insipidus. *N Engl J Med*. 2018;379:428-39.
15. Sjöström A, Bartuseviciene I, Höybye C. Simplified and improved fluid deprivation test for diagnosing diabetes insipus. *Eur J Endocrinal*. 2021;184:123-31.
16. Christ-Crain M, Winzeler B, Refardt J. Diagnosis and management of diabetes insipidus for the internist: an update. *J Intern Med*. 2021;290:73-87.
17. Refardt J. Diagnosis and differential diagnosis of diabetes insipidus: update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34:101398.
18. Farrell TP, Adams NC, Looby S. Neuroimaging of central diabetes insipidus. *Handb Clin Neurol*. 2021;181:207-37.
19. Hana V, Salenave S, Chanson P. Pituitary stalk enlargement in adults. *Neuroendocrinology*. 2020;110:809-21.
20. Mende KC, Kellner T, Petersenn S, et al. Clinical situation, therapy, and follow-up of adult craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:252-65.
21. Angelousi A, Mytareli C, Xekouki P, et al. Diabetes insipidus secondary to sellar/parasellar lesions. *J Neuroendocrinol*. 2021;33:e12954.
22. Scherbaum WA. Autoimmune diabetes insipidus. *Handb Clin Neurol*. 2021;181:1930-2204.
23. Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M. Diabetes insipidus: an update. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49:517-31.
24. Tomkins M, Lawless S, Martin-Grace J, et al. Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107:2701-15.
25. Priya G, Kalra S, Dasgupta A, et al. Diabetes insipidus: a pragmatic approach to management. *Cureus*. 2021;13:e12498.
26. Mortensen LA, Bistrup C, Jensen BL, et al. A mini-review of pharmacological strategies used to ameliorate polyuria associated with X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020;219:F746-53.
27. Lopez-Garcia SC, Downie ML, Kim JS, et al. Treatment and long-term outcome in primary nephrogenic diabetes insipidus. *Nephrol Dial Transplant*. 2020; gfaa243.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la diabetes insípida tratada de forma adecuada es excelente. Si la diabetes insípida nefrógena se diagnostica y se trata a tiempo, el daño renal es solo de leve a moderado.[27] Cuando la diabetes insípida central es secundaria a un proceso patológico invasivo, esa enfermedad suele determinar el pronóstico final.

La diabetes insípida tras una lesión quirúrgica o traumática de la neurohipófisis puede seguir cualquiera de varios patrones bien definidos (e-fig. 206-2). En algunos pacientes, la poliuria aparece 1-4 días después de la lesión y se resuelve de forma espontánea. Con menos frecuencia, la diabetes insípida es permanente. Otros pacientes presentan una diabetes insípida trifásica, con una primera fase de horas o varios días de choque axónico y falta de función de las neuronas dañadas, seguida de una fase antidiurética de 2 a 14 días que se debe a la liberación incontrolada de vasopresina de la neurohipófisis desconectada y degenerada o de las neuronas seccionadas restantes. La administración demasiado intensiva de líquidos durante esta segunda fase no suprime la liberación incontrolada de vasopresina desde la neurohipófisis dañada y puede provocar hiponatremia. A esta fase le sigue una tercera, en la que la diabetes insípida reaparece tras la depleción de vasopresina de la neurohipófisis en degeneración.

Si la diabetes insípida postoperatoria persiste más de varias semanas, la recuperación es menos frecuente, y la recuperación es infrecuente después de 1 año de diabetes insípida continuada; sin embargo, se han notificado casos bien documentados de recuperación hasta 10 años después del acontecimiento inicial.

Cuando la deficiencia de secreción de vasopresina ha estado presente durante más de unas semanas, no suele mejorar, aunque se elimine la causa subyacente de destrucción neurohipofisaria. Las principales excepciones son la diabetes insípida gestacional y la postoperatoria, en las que la resolución espontánea es la regla.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Winzeler B, Sailer CO, Coynel D, et al. A randomized controlled trial of GLP-1 receptor agonist dulaglutide in primary polydipsia. *J Clin Invest*. 2021;131:e151800.

207

GLÁNDULA TIROIDES

ELIZABETH N. PEARCE Y ANTHONY N. HOLLENBERG

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

VISIÓN GENERAL DE LA ENFERMEDAD TIROIDEA

La glándula tiroides, o tiroides, sintetiza tanto la T_4 como la T_3, que son esenciales para el crecimiento y el desarrollo humanos normales y para la función fisiológica normal durante la vida adulta. Los niveles de hormona tiroidea están fijados genéticamente en cada individuo y se regulan mediante un bucle de retroalimentación negativa que permite un control exquisito. Los trastornos de la producción de hormonas tiroideas, incluidos tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo, tienen diversas causas, son extremadamente frecuentes y presentan importantes retos terapéuticos para los médicos que atienden a estos pacientes. Los pacientes que padecen bocio pueden ser hipotiroideos, hipertiroideos o eutiroideos. Los nódulos tiroideos, que tienen el potencial de ser malignos, son extremadamente frecuentes en la población general. Un enfoque sistemático es fundamental para discernir qué nódulos deben seguir evaluándose, pero también para evitar terapias innecesarias, incluida la cirugía tiroidea.

BIOPATOLOGÍA

La glándula tiroides es un órgano endocrino esencial cuya función principal es secretar dos hormonas tiroideas: 3,5,3',5'-L-tetrayodotironina (también conocida como tiroxina o T_4) y 3,5,3'-L-triyodotironina (también conocida como T_3) a partir de las células foliculares tiroideas. La glándula en sí también contiene células parafoliculares o C que producen la hormona calcitonina, que desempeña un papel escaso en la fisiología humana normal pero que puede utilizarse farmacológicamente para tratar la hipercalcemia. La T_4 y la T_3 son absolutamente necesarias para el desarrollo normal del feto humano, y la falta de hormonas tiroideas, ya sea al principio del útero o inmediatamente después del nacimiento, tiene graves consecuencias neurológicas. Tras el nacimiento, la hormona tiroidea es fundamental para el crecimiento y el desarrollo normales hasta la edad adulta y también es responsable del control de muchos aspectos de la función fisiológica normal, como la contractilidad cardíaca y la frecuencia cardíaca, la eliminación de agua libre y la regulación del peso corporal y el gasto energético.

La T_3 es el principal congénere biológico de las hormonas tiroideas, mientras que la T_4 funciona como una prohormona que se convierte en T_3. Las acciones de la T_3 están mediadas por una familia de receptores de hormonas tiroideas que ejercen sus acciones principalmente en el núcleo celular para regular la fisiología cambiando la expresión génica.

La glándula tiroides se desarrolla en el primer trimestre del embarazo a partir del endodermo anterior. Las mutaciones en los factores de transcripción clave responsables de este desarrollo pueden provocar hipotiroidismo congénito, que se da en 1 de cada 3.500 nacimientos. Las células foliculares tiroideas, que derivan de células madre embrionarias, también pueden derivar de células madre pluripotentes inducidas.[1] La glándula tiroides pesa aproximadamente de 10 a 20 g en los adultos y tiene forma de mariposa, con un lóbulo derecho y un lóbulo izquierdo de aproximadamente 4 cm de altura y 2 cm de anchura cada uno, con un istmo que une los dos lóbulos. En un pequeño porcentaje de pacientes, un lóbulo piramidal vestigial, que se extiende desde el lóbulo derecho o el izquierdo, es un resto del tracto embrionario de la glándula desde la faringe hasta su posición en el cuello. Debido a este tracto, el tejido tiroideo ectópico puede localizarse detrás de la lengua o en cualquier parte de la región del cuello. Histológicamente, la glándula está compuesta por células foliculares tiroideas, que se organizan en unidades foliculares que rodean un centro coloide. Las células C, que derivan a través de un proceso separado del ectodermo faríngeo, están intercaladas entre las unidades foliculares tiroideas y tienen un aspecto histológico distinto.

Síntesis y secreción de hormona tiroidea

Las hormonas tiroideas son las únicas proteínas yodadas del ser humano y su síntesis depende de una ingesta alimentaria adecuada de yodo (aproximadamente 150 µg/día). En muchas regiones del mundo, la ingesta de yodo está por debajo del umbral, lo que provoca un crecimiento de la tiroides, o bocio, ya que la glándula es estimulada por la hipófisis para intentar compensar la deficiencia de producción de hormona tiroidea. El yodo circulante es concentrado activamente en la célula folicular tiroidea por el simportador sodio-yodo, que es una proteína transmembrana de 13 regiones situada en la unión entre la circulación y la célula folicular tiroidea. Después de que el yodo entre en la célula, se desplaza a la membrana apical, donde es efluido al espacio coloide por transportadores específicos. Cuando está fuera de la célula folicular tiroidea, el yoduro es oxidado por la enzima peroxidasa tiroidea, que requiere la producción de peróxido de hidrógeno en el espacio coloide. El yoduro oxidado se acopla entonces a los residuos de tirosilo presentes en la proteína tiroglobulina de 660 kDa. Los residuos específicos de la tiroglobulina pueden ser monodesyodados o diyodados, permitiendo así la formación de T_4 o T_3. Cuando se encuentra de nuevo en la célula folicular tiroidea, el esqueleto de tiroglobulina es digerido lisosómicamente y las hormonas tiroideas maduras son secretadas al torrente sanguíneo. La tiroides humana secreta T_4 y T_3 en una proporción de 14:1. Los defectos genéticos en cualquiera de los procesos enzimáticos clave (p. ej., mutaciones de la peroxidasa tiroidea) pueden provocar hipotiroidismo congénito (e-fig. 207-1).

Transporte y metabolismo de la hormona tiroidea

Una vez secretadas, la T_4 y la T_3 circulantes se unen fuertemente a las proteínas plasmáticas, especialmente a la globulina fijadora de tiroxina. La proporción de T_4 frente a T_3 en la circulación es de 60:1 porque la T_4 está más fuertemente unida a la globulina fijadora de tiroxina y, por lo tanto, tiene una semivida más larga que la T_3 (de 5 a 7 días frente a unas 24 h). Para mediar sus efectos genómicos, las hormonas tiroideas entran primero en las células diana a través de transportadores específicos de hormonas tiroideas que se expresan de forma diferencial en las células.[2] El más conocido de estos transportadores es el transportador de monocarboxilato 8, que está mutado en el síndrome de Allen-Herndon Dudley, un raro síndrome neurológico ligado al cromosoma X de consecuencias devastadoras causado por la incapacidad de las hormonas tiroideas para atravesar la barrera hematoencefálica en el útero. Además de permitir el transporte de las hormonas tiroideas al interior de las células, el transportador de monocarboxilato 8 también es responsable de permitir que la T_4 sea secretada por la célula folicular tiroidea a la circulación.

Después de que las hormonas tiroideas entren en las células diana, la disponibilidad local de T_3 está regulada por una familia de desyodasas que pueden activar la T_4 a T_3 o inactivar la T_4 a la T_3 inversa inerte o inactivar la T_3 a T_2. La familia de las desyodasas contiene tres miembros. La desyodasa de tipo 1 se expresa en gran medida en el hígado, tiene propiedades tanto activadoras como inactivadoras, pero convierte preferentemente la T_4 en T_3. La desyodasa de tipo 2, que también es una desyodasa activadora, está muy expresada en la hipófisis, el sistema nervioso central (SNC) y el músculo esquelético. Por el contrario, la desyodasa de tipo 3 es una enzima inactivadora que se expresa en gran medida durante el desarrollo en el SNC y en los órganos sensoriales (e-fig. 207-2).

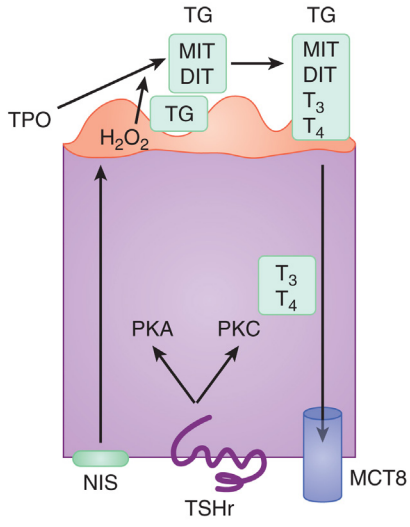

E-FIGURA 207-1. **Célula folicular tiroidea: la síntesis de la hormona tiroidea se produce en la célula folicular y requiere la captación de yodo a través del simportador sodio-yodo (v. texto). T_3, triyodotironina; T_4, tiroxina; TG, tiroglobulina; TPO, peroxidasa tiroidea.**

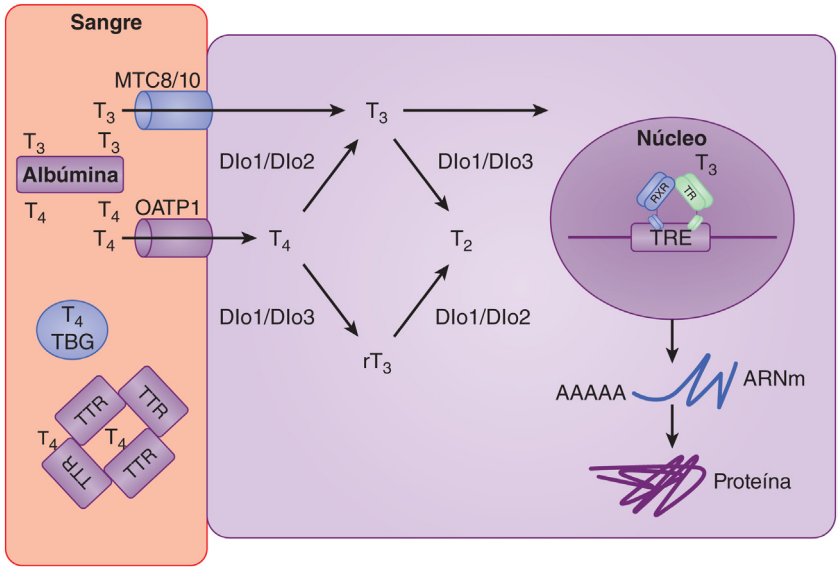

E-FIGURA 207-2. **Acción de la hormona tiroidea: la acción celular de la hormona tiroidea depende de la captación de T_4 (tiroxina) y T_3 (triyodotironina) desde la circulación, donde las desyodasas controlan los niveles intracelulares de T_3.** La T_3 tiene sus principales acciones en el núcleo, donde regula la expresión génica a través de los receptores de la hormona tiroidea (TR). Dio, desyodasa; RXR, receptor X retinoide; TBG, globulina de unión a la tiroxina; TRE, elementos de respuesta a la hormona tiroidea; TTR, transtirretina. (Tomado de Mendoza A, Hollenberg AN. New insights into thyroid hormone action. *Pharmacol Ther.* 2017;173:135-145.)

Puntos de ajuste de la hormona tiroidea

Los niveles circulantes de hormonas tiroideas son la punta del iceberg, porque las variaciones tanto en el transporte como en la desyodación pueden alterar sustancialmente las concentraciones intracelulares de T_3. No obstante, la cantidad de hormona tiroidea circulante está estrechamente controlada por el eje tiroideo hipotalámico-hipofisario, mediante el cual la retroalimentación negativa de las hormonas tiroideas determina el punto de ajuste adecuado (e-fig. 207-3). En el núcleo paraventricular del hipotálamo se sintetiza el tripéptido hormona liberadora de tirotropina (TRH) y se libera a través de la eminencia media a la hipófisis, donde se dirige a los tirótropos hipofisarios para que sinteticen y liberen la hormona estimulante de la tiroides (TSH). La TSH se libera en la circulación, donde se une a su receptor en las células foliculares tiroideas para estimular la producción de hormona tiroidea. Críticamente, la T_4 y la T_3 circulantes se retroalimentan a nivel del hipotálamo para regular la producción de TRH y a nivel de la hipófisis para regular la síntesis y secreción de TSH. De este modo, los niveles de TSH aumentan cuando los niveles de hormona tiroidea son bajos y se suprimen cuando los niveles de hormona tiroidea son altos, lo que convierte a la TSH en la prueba de detección más útil para los trastornos de la función tiroidea. Es importante destacar que los niveles de TSH y de hormona tiroidea permanecen bastante constantes a lo largo de la vida de una persona, lo que sugiere la existencia de un punto de ajuste genético para el eje tiroideo.

La T_3 activa sus receptores nucleares afines, que son miembros de la familia de receptores nucleares que incluye los receptores para la vitamina D, el estrógeno y el andrógeno. Todos los miembros de la familia poseen una estructura modular que incluye un dominio de unión al ADN y un dominio específico de unión a ligandos u hormonas. Las tres isoformas del receptor de la hormona tiroidea tienen funciones similares, pero sus acciones difieren según dónde se expresen. Por ejemplo, la TRβ2 está muy expresada en el hipotálamo y la hipófisis, donde controla la secreción de TSH, mientras que la TRβ1 es la principal isoforma expresada en el hígado, donde regula el metabolismo del colesterol y los ácidos grasos. Por el contrario, TRα1 se expresa en el corazón, el tracto gastrointestinal y los huesos, donde es un importante regulador de la función cardíaca, la frecuencia cardíaca, la motilidad intestinal, el metabolismo óseo y el crecimiento. Los pacientes con mutaciones de TRβ presentan niveles inapropiadamente elevados de hormona tiroidea porque no pueden regular adecuadamente la secreción de TSH. Por el contrario, los pacientes con mutaciones de TRα presentan un eje HPT normal pero tienen problemas con la longitud de los huesos y la motilidad gastrointestinal, y son relativamente bradicárdicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con enfermedad tiroidea pueden presentar síntomas o signos de hipertiroidismo, hipotiroidismo o bocio. A menudo, sin embargo, la primera manifestación es una prueba de función tiroidea anormal o un bocio palpable o uno o más nódulos tiroideos.

Exploración física

La exploración física de la glándula tiroides comienza con una inspección del aspecto de la parte anterior del cuello en busca de nódulos tiroideos visibles, bocio, desviación o linfoadenopatía. El paciente debe estar sentado o de pie con el cuello en posición neutra. A continuación se palpa la parte anterior inferior del cuello, entre el cartílago cricoides y la escotadura supraesternal, utilizando las yemas de los dedos, con el examinador de pie delante o detrás del paciente. Cuando se utiliza un abordaje anterior, se emplean los cuatro dedos de la mano derecha para palpar el lóbulo tiroideo derecho, mientras que el lóbulo tiroideo izquierdo debe palparse con los dedos de la mano izquierda. Debe observarse el tamaño y la simetría de la glándula. Una tiroides normal es simétrica, no está blanda, pesa entre 10 y 20 g, tiene una textura blanda (más que gomosa o firme) y debe moverse hacia arriba al tragar. Debe determinarse el tamaño, la localización, la textura, la sensibilidad y la movilidad de cualquier nódulo tiroideo, y debe evaluarse la presencia de linfoadenopatía cervical. Para calibrar la presencia de un bocio subesternal en caso de agrandamiento de la tiroides o cuando no puedan palparse los márgenes inferiores de la glándula, debe pedirse al paciente que levante ambos brazos con los antebrazos apoyados en el lateral de la cara. Una extensión subesternal importante de la tiroides provocará un estrechamiento de la entrada torácica cuando el bocio se desplace hacia arriba, lo que dará lugar al rápido desarrollo de plétora facial y distensión de las venas del cuello. En algunos pacientes con bocio difuso por enfermedad de Graves, el aumento de la vascularidad tiroidea provoca un soplo audible sobre la glándula tiroides en la auscultación.

Pruebas de laboratorio

La TSH sérica es una prueba de cribado sensible para la disfunción tiroidea primaria y debe obtenerse en todos los pacientes que presenten síntomas o signos preocupantes de enfermedad tiroidea. El intervalo de referencia para el nivel sérico de TSH suele ser de aproximadamente 0,5 a 4,5 mUI/l, pero es más bajo (alrededor de 0,1 a 4,0 mUI/l) al principio del embarazo.[3] Los valores séricos de TSH también pueden aumentar algo con el envejecimiento normal, pero no se han definido rangos de referencia de TSH específicos para cada edad. Los niveles séricos de TSH por sí solos no pueden utilizarse para diagnosticar una disfunción de la glándula tiroides en presencia de una enfermedad hipofisaria (cap. 205).

Aunque los cambios sutiles en la función tiroidea se detectan mejor por los valores séricos de TSH que por los niveles de hormonas tiroideas periféricas, la medición de las hormonas tiroideas periféricas es necesaria para determinar el grado de disfunción tiroidea cuando el nivel sérico de TSH es anormal. La gran mayoría (> 99%) de la T_4 y T_3 circulante está unida a la globulina fijadora de tiroxina (TBG) y a otras proteínas fijadoras, y solo la diminuta fracción no unida (libre) es bioactiva. Los ensayos comerciales de T_4 libre son fiables en la mayoría de los entornos. Sin embargo, la medición precisa de la T_3 libre, que está presente en niveles mucho más bajos, es un reto, por lo que a menudo se utilizan en su lugar los niveles totales de T_3. El hipotiroidismo manifiesto se define como un nivel elevado de TSH en suero con un nivel bajo de T_4 libre, y el hipotiroidismo subclínico se define como un nivel elevado de TSH en suero con un nivel normal de T_4 libre.

La medición tanto de la T_3 como de la T_4 libre es útil en la evaluación de pacientes potencialmente tirotóxicos. El hipertiroidismo manifiesto se define como un nivel bajo de TSH en suero con niveles elevados de hormonas tiroideas periféricas, mientras que el hipertiroidismo subclínico se define como un nivel bajo de TSH en suero con niveles normales de hormonas periféricas. En la enfermedad de Graves y la autonomía nodular, la glándula tiroides suele secretar preferentemente T_3, por lo que la proporción de T_3:T_4 circulantes es mayor (superior a 20:1) que en la tiroiditis, en la que la menor proporción de T_3:T_4 refleja la proporción de hormonas almacenadas en la glándula tiroides. Sin embargo, una serie de afecciones y medicamentos pueden interferir en los resultados de las pruebas de la función tiroidea (tabla 207-1).[4]

La presencia de títulos elevados de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH es altamente sensible y específica para el diagnóstico de la enfermedad de Graves. Los niveles elevados de anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina séricas pueden ser útiles para confirmar el diagnóstico de tiroiditis autoinmunitaria. La tiroglobulina sérica es útil como marcador tumoral para los cánceres de tiroides diferenciados, al igual que el nivel de calcitonina sérica para el cáncer medular de tiroides. La velocidad de sedimentación globular se utiliza en el diagnóstico de la tiroiditis subaguda.

Pruebas de imagen

La ecografía, que es la mejor modalidad de imagen para evaluar la estructura tiroidea,[5] puede determinar el tamaño y la ecoestructura de la glándula tiroides. Por ejemplo, la glándula tiroides presenta una ecoestructura distintivamente heterogénea en los individuos que padecen tiroiditis autoinmunitaria, mientras que la vascularidad evaluada mediante ecografía Doppler suele estar aumentada en la enfermedad de Graves y ausente en la tiroiditis inflamatoria. La ecografía también puede caracterizar el tamaño y la localización de los nódulos tiroideos, así como si son sólidos o quísticos. Aunque la malignidad tiroidea no suele diagnosticarse basándose únicamente en la ecografía, la estratificación ecográfica del riesgo (basada en el tamaño, la forma, la ecogenicidad y los márgenes del nódulo, así como en la presencia de microcalcificaciones) puede orientar la toma de decisiones sobre la necesidad de una biopsia por aspiración con aguja fina. La ecografía también es una herramienta sensible para evaluar la linfoadenopatía cervical. Otras formas de obtención de imágenes anatómicas, como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), se utilizan con menos frecuencia para evaluar la glándula tiroides, pero pueden ser útiles para establecer la presencia de un bocio subesternal o determinar si un bocio está causando un estrechamiento traqueal. La tomografía por emisión de positrones ($^{18}F^{DG\text{-}PET}$) puede utilizarse para localizar el cáncer de tiroides metastásico.

Aunque la gammagrafía de captación de yodo 123 radiactivo (^{123}I) puede diferenciar entre varias causas de tirotoxicosis (p. ej., la captación de ^{123}I está difusamente aumentada en la enfermedad de Graves pero es baja o inexistente en la tiroiditis inflamatoria), las pruebas de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH, altamente sensibles y específicas, han sustituido en gran medida a la gammagrafía para esta indicación. Sin embargo, la exploración ^{123}I se sigue utilizando para distinguir entre nódulos hiperfuncionantes («calientes»), hipofuncionantes («fríos») o isofuncionantes. Las gammagrafías ^{123}I también son útiles en pacientes con hipertiroidismo cuando la exploración física o los hallazgos ecográficos indican la presencia de nodularidad tiroidea. Además, las exploraciones con ^{123}I de cuerpo entero pueden utilizarse en pacientes con cáncer de tiroides para identificar la enfermedad recurrente o metastásica. La gammagrafía con yodo radiactivo no es eficaz en el caso de una gran carga reciente de yodo (p. ej., por exposición a medios de contraste yodados) porque la glándula ya estará saturada de yodo no radiactivo, por lo que la captación del ^{123}I será baja. En este contexto, el escaneado con pertecnetato es una alternativa. El uso de todas las gammagrafías tiroideas está contraindicado durante el embarazo.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de hipotiroidismo (tabla 207-2), hipertiroidismo (tabla 207-3) o un nódulo tiroideo debe impulsar la búsqueda de la causa específica. Cabe destacar que algunas afecciones (p. ej., diversas formas de tiroiditis) pueden causar hipertiroidismo transitorio seguido de hipotiroidismo. El bocio puede estar asociado al hipertiroidismo (p. ej., la enfermedad de Graves, el bocio multinodular tóxico) o al hipotiroidismo (p. ej., la carencia de yodo) o verse en pacientes eutiroideos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

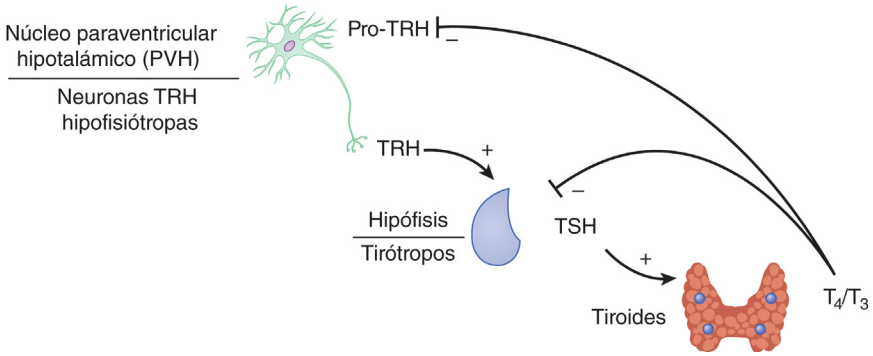

E-FIGURA 207-3. **El eje tiroideo hipotalámico-hipofisario controla el punto de ajuste de los niveles circulantes de hormona tiroidea.** T_3, triyodotironina; T_4, tiroxina; TRH, hormona liberadora de tirotropina; TSH, hormona estimulante de la tiroides. (Por cortesía de Ricardo Sousa.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 207-1 CAUSAS DE PRUEBAS DE FUNCIÓN TIROIDEA ESPURIAS O ENGAÑOSAS

CAUSA		EFECTO DE LA PRUEBA DE LA FUNCIÓN TIROIDEA
Artefactos de laboratorio	**Biotina** (en algunos ensayos, en pacientes que toman dosis de biotina > 100 mg/día)	Disminución artefactual de TSH y aumento de T_4 y T_3 libres y totales. Los resultados se normalizan tras suspender los suplementos de biotina durante 2-3 días
	Anticuerpo heterófilo	Aumento artificial de la TSH. Ningún efecto sobre T_4 o T_3. La mayoría de los ensayos incorporan agentes bloqueantes para eliminar esta interferencia
	Autoanticuerpo de la hormona tiroidea	T_4 y/o T_3 totales y libres incrementadas artificialmente. Ningún efecto sobre la TSH. Si se sospecha, compare con las mediciones por diálisis de equilibrio
	Macro TSH (gran forma circulante bioinactiva de TSH compuesta de TSH acoplada con anticuerpos autoinmunitarios anti-TSH)	TSH elevada de forma artificial. Ningún efecto sobre T_4 o T_3. Si se sospecha, puede utilizarse polietilenglicol en el laboratorio para precipitar la macro TSH
Alteraciones en la fijación de la hormona tiroidea	**Aumento de los niveles de globulina fijadora de tiroxina** • Hepatitis • Embarazo • Exceso hereditario de TBG • Medicamentos: *estrógenos orales, moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, mitotano, opiáceos, 5-fluorouracilo*	Niveles elevados de T_4 y T_3 totales, pero no libres. Ningún efecto sobre la TSH
	Mayor unión a la albúmina • Hipotiroxinemia disalbuminémica familiar (trastorno raro, autosómico dominante)	Total elevado y a veces libre T_4. T_3 no se ve afectada. Ningún efecto sobre la TSH
	Disminución de los niveles de globulina fijadora de tiroxina • Deficiencia hereditaria de TBG • Medicamentos: *andrógenos, ácido nicotínico, terapia crónica con glucocorticoides, danazol, L-asparaginasa*	Disminución de los niveles de T_4 y T_3 totales, pero no libres. Ningún efecto sobre la TSH
	Competencia con los sitios de unión de T_4 y T_3 en las proteínas de unión a la hormona tiroidea • Medicamentos: *ácido acetilsalicílico, salsalato, furosemida (dosis altas), heparina y heparinas de bajo peso molecular*	Aumento libre de T_4 y T_3. Ningún efecto sobre la TSH
Inhibición de la 5′-desyodación (activación de T_4 a T_3)	**Amiodarona**	T_4 totales y libres ligeramente altas, T_3 totales y libres ligeramente bajas. Ningún efecto sobre la TSH

T_3, triyodotironina; T_4, tiroxina; TBG, globulina fijadora de la tiroxina; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

TABLA 207-2 CAUSAS DEL HIPOTIROIDISMO

DESTRUCCIÓN DE LA TIROIDES

Autoinmunitaria
- Enfermedad de Hashimoto
- Tiroiditis posparto*,†
- Tiroiditis esporádica indolora*,†

Radiación posradiactiva con yodo o externa en el cuello
Poscirugía tiroidea
Enfermedades inflamatorias
- Tiroiditis subaguda (de De Quervain)*,†
- Tiroiditis infecciosa*,†

Tiroiditis esclerosante (de Reidel)†
Enfermedad tiroidea infiltrativa
- Amiloidosis
- Esclerodermia
- Hemocromatosis

FÁRMACOS

Litio
Amiodarona
Interferón
Ácido retinoico
Inhibidores de la tirosina cinasa
Inhibidores del punto de control inmunitario

DEFECTOS EN LA SÍNTESIS DE LA HORMONA TIROIDEA

Carencia de yodo†
Carga aguda de yodo (p. ej., contraste intravenoso)
Deficiencias enzimáticas congénitas

HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO O CENTRAL

Hipopituitarismo
- Cirugía o radiación hipofisaria
- Tumores hipofisarios
- Hemorragia hipofisaria (síndrome de Sheehan)
- Enfermedades infiltrativas (hemocromatosis, tuberculosis, infección fúngica)
- Hipofisitis linfocítica

Trastornos hipotalámicos
- Radiación del tumor
- Enfermedad infiltrativa (p. ej., sarcoide, histiocitosis, vasculitis)

*También puede causar hipertiroidismo transitorio antes de provocar posteriormente hipotiroidismo.
†También puede causar un bocio palpable.

TABLA 207-3 CAUSAS DE HIPERTIROIDISMO TRANSITORIO O SOSTENIDO

HIPERTIROIDISMO SOSTENIDO

Enfermedad tiroidea primaria

Enfermedad de Graves†
Bocio multinodular tóxico†
Adenoma tiroideo†
Carcinoma de tiroides funcionante†
Estruma ovárico
Síndrome de McCune-Albright

Enfermedad tiroidea secundaria

Adenoma hipofisario secretor de TSH
Tumores secretores de gonadotropina coriónica humana
Ingestión de un exceso de hormona tiroidea, a veces en suplementos dietéticos

HIPERTIROIDISMO TRANSITORIO

Tirotoxicosis gestacional
Tiroiditis posparto*,†
Tiroiditis esporádica indolora*,†
Tiroiditis subaguda (de De Quervain)*,†
Administración de yodo (fenómeno de Jod-Basedow en el contexto de un bocio multinodular previamente eutiroideo)†

*También puede causar hipotiroidismo.
†También puede causar bocio.
TSH, hormona estimulante de la tiroides.

HIPOTIROIDISMO

DEFINICIÓN

El hipotiroidismo se refiere a las condiciones en las que los niveles de hormonas tiroideas circulantes son inferiores a su punto de ajuste genético. El hipotiroidismo puede clasificarse como primario, cuando la función de la propia glándula tiroides está alterada, o secundario (central), cuando una anomalía en la secreción de TSH por la hipófisis impide la síntesis y secreción normales de hormonas tiroideas por la glándula tiroides. El hipotiroidismo primario se clasifica a su vez en hipotiroidismo manifiesto o subclínico. En el hipotiroidismo manifiesto, los niveles circulantes de T_4 y T_3 están por debajo de los valores límite normales de laboratorio, el nivel de TSH suele estar por encima de 20 mUI/l y los pacientes suelen manifestar algunos de los síntomas del hipotiroidismo.

En el hipotiroidismo subclínico, los niveles circulantes de T_4 y T_3 se encuentran dentro del rango normal de la población general pero, al ser inferiores al punto de ajuste objetivo del individuo, provocan una elevación del nivel de TSH (normalmente inferior a 10 mUI/l pero ocasionalmente tan alto como 20 mUI/l). Es importante destacar que los pacientes con hipotiroidismo subclínico suelen identificarse mediante pruebas de laboratorio rutinarias y no por síntomas clínicos.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU. y Europa, la prevalencia del hipotiroidismo es de aproximadamente el 5% en la población general, siendo la mayoría de los casos hipotiroidismo subclínico. Además, la mayor parte del hipotiroidismo es primario, y es probable que el hipotiroidismo secundario solo represente el 1% de todos los casos. La incidencia del hipotiroidismo es mucho mayor en las mujeres que en los hombres, y el riesgo aumenta con la edad, siendo las mujeres mayores de 70 años las que corren mayor riesgo. La incidencia del hipotiroidismo se duplica, como es lógico, en las personas que padecen otra enfermedad autoinmunitaria, dado que la causa más común del hipotiroidismo es la autoinmunidad.[6] En EE. UU., la prevalencia del hipotiroidismo es mayor en las personas de raza blanca y menor en las de raza negra.

BIOPATOLOGÍA

En 1 de cada 3.500 nacimientos, los defectos en los factores de transcripción necesarios para el desarrollo de las células foliculares tiroideas o en los transportadores o enzimas necesarios para la síntesis de la hormona tiroidea causan hipotiroidismo congénito y consecuencias neurológicas devastadoras. La carencia de yodo también puede provocar un hipotiroidismo profundo y graves anomalías en el desarrollo, pero el enriquecimiento con yodo de los alimentos, sobre todo de la sal, en la mayoría de los países ha reducido drásticamente la prevalencia de la carencia de yodo.

La causa más frecuente de insuficiencia de la glándula tiroides es una enfermedad autoinmunitaria, la tiroiditis de Hashimoto, que puede presentarse de forma aislada o junto con otras afecciones autoinmunitarias y como componente de síndromes autoinmunitarios poliglandulares (cap. 212). El uso de inhibidores del punto de control inmunitario y de inhibidores de la tirosina cinasa también aumenta la incidencia de la enfermedad tiroidea autoinmunitaria.

La tiroiditis de Hashimoto se caracteriza por una infiltración linfocítica mediada por células T activadas de forma aberrante y por una inflamación y fibrosis que conducen al fallo de las unidades foliculares. La enfermedad tiroidea autoinmunitaria es altamente hereditaria, y las variantes genéticas en una variedad de genes inmunomoduladores conducen a una mayor susceptibilidad.[7] El ataque inmunitario de las células T a la tiroides también conduce a la producción medible de anticuerpos dirigidos tanto contra la tiroperoxidasa como contra la tiroglobulina. Sin embargo, aunque el título de estos anticuerpos puede ser útil para predecir la progresión de una insuficiencia tiroidea leve a grave, estos autoanticuerpos en sí no parecen ser la causa de la tiroiditis de Hashimoto, ya que también pueden encontrarse en pacientes sin disfunción tiroidea.

Otra causa frecuente de hipotiroidismo primario (v. tabla 207-2) es la cirugía tiroidea por enfermedad nodular tiroidea, cáncer o enfermedad de Graves. Incluso la extirpación de un solo lóbulo de la tiroides puede provocar hipotiroidismo en una pequeña proporción de pacientes, sobre todo en presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea o antitiroglobulina. La tiroides también puede resultar dañada por la cirugía paratiroidea o en otras intervenciones quirúrgicas importantes de cabeza y cuello. La terapia con yodo radiactivo para la enfermedad de Graves es una causa frecuente de hipotiroidismo, y la radioterapia externa para el cáncer de cabeza y cuello también puede destruir la tiroides a menos que se proteja específicamente.

Tanto la tiroiditis indolora como la subaguda pueden provocar un hipotiroidismo permanente. Entre las causas más raras de hipotiroidismo primario se incluyen enfermedades infiltrativas como la tiroiditis de Reidel, que se caracteriza por una infiltración fibrosa de la glándula tiroides, a veces con extensión al nervio laríngeo recurrente o a las glándulas paratiroides. La hemocromatosis (cap. 196) y la amiloidosis (cap. 174) pueden causar hipotiroidismo primario al infiltrarse en la glándula tiroides.

Los fármacos pueden provocar hipotiroidismo al afectar a la síntesis de la hormona tiroidea. La amiodarona, que es probablemente el agente que afecta más comúnmente a la tiroides, puede causar tanto hipotiroidismo como tirotoxicosis. Su inducción de hipotiroidismo se debe a que las grandes cantidades de yodo que contiene el fármaco estimulan la glándula de forma refleja para disminuir la síntesis de la hormona tiroidea. El hipotiroidismo inducido por la amiodarona puede ser permanente, especialmente en pacientes que padecen una enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Además, la amiodarona es un inhibidor de la desyodasa de tipo 1, por lo que disminuye la conversión de T_4 en T_3.[8] La terapia con litio también puede provocar hipotiroidismo al afectar a la síntesis y liberación de la hormona tiroidea.

El hipotiroidismo secundario o central adquirido (v. tabla 207-2) se debe con mayor frecuencia a un tumor hipofisario, ya sea un adenoma primario o un tumor metastásico, que altera la función de las células hipofisarias que sintetizan la TSH. En estas afecciones también se ven afectadas otras hormonas hipofisarias, por lo que el hipotiroidismo se acompaña esencialmente siempre de hipogonadismo e insuficiencia suprarrenal (cap. 205). Los tumores que invaden el hipotálamo (cap. 204) pueden impedir la liberación de TRH, perjudicar la producción de TSH y reducir así la producción de hormona tiroidea. Las enfermedades infiltrativas como la sarcoidosis (cap. 83) pueden alterar el eje hipotalámico-hipofisario productor de TSH. La radioterapia en la zona también puede provocar insuficiencia hipofisaria. El fármaco anticancerígeno bexaroteno es un retinoide que inhibe directamente la síntesis de TSH y provoca hipotiroidismo central.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El hipotiroidismo manifiesto con niveles francamente bajos de hormona tiroidea y el hipotiroidismo subclínico pueden asociarse a pocos síntomas, y el diagnóstico suele realizarse por la aparición de una TSH ligeramente elevada en los análisis de sangre rutinarios. Las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo son inespecíficas, muy variables y dependen en gran medida del grado de disminución de los niveles de hormonas tiroideas circulantes. El hipotiroidismo manifiesto se caracteriza por síntomas de fatiga, letargo, aumento de peso, disminución de la agudeza mental, intolerancia al frío, caída del cabello y piel seca tanto en hombres como en mujeres. Las mujeres pueden tener irregularidades menstruales, sobre todo menstruaciones abundantes y prolongadas. La enfermedad puede estar presente durante un largo período antes del diagnóstico, y la aparición o el reconocimiento de nuevos síntomas puede resultar difícil.

Los hallazgos físicos en el hipotiroidismo pueden ser innumerables y están relacionados con la causa y el grado de hipotiroidismo. Un nivel elevado de TSH conduce a un agrandamiento de la glándula tiroides, excepto en algunos individuos con tiroiditis de Hashimoto y Riedel, en los que la glándula puede ser pequeña debido a la fibrosis. Puede detectarse bradicardia y observarse hipertensión diastólica. La hipotermia suele estar presente solo en el hipotiroidismo grave. Otros signos clásicos del hipotiroidismo son la pérdida de la parte externa de las cejas y la caída o adelgazamiento general del cabello. La piel puede estar seca y fría, y puede haber edema periférico sin fóvea. El retraso en el retorno de los reflejos tendinosos profundos se considera el hallazgo clínico más sensible en el hipotiroidismo y probablemente se evalúa mejor mediante el reflejo de sacudida del tobillo. Las uñas pueden estar quebradizas. En el hipotiroidismo grave puede haber un derrame pericárdico (cap. 62), por lo que pueden observarse ruidos cardíacos apagados en la exploración física. Debido a la naturaleza crónica del derrame, los signos o síntomas de taponamiento pericárdico (cap. 62) son claramente inusuales.

Si los niveles de hormona tiroidea se reducen profundamente durante un largo período de tiempo o si los pacientes experimentan una agresión sistémica secundaria, pueden observarse hipotermia significativa, hipotensión, bradicardia y manifestaciones neurológicas profundas, incluido el coma. Este síndrome, que se denomina coma mixedematoso, es una urgencia médica.

Además de las anomalías en las pruebas de la función tiroidea, el hipotiroidismo puede asociarse a otros hallazgos de laboratorio sugestivos. Probablemente lo más sensible sea una elevación inexplicable del nivel de colesterol sérico (cap. 190), y en particular de la fracción de lipoproteínas de baja densidad (LDL), dado el papel principal de la señalización de la hormona tiroidea en la regulación del metabolismo del colesterol. Un hipotiroidismo importante puede asociarse a una anemia macrocítica (cap. 145), y el hipotiroidismo debe figurar en el diagnóstico diferencial siempre que un paciente presente un volumen corpuscular medio elevado. También puede observarse hiponatremia (cap. 102) porque las hormonas tiroideas son necesarias para la eliminación del agua libre. La disfunción muscular del hipotiroidismo puede estar asociada a elevaciones de otro modo inexplicables de los niveles séricos de creatina cinasa y aspartato aminotransferasa.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico bioquímico de hipotiroidismo primario se establece por un nivel de TSH que está por encima del rango normal del laboratorio, que suele ser superior a 4,5 mU/l. Un nivel elevado de TSH siempre justifica la medición de los niveles circulantes de hormona tiroidea, especialmente un nivel de T_4 libre (fig. 207-1). En raras ocasiones, tanto la TSH como la T_4 libre están elevadas, lo que sugiere una resistencia periférica a la hormona tiroidea o un tumor hipofisario secretor de TSH. Si la TSH solo está ligeramente elevada (entre 4,5 y 20 mU/l), la T_4 libre puede estar dentro de los límites normales, y el diagnóstico es hipotiroidismo subclínico. Si el nivel de TSH es elevado y el de T_4 libre es bajo, el diagnóstico es casi siempre hipotiroidismo primario manifiesto.

Una vez realizado el diagnóstico bioquímico de hipotiroidismo subclínico primario o hipotiroidismo manifiesto, la exploración física a menudo puede establecer un diagnóstico presuntivo. El hipotiroidismo primario debe considerarse en pacientes que padecen otra enfermedad autoinmunitaria. La glándula tiroides puede estar agrandada o no ser palpable en la tiroiditis de Hashimoto, que es la causa más común. Los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea o antitiroglobulina pueden confirmar a menudo el diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto, pero no son positivos en todos los casos.[9] Los títulos más altos de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea o antitiroglobulina a menudo pueden ser útiles para predecir qué casos de hipotiroidismo subclínico evolucionarán a hipotiroidismo manifiesto. En comparación, la carencia de yodo se asocia a un bocio palpable.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

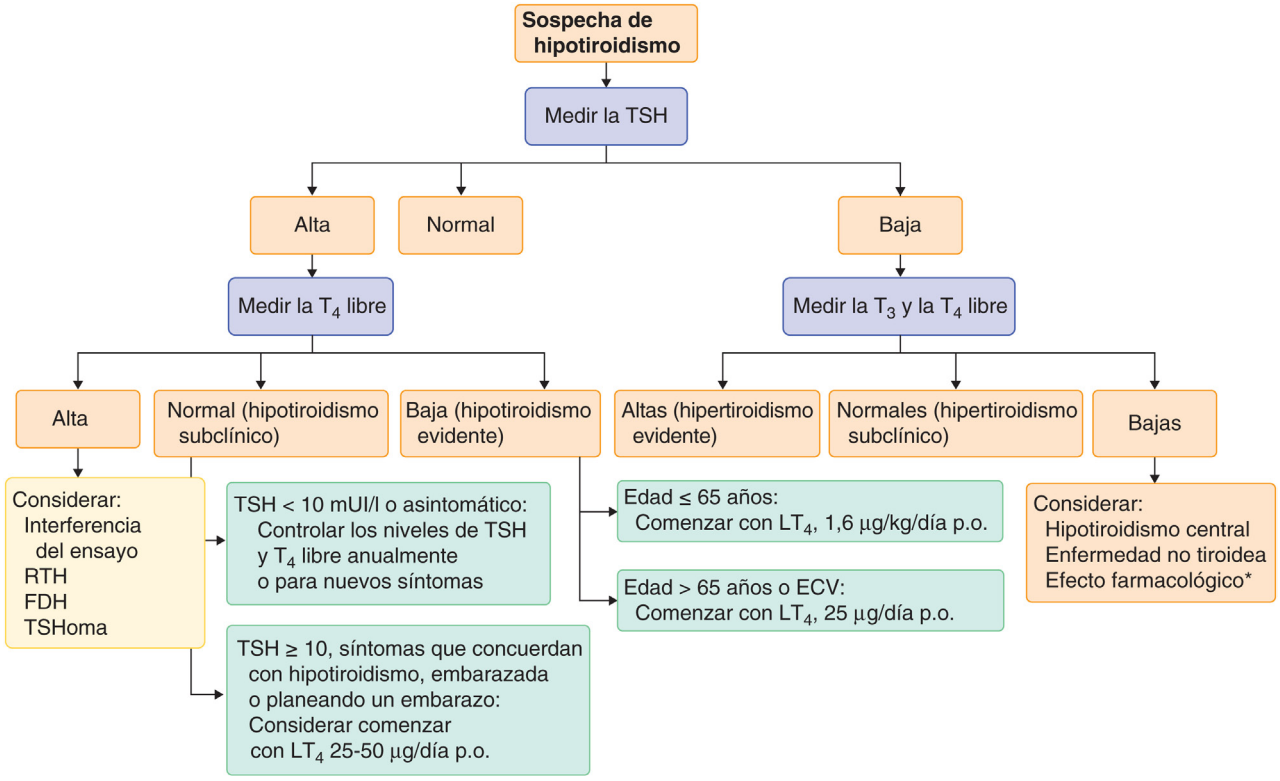

FIGURA 207-1. Evaluación de la sospecha de hipotiroidismo. *Por ejemplo, supresión de la TSH por la dopamina, disminución de la T_4 libre debido al aumento del metabolismo por los anticonvulsivos. ECV, enfermedad cardiovascular; FDH, disalbuminemia familiar; LT_4, L-tiroxina; p.o., vía oral; RTH, resistencia a la hormona tiroidea; T_3, triyodotironina; T_4, tiroxina; TSH, hormona estimulante de la tiroides; TSHoma, adenoma hipofisario secretor de TSH.

El hallazgo clásico en el hipotiroidismo secundario es un nivel de TSH bajo, normal o solo ligeramente elevado a pesar de los bajos niveles circulantes de T_4 libre. Si estos pacientes no tienen antecedentes de una masa, cirugía o radioterapia en la zona del hipotálamo o la hipófisis, es razonable obtener una resonancia magnética de la hipófisis y medir otros niveles hormonales.

TRATAMIENTO

Hipotiroidismo manifiesto

La L-tiroxina (que está disponible en comprimidos de 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 y 300 µg) se suele prescribir porque su larga semivida permite una dosificación estable y un suministro constante de T_4, que luego puede convertirse en T_3 dentro de la circulación y en las células diana. La terapia combinada T_4/T_3 simula mejor la fisiología normal, pero las directrices actuales desaconsejan su uso.

El objetivo de la terapia en el hipotiroidismo primario es devolver el nivel de TSH al rango normal, a menos que deba suprimirse la TSH, como en los cánceres de tiroides agresivos. La dosis media necesaria de L-tiroxina es de 1,6 µg/kg. Una preocupación importante es que la biodisponibilidad de la L-tiroxina varía entre las formulaciones, por lo que los pacientes deben intentar seguir con la misma formulación si es posible. Si se cambia de formulación, debe evaluarse el nivel de TSH 6 semanas después del cambio. La L-tiroxina debe tomarse con el estómago vacío, ya que se absorbe en el intestino delgado, donde los alimentos pueden dificultar la absorción. Una serie de otros medicamentos (tabla 207-4), incluidos los comprimidos de hierro y el carbonato cálcico, pueden alterar la absorción de la L-tiroxina, por lo que se recomienda un espaciamiento de unas horas entre la L-tiroxina y cualquiera de estos medicamentos. En muy raras ocasiones, la L-tiroxina puede absorberse mal, por lo que la explicación habitual de una mala respuesta es la falta de adherencia.

Por lo general, la dosificación de L-tiroxina puede iniciarse con la dosis prevista en función del peso, evaluando su eficacia mediante los cambios en los signos y síntomas clínicos, y midiendo el nivel de TSH no antes del intervalo necesario para que alcance su nuevo estado estacionario (5 semanas después de iniciar la medicación o tras un cambio de dosis). El envejecimiento se asocia a una disminución de las necesidades de L-tiroxina, probablemente debido a una menor demanda tisular tanto a nivel central como periférico. En los pacientes en los que un aumento del gasto o de la demanda de energía podría causar problemas, en particular en los pacientes de edad avanzada o en los que padecen una enfermedad arterial coronaria importante, debe elegirse una dosis inicial menor (es decir, 25 µg), y puede realizarse un cuidadoso seguimiento ascendente con cambios en la dosis cada 6 semanas.

El problema más común con la L-tiroxina es la sobrerreposición que conduce a un hipertiroidismo leve con un nivel de TSH suprimido. En los pacientes que padecen hipotiroidismo secundario y en los que el nivel de TSH no puede utilizarse como medida de eficacia, una práctica razonable es titular la dosis en función de la T_4 libre y procurar que se sitúe en la mitad superior del intervalo normal.

TABLA 207-4 INTERFERENCIAS CON LA TERAPIA SUSTITUTIVA CON TIROXINA

FACTORES QUE CONTRIBUYEN A UNA REPOSICIÓN INSUFICIENTE
Dosis prescrita insuficiente
Cumplimiento limitado
Disminución de la absorción debido a la ingesta de sustancias que fijan tiroxina
Sulfato ferroso
Carbonato cálcico
Hidróxido de aluminio
Sucralfato
Colestiramina
Proteína de soja
Aumento del metabolismo de la tiroxina
Embarazo
Fármacos
Fenitoína
Fenobarbital
Carbamacepina
Rifampicina
Disminución de la función tiroidea residual
Formas farmacéuticas cambiantes
FACTORES QUE CONTRIBUYEN A UN EXCESO DE REPOSICIÓN
Dosis prescrita excesiva
Ingestión simulada de más dosis
Disminución del metabolismo de la tiroxina debido al envejecimiento
Aumento de la función tiroidea residual
Formas farmacéuticas cambiantes

Terapia combinada T_4/T_3

Aunque la gran mayoría de los pacientes tratados con L-tiroxina evolucionan bien, hasta un 15% de los pacientes experimentan síntomas persistentes de hipotiroidismo a pesar de tener niveles normales de TSH. Dado que la glándula tiroides secreta tanto T_4 como T_3 y que la monoterapia con L-tiroxina da lugar a niveles bajos de T_3, algunos pacientes pueden tener hipotiroidismo celular a pesar de un nivel normal de TSH. Aunque más de una docena de ensayos aleatorizados no han logrado demostrar un beneficio de la terapia combinada

en comparación con la monoterapia con L-tiroxina, persiste la incertidumbre sobre el beneficio potencial de la terapia combinada específicamente en pacientes que no están satisfechos con la monoterapia, especialmente si la T_3 y la T_4 se administran en sus proporciones fisiológicas ideales. Si se utiliza una terapia combinada, la dosis de L-tiroxina debe disminuirse y sustituirse por 2,5 a 10 µg de T_3 diarios, idealmente administrados como dosis dividida dos veces al día.[10]

Hipotiroidismo subclínico

Aunque el tratamiento del hipotiroidismo manifiesto con L-tiroxina es claramente beneficioso, el beneficio del tratamiento es incierto en pacientes que tienen niveles de TSH ligeramente elevados pero un nivel de T_4 libre normal.[A1-A3] Por ejemplo, el tratamiento del hipotiroidismo subclínico no mejora los síntomas ni la calidad de vida en personas mayores de 65 años. Sin embargo, en grandes estudios basados en la población, la L-tiroxina parece ser beneficiosa si el nivel de TSH es superior a 10 mU/l, quizá en parte porque reduce los niveles de colesterol LDL.[A4] Un enfoque consiste en aplazar el tratamiento y volver a comprobar anualmente los niveles de TSH y T_4 libre. Otra es tratar a los individuos que tengan niveles de TSH superiores a 10 mU/l o que presenten niveles séricos elevados de colesterol LDL. Un tercer enfoque consiste en tratar a las personas cuyo nivel de TSH se encuentre en el intervalo de 5 a 10 mUI/l si presentan síntomas potencialmente atribuibles al hipotiroidismo o títulos elevados de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea.

Coma mixedematoso

Debido a la elevada mortalidad asociada al coma mixedematoso, el tratamiento con L-tiroxina parental es imperativo. El enfoque habitual es una dosis de carga intravenosa de 200 a 300 µg seguida de 1,6 µg/kg por vía intravenosa cada 24 h. Dado que la conversión de T_4 a T_3 puede estar alterada, puede añadirse T_3 parenteral (5 a 10 µg de T_3 cada 8 a 12 h) hasta que se observe una mejoría clínica. Se suelen añadir dosis altas de glucocorticoides (100 mg de hidrocortisona cada 6 h hasta que se excluya la insuficiencia suprarrenal) antes de iniciar la L-tiroxina debido a la preocupación de una insuficiencia suprarrenal asociada. La hipotermia debe tratarse con recalentamiento pasivo en lugar de activo para evitar una mayor hipotensión.

Embarazo

La dosis necesaria de L-tiroxina aumenta durante el embarazo (cap. 221) debido al incremento de la globulina fijadora de tiroxina, la demanda fetal (especialmente durante el primer trimestre) y el metabolismo placentario de las hormonas tiroideas.[11] En las pacientes embarazadas eutiroideas, la gonadotropina coriónica humana actúa como estimulador del receptor de TSH y permite que la tiroides endógena aumente la producción de hormonas tiroideas. Si la paciente embarazada no tiene reserva tiroidea (es decir, una glándula tiroides extirpada quirúrgicamente), puede ser necesario un ajuste de la dosis de hasta el 33-50% de la dosis basal. Si existe una reserva tiroidea parcial (es decir, algunos pacientes con tiroiditis de Hashimoto), puede ser necesario un aumento de la dosis del 25%. Dado que el hipotiroidismo no detectado al principio del embarazo se ha relacionado con peores resultados neurológicos fetales, es importante aumentar la dosis de L-tiroxina en cuanto se confirme el embarazo. Un enfoque sencillo consiste en aumentar la dosis de tiroxina de 7 a 9 comprimidos semanales (es decir, añadir un segundo comprimido dos de los días de la semana). El nivel de TSH puede evaluarse 3 semanas después para asegurarse de que se encuentra en el rango objetivo (< 2,5 mUI/l durante la gestación) y debe controlarse cada 4 semanas hasta la mitad de la gestación.

PRONÓSTICO

El tratamiento del hipotiroidismo con L-tiroxina es muy eficaz. Una vez encontrada la dosis ideal y normalizado el nivel de TSH, se puede realizar un seguimiento anual de los pacientes con un nivel de TSH para asegurar su estabilidad. Se debe aconsejar continuamente a los pacientes que tomen su L-tiroxina con el estómago vacío y que sean conscientes de otros medicamentos que pueden perjudicar su absorción. Además, las mujeres que estén pensando en quedarse embarazadas deben saber que deben ponerse en contacto con su médico para aumentar su dosis de L-tiroxina y ser vigiladas estrechamente en cuanto sepan que están embarazadas.

HIPERTIROIDISMO

DEFINICIÓN

El hipertiroidismo es un síndrome clínico en el que los niveles circulantes de la hormona tiroidea están francamente elevados, y por lo tanto suprimen los niveles de TSH, o están dentro del rango normal pero son demasiado altos para el punto de ajuste de esa persona, y por lo tanto suprimen al menos parcialmente los niveles de TSH. Este último síndrome se denomina hipertiroidismo subclínico. El grado de signos y síntomas depende de la causa del hipertiroidismo, así como de los niveles de T_4 y T_3 circulantes. Es importante destacar que el hipertiroidismo incluye todos los síndromes relacionados con la sobreproducción endógena de hormona tiroidea por parte de la glándula tiroides, mientras que la tirotoxicosis incluye todas las causas de niveles elevados de hormona tiroidea.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia del hipertiroidismo es del 1 al 2% en las mujeres y del 0,1 al 0,2% en los hombres, incluyendo tanto el hipertiroidismo manifiesto como el subclínico. En las poblaciones más jóvenes (de 12 a 49 años), la prevalencia del hipertiroidismo es mayor en las personas negras que en las blancas o hispanas. La enfermedad de Graves, que es la causa más común de hipertiroidismo, es 4 veces más frecuente en las mujeres. Sus desencadenantes ambientales pueden incluir el yodo, el tabaco, el estrés y, potencialmente, las infecciones, ya que los epítopos de *Yersinia enterolitica* (cap. 288) se solapan con los del receptor de la TSH. Además, los fármacos (p. ej., el interferón α y los inhibidores del punto de control inmunitario) y la recuperación de la linfopenia observada en el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (cap. 357) pueden provocar la enfermedad de Graves. La predisposición genética se limita a los genes de susceptibilidad autoinmunitaria. La carencia de yodo de larga duración se asocia a tasas más elevadas de bocio nodular tóxico.

BIOPATOLOGÍA

La tirotoxicosis puede ser el resultado de la sobreproducción y liberación de hormonas tiroideas directamente de la propia glándula, de una fuente ectópica o de la ingestión exógena de hormona tiroidea (v. tabla 207-3). La liberación de hormonas tiroideas de la propia glándula puede deberse a la síntesis intrínseca de un exceso de hormona tiroidea independiente de la estimulación de la TSH, a la liberación excesiva de hormona almacenada de la glándula tiroides debido a una tiroiditis inflamatoria, a un exceso de TSH o a la estimulación de la glándula tiroides por sustancias distintas de la TSH, como ocurre durante el embarazo cuando niveles elevados de gonadotropina coriónica humana se unen al receptor de la TSH en la célula folicular.

La enfermedad de Graves se produce cuando un anticuerpo circulante se une al receptor de la TSH y lo activa, provocando así el crecimiento de la glándula y la sobreproducción de T_4 y T_3. Estos anticuerpos también pueden dirigirse a antígenos detrás del ojo y en la piel, provocando así oftalmopatía y mixedema pretibial. Además de los autoanticuerpos del receptor de tirotropina, muchos pacientes con enfermedad de Graves tendrán también anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y antitiroglobulina, lo que indica un solapamiento en la desregulación inmunitaria entre las enfermedades de Graves y de Hashimoto.

Durante el embarazo, el aumento de los niveles de hormona tiroidea mediado por la gonadotropina coriónica humana en el primer trimestre es necesario para satisfacer la demanda fetal y mantener niveles estables de hormonas tiroideas libres en el contexto de un exceso de globulina fijadora de tiroxina. Sin embargo, un efecto secundario potencial es que un exceso de estimulación tiroidea, especialmente coincidente con la hiperemesis gravídica, puede provocar un hipertiroidismo clínico significativo (cap. 221).

La enfermedad nodular tiroidea también puede provocar hipertiroidismo. Los nódulos solitarios pueden presentar mutaciones del receptor de TSH o en sus componentes descendentes, lo que conduce a una activación constitutiva, crecimiento nodular e hipertiroidismo. Una glándula multinodular también puede causar hipertiroidismo, especialmente en presencia de un exceso de yodo, que a menudo resulta del uso de agentes de contraste o amiodarona. Por último, los adenomas hipofisarios productores de TSH poco frecuentes pueden provocar hipertiroidismo con un nivel de TSH inapropiadamente normal o elevado.

Las causas exógenas de tirotoxicosis incluyen la producción ectópica de T_4 y T_3 en teratomas ováricos poco frecuentes (denominados *struma ovarii*) o a partir de un carcinoma folicular de tiroides ampliamente metastásico. Sin embargo, lo más habitual es que la tirotoxicosis exógena sea secundaria a un reemplazo excesivo con preparados de hormonas tiroideas o a la ingestión de alimentos (p. ej., la tirotoxicosis por hamburguesa de carne procesada de forma inadecuada) o suplementos que contienen un exceso de hormonas tiroideas.

Los síntomas y signos del hipertiroidismo son directamente atribuibles a los efectos de las hormonas tiroideas sobre las células diana a través de sus acciones genómicas y no genómicas, incluida la activación del sistema nervioso simpático,[12] el sistema cardiovascular y los sistemas que regulan el gasto energético. Es probable que las hormonas tiroideas activen vías que median la activación de la respuesta adrenérgica. Las hormonas tiroideas también tienen un efecto catabólico sobre el músculo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica del hipertiroidismo depende tanto del nivel de hormonas tiroideas circulantes como de la duración del hipertiroidismo. En el hipertiroidismo subclínico leve, los pacientes pueden no presentar síntomas clínicos, mientras que los pacientes con enfermedad de Graves florida pueden desarrollar crisis hemodinámicas e incluso la muerte, lo que a menudo se denomina tormenta tiroidea. En general, los signos y síntomas clínicos del hipertiroidismo son más evidentes en los pacientes más jóvenes, mientras que los pacientes ancianos pueden presentar un hipertiroidismo «apático» sin los síntomas hiperadrenérgicos clásicos.

Los pacientes con hipertiroidismo importante suelen referir intolerancia al calor, pérdida de peso a pesar de un apetito vigoroso, palpitaciones y un temblor que puede manifestarse como dificultad con el control motor fino, incluida la escritura a mano.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Otros síntomas pueden incluir labilidad emocional, aumento de la motilidad gastrointestinal, diarrea y debilidad muscular. Los signos generales en la exploración física incluyen la presencia de taquicardia o arritmias auriculares, hipertensión sistólica, mirada fija y retraso del párpado (cuando el ojo se retrasa respecto al párpado superior al moverse hacia arriba o hacia abajo) debido a la activación del tono simpático, temblor y debilidad muscular proximal.

Los signos específicos que pueden sugerir la causa del hipertiroidismo incluyen el agrandamiento de la tiroides (bocio), que es difuso en la enfermedad de Graves pero también puede deberse a un nódulo único de gran tamaño o a múltiples nódulos. El agrandamiento difuso en la enfermedad de Graves también puede asociarse a un soplo sistólico que se escucha directamente sobre la glándula con la campana del estetoscopio. Aunque todas las causas de hipertiroidismo pueden provocar retraso del párpado, el abombamiento o la inflamación específicos alrededor de los ojos son distintivos de la oftalmopatía de Graves (fig. 207-2). Del mismo modo, el edema periférico sin fóvea o el enrojecimiento de las superficies extensoras de las espinillas son compatibles con el mixedema pretibial específico de la enfermedad de Graves. En raras ocasiones, en la enfermedad de Graves también pueden observarse palos en las uñas (v. fig. 39-9) e hinchazón de los dígitos distales de las manos, lo que se denomina acropaquia tiroidea.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas de la función tiroidea permiten establecer o descartar el diagnóstico (fig. 207-3). En el hipertiroidismo manifiesto, tanto los niveles circulantes de T_4 como de T_3 estarán francamente elevados, mientras que el nivel de TSH está completamente suprimido. En el hipertiroidismo subclínico, los niveles circulantes de T_4 y T_3 estarán dentro del rango normal, mientras que el nivel de TSH está total o parcialmente suprimido. En mujeres en edad fértil debe realizarse una prueba de embarazo para excluir el hipertiroidismo inducido por el embarazo (cap. 221).

Los niveles absolutos de T_4 total y T_3 total también pueden ser útiles. Por ejemplo, es probable que la enfermedad de Graves y la enfermedad tiroidea nodular tengan una proporción T_3:T_4 de más de 20:1, mientras que la proporción será menor en la tiroiditis.



FIGURA 207-2. Oftalmopatía de Graves. A. Mujer de 59 años con exceso de proptosis, edema moderado de párpados y eritema con retracción moderada de los párpados que afecta a los cuatro párpados. Son evidentes la quemosis (edema) conjuntival y el eritema con edema bilateral de las carúnculas, con prolapso de la carúncula derecha. **B.** Mujer de 40 años con exceso de proptosis, mínima inyección bilateral y quemosis con ligero eritema de los párpados. En el examen con lámpara de hendidura también presentó signos de queratoconjuntivitis límbica superior moderada. (Tomado de Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2010;362:726-738. Copyright 2010, Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)

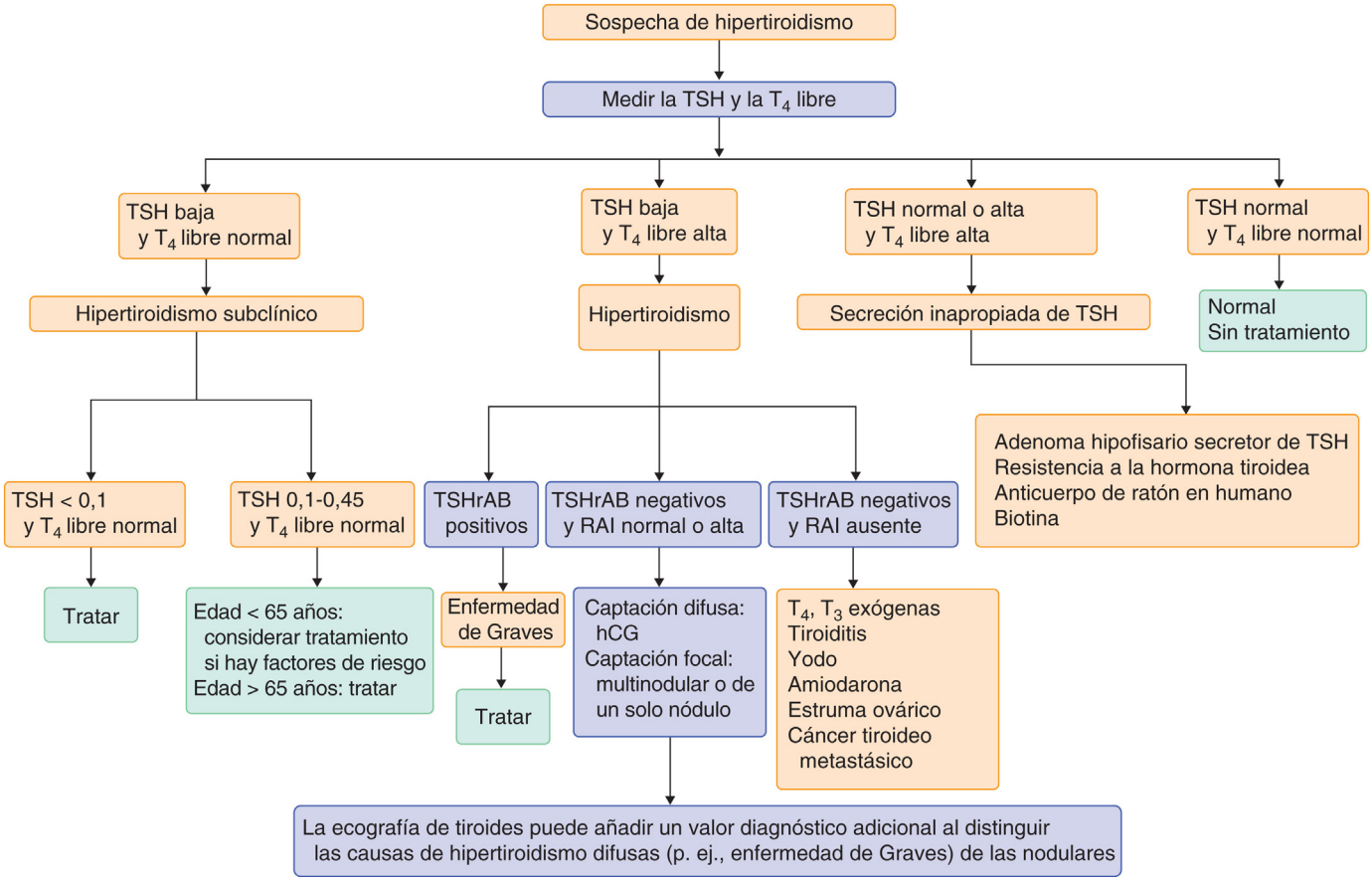

FIGURA 207-3. Algoritmo para la evaluación de la tirotoxicosis. hCG, gonadotropina coriónica humana; RAI, yodo radiactivo; T_3, triyodotironina; T_4, tiroxina; TSH, hormona estimulante de la tiroides; TSHrAB, anticuerpos receptores de TSH. (Basado en De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2016;388:906-918.)

TABLA 207-5 EVALUACIÓN RADIOGRÁFICA DE LA SOSPECHA DE TIROTOXICOSIS

CAUSA	ABSORCIÓN FRACCIONARIA DE YODO RADIACTIVO DE 24 h (%)	ASPECTO DE LA GAMMAGRAFÍA TIROIDEA
Enfermedad de Graves	35-95	Aumento de la absorción homogénea difusa; lóbulo piramidal visible que se extiende desde el istmo
Adenoma tóxico	20-60	Foco solitario de absorción intensa; reducción de la absorción en el resto de la glándula tiroides
Bocio multinodular tóxico	20-60	Focos heterogéneos irregulares de aumento de la absorción intercalados con áreas de disminución de la absorción
Tiroiditis subaguda	0-2	Absorción de mínima a ausente
Tiroiditis autoinmunitaria	0-2	Absorción de mínima a ausente; absorción heterogénea irregular durante la recuperación
Hipertiroidismo provocado por yodo	0-2	Absorción de mínima a ausente
Intoxicación por hormona tiroidea exógena	0-2	Absorción de mínima a ausente
Cáncer diferenciado metastásico de tiroides	0-5	Absorción focal en las metástasis
Adenoma hipofisario secretor de TSH	30-80	Aumento difuso de la absorción homogénea

TSH, hormona estimulante de la tiroides.
Tomado de Jonklaas J, Cooper DS. Thyroid. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:1462-1476.

TABLA 207-6 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES

TRATAMIENTO	DESENLACE
Fármacos antitiroideos: metimazol, propiltiouracilo	Tasa de remisión de alrededor del 50%; hipotiroidismo infrecuente
Yodo radiactivo (^{131}I)	Tasa de curación de alrededor del 75-90% (eutiroideo o hipotiroideo) tras una dosis; hasta el 80% de riesgo de hipotiroidismo a 1 año
Tiroidectomía total quirúrgica	Curación definitiva e hipotiroidismo universal, excepto en casos muy raros de tejido tiroideo ectópico

Adaptado de Jonklaas J, Cooper DS. Thyroid. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:1462-1476.

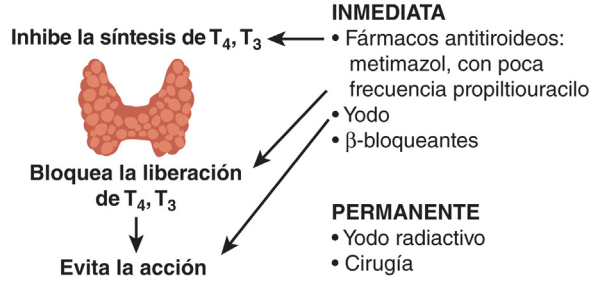

FIGURA 207-4. **Tratamiento del hipertiroidismo.**

El diagnóstico de la enfermedad de Graves puede confirmarse midiendo directamente los niveles de anticuerpos del receptor de TSH. La captación de yodo radiactivo es útil cuando la causa del hipertiroidismo no puede discernirse de otro modo (tabla 207-5). Dado que la captación de yodo en la glándula tiroides está totalmente regulada por la TSH, la captación de yodo radiactivo en la tiroides debería ser cercana a cero cuando el nivel de TSH está suprimido, como en la tiroiditis o en una fuente exógena o ectópica de hormona tiroidea. Por el contrario, la captación de yodo radiactivo será difusamente inapropiada, normal o elevada en la enfermedad de Graves y focalmente aumentada en las causas nodulares de hipertiroidismo, incluidos el bocio multinodular y los nódulos autónomos únicos. Es poco probable que una gammagrafía con yodo radiactivo sea útil en presencia de un exceso de yodo no radiactivo, como ocurre con la administración de amiodarona. La exploración con tecnecio también puede mostrar un exceso de captación difusa en la enfermedad de Graves y focal en el hipertiroidismo nodular. La ecografía tiroidea puede confirmar la presencia o ausencia de nódulos tiroideos y, mediante Doppler, identificar un aumento relativo del flujo sanguíneo, que es sugestivo de la enfermedad de Graves y de las formas nodulares de hipertiroidismo.

Las anomalías de laboratorio asociadas al hipertiroidismo incluyen niveles elevados de aminotransferasa hepática, porque el exceso de señalización de la hormona tiroidea aumenta el estrés de los hepatocitos. El nivel de fosfatasa alcalina también puede estar elevado, probablemente como reflejo de la resorción ósea causada por el exceso de hormonas tiroideas. El nivel de calcio sérico puede estar ligeramente elevado, a veces asociado a hipercalciuria e incluso a nefrolitiasis (cap. 111). La enfermedad de Graves también puede presentarse con neutropenia y una linfocitosis. Dado que los fármacos antitiroideos utilizados para tratar el hipertiroidismo también pueden causar neutropenia y anomalías en las enzimas hepáticas, deben obtenerse valores de referencia antes de iniciar el tratamiento.

TRATAMIENTO

El tratamiento del hipertiroidismo (tabla 207-6) depende de su causa subyacente y de su gravedad. Sin embargo, el planteamiento básico es similar para todas las causas.

Si la glándula está produciendo hormonas tiroideas en exceso debido a la enfermedad de Graves u otras causas, el tratamiento debe inhibir la síntesis de la hormona tiroidea (extirpando la glándula quirúrgicamente, inactivándola biológicamente con yodo radiactivo o fármacos antitiroideos), potencialmente unido a antagonistas β-adrenérgicos para bloquear las acciones periféricas de la hormona tiroidea si los síntomas clínicos son importantes. Por el contrario, si el problema es la liberación excesiva de hormona tiroidea preformada debido a un daño en la glándula, entonces el único objetivo debe ser bloquear las acciones de las hormonas tiroideas (fig. 207-4).

Bloqueo de la acción de la hormona tiroidea

El control sintomático de los síntomas hiperadrenérgicos y cardiovasculares (p. ej., temblor, taquicardia y la tasa de respuesta ventricular de la fibrilación auricular) del hipertiroidismo puede lograrse rápidamente con β-bloqueantes no selectivos. El β-bloqueante preferido es el propranolol, que inhibe la desyodasa de tipo 1 y puede reducir la T_3 sérica en un 20% con una dosis diaria de 80 mg. La dosis inicial habitual de propranolol es de 20 mg cada 6 a 8 h, en función de la gravedad del hipertiroidismo, titulada al alza hasta un máximo de 240 mg en 24 h. Si el propranolol es motivo de preocupación o causa complicaciones en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pueden utilizarse β-bloqueantes selectivos (p. ej., atenolol [25 a 50 mg] o metoprolol [25 a 50 mg]); estos fármacos no bloquean la actividad de la desyodasa de tipo 1, pero son eficaces para tratar los síntomas clínicos de la tirotoxicosis.

Reducción de los niveles de hormona tiroidea

Fármacos antitiroideos

Las tionamidas, el metimazol y el propiltiouracilo, bloquean la actividad de la peroxidasa tiroidea y, como consecuencia, la síntesis de la hormona tiroidea. También pueden tener efectos inmunosupresores, con lo que frenan el propio proceso autoinmunitario. El propiltiouracilo también inhibe la activación de la desyodasa de tipo 1.

El metimazol es el fármaco de elección recomendado para el hipertiroidismo, excepto en caso de tormenta tiroidea, cuando los niveles de T_3 deben reducirse rápidamente, o en el primer trimestre del embarazo. La dosis inicial habitual es de 20 a 30 mg administrados una vez al día o divididos en dos dosis. El propiltiouracilo debe administrarse de dos a tres veces al día, y 400 mg de propiltiouracilo equivalen a 30 mg de metimazol.

Alrededor del 1 al 5% de los pacientes que toman cualquiera de los dos medicamentos desarrollan una erupción cutánea o urticaria, que puede tratarse con el uso de un antihistamínico (p. ej., difenhidramina 25 a 50 mg) o cambiando al otro medicamento. Más rara (alrededor de 1/1.000 con cualquiera de los dos fármacos) es la agranulocitosis, que puede ser idiosincrásica pero es más probable en los primeros meses de terapia, especialmente en pacientes mayores y con dosis más altas. La monitorización del recuento de neutrófilos no es útil debido a la rapidez de aparición del proceso, por lo que debe indicarse a los pacientes que suspendan el fármaco y llamen inmediatamente a su médico si presentan fiebre, dolor de garganta o cualquier otro síntoma que sugiera una infección. La recuperación de la neutropenia es habitual, pero las infecciones graves pueden requerir hospitalización, antibióticos de amplio espectro (cap. 260) y la administración de factores de crecimiento (cap. 153) para estimular el crecimiento de los leucocitos. Si se produce este efecto secundario, no se puede volver a administrar ninguno de los dos fármacos. Otro efecto secundario raro pero grave es la necrosis hepática fulminante, que se observa sobre todo con el propiltiouracilo y es una causa frecuente de insuficiencia hepática relacionada con el fármaco

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

(cap. 136). El metimazol también puede causar una hepatitis inducida por el fármaco o, más comúnmente, colestasis.

El tratamiento con metimazol o propiltiouracilo suele reducir los niveles de T_4 y T_3 a la normalidad en un plazo de 4 a 6 semanas. A medida que los niveles de T_4 y T_3 caen hacia la normalidad, su dosis puede titularse a la baja para mantener el eutiroidismo. El nivel de TSH no puede utilizarse para seguir la regresión del hipertiroidismo porque puede permanecer suprimido durante semanas incluso después de que los niveles de T_4 y T_3 caigan dentro del rango normal.

En la enfermedad de Graves, la terapia médica con fármacos antitiroideos puede inducir una remisión y restaurar el estado eutiroideo. Si la terapia durante 12 a 18 meses da como resultado la normalización de los niveles de autoanticuerpos del receptor de tirotropina, la remisión es probable y puede interrumpirse la terapia médica. Sin embargo, si los niveles de autoanticuerpos del receptor de tirotropina siguen siendo elevados, puede seguirse una terapia más definitiva con yodo radiactivo o cirugía, aunque otra opción es continuar la terapia médica durante varios años para ver si los niveles de autoanticuerpos del receptor de tirotropina acaban normalizándose.

Yodo y otros agentes

Las dosis suprafisiológicas de yodo suelen utilizarse solo después de iniciar la terapia con fármacos antitiroideos en pacientes con tirotoxicosis grave, pero también pueden utilizarse solas en pacientes intolerantes a los fármacos antitiroideos. El yodo se administra como solución saturada de yoduro potásico (SSKI) o como solución de Lugol. El litio también bloquea la liberación de la hormona tiroidea y puede utilizarse a corto plazo para controlar el hipertiroidismo en pacientes intolerantes a los fármacos antitiroideos y al yodo. La colestiramina aumenta el metabolismo de la T_4 por el hígado y puede reducir eficazmente los niveles de hormona tiroidea en casos graves.

Terapia con yodo radiactivo

El yodo radiactivo mata las células foliculares, reduciendo o eliminando así la producción de hormona tiroidea. El yodo radiactivo es muy eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Graves, los nódulos tiroideos hiperfuncionantes autónomos y los bocios multinodulares tóxicos. El objetivo de la terapia con yodo radiactivo es ablacionar la glándula tiroides y provocar hipotiroidismo. En el caso de la enfermedad de Graves, el yodo radiactivo mejora el hipertiroidismo en el 90% de los pacientes en un plazo de 6 meses, pero puede aumentar ligeramente el riesgo de cáncer.[13] El yodo radiactivo puede empeorar la oftalmopatía de Graves y está contraindicado en pacientes que padezcan una oftalmopatía de Graves significativa, a menos que los pacientes reciban concomitantemente altas dosis de tratamiento con corticoesteroides durante 4 a 6 semanas tras la administración del yodo radiactivo. El tratamiento con yodo radiactivo también puede causar tiroiditis por radiación e inducir la liberación de hormona tiroidea preformada, empeorando así transitoriamente el hipertiroidismo. El pretratamiento con un fármaco antitiroideo, para agotar la hormona tiroidea almacenada en la glándula y prevenir la tiroiditis por radiación, durante 5 a 6 semanas antes de la administración de yodo radiactivo puede ser útil en pacientes que tengan un hipertiroidismo importante, que sean ancianos o que corran riesgo de descompensación con un hipertiroidismo continuado (p. ej., pacientes con enfermedades cardiovasculares). Si se administran, los fármacos antitiroideos deben suspenderse 5 días antes de administrar el yodo radiactivo para que su captación no se vea afectada.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía tiroidea es muy eficaz para el tratamiento del hipertiroidismo, incluida la enfermedad de Graves y el hipertiroidismo nodular. Las complicaciones incluyen daños en las glándulas paratiroides o en el nervio laríngeo recurrente, pero estos riesgos son extremadamente bajos cuando la intervención la realiza un cirujano experimentado. Como preparación para la cirugía, el paciente debe primero ser eutiroideo con fármacos antitiroideos. Los pacientes con enfermedad de Graves también deben recibir yoduro potásico o solución de Lugol bajo la orientación de un experto para disminuir la vascularización de la glándula.

Tratamiento de determinados trastornos hipertiroideos

Enfermedad de Graves

Para la enfermedad de Graves, el tratamiento inicial más común son los fármacos antitiroideos, seguidos del yodo radiactivo, siendo la cirugía la opción menos elegida.[14] En pacientes con oftalmopatía de Graves o glándulas tiroides muy grandes se prefieren los fármacos antitiroideos o la cirugía y no se recomienda el yodo radiactivo. La elección entre las terapias debe centrarse en el paciente, pero los datos sugieren que la calidad de vida a largo plazo será equivalente para la mayoría de los pacientes.

Otras causas de hipertiroidismo

Para los bocios multinodulares tóxicos, que suelen presentarse en pacientes de edad avanzada, puede ser eficaz una pequeña dosis de un fármaco antitiroideo. Para los nódulos únicos que funcionan de forma autónoma suele preferirse el yodo radiactivo o la lobulectomía tiroidea.

Hipertiroidismo subclínico

En el hipertiroidismo subclínico, los pacientes tienen un nivel confirmado de TSH suprimida pero niveles normales de hormona tiroidea. La causa más común de este trastorno es un bocio multinodular tóxico, con nódulos autónomos que no remiten; como resultado, el hipertiroidismo suele empeorar gradualmente con el tiempo si no se instaura un tratamiento. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de arritmias auriculares, insuficiencia cardíaca y pérdida ósea, especialmente si son mayores de 65 años. Los pacientes mayores de 65 años deben recibir un tratamiento crónico con una dosis baja de metimazol (de 2,5 a 10 mg), que normalmente permitirá que el nivel de TSH se eleve hasta el rango normal. Si el nivel de TSH es $< 0,1$ mUI/l, los pacientes menores de 65 años deben ser tratados si tienen una afección comórbida, como cardiopatía u osteoporosis, y debe considerarse el tratamiento incluso sin afecciones comórbidas o síntomas. Si el nivel de TSH está parcialmente suprimido ($> 0,1$ y $< 0,45$), debe considerarse el tratamiento en todos los pacientes que presenten afecciones comórbidas.

Hipertiroidismo y embarazo

La enfermedad de Graves afecta a 1 de cada 500 embarazos, normalmente porque no se trató adecuadamente antes de la concepción. El diagnóstico diferencial debe incluir la tirotoxicosis gestacional secundaria a una producción elevada de gonadotropina coriónica humana, generalmente en el primer trimestre y especialmente en mujeres con un embarazo gemelar o hiperemesis gravídica. Un hipertiroidismo importante durante el embarazo puede ser devastador para la supervivencia del feto y la salud materna, aunque tanto la enfermedad de Graves como la tirotoxicosis gestacional tienden a remitir o mejorar a partir del final del primer trimestre. Los niveles de autoanticuerpos del receptor de tirotropina por encima del rango de referencia pueden ser la prueba más útil para establecer el diagnóstico. Para el control sintomático pueden utilizarse β-bloqueantes (se prefiere el labetalol durante el embarazo) pero solo durante períodos muy cortos y en dosis bajas (p. ej., 100 mg dos veces al día). Si se requieren fármacos antitiroideos, debe utilizarse propiltiouracilo en el primer trimestre en lugar de metimazol, pero en la dosis más baja necesaria para controlar los síntomas. Aunque ambos fármacos antitiroideos se asocian a un riesgo de anomalías fetales, el propiltiouracilo se considera más seguro que el metimazol durante el período de organogenia en el primer trimestre.[15] El nivel de T_4 libre debe mantenerse en o por encima del nivel superior de la normalidad para que el fármaco antitiroideo no afecte a la glándula tiroides fetal, que es más sensible a él que la glándula tiroides materna.

Tormenta tiroidea o tirotoxicosis *in crescendo*

La tormenta tiroidea se refiere a la desestabilización sistémica y al compromiso hemodinámico en el contexto de una tirotoxicosis grave. La mortalidad puede acercarse al 30%. Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, toxicidad neurológica con coma o convulsiones y toxicidad cardíaca con arritmias, isquemia miocárdica e insuficiencia cardíaca. Una afección comórbida como la sepsis, un problema cardíaco subyacente o una intervención quirúrgica no relacionada suelen desencadenar la descompensación. La causa más común de la tormenta tiroidea es la enfermedad de Graves, pero un bocio multinodular gravemente tóxico puede precipitar el síndrome. Todos los niveles de hormona tiroidea estarán elevados, pero el diagnóstico es clínico porque pueden observarse valores igualmente elevados en pacientes sin tormenta tiroidea. El tratamiento se centra en disminuir los niveles de hormona tiroidea, en particular el nivel de T_3, lo antes posible y en identificar y corregir cualquier posible causa precipitante. Si se puede tolerar hemodinámicamente el β-bloqueo en dosis altas, debe instituirse con propranolol (iniciado a 60 a 80 mg por vía oral cada 4 a 6 h y titulado para optimizar la frecuencia cardíaca y la presión arterial); si la tolerancia es incierta, puede utilizarse esmolol intravenoso de acción corta (iniciado a 50 a 100 µg/kg/min). Para reducir los niveles de hormona tiroidea de forma aguda se prefiere el propiltiouracilo (comenzando con 200 a 400 mg cada 4 a 6 h) porque, al igual que el propranolol y a diferencia del metimazol, bloquea la desyodasa de tipo 1 e impide la conversión de T_4 a T_3. Una vez iniciado el propiltiouracilo, puede añadirse yodo (p. ej., hasta 5 gotas cada 6 h) para bloquear la liberación de la hormona tiroidea. Las dosis altas de glucocorticoides (p. ej., 100 mg de hidrocortisona cada 8 h o 4 mg de dexametasona cada 8 a 12 h) también inhiben la conversión de T_4 a T_3 y deben utilizarse hasta que se controle el hipertiroidismo grave. En crisis extremas puede realizarse una plasmaféresis o una tiroidectomía de urgencia.

Complicaciones no tiroideas de la enfermedad de Graves

A diferencia de otras causas de hipertiroidismo, la enfermedad de Graves se presenta con manifestaciones extratiroideas relacionadas con el sistema inmunitario y no relacionadas con los niveles excesivos de hormonas tiroideas,[16] entre las que se incluyen la oftalmopatía y la dermopatía de Graves. La oftalmopatía de Graves se produce cuando la activación del receptor de TSH en los fibroblastos orbitarios conduce a la producción de glucosaminoglucano y al agrandamiento de los músculos extraoculares y el tejido retroorbitario.

También conocida como mixedema pretibial debido a su localización, la dermopatía de Graves se asocia a niveles muy elevados de autoanticuerpos del receptor de tirotropina. Los fibroblastos dérmicos activados que expresan el receptor de TSH son los probables mediadores.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En el momento en que se diagnostica por primera vez la enfermedad de Graves, alrededor del 25% de los pacientes presentan alguna forma de oftalmopatía de Graves, y otro 9% la desarrolla posteriormente. Además, alrededor del 10% de los pacientes con oftalmopatía de Graves no son bioquímicamente hipertiroideos cuando se les diagnostica. La mayoría de los pacientes con oftalmopatía de Graves notan enrojecimiento inicial en los ojos o hinchazón en la región ocular, arenilla y fotosensibilidad (v. fig. 207-2). A medida que la enfermedad progresa, el párpado se retrae más y se desarrolla un exoftalmos franco, con abombamiento del borde corneal más allá del borde epicántico. A medida que progresa la gravedad, la afectación de los músculos oculares puede causar diplopía y, más raramente, compresión del nervio óptico. Clínicamente, la oftalmopatía de Graves es relativamente fácil de diagnosticar y puede cuantificarse mediante diversas puntuaciones de clasificación que miden la inflamación y el exoftalmos.[17]

Todos los pacientes con dermopatía de Graves presentan concomitantemente hipertiroidismo y oftalmopatía de Graves. La dermopatía de Graves se caracteriza por un edema sin fóvea con coloración naranja a violeta. En los casos graves, el crecimiento excesivo de placas y nódulos provoca lesiones desfigurantes.

TRATAMIENTO

La oftalmopatía de Graves leve suele ser solo observable o potencialmente tratable con selenio (200 µg diarios) durante al menos 6 meses. Para la enfermedad de moderada a grave, el tratamiento estándar de primera línea ha sido la metilprednisolona intravenosa en pulso bajo la orientación de expertos durante un período de 12 semanas.[18] Sin embargo, el teprotumumab (10 mg/kg como dosis única inicial, seguida de 20 mg/kg cada 3 semanas durante 7 dosis adicionales), que es un anticuerpo monoclonal que inhibe los receptores IGF-1, puede mejorar significativamente el exoftalmos y la diplopía y se está convirtiendo en una opción de primera línea.[A5,A6] En los pacientes que no responden, la terapia de segunda línea incluye la radiación orbitaria o una mayor inmunodepresión con agentes como el rituximab bajo supervisión experta. La cirugía orbitaria para la descompresión del nervio oftálmico suele reservarse para la oftalmopatía de Graves inactiva con el fin de mejorar la función y el aspecto estético.

En el caso de la dermopatía de Graves no suele ser necesario ningún tratamiento. Si es necesario, el tratamiento suele ser local, con cremas de esteroides (v. tabla 403-10).

TIROIDITIS

Tiroiditis posparto y esporádica indolora

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La tiroiditis posparto, que se produce después de hasta un 10% de los embarazos, es más frecuente en mujeres con antecedentes personales o familiares de autoinmunidad y en mujeres que presentan anticuerpos antiperoxidasa tiroidea durante el primer trimestre del embarazo. En el entorno posparto, la incidencia de la tiroiditis posparto es unas 20 veces superior a la del hipertiroidismo de Graves. Se desconoce la incidencia de la tiroiditis indolora fuera del entorno posparto, pero es menos frecuente que la tiroiditis posparto. Suele darse en individuos de entre 30 y 60 años y es 1,5 veces más probable que se dé en mujeres que en hombres.

La tiroiditis esporádica indolora y la tiroiditis posparto son variantes del mismo trastorno autoinmunitario, esencialmente indistinguibles salvo que la tiroiditis posparto se produce en los primeros 12 meses tras el parto. Ambas son formas de tiroiditis inducida por destrucción.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La secuencia clásica es una tirotoxicosis transitoria debida a la fuga de hormona preformada de una glándula dañada, seguida de un hipotiroidismo transitorio debido al agotamiento de las reservas de hormona tiroidea. Sin embargo, no todos los pacientes experimentan ambas fases. Aproximadamente el 25% de las mujeres con tiroiditis posparto experimentan solo tirotoxicosis transitoria, y cerca de la mitad experimentan solo la fase hipotiroidea.

En la fase tirotóxica inicial pueden aparecer síntomas como taquicardia, palpitaciones e intolerancia al calor, y suele haber un bocio no sensible. Sin embargo, los niveles de hormona tiroidea son más bajos en la tiroiditis esporádica indolora y en la tiroiditis posparto que en la enfermedad de Graves, por lo que los pacientes suelen ser menos sintomáticos. Las características que solo se desarrollan con la tirotoxicosis de larga duración, como la pérdida sustancial de peso, son raras. La fase tóxica suele persistir de 1 a 3 meses y puede ir seguida de un breve período de eutiroidismo de 1 a 2 meses. La fase final, hipotiroidea, puede persistir hasta 1 año. Los síntomas en la fase hipotiroidea pueden incluir fatiga, problemas de concentración, estreñimiento e intolerancia al frío. El hipotiroidismo en pacientes que inicialmente presentaban tirotoxicosis suele ser más breve y menos grave que cuando el hipotiroidismo es el trastorno de presentación.



FIGURA 207-5. **Bocio.**

DIAGNÓSTICO

Durante la fase tóxica de la tiroiditis indolora, la liberación de hormonas de la tiroides inflamada provoca un aumento de los niveles de T_4 y T_3 libres en suero y un descenso del nivel de TSH en suero. La proporción sérica T_3:T_4, que suele ser < 20, refleja la proporción de hormona almacenada en la glándula tiroides y difiere de la enfermedad de Graves, en la que la T_3 suele estar preferentemente elevada. El anticuerpo antiperoxidasa tiroidea es positivo en la mayoría de los pacientes, pero los ensayos de autoanticuerpos contra el receptor de tirotropina son negativos, lo que ayuda a diferenciar este trastorno del hipertiroidismo de Graves. Los estigmas de la enfermedad de Graves, como el exoftalmos o un soplo tiroideo, están ausentes.

Aunque no se necesita de forma rutinaria para el diagnóstico, se observará una captación de yodo radiactivo de baja a indetectable durante la fase tirotóxica (fig. 207-5). La ecografía tiroidea muestra una ecoestructura heterogénea e hipoecoica; durante la fase tóxica, el flujo Doppler color está notablemente disminuido, en comparación con el marcado aumento observado en la enfermedad de Graves. Durante la recuperación de la fase tóxica aguda, el nivel de TSH aumenta y el nivel sérico de TSH se eleva, por lo que la captación de yodo radiactivo y el flujo Doppler color pueden ser normales o elevados.

En los pacientes en los que la fase tóxica se pasó por alto o nunca se produjo, la presentación del hipotiroidismo es la misma que en otras formas de hipotiroidismo. El nivel sérico de TSH será elevado y, dependiendo de la gravedad del hipotiroidismo, los niveles de T_4 libre pueden ser bajos.

TRATAMIENTO

El curso clínico de la tiroiditis indolora esporádica es autolimitado. Si los signos y síntomas de tirotoxicosis son moderados o graves, deben tratarse sintomáticamente con fármacos bloqueantes β-adrenérgicos (p. ej., atenolol 25 a 50 mg diarios) en el entorno ambulatorio hasta que desciendan los niveles de hormona tiroidea y se resuelvan los síntomas. Dado que la síntesis de la hormona tiroidea no aumenta, los fármacos antitiroideos no son útiles. En la tiroiditis esporádica indolora o posparto, el hipotiroidismo requiere tratamiento si los síntomas son graves o prolongados. Si se inicia la terapia con levotiroxina (basada en el peso si es claramente hipotiroidea o en dosis bajas si es subclínicamente hipotiroidea), puede reducirse gradualmente al cabo de 6 a 12 meses para determinar si se ha recuperado la función tiroidea subyacente. Sin embargo, la levotiroxina debe continuarse durante todo el embarazo si la paciente está embarazada o intenta concebir.

PRONÓSTICO

Aunque muchos pacientes vuelven a un estado eutiroideo, hasta un 50% siguen siendo hipotiroideos crónicos. El hipotiroidismo permanente es más frecuente en caso de títulos elevados de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, cuando no se ha detectado una fase tirotóxica y cuando el hipotiroidismo es más grave. La tiroiditis posparto reaparece tras el 70% de los embarazos posteriores.

Tiroiditis subaguda (de De Quervain)

DEFINICIÓN

La tiroiditis subaguda, que es la causa más común de dolor en la glándula tiroides, es un trastorno inflamatorio de causa desconocida.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La tiroiditis subaguda, que representa hasta el 5% de los trastornos tiroideos clínicos, es 5 veces más frecuente en mujeres que en hombres, con una incidencia máxima en la cuarta y quinta décadas. La tiroiditis subaguda suele seguir un pródromo viral y se produce

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

estacionalmente, coincidiendo con el pico de las infecciones por enterovirus. También se ha descrito tras una infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2).[19] La fase tirotóxica inicial está causada por la fuga de hormona tiroidea preformada de la glándula tiroides dañada a la circulación, y suele persistir de 2 a 4 meses. En aproximadamente un tercio de los pacientes, la fase inicial va seguida de una fase hipotiroidea posterior durante la cual se agota la hormona intratiroidea almacenada, pero la glándula no se ha recuperado lo suficiente como para reanudar la síntesis normal de hormona tiroidea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tiroiditis subaguda suele desarrollarse entre 2 y 3 semanas después de una infección de las vías respiratorias superiores u otra infección viral. La aparición de dolor o inflamación tiroideos puede ir acompañada de fiebre y otros síntomas sistémicos, como mialgias y fatiga. Alrededor del 50% de los pacientes presentarán síntomas tirotóxicos. El dolor y la sensibilidad son de moderados a intensos y pueden irradiarse al ángulo de la mandíbula, a la oreja o a la parte anterior del tórax. Ambos lóbulos tiroideos pueden estar afectados simultáneamente, o el dolor puede comenzar en un lado y migrar al otro. La tiroides suele ser firme y exquisitamente sensible a la palpación en uno o ambos lóbulos. La linfoadenopatía cervical está ausente.

DIAGNÓSTICO

La tiroiditis subaguda debe diferenciarse de otras causas de dolor anterior en el cuello, como la hemorragia aguda en un nódulo o quiste, la tiroiditis infecciosa y (raramente) el carcinoma de tiroides de crecimiento rápido. Durante la fase dolorosa, el sello distintivo de la tiroiditis subaguda es una velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada. El recuento de leucocitos es normal o está ligeramente aumentado. El nivel de TSH en suero será bajo o indetectable durante la fase tirotóxica, con una relación entre T_4 y T_3 en suero > 20:1 que refleja las reservas intratiroideas de cada hormona. Los niveles séricos de peroxidasa tiroidea y de anticuerpos tiroglobulina suelen ser normales. Aunque el diagnóstico puede realizarse normalmente sin diagnóstico por imagen, la captación de yodo radiactivo durante la fase tirotóxica es de baja a indetectable y puede utilizarse para el diagnóstico. Si se utiliza, el examen ecográfico puede mostrar regiones generalizadas, múltiples o únicas de hipoecogenicidad.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los síntomas tirotóxicos suelen ser leves y pueden tratarse con fármacos bloqueantes β-adrenérgicos (p. ej., atenolol, 25 a 50 mg diarios) hasta que desciendan los niveles de hormona tiroidea y se resuelvan los síntomas. Los fármacos antitiroideos no están indicados. Los antiinflamatorios no esteroideos pueden utilizarse para tratar el dolor tiroideo de leve a moderado. En los casos más graves, los glucocorticoides orales (p. ej., prednisona 40 a 60 mg al día) pueden ser útiles, con una disminución lenta durante al menos 4 a 6 semanas para reducir la probabilidad de que reaparezcan los síntomas.

La fase aguda puede ir seguida de un período de eutiroidismo asintomático transitorio (de 1 a 2 meses). El hipotiroidismo, que persiste de 6 a 9 meses, puede ser la fase final antes de la recuperación y puede requerir una terapia con levotiroxina (basada en el peso si es abiertamente hipotiroideo o una dosis baja si es subclínicamente hipotiroideo) si es sintomático.

Tiroiditis infecciosa

DEFINICIÓN

La tiroiditis infecciosa, que también se conoce como tiroiditis aguda o supurativa,[20] suele estar causada por bacterias, pero también se han descrito tiroiditis fúngicas y parasitarias.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La tiroiditis infecciosa, poco frecuente, representa < 1% de todas las enfermedades tiroideas. El alto contenido en yodo de la glándula tiroides, su vascularidad, su drenaje linfático y su cápsula protectora la hacen resistente a las infecciones. *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* son los patógenos en cerca del 40% de los adultos, mientras que los estreptococos α- y β-hemolíticos y una variedad de organismos anaerobios son responsables de la mayoría de los casos en niños. La presencia de variaciones anatómicas como las fístulas del seno piriforme puede predisponer al desarrollo de una infección tiroidea. Los pacientes inmunodeprimidos, en particular por infección por el VIH, también corren un mayor riesgo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes suelen presentar dolor tiroideo, sensibilidad y compresión local que dan lugar a disfagia y disfonía. También pueden observarse síntomas sistémicos como fiebre, escalofríos, taquicardia y malestar general. La presentación puede ser más insidiosa en las infecciones fúngicas que en las bacterianas.

DIAGNÓSTICO

La tiroiditis infecciosa puede ser difícil de diferenciar de la tiroiditis subaguda en las fases iniciales, aunque los pacientes con tiroiditis bacteriana tienden a tener más fiebre y es mucho menos probable que presenten una disfunción tiroidea clínicamente manifiesta. El recuento de leucocitos puede ser elevado en ambas afecciones. Una vez que se ha producido la formación del absceso, el eritema local, la linfoadenopatía, la hiperpirexia y la leucocitosis deben conducir al diagnóstico correcto. Las pruebas de la función tiroidea suelen ser normales, pero se han descrito casos de hipotiroidismo y tirotoxicosis. Las regiones tiroideas afectadas son hipoecoicas en la ecografía y frías en la gammagrafía. El diagnóstico puede realizarse mediante aspiración con aguja fina con tinción de Gram y cultivo.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El microorganismo infeccioso debe identificarse a partir de un aspirado con aguja, de una incisión y drenaje o de un hemocultivo. Si no se observan organismos en la tinción de Gram, el tratamiento empírico con nafcilina y gentamicina o con una cefalosporina de tercera generación bajo supervisión experta es la terapia inicial adecuada en adultos. Si el paciente no responde con prontitud o si se desarrolla un absceso, es necesaria la incisión y el drenaje. En algunos casos, sobre todo si la enfermedad es recurrente, se requiere una lobulectomía parcial. La mortalidad es rara con el tratamiento adecuado, y la recurrencia es poco probable.

Tiroiditis inducida por fármacos

La amiodarona, el litio, el interferón α, los inhibidores multicinasa y los inhibidores del punto de control inmunitario pueden causar tiroiditis indolora.[21] La terapia con citocinas, concretamente el interferón α, también puede causar una tiroiditis destructiva indolora, además de otras formas de disfunción tiroidea.

Amiodarona

La amiodarona, por su alto contenido en yodo, es un mediador frecuente de la disfunción tiroidea. Lo más común es que cause hipotiroidismo, especialmente en pacientes que padecen una enfermedad tiroidea autoinmunitaria subyacente. Por desgracia, la amiodarona también puede provocar hipertiroidismo en un pequeño porcentaje de los pacientes tratados. La amiodarona provoca hipertiroidismo por dos vías; el tipo 1 se denomina tirotoxicosis inducida por yodo y es más frecuente en pacientes que tienen una enfermedad tiroidea nodular subyacente; el tipo 2 es una tiroiditis indolora debida al fármaco. A menudo es difícil distinguir entre ambas clínicamente.

Litio

El tratamiento con litio puede provocar complicaciones endocrinas, como hiperparatiroidismo primario, diabetes insípida nefrógena e hipotiroidismo. El mecanismo por el que el litio provoca hipotiroidismo no está claro, pero puede tratarse fácilmente con L-tiroxina.

Inhibidores de las cinasas, terapia con interferón e inhibidores del punto de control inmunitario

Cada una de estas terapias puede dar lugar a una tiroiditis indolora que se presenta más comúnmente con hipotiroidismo, pero que también puede tener una fase hipertiroidea. Incluso una dosis única de un inhibidor de los puntos de control inmunitario puede causar hipotiroidismo o hipertiroidismo debido a una enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Además, aunque más raramente, los inhibidores de los puntos de control inmunitario pueden provocar una disfunción hipofisaria con hipotiroidismo central que se presenta con niveles bajos de TSH y de hormona tiroidea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La clave en todos los casos es sospechar una disfunción tiroidea inducida por fármacos. El diagnóstico suele anunciarse por síntomas de hipotiroidismo o hipertiroidismo y puede confirmarse mediante pruebas de la función tiroidea. En la tirotoxicosis inducida por amiodarona, una ecografía tiroidea con Doppler que muestre el flujo sanguíneo a la glándula sugiere una tirotoxicosis inducida por amiodarona de tipo 1 más que de tipo 2.

TRATAMIENTO

En la tiroiditis indolora causada por los inhibidores de los puntos de control inmunitario y otros modificadores inmunitarios, el tratamiento depende de la fase en la que se presente el paciente. Si el paciente es hipertiroideo, el tratamiento suele centrarse en bloquear los síntomas hiperadrenérgicos con atenolol (25 a 50 mg diarios) hasta que mejoren las pruebas de la función tiroidea y los síntomas, por lo general a lo largo de 4 a 6 semanas. Si el hipertiroidismo no remite, puede pensarse en la enfermedad de Graves. La fase hipotiroidea de la disfunción tiroidea inducida por fármacos tiende a ser permanente y generalmente requiere una terapia con L-tiroxina basada en el peso (1,6 µg/kg/día).

De todos los trastornos tiroideos inducidos por fármacos, el hipertiroidismo inducido por amiodarona es el más difícil de tratar. Si la enfermedad de tipo 1 no puede distinguirse de la de tipo 2, ambas deben tratarse simultáneamente

utilizando metimazol para la enfermedad de tipo 1 y prednisona para la de tipo 2. Si el hipertiroidismo es moderado, una dosis inicial razonable es de 10 mg dos veces al día de cada uno, con un estrecho seguimiento de los niveles de hormona tiroidea. Si el hipertiroidismo es importante o grave, pueden ser necesarias dosis más altas de ambos fármacos. Lo más habitual es suspender también la amiodarona, pero su semivida tisular es tan larga que su suspensión no trata eficazmente la tirotoxicosis. Si un paciente tiene complicaciones cardíacas importantes derivadas del hipertiroidismo y la enfermedad es resistente a la terapia médica, una tiroidectomía puede tratar de urgencia el hipertiroidismo.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la mayoría de las tiroiditis inducidas por fármacos suele ser bueno, pero pueden evolucionar a un hipotiroidismo permanente. Sin embargo, la tirotoxicosis inducida por amiodarona puede ser difícil de tratar debido a la enfermedad cardiovascular subyacente y en raras ocasiones puede requerir la extirpación de la glándula tiroides.

Tiroiditis esclerosante (de Reidel)

La tiroiditis esclerosante, que es un trastorno poco frecuente de causa desconocida, se caracteriza por un tejido fibroso denso que sustituye al parénquima tiroideo normal y puede extenderse al músculo adyacente, las glándulas paratiroides, los vasos sanguíneos y los nervios.[22] A veces se asocia a enfermedad sistémica relacionada con la IgG4, que puede incluir fibrosis de las glándulas salivales o lagrimales o del peritoneo, y también puede asociarse a colangitis esclerosante, seudotumor orbitario o mediastinitis fibrosante.

La edad máxima de aparición se sitúa entre la cuarta y la sexta décadas, y la tiroiditis esclerosante es unas 4 veces más frecuente en mujeres que en hombres. Esta afección representa aproximadamente 1 de cada 100.000 operaciones de tiroides.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes presentan un bocio indoloro que aumenta rápidamente de tamaño y suelen referir una sensación de presión en la parte anterior del cuello, dificultad para tragar o disnea progresiva. Puede producirse ronquera si está afectado el nervio laríngeo recurrente. Si el proceso fibrótico afecta a toda la glándula, los pacientes pueden presentar síntomas de hipotiroidismo. En la exploración, la glándula tiroides es dura como una roca, normalmente no está sensible y se mueve mal al tragar.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de los pacientes con tiroiditis de Riedel son inicialmente eutiroideos, pero algunos pacientes desarrollan hipotiroidismo. La mayoría de los pacientes tienen anticuerpos antiperoxidasa tiroidea detectables y algunos presentan hipoparatiroidismo concurrente. En la ecografía, las zonas afectadas son hipoecoicas y presentan ausencia de vascularización. La extensión local de la fibrosis puede determinarse mediante TC o RM. Un escáner ^{18}FDG-PET mostrará una intensa captación en las zonas de inflamación fibrótica y puede evaluar la posible presencia de enfermedad extratiroidea. El diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia, y a menudo se requiere una biopsia abierta porque la textura de la glándula dificulta la biopsia por aspiración con aguja fina.

TRATAMIENTO

La cirugía, con tiroidectomía total o subtotal según la extensión de la enfermedad, suele ser necesaria para aliviar los síntomas compresivos. El tratamiento con hormonas tiroideas está indicado si existe hipotiroidismo. Pruebas limitadas sugieren un posible beneficio del tratamiento con glucocorticoides, tamoxifeno o rituximab para mejorar los síntomas o prevenir la enfermedad extratiroidea.

BOCIO

El bocio se define como el agrandamiento de la tiroides. Los bocios suelen ser difusos en la enfermedad de Graves o en los defectos congénitos de la síntesis de la hormona tiroidea. En comparación, los bocios son nodulares en el caso de un nódulo único o de un bocio multinodular. En raras ocasiones, el agrandamiento de la tiroides puede aparecer rápidamente, por lo general en el contexto de un carcinoma tiroideo poco diferenciado o anaplásico o de un linfoma tiroideo. Los bocios grandes pueden no acudir antes a la atención médica porque no alteran sustancialmente la producción de hormona tiroidea y, en cambio, pueden resultar problemáticos debido a su tamaño. Con un agrandamiento importante, el bocio puede provocar una obstrucción traqueal o un síndrome de la vena cava superior (v. fig. 86-8). Los grandes bocios nodulares pueden afectar al mediastino y son causa de una masa mediastínica anterior (cap. 86).

DIAGNÓSTICO

Un bocio debe evaluarse cuidadosamente mediante exploración física y pruebas diagnósticas de la función tiroidea (v. figs. 207-1 y 207-3). Los efectos clínicos de los bocios grandes pueden evaluarse en un examen físico cuidadoso. El signo de Pemberton se observa cuando al elevar ambos brazos por encima de la cabeza se obstruye el retorno venoso y se produce plétora y enrojecimiento facial. El compromiso traqueal puede discernirse mediante un bucle de flujo-volumen de las vías respiratorias en busca de compresión externa (cap. 73), pero la técnica más sensible es una TC sin contraste (para evitar una carga de yodo, que puede precipitar un hipertiroidismo agudo) en el contexto de la enfermedad de Graves o el bocio nodular tóxico. Los bocios difusos son casi siempre benignos, mientras que los bocios asimétricos pueden representar enfermedad multinodular o malignidad.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe centrarse en la causa subyacente del bocio. Los bocios grandes pueden tratarse con tiroidectomía total o subtotal.

NÓDULOS TIROIDEOS

Los nódulos tiroideos se observan hasta en el 60% de los adultos cuando se evalúa la glándula tiroides mediante ecografía, pero la mayoría de estos nódulos no son clínicamente significativos.[23] Los nódulos tiroideos son más frecuentes en individuos procedentes de regiones deficitarias en yodo, son más comunes en mujeres que en hombres y su frecuencia aumenta con la edad. La gran mayoría, alrededor del 95%, son benignos. La probabilidad de malignidad aumenta en individuos con antecedentes de radioterapia en la cabeza o el cuello durante la infancia, exposición a radiaciones ionizantes en la infancia (p. ej., por proximidad a un accidente nuclear) o antecedentes familiares de cáncer de tiroides. Los síndromes familiares asociados a un mayor riesgo de cáncer de tiroides incluyen la enfermedad de Cowden, la poliposis adenomatosa familiar (cap. 179), el complejo de Carney (v. tabla 212-1) y la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (cap. 212).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes pueden presentarse con una masa visible o palpable, o pueden encontrarse nódulos de forma incidental en estudios de imagen como la ecografía carotídea, la TC, la RM o las exploraciones con ^{18}F$^{DG\text{-}PET}$. La mayoría de los nódulos son asintomáticos, pero los grandes pueden causar síntomas compresivos como tos, disnea, ronquera (debido a la parálisis de las cuerdas vocales), disfagia o sensación de presión en la parte anterior del cuello. Una historia de crecimiento muy rápido sugiere una hemorragia en un nódulo benigno, un carcinoma anaplásico o un linfoma tiroideo. Los pacientes que tienen nódulos que funcionan de forma autónoma pueden presentar síntomas de hipertiroidismo.

DIAGNÓSTICO

La evaluación clínica de los nódulos tiene como objetivo determinar si se necesita tratamiento para los síntomas o la malignidad y evitar el sobrediagnóstico de los cánceres de tiroides de bajo riesgo. Un examen físico debe incluir la palpación para evaluar el tamaño y la localización del nódulo o nódulos, así como para determinar si los nódulos están fijados a otras estructuras (sugestivo de malignidad) o son móviles. Los ganglios linfáticos cervicales ipsilaterales agrandados y firmes pueden ser un signo de metástasis tumorales locales.

Debe evaluarse la TSH sérica en todos los pacientes que tengan un nódulo tiroideo que mida al menos 1 cm para ayudar a determinar si el nódulo o nódulos pueden ser hiperfuncionantes (fig. 207-6). Cuando la nodularidad está presente en el contexto de un nivel bajo de TSH sérica, es necesario realizar una gammagrafía con yodo radiactivo para establecer el diagnóstico de autonomía nodular. El nivel sérico de calcitonina debe medirse si existe sospecha clínica de cáncer medular de tiroides, como en pacientes con antecedentes familiares de cáncer medular o neoplasia endocrina múltiple de tipo 2.[24]

Pruebas de imagen

La ecografía es la mejor modalidad para evaluar el tamaño, la localización, la ecogenicidad (quística, sólida o mixta), la forma, los márgenes, las calcificaciones u otros focos hiperecoicos de un nódulo tiroideo, así como la presencia de ganglios linfáticos cervicales sospechosos de enfermedad metastásica. En los pacientes que presentan nodularidad tiroidea y valores séricos bajos de TSH, la gammagrafía tiroidea puede determinar si los nódulos son no funcionantes («fríos»), isofuncionantes o hiperfuncionantes (autónomos o «calientes»)[25]. Los nódulos autónomos no requieren biopsia porque el riesgo de malignidad es muy bajo. Sin embargo, los nódulos hipo- e isofuncionales justifican la biopsia si cumplen los demás criterios.

Biopsia por aspiración con aguja fina

Basándose en las características ecográficas, el tamaño del nódulo y la historia clínica, la probabilidad de una neoplasia subyacente puede orientar la decisión de realizar o no una biopsia por aspiración con aguja fina (tabla 207-7). En general, es probable

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

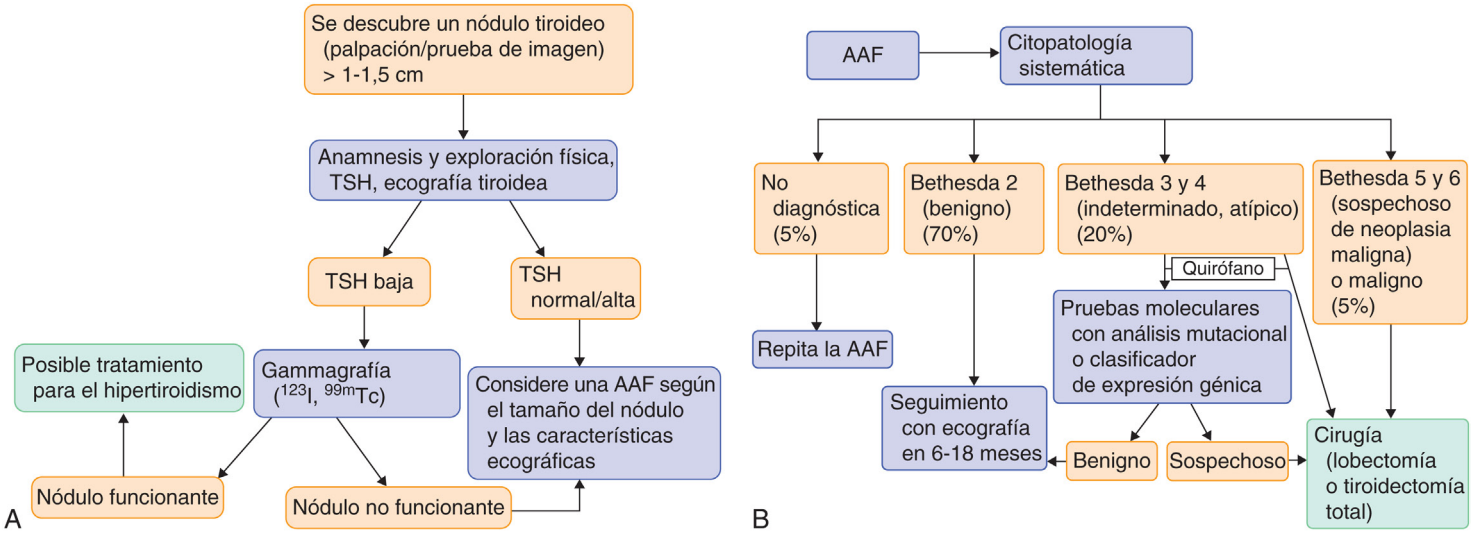

FIGURA 207-6. **A. Evaluación inicial de un nódulo tiroideo. B. Algoritmo para la evaluación de un nódulo tiroideo con aspiración con aguja fina (AAF). Con nódulos indeterminados (clase 3 y 4 de Bethesda), tanto la cirugía, normalmente una lobulectomía diagnóstica, como las pruebas moleculares son posibles estrategias. ^{123}I, yodo radiactivo 123; ^{99m}Tc, tecnecio 99m; TSH, hormona estimulante de la tiroides. (Tomado de Jonklaas J, Cooper DS. Thyroid. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:1462-1476.)**

TABLA 207-7 UMBRALES DE TAMAÑO DE LA AMERICAN THYROID ASSOCIATION PARA LA BIOPSIA POR ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA (AAF) DE NÓDULOS TIROIDEOS BASADA EN LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO ECOGRÁFICO

SIGNOS ECOGRÁFICOS DE LOS NÓDULOS	PROBABILIDAD DE MALIGNIDAD	UMBRAL DE NÓDULOS RECOMENDADO PARA LA AAF
AMERICAN THYROID ASSOCIATION		
Alta sospecha (hipoecoicos y macrocalcificaciones, configuración más alta que ancha, bordes irregulares)	70-90%	≥ 1 cm
Sospecha intermedia (hipoecoico sin rasgos sospechosos)	10-20%	≥ 1 cm
Sospecha baja (iso- o hiperecoico sin rasgos sospechosos)	5-10%	≥ 1,5 cm
Sospecha muy baja (espongiforme o parcialmente quístico sin rasgos sospechosos)	< 3%	> 2 cm o considere no realizar la biopsia
Benigno (quiste simple)	0	Sin biopsia

El sistema de la American Thyroid Association se basa en patrones ultrasonográficos, a diferencia del American College of Radiology Thyroid Imaging, Reporting and Data System (e-fig. 207-4), que se basa en un sistema de puntos.

Datos tomados de Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26:1-133.

que los nódulos < 1 cm, los nódulos quísticos y los nódulos parcialmente quísticos con aspecto espongiforme sean benignos. Las características preocupantes incluyen la hipoecogenicidad, los márgenes irregulares, ser más alto que ancho al comparar el diámetro anteroposterior con el horizontal en la vista transversal, la extensión extratiroidea y la presencia de microcalcificaciones o macrocalcificaciones periféricas interrumpidas. Otras consideraciones que pueden influir en la decisión sobre la biopsia son la presencia de características de alto riesgo como antecedentes familiares de cáncer de tiroides, antecedentes de exposición en la infancia a radiación en la cabeza o el cuello, o afecciones comórbidas que podrían impedir la cirugía tiroidea. La exploración con ^{18}FDG-PET no se recomienda como parte de la evaluación rutinaria de los nódulos tiroideos, pero los nódulos que se sabe que son hipermetabólicos en la exploración con $^{18}F^{DG\text{-}PET}$ tienen alrededor de un 35% de probabilidad de malignidad y deben someterse a biopsia si miden ≥ 1 cm.

El riesgo de malignidad es el mismo en caso de nódulos múltiples que en caso de nódulos únicos, y el riesgo de cada nódulo individual debe evaluarse por separado. Cuando se presentan múltiples nódulos con características similares, es razonable biopsiar el más grande y observar los demás.

La citopatología de los nódulos tiroideos suele permitir establecer el diagnóstico.[26] Para aproximadamente del 2 al 16% de nódulos que se informan como no diagnósticos, debe repetirse la biopsia por aspiración con aguja fina; si vuelve a ser no diagnóstica, puede considerarse la lobulectomía tiroidea. Los nódulos clasificados como malignos (clase VI de Bethesda) tienen una probabilidad del 98% de ser carcinoma papilar de tiroides. Para el 20% aproximadamente de nódulos que se clasifican como atipia de significado indeterminado o como neoplasia folicular, la probabilidad de malignidad oscila entre el 10 y el 40%; para estos nódulos indeterminados, las opciones bajo supervisión experta incluyen la repetición de la biopsia por aspiración con aguja fina, que puede arrojar resultados diagnósticos, la lobulectomía diagnóstica o los marcadores moleculares para afinar las estimaciones de malignidad.[27]

TRATAMIENTO

Los nódulos citológicamente benignos o de riesgo demasiado bajo para requerir una biopsia pueden seguirse con ecografías periódicas. Para los nódulos con características de alto riesgo pero citología benigna puede considerarse la posibilidad de repetir la aspiración con aguja fina en un plazo de 12 meses. También se recomienda repetir la aspiración con aguja fina en los nódulos citológicamente benignos que crezcan > 20% en diámetro o > 50% en volumen en el transcurso del seguimiento. Las lesiones premalignas, conocidas como neoplasia folicular tiroidea no invasiva con características nucleares de tipo papilar, requieren una resección quirúrgica para su diagnóstico. La ablación por radiofrecuencia se está convirtiendo en una opción alternativa para reducir el tamaño de los nódulos benignos en muchos centros.[28] La cirugía puede estar indicada para el alivio de los síntomas compresivos o para el diagnóstico definitivo de los nódulos con citopatología sospechosa. Las decisiones sobre la extensión de la cirugía (lobulectomía tiroidea o tiroidectomía total) dependen de si la nodularidad es bilateral y de la probabilidad de malignidad. Generalmente se prefiere la lobulectomía cuando se elige la cirugía para nódulos con citopatología indeterminada.

La aspiración puede reducir el tamaño de los quistes simples que causan síntomas de compresión o molestias. La inyección percutánea de etanol puede reducir el volumen de los quistes tiroideos que reaparecen tras la aspiración. La ablación mínimamente invasiva por microondas, láser o radiofrecuencia son alternativas prometedoras para reducir el tamaño de los nódulos benignos sólidos o complejos.

CÁNCER TIROIDEO

Los cánceres de tiroides pueden ser de múltiples tipos celulares. Los más frecuentes con diferencia son los carcinomas papilares, seguidos de los tumores foliculares. El

AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY THYROID IMAGING, REPORTING AND DATA SYSTEM

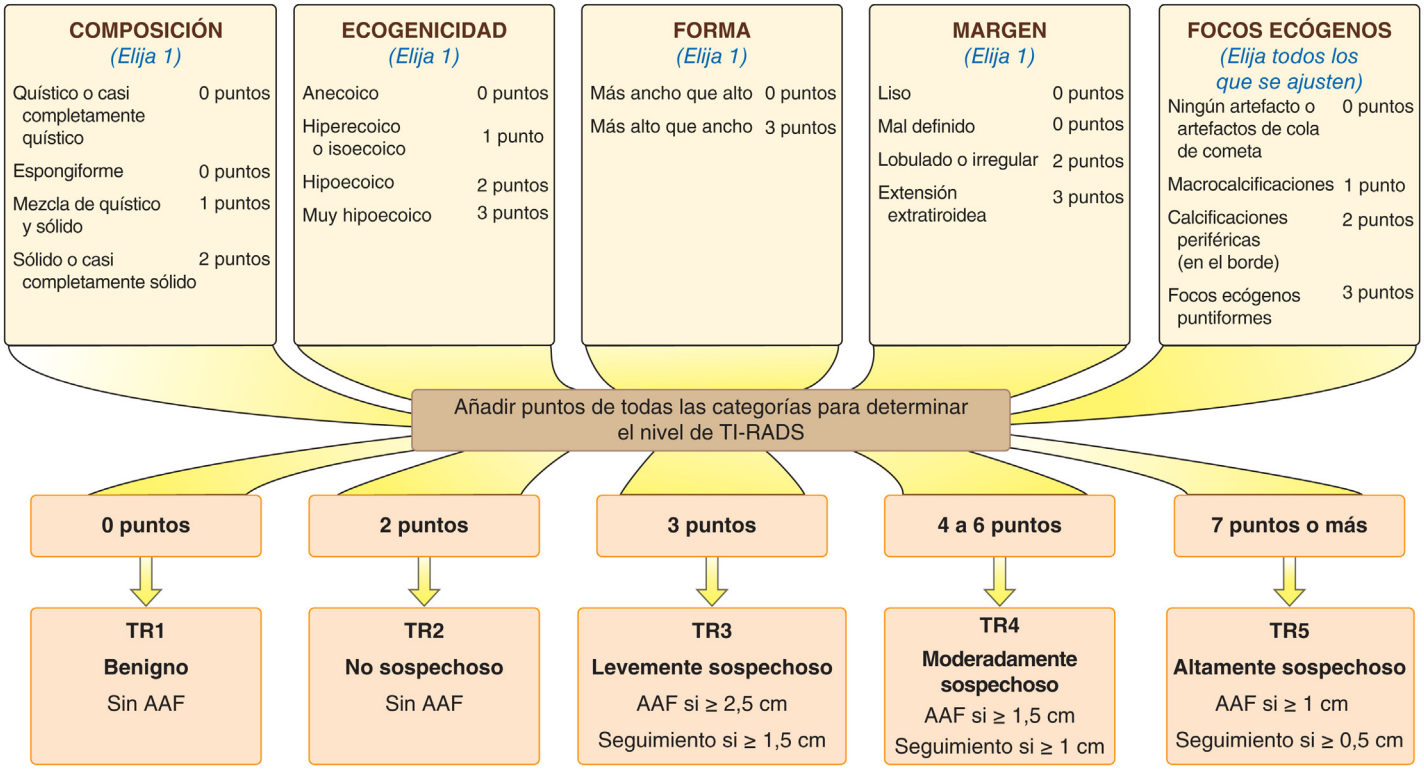

COMPOSICIÓN	ECOGENICIDAD	FORMA	MARGEN	FOCO ECÓGENO
Espongiforme: compuesto predominantemente (> 50%) de pequeños espacios quísticos. No añadir puntos adicionales para otras categorías. *Mezcla de quístico y sólido:* asignar puntos para un componente sólido predominante. Asignar 2 puntos si la composición no se puede determinar debido a la calcificación.	*Anecoico:* se aplica a los nódulos quísticos o completamente quísticos. *Hiperecoico/isoecoico/ hipoecoico:* comparado con el parénquima adyacente. *Muy hipoecoico:* más hipoecoico que los músculos infrahioideos. Asignar 1 punto si no se puede determinar la ecogenicidad.	*Más alto que ancho:* debe evaluarse en una imagen transversal con mediciones paralelas al haz de sonido para la altura y perpendiculares al haz de sonido para la anchura. Por lo general, esto puede evaluarse mediante inspección visual.	*Lobulado:* protrusiones en tejido adyacente. *Irregular:* dentado, espiculado o ángulos agudos. *Extensión extratiroidea:* invasión obvia = neoplasia. Asignar 0 puntos si el margen no se puede determinar.	*Artefactos grandes en cola de cometa:* forma de V, > 1 mm, en componentes quísticos. *Macrocalcificaciones:* provocan ensombrecido acústico. *Periféricos:* completos o incompletos a lo largo del margen. *Focos ecógenos puntiformes:* pueden presentar pequeños artefactos en forma de cola de cometa.

E-FIGURA 207-4. Sistema de puntos del American College of Radiology Thyroid Imaging, Reporting and Data System para la determinación de la necesidad de biopsia por aspiración con aguja fina de nódulo tiroideo basada en la estratificación del riesgo ecográfico. AAF, aspiración con aguja fina. (Tomado de Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System [TI-RADS]: white paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol.* 2017;14:587-595.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 207-8 RIESGO DE PERSISTENCIA/RECIDIVA EN EL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

TIPO DE CÁNCER	RIESGO DE RECIDIVA	CARACTERÍSTICAS
Papilar	**Bajo**	Todas los siguientes: • Sin metástasis locales ni a distancia • Se ha resecado todo el tumor macroscópico • Ausencia de invasión tumoral de tejidos o estructuras locorregionales • El tumor no presenta una histología agresiva (p. ej., célula alta, variante *hobnail,* carcinoma de células columnares) • Sin invasión vascular • ≤ 5 micrometástasis nodulares cervicales patológicas (< 0,2 cm en su mayor dimensión) Microcarcinoma intratiroideo (< 1 cm), unifocal o multifocal
	Intermedio	Invasión microscópica en los tejidos blandos peritiroideos Focos metastásicos con yodo radiactivo en el cuello en la primera gammagrafía de cuerpo entero ^{131}I posterior al tratamiento Histología agresiva (p. ej., célula alta, variante *hobnail,* carcinoma de células columnares) Invasión vascular > 5 metástasis ganglionares cervicales patológicas con todos los ganglios linfáticos implicados < 3 cm en su mayor dimensión Microcarcinoma multifocal (< 1 cm), con extensión extratiroidea
	Alto	Invasión macroscópica del tumor en los tejidos blandos peritiroideos Resección tumoral incompleta Metástasis a distancia o tiroglobulina sérica postoperatoria sugestiva de metástasis a distancia Metástasis ganglionares cervicales con cualquier ganglio linfático metastásico ≥ 3 cm en su mayor dimensión
Folicular	**Bajo**	Cáncer de tiroides intratiroideo, bien diferenciado, con invasión capsular y sin invasión vascular o con invasión vascular mínima (< 4 focos)
	Alto	> 4 focos de invasión vascular

Datos tomados de Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26:1-133.

cáncer medular de tiroides, el cáncer anaplásico de tiroides y los linfomas de tiroides son mucho menos frecuentes.

Cáncer de tiroides papilar y folicular (diferenciado)

EPIDEMIOLOGÍA

Los cánceres papilares y foliculares de tiroides se dan en todos los grupos de edad, con una edad media en el momento del diagnóstico de 48 años. El cáncer de tiroides es 3 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres. La incidencia del cáncer de tiroides se multiplicó aproximadamente por tres en EE. UU. a partir de la década de los setenta, hasta alcanzar un máximo de unos 14 casos por cada 100.000 entre 2011 y 2016, pero las tasas han empezado a descender en los últimos 5 años.[29] A pesar del aumento de la incidencia, la mortalidad específica del cáncer de tiroides se ha mantenido estable o ha aumentado modestamente, con tasas de supervivencia a 5 años superiores al 98%. Estos datos sugieren que los cambios en la incidencia pueden haber estado más relacionados con las tendencias temporales en el vigor del diagnóstico que con un verdadero cambio en la incidencia.

BIOPATOLOGÍA

Los tumores papilares y foliculares, que derivan de las células epiteliales foliculares tiroideas, comprenden la gran mayoría de las neoplasias tiroideas (70 a 80% papilares, 10 a 15% foliculares). La mayoría de los cánceres papilares están causados por mutaciones de *BRAF* V600E o *RAS,* y la mayoría de los cánceres foliculares están causados por mutaciones de *RAS* o del oncogén de fusión *PAX8-PPARγ.* Aunque los carcinomas papilar y folicular tienen una biología subyacente diferente, su diagnóstico y tratamiento son similares. El carcinoma de células de Hürthle, que es una variante del carcinoma folicular de tiroides, tiende a ser refractario al yodo radiactivo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los cánceres papilares y foliculares de tiroides se presentan con mayor frecuencia como un nódulo tiroideo, ya sea a la palpación o como un hallazgo incidental en el diagnóstico por imagen. En raras ocasiones, los pacientes pueden presentar síntomas de enfermedad metastásica. No se recomienda el cribado rutinario poblacional del cáncer de tiroides mediante palpación o ecografía, que puede conducir al sobrediagnóstico de tumores de bajo riesgo. Sin embargo, el cribado puede ser apropiado en individuos asintomáticos de alto riesgo con antecedentes de exposición en la infancia a radiaciones ionizantes o con trastornos familiares relacionados con un mayor riesgo de cáncer de tiroides (cap. 212).

El diagnóstico es el mismo que para un nódulo tiroideo (v. anteriormente).

TRATAMIENTO

Las pacientes con tumores pequeños de bajo riesgo (tumores papilares solitarios de < 1 cm de tamaño y sin características ecográficas de alto riesgo) pueden optar por una estrategia de vigilancia activa en lugar de la cirugía inmediata.[30] A estos pacientes se les hace un seguimiento con ecografías seriadas y se les opera si el nódulo crece o se desarrollan metástasis en los ganglios linfáticos locales.

Tratamiento quirúrgico primario

Por lo demás, el tratamiento primario de los cánceres de tiroides es quirúrgico, preferiblemente guiado por ecografía preoperatoria y realizado por un cirujano de tiroides experto para reducir la probabilidad de dañar las glándulas paratiroides o el nervio laríngeo recurrente.[31] En centros experimentados, la tiroidectomía ambulatoria es una cirugía ambulatoria segura y eficaz.[A7] La tiroidectomía total, que es necesaria antes del tratamiento con yodo radiactivo, es preferible si el tumor primario mide ≥ 4 cm, si el tumor se extiende más allá de la glándula tiroides o en presencia de metástasis a distancia o en ganglios linfáticos comprometidos clínicamente aparentes. Para los tumores de 1 a 4 cm de tamaño sin extensión extratiroidea puede optarse por la lobulectomía o la tiroidectomía total.[32]

Yodo radiactivo postoperatorio

El tratamiento con yodo radiactivo tras la tiroidectomía confiere un beneficio de supervivencia para los tumores de alto riesgo y puede considerarse para los tumores de riesgo intermedio, pero no tiene ningún beneficio pronóstico para los tumores de bajo riesgo (tabla 207-8).[A8] Sin embargo, el yodo radiactivo (^{131}I) puede utilizarse para ablacionar tejido tiroideo normal residual (para facilitar la vigilancia con Tg sérica o la exploración de todo el cuerpo con yodo radiactivo) o para proporcionar terapia adyuvante para micrometástasis subclínicas o tumor residual o metastásico clínicamente aparente. Antes del tratamiento, a los pacientes se les administra TSH recombinante o se les debe suspender el reemplazo de la hormona tiroidea durante 2 a 4 semanas para maximizar la absorción del yodo.

Tratamiento postoperatorio con hormona tiroidea

Todos los pacientes que se someten a una tiroidectomía total y hasta el 66% de los pacientes que se someten a una lobulectomía tiroidea necesitarán un reemplazo de hormona tiroidea. En pacientes con alto riesgo de tumor recurrente, la levotiroxina supresora de TSH para mantener un nivel sérico de TSH de < 0,1 mUI/l disminuye la mortalidad específica por tumor. En los tumores de riesgo intermedio, el objetivo inicial es una supresión más modesta de la TSH, con un nivel objetivo de TSH de 0,1 a 0,5 mUI/l. Los pacientes con bajo riesgo de recidiva no se benefician de la dosificación de levotiroxina supresora de TSH; el objetivo en este grupo se sitúa en el rango bajo-normal, o 0,5-2,0 mUI/l. Puede

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

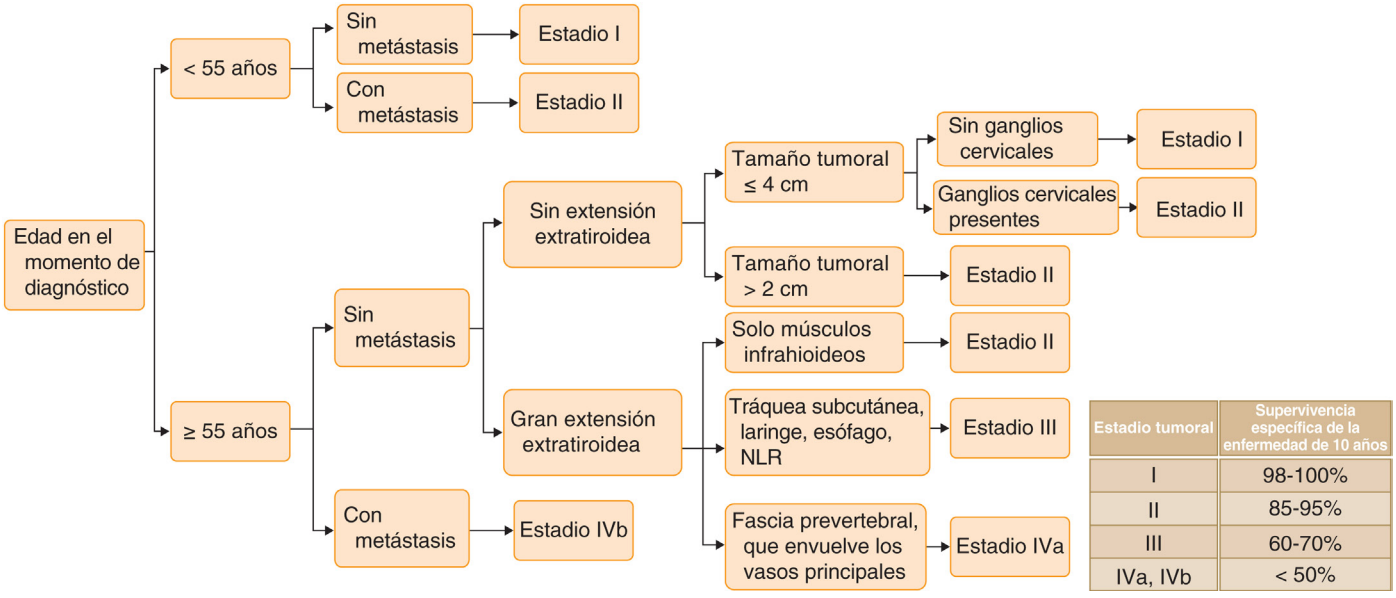

FIGURA 207-7. Pronóstico del cáncer diferenciado de tiroides. NLR, nervio laríngeo recurrente. (Datos tomados de American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017.)

ser necesario modificar los objetivos de TSH en los pacientes que tienen un mayor riesgo de consecuencias adversas por tirotoxicosis yatrógena, incluidos los pacientes de edad avanzada, con factores de riesgo cardiovascular o con osteoporosis.

Enfermedad recurrente o persistente

Para los pacientes con enfermedad persistente o recurrente puede utilizarse la disección central y/o lateral del cuello para la extensión locorregional. El tratamiento repetido con yodo radiactivo puede ser útil para las recidivas locorregionales no resecables o las metástasis a distancia que son ávidas de yodo radiactivo en la exploración. La radioterapia externa se utiliza ocasionalmente para las metástasis esqueléticas o cerebrales.

Los cánceres diferenciados de tiroides responden mal a la quimioterapia convencional. Los inhibidores multicinasa sorafenib (400 mg dos veces al día) y lenvatinib (24 mg al día) están aprobados por la FDA para el tratamiento de los cánceres de tiroides diferenciados avanzados.[A9] Los inhibidores multicinasa tienen múltiples efectos adversos, como hipertensión, toxicidad renal, artralgia, cefalea, reacción cutánea mano-pie, diarrea y atrofia muscular. El larotrectinib (100 mg dos veces al día) y el entrectinib (600 mg al día) son inhibidores selectivos aprobados por la FDA para tumores sólidos con una fusión de *NTRK*.[A10] El pralsetinib (400 mg diarios) y el selpercatinib (120 a 160 mg dos veces al día) son inhibidores selectivos aprobados por la FDA para el cáncer de tiroides con alteración de *RET*. Cuando sea posible, los fármacos sistémicos deben administrarse en el marco de un ensayo clínico. Las mutaciones específicas del tumor o las anomalías de la vía de señalización deben informar la selección del fármaco de terapia sistémica.

Seguimiento

El nivel sérico de tiroglobulina es un marcador tumoral sensible en pacientes sometidos a tiroidectomía total por cáncer diferenciado de tiroides. Durante el período inicial de seguimiento, el nivel sérico de tiroglobulina debe medirse al menos cada 6 a 12 meses. Aproximadamente el 15% de la población adulta presenta autoanticuerpos antitiroglobulina; en estos individuos, los niveles séricos de tiroglobulina no son fiables, pero los cambios en los títulos de anticuerpos antitiroglobulina pueden utilizarse como marcador tumoral sustitutivo.

Dado que la mayoría de los cánceres papilares de tiroides persistentes o recidivantes se presentarán en el lecho tiroideo o como metástasis ganglionares cervicales, la ecografía del cuello es un pilar de la vigilancia tumoral. La ecografía del cuello se recomienda inicialmente entre los 6 y los 12 meses del postoperatorio, y la frecuencia y duración posteriores de la vigilancia ecográfica vienen dictadas por el riesgo del paciente y su respuesta al tratamiento.

En los pacientes que presentan niveles elevados de tiroglobulina sérica o en los que se sospecha una enfermedad persistente o recurrente, la exploración con yodo radiactivo de cuerpo entero puede ser útil tras la tiroidectomía o el tratamiento con yodo radiactivo para determinar la presencia de metástasis ganglionares o a distancia. La exploración puede repetirse a los 6 o 12 meses para asegurarse de que las zonas de captación previa han sido ablacionadas. La TC torácica puede ser útil para detectar la enfermedad en los ganglios retrofaríngeos y en el mediastino, el hilio y los pulmones en pacientes que presentan niveles de tiroglobulina > 10 ng/ml pero resultados normales en la ecografía del cuello. La ^{18}FDG-PET debe considerarse en pacientes de alto riesgo con Tg sérica elevada (> 10 ng/ml) cuando las imágenes con yodo radiactivo son negativas.

PRONÓSTICO

Tras la cirugía, el pronóstico se basa en la edad del paciente, el tamaño del tumor, la presencia y extensión extratiroidea y la presencia de metástasis (fig. 207-7). Sin embargo, para la gran mayoría de los pacientes con cánceres de tiroides diferenciados, el riesgo de morir a causa del cáncer de tiroides sigue siendo bajo. Los cánceres foliculares intratiroideos, bien diferenciados y sin invasión vascular o con una invasión vascular mínima (< 4 focos) se consideran de bajo riesgo de recidiva, mientras que los tumores con más focos de invasión vascular se consideran de alto riesgo. Los carcinomas papilares intratiroideos tienen un riesgo bajo de recidiva si no hay indicios de extensión extratiroidea, invasión vascular o metástasis a distancia, con o sin hasta cinco micrometástasis en los ganglios linfáticos locales (< 0,2 cm en su dimensión mayor). Los carcinomas papilares de riesgo intermedio pueden presentar una extensión extratiroidea microscópica, más de cinco metástasis en los ganglios linfáticos cervicales si son menores de 3 cm, presentan invasión vascular o histología tumoral agresiva. Los carcinomas papilares de alto riesgo son tumores que se resecaron de forma incompleta o están asociados a una extensión extratiroidea macroscópica, presentan cualquier ganglio linfático metastásico ≥ 3 cm en la dimensión mayor, metástasis a distancia o valores elevados de tiroglobulina sérica postoperatoria que sugieran la presencia de metástasis a distancia.

La estratificación inicial del riesgo postoperatorio debe modificarse con el tiempo para incorporar la respuesta del paciente a la terapia (v. tabla 207-8). En los pacientes que han tenido una respuesta excelente a la terapia (definida como la ausencia de pruebas clínicas, bioquímicas o estructurales de la enfermedad: una Tg sérica con levotiroxina de < 0,2 mg/ml con ecografía del cuello negativa), la probabilidad de recidiva del tumor en estos pacientes es muy baja, y tanto el grado de supresión de la TSH como la intensidad de la vigilancia del tumor pueden relajarse. Una respuesta estructural incompleta a la terapia, que confiere un alto riesgo, se define como la presencia de metástasis locorregionales o a distancia en las imágenes. La mayoría de estos pacientes tendrán una enfermedad persistente, y los pacientes con metástasis a distancia tienen una mortalidad específica por el tumor de hasta el 50%.

Carcinoma medular de tiroides

El cáncer medular de tiroides es un tumor neuroendocrino de las células C parafoliculares tiroideas.[33] El oncogén primario es *RET*, que codifica un receptor tirosina cinasa. El cáncer medular de tiroides es poco frecuente y solo representa entre el 1 y el 2% de los cánceres de tiroides en EE. UU. Alrededor del 75% de los casos de cáncer medular son esporádicos y el resto se producen como manifestación de los síndromes de adenomatosis endocrina múltiple autosómica dominante de tipo 2A o de adenomatosis endocrina múltiple de tipo 2B (cap. 212). Todos los pacientes con adenomatosis endocrina múltiple tipo 2A acabarán desarrollando un cáncer medular de tiroides, con mayor frecuencia en la tercera década de la vida, y algunos también desarrollan feocromocitomas (cap. 209), enfermedad de Hirschsprung (cap. 122) y/o hiperparatiroidismo primario (cap. 227). En los pacientes con adenomatosis endocrina múltiple tipo 2B, el cáncer medular de tiroides es muy agresivo y suele presentarse en la infancia; alrededor del 50% de los pacientes afectados desarrollarán feocromocitomas, y otras manifestaciones incluyen un hábito marfanoide, neuromas mucosos y ganglioneuromas intestinales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de los cánceres medulares de tiroides esporádicos se diagnostican en pacientes de 40 a 70 años. La presentación típica es con un nódulo tiroideo solitario. La mayoría de los pacientes presentan metástasis en los ganglios cervicales en el momento del diagnóstico, y las metástasis a distancia están presentes en el 10%. Pueden producirse diarrea y rubor facial debido a la secreción de calcitonina por el tumor, y el cáncer medular también puede causar un síndrome de Cushing ectópico (cap. 208).

Los niveles séricos de calcitonina son elevados. En la ecografía, la mayoría de los cánceres medulares aparecen como nódulos hipoecoicos. La tinción inmunohistoquímica del material de la biopsia por aspiración con aguja fina puede detectar calcitonina, cromogranina y antígeno carcinoembrionario (ACE).

Se recomienda la prueba de *RET* de la línea germinal en pacientes recién diagnosticados con enfermedad aparentemente esporádica. Cuando se descubre una mutación de la línea germinal, debe proporcionarse asesoramiento genético y cribado a los familiares de primer grado. Se recomienda el cribado de metástasis (mediante TC del cuello y el tórax, TC o RM del hígado, y RM axial o gammagrafía ósea) en pacientes que presenten niveles de calcitonina sérica basales > 500 pg/ml, un nivel elevado de ACE o una gran carga de enfermedad en el cuello.

TRATAMIENTO

El tratamiento es la tiroidectomía total, pero los pacientes deben someterse a un cribado preoperatorio para detectar feocromocitoma (cap. 209) e hiperparatiroidismo primario (cap. 227) si tienen una mutación de *RET* de la línea germinal conocida o si se desconoce su estado de mutación de *RET*. La disección central del cuello debe realizarse en todos los casos. La cirugía más extensa se guía por los resultados de la ecografía y la exploración preoperatorias.

Tras una tiroidectomía es necesario sustituir la hormona tiroidea; la dosificación supresora de TSH no está indicada. Unos niveles postoperatorios bajos o indetectables de calcitonina sérica y un ACE normal se asocian a un pronóstico favorable, y los pacientes pueden ser seguidos con un control de laboratorio cada 6 meses. Si los niveles postoperatorios de calcitonina son elevados pero < 150 mg/ml, debe realizarse una ecografía de cuello. En pacientes con niveles postoperatorios de calcitonina sérica más elevados (≥ 150 pg/ml), también se recomienda la obtención de imágenes periódicas adicionales del tórax, el hígado y el esqueleto.

Las opciones de tratamiento para los pacientes con enfermedad recurrente o persistente incluyen una nueva resección quirúrgica o terapias dirigidas, como la radiación de haz externo, la ablación por radiofrecuencia y la embolización. Además, los inhibidores multicinasa vandetanib (300 mg una vez al día) y cabozantinib (140 mg una vez al día) y los inhibidores de la cinasa selectivos de *RET* selpercatinib (120 a 160 mg dos veces al día) y pralsetinib (400 mg una vez al día) están aprobados por la FDA para pacientes con enfermedad avanzada y progresiva.[A11]

PRONÓSTICO

Las tasas de supervivencia a 10 años son del 100% para la enfermedad en estadio I, del 93% para la enfermedad en estadio II, del 71% para la enfermedad en estadio III y solo del 21% para la enfermedad en estadio IV. Las tasas de supervivencia son más bajas en individuos mayores de 40 años. Un tiempo de duplicación de la calcitonina inferior a 6-12 meses predice una mala supervivencia.

Cáncer anaplásico de tiroides

El cáncer anaplásico de tiroides, que es un tumor indiferenciado muy agresivo derivado de las células foliculares tiroideas, representa entre el 1 y el 2% de todos los cánceres de tiroides en EE. UU. y hasta el 10% a nivel mundial. Es más frecuente en las mujeres y la edad media en el momento del diagnóstico es de 65 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de los pacientes presentan una masa anterior del cuello que se agranda rápidamente, que puede ser dolorosa y suele causar síntomas compresivos. La tráquea puede estar parcialmente obstruida. Los síntomas sistémicos pueden incluir pérdida de peso, fatiga y fiebre de origen desconocido. La exploración muestra un bocio nodular grande, firme y fijo. La ecografía muestra generalmente una masa hipoecoica, pero los hallazgos son inespecíficos.

Un diagnóstico rápido es esencial. La biopsia por aspiración con aguja fina solo es diagnóstica en aproximadamente el 60% de los casos, por lo que a menudo se requiere una biopsia *core* para establecer el diagnóstico.

Una vez establecido el diagnóstico, se recomienda la realización de perfiles moleculares, en particular la prueba de mutaciones de *BRAF* V600E, para fundamentar las decisiones terapéuticas. La estadificación radiológica debe realizarse con TC, RM o ^{18}FDG-PET.

TRATAMIENTO

El tratamiento inmediato puede ser terapéutico o paliativo, según el estadio de la enfermedad y las preferencias del paciente.[34] La cirugía, seguida de quimioterapia, debe realizarse en los tumores que se consideren potencialmente resecables, aunque la diseminación suele ser extensa en el momento del diagnóstico.[35] En los tumores con mutaciones de *BRAF* V600E, la terapia neoadyuvante con dabrafenib (150 mg dos veces al día) más trametinib (2 mg una vez al día) puede disminuir suficientemente el tamaño del tumor para hacer factible la resección. En los tumores sin mutaciones de *BRAF* V600E pueden ser eficaces las terapias dirigidas a mutaciones tumorales específicas (mutaciones de fusión de *ALK, NTRK* o *RET*). En ausencia de una respuesta terapéutica puede optarse por la quimioterapia citotóxica paliativa, la radioterapia o los cuidados paliativos de apoyo.

PRONÓSTICO

El cáncer anaplásico metastásico es invariablemente mortal. La supervivencia media en pacientes con cáncer anaplásico es de 5 a 6 meses, y la supervivencia global a 1 año es solo del 20%.

Linfoma primario de tiroides

El linfoma tiroideo primario es poco frecuente, con una incidencia anual de 1 a 2 por millón de habitantes. La mayoría de los linfomas tiroideos primarios son linfomas de células B. El riesgo se multiplica entre 40 y 80 veces en caso de tiroiditis de Hashimoto. La mayoría de las personas afectadas tienen entre 60 y 69 años.

El sello clínico es el agrandamiento rápido e indoloro de la tiroides, a menudo con síntomas compresivos asociados. El agrandamiento rápido del linfoma tiroideo debe diferenciarse del carcinoma anaplásico. Puede haber síntomas sistémicos de linfoma (p. ej., fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso).

La ecografía puede mostrar nodularidad o agrandamiento tiroideo difuso con heterogeneidad. La biopsia por aspiración con aguja fina muestra una infiltración linfocítica difusa. La citometría de flujo y la tinción inmunohistoquímica pueden establecer el diagnóstico, pero en ocasiones se requiere una biopsia abierta.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento con quimioterapia y radioterapia bajo supervisión experta arroja unas tasas de supervivencia a 5 años del 90%. Los síntomas compresivos suelen mejorar con la quimioterapia y rara vez es necesaria la resección quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2017;376:2534-44.

A2. Feller M, Snel M, Moutzouri E, et al. Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;320:1349-59.

A3. de Montmollin M, Feller M, Beglinger S, et al. L-thyroxine therapy for older adults with subclinical hypothyroidism and hypothyroid symptoms: secondary analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2020;172:709-16.

A4. Kotwal A, Cortes T, Genere N, et al. Treatment of thyroid dysfunction and serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:dgaa672.

A5. Kahaly GJ, Douglas RS, Holt RJ, et al. Teprotumumab for patients with active thyroid eye disease: a pooled data analysis, subgroup analyses, and off-treatment follow-up results from two randomised, double-masked, placebo-controlled, multicentre trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:360-72.

A6. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2017;376:1748-61.

A7. Zhang Z, Xia F, Wang W, et al. Ambulatory thyroidectomy is safe and beneficial in papillary thyroid carcinoma: randomized controlled trial. *Head Neck*. 2021;43:1116-21.

A8. Leboulleux S, Bournaud C, Chougnet CN, et al. Thyroidectomy without radioiodine in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:923-32.

A9. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:621-30 25671254.

A10. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med*. 2018;378:731-9.

A11. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. *N Engl J Med*. 2020;383:825-35.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Posabella A, Alber AB, Undeutsch HJ, et al. Derivation of thyroid follicular cells from pluripotent stem cells: insights from development and implications for regenerative medicine. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:666565.
2. Anyetei-Anum CS, Roggero VR, Allison LA. Thyroid hormone receptor localization in target tissues. *J Endocrinol*. 2018;237:R19-34.
3. Soh SB, Aw TC. Laboratory testing in thyroid conditions—pitfalls and clinical utility. *Ann Lab Med*. 2019;39:3-14.
4. Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, et al. Interferences with thyroid function immunoassays: clinical implications and detection algorithm. *Endocr Rev*. 2018;39:830-50.
5. Langer JE. Sonography of the thyroid. *Radiol Clin North Am*. 2019;57:469-83.
6. Wouters H, Slagter SN, Muller Kobold AC, et al. Epidemiology of thyroid disorders in the Lifelines Cohort Study (the Netherlands). *PLoS One*. 2020;15:e0242795.
7. Li CW, Sachidanandam R, Jayaprakash A, et al. Identification of new rare variants associated with familial autoimmune thyroid diseases by deep sequencing of linked loci. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:e4680-7.
8. Ylli D, Wartofsky L, Burman KD. Evaluation and treatment of amiodarone-induced thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:226-36.
9. Dwivedi SN, Kalaria T, Buch H. Thyroid autoantibodies. *J Clin Pathol*. 2023;76:19-28.
10. Jonklaas J, Bianco AC, Cappola AR, et al. Evidence-based use of levothyroxine/liothyronine combinations in treating hypothyroidism: a consensus document. *Thyroid*. 2021;31:156-82.
11. Pearce EN. Management of hypothyroidism and hypothyroxinemia during pregnancy. *Endocr Pract*. 2022;28:711-8.
12. Antonelli A, Fallahi P, Elia G, et al. Graves' disease: clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34:101388.
13. Kitahara CM, Preston DL, Sosa JA, et al. Association of radioactive iodine, antithyroid drug, and surgical treatments with solid cancer mortality in patients with hyperthyroidism. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e209660.
14. Hoang TD, Stocker DJ, Chou EL, et al. 2022 Update on clinical management of Graves disease and thyroid eye disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2022;51:287-304.
15. Agrawal M, Lewis S, Premawardhana L, et al. Antithyroid drug therapy in pregnancy and risk of congenital anomalies: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;96:857-68.
16. Kahaly GJ. Management of Graves thyroidal and extrathyroidal disease: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:3704-20.
17. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021;185:G43-67.
18. Burch HB, Perros P, Bednarczuk T, et al. Management of thyroid eye disease: a consensus statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. *Thyroid*. 2022;32:1439-70.
19. Christensen J, O'Callaghan K, Sinclair H, et al. Risk factors, treatment and outcomes of subacute thyroiditis secondary to COVID-19: a systematic review. *Intern Med J*. 2022;52:522-9.
20. Lafontaine N, Learoyd D, Farrel S, et al. Suppurative thyroiditis: systematic review and clinical guidance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95:253-64.
21. Burch HB. Drug effects on the thyroid. *N Engl J Med*. 2019;381:749-61.
22. Shafi AA, Saad NB, AlHarthi B. Riedel's thyroiditis as a diagnostic dilemma—a case report and review of the literature. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020;52:5-9.
23. Grani G, Sponziello M, Pecce V, et al. Contemporary thyroid nodule evaluation and management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:2869-83.
24. Verbeek HH, de Groot JWB, Sluiter WJ, et al. Calcitonin testing for detection of medullary thyroid cancer in people with thyroid nodules. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3:CD010159.
25. Durante C, Grani G, Lamartina L, et al. The diagnosis and management of thyroid nodules: a review. *JAMA*. 2018;319:914-24.
26. Hsiao V, Massoud E, Jensen C, et al. Diagnostic accuracy of fine-needle biopsy in the detection of thyroid malignancy: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg*. 2022;157:1105-13.
27. Livhits MJ, Zhu CY, Kuo EJ, et al. Effectiveness of molecular testing techniques for diagnosis of indeterminate thyroid nodules: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2021;7:70-7.
28. Muhammad H, Santhanam P, Russell JO. Radiofrequency ablation and thyroid nodules: updated systematic review. *Endocrine*. 2021;72:619-32.
29. National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). *Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer*. SEER; 2021. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html. Accessed April 10, 2023.
30. Ho AS, Kim S, Zalt C, et al. Expanded parameters in active surveillance for low-risk papillary thyroid carcinoma: a nonrandomized controlled trial. *JAMA Oncol*. 2022;8:1588-96.
31. Schlumberger M, Leboulleux S. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17:176-88.
32. Xu S, Huang H, Huang Y, et al. Comparison of lobectomy vs total thyroidectomy for intermediate-risk papillary thyroid carcinoma with lymph node metastasis. *JAMA Surg*. 2023;158:73-9.
33. Jaber T, Dadu R, Hu MI. Medullary thyroid carcinoma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2021;28:540-6.
34. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, et al. 2021 American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2021;31:337-86.
35. Zhao X, Wang JR, Dadu R, et al. Surgery after BRAF-directed therapy is associated with improved survival in BRAF(V600E) mutant anaplastic thyroid cancer: a single-center retrospective cohort study. *Thyroid*. 2023;33:484-91.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

208 CORTEZA SUPRARRENAL

LYNNETTE K. NIEMAN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

ANATOMÍA Y FUNCIÓN NORMALES

Las glándulas suprarrenales pesan de 6 a 8 g en los adultos (fig. 208-1). Cada una está formada por una corteza, que produce hormonas esteroideas, y una médula, que sintetiza catecolaminas. Las enfermedades de la médula suprarrenal se describen en el capítulo 209. En la corteza suprarrenal, la producción de las tres clases principales de esteroides tiene lugar en zonas específicas: 1) la capa más externa, que es la glomerular, produce mineralocorticoides, principalmente aldosterona; 2) la capa media, que es la fascicular, produce glucocorticoides, principalmente cortisol, y 3) la capa más interna, la reticular, produce andrógenos suprarrenales, principalmente deshidroepiandrosterona (DHEA) y su conjugado sulfatado (DHEA-S) (fig. 208-2). Esta división refleja el hecho de que determinadas enzimas esenciales están restringidas a zonas específicas, con la capacidad o incapacidad resultante de sintetizar los productos finales específicos.

Las acciones y la regulación de estas clases de esteroides son muy diversas. Los mineralocorticoides actúan a través del receptor renal de mineralocorticoides para favorecer la reabsorción de sodio y la excreción de potasio. Además de esta acción clásica, los mineralocorticoides ejercen una importante acción sobre la vasculatura arterial y pueden agravar el síndrome metabólico. La secreción de aldosterona está estimulada sobre todo por la hiperpotasemia y por la angiotensina II (que a su vez está estimulada por la hipovolemia y el exceso de renina). Estos agentes aumentan la producción de aldosterona sintasa para restablecer la homeostasis a través de este bucle de retroalimentación. La producción de aldosterona se estimula en un grado mucho menor por la corticotropina (ACTH u hormona adrenocorticótropa).

El cortisol y otros glucocorticoides actúan a través del receptor de glucocorticoides de tipo 2 y sus isoformas. Las acciones de esta clase de esteroides son mucho más numerosas e incluyen efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y el calcio, así como sobre los sistemas inmunitario y nervioso. La producción de cortisol está regulada principalmente por la ACTH hipofisaria (cap. 205), que se secreta siguiendo un ritmo circadiano en respuesta a la hormona liberadora de corticotropina (CRH; cap. 204) hipotalámica, de modo que los niveles de cortisol son más altos por la mañana y descienden hasta un nadir alrededor de la medianoche. El cortisol coordina la producción de ACTH a través de una retroalimentación negativa en la hipófisis (ACTH) y el hipotálamo (CRH). La secreción de vasopresina también interviene en la estimulación de la liberación de ACTH.

La DHEA y el DHEA-S, que son los productos más abundantes de la glándula suprarrenal, ejercen sus efectos estrogénicos y androgénicos como prohormonas tras convertirse en estrógenos y testosterona en los tejidos periféricos, donde activan los receptores de andrógenos y estrógenos. No existe un regulador fisiológico conocido de la síntesis de DHEA, pero se ha observado que su producción disminuye con la edad.

TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN SUPRARRENAL

EXCESO DE GLUCOCORTICOIDES: SÍNDROME DE CUSHING

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual del síndrome de Cushing se estima entre 1,8 y 3,2 casos/millón.[1] Es más habitual en mujeres que en hombres (proporción 6:1), con una media de edad al inicio de la cuarta década.

BIOPATOLOGÍA

La mayoría de los trastornos de la corteza suprarrenal reflejan un exceso o defecto de la elaboración de productos de una única zona de síntesis: cortisol, aldosterona y testosterona o estrógenos (fig. 208-3). Las hiperplasias suprarrenales congénitas, que son una excepción, se manifiestan tanto con sobreproducción como con infraproducción. La alteración de la secreción se sospecha por las manifestaciones clínicas de cada trastorno y se refleja en las concentraciones plasmáticas o urinarias de las hormonas correspondientes o en el aumento o disminución consiguiente de los sistemas de retroalimentación, que representan la base para las pruebas diagnósticas bioquímicas.

En el síndrome de Cushing, las vías cerebrales superiores estimulan la liberación de CRH y la activación de todo el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (v. fig. 208-3E). La inhibición por retroalimentación negativa del cortisol sobre la liberación de la CRH y la ACTH hipofisaria mantiene la hipercortisoluria resultante por debajo del cuádruple de lo normal.

En el síndrome de Carney, en el que los nódulos suprarrenales hiperfuncionantes causan el síndrome de Cushing, mixomas y manchas de pigmentación en la piel, los pacientes presentan mutaciones que dan lugar a una forma truncada de la subunidad reguladora 1α de la proteína cinasa A. El aumento resultante de la activación de la proteína cinasa A por el monofosfato de adenosina cíclico permite probablemente la formación de tumores. En la hiperplasia suprarrenal macronodular bilateral, la expresión aberrante de receptores «ilícitos» para diversos ligandos (polipéptido inhibidor gástrico, β-adrenérgico, vasopresina) media presumiblemente la producción autónoma de cortisol.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome de Cushing es un complejo sintomático que refleja una exposición excesiva de los tejidos al cortisol. Sus manifestaciones clásicas consisten en aumento de peso, plétora, hipertensión y estrías (tabla 208-1). No todos los pacientes presentan todas las características; la cantidad y la gravedad de estas muestran una correlación aproximada con la duración y la gravedad del hipercortisolismo. Los cambios en el estado de ánimo y la cognición incluyen irritabilidad, llanto e inquietud; estado de ánimo deprimido; disminución de la libido; insomnio; ansiedad; y disminución de la concentración y deterioro de la memoria.

Dado que muchos de los signos y síntomas son inespecíficos, el diagnóstico puede confundirse con trastornos psiquiátricos (cap. 362), el síndrome de ovario poliquístico (cap. 218), el síndrome metabólico (cap. 210), la obesidad simple (cap. 201), la fibromialgia o una enfermedad aguda. No obstante, debido a que un empeoramiento del hipercortisolismo puede desencadenar hipertensión, intolerancia a la glucosa, infecciones, trastornos psiquiátricos, alteraciones cognitivas

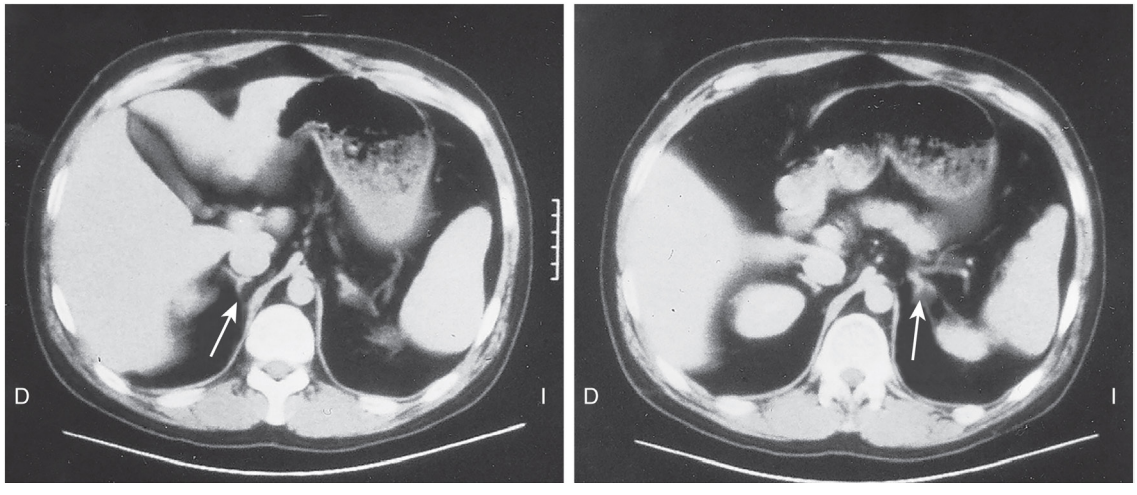

FIGURA 208-1. Imágenes de resonancia magnética del abdomen que muestran la posición y el tamaño relativo de las glándulas suprarrenales normales.

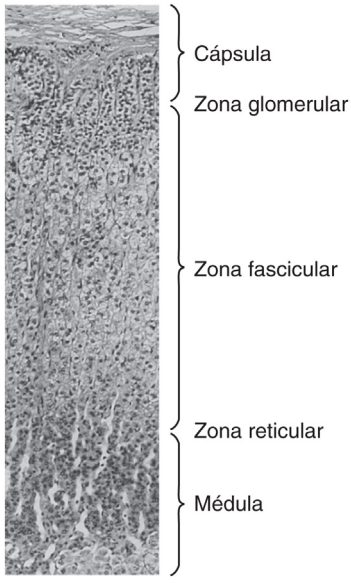

FIGURA 208-2. **Corte histológico a través de una glándula suprarrenal normal de un adulto que muestra la progresión (de fuera hacia dentro) de las zonas glomerular, fascicular y reticular, y la médula.**

TABLA 208-1 FRECUENCIA DE LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS CLÍNICOS DEL SÍNDROME DE CUSHING

SIGNO O SÍNTOMA	PORCENTAJE
Disminución de la libido en hombres y mujeres	100
Obesidad o aumento de peso	97
Plétora	94
Cara redonda	88
Alteraciones menstruales	84
Hirsutismo	81
Hipertensión	74
Equimosis	62
Letargo, depresión	62
Estrías	56
Debilidad	56
Cambios electrocardiográficos o ateroesclerosis	55
Almohadilla grasa dorsal	54
Edema	50
Alteración de la tolerancia de la glucosa	50
Osteopenia o fractura	50
Cefalea	47
Dolor de espalda	43
Infecciones recurrentes	25
Dolor abdominal	21
Acné	21
Alopecia femenina	13

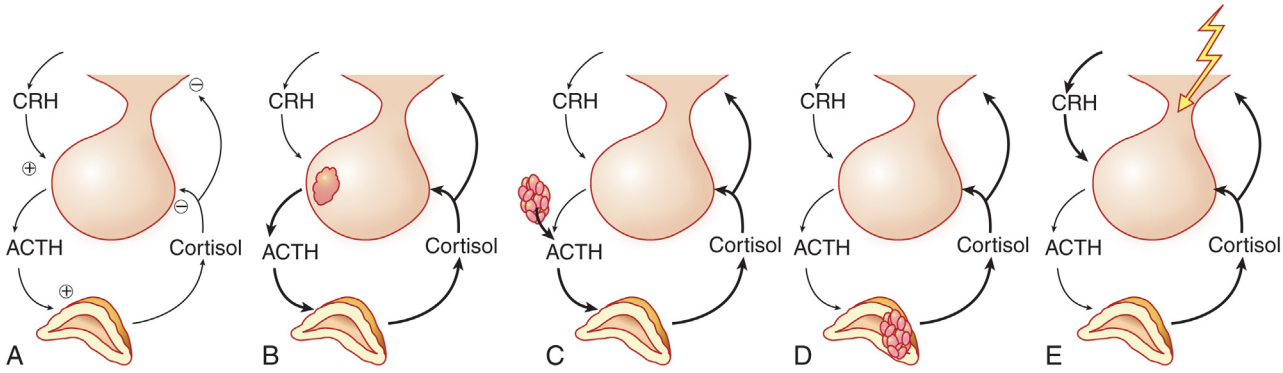

FIGURA 208-3. **Fisiología del eje suprarrenal en una persona sana, en el síndrome de Cushing y en los estados cushingoides. A.** En las personas sanas, la producción de cortisol está estimulada por el aumento de la liberación hipotalámica de hormona liberadora de corticotropina (CRH), que después llega al tallo hipofisario para estimular la secreción y liberación de corticotropina (ACTH). La ACTH circulante estimula la producción y secreción suprarrenales de cortisol. El cortisol funciona entonces en un mecanismo de retroalimentación negativa para inhibir tanto la CRH como la ACTH. **B.** En la enfermedad de Cushing, un tumor hipofisario libera cantidades excesivas de ACTH, lo que provoca un aumento de la secreción de cortisol por las glándulas suprarrenales. **C.** En la secreción ectópica de ACTH, un tumor no hipofisario secretor de ACTH libera cantidades excesivas de ACTH, lo que provoca un aumento de la secreción de cortisol por las glándulas suprarrenales. **D.** En las formas suprarrenales independientes de ACTH del síndrome de Cushing, el tumor suprarrenal libera de forma autónoma cantidades excesivas de cortisol. En todas las formas del síndrome de Cushing, los efectos de retroalimentación negativa del cortisol excesivo inhiben la secreción endógena de CRH y ACTH, de modo que los niveles circulantes de ACTH reflejan el tumor subyacente (los niveles son normales o están aumentados) o la producción independiente de cortisol (los niveles están suprimidos). **E.** En los estados seudo-Cushing, la estimulación central aumenta la secreción de CRH, que a su vez aumenta la ACTH y, por tanto, la producción de cortisol. En este caso, los efectos de la retroalimentación negativa del exceso de cortisol inhiben la secreción endógena de CRH y ACTH, de modo que al final los niveles de cortisol están limitados, aunque a un nivel más elevado.

e hipercoagulabilidad, se debe identificar este trastorno tratable para prevenir su morbimortalidad asociada.[2]

DIAGNÓSTICO

Exploración física

Es más probable que la detección selectiva del síndrome de Cushing sea positiva en presencia de signos típicos de exceso de glucocorticoides, como anomalías de la distribución de la grasa en las fosas supraclavicular y temporal, debilidad muscular proximal, estrías púrpuras anchas (> 1 cm), irritabilidad de nueva aparición, deterioro cognitivo y disminución de la memoria a corto plazo. Las pruebas están indicadas cuando las manifestaciones clínicas han evolucionado con el tiempo y en pacientes con masas suprarrenales que se detectan de forma casual en pruebas de imagen obtenidas por razones no relacionadas (los llamados incidentalomas suprarrenales).[3,4] Por ejemplo, la oligomenorrea es más sugestiva de síndrome de Cushing si una mujer tenía previamente menstruaciones regulares. A la cabecera del enfermo puede ser útil pedir al paciente que reste de siete en siete y que recuerde tres ciudades (u objetos) para identificar problemas de la cognición y de la memoria.

Pruebas de laboratorio

Debe excluirse la exposición exógena a glucocorticoides antes de realizar el cribado del síndrome de Cushing endógeno. Los estados seudo-Cushing incluyen trastornos psiquiátricos (depresión, trastorno de ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo), dolor crónico, ejercicio intenso, alcoholismo, diabetes no controlada y obesidad mórbida. En ausencia de estas condiciones, al menos dos pruebas de cribado diferentes, todas ellas con una precisión diagnóstica similar (fig. 208-4),[5] deben ser anormales para establecer el diagnóstico de síndrome de Cushing. Es importante destacar que las pruebas que son

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

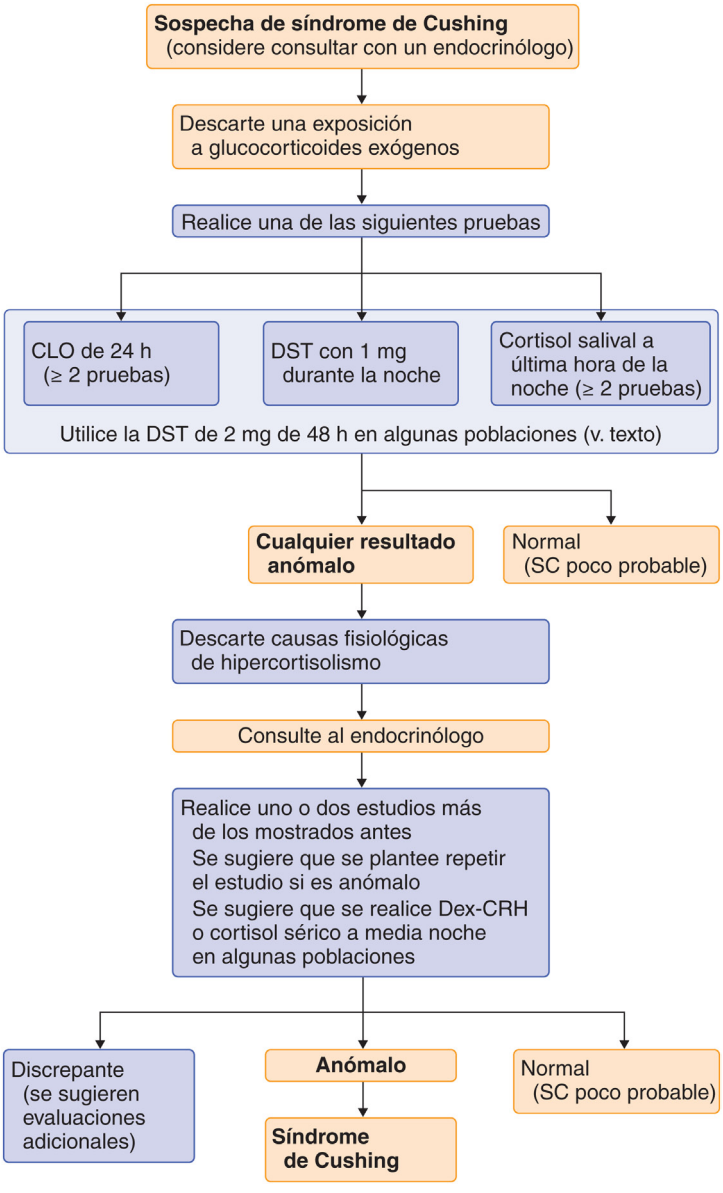

FIGURA 208-4. Algoritmo para la realización de pruebas en pacientes con sospecha de síndrome de Cushing (SC). Todas las afirmaciones son recomendaciones excepto las precedidas por «sugieren». Los criterios diagnósticos que sugieren el síndrome de Cushing son cortisol libre en orina (CLO) superior al intervalo normal para el ensayo, cortisol sérico superior a 1,8 µg/dl (50 nmol/l) tras 1 mg de dexametasona (1 mg DST) y cortisol salival nocturno superior a 145 ng/dl (4 nmol/l). Dex-CRH, prueba de dexametasona-hormona liberadora de corticotropina; DST, prueba de supresión con dexametasona. (Reproducido con autorización a partir de Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing syndrome: an Endocrine Society Clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1526-1540.)

útiles para diagnosticar la causa específica del síndrome de Cushing no deben utilizarse para realizar el diagnóstico sindrómico.

Mediciones de cortisol en orina y saliva

La excreción de cortisol libre en orina durante 24 h está elevada en aproximadamente el 20% de los incidentalomas suprarrenales (v. más adelante) y también puede estar aumentada en los llamados estados seudo-Cushing. El síndrome de Cushing no puede diagnosticarse con certeza a menos que los valores alcancen el umbral de superar 4 veces los valores normales. Por el contrario, los pacientes con síndrome de Cushing pueden tener una excreción normal de cortisol libre en orina debido a un hipercortisolismo leve o intermitente o a una alteración del metabolismo renal del cortisol. Si los niveles de cortisol libre en orina solo están ligeramente elevados y las características clínicas son mínimas, lo mejor es tratar cualquier estado seudo-Cushing y volver a medir los niveles, con la esperanza de que se normalicen. Alternativamente, si los valores de cortisol libre en orina son normales pero la sospecha clínica es alta, la medición repetida podría revelar un hipercortisolismo intermitente.

La medición del cortisol salival a la hora de acostarse es una prueba ambulatoria cómoda.[6] Dado que la técnica de ensayo influye en los resultados, los criterios para su interpretación difieren y cada ensayo debe ser validado antes de ser utilizado con este fin.

TABLA 208-2 ETIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE CUSHING

EXÓGENO	ENDÓGENO
Causa más frecuente del síndrome de Cushing: Desencadenado por glucocorticoides o ACTH Puede ser facticio o yatrógeno	Independiente de la ACTH: activación suprarrenal autónoma (20% de los casos) • Adenoma suprarrenal (40-50%) • Carcinoma suprarrenal (40-50%) • Enfermedad suprarrenal nodular pigmentada primaria • Síndrome de McCune-Albright • Hiperplasia suprarrenal macronodular bilateral primaria Dependiente de ACTH: activación suprarrenal por exceso de ACTH (80% de los casos) • Adenoma corticótropo (80%) • Secreción ectópica de ACTH (20%) • Secreción ectópica de CRH (infrecuente)

ACTH, corticotropina; CRH, hormona liberadora de corticotropina.

Pruebas de supresión con dexametasona

La prueba de supresión con dexametasona es un método sencillo de cribado que utiliza el efecto de retroalimentación negativa de los glucocorticoides para reducir la ACTH (y por tanto el cortisol sérico). Se administra 1 mg de dexametasona por vía oral entre las 23:00 y las 00:00 h y se mide la concentración plasmática de cortisol entre las 8:00 y las 9:00 h del día siguiente. Utilizando un valor de corte de 1,8 µg/dl, la prueba tiene una tasa de falsos negativos de hasta alrededor del 10% en pacientes con síndrome de Cushing y una tasa de falsos positivos de hasta alrededor del 30 al 50% en pacientes sin la afección.[7]

Cualquier prueba de dexametasona puede dar resultados falsos en pacientes que tengan un aclaramiento metabólico anormal del fármaco. Las sustancias que interfieren en las enzimas del citocromo P-450 CYP3A4 (alcohol, rifampicina, difenilhidantoína y fenobarbital) aumentan el aclaramiento de dexametasona, mientras que la insuficiencia renal o hepática lo disminuyen. La medición del nivel de dexametasona puede determinar si su aclaramiento se ha alterado.

Diagnóstico diferencial

Las causas del síndrome de Cushing endógeno pueden dividirse a grandes rasgos en formas dependientes de ACTH (80%) e independientes de ACTH (20%) (tabla 208-2 y fig. 208-5). El hipercortisolismo de los tumores suprarrenales benignos o malignos de funcionamiento autónomo suprime la ACTH, mientras que los niveles de ACTH se elevan cuando las glándulas suprarrenales responden a la ACTH de un adenoma hipofisario o un tumor extrasuprarrenal. Una concentración plasmática normal o elevada de ACTH (> 15 pg/ml; 3,3 pmol/l) concuerda con un tumor productor de ACTH. Las concentraciones intermedias de ACTH entre 5 y 15 pg/ml (1,1 a 3,3 pmol/l) no son diagnósticas; en tales pacientes, las respuestas subóptimas de cortisol a la estimulación con CRH pueden identificar la minoría de casos de síndrome de Cushing independiente de ACTH con valores basales de ACTH limítrofes. Además, un valor de DHEA-S plasmático suprimido apoya el diagnóstico de un trastorno de síndrome de Cushing independiente de la ACTH.

Trastornos suprarrenales primarios

La ACTH suele ser inferior a 10 pg/ml en los trastornos suprarrenales primarios, pero también está inhibida por esteroides exógenos, prescritos (síndrome de Cushing yatrógeno) o tomados de forma facticia. Se debe interrogar detenidamente a los pacientes sobre la administración de esteroides exógenos, reconociendo que los esteroides orales, parenterales, inhalados y tópicos pueden causar un exceso de glucocorticoides. En los pacientes con síndrome de Cushing endógeno y concentraciones bajas de ACTH deben realizarse pruebas de imagen de las glándulas suprarrenales para identificar la localización de la anomalía suprarrenal. El tejido suprarrenal no autónomo se atrofia cuando el aporte de ACTH está por debajo de lo normal, por lo que las formas comunes del síndrome de Cushing independientes de la ACTH (adenoma y carcinoma suprarrenal) se manifiestan como una masa suprarrenal unilateral, con atrofia del tejido adyacente y contralateral en la resonancia magnética (RM) o la tomografía computarizada (TC).

Adenoma suprarrenal

Los adenomas suprarrenales, que solo secretan cortisol y sus precursores, presentan características que van desde un síndrome de Cushing clínicamente evidente, con resultados diagnósticos inequívocos, hasta un cuadro clínico más sutil con menos anomalías bioquímicas. Esta última presentación puede llamar la atención solo cuando el diagnóstico por imagen por otro motivo descubre un «incidentaloma» suprarrenal y las pruebas diagnósticas solo devuelven una prueba de supresión con 1 mg de dexametasona anormal. Aunque anteriormente se denominaba síndrome de Cushing subclínico, esta afección se ha rebautizado como exceso autónomo leve de cortisol, porque estos pacientes presentan a menudo rasgos compatibles con el síndrome de Cushing y tienen una mayor mortalidad cardiovascular.[8]

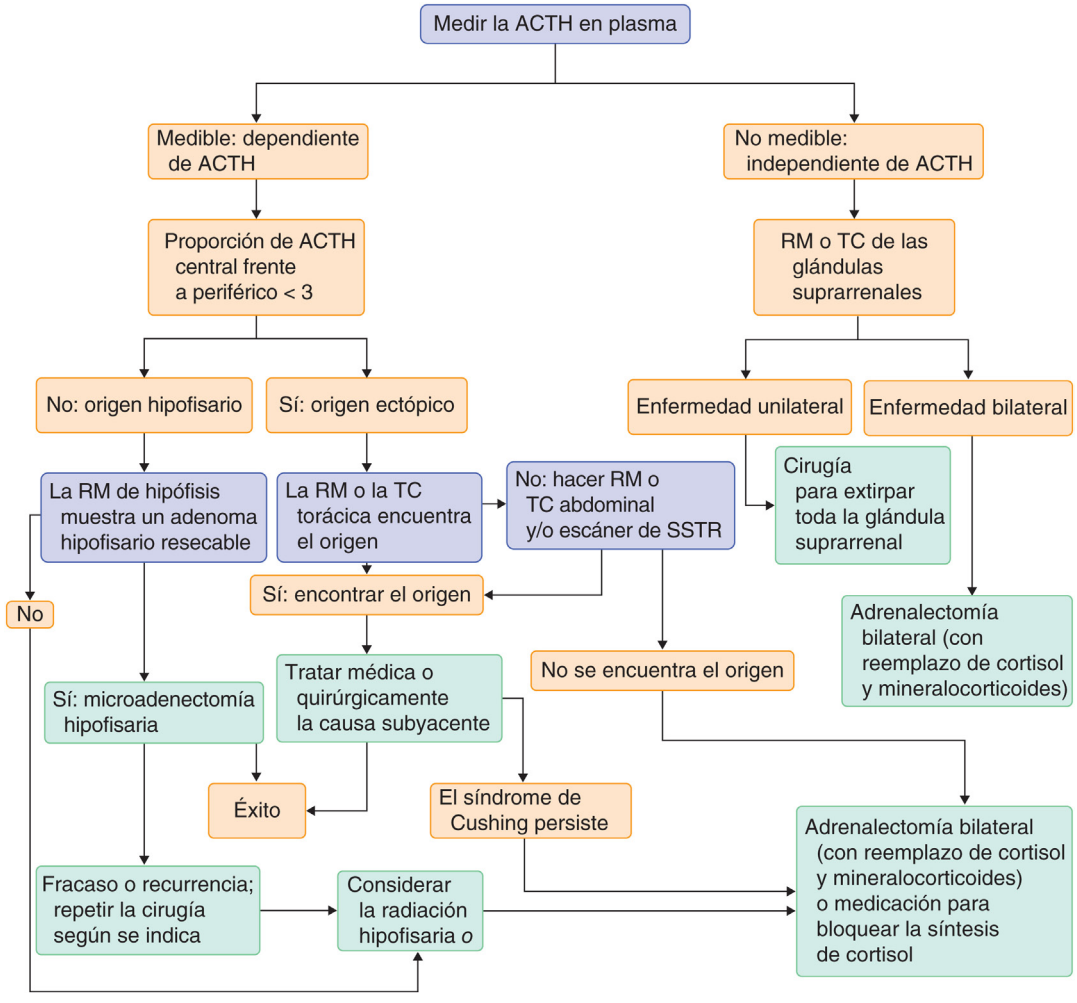

FIGURA 208-5. **Aproximación al diagnóstico diferencial y al tratamiento del síndrome de Cushing.** ACTH, corticotropina; RM, resonancia magnética; SSTR, gammagrafía del receptor de somatostatina; TC, tomografía computarizada.

Cáncer de la corteza suprarrenal

El cáncer de la corteza suprarrenal puede presentarse con un exceso hormonal de una o más capas de la corteza suprarrenal, siendo lo más común un exceso puro de glucocorticoides (síndrome de Cushing), seguido de un exceso de glucocorticoides y andrógenos (síndrome de Cushing con virilización), y raramente como un exceso puro de estrógenos, andrógenos o mineralocorticoides. Alternativamente, el cáncer cortical suprarrenal puede ser hormonalmente silencioso y presentarse con efectos de masa. Además de la medición de las hormonas de la corteza suprarrenal y sus precursores, el diagnóstico por imagen proporciona pistas importantes sobre la malignidad, como unidades Hounsfield de TC previas al contraste superiores a 25, márgenes irregulares, tamaño superior a 4 cm, necrosis o calcificaciones.

Enfermedad suprarrenal primaria bilateral

Las formas bilaterales de enfermedad suprarrenal primaria son infrecuentes y pueden cursar con nódulos suprarrenales pequeños o grandes. La enfermedad suprarrenal nodular primaria pigmentada se produce sobre todo en niños y adultos jóvenes y se caracteriza por glándulas de tamaño pequeño-normal que contienen pequeños nódulos (< 5 mm) corticales de color negro-marrón. Alrededor de la mitad de estos pacientes tienen características adicionales, denominadas *complejo de Carney,* que suelen heredarse de forma autosómica dominante.[9] Las características clínicas del complejo de Carney consisten en mixomas de la piel, mama y corazón, pigmentación punteada como lentigos y nevos azules, así como otros excesos de actividad endocrina, como acromegalia y tumores testiculares. La hiperplasia nodular bilateral con síndrome de Cushing puede observarse en el contexto de un síndrome de McCune-Albright, sobre todo en lactantes o niños. La hiperplasia suprarrenal macronodular bilateral se manifiesta generalmente después de los 40 años con glándulas suprarrenales enormes.

Exceso de ACTH

La enfermedad de Cushing, causada casi siempre por un adenoma hipofisario secretor de ACTH (cap. 205), es la causa más común del síndrome de Cushing. La ACTH también puede ser secretada ectópicamente por una variedad de tumores neuroendocrinos (tabla 208-3). En raras ocasiones, la CRH de tumores no hipofisarios (ectópicos) puede estimular la secreción excesiva de ACTH de la hipófisis o puede secretarse junto con la ACTH de estos tumores.

TABLA 208-3 INCIDENCIA Y TIPOS DE TUMORES QUE CAUSAN SÍNDROME DE SECRECIÓN ECTÓPICA DE ACTH

TIPO DE TUMOR	PORCENTAJE
Carcinoma de pulmón (microcítico o de células de avena)	19-50
Tumor neuroendocrino pulmonar	2-37
Tumor neuroendocrino tímico	8-12
Tumor neuroendocrino pancreático	4-12
Feocromocitoma, neuroblastoma, ganglioma, paraganglioma	5-12
Carcinoma medular de tiroides	0-5
Varios*	< 1

*Los tumores diversos que secretan ACTH en 1-10 casos incluyen el carcinoma o tumor neuroendocrino de ovario, próstata, mama, tiroides, riñón, glándulas salivales, testículos, vesícula biliar, esófago, estómago, riñón y apéndice; la leucemia mieloblástica aguda; el melanoma; y el carcinoma cloacógeno del canal anal.
ACTH, corticotropina.

La RM hipofisaria solo muestra un tumor en alrededor del 40 al 50% de los pacientes con enfermedad de Cushing, pero debe obtenerse de forma rutinaria en pacientes con enfermedad ACTH-dependiente para excluir un macroadenoma o una anatomía anormal antes de la toma de muestras del seno petroso o la cirugía. Se encuentra una lesión hipofisaria menor de 6 mm hasta en el 10% de los individuos sanos, por lo que no siempre indica una enfermedad de Cushing.

La toma de muestras del seno petroso inferior, que tiene una sensibilidad y especificidad de alrededor del 94%, es la mejor prueba para distinguir entre una fuente hipofisaria y una fuente ectópica de exceso de ACTH. La prueba consiste en el cateterismo de una vena periférica y también de los senos petrosos que drenan la hipófisis, la medición simultánea de las concentraciones de ACTH en cada sitio antes y 3, 5 y 10 min después de la administración de CRH y el cálculo de la proporción ACTH central/periférica en cada momento. Las proporciones superiores a 2 antes de la administración de CRH o superiores a 3 después de la administración de CRH son compatibles con una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

enfermedad de Cushing. Cuando no se dispone de CRH, la desmopresina se utiliza como sustituto, ya sea en la prueba periférica o con muestreo del seno petroso inferior, a pesar de su menor sensibilidad para la enfermedad de Cushing.

Por desgracia, la toma de muestras del seno petroso inferior conlleva un pequeño riesgo de accidente cerebrovascular, es cara y no está ampliamente disponible. Otras pruebas, como la prueba de CRH, la prueba de desmopresina y la prueba de supresión con 8 mg de dexametasona (cap. 205), pueden ser útiles si ambas respuestas indican enfermedad de Cushing. En este contexto, la probabilidad de secreción ectópica de ACTH es baja. Sin embargo, el diagnóstico no está claro si las dos respuestas difieren, son ambas negativas o discordantes.

Si las pruebas endocrinas sugieren una secreción ectópica de ACTH, las fuentes tumorales potenciales incluyen el cáncer de pulmón de células pequeñas (cap. 177), los tumores neuroendocrinos pulmonares (cap. 204), el cáncer medular de tiroides (cap. 207), los tumores de células de los islotes (cap. 211) y los feocromocitomas (cap. 209) o paragangliomas (cap. 213). La TC o la RM del tórax son las mejores exploraciones iniciales porque en conjunto estos tumores se encuentran con mayor frecuencia en la cavidad torácica (v. tabla 164-5). El diagnóstico por imagen que detecta la expresión de los receptores de somatostatina 2 y 5 en estos tumores (gammagrafía con octreótido o ^{68}Ga-DOTATATO/DOTANOC-PET) es una prueba complementaria útil. La medición de la calcitonina y la gastrina en suero, así como de las catecolaminas en plasma u orina, puede identificar el carcinoma medular de tiroides, el gastrinoma y el feocromocitoma. El proceso puede repetirse cada 6-12 meses, puesto que los tumores que producen ACTH de forma ectópica tienen un potencial maligno variable, por lo que las pruebas selectivas anuales deben continuar a pesar del tratamiento del hipercortisolismo.

TRATAMIENTO

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento óptimo del síndrome de Cushing es la resección quirúrgica de la lesión que produce el exceso de ACTH o de cortisol. Si dicha cirugía no tiene éxito o no puede realizarse, la adrenalectomía bilateral es una opción.

Adenoma hipofisario

La resección transesfenoidal de un microadenoma es la terapia óptima para un paciente con enfermedad de Cushing, con hasta un 90% de posibilidades de curación por parte de un neurocirujano experimentado (cap. 205). Es menos probable que se consiga un resultado satisfactorio si la cirugía inicial no es curativa, en caso de recidiva y en los macroadenomas. Los criterios de remisión no están claros; aunque un nivel bajo de cortisol en el postoperatorio es alentador, no permite descartar una posible recidiva posterior. Si esta se produce, debe pensarse en una nueva resección o en tratamientos alternativos.

Adenoma o tumor suprarrenal

Las causas suprarrenales primarias no malignas de síndrome de Cushing se curan mediante la resección del tejido anómalo. La laparoscopia es el abordaje preferido. El papel de la cirugía para reducir la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con exceso suprarrenal autónomo leve es controvertido, porque no se han comunicado estudios prospectivos. La cirugía es la clave del tratamiento del cáncer suprarrenal.[10] Pueden ser precisas múltiples cirugías para resecar las lesiones primarias, las recidivas locales y las metástasis hepáticas, torácicas e intracraneales. La terapia adrenolítica adyuvante con mitotano, con dosis para alcanzar niveles séricos de 14 a 20 mg/l, puede proporcionar un beneficio quimioterapéutico.

ACTH ectópica

Los pacientes con secreción ectópica de ACTH pueden curarse si el tumor no es metastásico y puede extirparse. De lo contrario, se requiere adrenalectomía o terapia médica. La adrenalectomía se considera adecuada cuando el paciente no puede tolerar la toxicidad, el coste o los efectos adversos fisiológicos del tratamiento y el seguimiento a largo plazo; cuando se necesita una corrección rápida del hipercortisolismo; o cuando las dosis máximas diarias de ketoconazol (1.600 mg) y metirapona (6 g) combinadas no consiguen normalizar el cortisol del paciente.

Papel de la adrenalectomía bilateral

La adrenalectomía es una opción cuando la fuente del exceso de ACTH no puede extirparse quirúrgicamente. Proporciona una rápida normalización del hipercortisolismo, por lo que puede ser elegida por pacientes a los que preocupe el hipopituitarismo inducido por la radiación o la adherencia a la medicación o por mujeres que deseen la fertilidad en un futuro próximo.

Radioterapia

La radioterapia de la hipófisis, con tratamiento médico adyuvante para normalizar los niveles de cortisol, es una opción para la enfermedad de Cushing en pacientes que no pueden someterse a cirugía, en pacientes en los que el riesgo de síndrome de Nelson (cap. 205) se considera grande (especialmente si tienen invasión tumoral local) y en pacientes que tienen enfermedad recurrente. La radiación puede administrarse en incrementos diarios de 200 rad hasta alcanzar una dosis total de 45 Gy, o mediante radiocirugía γ o de protones de alta energía en solo uno o dos tratamientos para lograr una dosis total similar. La desventaja de la radioterapia es el tiempo necesario para una respuesta completa (hasta 10 años) y la probabilidad de panhipopituitarismo.

Tratamiento médico

La terapia médica se utiliza en pacientes que presentan tumores ectópicos secretores de ACTH ocultos o irresecables. También puede utilizarse en combinación con la radiación hipofisaria para tratar tumores hipofisarios irresecables o persistentes o el síndrome de Cushing independiente de ACTH.[11]

En el caso de un tumor hipofisario productor de ACTH, la cabergolina (1 a 7 mg de dos a siete veces por semana) o el pasireótido[A1] (600 o 900 µg subcutáneos al día o 10 o 30 mg una vez al mes) pueden normalizar el cortisol libre en orina en aproximadamente el 40% de los pacientes. Para todas las causas del síndrome de Cushing, la metirapona (500 mg a 6 g al día), el osilodrostat[A2] (4 a 60 mg al día), el ketoconazol (600 a 1.600 mg al día) y el levoketoconazol (empezando con 150 mg dos veces al día y aumentando en incrementos de 150 mg hasta un máximo de 600 mg dos veces al día hasta que se normalice el nivel de cortisol libre en orina) actúan en la glándula suprarrenal para reducir la producción de cortisol. La mifepristona (300 a 1.200 mg al día), que es un antagonista de los glucocorticoides, puede utilizarse tanto para la enfermedad dependiente de ACTH como para la independiente. Cualquier tipo de terapia médica requiere un estrecho seguimiento y el ajuste de la dosis para mantener el cortisol libre en orina en el rango normal. Existen datos limitados sobre la eficacia a largo plazo de cualquier tratamiento médico en el síndrome de Cushing.

Carcinoma corticosuprarrenal

Aunque la cirugía es el pilar del tratamiento, puede recomendarse el tratamiento con mitotano (titulado a la dosis máxima tolerada para mantener niveles séricos de 14 a 20 mg/l) y radioterapia, dependiendo del estadio de la enfermedad y de otros factores pronósticos. Tras la extirpación completa, la recidiva del carcinoma corticosuprarrenal es más frecuente en pacientes que presentaban un mayor tamaño tumoral, un trombo venoso tumoral y el marcador de proliferación tumoral Ki67. En los carcinomas corticosuprarrenales avanzados, la tasa de respuesta y la supervivencia libre de progresión, pero no la supervivencia global, son significativamente mejores cuando se administra un tratamiento de primera línea con una combinación de etopósido (100 mg/m^2 los días 2 a 4), doxorubicina (40 mg/m^2 el día 1) y cisplatino (40 mg/m^2 los días 3 y 4) más mitotano oral (para conseguir una concentración en sangre de 14-20 mg/l) que cuando se emplea estreptozotocina más mitotano, con una tasa de episodios tóxicos parecida.

PRONÓSTICO

Los pacientes con enfermedad de Cushing suelen poder curarse mediante cirugía transesfenoidal (cap. 205), pero tienen un riesgo de mortalidad aproximadamente 2,5 veces mayor. La principal causa son las enfermedades cardiovasculares, pero también aumentan los riesgos de infecciones y de suicidio.[12] En los síndromes de ACTH ectópica, el pronóstico depende de la enfermedad subyacente. Los adenomas suprarrenales unilaterales benignos y la enfermedad suprarrenal benigna bilateral no recidivan. En el caso del carcinoma suprarrenal, la tasa de mortalidad varía en función del grado del tumor y del estadio de la enfermedad en el momento de la resección inicial.

Tras la cirugía hipofisaria o la adrenalectomía unilateral, los pacientes necesitan glucocorticoides de sustitución (generalmente hidrocortisona) hasta que se recupere el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, lo que suele ocurrir entre 6 y 24 meses después de la cirugía. Algunos pacientes, aunque no todos, pueden necesitar una sustitución de glucocorticoides tras la radioterapia si la disminución de la secreción de ACTH del tumor y de los corticótropos normales provoca una insuficiencia suprarrenal. Tras la adrenalectomía bilateral, los pacientes requieren un reemplazo de glucocorticoides y mineralocorticoides de por vida. Para los pacientes que están recibiendo glucocorticoides de sustitución se necesitan dosis adicionales durante el estrés físico (p. ej., traumatismo o cirugía; véase apartado sobre tratamiento de la insuficiencia suprarrenal).

INCIDENTALOMA SUPRARRENAL

Los incidentalomas suprarrenales[13] se definen como anomalías observadas en el diagnóstico por imagen, normalmente solicitadas por una indicación no relacionada, en ausencia de cumplimiento de los criterios del síndrome de Cushing. La evaluación debe determinar su actividad hormonal (v. fig. 208-4). El hipercortisolismo autónomo leve puede diagnosticarse en un 30-50% de los casos, y alrededor del 5-8% de los incidentalomas pueden ser malignos.[14] Un nivel constante superior a 83 nmol/l tras 1 mg de supresión con dexametasona (exceso autónomo leve de cortisol) se asocia a un aumento de la mortalidad de 2 veces o más.[15] Los incidentalomas suprarrenales sin un exceso leve en la secreción de cortisol tienen un pronóstico benigno. El crecimiento medio en unos 4 años es de solo 2 mm, y la progresión clínica es rara.[16]

EXCESO DE MINERALOCORTICOIDES

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia del aldosteronismo primario aumenta a medida que la hipertensión se agrava, sobre todo en pacientes de 30 a 39 años, en los que hasta un 30% puede padecer la afección; la prevalencia varía según la población estudiada: en un estudio transversal, las tasas ascendían en torno al 13% en el ámbito de la atención primaria y al 30% en las consultas de referencia de hipertensión.[17-19]

BIOPATOLOGÍA

El exceso de mineralocorticoides puede deberse a enfermedad suprarrenal primaria, en la que la aldosterona (u otro mineralocorticoide) se produce de forma autónoma (y las concentraciones de renina son bajas) o puede deberse a causas no relacionadas con las glándulas suprarrenales por un aumento de las concentraciones de renina que estimulan la secreción de aldosterona. Estas últimas situaciones incluyen estados de contracción del volumen intravascular arterial, como la insuficiencia cardíaca o la cirrosis con ascitis, la disminución del flujo sanguíneo arterial renal y la producción tumoral de renina (tabla 208-4).

El hiperaldosteronismo familiar de tipo 1 se produce por un intercambio genético del promotor de *CYP11B1* (11β-hidroxilasa) por *CYP11B2* (aldosterona sintasa), que genera un gen quimérico en el que la ACTH estimula la aldosterona sintasa. Las mutaciones del gen *CLCN2*, que codifica un canal de cloruro activado por voltaje que se expresa en las células glomerulares suprarrenales, se encuentran en el hiperaldosteronismo familiar de tipo 2 de inicio precoz poco frecuente. Las mutaciones somáticas en seis genes son responsables de casi el 90% de los adenomas productores de aldosterona, con una frecuencia variable según el sexo y la raza.[20]

TABLA 208-4 CAUSAS DEL EXCESO DE MINERALOCORTICOIDES

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO: ALDOSTERONA ALTA, RENINA BAJA
Adenomas productores de aldosterona (30-50%)
Hiperplasia bilateral de la zona glomerular
Hiperaldosteronismo familiar:
Tipo 1: hiperaldosteronismo tratable con glucocorticoides. Se debe a la formación de un gen quimérico que contiene la porción reguladora de la 11β-hidroxilasa (normalmente regulada por ACTH) y la región sintética de la aldosterona sintasa; como resultado, la ACTH estimula la aldosterona sintasa y, por tanto, la producción de aldosterona
Tipo 2: adenomas suprarrenales o hiperplasia expresada en un patrón familiar
Tipo 3: causada por *KCNJ5* mutante, que suele afectar más a sujetos jóvenes y ser más grave que la de tipo 2
Carcinoma suprarrenal productor de aldosterona
Secreción ectópica de aldosterona (infrecuente): riñón, ovario
HIPERALDOSTERONISMO SECUNDARIO: ALDOSTERONA ALTA, RENINA ALTA
Hipertensión vasculorrenal y estenosis aórtica
Uso de diuréticos
Tumores secretores de renina
Insuficiencia cardíaca grave
EXCESO APARENTE DE MINERALOCORTICOIDES: ALDOSTERONA BAJA, RENINA BAJA
Ingesta de regaliz: el regaliz (caramelos o tabaco con sabor a regaliz) que contiene ácido glicirretínico (o compuestos similares como carbenoxolona) inhibe la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2, lo que reduce la conversión de cortisol a cortisona y permite que el cortisol actúe como mineralocorticoide endógeno
Hipercortisolismo grave: es un mecanismo similar al de la ingesta de regaliz. Se cree que los niveles muy altos de cortisol superan la capacidad de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 para convertir el cortisol en cortisona en el riñón y el propio cortisol actúa como un potente mineralocorticoide
Síndrome de Liddle (la mutación del gen para la subunidad β o γ del canal de sodio del tubo colector produce un aumento constitutivo de la reabsorción de sodio y de la excreción de potasio)
Hiperplasia suprarrenal congénita con deficiencia de 11β-hidroxilasa; el 11-desoxicortisol se acumula debido a la incapacidad de convertirlo en cortisol
Hiperplasia suprarrenal congénita con deficiencia de 17-hidroxilasa; aumentan la desoxicorticosterona y la corticosterona

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con exceso de mineralocorticoides suelen tener pocos síntomas clínicos aparte de la fatiga y de la debilidad muscular, o de los calambres relacionados con la hipopotasemia. Lo más frecuente es que se sospeche de esta afección debido a la hipertensión (cap. 64), sobre todo si aparece a una edad temprana asociada a una hipopotasemia espontánea o es difícil de controlar. La producción de aldosterona independiente de la renina, bioquímicamente manifiesta, abarca un espectro clínico que va desde una presión arterial y un nivel de potasio normales hasta la hipopotasemia y la hipertensión.[21]

DIAGNÓSTICO

Aunque la producción excesiva de aldosterona por una o ambas glándulas suprarrenales causa la mayoría de estas afecciones, debe excluirse la producción excesiva de otros mineralocorticoides o la activación constitutiva del canal de sodio renal. En estos trastornos, tanto el valor de la aldosterona como el de la renina están bajos, lo que da lugar al denominado síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides. En estos casos, la información diagnóstica se obtiene de la anamnesis (ingesta de regaliz) o de la medición de otros mineralocorticoides (v. tabla 208-4).

Se establece el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario cuando aumenta el cociente entre la aldosterona matutina y la actividad de renina plasmática (> 20) (fig. 208-6). Excepto como se indica en la figura, se emplea una de las cuatro pruebas (en general, la sobrecarga de sal) para confirmar el hiperaldosteronismo primario al demostrar la falta de supresión con aldosterona.

Diagnóstico diferencial

Tras realizar el diagnóstico de exceso de mineralocorticoides dependiente de la aldosterona, el siguiente paso es diferenciar entre las dos causas suprarrenales más comunes, que son la hiperplasia y el adenoma. Sin embargo, en presencia de una fuerte historia familiar, la posibilidad de causas familiares raras de hiperaldosteronismo puede confirmarse mediante pruebas genéticas (consulte http://www.brighamandwomens.

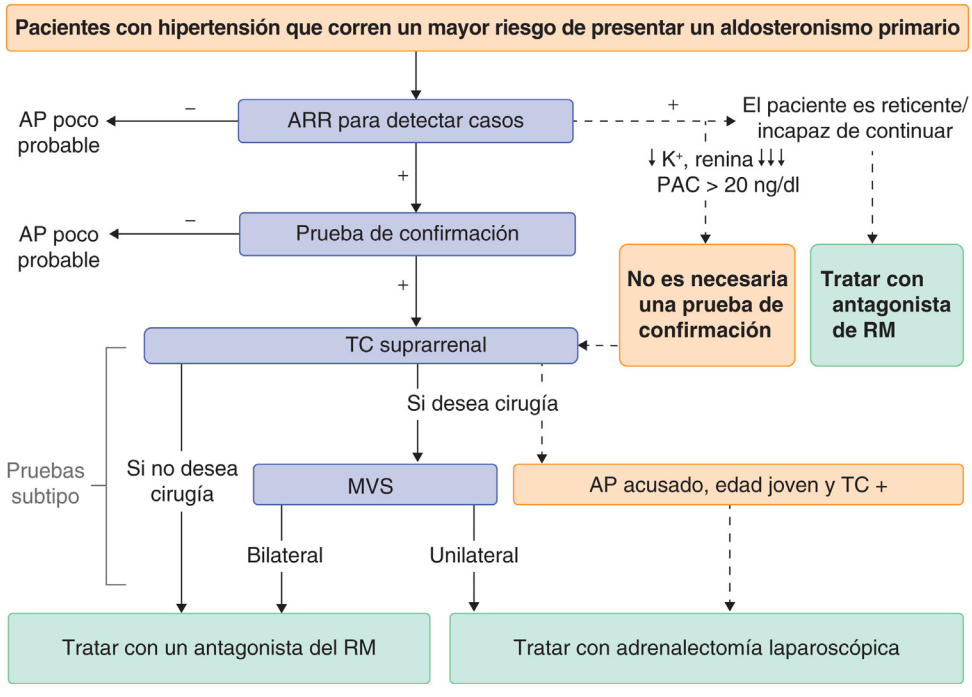

FIGURA 208-6. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento del aldosteronismo primario (hiperaldosteronismo). AP, aldosteronismo primario; ARR, relación aldosterona-renina; MVS, muestreo venoso suprarrenal; PAC, concentración plasmática de aldosterona; RM, receptor mineralocorticoide; TC, tomografía computarizada. (Reproducido, con ligeras modificaciones del texto, a partir de Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:1889-1916.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

org/Departments_and_Services/medicine/services/endocrine/Services/gra/default.aspx). En el caso de las causas más comunes, las TC suprarrenales pueden mostrar nódulos no funcionales y sugerir falsamente un adenoma. Sin embargo, no se recomienda realizar más pruebas si el paciente tiene menos de 35 años y presenta un aldosteronismo marcado con una masa suprarrenal. Las respuestas a maniobras fisiológicas, como la bipedestación y la carga salina con sodio por vía oral o intravenosa, suelen reservarse para pacientes con hiperplasia, pero existe un gran solapamiento entre los grupos de pacientes. La mejor prueba diagnóstica consiste en medir el cortisol y la aldosterona en los retornos venosos suprarrenales bilaterales y en una vena periférica antes y durante una infusión de ACTH.[22] El cortisol se usa para valorar la colocación del catéter en las venas suprarrenales, pues los niveles en ambos lados deberían ser similares. Cuando hay un adenoma, la proporción aldosterona/cortisol en un lado suele ser al menos 5 veces mayor que en el otro, que puede ser similar al nivel periférico, lo que indica supresión. La hiperplasia bilateral tiende a producir valores similares en cada lado.

TRATAMIENTO

El tratamiento del hiperaldosteronismo primario incluye la resección laparoscópica o robótica de los adenomas. Después, la hipopotasemia suele resolverse, pero la hipertensión persiste hasta en el 65% de los pacientes. Se utiliza un antagonista mineralocorticoide (p. ej., espironolactona [12,5 a 25 mg diarios y titulados cada 2 semanas al alza para lograr una presión arterial normal] o eplerenona [50 mg diarios y titulados al alza]) para tratar a los pacientes que no pueden someterse a cirugía o que tienen hiperplasia bilateral. La eplerenona es un antagonista más selectivo de los mineralocorticoides (con menos efectos secundarios de disfunción sexual y ginecomastia que la espironolactona). Un bloqueante de los canales de sodio (p. ej., amilorida, de 5 a 10 mg diarios) puede ser útil, y los fármacos antihipertensivos se continúan según sea necesario (cap. 64).

EXCESO DE ANDRÓGENOS

BIOPATOLOGÍA

Las causas suprarrenales de hiperandrogenismo (hiperplasia suprarrenal congénita, enfermedad de Cushing, cáncer suprarrenal y adenoma suprarrenal productor de andrógenos) son infrecuentes. La mayoría de las mujeres no tienen una causa clara (hirsutismo idiopático) o síndrome de ovario poliquístico (cap. 218). En raras ocasiones, los tumores ováricos secretores de andrógenos, la hiperprolactinemia, la resistencia a los glucocorticoides o los fármacos exógenos causan hiperandrogenismo. La DHEA y el DHEA-S son andrógenos débiles que pueden convertirse a nivel local en testosterona en los folículos pilosos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las mujeres con exceso de andrógenos circulantes o aumento de la sensibilidad a los andrógenos presentan hirsutismo, acné y anovulación o infertilidad. Cuando se secreta un exceso de testosterona, las mujeres pueden adquirir rasgos viriles y una voz grave, clitoromegalia, hábito corporal masculinizado y alopecia.

DIAGNÓSTICO

Las pacientes cuyo hiperandrogenismo tiene causa suprarrenal suelen mostrar un aumento de los niveles séricos de DHEA, de DHEA-S o de androstenodiona, a diferencia del exceso de testosterona, que es más típico de un origen ovárico. Como los niveles de DHEA y DHEA-S disminuyen a lo largo de la vida adulta, estos valores deben interpretarse según los intervalos de referencia específicos para la edad. Un tumor es más probable si el DHEA-S es superior a 500 µg/dl o la testosterona es superior a 200 ng/ml, pero no se excluye en niveles inferiores.

El diagnóstico por imagen identifica casi todos los tumores suprarrenales, pero puede pasar por alto un pequeño tumor intraovárico. El cortisol libre en orina puede estar elevado en pacientes con carcinoma suprarrenal virilizante o enfermedad de Cushing (v. anteriormente) y en pacientes con resistencia a los glucocorticoides. Por el contrario, los adenomas suprarrenales secretores de andrógenos no presentan un exceso de glucocorticoides. En las mujeres en quienes se sospechan formas no clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita (v. más adelante) deberían medirse los precursores y las hormonas antes y después de la administración de ACTH para confirmar el diagnóstico.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las causas suprarrenales de hiperandrogenismo varía según el trastorno. La hiperplasia suprarrenal congénita clásica se trata con glucocorticoides para normalizar la ACTH y, por lo tanto, las concentraciones de andrógenos (por lo general, con 0,125-0,375 mg de dexametasona a la hora de dormir). Las formas no clásicas responden bien a un anticonceptivo oral (p. ej., 20 µg o menos de etinilestradiol) o a un tratamiento antiandrógeno (p. ej., espironolactona, 50 a 100 mg dos veces al día, en EE. UU.; acetato de ciproterona, 50 a 100 mg diarios, en el resto del mundo) con citrato de clomifeno o gonadotropinas reservadas para la inducción de la ovulación. Se puede emplear la cirugía y el tratamiento médico adyuvante en el carcinoma suprarrenal (v. anteriormente).

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la insuficiencia suprarrenal no yatrógena es de aproximadamente 100 por millón en la población. En los adultos de los países industrializados, la autoinmunidad es, con diferencia, la forma más común, seguida de la infección, que es relativamente más frecuente en los países de renta baja.

BIOPATOLOGÍA

Insuficiencia suprarrenal primaria

Destrucción autoinmunitaria

La destrucción autoinmunitaria de la glándula suprarrenal suele producirse de forma aislada. En raras ocasiones se produce en asociación con síndromes poliglandulares autoinmunitarios (cap. 212), ya sea en la infancia (tipo 1), en asociación con hipoparatiroidismo y candidiasis mucocutánea, o en la edad adulta (tipo 2), en asociación con diabetes mellitus insulinodependiente, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, alopecia *areata* o vitíligo.

Adrenoleucodistrofia

La adrenoleucodistrofia es una enfermedad infrecuente (1/25.000) ligada al cromosoma X, que se caracteriza por deficiencia de la proteína de la adrenoleucodistrofia de la membrana peroxisómica, que transporta los derivados activados de acil-coenzima A a los peroxisomas, donde se escinden mediante β-oxidación. Esta deficiencia produce una acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga en el sistema nervioso central y otros tejidos, así como un aumento de los ácidos grasos $C_{26:0}$ en el plasma. En la corteza suprarrenal, estos ácidos grasos de cadena muy larga alteran la función de la membrana e inhiben la transducción de señales por la ACTH. La penetrancia incompleta del defecto genético y la acumulación variable de los ácidos grasos de cadena muy larga en la glándula suprarrenal, el encéfalo, los testículos y el hígado son los responsables de los distintos fenotipos clínicos, que difieren en la edad y la presentación.[23]

Sustitución del tejido suprarrenal

Las infecciones causan alrededor del 15% de los casos de insuficiencia suprarrenal primaria. Las infecciones típicas incluyen la tuberculosis (cap. 299) y las enfermedades fúngicas sistémicas (p. ej., histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis [cap. 308]), en las que el tejido suprarrenal es sustituido por granulomas caseificantes. Las infecciones oportunistas asociadas al sida terminal, como el citomegalovirus (cap. 347) o el *Mycobacterium avium-intracellulare* (cap. 300), pueden reducir la función suprarrenal. El tejido suprarrenal puede sustituirse por metástasis bilaterales (sobre todo en los carcinomas primarios de pulmón, mama, riñón o intestino) o por un linfoma primario, aunque la insuficiencia suprarrenal es infrecuente. La hemorragia en el seno de las glándulas suprarrenales también puede causar una esteroidogenia insuficiente. La hemorragia suele producirse en un paciente hospitalizado con estrés que recibe anticoagulación profiláctica de larga duración y se acompaña a menudo de lumbalgia.

Hiperplasias suprarrenales congénitas

Las hiperplasias suprarrenales congénitas[24] son un grupo variado de enfermedades causadas por una deficiencia genética de una de las enzimas necesarias para la esteroidogenia suprarrenal. Los pacientes con deficiencia casi completa de una enzima necesaria para la síntesis de cortisol presentan insuficiencia suprarrenal y crisis de pérdida salina en la lactancia. Esto es más problemático en los pacientes con mutación del gen de la 21-hidroxilasa *(CYP21A2)* o de la 11β-hidroxilasa *(CYP11B1)*. El aumento de los niveles de ACTH causado por la deficiencia de cortisol activa las vías intactas de la esteroidogenia, de modo que se observa una producción excesiva de los esteroides justo previos al bloqueo enzimático (17-hidroxiprogesterona y 11-desoxicortisol, respectivamente, en las deficiencias de 21-hidroxilasa y 11β-hidroxilasa). El incremento de los niveles de precursores de esteroides hace que aumente la síntesis de andrógenos suprarrenales, por lo que las niñas con afectación grave pueden virilizarse en el útero. Las niñas y las mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita no clásica se presentan más tarde; tienen una mayor actividad enzimática, por lo que la producción de cortisol es adecuada, pero el aumento de los niveles de ACTH provoca hiperandrogenismo.

Causas infrecuentes

Otras causas poco frecuentes de insuficiencia suprarrenal primaria (tabla 208-5) son la resistencia a la ACTH, la hipoplasia suprarrenal congénita, el síndrome de Smith-Lemli-Opitz (deficiencia cognitiva congénita y anomalías múltiples debidas a una deficiencia de 7-dihidrocolesterol reductasa) y la amiloidosis (cap. 174).

Insuficiencia suprarrenal secundaria

Supresión del eje hipofisario

La supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal por glucocorticoides exógenos o endógenos es la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal secundaria. Este fenómeno, que depende de la dosis, la duración y el horario de administración de los glucocorticoides, se manifiesta clínicamente cuando se interrumpe el tratamiento con glucocorticoides o cuando el paciente es tratado quirúrgicamente con éxito. Por lo tanto, la supresión suprarrenal es infrecuente con dosis «de sustitución» de glucocorticoides que son más o menos equivalentes a la producción diaria (p. ej., dosis diarias totales de

TABLA 208-5 CAUSAS DE LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

CAUSAS ESPECÍFICAS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS SUGESTIVAS	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS ÚTILES
Insuficiencia suprarrenal primaria	Hiperpigmentación, hipotensión ortostática	Hiperpotasemia, ACTH alta
Destrucción autoinmunitaria idiopática	Principal causa (80%) en los países desarrollados; con o sin otra endocrinopatía	Presencia de anticuerpos contra la 21-hidroxilasa. En las pruebas de imagen, las glándulas suprarrenales son pequeñas
Insuficiencia poliglandular de tipo 1	Hipoparatiroidismo, candidiasis mucocutánea, vitíligo; edad < 20 años	
Insuficiencia poliglandular de tipo 2	Diabetes insulinodependiente, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, alopecia *areata*, vitíligo; edad > 40 años	En las pruebas de imagen, estas glándulas suprarrenales son pequeñas
Infecciones: tuberculosis, enfermedades fúngicas sistémicas e infecciones oportunistas asociadas al sida (p. ej., citomegalovirus)	15% de los pacientes en las series estadounidenses	Estas glándulas suprarrenales tienden a ser grandes en la TC y pueden estar calcificadas
Lesiones suprarrenales ocupantes de espacio	Metástasis de carcinoma de pulmón, de mama, de riñón, de intestino; linfoma o hemorragia (uso de heparina)	Forma anómala de las glándulas suprarrenales en la TC; signos de hemorragia
Adrenalectomía bilateral o tratamiento con inhibidores de la esteroidogenia		El ketoconazol, el mitotano, la aminoglutetimida, el trilostano y la metirapona reducen los niveles de cortisol
Adrenoleucodistrofia	Ligada al cromosoma X, detección selectiva en hombres; en la infancia, trastornos cognitivos y de la marcha; en adultos, paraparesia espástica	La deficiencia de acil-coenzima A sintetasa de cadena muy larga peroxisómica incrementa los niveles plasmáticos de ácidos grasos $C_{26:0}$
Insuficiencia suprarrenal secundaria		
Supresión del eje suprarrenal por glucocorticoides exógenos o endógenos	Antecedentes farmacológicos; antecedentes de síndrome de Cushing	Glándulas suprarrenales pequeñas en las pruebas de imagen
Lesiones estructurales del hipotálamo o de la hipófisis (tumores, destrucción por trastornos infiltrantes, radiación e hipofisitis linfocítica)	Otras deficiencias hipofisarias	Glándulas suprarrenales normales o pequeñas en las pruebas de imagen; la RM o TC pueden mostrar una lesión hipofisaria o hipotalámica
Deficiencia aislada de ACTH		
Traumatismo craneal		

ACTH, corticotropina; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

20 mg de hidrocortisona, 5 mg de prednisona o de 0,3-0,5 mg de dexametasona). Con dosis mayores, la inhibición suprarrenal no suele observarse antes de 3 semanas desde la administración, y una dosis única por la mañana es menos supresora que las dosis repartidas durante el día. Este síndrome puede minimizarse disminuyendo gradualmente la dosis de glucocorticoides, para que el eje suprarrenal-hipofisario pueda recuperarse. El uso crónico de opiáceos puede inhibir la secreción hipofisaria de ACTH, pero la aparición de insuficiencia suprarrenal es infrecuente.[25]

Lesiones del hipotálamo o de la hipófisis

La insuficiencia suprarrenal secundaria también puede deberse a lesiones estructurales del hipotálamo o de la hipófisis que alteran la producción o el transporte de CRH o la función corticótropa. Estas causas incluyen tumores, traumatismos, destrucción por trastornos infiltrantes, radiación X e hipofisitis linfocítica (caps. 204 y 205).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la insuficiencia suprarrenal refleja la etiología y la duración de esta patología infrecuente. La insuficiencia suprarrenal primaria acaba destruyendo toda la corteza suprarrenal, con pérdida tanto de la actividad glucocorticoide como mineralocorticoide.

Por el contrario, la insuficiencia suprarrenal secundaria refleja una incapacidad de la unidad hipotalámico-hipofisaria para liberar CRH o ACTH, lo que disminuye el aporte trófico a unas glándulas por lo demás normales. Como resultado, solo disminuye la producción de cortisol, ya que la producción de mineralocorticoides no depende demasiado de la ACTH (fig. 208-7). La insuficiencia suprarrenal secundaria tras el cese de los corticoesteroides exógenos suele cursar con fatiga, dolor articular y síntomas gastrointestinales (p. ej., anorexia, náuseas) en 48 h, y es posible que el eje completo no se recupere hasta pasados 18 meses.

La presentación clínica característica de la insuficiencia suprarrenal primaria aguda consiste en hipotensión ortostática, agitación, confusión, shock circulatorio, dolor abdominal y fiebre.[26,27] Es más probable que estas características se deban a hemorragia, metástasis o infección aguda y pueden causar el fallecimiento si no se tratan.

En la insuficiencia suprarrenal primaria crónica, por el contrario, los síntomas y signos típicos incluyen una historia más larga de malestar, fatiga, anorexia, pérdida de peso, dolores articulares y de espalda y oscurecimiento de la piel (especialmente en los pliegues de las manos, las superficies extensoras, las cicatrices recientes, la mucosa bucal y vaginal y los pezones). Los pacientes pueden tener antojo de sal y desarrollar preferencias alimentarias inusuales, como beber la salmuera de los pepinillos en vinagre. Las características bioquímicas asociadas en ambas presentaciones (aguda y crónica) consisten en hiponatremia, hipoglucemia, hiperpotasemia, eosinofilia sin explicación aparente y leve uremia prerrenal.

La insuficiencia suprarrenal secundaria crónica se manifiesta de manera similar, pero sin hiperpigmentación ni anomalías de los mineralocorticoides.

DIAGNÓSTICO

Una medición matutina del cortisol sérico es una prueba de cribado barata pero relativamente insensible para la insuficiencia suprarrenal en pacientes que no están gravemente enfermos. El diagnóstico queda prácticamente excluido por valores superiores a 18 µg/dl (unos 500 nmol/l) cuando se miden en inmunoensayos que tienen reactividad cruzada con los precursores del cortisol. El diagnóstico es probable si el valor es inferior a 3 µg/dl (83 nmol/l), independientemente del ensayo.

Sin embargo, tanto los individuos sanos como lo pacientes con insuficiencia suprarrenal pueden tener resultados indeterminados (3-18 µg/dl), que obligan a realizar una evaluación adicional. En la insuficiencia suprarrenal aguda, el valor del cortisol sérico a las pocas horas de despertarse suele ser inapropiadamente normal o inferior a lo normal en el contexto de la hipotensión, en la que los valores de cortisol suelen ser muy superiores a 18 µg/dl.

En los pacientes con una insuficiencia suprarrenal aguda se deberían realizar pruebas adicionales orientadas a descartar una sepsis, metástasis suprarrenales y hemorragia. En las imágenes por RM o TC, las glándulas suprarrenales son pequeñas en las enfermedades autoinmunitarias y grandes en los casos de infección, enfermedad metastásica y hemorragia suprarrenal. El diagnóstico por imagen de las glándulas y otras pruebas también pueden revelar una causa infecciosa o maligna.

Para la insuficiencia suprarrenal crónica, la respuesta del cortisol a la ACTH exógena es una prueba de referencia. En cualquier momento del día se administran 250 µg de ACTH (1-24, cosintropina) por vía intravenosa para proporcionar un estímulo máximo a la glándula suprarrenal; el nivel de cortisol sérico medido 30 y 60 min después debe ser superior a 18 µg/dl si se mide mediante inmunoensayos que reaccionan de forma cruzada con los precursores del cortisol. Cuando se mide mediante técnicas más específicas (p. ej., espectrometría de masas en tándem o inmunoensayo basado en anticuerpos monoclonales), el límite superior de la normalidad se sitúa en torno a 14 µg/dl.[28]

Los valores inferiores a estos puntos de corte indican insuficiencia suprarrenal. Una dosis de 1 µg es igualmente buena para establecer el diagnóstico, si se realiza por la mañana, pero la dificultad de formular una dosis de 1 µg aumenta el riesgo de un resultado falsamente normal. Una prueba de estimulación con metirapona (se administra una dosis de metirapona en función del peso a medianoche y se miden el cortisol y el 11-desoxicortisol a la mañana siguiente) es útil en pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria leve o reciente y que pueden responder a dosis farmacológicas de ACTH. Los valores de 11-desoxicortisol inferiores a 7 µg/dl indican insuficiencia suprarrenal.

La adrenoleucodistrofia cerebral, que aparece en la infancia, se caracteriza por trastornos cognitivos y de la marcha; la forma adulta, la adrenomieloneuropatía, se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

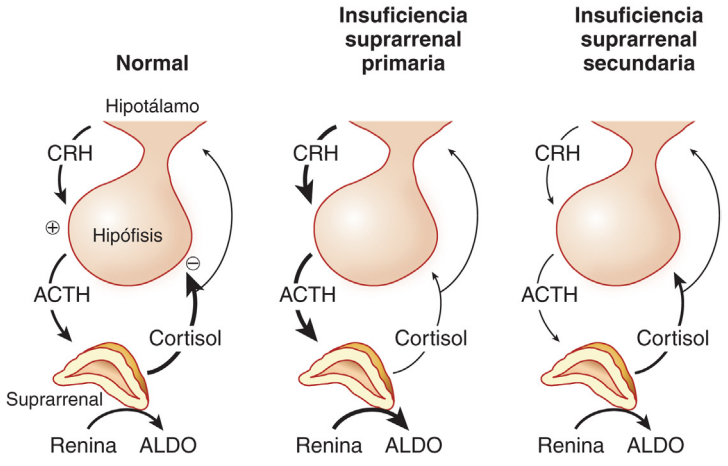

FIGURA 208-7. Fisiología del eje suprarrenal en individuos sanos y en caso de insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria. ***En individuos sanos*** **(normales), la producción de cortisol se estimula por el aumento en la liberación hipotalámica de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que circula por el tallo hipofisario para estimular la secreción de corticotropina (ACTH) y su liberación por las células corticótropas. La ACTH circulante estimula la producción y secreción suprarrenales de cortisol. El cortisol funciona entonces en un mecanismo de retroalimentación negativa para inhibir tanto la CRH como la ACTH.** ***En los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria,*** **la destrucción o sustitución de toda la corteza suprarrenal provoca una disminución de la secreción de cortisol, aldosterona y deshidroepiandrosterona (DHEA, no se muestra) por las glándulas suprarrenales. En consecuencia, disminuye la retroalimentación negativa del cortisol, lo que aumenta la secreción de CRH y ACTH por parte del hipotálamo y de la hipófisis normales. La disminución de los niveles de aldosterona provoca un aumento de los niveles de renina.** ***En los pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria*** **(ALDO), la secreción de ACTH o CRH está reducida debido a la destrucción o sustitución del hipotálamo o la hipófisis o a la alteración del tallo hipofisario. La menor estimulación por ACTH disminuye la secreción de cortisol (y de DHEA, aunque no se muestra) en las suprarrenales. La producción de aldosterona solo resulta afectada de forma mínima por la estimulación de ACTH y las concentraciones siguen siendo normales. El hipotálamo y la hipófisis patológicos no incrementan la secreción de CRH y ACTH en respuesta a la reducción de la retroalimentación negativa del cortisol.**

caracteriza por desmielinización de la médula espinal y de los nervios periféricos. Como una minoría considerable de pacientes de ambos grupos presenta en primer lugar insuficiencia suprarrenal, debe realizarse una prueba de detección selectiva a los pacientes de sexo masculino en la infancia y la adolescencia en caso de insuficiencia suprarrenal para descartar una adrenoleucodistrofia.

Diagnóstico diferencial

Las insuficiencias suprarrenales primaria y secundaria pueden distinguirse midiendo la ACTH plasmática. En la forma primaria, los niveles de ACTH suelen estar por encima del intervalo de referencia y pueden superarlo antes de que la respuesta del cortisol a la estimulación con ACTH exógena sea anómala. Además, la hiperpotasemia y el aumento de la renina son característicos de la insuficiencia suprarrenal primaria, pero no de la secundaria, que se identifica por una concentración de ACTH suprimida o inadecuadamente normal.

Los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria deben someterse a más evaluaciones para determinar su causa. La detección de anticuerpos contra la 21-hidroxilasa identifica a casi todos los pacientes con enfermedad idiopática. En los hombres con resultados negativos, la determinación de los ácidos libres $C_{26:0}$ en plasma detecta la adrenoleucodistrofia. En conjunto, esta estrategia permite identificar la etiología de casi todos los pacientes adultos con insuficiencia suprarrenal idiopática. Se deben realizar pruebas en los pacientes con enfermedad autoinmunitaria para descartar otras deficiencias hormonales, y los que presentan adrenoleucodistrofia requieren una evaluación neurológica.

Los pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria no atribuible al uso de glucocorticoides u opiáceos deben someterse a pruebas de imagen de la hipófisis y del hipotálamo para descartar una lesión estructural o infiltrante, así como a pruebas de otra función hipofisaria para descartar deficiencias adicionales. En general no se trata de enfermedades reversibles.

TRATAMIENTO

Insuficiencia suprarrenal aguda

Cuando se sospecha una insuficiencia suprarrenal aguda, la hidrocortisona es el tratamiento de elección, puesto que tiene actividad tanto glucocorticoide como mineralocorticoide.[29] El tratamiento con suero salino por vía intravenosa para expandir el volumen, con glucosa para tratar la hipoglucemia y con 100 mg de hidrocortisona intravenosa comienza justo después de colocar una vía intravenosa y de sacar sangre para analizar el nivel de cortisol.[30]

Insuficiencia suprarrenal crónica

El tratamiento de la insuficiencia suprarrenal crónica se dirige a aportar la sustitución fisiológica de los esteroides. La sustitución de los glucocorticoides se consigue con la administración de 10-12 mg/m^2 de hidrocortisona diarios en una o tres dosis por vía oral, que intentan imitar la variación diurna fisiológica de las concentraciones de cortisol. La hidrocortisona ofrece la ventaja de su presentación en comprimidos de múltiples dosis, lo que permite un ajuste muy preciso y repartir la dosis diaria. Lo ideal es administrar la dosis matinal lo antes posible tras despertarse; para los pacientes que se sienten sumamente fatigados por la mañana antes de que el fármaco se absorba, la estrategia de tomar la medicación 30 min antes de levantarse puede ser útil. Algunos datos indican que, en términos de función inmunitaria, aumento de peso y calidad de vida, es preferible una dosis una vez al día.[A3] Aunque muchos pacientes obtienen buenos resultados con una sola dosis diaria, otros refieren un cansancio intenso por la tarde y por la noche. Para estos pacientes puede ser útil un régimen de dosis dividida, en el que se administre alrededor de las 4 de la tarde un tercio de la dosis diaria o dos dosis por la tarde.

También pueden usarse otros glucocorticoides para el tratamiento de sustitución. La prednisona (4-7 mg/día) tiene la ventaja de una semivida larga y puede resultar especialmente útil en los pacientes con cansancio al atardecer y por la noche. La dexametasona se utiliza con poca frecuencia porque es difícil recomendar una dosis de sustitución específica y porque existen pocas opciones de dosis fijas.

Casi todos los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria necesitan también el mineralocorticoide fludrocortisona de 50 a 300 µg/día. La dosis se ajusta hasta que la actividad plasmática de la renina sea normal. Debe animarse a los pacientes a salar sus alimentos y a no limitar la ingesta de sal. Algunos pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria también tienen niveles séricos de DHEA disminuidos, pero las pruebas son insuficientes para apoyar su sustitución rutinaria.

Garantizar la dosis adecuada

Educación del paciente

Todos los pacientes que reciben terapia de sustitución crónica con glucocorticoides deben ser instruidos sobre la obligación de tomar los glucocorticoides tal como se les han prescrito y sobre que, si se deja de tomar la medicación o existen problemas con su absorción, se puede producir una crisis suprarrenal y, posiblemente, el fallecimiento. Los pacientes deben llevar una pulsera o collar de información médica. Es importante educar a los pacientes y a sus familias sobre el ajuste de glucocorticoides durante condiciones de estrés fisiológico, incluida la administración de emergencia de glucocorticoides intramusculares.

Dosis en casos de estrés

Los pacientes que se están recuperando de una supresión suprarrenal causada por glucocorticoides exógenos deben recibir un tratamiento diario de sustitución de glucocorticoides y esteroides suplementarios en momentos de estrés fisiológico, dependiendo del grado de deterioro, hasta que el eje suprarrenal hipofisario se recupere, lo que puede llevar semanas o meses.[31,32] La dosis diaria de glucocorticoides orales suele duplicarse en caso de estados fisiológicos «estresantes», como fiebre, náuseas y diarrea, aunque esta práctica puede conducir a una sobremedicación crónica por parte del paciente debido a una interpretación libre de lo que constituye estrés físico. Por tanto, debe reforzarse periódicamente la educación sobre cuándo y cómo cambiar la dosis de esteroides, preferiblemente con material escrito, y hay que hacer hincapié en los peligros de un exceso de esteroides. Si el paciente está vomitando, tiene diarrea grave o se ha desmayado, deben administrarse glucocorticoides intramusculares (p. ej., 50 a 100 mg de hidrocortisona) antes de trasladarlo a un centro médico.

La dosis de glucocorticoides se aumenta en función de la situación de estrés. Durante situaciones de máximo estrés (p. ej., crisis suprarrenal, cirugía mayor, traumatismo, trabajo de parto y parto), los estudios farmacológicos sugieren que un bolo intravenoso inicial de hidrocortisona de 50 a 100 mg seguido de una infusión continua de 200 mg durante 24 h es la mejor cobertura.[33] La dosis suele disminuirse un 50% cada día si el paciente se estabiliza. En casos de estrés más moderado, como en la colecistectomía, se administran 75-100 mg de hidrocortisona el día de la cirugía y la dosis se disminuye más deprisa. Los pacientes sometidos a un estrés mínimo, como extracción dental o intervenciones ortopédicas quirúrgicas cortas, pueden no necesitar ningún suplemento adicional.

Evaluación para asegurar la dosis adecuada

La evaluación clínica es la mejor forma de juzgar si la dosis de glucocorticoides es correcta. Los síntomas de insuficiencia suprarrenal mejoran con el tratamiento adecuado. El desarrollo de características cushingoides o de osteopenia indica un exceso considerable o leve de terapia sustitutiva, respectivamente. La presencia de síntomas de insuficiencia suprarrenal (fatiga, anorexia, pérdida de peso) indica que el tratamiento sustitutivo es deficiente. En las mujeres, la sustitución con DHEA aumenta los niveles de testosterona, de modo que el hirsutismo, el acné u otros signos de exceso de andrógenos pueden sugerir un exceso de la terapia sustitutiva.

En la insuficiencia suprarrenal primaria, la sustitución adecuada reduce los niveles plasmáticos de ACTH, aunque permanecen elevados en el rango de 100-200 pg/ml. Sin embargo, los valores de renina se normalizan por completo y pueden usarse para valorar la idoneidad de la sustitución con mineralocorticoides. Aunque la hidrocortisona es cortisol, los valores del cortisol plasmático no deben usarse para controlar el tratamiento, porque el aclaramiento de la circulación sanguínea es rápido y los valores circulantes son bajos durante la mayor parte del día.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Limumpornpetch P, Morgan AW, Tiganescu A, et al. The effect of endogenous Cushing's syndrome on all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107:2377-88.
2. Schernthaner-Reiter MH, Siess C, Micko A, et al. Acute and life-threatening complications in Cushing syndrome: prevalence, predictors, and mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106 e2035-e1046.
3. Braun LT, Vogel F, Zopp S, et al. Whom should we screen for Cushing syndrome? The Endocrine Society Practice guideline recommendations 2008 revisited. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107:e3723-30.
4. Savas M, Mehta S, Agrawal N, et al. Approach to the patient: diagnosis of Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107:3162-74.
5. Galm BP, Qiao N, Klibanski A, et al. Accuracy of laboratory tests for the diagnosis of Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:2081-94.
6. Debono M, Elder CJ, Lewis J, et al. Home waking salivary cortisone to screen for adrenal insufficiency. *NEJM Evid*. 2023;2.
7. Petersenn S. Biochemical diagnosis of Cushing's disease: screening and confirmatory testing. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35:101519.
8. Deutschbein T, Reimondo G, Di Dalmazi G, et al. Age-dependent and sex-dependent disparity in mortality in patients with adrenal incidentalomas and autonomous cortisol secretion: an international, retrospective, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10:499-508.
9. Vaduva P, Bonnet F, Bertherat J. Molecular basis of primary aldosteronism and adrenal Cushing syndrome. *J Endocr Soc*. 2020;4:bvaa075.
10. Brönimann S, Garstka N, Remzi M, et al. Treatment of adrenocortical carcinoma: oncological and endocrine outcomes. *Curr Opin Urol*. 2023;33:50-8.
11. Tritos NA. Adrenally directed medical therapies for Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:16-25.
12. Papakokkinou E, Olsson DS, Chantzichristos D, et al. Excess morbidity persists in patients with Cushing's disease during long-term remission: a Swedish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:2616-24.
13. Kebebew E. Adrenal incidentaloma. *N Engl J Med*. 2021;384:1542-51.
14. Bancos I, Prete A. Approach to the patient with adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:3331-53.
15. Kjelibom A, Lindgren O, Puvaneswaralingam S, et al. Association between mortality and levels of autonomous cortisol secretion by adrenal incidentalomas. *Ann Intern Med*. 2021;174:1041-9.
16. Elhassan YS, Alahdab F, Prete A, et al. Natural history of adrenal incidentalomas with and without mild autonomous cortisol excess: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2019;171:107-16.
17. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, et al. The unrecognized prevalence of primary aldosteronism: a cross-sectional study. *Ann Intern Med*. 2020;173:10-20.
18. Alam S, Kandasamy D, Goyal A, et al. High prevalence and a long delay in the diagnosis of primary aldosteronism among patients with young-onset hypertension. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;94:895-903.
19. Wannachalee T, Lieberman L, Turcu AF. High prevalence of autonomous aldosterone production in hypertension: how to identify and treat it. *Curr Hypertens Rep*. 2022;24:123-32.
20. Nanba K, Rainey WE. Genetics in endocrinology: impact of race and sex on genetic causes of aldosterone-producing adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2021;185:R1-R11.
21. William TA, Reincke M. Management of endocrine disease: diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited. *Eur J Endocrinol*. 2018;179:R19-29.
22. Turcu AF, Auchus R. Approach to the patient with primary aldosteronism: utility and limitations of adrenal vein sampling. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:1195-208.
23. Engelen M, Kemp S, Eichler F. Endocrine dysfunction in adrenoleukodystrophy. *Handb Clin Neurol*. 2021;182:257-67.
24. Auer MK, Nordenström A, Lajic S, et al. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2023;401:227-44.
25. Donegan D, Bancos I. Opioid-induced adrenal insufficiency. *Mayo Clin Proc*. 2018;93:937-44.
26. Hahner S, Ross RJ, Arlt W, et al. Adrenal insufficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:19.
27. Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, et al. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2021;397:613-29.
28. Javorsky BR, Raff H, Carroll TB, et al. New cutoffs for the biochemical diagnosis of adrenal insufficiency after ACTH stimulation using specific cortisol assays. *J Endocr Soc*. 2021;5:bvab022.
29. Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal crisis. *N Engl J Med*. 2019;381:852-61.
30. Reddy P. Diagnosis and management of adrenal insufficiency in hospitalized patients. *Am J Ther*. 2021;28:e238-44.
31. Laugesen K, Broersen LHA, Hansen SB, et al. Management of endocrine disease: glucocorticoid-induced adrenal insufficiency: replace while we wait for evidence? *Eur K Endocrinol*. 2021;184:R111-22.
32. Borresen SW, Klose M, Glintborg D, et al. Approach to the patient with glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107:2065-76.
33. Prete A, Taylor AE, Bancos I, et al. Prevention of adrenal crisis: cortisol responses to major stress compared to stress dose hydrocortisone delivery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:2262-74.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PRONÓSTICO

Incluso en pacientes con insuficiencia suprarrenal crónica bien instruidos, la incidencia de crisis suprarrenales es de 8,3 por cada 100 paciente-años. Causas desencadenantes frecuentes son, entre otras, las infecciones gastrointestinales, la fiebre y el estrés emocional (aproximadamente el 20% de los casos cada una), pero el dolor importante, la cirugía, la actividad física extenuante, el calor y el embarazo son otros factores desencadenantes. Alrededor del 6% de las crisis son mortales.

DEFICIENCIA DE MINERALOCORTICOIDES

El hipoaldosteronismo puede clasificarse como un estado con nivel de renina bajo-normal o alto midiendo la actividad de renina plasmática tras 4 h de bipedestación. La deficiencia de renina es la causa más frecuente de hipoaldosteronismo y la mayoría de las veces se produce en pacientes de edad avanzada con nefropatía leve no oligúrica y que suelen tener diabetes insulinodependiente y una posible nefropatía diabética. Los antiinflamatorios no esteroideos, los inhibidores de la calcineurina, otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, así como la disfunción autónoma asociada al reposo prolongado en cama también pueden provocar un hipoaldosteronismo hiporreninémico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Pocas características clínicas se asocian a la deficiencia de mineralocorticoides, por lo que suele sospecharse cuando los resultados de laboratorio revelan hiperpotasemia, hiponatremia y una leve alcalosis metabólica. Si se descarta una deficiencia de glucocorticoides, se establece el diagnóstico de hipoaldosteronismo aislado si el nivel circulante de aldosterona es inadecuadamente bajo.

Los estados de hipoaldosteronismo hiperreninémicos incluyen las hiperplasias suprarrenales congénitas con deficiencia de mineralocorticoides y la insuficiencia suprarrenal primaria, tratada con sustitución mediante glucocorticoides puros.

El tratamiento de estos trastornos consiste en la sustitución de sodio con al menos 10 mEq/kg/día, lo que equivale a alrededor de los 4 g de cloruro sódico de una dieta típica en EE. UU. Para las personas que no siguen esa dieta, por lo general los ancianos y los jóvenes, puede administrarse fludrocortisona en las mismas dosis usadas en la insuficiencia suprarrenal primaria.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Lacroix A, Gu F, Gallardo W, et al. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:17-26.

A2. Pivonello R, Fleseriu M, Newell-Price J, et al. Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a double-blind, randomised withdrawal phase. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:748-61.

A3. Isidori AM, Venneri MA, Graziadio C, et al. Effect of once-daily, modified-release hydrocortisone versus standard glucocorticoid therapy on metabolism and innate immunity in patients with adrenal insufficiency (DREAM): a single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:173-85.

209 MÉDULA SUPRARRENAL, CATECOLAMINAS Y FEOCROMOCITOMA

WILLIAM F. YOUNG JR

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

MÉDULA SUPRARRENAL Y CATECOLAMINAS

La médula suprarrenal ocupa la zona central de la glándula suprarrenal. Las células adrenomedulares se denominan células cromafines porque se tiñen de marrón con sales de cromo. Las células cromafines se diferencian en el centro de la glándula suprarrenal en respuesta al cortisol; algunas de estas células también migran para formar los paraganglios.[1] La mayor acumulación de células cromafines fuera de la médula suprarrenal se localiza cerca del nivel de la arteria mesentérica inferior y se denomina órgano de Zuckerkandl.

Las *catecolaminas* son las sustancias que contienen catecol (*o*-hidroxibenceno) y una cadena lateral con un grupo amino, el núcleo catecol (e-fig. 209-1). La adrenalina, que se sintetiza y almacena en la médula suprarrenal, se libera en la circulación sistémica. La noradrenalina se sintetiza y almacena no solo en la médula suprarrenal, sino también en los nervios simpáticos periféricos. La dopamina es el precursor de la noradrenalina y se encuentra en la médula suprarrenal y en los nervios simpáticos periféricos.

Las catecolaminas ejercen muchas acciones cardiovasculares y metabólicas, como el aumento de la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la contractibilidad miocárdica y la velocidad de conducción cardíaca. Existen tres tipos de receptores adrenérgicos que median sus acciones biológicas: α, β y DA. Sus subtipos de receptores son α_1, α_2, β_1, β_2, β_3, DA_1 y DA_2. El subtipo α_1 es un receptor postsináptico que media la contracción vascular y del músculo liso; su estimulación causa vasoconstricción e hipertensión. Los receptores α_2 se localizan en las terminaciones nerviosas simpáticas presinápticas y, cuando se activan, inhiben la liberación de noradrenalina; su estimulación inhibe las señales simpáticas centrales y causa hipotensión. La estimulación del receptor β_1 produce efectos inótropos y cronótropos positivos en el corazón, aumento de la secreción de renina en el riñón y lipólisis en los adipocitos, así como broncodilatación, vasodilatación en el músculo esquelético, glucogenólisis y aumento de la liberación de noradrenalina a partir de las terminaciones nerviosas simpáticas. El receptor β_3 regula el gasto energético y la lipólisis. Los receptores DA_1 se localizan en los vasos cerebrales, renales, mesentéricos y coronarios; su estimulación causa vasodilatación en esos lechos vasculares. Los receptores DA_2 son presinápticos y se localizan en las terminaciones nerviosas simpáticas, los ganglios simpáticos y el encéfalo; su estimulación inhibe la liberación de noradrenalina, la transmisión ganglionar y la liberación de prolactina.

Las catecolaminas se sintetizan a partir de la tirosina mediante un proceso de hidroxilación y descarboxilación (v. e-fig. 209-1). La tirosina, que procede de la dieta o se sintetiza a partir de la fenilalanina en el hígado, entra en las neuronas y en las células cromafines por transporte activo. La conversión de tirosina en 3,4-dihidroxifenilalanina (dopa) por la tirosina hidroxilasa es el paso limitante de la síntesis de catecolaminas. La α-metil-*p*-tirosina (metirosina) es un inhibidor de la tirosina hidroxilasa que puede utilizarse terapéuticamente en pacientes con tumores secretores de catecolaminas. La L-aminoácido aromático descarboxilasa cataliza la descarboxilación de dopa para dar dopamina. La dopamina es transportada activamente a las vesículas granuladas, donde es hidroxilada a noradrenalina por la dopamina β-hidroxilasa. Estas reacciones se producen en la vesícula sináptica de las neuronas adrenérgicas y en las células cromafines de la médula suprarrenal. En esta última, la noradrenalina se libera del gránulo al citoplasma, donde la feniletanolamina *N*-metiltransferasa la convierte en adrenalina. La expresión de feniletanolamina *N*-metiltransferasa se regula de forma positiva por los glucocorticoides. Por lo tanto, los tumores secretores de catecolaminas que secretan sobre todo adrenalina se localizan en la médula suprarrenal. En el tejido medular normal, la adrenalina supone alrededor del 80% de las catecolaminas liberadas.

La semivida biológica de las catecolaminas circulantes oscila entre 10 y 100 s, por lo que las concentraciones plasmáticas de catecolaminas pueden fluctuar ampliamente. Las catecolaminas desaparecen de la circulación bien por recaptación en las terminaciones nerviosas simpáticas, bien por metabolismo a través de dos vías enzimáticas (v. e-fig. 209-1), seguido por sulfoconjugación y excreción renal. Casi el 90% de las catecolaminas liberadas en las sinapsis simpáticas se recuperan localmente por las terminaciones nerviosas (captación 1). La primera captación puede bloquearse por cocaína, antidepresivos tricíclicos y fenotiacinas. Los tejidos extraneuronales también captan catecolaminas (es decir, captación 2). La mayoría de estas catecolaminas se metabolizan por la catecol-*O*-metiltransferasa. La metanefrina y la normetanefrina son oxidadas por la monoaminooxidasa para producir ácido vainillilmandélico mediante desaminación oxidativa. La monoaminooxidasa también puede oxidar la adrenalina y la noradrenalina para producir ácido 3,4-dihidroximandélico, que después se convierte por la catecol-*O*-metiltransferasa en ácido vainillilmandélico. En la vesícula de almacenamiento, la noradrenalina está protegida del metabolismo por la monoaminooxidasa. Tanto la monoaminooxidasa como la catecol-*O*-metiltransferasa metabolizan la dopamina para obtener ácido homovainíllico (v. e-fig. 209-1).

FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA

DEFINICIÓN

Los tumores secretores de catecolaminas que se originan en las células cromafines de la médula suprarrenal y los ganglios simpáticos se denominan feocromocitomas y paragangliomas secretores de catecolaminas extrasuprarrenales, respectivamente. Como los tumores tienen presentaciones clínicas similares y se tratan de forma parecida, muchos médicos utilizan el término *feocromocitoma* para denominar a ambos. Sin embargo, la distinción entre feocromocitoma y paraganglioma es importante debido a los diferentes riesgos de transformación maligna y a los diferentes enfoques de las pruebas genéticas para las neoplasias asociadas.[2]

EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores secretores de catecolamina son poco frecuentes, con una incidencia anual de dos a ocho casos por millón de personas. En las últimas 3 décadas, la incidencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

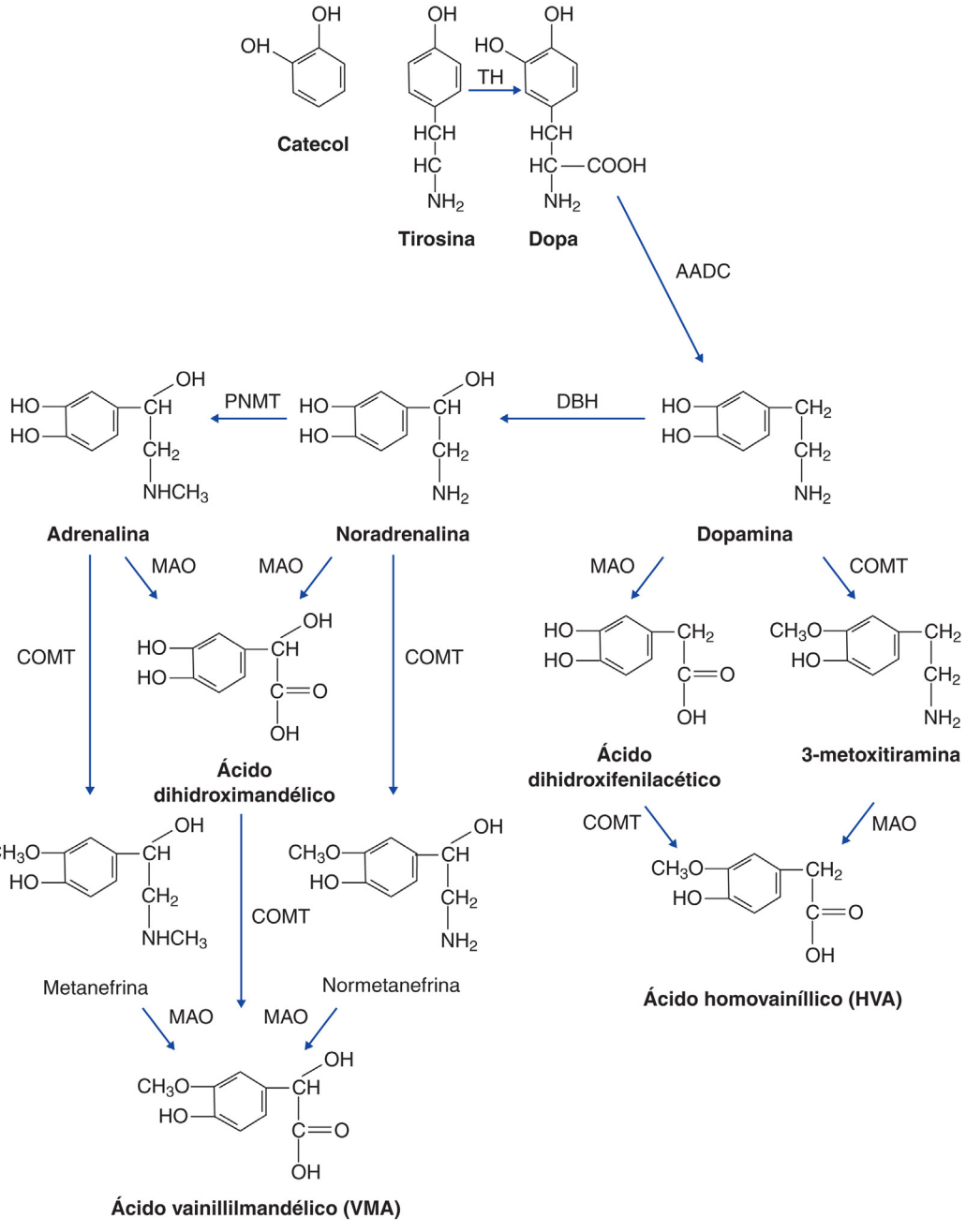

E-FIGURA 209-1. Vías biosintéticas y metabólicas de las catecolaminas. El término catecolamina procede de la estructura catecol (*o*-dihidroxibenceno) y una cadena lateral con un grupo amino, el núcleo catecol *(parte superior izquierda)*. La tirosina se convierte en 3,4-dihidroxifenilalanina (dopa) mediante la tirosina hidroxilasa (TH), que constituye el paso limitante. La L-aminoácido aromático descarboxilasa (AADC) convierte la dopa en dopamina. Esta se hidroxila para producir noradrenalina mediante la dopamina β-hidroxilasa (DBH). La noradrenalina se convierte en adrenalina por la feniletanolamina *N*-metiltransferasa (PNMT); el cortisol sirve como cofactor para la PNMT y esa es la razón por la que los feocromocitomas secretores de adrenalina se localizan casi exclusivamente en la médula suprarrenal. El metabolismo de las catecolaminas tiene lugar a través de dos vías enzimáticas. La catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) convierte la adrenalina en metanefrina y la noradrenalina en normetanefrina por meta-*O*-metilación. La metanefrina y la normetanefrina se oxidan por la monoaminooxidasa (MAO) para producir ácido vainillilmandélico mediante desaminación oxidativa. La monoaminooxidasa también puede oxidar la adrenalina y la noradrenalina para producir ácido dihidroximandélico que después se convierte por la COMT en ácido vainillilmandélico. La dopamina también se metaboliza por la monoaminooxidasa y la COMT para obtener el metabolito final, el ácido homovainíllico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

diagnosticada de estos tumores se multiplicó aproximadamente por cinco debido a tumores incidentales más pequeños (incidentalomas suprarrenales; cap. 208) detectados en exploraciones radiográficas en pacientes con pocos o ningún síntoma.[3] Los tumores secretores de catecolaminas se producen con la misma frecuencia en mujeres y en hombres, sobre todo en la tercera, cuarta y quinta décadas de la vida. Estos tumores son infrecuentes en niños; cuando se detectan, pueden ser multifocales, extrasuprarrenales, metastásicos y pueden asociarse a un síndrome hereditario.[4]

BIOPATOLOGÍA

Genética

Aproximadamente el 40% de los pacientes con tumores secretores de catecolamina presentan variantes patógenas de la línea germinal (mutaciones hereditarias presentes en todas las células del organismo) en genes asociados a la enfermedad genética.[5] Los tumores secretores de catecolaminas hereditarios suelen aparecer a una edad más temprana que las neoplasias esporádicas. El feocromocitoma esporádico se diagnostica por lo general por los síntomas o se detecta de forma accidental en la tomografía computarizada,[6] mientras que el feocromocitoma y el paraganglioma sindrómicos suelen diagnosticarse en una fase más temprana de la enfermedad debido a la monitorización bioquímica o a las pruebas genéticas.

Neoplasia endocrina múltiple

La neoplasia endocrina múltiple (MEN) de tipo 2A es un trastorno autosómico dominante (cap. 212). El fenotipo incluye feocromocitoma suprarrenal en el 50% (generalmente bilateral y a veces asincrónico), carcinoma medular de tiroides en el 100%, hiperparatiroidismo en el 20 al 30% y liquen amiloidosis cutánea en el 5%. El carcinoma medular de tiroides suele detectarse antes que el feocromocitoma. Se han documentado numerosas variantes patógenas activadoras en el protooncogén *RET* en personas con MEN de tipo 2A.

La MEN de tipo 2B, que también es un trastorno autosómico dominante, representa aproximadamente el 5% de todos los casos de MEN de tipo 2. El fenotipo engloba feocromocitoma en el 50% (normalmente bilateral), carcinoma medular de tiroides agresivo en el 100%, neuromas mucosos (que suelen afectar a la lengua, los labios y los párpados) en la mayoría de los pacientes, engrosamiento de los nervios corneales, ganglioneuromatosis intestinal y hábito marfanoide. Los tumores asociados a MEN 2B están causados por variantes patógenas en el dominio intracelular de la proteína RET (cap. 212).

Enfermedad de von Hippel-Lindau

La enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) (cap. 385) es un trastorno autosómico dominante en el que casi el 100% de los pacientes presentan una variante patógena identificable en el gen supresor de tumores VHL.[7] Ciertas mutaciones *missense* parecen estar asociadas a una presentación «solo feocromocitoma». La enfermedad se caracteriza por feocromocitoma (frecuentemente bilateral), paraganglioma (base del cráneo, mediastínico, abdominal, pélvico), hemangioblastoma (que afecta al cerebelo, la médula espinal o el tronco encefálico), angioma retiniano, carcinoma de células renales claras, tumor neuroendocrino pancreático, tumor del saco endolinfático del oído medio, cistoadenoma seroso del páncreas y cistoadenoma papilar del epidídimo y del ligamento ancho. El feocromocitoma se da en alrededor del 10 al 20% de los pacientes con la enfermedad.

Neurofibromatosis

La neurofibromatosis de tipo 1 (cap. 385) es un trastorno autosómico dominante causado por variantes patógenas inactivadoras del gen supresor de tumores *NF1*. Se caracteriza por neurofibromas, múltiples manchas café con leche, pecas axilares e inguinales, hamartomas del iris (es decir, nódulos de Lisch), anomalías óseas, gliomas del sistema nervioso central, feocromocitoma y paraganglioma, macrocefalia y déficits cognitivos. La expresión de cada una de estas alteraciones es variable. Alrededor del 3% de los pacientes desarrollan tumores secretores de catecolaminas. En estos pacientes, el tumor suele ser un feocromocitoma suprarrenal benigno solitario, a veces un feocromocitoma suprarrenal bilateral y en raras ocasiones un paraganglioma abdominal.

Paraganglioma familiar

El paraganglioma familiar es un trastorno autosómico dominante caracterizado por paragangliomas que se localizan en la base del cráneo y el cuello, tórax, abdomen y pelvis. La mayoría de los casos de paraganglioma familiar están causados por variantes patógenas en los genes de la subunidad de la succinato deshidrogenasa (succinato:ubiquinona oxidorreductasa) *(SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, SDHA),* que componen porciones del complejo mitocondrial II. En los pacientes con variantes patógenas de *SDHD,* la penetrancia depende del progenitor de origen de la mutación: la enfermedad no se manifiesta cuando la variante patógena se hereda de la madre, pero es altamente penetrante cuando se hereda del padre, un fenómeno conocido como impronta materna. Se requieren múltiples cofactores para la actividad normal del complejo de la succinato deshidrogenasa, incluido el dinucleótido de flavina adenina en la subunidad SDH1. El dinucleótido de flavina adenina está unido covalentemente a la subunidad SDH1, y la deleción de *SDHAF2* provoca una pérdida completa de la unión del cofactor dinucleótido de flavina adenina (flavinación) de la subunidad SDH1. Al igual que en las familias con variantes patógenas en *SDHD,* las familias con mutaciones de *SDHAF2* también presentan impronta materna y paragangliomas parasimpáticos que suelen producirse en la base del cráneo y el cuello. Los pacientes con variantes patógenas *SDHB* tienen un mayor riesgo de paraganglioma maligno.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas, cuando están presentes, se deben a los efectos farmacológicos de concentraciones excesivas de catecolaminas circulantes (tabla 209-1). La hipertensión típica puede ser sostenida (en aproximadamente la mitad de los pacientes) o paroxística (en aproximadamente un tercio de los pacientes), pero alrededor del 15% de los pacientes tienen una presión arterial normal. Pueden producirse síntomas episódicos en forma de crisis o paroxismos, que pueden ser muy variables en su presentación, pero que suelen comprender latidos cardíacos hiperdinámicos, palidez, temblor, cefalea y diaforesis. La crisis puede empezar con una sensación de «rubor» en el tórax y disnea, seguida de un latido «hiperdinámico» en el tórax que suele progresar a cefalea punzante. La vasoconstricción periférica con una crisis provoca manos y pies fríos o frescos, así como palidez facial. El aumento de la sensación de calor corporal y la sudoración son comunes hacia el final de la crisis. Las crisis pueden ser espontáneas o estar desencadenadas por cambios posturales, ansiedad, fármacos (p. ej., metoclopramida, inhibidores β-adrenérgicos, fármacos anestésicos, corticoesteroides), ejercicio o maniobras que aumentan la presión intraabdominal (p. ej., cambio de postura, levantamiento de peso, defecación, ejercicio, colonoscopia, embarazo, traumatismo). Aunque los tipos de crisis son muy variables, tienden a ser estereotípicas para cada paciente. Pueden producirse varias veces al día o solamente una vez al mes. La duración típica de un ataque de feocromocitoma es de 15 a 20 min, pero puede ser mucho más breve o persistir durante varias horas. El médico debe saber que la mayoría de los pacientes con crisis no presentan un feocromocitoma.

La hiperglucemia en ayunas y la diabetes mellitus están causadas en parte por la inhibición α-adrenérgica de la liberación de insulina.[8] Algunas de las hormonas cosecretadas que pueden dominar la presentación clínica son la corticotropina (síndrome de Cushing; cap. 208), el péptido relacionado con la hormona paratiroidea

TABLA 209-1 SIGNOS Y SÍNTOMAS ASOCIADOS A LOS TUMORES SECRETORES DE CATECOLAMINA

RELACIONADOS CON LAS CRISIS
Ansiedad y miedo de muerte inminente
Cefalea
Diaforesis
Disnea
Dolor epigástrico y torácico
Hipertensión
Náuseas y vómitos
Palidez
Palpitaciones (latido hiperdinámico)
Temblor
CRÓNICOS
Cefalea
Diaforesis
Disnea
Dolor epigástrico y torácico
Eritrocitosis
Estreñimiento (megacolon)
Fatiga
Fenómeno de Raynaud
Fiebre
Frialdad de manos y pies
Hematuria indolora (asociada a paraganglioma de la vejiga urinaria)
Hiperglucemia
Hipertensión
Hipotensión ortostática
Insuficiencia cardíaca-dilatada o miocardiopatía hipertrófica
Livedo reticular
Palpitaciones (latido hiperdinámico)
Pérdida de peso
Retinopatía (grados II a IV)
Síntomas que dependen de la secreción ectópica de hormonas (p. ej., CRH/ACTH, GHRH, PTH-RP, VIP)
Temblor
NO TÍPICO DE FEOCROMOCITOMA
Rubefacción

ACTH, corticotropina; CRH, hormona liberadora de corticotropina; GHRH, hormona liberadora de hormona del crecimiento; PTH-RP, péptido relacionado con la hormona paratiroidea; VIP, polipéptido intestinal vasoactivo.

Modificado de Young WF Jr. Pheochromocytoma: 1926-1993. *Trends Endocrinol Metab*. 1993;4:122-127.

(hipercalcemia; cap. 227), la vasopresina (síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética; cap. 101), el péptido intestinal vasoactivo (diarrea acuosa; cap. 126) y la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (acromegalia; cap. 205) (v. tabla 209-1). La cardiomiopatía (cap. 47) y la insuficiencia cardíaca son las presentaciones sintomáticas del feocromocitoma que con más frecuencia pasan desapercibidas para los clínicos. La miocardiopatía, tanto dilatada como hipertrófica, puede ser totalmente reversible con la resección del tumor. Algunos pacientes con feocromocitoma pueden ser asintomáticos a pesar de los altos niveles circulantes de catecolaminas, probablemente como reflejo o desensibilización de los receptores adrenérgicos debido a la estimulación crónica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico precoz de estos tumores es fundamental debido al riesgo de un paroxismo letal, la posibilidad de curar la hipertensión asociada con la extirpación quirúrgica, la probabilidad del 10% de que el tumor sea maligno y la probabilidad del 40% de que el tumor sea familiar y pueda afectar a miembros de la familia. Debe sospecharse un feocromocitoma en pacientes que presenten uno o más de los siguientes síntomas: episodios hiperadrenérgicos (p. ej., episodios autolimitados de palpitaciones sin esfuerzo, diaforesis, cefalea, temblor o palidez); hipertensión resistente; un síndrome familiar que predisponga a tumores secretores de catecolaminas (p. ej., neoplasia endocrina múltiple de tipo 2, neurofibromatosis de tipo 1, enfermedad de von Hippel-Lindau); antecedentes familiares de feocromocitoma o antecedentes de un feocromocitoma resecado; antecedentes de hipertensión recurrente o espasmos; hipertensión y diabetes; una respuesta presora durante la anestesia, cirugía o angiografía; inicio de la hipertensión antes de los 20 años; y cardiomiopatía dilatada idiopática.

En una tomografía computarizada (TC), una masa suprarrenal descubierta incidentalmente (fig. 209-1) tiene más probabilidades de ser un feocromocitoma si muestra una atenuación precontraste superior a 10 unidades Hounsfield (UH), un marcado realce con el medio de contraste intravenoso con un lavado de contraste lento. En comparación, si el valor de atenuación de la TC sin realce es de 10 UH o menos, la probabilidad de feocromocitoma es tan baja que no es necesario realizar más pruebas para detectarlo.[9] En las imágenes por resonancia magnética (RM), los feocromocitomas se caracterizan por una baja intensidad de señal en las imágenes ponderadas en T1 y una alta intensidad de señal en las imágenes ponderadas en T2. Los cambios quísticos y hemorrágicos, la bilateralidad y el gran tamaño (> 4 cm) son hallazgos típicos.

Diagnóstico diferencial

Muchos trastornos pueden causar síntomas y signos que obligan al médico a realizar pruebas para descartar un feocromocitoma. Estos trastornos abarcan gran parte de la medicina e incluyen trastornos endocrinos (p. ej., hipogonadismo primario; cap. 216), trastornos cardiovasculares (p. ej., hipotensión ortostática idiopática; cap. 386), trastornos psicológicos (p. ej., trastorno de pánico; cap. 362), causas farmacológicas (p. ej., abstinencia de un inhibidor adrenérgico), trastornos neurológicos (p. ej., síndrome de taquicardia ortostática postural; cap. 388) y trastornos varios (p. ej., mastocitosis; cap. 235). De hecho, la mayoría de los pacientes evaluados por un feocromocitoma no lo presentan. Además, las catecolaminas y metanefrinas fraccionadas pueden estar aumentadas en diversas situaciones clínicas: interrupción del consumo de fármacos o drogas (p. ej., clonidina, alcohol), cualquier enfermedad aguda (p. ej., hemorragia subaracnoidea, migrañas, preeclampsia) y la administración de muchas drogas y fármacos (p. ej., antidepresivos tricíclicos, levodopa, cocaína, fenciclidina, dietilamida del ácido lisérgico, anfetaminas, efedrina, seudoefedrina, fenilpropanolamina, isoproterenol) (v. tabla 209-1).



FIGURA 209-1. Imagen de tomografía computarizada abdominal con contraste de una estudiante de segundo año de Medicina de 32 años en la que se aprecia un feocromocitoma descubierto en el periparto. Las metanefrinas plasmáticas fraccionadas eran patológicas: metanefrina, 0,19 nmol/l (normal, < 0,5 nmol/l) y normetanefrina, 28,6 nmol/l (normal, < 0,9 nmol/l). Los niveles en orina de 24 h fueron patológicos: noradrenalina, 781 µg (normal, < 170 µg); adrenalina, 2,4 µg (normal, < 35 µg); dopamina, 197 µg (normal, < 700 µg); metanefrina, 117 µg (normal, < 400 µg), y normetanefrina, 8.760 µg (normal, < 900 µg). La imagen axial muestra una típica masa suprarrenal derecha de 5 cm, que se realza de manera heterogénea, compatible con un feocromocitoma *(flecha)*. Después del bloqueo α- y β-adrenérgico, se resecó un feocromocitoma de 5,3 × 5,0 × 2,0 cm y 40 g mediante laparoscopia.

Pruebas de laboratorio

El diagnóstico debe confirmarse en un análisis de la bioquímica por el aumento de las concentraciones plasmáticas de metanefrinas fraccionadas o de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en la orina de 24 h (fig. 209-2).[10] La medición de las metanefrinas fraccionadas en plasma es atractiva por su sencillez y su alta sensibilidad (96 a 100%), pero su especificidad es solo del 85 al 89% y desciende al 77% en pacientes mayores de 60 años. Teniendo en cuenta la baja prevalencia del feocromocitoma, se calcula que el 97% de los pacientes con hipertensión atendidos en una consulta de atención terciaria y que presentan mediciones anormales de metanefrina fraccionada en plasma no padecen un feocromocitoma. En consecuencia, si los niveles plasmáticos son anormales, el siguiente paso debe ser un método fiable para confirmar un tumor secretor de catecolaminas antes de embarcarse en estudios de localización costosos y que requieren mucho tiempo. El método recomendado es la medición de metanefrinas y catecolaminas fraccionadas en una recogida de orina de 24 h (sensibilidad, 98%; especificidad, 98%). En la actualidad, la mayoría de los laboratorios miden las catecolaminas (dopamina, noradrenalina y adrenalina) y metanefrinas (metanefrina y normetanefrina) fraccionadas mediante cromatografía líquida de alto rendimiento con detección electroquímica o espectroscopia de masas en tándem.[11] Estas técnicas evitan los problemas asociados con el análisis fluorométrico (p. ej., resultados falsos positivos causados por α-metildopa, labetalol, sotalol y contrastes radiológicos).

Aunque se prefiere que los pacientes no reciban medicación durante la evaluación diagnóstica, puede continuarse el tratamiento con la mayoría de los fármacos. Los antidepresivos tricíclicos interfieren con mayor frecuencia en la interpretación de los niveles de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas. Para que el cribado de los tumores secretores de catecolaminas sea eficaz, el tratamiento con antidepresivos tricíclicos y otros fármacos psicoactivos descritos en la tabla 209-2 debe disminuirse e interrumpirse al menos 2 semanas antes de cualquier valoración hormonal. Además, la secreción de catecolaminas puede aumentar normalmente en situaciones de estrés físico o de enfermedad (p. ej., accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, apnea obstructiva del sueño).[12] Por lo tanto, en todos los casos deben valorarse las circunstancias clínicas en las que se miden las catecolaminas y metanefrinas.

Localización de los tumores

Los feocromocitomas sintomáticos se localizan en las glándulas suprarrenales, con un diámetro medio de 4,5 cm (v. fig. 209-1). Los paragangliomas se encuentran donde hay tejido cromafín: a lo largo de la cadena simpática paraaórtica, dentro de los órganos de Zuckerkandl (en el origen de la arteria mesentérica inferior), en la pared de la vejiga urinaria y a lo largo de la cadena simpática cervical o mediastínica. Los paragangliomas de la base del cráneo y la región cervical (p. ej., tumores de los cuerpos carotídeos, tumores glómicos, quimiodectomas) suelen originarse en tejido parasimpático y no suelen secretar un exceso de catecolaminas y metanefrinas, mientras que los paragangliomas del mediastino, abdomen y pelvis suelen originarse en el tejido cromafín simpático y es frecuente que secreten un exceso de catecolaminas y metanefrinas.

No se deben iniciar los estudios de localización hasta que las pruebas bioquímicas hayan confirmado el diagnóstico de tumor secretor de catecolaminas (v. fig. 209-2). Las técnicas de imagen asistidas por ordenador de las glándulas suprarrenales y del abdomen con RM o TC deben ser la primera prueba de localización (sensibilidad > 95%, especificidad > 65%). Aproximadamente el 85% de estos tumores se encuentran en las glándulas suprarrenales y el 95% en el abdomen y la pelvis. Si los resultados de las pruebas de imagen del abdomen son normales, está indicada la localización con una tomografía por emisión de positrones (PET) con ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (DOTA)-octreotato con galio 68 (^{68}Ga-DOTATATO) (v. fig. 209-2). La PET-TC con ^{68}Ga-DOTATATO presenta una tasa de detección de las lesiones del 96-98% y es superior a la gammagrafía con ^{123}I metayodobencilguanidina (^{123}I-MIBG).[13] Si en la TC o la RM se encuentra un feocromocitoma suprarrenal unilateral típico (< 10 cm), es innecesaria una PET-TC con ^{68}Ga-DOTATATO o una MIBG. Si el feocromocitoma suprarrenal mide más de 10 cm de diámetro o si se identifica un paraganglioma en la TC o la RM, está indicada una PET-TC con ^{68}Ga-DOTATATO o una gammagrafía con ^{123}I-MIBG, porque es mayor el riesgo de malignidad y de que haya más paragangliomas. La PET con ^{68}Ga-DOTATATO y la PET con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa son excelentes modalidades de imagen para detectar las metástasis.

Otros procedimientos de localización que también pueden usarse, pero que no suelen solicitarse, son las pruebas de imagen asistidas por ordenador del tórax, base del cráneo y cuello (v. fig. 209-2). Debido a los notables gradientes que existen entre

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

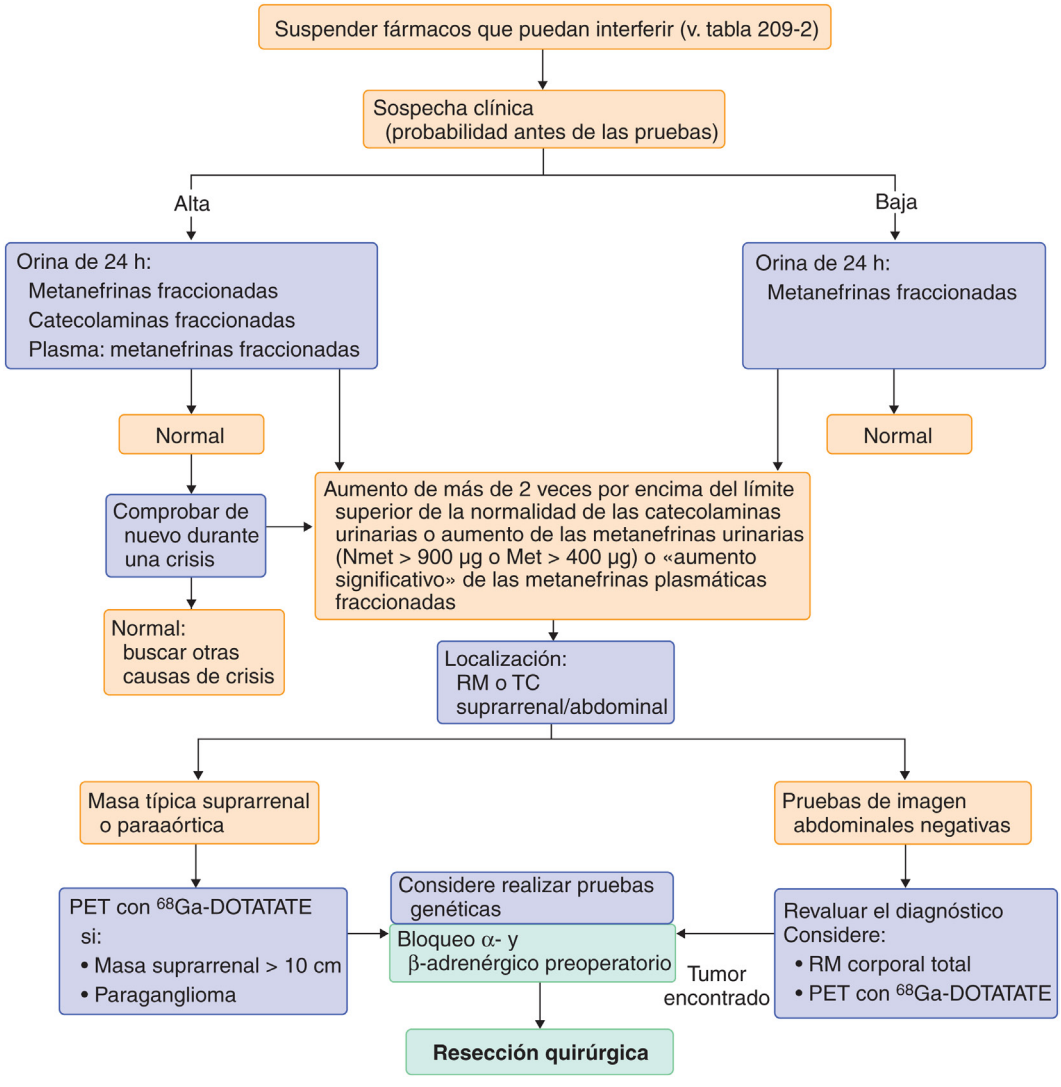

FIGURA 209-2. Evaluación y tratamiento de los tumores secretores de catecolamina. La sospecha clínica está desencadenada por los siguientes criterios: síntomas paroxísticos (sobre todo hipertensión); hipertensión intermitente, anómalamente lábil o refractaria al tratamiento; antecedentes familiares de feocromocitoma o enfermedades asociadas; o detección accidental de una masa suprarrenal. Los detalles se explican en el texto. ^{68}Ga-DOTATATE, ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (DOTA)-octreotato con galio 68; Met, metanefrina; Nmet, normetanefrina; PET, tomografía por emisión de positrones; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada. (Modificado de Young WF Jr. Pheochromocytoma: 1926-1993. *Trends Endocrinol Metab*. 1993;4:122-127.)

TABLA 209-2 MEDICAMENTOS QUE PUEDEN AUMENTAR LAS CONCENTRACIONES MEDIDAS DE CATECOLAMINAS Y METANEFRINAS

Antidepresivos tricíclicos (incluida la ciclobenzaprina)
Levodopa
Fármacos que contienen agonistas de los receptores adrenérgicos (p. ej., descongestionantes)
Anfetaminas
Buspirona y antipsicóticos
Inhibidores de la monoaminooxidasa (inhibidores de la MAO)
Proclorperacina
Reserpina
Inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina (IRSN)
Interrupción del tratamiento con clonidina y otros fármacos
Etanol

las glándulas suprarrenales en los pacientes sin feocromocitoma, no es útil tomar una muestra de sangre venosa suprarrenal para medir la concentración de catecolaminas en la investigación de un feocromocitoma suprarrenal.

Pruebas genéticas

En todos los pacientes con paraganglioma o feocromocitoma debe considerarse la realización de pruebas genéticas en laboratorios de diagnóstico genético molecular clínicamente aprobados (v. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/). Se recomienda el asesoramiento genético antes de las pruebas para ayudar a las familias a comprender las implicaciones de los resultados de las pruebas genéticas, coordinar las pruebas de las personas en riesgo y ayudar a las familias a resolver los problemas psicosociales que puedan surgir antes, durante o después del proceso de las pruebas.[14]

Se ha informado de más de 15 genes diferentes de susceptibilidad al feocromocitoma y al paraganglioma: *NF1, RET, VHL, SDHD, SDHC, SDHB, EGLN1/PHD2, KIF1B, SDHAF2, IDH1, TMEM127, SDHA, MAX, HIF2A* y el gen *FH* que codifica la fumarato hidratasa. El riesgo de enfermedad familiar es mayor si el paciente presenta uno o más de los siguientes síntomas: paraganglioma, feocromocitomas suprarrenales bilaterales, feocromocitoma suprarrenal unilateral con antecedentes familiares de feocromocitoma o paraganglioma, aparición del feocromocitoma suprarrenal unilateral antes de los 45 años, o hallazgos clínicos que sugieran uno de los trastornos sindrómicos anteriormente comentados.[15,16]

TRATAMIENTO

Tratamiento médico

Algún tipo de preparación farmacológica preoperatoria está indicada para todos los pacientes con neoplasias secretoras de catecolaminas.[17] El bloqueo α- y β-adrenérgico combinado es un enfoque para controlar la presión arterial y prevenir las crisis hipertensivas intraoperatorias.[18] El bloqueo α-adrenérgico debe iniciarse de 7 a 10 días antes de la operación para normalizar la presión arterial y expandir el volumen sanguíneo contraído. En los pacientes con infarto de miocardio reciente, miocardiopatía por catecolaminas y vasculitis inducida por catecolaminas está indicada una mayor duración del bloqueo α-adrenérgico preoperatorio. Debe controlarse la presión arterial con el paciente en sedestación y bipedestación dos veces al día. La presión arterial

debe ser inferior a 120/80 mmHg (en sedestación), con una presión arterial sistólica superior a 90 mmHg (en bipedestación); ambos objetivos pueden modificarse en función de la edad del paciente y de las enfermedades concomitantes. En el segundo o tercer día del bloqueo α-adrenérgico, los pacientes deben comenzar una dieta con gran contenido en sodio (≥ 5.000 mg diarios) debido a la contracción del volumen inducida por las catecolaminas y al ortostatismo asociado con el bloqueo α-adrenérgico. Este grado de expansión de volumen puede estar contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal. Una vez que se ha conseguido un bloqueo α-adrenérgico adecuado, se inicia el bloqueo β-adrenérgico si la frecuencia cardíaca media es mayor de 80 latidos/min.

La fenoxibenzamina, que es el fármaco preferido para controlar la presión arterial y la arritmia en el preoperatorio, es un agente bloqueante α-adrenérgico irreversible, de acción prolongada e inespecífico. La dosis inicial es de 10 mg una o dos veces al día y la dosis se aumenta 10-20 mg en dosis divididas cada 2-3 días según sea necesario para el control de la presión arterial y de las crisis. La dosis final de fenoxibenzamina suele ser de 20-100 mg/día. El fármaco bloqueante α-adrenérgico más selectivo doxazosina (con una dosis inicial de 1 mg a la hora de acostarse) parece ser casi igual de eficaz en términos de seguridad quirúrgica[A1] y se utiliza cada vez más en lugar de la fenoxibenzamina.[19]

Un antagonista β-adrenérgico debe administrarse solo después de que el bloqueo α-adrenérgico sea eficaz, porque el bloqueo β-adrenérgico por sí solo puede agravar la hipertensión debido a la estimulación α-adrenérgica sin oposición. El bloqueo β-adrenérgico preoperatorio está indicado para controlar la taquicardia asociada tanto con las concentraciones altas de catecolaminas circulantes como con el bloqueo α-adrenérgico. El clínico debe tener precaución si el paciente padece asma o insuficiencia cardíaca. El exceso crónico de catecolaminas puede producir una cardiomiopatía que puede hacerse evidente con el inicio del bloqueo β-adrenérgico, dando lugar a un edema pulmonar agudo. Por lo tanto, el bloqueante β-adrenérgico (p. ej., metoprolol de liberación prolongada, 25 mg una vez al día) debe administrarse con precaución y a dosis bajas. Otros agentes que pueden utilizarse para preparar al paciente con feocromocitoma para la cirugía son la α-metil-*p*-tirosina (metirosina)[20] (empezando con 250 mg cada 6 h) y el amlodipino (titulado hasta 20 mg diarios).[A2] A pesar del tratamiento, los pacientes con feocromocitomas presentan más inestabilidad hemodinámica perioperatoria que los pacientes sin feocromocitomas sometidos a cirugía suprarrenal. Las crisis hipertensivas agudas pueden producirse antes de la operación o durante esta y deben tratarse con nitroprusiato sódico, fentolamina o nicardipino por vía intravenosa (cap. 64). Sin embargo, a diferencia de otras causas de crisis hipertensiva, deben evitarse los bloqueantes β-adrenérgicos.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento de elección del feocromocitoma es la resección quirúrgica completa. Las tasas de supervivencia quirúrgica son del 98-100% y dependen mucho del equipo compuesto por el endocrinólogo, el cirujano endocrino y el anestesiólogo. Una cuidadosa preparación farmacológica preoperatoria con fenoxibenzamina o doxazosina es crucial para el éxito del tratamiento. La mayoría de los tumores secretores de catecolaminas son benignos y pueden extirparse por completo. La escisión tumoral suele curar la hipertensión.

El abordaje laparoscópico de la glándula suprarrenal es la técnica de elección para un feocromocitoma intrasuprarrenal solitario menor de 8 cm de diámetro. La experiencia y los conocimientos quirúrgicos resultan clave para evitar la rotura intraoperatoria de la cápsula tumoral. La adrenalectomía laparoscópica para los feocromocitomas debe convertirse en una adrenalectomía abierta en caso de disección difícil, invasión, adherencias o falta de experiencia del cirujano. El abordaje abdominal por la línea media anterior está indicado en paragangliomas abdominales. Los paragangliomas del cuello, el tórax y la vejiga urinaria requieren abordajes especializados.

Tratamiento de las complicaciones

Puede aparecer hipotensión durante la cirugía y después de la resección quirúrgica del feocromocitoma, y debe tratarse con líquidos y coloides, y después con fármacos vasopresores por vía intravenosa si fuera necesario. La hipotensión postoperatoria es menos frecuente en los pacientes que han recibido un tratamiento preoperatorio adecuado mediante bloqueo α-adrenérgico y expansión del volumen. Si se manipularon ambas glándulas suprarrenales durante la cirugía, la insuficiencia suprarrenal debe considerarse una causa posible de hipotensión postoperatoria. Dado que puede producirse hipoglucemia en el postoperatorio inmediato, debe controlarse la glucemia y administrarse líquidos por vía intravenosa que contengan un 5% de glucosa.

PRONÓSTICO

Alrededor de 1-2 semanas después de la cirugía deben medirse los niveles de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en una muestra de orina de 24 h. Si los niveles son normales, debe considerarse que la resección del feocromocitoma ha sido completa. El aumento de los niveles de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas detectado en el postoperatorio es compatible con un tumor residual debido a una segunda lesión primaria o a metástasis ocultas.

Alrededor del 3% de los feocromocitomas recidivan en los 6 años siguientes a lo que se considera una cirugía curativa.[21] La excreción de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en la orina de 24 h o las metanefrinas fraccionadas en el plasma debería comprobarse anualmente, quizá durante toda la vida. Las pruebas bioquímicas anuales valoran la presencia de enfermedad metastásica, de recidiva tumoral en el lecho suprarrenal o la aparición tardía de múltiples tumores primarios. No es necesario realizar un seguimiento con TC o RM a menos que los niveles de metanefrinas o catecolaminas aumenten o que el tumor original se asociara con un exceso mínimo o ausente de catecolaminas o metanefrinas.

FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA METASTÁSICOS

Distinguir entre tumores benignos y malignos secretores de catecolaminas es difícil basándose en las características clínicas, bioquímicas o histopatológicas. En consecuencia, el diagnóstico de malignidad se basa en la documentación de la enfermedad metastásica (p. ej., ganglios linfáticos, hueso, pulmón, hígado). Las metástasis se desarrollan en una mediana de 5,5 años (rango, 0,3 a 53,4 años) tras el diagnóstico inicial. No existe cura para el feocromocitoma y el paraganglioma metastásicos.

El médico debe valorar el ritmo del tumor maligno y establecer el nivel del tratamiento según la agresividad del comportamiento del tumor. Está indicada una estrategia multimodal, multidisciplinar e individualizada para controlar los síntomas dependientes de las catecolaminas, los efectos de masa local y la carga general del tumor.[22] Las lesiones metastásicas deben resecarse, si es posible, para disminuir la carga tumoral. Las lesiones metastásicas esqueléticas que son dolorosas o amenazan la función estructural pueden tratarse con radioterapia externa o ablación térmica, o pueden abordarse quirúrgicamente. La ablación térmica también puede utilizarse para tratar metástasis hepáticas pequeñas (p. ej., de ≤ 3 cm de diámetro). La radioterapia externa también puede utilizarse para tratar lesiones no resecables de tejidos blandos. En casos seleccionados, el octreótido de acción prolongada ha resultado beneficioso bajo el cuidado de expertos. Si la enfermedad metastásica se considera agresiva y la carga tumoral ha superado la que puede manejarse con opciones de tratamiento dirigidas (como el sunitinib bajo supervisión experta),[23] la quimioterapia citotóxica con ciclofosfamida, vincristina y dacarbacina bajo cuidados expertos puede estabilizar la enfermedad. Si la quimioterapia citotóxica resulta ineficaz, el tratamiento puede guiarse por imágenes moleculares, con ^{177}Lu-DOTATATE o ^{131}I-MIBG, según el método que muestre mejor expresión en las imágenes.[24]

La mediana de las supervivencias general y específica de la enfermedad es de 24,6 y 33,7 años, respectivamente. Sin embargo, el 13% de los pacientes mueren en los 5 años posteriores al diagnóstico y la supervivencia más corta se correlaciona con el sexo masculino, la edad avanzada en el momento de la detección del tumor primario, las metástasis sincrónicas, el tamaño más grande del tumor primario, la dopamina elevada y la no extirpación del tumor primario.

FEOCROMOCITOMA EN EL EMBARAZO

El feocromocitoma durante el embarazo puede causar el fallecimiento tanto del feto como de la madre. En una serie, el diagnóstico se realizó antes del embarazo en el 15% de los embarazos, durante el embarazo en el 55% y después del parto en el 30%.[25] El procedimiento de diagnóstico bioquímico es el mismo que para las pacientes no embarazadas. La RM sin realce de gadolinio es la modalidad de imagen preferida. La gammagrafía con ^{123}I-MIBG y el PET-TC con ^{68}Ga-DOTATATE están contraindicados.

El tratamiento de las crisis hipertensivas es el mismo que para las pacientes no embarazadas, excepto por el uso de nitroprusiato, que debe evitarse. La preparación preoperatoria es la misma que en mujeres no embarazadas.

Los resultados adversos se asocian a un feocromocitoma no reconocido durante el embarazo, a tumores en la zona abdominal o pélvica y a un exceso de catecolaminas al menos 10 veces superior al límite superior del rango normal. Para las pacientes diagnosticadas durante el embarazo, la terapia de bloqueo α-adrenérgico se ha asociado a menos resultados adversos, mientras que la cirugía durante el embarazo no se ha asociado a mejores resultados.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Buitenwerf E, Osinga TE, Timmers HJLM, et al. Efficacy of α-blockers on hemodynamic control during pheochromocytoma resection: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:2381-91.

A2. Jaiswal SK, Memon SS, Lila A, et al. Preoperative amlodipine is efficacious in preventing intraoperative HDI in pheochromocytoma: pilot RCT. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:e2907-18.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Fishbein L, Wilkerson MD. Chromaffin cell biology: inferences from the Cancer Genome Atlas. *Cell Tissue Res*. 2018;372:339-46.
2. Turchini J, Cheung VKY, Tischler AS, et al. Pathology and genetics of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Histopathology*. 2018;72:97-105.
3. Ebbehoj A, Stochholm K, Jacobsen SF, et al. Incidence and clinical presentation of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:e2251-61.
4. Neumann HPH, Young Jr WF, Eng C. Pheochromocytoma and paraganglioma. *N Engl J Med*. 2019;381:552-65.
5. Jhawar S, Arakawa Y, Kumar S, et al. New insights on the genetics of pheochromocytoma and paraganglioma and its clinical implications. *Cancers (Basel)*. 2022;14:594.
6. Gruber LM, Hartman RP, Thompson GB, et al. Pheochromocytoma characteristics and behavior differ depending on method of discovery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:1386-93.
7. Crespigio J, Berbel LCL, Dias MA, et al. Von Hippel-Lindau disease: a single gene, several hereditary tumors. *J Endocrinol Invest*. 2018;41:21-31.
8. Krumeich LN, Cucchiara AJ, Nathanson KL, et al. Correlation between plasma catecholamines, weight, and diabetes in pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:e4028-38.
9. Canu L, Van Hemert JAW, Kerstens MN, et al. CT characteristics of pheochromocytoma: relevance for the evaluation of adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:312-8.
10. Tanabe A, Naruse M. Recent advances in the management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Hypertens Res*. 2020;43:1141-51.
11. Jain A, Baracco R, Kapur G. Pheochromocytoma and paraganglioma—an update on diagnosis, evaluation, and management. *Pediatr Nephrol*. 2020;35:581-94.
12. Kline GA, Boyd J, Sadrzadeh HSM, et al. Inpatient measurements of urine metanephrines are indistinguishable from pheochromocytoma: retrospective cohort study. *Am J Med*. 2021;134:1039-46 e3.
13. Kroiss AS. Current status of functional imaging in neuroblastoma, pheochromocytoma, and paraganglioma disease. *Wien Med Wochenschr*. 2019;169:25-32.
14. Martins RG, Carvalho IP. Pheochromocytoma and paraganglioma genetic testing: psychological impact. *Health Psychol*. 2020;39:934-43.
15. Buffet A, Ben Aim L, Leboulleux S, et al. Positive impact of genetic test on the management and outcome of patients with paraganglioma and/or pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:1109-18.
16. Ma Z, Li M, Tong A, et al. Genetic and clinical profiles of pheochromocytoma and paraganglioma: a single center study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:574662.
17. Nölting S, Bechmann N, Taieb D, et al. Personalized management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Rev*. 2022;43:199-239.
18. Zawadzka K, Więckowski K, Małczak P, et al. Selective vs non-selective alpha-blockade prior to adrenalectomy for pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2021;184:751-60.
19. Kuo EJ, Chen L, Wright JD, et al. Phenoxybenzamine is no longer the standard agent used for alpha blockade before adrenalectomy for pheochromocytoma: a national study of 552 patients. *Surgery*. 2023;173:19-25.
20. Gruber LM, Jasim S, Ducharme-Smith A, et al. The role for metyrosine in the treatment of patients with pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:e2393-401.
21. Holscher I, van den Berg TJ, Dreijerink KMA, et al. Recurrence rate of sporadic pheochromocytomas after curative adrenalectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:588-97.
22. Young WF. Metastatic pheochromocytoma: in search of a cure. *Endocrinology*. 2020;161:bqz019.
23. Wang K, Crona J, Beuschlein F, et al. Targeted therapies in pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107:2963-72.
24. Granberg D, Juhlin CC, Falhammar H. Metastatic pheochromocytomas and abdominal paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:e1937-52.
25. Bancos I, Atkinson E, Eng C, et al. Maternal and fetal outcomes in phaeochromocytoma and pregnancy: a multicenre retrospective cohort study and systematic review of literature. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:13-21.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

210 DIABETES MELLITUS

KETAN K. DHATARIYA, GUILLERMO E. UMPIERREZ Y JILL P. CRANDALL

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico crónico caracterizado por concentraciones elevadas de glucosa y alteraciones asociadas en el metabolismo de las grasas, las proteínas y los hidratos de carbono. Los niveles crónicamente elevados de glucosa en sangre aumentan el riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares y microvasculares. La diabetes comprende un grupo de trastornos heterogéneos que cursan con concentraciones elevadas de glucosa en sangre, pero el grupo incluye muchas subcategorías, cada una de las cuales requiere enfoques de prevención, diagnóstico y tratamiento adaptados. Los factores genéticos pueden predisponer o proteger a los individuos de los efectos deletéreos de la hiperglucemia crónica.

Dependiendo del contexto en el que se presente el paciente, la diabetes puede ser una afección aguda potencialmente mortal, un trastorno asociado al embarazo o un trastorno crónico de evolución gradual que, a lo largo de muchos años, conlleva el potencial de causar complicaciones que limitan la vida. Las complicaciones microvasculares y macrovasculares relacionadas con la diabetes se derivan de un control crónico subóptimo de las alteraciones metabólicas, definidas principalmente por la hiperglucemia. El riesgo de desarrollar estas complicaciones puede reducirse significativamente mediante el mantenimiento precoz y agresivo de concentraciones de glucosa en sangre cercanas a las fisiológicas.

El tratamiento de la diabetes puede suponer todo un reto debido a sus diversas presentaciones a lo largo del espectro de edad, al requisito de que la persona con diabetes debe participar activamente en su propio tratamiento y a la evolución de las manifestaciones clínicas en un mismo paciente. Dado que la gravedad de los defectos metabólicos subyacentes no permanece estática, el tratamiento casi siempre requiere cambios a medida que progresa la enfermedad. El tratamiento de la diabetes puede resultar especialmente difícil en poblaciones vulnerables con recursos o acceso limitados a una atención médica adecuada (cap. 4).

DEFINICIÓN

La definición de los distintos tipos de diabetes se basa en su etiología y patogenia (tabla 210-1). La diabetes de tipo 1, causada por una destrucción autoinmunitaria de las células β de los islotes pancreáticos de Langerhans, representa entre el 5 y el 10% de todas las formas de diabetes. La diabetes de tipo 1 no debe denominarse «diabetes de inicio juvenil», porque su aparición puede ser a cualquier edad, y ya no se denomina «diabetes insulinodependiente», aunque normalmente se necesite insulina desde el momento del diagnóstico, porque la diabetes de tipo 2 también puede requerir tratamiento con insulina.

TABLA 210-1 DIFERENCIAS ENTRE LA DIABETES DE TIPO 1 Y LA DIABETES DE TIPO 2

	TIPO 1	TIPO 2
Edad de aparición	Infancia o adulto joven, aunque se puede manifestar a cualquier edad	Edad media o adultos mayores, pero puede estar presente en niños y adolescentes obesos
Antecedentes familiares/factores genéticos	Riesgo genético definido, pero la mayoría de los casos son esporádicos	Importante componente genético, poligénico en la mayoría de los casos
Desencadenantes ambientales	Desconocidos en gran medida	Obesidad, sedentarismo
Necesidad de tratamiento con insulina	Universal	Variable
Frecuencia entre los pacientes diabéticos	5-10%	≈90%
Trastornos asociados	Autoinmunidad y trastornos endocrinos (especialmente tiroides)	Obesidad, hipertensión, dislipidemia, síndrome del ovario poliquístico

La diabetes de tipo 2, que representa más del 90% de todas las formas de diabetes, se caracteriza por un deterioro de la secreción y la acción de la insulina. No debería llamarse «diabetes de inicio en la edad adulta», porque cada vez se diagnostica más en el creciente número de niños y adolescentes obesos. Tampoco debería denominarse «diabetes no insulinodependiente» porque algunos pacientes requieren tratamiento con insulina cuando una combinación de cambio de estilo de vida (es decir, dieta y ejercicio) y medicamentos orales o inyectables no insulínicos resulta insuficiente.

La diabetes gestacional (cap. 221) puede desarrollarse durante el embarazo en mujeres que no tienen un diagnóstico previo de diabetes. Aproximadamente entre el 2 y el 10% de las mujeres embarazadas se ven afectadas, pero su incidencia ha ido en aumento con el incremento de la prevalencia de la obesidad. La diabetes gestacional suele ser el resultado de una alteración de la tolerancia a la glucosa debida a una disfunción de las células β pancreáticas, así como a una alteración de la acción de la insulina (resistencia a la insulina). La diabetes gestacional suele resolverse en el momento del parto, pero las mujeres afectadas tienen hasta un 60% de riesgo de por vida de evolucionar a diabetes de tipo 2.

La diabetes también puede estar causada por enfermedades del páncreas exocrino, como (aunque no exclusivamente) la pancreatitis (cap. 130), los traumatismos, la fibrosis quística (cap. 77), las enfermedades neoplásicas (cap. 180), la diabetes de nueva aparición tras un trasplante y la deposición de hierro en la hemocromatosis (cap. 196). La presencia de un exceso de hormonas contrarreguladoras, por ejemplo, el síndrome de Cushing (cap. 208), la acromegalia (cap. 205), el glucagonoma (cap. 213) y el feocromocitoma (cap. 209), puede inducir resistencia a la insulina y causar diabetes de tipo 2. La hiperglucemia también puede estar asociada al uso de ciertos fármacos, incluidos los que empeoran la resistencia a la insulina (p. ej., glucocorticoides, ácido nicotínico, diuréticos tiacídicos) y los que deterioran la función de las células β (p. ej., pentamidina, diazóxido, interferón γ). Los agentes quimioterapéuticos, en particular los inhibidores del punto de control inmunitario, también pueden inducir diabetes de tipo 1 o de tipo 2.[1] Los defectos monogénicos incluyen la diabetes neonatal y la diabetes de aparición en la madurez de la juventud (v. «Biopatología»).

En EE. UU., unos 34 millones de adultos mayores de 18 años padecen diabetes, lo que supone una prevalencia de entre el 13 y el 14%, de la que aproximadamente el 95% es de tipo 2. Cada año se diagnostica diabetes a cerca del 0,7% de los adultos estadounidenses. Antes de la pandemia del síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), la diabetes era la séptima causa de muerte, responsable de casi 90.000 fallecimientos al año. En todo el mundo, las cifras son asombrosas. Más de 500 millones de adultos padecen diabetes, lo que representa una prevalencia de aproximadamente el 10%, y cerca del 75% de las personas afectadas se encuentran en países de ingresos bajos y medios.

BIOPATOLOGÍA

El mantenimiento de una concentración constante de glucosa en sangre es esencial para la fisiología normal y, en particular, para el sistema nervioso central, ya que el cerebro no puede sintetizar ni almacenar la cantidad de glucosa necesaria para su funcionamiento normal. Una concentración normal de glucosa en sangre requiere un equilibrio entre la producción endógena de glucosa por el hígado y los riñones y la utilización de glucosa por los tejidos periféricos. La insulina, que es la principal hormona glucorreguladora, inhibe la producción hepática de glucosa y estimula la captación de glucosa periférica.

La insulina se sintetiza inicialmente como preproinsulina en los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso de las células β de los islotes pancreáticos. A continuación se modifica postraduccionalmente a proinsulina, que a su vez se transporta al aparato de Golgi, donde se empaqueta en gránulos secretores. La proinsulina se modifica postraduccionalmente por escisión en concentraciones equimolares de insulina y un segmento conector (péptido C) en los gránulos secretores. Un aumento del nivel de glucosa plasmática provoca la estimulación de la secreción de insulina y la liberación de cantidades equimolares de insulina y péptido C (así como una pequeña cantidad de proinsulina) en la vena porta hepática. Una gran parte de la insulina se une a su receptor hepático y se metaboliza durante su «primer paso» por el hígado. El péptido C, en comparación, es mucho menos propenso al metabolismo hepático, es un mejor reflejo de la secreción de insulina y, por lo tanto, es útil como biomarcador para cuantificar la secreción de insulina. Sin embargo, el péptido C en sí mismo tiene una utilidad limitada en el diagnóstico clínico o el tratamiento de la diabetes (fig. 210-1).

El principal regulador de la secreción de insulina es la glucosa (e-fig. 210-1). Estas células captan la glucosa a través del sistema de transportador de la glucosa GLUT2 y luego la fosforilan a glucosa-6-fosfato por una glucocinasa específica de los islotes. La glucocinasa puede considerarse el «sensor de glucosa» de la célula β, y las mutaciones de esta enzima conducen a la diabetes de tipo 2 de inicio en la madurez de los jóvenes. La conversión de glucosa en glucosa-6-fosfato provoca un aumento secuencial del adenosín trifosfato (ATP) intracelular y el cierre de los canales de potasio dependientes del ATP (K_{ATP}) en la membrana de la célula β. El canal K_{ATP} suele estar abierto en estado de ayuno y está formado por el receptor de sulfonilurea 1 (SUR1) y una subunidad del canal de potasio entrante, Kir6.2. El aumento de las concentraciones de ATP provoca el cierre del canal K_{ATP}, lo que causa la despolarización de la membrana y la entrada de calcio. El calcio se une a la calmodulina, que activa la cinasa de cadena ligera de miosina, lo que

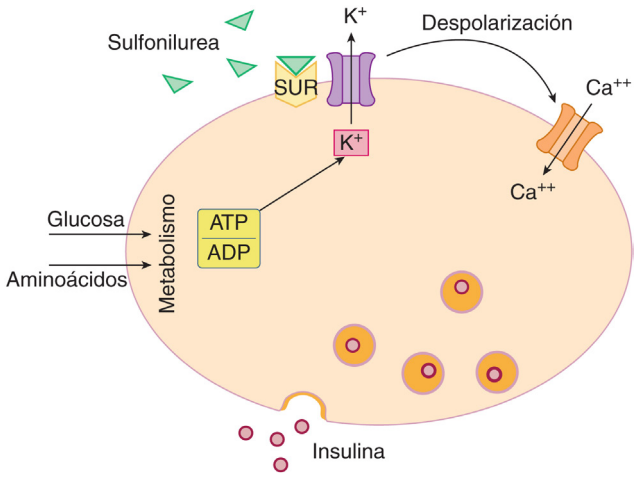

E-FIGURA 210-1. Regulación de la secreción de insulina por los nutrientes. La glucosa es captada por la célula β por el transportador de glucosa GLUT2 y es metabolizada inicialmente por fosforilación por la glucocinasa a glucosa-6-fosfato. El aumento de glucosa-6-fosfato conduce a un incremento del ATP intracelular y a un aumento de la relación ATP/ADP citoplásmica, lo que provoca el cierre del canal de potasio dependiente de ATP (K_{ATP}), seguido de la despolarización de la membrana y la posterior apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje. La entrada de calcio moviliza la fusión de los gránulos secretores de insulina con la membrana celular y la liberación de insulina al líquido extracelular. El receptor de sulfonilurea 1 (SUR1) es un componente del canal de potasio dependiente de ATP. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina.

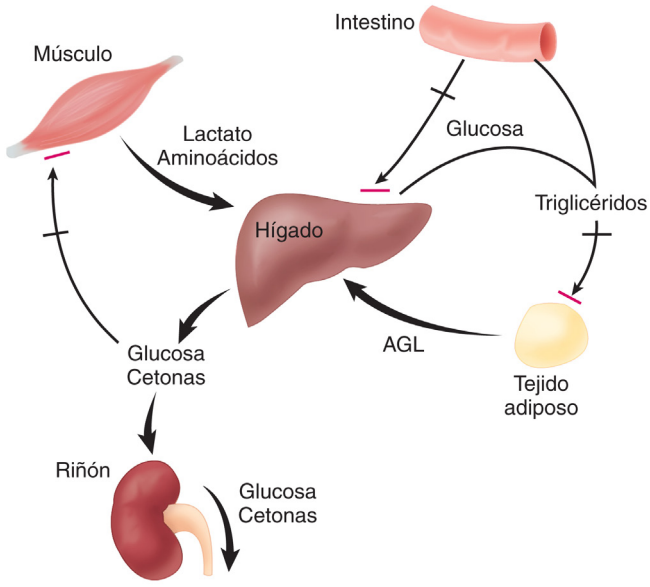

FIGURA 210-1. Efectos de la deficiencia de insulina en el metabolismo del combustible corporal. La falta de insulina provoca una falta de captación celular de glucosa, lo que hace necesaria la movilización de sustratos alternativos para la gluconeogenia y la cetogenia. Estos sustratos proceden de los aminoácidos del músculo y de los ácidos grasos libres (AGL) liberados por el tejido adiposo. Estos precursores se metabolizan en el hígado para formar glucosa y cetonas. El deterioro de la eliminación de los combustibles metabólicos endógenos y exógenos por los tejidos que responden a la insulina conduce a un empeoramiento de la hiperglucemia y la hipercetonemia, que desbordan los mecanismos de eliminación renal. El resultado es una hiperglucemia sintomática, con poliuria (y posterior polidipsia) debida a la diuresis osmótica de la glucosuria y la cetonuria, así como una pérdida de peso debida a la degradación del tejido muscular y adiposo y a la pérdida de glucosa y cetonas en la orina. Las infecciones micóticas genitales pueden precipitarse por la presencia de glucosa en la orina.

conduce a la migración de los gránulos secretores de insulina a la membrana celular, que se fusionan para permitir la exocitosis de insulina al líquido extracelular. Las mutaciones del gen SUR1 o del gen Kir6.2 pueden conducir a la pérdida de actividad K_{ATP}; como resultado, la célula se despolariza continuamente, lo que provoca la liberación crónica de insulina y un síndrome denominado «hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia» También se han identificado mutaciones de Kir6.2 y SUR1 en lactantes con diabetes mellitus neonatal permanente. Dado que las sulfonilureas se unen al receptor SUR1 y provocan la liberación de insulina, el tratamiento con estos agentes puede normalizar la secreción de insulina y las concentraciones de glucosa en las personas con esta afección.

La magnitud de la respuesta secretora de insulina viene determinada por la concentración de glucosa en sangre, así como por la velocidad y el modo de entrada de la glucosa. En comparación con la administración intravenosa de glucosa, se producen mayores cantidades de insulina cuando la glucosa se toma por vía oral debido a la liberación simultánea de las hormonas derivadas del intestino conocidas como incretinas. Estas incretinas incluyen el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y el péptido insulinótropo dependiente de la glucosa (GIP), que aumentan la secreción de insulina. Los incrementos rápidos de la concentración de glucosa en sangre (p. ej., tras la administración intravenosa de la misma) producen un pico de secreción de insulina, que alcanza el máximo en unos pocos minutos y disminuye con rapidez (la denominada secreción de insulina de primera fase). Cuando la concentración de glucosa plasmática se eleva de forma más persistente, la secreción de insulina se mantiene (la llamada secreción de insulina de segunda fase). El indicador fisiopatológico más precoz del defecto de la función de las células β puede ser la pérdida de la secreción de primera fase de insulina, que antecede años a la reducción de la reserva de insulina secretora en magnitud suficiente como para producir una intolerancia franca a la glucosa o una diabetes.

Otra anomalía de la diabetes de tipo 2 es la secreción embotada de estas hormonas incretinas tras la administración oral de hidratos de carbono. Actualmente se dispone de fármacos que imitan o potencian este efecto de la incretina (v. apartado sobre tratamiento de la diabetes de tipo 2).

Las acciones de la insulina sobre sus principales órganos diana (es decir, músculo, grasa, hígado) están mediadas por su interacción con el receptor de insulina y tienen efectos complejos y coordinados sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, las proteínas y los lípidos (v. fig. 210-1). La transmisión de señales del receptor de la insulina a través del sustrato 1 del receptor de la insulina y la fosfatidilinositol 3 cinasa es una vía clave en el transporte de glucosa estimulado por la insulina, de forma notable mediante la estimulación de la translocación del transportador de la glucosa GLUT4

TABLA 210-2 EFECTOS METABÓLICOS DE LA INSULINA

EFECTO METABÓLICO	ESTIMULADO POR LA INSULINA	INHIBIDO POR LA INSULINA
Metabolismo de los hidratos de carbono	Captación de glucosa Glucólisis Síntesis de glucógeno	Degradación de glucógeno Gluconeogenia
Metabolismo de las proteínas	Captación de aminoácidos Síntesis de proteínas	Degradación de proteínas
Metabolismo de los lípidos	Captación de triglicéridos Lipogenia	Lipólisis Oxidación de los ácidos grasos

a la membrana celular. Esta vía también es responsable de los efectos vasodilatadores de la insulina sobre los grandes vasos y la microcirculación capilar (por un aumento de la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial), un efecto que puede contribuir a la utilización de la glucosa al aumentar el aporte de nutrientes a los tejidos. Los defectos en estas vías de señalización intracelular son una causa importante del deterioro de la acción de la insulina, o «resistencia a la insulina» (v. apartado sobre biopatología de la diabetes de tipo 2).

Las acciones generales de la insulina tienden a promover la captación y el almacenamiento de nutrientes en el estado de alimentación y la liberación de nutrientes de las reservas corporales en el estado de ayuno (tabla 210-2). Las acciones de la insulina dependen de su concentración circulante. En estado de ayuno, la disminución de las concentraciones de glucosa inhibe la liberación de insulina, aumentando así la glucogenólisis y la gluconeogenia, además de permitir la liberación de glucosa a la circulación. En estados de deficiencia absoluta o relativa de insulina, las concentraciones basales inadecuadas de insulina permiten una producción hepática desenfrenada de glucosa, lo que da lugar a una hiperglucemia en ayunas. Sin embargo, en ausencia de resistencia a la insulina, cualquier hidrato de carbono que se ingiera (p. ej., en el período posprandial) estimula la secreción de insulina. En las concentraciones más bajas, la insulina inhibe la lipólisis y la producción de cetonas. A medida que aumentan sus concentraciones, la insulina reduce la producción hepática de glucosa al inhibir la liberación de glucagón. Este aumento de la relación insulina:glucagón impide la glucogenólisis y la descomposición de las proteínas del músculo esquelético, por lo que los niveles de glucosa dejan de aumentar. A continuación, la insulina aumenta la captación periférica de glucosa en el músculo esquelético y el tejido adiposo, favoreciendo así la síntesis de proteínas y triglicéridos y reduciendo las concentraciones plasmáticas de glucosa. Finalmente, las mayores concentraciones de insulina estimulan la síntesis de glucógeno y la captación de aminoácidos en el hígado y el músculo.

Las concentraciones inadecuadas de insulina en el estado alimentado –ya sea debido a un fallo de las células β o a una alteración de la secreción o la acción de la insulina– dificultan la captación periférica (predominantemente del músculo esquelético) de glucosa, contribuyendo así a la hiperglucemia posprandial. La supresión alterada de la producción hepática de glucosa también contribuye a la hiperglucemia posprandial en pacientes con diabetes.

DIAGNÓSTICO

La diabetes se diagnostica utilizando uno de varios criterios, incluida la concentración de glucosa plasmática en ayunas, la concentración de glucosa plasmática tras una sobrecarga oral estándar con glucosa de 75 g (también conocida como prueba de tolerancia oral a la glucosa) y el porcentaje o concentración de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) (tabla 210-3). El diagnóstico de diabetes puede confirmarse por la presencia de dos pruebas anormales (en ayunas, prueba oral de tolerancia a la glucosa de 2 h o HbA_{1c}) o por el hallazgo tanto de hiperglucemia inequívoca (concentración de glucosa en plasma aleatoria > 200 mg/dl [> 11,1 mmol/l]) asociada a síntomas típicos de poliuria, polidipsia y pérdida de peso. En presencia de una sola prueba anormal es necesaria una prueba de confirmación en una muestra de sangre diferente. En los individuos en los que los valores de HbA_{1c} y de glucosa son discordantes, los niveles de glucosa plasmática en ayunas y a las 2 h son más precisos.

Dado que las concentraciones plasmáticas de glucosa oscilan en un continuo, la selección de un umbral de diagnóstico específico es en algunos aspectos arbitraria. Los criterios actuales se basan en la concentración plasmática de glucosa o de HbA_{1c} por encima de la cual aumenta de forma perceptible el riesgo de complicaciones microvasculares específicas de la diabetes (p. ej., la retinopatía). En situaciones de recambio alterado de eritrocitos o ciertas hemoglobinopatías, debe tenerse precaución, ya que la HbA_{1c} puede no reflejar con exactitud la concentración media de glucosa en plasma (v. el apartado posterior sobre hemoglobina glucosilada). En esas circunstancias debe utilizarse la medición directa de la glucosa. Los valores de HbA_{1c} pueden variar con la raza y la etnia independientemente de la glucemia, siendo más elevados en los negros y los blancos no hispanos. A pesar de estas diferencias raciales, los valores diagnósticos son los mismos porque el riesgo de complicaciones parece ser el mismo en todas las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 210-3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DIABETES

	NORMAL	ALTERACIÓN (PREDIABETES)	DIABETES
Concentración de glucosa en ayunas, mg/dl (mmol/l)	< 100 (5,6)	100-125 (5,6-6,9)	≥ 126 (7,0)
Concentración de glucosa a las 2 h PTGO, mg/dl (mmol/l)	< 140 (7,8)	140-199 (7,8-11,0)	≥ 200 (11,1)
HbA_{1c}, %	< 5,7	5,7-6,4	≥ 6,5
HbA_{1c}, mmol/mol	< 39	39-47	≥ 48

HbA_{1c}, hemoglobina glucosilada; PTGO, prueba de tolerancia a la glucosa oral.
Datos tomados de American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S17-S38.

etnias. Existen criterios de glucosa independientes para el diagnóstico de la diabetes gestacional (v. «Diabetes gestacional»).

La alteración de la regulación de la glucosa que no cumple los criterios de la diabetes, denominada «prediabetes» o «hiperglucemia no diabética», se define por una concentración de glucosa en ayunas de 100 a 125 mg/dl [5,6 a 6,9 mmol/l], una concentración de glucosa a las 2 h de 140 a 199 mg/dl [7,8 a 11,0 mmol/l], o una concentración de HbA_{1c} de 5,7 a 6,4% [39 a 47 mmol/mol]. Cada uno de estos tres enfoques es igualmente apropiado para diagnosticar la prediabetes. Los individuos con prediabetes corren un mayor riesgo (un riesgo relativo entre un 25 y un 50% mayor en los próximos 5 años en comparación con los individuos con valores normales de glucosa y HbA_{1c}) de evolucionar hacia la diabetes, pero algunos volverán espontáneamente a una regulación normal de la glucosa sin ninguna intervención específica, en particular los individuos que están más cerca del rango normal.[2] La prediabetes también se asocia a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica, al menos parcialmente independiente del futuro desarrollo de diabetes.

Los resultados de la HbA_{1c} pueden verse influidos por condiciones que alteren la supervivencia de los eritrocitos. Por ejemplo, el nivel de HbA_{1c} es más bajo en pacientes con anemia hemolítica, hemoglobinopatías, insuficiencia renal y tras una esplenectomía. La interferencia del ensayo también puede dar lugar a niveles de HbA_{1c} engañosamente elevados con el uso crónico de opiáceos, salicilatos o alcohol. En situaciones en las que las concentraciones de glucosa capilar o intersticial son incongruentes con los valores de HbA_{1c}, la medición de la fructosamina (proteína sérica glucosilada) o de la albúmina glucosilada, que reflejan las concentraciones medias de glucosa durante las 2 o 3 semanas anteriores, puede proporcionar una evaluación más precisa. Sin embargo, estos ensayos no han sido tan bien estandarizados y su relación con la glucosa plasmática media está menos establecida.

DIABETES DE TIPO 1

EPIDEMIOLOGÍA

Los nuevos casos de diabetes de tipo 1 pueden aparecer en cualquier momento de la vida, pero la incidencia alcanza su punto máximo en torno a la pubertad. No se observan diferencias entre sexos durante la infancia, pero los varones se ven afectados con mayor frecuencia en los primeros años de la vida adulta. La diabetes de inicio precoz conlleva un mayor riesgo familiar, y los padres afectados tienen más probabilidades de tener descendencia con diabetes de tipo 1 (del 6 al 9%) que las madres afectadas (del 1 al 3%).

La incidencia varía mucho en todo el mundo, con tasas tan altas como 60 por 100.000 al año en Escandinavia, hasta 20 por 100.000 al año en el sur de Europa y EE. UU., y tan bajas como 3 por 100.000 al año en China.[3] En EE. UU., aproximadamente el 30% de las personas con diabetes son diagnosticadas después de la edad adulta joven.[4] La incidencia anual en todo el mundo parece haber aumentado entre un 3 y un 4% al año durante los últimos 50 a 60 años, con los mayores índices de aumento en los países con menor incidencia y los menores índices de aumento en los países con mayor incidencia. Esta creciente incidencia de la diabetes de tipo 1 también sugiere que los factores ambientales pueden ser patógenos, pero dichos factores siguen estando en gran medida sin determinar.

BIOPATOLOGÍA

En la diabetes de tipo 1, una interacción compleja de factores genéticos, ambientales y autoinmunitarios ataca de forma selectiva a las células β de los islotes pancreáticos productoras de insulina y, finalmente, destruye las células β.[5] La diabetes de tipo 1 se caracteriza por una deficiencia absoluta de insulina, y más del 90% de los individuos recién diagnosticados presentan uno o más autoanticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD65), las células β de los islotes pancreáticos (tirosina fosfatasa IA-2), el transportador de cinc IA-2b (ZnT8) o la insulina. En los familiares normoglucémicos de personas con diabetes, la presencia de dos o más anticuerpos es altamente predictiva del desarrollo de diabetes tipo 1 en un plazo de 5 años. Sin embargo, algunas personas con diabetes tipo 1 no tienen indicios de autoinmunidad y padecen lo que se denomina diabetes de tipo 1 idiopática.

La destrucción de las células β está causada en gran medida por una variedad de respuestas inmunitarias mediadas por células T que provocan la apoptosis o la destrucción celular, aunque las pruebas sugieren que los anticuerpos dirigidos a los islotes también pueden desempeñar un papel. Los infiltrados de células inflamatorias dirigidas a los islotes (denominados insulitis), que se componen de células T $CD8^+$ y $CD4^+$, macrófagos y células β pancreáticas, están relacionados con la aparición de la diabetes. Con el tiempo, los islotes quedan completamente desprovistos de células β y de infiltrados inflamatorios. Otras células pancreáticas permanecen intactas, lo que ilustra la especificidad del ataque autoinmunitario contra las células β.

El papel de los factores genéticos en la diabetes de tipo 1 queda ejemplificado por la agrupación familiar con otros trastornos endocrinos autoinmunitarios y una tasa de concordancia del 30 al 40% en gemelos idénticos, con una proporción significativa del resto con autoanticuerpos. Los hermanos no idénticos con antígeno leucocítico humano (HLA) idéntico al probando tienen entre un 12 y un 15% de riesgo de desarrollar diabetes a los 20 años. Sin embargo, la presencia de un desencadenante ambiental de la diabetes tipo 1 es muy probable, ya que ni siquiera los gemelos idénticos expresan genes idénticos de receptores de células T e inmunoglobulinas.

Se conocen unos 60 genes de la diabetes tipo 1.[6] Los genes HLA están situados en el brazo corto del cromosoma 6 y contribuyen en un 50% a la susceptibilidad genética. Dos haplotipos de HLA de clase II, DR4-DQ8 y DR3-DQ2, se describen aproximadamente en el 90% de los niños con diabetes de tipo 1. El genotipo que contiene estos dos haplotipos se asocia al máximo riesgo de diabetes (aproximadamente el 5%) y es más frecuente en la enfermedad de inicio precoz. Por el contrario, el haplotipo DR15-DQ6 es muy protector y solo se encuentra en el 1% de los niños con diabetes de tipo 1, frente al 20% de la población general. Otros genes que probablemente contribuyen a la susceptibilidad genética a la diabetes de tipo 1 incluyen el gen de la insulina (en el cromosoma 11) y varios otros locus que están asociados a otras afecciones autoinmunitarias, lo que sugiere la existencia de vías comunes que predisponen a la pérdida de autotolerancia inmunitaria. Otro gen, *IFIH1,* localizado en el cromosoma 2, codifica una proteína implicada en la inmunidad innata y desempeña un papel en el reconocimiento de los genomas de ARN de ciertos virus; unos niveles elevados de IFIH1 podrían provocar respuestas inmunitarias antivirales exageradas que predisponen a la autoinmunidad. Se han implicado muchos otros genes, lo que subraya la naturaleza poligénica de esta enfermedad.

Las epidemias de infección por parotiditis (cap. 340), rubéola (cap. 339) y virus de Coxsackie (cap. 349) se han asociado a una mayor frecuencia de diabetes de tipo 1, aparentemente porque pueden contener moléculas que se asemejan a una proteína de la célula β, anulan la autotolerancia y desencadenan una respuesta autoinmunitaria en individuos genéticamente predispuestos. Este proceso también puede explicar el aumento de la diabetes tipo 1 de nueva aparición, que a menudo se presenta como una emergencia hiperglucémica aguda, durante la pandemia del SARS-CoV-2.[7]

La importante participación de los linfocitos T queda sugerida por los estudios sobre trasplante pancreático en gemelos idénticos. Cuando un gemelo monocigoto con diabetes recibe injertos renales y pancreáticos de un hermano genéticamente idéntico que no padece diabetes, se requiere poca o ninguna inmunosupresión terapéutica. Sin embargo, estos receptores acaban experimentando una reanudación de la insulitis, con la consiguiente reaparición de la diabetes. Las evidencias que relacionan a los linfocitos T con la autoinmunidad en la diabetes también proceden de ensayos clínicos con fármacos inmunodepresores. Fármacos como el rituximab, la ciclosporina, el metotrexato o los anticuerpos dirigidos contra un componente del receptor de células T (anti-CD3) o que alteran la presentación de antígenos por parte de las células β (anti-CD20) ralentizan la progresión de la diabetes de reciente comienzo, pero este efecto no se mantiene si se retira la inmunosupresión.

En menos del 10% de los individuos que precisan insulina desde el momento del diagnóstico y que no presentan autoanticuerpos, las células β pancreáticas son destruidas por agresiones que afectan principalmente al páncreas exocrino, pero que también dañan el páncreas endocrino adyacente. Esta afección se conoce ocasionalmente como diabetes de tipo 3c. Algunos ejemplos típicos son la pancreatitis (cap. 130), la fibrosis quística (cap. 77) y la hemocromatosis (cap. 196). Fármacos como el interferón γ, el diazóxido, la pentamidina y los inhibidores de los puntos de control también pueden dañar lo suficiente las células β como para provocar una diabetes insulinodependiente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la diabetes suele hacerse por motivos clínicos basados en los síntomas o en los criterios de glucosa (v. tabla 210-2).[8] Tras lo que suele ser una larga fase preclínica (fig. 210-2), la hiperglucemia sintomática, manifestada por poliuria, polidipsia, pérdida de peso y fatiga, aparece de forma brusca, normalmente en un niño o adulto joven por lo demás sano.

En el momento del diagnóstico clínico, alrededor del 10 al 20% de la masa original de células β puede seguir siendo funcional, y la hiperglucemia manifiesta con o sin cetosis puede precipitarse cuando una enfermedad médica no relacionada o el estrés de una reserva de islotes ya limitada desencadena estas manifestaciones clínicas. La coincidencia de la diabetes de tipo 1 con la pubertad es probablemente atribuible a la resistencia a la insulina asociada al aumento de la secreción de hormonas sexuales y del crecimiento.

En una minoría de los casos estadounidenses, pero mucho más comúnmente en los países de ingresos bajos y medios, la presentación inicial puede ser una cetoacidosis

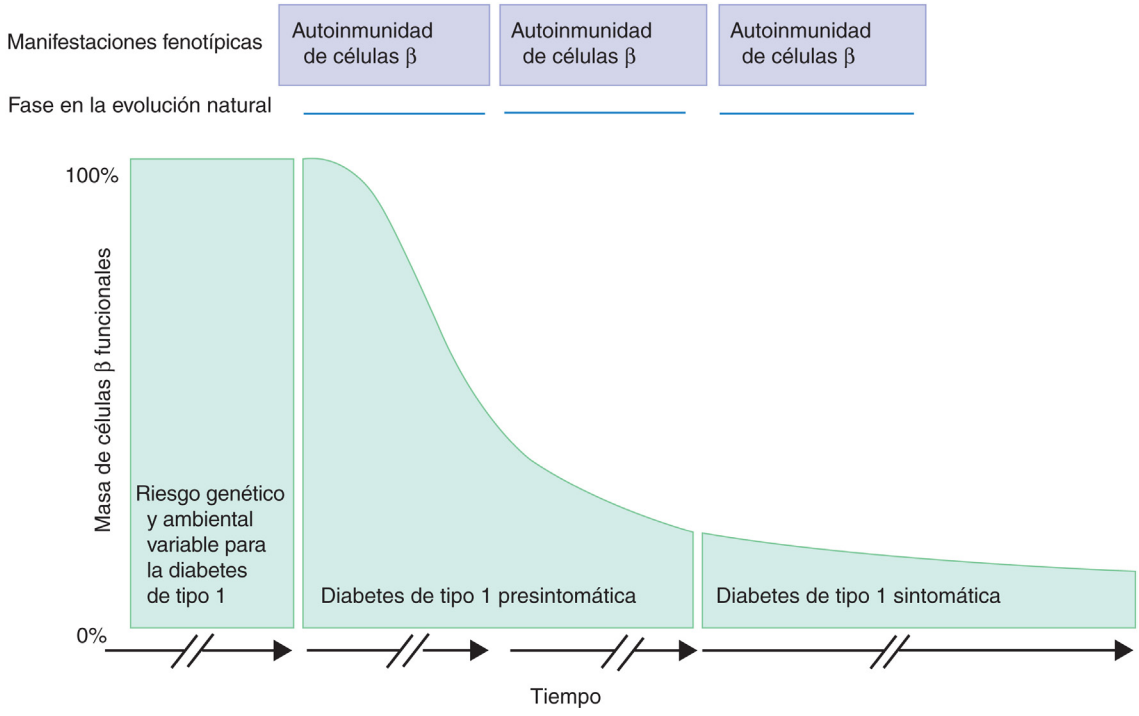

FIGURA 210-2. Resumen de la secuencia de acontecimientos que condiciona la pérdida de células β pancreáticas y la evolución clínica de la diabetes de tipo 1. (Tomado de Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2015;38:1964-1974.)

diabética si no se reconocen estos síntomas más leves.[9] En todo el mundo, entre el 13 y el 80% de los individuos con diabetes de tipo 1 presentan cetoacidosis diabética. La cetoacidosis diabética en el momento del diagnóstico es más frecuente en niños menores de 5 años y en niños cuyas familias, a menudo por razones sociales o económicas, no tienen acceso a la atención médica.

La presencia o ausencia de anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD65) u otros anticuerpos (p. ej., contra la tirosina fosfatasa IA-2, el transportador de cinc IA-2b o la insulina) a veces resulta útil para distinguir entre la diabetes de tipo 1 y la de tipo 2 y para orientar el tratamiento adecuado si el diagnóstico es dudoso. Por ejemplo, cuando un individuo se presenta en cetoacidosis diabética pero tiene características más típicas de la diabetes de tipo 2, como la obesidad, un fuerte historial familiar de diabetes de tipo 2, un historial previo de diabetes gestacional o es mayor de 40 años, los niveles de anticuerpos pueden ser la única forma de confirmar la diabetes de tipo 1.

Tras el inicio del tratamiento con insulina y la estabilización de las concentraciones plasmáticas de glucosa, muchos pacientes pueden experimentar un período de semanas a meses de hiperglucemia relativamente fácil de controlar. Esta denominada «fase de luna de miel» de la diabetes de tipo 1 es el resultado de la mejora del estrés subyacente en un individuo cuya función pancreática refleja una destrucción grave, pero no total, de las células β con una secreción de insulina continua, aunque notablemente reducida. Sin embargo, la destrucción autoinmunitaria subyacente, continua y progresiva persiste, lo que conduce a una disminución de la producción de insulina, que suele ser indetectable al cabo de unos años, momento en el que de forma bastante repentina (es decir, a lo largo de unas semanas o meses) presentan un marcado aumento de sus necesidades de insulina exógena para mantener unas concentraciones plasmáticas de glucosa normales. Con los ensayos de alta sensibilidad del péptido C se detectan niveles bajos de producción de insulina en algunas personas que padecen diabetes de tipo 1 desde hace tiempo y que muestran un control glucémico más estable y tasas más bajas de hipoglucemia. En algunos individuos con diabetes tipo 1 en la edad adulta, la presentación clínica puede seguir un curso más indolente (lo que se denomina diabetes autoinmunitaria latente en adultos), quizá porque la masa de células β disminuye a un ritmo más lento. De hecho, en el caso de algunos de estos individuos, su diabetes puede diagnosticarse inicialmente de forma errónea como diabetes de tipo 2 hasta que la progresión de la deficiencia de insulina revela el fenotipo de una dependencia permanente y completa de la insulina.

TRATAMIENTO

La clave del éxito del tratamiento de la diabetes tipo 1 es mantener las concentraciones de glucosa dentro del intervalo objetivo fisiológico mediante una terapia de sustitución de insulina para evitar las consecuencias perjudiciales a corto y largo plazo de la hiperglucemia. Todos los individuos con diabetes de tipo 1 deben ser tratados principalmente por un endocrinólogo o, en los lugares donde no se disponga de endocrinología primaria, en estrecha concertación con un endocrinólogo de consulta. Los sistemas de administración de insulina automatizados o semiautomatizados, que requieren la supervisión de un experto, permiten una aproximación mucho mejor a la fisiología normal y un aumento de la cantidad de tiempo que los valores de glucosa se encuentran en el rango fisiológico.[10] Sin embargo, lograr y mantener con éxito un control agresivo de la glucosa requiere un compromiso importante por parte de la persona con diabetes y de su equipo multidisciplinar de médicos.

Tratamiento con insulina

Todas las personas con diabetes de tipo 1 necesitan un tratamiento con insulina exógena para mantener su vida. El enfoque de la reposición de insulina en la diabetes de tipo 1 (tabla 210-4) requiere tener en cuenta las necesidades de insulina basal (es decir, la cantidad de insulina necesaria para mantener la homeostasis en estado de ayuno) y de insulina prandial (es decir, la cantidad necesaria para la afluencia de hidratos de carbono que se produce con las comidas). La insulina puede clasificarse en análogos de insulina de acción rápida, insulina regular (de acción corta), insulina de acción intermedia, análogos de insulina de acción prolongada, insulina premezclada y análogos de insulina premezclada (v. tabla 210-4). En comparación con la insulina humana, los análogos de insulina de acción rápida y prolongada tienen la ventaja de producir menos hipoglucemia y aumento de peso, pero son más caros.

Las insulinas pueden administrarse mediante jeringuillas prefijadas o en viales. Los dispositivos de insulina en pluma pueden ser desechables (es decir, se desechan cuando se agota la insulina) o contener cartuchos que pueden cambiarse. Desde el punto de vista de la seguridad, la insulina debe prescribirse por el nombre comercial completo, incluido el número de la marca, si procede. Si se prescribe a mano, debe utilizarse el término «unidades» en lugar de «u» para evitar interpretaciones erróneas.

Insulina subcutánea intermitente

Los regímenes de sustitución de insulina subcutánea varían de una a cinco o más inyecciones al día en función del estilo de vida del individuo, de si cuenta o no los hidratos de carbono y de sus preferencias. Las personas con diabetes de tipo 1 suelen tratarse con una combinación de insulina «basal» de acción prolongada y de insulina «prandial» de acción corta durante las comidas, mediante un régimen de inyecciones diarias múltiples de insulina («basal-bolo»).

La necesidad diaria total de insulina para los adultos con diabetes de tipo 1 se sitúa entre 0,3 y 1,0 unidad/kg/día, con la mitad de la dosis diaria total administrada normalmente como insulina basal y el resto dividida en bolos antes de las comidas. Las dosis de insulina prandial se determinan en función del contenido en hidratos de carbono de la comida más un «factor de corrección» si el nivel de glucosa es elevado antes de la comida. Por ejemplo, un enfoque común es utilizar 1 unidad por cada 10 a 15 g del contenido de hidratos de carbono de una comida más un factor de corrección de 1 unidad para reducir la concentración de glucosa en plasma de 20 a 50 mg/dl (aproximadamente de 1 a 3 mmol/l). Sin embargo, las necesidades de insulina se ven influidas por varios factores que pueden estar o no bajo el control de la persona diabética (p. ej., la edad, el tamaño corporal, la sensibilidad a la insulina, el ejercicio, el ciclo menstrual, las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 210-4 PREPARADOS DE INSULINA

TIPO DE INSULINA	INICIO DE LA ACCIÓN	EFECTO MÁXIMO	DURACIÓN DE LA ACCIÓN
INSULINA PRANDIAL (ANÁLOGOS DE ACCIÓN RÁPIDA)			
Lispro (U-100 o U-200), aspart, glulisina	15-30 min	30-90 min	3-4 h
INSULINA DE ACCIÓN CORTA («REGULAR»)			
Humana (U-100 o U-500)	Aproximadamente 30 min	2-4 h	5-8 h
INSULINA DE ACCIÓN INTERMEDIA (NPH)			
Humana	2-4 h	6-10 h	16-20 h
INSULINA DE ACCIÓN PROLONGADA			
Glargina U-100	1,5-2 h	Sin picos	16-20 h
Detemir	1,5-2 h	Sin picos	16-20 h
Degludec U-100 o U-200	1,5-2 h	Sin picos	36-40 h
Glargina U-300	1,5-2 h	Sin picos	30-36 h

No todos los preparados están disponibles en todas partes.
NPH, protamina neutra Hagedorn.

afecciones comórbidas, el uso de medicación) y suelen variar sustancialmente entre individuos, por lo que estos algoritmos deben individualizarse. Para el éxito de la sustitución fisiológica de insulina es fundamental que el individuo controle las concentraciones de glucosa en sangre o intersticiales, generalmente varias veces al día. La monitorización, que suele basarse en pequeños medidores portátiles con tiras desechables antes de las comidas y a la hora de acostarse, permite una dosificación adecuada, la corrección de hiperglucemias inesperadas y la detección o confirmación de hipoglucemias. Existen varias aplicaciones para teléfonos móviles y programas informáticos que ayudan a realizar este cálculo.

Además del análisis de glucosa, las personas que toman insulina deben recibir instrucciones para analizar su orina o cetonas capilares (con una tira reactiva) en situaciones en las que la concentración de glucosa en sangre se eleva de forma inesperada y persistente. Cantidades moderadas o grandes (lecturas de cetonas $\geq$ 2+ o $>$ 1,5 mmol/l) pueden indicar el inicio de una cetoacidosis diabética (v. más adelante) y deben hacer que la persona busque atención médica urgente.

Infusión continua de insulina

En la actualidad, muchas personas con diabetes de tipo 1 se administran insulina mediante un sistema de infusión subcutánea continua, comúnmente denominado bomba de insulina. Estos sistemas constan de una unidad de control y un depósito de insulina, que se puede acoplar mediante un fino tubo flexible a un catéter muy pequeño que el paciente introduce por vía subcutánea y cambia cada 2 o 3 días. Estos cambios frecuentes del lugar de infusión ayudan a evitar la inflamación local y la fibrosis, que pueden interferir en la absorción de la insulina. Las bombas de insulina también están disponibles como sistemas sin tubo, que se insertan en el abdomen, el flanco, la parte superior de la pierna o los brazos. En comparación con la insulina subcutánea intermitente, la terapia con bomba de insulina reduce las concentraciones de HbA_{1c} en un 0,3 a 0,6% (3 a 7 mmol/ml) y también reduce el riesgo de hipoglucemia grave.[A1] Cuando se utilizan adecuadamente, estos sistemas pueden maximizar el control de los niveles de glucosa en sangre y permitir un estilo de vida más flexible.

Las bombas de insulina, que requieren la supervisión de un experto, pueden administrar un análogo de insulina de acción rápida a un ritmo variable. Las bombas pueden programarse para administrar una o varias tasas de infusión basal, así como dosis de bolo preprandial. La tasa de administración de insulina basal, que a menudo se programa para que varíe a lo largo del día, puede ser especialmente útil para prevenir la hiperglucemia asociada al «fenómeno del alba» (un aumento de la concentración de glucosa en sangre en las pocas horas previas a despertarse, que se cree que se debe en gran medida a una mayor secreción de hormonas contrarreguladoras). Además, los cambios a demanda de las tasas basales (tasas basales temporales) pueden aumentar o disminuir la administración de insulina cuando cambian las necesidades, como en el momento de la actividad física. La bomba calcula las dosis de bolo periprandial y las dosis de corrección basándose en los ajustes preprogramados de las proporciones de insulina e hidratos de carbono, los factores de sensibilidad a la insulina, el nivel de glucosa antes de las comidas e incluso el contenido de hidratos de carbono de la comida. La persona con diabetes o su cuidador deben conocer bien cómo utilizar la bomba y cómo volver rápidamente a las múltiples inyecciones diarias de insulina subcutánea en caso de avería de la bomba, porque la descompensación metabólica, incluida la cetoacidosis diabética, puede desarrollarse en pocas horas, ya que la vida media de la insulina es de solo 5 a 10 min y los pacientes no disponen de una reserva de insulina de acción prolongada.

Los sistemas de bomba de insulina pueden incluir dispositivos de monitorización continua de la glucosa que miden los niveles de glucosa en el líquido intersticial y proporcionan datos sobre las tendencias de la glucosa después de las comidas, durante la actividad física y por la noche. Las funciones de la bomba pueden incluir ajustes automatizados de la dosis de insulina en función de la glucosa, incluida la suspensión de la administración de insulina cuando se prevea un nivel bajo de glucosa. Muchos sistemas pueden programarse para que emitan una alarma cuando la concentración de glucosa se salga de un intervalo o una tasa de variación preestablecidos. Estas bombas aumentadas con sensores producen mejoras en la HbA_{1c} de –0,4 a –0,6% (4 a 7 mmol/mol) en comparación con las inyecciones de insulina multidosis tradicionales en pacientes con diabetes de tipo 1 y también reducen el riesgo de hipoglucemia.[A2,A3]

Los sistemas de administración de insulina en bucle cerrado o administración automatizada de insulina (consistentes en la monitorización de la glucosa en tiempo real y un algoritmo integrado de control de la insulina) modifican automáticamente la velocidad de administración de insulina aumentando, disminuyendo o suspendiendo la infusión de insulina cada 5 a 10 min hasta alcanzar una concentración de glucosa preestablecida, con la característica añadida de un bolo corrector automático de insulina para mitigar la hiperglucemia cuando se alcanza un valor específico de glucosa predeterminado. Estos «sistemas de páncreas artificial» pueden mejorar el control de la glucosa y reducir la hipoglucemia en comparación con las bombas de insulina convencionales.[A4-A6] Además de los productos disponibles en el mercado, se ha utilizado *software* de código abierto para ayudar a las personas con diabetes a desarrollar sus propios sistemas de circuito cerrado ampliamente compartidos.

La insulina inhalada también está disponible pero rara vez se recomienda, excepto en algunos centros especializados. Las insulinas orales, los geles tópicos y las microagujas están en fase de desarrollo pero no están listas para su uso clínico rutinario.

Tratamientos complementarios

La pramlintida (15 µg como dosis inicial y aumentada cada pocos días hasta la dosis de mantenimiento de 120 µg) es un análogo inyectable subcutáneo de la amilina que puede mitigar la hiperglucemia posprandial, reducir modestamente el nivel de HbA_{1c} (0,3 a 0,5% [3 a 6 mmol/mol]) y facilitar la pérdida de peso. Sin embargo, rara vez se utiliza debido a las náuseas asociadas y a la necesidad de inyecciones adicionales.

La dapagliflocina en dosis bajas, que es un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), y la sotagliflocina, que es un inhibidor del SGLT1/2, provocan glucosuria, reducen los niveles de HbA_{1c} entre un 0,28 y un 0,48% [de 3 a 6 mmol/mol] y facilitan la pérdida de peso. Sin embargo, estos agentes pueden precipitar la cetoacidosis diabética en un 3 a un 6% de los individuos con diabetes de tipo 1 y también aumentan el riesgo de desarrollar infecciones urinarias y genitales por levaduras. Basándose en estos pros y contras,[11] estos fármacos están aprobados para la diabetes de tipo 1 en muchas partes del mundo, pero no en EE. UU. ni en el Reino Unido.

Dieta y estilo de vida

En la diabetes de tipo 1, el objetivo de la planificación dietética es una estimación precisa del contenido en hidratos de carbono de una comida para permitir una dosificación adecuada de insulina prandial. Este objetivo puede abordarse fomentando la consistencia de los hidratos de carbono de una comida a otra, lo que permite una dosis relativamente fija de insulina antes de las comidas. Sin embargo, un enfoque más flexible consiste en que los individuos aprendan a «contar hidratos de carbono», lo que determina una dosis de insulina por cantidad de hidratos de carbono en la comida. La proporción entre insulina e hidratos de carbono puede variar según la hora del día. Este enfoque requiere una educación considerable, que incluya cómo leer y comprender la información nutricional de los envases de los alimentos, experiencia y conocimientos sobre salud.

El control dietético debe individualizarse en función de las preferencias alimentarias, las necesidades religiosas o culturales, las finanzas, los horarios, la actividad física y los objetivos glucémicos. En general, lo ideal es evitar los alimentos ricos en hidratos de carbono de absorción rápida, pero la restricción calórica no es necesaria ni útil, excepto en individuos obesos o con sobrepeso. Se recomienda una dieta mediterránea «cardiosaludable» (v. fig. 13-1), igual que para la población general.

Trasplante de páncreas y de células de los islotes

El trasplante de páncreas entero puede lograr tasas de supervivencia del injerto a 5 años de alrededor del 70%, pero la cirugía es complicada y se requiere inmunodepresión de por vida. El trasplante de páncreas suele reservarse a personas que ya han recibido o están recibiendo simultáneamente un trasplante de riñón. De lo contrario, puede considerarse un trasplante solo de páncreas para individuos con antecedentes de complicaciones metabólicas frecuentes, agudas y graves (especialmente hipoglucemia grave) o problemas psicosociales graves e incapacitantes relacionados con la terapia de insulina.[12]

El trasplante de células de los islotes pancreáticos suele ser un procedimiento experimental, también requiere inmunosupresión sistémica y se realiza solo en unos pocos centros, normalmente en el marco de un estudio de investigación. La terapia con células madre es un área activa de investigación.

PREVENCIÓN

Las opciones preventivas propuestas incluyen la prevención primaria, destinada a inhibir el desarrollo de autoinmunidad contra los autoantígenos de los islotes; la prevención secundaria, destinada a detener los procesos autoinmunitarios y posiblemente evitar la aparición clínica de diabetes en individuos con múltiples autoanticuerpos de los islotes; y la prevención terciaria, para ralentizar el proceso destructivo de las células β y evitar o

retrasar la aparición de complicaciones relacionadas con la diabetes en individuos con diabetes recién diagnosticada. Un único ciclo de 14 días del anticuerpo monoclonal teplizumab puede retrasar la progresión a diabetes de tipo 1 clínica en familiares de alto riesgo de personas con diabetes de tipo 1,[A7] pero ninguna intervención preventiva ha demostrado más que un éxito limitado a corto plazo.

PRONÓSTICO

Se han logrado avances sustanciales en la reducción de las complicaciones microvasculares de la diabetes de tipo 1 (v. más adelante), debido en gran parte a un control más intensivo de la glucosa, así como a un tratamiento más eficaz de las primeras fases de la enfermedad renal (cap. 109) y la retinopatía (cap. 391). La morbilidad y la mortalidad por complicaciones macrovasculares también han disminuido, en gran parte debido a tratamientos complementarios como la reducción de lípidos mediante estatinas (cap. 190) y el control agresivo de la presión arterial mediante inhibidores de la vía renina-angiotensina-aldosterona (cap. 64).

Por ejemplo, en la actualidad menos del 1% de las personas con diabetes se quedan ciegas, necesitan una sustitución renal o sufren una amputación debido a la diabetes. En ausencia de enfermedad renal, la esperanza de vida de las personas con diabetes de tipo 1 en EE. UU. es comparable a la de la población general, pero la tasa de mortalidad global de los individuos con diabetes de tipo 1 a partir de los 35 años es aproximadamente el doble que en la población general debido a la presencia de enfermedad micro- y macrovascular. Como resultado, los individuos afectados de diabetes siguen teniendo un riesgo significativamente mayor (5-6 veces mayor) de mortalidad por todas las causas y cardiovascular en comparación con los individuos que no tienen diabetes.[13] Las concentraciones de hemoglobina glucosilada iguales o superiores al 7,5% (58 mmol/mol) o inferiores al 5,6% (38 mmol/mol) en personas con diabetes se asocian a un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas,[14] y el riesgo aumenta progresivamente para concentraciones de HbA_{1c} superiores al 7,9% (63 mmol/mol). Por desgracia, las grandes variaciones en el riesgo están asociadas a las disparidades en la atención sanitaria, incluso por raza, etnia y estatus socioeconómico.

DIABETES DE TIPO 2

EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes de tipo 2 afecta a más de 34 millones de personas en EE. UU., donde su prevalencia aumentó de aproximadamente el 0,93% de la población en 1958, al 3% en 1995, el 9% en 2015 y el 10,5% en 2020.[15] Entre los adultos, la diabetes de tipo 2 afecta al 13% de los mayores de 18 años y al 27% de los mayores de 65 años. Este aumento se debe en parte al envejecimiento de la población, pero las tasas de incidencia también se incrementan paralelamente al aumento del sobrepeso y la obesidad (cap. 201), así como a un estilo de vida cada vez más sedentario. Las tasas de diabetes son más altas entre los nativos americanos/nativos de Alaska, los hispanoamericanos y los negros no hispanos, seguidos de los asiáticos no hispanos y los blancos no hispanos (7,5%). La prevalencia de la diabetes de tipo 2 también varía significativamente en función del nivel educativo, afecta al 13,3% de los adultos con un nivel de estudios escolar en comparación con el 9,7% de los adultos con estudios secundarios y el 7,5% de los adultos con educación superior.

En todo el mundo se observa un patrón similar. En 2021, se calcula que 537 millones de personas en todo el mundo (el 10,5% de todos los adultos de entre 20 y 79 años) padecían diabetes,[16] incluido un 24% de los adultos mayores de 75 años. Se prevé que en 2045 unos 783 millones de adultos en todo el mundo tendrán diabetes. La prevalencia de la diabetes es mayor en las zonas urbanas que en las rurales, pero hombres y mujeres tienen una prevalencia casi igual. Los países con mayor número de adultos con diabetes son China (140 millones), India (74 millones) y Pakistán (33 millones).

BIOPATOLOGÍA

El desarrollo de la diabetes de tipo 2 es el resultado de la interacción entre factores ambientales y un fuerte componente hereditario (tabla 210-5). La diabetes de tipo 2 está causada por la combinación de dos factores metabólicos principales: la secreción defectuosa de insulina por parte de las células β pancreáticas y la incapacidad de los tejidos sensibles a la insulina para responder adecuadamente a esta. La contribución relativa de estos factores varía entre individuos e incluso dentro de un mismo individuo a lo largo del tiempo porque la secreción de insulina disminuye progresivamente con una mayor duración de la enfermedad.

Alteraciones de la secreción de insulina

La incapacidad de las células β para proporcionar suficiente insulina es una combinación de una masa insuficiente de células β y una función alterada de las células β. En el momento del diagnóstico de la diabetes de tipo 2, hasta el 50% de las células β pueden haber fallado, pero una pancreatectomía quirúrgica del 50% no provoca hiperglucemia en individuos por lo demás sanos. Los estudios fisiológicos muestran una disfunción de las células β en las primeras fases de la diabetes de tipo 2, con una disminución de la liberación pulsátil y oscilatoria de insulina y una regulación a la baja del receptor pancreático de insulina. Una mayor acumulación de amiloide en las células de los islotes puede contribuir al deterioro de la función secretora.

TABLA 210-5 FACTORES DE RIESGO DE LA DIABETES DE TIPO 2

Edad ≥ 45 años
Familiar de primer grado con diabetes
Antecedentes personales de enfermedad cardiovascular
Sobrepeso u obesidad
Estilo de vida sedentario
Miembro de un grupo racial o étnico de riesgo: asiático, afroamericano, hispano, nativo americano o isleño del Pacífico
C-HDL < 35 mg/dl (0,90 mmol/l) y/o un nivel de triglicéridos > 250 mg/dl (2,82 mmol/l)
Alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de la glucosa en ayunas
Síndrome del ovario poliquístico
Acantosis *nigricans*
Hepatopatía grasa no alcohólica
Hipertensión o en terapia para la hipertensión
Antecedentes de diabetes gestacional o parto de un lactante que pese más de 4 kg
Terapia antipsicótica para la esquizofrenia y/o la enfermedad bipolar grave
Trastornos del sueño, incluida la apnea obstructiva del sueño, la privación crónica del sueño y la ocupación en turno de noche
Uso prolongado de terapia con glucocorticoides

Debe considerarse la realización de pruebas en todos los adultos obesos (IMC ≥ 30 kg/m^2), así como en los adultos con sobrepeso (IMC de 25 a < 30 kg/m^2 o > 23 kg/m^2 en asiáticos/asiático-americanos) y que además presenten cualquier factor de riesgo adicional.
C-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad.

Alteraciones en la acción de la insulina (resistencia a la insulina)

La mayoría de los individuos con diabetes de tipo 2 tienen sobrepeso o son obesos, condiciones que se asocian a la resistencia a la insulina (un estado de captación reducida de glucosa mediada por la insulina). La resistencia a la acción de la insulina, principalmente en el músculo y la grasa, pero también en el hígado, suele ser la primera anomalía. La resistencia a la insulina estimula la hiperinsulinemia compensatoria en un intento de mantener concentraciones normales de glucosa. Con el tiempo, se produce hiperglucemia como consecuencia de la incapacidad de las células β para producir suficiente insulina; el subsiguiente agotamiento pancreático da lugar a insulinopenia.

Genética

El riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2 a lo largo de la vida es del 40% para las personas que tienen un progenitor con diabetes de tipo 2 y del 70% si ambos progenitores están afectados. Los familiares de primer grado de personas con diabetes de tipo 2 tienen unas 3 veces más probabilidades de desarrollar la enfermedad que las personas sin antecedentes familiares positivos de la enfermedad. La tasa de concordancia entre gemelos monocigotos llega al 70%, mientras que la tasa de concordancia en gemelos dicigotos es solo del 20 al 30%.

Mutaciones de un solo gen

Entre los defectos monogénicos se incluye la diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY), que es un trastorno autosómico dominante en el que las mutaciones de al menos 11 genes diferentes pueden alterar la secreción de insulina. La diabetes de la madurez de los jóvenes representa entre el 1 y el 3% de las diabetes diagnosticadas por debajo de los 30 años (aproximadamente el 0,4% de todas las diabetes). La diabetes del adulto joven de tipo 2 está asociada a una mutación de la glucocinasa, que actúa como sensor de glucosa dentro de la célula β. Se necesitan niveles más altos de glucosa para estimular la liberación de insulina de la célula β. La diabetes del adulto joven de tipo 3 se debe a una mutación del gen del factor nuclear hepático 1α, que interviene en el desarrollo pancreático temprano y en la regulación de la expresión del gen de la insulina. Solo se han descrito otras formas de diabetes juvenil de inicio en la madurez en unas pocas familias.

Riesgo poligénico

Las formas comunes de diabetes de tipo 2 son probablemente poligénicas y representan una compleja interacción entre los genes y el medio ambiente. Más de 100 locus de riesgo genético explican colectivamente menos del 15% de la heredabilidad del trastorno. Aparte de las variantes raras que son exclusivas de grupos étnicos específicos, el gen con el mayor tamaño de efecto hasta la fecha (*odds ratio* [OR] para la diabetes, 1,4) es *TCF7L2,* que, como la mayoría de las demás variantes genéticas reconocidas, se asocia con una secreción reducida de insulina. Otros locus de riesgo incluyen un transportador de cinc de células β (ZnT-8; OR, 1,15), el receptor de sulfonilureas *(KCNJ11;* OR, 1,1) y el receptor de melatonina 1B *(MTNR1B;* OR, 1,1). Un número menor de variantes genéticas asociadas a la resistencia a la insulina incluye los genes que codifican el receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas (OR, 1,2) y el sustrato 1 del receptor de insulina (OR, 1,1). Las variantes de secuencia en *SLC16A11,* un gen que interviene en el metabolismo intracelular de los lípidos, es un alelo de riesgo relativamente común (OR, 1,29) en las poblaciones mexicanas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Riesgo epigenético

Los cambios epigenéticos pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de la diabetes de tipo 2 a través de la metilación del ADN, la acetilación de las histonas y los ARN no codificantes que regulan la expresión de los genes en respuesta a las señales ambientales. Los cambios epigenéticos pueden persistir durante toda la vida de un individuo y transmitirse a lo largo de dos o tres generaciones. Los estudios epidemiológicos sugieren que tanto la inanición fetal como la sobrealimentación fetal predisponen a la diabetes de tipo 2 en la vida adulta. Se cree que parte o la mayor parte de este riesgo se debe a cambios epigenéticos en genes aún no especificados.

Obesidad

Casi el 90% de los individuos con diabetes de tipo 2 tienen sobrepeso o son obesos (cap. 201), y el sobrepeso o la obesidad son los factores clínicos más importantes para predecir la diabetes de tipo 2, sobre todo en individuos jóvenes o de mediana edad. Por ejemplo, las mujeres con un índice de masa corporal (IMC) de 35 kg/m^2 o superior tienen más de 90 veces más probabilidades de desarrollar diabetes que las mujeres con un IMC inferior a 22 kg/m.^{2} La relación entre el IMC y la diabetes de tipo 2 es lineal, y puede observarse un aumento del riesgo incluso dentro del intervalo de IMC definido como normal (18,5 a 25 kg/m^2).

La distribución de la grasa corporal también desempeña un papel importante, siendo la obesidad abdominal más predictiva. En comparación con la grasa de otras localizaciones, la obesidad abdominal se asocia con una mayor secreción de citocinas proinflamatorias, una menor secreción de adiponectina (que es una adipocina antiinflamatoria) y la producción de ácidos grasos libres, que contribuyen a la resistencia a la insulina y al fallo de las células β. La acumulación ectópica de tejido adiposo en el hígado, que suele manifestarse como enfermedad del hígado graso no alcohólico (cap. 138), también está fuertemente asociada a un mayor riesgo de diabetes. El aumento de la acumulación de lípidos en los islotes pancreáticos puede perjudicar la secreción de insulina.

Otros factores de riesgo

La privación del sueño (capítulo 374) se asocia a importantes resultados cardiometabólicos adversos, como el aumento de peso, la obesidad, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión y el estrés. Fumar cigarrillos aumenta el riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2. Por ejemplo, los hombres que fuman 25 cigarrillos o más al día tienen un mayor riesgo relativo del 1,94 de desarrollar diabetes en comparación con los no fumadores, y el riesgo de padecer diabetes aumenta con el número de cigarrillos fumados al día.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la diabetes de tipo 2 es muy variable. Los síntomas clásicos de poliuria, polidipsia y pérdida de peso solo se producen en presencia de una hiperglucemia importante, por lo que la mayoría de los pacientes con hiperglucemia leve (< 180 mg/dl [10,0 mmol/l]) pueden permanecer asintomáticos durante muchos años.

Cuando el nivel de glucosa en plasma supera el umbral renal de reabsorción de glucosa (alrededor de 180 a 200 mg/dl [10,0 a 11,1 mmol/l]), la glucosuria provoca una diuresis osmótica, que se manifiesta por poliuria. La glucosuria persistente provoca una hipovolemia que causa polidipsia, pero el aumento de la sed y la poliuria pueden pasar desapercibidos porque se desarrollan lentamente en la mayoría de los individuos. Una glucosuria importante puede provocar una pérdida de peso. Son frecuentes los síntomas inespecíficos como la fatiga.

Debido al inicio insidioso y al reconocimiento tardío, muchos individuos presentan complicaciones microvasculares a largo plazo (v. más adelante), como retinopatía (cap. 391), neuropatía (caps. 384 y 388) y nefropatía (cap. 109). Entre los adultos estadounidenses con diabetes de tipo 2, la prevalencia de retinopatía o ceguera es de casi el 12%, la prevalencia de enfermedad renal crónica, definida como albuminuria o función renal reducida, es de más del 40%, y la prevalencia de neuropatía diabética llega al 50%.

Las complicaciones macrovasculares, entre las que se incluyen la enfermedad cardiovascular isquémica (cap. 40), la insuficiencia cardíaca (cap. 45), la enfermedad vascular periférica (cap. 65) y la enfermedad cerebrovascular (cap. 376), son las principales causas de morbilidad y mortalidad en las personas con diabetes tipo 2, que tienen un riesgo aproximadamente entre 2 y 2,5 veces mayor de desarrollar enfermedades cardiovasculares e insuficiencia cardíaca. Cada incremento de 18 mg/dl (1,0 mmol/l) en los niveles de glucosa en ayunas aumenta el riesgo estimado de sufrir eventos cardiovasculares o la muerte en un 17%. Las afecciones médicas comunes que coexisten con la diabetes tipo 2 (p. ej., la obesidad [cap. 201], la hipertensión [cap. 64] y la dislipidemia [cap. 190]) son factores de riesgo importantes para la enfermedad cardiovascular, pero la diabetes en sí misma confiere un riesgo independiente.

DIAGNÓSTICO

Dado que la mayoría de las personas con diabetes de tipo 2 son asintomáticas durante muchos años, se recomienda el cribado de los individuos asintomáticos a la edad de 35 años en personas que presenten múltiples factores de riesgo (v. tabla 210-5) para minimizar el desarrollo de complicaciones microvasculares y macrovasculares posteriores. El diagnóstico se basa en el nivel de glucosa en sangre en ayunas o en el nivel de HbA_{1c}, complementado en ocasiones con una prueba oral de tolerancia a la glucosa (v. tabla 210-2).

TRATAMIENTO

El tratamiento eficaz de la diabetes de tipo 2 abarca la gestión de las intervenciones sobre el estilo de vida (incluidas la dieta, el ejercicio y el control del peso), el uso de múltiples medicamentos orales o inyectables, la automonitorización de las concentraciones de glucosa en sangre, el autocontrol y la vigilancia y el tratamiento de las complicaciones diabéticas agudas y crónicas.

Los objetivos principales del tratamiento de la diabetes de tipo 2 son evitar la hiperglucemia sintomática y prevenir las complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes reduciendo las concentraciones de glucosa. Los objetivos de glucosa deben individualizarse, basándose en la esperanza de vida del paciente, las complicaciones vasculares previas, los factores de riesgo cardiovascular, las afecciones comórbidas, el riesgo de hipoglucemia y el estado cognitivo y psicológico. La HbA_{1c}, que se considera el patrón oro para controlar la glucemia crónica, refleja una media de los niveles de glucosa en sangre de los últimos 3 meses y se asocia con el riesgo a largo plazo de desarrollar complicaciones relacionadas con la diabetes a largo plazo. En general, reducir el nivel de HbA_{1c} al 7% (53 mmol/mol) o menos es un objetivo adecuado para la mayoría de los individuos, pero un control glucémico más estricto (HbA_{1c} < 6,5% [48 mmol/mol]) puede ser adecuado para algunos jóvenes con una corta duración de la enfermedad si puede lograrse sin precipitar una hipoglucemia excesiva. Los objetivos glucémicos menos estrictos (HbA_{1c} 7 a 8% [53 a 64 mmol/mol]) son apropiados para individuos con antecedentes de hipoglucemia grave, desconocimiento de la hipoglucemia, esperanza de vida limitada, enfermedad renal avanzada o enfermedades comórbidas extensas. El nivel de HbA_{1c} debe medirse al menos semestralmente en cualquier persona con diabetes y al menos trimestralmente en aquellos que no estén cumpliendo su objetivo glucémico. Los objetivos generalmente aceptados para los niveles de glucosa en ayunas y posprandiales son de 80 a 130 mg/dl (4,4 a 7,2 mmol/l) y menos de 180 mg/dl (10,0 mmol/l), respectivamente. En las personas que no reciben insulina, la monitorización de la HbA_{1c} suele preferirse a la monitorización de la glucemia en casa.

Aunque la HbA_{1c} es la piedra angular del seguimiento de la mayoría de los pacientes con diabetes de tipo 2, el nivel de HbA_{1c} no informa a los pacientes sobre los valores de glucosa en sangre a diario, por lo que las mediciones de los niveles de glucosa en sangre suelen ser necesarias para el control diario, especialmente en pacientes que requieren tratamiento con insulina. Los niveles de glucosa en sangre pueden autocontrolarse mediante pruebas capilares (pinchazo en el dedo), pero la monitorización continua de la glucosa, que mide la glucosa intersticial cada 5 a 15 min, proporciona una evaluación glucémica completa de 24 h, detecta la hiperglucemia nocturna y puede ser una opción cuando la diabetes de tipo 2 requiere tratamiento con insulina. Sin embargo, esta tecnología no está disponible para la mayoría de las personas con diabetes de tipo 2, principalmente debido a su coste.

Educación y apoyo para la autogestión

La participación activa del individuo afectado, que es fundamental para el éxito de la gestión de la diabetes de tipo 2 y puede mejorar el control glucémico hasta en un 1% (11 mmol/mol) de reducción de la concentración de HbA_{1c}, reduce la aparición y/o progresión de las complicaciones diabéticas y mejora la calidad de vida.[17] La educación y el apoyo iniciales suelen correr a cargo de un profesional sanitario experto que aborda las creencias sanitarias de la persona, sus necesidades culturales, sus conocimientos actuales, sus limitaciones físicas, sus preocupaciones emocionales, el apoyo familiar, su situación económica, sus conocimientos sanitarios y otros factores que influyen en su capacidad para afrontar los retos de la autogestión. Los siete comportamientos principales relacionados con la gestión del autocuidado de la diabetes incluyen la dieta, la actividad física, el control de las concentraciones de glucosa en sangre, el cumplimiento de la medicación adecuada, la buena resolución de problemas, las habilidades de afrontamiento y el comportamiento de reducción de riesgos.

La intervención en el estilo de vida proporciona asesoramiento continuo, entrenamiento u orientación individualizada para ayudar a las personas con diabetes de tipo 2 a cambiar su dieta (cap. 13), su nivel de actividad física (cap. 14), o ambos.[A8] La orientación dietética, preferiblemente a cargo de un dietista titulado con seguimiento trimestral, mejora el control glucémico, reduce la dependencia de la medicación y ayuda a reducir los factores de riesgo cardiovascular al conseguir y mantener una pérdida de peso modesta (aproximadamente del 5 al 10% del peso corporal), moderar la ingesta de hidratos de carbono y evitar los dulces concentrados y los alimentos ricos en grasas saturadas y colesterol (caps. 13 y 190). Una dieta mediterránea (v. fig. 13-1), las dietas de Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH; v. tabla 13-4) o una dieta vegetariana o vegana son formas seguras y eficaces de perder peso, pero la dieta mediterránea es la mejor estudiada para reducir los episodios de enfermedades cardiovasculares y la mortalidad. Sin embargo, deben evitarse las dietas muy bajas en hidratos de carbono en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 o insulina debido al riesgo de desarrollar cetoacidosis diabética.

La actividad física (cap. 14) mejora el control glucémico y reduce el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares en las personas con diabetes de tipo 2. La American Diabetes Association recomienda al menos 150 min semanales de actividad física moderada (del 50 al 70% de la frecuencia cardíaca máxima del individuo) a vigorosa (> 70% de la frecuencia cardíaca máxima del individuo) para las personas con diabetes de tipo 2. Por ejemplo, caminar 1 h al día mejora la forma física, la composición corporal y el control glucémico en personas con diabetes de tipo 2. Caminar a paso ligero durante al menos 30 min al día (p. ej., ≥ 15 MET/h a la semana) mejora la sensibilidad a la insulina, el control

TABLA 210-6 MEDICAMENTOS NO INSULÍNICOS PARA LA DIABETES DE TIPO 2

FÁRMACO	FORMULACIONES FARMACÉUTICAS	DOSIFICACIÓN	EFECTOS ADVERSOS
Biguanidas (orales): disminuyen la liberación de glucosa del hígado; disminuyen la absorción intestinal de glucosa; mejoran la sensibilidad a la insulina (aumentan la captación y utilización de glucosa)			
Metformina	Comprimidos de 500 mg, 850 mg, 1.000 mg	Inicial: 500 mg 2 veces al día u 850 mg 1 vez al día Intervalo: 500-2.550 mg	Síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas, malestar estomacal), sabor metálico, acidosis láctica (0,03 casos/1.000 personas)
	XR: comprimidos de 500 mg, 750 mg	Inicial: 500 mg 1 vez al día Intervalo: 500-2.000 mg 1 vez al día	
Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (oral): aumentan la excreción de glucosa en la orina			
Canagliflocina	Comprimidos de 100 mg, 300 mg	Inicial: 100 mg 1 vez al día Intervalo: 100-300 mg diarios	Micción o urgencia, presión arterial baja, mareos, infecciones genitales por levaduras, infecciones del tracto urinario, aumento del potasio en sangre; raras reacciones alérgicas graves (hinchazón de lengua, garganta, cara o cuerpo; erupción grave); muy raras: cetoacidosis diabética
Dapagliflocina	5 mg, 10 mg	Inicial: 5 mg 1 vez al día Intervalo: hasta 10 mg	
Empagliflocina	Comprimidos de 10 mg, 25 mg	Inicial: 10 mg 1 vez al día Intervalo: hasta 25 mg	
Agonistas del péptido similar al glucagón 1: aumentan la secreción de insulina, reducen la liberación de glucosa del hígado tras las comidas, retrasan el vaciado de alimentos del estómago y favorecen la saciedad. No utilizar en pacientes con cáncer medular de tiroides			
Liraglutida	Pluma de 3 ml que administra dosis de 0,6 mg, 1,2 mg o 1,8 mg 1 vez al día, inyectables por vía subcutánea; disponible como dispositivo en forma de pluma	Inicial: 0,6 mg s.c. Intervalo: hasta 1,8 mg s.c.	Náuseas, dolor de cabeza, hipoglucemia (cuando se utiliza con secretagogo de insulina), puede causar pérdida de peso, casos raros de pancreatitis repentina
Exenatida	5 o 10 µg por dispositivo de pluma subcutánea 2 mg de liberación sostenida administrados por vía subcutánea semanalmente	Inicial: 5 µg 2 veces al día Intervalo: hasta 10 µg s.c. s.c. semanal	
Lixisenatida	10 o 20 µg por dispositivo de pluma subcutánea	Inicial: 10 µg s.c. diarios Intervalo: hasta 20 µg s.c.	
Dulaglutida	Pluma de 0,5 ml que administra dosis de 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg o 4,5 mg 1 vez a la semana; se inyecta por vía subcutánea	Inicial: 1,5 mg semanales s.c. (0,75 mg en poblaciones vulnerables) Intervalo: hasta 4,5 mg s.c. semanales	
Semaglutida (inyección s.c.)	Pluma de 1,5 ml que administra 0,25 mg, 0,5 mg o 1 mg 1 vez a la semana, inyectar por vía subcutánea	Inicial: 0,25 mg semanales s.c. Intervalo: hasta 1 mg s.c. semanal (en caso de obesidad puede ser hasta 2,4 mg semanales)	
Semaglutida (oral)	Comprimidos de 3, 7 o 14 mg	Inicial: 3 mg por vía oral al día (estómago vacío, medio vaso de agua y después no comer ni beber durante 30 min) Intervalo: hasta 14 mg diarios	
Tirzepatida (agonista del receptor dual GLP/GIP)	2,5; 5; 7,5; 12,5, y 15 mg 1 vez a la semana, inyectar por vía subcutánea; disponible como dispositivo de pluma	Inicial: 2,5 mg s.c. semanales Intervalo: hasta 15 mg s.c. semanales	
Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (orales): aumentan la secreción de insulina, reducen la liberación de glucosa del hígado tras las comidas			
Alogliptina	Comprimidos de 6,25; 12,5, y 25 mg	Dosis inicial: 25 mg 1 vez al día Intervalo: 6,25-25 mg 1 vez al día	Nariz taponada o que gotea, dolor de garganta, dolor de cabeza, infección de las vías respiratorias superiores, rara reacción alérgica grave (hinchazón de lengua, garganta, cara o cuerpo; erupción grave), raros informes de pancreatitis, sin aumento de peso
Sitagliptina	Comprimidos de 25, 50 y 100 mg	Dosis inicial: 100 mg 1 vez al día Intervalo: 25-100 mg	
Saxagliptina	Comprimidos de 2,5 y 5 mg	Dosis inicial: 2,5 o 5 mg 1 vez al día Intervalo: 2,5-5 mg	
Vildagliptina	Comprimidos de 50 mg	Dosis inicial: 50 mg 1 vez al día Intervalo: hasta 50 mg 2 veces al día	
Linagliptina	Comprimidos de 5 mg	5 mg 1 vez al día	
Combinaciones seleccionadas de una sola píldora			
Sitagliptina/metformina	50 mg/500 mg, 50 mg/1.000 mg	Inicial: 50 mg/500 mg o 50 mg/1.000 mg 2 veces al día Intervalo: hasta 100 mg/2.000 mg	Nariz taponada o que gotea, dolor de garganta, dolor de cabeza, infección de las vías respiratorias superiores, rara reacción alérgica grave (hinchazón de lengua, garganta, cara o cuerpo; erupción grave), raros informes de pancreatitis, sin aumento de peso
Sitagliptina/metformina XR	Comprimidos de 50 mg/500 mg, 50 mg/1.000 mg	Inicial: 100 mg/1.000 mg al día Intervalo: hasta 100 mg/200 mg	
Saxagliptina/metformina XR	5 mg/500 mg, 5 mg/1.000 mg, 2,5 mg/1.000 mg	Inicial: 5 mg/500 mg o 5 mg/1.000 mg 1 vez al día Intervalo: hasta 5 mg/2.000 mg	
Secretagogos de insulina (orales): sulfonilureas			
Tolbutamida	Comprimidos de 500 mg 2 o 3 veces al día	Inicial: 1.000-2.000 mg diarios Intervalo: 250-2.000 mg	Hipoglucemia y aumento de peso
Glimepirida	Comprimidos de 1, 2 y 4 mg 1 vez al día	Inicial: 1-2 mg Intervalo: 1-8 mg	
Gliclacida	Comprimidos de 40 u 80 mg hasta 2 veces al día	Inicial: 40 mg 1 vez al día Intervalo: hasta 160 mg 2 veces al día	
Glipicida	Comprimidos de 5 y 10 mg 1 o 2 veces al día	Inicial: 5 mg Intervalo: 2,5-40 mg	
Gliburida/glibenclamida	Comprimidos de 1,25; 2,5, y 5 mg 1 o 2 veces al día	Inicial: 2,5-5 mg diarios Intervalo: 1,25-20 mg	

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 210-6 MEDICAMENTOS NO INSULÍNICOS PARA LA DIABETES DE TIPO 2 *(cont.)*

FÁRMACO	FORMULACIONES FARMACÉUTICAS	DOSIFICACIÓN	EFECTOS ADVERSOS
Secretagogos de insulina (orales): glinidas			
Repaglinida	Comprimidos de 0,5 mg tomados 2-4 veces al día	Inicial: 1-2 mg diarios (0,5 mg si A_{1c} < 8%) Intervalo: 0,5-16 mg La dosis máxima por comida es de 4 mg	Hipoglucemia
Nateglinida	60 o 120 mg 3 veces al día	Inicial: 120 mg 3 veces al día (si A_{1c} se acerca al objetivo, utilice 60 mg)	
Inhibidores de la α-glucosidasa (orales): bloqueantes del almidón: retrasan la digestión y absorción de los hidratos de carbono			
Acarbosa	Comprimidos de 25, 50 y 100 mg 3 veces al día	Inicial: 25 mg 3 veces al día Intervalo: 75-300 mg (máx. 150 mg si < 60 kg)	Flatulencias
Tiazolidinadionas (orales): disminuyen la resistencia a la insulina en el organismo (tejidos musculares y grasos)			
Pioglitazona (preferible a la rosiglitazona)	15, 30 y 45 mg	Inicial: 15-30 mg diarios Intervalo: 15-45 mg, 1 vez al día	Anemia, edema por retención de líquidos, aumento de peso, edema macular, pérdida ósea y fracturas en mujeres; puede causar o empeorar la insuficiencia cardíaca; no se puede utilizar si hay problemas hepáticos o insuficiencia cardíaca grave; requiere control hepático. Posible riesgo de exceso de muerte cardiovascular con rosiglitazona
Rosiglitazona	2, 4 y 8 mg 1 o 2 veces al día	Inicial: 4 mg diarios Intervalo: 4-8 mg	

s.c., subcutánea; XR, liberación prolongada.

Adaptado de Diabetes Education Online, Type 2 Non-Insulin Therapies: Table of Medications. Diabetes Teaching Center at the University of California, San Francisco. https://dtc.ucsf.edu/types-of-diabetes/type2/treatment-of-type-2-diabetes/medications-and-therapies/type-2-non-insulin-therapies/table-of-medications/. Acceso el 20 de abril de 2022. Estas ilustraciones están disponibles con el permiso escrito de The Regents of the University of California. Todos los derechos reservados.

glucémico y la incidencia de la obesidad. Las pruebas de esfuerzo de cribado no se recomiendan en personas asintomáticas, pero algunas complicaciones relacionadas con la diabetes pueden restringir ciertas actividades. Por ejemplo, el ejercicio aeróbico o de resistencia vigoroso puede precipitar una hemorragia o un desprendimiento de retina en personas que padecen retinopatía proliferativa (cap. 391). Una pérdida sensorial importante debida a una neuropatía periférica (cap. 388) puede aumentar el riesgo de lesiones en los pies o de caídas. Las personas con diabetes mal controlada pueden desarrollar hiperglucemia durante el ejercicio debido a la producción de hormonas contrarreguladoras, como la hormona del crecimiento, la adrenalina o el cortisol, mientras que los individuos tratados con insulina y secretagogos de insulina podrían desarrollar hipoglucemia. Ajustar la dosis de los medicamentos y controlar los niveles de glucosa en sangre durante el ejercicio es una medida de precaución prudente.

El consumo moderado de alcohol no está prohibido, teniendo debidamente en cuenta el aporte calórico (7 kcal/g) y el riesgo de hipoglucemia si se consume alcohol sin alimentos, sobre todo en personas tratadas con insulina. Sin embargo, el consumo excesivo de alcohol puede contribuir al aumento de peso, la hipertensión, la cardiomiopatía y la fibrilación auricular, así como a la neuropatía periférica, el hígado graso y la demencia. Las personas no deben consumir más de 1 o 2 bebidas al día (mujeres, ≤ 1 bebida al día; hombres, ≤ 2 bebidas al día o 345 ml de cerveza, 240 ml de vino o 42 ml de licores destilados). Fumar cigarrillos (cap. 363) aumenta sustancialmente el riesgo de complicaciones micro- y macrovasculares en pacientes con diabetes de tipo 2, y dejar de fumar reduce sustancialmente este riesgo.

Tratamiento farmacológico

Aunque el control del peso, la actividad física y la nutrición constituyen la base de un tratamiento eficaz, la mayoría de las personas con diabetes de tipo 2 necesitarán tratamientos farmacológicos, a menudo múltiples, para mantener los niveles recomendados de control glucémico. Los fármacos antidiabéticos pueden clasificarse como agentes que reducen la producción endógena excesiva de glucosa (gluconeogenia) en el hígado; estimulan el páncreas para que secrete insulina; mejoran la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina; potencian el efecto de la incretina; aumentan la glucosuria; se dirigen a otros objetivos; o proporcionan directamente insulina o sus análogos (tabla 210-6). La monoterapia con la mayoría de los agentes antidiabéticos no insulínicos puede reducir las concentraciones de HbA_{1c} entre un 0,5 y un 2,0% (5 a 22 mmol/mol), por lo que es poco probable que un único agente consiga el objetivo glucémico en las personas que tienen una concentración de HbA_{1c} superior al 8,5% (69 mmol/mol).[18]

Las directrices recomiendan un enfoque jerárquico e individualizado de la terapia farmacológica basado en los objetivos del tratamiento, las afecciones comórbidas del paciente y la potencia, el perfil de efectos secundarios, la facilidad de administración, el coste y la conveniencia del fármaco (fig. 210-3). El acuerdo general sugiere que la metformina debe ser la terapia inicial para la mayoría de los pacientes y que los fármacos posteriores (cuando sean necesarios) deben añadirse a la metformina, pero no sustituirla, a menos que esté contraindicada o no se tolere. No se ha demostrado que la reducción de los niveles de glucosa *per se* reduzca los futuros episodios cardiovasculares en la diabetes de tipo 2,[A9] pero hay fármacos específicos que han documentado beneficios cardiovasculares o renales (p. ej., los inhibidores de SGLT2 y, en ocasiones, los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1) y, por lo tanto, se prefieren para pacientes con estas afecciones o en riesgo de padecerlas, independientemente de su concentración de HbA_{1c}.[19,20]

Medicamentos de primera línea

Metformina

El fármaco biguanida metformina es el medicamento antidiabético más utilizado y se considera la terapia inicial preferida para las personas con diabetes de tipo 2. La metformina disminuye la glucemia al reducir la gluconeogenia hepática, pero también puede mejorar la sensibilidad a la insulina y limitar la absorción intestinal de glucosa. La metformina puede reducir la HbA_{1c} entre un 1,0 y un 1,5% (11 a 16 mmol/mol) y reducir el peso corporal; también disminuye la probabilidad de acontecimientos cardiovasculares y de muerte en individuos obesos con diabetes de tipo 2. Dado que la metformina no aumenta la secreción de insulina, no incrementa el riesgo de hipoglucemia a menos que se combine con insulina o secretagogos de insulina.

Los principales efectos adversos de la metformina son gastrointestinales (hinchazón, náuseas, diarrea), pero empezar con una dosis pequeña (500 mg una o dos veces al día con las comidas) y aumentarla gradualmente son formas eficaces de reducir las reacciones adversas. La metformina se elimina por filtración renal, por lo que su dosis debe limitarse a no más de 2.550 mg/día, y no debe utilizarse si la filtración glomerular estimada (FGe) es inferior a 30 ml/min. La metformina también debe suspenderse temporalmente cuando las personas se sometan a una angiografía con agentes de contraste yodados. La metformina puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, y su uso a largo plazo se ha asociado con la deficiencia de vitamina $_{B12}$ y el empeoramiento de los síntomas de la neuropatía, lo que sugiere que deben realizarse pruebas periódicas del nivel de vitamina $_{B12}$ en pacientes en tratamiento a largo plazo con este fármaco.

Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2) disminuyen la glucemia al reducir la reabsorción renal de glucosa en el segmento S1 de los túbulos proximales del riñón.

Este aumento de las pérdidas urinarias ayuda a controlar las concentraciones de glucosa en sangre, a bajar el peso corporal entre 1 y 3 kg y a reducir la presión arterial. Los inhibidores de SGLT2 reducen las concentraciones de HbA_{1c} en aproximadamente un 0,5 a 1,0% (5 a 11 mmol/mol) y reducen el riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (incluyendo muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio e ictus),[A10,A11] acontecimientos renales[A12-A14] y las tasas de hospitalización por insuficiencia cardíaca (cap. 46).[A15,A16] Basándose en sus efectos protectores cardiorrenales, los inhibidores de SGLT2 se consideran ahora el segundo fármaco para la diabetes de tipo 2 después de la metformina en pacientes que padecen enfermedad cardiovascular ateroesclerótica, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica.

Dado que los inhibidores de SGLT2 requieren filtración glomerular para su efecto reductor de la glucosa, su acción disminuye si la FGe es inferior a 45 ml/min. Del mismo modo, la glucosuria con inhibición de SGLT2 se atenúa en pacientes sin hiperglucemia. Este efecto renal primario de los inhibidores de

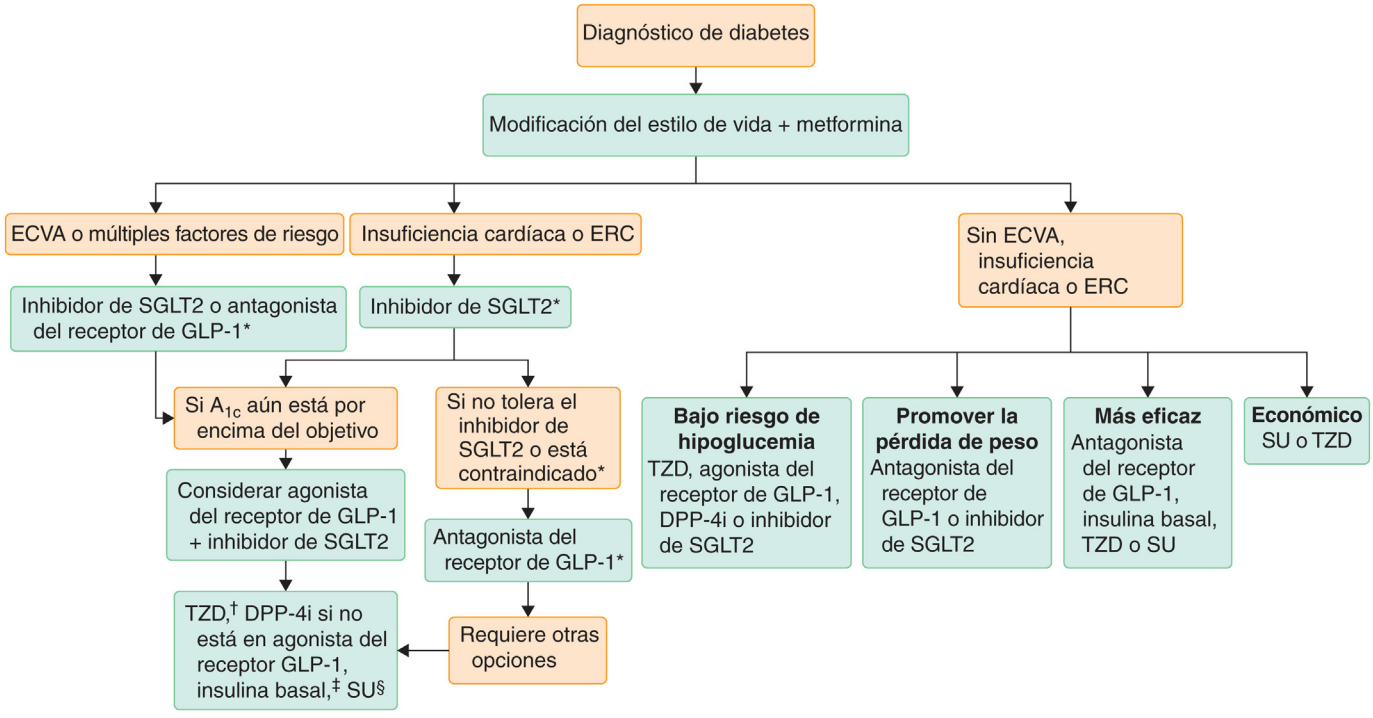

FIGURA 210-3. Algoritmo para el tratamiento farmacológico de la diabetes de tipo 2. *Elija el fármaco con beneficio probado para esta indicación (v. texto). †Una dosis baja puede ser mejor tolerada aunque está menos estudiada en cuanto a los efectos sobre la ECV. ‡Degludec y glargina U-100 han demostrado su seguridad en la ECV. §Elija SU de última generación para reducir el riesgo de hipoglucemia; la glimepirida ha demostrado una seguridad cardiovascular similar a la DPP-4i. DPP-4, dipeptidilpeptidasa 4; DPP-4-i, inhibidor de la DPP-4; ECV, enfermedad cardiovascular; ECVA, enfermedad cardiovascular ateroesclerótica; ERC, enfermedad renal crónica; GLP-1, péptido 1 similar al glucagón; SGLT2, cotransportador de sodio-glucosa 2; SU, sulfonilurea; TZD, tiazolidinadiona.

SGLT2 es independiente de la insulina, por lo que el riesgo de hipoglucemia es pequeño. La reducción de peso, consecuencia de la glucosuria, se explica en gran medida por la pérdida de masa grasa.

La natriuresis mediada por inhibidores de SGLT2 y la glucosuria disminuyen la precarga cardíaca y reducen la congestión pulmonar y el edema sistémico. Los inhibidores de SGLT2 reducen la albuminuria, ralentizan el descenso de la FGe y disminuyen las tasas de acontecimientos renales clínicamente relevantes, incluida la progresión hacia una enfermedad renal terminal (cap. 109).

Los inhibidores de SGLT2 se asocian a un mayor riesgo de infecciones micóticas genitales e infecciones del tracto urinario, en gran parte debido al aumento de la excreción urinaria de glucosa. También se asocian a un mayor riesgo de cetoacidosis diabética, sobre todo cuando se utilizan en pacientes con diabetes de tipo 1, pero también en los de tipo 2,[21] porque el efecto reductor de la glucosa provoca una menor secreción de insulina y un posterior aumento de la cetogenia intrínseca relacionada con la mayor secreción de glucagón y el fomento de la lipólisis.

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1, que son derivados peptídicos de la exendina 4 o del péptido similar al glucagón 1 humano, están diseñados para resistir la degradación por la enzima dipeptidilpeptidasa 4. Estos agentes se unen con especificidad al receptor del péptido similar al glucagón 1 para estimular la liberación de insulina dependiente de la glucosa a partir de las células β pancreáticas. Estos agentes aumentan la secreción de insulina e inhiben la secreción de glucagón de forma dependiente de la glucosa, retrasan el vaciado gástrico y reducen la ingesta de alimentos mediante la supresión central del apetito. La vida media más larga de los nuevos agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 permite su administración una vez a la semana.

En comparación con el placebo, estos agentes reducen la HbA_{1c} aproximadamente en un 1 a un 1,2% (11 a 13 mmol/mol). Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 también reducen el peso corporal en unos 6 puntos porcentuales en individuos obesos con diabetes de tipo 2,[A17] los niveles de triglicéridos y la presión arterial. En personas con diabetes de tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida o múltiples factores de riesgo cardiovascular, la liraglutida, la dulaglutida y la semaglutida reducen significativamente la incidencia de acontecimientos cardiovasculares adversos importantes, como el infarto agudo de miocardio, la muerte cardiovascular y el ictus, en comparación con el placebo,[A18] y las directrices las recomiendan en individuos con antecedentes de enfermedad cardiovascular o factores de riesgo importantes para padecerla. El riesgo de hipoglucemia es bajo con monoterapia pero mayor cuando estos fármacos se utilizan en combinación con sulfonilureas o insulina. La semaglutida oral una vez al día, que está aprobada en muchas partes del mundo, reduce el nivel de HbA_{1c} (una reducción media del 0,8 al 1,3% [9 a 14 mmol/mol]) y disminuye significativamente el peso corporal entre 2 y 4 kg en comparación con el placebo,[A19] y también reduce los acontecimientos cardiovasculares.[A20] Al igual que las formas inyectables, la formulación oral se asocia a importantes efectos adversos gastrointestinales, como náuseas, emesis y diarrea, que se producen sobre todo en la fase inicial del tratamiento y disminuyen gradualmente con el tiempo.

La tirzepatida, que es un polipéptido insulinótropo dependiente de la glucosa dual y un agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1, es un fármaco subcutáneo que se administra una vez a la semana y que es más eficaz que los agonistas puros del receptor del péptido similar al glucagón 1 para perder peso y reducir los niveles de HbA_{1c}.[A21] Es útil como complemento de la insulina[A22] o en lugar de esta en pacientes de difícil control.[A23,A24]

Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4

El péptido similar al glucagón 1 endógeno, secretado por las células L del intestino delgado en respuesta a la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal, ejerce diversos efectos glucorreguladores, como la secreción de insulina, la inhibición de la liberación de glucagón y el fomento de la saciedad. En las personas con diabetes de tipo 2, sin embargo, los efectos del péptido similar al glucagón 1 están significativamente deteriorados, lo que reduce en gran medida la capacidad de liberar insulina en respuesta a la ingesta de alimentos. El péptido similar al glucagón 1 es degradado rápidamente por la enzima dipeptidilpeptidasa 4, lo que da lugar a una semivida inferior a 2 min. Al inhibir la enzima dipeptidilpeptidasa 4, aumentan las concentraciones circulantes de péptido similar al glucagón 1 endógeno, incrementan la secreción de insulina y disminuyen la secreción de glucagón. Estos fármacos reducen la HbA_{1c} entre un 0,5 y un 1,0% (5 a 11 mmol/mol), y su perfil de seguridad es generalmente favorable.

Los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 pueden utilizarse como monoterapia cuando la metformina está contraindicada o no se tolera o, más comúnmente, como terapia añadida (incluso como combinaciones de dosis fijas; v. tabla 210-6), ya sea inicialmente o cuando la metformina es insuficiente. Los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 son neutros para el peso corporal y pueden utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática. Son seguros desde el punto de vista cardiovascular; pero, a diferencia de los inhibidores de SGLT2 y los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón, no reducen los acontecimientos cardiovasculares.[A25] Como resultado, son menos preferidos que estos otros dos fármacos. La mayoría de ellos pueden utilizarse en personas con función renal alterada, pero, excepto en el caso de la linagliptina, es necesario ajustar la dosis cuando se utiliza en pacientes con disfunción renal (es decir, una FGe < 50 ml/min/1,73 m^2). Los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 deben suspenderse si se utiliza un agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1.

Fármacos de segunda línea

Secretagogos de la insulina

El principal efecto farmacológico de los secretagogos de insulina, incluidas las sulfonilureas y las glinidas, es aumentar las concentraciones de insulina estimulando la secreción de insulina de las células β pancreáticas. Estos agentes se unen al canal de potasio sensible al ATP de la membrana de la célula β (v. e-fig. 210-1), provocando así la despolarización de la membrana y, en última instancia, la liberación de insulina de los gránulos secretores preformados. Las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sulfonilureas orales son medicamentos baratos que se toman una o dos veces al día y que, cuando se utilizan en monoterapia, reducen las concentraciones de HbA_{1c} entre un 1,0 y un 1,5% (11 a 16 mmol/mol). Sin embargo, son menos eficaces cuando se añaden a otros medicamentos. El principal efecto secundario de las sulfonilureas es la hipoglucemia, que puede ser más grave y prolongada que la producida por la insulina, sobre todo cuando se utilizan formulaciones de acción más prolongada como gliburida/glibenclamida en ancianos. También se asocian al aumento de peso. Las sulfonilureas tienen una tasa de fracaso primario del 20% y una tasa de fracaso secundario del 5 al 10% por año de tratamiento, probablemente debido a la apoptosis de las células β.[A26]

Tiazolidinadionas

Las tiazolidinadionas disminuyen los niveles de glucosa en sangre principalmente al mejorar la captación de glucosa mediada por la insulina en los tejidos periféricos y al reducir la producción hepática de glucosa. Se ligan al receptor nuclear, el receptor γ del peroxisoma activado por proliferador, y de este modo regulan la transcripción de diversos genes implicados en el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos. Las tiazolidinadionas no provocan hipoglucemia cuando se utilizan solas, pero pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia cuando se utilizan en combinación con insulina o secretagogos de insulina.

Las tiazolidinadionas como monoterapia pueden disminuir la HbA_{1c} en aproximadamente un 1% absoluto (11 mmol/mol). Reducen el riesgo de mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio no mortal e ictus en pacientes diabéticos con enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, las tiazolidinadionas se asocian a un importante aumento de peso y a edemas, especialmente cuando se utilizan en combinación con insulina, así como a un mayor riesgo de edema macular e insuficiencia cardíaca. Las tiazolidinadionas están contraindicadas en pacientes con enfermedad hepática activa, salvo que pueden ser útiles en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica. Las tiazolidinadionas también se han relacionado con la osteoporosis y un mayor riesgo de fractura de huesos largos distales, por lo que deben utilizarse con precaución o no utilizarse en absoluto en pacientes que presenten factores de riesgo de osteoporosis. También deben evitarse en pacientes que presenten hematuria no investigada.

Inhibidores de la α-glucosidasa

Los inhibidores de la α-glucosidasa (p. ej., la acarbosa y la voglibosa) reducen la glucemia posprandial al inhibir la absorción de hidratos de carbono en la parte superior del intestino delgado y pueden ser útiles para los pacientes que consumen hidratos de carbono como principal ingrediente alimentario y experimentan hiperglucemia posprandial. En pacientes recién diagnosticados de diabetes, la acarbosa, 300 mg/día, tiene un efecto hipoglucemiante similar al de la metformina, 1.500 mg/día. La reducción de la absorción de hidratos de carbono aumenta la carga de disacáridos en el colon y puede provocar distensión gaseosa y flatulencia que algunos individuos pueden tolerar mal. Empezar con una dosis pequeña y aumentarla gradualmente puede reducir este efecto adverso. Estos fármacos se administran al principio de cada comida y están contraindicados en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, obstrucción intestinal parcial o enfermedad renal o hepática grave. El riesgo de hipoglucemia es muy bajo cuando estos agentes se utilizan solos, pero debe indicarse a los pacientes que utilicen glucosa o miel para corregir la hipoglucemia porque la sacarosa, los azúcares complejos y los alimentos ricos en almidón de la dieta se absorberán mal.

Insulina

El tratamiento con insulina puede considerarse para las personas con diabetes de tipo 2 en cualquier fase, pero suele reservarse para cuando fracasan otras terapias. Dado que el fallo progresivo de las células β pancreáticas reduce progresivamente la secreción de insulina, muchas, si no la mayoría, de las personas que padecen diabetes de tipo 2 pueden requerir en última instancia un tratamiento con insulina para lograr y mantener un control glucémico adecuado. Además, el tratamiento intensivo con insulina a corto plazo (2 semanas a 3 meses) puede ser útil cuando los individuos recién diagnosticados de diabetes de tipo 2 tienen una HbA_{1c} del 9% (75 mmol/mol) o superior con hiperglucemia sintomática (poliuria, polidipsia y pérdida de peso). La insulina también suele estar indicada en pacientes hiperglucémicos en estado crítico u hospitalizados para mantener un control glucémico adecuado. Como en el caso de la diabetes de tipo 1, lo ideal es que el tratamiento con insulina lo administre un endocrinólogo o en estrecha colaboración con un endocrinólogo en los lugares en los que no se pueda acceder fácilmente a uno.

En personas con diabetes de tipo 2 no controlada tratadas con fármacos antidiabéticos no insulínicos, la insulina glargina suplementaria produce una mejora similar en el control glucémico pero menos hipoglucemia en comparación con la insulina NPH. La insulina humana premezclada también es igual de eficaz y se asocia a un menor aumento de peso e hipoglucemia en comparación con la insulina NPH.

Las necesidades diarias de insulina tienden a ser mayores en las personas con diabetes de tipo 2 en comparación con las de tipo 1, como reflejo de la resistencia a la insulina. El uso de preparados concentrados de insulina (p. ej., U-200 lispro, U-200 degludec, U-300 glargina, U-500 regular) puede ser útil en personas resistentes a la insulina y que requieran dosis de insulina superiores a 100 unidades al día. La insulina quincenal está actualmente en desarrollo, pero aún no está autorizada. Entre los pacientes que padecen diabetes de tipo 2 y tienen un riesgo elevado de sufrir acontecimientos cardiovasculares, la insulina degludec reduce los acontecimientos hipoglucémicos en comparación con la glargina, pero no es mejor para reducir la incidencia de acontecimientos cardiovasculares mayores.[A27]

Cirugía bariátrica

La cirugía bariátrica (cap. 201) tiene más éxito que la terapia médica para las personas con obesidad grave. En estos individuos reduce la esteatosis hepática y mejora el control glucémico, la presión arterial, los lípidos y casi todos los demás factores de riesgo cardiovascular, lo que permite reducir la medicación e incluso, a veces, suspenderla.[A28] La cirugía bariátrica también se asocia a una reducción de la mortalidad por todas las causas en pacientes con obesidad grave.[22] Por ello, debe recomendarse a estos pacientes.

Monitorización metabólica

La evaluación continua del control glucémico es necesaria para garantizar unos resultados óptimos en las personas con diabetes de tipo 2. La medición de la HbA_{1c}, que refleja los niveles medios de glucosa durante el período precedente de 2 a 3 meses, debe realizarse dos veces al año en los pacientes estables, pero trimestralmente en las personas cuya terapia se haya cambiado recientemente o que no estén cumpliendo los objetivos glucémicos. La automonitorización de los niveles de glucosa en sangre, y preferiblemente la monitorización continua de la glucosa,[A29] se recomienda a cualquier persona que utilice insulina y puede ser útil para las que intentan alcanzar el objetivo de control de la glucosa.[23]

PREVENCIÓN

Las personas con factores de riesgo de diabetes de tipo 2, especialmente las personas con sobrepeso u obesas,[24] deberían someterse a un cribado con un nivel de HbA_{1c} o una concentración de glucosa en ayunas, a pesar de que no se ha demostrado que el cribado reduzca la mortalidad posterior.[A30] El cribado también permitirá identificar a las personas con prediabetes, que pueden beneficiarse de intervenciones preventivas (tabla 210-7).

Una intervención sobre el estilo de vida que haga hincapié en una modesta reducción de peso (mínimo 7% del peso corporal) con una dieta hipocalórica reducida en grasas y una actividad física de intensidad moderada durante 150 min a la semana (http://www.bsc.gwu.edu/dpp/lifestyle/dpp_part.html) puede reducir la diabetes incidente en aproximadamente un 60% en 3 años y en un tercio a más largo plazo. La pérdida de peso satisfactoria es el principal factor predictivo de beneficio, ya que cada kilogramo de pérdida de peso reduce el riesgo de diabetes en aproximadamente un 15%. Los programas de control de peso dirigidos por la atención primaria[A31] y el uso de lorcaserina[A32] pueden reducir la hiperglucemia y conducir a la remisión de la diabetes de tipo 2. Incluso entre las personas que no pierden peso, alcanzar el objetivo de actividad física puede disminuir el riesgo de diabetes. Los datos también sugieren que bajar la presión arterial puede reducir la aparición de la diabetes de tipo 2, ya que cada 5 mmHg de reducción de la presión arterial sistólica gracias a los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (ECA) o a los antagonistas de los receptores de angiotensina reduce el riesgo en un 15% aproximadamente, mientras que otros medicamentos no son útiles.[A33]

La metformina (hasta 1 g dos veces al día) y el inhibidor de la α-glucosidasa acarbosa (hasta 100 mg tres veces al día) pueden reducir el riesgo de diabetes a corto plazo en aproximadamente un 25%. La liraglutida utilizada en la dosis aprobada para la pérdida de peso (3 mg/día) puede reducir la diabetes incidente en aproximadamente un 20% en pacientes con sobrepeso y prediabetes. Las tiazolidinadionas pueden prevenir o retrasar la aparición de la diabetes, pero no se utilizan con este fin debido a la preocupación que suscita su seguridad a largo plazo. Aún está por determinar si estas intervenciones para prevenir o retrasar la aparición de la diabetes se traducirán en menores tasas de complicaciones microvasculares o macrovasculares. Por esta razón, ninguno de estos medicamentos está aprobado por la Food and Drug Administration de EE.UU. para prevenir la diabetes.

TABLA 210-7 CRITERIOS PARA EL CRIBADO DE LA DIABETES EN ADULTOS ASINTOMÁTICOS

1. Sobrepeso u obesidad (IMC > 25 kg/m^2) con uno o más de los siguientes:
   - Pariente de primer grado con diabetes de tipo 2
   - Raza/etnia de alto riesgo (p. ej., afroamericano, latino, nativo americano, asiático-americano, isleño del Pacífico)
   - Antecedentes de enfermedad cardiovascular
   - Hipertensión
   - Concentración de colesterol HDL < 35 mg/dl o concentración de triglicéridos > 250 mg/dl
   - Mujeres con síndrome del ovario poliquístico
   - Inactividad física
   - Otros cuadros clínicos asociados con resistencia a la insulina
   - El cribado debería comenzar a los 45 años y repetirse al menos cada 3 años
2. Los pacientes con prediabetes (HbA_{1c} ≥ 5,7%, IGT o IFG) deberían ser evaluados anualmente
3. Las mujeres con antecedentes de diabetes gestacional deberían ser evaluadas al menos cada 3 años

HDL, lipoproteína de alta densidad; IFG, alteración de la glucosa en ayunas; IGT, alteración de la tolerancia a la glucosa; IMC, índice de masa corporal;

Modificado de American Diabetes Association. Standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S97-S110.

PRONÓSTICO

La diabetes de tipo 2 es una enfermedad crónica y, en la mayoría de los casos, progresiva, con consecuencias potencialmente graves para la salud, similares a las que afectan a los pacientes con diabetes de tipo 1 (v. más adelante). Sin embargo, hay pruebas sustanciales que indican que una intervención temprana con un enfoque multifactorial para lograr y mantener el control metabólico, combinada con un control agresivo de los factores de riesgo cardiovascular, puede reducir sustancialmente la carga de la diabetes y mejorar la calidad de vida. En las personas que padecen diabetes de tipo 2, la esperanza de vida a los 50 años es 6 años menor, de media, que en las personas sin diabetes.

DIABETES GESTACIONAL

La diabetes que aparece por vez primera durante un embarazo y revierte típicamente tras el parto se llama diabetes gestacional (cap. 221). La hiperglucemia suele detectarse al final del segundo trimestre (13 a 26 semanas completas de gestación) o en el tercer trimestre (27 a 40 semanas) y se resuelve tras el parto. La diabetes gestacional afecta aproximadamente al 6% de las mujeres embarazadas en EE. UU., con una prevalencia que oscila entre el 1 y el 25% en función de la etnia de la madre y de los criterios utilizados para el diagnóstico. Las mujeres que desarrollan diabetes gestacional suelen presentar factores de riesgo como sobrepeso u obesidad, edad avanzada (> 30 años) y antecedentes familiares de diabetes tipo 2 (v. tabla 210-5).

La resistencia fisiológica a la insulina se produce durante el embarazo porque la placenta secreta hormonas diabetógenas, como la hormona del crecimiento, la hormona liberadora de corticotropina, el lactógeno placentario humano y la progesterona. En un embarazo normal, las mujeres tienen una reducción del 60% en la sensibilidad a la insulina. En las mujeres con una función pancreática normal, el páncreas puede compensar secretando suficiente insulina para compensar esta resistencia fisiológica a la insulina del embarazo. La incapacidad para superar la resistencia a la insulina del embarazo a pesar de la hiperplasia de células β conduce a la diabetes gestacional. Las mujeres que padecen diabetes gestacional corren un mayor riesgo de sufrir complicaciones perinatales graves, como hipertensión gestacional, preeclampsia, polihidramnios y necesidad de cesárea.

Los hijos de madres con diabetes gestacional corren un mayor riesgo de tener un peso al nacer grande para su edad gestacional, lo que aumenta las complicaciones en el parto, incluido el riesgo de malformaciones congénitas, necesidad de parto por cesárea, distocia de hombros y lesiones en el parto. También aumentan los riesgos de aborto espontáneo, muerte fetal, hipoglucemia neonatal e hiperbilirrubinemia neonatal. La exposición intrauterina a la diabetes aumenta el riesgo futuro del feto de desarrollar obesidad y diabetes de tipo 2.[25]

DIAGNÓSTICO

Todas las mujeres embarazadas deben someterse a pruebas de detección de la diabetes gestacional entre las semanas 24 y 28 de gestación. La diabetes gestacional puede diagnosticarse con el método de uno o dos pasos mediante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (cap. 221).

TRATAMIENTO

Un control glucémico agresivo reduce los resultados adversos del embarazo, incluida la macrosomía y el parto traumático. Las mujeres deben autocontrolar sus concentraciones de glucosa en ayunas y posprandiales para lograr un control glucémico. Las directrices actuales recomiendan que las mujeres con diabetes gestacional tengan como objetivo un nivel de glucosa en ayunas inferior a 95 mg/dl (5,3 mmol/l), un nivel de glucosa posprandial en 1 h inferior a 140 mg/dl (7,8 mmol/l) o un nivel de glucosa posprandial en 2 h inferior a 120 mg/dl (6,7 mmol/l). La intervención en el estilo de vida, que comprende la modificación de la dieta, la actividad física y el control del peso, es esencial y suficiente para alcanzar los objetivos de glucemia hasta en un 70 a 85% de las mujeres. Si no se alcanzan los objetivos de glucemia con la intervención sobre el estilo de vida, está justificada la adición de un tratamiento hipoglucemiante como en el caso de la diabetes de tipo 2 (cap. 221 y anteriores del texto). La mayoría de los medicamentos hipoglucemiantes están contraindicados en el embarazo. Aunque la metformina parece ser preferible al tratamiento con insulina, a menudo es necesario pasar a la insulina.[A34]

PRONÓSTICO

Para una mujer con diabetes gestacional, las probabilidades de desarrollar diabetes de tipo 2 a lo largo de su vida son hasta 20 veces mayores, y casi el 50% de estas mujeres desarrollarán un metabolismo de la glucosa alterado en los 10 años siguientes a tener diabetes gestacional.[26] Además del mayor riesgo de diabetes, las mujeres con antecedentes de diabetes gestacional también presentan un conjunto de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares como obesidad, hipertensión y dislipidemia.

PROBLEMAS AGUDOS DE LAS PERSONAS CON DIABETES

TRATAMIENTO HOSPITALARIO DE LA DIABETES

Durante la hospitalización, tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia se asocian a resultados adversos. La mayoría de las personas que padecen diabetes de tipo 1 y que se encuentran lo suficientemente bien para ello pueden ser controladas con su régimen habitual de inyecciones de insulina durante la hospitalización, pero debe prestarse especial atención al riesgo de hipoglucemia debido a la omisión o el retraso de las comidas.[27] La terapia con bomba de insulina puede continuar durante la hospitalización si la persona es capaz de dirigir su uso y el personal del hospital está suficientemente familiarizado con esta forma de tratamiento.

En el caso de los pacientes hospitalizados no críticos con diabetes de tipo 2 puede ser necesario modificar la medicación para la diabetes crónica. Se prefiere la insulina subcutánea para mantener un objetivo de concentración de glucosa en ayunas por debajo de 140 mg/dl (7,8 mmol/l) y una concentración de glucosa aleatoria o posprandial por debajo de 180 mg/dl (10 mmol/l), si estos objetivos pueden alcanzarse con un riesgo mínimo de hipoglucemia. La insulina basal (v. tabla 210-4) es suficiente para muchas personas con diabetes de tipo 2, pero algunas pueden necesitar dosis adicionales prandiales o correctivas de insulina de acción corta.

Para los enfermos críticos con diabetes de tipo 1 y 2, el control intensivo de la glucosa puede ser perjudicial, sobre todo cuando va acompañado de hipoglucemia. Para los pacientes en estado crítico en cuidados intensivos debe titularse una infusión de insulina intravenosa de velocidad variable para mantener la concentración de glucosa plasmática entre 140 y 180 mg/dl (7,8 a 10,0 mmol/l).

Debe evitarse la dependencia prolongada de las pautas de insulina subcutánea o intravenosa de velocidad variable («escalas móviles») debido al mayor riesgo de hipoglucemia. Las personas con diabetes de tipo 1 deben volver a sus dosis ambulatorias habituales de insulina en cuanto coman y beban con normalidad. En el caso de las personas con una diabetes de tipo 2 estable y que realizan comidas consistentes, y en el de los pacientes que se acercan al alta hospitalaria, también puede considerarse la reanudación de su medicación oral o inyectable no insulínica habitual, suponiendo que su control glucémico previo al ingreso fuera adecuado. Sin embargo, la seguridad de los inhibidores de SGLT2 en pacientes hospitalizados sigue siendo desconocida.

HIPOGLUCEMIA

EPIDEMIOLOGÍA

La hipoglucemia (cap. 211), que en la diabetes es siempre yatrógena o debida a una sobredosis accidental o intencionada, es el efecto adverso más frecuente y grave del tratamiento con insulina,[28] especialmente en la diabetes de tipo 1, en la que es responsable de entre el 2 y el 6% de todas las muertes. De media, las personas con diabetes de tipo 1 experimentan dos episodios de hipoglucemia sintomática a la semana y un episodio de hipoglucemia temporalmente grave (es decir, que requiere la ayuda de terceros) al año. Los factores de riesgo de hipoglucemia (tabla 210-8) incluyen un control estricto de la glucemia, el ejercicio y un desajuste entre la ingesta de hidratos de carbono y la dosis de insulina.

Los episodios de hipoglucemia grave también se vuelven progresivamente más frecuentes en las personas con una mayor duración de la diabetes de tipo 2, debido en parte al fallo progresivo de las células β y a la mayor dependencia de los tratamientos farmacológicos. Estos riesgos son especialmente pronunciados cuando las sulfonilureas o la insulina se están utilizando de forma agresiva en un intento de lograr un control glucémico inapropiadamente estricto. Los fármacos antidiabéticos como la metformina, las tiazolidinadionas y los fármacos basados en la incretina (inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4, agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón 1 y del péptido similar al glucagón/polipéptido inhibidor gástrico) se asocian a riesgos mensurables, aunque bajos, de hipoglucemia, pero la hipoglucemia sintomática es rara a menos que estos fármacos se utilicen en combinación con insulina o sulfonilureas. Los ancianos corren un riesgo especialmente alto de sufrir hipoglucemia yatrógena

TABLA 210-8 FACTORES DE RIESGO DE HIPOGLUCEMIA

Problemas médicos
- Control glucémico estricto
- Antecedentes previos de hipoglucemia grave
- Larga duración de la diabetes de tipo 1
- Duración del tratamiento con insulina en la diabetes de tipo 2
- Lipohipertrofia en los puntos de inyección
- Deterioro de la conciencia de la hipoglucemia
- Disfunción hepática grave
- Deterioro de la función renal (incluidos los pacientes en diálisis)
- Sepsis
- Tratamiento inadecuado de una hipoglucemia previa
- Enfermedad terminal
- Disfunción cognitiva/demencia
- Negatividad del péptido C

Cuestiones de estilo de vida
- Aumento del ejercicio (respecto al habitual)
- Mayor edad
- Alcohol
- Embarazo precoz
- Lactancia materna
- Control inexistente o inadecuado de la glucemia

Reducción de la ingesta/absorción de hidratos de carbono
- Malabsorción de alimentos (p. ej., gastroenteritis, enfermedad celíaca, gastroparesia)
- Cirugía bariátrica con resección intestinal

Trastornos endocrinos
- Insuficiencia suprarrenal
- Deficiencia de la hormona del crecimiento
- Hipotiroidismo
- Hipopituitarismo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

porque la intensidad de los síntomas adrenérgicos reactivos puede estar reducida, por lo que el grado de deterioro cognitivo inducido por la hipoglucemia puede ser mayor.

BIOPATOLOGÍA

La hipoglucemia yatrógena suele desencadenarse cuando se produce un desajuste entre las concentraciones de insulina y la ingesta de hidratos de carbono, normalmente en presencia de una defensa fisiológica contrarreguladora comprometida contra el descenso de la concentración plasmática de glucosa. Es posible que la dosis del secretagogo de insulina o de la insulina en sí no sea excesiva, pero factores como la omisión de comidas, el ejercicio, la pérdida de peso reciente o el alcohol pueden provocar un descenso de la concentración de glucosa en plasma. Los factores de riesgo convencionales de la hipoglucemia incluyen un consumo calórico inadecuado (saltarse o retrasar comidas, malnutrición), un aumento de la sensibilidad a la insulina (pérdida de peso, ejercicio, medicamentos), un deterioro de la producción de glucosa (ingesta de alcohol, enfermedad hepática o renal) o una disminución del aclaramiento de insulina (insuficiencia renal).

En las personas con diabetes de tipo 1, la liberación de hormonas contrarreguladoras (catecolaminas y glucagón) para estimular la glucogenólisis hepática y la gluconeogenia en el hígado y el riñón en respuesta a los niveles bajos de glucosa se vuelve lenta e incluso defectuosa con el tiempo. Las personas que sufren episodios hipoglucémicos recurrentes, especialmente los pacientes con enfermedades hepáticas o trastornos por consumo de alcohol, pueden tener un glucógeno hepático insuficiente para montar una respuesta glucogenolítica ante el aumento de las concentraciones de hormonas contrarreguladoras. Además, en las personas con diabetes de tipo 1, la liberación de glucagón durante la hipoglucemia puede verse alterada poco después de la aparición de la diabetes. La liberación de adrenalina durante la hipoglucemia también se vuelve progresivamente defectuosa. Esta reducción de la respuesta de la adrenalina a la hipoglucemia se acompaña de una respuesta neural autónoma atenuada, que provoca un síndrome clínico de alteración de la conciencia de la hipoglucemia. En ausencia de síntomas autónomos, la hipoglucemia leve puede pasar desapercibida, sin las señales de advertencia habituales que alertarían a un individuo de un descenso del nivel de glucosa. En este círculo vicioso, la hipoglucemia engendra hipoglucemia y un mayor riesgo de hipoglucemia grave.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La respuesta contrarreguladora normal a la hipoglucemia da lugar a síntomas típicos de hipoglucemia adrenérgica y neuroglucopénica (tabla 210-9). Si el nivel de glucosa sigue bajando, entonces el individuo puede volverse progresivamente más confuso, acabar perdiendo el conocimiento, tener convulsiones y puede morir. Las consecuencias cardiovasculares pueden incluir arritmias cardíacas, prolongación del intervalo QTc, anomalías de la repolarización y anomalías en la coagulación y la inflamación, con un mayor riesgo de acontecimientos ateroescleróticos y vasculares, incluidos el infarto agudo de miocardio y el ictus.

La hipoglucemia (cap. 211) afecta a las vidas diarias de las personas diabéticas y puede tener un efecto espectacular sobre la calidad de vida. Puede inducir un gran temor, impedir la participación cómoda en actividades rutinarias (p. ej., conducir, dormir sin interrupciones) y llevar a la persona con diabetes y a su médico a establecer objetivos glucémicos más elevados, limitar el tratamiento, sobre todo con insulina, y, por lo tanto, aceptar un control metabólico más deficiente. Si se prolonga, este infratratamiento puede aumentar el riesgo de otras complicaciones de la diabetes.

La hipoglucemia nocturna (o hipoglucemia durante el sueño en cualquier momento) puede ser asintomática e insospechada porque la concentración plasmática de glucosa rara vez se mide durante la noche, a menos que se utilice un monitor continuo de glucosa. Algunas personas con hipoglucemia nocturna presentan alteraciones del sueño, dolor de cabeza matutino, fatiga crónica o depresión. Entre los factores de riesgo de hipoglucemia nocturna se incluyen el aumento de la actividad física en las 24 h anteriores, determinados regímenes de insulina (p. ej., el uso de insulina NPH o insulina regular conlleva un mayor riesgo en comparación con los análogos de insulina de acción corta o prolongada), el contenido de las comidas (p. ej., un mayor contenido en grasa conlleva un tiempo de tránsito intestinal más lento, que incrementa el riesgo de hipoglucemia) y el consumo de alcohol (el alcohol impide la glucogenólisis, lo que aumenta el riesgo de hipoglucemia). Además, el sueño se asocia a una reducción de la respuesta autónoma frente a la hipoglucemia.

DIAGNÓSTICO

El umbral de glucosa plasmática que produce síntomas hipoglucémicos no es constante; es menor tras una hipoglucemia anterior reciente y más alto en los pacientes con mal control de la glucemia. Además, un mismo individuo puede experimentar síntomas con diferentes concentraciones de glucosa en función de lo que esté haciendo. Sin embargo, una glucosa autocontrolada de 70 mg/dl (3,9 mmol/l) o menos debe alertar a la persona con diabetes o a su cuidador, independientemente de la presencia de síntomas.

La hipoglucemia yatrógena puede ser grave, documentada pero no grave, asintomática o seudohipoglucemia (tabla 210-10). Sin embargo, estas distinciones no siempre están claras en la práctica clínica, donde la gravedad de los síntomas suele ser discordante con la gravedad de la hipoglucemia. Un individuo puede sentir síntomas intensos de hipoglucemia con una concentración de glucosa de 50 a 60 mg/dl (2,8 a 3,3 mmol/l), para la que no hay indicios de deterioro cognitivo o peligro inminente, mientras que las concentraciones plasmáticas de glucosa potencialmente peligrosas en el rango de 20 a 40 mg/dl (1,1 a 2,2 mmol/l) podrían pasar desapercibidas debido a la falta de síntomas clásicos. El único enfoque práctico para detectar la hipoglucemia nocturna es el autocontrol nocturno regular (a las 3 de la madrugada) o el uso de monitores continuos de glucosa con funciones de alarma.

TABLA 210-9 ESCALA DE HIPOGLUCEMIA DE EDIMBURGO

AUTÓNOMO	NEUROGLUCOPÉNICO	MALESTAR GENERAL
• Sudoración • Palpitaciones • Agitación • Hambre	• Confusión • Somnolencia • Comportamiento extraño • Dificultad para hablar • Incoordinación	• Cefalea • Náuseas

TRATAMIENTO

En el momento de su diagnóstico inicial, las personas con diabetes deben recibir información sobre los síntomas de la hipoglucemia, sus factores predisponentes y cómo tratarla. A medida que la enfermedad progresa, las personas con diabetes deben ser informadas de que los síntomas simpaticosuprarrenales típicos pueden disminuir con el tiempo. Deben evaluarse cuidadosamente los síntomas recurrentes de una posible hipoglucemia y los acontecimientos posiblemente no reconocidos (p. ej., sudores nocturnos inexplicables o un estado mental nublado por la mañana que podría estar causado por una hipoglucemia nocturna). Si los adultos están conscientes y pueden tragar, lo mejor es de 15 a 20 g de hidratos de carbono de acción rápida en forma de comprimidos de dextrosa, de 150 a 200 ml de zumo de fruta fresca o de 3 a 4 cucharaditas colmadas de azúcar disueltas en agua. Deben evitarse los alimentos con un alto contenido en grasa (p. ej., el chocolate) porque retrasan el vaciado gástrico, ralentizando así la absorción de los hidratos de carbono. Si la glucosa capilar se mantiene por debajo de 72 mg/dl (4,0 mmol/l), puede repetirse el tratamiento oral hasta tres veces, con un intervalo de 15 min. Si la glucosa permanece baja, el individuo requiere atención médica formal para glucagón intramuscular o glucosa intravenosa. Una vez que el nivel de glucosa haya subido y la persona se haya recuperado, debe administrársele un hidrato de carbono de acción más prolongada (p. ej., una rebanada de pan, de 200 a 300 ml de leche de vaca, o su siguiente comida si le toca). La siguiente dosis de insulina no debe omitirse, pero puede ser necesario ajustarla.

Para los pacientes que pueden tragar pero que están confusos, desorientados o cooperan poco, se pueden intentar las mismas medidas orales, pero una alternativa es apretar 2 tubos de gel de dextrosa al 40% entre la boca y las encías para una rápida absorción.[29] Sin embargo, el glucagón intramuscular o la dextrosa intravenosa pueden ser necesarios, especialmente si el paciente está inconsciente, tiene convulsiones o rechaza agresivamente el tratamiento. El soporte vital básico (cap. 50) puede ser necesario en caso de emergencia.

PREVENCIÓN

Además de educar a la persona con diabetes sobre los riesgos, signos y síntomas de la hipoglucemia y de ajustar potencialmente sus dosis de medicación, las estrategias para prevenir la hipoglucemia nocturna incluyen la ingesta de tentempiés de «acción prolongada» antes de acostarse (hidratos de carbono de absorción lenta, como la harina de almidón de maíz cruda) y el control regular de la concentración de glucosa en sangre a la hora de acostarse para poder tomar medidas correctoras (ingesta de hidratos de carbono). El uso de nuevas formulaciones de insulina de acción ultralarga también puede ayudar a mitigar el riesgo.

TABLA 210-10 CLASIFICACIÓN DE LA HIPOGLUCEMIA YATRÓGENA EN PERSONAS CON DIABETES TRATADA

TIPO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Hipoglucemia grave	Cualquier episodio, independientemente de la concentración de glucosa, con deterioro neurocognitivo que *requiera* asistencia de terceros para su tratamiento
Hipoglucemia sintomática demostrada	Concentración de glucosa medida ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l) que coincide con síntomas simpaticosuprarrenales o neurológicos. El episodio es autogestionado por la persona con diabetes
Hipoglucemia asintomática	Concentración de glucosa medida ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l) pero sin síntomas concomitantes. La ausencia de síntomas puede deberse a la falta de conciencia de la hipoglucemia o a un fallo del sistema nervioso autónomo en relación con la hipoglucemia
Seudohipoglucemia	Síntomas típicos de hipoglucemia, pero con concentraciones de glucosa medidas > 70 mg/dl (3,9 mmol/l). Los síntomas pueden deberse al restablecimiento del sistema contrarregulador en un contexto de control crónico subóptimo de la glucosa

PRONÓSTICO

Un episodio de hipoglucemia grave puede ser la causa inmediata de muerte en personas con diabetes de tipo 1, con tasas de mortalidad declaradas que oscilan entre el 4 y el 10%. Las tasas de mortalidad aumentan con el incremento de la frecuencia de los eventos graves. Los episodios prolongados de glucosa circulante muy baja (< 15 mg/dl [0,8 mmol/l]) pueden causar por sí mismos daños cerebrales importantes, pero la muerte debida a una hipoglucemia mortal puede ser el resultado de otros mecanismos, como arritmias ventriculares precipitadas por grandes oleadas de catecolaminas y alteraciones electrolíticas concurrentes. Muchas autoridades encargadas de la concesión de permisos de conducción de vehículos a motor anularán el permiso de conducir de una persona si esta no es consciente de la hipoglucemia o tiene dos o más episodios de hipoglucemia diurna grave en un período de 12 meses.

ESTADOS HIPERGLUCÉMICOS AGUDOS

EPIDEMIOLOGÍA

La cetoacidosis diabética (CAD) y el estado hiperglucémico hiperosmolar, que son las complicaciones hiperglucémicas agudas más graves de la diabetes, forman parte del mismo espectro fisiopatológico. La incidencia global de la cetoacidosis diabética varía entre 8,0 y 50 casos por cada 1.000 personas con diabetes de tipo 1 al año, aunque se ha informado de que en China llega a ser de 260 por cada 1.000 personas. La incidencia del estado hiperglucémico hiperosmolar es muy difícil de estimar debido a la ausencia de una definición universal de la afección y a que a menudo se produce junto con la cetoacidosis diabética.

La cetoacidosis diabética se asocia con mayor frecuencia a la diabetes de tipo 1, pero también puede producirse en la diabetes de tipo 2 en condiciones de estrés extremo, como una infección importante o un traumatismo. La diabetes de tipo 2 propensa a la cetosis se da con mayor frecuencia en personas de origen africano o hispano.

La afección anteriormente conocida como estado hiperglucémico hiperosmolar no cetósico o coma ha sido rebautizada como síndrome hiperglucémico hiperosmolar para destacar dos puntos importantes: la cetosis (y la acidosis) pueden estar presentes en diversos grados en el síndrome hiperglucémico hiperosmolar, y las alteraciones del sensorio se producen con mayor frecuencia en ausencia de coma. El síndrome hiperglucémico hiperosmolar se da típicamente en personas con diabetes de tipo 2, pero algunos individuos afectados pueden presentar cetosis y acidosis.[30] Los principales factores de riesgo del síndrome hiperglucémico hiperosmolar incluyen (entre otros) la edad avanzada (la mayoría de los casos se dan en personas de 65 años o más), el uso de medicamentos que alteran el metabolismo de los hidratos de carbono (p. ej., los glucocorticoides), las enfermedades intercurrentes y el deterioro de la cognición (es decir, el deterioro de la capacidad para reconocer la sed u obtener acceso al agua).

BIOPATOLOGÍA

La cetoacidosis diabética y el estado hiperglucémico hiperosmolar suelen precipitarse por un acontecimiento agudo, que puede ser tan simple como el incumplimiento del tratamiento con insulina o una infección sistémica importante (tabla 210-11).

TABLA 210-11 PRECIPITANTES MÁS FRECUENTES DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA Y DEL ESTADO HIPERGLUCÉMICO HIPEROSMOLAR

MÁS FRECUENTES
Infecciones
Tratamiento inadecuado con insulina o falta de adherencia
Diabetes de nueva aparición
Síndrome coronario agudo
Desconocida
OTROS FACTORES PRECIPITANTES
Enfermedad intercurrente, incluyendo (pero no limitada a):
Accidente cerebrovascular
Embolia pulmonar aguda
Pancreatitis aguda
Trombosis intestinal o mesentérica
Intoxicación alcohólica
Endocrinopatías:
Síndrome de Cushing
Hipertiroidismo
Acromegalia
Quemaduras graves
Hipotermia o hipertermia
Fármacos:
Corticoesteroides
Clozapina
Olanzapina
Cocaína
Litio
Simpaticomiméticos
Diuréticos tiacídicos
Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2

Cetoacidosis diabética

Las tres características bioquímicas fundamentales de la cetoacidosis diabética son la hiperglucemia o los antecedentes de diabetes (la «D»), unos niveles urinarios de cetonas iguales o superiores a 2+ o iguales o superiores a 3,0 mmol/l (la «C») y un pH arterial o venoso inferior a 7,3 (la «A»). Estas anomalías bioquímicas son el resultado de los efectos combinados de una insulina circulante deficiente y un exceso de hormonas contrarreguladoras. Este entorno hormonal favorece el aporte de sustratos procedentes del músculo (aminoácidos, lactato, piruvato) y del tejido adiposo (ácidos grasos libres, glicerol) al hígado, donde se convierten en glucosa o cuerpos cetónicos (β-hidroxibutirato, acetoacetato, acetona). La glucosa y las cetonas se liberan en la circulación a un ritmo superior al de su utilización. La hiperglucemia provoca una diuresis osmótica que favorece la deshidratación y la pérdida de electrólitos. La depleción de líquidos conduce a la hemoconcentración, que exacerba aún más la hiperglucemia y la hiperosmolalidad.

Estado hiperglucémico hiperosmolar

La hiperglucemia grave puede provocar un estado hiperosmolar porque las personas con diabetes, en particular los ancianos o los enfermos físicos, no pueden consumir suficiente líquido para seguir el ritmo de una diuresis osmótica importante inducida por la glucosa. La hemoconcentración resultante y el deterioro renal prerrenal acaban por reducir aún más la excreción de glucosa por el riñón. A diferencia de la cetoacidosis diabética, la acidosis grave y la cetosis suelen estar ausentes aunque las concentraciones de glucosa sean generalmente más elevadas, probablemente porque se dispone de suficiente insulina residual para suprimir la lipólisis y evitar una producción significativa de cetonas. Algunas personas que padecen diabetes de tipo 2 y que tienen deprimida la secreción endógena de insulina pueden ser incapaces de suprimir totalmente la producción de cetonas ante las elevadas hormonas contrarreguladoras producidas por la enfermedad física y, como resultado, presentan un cuadro mixto de estado hiperglucémico hiperosmolar y cetoacidosis diabética. Sin embargo, como las personas con estado hiperglucémico hiperosmolar tienen concentraciones de insulina en la vena porta más elevadas que los pacientes con cetoacidosis diabética, la producción de cetonas por el hígado es cuantitativamente menor, por lo que solo se produce una acidosis leve. En el estado hiperglucémico hiperosmolar en ausencia de alteraciones acidobásicas concurrentes, el pH arterial rara vez desciende por debajo de 7,30, y los niveles de bicarbonato sérico no suelen caer por debajo de 18 mmol/l.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos más notables tanto en la cetoacidosis diabética como en el estado hiperosmolar hiperglucémico suelen ser una variedad de anomalías neurológicas a menudo reversibles. Entre las manifestaciones comunes se incluyen una reducción de la puntuación de coma de Glasgow (v. tabla 368-1), reflejos plantares extensores, afasia, déficits hemisensoriales o motores y empeoramiento de un síndrome mental orgánico preexistente.

Cetoacidosis diabética

La cetoacidosis diabética puede señalar el inicio de la diabetes de tipo 1, especialmente en el mundo en desarrollo y en bebés y niños muy pequeños. Por lo demás, sin embargo, la cetoacidosis diabética se observa con más frecuencia cuando las personas con diabetes establecida no cumplen bien la terapia o desarrollan una enfermedad intercurrente. Por ejemplo, la persona con diabetes puede ser incapaz de mantener una hidratación adecuada durante una enfermedad, como una gastroenteritis viral, y puede omitir erróneamente la insulina por no poder comer. También pueden estar implicados factores conductuales; algunos pacientes jóvenes pueden no administrarse de forma deliberada la insulina para tratar de perder peso o llamar la atención acerca de una situación disfuncional en su hogar.

La historia clínica de la cetoacidosis diabética suele implicar un deterioro durante varias horas o días, con poliuria progresiva, polidipsia y otros síntomas de hiperglucemia. Otros rasgos clínicos frecuentes son debilidad, obnubilación, náuseas y anorexia. El dolor abdominal superior inespecífico puede simular un abdomen agudo. La reducción de la motilidad del tubo digestivo o, en casos graves, el íleo paralítico puede contribuir a la confusión diagnóstica. Los hallazgos físicos, que son principalmente secundarios a la deshidratación, la hiperosmolalidad y la acidosis, incluyen piel y mucosas secas, presión venosa yugular reducida, taquicardia, hipotensión ortostática, función mental deprimida a veces con coma franco y respiraciones profundas y rápidas (respiración de Kussmaul).

Estado hiperglucémico hiperosmolar

En el estado hiperglucémico hiperosmolar, la gravedad clínica y los niveles de conciencia se correlacionan generalmente con la gravedad y la duración de la hiperosmolaridad. Hasta un 10% de los pacientes con el estado hiperglucémico hiperosmolar presentan un coma franco, y un porcentaje igual no muestra ningún signo de cambio del estado mental. Los síntomas gastrointestinales se observan con menos frecuencia que en la cetoacidosis diabética, aunque una enfermedad causante de diarrea puede ser el acontecimiento precipitante.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

DIAGNÓSTICO

Cetoacidosis diabética

El diagnóstico de cetoacidosis diabética se basa en la presencia de hiperglucemia, cetosis y acidosis (tabla 210-12). Las concentraciones de glucosa pueden variar de lo normal a más de 1.000 mg/dl (55,5 mmol/l), la concentración de bicarbonato sérico desciende por debajo de 18 mmol/l, y un exceso de brecha aniónica es generalmente proporcional a la disminución del nivel de bicarbonato sérico. La hipercloremia puede sobrevenir si el individuo mantiene una FG adecuada y es capaz de intercambiar cetoácidos por cloruro en el riñón o si se le administran grandes volúmenes de solución de cloruro sódico al 0,9% como parte de su tratamiento. El grado de depresión del pH arterial depende en gran medida del grado de compensación respiratoria. En los casos leves, el pH puede oscilar entre 7,20 y 7,30; en los casos graves puede disminuir por debajo de 7,00. En ocasiones, un grado de alcalosis metabólica superpuesta (p. ej., causada por los vómitos o el uso de diuréticos) puede ocultar la verdadera gravedad de la cetoacidosis; una brecha aniónica desproporcionada con respecto a la caída del bicarbonato debería sugerir esta posibilidad. Otras anomalías de laboratorio comunes incluyen una concentración sérica de sodio medida reducida (debido a la hiperosmolaridad y al consiguiente desplazamiento osmótico del agua intracelular al espacio intravascular) y una insuficiencia renal prerrenal. La concentración de hemoglobina y el hematocrito suelen estar elevados como reflejo de la hemoconcentración. Las concentraciones sanguíneas de potasio, fosfato y magnesio pueden ser normales, elevadas o reducidas cuando se diagnostica la cetoacidosis diabética, pero los grandes déficits corporales totales de estos electrólitos acompañan invariablemente a la diuresis osmótica y se manifiestan fácilmente durante el tratamiento. El recuento de leucocitos suele ser elevado, a veces como consecuencia de la propia acidosis metabólica y no necesariamente de la presencia de una infección. Un nivel elevado de amilasa sérica suele ser de origen no pancreático y puede conducir a un diagnóstico erróneo de pancreatitis.

Debe tenerse especial cuidado al interpretar los resultados de las pruebas de cetonas en suero u orina. El diagnóstico rápido de la cetoacidosis diabética suele requerir una evaluación cualitativa de las cetonas séricas mediante diluciones de suero y tiras reactivas, que dependen de una reacción de nitroprusiato con acetoacetato. Sin embargo, la acetona reacciona débilmente con el nitroprusiato, y el β-hidroxibutirato no reacciona en absoluto; como resultado, los resultados de las pruebas cualitativas para cetonas pueden ser engañosamente bajos. Además, la presencia de acidosis intracelular determina que las concentraciones de β-hidroxibutirato sean en general mucho más altas que las de acetoacetato, lo que puede ocultar todavía más el grado de cetoacidosis real. Por el contrario, tras iniciar la terapia con insulina, la reacción del nitroprusiato puede dar la falsa impresión de una cetoacidosis sostenida durante horas o incluso días porque la acetona no ácida se elimina lentamente de la circulación y porque, a medida que mejora la acidosis, el β-hidroxibutirato se convierte en acetoacetato, dando así la falsa impresión de que la cetosis está empeorando. Sin embargo, a medida que la tecnología ha ido mejorando, los monitores de cetonas capilares a pie de cama se utilizan cada vez más en muchas partes del mundo para ayudar a orientar el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Estado hiperglucémico hiperosmolar

El estado hiperglucémico hiperosmolar no tiene una definición formal, pero generalmente se diagnostica cuando el nivel de glucosa en sangre es superior a 600 mg/dl (33,3 mmol/l), el pH es superior a 7,3 (y/o el bicarbonato sérico es > 18 mmol/l) y la osmolalidad sérica es superior a 320 mOsmol/l.[31] Son típicas las elevaciones significativas de la glucemia, que a veces superan los 1.000 mg/dl (55,6 mmol/l). El cuadro de laboratorio está dominado por los efectos de la hiperglucemia incontrolada y la deshidratación; la función renal suele estar alterada, la concentración de hemoglobina y el hematocrito están elevados, y las pruebas de función hepática pueden ser anormales debido a la esteatosis hepática de base. Aunque se esperaría que una hiperglucemia grave redujera la concentración de sodio sérico medida, puede observarse un nivel de sodio normal o incluso elevado debido a la gravedad de la deshidratación.

TRATAMIENTO

Para el tratamiento inicial tanto de la cetoacidosis diabética como del estado hiperglucémico hiperosmolar es primordial el restablecimiento del volumen circulante con una perfusión tisular adecuada. Son frecuentes las pérdidas de líquidos de 5 a 10 l, de sodio entre 5 y 10 mmol/kg y de potasio hasta 7 mmol/kg, y las pérdidas de líquidos pueden ser mayores en estado hiperglucémico hiperosmolar. Dados los volúmenes de líquidos y electrólitos necesarios, los pacientes suelen requerir el ingreso en una unidad de cuidados intermedios o intensivos donde se disponga de monitorización cardíaca continua. Además de la corrección de los desequilibrios de líquidos y electrólitos y la administración de insulina, el tratamiento también debe incluir el reconocimiento y tratamiento rápidos de cualquier enfermedad o acontecimiento precipitante (v. tabla 210-11).

El tratamiento inicial consiste en la reposición de líquidos con una solución de cloruro sódico al 0,9%, aunque la osmolalidad sérica sea elevada, ya que el cloruro sódico al 0,9% sigue siendo relativamente hipotónico. La tasa de reposición de líquidos debe ser de 2 a 4 l en las primeras 2 a 4 h en la cetoacidosis diabética, pero algo más lenta en el estado hiperglucémico hiperosmolar en función de las afecciones comórbidas asociadas (a veces precipitantes), como la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca o la insuficiencia renal. En un estado hiperglucémico hiperosmolar, el nivel sérico de sodio puede aumentar a medida que disminuye el nivel sérico de glucosa, pero la osmolalidad global seguirá disminuyendo, por lo que no debe cambiarse la infusión a una solución de cloruro sódico al 0,45%.

Un potasio inicial bajo sugiere pérdidas profundas de potasio corporal total y requiere una rápida reposición intravenosa. Incluso cuando el potasio sérico está elevado en la presentación inicial de la cetoacidosis diabética debido a la acidosis metabólica, disminuye rápidamente tras iniciar el tratamiento con insulina. La reposición de potasio no debe prescribirse si el nivel de potasio sérico se mantiene por encima de 5,5 mEq/l (mmol/l). Sin embargo, debe administrarse una solución de cloruro sódico al 0,9% con potasio 40 mEq/l (premezclada) si el nivel de potasio sérico es inferior a 5,5 mEq/l y la persona expulsa orina. Si el nivel de potasio sérico cae por debajo de 3,5 mEq/l, es necesario revisar el régimen de potasio. Cuando el balance de líquidos lo permita, es posible aumentar la velocidad de infusión de la solución de cloruro sódico al 0,9% con potasio 40 mEq/l.

En la cetoacidosis diabética debe iniciarse una infusión intravenosa de insulina a velocidad fija de 0,1 unidades/kg/h en cuanto se haga el diagnóstico. Una vez que el nivel de glucosa en sangre desciende a 250 mg/dl (13,9 mmol/l) y las cetonas han descendido a menos de 1,0 mmol/l, la velocidad de infusión de insulina puede reducirse a 0,05 unidades/kg/h para prevenir la hipoglucemia y la hipopotasemia. En estado hiperglucémico hiperosmolar, el líquido intravenoso solo es el tratamiento de elección y dará lugar a un descenso inicial del nivel de glucosa debido al aumento de la glucosuria absoluta. Cuando el nivel de glucosa deje de descender, debe iniciarse una infusión intravenosa de insulina a velocidad fija de 0,05 unidades/kg/h. Si el individuo ya estaba con una insulina subcutánea de acción prolongada de fondo, la dosis debe continuarse junto con la insulina intravenosa. La infusión de insulina intravenosa debe titularse hasta que el paciente pueda comer, momento en el que podrá reanudar su régimen diabético habitual, con un solapamiento de 1 a 2 h entre la administración de la dosis de insulina subcutánea y la interrupción de la insulina intravenosa para evitar la cetosis de rebote. Una vez que las concentraciones de glucosa hayan descendido a menos de 250 mg/dl (13,9 mmol/l), debe añadirse dextrosa al 10% al régimen de reposición de líquidos. La solución de cloruro sódico al 0,9% actúa como líquido de reanimación y la dextrosa al 10% proporciona un sustrato para la infusión de insulina.

TABLA 210-12 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA

GRAVEDAD	GLUCOSA, mg/dl (mmol/l)	pH ARTERIAL O VENOSO	BICARBONATO (mmol/l)	CETONAS EN ORINA O SUERO	β-HIDROXIBUTIRATO (mmol/l)	BRECHA ANIÓNICA (mmol/l)	ESTADO MENTAL
CRITERIOS PARA ADULTOS DE LA AMERICAN DIABETES ASSOCIATION							
Leve	> 250 (13,8)	7,25-7,30	15-18	Positivas	> 3,0	> 10	Alerta
Moderada	> 250 (13,8)	7,24-7,0	10-15	Positivas	> 3,0	> 12	Alerta/somnolencia
Grave	> 250 (13,8)	< 7,0	< 10	Positivas	> 3,0	> 12	Estupor/coma
JOINT BRITISH DIABETES SOCIETIES FOR INPATIENT CARE							
NA	> 200 (11,1)	> 7,30*	< 15	Positivas	> 3,0	NA	NA
INTERNATIONAL SOCIETY OF PEDIATRIC AND ADOLESCENT DIABETES							
Leve	> 200 (11,1)	< 7,30*	< 15	Positivas	> 3,0	NA	NA
Moderada	> 200 (11,1)	< 7,2*	< 10	Positivas	> 3,0	NA	NA
Grave	> 200 (11,1)	< 7,1*	< 5	Positivas	> 3,0	NA	NA

*El pH venoso puede utilizarse para diagnosticar la cetoacidosis diabética.
NA, no aplicable.
Adaptado de Dhatariya KK, Glaser NS, Codner E, et al. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6:40.

No se suele preconizar la reposición de bicarbonato por el riesgo de empeorar paradójicamente el pH en el sistema nervioso central y porque el restablecimiento del volumen circulante y de la perfusión tisular periférica suele ser suficiente para permitir la elevación del pH. La administración de bicarbonato solo debe considerarse si el paciente no responde a la insulina y los líquidos intravenosos y permanece profundamente acidótico (p. ej., pH < 7,0). Deben medirse y controlarse los niveles de fosfato y magnesio, pero no suele recomendarse la reposición intravenosa a menos que el nivel de fosfato descienda por debajo de 1,0 mg/dl y el paciente desarrolle una debilidad muscular profunda u otras complicaciones.

PREVENCIÓN

La educación sobre por qué se produjo el episodio y qué puede hacer el individuo para evitar que se repita es fundamental. Los pacientes que hayan ingresado con cetoacidosis diabética o en estado hiperglucémico hiperosmolar deben acudir a un educador en diabetes, una enfermera especializada o un médico diabetólogo durante su ingreso hospitalario o muy poco después. Un componente clave de un programa de tratamiento de la diabetes es la educación en las «reglas de los días de enfermedad», centradas en la prevención en casa de la cetoacidosis diabética (p. ej., control frecuente de la glucemia, análisis de cetonas en suero u orina, ingesta de pequeños pero frecuentes líquidos que contengan hidratos de carbono y un aumento de las necesidades de insulina con pequeñas dosis administradas con frecuencia).

PRONÓSTICO

A pesar del tratamiento agresivo, las tasas de mortalidad siguen siendo de alrededor del 4% para la cetoacidosis diabética y de hasta el 20% para el estado hiperglucémico hiperosmolar.[32,33] La mortalidad se asocia no solo con los extremos de edad (es decir, los muy jóvenes y los ancianos) y las afecciones comórbidas, sino también con la gravedad de la enfermedad o el acontecimiento precipitante.

COMPLICACIONES MICROVASCULARES CRÓNICAS DE LA DIABETES

EPIDEMIOLOGÍA

La principal carga clínica asociada a la diabetes de larga evolución es la aparición de enfermedad vascular, que incluye las complicaciones microvasculares características (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y una ateroesclerosis acelerada de vasos medianos y grandes. Las complicaciones suelen desarrollarse a una edad más temprana en las personas con diabetes de tipo 1, pero las mismas complicaciones también pueden aparecer en personas con diabetes de tipo 2. La diabetes, que es la séptima causa de muerte en EE. UU. excluyendo la enfermedad por coronavirus 2019, es la principal causa de insuficiencia renal (cap. 117), amputaciones no traumáticas de miembros inferiores (cap. 65) y nuevos casos de ceguera (cap. 391) entre los adultos de EE. UU. La diabetes es también una de las principales causas de cardiopatía coronaria (cap. 39), insuficiencia cardíaca (cap. 45) e ictus (cap. 375). Las complicaciones microvasculares están directamente relacionadas, y tanto la duración y el grado de hiperglucemia como un mejor control de la diabetes en cuanto se diagnostica reducen los riesgos. Otros factores, como la susceptibilidad genética, el tabaquismo y afecciones concomitantes como la hipertensión, también contribuyen al riesgo de complicaciones.

BIOPATOLOGÍA

Los complejos mecanismos celulares y moleculares que median en el daño tisular de la hiperglucemia están relacionados en gran medida con el estrés oxidativo y el daño vascular. Los niveles de productos finales de glucación avanzada, que son un grupo heterogéneo de compuestos que se forman a partir de la interacción no enzimática de la glucosa con los grupos amino de las proteínas, se correlacionan con las complicaciones vasculares relacionadas con la diabetes y los niveles medios de glucosa a lo largo del tiempo. Los productos finales de glucación avanzada pueden alterar las propiedades y la función de las proteínas de larga vida, como el colágeno y la elastina, provocando así la rigidez vascular y el aumento del grosor de las membranas basales. Los productos finales de glucación avanzada también se unen a receptores específicos de la superficie celular, sobre todo en macrófagos y células endoteliales, estimulando así la activación de cascadas de señalización que promueven la inflamación y el estrés oxidativo.

La hiperglucemia intracelular conduce a un aumento de la síntesis *de novo* de diacilglicerol, que es un importante activador de la familia de enzimas de la proteína cinasa C, que alteran la expresión génica y dan lugar a un aumento de la angiogenia, la vasoconstricción, la permeabilidad vascular (por aumentos del factor de crecimiento endotelial vascular), la activación de citocinas y la expansión de la matriz extracelular. En el contexto de la hiperglucemia y el exceso de oxidación de ácidos grasos, el aumento del flujo de glucosa a través de la vía de la hexosamina conduce a aumentos de glucosamina-6-fosfato y, en última instancia, a la modificación postraduccional de proteínas citoplásmicas y nucleares asociadas con el factor de crecimiento transformante (α y β1), el inhibidor del activador del plasminógeno 1 y la óxido nítrico sintasa endotelial.

COMPLICACIONES MICROVASCULARES

AFECCIONES OCULARES RELACIONADAS CON LA DIABETES

La retinopatía diabética (cap. 391) es una complicación microvascular muy prevalente y patognomónica que acaba afectando a más del 50% de las personas con diabetes de larga duración, aunque deteriora la visión con menos frecuencia, sobre todo a medida que ha mejorado el control de los niveles de glucosa y de la presión arterial. Los cambios incluyen la pérdida de células de sostén de la retina (pericitos), el engrosamiento de la membrana basal y cambios en el flujo sanguíneo de la retina. Los capilares retinianos lesionados permiten la extravasación de proteínas, eritrocitos y lípidos, lo que provoca edema de retina. La hipoxia retiniana crónica (secundaria a la oclusión de los capilares) induce la neovascularización; estos nuevos vasos son anómalos y tienden a romperse.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El error de refracción transitorio inducido osmóticamente es frecuente, sobre todo cuando se diagnostica la diabetes por primera vez o cuando los niveles de glucosa son elevados, pero se resuelve con la mejora del control de la glucosa. La retinopatía diabética es en gran medida asintomática incluso con una retinopatía proliferativa grave. Sin embargo, la hemorragia retiniana, la inflamación y la cicatrización pueden causar una disminución de la agudeza visual y, en última instancia, provocar un desprendimiento de retina por tracción y la pérdida permanente de la visión (tabla 210-13). Las afecciones oculares relacionadas con la edad, como las cataratas y el glaucoma, tienden a aparecer a edades más tempranas entre las personas con diabetes. La diplopía y otros trastornos del movimiento ocular por una mononeuropatía aguda de los pares craneales (típicamente III o VI) son también más frecuentes en la diabetes.

Se recomienda que todas las personas con diabetes se sometan a revisiones periódicas por parte de un especialista de la salud ocular (un oftalmólogo o un optometrista), ya que puede existir una retinopatía importante y potencialmente mortal para la visión en ausencia de síntomas. El cribado debe comenzar cuando se diagnostica la diabetes de tipo 2 (porque la hiperglucemia suele estar presente durante años antes de que se reconozca clínicamente) y a los 5 años del diagnóstico de la diabetes de tipo 1.

DIAGNÓSTICO

Los primeros signos de retinopatía diabética incluyen la presencia de microaneurismas, exudados y hemorragias intrarretinianas en la evaluación fundoscópica (v. figs. 391-22 y 391-23). Algunas pruebas más, como la angiografía con fluoresceína y la tomografía de coherencia ocular, resultan útiles para detectar una permeabilidad anómala de los vasos y el edema de la mácula, que pueden poner en riesgo la visión.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento de la retinopatía diabética (cap. 391) incluye la fotocoagulación con láser, que puede extirpar los vasos anormales (reduciendo así el riesgo de hemorragia) y tratar el edema macular,[34] o el uso con éxito equivalente de anticuerpos monoclonales anti-VEGF (p. ej., ranibizumab).[A35] La vitrectomía puede eliminar la hemorragia y el tejido cicatricial que oscurece la visión.

Un control glucémico intensivo puede prevenir la retinopatía diabética, retrasar su progresión y reducir a largo plazo la necesidad de cirugía ocular.[A36] Sin embargo, el control glucémico tiene efectos limitados en la enfermedad retiniana avanzada. El control de la presión arterial (cap. 64) también es importante para prevenir el empeoramiento de la retinopatía, y las pruebas sugieren que los bloqueantes del sistema renina-angiotensina pueden ser especialmente beneficiosos.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la retinopatía diabética depende en gran medida de su detección precoz. Con la detección precoz, el control glucémico y la optimización de otros factores

TABLA 210-13 CLASIFICACIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

TIPO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
RDNP leve	Al menos un microaneurisma
RDNP moderada	Microaneurismas, hemorragia intrarretiniana (mancha), exudados blandos, venas arrosariadas, alteraciones microvasculares intrarretinianas
RDNP grave	Hemorragias intrarretinianas más extensas (> 20 en cada uno de los cuadrantes) *o* venas arrosariadas en al menos dos cuadrantes *o* alteraciones microvasculares llamativas
RDP	Neovascularización y/o hemorragia vítrea o prerretiniana; desprendimiento de retina por tracción
Edema macular con repercusión clínica	Engrosamiento de la retina o exudados duros que se aproximan o afectan al centro de la mácula

RDNP, retinopatía diabética no proliferativa; RDP, retinopatía diabética proliferativa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de riesgo, es menos probable que la retinopatía progrese. Con la terapia moderna, la retinopatía diabética ya no es la principal causa de pérdida de visión en muchas partes del mundo desarrollado.

NEFROPATÍA DIABÉTICA

La nefropatía diabética, que es la causa individual más común de insuficiencia renal terminal en las sociedades occidentales, se analiza en el capítulo 109.

NEUROPATÍA DIABÉTICA

La neuropatía diabética, que tiene una prevalencia estimada a lo largo de la vida de alrededor del 50% en individuos con diabetes, puede causar una polineuropatía simétrica distal, neuropatía autónoma y radiculoplexopatía. La neuropatía diabética se trata en el capítulo 388.

PIE DIABÉTICO

La combinación del deterioro sensorial, debido a la neuropatía sensorial periférica y autónoma, y la reducción de la perfusión tisular, debida a la ateroesclerosis de los grandes vasos (enfermedad arterial periférica) o a la disfunción microvascular, puede provocar ulceración, infección y, en última instancia, la amputación de las extremidades inferiores (cap. 65). La ulceración, a menudo rodeada por la formación de callos, suele desarrollarse en la superficie plantar del pie, a menudo debajo de las cabezas metatarsianas. La ulceración puede tardar en curarse debido a los traumatismos repetitivos, la alteración del flujo sanguíneo y la hiperglucemia. En ausencia de una sensación protectora, una infección puede supurar durante semanas y acabar invadiendo el hueso, lo que conduce a una osteomielitis (cap. 251). La alteración de la mecánica del pie también puede provocar fracturas repetidas (en general no detectadas), que destruyen la arquitectura normal del pie y ocasionan la clásica deformidad de Charcot del pie.

TRATAMIENTO

Las úlceras se tratan con desbridamiento agresivo del tejido necrótico y antibióticos sistémicos (elegidos en función del cultivo del tejido infectado) cuando existe una infección.[35] El «alivio» de la presión mediante el uso de zapatos especiales, ortesis o la aplicación de férulas de contacto total es en ocasiones necesario para permitir la curación. La revascularización es necesaria en pacientes que presentan una enfermedad arterial periférica significativa. Los tratamientos adicionales, como los apósitos específicos con aceleradores de la cicatrización y el uso de leucocitos y plaquetas autólogos, pueden beneficiar a los pacientes con úlceras que no cicatrizan. Se han probado otros tratamientos, como los sustitutos cutáneos de bioingeniería, el oxígeno hiperbárico y la terapia de heridas de presión negativa, pero no se ha demostrado que favorezcan la cicatrización de las heridas.

PREVENCIÓN

El examen rutinario de los pies, especialmente en el caso de aquellos que presenten indicios de pérdida sensorial, debe realizarse en cada visita médica, y debe instruirse a los individuos para que se inspeccionen los pies a diario en busca de grietas, fisuras, úlceras o inflamación. Las personas con diabetes deben evitar caminar descalzas (incluso en casa) y llevar protección (evitar las sandalias) en el exterior. Las lesiones térmicas se pueden prevenir usando mantas eléctricas o botellas de agua caliente sobre los pies. Se debería plantear la derivación a un especialista en cuidados de los pies en los pacientes con pérdida de la sensibilidad, deformidades del pie, formación extensa de callos y úlceras que no se curan.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR DIABÉTICA

Las complicaciones diabéticas macrovasculares, en concreto la enfermedad cardiovascular ateroesclerótica, son la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con diabetes.

BIOPATOLOGÍA

Los factores metabólicos, como la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la dislipidemia y el aumento de los ácidos grasos libres circulantes, contribuyen a la formación de placas ateroescleróticas (cap. 41). El aumento de la oxidación y la glucoxidación de las lipoproteínas incrementa su aterogenicidad y potencia la formación de células espumosas. La disfunción endotelial y la inflamación también favorecen la ateroesclerosis y un estado protrombótico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las características clínicas y patológicas de las enfermedades cardiovasculares en la diabetes no suelen distinguirse de las que se dan en individuos no diabéticos, pero se manifiestan a una edad más temprana, son más agresivas y se asocian a tasas de mortalidad entre 2 y 4 veces superiores en los pacientes con diabetes (cap. 40). Las manifestaciones incluyen la enfermedad arterial coronaria (caps. 56-58), cerebral (caps. 376 y 377) y periférica (cap. 66), así como un mayor riesgo de enfermedades de la aorta (cap. 63). La diabetes también puede causar una cardiomiopatía (cap. 47) con alteraciones de la estructura y la función cardíacas que no son directamente atribuibles a la enfermedad arterial coronaria o a la hipertensión. Los rasgos característicos incluyen hipertrofia cardíaca, disfunción del ventrículo izquierdo (la diastólica puede anteceder a la sistólica) y alteración del metabolismo del miocardio.

La evaluación cardiovascular de un individuo con diabetes es la misma que la de los individuos no diabéticos. Sin embargo, el umbral de las pruebas diagnósticas debería ser más bajo debido al aumento de la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las complicaciones ateroescleróticas agudas de la diabetes suele ser idéntico al de los pacientes no diabéticos. Sin embargo, las personas con diabetes y enfermedad coronaria multivaso obtienen mejores resultados (tasas reducidas de muerte por cualquier causa o de infarto de miocardio no mortal) con la cirugía de revascularización coronaria en comparación con la intervención percutánea con endoprótesis liberadoras de fármacos (cap. 59).[A37,A38]

PREVENCIÓN

El control agresivo de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares, y especialmente de los niveles de glucosa, lípidos y presión arterial, es clave.[36]

Glucosa

Cada aumento del 1% en el nivel de HbA_{1c} se asocia a un incremento del 40% en la mortalidad cardiovascular, y el control intensivo de la glucosa reduce los acontecimientos cardiovasculares en aproximadamente un 60% en los pacientes con diabetes de tipo 1. En la diabetes de tipo 2, los grandes ensayos no han logrado demostrar que un control agresivo de la hiperglucemia reduzca los episodios cardiovasculares ateroescleróticos, pero los inhibidores de SGLT2 y algunos agonistas del péptido similar al glucagón pueden reducir sustancialmente los futuros episodios cardiovasculares y la mortalidad por todas las causas independientemente de sus efectos glucémicos específicos (v. apartado sobre tratamiento de la diabetes de tipo 2).[A39]

Hipertensión

La hipertensión (cap. 64), que es una afección comórbida frecuente en la diabetes, aumenta el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares. El objetivo de presión arterial debe ser inferior a 130/80 mmHg para la mayoría de las personas con diabetes. Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina suelen considerarse terapia de primera línea para los pacientes con diabetes (cap. 64), pero los β-bloqueantes, los antagonistas del calcio y los diuréticos en dosis bajas también se recomiendan como terapia añadida si son necesarios para alcanzar los objetivos de presión arterial. Sin embargo, estos fármacos deberían utilizarse con cuidado en los pacientes con alto riesgo de hipoglucemia, porque pueden amortiguar los síntomas autónomos de alerta asociados a una baja concentración de glucosa.

Dislipidemia

La dislipidemia aterógena característica de la diabetes tipo 2 y de los estados resistentes a la insulina incluye niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), niveles elevados de triglicéridos y niveles elevados de partículas pequeñas y densas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (cap. 190). Se recomienda reducir los niveles de colesterol LDL con estatinas hasta un objetivo inferior a 100 mg/dl (2,6 mmol/l) para la mayoría de los adultos con diabetes y a menos de 70 mg/dl (1,8 mmol/l) para las personas diabéticas con enfermedad cardiovascular establecida o múltiples factores de riesgo, independientemente de los niveles basales de colesterol LDL. Las personas diabéticas con una enfermedad cardiovascular ateroesclerótica establecida o un riesgo cardiovascular estimado a 10 años superior al 7,5% deberían recibir un tratamiento con estatinas de alta intensidad (regímenes suficientes para reducir el colesterol LDL > 50% respecto al valor basal sin tratar), mientras que a todos los demás se les consideraría un tratamiento de intensidad moderada (reducción del colesterol LDL del 30 al < 50%) (v. tabla 190-2). El tratamiento con estatinas aumenta ligeramente la hiperglucemia, pero el riesgo es de pequeña magnitud (cociente de riesgos instantáneos, aproximadamente 1,2 veces mayor riesgo de diabetes) y se ve superado con creces por los sustanciales beneficios de la protección cardiovascular. Por lo general, no se justifica una terapia específica para reducir los niveles de triglicéridos (cap. 190).

Tratamiento antiagregante

En las personas con diabetes, el ácido acetilsalicílico no es eficaz para la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares y aumenta los episodios hemorrágicos.[A40] Las directrices actuales recomiendan un tratamiento con ácido acetilsalicílico de 75 a 81 mg diarios como prevención secundaria para las personas que padecen diabetes y que han tenido un episodio cardiovascular previo. Para las personas de alto riesgo que no toleran el ácido acetilsalicílico, el clopidogrel (75 mg por vía oral una vez al día) es una alternativa eficaz.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Joharatnam-Hogan N, Chambers P, Dhatariya K, et al. A guideline for the outpatient management of glycaemic control in people with cancer. *Diabet Med*. 2022;39:e14636.
2. Sampson M, Elwell-Sutton T, Bachmann MO, et al. Discordance in glycemic categories and regression to normality at baseline in 10,000 people in a type 2 diabetes prevention trial. *Sci Rep*. 2018;8:6240.
3. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes—early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:226-38.
4. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018;391:2449-62.
5. Redondo MJ, Hagopian WA, Oram R, et al. The clinical consequences of heterogeneity within and between different diabetes types. *Diabetologia*. 2020;63:2040-8.
6. Johnson MB, Cerosaletti K, Flanagan SE, et al. Genetic mechanisms highlight shared pathways for the pathogenesis of polygenic type 1 diabetes and monogenic autoimmune diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019;19:20.
7. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, et al. New-onset diabetes in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:789-90.
8. Syed FZ. Type 1 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2022;175:ITC33-48.
9. Dhatariya KK, Glaser NS, Codner E, et al. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:40.
10. Grunberger G, Sherr J, Allende M, et al. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline: the use of advanced technology in the management of persons with diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2021;27:505-37.
11. Janssens B, Caerels S, Mathieu C. SGLT inhibitors in type 1 diabetes: weighing efficacy and side effects. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:2042018820938545.
12. Drucker DJ. Transforming type 1 diabetes: the next wave of innovation. *Diabetologia*. 2021;64:1059-65.
13. Rawshani A, Sattar N, Franzen S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018;392:477-86.
14. Li F-R, Zhang X-R, Zhong W-F, et al. Glycated hemoglobin and all-cause and cause-specific mortality among adults with and without diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:3345-54.
15. National Diabetes Statistics Report 2020. *Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States*. Centers for Disease Control And Prevention. https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf. Accessed April 6, 2023.
16. *Diabetes Atlas 2022*. International Diabetes Federation. https://diabetesatlas.org/. Accessed April 6, 2023.
17. Ernawati U, Wihastuti TA, Utami YW. Effectiveness of diabetes self-management education (DSME) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients: systematic literature review. *J Public Health Res*. 2021;10:2240.
18. Draznin B, Aroda VR, American Diabetes Association Professional Practice Committee. et al. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2021;45:S125-43.
19. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes. 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65:1925-66.
20. Ahmad E, Lim S, Lamptey R, et al. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2022;400:1803-20.
21. Ooi E, Nash K, Rengarajan L, et al. Clinical and biochemical profile of 786 sequential episodes of diabetic ketoacidosis in adults with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9:e002451.
22. Syn NL, Cummings DE, Wang LZ, et al. Association of metabolic-bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174 772 participants. *Lancet*. 2021;397:1830-41.
23. American Diabetes Association. Standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S97-S110.
24. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 8. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46:S128-39.
25. Johns EC, Denison FC, Norman JE, et al. Gestational diabetes mellitus: mechanisms, treatment, and complications. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29:743-54.
26. Saravanan P, Magee LA, Banerjee A, et al. Gestational diabetes: opportunities for improving maternal and child health. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:793-800.
27. Pasquel FJ, Lansang MC, Dhatariya K, et al. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:174-88.
28. Pinés Corrales PJ, Arias Lozano C, Jiménez Martínez C, et al. Prevalence of severe hypoglycemia in a cohort of patients with type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021;68:47-52.
29. Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care. *The Hospital Management of Hypoglycaemia in Adults with Diabetes Mellitus*. Revised January 2023. https://abcd.care/resource/jbds-01-hospital-management-hypoglycaemia-adults-diabetes-mellitus. Accessed February 28, 2023.
30. Pasquel FJ, Tsegka K, Wang H, et al. Clinical outcomes in patients with isolated or combined diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state: a retrospective, hospital-based cohort study. *Diabetes Care*. 2020;43:349-57.
31. Mustafa OG, Haq M, Dashora U, et al. Management of hyperosmolar hyperglycaemic state (HHS) in adults: an updated guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabet Med*. 2023;40:e15005.
32. Misra S, Barron E, Vamos E, et al. Temporal trends in emergency admissions for diabetic ketoacidosis in people with diabetes in england before and during the covid-19 pandemic. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:671-80.
33. Karslioglu French E, Donihi AC, Korytkowski MT. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ*. 2019;365:l1114.
34. Jampol LM, Glassman AR, Sun J. Evaluation and care of patients with diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2020;382:1629-37.
35. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 12. Retinopathy, neuropathy, and foot care: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46:S203-15.
36. Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, et al. Comprehensive management of cardiovascular risk factors for adults with type 2 diabetes: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145:e722-59.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad cardiovascular en individuos con diabetes es cualitativamente similar al de los individuos no diabéticos, pero tiende a ser peor en todas las manifestaciones clínicas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Misso ML, Egberts KJ, Page M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD005103.
A2. Pratley RE, Kanapka LG, Rickels MR, et al. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in older adults with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:2397-406.
A3. Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adolescents and young adults with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:2388-96.
A4. Bionic. Pancreas Research Group, Russell SJ, Beck RW et al Multicenter, randomized trial of a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2022;387:1161-72.
A5. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, et al. Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381:1707-17.
A6. Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, et al. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet*. 2021;397:208-19.
A7. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381:603-13.
A8. Sampson M, Clark A, Bachmann M, et al. Lifestyle intervention with or without lay volunteers to prevent type 2 diabetes in people with impaired fasting glucose and/or nondiabetic hyperglycemia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181:168-78.
A9. Nathan DM, Lachin JM, GRADE Study Research Group. et al. Glycemia reduction in type 2 diabetes - microvascular and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2022;387:1075-88.
A10. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:1425-35.
A11. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-57.
A12. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295-306.
A13. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436-46.
A14. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2021;384:129-39.
A15. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2021;384:117-28.
A16. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
A17. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2·4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397:971-84.
A18. Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2020;41:3346-58.
A19. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: the pioneer 3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:1466-80.
A20. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381:841-51.
A21. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385:503-15.
A22. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, et al. Effect of subcutaneous tirzepatide vs placebo added to titrated insulin glargine on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the SURPASS-5 randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327:534-45.
A23. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398:583-98.
A24. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398:1811-24.
A25. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232-42.
A26. Nathan DM, Lachin JM, GRADE Study Research Group. et al. Glycemia reduction in type 2 diabetes - glycemic outcomes. *N Engl J Med*. 2022;387:1063-74.
A27. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:723-32.
A28. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397:293-304.
A29. Martens T, Beck RW, Bailey R, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with basal insulin: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:2262-72.
A30. Jonas DE, Crotty K, Yun JDY, et al. Screening for prediabetes and type 2 diabetes: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;326:744-60.
A31. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018;391:541-51.
A32. Bohula EA, Scirica BM, Inzucchi SE, et al. Effect of lorcaserin on prevention and remission of type 2 diabetes in overweight and obese patients (CAMELLIA-TIMI 61): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392:2269-79.
A33. Nazarzadeh M, Bidel Z, Canoy D, et al. Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis. *Lancet*. 2021;398:1803-10.
A34. Picón-César MJ, Molina-Vega M, Suárez-Arana M, et al. Metformin for gestational diabetes study: metformin vs insulin in gestational diabetes: glycemic control and obstetrical and perinatal outcomes: randomized prospective trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225:517.e1-517.e17.
A35. Gross JG, Glassman AR, Liu D, et al. Five-year outcomes of panretinal photocoagulation vs intravitreous ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136:1138-48.
A36. Aiello LP, Sun W, Das A, et al. Intensive diabetes therapy and ocular surgery in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;372:1722-33.
A37. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet*. 2018;391:939-48.
A38. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, et al. Stroke rates following surgical versus percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:386-98.
A39. Patorno E, Htoo PT, Glynn RJ, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus glucagon-like peptide-1 receptor agonists and the risk for cardiovascular outcomes in routine care patients with diabetes across categories of cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2021;174:1528-41.
A40. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379:1529-39.

211 HIPOGLUCEMIA

KHALID HUSSAIN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La hipoglucemia es una de las alteraciones bioquímicas más frecuentes en la práctica clínica. Los trastornos hipoglucémicos son más frecuentes en neonatos, lactantes y niños que en adultos. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento inadecuado de la hipoglucemia pueden tener graves consecuencias, como convulsiones, lesiones cerebrales permanentes o la muerte.[1]

En los adultos, ninguna concentración plasmática de glucosa define categóricamente la hipoglucemia. Más bien, la hipoglucemia clínica se define como una concentración de glucosa en plasma (o suero) lo suficientemente baja como para causar síntomas o signos, que pueden ser inespecíficos pero que incluyen el deterioro de la función cerebral. La concentración de glucosa plasmática o sérica medida puede ser baja por un artefacto (p. ej., se recoge la sangre en un tubo que no tiene un inhibidor de la glucólisis o cuando se retrasa la separación del plasma o el suero de los elementos formes).

Por estos motivos, las recomendaciones en los adultos ponen de relieve la utilidad de la tríada de Whipple para confirmar la hipoglucemia: 1) síntomas y/o signos compatibles con hipoglucemia; 2) una concentración de glucosa plasmática medida baja, y 3) resolución de los signos y síntomas cuando aumentan las concentraciones de glucosa. Dado que el encéfalo puede emplear los combustibles circulantes, como los cuerpos cetónicos, puede aparecer una concentración de glucosa plasmática baja en individuos sanos, sobre todo en mujeres y niños, sin síntomas ni signos durante un ayuno prolongado.

EPIDEMIOLOGÍA

Los trastornos hipoglucémicos en neonatos, lactantes y niños se deben la mayoría de las veces a trastornos congénitos o genéticos, como trastornos de la secreción de insulina, así como a una serie de enfermedades metabólicas y endocrinas.[2] El reconocimiento y el tratamiento precoces de estos trastornos de hipoglucemia persistente son fundamentales para evitar anomalías en el desarrollo, incluido el daño cerebral permanente, que se produce en aproximadamente el 50% de los casos con hiperinsulinismo congénito.[3]

En los adultos, la causa abrumadora de hipoglucemia es como efecto adverso de los medicamentos contra la diabetes, especialmente la insulina. Otras causas son las deficiencias hormonales, las enfermedades críticas y los tumores que secretan insulina o péptidos similares a la insulina (tabla 211-1).

BIOPATOLOGÍA

La concentración de glucosa plasmática está regulada por el equilibrio entre la producción y la utilización de la glucosa. La glucosa procede de tres fuentes: la absorción intestinal tras la digestión de los hidratos de carbono de la dieta; la glucogenólisis (es decir, la descomposición del glucógeno), que es la forma polimerizada de almacenamiento de la glucosa; y la gluconeogenia, que es la formación de glucosa a partir de precursores (lactato, piruvato, alanina, glutamina y glicerol). La glucosa es un combustible metabólico obligado para el cerebro, que no puede oxidar los ácidos grasos ni sintetizar o almacenar glucosa para su uso posterior. Para satisfacer estas necesidades, la tasa de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 211-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPOGLUCEMIA*

HIPOGLUCEMIA HIPERINSULINÉMICA (INCLUIDA LA POSPRANDIAL)
Transitoria: lactante de madre diabética, asfixia perinatal, enfermedad de Rhesus, retraso del crecimiento intrauterino, síndrome de Beckwith-Wiedemann
Congénita: *ABCC8, KCNJ11, GCK, GDH, HADH, HNF4A, HNF1A, SLC16A1, UCP2, HK-1, PGM-1, PMM2, FOXA2, CACNA1D*
Síndrome de vaciamiento rápido
Mutaciones y anticuerpos frente al receptor de insulina
Hipoglucemia hipoinsulinémica hipocetósica con sobrecrecimiento
Mutaciones activadoras de *AKT2, AKT3, CCND2, PIK3R2* y *PIK3CA*
Insulinoma
Hipoglucemia pancreatógena no insulinomatosa (adultos)
Cirugía de derivación gástrica por obesidad mórbida
Hipoglucemia por tumor distinto del de las células de los islotes o IGF-2-oma
Síndrome autoinmunitario por insulina
Hipoglucemia facticia por insulina
DEFICIENCIA/RESISTENCIA HORMONAL
Hormona adrenocorticótropa
Cortisol
Hormona del crecimiento
Glucagón†
Adrenalina†
INDUCIDO POR FÁRMACOS
Hipoglucemiantes orales
Insulina
β-bloqueantes
Salicilatos
Alcohol
Quinina
Haloperidol
Pentamidina
Levofloxacino
Metadona
Disopiramida
Indometacina
Cibenzolina
Gatifloxacino
DEFECTOS DE LA LIBERACIÓN/ALMACENAMIENTO DE GLUCÓGENO HEPÁTICO
Glucogenosis: **deficiencia de glucosa-6-fosfatasa, deficiencia de amilo-1,6-glucosidasa,** deficiencia de fosforilasa hepática, glucogenosis de tipo 0
DEFECTOS EN LA GLUCONEOGENIA
Deficiencia de fructosa-1,6-bifosfatasa, de fosfoenolpiruvato carboxicinasa, deficiencia de piruvato carboxilasa
METABOLISMO DE LA CARNITINA
Deficiencia de carnitina (primaria y secundaria)
Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa (CPT 1 y 2)
Defectos en los transportadores de carnitina
OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa (MCAD) de cadena intermedia
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa (VLCAD) de cadena muy larga
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa (SCAD) de cadena corta
Deficiencia de L-3-hidroxiacil-CoA (CHAD) de cadena larga/corta
DEFECTOS EN LA SÍNTESIS/UTILIZACIÓN DE LOS CUERPOS CETÓNICOS
Deficiencia de HMG-CoA sintasa, deficiencia de HMG-CoA liasa
Deficiencia de succinil-CoA: 3-oxoácido-CoA transferasa (SCOT)
TRASTORNOS METABÓLICOS (FRECUENTES)
Acidemias orgánicas (propiónicas, metilmalónicas)
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, galactosemia, fructosemia, tirosinemia
Intolerancia hereditaria a la fructosa
Deficiencias del complejo de la cadena respiratoria mitocondrial
Trastornos congénitos de la glucosilación (TCG)
Deficiencia de citrina
INDUCIDO POR TOXINAS
Lichis
OTRAS CAUSAS (MECANISMOS NO CLAROS)
Hipoglucemia cetósica idiopática (diagnóstico de exclusión)
Infecciones (sepsis, paludismo), cardiopatía congénita

*La negrita indica más frecuencia en los adultos.
†No se ha publicado todavía ningún caso humano con deficiencia de glucagón o adrenalina.
HMG, 3-hidroxi-3-metilglutarilo; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina.

entrada de glucosa endógena en la circulación y de salida de glucosa de la circulación (fig. 211-1) en los tejidos insulinodependientes (músculo esquelético, tejido adiposo e hígado) se regula para que la concentración de glucosa en plasma se mantenga en un intervalo relativamente estrecho entre 70 y 110 mg/dl (3,8 a 6 mmol/l) a pesar de los períodos de alimentación y ayuno.

Cambios durante el ayuno

Durante el ayuno, la producción basal de glucosa a nivel hepático (2,2 mg/kg/min en los adultos sanos tras el ayuno nocturno) se ajusta de forma precisa a la captación de la misma por los diversos tejidos corporales. El cerebro es responsable de casi dos tercios de la utilización basal de la glucosa, y el tercio restante es utilizado por los eritrocitos, la médula renal y, en cierta medida, el músculo y la grasa.

La producción de glucosa resulta en gran medida de una combinación de glucogenólisis y gluconeogenia en el hígado, con cierta contribución de la gluconeogenia renal. La degradación del glucógeno hepático almacenado es una fuente fácilmente disponible de glucosa libre. En un adulto medio, sin embargo, la glucogenólisis puede proporcionar menos de un suministro de 8 h de glucosa libre, por lo que la gluconeogenia es importante para aumentar las reservas hepáticas de glucógeno durante el ayuno nocturno.

Las enzimas clave que participan en la gluconeogenia son la piruvato carboxilasa, la fosfoenolpiruvato carboxicinasa (PEPCK) y la fructosa-1,6-bifosfatasa. Los tejidos muscular y adiposo, que utilizan glucosa en estado de saciedad, responden a un ayuno prolongado reduciendo la captación de glucosa y satisfacen las necesidades energéticas mediante la β-oxidación de los ácidos grasos. Además, mediante el proceso de proteólisis, el tejido muscular aporta aminoácidos al hígado para que sirvan como precursores para la gluconeogenia en la formación neta de glucosa. Los cambios en el medio hormonal durante el ayuno (insulina suprimida y hormonas contrarreguladoras elevadas) estimulan la formación de cetonas, que sirven como combustible sustitutivo y disminuyen la necesidad de catabolizar las proteínas como fuente de gluconeogenia.

Cambios durante la ingesta

Tras una comida, las concentraciones plasmáticas de glucosa aumentan, estimulan la secreción de insulina de las células β pancreáticas y suprimen la secreción de glucagón de las células α pancreáticas. Este cambio del entorno hormonal inhibe la producción de glucosa endógena a nivel hepático y acelera la utilización de glucosa por el hígado, el músculo y el tejido adiposo. A continuación, la concentración de glucosa vuelve gradualmente al nivel postabsortivo, en el que la producción endógena de glucosa es igual a la captación de glucosa por los tejidos periféricos.

Respuestas hormonales contrarreguladoras ante la hipoglucemia

Las hormonas contrarreguladoras desempeñan un papel clave en el mantenimiento de una concentración normal de glucosa en plasma (fig. 211-2).[4] Las neuronas de las venas porta y mesentérica detectan los cambios en la glucosa sanguínea antes de su entrada en el hígado desde el intestino. Esta información es transmitida a través del nervio vago y la médula espinal al metencéfalo y luego al hipotálamo. Además, el hipotálamo, dada su localización adyacente al tercer ventrículo y la eminencia mediana, puede muestrear factores de la circulación periférica, incluida la glucosa, y también hormonas, como la insulina y la leptina. Las neuronas ventromediales del hipotálamo contienen los mismos mecanismos sensibles a la glucosa (p. ej., glucocinasa, canales de K^+ sensibles al adenosín trifosfato [ATP]) que se encuentran en las células β pancreáticas. En los individuos sanos, este sistema de contrarregulación garantiza que la hipoglucemia se experimente en raras ocasiones y solo se produciría durante la inanición o los deportes de ultrarresistencia. Durante la respuesta hormonal contrarreguladora, una reducción de la concentración plasmática de glucosa provocará una disminución de la secreción de insulina y un aumento de la secreción de glucagón, adrenalina, noradrenalina, cortisol y secreción de la hormona del crecimiento. Cualquier fármaco o enfermedad que inhiba el sistema contrarregulador puede predisponer al paciente a la hipoglucemia.

La secreción de glucagón aumenta rápidamente en respuesta a la disminución de los niveles de glucosa en plasma, y esta respuesta del glucagón es el principal mecanismo de defensa esencial contra la hipoglucemia aguda. La secreción de insulina de las células β pancreáticas se reduce en individuos sanos cuando la concentración de glucosa en plasma cae por debajo de 72 mg/dl (4,0 mmol/l). Cuando se reduce la secreción de insulina, se pierde el efecto represor de la misma sobre la función de las células α pancreáticas, lo que aumenta con rapidez la secreción de glucagón. El glucagón actúa sobre el hígado y aumenta la glucogenólisis y la gluconeogenia hepática. Cuando la concentración plasmática de glucosa cae por debajo de aproximadamente 68 mg/dl (3,8 mmol/l), las glándulas suprarrenales y las terminales nerviosas liberan adrenalina y noradrenalina, lo que suprime aún más la secreción de insulina, aumenta la secreción de glucagón y disminuye la utilización periférica de glucosa en el músculo y aumenta la lipólisis en los tejidos adiposos.

La hormona del crecimiento y el cortisol aumentan la tasa de gluconeogenia y antagonizan los efectos de la insulina. En los adultos, la secreción de cortisol y hormona del

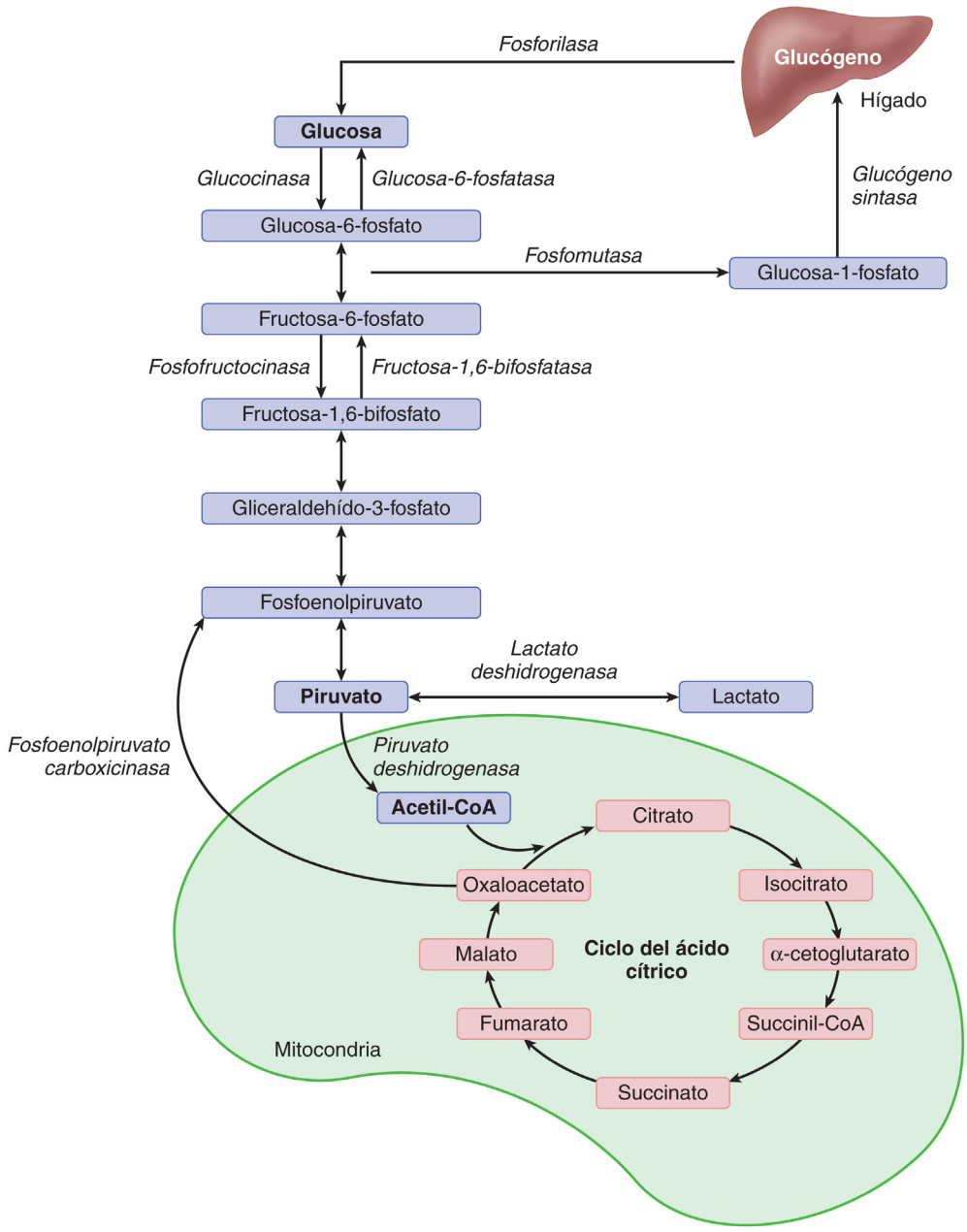

FIGURA 211-1. **Esquema de las vías bioquímicas implicadas en la fisiología de la glucosa.**

crecimiento aumenta en respuesta a las concentraciones de glucosa en plasma dentro del rango normoglucémico. La secreción adicional de hormona del crecimiento y cortisol se produce por debajo de una concentración de glucosa en plasma de unos 66 mg/dl (3,7 mmol/l), y estas hormonas inician la respuesta adaptativa a la hipoglucemia (p. ej., durante la inanición prolongada); las acciones de aumento de la glucosa son mucho más lentas en su aparición (varias horas). Estas respuestas hormonales estimulan la lipólisis, la cetogenia y la gluconeogenia. Se requieren cantidades permisivas de cortisol y hormona del crecimiento para una respuesta hepática normal al glucagón y la adrenalina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

SÍNTOMAS DE HIPOGLUCEMIA

Los síntomas de la hipoglucemia, que reflejan las respuestas del cerebro a una disminución del nivel de glucosa en sangre, pueden ser inespecíficos y vagos. Algunos síntomas surgen como resultado de la privación de glucosa del sistema nervioso central (neuroglucopénicos), mientras que otros surgen de los cambios fisiológicos provocados por la descarga simpaticosuprarrenal mediada por el sistema nervioso central que desencadena la hipoglucemia (neurógenos o autónomos). Los síntomas neurógenos de la hipoglucemia son consecuencia en gran medida de la activación neural simpática, más que de la generada en la médula suprarrenal.

Los síntomas neuroglucopénicos (p. ej., mareo, confusión, cansancio, dificultad para hablar, cefalea, incapacidad de concentración, coma y convulsiones) se deben a la ausencia de función del propio cerebro y están causados por un aporte deficiente de glucosa. Los síntomas neurógenos incluyen tanto respuestas adrenérgicas (síntomas producidos por las catecolaminas, como palpitaciones, temblor y ansiedad) como respuestas colinérgicas (síntomas mediados por acetilcolina, como sudoración, hambre y parestesias). La conciencia de la hipoglucemia depende principalmente de la percepción de los efectos centrales y periféricos de las respuestas neurógenas (por oposición a las neuroglucopénicas).

En los adultos no diabéticos, durante la hipoglucemia aguda inducida por insulina, los síntomas autónomos se ponen de manifiesto con un umbral aproximado de 60 mg/dl (3,3 mmol/l), y la alteración de la función cerebral manifestada por síntomas neuroglucopénicos tiene lugar con un umbral aproximado de 50 mg/dl (2,8 mmol/l) en la sangre venosa arterializada (las concentraciones venosas deberían ser ≈3 mg/dl [0,16 mmol/l] menos). Sin embargo, en pacientes con una hipoglucemia de repetición, los umbrales glucémicos para las respuestas frente a la hipoglucemia se reajustan a concentraciones plasmáticas de glucosa menores. En los individuos no diabéticos, los síntomas y signos de hipoglucemia no se ven influidos por la velocidad de descenso de los niveles de glucosa en sangre.

CAUSAS ESPECÍFICAS DE HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia es más frecuente en la infancia que en la edad adulta, y la causa también puede variar según la edad (v. tabla 211-1).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

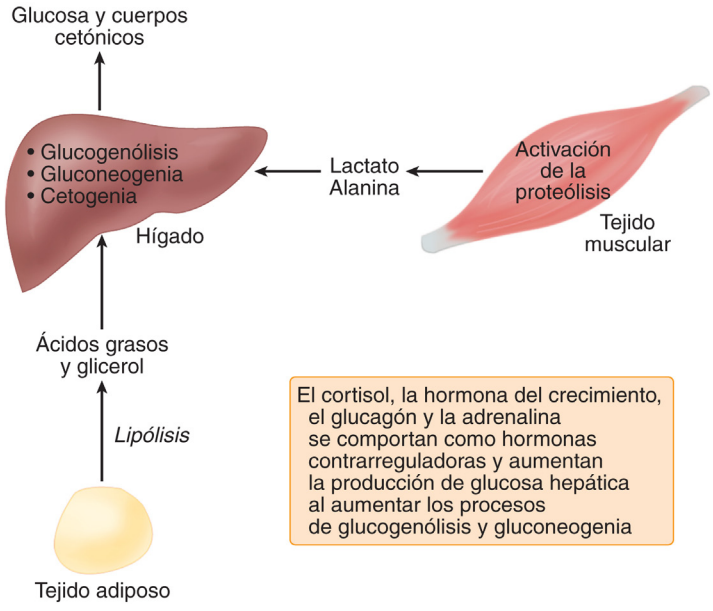

FIGURA 211-2. Función de las hormonas contrarreguladoras, la glucogenólisis, la gluconeogenia y la lipólisis en la fisiología de la glucosa.

Enfermedad crítica

La hipoglucemia se produce con frecuencia en pacientes en el entorno de cuidados críticos y está asociada a factores como la sepsis, el fallo multiorgánico y el uso inadecuado de la terapia intensiva con insulina. La gestión satisfactoria de los niveles de glucosa en sangre durante una enfermedad crítica se asocia a una mejora de los resultados.

Producción excesiva de hormonas

Las dos afecciones más comunes asociadas a un exceso de producción son la hipoglucemia hiperinsulinémica y los tumores de células no insulares que secretan el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF).[5] La producción inadecuada de insulina puede provocar una hipoglucemia en ayunas o posprandial.

La hipoglucemia hiperinsulinémica está causada por un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por una secreción no regulada de insulina por las células β pancreáticas. Cuando los pacientes hipoglucémicos tienen niveles séricos de insulina (o péptido C) inadecuadamente detectables, cuerpos cetónicos bajos y ácidos grasos bajos, presentan una respuesta glucémica al glucagón.

Hiperinsulinemia congénita

La hipoglucemia hiperinsulinémica congénita está relacionada con mutaciones de los genes clave (*ABCC8, KCNJ11, GLUD1, GCK, HADH, SLC16A1, HNF4A, HNF1A, HK-1, PGM-1, UCP2, PMM2, FOXA2* y *CACNA1D*) que regulan la secreción de insulina.[6] El síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia debido a mutaciones activadoras de gen *GLUD1* o mutaciones activadoras del gen *GCK* también se ha descrito en adultos, al igual que la hipoglucemia hiperinsulinémica inducida por el ejercicio debido a mutaciones activadoras del gen *SLC16A1*. Las mutaciones activadoras de los genes *AKT2, AKT3, PIK3CA, PIK3R2* y *CCND2* conducen a una activación autónoma de la vía de señalización de la insulina, pero sin insulina detectable en la sangre.[7]

Mutaciones del receptor de insulina

La hipoglucemia hiperinsulinémica posprandial puede estar causada por una mutación heterocigota (Arg1174Gln) en el gen del receptor de insulina. El hiperinsulinismo se asocia a una disminución de la degradación y no a un aumento de la secreción de insulina, a pesar de los niveles normales de péptido C en suero y de la reducción del aclaramiento de insulina exógena durante los estudios de pinzamiento.

Insulinoma

La causa más común de hipoglucemia hiperinsulinémica endógena en adultos es un insulinoma,[8] que es un tumor secretor de insulina de origen pancreático, con una incidencia de 1 a 4 casos por millón, que alcanza su máximo en la quinta y sexta décadas. La mayoría (90%) son benignos, solitarios, intrapancreáticos y de menos de 2 cm de diámetro, pero entre el 5 y el 10% son malignos.[9] Los síntomas se manifiestan clásicamente en ayunas o tras el ejercicio, pero los insulinomas también pueden presentar síntomas posprandiales. El insulinoma puede aparecer de forma aislada o asociarse a una neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1), con una prevalencia durante toda la vida del 10% en los adultos portadores de mutaciones de *MEN1* (cap. 212). Alrededor del 6% de los insulinomas se producen en pacientes con MEN1. En algunos insulinomas esporádicos se producen mutaciones somáticas recurrentes del gen *YY1*, y algunos insulinomas muestran una expresión aumentada de la hexoquinasa 1.

Hipoglucemia hiperinsulinémica posprandial

La hipoglucemia hiperinsulinémica posprandial se refiere a la hipoglucemia que se produce pocas horas después de una comida debido a una secreción inapropiada de insulina en respuesta a la misma. Cuando se sospecha clínicamente una hipoglucemia hiperinsulinémica posprandial, se recomienda realizar una prueba oral de tolerancia a la glucosa o una prueba de provocación con comidas mixtas. Un descenso fisiológico del nivel de glucosa en sangre observado en la prueba de tolerancia oral a la glucosa podría conducir a un diagnóstico erróneo. Sin embargo, la correspondiente evidencia bioquímica de hipoglucemia hiperinsulinémica endógena y síntomas de neuroglucopenia durante un episodio de hipoglucemia ayuda a diferenciar entre la hipoglucemia hiperinsulinémica posprandial patológica y la hipoglucemia reactiva.

Síndrome de vaciamiento rápido

En los adultos, el síndrome de vaciamiento rápido *(dumping)* puede observarse tras cirugías esofágicas (esofagectomía distal, miotomía para la acalasia), gástricas (envoltura de Nissan, reparación de hernia hiatal, gastroyeyunostomía) y bariátricas (derivación gástrica en Y de Roux y *switch* duodenal) (cap. 201). El rápido aporte de alimentos, incluidos los azúcares, al duodeno y al yeyuno altera la regulación de la insulina y puede provocar una hipoglucemia hiperinsulinémica posprandial.[10]

La hipoglucemia puede deberse a un efecto sobre el eje enteroinsular provocado por la desviación de nutrientes al intestino delgado. El aumento de la secreción de insulina posprandial se acompaña de una mayor secreción de péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), y las concentraciones de GLP-1 y de polipéptido insulinótropo dependiente de la glucosa (GIP) se encuentran aumentadas de 2 a 5 veces después de la derivación gástrica. El IGF-2 y el receptor α del IGF-1 (IGF1Rα) también están sobreexpresados. Un descenso de más de 108 mg/dl (6 mmol/l) entre los niveles máximos y el nadir de glucosa en sangre durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa se ha utilizado como criterio diagnóstico del síndrome de vaciamiento rápido en adultos.

Síndrome autoinmunitario por insulina

El síndrome autoinmunitario a la insulina (enfermedad de Hirata) es una enfermedad rara caracterizada por hipoglucemia hiperinsulinémica causada por niveles fisiológicamente inapropiados de insulina biodisponible asociados a títulos elevados de anticuerpos contra la insulina endógena en ausencia de exposición previa a la insulina exógena.[11] Afecta por igual a hombres y mujeres y se observa con mayor frecuencia en pacientes mayores de 40 años.

Tras una comida o carga de glucosa, estos pacientes suelen tener una hiperglucemia inicial, seguida de hipoglucemia a las pocas horas. La hiperglucemia se debe a anticuerpos frente a la insulina, que se ligan a la insulina secretada en respuesta al incremento de la glucemia tras una comida. Esta unión reduce la biodisponibilidad de insulina secretada para los receptores hepáticos y de los tejidos periféricos, lo que produce hiperglucemia y una mayor secreción de insulina. Los niveles de insulina están notablemente elevados, normalmente por encima de 100 mU/l. A medida que las concentraciones de glucosa en sangre comienzan a disminuir y la secreción de insulina se reduce, la insulina unida a los anticuerpos se libera, lo que da lugar a concentraciones de insulina libre inadecuadamente elevadas para la glucosa en sangre, provocando hipoglucemia.

Síndrome de hipoglucemia pancreatógena no insulinomatosa

El síndrome de hipoglucemia pancreatógena no insulinomatosa se caracteriza por neuroglucopenia posprandial a pesar de pruebas de ayuno prolongado negativas y estudios perioperatorios de localización de insulinoma negativos. Los estudios inmunohistológicos del tejido pancreático resecado no muestran un aumento de la tasa de proliferación de las células β ni una síntesis o procesamiento anormales de la proinsulina o la amilina, y se desconoce la causa. Sin embargo, en algunos pacientes la prueba de estimulación selectiva de calcio arterial es positiva y la histología del páncreas extirpado revela nesidioblastosis. Por lo demás, se desconoce la causa de este síndrome.

Hipoglucemia facticia por insulina

La hipoglucemia también puede inducirse farmacológicamente, ya sea de forma intencionada como herramienta de diagnóstico, accidentalmente como complicación del tratamiento de la diabetes mellitus (cap. 210) o como consecuencia de una intoxicación, ya sea con la propia insulina o con fármacos hipoglucemiantes orales o subcutáneos que estimulan la liberación de insulina. Siempre que se produzca una hipoglucemia grave con hiperinsulinismo documentado, debe considerarse la posibilidad de un síndrome de Munchausen o un síndrome de Munchausen por poderes. Siempre debe sospecharse la posibilidad de una administración malintencionada de insulina u otros fármacos hipoglucemiantes en los casos de aparición repentina de hipoglucemia en un individuo previamente sano. En los casos de administración de insulina, las

pruebas de laboratorio mostrarán un nivel elevado de insulina acompañado de un nivel normal de péptido C.

Hipoglucemia asociada a tumores

La hipoglucemia por tumor de células no insulares designa el síndrome de hipoglucemia producido por o asociado a cualquier neoplasia que no sea un insulinoma (cap. 164).[12] Estos tumores suelen ser de origen mesenquimatoso o epitelial (incluidos los hepatomas, los fibromas y los fibrosarcomas). El mecanismo subyacente de la hipoglucemia en casi todos los pacientes con este síndrome es la sobreproducción por el tumor de factor de crecimiento similar a la insulina 2, que incluye el factor de crecimiento similar a la insulina 2 maduro y las formas de factor de crecimiento similar a la insulina 2 incompletamente procesadas, denominadas colectivamente factor de crecimiento similar a la insulina 2 «grande». Los elevados péptidos relacionados con el factor de crecimiento similar a la insulina 2 imitan la hipoglucemia en ayunas característica de los pacientes con tumores de células de los islotes productores de insulina. En raras ocasiones, los niveles marcadamente elevados del factor de crecimiento similar a la insulina 2 producen cambios somáticos sugestivos de acromegalia. Típicamente, los niveles elevados de factor de crecimiento similar a la insulina 2 se asocian a niveles plasmáticos suprimidos de insulina, factor de crecimiento similar a la insulina 1 y hormona del crecimiento. También puede producirse una hipoglucemia debido a la secreción paraneoplásica del factor de crecimiento similar a la insulina 1.

Hipoglucemia inducida por fármacos y toxinas

Una serie de fármacos se han relacionado con la hipoglucemia (v. tabla 211-1). Los mecanismos varían y, a excepción de la insulina y los hipoglucemiantes orales, los riesgos en cualquier paciente son muy bajos.

La baya de lichi de carne blanca ha sido implicada como causa de hipoglucemias graves a gran escala en el estado de Bihar de la India. En algunos casos, sin embargo, el historial clínico y la exploración física pueden no proporcionar ninguna pista, y estos pacientes necesitarán una investigación más exhaustiva.

En una situación ideal, el nivel de glucosa en sangre debería medirse en el momento de un episodio espontáneo de hipoglucemia. Además, deben medirse los niveles de insulina, péptido C, proinsulina y β-hidroxibutirato y debe realizarse un cribado toxicológico de fármacos hipoglucemiantes orales. Si el diagnóstico no es obvio, pueden ser útiles pruebas de laboratorio adicionales (tabla 211-2). Sin embargo, a menudo es necesario realizar pruebas de provocación.

Hipoglucemia por deficiencia hormonal

Las deficiencias en la hormona del crecimiento, la hormona adrenocorticótropa (ACTH) o el cortisol, solas o en combinación con otras hormonas, pueden provocar hipoglucemia al reducir la movilización de grasas y proteínas, así como al aumentar la utilización de glucosa debido a la mayor sensibilidad a la insulina de los tejidos en ausencia de estas dos hormonas. Se puede producir un hipopituitarismo adquirido (cap. 205) por tumores (sobre todo craneofaringioma), radioterapia, infecciones, hidrocefalia, malformaciones vasculares y traumatismos. La enfermedad de Addison (cap. 208) es el resultado de una hipofunción/disfunción de la corteza suprarrenal, con una producción deficiente de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos, asociada a niveles elevados tanto de ACTH como de actividad de la renina plasmática (cap. 208). La enfermedad de Addison autoinmunitaria representa alrededor del 80% de los casos en adultos, con un 10 a 15% de los casos causados por la infección tuberculosa (cap. 299) y el 5% restante por formas vasculares, neoplásicas o genéticas raras.

Hipoglucemia por defectos en la liberación/almacenamiento de glucógeno hepático

La deficiencia homocigota de glucosa-6-fosfatasa (enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo I, enfermedad de von Gierke) es la enfermedad de almacenamiento de glucógeno más común que causa hipoglucemia (cap. 191). La deficiencia de esta enzima condiciona incapacidad para liberar la glucosa a partir de glucosa-6-fosfato con la consiguiente hepatomegalia en relación con el depósito de glucógeno. Estos niños y adultos presentan una hipoglucemia de repetición asociada a acidosis láctica, hiperuricemia e hiperlipidemia. Las otras dos enfermedades por almacenamiento de glucógeno que provocan hipoglucemia se deben a deficiencias de las enzimas amilo-1,6-glucosidasa (enfermedad por almacenamiento de glucógeno de tipo III) y fosforilasa hepática (enfermedad por almacenamiento de glucógeno de tipo VI) (cap. 191.)

Hipoglucemia por defectos en la gluconeogenia

La gluconeogenia o formación de glucosa a partir de lactato/piruvato, glicerol, glutamina y alanina desempeña un papel clave en el mantenimiento de la normoglucemia durante el ayuno. Se conocen deficiencias innatas en cada una de las cuatro enzimas de la vía glucolítico-gluconeógena: piruvato carboxilasa, fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, fructosa-1,6-bifosfatasa y glucosa-6-fosfatasa. Los pacientes con defectos de la gluconeogenia consultan con hipoglucemia de ayuno y acidosis láctica.

TABLA 211-2 PRUEBAS BASALES HABITUALES EN LOS PACIENTES CON SOSPECHA DE HIPOGLUCEMIA

SANGRE	ORINA
Glucosa	Cetonas
Insulina	Sustancias reductoras como la lactosa y la galactosa
Cortisol	Ácidos propiónico, metilmalónico e isovalérico
Lactato	
Hormona del crecimiento	
Ácidos grasos no esterificados	
3β-hidroxibutirato	
Carnitina (libre y total)	
Acilcarnitina puntual en sangre	
Amoníaco	

Trastornos del metabolismo de la carnitina y de la oxidación de los ácidos grasos

Los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos son raros individualmente pero son más comunes colectivamente debido al número de enzimas diferentes afectadas. Los hepatocitos y el músculo captan los ácidos grasos y los activan a ésteres de coenzima A (CoA). Cuando la oxidación de los ácidos grasos está alterada, las manifestaciones clínicas incluyen convulsiones hipoglucémicas, daños musculares, cardiomiopatía, acidosis metabólica y disfunción hepática. Cuando se producen defectos en la degradación de los ácidos grasos, el exceso de intermediarios de acilcarnitina se acumula en el corazón, el hígado y el músculo esquelético, donde puede provocar disfunciones orgánicas. Las acilcarnitinas pasan luego a la sangre y sirven como marcadores diagnósticos.

La deficiencia primaria de carnitina, que es un trastorno autosómico recesivo de la oxidación de los ácidos grasos, puede presentarse a diferentes edades con hipoglucemia hipocetósica, cardiomiopatía o miopatía esquelética (cap. 189). Los pacientes con una deficiencia de la isoforma hepática de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) 1 presentan una hipoglucemia hipocetósica en el período neonatal. Esta enfermedad se sospecha en presencia de concentraciones bajas de carnitina en plasma y se confirma midiendo el transporte de esta sustancia en los fibroblastos del paciente.

El trastorno más común de la β-oxidación de los ácidos grasos es la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media,[13] que es una enfermedad autosómica recesiva que se presenta en niños que suelen ser asintomáticos excepto en épocas de ayuno o estrés metabólico, cuando presentan hipoglucemia no cetósica en ayunas; si no se diagnostica, del 20 al 25% de los pacientes afectados morirán durante el primer episodio.

Enfermedades metabólicas

La hipoglucemia también puede deberse a una serie de afecciones metabólicas hereditarias (cap. 189), como la galactosemia, la fructosemia, la tirosinemia, las acidemias orgánicas, la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, la aciduria glutárica tipo II, los defectos de la cadena respiratoria mitocondrial y la deficiencia de citrina (cap. 189).

DIAGNÓSTICO

Una historia clínica cuidadosa, la descripción de los síntomas, la exploración física y un enfoque sistemático son la piedra angular para establecer un diagnóstico.[14] Los síntomas de hipoglucemia pueden ser muy inespecíficos, por lo que a un paciente sintomático se le debe medir y documentar el nivel de glucosa en sangre.

Las tiras reactivas combinadas con un sistema para medir reflectancia son el método más frecuente para medir la glucemia a la cabecera del paciente. Sin embargo, estas pruebas pueden ser inexactas, por lo que la concentración de glucosa en sangre debe comprobarse siempre en el laboratorio. La glucosa en sangre completa es aproximadamente un 15% inferior a la glucosa sérica, porque los eritrocitos contienen menos glucosa y más agua intracelular. Las concentraciones de glucosa en la sangre venosa son aproximadamente un 10% inferiores a las arteriales. La muestra de sangre para la medición de la glucosa debe recogerse en un recipiente con flúor para inhibir la glucólisis, y también debe analizarse inmediatamente porque, incluso en presencia de flúor, la concentración de glucosa en sangre disminuirá con el tiempo.

La historia clínica, la descripción de los síntomas y la exploración física pueden proporcionar pistas importantes sobre la causa subyacente de la hipoglucemia y orientar las investigaciones. Por ejemplo, una hipoglucemia que se produzca tras un ayuno corto (2 a 3 h) puede ser sugestiva de hiperinsulinismo o de una enfermedad por almacenamiento de glucógeno. La hipoglucemia que aparece tras un ayuno prolongado (12-14 h) puede ser sugestiva de un trastorno de la gluconeogenia. La hipoglucemia posprandial puede indicar un síndrome de vaciamiento rápido (incluso tras una cirugía de derivación gástrica), un insulinoma, un síndrome autoinmunitario a la insulina, un síndrome

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

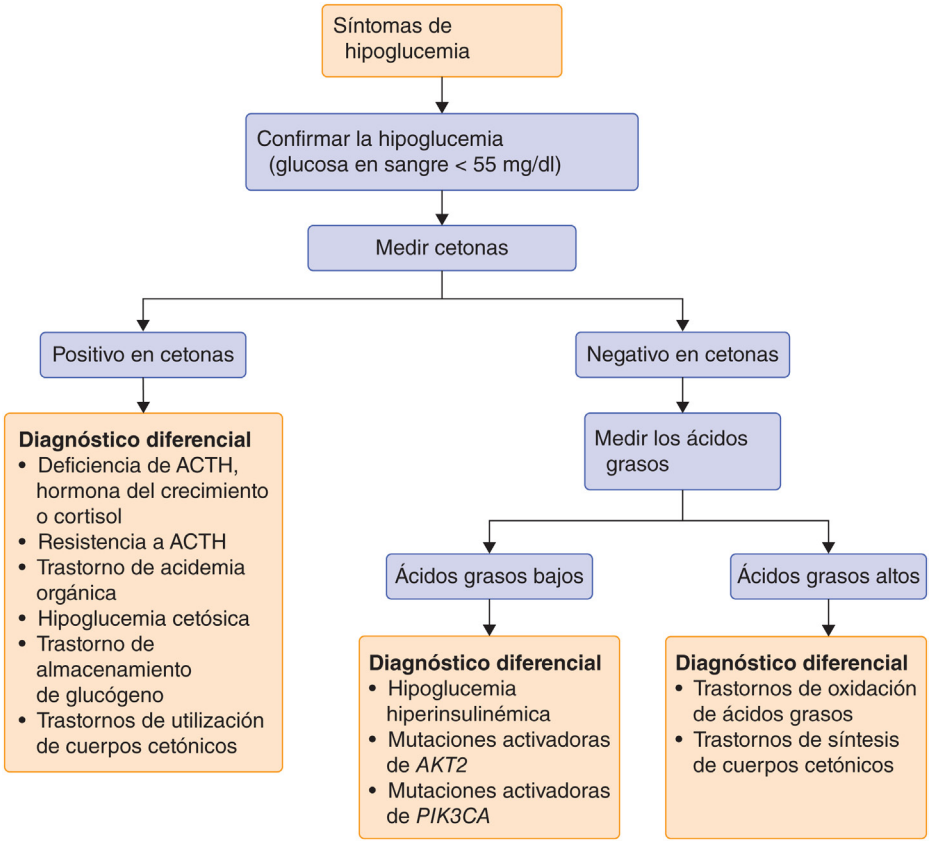

FIGURA 211-3. **Enfoque diagnóstico de la hipoglucemia.** ACTH, corticotropina.

de hipoglucemia pancreatógena no insulinomatosa, una intolerancia hereditaria a la fructosa o una galactosemia.

Una vez realizada la historia clínica y completado el examen, el diagnóstico de hipoglucemia (v. tabla 211-1) debe ser una cascada diagnóstica de pruebas apropiadas que puedan evaluar las causas más comunes (fig. 211-3). Dado que los signos y síntomas de la hipoglucemia son inespecíficos, esta evaluación detallada solo debe realizarse en pacientes que presenten la tríada de Whipple de síntomas, signos o ambos compatibles con hipoglucemia; una concentración plasmática de glucosa baja; y una resolución documentada de los síntomas o signos tras elevar la concentración plasmática de glucosa.

Test de ayuno prolongado

Las pruebas de ayuno controlado son procedimientos importantes para elucidar la causa de la hipoglucemia. En adultos, el enfoque recomendado es un ayuno supervisado prolongado (72 h) que se lleva a cabo de forma estandarizada (tabla 211-3). El ayuno debe finalizar si los pacientes presentan cualquier signo o síntoma de hipoglucemia acompañado de una concentración de glucosa plasmática documentada de 55 mg/dl (3 mmol/l) o inferior. El ayuno no debe prolongarse más de 72 h si los pacientes no presentan síntomas o signos de hipoglucemia o un nivel bajo de glucosa en sangre documentado. El control de los síntomas o signos de la hipoglucemia durante el ayuno es esencial, porque los pacientes pueden presentar síntomas, pero tener glucemias superiores al valor que define la hipoglucemia. Algunas mujeres (delgadas y atléticas) y hombres sanos pueden tener glucemias de 40 mg/dl (2,2 mmol/l) durante el ayuno prolongado. Algunos pacientes tienen umbrales glucémicos más bajos sin signos o síntomas de hipoglucemia.

La interpretación de las concentraciones de insulina, péptido C y proinsulina sérica durante el ayuno de 72 h dependerá de la concentración de glucosa plasmática simultánea. La secreción de insulina de las células β pancreáticas se vuelve indetectable en las personas sanas cuando la concentración de glucosa en plasma desciende a 55 mg/dl (3 mmol/l). La mayor parte de los pacientes con un insulinoma tendrán hipoglucemia antes de 72 h. Sin embargo, la continuación del ayuno hasta las 72 h es necesaria para excluir la probabilidad de una hipoglucemia verdadera.

La hipoglucemia hiperinsulinémica en los adultos se caracteriza por concentraciones de insulina plasmática de 3 µU/ml o superiores (péptido C de 200 pmol/l o más y proinsulina 5 pmol/l o más). Los pacientes con un insulinoma tienen concentraciones de insulina plasmática que no suelen superar 100 µU/ml, y unas concentraciones de insulina plasmática superiores a 1.000 µU/ml indican la administración de insulina exógena o la existencia de anticuerpos frente a la insulina. En los niños, cualquier insulina plasmática detectable en presencia de hipoglucemia es inapropiada y es altamente sugestiva de hipoglucemia hiperinsulinémica.

TABLA 211-3 PROTOCOLO PARA AYUNO DE 72 h EN ADULTOS

1. Inicie el ayuno tras la última ingesta de alimentos. Suspenda todos los fármacos que puedan interferir en la prueba
2. El paciente puede beber agua durante la prueba
3. El paciente debe estar activo durante las horas de vigilia
4. Determine los niveles de glucosa, insulina, péptido C y β-hidroxibutirato plasmáticos (en la misma muestra venosa) cada 6 h hasta que la glucosa plasmática llegue a 60 mg/dl (3,3 mM). A continuación, realice la determinación cada 1-2 h
5. Termine el ayuno cuando la cifra de glucosa plasmática sea de 45 mg/dl (2,5 mM) y el paciente tenga signos o síntomas de hipoglucemia, o cuando la cifra de glucosa plasmática sea de 55 mg/dl si se había demostrado previamente la tríada de Whipple
6. Al final del ayuno, determine los niveles de glucosa, insulina, péptido C, β-hidroxibutirato y sulfonilurea plasmáticos (en la misma muestra venosa). Posteriormente, inyecte 1 mg intravenoso de glucagón y mida la glucosa plasmática cada 10 min tres veces. Tras terminar el ayuno, permita al paciente comer con normalidad

Adaptado de Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:709-728.

La determinación de la concentración plasmática de β-hidroxibutirato es un marcador indirecto de la acción de la insulina al final del período de ayuno de 72 h en los adultos sanos y cuando se cumple la tríada de Whipple durante un ayuno diagnóstico. En pacientes con hipoglucemia hiperinsulinémica, las concentraciones plasmáticas de β-hidroxibutirato suelen ser inferiores a 2,7 mmol/l debido a la acción supresora de la insulina sobre la cetogenia. Los individuos sanos tendrán un aumento progresivo de la concentración de β-hidroxibutirato durante la prueba de 72 h. Si se demuestra una concentración superior a 2,7 mmol/l en cualquier momento durante el ayuno, será posible terminar la prueba.

Durante el ayuno prolongado de 72 h también debe obtenerse sangre para medir las sulfonilureas y las meglitinidas en el plasma si el paciente desarrolla hipoglucemia. Las sulfonilureas estimulan la secreción pancreática de insulina y péptido C por las células β, y el patrón bioquímico se parece al del insulinoma.

TABLA 211-4 PROTOCOLO SUGERIDO PARA LA PRUEBA DIAGNÓSTICA DE COMIDA MIXTA EN ADULTOS

1. Deje al paciente en ayunas toda la noche. Suspenda todos los fármacos que puedan interferir en la prueba
2. Use una comida mixta parecida a la que produce síntomas en el paciente
3. Recoja muestras para glucosa, insulina, péptido C y proinsulina plasmáticos antes de la ingesta y cada 30 min durante 300 min tras la ingesta del alimento
4. Observe al paciente por si desarrolla síntomas o signos de hipoglucemia y pídale que lleve un registro por escrito de todos los síntomas, desde el momento en que empezó a comer
5. La prueba de comida mixta se debería interpretar en función de las concentraciones de glucosa plasmática medidas en el laboratorio, no de las estimadas con un monitor de glucemia en el lugar de asistencia. Si considera necesario tratar antes de los 300 min por la presencia de síntomas graves, obtenga muestras para todo lo siguiente antes de administrar hidratos de carbono: insulina, péptido C y proinsulina plasmáticos (remita para análisis solo las muestras cuya glucosa plasmática sea < 60 mg/dl [3,3 mmol/l]), y también para medir los antidiabéticos orales. Si se demuestra la tríada de Whipple, también deben determinarse los anticuerpos frente a la insulina

Adaptado de Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:709-728.

Prueba con una comida mixta

Se realiza una prueba de comidas mixtas en pacientes con antecedentes que sugieren síntomas neuroglucopénicos hasta 5 h después de la ingestión de alimentos (tabla 211-4). La prueba se define como positiva cuando los síntomas neuroglucopénicos aparecen asociados a una glucemia baja confirmada (p. ej., ≤ 50 mg/dl). En la hipoglucemia hiperinsulinémica posprandial puede encontrarse un aumento inadecuado de las concentraciones de insulina y péptido C en plasma. Los síntomas neuroglucopénicos tras una comida se dan en pacientes que tienen un insulinoma, en pacientes que padecen el síndrome de hipoglucemia pancreatógena no insulinomatosa y en pacientes que han sido operados de obesidad.

La combinación de una prueba de comidas mixtas positiva y un ayuno de 72 h negativo puede darse en un paciente con insulinoma o con síndrome de hipoglucemia pancreatógena no insulinomatosa. La prueba de tolerancia a la glucosa oral de 5 h no se debería emplear como única herramienta diagnóstica en la hipoglucemia, porque un porcentaje importante de personas sanas pueden tener una concentración de glucosa sérica de 50 mg/dl (2,7 mmol/l) o menor.

Estimulación del glucagón

Otro marcador útil de la acción de la insulina es el incremento glucémico en respuesta a una inyección intravenosa/intramuscular de glucagón (dosis de 1 mg en adultos). Los pacientes con hipoglucemia hiperinsulinémica tendrán un aumento de las reservas de glucógeno y la administración de glucagón producirá glucogenólisis. La respuesta máxima se define como un aumento máximo de al menos 25 mg/dl (1,3 mmol/l) superior a la glucemia sérica terminal en ayunas.

Anticuerpos contra la insulina

En los pacientes con hipoglucemia autoinmunitaria a la insulina, los anticuerpos contra la insulina, que pueden ser monoclonales o policlonales, están presentes en títulos muy elevados, en contraste con los títulos mucho más bajos en la diabetes tratada con insulina. Es importante determinar la presencia de anticuerpos frente a la insulina, porque incluso en títulos bajos (que pueden no tener significado diagnóstico) pueden determinar resultados falsos en la prueba de insulina. La hipoglucemia debida al síndrome autoinmunitario a la insulina suele producirse en el período de ayuno, pero también puede darse en el posprandial.

Pruebas radiológicas

Cuando se ha realizado un diagnóstico de insulinoma, el diagnóstico por imagen no invasivo puede localizar a menudo la fuente de secreción patológica de insulina. La sensibilidad de la ecografía transabdominal para localizar los insulinomas es baja (con valores entre el 9 y el 64%). Sin embargo, los insulinomas muestran rasgos característicos cuando se toman imágenes tanto con tomografía computarizada (TC) como con resonancia magnética (RM), y la sensibilidad de estas técnicas es del 33 al 64% y del 40 al 90%, respectivamente, siendo la RM generalmente superior a la TC, especialmente para la detección de extensiones extrapancreáticas. Los insulinomas suelen presentar una intensidad de señal baja en las RM ponderadas en T1 y alta en las ponderadas en T2.

Las modalidades invasivas como la ecografía endoscópica y la estimulación arterial con toma de muestras venosas son muy precisas para la localización preoperatoria de los insulinomas y son superiores a las técnicas de localización no invasivas. La ecografía endoscópica es actualmente la prueba de elección en la mayoría de los centros occidentales, con tasas de detección comunicadas del 86,6 al 92,3%. La estimulación arterial y la toma de muestras venosas han facilitado enormemente la regionalización precisa de los insulinomas de menos de 2 cm, que las técnicas no invasivas como la ecografía, la TC y la RM a menudo no consiguen localizar. Un aumento al doble o triple de la concentración de insulina en la vena hepática derecha en respuesta a la inyección de calcio en una o más de las arterias que irrigan el páncreas indica que la región irrigada por esta arteria puede contener células β con una función anómala, que pueden corresponder a un insulinoma o a una hipertrofia de los islotes o nesidioblastosis. La inyección de calcio puede estimular una respuesta breve a la insulina, el péptido C y la proinsulina de forma simultánea, y la magnitud de este aumento de insulina y péptido C parece correlacionarse bien con el grado de diferenciación de las células tumorales. Las respuestas positivas a la estimulación selectiva del calcio arterial en algunos pacientes con síndrome de hipoglucemia pancreatógena no insulinomatosa, a pesar de los estudios radiológicos de localización negativos, establecen que esta técnica debe realizarse en todos los adultos con hipoglucemia hiperinsulinémica de etiología desconocida.

Se ha demostrado que los insulinomas expresan GLP-1R en alta densidad, y la imagen de GLP-1R se ha utilizado en algunos pacientes para la localización de un insulinoma.[15] La tomografía por emisión de positrones (PET) con flúor-18-L-dihidroxifenilalanina (^{18}F-DOPA) también se ha utilizado en la localización de tumores neuroendocrinos. La PET con ^{18}F-DOPA ha resultado útil en algunos pacientes con insulinoma que tenían resultados negativos en la TC, la RM y la ecografía. La palpación manual intraoperatoria del páncreas por un cirujano experto y la ecografía intraoperatoria son métodos sensibles que pueden confirmar la localización de los insulinomas.

Pruebas de sensibilidad a proteínas/leucina

Se observa sensibilidad a las proteínas en algunos pacientes con una hipoglucemia hiperinsulinémica congénita debido a mutaciones de los genes *ABCC8/KCNJ11, GDH* y *HADH* que producen una hipoglucemia inducida por proteínas. Estos pacientes tendrán una hipoglucemia grave en respuesta a la carga de proteínas o leucina.

Prueba de esfuerzo

En algunos pacientes, el ejercicio puede desencadenar una secreción de insulina no regulada, una reacción denominada hiperinsulinismo inducido por el ejercicio. Las mutaciones activadoras del promotor inducen la expresión del gen *SLC16A1* en las células β, en las que este gen no suele transcribirse, permitiendo así la captación de piruvato y la liberación de insulina estimulada por piruvato a pesar de la hipoglucemia subsiguiente. Una prueba de esfuerzo identificará a este grupo de pacientes.

Pruebas genéticas

Se deberían realizar pruebas genéticas en los niños diagnosticados de hipoglucemia hiperinsulinémica congénita e hipoglucemia de otras causas con posible base genética. Las mutaciones de los genes *ABCC8/KCNJ11* son la causa más frecuente de una hipoglucemia hiperinsulinémica congénita que no responde al tratamiento médico. En todos los pacientes con insulinomas o tumores de células de los islotes distintos del insulinoma se debe analizar la presencia de mutaciones de los genes *MEN1/YY1*.

TRATAMIENTO

Tratamiento de urgencia

El tratamiento agudo de la hipoglucemia implica la administración de glucosa oral (gel de dextrosa)[A1,A2] si el paciente es capaz de tragar. Si los pacientes no pueden tragar, debe administrarse un bolo de glucosa intravenosa (en adultos un bolo de dextrosa al 50%) para corregir el nivel de glucosa en sangre. El glucagón (1 mg por vía intramuscular) puede utilizarse en el tratamiento de urgencia de la hipoglucemia si el nivel de glucosa en sangre no aumenta tras administrar glucosa intravenosa o si no puede insertarse una cánula intravenosa. Actualmente se dispone de nuevas formas nasales de glucagón para el tratamiento de la hipoglucemia,[16] pero la formulación intramuscular sigue recomendándose en este contexto. El glucagón puede ocasionar una hipoglucemia de rebote y por eso es preciso monitorizar la glucemia durante la administración de glucagón.

Tratamiento de las causas específicas de hipoglucemia

El tratamiento a largo plazo de la hipoglucemia depende de la causa subyacente, por lo que establecer el diagnóstico correcto tiene una importancia fundamental.

Hipoglucemia asociada a la enfermedad crítica

Para la hipoglucemia asociada a una enfermedad crítica, la terapia se centra en tratar la sepsis, tratar cualquier fallo orgánico (especialmente el fallo hepático) y asegurarse de que ningún medicamento esté contribuyendo a la hipoglucemia.

Hipoglucemia hiperinsulinémica congénita

El diazóxido (5 a 20 mg/kg/día administrado por vía oral tres veces al día) es la terapia médica de primera línea en niños y adultos con hipoglucemia hiperinsulinémica causada por mutación congénita. La retención de líquidos es un efecto secundario importante. El diazóxido puede combinarse con un diurético (p. ej., hidroclorotiacida, 25 a 50 mg diarios en adultos) para reducir el efecto secundario de la retención de líquidos. Las terapias de segunda línea incluyen octreótido de acción corta (5 a 35 µg/kg/día en infusión o inyecciones subcutáneas tres o cuatro veces al día) u octreótido y glucagón de acción prolongada (1 a 10 µg/

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. De Angelis LC, Brigati G, Polleri G, et al. Neonatal hypoglycemia and brain vulnerability. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:634305.
2. Harris DL, Weston PJ, Gamble GD, et al. Glucose profiles in healthy term infants in the first 5 days: the Glucose in Well Babies (GLOW) study. *J Pediatr*. 2020;223:34-41.e4.
3. Laimon W, Aboelenin HM, El Tantawi NT. Clinical characteristics, outcome, and predictors of neurological sequelae of persistent congenital hyperinsulinism: a single tertiary center experience. *Pediatr Diabetes*. 2021;22:388-99.
4. Stanley S, Moheet A, Seaquist ER. Central mechanisms of glucose sensing and counterregulation in defense of hypoglycemia. *Endocr Rev*. 2019;40:768-88.
5. Yamada Y, Kitayama K, Oyachi M, et al. Nationwide survey of endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia in Japan (2017-2018): congenital hyperinsulinism, insulinoma, non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome and insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease). *J Diabetes Investig*. 2020;11:554-63.
6. Hewat TI, Johnson MB, Flanagan SE. Congenital hyperinsulinism: current laboratory-based approaches to the genetic diagnosis of a heterogeneous disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:873254.
7. Stutterd C, McGillivray G, Stark Z, et al. Polymicrogyria in association with hypoglycemia points to mutation in the mTOR pathway. *Eur J Med Genet*. 2018;61:738-40.
8. Maggio I, Mollica V, Brighi N, et al. The functioning side of the pancreas: a review on insulinomas. *J Endocrinol Invest*. 2020;43:139-48.
9. Kurakawa KI, Okada A, Manaka K, et al. Clinical characteristics and incidences of benign and malignant insulinoma using a national inpatient database in Japan. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:3477-86.
10. Honka H, Salehi M. Postprandial hypoglycemia after gastric bypass surgery: from pathogenesis to diagnosis and treatment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019;22:295-302.
11. Cappellani D, Macchia E, Falorni A, et al. Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease): a comprehensive review fifty years after its first description. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:963-78.
12. Douillard C, Jannin A, Vantyghem MC. Rare causes of hypoglycemia in adults. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020;81:110-7.
13. Mason E, Hindmarch CCT, Dunham-Snary KJ. Medium-chain acyl-COA dehydrogenase deficiency: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2023;6:e385.
14. Palani G, Stortz E, Moheet A. Clinical presentation and diagnostic approach to hypoglycemia in adults without diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2022. [Epub ahead of print.]
15. Luo Y, Chen X. Imaging of insulinoma by targeting glucagonlike peptide-1 receptor. *PET Clin*. 2021;16:205-17.
16. Isaacs D, Clements J, Turco N, et al. Glucagon: its evolving role in the management of hypoglycemia. *Pharmacotherapy*. 2021;41:623-33.
17. Güemes M, Rahman SA, Kapoor RR, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia in children and adolescents: recent advances in understanding of pathophysiology and management. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21:577-97.
18. Peltola E, Hannula P, Huhtala H, et al. Long-term health-related quality of life in persons diagnosed with an insulinoma in Finland 1980-2010. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;94:250-7.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

kg/h administrados en infusión subcutánea o intravenosa). los inhibidores de mTOR (como el sirolimús, 0,5 mg/m²/día administrado en una o dos dosis divididas) se han probado como último recurso en pacientes que presentan formas difusas de hipoglucemia hiperinsulinémica y que no desean someterse a una pancreatectomía casi total.[2]

Insulinomas y otros tumores pancreáticos

Para los pacientes adultos con insulinoma, la pancreatectomía es el tratamiento de elección (cap. 213). Sin embargo, los insulinomas en adultos pueden responder a la terapia con diazóxido y octreótido (incluido el octreótido de acción prolongada). El inhibidor de mTOR everolimús es eficaz en el control de la hipoglucemia en pacientes con insulinomas malignos o que no pueden someterse a una resección quirúrgica. Los pacientes que presentan hipoglucemia tumoral de células no insulares o IGF-2-omas también requieren la resección del tumor primario.

Hipoglucemia posprandial y síndrome de vaciamiento rápido

Los enfoques terapéuticos convencionales incluyen la acarbosa, el diazóxido y el octreótido. Sin embargo, la mayoría de estas opciones son ineficaces o están limitadas por su escasa tolerancia. Recientemente se ha descrito con cierto éxito el uso de bloqueantes de los canales de calcio e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 1 (como la canagliflocina). En algunos casos graves puede estar indicada una pancreatectomía.

Otros síndromes hipoglucémicos

El síndrome autoinmunitario a la insulina responderá a la terapia con glucocorticoides (p. ej., prednisolona a partir de 0,5 mg/kg), pero algunos pacientes han respondido al diazóxido y el octreótido. Para la hipoglucemia asociada a un tumor (cap. 164), la localización y resección del tumor es el tratamiento de elección. Para la hipoglucemia inducida por fármacos o toxinas, la eliminación o evitación de la toxina responsable es el tratamiento de elección.

Los pacientes que presenten deficiencias de hormona de crecimiento o cortisol requerirán una terapia de sustitución con hormona de crecimiento recombinante (p. ej., entre 0,02 y 0,03 µg/kg/día) e hidrocortisona (10 a 12 mg/m²/día). La terapia de sustitución con glucocorticoides y mineralocorticoides puede salvar la vida de los pacientes con insuficiencia suprarrenal (cap. 208).

Los pacientes con hipoglucemia debida a trastornos del almacenamiento y la liberación hepática de glucógeno deben evitar los períodos prolongados de ayuno (cap. 191). Se suele emplear el almidón de maíz crudo como fuente de glucosa de liberación lenta, lo que ayuda a prolongar el período de ayuno.

Para los pacientes que tienen hipoglucemia debida a defectos en la oxidación de los ácidos grasos, trastornos de la gluconeogenia y trastornos del metabolismo de los cuerpos cetónicos, los principios del tratamiento son similares a los ya comentados. Sin embargo, los pacientes con trastornos de la oxidación de ácidos grasos deben tomar suplementos de carnitina (2 g por vía oral al día en adultos).

PRONÓSTICO

Para los adultos con insulinomas, la pancreatectomía proporciona excelentes resultados a largo plazo, especialmente cuando el tumor puede extirparse por completo.[18] El pronóstico de otras formas de hipoglucemia varía mucho y depende de si puede abordarse con éxito la causa subyacente.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. De Buck E, Borra V, Carlson JN, et al. First aid glucose administration routes for symptomatic hypoglycaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4:CD013283.

A2. Edwards T, Liu G, Hegarty JE, et al. Oral dextrose gel to prevent hypoglycaemia in at-risk neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5:CD012152.

212

TRASTORNOS POLIGLANDULARES

LYNNETTE K. NIEMAN Y ALLEN M. SPIEGEL

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Los síndromes poliglandulares son trastornos de disfunción y patología de más de una glándula endocrina. Estos trastornos pueden clasificarse en *síndromes neoplásicos* con proliferación anormal de células endocrinas y, a menudo, aunque no invariablemente, hipersecreción hormonal, y *síndromes autoinmunitarios,* en los que la destrucción inmunitaria de las células endocrinas suele provocar hipofunción y una secreción hormonal reducida. Tanto en los síndromes poliglandulares neoplásicos como en los autoinmunitarios es frecuente encontrar manifestaciones no endocrinas, que son relativamente específicas de cada síndrome. Con el reciente reconocimiento de los numerosos componentes no endocrinos de algunos síndromes poliglandulares autoinmunitarios, especialmente del tipo 3, cada vez se utiliza más el término síndromes autoinmunitarios múltiples.[1]

Con pocas excepciones, los síndromes poliglandulares se producen por mutaciones de la línea germinal de algunos genes reguladores del crecimiento clave (síndromes neoplásicos)[2] o de genes reguladores de la inmunidad (síndromes autoinmunitarios). Estos trastornos deben diferenciarse de las enfermedades esporádicas de una sola glándula endocrina por varias razones. En primer lugar, reconocer un síndrome poliglandular específico debería alertar a los clínicos para que busquen las demás manifestaciones endocrinas y extraendocrinas del mismo. Aunque algunos pacientes presentarán múltiples manifestaciones de las glándulas endocrinas, algunos se presentarán inicialmente con afectación de una sola glándula. Es importante en estos casos realizar una anamnesis detenida de la familia y pruebas de cribado para las diversas manifestaciones endocrinas y extraendocrinas características. En segundo lugar, el tratamiento de la enfermedad poliglandular puede ser diferente del empleado en la enfermedad de una sola glándula. En tercer lugar, dada la base genética de la mayoría de estos síndromes, está indicada la realización de una cuidadosa anamnesis familiar y, en algunos casos, las pruebas de cribado en otros familiares para prevenir la enfermedad en los individuos afectados.

En este capítulo se comentan los trastornos poliglandulares mejor caracterizados. Deben consultarse otros capítulos sobre la adenohipófisis (cap. 205), la tiroides (cap. 207), la corteza suprarrenal (cap. 208), la médula suprarrenal (cap. 209), los islotes pancreáticos (caps. 211 y 213) y las paratiroides (cap. 227) para una discusión más detallada de las enfermedades de las glándulas individuales.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., la prevalencia de la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN1) se estima entre 1 por cada 10.000 y 1 por cada 30.000. Se calcula que la prevalencia total de MEN2A y B es de aproximadamente 1 por cada 35.000.

SÍNDROMES NEOPLÁSICOS

Siete síndromes neoplásicos distintos afectan a más de una glándula endocrina: MEN1,[3] neoplasia endocrina múltiple de los tipos 2A (MEN2) y 2B (a veces denominada MEN3),[4] neoplasia endocrina múltiple de tipo 4 (MEN4),[5] neoplasia endocrina múltiple de tipo 5 (MEN5),[6] complejo de Carney,[7] enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL)[8] y síndrome de McCune-Albright[9] (tabla 212-1). Los pacientes con síndromes de neoplasia poliglandular debutan típicamente con los correspondientes tumores endocrinos en una edad más temprana que los pacientes con tumores endocrinos esporádicos que afectan a una sola glándula.

Todos, excepto el síndrome de McCune-Albright, están causados por mutaciones heterocigotas de la línea germinal y se heredan de forma autosómica dominante. Los genes responsables de la neoplasia endocrina múltiple de los tipos 1, 4, 5, el complejo de Carney y la enfermedad de von Hippel-Lindau actúan como genes supresores de tumores. Las mutaciones germinales de pérdida de función en un alelo van seguidas de mutaciones somáticas que inactivan el segundo alelo normal, lo que conduce a la oncogenia. La base de la expresión específica en cada tejido de las manifestaciones endocrinas y extraendocrinas de estos síndromes no se comprende bien, pero el origen de la mutación de la línea germinal y la expresión del gen afectado en más de una glándula endocrina explican el carácter poliglandular del trastorno. La neoplasia endocrina múltiple de los tipos 2A y 2B, por el contrario, está causada por mutaciones activadoras de la línea germinal de un oncogén, *RET*. El patrón de expresión de este gen, que afecta a las células cromafines, ayuda a explicar las manifestaciones clínicas específicas. El sín-

TABLA 212-1 SÍNDROMES DE NEOPLASIA POLIGLANDULAR

SÍNDROME	BASE GENÉTICA*	TUMORES ENDOCRINOS	CARACTERÍSTICAS NO ENDOCRINAS
MEN1	*MEN1*	Paratiroides Adenohipófisis Islotes pancreáticos	Lipomas subcutáneos Colagenomas cutáneos
MEN2 (A y B)	*RET*	Carcinoma medular de tiroides Feocromocitoma Paratiroides (2A)	Neuromas mucosos (2B) Megacolon (2B)
MEN4	*CDNK1B*	Adenohipófisis Paratiroides	Tumores renales
MEN5	*MAX*	Feocromocitoma Paraganglioma Adenohipófisis	Condrosarcoma Adenocarcinoma de pulmón
Complejo de Carney	*PKAR1A*	Corteza suprarrenal Adenohipófisis Tiroides	Mixomas auriculares Lentigos cutáneos Nevo azul
Enfermedad de von Hippel-Lindau	*VHL*	Feocromocitoma Islotes pancreáticos	Carcinoma de células renales Hemangioblastoma del SNC
Síndrome de McCune-Albright	*GNAS* (mosaico)	Tiroides Adenohipófisis Corteza suprarrenal Gónadas	Displasia fibrosa Manchas café con leche cutáneas

*Salvo el síndrome de McCune-Albright, todos los síndromes están causados por mutaciones heterocigotas de la línea germinal de los genes descritos y siguen un patrón de herencia autosómico dominante.
MEN, neoplasia endocrina múltiple; SNC, sistema nervioso central.

drome de McCune-Albright se debe a una mutación somática y no de la línea germinal, que condiciona la activación constitutiva del gen *GNAS* que se expresa de forma ubicua. Esta mutación, que puede producirse en etapas precoces de la embriogenia, condiciona una formación no regulada de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) en las células afectadas. La consiguiente distribución en mosaico del gen mutante ayuda a explicar las manifestaciones tan variadas de esta enfermedad.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los síndromes neoplásicos poliglandulares representa un reto mayor, tanto en lo que respecta al componente neoplásico como a la hipersecreción hormonal, que el tratamiento de los tumores endocrinos individuales.[10] En los trastornos con alto riesgo de cáncer mortal, como el cáncer medular de tiroides en la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2, está indicado el diagnóstico genético precoz y la extirpación quirúrgica profiláctica de la tiroides. En otros trastornos, como la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 y el complejo de Carney, pueden ser más apropiados enfoques menos agresivos como la resección selectiva del tumor y el tratamiento farmacológico para reducir la hipersecreción hormonal. Puede encontrar una discusión más detallada de las características clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de estos síndromes neoplásicos en otros capítulos (neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 en el cap. 227; neoplasia endocrina múltiple de los tipos 2 y 3 en el cap. 213; síndrome de McCune-Albright en los caps. 214 y 217).

TABLA 212-2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS SÍNDROMES AUTOINMUNITARIOS POLIGLANDULARES

CARACTERÍSTICA	TIPO 1	TIPO 2
Candidiasis mucocutánea	Muy frecuente	No aparece
Hipoparatiroidismo	Frecuente	Infrecuente
Enfermedad de Addison	Frecuente	Frecuente
Hipogonadismo primario	Frecuente	Aparece
Enfermedad tiroidea autoinmunitaria	Infrecuente	Frecuente
Diabetes autoinmunitaria	Aparece	Frecuente
Alopecia	Frecuente	Aparece
Queratopatía	Frecuente	No aparece
Calcificación de la membrana timpánica	Frecuente	No aparece
Hipofisitis	Aparece	Aparece
Anemia perniciosa	Aparece	Aparece
Vitíligo	Aparece	Aparece
Síndrome de malabsorción	Aparece	Aparece como enfermedad celíaca
Hepatitis autoinmunitaria	Aparece	No aparece
Neumonitis autoinmunitaria	Aparece	No aparece
Miastenia grave	No aparece	Aparece
Herencia	Autosómica recesiva	Asociación HLA
Edad de aparición	Suele ser infantil	En general, en la edad adulta

HLA, antígeno leucocítico humano.

SÍNDROMES AUTOINMUNITARIOS

La enfermedad autoinmunitaria específica de un órgano, que se caracteriza por infiltrados linfocíticos y autoanticuerpos específicos frente a un órgano, suele producir una hipofunción endocrina. No es raro, sin embargo, que los trastornos de más de una glándula endocrina aparezcan en familias o pacientes concretos. Los patrones característicos de presentación de la enfermedad y herencia genética permiten definir dos síndromes con manifestaciones solapadas (tabla 212-2).[11]

SÍNDROME AUTOINMUNITARIO POLIGLANDULAR DE TIPO 1

DEFINICIÓN

El síndrome autoinmunitario poliglandular de tipo 1 es una enfermedad infrecuente, también conocida como síndrome de poliendocrinopatía autoinmunitaria, candidiasis y distrofia ectodérmica. Se manifiesta típicamente en la primera infancia.

BIOPATOLOGÍA

El síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1 es un trastorno autosómico recesivo causado por una variedad de mutaciones inactivadoras del gen que codifica el regulador autoinmunitario 1 (AIRE-1),[12] que controla la expresión de autoantígenos por las células epiteliales medulares del timo. Estos antígenos se expresan también en los tejidos periféricos. La expresión en el timo tiene importancia para la selección negativa (eliminación) de los linfocitos T autorreactivos, base para el desarrollo de la (auto)tolerancia. Estos linfocitos T autorreactivos se escapan hacia la periferia en ausencia de AIRE y, cuando se activan, inducen la destrucción autoinmunitaria del tejido específico. La aparición de estos autoanticuerpos específicos frente a un órgano antecede al desarrollo de la enfermedad y predice el desarrollo de lesiones en un órgano diana. Sin embargo, se desconoce su papel.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La candidiasis mucocutánea (cap. 310) se produce en prácticamente todos los pacientes y suele ser la primera manifestación de la enfermedad.[13] Se deben buscar todos los componentes de la enfermedad en cualquier paciente que debuta con hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal primaria o candidiasis mucocutánea.

El hipoparatiroidismo (cap. 227) y la enfermedad de Addison[14] (cap. 208) son las manifestaciones endocrinas más comunes; cada una de estas enfermedades se da en el 70 al 80% de los pacientes. El hipoparatiroidismo suele anteceder a la enfermedad de Addison y ambos cuadros se manifiestan típicamente antes de los 15 años de edad. La insuficiencia prematura del ovario (en el 60% de las mujeres afectadas) suele determinar una amenorrea secundaria; la insuficiencia testicular es menos frecuente. Existe una diabetes mellitus dependiente de insulina en el 12% de los pacientes, en general adultos, pero el hipotiroidismo es poco frecuente.

Los componentes no endocrinos de este síndrome, además de la candidiasis mucocutánea, incluyen alopecia, vitíligo, complicaciones oculares (p. ej., queratitis, blefaritis, retinitis, opacidades corneales y ptosis), ataxia cerebelosa, hepatitis autoinmunitaria, hipoplasia del esmalte de los dientes, calcificación de la membrana timpánica, enfermedad respiratoria obstructiva, distrofia ungueal, atrofia de las células parietales, malabsorción de vitamina $_{B12}$ y malabsorción intestinal más general con esteatorrea. Se ha observado asplenia, con cuerpos de Howell-Jolly en frotis de sangre periférica (v. fig. 154-3), en varios pacientes. La neumonitis, presente hasta en un 40% de los pacientes, puede estar infravalorada.

TRATAMIENTO

El hipoparatiroidismo se trata como la enfermedad esporádica, con calcio elemental oral (500 a 1.000 mg cada 6 a 12 h) y 1,25-dihidroxivitamina D (p. ej., calcitriol 0,25 a 2 mg diarios), aunque la malabsorción intestinal variable puede suponer un reto terapéutico particular. El objetivo es mantener el nivel de calcio sérico en el rango normal bajo, de 8,0 a 8,5 mg/dl, para reducir el riesgo de cálculos renales yatrógenos. La hormona paratiroidea sintética 1-84 (50 a 100 µg diarios por vía subcutánea) puede reducir las dosis necesarias de calcio y vitamina D. La candidiasis suele poder controlarse satisfactoriamente con ketoconazol tópico durante 1 a 2 semanas, con solución oral de itraconazol si es necesario (cap. 310). La insuficiencia suprarrenal primaria se trata con la reposición de glucocorticoides y mineralocorticoides (cap. 208).

PRONÓSTICO

El pronóstico de los diversos trastornos hormonales con expresiones variables es parecido al de las variantes esporádicas. Cuando se diagnostica el síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1, los estudios para detectar otros componentes del síndrome pueden permitir un tratamiento más precoz del que se produciría de otro modo.

SÍNDROME AUTOINMUNITARIO POLIGLANDULAR DE TIPOS 2, 3 Y 4

BIOPATOLOGÍA

Los tipos 2 y 3 del síndrome poliglandular autoinmunitario suelen heredarse en familias con variantes características (normales) de genes que regulan la presentación de antígenos a las células T y la posterior función de estas. Los locus genéticos más frecuentes asociados a este síndrome son el antígeno leucocítico común (HLA) y, sobre todo, los alelos B8, DR3 y DR4. Las asociaciones HLA no predicen de forma absoluta la enfermedad, ni siquiera en los gemelos idénticos, de forma que los factores ambientales u otros factores genéticos deben influir en la presentación de la enfermedad. Las variantes de los genes que codifican el antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), el alelo 5.1 del gen relacionado con la cadena A del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MICA), el transductor de señales y activador de la transcripción 4 (STAT4) y la proteína de unión a GATA (GATA3) también pueden predisponer a la enfermedad de Addison (síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 2). El gen de la proteína tirosina fosfatasa no receptora de tipo 22 que codifica una tirosina fosfatasa linfocítica se opone a la transmisión de señales por el receptor del linfocito T activado. Una variante de este gen está enriquecida en las familias con diabetes mellitus de tipo 1 y enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Los estudios de asociación del genoma completo han identificado una gran cantidad de genes asociados con la diabetes de tipo 1 que influyen en la reactividad inmunitaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los tipos 2 y 3 del síndrome poliglandular autoinmunitario son considerablemente más frecuentes que el tipo 1 y suelen manifestarse en la cuarta década de la vida.[15] La diabetes mellitus insulinodependiente y la disfunción tiroidea, ya sea hipotiroidismo autoinmunitario o enfermedad de Graves (cap. 207), son las manifestaciones más frecuentes.[16] La enfermedad de Addison (cap. 208) es el tercer componente endocrino importante de este trastorno, que solo está presente en el síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 2. Aunque la mayoría de los pacientes que presentan diabetes autoinmunitaria o enfermedad tiroidea tienen afectación clínica de una sola glándula, muchos pacientes con enfermedad de Addison autoinmunitaria desarrollan enfermedad clínicamente evidente en otras glándulas endocrinas. Los componentes menos comunes del síndrome poliglandular autoinmunitario de tipos 2 o 3 incluyen el hipogonadismo primario y la hipofisitis. La anemia perniciosa, el vitíligo, la enfermedad celíaca, la alopecia y la miastenia grave (cap. 390) también se asocian a este síndrome. Otros trastornos autoinmunitarios no endocrinos del síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 3 afectan al tracto gastrointestinal, el páncreas, la piel y el corazón, así como a los sistemas hepatobiliar, nervioso y hematológico, y han dado lugar al término alternativo síndromes autoinmunitarios múltiples de tipo 3.

El síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 4 es una combinación de enfermedades endocrinas y autoinmunitarias, entre las que se incluyen la diabetes insulinodependiente, la anemia perniciosa, la alopecia, el vitíligo o el trastorno de la unión neuromuscular, pero sin enfermedad de Addison, enfermedad tiroidea o hipoparatiroidismo. Una proporción considerable de estos pacientes también puede tener autoanticuerpos positivos contra la descarboxilasa del ácido glutámico.

Los anticuerpos específicos de órganos aparecen antes que la enfermedad clínica y predicen la enfermedad posterior. Sin embargo, no está todavía establecido el papel de estos anticuerpos en la hipofunción de los órganos.

DIAGNÓSTICO

El tratamiento con hormonas tiroideas puede precipitar los síntomas de insuficiencia suprarrenal en los pacientes que tienen ambos cuadros. En consecuencia, la anamnesis detallada (incluida la familiar), la exploración física y un umbral bajo para la realización de pruebas de laboratorio específicas para descartar una insuficiencia suprarrenal deberían ser parte de la valoración de todos los pacientes con un hipotiroidismo autoinmunitario. Además, la combinación de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hipogonadismo puede confundirse con un hipopituitarismo, aunque las pruebas hormonales específicas (cap. 205) permiten distinguir con facilidad estos procesos. Dado que los múltiples componentes de este síndrome pueden aparecer de forma asincrónica, está indicada una evaluación periódica para descartar de forma precoz la aparición de enfermedades adicionales.

TRATAMIENTO

El tratamiento de cada componente de este síndrome es idéntico al tratamiento de cada trastorno de forma aislada.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los componentes individuales del síndrome poliglandular autoinmunitario de los tipos 2 y 3 es el mismo que para las versiones esporádicas de cada componente.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Betterle C, Furmaniak J, Sabbadin C, et al. Type 3 autoimmune polyglandular syndrome (APS-3) or type 3 multiple autoimmune syndrome (MAS-3): an expanding galaxy. *J Endocrinol Invest*. 2023. [Epub ahead of print.]
2. Nose V, Gill A, Teijeiro JMC, et al. Overview of the 2022 WHO classification of familial endocrine tumor syndromes. *Endocr Pathol*. 2022;33:197-227.
3. Brandi ML, Agarwal SK, Perrier ND, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: latest insights. *Endocrine Reviews*. 2021;42:133-70.
4. Mathiesen JS, Effraimidis G, Rossing M, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2: a review. *Semin Cancer Biol*. 2022;79:163-79.
5. Chasseloup F, Pankratz N, Lane J, et al. Germline *CDKN1B* loss-of-function variants cause pediatric Cushing's disease with or without an MEN4 phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:1983-2005.
6. Seabrook AJ, Harris JE, Velosa SB, et al. Multiple endocrine tumors associated with germline MAX mutations: multiple endocrine neoplasia type 5? *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:1163-82.
7. Kamilaris CDC, Faucz FR, Voutetakis A, et al. Carney complex. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127:156-64.
8. Gläsker S, Vergauwen E, Koch CA, et al. Von Hippel-Lindau disease: current challenges and future prospects. *Onco Targets Ther*. 2020;13:5669-90.
9. Zhadina M, Roszko KL, Geels RES, et al. Genotype-phenotype correlation in fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:1482-90.
10. Pieterman CRC, Valk GD. Update on the clinical management of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;97:409-23.
11. Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest*. 2018;41:91-8.
12. Guo CJ, Leung PSC, Zhang W, et al. The immunobiology and clinical features of type 1 autoimmune polyglandular syndrome (APS-1). *Autoimmun Rev*. 2018;17:78-85.
13. Fierabracci A, Arena A, Toto F, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APECED) in the Indian population: case report and review of a series of 45 patients. *J Endocrinol Invest*. 2021;44:661-77.
14. Perniola R, Fierabracci A, Falorni A. Automimmune Addison's disease as part of the autoimmune polyglandular syndrome type 1: historical overview and current evidence. *Front Immunol*. 2021;12:606860.
15. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378:2543-4.
16. Pham-Dobor G, Hanák L, Hegyi P, et al. Prevalence of other autoimmune diseases in polyglandular autoimmune syndromes type II and III. *J Endocrinol Invest*. 2020;43:1-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

213 NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS

EDWARD M. WOLIN Y ROBERT T. JENSEN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Las neoplasias neuroendocrinas,[1,2] antes denominadas tumores neuroendocrinos, se subclasifican ahora en tumores neuroendocrinos bien diferenciados y carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados. Esta nueva división tiene importantes implicaciones tanto para el pronóstico como para el tratamiento. Las neoplasias neuroendocrinas se dan en casi todos los tejidos pero históricamente se han dividido en dos grandes grupos, las neoplasias/tumores neuroendocrinos pancreáticos frente a las neoplasias neuroendocrinas de otras localizaciones, a menudo denominadas tumores carcinoides en clasificaciones más antiguas.

EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que la incidencia anual de las neoplasias neuroendocrinas en EE. UU. es de unas 12.000, con una prevalencia de unas 175.000. Alrededor del 50% se producen en el tracto gastrointestinal, el 20% en el pulmón y el 12% con un primario desconocido.[3] Los tumores neuroendocrinos pancreáticos representan del 1 al 10% de todas las neoplasias pancreáticas diagnosticadas, con una prevalencia de 1 por 100.000 y una incidencia anual de 1 a 4 por millón. Sin embargo, las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas se observan en un 0,5 a 1,5% de las autopsias, lo que indica que la gran mayoría no son clínicamente evidentes. Aproximadamente entre el 60 y el 80% de todas las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas son no funcionantes (tabla 213-1). Entre las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas funcionales, los insulinomas y los gastrinomas son los más frecuentes, con una incidencia anual de 0,5 a 3 por millón. En general, los insulinomas y los gastrinomas son 8 veces más frecuentes que los VIPomas, 17 veces más frecuentes que los glucagonomas y más de 20 veces más frecuentes que los demás.

BIOPATOLOGÍA

Anatomía patológica/clasificación

Las neoplasias neuroendocrinas se originan en el sistema neuroendocrino difuso, presente en todo el organismo. Todas las neoplasias neuroendocrinas comparten características citológicas de un origen endodérmico. Ultraestructuralmente, estas

TABLA 213-1 NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS PANCREÁTICAS (pNEN)

NOMBRE DEL TUMOR	NOMBRE DEL SÍNDROME	PRINCIPALES SIGNOS O SÍNTOMAS	LOCALIZACIÓN (%)	MALIGNIDAD (%)	HORMONA RESPONSABLE DEL SÍNDROME
I. pNEN FUNCIONAL					
Gastrinoma	Síndrome de Zollinger-Ellison	Dolor abdominal, diarrea, síntomas esofágicos	Páncreas: 10-30 Duodeno: 70-90 Otros: 0-10	60-90	Gastrina
Insulinoma	Insulinoma	Síntomas hipoglucémicos	Páncreas: 100	5-15	Insulina (cap. 211)
Glucagonoma	Glucagonoma	Dermatitis, diabetes/intolerancia a la glucosa, pérdida de peso	Páncreas: 100	60	Glucagón
VIPoma	Verner-Morrison, cólera pancreático, WDHA	Diarrea líquida intensa, hipopotasemia	Páncreas: 90 Otros: 10 (tejido nervioso, suprarrenal, periganglionar)	80	Péptido intestinal vasoactivo (VIP)
Somatostatinoma	Somatostatinoma	Diabetes mellitus, colelitiasis, diarrea	Páncreas: 56 Duodeno/yeyuno: 44	60	Somatostatina
GRFoma	GRFoma	Acromegalia	Páncreas: 30 Pulmón: 54 Yeyuno: 7 Otros: 13 (suprarrenal, intestino proximal, retroperitoneo)	30	Factor liberador de la hormona de crecimiento (GRF)
ACTHoma	ACTHoma	Síndrome de Cushing	Páncreas: el 4-16% de todos los casos de síndrome de Cushing ectópico	> 95	Hormona adrenocorticótropa (ACTH)
pNEN causante del síndrome carcinoide	pNEN causante del síndrome carcinoide	Diarrea, rubefacción	Páncreas: < 1% de todos los carcinoides	60-90	Serotonina, taquicininas
pNEN causante de hipercalcemia	pNEN causante de hipercalcemia	Signos/síntomas de hipercalcemia	Páncreas (infrecuente causa de hipercalcemia)	> 85	PTHrP, otras desconocidas
pNEN secretor de eritropoyetina	pNEN secretor de eritropoyetina	Policitemia	Páncreas	Desconocida	Eritropoyetina
pNEN secretor de renina	pNEN secretor de renina	Hipertensión	Páncreas	Desconocida	Renina
Síndrome de la hormona luteinizante secretora de pNEN	pNEN secretor de la hormona luteinizante	Masculinización, pérdida de la libido	Páncreas	Desconocida	Hormona luteinizante
CCKoma	CCKoma	Diarrea, úlcera péptica, litiasis biliar	Páncreas	Desconocida	Colecistocinina
pNEN secretor de enteroglucagón	pNEN secretor de enteroglucagón	Hipertrofia de intestino delgado	Páncreas, renal, duodenal	Desconocida	Enteroglucagón
pNEN secretor de IGF-2 o GLP-1	pNEN secretor de IGF-2 o GLP-1	Síntomas hipoglucémicos	Páncreas	Desconocida	IGF-2/GLP-1
pNEN secretor de secretina	Secretinoma	Diarrea	Páncreas	Desconocida	Secretina
II. NF-pNEN					
PPoma/NO FUNCIONAL	PPoma/NO FUNCIONAL	Pérdida de peso, masa abdominal, hepatomegalia	Páncreas: 100	60-90	Ninguna: polipéptido pancreático, liberada cromogranina, pero sin síntomas conocidos debido a la hipersecreción

CCKoma, NEN secretora de colecistocinina; GLP-1, péptido similar al glucagón 1; IGF-2, factor de crecimiento similar a la insulina 2; pNEN, neoplasia neuroendocrina pancreática; PP, polipéptido pancreático; PPoma, NEN secretora de polipéptido pancreático; PTHrP, péptido relacionado con la parathormona; WDHA, diarrea acuosa, hipopotasemia y aclorhidria.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

neoplasias presentan gránulos electrodensos que contienen múltiples péptidos/aminas, enolasa neuronal específica, sinaptofisina y cromograninas. Desde el punto de vista histológico, de forma característica muestran células pequeñas con núcleos uniformes y bajas tasas de figuras mitóticas. La inmunorreactividad de la cromogranina en el tumor se utiliza ahora ampliamente para identificarlos como neoplasias neuroendocrinas. La malignidad solo puede determinarse de forma fiable demostrando la presencia de enfermedad metastásica.

Los sistemas de clasificación para estadificar y graduar las neoplasias neuroendocrinas tienen en cuenta la diferenciación[4] de la neoplasia (buena frente a mala), el tamaño del tumor, la invasión y la extensión. Las neoplasias neuroendocrinas también se dividen en tres grados en función de los índices proliferativos, incluida la tasa mitótica y la expresión de Ki-67. Es importante diferenciar las neoplasias neuroendocrinas bien diferenciadas de los carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados.[5]

Patogenia molecular

A diferencia de los tumores no endocrinos, las neoplasias neuroendocrinas rara vez presentan mutaciones de oncogenes comunes (*ras, fos, myc,* etc.) o de genes supresores de tumores comunes (*p53, rb*). Las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas, las neoplasias neuroendocrinas gastrointestinales y las neoplasias neuroendocrinas pulmonares tienen todas una patogenia molecular diferente. Además, la patogenia es diferente para los tumores neuroendocrinos bien diferenciados en comparación con los carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados.

Las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas presentan con mayor frecuencia pérdidas alélicas en los locus cromosómicos 1p, 1q, 3p, 11p y 22p. Las mutaciones somáticas en las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas se encuentran comúnmente en cuatro vías principales, incluidos los genes implicados en el remodelado de la cromatina, la reparación del ADN, la señalización de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR) y el mantenimiento de los telómeros. Los estudios de secuenciación de las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas muestran que el 44% presentan mutaciones inactivadoras del gen de la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (*MEN1*), el 43% tienen mutaciones de genes que codifican alguna de las dos subunidades de un complejo de remodelado de la transcripción/cromatina compuesto por DAXX (proteína asociada al dominio de la muerte) y ATRX (remodelador de la cromatina ligado al cromosoma X del síndrome de α-talasemia/discapacidad intelectual) y el 14% tienen mutaciones en la vía mTOR.

Las neoplasias neuroendocrinas gastrointestinales suelen presentar pérdidas en los locus cromosómicos 18q, 18p, 9p y 16q. En el caso de los carcinoides del intestino delgado, los estudios de secuenciación demuestran una tasa de mutación baja, con mutaciones somáticas recurrentes y deleciones de *CDKN1B,* que es el gen inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina que codifica p27, en el 8% de los tumores.

Por el contrario, los carcinomas neuroendocrinos presentan activaciones distintivas en la proteína tumoral 53 (TP53) y en el gen del retinoblastoma (*RB1*). Estudios recientes sugieren que la desregulación epigenética puede desempeñar un papel importante en la patogenia de las neoplasias neuroendocrinas.[6]

Cuatro trastornos hereditarios autosómicos dominantes están asociados a las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas: MEN1 (en el 80 al 100% de los pacientes); enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL; en el 10 al 17% de los pacientes); esclerosis tuberosa (en el 0,5% de los pacientes); y enfermedad de von Recklinghausen (neurofibromatosis 1; el 12% desarrolla somatostatinomas duodenales).[7] Los síndromes familiares asociados a los carcinoides son infrecuentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas de las neoplasias neuroendocrinas dependen de si el tumor es funcional y secreta un péptido biológicamente activo o si no es funcional y causa síntomas a través de un efecto de masa del tumor. El diagnóstico se basa en pruebas bioquímicas para detectar el exceso hormonal, así como en estudios de imagen, endoscópicos y patológicos para localizar los tumores e identificar su naturaleza neuroendocrina.[8]

Para evaluar la localización primaria y la extensión de una neoplasia neuroendocrina, el estudio inicial de localización del tumor suele ser un examen de imagen transversal, como la tomografía computarizada (TC) trifásica o la resonancia magnética (RM) con contraste.[9] Más del 90% de las neoplasias neuroendocrinas bien diferenciadas sobreexpresan uno de los cinco subtipos de receptores de somatostatina (sst1-5), siendo el sst2 el más frecuentemente sobreexpresado (> 80%). La obtención de imágenes de los receptores de somatostatina mediante análogos de somatostatina radiomarcados con alta afinidad por el sst2 es actualmente la modalidad de obtención de imágenes más sensible. La modalidad más utilizada es la de los análogos de la somatostatina marcados con ^{68}Ga-DOTA (ácido 1,4,7,10-tetraaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético) con tomografía por emisión de positrones combinada con TC (PET/TC) o RM (PET/RM).

Los estudios endoscópicos son especialmente importantes para localizar las neoplasias neuroendocrinas duodenales, gástricas y rectales. La ecografía endoscópica se utiliza ampliamente para localizar las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas y para evaluar la profundidad de penetración de las neoplasias neuroendocrinas gástricas y rectales.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe iniciarse urgentemente en pacientes que tengan que hacer frente a una gran carga tumoral con síntomas relacionados con la masa, síntomas relacionados con un tumor funcional no controlado,[10] función hepática comprometida, tumor mal diferenciado o de alto grado, o crecimiento rápido en las imágenes. Por el contrario, el tratamiento tiene poca urgencia si los tumores tienen poco volumen, son de bajo grado y son asintomáticos.

En el caso de los pacientes con neoplasias neuroendocrinas, deben abordarse dos cuestiones relativas al tratamiento. En primer lugar, debe controlarse cualquier exceso de estado hormonal y, en segundo lugar, el tratamiento debe dirigirse contra el propio tumor debido a su naturaleza frecuentemente maligna. La resección quirúrgica puede resolver ambos problemas, pero por desgracia muchos pacientes presentan una enfermedad avanzada e irresecable.

NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS ESPECÍFICAS

NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS PANCREÁTICAS

Las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas también se denominan tumores de células de los islotes, pero este último término también es un término erróneo porque 7 neoplasias diferentes (v. tabla 213-1) pueden aparecer fuera del páncreas.[11] Varios de los síndromes neuroendocrinos funcionales son muy infrecuentes (< 5 casos registrados), entre ellos las neoplasias neuroendocrinas que secretan renina, eritropoyetina, enteroglucagón, hormona luteinizante, secretina, colecistocinina, péptido 1 similar al glucagón 1 (GLP-1) y factor de crecimiento similar a la insulina 2. Además, las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas también pueden sintetizar neurotensina, calcitonina y grelina, pero no se han establecido síndromes relacionados. Excepto los insulinomas, las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas son frecuentemente malignas (> 50%).

NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS PANCREÁTICAS FUNCIONALES

SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON (GASTRINOMAS)

El síndrome de Zollinger-Ellison es un síndrome clínico causado por una neoplasia neuroendocrina secretora de gastrina que suele localizarse en el páncreas o el duodeno. El síndrome se caracteriza por síntomas y signos clínicos derivados de la hipersecreción de ácido gástrico: úlcera péptica, diarrea y enfermedad por reflujo esofágico.

El síndrome de Zollinger-Ellison tiene una incidencia anual de 0,5 a 2 por millón. Se diagnostica con mayor frecuencia entre las edades de 35 a 65 años, pero se ha comunicado tanto en niños como en personas de edad avanzada.

BIOPATOLOGÍA

Los gastrinomas se encuentran en el duodeno (80 a 100%) con más frecuencia que en el páncreas (0 a 20%). Por lo general, los gastrinomas duodenales son pequeños (< 1 cm), mientras que los gastrinomas pancreáticos son, en general, más grandes. Ocasionalmente, el síndrome de Zollinger-Ellison resulta de un gastrinoma en el hilio esplénico, el mesenterio, el estómago, o solo en un ganglio linfático o un ovario. Se han descrito gastrinomas extragastrointestinales que producen el síndrome de Zollinger-Ellison en el corazón y con cáncer de pulmón de células pequeñas (cap. 177).

La gastrina estimula a las células parietales para que secreten ácido y posee un efecto de crecimiento sobre la mucosa gástrica. La hipergastrinemia crónica provoca un aumento del grosor de la mucosa gástrica, pliegues gástricos prominentes y un mayor número de células parietales y células gástricas enterocromafín-*like*. Los pacientes con gastrinomas presentan una mayor secreción ácida basal y máxima del estómago. *Helicobacter pylori* no parece ser importante en la patogenia de la enfermedad ulcerosa en el síndrome de Zollinger-Ellison, a diferencia de las úlceras pépticas comunes (cap. 125). La diarrea es frecuente, porque la salida de gran volumen de ácido gástrico provoca daños estructurales en el intestino delgado (inflamación, aplanamiento de vellosidades, edema), interferencia en el transporte de grasa, inactivación de la lipasa pancreática y precipitación de los ácidos biliares. Si se prolongan, estos mismos mecanismos pueden provocar esteatorrea. Si se controla la hipersecreción ácida, la diarrea se detendrá.

Del 20 al 25% de los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison tienen MEN1 (síndrome MEN1/Zollinger-Ellison) (cap. 125). Estos pacientes presentan una hiperplasia o tumores de múltiples glándulas endocrinas (hiperplasia paratiroidea [> 90%], tumores hipofisarios [60%]). En los pacientes con MEN1/síndrome de Zollinger-Ellison, entre el 80 y el 95% de los gastrinomas se encuentran en el duodeno, donde suelen ser pequeños (< 0,5 cm), casi siempre múltiples y asociados a metástasis en los ganglios linfáticos en el 40 al 60% de los casos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dolor abdominal resultante de una úlcera péptica es el síntoma más frecuente (> 80%). La mayoría de las úlceras aparecen en el duodeno (> 85%), pero, en ocasiones, ocurren en el área posbulbar, el yeyuno o el estómago, o en múltiples lugares. Inicialmente, el dolor suele ser similar al de los pacientes con enfermedad ulcerosa péptica típica (cap. 125). Con el tiempo, sin embargo, los síntomas se vuelven persistentes y suelen responder mal a los tratamientos destinados a eliminar *H. pylori* y a las dosis convencionales de antagonistas de los receptores de histamina 2. En comparación, las dosis convencionales de inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol; v. tabla 124-1) controlan con frecuencia los síntomas de la mayoría de los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison.

La pirosis también es frecuente (20%). La diarrea (60-70%) aparece con frecuencia y puede ser el primer síntoma (10-20%). En la MEN1, el síndrome de Zollinger-Ellison es el síndrome funcional más común (55%), aunque los pacientes suelen desarrollar primero cálculos renales (cap. 111) relacionados con la hipercalcemia del hiperparatiroidismo asociado (cap. 227) o tienen niveles elevados de prolactina como resultado de tumores hipofisarios que pueden desarrollarse más tarde.

Casi todos los síntomas iniciales del síndrome de Zollinger-Ellison son consecuencia de los efectos de la hipersecreción ácida, pero los pacientes pueden presentar síntomas relacionados con el tumor en una fase avanzada de la enfermedad. Aproximadamente un tercio de los pacientes manifiestan una hepatopatía metastásica en el momento de la presentación, pero menos del 20% del resto de los pacientes presentan una enfermedad metastásica en el hígado durante un período de seguimiento de 10 años.

Hasta un 5% de los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison desarrollan un síndrome de Cushing ectópico (cap. 208) porque el gastrinoma secreta hormona adrenocorticótropa (ACTH). Estos pacientes suelen tener un gastrinoma metastásico en el hígado, padecen el síndrome de Zollinger-Ellison sin MEN1 y tienen un mal pronóstico.

DIAGNÓSTICO

El síndrome de Zollinger-Ellison debe sospecharse en cualquier paciente cuya enfermedad ulcerosa péptica vaya acompañada de diarrea, sea recurrente, no se cure con tratamiento, no esté asociada a una infección por *H. pylori*, esté asociada a una complicación (hemorragia, obstrucción, estenosis esofágica), sea múltiple, se produzca en localizaciones inusuales o esté asociada a un tumor pancreático. El síndrome de Zollinger-Ellison también debe sospecharse en pacientes con diarrea secretora crónica (cap. 126), así como cuando la enfermedad ulcerosa péptica se asocia a grandes pliegues gástricos, a antecedentes familiares/personales de nefrolitiasis/endocrinopatías o al hallazgo de hipercalcemia, hipergastrinemia o hipersecreción ácida.

Cuando se sospecha, la prueba inicial es un nivel de gastrina sérica en ayunas, que está elevado en el 99 al 100% de los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison. Además del síndrome de Zollinger-Ellison, otras causas de hipergastrinemia en ayunas incluyen afecciones que también se asocian a hiperclorhidria (p. ej., retención del antro, hiperfunción/hiperplasia antral, insuficiencia renal, infecciones por *H. pylori*) y afecciones que se asocian a hipoclorhidria o aclorhidria (p. ej., hipergastrinemia fisiológica en la anemia perniciosa, gastritis atrófica o el uso de inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de la histamina 2). Si el nivel de gastrina sérica es elevado, debe determinarse el pH gástrico en ayunas. Si la gastrina sérica es superior a 1.000 pg/ml (normal < 100) y el pH gástrico es inferior a 2,0, es casi seguro que el paciente padece el síndrome de Zollinger-Ellison. Si el nivel de gastrina aumenta menos de 10 veces por encima de lo normal y el pH gástrico es inferior a 2,0, deberá medirse la producción basal de ácido y realizarse una prueba de secretina (v. tabla 126-6). Más del 95% de los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison tienen una producción basal de ácido superior a 15 mEq/h si no se ha realizado ninguna cirugía previa de reducción del ácido gástrico, y el 94% tienen una prueba de secretina positiva (un aumento estimulado de gastrina sérica > 120 pg/ml). Si es posible, deben suspenderse los inhibidores de la bomba de protones durante 1 semana para asegurarse de que la causa de la hipergastrinemia no es el propio fármaco. Dado que suspender un inhibidor de la bomba de protones en un paciente con síndrome de Zollinger-Ellison no diagnosticado puede dar lugar a complicaciones de la enfermedad de úlcera péptica, este enfoque debe llevarse a cabo con cuidado y preferiblemente por médicos expertos que conozcan bien este diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

Una prueba de secretina positiva en un paciente que no toma inhibidores de la bomba de protones ni antagonistas de la histamina 2 excluye otras causas de hipergastrinemia e hiperclorhidria que pueden imitar el síndrome de Zollinger-Ellison. En todos los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison, la evaluación debe excluir el síndrome MEN1 mediante la búsqueda de otras endocrinopatías y la evaluación de los antecedentes familiares.

TRATAMIENTO

Tratamiento médico

Los pacientes requieren una terapia médica dirigida a controlar la hipersecreción ácida gástrica y, si es posible, una terapia quirúrgica para extirpar el gastrinoma.[12] Los inhibidores de la bomba de protones (v. tabla 124-1), que son los fármacos de elección, pueden controlar la hipersecreción en casi todos los pacientes. La dosis inicial recomendada es de 60 mg de omeprazol una vez al día. En el 30% de los pacientes se necesitan dosis más altas o más frecuentes, sobre todo en pacientes con enfermedad complicada (p. ej., MEN1, cirugía gástrica previa o antecedentes de reflujo esofágico grave). Con el tiempo, en la mayoría de los pacientes con enfermedad sin complicaciones, la dosis de omeprazol puede reducirse a 20-40 mg/día. Los pacientes deben ser tratados de modo indefinido a menos que se curen con cirugía. La terapia a largo plazo suele ser segura, y los pacientes han sido tratados hasta 20 años con omeprazol sin pérdida de eficacia, aunque la reducción de los niveles de vitamina $_{B12}$ puede ser un efecto secundario que requiera tratamiento (cap. 150). Los antagonistas de los receptores de la histamina 2 (v. tabla 124-1) también son eficaces, pero son frecuentes (cada 4 a 6 h) y se necesitan dosis elevadas. Los análogos de la somatostatina de acción prolongada también pueden controlar la hipersecreción ácida, pero se utilizan con poca frecuencia porque es necesaria la administración parental, mientras que los inhibidores de la bomba de protones son eficaces con la dosificación oral.

Tratamiento quirúrgico

Se recomienda la exploración quirúrgica para la curación en todos los pacientes que no presenten metástasis hepáticas irresecables, MEN1 o afecciones médicas complicadas que limiten la esperanza de vida.[13] Los cirujanos endocrinos experimentados encuentran los tumores en el 95% de los pacientes sometidos a cirugía. Durante la intervención, resulta esencial realizar una duodenotomía para localizar los gastrinomas duodenales pequeños, así como una ecografía intraoperatoria para encontrar y estadificar los pequeños tumores pancreáticos. El tratamiento quirúrgico de los pacientes con síndrome MEN1/Zollinger-Ellison es controvertido, ya que entre el 80 y el 90% presentan múltiples tumores duodenales pequeños; entre el 50 y el 60% de los pacientes tienen ganglios linfáticos metastásicos y no pueden curarse sin resecciones extensas (normalmente un procedimiento de Whipple).

La gastrectomía total se realiza ahora solo en pacientes que no pueden o no quieren tomar medicamentos antisecretores orales. La paratiroidectomía debe realizarse en pacientes MEN1 con hiperparatiroidismo y síndrome de Zollinger-Ellison porque el procedimiento reduce la secreción ácida y aumenta la sensibilidad a los fármacos antisecretores.

Enfermedad metastásica

Si la enfermedad metastásica se puede extirpar, se debería plantear la cirugía (5-15% de los casos). Por lo demás, sin embargo, el tratamiento de la enfermedad avanzada es el mismo que para otras neoplasias neuroendocrinas pancreáticas avanzadas (v. más adelante).

PRONÓSTICO

Los pacientes con síndrome MEN1/Zollinger-Ellison con un tumor de menos de 2 a 2,5 cm en la imagen tienen un pronóstico excelente sin cirugía.[14] Sin embargo, aproximadamente el 25% de los gastrinomas presentan un crecimiento agresivo. La extirpación quirúrgica disminuye la tasa metastásica, aumenta la supervivencia y da como resultado una tasa de curación a 5 años del 30 al 40%. Los pacientes con un gastrinoma metastásico en el hígado presentan un pronóstico desfavorable, con una tasa de supervivencia a 5 años del 30%. La presencia de un grado o estadio avanzado de gastrinoma, un tumor primario grande, un tumor pancreático, metástasis óseas, aparición de un síndrome de Cushing ectópico o una concentración elevada de gastrina en ayunas se asocia con un crecimiento invasor.

GLUCAGONOMAS

Los glucagonomas son neoplasias neuroendocrinas pancreáticas que secretan glucagón de forma ectópica, provocando así un síndrome específico que incluye intolerancia a la glucosa y manifestaciones dérmicas únicas.

Los glucagonomas tienen una incidencia anual en la población de aproximadamente 1 por cada 10 a 100 millones. Los pacientes suelen presentarse en la quinta década de vida. En muchas series, los pacientes se presentan tarde con tumores primarios grandes, y más del 50 al 80% son metastásicos en el momento de la presentación.

BIOPATOLOGÍA

La hipersecreción de glucagón provoca intolerancia a la glucosa. El origen exacto de la erupción (eritema necrolítico migratorio) no está claro. Algunos datos sugieren que las infusiones prolongadas de glucagón pueden causar las lesiones cutáneas características. La carencia de cinc puede desempeñar un papel porque la erupción es similar a la que puede observarse con la carencia de cinc (acrodermatitis enteropática) y porque la erupción mejora en algunos pacientes a los que se administra cinc. Se cree que la hipoaminoacidemia es secundaria al efecto del glucagón sobre el metabolismo de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

aminoácidos al alterar la gluconeogenia. La emaciación y la pérdida de peso, que son componentes intrínsecos del síndrome del glucagonoma, pueden estar causadas por una sustancia anorexígena distinta del glucagón.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características clínicas cardinales son una dermatitis distintiva (eritema necrolítico migratorio, observado en el 70 al 90% de los pacientes; fig. 213-1), intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus (40 a 90% de los pacientes), pérdida de peso (70 a 96% de los pacientes), anemia (30 a 85% de los pacientes), hipoaminoacidemia (80 a 90% de los pacientes) con deficiencias de ácidos grasos esenciales, tromboembolia (10 a 25%), diarrea (15 a 30%) y trastornos psiquiátricos (0 a 20%).[15] El eritema necrolítico migratorio suele encontrarse en zonas intertriginosas y perioriificiales, especialmente en la ingle y las nalgas. Inicialmente es eritematoso, se eleva y forma ampollas centrales cuyas partes superiores se desprenden, y las áreas erosionadas se vuelven costrosas. La curación se acompaña de hiperpigmentación.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece demostrando las concentraciones plasmáticas elevadas de glucagón acompañadas de síntomas y signos. Los niveles normales de glucagón son de 150 a 200 pg/ml, pero los pacientes con glucagonomas (60 a 90%) suelen tener niveles superiores a 1.000 pg/ml. También aparecen mayores concentraciones plasmáticas de glucagón en la insuficiencia renal, la pancreatitis aguda, el hipercorticalismo, las hepatopatías, la celiaquía, el estrés intenso y el ayuno prolongado; en pacientes tratados con danazol; y en la hiperglucagonemia familiar. En estas situaciones, la cifra suele ser inferior a 500 pg/ml, excepto en pacientes con hepatopatías o en los que presentan hiperglucagonemia familiar. El eritema necrolítico migratorio no es específico de los glucagonomas y también se observa en el síndrome del intestino corto, los síndromes mielodisplásicos, la desnutrición, las infecciones por hepatitis B, la cirrosis, la enfermedad celíaca, otras neoplasias malignas, la enfermedad inflamatoria intestinal y las deficiencias nutricionales.

La enfermedad de Mahvash se caracteriza por mutaciones del gen receptor del glucagón, hiperplasia de las células de glucagón e hiperglucagonemia, pero sin los síntomas del síndrome del glucagonoma. La adenomatosis de células de glucagón se caracteriza por hiperplasia de células de glucagón y síntomas ocasionales que imitan el síndrome del glucagonoma.

Por lo general, cuando se descubren los glucagonomas son grandes (media, 5-10 cm), y aparecen con mayor frecuencia en la cola pancreática (> 50%). Con frecuencia suelen existir metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico (45-80%).



FIGURA 213-1. Paciente con un glucagonoma con la erupción característica (eritema necrolítico migratorio). La erupción suele encontrarse en áreas intertriginosas o sitios perioriificiales, y muestra varias fases de eritema y formación de costras. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine.* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

TRATAMIENTO

La administración mensual subcutánea de un análogo sintético de la somatostatina de acción prolongada, el octreótido (octreótido [LAR], 10 a 30 mg por vía intramuscular cada 4 semanas, o lanreótido, 90 a 120 mg en inyección subcutánea profunda al mes) controla la erupción en el 80% de los pacientes y mejora la pérdida de peso, la diarrea y la hipoaminoacidemia. Sin embargo, no suele mejorar la diabetes mellitus. Los suplementos de cinc (440 mg diarios) y las infusiones de aminoácidos, ácidos grasos o ambos bajo el cuidado de expertos pueden disminuir la gravedad de la erupción. Tras la localización del tumor se prefiere la extirpación quirúrgica; incluso la cirugía citorreductora del tumor metastásico puede resultar beneficiosa. Para la enfermedad avanzada no resecable, el tratamiento es el mismo que para otras neoplasias neuroendocrinas pancreáticas (v. más adelante).

PRONÓSTICO

El pronóstico viene determinado en gran medida por el crecimiento del tumor por sí mismo, ya que los síntomas del exceso de glucagón pueden ser controlados en gran parte por los análogos de la somatostatina. La tasa media de supervivencia a 5 años es del 50%, pero se ha informado de supervivencias prolongadas (> 15 años) en algunos pacientes tratados con análogos de la somatostatina y otras terapias dirigidas al tumor.

VIPomas

El síndrome de VIPoma, también llamado síndrome de Verner-Morrison, cólera pancreático y síndrome WDHA (por diarrea líquida, hipopotasemia y aclorhidria), es consecuencia de una neoplasia neuroendocrina, habitualmente en el páncreas, que secreta de forma ectópica el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP).[16] La incidencia anual es de aproximadamente 1 por millón de habitantes.

BIOPATOLOGÍA

En los adultos, los VIPomas se encuentran en el páncreas en el 80-90% de los casos; casos infrecuentes son consecuencia de carcinoides intestinales, ganglioneuromas, ganglioneuroblastomas y feocromocitomas. En niños menores de 10 años y rara vez en adultos, el síndrome de VIPoma es ocasionado por ganglioneuromas o ganglioneuroblastomas en sitios extrapancreáticos. Los VIPomas suelen ser grandes y solitarios; del 50 al 75% aparecen en la cola pancreática, y del 40 al 70% han metastatizado en el momento del diagnóstico. Con frecuencia, los VIPomas secretan tanto VIP como péptido histidina metionina, pero el VIP es responsable de los síntomas. El VIP es un potente estimulante de la secreción en el intestino delgado y grueso. El VIP también provoca la relajación del músculo liso gastrointestinal, contribuyendo así a la dilatación de las asas intestinales y a la atonía de la vesícula biliar que son comunes en este síndrome. Se cree que la hipoclorhidria es consecuencia del efecto inhibidor del VIP sobre la secreción ácida gástrica, la rubefacción se relaciona con los efectos vasodilatadores del VIP y la hiperglucemia se produce por el efecto glucogenolítico del VIP. El mecanismo de la hipercalcemia sigue sin estar claro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La característica clínica cardinal es la diarrea acuosa, grave y de gran volumen (> 1 l/día) que es secretora y se produce durante el ayuno. Con frecuencia aparecen hipopotasemia (67-100%) y deshidratación (83%) debido al volumen de la diarrea. La aclorhidria solo se observa en ocasiones, pero se suele encontrar hipoclorhidria (34-72% de los casos). La rubefacción aparece en el 20% de los pacientes, la hiperglucemia en el 40-50% y la hipercalcemia en el 41-50%. La esteatorrea es poco frecuente (16%) a pesar del volumen de la diarrea.

DIAGNÓSTICO

La diarrea de los VIPomas persiste de forma característica durante el ayuno y es de gran volumen (> 3 l/día en el 70-80%); se descarta el diagnóstico cuando el volumen de heces en ayunas es inferior a 700 ml/día. Para diferenciar los VIPomas de otras causas de diarrea de gran volumen en ayunas, se deberían determinar las concentraciones plasmáticas de VIP en ayunas. El valor normal en la mayoría de los laboratorios es inferior a 190 pg/ml, y se detectan niveles elevados en el 90 al 100% de los pacientes. El diagnóstico diferencial de la diarrea en ayunas de gran volumen (> 700 ml/día) incluye el síndrome de Zollinger-Ellison, la hiperplasia difusa de células de los islotes, el uso subrepticio de laxantes, el síndrome del cólera seudopancreático y, en raras ocasiones, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (cap. 359). Los niveles séricos de gastrina identifican a los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison, y los

niveles plasmáticos de VIP son normales en la mayoría de los pacientes que abusan de los laxantes, en el 82% de los pacientes con hiperplasia de las células de los islotes pancreáticos y en los pacientes con diarrea secretora inducida por el VIH.

TRATAMIENTO

Los síntomas causados por el VIP se controlan inicialmente en más del 85% de los pacientes con dosis diarias de octreótido (50 a 400 µg de una a tres veces al día) o con inyecciones mensuales de una forma *depot* (octreótido [LAR], 10 a 30 mg por vía intramuscular cada 4 semanas, o lanreótido, 90 a 120 mg en inyección subcutánea profunda al mes), pero con el tiempo puede ser necesario aumentar las dosis guiadas por expertos. Tras los estudios de localización tumoral, se debería intentar la extirpación quirúrgica si es posible extirpar todo el tumor visible; sin embargo, más del 50% de los pacientes presentan metástasis hepáticas generalizadas en el momento del diagnóstico, por lo que puede no resultar posible la extirpación completa. Para los pacientes con enfermedad avanzada irresecable, el tratamiento es similar al de otras neoplasias neuroendocrinas pancreáticas no resecables avanzadas. En la mayoría de los casos refractarios con VIPomas avanzados, la diarrea puede controlarse con terapia de radionúclidos con receptores de péptidos (v. más adelante).

PRONÓSTICO

El pronóstico viene determinado en gran medida por el crecimiento del tumor *per se,* ya que los síntomas del exceso de VIP suelen poder controlarse mediante análogos de la somatostatina, tratamientos antitumorales o terapia con radionucleidos receptores de péptidos. La tasa media de supervivencia a 5 años es del 50-70%.

SOMATOSTATINOMAS

Los somatostatinomas son neoplasias neuroendocrinas que tienen una incidencia anual de aproximadamente 1 por cada 40 millones de individuos. Se producen principalmente en el páncreas o en la parte superior del intestino delgado y secretan somatostatina.[17] En el tubo digestivo, la somatostatina inhibe la secreción ácida gástrica basal y estimulada, la secreción pancreática, la absorción intestinal de aminoácidos, la contractilidad de la vesícula biliar y la liberación de numerosas hormonas, como la colecistocinina y la gastrina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome del somatostatinoma consiste en diabetes mellitus, colecistopatía, diarrea, esteatorrea y pérdida de peso. Sin embargo, la mayoría de los somatostatinomas no provocan estos síntomas y se diagnostican de forma incidental.

Los somatostatinomas pancreáticos se producen en la cabeza del páncreas en un 60 a 80% de los casos. Suelen ser grandes (media de 5 cm) y solitarios, pero entre el 70 y el 90% han hecho metástasis en el momento del diagnóstico. Por el contrario, los somatostatinomas duodenales (20-40% de los casos) son más pequeños (media, 2,4 cm), con frecuencia asociados con cuerpos de psamoma en el examen histológico (11%), y con menos frecuencia presentan metástasis en el momento del diagnóstico (30-40%).

El síndrome distintivo del somatostatinoma, que se da con mucha más frecuencia en pacientes con somatostatinomas pancreáticos que duodenales o intestinales, incluye diabetes, enfermedad de la vesícula biliar, diarrea, esteatorrea y pérdida de peso. Los somatostatinomas duodenales aparecen hasta en el 10% de los pacientes con enfermedad de von Recklinghausen y suelen ser asintomáticos.

DIAGNÓSTICO

Los somatostatinomas suelen encontrarse de forma incidental, sobre todo durante una laparotomía exploratoria, una colecistectomía, una endoscopia o en estudios de imagen. La presencia de cuerpos de psamoma en el examen histológico de un tumor neuroendocrino duodenal o de cualquier lesión duodenal en pacientes con enfermedad de von Recklinghausen debería hacer sospechar un somatostatinoma duodenal. Los somatostatinomas (principalmente duodenales) también están asociados al síndrome hereditario poco frecuente policitemia-paraganglioma/feocromocitoma-somatostatinoma.

El diagnóstico del síndrome del somatostatinoma requiere la demostración de mayores concentraciones de inmunorreactividad de tipo somatostatina en el plasma y el tumor extirpado. Sin embargo, otras neoplasias fuera del páncreas o el intestino, como el cáncer microcítico de pulmón, el carcinoma medular de tiroides, los feocromocitomas y los paragangliomas, también pueden presentar concentraciones elevadas de inmunorreactividad de tipo somatostatina. Para evaluar la situación del tumor se pueden obtener imágenes de los somatostatinomas mediante gammagrafía de los receptores de la somatostatina o, si es necesario, con otras pruebas de imagen convencionales.

TRATAMIENTO

El tratamiento con octreótido (10 a 30 mg por vía intramuscular cada 4 semanas) o lanreótido (90 a 120 mg en inyección subcutánea profunda al mes) puede mejorar los síntomas. Si es posible, debe realizarse una intervención quirúrgica. Para los pacientes con enfermedad avanzada irresecable, el tratamiento es similar al de otras neoplasias neuroendocrinas pancreáticas no resecables avanzadas (v. más adelante).

PRONÓSTICO

Los pacientes que presentan somatostatinomas intestinales, que causan con poca frecuencia el síndrome del somatostatinoma y son menos malignos, tienen un pronóstico excelente (tasa de supervivencia a 5 años > 80%). En comparación, los pacientes que tienen somatostatinomas pancreáticos, que con frecuencia causan el síndrome del somatostatinoma y se presentan con enfermedad metastásica (> 70%), tienen una tasa de supervivencia a 5 años mucho más reducida (< 50%).

NEOPLASIAS DEL FACTOR LIBERADOR DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO

Las neoplasias neuroendocrinas secretoras del factor liberador de la hormona del crecimiento (GRFomas) son tumores poco frecuentes que pueden originarse en el páncreas, pero también pueden aparecer en otras localizaciones extrapancreáticas. El factor liberador de la hormona del crecimiento puede causar una acromegalia clínicamente indistinguible de la causada por un adenoma hipofisario (cap. 205).

Los GRFomas se producen con mayor frecuencia en el pulmón (alrededor del 55%). La mayoría de las restantes se producen en el tracto gastrointestinal, incluido un 30% en el páncreas. Los GRFomas pancreáticos suelen ser grandes (media, 6 cm), el 40% son metastásicos en el momento del diagnóstico, el 40% se dan en combinación con el síndrome de Zollinger-Ellison y el 33% se dan en pacientes con MEN1.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los GRFomas son una causa muy infrecuente de acromegalia pero deben sospecharse en un paciente que presente acromegalia y molestias abdominales pero ningún tumor hipofisario. Además, debe considerarse si un paciente tiene hiperprolactinemia, que se da en el 70% de los GRFomas. Las manifestaciones intraabdominales de los GRFomas son consecuencia de sus metástasis. El diagnóstico se confirma realizando un análisis del plasma para determinar el GRF y la hormona del crecimiento.

TRATAMIENTO

Los efectos de la hormona de crecimiento ectópica pueden controlarse con octreótido (10 a 30 mg por vía intramuscular cada 4 semanas) o lanreótido (90 a 120 mg en inyección subcutánea profunda al mes) en más del 90% de los pacientes. El tratamiento también debe dirigirse al GRFoma *per se,* como se describe para las otras neoplasias neuroendocrinas pancreáticas más comunes. Para los pacientes con enfermedad avanzada irresecable, el tratamiento es similar al de otras neoplasias neuroendocrinas pancreáticas no resecables avanzadas (v. más adelante).

TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS NO FUNCIONALES

Las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas no funcionales se originan en el páncreas y no secretan péptidos o secretan productos que no causan síntomas clínicos. Alrededor del 50% de todas las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas son no funcionales.

Las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas no funcionales secretan con frecuencia péptidos no funcionales, como la cromogranina A (100%), el polipéptido pancreático (60%) y la subunidad α (40%) y la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana. Desde el punto de vista inmunocitoquímico, incluso porcentajes aún más altos contienen estos péptidos, así como insulina (50%), glucagón (30%) y somatostatina (13%).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas no funcionales suelen detectarse de forma incidental durante la investigación de síntomas no relacionados o en el cribado. Los síntomas o signos, que son consecuencia de la neoplasia *per se,* incluyen dolor abdominal (35 a 55%), masa abdominal o hepatoesplenomegalia (10 a 40%), pérdida de peso o caquexia (10 a 45%) e ictericia (25 a 40%).

En los pacientes asintomáticos, las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas no funcionales detectadas incidentalmente suelen medir menos de 2 cm, sin metástasis. En los pacientes sintomáticos, las neoplasias primarias son de gran tamaño (70% eran > 5 cm) y las metástasis hepáticas son frecuentes (38 a 62%).

DIAGNÓSTICO

Todo paciente con una larga supervivencia (> 5 años) tras un diagnóstico de adenocarcinoma pancreático metastásico (cap. 180) debe ser sospechoso de padecer en su lugar una neoplasia neuroendocrina pancreática no funcional. Un nivel elevado de cromogranina A o de polipéptido pancreático en plasma o una gammagrafía positiva de receptores de somatostatina son pruebas sólidas de que una masa pancreática es una neoplasia neuroendocrina pancreática. La malignidad se correlaciona con la invasión vascular/perineural, el aumento del grado tumoral, un tamaño de al menos 4 cm, la penetración capsular, la atipia nuclear, la ausencia de receptores de progesterona y la presencia de inmunorreactividad de la calcitonina en la neoplasia.[18]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO

La resección quirúrgica debe realizarse, siempre que sea posible, si la neoplasia neuroendocrina pancreática no funcional es mayor de 2 a 3 cm, si se encuentra compresión ductal o si está presente un tumor de grado superior. El papel de la cirugía en las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas no funcionales de menos de 2 a 2,5 cm es controvertido, ya que algunos expertos recomiendan la observación con revaluación, mientras que otros recomiendan la cirugía.[19,20] Para los pacientes con enfermedad avanzada irresecable, el tratamiento es similar al de otras neoplasias neuroendocrinas pancreáticas avanzadas no resecables no funcionales (v. más adelante).

PRONÓSTICO

La supervivencia es mejor en pacientes con tumores más pequeños, pacientes asintomáticos en el momento de la presentación, pacientes sin metástasis y pacientes en quienes se puede realizar una extirpación quirúrgica. La tasa de supervivencia general a 5 años varía en diferentes series del 30% a más del 90%, pero depende en gran medida de la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico, con tasas de supervivencia del 96% en pacientes sin metástasis en el momento de la presentación, que disminuyen al 30-50% con enfermedad metastásica.

ACTHomas Y OTROS TUMORES INFRECUENTES

Las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas que secretan ACTH de forma ectópica causan entre el 4 y el 15% de los casos de síndrome de Cushing ectópico (cap. 208).[21] El síndrome de Cushing se produce en el 5% de todos los casos de síndrome de Zollinger-Ellison, pero es una característica tardía en los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison esporádico, en los que se presenta con enfermedad hepática metastásica. Su desarrollo se asocia a un mal pronóstico y la respuesta a la quimioterapia suele ser pobre. Sin embargo, algunos pacientes se benefician del uso de análogos de la somatostatina de acción prolongada (octreótido, 10 a 30 mg por vía intramuscular cada 4 semanas, o lanreótido, 90 a 120 mg en inyección subcutánea profunda al mes).

La hipercalcemia paraneoplásica (caps. 164 y 227) puede ser el resultado de una neoplasia neuroendocrina pancreática que libera péptido relacionado con la parathormona (PTHrP), 1,25 dihidroxivitamina D, calcitriol o una sustancia hipercalcémica desconocida.[22] Estas neoplasias suelen ser de gran tamaño, con enfermedad hepática metastásica en el momento del diagnóstico. Los análogos de la somatostatina pueden ayudar a controlar la hipercalcemia, pero la cirugía, la quimioterapia, la terapia con radionucleidos receptores de péptidos, la embolización hepática y la quimioembolización son los pilares del tratamiento.

Las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas que causan el síndrome carcinoide (v. más adelante) suelen ser grandes y entre el 70 y el 90% son malignas.[23] Los análogos de la somatostatina de acción prolongada (p. ej., octreótido, 10 a 30 mg por vía intramuscular cada 4 semanas, o lanreótido, 90 a 120 mg en inyección subcutánea profunda al mes) pueden controlar los síntomas, y el inhibidor de la triptófano hidrolasa 1, telotristat (250 mg por vía oral tres veces al día), puede ser útil para controlar la diarrea. La cirugía, la quimioterapia, la embolización hepática, la quimioembolización o el tratamiento molecular dirigido (everolimús, sunitinib) pueden resultar útiles.

Un único caso de neoplasia neuroendocrina pancreática que secretaba renina se manifestó con hipertensión grave; el tumor se localizó con gammagrafía de receptores de somatostatina y los síntomas de la paciente mejoraron significativamente tras la resección. Se ha descrito un único caso de neoplasia neuroendocrina pancreática secretora de eritropoyetina que provoca policitemia y un único caso de neoplasia neuroendocrina pancreática secretora de factor de crecimiento similar a la insulina 2 o péptido similar al glucagón 1 que provoca hipoglucemia. Se han notificado dos casos sintomáticos de neoplasias neuroendocrinas pancreáticas que secretaban hormona luteinizante; se produjo virilización en la paciente femenina, mientras que el paciente masculino presentó un aumento del acné y una erupción cutánea. En ambos casos, los tumores fueron resecables y los síntomas mejoraron después de la operación. En un único caso de neoplasia neuroendocrina pancreática secretora de colecistocinina (CCKoma), la paciente presentaba úlcera péptica, enfermedad de la vesícula biliar, diarrea y pérdida de peso. En un caso comunicado, una neoplasia neuroendocrina pancreática secretora de enteroglucagón provocó hipertrofia del intestino delgado. En un caso comprobado de secreción ectópica de secretina, la paciente presentaba aclorhidria y diarrea con un líquido intestinal alto en bicarbonato y cloruro.

TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL Y EL TÓRAX

Estas neoplasias neuroendocrinas bien diferenciadas, a veces denominadas carcinoides, aparecen con mayor frecuencia en el tracto gastrointestinal (alrededor del 25% en el intestino delgado, el 15% en el recto, el 10% en el apéndice y el 5% en el estómago) y en el pulmón (30%), pero también pueden aparecer en muchos otros órganos.

TUMORES NEUROENDOCRINOS GÁSTRICOS

Las neoplasias neuroendocrinas gástricas se presentan en varios subtipos con diferente fisiopatología, historia natural y tratamiento. La neoplasia neuroendocrina gástrica de tipo 1 (carcinoide), que surge en el cuerpo y el *fundus* del estómago en el contexto de una gastritis atrófica autoinmunitaria, es el tipo más común, ya que comprende el 80% de los casos.

En las lesiones de tipo 1, la gastrina está notablemente elevada debido a la ausencia de retroalimentación negativa del ácido gástrico, no porque las neoplasias en sí secreten gastrina. La gastrina elevada estimula la proliferación de células neuroendocrinas gástricas similares a las enterocromafines en el cuerpo y el fondo del estómago, lo que da lugar a una hiperplasia de las células neuroendocrinas y a pequeñas lesiones neuroendocrinas multifocales, que en ocasiones progresan a carcinoides gástricos de tipo 1. Por lo general, estas neoplasias son de grado bajo y presentan un bajo potencial metastásico cuando tienen menos de 2 cm de tamaño y suelen extirparse por vía endoscópica. Las neoplasias multifocales con múltiples recidivas pueden tratarse con un análogo de la somatostatina (p. ej., octreótido, 10 a 30 mg por vía intramuscular cada 4 semanas, o lanreótido, 90 a 120 mg en inyección subcutánea profunda al mes) o, muy raramente, antrectomía laparoscópica para reducir el nivel de gastrina.

Las neoplasias neuroendocrinas de tipo 2, que se asocian al síndrome de Zollinger-Ellison con MEN1, solo comprenden alrededor del 5% de las neoplasias neuroendocrinas gástricas, lo que las convierte en el tipo menos frecuente. Estas neoplasias son casi siempre multifocales. A diferencia de las neoplasias de tipo 1, la mucosa gástrica es hipertrófica en lugar de atrófica. Las lesiones de tipo 2, que suelen ser pequeñas y de agresividad baja a intermedia, se tratan mejor con escisión endoscópica.

La neoplasia neuroendocrina de tipo 3 es una neoplasia gástrica esporádica. En comparación con los tipos 1 y 2, las neoplasias de tipo 3 no se asocian a hipergastrinemia y suelen ser de mayor estadio/grado, por lo que presagian un peor pronóstico. Estas neoplasias pueden producir un síndrome carcinoide atípico. En la mayoría de los casos, los pacientes requieren una gastrectomía parcial, como en el caso del adenocarcinoma de estómago (cap. 178).

NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS DEL INTESTINO DELGADO Y DEL CIEGO

Los pacientes con neoplasias neuroendocrinas del intestino delgado y cecales pueden presentar síntomas relacionados con la masa tumoral o con síntomas causados por péptidos biológicamente activos que se liberan en el sistema circulatorio (p. ej., el síndrome carcinoide).[24]

Los gastrinomas duodenales pueden ser esporádicos o producirse en un contexto de MEN1, en el que suelen asociarse al síndrome de Zollinger-Ellison. En los casos asociados con MEN1 se puede observar una hiperplasia de células G. Los somatostatinomas duodenales pueden estar asociados a los cuerpos de psamoma y a la neurofibromatosis de tipo 1 (cap. 385). Una neoplasia neuroendocrina duodenal no funcional puede producir calcitonina y serotonina. Las neoplasias neuroendocrinas ampollares tienen potencial metastásico, incluso cuando son pequeñas, y también están asociadas a la neurofibromatosis.

La mayoría de las neoplasias neuroendocrinas del intestino delgado surgen a menos de 60 cm de la válvula ileocecal. Aproximadamente el 25% de estos tumores presentan múltiples focos primarios en el intestino delgado. Las neoplasias primarias abdominales o las metástasis pueden causar dolor abdominal e incluso obstrucción intestinal o del intestino debido al crecimiento del tumor y a la desmoplasia asociada. Un tumor primario puede causar con poca frecuencia una hemorragia gastrointestinal. Las metástasis hepáticas masivas pueden causar hepatomegalia palpable. El 5-HIAA, la serotonina, la cromogranina A, la pancreastatina y la neurocinina A son biomarcadores que se miden con frecuencia.

TRATAMIENTO

Las neoplasias localizadas deben tratarse mediante la resección del segmento afectado del intestino delgado o con hemicolectomía derecha dependiendo de la localización. Los tumores ampollares se tratan con resección endoscópica cuando es posible, aunque los tumores más grandes y agresivos, en particular los de la ampolla, pueden requerir una resección de Whipple modificada.

PRONÓSTICO

El potencial de metástasis aumenta con el tamaño, desde menos del 5% en los tumores de menos de 1 cm hasta aproximadamente el 50% en los tumores de más de 2 cm. Cuando es metastásico, la supervivencia general a 5 años varía del 40 al 85%, y la supervivencia a 10 años varía del 40 al 60%.

NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS APENDICULARES

Las neoplasias neuroendocrinas apendiculares se encuentran con frecuencia de forma incidental en el momento de una apendicectomía simple. Si tienen menos de 2 cm de diámetro y no presentan características patológicas desfavorables, el pronóstico es

excelente y no es necesaria ninguna cirugía adicional. Sin embargo, si estos tumores son mayores de 2 cm, debe realizarse una hemicolectomía derecha.

Las neoplasias mixtas neuroendocrinas-no neuroendocrinas contienen tanto elementos carcinoides como elementos de adenocarcinoma. Estos tumores pueden presentarse como masas sólidas, como tumores mucinosos que pueden dar lugar a un seudomixoma peritoneal, o como un adenocarcinoma que sobrepasa el carcinoide de células caliciformes. Estos tumores surgen con mayor frecuencia en el apéndice y, debido a su naturaleza invasora, deberían ser tratados con una hemicolectomía derecha, incluso cuando tengan menos de 2 cm de diámetro. Estas neoplasias deben distinguirse de los carcinoides tubulares, que a menudo presentan mucina focal pero tienen un pronóstico excelente y se tratan como neoplasias neuroendocrinas apendiculares habituales.

TUMORES NEUROENDOCRINOS RECTALES

Las neoplasias neuroendocrinas del intestino posterior, que surgen en el colon distal y el recto, casi nunca se asocian a síndromes funcionales. Las neoplasias mixtas neuroendocrinas-no neuroendocrinas deben diferenciarse del adenocarcinoma de recto de alto grado.[25] Las neoplasias neuroendocrinas rectales suelen detectarse en una colonoscopia de cribado y, si miden menos de 2 cm, pueden tratarse con resección endoscópica de la mucosa o escisión transrectal con bajo riesgo de recidiva. Sin embargo, si la neoplasia es mayor de 2 cm o de mayor grado histológico, el riesgo metastásico es superior al 50%, por lo que es necesaria una resección anterior baja del recto o una resección posterior anterior del recto.

TUMORES NEUROENDOCRINOS PULMONARES

Las neoplasias neuroendocrinas de pulmón (carcinoides bronquiales) comprenden del 1 al 2% de las neoplasias malignas de pulmón (cap. 177) en adultos y del 20 al 30% de los casos de neoplasias neuroendocrinas. La incidencia anual es de 1,35 por cada 100.000 habitantes al año. Alrededor del 90% son esporádicos, el 5% están asociados a la MEN1 y, ocasionalmente, surgen casos de hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas pulmonares. Existe una preponderancia femenina de 5:1 sin una relación definida con el consumo de cigarrillos.

El carcinoide típico tiene un recuento mitótico inferior a 2 por 10 campos de alta potencia y no presenta necrosis. El carcinoide atípico (grado intermedio) presenta un número mitótico de 2 a 20 por 10 campos de gran aumento y/o necrosis focal. La estadificación es exactamente la misma que la del cáncer de pulmón (cap. 177).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El síndrome carcinoide (v. más adelante) con producción de serotonina se produce en menos del 10% de los casos pero puede ser grave incluso en ausencia de enfermedad metastásica. El rubor atípico mediado por histamina, que persiste durante más de 30 min, es de color rojo vivo y puede afectar a las extremidades y la parte superior del tronco; se asocia a sudoración, lagrimeo, sibilancias, ardor y, en ocasiones, rosácea. El síndrome de Cushing por secreción de ACTH u hormona liberadora de corticotropina (CRH) se produce en menos del 5% de los pacientes con tumores carcinoides de pulmón. La acromegalia puede producirse por la producción ectópica del factor liberador de la hormona del crecimiento.

La hiperplasia idiopática difusa de células neuroendocrinas pulmonares, que se caracteriza por la infiltración del parénquima pulmonar con células neuroendocrinas y tumores (< 0,5 mm), puede conducir al desarrollo de una enfermedad pulmonar bilateral multifocal. Al cabo de muchos años puede provocar bronquiectasias, fibrosis intersticial y bronquiolitis obliterante. La TC del tórax, que normalmente muestra numerosos nódulos pulmonares subcentimétricos, debería repetirse cada 6 meses junto con pruebas funcionales pulmonares, como la prueba de la capacidad de difusión.

TRATAMIENTO

La cirugía es el tratamiento de elección para la enfermedad localizada. La citorreducción endoscópica con láser puede resultar útil para permitir la recuperación de la neumonía obstructiva distal y una extirpación más conservadora. En ausencia de enfermedad localmente avanzada, a menudo se puede realizar una extirpación en manguito con una pérdida mínima de tejido pulmonar funcional. Se recomienda la cirugía toracoscópica asistida por vídeo (cap. 87) para realizar la lobulectomía y la linfoadenectomía para una estadificación precisa y maximizar las posibilidades de curación.

La tentación de la cirugía radical para la hiperplasia difusa idiopática de células neuroendocrinas pulmonares debe evitarse para preservar la mayor cantidad posible de parénquima pulmonar. Si el paciente se vuelve sintomático por la enfermedad progresiva, podría considerarse la terapia con análogos de la somatostatina (p. ej., octreótido, 10 a 30 mg por vía intramuscular cada 4 semanas, o lanreótido, 90 a 120 mg en inyección subcutánea profunda al mes).

El síndrome de Cushing puede curarse mediante la resección de un tumor localizado, pero la adrenalectomía bilateral laparoscópica es el tratamiento de elección si está causado por una neoplasia neuroendocrina irresecable o metastásica porque el tratamiento médico suele ser inadecuado. La acromegalia suele responder a los análogos de la somatostatina (p. ej., octreótido, 10 a 30 mg por vía intramuscular cada 4 semanas, o lanreótido, 90 a 120 mg en inyección subcutánea profunda al mes) o a la citorreducción quirúrgica.

TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL TIMO

La neoplasia neuroendocrina del timo es poco frecuente, con una incidencia anual de 0,02 por 100.000 al año. Representa el 2% de todos los tumores mediastínicos y el 5% de las lesiones tímicas. La mayoría de los casos son esporádicos, pero el 25% se asocian con una MEN1. Pueden aparecer síndromes funcionales, como el síndrome de Cushing y la acromegalia, al igual que en las neoplasias neuroendocrinas pulmonares. Los criterios para el grado patológico son los mismos que en la neoplasia neuroendocrina pulmonar. No existe un sistema de estadificación aceptado, pero las neoplasias neuroendocrinas del timo suelen dividirse en tres grupos: encapsuladas, invasivas y metastásicas. Es frecuente la presentación tardía con invasión de estructuras vitales, pero la extirpación completa es la única intervención curativa posible. Es importante una estadificación preoperatoria cuidadosa. Si existen metástasis extratorácicas importantes o si el paciente no es un buen candidato quirúrgico, no debería realizarse una cirugía definitiva, que normalmente requiere una esternotomía media y una disección de los ganglios mediastinos y puede requerir una circulación extracorpórea con paro cardiopléjico.

SÍNDROME CARCINOIDE

El síndrome carcinoide se desarrolla cuando los mediadores liberados por las neoplasias neuroendocrinas, más comúnmente metastásicas y procedentes del intestino delgado, provocan síntomas y signos sistémicos. La incidencia es de aproximadamente 1 a 2 por cada 100.000 adultos. Los síntomas incluyen sofocos episódicos, diarrea, sibilancias, taquicardia y fluctuaciones de la presión arterial. Con el tiempo, los pacientes pueden desarrollar fibrosis intraperitoneal y retroperitoneal, así como fibrosis endomiocárdica que desemboca en una cardiopatía valvular. Aproximadamente entre el 8 y el 35% de todos los pacientes que tienen una neoplasia neuroendocrina desarrollan un síndrome carcinoide, más comúnmente con neoplasias que se originan en el intestino delgado y tienen metástasis en el hígado. Las neoplasias neuroendocrinas del intestino anterior (p. ej., bronquios, estómago, páncreas y timo) y posterior rara vez causan síndrome carcinoide.

El síndrome carcinoide es el resultado de la producción de sustancias biológicamente activas, como la serotonina, las taquicininas, la histamina y las prostaglandinas, que aumentan el flujo sanguíneo a la piel. Con frecuencia, los carcinoides del intestino proximal producen un síndrome carcinoide atípico debido a la liberación de 5-hidroxitriptófano en lugar de serotonina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La diarrea de tipo secretora es una manifestación importante del síndrome carcinoide. El volumen de las heces suele ser mayor de 1 l/día y persiste con el ayuno (cuando se administran líquidos por vía intravenosa). No existe «hiato osmótico» cuando se mide la osmolalidad de las heces. El enrojecimiento por síndrome carcinoide consiste en ataques de enrojecimiento de la piel, que pueden ir asociados a ardor y calor sin sudoración. El enrojecimiento suele observarse en la cara y el cuello, y a veces se extiende al tronco y el abdomen. Aparecen manifestaciones psiquiátricas de la deficiencia de triptófano cuando un gran porcentaje de triptófano alimentario es desviado para producir serotonina, lo que deja menos triptófano para formar ácido nicotínico y proteínas. Puede verse una pelagra (deficiencia de ácido nicotínico; cap. 199) cuando la excreción urinaria de 5-HIAA es mayor de 100 mg/día como consecuencia de esta desviación.

La cardiopatía carcinoide (cap. 47) es una fibrosis endomiocárdica causada por la serotonina.[26] El nivel de serotonina suele ser superior a 1.000 pg/ml, y el 5-HIAA urinario suele ser superior a 57 mg/24 h. Con frecuencia, las manifestaciones fibróticas cardíacas consisten en insuficiencia valvular tricuspídea (65%), insuficiencia valvular pulmonar (20%) y miocardiopatía restrictiva ventricular derecha, pero alrededor del 10% de los pacientes pueden padecer una afectación cardíaca izquierda. Los síntomas de insuficiencia cardíaca derecha son, entre otros, hinchazón en las piernas y el abdomen, disnea y cansancio. A menudo, el diagnóstico se realiza con facilidad mediante una ecocardiografía.

La fibrosis intraperitoneal y retroperitoneal, que también es consecuencia del alto nivel de serotonina, provoca una fibrosis peritoneal intensa que conduce a la obstrucción intestinal en cerca del 50% de los pacientes, así como a la oclusión de los vasos mesentéricos y a la isquemia intestinal. La fibrosis retroperitoneal puede provocar una obstrucción ureteral.

La crisis carcinoide consiste en un acceso de rubefacción intensa y mantenida con deterioro hemodinámico y broncoconstricción potencialmente mortales, desencadenado por la anestesia, la cirugía, la necrosis tumoral o la infusión de catecolaminas. Otras manifestaciones son la astenia generalizada, la broncoconstricción, la taquicardia, la rosácea y la miopatía proximal.

DIAGNÓSTICO

El síndrome carcinoide debe considerarse si se presenta al menos una manifestación clínica en pacientes con una neoplasia neuroendocrina probada mediante biopsia. El signo diagnóstico patognomónico es el aumento de la excreción urinaria del 5-HIAA. Normalmente, la excreción urinaria de 5-HIAA no supera los 6 a 10 mg/día cuando

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los pacientes han sido sometidos a una dieta baja en serotonina y han evitado los medicamentos que se sabe que elevan el 5-HIAA (p. ej., el paracetamol, la nicotina, la cafeína) falsamente antes de la recogida de orina. En estas circunstancias, la excreción urinaria de 25 mg/día o más de 5-HIAA suele establecer el diagnóstico del síndrome carcinoide. También se pueden encontrar cifras de 9 a 25 mg/día en pacientes con vómitos, oclusión intestinal aguda o esprúe no tropical. Un nivel elevado de 5-HIAA en plasma en ayunas o un nivel de 5-HIAA en plaquetas es un enfoque alternativo.[27] Los niveles plasmáticos de cromogranina A se elevan con frecuencia en el síndrome carcinoide pero no son diagnósticos.

TRATAMIENTO

El octreótido (por vía subcutánea cada 8 h, con un aumento de la dosis tan rápido como pueda tolerarlo el paciente de 50 a 300 µg tres veces al día) reduce la excreción de 5-HIAA en un 50% y puede reducir drásticamente la frecuencia e intensidad de la diarrea y los sofocos.[A1,28] Una vez mejorados los síntomas, se puede cambiar al paciente a octreótido LAR, de 20 a 30 mg por vía intramuscular cada 4 semanas (o lanreótido, 120 mg por vía subcutánea al mes). La adición de telotristat etiprato (250 mg por vía oral dos veces al día[A2]), que es un potente inhibidor de la triptófano hidroxilasa, reduce el 5-HIAA en un 40%, con lo que se consigue una marcada reducción de la diarrea si esta no se controla adecuadamente solo con el tratamiento con análogos de la somatostatina.

La reducción de la mayor parte de las células tumorales productoras de hormonas mediante cirugía, embolización o ablación de metástasis hepáticas también es un componente importante del control a largo plazo del síndrome carcinoide. El tratamiento por vía general con productos biológicos, como everolimús, radioterapia a través de receptores de péptidos o interferón, también puede mejorar los síntomas del síndrome carcinoide.

En el caso de la cardiopatía carcinoide (cap. 47), los diuréticos ayudan, pero más del 80% de los pacientes mueren en 4 o 5 años sin una sustitución valvular. Con la valvuloplastia de las válvulas tricúspide y pulmonar dañadas, la supervivencia a 4 años es del 50%. Las válvulas bioprotésicas pueden formar fibrosis carcinoide, pero las válvulas mecánicas requieren anticoagulación de por vida, por lo que la elección del tratamiento debe ser individualizada. Los mejores resultados para la sustitución valvular se producen cuando el nivel de serotonina no está masivamente elevado, el paciente es menor de 60 años y la función del músculo cardíaco sigue siendo buena (cap. 60).

PRINCIPIOS PARA CONTROLAR EL CRECIMIENTO DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS METASTÁSICOS

La cirugía es siempre una opción cuando la neoplasia neuroendocrina locorregional o metastásica es potencialmente resecable. La metástasis hepática dominante puede ser tratada posiblemente con embolización de la arteria hepática, ablación o metastasectomía. Las neoplasias neuroendocrinas metastásicas que progresan a pesar de un análogo de la somatostatina y que pueden detectarse mediante imágenes de receptores de somatostatina pueden tratarse con terapia de radionucleidos con receptores peptídicos. Los agentes biológicos sistémicos y la quimioterapia tienen un papel en el tratamiento de la enfermedad metastásica.

TRATAMIENTO

Cirugía citorreductora primaria/tratamiento regional/trasplante hepático

Si es posible extirpar quirúrgicamente al menos el 90% de las metástasis,[29] la supervivencia así como los síntomas de la secreción hormonal parecen mejorar. La colecistectomía en el momento de la cirugía abdominal previene la aparición de colelitiasis por el tratamiento con análogos de la somatostatina y hace más segura la posterior embolización hepática. La neoplasia primaria debe extirparse cuando el síndrome carcinoide está causado por neoplasias neuroendocrinas yeyunoileales para prevenir o tratar la obstrucción intestinal, la hemorragia y otras complicaciones locales. Las metástasis hepáticas pueden tratarse con ablación por radiofrecuencia o microondas de lesiones de menos de 4 cm de diámetro, utilizando una sonda introducida en la metástasis en el momento de la cirugía o bajo la guía de una TC. La electroporación irreversible (Nanoknife), la radiocirugía estereotáctica, la inyección de alcohol y otras técnicas localmente destructivas también pueden ayudar a reducir el volumen de las metástasis hepáticas. Cuando las metástasis hepáticas son demasiado extensas para estas técnicas, puede recurrirse a la embolización transcatéter de la arteria hepática. La embolización de la arteria hepática debe ser una embolización suave o una quimioembolización en lugar de una radioembolización, que parece aumentar el riesgo de enfermedad hepática inducida por la radiación cuando posteriormente se utiliza la radioterapia con receptores peptídicos. El trasplante de hígado se utiliza ocasionalmente en pacientes que presentan síntomas refractarios con enfermedad metastásica restringida al hígado.

Terapia con análogos de la somatostatina

La somatostatina es una hormona peptídica que media sus efectos inhibidores sobre la secreción hormonal y el crecimiento tumoral uniéndose a receptores específicos de somatostatina acoplados a proteínas G de la superficie celular. Los análogos de la somatostatina, el octreótido y el lanreótido, tienen una semivida más larga que la somatostatina y se unen preferentemente al subtipo 2 del receptor, que es el receptor más responsable del control de la proliferación y la secreción celular, y son tratamientos eficaces para controlar los síntomas y prolongar la supervivencia en los tumores neuroendocrinos pancreáticos y gastrointestinales.[A3]

Terapia con radionúclidos de receptores peptídicos

La terapia con radionúclidos de receptores peptídicos utiliza la unión de un análogo de la somatostatina radiomarcado al receptor de somatostatina para radiar lugares selectivos de metástasis con una lesión mínima de los tejidos normales circundantes.[30,31] En los pacientes que se vuelven resistentes al tratamiento con las dosis máximas aprobadas de un análogo de la somatostatina, dicho tratamiento puede mejorar sustancialmente los síntomas y la supervivencia sin progresión.[A4]

Otros tratamientos

La inhibición de mTOR con everolimús (10 mg diarios por vía oral) puede aumentar la supervivencia libre de progresión en pacientes con neoplasias neuroendocrinas de páncreas, tracto gastrointestinal y pulmón.[A5] Los tumores neuroendocrinos son muy vasculares y pueden ser controlados con fármacos antiangiógenos. El sunitinib (un inhibidor oral de la tirosina cinasa que inhibe VEGFR, PDGFR, KIT, FLT3 y RET a 37,5 mg/día) puede prolongar la supervivencia libre de progresión en las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas. Las toxicidades significativas (observadas en < 10% de los casos) incluyen neutropenia, hipertensión, dolor abdominal, diarrea, hipoglucemia y síndrome mano-pie. El surufatinib (otro inhibidor oral de la tirosina cinasa) también prolonga la mediana de supervivencia en unos 7,3 meses en los cánceres neuroendocrinos pancreáticos[A6] y en unos 5,5 meses en los cánceres neuroendocrinos extrapancreáticos.[A7] El cabozantinib y el pazopanib son otros agentes antiangiógenos que se han mostrado prometedores en neoplasias neuroendocrinas y en tumores carcinoides, respectivamente. El bevacizumab añadido al everolimús en las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas y el octreótido en los tumores carcinoides[A8] ha mejorado la tasa de respuesta pero no la supervivencia libre de progresión, y actualmente no es una terapia recomendada.

Para las neoplasias neuroendocrinas que surgen fuera del páncreas, la quimioterapia citotóxica tiene una tasa de respuesta baja. Sin embargo, en el caso de las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas, el tratamiento bajo la dirección de un experto puede ser eficaz. Por ejemplo, la estreptozotocina (combinada con doxorubicina, ciclofosfamida o 5-fluorouracilo [5-FU]) ha registrado tasas de respuesta de hasta el 70%. La combinación de dos fármacos citotóxicos orales, temozolomida más capecitabina, parece tener una actividad similar en las neoplasias neuroendocrinas pancreáticas. Para las neoplasias neuroendocrinas de grado avanzado, la quimioterapia con etopósido y cisplatino, irinotecán más cisplatino,[A9] o carboplatino tiene una tasa de respuesta del 30 al 70%, pero suele ser de corta duración.[32,33]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Vinik AI, Wolin EM, Liyanage N, et al. Evaluation of lanreotide depot/autogel efficacy and safety as a carcinoid syndrome treatment (ELECT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endocr Pract*. 2016;22:1068-80.

A2. Kulke MH, Horsch D, Caplin ME, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *J Clin Oncol*. 2017;35:14-23.

A3. Kaderli RM, Spanjol M, Kollár A, et al. Therapeutic options for neuroendocrine tumors: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019;5:480-9.

A4. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of 177Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2017;376:125-35.

A5. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387:968-77.

A6. Xu J, Shen L, Bai C, et al. Surufatinib in advanced pancreatic neuroendocrine tumors (SANET-p): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21:1489-99.

A7. Xu J, Shen L, Bai C, et al. Surufatinib in advanced extrapancreatic neuroendocrine tumors (SANET-ep): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21:1500-12.

A8. Yao JC, Guthrie KA, Moran et al Phase III C. prospective randomized comparison trial of depot octreotide plus interferon alfa-2b versus depot octreotide plus bevacizumab in patients with advanced carcinoid tumors: SWOG S0518. *J Clin Oncol*. 2017;35:1695-703.

A9. Morizane C, Machida N, Honma Y, et al. Effectiveness of etoposide and cisplatin vs irinotecan and cisplatin therapy for patients with advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system: the TOPIC-NEC phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2022;8:1447-55.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Rindi G, Mete O, Uccella S, et al. Overview of the 2022 WHO classification of neuroendocrine neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022;33:115-54.
2. Fernandes CJ, Leung G, Eads JR, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Gastroenterol Clin North Am*. 2022;51:625-47.
3. Das S, Dasari A. Epidemiology, incidence, and prevalence of neuroendocrine neoplasms: are there global differences? *Curr Oncol Rep*. 2021;23:43.
4. Tang LH. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: landscape and horizon. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144:816-28.
5. La R. Diagnostic, prognostic, and predictive role of Ki67 proliferative index in neuroendocrine and endocrine neoplasms: past, present, and future. *Endocr Pathol*. 2023;34:79-97.
6. Hackeng WM, Dreijerink KMA, de Leng WWJ, et al. Genome methylation accurately predicts neuroendocrine tumor origin: an online tool. *Clin Cancer Res*. 2021;27:1341-50.
7. Geurts JL. Inherited syndromes involving pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Oncol*. 2020;11:559-66.
8. Alipour Z, Sweeney JR, Zhang Q, et al. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas: diagnostic challenges and practical approach. *Adv Anat Pathol*. 2022;30:58-68.
9. Baghdadi A, Ghadimi M, Mirpour S, et al. Imaging neuroendocrine tumors: characterizing the spectrum of radiographic findings. *Surg Oncol*. 2021;37:101529.
10. Ito T, Jensen RT. Perspectives on the current pharmacotherapeutic strategies for management of functional neuroendocrine tumor syndromes. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22:685-93.
11. Lam AK, Ishida H. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: clinicopathological features and pathological staging. *Histol Histopathol*. 2021;36:367-82.
12. Norton JA, Foster DS, Ito T, Jensen RT. Gastrinomas: medical and surgical treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47:577-601.
13. Khan MS, Pritchard DM. Neuroendocrine tumours: what gastroenterologists need to know. *Frontline Gastroenterol*. 2022;13:50-6.
14. Niederle B, Selberherr A, Bartsch D, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 and the pancreas—diagnosis and treatment of functioning and non-functioning pancreatic and duodenal neuroendocrine neoplasia within the MEN1 syndrome—an international consensus statement. *Neuroendocrinology*. 2021;111:609-30.
15. Sandru F, Carsote M, Albu SE, et al. Glucagonoma: from skin lesions to the neuroendocrine component (review). *Exp Ther Med*. 2020;20:3389-93.
16. Vasoactive intestinal peptide secreting tumour: an overview. . *World J Gastrointest Oncol*. 2022;14:808-19.
17. Mastoraki A, Schizas D, Papoutsi E, et al. Clinicopathological data and treatment modalities for pancreatic somatostatinomas. *In Vivo*. 2020;34:3573-82.
18. Ha S, Song KB, Hong S, et al. The clinicopathologic and operative characteristics of patients with small nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *ANZ J Surg*. 2021;91:E484-92.
19. Paik WH, Lee KJ. Management of small nonfunctioning pancreatic neuroendocrine neoplasms: current opinion and controversies. *J Clin Med*. 2022;12:251.
20. Partelli S, Massironi S, Zerbi A, et al. Management of asymptomatic sporadic non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms no larger than 2 cm: interim analysis of prospective ASPEN trial. *Br J Surg*. 2022;109:1186-90.
21. Wu Y, Xiong G, Zhang H, et al. Adrenocorticotropic hormone-producing pancreatic neuroendocrine neoplasms: a systematic review. *Endocr Pract*. 2021;27:152-7.
22. Giannetta E, Sesti F, Modica R, et al. Case report: unmasking hypercalcemia in patients with neuroendocrine neoplasms. Experience from six Italian referral centers. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:665698.
23. Milanetto AC, Fassan M, David A, et al. Serotonin-secreting neuroendocrine tumours of the pancreas. *J Clin Med*. 2020;9:1363.
24. Scott AT, Howe JR. Management of small bowel neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2020;29:223-41.
25. Garcia-Carbonero R, Anton-Pascual B, Modrego A, et al. Advances in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas: are we moving forward? *Endocr Rev*. 2023. [Epub ahead of print.]
26. Fijalkowski R, Reher D, Rinke A, et al. Clinical features and prognosis of patients with carcinoid syndrome and carcinoid heart disease: a retrospective multicentric study of 276 patients. *Neuroendocrinology*. 2022;112:547-54.
27. Subash N, Papali MM, Bahadur KP, et al. Recent advances in the diagnosis and management of carcinoid syndrome. *Dis Mon*. 2022;68:101304.
28. Koumarianou A, Daskalakis K, Tsoli M, et al. Efficacy, safety and unmet needs of evolving medical treatments for carcinoid syndrome. *J Neuroendocrinol*. 2022;34:e13174.
29. Russo A, Gangi A. The evolving landscape of neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2023;32:185-98.
30. Ambrosini V, Zanoni L, Filice A, et al. Radiolabeled somatostatin analogues for diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors. *Cancers (Basel)*. 2022;14:1055.
31. Hope TA, Pavel M, Bergsland EK. Neuroendocrine tumors and peptide receptor radionuclide therapy: when is the right time? *J Clin Oncol*. 2022;40:2818-29.
32. Vijayvergia N, Dasari A. Targeted therapies in the management of well-differentiated digestive and lung neuroendocrine neoplasms. *Curr Treat Options Oncol*. 2020;21:96.
33. Scoville SD, Cloyd JM, Pawlik TM. New and emerging systemic therapy options for well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21:183-91.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

214 DESARROLLO SEXUAL

PERRIN C. WHITE

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Las personas con diferencias en el desarrollo sexual carecen de concordancia entre varios aspectos de su género, entre los que se encuentran el sexo cromosómico (46,XX, 46,XY u otros), el sexo gonadal o reproductivo (ovarios, trompas de Falopio y útero frente a testículos, vesículas seminales, próstata y conductos eyaculadores), el sexo genital (vagina y clítoris frente a escroto y pene) y la conducta específica de género.[1-3] Los pacientes pueden clasificarse en función del sexo cromosómico como hombres 46,XY con masculinización incompleta, mujeres 46,XX con virilización excesiva y pacientes con anomalías del sexo cromosómico, como en las personas que presentan disgenesia gonadal mixta. Se conocen muchas afecciones capaces de provocar diferencias en el desarrollo sexual[4] (tabla 214-1).

Diferenciación sexual normal

Diferenciación gonadal

A las 4-5 semanas de gestación, los primordios gonadales (crestas gonadales) se desarrollan a partir del epitelio celómico que recubre la superficie medial del mesonefros (riñones primitivos; fig. 214-1). Estas gónadas primitivas son iguales en ambos sexos. Las células germinales se forman a las 3-4 semanas de gestación y migran a través del mesenterio intestinal hasta alcanzar las gónadas en esta etapa precoz bipotencial. La primera fase del desarrollo gonadal está controlada por los genes *homeobox*.

Durante la séptima semana, las gónadas masculinas XY comienzan a diferenciarse bajo la influencia de una serie de genes determinantes del testículo. El primero en expresarse es *SRY*, el gen clave del cromosoma Y que controla la diferenciación masculina. Las células de Sertoli rodean a las células germinales para formar cordones testiculares, que nutren a las células germinales y las orientan en la dirección de la gametogenia masculina. El reclutamiento de células endoteliales da lugar al desarrollo de un sistema vascular específico del testículo, que es necesario para la organización testicular normal.

Las células esteroidógenas se desarrollan a partir del mesonefros y migran hacia la corteza suprarrenal y el testículo en desarrollo en la semana 8 de la gestación. En el testículo se transforman en células de Leydig, que secretan la testosterona necesaria para el desarrollo posterior del sistema reproductor masculino. En el primer trimestre, la secreción de testosterona se encuentra controlada sobre todo por la gonadotropina coriónica humana (hCG), pero después se precisa la hormona luteinizante (LH) secretada por la adenohipófisis fetal.

Los ovarios son reconocibles aproximadamente a las 10 semanas. Para su desarrollo se requiere la participación activa de varias vías de señalización que reprimen la expresión de los genes específicos testiculares y promueven el desarrollo ovárico.

Desarrollo de los aparatos reproductores internos masculino y femenino

Los aparatos reproductores derivan del mesodermo intermedio. El aparato reproductor masculino se desarrolla a partir de los conductos mesonéfricos (de Wolff) y el femenino deriva de los conductos paramesonéfricos (de Müller) (fig. 214-2). Los embriones normales poseen ambos tipos de conductos.

El desarrollo de las estructuras derivadas de los conductos de Wolff o de Müller depende de la presencia o ausencia de testículos funcionantes con normalidad, respectivamente. Las células de Sertoli comienzan a secretar hormona antimülleriana desde el momento en que se diferencian los testículos.[5] La hormona antimülleriana induce la regresión de las estructuras de Müller entre las semanas 8 y 12 de la gestación. En su ausencia se desarrollan los conductos de Müller y se forman los genitales internos femeninos (trompas de Falopio, útero, cuello uterino y tercio superior de la vagina).

El desarrollo de las estructuras derivadas de los conductos de Wolff (como el epidídimo, los conductos deferentes, los conductos eyaculadores y los túbulos seminíferos) requiere concentraciones locales elevadas de testosterona, secretada por las células de Leydig testiculares aproximadamente la semana 7 de la gestación. Si no existe testosterona, los conductos de Wolff involucionan. La concentración de testosterona circulante es insuficiente para el desarrollo de las estructuras derivadas del conducto de Wolff. En los casos en los que las gónadas se desarrollan de forma asimétrica (p. ej., trastornos del desarrollo sexual ovotesticulares o disgenesia gonadal mixta; v. más adelante), las estructuras derivadas del conducto de Wolff también tienen un desarrollo asimétrico. El desarrollo de las estructuras que se derivan de los conductos de Wolff precisa que el receptor de andrógenos esté intacto.

Desarrollo de los genitales externos

Las estructuras genitales externas también son bipotenciales al inicio de la gestación. Entre las mismas se encuentran el tubérculo genital, los pliegues genitales (que después serán los pliegues uretrolabiales) y la tumefacción genital (que después dará lugar a los pliegues labioescrotales) (v. fig. 214-2). La diferenciación en genitales masculinos se produce aproximadamente en las semanas 8-14 de gestación bajo la influencia de la dihidrotestosterona, que debe interaccionar con un receptor de andrógenos intacto. El tubérculo genital se transforma en el glande del pene; los pliegues genitales se fusionan para formar el cuerpo del pene y la uretra peniana, mientras que los pliegues labioescrotales (derivados de la tumefacción genital) se fusionan para formar el escroto. Sin andrógenos, estas estructuras darán lugar al clítoris, los labios menores y los labios mayores, respectivamente.

Esteroidogenia suprarrenal y gonadal normal

Los defectos de la biosíntesis esteroidea en los testículos o en la corteza suprarrenal, o los defectos del metabolismo de los esteroides en la placenta o en los órganos diana producen numerosos tipos de ambigüedad genital (e-fig. 214-1). La biosíntesis esteroidea en los testículos y en las suprarrenales comienza con la entrada de colesterol en la mitocondria, un proceso muy regulado, controlado en gran parte por la proteína reguladora aguda de la esteroidogenia (StAR). La concentración de StAR está controlada en la corteza suprarrenal por la corticotropina (ACTH) y en el testículo por la hCG durante el primer trimestre y por la LH en etapas posteriores del embarazo.

En el interior mitocondrial, la enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol (CYP11A1) es una enzima del citocromo P-450 que escinde la cadena lateral del colesterol entre los carbonos 20 y 22. El producto es la pregnenolona, que es transportada al retículo endoplásmico. Parte de la pregnenolona es convertida por la 17α-hidroxilasa (CYP17A1) en 17-hidroxipregnenolona. Tanto la 17-hidroxipregnenolona como la pregnenolona restante son convertidas por acción de la 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD3B2) en 17-hidroxiprogesterona y progesterona, respectivamente. Las cadenas laterales de la 17-hidroxipregnenolona son escindidas por la actividad 17,20-liasa de la CYP17A1, dando lugar a deshidroepiandrosterona (DHEA). Esta también puede convertirse en androstenodiona por la HSD3B2.

Todos los pasos descritos pueden tener lugar en la corteza suprarrenal, en las células de Leydig testiculares y (después de la pubertad) en las células tecales de los folículos ováricos. Los pasos biosintéticos siguientes son específicos de las diferentes glándulas. En la corteza suprarrenal, la 17-hidroxiprogesterona se convierte por la 21-hidroxilasa (CYP21A2) en 11-desoxicortisol, que a su vez se convierte en la mitocondria en cortisol por acción de la 11β-hidroxilasa (CYP11B1). Además, la progesterona se convierte en desoxicorticosterona por acción de la CYP21A2, y después es transformada en aldosterona por medio de la aldosterona sintasa (CYP11B2).

En las células de Leydig testiculares, la androstenodiona se convierte en testosterona por acción de la 17-cetosteroide reductasa (17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 3 [HSD17B3]). Esta misma reacción tiene lugar en las células tecales del ovario, catalizada por la 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (HSD17B1). En las células granulosas ováricas (después de la pubertad), la androstenodiona y la testosterona se convierten por aromatasas (CYP19A1) en estrona y estradiol, respectivamente. En la piel de los genitales externos masculinos en desarrollo, la 5α-reductasa (SRD5A2) convierte la testosterona en un andrógeno más potente, la 5-dihidrotestosterona.

La placenta es un tejido que también sintetiza y metaboliza esteroides; posee una elevada actividad esteroide sulfatasa que convierte el sulfato de DHEA originado en la glándula suprarrenal fetal de nuevo en DHEA, que después se transforma sucesivamente por acción de la 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (HSD3B1) y la aromatasa (CYP19A1) en androstenodiona y estrona, respectivamente, que a continuación se convierten en estradiol por la HSD17B1.

DIFERENCIAS EN EL DESARROLLO SEXUAL

DEFECTOS DE LA ESTEROIDOGENIA

La ambigüedad genital en las mujeres genéticas suele deberse a la exposición a concentraciones excesivas de andrógenos. La hiperplasia suprarrenal congénita virilizante, que es la causa más frecuente de ambigüedad genital en lactantes de sexo femenino, se presenta en 1 de cada 16.000 nacimientos.

Por el contrario, si el déficit grave de andrógenos está presente desde una etapa inicial de la gestación, dará lugar a genitales externos ambiguos o de aspecto femenino en los lactantes de sexo masculino. Por lo general, las estructuras de Müller, como el útero, el cuello uterino y la parte superior de la vagina, no se encuentran presentes porque los testículos son capaces de secretar hormona antimülleriana. Por tanto, los pacientes que sufren estos trastornos poseen una vagina corta que termina en un saco ciego.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

El defecto fundamental en los pacientes con cualquier forma de hiperplasia suprarrenal congénita es la síntesis inadecuada de cortisol (v. e-fig. 214-1).[6] La síntesis ineficaz de cortisol estimula el hipotálamo y la hipófisis para que aumenten la síntesis de hormona liberadora de corticotropina y ACTH, respectivamente (cap. 204). Por consiguiente,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

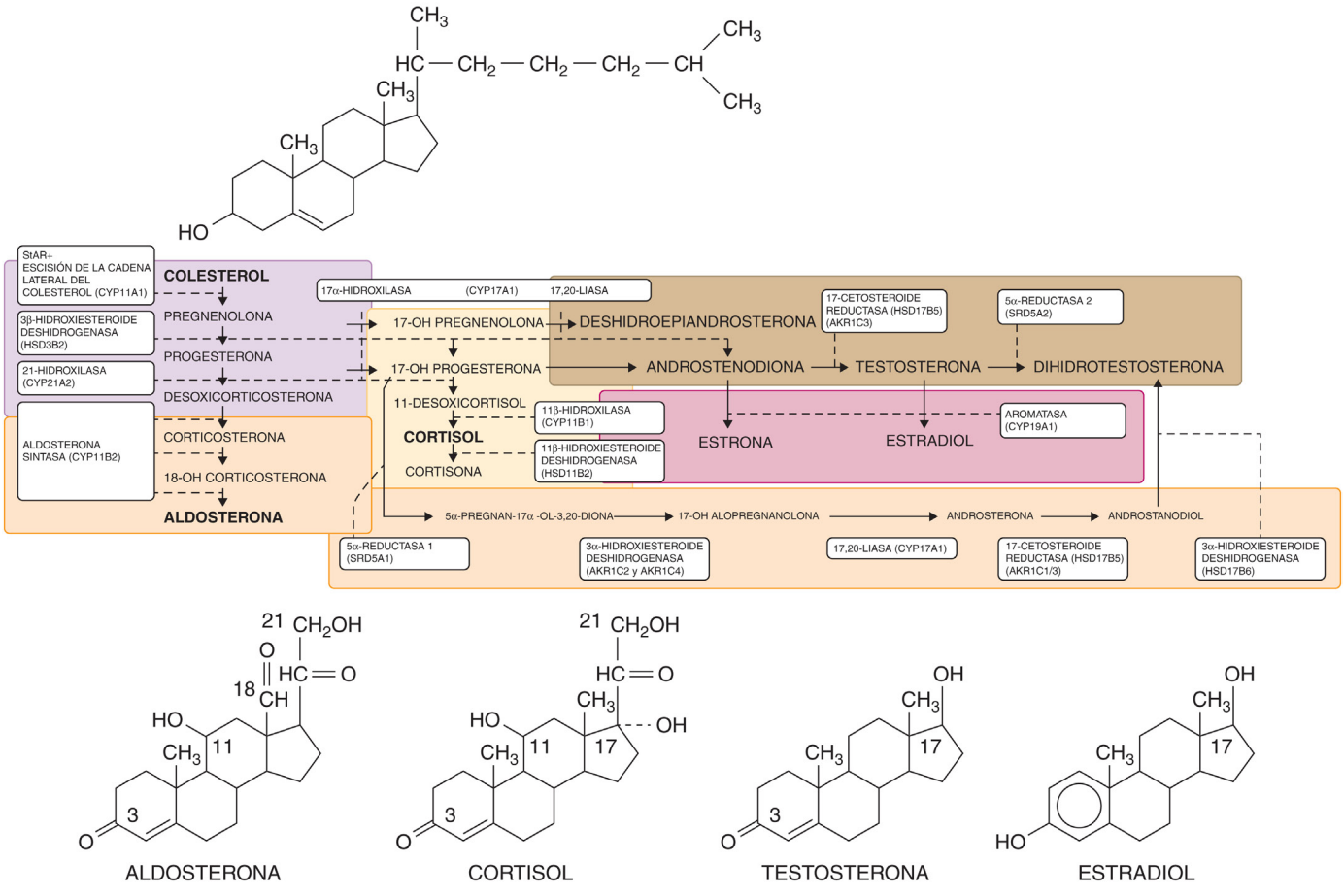

E-FIGURA 214-1. Esteroidogenia suprarrenal y gonadal. Las enzimas están enmarcadas con líneas discontinuas prolongadas en flechas que denotan la conversión enzimática; dos enzimas, CYP11B2 y CYP17A1, catalizan varias conversiones enzimáticas sucesivas. Hay dos isoenzimas 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa: HSD11B1, que se expresa principalmente en el hígado, cataliza la reducción (p. ej., de cortisona en cortisol); y HSD11B2, que se expresa sobre todo en el riñón, cataliza la oxidación (p. ej., de cortisol en cortisona). Las etapas que tienen lugar solo en las glándulas suprarrenales se han situado en cuadros no sombreados; las que se suceden en parte o predominantemente fuera de la corteza suprarrenal se significan con cuadros sombreados. Se ilustran las estructuras planas de colesterol, aldosterona, cortisol, testosterona y estradiol. Los rectángulos coloreados tienen el significado siguiente: morado, primeras etapas de la esteroidogenia comunes a todas las zonas de la corteza; naranja, etapas en la zona glomerular que conducen a la aldosterona; amarillo, etapas en la zona fasciculada que dan lugar a cortisol; color bronce, etapas de la zona reticular y los testículos que generan andrógenos; naranja, «puerta trasera» o vía alternativa desde 17-OH progesterona a dihidrotestosterona (por motivos de la claridad no se muestra la vía alternativa de la progesterona); magenta, conversiones que dan lugar a estrógenos en el ovario y los tejidos extragonadales. (Figura adaptada a partir de Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, et al. Congenital adrenal hyperplasia—current insights in pathophysiology, diagnostics and management. *Endocr Rev.* 2022;43:91-159.)

TABLA 214-1 DIFERENCIAS EN EL DESARROLLO SEXUAL*

VIRILIZACIÓN O REVERSIÓN SEXUAL EN MUJERES XX

Formas virilizantes de hiperplasia suprarrenal congénita
- Déficit de 21-hidroxilasa (1:16.000 nacimientos) *[CYP21A2]*: formas con pérdida de sal o virilizante simple
- Déficit de 11β-hidroxilasa *[CYP11B1]*
- Déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa *[HSD3B2]*
- Déficit de citocromo P-450 oxidorreductasa (también tiene efecto materno) *[POR]*

Andrógenos maternos o exógenos
- Fármacos (danazol, progestágenos)
- Luteoma
- Déficit de aromatasa *[CYP19A1]*
- Mutaciones del factor de transcripción
- Genes *AKR1C*

Mutaciones de genes que afectan la diferenciación gonadal
- *SRY* (translocación a X)
- *SOX9* (duplicación)
- *SOX3* (duplicación)
- *SOX10* (duplicación)
- *WT1* (síndrome de Denys-Drash)
- *NR5A1* (la mutación Arg92Trp provoca una diferencia en el desarrollo sexual ovotesticular)
- *FOXL2* (insuficiencia ovárica asociada con blefarofimosis, ptosis y epicanto inverso; BPES)
- *RSPO1*
- *WNT4*
- *CBX2*
- *RCA2*
- *ESR2*
- *FSHR*
- *LHX1*
- *NR2F2*
- *NUP107*
- *PSMC3IP*
- *WWOX*

Estructural/idiopática

MICROPENE

Panhipopituitarismo (deficiencia combinada de hormonas hipofisarias) *[PROP1, FGF8, PROKR2, WDR1]*

Displasia septoóptica *[HESX1, FGFR1]*

Hipogonadismo hipogonadótropo aislado *[GNRH1, GNRHR, KISS1, KISS1R, TAC3, TACR3]*

Otros síndromes, como el hipogonadismo hipogonadótropo
- Síndrome de Kallmann *[KAL1, AXL, FEZF1, HS6TS1, NSMF, OL14RD, PROK2, SEMA3A, SEMA7A]*
- Síndrome de Prader-Willi [eliminación 15q11 del cromosoma paterno]
- Hipoplasia suprarrenal congénita *[NR0B1(DAX1)]*
- Complejo CHARGE (colobomas, alteraciones cardíacas, atresia de coanas, retraso del crecimiento, alteraciones genitales, alteraciones auditivas o sordera) *[CHD7]*
- Síndrome de Dandy-Walker (hipoplasia del vermis cerebeloso y dilatación quística del cuarto ventrículo) *[FGF17]*
- Deficiencia de leptina y del receptor de leptina (obesidad grave) *[LEP, LEPR]*
- Deficiencia de proproteína convertasa 1/3 (obesidad y endocrinopatía debido a la alteración del procesamiento de prohormonas) *[PCSK1]*
- Deficiencias poliendocrinas y polineuropatía *[DMXL2]*
- Síndrome de Gordon-Holmes (ataxia cerebelosa y neurodegeneración de inicio en adultos) *[RNF216, OTUD4, PNPLA6]*
- Síndrome de Waardenburg (alteraciones pigmentarias del cabello, la piel y los ojos; hipoacusia neurosensitiva congénita) *[SOX10]*

Testículo evanescente (también puede causar genitales ambiguos)

HIPOVIRILIZACIÓN O REVERSIÓN SEXUAL EN HOMBRES XY

Defectos biosintéticos
- Hiperplasia suprarrenal lipoide *[STAR]*
- 17α-hidroxilasa/17,20-liasa *[CYP17A1]*
- 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa *[HSD3B2]*
- 17-cetosteroide reductasa *[HSD17B3]*
- 5α-reductasa *[SRD5A2]*
- Déficit de citocromo P-450 oxidorreductasa *[POR]*
- Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (1:20.000) *[DHCR7]*

Insensibilidad a los andrógenos (1:20.000) *[AR]*: completa o parcial

Insensibilidad a hormona luteinizante *[LHR]*

Mutaciones de genes que afectan a la diferenciación gonadal
- *SRY*
- *SOX9* (displasia campomélica)
- *NR5A1* (factor esteroidógeno 1; asociado en ocasiones con hipoplasia suprarrenal)
- *WT1* (síndromes WAGR, Denys-Drash y Frasier)
- Duplicaciones de *NR0B1 (DAX1)* o *WNT4*
- *DHH* (asociada con neuropatía periférica)
- *ATRX* (talasemia α ligada al cromosoma X y retraso mental)
- *GATA4*
- *ZFPM2 (FOG2)*
- *MAP3K1*
- *HHAT*
- *DMRT1*
- *MAMLD1*
- *ARX*
- *CBX2*
- *FGFR2*
- *RXFP2*
- *INSL3*
- *¿HOXA13?*
- *¿TSPYL1?*
- *SOX8*
- *WWOX*
- *ZNRF3*

Exposición a inhibidores de la 5α-reductasa, otra interferencia endocrina

OTROS SÍNDROMES QUE AFECTAN A LOS SISTEMAS REPRODUCTORES

Aneuploide cromosómica
- Síndrome de Turner (1:2.500): 45,X, mosaicismo 45,X/46,XX; 46,XXr, 46,XXq-
- Síndrome de Klinefelter (1:1.000): 47,XXY
- Disgenesia gonadal mixta (1:20.000): 45,X/46,XY; 45,X/47,XXY
- Otras: trisomía 13, trisomía 18, triploidía, 4p-, 13q-

Síndrome de persistencia del conducto de Müller en hombres XY
- Tipo 1 *[AMH]*
- Tipo 2 *[AMHR2]*

Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (atresia vaginal) (1:6.000)

*Las frecuencias de las enfermedades relativamente comunes (al menos 1:20.000) se indican entre paréntesis. Cuando las mutaciones genéticas causales no han sido identificadas, el locus afectado se expone entre corchetes.

WAGR, tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias o gonadoblastoma y retraso mental.

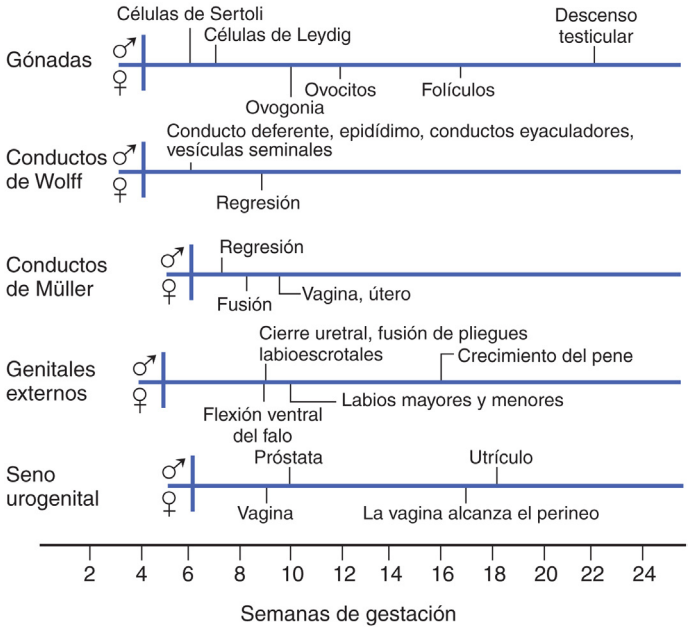

FIGURA 214-1. Cronología de la diferenciación sexual prenatal en los fetos masculinos y femeninos. (Modificado de Barthold JS, Gonzalez R. Intersex states. In: Gonzales ET, Bauer SB, eds. *Pediatric Urology Practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.)

las glándulas suprarrenales se vuelven hiperplásicas y los precursores esteroideos se acumulan antes del punto de bloqueo de la biosíntesis. En algunos trastornos estos precursores pueden llegar a convertirse en andrógenos.

Hiperplasia lipoide

La hiperplasia lipoide se debe a mutaciones del gen *STAR*. La mitocondria no importa el colesterol con eficacia, por lo que se acumula en las células. Se produce una drástica disminución en la biosíntesis esteroidea debido a la falta de sustrato, y la acumulación de lípidos destruye con rapidez las células que sintetizan esteroides, tanto en las glándulas suprarrenales como en los testículos. Por tanto, los hombres afectados nacen con fenotipo femenino porque no pueden sintetizar testosterona. Las mujeres afectadas pueden presentar una pubertad espontánea transitoria, porque las células de la granulosa del ovario humano no sintetizan hormonas esteroideas (y, por tanto, no acumulan colesterol) hasta la pubertad. Ambos sexos sufren insuficiencia suprarrenal y son incapaces de sintetizar cortisol o aldosterona. A partir de mutaciones del gen *CYP11A1* se produce un fenotipo casi idéntico, aunque poco frecuente, que codifica la enzima en sí de escisión de la cadena lateral del colesterol.

Déficit de 17α-hidroxilasa/17,20 liasa

Las mutaciones graves del gen *CYP17A1* impiden la síntesis de todas las hormonas sexuales. Los hombres afectados poseen genitales externos de aspecto femenino, pero carecen de estructuras de Müller porque los testículos sintetizan la hormona antimülleriana. Las mujeres afectadas presentan rasgos sexuales infantiles si no se administra tratamiento hormonal sustitutivo. Las mutaciones más leves producen genitales ambiguos en los pacientes del sexo masculino. Aunque la síntesis de cortisol también se encuentra abolida, incluso los pacientes más gravemente afectados son capaces de sintetizar corticosterona, un glucocorticoide activo, así como aldosterona, con lo que no sufren insuficiencia suprarrenal. Por el contrario, secretan cantidades excesivas de desoxicorticosterona, que posee actividad mineralocorticoide, por lo que son propensos a desarrollar hipertensión.

Aunque la mayor parte de las mutaciones de *CYP17A1* afectan tanto a la actividad hidroxilasa como a la liasa, algunas mutaciones poco frecuentes solo afectan a la actividad liasa. Además, las mutaciones en una proteína de transferencia de electrones accesoria, el citocromo b_5, o los genes de dos aldocetorreductasas (*AKR1C2* y *AKR1C4*) pueden dar lugar al mismo fenotipo que la deficiencia de 17,20-liasa (es decir, una síntesis de andrógenos deficiente con síntesis de cortisol normal).

Déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa

Las mutaciones graves del gen *HSD3B2* impiden la síntesis de aldosterona, cortisol, testosterona y estrógenos. Como la DHEA, un andrógeno débil, se sintetiza y se secreta en concentraciones elevadas, es posible que exista cierto grado de crecimiento fálico. Por tanto, los hombres afectados poseen ambigüedad genital grave, pero las mujeres afectadas pueden tener clitoromegalia. Ambos sexos sufren insuficiencia suprarrenal si no se administra tratamiento.

Muchos niños con adrenarquia prematura (aparición precoz de vello púbico y axilar), así como muchas mujeres con síndrome de ovario poliquístico, presentan concentraciones elevadas de DHEA. Sin embargo, las mutaciones de *HSD3B2* son muy infrecuentes o inexistentes en dichos pacientes, en los que, en cambio, existe un desequilibrio de las concentraciones relativas de actividad de HSD3B2 y CYP17 en la corteza suprarrenal.

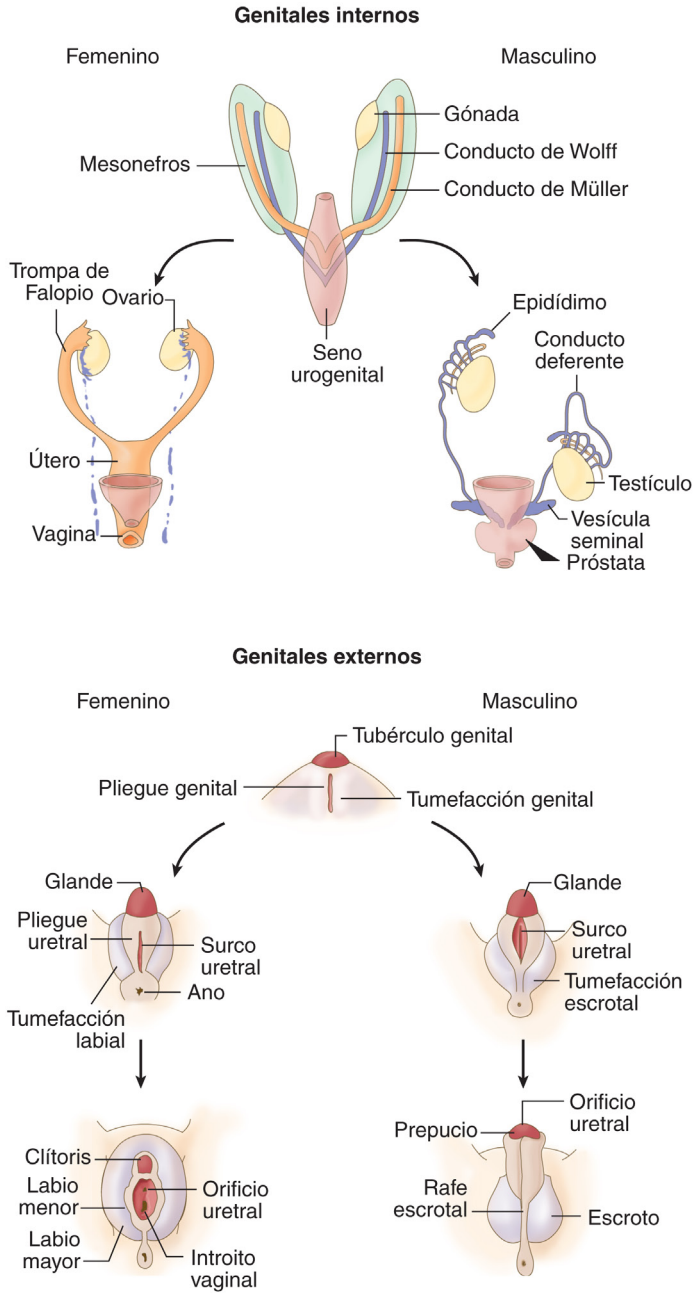

FIGURA 214-2. Diferenciación de los genitales internos y externos del feto humano. (Modificado de Griffen JE, Ojeda SR, eds. *Textbook of Endocrine Physiology*. New York: Oxford University Press; 1996.)

Déficit de 21-hidroxilasa

Más del 90% de los casos de hiperplasia suprarrenal congénita están causados por déficit de 21-hidroxilasa, debido a mutaciones del gen *CYP21A2*.[7] *CYP21A2* y un seudogén muy homólogo, *CYP21A1P*, se localizan en el complejo mayor de histocompatibilidad del cromosoma 6p21.3, una región genómica caracterizada por su elevado índice de recombinación. Más del 90% de todas las mutaciones se deben a recombinaciones intergénicas entre *CYP21A2* y *CYP21A1P*. La mayoría representa transferencias de mutaciones nocivas de *CYP21A1P* a *CYP21A2*, mientras que el 20% son deleciones netas de *CYP21A2*, debidas a un entrecruzamiento meiótico desigual.

En los pacientes con déficit de 21-hidroxilasa, las suprarrenales producen un exceso de 17-hidroxiprogesterona, 17-hidroxipregnenolona y progesterona, que se metabolizan en DHEA y androstenodiona. Una vez secretadas, estas sustancias prosiguen su metabolismo para producir andrógenos activos (testosterona y dihidrotestosterona) y, en menor grado, estrógenos (estrona y estradiol). La progesterona y la 17-hidroxiprogesterona también pueden metabolizarse en dihidrotestosterona por la vía de «puerta trasera» alternativa (v. e-fig. 214-1). Por otra parte, la glándula suprarrenal puede sintetizar cantidades fisiológicamente relevantes de 11-cetoandrógenos y 11-hidroxilados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La secreción suprarrenal de un exceso de precursores de andrógenos no afecta de modo significativo la diferenciación sexual masculina, pero el seno urogenital de las mujeres afectadas se encuentra en fase de tabicación cuando la glándula suprarrenal fetal comienza a producir el exceso de andrógenos, lo que impide la formación de conductos uretrales y vaginales separados. Los nuevos andrógenos de origen suprarrenal actúan sobre los receptores de andrógenos de la piel de los genitales e inducen el aumento de tamaño del clítoris, estimulan la fusión de los pliegues labiales y producen la migración rostral del orificio perineal vaginal/uretral. Sin embargo, las estructuras internas derivadas del conducto de Wolff, como la próstata y los conductos espermáticos, no suelen virilizarse, debido supuestamente a que el desarrollo de las estructuras derivadas del conducto de Wolff requiere unas concentraciones locales mucho más elevadas de testosterona que los genitales externos. Sin embargo, las mujeres con afectación grave en ocasiones pueden presentar cierto desarrollo de estructuras genitales internas típicamente masculinas.

Por tanto, las niñas con afectación grave suelen presentar genitales externos ambiguos o de aspecto masculino con hipospadias perineal y encordamiento, pero sin testículos palpables (fig. 214-3). La gravedad de la virilización a menudo se cuantifica mediante la escala de cinco grados de Prader (fig. 214-4). El grado de ambigüedad genital en pacientes del sexo femenino con hiperplasia suprarrenal congénita clásica se correlaciona con la gravedad de la alteración enzimática conferida por las mutaciones de cada paciente.

La mayoría (75%) de los pacientes no pueden sintetizar suficiente aldosterona para mantener el balance del sodio y se denominan *perdedores de sal.* Estos pacientes están predispuestos al desarrollo de deshidratación hiponatrémica episódica y potencialmente mortal. Los pacientes con una producción de aldosterona suficiente para evitar la pérdida de sal y que presenten signos de virilización prenatal y/o una producción muy elevada de sustratos hormonales de la 21-hidroxilasa (p. ej., 17-hidroxiprogesterona) se denominan *virilizadores simples.* Aparece una forma leve no clásica en entre 1 de cada 200 y 1 de cada 500 personas, y puede causar exceso de andrógenos posnatal, pero no virilización prenatal.



FIGURA 214-3. Genitales externos virilizados en una lactante con hiperplasia suprarrenal congénita producida por déficit de 21-hidroxilasa. No existían gónadas en el escroto.

Déficit de 11β-hidroxilasa

Los pacientes con déficit de 11β-hidroxilasa sufren mutaciones del gen *CYP11B1,* con concentraciones elevadas de desoxicorticosterona y 11-desoxicortisol, así como de precursores precoces del cortisol, como la 17-hidroxiprogesterona. Estos pacientes secretan un exceso de andrógenos suprarrenales, con consecuencias similares a las observadas en el déficit de 21-hidroxilasa. Sin embargo, los pacientes con déficit de 11β-hidroxilasa sintetizan aldosterona con normalidad y no presentan problemas de pérdida de sal. Por el contrario, pueden volverse hipertensos por las elevadas concentraciones de desoxicorticosterona y sus metabolitos.

DEFECTOS DE LA BIOSÍNTESIS DE ANDRÓGENOS

La hiperplasia lipoide, el déficit de 17-hidroxilasa/17,20 liasa y el déficit de HSD3B2 afectan a la biosíntesis tanto de corticoides como de hormonas sexuales. Por el contrario, existen dos déficits enzimáticos que afectan únicamente a la biosíntesis de andrógenos y cursan con fenotipos similares. Los hombres afectados nacen con genitales ambiguos, pero se virilizan durante la pubertad y a menudo optan por adoptar el género masculino en caso de haber sido criados como niñas. Carecen de estructuras de Müller debido a la secreción de hormona antimülleriana por los testículos.

Déficit de 17-cetosteroide reductasa (17-hidroxiesteroide deshidrogenasa 3)

Este trastorno se debe a mutaciones del gen *HSD17B3.*[8] Aunque la síntesis de testosterona no es correcta, la secreción de androstenodiona, un andrógeno activo, permanece intacta. Como existen otras isoenzimas con actividad 17-cetosteroide reductasa en otros tejidos, siempre se produce cierta síntesis de testosterona, en especial en la pubertad, cuando aumenta la concentración de androstenodiona circulante.

Déficit de 5α-reductasa

Los pacientes con déficit de 5α-reductasa debido a mutaciones del gen *SRD5A2* sintetizan cantidades completamente normales de testosterona, pero no pueden sintetizar cantidades adecuadas de dihidrotestosterona, que es el andrógeno natural más potente.[8] Esta enzima no se expresa en concentraciones elevadas en los testículos (las concentraciones circulantes de dihidrotestosterona son relativamente bajas), pero sí se expresa en la piel de los genitales. Las estructuras internas derivadas del conducto de Wolff no precisan esta enzima y se encuentran intactas; el aumento de la concentración de testosterona en la pubertad induce un crecimiento fálico considerable sin que exista actividad de la 5α-reductasa.

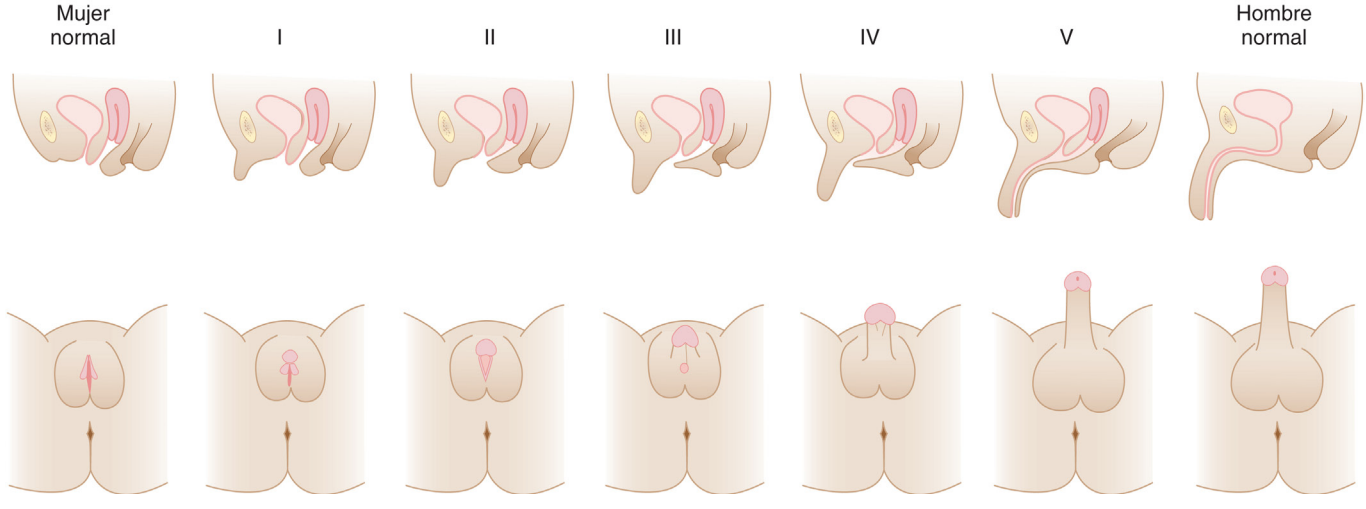

FIGURA 214-4. Diferenciación anómala del seno urogenital y de los genitales externos. Las representaciones esquemáticas de las anatomías masculina y femenina normales flanquean una serie de dibujos en los que se ilustran los diferentes grados de virilización o feminización, clasificados según la escala de Prader. El útero *(sombreado)* persiste en las pacientes virilizadas incluso cuando los genitales externos poseen un aspecto completamente masculino (grado V de Prader). (Modificado de Prader A. Der Genitalbefund beim Pseudohermaphroditismus femininus der kengenitalen adrenogenitalen Syndroms. *Helv Paediatr Acta.* 1954;9:231-248.)

OTROS DEFECTOS DE LA ESTEROIDOGENIA

Déficit de aromatasa

Las mutaciones del gen *CYP19A1* producen déficit de aromatasa tanto en el feto como en la placenta. La placenta puede transformar normalmente el sulfato de DHEA en androstenodiona y testosterona, pero no puede convertir estos andrógenos en estrona y estradiol. Estos andrógenos se acumulan en las circulaciones materna y fetal, y virilizan tanto a la madre como al feto afectado, si es de sexo femenino. El fenotipo de los lactantes del sexo masculino afectados es normal. La virilización de las niñas afectadas aumenta aún más en la pubertad si no reciben tratamiento. La falta de actividad de la aromatasa en los huesos da lugar a una talla alta en ambos sexos (porque los estrógenos son necesarios para cerrar los cartílagos de crecimiento) y más adelante a osteoporosis.

Déficit de citocromo P-450 oxidorreductasa

Este déficit es una forma del síndrome de Antley-Bixler, que se caracteriza por alteraciones esqueléticas y craneoestenosis, y la mayoría de los pacientes presentan, además, genitales ambiguos asociados con mutaciones del gen *POR*.[9] El síndrome de Antley-Bixler sin alteraciones genitales se debe a mutaciones del gen receptor de FGF *(FGFR2)*.

Como esta enfermedad afecta a la actividad de todos los subtipos de citocromo P-450 microsómicos, el déficit completo de la oxidorreductasa del citocromo P-450 (POR) es mortal, por lo que las mutaciones identificadas en el ser humano dan lugar a una POR con una actividad parcial. Las mutaciones del gen *POR* pueden producir alteraciones esqueléticas (síndrome de Antley-Bixler) por su interferencia en la actividad de CYP26B1, una enzima que degrada el ácido retinoico. La ambigüedad genital se debe a diversos mecanismos. La disminución de la actividad de la 17α-hidroxilasa/17,20 liasa (CYP17A1) afecta a la síntesis de andrógenos y produce hipovirilización en los pacientes del sexo masculino. Por el contrario, la disminución de la actividad de la 21-hidroxilasa (CYP21A2) puede virilizar a las pacientes de sexo femenino. Estos dos déficits también pueden producir insuficiencia suprarrenal. El déficit de POR también desvía a los esteroides a la «vía de la puerta trasera» de la biosíntesis de la dihidrotestosterona, con lo que contribuye a la virilización femenina prenatal. Por último, la disminución de la actividad de la aromatasa (CYP19A1) placentaria viriliza tanto a la madre como al feto (si este es femenino). La magnitud en que se ven afectadas las diferentes actividades enzimáticas de tipo CYP depende en cierta medida de las mutaciones POR implicadas.

Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

Este trastorno relativamente frecuente (1 de cada 20.000 europeos del norte) del paso final de la biosíntesis del colesterol (conversión a partir de 7-deshidrocolesterol) está causado por mutaciones del gen *DHCR7* que codifica la 7-deshidrocolesterol reductasa. El síndrome se caracteriza por múltiples anomalías congénitas, como tamaño pequeño para la edad gestacional, talla baja, microcefalia, retraso mental, conducta agresiva, crisis comiciales, hipotonía, polidactilia, paladar hendido, defectos cardíacos, hipoplasia pulmonar y anomalías renales. Los hombres presentan genitales ambiguos. El grado de la afectación clínica es muy variable y depende del tipo de mutación.

ENFERMEDADES MATERNAS QUE AFECTAN AL FETO

LUTEOMA DEL EMBARAZO

Los luteomas, la causa más frecuente de virilización materna, a menudo son bilaterales. Aunque muchos se descubren casualmente durante una cesárea o una ligadura tubárica tras el parto, el 25% de las madres sufren virilización durante la última mitad del embarazo, y la mitad de las lactantes de sexo femenino nacidas de estas madres también muestran signos de virilización, sobre todo clitoromegalia y fusión labial. La regresión espontánea del luteoma comienza por lo general días después del parto.

EXPOSICIÓN A FÁRMACOS

Dependiendo del agente, la exposición materna a fármacos puede afectar a los fetos masculinos o femeninos. Los fetos de sexo femenino pueden virilizarse por andrógenos como la 19-nortestosterona o progestágenos administrados para evitar abortos espontáneos. La exposición materna a inhibidores de la 5α-reductasa, como la finasterida, puede dar lugar a hipovirilización de los fetos de sexo masculino. El fluconazol, un fármaco antifúngico, puede inhibir numerosas enzimas del citocromo P-450 y puede producir un cuadro muy parecido al síndrome de Antley-Bixler.

SÍNDROMES DE INSENSIBILIDAD HORMONAL Y OTROS DÉFICITS HORMONALES

INSENSIBILIDAD A LOS ANDRÓGENOS

Los hombres suelen poseer una única copia del gen del receptor de andrógenos *(RA)* ligado al cromosoma X. Por tanto, una única mutación puede inactivar por completo el receptor en los hombres y puede dar lugar a un cuadro de insensibilidad completa a andrógenos (denominado antiguamente *síndrome de feminización testicular*).[10] Estas mutaciones se encuentran entre las formas más frecuentes de diferencias en el desarrollo sexual 46,XY y se producen en alrededor de 1 de cada 20.000 nacimientos de hombres.

Los pacientes con la forma completa de insensibilidad a los andrógenos poseen genitales externos femeninos normales. A no ser que se sospeche por el conocimiento previo del cariotipo del lactante, el trastorno pocas veces se descubre antes de la pubertad, a menos que se palpen los testículos en la ingle o los labios en una exploración rutinaria. Como los testículos secretan hormona antimülleriana, las estructuras de Müller, incluidos el útero, las trompas de Falopio y el cuello uterino, se encuentran ausentes. Por tanto, la vagina suele ser poco profunda y termina en un saco ciego. Las estructuras derivadas del conducto de Wolff también se encuentran ausentes. Los testículos pueden localizarse en el abdomen o en los labios mayores y no presentan espermatogenia. Las concentraciones de hormona antimülleriana se encuentran elevadas durante el primer año y (si no se han extirpado los testículos) después de la pubertad. Las concentraciones de testosterona y LH se encuentran elevadas durante la lactancia y en la pubertad, debido a un defecto de la regulación por retroalimentación producido por la resistencia a los andrógenos en el hipotálamo.

En la pubertad, el vello púbico y axilar es escaso o ausente. La testosterona puede ser aromatizada a estradiol por la CYP19A1 en la grasa mamaria. Los receptores estrogénicos no se ven afectados en esta enfermedad. Por tanto, el desarrollo mamario es el de una mujer normal.

La insensibilidad parcial a los andrógenos (síndrome de Reifenstein) se caracteriza por un grado variable de ambigüedad genital, y aparición de virilización y desarrollo mamario al alcanzar la pubertad. La insensibilidad leve a los andrógenos también puede cursar con fenotipo masculino, con ginecomastia y esterilidad como únicas manifestaciones. Las mutaciones del receptor de los andrógenos no se detectan en muchos casos leves, que pueden deberse a defectos en otros factores de transcripción que afectan a las acciones del receptor.

AGENESIA DE LAS CÉLULAS DE LEYDIG

La agenesia de las células de Leydig es un síndrome autosómico recesivo infrecuente, producido por mutaciones del gen *LHGCR,* que codifica el receptor de LH. Sin la estimulación de la LH (o de la hCG al inicio de la gestación), las células de Leydig no se diferencian normalmente y no secretan testosterona. Por tanto, los hombres afectados nacen con genitales externos ambiguos o de aspecto femenino. Las estructuras derivadas del conducto de Müller se encuentran ausentes debido a que la secreción de hormona antimülleriana por las células de Sertoli no está afectada. Las concentraciones de LH se encuentran aumentadas durante la infancia y la pubertad, y responden normalmente a la hormona liberadora de gonadotropinas, mientras que la concentración de testosterona es baja y no responde a la estimulación por la hCG. Las afectadas poseen un fenotipo normal, pero pueden padecer oligomenorrea, debido a la disfunción ovárica primaria.

SÍNDROME DE PERSISTENCIA DEL CONDUCTO DE MÜLLER

El síndrome de persistencia del conducto de Müller (SPCM) es una enfermedad autosómica recesiva infrecuente, debida a mutaciones de los genes de la hormona antimülleriana (*AMH,* SPCM de tipo I) o del receptor de hormona antimülleriana (*AMHR2,* SPCM de tipo II). Los dos tipos se distinguen clínicamente por las concentraciones bajas o ausentes de hormona antimülleriana en los pacientes con mutaciones de esta y por sus niveles en el rango normal-alto en los pacientes con mutaciones del receptor de la hormona antimülleriana.

Los hombres afectados presentan una secreción normal de testosterona, por lo que sus genitales externos y las estructuras derivadas del conducto de Wolff son normales. Sin embargo, la falta de acción de la hormona antimülleriana impide la regresión de las estructuras de Müller, por lo que estos pacientes poseen útero y trompas de Falopio. Estas estructuras a menudo se encuentran muy cerca de los conductos deferentes. Las estructuras de Müller suelen ser arrastradas hacia el conducto inguinal por el descenso testicular. Sin embargo, estas estructuras a menudo impiden el descenso testicular al escroto, por lo que dan lugar a hernias inguinales bilaterales (con el útero en un lado) y criptorquidia bilateral, o en ocasiones unilateral. La enfermedad suele descubrirse durante el acto quirúrgico. La fertilidad de los pacientes afectados puede ser normal o alterada, con un riesgo mayor de sufrir neoplasias malignas en los testículos no descendidos de localización abdominal.

HIPOGONADISMO HIPOGONADÓTROPO

Los defectos más leves o de aparición más tardía de la biosíntesis de los andrógenos (tras la semana 13 o 14) pueden permitir la fusión completa de los pliegues labioescrotales y la posición normal del conducto externo de la uretra, pero el crecimiento subsiguiente del pene es menor y dichos pacientes presentan un micropene. La causa más frecuente es la falta de secreción de gonadotropinas (específicamente, de LH); incluso cuando no existe LH, el desarrollo masculino inicial es normal porque la secreción de testosterona está controlada sobre todo por la hCG durante el primer trimestre.

Las causas del hipogonadismo hipogonadótropo se exponen en el capítulo 216.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

OTRAS ENFERMEDADES GENÉTICAS

ANEUPLOIDÍA DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES

Síndrome de Turner

Las pacientes con síndrome de Turner poseen genitales externos femeninos, útero y trompas de Falopio normales, pero tienen ovarios disgénicos en cintilla.[11] La mayoría de los fetos con síndrome de Turner sufren abortos espontáneos, pero la incidencia en recién nacidos vivos es de alrededor de 1 de cada 2.500. El cariotipo clásico es 45,X, pero muchas pacientes conservan un segundo cromosoma X anómalo o incluso un fragmento de un cromosoma Y sin gen *SRY*. Otras pacientes son mosaicos con células 46,XX y 45,X y pueden presentar fenotipos relativamente leves.

Las pacientes no tratadas tienen talla baja. Muchas presentan características dismórficas típicas, como linfedema cervical al nacer, cuello membranoso, implantación baja del pelo a nivel posterior, cúbito valgo, tórax en escudo con pezones muy separados, implantación baja de las orejas y micrognatia. Las pacientes suelen tener amenorrea primaria y son estériles, pero en ocasiones pueden presentar menarquia seguida de insuficiencia ovárica prematura. El tratamiento con estrógenos puede mejorar considerablemente la densidad ósea,[A1] pero no está claro si reduce las fracturas o mejora el desenlace clínico a largo plazo.[12]

Síndrome de Klinefelter

Los hombres que sufren esta enfermedad poseen un desarrollo normal del pene y el escroto, pero los testículos son pequeños y duros. Los pacientes suelen ser altos. La ginecomastia es frecuente en los adolescentes.[13] Más de la mitad de los adultos afectados presentan signos de déficit de testosterona y la mayoría sufren azoospermia. El cariotipo típico es 47,XXY. Las alteraciones hormonales consisten en la presencia de concentraciones séricas elevadas de gonadotropinas y reducidas de testosterona. El síndrome de Klinefelter es una enfermedad frecuente que afecta a 1 de cada 500-1.000 hombres.[14]

Disgenesia gonadal mixta

La disgenesia gonadal mixta, una causa común de ambigüedad sexual, se presenta en alrededor de 1/20.000 nacimientos. El cariotipo suele ser un mosaico 45,X/46,XY. Las características anatomopatológicas gonadales pueden variar desde unas cintillas fibrosas indistinguibles del síndrome de Turner a un desarrollo testicular y un fenotipo masculino normales. Los pacientes suelen tener un testículo en un lado y una cintilla fibrosa en el otro. Algunos pacientes pueden presentar un fenotipo parecido al del síndrome de Turner. En el lado de la gónada en cintilla suele existir una trompa de Falopio. La función de la célula de Leydig, evaluada por la respuesta de la testosterona a la hCG, y la función de la célula de Sertoli, evaluada por las concentraciones séricas de hormona antimülleriana, varían de escasas a normales.

SÍNDROME DEL HOMBRE XX

Aunque los hombres con cariotipo 46,XX poseen genitales masculinos internos y externos normales, se parecen a los pacientes con síndrome de Klinefelter por presentar testículos pequeños, azoospermia e infertilidad. En el 75-90% de los casos esporádicos se detectan translocaciones del gen *SRY* al cromosoma X. Esta translocación puede producirse porque el gen se localiza muy cerca de la región seudoautosómica, en la que los brazos cortos de los cromosomas X e Y son homólogos, por lo que es posible la recombinación meiótica. La duplicación del gen del factor de transcripción *SOX9* puede ser responsable de algunos casos familiares de reversión sexual XX.

SÍNDROMES DE MUJERES XY

Las pacientes con disgenesia gonadal XY pura (síndrome de Swyer) poseen un fenotipo femenino normal, con útero y trompas de Falopio, pero poseen gónadas en cintilla. Estas pacientes no presentan las malformaciones del síndrome de Turner y poseen una estatura normal. Se han identificado mutaciones del gen *SRY* en el 15% de los casos. A diferencia de las pacientes 45,X con síndrome de Turner, estas pacientes presentan un riesgo mayor de sufrir gonadoblastomas.

Pueden observarse fenotipos similares como consecuencia de la duplicación de la región del cromosoma X que contiene el gen *NR0B1 (DAX1),* de la duplicación del gen *WNT4* o por haploinsuficiencia del factor de transcripción *NR5A1* (SF1).[15] La reversión sexual XY también puede deberse a mutaciones del gen del factor de transcripción *SOX9,* asociado con la displasia campomélica, que es una forma de enanismo. Las mutaciones del gen *DHH* producen disgenesia gonadal XY, asociada con neuropatía periférica.

Los síndromes de Frasier y Denys-Drash son enfermedades solapadas fenotípicamente y poco frecuentes causadas por mutaciones hereditarias o *de novo* en *WT1.* Ambos se caracterizan por disgenesia gonadal XY y se distinguen por un aumento en el riesgo de tumores gonadales. La glomerulopatía progresiva que se desarrolla en la primera infancia se asocia con estos dos síndromes, si bien los pacientes con el de Denys-Drash muestran esclerosis mesangial difusa, mientras que los que presentan el síndrome de Frasier desarrollan glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS).[16]

Algunos pacientes 46,XY con ausencia gonadal presentan grados variables de ambigüedad sexual y carecen de estructuras derivadas del conducto de Müller. La implicación de que una parte de tejido testicular era funcional hasta al menos la semana 10 de la gestación y regresó posteriormente dio lugar al denominado *síndrome de regresión testicular fetal.*[17] La regresión testicular puede producirse al final del embarazo o incluso en el período posnatal. Estos hombres con virilización completa presentan anorquidia aislada.

ATRESIA VAGINAL

El término *síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser* (MRKH), que alude a una aplasia del útero y la parte superior de la vagina, aparece aproximadamente en 1 de cada 5.000 mujeres.[18] En un tercio de estos casos se asocia a otras alteraciones, como la aplasia renal unilateral y la displasia de los somitas cervicotorácicos (MRKH de tipo II; asociación MURCS). Se desconoce la base genética de la mayor parte de los casos. Un pequeño número de pacientes afectadas presentan mutaciones heterocigotas de *WNT4;* estas pacientes suelen tener signos clínicos y bioquímicos derivados de un exceso de andrógenos.

TRASTORNO DEL DESARROLLO SEXUAL OVOTESTICULAR (HERMAFRODITISMO VERDADERO)

El trastorno del desarrollo sexual ovotesticular (hermafroditismo verdadero), que es una enfermedad infrecuente y por lo general esporádica, se define como la coexistencia de túbulos seminíferos y folículos ováricos. La mayoría de los pacientes poseen un ovariotestis en un lado, con un ovario o un testículo en el lado opuesto; una gónada en el escroto suele ser un testículo, pero puede ser un ovariotestis.

Los genitales suelen ser ambiguos, pero pueden poseer un aspecto completamente masculino o femenino. La anatomía del aparato reproductor interno depende de la naturaleza de las gónadas, en especial de la secreción de hormona antimülleriana. El 90% de los pacientes poseen útero o un cuerno uterino. La respuesta de la testosterona a la hCG es variable, y las concentraciones de hormona antimülleriana suelen ser bajas. La mayoría de los pacientes presentan desarrollo mamario, ovulación e incluso menstruación al alcanzar la pubertad; los embarazos y los partos son posibles en los casos en los que se pueda realizar una extirpación selectiva del tejido testicular. A menos que los padres hayan optado por un sexo determinado para su hijo, la asignación masculina debe reservarse para los pacientes sin útero y con testículos descendidos, ya que el tejido testicular suele ser disgénico y propenso a la transformación maligna. El cariotipo de la mayoría de los pacientes con trastorno del desarrollo sexual ovotesticular es 46,XX. A pesar de la presencia de tejido testicular, estos pacientes suelen carecer del gen *SRY.* Algunos pacientes en diferentes grupos étnicos y nacionales son portadores de una mutación específica de *NR5A1,* Arg92Trp.

TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON DIFERENCIAS EN EL DESARROLLO SEXUAL: ROL E IDENTIDAD DE GÉNERO

La influencia sobre la personalidad de la exposición prenatal a los esteroides sexuales es un tema controvertido.[19] A la hora de considerar este tema, se debe diferenciar el rol de género, la orientación sexual y la identidad de género.

ROL DE GÉNERO

El rol de género hace referencia a las conductas estereotipadas en cada género, como la elección del tipo de juguete en los niños pequeños. Por ejemplo, los padres de niñas pequeñas con hiperplasia suprarrenal congénita a menudo comentan que sus hijas prefieren jugar con camiones en vez de con muñecas y que suelen ser poco femeninas en etapas posteriores de la infancia. Es frecuente que muestren poco interés en la conducta materna, comenzando con la poca frecuencia con la que juegan con muñecas y extendiéndose a la falta de interés por criar hijos en las etapas posteriores de la infancia y en la edad adulta.

ORIENTACIÓN SEXUAL

La orientación sexual se refiere a la tendencia homosexual o heterosexual. En muchos estudios, se ha observado que una minoría significativa de mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita presentan una conducta homosexual o bisexual activa, o una mayor tendencia a tener fantasías homoeróticas. Estas características son más frecuentes en las mujeres con la forma de déficit de 21-hidroxilasa con pérdida de sal, lo que sugiere que es consecuencia de la exposición prenatal del cerebro a los andrógenos. Sin embargo, la inmensa mayoría de los homosexuales masculinos y femeninos no presentan ninguna alteración endocrinológica identificable.

IDENTIDAD DE GÉNERO

La identidad de género se refiere a la autoidentificación como hombre o como mujer. Se han descrito casos de autorreasignación de género masculino en caso de pacientes hombres con traumatismos penianos o extrofia vesical que fueron criados como niñas. La autorreasignación de género tiene lugar también en algunos pacientes 46,XY que presentan diferencias en el desarrollo sexual y fueron criados como niñas, en especial en los casos de déficit de 5α-reductasa o 17-cetosteroide reductasa, en los que el cerebro fetal pudo haber estado expuesto a concentraciones circulantes elevadas de andrógenos.

Las tasas de cambio de género de mujer a hombre en personas con deficiencia de la 5α-reductasa se sitúan entre aproximadamente el 15 y el 70% en diferentes países, y en las personas que presentan déficit de la 17-cetosteroide reductasa esta tasa se cifra en torno al 50%.

La autorreasignación al sexo masculino es poco habitual en mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita, dado que el porcentaje de las que refieren disforia de género se sitúa en el 4%, normalmente en relación con retrasos en la asignación del género o la cirugía genital o con una supresión inadecuada de andrógenos suprarrenales con tratamiento mediante glucocorticoides. Por el contrario, una proporción significativamente mayor (15%) de pacientes femeninas con hiperplasia suprarrenal congénita y que fueron criadas como varones experimentan disforia de género. La prevalencia del trastorno de identidad de género en pacientes con insensibilidad completa a los andrógenos que se criaron como mujeres es extremadamente baja (inferior al 2%), si bien es mucho más alta (12-25%) en pacientes con insensibilidad parcial a los andrógenos, ya fueran criados como hombres o como mujeres.[20]

Los individuos transexuales (cap. 215) no suelen tener alteraciones hormonales identificables y los mecanismos no hormonales que regulan la identidad sexual se comprenden poco. Los trastornos de la identidad sexual son mucho más probables en los gemelos idénticos que en los dicigotos, lo que sugiere un alto grado de heredabilidad. Los estudios neuroanatómicos indican que el núcleo del techo de la estría terminal es más grande en los hombres y en los hombres transexuales (transexuales de mujer a hombre) y más pequeño en las mujeres y las mujeres transexuales (transexuales de hombre a mujer). La resonancia magnética ha identificado hallazgos parecidos en otras regiones del cerebro con dimorfismo sexual.[21] Por eso se podrían considerar los trastornos de la identidad sexual como una forma limitada al cerebro de diferencia en el desarrollo sexual.

DIAGNÓSTICO

El tratamiento de los niños que nacen con genitales ambiguos plantea un reto difícil al personal médico. Hay que abstenerse de asignar el sexo hasta contar con toda la información diagnóstica. Por lo general, los resultados de las pruebas pueden tardar 24-48 h, momento en el que se puede informar a los progenitores acerca del sexo cromosómico y gonadal de su hijo, así como de la anatomía de las estructuras sexuales internas.

Además, el médico debe tener en cuenta que las diferencias en el desarrollo sexual pueden asociarse con anomalías anatómicas o bioquímicas potencialmente mortales. En especial, la forma de hiperplasia suprarrenal congénita con pérdida de sal debida al déficit de esteroide 21-hidroxilasa, que es la causa más común de genitales externos con masculinización grave en niñas, puede causar hiponatremia, hiperpotasemia, hipovolemia y shock. Por el contrario, los pacientes hombres con genitales ambiguos pueden sufrir una hiperplasia suprarrenal lipoide o una forma de déficit de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD3B2) con pérdida de sal. Los hombres con micropene pueden tener panhipopituitarismo, en este caso presentan un riesgo de sufrir hipoglucemia e hiponatremia intensas debido a la concentración baja de cortisol (secundario a los niveles bajos de ACTH) y de hormona de crecimiento, o pueden padecer hipoplasia suprarrenal congénita, en tal caso pueden presentar insuficiencia suprarrenal. Por último, los pacientes con genitales ambiguos poseen un riesgo mayor de sufrir anomalías renales o pueden presentar síndromes cromosómicos con otras anomalías asociadas.

Anamnesis

La anamnesis gestacional debe centrarse en la posible exposición a fármacos que pueden interferir en la diferenciación sexual normal (p. ej., exposición de una lactante con genitales virilizados a fármacos progestacionales, o madre de un varón con masculinización incompleta de sus genitales con una posible exposición a inhibidores de la 5α-reductasa). Si en los antecedentes familiares existen casos similares de ambigüedad genital o de muerte súbita del lactante, debe sospecharse una forma no diagnosticada de hiperplasia suprarrenal congénita con pérdida de sal o hipoplasia suprarrenal congénita.

Exploración física

La exploración física debe documentar el tamaño del falo (clítoris o pene), el grado de encordamiento (curvatura ventral del falo) y el grado de fusión de los pliegues labioescrotales. Debe identificarse el orificio externo de la uretra y en la palpación se buscarán cuidadosamente las gónadas en el conducto inguinal, los labios o el escroto. Ante un caso de criptorquidia bilateral, incluso si se trata de un hallazgo aislado en un paciente con fenotipo masculino, siempre debe realizarse un estudio para descartar una posible diferencia en el desarrollo sexual.

Pruebas bioquímicas de la mujer virilizada

Como mínimo, las pruebas diagnósticas deben incluir la determinación de las concentraciones séricas basales de 17-hidroxiprogesterona, androstenodiona y testosterona. Lo ideal es obtener un perfil completo de hormonas corticosuprarrenales antes y 1 h después de la estimulación de la corteza suprarrenal con 125-250 µg de cosintropina ($ACTH_{1-24}$). Estos análisis, que deben posponerse hasta pasadas las primeras 24 h de vida, identificarán defectos potenciales de la esteroidogenia suprarrenal (es decir, hiperplasia suprarrenal congénita); el déficit de 21-hidroxilasa se identifica por la elevación de la 17-hidroxiprogesterona, mientras que el déficit de 11β-hidroxilasa se acompaña de elevaciones de 11-desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona.

Pruebas bioquímicas del hombre hipovirilizado

En los pacientes con diferencias en el desarrollo sexual 46,XY debe explorarse la función gonadal y suprarrenal, así como el metabolismo extragonadal de los andrógenos. Con respecto a los defectos suprarrenales, la 11-desoxicorticosterona y la proporción pregnenolona/17-hidroxipregnenolona se encuentran elevados en el déficit de 17α-hidroxilasa; la 17-hidroxipregnenolona y la DHEA se encuentran elevadas en el déficit de HSD3B2, y las concentraciones de todos los esteroides se encuentran reducidas en la hiperplasia lipoide.

La mejor forma de evaluar los defectos de la esteroidogenia gonadal es tras la estimulación con hCG (1.500 UI por vía i.m. los días 1, 3 y 5; extrayendo la sangre el día 6). Sin embargo, los déficits de 17-hidroxilasa y de HSD3B2 afectan tanto a las gónadas como a la corteza suprarrenal, por lo que a menudo se diagnostican mediante la prueba de estimulación con cosintropina. La disminución de las concentraciones de todos los precursores de los andrógenos apunta a hiperplasia lipoide, déficit de 17α-hidroxilasa/17,20 liasa o un defecto generalizado de la función testicular, como el síndrome del testículo evanescente (síndrome de regresión testicular) o la insensibilidad a las gonadotropinas. La presencia de una proporción androstenodiona/testosterona elevada es indicativa del déficit de 17-cetosteroide reductasa (HSD17B3), y el aumento de la proporción testosterona/dihidrotestosterona es diagnóstico del déficit de 5α-reductasa. El diagnóstico de síndrome de insensibilidad a los andrógenos se sospecha cuando un paciente 46,XY posee genitales externos ambiguos o de aspecto femenino a pesar de tener concentraciones circulantes de testosterona y dihidrotestosterona normales o elevadas.

Evaluación genética

La evaluación genética de un paciente con una posible diferencia en el desarrollo sexual comienza casi siempre con un cariotipo para hacer un recuento de los cromosomas sexuales, valorar el grado de mosaicismo y determinar las alteraciones cromosómicas como, por ejemplo, las translocaciones. Si el tiempo apremia, una hibridación fluorescente *in situ* en los núcleos en la metafase puede proporcionar un recuento de los cromosomas sexuales en menos de un día. La secuenciación de nueva generación puede resultar útil en pacientes en los que la etiología se considera incierta.

Biopsias gonadales

En los pacientes con disgenesia gonadal mixta, trastornos del desarrollo sexual ovotesticular o diagnósticos confusos deben realizarse biopsias gonadales bilaterales, pues la histología de las dos gónadas suele diferir. Las gónadas disgénicas poseen un gran potencial de sufrir transformación maligna, por lo que a menudo deben extirparse en la infancia.

TRATAMIENTO

Tratamiento médico inicial

Los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita debida a déficit de 21-hidroxilasa o de HSD3B2, o los que presentan hiperplasia lipoide o hiperplasia suprarrenal congénita precisan tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y mineralocorticoides, por lo general con hidrocortisona (10-15 mg/m^2/día en dosis repartidas) y fludrocortisona (por lo general, 0,1 mg/día, pero en los recién nacidos con crisis de pérdida de sal deben administrarse hasta 0,4 mg/día). Los recién nacidos con pérdida de sal grave pueden requerir suplementos de cloruro sódico (≤ 8 mEq/kg/día). La biosíntesis de aldosterona es normal en los pacientes con déficits de 11β-hidroxilasa o 17α-hidroxilasa, por lo que solo precisan tratamiento con glucocorticoides. Los pacientes con panhipopituitarismo suelen requerir tratamiento con hidrocortisona, tiroxina y hormona de crecimiento.

Todos los lactantes hombres con genitales ambiguos o micropene que hayan sido criados como niños deben recibir durante 3-4 meses inyecciones de testosterona de liberación retardada (25 mg) con el fin de intentar aumentar el tamaño del pene durante la infancia. Este tratamiento puede mejorar la aceptación social de sus genitales en etapas posteriores de la infancia y en la adolescencia y/o puede facilitar la cirugía reconstructiva. Cuando se sospeche insensibilidad parcial a los andrógenos, este tratamiento también documentará hasta qué grado responde el paciente a los andrógenos, lo que puede proporcionar información útil acerca de si se debe criar al niño como un hombre. En estas circunstancias pueden utilizarse dosis más elevadas de testosterona (75 mg cada 4 semanas).

Consideraciones relacionadas con la asignación de sexo

En los centros médicos grandes, el diagnóstico debe revisarlo rápidamente un equipo multidisciplinar compuesto por un neonatólogo, un endocrinólogo pediátrico, un urólogo y preferiblemente un trabajador social con experiencia y/o un psiquiatra o psicólogo infantil, para recomendar a la familia con qué sexo deben criar a su hijo y aconsejar los tratamientos médicos y/o quirúrgicos posibles. Estas recomendaciones deben basarse tanto en el conocimiento actual del desarrollo psicosexual de las diferencias en el desarrollo sexual como en la posibilidad de tratamiento quirúrgico (v. más adelante).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Por lo general, la asignación de sexo recomendada se basa en el sexo genético/gonadal, aunque solo sea con el fin de conservar la posibilidad de mantener la función reproductiva. Este enfoque se recomienda especialmente en lactantes de sexo femenino con hiperplasia suprarrenal congénita que poseen estructuras genitales internas normales y posibilidades de tener descendencia. Una excepción a lo expuesto es el caso de los lactantes con un sexo genético femenino, pero que presentan genitales de aspecto completamente masculino, en especial si han sido criados como niños durante un período superior a unos pocos meses. Estos niños deben ser sometidos a una castración en la pubertad para evitar que sufran feminización.

Por el contrario, los lactantes de sexo genético masculino que presenten genitales externos completamente femeninos (debido por lo general al síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos, aunque también puede observarse en los defectos graves de la biosíntesis de testosterona) deben ser criados como niñas, por la baja probabilidad de poder reconstruir los genitales masculinos. Sin embargo, los lactantes del sexo masculino con déficit de 17-cetosteroide reductasa o de 5α-reductasa deben ser criados por lo general como niños, porque poseen concentraciones normales de androstenodiona o testosterona, respectivamente, y a menudo se virilizan de manera significativa durante la pubertad. De hecho, como se observa anteriormente, muchos de estos pacientes eligen el sexo masculino ellos mismos cuando conocen el diagnóstico. Las mismas consideraciones pueden aplicarse a los pacientes masculinos que tienen biosíntesis de testosterona normal pero sufren traumatismos penianos o anomalías anatómicas, como extrofia vesical.

Tratamiento quirúrgico

Cirugía de los genitales ambiguos

La decisión acerca de si las anomalías genitales se deben tratar con cirugía, así como cuándo y cómo hacerlo, es un tema de continuo debate.[22] Algunos pacientes adultos con diferencias en el desarrollo sexual se encuentran insatisfechos con su asignación de género o con el resultado quirúrgico. Algunos médicos aconsejan retrasar la cirugía genital hasta que el paciente sea capaz de proporcionar el consentimiento informado, manteniendo de este modo todas las opciones abiertas para que el paciente decida si prefiere tener una vida sexual con genitales anómalos, aunque con una sensibilidad no modificada por la cirugía o si el paciente opta por cambiar de género. La opción de posponer la cirugía siempre debe presentarse como parte del proceso del consentimiento informado.

Los mayores cambios en la práctica que han tenido lugar en las últimas décadas han incumbido probablemente a los lactantes del sexo masculino con genitales externos ambiguos (pero no completamente femeninos). En la actualidad, los médicos son cada vez menos propensos a recomendar criar a estos niños como niñas, porque es un hecho conocido que muchos de estos pacientes eligen ellos mismos el género masculino al llegar a la pubertad. Por tanto, los genitales ambiguos de dichos pacientes raramente deben ser «corregidos» para crear genitales femeninos. Por el contrario, las técnicas quirúrgicas para la corrección del hipospadias han avanzado de modo considerable y la reconstrucción de los genitales masculinos se practica más a menudo, en especial si el lactante responde al tratamiento con testosterona con un crecimiento peniano considerable.

La cirugía de los lactantes de sexo femenino con genitales ambiguos debe englobar la clitoromegalia, la ausencia de introito vaginal, así como la presencia del seno urogenital. En muchas lactantes, el clítoris puede encontrarse aumentado de tamaño de forma fisiológica. En las niñas con hiperplasia suprarrenal congénita y clitoromegalia, puede evitarse que el clítoris siga creciendo mediante la supresión adecuada de los andrógenos suprarrenales mediante tratamiento con glucocorticoides, y se volverá menos prominente a medida que la paciente crece. Por ello, el tratamiento quirúrgico no es el más indicado para tratar la clitoromegalia leve o moderada. Cuando se opte por un tratamiento quirúrgico, la clitoroplastia debe realizarse teniendo en cuenta el papel clave de la sensibilidad del clítoris en la respuesta sexual femenina. Esta cirugía deben realizarla solo cirujanos con experiencia, prestando una atención meticulosa a la conservación de la inervación del clítoris.

No existe un consenso acerca de cuál es la mejor edad para realizar la vaginoplastia.[23] Aunque muchos cirujanos aconsejan realizar una primera cirugía en la infancia, es difícil mantener un introito funcionalmente adecuado en ausencia de exposición a estrógenos y dilatación mecánica (con dilatadores o por medio de relaciones sexuales), y muchas pacientes requieren reintervenciones en la vida adulta. Por el contrario, muchas mujeres con atresia de la parte superior de la vagina (debida a una insensibilidad completa a los andrógenos o a un síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser) pueden emplear dilatadores para alargar la vagina sin necesidad de cirugía.[24] Según las encuestas realizadas entre las mujeres sexualmente activas con hiperplasia suprarrenal congénita sometidas a cirugía genital, la mayoría disfrutan de relaciones sexuales satisfactorias. La mejora de los tratamientos médicos y quirúrgicos en los últimos años ha permitido que cada vez más mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita se queden embarazadas de forma espontánea, consigan embarazos a término y den a luz.

La corrección del hipospadias suele comenzar en el primer año de vida, tras iniciar el tratamiento con testosterona (en caso de que sea necesario aumentar el tamaño del pene). En función del grado de hipospadias, puede ser necesaria más de una intervención quirúrgica.

Extirpación de los testículos intraabdominales en pacientes con diferencias en el desarrollo sexual 46,XY

El riesgo de sufrir transformación maligna de los testículos intraabdominales aumenta con el tiempo. En un niño con criptorquidia que está siendo criado como hombre, la orquiopexia debe realizarse tan pronto como sea posible, con el objeto de ampliar al máximo las posibilidades de fertilidad cuando la condición subyacente no lo impida. Las gónadas disgénicas que no puedan ser trasladadas al escroto deben ser extirpadas poco tiempo después del diagnóstico, debido a que el riesgo de sufrir transformación maligna en la infancia es relativamente elevado.

No existe un consenso respecto al tratamiento de los testículos no disgénicos en los lactantes del sexo masculino con hipovirilización marcada en quienes se planifica su crianza como niñas. En los pacientes con insensibilidad completa a los andrógenos o con defectos completos de la biosíntesis de la testosterona, la fertilidad es imposible, por lo que no parecen existir motivos para conservar los testículos. Por el contrario, el riesgo de transformación maligna de dichas gónadas es bajo antes de la pubertad, y los pacientes con insensibilidad completa a los andrógenos pueden presentar un desarrollo mamario espontáneo al alcanzar la pubertad. En ese momento, los propios pacientes pueden aceptar o consentir la gonadectomía, que suele poder efectuarse por vía laparoscópica. Este planteamiento resulta fundamental en los pacientes con genotipo masculino y que tienen insensibilidad parcial a los andrógenos o defectos incompletos de la biosíntesis de testosterona, ya que estos pacientes con el tiempo pueden desear un rol de género masculino.

Los pacientes con síndrome de persistencia del conducto de Müller poseen un potencial reducido, aunque todavía apreciable, de ser fértiles, y la virilización no se encuentra afectada. Por tanto, los testículos solo deben extirparse si no pueden ser trasladados al escroto. Como las estructuras derivadas de los conductos de Wolff y Müller están muy cercanas en estos pacientes, la extirpación quirúrgica del útero y las trompas de Falopio puede producir lesiones isquémicas y/o traumáticas en los conductos deferentes y los testículos, por lo que la histerectomía y salpingectomía solo están indicadas en aquellos pacientes cuyas estructuras de Müller impidan el desplazamiento de los testículos al escroto.

El tratamiento de la agenesia vaginal en mujeres adolescentes o adultas aquejadas del síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser puede incluir dilataciones vaginales no invasivas como tratamiento de primera línea o cirugía. Hasta fechas recientes, la única opción para que las pacientes lograran la maternidad biológica era la gestación subrogada, si bien se han referido casos de éxito en el trasplante de útero.

El abordaje de los adultos transexuales se expone en el capítulo 215.

Apoyo psicosocial

Los pediatras y/o los endocrinólogos pediátricos deben valorar inicialmente el estado emocional de los familiares de los pacientes con diferencias en el desarrollo sexual. Se debe ofrecer a los progenitores apoyo psicológico poco después de conocer el diagnóstico. La evaluación intermitente del funcionamiento familiar puede ser un método útil para predecir problemas en el futuro. Los padres y los médicos deben informar de forma reiterada a los niños acerca de su enfermedad a medida que maduran, con delicadeza y de un modo adecuado para su edad. Cuando se instaura un tratamiento de psicoterapia, el equipo médico y psiquiátrico debe mantener una comunicación fluida entre sí, así como con expertos en el desarrollo sexual para realizar un trabajo en conjunto.

Aunque el desarrollo psicosexual de los pacientes con diferencias en el desarrollo sexual no puede predecirse con seguridad, las familias de los pacientes deben recibir consejos anticipatorios. Por ejemplo, en el asesoramiento de los progenitores de niñas con hiperplasia suprarrenal congénita se debe abordar la elevada probabilidad de que dichas niñas presenten conductas poco femeninas y preferencia por juegos masculinos. El endocrino y/o profesional de salud mental (según su inclinación y experiencia) que se ocupa de los adolescentes con diferencias en el desarrollo sexual deberían valorar la orientación sexual, tanto fantaseada como real. Por ejemplo, algunas mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita son homosexuales; estas pacientes deberían recibir un apoyo psicosocial adecuado. Los adultos también deberían conocer la existencia de grupos importantes de defensa de este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Cintron D, Rodriguez-Gutierrez R, Serrano V, et al. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with Turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55:366-75.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Lee PA, Fuqua JS, Houk CP, et al. Individualized care for patients with intersex (disorders/differences of sex development): part I. *J Pediatr Urol*. 2020;16:230-7.
2. Ernst MM, Kogan BA, Lee PA. Gender identity: a psychosocial primer for providing care to patients with a disorder/difference of sex development and their families [individualized care for patients with intersex (disorders/differences of sex development): part 2]. *J Pediatr Urol*. 2020;16:606-11.
3. Bangalore Krishna K, Kogan BA, Ernst MM, et al. Individualized care for patients with intersex (disorders/differences of sex development): part 3. *J Pediatr Urol*. 2020;16:598-605.
4. Baetens D, Verdin H, De Baere E, et al. Update on the genetics of differences of sex development (DSD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33:101271.
5. Shahrokhi SZ, Kazerouni F, Ghaffari F. Anti-müllerian hormone: genetic and environmental effects. *Clin Chim Acta*. 2018;476:123-9.
6. Auer MK, Nordenström A, Lajic S. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2023;401:227-44.
7. Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, et al. Congenital adrenal hyperplasia—current insights in pathophysiology, diagnostics and management. *Endocr Rev*. 2022;43:91-159.
8. Batista RL, Mendonca BB. Integrative and analytical review of the 5-alpha-reductase type 2 deficiency worldwide. *Appl Clin Genet*. 2020;13:83-96.
9. Dean B, Chrisp GL, Quartararo M, et al. P450 oxidoreductase deficiency: a systematic review and meta-analysis of genotypes, phenotypes, and their relationships. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:e42-52.
10. Hornig NC, Holterhus PM. Molecular basis of androgen insensitivity syndromes. *Mol Cell Endocrinol*. 2021;523:111146.
11. Steiner M, Saenger P. Turner syndrome: an update. *Adv Pediatr*. 2022;69:177-202.
12. Gravholt CH, Viuff M, Just J, et al. The changing face of Turner syndrome. *Endocr Rev*. 2023;44:33-69.
13. Butler G, Srirangalingam U, Faithfull J, et al. Klinefelter syndrome: going beyond the diagnosis. *Arch Dis Child*. 2023;108:166-71.
14. Zitzmann M, Aksglaede L, Corona G, et al. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. *Andrology*. 2021;9:145-67.
15. Fabbri-Scallet H, de Sousa LM, Maciel-Guerra AT, et al. Mutation update for the NR5A1 gene involved in DSD and infertility. *Hum Mutat*. 2020;41:58-68.
16. Lavi E, Zighan M, Abu Libdeh A, et al. A unique presentation of XY gonadal dysgenesis in Frasier syndrome due to WT1 mutation and a literature review. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2020;17:302-7.
17. He T-Q, Wen R, Zhao Y-W, et al. Testicular regression syndrome: a retrospective analysis of clinical and histopathological features in 570 cases. *Front Pediatr*. 2022;10:1006880.
18. Herlin MK, Petersen MB, Brännström M. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: a comprehensive update. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:214.
19. Hines M. Human gender development. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;118:89-96.
20. Babu R, Shah U. Gender identity disorder (GID) in adolescents and adults with differences of sex development (DSD): a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol*. 2021;17:39-47.
21. Bhargava A, Arnold AP, Bangasser DA, et al. Considering sex as a biological variable in basic and clinical studies: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2021;42:219-58.
22. Bangalore Krishna K, Kogan BA, Mazur T, et al. Individualized care for patients with intersex (differences of sex development): part 4/5. Considering the ifs, whens, and whats regarding sexual-reproductive system surgery. *J Pediatr Urol*. 2021;17:338-45.
23. Wisniewski AB, Tishelman AC. Psychological perspectives to early surgery in the management of disorders/differences of sex development. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31:570-4.
24. Amies Oelschlager AM, Debiec K. Vaginal dilator therapy: a guide for providers for assessing readiness and supporting patients through the process successfully. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019;32:354-8.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

215 MEDICINA TRANSGÉNERO

JOSHUA D. SAFER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La identidad de género es la percepción interior de la persona del propio sexo, sea este masculino, femenino, ninguno de los dos, ambos o alguna otra variante. Transgénero es un término amplio, diferente de la referencia al sexo registrado al nacer, determinado este en función de los genitales externos (tabla 215-1). En EE. UU., se estima que el 0,6% de los adultos, unos 1,4 millones de personas, son transgénero.[1] El término cisgénero designa a las personas con una identidad de género que coincide con el sexo registrado al nacer. Otros términos de significado similar a transgénero son trans, de género incongruente, de género no binario, de género diverso y *genderqueer* (todos ellos utilizados para calificar a personas con identidad de género no acorde con la anatomía visible al nacer). Los últimos tres términos citados hacen referencia a personas que son menos binarios que el resto en cuanto al sentido de su identidad sexual. El término transexual es más antiguo, y con él se alude a las personas transgénero que han «completado» el tratamiento previsto para cambiar su cuerpo, a fin de ajustarse en mayor medida a su identidad de género.[2]

BIOPATOLOGÍA

Históricamente, el hecho de ser transgénero se ha considerado un problema de salud mental, con solución de salud mental. De hecho, el término disforia de género se ha empleado en relación con una persona transgénero cuya identidad de género se asocia a un nivel clínicamente significativo de padecimiento, de deterioro de la actividad social, laboral o de cualquier otra área funcional importante.[3] No obstante, no todas las personas transgénero o de género diverso, incluidas las que solicitan tratamiento médico, experimentan disforia. Por otra parte, algunas personas transgénero sufren una disforia independiente del hecho de serlo. En el primer caso, una persona transgénero puede ser tratada mediante hormonas de afirmación de género o cirugía. En el segundo, es posible que la persona requiera abordajes de salud mental de la disforia clínica, independientes de cualquier necesidad de intervenciones médicas de afirmación de género. En tal contexto, la 11.ª edición de la *Clasificación Internacional de las Enfermedades* elimina por completo el término *disforia de género* e incorpora el de *incongruencia de género* a una nueva sección de salud sexual.[4]

El actual modelo establece que la identidad de género es un fenómeno biológico que no puede recibir influencias externas. Los datos que sirven de apoyo biológico a la noción de identidad de género incluyen evidencias de estudios sobre personas intersexuales o con divergencias en la diferenciación sexual, evidencias en estudios gemelares, otras registradas en estudios sobre la repercusión de la exposición prenatal a andrógenos, y aun otras derivadas de estudios de ciertas estructuras anatómicas. Por ejemplo, entre los recién nacidos XY con extrofia cloacal (cap. 214), con o sin agenesia peniana y ablación peniana, a los que se asigna sexo femenino al nacer, es sustancial la proporción de ellos que no se sienten cómodos con esa asignación.

Cuando un gemelo idéntico, o monocigoto, es transgénero, el otro también lo será en un 40% de los casos. En comparación, la tasa de concordancia en gemelos dicigotos es cero o próxima a cero.

En personas con cromosomas XX que presentan hiperplasia suprarrenal congénita virilizante (cap. 214), la identidad de género masculino puede estar presente en hasta un 5% de los casos, lo que equivale a casi 10 veces la incidencia de dicha identidad en personas con cromosomas XX en general. Casi todas las personas XY con síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos tienen identidad de género femenino. La implicación de ello es que cierta acción de los andrógenos sobre el cerebro es necesaria para la identidad de género masculino y que la exposición a andrógenos intrauterina aumentada puede conferir esta identidad a ciertas personas. Aunque una mínima acción de los andrógenos sobre el cerebro se demuestra necesaria para la identidad de género masculino, no resulta en cualquier caso suficiente. No hay evidencia de que la mayoría de las personas transgénero hayan experimentado una exposición excesiva o deficiente a los andrógenos.

Estudios sobre el cerebro de las personas transgénero indican una manifestación física asociada a la identidad de género. Un estudio de autopsia de seis mujeres transgénero (de hombre a mujer) determinaron que el tamaño del núcleo del lecho de la estría terminal en el hipotálamo estaba comprendido dentro del intervalo femenino, con independencia de los antecedentes de tratamiento hormonal. Los estudios de imagen cerebral apuntan a que los hombres transgénero no tratados hormonalmente muestran una microestructura de la sustancia blanca más típicamente masculina que femenina, mientras que las mujeres transgénero no tratadas presentan una microestructura de la sustancia blanca intermedia entre la de hombres y mujeres cisgénero.

TABLA 215-1 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS DE GÉNERO

Sexo/género: términos globales referentes a las características biológicas, la identificación y los comportamientos prototípicos considerados masculinos, femeninos o correspondientes a alguna variación de ellos. La palabra género se usa a veces como sinónimo de sexo en el lenguaje coloquial, y se emplea asimismo como homólogo de identidad o expresión de género
Identidad de género: percepción interna del propio sexo como masculino, femenino, ambos o ninguno de ellos
Expresión de género: modo en el que una persona comunica su identidad de género a sí mismo o a los demás
Transgénero, transexual, trans, género diverso, género no binario, género incongruente,* *genderqueer*: adjetivos para personas con una identidad de género no correspondiente al sexo registrado al nacer
Cisgénero, no transgénero: adjetivos para personas con identidad de género que se corresponde con el sexo registrado al nacer
Tratamiento hormonal y cirugía de afirmación/confirmación de género: intervenciones médicas para personas transgénero y de género diverso, destinadas a ajustar mejor la identidad de género a otras características físicas
Intersexual: término aplicado a personas con anatomía sexual y/o reproductiva no típica (también designa a personas con divergencias en la diferenciación sexual)

*Este término está reemplazando al de disforia de género para designar la falta de ajuste entre identidad de género y sexo registrado al nacer de algunas personas.
Adaptado de Safer JD, Tangpricha V. Care of transgender persons. *N Engl J Med.* 2019;381:2451-2460.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los niños pueden articular su identidad de género a partir de los 2 años de edad, y evolucionar hacia la facilidad para el etiquetado de género, incluyendo el uso de pronombres, al alcanzar la edad escolar. Entre el 0,6 y el 2,7% refieren cierto grado de diversidad de género.[5] Al llegar a la adolescencia, son muchos los que pueden articular la identidad de género, por lo que los adolescentes que se significan como personas transgénero, y requieren tratamiento de afirmación de género, son muy mayoritariamente estables en cuanto a la identidad de género referida, en su transición a la edad adulta. La pubertad puede resultar perturbadora para los niños transgénero, y la «pubertad equivocada» sirve en ocasiones para que algunos adolescentes comuniquen su identidad de género a sus padres y a profesionales sanitarios.

La mayoría de las personas transgénero requieren intervención médica de afirmación de género hacia el final de la adolescencia o en la edad adulta, por factores como el reconocimiento tardío de la identidad de género, la falta de articulación de tal identidad o la presión exterior de adecuación a las convenciones. Aunque la presentación sea tardía, la mayor parte de las personas transgénero indican que, retrospectivamente, eran conscientes de su incongruencia de afirmación de género antes de la pubertad.

En tal contexto, la presentación de las personas transgénero es heterogénea.[6] Algunas demuestran confianza en la percepción de su identidad de género y tienen claros los objetivos del tratamiento. Otras pueden beneficiarse del apoyo de los profesionales de salud mental, para ayudarlas a articular su identidad de género o a definir objetivos.

Desde el punto de vista clínico, la condición de transgénero suele confirmarse exclusivamente solo sobre la base del historial. El paciente debe tener antecedentes de incongruencia de afirmación de género y capacidad de toma de decisiones terapéuticas. La necesidad de persistencia no se asocia a un marco temporal específico, aunque las presentaciones típicas constan de un criterio claro en cuanto a la identidad de género, que se remota a años atrás, muchas veces hasta la infancia. Las notificaciones del reconocimiento de la incongruencia de afirmación de género relativo a períodos de tiempo breves ha de dar paso a una exploración más a fondo de los factores y objetivos subyacentes.

Las personas transgénero también registran tasas superiores de cuadros de salud mental, que incluyen ansiedad, depresión y tendencia suicida, con frecuencia por el estigma social, más que por la incongruencia de afirmación de género en sí misma. Debe procederse a cribado en los pacientes de posibles problemas de salud mental que constituyan factores de confusión, y a evaluación de su capacidad para involucrarse en el tratamiento en condiciones seguras. Algunos trastornos de salud mental interfieren en la capacidad de referir un historial fiable. Por ejemplo, pacientes que se presentan como transgénero podrían sufrir un trastorno obsesivo compulsivo o una psicosis bien disimulada, más que una verdadera incongruencia de afirmación de género. En la medida en que las personas transgénero pueden sufrir alteraciones de salud mental, como trastornos obsesivo-convulsivos o psicosis, la evaluación multidisciplinar debe incluir una cuidadosa evaluación de estos aspectos.

Un médico suficientemente experimentado ha de saber reconocer cuándo un adulto es transgénero. Los criterios para determinarlo son los mismos para niños y adolescentes que para adultos. Sin embargo, ante los potenciales problemas que plantea el modo en el que los niños articulan la identidad de género, las directrices aconsejan la participación de profesionales de salud mental en la evaluación de menores en este campo. Los médicos deben asimismo saber identificar los trastornos de salud mental que puedan confundir la valoración, o para los que los profesionales de salud mental puedan aportar información.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO

No todas las personas transgénero solicitan tratamiento médico. Incluso entre los que sí desean la intervención de profesionales, el tratamiento puede retrasarse por diferentes motivos, como circunstancias familiares, trabajo o cobertura de seguro médico.

Las personas que acuden al médico para tratar una incongruencia de afirmación de género optimizan los resultados cuando este les ayuda a clarificar las expectativas sobre las intervenciones médicas. Los profesionales de atención primaria pueden iniciar y gestionar las intervenciones médicas transgénero, incluyendo tanto la terapia hormonal como la utilización de otros fármacos que afecten a las concentraciones de hormonas, con apoyo de endocrinólogos, si es preciso.[7]

No hay bibliografía convincente sobre el posible éxito o beneficio de los intentos de cambiar la identidad de género de una persona. De hecho, tales efectos orientados al establecimiento de pautas en este marco generan, según puede demostrarse, peores resultados psicosociales.

El apoyo de salud mental es un elemento esencial de la atención de afirmación de género. Los profesionales deben abordar todas las alteraciones de salud mental que puedan constituir posibles factores de confusión en la valoración de la identidad de género y los objetivos terapéuticos.

Las actuales estrategias para la terapia hormonal de afirmación de género de pacientes transgénero adultos se centran principalmente en la consecución de concentraciones de testosterona circulante al alza para la terapia masculinizante y a la baja para la feminizante.[8] Los fármacos habitualmente empleados para virilizar a hombres transgénero son los andrógenos, mientras que para mujeres transgénero se administran estrógenos, junto con otros antiandrógenos complementarios, para reducir las concentraciones de testosterona hasta valores comprendidos dentro de su intervalo convencional, manteniendo los valores de estradiol en lo que se considera el intervalo fisiológico femenino normal.

Antes de iniciar la terapia hormonal de afirmación de género, los médicos han de examinar la identidad de género del paciente, los objetivos terapéuticos y la programación temporal del tratamiento. Un consentimiento informado prototípico para la toma de decisiones médicas compartidas incluye los potenciales riesgos y beneficios de terapia hormonal, junto con la exposición cronológica de los cambios previstos. Los profesionales clínicos han de conocer con precisión el seguimiento sistemático de las concentraciones hormonales, el control de otras pruebas analíticas pertinentes (p. ej., medida del potasio sérico, para el tratamiento con espironolactona, o hematocrito para el tratamiento con testosterona), y los potenciales resultados adversos. En ausencia de datos específicos sobre las personas transgénero, es característico el cribado del cáncer, en función de los tejidos y órganos presentes y documentados en las directrices destinadas a la población general.

Terapia hormonal para hombres transgénero (de mujer a hombre)

La terapia hormonal de afirmación de género para hombres transgénero (de mujer a hombre) es muy similar a la terapia hormonal sustitutiva para hombres cisgénero con hipogonadismo (cap. 216), con testosterona, comenzando generalmente con una dosis equivalente a la mitad de la utilizada para el hombre cisgénero hipogonadótropo (v. tabla 216-6) y con un objetivo de concentración de testosterona comprendido en el intervalo masculino cisgénero normal (de 300 a 1.000 ng/dl).[9] La testosterona puede administrarse por vía oral, transdérmica o parenteral (tabla 215-2). Los compuestos de uso más común en este contexto son el enantato y el cipionato de testosterona, en dosis semanales de 50 a 200 mg, administradas por vía intramuscular o subcutánea. Pueden administrarse dosis mayores (de 100 a 200 mg) cada 2 semanas, aunque es posible que los pacientes prefieran la consiguiente mayor periodicidad en las concentraciones de testosterona. Las preparaciones transdérmicas, como las de gel de testosterona (2,5-10 g/día) o parche de testosterona (2,5-7,5 mg/día), alcanzan los mismos niveles virilizantes que la testosterona intramuscular, aunque su escasa absorción resulta a veces desalentadora, cuando se intentan alcanzar determinadas concentraciones de testosterona. Además, los parches de testosterona provocan en ocasiones irritación cutánea. Aunque no usadas con profusión, también hay formulaciones orales de undecanoato de testosterona (160-240 mg/día).[10] No hay indicaciones para los antiestrógenos. Algunos pacientes, incluidos algunos identificados como no binarios, solicitan ser tratados con dosis menores de testosterona.

Aunque los efectos exactos y la evolución temporal de la testosterona varían entre pacientes, entre las respuestas al tratamiento cabe citar aumento del vello facial/corporal, alopecia de patrón masculino, aumento del acné, la libido y la masa muscular, clitoromegalia, tono de voz más grave y redistribución de la grasa en los 3-12 primeros meses de tratamiento con testosterona. En la mayoría de los casos, la menstruación cesa en un plazo de 6 meses desde el inicio del tratamiento.[11] Aunque las hormonas sexuales circulantes son necesarias para una óptima salud ósea, no hay una razón de salud conocida para preferir un perfil hormonal típicamente masculino o femenino, ni uno intermedio. Incluso una terapia hormonal en dosis bajas tiene consecuencias físicas drásticas para algunas personas. Los pacientes deben ser asesorados, indicándoles que especifiquen el resultado deseado antes de iniciar el tratamiento.

Seguimiento de la terapia hormonal de afirmación de género masculinizante

Los pacientes tratados con testosterona suelen ser sometidos a seguimiento, tanto mediante pruebas analíticas como mediante evaluación clínica de los efectos virilizantes y adversos, aproximadamente cada 3 meses durante el primer año, lo que corresponde al intervalo recomendado para los ajustes de las dosis, y, a continuación cada 6-12 meses, una vez alcanzada la estabilidad dentro del intervalo previsto de valores analíticos. En pacientes que reciben enantato o cipionato de testosterona, por vía intramuscular o subcutánea, es posible que las concentraciones pico se midan 24-48 h después de las inyecciones, en tanto que ocasionales concentraciones valle pueden medirse inmediatamente antes de las inyecciones. Como alternativa, los valores se pueden verificar en el punto medio entre las dosis. En quienes reciben testosterona transdérmica pueden tomarse muestras en cualquier momento después de 1 semana de tratamiento.

Se sabe que los andrógenos estimulan la eritropoyesis, por lo que el valor de hematocrito (o hemoglobina) debe someterse a seguimiento, con el pertinente ajuste de las dosis y con medición ocasional después de él. El ajuste de las dosis y/u otras posibles intervenciones (p. ej., una flebotomía) son en ocasiones necesarias, si se detecta eritrocitosis o si no se identifica una explicación reversible.

Dado que las concentraciones adecuadas de hormonas sexuales son necesarias para mantener la densidad ósea, los pacientes deben evitar el hipogonadismo.[12] El cribado de la densidad mineral ósea puede iniciarse a la edad de 60 años, o si las concentraciones de testosterona son sistemáticamente bajas.

Las contraindicaciones para el comienzo del tratamiento con testosterona comprenden embarazo, enfermedad arterial coronaria inestable y policitemia no tratada (hematocrito ≥ 55%). La terapia con testosterona revela en ocasiones cuadros de policitemia (cap. 152) e hiperlipidemia (cap. 190),[13,14] que sin embargo pueden tratarse de manera apropiada.

Los hombres transgénero con cuello uterino o tejido mamario han de someterse a cribado del cáncer, acorde a su edad. No se sabe si la administración de testos-

TABLA 215-2 TERAPIA CON TESTOSTERONA PARA HOMBRES TRANSGÉNERO (DE MUJER A HOMBRE)

MEDICAMENTO	DOSIS	PROBLEMAS	COMENTARIOS
TESTOSTERONA		Eritrocitosis, que puede revelar una policitemia que requiera ulterior evaluación	Detección de tabaquismo, apnea del sueño
		Puede desarrollarse o agudizarse el acné	Acné, generalmente transitoria
Parenteral			
Enantato o cipionato de testosterona	Inicio con 25-50 mg i.m./s.c. semanalmente o 50-100 cada 2 semanas, y ajuste hasta 50-100 mg i.m./s.c. semanalmente o 100-200 mg i.m./s.c. cada 2 semanas		Las inyecciones s.c. o i.m. han demostrado igual eficacia Los objetivos planteados se alcanzan más fácilmente que con los productos transdérmicos La administración semanal disminuye la periodicidad Seguimiento de las concentraciones en picos (a las 24-48 h) y valles (inmediatamente antes de la siguiente dosis) o con mediciones en el punto medio entre las dosis
Undecanoato de testosterona	1.000 mg i.m. cada 12 semanas	La embolia grasa es un efecto adverso infrecuente	
Transdérmica o transbucal			
Gel de testosterona	Inicio con 25 mg/día y ajuste hasta 50 a 100 mg/día	Riesgo de propagación a otros	Concentraciones uniformes Las concentraciones planteadas como objetivo pueden ser más difíciles de alcanzar que con productos parenterales
Parche de testosterona	Inicio con 2 mg/día y ajuste hasta 8 mg/día	Las reacciones cutáneas son frecuentes	Concentraciones uniformes Las concentraciones planteadas como objetivo pueden ser más difíciles de alcanzar que con productos parenterales
Parche bucal de testosterona	30 mg en las encías cada 12 h		La incomodidad de la preparación puede condicionar su uso

i.m., intramuscular; s.c., subcutáneo.

Adaptado de Safer JD, Tangpricha V. Care of transgender persons. *N Engl J Med.* 2019;381:2451-2460.

terona expone a los hombres transgénero a mayor riesgo de cáncer uterino u ovárico. En cualquier caso, la evidencia orientada a recomendar la histerectomía o la ovariectomía sistemáticas, para prevenir neoplasias malignas, resulta insuficiente.

Terapia hormonal para mujeres transgénero (de hombre a mujer)

El objetivo de la terapia hormonal para mujeres transgénero es disminuir los valores de testosterona total circulante hasta el intervalo femenino normal (< 50 ng/dl), manteniendo las concentraciones femeninas fisiológicas habituales de estradiol circulante. El estradiol exógeno puede disminuir las concentraciones de testosterona por retroalimentación central, aunque la incorporación de un antiandrógeno complementario permite la administración de dosis menores de estrógenos,[15] limitando el riesgo relacionado con la dosis de tromboembolia venosa. Los objetivos convencionalmente considerados suelen alcanzarse con un tratamiento que incluye estrógeno combinado con un antiandrógeno complementario (tabla 215-3).

Estrogenoterapia

Los estrógenos se administran por vía oral, transdérmica o parenteral. Los estrógenos conjugados orales (2,5-7,5 mg) y el 17-β estradiol oral (2-10 mg), en dosis diarias, son ambos de uso habitual, por su facilidad de administración y su alta disponibilidad, aunque el estradiol se prescribe con más frecuencia. Los datos apuntan a menor incidencia de episodios trombóticos en pacientes que utilizan parches transdérmicos.[16] El estradiol también se administra por vía parenteral, como valerato o cipionato de estradiol, en dosis de 5 a 20 mg intramusculares cada 2 semanas o de 2 a 10 mg intramusculares cada semana, aunque en estos casos el seguimiento de las concentraciones es más difícil. Cada formulación puede producir metabolitos, que en ocasiones confunden las mediciones de concentraciones hormonales. Debe evitarse el etinilestradiol, por su mayor riesgo de tromboembolia venosa.

Es preciso asesorar sobre la previsión de disminución de vello facial/corporal, libido, erecciones espontáneas, oleosidad de la piel y masa muscular, y redistribución de la grasa y desarrollo de mamas en los primeros 3-12 meses. El crecimiento mamario alcanza máximos hacia los 2 años de terapia hormonal.[17]

Como para los hombres transgénero, algunas mujeres transgénero, y ciertos casos que se identifican como personas no binarias, prefieren tratarse con dosis bajas de medicación. Una cierta cantidad de esteroides sexuales circulantes es necesaria para mantener la salud ósea, aunque no hay otra razón de salud conocida para preferir un perfil hormonal típicamente masculino o femenino, ni uno intermedio. Incluso pautas hormonales en dosis bajas tienen consecuencias físicas drásticas para algunas personas, y es necesario el pertinente asesoramiento antes de emprender el tratamiento.

Tratamiento con antiandrógenos complementarios

La espironolactona, el antiandrógeno complementario más habitualmente prescrito por ser el menos costoso, es un antagonista de los receptores de la aldosterona que, en algunas personas, también inhibe la secreción de testosterona. La espironolactona se administra más habitualmente en dosis de 100 a 200 mg/día. En general, las dosis no se dividen, porque las débiles propiedades diuréticas del fármaco pueden producir nicturia.

Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), como la leuprolida (3,75 mg/mes por vía subcutánea), inhiben la producción de hormona luteinizante y hormona estimulante del folículo y, por tanto, de testosterona. Los agonistas de la GnRH son los complementos de los estrógenos preferidos en el Reino Unido, pero son más costosos que la espironolactona y deben administrarse por inyección.

El acetato de ciproterona, un progestágeno, es el compuesto más utilizado en la terapia hormonal de afirmación de género en Europa continental. No obstante, en mujeres transgénero, el acetato de ciproterona se ha asociado a valores altos de prolactina, alteración de los perfiles lipídicos y, ocasionalmente, meningiomas.[18]

Seguimiento de la terapia hormonal de afirmación de género feminizante

Las mujeres transgénero que reciben terapia hormonal pueden ser sometidas a controles cada 3 meses durante el primer año, correspondiente al intervalo idóneo para el ajuste de las dosis, y, a continuación, cada 6 a 12 meses. La terapia hormonal debe ajustarse a las concentraciones de hormonas planteadas como objetivo en el intervalo fisiológico femenino normal (testosterona < 50 ng/dl; estradiol < 200 pg/ml), más que a un criterio de valoración física o a la percepción subjetiva de feminización.

Debido a que la espironolactona es un diurético ahorrador de potasio y, en casos poco frecuentes, produce hiperpotasemia, la concentración sérica de potasio debe comprobarse al iniciar su uso y en cada cambio de dosis. Aunque las directrices a menudo proponen el seguimiento de las concentraciones séricas de prolactina, valores elevados de ella solo se han registrado en pacientes con uso complementario de acetato de ciproterona, no en los que emplean otros tratamientos complementarios o estrógenos solos.[19]

Los médicos deben estar atentos al potencial de tromboembolia venosa (cap. 68), bajo pero en apariencia algo elevado, cuando se usan estrógenos exógenos.[20] En mujeres transgénero con antecedentes de tromboembolia venosa, el abordaje preferido es el mantenimiento de la pauta de terapia hormonal siguiendo protocolos de profilaxis (cap. 68).

El cribado de la densidad mineral ósea debe iniciarse hacia los 60 años, o antes si las hormonas sexuales se mantienen reiteradamente bajas. En ausencia de datos específicos para las personas transgénero, las mujeres transgénero han de someterse a cribados de cáncer de mama (cap. 183) y próstata (cap. 186), según las directrices vigentes para personas cisgénero. Los datos indican que la incidencia del cáncer de mama es menor en mujeres transgénero que en mujeres cisgénero.[21] El tejido prostático se mantiene, incluso tras la vaginoplastia.[22]

Tratamiento quirúrgico para personas transgénero

Como parte del proceso de ajuste de cuerpo e identidad de género, las personas transgénero pueden considerar varias opciones quirúrgicas de afirmación de género, que contribuyen a acometer la incongruencia entre la anatomía sexual y la identidad de género.[23] Al igual que no todas personas transgénero requieren terapia hormonal de afirmación de género, tampoco todas solicitan cirugía de afirmación de género. Las posibilidades en este campo son en general limitadas, dado el escaso número de centros médicos cualificados para realizarlas. De cualquier modo, los pacientes pueden optar individualmente por una o más de las opciones disponibles.

Cirugía para hombres transgénero (de mujer a hombre)

El abordaje más común es la cirugía de reconstrucción torácica, para crear un tórax más masculino. El volumen de parénquima, la posición del complejo pezón-aréola y el grado de elasticidad de la piel influyen todos ellos en la elección del abordaje quirúrgico preferido.[24]

Por el alto grado de morbilidad y el reducido número de cirujanos experimentados en este campo, y la consiguiente limitación del acceso a estas intervenciones,

TABLA 215-3 PAUTAS DE TRATAMIENTO HORMONAL PARA MUJERES TRANSGÉNERO (DE HOMBRE A MUJER)

MEDICAMENTO	DOSIS	PROBLEMAS	COMENTARIOS
ESTRÓGENOS		Los estrógenos exógenos se asocian a mayor riesgo de tromboembolia	El etinilestradiol comporta el mayor riesgo de tromboembolia venosa (TEV) entre los productos estrogénicos
Orales			
Estradiol (17β-estradiol)	Ajuste a 2-10 mg/día		Utilizado más habitualmente por su bajo coste y su amplia disponibilidad
Estrógenos conjugados	Ajuste a 2,5-10 mg/día		Las concentraciones de estrógenos no pueden medirse en sangre con las pruebas convencionales
Transdérmicos			
Parche de estradiol	Ajuste a 0,1-0,2 mg/día		Asociado a menos episodios de TEV que los estrógenos orales, aunque los datos sobre trombosis no tienen en cuenta la dosis administrada
Parenterales			
Valerato de estradiol	Ajuste a 5-10 mg i.m. cada semana o a 10-20 mg i.m. cada 2 semanas		Puede producir amplias fluctuaciones en las concentraciones de estradiol Una preparación alternativa es el cipionato de estradiol, menos concentrado
FÁRMACOS REDUCTORES O INHIBIDORES DE ANDRÓGENOS COMPLEMENTARIOS			
Espironolactona	Ajuste a 100-300 mg/día orales	Hiperpotasemia, deshidratación	Las concentraciones de potasio deben controlarse al iniciar el tratamiento, cuando se cambian las dosis y anualmente, a continuación
Agonistas de la GnRH (p. ej., leuprolida)	3,75-7,5 mg i.m. o s.c. al mes u 11,25-22,5 mg i.m. o s.c. de liberación lenta cada 3 meses		Uso limitado por coste y comodidad de administración
Acetato de ciproterona	Ajuste a 50 mg/día orales	Puede asociarse a hiperprolactinemia y meningiomas	

i.m., intramuscular; s.c., subcutáneo.

Adaptado de Safer JD, Tangpricha V. Care of transgender persons. *N Engl J Med.* 2019;381:2451-2460.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Flores, AR, Herman, JL, Gates, GJ et al How many adults identify as transgender in the United States? *The Williams Institute*. https://williamsinstitute.law.ucla.edu/publications/trans-adults-united-states/. Accessed March 21, 2023..
2. Safer JD, Tangpricha V. Care of the transgender patient. *Ann Intern Med*. 2019;171:ITC1-ITC16.
3. Safer JD, Tangpricha V. Care of transgender persons. *N Engl J Med*. 2019;381:2451-60.
4. WHO drops being transgender from list of "mental disorders." https://time.com/5596845/world-health-organization-transgender-identity/. Accessed March 21, 2023.
5. Rider GN, McMorris BJ, Gower AL, et al. Health and care utilization of transgender and gender nonconforming youth: a population-based study. *Pediatrics*. 2018;141:e20171683.
6. Klein P, Narasimhan S, Safer JD. The Boston Medical Center experience: an achievable model for the delivery of transgender medical care at an academic medical center. *Transgender Health*. 2018;3:136-40.
7. Coleman E, Radix AE, Bouman WP, et al. Standards of care for the health of transgender and gender diverse people, version 8. *Int J Transgend Health*. 2022;23(Suppl 1):S1-S259.
8. Walch A, Davidge-Pitts C, Safer JD, et al. Proper care of transgender and gender diverse persons in the setting of proposed discrimination: a policy perspective. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:305-8.
9. Moravek MB. Gender-affirming hormone therapy for transgender men. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61:687-704.
10. Chan KJ, Jolly D, Liang JJ, et al. Estrogen levels do not rise with testosterone treatment for transgender men. *Endocr Pract*. 2018;24:329-33.
11. Ramsay A, Safer JD. Update in adult transgender medicine. *Annu Rev Med*. 2023;74:117-24.
12. Mullins ES, Geer R, Metcalf M, et al. Thrombosis risk in transgender adolescents receiving gender-affirming hormone therapy. *Pediatrics*. 2021;147:e2020023549.
13. Madsen MC, van Dijk D, Wiepjes CM, et al. Erythrocytosis in a large cohort of trans men using testosterone: a long-term follow-up study on prevalence, determinants, and exposure years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:1710-7.
14. Streed Jr CG, Beach LB, Caceres BA, et al. Assessing and addressing cardiovascular health in people who are transgender and gender diverse: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144:e136-48.
15. Angus LM, Nolan BJ, Zajac JD, et al. A systematic review of antiandrogens and feminization in transgender women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;94:743-52.
16. Reisman T, Goldstein Z, Safer JD. A review of breast development in cisgender women and implications for transgender women. *Endocr Pract*. 2019;25:1338-45.
17. Zucker R, Reisman T, Safer JD. Minimizing venous thromboembolism in feminizing hormone therapy: applying lessons from cisgender women and previous data. *Endocr Pract*. 2021;27:621-5.
18. Weill A, Nguyen P, Labidi M, et al. Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study. *BMJ*. 2021;372:n37.
19. Bisson J, Chan K, Safer J. Prolactin levels do not rise among transgender women treated with estradiol and spironolactone. *Endocr Pract*. 2018;24:646-51.
20. Bunderen CCV, Leentjens J, Middeldorp S. Transgender medicine and risk of venous thromboembolism. *Hamostaseologie*. 2022;42:301-7.
21. de Blok CJM, Wiepjes CM, Nota NM, et al. Breast cancer risk in transgender people receiving hormone treatment: nationwide cohort study in the Netherlands. *BMJ*. 2019;365:l1652.
22. Cheung AS, Lim HY, Cook T, et al. Approach to interpreting common laboratory pathology tests in transgender individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:893-901.
23. Almazan AN, Keuroghlian AS. Association between gender-affirming surgeries and mental health outcomes. *JAMA Surg*. 2021;156:611-8.
24. Claes KEY, D'Arpa S, Monstrey SJ. Chest surgery for transgender and gender nonconforming individuals. *Clin Plast Surg*. 2018;45:369-80.
25. Schechter LS, Safa B. Introduction to phalloplasty. *Clin Plast Surg*. 2018;45:387-9.
26. Kim HT. Vocal feminization for transgender women: current strategies and patient perspectives. *Int J Gen Med*. 2020;13:43-52.
27. van der Sluis WB, Schäfer T, Nijhuis THJ. Genital gender-affirming surgery for transgender women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2023;86:102297.
28. Boehmer U, Gereige J, Winter M, et al. Transgender individuals' cancer survivorship: results of a cross-sectional study. *Cancer*. 2020;126:2829-36.
29. Nik-Ahd F, Jarjour A, Figueiredo J, et al. Prostate-specific antigen screening in transgender patients. *Eur Urol*. 2023;83:48-54.
30. Clarke CN, Cortina CS, Fayanju OM, et al. Breast cancer risk and screening in transgender persons: a call for inclusive care. *Ann Surg Oncol*. 2022;29:2176-80.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

solo una minoría de hombres transgénero optarán por la cirugía de reconstrucción genital, que combina la extirpación de vagina, útero y ovarios con metoidioplastia o faloplastia.[25] Una metoidioplastia, que alarga el clítoris hipertrofiado hormonalmente, puede efectuarse con o sin alargamiento de la uretra. Con alargamiento uretral, la técnica puede permitir la micción en pie. La capacidad de tener relaciones sexuales con penetración después de la intervención es limitada.

La cirugía de reconstrucción más completa se denomina faloplastia. Su abordaje característico utiliza un colgajo libre radial de antebrazo, que permite la construcción en una sola fase de un falo y una neouretra, de manera que el alargamiento uretral sea el deseado. En un abordaje alternativo, se utiliza un colgajo vaginal de la pared anterior durante la faloplastia, sin alargamiento de la uretra o con aplazamiento de este para una cirugía futura. Las intervenciones tanto de metoidioplastia como de faloplastia pueden conllevar una escrotoplastia con implantes testiculares.

En un 40% o más de los casos de técnicas de reconstrucción genital se registran complicaciones quirúrgicas, a menudo relacionadas con estenosis uretrales o fístulas en personas a las que se les ha practicado alargamiento uretral. Muchos de estos pacientes requieren uretroplastias subsiguientes.

Cirugía para mujeres transgénero (de hombre a mujer)

Los abordajes quirúrgicos de aumento de pecho, similares a los de aumento de pecho en mujeres cisgénero, se practican generalmente de 12 a 24 meses después del crecimiento mamario inducido por estrógenos. La cirugía laríngea o la de feminización vocal acortan las cuerdas vocales y ajustan la voz a la identidad de género.[26] La condroplastia tiroidea de reducción elimina el exceso de cartílago presente en la «nuez», haciendo que sea menos prominente. Las técnicas de feminización facial, que para mujeres cisgénero pueden considerarse cosméticas, para mujeres transgénero son en ocasiones necesarias para facilitar el reconocimiento de una persona como mujer. La cirugía de reconstrucción característica es la vaginoplastia, consistente en la reconstrucción de vagina, clítoris y labios.[27] La inversión peniana es la técnica de referencia en este marco. Después de la cirugía, es necesario que las mujeres transgénero dilaten la neovagina indefinidamente para mantener la longitud vaginal. La necesidad de dilatación puede ser menor cuando se emplea tejido intestinal para la vaginoplastia. Sin embargo, la vaginoplastia intestinal es una opción menos elegida, por implicar mayor secreción por parte del tejido. La fisioterapia de los músculos del suelo pélvico resulta de utilidad. La orquiectomía sirve para extirpar la fuente de testosterona endógena cuando se desea una cirugía de menor alcance.

Tratamiento hormonal perioperatorio

En la mayoría de los casos, la terapia hormonal de afirmación de género debe mantenerse durante el período perioperatorio. Las mujeres transgénero pueden suspender el uso de antiandrógenos complementarios tras la vaginoplastia y/o la orquiectomía.

Otras consideraciones sobre riesgos vinculados al tratamiento hormonal de afirmación de género

Tras el inicio de la hormonoterapia de afirmación de género, es posible el desarrollo de resistencia a la insulina y de cambios en la grasa corporal, tanto en hombres como en mujeres transgénero. El hecho de que se haya referido que tanto unos como otras comparten el mismo riesgo a este respecto, a pesar de seguir pautas de tratamiento opuestas, puede suponer que tal observación no se asocia al propio tratamiento hormonal, sino que simplemente refleja una tendencia temporal.

No hay evidencia de aumento global del riesgo de cáncer relacionado con la terapia hormonal.[28] Las evaluaciones periódicas de la salud de las personas transgénero deben incluir un cribado del cáncer, acorde a la edad, de cualquier tejido presente. Se han documentado casos de cáncer de próstata en mujeres transgénero[29] y de cáncer uterino y cervicouterino en hombres transgénero. El cáncer de mama se ha identificado tanto en mujeres como en hombres transgénero.[30]

PRONÓSTICO

Preservación de la fertilidad

La terapia hormonal y la cirugía de afirmación de género pueden eliminar la fertilidad. Para mujeres transgénero pospuberales, es posible considerar la criopreservación del semen antes de emprender un tratamiento médico de afirmación del género. Para las niñas transgénero, la introducción de un tratamiento con análogos de la GnRH en una fase avanzada de la pubertad facilita en ocasiones la criopreservación del semen. Para niños transgénero, puede considerarse la criopreservación de ovocitos. Estos se han recuperado de niños transgénero que ya habían comenzado un tratamiento con análogos de la GnRH, y se ha notificado un nacimiento vivo a partir de un ovocito estimulado, recuperado de un hombre transgénero, mientras estaba recibiendo testosterona, con implantación del embrión en el útero de su pareja cisgénero.

Aunque en casos poco frecuentes, algunas personas transgénero suspenden la terapia hormonal de afirmación de género, o solicitan la reversión de los efectos del tratamiento quirúrgico de afirmación, en la medida en que esta es posible. Las encuestas indican que el principal motivo de ello son las presiones derivadas del trabajo, el entorno familiar y la sociedad. Muy ocasionalmente, es posible que personas con morbilidad de salud mental reciban un tratamiento de afirmación de género que no estuviera indicado.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

216

TESTÍCULO E HIPOGONADISMO, INFERTILIDAD Y DISFUNCIÓN SEXUAL MASCULINOS

RONALD S. SWERDLOFF Y CHRISTINA WANG

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

FISIOLOGÍA REPRODUCTIVA MASCULINA

El testículo es un órgano bifuncional que sirve de lugar de síntesis de los esteroides sexuales (principalmente la testosterona) y de producción de esperma. Los andrógenos y sus metabolitos (incluidos los estrógenos) también actúan en órganos no reproductivos y desempeñan funciones esenciales en el músculo, el tejido adiposo, el hueso, las células hematopoyéticas, el hígado y el cerebro.

El eje reproductor masculino consta de tres componentes principales: 1) el hipotálamo, donde se encuentran las neuronas kisspeptina-neurocinina B-dinorfina y se produce la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH); 2) la hipófisis, donde los gonadótropos secretan la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH), y 3) los testículos, que producen hormonas sexuales y espermatozoides (esperma) (fig. 216-1). Los componentes de este sistema funcionan de forma integrada para controlar las concentraciones de esteroides gonadales circulantes necesarios para el

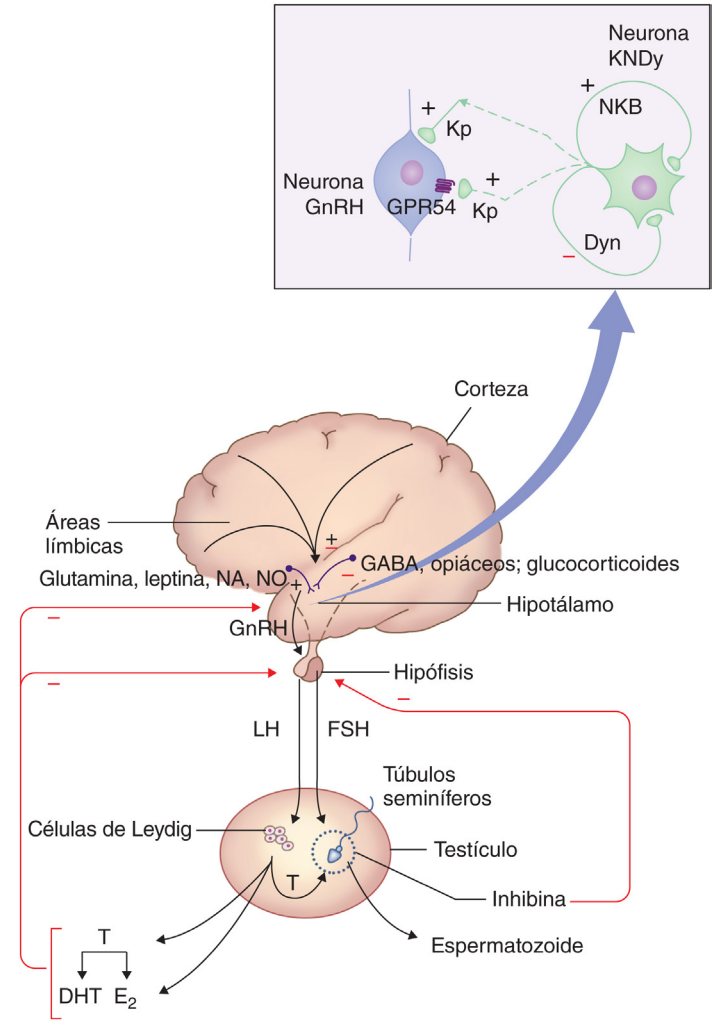

FIGURA 216-1. Eje hipotalámico-hipofisario-gonadal en el hombre. *Detalle.* Las neuronas de kisspeptina, neurocinina B y dinorfina (KNDy) en el hipotálamo. DHT, dihidrotestosterona; Dyn, dinorfina; E_2, estradiol; FSH, hormona estimulante del folículo; GABA, ácido γ-aminobutírico; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; GPR54, receptor 54 acoplado a proteína G; Kp, kisspeptina; LH, hormona luteinizante; NA, noradrenalina; NKB, neurocinina B; NO, óxido nítrico; T, testosterona.

desarrollo y la función sexual masculina normal, así como para los efectos mediados por andrógenos y estrógenos en órganos finales críticos sensibles a los esteroides sexuales. El eje reproductor también es responsable del desarrollo y la maduración normales de las células germinales masculinas. Los órganos sexuales accesorios, incluidos los epidídimos, las vesículas seminales y la glándula prostática, son importantes para la maduración de los espermatozoides (epidídimo) y la producción de líquido seminal (vesículas seminales y próstata). Se necesita un sistema de transporte del espermatozoide y eyaculación con capacidad funcional a nivel anatómico para garantizar la fertilidad masculina.

FUNCIÓN HIPOTALÁMICO-HIPOFISARIA

El hipotálamo es responsable de la secreción pulsátil normal de GnRH (cap. 205) que indica a la adenohipófisis que libere LH y FSH cada 60 a 90 min en los hombres. La secreción de GnRH está regulada principalmente por las neuronas kisspeptina, neurocinina B y dinorfina del núcleo infundibular del hipotálamo. La kisspeptina estimula directamente la secreción de GnRH, mientras que la neurocinina B estimula las neuronas de kisspeptina que, a su vez, provocan la secreción de GnRH. Por el contrario, la dinorfina tiene efectos inhibidores sobre la señalización de la kisspeptina.[1] La retroalimentación negativa de los niveles circulantes de testosterona o de sus productos metabólicos (es decir, el estradiol y la dihidrotestosterona) inhiben la secreción y la liberación de GnRH. La noradrenalina, el óxido nítrico y el glutamato estimulan este proceso, mientras que el ácido γ-aminobutírico, la prolactina y el glucocorticoide lo inhiben. La restricción calórica se asocia con la supresión de la kisspeptina y la leptina, que también son estimulantes de la secreción de GnRH.

Tanto la LH como la FSH constan de dos subunidades (α y β), cada una de las cuales es necesaria para la actividad biológica. La LH tiene una semivida más corta que la FSH. La regulación por retroalimentación de la secreción de LH y FSH también se produce en la hipófisis, ya que la testosterona, la dihidrotestosterona y el estradiol inhiben la síntesis o la liberación de ambas gonadotropinas. La inhibina (un péptido testicular circulante) sintetizada por las células de Sertoli también produce una inhibición selectiva de la FSH. La LH y la FSH actúan a través de receptores específicos de la superficie de las células de Leydig y Sertoli, respectivamente.

TESTOSTERONA

El testículo es un órgano complejo formado por 1) túbulos seminíferos que contienen células de Sertoli y células germinales, y 2) el espacio intersticial, que contiene las células secretoras de esteroides (Leydig). Las células de Leydig sintetizan hormonas esteroideas bajo la regulación de la LH. Los receptores de la LH en la superficie celular de las células de Leydig señalan a través de la activación de la biosíntesis de esteroides mediada por la proteína G, la adenilato ciclasa y el monofosfato de adenosina cíclico.

La testosterona es la principal hormona masculina secretada por los testículos. El hombre adulto produce alrededor de 5-10 mg/día. La síntesis de testosterona se produce en los testículos humanos a través de la vía Δ^4 o de la vía predominante Δ^5. Los pasos enzimáticos limitadores de la velocidad del proceso son la proteína reguladora aguda de esteroides inducible por LH y la proteína translocadora que convierte el colesterol en pregnenolona mediante la enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol (P450SCC) (e-fig. 216-1).

La testosterona circula principalmente unida a dos proteínas plasmáticas: la globulina transportadora de hormonas sexuales y la albúmina. En los hombres adultos jóvenes, aproximadamente el 54% de la testosterona está unida a la albúmina, el 44% está unida a la globulina fijadora de hormonas sexuales y del 2 al 3% está sin unir (libre). La testosterona biodisponible se refiere a la suma de la testosterona unida a la albúmina y la testosterona libre y se mide separando la testosterona unida a la globulina fijadora de hormonas sexuales de la testosterona total. Los niveles séricos de globulina fijadora de hormonas sexuales aumentan en estados hiperestrogénicos, hipertiroidismo, envejecimiento, tratamiento con fenitoína, anorexia nerviosa y estrés prolongado. Por el contrario, los niveles disminuyen en los estados hiperandrogénicos (endógenos y exógenos como en el tratamiento con andrógenos), la obesidad, la acromegalia y el hipotiroidismo. En la mayoría de los casos, la medición de la testosterona sérica total aporta un respaldo bioquímico al diagnóstico del déficit de testosterona. Sin embargo, en condiciones con niveles anormales de globulina fijadora de hormonas sexuales, la medición de la testosterona total puede inducir a error, y la medición de la testosterona no ligada a la globulina fijadora de hormonas sexuales puede permitir una mejor interpretación de los niveles de testosterona bioactiva.

La testosterona ejerce sus efectos por acción directa o tras su conversión en dihidrotestosterona por dos isoenzimas distintas de la 5α-reductasa o en estradiol por la enzima aromatasa. Tanto la testosterona como la dihidrotestosterona se unen eficazmente al receptor androgénico. La testosterona también puede ser precursora del estradiol, especialmente en el tejido óseo y adiposo. Tras su conversión, el estradiol se une a los receptores de estrógeno (α o β) para inducir sus efectos. Los diferentes órganos diana difieren en sus concentraciones o actividad de la isoenzima 5α-reductasa y de la aromatasa. Los defectos congénitos y adquiridos en estas dos enzimas, así como en los receptores de estrógenos y andrógenos, dan lugar a síndromes distintos con fenotipos característicos (cap. 214).

ESPERMATOGENIA

El compartimento espermatogénico del testículo está compuesto por las células de Sertoli y las células germinales, que se encuentran estrechamente relacionadas con el compartimento intersticial. Las células de Sertoli ocupan todo el espacio entre la membrana basal y la luz de los túbulos. Son el objetivo de la acción de los andrógenos y la FSH para regular la espermatogenia. Las células de Sertoli secretan una multitud de reguladores paracrinos de la espermatogenia (p. ej., inhibina, activina, factores de crecimiento y citocinas).

El desarrollo y la maduración de las células germinales dependen de un entorno hormonal (FSH) y paracrino (testosterona) adecuado. Tanto la testosterona como la FSH estimulan la progresión de las espermatogonias a espermatozoides maduros, limitan la intensidad de la muerte de células germinales (apoptosis) y regulan la liberación de espermatozoides desde el epitelio germinal.

Una vez completada la espermatogenia, los espermatozoides maduros se liberan en la luz del túbulo seminífero y recorren los testículos rete y el epidídimo, donde maduran funcionalmente, antes de atravesar el conducto deferente. El líquido seminal de los testículos obtiene sus componentes de las vesículas seminales, la próstata y las glándulas bulbouretrales antes de la eyaculación.

FUNCIÓN SEXUAL Y FISIOLOGÍA DE LA ERECCIÓN

La función sexual en los hombres requiere un deseo sexual normal (libido), así como capacidad eréctil, eyaculatoria y orgásmica. Este complejo proceso implica acciones cognitivas, sensoriales, hormonales, neuronales autónomas y de integración vascular peniana para un funcionamiento normal. Puede haber defectos en múltiples niveles.

El cerebro es el centro integrador del sistema de respuesta sexual. Procesa las aferencias sensitivas y las señales hormonales para crear el mensaje neuronal hipotalámico que atraviesa la médula espinal hasta las vías eferentes simpática T9-12 y parasimpática sacra. Los plexos nerviosos autónomos no adrenérgicos-no colinérgicos inician la vasodilatación de las arterias cavernosas y de los sinusoides de los cuerpos cavernosos del pene mediante la liberación de vasodilatadores locales (p. ej., el óxido nítrico y el péptido intestinal vasoactivo) del endotelio vascular y las células musculares lisas de los sinusoides (e-fig. 216-2). El óxido nítrico produce dilatación del músculo liso por medio de la generación de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) y la modificación del flujo de calcio. Los mecanismos neurogénicos que conducen a la vasodilatación de las arteriolas y los sinusoides cavernosos provocan un rápido aumento del flujo sanguíneo del pene y la expansión de los canales vasculares; estos efectos inhiben el retorno venoso al comprimir los canales venosos contra la túnica albugínea para limitar el drenaje venoso.

El principal efecto de la testosterona sobre la función eréctil es el aumento de la libido. La testosterona también aumenta la actividad de la óxido nítrico sintasa peniana y fomenta el crecimiento de las células musculares lisas. El deseo sexual y las fantasías sexuales son muy sensibles a la testosterona, lo que explica la conservación de la capacidad eréctil en muchos hombres con déficit parcial de andrógenos.

DESARROLLO PUBERAL Y ENVEJECIMIENTO

Desarrollo del eje reproductor durante la infancia y la pubertad

Adrenarquia y pubertad

La adrenarquia se produce aproximadamente a los 7 u 8 años de edad, cuando la zona reticular de la glándula suprarrenal experimenta la maduración y secreta andrógenos suprarrenales, entre los que se incluyen la androstenodiona, la deshidroepiandrosterona y el sulfato de deshidroepiandrosterona. El proceso está controlado por la corticotropina, no por la LH o la FSH. La androstenodiona y la deshidroepiandrosterona son prehormonas androgénicas, y el estirón prepuberal y el desarrollo del vello púbico y axilar están mediados por la conversión de estos precursores en testosterona y dihidrotestosterona en los tejidos periféricos.

El comienzo de la pubertad está determinado por el aumento del patrón pulsátil de secreción hipotalámica de GnRH. Los pulsos secretores de GnRH están sincronizados por el aumento de la secreción de kisspeptina de las neuronas hipotalámicas y las ráfagas nocturnas de secreción de LH.[2] A medida que la pubertad progresa, disminuye la sensibilidad hipotalámica e hipofisaria a la retroalimentación por los esteroides circulantes, lo que aumenta la secreción de gonadotropinas. La concentración creciente de testosterona intratesticular y de FSH circulante estimula la producción por parte de las células de Sertoli de factores que intervienen en el inicio y la maduración de la espermatogenia. A medida que avanza la espermatogenia, el primer signo de pubertad está marcado por el aumento de tamaño de los testículos de 3-5 ml al inicio de la pubertad a 15-35 ml del adulto. La mayoría de los acontecimientos de los órganos finales extratesticulares de la pubertad son secundarios al aumento de testosterona y sus productos metabólicos (dihidrotestosterona y estradiol) (tabla 216-1). El pene y el escroto aumentan de tamaño y se pigmentan. Se observa un aumento progresivo del vello facial, axilar, torácico, abdominal, de los muslos y del pubis; el vello frontal del cuero cabelludo retrocede y la voz se hace más grave. El desarrollo del vello genital y sexual y la regresión del vello temporal del cuero cabelludo requieren dihidrotestosterona (DHT). El aumento de las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

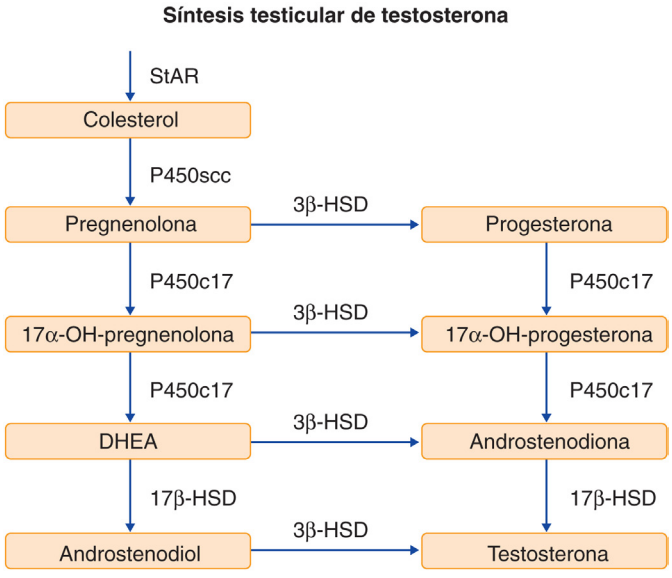

E-FIGURA 216-1. **Las proteínas reguladoras agudas de esteroides *(StAR)* y translocadoras movilizan el colesterol de los almacenes celulares a la mitocondria.** Vías esteroidógenas intratesticulares de la síntesis de testosterona. Aunque existen las vías Δ^5 *(izquierda)* y Δ^4 *(derecha)*, la vía Δ^5 predomina en el testículo humano. DHEA, deshidroepiandrosterona; HSD, hidroxiesteroide deshidrogenasa.

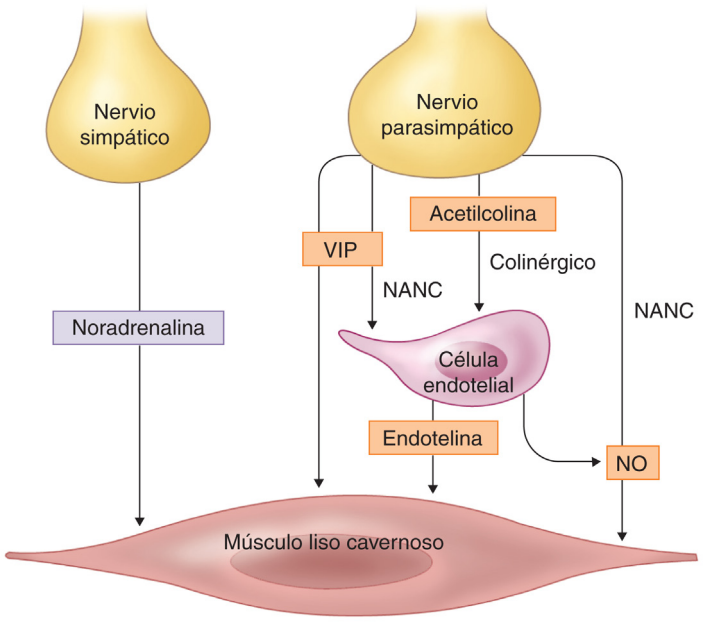

E-FIGURA 216-2. **Interacción entre las vías neuronales colinérgicas, adrenérgicas y no adrenérgicas-no colinérgicas *(NANC)* y su contribución a la contracción y dilatación *(flechas)* del músculo liso del pene.** NO, óxido nítrico; VIP, polipéptido intestinal vasoactivo. (Tomado de Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. In: Walsh P, Retick A, Vaughn E, Wein A, eds. *Campbell's Urology,* 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998:1164.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 216-1 ETAPAS PUBERALES EN LOS VARONES

ESTADIO/EDAD (años)	VELLO PÚBICO	GENITALES
I	Ausencia de vello púbico	Pene, testículos y escroto infantiles (testículos de 5,0 ± 3,6 cm^3)
II/11,7 ± 1,3	Vello ralo, poco pigmentado, principalmente en la base del pene	El escroto aumenta de tamaño y comienza a arrugarse y pigmentarse; los testículos comienzan a aumentar de tamaño (6,7 ± 3,5 cm^3)
III/13,2 ± 0,8	El vello se hace más tosco, se oscurece, se riza y aumenta en cantidad	El pene crece en longitud y diámetro; testículos de 14,7 ± 6,3 cm^3; escroto más arrugado
IV/14,7 ± 1,1	Vello como el del adulto, pero no se distribuye por la parte interna de los muslos	El pene sigue creciendo y se desarrolla el glande; sigue aumentando el tamaño escrotal y testicular (20,1 ± 6,2 cm^3)
V/15,5 ± 0,7	Vello como el del adulto y se extiende por los muslos	Pene y escroto adultos; testículos 29,3 ± 9,1 cm^3

Modificado de Marshall WA, Tanner JM. Variation in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45:13-23; y Daniel WA Jr, Feinstein RA, Howard-Peebles P, et al. Testicular volumes of adolescents. *J Pediatrics*. 1982:101:1010-1012.

concentraciones de esteroides sexuales produce el cierre de las epífisis y que se alcance la talla adulta.

Alteraciones de la cronología de la pubertad

Retraso puberal

El retraso de la pubertad, más frecuente en los niños que en las niñas, suele diagnosticarse cuando el desarrollo sexual masculino no ha comenzado a los 14 años. La mayoría de los varones con retraso en el desarrollo presentan un trastorno hipotalámico-hipofisario funcional y antecedentes familiares de retraso puberal. La mayoría alcanza finalmente la maduración sexual completa cuando la pubertad se completa en 4,5 años.[3] Otras causas del retraso de la pubertad incluyen factores genéticos (hipogonadismo hipogonadótropo congénito), quimioterapia o radioterapia previas, malnutrición, ejercicio excesivo, enfermedades crónicas y enfermedades del hipotálamo y la hipófisis.[4]

DIAGNÓSTICO

La documentación cuidadosa de los hallazgos físicos cambiantes y las mediciones de las concentraciones séricas de LH, FSH y testosterona pueden proporcionar pistas valiosas acerca del comienzo de la pubertad. Un aumento del tamaño testicular a más de 3 ml suele anunciar el inicio de la pubertad. La indagación y las pruebas de hiposmia o anosmia y otros defectos de la línea media pueden indicar una variante común de hipogonadismo hipogonadótropo congénito (p. ej., el síndrome de Kallmann; cap. 214).

TRATAMIENTO

La decisión de instaurar un tratamiento precoz con testosterona (p. ej., enantato de testosterona 10 mg inyecciones subcutáneas cada semana o 20 mg inyecciones intramusculares cada 2 semanas, aumentando la dosis muy lentamente cada 3 meses) depende del grado percibido de estrés psicológico asociado al retraso madurativo. El principal problema es la fusión epifisaria precoz inducida por el tratamiento con testosterona, que pone en peligro el logro de una estatura óptima, aunque esto es infrecuente si se utilizan las dosis correctas y se controla la edad ósea. En los varones adolescentes con pubertad retrasada y niveles bajos de gonadotropinas, la retirada periódica del tratamiento puede determinar si se ha producido una pubertad espontánea. Muchos hombres adultos diagnosticados y tratados como adolescentes debido a un supuesto diagnóstico de hipogonadismo hipogonadótropo consiguen una función reproductora normal cuando suspenden el tratamiento.

Pubertad precoz

La pubertad precoz masculina se define como el inicio del desarrollo puberal (caracteres sexuales secundarios) antes de los 9 años de edad. La precocidad sexual puede subcategorizarse como pubertad precoz isosexual verdadera (central) o seudoprecoz (periférica).

La pubertad precoz central o verdadera se asocia a aumentos de la secreción de LH y FSH estimulados por GnRH (origen hipotalámico-hipofisario), mientras que la pubertad seudoprecoz (pubertad precoz periférica) es independiente de la estimulación por GnRH de la secreción de LH y FSH. La pubertad precoz central en los varones suele estar asociada a enfermedades del sistema nervioso central (SNC) (dos tercios de los varones), incluidos tumores hipotalámicos, quistes, afecciones inflamatorias y trastornos convulsivos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en el hallazgo de precocidad sexual, niveles inapropiadamente aumentados de LH sérica y elevación asociada de la concentración de testosterona. La resonancia magnética puede localizar la mayoría de las lesiones. Otra causa de pubertad precoz central son los germinomas secretores de gonadotropina coriónica humana (tumores hipotalámicos o pineales). La seudopubertad precoz se caracteriza por la elevación de la testosterona con inhibición de la LH.

Las causas de la pubertad seudoprecoz incluyen la hiperplasia suprarrenal virilizante congénita y las neoplasias testiculares secretoras de testosterona. Las mutaciones del receptor de LH constitutivamente activo provocan una secreción incontrolada de testosterona (testotoxicosis).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la pubertad precoz verdadera es la extirpación o corrección (con cirugía o radioterapia) de la lesión del SNC, si es posible, y el tratamiento con análogos de la GnRH (p. ej., acetato de leuprolida *depot* de 3 meses 11,25 o 30 mg; o triptorelina *depot* de 6 meses 22,5 mg cada 6 meses)[5] para suprimir temporalmente la secreción de LH y FSH. No hay consenso sobre la edad óptima para retirar el tratamiento, pero se ha recomendado entre los 11 y los 11,5 años de edad cronológica. El tratamiento de la pubertad precoz periférica depende de la causa pero incluye glucocorticoides (p. ej., hidrocortisona 15 mg/m^2) para la hiperplasia suprarrenal virilizante congénita y ketoconazol (10 a 20 mg/kg/día) para suprimir la esteroidogenia, con o sin un antiandrógeno (p. ej., espironolactona, 5 a 7 mg/kg/día o bicalutamida, 2 mg/kg/día).

Senescencia masculina: disminución de la testosterona y de otras hormonas anabólicas

Déficit de testosterona en hombres de edad avanzada

Las concentraciones sanguíneas de prehormonas androgénicas (p. ej., deshidroepiandrosterona, sulfato de deshidroepiandrosterona) alcanzan su máximo aproximadamente en la tercera década de la vida y luego descienden a un ritmo de aproximadamente un 2% anual, lo que da lugar a niveles que se sitúan entre el 10 y el 20% del valor de referencia a los 80 años de edad.[6] Como resultado, los niveles séricos de testosterona total y libre también disminuyen progresivamente (e-fig. 216-3) hasta un 1 al 2% al año. Los niveles séricos de globulina fijadora de hormonas sexuales también aumentan con la edad en los hombres, lo que da lugar a un mayor porcentaje de testosterona circulante fuertemente ligada y provoca un mayor descenso de la testosterona libre con el envejecimiento. Los hombres mayores tienen más grasa corporal, sobre todo visceral, y los niveles bajos de testosterona se asocian a afecciones comórbidas como la obesidad y el síndrome metabólico.

En los hombres de entre 40 y 70 años se estima que la tasa bruta de prevalencia de la deficiencia sintomática de testosterona es aproximadamente del 2 al 6%. Muchos de los efectos de los niveles bajos de testosterona en los hombres que envejecen son similares a los observados en los hombres hipogonadales más jóvenes: disminución de la libido, de la función eréctil, de la masa muscular, de la fuerza muscular, de la masa ósea, así como deterioro del estado de ánimo y de la sensación de bienestar.

TRATAMIENTO

La decisión de tratar o no los niveles bajos de testosterona en los hombres mayores es controvertida. Actualmente no se recomienda el tratamiento con testosterona para mejorar la energía, la vitalidad, la función física, el síndrome metabólico, la diabetes o la cognición (v. apartado sobre tratamiento con testosterona).

HIPOGONADISMO MASCULINO

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El hipogonadismo (deficiencia de andrógenos) se diagnostica en hombres con síntomas y signos compatibles y concentraciones de testosterona circulante indudablemente bajas. La mayor parte de los hombres con una deficiencia grave de andrógenos presentan unas concentraciones de testosterona intratesticular muy bajas y son infértiles.

Se desconoce la verdadera prevalencia del hipogonadismo masculino[7] excepto en el caso del síndrome de Klinefelter, cuya prevalencia es de aproximadamente 5 por cada 10.000 hombres. Las lesiones cerebrales de moderadas a graves también pueden causar un nivel bajo de testosterona con una prevalencia probablemente de alrededor del 5 por 10.000. Las causas clásicas del hipogonadismo masculino (p. ej., tumores hipofisarios, sobrecarga de hierro) son probablemente raras, se dan en menos de 1 de cada 10.000

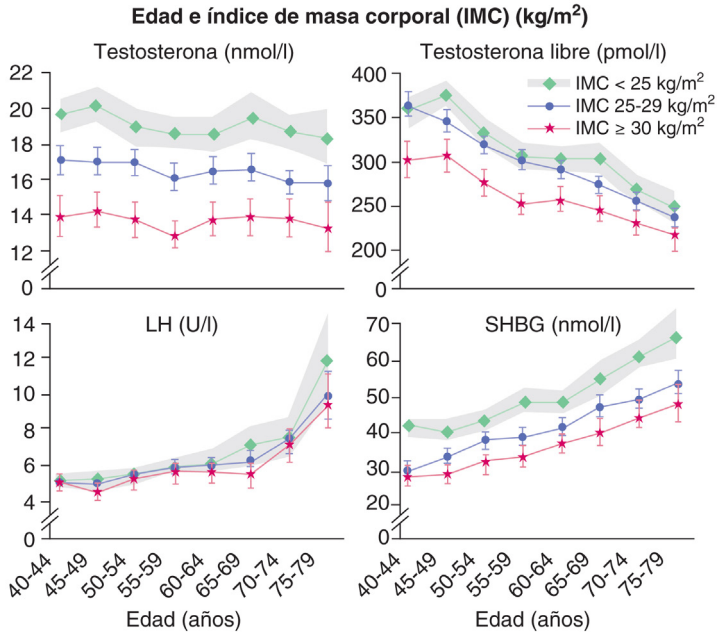

E-FIGURA 216-3. Relaciones entre la edad, el índice de masa corporal (IMC) y las hormonas. La cohorte fue estratificada según el IMC en tres grupos: no obesos (IMC < 25 kg/m^2), sobrepeso (IMC 25-30 kg/m^2) y obesos (IMC > 30 kg/m^2). La testosterona total y libre y la SHBG medias (IC del 95% en el *área sombreada* y las *líneas verticales*) fueron considerablemente menores en los grupos de sobrepeso y obesidad en todas las edades, en comparación con el grupo de los no obesos. Las tendencias de edad en la testosterona total y la SHBG en las tres categorías de IMC fueron similares (lo que indica que no existe una interacción entre el IMC y la edad); las tendencias de edad de testosterona libre en el grupo de obesos fueron menos pronunciadas que en los otros dos grupos (lo que indica una interacción entre el IMC y la edad). La media de LH no fue notablemente diferente entre los tres grupos a la mediana de edad de 60 años. La LH fue mayor en los mayores de 70 años no obesos, en comparación con los grupos con sobrepeso y obesidad, debido a una interacción negativa IMC-edad. LH, hormona luteinizante; SHBG, globulina transportadora de hormonas sexuales. (Wu FC, Tajar A, Pye SR, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2737-2745.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 216-2 CAUSAS DE INSUFICIENCIA TESTICULAR PRIMARIA Y RESISTENCIA DE LOS ÓRGANOS FINALES

Trastornos congénitos
Trastornos cromosómicos, incluido Klinefelter y síndromes relacionados (p. ej., hombres XXY, XXY/XY, XYY, XX)
Defectos enzimáticos de la biosíntesis de testosterona
Déficit de 5α-reductasa
Síndrome de resistencia a los andrógenos
Distrofia miotónica
Trastornos del desarrollo
Criptorquidia
Defectos adquiridos
Orquitis
Parotiditis y otros virus (incluido el virus de la inmunodeficiencia humana)
Enfermedades granulomatosas (p. ej., tuberculosis, lepra)
Enfermedades infiltrantes (p. ej., hemocromatosis, amiloidosis)
Quirúrgicos, lesiones traumáticas y torsión testicular
Radiación
Toxinas (p. ej., alcohol, fungicidas, insecticidas, metales pesados, aceite de semilla de algodón, DDT y otros «disruptores endocrinos»)
Fármacos
Citotóxicos (alquilantes)
Inhibidores de la síntesis de testosterona y antiandrógenos (p. ej., ketoconazol, abiraterona, cimetidina, flutamida, ciproterona, espironolactona)
Etanol, opiáceos y otras drogas
Insuficiencia testicular autoinmunitaria
Aislada
Asociada con otras enfermedades específicas de órgano (p. ej., enfermedad de Addison, tiroiditis de Hashimoto, diabetes insulinodependiente)
Enfermedades sistémicas* (p. ej., cirrosis, insuficiencia renal crónica, anemia falciforme)
Envejecimiento*

*Las enfermedades sistémicas y el envejecimiento producen un patrón mixto de disfunción testicular e hipotalámico-hipofisaria.
DDT, diclorodifeniltricloroetano.

TABLA 216-3 CAUSAS DE HIPOGONADISMO HIPOGONADÓTROPO

IDIOPÁTICAS O CONGÉNITAS
Déficit aislado de hormona liberadora de gonadotropinas
Con anosmia (síndrome de Kallmann) o sin anosmia
Con otras anomalías (síndrome de Prader-Willi, síndrome de Laurence-Moon-Biedl, encefalocele basal)
Déficit parcial de hormona liberadora de gonadotropinas (síndrome del eunuco fértil)
Déficit de múltiples hormonas hipofisarias e hipotalámicas
Aplasia o hipoplasia hipofisaria
ADQUIRIDAS
Traumatismo craneal, tras cirugía o radioterapia
Neoplásica
Adenomas hipofisarios (prolactinomas, otros tumores funcionales y no funcionales)
Craneofaringioma, germinoma, glioma, leucemia, linfoma
Infarto hipofisario, aneurisma carotídeo
Enfermedades infiltrativas e infecciosas del hipotálamo y la hipófisis (sarcoidosis, tuberculosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, sífilis, abscesos, histiocitosis X)
Hemocromatosis
Hipofisitis autoinmunitaria e hipogonadismo inducido por la inmunoterapia del cáncer
Envejecimiento y enfermedades sistémicas*
Obesidad
Desnutrición
Anorexia nerviosa, inanición, insuficiencia renal, insuficiencia hepática
Hormonas y drogas exógenas, incluidos los opiáceos
Antiandrógenos, estrógenos y antiestrógenos, progestágenos, glucocorticoides, cimetidina, espironolactona, digoxina, hiperprolactinemia inducida por fármacos (metoclopramida, tranquilizantes, antihipertensivos)

*El envejecimiento y las enfermedades sistémicas producen un patrón mixto de disfunción central y testicular.

hombres. Las causas yatrógenas, incluida la quimioterapia sistémica y la radioterapia testicular e hipofisaria, son las etiologías más comunes del hipogonadismo masculino, aparte de la edad y la obesidad.

BIOPATOLOGÍA

El hipogonadismo primario, que se caracteriza por un aumento de los niveles séricos de LH y FSH, indica que la anomalía se origina en los testículos.[8] El hipogonadismo secundario indica un defecto del hipotálamo (cap. 204) o de la adenohipófisis (cap. 205), que provoca una disminución de las gonadotropinas (LH, FSH o ambas).

Muchas afecciones pueden causar hipogonadismo primario (tabla 216-2) y secundario (tabla 216-3) (v. también cap. 214). El hipogonadismo primario y secundario combinado se da en el envejecimiento y en una serie de enfermedades sistémicas, como el trastorno por abuso de alcohol (cap. 364), la enfermedad hepática (cap. 132), la diabetes mellitus tipo 2 (cap. 210), la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (cap. 359), la hemocromatosis (cap. 196) y la anemia falciforme (cap. 149). La obesidad (cap. 201) conduce a niveles bajos de testosterona total y libre, con mayores descensos en el nivel de testosterona total porque la obesidad no solo disminuye la secreción de testosterona sino que también reduce los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales. La disminución de la acción de los andrógenos con niveles normales o elevados de testosterona y LH, que imitan la deficiencia de andrógenos, puede producirse en pacientes con defectos del receptor de andrógenos (resistencia a los andrógenos), anomalías de la señalización posreceptor y una incapacidad para convertir la testosterona en el metabolito activo dihidrotestosterona (anomalías de la 5α-reductasa).

Hipogonadismo testicular primario

El hipogonadismo primario es una deficiencia de andrógenos, con o sin infertilidad, en la que el proceso patológico se sitúa a nivel de los testículos (v. tabla 216-2).

Malformaciones congénitas

El defecto congénito más común se debe a anomalías cromosómicas (síndrome de Klinefelter) y translocaciones cromosómicas, que son las principales causas de infertilidad masculina congénita (v. tabla 216-2 y cap. 214). Los estados resistentes a los andrógenos imitan clínicamente la deficiencia de testosterona, pero los niveles de testosterona son normales o elevados. Las causas de la resistencia a los andrógenos incluyen defectos genéticos en el receptor de andrógenos, defectos congénitos de señalización posreceptor de andrógenos o deficiencia de 5α-reductasa (cap. 214).

La criptorquidia[9] afecta a entre el 2 y el 9% de los recién nacidos varones a término. Aunque la deficiencia de testosterona es inusual, los hombres con testículos no descendidos presentan defectos en la espermatogenia y una mayor incidencia de cáncer testicular. La corrección quirúrgica precoz puede mejorar la fertilidad pero no reduce el riesgo de cáncer testicular.

Defectos adquiridos

Infecciones

Después de la pubertad, la parotiditis (cap. 340) se asocia a orquitis clínica en aproximadamente el 25% de los casos, de los que cerca del 80% son unilaterales. En el 20% de los casos que son bilaterales, entre el 30 y el 90% de los pacientes resultan infértiles. Los testículos se inflaman, duelen y se hinchan durante la orquitis aguda, y luego disminuyen gradualmente de tamaño. El testículo puede recuperar su tamaño y funcionamiento normales o bien puede atrofiarse. Los defectos espermatogénicos se producen con más frecuencia y antes que la disfunción de las células de Leydig, por lo que los pacientes con infertilidad postorquítica pueden tener niveles normales de testosterona y LH con un aumento de los niveles séricos de FSH. Con el tiempo, puede elevarse la concentración sérica de LH y disminuir la de testosterona. La lepra (cap. 301) también puede producir orquitis e insuficiencia gonadal. La infección por el VIH a menudo se asocia con hipogonadismo, que puede ser hipogonadótropo o hipergonadótropo.

Traumatismos y radiación

La posición expuesta de los testículos en el escroto los hace especialmente susceptibles de sufrir lesiones, que pueden requerir una intervención quirúrgica de urgencia para evitar una atrofia testicular permanente. La torsión testicular bilateral puede dar lugar a testículos isquémicos que requieran cirugía y provoquen deficiencia de andrógenos e infertilidad. Las lesiones quirúrgicas producidas durante el tratamiento de hernias, varicoceles y vasectomía pueden producir daños testiculares permanentes. La exposición de los testículos a la radiación en el tratamiento de enfermedades malignas (p. ej., cánceres testiculares) produce daños en las células germinales testiculares y, con menor frecuencia, en las células de Leydig.

Fármacos y toxinas

La quimioterapia, en especial con alquilantes como la ciclofosfamida y el busulfano, con frecuencia produce lesiones irreversibles en las células germinales. Los metales pesados (plomo, cadmio; cap. 20) provocan daños en las células germinales. Las células de Leydig son relativamente más resistentes a la mayoría de los fármacos quimioterápicos que las células de Sertoli y las células germinales. Algunos fármacos pueden interferir en la biosíntesis de testosterona (p. ej., ketoconazol, abiraterona, espironolactona) o con su acción (p. ej., ciproterona, flutamida). El etanol (cap. 364), independientemente de su papel como causante de enfermedades hepáticas, inhibe la biosíntesis de la testosterona. La marihuana, la heroína, la metadona (cap. 365), el acetato de medroxiprogesterona, otras progestinas y los estrógenos disminuyen la testosterona, principalmente al disminuir la LH. El tratamiento médico con andrógenos como la testosterona, la dihidrotestosterona y los esteroides anabolizantes sintéticos o su uso ilícito (p. ej., en atletas,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

culturistas) reduce la LH y la FSH séricas, así como el recuento de espermatozoides. Los niveles séricos de testosterona son bajos tras el uso de dihidrotestosterona y agentes anabolizantes sintéticos. Las toxinas ambientales, como los fungicidas e insecticidas (p. ej., DBCP, metabolitos del DDT, vinclozolina) y los productos intermedios de la industria del plástico (p. ej., ftalatos, bisfenol A) se denominan «disruptores endocrinos», porque pueden tener efectos estrogénicos o antiandrogénicos débiles, y se ha demostrado que causan disgenesia testicular en los descendientes hombres cuando se administran en dosis elevadas a roedores gestantes. Los datos que vinculan los «perturbadores endocrinos» con la disfunción reproductora masculina en humanos son principalmente estudios de asociación, que no demuestran causalidad.

Insuficiencia testicular autoinmunitaria

Los autoanticuerpos frente a la fracción microsómica de las células de Leydig pueden representar un trastorno aislado o ser parte de una enfermedad multiglandular (cap. 212) que afecte en grado variable al tiroides, la hipófisis, las glándulas suprarrenales, el páncreas y otros órganos.

Insuficiencia gonadal secundaria (hipogonadismo hipogonadótropo)

Hipogonadismo hipogonadótropo congénito

El hipogonadismo hipogonadótropo se caracteriza por la disminución de la secreción de gonadotropinas (LH y FSH) debido a un defecto intrínseco o funcional en el hipotálamo o en la hipófisis (v. anteriormente; cap. 214). El hipogonadismo hipogonadótropo congénito está causado por mutaciones de los genes que regulan las neuronas GnRH o la secreción de GnRH. Por ejemplo, el hipogonadismo en el síndrome de Kallmann se asocia a anosmia o hiposmia y otras anomalías.[10] Las anomalías genéticas de la regulación de la liberación de kisspeptina/neurocinina B/dinorfina por las neuronas hipotalámicas provocan una disfunción secundaria de las células de Leydig (v. tabla 216-3). Las manifestaciones clínicas dependen de la edad del paciente al inicio del trastorno y de las manifestaciones debidas a los defectos genéticos.

Trastornos hipogonadótropos adquiridos

Anorexia nerviosa y pérdida de peso

La inanición, la anorexia nerviosa (cap. 200) y la pérdida de peso son ejemplos de defectos funcionales que dan lugar a un hipogonadismo hipogonadótropo con niveles bajos de testosterona en suero. El ejercicio extenuante suele tener efectos mínimos sobre la función testicular, pero el hipogonadismo hipogonadótropo funcional puede estar causado por un ejercicio excesivo crónico.[11]

ENFERMEDADES SISTÉMICAS

El estrés intenso (p. ej., intervenciones quirúrgicas, traumatismos) y las enfermedades sistémicas graves también reducen las concentraciones de testosterona y gonadotropinas. Las anomalías del eje hipotalámico-hipofisario-testicular se producen en una serie de enfermedades sistémicas, como la insuficiencia hepática, la insuficiencia renal, la anemia falciforme, la enfermedad maligna avanzada, la obesidad grave, el síndrome metabólico, la diabetes de tipo 2, la fibrosis quística, la amiloidosis, las enfermedades granulomatosas e infiltrativas y las lesiones postraumáticas en la región del hipotálamo y la hipófisis (cap. 205).

Los efectos de la cirrosis hepática sobre la función testicular son complejos y pueden ser independientes o asociarse con los efectos tóxicos directos de la ingesta continuada de alcohol. La ginecomastia, la atrofia testicular y la impotencia son signos acompañantes de la cirrosis. La disminución de la espermatogenia con fibrosis peritubular se produce al menos en el 50% de los casos. Los niveles de estradiol suelen estar elevados, lo que provoca un aumento de la proporción de estradiol sérico con respecto a la testosterona, a menudo asociado a la ginecomastia. En la anemia falciforme y la talasemia mayor, los niños muestran alteraciones de la maduración sexual y los hombres son con frecuencia infértiles. La hemocromatosis (cap. 196) puede afectar al hipotálamo-hipófisis y directamente a los testículos. La diabetes y la obesidad son dos factores principales en el hipogonadismo. Hay nuevos datos indicativos de que la diabetes de tipo 2 se asocia con concentraciones bajas de testosterona sérica debido principalmente a disfunción hipotalámico-hipofisaria; esta disminución se correlaciona con el grado de hiperglucemia.

Tumores hipofisarios

En los hombres, los prolactinomas (cap. 205) suelen ser grandes (> 1 cm de diámetro; macroadenomas) en el momento en que se detectan. Los pacientes varones con macroadenomas secretores de prolactina suelen presentar hipogonadismo, disfunción eréctil y defectos del campo visual por extensión supraselar. En los tumores pequeños, el hipogonadismo hipogonadótropo puede deberse a la supresión de los niveles de GnRH, pero el efecto de masa de los tumores grandes puede dañar directamente a los gonadótropos no neoplásicos. Los tumores hipofisarios grandes no secretores de prolactina (hormona del crecimiento, hormona adrenocorticótropa, glucopéptido y célula nula; cap. 205) también pueden producir insuficiencia de gonadotropinas cuando el daño a la glándula hipofisaria normal adyacente provoca una disminución de los niveles séricos de LH y testosterona.

Hipofisitis autoinmunitaria

La hipofisitis autoinmunitaria (cap. 204) afecta a la hipófisis y/o al infundíbulo, dando lugar a un agrandamiento de la hipófisis que puede involucionar espontáneamente o requerir un tratamiento farmacológico de la inflamación para prevenir el hipogonadismo hipogonadótropo.[12] La inmunoterapia contra el cáncer con inhibidores de los puntos de control (cap. 164) puede inducir una hipofisitis, dando lugar a una insuficiencia suprarrenal, tiroidea y gonadal secundaria. La recuperación del hipogonadismo central es más frecuente que la recuperación de la insuficiencia suprarrenal o tiroidea secundaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En niños y adolescentes, el síntoma más específico de la testosterona baja es la pubertad incompleta o retrasada. Los síntomas más comunes de la deficiencia de testosterona en los hombres adultos son la disfunción sexual, pero la disminución del deseo y el interés sexual pueden preceder a la disfunción eréctil. Otros síntomas son la pérdida de vello corporal, molestias y aumento de los senos, subfertilidad, sofocos, sudoración y pérdida de estatura. Otros síntomas inespecíficos son la disminución de la energía y del estado de ánimo, la falta de concentración, el aumento de la grasa abdominal y la disminución de la masa muscular.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hipogonadismo se basa en los síntomas y signos clínicos y en un nivel reducido de testosterona sérica, en comparación con un rango de referencia normal en población sana adulta joven no obesa (el rango comunicado para hombres europeos y americanos de 19 a 39 años es de 264 a 916 ng/dl).

Anamnesis

La anamnesis debe centrarse en el descenso testicular, el desarrollo puberal, la frecuencia del afeitado, los cambios en el vello corporal y las enfermedades sistémicas pasadas y presentes. La anamnesis sexual completa debe estudiar los cambios de la libido, la función eréctil y eyaculadora, la frecuencia de la masturbación, la actividad coital y la fertilidad (incluida la de la pareja actual o las anteriores). Se debe preguntar por antecedentes de orquitis, enfermedades sinopulmonares, enfermedades de transmisión sexual, estado respecto al VIH, infecciones genitourinarias e intervenciones quirúrgicas previas que pudieran afectar al aparato reproductor (p. ej., orquiectomía, vasectomía, herniorrafia, prostatectomía, ligadura de varicocele). Entre los antecedentes sociales se deben incluir el tabaquismo y la ingesta de alcohol. La anamnesis de fármacos y drogas autoprescritas debe recoger la toma de cualquier sustancia recreativa; opiáceos; esteroides anabolizantes; glucocorticoides; inhibidores de la 5α-reductasa; psicofármacos, antihipertensivos, antiandrógenos, citotóxicos y tratamientos de medicinas alternativas; toxinas ambientales; y exposición al calor (incluidas las saunas y *jacuzzis*), a pesticidas y a radiación.

Exploración física

La exploración física general incluye la medición de la talla y la envergadura; la caracterización de la distribución del vello corporal, púbico y facial; la presencia de acné y arrugas faciales; la exploración mamaria en busca de ginecomastia; la valoración de la masa muscular y la adiposidad; la medición de la longitud del pene y la localización del meato uretral; la exploración prostática mediante tacto rectal; y la evaluación de los campos visuales si se sospecha hipogonadismo secundario. Al explorar el escroto se debe valorar la fusión de la línea media (p. ej., escroto bífido, hipospadias), la consistencia y el tamaño testiculares, la presencia de masas intratesticulares, alteraciones del epidídimo, la presencia bilateral de conducto deferente y varicocele, hidrocele o hernias. El volumen testicular normal suele ser superior a 15 ml. El tamaño testicular medio de los hombres asiáticos es ligeramente inferior. La disminución del volumen testicular suele implicar una disminución de las células espermatogénicas, ya que los túbulos seminíferos representan más del 80% del volumen testicular.

Pruebas de laboratorio

Debido al fuerte ritmo diurno en la secreción de testosterona en los hombres jóvenes (más alta por la mañana), la testosterona, la LH y la FSH deben determinarse a partir de muestras de sangre matinales (antes de las 10 de la mañana). Las mediciones de testosterona total pueden ser indicadores engañosos del estado secretor de las células de Leydig en condiciones en las que los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales son anormales (v. la sección anterior). En estas circunstancias puede ser útil la medición de la testosterona libre (mediante un método de diálisis de equilibrio), la testosterona biodisponible (libre más ligada a la albúmina) o la testosterona libre calculada (mediante mediciones de testosterona total y globulina fijadora de hormonas sexuales).

El aumento de la concentración de LH y FSH diferencia el hipogonadismo primario del secundario (la concentración de testosterona se encuentra reducida en ambos), pero muchos hombres de edad avanzada con concentraciones séricas bajas de testosterona pueden presentar una concentración normal de LH. Deben medirse los niveles séricos de prolactina en todos los pacientes con niveles bajos de testosterona y LH (hipogonadismo hipogonadótropo), así como en los hombres con lesiones masivas hipofisarias conocidas o galactorrea. La dihidrotestosterona se mide en casos de diferenciación anormal de los genitales y cuando se sospecha una deficiencia de 5α-reductasa. El estradiol sérico debe determinarse en casos de ginecomastia. La valoración de otros precursores y productos

de la testosterona puede ser necesaria en circunstancias especiales, como cuando se sospechan defectos enzimáticos suprarrenales congénitos.

Si un hombre joven o de mediana edad tiene un nivel de testosterona total en suero por la mañana que está repetidamente por debajo de 230 ng/dl (8 nmol/l) y presenta síntomas o signos compatibles con un estado de testosterona baja, el paciente es probablemente hipogonadal y está indicado el reemplazo de testosterona. Si la concentración oscila entre 230 y 320 ng/dl con unas concentraciones de LH sérica normales, el paciente puede presentar hipogonadismo clínico o no, y puede que el tratamiento androgénico no mejore los síntomas (p. ej., disfunción sexual). Por tanto, cuando la concentración sérica de testosterona total sea límite y la LH no se encuentre aumentada, está indicado realizar determinaciones de la concentración de una de las formas de testosterona bioactiva (p. ej., testosterona libre). Dado que los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales suelen estar aumentados, los niveles totales de testosterona pueden sobrestimar las formas biológicamente activas. Un nivel sérico de testosterona total por encima de 350 a 400 ng/dl indica que es muy poco probable que el hipogonadismo sea la causa de los síntomas, y el clínico debe buscar otras explicaciones para los síntomas.[13]

TRATAMIENTO

Indicaciones

La principal indicación médica del tratamiento sustitutivo con andrógenos es el hipogonadismo masculino (tabla 216-4).[14] En aproximadamente el 10% de los hombres cuyo hipogonadismo hipogonadótropo congénito o idiopático revierte tras la terapia con testosterona, la reversión se mantiene tras la interrupción de la terapia. Como resultado, el reemplazo de testosterona debe retirarse periódicamente, y los niveles séricos de testosterona y gonadotropinas deben revaluarse fuera de la terapia para asegurarse de que la testosterona sigue siendo necesaria. Este fenómeno sugiere que algunos pacientes con un nivel bajo de testosterona sérica debido a un hipogonadismo hipogonadótropo pueden tener una causa transitoria de la deficiencia.

En los hombres más jóvenes con deficiencia sintomática de testosterona, el reemplazo de testosterona está indicado y tiene beneficios demostrados.[15] En la actualidad, el tratamiento con testosterona no suele recomendarse para mejorar la energía, la vitalidad, la función física o la cognición ni para el tratamiento de la obesidad o la diabetes de tipo 2.[16-19]

Beneficios y riesgos de los sustitutos de la testosterona

En los hombres con hipogonadismo, el tratamiento sustitutivo androgénico se acompaña del desarrollo y el mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios. En hombres mayores con niveles séricos de testosterona relativamente bajos, la terapia de sustitución de testosterona (hasta 3 años) disminuye la masa grasa, aumenta la masa corporal magra, mejora la fuerza y aumenta la densidad mineral ósea.[A1] Cuando el tratamiento con testosterona es suficiente para elevar los niveles séricos de testosterona al rango medio normal de los hombres jóvenes, los pacientes refieren una mejora de la libido de la actividad sexual, de la función eréctil y del estado de ánimo[A2-A4] con corrección de la anemia inexplicada,[A5] y aumentos de la densidad mineral ósea y de la fuerza (tabla 216-5).[A6] El efecto sobre la actividad física es moderado en el mejor de los casos, y no se observa ninguna mejoría en la capacidad intelectual.[A7]

En los hombres hipogonadales, el tratamiento con testosterona aumenta la presión arterial sistólica hasta 5 mmHg. Los hombres tratados con testosterona también presentan un aumento significativo del volumen de placa no calcificada mediante angiografía coronaria por tomografía computarizada,[A8] pero los acontecimientos adversos cardiovasculares no han aumentado durante los aproximadamente 3 años de duración de los diversos ensayos aleatorizados.[A9] Sin embargo, en estudios de cohortes con un seguimiento de mayor duración, los datos sobre el riesgo cardiovascular son menos claros.[20] El tratamiento de reposición de testosterona no parece afectar a los síntomas de las vías urinarias bajas.[A10] No tiene efectos importantes a corto plazo sobre la glándula prostática, pero aumenta el volumen prostático en una media de unos 4,5 ml al cabo de 12 meses en los hombres hipogonadales. No se sabe con certeza si el tratamiento con testosterona aumenta el riesgo de cáncer de próstata o de su invasividad. Sin embargo, el cáncer de próstata es andrógeno dependiente, por lo que el tratamiento con testosterona debe interrumpirse una vez diagnosticado el cáncer de próstata.

Entre las contraindicaciones absolutas del tratamiento sustitutivo androgénico se encuentran el carcinoma de próstata y el carcinoma de mama en el hombre. Los andrógenos deben utilizarse con precaución en hombres ancianos con hipertrofia prostática y síntomas urinarios, elevación del hematocrito y trastornos respiratorios relacionados con el sueño. Debe realizarse un tacto rectal, determinar el nivel de antígeno prostático específico y evaluar los síntomas de obstrucción grave del tracto urinario siguiendo la práctica estándar de la urología antes de instaurar el tratamiento con testosterona en los hombres de mediana edad y mayores.

En los hombres mayores con deficiencia de deshidroepiandrosterona, la sustitución oral con deshidroepiandrosterona eleva las concentraciones séricas de deshidroepiandrosterona y sulfato de deshidroepiandrosterona a los niveles encontrados en los hombres jóvenes. Sin embargo, las concentraciones séricas de testosterona no cambian, y los pacientes no han referido efectos beneficiosos sobre la calidad de vida, la función sexual, el estado de ánimo, la composición corporal o la capacidad para el ejercicio.

TABLA 216-4 INDICACIONES PARA LA TERAPIA ANDROGÉNICA

Deficiencia de andrógenos (hipogonadismo) con síntomas, signos y un nivel bajo de testosterona
Micropene (neonatal)
Retraso de la pubertad en niños
Edema angioneurótico
Otras causas posibles o en estudio
Anticoncepción hormonal masculina
Sarcopenia asociada al cáncer, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o infecciones crónicas, fragilidad en hombres y mujeres ancianos

TABLA 216-5 TERAPIA ANDROGÉNICA: RIESGOS FRENTE A BENEFICIOS

BENEFICIOS	RIESGOS
Desarrollo o mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios	Retención de líquidos
Mejoría de la libido y de la función sexual	Ginecomastia
Aumento de la masa y la fuerza musculares	Acné, piel grasa
Aumento de la densidad mineral ósea	Aumento del hematocrito, eritrocitos
Mejoría de la anemia	Disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (los fármacos orales producen el mayor efecto)
Disminución de la grasa corporal y visceral	Apnea del sueño
Mejoría del estado de ánimo	Conducta agresiva (¿?)
Efectos sobre la cognición (¿?)	Enfermedades prostáticas
Efectos sobre la vitalidad y calidad de vida (¿?)	Hiperplasia benigna prostática (¿?)
	Carcinoma de próstata (agravamiento de cáncer preexistente)
	Aumento de los efectos adversos cardiovasculares (¿?)

Sistemas de administración de la testosterona

El tratamiento con testosterona puede realizarse a través de diferentes vías de administración (tabla 216-6). Los geles y lociones de testosterona hidroalcohólicos y no alcohólicos son las formulaciones de testosterona más utilizadas en EE. UU. La dosis habitual[21] es de 50 a 100 mg de gel de testosterona al 1, 1,62 y 2% aplicados diariamente sobre la piel para aportar al organismo de 5 a 10 mg de testosterona. La administración transdérmica en forma de geles o cremas da lugar a una concentración de suero más constante y causa poca irritación cutánea. Puede producirse una transferencia del usuario a otras personas en su empleo habitual y puede ser un problema si existe contacto cutáneo directo con mujeres y niños. Es necesario utilizar ropa protectora o ducharse para no transferir la testosterona de esta forma. El gel de testosterona también puede administrarse en la nariz tres veces al día para proporcionar concentraciones suficientes de testosterona sin un riesgo similar de transferencia a otras personas. Los parches transdérmicos de testosterona proporcionan niveles de testosterona dentro del rango normal, pero tienen una alta incidencia de irritación cutánea (enrojecimiento, hinchazón y ampollas). Los ésteres de testosterona, como el enantato (o cipionato) de testosterona, se administran por vía intramuscular (de 150 a 200 mg una vez cada 2 o 3 semanas, con los consiguientes picos y valles de testosterona sérica), mientras que las inyecciones subcutáneas semanales (50 a 100 mg) dan lugar a niveles de testosterona más estables y son más fáciles de usar en comparación con las inyecciones intramusculares. Las inyecciones de undecanoato de testosterona (750 mg cada 10 semanas o 1.000 mg cada 12 semanas tras una segunda inyección 4 o 6 semanas después de la primera inyección) son la terapia de sustitución preferida en muchas partes del mundo pero no en EE. UU. debido al requisito normativo de 30 min de período de observación tras la inyección para los episodios de tos.

Las opciones orales incluyen cápsulas de undecanoato de testosterona (que contienen de 158 a 396 mg de undecanoato de testosterona en un sistema de administración del fármaco autoemulsionable o 225 mg en una solución de triglicéridos predigeridos) dos veces al día con alimentos.[22] La testosterona transbucal (comprimidos mucoadhesivos de 30 mg aplicados dos veces al día) da lugar a niveles de testosterona de rango fisiológico por absorción directa en la circulación sistémica, evitando así los efectos de primer paso en el hígado. Los andrógenos 17α-alquilados modificados (metiltestosterona y muchos esteroides anabolizantes), que están disponibles en preparados orales, no se recomiendan como reemplazo androgénico porque pueden provocar anomalías en la función hepática, descensos marcados en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad y aumentos en los niveles de colesterol total en comparación con los ésteres de testosterona.

Los implantes (gránulos) de testosterona cristalina (75 mg/gránulo) pueden mantener la testosterona fisiológica durante 4 a 6 meses dependiendo del número de gránulos que se inserten por vía subcutánea. Los implantes están ganando popularidad entre los urólogos estadounidenses y se utilizan ampliamente en Australia y el Reino Unido.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 216-6 PREPARADOS DE ANDRÓGENOS

VÍA	PREPARADO	DOSIS Y PAUTA DE ADMINISTRACIÓN
Geles transdérmicos		Gel al 1-2% (en sobres o bombas), aplicado una vez al día, proporciona 50-100 mg de testosterona en la piel y 5-10 mg en el cuerpo
Parche transdérmico	Parche no escrotal	Dos parches, cada uno con 2 mg/día de testosterona o un parche con 4 mg/día de testosterona
Bucal/nasal	Testosterona transbucal, comprimidos mucoadhesivos	30 mg/12 h
	Gel nasal	5,5 mg en cada fosa nasal tres veces al día
Inyección	Enantato de testosterona	100 mg/semana i.m. o 150-200 mg i.m. cada 2 semanas
	Cipionato de testosterona	50-100 mg/semana s.c.
	Undecanoato de testosterona	750-1.000 mg i.m. cada 10-12 semanas
Vía oral*	Undecanoato de testosterona	Preparados de 158-396 mg o 225 mg p.o. dos veces al día con comida
Implante	Implantes de testosterona	Gránulos de 75 mg (en EE. UU.), insertar de 6 a 10 gránulos una vez cada 4-6 meses

*El uso de andrógenos 17α-alquilados modificados para su administración por vía oral, como la metiltestosterona, la fluoximesterona, la oximetolona, el estanozolol y la oxandrolona, no se recomienda para tratar los estados de déficit androgénico, debido al riesgo de hepatotoxicidad y los efectos adversos sobre los lípidos séricos.
i.m., intramuscular; p.o., oral; s.c., subcutáneo.

ESTERILIDAD MASCULINA

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La esterilidad se define como la incapacidad de una pareja para lograr un embarazo después de mantener relaciones sexuales no protegidas durante al menos 1 año. Si no se logra un embarazo pasados 3 años, lo más probable es que la esterilidad persista si no se instaura un tratamiento médico.

En EE. UU. y Europa, la prevalencia de la infertilidad a 1 año es del 15% de las parejas. La prevalencia en los países en vías de desarrollo probablemente sea más alta debido a la mayor prevalencia de infecciones del aparato genital. El 30-35% de los casos de esterilidad pueden deberse a factores de predominio femenino, el 25-30% a factores masculinos y el 25-30% a problemas en ambos miembros de la pareja.

BIOPATOLOGÍA

Los trastornos testiculares son la causa identificable más frecuente de infertilidad masculina (v. tabla 216-2), mientras que los trastornos hipotalámico-hipofisarios son causas infrecuentes. El epidídimo es el principal lugar de maduración de los espermatozoides, y los factores de lumicrina producidos por las células germinales parecen ser fundamentales en este proceso. Las alteraciones en estas vías pueden explicar muchos casos de infertilidad masculina, y los fármacos para interrumpirla podrían convertirse en futuros anticonceptivos masculinos.

Con la llegada de la secuenciación del exoma y del genoma completo, hasta el 50% de los pacientes con infertilidad masculina pueden diagnosticarse ahora por causas genéticas. Las alteraciones y translocaciones cromosómicas y las microdeleciones del cromosoma Y se reconocen cada vez más como causa genética de la azoospermia y la oligozoospermia grave. Hasta el 25% de los hombres estériles presentan microdeleciones en el brazo largo del cromosoma Y, muchas de las cuales se encuentran en la región Yq11 del cromosoma, que se denomina factor azoospérmico (AZF). Las mutaciones de las regiones *AZFa* y *AZFb* se asocian a azoospermia, mientras que las mutaciones de la región *AFZc* pueden hacerlo a oligozoospermia. La pérdida de gr/gr elimina un gran segmento del gen *AFZc* y representa un importante factor de riesgo de oligozoospermia en algunas poblaciones, pero no en todas. Se han descrito mutaciones del gen de la expresión testicular 11 *(TEX11)* y en muchos otros genes recientemente descubiertos, como *STAG3* y *DMRT1*, como causas comunes de la detención meiótica y la azoospermia en hombres infértiles. Otras alteraciones genéticas causan discinesia ciliar, anomalía flagelar múltiple y defectos en la cabeza del espermatozoide. El cromosoma Y y otros defectos genéticos pueden ser transmisibles a la descendencia masculina si las pacientes son tratadas con éxito con tecnologías de reproducción asistida. Por lo tanto, las pruebas y el asesoramiento genéticos son importantes antes de considerar tecnologías como la inyección intracitoplásmica de espermatozoides.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El hombre infértil no tiene manifestaciones clínicas, a menos que padezca hipogonadismo y busque tratamiento para los síntomas de la testosterona baja. Normalmente, la pareja femenina busca consejo médico cuando no consigue concebir tras haber mantenido relaciones estables con una pareja masculina durante 1 o 2 años (cap. 218). Un análisis de semen ordenado por el ginecólogo identifica una posible infertilidad por factor masculino.

DIAGNÓSTICO

El enfoque del diagnóstico de una pareja infértil incluye el tratamiento tanto del hombre como de la mujer (figs. 216-2 y 216-3), a menudo de forma simultánea.[23,24] La anamnesis y la exploración física deben seguir las recomendaciones para el hipogonadismo. Un examinador experto debe realizar un examen testicular minucioso para excluir un varicocele y detectar la presencia del conducto deferente.

El seminograma es la prueba fundamental en el estudio de un hombre estéril (tabla 216-7). Las muestras de semen se recogen, preferiblemente en la consulta del médico, tras 2 a 7 días de abstinencia de actividad eyaculatoria. Los valores de referencia generalmente aceptados para un análisis de semen (tabla 216-8) representan el percentil 5 inferior para los parámetros del semen a partir de datos obtenidos en estudios poblacionales de hombres fértiles e incluyen una concentración de espermatozoides de 16 millones/ml o superior; un número total de espermatozoides de 39 millones por eyaculación o superior; una motilidad espermática del 42% o superior; y una motilidad progresiva del 30% o superior. Utilizando criterios estrictos para evaluar la morfología del esperma, el porcentaje de formas morfológicamente normales es del 4% o superior. No obstante, los hombres con parámetros seminales por debajo del percentil 5 de los hombres fértiles pueden ser fértiles, y la calidad del esperma de los hombres fértiles y subfértiles se solapa considerablemente.[25] Una baja concentración de espermatozoides o una mala morfología de los mismos se asocian a una menor probabilidad de fecundación natural en la pareja femenina. En los pacientes con seminograma patológico está indicado medir las concentraciones séricas de testosterona, LH y FSH (v. fig. 216-2). Los niveles elevados de FSH suelen indicar un daño epitelial germinal grave. Un nivel sérico disminuido de inhibina B o una concentración baja de hormona antimülleriana reflejan una función deficiente de las células de Sertoli y pueden indicar una disfunción espermatogénica (comúnmente denominada azoospermia no obstructiva u oligozoospermia). Unas concentraciones séricas elevadas de LH y FSH junto con un nivel sérico bajo de testosterona indican un fallo pantesticular con hipogonadismo e infertilidad. Unas concentraciones séricas bajas de FSH, LH y testosterona indican una disfunción hipotalámico-hipofisaria; debe medirse la prolactina sérica y pueden ser necesarias investigaciones adicionales. Los recuentos bajos de espermatozoides y la supresión de la LH, con concentraciones séricas de testosterona bajas, normales o aumentadas (sin manifestaciones clínicas de déficit de andrógenos) pueden sugerir el uso de andrógenos exógenos. El patrón hormonal de la insensibilidad a andrógenos (una causa poco frecuente de esterilidad masculina) se caracteriza por niveles elevados de LH, FSH normal y concentraciones séricas de testosterona elevadas o en el límite alto de la normalidad. Unos parámetros hormonales normales (v. tabla 216-7) en hombres azoospérmicos (sin espermatozoides en el eyaculado) con testículos de tamaño normal pueden sugerir una obstrucción congénita o adquirida en el epidídimo o los conductos deferentes (azoospermia obstructiva).

TRATAMIENTO

La corrección de un varicocele parece aumentar la fertilidad y merece la pena, aunque puede no dar lugar a fertilidad.[26] El enfoque del tratamiento de la infertilidad masculina (v. figs. 216-2 y 216-3)[27] puede resumirse en cuatro categorías. En primer lugar, los hombres con oligozoospermia de leve a moderada, con o sin disminución de la movilidad espermática y cierta alteración de la motilidad, son subfértiles y no infértiles. Pueden producirse embarazos espontáneos, pero las tecnologías de reproducción asistida, incluida la fecundación *in vitro* y la inyección intracitoplásmica de espermatozoides, han mejorado drásticamente las tasas de embarazo. En segundo lugar, el tratamiento farmacéutico fiable se limita al 1 o 2% de los hombres infértiles con insuficiencia de gonadotropina. En tercer lugar, en la infertilidad por factor masculino, puede producirse azoospermia (ausencia de espermatozoides en el eyaculado) con obstrucción del sistema eyaculatorio. En los pacientes azoospérmicos que se han sometido a una vasectomía previa y que por diversas razones pueden desear el embarazo de su pareja, la epididimovasostomía logra la permeabilidad en el 90% de los hombres, pero el embarazo solo se produce en aproximadamente el 50% de sus parejas femeninas. En estos pacientes, la fecundación *in vitro* y la inyección intracitoplásmica de espermatozoides tras la extracción percutánea de espermatozoides del epidídimo o la extracción microquirúrgica de espermatozoides del epidídimo tienen un gran éxito (cap. 218).[28] En cuarto lugar, la azoospermia no obstructiva resultante de una alteración de la espermatogenia puede no ser un estado estéril, ya que los espermatozoides pueden estar presentes en los testículos. La extracción microquirúrgica de espermatozoides del testículo seguida de la inyección

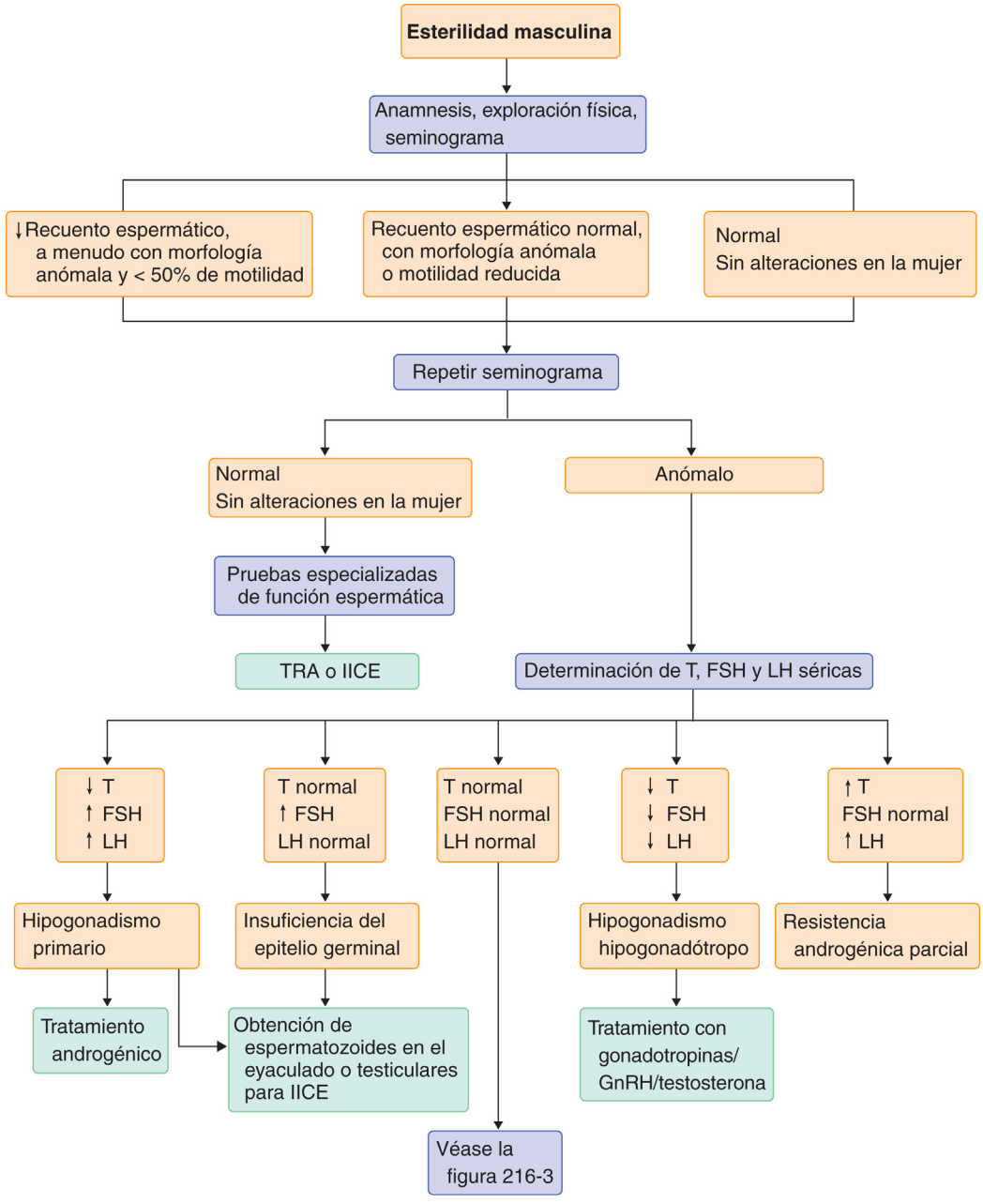

FIGURA 216-2. Enfoque algorítmico del diagnóstico y tratamiento de la infertilidad masculina. FSH, hormona estimulante del folículo; GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas; IICE, inyección intracitoplásmica de espermatozoides; LH, hormona luteinizante; T, testosterona sérica; TRA, técnicas de reproducción asistida.

intracitoplásmica de espermatozoides tiene buen éxito, incluso en pacientes con síndrome de Klinefelter. Los tratamientos médicos empíricos, como el citrato de clomifeno, los inhibidores de la aromatasa y la FSH recombinante, no suelen recomendarse debido a la escasez de datos fiables, aunque las dosis altas de FSH (700 a 1.050 UI por semana) pueden aumentar la concentración y la motilidad de los espermatozoides.[A11]

DISFUNCIÓN SEXUAL

La disfunción sexual puede dividirse en cuatro categorías principales: 1) pérdida de deseo (libido); 2) disfunción eréctil; 3) insuficiencia eyaculatoria, y 4) estados anorgásmicos. En los hombres más jóvenes, el nivel sérico de testosterona se asocia con el deseo sexual más que con la función eréctil, pero el tratamiento con testosterona mejora la disfunción sexual en los hombres con deficiencia de testosterona. Los niveles de testosterona total y libre tienen asociaciones pequeñas pero estadísticas con el deseo sexual, la función eréctil y la actividad sexual en hombres mayores sintomáticos, y el tratamiento con testosterona mejora todos los aspectos de la función sexual en hombres mayores sintomáticos con deficiencia de testosterona (v. tabla 216-5).

DISMINUCIÓN DE LA LIBIDO

La pérdida de libido se refiere a una reducción del interés, la iniciativa y la frecuencia sexuales, así como a una disminución de la respuesta a los estímulos eróticos internos o externos. Los factores causales incluyen factores psicógenos, enfermedades del SNC, deficiencia y resistencia a los andrógenos y efectos secundarios de los medicamentos (p. ej., agentes antihipertensivos, agentes psicotrópicos, alcohol, opiáceos, bloqueantes dopaminérgicos, antiandrógenos y, posiblemente, inhibidores de la 5α-reductasa).

Un nivel bajo de testosterona puede ser la causa de una libido baja, y debe obtenerse un nivel matinal. El tratamiento debe dirigirse hacia el mecanismo causal.

DISFUNCIÓN ERÉCTIL

DEFINICIÓN

La disfunción eréctil puede definirse como la incapacidad de un hombre para obtener la rigidez suficiente que permita un coito de duración adecuada que logre su satisfacción y la de su pareja.

EPIDEMIOLOGÍA

Las estimaciones actuales sugieren que el 10-15% de todos los hombres estadounidenses adultos sufren disfunción eréctil, con un aumento progresivo de la incidencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

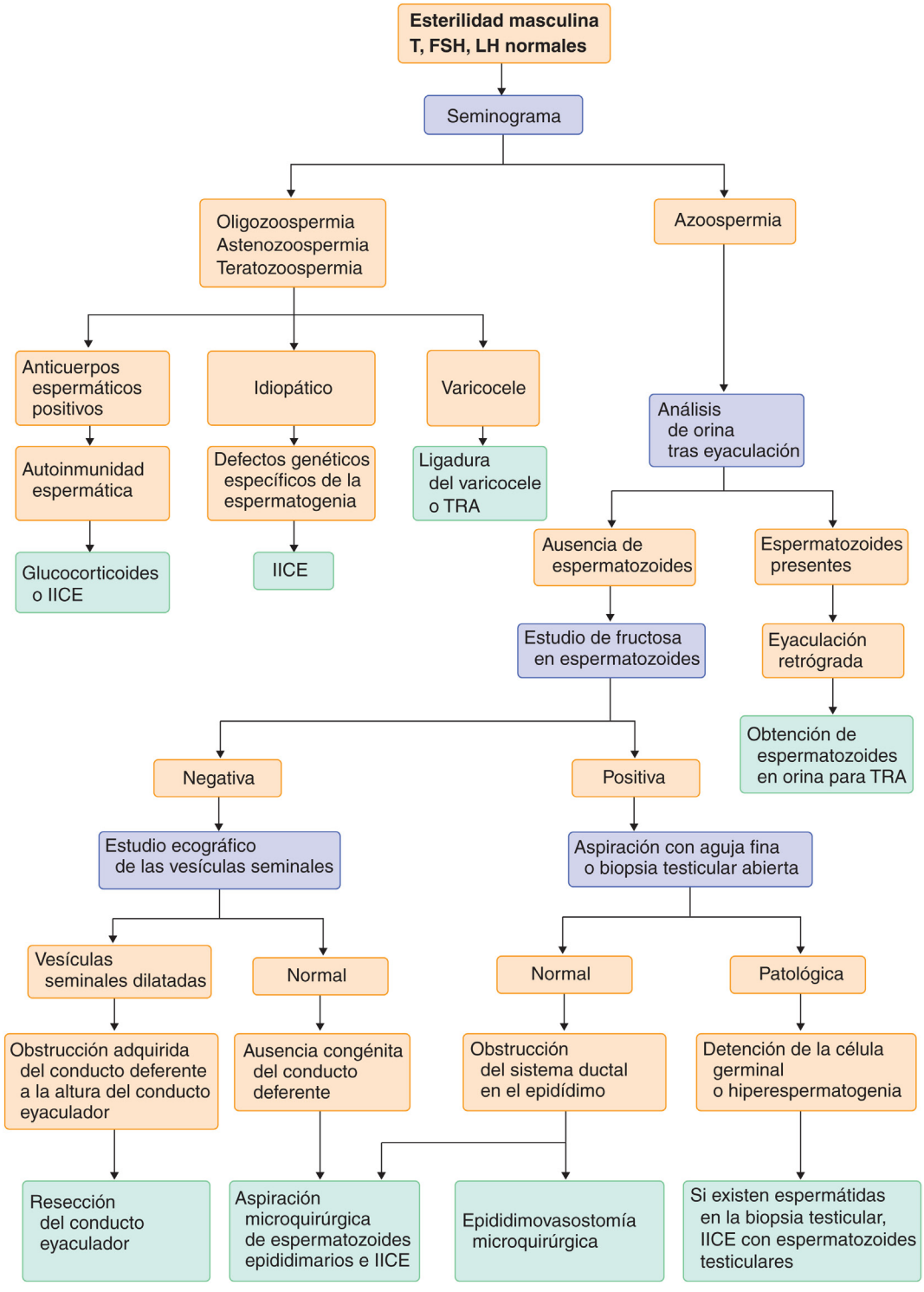

FIGURA 216-3. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la esterilidad masculina en pacientes con concentraciones séricas normales de hormonas. FSH, hormona estimulante del folículo; IICE, inyección intracitoplásmica de espermatozoides; LH, hormona luteinizante; T, testosterona sérica; TRA, técnicas de reproducción asistida.

con el envejecimiento. En un estudio, el 52% de los hombres de entre 40 y 70 años experimentaron algún grado de disfunción eréctil percibida. La prevalencia de disfunción eréctil es incluso más elevada en diabéticos de tipo 2 y tras una prostatectomía radical por un cáncer de próstata. Los estudios epidemiológicos realizados en EE. UU. y Europa en hombres de entre 50 y 80 años indican que la disfunción eréctil está asociada a síntomas obstructivos del tracto urinario inferior y a la hiperplasia prostática benigna (cap. 114).[29] La disfunción eréctil también se asocia a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares.

BIOPATOLOGÍA

Las causas de la disfunción eréctil se clasifican en vasculogénas, psicológicas, endocrinas, neurológicas, yatrógenas (posprostatectomía radical), relacionadas con fármacos, enfermedades sistémicas y envejecimiento. La disfunción eréctil es frecuente en ancianos, aunque las concentraciones séricas de testosterona sean normales; este efecto parece consecuencia de una alteración en la capacidad vasodilatadora del pene como resultado de la disfunción endotelial. La menor actividad de los nervios no adrenérgicos ni colinérgicos y la menor producción de óxido nítrico en las células endoteliales provocan una disminución de la relajación del músculo liso cavernoso y del llenado de los sinusoides de los cuerpos cavernosos y una reducción de la compresión del plexo venoso contra la túnica, lo que conduce al fracaso de la erección. Los hombres con disfunción eréctil comparten factores de riesgo comunes con las enfermedades cardiovasculares (tabaquismo, obesidad, síndrome metabólico, hiperlipidemia y diabetes mellitus de tipo 2), y los hombres con disfunción eréctil leve deben ser evaluados para detectar enfermedades cardiovasculares, sobre todo cuando existen otros factores de riesgo.

TABLA 216-7 INFERTILIDAD MASCULINA: PRUEBAS DE LABORATORIO BÁSICAS

SEMINOGRAMA	ANÁLISIS HORMONAL (EN PACIENTES CON SEMINOGRAMA ANÓMALO)
BÁSICO: Volumen, pH Microscopia: Aglutinación, restos Espermatozoides: Concentración, motilidad, morfología, vitalidad Leucocitos Células germinales inmaduras EXTENDIDO: Fragmentación del ADN espermático Múltiples defectos espermáticos Pruebas inmunológicas y genéticas Anticuerpos espermáticos Bioquímica del semen	Hormona luteinizante sérica y hormona estimulante del folículo Testosterona sérica Si los niveles de hormona luteinizante y testosterona son bajos, la prolactina sérica

TABLA 216-8 ANÁLISIS DE SEMEN: INTERVALO DE REFERENCIA PARA HOMBRES FÉRTILES*

PARÁMETRO	PERCENTIL 5 INFERIOR
Volumen seminal	1,4 ml
Calidad del esperma	
Concentración de esperma	16 millones/ml
Recuento total	39 millones/eyaculación
Motilidad	42% móviles; 30% progresivamente móviles
Morfología	4% normales†
Vitalidad (vivos)	54%
Leucocitos	< 1 millón/ml

*Se eligieron hombres cuyas parejas se quedaron embarazadas en ≤ 12 meses para obtener las distribuciones de referencia de los parámetros seminales.
†Este valor se basa en criterios estrictos de valoración de la morfología de los espermatozoides en estudios que utilizan las técnicas de fertilización *in vitro* como criterio de valoración.

TABLA 216-9 FÁRMACOS COMÚNMENTE ASOCIADOS A LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

ANTIDEPRESIVOS
Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina Antidepresivos tricíclicos Inhibidores de la monoaminooxidasa
ANTIHIPERTENSIVOS
β-bloqueantes Verapamilo Clonidina
MEDICAMENTOS CARDÍACOS
Amiodarona Digoxina
DIURÉTICOS
Tiacidas Espironolactona
ANTIHISTAMÍNICOS H_2
Cimetidina Ranitidina
FÁRMACOS HORMONALES
Corticoesteroides Antiandrógenos (flutamida, acetato de ciproterona) Agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (leuprolida, goserelina, triptorelina) o antagonistas (degarelix, abarelix) Inhibidores de la 5α-reductasa (finasterida, dutasterida)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la disfunción eréctil se basa fundamentalmente en la anamnesis general y sexual detallada tanto del paciente como de su pareja. La anamnesis puede mostrar una causa de base, como el uso de medicamentos (tabla 216-9), u otros trastornos frecuentes asociados a la disfunción eréctil. La exploración física debería centrarse en los sistemas genitourinario, cardiovascular, endocrino y neurológico. La exploración prostática es importante, dado que la disfunción eréctil se suele asociar a síntomas de una hiperplasia benigna de próstata sintomática. Las pruebas de laboratorio deben incluir un nivel matinal de testosterona en suero y, si está indicado, antígeno prostático específico, glucosa en ayunas (o hemoglobina A_{1c}) y niveles de colesterol. Es raro que se necesiten más pruebas diagnósticas específicas.

TRATAMIENTO

El primer objetivo del tratamiento es encontrar cualquier causa y tratarla.[30] Las intervenciones en el estilo de vida para reducir la obesidad y controlar los niveles de glucosa en pacientes con diabetes de tipo 2 pueden mejorar la función eréctil.[31]

Fármacos

Por lo general, los síntomas pueden tratarse eficazmente mediante la administración oral de un inhibidor peniano selectivo de la fosfodiesterasa 5 (sildenafilo, vardenafilo, tadalafilo), cada uno de los cuales es eficaz en aproximadamente el 60% de los hombres.[A12] Los pacientes con diabetes mellitus, lesiones de la médula espinal, cirugía prostática y radiación pélvica también se benefician de los efectos de este tipo de fármacos, pero la tasa de respuesta suele ser menor.

La dosis de inicio habitual de sildenafilo es de 50 mg, y aumenta en incrementos de 25 mg hasta 100 mg. Debido a su mecanismo de acción, el sildenafilo se utiliza a demanda con una administración recomendada entre 20 y 60 min antes del coito. Para el tratamiento de la disfunción eréctil se ha extendido el uso de otros dos potentes inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (vardenafilo y tadalafilo), que parecen tener una eficacia equivalente. El vardenafilo (5, 10 y 20 mg) se distingue por un tiempo de acción relativamente más largo (4-6 h) y el tadalafilo (10 o 20 mg) es aún más prolongado (hasta 36 h). Los ensayos controlados aleatorizados mostraron que la administración diaria de tadalafilo (5 mg) mejora la función eréctil en comparación con el tratamiento a demanda. La dosis diaria de tadalafilo es bien tolerada y resulta eficaz, con lo que la administración una vez al día, empezando con 2,5 mg, puede representar una alternativa a la administración a demanda si se espera que las relaciones sexuales sean más frecuentes, por ejemplo, más de dos veces por semana (fig. 216-4). En pacientes que se hayan sometido a una prostatectomía radical, la rehabilitación peniana temprana con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 contribuye a la recuperación de la disfunción eréctil.[A13]

En pacientes con una disminución de la libido y deficiencia de andrógenos (una concentración sérica de testosterona inferior a 275 ng/dl y síntomas que sugieran deficiencia de testosterona), la función sexual responde moderadamente bien al gel de testosterona (v. tabla 216-5) si no existen contraindicaciones para el tratamiento con testosterona. Sin embargo, la adición de testosterona al sildenafilo en los respondedores parciales no mejora aún más la disfunción eréctil.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 no deben administrarse con nitratos porque la acumulación de GMPc puede provocar una disminución de la presión arterial e hipotensión. Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 también pueden interactuar con agentes antihipertensivos, incluidos los α-bloqueantes, dando lugar a hipotensión ortostática.

Se cree que el supositorio intrauretral de prostaglandina E_1 alprostadilo (comenzando con 125 a 250 µg y aumentando hasta una dosis final de 500 a 1.000 µg) actúa localmente en los cuerpos cavernosos como agente vasodilatador y, aparentemente, consigue mejorar la función eréctil en un 30 a 66% de los casos. Se están evaluando otros medicamentos. Por ejemplo, en pacientes con diabetes de tipo 2, enfermedad cardiovascular y disfunción eréctil, el tratamiento con dulaglutida (un agonista del GLP-1) se ha asociado a una menor incidencia de disfunción eréctil moderada o grave.[32] El tratamiento con L-arginina y terapia de ondas de choque de baja intensidad en combinación con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 también ha demostrado una eficacia potencial.[33]

Inyección intracavernosa

El tratamiento de segunda línea de la disfunción eréctil consiste en la inyección intracavernosa con vasodilatadores como la prostaglandina E_1 (alprostadilo), sola o en combinación con otros vasodilatadores (papaverina, fentolamina). Estos medicamentos se inyectan en el espacio cavernoso con una aguja de calibre 27 a 30 en hombres refractarios a los fármacos orales. Los principales efectos secundarios de la inyección intrapeniana son el dolor y la fibrosis cavernosa, que se suele resolver al suspender las inyecciones. La presencia de fibrosis de la túnica puede sugerir una enfermedad de Peyronie precoz, por lo que deben suspenderse las inyecciones locales con vasodilatadores. En estos pacientes, una única inyección intracavernosa de neurotoxina botulínica puede mejorar la función eréctil en alrededor del 40 al 50% de los pacientes.[A14]

Prótesis de pene

La implantación quirúrgica de prótesis penianas que incluyen dispositivos semirrígidos (maleables) e inflables son la tercera línea de tratamiento para los hombres que prefieren una solución permanente de su problema o para los que no responden a otras terapias.[34] Las prótesis y los costes quirúrgicos son elevados, y una cuidadosa selección de los dispositivos y los pacientes es

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

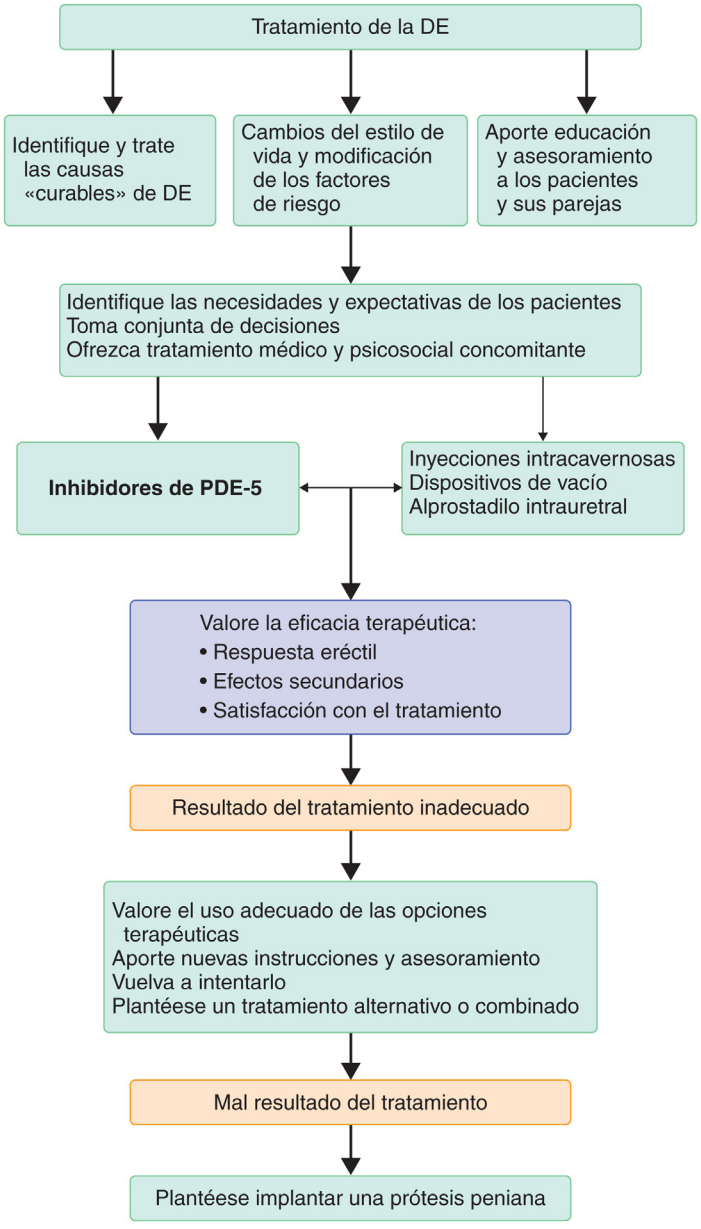

FIGURA 216-4. Algoritmo de tratamiento de la disfunción eréctil (DE). PDE-5, fosfodiesterasa 5. **(Reproducido con autorización a partir de Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejacula-tion. *Eur Urol.* 2010;57:804-814. 2015. http://uroweb.org/guideline/male-sexualdysfunction/. Acceso el 26 de marzo de 2015.)**

importante para obtener los mejores resultados. Las complicaciones intraoperatorias incluyen perforaciones corporales, así como lesiones en la uretra, la vejiga y el intestino. Las complicaciones postoperatorias incluyen dolor, infección del implante y hematoma. El problema más común con los implantes inflables es el fallo mecánico en hasta un 10 a 20% de los pacientes a los 10 años. Con la selección y preparación preoperatoria adecuadas del paciente y su pareja, los datos a largo plazo muestran una excelente satisfacción del paciente y su pareja.

INSUFICIENCIA EYACULATORIA Y ALTERACIONES DEL ORGASMO

La insuficiencia eyaculatoria, que se refiere a la ausencia o reducción de la emisión seminal o a la alteración de la contracción eyaculatoria, suele estar asociada a afecciones neurológicas y al tratamiento farmacológico. El estado anorgásmico, que es una afección angustiosa pero relativamente infrecuente en los hombres, se caracteriza por un proceso normal de erección y eyaculación en ausencia de la sensación subjetiva de placer iniciada en el momento de la emisión y la eyaculación.

La eyaculación precoz, que es la forma más común de disfunción sexual masculina, tiene una prevalencia del 25 al 30%. Se define como la eyaculación que se produce aproximadamente 1 min después de la penetración vaginal antes de que la persona lo desee en el 75% de las ocasiones durante al menos 6 meses, y se asocia con angustia personal. Se desconoce la biopatología de la eyaculación precoz. Puede asociarse a un malestar profundo o dificultades en las relaciones interpersonales, y no es un efecto directo del abuso de sustancias, como la privación de opiáceos. El diagnóstico depende básicamente de la historia sexual e incluye el tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal, el control percibido, el malestar y las dificultades interpersonales.

TRATAMIENTO

El tratamiento de primera línea para la eyaculación precoz son los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS; v. tabla 362-5) o un inhibidor del transportador de serotonina (p. ej., dapoxetina 60 mg o clomipramina 15 mg como terapia a demanda)[A15] junto con terapia conductual y asesoramiento sobre relaciones. Los ISRS mejoran sustancialmente los síntomas, la satisfacción con el coito y el control percibido sobre las eyaculaciones. La adición de un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 a un ISRS tiene mejor efecto que un ISRS solo en la prolongación del tiempo de latencia antes de la eyaculación.[A16] Las cremas anestésicas tópicas pueden utilizarse como alternativa.[A17] También se están estudiando los antagonistas de la oxitocina para la eyaculación precoz.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Basaria S, Harman SM, Travison TG, et al. Effects of testosterone administration for 3 years on subclinical atherosclerosis progression in older men with low or low-normal testosterone levels: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:570-81.
A2. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med*. 2016;374:611-24.
A3. Cunningham GR, Stephens-Shields AJ, Rosen RC, et al. Testosterone treatment and sexual function in older men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:3096-104.
A4. Diem SJ, Greer NL, MacDonald R, et al. Efficacy and safety of testosterone treatment in men: an evidence report for a clinical practice guideline by the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2020;172:105-18.
A5. Roy CN, Snyder PJ, Stephens-Shields AJ, et al. Association of testosterone levels with anemia in older men: a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177:480-90.
A6. Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ, et al. Effect of testosterone treatment on volumetric bone density and strength in older men with low testosterone: a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177:471-9.
A7. Resnick SM, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, et al. Testosterone treatment and cognitive function in older men with low testosterone and age-associated memory impairment. *JAMA*. 2017;317:717-27.
A8. Budoff MJ, Ellenberg SS, Lewis CE, et al. Testosterone treatment and coronary artery plaque volume in older men with low testosterone. *JAMA*. 2017;317:708-16.
A9. Rastrelli G, Dicuio M, Reismann Y, et al. Cardiovascular impact of testosterone therapy for hypogonadism. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;16:617-25.
A10. Ponce OJ, Spencer-Bonilla G, Alvarez-Villalobos N, et al. The efficacy and adverse events of testosterone replacement therapy in hypogonadal men: a systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1745-54.
A11. Cannarella R, La Vignera S, Condorelli RA, et al. FSH dosage effect on conventional sperm parameters: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Asian J Androl*. 2020;22:309-16.
A12. Gong B, Ma M, Xie W, et al. Direct comparison of tadalafil with sildenafil for the treatment of erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Int. Urol. Nephrol*. 2017;49:1731-40.
A13. Miranda EP, Benfante N, Kunzel B, et al. A randomized, controlled. 3-arm trial of pharmacological penile rehabilitation in the preservation of erectile function after radical prostatectomy. *J Sex Med*. 2021;18:423-9.
A14. Abdelrahman IFS, Raheem AA. Elkhiat et al Safety and efficacy of botulinum neurotoxin in the treatment of erectile dysfunction refractory to phosphodiesterase inhibitors: results of a randomized controlled trial. *Andrology*. 2022;10:254-61.
A15. Sathianathen NJ, Hwang EC, Mian R, et al. Selective serotonin re-uptake inhibitors for premature ejaculation in adult men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3:CD012799.
A16. Martyn-St James M, Cooper K, Ren S, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2017;3:119-29.
A17. Martyn-St James M, Cooper K, Ren K, et al. Topical anaesthetics for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Sexual Health*. 2016;13:114-23.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Weems PW, Lehman MN, Coolen LM, et al. The roles of neurokinins and endogenous opioid peptides in control of pulsatile LH secretion. *Vitam Horm*. 2018;107:89-135.
2. Seminara SB, Topaloglu AK. Review of human genetic and clinical studies directly relevant to GnRH signalling. *J Neuroendocrinol*. 2022;34:e13080.
3. Jonsdottir-Lewis E, Feld A, Ciarlo R, et al. Timing of pubertal onset in girls and boys with constitutional delay. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:e3693-703.
4. Persani L, Bonomi M, Cools M, et al. ENDO-ERN expert opinion on the differential diagnosis of pubertal delay. *Endocrine*. 2021;71:681-8.
5. Cheuiche AV, da Silveira LG, de Paula LCP, et al. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. *Eur J Pediatr*. 2021;180:3073-87.
6. Huhtaniemi IT, Wu FCW. Ageing male (part I): pathophysiology and diagnosis of functional hypogonadism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022;36:101622.
7. Thirumalai A, Anawalt BD. Epidemiology of male hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2022;51:1-27.
8. Marcelli M, Mediwala SN. Male hypogonadism: a review. *J Investig Med*. 2020;68:335-56.
9. Rodprasert W, Virtanen HE, Mäkelä J-A, et al. Hypogonadism and cryptorchidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;10:906.
10. Amato LGL, Montenegro LR, Lerario AM, et al. New genetic findings in a large cohort of congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol*. 2019;181:103-19.
11. Dwyer AA, Chavan NR, Lewkowitz-Shpuntoff H, et al. Functional hypogonadotropic hypogonadism in men: underlying neuroendocrine mechanisms and natural history. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:3403-14.
12. Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Verbalis JG, et al. Hypophysitis: an update on the novel forms, diagnosis and management of disorders of pituitary inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33:101371.
13. Matsumoto AM. Diagnosis and evaluation of hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2022;51:47-62.
14. Corona G, Torres LO, Maggi M. Testosterone therapy: what we have learned from trials. *J Sex Med*. 2020;17:447-60.
15. Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: endorsing organization: European Society of Endocrinology. *Andrology*. 2020;8:970-87.
16. Libman H, Cohen ML, Irwig MS, et al. How would you manage this male patient with hypogonadism? *Ann Intern Med*. 2021;174:1133-42.
17. Swerdloff R, Wang C. Reflections on the T Trials. *Andrology*. 2020;8:1512-8.
18. Bhasin S. Testosterone replacement in aging men: an evidence-based patient-centric perspective. *J Clin Invest*. 2021;131:e146607.
19. Qaseem A, Horwitch CA, Vijan S, et al. Testosterone treatment in adult men with age-related low testosterone: a clinical guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2020;172:126-33.
20. Corona G, Rastrelli G, Reisman Y, et al. The safety of available treatments of male hypogonadism in organic and function hypogonadism. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17:277-92.
21. Wang C, Swerdloff RS. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2022;51:77-98.
22. DelConte A, Papangkorn K, Kim K, et al. A new oral testosterone (TLANDO) treatment regimen without dose titration requirement for male hypogonadism. *Andrology*. 2022;10:669-76.
23. Belladelli F, Muncey W, Seranio N, et al. Counseling for the man with severe male infertility. *Curr Opin Urol*. 2023;33:5-9.
24. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. *Fertil Steril*. 2021;115:54-61.
25. Campbell MJ, Lotti F, Baldi E, et al. Distribution of semen examination results 2020: a follow up of data collated for the WHO semen analysis manual 2010. *Andrology*. 2021;9:817-22.
26. Persad E, O'Loughlin CA, Kaur S, et al. Surgical or radiological treatment for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;4:CD000479.
27. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, et al. Male infertility. *Lancet*. 2021;397:319-33.
28. Marinaro JA. Optimizing outcomes for men with severe infertility. *Curr Opin Urol*. 2023;33:45-9.
29. Bearelly P, Avellino GJ. The role of benign prostatic hyperplasia treatments in ejaculatory dysfunction. *Fertil Steril*. 2021;116:611-7.
30. Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, et al. European Association of Urology guidelines on sexual and reproductive health: 2021 update: male sexual dysfunction. *Eur Urol*. 2021;80:333-57.
31. Ostfeld RJ, Allen KE, Aspry K, et al. Vasculogenic erectile dysfunction: the impact of diet and lifestyle. *Am J Med*. 2021;134:310-6.
32. Bajaj HS, Gerstein HC, Rao-Melacini P, et al. Erectile function in men with type 2 diabetes treated with dulaglutide: an exploratory analysis of the REWIND placebo-controlled randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:484-90.
33. Muncey W, Sellke N, Kim T, et al. Alternative treatment for erectile dysfunction: a growing arsenal in men's health. *Curr Urol Rep*. 2021;22:11.
34. Fernandez-Crespo RE, Buscaino K, Carrion R. Optimizing outcomes in penile implant surgery. *Urol Clin North Am*. 2021;48:527-42.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

217 OVARIOS Y DESARROLLO PUBERAL

WILLIAM H. CATHERINO

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Los ovarios o gónadas femeninas liberan episódicamente gametos femeninos (ovocitos u óvulos) y secretan hormonas esteroides sexuales, principalmente estradiol y progesterona, pero también diversos andrógenos. Los ovocitos se liberan solo durante los años de vida adulta fértil, cuando la secreción de esteroides sexuales alcanza también su máximo, pero los ovarios tienen actividad fisiológica durante toda la vida.

Los esteroides sexuales afectan al crecimiento, diferenciación y función de diversos tejidos y órganos de todo el cuerpo; por lo tanto, todos los médicos deben ser capaces de identificar las anomalías de los ovarios y de la secreción de esteroides sexuales. Un enfoque racional para el diagnóstico y tratamiento de los trastornos reproductores femeninos requiere un profundo conocimiento de las funciones de los ovarios y de su unidad fundamental, el folículo, a lo largo de la vida.

BIOPATOLOGÍA

Función de los ovarios durante la infancia y la pubertad

Cambios físicos en la pubertad

La pubertad se extiende desde los primeros signos de maduración sexual hasta la consecución de la madurez física, mental y emocional. Los cambios puberales en las niñas son el resultado directo o indirecto de la maduración de la unidad hipotalámico-hipofisario-ovárica (cap. 204).[1] La pubertad humana se caracteriza desde el punto de vista hormonal por un reajuste del circuito de retroalimentación negativa de los esteroides gonadales, el establecimiento de unos nuevos ritmos circadianos y ultradianos (frecuentes) de gonadotropinas y la adquisición en la mujer de un circuito de retroalimentación positiva de estrógenos que controla el ciclo menstrual como expresión interdependiente de las gonadotropinas y los esteroides ováricos. En las niñas, el desarrollo puberal se suele producir entre los 7 y los 14 años. La edad de comienzo y la velocidad de progreso durante la pubertad son variables y dependen de factores genéticos, socioeconómicos, nutricionales, físicos y psicológicos. Las diferencias raciales también parecen ser relevantes para el inicio del desarrollo puberal. Por ejemplo, en EE. UU., el desarrollo puberal comienza antes en las niñas negras que en las blancas.

Los cambios físicos se producen en una secuencia ordenada durante un determinado marco de tiempo en la pubertad (fig. 217-1). En las niñas, la aparición del botón mamario suele ser el primer cambio puberal, seguido poco después por la aparición de vello púbico, mientras que la menarquia se produce al final del desarrollo puberal. El tiempo transcurrido desde la aparición de los pechos (edad media de 10,0 años en las niñas blancas y de 8,9 años en las niñas negras) hasta la menarquia es de 2 años. El desarrollo de las mamas se debe al aumento de la producción de estrógenos ováricos, y el vello púbico y axilar al aumento de la producción de andrógenos. Los estrógenos también son necesarios para el crecimiento del vello púbico.

Los esteroides sexuales ováricos actúan junto con la hormona del crecimiento y los andrógenos suprarrenales para producir el «estirón» de la adolescencia.[2] La velocidad máxima de crecimiento se adquiere relativamente pronto, mientras que tras la menarquia el crecimiento observado es menor. Los estrógenos son necesarios para la formación, mineralización y maduración óseas normales. El estrógeno, y no la testosterona, es la principal hormona que media en el crecimiento óseo puberal, tanto en hombres como en mujeres, y más de 50 genes desempeñan un papel en la determinación de la estatura final adulta. Existen estándares bien establecidos para determinar si la edad ósea se corresponde con la edad cronológica, por lo general con la evaluación de una radiografía de los huesos de la muñeca. El déficit de estrógenos retrasa, mientras que su exceso aumenta, la edad ósea en relación con la edad cronológica.

La masa corporal magra, la masa esquelética y la grasa corporal son iguales en niños y niñas prepúberes, pero en la madurez, las mujeres tienen el doble de grasa corporal que los hombres pero tienen menos masa corporal magra y masa esquelética como resultado de las diferencias en los esteroides sexuales.

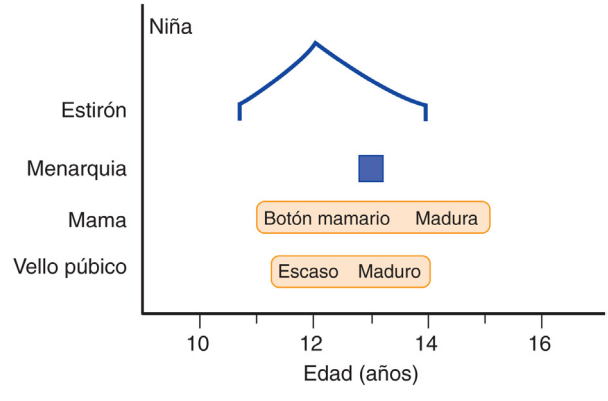

FIGURA 217-1. Secuencia temporal de acontecimientos para la niña «promedio» durante la pubertad. (Tomado de Rebar RW. Practical evaluation of hormonal status. In: Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL, eds. *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management,* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999:710.)

Cambios hormonales

Los ovarios son funcionales incluso ya al inicio de la infancia. Las concentraciones bajas de hormona luteinizante (LH) y de hormona estimulante del folículo (FSH) que se encuentran presentes habitualmente aumentan si los ovarios se extirpan antes de la pubertad, igual que en fases posteriores de la vida, lo que indica una exquisita sensibilidad del eje hipotalámico-hipofisario a concentraciones circulantes muy bajas de esteroides sexuales. A medida que se acerca la pubertad se produce una disminución progresiva de la sensibilidad del eje hipotalámico-hipofisario a los esteroides sexuales, lo que causa un incremento de la secreción de gonadotropinas hipofisarias, un estímulo de la liberación de esteroides sexuales y el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. La mayor secreción tanto de LH como de FSH se produce inicialmente por la noche durante el sueño y se asocia con una mayor secreción de estradiol a la mañana siguiente (fig. 217-2). Como ocurre con la mayoría de las hormonas, la LH y la FSH se secretan de forma episódica o pulsátil en lugar de continua (cap. 205). Al final de la pubertad, la secreción de LH y FSH está aumentada a lo largo de todo el día, salvo durante la fase folicular precoz, cuando aún se producen incrementos nocturnos. Los niveles basales de estradiol, principal estrógeno secretado por los ovarios, aumentan a lo largo de la pubertad. Puede que sea necesaria una «masa crítica corporal» para que se produzca una retroalimentación positiva y la ovulación. Durante los 2 primeros años tras la menarquia, hasta el 90% de los ciclos menstruales pueden ser anovulatorios debido a un retraso en la sincronización del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico.

Quistes ováricos y masas anexiales

El crecimiento folicular, que da lugar a un quiste ovárico, es un signo esperado durante los años reproductivos. Sin embargo, las masas palpables antes o después de la edad reproductiva requieren una investigación exhaustiva para excluir diversos cánceres (cap. 184). Una masa pélvica durante los años reproductivos podría representar un quiste ovárico, pero también un endometrioma, un fibroma ovárico, un embarazo intrauterino, un embarazo ectópico (cap. 218), un fibroma uterino (cap. 184), un absceso tuboovárico (cap. 264), un quiste peritubárico o, con menor probabilidad, un cáncer de ovario o de trompas.[3] Una anamnesis, una exploración física, una prueba de embarazo y una ecografía pélvica ayudarían a dirigir el diagnóstico diferencial. El CA-125

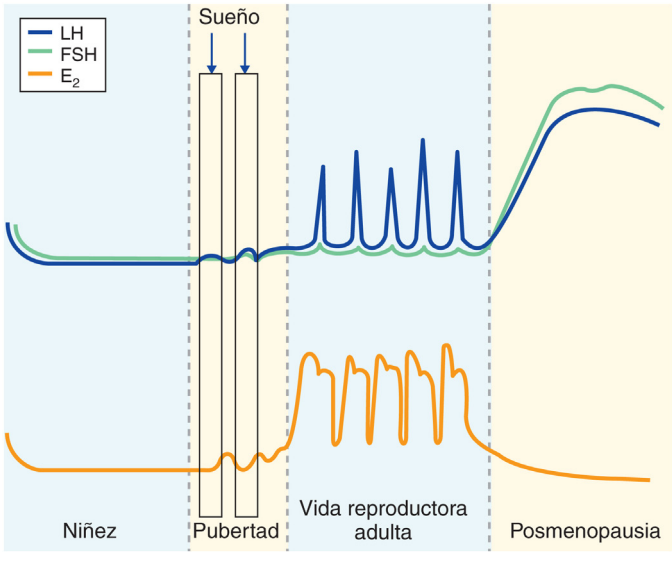

FIGURA 217-2. Patrones cambiantes de las concentraciones de hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) y estradiol (E_2) en la sangre periférica a lo largo de la vida de una mujer. No se muestra el hecho de que tanto la LH como la FSH se secretan de forma pulsátil. Se ha expandido el período puberal para ilustrar los incrementos de LH y FSH relacionados con el sueño y que van seguidos por aumentos matinales de E_2, que se observan durante la pubertad. (Reproducido con autorización a partir de Endocrine and Metabolism Continuing Education Quality Control Program, 1982. Copyright American Association for Clinical Chemistry Inc.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

durante los años reproductivos es inespecífico y no debe utilizarse para excluir el cáncer de ovario (cap. 184). Las lesiones anexiales detectadas de forma casual se encuentran aproximadamente en el 4-5% de las mujeres sometidas a una tomografía computarizada (TC) y en el 9-10% de las sometidas a una ecografía. La inmensa mayoría de estas masas son benignas, y la resonancia magnética (RM) puede disminuir las tasas de resección u ovariectomía de las lesiones benignas.

ANOMALÍAS DEL DESARROLLO PUBERAL

Las anomalías del desarrollo puberal[4,5] pueden dividirse en cuatro categorías principales: pubertad precoz, pubertad retrasada (o interrumpida), desarrollo puberal asincrónico y desarrollo puberal heterosexual (tabla 217-1).

PUBERTAD PRECOZ

DEFINICIÓN

La pubertad precoz representa cualquier cambio puberal antes de los 8 años en las niñas negras y antes de los 9 años en las niñas blancas, asiáticas e hispanas. El desarrollo precoz es isosexual cuando es el habitual del sexo fenotípico del individuo y heterosexual cuando el desarrollo es característico del sexo opuesto. La pubertad precoz central o verdadera se debe a una maduración prematura del eje hipotalámico-hipofisario. En ausencia de un aumento de la actividad hipotalámico-hipofisaria, se habla de seudopubertad precoz.

EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que la incidencia global de la pubertad precoz es de 1 de cada 5.000 a 10.000 niños. Las mujeres están afectadas 10 veces más que los hombres.

BIOPATOLOGÍA

Hasta un 20% de los individuos con pubertad precoz verdadera padecen tumores de ovarios (cap. 184) o de glándulas suprarrenales (cap. 208) o una de varias enfermedades cerebrales orgánicas, como esclerosis tuberosa (cap. 385), neurofibromatosis (cap. 385), encefalitis (cap. 383), meningitis (cap. 381), malformaciones vasculares (cap. 377) e hidrocefalia. Cuando el desarrollo precoz es isosexual, la causa puede ser central (pubertad precoz verdadera) o periférica, en cuyo caso se considera pubertad precoz independiente de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o seudopubertad precoz. La precocidad heterosexual en una niña aparentemente prepuberal se debe casi siempre a hiperplasia suprarrenal congénita o a una neoplasia ovárica o suprarrenal secretora de andrógenos. Solo en raras ocasiones se debe considerar la posibilidad de otros trastornos de la diferenciación sexual (cap. 214).

Varios clones de células de las glándulas endocrinas de niñas con síndrome de McCune-Albright funcionan de forma autónoma con respecto a la producción de monofosfato de adenosina cíclico como consecuencia de una mutación dentro del exón 8 de la subunidad α de la proteína G. Es probable que esta misma mutación sea la responsable de las lesiones óseas y de la hiperpigmentación café con leche. Puede haber una afectación similar de otras células endocrinas que ocasione adenomas hipofisarios (que suelen secretar hormona del crecimiento), hipertiroidismo y, en raras ocasiones, hiperplasia suprarrenal.

Los estudios sobre las causas etiológicas de la pubertad precoz están en curso,[6] pero los correlatos genéticos más consistentes son las mutaciones de la proteína. La proteína 3 del dedo anular de Makorin (MKRN3, función desconocida), la kisspeptina, el receptor de la kisspeptina y el homólogo Delta-*like* 1 (DLK1, un regulador de la kisspeptina). La kisspeptina y su receptor GPR54 son reguladores clave de la secreción de gonadotropinas inducida por GnRH y la aparición de la pubertad. La activación estimula el eje HHO, y el aumento de las concentraciones de kisspeptina se asocia a pubertad precoz. Además, las mutaciones con pérdida de función de kisspeptina producen un hipogonadismo hipogonadótropo idiopático normoósmico.

El exceso de andrógenos producidos de forma endógena durante el período intrauterino por anomalía de las glándulas suprarrenales del feto o por difusión desde la madre a través de la placenta puede virilizar los genitales externos y provocar un seudohermafroditismo femenino.

TABLA 217-1 ABERRACIONES DEL DESARROLLO PUBERAL

DESARROLLO PRECOZ

- Precocidad isosexual
  - Precocidad sexual incompleta
    - Telarquia prematura
    - Pubarquia prematura
    - Adrenarquia prematura
  - Pubertad precoz verdadera (central)
    - Idiopática (constitucional)
    - Secundaria a lesiones del sistema nervioso central
    - Hipotiroidismo primario
    - Síndrome de Silver-Russell
  - Seudopubertad precoz (de causa periférica)
    - Neoplasias ováricas
    - Neoplasias suprarrenales
    - Yatrógena (preparados que contienen estrógenos)
    - Neoplasias secretoras de gonadotropina coriónica humana distintas de tumores ováricos y del sistema nervioso central
    - Síndrome de McCune-Albright
- Precocidad heterosexual
  - Neoplasias ováricas
  - Neoplasias suprarrenales
  - Hiperplasia suprarrenal congénita
  - Otros trastornos infrecuentes de la diferenciación sexual

RETRASO DEL DESARROLLO PUBERAL*

- Anomalías anatómicas
  - Agenesia o disgenesia mülleriana (síndrome de Rokitansky-Küster-Hauser)
  - Obstrucción del tracto genital distal
    - Tabique vaginal transverso
    - Himen imperforado
    - Agenesia vaginal
- Hipogonadismo hipergonadótropo (FSH > 30-40 mUI/ml)
  - Disgenesia gonadal
    - Con estigmas de síndrome de Turner
    - Pura (46,XX o 46,XY)
    - Mixta
  - Insuficiencia ovárica con desarrollo ovárico normal
    - Trastornos genéticos
    - Trastornos autoinmunitarios
    - Anomalías del receptor o posreceptor de gonadotropina (ovario resistente o síndrome de Savage)
    - Anomalías enzimáticas (déficit de 17α-hidroxilasa, galactosemia)
    - Causas físicas: radiación, agentes quimioterápicos, agentes virales
    - Idiopática
- Hipogonadismo hipogonadótropo o normogonadótropo (LH y FSH < 10 mUI/ml o LH y FSH = 6-25 mUI/ml con al menos una > 10 mUI/ml)
  - Déficit aislado de gonadotropina
    - Asociado a anomalías de la línea media (síndrome de Kallmann)
    - Independiente de otros trastornos asociados
  - Neoplasias del eje hipotalámico-hipofisario
    - Craneofaringiomas
    - Tumores hipofisarios
    - Otras
  - Procesos infiltrantes (histiocitosis de tipo Langerhans)
  - Hipopituitarismo idiopático
  - Formas «hipotalámicas» de amenorrea
    - Psicógena
    - Asociada al ejercicio
    - Asociada a desnutrición
    - Anorexia nerviosa
  - Trastornos diversos
    - Síndrome de Prader-Labhart-Willi
    - Síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl
    - Hipotiroidismo primario
  - Retraso puberal constitucional

DESARROLLO PUBERAL ASINCRÓNICO

- Formas incompletas de insensibilidad a los andrógenos
- Formas completas de insensibilidad a los andrógenos

DESARROLLO PUBERAL HETEROSEXUAL

- Síndrome del ovario poliquístico
- Hiperplasia suprarrenal congénita (seudohermafroditismo femenino)
  - Déficit de 21-hidroxilasa
  - Déficit de 11β-hidroxilasa
  - Déficit de 3β-ol-hidroxiesteroide deshidrogenasa
- Seudohermafroditismo masculino por déficit de 5α-reductasa
- Seudohermafroditismo masculino por insensibilidad parcial a los andrógenos
- Disgenesia gonadal mixta
- Neoplasias productoras de andrógenos
  - Ováricas
  - Suprarrenales
- Síndrome de Cushing

*Ausencia de desarrollo a los 13 años; ausencia de menarquia a los 15 años; ≥ 5 años sin menarquia desde la aparición del botón mamario.
FSH, hormona estimulante del folículo; LH, hormona luteinizante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La secuencia temporal con la que se manifiestan los signos y síntomas del exceso de producción de hormonas sexuales esteroideas parece ser el factor fundamental.[7] La pubertad precoz isosexual incompleta consiste en un desarrollo prematuro de una sola característica puberal. Si el brote mamario se produce antes de los 8 años en ausencia de cualquier otro desarrollo, el diagnóstico puede ser de telarquia prematura. Se cree que la telarquia prematura se debe a un aumento transitorio de la secreción de estrógenos o a una mayor sensibilidad de las mamas a las pequeñas cantidades de estrógenos circulantes presentes antes de la pubertad. Algunas niñas con este trastorno pueden tener quistes ováricos simples, que en algunos casos pueden deberse a la misma anomalía genética que se encuentra en las niñas con síndrome de McCune-Albright (caps. 205 y 229). Si se desarrolla vello axilar o púbico de forma aislada y persistente, se debería considerar la posibilidad de pubarquia y adrenarquia prematuras. Estas anomalías se asocian con un ligero incremento de la secreción de andrógenos suprarrenales, pero no con clitoromegalia ni otros signos de virilización.

DIAGNÓSTICO

Cuanto más cerca comience el desarrollo puberal de la edad media de inicio de la pubertad, menos probable es que tenga una base patológica. Algunos clínicos creen que la evaluación solo está justificada si el desarrollo puberal comienza antes de los 7 años en las niñas blancas y de los 6 años en las niñas negras. Una solución intermedia puede consistir en realizar un cribado minucioso mediante la anamnesis y la exploración física de las niñas con inicio precoz de la pubertad, en busca de síntomas del sistema nervioso central (SNC), problemas conductuales y cualquier otro hallazgo anómalo que pudiera precisar una investigación adicional. Una anamnesis exhaustiva de la paciente y de sus padres puede indicar la ingestión o absorción inadvertida de esteroides sexuales (de forma yatrógena o facticia). La exploración física también puede proporcionar información esencial sobre la causa del desarrollo precoz. La presencia de manchas cutáneas de color café con leche, asimetría facial, displasia poliostótica fibrosa y otras anomalías óseas, déficits de los nervios craneales y múltiples quistes foliculares del ovario indican un síndrome de McCune-Albright (caps. 205 y 229) en una niña con pubertad precoz.

El examen abdominal y rectal puede revelar una masa, sugiriendo así un tumor suprarrenal u ovárico. Como en raras ocasiones de pubertad precoz verdadera pueden desarrollarse quistes ováricos palpables antes de la ovulación, la presencia de una masa de estas características no confirma el diagnóstico de seudopubertad precoz.

Cuando la hemorragia vaginal es el único signo de desarrollo, se debe sospechar el diagnóstico de precocidad sexual. Entre las causas habituales de hemorragia en este grupo de edad se encuentran la irritación por infección vaginal o por un cuerpo extraño, agresión sexual, prolapso del meato uretral e ingestión de medicamentos que contengan estrógenos (la mayoría de las veces, anticonceptivos orales). La presencia de una neoplasia vaginal o del cuello cervical es también una rara posibilidad. Por tanto, antes de proceder a más evaluaciones, una colporragia requiere que se realice una exploración vaginal, que suele ser mejor efectuar bajo anestesia.

Se deben explorar de forma detallada los genitales externos, pues la hiperplasia suprarrenal congénita suele asociarse a algún grado de ambigüedad sexual. En el seudohermafroditismo femenino, el grado de virilización varía desde solo un clítoris agrandado hasta una ambigüedad sexual suficiente para dificultar la asignación del sexo.

La secreción excesiva de andrógenos maternos, habitualmente por una neoplasia ovárica o suprarrenal, puede causar la virilización de un feto femenino. Esta anomalía se produce muy raramente debido a la gran capacidad de la placenta para aromatizar los andrógenos naturales y convertirlos en estrógenos. La virilización de un feto femenino es mucho más probable que se produzca en una mujer gestante que haya ingerido un preparado de esteroides sintéticos con propiedades androgénicas, porque los compuestos sintéticos no se suelen poder aromatizar.

La secreción excesiva de andrógenos que comienza en el período intrauterino se suele relacionar con una anomalía de la síntesis de cortisol. Como consecuencia, aumenta la secreción de corticotropina hipofisaria, lo que provoca hiperplasia suprarrenal congénita y una secreción excesiva de andrógenos. En el capítulo 214 se describen las tres anomalías enzimáticas diferentes de la esteroidogenia que pueden causar la virilización del feto femenino. La forma más común de hiperplasia suprarrenal congénita es la deficiencia de 21-hidroxilasa, que explica el trastorno en más del 90% de los individuos afectados. La anomalía puede variar desde un déficit parcial a completo de la enzima.

Pruebas diagnósticas

La evaluación comienza con la obtención de los niveles sanguíneos de FSH, LH, estradiol, gonadotropina coriónica humana y TSH.[8] Las pruebas adicionales pueden incluir una edad ósea, una resonancia magnética cerebral, una ecografía del abdomen y la pelvis y un nivel de 17-hidroxiprogesterona.

Determinación de hormonas peptídicas y esteroideas

La presencia de unas cifras y proporciones respectivas de FSH y LH típicas de la pubertad en comparación con las niñas prepuberales ayuda al diagnóstico de pubertad precoz verdadera. Las concentraciones circulantes excesivamente elevadas de estrógenos (> 100 pg de estradiol) indican la existencia de una neoplasia productora de estrógenos o un quiste ovárico funcional. Las cifras elevadas de testosterona sérica sugieren una fuente ovárica del exceso de andrógenos en niñas con desarrollo heterosexual, mientras que los niveles elevados de deshidroepiandrosterona o de su derivado sulfato (los principales precursores de 17-cetosteroides) sugieren una fuente suprarrenal. Las cifras elevadas de 17-hidroxiprogesterona sérica implican la existencia de hiperplasia suprarrenal congénita secundaria a déficit de 21-hidroxilasa, mientras que las concentraciones séricas elevadas de 11-desoxicortisol indican un déficit de 11β-hidroxilasa (cap. 214). En la hiperplasia suprarrenal congénita, estas cifras hormonales pueden disminuir bruscamente tras la administración oral de dosis supresoras de dexametasona. La supresión en respuesta a corticoides exógenos se produce de forma menos constante en pacientes con adenomas y carcinomas corticosuprarrenales (cap. 208) y solo raramente en casos con neoplasias ováricas secretoras de andrógenos. La presencia de cifras elevadas de gonadotropina coriónica humana (hCG) inmunorreactiva puede indicar una neoplasia secretora de hCG, la mayoría de las veces un teratoma o un disgerminoma ovárico. En esos casos, la hCG, que es similar desde los puntos de vista antigénico y biológico a la LH, estimula la secreción ovárica de esteroides y un desarrollo seudopuberal. Como incluso los inmunoanálisis específicos de la LH muestran una cierta reactividad cruzada con la hCG, los valores de LH sérica pueden estar elevados en personas con tumores secretores de hCG. Cuando existen tales tumores, la hCG inmunorreactiva siempre está elevada.

La administración de un agonista exógeno de la GnRH para estimular la secreción endógena de LH es útil, con un nivel de LH > 5 mUI/ml como confirmación de enfermedad dependiente de gonadotropinas en lugar de enfermedad independiente de gonadotropinas. Además, una relación LH/FSH > 0,66 puede utilizarse para distinguir la pubertad precoz progresiva de la no progresiva. Esta prueba se considera el «patrón oro» para el diagnóstico de la pubertad precoz central relacionada con el eje hipotalámico-hipofisario-ovárico.[9]

Pruebas complementarias

Las pruebas de imagen del SNC son las fundamentales en caso de pubertad precoz central verdadera, o si se observa algún déficit neurológico. La gravedad de las lesiones intracraneales obliga a que las niñas con pubertad precoz sean evaluadas con pruebas de imagen del SNC, siendo la RM la más eficaz. Sin embargo, al menos el 75% de las niñas con pubertad precoz verdadera presentan una pubertad precoz sin que se haya identificado una causa idiopática o constitucional específica.

La ecografía de las glándulas suprarrenales y los ovarios o la tomografía computarizada (TC) de las glándulas suprarrenales pueden estar indicadas para confirmar la sospecha clínica de anomalías basadas en pruebas endocrinas. En niñas con neoplasias ováricas o suprarrenales, el tumor casi siempre puede localizarse con técnicas radiológicas. Solo cuando la TC, la ecografía o la RM son incapaces de identificar la lesión está indicado realizar un cateterismo de las venas ováricas y suprarrenales con medición del flujo aferente de esteroides de cada glándula.

La estimación radiográfica de la edad ósea también está indicada de forma rutinaria. Los resultados sirven como referencia útil para evaluar los resultados del tratamiento.

TRATAMIENTO

La pubarquia prematura y la adrenarquia sin pubertad no requieren tratamiento, y las niñas afectadas suelen iniciar la verdadera pubertad a la edad habitual. Es necesario efectuar un seguimiento cuidadoso para distinguir estos trastornos de la pubertad precoz verdadera.

El tratamiento de la pubertad precoz (tabla 217-2) debe iniciarse con prontitud para que la estatura final del paciente no se vea comprometida como consecuencia del cierre epifisario prematuro inducido por los esteroides sexuales. Un tratamiento rápido también puede prevenir o atenuar las consecuencias emocionales en la paciente y sus padres.[10,11]

En las niñas que presentan antes de los 6 años una pubertad precoz central, los análogos de la GnRH (v. tabla 217-2), que son ahora la terapia preferida para suprimir la secreción de gonadotropinas, pueden prevenir la maduración ósea precoz y aumentar la estatura adulta final. La duración preferida del tratamiento es incierta y debe adaptarse a los objetivos del paciente.

En las niñas de entre 6 y 8 años, las indicaciones del tratamiento son menos claras. Algunos datos sugieren que los antiandrógenos (p. ej., espironolactona 50 a 200 mg en días alternos) o las píldoras anticonceptivas orales (v. tabla 220-2) en combinación con metformina (500 a 2.000 mg diarios) pueden mejorar el hirsutismo y la oligomenorrea en la adolescencia.[12] Estos análogos no son eficaces en niños con síndrome de McCune-Albright, en los que los inhibidores de la aromatasa (p. ej., letrozol, 2,5 mg diarios) resultan prometedores. El acetato de medroxiprogesterona acuoso *depot* (100 a 200 mg por vía intramuscular cada 2 a 4 semanas) también puede utilizarse para suprimir la secreción de gonadotropinas. No siempre evita el cierre epifisario prematuro y la baja estatura resultante, pero puede ser útil para regular la menstruación alterada.

En caso de neoplasias del SNC o secretoras de esteroides, se deben aplicar los tratamientos adecuados para cada lesión concreta. Como se perfila en el capítulo 214, el tratamiento adecuado de las niñas con hiperplasia suprarrenal son los glucocorticoides (más mineralocorticoides cuando esté indicado).

RETRASO PUBERAL

Retraso (o interrupción) puberal, definido como la ausencia de cualquier carácter sexual secundario a los 13 años, la ausencia de menarquia a los 16 años, o cuando transcurren 5 años o más desde la aparición del botón mamario hasta la menarquia.[13] Más del 50% de los casos representan un retraso constitucional y se resuelven espontáneamente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 217-2 TRATAMIENTO DE LA PUBERTAD PRECOZ

PUBERTAD PRECOZ CENTRAL
Tiempo de tratamiento 1 mes: 0,2-0,3 mg/kg de acetato de leuprolida i.m. 3 meses: 11,25-30 mg de acetato de leuprolida i.m. 6 meses: 45 mg de acetato de leuprolida s.c. 6 meses: 22,5 mg de acetato de triptorelina i.m. 12 meses: 50 mg de histrelina en implante s.c.
PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA
Letrozol, 2,5 mg/día, como primera línea, seguimiento con endocrinólogo

i.m., intramuscular; s.c., subcutánea.

BIOPATOLOGÍA

La insuficiencia ovárica, la ausencia congénita de útero y vagina y el retraso constitucional, o la progresión retrasada pero por lo demás normal a través de la pubertad, constituyen alrededor de dos tercios de los casos en las grandes series. Las malformaciones congénitas de los conductos de Müller se dan en el 0,02% de todas las mujeres. La mayoría no provoca amenorrea y en muchos casos no se altera la reproducción. Las anomalías asociadas con amenorrea varían en gravedad desde un himen imperforado a la aplasia completa de todas las estructuras derivadas de los conductos de Müller, con atresia vaginal. Aunque la aplasia suele afectar a todas las estructuras derivadas del conducto de Müller, puede que los defectos solo afecten a una parte de las vías genitales distales. Pueden producirse varios casos familiares de los trastornos más comunes de la diferenciación de los conductos de Müller en las mujeres (aplasia y fusión incompleta del conducto de Müller), que se explican mejor por herencia poligénica o multifactorial. Los genes *HOX*, una familia de genes reguladores que codifican factores de transcripción, son esenciales para el desarrollo adecuado del conducto de Müller.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La ansiedad generada por un retraso puberal siempre justifica realizar algún tipo de evaluación, con independencia de la edad de la paciente.

Para evaluar el retraso puberal, los estudios iniciales incluyen los niveles de FSH, LH y estradiol. El fallo ovárico primario se diagnostica si el nivel de FSH es > 20 mUI/ml.

Cuando el desarrollo puberal progresa normalmente, pero la menstruación no comienza, se debe considerar la posibilidad de anomalías de las vías genitales. Se debe pensar en una anomalía del conducto de Müller cuando se observan: 1) cifras séricas normales de gonadotropinas y esteroides; 2) un tracto genital anómalo; 3) antecedentes de dolor abdominal cíclico con o sin masa palpable, y 4) un desarrollo normal de los caracteres sexuales secundarios. La función ovárica normal todavía induce el crecimiento y la descamación endometrial tras la menarquia si el útero es normal. Sin embargo, en ausencia de un tracto genital normal, el flujo menstrual se retiene y puede salir o no a la cavidad abdominal. Si logra salir a la cavidad abdominal, el flujo menstrual puede producir endometriosis. Si queda atrapado en la cavidad uterina, el flujo provoca hematometra y una masa abdominal de gran tamaño.

En ausencia de una masa o de dolor cíclico, el cariotipo está indicado en las niñas con indicios de un tracto genital anormal para excluir trastornos de la diferenciación sexual (capítulo 214).[14] Sin embargo, esos trastornos casi nunca se producen junto con un desarrollo puberal totalmente normal. En niñas con un cariotipo normal y alguna anomalía de las vías genitales, se debe llevar a cabo una exploración bajo anestesia y una laparoscopia diagnóstica para delimitar la extensión de la anomalía.

Otras causas del retraso de la pubertad y de la amenorrea primaria son las mismas que provocan amenorrea en las mujeres mayores (cap. 218).[15] Cuando no se encuentre una causa aparente de retraso del desarrollo, se debe contemplar la posibilidad de retraso puberal constitucional como diagnóstico de exclusión. Unos antecedentes familiares muy claros de retraso de la maduración respaldan esta suposición.

TRATAMIENTO

Para la pubertad retrasada constitucional pueden administrarse pequeñas dosis de estrógeno (empezando con 5 µg de etinilestradiol o 0,3 mg de estrógeno conjugado) para inducir cierto desarrollo puberal en función de los deseos de la paciente. Sin embargo, este tratamiento puede ocultar una causa patológica del retraso y comprometer el crecimiento lineal y la estatura final.

En pacientes con un himen imperforado o un tabique vaginal transversal únicamente, la restauración quirúrgica puede lograrse de forma relativamente sencilla. Si no existe cuello cervical, no se deben intentar procedimientos para crear un tracto genital distal al útero por el elevado riesgo de infección pélvica recidivante. Incluso con un cuello cervical funcional, es poco probable que se pueda construir un tracto genital que permita un embarazo con éxito. Se puede construir una vagina funcional por métodos quirúrgicos o con el uso diario de dilatadores progresivamente mayores. Para evitar la posibilidad de retracción y aparición de cicatrices, la cirugía debe retrasarse hasta que la paciente esté dispuesta a utilizar dilatadores diarios o que vaya a empezar sus relaciones sexuales.

DESARROLLO PUBERAL ASINCRÓNICO

Retraso puberal asincrónico, que se produce cuando existe una desviación del patrón normal de desarrollo puberal. El desarrollo puberal asincrónico es característico del seudohermafroditismo masculino por insensibilidad a los andrógenos, sobre todo la feminización testicular completa. Este síndrome de insensibilidad a los andrógenos se hereda bien como carácter recesivo ligado al cromosoma X o como rasgo autosómico dominante limitado por el sexo. A pesar de la existencia de testículos inguinales o intraabdominales, se produce un fallo completo de la virilización. Las personas afectadas desarrollan mamas (pero solo hasta el estadio 3 de Tanner) y un hábito femenino típico, con genitales externos femeninos no ambiguos, pero con ausencia de estructuras femeninas internas y por lo general con solo una vagina acortada y en fondo de saco. Apenas hay vello púbico o axilar, que incluso puede no llegar a desarrollarse en absoluto. En estas personas, el cariotipo es 46,XY. Los niveles circulantes de testosterona son equivalentes o mayores que los observados en hombres normales y los niveles de LH están elevados, mientras que los de FSH son normales en comparación con los de las mujeres menstruantes. En el capítulo 214 se expone una descripción más exhaustiva.

DESARROLLO PUBERAL HETEROSEXUAL

Desarrollo puberal heterosexual es el que se produce a la edad adecuada, pero con algunas características del sexo opuesto.

SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

El síndrome del ovario poliquístico (SOP), la causa más frecuente con gran diferencia de desarrollo puberal heterosexual, se asocia con la aparición de algunos rasgos sexuales secundarios característicos de los hombres a la edad normal de la pubertad.[16] Muchas chicas que desarrollan el SOP presentan alteraciones en la señalización de la insulina.

La feminización se produce en las niñas afectadas, que desarrollan mamas normales y un hábito típicamente femenino pero también presentan rasgos de masculinización (por el contrario, las niñas con hiperplasia suprarrenal congénita suelen mostrar poco o ningún desarrollo femenino en la pubertad). El SOP es un síndrome heterogéneo y suele comenzar en la pubertad o muy cerca de ella, con hirsutismo y con menstruaciones irregulares desde la menarquia. Muchas niñas que desarrollan el SOP tienen sobrepeso en la infancia, y la obesidad empeora el fenotipo. La menarquia también puede verse retrasada en unos pocos casos, de forma que las mujeres jóvenes pueden presentar amenorrea primaria. Las cifras basales de LH tienden a estar ligeramente elevadas en alrededor de dos tercios de los casos y los niveles circulantes de todos los andrógenos están moderadamente elevados.[17] También se observa normalmente algún grado de resistencia a la insulina y la hipercolesterolemia puede predisponer a enfermedad cardiovascular en edades posteriores. El SOP se trata de forma más completa en el capítulo 218.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

La hiperplasia suprarrenal congénita suele diagnosticarse antes de la pubertad. La seudopubertad precoz heterosexual o la androgenización fenotípica debida a tumores suprarrenales en las niñas es frecuente.[18] Sin embargo, si la anomalía es leve y las alteraciones de los genitales externos son mínimas, la masculinización puede producirse a la edad esperada de la pubertad. Esta forma atenuada o no clásica de déficit de 21-hidroxilasa parece ocurrir en familias con fuertes antecedentes de hirsutismo. Las niñas afectadas suelen presentar una cierta falta de feminización, con escasa prominencia mamaria, hirsutismo intenso, talla relativamente baja y obesidad. En el capítulo 214 se expone una descripción más exhaustiva.

DISGENESIA GONADAL MIXTA

La disgenesia gonadal mixta es un trastorno poco frecuente del desarrollo asimétrico de las gónadas, con un tumor de células germinales o un testículo en un lado y una estría indiferenciada, una gónada rudimentaria o ninguna gónada en el otro. Las personas afectadas suelen tener un cariotipo en mosaico, los más frecuentes son el 45,X y el 46,XY.

La presentación clínica varía en función de las alteraciones cromosómicas.[19] La mayoría de estos pacientes son criados como niñas, en quienes la virilización se produce durante la pubertad; en algunos casos también puede haber desarrollo mamario. En los pacientes con tumores, la existencia de talla baja y de otros estigmas asociados con el cariotipo 45,X del síndrome de Turner es menos frecuente que en los pacientes con testículos. La gonadectomía está indicada en todos los pacientes con un cromosoma Y, para eliminar la elevada posibilidad de neoplasia de esas gónadas disgénicas, y en todos aquellos en quienes se produce virilización en la pubertad, para eliminar la fuente de andrógenos. La terapia de sustitución de estrógenos (etinilestradiol 5 µg diarios o estrógenos conjugados 0,3 mg diarios para empezar) está justificada tras la gonadectomía. En el capítulo 214 se describen otras causas de seudohermafroditismo masculino asociado a desarrollo puberal heterosexual.

OTRAS CAUSAS

Una neoplasia suprarrenal productora de andrógenos o el síndrome de Cushing (cap. 208) pueden aparecer raramente durante la pubertad y provocar un desarrollo heterosexual.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Manfredi-Lozano M, Roa J, Tena-Sempere M. Connecting metabolism and gonadal function: novel central neuropeptide pathways involved in the metabolic control of puberty and fertility. *Front Neuroendocrinol*. 2018;48:37-49.
2. Argente J, Dunkel L, Kaiser UB, et al. Molecular basis of normal and pathological puberty: from basic mechanisms to clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11:203-16.
3. Terzic M, Aimagambetova G, Norton M, et al. Scoring systems for the evaluation of adnexal masses nature: current knowledge and clinical applications. *J Obstet Gynaecol*. 2020;41:340-7.
4. Hansen AB, Wøjdemann D, Renault CH, et al. Diagnosis of endocrine disease: sex steroid action in adolescence: too much too little; too early, too late. *Eur J Endocrinol*. 2021;184:R17-28.
5. Sopher AB, Oberfield SE, Witchel SF. Disorders of puberty in girls. *Semin Reprod Med*. 2022;40:3-15.
6. Shim YS, Lee HS, Hwang JS. Genetic factors in precocious puberty. *Clin Exp Pediatr*. 2022;65:172-81.
7. Tinano FR, Canton APM, Montenegro LR, et al. Clinical and genetic characterization of familial central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023; dgac763. [Epub ahead of print.]
8. Gangat M, Radovick S. Precocious puberty. *Minerva Pediatr*. 2020;72:491-500.
9. Yeh S-N, Ting W-H, Huang C-Y, et al. Diagnostic evaluation of central precocious puberty in girls. *Pediatr Neonatol*. 2021;62:187-94.
10. Vargas Trujillo M, Dragnic S, Aldridge P, et al. Importance of individualizing treatment decisions in girls with central precocious puberty when initiating treatment after age 7 years or continuing beyond a chronological age of 10 years or a bone age of 12 years. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;34:733-9.
11. Durá-Travé T, Ortega Pérez M, Ahmed-Mohamed L, et al. Central precocious puberty in girls: diagnostic study and auxological response to triptorelin treatment. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2019;66:410-6.
12. Barrionuevo P, Nabhan M, Altayar O, et al. Treatment options for hirsutism: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1258-64.
13. Butler G, Purushothaman P. Delayed puberty. *Minerva Pediatr*. 2020;72:484-90.
14. Gohil A, Eugster EA. Delayed and precocious puberty: genetic underpinnings and treatments. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49:741-57.
15. Matalliotakis M, Koliarakis I, Matalliotaki C, et al. Clinical manifestations, evaluation and management of hyperprolactinemia in adolescent and young girls: a brief review. *Acta Biomed*. 2019;90:149-57.
16. Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10:668-80.
17. Peña AS, Witchel SF, Hoeger KM, et al. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. *BMC Med*. 2020;18:72.
18. Mallappa A, Merke DP. Management challenges and therapeutic advances in congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18:337-52.
19. Weidler EM, Pearson M, van Leeuwen K, et al. Clinical management in mixed gonadal dysgenesis with chromosomal mosaicism: considerations in newborns and adolescents. *Semin Pediatr Surg*. 2019;28:150841.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

218 ENDOCRINOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN E INFERTILIDAD

WILLIAM H. CATHERINO

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

CICLO MENSTRUAL NORMAL

Endometrio

El endometrio experimenta cambios histológicos y citológicos que culminan con la hemorragia menstrual cuando el cuerpo lúteo deja de secretar progesterona (fig. 218-1). La capa basal del endometrio regenera a continuación la capa superficial de células epiteliales compactas que tapizan la cavidad uterina y una capa intermedia de esponjosa. Las glándulas endometriales proliferan bajo influencia de los estrógenos y la mucosa aumenta de espesor. En la fase lútea, las glándulas adoptan una forma espiral y se hacen secretoras, con aumento de la vascularización y edema del estroma. Cuando el estradiol y la progesterona disminuyen, el estroma se edematiza, se produce la necrosis del endometrio y de los vasos sanguíneos, se desprenden tanto las células epiteliales superficiales como la esponjosa y se produce la hemorragia. La liberación local de prostaglandinas puede iniciar el vasoespasmo, que da lugar a la necrosis isquémica, así como las contracciones uterinas que acompañan al flujo menstrual. Los inhibidores de la prostaglandina sintetasa pueden aliviar los dolores menstruales. Los cambios histológicos son característicos, por lo que las biopsias endometriales pueden identificar la fase del ciclo y evaluar la respuesta del endometrio a los esteroides gonadales.

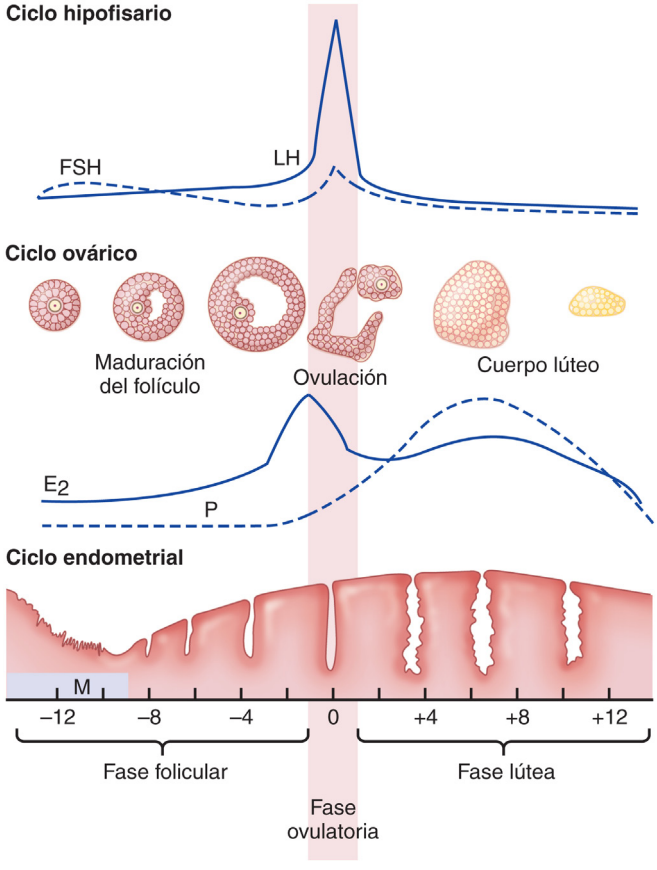

FIGURA 218-1. Cambios cíclicos idealizados que se observan en las gonadotropinas, el estradiol (E_2), la progesterona (P) y el endometrio uterino durante el ciclo menstrual normal. Los datos se centran en el día del pico de la hormona luteinizante (LH) (día 0). Los días de hemorragia menstrual están indicados por la letra M. FSH, hormona estimulante del folículo; LH, hormona luteinizante. (Tomado de Endocrine and Metabolism Continuing Education Quality Control Program, 1982. Copyright American Association for Clinical Chemistry, Inc.)

Cuello uterino y moco del cuello uterino

Durante la fase folicular, la vascularización, la congestión y el edema del cuello uterino aumentan bajo influencia de los estrógenos. El moco del cuello uterino aumenta de cantidad (10-30 veces) y de elasticidad. La arborización del moco (en forma de helechos) se hace más patente. La progesterona estimula el espesamiento del moco cervical, la pérdida de elasticidad y la pérdida de la capacidad de ramificarse en helecho.

Vagina

Una hiposecreción de estrógenos ováricos se asocia con un epitelio vaginal pálido y fino. Cuando aumentan los estrógenos, se incrementa el número de células epiteliales maduras cornificadas. Posteriormente, la progesterona disminuye el porcentaje de células cornificadas y aumenta el número de células intermedias precornificadas, lo que provoca un aumento de los restos celulares y la aglomeración de las células descamadas desprendidas. Los cambios histológicos del epitelio vaginal son indicadores sensibles de la situación estrogénica.

Ovario

Los ovarios producen un único folículo de De Graaf dominante que crece y se desarrolla hasta el estadio preovulatorio durante la fase folicular. Este proceso se produce por la acción combinada de la hormona estimulante del folículo (FSH) y la hormona luteinizante (LH) sobre las células de la granulosa que componen la pared del folículo para aumentar la biosíntesis de estradiol. El pico de LH actúa sobre el folículo preovulatorio y provoca la secreción de un ovocito maduro susceptible de ser fecundado. Tras la ovulación, la pared del folículo se transforma en el cuerpo lúteo, que sintetiza progesterona y estradiol. Si no se produce la implantación, el cuerpo lúteo sufre luteólisis y detiene la producción hormonal. Al final de la fase lútea se desarrolla otro folículo dominante y comienza un nuevo ciclo menstrual.

Cronología de la foliculogenia

El folículo preovulatorio comienza su desarrollo cuando el folículo primordial es reclutado al conjunto de folículos en crecimiento. Las dos fases principales de la foliculogenia son la preantral (independiente de las gonadotropinas) y la antral (dependiente de las gonadotropinas) (v. fig. 218-1). La primera fase se caracteriza por el crecimiento del ovocito y la proliferación de las células de la granulosa. La foliculogenia preantral, que avanza lentamente, requiere al menos 300 días. Durante la segunda fase, las células de la granulosa y de la teca proliferan y el antro aumenta de tamaño. El folículo de De Graaf aumenta con relativa rapidez conforme se desarrolla. El folículo de De Graaf maduro que terminará ovulando requiere 40-50 días para completar la fase antral.

Selección

El folículo dominante se selecciona a partir de una cohorte al final de la fase lútea del ciclo menstrual previo. El folículo seleccionado requiere unos 20 días para desarrollarse hasta el estadio ovulatorio.

Poco después del punto medio de la fase lútea del ciclo, las células de la granulosa muestran un abrupto incremento de la tasa de mitosis. La primera indicación de la selección es que las células de la granulosa continúan dividiéndose con elevada frecuencia. Como consecuencia de la elevada y mantenida tasa mitótica y de la acumulación progresiva de líquido folicular, el folículo dominante experimenta un crecimiento considerable. El aumento de los niveles plasmáticos de FSH que comienza al final de la fase lútea y continúa a lo largo de la fase folicular precoz es el que provoca la selección del folículo. La concentración de FSH aumenta en el líquido folicular del folículo sano (dominante), pero no en los folículos atrésicos no dominantes. Más del 99,9% de los folículos no se seleccionan y sufren atresia.

Ovulación

A mitad del ciclo menstrual, los picos preovulatorios de LH y FSH actúan sobre el folículo preovulatorio para iniciar los acontecimientos que conducen a la ovulación (v. fig. 218-1). La elevación de LH induce la maduración meiótica, un proceso que convierte al ovocito en un óvulo fertilizable detenido en la segunda metafase de la meiosis. Durante la maduración meiótica, las células de la granulosa próximas al ovocito son estimuladas por la FSH para que experimenten una expansión del cúmulo (fig. 218-2). Este paso es un requisito previo para la captación del ovocito y su transporte por el oviducto. El pico de LH también estimula la producción de enzimas proteolíticas en la vecindad del supuesto estigma. Este proceso requiere la estimulación por LH de la progesterona y las prostaglandinas, obligatorias para la formación del estigma. Tras un período de 36 h, el óvulo fertilizable y las células del cúmulo circundante son secretados a través del estigma (v. fig. 218-1). Un nivel de progesterona sérica superior a 3 ng/ml 1 semana antes de la menstruación es probablemente diagnóstico de ovulación.

Luteogenia

La ovulación hace que las células de la granulosa y de la teca del folículo ovulado aumenten su producción de progesterona y estradiol durante la primera semana de la fase lútea. Este hecho, denominado *luteinización*, es relevante para la formación y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

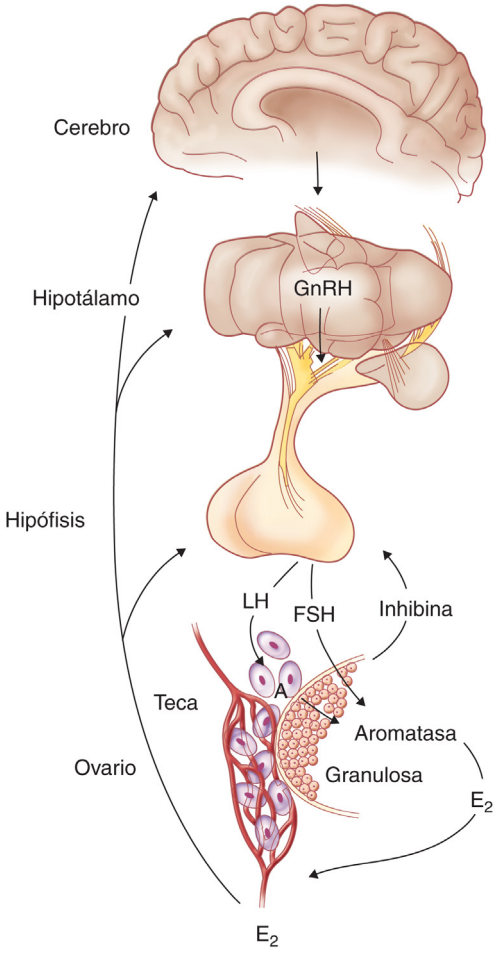

FIGURA 218-2. Eje hipotalámico-hipofisario-ovárico en la regulación de la maduración folicular y de la esteroidogenia. A, andrógenos; E_2, estradiol; FSH, hormona estimulante del folículo; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; LH, hormona luteinizante. (Modificado de Endocrine and Metabolism Continuing Education Quality Control Program, 1982. Copyright American Association for Clinical Chemistry, Inc.)

el desarrollo de un endometrio secretor. Tres mecanismos fisiológicos principales son los responsables de la luteinización: eliminación de los inhibidores de la luteinización, secreción de LH por la hipófisis y suministro de concentraciones elevadas de colesterol. La inducción de proteína reguladora aguda de la esteroidogenia StAR, P450c22 y 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa en las células luteínicas de la granulosa da lugar a la producción de progesterona por el cuerpo lúteo. El mecanismo de dos células y dos gonadotropinas es responsable de la producción de estradiol. Si no se produce la implantación, el cuerpo lúteo inicia la luteólisis, con lo que disminuyen la progesterona y el estradiol y se produce la apoptosis. Cuando se produce la luteólisis se selecciona otro folículo dominante y comienza un nuevo ciclo menstrual.

SÍNTOMAS MENSTRUALES

DISMENORREA Y ENDOMETRIOSIS

La dismenorrea, que se define como una menstruación dolorosa, afecta a alrededor del 50% de las mujeres después de la pubertad y puede clasificarse como primaria o secundaria. La endometriosis, que afecta aproximadamente al 10% de las mujeres en edad reproductiva, es la presencia ectópica de tejido endometrial (glándulas y estroma), más comúnmente en la cavidad abdominal pero a veces en cicatrices quirúrgicas, en la vulva, en el ombligo y en otros lugares.[1] La endometriosis puede provocar dismenorrea, infertilidad y dispareunia (es decir, relaciones sexuales dolorosas).

La dismenorrea primaria suele producirse, aunque no siempre, en los ciclos ovulatorios.[2] Las prostaglandinas producen dismenorrea al iniciar unas contracciones uterinas exageradas e isquemia del miometrio. Entre los síntomas sistémicos asociados, se observan náuseas, diarrea, cefalea y cambios emocionales. En comparación, la dismenorrea secundaria tiene una causa patológica, siendo la endometriosis la más común.[3] Otras causas son la enfermedad pélvica inflamatoria (cap. 264), algunas anomalías congénitas (como atresia de alguna porción del aparato genital distal y duplicación quística de los conductos paramesonéfricos) y la estenosis del cuello uterino.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Para tratar la dismenorrea primaria, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) de venta libre, que inhiben la prostaglandina sintasa (p. ej., naproxeno, ibuprofeno o AINE de venta con receta como ácido mefenámico, piroxicam, diclofenaco y meclofenamato), deben iniciarse en cuanto comience la hemorragia o los calambres y continuarse hasta 3 días (tabla 218-1).[4] Los AINE no deben utilizarse en mujeres que no puedan mantener una hidratación adecuada; tengan una enfermedad renal subyacente; estén recibiendo anticoagulantes, glucocorticoides sistémicos, litio o diuréticos de asa; o tengan antecedentes de hemorragia gastrointestinal, coagulopatía, cardiopatía isquémica, ictus, insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática o asma sensible al ácido acetilsalicílico. Si la dismenorrea persiste, suele ser eficaz añadir un anticonceptivo oral para inhibir la ovulación y limitar la liberación de prostaglandinas. Si el dolor pélvico sigue siendo intratable, se justifica una evaluación adicional. Si una evaluación completa de las vías urinarias y del aparato digestivo no muestra una causa definitiva, podría estar indicado realizar una exploración bajo anestesia y una laparoscopia diagnóstica.

Si la endometriosis se diagnostica por laparoscopia, el tratamiento varía en función de la gravedad de la enfermedad y de los objetivos de la paciente en materia de fertilidad.[5,6] Las opciones iniciales incluyen la fulguración o la escisión de los implantes con lisis de las adherencias. La endometriosis persistente puede tratarse médicamente, aplazándose la cirugía adicional si fracasa la terapia médica. La terapia médica puede consistir en una supresión continua con anticonceptivos orales,[A1] progestágenos (p. ej., noretindrona, 5 mg diarios),[A2] análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (p. ej., leuprorelina, 3,75 u 11,25 mg por vía subcutánea al mes), un antagonista de los receptores de GnRH (elagolix, 150 mg por vía oral al día durante un máximo de 24 meses[A3] o relugolix 40 mg por vía oral al día),[A4] o danazol durante 3 a 6 meses.[A3] Tras un ciclo terapéutico es probable que se deba continuar con anticonceptivos orales hasta que se desee una situación de fertilidad. La resección quirúrgica conservadora del tejido endometriósico debería retrasarse casi siempre hasta que se establezca como la causa de la infertilidad. Sin embargo, la cirugía puede ser necesaria en casos de dolor intenso continuado, endometriosis grave o grandes quistes ováricos con tejido endometriósico (endometriomas).

Algunas pacientes tienen dolor pélvico crónico que persiste durante más de 6 meses, a menudo relacionado con la menstruación o el coito.[6,7] Se desconoce la causa, pero los pacientes suelen tener fibromialgia coexistente (cap. 253) o migrañas (cap. 367). Si los síntomas continúan, se han excluido las causas médicas o se sospecha una sobrecarga psicológica, puede estar indicada una intervención psicosocial multimodal o una evaluación psiquiátrica.

TABLA 218-1 ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS ORALES SUGERIDOS PARA INHIBIR LA PROSTAGLANDINA SINTASA EN LA DISMENORREA PRIMARIA

FÁRMACO	DOSIS INICIAL	DOSIFICACIÓN POSTERIOR DURANTE 3 DÍAS SI ES NECESARIO
Naproxeno sódico	550 mg	275 mg cada 6 a 8 h hasta 1.375 mg en total
Ibuprofeno	400 a 800 mg	400 a 800 mg cada 4 a 6 h hasta 2.400 mg en total
Ácido mefenámico	500 mg	250 mg cada 6 h hasta 1.000 mg
Piroxicam	20 mg	10 mg hasta una dosis total de 20 mg una vez al día
Diclofenaco	75 a 100 mg	50 mg cada 8 h hasta una dosis total de 150 mg
Meclofenamato	100 mg	50 mg cada 4 a 6 h hasta 400 mg en total

PRONÓSTICO

Con un tratamiento eficaz, la calidad de vida mejora significativamente. Sin embargo, si la terapia inicial fracasa, está justificada la derivación a un endocrinólogo reproductivo.

SÍNDROME PREMENSTRUAL

El síndrome premenstrual (SPM), también denominado tensión premenstrual, consiste en una serie de síntomas físicos y emocionales que se producen de forma repetida y cíclica antes de la menstruación y que disminuyen o desaparecen con esta menstruación. Alrededor del 50% de las mujeres que menstrúan presentan síntomas de diversa gravedad.

Los síntomas cíclicos suelen ser lo bastante intensos como para interferir en algunos aspectos de la vida. Actualmente se cree que más de 150 síntomas diferentes varían con el ciclo menstrual (tabla 218-2). Las estimaciones de la prevalencia del síndrome premenstrual oscilan entre el 25 y el 100%. Para la mayoría de las mujeres, el síndrome premenstrual es meramente molesto, pero el síndrome premenstrual grave causa serias dificultades a entre el 3 y el 5% de las mujeres en edad reproductiva.

La mayoría de las mujeres buscan ayuda para el síndrome premenstrual a los 30 años, tras 10 o más años de síntomas. Muchas refieren que sus síntomas comenzaron

TABLA 218-2 SÍNTOMAS COMUNES DEL SÍNDROME PREMENSTRUAL CÍCLICO

SÍNTOMAS SOMÁTICOS	
Distensión abdominal	Estreñimiento o diarrea
Acné	Cefalea
Intolerancia al alcohol	Edemas periféricos
Hinchazón e hipersensibilidad mamarias	Ganancia de peso
Torpeza	
SÍNTOMAS MENTALES Y EMOCIONALES	
Ansiedad	Insomnio
Cambios de la libido	Irritabilidad
Depresión	Letargo
Fatiga	Cambios de humor
Antojos alimentarios (especialmente de sal y azúcar)	Ataques de pánico
Hostilidad	Paranoia
Incapacidad para concentrarse	Violencia hacia sí misma y hacia otros
Aumento del apetito	Retraimiento social

con la menarquia; alrededor de la mitad afirman que los síntomas empezaron después de tener hijos. A menudo, las mujeres refieren que la intensidad y la duración de los síntomas aumentan después de cada nuevo embarazo y que se agravan con la edad. Las mujeres con síndrome premenstrual grave de larga duración casi siempre describen reacciones psicológicas asociadas, incluidas dificultades sociales como desavenencias conyugales, dificultad para relacionarse con sus hijos, dificultad para mantener amistades y retraimiento de las actividades sociales.

La mejor forma de establecer el diagnóstico es pedir a las personas afectadas que lleven un registro diario prospectivo de los síntomas durante un período de 2 a 3 meses. Se descubre que menos del 50% de las mujeres que se quejan de síndrome premenstrual lo padecen cuando se examinan dichos registros.

TRATAMIENTO

Medidas generales

Se desconoce la causa del síndrome premenstrual y debe informarse a las pacientes de que ninguna terapia ha resultado eficaz en todas las mujeres. Las mujeres con síntomas premenstruales leves se benefician a menudo de cambios simples del estilo de vida, como la realización de ejercicio aeróbico diario moderado, reducción de la ingesta de bebidas que contengan cafeína, sal y azúcar refinado, sobre todo durante la fase lútea, reducción del estrés y descanso adecuado.

Tratamiento médico

Las mujeres con un síndrome premenstrual más grave pueden beneficiarse de un tratamiento sintomático.[8] Los anticonceptivos orales continuos (v. tabla 220-3) tienen un beneficio terapéutico inconsistente pero generalmente positivo, aunque la drospirenona/etinilestradiol intermitente (3 mg/20 µg) dosificada según un esquema 21-7 (21 píldoras activas seguidas de 7 píldoras placebo) tiene una eficacia comparable a la de los anticonceptivos orales combinados continuos.[A5] La bromocriptina (generalmente 2,5 mg dos veces al día) o el danazol (100 a 400 mg/día en dos dosis divididas) pueden administrarse de forma continua para el alivio de la mastalgia (dolor mamario), aunque su eficacia no ha sido documentada por ensayos aleatorios rigurosos. Los AINE (v. tabla 218-1) pueden ayudar a reducir el dolor y aliviar las cefaleas. Los sedantes suaves y los ansiolíticos (v. tabla 362-9) pueden ayudar a reducir el insomnio y la ansiedad. Por ejemplo, dosis bajas de fluoxetina (10 a 20 mg) y otros inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (v. tabla 362-5), administrados a diario o durante las 2 últimas semanas de cada ciclo menstrual, son muy eficaces para reducir los síntomas emocionales asociados al síndrome premenstrual.[9] Los diuréticos suaves (sobre todo la espironolactona en dosis de hasta 100 mg cada mañana) pueden aliviar el edema cíclico.

Se ha probado con éxito variable la terapia con agonistas de la GnRH más estrógeno y progestina exógenos (p. ej., 0,625 mg de estrógeno equino conjugado oral, 5 mg de acetato de noretindrona). Ni la progesterona natural, administrada en forma de supositorios vaginales,[10] ni grandes cantidades de vitaminas múltiples o aceite de onagra tienen beneficios documentados.

Tratamiento quirúrgico

Dado que el síndrome premenstrual requiere que se produzca una ovulación cíclica, en ocasiones se considera la ovariectomía en pacientes que presentan síntomas especialmente intratables. Sin embargo, la ovariectomía puede crear nuevos problemas relacionados con la deficiencia de estrógenos.

PRONÓSTICO

El síndrome premenstrual puede causar síntomas debilitantes, pero la intervención puede dar lugar con frecuencia a una mejora sustancial. Sin embargo, en ausencia de ovariectomía o menopausia, la interrupción del tratamiento puede provocar la reaparición de los síntomas.

HEMORRAGIA UTERINA ANÓMALA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Las hemorragias uterinas anómalas pueden darse en un 10-30% de las mujeres en edad reproductiva, pero son un signo de alerta de cáncer de endometrio si se desarrollan en mujeres posmenopáusicas. Un diagnóstico rápido y preciso es esencial.

Alrededor del 20% de las hemorragias uterinas anómalas[11] son hemorragias posmenárquicas en adolescentes, en las que la inmadurez del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico provoca anovulación. Otro 50% de las hemorragias uterinas anómalas son hemorragias perimenopáusicas relacionadas con un fallo ovárico incipiente y la menopausia (cap. 222).

La hemorragia uterina anómala sin causa orgánica demostrable genital ni extragenital (75% de los casos) se asocia la mayoría de las veces con ciclos anovulatorios y podría ser más apropiado denominarla *hemorragia anovulatoria* (en ocasiones denominada *hemorragia disfuncional*). La mayoría de las veces, la hemorragia anovulatoria se debe a supresión estrogénica o a hemorragia intermenstrual por estrógenos. En las mujeres anovulatorias, los estrógenos estimulan al endometrio sin la oposición de la progesterona. El endometrio prolifera, aumenta de grosor y puede desprenderse de forma irregular. En comparación con las menstruaciones cíclicas, las hemorragias anovulatorias tienden a producirse a intervalos menos frecuentes, mientras que las lesiones orgánicas suelen provocar hemorragias más frecuentes.

Durante los años reproductivos, las causas de hemorragia uterina incluyen las complicaciones derivadas del uso de anticonceptivos orales; las complicaciones del embarazo, especialmente las amenazas de aborto, los abortos incompletos o fallidos y los embarazos ectópicos; los trastornos de la coagulación, con mayor frecuencia la púrpura trombocitopénica idiopática (cap. 158) y la enfermedad de von Willebrand (cap. 159); y las enfermedades pélvicas, como los pólipos intrauterinos, los leiomiomas (fibromas) y los tumores de la vagina y el cuello uterino (cap. 184). En mujeres expuestas a dietilestilbestrol durante la vida fetal puede desarrollarse un adenocarcinoma de células claras de la vagina o del cuello uterino. Las mujeres afectadas también pueden presentar anomalías congénitas de la zona superior de la vagina, del cuello uterino y del útero. Las mujeres con antecedentes de exposición al dietilestilbestrol deben ser tranquilizadas e informadas de que la incidencia de transformación maligna es ínfima. Otros procesos, como traumatismos (coitales o por otras causas), cuerpos extraños, enfermedades sistémicas incluidas varias endocrinopatías (como diabetes mellitus, hipotiroidismo e hipertiroidismo, síndrome de Cushing y enfermedad de Addison), leucemia y nefropatías también se pueden asociar con hemorragia anómala como manifestación principal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las hemorragias menstruales abundantes se reconocen actualmente como menstruaciones excesivas que interfieren en la calidad de vida física, social, emocional y/o material. Las hemorragias anormales también pueden producirse independientemente del ciclo menstrual.

DIAGNÓSTICO

Todos los casos de hemorragia anómala deben ser evaluados mediante una anamnesis completa, con énfasis en la cantidad y duración de las pérdidas de sangre. Con el fin de evaluar el patrón de hemorragia, puede ser necesario solicitar a la paciente que realice una gráfica prospectiva de los días en los que presente hemorragia. Deben excluirse siempre las complicaciones del embarazo o una diátesis hemorrágica.

Los hallazgos de la exploración (incluidos los resultados del frotis de Papanicolaou) son normales en la hemorragia anovulatoria, excepto los signos de anemia que se pueden observar en los casos más graves. Las pruebas de laboratorio deben incluir un hemograma completo, recuento de plaquetas, estudios de coagulación (incluida la detección de la enfermedad de von Willebrand [cap. 159]), pruebas de la función tiroidea (cap. 207) y concentración de glucosa en sangre en ayunas. La hemorragia uterina anovulatoria debe ser un diagnóstico de exclusión, cuyo tratamiento dependerá de la edad de la enferma y de la intensidad de la hemorragia.

En todas las mujeres mayores de 35 años y en todas las pacientes que presenten un riesgo elevado de carcinoma endometrial (cap. 184) debido a una hemorragia anovulatoria prolongada, debe obtenerse una muestra del endometrio mediante biopsia o mediante dilatación y legrado.

TRATAMIENTO

Incluso las hemorragias profusas en mujeres anovulatorias hemodinámicamente estables pueden tratarse casi siempre con éxito mediante la administración fuera de ficha técnica de una píldora anticonceptiva oral combinada (v. tabla 220-3) cada 6 h durante 5 a 7 días. La hemorragia debe cesar en 24 h, pero se debe

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

advertir a las pacientes sobre la posibilidad de hemorragia intensa entre 2 y 4 días después de interrumpir el tratamiento. Si los signos de anemia son intensos, puede ser necesaria una transfusión sanguínea. Si la hemorragia continúa a pesar de la terapia, puede realizarse un legrado. Se pueden prevenir las recidivas administrando anticonceptivos orales combinados de forma cíclica si no se desea el embarazo. Si la mujer desea quedarse embarazada, puede inducirse la ovulación.

Los episodios agudos de hemorragia anovulatoria también pueden tratarse con estrógenos conjugados administrados por vía intravenosa (25 mg cada 4 h durante un máximo de tres dosis) hasta que cese la hemorragia. Debería iniciarse simultáneamente el tratamiento con progestágenos (acetato de medroxiprogesterona, 5-10 mg por vía oral durante 10 días). Tras la interrupción del tratamiento, se produce una hemorragia por supresión, y la paciente puede ser tratada entonces con anticonceptivos orales (tabla 220-3) durante al menos tres ciclos.

Para las mujeres con hemorragia anovulatoria sin un episodio de hemorragia profusa, puede proporcionarse tratamiento con agentes anticonceptivos orales cíclicos (v. tabla 220-3) o progestágenos (una píldora anticonceptiva oral estándar al día [v. tabla 220-3] o noretindrona 5 mg al día) a menos que se desee un embarazo, en cuyo caso debe inducirse la ovulación.

La ablación endometrial por cualquiera de varios métodos se utiliza cada vez más para tratar las hemorragias persistentes. Sin embargo, la ablación no es eficaz al 100%, y el tratamiento médico sigue siendo la primera línea terapéutica para la mayoría de las mujeres. Las mujeres que padecen miomas uterinos pueden tratarse con medicación oral (p. ej., elagolix, 300 mg dos veces al día, o relugolix, 40 mg al día), embolización de la arteria uterina o cirugía (cap. 184).

La histerectomía puede ser una opción adecuada para un pequeño número de mujeres con síntomas refractarios. También está indicada si el muestreo endometrial sugiere malignidad.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la hemorragia uterina anormal depende de su causa y tratamiento. La mayoría de los casos se resuelven con una intervención eficaz.

AMENORREA

La amenorrea es la ausencia de menstruación durante 3 meses o más en mujeres con ciclos menstruales previos (amenorrea secundaria) o la ausencia de menarquia a los 15 años de edad, con independencia de la ausencia o presencia de caracteres sexuales secundarios (amenorrea primaria). La amenorrea en ausencia de embarazo, lactancia o menopausia se produce en alrededor del 3 al 4% de las mujeres en edad reproductiva, y suele ser secundaria más que primaria.

Si las vías genitales están intactas y no se observa una patología uterina primaria, la amenorrea es un signo de insuficiencia del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico en la producción cíclica de las hormonas necesarias para provocar la menstruación. La amenorrea es fisiológica en la niña prepuberal, durante el embarazo, al principio de la lactancia, hasta 3 meses después de la interrupción de los anticonceptivos orales y después de la menopausia. En cualquier otro momento de la vida es patológica y requiere evaluación. De forma similar, las mujeres con menstruaciones a intervalos infrecuentes de más de 40 días o que tengan menos de nueve menstruaciones al año, lo que se denomina *oligomenorrea,* deben ser evaluadas de forma idéntica que las mujeres con amenorrea.

DIAGNÓSTICO

Evaluación clínica

En las pacientes con amenorrea, incluso las anomalías hormonales más sutiles pueden manifestarse con signos y síntomas evidentes. El desarrollo mamario indica exposición a los estrógenos y la presencia de vello púbico y axilar indica una estimulación androgénica.

Se debe interrogar a las pacientes con especial atención para detectar evidencias de trastornos psicológicos, hábitos dietéticos y de ejercicio físico,[12] estilo de vida, motivos de estrés ambiental, antecedentes familiares de anomalías genéticas, así como sobre anomalías de su crecimiento y desarrollo, signos de hiperandrogenismo (como hirsutismo, alopecia temporal, voz grave, aumento de la masa muscular, clitoromegalia e incremento de la libido) y signos de pérdida de la feminización (como disminución del tamaño mamario y atrofia vaginal). Debe determinarse cualquier antecedente de galactorrea. También debe buscarse un historial de síntomas relacionados con la disfunción tiroidea y suprarrenal (caps. 207, 208 y 209).

La exploración física debe enfocarse a la evaluación del hábito y de las dimensiones corporales, extensión y distribución del vello corporal, así como desarrollo y secreciones mamarias y de los genitales. En la mujer adulta sana, la envergadura de los brazos es similar a la talla; en las mujeres con hipogonadismo, esa envergadura suele sobrepasar en más de 5 cm a su talla. La distribución y cantidad del vello corporal deben evaluarse teniendo en cuenta los antecedentes familiares. Se registrará la magnitud de cualquier hirsutismo, preferiblemente con fotografías. También se deben buscar de forma exhaustiva otros signos de virilización. El desarrollo mamario debe graduarse según el método de Tanner (tabla 218-3). La secreción mamaria se investigará aplicando una cierta presión sobre las mamas mientras la paciente está sentada. Cualquier secreción debe examinarse microscópicamente para detectar la presencia de glóbulos de grasa perfectamente redondos pero de tamaño variable, que indican galactorrea. Por último, se examinarán cuidadosamente los genitales femeninos, porque son unos indicadores muy sensibles del ambiente hormonal. Debe tenerse en cuenta el estadio de Tanner de desarrollo del vello púbico (v. tabla 218-3).

Dado que la sensibilidad de los genitales a los andrógenos disminuye bastante pronto en el desarrollo fetal, el grado de cualquier virilización es importante. En mujeres expuestas a los andrógenos durante los primeros 3 meses del desarrollo fetal se observa fusión de los labios mayores y la hipertrofia del clítoris con o sin formación de una uretra peniana (cap. 214). La existencia de una clitoromegalia significativa sin otros signos de ambigüedad sexual y en presencia de otros signos de virilización requiere un estímulo androgénico intenso e indica claramente la posibilidad de una neoplasia secretora de andrógenos. El desarrollo de los labios menores en las mujeres después de la pubertad indica influencia de los estrógenos. Se deben buscar anomalías francas de las vías genitales distales y cualquier evidencia de obstrucción al flujo de la sangre menstrual. Bajo la influencia estrogénica, la mucosa vaginal cambia durante la maduración sexual desde un tejido brillante de color rojo vivo con finas secreciones aisladas a una superficie mate, rugosa de color gris-rosado con secreciones abundantes y espesas.

La anamnesis y la exploración física diferencian rápidamente entre varias causas de amenorrea (tabla 218-4). Los distintos trastornos de la diferenciación sexual y las otras causas anatómicas suelen ser visibles en la inspección. La obstrucción de las vías genitales distales debería identificarse durante la exploración pélvica incluso si no hay anomalías específicas obvias. Los estigmas físicos del síndrome de Turner (cap. 214) suelen simplificar el diagnóstico. Cualquier ambigüedad sexual indica la necesidad de un análisis cromosómico y la medición de 17α-hidroxiprogesterona para excluir la hiperplasia suprarrenal congénita. La existencia de gestación o de una enfermedad trofoblástica gestacional puede diagnosticarse por determinación de la gonadotropina coriónica humana (hCG). Se debe tener en cuenta la posibilidad de sinequias o adherencias intrauterinas (síndrome de Asherman) en mujeres cuya amenorrea se desarrolle tras un legrado o endometritis. La endometritis tuberculosa puede dar lugar a este trastorno, sobre todo en mujeres jóvenes.

Pruebas de provocación

La administración de un progestágeno (normalmente, acetato de medroxiprogesterona, 5 a 10 mg administrados por vía oral durante 5 a 10 días, o progesterona en aceite, 100 mg administrados por vía intramuscular) puede precipitar una hemorragia por

TABLA 218-3 CRITERIOS PARA DISTINGUIR LOS ESTADIOS DE TANNER 1-5 DURANTE LA MADURACIÓN PUBERAL FEMENINA

ESTADIO DE TANNER	MAMAS	VELLO PÚBICO
1 (prepuberal)	Ausencia de tejido glandular palpable o de pigmentación de la aréola; solo elevación de la aréola	Ausencia de vello púbico; solo vello púbico corto y fino
2	Tejido glandular palpable con elevación conjunta de la mama y la aréola como un pequeño montículo; aumento del diámetro areolar	Vello ralo, largo, con pigmentación terminal principalmente a lo largo de los labios mayores
3	Crecimiento adicional sin separación de la mama y la aréola; aunque la aréola aparece pigmentada algo más oscura, todavía se observa pálida e inmadura; pezón generalmente en o por encima del plano medio del tejido mamario cuando la niña está sentada en posición erecta	Vello oscuro, tosco y rizado, escasamente poblado sobre el monte de Venus
4	Montículo secundario de la aréola y la papila por encima de la mama	Vello de tipo adulto, abundante, pero limitado al monte de Venus y a los labios mayores
5 (adulto)	Recesión de la aréola al contorno de la mama; desarrollo de las glándulas y conductos de Montgomery en la aréola; pigmentación adicional de la aréola; pezón generalmente por debajo del plano medio del tejido mamario cuando la mujer está sentada en posición erecta; maduración independiente del tamaño de la mama	Vello de tipo adulto en cantidad y distribución; extendido a las caras mediales de los muslos en la mayoría de los grupos raciales

Datos tomados de Ross GT. Disorders of the ovary and female reproductive tract. In: Wilson JD, Foster DW, eds. *Textbook of Endocrinology,* 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1985:206; Speroff L, Glass RH, Kase N. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility,* 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983:377; y Kustin J, Rebar RW. Menstrual disorders in the adolescent age group. *Primary Care.* 1987;14:139-166.

TABLA 218-4 CAUSAS DE AMENORREA

CAUSAS ANATÓMICAS
Embarazo
Trastornos diversos de la diferenciación sexual
Obstrucción distal del tracto genital (agenesia o disgenesia mülleriana)
Disgenesia gonadal*
Ambigüedad de los genitales externos (seudohermafroditismo masculino y femenino)
Sinequias intrauterinas (síndrome de Asherman)
Enfermedad trofoblástica gestacional
ANOVULACIÓN CRÓNICA
Por disfunción del hipotálamo-hipófisis-SNC
Con retroalimentación esteroidea inadecuada (p. ej., síndrome del ovario poliquístico)
Por trastornos suprarrenales o tiroideos
«INSUFICIENCIA» OVÁRICA
Menopausia
Anomalías genéticas
Causas físicas y ambientales (p. ej., agentes quimioterápicos, radiación)
Trastornos autoinmunitarios
Idiopática

*La disgenesia gonadal puede considerarse tanto un trastorno de la diferenciación sexual como un tipo de «insuficiencia» gonadal.
SNC, sistema nervioso central.

privación, lo que puede indicar que había suficiente estrógeno endógeno para permitir la proliferación endometrial. Sin embargo, esta prueba tiene un valor limitado, ya que casi el 50% de las mujeres jóvenes con fallo ovárico prematuro experimentan una hemorragia por privación en respuesta a la progesterona.

Para determinar la integridad de las vías genitales, debe administrarse un estrógeno activo por vía oral, como 2,5 mg/día de estrógeno conjugado durante 21 días, con 5-10 mg de acetato de medroxiprogesterona por vía oral durante los últimos 5-10 días. Si el endometrio es normal, debe aparecer una hemorragia por supresión. Sin embargo, la histerosalpingografía y la histeroscopia pueden ser necesarias para diagnosticar un síndrome de Asherman, porque algunas pacientes con un endometrio normal pueden no presentar una hemorragia por privación debido a la obstrucción del agujero del cuello uterino por tejido cicatricial.

Pruebas de laboratorio

Para confirmar la impresión clínica se deben medir las cifras basales de FSH, prolactina y tirotropina (TSH) en todas las mujeres con amenorrea y oligomenorrea (fig. 218-3).[13]

El aumento de las cifras de TSH con o sin incremento de los niveles de prolactina indica un hipotiroidismo primario y estaría indicado realizar una evaluación más completa para confirmarlo (cap. 207). Aunque el hipotiroidismo suele provocar anovulación, la amenorrea solo se produce en algunas mujeres hipotiroideas. También puede aparecer menorragia y oligomenorrea. Los enzimoinmunoanálisis sensibles empleados para medir la TSH también permiten identificar a las mujeres con hipertiroidismo, porque en ellas la TSH está suprimida.

Si la concentración de prolactina estuviese mínimamente elevada y la cifra de TSH fuese normal, se debe repetir la medición de la concentración de prolactina antes de llevar a cabo evaluaciones más amplias, porque los niveles de prolactina están elevados por estímulos inespecíficos de estrés, sueño e ingestión de alimentos. Las concentraciones de prolactina pueden estar elevadas hasta en un tercio de las mujeres con amenorrea.

Las cifras elevadas de FSH (generalmente por encima de 30 mUI/ml) implican una insuficiencia ovárica y requieren más evaluación. Hay que tener en cuenta la insuficiencia ovárica incipiente en mujeres con FSH basal de 15 mUI/ml o más, salvo que se encuentren en el pico de LH de mitad del ciclo. La evaluación cromosómica está indicada si la amenorrea hipergonadótropa comienza antes de los 30 años, y suele realizarse en todos los individuos con niveles elevados de FSH antes de los 40 años.

Si los niveles de FSH son bajos o normales, la medición del nivel de testosterona libre puede ser útil independientemente de cualquier evidencia de hirsutismo o virilización. Las mujeres hiperandrogénicas no tienen por qué presentar hirsutismo, ya que algunas tienen una relativa insensibilidad de los folículos pilosos a los andrógenos. Unos niveles ligeramente aumentados de testosterona libre (y quizá también de sulfato de deshidroepiandrosterona) sugieren un síndrome de ovario poliquístico.

Los niveles circulantes de LH y FSH pueden ayudar a diferenciar el síndrome de ovario poliquístico de una disfunción hipotalámico-hipofisaria. Los niveles de LH suelen estar elevados en el síndrome de ovario poliquístico, de modo que la relación entre LH y FSH está aumentada; sin embargo, los niveles de LH pueden ser idénticos a los observados en mujeres normales en la fase folicular. Por el contrario, los niveles de LH y FSH son normales o ligeramente reducidos en la disfunción hipotalámico-hipofisaria. Existe un cierto solapamiento entre mujeres con trastornos «similares al ovario poliquístico» y aquellas con disfunción hipotalámico-hipofisaria. En todas las mujeres con amenorrea y concentraciones siempre bajas de LH y de FSH (ambas por debajo de 10 mUI/ml) está indicado hacer una valoración radiológica de la silla turca para excluir una neoplasia hipofisaria o parahipofisaria (cap. 205). En cualquier mujer

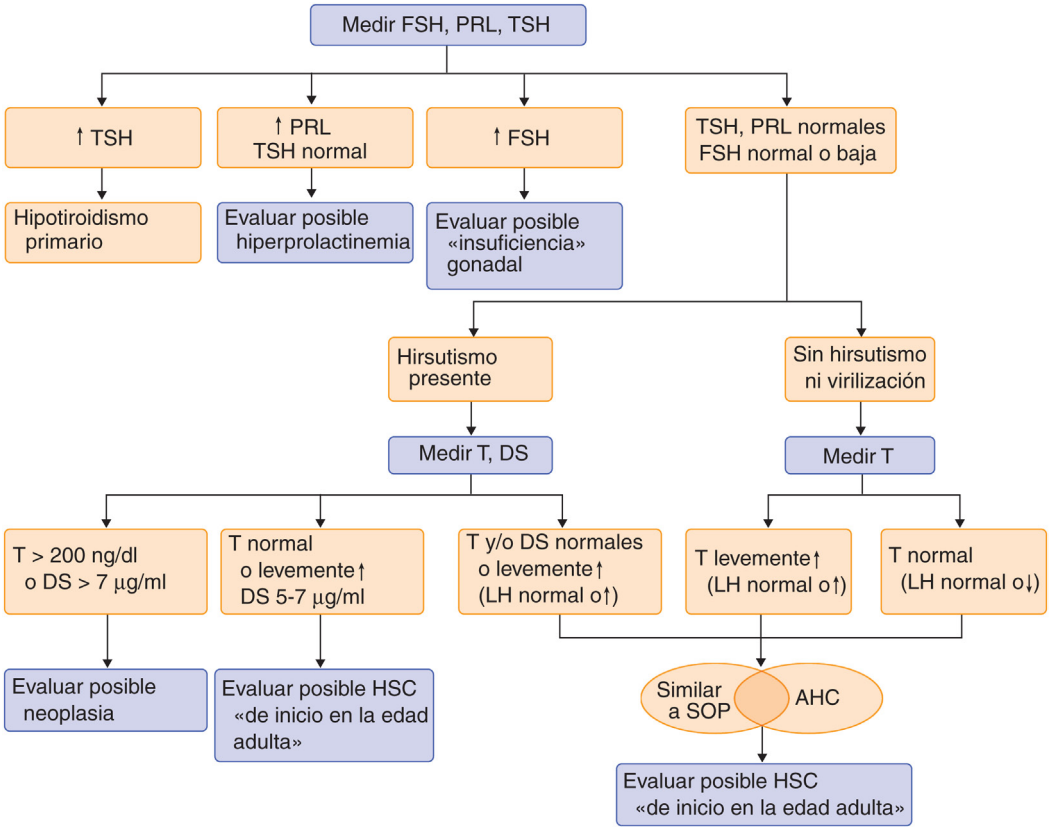

FIGURA 218-3. Evaluación bioquímica de la amenorrea. Este esquema debe considerarse un anexo de la evaluación clínica de la paciente. Véase el texto para más detalles. AHC, anovulación hipotalámica crónica; DS, sulfato de deshidroepiandrosterona; FSH, hormona estimulante del folículo; HSC, hiperplasia suprarrenal congénita; LH, hormona luteinizante; PRL, prolactina; SOP, síndrome del ovario poliquístico; T, testosterona; TSH, tirotropina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con alteración significativa de la secreción de LH y FSH también deberían evaluarse otras funciones hipofisarias. En caso de hirsutismo o virilización se deben medir los niveles de testosterona y de sulfato de deshidroepiandrosterona. Las cifras de testosterona mayores de 200 ng/dl obligan a buscar posibles neoplasias productoras de andrógenos, con mayor probabilidad de origen ovárico. Una concentración de sulfato de deshidroepiandrosterona mayor de 7,0 µg/ml requiere descartar la presencia de una neoplasia suprarrenal, y una concentración de 5,0-7,0 µg/ml obliga a evaluar la presencia de hiperplasia suprarrenal congénita de inicio en el adulto (cap. 214).

AMENORREA HIPERGONADÓTROPA (HIPOGONADISMO, INSUFICIENCIA OVÁRICA PRIMARIA)

La insuficiencia gonadal puede comenzar en cualquier momento durante el desarrollo embrionario o posnatal y puede deberse a muchas causas. Por lo general, la insuficiencia ovárica se produce en la menopausia, cuando ya casi no quedan folículos funcionantes. Sin embargo, puede producirse una pérdida prematura de ovocitos antes de los 40 años que conlleva una insuficiencia ovárica prematura. Las cifras de gonadotropinas circulantes aumentan siempre que se produce insuficiencia ovárica, por la menor retroalimentación negativa estrogénica sobre la unidad hipotálamo-hipófisis.

BIOPATOLOGÍA

Las causas del fallo ovárico prematuro incluyen causas genéticas (p. ej., anomalías cariotípicas, mutaciones de un solo gen y herencia poligénica multifactorial compleja), causas físicas y ambientales y alteraciones autoinmunitarias.[14] Además, la menopausia puede comenzar antes de la edad esperada en algunas familias sin ninguna causa patológica evidente.

Anomalías genéticas

Varias situaciones patológicas con gónadas disgénicas se manifiestan con cifras elevadas de gonadotropinas y amenorrea, así como con anomalías del cromosoma X. La disgenesia gonadal se refiere a los individuos que tienen gónadas estriadas indiferenciadas en ausencia de estigmas extragonadales o anomalías de los cromosomas sexuales; dado que los individuos con disgenesia gonadal tienen el complemento normal de ovocitos a las 20 semanas de edad fetal pero prácticamente ninguno al nacer, este trastorno es una forma de fallo ovárico prematuro.

En el síndrome de Turner (cap. 214), las mujeres fenotípicas tienen gónadas estriadas compuestas de estroma fibroso. Lo más frecuente es la ausencia del segundo cromosoma sexual (45,X), pero también se producen roturas cromosómicas y mosaicismos.

En la disgenesia gonadal pura, las mujeres fenotípicas con estrías gonadales son de estatura normal sin los estigmas físicos del síndrome de Turner. Estas personas pueden tener un cariotipo 46,XX o 46,XY.

Varias regiones del cromosoma X pueden contener mutaciones que pueden provocar un fallo ovárico prematuro. Más del 5% de las mujeres con insuficiencia ovárica prematura espontánea 46,XX presentan mutaciones del gen *FMR1*. En el gen *FMR1* existe una secuencia repetida CGG, y es normal que haya hasta 60 repeticiones. Si se superan las 200 repeticiones, se produce el síndrome del X frágil; el elevado número de repeticiones causa la hipermetilación del gen promotor y el silenciamiento del gen. Las mujeres portadoras de la permutación tienen un número intermedio e inestable de repeticiones (es decir, 60-199) y una predisposición a la insuficiencia ovárica prematura. Este riesgo aumenta si existen antecedentes familiares de fallo ovárico prematuro y discapacidad intelectual por cromosoma X frágil. Las mujeres con mutaciones del gen *FMR1* corren el riesgo de tener un hijo con discapacidad intelectual, en caso de formar parte del 6 al 8% de mujeres con fallo ovárico prematuro que conciben espontáneamente. Los antecedentes familiares de síndrome X frágil, discapacidad intelectual inexplicable, demencia, retraso en el desarrollo de un niño o síndrome de temblor-ataxia son motivo de asesoramiento genético.

La trisomía X (cariotipo 46,XXX) también se asocia con menopausia prematura, aunque muchas de estas pacientes tienen una vida reproductiva normal. También se puede producir menopausia prematura en pacientes mosaicos que tienen líneas celulares con un exceso de cromosomas X. Cuando las anomalías gonadales se producen en mujeres con exceso de cromosomas X, parece que ocurren tras la diferenciación del ovario, de forma que es posible que exista algún tipo de función ovárica. Esas mujeres solo desarrollan amenorrea secundaria e insuficiencia ovárica prematura con el transcurso de los años.

En las niñas con el raro síndrome del déficit de 17α-hidroxilasa que afecta al gen *p450c17* y que sobreviven hasta la edad esperada de la pubertad, se produce un infantilismo sexual y amenorrea primaria, junto con cifras elevadas de gonadotropinas (v. también cap. 214). Las anomalías de las enzimas 20,22-liasa *(p450scc)* o aromatasa *(p450arom)* también pueden causar insuficiencia ovárica. Las mujeres con galactosemia también presentan insuficiencia ovárica precoz, incluso aunque se introduzca una dieta baja en galactosa desde el inicio de la lactancia.

Las mutaciones de varios genes específicos producen una insuficiencia ovárica prematura. Entre estas mutaciones (que no cesan de aumentar) se incluyen las que afectan a los genes *FSHR* (gen del receptor de FSH), *FOXL2* (un factor de transcripción de la familia Forkhead asociado con el síndrome blefarofimosis/ptosis/epicanto inverso), *INHA* (gen de la inhibina α), *E1F2B* (una familia de genes asociados con leucodistrofia del sistema nervioso central e insuficiencia ovárica), *PMM2* (gen de la fosfomanomutasa), *GALT* (gen de la galactosa-1-fosfato uridiltransferasa) y AIRE (causante del síndrome de poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica). La distrofia miotónica (cap. 389), que al igual que el síndrome del cromosoma X frágil está causada por una mutación autosómica de triple repetición, está asociada de forma similar a la pérdida prematura de células germinales del ovario.

El síndrome de Savage se produce en mujeres jóvenes amenorreicas que presentan concentraciones periféricas elevadas de gonadotropina, folículos normales (aunque inmaduros) en la biopsia ovárica, cariotipo 46,XX sin evidencia de mosaicismo, caracteres sexuales secundarios totalmente desarrollados y resistencia ovárica a la estimulación con gonadotropinas humanas menopáusicas o hipofisarias. Al menos algunas de estas mujeres presentan mutaciones del receptor de FSH.

Otras causas

Físicas y ambientales

La radiación y los agentes quimioterápicos que se utilizan para tratar diversas enfermedades malignas pueden causar también insuficiencia ovárica prematura. En algunas de estas pacientes, la ovulación y las menstruaciones cíclicas reaparecen incluso tras intervalos prolongados de amenorrea hipergonadótropa asociada con signos y síntomas de hipoestrogenismo intenso. En general, cuanto más joven es la paciente cuando se trata, menos probable será que desarrolle una insuficiencia ovárica permanente tras terminar el tratamiento. En raras ocasiones, la parotiditis (cap. 340) afecta a los ovarios y provoca insuficiencia ovárica.

Trastornos autoinmunitarios

La insuficiencia ovárica prematura puede asociarse a diversos trastornos autoinmunitarios. El síndrome mejor conocido (síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1) consiste en actividad suprarrenal baja, hipoparatiroidismo y candidiasis mucocutánea junto con insuficiencia ovárica (cap. 212). Las pruebas para detectar anticuerpos suprarrenales por inmunofluorescencia indirecta identifican a alrededor del 4% de mujeres con insuficiencia ovárica prematura espontánea que presentan autoinmunidad celular esteroidógena y riesgo de insuficiencia suprarrenal. La tiroiditis es la anomalía que se asocia con más frecuencia. En algunos casos, se han identificado anticuerpos frente al receptor de FSH.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En las pacientes que tienen amenorrea antes de los 40 años y que manifiestan síntomas similares a los de la menopausia (p. ej., infertilidad, sofocos, dispareunia, sequedad vaginal), el diagnóstico puede confirmarse mediante un nivel elevado de FSH (p. ej., > 25 mUI/ml) en dos ocasiones, medidas con un intervalo de al menos 4 meses. El apoyo psicológico es importante, porque la depresión es frecuente tras el diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura.

TRATAMIENTO

Las mujeres con amenorrea hipergonadótropa e insuficiencia ovárica deben recibir un tratamiento idéntico, independientemente de si presentan signos de hipoestrogenismo o desean un embarazo. Si se diagnostica una insuficiencia ovárica prematura, debe ofrecerse consejo genético y apoyo psicológico. La sustitución de estrógenos está justificada para prevenir la pérdida ósea acelerada que se sabe que se produce en las mujeres afectadas. El estrógeno debe administrarse secuencialmente con un progestágeno para prevenir la hiperplasia endometrial (p. ej., utilizando 2 mg diarios de estradiol con 1 mg de acetato de noretindrona durante los últimos 10 días). Las mujeres jóvenes con insuficiencia ovárica pueden necesitar hasta el doble de estrógenos que las mujeres posmenopáusicas para mejorar los signos y síntomas de hipoestrogenismo. Los anticonceptivos orales estándar (v. tabla 220-3) pueden considerarse para la sustitución hormonal, aunque otros regímenes de sustitución hormonal pueden ser cardioprotectores (cap. 222). Sorprendentemente, las mujeres con fallo ovárico prematuro pueden concebir mientras toman estrógenos exógenos, incluso en forma de agentes anticonceptivos orales, en la misma proporción que las mujeres que no toman estrógenos, por lo que debe discutirse la anticoncepción de barrera si no se desea el embarazo.

Las mujeres con amenorrea hipergonadótropa pueden tener una tasa de embarazo y parto de alrededor del 6 al 8%. El tratamiento de la infertilidad en mujeres jóvenes con amenorrea hipergonadótropa implica la sustitución hormonal guiada por especialistas para imitar el ciclo menstrual normal y la transferencia de embriones mediante el uso de ovocitos de donantes. La cuestión de si debe ofrecerse un embarazo a las mujeres con disgenesia gonadal mediante el uso de ovocitos de donante es ahora objeto de debate debido a una incidencia notablemente mayor de rotura aórtica secundaria a necrosis medial durante el embarazo. Las mujeres con síndrome de Turner que contemplan la posibilidad de quedarse embarazadas deben ser aconsejadas acerca de estos riesgos.

ANOVULACIÓN CRÓNICA

La anovulación puede provocar amenorrea o menstruaciones irregulares (esto último suele ser menos frecuente). La anovulación crónica, que es la forma más frecuente de amenorrea encontrada en mujeres en edad reproductiva, implica que quedan folículos ováricos funcionales y que puede inducirse la ovulación cíclica con una terapia adecuada (tabla 218-5).

TABLA 218-5 CAUSAS DE ANOVULACIÓN CRÓNICA

- Anovulación crónica de causa hipotalámico-hipofisaria
  - Anovulación crónica hipotalámica
    - Psicógena
    - Asociada al ejercicio
    - Asociada con la dieta, con pérdida de peso o desnutrición
    - Anorexia nerviosa y bulimia
    - Seudociesis
  - Formas aisladas (idiopáticas) de hipogonadismo hipogonadótropo (incluido el síndrome de Kallmann)
  - Por lesión hipotalámico-hipofisaria
    - Tumores hipofisarios y parahipofisarios
    - Síndrome de la silla turca vacía
    - Posquirúrgica
    - Posradiación
    - Postraumática
    - Postinfecciosa
    - Postinfarto
  - Hipopituitarismo idiopático
  - Disfunción o insuficiencia hipotalámico-hipofisaria con hiperprolactinemia (causas múltiples)
  - Por enfermedades sistémicas
- Anovulación crónica por retroalimentación inadecuada (p. ej., síndrome del ovario poliquístico)
  - Producción extraglandular excesiva de estrógenos (p. ej., obesidad)
  - Desequilibrios relacionados con la globulina de unión a hormonas sexuales (incluidas las hepatopatías)
  - Exceso de función androgénica (suprarrenal u ovárica)
  - Neoplasias productoras de andrógenos o estrógenos
  - Neoplasias productoras de gonadotropina coriónica
- Anovulación crónica por otros trastornos endocrinos y metabólicos
  - Hiperfunción suprarrenal
    - Síndrome de Cushing
    - Hiperplasia suprarrenal congénita (seudohermafroditismo femenino)
  - Disfunción tiroidea
    - Hipertiroidismo
    - Hipotiroidismo
  - Exceso de prolactina o de hormona del crecimiento
    - Disfunción hipotalámica
    - Disfunción hipofisaria (microadenomas y macroadenomas)
    - Inducido por fármacos
  - Desnutrición

ANOVULACIÓN HIPOTALÁMICA CRÓNICA

DEFINICIÓN

La anovulación hipotalámica crónica es un grupo heterogéneo de trastornos con manifestaciones similares. El estrés emocional y físico, el ejercicio excesivo, las deficiencias nutricionales, la pérdida de peso, la reducción de la grasa corporal y otros factores no identificados pueden contribuir en diverso grado a la anovulación. Las mujeres con anovulación crónica hipotalámica presentan hallazgos neuroanatómicos normales.

Anorexia nerviosa

En las mujeres con amenorrea y pérdida significativa de peso se debe investigar la posibilidad de anorexia nerviosa (cap. 200).

Hipogonadismo hipogonadótropo aislado

Las personas afectadas no presentan desarrollo puberal espontáneo. La mayoría tiene una deficiencia de GnRH, pero algunas presentan anomalías de la gonadotropina localizadas en la hipófisis.

El síndrome de Kallmann es un trastorno hereditario consistente en déficit de gonadotropinas, anosmia o hiposmia, así como daltonismo en hombres o, más raramente, en mujeres (cap. 204). En la autopsia se observa la agenesia parcial o completa del bulbo olfatorio, lo que explica la utilización del término *displasia olfatogenital*. También puede aparecer un déficit aislado de gonadotropina en ausencia de anosmia. El infantilismo sexual con hábito eunucoide es el signo clínico característico de este trastorno, pero también puede existir un desarrollo mamario moderado. Las concentraciones de LH y FSH circulantes son bajas, pero casi siempre detectables. La inducción de la ovulación requiere gonadotropinas exógenas y hCG o GnRH pulsátil por parte de un especialista. La terapia de sustitución de estrógenos, asumiendo que el desarrollo puberal es completo, con una píldora anticonceptiva oral estándar (v. tabla 220-3), está indicada en estas mujeres hasta que se desee el embarazo. Si la pubertad no se inicia o se completa, el régimen es complejo y es mejor que lo gestione un endocrinólogo reproductivo.

Hipopituitarismo

El hipopituitarismo puede ser evidente ya desde la inspección superficial o lo bastante sutil como para requerir pruebas endocrinológicas (cap. 205). La falta de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios (cap. 217) debe plantear siempre la cuestión del hipopituitarismo. La ovulación puede ser inducida con éxito por un especialista con gonadotropinas exógenas cuando se desea el embarazo y después de tratar adecuadamente el hipopituitarismo. La terapia de sustitución con anticonceptivos orales estándar (v. tabla 220-3) está indicada si no se desea el embarazo y se ha completado la transición puberal.

HIPERPROLACTINEMIA

La galactorrea asociada con hiperprolactinemia, con independencia de su causa, se asocia casi siempre a amenorrea debida a disfunción o insuficiencia hipotalámico-hipofisaria. Muchas afecciones pueden causar un exceso de secreción de prolactina (cap. 205), pero debe excluirse un prolactinoma. En ocasiones puede observarse hirsutismo asociado con amenorrea-galactorrea e hiperprolactinemia. También pueden detectarse cifras elevadas de andrógenos suprarrenales (deshidroepiandrosterona y sulfato de deshidroepiandrosterona), que podrían ser los responsables de los ovarios de tipo poliquístico presentes en algunas mujeres con hiperprolactinemia.

Insuficiencia de la unidad hipotálamo-hipófisis

La función normal de la unidad hipotálamo-hipófisis también puede fracasar en diversas enfermedades sistémicas estresantes y debilitantes, que interfieren en el crecimiento y desarrollo somáticos. La insuficiencia renal crónica, las enfermedades hepáticas y la diabetes mellitus son los ejemplos más destacados, mientras que la anorexia nerviosa (cap. 200) representa una causa potencialmente reversible.

DIAGNÓSTICO

El cese brusco de la menstruación en mujeres menores de 30 años que no presentan anomalías anatómicas del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico ni otras alteraciones endocrinas sugiere el diagnóstico de anovulación crónica hipotalámica. Las mujeres afectadas tienden a ser brillantes, educadas e involucradas en ocupaciones intelectuales y pueden presentar antecedentes de problemas psicosexuales y traumatismos socioambientales. La anovulación crónica hipotalámica se caracteriza por niveles de gonadotropinas de bajos a normales y un hipoestrogenismo relativo. Sin embargo, las mujeres afectadas rara vez presentan signos y síntomas de deficiencia de estrógenos. En las mujeres que parecen tener anovulación crónica hipotalámica debe realizarse una TC o una RM para excluir una lesión hipofisaria como causa del hipogonadismo hipogonadótropo.

TRATAMIENTO

El asesoramiento psicológico, la terapia cognitivo-conductual o un cambio en el estilo de vida, especialmente para las mujeres que participan en programas de ejercicio extenuante, pueden ser eficaces para inducir la ovulación cíclica y la menstruación en mujeres con anovulación crónica hipotalámica funcional. En aquellas que deseen quedarse embarazadas, la ovulación también puede inducirse con citrato de clomifeno (50-100 mg/día durante 5 días comenzando en el tercer o quinto día de la hemorragia por supresión). El tratamiento por un experto en fertilidad con gonadotropinas exógenas para inducir la maduración folicular seguido de hCG para inducir la rotura folicular puede ser eficaz en mujeres que no ovulan en respuesta al clomifeno. Algunas mujeres con anovulación crónica hipotalámica tienen niveles circulantes bajos de leptina y pueden ovular tras la terapia con leptina recombinante.

Si persiste la anovulación crónica, debe prevenirse la osteoporosis con estrógenos conjugados o esterificados orales diarios (0,625 a 1,25 mg), etinilestradiol (20 µg) o 17β-estradiol micronizado (1 a 2 mg) o transdérmico (0,05 a 0,10 mg) al día, añadiendo acetato de medroxiprogesterona oral (5 a 10 mg) durante los primeros 12 a 14 días de cada mes. A las mujeres sexualmente activas se les puede administrar como alternativa fármacos anticonceptivos orales (v. tabla 220-3). Con independencia del tratamiento elegido, se debe garantizar una ingesta adecuada de calcio. La anticoncepción es necesaria para las mujeres sexualmente activas con anovulación crónica hipotalámica porque el defecto funcional es leve y puede resolverse espontáneamente en cualquier momento, produciéndose la ovulación antes de cualquier episodio de menstruación.

ANOVULACIÓN CRÓNICA RELACIONADA CON UNA RETROALIMENTACIÓN INADECUADA

Síndrome del ovario poliquístico

DEFINICIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno heterogéneo con una considerable variabilidad clínica y bioquímica entre las mujeres afectadas.[14] El síndrome de ovario poliquístico se define por dos de los siguientes factores: 1) oligoovulación o anovulación; 2) hiperandrogenismo, o 3) ovarios poliquísticos en la ecografía en mujeres en las que se han eliminado otras etiologías.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El síndrome de ovario poliquístico afecta a entre el 6 y el 12% de las mujeres en edad reproductiva, sin diferencias geográficas o étnicas evidentes, y es la anomalía endocrina más común de las mujeres de este grupo de edad. Más del 50% de las mujeres afectadas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

desarrollan diabetes de tipo 2 antes de los 40 años. La obesidad contribuye al síndrome de ovario poliquístico, y el aumento de la prevalencia de la obesidad está contribuyendo a una mayor prevalencia de este síndrome.

En el síndrome de ovario poliquístico, la amenorrea o la oligomenorrea son el resultado de una retroalimentación inapropiada de los esteroides gonadales por parte de los ovarios. La unidad hipotálamo-hipófisis está intacta, pero el trastorno funcional, en el que quizá intervengan factores de crecimiento similares a la insulina dentro del ovario, da lugar a una secreción anormal de gonadotropinas. El síndrome de ovario poliquístico se caracteriza por la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria en las mujeres afectadas de todos los grupos raciales y étnicos, lo que implica que puede existir un defecto común. Cada vez hay más pruebas que apuntan a anomalías genéticas específicas, como alteraciones en *CYP17* y *CYP19*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque las pacientes suelen presentar amenorrea, hirsutismo y obesidad, algunas mujeres afectadas pueden referir una hemorragia uterina irregular y profusa, pueden no tener hirsutismo y tal vez presenten un peso normal. En el síndrome primario, las menstruaciones irregulares, la obesidad leve y el hirsutismo comienzan durante la pubertad y suelen agravarse con el tiempo, pero pueden mejorar en los años previos a la menopausia.

DIAGNÓSTICO

El exceso de andrógenos de cualquier origen o el aumento de la conversión extraglandular de andrógenos en estrógenos pueden dar lugar a los hallazgos típicos del síndrome de ovario poliquístico.[15] Se incluyen trastornos tan diversos como el síndrome de Cushing (cap. 208), la hiperplasia suprarrenal congénita leve (cap. 214), los tumores virilizantes de origen suprarrenal u ovárico (caps. 184 y 208), el hipertiroidismo y el hipotiroidismo (cap. 207) y la obesidad (cap. 201). Tras la exclusión de estas causas, se requieren dos de las tres siguientes para el diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico: 1) hiperandrogenismo (clínico o bioquímico); 2) oligoovulación o anovulación, y 3) ovarios poliquísticos en la ecografía o en la cirugía. Basándose en esta definición, el diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico puede realizarse en mujeres que ovulan con normalidad.

Estas pacientes mantienen un nivel de estrógenos adecuado, con independencia de que presenten amenorrea primaria o secundaria, o hemorragia disfuncional. Las concentraciones de LH tienden a estar elevadas, con cifras relativamente bajas y constantes de FSH, pero ambas pueden estar dentro del rango normal durante la fase folicular del ciclo menstrual. Las concentraciones de la mayoría de los andrógenos circulantes, sobre todo la testosterona, tienden a estar algo elevadas. El hirsutismo debería evaluarse como se detalla en el capítulo 409.

Un subconjunto de mujeres con una afectación especialmente grave presenta obesidad marcada, anovulación, intolerancia moderada a la glucosa y cifras elevadas de insulina circulante, acantosis *nigricans,* hiperuricemia, hirsutismo intenso y niveles elevados de andrógenos circulantes. Estas mujeres presentan hipertrofia tecal de los ovarios, donde las células productoras de andrógenos de las regiones hiliar, estromal y de la teca del ovario se encuentran en un número mucho mayor del habitual.

TRATAMIENTO

Por lo general, las pacientes requieren tratamiento para el hirsutismo (cap. 409), para la inducción de la ovulación si desean quedarse embarazadas y para la prevención de la hiperplasia endometrial y del cáncer inducidos por estrógenos. No existe una terapia ideal,[16,17] por lo que el enfoque terapéutico debe ser individualizado. Los riesgos de síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular (cap. 40) y diabetes mellitus (cap. 210) aumentan, debido al aumento de andrógenos, la resistencia a la insulina y la hiperlipidemia comúnmente asociada (cap. 190).

Tratamiento médico

En las mujeres anovulatorias sin hirsutismo que no deseen quedarse embarazadas se puede administrar un tratamiento intermitente con progestágenos (como acetato de medroxiprogesterona, 5-10 mg p.o. durante 10-14 días al mes) o anticonceptivos orales (v. tabla 220-3) para reducir el mayor riesgo de carcinoma endometrial que presentan dichas mujeres sin una oposición a los estrógenos. Se debe advertir a todas las mujeres que utilicen la administración intermitente de progestágenos sobre la necesidad de una anticoncepción eficaz si mantienen relaciones sexuales, porque el uso intermitente de estos agentes no inhibe la ovulación.

Las mejoras en la sensibilidad a la insulina mediante cambios en el estilo de vida (p. ej., ejercicio [cap. 14] y dieta [cap. 13]) o la intervención farmacológica mejoran sistemáticamente las anomalías reproductivas y metabólicas. La metformina (1.500 a 2.000 mg diarios en dosis divididas) puede suprimir la gluconeogenia hepática, mejorar la sensibilidad a la insulina, reducir los niveles de insulina y andrógenos y aumentar la probabilidad de ovulación. La reanudación de la ovulación puede producirse hasta en un 60-70% de las mujeres afectadas.

Tratamiento en función del deseo de gestación

Los anticonceptivos orales (v. tabla 220-3) son la primera línea de tratamiento para proteger contra la hiperplasia endometrial en mujeres anovulatorias hirsutas que no desean un embarazo. En las mujeres que desean un embarazo, el letrozol (p. ej., 5 mg en los días 3 a 7 después del inicio del último período menstrual) es la terapia preferida, y tanto este como el citrato de clomifeno (50 mg en los días 3 a 7 después del inicio del último período menstrual) se prefieren a la metformina (500 mg a 2.000 mg diarios) para inducir la ovulación,[A6] y alrededor del 75 al 80% de las mujeres conciben con dicha terapia. Otros métodos para inducir la ovulación bajo la dirección de un especialista incluyen las gonadotropinas exógenas más hCG, o la cirugía ovárica laparoscópica con múltiples punciones del ovario mediante diatermia o láser.

La cirugía ovárica laparoscópica puede lograr una ovulación unifolicular o facilitar la inducción médica de la ovulación, pero aumenta el riesgo de adherencias ováricas, que a su vez provocan infertilidad. La cirugía suele limitarse al pequeño subconjunto de mujeres que no responden a la terapia médica.

OTRAS CAUSAS ENDOCRINAS

La hiperfunción suprarrenal (cap. 208) provoca anovulación crónica al inducir un síndrome similar al ovario poliquístico secundario a un aumento de la secreción de andrógenos suprarrenales. Tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo (cap. 207) se asocian con diversas alteraciones menstruales, como la hemorragia uterina disfuncional y la amenorrea debida a alteraciones del metabolismo de los andrógenos y los estrógenos. Estos cambios metabólicos causan a su vez una retroalimentación inadecuada de los esteroides y anovulación crónica.

INFERTILIDAD

DEFINICIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la esterilidad es «una enfermedad del sistema reproductor definida por la incapacidad de lograr un embarazo clínico tras 12 meses o más de relaciones sexuales regulares sin protección». La esterilidad es la incapacidad total para reproducirse. Más del 10% de las parejas en EE. UU. buscan asistencia médica por infertilidad.

Existen varios requisitos para que se produzca el embarazo:

- El hombre debe producir un número adecuado de espermatozoides móviles y normales.
- El hombre debe ser capaz de eyacular el esperma a través de un sistema ductal permeable.
- El esperma debe ser capaz de atravesar una vía genital reproductora femenina sin obstrucciones.
- La mujer debe ovular y liberar un óvulo.
- El esperma debe ser capaz de fertilizar el óvulo.
- El óvulo fertilizado debe ser capaz de desarrollarse e implantarse en un endometrio adecuadamente preparado.

En aproximadamente el 40% de los casos, la infertilidad está causada por el hombre (tabla 218-6). En el 33% de las parejas existe más de una causa que contribuye a la infertilidad.

La edad pico de fertilidad en la mujer es a los 25 años. Para las mujeres nulíparas de esta edad, las relaciones sexuales sin protección producen la concepción tras una media de 5,3 meses. En las mujeres que ya han tenido hijos, la duración media de las relaciones sexuales hasta la concepción es de 2,7 meses. El rendimiento reproductor de las parejas se ve influenciado por la edad de la mujer y del hombre, la frecuencia de las relaciones sexuales y la duración del tiempo que la pareja ha estado intentando concebir. El rendimiento reproductivo disminuye tanto en las mujeres como en los hombres después de los 25 años.

DIAGNÓSTICO

Las parejas que refieren infertilidad requieren una evaluación, con independencia de la duración de esa infertilidad. La evaluación dirigida por el médico está justificada en todas las mujeres que deseen quedarse embarazadas si no se ha producido la concepción en los 12 meses posteriores a las relaciones sexuales regulares sin protección, y está justificada en mujeres de 35 años o más después de 6 meses.

La evaluación comienza con un historial detallado y un examen físico de ambos miembros de la pareja. Cada pareja debe ser interrogada cuando ambos miembros estén juntos y por separado, porque las entrevistas separadas pueden revelar información que podría no ser transmitida en presencia del otro miembro de la pareja.

La evaluación inicial por infertilidad abarca la valoración del semen, la documentación de la ovulación mediante la temperatura corporal basal, la determinación de progesterona sérica 6-8 días antes de la menstruación, la hormona tiroidea sérica o (en pocas ocasiones) una biopsia endometrial obtenida menos de 3 días antes del comienzo de la menstruación, así como la evaluación de la vía genital femenina por histerosalpingografía o ecohisterografía.

La laparoscopia diagnóstica con instilación de tinte tubárico puede realizarse con poca frecuencia si los resultados de todas las pruebas anteriores son normales, porque entre el 30 y el 50% de las mujeres tienen endometriosis o enfermedad tubárica diagnosticada mediante evaluación quirúrgica. Alternativamente, las pacientes con hallazgos iniciales normales pueden ser tratadas simplemente como si tuvieran una infertilidad idiopática.

TABLA 218-6 CAUSAS DE INFERTILIDAD Y SU INCIDENCIA APROXIMADA

Factores masculinos (40%)
Producción disminuida de espermatozoides
Varicocele
Insuficiencia testicular
Trastornos endocrinos
Criptorquidia
Estrés, tabaquismo, cafeína, nicotina, drogas
Obstrucción ductal
Del epidídimo (tras infección)
Ausencia congénita de conductos deferentes
De los conductos eyaculadores (tras infección)
Posvasectomía
Incapacidad para depositar espermatozoides en la vagina
Alteraciones de la eyaculación
Hipospadias
Problemas sexuales (p. ej., impotencia), médicos o psicológicos
Anomalías del semen
Infección
Volumen anómalo
Viscosidad anómala
Factores inmunitarios
Anticuerpos inmovilizantes de los espermatozoides
Anticuerpos aglutinantes de los espermatozoides
Factores femeninos
Afecciones de las trompas de Falopio (20-30%)
Enfermedad pélvica inflamatoria o infección puerperal
Anomalías congénitas
Endometriosis
Secundaria a peritonitis previa de causa no genital
Amenorrea y anovulación (15%)
Alteraciones ovulatorias leves (< 5%)
Factores del cuello uterino y uterinos (10%)
Leiomiomas y pólipos
Anomalías uterinas
Sinequias intrauterinas (síndrome de Asherman)
Destrucción de las glándulas endocervicales (tras cirugía o infección)
Factores vaginales (< 5%)
Ausencia congénita de vagina
Himen imperforado
Vaginismo
Vaginitis
Factores inmunitarios (< 5%)
Anticuerpos inmovilizantes de los espermatozoides
Anticuerpos aglutinantes de los espermatozoides
Factores nutricionales y metabólicos (5%)
Trastornos tiroideos
Diabetes mellitus
Alteraciones nutricionales graves
Idiopáticas o inexplicadas (< 10%)

TRATAMIENTO

El tratamiento debe basarse en las características encontradas durante la evaluación de la infertilidad.[18] El mejor tratamiento para las concentraciones bajas de espermatozoides o su escasa movilidad es la inseminación con espermatozoides de donante o la fecundación *in vitro* con inyección intracitoplásmica de un único espermatozoide viable en cada ovocito. La obstrucción de las trompas de Falopio puede ser susceptible de intervención quirúrgica, pero las tasas de éxito suelen ser mayores con la fecundación *in vitro*. La endometriosis causante de infertilidad puede tratarse mediante cirugía o diversos fármacos supresores según las indicaciones, pero puede estar indicada la fecundación *in vitro*.

La inducción de la ovulación en mujeres anovulatorias nunca debe intentarse hasta que se excluyan o traten trastornos graves que impidan el embarazo. Además, la inducción de la ovulación no debe utilizarse en mujeres con insuficiencia ovárica, porque no responden a ninguna forma de inducción de la ovulación.

El citrato de clomifeno (50 mg diarios durante 5 días, comenzando en el tercer al quinto día tras la hemorragia uterina espontánea o inducida) es el fármaco de primera línea para inducir la ovulación en mujeres que no tienen hiperprolactinemia y que tienen capacidad para liberar LH y FSH. El clomifeno, que parece actuar como un antiestrógeno, estimula la secreción de gonadotropina por la hipófisis para iniciar el desarrollo folicular. Si no se consigue la ovulación en el primer ciclo de tratamiento, los ciclos siguientes aumentan la dosis diaria de forma escalonada en incrementos de 50 mg hasta un máximo de 200 a 250 mg diarios durante 5 días. Antes de considerar que la paciente no responde al clomifeno, se mantendrá la dosis más elevada durante 3-6 meses. El letrozol oral no indicado por un especialista es equivalente al clomifeno para inducir la ovulación con una frecuencia ligeramente inferior de gestación múltiple.[A7] El pico ovulatorio de LH puede producirse entre 5 y 12 días (la media es de 7 días) después de finalizar el último día de tratamiento con clomifeno, por lo que se aconseja a las parejas que mantengan relaciones sexuales en días alternos durante este intervalo. La ovulación puede documentarse haciendo un seguimiento de los cambios de la temperatura corporal basal o, preferiblemente, midiendo la concentración sérica de progesterona 14 días después de tomar la última dosis de clomifeno. La inseminación intrauterina, en lugar del coito cronometrado, optimiza el éxito. Si no se produce el embarazo, la menstruación debería aparecer al cabo de 3 semanas. Si la paciente no presenta menstruación en un período de 4 semanas de tratamiento y los niveles séricos de hCG demuestran que no está embarazada, se puede inducir una hemorragia por supresión con progestágenos. Para determinar el momento de la ovulación también puede ser útil un análisis urinario para detectar el pico de LH.

De las pacientes adecuadamente seleccionadas, el 75-80% ovulan y es de esperar que el 40-50% queden embarazadas. Es previsible lograr alrededor del 15% de embarazos con cada ciclo ovulatorio. La tasa de embarazos múltiples es de alrededor del 8%, siendo casi todos gemelos. No se ha observado un incremento de la incidencia de anomalías congénitas.

Los efectos secundarios del clomifeno son infrecuentes y pocas veces graves. Entre los más graves se encuentran los sofocos vasomotores (10%), molestias abdominales (5%), hipersensibilidad mamaria (2%), náuseas y vómitos (2%), síntomas visuales (1,5%) y cefalea (1%). Puede producirse un agrandamiento de los ovarios, pero es poco frecuente (5%), y el clomifeno no parece aumentar el riesgo de cáncer de ovario epitelial.

La administración de hCG a los 7 días del último día de clomifeno induce la ovulación unas 36 h después y puede ser útil en parejas seleccionadas. Las pruebas de baja calidad indican que la adición de 0,5 mg de dexametasona por vía oral a la hora de acostarse para amortiguar la secreción nocturna de la hormona adrenocorticótropa puede ser útil en mujeres hiperandrogénicas que no consiguen ovular en respuesta al clomifeno.

Las mujeres que no responden al clomifeno suelen necesitar gonadotropinas exógenas y hCG o quizá GnRH pulsátil para inducir la ovulación. Las gonadotropinas exógenas suelen administrarse (por vía intramuscular o subcutánea, según el preparado) en dosis de dos a cuatro viales, cada uno de los cuales contiene 75 UI, durante 5 a 12 días para lograr el desarrollo folicular, tal y como se controla mediante ecografía y concentraciones séricas o urinarias de estradiol. A continuación se administra hCG (de 5.000 a 10.000 UI) en una única dosis intramuscular cuando la maduración folicular es aparente. La hCG debe interrumpirse si se observa la maduración simultánea de más de tres folículos. Los análogos de la GnRH (acetato de ganirelix o cetrorelix, 0,25 mg diarios) se utilizan para suprimir la actividad folicular endógena antes del inicio de la terapia con gonadotropina exógena y se continúan hasta que se administra la hCG. La ovulación puede inducirse en casi el 100% de las pacientes, pero la gestación solo se logra en el 50-70% de los casos. No existe un mayor riesgo de anomalías congénitas con la utilización de gonadotropinas y hCG exógenas. La tasa de embarazos múltiples con gonadotropinas y hCG exógenas puede llegar al 30%, con un 5% de trillizos o de mayor multiplicidad. Debido al gasto y a la tasa de complicaciones, debe realizarse una evaluación exhaustiva para excluir otras causas de infertilidad antes de utilizar gonadotropinas exógenas y hCG.

El síndrome de hiperestimulación ovárica, que es el principal efecto secundario de la terapia con gonadotropinas exógenas, puede ser potencialmente mortal. Los ovarios se agrandan notablemente, con múltiples quistes foliculares, edema estromal y múltiples cuerpos lúteos. El líquido pasa del espacio intravascular a la cavidad abdominal, con la consiguiente hipovolemia y hemoconcentración. Las complicaciones más graves son tromboembolia, insuficiencia renal, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y hemorragia por rotura ovárica. El tratamiento es conservador, con monitorización del estado hidroelectrolítico. No se deben realizar exploraciones pélvicas por el riesgo de rotura de los ovarios. La hiperestimulación suele resolverse lentamente en unos 7 días, pero persiste más tiempo si el ciclo da lugar a un embarazo.

En casos de infertilidad inexplicada, el citrato de clomifeno o las gonadotropinas exógenas pueden combinarse con la inseminación intrauterina de espermatozoides.[19] La intención es aumentar las tasas de concepción asegurando el acceso de los espermatozoides a varios ovocitos. Este procedimiento es seguro y eficaz,[A8] pero las gestaciones múltiples (a veces de alto orden) suponen un riesgo importante. El riesgo de gestación múltiple y los costes se reducen si las mujeres que no han concebido con estimulación ovárica e inseminación natural proceden inmediatamente al tratamiento mediante fecundación *in vitro*.

Mujeres hiperprolactinémicas

Tanto la bromocriptina (2,5 mg diarios) como la cabergolina (0,25 mg dos veces por semana) son eficaces para inducir la ovulación y el embarazo en aproximadamente el 80% de las mujeres hiperprolactinémicas. El fármaco debe interrumpirse cuando se confirma el embarazo. La mayoría de las mujeres con tumores hipofisarios secretores de prolactina permanecen asintomáticas durante el embarazo. Es raro que una paciente con un microadenoma o un macroadenoma hipofisarios desarrolle algún problema relacionado con el tumor que afecte a la madre o al feto durante la gestación. Sin embargo, debe realizarse una evaluación formal de los campos visuales y una tomografía computarizada o una resonancia magnética en cualquier paciente que presente síntomas sugestivos. Los síntomas suelen desaparecer tras instaurar tratamiento con un agonista dopaminérgico. No se han descrito efectos adversos de los agonistas de la dopamina sobre el feto o la gestación.

Técnicas de reproducción asistida

Las tecnologías de reproducción asistida, en las que por definición tanto los óvulos como los espermatozoides se manipulan fuera del cuerpo, se utilizan habitualmente para tratar a parejas estériles con enfermedad tubárica, endome-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

triosis, oligospermia y azoospermia, anticuerpos espermáticos e infertilidad inexplicada, o a mujeres cuyos óvulos se preservaron antes de una terapia contra el cáncer.[20] La fecundación *in vitro* implica la hiperestimulación ovárica, la recuperación de ovocitos, la fecundación, el cultivo de embriones y la transferencia de embriones. La hiperestimulación ovárica con citrato de clomifeno y gonadotropinas exógenas, gonadotropinas solas o bien un agonista de la GnRH o un antagonista más gonadotropinas suele lograr la maduración de entre 1 y 20 ovocitos, dependiendo de la edad y de la «reserva» ovárica de la paciente. Cuando se considera por exploración ecográfica que el crecimiento folicular es suficiente, se administra hCG para inducir la maduración final del folículo. Unas 34 h después de la administración de hCG se recuperan los ovocitos mediante punción directa con aguja de cada folículo, normalmente por vía transvaginal bajo control ecográfico. A continuación, los ovocitos se inseminan *in vitro* con espermatozoides lavados, o se inyecta un único espermatozoide directamente en un óvulo (lo que se denomina inyección intracitoplásmica de espermatozoides). Después, los embriones se cultivan durante unas 40-120 h, tras lo cual se transfiere uno o más embriones a la cavidad uterina. Los embriones se pueden cultivar hasta la fase de blastocisto (a las 120 h) antes de la transferencia. Los embriones restantes pueden congelarse en nitrógeno líquido para su transferencia en un ciclo natural posterior. La tasa de éxito depende sobre todo de la edad de la madre. En EE. UU., el porcentaje de ciclos que dan lugar a nacidos vivos oscila entre el 40% en mujeres menores de 35 años y el 12% en mujeres de 41 a 42 años. Aproximadamente entre el 4 y el 9% de los embarazos son gemelares, y el 0,1% son trillizos o múltiples de orden superior. El embrión precoz puede someterse a pruebas de preimplantación para detectar anomalías genéticas conocidas o identificadas mediante el cribado previo a la concepción, lo que permite transferir únicamente embriones no afectados en familias con anomalías genéticas reconocidas y comprobables. El trasplante de útero es una opción emergente para las mujeres infértiles que tienen un útero no funcional o ausente.[21]

FUNCIÓN Y DISFUNCIÓN SEXUAL

Función sexual

DEFINICIÓN

Desde el punto de vista histórico, las respuestas sexuales se han dividido en cuatro fases: excitación, meseta, orgasmo y resolución. Durante el deseo y la excitación sexuales, hay un aumento progresivo de la congestión vascular y la tensión muscular, sobre todo en la zona genital, lo que se manifiesta por lubricación vaginal en la mujer. La lubricación se debe a la formación de un trasudado en la vagina. La excitación sexual se inicia por cualquiera de diversos estímulos sexuales de origen psíquico o somático y debe reforzarse para llegar al orgasmo. Con la estimulación continuada, la fase de excitación aumenta de intensidad hasta llegar a una fase de meseta durante la cual se mantiene un estado intenso de interés sexual. La fase de meseta puede ser corta o prolongada, y desde esta fase el individuo puede llegar al orgasmo. La fase orgásmica, que suele ser breve, se caracteriza por una rápida liberación de la vasocongestión y la tensión muscular desarrolladas. La liberación orgásmica también se conoce como clímax porque se alcanza la máxima intensidad psicológica y física, con la consiguiente sensación de satisfacción. Durante el orgasmo femenino puede fluir una gran cantidad de secreciones y trasudado. Durante estas fases se producen respuestas genitales y extragenitales características. Los estrógenos magnifican las respuestas sexuales, pero estas también pueden producirse en mujeres con déficit estrogénico. En las mujeres, estos cambios se producen en las mamas y en la región pudenda y son variables de un ciclo de respuestas a otro. Para algunas mujeres, la excitación avanza rápidamente a la fase de meseta y al orgasmo, y este es explosivo y va acompañado de vocalización y contracciones involuntarias de los músculos esqueléticos de la pelvis. Para otras mujeres, las respuestas se constituyen despacio, son de amplitud controlada y muy duraderas. En unas pocas, nunca se produce el orgasmo, mientras que en muchas está ausente de forma intermitente.

El foco somático de las sensaciones que permiten la descarga del orgasmo es variable y puede incluir la estimulación de las mamas, la vagina o el clítoris. El aspecto psicológico del coito puede involucrar la concentración en la pareja o en la actividad del momento o fantasear sobre otras ocasiones o personas. Aunque los orgasmos pueden variar en intensidad fisiológica, lo fundamental es la satisfacción psicológica. Tanto los hombres como las mujeres pueden obtener satisfacción sin orgasmo. Las mujeres buscan experiencias sexuales para obtener intimidad además de por gratificación sexual. Las mujeres pueden ser receptivas o buscar estímulos sexuales para incrementar su intimidad. Diversos factores biológicos y psicológicos contribuyen al procesamiento de estos estímulos y pueden incrementar la excitación sexual y el deseo simultáneamente.

Disfunción sexual

Las mujeres pueden acudir a consulta por alteraciones de la excitación sexual normal o del orgasmo[22] o por dolor con el coito (dispareunia).[23] Dicha disfunción sexual puede deberse a anomalías orgánicas o funcionales.

Diversas enfermedades que afectan a la función neurológica, como la diabetes mellitus (cap. 210) y la esclerosis múltiple (cap. 380), entre otras, pueden impedir la excitación sexual. Algunas enfermedades sistémicas debilitantes, como las neoplasias malignas, pueden afectar también de forma indirecta a la función sexual. Los trastornos pélvicos locales, como la endometriosis y la vaginitis, provocan dispareunia y pueden llevar a evitar las relaciones sexuales. El déficit de estrógenos que origina atrofia vaginal y dispareunia es una causa relativamente frecuente de disfunción sexual.

El vaginismo, que consiste en contracciones involuntarias de los músculos que rodean el introito, también provoca dispareunia. Es una respuesta condicionada debida a una experiencia sexual previa traumática, real o imaginaria.

Los sentimientos de culpabilidad (p. ej., causados por incesto o violación), de inadecuación (debido a una histerectomía o una mastectomía) o de depresión o ansiedad pueden impedir la excitación sexual de la mujer. La imposibilidad de alcanzar el orgasmo puede considerarse una disfunción si la mujer está frustrada o insatisfecha.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la disfunción sexual debe descartar las causas funcionales y proporcionar a la paciente, a menudo junto con su pareja, el asesoramiento psicológico adecuado. Las modificaciones conductuales son eficaces para tratar a muchas mujeres con disfunción sexual psicológica.[A9,24] La satisfacción sexual también puede aumentar tratando a las mujeres con testosterona, pero las pautas de dosificación no están claras. Dicha terapia no puede considerarse una atención estándar basada en las pruebas actuales.

EMBARAZO INTERRUMPIDO

Alrededor del 10% de los embarazos conocidos en mujeres menores de 30 años acaban en aborto espontáneo, y este porcentaje aumenta a más del 50% a los 45 años. Aproximadamente la mitad de estos abortos espontáneos se producen en las primeras 6 semanas, pero es probable que la tasa sea mucho mayor dado el número de abortos espontáneos tempranos antes de que se confirme el embarazo. Se requiere la evaluación de un experto para asegurarse de que no queda ningún tejido placentario o fetal (aborto incompleto) sin expulsar. En caso de aborto espontáneo retardado o silencioso, el tejido no viable que aún no ha sido expulsado puede expulsarse mediante tratamiento con mifepristona oral (200 mg) combinada con misoprostol vaginal, oral o sublingual (800 mg) 2 días después.[A10] Si la terapia médica no tiene éxito, puede realizarse una dilatación y legrado. El embarazo persistente de localización desconocida puede tratarse activamente con metotrexato (50 mg/m^2 por vía intramuscular).[A11]

El embarazo tubárico, que se manifiesta como dolor pélvico y suele ir acompañado de una ligera hemorragia vaginal, es una urgencia que requiere una intervención quirúrgica antes de que se produzca la rotura tubárica y una hemorragia potencialmente mortal. Debe sospecharse siempre que una mujer en edad fértil presente dolor pélvico agudo o dolor o calambres abdominales bajos marcados, especialmente si los antecedentes menstruales revelan la ausencia de la regla.[25] La elección entre metotrexato o intervención quirúrgica debe considerarse en función del escenario clínico.

La interrupción voluntaria del embarazo suele llevarse a cabo médicamente (como en el caso del aborto espontáneo silencioso), pero también puede realizarse de forma intervencionista (cap. 220).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Brown J, Crawford TJ, Datta S, et al. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD001019.

A2. Samy A, Taher A, Sileem SA, et al. Medical therapy options for endometriosis related pain, which is better? A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50:101798.

A3. Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, et al. Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist. *N Engl J Med*. 2017;377:28-40.

A4. Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, et al. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *Lancet*. 2022;399:2267-79.

A5. Eisenlohr-Moul TA, Girdler SS, Johnson JL, et al. Treatment of premenstrual dysphoria with continuous versus intermittent dosing of oral contraceptives: results of a three-arm randomized controlled trial. *Depress Anxiety*. 2017;34:908-14.

A6. Wang R, Kim BV, van Wely M, et al. Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review network meta-analysis. *BMJ*. 2017;356:j138.

A7. Eskew AM, Bedrick BS, Hardi A, et al. Letrozole compared with clomiphene citrate for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2019;133:437-44.

A8. Farquhar CM, Liu E, Armstrong S, et al. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet*. 2018;391:441-50.

A9. Frühauf S, Gerger H, Schmidt HM, et al. Efficacy of psychological interventions for sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Sex Behav*. 2013;42:915-33.

A10. Chu JJ, Devall AJ, Beeson LE, et al. Mifepristone and misoprostol versus misoprostol alone for the management of missed miscarriage (MifeMiso): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;396:770-8.

A11. Barnhart KT, Hansen KR, Stephenson MD, et al. Effect of an active vs expectant management strategy on successful resolution of pregnancy among patients with a persisting pregnancy of unknown location: the ACT or NOT randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326:390-400.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ*. 2022;379:e070750.
2. Akman AO, Bozdag G, Kizilkan MP, et al. Menstrual cycle pain is independent of ovulation in adolescents with primary dysmenorrhea. *J Pedatr Adolesc Gynecol*. 2021;34:635-42.
3. Clemenza S, Vannuccini S, Capezzuoli T, et al. Is primary dysmenorrhea a precursor of future endometrious development? *Gynecol Endocrinol*. 2021;37:287-93.
4. Ferries-Rowe E, Corey E, Archer JS. Primary dysmenorrhea: diagnosis and therapy. *Obstet Gynecol*. 2020;136:1047-58.
5. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020;382:1244-56.
6. Till SR, Nakamura R, Schrepf A. Approach to diagnosis and management of chronic pelvic pain in women: incorporating chronic overlapping pain conditions in assessment and management. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2022;49:219-39.
7. Lamvu G, Carrillo J, Ouyang C, et al. Chronic pelvic pain in women: a review. *JAMA*. 2021;325:2381-91.
8. Tiranini L, Nappi RE. Recent advances in understanding/management of premenstrual dysphoric disorder/premenstrual syndrome. *Fac Rev*. 2022;11:11.
9. Ciccone N, Kovacheff MB, Frey BN. The pharmacotherapeutic management of premenstrual dysphoric disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24:145-51.
10. Carlini SV, Deligiannidis KM. Evidence-based treatment of premenstrual dysphoric disorder: a concise review. *J Clin Psychiatry*. 2020;81:19 ac13071.
11. Deligeoroglou E, Karountzos V. Abnormal uterine bleeding including coagulopathies and other menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;48:51-61.
12. Kiltun KJ, Williams NI, Scheid JL, et al. Discriminating hypothalamic oligomenorrhea/amenorrhea from hyperandrogenic oligomenorrhea/amenorrhea in exercising women. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2020;45:707-14.
13. Klein DA, Paradise SL, Reeder RM. Amenorrhea: a systematic approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2019;100:39-48.
14. Stuenkel CA, Gompel A. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2023;388:154-63.
15. Shrivastava S, Conigliaro RL. Polycystic ovarian syndrome. *Med Clin North Am*. 2023;107:227-34.
16. Al Wattar BH, Fisher M, Bevington L, et al. Clinical practice guidelines on the diagnosis and management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and quality assessment study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:2436-46.
17. Huddleston HG, Dokras A. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome. *JAMA*. 2022;327:274-5.
18. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and management of infertility: a review. *JAMA*. 2021;326:65-76.
19. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril*. 2020;113:305-22.
20. Mulder RL, Font-Gonzalez A, Hudson MM, et al. Fertility preservation for female patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2021;22:e45-56.
21. Johannesson L, Richards E, Reddy V, et al. The first 5 years of uterus transplant in the US: a report from the United States Uterus Transplant Consortium. *JAMA Surg*. 2022;157:790-7.
22. Clayton AH, Valladares Juarez EM. Female sexual dysfunction. *Med Clin North Am*. 2019;103 681-198.
23. Gross E, Brubaker L. Dyspareunia in women. *JAMA*. 2022;327:1817-8.
24. Mestre-Bach G, Blycker GR, Potenza MN. Behavioral therapies for treating female sexual dysfunctions: a state-of-the-art review. *J Clin Med*. 2022;11:2794.
25. Po L, Thomas J, Mills K, et al. Guideline no. 414: management of pregnancy of unknown location and tubal and nontubal ectopic pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2021;43:614-30 e1.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

219 ENFOQUE DE LA SALUD DE LA MUJER

KAREN M. FREUND

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

El enfoque de la atención a las mujeres debe ir más allá del conocimiento de las diferencias en la incidencia de la enfermedad entre hombres y mujeres. Los profesionales deben tener en cuenta el impacto de las diferencias de sexo (diferencias basadas en disparidades genéticas y hormonales) y de género (diferencias atribuibles a los roles adscritos a hombres y mujeres en la sociedad).[1] En la toma de decisiones terapéuticas se deben tener en cuenta las diferencias tanto genéticas como ambientales en la presentación de la enfermedad y en la eficacia de las opciones terapéuticas, la etapa reproductiva en la que se encuentre la paciente, las enfermedades concomitantes y el contexto asistencial sociocultural. El aumento del número de mujeres que participan en la investigación clínica mejoró los conocimientos sobre la salud de la mujer, pero siguen existiendo lagunas en cuanto al impacto específico de género de las nuevas terapias e intervenciones debido a la falta de datos sobre la heterogeneidad del impacto por sexo y género.[2]

GRUPOS SEGÚN LA EDAD

Muchos de los temas importantes de salud para las mujeres están relacionados con el contexto social, psicológico y biológico en determinadas edades y etapas de la vida. A la hora de considerar las medidas preventivas y las causas más frecuentes de mortalidad y morbilidad, las distintas etapas vitales proporcionan el contexto para organizar la asistencia (tabla 219-1).

Para la mayoría de las mujeres, el inicio de la edad adulta (15-44 años) está marcado por la transición social en la estructura familiar, como formar la propia familia, ser madre y entrar en el mundo laboral. Las exigencias contrapuestas del desarrollo profesional y de las necesidades de cuidado de niños y ancianos afectan tanto a la salud de la mujer como a su propia atención sanitaria. En esta franja de edad, las tasas de mortalidad son bajas, por lo que las visitas sanitarias pueden centrarse en las decisiones de comportamiento que influirán en el riesgo de padecer enfermedades en el futuro, como el comportamiento sexual, el tabaquismo (cap. 363), el consumo de alcohol (cap. 364) y de drogas (cap. 365), la dieta (cap. 13) y el ejercicio (cap. 14). Entre las principales fuentes de morbilidad se encuentran las lesiones intencionadas y no intencionadas, incluida la violencia interpersonal (cap. 223) y las lesiones por accidentes de tráfico. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH; cap. 360) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en este grupo de edad. La depresión y la ansiedad (cap. 362) son frecuentes en esta y en todas las etapas de la vida. Las cuestiones reproductivas (cap. 218) se tienen en cuenta en la mayoría de las decisiones terapéuticas.

Las mujeres de mediana edad (45-65 años) aún están bajo el influjo de decisiones comportamentales, como dietas, ejercicio y consumo de alcohol y sustancias. El contexto social incluye los cambios de rol, a medida que los hijos alcanzan la edad adulta; las responsabilidades de cuidado son ahora de los hijos dependientes y posiblemente nietos, así como padres ancianos. La transición menopáusica (cap. 222) puede ir acompañada de nuevos síntomas. Causas frecuentes de morbilidad, como la diabetes (cap. 210) y la obesidad (cap. 201), reflejan en esta etapa decisiones comportamentales anteriores. El cáncer es la principal causa de mortalidad.

Los problemas de salud de las mujeres ancianas (mayores de 65 años) pueden producirse en el contexto de la pérdida de funcionalidad e independencia. Dado que las mujeres suelen sobrevivir a sus parejas masculinas, es más probable que en esta etapa de la vida no tengan pareja. En comparación con los hombres ancianos, las mujeres tienen un mayor número de necesidades sociales, entre las que se incluyen el aislamiento social, la depresión y la pobreza por los menores ingresos acumulados a lo largo de su vida. La enfermedad cardiovascular es ahora la causa principal de mortalidad, seguida por el cáncer, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la neumonía. La pérdida de independencia está relacionada con el deterioro cognitivo (cap. 371), la artrosis (cap. 241), las fracturas osteoporóticas (cap. 225) y la incontinencia (cap. 115).

TABLA 219-1 CUESTIONES SANITARIAS IMPORTANTES PARA LAS MUJERES A LO LARGO DE LA VIDA

	EDAD		
ASPECTO	**15-44 AÑOS**	**45-65 AÑOS**	**> 65 AÑOS**
Aspectos comportamentales	Comportamientos de riesgo Comportamiento sexual Tabaquismo Consumo de alcohol y sustancias Ejercicio Dieta	Comportamientos de riesgo Tabaquismo Consumo de alcohol y sustancias Ejercicio Dieta	Comportamientos de riesgo Tabaquismo Ejercicio
Roles y necesidades sociales	Entrar en el mercado laboral Transiciones en las relaciones Maternidad Cuidado de varias generaciones	Cuidado de varias generaciones Transiciones en los entornos familiar y laboral	Pérdidas y aislamiento social Pobreza debida a ingresos menores a lo largo de la vida
Reproducción	Salud reproductiva	Transición a la menopausia	
Lesiones	Violencia interpersonal voluntaria e involuntaria Lesiones por accidentes de tráfico		Caídas
Causas frecuentes de mortalidad y morbilidad	Depresión Ansiedad VIH/sida	Cáncer Obesidad Diabetes Depresión Ansiedad	Enfermedad cardiovascular Cáncer Deterioro cognitivo Osteoporosis Artrosis Incontinencia Depresión Ansiedad

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

DIFERENCIAS EN EL ESTADO DE SALUD ENTRE LAS MUJERES

El estado de salud de las mujeres está muy influido por las diferencias raciales y étnicas en los resultados de las causas más frecuentes de mortalidad y morbilidad. Las estadounidenses de raza negra, las mujeres originarias de muchas naciones asiáticas y de las islas del Pacífico, las nativas americanas y las mujeres de origen latino comparten peores resultados en una amplia variedad de afecciones (cap. 4). Este hallazgo global de peores resultados en muchos grupos étnicos y raciales diversos[3] hace hincapié en los determinantes sociales de la salud (p. ej., los ingresos, la educación, la violencia, la vivienda y la inseguridad alimentaria, entre otros; v. cap. 4). Las recomendaciones habituales para la promoción de la salud, como una dieta baja en grasas animales y azúcares procesados pero alta en cereales integrales, frutas, frutos secos, hortalizas y verduras, junto con ejercicio regular, por ejemplo, caminar, pueden ser difíciles de seguir en barrios con altos índices de delincuencia o en lugares donde no se dispone de una variedad de opciones alimentarias asequibles y nutritivas. Las barreras para acceder a la atención sanitaria y el cumplimiento escaso de los tratamientos médicos son más frecuentes en las mujeres con bajos ingresos, que pueden tener dificultades para programar citas que no interfieran en sus horarios de trabajo o en el tiempo libre no remunerado de sus empleos administrativos o de servicios. Los bajos conocimientos sanitarios y las barreras culturales agravan las dificultades para acceder a la atención sanitaria. La necesidad de cuidar a niños o ancianos dependientes afecta posiblemente a la capacidad de las mujeres para atender sus propias necesidades sanitarias (cap. 4).

CAUSAS FRECUENTES DE MORTALIDAD EN LAS MUJERES

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las enfermedades cardiovasculares (cap. 40) son, en general, la principal causa de muerte en las mujeres. Sin embargo, dado que la muerte por causas cardiovasculares se produce con mayor frecuencia en mujeres mayores de 65 años, su impacto suele ser poco reconocido o subestimado. La raza y la etnia desempeñan un papel importante en el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares; las mujeres negras tienen tasas de incidencia y mortalidad mucho más elevadas que cualquier otro grupo racial o étnico, y las mujeres latinas y asiáticas también presentan tasas más elevadas que las poblaciones blancas.

La tasa de incidencia de las enfermedades cardiovasculares en las mujeres va 10 años por detrás de la de los hombres desde los 40 hasta los 70 años; es decir, una mujer de 65 años tiene un riesgo similar al de un hombre de 55 años. No hay un aumento brusco del riesgo de enfermedad cardiovascular en la menopausia en las mujeres, lo que sugiere que los cambios menopáusicos en el estrógeno o la progesterona no explican esta diferencia de sexo. Los estudios clínicos aleatorizados han confirmado que el tratamiento hormonal combinado de estrógenos y progestágenos en mujeres no previene las enfermedades

cardiovasculares y no está indicada para la prevención de enfermedades cardiovasculares, pero el estrógeno conjugado solo puede reducir el riesgo de enfermedades cardíacas durante los 18 años siguientes cuando se inicia en mujeres de 50 a 59 años.[A1] Los estrógenos en monoterapia o el tratamiento combinado de estrógenos y progestágenos tiene efectos sistémicos complejos, y las tasas netas de resultados adversos cuando se utilizan para la prevención de enfermedades crónicas quizás varíen según el perfil de factores de riesgo de cada mujer. Por ejemplo, los datos indican un beneficio global cuando la terapia estrogénica se inicia entre los 50 y los 59 años, pero no si comienza más tarde.[4] Por lo tanto, se aboga por un enfoque individualizado de estratificación del riesgo en las mujeres menopáusicas que sean por otros motivos candidatas potenciales al tratamiento hormonal debido a otras indicaciones (cap. 222). Los suplementos de calcio y vitamina D, que mejoran la salud ósea de las mujeres (cap. 225), no están indicados para prevenir las enfermedades cardiovasculares.[A2] Otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en las mujeres son los mismos que en los hombres: concentraciones elevadas de lípidos (cap. 190), ausencia de actividad física, obesidad (cap. 201), tabaquismo (cap. 363), hipertensión (cap. 64) y diabetes (cap. 210). Las mujeres diabéticas tienen el mismo riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares que los hombres diabéticos de la misma edad.

No obstante, hay diferencias notables en la carga de cardiopatía coronaria entre algunos grupos de mujeres, especialmente las desfavorecidas por la raza, el grupo étnico, los ingresos y el nivel académico. Fumar cigarrillos sigue siendo un importante factor de riesgo comportamental para las enfermedades cardiovasculares, especialmente en las mujeres más jóvenes, las nativas americanas y aquellas con ingresos bajos y escaso nivel educativo. La incidencia de muchos factores de riesgo conocidos, como la obesidad, la hipertensión y la hipercolesterolemia, es mayor en las mujeres negras que en las blancas. Además, los datos indican que es menos probable que las mujeres reciban tratamiento reductor de los factores de riesgo, un reflejo de una inercia causada por las percepciones erróneas de los médicos sobre su riesgo de enfermedad cardíaca.

La presentación de la enfermedad arterial coronaria es diferente en las mujeres que en los hombres. Aunque el dolor torácico es la forma de presentación más habitual en las mujeres, el dolor atípico y no cardíaco es más frecuente que en los hombres, y refieren opresión o presión torácica típicas con menos frecuencia.[5] Por esta y otras razones, las mujeres suelen sufrir retrasos a la hora de buscar y recibir atención de urgencia por un síndrome coronario agudo (cap. 57) o un infarto agudo de miocardio (cap. 58), lo que aumenta su riesgo de muerte y de infarto de miocardio recidivante.[6]

El tratamiento médico es similar para hombres y mujeres con síndromes coronarios agudos (cap. 57) e infarto agudo de miocardio (cap. 58). Las mujeres con infarto de miocardio con elevación del segmento ST o cualquier mujer de alto riesgo con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST obtienen los mismos beneficios de las intervenciones cardíacas percutáneas o de la cirugía de injerto de derivación coronaria (cap. 59) que los hombres tras el control de otros trastornos concomitantes, pero las mujeres suelen tener tasas más bajas de revascularización. Estudios clínicos aleatorizados recientes indican beneficios similares de los nuevos tratamientos para la insuficiencia cardíaca en mujeres y hombres, como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2,[A3] el uso de desfibriladores[A4] y el apoyo a la transición asistencial.[A5]

Las directrices estadounidenses para el tratamiento de los trastornos de los lípidos (cap. 190) se basan en el riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años, así como en las concentraciones absolutas de lípidos.[7] Aunque estas directrices no son específicas para cada sexo, intentan evitar el sobretratamiento de las mujeres más jóvenes con un riesgo muy bajo, al tiempo que evitan el infratratamiento de las mujeres con cifras más bajas de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) pero con un riesgo global mucho mayor de enfermedad cardiovascular. El tratamiento con estatinas de alta intensidad se recomienda como prevención secundaria para las mujeres que padecen enfermedad ateroesclerótica clínica, así como en la prevención primaria de las que presentan un riesgo del 20% o más de padecer enfermedad cardiovascular ateroesclerótica, cifra de colesterol LDL superior a 190 mg/dl o diabetes y un riesgo del 7,5% o más a los 10 años de padecer enfermedad cardiovascular ateroesclerótica (cap. 190). Se recomienda una estatina en intensidad moderada para las mujeres de menor riesgo con diabetes o con un riesgo del 5 al 20% a los 10 años de padecer enfermedad cardiovascular ateroesclerótica. Las mujeres van a la zaga de los hombres en el uso del tratamiento médico para los trastornos de los lípidos, quizá debido en parte a las mayores tasas notificadas de efectos adversos, especialmente de las estatinas; sin embargo, la mayoría de los pacientes que notifican tales síntomas pueden utilizar con éxito las estatinas tras un intento a ciegas (cap. 190).

DIABETES DE TIPO 2

Las tasas de diabetes de tipo 2 (cap. 210) siguen aumentando, con un riesgo mayor en las mujeres con sobrepeso, obesas o físicamente inactivas. Las tasas son más altas en muchos grupos raciales y étnicos, como mujeres negras, asiáticas, nativas americanas y latinas, que en las mujeres blancas. Los cambios en el estilo de vida (principalmente la dieta y el ejercicio) reducen la incidencia de la diabetes de tipo 2.[A6] Ningún estudio clínico aleatorizado ha demostrado que el cribado de la diabetes sea beneficioso, pero las directrices actuales de EE. UU. recomiendan el cribado de los adultos con sobrepeso u obesos con una cifra elevada de hemoglobina A_{1c} como parte de su evaluación del riesgo cardiovascular a partir de los 35 y hasta los 70 años.[8] En el caso de las mujeres que desarrollan diabetes gestacional (cap. 221), el riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2 más adelante se multiplica por 5,[9] por lo que se recomienda el cribado con concentraciones de hemoglobina A_{1c} entre las 6 y 12 semanas posparto y cada 3 años a partir de entonces.[10]

La incidencia de la diabetes está aumentando en las mujeres a edades más tempranas, con importantes implicaciones para la salud perinatal y materna. En las mujeres diabéticas en edad fértil es esencial discutir el control de la fertilidad y la planificación familiar. Es de gran importancia mantener el control estricto de la glucemia antes de la concepción y en el primer trimestre para reducir el riesgo de defectos congénitos, y al final del embarazo con vistas de disminuir el riesgo de efectos adversos en el feto, incluida la macrosomía (feto grande para la edad gestacional) y el parto prematuro (cap. 221). Lo ideal sería que las mujeres que tienen previsto quedarse embarazadas cambien los fármacos orales por insulina, con control estricto de la glucosa en el domicilio (tabla 219-2). Los riesgos de complicaciones maternas derivadas de la diabetes, como enfermedad vascular, retinopatía, hipertensión, preeclampsia, enfermedad renal y neuropatía están relacionados por lo general con el control glucémico antes y durante el embarazo y no suelen deberse específicamente a la gestación en sí.

CÁNCER

El cáncer es la principal causa de muerte en mujeres de 40 a 65 años, y la primera causa de años de vida perdidos en mujeres menores de 65 años. El cáncer de mama (cap. 183) es el tipo de cáncer más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres. Los estudios apuntan a que muchas mujeres sobrestiman muchísimo su riesgo personal de padecer esta enfermedad. No se han conseguido los efectos deseados en el control del cáncer de mama, quizá por la falta de conocimientos sobre la causa de la mayoría de los cánceres de mama o quizá por las limitaciones que plantean los estudios radiológicos utilizados como pruebas de cribado. Los datos indicativos de un sobrediagnóstico del cáncer de mama, especialmente en mujeres de 40 a 50 años, han hecho que se valoren las implicaciones de la mamografía de cribado[11] y el valor de la toma de decisiones compartida, especialmente en este grupo de edad. Después de décadas de aumento de la incidencia del cáncer de mama en EE. UU., las tasas de incidencia en ese país han disminuido en la última década. La causa de este descenso es desconocida, aunque se ha relacionado con la reducción del tratamiento hormonal posmenopáusico y el descenso reciente de la utilización de pruebas de cribado. En las mujeres que son portadoras conocidas de las mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* ahora es posible obtener estimaciones de los riesgos específicos por edad de cáncer de mama, ovario y mama contralateral (cap. 183).

El cáncer de pulmón (cap. 177) es actualmente la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres, y las tasas siguen aumentando, en consonancia con la cronología del aumento de las tasas de tabaquismo en las mujeres. La mayoría de los cánceres de pulmón están relacionados con el tabaquismo, si bien las mujeres tienen más probabilidades que los hombres de tener cánceres de pulmón no relacionados con el tabaco. Basándose en los resultados de estudios aleatorizados,[A7] las directrices recomiendan el cribado mediante tomografía torácica de baja dosis tanto en mujeres como en hombres que tengan antecedentes de tabaquismo superior a 20 paquete-años, que sean fumadores actuales o que hayan dejado de fumar en los últimos 15 años.[12] No obstante, dejar de fumar (cap. 363) sigue siendo la estrategia más eficaz para prevenir el cáncer de pulmón y debería ser el objetivo de la prevención primaria.

El cáncer colorrectal (cap. 179) tiene una incidencia similar en hombres y mujeres. Se recomienda el cribado a partir de los 45 años y hasta los 75, tanto en mujeres como en hombres[13] mediante colonoscopia cada 10 años, sigmoidoscopia cada 5 años, análisis anual de heces con una prueba inmunoquímica fecal o cada 1-3 años con una prueba inmunoquímica fecal de ADN. Las tasas de cribado en las mujeres son similares a las de los hombres, pero ninguna de ellas alcanza los objetivos de Healthy People 2030 para este eficaz cribado preventivo.

El cáncer de ovario (cap. 184) es relativamente infrecuente, con unos 21.000 casos en EE. UU., y su incidencia anual ha disminuido en las últimas décadas. Sin embargo, la mortalidad es elevada debido a su presentación en fases tardías en la mayoría de los casos. El dolor en la parte inferior del abdomen o la pelvis, los síntomas urinarios y los cambios en el hábito intestinal son inespecíficos y frecuentes en muchas mujeres, lo que limita las posibilidades de detectar este cáncer en estadios iniciales. La exploración ginecológica de cribado no es útil en mujeres asintomáticas, y no se ha demostrado que ninguna prueba de cribado eficaz reduzca la mortalidad por cáncer de ovario. Por ello, no se recomienda el cribado de la población general.[A8]

El mayor avance en la prevención del cáncer es el desarrollo de vacunas contra los subtipos más cancerígenos del virus del papiloma humano (VPH) asociados al cáncer de cuello de útero (caps. 184 y 344)[A9] y al cáncer anal. Aunque la preocupación acerca de la aprobación implícita de la actividad sexual en adolescentes de corta edad ha sido citada por los padres como motivo para retrasar la vacunación, las pruebas no demuestran que esta duda tenga fundamento, y se recomienda la vacunación de las niñas entre los 11 y los 12 años (cap. 15). El cribado con la prueba de Papanicolaou puede retrasarse hasta los 21 años. Por lo general, se recomienda el cribado del cáncer de cuello de útero con citología cervical cada 3 años aproximadamente en las mujeres de 21 a 29 años y, a continuación, cada 3 años con citología sola o cada 5 años con la prueba del VPH en las mujeres de 30 a 65 años.[14] La prueba de Papanicolaou no está recomendada en las mujeres sometidas a histerectomía por indicaciones distintas de neoplasias malignas ni

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 219-2 MEDICAMENTOS DE ELECCIÓN EN MUJERES EN EDAD FÉRTIL

TRASTORNOS FRECUENTES EN MUJERES EN EDAD FÉRTIL	ASPECTOS QUE DEBEN TENERSE EN CUENTA	MEDICAMENTOS O GRUPOS DE MEDICAMENTOS DE ELECCIÓN
Depresión	Se deben tener en cuenta los efectos de la depresión no tratada en la madre y el lactante	Evitar los medicamentos más nuevos cuando se disponga de fármacos más antiguos con más información Los ISRS se consideran seguros por lo general; la fluoxetina cuenta con los máximos datos de seguridad
Ansiedad	Se asocia habitualmente a depresión en las mujeres	Las benzodiacepinas se suelen considerar seguras
ERGE	No hay datos sobre efectos nocivos con bloqueantes H_2 o IBP El misoprostol está contraindicado (puede causar aborto, muerte fetal y anomalías congénitas)	Los antiácidos con calcio son el tratamiento de primera línea Se prefiere usar bloqueantes H_2 antes que IBP
Acné	El uso de isotretinoína oral y tazaroteno tópico está contraindicado, debido a defectos congénitos	La mayoría de los fármacos tópicos se consideran de clase B y C
Asma	Existen muchos datos de seguridad sobre los grupos de fármacos más utilizados: los efectos beneficiosos superan con mucho el riesgo del tratamiento en las mujeres	Inhaladores de glucocorticoides Prednisona sistémica en los brotes Broncodilatadores de acción corta y larga
Trastornos convulsivos	Es difícil separar los efectos de la medicación de los efectos de la convulsión en el desarrollo fetal Todos los fármacos se asocian con cierto aumento del riesgo de anomalías fetales (4-8%, frente al 1-2% en la población general); el valproato y el fenobarbital presentan los riesgos más elevados	Se recomienda monoterapia con las dosis más bajas Evitar cambiar la medicación en el primer trimestre Suplemento de folatos antes de la concepción
Hipertensión (no preeclampsia)	Los inhibidores de la ECA y los ARA están contraindicados en el embarazo; posiblemente asociados a anomalías cardiovasculares y neurológicas en el primer trimestre; pueden causar anomalías de la hemodinámica renal en el tercer trimestre La mayoría de los datos indican que los diuréticos tiacídicos son seguros con un uso estable antes de la gestación	Los β-bloqueantes, especialmente el labetalol, y la metildopa son los fármacos de primera línea Los antagonistas del calcio también se consideran seguros
Trastornos lipídicos	Las concentraciones de lípidos circulantes están elevadas en el embarazo y la lactancia	Excepto en mujeres de muy alto riesgo, no tomar medicamentos durante el embarazo; lo ideal es dejar las estatinas antes de la concepción
Analgésicos para la fiebre y el dolor	Hay controversias sobre si los AINE aumentan ligeramente el riesgo de aborto en el primer trimestre	Se prefiere el paracetamol; el ácido acetilsalicílico también se considera seguro
Cefalea	Hay controversias sobre si los AINE aumentan ligeramente el riesgo de aborto en el primer trimestre	Se prefiere el paracetamol; el ácido acetilsalicílico también se considera seguro
Diabetes	Las sulfonilureas de primera generación están contraindicadas en el embarazo; pueden causar hiperinsulinemia fetal y defectos congénitos	Conversión a insulina antes de una concepción programada La insulina, la metformina y la gliburida son los preferidos en las mujeres en edad fértil
Enfermedades autoinmunitarias	Se deben sopesar los beneficios de la inmunodepresión frente a los riesgos potenciales para la madre y el lactante El metotrexato está contraindicado en el embarazo porque induce aborto espontáneo Datos limitados sobre el TNF-α y los inhibidores de la IL-17; los datos existentes indican un paso mínimo de IgG a través de la placenta y ausencia de defectos congénitos o prematuridad conocidos	La prednisona se considera segura durante el embarazo La azatioprina, la sulfasalacina, la hidroxicloroquina y la ciclosporina son los preferidos cuando se necesita uno de ellos
Control del tabaco	El consumo de cigarrillos posee efectos nocivos demostrados en el feto En varios estudios controlados aleatorios, la restitución de nicotina se asoció con concentraciones reducidas de nicotina y mejores resultados en el parto El bupropión no ha mostrado resultados adversos en varios estudios controlados aleatorizados pequeños	Lo primero es probar métodos no farmacológicos para dejar de fumar Es probable que un ciclo corto de restitución de nicotina sea mejor para el feto que el tabaquismo
Síndrome del ovario poliquístico	La metformina puede restaurar los ciclos ovulatorios; utilizar con anticoncepción	
Infecciones bacterianas	Las tetraciclinas se acumulan en el hueso fetal y los dientes Las sulfamidas podrían aumentar el riesgo de defectos del tubo neural cuando se usan en el primer trimestre y de querníctero en el tercer trimestre El trimetoprim interfiere en el metabolismo del ácido fólico La estreptomicina y la kanamicina se asocian a sordera bilateral	Las penicilinas, las cefalosporinas, la eritromicina y la azitromicina se consideran seguras

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; ARA, antagonistas del receptor de la angiotensina; ECA, enzima conversora de la angiotensina; ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; IBP, inhibidores de la bomba de protones; IL-17, interleucina 17; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina; TNF, factor de necrosis tumoral.

en las mayores de 65 con pruebas de cribado recientes correctas y ausencia de factores de alto riesgo.

OSTEOPOROSIS

Las fracturas osteoporóticas, especialmente de muñeca, cadera y vértebras (cap. 225), son causas importantes de discapacidad, pérdida de independencia y mortalidad en las mujeres ancianas. La prevención de la osteoporosis comienza en la pubertad y se extiende a lo largo de la edad adulta haciendo hincapié en la ingesta de calcio y vitamina D, el ejercicio con carga, la evitación del tabaco y el consumo moderado de alcohol. Para mantener la resistencia estructural del hueso, las mujeres necesitan una ingesta de calcio de 1.000 mg/día, que aumenta a 1.300 mg en la pubertad y durante la lactancia y 1.200 mg después de la menopausia. La vitamina D, un elemento necesario para la absorción del calcio (cap. 199), se consigue mediante la exposición directa al sol, leche enriquecida (no así la mayoría de los demás productos lácteos) y la ingesta de algunos zumos. Los datos epidemiológicos indican una deficiencia generalizada de vitamina D en las mujeres de EE. UU., y el cribado de una única concentración sérica basal de 25-hidroxivitamina D aporta a las mujeres información útil sobre la idoneidad de su dieta y su estilo de vida. Si la cifra está por debajo de 20 ng/ml, se recomienda a las mujeres un suplemento diario de vitamina D (600 UI, incrementado a 800 UI a partir de los 70 años).

Aunque no existen datos de resultados a largo plazo sobre los beneficios del cribado mediante densitometría ósea con absorciometría de rayos X de energía dual, la mayoría de las directrices recomiendan dicho cribado a los 65 años en las mujeres[15] pero antes, entre los 50 y los 65 años, en aquellas que presenten uno o más factores de riesgo (tabaquismo, antecedentes familiares, índice de masa corporal < 22 o consumo de alcohol). No se recomienda el tratamiento con estrógenos a largo plazo para prevenir la osteoporosis. Los bisfosfonatos son el fármaco de primera línea a pesar de sus riesgos asociados de erosiones digestivas (con el tratamiento oral,

no así el intravenoso) y osteonecrosis mandibular infrecuente pero incapacitante (cap. 229). El raloxifeno, un modulador selectivo de los receptores de estrógenos, previene la osteoporosis al tiempo que reduce el riesgo de cáncer de mama. Los compuestos anabolizantes, incluidos los análogos de la hormona paratiroidea, se recomiendan como tratamiento secundario en las mujeres que no toleran los bisfosfonatos, presentan una pérdida ósea continua o fracturas por fragilidad a pesar de los bisfosfonatos, o tienen osteoporosis grave.

CAUSAS FRECUENTES DE MORBILIDAD EN LAS MUJERES

OBESIDAD

Las tasas de obesidad continúan en aumento y la prevalencia de la obesidad es mayor en las mujeres que en los hombres, especialmente en mujeres pertenecientes a minorías y con ingresos bajos (cap. 201). En EE. UU., las tasas de obesidad en las mujeres se han multiplicado casi por 2,5, pasando del 17% en 1976-1980 a casi el 45% en la actualidad. La reducción de la ingesta calórica (cap. 13) y el aumento del ejercicio (cap. 14) son estrategias clave del tratamiento. También se ha demostrado que no hay ninguna dieta mejor que otras, y el peso se puede reducir con muchas estrategias dietéticas corrientes. El aumento de la actividad durante la rutina cotidiana es tan eficaz como los períodos más breves de actividad enérgica. Los programas más eficaces incluyen una combinación de terapia conductual, individual o en grupo, para abordar los patrones de comportamiento de la ingesta de alimentos, la dieta y el ejercicio. La pérdida de 0,5-1 kg/semana y una pérdida total de hasta el 5-10% del peso son objetivos realistas. Incluso los pequeños cambios de peso y los pequeños incrementos de la actividad física reducen la morbilidad y la mortalidad en estudios poblacionales.

Muchas personas tienen problemas para lograr cambios en su nivel de ejercicio y su dieta, por muchos motivos. Las características físicas del entorno pueden no favorecer la actividad física debido a la naturaleza sedentaria de la mayoría de los centros de trabajo, a la ausencia de zonas seguras para hacer ejercicio y a las características del diseño arquitectónico, como la ausencia de un acceso sencillo a las escaleras en lugar de ascensores. El uso de alimentos preparados y el consumo de comida rápida, ricos en calorías y con un contenido bajo de nutrientes, aumentan el riesgo de obesidad.

Actualmente, no hay intervenciones basadas en la evidencia que apoyen la reducción de peso en el contexto de consultas breves. La mayoría de las guías se basan en medir el IMC en todas las mujeres y en recomendar la reducción del peso con restricción alimentaria y ejercicio, utilizando la terapia conductual para apoyar estos cambios. En mujeres de minorías e ingresos bajos también tiene lugar desproporcionadamente un mantenimiento del peso posparto excesivo (≥ 4,5 kg respecto el peso previo a la gestación a los 6-12 meses del parto), y se asocia del mismo modo con mayor riesgo de complicaciones como diabetes y enfermedad cardiovascular. En contraste con las actuales directrices generales de tratamiento de la obesidad que hacen hincapié en las intervenciones intensivas en persona para incidir en la modificación del estilo de vida, el tratamiento de la retención de peso posparto es más eficaz utilizando métodos a distancia basados en Internet.[A10]

Cuando las intervenciones conductuales son inadecuadas, los tratamientos médicos incluyen un inhibidor de la lipasa pancreática (orlistat), agonistas del péptido 1 similar al glucagón (p. ej., liraglutida y semaglutida) y tratamiento combinado con bupropión-naltrexona o fentermina-topiramato (cap. 201). Sin embargo, la farmacoterapia debe utilizarse junto con un programa de ejercicio y dieta y no como tratamiento único. Para las mujeres obesas con un IMC superior a 40 o mayor de 35 y trastornos concomitantes importantes (como diabetes, apnea del sueño o artrosis) a pesar de las terapias conductuales y farmacológicas, la cirugía bariátrica (cap. 201) es muy eficaz.

DEPRESIÓN

La depresión mayor y otros trastornos relacionados, incluida la distimia, son más frecuentes en las mujeres (cap. 402). La depresión es una enfermedad concomitante importante de muchas dolencias crónicas y también es una complicación incapacitante, pero tratable, del período posparto. Los síntomas somáticos son una presentación frecuente de los trastornos depresivos, por lo que es fundamental considerar la depresión un diagnóstico primario o secundario y tratarla como parte del plan de tratamiento global.

Se han desarrollado múltiples herramientas breves de cribado (v. tabla 361-6) para identificar la depresión y se recomienda su uso en los centros de atención primaria, especialmente para las mujeres embarazadas o en el posparto. El tratamiento de la distimia y la depresión consiste en psicoterapia (v. tabla 362-4) y medicamentos (v. tabla 362-5).

TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Los trastornos de ansiedad (cap. 362) también son más frecuentes en las mujeres. Suelen coexistir con trastornos depresivos. Los trastornos de ansiedad, incluido el trastorno de estrés postraumático, pueden ser una consecuencia de la violencia contra la mujer, que a menudo permanece sin identificar (cap. 223). Las benzodiacepinas (v. tabla 362-9) son seguras y eficaces en los estudios para un uso a corto plazo. Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (v. tabla 362-5) y las terapias cognitivo-conductuales son eficaces para el tratamiento a largo plazo de los trastornos de ansiedad.

ARTROSIS

La artrosis (cap. 241) es una de las causas más frecuentes de morbilidad y limitación del estado funcional, en especial cuando las mujeres envejecen. La evaluación del dolor y del estado funcional es el núcleo del tratamiento. La fisioterapia y la terapia ocupacional para restaurar el estado funcional son un componente esencial de la asistencia. La artroplastia (cap. 255) debe tenerse en cuenta y recomendarse cuando el estado funcional interfiera en las actividades de la vida diaria y cuando hayan fracasado el tratamiento de soporte y otras estrategias de control de los síntomas.

TABAQUISMO

El tabaquismo, principalmente el consumo de cigarrillos, sigue siendo una de las principales causas prevenibles de morbilidad y mortalidad en las mujeres (cap. 363). A pesar de los avances en las iniciativas para dejar de fumar, las mujeres con menos ingresos y las más jóvenes siguen empezando a fumar y no consiguen dejarlo en tasas elevadas. En EE. UU., las chicas se inician actualmente en el consumo de cigarrillos en tasas similares a las de los chicos durante la etapa de la enseñanza secundaria, lo que indica que los problemas de las enfermedades relacionadas con el tabaquismo continuarán en las mujeres.

Los profesionales sanitarios consiguen una reducción de entre el 1 y el 2% en las tasas de tabaquismo simplemente preguntando a todos los pacientes sobre su hábito de fumar y haciendo una breve declaración animando a los fumadores a dejar de fumar. Se pueden alcanzar objetivos más ambiciosos con asesoramiento dirigido, que implica valorar la disposición del paciente al cambio y aportar consejos relevantes para cada situación.

El tratamiento restitutivo de nicotina, el bupropión y la vareniclina son compuestos farmacológicos para dejar de fumar (cap. 363).[16] Se dispone de datos limitados para evaluar la eficacia de estas terapias específicamente en mujeres, pero se prefiere el tratamiento restitutivo de nicotina durante el embarazo, se recomienda el bupropión después del primer trimestre y no se recomienda la vareniclina en mujeres embarazadas o en período de lactancia.

El uso de dispositivos electrónicos para fumar ha aumentado drásticamente en tasas similares en chicas y chicos en edad de cursar secundaria y bachillerato. Aunque estos dispositivos podrían ser útiles para dejar de fumar, lo más habitual es que sirvan de puerta de entrada al consumo de cigarrillos (cap. 362) y expongan a los usuarios a los posibles efectos secundarios de las sustancias inhaladas aparte de la nicotina (cap. 82).

CONSUMO DE ALCOHOL Y SUSTANCIAS

Aproximadamente el 5% de las mujeres son dependientes del alcohol (cap. 364), pero esta dependencia se subestima en la práctica clínica. Está bien establecido que el consumo de alcohol en menor cantidad provoca enfermedades hepáticas y de otro tipo en las mujeres en comparación con los hombres, y el alcohol también aumenta el riesgo de cáncer de mama. El consumo excesivo de alcohol (definido como cuatro bebidas o más de una sola vez) por parte de hasta una de cada ocho mujeres que beben alcohol tiene el potencial de conducir a un juicio deficiente y a riesgos para la seguridad personal. El enfoque del abuso del alcohol se detalla en el capítulo 364.

Las mujeres presentan tasas más bajas de consumo de sustancias (cap. 365) en comparación con los hombres, y representan solo la mitad de las muertes relacionadas con los opiáceos que los hombres.[17] Sin embargo, las tasas de muertes por opiáceos siguen aumentando entre las mujeres, especialmente en las de raza blanca, y sobre todo las muertes por sobredosis de opiáceos sintéticos. Todos los médicos prescriptores deben ser conscientes de los riesgos del abuso de medicamentos. Los enfoques para prevenir y tratar el consumo y la dependencia de las drogas se describen detalladamente en el capítulo 365.

INCONTINENCIA

La incontinencia urinaria (cap. 115) es una causa de limitación funcional importante que a menudo se pasa por alto en las mujeres de mediana edad y ancianas. Hasta la mitad de las mujeres afectadas no comunica debidamente este problema a sus médicos y altera su estilo de vida para adaptarse al problema, con disminución de la ingesta de líquidos, evitando actividades que agraven el problema o incluso evitando viajar allá donde el acceso a un baño pueda estar limitado. Los dos grandes grupos de incontinencia son la incontinencia de esfuerzo y la incontinencia de urgencia, pero las mujeres suelen presentar aspectos de ambos tipos. Habitualmente es posible establecer esta distinción mediante una anamnesis minuciosa, pero debe considerarse la evaluación urodinámica (cap. 115) si la anamnesis no identifica claramente una causa. La incontinencia de esfuerzo se define como escapes que aumentan con la presión intraabdominal, por ejemplo, al estornudar o toser, y también al correr o incluso al caminar. La causa más frecuente es la laxitud del suelo pélvico, a menudo debida al parto. Con frecuencia se recomiendan los ejercicios de Kegel, pero su utilidad es limitada, por lo que a menudo se requieren intervenciones (cap. 115).[18] La incontinencia de urgencia, descrita como inestabilidad del músculo detrusor, da lugar a la necesidad imperiosa de orinar con pequeños volúmenes. Tanto los medicamentos anticolinérgicos como el entrenamiento de la vejiga (cap. 115) son eficaces.

INFECCIÓN POR EL VIH

Los principales factores de riesgo de infección por el VIH en mujeres en EE. UU. son el contacto heterosexual en cerca del 90% de los nuevos casos y el consumo de drogas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Stuenkel CA, Manson JE. Women's health—traversing medicine and public policy. *N Engl J Med*. 2021;384:2073-6.
2. Arnegard ME, Whitten LA, Hunter C, et al. Sex as a biological variable: a 5-year progress report and call to action. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020;29:858-64.
3. Akinade T, Kheyfets A, Piverger N, et al. The influence of racial-ethnic discrimination on women's health care outcomes: a mixed methods systematic review. *Soc Sci Med*. 2023;316:114983.
4. Langer RD, Hodis HN, Lobo RA, et al. Hormone replacement therapy—where are we now? *Climacteric*. 2021;24:3-10.
5. Wada H, Miyauchi K, Daida H. Gender differences in the clinical features and outcomes of patients with coronary artery disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019;17:127-33.
6. Asleh R, Manemann SM, Weston SA, et al. Sex differences in outcomes after myocardial infarction in the community. *Am J Med*. 2021;134:114-21.
7. Grundy SM, Stone NJ. Guideline Writing Committee for the 2018 Cholesterol Guidelines. 2018 cholesterol clinical practice guidelines: synopsis of the 2018 American Heart Association/American College of Cardiology/Multisociety Cholesterol Guideline. *Ann Intern Med*. 2019;170:779-83.
8. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Screening for prediabetes and type 2 diabetes: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2021;326:736-43.
9. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, et al. A clinical update on gestational diabetes mellitus. *Endocr Rev*. 2022;43:763-93.
10. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44:S15-33.
11. Bulliard JL, Beau AB, Njor S, et al. Breast cancer screening and overdiagnosis. *Int J Cancer*. 2021;149:846-53.
12. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for lung cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2021;325:962-70.
13. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2021;325:1965-77.
14. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;320:674-86.
15. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for osteoporosis to prevent fractures: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;319:2521-31.
16. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Interventions for tobacco smoking cessation in adults, including pregnant persons: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2021;325:265-79.
17. Kiang MV, Basu S, Chen J, et al. Assessment of changes in the geographical distribution of opioid-related mortality across the United States by opioid type, 1999-2016. *JAMA Netw Open*. 2019;2:1-10.
18. Nambiar AK, Arlandis S, Bø K, et al. European Association of Urology guidelines on the diagnosis and management of female non-neurogenic lower urinary tract symptoms. Part 1: diagnostics, overactive bladder, stress urinary incontinence, and mixed urinary incontinence. *Eur Urol*. 2022;82:49-59.
19. Harris LH, Grossman D. Complications of unsafe and self-managed abortion. *N Engl J Med*. 2020;382:1029-40.
20. Kroska EB, Stowe ZN. Postpartum depression: identification and treatment in the clinic setting. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020;47:409-19.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

inyectables en aproximadamente el 10%. Las tasas de incidencia siguen siendo más bajas en las mujeres que en los hombres, ya que solo alrededor del 20% de los casos incidentes afectan a mujeres, en gran parte porque el contacto sexual entre hombres sigue representando alrededor de dos tercios de los casos en hombres (cap. 353). No obstante, el número absoluto de infecciones nuevas por contacto heterosexual es el doble en las mujeres que en los hombres. El VIH sigue afectando de forma desproporcionada a las mujeres de las minorías, con cerca del 60% de los casos prevalentes en EE. UU. en mujeres negras.

Las mujeres con el VIH/sida tienen una supervivencia menor que los hombres a pesar de la eficacia equivalente del tratamiento antirretroviral (cap. 357), quizá debido a un menor cumplimiento, en parte asociado al cuidado de hijos dependientes. La displasia y el cáncer de cuello uterino (cap. 184) y anal (cap. 131) son más frecuentes en las mujeres con el VIH que en aquellas que no lo tienen, por lo que se recomienda realizar pruebas de Papanicolaou anuales a todas las mujeres infectadas por el VIH, incluso en ausencia de resultados positivos en la prueba del VPH. Los datos actuales son inadecuados para apoyar o refutar el cribado anal. La profilaxis (cap. 356), el tratamiento (cap. 357) y la gestión de las complicaciones (caps. 358 y 359) del VIH/sida se tratan con detalle en otros capítulos.

CORONAVIRUS 2 DEL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE

La pandemia por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) supuso un ejemplo de la intersección de las etapas de la vida y las diferencias de sexo con las exposiciones ambientales y conductuales. Los datos epidemiológicos iniciales eran contradictorios en cuanto a si las mujeres tenían más o menos probabilidades de contraer y morir de infección por el SARS-CoV-2. Algunos datos relacionan la gravedad de la infección con la influencia de los andrógenos en el receptor de la enzima conversora de la angiotensina, mediante el cual el virus se une a las células. Por el contrario, las mujeres ancianas constituyen una parte desproporcionada de la población anciana y de los residentes en centros de crónicos, grupos que presentan tasas de mortalidad por el SARS-CoV-2 más elevadas. En EE. UU., un mayor número de mujeres trabaja en entornos sanitarios, donde inicialmente el equipo de protección personal inadecuado, y no el sexo, motivó las diferencias en las tasas de enfermedades y dolencias. En general, según los mejores datos disponibles, la pandemia parece ser ahora neutral en cuanto al sexo.

ABORDAJE DE LA SALUD REPRODUCTIVA

Los profesionales sanitarios que atienden a mujeres en edad fértil deben tener en cuenta las implicaciones que sus decisiones preventivas y terapéuticas tendrán en la reproducción de la mujer. La mitad de las gestaciones que se producen en EE. UU. no son programadas, por lo que se deberá preguntar siempre sobre los métodos anticonceptivos utilizados, y tenerlos en cuenta en los planes de tratamiento.

Todos los profesionales de atención primaria deben sentirse cómodos aconsejando a las pacientes sobre las opciones anticonceptivas y prescribiendo anticonceptivos orales (cap. 220). Las contraindicaciones absolutas de los anticonceptivos orales son antecedentes personales de enfermedad cardiovascular, enfermedad tromboembólica, migraña con aura y cáncer ginecológico o de mama. Los antecedentes familiares de cáncer no se consideran una contraindicación, de hecho, parece ser que su uso reduce el riesgo de cáncer de ovario o endometrio. El consumo de cigarrillos junto con los anticonceptivos orales aumenta el riesgo de episodios tromboembólicos en todas las mujeres, pero especialmente en las mayores de 30 años. El uso de anticonceptivos orales se considera seguro en las mujeres no fumadoras hasta la menopausia. La hipertensión preexistente es una contraindicación relativa al uso de anticonceptivos orales. Algunas mujeres desarrollan presiones sanguíneas elevadas con los anticonceptivos orales, por lo que debe controlarse la presión arterial a los 3 meses de empezar a tomar el fármaco y después al menos una vez al año.

Hay que evitar los abortos inseguros y autoinducidos.[19] Afortunadamente, el aborto con medicamentos es seguro para que los profesionales de atención primaria lo apliquen con el respaldo adecuado. El régimen basado en la evidencia está aprobado para usarse hasta con 63 días de gestación, usando mifepristona, 200 mg por vía oral en una sola dosis, seguido de 800 µg de misoprostol oral de 24 a 72 h después. Hay estudios recientes que demuestran su seguridad incluso como telemedicina con asesoramiento, sin administración supervisada. Las tasas de éxito oscilan entre el 94 y el 98%. Las tasas de complicaciones, similares a las del aborto quirúrgico, consisten en hemorragias que requieren transfusión de sangre en el 0,05% de los casos e infecciones poco frecuentes, normalmente con métodos no basados en la evidencia. Hay que informar a las mujeres acerca de los efectos secundarios, como náuseas y dolor abdominal, con hemorragia y expulsión de los productos de la concepción que siguen habitualmente al misoprostol. Los profesionales deben revisar la legislación local: tienen que registrarse en la empresa para prescribir mifepristona. Algunas zonas exigen el uso del protocolo original y cuentan con regulaciones adicionales acerca del asesoramiento.

Los profesionales deben considerar las implicaciones reproductivas de todos los medicamentos crónicos en mujeres con potencial reproductivo (v. tabla 219-2). Como los efectos teratógenos de los medicamentos pueden producirse durante el primer trimestre y antes de la primera evaluación obstétrica, el principio que rige la elección de fármacos para uso crónico en las mujeres en edad fértil se basa en el máximo perfil de seguridad posible durante el primer trimestre de la gestación.

El riesgo de la depresión no tratada durante el embarazo, así como los riesgos de depresión posparto para la mujer y su hijo, son sustanciales,[20] por lo que merece la pena realizar un cribado de la depresión. Por lo general, los antidepresivos parecen ser seguros durante la gestación (cap. 221), aunque los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina podrían aumentar el riesgo de hemorragia posparto. Para las mujeres que no deseen tomar medicación durante el embarazo, la recomendación es reducir gradualmente la dosis en el transcurso de varias semanas. En el período posparto es importante una vigilancia estrecha para la detección precoz y el tratamiento con dosis adecuadas e incluso aumentadas de medicación antidepresiva con el fin de prevenir el empeoramiento de la depresión.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Prentice RL, Aragaki AK, Chlebowski RT, et al. Randomized trial evaluation of the benefits and risks of menopausal hormone therapy among women 50-59 years of age. *Am J Epidemiol*. 2021;190:365-75.

A2. Zhang Y, Li Y, Liu J, et al. Association of vitamin D or calcium supplementation with cardiovascular outcomes and mortality: a meta-analysis with trial sequential analysis. *J Nutr Health Aging*. 2021;25:263-70.

A3. Butler J, Filippatos G, Siddiqi TJ, et al. Effects of empagliflozin in women and men with heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation*. 2022;146:1046-55.

A4. Butt JH, Yafasova A, Elming MB, et al. Efficacy of implantable cardioverter defibrillator in nonischemic systolic heart failure according to sex: extended follow-up study of the DANISH trial. *Circ Heart Fail*. 2022;15:e009669.

A5. Blumer V, Gayowsky A, Xie F, et al. Effect of patient-centered transitional care services on patient-reported outcomes in heart failure: sex-specific analysis of the PACT-HF randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:1488-98.

A6. Uusitupa M, Khan TA, Viguiliouk E, et al. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle changes: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2019;11:2611.

A7. Hoffman RM, Atallah RP, Struble RD, et al. Lung cancer screening with low-dose CT: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2020;35:3015-25.

A8. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for ovarian cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319:595-606.

A9. Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019:CD013479.

A10. Phelan S, Hagobian T, Brannen A, et al. Effect of an internet-based program on weight loss for low-income postpartum women: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:2381-91.

220

ANTICONCEPCIÓN

BEVERLY WINIKOFF Y DANIEL GROSSMAN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

USO DE ANTICONCEPTIVOS

La anticoncepción permite evitar la fecundidad no deseada previniendo el embarazo.[1] Los métodos pueden clasificarse de muchas maneras. Algunas clasificaciones diferencian los mecanismos (p. ej., barreras al contacto entre espermatozoides y óvulo frente a métodos que evitan la ovulación); otras categorías hacen hincapié en el momento de uso (durante el coito o continuos); otras más se centran en la permanencia del método (esterilización, planteada como método permanente, métodos prolongados que duran años y métodos a corto plazo que dependen del comportamiento periódico del usuario, todos los días o en cada exposición a la gestación). Cada método anticonceptivo tiene ventajas e inconvenientes,[2] que deben explicarse detalladamente para que la persona o la pareja elijan el método más aceptable que se adapte a su estilo de vida y lo utilicen de la forma más eficaz.[3] Dado que las contraindicaciones médicas de los distintos métodos son poco frecuentes entre las mujeres jóvenes, la elección entre los diversos métodos anticonceptivos suele depender sobre todo de las preferencias de la usuaria.

En una encuesta reciente realizada en EE. UU., alrededor del 65% de las mujeres en edad reproductiva (de 15 a 44 años) utilizaban un método anticonceptivo.[4] De las mujeres que no utilizaban anticonceptivos, algunas no eran sexualmente activas en

ese momento (17%) o estaban embarazadas, en el posparto o intentando concebir (8%). Solo alrededor del 7% de las mujeres eran sexualmente activas en los 3 meses anteriores pero no utilizaban un método anticonceptivo, y en torno al 3% no utilizaban anticonceptivos por otras razones (p. ej., mujeres con esterilidad no quirúrgica). En EE. UU., aproximadamente el 45% de los embarazos son inintencionados, es decir, a destiempo o no deseados.

En EE. UU., entre 2017 y 2019, los métodos más frecuentes de prevención del embarazo fueron la esterilización femenina (18%) y los anticonceptivos orales (ACO o «la píldora»; 14%). El uso de anticonceptivos reversibles de acción prolongada (p. ej., dispositivo intrauterino [DIU] y los implantes) ha aumentado rápidamente en los últimos años, y cerca del 10% de las mujeres declaran utilizar estos métodos. Otros métodos comunicados son el preservativo masculino (8%), esterilización masculina (6%), progestágeno inyectable y anillo o parche anticonceptivo (total: 3%). Todos los demás métodos sumaban el 6% del uso de anticonceptivos. En EE. UU., la probabilidad de utilizar métodos anticonceptivos varía bastante poco según el nivel académico. Sin embargo, la elección del método está relacionada con el nivel académico; la esterilización es elegida con más frecuencia por las mujeres con menos estudios y los anticonceptivos orales por aquellas con más estudios. No es sorprendente que la esterilización femenina sea elegida sobre todo por las mujeres de más edad.

GESTACIÓN INVOLUNTARIA Y USO DE ANTICONCEPTIVOS

En EE. UU. se calcula que aproximadamente el 45% de los embarazos son inintencionados. Los datos indican que el 95% de las gestaciones inintencionadas se producen en mujeres que no usan anticonceptivos (54%) o los utilizan de forma inconstante (41%). Las tasas más elevadas de embarazos inintencionados se dan en mujeres de 18 a 24 años, mujeres con bajos ingresos y mujeres solteras pero que viven en pareja. Entre los factores asociados a la no utilización de métodos anticonceptivos o a las lagunas en su uso se incluyen los efectos secundarios (tanto experimentados como temidos), el hecho de que no guste un método, razones personales o religiosas y las barreras de acceso, incluidos el elevado coste y la dificultad para obtener el método.

Aunque ciertamente existe la necesidad de desarrollar nuevos métodos anticonceptivos con menos efectos secundarios, así como métodos para hombres,[5] podría hacerse mucho más para mejorar el acceso a toda la gama de métodos existentes con un coste mínimo o ninguno. Las personas tienen distintas preferencias sobre los métodos anticonceptivos, y emparejar esas preferencias con el método más adecuado es una misión crítica del médico responsable. Los médicos deben abordar las necesidades y preferencias anticonceptivas de todas sus pacientes, incluidas las transexuales y de género no conforme (cap. 215).[6]

USO PERFECTO Y USO TÍPICO

«Uso perfecto» y «uso típico» caracterizan diferentes aspectos de la eficacia de los distintos métodos anticonceptivos. *Uso perfecto* significa el uso del método tal como está previsto y cubriendo todos los actos de exposición a la gestación. Para los métodos dependientes del usuario, como píldoras orales o preservativos, por ejemplo, esta medida solo puede aplicarse a las situaciones en las que el usuario emplee con fiabilidad el método todos los días o en todos los coitos. El uso perfecto es una medida de la máxima eficacia posible de un método. El *uso típico,* en comparación, es una medida de la eficacia de un método tal y como lo utilizan las personas que realmente lo emplean. Las tasas de uso típico pueden ser considerablemente inferiores a las tasas de uso perfecto, especialmente si el método debe utilizarse en cada acto sexual o es posible emplearlo de forma distinta a la prevista. Los distintos métodos anticonceptivos tienen tasas de fracaso variables en condiciones de uso perfecto y de uso típico (tabla 220-1). Las tasas de fracaso de uso real (típico) de la mayoría de los métodos anticonceptivos se dividen en tres grupos principales de eficacia (fig. 220-1). Los embarazos concebidos mientras se utilizan métodos anticonceptivos no presentan un mayor riesgo de defectos congénitos.

Los métodos utilizados en el momento del coito tienen tasas de fracaso más elevadas que los anticonceptivos orales, los implantes, las inyecciones, los DIU y la esterilización. Los DIU, los implantes y la esterilización presentan tasas de fracaso más bajas que los anticonceptivos orales, los parches y las inyecciones, porque actúan durante un período de tiempo más largo y la usuaria no necesita hacer nada más mientras dure su eficacia.

Las tasas de fracaso acumulado de los métodos de acción prolongada son bajas. La eficacia de la anticoncepción reversible de acción prolongada es superior a la de las píldoras anticonceptivas, los parches o los anillos y no varía en adolescentes y mujeres jóvenes. Las tasas de fracaso acumuladas de todos los tipos de esterilización tubárica son del 1,31% durante los primeros 5 años después de la intervención y del 1,85% tras 10 años; las tasas son mayores para la fulguración tubárica y mínimas con la resección segmentaria. La tasa de gestaciones acumuladas con el uso a 5 años del DIU liberador de levonorgestrel (LNG) es del 0,5%, y con 10 años de uso del DIU T380 de cobre, 1,7%.

CONTRAINDICACIONES, RIESGOS Y BENEFICIOS

La mayoría de los anticonceptivos pueden ser utilizados con seguridad por la mayoría de las personas, pero algunos trastornos o medicamentos concomitantes se consideran contraindicaciones para ciertos métodos. Los Centers for Disease Control and Prevention de EE. UU. han desarrollado unos Criterios Médicos de Elegibilidad (MEC) basados en la evidencia para el uso de anticonceptivos, basándose en un documento similar creado por la OMS (https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mmwr/mec/summary.html). En cuanto a las afecciones que representan contraindicaciones relativas, es importante tener en cuenta que la gestación también puede suponer un riesgo, y si el método es la mejor opción para evitar un embarazo no deseado, quizás merezca la pena correr el riesgo.

Muchos métodos anticonceptivos tienen beneficios adicionales aparte de la prevención de embarazos no deseados. Uno de los beneficios no anticonceptivos más significativos es la reducción del riesgo de infecciones de transmisión sexual, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH; cap. 356), gracias al uso de preservativos masculinos y femeninos. Otro beneficio no anticonceptivo importante es la reducción de la dismenorrea y la menorragia (cap. 218) asociada al uso de anticonceptivos hormonales combinados; estos métodos también se relacionan con un riesgo menor de cáncer de ovario y de endometrio (cap. 184).

TIPOS DE ANTICONCEPTIVOS

MÉTODOS COMPORTAMENTALES

Los métodos que se basan en la infertilidad cíclica de determinados momentos del ciclo menstrual (cap. 218) o del ciclo vital suelen denominarse métodos «naturales». Estos métodos no son realmente más naturales que otros, sino que se basan más en el comportamiento de la pareja que en una tecnología externa específica para crear un estado de bajo potencial de fertilidad. Como el esperma masculino solo sobrevive 5 días en el aparato genital femenino y los óvulos femeninos apenas duran unas 24 h, el intervalo para la fecundación es únicamente de 5-6 días al mes. Si las parejas evitan las relaciones sexuales sin protección en esos 5 o 6 días, la posibilidad de embarazo se reduce notablemente. El método del calendario cuenta los días del ciclo con el fin de predecir los días fértiles e infértiles, y el método sintotérmico se basa en el calendario más los signos biológicos de ovulación inminente (cambios del moco vaginal) y de la propia ovulación (aumento de la temperatura corporal basal) para potenciar la predicción de los días «seguros» de cara al coito. La Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. ha aprobado recientemente una aplicación móvil llamada Natural Cycles (https://www.naturalcycles.com/) para ayudar a las usuarias del método anticonceptivo con el conocimiento de la fertilidad.

En el período posparto, la lactancia también suprime la ovulación, disminuye la fertilidad y se considera otro método anticonceptivo natural. La lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses después del parto aporta un buen nivel de protección frente a la gestación. Sin embargo, cuando el lactante tiene más de 6 meses o si se introducen otros alimentos en su dieta aparte de la leche materna, la mujer correrá un riesgo mucho mayor de ovulación y una posible gestación.

La retirada, o *coitus interruptus,* se produce cuando se retira el pene de la vagina antes de la eyaculación. Según los informes, hasta el 60% de las mujeres han utilizado este método al menos una vez. Aunque este método puede ser eficaz con un uso perfecto, con una tasa de embarazos de solo el 4% en el primer año de uso, el fracaso es mucho más frecuente con el uso típico. En un estudio realizado en EE. UU. entre mujeres de 15 a 24 años que utilizaban este sistema como método principal, el 21% tuvo embarazos no deseados en un período de 4 años, una tasa de gestación significativamente superior a la de las usuarias de otros métodos anticonceptivos.

MÉTODOS DE BARRERA

Los métodos de barrera imponen una barrera química o física entre el óvulo y el esperma para que no sea posible la fecundación. Los métodos de barrera incluyen espermicidas, diafragma y preservativos masculinos y femeninos, entre otros.

Espermicidas

La mayoría de los compuestos espermicidas contienen un surfactante (en los productos de EE. UU. esta sustancia es nonoxinol 9) que inmoviliza o destruye los espermatozoides al contacto. Los productos espermicidas están comercializados en espumas, cremas y supositorios vaginales que deben insertarse en la vagina antes de cada coito, y aplicarse de nuevo aunque el coito siga inmediatamente a otro. La eficacia con el uso típico de los espermicidas a base de surfactantes como anticonceptivos exclusivos es de las menores de los métodos modernos (cerca del 28% de las mujeres que emplean este método refieren gestación no intencionada durante 1 año de uso). Otro gel vaginal anticonceptivo (Phexxi) contiene ácido L-láctico, ácido cítrico y bitartrato potásico para mantener un pH vaginal bajo y espermicida; su uso se asocia a una tasa de embarazo en siete ciclos del 14%, y casi el 50% de las usuarias presentan algún acontecimiento adverso, como ardor o prurito vulvovaginal.[7]

Diafragma

El diafragma es un dispositivo de látex o silicona en forma de cúpula con un anillo flexible que sella el aparato genital superior impidiendo su contacto con el semen depositado. Los diafragmas suelen utilizarse con un espermicida que se aplica en el interior y alrededor del borde. Los diafragmas tradicionales deben ajustarlos un profesional

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 220-1 PORCENTAJE DE MUJERES CON UNA GESTACIÓN NO INTENCIONADA DURANTE EL PRIMER AÑO DE USO TÍPICO Y EL PRIMER AÑO DE USO PERFECTO DE ANTICONCEPCIÓN, Y PORCENTAJE DE LAS QUE CONTINÚAN UTILIZANDO EL MÉTODO AL FINAL DEL PRIMER AÑO (EE. UU.)

	MUJERES CON UNA GESTACIÓN NO INTENCIONADA EN EL PRIMER AÑO DE USO (%)		
MÉTODO	**USO TÍPICO***	**USO PERFECTO†**	**MUJERES CON USO CONTINUADO DURANTE 1 AÑO (%)‡**
Ningún método§	85	85	—
Espermicidas‖	28	18	42
Métodos basados en la detección de la fertilidad¶	24	—	47
Días estándar	—	5	—
Método de 2 días	—	4	—
Método de ovulación	—	3	—
Método sintotérmico	—	0,4	—
Retirada	22	4	46
Esponja			
Mujeres con hijos	24	20	36
Mujeres nulíparas	12	9	—
Preservativo**			
Femenino	21	5	41
Masculino	18	2	43
Diafragma††	12	6	57
Píldora combinada y píldora solo con progestágeno	9	0,3	67
Parche hormonal combinado	9	0,3	67
Anillo vaginal hormonal combinado	9	0,3	67
Acetato de medroxiprogesterona *depot*	6	0,2	56
Dispositivos intrauterinos			
Con cobre	0,8	0,6	78
Liberador de levonorgestrel	0,2	0,2	80
Implante (Nexplanon)	0,05	0,05	84
Esterilización femenina	0,5	0,5	100
Esterilización masculina	0,15	0,10	100

*Entre las parejas promedio que inician el uso de un método (no necesariamente por primera vez), porcentaje de las que presentan una gestación accidental durante el primer año si no dejan de usarlo por otro motivo. Las estimaciones de la probabilidad de gestación durante el primer año de uso típico para espermicidas y diafragma están tomadas de la National Survey Growth (NSFG) de 1995 y corregidas según la infranotificación de abortos; las estimaciones para los métodos basados en la detección de la fertilidad, retirada, preservativo masculino, píldora y acetato de medroxiprogesterona están tomadas de la NSFG de 1995-2002 corregidas según la infranotificación de abortos.

†En parejas que inician el uso de un método (no necesariamente por primera vez) y lo usan perfectamente (todo el tiempo y correctamente), porcentaje que presenta una gestación accidental durante el primer año si no dejan de usarlo por otro motivo.

‡En parejas que intentan evitar una gestación, porcentaje que continúa usando un método durante 1 año.

§El porcentaje que tuvo una gestación en la segunda y tercera columnas se basa en datos de poblaciones que no utilizan anticonceptivos y mujeres que dejan de usar la anticoncepción para quedarse embarazadas. En esas poblaciones, cerca del 89% logran una gestación en 1 año. Esta estimación se redujo ligeramente (hasta el 85%) para representar el porcentaje que conseguiría una gestación antes de 1 año entre las mujeres que no dependieran de métodos anticonceptivos reversibles si abandonaran totalmente la anticoncepción.

‖Espumas, cremas, gel, supositorios vaginales y película vaginal.

¶Los métodos de ovulación y de 2 días se basan en la evaluación del moco del cuello del útero. El método de días estándar evita el coito en los días 8 a 19 del ciclo. El método sintotérmico es un método de comprobación doble basado en la evaluación del moco del cuello del útero para determinar el primer día fértil y la evaluación del moco del cuello del útero y la temperatura con el fin de determinar el último día fértil.

**Sin espermicidas.

††Con crema o gel espermicida.

Adaptado de Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception.* 2011;83:397-404.

sanitario empleando el tamaño mayor que no cause molestias ni una presión excesiva en la vagina. Existe un diafragma de silicona (Caya) en un único tamaño que se adapta a las mujeres que tienen una talla entre 65 y 80 mm, que suele ser la de la mayoría de ellas. Todos los diafragmas deben colocarse antes de cada relación sexual y dejarse colocados 6 h después del coito (pero no más de 24 h, porque puede causar ulceración del epitelio vaginal). En el uso real, todos los diafragmas son igual de eficaces,[A1] más eficaces que otros métodos de barrera (tasa de embarazos no deseados del 12% en el primer año de uso), y proporcionan una protección anticonceptiva casi tan eficaz como los anticonceptivos orales en el uso real. El tamaño del diafragma de una mujer tiene el potencial de variar tras un parto o aborto posterior a las 14 semanas, cirugía abdominal o pélvica, o cambio de peso sustancial. El diafragma quizás aporte cierta protección frente a la infección por gonorrea y clamidia, pero no contra el VIH ni el herpes simple. Se recomienda usar preservativo si hay dudas sobre posibles infecciones. Las usuarias del diafragma tienen un riesgo mayor de infección de las vías urinarias.

Preservativo masculino

El preservativo masculino, también denominado condón, es uno de los anticonceptivos más antiguos conocidos. Resulta seguro, fácil de usar y está muy extendido. La versión moderna consiste en una vaina de látex o plástico extensible que se ajusta sobre el pene erecto y captura el material eyaculado durante el coito. Se trata del modo más eficaz de prevenir la transmisión de infecciones (VIH incluido) durante las relaciones sexuales y es posible utilizarlo en el coito vaginal, anal y sexo oral. Sin embargo, los preservativos de membrana natural (fabricados a partir de intestino ovino) no previenen las infecciones de transmisión sexual. Los preservativos pueden usarse como protección frente a las infecciones incluso aunque se esté empleando otro método para prevenir embarazos. Si el preservativo se utiliza en exclusividad para la anticoncepción, con el uso típico cerca del 18% de las mujeres tendrán una gestación no intencionada en 1 año. Con vistas a una protección óptima, debe utilizarse un preservativo nuevo en cada acto sexual, y el hombre debe participar activamente en el proceso. Los lubricantes que contienen productos a base de aceite debilitan los preservativos de látex y no deben utilizarse con ellos; los lubricantes a base de agua son seguros. El preservativo masculino no causa efectos secundarios, excepto posible irritación o alergia.

Preservativo femenino

El preservativo femenino, también denominado preservativo interno, es una bolsa blanda y suelta prelubricada con dos anillos de poliuretano flexibles, uno en cada extremo. El

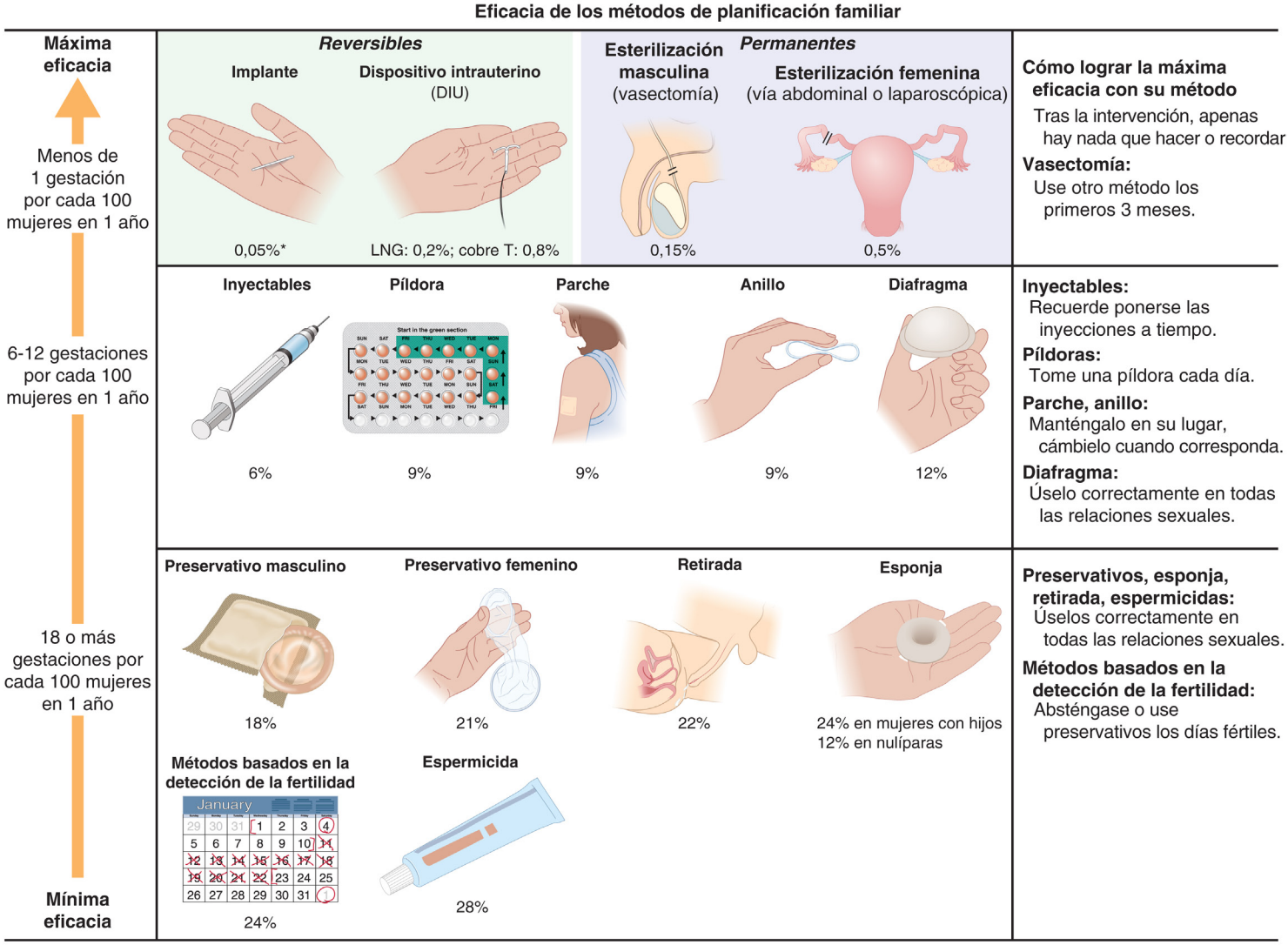

Siempre deben usarse preservativos para reducir el riesgo de infecciones de transmisión sexual.

Otros métodos anticonceptivos

Método lactancia-amenorrea: es un método anticonceptivo temporal muy eficaz.

Anticoncepción urgente: las píldoras anticonceptivas de urgencia o el DIU de cobre tras relaciones sexuales sin protección reducen significativamente el riesgo de gestación.

FIGURA 220-1. Lámina detallada de la eficacia de los métodos de planificación familiar con instrucciones para los usuarios. *Los porcentajes indican el número de cada 100 mujeres que tuvieron una gestación no deseada durante el primer año de uso típico de cada método anticonceptivo. LNG, levonorgestrel. (Adaptado de World Health Organization [WHO] Department of Reproductive Health and Research, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs [CCP], Knowledge for Health Project. *Family Planning: A Global Handbook for Providers.* 2011 updates. Baltimore, Geneva: CCP and WHO; 2011; y Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception.* 2011;83:397-404.)

anillo de menor tamaño situado en el extremo cerrado se inserta en la profundidad de la vagina, creando una barrera al esperma. El anillo más grande permanece fuera de la vagina, cubriendo la vulva y proporcionando más protección. El preservativo femenino puede insertarse antes de comenzar la actividad sexual y permanecer en su lugar más tiempo que el masculino después de la eyaculación. Como el poliuretano es más fuerte que el látex empleado en la mayoría de los preservativos masculinos, es menos probable que el preservativo femenino se rompa. El poliuretano y el látex previenen la transmisión de virus y deberían reducir el riesgo de contagio por el VIH.

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL (ESTEROIDES)

Las hormonas (o derivados/análogos de las hormonas) que se producen de forma natural en el ciclo reproductivo femenino alteran el sistema reproductivo para que no se produzca la ovulación y/o se alteren los factores físicos (p. ej., producción de moco, motilidad tubárica y espesor del endometrio) que aumentan la probabilidad de fecundación o implantación. Todas las formulaciones hormonales modernas se producen a partir de esteroides sintéticos. Las hormonas son una combinación de un estrógeno y un progestágeno o un progestágeno solo. Los anticonceptivos orales son los más utilizados de estos métodos.

Los anticonceptivos orales no causan infertilidad permanente. Sin embargo, tras la interrupción, la tasa de retorno de la fertilidad es ligeramente inferior en las usuarias de anticonceptivos orales que en las que emplean métodos de barrera, pero más rápida que aquellas tratadas con un progestágeno inyectable de 3 meses de duración (Depo-Provera). La obesidad y un índice de masa corporal más alto podrían disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales combinados, pero la reducción absoluta de la eficacia, si la hay, es pequeña.

Desde el punto de vista de la usuaria, las principales diferencias entre estos anticonceptivos son la vía de administración, la duración de la acción, la atención que la usuaria debe prestar a la administración del fármaco y los efectos secundarios. Todos estos métodos son muy eficaces y, si se utilizan de forma sistemática, dan lugar a tasas de embarazo muy bajas. Incluso con el uso típico, están entre los métodos más eficaces, aunque, con la excepción de los implantes, son menos eficaces que la esterilización o el DIU.

En la actualidad, la búsqueda de anticonceptivos hormonales masculinos no ha dado como resultado métodos con suficiente eficacia y seguridad. También se están investigando medicamentos no hormonales, pero actualmente no están disponibles.[8]

Dado que los anticonceptivos hormonales requieren receta médica en EE. UU. y en muchos otros países, algunas mujeres quizás se topen con obstáculos para iniciar o continuar su uso. Las estrategias para mejorar el acceso a estos métodos son la telemedicina y la prestación iniciada por el farmacéutico.[9] En la actualidad se debate si estos productos deberían venderse sin receta, sopesando sus beneficios y sus riesgos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 220-2 FÓRMULAS ANTICONCEPTIVAS ORALES DE USO FRECUENTE

ESTRÓGENOS	PROGESTÁGENOS	COMENTARIOS
REGÍMENES MONOFÁSICOS		
Etinilestradiol, 20 µg	Levonorgestrel, 0,09 mg Levonorgestrel, 0,1 mg Acetato de noretindrona, 1 mg Drospirenona, 3 mg	Véase la precaución relativa a la concentración de potasio sérico*
Etinilestradiol, 30 µg	Levonorgestrel, 0,15 mg Norgestrel, 0,3 mg Acetato de noretindrona, 1,5 mg Desogestrel, 0,15 mg Drospirenona, 3 mg	Véase la precaución relativa a la concentración de potasio sérico*
Etinilestradiol, 35 µg	Noretindrona, 0,4 mg Noretindrona, 0,5 mg Noretindrona, 1 mg Norgestimato, 0,25 mg Diacetato de etinodiol, 1 mg	
Estetrol, 14,2 mg	Drospirenona, 3 mg	Véase la precaución relativa a la concentración de potasio sérico*
REGÍMENES MULTIFÁSICOS (LAS DOSIS VARÍAN SEGÚN LA SEMANA)		
Valerato de estradiol, 1-3 mg	Dienogest, 0-3 mg	
Etinilestradiol, 10 µg	Acetato de noretindrona, 0-1 mg	
Etinilestradiol, 0-20 µg	Desogestrel, 0-0,15 mg	
Etinilestradiol, 20-35 µg	Acetato de noretindrona, 1 mg	
Etinilestradiol, 25 µg	Norgestimato, 0,18-0,25 mg Desogestrel, 0,1-0,15 mg	
Etinilestradiol, 30-40 µg	Levonorgestrel, 0,05-0,125 mg	
Etinilestradiol, 35 µg	Norgestimato, 0,18-0,25 mg Noretindrona, 0,5-1 mg	
REGÍMENES AMPLIADOS DE 91 DÍAS		
Etinilestradiol, 20 µg	Levonorgestrel, 0,1 mg	84 días de la combinación y 7 días de etinilestradiol, 10 µg solo
Etinilestradiol, 20-30 µg	Levonorgestrel, 0,15 mg	84 días de la combinación y 7 días de etinilestradiol, 10 µg solo
Etinilestradiol, 30 µg	Levonorgestrel, 0,15 mg	84 días de la combinación y 7 días de etinilestradiol, 10 µg solo
Etinilestradiol, 30 µg	Levonorgestrel, 0,15 mg	84 días de la combinación y 7 días de comprimidos de placebo
REGÍMENES DE SOLO PROGESTINA		
Ninguno	Noretindrona, 0,35 mg	
Ninguno	Norgestrel, 0,075 mg	
Ninguno	Drospirenona, 4 mg	Véase la precaución relativa a la concentración de potasio sérico*

*No debe utilizarse en pacientes con trastornos que predispongan a la hiperpotasemia. Las personas que reciben un tratamiento diario y prolongado para trastornos o enfermedades crónicas con medicamentos que pueden aumentar la concentración de potasio sérico deben someterse a un control de su cifra de potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento o cuando se inician dichos medicamentos.

Anticonceptivos orales

Los tres tipos principales de formulaciones anticonceptivas orales son las combinaciones de dosis fija, las combinaciones fásicas y un progestágeno diario. Las fórmulas combinadas, las más prescritas y utilizadas, consisten en comprimidos que contienen un estrógeno y un progestágeno (tabla 220-2), que suelen administrarse de forma continua durante 3 semanas. Por lo general, no se toman píldoras hormonales activas durante la cuarta semana. Algunas fórmulas proporcionan comprimidos activos durante 24 días, con 4 días de comprimidos inactivos. Otras formulaciones contienen comprimidos activos durante 84 días seguidos de 7 días sin comprimidos activos o con una dosis baja de estrógeno para permitir la hemorragia por privación.

El endometrio suele empezar a descamarse de 1 a 3 días después de interrumpir la toma de esteroides, lo que provoca una hemorragia por privación que dura habitualmente de 3 a 4 días (y que las usuarias interpretan como sangrado menstrual). La pérdida de sangre uterina con el uso de anticonceptivos orales es de unos 25 ml de media por ciclo, inferior al promedio de 35 ml de los ciclos ovulatorios.

En los anticonceptivos orales combinados se utilizan tres estrógenos (etinilestradiol, valerato de estradiol y estetrol). Estos estrógenos se combinan en las píldoras con un progestágeno, como levonorgestrel o noretindrona. Otro progestágeno, la drospirenona, está estructuralmente relacionado con la espironolactona y se ha formulado como anticonceptivo oral. En EE. UU. también existen formulaciones diarias de solo un progestágeno consistentes en noretindrona, norgestrel o drospirenona; las píldoras de solo un progestágeno con levonorgestrel y desogestrel están aprobadas en otros países.

Los anticonceptivos orales combinados, que contienen tanto estrógenos como progestágenos, inhiben sistemáticamente el aumento súbito de gonadotropinas de mitad del ciclo y, por tanto, impiden la ovulación. Las fórmulas de solo un progestágeno suelen tener una dosis menor de progestágeno que los combinados y no inhiben sistemáticamente la ovulación, aunque se tomen todos los días. Las píldoras solo con progestágenos que contienen desogestrel parecen inhibir la ovulación más constantemente que las de otras formulaciones a base de progestágenos. Tanto los anticonceptivos orales combinados como las fórmulas de solo un progestágeno actúan asimismo sobre el moco del cuello uterino y la motilidad tubárica para interferir en el transporte de los espermatozoides. Los progestágenos también alteran el endometrio, de modo que, si se produce fecundación, es posible que se impida la implantación. Para que se mantenga la eficacia anticonceptiva con las fórmulas combinadas, el intervalo sin píldora debe limitarse a no más de 7 días, un límite que se refuerza con la inclusión de píldoras placebo en el envase para los días sin hormonas. Los anticonceptivos orales combinados de ciclo continuo o ampliado son una opción igualmente segura para las personas que los prefieran.

Efectos secundarios

Los esteroides sintéticos de los anticonceptivos orales pueden causar una serie de efectos secundarios que están directamente relacionados con la dosis y la potencia de los esteroides de la formulación. Los síntomas más frecuentes producidos por el componente estrógeno son náuseas, hipersensibilidad mamaria y retención de líquidos (hinchazón). Los progestágenos tienen el potencial de producir aumento de peso, acné y depresión. Sin embargo, como los estrógenos reducen la producción de sebo, las mujeres con acné notan una mejoría de los síntomas. Una cantidad insuficiente de estrógeno, un exceso de progestágeno o la combinación de ambos causan en ocasiones hemorragias imprevistas (intermenstruales), un problema más frecuente con las fórmulas que contienen 20 µg de estrógeno que con las que contienen de 30 a 35 µg y que aumenta en las mujeres que también fuman cigarrillos. Acortar el intervalo sin píldoras a 3-4 días quizás reduzca la incidencia de hemorragias intermenstruales con las formulaciones bajas en estrógeno.

Los estrógenos sintéticos utilizados en los anticonceptivos orales provocan un aumento de la producción hepática de los factores V, VIII y X y de fibrinógeno, potencialmente aumentando el riesgo de trombosis (v. más adelante) y un aumento de las concentraciones de angiotensinógeno, que puede elevar la presión arterial en algunas usuarias. Debe realizarse un seguimiento de la presión arterial en todas las usuarias de anticonceptivos orales combinados. Las pacientes que desarrollen hipertensión deberán cambiar a un método que no contenga estrógenos. Los progestágenos no afectan a la síntesis de proteínas excepto en que reducen las concentraciones de globulina de unión a hormonas sexuales.

Complicaciones y factores de riesgo

Trombosis

Las mujeres en edad reproductiva que no están embarazadas ni utilizan anticonceptivos orales experimentan trombosis venosa (cap. 68) con una tasa de 1,9-3,7 por 10.000 mujer-años, pero el riesgo relativo 3,5 veces mayor de tromboembolia venosa con los anticonceptivos orales combinados de estrógeno/progesterona sigue siendo inferior al riesgo de trombosis asociado al embarazo.[10] En presencia de un estado de hipercoagulabilidad hereditario (cap. 67), el riesgo de trombosis venosa es varias veces mayor. No se recomienda el cribado de las deficiencias de coagulación antes de que las mujeres empiecen a tomar anticonceptivos orales, a menos que la persona tenga antecedentes personales o familiares significativos de episodios trombóticos. Las mujeres con trastornos trombógenos hereditarios o adquiridos conocidos no deben usar anticonceptivos esteroides con estrógenos en píldoras, anillos ni parches, porque todos ellos tienen efectos trombógenos. Los estudios observacionales sugieren que puede haber un pequeño aumento del riesgo de tromboembolia venosa en las personas que utilizan anticonceptivos orales con los progestágenos más nuevos y menos androgénicos que en el caso de los compuestos a base de levonorgestrel con la misma cantidad de estrógeno.

Infarto de miocardio y accidente cerebrovascular

El infarto de miocardio (caps. 57 y 58) es poco frecuente entre las mujeres en edad reproductiva, con una tasa de aproximadamente 10 por 100.000 persona-años. Los estudios epidemiológicos indican que el uso de anticonceptivos orales de dosis bajas por parte de mujeres no fumadoras sin hipertensión no se asocia a un aumento significativo de la incidencia de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Los anticonceptivos orales combinados no deben prescribirse a mujeres de 35 años o más que fumen cigarrillos.

Cánceres del aparato reproductor

Entre las mujeres que utilizan o han utilizado anticonceptivos orales, el riesgo de cáncer de mama (cap. 183) aumenta en un 20% en comparación con las mujeres que nunca los han utilizado.[11] El riesgo aumenta con una mayor duración del uso, pero los incrementos absolutos son pequeños.[12]

En el caso del cáncer de cuello de útero invasivo o de la neoplasia intraepitelial del cuello uterino (cap. 184), la mayoría de los estudios bien controlados no indican ningún cambio en el riesgo asociado al uso de anticonceptivos orales. En cuanto al cáncer de endometrio, los datos indican que el uso de anticonceptivos orales tiene un efecto protector y que la disminución del riesgo persiste durante muchos años tras la interrupción de los anticonceptivos orales. Este efecto protector, que también está relacionado con la duración del uso, sube desde una reducción del 20% con 1 año de uso a una reducción del 60% con 4 años de uso. El nivel de protección desciende con el tiempo tras dejar de tomarlos.

Los anticonceptivos orales también reducen el riesgo de desarrollar cáncer epitelial de ovario, así como cánceres con bajo potencial maligno. La magnitud de la disminución del riesgo, que está directamente relacionada con la duración del uso de anticonceptivos orales, aumenta desde aproximadamente un 40% de reducción con 4 años de uso hasta aproximadamente un 60% de reducción con 12 años de uso. El efecto protector continúa durante al menos 20 años tras el cese del uso de anticonceptivos orales. Al igual que en el cáncer de endometrio, el efecto protector solo se produce en mujeres con pocos hijos (menos de cuatro), que tienen el riesgo más alto de este tipo de cáncer.

Los datos también apuntan a que los anticonceptivos orales reducen el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (cap. 179) en aproximadamente un 20%, y el riesgo de neoplasias hematológicas también puede ser menor. Los anticonceptivos orales no aumentan el riesgo de cáncer de hígado (cap. 181), y las formulaciones actuales tampoco aumentan el riesgo de desarrollar un adenoma hepatocelular benigno. El uso de anticonceptivos orales no eleva el riesgo de desarrollar melanoma maligno ni adenomas hipofisarios secretores de prolactina.

Contraindicaciones

Los anticonceptivos orales pueden recetarse a la mayoría de las mujeres en edad reproductiva, pero se consideran contraindicaciones absolutas para el uso de anticonceptivos hormonales combinados (categoría 4) el consumo de 15 cigarrillos o más al día a partir de los 35 años, la hipertensión grave, las migrañas con aura y los antecedentes de ateroesclerosis o trombosis venosa (tabla 220-3), entre otras.[13]

Manejo del tratamiento anticonceptivo oral

Si una mujer sana no tiene contraindicaciones para el uso de anticonceptivos orales, no se requiere ni una exploración ginecológica ni mamaria ni ninguna prueba analítica antes de prescribirlos, y es razonable prescribir anticonceptivos orales durante una consulta de telemedicina. Empezar a tomar las pastillas el mismo día de la consulta se asocia a un mejor cumplimiento a largo plazo. No hay razón para interrumpir el uso de anticonceptivos orales a menos que se desee un embarazo. Debido a sus numerosos beneficios para la salud, incluida la reducción del riesgo de cáncer de endometrio y ovario y la inducción de hemorragias uterinas cíclicas regulares, el uso de anticonceptivos orales puede continuarse hasta la menopausia.

Algunos fármacos interfieren clínicamente en la acción de los anticonceptivos orales al inducir enzimas hepáticas que convierten los esteroides en metabolitos más polares y menos activos biológicamente y provocar hemorragias intermenstruales. Estos fármacos incluyen ciertos anticonvulsivos y la rifampicina, entre otros. El uso de anticonceptivos orales junto con fosamprenavir tiene el potencial de provocar una disminución de la eficacia del antirretroviral (v. tabla 220-3).

Una pregunta clínica frecuente es qué hacer si se olvida tomar un comprimido. La recomendación estándar para los ACO combinados es tomar la primera píldora olvidada en cuanto sea posible y el resto de las píldoras en su momento habitual, aunque esto signifique tomar dos el mismo día (descartando posibles píldoras olvidadas adicionales). Si se omiten dos o más píldoras, la píldora omitida más reciente debe tomarse lo antes posible, y las píldoras restantes se tomarán a la hora habitual, incluso si eso significa ingerir dos o más píldoras el mismo día; una anticoncepción fiable requerirá una técnica adicional (p. ej., preservativos) o evitar las relaciones sexuales hasta que se hayan tomado las píldoras durante al menos 7 días consecutivos. Si se omitieron píldoras en la última semana de píldoras hormonales (tercera semana del ciclo), debe omitirse el intervalo sin hormonas y comenzar el nuevo envase al día siguiente; hay que considerar la anticoncepción urgente. Los vómitos y la diarrea durante 48 h como máximo cuentan como una píldora olvidada; si duran más de 48 h, hay que tratarlos como dos o más píldoras olvidadas. En el caso de los ACO exclusivamente con progestágenos de noretisterona, una píldora se considera «olvidada» si se retrasa más de 3 h.

Anticoncepción urgente

La anticoncepción urgente se utiliza para evitar el embarazo tras actos sexuales sin protección.[14] Una formulación de 1.500 µg (1,5 mg) de levonorgestrel en un solo comprimido previene aproximadamente el 85% de los embarazos esperables si se utiliza en las 72 h siguientes al coito (lo ideal es que sea lo antes posible). Otro compuesto aprobado para la anticoncepción urgente es el modulador selectivo del receptor de progesterona acetato de ulipristal administrado en una dosis única de 30 mg; este fármaco es más eficaz que el levonorgestrel y mantiene su eficacia durante 5 días después del coito.[A2] Otra opción es la inserción inmediata de un dispositivo intrauterino de cobre (v. más adelante), que prácticamente elimina el riesgo de gestación. Un estudio aleatorizado reciente descubrió que el DIU de levonorgestrel de 52 mg también era un anticonceptivo urgente eficaz cuando se insertaba en los 5 días siguientes a un coito sin protección.[A3]

Anticonceptivos esteroideos transdérmicos e intravaginales

Parche transdérmico

En EE. UU. existen dos parches anticonceptivos transdérmicos que contienen tanto estrógenos como progestágenos (Xulane y Twirla). El parche Xulane tiene un área de 20 cm^2 y administra 150 µg del progestágeno norelgestromina, el metabolito activo del norgestimato, y 35 µg de etinilestradiol al día. Twirla suministra 120 µg de levonorgestrel y 30 µg de etinilestradiol al día. Los parches pueden colocarse en las nalgas, parte inferior del abdomen, brazo o parte superior del torso (pero no en las mamas). El parche se retira al cabo de 7 días y, a continuación, hay que colocar un nuevo parche en una zona diferente de la piel. Las mujeres que empleen este método usan tres parches consecutivos, 7 días cada uno. Después de quitarse el tercer parche, la mujer espera 7 días antes de empezar el siguiente, imitando así el ciclo anticonceptivo oral combinado de 28 días (21 días hormonales, seguidos de 7 días sin hormonas, durante los cuales se produce la hemorragia por privación). Dado que el parche no requiere atención diaria, el uso continuado es algo mayor para el parche que con los anticonceptivos orales, pero por lo demás la eficacia, los patrones de sangrado, los efectos secundarios y las contraindicaciones son similares. La eficacia del parche puede disminuir en las mujeres que pesan más de 90 kg. Ambos parches están aprobados solo para personas con IMC $< 30\ kg/m^2$.

Anillo intravaginal

Otra opción de anticoncepción hormonal combinada no oral es el anillo vaginal. Este anillo blando y flexible mide 58 mm de diámetro y 4 mm de espesor. Está compuesto por etilvinilacetato y contiene el progestágeno etonogestrel, metabolito principal del desogestrel, y etinilestradiol. El anillo es introducido y retirado por la usuaria. No existe una posición o colocación «incorrecta» del anillo dentro de la vagina. Cada anillo permanece insertado 3 semanas; después de este tiempo se retira 1 semana para permitir la hemorragia por privación. Cada día se liberan del anillo 120 µg de etonogestrel y 15 µg de etinilestradiol, y las hemorragias son infrecuentes con el anillo colocado. La eficacia anticonceptiva, los efectos secundarios y las contraindicaciones son similares a los de los anticonceptivos orales combinados. Las mujeres pueden dejarse puesto el anillo durante las relaciones sexuales o bien retirarlo con seguridad durante 3 h como máximo y después volver a insertarlo. También es posible utilizar tampones simultáneamente con el anillo sin afectar a su eficacia. La FDA ha aprobado recientemente Annovera, un anillo vaginal que se emplea durante 1 año en ciclos de 4 semanas, 3 semanas insertado y 1 semana retirado; este dispositivo libera aproximadamente 13 µg de etinilestradiol y 150 µg del progestágeno acetato de segesterona al día.

Anticonceptivos esteroideos inyectables

Componentes y uso

Aunque en el mundo existen varios tipos de preparados con esteroides inyectables para su uso como anticonceptivos, actualmente el único inyectable disponible en EE. UU. es el acetato de medroxiprogesterona *depot*. Una formulación contiene 150 mg de acetato de medroxiprogesterona *depot* para inyección intramuscular, mientras que otra es una solución de 0,65 ml que contiene 104 mg de acetato de medroxiprogesterona *depot* para administración subcutánea. Ambos deben volver a dosificarse cada 3 meses (es decir, cada 13 semanas). La principal acción anticonceptiva del acetato de medroxiprogesterona *depot* es la inhibición de la ovulación, pero también impide el transporte de los espermatozoides al espesar el moco del cuello uterino. El acetato de medroxiprogesterona *depot* tiene una baja tasa de fracaso de solo el 0,1% a 1 año y el 0,4% a 2 años.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 220-3 CONTRAINDICACIONES DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS Y DE PROGESTÁGENO SOLO SEGÚN LOS CRITERIOS MÉDICOS DE EE. UU. DE ELEGIBILIDAD PARA EL USO DE ANTICONCEPTIVOS*

	ANTICONCEPCIÓN HORMONAL COMBINADA		*ANTICONCEPCIÓN CON PROGESTÁGENO SOLO*	
TRASTORNO	**CONTRAINDICACIÓN RELATIVA (CATEGORÍA 3)**	**CONTRAINDICACIÓN ABSOLUTA (CATEGORÍA 4)**	**CONTRAINDICACIÓN RELATIVA (CATEGORÍA 3)**	**CONTRAINDICACIÓN ABSOLUTA (CATEGORÍA 4)**
Cirugía bariátrica (tipo malabsortivo)	Solo píldoras		Solo píldoras	
Enfermedad de la vesícula biliar, con tratamiento médico	Todos			
Posparto < 42 días con o sin lactancia†	Todos			
Fumadora de 35 años o más				
< 15 cigarrillos al día	Todos			
≥ 15 cigarrillos al día		Todos		
Trombosis venosa profunda (TVP)/embolia pulmonar (EP)‡		Todos		
Trombosis venosa superficial	Todos			
Miocardiopatía periparto		Todos		
Migrañas con aura		Todos		
Trasplante de órganos sólidos (complicado)		Todos		
Mutaciones trombógenas conocidas		Todos		
Hipertensión§		Todos	Solo DMPA	
Cardiopatía isquémica		Todos	Solo DMPA	
Accidente cerebrovascular		Todos	Solo DMPA	
Complicaciones de la diabetes‖				
Nefropatía, retinopatía o neuropatía		Todos	Solo DMPA	
Enfermedad vascular		Todos	Solo DMPA	
Diabetes de > 20 años de duración		Todos	Solo DMPA	
Lupus con anticuerpos antifosfolipídicos positivos		Todos	Todos	
Cirrosis (grave, descompensada)		Todos	Todos	
Tumores hepáticos (adenoma hepatocelular o hepatoma)		Todos	Todos	
Cáncer de mama, actual		Todos		Todos
Cáncer de mama, pasado y sin pruebas de enfermedad durante 5 años	Todos		Todos	
Interacciones farmacológicas				
Ciertos antiepilépticos (fenitoína, carbamacepina, barbitúricos, primidona, topiramato y oxcarbacepina)¶	Todos		Solo píldoras	
Lamotrigina**	Solo píldoras			
Rifampicina o rifabutina¶	Todos		Solo píldoras	
Fosamprenavir	Todos			

*Esta es una lista parcial. Para conocer la lista completa de contraindicaciones de cada método anticonceptivo, véase https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mmwr/mec/summary.html.
†El posparto < 21 días es una contraindicación de categoría 4 para la anticoncepción hormonal combinada.
‡La trombosis venosa profunda/embolia pulmonar puede ser una contraindicación de categoría 3 o 4 para la anticoncepción hormonal combinada, dependiendo de los riesgos de TVP/EP recurrentes.
§Según la cifra de presión arterial, la hipertensión puede ser una contraindicación de categoría 3 o 4 para la anticoncepción hormonal combinada.
‖Las complicaciones de la diabetes pueden ser una contraindicación de categoría 3 o 4 para la anticoncepción hormonal combinada, dependiendo de la gravedad de los síntomas.
¶Estos medicamentos tienen el potencial de reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales combinados y de los anticonceptivos orales con solo progestágeno.
**Los anticonceptivos orales combinados reducen la eficacia de la lamotrigina.
DMPA, acetato de medroxiprogesterona *depot*.

Efectos secundarios

Con ambos preparados, las concentraciones medias de estradiol endógeno permanecen por encima del intervalo posmenopáusico (40-60 pg/ml) y no se producen síntomas de déficit de estrógenos. La densidad mineral ósea puede disminuir durante su uso, pero todas las pérdidas óseas son temporales y revierten tras dejar de recibir el acetato de medroxiprogesterona *depot*.

El principal efecto secundario del acetato de medroxiprogesterona *depot* es la interrupción completa del ciclo menstrual. Dado que esta formulación solo contiene un progestágeno, no se mantiene la integridad del endometrio y suelen producirse ligeras hemorragias uterinas a intervalos irregulares e impredecibles. A medida que aumenta la duración del tratamiento, la incidencia de hemorragias frecuentes disminuye de forma constante y la incidencia de amenorrea aumenta de forma constante; tras 2 años de uso, aproximadamente el 70% de las usuarias son amenorreicas. Tras la interrupción de este fármaco es posible que los ciclos ovulatorios regulares no se reanuden hasta pasados 12 meses, lo que puede retrasar el retorno a la fertilidad. Puesto que el motivo principal para suspender todos los anticonceptivos inyectables con progestágenos son las irregularidades menstruales, se han desarrollado varios inyectables con estrógeno y progestágeno combinados que se administran una vez al mes y producen hemorragias por privación regulares, pero no están comercializados en EE. UU.

La mayoría de las usuarias de acetato de medroxiprogesterona *depot* aumentan entre 1,5 y 4 kg en su primer año de uso y siguen ganando peso después. Dado que los preparados de acetato de medroxiprogesterona *depot* no contienen estrógenos, su uso no provoca hipertensión ni tromboembolia. El acetato de medroxiprogesterona *depot* se asocia a una reducción de las crisis en las mujeres con epilepsia, así como a una disminución de las crisis de dolor en aquellas con drepanocitosis.

Implantes subdérmicos

Componentes y uso

El único implante subdérmico existente actualmente en EE. UU. es Nexplanon, que consiste en una sola varilla de etilvinilacetato de 4 cm por 2 mm con 68 µg de etonogestrel, el metabolito activo del desogestrel.[15] Aunque se ha aprobado para 3 años de uso, las pruebas indican que proporciona una anticoncepción eficaz durante 5 años. La varilla, que se presenta en un insertador de trocar metálico desechable, no requiere incisión cutánea para su inserción, pero sí para su extracción. La ovulación se inhibe por las concentraciones de etonogestrel circulantes, y tres estudios clínicos de gran tamaño no comunicaron ninguna gestación. Al igual que sucede con otros implantes de progestágenos exclusivamente, las hemorragias irregulares son el efecto secundario más frecuente. Dado que la eficacia no depende de la usuaria, las tasas de fallo de uso típico y de uso perfecto son idénticas y muy bajas, por lo que este método es esencialmente tan eficaz como los DIU y la esterilización. Otro implante subdérmico, Jadelle, consta de dos varillas de 4,3 cm, cada una de las cuales contiene 75 mg de levonorgestrel y está aprobado para 5 años de anticoncepción; aún no está comercializado en EE. UU.

DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS

Las dos opciones de anticoncepción intrauterina existentes en EE. UU. son el DIU de cobre y el sistema intrauterino de levonorgestrel. Ambos métodos son extremadamente eficaces, con tasas de fracaso inferiores al 1% con el uso perfecto y típico.

El DIU de cobre T380A, cuyo uso está aprobado en EE. UU. por un período de hasta 10 años, mantiene sus altos niveles de eficacia durante al menos 12. El sistema intrauterino de 52 mg de levonorgestrel, aprobado para 5 o 6 años de uso, mantiene su eficacia 7 años como mínimo. Este último dispositivo libera una dosis de aproximadamente 20 µg de levonorgestrel en la cavidad endometrial cada día, provocando así la atrofia del revestimiento endometrial y reduciendo notablemente la cuantía de hemorragia uterina. Dos DIU más nuevos que contienen levonorgestrel son más pequeños y están diseñados para ser utilizados por mujeres nulíparas; un dispositivo de 19,5 mg está aprobado para 5 años de uso y otro de 13,5 mg para 3 años.

El mecanismo de acción principal del DIU de cobre es espermicida. Este efecto está causado por una respuesta leucocítica local producida por el cobre, así como el DIU de plástico. El DIU liberador de levonorgestrel actúa principalmente impidiendo el transporte de espermatozoides a través del moco del cuello uterino, evitando así la fecundación del óvulo. Además, algunas mujeres no ovulan debido a la absorción sistémica del levonorgestrel. Tras la retirada de ambos tipos de DIU, la reacción inflamatoria desaparece rápidamente y la fertilidad se restablece en muy poco tiempo.

La diferencia principal entre los dos DIU es el patrón de hemorragia menstrual. Con el DIU de cobre, las mujeres siguen teniendo por lo general un período menstrual regular, que puede asociarse con más dolor y hemorragias más abundantes. Con el sistema intrauterino de levonorgestrel, las hemorragias irregulares son frecuentes en los primeros 4-6 meses de uso, pero después la mayoría de las mujeres desarrollan amenorrea, sobre todo con los dispositivos que contienen 52 mg de levonorgestrel.

Ambos DIU son sencillos de insertar por clínicos formados. No se necesitan pruebas especiales de rutina antes de la inserción y, si se tiene la certeza razonable de que la mujer no está embarazada, el DIU puede insertarse el mismo día en que la paciente lo solicite. Es posible insertar el DIU con seguridad inmediatamente después de un parto o aborto, aunque la tasa de expulsión es ligeramente mayor.[A16]

Casi todas las mujeres, incluidas las nulíparas y las jóvenes, se consideran buenas candidatas para el DIU. Sin embargo, los DIU están contraindicados en mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica activa, cervicitis purulenta, hemorragia uterina inexplicable o hepatopatía, así como en aquellas que presenten anomalías anatómicas uterinas. Los DIU también están relativamente contraindicados en mujeres con antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica, cáncer de cuello de útero o cáncer uterino, o que no puedan acceder a consultas de seguimiento. El DIU de cobre también está relativamente contraindicado en mujeres con antecedentes de menorragia o dismenorrea grave.

La perforación uterina es una complicación infrecuente de la inserción del DIU: se produce en menos del 0,1% de los casos. La expulsión espontánea del DIU tras su colocación también es infrecuente y sucede en menos del 5% de las usuarias. Si existe la sospecha clínica de cervicitis, debe realizarse una prueba de clamidia y gonorrea (cap. 264) y retrasar la inserción hasta obtener resultados negativos. No se recomiendan los antibióticos universalmente con la inserción del DIU.

El desarrollo de salpingitis aguda más de 1 mes después de la inserción del DIU se debe a la infección por un patógeno de transmisión sexual y no está relacionado con la presencia del dispositivo. Todas las infecciones del aparato genital superior relacionadas con el DIU se producen únicamente durante el proceso de inserción.

ANTICONCEPCIÓN PERMANENTE

La anticoncepción permanente, también conocida como esterilización (ligadura de trompas para las mujeres y vasectomía para los hombres), es el método anticonceptivo más utilizado por las parejas en EE. UU. La esterilización femenina se realiza por vía transabdominal, como en el momento del parto por cesárea; a través de una incisión de minilaparotomía inmediatamente después del parto; o por vía laparoscópica. La ligadura de trompas laparoscópica puede realizarse en régimen ambulatorio. El uso de la salpingectomía,[A4] que también es segura y eficaz, está aumentando debido a una reducción teórica del riesgo de cáncer de ovario.

La vasectomía es una intervención ambulatoria sencilla que se realiza con anestesia local. La función sexual no se ve afectada por la vasectomía. Existen programas de apoyo a los servicios anticonceptivos para mujeres con ingresos bajos, pero a menudo es más difícil para los hombres con ingresos bajos acceder a la vasectomía.

ABORTO PROVOCADO FARMACOLÓGICO (O MÉDICO)

La mifepristona (un modulador selectivo del receptor de progesterona) se utiliza en todo el mundo para la interrupción médica del embarazo. La ficha técnica aprobada por la FDA de la mifepristona describe un régimen en combinación con misoprostol (análogo sintético de la prostaglandina $_{E1}$) en forma de comprimido de 200 mg de mifepristona tomado por vía oral seguido de 24 a 48 h después por cuatro comprimidos de 200 µg de misoprostol (800 µg en total) insertados en la boca (entre la encía y la mejilla) para la interrupción de gestaciones tempranas del primer trimestre.[17] También es posible utilizar el misoprostol por otras vías (sublingual y vaginal). Este tratamiento está aprobado para la interrupción del embarazo hasta 70 días después del último período menstrual; los datos científicos publicados apoyan el uso no indicado en la ficha técnica en todo el primer trimestre, y pueden utilizarse regímenes modificados toda la gestación.

El tratamiento con este régimen abortivo tiene un gran éxito, con aproximadamente un 97% de eficacia en el primer trimestre temprano (definida como fin de la gestación sin otra intervención que los medicamentos). Su eficacia es ligeramente mayor si se usa a edades gestacionales más tempranas. Los principales efectos secundarios son los retortijones uterinos y las hemorragias (que son, de hecho, los efectos principales esperables del tratamiento), así como casos menos frecuentes de náuseas, vómitos y diarrea. Los acontecimientos adversos graves, que se producen en aproximadamente el 0,3% de los casos, se dividen en dos grandes grupos: consecuencias de una hemorragia excesiva (p. ej., transfusión de sangre y/o finalización quirúrgica del aborto) o infección, que es aún más infrecuente. El riesgo de muerte en las usuarias de este método es del 0,00063%, 14 veces menos que el riesgo asociado con un recién nacido vivo. Este tratamiento se puede suministrar en régimen completamente ambulatorio y por este motivo lo utilizan muchos tipos de profesionales, como médicos de familia e internistas, matronas, asistentes médicos y profesionales de enfermería. Las normas de prestación de servicios han evolucionado con la experiencia para permitir un tratamiento más centrado en la paciente, en el que las usuarias deciden dónde estar cuando toman la medicación y con quién.

En EE. UU., la FDA exigió originalmente que la mifepristona fuera dispensada directamente por un profesional sanitario. Durante la emergencia de salud pública del COVID-19, la FDA suspendió temporalmente el requisito de dispensación en persona y permitió a los profesionales enviar los medicamentos por correo a las pacientes o utilizar una farmacia de venta por correo. En el momento de escribir estas líneas, la FDA ha hecho permanente ese cambio. Esta política permite el uso de la telemedicina para proporcionar el aborto farmacológico sin una consulta en persona. Los servicios innovadores que utilizan menos pruebas previas al aborto y envían los fármacos directamente a la usuaria han obtenido una gran aceptación por parte de las pacientes y buenos resultados en cuanto a seguridad y eficacia.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Lindh I, Othman J, Hansson M, et al. New types of diaphragms and cervical caps versus older types of diaphragms and different gels for contraception: a systematic review. *BMJ Sex Reprod Health*. 2021;47:e12.

A2. Shen J, Che Y, Showell E, et al. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:CD001324.

A3. Turok DK, Gero A, Simmons RG, et al. Levonorgestrel vs. copper intrauterine devices for emergency contraception. *N Engl J Med*. 2021;384:335-44.

A4. Mills K, Marchand G, Sainz K, et al. Salpingectomy vs tubal ligation for sterilization: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224:258-265.e4.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Woodhams EJ, Gilliam M. Contraception. *Ann Intern Med*. 2019;170:ITC18-32.
2. Teal S, Edelman A. Contraception selection, effectiveness, and adverse effects: a review. *JAMA*. 2021;326:2507-18.
3. Nelson HD, Cantor A, Jungbauer RM, et al. Effectiveness and harms of contraceptive counseling and provision interventions for women. *Ann Intern Med*. 2022;175:980-93.
4. Daniels K, Abma JC. Current contraceptive status among women aged 15-49: United States. *NCHS Data Brief*. 2017-2019;2020:1-8.
5. Thirumalai A, Amory JK. Emerging approaches to male contraception. *Fertil Steril*. 2021;115:1369-76.
6. Bonnington A, Dianat S, Kerns J, et al. Society of Family Planning clinical recommendations: contraceptive counseling for transgender and gender diverse people who were female sex assigned at birth. *Contraception*. 2020;102:70-82.
7. Cahill EP, Kaur S. Advances in contraception research and development. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2020;32:393-8.
8. Amory JK. Development of novel male contraceptives. *Clin Transl Sci*. 2020;13:228-37.
9. Eckhaus LM, Ti AJ, Curtis KM, et al. Patient and pharmacist perspectives on pharmacist-prescribed contraception: a systematic review. *Contraception*. 2021;103:66-74.
10. LaVasseur C, Neukam S, Kartika T, et al. Hormonal therapies and venous thrombosis: considerations for prevention and management. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;6:e12763.
11. Barriga P, Vanhauwaert P, Porcile A. Hormonal contraception and risk of breast cancer: a critical look. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35:460-2.
12. Bonfiglio R, Di Pietro ML. The impact of oral contraceptive use on breast cancer risk: state of the art and future perspectives in the era of 4P medicine. *Semin Cancer Biol*. 2021;72:11-8.
13. Lindley KJ, Teal SB. Contraception in women with cardiovascular disease. *JAMA*. 2022;328:577-8.
14. Salcedo J, Cleland K, Bartz D, Bahamondes MV, et al. Society of family planning clinical recommendation: emergency contraception. *Contraception*. 2023;109958.
15. Baker CC, Creinin MD. Long-acting reversible contraception. *Obstet Gynecol*. 2022;140:883-97.
16. Averbach SH, Ermias Y, Jeng G, et al. Expulsion of intrauterine devices after postpartum placement by timing of placement, delivery type, and intrauterine device type: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223:177-88.
17. Medication abortion up to 70 days of gestation: ACOG practice bulletin summary, number 225. *Obstet Gynecol*. 2020;136:855-8.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

221 PROBLEMAS MÉDICOS EN LA GESTACIÓN

CATHERINE Y. SPONG Y DAVID B. NELSON

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

En EE. UU. hay más de 70 millones de mujeres en edad reproductiva, y de estas, las que se quedan embarazadas lo hacen cada vez a una edad más tardía. La edad media era de 27,1 años en 2020, frente a los 23 años de 1994. La gestación, que siempre ha servido como prueba de estrés para la salud de la mujer, se está convirtiendo ahora en un reto aún mayor, ya que las mujeres, especialmente las no blancas (e-fig. 221-1), lo experimentan con más trastornos médicos concomitantes subyacentes que pueden agravarse durante el embarazo o en el momento del parto.[1,2] La complicación más frecuente es la hemorragia, que representa alrededor del 75% de los casos de morbilidad materna grave en EE. UU.[3] Sin embargo, otros trastornos que se asocian significativamente con una morbilidad y mortalidad maternas graves (e-fig. 221-2) son hipertensión, diabetes, miocardiopatía periparto, enfermedad tromboembólica, sepsis (con más frecuencia por pielonefritis), suicidio, hígado graso agudo de la gestación y tormenta tiroidea.

PRINCIPIOS GENERALES

Debido a los cambios fisiológicos de la gestación, las concentraciones maternas de fármacos (y, por tanto, la exposición embriofetal) se ven alteradas con respecto al estado no gestante. Los cambios fisiológicos consisten en alteraciones en las proteínas de unión circulantes, el volumen de distribución, el gasto cardíaco, el tránsito digestivo y la absorción, el metabolismo hepático y el aclaramiento renal (fig. 221-1 y tabla 221-1). A pesar de estas diferencias, no es apropiado dejar de realizar una intervención indicada, o necesaria, simplemente por el embarazo o la lactancia. Un asesoramiento exhaustivo, que incluya tanto al ginecólogo como a los expertos médico-quirúrgicos, y una toma de decisiones compartida son fundamentales para comprender no solo los riesgos teóricos, sino también los beneficios, las indicaciones y las alternativas.

Las mujeres que inician el embarazo con problemas médicos tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones, como parto prematuro, preeclampsia, retraso del crecimiento fetal, mortinatos y morbilidad materna. Como norma general, si se optimiza el estado médico antes de la concepción (tabla 221-2), disminuye el riesgo de complicaciones para la madre y el feto.[4] Muchos trastornos médicos afectan al desarrollo fetal, por lo que mejorar el acceso a la asistencia antes de la concepción o después del parto para intervenir en los nacimientos debe ser una prioridad y convertirse en un eje central de la política sanitaria y la defensa de los derechos. Por ejemplo, la hiperglucemia en el primer trimestre en mujeres diabéticas se asocia a embriopatía diabética, manifestada por anencefalia, microcefalia, cardiopatía congénita, anomalías renales y regresión caudal (fig. 221-2).[5] Dado que la organogenia se produce en las primeras 8 semanas de gestación, el control glucémico (cap. 210) debe optimizarse antes de la concepción, con el objetivo de alcanzar una concentración de hemoglobina A_{1c} inferior a 6,0. El control óptimo de otras enfermedades, como el lupus eritematoso sistémico (cap. 245), mejora el desenlace de la gestación si la concepción se produce mientras la enfermedad está en remisión.

Fármacos

Para la mayoría de los trastornos médicos, el tratamiento de las mujeres que desean quedarse embarazadas o lo están no difiere del habitual, salvo en lo que se refiere a evitar fármacos que se sabe que no son seguros para el feto o a situaciones en las que se sustituyen fármacos de seguridad desconocida por otros de seguridad demostrada. El tratamiento de todas las mujeres en edad fértil debe evitar los medicamentos conocidos por su asociación con un desarrollo fetal anómalo (tabla 221-3), a menos que se garanticen métodos anticonceptivos adecuados (cap. 220).

Exposición a la radiación

Las radiografías pueden provocar una reacción electroquímica que dañe los tejidos (cap. 18), con la consiguiente pérdida de la gestación, restricción del crecimiento fetal, malformaciones congénitas, microcefalia o discapacidad intelectual. Es importante destacar que el impacto de la radiación en el feto depende de la edad gestacional.[6] Por debajo de una dosis umbral (0,05 Gy o 5 rad), la radiación no supone ningún riesgo, y el umbral para las malformaciones macroscópicas es de unos 0,2 Gy (20 rad). El diagnóstico por imagen no debe denegarse si es necesario para el diagnóstico, pero hay que consultar a un experto y asesorar a las pacientes sobre los riesgos y beneficios. Las directrices ya no exigen la verificación del estado de gestación para las radiografías que no exponen directamente la pelvis (tabla 221-4).

TABLA 221-1 CAMBIOS FISIOLÓGICOS NORMALES EN EL EMBARAZO

CARDÍACOS
Aumento del gasto cardíaco en un 40%
Aumento del volumen sanguíneo en un 30-50%
Aumento de la frecuencia cardíaca en 10-20 latidos/min
Descenso de la presión arterial en 10-15 mmHg
Modificaciones del ECG en relación con el ensanchamiento del tórax, dextrorrotación cardíaca y elevación del diafragma
PULMONARES
Hiperemia de vías respiratorias altas e hiperactividad glandular que aumentan el edema y la friabilidad
Congestión nasal, rinitis gestacional, ronquidos
Dificultad para el manejo de las vías respiratorias e intubación fallida
Aumento de la ventilación por minuto (debido al aumento del volumen corriente, no de la frecuencia respiratoria, que se mantiene sin cambios), que provoca alcalosis respiratoria relativa (pH 7,4-7,45)
PaO_2 100-105 mmHg
$PaCO_2$ 28-32 mmHg
RENALES
Aumento de la FG hasta 150-180 ml/min/1,73 m^2
Concentración de creatinina sérica < 0,8 mg/dl
Aumento de la excreción renal de bicarbonato, que limita la capacidad de tamponamiento en pacientes que desarrollan acidosis
Descenso de la presión oncótica
ALTERACIÓN DE LA FARMACOCINÉTICA
Aumento de la eliminación renal y hepática de fármacos
Alteración de la absorción
Alteración de la unión a proteínas
Aumento del volumen de distribución

Estos cambios fisiológicos suelen progresar a lo largo de la gestación.
ECG, electrocardiograma; FG, filtración glomerular.
Tomado de Rosene-Montella K. Common medical problems in pregnancy. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. 26th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2020.

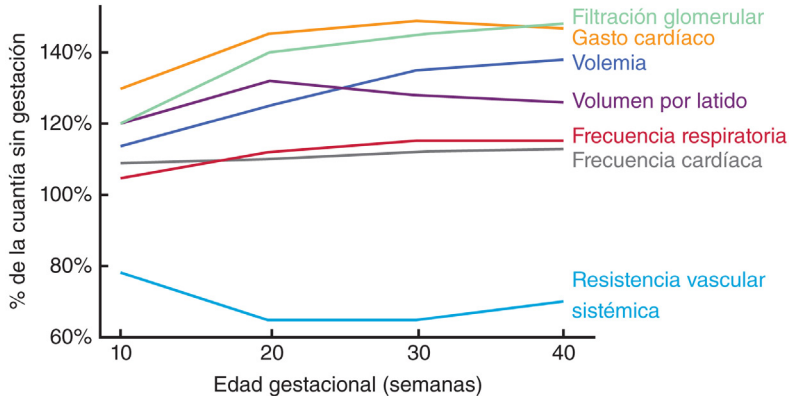

FIGURA 221-1. Cambios fisiológicos asociados al embarazo en comparación con la mujer no embarazada.

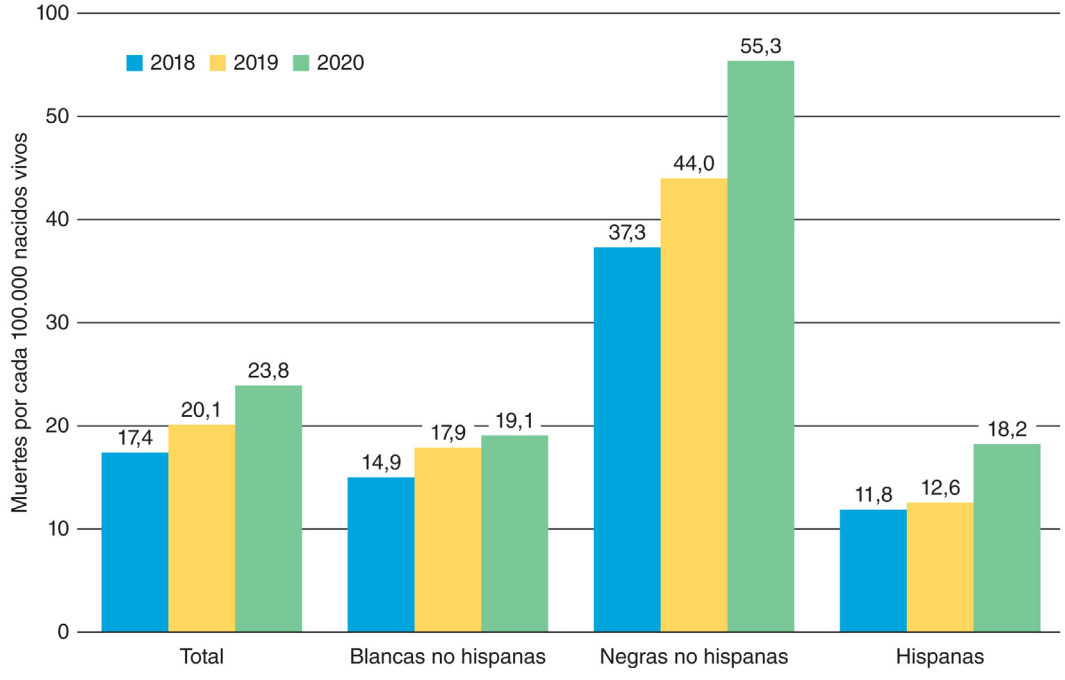

E-FIGURA 221-1. Tasas de mortalidad materna (por cada 100.000 nacidos vivos) según la raza/etnia en EE. UU., 2018-2020. (Adaptado de Hoyert DL. Maternal mortality rates in the United States, 2020. NCHS Health E-Stats. 2022. https://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/maternal-mortality/2020/E-stat-Maternal-Mortality-Rates-2022.pdf. Acceso el 13 de marzo de 2022.)

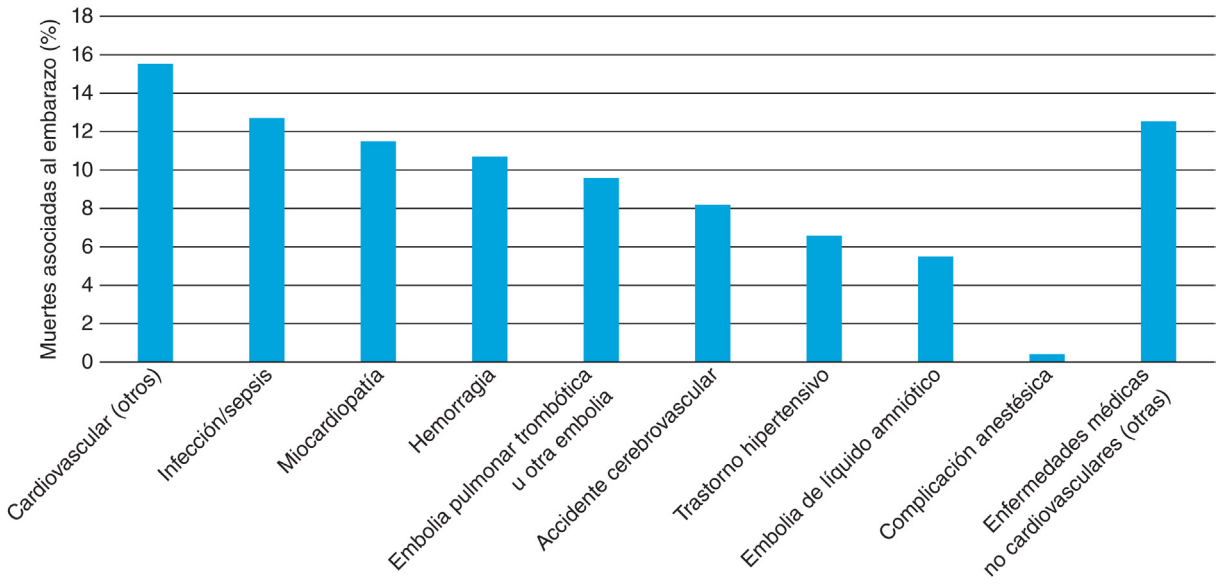

E-FIGURA 221-2. Causas de muerte relacionadas con el embarazo en EE. UU., 2014-2017. (Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention Pregnancy Mortality Surveillance System. https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternal-mortality/pregnancy-mortality-surveillance-system.htm. Acceso el 18 de noviembre de 2021.)

TABLA 221-2 INTERVENCIONES PRECONCEPCIONALES PARA PACIENTES CON ENFERMEDADES MÉDICAS

DIABETES MELLITUS DE TIPO 1 Y TIPO 2
Insistir en la importancia de la hemoglobina A_{1c} antes de la concepción
Evaluar las complicaciones microvasculares
Obtener la remisión de la retinopatía proliferativa
Comentar la contraindicación del inhibidor de la ECA en el embarazo
Suspender las tiazolidinadionas y las estatinas
Valorar el paso al tratamiento con insulina de pacientes diabéticas de tipo 2 que reciben fármacos orales, a menos que se utilice metformina para inducir la ovulación en el SOP
Comentar la necesidad probable de reducir la dosis de insulina en el primer trimestre
ENFERMEDAD TIROIDEA
Cribado de hipotiroidismo en mujeres de riesgo
Normalizar la TSH y la T_4 libre antes del embarazo
Aconsejar a las mujeres que toman levotiroxina sobre la necesidad de aumentar la dosis poco después de la concepción
Diagnosticar la causa del hipertiroidismo y valorar el tratamiento ablativo si hay una enfermedad de Graves que requiera dosis altas de PTU
HIPERTENSIÓN CRÓNICA/ENFERMEDAD RENAL
Descartar causas secundarias de hipertensión, si procede
Valorar el grado de las lesiones de órganos dianas
Cuantificar la FG y la proteinuria
Hablar de los fármacos de elección para la hipertensión y sustituir el inhibidor de la ECA
Comentar el riesgo de preeclampsia superpuesta y el uso de ácido acetilsalicílico en dosis bajas en mujeres con riesgo importante de preeclampsia
ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA
Valorar la evaluación de posibles trombofilias congénitas o adquiridas en mujeres con antecedentes de TEV o desenlaces obstétricos adversos, o antecedentes familiares
Comentar el riesgo de usar warfarina en la gestación, la necesidad de retirar la warfarina a las 4-6 semanas de gestación y la conversión a heparina no fraccionada o de bajo peso molecular
Comentar las alternativas a los anticonceptivos orales combinados
EPILEPSIA
Determinar si se pueden retirar los fármacos antiepilépticos
Valorar la monoterapia con el fármaco más eficaz en la dosis más baja posible
Prescribir folatos en dosis de 1-4 mg/día
Comentar la posible ineficacia de los anticonceptivos en dosis bajas si se utilizan fenobarbital, fenitoína o carbamacepina
Valorar la retirada de valproato
CARDIOPATÍA
Obtener un ecocardiograma basal si se sospecha enfermedad congénita, lesión estenótica o hipertensión pulmonar
Evaluar la arteriopatía coronaria en mujeres con varios factores de riesgo
ASMA
Verificar el plan de acción para el asma de la paciente y el uso del espirómetro
Comentar la seguridad relativa de todos los medicamentos utilizados para el asma, excepto los modificadores de los leucotrienos
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y ENFERMEDAD AUTOINMUNITARIA
Evaluar la enfermedad renal y cardiopulmonar y la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos, anti-Ro y anti-La
Evitar el embarazo si la enfermedad está activa
Comentar la seguridad relativa de la mayoría de los inmunodepresores

ECA, enzima conversora de la angiotensina; FG, filtración glomerular; PTU, propiltiouracilo; SOP, síndrome del ovario poliquístico; T_4, tiroxina; TEV, tromboembolia venosa; TSH, hormona estimuladora de la tiroides.

Tomado de Rosene-Montella K, Keely EJ, Lee RV, Barbour LA, eds. *Medical Care of the Pregnant Patient*. 2nd ed. Philadelphia: ACP Press/American College of Physicians; 2008.

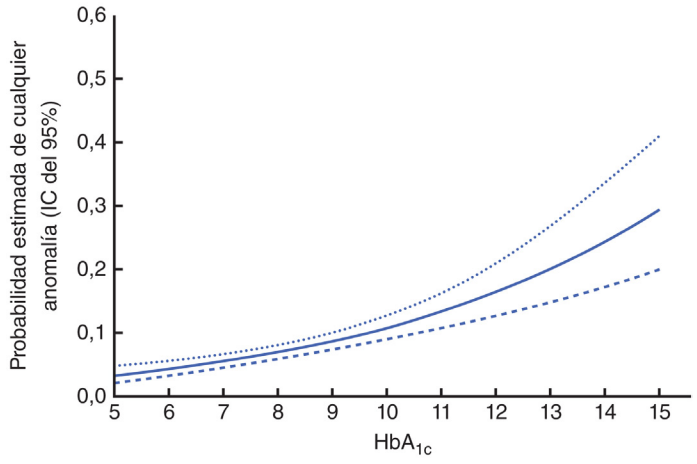

FIGURA 221-2. Probabilidad de cualquier anomalía fetal con cifras crecientes de hemoglobina A_{1c} materna en el momento de la presentación para la atención prenatal. IC, intervalo de confianza. (Adaptado de Martin RB, Duryea EL, Ambia A, et al. Congenital malformation risk according to hemoglobin A_{1c} values in a contemporary cohort with pregestational diabetes. *Am J Perinatol.* 2021;38:1217-1222.)

TABLA 221-3 MEDICAMENTOS QUE DEBEN EVITARSE EN MUJERES EN EDAD FÉRTIL QUE DESEAN QUEDARSE EMBARAZADAS

Ácido valproico
Antagonistas de los receptores de la angiotensina
Antagonistas de los receptores de la endotelina: bosentán, ambrisentán, macitentán
Ciclofosfamida
Danazol
Doxiciclina
Efavirenz
Fenitoína
Inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina
Leflunomida
Metotrexato
Micofenolato mofetilo
Radioyodo
Retinoides: isotretinoína, acitretina, bexaroteno
Ribavirina
Tamoxifeno
Trastuzumab
Warfarina (excepto durante el segundo y tercer trimestres en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas)

TABLA 221-4 TÉCNICAS DE IMAGEN Y VERIFICACIÓN DEL EMBARAZO

NO SE REQUIERE VERIFICACIÓN DE EMBARAZO	SE REQUIERE VERIFICACIÓN DE EMBARAZO
Radiografía de tórax	Técnicas intervencionistas radioscópicas del abdomen o la pelvis
Radiografía de extremidades	Angiografía diagnóstica del abdomen o la pelvis
Examen diagnóstico de cabeza/cuello	Histerosalpingografía
Mamografía	Protocolos de TC de dosis estándar del abdomen o la pelvis
Tomografía computarizada fuera del abdomen o la pelvis (excepto cadera)	Medicina nuclear diagnóstica PET/TC

TC, tomografía computarizada; PET, tomografía por emisión de positrones.

Adaptado de American College of Radiology. ACR–SPR practice parameter for imaging pregnant or potentially pregnant adolescents and women with ionizing radiation. https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/Pregnant-Pts.pdf. Acceso el 18 de noviembre de 2021.

Resultados de las pruebas analíticas

Los cambios fisiológicos del embarazo alteran el intervalo normal de muchos valores de laboratorio (v. «Apéndice»). Por ejemplo, el aumento del volumen plasmático en relación con el volumen de eritrocitos provoca una anemia fisiológica y disminuciones por dilución de las concentraciones sanguíneas de albúmina, creatinina y plaquetas. En comparación, las cifras de leucocitos, especialmente los neutrófilos, y de colesterol y fibrinógeno aumentan a lo largo de la gestación (tabla 221-5).[7]

Reanimación cardiopulmonar

Cuando está clínicamente indicada, la reanimación cardiopulmonar (RCP; cap. 50) en una gestante es esencial tanto para la salud materna como para la fetal. Dado que la parada cardíaca suele acompañarse de urgencias obstétricas, como la embolia de líquido amniótico (cap. 68), conocer la influencia de la gestación sobre una reanimación eficaz es fundamental para optimizar los resultados. La embarazada corre un mayor riesgo de hipoxemia y el útero grávido provoca compresión aortocava en decúbito supino. Además, el útero grávido eleva el diafragma, lo que disminuye la capacidad residual funcional entre un 10 y un 25%. Debe iniciarse inmediatamente una RCP estándar de alta calidad, es decir, sin cambios en la ubicación de las manos, la profundidad y el ritmo de compresión, junto con desplazamiento manual del útero a la izquierda continuo (e-fig. 221-3) si se palpa el útero en el ombligo o por encima de este. El desplazamiento manual del útero a la izquierda permite realizar compresiones torácicas óptimas al tiem-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



E-FIGURA 221-3. Técnica de desplazamiento uterino para limitar la compresión aortocava durante el intento de reanimación materna con reanimación cardiopulmonar de alta calidad. (Foto por cortesía del Dr. David B. Nelson.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 221-5 VALORES DE LABORATORIO SELECCIONADOS EN EL EMBARAZO SEGÚN EL TRIMESTRE EN COMPARACIÓN CON LAS MUJERES NO EMBARAZADAS

	1.er TRIMESTRE	2.° TRIMESTRE	3.er TRIMESTRE	NO EMBARAZADA
Hematocrito (%)	31,0-41,0	30,0-39,0	28,0-40,0	35,4-44,4
Plaquetas ($\times 10^9$/l)	174-391	155-409	146-429	165-415
Albúmina (g/dl)	3,1-5,1	2,6-4,5	2,3-4,2	4,1-5,3
Fibrinógeno (mg/dl)	244-510	291-538	373-619	233-496
Fosfatasa alcalina (U/l)	17-88	25-126	38-229	33-96
Colesterol (mg/dl)	141-210	176-299	219-349	< 200
Creatinina (mg/dl)	0,4-0,7	0,4-0,8	0,4-0,9	0,5-0,9

Adaptado de Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol.* 2009;114:1326-1331.

po que reduce la compresión aortocava. Si los esfuerzos de reanimación no tienen éxito, hay que proceder al parto por cesárea *perimortem* en un plazo de 4 min para minimizar el daño neurológico fetal y mejorar las iniciativas de reanimación materna. El parto debe realizarse en el lugar de la reanimación materna, con los trabajos de reanimación en curso, en lugar de trasladar a la madre a un lugar de parto distinto.

TRASTORNOS MÉDICOS DE LA GESTACIÓN

TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DE LA GESTACIÓN

Los trastornos hipertensivos de la gestación se dividen en cuatro tipos distintos: 1) hipertensión crónica; 2) preeclampsia y eclampsia; 3) hipertensión gestacional, y 4) preeclampsia superpuesta a la hipertensión crónica.

HIPERTENSIÓN CRÓNICA PREEXISTENTE

DEFINICIÓN

La hipertensión crónica en la gestación es aquella que estaba presente antes del embarazo, se diagnostica antes de las 20 semanas de gestación o durante el embarazo y no se resuelve tras el parto. El umbral para definir la hipertensión crónica en la gestación está cambiando, pero datos recientes apuntan a la cifra de 140/90 mmHg en lugar de la definición anterior de una presión arterial sistólica de hasta 160 mmHg o una diastólica de 100 mmHg como máximo.

EPIDEMIOLOGÍA

La hipertensión crónica está presente en el 0,9 al 1,5% de las mujeres embarazadas cuando se utiliza la definición actual de 140/90 mmHg en la gestación y puede provocar una morbilidad y mortalidad materna, fetal y neonatal significativa, especialmente en el contexto de preeclampsia sobreañadida. De hecho, la preeclampsia sobreañadida se desarrolla hasta en un 20-50% de las gestantes con hipertensión crónica que requiere tratamiento o una presión arterial sistólica superior a 140 mmHg. La tasa de hipertensión crónica materna está aumentando, y el mayor incremento se da entre las mujeres negras no hispanas.

BIOPATOLOGÍA

La hipertensión crónica provoca lesiones patológicas en múltiples sistemas orgánicos (cap. 64), y los resultados adversos de la gestación están directamente relacionados con la gravedad, la duración y los efectos existentes en los órganos diana de la hipertensión antes del embarazo y con el desarrollo de una preeclampsia superpuesta. La hipertensión crónica, que es un precipitante potencial de miocardiopatía y episodios cerebrovasculares, se asocia a un riesgo 5 veces mayor de muerte materna, y es responsable del 6,6% de las muertes actuales relacionadas con la gestación (v. fig. 221-2). Tanto la presión arterial sistólica como la diastólica disminuyen normalmente de forma gradual durante la primera mitad del embarazo, por lo que puede resultar difícil evaluar la carga de hipertensión en las mujeres que acuden a los cuidados prenatales con edades gestacionales más avanzadas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La evaluación de los posibles efectos en los órganos diana de la hipertensión crónica subyacente durante la gestación debe incluir la medición de las concentraciones basales de creatinina y electrólitos séricos, la relación proteínas:creatinina en orina y una cuantificación de la proteinuria en 24 h. Aproximadamente el 11% de las mujeres con hipertensión crónica presentan proteinuria (> 300 mg/día) al inicio del estudio. Estas evaluaciones basales son útiles para la comparación si posteriormente se sospecha una preeclampsia superpuesta.

Un ecocardiograma debe evaluar la hipertrofia ventricular izquierda, presente en alrededor del 25% de las embarazadas tratadas anteparto para la hipertensión crónica y que presagia un riesgo significativamente mayor de preeclampsia posterior o superpuesta. El diagnóstico de la preeclampsia sobreañadida puede ser difícil y suele basarse en la presencia de un empeoramiento significativo de la hipertensión o de características de nueva aparición, como cefalea o alteraciones de la visión con escotomas.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hipertensión crónica (cap. 64)[8] puede diferir ligeramente durante la atención prenatal, en el parto y en el posparto. En todos estos casos el tratamiento antihipertensivo inmediato es obligatorio para las mujeres con hipertensión igual o superior a 160/110 mmHg. Los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (ECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina están contraindicados durante el embarazo debido a sus posibles riesgos teratógenos (v. tabla 221-3), por lo que no deben utilizarse en mujeres en edad fértil (cap. 220). Por lo general, los β-bloqueantes, los antagonistas del calcio[A1] y la metildopa (v. tablas 64-7 y 64-9) se utilizan de forma habitual durante el período preparto dados sus perfiles de seguridad en la gestación.

Para optimizar los resultados perinatales, el objetivo de presión arterial en gestantes cuya hipertensión crónica se trata con medicamentos antihipertensivos es una presión arterial de 140/90 mmHg.[A2] El control hasta un objetivo de presión arterial diastólica inferior a 85 mmHg no es mejor en términos de resultados fetales y solo resulta marginalmente mejor para reducir la frecuencia de progresión a hipertensión grave. El crecimiento fetal puede verse comprometido si la presión arterial se trata de forma más intensiva.

Los protocolos basados en etapas que utilizan listas de verificación, denominados «paquetes de seguridad», se han desarrollado recientemente a través de programas tanto nacionales como estatales para la estandarización de la respuesta.[9] El tratamiento antihipertensivo agudo intraparto hace hincapié en el tratamiento oportuno (tabla 221-6). La preeclampsia sobreañadida también requiere profilaxis con sulfato de magnesio (una dosis de carga intravenosa de 4 o 6 g, seguida de una perfusión continua de 2 g/h) y un parto rápido. Tras el parto, la hipertensión posparto persistente suele tratarse con β-bloqueantes y antagonistas del calcio (v. tabla 64-7), tal como se utilizaron durante el período preparto, para una lactancia segura y consideraciones respecto a la futura maternidad.

PREVENCIÓN

En las mujeres con la presión arterial bien controlada, los resultados perinatales son similares a los de aquellas sin hipertensión crónica, por lo que un objetivo para la prevención es controlar la presión arterial antes de la concepción. Dado que las mujeres que padecen hipertensión crónica tienen más riesgo de desarrollar preeclampsia, deben empezar a tomar diariamente ácido acetilsalicílico en dosis bajas (81 mg) entre las semanas 12 y 28 de gestación (de forma óptima antes de las 16 semanas)[A3] y continuar hasta el parto.[10] Es poco probable que iniciar el tratamiento después de las 28 semanas de gestación sea beneficioso. El ácido acetilsalicílico no debe utilizarse en mujeres con factores de riesgo de hemorragia digestiva (p. ej., trastornos hemorrágicos o úlcera péptica).

PRONÓSTICO

En las pacientes con hipertensión crónica, la preeclampsia suele tener un inicio más temprano y ser más grave, por lo que el pronóstico para la mujer y su feto es peor que el de cualquiera de los dos trastornos por separado.

TRASTORNOS HIPERTENSIVOS PROPIOS DE LA GESTACIÓN

El umbral de la hipertensión gestacional y la preeclampsia es una presión arterial de nueva aparición igual o superior a 140/90 mmHg. Se diagnostica hipertensión gestacional en ausencia de proteinuria, mientras que la preeclampsia se asocia a proteinuria de nueva aparición durante el embarazo y afecta prácticamente a todos los sistemas orgánicos.

TABLA 221-6 TRATAMIENTO URGENTE DE LA HIPERTENSIÓN GRAVE (≥ 160/110 mmHg) EN LA GESTACIÓN Y EL POSPARTO INMEDIATO

FÁRMACO	DOSIS
VÍA ORAL	
Nifedipino LI	10-20 mg inicialmente y 20 min después, seguido de 10-20 mg cada 2-6 h hasta un máximo de 180 mg
VÍA INTRAVENOSA	
Labetalol (preferido)	10-20 mg y después 1-2 mg/min (o 20-80 mg cada 10-30 min) hasta un máximo de 300 mg
o	
Hidralacina	5 mg inicialmente y después 0,5-10 mg/h (o 5-10 mg cada 20-40 min) hasta un máximo de 20 mg

TABLA 221-7 CRITERIOS PARA LA PREECLAMPSIA CON CARACTERÍSTICAS GRAVES

CARACTERÍSTICAS
PAS ≥160 mmHg o PAD ≥ 110 mmHg en dos ocasiones con un intervalo de 4 h (a menos que se haya iniciado un tratamiento antihipertensivo)
Trombocitopenia (< 100.000/μl)
Pruebas de función hepática elevadas (> doble de la normalidad)
Dolor intenso y persistente en el hipocondrio derecho
Dolor epigástrico que no responde a la medicación
Insuficiencia renal (creatinina > 1,1 mg/dl o el doble de la basal)
Edema de pulmón
Cefalea de nueva aparición
Alteraciones visuales

PAD, presión arterial diastólica; PAS, presión arterial sistólica.
Datos tomados de American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135:e237-e260.

Se define arbitrariamente como de nueva aparición a las 20 semanas de gestación o más tarde, y la proteinuria sirve de medida objetiva del daño endotelial causado por la preeclampsia. La preeclampsia se subdivide a su vez en: de aparición temprana (< 34 semanas) y de aparición tardía (≥ 34 semanas).[11,12] La eclampsia se define por crisis epilépticas tónico-clónicas, focales o multifocales de nueva aparición en ausencia de otros trastornos causantes como epilepsia (cap. 372), isquemia o infarto arterial cerebral (cap. 58), hemorragia intracraneal (cap. 377) o consumo de drogas (cap. 365).[13]

EPIDEMIOLOGÍA

El trastorno hipertensivo de la gestación más frecuente es la hipertensión gestacional, que se da entre el 6 y el 17% de las nulíparas y entre el 2 y el 4% de las que ya han tenido hijos. La preeclampsia se detecta en el 5-8% de todos los embarazos, con mayores riesgos en mujeres jóvenes y nulíparas y en aquellas de más edad que padecen trastornos concomitantes como hipertensión crónica. Los antecedentes de preeclampsia multiplican por 8 el riesgo. Las mujeres negras no hispanas, las pacientes obesas y las mujeres con antecedentes familiares también presentan un riesgo mayor.[14] La incidencia de eclampsia en entornos de altos recursos es actualmente de 1 por 2.000-3.000 partos.

BIOPATOLOGÍA

Los mecanismos por los que la gestación provoca hipertensión siguen siendo desconocidos, pero probablemente impliquen respuestas genéticas, inmunitarias y angiógenas a los cambios hormonales y al aumento del volumen sanguíneo. La primera etapa, que consiste en un remodelado trofoblástico endovascular defectuoso, da lugar a una segunda etapa de disfunción endotelial con sobreproducción de factores antiangiógenos –factores solubles tipo fms tirosina cinasa 1 (sFlt-1) y endoglina soluble (sEng)– que pasan a la circulación materna. La expresión fenotípica del síndrome de preeclampsia representa un conjunto de enfermedad, con consecuencias en los órganos diana. La hemoconcentración es un sello distintivo. La función cardíaca se ve comprometida debido a un aumento de la poscarga, y el soporte intensivo con líquidos puede provocar edema de pulmón.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas diagnósticas del síndrome de preeclampsia (tabla 221-7) son una presión arterial de 140/90 mmHg o superior acompañada de proteinuria (≥ 300 mg/24 h o relación proteínas:creatinina en orina ≥ 0,3). Tras la documentación inicial de la proteinuria y el establecimiento del diagnóstico de preeclampsia, ya no son necesarias las cuantificaciones adicionales de la proteinuria.

La eclampsia, que suele ir precedida de síntomas neurológicos, como cefalea de nueva aparición o alteraciones de la visión, debe considerarse en cualquier paciente embarazada o inmediatamente después del parto que presente crisis epilépticas a término o cerca del término. El diagnóstico se basa en descartar otras causas de crisis. En la mayoría de los casos, las crisis van seguidas de un estado postictal con frecuencia respiratoria elevada en respuesta a la hipercapnia, la hipoxia transitoria y la acidemia láctica. Si la hemorragia intracraneal es una posibilidad, está indicada la obtención inmediata de una prueba de imagen cerebral con tomografía computarizada. En muchos casos, la eclampsia se confirma cuando la RM muestra signos de encefalopatía reversible, clásicamente en las regiones corticales occipitales y parietales.

TRATAMIENTO

El tratamiento médico de la hipertensión gestacional es similar al de la hipertensión crónica. El tratamiento de la preeclampsia tiene como objetivo prevenir la eclampsia utilizando sulfato de magnesio (una carga intravenosa de 4 o 6 g, seguida de una perfusión de 2 g/h) para prevenir las crisis epilépticas, tratando inmediatamente la hipertensión grave (160/110 mmHg o superior; v. tabla 221-4) y efectuando un parto rápido del feto. En ausencia de contraindicaciones (p. ej., miastenia grave; cap. 390), una paciente con convulsiones al final del embarazo o al principio del posparto debe recibir sin más pruebas sulfato de magnesio para prevenir las crisis repetidas, incluso mientras se realiza la evaluación. Si las convulsiones persisten a pesar de la profilaxis con sulfato de magnesio en curso, debe considerarse una dosis de carga adicional de 2 g y evitar los fármacos que depriman significativamente la función respiratoria. El sulfato de magnesio es eliminado por el riñón, por lo que las mujeres con una función renal deteriorada serán objeto de observación estrecha para detectar la toxicidad, que se manifiesta por disminución de los reflejos y depresión respiratoria. El tratamiento con gluconato de calcio (1 g por vía intravenosa en 2-5 min) y la interrupción del sulfato de magnesio revierten la depresión respiratoria.

El parto es la única cura para la preeclampsia-eclampsia. Sin embargo, no se recomienda el parto por cesárea urgente en caso de eclampsia en ausencia de pruebas clínicas de desprendimiento de la placenta. El deterioro fetal suele resolverse con tratamiento de soporte materno en los minutos siguientes a la crisis epiléptica.

Debe evaluarse a las mujeres para detectar una posible sobrecarga de líquidos y edema de pulmón, ya que la mayoría de las mujeres con preeclampsia desarrollan edema de pulmón tras el parto. La expansión de volumen con compuestos como la albúmina puede agravar la función pulmonar, y su uso no se recomienda universalmente. Son fundamentales el manejo cuidadoso de los líquidos, los diuréticos (p. ej., furosemida, 20 mg por vía intravenosa), para la reducción de la poscarga en el edema pulmonar con compuestos antihipertensivos agudos intraparto (p. ej., labetalol, 10 a 20 mg por vía intravenosa; hidralacina, 5 a 10 mg por vía intravenosa, o nifedipino de liberación inmediata, 10 mg por vía oral), el manejo de las vías respiratorias y el soporte respiratorio.

La preeclampsia y la eclampsia también pueden presentarse durante las 6 semanas posteriores al parto. El diagnóstico precoz es fundamental y el tratamiento es el mismo (p. ej., profilaxis de las crisis epilépticas y tratamiento antihipertensivo) que cuando se presentan antes del parto.

MIOCARDIOPATÍA PERIPARTO

DEFINICIÓN

La miocardiopatía periparto se define por la disfunción del ventrículo izquierdo y el desarrollo de insuficiencia cardíaca sin otra causa conocida en el último mes del embarazo o hasta 5 meses después del parto (cap. 47). Es una de las razones por las que los trastornos cardiovasculares son ahora responsables de más del 33% de las muertes relacionadas con la gestación en EE. UU. (v. e-fig. 221-2).

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia mundial de miocardiopatía periparto es de aproximadamente 1 por cada 1.000 gestaciones, pero varía según la zona geográfica y la etnia. En África, por ejemplo, la miocardiopatía periparto se desarrolla hasta en 1 de cada 100 embarazos. En EE. UU., las mujeres negras no hispanas tienen un riesgo entre 5 y 15 veces mayor en comparación con otros grupos étnicos.[15] La incidencia global de miocardiopatía periparto en EE. UU. ha aumentado de 1 de cada 4.350 nacimientos a principios de la década de los noventa a 1 de cada 2.230, quizá en parte debido a una mayor conocimiento y mejor acceso a la ecocardiografía, pero también probablemente a causa de la epidemia de obesidad, el aumento de la edad materna, los tratamientos de fertilidad asistida y las gestaciones multifetales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIOPATOLOGÍA

Las adaptaciones fisiológicas cardiovasculares a la gestación incluyen el aumento del volumen sanguíneo, el volumen sistólico, la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco. La teoría actual es que la miocardiopatía periparto afecta a mujeres genéticamente susceptibles que presentan una de varias mutaciones genéticas, como *TTNC1, TTN* y *STAT3*. En estas pacientes susceptibles, el estado de gestación provoca una secreción importante de prolactina por la hipófisis materna y grandes cantidades de moléculas antiangiógenas por la placenta. El fragmento de prolactina de 16 kDa (vasoinhibina) provoca daños miocárdicos, que se ven agravados por la secreción de concentraciones elevadas de moléculas inhibidoras del factor de crecimiento endotelial vascular, como la tirosina cinasa soluble similar al fms (sFlt-1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las pacientes con miocardiopatía periparto suelen presentar síntomas de insuficiencia cardíaca (cap. 45) al final del embarazo o en los 5 meses posteriores al parto. Debe obtenerse un ecocardiograma (cap. 43) para descartar cardiopatía valvular (cap. 60), enfermedad pericárdica (cap. 62) o anomalías segmentarias del movimiento de la pared que indiquen cardiopatía isquémica o disección de una arteria coronaria (cap. 58). La miocardiopatía periparto es, en última instancia, un diagnóstico de exclusión tras una minuciosa evaluación de la función cardíaca mediante exploración física, pruebas de laboratorio y ecocardiografía (fig. 221-3). La ecocardiografía transtorácica se considera diagnóstica cuando demuestra una disfunción sistólica difusa con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 45%, una fracción de acortamiento en modo de movimiento inferior al 30% o una dimensión telediastólica del ventrículo izquierdo superior a 2,7 cm/m^2 en ausencia de otras causas de insuficiencia cardíaca, como miocardiopatía hipertensiva, preeclampsia sobreañadida, sepsis o uso de fármacos β-miméticos tocolíticos (p. ej., terbutalina).[16]

TRATAMIENTO

El diagnóstico de la miocardiopatía periparto se realiza con mayor frecuencia tras el parto. Sin embargo, para las mujeres a las que se diagnostica antes del parto se suele recomendar un parto rápido tras la estabilización materna. Los diuréticos, la restricción de líquidos, el oxígeno suplementario y la administración de antihipertensivos son los pilares del tratamiento inmediato concordante con el tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca (caps. 46 y 47). Los antagonistas del calcio y los β-bloqueantes (v. tabla 221-4) se utilizan habitualmente para el control agudo de la presión arterial antes del parto. Tras el parto, el tratamiento hace hincapié en los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina para disminuir la poscarga (cap. 46). Para inhibir la prolactina, las mujeres no deben dar el pecho. Puede añadirse bromocriptina (1,25-2,5 mg una vez al día) si las medidas tradicionales no tienen éxito, pero su uso es controvertido. Debido al mayor riesgo de tromboembolia, suele instaurarse la anticoagulación profiláctica con heparinas de bajo peso molecular (v. tabla 70-3). En la insuficiencia cardíaca grave que no remite se han utilizado dispositivos de asistencia ventricular y la oxigenación por membrana extracorpórea. La anticoncepción fiable es fundamental para permitir una posible recuperación y evaluación antes de intentar un futuro embarazo.

PREVENCIÓN

No existen estrategias específicas para prevenir la miocardiopatía periparto, pero el control de la presión arterial y de la enfermedad cardiovascular subyacente debe optimizarse antes del embarazo. La vigilancia puede permitir un diagnóstico más precoz de las mujeres que presentan síntomas de insuficiencia cardíaca cerca del término y después del mismo, permitiendo así un tratamiento más temprano antes de que se produzca deterioro clínico grave.

PRONÓSTICO

Se recomienda realizar ecocardiografías seriadas para evaluar la función del ventrículo izquierdo con intervalos de 1 a 3 meses, y la trayectoria a largo plazo de la función cardíaca suele estar clara a los 6 meses posparto. En EE. UU., aproximadamente dos tercios de las pacientes recuperan la función ventricular, pero alrededor de un tercio tienen una fracción de eyección del ventrículo izquierdo persistentemente inferior al 45%. El riesgo de recidiva entre las mujeres que recuperan la función del ventrículo izquierdo durante o después de un embarazo posterior es de aproximadamente el 20%. Las mujeres que no se recuperen deben evitar más gestaciones.

TROMBOEMBOLIA VENOSA

EPIDEMIOLOGÍA

La gestación aumenta el riesgo de coágulos sanguíneos, con una incidencia 6 veces mayor de tromboembolia venosa (TEV) en comparación con las mujeres no embarazadas de la misma edad. El riesgo aumenta a lo largo de la gestación, alcanzando su máximo en el período periparto y posparto temprano y continuando hasta las 12 semanas posparto.

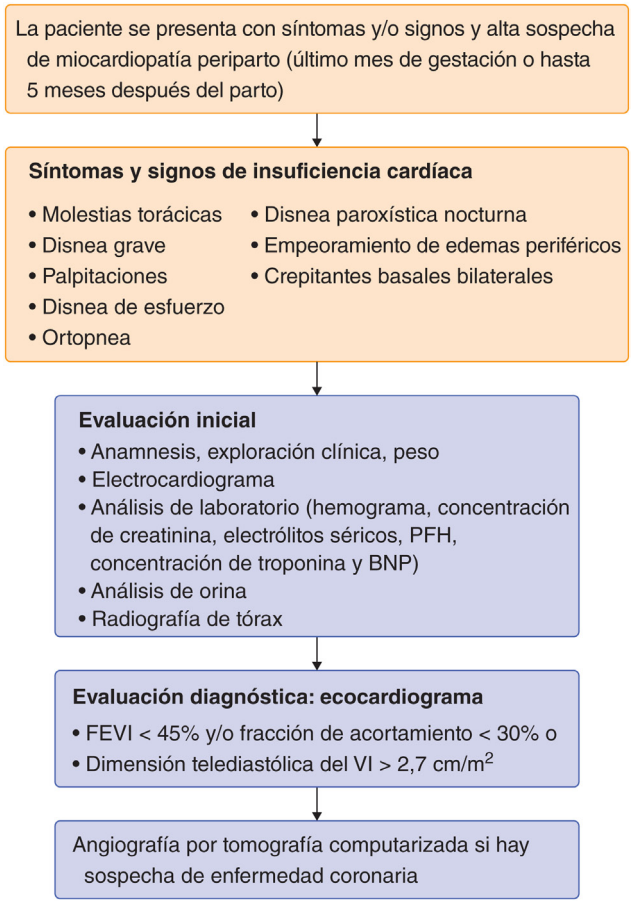

FIGURA 221-3. **Evaluación de una paciente con sospecha de miocardiopatía periparto. BNP, péptido natriurético encefálico; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PFH, pruebas de la función hepática; VI, ventrículo izquierdo. (Adaptado de Cunningham FG, Byrne JJ, Nelson DB. Peripartum cardiomyopathy. *Obstet Gynecol.* 2019;133:167-179.)**

La TEV complica entre 0,5 y 2 de cada 1.000 gestaciones y representa el 9% de las muertes maternas (v. e-fig. 221-2). De hecho, la TEV posparto es más frecuente que la preparto (0,61 frente a 0,13 por cada 1.000 embarazos). Los émbolos pulmonares representan el 20% de los casos de TEV.

BIOPATOLOGÍA

El aumento de estrógenos y progesterona durante el embarazo provoca un estado de hipercoagulabilidad. Los factores I, VII, VIII y X, así como el factor de von Willebrand y los inhibidores del activador del plasminógeno (PAI-1 y PAI-2), aumentan, mientras que la proteína S libre disminuye. Dado que estas cantidades modificadas no reflejan el estado sin gestación, las trombofilias (cap. 67) son difíciles de diagnosticar durante el embarazo, excepto con pruebas de ADN. El aumento de progesterona también provoca venodilatación, que se complica aún más por la compresión aortocava del útero grávido, lo que aumenta la estasis venosa y el riesgo de que se forme un coágulo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La trombosis venosa profunda (cap. 68) puede ser difícil de distinguir de los cambios fisiológicos del embarazo, durante el cual son frecuentes la hinchazón de piernas, los edemas periféricos, el dolor y la disnea. Más del 90% de las trombosis venosas profundas relacionadas con la gestación se producen en la extremidad inferior izquierda, en parte debido a la compresión de la vena ilíaca izquierda por la arteria ilíaca derecha, y sus características clásicas consisten en dolor y edema. Los hallazgos clínicos de la embolia pulmonar incluyen disnea, dolor torácico, tos, taquicardia, taquipnea, ansiedad y hemoptisis. Es importante destacar que entre el 30 y el 60% de las mujeres embarazadas con trombosis venosa profunda aguda de las extremidades inferiores confirmada también presentan embolia de pulmón asintomática.

Aunque la prueba del dímero D negativo puede descartar la trombosis venosa profunda fuera de la gestación, no es clínicamente útil durante esta porque está elevado incluso en el embarazo normal. Además, otros trastornos obstétricos, como la preeclampsia, también se asocian a un mayor aumento de la cifra de dímero D. El diagnóstico de trombosis venosa profunda suele establecerse cuando la ecografía de compresión de las venas proximales (v. fig. 68-3) muestra la no compresibilidad y la ecoarquitectura de una vena trombosada. Sin embargo, un estudio normal no excluye la embolia pulmonar, ya que la trombosis puede haber embolizado o surgido de las venas ilíacas o pélvicas

profundas.[17] La resonancia magnética y/o la venografía son útiles para diagnosticar la trombosis venosa iliofemoral o pélvica.

El diagnóstico de la embolia pulmonar requiere exposición a radiaciones ionizantes, pero este riesgo se ve mitigado por el mayor riesgo de pasar por alto un diagnóstico potencialmente mortal. Al igual que en el estado no gestante, la angiografía pulmonar por tomografía computarizada es la prueba de primera línea para el diagnóstico (fig. 221-4).

TRATAMIENTO

Durante el embarazo, la anticoagulación terapéutica con heparina de bajo peso molecular (tabla 221-8) es el tratamiento óptimo de primera línea debido a una mejor biodisponibilidad, un menor riesgo de trombocitopenia y osteoporosis, una dosificación menos frecuente y una semivida plasmática más larga.[A4,18] La heparina no fraccionada es una alternativa si el coste o la disponibilidad son un problema. Debe evitarse la warfarina debido a su teratogenia conocida, especialmente durante el primer trimestre. Las pacientes embarazadas con válvulas cardíacas protésicas mecánicas son una de las pocas excepciones en las que se puede considerar la warfarina en el segundo y tercer trimestres. Si se utiliza en esta circunstancia infrecuente, hay que pasar a heparina no fraccionada en el último mes de gestación o cuando el parto sea inminente (v. tabla 221-8). No se recomiendan los anticoagulantes orales de acción directa contra el factor Xa o la trombina debido a la ausencia de datos sobre su seguridad. Para las mujeres que estén recibiendo heparina de bajo peso molecular, la anticoagulación debe cambiarse a heparina no fraccionada aproximadamente a las 36 semanas para preparar el parto. Se recomiendan los dispositivos de compresión neumática en las mujeres que estaban anticoaguladas. Si se produce el parto mientras se está recibiendo heparina, es posible controlar las cifras del TTPa. La reversión con sulfato de protamina rara vez es necesaria y no está indicada para la heparina profiláctica.

Si se produce un émbolo pulmonar en el momento del parto, especialmente un parto por cesárea, debe considerarse la posibilidad de un filtro de vena cava. En el posparto, la anticoagulación incluye heparina con el inicio de warfarina oral (titulada hasta un índice normalizado internacional [INR] de 2 a 3; v. tabla 70-4), que se ha demostrado segura para la lactancia; la anticoagulación terapéutica con heparina se mantiene 5 días hasta que el INR sea terapéutico durante 2 días para evitar la trombosis paradójica y la necrosis cutánea por el efecto antiproteína C precoz de la warfarina. Un anticoagulante oral de acción directa (v. tabla 70-6 es una opción solo si la madre no elige la lactancia materna.

PREVENCIÓN

La prevención primaria incluye evitar la inactividad prolongada o el reposo en cama, o utilizar dispositivos de compresión neumática si es inevitable. El riesgo de TEV es mucho mayor tras un parto por cesárea que tras un parto vaginal, por lo que deben utilizarse dispositivos de compresión neumática. Si existen factores de riesgo adicionales, como TEV previa, se recomiendan tanto los dispositivos de compresión neumática como la anticoagulación. La anticoagulación prenatal profiláctica en dosis bajas durante y después del ingreso tanto para el parto vaginal como por cesárea es controvertida. En el caso de las mujeres que sufren una TEV relacionada con el embarazo, la evaluación de un posible estado de hipercoagulabilidad debe realizarse (cap. 67) después del parto, cuando las alteraciones fisiológicas hayan vuelto al estado anterior a la gestación.

PRONÓSTICO

Con anticoagulación, el pronóstico es favorable. Para gestaciones posteriores se recomienda por lo general la profilaxis con heparina de bajo peso molecular durante el embarazo y las 6 semanas siguientes al parto. Es importante destacar que la TEV puede reaparecer a pesar de la profilaxis antitrombótica, por lo que la vigilancia es primordial.

SALUD MENTAL

La depresión perinatal incluye los episodios de depresión mayor y menor (cap. 362) que se producen durante el embarazo o en los primeros 12 meses después del parto.[19]

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Aunque la incidencia de depresión varía según la definición y la población estudiada, aproximadamente el 10% de las mujeres padecen depresión prenatal, y otro 10-20% desarrollan depresión posparto. Entre un 10 y un 20% adicional de mujeres presentan «tristeza posparto», sin cumplir los criterios de la depresión. Las autolesiones maternas contribuyen de forma significativa a las muertes relacionadas con la gestación después del parto,[20] y los trastornos mentales están ahora empatados con los trastornos cardiovasculares en el primer puesto de las causas de muerte relacionadas con la gestación en algunos estados.[21]

La depresión mayor es multifactorial y está provocada tanto por factores genéticos como ambientales, como acontecimientos vitales y factores estresantes. El embarazo en sí es un factor estresante vital que puede precipitar o agravar los síntomas depresivos, pero también se han visto implicadas alteraciones inducidas por la gestación en la progesterona y los estrógenos. Los factores asociados a la depresión perinatal son edad materna joven, antecedentes de depresión, tabaquismo y acontecimientos adversos perinatales graves, como lesiones o muerte del recién nacido.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La depresión periparto pasa a menudo desapercibida debido a los cambios en el sueño, el apetito y la libido que se atribuyen incorrectamente a los cambios normales del embarazo y el posparto. Aunque pueden utilizarse herramientas estándar de detección de la depresión, una herramienta validada y específica como la escala de depresión posnatal de Edimburgo https://www.cope.org.au/health-professionals/health-professionals-3/calculating-score-epds/ es óptima porque consta de solo 10 preguntas autoinformadas y se tarda menos de 5 min en completarla. Este instrumento también incluye los síntomas de ansiedad, que son una característica destacada de los trastornos afectivos perinatales, pero excluye los síntomas constitucionales de la depresión, como cambios en los patrones de sueño, que son frecuentes en todas las mujeres durante la gestación y el posparto.

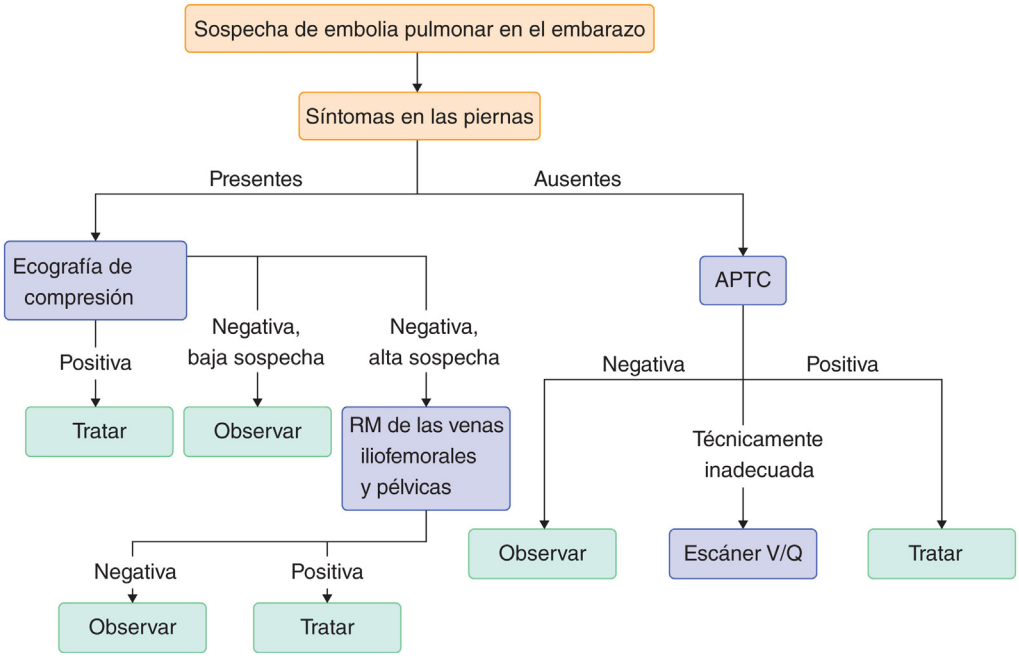

FIGURA 221-4. Algoritmo diagnóstico para la sospecha de embolia pulmonar durante el embarazo. APTC, angiografía pulmonar por tomografía computarizada; RM, resonancia magnética; V/Q, gammagrafía de ventilación/perfusión.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 221-8 TRATAMIENTO DE LA TROMBOEMBOLIA VENOSA EN EL EMBARAZO: ANTICOAGULACIÓN SUBCUTÁNEA ANTEPARTO

	PROFILAXIS		*PROFILAXIS INTENSIVA*		
FÁRMACO	**PRIMERAS 20 SEMANAS**	**20-37 SEMANAS**	**PRIMERAS 20 SEMANAS**	**DE 20 SEMANAS A TÉRMINO**	**DOSIS TERAPÉUTICAS**
Dalteparina	5.000 U/día	5.000 U cada 12 h	100 U/kg/día	100 U/kg/día	100 U/kg cada 12 h o 200 U/kg cada 24 h con control del anti-Xa
Enoxaparina	40 mg/día	30-40 mg cada 12 h	1 mg/kg/día	1 mg/kg/día	1 mg/kg cada 12 h con control del anti-Xa
Tinzaparina	3.500-4.500 U/día	3.500-4.500 U cada 12 h	88 U/kg/día	88 U/kg/día	88 U/kg cada 12 h o 175 UI/kg cada 24 h con control del anti-Xa
Heparina	Alternativa si la HBPM es inasequible: 7.500 U 2 veces al día las primeras 20 semanas; 10.000 U 2 veces al día en las semanas 20-37		Alternativa si la HBPM es inasequible: 10.000 U 2 veces al día para alcanzar una concentración de anti-Xa de 0,1-0,3 U/ml		Ajustar hasta un valor medio del intervalo de anti-Xa de 0,35-0,67 con inyecciones s.c. cada 12 h

HBPM, heparina de bajo peso molecular; s.c., vía subcutánea.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Aunque el cribado y el diagnóstico por sí solos tienen beneficios clínicos, el inicio de un tratamiento o la derivación a un médico de salud mental ofrecen el máximo beneficio. Las directrices actuales fomentan el acceso a los servicios psicológicos a través de la atención primaria o de los profesionales integrados en las consultas prenatales y posnatales,[22] debido a la disponibilidad limitada de otros recursos de salud mental. Como en el caso de la depresión en general (cap. 362), se recomienda la terapia cognitivo-conductual para los síntomas leves. Los antidepresivos (v. tabla 362-5), predominantemente los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, se recomiendan junto con la psicoterapia para la enfermedad moderada o grave que no responda a la terapia cognitivo-conductual. Para todos los fármacos es aconsejable la toma de decisiones compartida en relación con los riesgos y los beneficios. En la depresión posparto grave resistente a otras medidas contamos con brexanolona en forma de perfusión intravenosa continua durante un período de 60 h en un centro sanitario autorizado bajo la supervisión estrecha de un profesional sanitario.[23] Independientemente de la medicación seleccionada, el balance riesgo:beneficio debe considerarse con la aportación de la paciente en un modelo de toma de decisiones compartida, especialmente durante la gestación.

La prevención se centra en la identificación precoz de los trastornos perinatales del estado de ánimo para que la intervención pueda evitar una enfermedad progresiva más grave. Además, garantizar un acceso adecuado a los servicios de salud mental más allá del período posparto es importante para reducir el riesgo de futuros episodios depresivos.

PRONÓSTICO

La depresión perinatal recidiva con frecuencia, y hasta el 70% de las mujeres tienen un episodio posterior con un embarazo futuro. Además, las mujeres con antecedentes de trastornos afectivos perinatales, incluida la «tristeza posparto», presentan un riesgo sustancialmente mayor de sufrir episodios depresivos en etapas posteriores de su vida.

TRASTORNOS ENDOCRINOS

DIABETES MELLITUS

DEFINICIÓN

La diabetes mellitus (cap. 210), que es la complicación médica más frecuente en el embarazo, afecta a mujeres a las que se diagnostica antes del embarazo (diabéticas pregestacionales) y a mujeres a las que se diagnostica durante el embarazo (diabetes gestacional). La diabetes gestacional se define por la superación de los umbrales en una prueba de provocación con glucosa durante la gestación.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Alrededor del 1 al 2% de las gestaciones en EE. UU. se complican por la diabetes. En EE. UU., esta tasa ha aumentado en los últimos 20 años, paralelamente a la tendencia de la obesidad.

La diabetes gestacional es una forma de diabetes de tipo 2 (cap. 210) que se precipita por los cambios fisiológicos en el metabolismo de la glucosa, como la resistencia a la insulina. Por las mismas razones, el embarazo puede agravar una diabetes preexistente (pregestacional) de tipo 1 o 2. Las mujeres que desarrollan diabetes gestacional tienen un mayor riesgo de padecer diabetes de tipo 2 después de la gestación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de diabetes pregestacional se basa en una concentración sanguínea de glucosa en ayunas superior a 125 mg/dl, glucosa en sangre a las 2 h o al azar igual o superior a 200 mg/dl, o una cifra de hemoglobina A_{1c} igual o superior al 6,5%.

La diabetes gestacional es casi siempre asintomática y se diagnostica mediante una prueba de cribado que suele realizarse entre las semanas 24 y 28 del embarazo, a menos que se recomiende un cribado más temprano por factores de riesgo, como diabetes gestacional previa, ya que el tratamiento mejora significativamente los resultados fetales. El diagnóstico de la diabetes gestacional basado en los resultados de un análisis de glucosa en sangre tras una única provocación oral con 75 g de glucosa es tan bueno como el diagnóstico en dos pasos basado en una prueba de provocación con 50 g de glucosa seguida de una prueba confirmatoria de 3 h de tolerancia oral a la glucosa de 100 g en cuanto a la predicción de complicaciones perinatales y maternas.[A5]

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

En las mujeres que padecen diabetes pregestacional, el control debe optimizarse antes de la concepción. La insulina, con continuación o ajuste del régimen actual, es el tratamiento de elección.[24] Para las mujeres con diabetes de tipo 2 que no recibían insulina, la instauración de la insulina es preferible a los hipoglucemiantes orales.[A6] Los fármacos orales más nuevos no se han estudiado ampliamente en el embarazo y no se recomiendan dada la falta de datos sobre su seguridad.

El manejo de la diabetes gestacional se basa en la concentración de glucosa en ayunas. El tratamiento inicial consiste en dieta[A7] y ejercicio,[A8] con una dieta restringida en hidratos de carbono. Además de las comidas regulares, se recomiendan tres tentempiés diarios. Si no puede obtenerse la euglucemia con dieta y ejercicio, debe iniciarse el tratamiento con insulina (cap. 210), normalmente con 0,7-1,0 unidades/kg/día en dosis fraccionadas, con el objetivo de alcanzar una concentración de glucosa en ayunas de 99 mg/dl o un cifra posprandial a las 2 h de 162 mg/dl.[A9] Dos tercios de la dosis total se administran por la mañana antes del desayuno, de los cuales un tercio debe ser insulina regular de acción corta y dos tercios insulina NPH de acción intermedia. El tercio restante de la dosis total se administra por la noche antes de la cena, la mitad como regular y la otra mitad como NPH. La dosis de insulina debe entonces ajustarse de acuerdo con la concentración de glucosa en sangre capilar medida cuatro veces al día: en ayunas y 2 h después de cada comida, con objetivos de menos de 95 mg/dl en ayunas y menos de 120 mg/dl a las 2 h de una comida. Si la glucosa se mide 1 h después de cada comida, el objetivo es inferior a 140 mg/d.

Debido al impacto de la hiperglucemia en el crecimiento y el desarrollo del feto, es preferible un control estricto. Las necesidades de insulina pueden aumentar con el avance de la gestación a medida que crecen el feto y la placenta, por lo que deben revisarse los valores semanales y ajustar la insulina en consecuencia.

PRONÓSTICO

La diabetes pregestacional se asocia a resultados adversos para el feto y la madre. Entre las complicaciones fetales se incluyen el aborto espontáneo, el parto prematuro, las malformaciones congénitas, la restricción del crecimiento fetal (habitualmente en mujeres que padecen enfermedades vasculares) o la macrosomía fetal, mortinatalidad y el polihidramnios. La tasa de malformaciones congénitas, que es al menos el doble, está relacionada con el control glucémico durante la organogenia (v. fig. 221-2). Las complicaciones maternas incluyen un mayor riesgo de preeclampsia. La cetoacidosis diabética (cap. 210) se desarrolla en el 1% de los embarazos, normalmente con concentraciones de glucosa en sangre más bajas que en las mujeres no gestantes.

El impacto principal de la diabetes gestacional es la macrosomía, que puede asociarse a traumatismos en el parto, pero el tratamiento incluso de la diabetes gestacional leve se asocia a un menor riesgo de macrosomía fetal. La diabetes gestacional es un factor de riesgo para desarrollar diabetes después del embarazo.

TIROIDES

La función tiroidea fetal está directamente relacionada con la función tiroidea materna y el uso de medicación. La definición tanto del hipertiroidismo como del hipotiroidismo (cap. 207) sigue principios similares durante la gestación que para la paciente no

embarazada, con la salvedad de la necesidad de considerar los umbrales dependientes de la edad gestacional para las concentraciones de hormona estimulante de la tiroides (TSH) y tiroxina libre.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Dependiendo de la población estudiada, el hipotiroidismo manifiesto complica aproximadamente 10 de cada 1.000 gestaciones, mientras que el hipotiroidismo subclínico se produce con tasas cercanas al 2-3%. En comparación, el hipertiroidismo es mucho menos frecuente.

En el embarazo aumentan las concentraciones séricas maternas de globulina fijadora de hormonas tiroideas, lo que eleva la cantidad total de tiroxina. Las concentraciones séricas de tiroxina libre (T_4 libre) aumentan solo ligeramente, alcanzan su punto máximo junto con las de gonadotropina coriónica humana (hCG) y luego vuelven a la normalidad. Aunque la TSH no atraviesa la placenta, la tiroxina materna sí lo hace y es importante para el desarrollo cerebral del feto, especialmente durante el primer trimestre.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Durante el embarazo, la gran mayoría de los casos de hipertiroidismo están causados por la enfermedad de Graves, mientras que la tiroiditis de Hashimoto es la causa más frecuente de hipotiroidismo (cap. 207). Sin embargo, el diagnóstico de la enfermedad tiroidea durante el embarazo puede ser todo un reto, sobre todo porque el propio embarazo imita los síntomas, a menudo inespecíficos, tanto del hipotiroidismo como del hipertiroidismo. Una historia clínica y una exploración física detalladas deben ir acompañadas de la medición de las concentraciones séricas de TSH y tiroxina libre y de la interpretación de esos resultados en el contexto de los umbrales de laboratorio específicos de la edad gestacional. En general, la concentración de TSH recomendada es de aproximadamente 0,6 a 3,4 mUI/l en el primer trimestre, de 0,37 a 3,6 mUI/l en el segundo trimestre y de 0,38 a 4,0 mUI/l en el tercero. El exceso de tiroxina asociado a las elevaciones de hCG al principio del embarazo se confunde en ocasiones con hipertiroidismo manifiesto. Es posible que una tormenta tiroidea potencialmente mortal se tome erróneamente por otras complicaciones relacionadas con la gestación, como la preeclampsia. El hipotiroidismo postablativo para el tratamiento de la enfermedad de Graves también se encuentra con frecuencia en esta población.

TRATAMIENTO

Para tratar el hipertiroidismo, se suele optar por el propiltiouracilo (PTU; 50 a 100 mg tres veces al día) en el primer trimestre con transición al metimazol (10 a 20 mg diarios) en el segundo trimestre y posteriormente; debe utilizarse la dosis más baja posible para mantener los índices tiroideos en el rango superior normal de un trimestre determinado. Los síntomas también se controlan con β-bloqueantes (p. ej., propranolol, 30 mg al día; v. cap. 207). La evaluación seriada de los parámetros tiroideos, tiroxina libre, triyodotironina libre y TSH suele realizarse a las 4 o 6 semanas para valorar si debe ajustarse la dosis. La ablación tiroidea con yodo radiactivo terapéutico está contraindicada en la gestación.

El tratamiento del hipotiroidismo con suplementos de tiroxina (cap. 207) sigue principios similares, aunque con menos riesgos asociados al paso a la placenta de la medicación. En aproximadamente un tercio de los casos, el embarazo se asocia a un aumento de las necesidades de dosificación debido a cambios fisiológicos normales. En el caso de las mujeres que ya reciben suplementos de tiroxina, la dosis debe aumentarse en un 25% al inicio de la atención prenatal debido a la disminución de la reserva tiroidea natural.

PRONÓSTICO

Tanto para el hipertiroidismo manifiesto como para el hipotiroidismo, el desenlace de la gestación depende en gran medida de si se ha logrado el control metabólico. En la mayoría de los casos, el bebé nace eutiroideo. Para la enfermedad tiroidea subclínica durante el embarazo con una cifra elevada de TSH o baja de T_4 libre, el tratamiento restitutivo de hormona tiroidea no tiene ningún impacto en el desenlace de la gestación o los resultados del feto, incluyendo ningún impacto en la función cognitiva de los niños o en otros índices de neurodesarrollo hasta los 5 años de edad. En ausencia de síntomas o factores de riesgo no se recomienda el cribado universal del hipotiroidismo subclínico.[A10]

ENFERMEDADES DIGESTIVAS Y HEPÁTICAS EN EL EMBARAZO

Durante el embarazo, el útero creciente desplaza el contenido abdominal y altera los hallazgos típicos en la exploración física para detectar trastornos frecuentes, como la apendicitis (cap. 128). El reflujo gastroesofágico (cap. 124), que se manifiesta clínicamente por ardor de estómago, suele asociarse al embarazo debido a la disminución del tono del esfínter esofágico inferior. Las mediciones de los parámetros analíticos asociados a la función hepática se alteran durante la gestación, y los intervalos de referencia para los valores de las no embarazadas no siempre son aplicables a estas pacientes (v. tabla 221-8). Por ejemplo, la cifra normal de fosfatasa alcalina total casi se duplica debido a la producción placentaria, la concentración de albúmina sérica disminuye debido al aumento gestacional del volumen plasmático y la producción de procoagulantes se incrementa notablemente. Estos cambios analíticos suelen depender de la edad gestacional.[25]

TABLA 221-9 ENFERMEDADES HEPÁTICAS EN EL EMBARAZO

EXCLUSIVAS DEL EMBARAZO
Hígado graso agudo de la gestación
Síndrome HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetas bajas)
Hiperemesis gravídica
Colestasis intrahepática del embarazo
Preeclampsia y eclampsia
MAYOR INCIDENCIA DURANTE EL EMBARAZO
Síndrome de Budd-Chiari
Hepatotoxicidad inducida por fármacos
Colelitiasis
Sepsis
TRASTORNOS SUBYACENTES QUE PUEDEN PONERSE DE MANIFIESTO
Hepatitis autoinmunitaria
Cirrosis
Hepatitis B y C
Cirrosis biliar primaria
Colangitis esclerosante primaria
Enfermedad de Wilson

Modificado de Mufti AR, Reau N. Liver disease in pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2012;16:247-269.

El embarazo se asocia a diversas enfermedades hepáticas (tabla 221-9). Dado que las presentaciones clínicas de estas afecciones se solapan, es importante distinguir entre una hepatopatía crónica anterior al embarazo, un proceso agudo que se produce casualmente durante la gestación y un trastorno obstétrico exclusivo del embarazo.

HEPATITIS

La hepatitis viral durante el embarazo, ya sea aguda (cap. 134) o crónica (cap. 135), afecta al bienestar tanto de la madre como del bebé. Los casos se deben en su inmensa mayoría a los virus clásicos de la hepatitis (A-E), más a menudo por hepatitis B o C, pero en raras ocasiones pueden producirse casos en mujeres embarazadas por citomegalovirus (cap. 347), virus del herpes (cap. 345) y virus de Epstein-Barr (cap. 348).[26] Dependiendo del momento y la cronicidad de la infección, el riesgo de transmisión vertical al feto o al lactante es una consideración importante en el tratamiento antes, durante y después del parto.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de hepatitis viral durante la gestación es similar al riesgo en la población no embarazada con características demográficas similares. La transmisión vertical del virus de la hepatitis B es responsable de aproximadamente el 50% de las infecciones crónicas en todo el mundo, por lo que la prevención de la transmisión de madre a hijo es un componente importante de la atención materna. El riesgo de desarrollar una infección crónica por hepatitis B es de hasta el 90% en los bebés expuestos al nacer sin vacunación, pero los programas de cribado materno y la vacunación universal de los bebés han reducido significativamente las tasas de transmisión. En el caso del virus de la hepatitis C, cada vez se producen más infecciones entre las mujeres en edad fértil, por lo que la transmisión perinatal está aumentando. Por ejemplo, el 0,24% de los nacidos vivos en EE. UU. en 2020 nacieron de mujeres con infección por hepatitis C declarada. La reciente disponibilidad de medicamentos antivirales eficaces para tratar la hepatitis C (cap. 135) ha contribuido a que se recomiende que todas las mujeres embarazadas se sometan a pruebas de detección de la hepatitis C.

BIOPATOLOGÍA

Tanto el virus de la hepatitis B como el de la hepatitis C se transmiten por contacto parenteral y sexual. La infección aguda por el virus de la hepatitis B al principio del embarazo se ha asociado a una tasa de transmisión perinatal del 10%, y las tasas de transmisión aumentan significativamente si la infección aguda se produce en el momento del parto o cerca de él. Aproximadamente entre el 10 y el 20% de las mujeres seropositivas para el HBsAg transmiten por sí solas el virus a sus hijos en ausencia de inmunoprofilaxis neonatal. En las mujeres seropositivas tanto para el HBsAg como para el HBeAg, la frecuencia de transmisión vertical aumenta hasta aproximadamente el 90% sin profilaxis neonatal. Es importante destacar que la infección por hepatitis B adquirida perinatalmente conlleva un riesgo del 85 al 95% de persistencia e infección crónica, con un riesgo de por vida del 25 al 30% de enfermedad hepática grave. Cuando la infección aguda por hepatitis B se produce en el primer trimestre, hasta el 10% de los neonatos serán seropositivos para el HBsAg, pero entre el 80 y el 90% de los hijos se contagiarán si la madre se infectó de forma aguda en el tercer trimestre. En el caso de la hepatitis C, aproximadamente entre el 5 y el 6% de los bebés nacidos de mujeres infectadas se contagiarán.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las mujeres embarazadas pueden ser sintomáticas o no, y la ictericia tiene tener múltiples causas. El diagnóstico depende de las pruebas serológicas (cap. 134). Para el cribado, el HBsAg se mide al inicio de la atención prenatal, con pruebas adicionales según sea necesario para confirmar la enfermedad y su gravedad.[27] El diagnóstico de la hepatitis C se confirma mediante la identificación del anticuerpo contra el virus de la hepatitis C. El ARN del virus de la hepatitis C también se detecta mediante la reacción en cadena de la polimerasa en el suero poco después de la infección, así como en la enfermedad crónica.

TRATAMIENTO

Las indicaciones de la terapia antiviral para la hepatitis B en gestantes son las mismas que en pacientes que no están embarazadas (caps. 134 y 135), y el tenofovir es el fármaco preferido debido a su potencia, perfil de seguridad en la gestación y bajo riesgo de resistencia. En este momento no se recomienda el tratamiento de la hepatitis C durante el embarazo, pero debe iniciarse después del parto.

PREVENCIÓN

A efectos del embarazo, la prevención se centra principalmente en disminuir el riesgo de infección vertical para el feto y el lactante. Se recomienda la inmunización activa universal contra el virus de la hepatitis B para todos los bebés nacidos en EE. UU. (cap. 15). Los lactantes de mujeres que son HBsAg-positivas o cuyo estado se desconoce en el momento del parto también deben recibir tanto la inmunoglobulina contra la hepatitis B (IGHB) como la vacuna contra la hepatitis B, administradas por vía intramuscular en las 12 h siguientes al nacimiento simultáneamente en diferentes lugares. La vacunación inicial debe ir seguida de dos inyecciones más al mes y a los 6 meses de vida. La combinación de inmunización pasiva y activa tiene una eficacia del 85 al 95% en la reducción de la frecuencia de transmisión perinatal del virus de la hepatitis B. En la actualidad no se dispone de medidas preventivas para reducir el riesgo de transmisión vertical de la infección por el virus de la hepatitis C. La lactancia materna no está contraindicada en mujeres con infección crónica por hepatitis B si el lactante recibe profilaxis pasiva con IGHB y profilaxis activa con vacuna, ni en mujeres con infección por el virus de la hepatitis C.

PRONÓSTICO

No se ha demostrado que el embarazo *per se* influya en la progresión de la hepatitis B o la hepatitis C. Sin embargo, la transmisión vertical de la infección al bebé conlleva consecuencias importantes más adelante en la vida del niño.

ENFERMEDADES DIGESTIVAS Y HEPÁTICAS EXCLUSIVAS DE LA GESTACIÓN

Hiperemesis gravídica

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Las náuseas y los vómitos son frecuentes durante el embarazo, con tasas de prevalencia de 50-80%. Cuando es grave y no responde al tratamiento antiemético, la hiperemesis gravídica es la causa probable. La hiperemesis gravídica es la indicación más frecuente de ingreso hospitalario durante los primeros meses del embarazo y solo resulta superada por el parto prematuro como motivo de hospitalización durante la gestación.[28]

Entre los factores maternos asociados a la hiperemesis gravídica se incluyen las migrañas, el mareo cinético y los antecedentes personales o familiares de este trastorno en embarazos anteriores. Las condiciones específicas de la gestación asociadas a hiperemesis gravídica incluyen los embarazos multifetales y las gestaciones molares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La hiperemesis gravídica se define típicamente como vómitos persistentes, que comienzan antes de las 9 semanas de gestación y provocan pérdida de peso, deshidratación o inanición. Para los síntomas de aparición más tardía, el diagnóstico diferencial incluye otros trastornos digestivos frecuentes fuera del embarazo, como infecciones genitourinarias y trastornos metabólicos. Las náuseas y los vómitos de nueva aparición en el tercer trimestre se asocian al hígado graso agudo de la gestación y no deben confundirse con la hiperemesis gravídica.

TRATAMIENTO

Se recomienda el tratamiento ambulatorio precoz de las náuseas y los vómitos con medidas conservadoras y antieméticos de primera línea (p. ej., piridoxina, 10 mg, más doxilamina, 10 mg) para prevenir la progresión de los síntomas. Cuando se desarrolla hiperemesis gravídica, está justificado el ingreso para proporcionar cristaloides intravenosos destinados a corregir la deshidratación, así como antieméticos parenterales (p. ej., ondansetrón, 4 mg cada 8 h) para el alivio sintomático. La corrección de la cetosis y la deficiencia vitamínica deben tratarse con tiamina (100 mg por vía intravenosa) con el fin de prevenir la encefalopatía de Wernicke (cap. 384). La alimentación enteral precoz por sonda no es útil.[A11]

PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

No se conoce ninguna medida preventiva que sea eficaz. Afortunadamente, la hiperemesis gravídica rara vez afecta negativamente al embarazo y no tiene una asociación significativa con las anomalías congénitas.

Colestasis intrahepática de la gestación

DEFINICIÓN

La colestasis intrahepática de la gestación, que se produce durante el segundo y tercer trimestres y se resuelve tras el parto, se caracteriza por prurito, normalmente en ausencia de erupción, y concentraciones séricas elevadas de ácidos biliares. Este trastorno supone poco riesgo para la madre pero riesgos sustanciales para el feto.[29]

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La colestasis intrahepática de la gestación es el trastorno hepático específico del embarazo más frecuente. La incidencia oscila entre el 0,3 y el 15% dependiendo de la población estudiada, la mayoría de las estimaciones son de aproximadamente el 0,5%. Es importante destacar que la colestasis intrahepática de la gestación solo se confirma en aproximadamente el 50% de las mujeres con sospecha clínica de este trastorno.[30] Las mujeres con hepatopatías subyacentes, colestasis intrahepática de la gestación previa, gestaciones múltiples y antecedentes familiares son las que corren mayor riesgo.

La causa y el curso de la colestasis intrahepática de la gestación son poco conocidos. Una vez formados, los ácidos biliares se expulsan de los hepatocitos por proteínas de transporte específicas, como los transportadores de casetes de unión a ATP (ABC), perteneciendo la mayoría de las bombas de transporte a la subfamilia B (ABC-B). Una de las principales proteínas transportadoras de ácidos biliares es la bomba ABCB-4. El gen *ABCB4*, que codifica la proteína de resistencia a múltiples fármacos 3 (MDR3), está implicado principalmente en un subtipo de colestasis intrahepática familiar progresiva. Sin embargo, es probable que este defecto represente solo un ejemplo de una serie de alteraciones en el transporte de ácidos biliares que dan lugar a este trastorno.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Durante el embarazo, el prurito es un síntoma frecuente, referido por casi una cuarta parte de las mujeres. Las afecciones dermatológicas asociadas con el prurito específico de la gestación incluyen la erupción atópica del embarazo, las pápulas y placas urticariales pruriginosas y la colestasis intrahepática de la gestación. Sin embargo, el prurito asociado a la colestasis intrahepática de la gestación suele ser generalizado, empeora por la noche y no se asocia habitualmente a una erupción, a excepción de las excoriaciones. Si está localizado, el prurito se manifiesta habitualmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies.

Está indicado realizar una anamnesis y una exploración física detalladas. Deben medirse las concentraciones séricas de ácidos biliares y aminotransferasas (tabla 221-10). El diagnóstico de colestasis intrahepática de la gestación se basa en los síntomas y en una cifra total de ácidos biliares superior a 10 µmol/l en ausencia de otra explicación. Una concentración de ácidos biliares de 100 µmol/l o más se asocia a un mayor riesgo de mortinatalidad.

TRATAMIENTO

El tratamiento de primera línea para la colestasis intrahepática de la gestación sintomática es el ácido ursodesoxicólico (300 mg dos veces al día), que es eficaz para aliviar los síntomas de prurito y mejorar los valores analíticos, pero no mejora los resultados fetales.[A12] En la actualidad, a las mujeres con colestasis intrahepática grave de la gestación (concentración de ácidos biliares ≥ 100 µmol/l) se les recomienda un parto prematuro tardío (36 a 37 semanas) para evitar el riesgo de mortinatalidad, mientras que a aquellas con cifras de ácidos biliares inferiores a 100 µmol/l se les ofrece un parto entre las 36 y 39 semanas de gestación.

PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

Hasta la fecha no hay estrategias demostradas para prevenir la colestasis intrahepática de la gestación. Tras el parto, los síntomas suelen desaparecer en varios días y las concentraciones de aminotransferasa disminuyen gradualmente. Se recomienda la anticoncepción hasta que las cifras de aminotransferasa vuelvan a la normalidad. Durante el intervalo de la resolución se consideran opciones anticonceptivas no hormonales. Una vez recuperada, los anticonceptivos que contienen estrógenos son aceptables aunque pueden precipitar la recidiva de la enfermedad. Está aumentado el riesgo futuro de litiasis biliar y de recidiva en las gestaciones posteriores.

Hígado graso agudo de la gestación

El hígado graso agudo de la gestación, una enfermedad poco frecuente pero potencialmente mortal, se caracteriza por insuficiencia hepática que suele producirse en el tercer trimestre.

TABLA 221-10 HALLAZGOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO EN LAS COMPLICACIONES DIGESTIVAS DEL EMBARAZO

TRASTORNO	CREATININA	HEMATOCRITO	PLAQUETAS	FIBRINÓGENO	HEMÓLISIS	AST	BILIRRUBINA	HALLAZGOS CLÍNICOS
Hiperemesis gravídica	↑	Normal	Normal	Normal	No	Normal-↑↑	Normal-↑↑	Náuseas y vómitos intensos
Preeclampsia	Normal-↑	↑	Normal-↓↓	Normal	Leve	Normal-↑↑	Normal	Hipertensión, cefalea
Colestasis intrahepática	Normal	Normal	Normal	Normal	No	Normal-↑	Normal-↑↑	Prurito, ictericia
Hígado graso agudo de la gestación	↑-↑↑	↓-↑	↓	↓↓	↑↑-↑↑↑	↑↑	↑↑	Náuseas y vómitos, hipertensión, dolor abdominal, encefalopatía
Hepatitis	Normal	Normal	↓	↓	No	↑↑↑↑	↑↑↑	Náuseas y vómitos, ictericia
Microangiopatía trombótica	↑-↑↑↑	↓↓	↓↓-↓↓↓	Normal	↑↑-↑↑↑↑	Normal	Normal	Cefalea, hipertensión

AST, aspartato aminotransferasa.
Adaptado de Nelson DB, Byrne JJ, Cunningham FG. Acute fatty liver of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2021;137:535-546.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La incidencia comunicada varía entre 1 de cada 7.000 y 1 de cada 20.000. Entre los factores de riesgo asociados se encuentran la gestación múltiple y los trastornos de oxidación de ácidos grasos en el feto. A pesar de su conocida asociación con la preeclampsia, la causa y el efecto directos siguen sin estar claros.

Las mutaciones autosómicas recesivas en genes que codifican enzimas de la vía del metabolismo de los ácidos grasos causan tanto las características clínicas como la infiltración histológica microvesicular de hepatocitos grasos que se observa en el síndrome de Reye en niños y en el hígado graso agudo en mujeres embarazadas. Un ejemplo de enzima afectada con frecuencia en el hígado graso agudo de la gestación es la 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD). Durante el embarazo normal, la unidad fetoplacentaria metaboliza los ácidos grasos libres para el crecimiento y el desarrollo del feto. Las enzimas placentarias catabolizan los triglicéridos en ácidos grasos libres, que pasan al feto. Cuando existen defectos en la vía de oxidación de los ácidos grasos de la unidad fetoplacentaria, los metabolitos intermedios de los ácidos grasos se acumulan y pasan a la circulación materna. Estos metabolitos intermedios y las especies reactivas de oxígeno asociadas son captados por el hígado materno, donde provocan una infiltración grasa microvesicular, activan los procesos inflamatorios y precipitan la necrosis celular hepática. El mecanismo que conduce a la acumulación de ácidos grasos y metabolitos en el compartimento materno implica dos procesos. En primer lugar, la unidad fetoplacentaria comparte una mutación homocigota o heterocigota compuesta que da lugar a un defecto enzimático. En segundo lugar, una madre heterocigota tiene una capacidad disminuida para llevar a cabo la oxidación de ácidos grasos al final de la gestación, lo que conduce a una incapacidad para eliminar los metabolitos de ácidos grasos acumulados que se transfieren desde la unidad fetoplacentaria deficiente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas habituales son náuseas, vómitos, dolor abdominal, a menudo acompañados de hipertensión. Sin embargo, las manifestaciones del hígado graso agudo de la gestación van desde hallazgos clínicos mínimos y alteraciones analíticas hasta insuficiencia hepática manifiesta (cap. 140) con encefalopatía hepática.

El diagnóstico del hígado graso agudo de la gestación puede resultar difícil. El trastorno obstétrico más frecuente con el que se confunde es el síndrome de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetas bajas (HELLP) (cap. 158).[31] Ambas afecciones se asocian a una importante morbilidad y mortalidad materna y perinatal, pero las náuseas y los vómitos de nueva aparición en el tercer trimestre se asocian a menudo al hígado graso agudo de la gestación, que se confirma si se cumplen seis de los criterios diagnósticos (tabla 221-11).

TABLA 221-11 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SWANSEA PARA EL HÍGADO GRASO AGUDO DE LA GESTACIÓN

Seis o más de las siguientes características en ausencia de otra explicación:

- Vómitos
- Dolor abdominal
- Polidipsia/poliuria
- Encefalopatía
- Bilirrubina alta
- Hipoglucemia
- Urato elevado
- Leucocitosis
- Ascitis o hígado claro en la ecografía
- Elevación de las transaminasas
- Amoníaco alto
- Insuficiencia renal
- Coagulopatía
- Esteatosis microvesicular en la biopsia hepática

Tomado de Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, et al. Prospective Study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut.* 2002;51:876-880.

TRATAMIENTO

El tratamiento clínico de la paciente con hígado graso agudo de la gestación se basa en un reconocimiento rápido con evaluación y tratamiento en régimen de ingreso; medidas de soporte, como reversión de la coagulopatía; preparación para el parto tan pronto como sea factible; y tratamiento multidisciplinar. La lesión hepática continuará hasta el parto y la recuperación materna puede requerir de días a semanas. La asistencia estrecha materna y fetal incluirá monitorización, preparación en previsión de la necesidad de hemoderivados y una perfusión de sulfato de magnesio si se está considerando la posibilidad de preeclampsia. Debe controlarse la presión arterial (v. tabla 221-5), con un objetivo inferior a 160/110 mmHg. Si el paciente está obnubilada o en encefalopatía, la protección de las vías respiratorias es crítica y en ocasiones obliga a la intubación endotraqueal. Hasta un 15% de las mujeres con hígado graso agudo de la gestación desarrollarán pancreatitis.

Tras el parto deben realizarse mediciones seriadas de la función hematológica, hepática y renal cada 6 o 12 h durante los primeros 1 o 2 días. A menudo es necesaria la reposición de hemoderivados debido al riesgo de hemorragia posparto, hemólisis y disminución de la producción de procoagulantes. Del mismo modo, las concentraciones de glucosa en sangre deben controlarse cada hora y la hipoglucemia se tratará con una perfusión de glucosa al 10%.

PRONÓSTICO

La recuperación clínica debería producirse normalmente en la semana siguiente al parto. La disfunción hepática suele empezar a mejorar 1 o 2 días después del parto. Las concentraciones de aminotransferasa disminuyen linealmente hasta cifras de 100 unidades/l o menos, pero pueden permanecer ligeramente elevadas varias semanas. La disfunción hemostática relacionada con la función sintética del hígado, así como la coagulopatía de consumo, mejoran entre 4 y 6 días después del parto. En cambio, la recuperación renal, medida por la concentración de creatinina sérica, requiere de 7 a 10 días. En raras ocasiones no se produce la recuperación hepática esperada y la insuficiencia hepática persistente llega a hacer necesario un trasplante.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

PIELONEFRITIS

Las infecciones del aparato genitourinario son las infecciones bacterianas más frecuentes en el embarazo. La infección que afecta a los cálices renales, la pelvis y el parénquima se denomina pielonefritis (cap. 263).

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La pielonefritis, que es la principal causa de shock séptico en el embarazo, suele ir precedida de bacteriuria asintomática, que se desarrolla en el 2-7% de las mujeres. Si la bacteriuria asintomática no se trata, hasta un 25% de las embarazadas evolucionarán a una infección sintomática.

La anatomía femenina predispone al riesgo de infección genitourinaria, con una uretra más corta, la proximidad de la vagina y el recto, y la flora común en el perineo. Independientemente del trimestre, el organismo que con más frecuencia causa pielonefritis es *Escherichia coli* (cap. 280), pero otros patógenos son especies de *Klebsiella, Enterobacter* y *Proteus* (caps. 281 y 282). Durante el embarazo, la estasis urinaria, el reflujo vesicoureteral y las alteraciones de la proporción de linfocitos T auxiliares (T_H1/T_H2) relacionados con el embarazo aumentan aún más la susceptibilidad a las infecciones del aparato genitourinario superior. Con la sepsis urinaria, el daño alveolar inducido por endotoxinas provoca insuficiencia respiratoria que resulta agravada con tocolíticos, como los β-miméticos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Centers for Disease Control and Prevention. Pregnancy Mortality Surveillance System. https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternal-mortality/pregnancy-mortality-surveillance-system.htm. Accessed March 20, 2023.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Severe maternal morbidity in the United States. https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/severematernalmorbidity.html. Accessed March 20, 2023.
3. Corbetta-Rastelli CM, Friedman AM, Sobhani NC, et al. Postpartum hemorrhage trends and outcomes in the United States, 2000-2019. *Obstet Gynecol*. 2023;141:152-61.
4. Ahn R, Gonzalez GP, Anderson B, et al. Initiatives to reduce maternal mortality and severe maternal morbidity in the United States: a narrative review. *Ann Intern Med*. 2020;173:S3-S10.
5. Martin RB, Duryea EL, Ambia A, et al. Congenital malformation risk according to hemoglobin A1c values in a contemporary cohort with pregestational diabetes. *Am J Perinatol*. 2021;38:1217-22.
6. American College of Radiology. ACR–SPR practice parameter for imaging pregnant or potentially pregnant adolescents and women with ionizing radiation. https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/Pregnant-Pts.pdf. Revised 2018. Accessed March 20, 2023.
7. Zofkie AC, Garner WH, Schell RC, et al. An evidence-based definition of anemia for singleton, uncomplicated pregnancies. *PLoS One*. 2022;17:e0262436.
8. Chandrasekaran S, Badell ML, Jamieson DJ. Management of chronic hypertension during pregnancy. *JAMA*. 2022;327:1700-1.
9. The Council on Patient Safety in Women's Health Care. Severe hypertension in pregnancy. https://saferbirth.org/psbs/severe-hypertension-in-pregnancy/. Accessed March 20, 2023.
10. Davidson KW, Barry MJ, US Preventive Services Task Force. et al. Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;326:1186-91.
11. Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, et al. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2021;398:341-54.
12. Magee LA, Nicolaides KH, von Dadelszen P. Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2022;386:1817-32.
13. American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135:e237-60.
14. Gyamfi-Bannerman C, Pandita A, Miller EC, et al. Preeclampsia outcomes at delivery and race. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33:3619-26.
15. Cunningham FG, Byrne JJ, Nelson DB. Peripartum cardiomyopathy. *Obstet Gynecol*. 2019;133:167-79.
16. Davis MB, Arany Z, McNamara DM, et al. Peripartum cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:207-21.
17. Nichols KM, Henkin S, Creager MA. Venous thromboembolism associated with pregnancy: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2128-41.
18. Linnemann B, Seelbach-Goebel B, Heimerl S, et al. How do we treat pregnancy-related venous thromboembolism? *Hamostaseologie*. 2020;40:54-63.
19. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 757: screening for perinatal depression. *Obstet Gynecol*. 2018;132:e208-12.
20. Mangla K, Hoffman MC, Trumpff C, et al. Maternal self-harm deaths: an unrecognized and preventable outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221:295-303.
21. Texas Health and Human Services. Texas Maternal Mortality and Morbidity Review Committee and Department of State Health Services Joint Biennial Report. https://www.dshs.texas.gov/mch/pdf/DSHS-MMMRC-2020-UPDATED-11282020.pdf. September 2020. Accessed March 20, 2023.
22. Rodriguez AN, Holcomb D, Fleming E, et al. Improving access to perinatal mental health services: the value of on-site resources. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021;3:100456.
23. Food and Drug Administration. FDA approves first treatment for post-partum depression. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-post-partum-depression. March 19, 2019. Accessed March 20, 2023.
24. Buschur EO, Polsky S. Type 1 diabetes: management in women from preconception to postpartum. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:952-67.
25. Nelson DB, Byrne JJ, Cunningham FG. Acute fatty liver of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2021;137:535-46.
26. Hamburg-Shields E, Prasad M. Infectious hepatitis in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2020;63:175-92.
27. American College of Obstetricians and Gynecologists. Routine hepatitis C virus screening in pregnant individuals. https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2021/05/routine-hepatitis-c-virus-screening-in-pregnant-individuals. May 2021. Accessed March 20, 2023.
28. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;131:e15-30.
29. Lee RH, Greenberg M, Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). et al. Society of Maternal Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224:B2-9.
30. Yule CS, Holcomb DS, Kraus AC, et al. Cholestasis: a prospective study of perinatal outcomes and time to symptom improvement. *Am J Perinatol*. 2021;38:414-20.
31. Terrault NA, Williamson C. Pregnancy-associated liver diseases. *Gastroenterology*. 2022;163:97-117 e1.
32. Shields A, de Assis V, Halscott T. Top 10 pearls for the recognition, evaluation, and management of maternal sepsis. *Obstet Gynecol*. 2021;138:289-304.
33. Plante LA, Pacheco LD, Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). et al. SMFM Consult Series #47: Sepsis during pregnancy and the puerperium. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220:B2-B10.
34. Centers for Disease Control and Prevention. Pregnancy and recently pregnant people. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/pregnant-people.html. Updated November 19, 2021. Accessed March 20, 2023.
35. Adhikari EH, MacDonald L, SoRelle JA, et al. COVID-19 cases and disease severity in pregnancy and neonatal positivity associated with delta (B.1.617.2) and omicron (B. 1. 1. 529) variant predominance. *JAMA*. 2022;327:1500-2.
36. Goldshtein I, Nevo D, Steinberg DM, et al. Association between BNT162b2 vaccination and incidence of SARS-CoV-2 infection in pregnant women. *JAMA*. 2021;326:728-35.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de pielonefritis durante el embarazo se sospecha con los hallazgos clínicos de fiebre, dolor en el flanco que se manifiesta como dolor a la palpación costovertebral en la exploración y molestias urinarias. Las pacientes se presentan con mayor frecuencia en el segundo trimestre. El diagnóstico diferencial comprende el parto, la corioamnionitis, la apendicitis y la torsión ovárica. Tras una cuidadosa anamnesis y exploración física, debe obtenerse una muestra de orina por sondaje para evitar la contaminación del aparato genital inferior. El análisis de orina revela bacteriuria, leucocitos y nitritos. Deben obtenerse cultivos de orina y sangre.

TRATAMIENTO

Se aconseja el ingreso hospitalario en los casos sospechosos de pielonefritis durante el embarazo. El soporte de líquidos intravenosos para preservar una diuresis adecuada es primordial. Deben iniciarse rápidamente antibióticos provisionales dirigidos a los presuntos patógenos (cap. 266).[32] Los regímenes provisionales iniciales típicos incluyen ceftriaxona (1 g cada 24 h) o ampicilina (1 g cada 6 h) más gentamicina (1,5 mg/kg cada 8 h). Los antibióticos intravenosos se adaptarán después a los resultados del cultivo una vez estén disponibles. El tratamiento de soporte consiste en antipiréticos, evaluación materna seriada y monitorización fetal para gestaciones viables. Las alteraciones notables de la presión arterial, el pulso o la función respiratoria de la madre pueden ser indicadores precoces de sepsis urinaria. Por lo general, se necesita una presión arterial media de al menos 65 mmHg para preservar la perfusión materno-fetal. Si es necesario a pesar de la reanimación con líquidos, la noradrenalina es el vasopresor de primera línea recomendado durante el embarazo (cap. 94).[33] La evolución clínica suele ser de 3 a 4 días de picos de fiebre repetidos pero con mejora gradual de la curva de temperatura y de los picos de fiebre. En las infecciones que no responden después de 3 o 4 días se recomienda la realización de pruebas de imagen genitourinaria con ecografía o resonancia magnética para descartar nefrolitiasis, absceso perinéfrico o anomalías anatómicas causantes de obstrucción.

Tras la resolución aguda de la infección, los antibióticos intravenosos suelen pasar a un tratamiento ambulatorio de 10 a 14 días adaptado a los resultados del cultivo. A partir de entonces se recomienda la supresión de antibióticos por vía oral durante el resto del embarazo, ya que aproximadamente un tercio de las mujeres presentarán recidivas de la infección.

PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

Las mujeres embarazadas serán objeto de pruebas de detección de la bacteriuria asintomática al menos una vez durante las primeras etapas del embarazo. Cualquier infección debe tratarse (cap. 263) con un cultivo de seguimiento para garantizar el éxito. Más allá de la infección inmediata, ni la madre ni el feto tendrán tratamiento de las secuelas a largo plazo.

COVID-19

La infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) (cap. 336) y la enfermedad que provoca (enfermedad por coronavirus 2019; COVID-19) pone a las mujeres embarazadas en mayor riesgo de hospitalización e ingreso en la unidad de cuidados intensivos, y a su feto en mayor riesgo de parto prematuro.[34,35] El tratamiento requiere un equipo multidisciplinar. Es posible que el parto no mejore los resultados. La vacunación en la gestación es altamente protectora contra la infección durante el embarazo y se recomienda encarecidamente.[36]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Cleary EM, Racchi NW, Patton KG, et al. Trial of intrapartum extended-release nifedipine to prevent severe hypertension among pregnant individuals with preeclampsia with severe features. *Hypertension*. 2023;80:335-42.
A2. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, et al. Treatment for mild chronic hypertension during pregnancy. *N Engl J Med*. 2022;386:1781-92.
A3. Henderson JT, Vesco KK, Senger CA, et al. Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;326:1192-206.
A4. Skeith L, Carrier M, Kaaja R, et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood*. 2016;127:1650-5.
A5. Pillay J, Donovan L, Guitard S, et al. Screening for gestational diabetes: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;326:539-62.
A6. Guo L, Ma J, Tang J, et al. Comparative efficacy and safety of metformin, glyburide, and insulin in treating gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Diabetes Res*. 2019;2019:9804708.
A7. Yamamoto JM, Kellett JE, Balsells M, et al. Gestational diabetes mellitus and diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials examining the impact of modified dietary interventions on maternal glucose control and neonatal birth weight. *Diabetes Care*. 2018;41:1346-61.
A8. Barakat R, Refoyo I, Coteron J, et al. Exercise during pregnancy has a preventative effect on excessive maternal weight gain and gestational diabetes. A randomized controlled trial. *Braz J Phys Ther*. 2019;23:148-55.
A9. Crowther CA, Samuel D, McCowan LME, et al. Lower versus higher glycemic criteria for diagnosis of gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2022;387:587-98.
A10. Casey B, Thom EA, Peaceman AM, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. *N Engl J Med*. 2017;376:815-25.
A11. Grooten IJ, Koot MH, van der Post JA, et al. Early enteral tube feeding in optimizing treatment of hyperemesis gravidarum: the Maternal and Offspring outcomes after Treatment of HyperEmesis by Refeeding (MOTHER) randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2017;106:812-20.
A12. Chappell LC, Bell JL, Smith A, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394:849-60.

222

MENOPAUSIA

NANETTE SANTORO Y GENEVIEVE NEAL-PERRY

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La menopausia se define como el cese permanente de la menstruación y supone la culminación de un proceso de envejecimiento reproductivo que se produce típicamente en la quinta o la sexta décadas de la vida, con una mediana de edad de 52,5 años.

EPIDEMIOLOGÍA

La menopausia es un fenómeno universal en las mujeres y su experiencia vivida varía según la persona. La llegada de la menopausia y la pérdida coincidente de esteroides gonadales afectan significativamente a múltiples sistemas orgánicos de las mujeres afectadas, lo que se traduce en un mayor riesgo de osteoporosis (cap. 225), demencia (cap. 371) y cardiopatías (cap. 40).

Muchos factores influyen en el momento del último período menstrual de una mujer determinada (tabla 222-1). Conocer la edad de la madre en su último período menstrual es un factor predictivo potente de cuándo es probable que una mujer tenga el suyo.[1]

TABLA 222-1 ALGUNOS FACTORES CONOCIDOS QUE INFLUYEN EN LA EDAD DE LA MENOPAUSIA

FACTORES	DIRECCIÓN	GRADO/COMENTARIO
GENÉTICOS/FAMILIARES		
CYP3A4 y *CYP1B1*	Menopausia más temprana	Interacción con tabaquismo
MSH6	Menopausia más temprana	Detectado por GWAS
MCM8	Menopausia más temprana	Detectado por GWAS
Polimorfismo PvuII de ER	Menopausia más temprana, histerectomía	6 meses
Síndrome de Turner mosaico	Menopausia más temprana	Variable
Cromosoma X frágil	Menopausia más temprana	Variable
AMBIENTALES		
SQDE	Menopausia más temprana	1,8-3,8 años
Altitud elevada	Menopausia más temprana	1-1,5 años
ESTILO DE VIDA		
Tabaquismo	Menopausia más temprana	1-2 años
Estatus socioeconómico bajo	Menopausia más temprana	1-2 años
Uso de anticonceptivos orales	Menopausia más tardía	6 meses
RACIALES/ÉTNICOS		
Raza afroamericana	Menopausia más temprana*	2 años
Grupo étnico hispano	Menopausia más temprana*	2 años
Grupo étnico asiático	Menopausia más tardía	1-2 años
CARACTERÍSTICAS MENSTRUALES		
Ciclos más cortos (< 26 días)	Menopausia más temprana	1,4 años
Mayor paridad	Menopausia más tardía	Variable

*Respecto a mujeres de raza blanca.
CYP1B1, citocromo P-450 familia 1 subfamilia B; *CYP3A4*, citocromo P-450 3A4 enzima; ER, receptor de estrógeno; GWAS, estudio de asociación del genoma completo; *MCM8*, gen de mantenimiento del minicromosoma 8, implicado en la reparación del factor de recombinación; *MSH6*, gen mutS homólogo 6, implicado en la reparación de los errores de emparejamiento del ADN; SQDE, sustancias químicas disruptoras endocrinas.

TABLA 222-2 ESTADIFICACIÓN DEL ENVEJECIMIENTO REPRODUCTIVO

ESTADIO	REPRODUCTIVO (−5 A −3)	TRANSICIÓN MENOPÁUSICA (−2 A −1)	POSMENOPAUSIA (+1 A +2)	
Subdivisiones	Inicial, máximo, tardío	Inicial (−2)	Tardía (−1)	Inicial, tardía
Intervalos de edad (aproximados)	13-47	47-49	49-52	50+
Menstruaciones	Mayoritariamente regulares	Irregularidades ligeras	≥ 60-364 días de amenorrea	Amenorrea
Características distintivas hormonales	FSH: alta (se eleva esporádicamente en el estadio −3) AMH: alta	FSH: elevada esporádicamente AMH: normal-baja	FSH: elevada más constantemente AMH: baja	FSH: constantemente elevada (> 25 UI/l) AMH: indetectable

La tabla condensa los indicios del paradigma STRAW (Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1159-1168) en un cuadro de referencia breve para ayudar a «situar» a una mujer a lo largo de la transición menopáusica. La fase 0 es el último período menstrual. Los hitos clínicamente útiles están relacionados en su mayoría con la regularidad menstrual. La FSH o la AMH pueden utilizarse como pruebas confirmatorias cuando el contexto clínico no está claro.
AMH, hormona antimülleriana; FSH, hormona estimulante de los folículos.

La transición menopáusica hace referencia a los procesos de envejecimiento reproductivo (tabla 222-2) que implican cambios en el ciclo menstrual, irregularidad y la desaparición de los patrones hormonales reproductivos típicos y los mecanismos de retroalimentación que caracterizan los ciclos fértiles de las mujeres en edad reproductiva media. Se alteran los patrones de producción de las hormonas gonadales, de modo que los ciclos se vuelven más cortos y esporádicos y muestran una menor producción de progesterona. La hormona estimulante de los folículos (FSH) aumenta esporádicamente a medida que el conjunto de folículos ováricos restante (reserva ovárica) requiere más y más estimulación para producir un folículo preovulatorio. Finalmente, la FSH no es capaz de sostener la foliculogenia, por lo que la menstruación comienza a faltar. Dado que la foliculogenia ovárica aumenta y disminuye en el transcurso de la transición, los ciclos no se detienen bruscamente. En cambio, los ciclos ovulatorios y anovulatorios se alternan de forma aparentemente aleatoria. Las fluctuaciones hormonales resultantes desencadenan la aparición de síntomas molestos y a veces incapacitantes para muchas mujeres.

Los síntomas de la menopausia no aparecen simplemente con el último período menstrual, sino que suelen estar presentes durante toda la transición, aunque tienden a intensificarse a medida que la mujer avanza en la misma. Para muchas mujeres, los síntomas comienzan en la transición menopáusica temprana y empeoran en la transición tardía hasta el período posmenopáusico inicial.

Determinar la proximidad del último período menstrual de una mujer tiene implicaciones importantes para su salud. Las mujeres con un último período menstrual temprano pasarán una mayor proporción de su vida en un estado de hipogonadismo relativo, lo que tiene consecuencias sobre la salud ósea y la cognición, así como sobre la salud cardiovascular. Las mujeres cuya transición es más tardía son más propensas a las enfermedades relacionadas con los estrógenos, como el cáncer de mama (cap. 183) y el cáncer de endometrio (cap. 184). Además, es posible que las mujeres que aún no hayan pasado 12 meses de amenorrea deseen saber cuándo pueden interrumpir el uso de anticonceptivos de forma segura. Por último, muchas mujeres sintomáticas quizás quieran predecir cuánto es probable que duren los síntomas.

BIOPATOLOGÍA

Tanto la menopausia como el avance de la edad imponen efectos adversos sobre el funcionamiento del sistema nervioso central (SNC) (cap. 371). El encéfalo contiene abundantes receptores de estrógenos, y se ha propuesto que la señalización de los receptores de estrógenos media en múltiples procesos clave del SNC, incluidos, entre otros, los efectos neurotróficos y la neuroprotección.[2] La menopausia y la edad avanzada confieren efectos adversos al funcionamiento del SNC.

Se ha teorizado que las diferencias de sexo en la estructura y función del hipocampo y el lóbulo temporal están relacionadas con las diferencias en los efectos activadores y organizadores del estradiol sobre el rendimiento de la memoria. Las diferencias estructurales mediadas por los estrógenos en la citoarquitectura hipotalámica se traducen en un mayor funcionamiento ejecutivo en las mujeres. En consecuencia, la ansiedad y los vaivenes del ánimo son más frecuentes en las mujeres perimenopáusicas y recién menopáusicas, especialmente en las que tienen antecedentes de disfunción afectiva o experiencias infantiles adversas. El hipogonadismo de la menopausia podría explicar por qué las mujeres perimenopáusicas y al principio de la posmenopausia se quejan con frecuencia de pérdida de memoria e incapacidad para concentrarse. Sin embargo, los estudios del tratamiento hormonal en mujeres menopáusicas ofrecen resultados contradictorios en cuanto a su beneficio sobre la atención y las funciones ejecutivas, como la memoria de trabajo no espacial y espacial, así como la memoria verbal. Además, muchas de estas funciones ejecutivas se recuperan espontáneamente a los pocos años del último período menstrual.

La salud ósea se ve afectada significativamente por los esteroides gonadales.[3] A lo largo de la transición menopáusica, las concentraciones séricas de estradiol y estrona disminuyen hasta un 90%. Este declive es paralelo a un período de pérdida ósea acelerada y progresiva (cap. 225). La señalización reducida de estrógenos en la menopausia altera el equilibrio de las concentraciones del ligando del factor nuclear κβ activador del receptor (aumentada) y de osteoprotegerina (reducida), de modo que el efecto final es una mayor actividad osteoclástica, reabsorción ósea acelerada y tasas de remodelado óseo atenuadas. Todos estos cambios provocan un aumento significativo de los marcadores urinarios y séricos de la resorción ósea, así como cambios acelerados en la densidad mineral ósea en la transición a la menopausia tardía. Las tasas anuales de pérdida ósea se aproximan al 1,8-2,3% en la columna vertebral y al 1,0-1,4% en la cadera. Hasta un 30% de pérdida de hueso trabecular y un 10% de pérdida de hueso cortical se producen a lo largo de los 6 a 10 años que abarcan el período perimenopáusico y el inicio de la menopausia. Los cambios en la fisiología ósea provocados por la menopausia se traducen en un mayor riesgo de osteoporosis (cap. 225) y una tasa de fracturas entre un 50% y un 100% más elevada.

El aumento de peso y la alteración de la distribución de la grasa ocurren con frecuencia en las mujeres perimenopáusicas y menopáusicas, independientemente de su raza, etnia o estatus socioeconómico. Las mujeres de mediana edad ganan aproximadamente de 1 a 2,5 kg de media, aunque con grandes variaciones, y muestran cambios significativos en su composición corporal. El aumento de peso posmenopáusico y la mayor adiposidad central podrían reflejar en parte un efecto del hipogonadismo sobre la microbiota intestinal. Es posible que el hipogonadismo afecte al tejido adiposo, un órgano endocrino que expresa receptores de estrógenos, al alterar la lipólisis y la adipogenia de los adipocitos.[4] El aumento de la adiposidad central se caracteriza por una inflamación crónica de bajo grado, síndrome metabólico y un riesgo más de 4 veces mayor de muerte cardiovascular. Además, las mujeres perimenopáusicas y menopáusicas iniciales con obesidad sufren sofocos más frecuentes e intensos, así como disfunción sexual.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La menopausia es un fenómeno universal entre las mujeres, y su experiencia vivida varía de una persona a otra. La llegada de la menopausia y la pérdida coincidente de esteroides gonadales afectan a múltiples sistemas orgánicos y pueden dar lugar a un mayor riesgo de morbilidad relacionada con la osteoporosis, la demencia y las enfermedades cardíacas.

Los síntomas que las mujeres manifiestan al atravesar la menopausia pueden ser difíciles de desligar de los relacionados con el propio envejecimiento. Cuatro síntomas cardinales se consideran directamente relacionados con la menopausia, basándose en su asociación con la transición y su posibilidad de ser tratados con hormonas. Estos son síntomas vasomotores/sofocos, sequedad vaginal, alteraciones del sueño y problemas afectivos/cognitivos.[5]

Síntomas vasomotores

Los síntomas vasomotores los experimentan hasta el 80% de las mujeres, una media de 4,5 años después de su último período menstrual y con una mediana de duración de 7,4 años. Los síntomas vasomotores están causados por una activación aberrante del sistema de taquicinina. Las mujeres cuyos síntomas comienzan a una edad más temprana y que se encuentran en una fase más temprana de su transición en el momento del inicio tienen una mayor duración de los síntomas, y algunas mujeres experimentan síntomas vasomotores durante más de una década. Alrededor del 50% de las mujeres cuyos síntomas vasomotores preceden al inicio de la transición menopáusica suelen tener síntomas vasomotores persistentes durante 10 años o más después de su último período menstrual. Las mujeres negras también son más propensas a sufrir síntomas vasomotores persistentes en comparación con otros grupos raciales/étnicos; aproximadamente el 40% referirá una persistencia del período menstrual posfinal de 10 años o más. Otros factores con potencial de dar lugar a una mayor duración de los síntomas vasomotores son menor nivel educativo, un mayor estrés percibido, más síntomas depresivos y ansiedad en el momento en que comunican por primera vez síntomas vasomotores. Mientras que un índice de masa corporal (IMC) más elevado en el momento de la menopausia precoz se asocia a más síntomas vasomotores, un IMC más elevado en el momento de la menopausia tardía se asocia a menos síntomas vasomotores.

Síntomas genitourinarios

La sequedad vaginal, la dispareunia[6] y los síntomas urogenitales son menos frecuentes que los síntomas vasomotores, pero siguen siendo prevalentes en alrededor del 25 al

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

50% de las mujeres menopáusicas.[7] Las mujeres refieren sequedad, irritación crónica o ardor tanto en la vagina como en la vulva. Entre las sexualmente activas puede haber falta de lubricación al intentar el coito, dolor durante el coito o sangrado después de este. También son posibles la polaquiuria, uretritis e infecciones urinarias frecuentes (cap. 263). Se cree que todos estos síntomas reflejan el hipogonadismo y la ausencia de exposición a estrógenos del epitelio vaginal y de las vías urinarias. A diferencia de los síntomas vasomotores, los síntomas del síndrome genitourinario de la menopausia no se resuelven espontáneamente con el tiempo.

Alteraciones del sueño

Los trastornos del sueño (cap. 374) son más frecuentes en las mujeres, pero también empeoran con la edad, por lo que resulta difícil diferenciar los cambios relacionados con la edad de los de la menopausia.[8] Los estudios de la arquitectura del sueño en mujeres menopáusicas demuestran más alteraciones del sueño en la segunda mitad de la noche, en asociación con deterioro del sueño de movimientos oculares rápidos (REM). Mientras que algunos estudios epidemiológicos indican que la transición menopáusica empeora problemas de sueño preexistentes y se asocia con un sueño peor, otros apenas han observado efectos independientes de la insuficiencia ovárica sobre el sueño, excepto en un subgrupo pequeño y vulnerable de mujeres con un sueño relativamente malo en su situación basal. Los estudios de mujeres premenopáusicas a las que se administra un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) para producir una retirada brusca de estrógenos indican alteraciones significativas del sueño, en gran parte relacionadas con sofocos nocturnos subjetivos que provocan despertares nocturnos.

Una dificultad adicional a la hora de atribuir los trastornos del sueño a la menopausia es la posibilidad de que existan trastornos del sueño concomitantes independientes (p. ej., insomnio, apnea del sueño y síndrome de las piernas inquietas; cap. 374). La apnea del sueño se sospecha basándose en los antecedentes de ronquidos, somnolencia diurna y menor descanso del sueño percibido, y se diagnostica mediante una evaluación nocturna del sueño. Los criterios diagnósticos del síndrome de las piernas inquietas (cap. 374) incluyen impulsos irresistibles de mover las piernas, síntomas presentes en reposo, impulso aliviado por el movimiento y síntomas máximos por la noche o al atardecer. El insomnio (v. tabla 374-5 y fig. 374-6) puede aparecer en el momento de la transición menopáusica, pero en ocasiones es de larga duración. Las mujeres de 35 años o más con insomnio presentan las tasas más elevadas de persistencia de trastornos del sueño en la menopausia.

Trastornos del estado de ánimo

El estado de ánimo negativo se asocia con el paso por la menopausia de una forma compleja. La abstinencia brusca de estrógenos usando un agonista de la GnRH en mujeres premenopáusicas provoca un deterioro del estado de ánimo. Los síntomas depresivos se asocian con los sofocos nocturnos y la alteración del sueño, lo que es indicativo de la relación estrecha entre sueño y ánimo. Múltiples estudios de grupos han identificado la transición tardía como un período de vulnerabilidad a la depresión en mujeres de mediana edad.[9] Las mujeres tienen entre 2 y 4 veces más probabilidades de experimentar una nueva aparición de depresión mayor (cap. 362) durante la transición menopáusica que antes de convertirse en perimenopáusicas o después de su último período menstrual. La ansiedad y los sofocos concomitantes son predictivos de depresión mayor durante esta etapa de la vida. Si bien las concentraciones absolutas de hormonas no se asocian claramente con depresión mayor ni síntomas depresivos, una mayor variabilidad de la FSH, la hormona luteinizante y el estradiol se han visto relacionadas con síntomas depresivos.

DIAGNÓSTICO

La menopausia es un diagnóstico clínico basado normalmente en la amenorrea durante al menos 12 meses.[10] Sin embargo, esta definición se basa en que la mujer tenga ciclos menstruales con cierto grado de regularidad. Las mujeres de 45 años o más tienen un 90% de probabilidad de no volver a presentar otro período menstrual una vez que alcanzan la marca de 12 meses de amenorrea. Por el contrario, la probabilidad de experimentar menstruaciones posteriores es sustancialmente mayor en las mujeres de menor edad. La regla final suele ir precedida de varios años de inestabilidad en la ciclicidad menstrual y la secreción hormonal. Este proceso, que se denomina transición menopáusica, suele durar unos 4 años, pero con amplias variaciones en torno a esta mediana. Las mujeres que entran en la transición a una edad más temprana tienden a presentar más síntomas y una transición más larga, mientras que las mujeres que llegan a ella más tarde tienen más probabilidades de pasar por una transición rápida hasta su último período menstrual.

Ninguna prueba diagnóstica predice sin lugar a dudas cuándo tendrá una mujer su último período menstrual. No obstante, la concentración sérica de hormona antimülleriana, un péptido de la familia del factor de crecimiento transformante β sintetizado por las células de la granulosa, es un indicador fiable de la reserva ovárica (volumen folicular restante) y puede utilizarse para ayudar a aproximar el momento del último período menstrual.[11] Otros parámetros, como las concentraciones de FSH o inhibinas, no suelen recomendarse para este fin, en parte porque, a diferencia de la hormona antimülleriana, fluctúan a lo largo del ciclo menstrual.

TRATAMIENTO

Las directrices actuales para el manejo de la menopausia coinciden en que solo el tratamiento sintomático, según sea necesario, está indicado para esta transición normal de la vida. Los clínicos deben valorar los síntomas de la paciente y ofrecer un tratamiento basado en la evidencia, con revaluación periódica de su necesidad.

Aunque es muy probable que la necesidad de tratamiento de los sofocos, los problemas de sueño y los problemas de humor disminuyan con el tiempo, una minoría de mujeres seguirá teniendo síntomas importantes y necesitará tratamiento a largo plazo, ya sea con tratamiento hormonal prolongado o con alternativas no hormonales. Los síntomas genitourinarios son duraderos, por lo que puede ser necesario un tratamiento a largo plazo.

Los síntomas asociados con más frecuencia a la menopausia (sofocos, disfunción del sueño, estado de ánimo y síndrome genitourinario de la menopausia) mejoran inmediatamente con el tratamiento hormonal. Sin embargo, el miedo a las hormonas ha llevado a un infratratamiento generalizado de los síntomas y a una proliferación de tratamientos no evaluados rigurosamente pero populares, como una gran variedad de preparados de origen vegetal.

Síntomas vasomotores

El tratamiento no hormonal de los síntomas menopáusicos comprende métodos no farmacológicos y farmacológicos. Para los síntomas leves y moderados podrían ser preferibles las estrategias conductuales y no farmacológicas. Sin embargo, en los síntomas más graves normalmente será necesario un tratamiento farmacológico.

Enfoques conductuales y no farmacológicos

Las mujeres experimentan en ocasiones «activadores» de los sofocos por la cafeína o el alcohol y modifican su consumo concordantemente. Reducir la temperatura ambiental y usar varias capas de ropa para adaptarse a los cambios bruscos en la percepción de calor posiblemente también sea útil, pero estas recomendaciones no se basan en la evidencia médica. La terapia cognitivo-conductual, que ha demostrado una eficacia del 50% en el tratamiento de los sofocos en mujeres con cáncer de mama, tiene un potencial de daño insignificante y es posible recomendarla a todas las mujeres menopáusicas sintomáticas.

La pérdida de peso ha demostrado cierta eficacia en estudios observacionales. La acupuntura tiene ciertos datos científicos de eficacia, pero no todos los estudios han demostrado beneficios.[A1] El yoga, el ejercicio y el consumo de *Cimicifuga racemosa* y ácidos grasos ω-3 han demostrado ser ineficaces en varios estudios aleatorizados.

Medicamentos no hormonales

Para tratar los sofocos, las mujeres que no puedan o no deseen utilizar hormonas tienen la posibilidad de recurrir a una serie de medicamentos no hormonales de venta con receta (tabla 222-3).[12] Aunque muchos de estos tratamientos están respaldados por ensayos clínicos aleatorizados y bien realizados, solo el mesilato de paroxetina y el fezolinetant están aprobados por la FDA en el momento de escribir estas líneas. Los compuestos experimentales no hormonales dirigidos al receptor de neurocinina 3 parecen tener una gran especificidad para el tratamiento de los sofocos y una eficacia comparable a la de los estrógenos.[A2]

Tratamiento hormonal sistémico

El tratamiento hormonal sistémico debe reservarse para las mujeres con síntomas vasomotores molestos.[13,14] Los estudios observacionales, así como los clínicos aleatorizados, indican que el tratamiento hormonal, cuando se administra en los primeros 5 años de la menopausia final, atenúa algunos de los efectos adversos del hipogonadismo secundario a la menopausia, aunque no todos ellos.

Los tratamientos hormonales comprenden estradiol, estrógenos y, cuando las mujeres tienen útero, progestágenos (tabla 222-4).[15] Los riesgos y efectos secundarios del tratamiento hormonal están modulados por la vía de administración, la formulación hormonal, la edad, el tiempo transcurrido desde el último período menstrual y la presencia o ausencia de útero, así como trastornos concomitantes, como enfermedades cardiovasculares, demencia y diabetes.[16] Son preferibles los medicamentos de prescripción aprobados antes que los productos hormonales combinados, que carecen de datos adecuados sobre eficacia y seguridad.

Para las mujeres que no puedan o no deseen tomar estrógenos, la progesterona micronizada oral en dosis diarias de hasta 300 mg al día ha demostrado su eficacia en el tratamiento de los sofocos.[A3] Por el momento se desconocen los riesgos y beneficios a largo plazo.

Las neoplasias uterinas aumentan en situaciones de exposición crónica a estrógenos sin oposición en mujeres que conservan el útero. Así pues, la indicación primaria del tratamiento con progestágenos en la menopausia es prevenir la hiperplasia endometrial y el cáncer inducidos por estradiol. Los progestágenos usados habitualmente son acetato de medroxiprogesterona, acetato de noretindrona y progestágenos micronizados (progesterona original). Los progestágenos administrados de forma continua o secuencialmente proporcionan una protección adecuada al endometrio. No obstante, se debate si los progestágenos micronizados protegen el útero de forma tan eficaz como los sintéticos.

Riesgos del tratamiento hormonal sistémico

En la Women's Health Initiative, el grupo de tratamiento combinado de estrógenos y progestágenos se interrumpió prematuramente tras 5,2 años debido al aumento de los cocientes de riesgo de cardiopatía coronaria (1,29), cáncer de mama (1,26), accidente cerebrovascular (1,41) y embolia pulmonar (2,13), así como de los riesgos de disfunción cognitiva, enfermedad ósea y cáncer digestivo.[A4] No obstante, el seguimiento a largo plazo no mostró diferencias

TABLA 222-3 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO NO HORMONAL PARA LOS SOFOCOS

FÁRMACO	DOSIS DIARIAS HABITUALES	EFICACIA RELATIVA†	EFECTOS SECUNDARIOS
Citalopram	20-40 mg	50%	Náuseas, somnolencia o insomnio, boca seca, dispepsia
Clonidina	Transdérmica: 0,1-0,2 mg Oral: 0,1-0,3 mg	30%	Boca seca, hipotensión ortostática, mareo
Desvenlafaxina	100-150 mg	60%	Náuseas, boca seca, insomnio/somnolencia, estreñimiento, presión arterial alta, disfunción sexual
Escitalopram	10-20 mg	50%	Náuseas, insomnio, cefalea, disfunción sexual
Fezolinetant	45 mg	¿?	Hepatotoxicidad, dolor abdominal, diarrea
Fluoxetina	10-20 mg	50%	Náuseas, insomnio, cefalea, disfunción sexual
Gabapentina	100-900 mg	60%	Somnolencia, mareo, aumento de peso
Mesilato de paroxetina*	7,5 mg	30%	Náuseas, insomnio, cefalea, disfunción sexual
Venlafaxina	37,5-150 mg	60%	Náuseas/vómitos, anorexia, boca seca, disfunción sexual, presión arterial alta

*Aprobado por la Food and Drug Administration.
†Eficacia relativa: efectividad estimada comparada con estrógenos.

TABLA 222-4 OPCIONES HORMONALES POSMENOPÁUSICAS PARA LOS SÍNTOMAS VASOMOTORES

FÁRMACO	FORMULACIONES INDICADAS	DOSIS HABITUAL
COMBINACIONES ORALES DE ESTRÓGENO/PROGESTÁGENO*		
Estrógeno conjugado/medroxiprogesterona	0,3/1,5, 0,625/2,5 mg comprimidos	0,3/1,5-0,625/5 mg p.o. 1 vez/día
Estradiol/drospirenona	0,5/0,25, 1/0,5 mg comprimidos	0,5/0,25 o 1/0,5 mg p.o. 1 vez/día
Estradiol/noretindrona	0,5/0,1, 1/0,5 mg comprimidos	0,5/0,1 o 1/0,5 mg p.o. 1 vez/día
Estradiol/progesterona	Cápsulas de 1/100 mg	1/100 mg p.o. 1 vez/día
Etinilestradiol/noretindrona	2,5 µg/0,5 mg comprimidos	2,5 µg/0,5 mg o 5 µg/1 mg p.o. 1 vez/día
ESTRÓGENOS ORALES		
Estrógeno conjugado	0,3, 0,625 mg comprimidos	0,3-0,625 mg p.o. 1 vez/día
Estradiol	0,5, 1 mg comprimidos	0,5-1 mg p.o. 1 vez/día
Estrógeno esterificado	0,3, 0,625, 1,25 mg comprimidos	0,625-1,25 mg p.o. 1 vez/día
PROGESTÁGENOS ORALES		
Progesterona (micronizada)	Cápsulas de 100 mg	100 mg p.o. 1 vez/día
Medroxiprogesterona	5, 10 mg comprimidos	5-10 mg p.o. 1 vez/día × 12-14 días/mes
ESTRÓGENOS TRANSDÉRMICOS		
Parches de estradiol	0,05 mg/día parches	0,05 mg/día parche 1-2/semana
Gel de estradiol	0,75 mg/actuación (30 dosis/unidad) 0,25, 0,5, 0,75, 1 mg/paquetes 0,52 mg/actuación (100 dosis/unidad)	0,75 mg aplicados 1 vez/día 0,25-1 mg aplicado 1 vez/día 0,52 mg aplicados 1 vez/día
Aerosol transdérmico de estradiol	1,53 mg/pulverización (56 pulverizaciones/unidad)	2 pulverizaciones 1 vez/día
ESTRÓGENO VAGINAL		
Anillo intravaginal de estradiol	Anillo vaginal de 90 días	0,05 mg/día
COMBINACIONES TRANSDÉRMICAS DE ESTRÓGENO/PROGESTÁGENO		
Estradiol/levonorgestrel	0,045/0,015 mg/día parches	0,045/0,015 mg/día parche 1 vez/semana
Estradiol/noretindrona	0,05/0,14, 0,05/0,25 mg/día parches	0,05/0,14 o 0,05/0,25 mg/día parche 2 veces/semana

*Para las mujeres que conservan el útero se recomienda estrógeno más progestágeno.
p.o., vía oral.
Reproducido con autorización especial de *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, August 10, 2020; Vol. 62 (1604):124–8.

en la mortalidad global a los 18 años.[A5] Sin embargo, un análisis secundario de los datos de la Women's Health Initiative que comparaba el placebo con el estrógeno solo halló una reducción estadísticamente significativa del 18% en la incidencia combinada de cardiopatía coronaria, cáncer de mama invasivo, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, fractura de cadera y mortalidad por todas las causas[A6] en mujeres de 50 a 59 años que se habían sometido previamente a una histerectomía.

Riesgo de enfermedad coronaria

Las mujeres premenopáusicas tienen un riesgo menor de acontecimientos cardiovasculares, comparado con hombres de edad equiparable y mujeres posmenopáusicas,[17] lo que indica que el estradiol podría intervenir en la cardioprotección observada en mujeres premenopáusicas. Además de la Women's Health Initiative, los datos relevantes de dos estudios aleatorios de menor tamaño también apuntan a la seguridad cardiovascular del tratamiento estrogénico posmenopáusico. En un estudio, el estrógeno equino conjugado o el estradiol transdérmico (con progesterona micronizada secuencial añadida) iniciados de 6 a 36 meses después de la menopausia no aumentaron el grosor de la íntima-media carotídea, el calcio de las arterias coronarias, los acontecimientos cardiovasculares, las tromboembolias venosas ni el cáncer de mama o de endometrio. En otro estudio de mujeres posmenopáusicas, la administración de 1 mg de estradiol oral más progesterona vaginal secuencial (45 mg) iniciada en los 6 años siguientes a la menopausia se asoció a una menor progresión del grosor de la íntima-media carotídea y del calcio de las arterias coronarias, mientras que el tratamiento hormonal iniciado más de 10 años después de la menopausia no fue diferente del placebo.[A7] En conjunto, estos indican que es poco probable que las mujeres que inician el tratamiento hormonal en los 5 o 6 años siguientes a su último período menstrual experimenten un aumento del riesgo de cardiopatía coronaria como consecuencia del tratamiento.

El riesgo de accidente cerebrovascular isquémico (cap. 376) también aumenta con el uso del tratamiento hormonal. El riesgo de accidente cerebrovascular es máximo con los estrógenos orales y en mujeres con trombofilia.

Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa

El uso de estrógenos orales aumenta el riesgo de tromboembolia venosa (cap. 68). Además, el riesgo de tromboembolia venosa aumenta tanto si se trata de un tratamiento hormonal de estrógeno solo como de un combinado de estrógeno y progestágeno. El riesgo de tromboembolia, que aumenta con la edad y está relacionado con la dosis de estrógenos, es mayor durante el primer año de tratamiento hormonal y se magnifica si existe un factor de riesgo preexistente, como obesidad o trombofilia. El riesgo de tromboembolia venosa no se ve afectado significativamente por la progesterona micronizada, el acetato de medroxiprogesterona o la noretindrona, pero aumenta con los derivados del norpregnano.

Riesgo de disfunción cognitiva

En el Women's Health Initiative Memory Study, la incidencia de demencia (cap. 371) aumentó en las mujeres mayores de 65 años que iniciaron el tratamiento hormonal, pero no se observó una reducción de la función cognitiva global cuando las mujeres de 50 a 55 años comenzaban el tratamiento hormonal. Otros estudios clínicos también indican que el tratamiento hormonal recibido por mujeres más jóvenes en la menopausia temprana no afecta negativamente a la función cognitiva. Actualmente se está investigando si la intervención temprana con tratamiento hormonal proporciona beneficios cognitivos a largo plazo.[18]

Riesgo de cáncer de mama

El tratamiento menopáusico combinado de estrógenos y progestágenos aumenta el riesgo de cáncer de mama (cap. 183) en comparación con el estrógeno solo. Por ejemplo, en el estudio Women's Health Initiative, la combinación de estrógeno equino y acetato de medroxiprogesterona provocó un aumento no significativo del riesgo de cáncer de mama invasivo al cabo de 3 años, que pasó a ser significativo al cabo de más de 5 años y se mantuvo elevado a los 13 años en el estudio posterior a la intervención.[A8] En un estudio de grupos francés, el riesgo de cáncer de mama aumentó significativamente en las mujeres que utilizaron un progestágeno distinto de la progesterona o la didrogesterona y en las mujeres que declararon haber utilizado hormonas durante más de 5 años en la menopausia. En comparación, el tratamiento hormonal menopáusico basado únicamente en estrógenos ha tenido un efecto menos constante sobre el riesgo de cáncer de mama. En el estudio Women's Health Initiative, por ejemplo, el riesgo de cáncer de mama fue un 22% menor con estrógenos solos en mujeres con histerectomía previa, en comparación con el mayor riesgo asociado al tratamiento hormonal combinado en mujeres que conservaban el útero.[A9] Estos datos sugieren una relación entre el tratamiento con progestágenos y un mayor riesgo de cáncer de mama.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Prolongación o interrupción del tratamiento hormonal

Los síntomas de la menopausia parecen ser subjetivamente peores en el año anterior al último período menstrual y hasta 2 años después, y muchas mujeres deciden interrumpir las hormonas después de que lo peor de sus síntomas menopáusicos haya remitido. Para la mayoría de las mujeres, las dosis de hormonas pueden reducirse, o bien es posible poner fin a su administración ya sea mediante reducción gradual y lenta de las hormonas o suspendiéndolas «de golpe». Existen pruebas limitadas que indican que la estrategia de reducción gradual es menos molesta, pero no conduce necesariamente a una mayor proporción de mujeres que interrumpen con éxito el tratamiento hormonal.

Además, los riesgos y beneficios del tratamiento hormonal varían según el sistema orgánico, la formulación del tratamiento hormonal y el tiempo transcurrido desde el último período menstrual. Los estudios observacionales, así como los clínicos aleatorizados, indican asimismo que el tratamiento hormonal, cuando se administra en los primeros 5 años de la menopausia final, atenúa algunos de los efectos adversos del hipogonadismo secundario a la menopausia, aunque no todos ellos.[19]

Las mujeres que utilizan el tratamiento hormonal combinado de estrógenos y progestágenos durante más de 5,6 años tienen un riesgo mayor de cáncer de mama invasivo, y las mujeres que continúan su uso más allá de los 4 o 5 años deben ser vigiladas cuidadosamente. Sin embargo, no es necesario suspender las hormonas en el caso de muchas mujeres sanas, siempre que sigan sirviendo para algo, especialmente en el caso de las mujeres que se acercan a los 5 o 10 años de tratamiento hormonal pero siguen teniendo síntomas graves. En estas mujeres hay que intentar con opciones no hormonales, pero puede ser necesario un tratamiento hormonal prolongado para preservar la calidad de vida si no es posible la suspensión gradual. Una pequeña proporción de mujeres, estimada entre un 3 y un 15%, tendrá de por vida síntomas graves y requerirá hormonas continuas o alternativas no hormonales.

Las neoplasias uterinas (cap. 184) aumentan en situaciones de exposición crónica a estrógenos sin oposición en las mujeres con útero, por lo que la indicación principal del tratamiento con progestágenos durante la menopausia es prevenir la hiperplasia endometrial y el cáncer inducidos por el estradiol. Los progestágenos usados habitualmente son acetato de medroxiprogesterona, acetato de noretindrona y progestágenos micronizados (progesterona original). El tratamiento con progestágenos se realiza más a menudo con formulaciones combinadas de estrógenos y progesterona (v. tabla 222-4). Como alternativa, el progestágeno administrado de forma continua (100 mg de progesterona micronizada o 2,5 mg de medroxiprogesterona) o secuencial (200 mg de progesterona micronizada o 5 mg de medroxiprogesterona) proporciona una protección endometrial adecuada, pero existe controversia sobre si la progesterona micronizada protege el útero con la misma eficacia que los progestágenos sintéticos (cap. 184).

Síntomas vaginales

A diferencia de los sofocos, los síntomas de atrofia vaginal, como irritación de las vías urinarias, prurito y quemazón vaginal y dispareunia (denominados colectivamente síndrome genitourinario de la menopausia), no desaparecen con el tiempo. Por este motivo puede ser necesario un tratamiento a largo plazo para preservar la calidad de vida.[20]

Para los síntomas vaginales o el síndrome genitourinario de la menopausia se recomiendan cremas hidratantes vaginales (que deben utilizarse con regularidad para lograr eficacia) y lubricantes vaginales, útiles específicamente durante el coito.[21-23] Un gel vaginal a base de hialuronidasa es tan eficaz como los comprimidos de 10 µg de estradiol dos veces por semana para el alivio del síntoma más molesto.[A10] Apenas se ha prestado atención a la composición exacta de estos productos, vendidos sin receta. Se debe aconsejar a las mujeres que elijan productos de pH equilibrado (es decir, relativamente ácidos) con osmolalidad fisiológica.

Afortunadamente, el uso a largo plazo de compuestos estrogénicos locales parece ser seguro y bien tolerado (tabla 222-5). La absorción sistémica de estrógenos mediante la administración vaginal de píldoras, cápsulas y anillos es mínima, pero es más probable que las cremas vaginales aumenten temporalmente las concentraciones circulantes de estradiol. La deshidroepiandrosterona puede utilizarse por vía vaginal para tratar la dispareunia. El ospemifeno, un modulador selectivo del receptor de estrógenos con propiedades estimulantes del receptor β estrogénico, es uno de los tratamientos no estrogénicos; sin embargo, se administra por vía sistémica. El tratamiento con láser de la vagina no mejora los síntomas del síndrome genitourinario de la menopausia.[A11]

Trastornos del sueño y del estado de ánimo

El tratamiento no hormonal del estado de ánimo adverso consiste en psicoterapia y antidepresivos (v. tabla 362-5), con o sin ansiolíticos (v. tabla 362-9) según sea necesario. En los trastornos afectivos moderados y graves el tratamiento hormonal no debería usarse de primera línea.

Los problemas para dormir se abordan conductualmente. La terapia cognitivo-conductual telefónica resulta útil a cerca del 85% de las mujeres posmenopáusicas con insomnio moderado.[A12] Existe una aplicación de autoayuda para teléfonos inteligentes (https://mobile.va.gov/app/cbt-i-coach) que permite a las pacientes aplicar dicho tratamiento. Para aquellas que deseen utilizar fármacos vendidos sin receta, la difenhidramina (25 a 50 mg) o la hidroxicina (25 a 100 mg a la hora de acostarse) facilitan la conciliación del sueño. Un agonista del receptor de melatonina en dosis bajas (ramelteón, 4 mg a la hora de acostarse) podría ser eficaz para reducir la latencia de inicio del sueño, aunque faltan estudios clínicos de alta calidad en población menopáusica. Existen diversos somníferos y agonistas de los receptores de melatonina para el tratamiento del insomnio con un uso prudente y a corto plazo (v. tabla 374-7).

Los problemas del estado de ánimo y del sueño a menudo están entrelazados, y el tratamiento que se ocupe de uno de estos trastornos probablemente afectará al otro. Para complicar el asunto, los sofocos o sudores nocturnos que interrumpen el sueño son un factor contribuyente al deterioro del estado de ánimo y del sueño. Por ejemplo, el citalopram es mejor que la venlafaxina en cuanto a reducir los sofocos (v. tabla 222-3), pero la venlafaxina es mejor para mejorar la depresión.[A13] Resulta difícil desenredar estos factores contribuyentes (y solapados) del estado de ánimo negativo en la clínica. Cuando los síntomas son múltiples o se solapan, un ciclo breve de tratamiento hormonal, si es posible, quizás sea mejor que utilizar múltiples compuestos específicos para el estado de ánimo, el sueño y los sofocos con el fin de determinar qué síntomas se deben a la transición menopáusica y cuáles son independientes de ella.

PREVENCIÓN

Riesgo cardiovascular

Por lo general, las mujeres posmenopáusicas presentan riesgos cardiovasculares equivalentes a los de los hombres que tienen alrededor de una década más, y las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en las mujeres ancianas. Las mujeres posmenopáusicas deben ser objeto de cribado de la hipertensión (cap. 64) y la hiperlipidemia (cap. 190), con el objetivo de reducir su riesgo posterior de ateroesclerosis (cap. 40).[24] De acuerdo con los datos científicos actuales, no se recomienda el tratamiento hormonal posmenopáusico para reducir el riesgo cardiovascular.

Osteoporosis

Las mujeres posmenopáusicas tienen un riesgo notablemente mayor de pérdida ósea y osteoporosis.[25] El enfoque preventivo se trata en detalle en el capítulo 225. De acuerdo con los datos científicos actuales, no se recomienda el tratamiento hormonal posmenopáusico para prevenir la osteoporosis.

PRONÓSTICO

La necesidad de tratamiento de los sofocos, los problemas de sueño y los problemas del estado de ánimo disminuye con el tiempo, pero una minoría de mujeres seguirá teniendo

TABLA 222-5 OPCIONES FARMACOLÓGICAS PARA EL SÍNDROME GENITOURINARIO DE LA MENOPAUSIA*

FÁRMACO	FORMULACIÓN	DOSIS RECOMENDADA	COMENTARIOS
TRATAMIENTO LOCAL VAGINAL			
Estradiol	Anillo de 2 mg (7,5 µg/día)	7,5 µg/día	El anillo permanece colocado de forma continua durante 90 días
	Inserto de 10 µg	10 µg 1 vez/día × 2 semanas, después 2 veces/semana	Aplicador de un solo uso que contiene un comprimido
	0,1 mg/g crema	2 g 1 vez/día × 1-2 semanas, después 1 g 1 vez/día × 1-2 semanas	1 g después de restaurar la mucosa vaginal, 1-3 veces/semana
Prasterona	Inserto de 6,5 mg	6,5 mg al acostarse	—
Estrógeno conjugado	0,625 mg/g crema	0,5-2 g 1 vez/día × 3 semanas seguidos de 7 días de descanso, o 0,5 g 2 veces/semana	—
Insertos vaginales de estradiol	4 µg y 10 µg	4 o 10 µg 2 veces/semana	—
TRATAMIENTO ORAL SISTÉMICO			
Ospemifeno	60 mg comprimidos	60 mg 1 vez/día	—

*Se prefieren dosis bajas de estrógenos vaginales para las mujeres que solo tienen síntomas genitourinarios.

Reproducido con autorización especial de *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, August 10, 2020; Vol. 62 (1604):124–8.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Arinkan SA, Gunacti M. Factors influencing age at natural menopause. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47:913-20.
2. Marin R, Diaz M. Estrogen interactions with lipid rafts related to neuroprotection. Impact of brain ageing and menopause. *Front Neurosci*. 2018;12:1-18.
3. Karlamangla AS, Burnett-Bowie SM, Crandall CJ. Bone health during the menopause transition and beyond. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45:695-708.
4. Ko SH, Jung Y. Energy metabolism changes and dysregulated lipid metabolism in postmenopausal women. *Nutrients*. 2021;13:4556.
5. Talaulikar V. Menopause transition: physiology and symptoms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022;81:3-7.
6. Gross E, Brubaker L. Dyspareunia in women. *JAMA*. 2022;327:1817-8.
7. Phillips NA, Bachmann GA. The genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2021;28:579-88.
8. Proserpio P, Marra S, Campana C, et al. Insomnia and menopause: a narrative review on mechanisms and treatments. *Climacteric*. 2020;23:539-49.
9. Willi J, Ehlert U. Symptoms assessed in studies on perimenopausal depression: a narrative review. *Sex Reprod Healthc*. 2020;26:100559.
10. McNeil MA, Merriam SB. Menopause. *Ann Intern Med*. 2021;174:ITC97-ITC112.
11. Finkelstein JS, Lee H, Karlamangla A, et al. Antimullerian hormone and impending menopause in late reproductive age: the Study of Women's Health Across the Nation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:e1862-71.
12. Davis SR, Baber RJ. Treating menopause—MHT and beyond. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18:490-502.
13. Mangione CM, Barry MJ, US Preventive Services Task Force. et al. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal persons: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2022;328:1740-6.
14. Pinkerton JV. Hormone therapy for postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2020;382:446-55.
15. Drugs for Menopausal Symptoms. *JAMA*. 2021;325:2394-5.
16. The North American Menopause Society. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2018;25:1362-87.
17. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, et al. Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease. *JAMA*. 2019;322:2411-21.
18. Hogervorst E, Craig J, O'Donnell E. Cognition and mental health in menopause: a review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022;81:69-84.
19. Langer RD, Hodis HN, Lobo RA, et al. Hormone replacement therapy—where are we now? *Climacteric*. 2021;24:3-10.
20. Li B, Duan H, Chang Y, et al. Efficacy and safety of current therapies for genitourinary syndrome of menopause: a Bayesian network analysis of 29 randomized trials and 8311 patients. *Pharmacol Res*. 2021;164:105360.
21. Johnston S, Bouchard C, Fortier M, et al. Guideline no. 422b: menopause and genitourinary health. *J Obstet Gynaecol Can*. 2021;43:1301-7.
22. Wolfman W, Krakowsky Y, Fortier M. Guideline no. 422d: menopause and sexuality. *J Obstet Gynaecol Can*. 2021;43:1334-41.
23. Salvatore S, Benini V, Ruffolo AF, et al. Current challenges in the pharmacological management of genitourinary syndrome of menopause. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24:23-8.
24. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142:e506-32.
25. Nash Z, Al-Wattar BH, Davies M. Bone and heart health in menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022;81:61-8.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

síntomas importantes y necesitará tratamiento a largo plazo, ya sea con tratamiento hormonal prolongado o con alternativas no hormonales. Los síntomas del síndrome genitourinario de la menopausia son duraderos y puede ser necesario un tratamiento a largo plazo. Los clínicos deben evaluar continuamente los síntomas de la paciente y ofrecerle un tratamiento basado en la evidencia, con revaluación periódica de la necesidad de este.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Ee C, Xue C, Chondros P, et al. Acupuncture for menopausal hot flashes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;164:146-54.

A2. Fraser GL, Lederman S, Waldbaum A, et al. A phase 2b, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging study of the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant for vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause*. 2020;27:382-92.

A3. Gordon JL, Rubinow DR, Watkins L, et al. The effect of perimenopausal transdermal estradiol and micronized progesterone on markers of risk for arterial disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:e2050-60.

A4. Gartlehner G, Patel SV, Reddy S, et al. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal persons: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2022;328:1747-65.

A5. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2017;318:927-38.

A6. Prentice RL, Aragaki AK, Chlebowski RT, et al. Randomized trial evaluation of the benefits and risks of menopausal hormone therapy among women 50-59 years of age. *Am J Epidemiol*. 2021;190:365-75.

A7. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med*. 2016;374:1221-31.

A8. Chlebowski RT, Rohan TE, Manson JE, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin and estrogen alone: analyses of data from 2 Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol*. 2015;1:296-305.

A9. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, et al. Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the women's health initiative randomized clinical trials. *JAMA*. 2020;324:369-80.

A10. Mitchell CM, Reed SD, Diem S, et al. Efficacy of vaginal estradiol or vaginal moisturizer vs placebo for treating postmenopausal vulvovaginal symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178:681-90.

A11. Li FG, Maheux-Lacroix S, Deans R, et al. Effect of fractional carbon dioxide laser vs sham treatment on symptom severity in women with postmenopausal vaginal symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326:1381-9.

A12. McCurry SM, Guthrie KA, Morin CM, et al. Telephone-based cognitive behavioral therapy for insomnia in perimenopausal and postmenopausal women with vasomotor symptoms: a MsFLASH randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176:913-20.

A13. Davari-Tanha F, Soleymani-Farsani M, Asadi M, et al. Comparison of citalopram and venlafaxine's role in treating sleep disturbances in menopausal women, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293:1007-13.

223 VIOLENCIA DE PAREJA

GENE FEDER Y HARRIET L. MACMILLAN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La violencia de pareja se define como cualquier comportamiento que se produzca dentro de una relación o en una relación terminada de pareja y que cause daño físico, psicológico o sexual.[1] Estos comportamientos incluyen la agresión física, como golpes, patadas y puñetazos; la violencia psicológica, como la intimidación o la humillación constante; los comportamientos de control, como el aislamiento de la familia y los amigos, la vigilancia de las actividades, el control económico y la restricción del acceso a los servicios; y la violencia sexual, incluidos el coito forzado y otras coerciones sexuales. La violencia de pareja es un problema de género. La prevalencia de actos violentos aislados a lo largo de la vida en el marco de una relación es comparable entre ambos sexos, pero la violencia reiterada coercitiva, sexual o física grave es perpetrada principalmente por los hombres contra las mujeres. La violencia de pareja también muestra tasas elevadas en las minorías sexuales,[2] y las personas trans (cap. 214) parecen correr un riesgo mayor que las personas cisgénero.[3] Aunque la violencia de pareja está presente en todos los grupos demográficos, su prevalencia es mayor en los grupos socioeconómicos más bajos a nivel mundial.[4]

Clásicamente, el estereotipo era un hombre maltratador que ejercía una violencia grave, repetida y unilateral contra una víctima mujer no violenta, pero la *violencia bilateral* es frecuente, aunque la abrumadora carga de morbilidad y mortalidad relacionada con la violencia de pareja la sufren las mujeres. La violencia bilateral, a veces denominada *violencia de pareja compartida,* se considera menos grave que el patrón de malos tratos conocido como *palizas* o *terrorismo íntimo,* una forma grave y creciente de violencia de pareja caracterizada por amenazas, intimidación, múltiples tipos de malos tratos y comportamiento controlador. Los datos actuales indican que las mujeres rara vez someten a los hombres a palizas.

La violencia de pareja es un factor de riesgo para una amplia gama de trastornos médicos y psiquiátricos que requieren una respuesta clínica y de salud pública. La violencia de pareja constituye una violación de los derechos humanos y un problema de salud pública prevenible que debe abordarse mediante políticas sociales y educativas.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la violencia de pareja contra las mujeres varía a nivel internacional,[5] pero en todo el mundo alrededor del 25% de las mujeres casadas o con pareja declaran haber sido objeto de violencia física y/o sexual al menos una vez en su vida por parte de su marido o pareja masculina actual o previa.[6] La probabilidad de sufrir violencia de pareja es mayor entre las mujeres con identidades raciales/étnicas no blancas.[7] Las mujeres indígenas también corren un riesgo mayor, en parte debido a la colonización, la violencia estructural, el racismo y la discriminación.[8] En todo el mundo, aproximadamente uno de cada siete homicidios es cometido por la pareja, y la tasa es 6 veces mayor en el caso de las mujeres víctimas de homicidio que en el de los hombres.[9]

BIOPATOLOGÍA

El modelo ecológico intenta integrar los datos científicos sobre los factores individuales (genéticos y del transcurso vital), familiares, comunitarios y sociales. La mayoría de las investigaciones se han centrado en los factores asociados a un mayor riesgo para las mujeres que sufren violencia por parte de los hombres (tabla 223-1), pero es difícil determinar la causalidad porque los datos se obtienen en su inmensa mayoría de estudios transversales.

La teoría del aprendizaje social indica que la violencia de pareja es un comportamiento aprendido. Los agresores masculinos y las víctimas femeninas tienen más probabilidades de referir antecedentes de exposición a la violencia en la infancia, pero la mayoría de los individuos expuestos a la violencia en la infancia no llegan a cometer actos violentos en la edad adulta, y no todos los maltratadores tuvieron una crianza violenta. Además, el vínculo entre la mala crianza parental en general, incluida la desatención, y la posterior violencia de pareja en la edad adulta apunta a que el efecto no es simplemente el de modelar un comportamiento maltratador. La exposición a una crianza parental con rechazo o desatención se asocia a efectos adversos en el desarrollo intrapersonal (p. ej., baja autoestima) e interpersonal, que se relacionan con la violencia de pareja.

Una perspectiva feminista entiende la violencia de pareja contra las mujeres como una forma de control coercitivo arraigada en la estructura patriarcal de la sociedad y que refleja la desigualdad persistente en las relaciones económicas y sociales entre hombres y mujeres. Respalda esta perspectiva el hallazgo de que la violencia de pareja parece ser menos frecuente en sociedades más democráticas y menos polarizadas económicamente. Aunque la violencia de pareja se da con más frecuencia en contextos en los que se respalda la autoridad masculina en la familia y allá donde las mujeres tienen menos acceso a la seguridad económica, no está claro por qué algunos individuos son más propensos a ser violentos en esas condiciones que otros.

Los indicios son contradictorios en cuanto a la asociación entre violencia de pareja y psicopatología. Los hombres maltratadores pueden tener déficits en uno o más mecanismos de afrontamiento, control de la ira y habilidades de comunicación, pero la violencia de pareja también es el resultado de patrones interaccionales disfuncionales entre los miembros de la pareja.[10] Dado que los tipos de violencia de pareja no son los mismos en todas ellas, es probable que existan múltiples causas para su aparición.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las pacientes rara vez se presentan refiriendo violencia de pareja. Las lesiones son la manifestación más obvia, y un médico debe tener mayores sospechas de violencia de pareja si una paciente presenta múltiples lesiones, la anamnesis de las lesiones existentes no concuerda con la exploración física y si se ha habido retraso antes de buscar atención médica por las lesiones. Las pacientes expuestas a la violencia física se presentan con lesiones que van desde abrasiones leves a traumatismos potencialmente mortales. Aunque es posible el solapamiento entre las lesiones derivadas de la violencia de pareja y las producidas por otras causas, las primeras suelen ser traumatismos en la cabeza, la cara y el cuello, mientras que las segundas son con más frecuencia lesiones de las extremidades. Las lesiones faciales múltiples son indicativas de violencia de pareja más que de otras causas, y las lesiones más específicas de violencia de pareja comprenden las fracturas del complejo cigomático, las fracturas orbitarias por estallido y la perforación de la membrana timpánica. Aunque las lesiones faciales son las más frecuentemente asociadas a la violencia de pareja, su especificidad es baja. Las lesiones musculoesqueléticas, que son el segundo tipo más frecuente de lesiones, incluyen esguinces, fracturas y luxaciones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 223-1 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A SUFRIR VIOLENCIA DE PAREJA

INDIVIDUALES	RELACIONES	COMUNIDAD	SOCIEDAD
Experimentar maltrato infantil	Mal funcionamiento familiar	Sanciones comunitarias débiles ante la violencia de pareja	Normas sociales no equitativas desde el punto de vista del género
Nivel académico inferior a educación secundaria de los padres	Inestabilidad de las relaciones	Pobreza	Falta de derechos civiles de las mujeres, incluidas leyes de divorcio y matrimonio restrictivas o poco equitativas
Joven	Conflicto en las relaciones	Desigualdad económica	Amplia aceptación social de la violencia como forma de resolver conflictos
Embarazo no planificado	Dominio masculino	Bajo capital social	Altos niveles de violencia general en la sociedad, incluidos los conflictos armados
Consumo nocivo de drogas y alcohol	Disparidad académica cuando una mujer tiene un nivel superior al de su pareja hombre		
Antecedentes de parejas maltratadoras	Problemas económicos		
Estatus socioeconómico bajo			

Los traumatismos por objetos contundentes en los antebrazos deben hacer sospechar violencia de pareja porque se producen al intentar parar los golpes.

Las víctimas de la violencia de pareja suelen experimentar múltiples mecanismos de lesión; el golpe con la mano es el más frecuente, seguido del uso de objetos domésticos. Las lesiones producidas por armas, como navajas o pistolas, son mucho menos frecuentes (< 1%) pero se asocian a un riesgo mayor de mortalidad. Los intentos de estrangulamiento son frecuentes. Otras lesiones que hacen sospechar violencia de pareja son las fracturas de columna o tronco, las mordeduras, los tirones de pelo y las heridas abiertas. Las pacientes expuestas a malos tratos sexuales pueden mostrar signos de traumatismo en la zona genital, pero la agresión sexual se asocia a signos de lesión en menos de un tercio de los casos.

La mayoría de las víctimas de violencia de pareja acuden a los centros sanitarios con problemas de salud física y mental superpuestos, más que con signos de traumatismos evidentes. Una paciente que se presenta con signos y síntomas vagos o quejas somáticas crónicas, incluido el dolor, apunta a la posibilidad de violencia de pareja. Otros comportamientos indicativos de violencia de pareja son el retraso en la búsqueda de atención médica, las cancelaciones múltiples de citas médicas o que la pareja insista en estar presente durante toda la consulta.

Otros problemas físicos que deben hacer sospechar violencia de pareja son los síntomas ginecológicos o digestivos crónicos, como el dolor pélvico crónico o el síndrome del intestino irritable. La violencia de pareja se asocia a un mayor riesgo de contraer infecciones de transmisión sexual, incluido el VIH/sida, así como disfunciones reproductivas sexuales.

Independientemente del sexo o el género, las víctimas de violencia de pareja tienen más riesgo de mala salud, así como problemas crónicos de salud física y emocional y lesiones. La exposición a cualquier tipo de violencia de pareja, ya sea física o psicológica, se asocia a una amplia gama de síntomas emocionales y comportamentales; la depresión y el trastorno de estrés postraumático (TEPT) son los dos trastornos emocionales más asociados, pero los trastornos de ansiedad y los trastornos por consumo de sustancias también se asocian a la violencia de pareja (cap. 362). Las mujeres que declararon haber sufrido violencia de pareja al menos una vez en su vida también refirieron de 3 a 4 veces más malestar emocional, pensamientos suicidas e intentos de suicidio que las mujeres que no habían sufrido malos tratos. Las relaciones parecen ser bidireccionales, siendo los síntomas depresivos, el consumo de sustancias y la depresión tanto factores de riesgo como resultados de la violencia de pareja.[11,12] Las mujeres que han sufrido violencia de pareja presentan tasas mayores de problemas físicos crónicos, en particular trastornos ginecológicos, digestivos y del sistema nervioso; cáncer; enfermedades cardiovasculares; diabetes tipo 2; y mortalidad por todas las causas,[13] pero no se ha establecido una relación de causa-efecto entre la violencia de pareja y estos problemas médicos.

La violencia ejercida por la pareja puede comenzar, aumentar o disminuir durante la gestación, y es más probable si el embarazo no fue planeado o deseado. Las agresiones dirigidas al abdomen provocan desenlaces adversos de la gestación y muerte perinatal. La violencia de pareja se asocia a efectos negativos en la crianza parental, como la falta de habilidades parentales eficaces, el aumento de la agresividad y la disminución de la comunicación.[14] Además, la exposición de un niño a la violencia de pareja se asocia de forma significativa con problemas de interiorización y exteriorización del niño, incluidos los síntomas de trauma, el retraso en el desarrollo, los problemas educativos y los problemas de salud mental a largo plazo. Estas secuelas son coherentes con un ciclo de maltrato, en el que el maltrato infantil conduce a un aumento de la violencia contra las mujeres y a un maltrato infantil adicional, que a su vez aumenta el riesgo de violencia adulta.

DIAGNÓSTICO

El cribado universal de la violencia de pareja aumenta la identificación de las mujeres afectadas[A1] pero no se ha demostrado que mejore los resultados de salud de las mujeres ni reduzca la aparición de violencia de pareja.[15] No obstante, los médicos deben estar alerta ante los signos y síntomas asociados a la violencia de pareja, incluida la amplia gama de trastornos físicos y mentales, y tener un umbral bajo para preguntar sobre los malos tratos. Cuando existan indicadores posibles, el médico debe empezar por el motivo de consulta, seguido de preguntas globales sobre el bienestar de la paciente, antes de preguntar por la seguridad en el hogar. A la hora de preguntar sobre la exposición a la violencia de pareja es importante hacerlo en privado, sin que nadie más esté presente, incluidos los hijos (más allá de la etapa de lactante) o la pareja. Si la pregunta o la respuesta es escuchada, podría poner a la paciente en riesgo de sufrir más violencia por parte de su pareja.

Los módulos de aprendizaje[16] que incluyen guiones, vídeos prácticos y escenarios interactivos sobre cómo los médicos pueden reconocer y responder con seguridad a la violencia de pareja ayudan a guiar la evaluación. Antes de hacer preguntas específicas, se debe informar a la paciente sobre los límites de la confidencialidad, incluido el requisito de notificación obligatoria en algunas jurisdicciones, cuando la paciente tiene hijos en casa. Si se plantea el tema de la violencia ejercida por la pareja, las pacientes desean ser preguntadas sin prejuicios, con amabilidad y atención. Las mujeres quieren que se les pregunte sobre la violencia de pareja, pero no que se les presione para revelarla.

Entre las posibles preguntas que se pueden hacer si se sospecha violencia por parte de la pareja se incluyen: 1) a veces las parejas o exparejas utilizan la fuerza física, ¿le ha pasado esto alguna vez?; 2) ¿se ha sentido humillada o maltratada emocionalmente por su pareja o expareja?; 3) ¿tiene o ha tenido miedo alguna vez de su pareja o expareja?; 4) ¿ha sido alguna vez amenazada o agredida físicamente por su pareja o expareja?; 5) ¿ha sido forzada alguna vez a mantener alguna clase de relación sexual por su pareja o expareja?, y 6) ¿ha intentado alguna vez su pareja o expareja controlar su comportamiento, por ejemplo, controlando dónde va o a quién ve?

El médico debe reconocer la complejidad de la violencia de pareja y respetar las preocupaciones y decisiones individuales de la paciente. La valoración debe incluir aspectos de seguridad y se preguntará a la paciente si cree que es seguro que ella (o un paciente hombre o los hijos) vuelva a casa. Estos son algunos ejemplos de consideraciones sobre la seguridad: 1) ¿ha aumentado la frecuencia o la intensidad de la violencia?; 2) ¿está la pareja o expareja obsesionada con la paciente?; 3) ¿hasta qué punto se siente segura?; 4) ¿tiene la pareja o expareja un arma, o acceso a ella?, y 5) ¿ha sido la paciente amenazada con un arma? Los factores de riesgo de homicidio doméstico incluyen las amenazas de violencia mortal y la presencia de un arma de fuego en el hogar.

TRATAMIENTO

Manejo de la paciente maltratada

La atención a pacientes que han sufrido violencia de pareja requiere compasión, comprensión y experiencia[17] (tabla 223-2). La respuesta inicial de los médicos ante la revelación de la violencia de pareja por parte de las pacientes es crucial para ganarse su confianza y constituye la base del tratamiento posterior. La violencia de pareja es una situación muy estigmatizada, con la dimensión añadida del riesgo de sufrir más daños por la violación de la confidencialidad.

Antes de preguntar sobre este asunto, el médico debe haber entendido el problema, incluido el conocimiento de los recursos disponibles en la comunidad y los sistemas de derivación pertinentes; garantizar que el entorno médico sea un lugar de apoyo en el que la paciente es bienvenida, y no un lugar amenazante; colocar pósteres y folletos; intentar asegurar la continuidad de la asistencia; informar a las mujeres que han sido objeto de malos tratos sobre las cuestiones de privacidad, seguridad y confidencialidad; estar alerta sobre los signos de malos tratos y plantear esta cuestión cuando parezca indicado; aplicar habilidades de comunicación verbal y no verbal para desarrollar la confianza; y mostrarse compasivo y respetuoso, ofreciendo su apoyo a las mujeres maltratadas. Cuando se plantee el tema de la violencia de pareja, debe ser imparcial, compasivo y atento al preguntar sobre el maltrato; tener confianza y sentirse cómodo preguntando acerca de la violencia de pareja; no presionar a las mujeres para que revelen los malos tratos. porque el simple hecho de plantear el tema puede resultarles útil; preguntar sobre el maltrato a lo largo de varias entrevistas, porque es posible que una mujer revele los malos tratos más adelante; asegurarse de que el entorno es privado y confidencial; y dedicar tiempo.

La respuesta inmediata a la revelación debe ser sin juzgar, con compasión, apoyo y transmitiendo la creencia de las experiencias. El médico debe reconocer la complejidad del problema y respetar las preocupaciones y decisiones únicas de la mujer, dar prioridad a las necesidades identificadas por ella, ayudar a garantizar que se satisfacen las necesidades sociales y psicológicas, dedicar tiempo a escuchar, validar sus experiencias, proporcionar información y ánimo, responder a cualquier preocupación sobre seguridad y ofrecer derivaciones a

TABLA 223-2 RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES SELECCIONADAS SOBRE LA VIOLENCIA DE PAREJA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

CATEGORÍA	RECOMENDACIÓN	CALIDAD DE LA EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
Asistencia centrada en la mujer	A las mujeres que revelen cualquier tipo de violencia por parte de su pareja (u otro miembro de la familia) hay que ofrecerles inmediatamente apoyo por parte de los profesionales sanitarios, como mínimo. Si estos no pueden proporcionar este apoyo de primera línea, tienen que garantizar que otra persona (en su centro sanitario o bien alguien fácilmente accesible) lo haga al momento	Indirecta	Sólida
Identificación de supervivientes	No se recomienda el cribado universal	Baja-moderada	Condicional
	Pregunte por la exposición a VP en la evaluación de trastornos que puedan estar causados o se vean complicados por los malos tratos	Indirecta	Sólida
	En todos los centros sanitarios debe existir información por escrito sobre la VP	Sin evidencia relevante	Condicional
Atención a supervivientes	Las mujeres con trastornos mentales previamente diagnosticados o relacionados con VP deben recibir tratamiento de salud mental por profesionales sanitarios familiarizados con la violencia contra las mujeres	Indirecta	Sólida
	A las mujeres con trastorno de estrés postraumático que ya no estén sufriendo la violencia hay que ofrecerles terapia cognitivo-conductual o desensibilización y reprocesamiento mediante movimientos oculares por parte de profesionales sanitarios familiarizados con la violencia contra las mujeres	Baja-moderada	Sólida
	A las mujeres que hayan pasado al menos una noche en un albergue, un refugio o una casa de acogida hay que ofrecerles un programa estructurado de representación y defensa, apoyo y/o empoderamiento	Baja	Condicional
	A las mujeres embarazadas hay que ofrecerles asesoramiento sobre empoderamiento de duración breve-intermedia (por asesores con formación específica en VP) y apoyo/asesoramiento de VP, incluido un componente de seguridad	Baja	Condicional
	Debe ofrecerse una intervención psicoterapéutica a los niños expuestos a la VP en casa	Moderada	Condicional
Formación de los profesionales sanitarios	Los profesionales sanitarios (especialmente médicos, enfermeras y matronas) deben recibir formación en los estudios de pregrado sobre el apoyo de primera línea a las mujeres que han sufrido VP	Muy baja	Sólida
	Los profesionales que atienden a mujeres tienen que recibir formación interna integrada en la capacitación del abordaje de las agresiones sexuales	Baja-moderada	Sólida
Política de asistencia sanitaria	La asistencia a las mujeres que sufren VP debería estar integrada en los servicios sanitarios existentes, en vez de constituir un servicio independiente	Muy baja	Sólida
Declaración obligatoria	No se recomienda la declaración obligatoria a la policía por parte de los profesionales sanitarios; estos deberían ofrecerse a declarar el incidente a las autoridades adecuadas (policía incluida) si la mujer así lo desea y conoce sus derechos	Muy baja	Sólida

VP, violencia de pareja.

Reproducido a partir de Feder G, Wathen CN, MacMillan HL. An evidence-based response to intimate partner violence: WHO guidelines. *JAMA*. 2013;310:479-480.

ayuda especializada. La respuesta en las interacciones posteriores será paciente y de apoyo, con conexión emocional a través de la amabilidad, el cuidado, el reconocimiento, la comprensión y la defensa. El médico debe permitir que la víctima progrese a su propio ritmo terapéutico; conocer la cronicidad del problema y proporcionar un seguimiento y un apoyo continuado; respetar los deseos de la mujer y no presionarla para que tome ninguna decisión; no juzgar si la mujer no realiza un seguimiento inmediato de las remisiones; y dar a las mujeres maltratadas la oportunidad de revelar el maltrato más adelante.

Más allá de su respuesta inicial y del tratamiento de las secuelas agudas físicas y de salud mental de los malos tratos, la mayoría de los generalistas no tienen ni la experiencia ni la capacidad para satisfacer las necesidades específicas jurídicas, económicas, de vivienda y de seguridad propias de las mujeres que sufren violencia de pareja. Un paso clave, especialmente en el contexto de violencia actual o reciente, es ofrecer la derivación a un programa de representación y defensa y a intervenciones psicológicas (individuales o en grupo). Los programas de representación y defensa, que proporcionan beneficios físicos y psicosociales,[A2] se comprometen con las mujeres que sufren malos tratos, con el objetivo de empoderarlas y ponerlas en contacto con los servicios comunitarios. Las actividades centrales de apoyo consisten en aportar asesoría legal y económica, brindar alojamiento, facilitar el acceso y la utilización de los recursos comunitarios, por ejemplo, los refugios (albergues, casas seguras y pisos francos), alojamiento de urgencia y ayuda para elaborar un plan de seguridad. Los asesores también proporcionan apoyo continuado y asesoramiento informal.[A2] Si el acceso a esos servicios no es inmediato, los albergues y refugios suelen proporcionar estos servicios a mujeres en residencias o como servicio comunitario. La prestación de esta defensa y representación permite oportunidades de realojamiento que mejoren la salud mental y la seguridad.[18]

Para las mujeres que sufren violencia de pareja, las terapias psicológicas probablemente reducen la depresión y es posible que disminuyan la ansiedad, pero tienen efectos menos constantes sobre el trastorno de estrés postraumático, la reexposición a la violencia de pareja y la planificación de seguridad; las intervenciones psicológicas explícitas basadas en el trauma podrían ser más útiles.[A3] Si la mujer sigue en una relación de maltrato, la terapia psicológica debe ir acompañada de una defensa y representación que dé prioridad a su seguridad.

Manejo del paciente maltratador

Los médicos también interactúan a menudo con hombres que ejercen violencia de pareja, lo que ofrece la posibilidad de intervenir.[19] Si un paciente reconoce haber perpetrado actos de violencia de pareja, los médicos deben evaluar la letalidad, la disposición al cambio y los trastornos médicos concomitantes que podrían afectar al tratamiento, como los trastornos por consumo de sustancias y las enfermedades mentales. Deben ofrecerse derivaciones a un terapeuta cualificado o a un programa de intervención para maltratadores, pero el requisito de notificar la violencia de pareja depende de las jurisdicciones locales.

La evaluación detallada y el tratamiento del maltratador deben ser realizados por profesionales expertos. Hasta la fecha no existen indicios suficientes para recomendar un tratamiento específico de quienes cometen actos de violencia de pareja. Las intervenciones conductuales han sido decepcionantes, generalmente con poco o ningún beneficio o daño potencial (es decir, aumento de la reincidencia), pero las intervenciones cognitivo-conductuales con énfasis en las relaciones de género podrían ser eficaces para reducir la violencia.[A4] En los agresores que hacen un uso indebido del alcohol o de sustancias, las intervenciones específicas sobre el consumo tienen un beneficio incierto.[A5,A6]

Terapia de pareja

La terapia de pareja probablemente no sea apropiada ni segura cuando existe violencia de pareja en una relación, pero disminuye la violencia posterior en parejas en las que el hombre no había sido violento en los últimos 6 meses.[A7] Si los maltratadores se inscriben en programas de tratamiento, hay que proporcionar a las mujeres representación, defensa y apoyo simultáneos.

Profesionales sanitarios

Con la violencia de pareja ahora claramente identificada como un problema de salud, todos los profesionales que atiendan a pacientes que puedan estar expuestas a la violencia de pareja deberían ser capaces de reconocer el problema e iniciar la intervención. La formación mejora los conocimientos y las actitudes frente a la violencia de pareja, así como las tasas de identificación y derivación[20] pero sin pruebas de un efecto sostenido ni de una mejora de los resultados en las pacientes.[A8]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PREVENCIÓN

Desde el punto de vista de la salud pública, la prevención primaria de la violencia de pareja es una prioridad. Sin embargo, la mayor parte de la investigación disponible de los países económicamente desarrollados se centra en la respuesta sanitaria a las supervivientes de la violencia de pareja, mientras la mujer sigue expuesta a los malos tratos (prevención secundaria) y cuando experimenta los problemas de salud a largo plazo asociados a la violencia de pareja (prevención terciaria).

Los esfuerzos dirigidos a la prevención primaria de la violencia en la pareja a través de programas educativos se han centrado por lo general en los cambios de actitud, conocimientos, habilidades o autoinformes sobre la violencia en las citas (relaciones). Aunque los datos relativos a los resultados en la salud física o emocional son limitados, los programas para prevenir la violencia en las citas entre adolescentes parecen tener beneficios al menos a corto plazo.[A9]

No existen datos científicos de estudios clínicos sobre la eficacia de las intervenciones en entornos médicos generales para prevenir la violencia de pareja contra las mujeres embarazadas. En cuanto a la prevención secundaria, una representación y defensa eficaz debe incluir la educación y la información sobre el maltrato, los derechos y los recursos, la derivación activa y el enlace con otros servicios, así como la evaluación de riesgos y la planificación de seguridad.[A10] El acceso al apoyo social mediante el uso de defensores/representantes con fuertes vínculos con las estructuras y redes comunitarias puede mejorar los resultados de salud mental de las supervivientes de la violencia de pareja.[A11]

PRONÓSTICO

El pronóstico de la violencia de pareja con y sin intervención es incierto. En un estudio de grupos estadounidense, el 37% de las participantes seguía sufriendo malos tratos después de 3,5 años. En un estudio de seguimiento a 3 años de participantes que recibieron apoyo después de abandonar el albergue, el 36% de las mujeres habían sido agredidas por su pareja original o por una nueva pareja en los 6 meses previos a la entrevista. La diferencia en la recaída como víctima a los 2 años entre los grupos de intervención y control no persistió, pero aún había una diferencia significativa en la calidad de vida y el apoyo social entre las mujeres que fueron objeto de representación y defensa.

Por lo general, las mujeres que buscan ayuda cuando acaban de dejar o se plantean dejar una relación de maltrato suelen tener mejor calidad de vida con menos depresión, estrés postraumático y síntomas físicos, aunque la mejoría tiende a estancarse en 9 meses.[21] El principal factor predictivo de la mejora de los síntomas es el apoyo social, mientras que el principal factor predictivo de la ausencia de mejora es la exposición continuada a la violencia de pareja.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Feltner C, Wallace I, Berkman N, et al. Screening for intimate partner violence, elder abuse, and abuse of vulnerable adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320:1688-701.

A2. Rivas C, Ramsay J, Sadowski L, et al. Advocacy interventions to reduce or eliminate violence and promote the physical and psychosocial well-being of women who experience intimate partner abuse. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:CD005043.

A3. Hameed M, O'Doherty L, Gilchrist G, et al. Psychological therapies for women who experience intimate partner violence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7:CD013017.

A4. Nesset MB, Lara-Cabrera ML, Dalsbo TK, et al. Cognitive behavioural group therapy for male perpetrators of intimate partner violence: a systematic review. *BMC Psychiatry*. 2019;19:1-13.

A5. Tarzia L, Forsdike K, Feder G, et al. Interventions in health settings for male perpetrators or victims of intimate partner violence. *Trauma Violence Abuse*. 2020;21:123-37.

A6. Stephens-Lewis D, Johnson A, Huntley A, et al. Interventions to reduce intimate partner violence perpetration by men who use substances: a systematic review and meta-analysis of efficacy. *Trauma Violence Abuse*. 2021;22:1262-78.

A7. Taft CT, Creech SK, Gallagher MW, et al. Strength at Home couples program to prevent military partner violence: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol*. 2016;84:935-45.

A8. Kalra N, Hooker L, Reisenhofer S, et al. Training healthcare providers to respond to intimate partner violence against women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5:CD012423.

A9. Reyes HLM, Graham LM, Chen MS, et al. Adolescent dating violence prevention programmes: a global systematic review of evaluation studies. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5:223-32.

A10. Rivas C, Vigurs C, Cameron J, et al. A realist review of which advocacy interventions work for which abused women under what circumstances. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6:CD013135.

A11. Ogbe E, Harmon S, Van den Bergh R, et al. A systematic review of intimate partner violence interventions focused on improving social support and/ mental health outcomes of survivors. *PLoS ONE*. 2020;15:e0235177.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. MacMillan HL, Kimber M, Stewart DE. Intimate partner violence: recognizing and responding safely. *JAMA*. 2020;324:1201-2.
2. Rollé L, Giardina G, Caldarera AM, et al. When intimate partner violence meets same sex couples: a review of same sex intimate partner violence. *Front Psychol*. 2018;9:1-13.
3. Peitzmeier SM, Malik M, Kattari SK, et al. Intimate partner violence in transgender populations: systematic review and meta-analysis of prevalence and correlates. *Am J Public Health*. 2020;110:e1-e14.
4. Wilson N. Socio-economic status, demographic characteristics and intimate partner violence. *J Int Dev*. 2020;31:632-57.
5. Coll CVN, Ewerling F, García-Moreno C, et al. Intimate partner violence in 46 low-income and middle-income countries: an appraisal of the most vulnerable groups of women using national health surveys. *BMJ Glob Health*. 2020;5:1-10.
6. Sardinha L, Maheu-Giroux M, Stöckl H, et al. Global, regional, and national prevalence estimates of physical or sexual, or both, intimate partner violence against women in 2018. *Lancet*. 2022;399:803-13.
7. Yakubovich AR, Stöckl H, Murray J, et al. Risk and protective factors for intimate partner violence against women: systematic review and meta-analyses of prospective-longitudinal studies. *Am J Public Health*. 2018;108:e1-e11.
8. Stewart DE, MacMillan H, Kimber M. Recognizing and responding to intimate partner violence: an update. *Can J Psychiatry*. 2021;66:71-106.
9. Kafka JM, Moracco KE, Young BR, et al. Fatalities related to intimate partner violence: towards a comprehensive perspective. *Inj Prev*. 2021;27:137-44.
10. Keilholtz BM, Spencer CM, Vail S. Relationship dynamics associated with emotional IPV perpetration and victimization: a meta-analysis. *J Marital Fam Ther*. 2023. [Epub ahead of print.]
11. Gilbert LK, Zhang X, Basile KC, et al. Intimate partner violence and health conditions among U.S. adults—National Intimate Partner Violence Survey, 2010-2012. *J Interpers Violence*. 2023;38:NP237-61.
12. Potter LC, Morris R, Hegarty K, et al. Categories and health impacts of intimate partner violence in the World Health Organization multi-country study on women's health and domestic violence. *Int J Epidemiol*. 2021;50:652-62.
13. Chandan JS, Thomas T, Bradbury-Jones C, et al. Risk of cardiometabolic disease and all-cause mortality in female survivors of domestic abuse. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e014580.
14. Chiesa AE, Kallechey L, Harlaar N, et al. Intimate partner violence victimization and parenting: a systematic review. *Child Abuse Negl*. 2018;80:285-300.
15. Curry SJ, Krist AH, US Preventive Services Task Force. et al. Screening for intimate partner violence, elder abuse, and abuse of vulnerable adults: US Preventive Services Task Force final recommendation statement. *JAMA*. 2018;320:1678-87.
16. VEGA Project. VEGA (Violence, Evidence, Guidance, Action) Family Violence Education Resources. Hamilton, ON: McMaster University; 2019. https://vegaproject.mcmaster.ca/. Accessed March 23, 2023.
17. Tarzia L, Bohren MA, Cameron J, et al. Women's experiences and expectations after disclosure of intimate partner abuse to a healthcare provider: a qualitative meta-synthesis. *BMJ Open*. 2020;10:e041339.
18. Yakubovich AR, Bartsch A, Metheny N, et al. Housing interventions for women experiencing intimate partner violence: a systematic review. *Lancet Public Health*. 2022;7:e23-35.
19. Penti B, Timmons J, Adms D. The role of the physician when a patient discloses intimate partner violence perpetration: a literature review. *J Am Board Fam Med*. 2018;31:635-44.
20. Sohal AH, Feder G, Boomla K, et al. Improving the healthcare response to domestic violence and abuse in UK primary care: interrupted time series evaluation of a system-level training and support programme. *BMC Med*. 2020;18:48.
21. Patton SC, Szabo YZ, Newton TL. Mental and physical health changes following an abusive intimate relationship: a systematic review of longitudinal studies. *Trauma Violence Abuse*. 2022;23:1079-92.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

224 ABORDAJE DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD ÓSEA METABÓLICA

THOMAS J. WEBER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DIAGNÓSTICO

Anamnesis

Los pacientes con osteopatía metabólica pueden acudir al médico con diferentes cuadros, de distintas maneras, desde asintomáticos hasta con dolor osteomuscular incapacitante, según la naturaleza del trastorno subyacente. Las afecciones más comunes, la osteoporosis (cap. 225) y el hiperparatiroidismo primario (cap. 227), abarcan un espectro clínico que va de lo asintomático (diagnosticado por una baja densidad ósea y un calcio sérico elevado, respectivamente) a la enfermedad grave (fracturas y dolor óseo).[1,2] Las afecciones menos comunes, como la osteomalacia (cap. 226), tienen presentaciones más predecibles. En la osteoporosis (cap. 225), las fracturas de los huesos largos (húmero, antebrazo distal, fémur y tibia) son claramente evidentes, mientras que las fracturas en otros lugares (vértebras, costillas, pelvis) pueden no ser clínicamente aparentes (v. más adelante y cap. 225). Los pacientes con osteomalacia pueden presentan dolor óseo profundo o molestias, aunque a menudo es difícil para ellos distinguir dicho dolor del muscular. También experimentan a veces debilidad muscular proximal, que disminuye su capacidad para subir escaleras. La carencia de vitamina D (cap. 199), la causa más común de osteomalacia, puede conferir también dolencias óseas y musculares similares. La osteomalacia inducida por tumores es un trastorno paraneoplásico causado por la secreción ectópica del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (cap. 226).[3] En el hiperparatiroidismo (cap. 227), la fatiga, ya sea autoinformada o provocada, puede ser una queja común, junto con un deterioro leve de la cognición y la memoria. Un antecedente de nefrolitiasis recurrente es signo distintivo de hiperparatiroidismo primario. Los pacientes con hipofosfatasia presentan habitualmente dolor musculoesquelético y antecedente de fracturas. Por último, es importante comprender que muchos trastornos óseos metabólicos hereditarios tienen manifestaciones dental-oral-craneofaciales asociadas que ayudan a distinguir el trastorno subyacente.

Exploración física

Los pacientes presentan, en general, indicios físicos de su osteopatía. Una pérdida de altura de más de 5 cm respecto al máximo referido por el paciente, medida con precisión con un estadímetro calibrado, indica la presencia de fracturas vertebrales por compresión, que son clínicamente asintomáticas hasta en el 75% de los pacientes. Es posible la cifosis correspondiente, y el dolor en la palpación o en la percusión sobre la apófisis espinosa puede indicar una fractura vertebral reciente. La cifosis torácica también impartirá características físicas cuantificables, incluyendo la disminución de la distancia costilla-pelvis (fig. 224-1) y el aumento de las distancias pared-occipucio. La distancia de la pared al occipucio, que refleja el grado de cifosis, es el espacio entre la pared y el occipucio de la cabeza cuando un paciente está de pie recto con el talón, las nalgas y la espalda contra la pared, y con los pliegues epicánticos y el margen superior de la oreja externa paralelos al suelo. Estas mediciones, que pueden seguirse clínicamente, predicen las fracturas vertebrales. Los pacientes también pueden presentar signos de causas secundarias de osteoporosis (p. ej., esclerótica azul con osteogenia imperfecta [cap. 239], bocio y proptosis con hipertiroidismo [cap. 207], plétora facial y estrías púrpuras con síndrome de Cushing [cap. 208]). Los pacientes con enfermedad ósea de Paget (que se caracteriza por un aumento de la resorción ósea por osteoclastos anormales, seguido de una rápida formación de hueso mal organizado y estructuralmente débil; cap. 228) pueden presentar una deformidad esquelética y calor en las zonas afectadas.

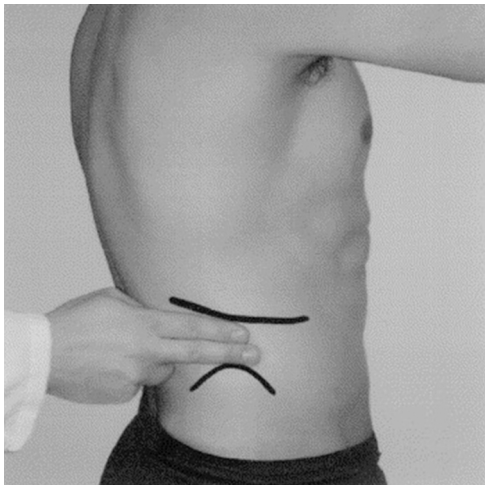

FIGURA 224-1. Método de evaluación de la distancia costilla-pelvis. De pie detrás del paciente, quien efectúa la exploración mantiene sus manos horizontales y las coloca en el espacio entre el borde inferior de las costillas y el borde superior de la pelvis en la línea axilar media. A continuación, se mide la distancia vertical en dedos.

Los pacientes con osteomalacia presentan con frecuencia dolor en la palpación sobre la tibia u otros huesos largos debido a la expansión del espacio subperióstico por osteoide poco mineralizado con el resultado de irritación nerviosa perióstica. Estos pacientes pueden tener también una marcha «de pato» con base amplia debido al dolor.

Los afectados de hiperparatiroidismo padecen dolor en el costado en la palpación en presencia de nefrolitiasis activa (cap. 111) y, en ocasiones poco frecuentes, presentan calcificación corneal si la hipercalcemia es grave y prolongada. Es infrecuente en estos pacientes la presencia de un adenoma paratiroideo palpable. Sin embargo, si está presente, debe descartarse el diagnóstico de carcinoma paratiroideo.

Pruebas de laboratorio y radiológicas

Los estudios de laboratorio (tabla 224-1) son un complemento útil en la evaluación de la enfermedad ósea metabólica, aunque su especificidad depende de la enfermedad en cuestión. En algunas afecciones, el diagnóstico se basa de forma razonablemente más segura en estudios bioquímicos anormales, como la fosfatasa alcalina (elevada en la enfermedad de Paget [cap. 228] y descendida en la hipofosfatasia [cap. 226]), el fósforo sérico (anormal en los trastornos del metabolismo del factor de crecimiento de fibroblastos 23) y la hormona paratiroidea (elevada en el hiperparatiroidismo). En otras situaciones, los estudios para la evaluación de la osteoporosis no suelen ser específicamente diagnósticos, sino más bien de apoyo de causas secundarias que pueden contribuir a la pérdida ósea; algunos ejemplos son los niveles de hormona estimulante de la tiroides, 25(OH)D y testosterona. También pueden ser necesarias investigaciones adicionales según esté clínicamente indicado, especialmente en individuos que tengan una densidad ósea notablemente inferior a la esperada para su edad (v. más adelante y cap. 225).[4] Algunas pruebas diagnósticas más modernas de diagnóstico específico se basan en la anamnesis y en la exploración (p. ej., pruebas genéticas para hipofosfatasia y osteogenia imperfecta). Los marcadores del recambio óseo, que son productos celulares de la formación y la resorción óseas que pueden medirse en la sangre y la orina de los pacientes, pueden proporcionar información no invasiva sobre el recambio esquelético (es decir, alto o bajo), pero no pueden utilizarse para el diagnóstico y no se ha demostrado su utilidad para el seguimiento de los pacientes con enfermedad ósea metabólica.

Los estudios radiológicos son fundamentales para el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades óseas metabólicas. La prueba de densidad mineral ósea (DMO), generalmente mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DXA; cap. 225), es la más utilizada y la más importante para el tratamiento de la osteoporosis. La DXA, que es un examen no invasivo de baja radiación de la columna vertebral, el fémur proximal y el antebrazo distal, puede utilizarse para realizar evaluaciones seriadas de la probabilidad de una futura fractura, y para identificar y seguir posteriormente la respuesta al tratamiento farmacológico o a las terapias conservadoras.

Con frecuencia está indicada la obtención de radiografías simples, ya que los episodios clínicos más usuales son las fracturas. Sin embargo, las radiografías simples son relativamente poco sensibles a la hora de identificar las fracturas por estrés y también pueden retrasarse horas o días con respecto a una fractura franca. Por ello, en estas circunstancias pueden preferirse otras modalidades más sensibles, como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), para confirmar una fractura. La TC y la RM pueden revelar patrones característicos de afectación esquelética en determinadas afecciones (p. ej., la enfermedad de Paget suele afectar al cráneo, la pelvis, el fémur proximal o la tibia). La gammagrafía ósea corporal total con tecnecio 99m es la modalidad más sensible para identificar un proceso óseo activo, aunque es inespecífica en relación con la naturaleza del proceso subyacente (p. ej., fractura, infección, cáncer).

TABLA 224-1 ANÁLISIS DE LABORATORIO DE LA OSTEOPOROSIS

TODOS LOS PACIENTES OSTEOPORÓTICOS/OSTEOPÉNICOS	SEGÚN INDICACIÓN CLÍNICA
Creatinina sérica, calcio, proteínas totales, albúmina, fósforo, fosfatasa alcalina, pruebas funcionales hepáticas	Electroforesis de proteínas en suero (SPEP) y orina (UPEP) (si la proporción proteína total/albúmina es > 2,0)
Hemograma completo	Paratirina intacta
Tirotropina	Cortisol en orina de 24 h
Calcio y creatinina en orina de 24 h	Pruebas celíacas (antigliadina/anticuerpos antiendomisio)
25(OH)D sérica	Testosterona matinal en ayunas (hombres)

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, et al. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism: summary statement and guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res*. 2022;37:2293-314.
2. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022;33:2049-102.
3. Florenzano P, Hartley IR, Jimenez M, et al. Tumor-induced osteomalacia. *Calcif Tissue Int*. 2021;108:128-42.
4. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet*. 2019;393:364-76.
5. Smith C, Tracey A, Mesinovic J, et al. The effects of acute exercise on bone turnover markers in middle-aged and older adults: a systematic review. *Bone*. 2021;143:115766.
6. Tuck SP, Walker J. Adult Paget's disease of bone. *Clin Med (Lond)*. 2020;20:568-71.
7. Ayers C, Kansagara D, Lazur B, et al. Effectiveness and safety of treatments to prevent fractures in people with low bone mass or primary osteoporosis: a living systematic review and network meta-analysis for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2023;176:182-95.
8. El-Gazzar A, Högler W. Mechanisms of bone fragility: from osteogenesis imperfecta to secondary osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22:625.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Por último, aunque no suele ser necesaria, la biopsia ósea transcortical de la cresta ilíaca marcada con tetraciclina, seguida del consiguiente análisis histomorfométrico, a veces es útil. La biopsia ósea, que generalmente realiza un cirujano ortopédico bajo sedación consciente, puede estar indicada para guiar el tratamiento en pacientes con una fragilidad ósea excesiva que no puede caracterizarse adecuadamente por medios no invasivos (p. ej., pacientes que presentan osteodistrofia renal [cap. 116], sospecha de osteomalacia o fracturas con una densidad mineral ósea normal por DXA).

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con osteopatía metabólica es orientado generalmente por el proceso de la enfermedad, aunque existen algunos aspectos terapéuticos comunes. Se recomienda a los pacientes con osteoporosis una ingesta adecuada de calcio y vitamina D, normalmente mediante una combinación de dieta y suplementos (cap. 225). Las dosis altas de vitamina D están indicadas para la osteomalacia relacionada con un bajo nivel de vitamina D (cap. 226). El fósforo en combinación con análogos de la vitamina D (es decir, calcitriol) se ha utilizado tradicionalmente para curar la osteomalacia y facilitar el crecimiento longitudinal normal en niños y adolescentes, y para promover la mineralización y curar las fracturas por estrés en adultos con ciertas afecciones osteomalacias (p. ej., raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X y osteomalacia inducida por tumores). El apoyo en carga y el ejercicio contra resistencia son aconsejables también en pacientes osteoporóticos,[5] aunque en ocasiones se recomienda consulta de fisioterapia en pacientes con riesgo alto de fractura (fracturas previas, caídas frecuentes).

La farmacoterapia con bisfosfonatos orales y parenterales es la terapia de primera línea para pacientes tanto con osteoporosis (cap. 225) como con enfermedad de Paget (cap. 228),[6] debido al efecto anticatabólico sobre la excesiva resorción ósea osteoclástica que subyace a estas enfermedades. Además, otros fármacos antirresortivos, como el raloxifeno y el denosumab, están aprobados para tratar la osteoporosis.[7] Los bisfosfonatos parenterales y el denosumab son efectivos también contra la osteopatía relacionada con cáncer (p. ej., cáncer de mama metastásico, mieloma múltiple). Por último, los agentes óseos anabolizantes teriparatida y abaloparatida, que son análogos recombinantes de la hormona paratiroidea y del péptido relacionado con la hormona paratiroidea, respectivamente, son útiles para «aumentar» la densidad ósea y reducir el riesgo de fractura en pacientes con osteoporosis grave, definida como densidad mineral ósea muy baja, alto riesgo de fractura y/o antecedentes de múltiples fracturas. Medicamentos como el anticuerpo monoclonal antiesclerostina romosozumab también pueden dirigirse a la vía Wnt, crítica para la formación ósea.[8] El burosumab, que es un anticuerpo monoclonal específico del esqueleto contra el factor inductor de la hipofosfatemia, el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23), puede ser útil para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (cap. 226).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

225

OSTEOPOROSIS

THOMAS J. WEBER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La osteoporosis se define como un trastorno esquelético que se caracteriza por una resistencia ósea comprometida y que predispone a un mayor riesgo de fractura. Los resultados clínicos pertinentes de esta enfermedad incluyen fracturas, dolor óseo, pérdida de altura y deformidad física. El concepto de resistencia ósea es fundamental para comprender el trastorno, porque los pacientes que sufren una fractura osteoporótica o por fragilidad pueden padecer osteoporosis o no según los criterios de densidad mineral ósea (DMO). La Organización Mundial de la Salud define la *osteoporosis* como una densidad mineral ósea igual o superior a 2,5 desviaciones estándar por debajo de la de un individuo medio en su punto máximo de masa ósea (generalmente entre los 20 y los 30 años, según el lugar del esqueleto medido). La osteopenia, o baja densidad ósea, se define como una densidad mineral ósea entre –1,1 y –2,4 desviaciones estándar, ambas inclusive, por debajo del promedio de los individuos jóvenes normales.

EPIDEMIOLOGÍA

Alrededor de la mitad de las mujeres blancas sufrirán una fractura relacionada con la osteoporosis a lo largo de su vida, con riesgo más alto que el de cáncer de mama o el de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular combinados. Además, uno de cada cinco hombres también sufrirá una fractura relacionada con la osteoporosis. Casi tres cuartas partes de estas fracturas se producen en mujeres, y la mayoría, en mujeres blancas.

La tasa de fracturas osteoporóticas varía significativamente según la etnia y la geografía. Los negros tienen un menor riesgo de fractura osteoporótica a lo largo de su vida, aproximadamente la mitad que los blancos. Las diferencias en el tamaño de los huesos, la microarquitectura ósea (trabéculas más gruesas en los negros), la composición corporal, la absorción de calcio en la juventud y la esperanza de vida son razones potenciales de este fenómeno. Los asiático-americanos y los hispanos tienen riesgos de fractura intermedios entre los de los blancos y los negros, a pesar de que los asiático-americanos tienen densidades minerales óseas que en general se aproximan a las de los blancos. De hecho, el riesgo de fractura de cadera en los hombres y las mujeres estadounidenses de origen asiático es en realidad igual o menor que el de los afroamericanos. Los datos estadounidenses coinciden también con la experiencia global, porque la incidencia de fractura de cadera en China es menor que en EE. UU., a pesar de la densidad ósea en la cadera equiparable. Las posibles explicaciones propuestas son diferencias en la geometría de la articulación, en la actividad física y en la alimentación. Sin embargo, por razones desconocidas, las tasas de fractura de cadera han aumentado en realidad en Extremo Oriente, mientras que han descendido algo en EE. UU. Los cambios en la alimentación y en la actividad física pueden ser responsables en el primer caso, pero no existe una explicación clara para esta última observación.

El lugar más frecuente de fractura osteoporótica es la columna vertebral, donde se producen más de 750.000 fracturas al año. Las fracturas del fémur proximal, que suponen un coste desproporcionadamente mayor que otras fracturas osteoporóticas, representan aproximadamente 300.000 fracturas anuales en EE. UU. y casi el 75% de los costes. Otras regiones con fracturas frecuentes son el antebrazo distal, el húmero proximal y la pelvis, estas dos últimas más frecuentes en ancianos.

El riesgo de fractura aumenta notablemente con la edad,[1] aunque el patrón de riesgo de fractura difiere según la localización esquelética. El riesgo de fractura de Colles aumenta de manera exponencial hasta los 65 años y después se estabiliza, mientras que el de fractura de cadera aumenta de manera exponencial en la mujer a partir de los 65 años. El riesgo de fractura vertebral aumenta antes que el de cadera, pero muchas fracturas de columna no son clínicamente aparentes y solo se identifican mediante una evaluación radiográfica. Aunque son clínicamente silenciosas, estas fracturas confieren un riesgo independiente significativo de fracturas futuras, sobre todo si son recientes.

Los hombres también presentan un aumento del riesgo de fractura independiente de la edad, aunque el aumento de la incidencia suele ir al menos 5 a 10 años por detrás del de las mujeres (fig. 225-1). Esta diferencia basada en el sexo en la incidencia de fractura está probablemente relacionada con diferencias anatómicas. En concreto, aunque los hombres y las mujeres tienen una densidad ósea volumétrica similar en un lugar determinado del esqueleto, el mayor tamaño óseo de los hombres les confiere una protección mecánica independiente contra las fracturas.

El envejecimiento de la población estadounidense y la contribución independiente de la edad al riesgo de fractura predicen que la morbilidad y el coste relacionados con la osteoporosis aumentarán solo en EE. UU. hasta superar los 3,2 millones de fracturas, con un coste anual asociado de 95.000 millones de dólares para el año 2040. A pesar de estas ominosas predicciones, menos de un tercio de las mujeres que sufren una fractura de cadera de bajo traumatismo suelen someterse a una densitometría ósea o iniciar un tratamiento farmacológico antifractura, lo que subraya la necesidad de una mejora significativa en la prestación de cuidados para la osteoporosis.

BIOPATOLOGÍA

Biología ósea normal

La densidad mineral ósea en los adultos viene determinada por la magnitud de la adquisición ósea durante la adolescencia y la edad adulta temprana en comparación con la tasa de pérdida ósea que se produce posteriormente. Estos procesos se denominan por lo general modelación y remodelado óseo, respectivamente. Los factores hereditarios, como el sexo y la raza, son responsables del 60-80% de la variabilidad en factores asociados a la formación ósea, como masa ósea máxima, tamaño óseo y geometría ósea, aunque la alimentación, el estilo de vida y otros factores ejercen también una influencia considerable. La mayoría de las personas alcanzan la masa ósea máxima en la tercera década de vida, aunque varía según la localización (18-20 años en el fémur proximal, 25-30 años en la columna vertebral). La modelación del esqueleto que se produce durante este período representa un aumento real de la masa y del tamaño óseos mediante osificación endocondral del esqueleto axial y aposición perióstica en el esqueleto apendicular.

El remodelado óseo es un proceso coordinado de resorción ósea seguida de formación ósea. Es una función fisiológica necesaria que repara el hueso dañado y redistribuye el hueso para adaptarlo a cambios en las fuerzas mecánicas y aportar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

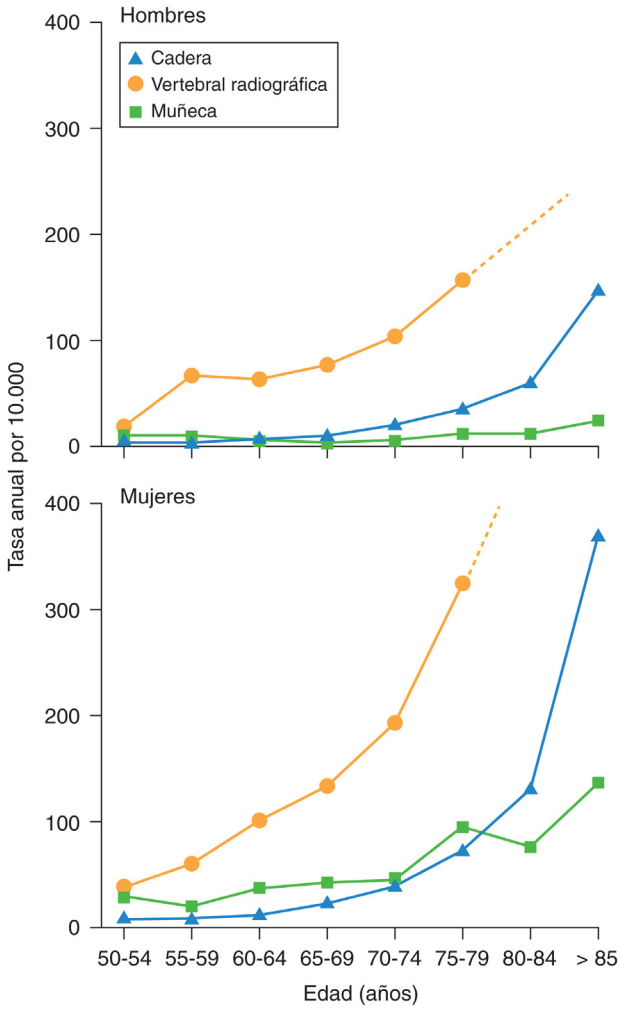

FIGURA 225-1. Incidencia específica por edad y sexo de las fracturas radiográficas vertebrales, de cadera y distales de antebrazo. (Datos derivados del European Prospective Osteoporosis Study and General Practice Research Database; tomado de Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet.* 2006;367:2010-2018.)

a la circulación general calcio imprescindible para procesos celulares cruciales. El osteocito, que representa entre el 90 y el 95% de todas las células óseas, es la célula crítica que regula tanto la resorción como la formación. Los osteocitos proceden de los osteoblastos inmersos en la matriz ósea. Durante esta fase de maduración, esta célula «osteoide-osteocito» secreta y calcifica activamente material de la matriz ósea. Además, los osteocitos maduros del hueso contienen procesos dendríticos que pueden regular directamente el reclutamiento de osteoblastos y la formación del hueso. La proteína esclerostina, que regula directamente la formación ósea a través de la vía Wnt, es una parte importante de este proceso. Los osteocitos maduros también pueden formar hueso nuevo dentro de sus lagunas. Además, los osteocitos producen proteínas que regulan la mineralización, tanto factores positivos (PHEX, DMP-1) como negativos (FGF-23).

Los osteocitos regulan también la resorción ósea, tanto de manera directa, mediante apoptosis cerca de microfisuras óseas o lesión por fatiga que precisa reparación, como de modo indirecto, mediante estimulación del desarrollo de preosteoblastos o de células estromales mesenquimatosas. Estos acontecimientos dan lugar a la producción, expresión y liberación de citocinas críticas para el reclutamiento y desarrollo de los osteoclastos, entre las que se incluyen la interleucina 1 (IL-1), la IL-6, la osteoprotegerina (OPG) y el ligando del receptor activador del factor nuclear κB (RANKL). El receptor análogo para RANKL, RANK, se expresa en la superficie del osteoclasto en desarrollo y maduro, que, a su vez, procede de células de la estirpe monocito-macrófago. El RANKL es un determinante crucial de la atracción, desarrollo y supervivencia del osteoclasto, de manera que la alteración de la señalización de RANKL provoca trastornos por fragilidad con densidad ósea alta (p. ej., osteopetrosis). La OPG, producida también por los preosteoblastos, es un receptor trampa para el RANK que se une a RANKL, ya que impide la unión de RANKL a RANK y actúa así como inhibidor endógeno de la función del osteoclasto. Básicamente, RANKL/OPG representan un paradigma que podría asimilarse a la noción de «yin-yang», en el que la biología del osteoclasto y la resorción ósea son reguladas y dirigidas de manera compleja (e-fig. 225-1).

Factores que afectan a la masa ósea máxima y al remodelado

El pico de masa ósea se alcanza en la tercera década. Estudios longitudinales en niños y adolescentes indican que en este proceso son importantes factores hormonales, de actividad física, nutricionales y genéticos. La influencia hereditaria es el determinante más importante y el menos comprendido. La hormona de crecimiento y las hormonas sexuales desempeñan papeles cruciales en el crecimiento de los huesos de las extremidades (huesos largos) y del tronco (vértebras), si bien los primeros maduran antes que los segundos (final de la pubertad y edad adulta joven). Los hombres tienen los huesos más grandes, como consecuencia de una mayor expansión perióstica (superficie externa del hueso). Datos recientes indican un efecto positivo del ejercicio y de la carga sobre el tamaño óseo y la densidad mineral, aunque no se ha demostrado un potencial efecto protector antifractura más adelante en la edad adulta. La mala nutrición y las enfermedades concomitantes también pueden afectar a la acumulación ósea, principalmente al retrasar el inicio y la progresión de la pubertad, aunque también puede producirse un crecimiento «de recuperación», que depende del grado de lesión y del momento de resolución.

Aunque todos estos factores son importantes, los factores genéticos parecen explicar entre el 60 y el 80% de la varianza en la densidad mineral ósea máxima. Los estudios de asociación de todo el genoma han identificado 90 locus distintos que están significativamente asociados con la densidad mineral ósea. Además, la determinación genética de la densidad mineral ósea es relativamente específica del lugar del esqueleto (e-fig. 225-2). Inicialmente se identificaron tres vías obligatorias del metabolismo óseo mediante estudios de asociación de todo el genoma (es decir, Wnt, RANK-RANKL-OPG y osificación endocondral), y recientemente se han identificado también dos vías adicionales (NOTCH e Indian Hedgehog), aunque pueden interactuar a través de la vía Wnt.[2] La vía de señalización Wnt es obligatoria para la formación ósea, debido a su papel en la proliferación y la diferenciación de los osteoblastos. La osificación endocondral, un proceso en el que participa el cartílago de crecimiento con osificación ulterior del esqueleto cartilaginoso, depende de factores de transcripción (SOX6, RUNX2) y proteínas (péptido relacionado con la paratirina, sialoproteína ósea 2 y osteopontina) necesarios para el desarrollo del cartílago de crecimiento, la mineralización de la matriz ósea y la diferenciación del osteoblasto. Estas tres vías identificadas inicialmente son ahora el objetivo de las terapias existentes y en desarrollo para la osteoporosis.

En los adultos, el remodelado óseo es un proceso fisiológico de reparación y adaptación a los cambios en las fuerzas biomecánicas. El ciclo de remodelado óseo se produce en la unidad multicelular básica, formada por osteoclastos que reabsorben hueso, osteoblastos que lo forman, células de revestimiento óseo y osteocitos inmersos, y es la estructura que lleva a cabo el remodelado (e-fig. 225-3). Después de los 30 años, este proceso está razonablemente equilibrado, con una tasa de disminución de la masa ósea de tan solo un 0,3-0,5% al año de la tercera a la quinta décadas de vida. A medida que los individuos envejecen, los desajustes en el remodelado óseo (como resultado de una menor formación, una mayor resorción o una combinación de ambas) provocan mayores tasas de pérdida ósea. Algunos cambios biológicos, como la menopausia (cap. 222) y el envejecimiento, enfermedad sistémica, hábitos perjudiciales y medicamentos (sobre todo glucocorticoides) contribuyen a este desequilibrio. Además, los factores genéticos influyen en las tasas de pérdida ósea y de fractura.[3]

Mecanismos de disminución de la masa ósea

Disminución de la masa ósea «natural» y relacionada con el envejecimiento

La tasa de disminución de la masa ósea neta se acelera durante las últimas décadas de la vida debido a varios factores. Probablemente más importante en mujeres, esa disminución ósea se incrementa sensiblemente en los años perimenopáusicos y posmenopáusicos iniciales (cap. 222), con una pérdida anual del 1-5%. Por desgracia, ningún marcador biológico puede determinar actualmente qué mujeres son *a priori* «perdedoras rápidas». La pérdida ósea es más lenta en las mujeres obesas, probablemente debido a los mayores niveles de estrógeno que permite la producción mediante aromatización en el tejido adiposo. El descenso de la concentración de estrógenos circulantes es uno de los responsables principales de la disminución de la masa ósea después de la menopausia natural o quirúrgica, mediada principalmente por aumento de citocinas (sobre todo RANKL) y aumento consiguiente del número, actividad y profundidad de las zonas de resorción ósea mediada por osteoclastos. Además, disminuye la producción de osteoprotegerina, lo que amplifica aún más la resorción ósea, aunque el reemplazo de estrógenos puede restaurar la producción de osteoprotegerina al tiempo que reduce la expresión de RANKL y, por tanto, ayuda a mitigar la pérdida ósea durante este período. Aunque la resorción y la formación ósea son secuenciales en esta fase, la resorción va más deprisa que la formación por la potenciación de la primera, debido a la liberación de citocinas solubles que producen un desacoplamiento considerable del remodelado óseo y aceleran el proceso. Afortunadamente, esta fase de rápida pérdida ósea suele limitarse a 2 o 3 años en la mayoría de las mujeres.

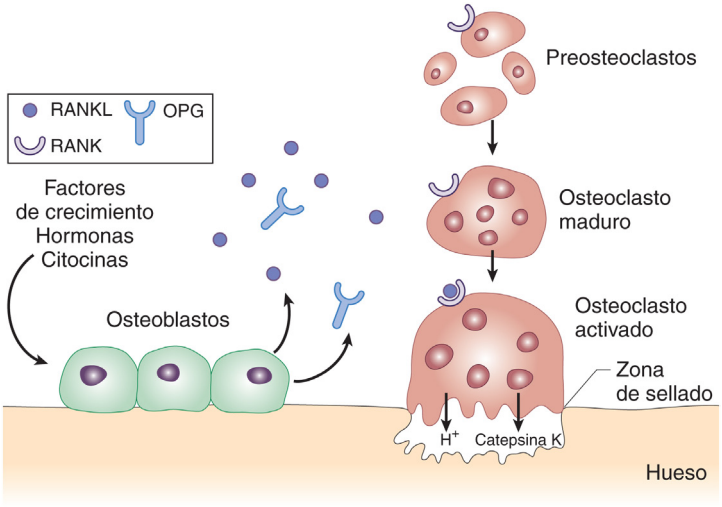

E-FIGURA 225-1. RANKL expresado por las células de la estirpe del osteoblasto se une a RANK sobre la superficie de los preosteoclastos y de los osteoclastos maduros, aumentando la resorción ósea mediante un incremento de la diferenciación, la actividad y la supervivencia del osteoclasto. La osteoprotegerina (OPG) es un «receptor trampa», producido también por los osteoblastos, que se une a RANKL impidiendo la unión de RANKL a RANK e inhibiendo de este modo la resorción ósea osteoclástica. El equilibrio entre RANKL y OPG determina la tasa definitiva de resorción ósea. (Adaptado de Lewiecki EM. New targets for intervention in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:631-638.)

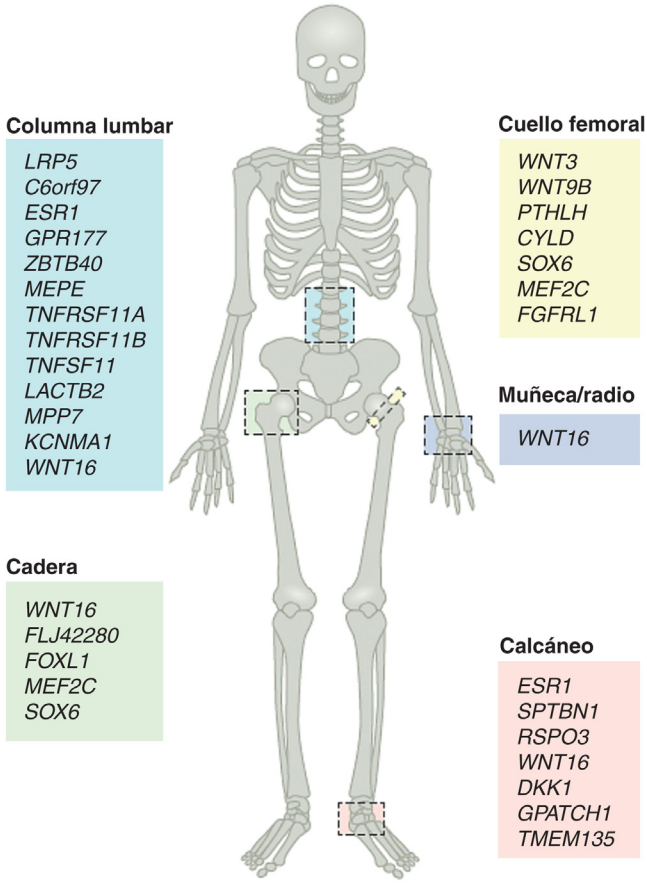

E-FIGURA 225-2. Genes más importantes relacionados con la variación de la densidad mineral ósea (DMO). Estos son los genes clave identificados hasta ahora en distintos estudios de asociación de genoma completo para la DMO en diferentes regiones del esqueleto: la columna lumbar, la cadera, la muñeca o el radio, el calcáneo y el cuello femoral. (Tomado de Karasik D, Rivadeneira F, Johnson ML. The genetics of bone mass and susceptibility to bone diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:323-334.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

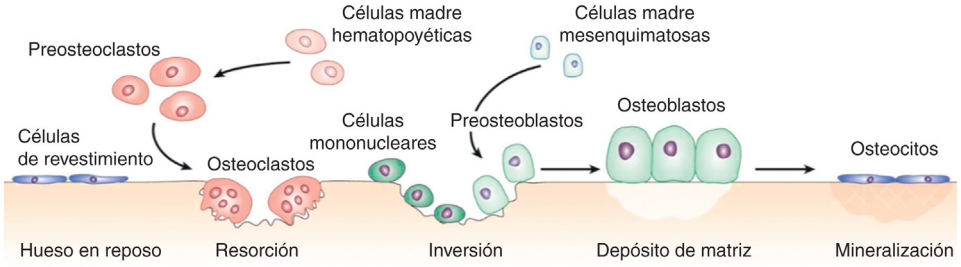

E-FIGURA 225-3. La unidad multicelular básica (BMU) desplazándose por el tejido óseo. En primer lugar, de 10 a 20 osteoclastos reabsorben el tejido envejecido o dañado; después, atraen de 1.000 a 2.000 osteoblastos, que producen matriz ósea nueva. Las BMU se desplazan a una velocidad de 20 a 40 µm/día y sobreviven hasta 6 meses. (Tomado de Kapinas K, Delany AM. MicroRNA biogenesis and regulation of bone remodelling. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:220.)

Las pruebas también apoyan un papel clave para la reducción de los niveles de estrógeno en los hombres, quizá porque la reducción de la actividad de la aromatasa en el tejido adiposo conduce a la pérdida de hueso y a un mayor riesgo de fractura.[4] Con el envejecimiento, el descenso de los niveles circulantes del factor de crecimiento similar a la insulina-I también puede inhibir la producción de células estromales mesenquimatosas y preosteoblastos, además de limitar la expansión ósea perióstica. La pérdida ósea en las últimas décadas de vida es causada también por un descenso de la concentración de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), a menudo relacionado con la disminución de la exposición al sol y de la capacidad para generar provitamina D en la piel al envejecer, así como por una ingesta escasa de vitamina D y calcio. Un nivel bajo de vitamina D provoca hiperparatiroidismo secundario (cap. 227), que acelera la pérdida de hueso cortical, además de aumentar probablemente el riesgo de caídas. El aumento de la adiposidad de la médula ósea también está inversa y significativamente correlacionado con la pérdida ósea relacionada con el envejecimiento, en parte porque se forman menos precursores de osteoblastos. Por último, la pérdida de peso y masa muscular (sarcopenia) está asociada a la pérdida ósea, y hay pruebas que sugieren que un factor común (la miostatina) puede aportar información sobre esta interacción músculo-hueso.

Causas secundarias y consecuencias clínicas de la disminución de la masa ósea

La pérdida ósea también se produce como resultado de procesos secundarios, como enfermedades y medicamentos (tabla 225-1), que pueden identificarse en más de una cuarta parte de los individuos con osteoporosis. Predominan los trastornos endocrinos, incluido el hipogonadismo (caps. 216 y 217) y el síndrome de Cushing (cap. 208), pero también están implicados la malabsorción (cap. 126), la enfermedad hepática crónica (cap. 139) y ciertos medicamentos (p. ej., antiepilépticos como la fenitoína). Los glucocorticoides, ya sea por administración exógena o por sobreproducción endógena,[5] reducen la formación ósea al disminuir la función y la supervivencia de osteoblastos y osteocitos. En raras ocasiones, las neoplasias malignas pueden ser la causa principal de la osteoporosis, y el mejor ejemplo es el mieloma múltiple (cap. 173), que provoca una pérdida ósea por desacoplamiento de la resorción y la formación óseas. La anorexia nerviosa (cap. 200) interfiere con el efecto anabólico del factor de crecimiento similar a la insulina 1 sobre el hueso. La ingesta de alcohol (cap. 364) de solo 1 o 2 bebidas al día aumenta el riesgo de osteoporosis,[6] probablemente a través de la supresión de la función de los osteoblastos, tanto directa como indirectamente a través de la malnutrición asociada, así como posiblemente a través de la pérdida ósea asociada al hipogonadismo por la aceleración del recambio óseo. El consumo de tabaco (cap. 363) también puede acelerar la pérdida ósea, debido a efectos globales que incluyen la reducción de las hormonas sexuales, la alteración del metabolismo del calcio, y la pérdida de peso y la fragilidad, lo que da lugar a un remodelado óseo desacoplado. Por último, trastornos relativamente raros del tejido conectivo, como la osteogenia imperfecta (cap. 229) y el síndrome de Marfan (cap. 239), aumentan la fragilidad esquelética al alterar la matriz esquelética y la integridad mecánica en lugar de alterar el remodelado óseo.

TABLA 225-1 CAUSAS SECUNDARIAS DE LA OSTEOPOROSIS

ENFERMEDADES ENDOCRINAS
Hipogonadismo: femenino y masculino
Hipercortisolismo: endógeno y exógeno
Hipertiroidismo
Hiperparatiroidismo
Hipercalciuria idiopática
Diabetes mellitus: tipos 1 y 2
TRASTORNOS ALIMENTARIOS Y DIGESTIVOS
Malabsorción: enfermedad celíaca, derivación digestiva
Carencia de vitamina D
Cirrosis (incluida cirrosis biliar primaria)
Insuficiencia pancreática
Enfermedad inflamatoria intestinal
Fibrosis quística
Anorexia nerviosa, bulimia
TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS Y ONCOLÓGICOS
Mieloma múltiple
Anemia hemolítica
Hemoglobinopatías: talasemia, drepanocitosis
Neoplasias mieloproliferativas
Metástasis esqueléticas
Mastocitosis
TRASTORNOS METABÓLICOS Y DEL TEJIDO CONECTIVO
Osteogenia imperfecta
Síndrome de Ehlers-Danlos
Síndrome de Marfan
Homocistinuria
Enfermedad de Gaucher
Enfermedad de Pompe
MEDICAMENTOS Y EXPOSICIONES
Glucocorticoides
Inhibidores de la aromatasa
Tiroxina (en exceso)
Antiepilépticos
Heparina
Agonistas de hormona liberadora de gonadotropina
Acetato de medroxiprogesterona
Inmunodepresores: tacrolimús, ciclosporina
Quimioterapia
Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina*
Inhibidores de la bomba de protones*
Tiazolidinadionas*
Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2*
Alcohol
OTRAS
Artritis reumatoide
Inmovilización
Osteoporosis juvenil
Osteoporosis asociada a embarazo

*Basado en asociación.

La edad a la que se produce tal disminución (p. ej., adulto joven o persona de 80 años) influye en la posibilidad de recuperar la DMO al curar o tratar la enfermedad (la gente joven tiene una recuperación más pronunciada que las personas de edad avanzada) y parece que también es así en circunstancias con resorción ósea acelerada (p. ej., inmovilización) o formación ósea escasa (p. ej., glucocorticoides). Partiendo de esta observación, y en paralelo a ella, la respuesta de la densidad mineral ósea al tratamiento suele ser más pronunciada en los individuos con tasas más elevadas de recambio óseo, lo que probablemente refleja en cierta medida un «relleno» del espacio de remodelado óseo. La etapa menopáusica en la mujer también influye en la tasa de pérdida ósea, y se producen mayores tasas de disminución en los primeros 2 o 3 años del cese de la menstruación (cap. 222). Un ritmo más rápido de descenso de la densidad mineral ósea en la columna lumbar en la menopausia precoz también predice un mayor riesgo de fractura.[7] La deficiencia concomitante de vitamina D y el hiperparatiroidismo secundario resultante también potencian las tasas de pérdida ósea, sobre todo en las personas mayores.

Fracturas por fragilidad

La mayoría de las fracturas por fragilidad, que se definen como fracturas producidas por la energía impartida por una caída desde una altura igual o inferior a la de la bipedestación, se producen en individuos que tienen una densidad mineral ósea baja (osteopenia) o incluso normal. Dadas estas observaciones, está claro que otros factores (p. ej., las caídas y las lesiones traumáticas) también deben influir significativamente en el riesgo de fractura. Sin embargo, aparte de estos datos, los estudios realizados hasta ahora han identificado también factores cualitativos esenciales para la resistencia ósea, como microarquitectura ósea, recambio óseo, acumulación de daño (p. ej., microfracturas) y tipo o grado de mineralización. Las nuevas tecnologías (incluidas la tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución y la resonancia magnética [RM] de alta resolución) pueden mejorar la comprensión de cómo estos cambios cualitativos en el hueso comprometen la resistencia del esqueleto (fig. 225-2).[8]

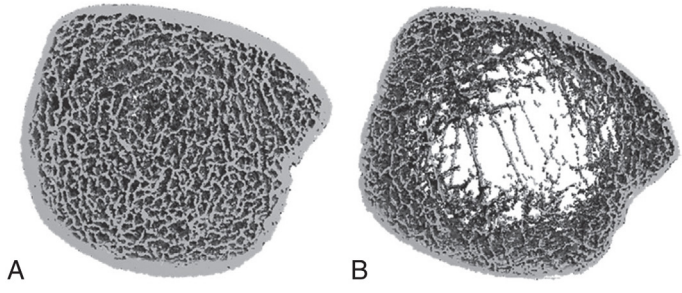

FIGURA 225-2. Tomografía computarizada periférica de alta resolución (Xtreme CT) de la tibia distal de una persona con densidad ósea normal (A) y de otra con osteoporosis grave (B). En la persona osteoporótica se aprecia con facilidad deterioro de la arquitectura trabecular con disminución del número de trabéculas, adelgazamiento trabecular, aumento del espacio intertrabecular, adelgazamiento cortical generalizado y aumento de la porosidad cortical. (Tomado de Griffith JF, Genant HK. New advances in imaging osteoporosis and its complications. *Endocrine.* 2012;42:39-51.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Una masa ósea baja en sí misma no causa dolor, a menos que se deba a una osteomalacia (cap. 226). Dado que la osteoporosis suele preceder a los síntomas clínicos en muchos años, la mayoría de los individuos osteoporóticos son asintomáticos.

La osteoporosis puede diagnosticarse en un individuo que presenta una fractura por fragilidad, normalmente de las vértebras, el fémur proximal, el húmero proximal o el antebrazo distal. Otros lugares sujetos a fracturas por fragilidad son la pelvis, las costillas y la tibia proximal. No obstante, incluso una fractura de alto traumatismo en una mujer posmenopáusica o en un hombre de edad avanzada debe hacer sospechar la existencia de osteoporosis.

Las fracturas de la columna vertebral, que a menudo son asintomáticas, se producen generalmente desde la región torácica media hasta la región lumbar baja, con mayor frecuencia en T11 a L2. Los pacientes suelen acudir a la consulta tras una caída o un episodio de carga-flexión de la columna vertebral en el que se puede oír un «chasquido» y notar un dolor intenso en la línea media de la espalda, a veces irradiado a los costados. Los pacientes también pueden presentar quejas de «cansancio» en la espalda, que mejora al sentarse o tumbarse; es probable que este síntoma esté relacionado con la debilidad o el espasmo paraespinal por la curvatura anormal de la columna que se produce con la compresión vertebral crónica. El dolor de espalda puede estar comúnmente relacionado con otra patología (cap. 369), como la enfermedad degenerativa discal y de la columna vertebral concomitante.

Las fracturas vertebrales suelen producirse sin un precipitante agudo evidente. Por el contrario, las fracturas no vertebrales siempre producen síntomas clínicos. Las fracturas de cadera se producen por lo general por caídas, aunque en ocasiones obedecen a una carga leve, como la producida en un giro.

Exploración física

La exploración física puede indicar la presencia de osteoporosis y de fracturas asociadas, además de poder identificar procesos secundarios subyacentes que contribuyen al proceso. Una pérdida de altura de más de 4 cm con respecto a la altura máxima de un adulto joven, preferentemente si se confirma con un aparato calibrado, por ejemplo, un estadímetro, es indicativa de fracturas vertebrales previas. La pérdida de altura se produce también por escoliosis y envejecimiento (aproximadamente 0,85 cm por década a partir de los 50 años). Otro posible signo es la cifosis (cap. 86) de la columna torácica alta, aunque es importante distinguirla de una lordosis cervical acentuada asociada a prominencia de T1. El dolor en la palpación y en la percusión de la columna vertebral puede indicar una fractura vertebral aguda por compresión. La sensibilidad palpable de los huesos largos puede sugerir una osteomalacia subyacente (cap. 226) con expansión perióstica e irritación nerviosa. La reducción de las distancias costilla-pelvis y el aumento de las distancias pared-occipucio (< 2 y > 0 dedos, respectivamente) también se correlacionan con las fracturas vertebrales.

DIAGNÓSTICO

En los pacientes sintomáticos, el diagnóstico de la osteoporosis suele hacerse mediante radiografías del lugar afectado. Los hallazgos radiológicos también pueden identificar la presencia de osteoporosis de forma fortuita cuando se obtienen por otros motivos en pacientes asintomáticos con osteoporosis.

Las radiografías simples detectan disminución de la masa ósea por acentuación de las estrías verticales en las radiografías de la columna vertebral, que corresponde a pérdida de las trabéculas horizontales, aunque por lo general indica una pérdida de DMO del 25% o más. Puede haber cifosis y fracturas por compresión, y muchos pacientes no son conscientes de las deformidades, ya que casi las tres cuartas partes de estas fracturas no provocan dolor agudo. Las radiografías laterales de tórax y las tomografías computarizadas (TC) suelen identificar este tipo de fracturas (fig. 225-3). El grado de fractura por compresión también es importante, porque las fracturas más graves ($> 25\%$ de pérdida de altura vertebral) parecen predecir especialmente futuras fracturas vertebrales.

Cuando se sospechan fracturas recientes, pueden utilizarse la TC y la RM, dado que las radiografías simples tienen una menor sensibilidad aguda y para detectar fracturas por estrés. La RM también puede utilizarse para definir una fractura vertebral con hinchazón y edema persistentes basándose en las características de T2, con lo que se podría identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de una vertebroplastia o una cifoplastia. Por último, la gammagrafía ósea de cuerpo entero es la prueba más sensible para detectar fracturas en los últimos 6-12 meses, pero puede dar falsos positivos por inflamación, infección o tumor.

Medición de la densidad mineral ósea

La mayoría de los pacientes con osteoporosis se diagnostican a partir de una medición de la densidad mineral ósea, generalmente mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DXA).[9] La exploración de DXA es una medición radiológica de baja radiación de la densidad ósea del área (g/cm) de la columna lumbar, el fémur proximal y el radio distal. La osteoporosis puede diagnosticarse si la densidad mineral ósea de una mujer posmenopáusica o de un hombre mayor de 50 años es inferior en más de 2,5 desviaciones estándar a la media de los individuos jóvenes normales (puntuación T $\leq -2{,}5$). Una puntuación T de entre $-1{,}0$ y $-2{,}5$ se considera densidad ósea baja u osteopenia,

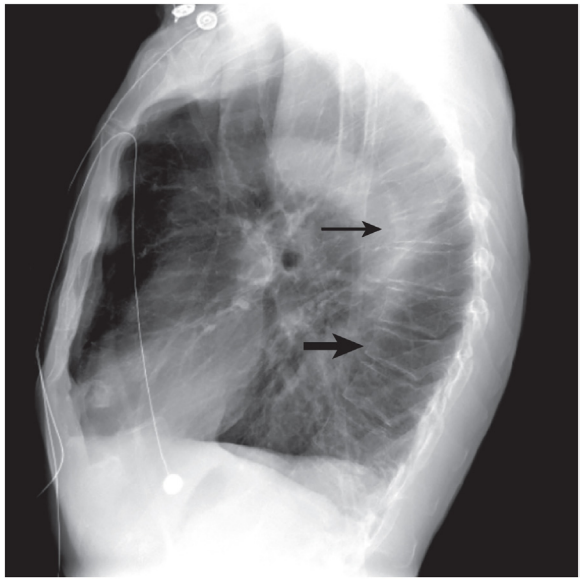

FIGURA 225-3. Fracturas incidentales de compresión vertebral en la radiografía de tórax. Radiografía lateral de tórax de un hombre de 74 años que presenta tos. La radiografía anteroposterior era normal (no se muestra). La exploración de la columna torácica muestra presencia de una fractura por compresión en cuña ligera anterior de T9 *(flecha gruesa)* y una fractura en cuña moderada anterior de T6 *(flecha fina)*. Ninguna de estas fracturas estaba reflejada en el informe radiográfico.

y una puntuación Z (DMO ajustada por edad) en una mujer premenopáusica y en un hombre menor de 50 años más de 2 desviaciones estándar por debajo de la media de personas de la misma edad se considera densidad ósea baja para la edad.

La densidad mineral ósea es un predictor independiente de futuras fracturas, de tal forma que el riesgo relativo de fractura aumenta entre 1,5 y 2 veces por cada descenso de 1 desviación estándar en la puntuación T. Además, el riesgo de fractura aumenta exponencialmente por debajo de una puntuación T de $-2{,}5$. Existen otras técnicas de imagen que pueden evaluar la densidad mineral ósea (p. ej., la tomografía computarizada [TC] cuantitativa o los ultrasonidos),[10] pero ninguna es preferible a la exploración de DXA, que tiene una mayor sensibilidad para detectar la osteoporosis y una mejor capacidad para seguir los cambios de la densidad ósea a lo largo del tiempo.

Además de la DXA, el desarrollo continuo de herramientas de diagnóstico por imagen adicionales (HRpQCT y micro-RM) bien podría afinar aún más el riesgo de fracturas por fragilidad. Además, la FDA ha aprobado recientemente la tomografía computarizada biomecánica (TCB) como evaluación oportunista de la densidad mineral ósea y la resistencia ósea/riesgo de fractura de la columna lumbar y el fémur proximal mediante imágenes de TC y análisis de elementos finitos, aunque no se recomienda para seguir la respuesta al tratamiento a lo largo del tiempo. En la actualidad, el uso de la TCB es probablemente más apropiado para los pacientes que no pueden someterse a una DXA (p. ej., pacientes con fusión lumbar previa o prótesis bilaterales de cadera).

Aunque la DXA es el mejor método para diagnosticar y tratar la osteoporosis, no puede distinguir entre la baja densidad ósea y la matriz ósea inframineralizada, esta última presente en la osteomalacia (cap. 226). La densidad mineral ósea también puede ser muy dispar entre regiones, quizá en más de un tercio de los individuos, especialmente en mujeres posmenopáusicas, en pacientes que toman corticoesteroides y en el hiperparatiroidismo. Los cambios degenerativos debidos al envejecimiento, como la artrosis facetaria y la calcificación aórtica, pueden elevar de forma artificial la densidad mineral ósea de la columna vertebral. Por ello, para el diagnóstico debe utilizarse la región ósea más baja. Por último, la densidad mineral ósea debe medirse longitudinalmente en la misma máquina de DXA, si es posible, debido a las diferencias entre máquinas y fabricantes que pueden confundir la capacidad de medir el cambio a lo largo del tiempo de forma válida.[11]

A pesar de su utilidad, la densidad ósea está limitada en su capacidad para predecir futuras fracturas en pacientes individuales,[12] porque no tiene en cuenta factores clínicos que predicen el riesgo de forma independiente.[13] El más utilizado de estos modelos de predicción es el FRAX, que calcula el riesgo a 10 años de una persona de sufrir una fractura de cadera y una fractura osteoporótica mayor (cadera, columna clínica, antebrazo y húmero proximal combinados) utilizando datos específicos de cada país sobre los factores de riesgo clínicos, así como la densidad mineral ósea del cuello femoral (e-fig. 225-4 y http://www.shef.ac.uk/FRAX/). El FRAX no tiene en cuenta los antecedentes o el riesgo de caídas del paciente. La U.S. Preventive Services Task Force recomienda el cribado con DXA para la osteoporosis de forma rutinaria en mujeres mayores de 65 años, pero que el cribado en mujeres menores de 65 años debe tener en cuenta una serie de herramientas formales de evaluación del riesgo clínico, como FRAX (v. e-fig. 225-4 y http://www.shef.ac.uk/FRAX), que es la herramienta

Herramienta de cálculo

Responda a las siguientes cuestiones para calcular la probabilidad en 10 años de fractura con DMO

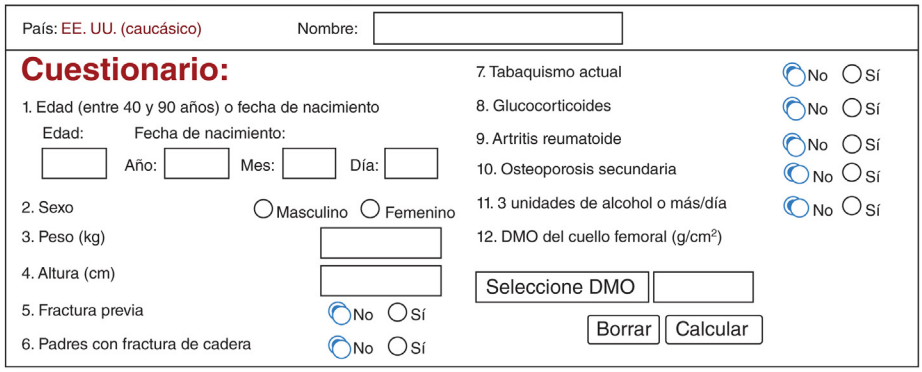

Solo para uso en EE. UU.

Considere tratamientos médicos aprobados por la FDA en mujeres posmenopáusicas y en hombres de 50 años o más, basándose en lo siguiente:

- Una fractura de cadera o vertebral (clínica o morfométrica)
- Puntuación T ≤ –2,5 en el cuello femoral o en la columna tras la evaluación apropiada para excluir causas secundarias
- Baja masa ósea (puntuación T entre –1,0 y –2,5 en el cuello femoral o en la columna) y una probabilidad a 10 años de fractura de cadera ≥ 3% o una probabilidad a 10 años de una fractura grave relacionada con la osteoporosis ≥ 20% basada en el algoritmo de la OMS adaptado a EE. UU.
- Los juicios clínicos y/o las preferencias de los pacientes pueden indicar el tratamiento para personas con probabilidades de fractura a 10 años por encima o por debajo de estos niveles

Factores de riesgo

Para los factores de riesgo se pide una respuesta de sí o no. Si deja el campo en blanco, se asume una respuesta de «no».
Véanse también las notas sobre los factores de riesgo.

Los factores de riesgo utilizados son los siguientes:

Edad	El modelo acepta edades entre 40 y 90 años. Si se introducen edades por debajo o por encima, el programa calculará las probabilidades a los 40 y 90 años, respectivamente
Sexo	Masculino o femenino. Introduzca según proceda
Peso	Este dato debe introducirse en kg
Altura	Este dato debe introducirse en cm
Fractura previa	Una fractura previa denota con más precisión una fractura previa en la vida adulta que se da de manera espontánea, o una fractura que se da a partir de un traumatismo que, en una persona sana, no habría dado como resultado una fractura. Introduzca sí o no (v. también las notas sobre factores de riesgo)
Padres con fractura de cadera	Se pregunta por antecedentes de fractura de cadera en la madre o el padre del paciente. Introduzca sí o no
Tabaquismo actual	Introduzca sí o no en función de si el paciente fuma tabaco en la actualidad (v. también las notas sobre factores de riesgo)
Glucocorticoides	Introduzca sí si el paciente actualmente toma glucocorticoides orales o ha tomado glucocorticoides orales durante más de 3 meses en una dosis de prednisolona de 5 mg diarios o más (o una dosis equivalente de otros glucocorticoides) (v. también las notas sobre factores de riesgo)
Artritis reumatoide	Introduzca sí cuando el paciente tenga un diagnóstico confirmado de artritis reumatoide. En otros casos introduzca no (v. también las notas sobre factores de riesgo)
Osteoporosis secundaria	Introduzca sí si el paciente tiene un trastorno muy asociado con la osteoporosis. Esto incluye diabetes de tipo 1 (insulinodependiente), osteogenia imperfecta en adultos, hipertiroidismo de larga duración no tratado, hipogonadismo o menopausia prematura (< 45 años), malnutrición crónica o malabsorción y hepatopatía crónica
3 unidades de alcohol o más/día	Introduzca sí si el paciente consume 3 o más unidades de alcohol al día. Una unidad de alcohol varía ligeramente en diferentes países de 8-10 g de alcohol. Esto es equivalente a un vaso normal de cerveza (285 ml), una única medida de licor (30 ml), un vaso mediano de vino (120 ml) o 1 medida de bebida alcohólica de aperitivo (60 ml) (v. también las notas sobre factores de riesgo)
Densidad mineral ósea (DMO)	Por favor, seleccione la marca del equipo de escaneado de DXA utilizado e introduzca la DMO real del cuello femoral (en g/cm^2). Como alternativa, introduzca la puntuación T basada en los datos de referencia de mujeres de NHANES III. En pacientes sin prueba de DMO, el campo debe dejarse en blanco (v. también las notas sobre factores de riesgo) (Proporcionado por el Oregon Osteoporosis Center)

Notas sobre factores de riesgo

Fractura previa

Una situación especial se refiere a los antecedentes de una fractura vertebral. Una fractura detectada únicamente como observación radiográfica (una fractura vertebral morfométrica) cuenta como una fractura previa. Una fractura vertebral clínica previa o una fractura de cadera constituyen un factor de riesgo especialmente importante. La probabilidad de fractura calculada puede, por lo tanto, estar subestimada. La probabilidad de fractura también se subestima con las fracturas múltiples.

Tabaquismo, alcohol, glucocorticoides

Estos factores de riesgo parecen tener un efecto dependiente de la dosis, es decir, cuanto mayor es la exposición, mayor es el riesgo. Esto no se tiene en cuenta y los cálculos asumen una exposición promedio. Debe utilizarse el juicio clínico para exposiciones bajas o altas.

Artritis reumatoide (AR)

La AR es un factor de riesgo de fractura. Sin embargo, la artrosis es, en todo caso, protectora. Por este motivo, no se debe confiar en la «artritis» declarada por un paciente, a menos que existan pruebas clínicas o de laboratorio que respalden el diagnóstico.

Densidad mineral ósea (DMO)

El sitio y la tecnología de referencia es DXA en el cuello femoral. Las puntuaciones T se basan en los valores de referencia NHANES para mujeres de 20-29 años. Los mismos valores absolutos se utilizan en hombres.

Website Design Sheffield by Richlyn Systems

E-FIGURA 225-4. El método FRAX® (http://www.shef.ac.uk/FRAX) es una aplicación informática de estimación del riesgo que puede usarse para calcular el riesgo individual a 10 años de fractura de cadera y de fractura osteoporótica grave (cadera, vertebral sintomática, antebrazo distal y húmero proximal).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

complementaria más sólida a la densidad mineral ósea para definir el riesgo de fractura de una persona y su candidatura a una intervención farmacológica, y realizar la prueba solo si el riesgo de una fractura osteoporótica mayor es del 8,4% o superior según la evaluación FRAX.[14,A1] La combinación del FRAX con el uso de una puntuación ósea trabecular (e-fig. 225-5), que es una medida sustitutiva de la arquitectura ósea que puede realizarse al mismo tiempo que la exploración de DXA, puede predecir mejor el riesgo de fracturas de cadera y osteoporóticas mayores, aunque en la actualidad no se utiliza ampliamente en la práctica clínica.

Búsqueda de las causas de la pérdida ósea

Alrededor del 20 al 25% de las mujeres y quizás una proporción aún mayor de hombres tendrán etiologías adicionales identificables que pueden contribuir a la pérdida ósea (v. tabla 225-1). Aunque una fractura por fragilidad reciente con un hallazgo radiográfico consistente o el resultado de un escáner de DXA es una base razonable para el diagnóstico de osteoporosis, también deben tenerse en cuenta otras afecciones esqueléticas, incluidas las osteomalacias hereditarias y adquiridas (cap. 226), y la fractura patológica debida a una neoplasia maligna, especialmente el mieloma múltiple (cap. 173) o el cáncer óseo metastásico (cap. 187). La mayoría de los pacientes ya se habrán sometido a análisis bioquímicos, hematológicos y tiroideos como parte de su revisión anual. El nivel de 25(OH)D debe medirse en todos los pacientes. También es conveniente realizar otras pruebas diagnósticas, en función de la anamnesis y la exploración física. Además, un mayor grado de déficit de densidad mineral ósea (es decir, una puntuación Z más baja) indica la necesidad de realizar pruebas más exhaustivas, dada la mayor probabilidad de que existan causas secundarias. Los marcadores del recambio óseo (p. ej., la fosfatasa alcalina específica del hueso, la osteocalcina, el propéptido aminoterminal del procolágeno de tipo I y el propéptido carboxiterminal del procolágeno de tipo I como marcadores de formación, y los péptidos C- y N-terminal del colágeno de tipo I en suero y orina como marcadores de resorción) no deben utilizarse en la práctica clínica rutinaria, pero ocasionalmente ayudan a los expertos a tratar los casos más complicados de enfermedad ósea metabólica.

TABLA 225-2 TRATAMIENTO BASADO EN EL RIESGO DE FRACTURA

NIVEL DE RIESGO DE FRACTURA	CRITERIOS	TRATAMIENTO
Bajo	Puntuación T > –1,0 Y ausencia de fractura de cadera o vertebral, Y fractura de cadera FRAX < 3% y riesgo de fractura osteoporótica mayor < 20%	No farmacológico (calcio/vitamina D y ejercicio)
Moderado	Puntuación T > –2,5 Y sin fractura de cadera o vertebral Y fractura de cadera FRAX < 3% y riesgo de fractura osteoporótica mayor < 20%	No farmacológico O bisfosfonato
Alto	Puntuación T ≤ –2,5 O fractura previa de cadera o vertebral O fractura de cadera FRAX > 3% y riesgo de fractura osteoporótica mayor > 20%	Bisfosfonato Denosumab Modulador selectivo del receptor de estrógenos
Muy alto	Puntuación T ≤ –2,5 y fracturas Y fracturas vertebrales múltiples O fractura vertebral grave (> 40% de pérdida de altura vertebral)	Agente anabólico Bisfosfonato Denosumab

El riesgo de fractura grave se refiere al riesgo a 10 años de sufrir una fractura de cadera, columna clínica, antebrazo distal o húmero proximal. Grave describe el grado de fractura por compresión del cuerpo vertebral (leve, 20-25%; moderada, 25-40%, y grave, > 40%).

Adaptado de Shoback D, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society guideline update. *J Clin Endocrinol Metab*. 202;105:587-594.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El abordaje del paciente con osteoporosis debe guiarse por el riesgo de fractura (tabla 225-2 y http://www.shef.ac.uk/FRAX/ .[15]

Calcio y vitamina D

Una ingesta adecuada de calcio es fundamental para la acumulación y el mantenimiento óptimos de la densidad mineral ósea. Aunque los suplementos de calcio mejoran modestamente la densidad mineral ósea entre un 1 y un 2%, no reducen de forma independiente el riesgo de fracturas de cadera y no vertebrales en pacientes con osteoporosis.[A2] Dado el aumento establecido del riesgo de nefrolitiasis (cap. 111) y un incremento potencial de los acontecimientos cardíacos no mortales con dosis más altas de suplementos de calcio,[16] los adultos con osteoporosis deben obtener de 1.200 a 1.500 mg de calcio principalmente de fuentes dietéticas, con el uso complementario de suplementos de calcio según sea necesario para alcanzar este objetivo.

Los datos en adultos con osteopenia y osteoporosis confirman un beneficio de la suplementación combinada de vitamina D y calcio (400-800 UI de vitamina D combinadas con 1.000 mg de calcio) para reducir el riesgo de fractura de cadera en mujeres posmenopáusicas y hombres de 65 años o más, pero este beneficio es pequeño o inexistente en individuos que viven en la comunidad.[A3] Aunque algunos datos indican que para bajar el riesgo de fractura de cadera es necesaria una concentración de 25(OH)D de 30 ng/ml como mínimo, existe bastante controversia sobre si una concentración de vitamina D > 30 ng/ml baja el riesgo global de fractura.[A4] Dadas estas observaciones, se recomienda un nivel mínimo de 25(OH)D de 20 ng/ml para la salud ósea.

En individuos sin osteopenia ni osteoporosis, la administración rutinaria de suplementos de vitamina D (con o sin suplementos de calcio) no parece prevenir las caídas o fracturas en adultos que viven en la comunidad y que no tienen deficiencia de vitamina D ni fracturas previas,[A5,A6] incluso en presencia de insuficiencia vitamínica (niveles séricos de 25(OH)D inferiores a 20-30 ng/ml).[A7] Aunque los análogos activados de la vitamina D, como el calcitriol y el α-calcidiol, pueden reducir el riesgo de fractura, no suelen estar indicados por el riesgo inaceptable de hipercalcemia. La excepción es utilizar análogos de la vitamina D en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3 y 4 (cap. 116), en los que el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario puede aportar beneficios esqueléticos.

Ejercicio y estilo de vida

La actividad física también es fundamental para prevenir la osteoporosis y su progresión.[A8] El ejercicio mejora modestamente la densidad mineral ósea en la columna lumbar (diferencia media = 0,85%) y el trocánter (diferencia media = 1,03% en mujeres posmenopáusicas), pero no mejora significativamente la densidad mineral ósea del cuello femoral o la cadera total.[17] La actividad física también aumenta la fuerza muscular, mejora el estado cardiovascular y, por tanto, reduce el riesgo de caídas. El entrenamiento del equilibrio y el taichí también reducen el riesgo de caídas (cap. 24). El abandono del tabaco y la moderación del consumo de cafeína y alcohol pueden ser útiles, pero no se dispone de datos sobre si estas intervenciones reducen el riesgo general de fractura.

Fármacos

El tratamiento farmacológico, que debe basarse en el riesgo de fractura osteoporótica del paciente (fig. 225-4; v. tabla 225-2), reduce significativamente el riesgo de fractura osteoporótica de forma clínicamente significativa y rentable.[18,19] Un riesgo FRAX (https://ebooks.health.elsevier.com) a 10 años igual o superior al 3% de fractura de cadera y al 20% de fractura mayor justifica la consideración de un tratamiento farmacológico. Dado que los medicamentos reducen el riesgo relativo de fractura de cadera en un 50% aproximadamente, o de un 10 a un 5% en pacientes con osteoporosis, es necesario tratar a unos 20 pacientes para prevenir una fractura de cadera.

Los fármacos aprobados para la osteoporosis pueden diferenciarse por su mecanismo de acción en anticatabólicos (es decir, antirresortivos) y anabólicos (es decir, formadores de hueso).[20,21] La elección entre los agentes disponibles se guía por el nivel de riesgo de fracturas (v. tabla 225-2).

Fármacos anticatabólicos

Los medicamentos anticatabólicos (o antirresortivos) inhiben el reclutamiento, la función y/o la supervivencia de los osteoclastos, lo que se traduce en una reducción del recambio esquelético y de la pérdida ósea. Estos agentes mejoran la densidad mineral ósea, refuerzan la microestructura esquelética y reducen el riesgo de fractura.

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son los medicamentos más recetados y utilizados para el tratamiento de la osteoporosis, debido en gran parte a su buena tolerabilidad y a su dosificación poco frecuente. Los bisfosfonatos, que tienen una afinidad extremadamente alta por los cristales de hidroxiapatita del hueso, son captados por los osteoclastos e inhiben su fijación celular, su función y su supervivencia.

Bisfosfonatos orales. Los agentes orales son la terapia de primera línea. Actualmente hay tres bisfosfonatos orales disponibles en EE. UU.: el alendronato, una vez a la semana, el risedronato, una vez a la semana o una vez al mes, y el ibandronato, una vez al mes. Los bisfosfonatos orales deben tomarse en ayunas por la mañana, solo con agua, y el paciente debe permanecer en ayunas sentado o de pie entre 30 y 60 min después de la dosis. El efecto colateral más frecuente es el inicio o el empeoramiento del reflujo gastroesofágico, aunque la mayoría de los pacientes toleran bien estos fármacos. Una formulación de liberación retardada de risedronato puede tomarse inmediatamente después del desayuno, con lo que probablemente disminuya el riesgo de síntomas relacionados con el reflujo. Estos fármacos están contraindicados en pacientes con trastornos funcionales o anatómicos del tránsito esofágico (es decir, estenosis esofágica, acalasia) o insuficiencia renal avanzada (es decir, una filtración glomerular < 35 ml/min). Los tres fármacos aumentan significativamente la densidad mineral ósea y reducen el riesgo de fracturas vertebrales a los 12 meses.[A9] Los datos también apoyan firmemente un beneficio antifractura persistente tras el cese del tratamiento si se ha utilizado de forma continuada durante al menos 5 años (tabla 225-3).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

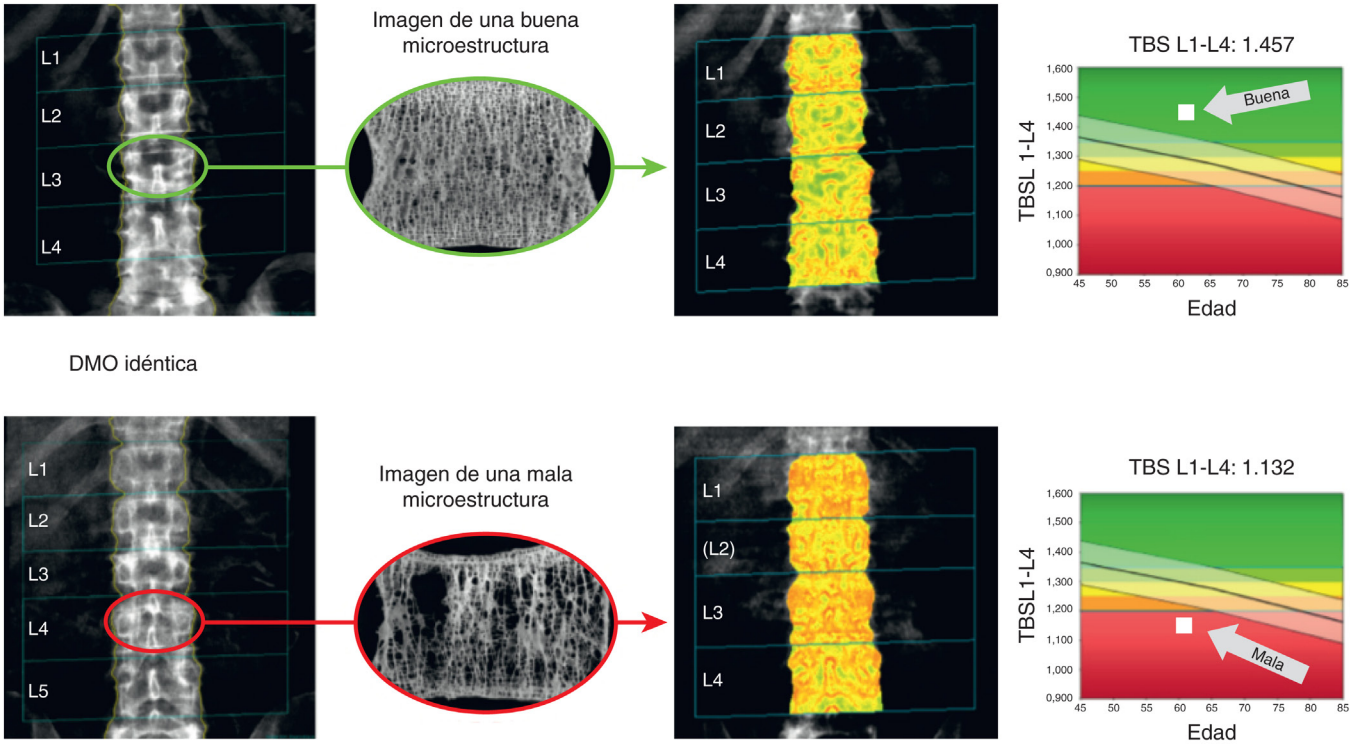

E-FIGURA 225-5. Puntuación ósea trabecular (TBS): ejemplos de imágenes de densidad mineral ósea, imágenes TBS y curvas de referencia asociadas de hueso sano *(arriba)* y osteoporótico *(abajo)*. Utilidad del TBS en la osteoporosis secundaria. (Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, et al. Trabecular bone score can analyze the quantity and quality of bone matrix and significantly add to the FRAX estimation of fracture risk. *Endocrine*. 2014;47:435-448.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

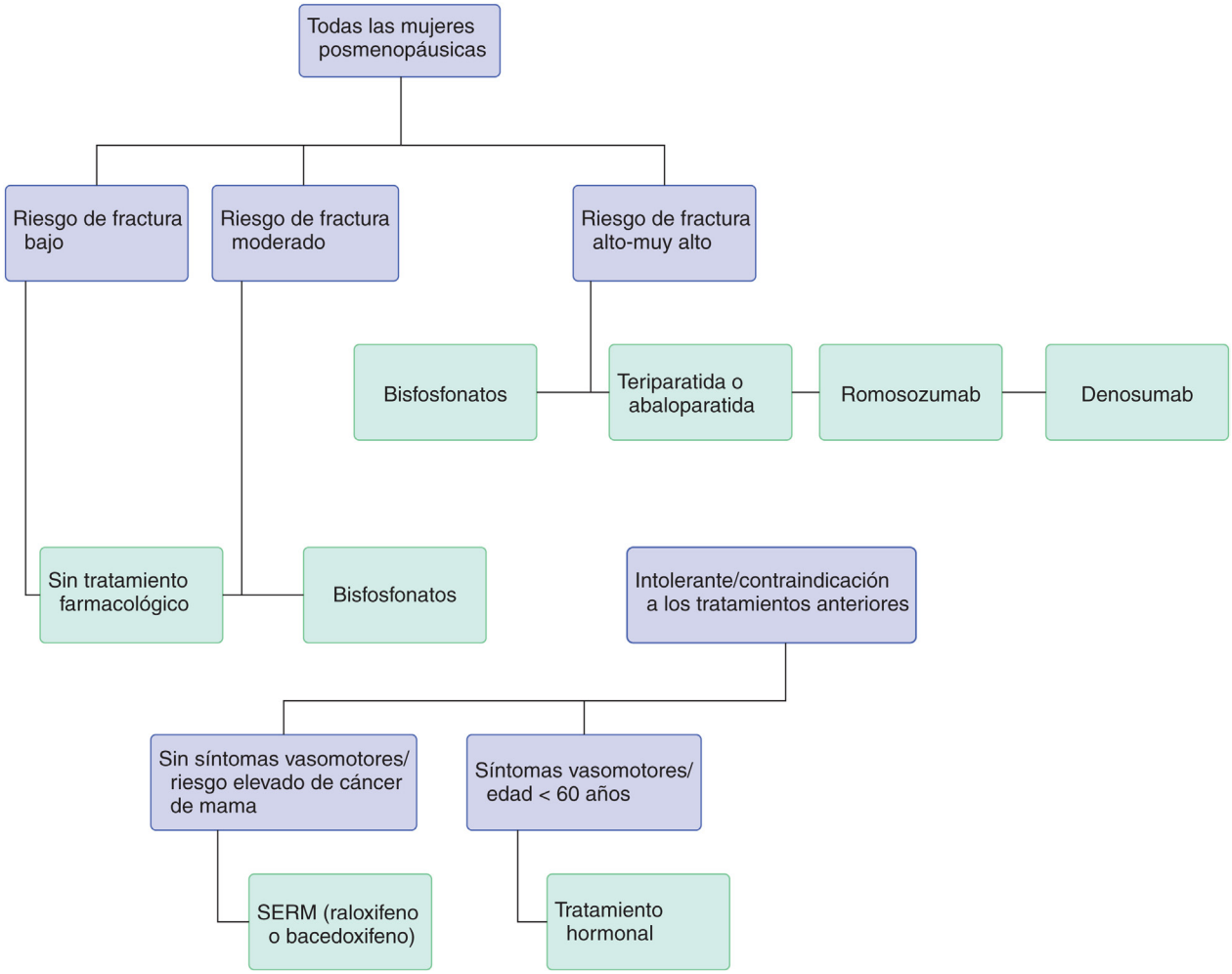

FIGURA 225-4. Abordaje de la osteoporosis posmenopáusica. SERM, modulador selectivo del receptor de estrógenos. (Adaptado de Shoback D, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society guideline update. *J Clin Endocrinol* Metab. 2020;105:587-594.)

TABLA 225-3 FUERZA PROBATORIA DE LA DISMINUCIÓN DEL RIESGO DE TIPOS DE FRACTURAS MEDIANTE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN MUJERES CON OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA

	LOCALIZACIONES DE LA FRACTURA			
	VERTEBRAL	**NO VERTEBRAL**	**CADERA**	**MUÑECA**
Alendronato 35 o 70 mg por vía oral semanalmente	• • •	• • •	• • •	•
Risedronato 35 mg semanales o 150 mg orales mensuales	• • •	• • •	• • •	•
Ácido zoledrónico 5 mg i.v. una vez al año	• • •	• • •	• • •	ı
Ibandronato 150 mg mensuales por vía oral o 3 mg trimestrales i.v.	• • •	• •	•	ı
Denosumab 60 mg s.c. dos veces al año	• • •	• • •	• • •	ı
Raloxifeno 60 mg diarios por vía oral	• • •	ı	ı	ı
Bacedoxifeno* 20 mg con 0,45 CEE oral al día	• • •	ı	ı	ı
Teriparatida 20 µg s.c. diarios	• • •	• •	•	ı
Abaloparatida* 80 µg s.c. diarios	• • •	• •	ı	ı
Romosozumab 210 mg s.c. mensuales	• • •	• •	• •	ı

*Basado en la revisión del autor de los datos del ensayo clínico.
Símbolo de fuerza probatoria: ı, fuerza probatoria insuficiente; •, fuerza probatoria baja; • •, fuerza probatoria moderada; • • •, fuerza probatoria alta.
CEE, estrógeno equino conjugado; i.v., intravenoso; s.c., subcutáneo.
Adaptado con autorización de Levis S, Theodore G. Summary of AHRQ's comparative effectiveness review of treatment to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis: update of the 2007 report. *J Manag Care Pharm.* 2012;18(4 Suppl B):S1-S15, discussion S13.

Bisfosfonatos parenterales. Los bisfosfonatos parenterales son opciones alternativas de segunda línea para pacientes que tienen contraindicaciones para los bisfosfonatos orales (p. ej., enfermedad esofágica, incapacidad para sentarse erguido y/o ayunar después de la dosis), mala adherencia documentada o esperada a los bisfosfonatos orales, o falta de respuesta a los bisfosfonatos orales u otras terapias aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. evidenciada por fracturas recurrentes y disminución de la densidad mineral ósea. El ácido zoledrónico (5 mg una vez al año) reduce el riesgo de fracturas de columna, cadera y no vertebrales en mujeres y hombres.[A10] El ácido zoledrónico también reduce la mortalidad en mujeres y hombres tras una fractura de cadera de bajo traumatismo,[A11] aunque se desconoce el mecanismo de este beneficio sobre la mortalidad. La densidad mineral ósea permanece estable y el efecto antifractura persiste probablemente durante 3 años tras tres a seis dosis anuales de ácido zoledrónico.[A12] Además, una dosificación menos frecuente (5 mg cada 18 meses) de zoledronato reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales por fragilidad en mujeres mayores con osteopenia, pero que no cumplen los criterios de osteoporosis.[A13] El ibandronato (3 mg cada 3 meses) es una alternativa intravenosa, pero los datos sobre sus beneficios no son tan sólidos como en el caso del ácido zoledrónico.

Complicaciones de los bisfosfonatos. Ambos bisfosfonatos intravenosos se asocian a una probabilidad aproximada del 15 al 20% de sufrir una reacción en fase aguda o de tipo gripal, que suele consistir en fiebre, artralgias y mialgias, normalmente limitada a la primera infusión y que suele persistir de 24 a 48 h. Los niveles séricos más elevados de 25(OH)D (> 30 ng/ml) y el tratamiento previo con bisfosfonatos orales parecen disminuir la gravedad de estas reacciones.[22]

Un efecto adverso poco frecuente, pero grave, de los bisfosfonatos tanto orales como intravenosos es la osteonecrosis de la mandíbula (cap. 229),[23] que se define como hueso expuesto dentro de la cavidad oral durante más de 8 semanas tras un procedimiento dental invasivo (p. ej., extracción dental, implante dental) o pérdida espontánea de dientes. La osteonecrosis se produce aproximadamente en 1 de cada 10.000-100.000 pacientes tratados con bisfosfonatos orales, aunque es probable que se produzca en 1 de cada 1.000-10.000 pacientes tratados con bisfosfonatos intravenosos para la osteoporosis. Los pacientes tratados con bisfosfonatos intravenosos han de mantener una higiene oral óptima, y a veces es conveniente retrasar o evitar la dosis de bisfosfonatos si está prevista una intervención dental invasiva.

Otro riesgo son las fracturas femorales atípicas, que suelen producirse tras 5 años o más de terapia con bisfosfonatos.[24] El riesgo estimado es bajo (alrededor de 1 entre 5.000 y 10.000), pero aumenta significativamente con un uso más prolongado (alrededor de 1/900 de riesgo con 8-10 años de tratamiento continuado) y es ocho veces mayor en asiáticos que en blancos, por razones poco claras. Los afectados presentan normalmente dolor prodrómico en el muslo o inguinal, atribuido a una fractura por sobrecarga en la cortical femoral lateral engrosada por debajo del trocánter mayor. Estas fracturas pueden ser bilaterales y pueden identificarse radiográficamente con radiografías simples, resonancia magnética o tomografía computarizada. El engrosamiento femoral y cortical, la reacción perióstica o un pico medial en la radiografía simple, o una evaluación más amplia del fémur proximal en la exploración de DXA pueden identificar a los pacientes con riesgo de sufrir estas fracturas.

Aunque son poco frecuentes, las graves manifestaciones de la osteonecrosis de la mandíbula y las fracturas femorales atípicas hacen que sea prudente que los médicos consideren unas vacaciones del fármaco (es decir, su interrupción), sobre todo teniendo en cuenta las sólidas pruebas del beneficio continuado tras la interrupción después de 3 a 5 años de terapia continua (3 años para la intravenosa y 5 años para la oral). Aunque la duración de las vacaciones de los fármacos bisfosfonatos no se ha definido y debe individualizarse, los pacientes pueden reiniciar posteriormente un bisfosfonato u otra terapia para la osteoporosis si está clínicamente indicado en función de su nivel de riesgo de fractura.

Denosumab

El denosumab, que es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado contra el RANKL, está aprobado por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en hombres, así como en individuos con cáncer de mama y de próstata, para reducir la pérdida ósea asociada a la privación hormonal. Administrado dos veces al año como inyección subcutánea (en un centro médico), reduce el riesgo de fracturas de columna, cadera y no vertebrales en las mujeres y de fracturas vertebrales en los hombres,[A14,A15] con una mejora significativamente mayor de la densidad mineral ósea en comparación con los bisfosfonatos.[A16] El denosumab no sufre metabolismo hepático ni renal, por lo que puede utilizarse potencialmente en pacientes con disfunción renal más avanzada. A diferencia de los bisfosfonatos, es reversible, de modo que se produce una fuerte pérdida ósea tras suspender la medicación y pueden producirse fracturas «de rebote» si se interrumpe el denosumab. Por ello, tras la interrupción del denosumab debe iniciarse un bisfosfonato oral (6 meses después de la interrupción) o un bisfosfonato intravenoso (7-8 meses después de la última dosis de denosumab).[25] Aunque los datos de los ensayos clínicos demuestran la eficacia durante un máximo de 10 años de uso continuado, una mayor duración del uso de denosumab se asocia a un mayor riesgo de pérdida ósea a pesar del uso posterior de bisfosfonatos.[26] El denosumab se tolera bien, pero se asocia a una mayor incidencia de afecciones cutáneas (eccema y erisipela) e infecciones, incluidas infecciones graves que requirieron hospitalización.[27] Por lo tanto, es probable que el fármaco no sea adecuado para pacientes inmunodeprimidos o con mayor riesgo de infección.

Moduladores selectivos del receptor de estrógenos

Los moduladores selectivos del receptor de estrógenos se unen al receptor de estrógenos y sirven así como agentes anticatabólicos en el hueso. El raloxifeno, que reduce el riesgo de fracturas vertebrales aproximadamente en un 30-50%, pero no reduce el riesgo de fracturas de cadera y no vertebrales, es una alternativa a los bisfosfonatos en las mujeres posmenopáusicas que tienen osteopenia y un riesgo relativamente bajo de fracturas de cadera y otras fracturas no vertebrales. Se sabe que el raloxifeno es seguro y eficaz durante 8 años de uso continuado, y la duración óptima de uso es incierta. Los efectos secundarios más comunes son los sofocos y los calambres en las piernas, en un 10-15% de las pacientes y en un 5% de las pacientes, respectivamente. Los moduladores selectivos del receptor de estrógenos aumentan también el riesgo de trombosis venosa profunda, con un riesgo absoluto de 1 de cada 400, igual que el tratamiento sustitutivo con estrógenos orales. El raloxifeno se ha asociado también a aumento del riesgo de accidente cerebrovascular mortal en mujeres con un riesgo basal de accidente cerebrovascular más alto de lo normal, lo que probablemente desaconseja su uso en mujeres mayores de 65 años. Otro modulador selectivo de los receptores de estrógenos (bacedoxifeno) reduce las fracturas vertebrales en un 42% y está disponible en combinación fija con estrógenos conjugados 0,45 mg para la profilaxis de la osteoporosis.

Estrógenos

La terapia de sustitución de estrógenos previene la pérdida ósea si se administra a mujeres en la menopausia y aumenta significativamente la densidad mineral ósea aproximadamente en un 3-5% en mujeres que se encuentran bien entradas en la menopausia. Se ha comprobado la eficacia de las dosis habituales de estrógenos (0,625 mg de estrógeno equino conjugado y 1 mg de etinilestradiol), aunque dosis más bajas de estrógenos pueden tener un efecto óseo favorable. La terapia estrogénica a largo plazo reduce el riesgo de todas las fracturas clínicas aproximadamente en un 27%.[A17] Sin embargo, la terapia de sustitución de estrógenos se asocia a otros riesgos (cap. 222), por lo que en general solo se recomienda para la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas que presenten un riesgo significativo de fractura y para las que otras terapias antifractura no sean adecuadas.[28]

Fármacos anabólicos

Teriparatida

La teriparatida, que es un análogo recombinante de la hormona paratiroidea humana que abarca los aminoácidos 1 a 34, se prescribe como inyección subcutánea autoadministrada, una vez al día. La teriparatida aumenta la densidad ósea de la columna lumbar aproximadamente en un 10% a lo largo de 2 años y reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales aproximadamente en dos tercios y el de fracturas no vertebrales aproximadamente en un 50%.[A18] La teriparatida o su biosimilar genérico en la misma dosis se recomiendan generalmente como terapia de segunda línea para pacientes que padecen osteoporosis grave, según la densidad mineral ósea y/o su riesgo de fractura, y que no toleran o tienen contraindicaciones para otros agentes antifractura.

Dado que la resorción ósea aumenta junto con la formación ósea, generalmente se produce una pérdida ósea al cesar la terapia, por lo que es necesario iniciar un fármaco anticatabólico óseo para preservar su aumento de densidad mineral ósea. La combinación de teriparatida más denosumab puede tener un efecto sinérgico sobre la densidad mineral ósea,[29] pero los datos sobre el beneficio de combinar teriparatida con este o un bisfosfonato no son concluyentes. La teriparatida no debe utilizarse después del tratamiento con denosumab, ya que se ha demostrado una disminución de la densidad mineral ósea cuando se administra esta secuencia.

Este fármaco tiene buena tolerabilidad por lo general, y los efectos adversos más frecuentes son mareo y calambres en las piernas. La hipercalcemia es un efecto secundario poco frecuente que puede observarse en pacientes con hiperparatiroidismo primario no diagnosticado antes del tratamiento. La teriparatida puede aumentar el riesgo de osteosarcoma según estudios realizados en animales, por lo que el fármaco está limitado a una duración total de 24 meses de uso y está contraindicado en pacientes con un riesgo basal más elevado de osteosarcoma (p. ej., pacientes con enfermedad de Paget o radioterapia terapéutica previa, así como individuos jóvenes con epífisis abiertas).

Abaloparatida

La abaloparatida (un activador selectivo del receptor de tipo 1 de la hormona paratiroidea, administrado en forma de 80 µg diarios por vía subcutánea) es tan eficaz como la teriparatida para reducir las fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y se asocia a un menor riesgo de hipercalcemia.[A19] Al igual que la teriparatida, está potencialmente vinculada a un mayor riesgo de osteosarcoma según los datos toxicológicos en ratas, y su uso está limitado a un total de 24 meses de por vida.

Romosozumab

El romosozumab (210 mg administrados mensualmente mediante inyección subcutánea durante 1 año), que es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la esclerostina, es eficaz para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Aumenta significativamente la densidad mineral ósea y reduce el riesgo de fracturas vertebrales osteoporóticas en un 75% al año, que es la duración recomendada de la terapia.[A20] A diferencia de la teriparatida, la inhibición de la esclerostina no parece estimular la resorción ósea, por lo que potencialmente permite ganancias mayores y más persistentes en la densidad mineral ósea.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El romosozumab aumenta el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en comparación con el alendronato, por lo que está contraindicado en mujeres que hayan sufrido un infarto de miocardio o un ictus en el plazo de 1 año antes del tratamiento. Dado que el fármaco también tiene efectos antiosteoclásticos a través de la vía Wnt, también puede aumentar el riesgo de acontecimientos poco frecuentes (osteonecrosis de mandíbula y fracturas femorales atípicas) que se observan con las terapias antirresortivas.

Otros tratamientos

La calcitonina nasal está aprobada por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, pero en general se considera el agente antifractura más débil por sus beneficios marginales. Además, su posible relación con el cáncer limita aún más su utilidad clínica y su futura disponibilidad en EE. UU.

El ranelato de estroncio, aprobado en Europa (pero cuyo uso no está disponible en EE. UU.) para el tratamiento de la osteoporosis, puede tener un doble efecto proforma-anticatabólico sobre el hueso. Reduce el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, así como de fracturas osteoporóticas clínicas. Debido a los aumentos artefactuales de la densidad mineral ósea relacionados con la incorporación de la sal de estroncio al hueso, no se puede realizar un seguimiento de las exploraciones de DXA seriadas en los pacientes que reciben estroncio.

Combinaciones de fármacos y secuenciación

Las directrices actuales apoyan el uso inicial de una terapia anabólica en pacientes con déficits más graves de densidad mineral ósea y/o un alto riesgo de fractura, seguida inmediatamente de un agente antirresortivo para prevenir la pérdida ósea que se produce con el cese del agente anabólico. Por el contrario, los análogos de la hormona paratiroidea no se recomiendan después del denosumab debido a la pérdida ósea esperada que se produce con esta secuencia.

La terapia combinada con un agente antirresortivo y un agente anabólico no se recomienda actualmente debido tanto al coste como a la falta de un beneficio claro. Algunos datos, sin embargo, sugieren que la terapia combinada puede proporcionar mejoras adicionales en la densidad mineral ósea y posiblemente una reducción adicional del riesgo de fractura en comparación con la monoterapia,[A21] probablemente relacionado con el hallazgo de que el grado de aumento de la densidad mineral ósea en la columna lumbar y la cadera se correlaciona con el grado de reducción del riesgo de fractura.[30] Estos datos también sugieren que los futuros tratamientos podrían dirigirse a un objetivo de densidad mineral ósea.

Osteoporosis inducida por glucocorticoides

Los glucocorticoides, que son potentes supresores de la formación ósea y en dosis más altas probablemente también aumentan la resorción ósea, son la causa más común de osteoporosis secundaria relacionada con la medicación. El resultado puede ser un descenso drástico de la densidad mineral ósea en los primeros 6 meses de iniciar la terapia. El riesgo de fractura también aumenta, incluso con dosis de prednisona tan bajas como 2,5 mg al día, aunque el aumento del riesgo parece atenuarse cuando se suspende el glucocorticoide.

El enfoque del tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides es similar al de la osteoporosis en general,[31] con la excepción de que primero se debe intentar reducir la dosis de glucocorticoides al nivel más bajo que permita la enfermedad subyacente tratada. El calcio y la vitamina D en las dosis generalmente recomendadas para la osteoporosis posmenopáusica son complementos importantes, pero insuficientes, para prevenir la pérdida ósea o las fracturas. Aunque los bisfosfonatos son eficaces para la osteoporosis inducida por glucocorticoides en mujeres y hombres,[A22] los datos indican que el denosumab o la teriparatida son superiores a los bisfosfonatos en estos pacientes.[A23] Las opciones incluyen 60 mg de denosumab subcutáneo cada 6 meses[A24] mientras los pacientes estén en tratamiento con glucocorticoides o teriparatida,[A25] pero durante no más de 24 meses en total.

Vertebroplastia, cifoplastia y vibración de baja intensidad

Aunque con frecuencia son asintomáticas, las fracturas vertebrales causan a menudo dolor de espalda agudo e intenso. Además, hasta un tercio de ellas producen dolor crónico, probablemente relacionado con consolidación incompleta o inestabilidad de la fractura. La vertebroplastia y la cifoplastia son procedimientos invasivos que introducen, a través de los pedículos vertebrales, una sustancia similar al cemento (polimetilmetacrilato) en el cuerpo vertebral comprimido, con (cifoplastia) o sin (vertebroplastia) uso de pinzas de balón infundidas con solución salina que permiten elevar unos milímetros las placas terminales vertebrales. Los ensayos aleatorizados iniciales en pacientes con fracturas vertebrales agudas fueron prometedores, pero los datos globales han mostrado poco o ningún beneficio frente al tratamiento conservador (es decir, el tratamiento del dolor),[A26] incluso si el procedimiento se realiza poco después de la fractura aguda.

Se ha diagnosticado que las vibraciones de baja intensidad potencian el desarrollo de los osteoblastos y dificultan el de los osteoclastos, «acoplando» así el remodelado óseo. Los primeros estudios sugirieron un beneficio modesto, pero significativo, sobre la densidad mineral ósea, pero los datos globales no muestran ningún beneficio sobre la densidad mineral ósea o los marcadores de recambio óseo.[A27]

Osteoporosis masculina

La osteoporosis masculina ha sido históricamente poco reconocida y apreciada, pero más de 2 millones de hombres en EE. UU. padecen osteoporosis, 1 de cada 4 hombres mayores de 50 años sufrirá una fractura por fragilidad en lo que le queda de vida, y cerca del 30% de las fracturas vertebrales y de cadera se producen en hombres.[32] Además, los hombres tienen una mortalidad bastante más alta que las mujeres después de una fractura de cadera. El envejecimiento, el bajo peso corporal y las fracturas por fragilidad previas son predictores independientes de futuras fracturas en los hombres, pero entre las causas secundarias comunes se incluyen el uso de glucocorticoides, el consumo excesivo de alcohol, el hipogonadismo, y una menor producción y niveles circulantes de estrógenos.

A pesar de estos riesgos, no se recomienda una estrategia de cribado con DXA para identificar a los hombres con mayor riesgo de fractura, excepto quizá en los hombres que tengan una alta probabilidad previa de fractura.[33] La evaluación de laboratorio de la osteoporosis masculina es similar a la de las mujeres, con la excepción de que debe obtenerse el nivel de testosterona matinal en ayunas.

TRATAMIENTO

El tratamiento principal de la osteoporosis masculina se centra en cambios en el estilo de vida, una nutrición adecuada (calcio y vitamina D) y ejercicio. Los bisfosfonatos (orales e intravenosos), el denosumab y la teriparatida son todos eficaces para mejorar la densidad mineral ósea en los hombres, aunque la eficacia antifractura de los no bisfosfonatos en los hombres está menos clara,[A28] excepto en el caso del denosumab en los hombres que padecen cáncer de próstata y siguen una terapia de privación de andrógenos (cap. 186). El reemplazo de testosterona en hombres con hipogonadismo bioquímico significativo (T total < 200 ng/dl) mejora la densidad ósea, aunque faltan datos sobre la reducción del riesgo de fractura. En los hombres mayores (edad > 50 años) con un riesgo sustancial de fractura basado en los antecedentes y los factores de riesgo, el reemplazo androgénico debe considerarse una terapia de segunda línea o complementaria tras o con terapias específicas contra la osteoporosis, basándose en la relación riesgo-beneficio global y en la falta de datos de eficacia antifractura hasta la fecha.

PRONÓSTICO

La carga osteoporótica para los pacientes individuales y para la sociedad en conjunto puede reducirse significativamente mediante una combinación de intervenciones diagnósticas, preventivas y terapéuticas. Aunque la osteoporosis no puede curarse, las farmacoterapias actuales que aumentan la densidad mineral ósea se asocian a una reducción de alrededor del 50% del riesgo de fracturas posteriores. Además, los datos disponibles confirman una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad con el tratamiento farmacológico de la osteoporosis. Esta reducción es fundamental, porque existen pruebas sólidas que sugieren un aumento independiente de la mortalidad tras una fractura osteoporótica, incluidas las fracturas de columna, fémur proximal, húmero, tibia y pelvis. Estos datos subrayan la importancia de identificar y tratar a los pacientes con osteoporosis.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Viswanathan M, Reddy S, Berkman N, et al. Screening to prevent osteoporotic fractures: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA*. 2018;319:2532-51.

A2. Zhao JG, Zeng XT, Wang J, et al. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;318:2466-82.

A3. Cesareo R, Iozzino M, D'Onofrio L, et al. Effectiveness and safety of calcium and vitamin D treatment for postmenopausal osteoporosis. *Minerva Endocrinol*. 2015;40:231-7.

A4. Hansen KE, Johnson RE, Chambers KR, et al. Treatment of vitamin D insufficiency in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1612-21.

A5. LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, et al. Supplemental vitamin D and incident fractures in midlife and older adults. *N Engl J Med*. 2022;387:299-309.

A6. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:847-58.

A7. Kahwati LC, LeBlanc E, Weber RP, et al. Screening for Vitamin D deficiency in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325:1443-63.

A8. Xu J, Lombardi G, Jiao W, et al. Effects of exercise on bone status in female subjects, from young girls to postmenopausal women: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Sports Med*. 2016;46:1165-82.

A9. Ayers C, Kansagara D, Lazur B, et al. Effectiveness and safety of treatments to prevent fractures in people with low bone mass or primary osteoporosis: a living systematic review and network meta-analysis for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2023;176:182-95.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Johnston CB, Dagar M. Osteoporosis in older adults. *Med Clin North Am*. 2020;104:873-84.
2. Trajanoska K, Rivadeneira F. The genetic architecture of osteoporosis and fracture risk. *Bone*. 2019;126:2-10.
3. Morris JA, Kemp JP, Youlten SE, et al. An atlas of genetic influences on osteoporosis in humans and mice. *Nat Genet*. 2019;51:258-66.
4. Nethander M, Vandenput L, Eriksson AL, et al. Evidence of a causal effect of estradiol on fracture risk in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:433-42.
5. Lane NE. Glucocorticoid-induced osteoporosis: new insights into the pathophysiology and treatments. *Curr Osteoporos Rep*. 2019;17:1-7.
6. Cheraghi Z, Doosti-Irani A, Almasi-Hashiani A, et al. The effect of alcohol on osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2019;197:197-202.
7. Shieh A, Karlamangla AS, Huang MH, et al. Faster lumbar spine bone loss in midlife predicts subsequent fracture independent of starting bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:e2491-501.
8. Guerri S, Mercatelli D, Aparisi Gomez MP, et al. Quantitative imaging techniques for the assessment of osteoporosis and sarcopenia. *Quant Imaging Med Surg*. 2018;8:60-85.
9. Choksi P, Jepsen KJ, Clines GA. The challenges of diagnosing osteoporosis and the limitations of currently available tools. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2018;4:1-39.
10. Keaveny TM, Clarke BL, Cosman F, et al. Biomechanical computed tomography analysis (BCT) for clinical assessment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2020;31:1025-48.
11. Leslie WD, Crandall CJ. Serial bone density measurement for osteoporosis screening. *JAMA*. 2021;326:1622-3.
12. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet*. 2019;393:364-76.
13. Barron RL, Oster G, Grauer A, et al. Determinants of imminent fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2020;31:2103-11.
14. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for osteoporosis to prevent fractures: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;319:2521-31.
15. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2022;17:58.
16. Yang C, Shi X, Xia H, et al. The evidence and controversy between dietary calcium intake and calcium supplementation and the risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and randomized controlled trials. *J Am Coll Nutr*. 2020;39:352-70.
17. Pinheiro MB, Oliveira J, Bauman A, et al. Evidence on physical activity and osteoporosis prevention for people aged 65+ years: a systematic review to inform the WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2020;17:150.
18. Qaseem A, Hicks LA, Etxeandia-Ikobaltzeta I, et al. Pharmacologic treatment of primary osteoporosis or low bone mass to prevent fractures in adults: a living clinical guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2023;176:224-38.
19. Reid IR, Billington EO. Drug therapy for osteoporosis in older adults. *Lancet*. 2022;399:1080-92.
20. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022;33:2049-102.
21. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society guideline update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:587-94.
22. Crotti C, Watts NB, De Santis M, et al. Acute phase reactions after zoledronic acid infusion: protective role of 25-hydroxyvitamin D and previous oral bisphosphonate therapy. *Endocr Pract*. 2018;24:405-10.
23. Ferreira Jr LH, Mendonça Jr KD, Chaves de Souza J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Minerva Dent Oral Sci*. 2021;70:49-57.
24. Black DM, Geiger EJ, Eastell R, et al. Atypical femur fracture risk versus fragility fracture prevention with bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2020;383:743-53.
25. Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, et al. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:264-81.
26. Makras P, Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE, et al. The duration of denosumab treatment and the efficacy of zoledronate to preserve bone mineral density after its discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:e4155-62.
27. Diker-Cohen T, Rosenberg D, Avni T, et al. Risk for infections during treatment with denosumab for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:1641-58.
28. Rozenberg S, Al-Daghri N, Aubertin-Leheudre M, et al. Is there a role for menopausal hormone therapy in the management of postmenopausal osteoporosis? *Osteoporos Int*. 2020;31:2271-86.
29. Zhang C, Song C. Combination therapy of PTH and antiresorptive drugs on osteoporosis: a review of treatment alternatives. *Front Pharmacol*. 2021;11:607017.
30. Black DM, Bauer DC, Vittinghoff E, et al. Treatment-related changes in bone mineral density as a surrogate biomarker for fracture risk reduction: meta-regression analyses of individual patient data from multiple randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:672-82.
31. Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2018;379:2547-56.
32. Vilaca T, Eastell R, Schini M. Osteoporosis in men. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10:273-83.
33. Diab DL, Watts NB. Updates on osteoporosis in men. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021;50:239-49.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A10. Chen L, Wang G, Zheng F, et al. Efficacy of bisphosphonates against osteoporosis in adult men: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int*. 2015;26:2355-63.
A11. He B, Zhao JQ, Zhang MZ, et al. Zoledronic acid and fracture risk: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25:1564-73.
A12. Black DM, Reid IR, Cauley JA, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2015;30:934-44.
A13. Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *N Engl J Med*. 2018;379:2407-16.
A14. Langdahl BL, Teglbjaerg CS, Ho PR, et al. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1335-42.
A15. Migliorini F, Colarossi G, Baroncini A, et al. Pharmacological management of postmenopausal osteoporosis: a level I evidence based—expert opinion. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14:105-19.
A16. Lyu H, Jundi B, Xu C, et al. Comparison of denosumab and bisphosphonates in patients with osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:1753-65.
A17. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, et al. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD004143.
A18. Akhter S, Qureshi AR, El-Khechen HA, et al. The efficacy of teriparatide on lumbar spine bone mineral density, vertebral fracture incidence and pain in post-menopausal osteoporotic patients: a systematic review and meta-analysis. *Bone Rep*. 2020;13:100728.
A19. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, et al. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:722-33.
A20. Singh S, Dutta S, Khasbage S, et al. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of romosozumab in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022;33:1-12.
A21. Lou S, Lv H, Yin P, et al. Combination therapy with parathyroid hormone analogs and antiresorptive agents for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int*. 2019;30:59-70.
A22. Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, et al. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD001347.
A23. Ding L, Hu J, Wang D, et al. Efficacy and safety of first- and second-line drugs to prevent glucocorticoid-induced fractures. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:600-13.
A24. Saag KG, Wagman RB, Geusens P, et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:445-54.
A25. Liu ZM, Zhang M, Zong Y, et al. The efficiency and safety of alendronate versus teriparatide for treatment glucocorticoid-induced osteoporosis: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2022;17:e0267706.
A26. Buchbinder R, Johnston RV, Rischin KJ, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fracture. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11:CD006349.
A27. Jepsen DB, Thomsen K, Hansen S, et al. Effect of whole-body vibration exercise in preventing falls and fractures: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7:e018342.
A28. Nayak S, Greenspan SL. Osteoporosis treatment efficacy for men: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65:490-5.

TABLA 226-1 CAUSAS DE LA OSTEOMALACIA

DEFICIENCIA DE VITAMINA D
Carencia alimentaria y ausencia de exposición solar
MALABSORCIÓN DE VITAMINA D
Posgastrectomía Derivación gástrica por obesidad Enteropatía por gluten Enfermedad inflamatoria intestinal Insuficiencia pancreática Tratamiento con colestiramina Abuso de laxantes Fitatos en algunos cereales y pan sin levadura
ALTERACIÓN DE LA 1-HIDROXILACIÓN DE LA 25-HIDROXIVITAMINA D
Nefropatía crónica Hipofosfatemia ligada al cromosoma X Osteomalacia paraneoplásica Raquitismo dependiente de vitamina D de tipo I
ALTERACIÓN DE LA RESPUESTA DEL ÓRGANO DIANA A LA 1,25-DIHIDROXIVITAMINA D
Raquitismo dependiente de vitamina D de tipo II
HIPOFOSFATEMIA
Hipofosfatemia ligada al cromosoma X Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante y carencia de hierro Osteomalacia paraneoplásica Osteomalacia inducida por antiácidos Acidosis metabólica crónica Síndrome de Fanconi Paraproteinemia Carboximaltosa férrica Tenofovir o adefovir Cadmio
INHIBIDORES DE LA MINERALIZACIÓN
Etidronato Flúor Aluminio Hierro Hipofosfatasia

226 OSTEOMALACIA Y RAQUITISMO

ROBERT S. WEINSTEIN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Ya no puede considerarse el raquitismo una enfermedad del pasado limitada a los países menos industrializados o a personas pobres. La pandemia de COVID-19 y la pérdida de productos lácteos escolares en EE. UU. han incrementado la malnutrición y la carencia de vitamina D. La función principal de la vitamina D es mantener una concentración adecuada de calcio y fósforo aumentando la absorción intestinal, lo que permite que estén disponibles para la mineralización normal del hueso y del cartílago de crecimiento. El raquitismo, que se da en niños en edad de crecimiento, afecta tanto al cartílago de crecimiento como al hueso, donde provoca deformidades características. La osteomalacia, que se produce después de que haya cesado el crecimiento, tiene manifestaciones más sutiles que a menudo se pasan por alto.

La mineralización normal requiere disponibilidad suficiente de calcio y fósforo, presencia de colágeno óseo normal, ausencia de inhibidores de la mineralización y una actividad adecuada de fosfatasa alcalina ósea. Los defectos en estos requisitos causan la mayoría de los tipos de osteomalacia. La deficiencia aislada de vitamina D se ha implicado clásicamente como causa de la osteomalacia, pero, en la actualidad, muchos datos indican que la alteración de la mineralización por deficiencia de vitamina D está causada por un calcio y un fósforo inadecuados, no por la ausencia de un efecto directo de la vitamina D en las células óseas. La terapia óptima requiere la identificación precisa de la etiología de la mineralización anormal (tabla 226-1), y por ello suele ser gratificante.

EPIDEMIOLOGÍA

El raquitismo nutricional sigue siendo un problema evolutivo y multifactorial en todo el mundo.[1,2] Alrededor del 25% de las mujeres en EE. UU. tienen niveles de 25-hidroxivitamina D inferiores a 20 ng/ml (los valores adecuados son superiores a 30 ng/ml) y el 8% tienen niveles inferiores a 12 ng/ml, lo que indica que la mineralización ósea defectuosa podría ser un factor de confusión en el tratamiento de su osteoporosis y que la osteomalacia (mineralización defectuosa) en lugar de la osteoporosis (cantidad reducida de hueso normalmente mineralizado) es el problema subyacente.

La osteomalacia y la deficiencia de vitamina D deben excluirse antes de la administración de los fármacos antirresortivos utilizados para la osteoporosis posmenopáusica (cap. 225), especialmente antes del uso de zoledronato o denosumab, que inducirán hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario si los niveles de vitamina D son inadecuados. La carencia de vitamina D es un problema particular en las personas mayores no acomodadas y en individuos con dietas autoimpuestas que evitan la carne, los productos lácteos y el pescado. La osteomalacia es frecuente también en pacientes hospitalizados y en mujeres posmenopáusicas con una fractura de cadera reciente. La prevalencia de la osteomalacia debida a la carencia de vitamina D varía; el mayor riesgo lo corren los pacientes encarcelados, los pacientes con fibrosis quística (cap. 77) o cirugía de *bypass* gástrico (cap. 201), o los pacientes que padecen hiperparatiroidismo (cap. 227), que en realidad es secundario a la carencia de vitamina D. También corren riesgo las personas que viven en centros de cuidados crónicos o que tienen fracturas que no cicatrizan.

La hipofosfatemia ligada al cromosoma X, que es la forma hereditaria más común de osteomalacia hipofosfatémica, tiene una prevalencia de 1:20.000.

BIOPATOLOGÍA

La mineralización anómala característica de la deficiencia de vitamina D está causada por ralentización o detención del depósito mineral en la matriz orgánica del hueso (osteoide) provocadas por uno o más de los defectos mencionados antes. No obstante, los osteoblastos siguen produciendo osteoide, que se acumula en exceso. Histológicamente, la anchura del osteoide puede aumentar drásticamente (fig. 226-1). La deficiencia de vitamina D manifiesta puede tardar muchos años en aparecer según la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

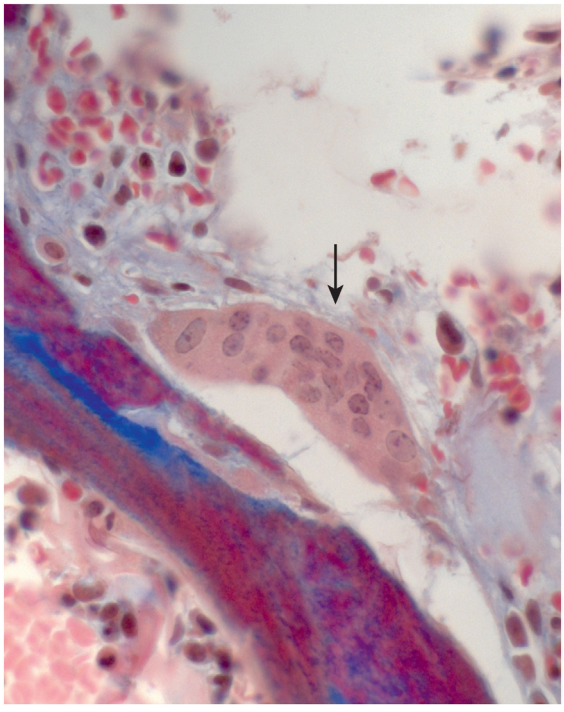

FIGURA 226-1. Muestra de biopsia ósea sin descalcificar en la que se observan osteoide abundante y osteoblastos aplanados característicos de la osteomalacia. El osteoclasto gigante desprendido *(flecha)*, que contiene más de 20 núcleos, es el resultado de tratar a esta paciente con alendronato debido a un diagnóstico incorrecto de osteoporosis. (En condiciones normales, el hueso mineralizado es azul, y el osteoide, rojo carmín.)

magnitud del retraso de la mineralización. Después de normalizar las concentraciones séricas de calcio y fósforo, el hueso puede tardar en curar 6-18 meses.

La hipofosfatemia ligada al cromosoma X, el raquitismo hipofosfatémico y la osteomalacia inducida por tumores se deben a niveles séricos elevados (o inadecuados para el bajo fosfato sérico) del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23) que provocan una fosfaturia excesiva y la inhibición de la 25-hidroxivitamina D 1α-hidroxilasa. La hipofosfatemia se intensifica por los niveles inadecuadamente bajos de 1,25-dihidroxivitamina D. La osteomalacia inducida por tumores es una forma rara de osteomalacia hipofosfatémica adquirida, paraneoplásica, debida a un tumor mesenquimatoso benigno pequeño y a menudo difícil de localizar (cap. 187).[3]

Pueden producirse osteomalacia hipofosfatémica y fracturas tras la administración de carboximaltosa férrica intravenosa para la anemia ferropénica refractaria. La hipofosfatemia puede detectarse al cabo de 1 semana de la infusión, persistir y acompañarse de un aumento de dos a cuatro veces del FGF-23. Esta complicación no se produce con la administración de ferumoxitol.[4]

La osteomalacia también puede estar causada por inhibidores de la mineralización, como el etidronato (el primer bisfosfonato oral, ahora raramente utilizado en Norteamérica), altas dosis de flúor (en el té a granel), la acumulación de una carga esquelética de aluminio procedente del agua utilizada para diálisis (ahora raramente vista), sobrecarga de hierro, como en la talasemia, y altos niveles de pirofosfato en la hipofosfatasia. La colestiramina para tratar la colestasis o el uso excesivo de laxantes pueden causar también malabsorción y resistencia a los suplementos de vitamina D. El cadmio, el tenofovir o el adefovir pueden provocar un síndrome de Fanconi y causar osteomalacia por la hipofosfatemia resultante.

Varias causas posibles de osteomalacia (fármacos antiepilépticos, acidosis metabólica sin hipofosfatemia, seudohipoparatiroidismo, insuficiencia renal crónica) no producen acumulación de osteoide por retraso de la mineralización y representan principalmente un hiperparatiroidismo secundario. Los pacientes con síndrome nefrótico pierden albúmina y metabolitos de la vitamina D en la orina, pero sus niveles séricos de calcio ionizado y PTH son normales, y la enfermedad ósea metabólica en adultos con síndrome nefrótico está ausente a menos que se hayan administrado glucocorticoides.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la osteomalacia depende de tres manifestaciones superpuestas: las debidas al trastorno subyacente, como la enfermedad gastrointestinal o la cirugía (especialmente problemáticas son la resección gástrica o el *bypass* gástrico para la obesidad [cap. 201], la enfermedad celíaca [cap. 126] y la malabsorción intestinal [cap. 126]); las debidas a la hipocalcemia o la hipofosfatemia, y las debidas directamente a la enfermedad ósea.

Los síntomas y signos más comunes son dolor en la pelvis y las piernas, debilidad muscular y sensibilidad ósea. El dolor óseo suele ser inespecífico y difuso. Debido a la escasez de signos, el dolor se atribuye a menudo a reumatismo o neurosis. El dolor óseo puede empeorar por la noche y tras movimientos bruscos, como girarse en la cama o pasar de estar sentado a estar de pie.

El dolor empeora al apoyar en carga y provoca una marcha de pato sin resorte con pie plano característica, que empeora por debilidad muscular proximal. Se ha hecho referencia a esta marcha como «la marcha de la madre pingüino» Los pacientes pueden quejarse de que solo pueden subir escaleras impulsándose con la barandilla o levantarse de una silla o del inodoro utilizando las manos para impulsarse. La pérdida de fuerza es bastante más pronunciada que la amiotrofia.

No se producen fasciculaciones, y los reflejos y la sensibilidad son normales. Nunca afecta a los músculos bulbares, faciales ni oculares.

En la hipofosfatemia ligada al cromosoma X, los antecedentes familiares son positivos y la presentación típica es la baja estatura con arqueamiento de las extremidades inferiores. La debilidad muscular es llamativamente leve o inexistente cuando la osteomalacia se debe a una hipofosfatemia ligada al cromosoma X.

El raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante se caracteriza por antecedentes familiares positivos, remisiones espontáneas, aparición más bien brusca de fatiga y debilidad profundas, fracturas, dolor óseo y abscesos dentales recurrentes. Este trastorno puede desencadenarse por una carencia de hierro debida a una menorragia, hemorragias nasales o un embarazo.

La hipocalcemia suele ser de leve a moderada, pero en raras ocasiones puede ser lo suficientemente grave como para presentar parestesias en la punta de los dedos, calambres musculares o convulsiones, especialmente en pacientes con epilepsia. Si se confunde la osteomalacia con osteoporosis y se inicia tratamiento con un bisfosfonato o denosumab, el paciente puede presentar parestesias, palpitaciones y calambres musculares nuevos. Estos síntomas relativamente frecuentes aparecen porque el tratamiento antirresortivo interfiere en la movilización del calcio óseo por la hormona paratiroidea (PTH), lo que agrava la hipocalcemia. El hiperparatiroidismo secundario empeora también la hipofosfatemia por el efecto de la PTH en la excreción renal al mismo tiempo que dificulta la absorción intestinal y bloquea la movilización desde el hueso.

DIAGNÓSTICO

En la osteomalacia es frecuente el dolor óseo al comprimir la parrilla costal o presionar las tibias, las muñecas, las ramas púbicas o las crestas ilíacas. Si la hipocalcemia es grave, los pacientes pueden presentar un signo de Chvostek positivo (espasmo facial provocado por un suave golpe facial delante de la oreja) o un signo de Trousseau (espasmo carpopedio provocado al inflar un manguito de presión sanguínea).

Los cambios bioquímicos dependen de la fase de la enfermedad y de la causa. En la deficiencia de vitamina D, la hipofosfatemia precede y es más pronunciada que la hipocalcemia por el hiperparatiroidismo secundario (cap. 227) que acompaña habitualmente a este trastorno cuando ya presenta osteomalacia. Sin embargo, no está claro por qué algunos pacientes no tienen una concentración alta de PTH a pesar de un déficit pronunciado de vitamina D. En la malabsorción, la hipomagnesemia puede contribuir a la hipocalcemia mediante alteración de la secreción de PTH, y la hipoalbuminemia puede conducir a un diagnóstico falso de hipocalcemia. El incremento de la actividad sérica de fosfatasa alcalina se asocia característicamente a osteomalacia por deficiencia de vitamina D, pero no suele ser un hallazgo temprano. La concentración sérica de 25-hidroxivitamina D es a menudo < 10-15 ng/ml. Por el contrario, la concentración sérica de 1,25-dihidroxivitamina D es alta, por lo general, debido al hiperparatiroidismo secundario concomitante y habitualmente no contribuye al diagnóstico de osteomalacia. No obstante, en el trastorno autosómico recesivo infrecuente por deficiencia del receptor de vitamina D (raquitismo dependiente de vitamina D de tipo II), las concentraciones séricas de 1,25-dihidroxivitamina D y PTH pueden ser extraordinariamente altas (v. tabla 226-1). Este trastorno se caracteriza por consanguinidad, alopecia e hipocalcemia temprana. En otro trastorno autosómico recesivo infrecuente por hidroxilación 1α defectuosa de la 25-hidroxivitamina D (raquitismo dependiente de vitamina D de tipo I), la concentración sérica de 1,25-dihidroxivitamina D puede ser indetectable. Este trastorno se caracteriza también por consanguinidad e hipocalcemia temprana. Las alteraciones son bastante distintas en la hipofosfatasia hereditaria: la 25-hidroxivitamina D y el calcio sérico son normales, el fósforo normal-alto o ligeramente alto, y la actividad fosfatasa alcalina, inferior a la normal para la edad. Esta enfermedad está causada por una deficiencia de la isoenzima de la fosfatasa alcalina no específica de tejido (hígado, hueso, riñón), que normalmente evita la acumulación extracelular de pirofosfato inorgánico. La actividad fosfatasa alcalina deficiente provoca acumulación de pirofosfato inorgánico junto con el hueso que inhibe la mineralización. La forma adulta de hipofosfatasia puede presentarse con osteomalacia leve o grave (la prevalencia es de 1:100.000 a 300.000). La elevación de la vitamina B_6 en suero es un marcador útil si se suspenden los suplementos durante apro-



FIGURA 226-2. **Radiografía de una seudofractura del cuello femoral con sospecha de osteomalacia *(flecha)*.**

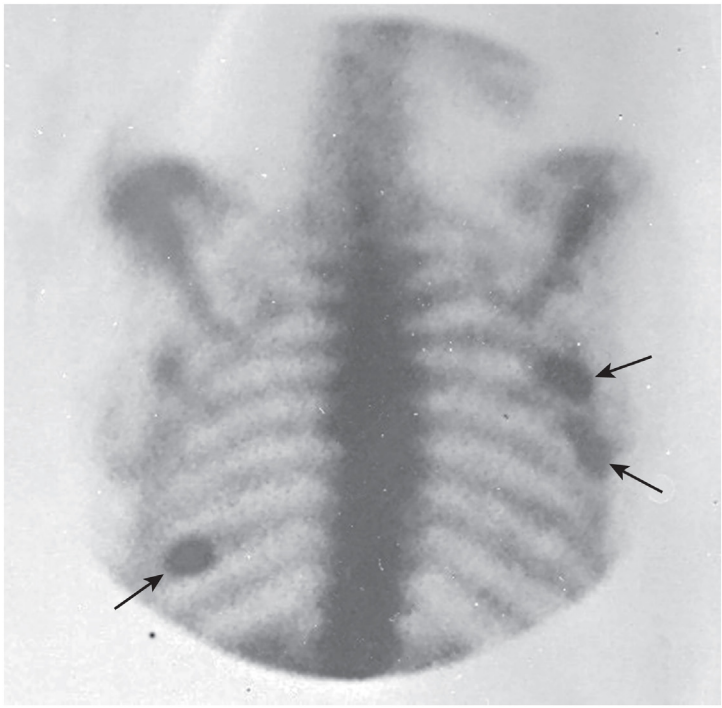

FIGURA 226-3. **El aumento de captación focal de radionúclido en la gammagrafía ósea provocado por la osteomalacia puede interpretarse erróneamente como enfermedad metastásica *(flechas)*.**

ximadamente 1 semana antes de la prueba. La enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (condrocalcinosis [cap. 252]) se da aproximadamente en el 25% de los pacientes afectados.

La osteomalacia inducida por tumores merece consideración en adultos que se presentan con hipofosfatemia, pocas o ninguna deformidad y sin antecedentes familiares de enfermedad esquelética.[8] Sin embargo, si los antecedentes familiares son vagos o inexistentes, el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante puede enmascararse como osteomalacia inducida por tumores, pero los niveles séricos de FGF-23 suelen ser mucho más elevados en la osteomalacia inducida por tumores que en la hipofosfatemia ligada al cromosoma X o el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante. El diagnóstico diferencial comprende también el síndrome de Fanconi, pero, en este trastorno, la hipofosfatemia se acompaña de hipopotasemia, glucosuria y acidosis hiperclorémica.

Radiología

En todos los tipos de osteomalacia, los hallazgos radiográficos son tenues o ausentes y es posible que solo se observen márgenes borrosos del hueso trabecular con corticales delgadas. La presencia de bandas radiotransparentes delgadas (2-3 mm) simétricas bilaterales denominadas seudofracturas (fig. 226-2) perpendiculares a la superficie perióstica en las costillas, ramas púbicas e isquiáticas, cuello femoral, metatarsianos y por debajo de la cavidad glenoidea en el borde externo de las escápulas se considera, por lo general, patognomónica de osteomalacia. No obstante, este hallazgo radiográfico puede verse también en trastornos sin exceso de osteoide. Los rasgos distintivos de las seudofracturas en la osteomalacia son ausencia de callo o esclerosis adyacente y ausencia de un fenómeno desencadenante. Por lo general, hay como mínimo dos o tres fracturas de este tipo con una como mínimo en las costillas, las ramas púbicas o los fémures, y anomalías bioquímicas (hipocalcemia e hipofosfatemia). Si lo que parece una seudofractura se acompaña de calcio, fósforo y actividad fosfatasa alcalina séricos normales, la osteomalacia es improbable.

Las seudofracturas muestran hipercaptación en la gammagrafía ósea (fig. 226-3) y pueden llevar a una búsqueda inadecuada de una neoplasia maligna. Muchas seudofracturas se localizan en la cortical medial de los huesos largos y deben distinguirse de las fracturas femorales atípicas localizadas en la cortical lateral, y asociadas a engrosamiento y a formación de un pico cortical. Ambas son probables en pacientes tratados con bisfosfonatos. La hipofosfatasia puede causar también seudofracturas subtrocantéreas en la cortical lateral del fémur. En la enfermedad de Paget (cap. 228), la reacción cortical o las fracturas capilares pueden parecer seudofracturas, pero predominan en la cara anterior del fémur o la tibia arqueados. A diferencia de la osteomalacia, el hueso vecino tiene un aspecto radiográfico anómalo característico. En la osteomalacia, las puntuaciones T de densidad mineral ósea son –3 o –4 con frecuencia, y la puntuación T en la diáfisis radial es más baja que en la columna lumbar y en el fémur proximal total. El examen de la densidad mineral ósea de la diáfisis radial permite una visión única del hueso cortical apendicular que no soporta peso y puede ser la primera pista de la osteomalacia por deficiencia de vitamina D.

Cuando las rodillas están afectadas y la resonancia magnética (RM) revela un aumento de la señal T2, la osteomalacia puede confundirse con una fractura por estrés o una osteonecrosis espontánea de rodilla. El análisis de la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D y de fosfatasa alcalina revela el diagnóstico correcto.

Los tumores mesenquimatosos que causan osteomalacia inducida por tumores se localizan mejor mediante tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) con ^{68}Ga DOTA-receptor de somatostatina (SSTR).[6] La sensibilidad de este enfoque para encontrar el tumor infractor es aproximadamente del 85%.

Enfermedades celíacas

La anemia ferropénica, la hipocalcemia, la pérdida de peso, la glositis o la erupción cutánea y las molestias óseas en un paciente con baja densidad mineral ósea apuntan a una malabsorción o a una enfermedad celíaca (cap. 126), incluso sin síntomas gastrointestinales. Los pacientes también pueden tener niveles séricos de 25-hidroxivitamina D persistentemente bajos a pesar de la administración de suplementos de vitamina D en dosis altas. En este contexto es recomendable determinar la inmunoglobulina A antiendomisio y los anticuerpos antitransglutaminasa tisular.

Diagnóstico diferencial

Aunque los hallazgos clínicos, radiográficos y bioquímicos característicos pueden llevar a sospechar una osteomalacia, la ausencia de estos hallazgos no permite descartarla. Es necesaria una biopsia ósea para confirmar la presencia indudable de osteomalacia (v. fig. 226-1). No obstante, pocas veces es necesaria excepto si el paciente presenta un dolor inusual o una pérdida progresiva de densidad ósea, y los hallazgos de la exploración física, radiológicos y bioquímicos son ambiguos. Cuando la biopsia es necesaria, la mejor solución es remitir al paciente a un centro de histomorfometría ósea.

Las elevaciones inexplicables de la actividad de la fosfatasa alcalina sérica (cap. 133) suelen deberse a fármacos (p. ej., anticonvulsivos, esteroides anabolizantes, fenotiacinas o antibióticos) o a la enfermedad ósea de Paget (cap. 228). Para distinguir entre estas causas debe medirse la fosfatasa alcalina ósea sérica mediante inmunoanálisis, aunque tiene una reacción cruzada hasta del 15-20% con la fosfatasa alcalina hepática. No es útil la determinación de las isoenzimas mediante fraccionamiento térmico. No obstante, una actividad fosfatasa alcalina alta es pocas veces el único signo de osteomalacia en un paciente con dolor óseo. Una gammagrafía ósea de medicina nuclear puede ser útil en casos difíciles.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la osteomalacia depende de su causa. La mayor parte de la osteomalacia se debe a trastornos de la absorción o el metabolismo de la vitamina D o a una hipofosfatemia crónica, y el resto de los casos se debe a inhibidores de la mineralización.

Osteomalacia por trastornos de la vitamina D

Los pacientes con enfermedad grave requieren suplementos de vitamina D y calcio.[7] Una dosis de carga acelera la recuperación y depende del nivel sérico de 25-hidroxivitamina D (tabla 226-2). La suplementación con vitamina D_3 puede ser más potente que con vitamina D_2, pero las diferencias no tienen trascendencia clínica con las dosis recomendadas para la osteomalacia. El objetivo es subir la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D bastante por encima de 30 ng/ml y normalizar la concentración alta de PTH sin hipercalcemia ni hipercalciuria. Las dosis farmacológicas de cualquier preparado de vitamina D conllevan el riesgo de intoxicación por vitamina D, por lo que los aumentos de la dosis deben hacerse con cuidado. Sin embargo, las dosis recomendadas en la tabla 226-2 rara vez darán lugar a niveles séricos de 25-hidroxivitamina D de 80 a 100 ng/ml, y la intoxicación por vitamina D es poco probable incluso con niveles de 150 ng/ml.

Una dosis inicial razonable es 1-1,5 g/día aproximadamente de calcio elemental oral según el grado de malabsorción (tabla 226-3). Las dosis bajas frecuentes (tres veces al día) son más efectivas y tolerables que las dosis altas menos frecuentes, y la absorción de los suplementos de calcio mejora con la comida. Después de que el tratamiento haya normalizado la concentración sérica de calcio, debe vigilarse la excreción urinaria de calcio. Debe mantenerse un índice calcio-creatinina (mg/mg) < 0,22.

En el caso de la malabsorción y la enfermedad celíaca (cap. 126), el asesoramiento sobre nutrición y exposición al sol, la interrupción de los fármacos causantes, la observancia de una dieta sin gluten y la sustitución de enzimas pancreáticas pueden curar el defecto de mineralización en algunos pacientes con enfermedad celíaca leve sin necesidad de tratamiento adicional. En pacientes con malabsorción, las necesidades de vitamina D pueden aumentar durante los períodos con más diarrea, y estos pacientes absorben mejor el calcitriol. El inicio de acción inmediato y una desaparición rápida de los efectos después de suspender el tratamiento aumentan la seguridad del tratamiento, aunque es más caro (v. tabla 226-2). El uso de calcitriol implica prudencia para evitar la hipercalcemia y la hipercalciuria. El calcio, el fósforo, el potasio, el magnesio y los preparados multivitamínicos también pueden ser beneficiosos en pacientes con malabsorción (tabla 226-4; v. tabla 226-3).

Pocos pacientes no toleran ningún tipo de vitamina D oral, y las presentaciones parenterales de calciferol disponibles en Norteamérica son inefectivas. Estos pacientes pueden mejorar, pero no recuperar la normalidad, mediante tratamiento semanal en cámaras de bronceado en zonas corporales que normalmente no están expuestas al sol, pero con precaución para evitar el riesgo de cáncer de piel provocado por el sol (cap. 188).

El calcitriol es el fármaco más apropiado en pacientes con raquitismo dependiente de vitamina D de tipo I. En los pacientes con raquitismo dependiente de vitamina D de tipo II y disminución de la sensibilidad del receptor a la 1,25-dihidroxivitamina D, las dosis extraordinariamente altas de calcitriol pueden corregir parcialmente el defecto. Si el tratamiento oral fracasa, las infusiones nocturnas de calcio y fósforo han tenido éxito, lo que supone una demostración adicional de que la osteomalacia es secundaria a calcio y fósforo inadecuados, no a un defecto en el metabolismo de la vitamina D.

El incremento de la actividad fosfatasa alcalina sérica (el «brote» de curación), y un aumento ligero de la concentración sérica y urinaria de calcio son los primeros signos de un tratamiento efectivo. A partir de entonces, la actividad de fosfatasa alcalina sérica baja progresivamente conforme se produce la curación. En el inicio del tratamiento debe medirse la concentración sérica de calcio cada 2-3 semanas. En presencia de hipoalbuminemia, es útil determinar el calcio iónico sérico o el calcio ajustado para la albúmina. Cuando el tratamiento se estabiliza, es suficiente, por lo general, medir el calcio cada 6-8 semanas, pero incluso en el tratamiento a largo plazo deben realizarse estas mediciones tres veces al año como mínimo. En algunos pacientes con osteomalacia grave durante las primeras semanas de tratamiento puede empeorar el dolor y las parestesias, y bajar la concentración sérica de calcio. Esto se debe a la mayor avidez del hueso por el mineral durante la curación e indica la necesidad de suplementación adicional de calcio.

Osteomalacia por hipofosfatemia

La terapia de la hipofosfatemia crónica tiene como objetivo mantener concentraciones normales de fósforo sérico sin inducir hiperparatiroidismo secundario ni hipercalciuria.[8] Este objetivo bastante difícil requiere dosis divididas de suplementos de fósforo y calcitriol para aumentar la absorción de fósforo y de calcio, y para evitar el incremento resultante de la PTH. Lamentablemente, este régimen suele tolerarse mal, con efectos secundarios, como diarrea, hiperparatiroidismo secundario o terciario, nefrocalcinosis o nefrolitiasis. Por lo tanto, en primer lugar se debe utilizar un régimen de calcitriol solo con unos 0,25-0,5 µg de calcitriol una o dos veces al día mientras se vigila la hipercalciuria. Los suplementos de fosfato (no más de 250 mg de fósforo elemental cuatro veces al día y avanzados lentamente con niveles repetidos en 3 o 4 semanas) deben retrasarse hasta que el calcitriol solo se haya utilizado durante varias semanas sin aumentar significativamente el fósforo sérico. Si el nivel de fósforo sérico no ha cambiado o ha disminuido y el nivel de PTH ha aumentado, debe adelantarse la dosis de calcitriol en lugar de la de fósforo para evitar el hiperparatiroidismo secundario (cap. 227). Los exámenes ecográficos renales basales y anuales son necesarios para evaluar la nefrocalcinosis o la nefrolitiasis tempranas. El burosumab es un anticuerpo del FGF-23 que puede mantener niveles normales de fósforo sérico de forma mucho más eficaz que el tratamiento con fosfato y calcitriol. Sin embargo, su elevado precio restringe generalmente la cobertura del seguro a los pacientes que tienen una verificación genética de hipofosfatemia ligada al cromosoma X y no han conseguido normalizar sus

TABLA 226-2 PREPARADOS DE VITAMINA D PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOMALACIA

	VITAMINA D_2 (ERGOCALCIFEROL)	VITAMINA D_3 (COLECALCIFEROL)	CALCITRIOL† [1,25(OH)$_2$D$_3$]
Nombre	Drisdol y otros*	Bio-Tech D3-50	Rocaltrol
Dosis	Cápsulas: 50.000 U = 1,25 mg	Cápsulas: 50.000 U = 1,25 mg	Cápsulas: 0,25 y 0,50 µg
Dosis de carga:			
Si 25(OH)D = 20-30 ng/ml	50.000 U una vez/semana durante 10 semanas‡ y una vez/mes después (o 2.000 U/día)	50.000 U una vez/semana durante 10 semanas‡ y una vez/mes después (o 2.000 U/día)	
Si 25(OH)D = 10-20 ng/ml	50.000 U dos veces/semana durante 10 semanas‡ y dos veces/mes a partir de entonces	50.000 U dos veces/semana durante 10 semanas‡ y dos veces/mes a partir de entonces	
Si 25(OH)D = < 10 ng/ml	50.000 U tres veces/semana durante 10 semanas‡ y tres veces/mes a partir de entonces	50.000 U tres veces/semana durante 10 semanas‡ y tres veces/mes a partir de entonces	
Dosis en casos resistentes	Hasta 50.000 U/día	Hasta 50.000 U/día	2-8 µg/día
Tiempo hasta el efecto máximo	4-10 semanas	4-10 semanas	3-7 días
Persistencia de efectos después de suspender el tratamiento	6-30 semanas	6-30 semanas	3-4 días
Coste	203 dólares/100 cápsulas de gelatina El incumplimiento puede producirse si el seguro del paciente y la farmacia dispensan solo un suministro para 3 meses y cobran un copago elevado. Estos problemas se evitan con Bio-Tech D3-50	28 dólares/100 cápsulas	130 dólares/100 cápsulas genéricas de calcitriol de 0,25 µg 200 dólares/100 cápsulas genéricas de calcitriol de 0,5 µg 180 dólares/15 ml (1 µg/ml) solución oral de calcitriol genérico

*Las cápsulas de gelatina son mejores, porque las cápsulas duras pueden ser indigeribles y poco fiables.

†El calcitriol se reserva para los pacientes con elevación persistente de la hormona paratiroidea a pesar de la normalización de la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D. Deben evitarse la hipercalcemia y la hipercalciuria.

‡Si no es > 30 ng/ml después de 10 semanas, descarte malabsorción, celiaquía o incumplimiento terapéutico. Si fracasa el tratamiento con vitamina por vía oral, puede emplear tratamiento semanal con cámara de bronceado o, si es necesario, puede cambiarlo por calcitriol, que es más caro.

TABLA 226-3 PREPARADOS DE CALCIO PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOMALACIA

PREPARADO	PORCENTAJE DE CALCIO ELEMENTAL	CANTIDAD DE CALCIO ELEMENTAL EN LA DOSIS RECOMENDADA	COSTE POR MES DE TRATAMIENTO
Carbonato cálcico, 600 mg comprimidos	40	4 comprimidos = 960 mg	8 dólares
TUMS Ultra 1.000 mg (masticable)	40	2 comprimidos = 800 mg	8 dólares
Citracal, liberación lenta 1.200 mg (un 85% de carbonato cálcico y un 15% de citrato cálcico) más 1.000 unidades de vitamina D		4 comprimidos = 892 mg	9 dólares
Viactiv Chews (chocolate, caramelo o moca), 650 mg de calcio y 500 unidades de vitamina D		2 masticables = 1.300 mg	10 dólares

TABLA 226-4 PREPARADOS DE FOSFATO PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOMALACIA

PREPARADO	CONTENIDO DE FÓSFORO (mg/cáps. o comp.)	CONTENIDO DE SODIO (mEq/cáps. o comp.)	CONTENIDO DE POTASIO (mEq/cáps. o comp.)	CANTIDAD QUE CONTIENE 1 g DE FÓSFORO ELEMENTAL	COSTE
Neutra-Phos	250	7	7	4 cápsulas con dosis unitaria*	
Phos-NaK	250	7	7	4 paquetes*	39 dólares/100 paquetes
Neutra-Phos-K	250	0	14	4 cápsulas con dosis unitaria*	
K-Phos Neutral	250	13	1,1	4 comprimidos	72 dólares/100 comprimidos
K-Phos Original	114	0	3,7	9 comprimidos	52 dólares/100 comprimidos
Phospha 250 Neutral	250	13	1,1	4 comprimidos	91 dólares/100 comprimidos
K-Phos No 2	250	5,8	2,3	4 comprimidos	99 dólares/100 comprimidos

*Cada cápsula con dosis unitaria se reconstituye con 75 ml de agua como mínimo, zumo de frutas o cola. La cápsula con dosis unitaria o el paquete contienen el polvo concentrado y aquella no debe ingerirse sin diluir. Los preparados en polvo cuestan menos y pueden ser el único preparado de fosfato cubierto por algunos planes de seguro.

niveles de fósforo sérico con calcitriol y fosfato sin desarrollar hipercalciuria. El burosumab (1 mg/kg hasta 90 mg inyectados por vía subcutánea cada 4 semanas con control de los niveles de fósforo y calcio 2 semanas después de la inyección durante los primeros meses) aumenta la curación de las fracturas y mejora la capacidad de ejercicio, a menudo con la consiguiente pérdida de peso.[A1] El tratamiento es de por vida. El síndrome de las piernas inquietas es un posible efecto adverso.

En la hipofosfatasia, el tratamiento con teriparatida (20 µg en días alternos) puede aumentar la densidad ósea y la reparación de fracturas.[9] La terapia de sustitución enzimática dirigida a los huesos (asfotasa α; 2 mg/kg tres veces por semana) también es eficaz,[10] pero su elevadísimo precio suele restringir la cobertura del seguro a los pacientes con enfermedad de inicio juvenil y que no consiguen aumentar la actividad de la fosfatasa alcalina con teriparatida.

Es necesario vigilar las reacciones en el lugar de inyección y las calcificaciones corneales. Las medidas generales siguen siendo importantes, e incluyen el asesoramiento nutricional rutinario y evitar una mayor pérdida ósea debida a la deficiencia de vitamina D. La terapia con dosis altas de vitamina D en la hipofosfatasia puede causar nefrocalcinosis, nefrolitiasis e insuficiencia renal, y debe evitarse.

La osteomalacia inducida por tumores puede tratarse con suplementos de fósforo y calcitriol, pero el burosumab (normalmente 1 mg/kg hasta 90 mg por vía subcutánea cada 4 semanas) restaura la homeostasis del fósforo y el estado ambulatorio de forma más eficaz, y se recomienda, a pesar de su precio, cuando el fósforo y el calcitriol son insuficientes.[11,12] La resección completa del tumor tiene como resultado la curación de la osteomalacia, pero los tumores infecciosos pueden ser difíciles de encontrar y de extirpar por completo.

PREVENCIÓN

La osteomalacia y el raquitismo nutricional son frecuentes en personas de piel oscura y en poblaciones migrantes, y su incidencia global está aumentando por los cambios demográficos, el fracaso de las medidas preventivas y la aplicación de estrategias inadecuadas. Las poblaciones de riesgo alto necesitan suplementación durante toda la vida y alimentos enriquecidos con vitamina D o calcio. Los consejos sobre la administración de suplementos de vitamina D deberían ayudar a prevenir la osteomalacia causada por la deficiencia de vitamina D, pero los suplementos de venta libre habituales pueden ser insuficientes o ineficaces, y el cumplimiento de los suplementos nutricionales es escaso. La dosis óptima de suplementos de vitamina D no está clara, pero la mayoría de los problemas óseos y minerales se evitan con 50.000 U de colecalciferol administradas una vez al mes (o, de 1.600 a 2.000 U/día). Se producen notables excepciones en pacientes que padecen enfermedad celíaca o que se han sometido a cirugía gástrica o *bypass* por obesidad; estos pacientes suelen requerir dosis mucho más elevadas (v. tabla 226-2). Los pacientes con osteomalacia por hipofosfatemia pueden necesitar suplementación con fósforo durante toda la vida (v. tabla 226-4).

PRONÓSTICO

La respuesta al tratamiento apropiado de la mayoría de los tipos de osteomalacia es excelente por lo general. La mejoría del dolor óseo y la debilidad muscular suele producirse en 2 o 3 meses, y las lesiones esqueléticas suelen curarse en un plazo de 6 a 18 meses. Según el exceso de osteoide, la medición repetida de la densidad mineral ósea puede mostrar un aumento hasta del 20% en la columna lumbar y en el fémur proximal total. Sin embargo, es posible que la densidad ósea en la diáfisis radial no mejore debido a la pérdida irreversible de hueso cortical provocada por un hiperparatiroidismo secundario prolongado.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Briot K, Portale AA, Brandi ML, et al. Burosumab treatment in adults with X-linked hypophosphatemia: 96-week patient-reported outcomes and ambulatory function from a randomized phase 3 trial and open-label extension. *RMD Open*. 2021;7:e001714.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Bitzan M, Goodyer PR. Hypophosphatemic rickets. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66:179-207.
2. Lambert AS, Linglart A. Hypocalcaemic and hypophosphatemic rickets. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32:455-76.
3. Florenzano P, Hartley IR, Jiminez M, et al. Tumor-induced osteomalacia. *Calcif Tissue Int*. 2021;108:128-42.
4. Wolf M, Chertow GM, Macdougall IC, et al. Randomized trial of intravenous iron-induced hypophosphatemia. *JCI Insight*. 2018;3:e124486.
5. Menon LP, Weinstein RS. Iron replacement ameliorates hypophosphatemia in autosomal dominant hypophosphatemic rickets: a review of the role of iron. *Bone*. 2020;131:115137.
6. Agrawal K, Padhy BM, Meher BR, et al. Diagnostic utility of Ga-68 DOTA-SSTR and F-18 FDG PET/CT in the detection of culprit tumors causing osteomalacia: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2021;42:646-55.
7. Fassio F, Adami G, Rossini M, et al. Pharmacokinetics of oral cholecalciferol in healthy subjects with vitamin D deficiency: a randomized open-label study. *Nutrients*. 2020;12:1553.
8. Rendina D, Abate V, Cacace G, et al. Tumor-induced osteomalacia: a systematic review and individual patient's data analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107:e3428-36.
9. Polyzos SA, Tournis S, Goulas A, et al. Adult hypophosphatasia treated with reduced frequency of teriparatide dosing. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2021;21:584-9.
10. Fenn JS, Lorde N, Ward JM, et al. Hypophosphatasia. *J Clin Pathol*. 2021;74:635-40.
11. Carpenter TO, Miller PD, Weber TJ, et al. Burosumab improves biochemical, skeletal, and clinical features of tumor-induced osteomalacia syndrome. *J Endocr Soc*. 2020;4:OR29-36.
12. Jan de Beur SM, Miller PD, Weber TJ, et al. Burosumab for the treatment of tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res*. 2021;36:627-35.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

227 GLÁNDULAS PARATIROIDES, HIPERCALCEMIA E HIPOCALCEMIA

RAJESH V. THAKKER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

METABOLISMO DEL CALCIO

Un cuerpo adulto sano tiene un total de 1 kg de calcio, del que aproximadamente el 99% se encuentra dentro de la estructura cristalina del mineral óseo y menos del 1% en forma soluble en los compartimentos extracelular e intracelular del líquido. En el compartimento del líquido extracelular, aproximadamente la mitad del calcio total está ionizado, y el resto se encuentra principalmente unido a la albúmina o complejado con contraiones. El calcio ionizado en el líquido extracelular desempeña un papel importante en muchas vías fisiológicas, como la contracción muscular, la secreción de neurotransmisores y hormonas, y las vías de coagulación. La concentración de calcio sérico total oscila entre 8,5 y 10,5 mg/dl (2,12 y 2,62 mmol/l), mientras que las concentraciones de calcio sérico ionizado oscilan entre 4,65 y 5,25 mg/dl (1,16 y 1,31 mmol/l).[1] Sin embargo, la proporción habitual de 2:1 entre el calcio total y el ionizado puede verse alterada por trastornos como la acidosis metabólica (cap. 104), que reduce la fijación del calcio por las proteínas, o por cambios en la concentración de proteínas, causados por la cirrosis (cap. 139), la deshidratación, la estasis venosa (cap. 68) o el mieloma múltiple (cap. 167). Como resultado, puede ser necesario ajustar, o «corregir», las concentraciones de calcio sérico total en una concentración de albúmina de referencia añadiendo o restando 0,8 mg/dl (0,016 mmol/l) por cada 1 g/dl (1 g/l) de albúmina por debajo o por encima de la concentración de albúmina de referencia de 4 g/dl.

La regulación del calcio corporal implica equilibrio entre las cantidades absorbidas en el intestino, depositadas en el hueso y en las células, y las excretadas por el riñón (fig. 227-1). Este fino equilibrio, en el que intervienen tres órganos, está principalmente bajo el control de la hormona paratiroidea (PTH), sintetizada y secretada por las glándulas paratiroides. La hipocalcemia provoca un aumento de la secreción de PTH, mientras que la hipercalcemia provoca una disminución de la secreción de PTH. La regulación del calcio extracelular tiene lugar a través de complejas interacciones (e-fig. 227-1) en los órganos diana de la principal hormona reguladora del calcio, la PTH, y la vitamina D y sus metabolitos activos, la 1,25-dihidroxivitamina D –1,25$(OH)_2$D–, también denominada calcitriol.[2]

GLÁNDULAS PARATIROIDES Y HORMONA PARATIROIDEA

Los seres humanos suelen tener cuatro glándulas paratiroides, situadas muy cerca de los polos superior e inferior de los lóbulos de la glándula tiroides. Las paratiroides superiores derivan del endodermo de los cuartos arcos faríngeos embrionarios, y las inferiores derivan, con el timo del endodermo, de los terceros arcos faríngeos. Las glándulas paratiroides adicionales, que pueden estar presentes en un 3-5% de la población, se encuentran comúnmente en ubicaciones aberrantes a lo largo de esta ruta migratoria, y también dentro del timo y la tiroides.

Las células paratiroideas expresan un receptor acoplado a proteína G (GPCR), denominado receptor sensible al calcio, que detecta los cambios en el calcio extracelular y provoca alteraciones en las secreciones de PTH.[3] Por ejemplo, la activación del receptor sensible al calcio, que también se expresa en las células tubulares renales como resultado de concentraciones elevadas de calcio extracelular, provoca una estimulación dependiente de la proteína G de la actividad de la fosfolipasa C, que a su vez conduce a la acumulación de 1,4,5-trifosfato de inositol y a un aumento de las concentraciones de calcio intracelular. Estos cambios provocan entonces una reducción de las concentraciones circulantes de PTH y un aumento de la excreción urinaria de calcio. Los trastornos de las glándulas paratiroides pueden causar hipercalcemia o hipocalcemia, que pueden clasificarse según se deban a un exceso de PTH, a su deficiencia o a la insensibilidad a sus efectos (tabla 227-1; v. e-fig. 227-1).

En la insuficiencia renal crónica, la uremia (cap. 116) con niveles bajos de calcio sérico y elevaciones de los niveles de fosfato sérico, aumenta la secreción de PTH. Este hiperparatiroidismo secundario fisiológico en respuesta a la hipocalcemia puede progresar hasta convertirse en un adenoma paratiroideo independiente, definido como hiperparatiroidismo terciario.

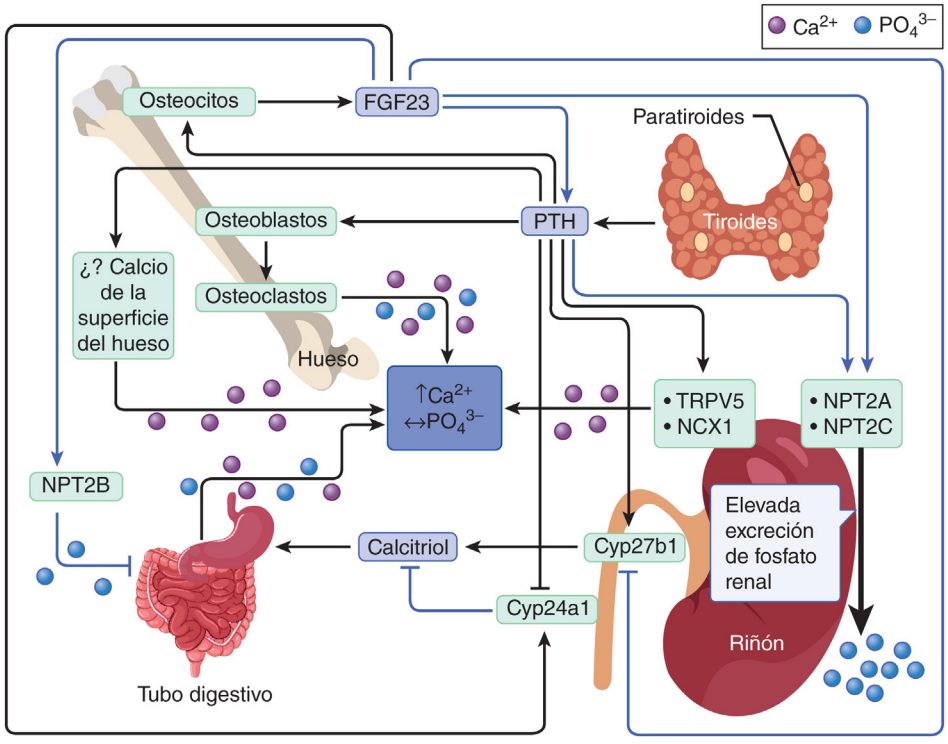

FIGURA 227-1. Regulación del calcio y fosfato, y de la masa ósea. La secreción de hormona paratiroidea (PTH) de las glándulas paratiroides aumenta en respuesta a las bajas concentraciones séricas de calcio (Ca^{2+}). Dentro de las células óseas, la PTH estimula a los osteoblastos para que formen hueso, estimula indirectamente a los osteoclastos para que reabsorban hueso y aporten calcio y fosfato (PO_4^{3-}) a la circulación, y actúa sobre los osteocitos para estimular la liberación del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23). Dentro de los túbulos renales, la PTH aumenta la reabsorción de calcio y la excreción renal de fosfato, y el FGF23 también estimula la excreción renal de fosfato. El FGF23 actúa indirectamente en los intestinos controlando el nivel de calcitriol, pero también podría tener acciones directas para regular la expresión del cotransportador 2b de sodio-fosfato (NPT2B). En el intestino, el calcitriol aumenta la absorción intestinal de calcio y fosfato. La integración de estos reguladores incluye que la PTH aumenta la liberación de FGF23 y aumenta los niveles de calcitriol, mientras que el FGF23 tiene efectos opuestos para inhibir la PTH y disminuir el calcitriol. El *recuadro central, de color azul oscuro,* indica las concentraciones circulantes o sanguíneas de calcio y fosfato. El *signo de interrogación* indica un proceso poco claro. Las *flechas negras* indican vías con acciones estimuladoras netas, mientras que las *flechas azules* son vías con acción inhibidora neta. Las *puntas de flecha planas* indican acciones inhibitorias. (Reproducido con autorización a partir de Arnold A, Dennison E, Kovacs CS, et al. Hormonal regulation of biomineralization. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17:261-275.)

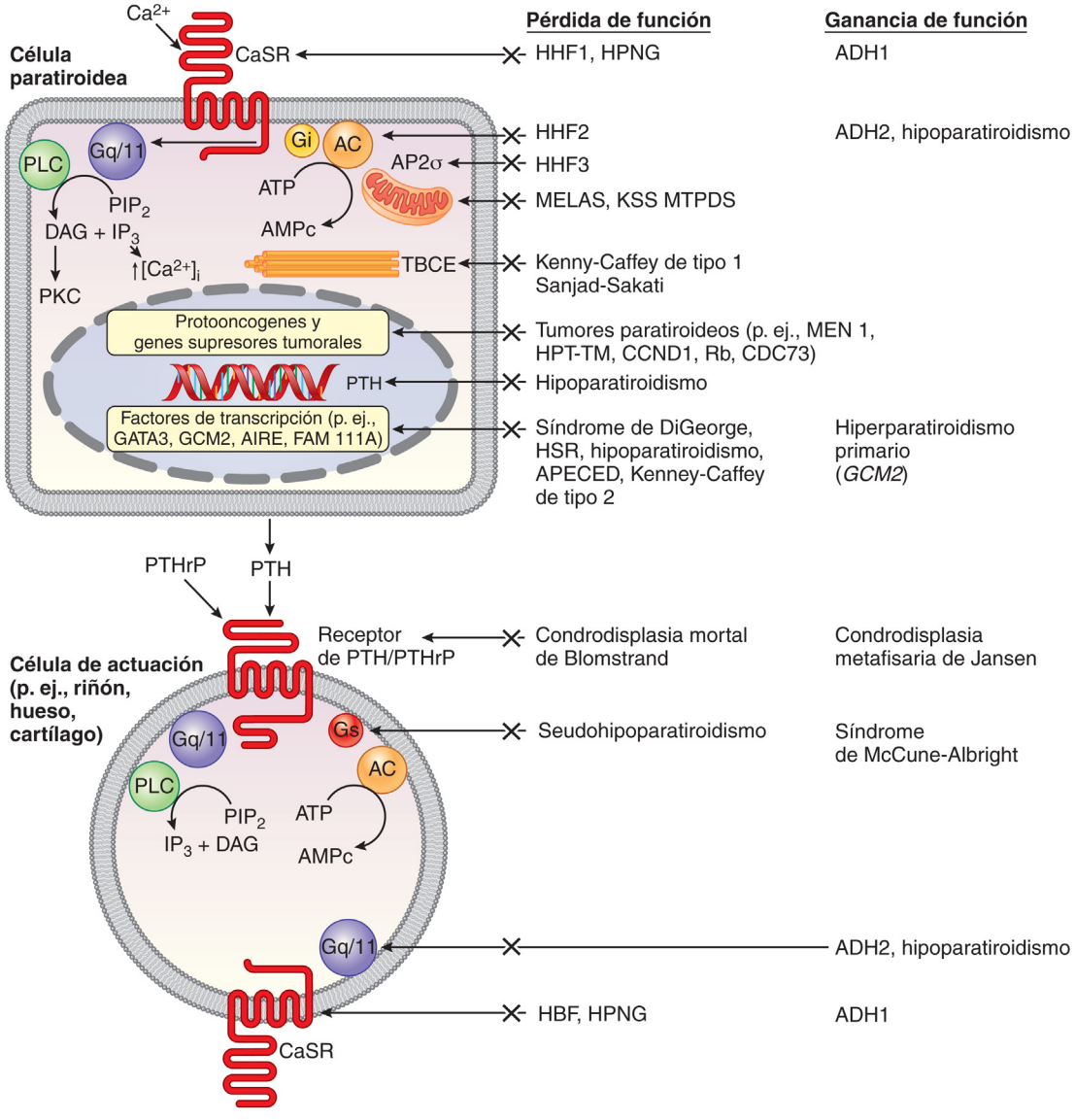

E-FIGURA 227-1. Representación esquemática de algunos de los componentes implicados en la homeostasis del calcio. Las alteraciones del calcio extracelular son detectadas por el receptor sensor de calcio (CaSR), un receptor acoplado a la proteína G de 1.078 aminoácidos. El receptor de hormona paratiroidea (PTH)/péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP), que interviene en las acciones de PTH y PTHrP, es también un receptor acoplado a la proteína G. Por lo tanto, Ca^{2+}, PTH y PTHrP implican vías de señalización acopladas a la proteína G, y la interacción con sus receptores específicos puede activar Gs, Gi y Gq/α11, respectivamente. Gs estimula la adenilato ciclasa (AC), que cataliza la formación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) a partir de trifosfato de adenosina (ATP). Gi inhibe la actividad de la AC. El AMPc estimula la proteína cinasa A (PKA), que fosforila sustratos específicos de célula. La activación de Gq/α11 estimula la fosfolipasa C (PLC), que cataliza la hidrólisis del fosfatidilinositol (PIP_2) en trifosfato de inositol (IP_3), que a continuación aumenta el calcio intracelular, y diacilglicerol (DAG), activando la proteína cinasa C (PKC). Estas señales proximales regulan vías anterógradas que producen efectos fisiológicos específicos. Se han identificado mutaciones de pérdida y ganancia de función en varios genes, mostradas a la derecha con sus sitios de acción respectivos, en trastornos específicos de la homeostasis del calcio (v. también tabla 227-1). (Tomado de Thakker RV, Bringhurst FR, Jüppner H. Regulation of calcium homeostasis and genetic disorders that affect calcium metabolism. In: Jameson JL, De Groot LJ, Giudice LC, et al., eds. *Endocrinology: Adult & Pediatric.* 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2016.)

TABLA 227-1 ENFERMEDADES PARATIROIDEAS Y SUS LOCALIZACIONES CROMOSÓMICAS

ANOMALÍA METABÓLICA	ENFERMEDAD	HERENCIA	GEN/ PRODUCTO GÉNICO	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA
HIPERCALCEMIA				
	Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1	Autosómica dominante	Menina	11q13
	Neoplasia endocrina múltiple de tipos 2 y 3	Autosómica dominante	*RET*	10q11.2
	Neoplasia endocrina múltiple de tipo 4	Autosómica dominante	*CDNK1B*	12p13.1
	Hiperparatiroidismo primario y tumores mandibulares (HPT-TM)	Autosómica dominante	*CDC73* Parafibromina	1q31.2
	Hiperparatiroidismo familiar aislado	Autosómica dominante	Menina, *CDC73, CaSR GCM2*	11q13, 1q31.2, 3q21.1, 6p24.2
	Hiperparatiroidismo esporádico	Esporádica	*PRAD1/CCND1, PTH* Retinoblastoma Desconocido	11q13, 11p15 13q14 1p32-pter
	Carcinoma paratiroideo	Autosómica dominante o esporádica	Parafibromina Retinoblastoma	1q31.2 13q14
	Hipercalcemia benigna familiar (HBF)			
	HBF1	Autosómica dominante	*CaSR*	3q21.1
	HBF2	Autosómica dominante	Gα11	19p13
	HBF3	Autosómica dominante	*AP2S1*	19q13
	Hiperparatiroidismo neonatal grave (HPNG)	Autosómica recesiva o autosómica dominante	*CaSR*	3q21.1
	Enfermedad de Jansen	Autosómica dominante	Receptor de PTH/PTHrP	3p21.3
	Síndrome de Williams	Autosómica dominante	*Elastin, LIMK* (y otros genes)	7q11.23
	Hipercalcemia del lactante	Autosómica recesiva	*CYP24A1, SLC34A1*	20q13.2-q13.3, *5q35*
	Síndrome de McCune-Albright	¿Mutaciones al principio del desarrollo embrionario?	Gsα	20q13.3
HIPOCALCEMIA				
	Hipoparatiroidismo aislado	Autosómica dominante Autosómica recesiva Recesiva ligada al cromosoma X	*PTH, GCM2* *PTH, GCM2* *SOX3*	11p15*11p15*, 6p24.2Xq26-27
	Hipocalcemia autosómica dominante de tipo 1 (HAD1)	Autosómica dominante	*CaSR*	3q21.1
	Hipocalcemia autosómica dominante de tipo 2 (HAD2)	Autosómica dominante	Gα11	19p13
	Hipoparatiroidismo asociado a síndrome autoinmunitario poliglandular (APECED)	Autosómica recesiva	*AIRE-1*	21q22.3
	Hipoparatiroidismo asociado a síndromes de Kearns-Sayre y MELAS	Materna	Genoma mitocondrial	
	Hipoparatiroidismo asociado a síndromes congénitos complejos			
	Síndrome de DiGeorge de tipo 1	Autosómica dominante	*TBX1*	22q11.2
	Síndrome de DiGeorge de tipo 2	Autosómica dominante	*NEBL*	10p14.p13
	CHARGE	Autosómica dominante	*CHD7, SEMA3E*	8q12.1-12.2, 7q21.11
	Síndrome HSR	Autosómica dominante	*GATA3*	10p15
	Condrodisplasia mortal de Blomstrand	Autosómica recesiva	Receptor de PTH/PTHrP	3p21.3
	Síndrome de Kenney-Caffey de tipo 1, síndrome de Sanjad-Sakati	Autosómica dominante	*TBCE*	1q42.3
	Síndrome de Kenney-Caffey de tipo 2	Autosómica recesiva	*FAM111A*	11q12.1
	Síndrome de Barakat	Autosómica recesiva†	Desconocido	¿?
	Linfedema	Autosómica recesiva	Desconocido	¿?
	Nefropatía, sordera nerviosa	Autosómica dominante†	Desconocido	¿?
	Sordera nerviosa sin displasia renal	Autosómica dominante	¿Desconocido?	¿?
	Seudohipoparatiroidismo (tipo 1a)	Autosómica dominante con sellado paterno	*GNAS exones 1-3*	20q13.3
	Seudohipoparatiroidismo (tipo 1b)	Autosómica dominante con sellado paterno	*GNAS* supresión ascendente	20q13.3
	Acrodisostosis con resistencia hormonal	Autosómica dominante	*PRKAR1A*	17q23-24

*Mutaciones del gen *PTH* solo en algunas familias.
†La herencia más probable.
CHARGE, coloboma-anomalía cardíaca atresia-retraso-genital-auditivo; HSR, hipoparatiroidismo, sordera y displasia renal; MELAS, encefalopatía mitocondrial, episodios similares a un derrame cerebral y acidosis láctica; ¿?, localización desconocida.

Hormona paratiroidea y gen *PTH*

La PTH es un péptido de 84 aminoácidos codificado por el gen *PTH* localizado en el cromosoma 11p15. El péptido PTH maduro es secretado por las células principales paratiroideas como péptido de 84 aminoácidos; sin embargo, en la primera traducción del ARNm *PTH*, es un péptido pre-pro-PTH. La secuencia «pre» es un péptido señal de 25 aminoácidos (secuencia guía) responsable de dirigir el péptido emergente al interior del retículo endoplásmico para prepararlo para la secreción por parte de la célula. La secuencia «pro» tiene 6 aminoácidos de longitud, y también es esencial para el procesamiento y la secreción correctos de la PTH. Después de que el péptido PTH maduro de 84 aminoácidos es secretado por la célula paratiroidea, con una semivida corta de 2 min aproximadamente, se extrae de la circulación mediante captación hepática insaturable y excreción renal.

Acciones de la hormona paratiroidea

La PTH y el péptido relacionado con la PTH (PTHrP) comparten un GPCR (v. e-fig. 227-1), que se expresa predominantemente en el riñón y el hueso, donde potencia la reabsorción renal de calcio, libera el calcio almacenado en los huesos al líquido extracelular y también actúa indirectamente sobre las células intestinales (v. más adelante) para aumentar la absorción de calcio en el intestino. El receptor PTH/PTHrP también se expresa en el encéfalo, el corazón, la piel, los pulmones, el hígado y los testículos, localizaciones en las que interviene en las acciones del PTHrP. Las mutaciones que afectan a los genes que codifican estas proteínas y receptores en esta vía reguladora del calcio (v. e-fig. 227-1) están asociadas a trastornos hipercalcémicos e hipocalcémicos (v. tabla 227-1).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Acciones renales

El calcio es absorbido por los riñones en múltiples sitios a lo largo del túbulo renal y por diferentes mecanismos, incluido el transporte paracelular pasivo o transcelular activo. Las acciones renales de la PTH son: estimular la actividad de la 1α-hidroxilasa de las células tubulares proximales; aumentar la reabsorción de calcio por las células del túbulo distal, los túbulos conectores y el asa gruesa ascendente de Henle, e inhibir la reabsorción de fosfato por las células tubulares proximales (v. fig. 227-1). La PTH aumenta la formación de $1,25(OH)_2D$ con actividad biológica a partir de su precursor, 25-OH-D, mediante estimulación de la actividad 1α-hidroxilasa renal e inhibición de 24-hidroxilasa, que metaboliza $1,25(OH)_2D$ a la forma inactiva $24,25(OH)_2D$ (v. fig. 227-1). La PTH regula la reabsorción de calcio por las células tubulares distales, a través de un incremento de la expresión del receptor transitorio potencial vainilloide 5 (TRPV5), promoviendo así la entrada de calcio en la célula y aumentando la expresión de calbindina D28K para elevar la reabsorción transcelular de calcio mediante un aumento del amortiguamiento de iones Ca^{2+} subapicales. En el asa gruesa ascendente de Henle, la PTH puede aumentar el transporte transcelular activo de calcio y el transporte paracelular de calcio al aumentar el gradiente de tensión transepitelial. El transporte de fósforo en las células tubulares proximales está mediado por cotransportadores sodio-fósforo de membrana luminal 2a y 2c (NPT2a y NPT2c), y las acciones de la PTH conducen a la internalización y la degradación de NPT2a y NPT2c, lo que disminuye la reabsorción de fósforo.

Acciones óseas

La PTH actúa de forma directa en los osteoblastos e indirectamente en los osteoclastos, para aumentar su número y actividad, incrementando así el recambio óseo y la liberación de calcio almacenado. Por lo tanto, la PTH aumenta el tamaño del conjunto de precursores de osteoblasto, intensifica la actividad formadora de hueso de los osteoblastos maduros y estimula los osteoblastos para liberar citocinas, como el factor estimulante de colonias 1 y el ligando del receptor del activador del factor nuclear κB (NF-κB) (RANKL), que estimulan la formación de osteoclastos nuevos y activan los osteoclastos maduros. La PTH también inhibe la producción de osteoprotegerina, que es un receptor señuelo que se une al RANKL y, por tanto, inhibe el desarrollo de los osteoblastos. El resultado neto de las elevaciones persistentes de PTH es un aumento de la actividad de los osteoclastos más que de la de los osteoblastos, liberando así las reservas de calcio del hueso al líquido extracelular (v. fig. 227-1).

Acciones intestinales

El calcio se absorbe en todo el intestino por vías paracelulares pasivas y vías transcelulares activas. La PTH ejerce acciones indirectas en la absorción intestinal de calcio mediante aumento de la concentración de $1,25(OH)_2D$ circulante (v. fig. 227-1). El aumento de las concentraciones de $1,25(OH)_2D$ facilita una mayor entrada de calcio en la célula desde la luz, facilitando así el transporte transcelular de calcio.

HIPERCALCEMIA

DEFINICIÓN

La hipercalcemia se define como una concentración sérica de calcio más de 2 desviaciones estándar superior a la media normal, lo que supone, por lo general, un calcio total sérico por encima de 10,5 mg/dl (2,62 mmol/l) y un calcio iónico sérico por encima de 5,25 mg/dl (1,31 mmol/l). No existe un sistema formal de graduación que defina la gravedad de la hipercalcemia, pero generalmente se consideran hipercalcemia leve, moderada y grave las concentraciones de calcio sérico total inferiores a 12 mg/dl (3 mmol/l), entre 12 y 14 mg/dl (3 a 3,5 mmol/l), y superiores a 14 mg/dl (3,50 mmol/l), respectivamente.

EPIDEMIOLOGÍA

Se ha informado de que la prevalencia de la hipercalcemia es del 1 al 2% en la población general y de alrededor del 2 al 5% en los pacientes hospitalizados.

BIOPATOLOGÍA

La hipercalcemia obedece a tres mecanismos: aumento de resorción ósea, aumento de absorción digestiva de calcio y disminución de excreción renal de calcio (v. fig. 227-1). Por ejemplo, las metástasis óseas líticas aumentan la resorción ósea; los diuréticos tiacídicos disminuyen la excreción de calcio, y el exceso de PTH, de manera directa o indirecta, incrementa la producción de $1,25(OH)_2D$, y estimula la resorción ósea y la absorción de calcio en el intestino y en los túbulos renales. Las causas de la hipercalcemia pueden clasificarse en función de si las concentraciones séricas de PTH son elevadas (es decir, hiperparatiroidismo primario o terciario debido a tumores paratiroideos) o reducidas (es decir, no debido a tumores paratiroideos, sino a una producción excesiva de PTHrP por metástasis óseas líticas, mieloma múltiple, fármacos o un punto de ajuste alterado en el receptor sensible al calcio[4]; v. e-fig. 227-1). En comparación, en el hiperparatiroidismo secundario, los niveles de PTH aumentan en respuesta a un nivel bajo de calcio sérico (normalmente debido a una insuficiencia renal crónica o a una deficiencia de vitamina D) y, por definición, el paciente no puede tener hipercalcemia.

TABLA 227-2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA HIPERCALCEMIA

Renales
Cálculos (nefrolitiasis) y nefrocalcinosis, poliuria, polidipsia
Musculoesqueléticas
Dolor óseo, osteopenia, fractura, debilidad muscular, especialmente miopatía proximal
Digestivas
Náuseas, vómitos, anorexia, estreñimiento, úlceras pépticas y pancreatitis
Neurológicas
Cansancio, letargo, falta de concentración, somnolencia, depresión, confusión, coma
Cardíacas
Bradicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado, arritmias, intervalo QT corto

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los países desarrollados, la presentación clínica de la hipercalcemia suele ser una anomalía bioquímica asintomática detectada durante un cribado rutinario. Sin embargo, también puede presentarse como una emergencia médica potencialmente mortal, especialmente en los países en desarrollo y en pacientes con cáncer (cap. 164). En general, la presencia o ausencia de síntomas se correlaciona con la gravedad de la hipercalcemia. Los síntomas no suelen desarrollarse cuando el calcio sérico es inferior a 12 mg/dl (3 mmol/l) y se presentan casi invariablemente cuando la hipercalcemia supera los 14 mg/dl (3,5 mmol/l). Sin embargo, existe una variabilidad considerable, en parte dependiente de la rapidez de aparición de la hipercalcemia de leve a moderada. Los signos y síntomas de la hipercalcemia (tabla 227-2) son similares, independientemente de la etiología. Las manifestaciones clínicas pueden afectar a los sistemas renal, musculoesquelético, gastrointestinal, neurológico y cardíaco, y muchas de ellas se han denominado «gemidos, quejidos, dolores y piedras».

DIAGNÓSTICO

Las investigaciones deben dirigirse a confirmar la presencia de hipercalcemia y a establecer la causa (fig. 227-2). La hipercalcemia puede estar causada por una serie de afecciones (tabla 227-3), y es clave una cuidadosa evaluación inicial (tabla 227-4). El hiperparatiroidismo primario y la neoplasia, que son las causas más frecuentes,[5] representan más del 90% de los pacientes con hipercalcemia. Una anamnesis y una exploración clínica minuciosas ayudan, por lo general, a distinguir entre estos dos diagnósticos. En el hiperparatiroidismo primario, la hipercalcemia suele ser menor de 12 mg/dl (3 mmol/l) y asintomática, y está presente durante meses o años. Si se observan síntomas, como la nefrolitiasis (cap. 111), entonces la hipercalcemia suele haber estado presente durante al menos varios meses. Sin embargo, los pacientes con cáncer suelen estar muy enfermos, a menudo con síntomas neurológicos; la hipercalcemia es mayor de 12 mg/dl (3 mmol/l), y el cáncer (p. ej., pulmón, mama o mieloma) suele dar lugar a manifestaciones evidentes. Si la causa son metástasis óseas o insuficiencia renal crónica, el nivel de fosfato sérico suele estar elevado, mientras que es normal o bajo cuando el nivel de PTH está elevado. La hipercalcemia por otras causas suele sugerirse mediante una anamnesis cuidadosa (p. ej., en caso de ingestión de vitamina D, fármacos, enfermedad renal) y una exploración física (p. ej., en caso de tirotoxicosis, enfermedad suprarrenal, enfermedades granulomatosas). Sin embargo, las investigaciones de laboratorio apropiadas (v. tabla 227-4 y fig. 227-2) son esenciales para establecer el diagnóstico.[6]

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hipercalcemia depende de su grado y de la presencia de síntomas. Los pacientes asintomáticos con hipercalcemia leve no suelen necesitar tratamiento urgente, los pacientes con hipercalcemia grave requieren tratamiento independientemente de los síntomas y los pacientes con hipercalcemia moderada requieren tratamiento urgente si son sintomáticos.

Antes de instaurar un tratamiento, siempre es importante tener en cuenta las causas subyacentes (v. tabla 227-3) e iniciar investigaciones (v. tabla 227-4). Además, deben suspenderse fármacos como las tiacidas y los compuestos de vitamina D, que provocan hipercalcemia, y restringirse la ingesta de calcio en la dieta.

Hipercalcemia sintomática

La deshidratación debida a los síntomas hipercalcémicos (p. ej., anorexia, náuseas, vómitos y poliuria por concentración urinaria defectuosa) es muy común, por lo que el tratamiento agudo de la hipercalcemia sintomática implica hidratación y diuresis cálcica, así como medidas específicas con fármacos para reducir el nivel de calcio sérico. La solución salina, que aumenta la excreción urinaria de calcio al incrementar la filtración glomerular y reducir la reabsorción tubular renal proximal y distal de calcio y sodio, se administra según sea necesario (5-10 l de cloruro sódico al 0,9% durante un período de 24 a 48 h). Esta hidratación salina enérgica, que puede reducir el calcio

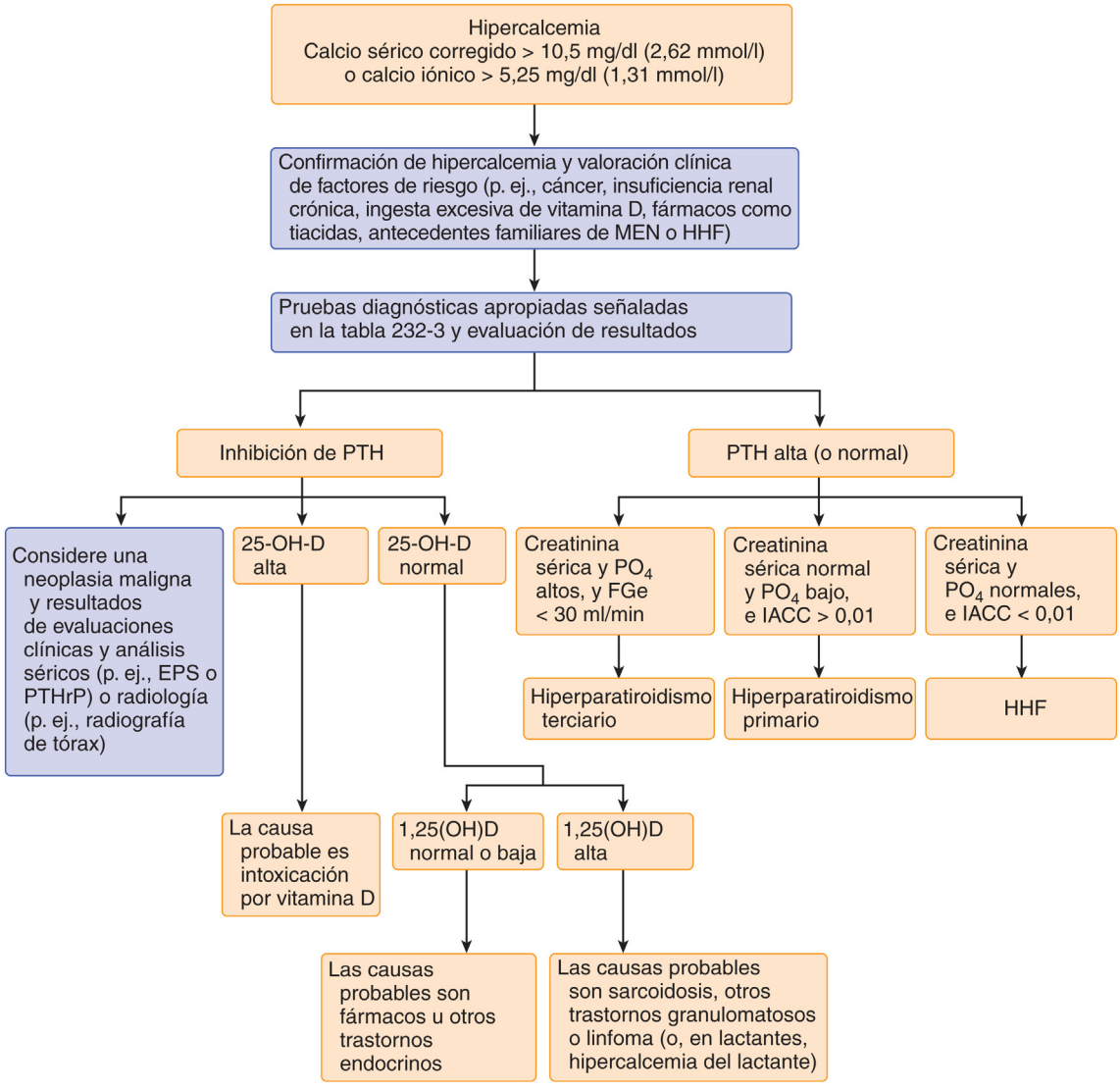

FIGURA 227-2. Enfoque clínico de la investigación de las causas de hipercalcemia. EPS, electroforesis de proteínas séricas; FGe, filtración glomerular estimada; HHF, hipercalcemia hipocalciúrica familiar; IACC, índice de aclaramiento urinario calcio-creatinina en 24 h; MEN, neoplasia endocrina múltiple; $1,25(OH)_2D$, 1,25-dihidroxivitamina D; 25-OH-D, 25-hidroxivitamina D; PTH, hormona paratiroidea; PTHrP, péptido relacionado con la hormona paratiroidea.

sérico de 1 a 3 mg/dl (0,25-0,75 mmol/l), puede tener que combinarse con un diurético de asa (p. ej., furosemida, de 10 a 20 mg) según sea necesario para evitar o controlar las complicaciones debidas a la sobrecarga de volumen, especialmente en pacientes de edad avanzada, y en pacientes que tengan una función cardiovascular y renal deteriorada. La furosemida debe utilizarse con cuidado para evitar exacerbar la depleción de volumen, empeorando así la hipercalcemia. La diuresis salina puede provocar hipopotasemia, hipomagnesemia y desequilibrio electrolítico, por lo que estos parámetros deben vigilarse y corregirse según sea necesario.

Si la diuresis salina no tiene éxito, sobre todo si la hipercalcemia es muy grave, serán necesarios fármacos más específicos. Los fármacos de elección son el ácido zoledrónico (4 mg en una única infusión intravenosa) o el pamidronato (15-60 mg, según la concentración sérica de calcio, en una única infusión intravenosa o en dosis divididas, según la función renal y las respuestas, a lo largo de 2 a 4 días; un máximo de 90 mg por ciclo de tratamiento). Sin embargo, estos agentes no deben utilizarse si la hipercalcemia se debe a un hiperparatiroidismo primario o terciario; lo ideal sería derivar a estos pacientes para la extirpación quirúrgica de sus tumores paratiroideos. El tratamiento con glucocorticoides (p. ej., hidrocortisona, 120 mg/día repartidos en tres dosis, en adultos) es especialmente efectivo si la hipercalcemia es mediada por las acciones de $1,25(OH)_2D$, por ejemplo, enfermedades granulomatosas, linfoma o mieloma. Si estos tratamientos no son efectivos, o si el paciente presenta insuficiencia renal, a veces es apropiada la diálisis con solución de diálisis con escaso o nulo contenido de calcio. Una vez finalizado el tratamiento agudo de la hipercalcemia, debe emprenderse el tratamiento adecuado de la causa subyacente.

CAUSAS ESPECÍFICAS DE HIPERCALCEMIA

HIPERPARATIROIDISMO

DEFINICIÓN

El hiperparatiroidismo, que se caracteriza por concentraciones elevadas de PTH inmunorreactiva en suero, puede clasificarse como primario, secundario o terciario. El hiperparatiroidismo primario y terciario se asocian esencialmente siempre a hipercalcemia (v. tabla 227-3). En comparación, el hiperparatiroidismo secundario, que es una respuesta fisiológica a la hipocalcemia, por definición no está asociado a la hipercalcemia; puede resolverse cuando se corrige la hipocalcemia, o puede progresar a hiperparatiroidismo terciario, que suele surgir en asociación con la insuficiencia renal crónica (v. más adelante).

Una forma normocalcémica de hiperparatiroidismo primario se caracteriza por una concentración normal de calcio sérico en asociación con un nivel elevado de PTH intacta al menos en dos ocasiones consecutivas a lo largo de 3 a 6 meses en ausencia de cualquier causa de hiperparatiroidismo secundario.[7] Según los informes, la prevalencia del hiperparatiroidismo normocalcémico es inferior al 0,2% entre las personas que se someten a una evaluación de la densidad mineral ósea. El nivel de calcio sérico puede permanecer normal o, en ocasiones, esta afección puede ser el preludio del desarrollo de un hiperparatiroidismo primario.

El hiperparatiroidismo primario suele presentarse como una endocrinopatía no sindrómica aislada y, con menos frecuencia, como parte de trastornos sindrómicos complejos, como la neoplasia endocrina múltiple (MEN; cap. 212) y el hiperparatiroidismo con tumores mandibulares. Las formas sindrómicas y no sindrómicas del hiperparatiroidismo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 227-3 CAUSAS DE HIPERCALCEMIA

CONCENTRACIONES ELEVADAS DE HORMONA PARATIROIDEA
Hiperparatiroidismo primario* (adenoma, hiperplasia o carcinoma): no familiar o familiar, por ejemplo, MEN1, MEN2, HPT-TM, HPAF
Hiperparatiroidismo terciario (hiperplasia o adenoma en insuficiencia renal crónica)
CONCENTRACIONES BAJAS DE HORMONA PARATIROIDEA
Tumores malignos*
Primarios
• Péptido relacionado con hormona paratiroidea (PTHrP): carcinoma de pulmón, esófago, células renales, ovario y vejiga urinaria
• Exceso de producción de $1,25(OH)_2D$ (linfoma)
Secundarios
• Metástasis óseas líticas* (mieloma múltiple* y cáncer de mama*)
• Otra localización, factores ectópicos (p. ej., citocinas)
Exceso de vitamina D
Efecto secundario de vitamina D por compuesto de vitamina D original, 25(OH) vitamina D_3 o $1,25(OH)_2$ vitamina D_3 en preparados vitamínicos, aceite de hígado de bacalao, hierbas medicinales
Producción endógena de $1,25(OH)_2$ vitamina D_3, síndrome de Williams
Producción endógena de $1,25(OH)_2$ vitamina D_3, por ejemplo, trastornos granulomatosos (sarcoidosis, VIH, TB, histoplasmosis, coccidioidomicosis, lepra), linfoma e hipercalcemia del lactante
Fármacos
Diuréticos tiacídicos
Litio
Nutrición parenteral total
Estrógenos/antiestrógenos, testosterona
Síndrome de leche y alcalinos
Vitamina A (toxicidad)
Aluminio (intoxicación en insuficiencia renal crónica)
Aminofilina
Trastornos endocrinos extraparatiroideos
Hipertiroidismo
Feocromocitoma
Insuficiencia suprarrenal aguda
Tumor productor de hormona de polipéptido intestinal vasoactivo (VIPoma)
Inmovilización
CONCENTRACIONES INAPROPIADAS DE HORMONA PARATIROIDEA POR ALTERACIÓN DEL PUNTO DE AJUSTE
Hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar (HBF o HHF) de tipos 1-3

*Causas más frecuentes.
HPAF, hiperparatiroidismo aislado familiar; HPT-TM, hiperparatiroidismo con tumores mandibulares; MEN, neoplasia endocrina múltiple; TB, tuberculosis; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 227-4 INVESTIGACIONES INICIALES PARA LA HIPERCALCEMIA

SANGRE
Dos o tres determinaciones de calcio, fósforo, albúmina, urea y electrólitos, creatinina, fosfatasa alcalina en suero y pruebas funcionales hepáticas
Hormona paratiroidea
Hemograma completo
Electroforesis de proteínas en tira reactiva, electroforesis de proteínas séricas o inmunofijación
25-OH-D_3 y si está indicado, $1,25(OH)_2D_3$
Pruebas funcionales tiroideas
Magnesio
Péptido relacionado con la hormona paratiroidea (si hay sospecha de cáncer)
ORINA
Dos o tres determinaciones de calcio urinario y de aclaramiento de creatinina en 24 h, e índices de aclaramiento
Estudios de imagen
Radiografía de tórax
Radiografía de las manos
Ecografía renal

primario también pueden presentarse como trastornos hereditarios (es decir, familiares) o como enfermedades no familiares (es decir, esporádicas).

Hiperparatiroidismo primario

EPIDEMIOLOGÍA

El hiperparatiroidismo primario, que afecta a 3 de cada 1.000 adultos, es una de las dos causas más frecuentes de hipercalcemia y se debe a una secreción excesiva de PTH por un adenoma paratiroideo, una hiperplasia paratiroidea o, raramente, un carcinoma paratiroideo.[8] Los estudios han calculado que la prevalencia global de tumores paratiroideos es de 4 millones. El hiperparatiroidismo primario es habitualmente una endocrinopatía aislada no sindrómica, que aparece entre los 40 y los 65 años, y es tres veces más frecuente en las mujeres que en los hombres.

BIOPATOLOGÍA

El 80% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario tienen un adenoma paratiroideo solitario, y el 15-20% de los pacientes presentan una hiperplasia de las cuatro glándulas paratiroides. Menos del 0,5% de los casos de hiperparatiroidismo primario se relacionan con carcinoma paratiroideo. Se desconocen las causas subyacentes del hiperparatiroidismo primario. Sin embargo, más del 10% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario clínicamente no familiar que se presenta antes de los 45 años tienen una mutación de la línea germinal en 1 de 12 genes, incluidos los de la MEN1 *(MEN1),* el ciclo de división celular 73 *(CDC73)* y el receptor sensible al calcio *(CaSR).* Además, los estudios de los adenomas paratiroideos esporádicos no familiares han mostrado que el 35-50% de ellos presentan mutaciones somáticas del gen *MEN1;* el 15%, sobreexpresión de ciclina D1, y más del 85%, una anomalía en la vía Wnt/β-catenina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo primario presentan una hipercalcemia leve y asintomática, detectada por casualidad en el momento del cribado bioquímico por otros motivos. Sin embargo, casi el 50% de estos pacientes pueden presentar síntomas neuromusculares sutiles, como fatiga y debilidad, que solo se manifiestan retrospectivamente tras una paratiroidectomía exitosa.

La hipercalcemia sintomática (v. tabla 227-2) afecta predominantemente a los sistemas esquelético,[9] renal y gastrointestinal. Gracias al diagnóstico precoz, los cambios esqueléticos clásicos de la osteítis fibrosa quística debidos a la reabsorción subperióstica de las falanges distales, el adelgazamiento de las clavículas distales, el aspecto de sal y pimienta del cráneo, los quistes óseos y los tumores marrones de los huesos largos se identifican ahora en menos del 5% de los pacientes. Sin embargo, la osteopenia, evaluada por la densidad mineral ósea, se produce en el 25% de los pacientes, principalmente del hueso cortical (p. ej., tercio distal del antebrazo) más que del hueso esponjoso (p. ej., columna lumbar). Los huesos de la cadera, con una proporción parecida de hueso cortical y esponjoso, registran una disminución moderada de la densidad mineral ósea. En general, el riesgo de fractura ósea en pacientes con hiperparatiroidismo primario leve es parecido al de controles sanos equiparables. La litiasis renal (nefrolitiasis [cap. 111] y nefrocalcinosis) se produce en el 20% de los pacientes, la hipercalciuria se da en el 30% de los pacientes y también puede producirse una insuficiencia renal. Las manifestaciones gastrointestinales incluyen úlceras pépticas (cap. 125) y pancreatitis (cap. 130).

DIAGNÓSTICO

En presencia de hipercalcemia, el hallazgo de una concentración elevada de PTH circulante mediante un ensayo inmunorradiométrico o inmunoquimioluminométrico establece el diagnóstico. La PTH está elevada aproximadamente en el 90% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario, que presentan invariablemente hipercalcemia (v. fig. 227-2).[10] Los únicos otros trastornos hipercalcémicos en los que la PTH puede elevarse ocasionalmente son la hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar, la inmovilización, o el uso de litio o tiacida (v. tabla 227-3). Un historial cuidadoso y el abandono del consumo de los fármacos ayudan a excluir estas posibilidades.

Aproximadamente un tercio de los pacientes con hiperparatiroidismo primario tienen un nivel bajo de fosfato sérico (v. fig. 227-2), que por lo demás se encuentra en el rango inferior de la normalidad. Además, algunos pacientes presentan un ligero aumento de la concentración sérica de cloruro y una disminución concomitante de la concentración de bicarbonato. La actividad sérica de la fosfatasa alcalina puede estar elevada en algunos pacientes y el 30% de ellos tienen una excreción urinaria de calcio alta. La concentración de $1,25(OH)_2D$ circulante está elevada en algunos pacientes con hiperparatiroidismo primario, aunque el hallazgo no tiene valor diagnóstico por estar igualmente elevada en otros trastornos hipercalcémicos, como la sarcoidosis y los linfomas (v. fig. 227-2). La concentración sérica de 25-OH-D es normal. La exploración densitométrica puede detectar cambios esqueléticos tempranos y es útil para decidir si lo más adecuado es un tratamiento conservador en lugar de quirúrgico (tabla 227-5).

La localización preoperatoria para definir las localizaciones de los tumores paratiroideos incluye ecografía,[11] tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) y gammagrafía con tecnecio 99m-sestamibi. La gammagrafía con sestamibi y TC (p. ej., la tomografía computarizada por emisión monofotónica [SPECT]) es la prueba preferida para obtener una imagen tridimensional con resolución anatómica,[12] pero la incidencia apreciable de falsos positivos con cada uno de los procedimientos de localización no invasivos hace que sea preferible una confirmación mediante dos métodos. Las pruebas de localización invasivas (arteriografía y toma de muestras venosas selectivas para la PTH en las venas que drenan la región tiroidea) requieren mucho tiempo, son caras, difíciles y dependen de la habilidad del radiólogo, por lo que en general deben reservarse para pacientes que hayan tenido una cirugía de cuello previa sin éxito.

TABLA 227-5 RESUMEN DE LAS DIRECTRICES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Se recomienda tratamiento quirúrgico* si el paciente cumple alguno de los criterios siguientes:

- Cualquier complicación de hiperparatiroidismo primario (p. ej., nefrolitiasis, nefrocalcinosis o erosiones óseas de osteítis fibrosa quística)
- Un episodio de hipercalcemia potencialmente mortal
- Calcio sérico > 1 mg/dl (0,25 mmol/l) por encima del límite normal
- Hipercalciuria marcada (> 400 mg/24 h [> 10 mmol/24 h] en los hombres y > 300 mg/24 h [> 7,5 mmol/24 h] en las mujeres), y un mayor riesgo de nefrolitiasis según el análisis bioquímico de riesgo de cálculos
- Reducción considerable del aclaramiento de creatinina (es decir, < 60 ml/min)
- Disminución de la densidad mineral ósea (es decir, puntuación T < –2,5 en la columna lumbar, la cadera total, el cuello femoral o el tercio distal del radio o fractura vertebral previa)
- Edad < 50 años

*El tratamiento quirúrgico está indicado también si no es posible la supervisión médica o si el paciente la rechaza.

Adaptado de Bilezikian JP, Silverberg SJ, Bandeira F, et al. Management of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022;37:2391-2403.

TRATAMIENTO

La evolución natural del hiperparatiroidismo primario en la mayoría de los casos es de progresión lenta o nula. Por ejemplo, solo el 25% de los pacientes asintomáticos tienen una enfermedad progresiva, que se manifiesta habitualmente por disminución de la densidad mineral ósea en un período de 10 años. Para los pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático, la vigilancia activa es tan buena como la paratiroidectomía,[A1] e incluso los pacientes ligeramente sintomáticos que no se someten a cirugía parecen evolucionar igual de bien con un tratamiento médico durante una década.[A2]

Paratiroidectomía

La paratiroidectomía se recomienda en pacientes más que mínimamente sintomáticos y en pacientes que presenten complicaciones esqueléticas y renales (v. tabla 227-5). La paratiroidectomía es un procedimiento seguro, generalmente realizado con anestesia local, que consigue una curación bioquímica aproximadamente en el 98% de los pacientes,[13] si lo realiza un cirujano experimentado. Una paratiroidectomía exitosa conlleva un aumento de la densidad mineral ósea en un período de 6 a 12 meses; esta mejora continúa hasta 10 años y en los adultos mayores se asocia a un menor riesgo de fracturas.[14] Las complicaciones de la cirugía de paratiroidectomía son lesión del nervio laríngeo recurrente e hipoparatiroidismo permanente. La ablación térmica, que es una opción en pacientes que no son buenos candidatos para la anestesia y la cirugía abierta, tiene una tasa de curación de alrededor del 90%.[15]

Espera vigilante

Los pacientes que no se someten a una paratiroidectomía (p. ej., los pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático) deben ser controlados con la medición anual del nivel de calcio sérico, el nivel de PTH y el nivel de 25-OH-D; la medición formal del aclaramiento de creatinina (en lugar de una filtración glomerular estimada [FGe]); la excreción urinaria de calcio en 24 h, y la densidad mineral ósea. Los pacientes también deben someterse a una radiografía de la columna vertebral si han perdido altura o tienen dolor de espalda. Si se sospecha una nefrolitiasis, deben obtenerse imágenes abdominales (p. ej., ultrasonografía, radiografía o tomografía computarizada). Además, los pacientes con hiperparatiroidismo primario también deben evitar la deshidratación y caminar de forma habitual. Cualquier deficiencia de vitamina D debe corregirse cautelosamente con suplementos orales de vitamina D destinados a mantener la 25-OH-D sérica por encima de 50 nmol/l. La ingesta dietética de calcio debe ser normal. Deben evitarse los diuréticos tiacídicos y los remedios a base de hierbas y tónicos que puedan contener vitamina D o vitamina A.

Tratamiento médico

Los objetivos de la terapia médica son minimizar la pérdida de densidad mineral ósea y, secundariamente, normalizar los niveles de calcio sérico y PTH. Los medicamentos deben elegirse en función de los objetivos del tratamiento. Por ejemplo, el tratamiento con bisfosfonatos debe elegirse si el objetivo es aumentar la densidad mineral ósea, y el cinacalcet si el objetivo es reducir las concentraciones séricas de calcio. El uso combinado de cinacalcet y alendronato puede normalizar la hipercalcemia y mejorar la densidad mineral ósea en pacientes con hiperparatiroidismo primario.

El cinacalcet (inicialmente 30 mg dos veces al día; máximo 90 mg cuatro veces al día, ajustado cada 2-4 semanas según la respuesta) puede reducir las concentraciones séricas de calcio hasta valores normales con un tratamiento a largo plazo, con reducciones modestas de los niveles de PTH y sin efectos adversos importantes en pacientes con hiperparatiroidismo primario. Sin embargo, la densidad mineral ósea en los pacientes tratados permanece inalterada a pesar de la reducción de los marcadores bioquímicos de resorción y formación ósea. Está aprobado el uso de cinacalcet en adultos (es decir, mayores de 18 años) con hipercalcemia grave por hiperparatiroidismo primario a los que no puede realizarse paratiroidectomía, o con hipercalcemia por carcinoma paratiroideo inoperable o en diálisis con hiperparatiroidismo secundario descontrolado.

Los bisfosfonatos (p. ej., alendronato 10 mg diarios por vía oral; v. tabla 225-2) inhiben la resorción ósea y mejoran la densidad mineral ósea en la columna lumbar, pero no alteran las concentraciones séricas de calcio o PTH. Una dosis diaria alta de colecalciferol (70 mg o 2.800 U) puede bajar también la PTH y mejorar la densidad ósea si se administra 6 meses antes y después de la paratiroidectomía. Sin embargo, estos efectos no son duraderos. El denosumab (un inhibidor del RANKL que se administra en forma de 60 mg una vez cada 6 meses mediante inyecciones subcutáneas) es una alternativa para mejorar la densidad mineral ósea en pacientes osteoporóticos con hiperparatiroidismo primario. Los estrógenos aumentan la densidad ósea en las mujeres posmenopáusicas con hiperparatiroidismo primario, pero solo tienen pequeños efectos sobre las concentraciones de calcio sérico y PTH, y solo se recomiendan cuando otros fármacos están contraindicados, no están disponibles o son inasequibles.

Hiperparatiroidismo primario familiar

El hiperparatiroidismo primario es mayoritariamente un trastorno no familiar (esporádico). Sin embargo, aproximadamente el 10% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario presentan una forma hereditaria que puede formar parte de los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN; cap. 212) 1, MEN2, MEN3 y MEN4 o del síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular. Además, el hiperparatiroidismo primario hereditario puede desarrollarse como una endocrinopatía solitaria, lo que se denomina hiperparatiroidismo familiar aislado. Los pacientes con estas formas familiares de hiperparatiroidismo primario, incluidos los síndromes MEN, tienen una edad de aparición más temprana (20-25 años frente a 55 años) y una proporción hombre:mujer igual (1:1 frente a 1:3). Se ha descrito hiperparatiroidismo familiar aislado en varios linajes, algunos de los cuales albergan mutaciones de los genes *MEN1, CDC73, GCM2* o *CaSR* (v. tabla 227-1 y e-fig. 227-1). Los síndromes familiares asociados a MEN1, MEN2, MEN3 y MEN4 se analizan con detalle en el capítulo 212.

El síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular es un trastorno autosómico dominante caracterizado por la aparición de tumores paratiroideos, que pueden ser carcinomas aproximadamente en el 15% de los pacientes, y fibromas osificantes, que suelen afectar al maxilar o la mandíbula. Además, algunos pacientes pueden presentar también tumores de Wilms, quistes renales, hamartomas renales, adenomas corticales renales, carcinomas renales papilares, tumores uterinos que pueden ser malignos, adenocarcinomas pancreáticos, tumores de células germinales mixtos testiculares, con un componente principal de seminoma, y adenomas tiroideos de células de Hürthle. Las mutaciones del gen *CDC73,* situado en el cromosoma 1q31.2 y que codifica una proteína de 531 aminoácidos, la parafibromina, causan el síndrome.

Los síndromes MEN se asocian a múltiples tumores paratiroideos, en lugar de los adenomas paratiroideos solitarios que suelen encontrarse en la forma esporádica, y el síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular se asocia a carcinoma paratiroideo en el 15% de los pacientes. La paratiroidectomía mínimamente invasiva es un enfoque inadecuado en los pacientes con MEN debido a la enfermedad multiglandular, y es probable que los pacientes con síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular requieran una cirugía temprana debido a su mayor riesgo de carcinoma paratiroideo.

Hiperparatiroidismo urémico

BIOPATOLOGÍA

Los niveles séricos de PTH aumentan en respuesta a la hipocalcemia, independientemente de la causa, pero este hiperparatiroidismo secundario suele resolverse con el tratamiento de la causa subyacente (tabla 227-6). En la insuficiencia renal crónica (cap. 116), sin embargo, el hiperparatiroidismo secundario puede persistir durante más tiempo,[16] y finalmente las células paratiroideas pueden volverse autónomas y secretar una cantidad excesiva de PTH a pesar de la normocalcemia e incluso de la hipercalcemia. Este estado, denominado hiperparatiroidismo terciario (v. tabla 227-2),[17] resulta cuando la hiperplasia secundaria precoz, presumiblemente policlonal, evoluciona hacia tumores monoclonales. Las elevaciones de los niveles de fosfato en sangre asociadas a la insuficiencia renal crónica (cap. 116), independientemente del calcitriol y del calcio, provocan un aumento de la producción de PTH y una hiperplasia nodular de las glándulas paratiroides, lo que favorece la resistencia de estas al calcitriol y al calcio. Los procesos que conducen al hiperparatiroidismo terciario no se conocen del todo, pero parece que implican a genes distintos de los implicados en las formas esporádicas y familiares del hiperparatiroidismo primario.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En la insuficiencia renal crónica (cap. 116), la retención de fosfato y la disminución de la producción de $1,25(OH)_2D$ provocan hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario. Esta combinación de anomalías bioquímicas da lugar a la osteodistrofia renal, que es una enfermedad ósea grave que muestra características combinadas de hiperparatiroidismo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 227-6 CAUSAS DE HIPOCALCEMIA

CONCENTRACIONES BAJAS DE HORMONA PARATIROIDEA (HIPOPARATIROIDISMO)
Agenesia paratiroidea
Aislada o parte de anomalía del desarrollo compleja (p. ej., síndrome de DiGeorge)
Destrucción paratiroidea
Tratamiento quirúrgico*
Radiación
Infiltración por metástasis o enfermedad sistémica (p. ej., hemocromatosis, amiloidosis, sarcoidosis, enfermedad de Wilson, talasemia)
Autoinmunitaria
Aislada
Poliglandular (tipo 1)
Hipofunción paratiroidea (es decir, secreción de hormona paratiroidea)
Defectos en los genes de la hormona paratiroidea
Hipomagnesemia*
Hipocalcemia neonatal (puede asociarse a hipercalcemia materna)
Enfermedad del hueso hambriento (posparatiroidectomía)
Mutaciones del receptor-detector de calcio o Gα11
CONCENTRACIONES ALTAS DE HORMONA PARATIROIDEA (HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO)
Carencia de vitamina D*
Por carencia alimentaria,* malabsorción,* hepatopatía o defectos en el receptor de vitamina D
Producción inadecuada de vitamina D activa ($1,25[OH]_2D$) por insuficiencia renal crónica*
Resistencia a la vitamina D (raquitismo)
Por disfunción tubular renal (síndrome de Fanconi) o defectos en el receptor de vitamina D
Resistencia a la hormona paratiroidea (p. ej., seudohipoparatiroidismo, hipomagnesemia)
Fármacos
Quelantes de calcio (p. ej., transfusiones de sangre con citrato, leche de vaca rica en fósforo)
Inhibidores de la resorción ósea (p. ej., bisfosfonatos, calcitonina, plicamicina)
Metabolismo de vitamina D alterado (fenitoína, ketoconazol)
Foscarnet
Varios
Pancreatitis aguda
Rabdomiólisis aguda
Lisis tumoral masiva
Metástasis osteoblásticas (p. ej., carcinoma de próstata o mama)
Síndrome de shock tóxico
Hiperventilación

*Causas más frecuentes.

y deficiencia de vitamina D, incluidas erosiones óseas y osteomalacia. El diagnóstico se establece por la presencia de un nivel elevado de PTH a pesar de la normocalcemia o la hipercalcemia.

TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en corregir la hipocalcemia y la hiperfosfatemia (cap. 116). El calcitriol (0,5-1,0 µg diarios) aumenta la absorción intestinal tanto del calcio como del fosfato y puede suprimir el desarrollo del hiperparatiroidismo. Sin embargo, el calcitriol no debe administrarse si el nivel de fósforo sérico es superior a 5,5 mg/dl, porque el aumento de la absorción intestinal de fosfato mediada por la vitamina D empeorará la hiperfosfatemia y aumentará el riesgo de calcificación de los tejidos blandos. Se necesita una vigilancia estrecha para evitar la hipercalcemia o hipercalciuria superior a 250 mg/día, nivel que aumenta el riesgo de desarrollar cálculos renales.

Si la restricción dietética no puede mantener el fósforo sérico en o por debajo de 5,5 mg/dl, se suele preferir el sevelamer (comprimidos de 400 a 800 mg, inicialmente 1,2 g/día en dosis divididas), porque reduce la hiperfosfatemia y se asocia a una mortalidad por todas las causas menor que otras opciones.[A3] Cuando el nivel de fósforo sérico es superior a 7 mg/dl, los aglutinantes a base de aluminio (600 mg de solución concentrada de hidróxido de aluminio con cada comida) son eficaces, pero no deben utilizarse durante más de 1 semana para evitar la neurotoxicidad del aluminio.

El tratamiento precoz de la alteración metabólica previene o retrasa el inicio de hiperparatiroidismo secundario grave o de hiperparatiroidismo terciario, que precisan paratiroidectomía.[18] Para los pacientes que padecen insuficiencia renal terminal y están en diálisis, puede utilizarse cinacalcet (inicialmente 30 mg una vez al día, ajustado cada 2-4 semanas según la respuesta hasta un máximo de 180 mg al día), que es el activador alostérico del receptor sensor del calcio, para tratar el hiperparatiroidismo secundario grave. El cinacalcet reducirá las concentraciones de PTH y también puede tener un efecto antiproliferativo, pero la paratiroidectomía subtotal es mejor que el cinacalcet para controlar la hipercalcemia en los receptores de aloinjertos renales (cap. 117).[A4]

CAUSAS ENDOCRINAS DE HIPERCALCEMIA DISTINTAS DEL HIPERPARATIROIDISMO

Entre los trastornos no paratiroideos (v. tabla 227-3) que se asocian a hipercalcemia se incluyen la tirotoxicosis (cap. 207), el feocromocitoma (cap. 209), la enfermedad de Addison (cap. 208), el tumor productor de hormona polipeptídica intestinal vasoactiva (VIPomas; cap. 126), la hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar, la enfermedad de Jansen y el síndrome de Williams.

Tirotoxicosis

La hipercalcemia leve (< 12 mg/dl, o 3 mmol/l) que acompaña con frecuencia a la tirotoxicosis (cap. 207) provoca un aumento del recambio y la resorción óseos. La hipercalcemia, que puede responder rápidamente al tratamiento con bloqueantes β-adrenérgicos, así como más gradualmente a la disminución de la tiroxina sérica durante semanas o meses, suele resolverse cuando se resuelve el hipertiroidismo.

Hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar

La hipercalcemia benigna familiar, también denominada hipercalcemia hipocalciúrica familiar, es un trastorno autosómico dominante caracterizado por hipercalcemia asintomática, presente durante toda la vida, asociada a una excreción urinaria de calcio excesivamente baja (es decir, índice aclaramiento de calcio-aclaramiento de creatinina [ICC] < 0,01) y una concentración circulante de PTH normal en el 80% de los pacientes. También es habitual la presencia de hipermagnesemia. Aunque la mayoría de los pacientes con hipercalcemia hipocalciúrica familiar son asintomáticos, ocasionalmente se ha observado condrocalcinosis y pancreatitis aguda. La hipercalcemia hipocalciúrica familiar es un trastorno genéticamente heterogéneo con tres subtipos (FHH1, FHH2 y FHH3, debidos a mutaciones del receptor sensor del calcio, la subunidad α 11 de la proteína G y la subunidad σ de la proteína adaptadora 2, respectivamente). Los pacientes con hipercalcemia hipocalciúrica familiar han sido diagnosticados erróneamente de hiperparatiroidismo primario, porque el 20% de estos pacientes pueden tener concentraciones plasmáticas de PTH elevadas. Además, el 20% de los pacientes con hipercalcemia hipocalciúrica familiar pueden tener un índice de aclaramiento de creatinina superior a 0,01 y, por lo tanto, ser indistinguibles de los pacientes con hiperparatiroidismo primario. El análisis genético, necesario para distinguir a los pacientes con hipercalcemia hipocalciúrica familiar de los pacientes con hiperparatiroidismo primario, es importante, porque la hipercalcemia en la hipercalcemia hipocalciúrica familiar suele ser benigna y no provoca secuelas (v. tabla 227-2). Además, la paratiroidectomía no corrige la hipercalcemia en la hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Si es sintomática o grave, puede utilizarse cinacalcet (30-60 mg diarios) para corregir la hipercalcemia y mejorar los síntomas.

Hipercalcemia hipocalciúrica autoinmunitaria

Algunos pacientes que presentan las características clínicas de la hipercalcemia hipocalciúrica familiar, pero ninguna de las tres mutaciones causantes puede tener hipercalcemia hipocalciúrica autoinmunitaria. Estos pacientes tienen anticuerpos circulantes contra el dominio extracelular del CaSR, y los autoanticuerpos unidos al CaSR estimulan la liberación de PTH de las células paratiroideas humanas. Así pues, la hipercalcemia hipocalciúrica autoinmunitaria es un trastorno del sensado del calcio extracelular que debe considerarse en pacientes que presentan hipercalcemia hipocalciúrica familiar sin mutaciones conocidas. Las manifestaciones incluyen el hipertiroidismo, el hipotiroidismo o la enfermedad celíaca, pero los pacientes pueden ser asintomáticos si aún no han desarrollado ningún rasgo clínico. Estos pacientes pueden tener múltiples niveles autoinmunitarios de anticuerpos antitiroideos, antigliadina o antiendomisio. Los efectos del tratamiento con glucocorticoides (normalmente prednisolona, inicialmente de 5 a 60 mg/día) han sido variables.

Síndrome de Williams

Este es un trastorno autosómico dominante caracterizado por estenosis aórtica supravalvular, aspecto facial «élfico», retraso psicomotor e hipercalcemia del lactante. La anomalía subyacente que causa la hipercalcemia, que afecta a entre el 5 y el 50% de los pacientes, sigue siendo desconocida, pero se ha implicado un metabolismo anormal de la $1,25(OH)_2D_3$ y una menor producción de calcitonina. La hemicigosidad para una microdeleción del cromosoma 7q11.23, que afecta a los genes *ELASTIN* y *LIMKINASE*, puede explicar las características cardiovasculares y neurológicas respectivas. El tratamiento es el mismo que para la hipercalcemia.

Tumores malignos

La hipercalcemia puede producirse en un 20-30% de los pacientes con una neoplasia maligna, generalmente debido a un aumento de la resorción ósea, que puede deberse directamente a las metástasis esqueléticas o indirectamente a la producción tumoral de un factor humoral que estimula la resorción ósea osteoclástica (cap. 164).[19] Los cánceres que suelen metastatizar para producir lesiones óseas líticas son el cáncer de mama (cap. 183), los linfomas (caps. 171 y 172) o el mieloma múltiple (cap. 173; v. tabla 227-3).[20] La osteólisis asociada, mediada por atracción y activación de osteo-

clastos, implica a las citocinas. Los cánceres que suelen asociarse a la hipercalcemia humoral maligna son los carcinomas escamosos de pulmón (cap. 177), esófago (cap. 178), cuello uterino (cap. 184), vulva (cap. 184), piel (cap. 188), cabeza o cuello (cap. 176), pero también pueden darse otros tipos de riñón (cap. 182), vejiga, ovario y mama (cap. 183).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La hipercalcemia humoral de malignidad representa hasta el 80% de los pacientes con hipercalcemia asociada a malignidad. El factor más común que causa la hipercalcemia humoral de la neoplasia es la PTHrP, que puede medirse en el suero mediante inmunoensayo. Sin embargo, estos análisis son relativamente insensibles y la incapacidad para detectar la PTHrP sérica no descarta el diagnóstico. Los pacientes con hipercalcemia humoral de malignidad suelen presentar hipercalcemia asociada a niveles séricos de PTH más bajos o indetectables, hipercalcemia marcada y un nivel plasmático reducido de $1,25(OH)_2D$. Cuando las metástasis óseas son la causa directa de la hipercalcemia, el nivel de fosfato sérico suele ser elevado.

TRATAMIENTO

La terapia de la hipercalcemia humoral de origen maligno tiene como objetivo: 1) reducir la carga tumoral mediante cirugía, radioterapia o quimioterapia; 2) reducir la resorción ósea osteoclástica mediante el uso de denosumab[A5] (120 mg por vía subcutánea en las semanas 1, 2 y 3, y luego cada 4 semanas) más zoledronato[A6] (dosis típica de 4 mg, ajustada mediante consulta a expertos en función de la función renal, administrada por vía intravenosa durante 15-30 min; puede repetirse la dosis una vez 7 días o más después) o calcitonina (4-8 unidades/kg por vía intramuscular o subcutánea cada 12 h durante 2-3 días), y 3) aumento del aclaramiento renal de calcio mediante una diuresis salina.[21]

Para los pacientes con metástasis óseas, el tratamiento del tumor subyacente es fundamental.[22] La diuresis salina (v. «Hipercalcemia sintomática» en «Tratamiento») puede ser útil.

Trastornos granulomatosos

Los trastornos granulomatosos que se asocian a hipercalcemia (v. tabla 227-3) se asocian invariablemente a concentraciones circulantes elevadas de $1,25(OH)_2D$ debido a la síntesis extrarrenal. La sarcoidosis (cap. 83) es el trastorno granulomatoso que con más frecuencia se relaciona con la hipercalcemia; el 10% de los pacientes con sarcoidosis padecen hipercalcemia, y alrededor de la mitad, hipercalciuria. El aumento de la actividad de la enzima conversora de la angiotensina ayuda a confirmar el diagnóstico.

TRATAMIENTO

Los glucocorticoides (p. ej., 40-60 mg diarios de prednisolona) disminuyen la producción de $1,25(OH)_2D$ y restablecen la concentración de calcio a la normalidad al reducir la absorción intestinal de calcio. Una vez alcanzada la normocalcemia, la dosificación crónica es muy variable en función de lo que se necesite para mantener la normocalcemia. Si no se alcanzan concentraciones normales de calcio sérico en un plazo de 10 días tras el tratamiento con glucocorticoides, ello sugiere la coexistencia de otra causa de la hipercalcemia, como el hiperparatiroidismo primario o una neoplasia maligna.

Fármacos

Varios fármacos (v. tabla 227-3) pueden provocar hipercalcemia por diferentes mecanismos. Los que contienen vitamina A y D se utilizan con frecuencia y a menudo se asocian a hipercalcemia. Los diuréticos tiacídicos se asocian a menudo con hipercalcemia debido a una mayor reabsorción de calcio en el túbulo renal distal; la hipercalcemia revierte rápidamente con la interrupción del fármaco.

El consumo de grandes cantidades de leche o carbonato cálcico para los síntomas de la enfermedad ácido-péptica (cap. 125) puede contribuir a una hipercalcemia de moderada a grave con alcalosis y deterioro renal. La cantidad de calcio ingerida por los pacientes con este síndrome es habitualmente de 5 a 15 g/día. El tratamiento consiste en interrumpir la ingestión de los compuestos que contienen calcio y de los antiácidos, rehidratación y diuresis salina.

HIPOCALCEMIA

DEFINICIÓN

La hipocalcemia se define como concentración sérica de calcio por debajo del límite inferior del intervalo normal: un calcio iónico sérico menor de 4,65 mg/dl (1,16 mmol/l) y un calcio total sérico menor de 8,5 mg/dl (2,12 mmol/l). La hipocalcemia leve se define como calcio total sérico de 8 a 8,5 mg/dl (2-2,12 mmol/l), y la hipocalcemia grave, como un calcio total sérico menor de 7,6 mg/dl (1,9 mmol/l).

BIOPATOLOGÍA

La hipocalcemia (v. tabla 227-6) se clasifica según la causa en función de si la concentración sérica de PTH es baja (es decir, trastornos hipoparatiroideos) o alta (es decir, trastornos asociados a hiperparatiroidismo secundario). La hipocalcemia es provocada con más frecuencia por hipoparatiroidismo, una carencia o una alteración del metabolismo de la vitamina D, insuficiencia renal aguda o crónica, o hipomagnesemia. Las enfermedades hipocalcémicas pueden surgir debido a un fallo en el desarrollo de las glándulas paratiroides, a la destrucción de las glándulas paratiroides, a la reducción de la secreción de PTH o a la reducción de las acciones mediadas por la PTH en los tejidos diana debido a un defecto en el receptor de la PTH (es decir, el receptor de la PTH/PTHrP), o a la insensibilidad a la PTH causada por defectos aguas abajo del receptor de la PTH/PTHrP (v. e-fig. 227-1).[23] Las enfermedades también pueden clasificarse como parte de los trastornos hipoparatiroideos, de las anomalías CaSR o de los trastornos seudohipoparatiroideos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico de la hipocalcemia varía de una anomalía bioquímica asintomática a un trastorno grave y potencialmente mortal. Los pacientes con hipocalcemia leve pueden ser asintomáticos. Los que padecen hipocalcemia más grave y prolongada presentan síntomas agudos de irritabilidad neuromuscular (tabla 227-7), calcificación ectópica (p. ej., en los ganglios basales, potencialmente asociada a síntomas neurológicos extrapiramidales), catarata subcapsular, papiledema y dentición anómala. Las investigaciones deben dirigirse a confirmar la presencia de hipocalcemia y a establecer la causa (fig. 227-3).

En el hipoparatiroidismo, el calcio sérico está bajo, el fósforo alto y la PTH es indetectable; por lo general, la función renal y las concentraciones de los metabolitos 25-hidroxi y 1,25-dihidroxi de la vitamina D son normales (v. fig. 227-3). Las características del seudohipoparatiroidismo (SHP) son parecidas a las del hipoparatiroidismo, salvo por la notable elevación de la PTH. En la insuficiencia renal crónica (cap. 116), que es la causa más común de hipocalcemia, el fosfato está elevado; la fosfatasa alcalina, la creatinina y la PTH están elevadas; la 25-OH-D_3 es normal, y la $1,25(OH)_2D_3$ es baja (v. fig. 227-1). En la osteomalacia por deficiencia de vitamina D (cap. 226), el calcio y el fosfato séricos son bajos, la fosfatasa alcalina y la PTH están elevadas, la función renal es normal y la 25-OH-D_3 es baja (v. fig. 227-3).[24] La causa artificial más frecuente de hipocalcemia es la hipoalbuminemia, como ocurre en la cirrosis grave (cap. 139) o en el síndrome nefrótico (cap. 107).

TABLA 227-7 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS HIPOCALCÉMICAS DE LA IRRITABILIDAD NEUROMUSCULAR

Parestesia, habitualmente en los dedos de las manos y los pies, y alrededor de la boca
Tetania, espasmo carpopedio, calambres musculares
Signo de Chvostek*
Signo de Trousseau†
Convulsiones de todo tipo (es decir, focales o ausencias, tónico-clónicas generalizadas o síncope)
Intervalo QT largo en el electrocardiograma
Laringoespasmo
Broncoespasmo

*El signo de Chvostek es la fasciculación de los músculos alrededor de la boca en respuesta a un golpe suave sobre el nervio facial justo delante del oído; puede estar presente en el 10% de las personas sanas.

†El signo de Trousseau es un espasmo carpiano causado al inflar un manguito de presión arterial a 20 mmHg por encima de la presión sistólica del paciente durante 3 min.

TRATAMIENTO

Hipocalcemia aguda

El tratamiento de la hipocalcemia aguda depende del grado de la hipocalcemia, la rapidez de aparición y el grado de irritabilidad neuromuscular (v. tabla 227-7). Deben tratarse los pacientes sintomáticos (p. ej., convulsiones o tetania) y los asintomáticos con calcio sérico menor de 7,6 mg/dl (1,90 mmol/l) y riesgo alto de sufrir complicaciones.

El mejor tratamiento de la hipocalcemia sintomática aguda es el gluconato cálcico, 10 ml al 10% de masa/volumen (2,20 mmol de calcio) intravenoso, diluido en 50 ml de solución glucosada al 5% o de solución salina al 0,9% mediante inyección lenta (> 5 min); puede repetirse según sea necesario para controlar los síntomas. Debe medirse la concentración sérica de calcio de manera regular. La hipocalcemia persistente debe tratarse de manera intensiva mediante administración de una infusión de gluconato cálcico; por ejemplo, se diluyen 10 ampollas de gluconato cálcico, 10 ml al 10% de masa/volumen (22 mmol de calcio) en 1 l de suero glucosado al 5% o de solución salina al 0,9%, iniciando

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

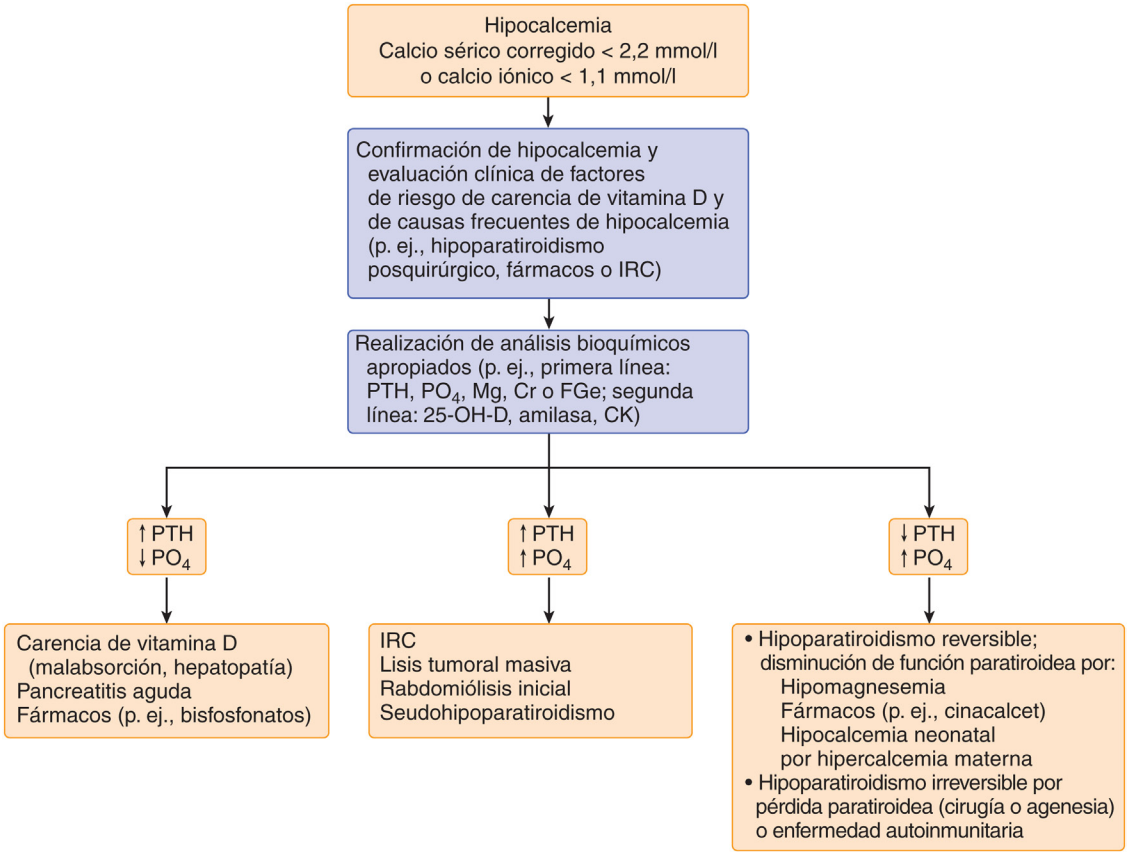

FIGURA 227-3. Enfoque clínico de la investigación de las causas de hipocalcemia. CK, creatinina cinasa; Cr, creatinina; FGe, filtración glomerular estimada; IRC, insuficiencia renal crónica; Mg, magnesio; 25-OH-D, 25-hidroxivitamina D; PO_4, fosfato; PTH, hormona paratiroidea.

la infusión a 50 ml/h y ajustándola después para mantener una concentración sérica de calcio normal. Por lo general, de 1,2 a 1,6 mg/kg (0,3-0,4 mmol/kg) de calcio elemental administrados en 4-6 h aumentan de 2 a 3 mg/dl (0,5-0,75 mmol/l) el calcio sérico.

Si se prevé persistencia de la hipocalcemia, debe administrarse también vitamina D oral (v. más adelante). En los pacientes hipocalcémicos que también son hipomagnesémicos (lo que puede ocurrir en el período posterior a una paratiroidectomía o en pacientes que presentan una malabsorción grave, como, por ejemplo, con la enfermedad celíaca [cap. 126]), la hipomagnesemia debe corregirse antes de que la hipocalcemia se resuelva.

Hipocalcemia crónica

Los tres principales agentes disponibles para el tratamiento de la hipocalcemia crónica (a largo plazo) son la vitamina D, el calcio suplementario (unos 10-20 mmol de calcio cada 6-12 h) y la PTH. Al principio es necesaria una supervisión intensiva (a intervalos de 1-2 semanas) de la concentración sérica y urinaria de calcio, y el seguimiento a intervalos de 3-6 meses es apropiado una vez conseguida la estabilización. El objetivo es evitar la hipercalcemia, la hipercalciuria (que puede producirse en ausencia de hipercalcemia), la nefrolitiasis y la insuficiencia renal.

El calcitriol (0,25-2 mg/día) es el fármaco más apropiado en la hipocalcemia por hipoparatiroidismo o insuficiencia renal crónica, ya que es el metabolito activo y, a diferencia del α-calcidiol, no precisa 25-hidroxilación hepática. Otros preparados de vitamina D son la vitamina D_3 (colecalciferol), la vitamina D_2 (ergocalciferol), de 10.000 a 50.000 unidades (0,25 a 1,25 mg/día), o el alfacalcidol (1α-hidroxicolecalciferol), de 0,25 a 1 µg/día. El colecalciferol y el ergocalciferol son los más baratos, pero su duración de acción es más prolongada y pueden provocar efectos secundarios duraderos; no obstante, son los más apropiados para tratar la hipocalcemia asociada a carencia de vitamina D (v. tabla 227-6). Los otros preparados, que no precisan 1α-hidroxilación renal, tienen la ventaja de presentar una semivida más corta y, por lo tanto, menos riesgo de efectos secundarios duraderos.

Los pacientes con hipoparatiroidismo rara vez requieren suplementos de calcio tras las primeras fases de estabilización con vitamina D. En los pacientes hipoparatiroideos, la PTH puede mejorar los índices bioquímicos y esqueléticos, así como la salud mental y física.

CAUSAS DE LA HIPOCALCEMIA

HIPOPARATIROIDISMO

El hipoparatiroidismo se caracteriza por hipocalcemia e hiperfosfatemia como consecuencia de una deficiencia en la secreción o en la acción de la PTH.[25] La incidencia de hipoparatiroidismo es aproximadamente 0,8 por cada 100.000 persona-años, con una prevalencia estimada de 22-37 por cada 100.000 persona-años.

La causa más frecuente de hipoparatiroidismo es el hipoparatiroidismo posquirúrgico. El hipoparatiroidismo también está causado por agenesia (p. ej., síndrome de DiGeorge) o destrucción de las glándulas paratiroides (p. ej., en enfermedades autoinmunitarias), por disminución de la secreción de PTH (p. ej., hipocalcemia neonatal o hipomagnesemia) o por resistencia a la PTH (a veces un trastorno primario, p. ej., SHP o secundario a hipomagnesemia) (v. tabla 227-6). Además, el hipoparatiroidismo puede presentarse como un trastorno sindrómico hereditario (v. tabla 227-1) que puede formar parte de un defecto congénito complejo o de un trastorno autoinmunitario poliglandular (cap. 212; v. tabla 227-6 y e-fig. 227-1). El hipoparatiroidismo asume igualmente la forma de una endocrinopatía solitaria no sindrómica, que se ha denominado hipoparatiroidismo idiopático o aislado. También se produce hipoparatiroidismo familiar aislado con herencia autosómica dominante, autosómica recesiva y recesiva ligada al cromosoma X.

Hipoparatiroidismo aislado

El hipoparatiroidismo aislado es hereditario o adquirido por lesión de las glándulas paratiroides por cirugía, metástasis infiltrante o enfermedad sistémica (v. tabla 227-6).

Formas adquiridas de hipoparatiroidismo

El hipoparatiroidismo puede producirse tras una intervención quirúrgica en el cuello,[26] tras una radiación, o debido a la infiltración por metástasis o enfermedades sistémicas, por ejemplo, hemocromatosis (cap. 196), amiloidosis (cap. 174), sarcoidosis (cap. 83), enfermedad de Wilson (cap. 195) o talasemia (cap. 148) (v. tabla 227-6). La lesión quirúrgica de las glándulas paratiroides es más frecuente durante la disección cervical radical, como la realizada para un carcinoma laríngeo o esofágico, después de tiroidectomía total o después de paratiroidectomías repetidas por enfermedad poli-

glandular (p. ej., MEN1 o MEN2, citadas anteriormente). Los síntomas hipocalcémicos comienzan entre 12 y 24 h después de la intervención y pueden requerir tratamiento con calcio oral o intravenoso.

El hipoparatiroidismo funcional, que puede ser consecuencia de una hipomagnesemia grave (< 0,4 mmol/l), puede deberse a un trastorno grave de malabsorción intestinal (p. ej., enfermedad de Crohn; caps. 126 y 127) o a un trastorno tubular renal (caps. 104 y 108; v. tabla 227-6). Se asocia a hipoparatiroidismo porque se necesita magnesio para que las glándulas paratiroides liberen PTH y también para la acción de la PTH a través de la adenilato ciclasa.

Hipoparatiroidismo hereditario

Los pacientes con hipoparatiroidismo hereditario autosómico dominante, autosómico recesivo y ligado al cromosoma X (v. tabla 227-1) pueden desarrollar crisis hipocalcémicas en los períodos neonatal o infantil. Algunas de las formas autosómicas se deben a mutaciones del gen *PTH, CaSR,* subunidad *Gα11* (v. más adelante), y del factor transcripcional *GCMB* (células gliales faltantes B). Las formas ligadas al cromosoma X probablemente alteran la regulación de SOX3 (v. fig. 227-3).

Hipocalcemia autosómica dominante de tipos 1 y 2. La hipocalcemia autosómica dominante de tipo 1 se debe a mutaciones de ganancia de función de *CaSR* (v. tabla 227-1 y e-fig. 227-1), aunque alrededor del 20% de los pacientes pueden no tener antecedentes familiares, porque presentan mutaciones *de novo.* La hipocalcemia autosómica dominante de tipo 1 se caracteriza por hipocalcemia leve o grave durante toda la vida asociada a concentración sérica normal de PTH en alrededor del 40% de los pacientes y baja en el 60% restante. La concentración sérica de magnesio y de fósforo es baja o alta, respectivamente, en cada uno de los grupos. En torno al 50% de estos pacientes tienen hipocalcemia asintomática, y el otro 50% presentan parestesias, calambres musculares, espasmos carpopedios y convulsiones, a veces asociados a una enfermedad febril. Más del 35% de los pacientes tienen calcificación ectópica o en los ganglios basales. Además, alrededor del 10% de los pacientes presentan hipercalciuria absoluta, asociada a nefrocalcinosis y a cálculos renales en el 35% de los pacientes. La hipocalcemia autosómica dominante de tipo 2 se debe a mutaciones de ganancia de función de la subunidad *Gα11,* y estos pacientes parecen tener características clínicas similares a los pacientes de tipo 1.

Síndromes complejos asociados a hipoparatiroidismo

El hipoparatiroidismo forma parte de un síndrome complejo que puede estar asociado a una anomalía congénita del desarrollo o a un síndrome autoinmunitario. Las anomalías congénitas del desarrollo asociadas al hipoparatiroidismo, que se da en 1 de cada 4.000 nacidos vivos, incluyen el síndrome de DiGeorge; el síndrome de hipoparatiroidismo, sordera y anomalías renales; el síndrome de Kenney-Caffey, y los síndromes asociados al linfedema o a rasgos dismórficos y retraso del crecimiento (v. tabla 227-1 y e-fig. 227-1).

Hipoparatiroidismo autoinmunitario poliglandular

El hipoparatiroidismo autoinmunitario poliglandular (cap. 212) comprende hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison, candidiasis y dos o tres de los siguientes cuadros: diabetes mellitus de tipo 1, hipogonadismo primario, enfermedad autoinmunitaria tiroidea, anemia perniciosa, hepatitis crónica activa, esteatorrea (malabsorción), alopecia (total o circunscrita) y vitíligo (v. tabla 227-1). El suero de algunos pacientes contiene anticuerpos contra las glándulas suprarrenales, tiroides y paratiroides. El síndrome autoinmunitario poliglandular de tipo 2 se caracteriza por insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus de tipo 1 y enfermedad tiroidea sin hipoparatiroidismo.

Hipoparatiroidismo adquirido autoinmunitario

El 20% de los pacientes que han adquirido hipoparatiroidismo en asociación con hipotiroidismo autoinmunitario presentan autoanticuerpos contra el dominio extracelular de CaSR (v. tabla 227-1 y e-fig. 227-1). Los autoanticuerpos CaSR no persisten: el 72% de los pacientes con hipoparatiroidismo adquirido desde hace menos de 5 años presentan autoanticuerpos CaSR detectables, mientras que solo el 14% de los pacientes con hipoparatiroidismo adquirido desde hace más de 5 años presentan dichos autoanticuerpos. La mayoría de los pacientes que presentan autoanticuerpos CaSR son mujeres.

Síndrome de DiGeorge

Los pacientes con este síndrome (cap. 231) sufren hipoparatiroidismo neonatal, inmunodeficiencia de linfocitos T, cardiopatías congénitas y deformidades en el oído, la nariz y la boca (p. ej., labio leporino y/o paladar hendido). Muchos de estos niños mueren por infecciones relacionadas con la inmunodeficiencia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con hipoparatiroidismo pueden presentar síntomas y signos de hipocalcemia aguda o crónica, como se ha descrito antes. Para hacer el diagnóstico es necesaria una medición precisa de la PTH. Las concentraciones séricas de PTH inmunorreactiva son bajas o indetectables a pesar de la presencia de hipocalcemia. Las concentraciones de $1,25(OH)_2D_3$ son normales o bajas, pero la actividad de la fosfatasa alcalina es normal (v. fig. 227-3). La excreción diaria de calcio en la orina puede ser baja, pero la excreción fraccionaria de calcio es alta siempre.

TRATAMIENTO

Los principales tratamientos para la hipocalcemia debida al hipoparatiroidismo son los preparados de vitamina D y el calcio suplementario, como se ha descrito anteriormente.[27] Tras la cirugía o la radiación, la función paratiroidea suele recuperarse, pero la hipocalcemia persistente requiere tratamiento con preparados de vitamina D.

Para el hipotiroidismo primario, el calcitriol (0,25-1,0 µg al día) y el alfacalcidol (0,25-1,0 µg al día) parecen proporcionar resultados equivalentes.[A7] La PTH humana recombinante (1-84), (rhPTH, a 50 µg por vía subcutánea una vez al día) es útil para reducir las dosis necesarias de calcio y vitamina D, así como para pacientes cuya hipocalcemia es refractaria al tratamiento con preparados de vitamina D y suplementos de calcio. Las dosis deben ajustarse cada 4 semanas con el objetivo de bajar los suplementos orales de calcio a 500 mg/día y de suspender los suplementos de vitamina D manteniendo un calcio sérico en el intervalo normal-bajo. Cuando se consigue una dosis estable, debe medirse el calcio y el fosfato sérico cada 3-6 meses y la excreción urinaria de calcio una vez al año como mínimo.

En el caso de la hipocalcemia autosómica dominante, el tratamiento con rhPTH (0,2-2,5 µg/kg/día) puede mejorar la hipocalcemia e incluso las convulsiones.[28] En comparación, los suplementos de vitamina D y calcio para corregir la hipocalcemia pueden empeorar la hipercalciuria y provocar una insuficiencia renal.

Para el hipoparatiroidismo funcional causado por una hipomagnesemia grave puede requerirse repetidamente cloruro de magnesio, 35-50 mmol por vía intravenosa en 1 l de glucosa al 5% administrado a lo largo de 12 a 24 h, para restablecer la normomagnesemia. En caso necesario se puede seguir administrando glicerofosfato de magnesio oral (24 mmol/día en 3 dosis divididas) para mantener la normocalcemia.

SEUDOHIPOPARATIROIDISMO

Los pacientes con seudohipoparatiroidismo, que puede heredarse como un trastorno autosómico dominante, se caracterizan por una hipocalcemia y una hiperfosfatemia debidas a una resistencia a la PTH más que a una deficiencia de PTH (v. tabla 227-6).[29]

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se reconocen cinco variantes, que forman parte de un grupo de trastornos inactivadores de la señalización PTH/PTHrP (iPPSD), sobre la base de características bioquímicas y somáticas (tabla 227-8). Los pacientes con SHP 1a presentan resistencia a la PTH (hipocalcemia, hiperfosfatemia, PTH sérica elevada y ausencia de aumento del AMPc sérico y urinario, y del fosfato urinario tras la infusión intravenosa de PTH humana), junto con las características de la osteodistrofia hereditaria de Albright, que incluye baja estatura, obesidad, calcificación subcutánea, discapacidad intelectual, facies redonda, hipoplasia dental y braquidactilia (es decir, acortamiento de los metacarpianos, sobre todo del tercero, cuarto y quinto). Los pacientes con SHP 1b presentan únicamente resistencia a la PTH y no presentan las características somáticas de la osteodistrofia hereditaria de Albright, mientras que los pacientes con seudoseudohipoparatiroidismo presentan las características somáticas de la osteodistrofia hereditaria de Albright en ausencia de resistencia a la PTH.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La ausencia de un aumento normal de la excreción urinaria de AMPc tras una infusión de PTH en el seudohipoparatiroidismo 1a indica un defecto en algún lugar del sistema receptor-adenilato ciclasa de la PTH (v. e-fig. 227-1). Los pacientes con seudohipoparatiroidismo 1a también pueden mostrar resistencia a otras hormonas, como la hormona estimulante de la tiroides, la hormona estimulante del folículo y la hormona luteinizante. Se han identificado mutaciones inactivadoras del gen Gsα (denominado *GNAS1*), que se localiza en el cromosoma 20q13.2, en pacientes con seudohipoparatiroidismo 1a y seudoseudohipoparatiroidismo (v. tabla 227-1 y e-fig. 227-1). El seudohipoparatiroidismo 1b se debe a deleciones situadas aguas arriba del gen *GNAS1.* Además, en personas afectadas, la deleción afectaba el alelo materno, mientras que su presencia en el alelo paterno estaba relacionada con portadores sanos no afectados. Este hallazgo es coherente con la impronta parental de la anomalía *GNAS1* causante del seudohipoparatiroidismo 1 b.

TRATAMIENTO

El tratamiento es el mismo que para otras causas de hipoparatiroidismo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Tinawi M. Disorders of calcium metabolism: hypocalcemia and hypercalcemia. *Cureus*. 2021;13:e12420.
2. Minisola S, Arnold A, Belaya Z, et al. Epidemiology, pathophysiology, and genetics of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2022;37:2315-29.
3. Arnold A, Dennison E, Kovacs CS, et al. Hormonal regulation of biomineralization. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17:261-75.
4. Motlaghzadeh Y, Bilezikian JP, Sellmeyer DE. Rare causes of hypercalcemia: 2021 update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:3113-28.
5. Carrick AI, Costner HB. Rapid fire: hypercalcemia. *Emerg Med Clin North Am*. 2018;36:549-55.
6. Walker MD, Shane E. Hypercalcemia: a review. *JAMA*. 2022;328:1624.
7. Schini M, Jacques RM, Oakes E, et al. Normocalcemic hyperparathyroidism: study of its prevalence and natural history. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:e1171-86.
8. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, et al. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism: summary statement and guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res*. 2022;37:2293-314.
9. Cormier C, Koumakis E. Bones and primary hyperparathyroidism. *Joint Bone Spine*. 2021;105129.
10. Zhu CY, Sturgeon C, Yeh MW. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *JAMA*. 2020;323:1186-7.
11. Itani M, Middleton WD. Parathyroid imaging. *Radiol Clin North Am*. 2020;58:1071-83.
12. Lee S-W, Shim SR, Jeong SY, et al. Direct comparison of preoperative imaging modalities for localization of primary hyperparathyroidism: a systemic review and network meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;147:692-706.
13. Gawrychowski J, Kowalski GJ, Bula G, et al. Surgical management of primary hyperparathyroidism: clinicopathologic study of 1019 cases from a single institution. *J Clin Med*. 2020;9:3540.
14. Seib CD, Meng T, Suh I, et al. Risk of fracture among older adults with primary hyperparathyroidism receiving parathyroidectomy vs nonoperative management. *JAMA Intern Med*. 2022;182:10-8.
15. Wei Y, Peng C-Z, Wang S-R, et al. Effectiveness and safety of thermal ablation in the treatment of primary hyperparathyroidism: a multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:2707-17.
16. van der Plas WY, Noltes ME, van Ginhoven TM, et al. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: a narrative review. *Scand J Surg*. 2020;109:271-8.
17. Palumbo VD, Palumbo VD, Damiano G, et al. Tertiary hyperparathyroidism: a review. *Clin Ter*. 2021;172:241-6.
18. Patel A, Lee CY, Sloan DA, et al. Parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism: a multi-institutional analysis of outcomes. *J Surg Res*. 2021;258:430-4.
19. Zagzag J, Hu MI, Fisher SB, et al. Hypercalcemia and cancer: differential diagnosis and treatment. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:377-86.
20. Guise TA, Wysolmerski JJ. Cancer-associated hypercalcemia. *N Engl J Med*. 2022;386:1443-51.
21. El-Hajj Fuleihan G, Clines GA, Hu MI, et al. Treatment of hypercalcemia of malignancy in adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108:507-28.
22. Tsumkamoto S, Kido A, Tanaka Y, et al. Current overview of treatment for metastatic bone disease. *Curr Oncol*. 2021;28:3347-72.
23. Mannstadt M, Cianferotti L, Gafni RI, et al. Hypoparathyroidism: genetics and diagnosis. *J Bone Miner Res*. 2022;37:2615-29.
24. Khan AA, Bilezikian JP, Brandi ML, et al. Evaluation and management of hypoparathyroidism summary statement and guidelines from the Second International Workshop. *J Bone Miner Res*. 2022;37:2568-85.
25. Khan AA, AbuAlrob H, Punthakee Z, et al. Canadian national hypoparathyroidism registry: an overview of hypothyroidism in Canada. *Endocrine*. 2021;72:553-61.
26. Sitges-Serra A. Etiology and diagnosis of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *J Clin Med*. 2021;10:543.
27. Gafni RI, Collins MT. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2019;380:1738-47.
28. Sastre A, Valentino K, Hannan FM, et al. PTH infusion for seizures in autosomal dominant hypocalcemia type 1. *N Engl J Med*. 2021;385:189-91.
29. Cianferotti L, Brandi ML. Pseudohypoparathyroidism. *Minerva Endocrinol*. 2018;43:156-67.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 227-8 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS Y GENÉTICAS DE LOS TRASTORNOS HIPOPARATIROIDEOS Y SEUDOHIPOPARATIROIDEOS

		SEUDOHIPOPARATIROIDISMO				
	HIPOPARATIROIDISMO	**SHP 1a**	**SSHP**	**SHP 1b**	**SHP 1c**	**SHP 2**
Manifestaciones de la OHA	No	Sí	Sí	No	Sí	No
Calcio sérico	↓	↓	N	↓	↓	↓
PO_4 sérico	↑	↑	N	↑	↑	↑
PTH sérica	↓	↑	N	↑	↑	↑
Respuesta a la PTH:						
AMPc urinario* (prueba de Chase-Auerbach)	↑	↓	↑	↓	↓	↑
PO_4 urinario (prueba de Ellsworth-Howard)	↑	↓	↑	↓	↓	↓
Actividad de Gsα	N	↓	↓	N	N	N
Herencia	AD, AR, X	AD	AD	AD	AD	Esporádica
Defecto molecular	PTH, CaSR, GATA3, Gcm2, otros	*GNAS1*	*GNAS1*	*GNAS1*†	¿? Adenilato ciclasa	¿? Dianas de AMPc
Otra resistencia hormonal	No	Sí	No	No	Sí	No

*Las respuestas del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) plasmático son parecidas a las del AMPc urinario.
†Implica deleciones anteriores de *GNAS1*.
↓, disminución; ↑, aumento; ¿?, presunto, pero no demostrado; AD, autosómica dominante; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; AR, autosómica recesiva; N, normal; OHA, osteodistrofia hereditaria de Albright; PO_4, fosfato; PTH, hormona paratiroidea; SHP, seudohipoparatiroidismo; SSHP, seudoseudohipoparatiroidismo; X, ligado al cromosoma X.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Anagnostis P, Vaitsi K, Veneti S, et al. Efficacy of parathyroidectomy compared with active surveillance in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled studies. *J Endocrinol Invest*. 2021;44:1127-37.
A2. Pretorius M, Lundstam K, Hellström M, et al. Effects of parathyroidectomy on quality of life: 10 years of data from a prospective randomized controlled trial on primary hyperparathyroidism (the SIPH-Study). *J Bone Miner Res*. 2021;36:3-11.
A3. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer versus calcium-based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:232-44.
A4. Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV, et al. A randomized study comparing parathyroidectomy with cinacalcet for treating hypercalcemia in kidney allograft recipients with hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:2487-94.
A5. Diel IJ, Body JJ, Stopeck AT, et al. The role of denosumab in the prevention of hypercalcaemia of malignancy in cancer patients with metastatic bone disease. *Eur J Cancer*. 2015;51:1467-75.
A6. Zheng GZ, Chang B, Lin FX, et al. Meta-analysis comparing denosumab and zoledronic acid for treatment of bone metastases in patients with advanced solid tumours. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26.
A7. Saha S, Sreenivas V, Goswami R. Alfacalcidol vs calcitriol in the management of patient with hypoparathyroidism: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:2092-102.

228 OSTEOPATÍA DE PAGET

STUART H. RALSTON

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La osteopatía de Paget es un trastorno focal del esqueleto caracterizado por aumento y desorganización del remodelado óseo.[1] Los huesos afectados aumentan de tamaño, se deforman y están expuestos a mayor riesgo de fracturas patológicas.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la enfermedad de Paget es aproximadamente del 0,5% en el Reino Unido y EE. UU.[2] También se da en Europa occidental y en personas de ascendencia europea que han migrado a otras partes del mundo. La enfermedad es, en cambio, poco habitual en escandinavos, africanos y asiáticos. Se cree que estas diferencias tienen un origen genético y están causadas por mutaciones iniciadoras que ocurrieron en el noroeste de Europa hace muchos siglos, con la propagación consiguiente al resto del mundo a través de la migración. La incidencia de la enfermedad de Paget aumenta con la edad; en el Reino Unido, la incidencia en mujeres y hombres, respectivamente, es de 0,037 a 0,074 por 10.000 personas/año en individuos de 45 a 49 años, pero duplica su frecuencia cada década posterior hasta alcanzar una incidencia de aproximadamente 3,7 y 6,3 por 10.000 personas/año en individuos de 85 años o más. La prevalencia y la gravedad de la enfermedad de Paget han disminuido en el Reino Unido y en muchos países en los últimos 25 años.[3] Aunque los mecanismos no están claros, las explicaciones sugeridas incluyen la afluencia de migrantes procedentes de zonas de baja prevalencia, una mejor nutrición, un estilo de vida más sedentario con una reducción de las lesiones óseas y una menor exposición a las infecciones.

BIOPATOLOGÍA

La predisposición a la enfermedad de Paget está muy influida por factores genéticos, pero también son importantes los factores ambientales. La importancia de la genética queda reflejada en el hecho de que el 5-40% de los pacientes presentan antecedentes familiares, y el riesgo de sufrir enfermedad de Paget en un familiar de primer grado de un paciente es 7 veces mayor aproximadamente que en la población general. En muchas familias se transmite con un patrón autosómico dominante, aunque la penetrancia es incompleta.

El gen de predisposición más importante de la enfermedad de Paget típica es *SQSTM1*. Las mutaciones de *SQSTM1* están presentes hasta en el 40% de los pacientes con antecedente familiar y en el 5-10% de las personas sin antecedentes familiares. El gen *SQSTM1* codifica una proteína denominada p62 que participa en la regulación de la transducción anterógrada de la señal del receptor del activador del factor nuclear κB (NF-κB; RANK), que desempeña un papel crucial en la regulación de la osteoclastogenia cuando es activado por el ligando RANK (RANKL) (e-fig. 228-1). Estas mutaciones causantes de la enfermedad se agrupan en el dominio asociado a la ubicuitina, aumentan la señalización NF-κB y estimulan la osteoclastogenia mediante complejos mecanismos, analizados con detalle en otro capítulo.

Los estudios de asociación de todo el genoma han identificado otros siete locus que predisponen a la enfermedad de Paget y que, individualmente, aumentan el riesgo entre 1,4 y 1,7 veces.[4] Estos locus tienen efectos aditivos, de manera que las personas portadoras de varios alelos predisponentes tienen un riesgo bastante más alto de presentar una enfermedad de Paget. Muchos se encuentran cerca de genes que desempeñan papeles clave en la función de los osteoclastos, como *CSF1*, que codifica el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF); *TNFRSF11A*, que codifica RANK; *TM7SF4*, que codifica DC-STAMP; *OPTN*, que codifica optineurina; *PML*, que codifica una proteína implicada en la regulación de la señalización del interferón, y *RIN3*, que codifica un factor de intercambio de guanina que se expresa en los osteoclastos (v. e-fig. 228-1).

Las enfermedades hereditarias raras con características clínicas que se solapan con las de la enfermedad de Paget[5] incluyen la osteólisis expansiva familiar y los síndromes relacionados causados por mutaciones que afectan al péptido señal de RANK, así como la enfermedad de Paget juvenil causada por mutaciones de pérdida de función que afectan a la osteoprotegerina. Las mutaciones de *VCP, hnRNPA2B1, hnRNPA1, PFN1, OPTN* y *SQSMT*, que pueden dar lugar a defectos en la vía de la autofagia, también pueden provocar una proteinopatía multisistémica en la que la enfermedad de Paget

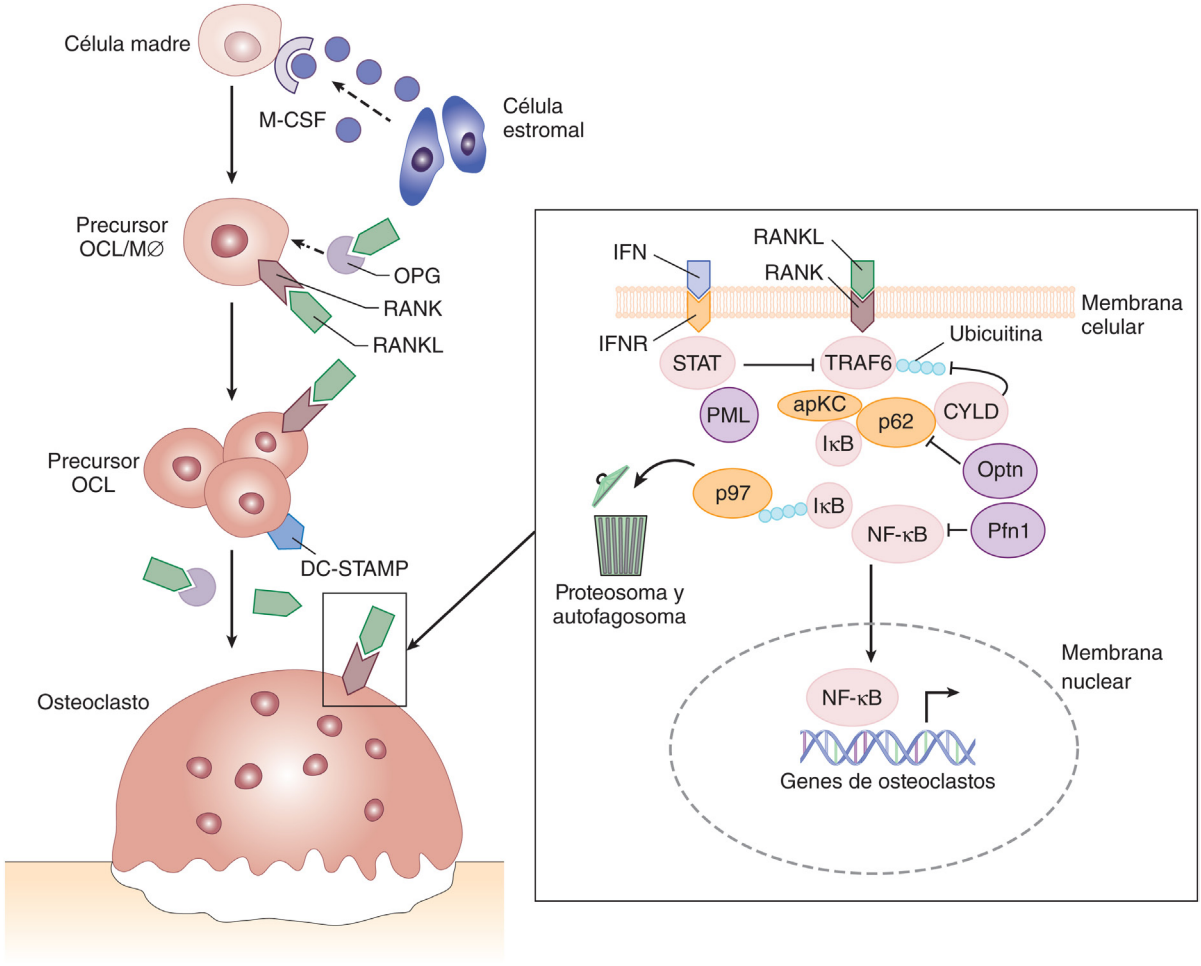

E-FIGURA 228-1. Reguladores de la disfunción osteoclástica en la enfermedad de Paget. Se muestran algunas de las moléculas clave implicadas en la patogenia de la enfermedad de Paget. El factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) codificado por CSF1 es necesario para la diferenciación de células madre de la estirpe osteoclasto/macrófago (OCL/MØ). La diferenciación y la actividad de los osteoclastos aumentan cuando RANK (codificado por *TNFRSF11A*) es activado por RANKL, aunque inhibido por la osteoprotegerina (OPG; codificada por *TNFRS11B*). La fusión de precursores de osteoclastos para formar osteoclastos maduros requiere DC-STAMP (codificado por *TM7SF4*). Dentro de la célula *(recuadro)* es necesaria p62 (codificada por *SQSTM1*) para la traducción anterógrada de la señal del receptor RANK; también está implicada en la regulación de la autofagia. Las proteínas p97 (codificada por *VCP*), Optn (codificada por *OPTN*) y Pfn1 (codificada por *PFN1*) participan en la regulación de la señalización NF-κB y la autofagia, mientras que *PML* actúa como mediador de la señalización de interferón al interactuar con STAT, lo que regula negativamente la osteoclastogenia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

forma parte de un trastorno generalizado en el que también pueden aparecer demencia, miopatía o esclerosis lateral amiotrófica.[6,7] Las mutaciones de *ZNF687* causan una forma de enfermedad de Paget que se acompaña de tumores de células gigantes. En la actualidad, no están claros los mecanismos por los que las mutaciones de *ZNF687* causan este síndrome.

El hueso se renueva y repara normalmente de forma ordenada y estrictamente regulada a través del proceso de remodelado óseo. El remodelado óseo es muy anormal en la enfermedad de Paget. Los osteoclastos aumentan en número y tamaño y están hipernucleados. Algunos contienen cuerpos de inclusión nuclear, que pueden ser agregados de proteínas no degradadas causados por defectos en la vía de la autofagia. La formación de hueso aumenta notablemente, y la cantidad de hueso nuevo que se forma supera a la que se elimina por la actividad osteoclástica, lo que provoca el agrandamiento y la deformidad de los huesos afectados (fig. 228-1). El hueso recién formado se deposita de manera desorganizada (hueso reticular) y tiene menos resistencia mecánica. Otras características son aumento de la vascularización y fibrosis de la médula ósea.

La naturaleza focal de la enfermedad de Paget sigue siendo un enigma. Las explicaciones propuestas son la presencia de mutaciones somáticas en los huesos afectados, que aumentan localmente la actividad osteoclástica, una carga mecánica excesiva o lesiones óseas en los primeros años de vida, que, al causar lesiones microscópicas, actúan como foco para el aumento localizado del remodelado óseo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se estima que entre el 7 y el 16% de los pacientes con enfermedad de Paget acuden a la atención médica, pero el modo de presentación es muy variable.[8] Alrededor del 20% no presentan síntomas; en estos sujetos, la enfermedad de Paget se detecta como resultado de un nivel elevado de fosfatasa alcalina sérica o de una radiografía anormal en individuos que están siendo investigados por otro motivo. En el resto se observan síntomas atribuibles a la enfermedad de Paget. El más común es el dolor, que puede deberse a un aumento del recambio óseo o a una complicación como la artrosis (cap. 241), la estenosis espinal (cap. 369), las seudofracturas, el agrandamiento del cráneo, el arqueamiento de los huesos largos o los síndromes de compresión nerviosa. La sordera, que puede producirse en pacientes con afectación craneal, suele ser conductiva y no debida a la compresión del nervio auditivo. Menos del 0,5% de los pacientes pueden presentar un osteosarcoma (cap. 187), pero este debe sospecharse en pacientes que sufren un aumento repentino del dolor óseo o tumefacción en la región afectada. Otras complicaciones poco frecuentes son hidrocefalia obstructiva, insuficiencia cardíaca con gasto elevado e hipercalcemia en pacientes inmovilizados. El riesgo de enfermedad cardiovascular es más alto en pacientes

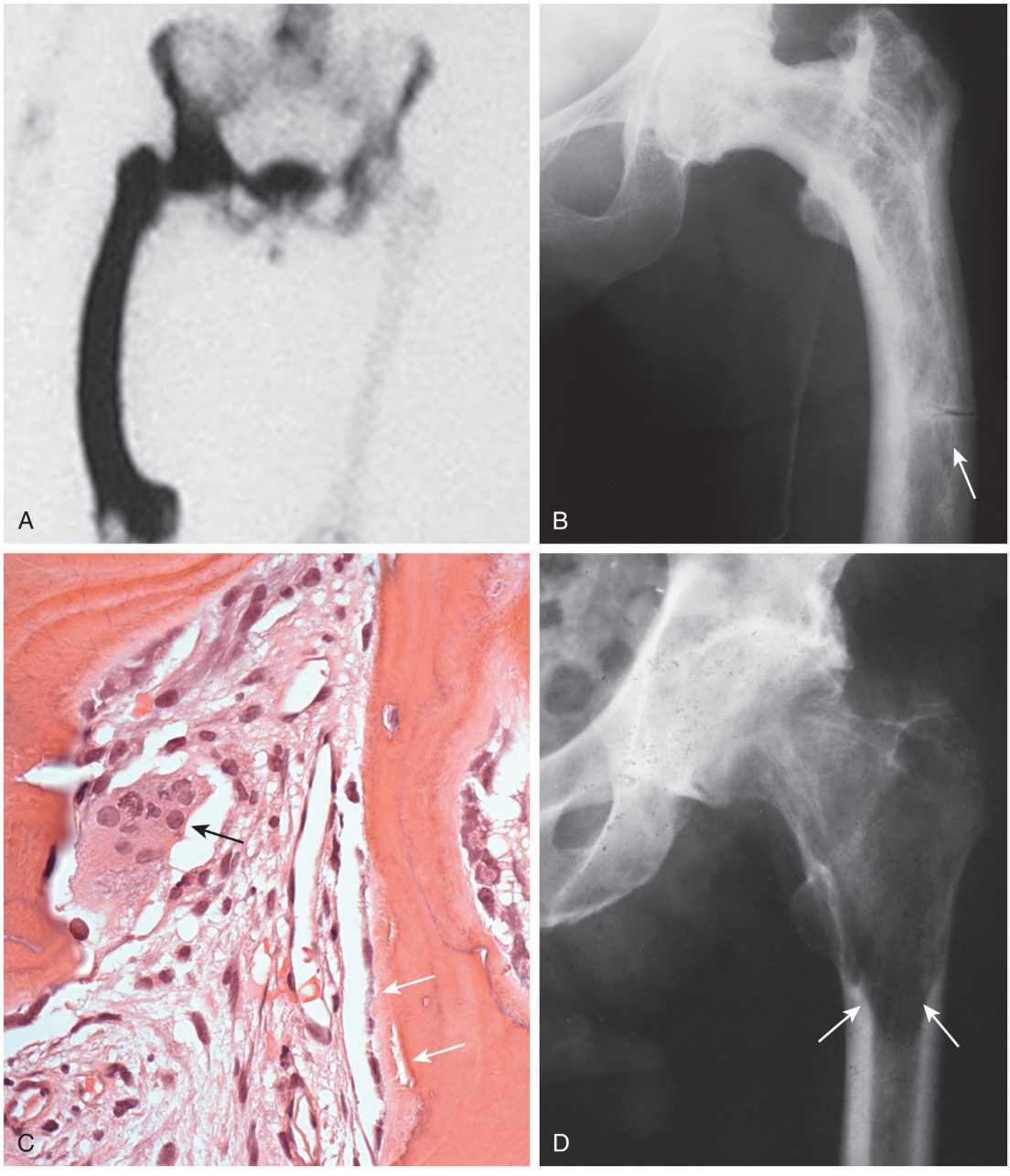

FIGURA 228-1. Características radiográficas e histológicas de la enfermedad de Paget. A. La imagen de gammagrafía ósea con radionúclidos muestra una intensa captación del marcador, característica de la osteopatía de Paget, que afecta al fémur derecho. **B.** En la radiografía del fémur izquierdo afectado se observan expansión ósea con zonas mixtas osteolíticas/osteoescleróticas y desaparición del patrón trabecular normal. Se aprecia una seudofractura en la cortical lateral *(flecha)*. **C.** Signos histológicos en un corte teñido con hematoxilina-eosina. Se observa un osteoclasto grande *(flecha negra)* cerca de una zona de formación de hueso nuevo *(flechas blancas)*. Hay fibrosis extensa de la médula ósea. En la derecha del corte se observan líneas de cemento irregulares características del hueso reticular. **D.** Enfermedad de Paget predominantemente lítica en el fémur izquierdo. La zona lítica está en la región intertrocantérea y se extiende hacia abajo por la diáfisis femoral *(flechas blancas)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con enfermedad de Paget que en personas sanas del mismo sexo y edad, probablemente por aumento de la prevalencia de calcificación vascular.

La mayoría de los pacientes no presentan signos clínicos. Sin embargo, algunos pacientes presentan deformidad ósea (v. fig. 228-1) o calentamiento de la piel que recubre un hueso afectado.

DIAGNÓSTICO

Por lo general, el diagnóstico se establece a partir de radiografías que muestran cambios característicos de osteólisis focal con alteración del patrón trabecular, expansión ósea y engrosamiento cortical (v. fig. 228-1).[9] Inicialmente, la enfermedad puede ser de naturaleza predominantemente lítica (v. fig. 228-1). La manera más sensible de determinar la extensión de la enfermedad de Paget es una gammagrafía ósea con radionúclidos, en la que la captación del marcador es muy intensa en las zonas afectadas (v. fig. 228-1).[10] No suele ser necesario realizar una tomografía computarizada ni una resonancia magnética, salvo en caso de sospecha de complicaciones, como estenosis vertebral u osteosarcoma.

Las pruebas de laboratorio deben incluir la evaluación de la función renal, el calcio, la albúmina, la fosfatasa alcalina y los niveles de 25(OH)D; debe evaluarse la función hepática para excluir la posibilidad de que las elevaciones de la fosfatasa alcalina sean de origen hepático. Normalmente, la enfermedad de Paget se presenta con una elevación de la fosfatasa alcalina con bioquímicas por lo demás normales, pero unos niveles normales de fosfatasa alcalina no excluyen el diagnóstico. La carencia de vitamina D es un hallazgo frecuente, pero lo más probable es que refleje el hecho de que la enfermedad de Paget afecta de modo predominante a personas ancianas en las que la carencia de vitamina D es prevalente. Los marcadores especializados, como la fosfatasa alcalina específica del hueso o el propéptido N-terminal del procolágeno de tipo 1, pueden ser útiles en pacientes con enfermedad hepática coexistente, pero, por lo demás, no ofrecen ninguna ventaja sobre la fosfatasa alcalina total para el diagnóstico y para evaluar la respuesta al tratamiento. Está estudiándose el análisis de marcadores genéticos para identificar a las personas con riesgo de enfermedad de Paget,[11] pero, en la práctica clínica, no se realizan habitualmente análisis genéticos de predisposición.

El diagnóstico diferencial incluye la hiperostosis frontal interna (una afección benigna caracterizada por la osteoesclerosis de los huesos frontales del cráneo), la displasia fibrosa, la osteomielitis multifocal recurrente crónica (que puede presentarse con lesiones mixtas osteoescleróticas y osteolíticas) y las metástasis osteoescleróticas, en particular del carcinoma de próstata. Por lo general, es posible distinguir la enfermedad de Paget de estas enfermedades clínicamente y mediante pruebas de imagen, pero en ocasiones puede ser necesaria una biopsia de la región afectada.

TRATAMIENTO

La indicación más frecuente para el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Paget es el dolor óseo localizado en una región afectada.[12] Dicho dolor puede obedecer a una elevación de la actividad metabólica, pero también se ven implicadas a veces otras causas, como síndromes de compresión nerviosa, seudofracturas, artrosis secundaria y otras enfermedades osteomusculares. Por este motivo es necesaria una evaluación minuciosa del paciente para elegir el tratamiento más apropiado. El dolor óseo causado por el aumento de la actividad metabólica se localiza en el lugar afectado y suele ir acompañado de un nivel elevado de fosfatasa alcalina. Muchos pacientes con dolor presentan artrosis, deformidad ósea u otras enfermedades osteomusculares concomitantes. En estos pacientes puede ser difícil estar seguro del origen del dolor y muchos médicos realizan una prueba terapéutica con bisfosfonatos para ayudar al diagnóstico. Si el dolor mejora, cabe suponer que está causado por una actividad metabólica alta y, si no, debe ampliarse la evaluación para identificar la causa y tratar al paciente de manera apropiada. Las seudofracturas, que son zonas de osteólisis focal que atraviesan la cortical lateral de los huesos que soportan peso de las extremidades inferiores, representan un problema de gestión distinto. Algunas permanecen estables durante períodos prolongados sin causar síntomas, otras desaparecen de manera espontánea y otras avanzan a fractura patológica, asociada a menudo a un aumento localizado del dolor en la zona afectada.

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son los fármacos de primera elección para el tratamiento del dolor que se cree que se debe a un aumento de la actividad metabólica, y hay pruebas sólidas que indican que son más eficaces que el placebo para mejorar el dolor óseo en la enfermedad de Paget (tabla 228-1).[A1] Los datos que comparan diferentes bisfosfonatos son limitados, pero se ha descubierto que el ácido zoledrónico intravenoso es superior al pamidronato y al risedronato para reducir el nivel de fosfatasa alcalina[13] y aliviar el dolor.

Los ciclos repetidos de bisfosfonatos con el objetivo de normalizar la fosfatasa alcalina (tratamiento intensivo) no son mejores en términos de dolor, calidad de vida o complicaciones en comparación con la terapia dirigida principalmente a controlar los síntomas (terapia sintomática).[A2] Estos hallazgos demuestran que intentar restablecer la fosfatasa alcalina a niveles normales no confiere ningún beneficio clínico frente al tratamiento dirigido a los síntomas.

Tras el inicio de la terapia con bisfosfonatos, los niveles de fosfatasa alcalina empiezan a descender en unos 10 días, alcanzan un nadir entre los 3 y los 6 meses, y pueden permanecer suprimidos durante muchos meses o años después, sobre todo con el ácido zoledrónico.[14] Los síntomas pueden mejorar mientras los niveles de fosfatasa alcalina siguen descendiendo, y a menudo se observan buenas respuestas clínicas en pacientes cuyos niveles de fosfatasa alcalina no se normalizan. Por el contrario, los síntomas pueden reaparecer antes de que los valores de fosfatasa alcalina se hayan elevado de nuevo.

Es posible que los bisfosfonatos intravenosos provoquen dolor óseo transitorio, mialgia, cefalea, náuseas, fiebre y cansancio de 1 a 3 días después de la infusión en el 25% de los pacientes (respuesta de fase aguda). Estos síntomas mejoran con paracetamol administrado antes y varios días después de la infusión, aunque casi siempre remiten en 7 días incluso sin tratamiento. La respuesta de fase aguda es mucho menos frecuente después de la segunda infusión y las siguientes. En ocasiones se registra hipocalcemia, sobre todo en los pacientes con un aumento considerable del recambio óseo y carencia de vitamina D. Es posible bajar el riesgo corrigiendo la carencia de vitamina D antes del tratamiento, y administrando suplementos de calcio y vitamina D durante 1 o 2 semanas después de la infusión.

Los pacientes que toman bisfosfonatos orales deben ayunar antes de la dosis y durante al menos 30 min después para lograr una absorción adecuada. El efecto adverso más frecuente es la dispepsia. Otros efectos secundarios menos usuales son uveítis, exantemas, fibrilación auricular y osteonecrosis mandibular (cap. 229), además de fracturas subtrocantéreas atípicas. Los bisfosfonatos causan a veces lesión renal y están contraindicados en pacientes con disfunción renal importante.

TABLA 228-1 BISFOSFONATOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PAGET

FÁRMACO	DOSIS	EFECTOS ADVERSOS FRECUENTES
VÍA ORAL		
Risedronato	30 mg/día durante 2 meses	Dispepsia, esofagitis
Ácido alendrónico*	40 mg/día durante 6 meses	Dispepsia, esofagitis
VÍA INTRAVENOSA		
Pamidronato	180 mg i.v. en dosis divididas, normalmente 60 mg en 3 días consecutivos	Respuesta de fase aguda, hipocalcemia
Ácido zoledrónico	5 mg i.v.	Respuesta de fase aguda, hipocalcemia
Neridronato†	100 mg i.v. en 2 días consecutivos	Respuesta de fase aguda, hipocalcemia

*No aprobado en el Reino Unido ni en otros países europeos para la enfermedad de Paget. Deben evitarse el pamidronato y el risedronato con filtración glomerular estimada (FGe) < 30; deben evitarse el ácido zoledrónico y el ácido alendrónico con FGe < 35.

†Solo autorizado en Italia. También puede administrarse por vía intramuscular en una dosis de 25 mg diarios durante 8 días.

i.v., intravenoso.

Otros fármacos

Los analgésicos, los antiinflamatorios no esteroideos (v. tabla 26-4) y los agentes antineuropáticos (p. ej., amitriptilina 10-25 mg antes de acostarse o gabapentina 300 mg tres veces al día; v. tabla 26-5) pueden ser necesarios en pacientes con enfermedad de Paget, sobre todo cuando coexisten la artrosis o un síndrome de compresión nerviosa. La calcitonina, de 50 a 100 UI por vía subcutánea tres veces a la semana durante un máximo de 3 meses, puede mejorar el dolor óseo debido a la actividad metabólica en la enfermedad de Paget, pero rara vez se utiliza, salvo en pacientes para los que los bisfosfonatos están contraindicados; los efectos adversos, como las náuseas y los sofocos, pueden ser problemáticos, y puede desarrollarse resistencia debido a la formación de anticuerpos neutralizantes.

Tratamientos no farmacológicos

Los enfoques no farmacológicos (p. ej., la acupuntura, la fisioterapia, la hidroterapia y la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea) se utilizan a menudo para controlar el dolor, pero su eficacia no se ha documentado en ensayos controlados. La experiencia clínica indica que algunos problemas específicos, como el acortamiento y la deformidad de una extremidad, mejoran con ayudas y recursos tales como muletas y alzas en el calzado.

Seguimiento de la actividad de la enfermedad y efectos del tratamiento

La actividad metabólica y la respuesta al tratamiento suelen evaluarse midiendo el nivel de fosfatasa alcalina, pero los niveles pueden ser normales en pacientes con enfermedad localizada metabólicamente activa. Debe considerarse la posibilidad de seguir el tratamiento en los pacientes que presenten dolor recurrente o persistente y en los que los niveles de fosfatasa alcalina permanezcan o se eleven.

Tratamiento quirúrgico

Puede ser necesaria alguna técnica de cirugía ortopédica o de traumatología para tratar la artrosis, las seudofracturas, las fracturas, la deformidad ósea y la

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Tuck SP, Walker J. Adult Paget's disease of bone. *Clin Med (Lond)*. 2020;20:568-71.
2. Husseini JS, Oganesyan R, Staffa SJ, et al. Prevalence of Paget's disease of bone: review of consecutive abdominopelvic CT scans and literature. *Acta Radiol*. 2023;64:1086-92.
3. Cook MJ, Pye SR, Lunt M, et al. Incidence of Paget's disease of bone in the UK: evidence of a continuing decline. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:5668-76.
4. Makaram NS, Ralston SH. Genetic determinants of Paget's disease of bone. *Curr Osteoporos Rep*. 2021;19:327-37.
5. Ralston SH, Taylor JP. Rare inherited forms of Paget's disease and related syndromes. *Calcif Tissue Int*. 2019;104:501-16.
6. Scotto di Carlo F, Pazzaglia L, Esposito T, et al. The loss of profilin 1 causes early onset Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 2020;35:1387-99.
7. Ralston SH. A new gene for susceptibility to Paget's disease of bone and for multisystem proteinopathy. *J Bone Miner Res*. 2020;35:1385-6.
8. Cook SJ, Wall C. Paget's disease of bone: a clinical update. *Aust J Gen Pract*. 2021;50:23-9.
9. Lombardi AF, Aihara AY, Fernandes ADRC, et al. Imaging of Paget's disease of bone. *Radiol Clin North Am*. 2022;60:561-73.
10. Ralston SH, Corral-Gudino L, Cooper C, et al. Diagnosis and management of Paget's disease of bone in adults: a clinical guideline. *J Bone Miner Res*. 2019;34:579-604.
11. Cronin O, Subedi D, Forsyth L, et al. Characteristics of early Paget's disease in SQSTM1 mutation carriers: baseline analysis of the ZiPP study cohort. *J Bone Miner Res*. 2020;35:1246-52.
12. Reid IR. Management of Paget's disease of bone. *Osteoporos Int*. 2020;31:827-37.
13. Zidrou C, Rizou S, Beletsiotis A. The superiority of zoledronic acid over risedronate for Paget's disease: a 16-year experience at a single institution. *Cureus*. 2022;14:e32923.
14. Singer FR. The evaluation and treatment of Paget's disease of bone. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34:101506.
15. Arif M, Makaram NS, Macpherson GJ, et al. Outcomes following total hip and knee arthroplasty in patients who have Paget's disease of bone: a systematic review. *J Arthroplasty*. 2023;S0883-5403(23)00003-7. [Epub ahead of print.]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

estenosis vertebral coexistentes. La osteotomía se realiza con poca frecuencia, pero pequeñas series de casos han informado de buenos resultados. El tratamiento quirúrgico es necesario con mucha más frecuencia para reparar fracturas y realizar artroplastias en presencia de artrosis.[15] Aunque el tratamiento quirúrgico puede suponer un reto técnico debido a la deformidad, la osteoesclerosis y el aumento de la vascularidad, los resultados de la cirugía suelen ser muy buenos y las pruebas de series de casos indican que las fracturas a través del hueso pagético suelen curarse con normalidad. Los bisfosfonatos pueden administrarse antes de la cirugía ortopédica y de columna con el objetivo de reducir la pérdida de sangre operatoria, pero las pruebas que sugieren que este enfoque reduce realmente la pérdida de sangre son limitadas. A veces es necesaria una intervención quirúrgica ortopédica en pacientes que presentan un osteosarcoma, pero el pronóstico es malo incluso con tratamiento quirúrgico agresivo. El implante coclear puede beneficiar a los pacientes con sordera debida a la enfermedad de Paget del cráneo.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad de Paget es muy variable. Algunos pacientes permanecen completamente asintomáticos a lo largo de su vida, pero los que se presentan clínicamente suelen tener complicaciones y sufrir una reducción significativa de su calidad de vida. Aunque los bisfosfonatos nuevos son muy eficaces para inhibir el recambio óseo en la enfermedad de Paget, no se ha demostrado todavía su utilidad para modificar la evolución natural de la enfermedad ni para prevenir las complicaciones. Es posible predecir la gravedad y la extensión de la enfermedad mediante genotipificación de las mutaciones de *SQSTM1* y otros alelos de riesgo, y en la actualidad están realizándose estudios para determinar si los análisis genéticos pueden combinarse con profilaxis con bisfosfonatos para prevenir o retrasar el inicio de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Corral-Gudino L, Tan A, del Pino Montes J, et al. Bisphosphonates for Paget's disease of bone in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD004956.

A2. Tan A, Goodman K, Walker A, et al. Long-term randomized trial of intensive versus symptomatic management in Paget's disease of bone: the PRISM-EZ study. *J Bone Miner Res*. 2017;32:1165-73.

TABLA 229-1 CAUSAS DE LA OSTEONECROSIS DE CARTÍLAGO Y HUESO

Endocrinológicas/metabólicas
Alcoholismo
Tratamiento con corticoides
Enfermedad de Cushing
Diabetes mellitus
Hiperuricemia
Osteomalacia
Hiperlipidemia
Tratamiento antirresortivo óseo (osteonecrosis maxilar)
Enfermedades de depósito (p. ej., enfermedad de Gaucher)
Hemoglobinopatías (p. ej., anemia falciforme)
Traumatismo (p. ej., luxación, fractura)
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
Condiciones disbáricas (p. ej., enfermedad por descompresión)
Enfermedades vasculares del colágeno
Radiación
Pancreatitis
Trasplante de órganos
Hemodiálisis
Quemaduras
Coagulación intravascular
Idiopática, familiar
Embarazo



FIGURA 229-1. El hueso muerto expuesto caracteriza la osteonecrosis de la mandíbula.

229 OSTEONECROSIS, OSTEOESCLEROSIS/HIPEROSTOSIS Y OTROS TRASTORNOS ÓSEOS

MICHAEL P. WHYTE Y KATHRYN M. DAHIR

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

OSTEONECROSIS

DEFINICIÓN

La osteonecrosis (necrosis aséptica, avascular o isquémica del hueso) hace referencia al infarto esquelético. Los infartos óseos pueden ser asintomáticos, causar molestias autolimitadas o engendrar un colapso doloroso del hueso subarticular y la consiguiente destrucción articular.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Muchas afecciones están asociadas a la osteonecrosis (tabla 229-1). En los adultos, las causas más comunes son la fractura previa de cadera, la osteomielitis (cap. 251), la diálisis renal (cap. 117), el abuso de etanol (cap. 364) y la terapia prolongada con glucocorticoides (cap. 28).[1]

El infarto óseo ocurre por destrucción de los vasos sanguíneos (p. ej., en una luxación articular o una fractura), por obstrucción del flujo sanguíneo (p. ej., por tromboembolia, anemia de células falciformes, émbolos grasos o síndrome por descompresión) y, teóricamente, por compresión como consecuencia de la expansión local del tejido graso (p. ej., en el alcoholismo, el tratamiento esteroideo y la diabetes mellitus). Sin embargo, los síntomas pueden no aparecer hasta varias semanas después, cuando la resorción del hueso muerto durante el proceso de reparación del esqueleto produce una fractura patológica. Ciertas localizaciones esqueléticas (a menudo subarticulares) están predispuestas a la osteonecrosis, pero las localizaciones difieren en los procesos traumáticos en comparación con los no traumáticos. La osteocondrosis se refiere a la necrosis de los centros de osificación. La cabeza del fémur es, sin embargo, especialmente susceptible al infarto óseo en todos los grupos de edad. La osteonecrosis no asociada a traumatismo afecta frecuentemente también la cabeza del húmero, los cóndilos femorales, el extremo distal de la tibia, la cabeza del húmero y el astrágalo. Aunque la patogenia es incierta, la administración de potentes agentes antirresortivos óseos, especialmente a pacientes con enfermedad maligna, y de agentes antiangiógenos se ha asociado a la osteonecrosis de mandíbula (fig. 229-1).[2,3]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En caso de colapso óseo aparece dolor agudo. La artralgia crónica es consecuencia de la descamación del tejido necrótico y la destrucción articular.

DIAGNÓSTICO

La resonancia magnética que demuestra el edema de médula ósea es especialmente sensible para detectar la osteonecrosis precoz.[4] La gammagrafía ósea muestra la recons-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

trucción del esqueleto con o sin fractura. Las radiografías muestran en una fase relativamente tardía del proceso patológico áreas parcheadas de osteopenia y osteoesclerosis que reflejan la reparación ósea. La presencia de una línea subcondral radiotransparente (signo de la media luna) indica la presencia de colapso óseo.

TRATAMIENTO

Es recomendable no cargar sobre el miembro afectado. La descompresión mediante la inserción de una fresa trefina se realiza en algunos centros. A veces es necesaria la realización de artrotomía para limpiar los restos, osteotomía por transposición, artroplastia o colocación de endoprótesis.[5] Los enfoques médicos de la osteonecrosis de mandíbula han sido decepcionantes,[A1,6] pero la teriparatida (un análogo paratiroideo osteoanabólico administrado bajo supervisión experta) puede conducir a la resolución en cerca del 60% de los casos cuando la afección se diagnostica en sus primeras fases.[7] La resección quirúrgica también puede ser beneficiosa.[8]

OSTEOESCLEROSIS/HIPEROSTOSIS

La osteoesclerosis consiste en el engrosamiento del hueso trabecular (esponjoso).[9] La hiperostosis se define como el engrosamiento del hueso cortical (compacto). Muchas afecciones están asociadas a la evidencia radiográfica de un aumento de la densidad ósea (tabla 229-2). Las displasias esqueléticas, las alteraciones metabólicas y otros trastornos diversos pueden causar aumentos generalizados o focales de la masa ósea. Las aberraciones en el crecimiento, el modelado y/o el remodelado óseos pueden ser las causas. El aumento en el hueso trabecular, el cortical o en ambos se asocia con un aumento de la densidad ósea. La mayoría de las displasias pueden diagnosticarse mediante análisis de mutación génica.

TABLA 229-2 TRASTORNOS QUE CAUSAN HUESOS DENSOS

DISPLASIAS
Disosteoesclerosis
Displasia craneodiafisaria
Displasia craneometafisaria
Displasia diafisaria progresiva (enfermedad de Engelmann)
Displasia metafisaria (enfermedad de Pyle)
Displasia oculodentoósea
Displasia tricodentoósea
Distrofia ósea esclerosante mixta
Enfermedad de Paget juvenil
Hiperostosis cortical infantil (enfermedad de Caffey)
Hiperostosis del endostio
Enfermedad de van Buchem
Esclerosteosis (tipos 1 y 2)
De tipo Worth (activación LRP5 y LRP6)
Displasia frontometafisaria
Melorreostosis
Osteodisplasia de Melnick y Needles
Osteoesclerosis central con displasia ectodérmica
Osteopatía estriada
Osteopetrosis (varios tipos)
Osteopoiquilosis
Picnodisostosis
Síndrome de Lenz-Majewski
ENFERMEDADES METABÓLICAS
Deficiencia de anhidrasa carbónica II
Fluorosis esquelética (endémica y no endémica)
Hiperparatiroidismo, hipoparatiroidismo y seudohipoparatiroidismo
Hipervitaminosis A, D
Intoxicación por metales pesados
Osteodistrofia renal
Osteoesclerosis asociada a hepatitis C
Raquitismo u osteomalacia hipofosfatémica (varios tipos)
Síndrome de leche y alcalinos
OTROS TRASTORNOS
Enfermedad de Erdheim-Chester
Enfermedad de Paget ósea
Esclerosis tuberosa
Fibrogenia imperfecta ósea
Linfoma
Mastocitosis
Metástasis esqueléticas
Mielofibrosis
Mieloma múltiple
Osteomalacia axial
Osteomielitis
Osteonecrosis
Radiación ionizante
Sarcoidosis

OSTEOESCLEROSIS

Los procesos neoplásicos, hematológicos y metabólicos producen sobre todo esclerosis en el hueso trabecular, porque es donde se asienta la médula ósea y el remodelado es más rápido que en el hueso cortical.

FIBROGENIA IMPERFECTA ÓSEA

Este trastorno esporádico y normalmente infrecuente se caracteriza por osteopenia generalizada, pero el engrosamiento de las trabéculas restantes lo sitúa entre los trastornos que producen osteoesclerosis. Se desconoce la causa, pero posiblemente sea genética.[10] La formación de hueso subperióstico y la síntesis de colágeno en los tejidos no óseos parecen normales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

De forma típica, el comienzo consiste en dolor óseo progresivo que no responde a tratamiento en la edad media de la vida o después. La progresión es rápida y aparece debilidad e incluso inmovilidad. Las fracturas espontáneas son una complicación muy prominente. En la exploración es evidente una hipersensibilidad ósea muy marcada.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

En el estudio radiológico solo el cráneo parece respetado. Al principio se aprecia osteopenia y un aspecto ligeramente alterado del hueso trabecular. La lesión esquelética es una forma localizada de osteomalacia (cap. 226) que varía considerablemente en gravedad de una zona a otra.

Las uniones corticomedulares se hacen indistinguibles, ya que el hueso compacto se sustituye por un patrón trabecular anormal. La osteopenia generalizada hace que el hueso esponjoso restante tenga un aspecto más compacto y denso en patrón de red de pescar con áreas mixtas de lisis y esclerosis. La actividad sérica de la fosfatasa alcalina está aumentada. La terapia con hormona del crecimiento recombinante bajo orientación experta puede proporcionar beneficios a corto plazo.

HIPEROSTOSIS

DISPLASIA DIAFISARIA PROGRESIVA (ENFERMEDAD DE CAMURATI-ENGELMANN)

La displasia diafisaria progresiva, que afecta a todas las razas, se hereda como un rasgo autosómico dominante con expresividad variable. La formación de hueso nuevo envuelve de forma gradual las superficies tanto del periostio como del endostio de las diáfisis de los huesos largos.[11] En los casos con enfermedad grave, la osteoesclerosis también afecta al esqueleto axial.

Las mutaciones afectan al gen que codifica el factor de crecimiento transformante β1. La diferenciación de los osteoclastos puede estar alterada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Durante la infancia aparece cojera o marcha de ánade con base amplia. A veces se puede confundir con la distrofia muscular. Los individuos con enfermedad grave presentan un fenotipo característico con cabeza grande, frente prominente, proptosis y extremidades delgadas con grasa subcutánea o masa muscular escasas, así como huesos engrosados y sensibles. También pueden verse parálisis de los pares craneales y aumento de la presión intracraneal. Algunos pacientes presentan hepatoesplenomegalia y fenómeno de Raynaud. Los síntomas pueden remitir después de la pubertad.

DIAGNÓSTICO

La hiperostosis irregular de las diáfisis de los huesos largos aparece lentamente como consecuencia de la formación de hueso nuevo sobre el periostio y el endostio. El fémur y la tibia son los huesos que se afectan con más frecuencia. En algunos casos se afectan las metáfisis. La edad de inicio, la velocidad de progresión y la gravedad son variables. Los hallazgos clínicos, radiológicos y gammagráficos suelen ser concordantes. La actividad de fosfatasa alcalina, los marcadores bioquímicos de recambio óseo y la velocidad de sedimentación globular pueden estar aumentados. El estudio patológico muestra hueso neoformado reticular que madura y se incorpora al hueso cortical. Con el microscopio electrónico se aprecian cambios miopáticos en los músculos y alteraciones vasculares.

TRATAMIENTO

La terapia con glucocorticoides (óptimamente la dosis eficaz más baja de prednisona en días alternos) puede aliviar el dolor óseo y puede normalizar la histología esquelética. En ocasiones pueden ser útiles los bisfosfonatos o el losartán bajo la orientación de un experto.

HIPEROSTOSIS DEL ENDOSTIO

Las esclerosteosis de tipos 1 y 2 y la enfermedad de van Buchem son trastornos autosómicos recesivos poco frecuentes y las formas más graves de hiperostosis endóstica. La esclerosteosis está causada por mutaciones desactivadoras en los genes *SOST* y *LRP4*. La enfermedad de van Buchem implica una deleción aguas abajo de un potenciador *SOST*. El aumento de la actividad osteoblástica por el deterioro de la acción de la esclerostina, con el fracaso de los osteoclastos para compensar el aumento de la formación ósea, conduce a los cambios esqueléticos.[12]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La esclerosteosis (hiperostosis generalizada con sindactilia) afecta de manera predominante a pacientes con ancestros de origen holandés. La distribución por sexos resulta similar. Los pacientes son altos y pesados desde la infancia, con una mandíbula prominente y cuadrada. El aumento de la presión intracraneal y el dolor de cabeza pueden reflejar una disminución de la cavidad craneal que acorte la esperanza de vida. En los pacientes con enfermedad de van Buchem ocurre un aumento progresivo asimétrico de la mandíbula durante la pubertad. Es posible que la enfermedad curse sin síntomas, o también que se manifieste desde la infancia con parálisis recurrentes del nervio facial, sordera y atrofia óptica por estrechamiento de los agujeros craneales. Los huesos largos son dolorosos en la presión, pero son fuertes.

DIAGNÓSTICO

En la esclerosteosis, el esqueleto es radiológicamente normal en la infancia. La sindactilia congénita afecta a tejidos blandos y hueso en el tipo 1 y el 2, respectivamente. El engrosamiento óseo progresivo ensancha el cráneo y produce prognatismo. La osteoesclerosis también afecta a la base del cráneo, los huesos faciales, las vértebras, la pelvis y las costillas. El engrosamiento perióstico y sobre todo endóstico ensancha las corticales diafisarias y estrecha los canales medulares. La tomografía computarizada puede mostrar la fusión de los huesecillos y el estrechamiento de los conductos auditivos internos y los acueductos cocleares. La actividad de la fosfatasa alcalina sérica aumenta por el aumento de la formación de hueso.

TRATAMIENTO

El tratamiento puede incluir la corrección quirúrgica de la sindactilia y el sobrecrecimiento mandibular. La descompresión de los agujeros estrechos puede aliviar las parálisis de los nervios craneales. Puede ser necesaria una craniectomía.

PAQUIDERMOPERIOSTOSIS

La paquidermoperiostosis (osteoartropatía hipertrófica, primaria o idiopática) se caracteriza por dedos en palillos de tambor, hiperhidrosis con engrosamiento de la piel (sobre todo de la cara) y formación de hueso perióstico nuevo, sobre todo en los extremos distales de los miembros inferiores. No todos los pacientes presentan los tres rasgos principales de la enfermedad. Se encuentran mutaciones con pérdida de función en el gen *HPGD*, que codifica la 15-hidroxiprostaglandina deshidrogenasa, y en el gen *SLCO2A1* en las formas autosómicas recesivas. También puede haber herencia autosómica dominante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hombres parecen más afectados que las mujeres y los negros más que los blancos. Los síntomas empiezan de forma típica durante la adolescencia y se intensifican durante la siguiente década de la vida, pero luego la enfermedad entra en un estado quiescente. La artralgia y la astenia son frecuentes. La rigidez y la limitación del movimiento ocurren tanto en el esqueleto apendicular como en el axial. Las acropaquias, con aumento progresivo del tamaño de las manos y los pies, producen una apariencia en zarpa. Los cambios cutáneos consisten en engrosamiento, aparición de surcos, erosión y piel grasa, sobre todo en el cuero cabelludo y la cara.

DIAGNÓSTICO

La periostitis produce un engrosamiento de las porciones distales de la tibia, el peroné, el radio y el cúbito. Las acropaquias son evidentes y puede ocurrir acroosteólisis. El periostio prolifera de forma exuberante con una textura irregular y a menudo afecta a las epífisis, mientras que la osteoartropatía hipertrófica secundaria (pulmonar o de otras localizaciones) produce una reacción perióstica suave y en ondas. La anquilosis de las articulaciones, sobre todo en las manos y los pies, produce molestias en los pacientes mayores. La gammagrafía ósea muestra en todas las entidades captación simétrica, regular a lo largo de los bordes corticales de los huesos largos, sobre todo en las piernas, signo de la línea doble. Las pruebas genéticas pueden diagnosticar formas hereditarias.

TRATAMIENTO

Los pacientes con derrames sinoviales dolorosos pueden responder a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. En caso de contracturas o de compresión neurovascular puede ser necesaria la cirugía.

OSTEOESCLEROSIS CON HIPEROSTOSIS

OSTEOPETROSIS

DEFINICIÓN

La osteopetrosis (enfermedad de los huesos de mármol) es un grupo de trastornos raros que presentan una masa ósea elevada debido a la falta de formación o acción de los osteoclastos durante el crecimiento.[13] Las dos categorías clínicas clásicas son el tipo autosómico recesivo o «maligno», que suele provocar la muerte en la primera infancia si no se trata, y el tipo autosómico dominante o «benigno» (enfermedad de Albers-Schönberg), que provoca complicaciones menores. Los tipos autosómicos recesivos también pueden presentar una gravedad intermedia, enfermedad de almacenamiento neuronal o acidosis tubular renal con calcificación cerebral debido a la deficiencia de anhidrasa carbónica II. También se ha descrito la osteopetrosis inducida por bisfosfonatos.

BIOPATOLOGÍA

El gen defectuoso *CLCN7* causante de la osteopetrosis autosómica dominante codifica un canal de cloruro importante para que los osteoclastos liberen ácido clorhídrico. Las mutaciones bialélicas en este gen o en los que codifican componentes de una bomba de hidrógeno (H^+) vacuolar causan osteopetrosis maligna. El déficit de anhidrasa carbónica II ocurre por mutaciones desactivadoras en el gen *CA2* que codifica la isoenzima. Los casos autosómicos recesivos especialmente infrecuentes implican osteoclastogenia defectuosa por mutaciones con pérdida de función en los genes del receptor activador del factor nuclear κB (RANK) o de su ligando (RANKL).

Los estudios patológicos demuestran que todas las formas verdaderas de osteopetrosis se caracterizan por déficit marcado de la actividad de los osteoclastos. La esponjosa primaria inmersa en el hueso (cartílago calcificado depositado durante la formación de hueso endocondral) persiste fuera de las placas de crecimiento, lo que constituye el signo patognomónico. Un remodelado óseo endóstico defectuoso perjudica la formación del espacio medular. El recambio esquelético en reposo conduce a la fragilidad ósea por la disminución de la interconexión de las osteonas, el retraso en la conversión del hueso inmaduro (tejido) en hueso maduro (compacto) y el fracaso en la curación de las microfisuras. La enfermedad por depósito neuronal (lipofuscina ceroide) puede tener como origen un defecto en los lisosomas. Se ha considerado que la producción deficitaria de superóxido (necesario para la resorción ósea) desempeña un papel relevante en la patogenia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La osteopetrosis maligna se presenta durante la infancia como taponamiento nasal por la falta de desarrollo de la mastoides y los huesos paranasales. Los pequeños agujeros craneales producen parálisis de los nervios óptico, oculomotor o facial. Las alteraciones en el crecimiento, el retraso en la dentición y las fracturas son frecuentes. El hiperesplenismo, las infecciones de repetición, la tendencia a la aparición de hematomas y hemorragias son consecuencia de la mieloptisis. Los hallazgos físicos característicos son talla baja, cabeza grande, frente prominente, nistagmo, hepatoesplenomegalia y rodilla valga. Los niños que no reciben tratamiento mueren generalmente durante la primera década de la vida por hemorragia, neumonía, anemia grave o sepsis.

La osteopetrosis benigna produce fracturas, parálisis facial, sordera, osteomielitis mandibular, fallo medular, alteraciones en la visión, retraso psicomotor, síndrome del túnel del carpo o artrosis. La deficiencia de anhidrasa carbónica II puede provocar retraso del crecimiento, fracturas, retraso del desarrollo, discapacidad mental, baja estatura y calcificación cerebral, pero el modelado defectuoso del esqueleto y la osteoesclerosis pueden resolverse. Se ha descrito también la aparición de acidosis tubular renal tanto proximal como distal.

DIAGNÓSTICO

Un aumento generalizado de la densidad ósea es el sello radiográfico de la osteopetrosis. En la enfermedad grave, los defectos en el modelado de los huesos largos producen una «deformación en matraz de Erlenmeyer» (fig. 229-2). El cráneo está generalmente engrosado y denso, sobre todo en la base, y los senos paranasales y las mastoides se encuentran escasamente neumatizadas. La gammagrafía ósea revela la presencia de fracturas y osteomielitis. La resonancia magnética sirve para la monitorización de la respuesta al trasplante de médula ósea.

Las concentraciones séricas de fosfatasa ácida y de creatina cinasa (isoenzima cerebral) suelen estar aumentadas. En la osteopetrosis maligna, la hipocalcemia con hiperparatiroidismo secundario y las concentraciones séricas elevadas de calcitriol pueden acompañar a los cambios radiográficos del raquitismo. En la osteopetrosis benigna, los valores bioquímicos del metabolismo mineral suelen ser normales, aunque las concen-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 229-2. Osteopetrosis. La radiografía anteroposterior del fémur distal muestra una región metadiafisaria ensanchada, con bandas alternantes radiodensas y radiotransparentes que son características de la osteopetrosis autosómica dominante. (Tomado de Whyte MP, Murphy WA. Osteopetrosis and other sclerosing bone disorders. In: Avioli LV, Krane SM, eds. *Metabolic Bone Disease.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1990.)

traciones séricas de la hormona paratiroidea y de la isoenzima lactato deshidrogenasa pueden estar elevadas. En la actualidad, la mayoría de las formas de osteopetrosis pueden diagnosticarse mediante el análisis de mutaciones.

TRATAMIENTO

Es esencial un diagnóstico preciso, ya que la patogenia molecular, el pronóstico y el tratamiento de los más de 10 tipos de osteopetrosis son variables. Para las formas malignas de osteopetrosis, el uso inmediato del trasplante de médula ósea idéntico al antígeno leucocítico humano para suministrar osteoclastos funcionales ha beneficiado notablemente a algunos niños. El interferón γ1b bajo supervisión experta puede retrasar la progresión de la osteopetrosis maligna. Las dietas deficientes en calcio tienen una eficacia incierta, y pueden verse limitadas por la hipocalcemia y el raquitismo. La oxigenación hiperbárica sirve para tratar la osteomielitis. La descompresión quirúrgica de los nervios óptico y facial es útil en algunos casos.

HIPEROSTOSIS ESQUELÉTICA IDIOPÁTICA DIFUSA

Esta enfermedad se expone en el capítulo 252.

PICNODISOSTOSIS

Esta dolencia autosómica recesiva se produce por mutaciones de pérdida de función en *CTSK,* el gen que codifica la catepsina K. Como consecuencia, se produce una disminución en la velocidad de degradación del colágeno y del remodelado óseo. En los condrocitos y los osteoblastos se pueden apreciar inclusiones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los rasgos típicos que aparecen durante la infancia son cráneo relativamente grande, prominencia frontooccipital, proptosis, escleróticas azuladas, nariz afilada, cara y barbilla pequeñas, ángulo mandibular obtuso, bóveda del paladar alta y arqueada, maloclusión dental, retención de la primera dentición y talla baja desproporcionada. Las suturas craneales permanecen abiertas. Los dedos de la mano son cortos y con acropaquias por acroosteólisis o por aplasia de las falanges terminales, y las manos son pequeñas y cuadradas. Las fracturas de repetición causan deformidad de la rodilla en valgo. Se detecta retraso mental en el 10% de los pacientes. La talla en los adultos varía entre 1,3 y 1,5 m. La esperanza de vida está limitada por la apnea del sueño, las infecciones respiratorias recidivantes y la aparición de insuficiencia cardíaca derecha debida a obstrucción de las vías respiratorias superiores secundaria a micrognatia.

DIAGNÓSTICO

La osteoesclerosis es uniforme, aparece durante la infancia y aumenta con la edad. Los defectos en el modelado esquelético no distorsionan la forma de los huesos largos, pero parecen tener la cortical engrosada debido a un estrechamiento de los canales medulares. Las clavículas son finas e hipoplásicas en su parte lateral. El cráneo y su base son escleróticos, las cuencas orbitarias densas y están presentes los huesos wormianos.

TRATAMIENTO

La administración de hormonas del crecimiento (cap. 205) puede mejorar algo el crecimiento. Alrededor del 50% de los pacientes pueden requerir tratamiento para la apnea del sueño (cap. 394).[14] Las fracturas de los huesos largos se curan de forma satisfactoria. La fijación interna de los huesos largos es muy trabajosa por su espacio medular estrecho y dureza. La extracción dentaria es difícil. La osteomielitis de la mandíbula se trata con antibióticos, cirugía o terapia hiperbárica.

OSTEOESCLEROSIS ASOCIADA A LA HEPATITIS C

En raras ocasiones, las personas infectadas por el virus de la hepatitis C desarrollan dolor y sensibilidad en las extremidades (cap. 135). En el estudio radiológico se aprecia un aumento marcado generalizado de la masa ósea por osteoesclerosis e hiperostosis. Las alteraciones en el sistema del factor de crecimiento similar a la insulina son responsables del aumento en la formación de hueso. El tratamiento se centra en la gestión eficaz de la infección viral (cap. 135). Si es necesario, la terapia con calcitonina o bisfosfonatos bajo supervisión experta puede ralentizar el recambio óseo.

OSTEOESCLEROSIS/HIPEROSTOSIS FOCAL

OSTEOPOIQUILOSIS

La osteopoiquilosis («huesos manchados») es generalmente una curiosidad radiográfica debida a una mutación desactivadora autosómica dominante altamente penetrante del gen *LEMD3.* Las lesiones óseas suelen ser asintomáticas. Sin embargo, un diagnóstico incorrecto puede llevar a la confusión con otros trastornos graves, como la metástasis ósea.[15] Algunos pacientes presentan nevo del tejido conectivo llamado dermatofibrosis lenticular diseminada (síndrome de Buschke-Ollendorff). En la radiografía se observan numerosos focos ovales o redondos pequeños de esclerosis ósea en el hueso esponjoso en las regiones metafisarias de los huesos tubulares del tarso, el carpo y la pelvis.

OSTEOPATÍA ESTRIADA

La osteopatía estriada suele ser una curiosidad autosómica dominante de estrías lineales asintomáticas en las regiones metafisarias de los huesos largos y en el ilion. Sin embargo, dos trastornos dominantes clínicamente importantes ligados al cromosoma X con osteopatía estriada predominan en la mujer: osteopatía estriada con esclerosis craneal por mutación del gen *WTX* y osteopatía estriada con zonas lineales diseminadas de hipoplasia dérmica y distintos defectos óseos en las extremidades por mutación del gen *PORCN* (síndrome de Goltz).

MELORREOSTOSIS

La melorreostosis es un trastorno ultra raro y esporádico que presenta cambios óseos focales y densos, normalmente en las extremidades y a menudo con aspecto de goteo de cera de vela. Se ha implicado el mosaicismo poscigoto con mutaciones de *KRAS, MAP2K1* o *SMAD3.*[16]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La afectación de una sola extremidad es habitual, y la enfermedad bilateral suele ser asimétrica.[17] Los cambios cutáneos sobre los huesos afectados son frecuentes (p. ej., áreas lineales como esclerodermia e hipertricosis) y suelen aparecer antes que la hiperostosis. La enfermedad se suele presentar en la infancia, con dolor y rigidez como síntomas principales. Las articulaciones se contraen y deforman a partir del hueso ectópico. Las contracturas de los tejidos blandos y el cierre prematuro de las epífisis producen desigualdad en la longitud de las piernas. Los cambios esqueléticos progresan rápidamente durante la infancia. En los adultos, la melorreostosis se disemina gradualmente en algunos casos y el dolor es especialmente frecuente.

DIAGNÓSTICO

La hiperostosis perióstica y endóstica irregular, densa y excéntrica afecta a un solo hueso o a varios huesos adyacentes. Los miembros inferiores se afectan con más frecuencia. El engrosamiento del endostio predomina en los niños, mientras que la formación de hueso perióstico nuevo es más frecuente en los adultos. La formación de hueso ectópico puede ocurrir, sobre todo en las articulaciones adyacentes.

TRATAMIENTO

La corrección quirúrgica de las contracturas puede ser útil.

DISTROFIA ÓSEA ESCLEROSANTE MIXTA

La distrofia ósea esclerosante mixta es un trastorno normalmente esporádico con combinaciones enigmáticas de osteopoiquilosis, osteopatía estriada, melorreostosis,

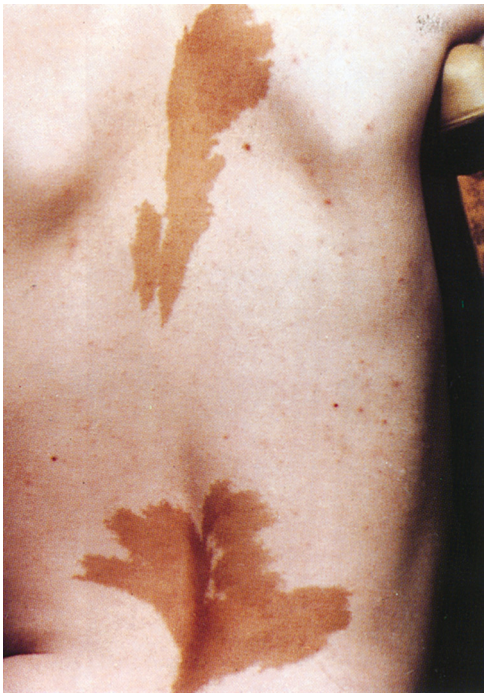

FIGURA 229-3. Síndrome de McCune-Albright. Manchas color café con leche pigmentadas con los bordes irregulares típicos («costa de Maine»). (Tomado de Whyte MP. Metabolic and dysplastic disorders. In: Coe FL, Favus MJ, eds. *Disorders of Bone and Mineral Metabolism.* New York: Raven Press; 1992.)



FIGURA 229-4. Displasia fibrosa. Una lesión expansiva característica con aspecto de vidrio esmerilado ha producido el adelgazamiento de la cortical en el segmento medio de la diáfisis del peroné. (Tomado de Whyte MP. Fibrous dysplasia. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.)

esclerosis craneal y otras aberraciones esqueléticas en un mismo individuo. Las complicaciones derivan de los tipos específicos de osteoesclerosis o hiperostosis, como parálisis de pares craneales en la esclerosis craneal y dolor óseo con la melorreostosis.

OTRAS ENFERMEDADES ÓSEAS

DISPLASIA FIBROSA

La displasia fibrosa es un trastorno esporádico del desarrollo con una o más lesiones fibrosas expandibles dentro del hueso. La enfermedad poliostótica se ve sobre todo antes de los 10 años, mientras que la enfermedad monostótica comienza en la adolescencia o al principio de la edad adulta. El síndrome de McCune-Albright se refiere a displasia fibrosa poliostótica, manchas café con leche (fig. 229-3) e hiperfunción endocrina.

BIOPATOLOGÍA

La displasia fibrosa y el síndrome de McCune-Albright (v. también caps. 205 y 212) están causados por el mosaicismo poscigoto de una mutación activadora en el gen que codifica la subunidad α de la subunidad del receptor/proteína G acoplada a la adenilato ciclasa, *GNAS*. La formación ósea es imperfecta, porque las células mesenquimatosas no se diferencian completamente en osteoblastos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La displasia fibrosa monostótica es más frecuente que la enfermedad poliostótica. El cráneo y los huesos largos son los más afectados. Las lesiones óseas producen deformidades, fracturas y, ocasionalmente, atrapamiento de los nervios. La degeneración sarcomatosa es infrecuente (incidencia, < 1%), ocurre sobre todo en los huesos faciales o en el fémur y es más frecuente en presencia de enfermedad poliostótica. Durante el embarazo se pueden reactivar lesiones quiescentes. El síndrome de McCune-Albright suele causar una seudopubertad precoz en las niñas (cap. 214), pero es menos frecuente en los niños. Los pacientes también pueden desarrollar tirotoxicosis, enfermedad de Cushing, hiperprolactinemia o hiperparatiroidismo. El exceso de hormona del crecimiento puede asociarse a lesiones esqueléticas más graves.[18] En algunos pacientes, el desgaste renal adquirido de fosfato provoca raquitismo hipofosfatémico u osteomalacia (caps. 205 y 227).

En la enfermedad leve es posible que la expansión de las lesiones óseas se detenga. En casos graves, los defectos pueden progresar y pueden aparecer otros nuevos. La curación espontánea no se ha descrito, pero las fracturas patológicas suelen curar normalmente.

DIAGNÓSTICO

Las lesiones esqueléticas tienen un aspecto radiográfico característico. En los huesos largos, la metáfisis o la diáfisis suelen estar bien definidas, con corticales finas y aspecto en vidrio esmerilado (fig. 229-4). Al avanzar la edad, los defectos pueden transformarse en lobulados, con zonas trabeculares radiotransparentes.

TRATAMIENTO

Las fracturas por estrés pueden ser difíciles de detectar y de tratar. Si el cráneo está afectado, las compresiones nerviosas pueden precisar tratamiento quirúrgico. En el síndrome de McCune-Albright es importante el control farmacológico de las endocrinopatías asociadas. La terapia con bisfosfonatos bajo supervisión experta puede ser útil en ocasiones, especialmente para el dolor óseo.[19]

EXOSTOSIS MÚLTIPLE HEREDITARIA

Esta enfermedad autosómica dominante con alta penetrancia y relativamente frecuente se caracteriza por excrecencias óseas irregulares que sobresalen desde las metáfisis expandidas. Se han identificado mutaciones en los genes *EXT1, EXT2* y *TRPS1*. Las exostosis osteocartilaginosas proceden de los discos de crecimiento y aumentan su tamaño hasta que cesa el crecimiento lineal. Las lesiones, que pueden desprenderse del hueso progenitor, tienen una estructura relativamente anodina, con una corteza externa y una esponjosa interna. La discapacidad es consecuencia sobre todo de la diferente longitud de las extremidades cuando se afecta el crecimiento lineal a expensas de la expansión transversal. Ocasionalmente puede ocurrir compresión de los nervios, de la médula espinal o de los vasos sanguíneos. La degeneración sarcomatosa (0,5-2% de los pacientes) se debe sospechar cuando una exostosis crece rápidamente, sobre todo en los adultos. Las lesiones problemáticas pueden resecarse.

ENCONDROMATOSIS (DISCONDROPLASIA, ENFERMEDAD DE OLLIER)

Este trastorno esporádico presenta masas cartilaginosas que surgen de los cartílagos de crecimiento y se localizan dentro del hueso trabecular. La enfermedad de Ollier está causada por mutaciones somáticas en mosaico en los genes *IDH1* e *IDH2*. La enfermedad comienza con una inflamación localizada en la infancia e interfiere en el crecimiento óseo lineal. Tras la pubertad, las masas cartilaginosas ya no se expanden, pero estas lesiones pueden ser sustituidas por hueso maduro. El aspecto radiológico de los encondromas es en forma de lesiones radiotransparentes sobre los huesos planos o en las metáfisis de los huesos tubulares, a menudo con un punteado de calcificaciones en el centro. Cuando la encondromatosis se presenta junto con hemangiomas múltiples (síndrome de Maffucci), se desarrollará una neoplasia maligna aproximadamente en el 50% de los individuos afectados.[20]

ACONDROPLASIA

Las condrodistrofias, que son trastornos del crecimiento del cartílago, dan lugar a una estatura baja desproporcionada. La acondroplasia es la más común.[21] Se produce una mutación de ganancia de función en el gen que codifica el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos tipo 3; el 80% de los casos representan nuevas mutaciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

autosómicas dominantes, que son más prevalentes con el aumento de la edad paterna. La osificación endocondral anormal en las extremidades produce huesos tubulares cortos. En el condrocráneo, la osificación membranosa no está alterada, por lo que la bóveda craneal es normal. Sin embargo, la base craneal y el *foramen magnum* son pequeños. La cabeza es grande, con prominencia frontal e hipoplasia de la parte media de la cara. Existe una exageración de la lordosis lumbar, y el conducto medular se estrecha desde los segmentos superiores hasta los inferiores de la columna vertebral. La radiografía muestra una distancia interpedicular decreciente. El tronco es de tamaño relativamente normal, pero las articulaciones muestran un acortamiento rizomélico y las manos tienen una configuración en tridente. Los huesos largos tienen una apariencia compacta por la anchura desproporcionadamente normal. Las placas de crecimiento no están muy desorganizadas y los condrocitos parecen normales. Las complicaciones incluyen hidrocefalia o compresión del tronco cerebral, de la médula ósea o de las raíces nerviosas. El mínimo pinzamiento del pequeño canal espinal por un disco o un osteófito puede producir problemas neurológicos. La vosoritida subcutánea (que es un análogo biológico del péptido natriurético de tipo C administrado una vez al día bajo supervisión experta) puede aumentar el crecimiento en niños con acondroplasia,[A2,A3] pero se desconoce su eficacia y seguridad a largo plazo. A pesar de estos problemas, la acondroplasia es compatible con una buena salud y una esperanza de vida normal.[22]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Rollason V, Laverriere A, MacDonald LC, et al. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD008455.

A2. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;396:684-92.

A3. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. *Genet Med*. 2021;23:2443-7.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Bergman J, Nordstrom A, Nordstrom P. Epidemiology of osteonecrosis among older adults in Sweden. *Osteoporos Int*. 2019;30:965-73.
2. Anastasilakis AD, Pepe J, Napoli N, et al. Osteonecrosis of the jaw and antiresorptive agents in benign and malignant diseases: a critical review organized by the ECTS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107:1441-60.
3. Martins LHI, Ferreira DC, Silva MT, et al. Frequency of osteonecrosis in bisphosphonate users submitted to dental procedures: a systematic review. *Oral Dis*. 2023;29:75-99.
4. Zhao D, Zhang F, Wang B, et al. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femoral head in adults (2019 version). *J Orthop Translat*. 2020;21:100-10.
5. Massin P. Treatments of avascular osteonecrosis of the hip: current treatments. *Morphologie*. 2021;105:120-6.
6. Goker F, Grecchi E, Grecchi F, et al. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25:2662-73.
7. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws—2022 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2022;80:920-43.
8. Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37:2270-90.
9. Boudin E, Van Hul W. Sclerosing bone dysplasias. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32:707-23.
10. Bhadada SJ, Dhaliwal R, Dhiman V, et al. Fibrogenesis imperfecta ossium. *Calcif Tissue Int*. 2019;104:561-9.
11. Van Hul W, Boudin E, Vanhoenacker FM, et al. Camurati-Engelmann disease. *Calcif Tissue Int*. 2021;104:554-60.
12. Rossi M, Battafarano G, De Martino V, et al. Looking for new anabolic treatment from rare diseases of bone formation. *J Endocrinol*. 2021;248:R29-40.
13. Penna S, Capo V, Palagana E, et al. One disease, many genes: implications for the treatment of osteopetrosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:85.
14. Bizaoui V, Michot C, Baujat G, et al. Pycnodysostosis: natural history and management guidelines from 27 French cases and a literature review. *Clin Genet*. 2019;96:309-16.
15. Madeira N, Ganhão S, Ferreira RM, et al. Osteopoikilosis: case series from Portuguese Rheumatology Centers. *Acta Reumatol Port*. 2019;44:78-83.
16. Kang H, Jha S, Deng Z, et al. Somatic activating mutations in MAP2K1 cause melorheostosis. *Nat Commun*. 2018;9:1-12.
17. Wordsworth P, Chan M. Melorheostosis and osteopoikilosis: a review of clinical features and pathogenesis. *Calcif Tissue Int*. 2019;104:530-43.
18. Hartley I, Zhadina M, Collins MT, et al. Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome: a bench to bedside review. *Calcif Tissue Int*. 2019;104:517-29.
19. Chapurlat R, Legrand MA. Bisphosphonates for the treatment of fibrous dysplasia of bone. *Bone*. 2021;143:115784.
20. El Abiad JM, Robbins SM, Cohen B, et al. Natural history of Ollier disease and Maffucci syndrome: patient survey and review of clinical literature. *Am J Med Genet A*. 2020;182:1093-103.
21. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:1-49.
22. Savarirayan R, Ireland P, Irving M, et al. International consensus statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18:173-89.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

230 ABORDAJE DEL PACIENTE CON ENFERMEDADES ALÉRGICAS O INMUNITARIAS

KARI C. NADEAU

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Las enfermedades alérgicas y los trastornos del sistema inmunitario afectan a múltiples sistemas orgánicos. En este capítulo se abordan los enfoques de los trastornos alérgicos frecuentes y de los errores innatos de la inmunidad. Los trastornos específicos se tratan con detalle en los capítulos siguientes.

ENFERMEDADES ALÉRGICAS

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Las enfermedades caracterizadas por una hipersensibilidad del sistema inmunitario y reacciones inapropiadas a las sustancias frecuentes del ambiente, los alimentos y los medicamentos se denominan enfermedades alérgicas. En el sujeto sensibilizado, alimentos frecuentes (p. ej., los cacahuetes, la leche, los huevos), partículas aerotransportadas (p. ej., el polen de las gramíneas, el epitelio de los gatos), medicamentos (p. ej., el ácido acetilsalicílico, la penicilina) y picaduras de insectos (p. ej., las abejas, las avispas) u otras sustancias (p. ej., el látex, los tintes) pueden desencadenar una reacción alérgica. Las reacciones pueden ser de leves a graves y pueden poner en peligro la vida, y los síntomas pueden producirse en uno o varios órganos tras el contacto con la piel, la inhalación, la ingestión de alérgenos, las picaduras o las inyecciones. La prevalencia de las enfermedades alérgicas ha aumentado en los últimos decenios. Aunque la base génica interviene en su etiología, entre las posibles explicaciones del aumento están las mejoras en la higiene, la mayor exposición a los contaminantes ambientales, y las alteraciones de la dieta y el estilo de vida. El cambio climático (cap. 17) también influye indirectamente al aumentar los contaminantes atmosféricos (p. ej., los incendios forestales y las tormentas de arena), alterar las características de los pólenes (concentraciones, potencial alergénico y composición) y promover la migración de especies.[1]

Las enfermedades alérgicas pueden clasificarse en función de los órganos afectados, el tipo de alérgeno causante, el intervalo entre la exposición al alérgeno y la aparición de los síntomas y los mecanismos subyacentes de la reacción. Las reacciones alérgicas pueden ser inmediatas (minutos a 1 o 2 h) o retardadas (horas o días). Tradicionalmente, las reacciones de hipersensibilidad se han clasificado en los tipos I, II, III y IV (fig. 230-1). Un sistema más utilizado clasifica las reacciones alérgicas en enfermedades alérgicas mediadas por la inmunoglobulina E (IgE), enfermedades alérgicas mixtas mediadas por la IgE y por células, y enfermedades alérgicas no mediadas por la IgE.[2] Las enfermedades mediadas por la IgE son las mejor caracterizadas, y las reacciones con concentraciones altas de IgE se denominan enfermedades atópicas (tabla 230-1).

BIOPATOLOGÍA

Los pacientes con reacciones alérgicas mediadas por la IgE pasan por una fase inicial de sensibilización durante la cual se producen anticuerpos IgE que reconocen un alérgeno específico y se unen a receptores de afinidad alta FcεRI situados en los mastocitos o los basófilos. Una mayor exposición a los alérgenos puede dar lugar a un entrecruzamiento de los anticuerpos IgE, con la consiguiente desgranulación de los mastocitos o los basófilos. La fase de sensibilización inicial tiene lugar cuando se producen las citocinas epiteliales interleucina 25 (IL-25), IL-33 y linfopoyetina estromal tímica en respuesta al aumento de la permeabilidad al alérgeno causado por la pérdida de la integridad de la barrera epitelial. Estas citocinas permiten la diferenciación de los linfocitos T vírgenes en linfocitos Th2, así como el aumento de las citocinas (p. ej., IL-4, IL-5 e IL-13) y el cambio de clase a IgE en los linfocitos B. La desgranulación de los mastocitos y de los basófilos conduce a la liberación de histamina y otros mediadores inflamatorios (p. ej., citocinas, interleucinas, leucotrienos y prostaglandinas) en el tejido circundante, lo que causa así varios efectos sistémicos, como la vasodilatación, la secreción de moco, la infiltración eosinofílica de los tejidos y la contracción del músculo liso (e-fig. 230-1). Se cree que la sensibilización atópica se produce por la exposición a los alérgenos a través de una barrera cutánea deteriorada, mientras que se piensa que la tolerancia está mediada a través del intestino. La pérdida de la integridad de la barrera permite que los alérgenos penetren e inicien una cascada de acontecimientos inmunitarios inflamatorios que conducen a la sensibilización. A continuación, la disfunción inmunitaria agrava aún más

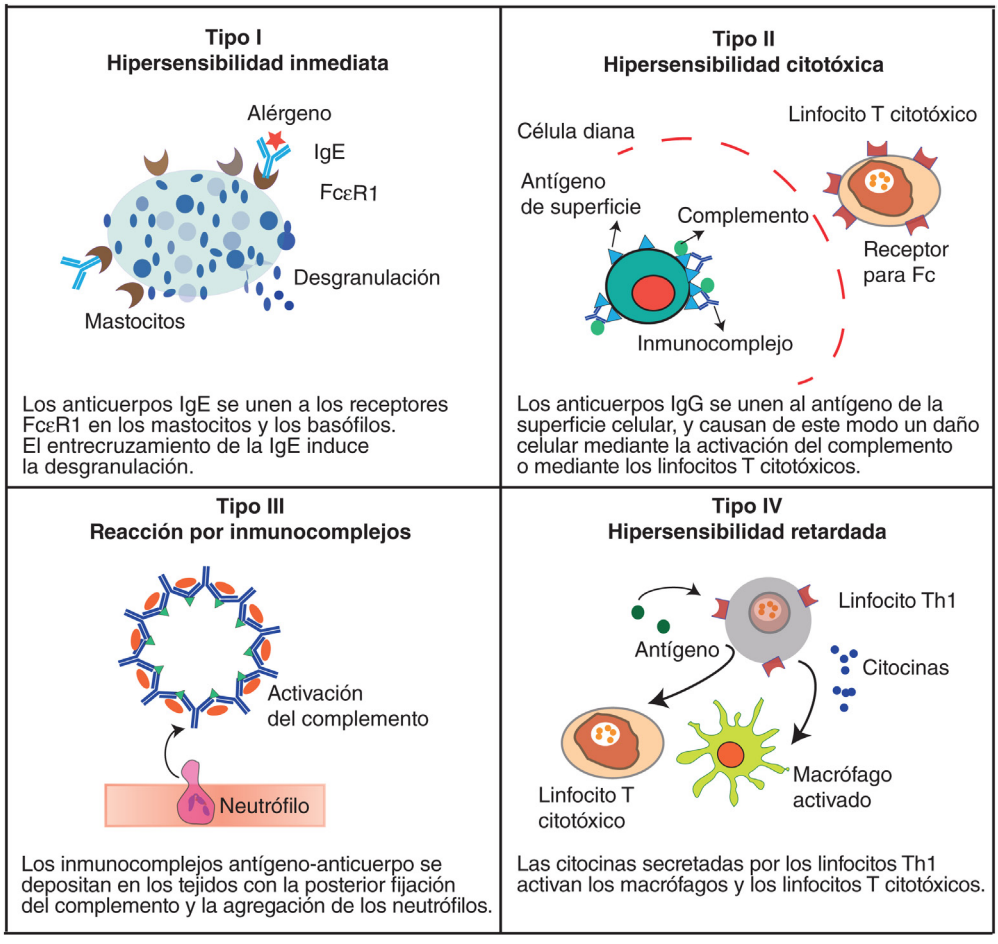

FIGURA 230-1. Reacciones de hipersensibilidad de tipos I-IV. Ig, inmunoglobulina. (Reproducido con autorización de Sampath V, et al. Vaccines and allergic reactions: the past, the current COVID-19 pandemic, and future perspectives. *Allergy.* 2021;76:1640-1660.)

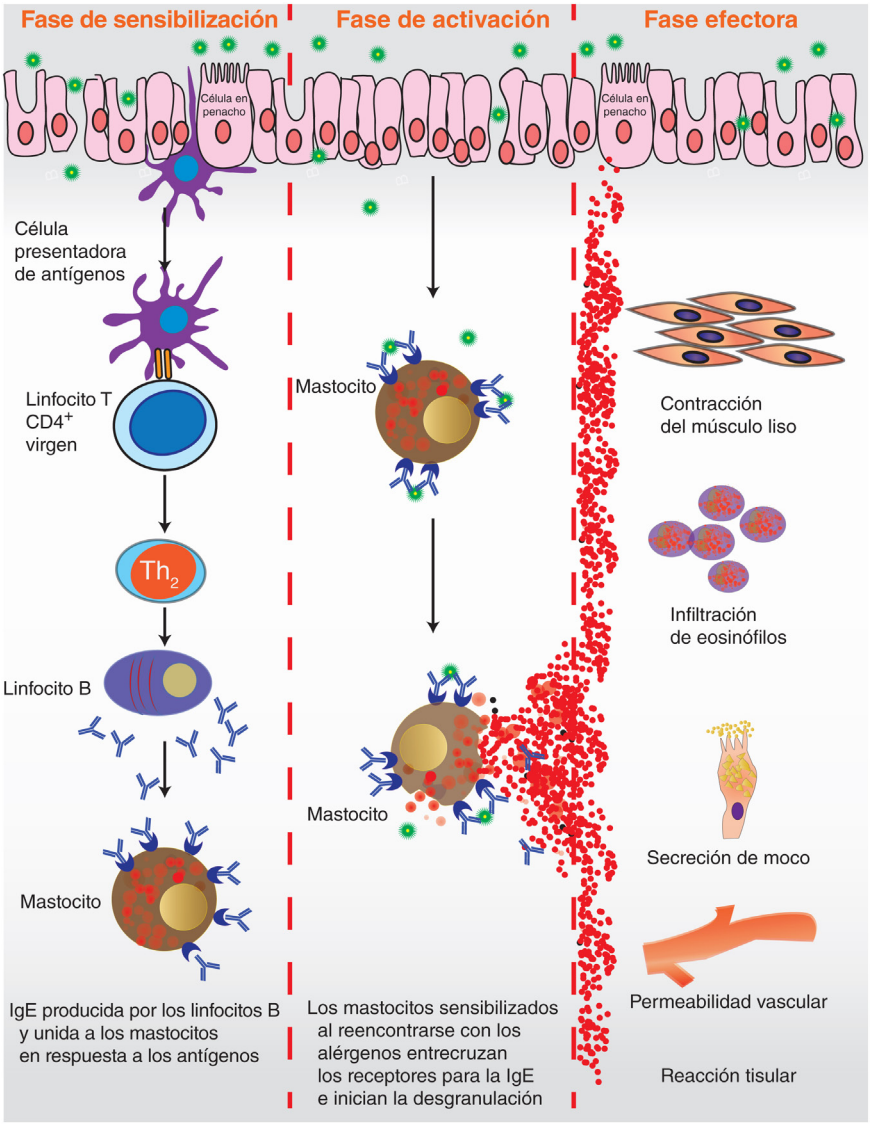

E-FIGURA 230-1. Mecanismo de las enfermedades alérgicas mediadas por la inmunoglobulina (Ig) E. En la columna de la derecha se ilustran los diversos efectos sistémicos de las reacciones alérgicas mediadas por la IgE, entre ellas la contracción del músculo liso, la infiltración tisular eosinofílica, la secreción de moco y la vasodilatación con permeabilidad vascular.

TABLA 230-1 ENFERMEDADES ALÉRGICAS FRECUENTES MEDIADAS POR LA IgE, MIXTAS (MEDIADAS POR LA IgE Y CÉLULAS) Y NO MEDIADAS POR LA IgE

ENFERMEDAD	PREVALENCIA APROXIMADA	SÍNTOMAS CLAVE	EJEMPLOS DE ALÉRGENOS CAUSALES
ENFERMEDADES ALÉRGICAS CAUSADAS POR LA IgE			
Síndrome de alergia oral (síndrome polen-alimento)	5 a > 20% (niños), 10-60% (adultos)	Inicio rápido, hormigueo y prurito de los labios, la boca y la orofaringe. Hinchazón de la faringe en casos graves	Frutas y vegetales frescos, visto con frecuencia en quienes tienen alergia al polen de abedul, ambrosía o gramíneas
Alergia a los alimentos	8% (niños), 10% (adultos)	Inicio rápido, dolor abdominal, vómitos, urticaria, sibilancias, falta de aliento. Anafilaxia en casos graves	Alérgenos alimentarios (p. ej., huevo, cacahuete, leche)
Anafilaxia	5% en EE. UU. (anafilaxia mortal poco frecuente, 1 por millón al año)	Inicio rápido, progresivo, multiorgánico. Progresión rápida al colapso cardiovascular y/o respiratorio en casos graves	Alimentos (p. ej., cacahuetes, mariscos), fármacos, picaduras de insectos
Dermatitis atópica	10-20%	Prurito, infección por *Staphylococcus aureus,* liquenización, xerosis, excoriaciones	Alimentos, aeroalérgenos, irritantes exógenos (p. ej., lana, jabones)
Conjuntivitis alérgica aguda, estacional y perenne	5-30%	Conjuntivitis, edema de los párpados, secreción acuosa, prurito ocular, hiperemia conjuntival	Aeroalérgenos
Asma alérgica	7%	Opresión en el pecho, falta de aire, sibilancias	Epitelios animales, moho, ácaros del polvo doméstico
Rinitis alérgica	Hasta el 40% (niños), del 10 al 30% (adultos)	Estornudos, rinorrea, lagrimeo	Ácaros del polvo doméstico, polen de gramíneas, polen de árboles, epitelio animal
ENFERMEDADES ALÉRGICAS MIXTAS MEDIADAS Y NO MEDIADAS POR LA IgE			
Trastornos digestivos eosinofílicos (esofagitis eosinofílica, colitis eosinofílica; gastritis eosinofílica; gastroenteritis eosinofílica)	Esofagitis eosinofílica: 10-60/100.000 Gastritis eosinofílica: 6/100.000 Colitis eosinofílica: 3/100.000 Gastroenteritis eosinofílica: 8/100.000	Los síntomas dependen de la región y la naturaleza de la infiltración eosinofílica (mucosa, muscular o serosa) y pueden incluir náuseas, disfagia, vómitos, retraso del crecimiento, dolor epigástrico, retención de alimentos e inflamación de algunas o todas las regiones del tubo digestivo	Leche, huevo, trigo, soja, cacahuetes
Urticaria (aguda y crónica)	Urticaria aguda: 14% Urticaria crónica: 0,1-1,5%	Prurito y lesiones cutáneas eritematosas elevadas	Aeroalérgenos, alimentos, infecciones, picaduras de insectos o fármacos. Muchos casos son idiopáticos
Queratoconjuntivitis atópica y queratoconjuntivitis vernal	Queratoconjuntivitis vernal: < 1/10.000 habitantes (Europa) Queratoconjuntivitis atópica: del 20 al 40% de los pacientes con dermatitis atópica; 5% (Japón)	Los síntomas clínicos pueden incluir la fotofobia y el lagrimeo, además del prurito y la sensación de arenilla observadas con frecuencia en la alergia ocular. También hay con frecuencia mucosidad filante, papilas gigantes y manchas de Trantas. Los pacientes que padecen queratoconjuntivitis atópica también tienen dermatitis atópica concurrente	Alérgenos ambientales
ENFERMEDADES ALÉRGICAS NO MEDIADAS POR LA IgE			
Síndrome de la enterocolitis inducida por proteínas alimentarias	0,35-0,7% (mediada por la leche de vaca)	Vómitos, diarrea y falta de crecimiento	Leche, soja
Proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias	0,15-17% de los lactantes con hemorragia rectal aislada	Hemorragia rectal	Leche de vaca
Enteropatía inducida por proteínas alimentarias	Prevalencia desconocida	Esteatorrea por malabsorción, diarrea y retraso del crecimiento	Proteínas de leche de vaca y proteínas de soja
Dermatitis de contacto	Variaciones significativas con el alérgeno causal	Inflamación, erupción cutánea y ampollas	Hiedra venenosa, níquel

Ig, inmunoglobulina.

el deterioro de la barrera cutánea para formar un círculo vicioso.[3] Las reacciones que no están mediadas por la IgE están mal definidas y suelen estar mediadas por los linfocitos T.

Tipos específicos de alergia

Alergia a los alimentos

La alergia a los alimentos es una reacción inmunitaria provocada por sustancias alimentarias frecuentes. La exposición a cantidades muy pequeñas de alimentos alergénicos puede desencadenar síntomas clínicos en uno o varios órganos, cuya gravedad puede variar de leve a grave.[4] La prevalencia declarada de alergia alimentaria está aumentando.[5] La esofagitis eosinofílica (cap. 124), el síndrome de la enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, la proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias y la enteropatía por proteínas alimentarias (cap. 126) son algunos de los trastornos en los que la alergia alimentaria puede desempeñar algún papel.

Alergia a los fármacos

Las reacciones alérgicas a los fármacos (cap. 234) son un grave problema de salud pública. Las reacciones a los fármacos mediadas por reacciones inmunitarias (anticuerpos o linfocitos T específicos) pueden ocurrir inmediatamente después de la exposición al fármaco o retrasarse, pueden afectar a uno o varios órganos y pueden ser leves, graves o poner en peligro la vida.[6] Los factores de riesgo para sufrir la alergia a los fármacos son la edad (adultos jóvenes y de mediana edad), el sexo (mujeres), los polimorfismos génicos (p. ej., el antígeno leucocítico humano) y ciertas infecciones virales (p. ej., el VIH, el virus de Epstein-Barr). Otros factores son el aumento de la frecuencia de la exposición y las dosis elevadas prolongadas, la vía de administración intravenosa o intramuscular, los fármacos de masa molecular alta y los fármacos que haptenan proteínas tisulares o sanguíneas.[7]

Alergia ambiental y alergia ocupacional

Los alérgenos ambientales exteriores e interiores pueden sensibilizar o exacerbar las enfermedades alérgicas (rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y asma alérgica) a través de los mecanismos mediados por la IgE. Los principales aeroalérgenos de interior derivan de los ácaros del polvo, las cucarachas, el tabaco, el epitelio de los animales (p. ej., perros, gatos, ratones) y el moho. Los contaminantes (cap. 82) generados por los gases de escape de los motores diésel, las estufas de gas, las chimeneas o los calentadores también pueden exacerbar la alergia y el asma. Los niños que viven cerca de las carreteras principales tienen más probabilidades de verse afectados.[8] Varias sustancias utilizadas en diferentes trabajos pueden causar la aparición de enfermedades alérgicas que afectan a las vías respiratorias (cap. 81) y a la piel. Entre los ejemplos están los compuestos de masa molecular baja (tintes, isocianatos, metales) y alta (látex, harinas). Los niveles altos recurrentes de exposición son los factores determinantes más importantes de sensibilización de las personas a los alérgenos ocupacionales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las enfermedades alérgicas afectan a diferentes órganos, como la nariz, los pulmones, los ojos, el tubo digestivo o la piel. Los síntomas pueden limitarse a uno o más órganos o, como en el caso de la anafilaxia (cap. 233), ser sistémicos y potencialmente mortales. La misma sensibilización alérgica puede manifestarse de diferentes maneras en diferentes momentos en un mismo sujeto. Con la alergia alimentaria, las reacciones alérgicas se producen entre minutos y 2 h después de la ingestión del alérgeno causal. El síndrome de la alergia oral es un tipo de alergia alimentaria que requiere una sensibilización anterior a un alérgeno inhalado con reactividad cruzada. Entre los síntomas frecuentes están el prurito labial, lingual y oral.

Piel

Los trastornos alérgicos que afectan a la piel son el angioedema, la urticaria aguda y crónica, y la dermatitis atópica y de contacto (cap. 407). Los síntomas de la urticaria y el angioedema son el prurito y las lesiones cutáneas transitorias, elevadas y eritematosas que varían en tamaño desde unos pocos milímetros hasta varios centímetros (v. fig. 232-2).[9] La urticaria se clasifica en función del tiempo de evolución y la etiología. En la urticaria aguda se producen habones, angioedema o ambos durante un período hasta de 6 semanas, mientras que la urticaria crónica espontánea y la urticaria crónica inducible se definen como lesiones recurrentes o persistentes durante 6 semanas o más.[10] Se considera que las infecciones son la causa más frecuente de urticaria aguda, pero otros factores desencadenantes pueden ser los alérgenos alimentarios, los aditivos alimentarios o los fármacos.

Es frecuente la ocurrencia conjunta del angioedema y la urticaria, y se encuentra principalmente en la cara, los labios, la boca, las vías respiratorias superiores y los genitales. Los síntomas de la urticaria aguda o el angioedema aparecen rápidamente (a menudo en cuestión de minutos). Sin embargo, incluso sin tratamiento, cada lesión urticarial suele resolverse en un plazo de 1 a 24 h.

La dermatitis atópica (cap. 405) es una enfermedad mediada por la IgE que es frecuente en los lactantes y en los niños. Hasta en un 30% de los pacientes, la enfermedad se ha vinculado a una mutación con pérdida de función en el gen de la filagrina, que es esencial para la función de barrera de la piel. Se ha observado una mayor colonización de *Staphylococcus aureus* en más del 90% de los pacientes con dermatitis atópica, que puede dar lugar a infecciones secundarias. La dermatitis atópica suele preceder al desarrollo de otras enfermedades atópicas, como la alergia alimentaria, la rinitis alérgica o el asma alérgica.

La dermatitis alérgica de contacto (cap. 405) es una enfermedad cutánea frecuente que puede deberse al contacto directo, las partículas en suspensión en el aire, los vapores o la luz.[11] Los alérgenos que median en la dermatitis alérgica por contacto son generalmente sustancias de masa molecular baja que se combinan con las proteínas de la piel para formar alérgenos completos que inducen las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Entre sus ejemplos están los metales (p. ej., el níquel), las plantas (p. ej., la hiedra venenosa) o los fármacos (p. ej., la neomicina). Es una reacción retardada del tipo IV, mediada por linfocitos T, no por IgE, frente a sustancias frecuentes. Las manifestaciones clínicas de la dermatitis de contacto varían mucho y pueden darse múltiples subtipos simultáneamente. La recaída es frecuente, incluso si se evita el alérgeno por un tiempo prolongado.

Ojos

La conjuntivitis alérgica ocular[12] incluye la conjuntivitis alérgica simple (aguda, estacional o perenne), la queratoconjuntivitis vernal, la queratoconjuntivitis atópica y la conjuntivitis papilar gigante (cap. 391). En la conjuntivitis alérgica simple, la reacción mediada por IgE provoca una respuesta inmediata o temprana (en cuestión de minutos). La activación adicional de las quimiocinas conduce a reacciones de fase tardía. Sin embargo, la queratoconjuntivitis vernal, la queratoconjuntivitis atópica y la conjuntivitis papilar gigante parecen estar mediadas por la IgE y por vías celulares en las que no interviene la IgE.

La alergia ocular puede deberse a numerosos factores, como la exposición a contaminantes del aire, insectos (cucarachas y ácaros del polvo doméstico), epitelios de mascotas o polen. La conjuntivitis alérgica estacional y la conjuntivitis alérgica perenne afectan principalmente a la conjuntiva y posiblemente a los párpados. En la queratoconjuntivitis vernal y en la queratoconjuntivitis atópica también se afecta la córnea y se puede deteriorar la visión. En la conjuntivitis alérgica estacional y la conjuntivitis alérgica perenne son frecuentes el prurito, el enrojecimiento y la hinchazón de la conjuntiva, junto con el lagrimeo y la secreción de moco blanco. Una de las principales características de la queratoconjuntivitis vernal es la presencia de papilas gigantes (de varios milímetros de diámetro) en la conjuntiva tarsal superior, que se ve fácilmente en la parte inferior del párpado superior. Otros síntomas son la secreción mucosa en forma de cuerdas, las de Trantas (agregación de células epiteliales y eosinófilos que aparecen como nódulos gelatinosos y mucosos en el limbo superior de la conjuntiva), el pliegue de los párpados inferiores y la formación de seudomembranas en el párpado superior. También puede aparecer una queratitis punteada en la zona central de la córnea, que lleva a la formación de una placa grisácea, a cicatrices en la córnea y al deterioro de la visión. En la queratoconjuntivitis atópica puede haber papilas gigantes y manchas de Trantas, similares a las que se encuentran en la queratoconjuntivitis vernal. Sin embargo, los pacientes con una queratoconjuntivitis atópica suelen ser mayores (30-50 años) que los pacientes con una queratoconjuntivitis vernal (10 años o menos) y suelen tener una dermatitis atópica concurrente o antecedentes familiares positivos de atopia. La queratoconjuntivitis atópica y la queratoconjuntivitis vernal son 2 o 3 veces más probables en los hombres que en las mujeres. La conjuntivitis papilar gigante se observa con mayor frecuencia junto con el uso de lentes de contacto blandas y está presente aproximadamente en el 5% de esa población.

Vía respiratoria superior

La rinitis alérgica[13] afecta a las vías respiratorias superiores y puede clasificarse como estacional (intermitente) o perenne (crónica), y aproximadamente el 20% de los casos son estacionales, el 40% perennes y el 40% con rasgos de ambas (cap. 394). Los síntomas son estornudos, prurito nasal, obstrucción al flujo de aire nasal y secreción nasal. En la rinitis alérgica estacional, los síntomas suelen presentarse en primavera, verano u otoño, y generalmente se asocian al polen de los árboles, la hierba y las malezas. El recuento y el tipo de polen varían según las regiones geográficas. Incluso dentro de una región específica, los cambios en los patrones climáticos pueden causar variaciones anuales en el recuento de polen y en la prevalencia y la gravedad general de la rinitis alérgica. En la rinitis alérgica perenne debe tenerse en cuenta la exposición a los contaminantes del aire interior y exterior, los epitelios de los animales domésticos, las cucarachas, los ácaros del polvo doméstico y el moho. En algunas personas, las alergias estacionales pueden superponerse, lo que da lugar de este modo a síntomas perennes. Aproximadamente entre el 10 y el 40% de las personas padecen asma concurrente.

Vía respiratoria inferior

El fenotipo del asma más frecuente es el asma alérgica (cap. 75), que es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias. Hasta el 80% de los casos de asma infantil y más del 50% de los de adultos pueden tener un componente alérgico.[14] Entre los ejemplos de alérgenos se encuentran los contaminantes del aire, los virus respiratorios, el humo del tabaco, los fármacos, las endotoxinas, el polen, el epitelio animal, las cucarachas, los ácaros del polvo doméstico y los alimentos. La IgE desempeña un papel central en la fisiopatología del asma alérgica y se ha implicado tanto en las fases tempranas (sibilancias, falta de aire, opresión en el pecho y tos) como en las tardías (infiltración inflamatoria, broncoconstricción y reestructuración de los tejidos). Otras características son la infiltración mucosa por eosinófilos, mastocitos y linfocitos T $CD4^+$. Es un proceso impulsado por Th2 y se observan receptores IgE de afinidad alta en las células inflamatorias y residentes. El asma alérgica suele ir acompañada de eccema y rinitis alérgica. Otras enfermedades asociadas al asma alérgica son la granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (cap. 249) y la aspergilosis broncopulmonar alérgica (cap. 311).[15]

Tubo digestivo

Las enfermedades inflamatorias alérgicas que afectan al tubo digestivo comprenden las enfermedades digestivas eosinofílicas, el síndrome de la enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, la proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias y la enteropatía por proteínas alimentarias. Las tres se presentan de forma típica en la infancia y las desencadenan con mayor frecuencia las proteínas de la leche de vaca. Los síntomas del síndrome de la enterocolitis inducida por proteínas alimentarias son vómitos, letargo y deshidratación. Los pacientes con una proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias presentan heces sanguinolentas y mucosas. La enteropatía por proteínas alimentarias produce diarrea, malabsorción y retraso del crecimiento. Estas enfermedades tienen un pronóstico favorable, y la mayoría se resuelven entre los 3 y los 5 años de edad.

La esofagitis eosinofílica (cap. 124) es la más frecuente y la mejor caracterizada de las enfermedades digestivas eosinofílicas. Entre sus síntomas encontramos náuseas, disfagia, vómitos, retraso del crecimiento, dolor epigástrico, retención de alimentos[16] e inflamación del esófago. Los pacientes con una esofagitis eosinofílica suelen tener enfermedades atópicas asociadas, como rinitis alérgica, asma, alergia alimentaria y dermatitis atópica.

La gastritis eosinofílica, la colitis eosinofílica y la gastroenteritis eosinofílica (cap. 126) son inusuales y a menudo se encuentran en pacientes con antecedentes de atopia. Los síntomas varían según la región del tubo digestivo afectada y el grado de infiltración eosinofílica (mucosa, muscular o serosa). En casos inusuales se observa una ascitis eosinofílica con una infiltración eosinofílica de la capa serosa.

Sistémicas

La anafilaxia (cap. 233)[17] es una reacción sistémica grave a los alérgenos de inicio rápido (segundos a minutos) y puede progresar rápidamente hasta llegar a un colapso cardiovascular o respiratorio a los pocos minutos de su aparición. La anafilaxia puede ser inmunitaria, no inmunitaria (anteriormente denominada anafilactoide) o idiopática. Las anafilaxias no inmunitarias se denominan comúnmente seudoalergia

relacionada con la activación del complemento y pueden deberse a la activación del complemento por nanopartículas, soluciones coloidales o liposomas sin la formación de inmunocomplejos. Independientemente del mecanismo, los tres tipos son potencialmente mortales. La anafilaxia se asocia a síntomas cutáneos (rubor, urticaria y angioedema), pulmonares (asma, edema laríngeo), cardíacos (arritmia), vasculares (hipotensión, pérdida de líquido extravascular), digestivos (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea) y síntomas inespecíficos (sabor metálico, sensación de muerte inminente). Los desencadenantes frecuentes son las picaduras de insectos, los fármacos y los alérgenos alimentarios.

DIAGNÓSTICO

La alergia es una enfermedad inmunitaria sistémica, y un paciente con sospecha de alergia requiere una evaluación exhaustiva. El diagnóstico final de la alergia debe basarse en las correlaciones entre la anamnesis, los hallazgos físicos y los resultados de las pruebas de laboratorio. Dado que muchas de las enfermedades comprenden distintos subtipos heterogéneos, un abordaje del tipo medicina de precisión puede guiar hacia un diagnóstico y un tratamiento personalizados.

Anamnesis del paciente

Una anamnesis precisa es un primer paso crucial en el diagnóstico de una enfermedad alérgica. El antecedente familiar de enfermedad atópica aumenta el riesgo de enfermedad alérgica. Los antecedentes deben incluir la naturaleza de sus síntomas (frecuencia y gravedad) y las posibles exposiciones a alérgenos, como los estacionales (p. ej., polen de árboles o hierba), los perennes (p. ej., ácaros del polvo, cucarachas), los alimentos (p. ej., cacahuetes, frutos secos, huevos, frutas crudas), los ambientales (p. ej., mascotas, contaminantes, cucarachas, mohos, hongos), los farmacológicos (p. ej., penicilina) y los ocupacionales (p. ej., harinas, látex, pinturas) (tabla 230-2). Una anamnesis cuidadosa sobre la exposición, el momento de las reacciones y los síntomas clínicos puede ayudar a estrechar la causa de la alergia a los fármacos, ya que no existe una prueba diagnóstica definitiva que la confirme. El uso de inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina es la principal causa del angioedema adquirido, y las personas de raza negra corren un mayor riesgo.

Exploración física

Debe examinarse la piel para detectar una posible urticaria, angioedema o dermatitis atópica. Las lesiones de la urticaria (v. fig. 407-1) suelen consistir en habones pequeños, rosados, elevados e irregulares, y pueden asociarse al angioedema. Las lesiones angioedematosas se encuentran más a menudo en la cara y en las zonas acras. Entre los signos de la dermatitis atópica (v. fig. 405-5) figuran las pápulas en las zonas de flexión, el engrosamiento de la piel debido a la hiperqueratinización, las excoriaciones y la liquenización.

Hay que explorar los ojos para detectar signos de producción excesiva de lágrima, inyección e hinchazón de la conjuntiva palpebral, y tejidos periorbitarios hinchados u oscurecidos. Puede haber papilas en empedrado.

La inspección interna de la mucosa nasal debe centrarse en las desviaciones o perforaciones del tabique nasal, la permeabilidad nasal, la presencia de pólipos (v. fig. 394-3 y 394-4) o cuerpos extraños, el aspecto de la mucosa, y la presencia y naturaleza de las secreciones. A menudo se observan disminuciones de la permeabilidad nasal causadas por la tumefacción de los cornetes inferiores (v. fig. 394-2). En los pacientes alérgicos, la mucosa nasal suele tener un aspecto pálido, acuoso, edematoso y azulado, y las secreciones son de naturaleza clara y acuosa a mucoide.

En los pacientes con asma aguda (cap. 75), la exploración clínica puede ayudar a detectar las sibilancias, una espiración prolongada, la taquipnea y la dificultad para respirar. Hay que revisar las extremidades por si hay cianosis. En el asma crónica puede verse una hiperinsuflación crónica (aumento del diámetro del tórax o tórax en forma de barril). Puede haber sibilancias solo durante la espiración (asma leve o moderada) o tanto durante la inspiración como la espiración (asma grave), o pueden faltar (cuando el flujo de aire está muy limitado o cuando afecta predominantemente a las vías respiratorias pequeñas).

Los signos de anafilaxia (cap. 233) son generalmente el enrojecimiento y la presencia de urticaria y angioedema. Puede observarse una ronquera causada por la obstrucción de las vías respiratorias superiores a causa del angioedema de la lengua, la orofaringe o la laringe, o sibilancias secundarias al asma. Otros síntomas pueden ser prurito, opresión torácica, tos, sibilancias, rinitis, estornudos, congestión, rinorrea, dolor abdominal, dolor cólico uterino, urgencia o incontinencia urinaria y fecal, náuseas, vómitos y diarrea. Los pacientes pueden quedarse hipóxicos, y la anafilaxia con hipotensión puede indicar un shock y un colapso cardiovascular.

TABLA 230-2 ENFERMEDADES ALÉRGICAS: SÍNTOMAS Y ABORDAJES TERAPÉUTICOS

SÍNTOMAS	ABORDAJE TERAPÉUTICO
Cutáneos: prurito, exantema	Antihistamínico H_1
Oculares: sensación de arenilla, prurito	Antihistamínico tópico H_1 o estabilizador del mastocito
Vía respiratoria superior: prurito palatino, rinorrea clara, estornudo, obstrucción nasal	Corticoesteroide tópico, antihistamínico H_1 oral, antagonista del receptor para leucotrienos, antihistamínico H_1 nasal tópico
Vía respiratoria inferior: sibilancias, tos, disnea	Agonista β_2, corticoesteroide inhalado, agonista β_2 inhalado, antagonista de los receptores para leucotrienos, metilxantina oral, corticoesteroide parenteral, antiinmunoglobulina E parenteral
Digestivos: náuseas, vómitos, dolor cólico	Adrenalina (si se debe a anafilaxia), corticoesteroide oral, cromoglicato oral

Pruebas de laboratorio

Las medidas de la IgE específica frente a los alérgenos (sIgE) son la herramienta diagnóstica más frecuente en la alergia. Los valores normales de IgE total no excluyen la presencia de enfermedades alérgicas, y pueden encontrarse concentraciones elevadas en los fumadores y en una serie de otras enfermedades además de la alergia. Sin embargo, en algunos casos, como la aspergilosis broncopulmonar alérgica (cap. 75 y 311), las concentraciones séricas de IgE pueden medir la gravedad de la enfermedad o el riesgo de una exacerbación.

La urticaria crónica espontánea es idiopática en el 80-90% de los casos, por lo que no se recomienda hacer siempre pruebas de alergia a los alérgenos alimentarios. El 50% de los pacientes con urticaria crónica espontánea dan un resultado positivo en las pruebas de detección de anticuerpos frente a los receptores para la IgE, anti-FcεRIa o autoanticuerpos anti-IgE en el suero. Los pacientes con una urticaria crónica espontánea también tienen una mayor prevalencia de trastornos autoinmunitarios, como el hipotiroidismo autoinmunitario (cap. 207), la artritis reumatoide (cap. 243) o el lupus eritematoso sistémico (cap. 245).

La IgE específica frente a los alérgenos puede medirse mediante un análisis de sangre *in vitro* o *in vivo* (pruebas intraepidérmicas e intradérmicas).[18] Los alérgenos específicos analizados deben basarse en la anamnesis del paciente y en las exposiciones ambientales. Durante las pruebas intraepidérmicas se provoca una pequeña rotura en la epidermis (generalmente en el antebrazo o en la parte superior de la espalda) utilizando una lanceta o una aguja para permitir la penetración del alérgeno. En las pruebas cutáneas intradérmicas se inyecta una pequeña cantidad del presunto alérgeno bajo la superficie de la piel. Después de unos 15-30 min de la introducción del alérgeno, se obtiene el diámetro máximo tanto de la pápula como del eritema y los resultados se comparan con de los controles positivo (histamina) y negativo (solución salina). Entre las contraindicaciones figuran las personas con alto riesgo de anafilaxia, y ciertas afecciones de la piel, como el dermografismo, la urticaria, la mastocitosis cutánea y la piel afectada por la dermatitis atópica. Entre los medicamentos que pueden afectar a los resultados de la prueba intradérmica cuando se toman simultáneamente figuran los antihistamínicos (incluidas las formas tópicas), los antidepresivos tricíclicos, el omalizumab y los esteroides tópicos en la zona de prueba. Los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina y los β-bloqueantes no interfieren en los resultados de la prueba intradérmica, pero pueden ser problemáticos si se produce una anafilaxia y se requiere tratamiento.

Pueden utilizarse pruebas de alto rendimiento para medir la IgE específica frente al alérgeno junto con las pruebas de IgE específica frente al alérgeno *in vivo*. Sin embargo, los resultados positivos solo indican una sensibilización a un alérgeno, no una alergia con relevancia clínica. Para algunos tipos de alergia, como la alergia alimentaria mediada por IgE, las pruebas alimentarias bajo la supervisión de un experto pueden proporcionar un diagnóstico definitivo (cap. 126).[19] El diagnóstico por componentes mide la sIgE usando componentes purificados o recombinantes de alérgenos, como Ara h2 de los cacahuetes. La prueba de activación de los basófilos mide las concentraciones de las proteínas de la superficie (CD63 y CD203c) que se expresan al estimular a los basófilos con proteínas alergénicas. El diagnóstico de la esofagitis eosinofílica se confirma cuando una biopsia esofágica muestra al menos 15 eosinófilos por cada campo de aumento alto.

Entre las pruebas no relacionadas con la IgE están las pruebas del parche y las pruebas inhalatorias. Para la dermatitis alérgica de contacto, la prueba del parche es la prueba de referencia para el diagnóstico. Se colocan en la espalda parches que contienen sustancias potencialmente alergénicas (p. ej., tintes, látex, metales) durante unas 48 h y se realiza una lectura después de 72 a 96 h. Las pruebas de inhalación de alérgenos o sustancias químicas específicas pueden ayudar a diagnosticar la alergia ocupacional o el asma.

La triptasa sérica, una proteasa específica de los mastocitos, es el mejor marcador biológico de la anafilaxia. Sin embargo, debido a que tiene una semivida corta en el suero de 2 h, las concentraciones de triptasa deben medirse cerca del inicio de la anafilaxia y de nuevo aproximadamente 2 semanas después de la recuperación. Si el nivel basal de triptasa es elevado, los pacientes corren un mayor riesgo de anafilaxia, sobre todo tras una picadura de insecto, y también se les debe evaluar más a fondo para detectar un trastorno mastocítico oculto (cap. 235).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Deng SZ, Jalaludin BB, Anto JM, et al. Climate change, air pollution, and allergic respiratory diseases: a call to action for health professionals. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133:1552-60.
2. Calvani M, Anania C, Cuomo B, et al. Non-IgE- or mixed IgE/non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in the first years of life: old and new tools for diagnosis. *Nutrients*. 2021;13:226.
3. Brough HA, Nadeau KC, Sindher SB, et al. Epicutaneous sensitization in the development of food allergy: what is the evidence and how can this be prevented? *Allergy*. 2020;75:2185-205.
4. Sindher SB, Long A, Chin AR, et al. Food allergy, mechanisms, diagnosis and treatment: innovation through a multi-targeted approach. *Allergy*. 2022;77:2937-48.
5. Spolidoro GCI, Amera YT, Ali MM, et al. Frequency of food allergy in Europe: an updated systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2023;78:351-68.
6. Wilkerson RG. Drug hypersensitivity reactions. *Emerg Med Clin North Am*. 2022;40:39-55.
7. Greenberger PA. Drug allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40:474-9.
8. Eguiluz-Gracia I, Mathioudakis AG, Bartel S, et al. The need for clean air: the way air pollution and climate change affect allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2020;75:2170-84.
9. Mockenhaupt M. Drug allergy and cutaneous adverse reactions. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;268:195-212.
10. Lang DM. Chronic urticaria. *N Engl J Med*. 2022;387:824-31.
11. Nassau S, Fonacier L. Allergic contact dermatitis. *Med Clin North Am*. 2020;104:61-76.
12. Mueller A. Allergic conjunctivitis: an update. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;268:95-9.
13. Siddiqui ZA, Walker A, Pirwani MM, et al. Allergic rhinitis: diagnosis and management. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2022;83:1-9.
14. Papadopoulos NG, Miligkos M, Xepapadaki P. A current perspective of allergic asthma: from mechanisms to management. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;268:69-93.
15. Agarwal R, Muthu V, Sehgal IS, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Chest Med*. 2022;43:99-125.
16. Biedermann L, Straumann A, Greuter T, Schreiner P. Eosinophilic esophagitis-established facts and new horizons. *Semin Immunopathol*. 2021;43:319-35.
17. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. EAACI guidelines: anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022;77:357-77.
18. Grobman L, Kitsen J, Mortazavi D, et al. Correlation of skin prick testing to environmental allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126:378-384.e2.
19. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J*. 2020;13:100080.
20. Krawiec M, Fisher HR, Du Toit G, et al. Overview of oral tolerance induction for prevention of food allergy-where are we now? *Allergy*. 2021;76:2684-98.
21. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022;42:1473-507.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

La norma actual de asistencia consiste en evitar los alérgenos y tratar las reacciones sistémicas graves con adrenalina (cap. 233). La desensibilización por parte de un experto en alergia suele ser útil para las alergias ambientales y se está empezando a utilizar más a menudo para la alergia alimentaria. La ingestión temprana de múltiples alimentos durante la infancia puede prevenir la alergia alimentaria al entrenar al sistema inmunitario para desarrollar tolerancia,[A1] y las directrices aconsejan ahora una intervención temprana para prevenir la alergia alimentaria en los lactantes de riesgo.[20] La mitigación del cambio climático y de la contaminación atmosférica puede ayudar a prevenir un mayor aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas.

ERRORES INNATOS DE LA INMUNIDAD

La incidencia global de los errores innatos de la inmunidad es de aproximadamente 1:10.000 y la mayoría se presentan en los primeros años de la infancia. Los errores innatos de la inmunidad incluyen más de 400 trastornos hereditarios de la inmunidad definidos mediante técnicas genéticas que pueden presentarse no solo como inmunodeficiencias, sino también como autoinmunidad/autoinflamación, malignidad o una combinación de las tres (cap. 231).[21] Las enfermedades por inmunodeficiencia primaria son las inmunodeficiencias que afectan a la inmunidad celular y humoral; las inmunodeficiencias combinadas con características asociadas o sindrómicas; las deficiencias predominantes de anticuerpos; las enfermedades por alteración en la regulación inmunitaria; los defectos congénitos en el número, la función o ambos de los fagocitos; los defectos de la inmunidad intrínseca e innata; los trastornos autoinflamatorios; las deficiencias del complemento; la insuficiencia de la médula ósea, y fenocopias de enfermedades por inmunodeficiencia primaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los errores innatos de la inmunidad tienen presentaciones muy variables, pero deben sospecharse cuando los pacientes presentan infecciones persistentes, graves o inusuales. La anamnesis del paciente debe incluir detalles de las infecciones (edad de aparición de las infecciones, número, lugar y tipo), incluidos los antecedentes familiares de infecciones frecuentes y la presencia de otras anomalías, ya que muchas enfermedades de inmunodeficiencia primaria son hereditarias.

Pruebas de laboratorio

Los recuentos sanguíneos, que incluyen la enumeración de los eosinófilos totales, los neutrófilos y los linfocitos (linfocitos T, linfocitos B, células citolíticas naturales [NK]), las citocinas producidas por los linfocitos activados y la determinación de las concentraciones séricas de inmunoglobulinas (IgA, IgE, IgG, IgM) pueden ayudar a diagnosticar un presunto trastorno por inmunodeficiencia. Una linfopenia significativa puede ser a menudo la primera indicación de una inmunodeficiencia de linfocitos T. Las concentraciones reducidas de anticuerpos pueden ser indicativas de trastornos por inmunodeficiencia de linfocitos B y de anticuerpos. Sin embargo, en los pacientes con infecciones frecuentes y concentraciones de inmunoglobulinas en el límite, pueden resultar útiles pruebas adicionales que midan los títulos de anticuerpos específicos en respuesta a estímulos definidos (p. ej., vacunas, toxoide tetánico o neumococo). Cuando se sospechen defectos en los neutrófilos, una prueba de nitroazul de tetrazolio o una prueba de respuesta a la dihidrorrodamina pueden ayudar en el diagnóstico. La prueba estándar para detectar las deficiencias en el sistema del complemento es el análisis del complemento hemolítico total o CH_{50}. También puede utilizarse el AH_{50} para detectar anomalías del complemento en la vía alternativa. La secuenciación dirigida, la secuenciación del exoma completo y la secuenciación del genoma completo bajo la orientación de expertos han permitido identificar las mutaciones génicas causantes de la mayoría de los errores innatos de la inmunidad y son componentes esenciales de la evaluación (cap. 231).

Las radiografías de tórax pueden detectar sombras tímicas, y excavaciones y ensanchamientos de la unión costocondral, lo que puede ayudar al diagnóstico de ciertos trastornos de los linfocitos T. Una ecografía abdominal puede determinar anomalías del tamaño del bazo.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Nishimura T, Fukazawa M, Fukuoka K, et al. Early introduction of very small amounts of multiple foods to infants: a randomized trial. *Allergol Int.* 2022;71:345-53.

231

ENFERMEDADES POR INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

CHARLOTTE CUNNINGHAM-RUNDLES

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Los defectos inmunitarios primarios afectan aproximadamente a 1 de cada 10.000 personas, pero la prevalencia aumenta de 1 de cada 400 a 1 de cada 5.000 personas cuando se incluye la deficiencia selectiva de inmunoglobulina A (IgA).[1,2] La prevalencia ha ido aumentando a medida que el número de defectos conocidos ha aumentado hasta alcanzar unas 450 entidades diferentes. Los defectos inmunitarios primarios se clasifican actualmente en nueve categorías (tabla 231-1).[3] Las funciones del complemento (cap. 37), los trastornos de los fagocitos (cap. 155), los síndromes autoinflamatorios (cap. 240) y los defectos de la médula ósea (cap. 151) se describen en otros apartados.

UN ABORDAJE PARA LA EVALUACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO

Debido al número y los tipos de inmunodeficiencias, el reconocimiento clínico de los distintos fenotipos puede resultar difícil y el diagnóstico suele retrasarse. En general, el espectro de defectos inmunitarios varía con la edad del paciente. Los defectos en los linfocitos T y B, los fagocitos (cap. 155), la alteración de la regulación inmunitaria y la inmunidad innata se ven más en la primera infancia, mientras que los defectos en el complemento (cap. 37) y la producción de anticuerpos, así como las enfermedades autoinflamatorias (cap. 240), se diagnostican con más frecuencia en los adolescentes y los adultos. Sin embargo, hay muchas excepciones a esta generalización.

Para la mayoría de los pacientes, el primer síntoma de un defecto inmunitario es una serie de infecciones relativamente frecuentes, en particular la sinusitis crónica (cap. 394), la otitis (cap. 394), las neumonías bacterianas (cap. 85), la meningitis (cap. 381) o la osteomielitis (cap. 251). Tanto en niños como en adultos con defectos inmunitarios, es probable que las infecciones persistan más tiempo, puedan requerir ciclos adicionales de antibióticos y tiendan a reaparecer. Las infecciones también pueden llevar a complicaciones o intervenciones adicionales, como el empiema después de una neumonía bacteriana o la necesidad de drenajes timpánicos en un adulto con una otitis crónica. En bebés y niños, las infecciones crónicas provocan inapetencia y retraso del crecimiento. En el caso de los adultos, puede producirse cierta pérdida de peso, pero suele ser menos aparente. Debido a la falta de inmunidad, la infección por herpes zóster reactivado (cap. 346) es relativamente frecuente en los pacientes con defectos de los linfocitos T o deficiencias de anticuerpos. Otras presentaciones clínicas frecuentes son las infecciones digestivas agudas por microorganismos característicos, como *Giardia* (cap. 322), o enfermedades inflamatorias intestinales crónicas que conducen a una malabsorción y una pérdida de peso que imitan a la intolerancia al gluten o a la enfermedad de Crohn (caps. 126 y 127). En función de la presentación clínica (tabla 231-2), un enfoque sistemático (fig. 231-1)[4] puede guiar eficazmente la evaluación de los pacientes en los que se sospecha una inmunodeficiencia primaria.

Los grandes grupos de genes pueden detectar muchos de los defectos inmunitarios conocidos. La secuenciación del exoma completo o del genoma completo puede confirmar un diagnóstico molecular probable en probandos no emparentados y puede influir en el tratamiento en casi el 25% de las familias.[5] Con la llegada de las pruebas genéticas y su uso en la medicina clínica, cada vez se identifican más genes autosómicos dominantes con penetrancia variable. Es importante destacar que diferentes mutaciones en el mismo gen pueden dar lugar a una pérdida o ganancia de función y a fenotipos clínicos bastante diferentes.

TABLA 231-1 CATEGORÍAS DE ENFERMEDADES POR INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Deficiencias combinadas de linfocitos B y T
Defectos definidos combinados con características sindrómicas
Deficiencias de anticuerpos
Trastornos del complemento
Defectos fagocíticos
Síndromes por alteración de la regulación inmunitaria
Defectos de la inmunidad intrínseca e innata
Defectos autoinflamatorios
Defectos de insuficiencia de la médula ósea

TABLA 231-2 PRESENTACIÓN CLÍNICA Y EVALUACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO

PRESENTACIÓN CLÍNICA	DEFECTOS	DEFECTOS INMUNITARIOS	ENFERMEDADES	PRUEBAS DE LABORATORIO
Infecciones bacterianas, virales o micóticas recurrentes o crónicas Infecciones oportunistas	Inmunidad celular	Deterioro de la actividad microbicida intracelular Deterioro de la inmunidad contra virus Hipogammaglobulinemia	Inmunodeficiencia combinada grave y otros síndromes combinados	Recuento absoluto de linfocitos Recuento de linfocitos T y subgrupos de linfocitos T Pruebas proliferativas para ver la función de los linfocitos T Inmunoglobulinas bajas; sin anticuerpos
Infecciones bacterianas Infecciones virales Autoinmunidad Hipertrofia linfática Enfermedades inflamatorias Enteropatía Giardiasis	Linfocitos B	Hipogammaglobulinemia Alteración de la actividad microbicida Deterioro en la eliminación de virus Autoinmunidad	Hipogammaglobulinemia Agammaglobulinemia Deficiencia de IgA Inmunodeficiencia variable común Defectos de subclases de IgG Deficiencia de anticuerpos	Recuento de linfocitos B IgG, IgA e IgM séricas Pruebas de anticuerpos (p. ej., tétanos, difteria) Prueba de exposición a vacuna y anticuerpos (vacuna antineumocócica contra el tétanos y la difteria)
Infecciones bacterianas Predisposición a la enfermedad meningocócica Autoinmunidad Angioedema	Complemento	Opsonización defectuosa Alteración de la actividad microbicida No se eliminan los inmunocomplejos	Deficiencia de C2 del complemento Otros defectos del complemento Angioedema hereditario	CH_{50} AH_{50} Medida de componentes individuales del complemento Proteína inhibidora de C1 y función
Infecciones bacterianas Mala cicatrización de la piel Infecciones micóticas Estomatitis Enfermedad periodontal	Células fagocíticas	Movilización de neutrófilos alterada Opsonización defectuosa Alteración de la actividad microbicida	Neutropenia crónica Neutropenia cíclica Neutropenia autoinmunitaria Deficiencia de adhesión leucocítica Enfermedad granulomatosa crónica	Recuentos absolutos de neutrófilos Estallido oxidativo de neutrófilos examinado por la prueba de dihidrorrodamina por citometría de flujo Examen del frotis sanguíneo Anticuerpos contra los neutrófilos

AH_{50}, complemento hemolítico alternativo; CH_{50}, complemento hemolítico total; Ig, inmunoglobulina.

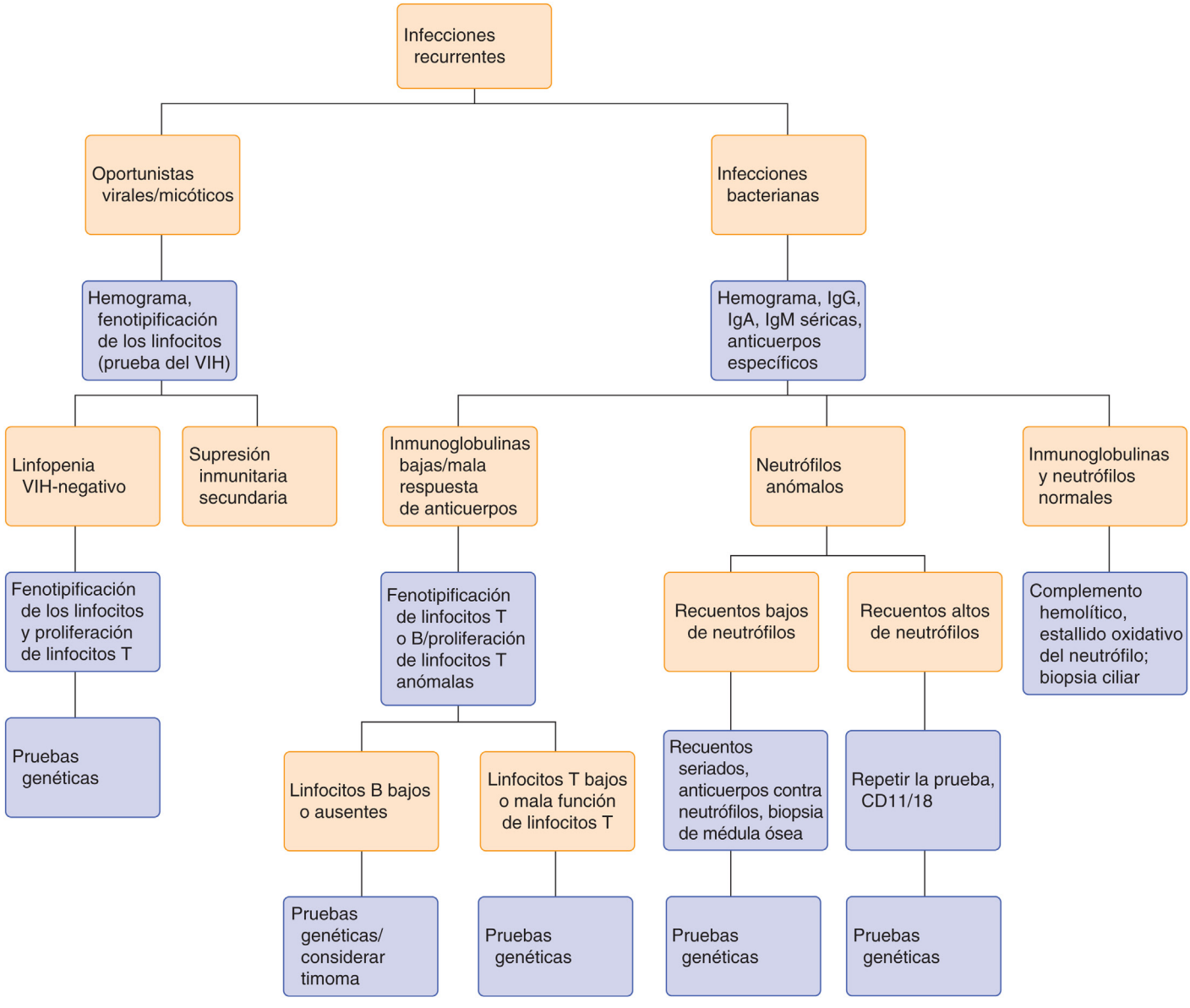

FIGURA 231-1. **Evaluación de los defectos inmunitarios que se presentan con infecciones recurrentes.** Ig, inmunoglobulina; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

DEFECTOS COMBINADOS GRAVES DE LOS LINFOCITOS T Y B

DEFINICIÓN

Los defectos inmunitarios combinados son enfermedades de aparición temprana en las que están muy afectados los compartimentos de los linfocitos T y B. En algunas afecciones, los linfocitos citolíticos naturales y otras células del linaje mielocítico también son anómalos. Estos trastornos suelen incluir características inflamatorias adicionales, como la autoinmunidad y la pérdida de la función reguladora de los linfocitos T.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., el cribado universal del recién nacido para detectar inmunodeficiencias combinadas graves detecta estos defectos aproximadamente en 1:80.000 (e-tabla 231-1).[6]

BIOPATOLOGÍA

El sello distintivo de los defectos combinados es que eliminan o alteran en gran medida el desarrollo de los linfocitos T, lo que en la mayoría de los casos conduce a una linfopenia profunda. Los lactantes con trastornos que afectan a la formación de los receptores de los linfocitos T y B, como los defectos de los genes activadores de la recombinasa *RAG1* y *RAG2,* que impiden la recombinación VDJ, tienen pocos linfocitos T y B, si es que tienen alguno. Del mismo modo, otros defectos de los genes de la recombinación o la reparación del ADN (ARTEMIS, el producto de *DCLREIC* y DNA-PKcs) tendrán un fenotipo similar. Cuando no hay inmunidad de los linfocitos T, puede haber linfocitos B, pero no tendrán ninguna función, como es el caso de la inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X debido a mutaciones en la cadena γ de la citocina, que es un componente de la transmisión de señales esencial de seis receptores para citocinas (interleucina [IL] 2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21). Los defectos del gen *JAK3,* que se sitúa a continuación de la cadena γ de las citocinas, o del propio receptor para la IL-7, llevan a un perfil inmunitario parecido.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Con la pérdida de los dos miembros esenciales del sistema inmunitario adaptativo, los lactantes con defectos inmunitarios combinados padecen infecciones graves y recurrentes causadas por bacterias, virus y hongos. Otras características frecuentes son la diarrea, la dermatitis y el retraso del crecimiento. Los síntomas debutan en la mayoría de los pacientes antes de los 3 meses de edad, pero en un número significativo de lactantes pueden presentarse más tarde, aunque generalmente en el primer año de vida. Sin intervención, la inmunodeficiencia combinada grave da lugar con frecuencia a infecciones debilitantes y a la muerte a la edad de 2 años. En algunos casos, el defecto inmunitario es tal que pueden desarrollarse algunos linfocitos T, pero estos linfocitos suelen reaccionar frente a lo propio; esos casos suelen denominarse inmunodeficiencia combinada grave «con fugas». Cuando la presentación de estos casos incluye exantemas y signos de autoinmunidad, se dice que los lactantes tienen el síndrome de Omenn.

DIAGNÓSTICO

En la actualidad, a todos los recién nacidos de EE. UU. se les examina mediante un cribado sensible y específico basado en el ADN para detectar la inmunodeficiencia combinada grave,[7] por lo que la enfermedad suele diagnosticarse ahora antes de que haya aparecido ningún síntoma. Los recién nacidos tienen normalmente un recuento medio absoluto de linfocitos de 4.000/μl o superior, pero la mayoría de los lactantes con una inmunodeficiencia combinada grave tienen una linfopenia significativa. Un grupo de citometría de flujo enumerará los linfocitos T, B y las células citolíticas naturales (NK), y sugerirá los genes que pueden ser responsables. Es habitual que se realicen más pruebas genéticas. Las formas menos graves de inmunodeficiencia combinada (e-tabla 231-2) no se identifican en las pruebas de cribado de los recién nacidos, porque hay linfocitos T.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La reconstitución inmunitaria temprana con células troncales de la médula ósea o movilizadas de la sangre periférica con un antígeno leucocítico humano (HLA) compatible es obligatoria. Cuando el diagnóstico se hace a tiempo y no se han producido infecciones graves, es probable que el trasplante de células troncales hematopoyéticas (cap. 163) sea curativo en el 90% de los casos seleccionados.[8] El tratamiento génico también puede utilizarse para varias inmunodeficiencias primarias, incluidas las formas de inmunodeficiencia combinada grave (p. ej., la deficiencia de adenosina desaminasa),[9] así como el síndrome de Wiskott-Aldrich. Para los lactantes con una inmunodeficiencia combinada grave, el tratamiento génico con vectores lentivirales combinada con un acondicionamiento con busulfano dirigido y de baja exposición puede dar lugar a un injerto multilinaje, la reconstitución de los linfocitos T y B funcionales, y la normalización de los recuentos de linfocitos citolíticos naturales durante al menos 16 meses con efectos secundarios de baja gravedad.[10] La edición genética para reparar el gen endógeno de modo que pueda expresarse bajo controles reguladores normales es una técnica experimental.

DEFECTOS COMBINADOS MENOS GRAVES DE LOS LINFOCITOS T Y B

Además de las formas graves de inmunodeficiencia combinada grave, hay otros defectos génicos que también afectan a las ramas de los linfocitos T y B, pero puede que las pruebas de cribado en los recién nacidos no identifiquen a estos niños, ya que el número de linfocitos T puede no verse suficientemente reducido. En estas formas, además de las infecciones, el fenotipo puede incluir no solo la predisposición a las infecciones bacterianas, sino también la atopia, las infecciones virales graves, la autoinmunidad y, en algunos casos, el cáncer (v. e-tabla 231-2).

Entre los ejemplos de esos defectos combinados de linfocitos T y B figuran los síndromes en los que no se expresa el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de las clases I ni II (a veces denominados síndromes del linfocito desnudo), los defectos adicionales de las señales de los linfocitos T (como Zap-70) y síndromes resultantes de defectos del citoesqueleto de actina que impiden la activación de los linfocitos T, como las proteínas dedicadas a la citocinesis, DOCK2 y DOCK8.

DIAGNÓSTICO Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Al igual que los estados de inmunodeficiencia combinada más graves, estos síndromes provocan defectos en los compartimentos de los linfocitos T y B, y los lactantes presentan infecciones bacterianas, virales o micóticas graves y recurrentes, diarrea, dermatitis y, por lo general, retraso del crecimiento. Un ejemplo notable, con una enfermedad atópica y una inmunoglobulina E (IgE) elevada, es la deficiencia de DOCK8, que se reconoció por primera vez en lactantes con un síndrome de hiper-IgE autosómico recesivo (v. e-tabla 231-2).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El trasplante hematopoyético es la única medida curativa.

DEFECTOS COMBINADOS CON CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS

Otro grupo de defectos inmunitarios primarios combinados tienen manifestaciones sistémicas distintivas, aparte de las anomalías obvias del sistema inmunitario (tabla 231-3). Los más conocidos son el síndrome de Wiskott-Aldrich, la ataxia-telangiectasia, el síndrome de DiGeorge, el síndrome de la hiperinmunoglobulinemia E (Buckley-Job), la hipoplasia de cartílago-pelo y la deficiencia de fosforilasa de nucleósidos purínicos (PNP).

SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El síndrome de Wiskott-Aldrich es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X que se caracteriza por eccema, trombocitopenia y una deficiencia inmunitaria. El síndrome de Wiskott-Aldrich es inusual, se estima que hay de 1 a 10 casos por cada millón de hombres. No se conocen las diferencias étnicas.

El síndrome se debe a mutaciones del gen *WAS,* que codifica la proteína llamada proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich, que es una proteína citoplásmica intracelular de andamiaje importante para la activación y movilidad de todas las células sanguíneas. Esta proteína participa en la polimerización de la actina y en el establecimiento de una interfaz entre las células inmunitarias (la sinapsis inmunitaria). Dependiendo en parte de la localización de la mutación del gen *WAS,* versiones más leves conducen a la trombocitopenia ligada al cromosoma X en algunas cohortes. Otra versión mucho más inusual conduce a la neutropenia ligada al cromosoma X.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las principales manifestaciones al principio de la infancia son el eccema, la trombocitopenia crónica que a veces conduce a la diarrea con sangre y la inmunodeficiencia con infecciones recurrentes. Puede haber una enfermedad autoinmunitaria o inflamatoria, como la anemia hemolítica autoinmunitaria, la esplenomegalia, la artritis, la enfermedad inflamatoria intestinal y la vasculitis. También aumenta la incidencia de linfoma. La historia familiar puede contar con parientes masculinos con un síndrome de Wiskott-Aldrich o una trombocitopenia.

El diagnóstico suele realizarse en los primeros años de vida en varones que presentan el eccema característico, así como una trombocitopenia que da lugar a petequias. Las concentraciones de IgM son bajas de forma característica, mientras que las concentraciones de IgA (y a veces de IgE) están aumentadas. El tamaño de las plaquetas es menor de lo normal y la retracción del coágulo es deficiente. El diagnóstico puede indicarlo la falta de la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich detectada por la citometría de flujo, pero el diagnóstico definitivo requiere una prueba genética.

TRATAMIENTO

Las estrategias de tratamiento para el síndrome de Wiskott-Aldrich son diversas y normalmente las determinan los expertos caso por caso.[11] El tratamiento médico incluye los antibióticos profilácticos, la inmunización con vacunas de polisacáridos conjugados y las inmunoglobulinas intravenosas o subcutáneas en

E-TABLA 231-1 EJEMPLOS DE DEFECTOS INMUNITARIOS COMBINADOS GRAVES

TIPO DE IDCG	GENES	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS	ENFERMEDAD Y COMPLICACIONES
Defectos de recombinación V (D)J	*RAG1, RAG2* *DCLREIC* DNA-PKcs	Autosómica recesiva	Número de linfocitos muy bajo con pérdida de linfocitos T y B; hipogammaglobulinemia	Infecciones graves, retraso del crecimiento; las versiones con fugas pueden tener linfocitos T autorreactivos (síndrome de Omenn)
Deficiencia de adenosina desaminasa	*ADA*	Autosómica recesiva	Número de linfocitos bajo de forma variable con pérdida de linfocitos T y B; también disminución de células NK; hipogammaglobulinemia	Infecciones graves, retraso del crecimiento; a menudo con ensanchamiento de la unión costocondral, manifestaciones neurológicas, discapacidad auditiva, manifestaciones pulmonares y hepáticas
Inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X	*IL2RG*	Ligada al cromosoma X	Número bajo de linfocitos con pérdida de linfocitos T; presencia de linfocitos B; disminución acentuada de células NK; hipogammaglobulinemia	Infecciones graves, retraso del crecimiento; los casos con fugas pueden presentarse con linfocitos T o células NK bajos o con el síndrome de Omenn
Deficiencia de JAK3	*JAK3*	Autosómica recesiva	Número bajo de linfocitos con pérdida de linfocitos T; presencia de linfocitos B; hipogammaglobulinemia	Infecciones graves, falta de crecimiento; los casos con fugas pueden presentarse con linfocitos T o NK variables
Deficiencia de IL-7	*IL7RA*	Autosómica recesiva	Bajo número de linfocitos con pérdida de linfocitos T; linfocitos B presentes; células NK normales; hipogammaglobulinemia	Infecciones graves, retraso del crecimiento; los casos con fugas pueden presentarse con linfocitos T o células NK bajos o con el síndrome de Omenn
Defectos de cadena del receptor del linfocito T	Mutaciones en cadenas γ, ε y ζ	Autosómica recesiva	Número bajo de linfocitos debido a la pérdida de linfocitos T; linfocitos B y NK normales; hipogammaglobulinemia	Infecciones graves, retraso del crecimiento; los casos con fugas pueden presentarse con linfocitos T o células NK bajos o con el síndrome de Omenn

DNA-PKcs, subunidades catalíticas de cinasas de proteínas dependientes del ADN; IDCG, inmunodeficiencia combinada grave; IL-7, interleucina 7; JAK3, cinasa Janus 3; NK, citolítica natural.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 231-2 EJEMPLOS DE DEFECTOS INMUNITARIOS COMBINADOS DE MENOR GRAVEDAD

TIPO DE IDCG	GENES	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS	ENFERMEDAD Y COMPLICACIONES
Deficiencia de clase I del MHC	*TAP1, TAP2; TAPBP; β2M*	Autosómica recesiva	CD8 bajo, CD4 normal, MHC I ausente en linfocitos	Vasculitis, piodermia gangrenosa; enfermedad granulomatosa
Deficiencia de clase II del MHC	*CIITA; RFXANK*	Autosómica recesiva	Linfocitos CD4 bajos Ausencia de expresión de MHC II en linfocitos	Retraso de crecimiento, infecciones respiratorias y digestivas, enfermedades del hígado y de la vía biliar
Deficiencia de ZAP-70	*ZAP-70*	Autosómica recesiva	Número bajo de CD8, CD4 normal, pero mala función	Puede tener alteración de la regulación inmunitaria, autoinmunidad
Deficiencia de DOCK8	*DOCK8*	Autosómica recesiva	IgM baja, IgG e IgA normales a altas, IgE alta; Treg poco funcional	Células NK bajas con mala función, eosinofilia, infecciones recurrentes, infecciones cutáneas virales, micóticas y estafilocócicas, eccema y alergia alimentaria, cánceres por virus
Deficiencia de DOCK2	*DOCK2*	Autosómica recesiva	Número bajo de linfocitos; linfocitos T, B y células NK defectuosos	Infecciones bacterianas y virales invasoras de inicio temprano

CIITA, transactivador del complejo principal de histocompatibilidad de la clase II; DOCK, proteína dedicada del gen de la citocinesis; IDCG, inmunodeficiencia combinada grave; Ig, inmunoglobulina; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; NK, citolítica natural; *RFXANK*, factor X regulador asociado a proteína que contiene anquirina; TAP, transportador del péptido antigénico; *TAPBP*, proteína ligadora de TAP; Treg, linfocito T regulador; ZAP-70, cinasa de proteínas 70 asociada a la cadena zeta.

TABLA 231-3 EJEMPLOS DE DEFECTOS COMBINADOS DE LA INMUNIDAD CON CARACTERÍSTICAS SINDRÓMICAS

TIPO	GENES	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS	FUNCIONES ALTERADAS	ENFERMEDAD Y COMPLICACIONES
Síndrome de Wiskott-Aldrich	*WAS*	Ligada al cromosoma X	Trombocitopenia, plaquetas pequeñas, IgM baja y escasa respuesta de anticuerpos a los polisacáridos	Alteración de la activación y la movilidad celular	Eccema, linfoma, enfermedad autoinmunitaria, infecciones bacterianas y virales
Ataxia-telangiectasia	*ATM*	Autosómica recesiva	Algunos tienen deficiencia de IgA, defectos de IgG, linfopenia en algunos, pueden tener bajos los linfocitos T en el cribado de recién nacidos	Alteración en la reparación de roturas del ADN bicatenario	Ataxia; telangiectasia; infecciones pulmonares; neoplasias malignas linforreticulares y de otros tipos; aumento de la α-fetoproteína; sensibilidad a rayos X
Síndrome de DiGeorge/síndrome velocardiofacial/ síndrome de eliminación del cromosoma 22q11.2	Eliminación de 22q11.2, pocas veces, eliminación en 10p	*De novo* (mayoritaria) o autosómica dominante	Linfopenia, número bajo de linfocitos T, eliminación extensa en el cromosoma 22 en hibridación *in situ* fluorescente	Alteración de la inmunidad del linfocito T	Anomalías cardíacas, hipoparatiroidismo, cara anómala
Síndrome de hiper-IgE (síndrome de Buckley-Job)	*STAT3*	Autosómica dominante	Eosinofilia, IgE elevada	Pérdida de activación citocínica normal, IL-17 defectuosa	Infecciones bacterianas, eccema, rasgos faciales distintivos, osteoporosis, fracturas, escoliosis, retraso en la caída de los dientes primarios, articulaciones hiperextensibles, candidiasis
Hipoplasia de cartílago-pelo	*RMRP*	Autosómica recesiva	Linfopenia, número bajo de linfocitos T	Deterioro del procesamiento del ARN mitocondrial	Enanismo con miembros cortos, cabello escaso, enfermedad celíaca, enfermedad de Hirschsprung, insuficiencia de la médula ósea, autoinmunidad, predisposición al linfoma
Deficiencia de fosforilasa de nucleósido purínico (PNP)	*PNP*	Autosómica recesiva	Pérdida progresiva de linfocitos T, inmunoglobulinas normales o bajas	Alteración de la función del linfocito T	Anemia hemolítica autoinmunitaria, deterioro neurológico

ATM, ataxia-telangiectasia mutada; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; PNP, fosforilasa de nucleósido purínico; RMRP, endorribonucleasa procesadora del ARN mitocondrial; STAT3, transductor de la señal y activador de la transcripción 3; WASP, proteína de Wiskott-Aldrich.

los pacientes con infecciones repetidas. En caso de eccema, se utilizan medidas estándar (cap. 405). La profilaxis antibiótica permanente es obligatoria. Pueden ser útiles sustancias trombopoyéticas, como el eltrombopag y el romiplostim.[12] Las transfusiones de plaquetas deben reservarse para las hemorragias activas que no puedan tratarse con los métodos habituales (p. ej., ácido aminocaproico) y deben evitarse en pacientes para los que se esté considerando un trasplante de células madre/progenitoras hematopoyéticas. Se desaconseja la esplenectomía por el riesgo de septicemia postesplenectomía. La autoinmunidad puede ser difícil de controlar y la supresión inmunitaria debe utilizarse con precaución. El tratamiento de los linfomas se realiza con los regímenes estándar (cap. 171).

El trasplante de células madre/progenitoras hematopoyéticas (cap. 163) puede ser curativo. También se están llevando a cabo ensayos con genoterapia.

PRONÓSTICO

El pronóstico del síndrome de Wiskott-Aldrich es muy variable. Algunas personas tienen una trombocitopenia leve y hemorragias nasales ocasionales, mientras que otros pacientes tienen enfermedades inflamatorias u otras complicaciones que requieren un tratamiento médico adicional, a veces intensivo.

ATAXIA-TELANGIECTASIA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La ataxia-telangiectasia es una enfermedad neurodegenerativa poco frecuente que provoca una atrofia cerebelosa, telangiectasias cutáneas y defectos inmunitarios. Se calcula que la ataxia-telangiectasia se da en 1 de cada 40.000-100.000 personas. Hombres y mujeres se ven afectados por igual.

La ataxia-telangiectasia se debe a mutaciones recesivas en el gen que codifica la proteína mutada de ataxia-telangiectasia (ATMp), que es importante tanto en la división celular como en la reparación del ADN. Con la pérdida de la ATMp no puede repararse la rotura del ADN, lo que lleva de este modo a la muerte celular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Entre sus manifestaciones clínicas se encuentran una dificultad progresiva para caminar, con una ataxia que comienza alrededor de los 5 años. Las telangiectasias cutáneas aparecen en la conjuntiva bulbar y detrás de las orejas. Los defectos inmunitarios comprenden la deficiencia de IgA, los defectos de subclases de IgG y los defectos celulares que pueden llevar a infecciones pulmonares recurrentes y al daño pulmonar. Los pacientes con una ataxia-telangiectasia son radiosensibles y suelen sufrir linfomas con mayor edad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la ataxia-telangiectasia puede hacerse normalmente por el fenotipo clínico característico, junto con el aumento de la α-fetoproteína sérica en la sangre. La radiosensibilidad puede evaluarse en el laboratorio en líneas de células fibroblásticas. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la secuenciación del gen *ATM*.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de la ataxia-telangiectasia incluye un equipo médico que puede proporcionar medidas de apoyo y fisioterapia cuando sea necesario.[13] La esperanza de vida varía enormemente, pero la mayoría de los pacientes viven hasta el principio de la edad adulta.

SÍNDROME DE DIGEORGE

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El síndrome de DiGeorge es un defecto autosómico dominante y uno de los miembros del síndrome de eliminación de 22q11.2, que abarca el síndrome velocardiofacial, el síndrome facial con anomalías conotroncales, la aplasia tímica congénita y la hipoplasia tímica.[14] El síndrome de DiGeorge es uno de los defectos inmunitarios más frecuentes, con una incidencia estimada en 1:4.000. Ambos sexos se ven afectados por igual. El defecto inmunitario del síndrome de DiGeorge varía ampliamente, desde la pérdida completa del desarrollo tímico sin linfocitos T circulantes hasta un número normal de linfocitos T. En la mayoría de los casos, el timo es hipoplásico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Aunque se clasifica como un defecto inmunitario debido a la hipoplasia o la aplasia tímica, es probable que los pacientes con el síndrome de DiGeorge también tengan enfermedades cardíacas congénitas (cap. 55), un paladar hendido o defectos del cierre de la faringe, una cara característica, una hipocalcemia por insuficiencia de las glándulas paratiroides y dificultades de aprendizaje. Los defectos cardíacos más frecuentes son la tétrada de Fallot, el cayado aórtico interrumpido, los defectos septales ventriculares, los anillos vasculares y el retorno anómalo de las arterias braquiales. Se ha aplicado la regla mnemotécnica en inglés CATCH-22: problemas cardíacos, cara anómala, aplasia tímica, paladar hendido e hipocalcemia. Con la pérdida de tejido tímico, la inmunidad celular se ve afectada en un grado leve a moderado, lo que conduce a infecciones recurrentes. La hipogammaglobulinemia no es infrecuente y puede asociarse a citopenias autoinmunitarias, especialmente a la trombocitopenia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A los lactantes con un síndrome DiGeorge se les puede identificar por primera vez en un cribado neonatal cuando una función tímica deficiente da lugar a círculos de escisión de receptores de los linfocitos T (TREC) bajos. El diagnóstico del síndrome de DiGeorge se puede confirmar en la mayoría de los pacientes basándose en pruebas genéticas con hibridación *in situ* por fluorescencia, que detectan la pérdida del segmento génico 22q11.2 o, más raramente, la pérdida de 10p14-p13. Sin embargo, alrededor del 10% de las personas afectadas no tienen ningún defecto génico, sino que el síndrome se debe a una diabetes materna, al síndrome de alcoholismo fetal o a la exposición prenatal a la isotretinoína.

TRATAMIENTO

El tratamiento del síndrome DiGeorge se basa en las necesidades individuales y puede requerir una intervención quirúrgica cardíaca, reparación del paladar hendido, y suplementos de calcio y vitamina D. Algunos pacientes son hipotiroideos y requieren suplementos tiroideos (cap. 207). Mientras que el número de linfocitos T puede estar por debajo del normal para la edad, se mantiene una función de los linfocitos T suficiente para que no sea necesario un tratamiento específico (síndrome de DiGeorge parcial), porque las infecciones suelen estar más relacionadas con las anomalías anatómicas que con la hipofunción de los linfocitos T. Si el timo falta completamente, el trasplante tímico puede aportar una reconstitución suficiente.[15]

PRONÓSTICO

En la mayoría de los pacientes, el pronóstico depende de las enfermedades médicas concomitantes, como los resultados de la cirugía cardíaca, de la reparación quirúrgica del paladar hendido, del tratamiento de las dificultades deglutorias y de los recursos para mejorar la fuerza muscular, y superar los impedimentos del habla y las dificultades de aprendizaje. Para la mayoría de los pacientes, el defecto de los linfocitos T es un componente menor y es posible una vida casi normal. Con la edad, sin embargo, la autoinmunidad puede volverse más prominente.

SÍNDROME DE HIPERINMUNOGLOBULINEMIA E

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El síndrome de la hiperinmunoglobulinemia E, también llamado síndrome de Buckley-Job, es un síndrome por inmunodeficiencia caracterizado por eccema, abscesos de la piel y el pulmón, articulaciones hiperextensibles y fracturas óseas recurrentes, una cara tosca característica, eosinofilia y concentraciones séricas altas de IgE. La incidencia anual es de aproximadamente 1 por millón. Hombres y mujeres se ven afectados por igual.

El síndrome de la hiperinmunoglobulinemia E es un defecto autosómico dominante debido a mutaciones del gen *STAT3* que codifica un factor de transcripción, el transductor de la señal y activador de la transcripción 3. Después de la activación producida por citocinas y factores de crecimiento seleccionados, la proteína STAT3 se fosforila y pasa al núcleo de la célula.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los hallazgos clínicos característicos son eccema, forúnculos cutáneos recurrentes, cara inusual con una nariz tubular, neumonías con la formación de quistes a menudo debidas a *S. aureus* y aumento de la IgE sérica. Otras manifestaciones frecuentes son un exantema en el período neonatal, la candidiasis mucocutánea, el retraso en la caída de los dientes primarios y las anomalías esqueléticas, como la escoliosis, la osteoporosis y las fracturas con un traumatismo mínimo.

El diagnóstico del síndrome de la hiperinmunoglobulinemia E puede sospecharse firmemente por motivos clínicos y por una concentración elevada de hiperinmunoglobulinemia E. Es frecuente la eosinofilia. El diagnóstico definitivo se confirma mejor identificando una mutación de *STAT3* o de otro tipo.

También se han encontrado rasgos del síndrome de la hiperinmunoglobulinemia E en unos pocos pacientes con mutaciones dominantes negativas de *IL6ST,* que es una subunidad transmisora de señales del receptor para la IL-6, y en pacientes con defectos autosómicos recesivos inusuales en genes que codifican la tirosina cinasa 2 (Tyk2) y la proteína dedicada a la citocinesis 8 (DOCK8). En ambas afecciones, sin embargo, también destacan las infecciones virales.[16]

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento definitivo para el síndrome de la hiperinmunoglobulinemia E. Debido a la propensión a las infecciones estafilocócicas, suele utilizarse la profilaxis con los antibióticos adecuados (p. ej., trimetoprim-sulfametoxazol, 2,5 mg/kg divididos en dos veces al día), junto con antimicóticos orales como el itraconazol (100 mg diarios en los pacientes menores de 13 años o que pesen < 50 kg; 200 mg diarios en los pacientes mayores de 13 años o que pesen > 50 kg). También es importante el drenaje quirúrgico de los abscesos, pero la cicatrización de las heridas puede ser deficiente. El cuidado de la piel para el eccema puede incluir los baños de lejía para reducir la carga bacteriana y los antihistamínicos para controlar el prurito. Puede ser útil optimizar las concentraciones de calcio y vitamina D para fortalecer los huesos.

PRONÓSTICO

El síndrome de la hiperinmunoglobulinemia E es una enfermedad permanente, y las infecciones u otras complicaciones requieren un cuidado individual. Con el aumento de la edad, es probable que empeore la disfunción respiratoria. Pueden producirse anomalías vasculares y especialmente arteriales. Muchos pacientes sobreviven más allá de los 50 años. La causa más frecuente de muerte es la infección.

HIPOPLASIA DE CARTÍLAGO-PELO

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La hipoplasia de cartílago-pelo es una forma autosómica recesiva inusual de enanismo con extremidades cortas asociada a una inmunodeficiencia celular variable. En la población amish de la vieja orden, la hipoplasia de cartílago-pelo afecta a 1 de cada 1.300 recién nacidos. Entre los individuos de ascendencia finlandesa, la incidencia es aproximadamente de 1 de cada 20.000.

El defecto génico en la hipoplasia de cartílago-pelo está en el gen *RMRP,* que codifica el ARN de una endorribonucleasa procesadora del ARN mitocondrial que ayuda a copiar el ADN mitocondrial y a procesar el ARN ribosómico. En la hipoplasia de cartílago-pelo, el ARN codificado es inestable.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las personas afectadas presentan una displasia esquelética, cabello escaso y una enfermedad con deficiencia predominante de linfocitos T. El defecto celular es variable y va desde una inmunidad leve a muy alterada. Otras manifestaciones clínicas son la estatura baja, la anemia, la autoinmunidad, la enfermedad celíaca, la enfermedad de Hirschsprung y varios cánceres, incluido el linfoma.

El diagnóstico puede sospecharse por los patrones de herencia y el fenotipo clínico. Sin embargo, el diagnóstico definitivo se realiza mediante la secuenciación genética del gen *RMRP.*

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

En los pacientes con defectos graves de los linfocitos T e infecciones similares a las que se observan con una inmunodeficiencia combinada grave se requiere un trasplante de células troncales hematopoyéticas (cap. 163). Aparte del defecto celular, el tratamiento se dirige a los otros problemas clínicos que se presenten. La esperanza de vida puede ser normal, pero el pronóstico es muy variable, y depende de la extensión del defecto celular, los tratamientos requeridos y las complicaciones clínicas asociadas.

DEFECTOS EN LA PRODUCCIÓN DE INMUNOGLOBULINAS Y ANTICUERPOS

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Los defectos en la producción de inmunoglobulinas y anticuerpos se deben a la pérdida de desarrollo de los linfocitos B, a la pérdida de producción de uno o más de los isotipos de inmunoglobulinas (Ig) o a la pérdida de la producción de anticuerpos funcionales. Como grupo, los defectos de los anticuerpos son los defectos inmunitarios más frecuentes y se encuentran en pacientes de todas las edades. La deficiencia selectiva de IgA es más frecuente en los pacientes blancos, pero la incidencia varía de 1:400 en Finlandia a 1:14.000 o menos en los afroamericanos o asiáticos. La inmunodeficiencia variable común tiene una incidencia estimada de 1 de cada 50.000; la subclase IgG o los defectos selectivos de anticuerpos también son frecuentes, pero se desconoce la incidencia.

Si bien se han dilucidado las causas génicas de muchas de las formas combinadas de inmunodeficiencia, aún no se conocen los genes de muchos de los defectos más frecuentes de los linfocitos B (tabla 231-4). Los defectos de anticuerpos pueden considerarse en tres formas principales: no hay linfocitos B; hay linfocitos B, pero no se producen uno o más de los isotipos de inmunoglobulinas, o los valores de linfocitos B y de inmunoglobulinas son normales, pero las inmunoglobulinas producidas no tienen ninguna función.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La falta de linfocitos B conduce a la agammaglobulinemia

Defectos génicos del receptor de los linfocitos B o de las vías transmisoras de señales

En la forma de agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, el gen afectado codifica una tirosina cinasa (BTK) que es esencial para las señales producidas por el receptor del linfocito B. Sin estas señales, los linfocitos B no sobreviven, lo que conduce de este modo a una profunda hipogammaglobulinemia. La incidencia de esta enfermedad es aproximadamente de 1 de cada 100.000. Aunque la herencia ligada al cromosoma X es una característica central, los antecedentes familiares pueden o no ser positivos debido a las mutaciones *de novo.*

Las principales manifestaciones clínicas aparecen en el primer año de vida, pero los hombres pueden solicitar atención médica más tarde, en algunos casos en la segunda década de vida. Las infecciones suelen ser bacterianas, generalmente por microorganis-

TABLA 231-4 EJEMPLOS DE DEFECTOS DE ANTICUERPOS

TIPO	GENES	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS	ENFERMEDAD Y COMPLICACIONES
LINFOCITOS B AUSENTES: REDUCCIONES ACENTUADAS EN LA IgG, LA IgA Y LA IgM				
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X	*BTK*	Ligada al cromosoma X	La IgG, la IgA y la IgM están muy bajas o ausentes	Infecciones bacterianas graves
Formas autosómicas de agammaglobulinemia	Defectos del receptor del linfocito B o de sus vías transmisoras de señales; λ5, Igα, Igβ; *TCF3*	Autosómica recesiva, autosómica dominante	La IgG, la IgA y la IgM están muy bajas o ausentes	Infecciones bacterianas graves
Síndrome de Good	Desconocidos	Desconocida	Linfocitos B bajos o ausentes; hipogammaglobulinemia variable	Asociado al timoma; puede tener infecciones oportunistas
LINFOCITOS B PRESENTES, PERO IgG, IgA Y/O IgM SÉRICAS BAJAS				
Inmunodeficiencia variable común	Desconocidos en un 70%	Desconocida	IgG, IgA y/o IgM bajas	Infecciones bacterianas, autoinmunidad, otras complicaciones inflamatorias
Defectos del receptor del linfocito B	*CD19, CD81, CD20, CD21, TACI, BAFF-r, TWEAK*	Autosómica recesiva, autosómica dominante y esporádica	IgG, IgA y/o IgM bajas	Infecciones recurrentes
Defectos de transmisión de señales, activación y/o regulación (fenotipo de inmunodeficiencia común variable)	*ICOS, NFKb1, NFKb2; PI3KCD; PI3KR1; CTLA-4, IKAROS, LRBA, STAT3*, etc.	Autosómica recesiva, autosómica dominante con penetrancia variable; esporádica	IgG, IgA y/o IgM bajas de forma variable; defectos de anticuerpos. Aumento de IgM en *PI3KCD*	Infecciones recurrentes y autoinmunidad; expresión clínica variable
LINFOCITOS B PRESENTES: REDUCCIÓN ACENTUADA DE IgG E IgA SÉRICAS, PERO IgM NORMAL O ELEVADA				
Síndrome de hiper-IgM ligado al cromosoma X	*CD40L*	Ligada al cromosoma X	IgG e IgA disminuidas; la IgM puede ser normal o aumentada; el número de linfocitos B puede ser normal o estar aumentado	Infecciones bacterianas y oportunistas, neutropenia, enfermedades autoinmunitarias
Deficiencia de CD40	*CD40*	Autosómica recesiva	IgG e IgA bajas; IgM normal o aumentada	Infecciones bacterianas y oportunistas, neutropenia, enfermedades autoinmunitarias
Defectos en recombinación del ADN	*AID* y *UNG*	Autosómica recesiva	IgG e IgA reducidas; IgM aumentada	Infecciones bacterianas; aumento de tamaño de los ganglios linfáticos y de los centros germinales
LINFOCITOS B PRESENTES: DEFICIENCIAS DE ISOTIPOS				
Deficiencia selectiva de IgA	Desconocidos	Desconocida	IgA ausente	Normalmente asintomático; la alergia y la autoinmunidad pueden ser más frecuentes
IgA con deficiencia de subclases de IgG	Desconocidos	Desconocida	Reducción de la IgA con disminución de una o más subclases de la IgG (generalmente IgG2/4)	Infecciones en algunos con pérdida de anticuerpos
Deficiencia de subclases de IgG	Desconocidos	Desconocida	Reducción de una o más subclases de IgG	Asintomático en muchos; infecciones en algunos con pérdida de anticuerpos
LINFOCITOS B PRESENTES: IgG, IgA E IgM NORMALES				
Deficiencia de anticuerpos	Desconocidos	Desconocida	Inmunoglobulinas séricas normales, pero no hay respuestas a vacunas de proteínas y glúcidos	Puede llevar a infecciones recurrentes

BAFF-r, receptor del factor activador del linfocito B; CTLA-4, proteína del linfocito T citotóxico 4; ICOS, coestimulador inducible del linfocito T; Ig, inmunoglobulina; LRBA, proteína de anclaje similar a beige reactiva al LPS; *PI3KCD*, subunidad catalítica δ de fosfatidilinositol-4,5-bifosfato 3 cinasa; STAT3, transductor de la señal y activador de la transcripción 3; TACI, activador transmembrana e interactuador con CAML; TWEAK, miembro de la superfamilia del ligando del factor de necrosis tumoral 12.

mos encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas* spp. Las personas afectadas también tienen una especial propensión a las infecciones por *Mycoplasma,* que pueden producirse en las articulaciones o en las vías urinarias y pueden ser difíciles de diagnosticar.

Otras formas génicas de agammaglobulinemia son los defectos génicos del propio receptor del linfocito B, como la cadena pesada μ, el sustituto de cadena ligera λ5, la Igα y la Igβ. Del mismo modo, las mutaciones en las proteínas transmisoras de señales inmediatamente posteriores al receptor del linfocito B llevan al mismo resultado, con la pérdida de todos los linfocitos B. Dado que estos genes no están en el cromosoma X, estos defectos, aunque inusuales, se encuentran en los dos sexos.

Síndrome de Good

Un caso especial de agammaglobulinemia con pérdida de los linfocitos B en los adultos es un defecto inmunitario poco conocido asociado a los timomas (síndrome de Good). Aunque se trata de un defecto inmunitario secundario, la pérdida de los linfocitos B, ya sea con agammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia, conduce a muchas de las mismas manifestaciones infecciosas de los otros defectos profundos de anticuerpos. Bastante inusual, el síndrome de Good ocurre en los adultos, más a menudo después de los 40 años. Las personas afectadas tienen un mayor riesgo de sufrir infecciones oportunistas, como por *Pneumocystis jirovecii,* infecciones por *Candida* con afectación ungueal u otras afecciones cutáneas, infecciones virales, autoinmunidad y complicaciones inflamatorias, como el liquen plano. La conexión entre el timoma, la pérdida de la función de los linfocitos B y las infecciones inusuales sigue sin estar clara.

Hipogammaglobulinemia con linfocitos B

Inmunodeficiencia variable común

Los pacientes con inmunodeficiencia variable común presentan diversos grados de hipogammaglobulinemia, que van desde la pérdida casi total de inmunoglobulinas hasta reducciones más modestas de la IgG y de la IgA o la IgM. La inmunodeficiencia variable común es relativamente frecuente, con una prevalencia de 1:25.000 a 1:50.000. Se ha identificado un número creciente de genes que conducen a la pérdida de la función de los linfocitos B y al fenotipo de inmunodeficiencia común variable aproximadamente en el 30% de los pacientes, algunos de los cuales presentan complicaciones inflamatorias o autoinmunitarias (v. tabla 231-4).[17] Sin embargo, la mayoría de los sujetos con una hipogammaglobulinemia no tienen ningún defecto génico conocido.

El inicio clínico es más tardío que en otros defectos inmunitarios (generalmente entre los 20 y los 40 años) y la presentación clínica es muy heterogénea. Los retrasos en el diagnóstico son frecuentes. Antes del diagnóstico, algunas personas con una inmunodeficiencia variable común habrán tenido uno o más episodios de neumonía, lo que a veces conlleva un empiema. Las especies bacterianas más frecuentes son

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus y *Mycoplasma* spp. Con el tiempo, pueden aparecer bronquiectasias (cap. 78). Los problemas del tubo digestivo son frecuentes y pueden ser de origen infeccioso (p. ej. *Giardia, Campylobacter,* norovirus) o inflamatorio, incluida la hiperplasia linfática y formas de enfermedad inflamatoria intestinal que conducen a la malabsorción. Sin embargo, una biopsia mostrará la pérdida de células plasmáticas en la mucosa digestiva. Alrededor de una cuarta parte de los pacientes con una inmunodeficiencia variable común tienen alteraciones autoinmunitarias, como la trombocitopenia, la anemia hemolítica, la aclorhidria, la anemia perniciosa y la enfermedad granulomatosa de los órganos linfáticos, los pulmones, el encéfalo o la piel, lo que hace pensar en una sarcoidosis. A nivel clínico, es frecuente la linfoadenopatía, y se observa una esplenomegalia aproximadamente en un 30% de los casos. También aumentan las enfermedades malignas, generalmente los linfomas de linfocitos B, pero también pueden aparecer otros cánceres.

Síndromes con hiperinmunoglobulinemia M

Los síndromes con hiperinmunoglobulinemia M (hiper-IgM) son defectos en los que se pierde el cambio de isotipo. Los linfocitos B de estos pacientes producen IgM, pero no secretan IgG ni IgA. La forma prototípica es la versión ligada al cromosoma X, en la que falta o no funciona un receptor esencial de activación del linfocito T, que es el ligando del CD40 que está codificado en el cromosoma X. Las mutaciones en el gen de su receptor, que es el ligando del CD40 de los linfocitos B, conducen a un defecto similar. Varios otros trastornos génicos conducen a un fenotipo inmunitario similar, incluidos los defectos del gen de la enzima citidina desaminasa inducida por la activación *(AICDA)* y la uracilo-ADN glucosilasa, ambas importantes para la recombinación del ADN. Pueden presentarse otros tres defectos génicos con un aumento de la IgM sérica: *PI3KCD, PI3KR1* y NEMO (*IKBKG*; v. tabla 231-7).

Las complicaciones de los síndromes con hiper-IgM son la neutropenia, las infecciones bacterianas, la neumonía por *P. jirovecii,* la autoinmunidad y la enteropatía similar a la inmunodeficiencia variable común, y cánceres inusuales.[18] En el síndrome de hiper-IgM ligado al cromosoma X, una predilección por la infección por *Cryptosporidium* lamentablemente puede conducir a una enfermedad hepática irreversible.

Deficiencia selectiva de IgA

La deficiencia selectiva de IgA (IgA < 7 mg/dl con otros isotipos normales) es el más frecuente de los trastornos por inmunodeficiencia primaria, pero la mayoría de las personas afectadas son asintomáticas. La falta de infecciones en la mayoría de los sujetos se atribuye generalmente a la superposición y al papel compensatorio de otras funciones inmunitarias. Sin embargo, se encuentran con más frecuencia alergia, autoinmunidad, aumento de la IgE sérica, asma, artritis reumatoide, intolerancia al gluten y enfermedad inflamatoria del intestino en las personas que tienen una deficiencia selectiva de IgA. Presumiblemente debido a la pérdida de la IgA secretora, pueden producirse infecciones por *Giardia* (cap. 322). Algunas personas con una deficiencia de IgA también son deficientes en IgG2 e IgG4, y la pérdida de anticuerpos antibacterianos conduce a infecciones graves y, en algunos casos, a una enfermedad pulmonar crónica.[19]

Defectos de subclases de IgG

La prevalencia de defectos en subclases de IgG es difícil de determinar, en parte porque los intervalos normales de laboratorio varían. A pesar de sus diferencias estructurales, las funciones de los isotipos de IgG se superponen considerablemente; por lo tanto, la importancia de los defectos de los isotipos puede ser limitada, especialmente si la pérdida de anticuerpos no es demostrable. Las consecuencias clínicas dependen de cuánta función de anticuerpos se pierda. En los adultos, la deficiencia de IgG3 parece la forma más frecuente, pero es probable que no tenga importancia clínica. Sin embargo, una concentración baja de IgG2 o de IgG4, que se encuentra con mayor frecuencia en las personas con una deficiencia selectiva de IgA, puede conducir a una profunda deficiencia en la producción de anticuerpos, especialmente frente a antígenos glucídicos, como los de la vacuna antineumocócica.

Deficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas normales

El defecto vagamente descrito que se denomina deficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas séricas normales, también llamado deficiencia de anticuerpos específicos, es complejo y heterogéneo. Afecta a todas las edades, pero se desconoce su incidencia. Aunque hay linfocitos B, las concentraciones de IgG, IgA e IgM son normales o casi normales. Las personas afectadas no forman concentraciones séricas protectoras de anticuerpos después de haber estado expuestos a una infección o haber sido vacunados con vacunas de proteínas o glúcidos. En los casos más leves, la vacuna neumocócica no produce títulos de anticuerpos suficientes para la protección. En los casos más graves, incluso los inmunógenos potentes, como las vacunas contra el herpes zóster o el tétanos, son ineficaces.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los defectos de anticuerpos se basa en las pruebas de laboratorio del número de linfocitos B, las concentraciones de inmunoglobulinas séricas (IgG, IgA e IgM) y la evaluación de un grupo de respuestas a vacunas para determinar las concentraciones de anticuerpos funcionales. Si no hay linfocitos B y las concentraciones de inmunoglobulinas son muy bajas, no se requieren más pruebas de anticuerpos. En el caso de un hombre joven con antecedentes familiares de hombres con inmunodeficiencia, el diagnóstico de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X o hiper-IgM puede establecerse con una citometría de flujo (para determinar el número de linfocitos B en la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X) o con pruebas genéticas (hiper-IgM). En el caso de personas mayores (generalmente mayores de 45 años) puede buscarse un timoma mediante una tomografía computarizada del tórax, que puede mostrar una masa en el mediastino. La mayoría de los sujetos con una hipogammaglobulinemia tendrán linfocitos B en la sangre periférica y alguna cantidad de IgG, IgA o IgM séricas. En estos casos, hay que analizar la pérdida de anticuerpos funcionales para determinar si pueden detectarse títulos protectores de anticuerpos frente a los antígenos de vacunas frecuentes (es decir, tétanos, difteria, *H. influenzae* y neumococos). En algunos casos puede ser necesaria una revacunación para determinar si se produce alguna respuesta (se vuelve a probar en 4-6 semanas). Cuando se encuentran números altos de linfocitos B en los adultos, debe considerarse la posibilidad de una expansión clonal de los linfocitos B (p. ej., leucemia linfocítica crónica). En el caso de las personas que presenten defectos en la subclase IgG o concentraciones normales de inmunoglobulinas, deberá obtenerse un grupo de títulos de anticuerpos para determinar la competencia inmunitaria o los déficits inmunitarios. El asesoramiento genético suele ser importante, y las pruebas genéticas pueden identificar genes causantes que pueden guiar las decisiones terapéuticas cuando haya complicaciones autoinmunitarias o inflamatorias.

TRATAMIENTO

El tratamiento esencial de los defectos significativos de los anticuerpos IgG son las inmunoglobulinas intravenosas o subcutáneas, que suelen administrarse en dosis de 400 a 600 mg/kg de peso corporal al mes. Los defectos que requieren la restitución de la IgG son afecciones en las que no hay linfocitos B (agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, otras agammaglobulinemias, los síndromes con hiper-IgM, los defectos de subclases de IgG con pérdida demostrable de la función de los anticuerpos y algunos casos de pérdida de anticuerpos con inmunoglobulinas normales; v. tabla 231-4). Las personas que tienen una deficiencia de IgA no requieren la administración de inmunoglobulinas a menos que tengan una clara pérdida de anticuerpos funcionales. Las formas intravenosas suelen administrarse cada 3 o 4 semanas, y las subcutáneas, semanal, quincenal o mensualmente, según el producto y el peso corporal. Se desaconsejan los puertos permanentes.

La mayoría de los pacientes también requieren ciclos ocasionales de antibióticos, elegidos en función de los resultados de los cultivos, a intervalos dictados por los acontecimientos clínicos. Muchas personas afectadas tienen neumonías recurrentes y la consiguiente función pulmonar anómala. En estos pacientes, los antibióticos profilácticos (p. ej., azitromicina 250 mg tres veces por semana) pueden reducir la tasa de infecciones respiratorias.[A1]

Si los pacientes presentan complicaciones autoinmunitarias o inflamatorias, los tratamientos son como para las personas inmunocompetentes, pero con vistas a minimizar los ciclos de inmunodepresión. Las citopenias inmunitarias pueden tratarse con rituximab bajo la supervisión de un experto, pero debe evitarse la esplenectomía. Para las infiltraciones pulmonares granulomatosas puede ser útil el rituximab más la azatioprina o el micofenolato mofetilo.[20] La enfermedad pulmonar intersticial crónica, la hiperplasia linfática y la enteropatía gastrointestinal pueden ser difíciles de tratar, pero pueden tener éxito los tratamientos para la enfermedad de Crohn (cap. 127).

PRONÓSTICO

El pronóstico de las personas con defectos de anticuerpos es variable y depende del grado del defecto, de la respuesta al tratamiento, de si se han producido daños en los órganos y de si se producen otras complicaciones. Si a los pacientes que tienen un defecto de linfocitos B puro se les diagnostica y se les trata a tiempo con suficientes inmunoglobulinas, el pronóstico parece excelente. Los sujetos que padecen una deficiencia selectiva de IgA pueden tener una evolución clínica y una esperanza de vida indistinguibles de las de sus compañeros sanos emparejados por edad.

Los pacientes con una inmunodeficiencia variable común presentan un pronóstico que se refiere a sus diversos grados de hipogammaglobulinemia, que van desde la pérdida casi total de inmunoglobulinas hasta reducciones más modestas de la IgG y de la IgA o la IgM. Sin embargo, incluso los pacientes con reducciones más modestas suelen tener complicaciones adicionales, en algunos casos porque el diagnóstico se ha retrasado hasta que se han producido daños pulmonares o de otro tipo. En el caso de las personas que presentan defectos de las subclases de IgG o deficiencias de anticuerpos y que reciben el tratamiento necesario de reconstitución con inmunoglobulina, no se espera un aumento de la morbilidad ni de la mortalidad.

TRASTORNOS DEL COMPLEMENTO

El sistema del complemento (cap. 37) es una red de proteínas que amplifican y controlan muchas acciones del sistema inmunitario. Las tres ramas principales del sistema del complemento son la vía clásica, la alternativa y la de la lectina; las deficiencias de los componentes individuales conducen a una mayor predisposición a las infecciones, la autoinmunidad y las enfermedades inflamatorias (tabla 231-5).

TABLA 231-5 EJEMPLOS DE DEFECTOS DEL COMPLEMENTO

TIPO	GENES	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS	FUNCIONES ALTERADAS	ENFERMEDAD Y COMPLICACIONES
Deficiencia de C1q, C1r, C1s	*C1qA, C1qB, C1qC; C1r, C1s*	Autosómica recesiva	Ausencia de actividad hemolítica CH_{50}	Pérdida de la activación temprana del complemento, deterioro de la disolución de los inmunocomplejos, deterioro de la eliminación de células apoptósicas	Infecciones bacterianas, síndrome similar al LES, enfermedad reumatoide, múltiples enfermedades autoinmunitarias, infecciones
Deficiencia de C4	*C4A* y *C4B*	Autosómica recesiva	Ausencia de actividad hemolítica CH_{50}	Pérdida de la activación de primeras fases del complemento	Infecciones bacterianas
Deficiencia de C2	*C2*	Autosómica recesiva	Ausencia de actividad hemolítica CH_{50}	Pérdida de la activación de las primeras fases del complemento	Infecciones bacterianas, síndrome similar al LES, vasculitis, ateroesclerosis temprana, polimiositis, glomerulonefritis
Deficiencia de C3	*C3*	Autosómica recesiva	Ausencia de actividad hemolítica CH_{50}	Pérdida de las vías clásicas y alternativas de activación del complemento	Infecciones piógenas que ponen en peligro la vida, enfermedad similar al LES, glomerulonefritis, síndrome urémico hemolítico atípico
Deficiencia de C5, C6, C7, C8	*C5*	Autosómica recesiva	Ausencia de actividad hemolítica CH_{50}	Pérdida de activación del complemento	Infecciones por *Neisseria,* LES
Deficiencia de C9	*C9*	Autosómica recesiva	Reducción de actividad hemolítica CH_{50} y AH_{50}	Pérdida parcial de la activación del complemento	Algunas infecciones por *Neisseria*
Deficiencia del inhibidor de C1	Inhibidor de *C1*	Autosómica dominante	Activación del complemento; concentraciones bajas de C4 y C2	Pérdida de la regulación de las actividades de C1 del complemento	Angioedema

AH_{50}, complemento hemolítico alternativo; CH_{50}, complemento hemolítico total; LES, lupus eritematoso sistémico.

EPIDEMIOLOGÍA

La deficiencia del factor C2 del complemento se encuentra en 1:10.000 personas blancas, que generalmente tienen un haplotipo conservado del complejo principal de histocompatibilidad debido a un defecto fundador. Más del 95% de las personas con una deficiencia de C2 son homocigotas para la misma mutación *C2*. Los otros defectos de componentes del complemento son inusuales, pero se encuentran en una distribución desigual en poblaciones seleccionadas: la deficiencia de C6 es más frecuente en las personas de ascendencia africana y la deficiencia de C9 en los asiáticos, con una incidencia estimada del 0,036 al 0,095%.

BIOPATOLOGÍA

La vía clásica se desencadena por la interacción de la porción Fc de un anticuerpo IgG1, IgG2, IgG3 o IgM con C1q, que posteriormente se une a C1r, C1s, C2 y C3, lo que lleva de este modo a la activación de C4, C5, C6, C7, C8 y C9, y da lugar a la lisis de la bacteria (cap. 37). La vía alternativa se activa de manera independiente del anticuerpo y supone la opsonización de las bacterias, con la consiguiente implicación de C3 y la vía alternativa. La vía de la lectina incluye otras proteínas ligadoras séricas que recubren las bacterias o los hongos, lo que conduce de este modo a la activación del complemento y al ensamblaje del complejo de ataque de la membrana, que son los componentes C7, C8 y C9, que son responsables de la lisis microbiana. Los genes del sistema del complemento se localizan en muchos cromosomas y, en general, los defectos son autosómicos recesivos, con la excepción de los defectos de la properdina, que están ligados al cromosoma X.

Más complejo, pero igualmente potente, es el papel que las proteínas del complemento desempeñan en la regulación inmunitaria. El complemento es importante para eliminar los inmunocomplejos y posiblemente las células apoptósicas. Además de las tres vías de activación, el sistema del complemento incluye un número aún mayor de proteínas de control, que, cuando tienen defectos génicos, también provocan infecciones graves, síndrome urémico hemolítico, eclampsia grave, glomerulonefritis, trombosis y degeneración macular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como la opsonización de las bacterias es esencial para la función de los anticuerpos, los pacientes con estos defectos pueden tener infecciones similares a las que se observan en pacientes con deficiencias de inmunoglobulinas. La pérdida de estos componentes clásicos puede tener graves consecuencias clínicas, pero las personas con deficiencias de C2 en particular, pero también de C4 y de C5-C9, pueden no tener ninguna enfermedad. Las infecciones bacterianas graves son frecuentes, sobre todo en las personas que tienen defectos de C3, que se encuentra en la convergencia de las tres vías. Con la pérdida de C6,[21] C7, C8, C9 o properdina, es más frecuente *Neisseria gonorrhoeae* (cap. 275) o *Neisseria meningitidis* (cap. 274). Con la pérdida de los primeros componentes del sistema clásico, C1q, C1r, C1s, C2 y C4, es frecuente la autoinmunidad, especialmente el lupus eritematoso sistémico (cap. 245)[22], y se produce en más del 90% de los pacientes con defectos de C1q y en un 75% de pacientes con defectos de C4.

DIAGNÓSTICO

Las deficiencias del complemento se diagnostican analizando el complemento hemolítico total del suero (CH_{50}) y el complemento hemolítico alternativo (AH_{50}). Otras pruebas pueden ser la medida y la función de las proteínas individuales del complemento sérico para determinar el diagnóstico más aplicable. Pueden producirse falsos positivos si se manipula mal la muestra de sangre, por lo que a menudo se repiten las pruebas anómalas para confirmar el diagnóstico.

TRATAMIENTO

No hay tratamientos específicos para las deficiencias del complemento. El tratamiento inmediato con antibióticos está indicado en las infecciones agudas y las enfermedades autoinmunitarias requieren sus tratamientos habituales. Las inmunizaciones periódicas con vacunas contra el neumococo, *H. influenzae* y el meningococo pueden ser útiles para aumentar los títulos de anticuerpos y mejorar la eliminación de las bacterias.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los defectos del complemento es muy variable, y la mayoría de estos defectos se han encontrado en personas por lo demás sanas. El pronóstico de los pacientes que sufren infecciones o complicaciones autoinmunitarias depende de la gravedad de las manifestaciones y de su respuesta al tratamiento. Aunque la deficiencia de C2 se considera asintomática, algunos datos indican una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular arterioesclerótica prematura.

DEFICIENCIA DEL INHIBIDOR DE C1

Hacen pensar en el diagnóstico de deficiencia de C1 INH los antecedentes de crisis recurrentes de angioedema o, en algunos casos (25%), los episodios de dolor abdominal recurrente debidos al edema (cap. 232).

DEFECTOS FAGOCÍTICOS

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Las anomalías del sistema fagocítico se clasifican en la neutropenia, la morfología anómala de los neutrófilos, la adhesión y migración celular defectuosas o la actividad microbicida defectuosa (caps. 153 y 155) (e-tabla 231-3). Los defectos génicos que afectan al desarrollo de los neutrófilos, la adhesión, la locomoción o la muerte intracelular son inusuales. La anomalía génica más frecuente es la enfermedad granulomatosa crónica, que tiene una incidencia estimada de 1:100.000 a 1:200.000.

Los neutrófilos circulantes son atraídos a los sitios de inflamación por el componente del complemento C5a, las quimiocinas y los subproductos bacterianos, pero, para viajar a estos sitios, es necesario migrar a través de los capilares hacia los tejidos. Las enfermedades más conocidas en las que está alterada la adhesión de los neutrófilos son

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 231-3 EJEMPLOS DE DEFECTOS FAGOCÍTICOS

TIPO	GENES	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS	FUNCIONES ALTERADAS	ENFERMEDAD Y COMPLICACIONES
DEFECTOS DE LA DIFERENCIACIÓN DEL NEUTRÓFILO					
Neutropenia congénita grave	*ELANE, GFI1, HAX1; G6PC3; VPS45; G6PT1; WAS; LAMTOR2; TAZ; COH1; USB1; JAGN1; CLPB; CSF3R; SMARCD2*	Autosómica dominante, ligada al cromosoma X o autosómica recesiva	Neutropenia	Alteración de la diferenciación mielocítica	Proclive a infecciones, mielodisplasia, manifestaciones sindrómicas en algunos
Neutropenia cíclica	*ELANE*	Autosómica recesiva	Neutropenia en intervalos de 21 días	Diferenciación mielocítica deteriorada y cíclica	Proclive a infecciones a intervalos, periodontitis
DEFECTOS DE LA MOTILIDAD					
Deficiencia de la adhesión del leucocito (tipos 1-3)	*ITGB2, SLC35C1; FERMT3*	Autosómica recesiva	Leucocitosis	Deterioro de la adhesión de los neutrófilos y de la quimiotaxia	Desprendimiento tardío del cordón umbilical en el tipo 1, úlceras cutáneas, mala cicatrización de las heridas, periodontitis
Deficiencia de Rac 2	*RAC2*	Autosómica dominante	Leucocitosis	Alteración de la adhesión, la quimiotaxis y la producción de O_2	Mala cicatrización de las heridas
Síndrome de Shwachman-Diamond	*SBDS*	Autosómica recesiva	Pancitopenia	Alteración de la quimiotaxia	Insuficiencia pancreática exocrina, condrodisplasia, riesgo de leucemia
Síndrome de Chédiak-Higashi	*LYST*	Autosómica recesiva	Neutrófilos con inclusiones gigantes; pelo: cúmulos de pigmento	Alteración de la quimiotaxia	Albinismo parcial, infecciones recurrentes, encefalopatía primaria de aparición tardía, aumento del riesgo de linfoma
DEFECTOS DEL ESTALLIDO RESPIRATORIO					
Enfermedad granulomatosa crónica	*gp97phox (CYBB)* *p47phox (NCF1)* *p22phox (CYBA)* *p67phox (NCF2)* *p40phox (NCF4)*	Ligada al cromosoma X o autosómica recesiva	Recuentos de neutrófilos normales o aumentados, pero pérdida del estallido respiratorio	Alteración de la actividad microbicida	Proclive a infecciones bacterianas y micóticas

CLPB, homólogo a ClpB; *COH1*, síndrome de Cohen; *CSF3R*, receptor 3 para el factor estimulante de colonias; *CYBA*, cadena α del citocromo B-245; *CYBB*, cadena β del citocromo B-245; *ELANE*, elastasa; FERMT3, homólogo 3 de la familia de fermitina; *GFI1*, represor de la transcripción del factor de crecimiento independiente 1; *G6PC3*, subunidad 3 catalítica de glucosa-6-fosfatasa; *G6PT1*, transporte de glucosa-6-fosfato; *HAX1*, proteína X 1 asociada a HCLS1; *ITGB2*, subunidad β 2 de integrina; *JAGN1*, homólogo 1 a *jagunal*; *LAMTOR2*, adaptador endosómico/lisosómico tardío; *LYST*, regulador del tráfico lisosómico; *NCF1*, factor 1 citosólico de neutrófilos; *NCF4*, factor 4 citosólico de neutrófilos; *RAC2*, C3 relacionada con Ras; *SBDS*, síndrome de Shwachman-Bodian-Diamond; *SLC35C1*, familia 35 de transportador de solutos; *SMARCD2*, asociado a matriz relacionado con SWI/SNF; TAZ, tafacina; *USB1*, fosfodiesterasa 1 de biogenia U6 SnRNA; *VPS45*, homólogo a la proteína 45 asociada a la clasificación de proteínas vacuolares; *WAS*, síndrome de Wiskott-Aldrich.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los defectos de adhesión leucocítica de los tipos 1, 2 y 3. Otros defectos de la motilidad de los neutrófilos son la periodontitis juvenil, el síndrome de Shwachman-Diamond y el síndrome de Chédiak-Higashi.

Cerca de dos tercios de los pacientes con una enfermedad granulomatosa crónica son hombres que tienen defectos en un gen ligado al cromosoma X que codifica el $gp91^{phox}$. Los defectos autosómicos en $p47^{phox}$ aparecen en el 20% de los pacientes y son la siguiente forma más frecuente. Otras formas autosómicas que se deben a defectos en el gen que codifica las subunidades $p22^{phox}$ o $p67^{phox}$ representan cada una alrededor del 5% de los casos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los trastornos génicos de los neutrófilos muestran asociaciones clínicas específicas: retraso en el desprendimiento del cordón umbilical y mala cicatrización de las heridas en la deficiencia de la adhesión leucocítica 1; retraso del crecimiento, retraso mental y grupo sanguíneo de Bombay en la deficiencia de la adhesión leucocítica 2; defectos de conducción del nervio periférico, dilución pigmentaria con albinismo oculocutáneo parcial, fácil aparición de hematomas y riesgo de enfermedad hemofagocítica en el síndrome de Chédiak-Higashi, e insuficiencia pancreática (malabsorción de grasa), retraso del crecimiento y anomalías esqueléticas en el síndrome de Shwachman-Diamond (cap. 151). Tanto en el síndrome de Shwachman-Diamond como en las neutropenias congénitas graves (cap. 153), los pacientes están en riesgo de sufrir una enfermedad mielodisplásica y una leucemia.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad granulomatosa crónica[23] suelen incluir infecciones bacterianas o micóticas. Los hombres con la forma ligada al cromosoma X generalmente debutan en la primera década de vida, mientras que los pacientes que tienen formas autosómicas pueden debutar en su segunda década de la vida. Independientemente de la causa génica, la mayoría de los pacientes con una enfermedad granulomatosa crónica tienen uno o más episodios de neumonía; las causas más frecuentes de infección son *Staphylococcus, Burkholderia cepacia, Klebsiella, Aspergillus, Serratia* y especies de *Nocardia*. Las manifestaciones clínicas frecuentes son la linfoadenitis aguda o crónica, la colitis con diarrea recurrente, el absceso hepático por estafilococos, la osteomielitis y el absceso rectal. La exposición al agua contaminada o al material vegetal en descomposición (compost, mantillo) supone un riesgo importante para los pacientes que padecen una enfermedad granulomatosa crónica, ya que también son propensos a las infecciones por microorganismos inusuales, como *Chromobacterium violaceum, Trichosporon inkin, Francisella philomiragia* y *Granulibacter bethesdensis.*

TRATAMIENTO

El diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con neutropenia se expone en el capítulo 153.

SÍNDROMES POR ALTERACIÓN DE LA REGULACIÓN INMUNITARIA

Los síndromes por alteración de la regulación inmunitaria son en su mayoría monogénicos, y tienen en común la proliferación linfática, la activación inmunitaria y las complicaciones inflamatorias o autoinmunitarias. Estas enfermedades incluyen las enfermedades de la linfohistiocitosis hemofagocítica (cap. 155), los síndromes linfoproliferativos vinculados a la infección por el virus de Epstein-Barr, la poliendocrinopatía-candidiasis-distrofia electrodérmica autoinmunitaria, el síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, los defectos de los linfocitos T reguladores y los defectos inmunitarios que conducen a una enfermedad inflamatoria intestinal grave de inicio temprano (tabla 231-6).

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia estimada de los síndromes génicos de linfohistiocitosis hemofagocítica es de 1:50.000; la incidencia de la enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X

TABLA 231-6 EJEMPLOS DE ENFERMEDADES POR ALTERACIÓN DE LA REGULACIÓN INMUNITARIA

TIPO	GENES	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS	FUNCIÓN ALTERADA	ENFERMEDAD Y COMPLICACIONES
Síndromes con linfohistiocitosis hemofagocítica familiar	*PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2, FAAP24, SLC7A7*	Autosómica recesiva, autosómica dominante	Anemia, neutropenia, trombocitopenia, función hepática alterada, concentración sérica alta de ferritina y receptor para IL-2, hemofagocitosis en la médula ósea y el hígado	Disminución o ausencia de células NK y de actividad citotóxica	Fiebre, hepatoesplenomegalia, citopenias, linfohistiocitosis hemofagocítica, enfermedad neurológica en algunos
Síndrome de Chédiak-Higashi	*LYST*	Autosómica recesiva	Neutrófilos con inclusiones gigantes; pelo: cúmulos de pigmento	Alteración de la quimiotaxia	Albinismo parcial, infecciones recurrentes, encefalopatía primaria de aparición tardía, aumento del riesgo de linfoma
Síndromes linfoproliferativos (predisposición a VEB)	*SH2D1A, XIAP, ITK, CD27, CTPS1, CD70, RASGRP1, MAGT1*	Ligada al cromosoma X, autosómica recesiva	Infección por el virus de Epstein-Barr; disminución de células NK y activación de CTL $CD8^+$; deficiencia de células NK-T; anemia; hipogammaglobulinemia en algunos	Pérdida de la función de las células NK-T, lo que lleva a un control deficiente del virus	Características clínicas e inmunitarias desencadenadas por la infección del virus de Epstein-Barr; proliferación linfática, linfoma
Poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED)	*AIRE*	Autosómica recesiva	Disfunción endocrina; hepatitis	Pérdida de autotolerancia tímica	Autoinmunidad que conduce a hipoparatiroidismo, hipotiroidismo, diabetes, y disfunción suprarrenal y gonadal; candidiasis cutánea; hepatitis
Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (ALPS)	*FAS, ligando de FAS, caspasa 10, caspasa 8, KRAS, NRAS*	Autosómica dominante	Aumento de linfocitos T de doble negatividad ($CD4^-/CD8^-$), aumento de B_{12} sérica	Defectos en la apoptosis del linfocito	Esplenomegalia, linfoadenopatía, citopenias autoinmunitarias; mayor riesgo de linfoma
Defectos génicos de linfocitos T reguladores	*FOXP3, CD25, CTLA-4, IL2RA, IL2RB, LRBA, STAT3 (GOF), BACH2, DEF6, STAT5B, STAT1*	Ligada al cromosoma X, autosómica recesiva, autosómica dominante	Autoinmunidad, diabetes, anemia, eosinofilia, IgE sérica alta en algunos	Ausencia de (o alteración de la función de) linfocitos T reguladores (Treg) $CD4^+$, $CD25^+$, $FOXP3^+$	Enteropatía, hepatoesplenomegalia, dermatitis, eccema, diabetes de inicio temprano, tiroiditis, anemia hemolítica, trombocitopenia, IgE e IgA elevadas; infecciones recurrentes
Alteración de la regulación inmunitaria que lleva a colitis	*IL-10, IL-10Ra, IL-10Rb, NFAT5, TGFB1, RIPK1*	Autosómica recesiva, autosómica dominante	Grupos de linfocitos normales	Defectos de la respuesta inmunitaria a los microbios residentes	EII grave, infecciones sinopulmonares recurrentes

AIRE, regulador autoinmunitario; *BACH2,* dominio BTB y homólogo a CNC 2; CTL, linfocito T citotóxico; *CTLA-4,* proteína asociada al linfocito T citotóxico 4; *CTPS1,* CTP sintasa 1; *DEF6,* factor de intercambio de nucleótidos de guanina de DEF6; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; *FAAP24,* proteína asociada al complejo nuclear de la anemia de Fanconi 24; *FAS,* receptor de superficie de muerte celular para Fas; *FOXP3,* cabeza de horquilla P3; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; *IL2RA,* subunidad α del receptor para la IL-2; *IL2RB,* subunidad β del receptor para la IL-2; *ITK,* cinasa del linfocito T inducible por IL-2; *KRAS,* protooncogén KRAS; *LRBA,* proteína de anclaje similar a *beige* reactiva al LPS; *LYST,* regulador del tráfico lisosómico; *MAGT1,* transportador del magnesio 1; *NFAT5,* factor nuclear de linfocitos T activados 5; NK, célula citolítica natural; *NRAS,* protooncogén NRAS; *PRF1,* perforina; *RASGRP1,* proteína liberadora de RAS guanilo 1; *RIPK1,* receptor que interactúa con la serina-treonina cinasa 1; *SAP,* proteína asociada a SLAM; *SH2D1A,* dominio SH2 que contiene 1A; *SLC7A7,* miembro 7 de la familia 7 de portadores de soluto; *STAT1,* transductor de la señal y activador de la transcripción 1; *STAT3 (ganancia de función),* transductor de la señal y activador de la transcripción 3; *STAT5B,* transductor de la señal y activador de la transcripción 5B; *STX11,* sintaxina 11; *STXBP2,* proteína ligadora de sintaxina 2; *TGFB1,* factor de crecimiento transformante β 1; *UNC13D,* homólogo D a Unc-13; VEB, virus de Epstein-Barr; *XIAP,* inhibidor de la apoptosis ligado al cromosoma X.

es de 1-3 de cada 1.000.000 y la incidencia de la poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica es alta en Finlandia (1 de cada 25.000) y en los sardos y judíos iraníes (1 de cada 9.000), pero, por lo demás, es mucho más inusual. Se desconoce la incidencia de los síndromes linfoproliferativos autoinmunitarios y de los defectos de los linfocitos T reguladores.

BIOPATOLOGÍA

La linfohistiocitosis hemofagocítica[24] es una forma génica o secundaria de activación inmunitaria extrema y potencialmente mortal (cap. 155). La forma familiar es un trastorno autosómico recesivo heterogéneo debido a mutaciones en uno de los cinco genes esenciales para el control de la citotoxicidad de los linfocitos T. La activación inmunitaria conduce a la expansión de los linfocitos T citotóxicos mal controlados y de los macrófagos, lo que lleva de este modo a la liberación de interferón γ (IFN-γ), IL-1, IL-6 e IL-10. Los pacientes tienen fiebre alta, citopenias, disfunción hepática, coagulopatía y, a veces, síntomas neurológicos.

Los defectos monogénicos que conducen a una inmunidad alterada frente al virus de Epstein-Barr producen otro grupo de síndromes por alteración de la regulación inmunitaria.[25] La forma más frecuente es el trastorno proliferativo ligado al cromosoma X (XLP) que se debe a mutaciones del gen *SH2D1A* ligado al cromosoma X. Otras causas génicas de la pérdida de control del virus de Epstein-Barr se deben a mutaciones de *XIAP* (20 a 30%) o, raramente, en *ITK CD27, MAGT1* o *CD70. XLP, XIAP* y *MAGT1* están en el cromosoma X; los otros defectos se heredan como rasgos autosómicos recesivos. En cada caso, la infección por el virus de Epstein-Barr conduce a una enfermedad aguda con proliferación linfática, hipogammaglobulinemia progresiva, pero variable, y un linfoma en los defectos de *XLP, ITP* y *CD27*. Un aspecto unificador de estos síndromes es la pérdida de función de los linfocitos NK-T, un subconjunto de linfocitos T importantes en la inmunidad contra los virus.

Un miembro único de las enfermedades génicas por alteración génica de la regulación inmunitaria es la poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica o síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1 (cap. 212). La enfermedad se debe a la pérdida del reconocimiento tímico de los autoantígenos debido a mutaciones del gen regulador autoinmunitario *(AIRE)*. La candidiasis mucocutánea crónica (cap. 310) puede estar relacionada con la circulación de anticuerpos anticitocínicos (interferón e IL-17). El factor de transcripción codificado por el gen *AIRE,* que se encuentra en las células epiteliales tímicas, participa en la selección negativa temprana de los linfocitos con potencial autoinmunitario.

Los defectos en la apoptosis de los linfocitos conducen a otra forma de alteración de la regulación inmunitaria en estos sujetos, debido a la menor muerte de los linfocitos y el aumento del tamaño de los ganglios linfáticos y del bazo, y a diversos procesos autoinmunitarios, especialmente la trombocitopenia autoinmunitaria y la anemia hemolítica. Juntos, a estas enfermedades se las conoce con frecuencia como síndrome linfoproliferativo autoinmunitario. Los más frecuentes de estos defectos se deben a mutaciones autosómicas dominantes del gen *FAS,* que codifica el importante receptor mortal para FAS, y menos frecuentemente en el ligando FAS.[26] Ambas afecciones son dominantes, pero tienen una penetración variable. Formas mucho menos frecuentes de proliferación linfática autoinmunitaria se deben a mutaciones de la caspasa 8 o 10 o, incluso más raramente, a los oncogenes *KRAS* y *NRAS* o a la proteína cinasa Cδ. Además, las mutaciones en los genes somáticos pueden simular la presentación clínica de las formas congénitas.

Los defectos de los linfocitos T reguladores son otro conjunto de defectos génicos que conducen a la pérdida de regulación. El defecto se debe generalmente a mutaciones del gen de la proteína cabeza de horquilla 3 del cromosoma X *(FOXP3),* que es esencial para el desarrollo de los linfocitos T reguladores. Sin embargo, otros defectos génicos pueden conducir a un síndrome clínico parecido.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síndromes de activación inmunitaria acelerada que ponen en peligro la vida son característicos de la linfohistiocitosis hemofagocítica y otros defectos génicos que afectan a la citotoxicidad, como el síndrome de Chédiak-Higashi. En el caso del síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1 (cap. 212), la presentación habitual es la candidiasis cutánea o la insuficiencia endocrina (es decir, hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison, hipogonadismo y amenorrea secundaria). También es frecuente la diarrea crónica con malabsorción. Otras complicaciones autoinmunitarias pueden ser la hepatitis, la alopecia, el vitíligo, la diabetes mellitus, la anemia y la anemia perniciosa. El síndrome de alteración de la regulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado al cromosoma X, que es una enfermedad generalmente mortal en los hombres, se caracteriza por una diabetes mellitus dependiente de la insulina de aparición temprana, una enteropatía con diarrea grave y una dermatitis similar al eccema.[27] Otras manifestaciones son la anemia, la trombocitopenia y la neutropenia, así como la hepatopatía o la nefropatía autoinmunitarias.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de estos síndromes puede sospecharse a partir de las manifestaciones clínicas, los antecedentes familiares y los datos del laboratorio, pero se exige una validación genética para hacer el diagnóstico definitivo.

TRATAMIENTO

En el caso de la linfohistiocitosis hemofagocítica y los síndromes relacionados, es necesaria una rápida supresión inmunitaria mediante protocolos establecidos y una intensa atención de apoyo (cap. 155).[28] Para las formas génicas a menudo se requiere un trasplante de células troncales hematopoyéticas (cap. 163). Los síndromes linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr se parecen en cuanto a que se requiere una pronta asistencia de apoyo y a que el trasplante es potencialmente curativo. Se ha utilizado el rituximab en estos defectos para reducir el número de linfocitos B y la carga del virus de Epstein-Barr si se produce una infección. El tratamiento de las citopenias en el síndrome linfoproliferativo autoinmunitario incluye los corticoesteroides, la rapamicina, el micofenolato y otros fármacos. Por razones poco claras, el rituximab puede provocar una hipogammaglobulinemia permanente en el síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, y debe evitarse la esplenectomía. Los pacientes con una poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica suelen requerir un tratamiento endocrino y posiblemente nutricional, así como un tratamiento de la candidiasis cutánea. En los defectos de los linfocitos T reguladores debidos a mutaciones en la alteración de la regulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía y síndrome ligado al cromosoma X, el trasplante de células troncales hematopoyéticas es la única medida curativa.

PRONÓSTICO

Las enfermedades por alteración de la regulación inmunitaria tienen un pronóstico variado. En los síndromes génicos de linfohistiocitosis hemofagocítica, las enfermedades linfoproliferativas relacionadas con el virus de Epstein-Barr y el síndrome de alteración de la regulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado al cromosoma X, se requiere una reconstitución inmunitaria. Debido al amplio espectro de manifestaciones del síndrome linfoproliferativo autoinmunitario y de la poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica, puede bastar el tratamiento de los problemas clínicos.

ENFERMEDADES DE LA INMUNIDAD INTRÍNSECA E INNATA

A diferencia del sistema inmunitario adaptativo, en el que se requiere una exposición anterior para formar la memoria inmunitaria (cap. 35), muchos componentes del sistema inmunitario funcionan rápidamente sin una exposición anterior. Estos componentes del sistema inmunitario innato (cap. 35) son el complemento, las células fagocíticas y las células citolíticas naturales. El cribado de grandes poblaciones para detectar enfermedades microbianas específicas ha revelado una serie de defectos de la inmunidad innata (tabla 231-7).

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Los defectos de inmunidad innata que causan infecciones específicas parecen inusuales y se desconoce su incidencia. La displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia, que está causada por mutaciones del gen *IKBKG* que codifica el modulador esencial del factor nuclear κB (NF-κB) (NEMO), es una enfermedad ligada al cromosoma X. También pueden producirse defectos génicos en los receptores de tipo *toll* y sus vías transmisoras de señales (p. ej., defectos autosómicos recesivos en *IRAK4* y *MyD88*).

Los trastornos génicos que producen una candidiasis mucocutánea crónica pueden ser autosómicos dominantes o recesivos. Pacientes de cualquier edad pueden tener defectos en estas vías. La patogenia de algunos de ellos comprende genes que interrumpen la vía de la dectina 1. La dectina 1 es un receptor de superficie para la lectina que reconoce al glucano β1-3 de los hongos; las mutaciones de *CARD9* alteran la secreción de IL-17A, IL-17F e IL-22, citocinas que son esenciales para la eliminación de los hongos.

Una categoría separada y única de defectos innatos son las mutaciones de las citocinas/receptores que alteran las funciones de las citocinas IL-12, IL-23 e IFN-γ, que son necesarias para el control de las micobacterias y otras infecciones intracelulares, como por salmonelas. También pueden darse infecciones micobacterianas crónicas en pacientes con mutaciones autosómicas recesivas del gen del transductor de la señal y activador de la transcripción 1 *(STAT1),* cuyo producto se encuentra a continuación de los receptores para IFN-γ y para IFN-α. Los defectos en los receptores de tipo *toll* y sus vías transmisoras de señales son trastornos autosómicos recesivos o ligados al cromosoma X, mientras que los defectos en *GATA2* se heredan de forma autosómica dominante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el caso de la displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia, el fenotipo clínico puede incluir infecciones bacterianas graves y la enfermedad micobacteriana, así como la displasia ectodérmica: pelo escaso, desarrollo dental anómalo y ausencia de glándulas sudoríparas. Los defectos en los receptores de tipo *toll* provocan infecciones neumocócicas y estafilocócicas graves. En cambio, los defectos de la vía del TL3 conducen a la encefalitis herpética simple temprana. Los defectos génicos que conducen a la candidiasis mucocutánea crónica son heterogéneos, y las manifestaciones clínicas pueden ir desde la onicomicosis hasta las infecciones micóticas invasoras.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 231-7 EJEMPLOS DE ENFERMEDADES DE LA INMUNIDAD INNATA

ENFERMEDAD	GENES	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS	FUNCIÓN ALTERADA	MANIFESTACIONES ASOCIADAS
Displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia	NEMO *(IKBKG), IKBA*	Ligada al cromosoma X, autosómica dominante	Hipogammaglobulinemia variable con aumento de IgM en algunos; falta de respuesta de los anticuerpos a los polisacáridos	Vía transmisora de señales de NF-κB defectuosa	Infecciones bacterianas y micobacterianas, displasia ectodérmica, pérdida de cabello, intolerancia al calor por pérdida de glándulas sudoríparas, anomalías dentales
IRAK4, MYD88	*IRAK4, MYD88, IRAK1, TIRAP*	Autosómica recesiva, ligada al cromosoma X	Respuestas de citocinas a activadores de receptores de tipo *toll*	Vía transmisora de señales de TIR-IRAK defectuosa	Infecciones bacterianas, en especial *Staphylococcus* y *S. pneumoniae*
Predisposición a la enfermedad micobacteriana	*IL12, IL23R, IFNGR1, IFNGR2, STAT1, CYBB, TYK2, ISG15, SPPL2A, JAK1, RORC*	Autosómica recesiva, autosómica dominante, ligada al cromosoma X	Cultivos positivos; producción o respuestas de IFN-γ/IL-23 alteradas	Señales de IFN-γ; defecto de producción de IFN-γ; desarrollo celular deficiente	Predisposición a micobacterias y *Salmonella*
Encefalitis por el virus del herpes simple	*TLR3, UNC93B1, TRAF3, TICAM1, TBK1, IRF3, DBR1*	Autosómica dominante, autosómica recesiva	Respuestas de citocinas defectuosas a activadores de TLR3	Inducción defectuosa de IFN-α, IFN-β e IFN-γ	Encefalitis por el virus del herpes simple 1
Predisposición a enfermedades micóticas	*CARD9*	Autosómica recesiva	Cultivos de hongos positivos	Vía transmisora de señales de CARD9 defectuosa	Candidiasis invasora y otras enfermedades micóticas
Candidiasis mucocutánea crónica	*IL17RA, IL17C, IL17F, STAT1, AIRE, TRAF3IP2*	Autosómica recesiva, autosómica dominante	Cultivos de hongos positivos	Vías transmisoras de señales de IL-17R defectuosas	Candidiasis mucocutánea
Deficiencia de receptor para IL-12 e IL-23	*IL12RB, IL12, IL23*	Autosómica recesiva	Cultivos de micobacterias positivos	Unión a receptor para citocinas y vías transmisoras de señales defectuosas	Infecciones por micobacterias y salmonelas
Deficiencia de receptores 1 y 2 para IFN-γ	*IFNGR1, IFNGR2*	Autosómica recesiva	Cultivos de micobacterias positivos	Unión a receptor para IFN-γ y vías transmisoras de señales defectuosas	Infecciones por micobacterias y salmonelas
Deficiencia de GATA2	*GATA2*	Autosómica recesiva, autosómica dominante	Citopenias de múltiples líneas; número de monocitos muy bajo		Infecciones por micobacterias, virus del papiloma, histoplasmosis, proteinosis alveolar, pero también mielodisplasia y leucemias

AIRE, regulador autoinmunitario; *CYBB*, cadena β del citocromo B-245; *DBR1*, desramificador de ARN en lazos 1; *GATA2*, un miembro de la familia de GATA de factores de transcripción con dedos de cinc; IFN, interferón; *IFNGR1*, cadena de unión al ligando (α) del receptor para el interferón γ; *IFNGR2*, cadena de unión al ligando (β) del receptor para el interferón γ; *IKBA*, inhibidor α de NF-κB; IL, interleucina; IL-12, interleucina 12; *IL17C*, interleucina 17C; *IL-17R*, receptor para la interleucina 17; *IL17RA*, receptor A para la interleucina 17; *IL23R*, receptor para la interleucina 23; *IRAK1*, cinasa 1 asociada al receptor para la interleucina 1; *IRAK4*, cinasa 4 asociada al receptor para la interleucina 1; *IRF3*, factor 3 regulador del interferón; *ISG15*, modificador de tipo ubicuitina ISG15; *JAK1*, cinasa Janus 1; *MYD88*, proteína de respuesta primaria de diferenciación mielocítica; *NEMO (IKBKG)*, modulador esencial de NF-κB; NF-κB, factor nuclear κB; *RORC*, receptor C huérfano asociado a RAR; *SPPL2A*, péptido señal de tipo peptidasa 2A; *STAT1*, transductor de la señal y activador de la transcripción 1; *TBK1*, TANK cinasa 1 ligadora de TANK; *TICAM1 (TRIF)*, adaptador con dominio TIR que induce interferón β; TIR, receptor intracitoplásmico para *toll* e IL-1; *TIRAP*, proteína adaptadora que contiene un dominio TIR; *TLR3*, receptor de tipo *toll* 3; *TRAF3*, factor 3 asociado al receptor para el TNF; *TRAF3IP2*, proteína 2 de interacción con TRAF3; *TYK2*, tirosina cinasa 2; *UNC93B1*, homólogo B1 de Unc-93.

Los pacientes con defectos en las citocinas o en los receptores para las citocinas pueden sufrir infecciones virales o fúngicas graves. Las mutaciones dominantes (activadoras) de *STAT1* pueden conducir a una simple candidiasis cutánea en algunos pacientes o a una candidiasis cutánea más resultados clínicos más complejos en otros. De mayor complejidad es el síndrome de la deficiencia de GATA2, en el que también puede producirse una enfermedad micobacteriana,[29] pero pueden ser más importantes otros microorganismos (papilomavirus, hongos) y complicaciones graves (citopenias, mielodisplasia, proteinosis alveolar pulmonar, edema periférico), y los miembros de la misma familia con las mismas mutaciones pueden tener manifestaciones clínicas muy diferentes.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los defectos innatos se basa primero en la exclusión de otras causas y luego se confirma mediante pruebas genéticas. Pueden ser útiles los antecedentes familiares, pero el espectro extremo de fenotipos clínicos puede dificultar su fácil reconocimiento en pacientes que tienen mutaciones de *STAT1* o *GATA2*.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de los defectos innatos incluye el tratamiento antibiótico para eliminar las infecciones activas y, a menudo, el tratamiento profiláctico pertinente bajo la supervisión continua de un experto. En los defectos más graves se requiere un trasplante de células troncales hematopoyéticas (cap. 163).

TRASTORNOS AUTOINFLAMATORIOS

Los síndromes autoinflamatorios hereditarios se describen en el capítulo 240.

DEFECTOS CON INSUFICIENCIA DE LA MÉDULA ÓSEA

Los síndromes con insuficiencia de la médula ósea se tratan en el capítulo 151.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Milito C, Pulvirenti F, Cinetto F, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144:584-93.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022;1-35.
2. Ryan P, Redenbaugh V, McGucken J, et al. Inborn errors of immunity on the island of Ireland—a cross-jurisdictional UKPID/ESID registry report. *J Clin Immunol*. 2022;42:1293-9.
3. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. *J Clin Immunol*. 2022;42:1473-507.
4. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol*. 2020;40:66-81.
5. Amaya-Uribe L, Rojas M, Azizi G, et al. Primary immunodeficiency and autoimmunity: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2019;99:52-72.
6. Hale JE, Platt CD, Bonilla FA, et al. Ten years of newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID) in Massachusetts. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:2060-7.
7. Dvarok CC, Haddad E, Heimall K, et al. The diagnosis of severe combined immunodeficiency (SCID): The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) 2022 definitions. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151:539-46.
8. Hardin O, Lokhnygina Y, Buckley RH. Long-term clinical outcomes of severe combined immunodeficiency patients given nonablative marrow transplants. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10:1077-83.
9. Kohn DB, Booth C, Shaw KL, et al. Autologous ex vivo lentiviral gene therapy for adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med*. 2021;384:2002-13.
10. Cowan MJ, Yu J, Facchino J, et al. Lentiviral gene therapy for Artemis-deficient SCID. *N Engl J Med*. 2022;387:2344-55.
11. Cavannaugh C, Ochs HD, Buchbinder D. Diagnosis and clinical management of Wiskott-Aldrich syndrome: current and emerging techniques. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18:609-23.
12. Khoreva A, Abramova I, Deripapa E, et al. Efficacy of romiplostim in treatment of thrombocytopenia in children with Wiskott-Aldrich syndrome. *Br J Haematol*. 2021;192:366-74.
13. Amirifar P, Ranjouri MR, Lavin M, et al. Ataxia-telangiectasia: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16:859-71.
14. Cirillo A, Lioncino M, Maratea A, et al. Clinical manifestations of 22q11.2 deletion syndrome. *Heart Fail Clin*. 2022;18:155-64.
15. Kreins AY, Junghanns F, Mifsud W, et al. Correction of both immunodeficiency and hypoparathyroidism by thymus transplantation in complete DiGeorge syndrome. *Am J Transplant*. 2020;20:1447-50.
16. Al-Shaikhly T, Ochs HD. Hyper IgE syndromes: clinical and molecular characteristics. *Immunol Cell Biol*. 2019;97:368-79.
17. Peng XP, Cabellero-Oteyza A, Grimbacher B. Common variable immunodeficiency: more pathways than roads to Rome. *Annu Rev Pathol*. 2023;18:283-310.
18. Yazdani R, Fekrvand YR, Shahkarami S, et al. The hyper IgM syndrome: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. *Clin Immunol*. 2019;198:19-30.
19. Abo Ali FH, Mahmoud NE, El-Sayed AYM, et al. Selective IgA deficiency a probable risk of recurrent chest infections in asthmatics. *J Asthma Allergy*. 2021;14:1323-33.
20. Verbsky JW, Hintermeyer MK, Simpson PM, et al. Rituximab and antimetabolite treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147:704-12.
21. Rauscher CK, Fajt ML, Bryk J, et al. Clinical implications of C6 complement component deficiency. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41:386-8.
22. Defendi F, Thielens NM, Clavarino G, et al. The immunopathology of complement proteins and innate immunity in autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;58:229-51.
23. Yu HH, Yang YH, Chiang BL. Chronic granulomatous disease: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61:101-13.
24. Ponnatt TS, Lilley CM, Mirza KM. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2022;146:507-19.
25. Tangye SG. Genetic susceptibility to EBV infection: insights from inborn errors of immunity. *Hum Genet*. 2020;139:885-901.
26. Casamayor-Polo L, López-Nevado M, Paz-Artal E, et al. Immunologic evaluation and genetic defects of apoptosis in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2021;58:253-74.
27. Gambineri E, Ciullini Mannurita S, Hagin D, et al. Clinical, immunological, and molecular heterogeneity of 173 patients with the phenotype of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. *Front Immunol*. 2018;9:2411.
28. Hines MR, von Bahr Greenwood T, Beutel G, et al. Consensus-based guidelines for the recognition, diagnosis, and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill children and adults. *Crit Care Med*. 2022;50:860-72.
29. Homan CC, Venugopal P, Arts P, et al. GATA2 deficiency syndrome: a decade of discovery. *Hum Mutat*. 2021;42:1399-421.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

232 URTICARIA Y ANGIOEDEMA

SARBJIT S. SAINI

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La urticaria aguda y crónica, que afecta a la dermis, se debe a la liberación excesiva de histamina de los mastocitos, a veces aguda y a veces crónica, y a veces tiene desencadenantes y otras no. El angioedema, que también afecta al tejido subcutáneo, puede acompañar a la urticaria provocada por la histamina o deberse a un exceso de bradicinina, ya sea como resultado de un angioedema hereditario o de sustancias provocadoras específicas.

URTICARIA AGUDA Y CRÓNICA INDUCIDA POR HISTAMINA

Los episodios de urticaria o angioedema se clasifican por su duración y por la presencia de un desencadenante conocido. La urticaria aguda persiste durante menos de 6 semanas, mientras que la urticaria crónica se define por una urticaria recurrente, un angioedema o ambos durante más de 6 semanas.[1] La urticaria crónica se divide, a su vez, en el 20% aproximadamente de pacientes que tienen un estímulo físico o desencadenante específico (p. ej., calor, frío, elevación de la temperatura corporal, vibración o luz solar) para su urticaria (urticaria crónica inducible)[2] en comparación con el 80% aproximadamente que experimenta lesiones cutáneas de urticaria crónica espontánea sin ningún desencadenante claro. La presentación más frecuente de la urticaria crónica espontánea es la urticaria sola (50%), seguida de la urticaria y el angioedema (40%), y del angioedema recurrente únicamente (10%). El término urticaria crónica espontánea engloba fenotipos clínicos que incluyen tanto la urticaria como el angioedema.

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente el 25% tanto de las mujeres como de los hombres sufrirán un episodio de urticaria aguda a lo largo de su vida.[3] En el caso de la urticaria crónica, la prevalencia estimada es del 0,1 al 1%, con un inicio medio entre la tercera y la quinta décadas de la vida,[4] y las mujeres adultas se ven afectadas con más frecuencia que los hombres (2:1). En la mayoría de los pacientes, la duración de la urticaria crónica es limitada, y oscila entre 2 y 5 años.[5] Sin embargo, en personas con urticarias crónicas inducibles, la duración puede ser mucho mayor.

BIOPATOLOGÍA

Una característica central de las lesiones cutáneas de la urticaria es la activación de los mastocitos, que se encuentran por toda la piel del cuerpo en un número variable. En cuestión de minutos, los mastocitos activados pueden liberar mediadores como la histamina almacenada, el leucotrieno C_4 y la prostaglandina D_2, y provocar la vasodilatación, la filtración de plasma en la dermis y la creación de la sensación de prurito a través de la activación de los nervios sensitivos.[6] Unas horas más tarde, los mastocitos liberan citocinas que pueden reclutar linfocitos, eosinófilos y basófilos en el tejido cutáneo. El angioedema, que resulta de una extravasación similar de líquido en tejidos dérmicos y subcutáneos más profundos, tarda de 24 a 72 h en resolverse.

Urticaria aguda

En la urticaria aguda, entre los factores desencadenantes de la activación de los mastocitos se encuentran las reacciones de hipersensibilidad inmediata a los fármacos o los alimentos, así como al proceso inflamatorio de una enfermedad viral. Sin embargo, no se encuentra un desencadenante claro en más del 50% de los casos.[7] Entre los alimentos implicados en los niños están la leche, el huevo y los cacahuetes, mientras que en los adultos predominan los cacahuetes, los frutos secos, el pescado y el marisco. Estos alérgenos alimentarios y algunos fármacos (p. ej., las penicilinas) entrecruzan la IgE específica unida a la superficie de los mastocitos a través de receptores de afinidad alta (FcεRI) y activan la liberación de mediadores. Los fármacos implicados con frecuencia son los antibióticos (penicilinas, sulfamidas), los antiinflamatorios no esteroideos y los relajantes musculares. Los mastocitos pueden activarse por vías diferentes a la de la IgE a través de un receptor llamado MRGPRX2. Entre los fármacos que pueden activar este receptor se encuentran los opiáceos, los relajantes musculares y los antibióticos como el ciprofloxacino.[8] La urticaria también puede precipitarse por una intoxicación alimentaria escombroide (cap. 98), en la que el pescado contaminado con bacterias produce histamina, que a su vez provoca urticaria.[9]



FIGURA 232-1. Dermografismo.

Urticaria crónica

En la urticaria crónica espontánea, los mecanismos por los que se activan los mastocitos están menos claros. Se detectan autoanticuerpos séricos hasta en un 40% de los casos, lo que apunta a un mecanismo autoinmunitario. Tales autoanticuerpos son la IgG que se dirige al receptor de afinidad alta de la IgE (FcεRI) o a la IgE y, por tanto, activa los mastocitos cutáneos. Algunos pacientes con una urticaria crónica espontánea expresan autoanticuerpos IgG contra la tiroides.[10]

En la urticaria crónica inducible, el desencadenante de la activación de los mastocitos es más específico. En el caso del dermografismo (escritura sobre la piel), una leve presión o caricia sobre la piel activará los mastocitos del tejido local (fig. 232-1). Este tipo de urticaria crónica inducible suele observarse también en los pacientes con una urticaria crónica espontánea. En la urticaria colinérgica, los pacientes experimentan urticarias de corta duración cuando su temperatura corporal se eleva, como ocurre con el ejercicio. La urticaria inducida por el frío activa los mastocitos por debajo de un umbral de temperatura bien definido.

Otros subtipos

En casos inusuales de urticaria crónica y angioedema, se identifica un alérgeno alimentario o farmacológico. Además, pueden estar implicados alérgenos de contacto, como los jabones, los detergentes, los cosméticos o el látex. La urticaria también puede ser secundaria a una afección autoinmunitaria no reconocida, como la artritis reumatoide (cap. 243), el lupus eritematoso sistémico (cap. 245), una vasculitis sistémica (cap. 249) o una enfermedad tiroidea (cap. 207), o, en muy raras ocasiones, como un fenómeno cutáneo paraneoplásico (cap. 164). En las zonas endémicas, las infecciones parasitarias por estrongiloides (cap. 327) o la filariasis (cap. 327) pueden asociarse a la urticaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La urticaria es una lesión cutánea pruriginosa, eritematosa y papulosa que puede ser elevada, tener un centro pálido y extenderse de varios milímetros a centímetros de tamaño (fig. 232-2). Cada lesión individual puede persistir hasta 24 h. Las lesiones de mayor duración deben hacer pensar en otros diagnósticos (cap. 407). El angioedema se define por la rápida aparición de un edema sin fóvea en los tejidos subdérmicos o mucosos sin eritema ni bordes bien definidos. Las zonas de angioedema pueden asociarse a una sensación de hormigueo, presión, dolor o quemazón. Las zonas comúnmente implicadas son la cara, las mejillas, los labios, la lengua, las manos, los pies y los genitales (fig. 232-3). El angioedema no suele resolverse tan rápidamente como la urticaria y puede persistir hasta 72 h.

El prurito suele preceder y luego acompañar a la erupción de ronchas papulosas o habones. Las ronchas o habones pueden ser redondos, anulares o serpiginosos; pueden aparecer en grupos, pueden unirse y también aparecer varias veces al día. La evolución temporal típica de la urticaria individual puede ser de 30 min a 24 h antes de la resolución completa de la piel sin equimosis.

La urticaria crónica espontánea afecta con frecuencia a zonas de presión constante (p. ej., la cintura), lo que respalda el solapamiento de la urticaria crónica espontánea con urticarias crónicas inducibles, como el dermografismo. Si el paciente está tomando antihistamínicos, las lesiones aparecen aplanadas. La intensidad del prurito puede alterar tanto las actividades diurnas como el sueño. En los casos más graves de urticaria crónica puede haber síntomas extracutáneos, como la cefalea, la astenia, las sibilancias, las molestias digestivas o las artralgias.

Algunas urticarias crónicas inducibles presentan características clínicas únicas.[11] En la urticaria inducida por el frío,[12] las lesiones locales aparecen cuando la piel se expone a un descenso repentino de la temperatura del aire o del agua fría. En la urticaria colinérgica, las ronchas aparecen durante el esfuerzo físico y se asemejan a pápulas más pequeñas con grandes bases eritematosas circundantes. En la urticaria por presión retardada, la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 232-2. Urticaria extensa. Muchas presentaciones son más sutiles. (Tomado de Roitt I, Brostoff J, Male D, eds. *Immunology.* 6th ed. London: Mosby; 2001.)



FIGURA 232-3. Angioedema.

aparición de la urticaria o el angioedema (p. ej., hinchazón de manos horas después de cargar la compra) se produce 4 h o más después de que se ejerza la presión.

DIAGNÓSTICO

La urticaria suele ser un diagnóstico clínico basado en la observación de las lesiones cutáneas en persona o mediante una fotografía (fig. 232-4). Por definición, la urticaria se subdivide primero en las formas agudas (< 6 semanas de duración) y las crónicas.

Urticaria aguda

El diagnóstico de la urticaria o el angioedema agudos requiere una anamnesis y una exploración física exhaustivas que presten atención al consumo de alimentos y fármacos, el patrón de las erupciones, los alérgenos por contacto, las infecciones recientes y la revisión de fotografías de lesiones pasadas. Deberán obtenerse los antecedentes de infecciones o vacunaciones recientes y de cualquier exposición nueva a alimentos y a fármacos prescritos o de venta libre, y deberá explorarse cualquier relación temporal estrecha con posibles precipitantes. Para demostrar una relación con la urticaria, debe retirarse el fármaco o alimento sospechoso; si la reacción es lo suficientemente leve como para tolerarse bien, una nueva provocación puede confirmar entonces la causa. En la mayoría de los casos, sin embargo, no se identifica ningún desencadenante.

Urticaria crónica

En la urticaria crónica, con síntomas de 6 semanas o más, los subtipos son la urticaria crónica espontánea (falta de factor desencadenante identificable), la urticaria inducible (factor desencadenante bien definido), la urticaria relacionada con el consumo de alimentos o fármacos, o la urticaria asociada a un proceso sistémico subyacente. Otras enfermedades que se deben tener en cuenta son el prurito generalizado, los trastornos con rubor, como el carcinoide (cap. 213), la vasculitis urticarial (cap. 407), la mastocitosis sistémica (cap. 235), la anafilaxia relacionada con el ejercicio (cap. 233), la anafilaxia asociada a los alimentos (cap. 233), la anafilaxia idiopática, el angioedema hereditario, el angioedema adquirido, el angioedema inducido por inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (ECA), el lupus eritematoso sistémico (cap. 245), las enfermedades autoinflamatorias (cap. 240) y las erupciones polimorfas del embarazo (tabla 232-1).[13] Las erupciones cutáneas locales relacionadas con el frío deben diferenciarse de la crioglobulinemia (cap. 173) y de los trastornos febriles familiares basados en la criopirina (cap. 240).

Cuando el angioedema afecta al labio, la garganta o la lengua, o cuando los pacientes presentan dolor abdominal debido a la inflamación de la mucosa intestinal sin urticaria, debe considerarse la posibilidad de un angioedema inducido por fármacos o un angioedema hereditario. En un 20-30% de los pacientes, el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) puede exacerbar la urticaria crónica espontánea subyacente.[14]

Pruebas diagnósticas

La evaluación de la urticaria crónica debe incluir un hemograma completo con diferencial, un perfil metabólico, un análisis de las enzimas hepáticas, la concentración de proteína C reactiva (CRP) y la velocidad de sedimentación globular (VSG). Los estudios adicionales, incluidos la concentración de hormona estimulante de la tiroides (TSH), los anticuerpos antitiroideos y un perfil autoinmunitario, deben reservarse generalmente para los pacientes en los que la anamnesis, la exploración física o los estudios de laboratorio básicos planteen una sospecha. No se recomiendan las pruebas cutáneas frente a alimentos, dada la falta de pruebas que apoyen la alergia alimentaria como causa en la urticaria crónica espontánea, la elevada tasa de falsos positivos debido a la presencia de dermografismo en muchos pacientes que padecen urticaria crónica espontánea y la necesidad de retirar los antihistamínicos para realizar tales pruebas. Las pruebas de detección de autoanticuerpos frente a la IgE y frente al receptor de afinidad alta para la IgE son polémicas debido a la falta de normas universales y a que estos autoanticuerpos pueden estar elevados tanto en pacientes sanos como en pacientes que padecen otras enfermedades autoinmunitarias.

En el caso de las urticarias inducibles, las pruebas de provocación realizadas por un especialista pueden ayudar a confirmar el diagnóstico y prescindir de investigaciones exhaustivas. Algunos ejemplos son la prueba del cubito de hielo para la urticaria por frío o el frotado de la piel para comprobar si hay dermografismo. Algunos subtipos de urticaria crónica inducible, como el dermografismo, también se observan en pacientes que padecen una urticaria crónica espontánea.

La biopsia cutánea se reserva para los casos en los que el diagnóstico es dudoso o cuando se sospecha una vasculitis urticarial por la presencia de hematomas en el lugar de las ronchas o dolor en lugar de prurito como síntoma principal. Por ejemplo, si las lesiones persisten durante más de 24 h y presentan hematomas, se requiere una biopsia cutánea para confirmar o refutar la vasculitis urticarial. La persistencia de un cambio de color de la piel en la lesión que se resuelve también debe motivar una biopsia cutánea. Las pruebas microscópicas de necrosis fibrinoide, daño endotelial y depósitos inmunitarios deben conducir a una búsqueda más exhaustiva de un trastorno inmunitario secundario, como el lupus eritematoso sistémico (cap. 245). En las personas que presentan episodios recurrentes de hinchazón sin urticaria ni prurito debe considerarse la posibilidad del angioedema hereditario, el angioedema adquirido y el angioedema debido a inhibidores de la ECA.

Búsqueda de las causas subyacentes

Alrededor del 95% de los pacientes con urticaria crónica espontánea no tendrán un desencadenante identificable ni una enfermedad sistémica. El paciente con una urticaria crónica suele sospechar de alimentos y fármacos, pero es poco probable que sean la causa. La persistencia de los síntomas cutáneos a pesar de eliminar el desencadenante sospechoso confirma que la urticaria tiene una causa diferente.

Un trastorno sistémico o infeccioso secundario es la causa de menos del 2% de los casos de urticaria crónica espontánea. Tales afecciones pueden incluir los trastornos tiroideos (cap. 207) y las enfermedades autoinmunitarias (cap. 236), la alergia alimentaria (cap. 233), la rinosinusitis crónica (cap. 394), la dermatitis atópica (cap. 405)[15] y, muy raramente, una neoplasia maligna subyacente (cap. 164). Entre las enfermedades infecciosas que se asocian a la urticaria crónica están las infecciones sinusales, los abscesos dentales, *Helicobacter pylori* y la tiña del pie; sin embargo, no se recomienda una búsqueda exhaustiva de una infección crónica no reconocida.

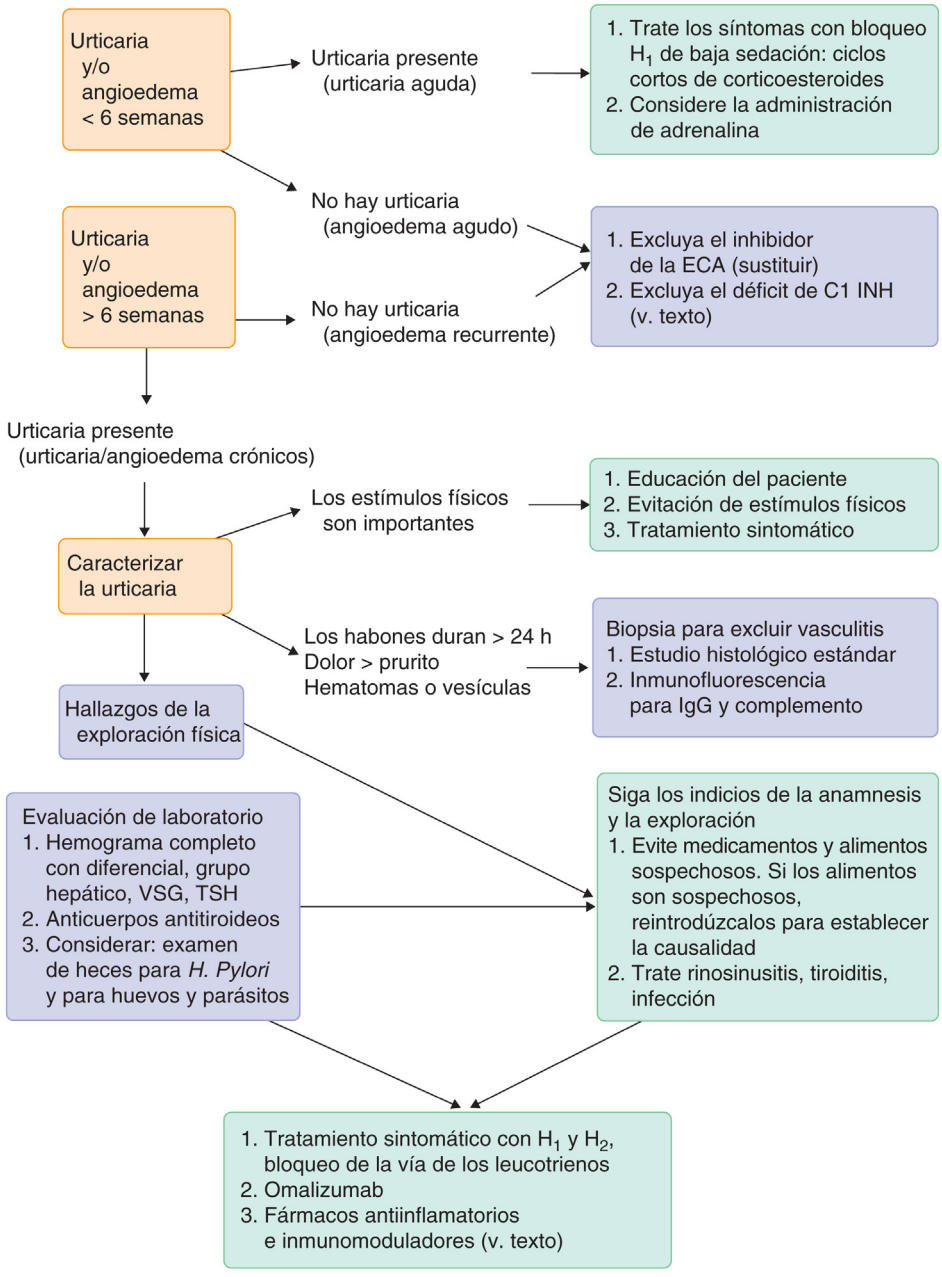

FIGURA 232-4. Evaluación y tratamiento de la urticaria y angioedema. El tratamiento de la urticaria con o sin angioedema puede ser parecido. Sin embargo, el tratamiento del angioedema sin urticaria depende de la causa. Si el angioedema se debe a un inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina (ECA), es necesaria la interrupción del medicamento. El tratamiento del angioedema por deficiencia o disfunción del inhibidor de la fracción esterasa de C1, también llamado angioedema mediado por bradicinina, se trata en el texto. El angioedema recurrente suele ser histaminérgico, pero se trata como en el caso de la urticaria/angioedema. H_1, antagonista del receptor para la histamina; TSH, tirotropina; VSG, velocidad de sedimentación globular.

TRATAMIENTO

Urticaria aguda

La urticaria aguda es autolimitada y suele responder a los antihistamínicos[A1] (p. ej., un antihistamínico de segunda generación, como 10 mg de cetiricina, 5 mg de levocetiricina, 180 mg de fexofenadina, 10 mg de loratadina o 5 mg de desloratadina al día). En los casos graves, añadir corticoesteroides orales (p. ej., 20-40 mg diarios de prednisona durante 5 días) puede proporcionar un mejor alivio sintomático, pero los corticoesteroides intravenosos no son beneficiosos.[A2] La intubación endotraqueal rara vez es necesaria, pero a veces está indicada en los pacientes que presentan disnea, babeo e hinchazón del interior de la lengua o la faringe.[16]

Urticaria crónica

El tratamiento debe iniciarse con un antihistamínico de segunda generación una vez al día, avanzando la dosis, si es necesario, hasta cuatro veces al día en intervalos de 2 a 4 semanas.[A3,A4] Deben evitarse los AINE, que pueden desencadenar episodios hasta en un 30% de los pacientes, y los opiáceos. Cuando estas dosis más altas de antihistamínicos no tienen éxito (aproximadamente en el 50% de los pacientes), debe iniciarse el omalizumab (un anticuerpo monoclonal anti-IgE con una dosis de 300 mg cada 4 semanas).[A5,A6] En casos graves inusuales de urticaria crónica espontánea pueden probarse los corticoesteroides orales bajo la supervisión de un experto. En la urticaria crónica resistente, las opciones son la ciclosporina, la hidroxicloroquina, la sulfasalacina, la dapsona, el tacrolimús y el micofenolato. Se están estudiando inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (p. ej., remibrutinib) y fármacos dirigidos a los mastocitos (p. ej., benralizumab, tezepelumab y dupilumab).

PREVENCIÓN

Se anima a los pacientes que padecen una urticaria crónica espontánea a aceptar que su enfermedad es de origen espontáneo y no está relacionada con desencadenantes externos. El enfoque terapéutico consiste en controlar los síntomas, pero no acelera la resolución de la enfermedad. A los pacientes que padecen una urticaria crónica inducible se les aconseja evitar cualquier desencadenante identificable, como la exposición al frío, las duchas calientes, el ejercicio o la sudoración. En los pacientes en los que se ha identificado un trastorno subyacente, como una disfunción tiroidea o una enfermedad autoinmunitaria, el tratamiento del trastorno puede reducir o eliminar los síntomas cutáneos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la mayoría de los pacientes con una urticaria crónica espontánea es excelente. Alrededor del 50% de los casos de urticaria simple se resuelven en 1 año, y casi el 80% lo hacen en un plazo de 3 a 5 años. Sin embargo, los síntomas de la urticaria crónica pueden reaparecer aproximadamente en el 15% de los pacientes, incluso después de más de 6 meses sin síntomas. En los pacientes que padecen urticarias inducibles, la enfermedad suele durar más tiempo.

ANGIOEDEMA HEREDITARIO MEDIADO POR BRADICININA Y ENFERMEDADES RELACIONADAS

El angioedema mediado por la bradicinina, que se observa en tipos inusuales de angioedema hereditario y enfermedades relacionadas, debe distinguirse del angioedema histaminérgico promovido por los mastocitos de la urticaria crónica.

EPIDEMIOLOGÍA

El angioedema hereditario es un trastorno autosómico dominante poco frecuente que afecta aproximadamente a 1 de cada 50.000 personas. Las mutaciones del gen *SERPING1* provocan una deficiencia del inhibidor funcional de la fracción esterasa de C1. Los antecedentes familiares confirman la herencia autosómica dominante en cerca del 75% de los casos, mientras que las mutaciones *de novo* son probablemente responsables del otro 25% de pacientes que carecen de antecedentes familiares. El angioedema hereditario con concentraciones normales del inhibidor de la fracción esterasa de C1 tiene un fenotipo clínico similar, pero es más frecuente en las mujeres.

El angioedema adquirido afecta a adultos mayores que a menudo presentan una gammapatía monoclonal asociada o un linfoma subyacente. El angioedema inducido por inhibidores de la ECA se produce aproximadamente en el 0,7% de los pacientes tratados.[17] El angioedema inducido por inhibidores de la ECA es más frecuente en las personas de raza negra y en los fumadores de tabaco. El aliskirén, que es un inhibidor directo de la renina, también se asocia a un mayor riesgo de angioedema, al igual que la combinación de sacubitril-valsartán.

BIOPATOLOGÍA

El angioedema hereditario y el angioedema adquirido están relacionados con concentraciones bajas o una función anómala del inhibidor de la fracción esterasa de C1, que regula las vías del complemento (cap. 37), fibrinolítica y del sistema de contacto (generador de cinina).[18] Por lo general, las concentraciones y la función del inhibidor de la fracción esterasa de C1 deben ser al menos un 40% de lo normal para controlar la generación de cininas, pero la presencia de un gen normal suele dar lugar a concentraciones que solo son entre un 5 y un 30% de lo normal. En el angioedema hereditario del tipo I (85% de los pacientes), el gen anormal no produce la proteína inhibidora de la fracción esterasa de C1. En el angioedema hereditario del tipo II (15% de los pacientes), la proteína inhibidora de la fracción esterasa del C1 es detectable en concentraciones normales, pero carece de la función adecuada.

La enzima inhibidora de la fracción esterasa de C1 regula la escisión de dos productos del complemento, C2 y C4. En ausencia de esta actividad reguladora, los pacientes con un angioedema hereditario I y II presentan concentraciones bajas mantenidas de C2 y C4. Sin embargo, un aspecto central del mecanismo de la inflamación en el angioedema hereditario es la regulación inadecuada de la vía de la cinina, que conduce a una producción excesiva del mediador vasoactivo bradicinina. El exceso de bradicinina provoca fugas vasculares que son responsables de los episodios de hinchazón. Una tercera categoría de angioedema hereditario, antes llamado del tipo III, se denomina ahora angioedema hereditario con concentraciones normales del inhibidor de la fracción esterasa de C1. En estas afecciones, las concentraciones y la función de la proteína inhibidora de la fracción esterasa de C1 son normales, pero se producen mutaciones en otras vías relacionadas con la bradicinina.[19]

En el angioedema adquirido, factores desconocidos activan la proteína inhibidora de la fracción esterasa de C1 y provocan su agotamiento, o los autoanticuerpos se dirigen a la proteína inhibidora de la fracción esterasa de C1 e inhiben su función. El angioedema asociado a inhibidores de la ECA, que es la principal causa de la forma de angioedema adquirido inducido por fármacos, está vinculado a la inhibición de una enzima relacionada con la descomposición de la bradicinina y que no implica a proteínas de la vía del complemento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La aparición del angioedema hereditario de los tipos I y II suele producirse en la primera y la segunda décadas de la vida. Las crisis se clasifican en cutáneas, de las vías respiratorias superiores (laríngeas) o digestivas. Las lesiones cutáneas no suelen ser pruriginosas, no tienen fóvea y son asimétricas (v. fig. 407-1). La gravedad de las crisis empeora después de la pubertad, con episodios que pueden afectar a todas las zonas del cuerpo, incluidos la cara y los genitales. Un tercio de los pacientes refieren una erupción prodrómica serpiginosa no pruriginosa (eritema marginado; v. fig. 407-2). La tumefacción de la úvula y la porción posterior de la faringe puede provocar una asfixia potencialmente mortal. Más del 50% de los pacientes pueden sufrir una crisis laríngea a lo largo de su vida. La afectación de las superficies mucosas del tubo digestivo puede presentarse como un abdomen agudo y dar lugar a intervenciones quirúrgicas innecesarias. Los episodios de tumefacción suelen persistir entre 24 y 72 h. Alrededor del 50% de los pacientes afirman que la presión local o un traumatismo pueden precipitar una crisis. El estrés puede ser otro desencadenante importante.

En el angioedema adquirido, las manifestaciones clínicas suelen ser parecidas, pero es más probable que afecten a la zona facial (v. fig. 232-3). En el angioedema inducido por inhibidores de la ECA, por ejemplo, predomina la tumefacción intensa de la cara y el cuello. Los episodios pueden comenzar durante las primeras semanas de consumo, pero pueden no producirse hasta años después de iniciado el tratamiento.

TABLA 232-1 CLASIFICACIÓN DE LA URTICARIA Y DEL ANGIOEDEMA

URTICARIA HISTAMINÉRGICA AGUDA Y ANGIOEDEMA
Reacciones de hipersensibilidad
Alergia a alimentos
Alergia a fármacos
Alergia a insectos
Asociados a infecciones (p. ej., respiratorias)
No relacionados con IgE
Fármacos: opiáceos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos
Medios de contraste radiológicos
Reacciones tóxicas
Inmunocomplejos
Enfermedad del suero
Relacionados con transfusión
Enfermedad posviral
URTICARIA HISTAMINÉRGICA CRÓNICA Y ANGIOEDEMA
Espontáneos
Autoanticuerpos asociados
IgG anti-IgE
IgG antirreceptor de IgE (FceRI)
IgG antiantígenos tiroideos
Otros
No asociados a autoanticuerpos
Inducibles
Dermografismo
Colinérgicos
Inducidos por el frío
Retardados por presión
Solares
Vibratorios
Acuágenos
Inmunocomplejos
Vasculitis urticarial
Enfermedad autoinmunitaria asociada
URTICARIA PIGMENTARIA Y MASTOCITOSIS SISTÉMICA (CAP. 235)
ANGIOEDEMA MEDIADO POR CININA
Angioedema hereditario
Angioedema adquirido
Angioedema inducido por la enzima conversora de la angiotensina
Angioedema inducido por el inhibidor de renina

IgE, inmunoglobulina E; IgG, inmunoglobulina G.

DIAGNÓSTICO

La clave del diagnóstico es la medida directa, especialmente durante una crisis, de la proteína inhibidora de la fracción esterasa de C1 (prueba del antígeno) y su función, así como las concentraciones de C4.[20] Las características que distinguen el angioedema adquirido del angioedema hereditario son la aparición de los síntomas más tarde en la vida (edad > 40 años) o la presencia de una neoplasia subyacente, como un linfoma de linfocitos B (cap. 171) o una discrasia de células plasmáticas (cap. 173). Las concentraciones deprimidas de C1q solo se observan en el angioedema hereditario adquirido.

En el angioedema inducido por inhibidores de la ECA, todos los resultados de estas pruebas suelen ser normales. Los pacientes con un angioedema hereditario con C1 normal también tienen resultados normales en las pruebas y carecen de urticaria. Los pacientes con un angioedema histaminérgico en lugar de mediado por bradicinina también tienen resultados normales en las pruebas, pero responden a los antihistamínicos y los corticoesteroides. La falta de respuesta a los antihistamínicos y corticoesteroides distingue los trastornos mediados por la bradicinina que se asocian a concentraciones y función normales del inhibidor de la fracción esterasa de C1 de los pacientes que padecen angioedema histaminérgico. En estos pacientes, la medida de las inmunoglobulinas séricas puede excluir una discrasia de células plasmáticas, pero no está indicada de forma sistemática una búsqueda detallada de un linfoma oculto.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77:734-66.
2. Saini S, Shams M, Bernstein JA, Maurer M. Urticaria and angioedema across the ages. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:1866-74.
3. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, et al. Urticaria. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8:61.
4. Fricke J, Ávila G, Keller T, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020;75:423-32.
5. Saini SS, Kaplan AP. Chronic spontaneous urticaria: the devil's itch. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1097-106.
6. Lang DM. Chronic urticaria. *N Engl J Med*. 2022;387:824-31.
7. Antia C, Baquerizo K, Korman A, et al. Urticaria: a comprehensive review: epidemiology, diagnosis, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:599-614.
8. McNeil BD. MRGPRX2 and adverse drug reactions. *Front Immunol*. 2021;12:676354.
9. Hungerford JM. Histamine and scombrotoxins. *Toxicon*. 2021;201:115-26.
10. Gonzalez-Diaz SN, Sanchez-Borges M, Rangel-Gonzalez DM, et al. Chronic urticaria and thyroid pathology. *World Allergy Organ J*. 2020;13:100101.
11. Maurer M, Zuberbier T, Metz M. The classification, pathogenesis, diagnostic workup, and management of urticaria: an update. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;268:117-33.
12. Maltseva N, Borzova E, Fomina D, et al. Cold urticaria—what we know and what we do not know. *Allergy*. 2021;76:1077-94.
13. Kolkhir P, Munoz M, Asero R, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149:1819-31.
14. Dona I, Perez-Sanchez N, Eguiluz-Gracia I, et al. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2020;75:561-75.
15. Davis MDP, van der Hilst JCH. Mimickers of urticarial: urticarial vasculitis and autoinflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:1162-70.
16. Arthur J, Caro D, Topp S, Khan DA, et al. Clinical predictors of endotracheal intubation in patients presenting to the emergency department with angioedema. *Am J Emerg Med*. 2023;63:44-9.
17. Wilkerson RG, Winters ME. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Emerg Med Clin North Am*. 2022;40:79-98.
18. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2020;382:1136-48.
19. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:132-50.
20. Wilkerson RG, Moellman JJ. Hereditary angioedema. *Emerg Med Clin North Am*. 2022;40:99-118.
21. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2021 revision and update. *Allergy*. 2022;77:1961-90.
22. Wentzel N, Panieri A, Ayazi M, et al. Fresh frozen plasma for on-demand hereditary angioedema treatment in South Africa and Iran. *World Allergy Organ J*. 2019;12:100049.
23. Jeon J, Lee YJ, Lee SY. Effect of icatibant on angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44:685-92.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Los tratamientos para el angioedema hereditario incluyen el tratamiento a demanda de las crisis, así como tratamientos profilácticos, preferiblemente como parte de un plan de cuidados personalizado elaborado con un especialista.[21]

Angioedema hereditario

Crisis agudas

El tratamiento de primera línea para una crisis aguda de angioedema hereditario es la autoinyección de un antagonista de los receptores para la bradicinina 2 (icatibant, 30 mg por vía subcutánea) o un inhibidor de la calicreína que bloquee la producción de bradicinina (ecalantida, 30 mg por vía subcutánea). Otra opción es reponer la proteína inhibidora de la fracción esterasa de C1 mediante la infusión de un concentrado de inhibidor de la fracción esterasa de C1 (20 unidades/kg) o de un inhibidor de la fracción esterasa de C1 recombinante humano (50 unidades/kg), pero el autotratamiento temprano en casa conduce a un mejor control del episodio. En comparación, la respuesta clínica a la adrenalina, la respuesta a los antihistamínicos o los corticoesteroides es mala. Si no se dispone de un tratamiento restitutivo del inhibidor de la fracción esterasa de C1 ni de antagonistas de la bradicinina, dos unidades de plasma fresco congelado pueden reponer las concentraciones agotadas del inhibidor de la fracción esterasa de C1, pero con el posible riesgo de administrar sustratos que podrían aumentar las concentraciones de cinina.[22] Los médicos responsables deben estar preparados para realizar una intubación o una traqueostomía si los pacientes no responden rápidamente a los tratamientos médicos.

Tratamiento crónico

Si un paciente tiene una enfermedad leve o crisis poco frecuentes, se le puede tratar solo con tratamientos a demanda como los descritos anteriormente. Para los síntomas más graves o frecuentes, la sustitución subcutánea con un inhibidor de la fracción esterasa de C1 derivado del plasma (60 UI/kg dos veces por semana) es una opción.[A7] Un inhibidor oral de la calicreína (berotralstat, 150 mg diarios)[A8] o el lanadelumab subcutáneo (un anticuerpo que inhibe la calicreína a 300 mg cada 2-4 semanas)[A9] pueden reducir la frecuencia y la gravedad de las crisis. Otra opción es el concentrado de inhibidor de la fracción esterasa de C1 de sustitución (1.000 unidades por vía intravenosa cada 3 o 4 días). Deben evitarse los inhibidores de la ECA y los estrógenos, porque podrían exacerbar los episodios de angioedema.

El danazol (50-200 mg hasta dos veces al día), que puede aumentar la producción del inhibidor de la fracción esterasa de C1 y reducir los síntomas, es una opción de segunda línea en entornos en los que no se dispone de tratamientos más específicos. El tratamiento con andrógenos puede causar efectos virilizantes y complicaciones hepáticas, y está contraindicado durante el embarazo.

Profilaxis a corto plazo

Dado que los traumatismos son un desencadenante conocido de las crisis, los pacientes deben recibir un tratamiento profiláctico antes de determinadas intervenciones médicas. Para la cirugía dental, que se asocia a una tumefacción oral que puede progresar a una obstrucción de las vías respiratorias, es eficaz la profilaxis a corto plazo con una dosis única restitutiva del inhibidor de la fracción esterasa de C1 de 1 a 12 h antes de la intervención. Una alternativa es utilizar danazol durante 5-7 días antes de la intervención y continuarlo durante 2-5 días después.

Angioedema adquirido

El angioedema adquirido se aborda de una manera análoga a la del angioedema hereditario, pero el tratamiento definitivo se asocia al tratamiento de las enfermedades subyacentes.

Angioedema inducido por inhibidores de la ECA

El tratamiento del angioedema inducido por inhibidores de la ECA implica el tratamiento agudo de las vías respiratorias y la interrupción del inhibidor de la ECA. El icatibant tiene un valor incierto.[23] El cambio a un bloqueante de los receptores para la angiotensina suele tolerarse bien.

PRONÓSTICO

El pronóstico a largo plazo de los pacientes con angioedema hereditario depende del fenotipo, la frecuencia de los episodios y el acceso a fármacos avanzados tanto para los episodios agudos como para la profilaxis. El uso repetido de medicamentos terapéuticos y preventivos parece seguro, pero debe evitarse el tratamiento prolongado con danazol si es posible. La esperanza de vida debería ser normal, dado el acceso a tratamientos avanzados. El pronóstico del angioedema adquirido depende del pronóstico de la enfermedad subyacente. El angioedema inducido por inhibidores de la ECA es normalmente autolimitado y responde a su interrupción.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Sharma M, Bennett C, Carter B, et al. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria: an abridged Cochrane Systematic Review. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:710-6.

A2. Palungwachira P, Vilaisri K, Musikatavorn K, et al. A randomized controlled trial of adding intravenous corticosteroids to H1 antihistamines in patients with acute urticaria. *Am J Emerg Med*. 2021;42:192-7.

A3. Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, et al. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175:1153-65.

A4. Phinyo P, Koompawichit P, Nochaiwong S, et al. Comparative efficacy and acceptability of licensed dose second-generation antihistamines in chronic spontaneous urticaria: a network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:956-70.

A5. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2015;135:925.

A6. Nochaiwong S, Chuamanochan M, Ruengorn C, et al. Evaluation of pharmacologic treatments for H1 antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2021;157:1316-27.

A7. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med*. 2017;376:1131-40.

A8. Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148:164-72.

A9. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320:2108-21.

233 ANAFILAXIA

LAWRENCE B. SCHWARTZ Y MARIANA CASTELLS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La anafilaxia surge cuando los mastocitos y posiblemente los basófilos secretan potentes mediadores que tienen efectos sobre la vasculatura, el músculo liso, las glándulas mucosas y los nervios, lo que provoca una respuesta sistémica.[1] Aunque pueden participar los mastocitos de cualquier sistema orgánico, lo que dicta en parte cómo se distribuye el estímulo instigador, los principales objetivos son los sistemas cardiovascular, cutáneo, respiratorio y digestivo, donde los mastocitos son más abundantes. La anafilaxia se produce cuando los mastocitos son activados por alérgenos multivalentes que se unen y agregan a la inmunoglobulina E (IgE) y a los receptores IgE de afinidad alta (FcεRI) de su superficie. Estos mastocitos activados secretan entonces mediadores, como la histamina, la triptasa, la prostaglandina D_4 y el leucotrieno C_4, que provocan los síntomas sistémicos de la hipersensibilidad inmediata.

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente entre 1.500 y 2.000 muertes se atribuyen a la anafilaxia anualmente en EE. UU.[2] La anafilaxia a los alimentos y las picaduras de insectos constituyen cada una unas 100 muertes por año.

La incidencia de anafilaxia en los adultos a lo largo de su vida se estima entre el 2 y el 8%. En los niños, en los que la alergia alimentaria es más frecuente, la incidencia de la anafilaxia es probablemente mayor. Más del 80% de los médicos que practican la alergia/inmunología, la medicina de urgencias, la medicina general o la pediatría afirman haber sido testigos de una anafilaxia. Los medicamentos, las picaduras de insecto y los alimentos son los desencadenantes más frecuentes, seguidos de los alérgenos ambientales y el látex (tabla 233-1). En algunos casos, se desconoce la causa de la anafilaxia. Cerca del 50% de las reacciones ocurren en casa, el 15% en un centro médico y del 6 al 7% en casa de otra persona, en el trabajo o en un restaurante. Los antibióticos y los medios de contraste radiológicos son los desencadenantes más identificados en los hospitales, y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los inhibidores de la COX-1 son una de las principales causas de anafilaxia observadas en los servicios de urgencias.[3] Los antineoplásicos (cap. 234) y los anticuerpos monoclonales también son causas frecuentes de anafilaxia.[4] En el entorno perioperatorio, las reacciones anafilácticas se producen con una frecuencia de aproximadamente 1 de cada 2.000-10.000 casos.[5] Los relajantes musculares o los antibióticos son los desencadenantes más frecuentes, pero el látex, los fármacos de inducción, la clorhexidina y otros fármacos también pueden ser los culpables. La edad avanzada, el uso de un β-bloqueante o de un inhibidor de la vía de la angiotensina, la α-triptasemia hereditaria y la mastocitosis concomitante (cap. 235)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 233-1 CAUSAS DE ANAFILAXIA SISTÉMICA

MEDIADA POR LA IgE	NO MEDIADA POR LA IgE
Picaduras de insectos	Ácido acetilsalicílico
Alimentos (± ejercicio)	Contrastes radiológicos
Fármacos	Ejercicio, frío, calor, vibración, presión
Látex	Opiáceos (excepto fentanilo)
Extractos de alérgenos	Vancomicina
	Autoinmunitaria
	Anafilotoxinas del complemento
	Neuropéptidos
	Idiopática

IgE, inmunoglobulina E.

aumentan el riesgo de anafilaxia grave. La α-triptasemia hereditaria, causada por un aumento del número de copias del gen que codifica la α-triptasa, puede estar presente hasta en un 5% de la población.[6]

El 19% de los adultos declaran algún tipo de alergia alimentaria, y es probable que esté presente hasta en el 11%, pero solo aproximadamente la mitad de este tipo de alergia se clasifica como grave. Alrededor del 20% de los niños pierden la sensibilidad al cacahuete en la edad escolar, pero una pequeña parte recuperarán la sensibilidad al cacahuete en fases más tardías, en particular si siguen evitando este alimento. La mayoría de los niños pierden la sensibilidad a la leche de vaca, el huevo, el trigo o la soja antes de los 5 años, mientras que la sensibilidad a los frutos secos y al marisco suele ser persistente.

El látex provoca anafilaxia en un grupo pequeño, pero significativo, de personas, en particular en los pacientes que se han sometido a múltiples intervenciones quirúrgicas en una etapa temprana de la vida, y las personas que se exponen con frecuencia más adelante, como el personal médico. Las estimaciones de la prevalencia de la hipersensibilidad al látex varían del 1 al 6% en la población general y alrededor del 10% entre los profesionales sanitarios expuestos de forma regular. Cada año, la anafilaxia inducida por el látex se produce en unas 200 personas y causa una media de tres muertes. La mayoría de los niños etiquetados como alérgicos a la penicilina pierden su sensibilidad en la edad adulta.

BIOPATOLOGÍA

Los mediadores producidos por los mastocitos y los basófilos activados inician muchos de los signos y síntomas de la anafilaxia. Estas células expresan de manera constitutiva el receptor de afinidad alta para la IgE, FcεRI, en su superficie, lo que les permite que estas células siempre estén armadas con IgE específica frente al antígeno y ser activadas por antígenos que agregan los complejos IgE:FcεRI. Además de los mastocitos y los basófilos, otras células que probablemente participen en la anafilaxia son los eosinófilos, los monocitos, las células presentadoras de antígenos, las plaquetas y las células epiteliales.

La mayoría de los acontecimientos activadores de los mastocitos dependientes de la IgE se producen de forma local y dan lugar a enfermedades locales, como la conjuntivitis alérgica, la rinitis o el asma, cuando los alérgenos aterrizan en la superficie mucosa correspondiente de un sujeto sensible y se difunden en el tejido donde residen los mastocitos. La anafilaxia exige posiblemente que el alérgeno (o el agonista no alergénico) se distribuya por todo el cuerpo para activar a los mastocitos en sitios remotos. Sin embargo, la activación del sistema de contacto por productos de los mastocitos (p. ej., la heparina o la triptasa) da lugar a la producción de bradicinina, que también puede aumentar la gravedad de la anafilaxia. El deterioro del metabolismo del mediador de los mastocitos llamado factor activador de las plaquetas también puede aumentar la gravedad.

Alérgenos

La mayoría de los alérgenos son proteínas o glucoproteínas que sirven de antígenos completos; tienen al menos dos epítopos que son reconocidos por diferentes anticuerpos IgE y que, por lo tanto, pueden agregar la IgE en un sujeto sensibilizado. La actividad de proteasa de algunos alérgenos (p. ej., Der p1 del ácaro del polvo doméstico) puede facilitar su penetración y alergenicidad en las mucosas. Otros alérgenos (p. ej., Der p2) tienen dominios de unión a los lípidos que aumentan su potencia antigénica. La sensibilización IgE anti-α-gal la provocan las picaduras de la garrapata Lone Star, que se encuentra con mayor frecuencia en los estados del sudeste, Atlántico medio y medio oeste, pero también en todo el mundo.

A diferencia de los antígenos completos, la mayoría de los medicamentos actúan como haptenos. Los fármacos se unen de forma covalente a proteínas propias en la circulación, en los tejidos o en las células, y llegan a ser alérgenos polivalentes que pueden unirse a la IgE:FcεRI y agregarla para activar los mastocitos. Los fármacos antineoplásicos inyectados, como los derivados del platino, son alérgenos frecuentes de los medicamentos que actúan como haptenos. Los anticuerpos monoclonales, en particular los anticuerpos quiméricos portadores de secuencias no humanas, como el rituximab, pueden unirse a la IgE como antígenos completos y desencadenar una anafilaxia.[7]

La exposición a un alérgeno debe conducir en primer lugar a la sensibilización antes de la reacción inmediata de hipersensibilidad. Este proceso, que requiere al menos 1 semana, implica el procesamiento de los antígenos por parte de las células presentadoras de antígenos, que luego presentan antígenos peptídicos a los linfocitos T_H2 (linfocitos T cooperadores), que, a su vez, instruyen a los linfocitos B específicos frente a los alérgenos para que pasen de producir IgM o IgG específicas frente a los alérgenos a IgE. La producción de IL-4 o IL-13 por parte de los linfocitos T_H2 y la unión del ligando del CD40 del T_H2 al CD40 del linfocito B son esenciales para este cambio de clase de anticuerpo. Por consiguiente, la anafilaxia no se produce en la primera exposición a un alérgeno (fase de sensibilización), porque es probable que el antígeno haya desaparecido en el momento en que se produce la IgE específica frente al antígeno, pero puede ocurrir en exposiciones posteriores. La sensibilización cruzada puede producirse con alimentos o medicamentos que contengan los mismos componentes alérgenos o componentes similares, y los pacientes pueden reaccionar en la primera exposición cuando antes han estado expuestos y sensibilizados a una sustancia relacionada.

Alimentos

La mayoría de los casos de anafilaxia inducida por alimentos en los niños se producen en respuesta al huevo, los cacahuetes, la leche de vaca, el trigo o la soja, mientras que los cacahuetes, los frutos secos de árbol, las semillas de sésamo y el marisco son los causantes de la mayoría de las reacciones en los adultos.[8] Suele aparecer un síndrome de alergia oral cuando las personas sensibles a los alérgenos del polen ingieren un alimento que reacciona de forma cruzada con él, como cuando la IgE del polen de ambrosía reacciona de forma cruzada con el melón o cuando la IgE del polen de abedul reacciona de forma cruzada con un melocotón o una manzana. Los epítopos de estos alérgenos alimentarios suelen ser tridimensionales (más que lineales), y se destruyen más fácilmente con el calor cuando se cocinan o se exponen al ácido del estómago o a las proteasas intestinales, por lo que rara vez progresan hasta convertirse en reacciones sistémicas.

La anafilaxia asociada a la alergia alimentaria inducida por el ejercicio se produce cuando un sujeto sensible hace ejercicio en las horas siguientes a la ingestión del alérgeno alimentario, pero no cuando come el alimento sin hacer ejercicio. Las gambas y el trigo son los alimentos más frecuentemente implicados.[9] El ejercicio parece aumentar la permeabilidad intestinal a los antígenos de los alimentos, que luego entran en la circulación sistémica. El ácido acetilsalicílico, otros antiinflamatorios no esteroideos y el alcohol también actúan aumentando la permeabilidad intestinal y pueden ayudar a desencadenar la anafilaxia inducida por los alimentos.

Veneno de la picadura de los insectos

Entre las familias de himenópteros principalmente responsables de las reacciones anafilácticas provocadas por el veneno de las picaduras figuran Apidae (abejas de la miel y abejorros), Vespidae (avispones, avispas amarillas y avispas de papel) y Formicidae (hormigas de fuego).[10] Entre los principales alérgenos de las abejas de la miel figuran la fosfolipasa A_2 (Api m 1), la hialuronidasa (Api m 2) y la melitina (Api m 4). Las proteínas del veneno de los abejorros muestran reactividad cruzada con las de la abeja de la miel, pero carecen de melitina. Los venenos de los véspidos reaccionan entre sí, y son la fosfolipasa y la hialuronidasa, esta última un alérgeno que reacciona de forma cruzada con la hialuronidasa de la abeja. El veneno de las hormigas de fuego contiene varios alcaloides que no son alergénicos, pero que producen pústulas estériles, y varias proteínas alergénicas que reaccionan de forma cruzada con los alérgenos de los véspidos, como la fosfolipasa, y con el veneno del escorpión. Si antes se ha sensibilizado al veneno de un insecto diferente con reactividad cruzada, una persona puede mostrar una reacción anafiláctica la primera vez que se expone a la picadura de un insecto. Los alérgenos de los insectos que pican del orden Diptera (mosquitos, mosquitos *midges,* mosquitos *gnat,* moscas) son de origen salival y no reaccionan de forma cruzada con los alérgenos del veneno de los himenópteros. La anafilaxia a estas proteínas salivales parece poco frecuente, pero los datos epidemiológicos precisos son problemáticos, porque a menudo las personas no son conscientes de la picadura de un mosquito, y todavía no se dispone de reactivos diagnósticos comerciales de buena calidad.

Fármacos

La anafilaxia a los antibióticos, incluida la penicilina, es inusual, y la mayoría de los pacientes tienden a perder su sensibilidad IgE 10 años o más después de la reacción inicial.[11] Las alergias a los medicamentos se describen en el capítulo 234.

Látex

Las proteínas alergénicas del látex derivan del árbol del caucho, *Hevea brasiliensis.* La dermatitis irritante es la reacción de contacto más frecuente y no implica ningún tipo de inmunidad adquirida. La hipersensibilidad de contacto, debida a la inmunidad celular a sustancias químicas hapténicas utilizadas para procesar el látex, produce una reacción local similar a la de la hiedra venenosa, que puede comenzar el día después de la exposición de un sujeto sensible. Por el contrario, la hipersensibilidad inmediata dependiente de la IgE se produce contra las proteínas del látex presentes en materiales elásticos, catéteres, balones y guantes de látex en polvo.[12] Se producen reacciones cruzadas mediadas por IgE entre los alérgenos del látex y los alérgenos de alimentos frescos, como los plátanos, las castañas, los aguacates, el kiwi, los melocotones, los pimientos y el tomate, y es posible que las personas afectadas deban evitar estos alimentos.

Vacunas

La anafilaxia a las vacunas es poco frecuente y se produce aproximadamente en 1,3 por millón de receptores.[13] La anafilaxia a la vacuna contra la gripe, que se produce

aproximadamente en 1,3 a 1,9 por millón de receptores, no parece relacionada con el antecedente de alergia al huevo. En cambio, la anafilaxia provocada por la vacuna puede estar relacionada con sensibilidades a diversos componentes de la vacuna. Según los informes, la anafilaxia a las vacunas de ARN frente a la COVID-19 se produce aproximadamente en 1 de cada 100.000 receptores, normalmente en la primera exposición, sobre todo en personas que tienen antecedentes de anafilaxia a otras sustancias o alimentos, y más a menudo en las mujeres que en los hombres.[14]

Agonistas independientes de la IgE

Muchos activadores de los mastocitos que no dependen de la IgE no necesitan ser procesados y pueden provocar una respuesta con la primera exposición. Los ejemplos son, entre otros, los contrastes radiológicos, la vancomicina y la mayoría de los opiáceos, excepto el fentanilo. Los contrastes radiológicos de baja fuerza iónica e isoosmolares tienen menos probabilidades de provocar una reacción sistémica. La vancomicina produce una activación de los mastocitos que no depende de la IgE, conocida como «síndrome del hombre rojo», que suele implicar un enrojecimiento pruriginoso, pero sin afectación cardiovascular a menos que se infunda con demasiada rapidez. Estas reacciones suelen evitarse reduciendo la velocidad de administración del antibiótico, con lo que se reducen las concentraciones máximas.

Los activadores endógenos de los mastocitos son neuropéptidos, como la sustancia P, la neurocinina A y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, las defensinas y las anafilotoxinas del complemento C3a y C5a. Aunque C3a y C5a tienen sus propios receptores en los mastocitos, las neurocininas, la vancomicina y los opiáceos activan un receptor acoplado a la proteína G que se expresa selectivamente en los mastocitos, el llamado receptor X2 acoplado a la proteína G relacionado con el mastocito (MRG-X2), lo que provoca la secreción de histamina.

Ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos

La hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico se manifiesta habitualmente como una reacción respiratoria con broncoespasmo, congestión nasal y rinorrea o una reacción cardiovascular con hipotensión y urticaria. A veces se produce un solapamiento con los signos y síntomas digestivos. En la mayoría de los casos, esas reacciones parecen tener un mecanismo farmacológico (no a través de la IgE), y en los sujetos sensibles pueden producirse reacciones en respuesta a cualquiera de los inhibidores de la ciclooxigenasa 1 (COX-1). Los inhibidores selectivos de la COX-2 parecen seguros en los pacientes asmáticos intolerantes al ácido acetilsalicílico, pero no siempre en los pacientes que tienen reacciones cardiovasculares. Con menor frecuencia, la sensibilidad se produce solo frente a uno de los fármacos de esta clase, y es una pista de que está involucrada la IgE frente a una porción química única de ese fármaco en particular.

Estímulos físicos

En algunas personas puede producirse urticaria o anafilaxia en respuesta al ejercicio, el calor, la radiación solar, la vibración, la presión o el frío. En algunos casos de urticaria familiar provocada por el frío o la vibración (cap. 232) se han encontrado defectos génicos.[15]

Autoinmunidad, mutaciones activadoras de kit y α-triptasemia hereditaria

Algunos pacientes experimentan brotes espontáneos de anafilaxia sin un estímulo exógeno evidente. Las personas con mastocitosis (cap. 235) y α-triptasemia hereditaria son especialmente propensas a la anafilaxia, probablemente debido a un exceso de mastocitos, la presencia de mastocitos que se activan con mayor facilidad, una mayor respuesta tisular a los mediadores mastocíticos o la expresión excesiva de α-triptasa. Un corolario de esto es que la anafilaxia a la picadura de un insecto himenóptero puede ser una manifestación de estas enfermedades.[16] Un trastorno relacionado, el síndrome de la activación de los mastocitos, incluye a pacientes que presentan una mastocitosis clonal, reflejada por estas mismas mutaciones de *Kit* (pero que no cumplen los criterios diagnósticos de la mastocitosis sistémica). La α-triptasemia hereditaria es un trastorno autosómico dominante debido a copias adicionales del gen *TPSAB1*, que da lugar a una concentración sérica de triptasa elevada (8-100 ng/ml).

Algunos casos de urticaria crónica se asocian a autoanticuerpos IgG e IgM contra el FcεRI o la IgE. Los mastocitos humanos también expresan FcγRIIa, que es un receptor para la IgG de afinidad baja, y FcγRI, que es el receptor para la IgG de afinidad alta. Cuando son agregados por inmunocomplejos que contienen IgG, cualquiera de estos receptores puede activar los mastocitos y contribuir a algunos episodios de anafilaxia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La anafilaxia se manifiesta por una sensación de prurito, aturdimiento, sudoración, ansiedad, confusión, náuseas y vómitos, acompañados de taquicardia, hipotensión y, en última instancia, un colapso cardiovascular. Estos síntomas y signos aparecen en cuestión de segundos o minutos tras la exposición al alérgeno precipitante. Se producen síntomas respiratorios o cutáneos en más del 50% de los casos, mientras que se reconocen síntomas cardiovasculares, neurológicos o digestivos en menos del 50%. La mayoría de las reacciones anafilácticas mortales a las proteínas del veneno inyectado comienzan en los 30 min de la picadura. La mayoría de las reacciones mortales a las picaduras de alimentos e insectos, y muchas reacciones a los medicamentos van precedidas de una leve reacción inmediata de hipersensibilidad al mismo alérgeno.

Las personas sensibilizadas pueden presentar reacciones anafilácticas retardadas 2-8 h después de la ingestión de carnes rojas que contienen α-gal, tal vez debido a la transformación durante la digestión de los alérgenos α-gal monovalentes en polivalentes. La anafilaxia autoinmunitaria mediada por progesterona (hipersensibilidad al progestágeno o anafilaxia catamenial) tiende a producirse en el momento de un aumento premenstrual de la progesterona.

DIAGNÓSTICO

La anafilaxia puede diagnosticarse en directo mediante criterios consensuados (fig. 233-1) y por una concentración sérica elevada de triptasa. Los criterios consensuados son la aparición simultánea aguda de los signos cutáneos de hipersensibilidad inmediata junto con la hipotensión o la afectación respiratoria sin una aparente exposición a un alérgeno, la aparición rápida de signos de hipersensibilidad que afecten al menos a dos órganos de los sistemas cutáneo, digestivo, respiratorio y cardiovascular después de la exposición a un probable alérgeno o la aparición rápida de hipotensión después de la exposición a un alérgeno conocido.[17] Aunque siempre debe investigarse la exposición a un posible alérgeno, el 30-60% de los casos que aparecen por primera vez en la edad adulta son idiopáticos y ocurren sin un alérgeno conocido.[18]

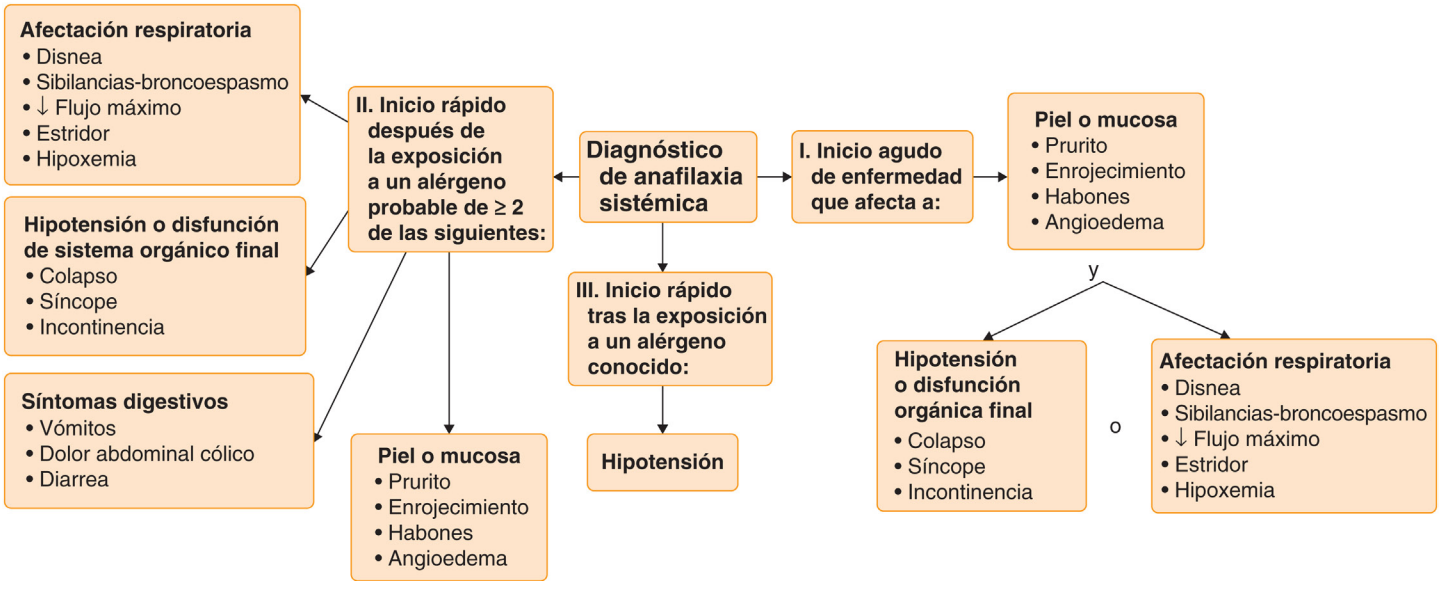

FIGURA 233-1. Diagnóstico de la anafilaxia sistémica en un entorno clínico. El inicio agudo de la anafilaxia sistémica sin una aparente exposición a un alérgeno significa que los signos y síntomas, una vez que se inician, aparecen entre minutos y 1 h, mientras que el inicio rápido después de la exposición a un alérgeno probable o conocido significa que estos signos y síntomas comienzan a presentarse entre minutos y varias horas después de esa exposición. (Tomado de Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:391-397.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La IgE específica frente al antígeno, que indica la sensibilización, se mide con precisión con análisis de sangre o pruebas cutáneas. Esas pruebas deben aplazarse por lo menos hasta 2 semanas después de un episodio anafiláctico para evitar falsos resultados negativos. La sensibilización IgE es necesaria, pero no suficiente, para diagnosticar una enfermedad alérgica, porque muchos sujetos sensibilizados a un aeroalérgeno, en particular con una concentración baja de IgE específica frente al antígeno, no presentan síntomas cuando se exponen. Cuando se sospecha una alergia alimentaria, pero no se confirma mediante pruebas de IgE, pueden realizarse provocaciones alimentarias orales bajo la supervisión de un experto[19], utilizando protocolos para minimizar el riesgo de anafilaxia grave. Las reacciones alérgicas a los alimentos en que participa la IgE deben distinguirse de otros tipos de reacciones adversas, como la intolerancia a la lactosa, la enterocolitis inducida por los alimentos (respuestas de linfocitos T a la leche de vaca, la soja o los cereales) y la enfermedad celíaca (cap. 126).

Un aumento agudo de la concentración sérica de triptasa (normal de 1 a 11 ng/ml), que alcanza su punto máximo entre 30 y 120 min después de la aparición de los signos o síntomas de anafilaxia y luego disminuye con una semivida de unas 2 h, indica que se han activado los mastocitos. Para la confirmación, se considera significativo una concentración de al menos 2 + 1,2 × concentración basal de triptasa sérica medida al menos 24 h después de que se hayan resuelto todos los signos y síntomas clínicos o antes de su aparición. Aunque un aumento de la concentración sérica de triptasa total es bastante específico de la anafilaxia, su sensibilidad es baja para detectar la anafilaxia desencadenada por la ingestión de alimentos y para detectar la anafilaxia modesta (sin hipotensión) o local (edema laríngeo). Las concentraciones basales están por encima de 20 ng/ml en la mayoría de los pacientes con una mastocitosis sistémica (cap. 235) y por encima de 7 ng/ml en todos los pacientes con α-triptasemia hereditaria. Las concentraciones basales elevadas de triptasa se correlacionan con un mayor riesgo de anafilaxia grave desencadenada por picaduras de insectos, probablemente debido a la mayor prevalencia de un trastorno clonal de mastocitos con una mutación activadora de *c-kit* o al aumento de copias del gen que codifica la α-triptasa.

Un paciente que presente reacciones graves potencialmente mortales al veneno de himenópteros puede tener un trastorno subyacente de activación clonal de los mastocitos, como la mastocitosis (cap. 235), o un rasgo génico, como la α-triptasemia hereditaria. Las concentraciones plasmáticas y urinarias de histamina son menos útiles como biomarcadores diagnósticos debido a la corta semivida de la histamina, su presencia en alimentos que contienen histamina, su producción por bacterias mucosas productoras de histamina y la variabilidad del metabolismo de la histamina.

El uso de un inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina (ECA) o de un β-bloqueante no selectivo se ha asociado a una anafilaxia más grave. Las concentraciones séricas bajas de acetilhidrolasa del factor activador de las plaquetas también se han asociado a casos más graves de anafilaxia.

Diagnóstico diferencial

La anafilaxia debe distinguirse de diversos trastornos con presentaciones superpuestas. El síncope vasovagal (cap. 49) causa sudoración, náuseas, hipotensión y bradicardia, pero sin urticaria ni taquicardia. Los trastornos con rubor pueden ser benignos y no estar relacionados con la anafilaxia, o pueden ser una manifestación de afecciones patológicas, como el síndrome carcinoide (cap. 213), con el que no suelen asociarse la urticaria y la hipotensión profunda; el feocromocitoma (cap. 209), que causa una hipertensión episódica, o los VIPomas (cap. 213), que causan rubor facial y una diarrea voluminosa con hipopotasemia, pero no hipotensión episódica ni urticaria. Las crisis de pánico (cap. 362) y la disfunción de las cuerdas vocales pueden ser difíciles de distinguir de la anafilaxia, especialmente solo por los antecedentes clínicos. Las crisis agudas de angioedema causadas por la deficiencia del inhibidor de la fracción esterasa del C1 (cap. 232) no se acompañan de prurito ni urticaria, evolucionan más lentamente y persisten más tiempo que las crisis de anafilaxia. El shock debido a la activación del complemento o del sistema de contacto, que conduce a la producción de bradicinina, puede producirse sin activación de los mastocitos. La escombroidosis (cap. 98) se produce de 5 a 60 min después del consumo de histamina, por lo general en pescado mal refrigerado, y se manifiesta con enrojecimiento, palpitaciones, cefalea y síntomas digestivos. La enfermedad aguda del suero (cap. 36), varios síndromes de activación celular, el shock séptico mediado por endotoxinas (cap. 94) y los síndromes del shock tóxico mediado por superantígenos (caps. 267 y 269) se manifiestan con fiebre, que no es característica de la anafilaxia por sí misma. También deben tenerse en cuenta la hipoglucemia (cap. 211), las convulsiones (cap. 372) y la embolia pulmonar (cap. 68) u otros acontecimientos cardíacos agudos (cap. 57). En algunos casos, la anafilaxia puede provocar otro trastorno (p. ej., el infarto de miocardio [cap. 58], con un aumento de las concentraciones séricas agudas tanto de triptasa como de troponina).

La mastocitosis sistémica (cap. 235) y la α-triptasemia hereditaria son enfermedades importantes que deben tenerse en cuenta en el marco de la anafilaxia. La α-triptasemia hereditaria es un trastorno autosómico dominante que se asocia a un aumento del número de copias del gen *TPSAB1*, pero solo cuando codifica la α-triptasa. La α-triptasemia hereditaria se puede presentar con signos y síntomas en múltiples órganos, entre los que se encuentran el enrojecimiento cutáneo, el prurito, la urticaria vibratoria, la disautonomía con el síndrome del intestino irritable, las articulaciones hiperextensibles, la anafilaxia grave y la retención de la dentición primaria, a menudo con antecedentes familiares positivos. Ambos trastornos pueden presentarse con una anafilaxia sistémica, en particular cuando son espontáneos o cuando son provocados por una picadura de insecto, y cada uno de ellos puede diagnosticarse con precisión mediante pruebas genéticas específicas.

TRATAMIENTO

Los resultados mortales en la anafilaxia son principalmente el resultado de la constricción de las vías respiratorias o de la hipotensión. Por consiguiente, el tratamiento agudo de la anafilaxia requiere que se aborden la permeabilidad de las vías respiratorias, la presión arterial y el estado cardíaco (fig. 233-2). Es posible que se necesiten una intubación, una traqueostomía, expansores de volumen y vasopresores (cap. 92). Los pacientes que muestren cualquier signo o síntoma de hipotensión deben asumir inmediatamente una posición en decúbito supino con las extremidades inferiores ligeramente elevadas, porque casi todas las muertes por hipotensión anafiláctica van precedidas de un síncope que se produce en sedestación o posición erecta. La adrenalina inyectada por vía intramuscular en el muslo (0,2-0,5 mg en los adultos, 0,01 mg/kg hasta 0,3 mg en los niños, repetida cada 5-30 min según se indique) es el fármaco más eficaz, mejor cuanto antes durante el curso de un acontecimiento anafiláctico.[20,21] En casos excepcionales que no respondan a la adrenalina intramuscular puede considerarse la administración intravenosa calibrada de una solución de adrenalina (1 mg/100 ml de solución a partir de 30 a 100 ml/h) que se ajusta a la velocidad de infusión más baja. La adrenalina relaja el músculo liso de los bronquios, y mejora el tono y la permeabilidad vascular, lo que contrarresta el broncoespasmo, la hipotensión y el edema tisular. Aunque no hay ninguna contraindicación absoluta para el uso de la adrenalina para el tratamiento de la anafilaxia, es necesario sopesar los beneficios de la adrenalina frente a sus desventajas en los pacientes de edad avanzada y en los que presentan enfermedades cerebrovasculares o coronarias, hipertensión, diabetes, hipertiroidismo, miocardiopatía o glaucoma de ángulo estrecho, en los que pueden precipitarse complicaciones como el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular o el edema pulmonar. Los pacientes que toman un β-bloqueante, en particular un β-bloqueante no selectivo, pueden ser resistentes a la adrenalina; en tales casos, puede utilizarse glucagón (1 mg por vía intravenosa [i.v.] o 1-5 mg/h i.v.) o vasopresina (5-40 UI i.v.). El oxígeno debe administrarse por medio de una cánula nasal. Los broncodilatadores inhalados pueden aliviar el broncoespasmo.

La administración parenteral de antihistamínicos de los receptores H_1 (difenhidramina, 1-2 mg/kg hasta 50 mg) y del receptor H_2 (ranitidina, 300 mg i.v. durante 5 min) puede prevenir la progresión de la urticaria y el prurito, pero no es probable que revierta la hipotensión ni el edema tisular. Faltan pruebas que apoyen el uso de los glucocorticoides en el tratamiento de la anafilaxia, y su uso en el entorno de la sala de urgencias no parece afectar a la cifra de recaídas.

Las personas que sobreviven a un episodio de anafilaxia pueden sufrir ansiedad intensa, incluido el trastorno de estrés postraumático, debido a la naturaleza potencialmente mortal del suceso y a su imprevisibilidad. En estos casos, puede ser necesario un asesoramiento adecuado y a veces incluso tratamiento médico (cap. 362).

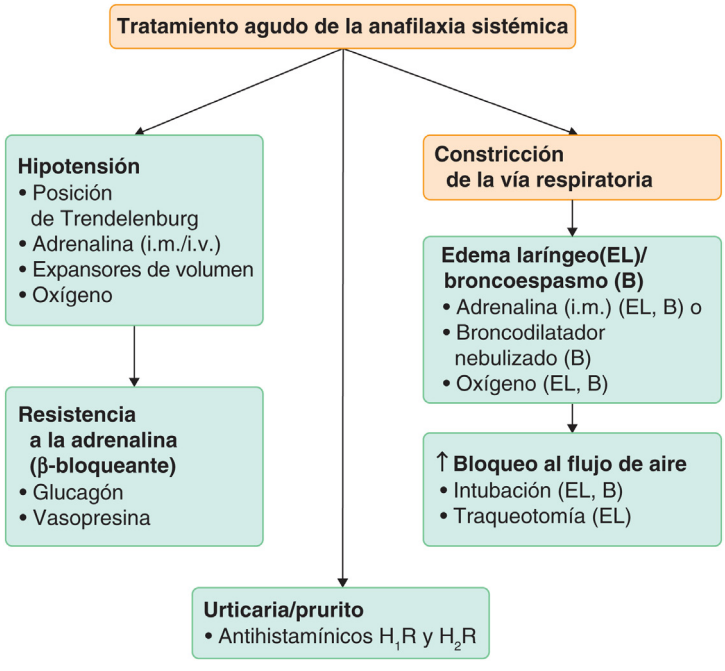

FIGURA 233-2. Tratamiento agudo de la anafilaxia sistémica. B, broncoespasmo; EL, edema laríngeo; H_1R, receptor para histamina H_1; H_2R, receptor para histamina H_2; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. LoVerde D, Iweala OI, Eginli A, et al. Anaphylaxis. *Chest*. 2018;153:528-43.
2. Motosue MS, Li JT, Campbell RL. Anaphylaxis: epidemiology and differential diagnosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2022;42:13-25.
3. Blanca Lopez N, Soriano V, Garcia-Martin E, et al. NSAID-induced reactions: classification, prevalence, impact, and management strategies. *J Asthm Allergy*. 2019;12:217-33.
4. Bojanini L, Morgenstern-Kaplan D, Carrillo-Martin I, et al. Chemotherapy-induced anaphylaxis in the United States: incidence and risk factors. *Clin Ex Allergy*. 2021;51:1514-8.
5. Tacquard C, Iba T, Levy JH. Perioperative anaphylaxis. *Anesthesiology*. 2023;138:100-10.
6. Wu R, Lyons JJ. Hereditary alpha-tryptasemia: a commonly inherited modifier of anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2021;21:33.
7. Isabwe GAC, Garcia Neuer M, de Las Vecillas Sanchez L, et al. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:159-70 e2.
8. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, et al. Prevalence and severity of food allergies among US adults. *JAMA Netw Open*. 2019;2:1-14.
9. Christensen MJ, Eller E, Kjaer HF, et al. Exercise-induced anaphylaxis: causes, consequences, and management recommendations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15:265-73.
10. Adams KE, Tracy JM, Golden DBK. Anaphylaxis to stinging insect venom. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2022;42:161-73.
11. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin allergy. *N Engl J Med*. 2019;381:2338-51.
12. Nucera E, Aruanno A, Rizzi A, et al. Latex allergy: current status and future perspectives. *J Asthma Allergy*. 2020;13:385-98.
13. McNeil MM. Vaccine-associated anaphylaxis. *Curr Treat Options Allergy*. 2019;6:297-308.
14. Castells MC, Phillips EJ. Maintaining safety with SARS-CoV-2 vaccines. *N Engl J Med*. 2021;384:643-9.
15. Naranjo AN, Bandara G, Bai Y, et al. Critical signaling events in the mechanoactivation of human mast cells through p.C492Y-ADGRE2. *J Invest Dermatol*. 2020;140:2210-20.
16. Bonadonna P, Scaffidi L. Hymenoptera anaphylaxis as a clonal mast cell disorder. *Immumol Allergy Clin North Am*. 2018;38:455-68.
17. de Silva D, Singh C, Muraro A, et al. Diagnosing, managing and preventing anaphylaxis: systematic review. *Allergy*. 2021;76:1493-506.
18. Burrows AG, Ellis AK. Idiopathic anaphylaxis: diagnosis and management. *Allergy Asthma Proc*. 2021;42:481-8.
19. Foong RX, Dantzer JA, Wood RA, et al. Improving diagnostic accuracy in food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:71-80.
20. Navalpakam A, Thanaputkaiporn N, Poowuttikul P. Management of anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2022;42:65-76.
21. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. EAACI guidelines: anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022;77:357-77.
22. Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, et al. Anaphylaxis—a 2020 practice parameter update, systematic review and grading of recommendations, assessment, development and evaluation (GRADE) analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:1082-123.
23. Golden DBK. Venom allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Proc*. 2022;43:339-43.
24. Caiado J, Castells MC. Drug desensitizations for chemotherapy: safety and efficacy in preventing anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2021;21:37.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PREVENCIÓN

Los pacientes que han sufrido una reacción anafiláctica corren un mayor riesgo de sufrir otro episodio. Esos sujetos deben llevar un brazalete de alerta médica, llevar un autoinyector de adrenalina (p. ej., EpiPen o AuviQ) y recibir instrucciones para su uso; y comprender el valor de la posición en decúbito supino cuando comienza una crisis.[22] Se recomienda evitar los β-bloqueantes inespecíficos y los inhibidores de la ECA, porque cualquiera de ellos puede empeorar la gravedad de un episodio anafiláctico, y los β-bloqueantes no específicos pueden interferir con el tratamiento de la adrenalina. En pacientes que hayan sufrido crisis recurrentes de anafilaxia puede considerarse el uso profiláctico de antihistamínicos de los receptores H_1 y H_2, un antagonista de los leucotrienos, un inhibidor de la ciclooxigenasa o ciclosporina bajo la orientación de un experto. En pacientes con anafilaxia idiopática o mastocitosis (cap. 235), el omalizumab puede ser útil bajo supervisión experta, pero actualmente solo está aprobado por la FDA para casos mal controlados de asma o urticaria crónica. Los glucocorticoides no inhiben la activación de los mastocitos *in vitro* ni las respuestas inmediatas de habón/eritema de las pruebas cutáneas a los alérgenos *in vivo,* y no se recomiendan los glucocorticoides crónicos, excepto quizá en pacientes seleccionados con anafilaxia recurrente bajo la supervisión de un experto.

Los síndromes anafilácticos específicos tienen consideraciones singulares. La alergia al veneno de los insectos puede tratarse mediante inmunoterapia con el veneno, lo que reduce el riesgo de anafilaxia después de futuras picaduras aproximadamente en un 97%.[23] Las reacciones a los medios de contraste radiológico pueden prevenirse o atenuarse mediante la administración de hidrocortisona intravenosa (200 mg) más 50 mg de difenhidramina 1 h antes de la intervención, a veces acompañada de cimetidina oral (300 mg) y efedrina (25 mg). Los pacientes que son hipersensibles a la penicilina deben evitar los antibióticos β-lactámicos en general, pero se les puede desensibilizar si un antibiótico de esta clase es necesario en una situación crítica. Los protocolos de desensibilización también se han aplicado a los antineoplásicos, los productos biológicos y otros medicamentos, lo que permite a los pacientes tolerar los medicamentos necesarios. Sin embargo, la desensibilización es temporal; una vez que se elimina el fármaco, es probable que la sensibilidad vuelva.[24] La mayoría de las personas con antecedentes de alergia a la penicilina o a la amoxicilina pierden su sensibilidad, que puede determinarse mediante pruebas cutáneas de alergia y provocación oral. En las personas diagnosticadas de alérgicas a la penicilina durante la infancia se recomienda la realización de estudios que puedan descartar tal diagnóstico, como las pruebas cutáneas y las provocaciones con el alérgeno.

La anafilaxia autoinmunitaria mediada por la progesterona puede responder a intervenciones médicas o quirúrgicas que impidan la menstruación y a la desensibilización a la progesterona. La anafilaxia perimenstrual puede responder al análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante leuprolida, a la ovariectomía o a los estrógenos conjugados.

Los pacientes que tienen una mastocitosis sistémica (cap. 235) deben evitar el uso de agonistas directos de los mastocitos, como la vancomicina, y la mayoría de los fármacos opiáceos, con la excepción del fentanilo. A los pacientes asmáticos intolerantes al ácido acetilsalicílico que tienen pólipos sinusales (cap. 394) se les puede desensibilizar al ácido acetilsalicílico y administrarles una dosis diaria para mantener el estado de desensibilización, lo que da lugar de este modo a un mejor control del asma, la contracción de los pólipos y la reducción de la hiposmia. El tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-IL-5, anti-IL-5R o anti-IL-4Rα también puede controlar los pólipos y el asma (cap. 75).

La legislación exige que los alimentos o ingredientes que contengan un alérgeno alimentario importante estén etiquetados específicamente como tales. Estos productos, responsables de al menos el 90% de las reacciones alérgicas alimentarias, son la leche, los huevos, el pescado, el marisco, los frutos secos, los cacahuetes, el trigo, la soja y el sésamo. Las personas con alergia alimentaria deben evitar el alimento provocador. Sin embargo, el tratamiento de neutralización con anti-IgE o la inmunoterapia oral pueden a veces proteger contra la exposición inadvertida a los alérgenos alimentarios. Alimentar con cacahuetes a los niños con riesgo de sufrir la enfermedad alérgica al cacahuete evita que la mayoría de ellos se vuelvan alérgicos. El tratamiento con anti-IgE (es decir, omalizumab) en las personas alérgicas al cacahuete puede aumentar el umbral de ingestión de cacahuete necesario para provocar una reacción alérgica y reducir el riesgo de reacciones durante la inmunoterapia oral con cacahuete, pero no ha sido aprobado por la FDA para estas indicaciones.[A1] Palforzia es una inmunoterapia oral con cacahuetes que puede aumentar la tolerancia a los cacahuetes en los niños con alergia al cacahuete cuando se utiliza bajo supervisión de un experto.[A2] La anafilaxia dependiente del ejercicio se produce a veces varias horas después de ingerir cualquier alimento, independientemente de que pueda demostrarse la sensibilidad a él, y podría evitarse retrasando el ejercicio hasta varias horas después de comer.

La única estrategia preventiva para la alergia al látex es evitarlo. La eliminación de los guantes de látex con polvo y la disponibilidad de guantes de nitrilo o polivinilo sin látex han disminuido la prevalencia de la alergia al látex entre el personal médico.

PRONÓSTICO

Entre los pacientes con anafilaxia atendidos en los servicios de urgencias, la mortalidad es aproximadamente del 0,1%, pero aumenta a cerca del 1% en los pacientes que requieren hospitalización. Las recurrencias son infrecuentes en los primeros días tras el acontecimiento original, pero es probable que se produzcan con cualquier exposición posterior a la sustancia precipitante. Incluso si no se encuentra ninguna causa, el pronóstico suele ser excelente si los pacientes siguen las medidas preventivas y llevan siempre adrenalina inyectable.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. MacGinnitie AJ, Rachid R, Gragg H, et al. Omalizumab facilitates rapid oral desensitization for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:873-81.

A2. Vickery BP, Vereda A, Casale TB, et al. AR101 oral immunotherapy for peanut allergy. *N Engl J Med.* 2018;379:1991-2001.

234 ALERGIA A LOS FÁRMACOS

MARIANA CASTELLS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Alrededor del 80% de las reacciones adversas a los fármacos son predecibles y dependientes de la dosis, mientras que alrededor del 20% son impredecibles e independientes de la dosis (e-fig. 234-1). Estas últimas reacciones incluyen la alergia, y las hipersensibilidades inmediata y retardada a los fármacos (fig. 234-1).

EPIDEMIOLOGÍA

La alergia a los fármacos tiene un espectro de presentaciones y puede ser mortal. Cualquier fármaco puede inducir síntomas alérgicos y de hipersensibilidad en el contexto y el huésped adecuados. La incidencia y la prevalencia de la alergia a los fármacos varían según se trate de pacientes hospitalizados o ambulatorios. Tienen lugar reacciones a los fármacos que provocan visitas a los servicios de urgencias en 4 de cada 1.000 personas, y son más frecuentes en las mujeres.

La presentación más frecuente de la reacción al fármaco es la erupción cutánea, que se observa en el 2-4% de los pacientes hospitalizados. Los antibióticos, los fármacos antineoplásicos, los anticuerpos monoclonales, las moléculas pequeñas, los fármacos antihipertensivos, los medios de contraste y los fármacos antiepilépticos se encuentran entre los más frecuentemente implicados (tabla 234-1). La incidencia de reacciones a los fármacos entre los pacientes hospitalizados es aproximadamente del 6%, de las cuales cerca del 40% son reacciones alérgicas graves a fármacos y el 1% provocan la muerte.

La prevalencia de la alergia a los fármacos declarada por el propio paciente es aproximadamente del 35%, con una media de casi dos reacciones alérgicas a los fármacos declaradas por paciente. La penicilina, las sulfamidas, los opiáceos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son los fármacos más frecuentemente notificados.[1,2] Por ejemplo, el 20% de la población general de todo el mundo afirma ser alérgica a la penicilina, pero una evaluación posterior confirma la alergia en menos del 1%.

Factores de riesgo

El riesgo de sensibilización a un fármaco depende de su estructura química, la dosis, la vía de administración y la duración del tratamiento. Las mujeres corren un mayor riesgo de padecer alergia a los fármacos que los hombres, lo que probablemente se relaciona con sus antecedentes inmunitarios y génicos, la exposición cíclica a hormonas endógenas y exógenas, el embarazo y la exposición a cosméticos y productos domésticos. En un estudio, por ejemplo, el 70% de los pacientes atendidos en un servicio de urgencias por una anafilaxia inducida por fármacos eran mujeres. La hipersensibilidad a los progestágenos, que es una afección poco frecuente asociada a síntomas alérgicos como la dermatitis y la anafilaxia, se observa en mujeres expuestas a fármacos anticonceptivos, a la fecundación *in vitro* o a ciclos menstruales interrumpidos. Los pacientes de raza blanca son más propensos a notificar alergia a los fármacos, pero la alergia a los diuréticos tiacídicos, los AINE y los inhibidores de la enzima conversora

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

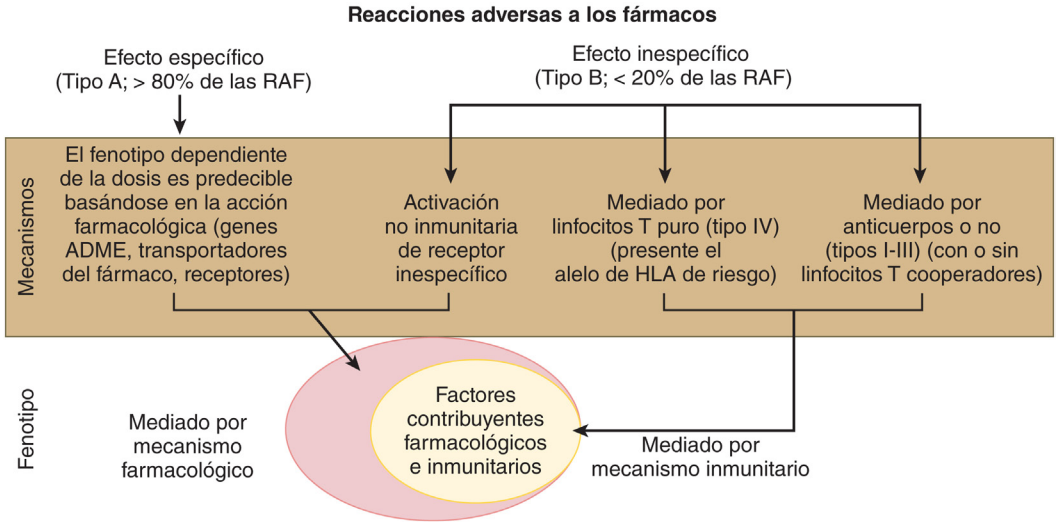

E-FIGURA 234-1. Clasificación de las reacciones adversas a los fármacos. Las reacciones de hipersensibilidad a los fármacos incluyen las reacciones de tipo A, que dependen de la dosis y se basan en la acción farmacológica de los fármacos, y las reacciones de tipo B, con activación no inmunitaria de receptores no diana y reacciones de mecanismo inmunitario (mediadas por linfocitos T con alelos del HLA de riesgo) y mediadas por anticuerpos (tipos I-III). ADME, genes implicados en la absorción, distribución, metabolismo y excreción; HLA, antígeno leucocítico humano; RAF, reacciones adversas a los fármacos. (White KD, Chung WH, Hung SI, et al. Evolving models of the immunopathogenesis of T cell-mediated drug allergy: the role of host, pathogens, and drug response. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:219-235.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

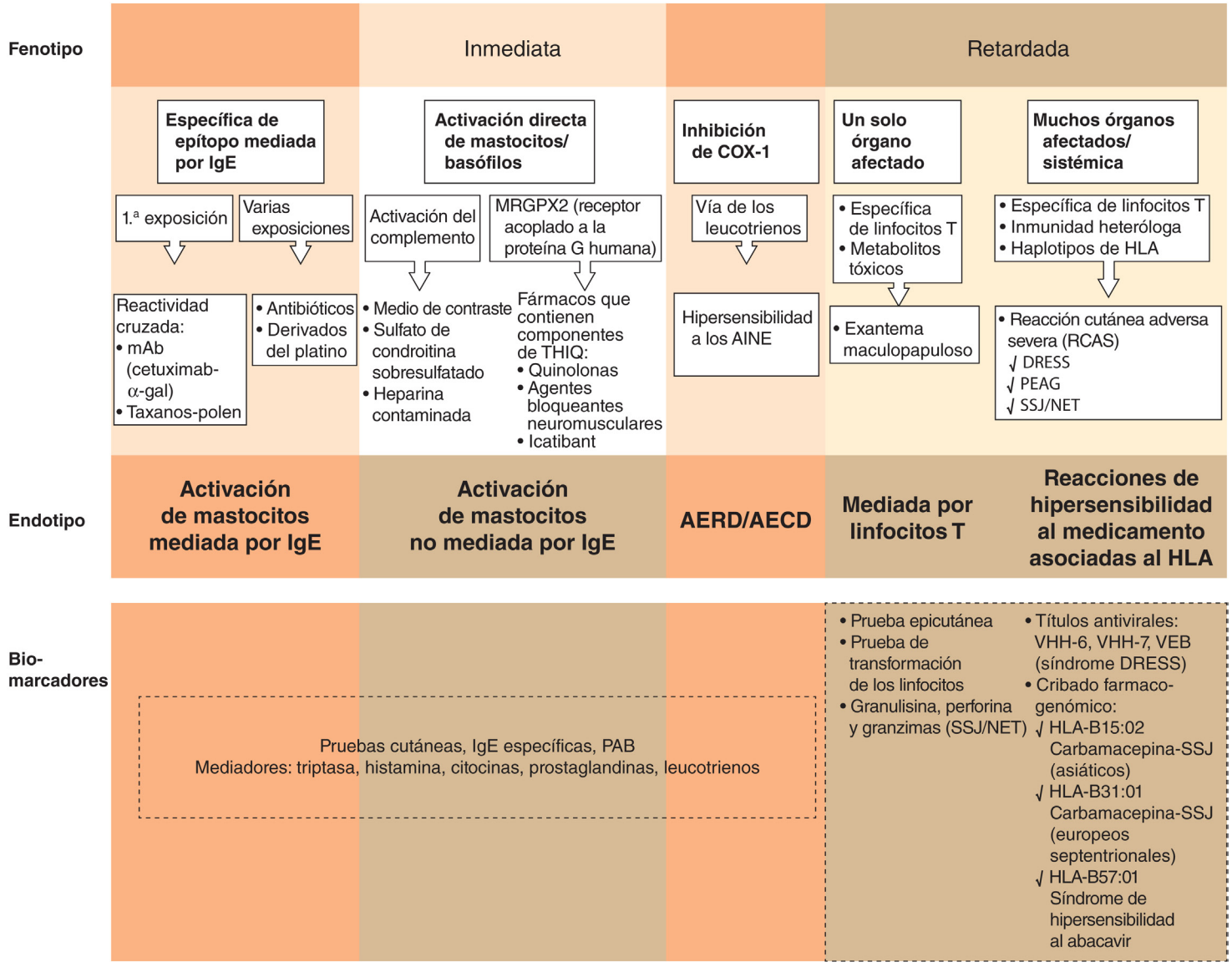

FIGURA 234-1. Fenotipos de reacción al fármaco de tipo B. Los fenotipos de reacción al fármaco incluyen la reacción inmediata y la retardada. Los endotipos de reacciones inmediatas incluyen los mecanismos mediados por la IgE y no mediados por la IgE, y biomarcadores como la triptasa. Los endotipos de reacción retardada incluyen la mediada por linfocitos T con afectación de un solo órgano y multisistémica, y biomarcadores como los alelos HLA determinan el riesgo. AECD, enfermedad cutánea exacerbada por el ácido acetilsalicílico; AERD, enfermedad respiratoria exacerbada por el ácido acetilsalicílico; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; DRESS, reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos; α-gal, galactosa-α-1,3-galactosa; HLA, antígeno leucocítico humano; Ig, inmunoglobulina; mAb, anticuerpo monoclonal; PAB, prueba de activación de basófilos; PEAG, pustulosis exantemática aguda generalizada; SSJ/NET, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica; THIQ, tetrahidroisoquinolina; VEB, virus de Epstein-Barr; VHH-6, virus del herpes humano 6; VHH-7, virus del herpes humano 7. (Tomado de Las Vecillas Sánchez L, Alenazy LA, Garcia-Neuer M, et al. Drug hypersensitivity and desensitizations: mechanisms and new approaches. *Int J Mol Sci.* 2017;18:1316.)

de la angiotensina es más frecuente en los pacientes de raza negra, y a los bloqueantes de los receptores para la angiotensina, en los de raza negra en comparación con los de raza blanca.

La exposición recurrente a los fármacos y otras sustancias químicas se asocia a un mayor riesgo de alergia a los fármacos. Por ejemplo, los pacientes que padecen fibrosis quística (cap. 77) o espina bífida (cap. 385) y que se someten a múltiples intervenciones quirúrgicas tienden a padecer una mayor sensibilización IgE y reacciones al látex y a los antibióticos. Los pacientes que padecen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida, cap. 355) también tienen una mayor frecuencia de alergia a los fármacos, especialmente reacciones dermatológicas a las sulfamidas. La estructura química de los amonios cuaternarios presentes en los cosméticos y otros productos es compartida por los anestésicos generales, por lo que pueden sensibilizar a las personas y provocar una anafilaxia perioperatoria.[3]

La constitución génica también contribuye al riesgo de alergia a los fármacos. La α-triptasemia hereditaria, que es un rasgo hereditario autosómico dominante debido a la duplicación del gen de la triptasa *TPSAB1,* predispone a la anafilaxia, incluida la anafilaxia inducida por fármacos. Esta afección está presente en el 4-6% de la población general y se asocia a concentraciones de triptasa en la sangre superiores a 9 ng/ml.[4]

El receptor de los mastocitos MRGPRX2, que no se une a la IgE, es la diana de las reacciones a los anestésicos generales, las quinolonas, la vancomicina y los compuestos con carga positiva. Pueden producirse reacciones mediadas por este receptor en la primera exposición debido a la activación directa de los mastocitos.[5]

TABLA 234-1 CLASIFICACIÓN BROWN DE LA GRAVEDAD DE LAS REACCIONES A LOS FÁRMACOS

GRADO	GRAVEDAD	N.° DE SISTEMAS ORGÁNICOS IMPLICADOS	CONSTANTES VITALES ALTERADAS
1	Leve	1	No
2	Moderada	≥ 2	No
3	Grave	≥ 2	Sí*

*Una o más de hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg), hipoxia (saturación de oxígeno < 92%) o afectación neurológica (es decir, colapso, alteración del nivel de conciencia o convulsiones).
Castells M, Khan D, Phillips, E. Penicillin allergy. *N Engl J Med.* 2019;381:2338-2351.

La hipersensibilidad a múltiples fármacos se refiere a los pacientes que reaccionan a múltiples fármacos no relacionados. La hipersensibilidad a múltiples fármacos se asocia de forma característica a síntomas cutáneos retardados, incluida la reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), y se cree que es el resultado de una estimulación excesiva de los linfocitos T con un aumento persistente de los linfocitos T $CD4^+$ activados que expresan PD1 y CD28.[6]

BIOPATOLOGÍA

La alergia a los fármacos puede dividirse en reacciones agudas, mediadas por anticuerpos, mediadas por inmunocomplejos y retardadas (mediadas por linfocitos T). Como ilustra la alergia a la penicilina (e-fig. 234-2), las reacciones mediadas por anticuerpos incluyen los tipos I, II y III; las reacciones de tipo IV mediadas por linfocitos T se dividen en IVa a IVd. Los antígenos de fármacos como la insulina y los haptenos como la penicilina y el carboplatino se unen a proteínas transportadoras y son presentados a los linfocitos T por las células presentadoras de antígenos durante la sensibilización, lo que conduce a la generación de linfocitos T citotóxicos y a la producción de anticuerpos IgG e IgE por los linfocitos B. La gravedad de las reacciones inmediatas que afectan a dos o más órganos se considera anafilaxia (v. tabla 234-1; cap. 233). Otros fenotipos de reacciones inmediatas son las reacciones de liberación de citocinas, las reacciones mixtas y las reacciones mediadas por el complemento (fig. 234-2). Las concentraciones de interleucina (IL) 6 en el momento de una reacción son predictivas de fiebre, escalofríos y desaturación de oxígeno en las reacciones de liberación de citocinas y las reacciones mixtas.[7]

Las reacciones que se producen 6 h o más después de la administración del fármaco pueden deberse a la activación inmunitaria y no inmunitaria de receptores inespecíficos y pueden afectar a un solo órgano o ser multisistémicas. Haplotipos HLA específicos se asocian a reacciones cutáneas graves y síntomas sistémicos a los fármacos como el abacavir, la carbamacepina, el alopurinol, la sulfamida y la vancomicina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La manifestación más frecuente de una alergia a un fármaco es una erupción cutánea, que va de leve a potencialmente mortal.[8] La gama de afecciones dermatológicas (fig. 234-3)

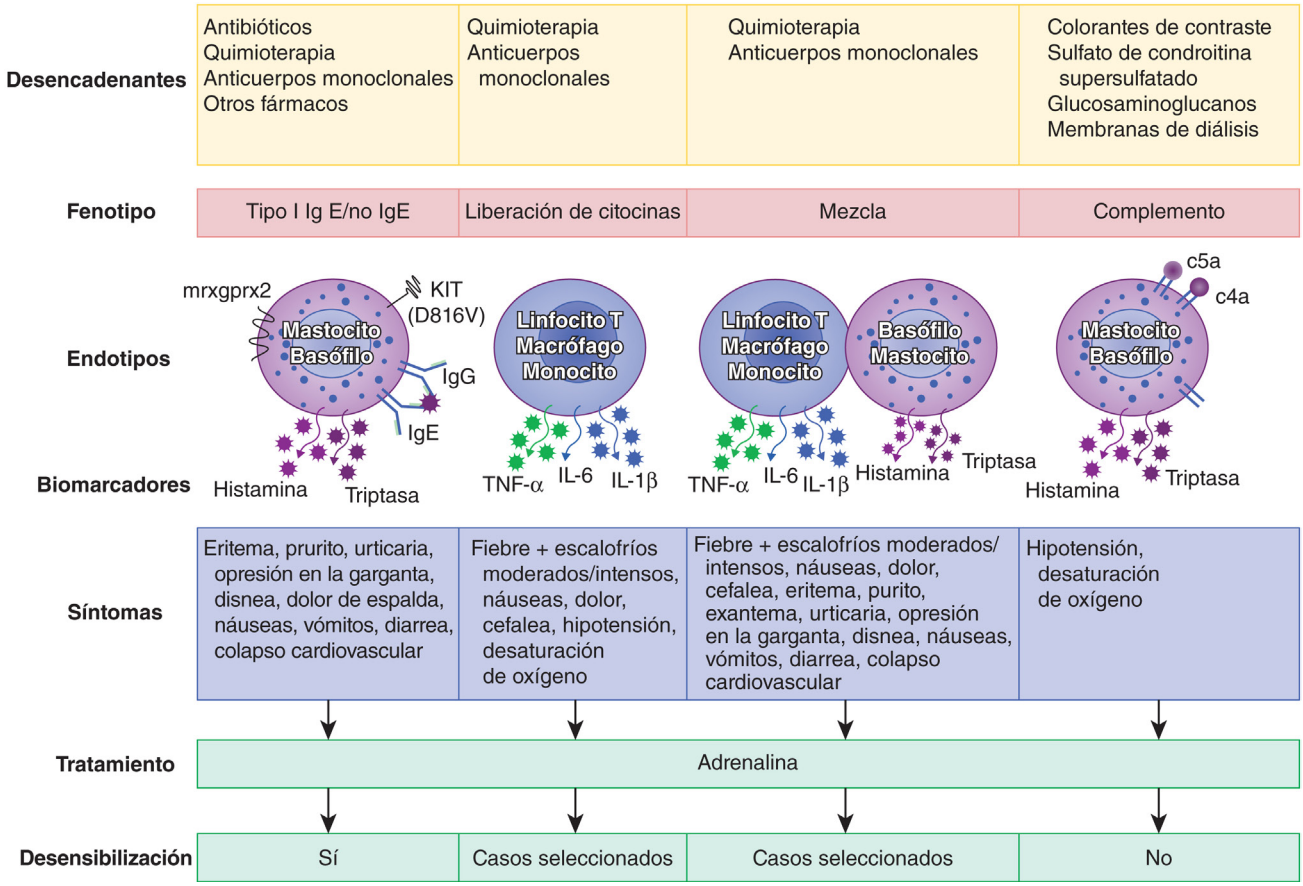

FIGURA 234-2. Los fenotipos de las reacciones inmediatas incluyen las de tipo I mediadas por IgE y las no mediadas por IgE, las reacciones de liberación de citocinas, las reacciones mixtas y las reacciones mediadas por el complemento. Endotipos subyacentes y mediadores subyacentes disponibles en la clínica, como la triptasa y la IL-6. Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral. (Adaptado de Labella M, Garcia-Neuer M, Castells M. Application of precision medicine to the treatment of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018;18:190-197.)

Manifestaciones hepáticas	Manifestaciones renales	Manifestaciones linfoides	Manifestaciones cardíacas	Manifestaciones neurológicas	Manifestaciones pulmonares	Manifestaciones autoinmunitarias	Manifestaciones de citopenias inmunitarias inducidas por fármacos
Colestasis: ácido aminosalicílico, dapsona **Daño hepatocelular:** fenotiacinas, eritromicina **Patrón mixto:** halotano, isoniacida, diclofenaco, fenitoína, sulfonamidas	**Síndrome nefrótico:** sales de oro, captopril, AINE, penicilamina **Nefritis intersticial aguda:** β-lactámicos, AINE, sulfamidas	**Seudolinfoma:** fenitoína, lamotrigina **Síndrome de tipo mononucleosis infecciosa:** ácido aminosalicílico, dapsona	Sulfonamidas β-lactámicos	**Neuritis periférica:** colchicina, nitrofurantoína, sulfonamidas, AINE	**Infiltrados pulmonares con eosinofilia:** minociclina, nitrofurantoína, taxanos **Neumonitis y fibrosis:** bleomicina, amiodarona **Edema pulmonar no cardiógeno:** hidroclorotiacida, cocaína, heroína, metadona	**Lupus inducido por fármacos:** hidralacina, procainamida	**Trombocitopenia:** quinidina, sales de oro, sulfonamidas, heparina, oxaliplatino **Anemia hemolítica:** penicilina, metildopa **Agranulocitosis:** sulfamidas, propiltiouracilo, quinidina, procainamida, fenitoína

FIGURA 234-3. Reacciones específicas de órganos y sistemas y fármacos implicados. AINE, antiinflamatorios no esteroideos. (Adaptado de Grammer LC. Drug allergy. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine.* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

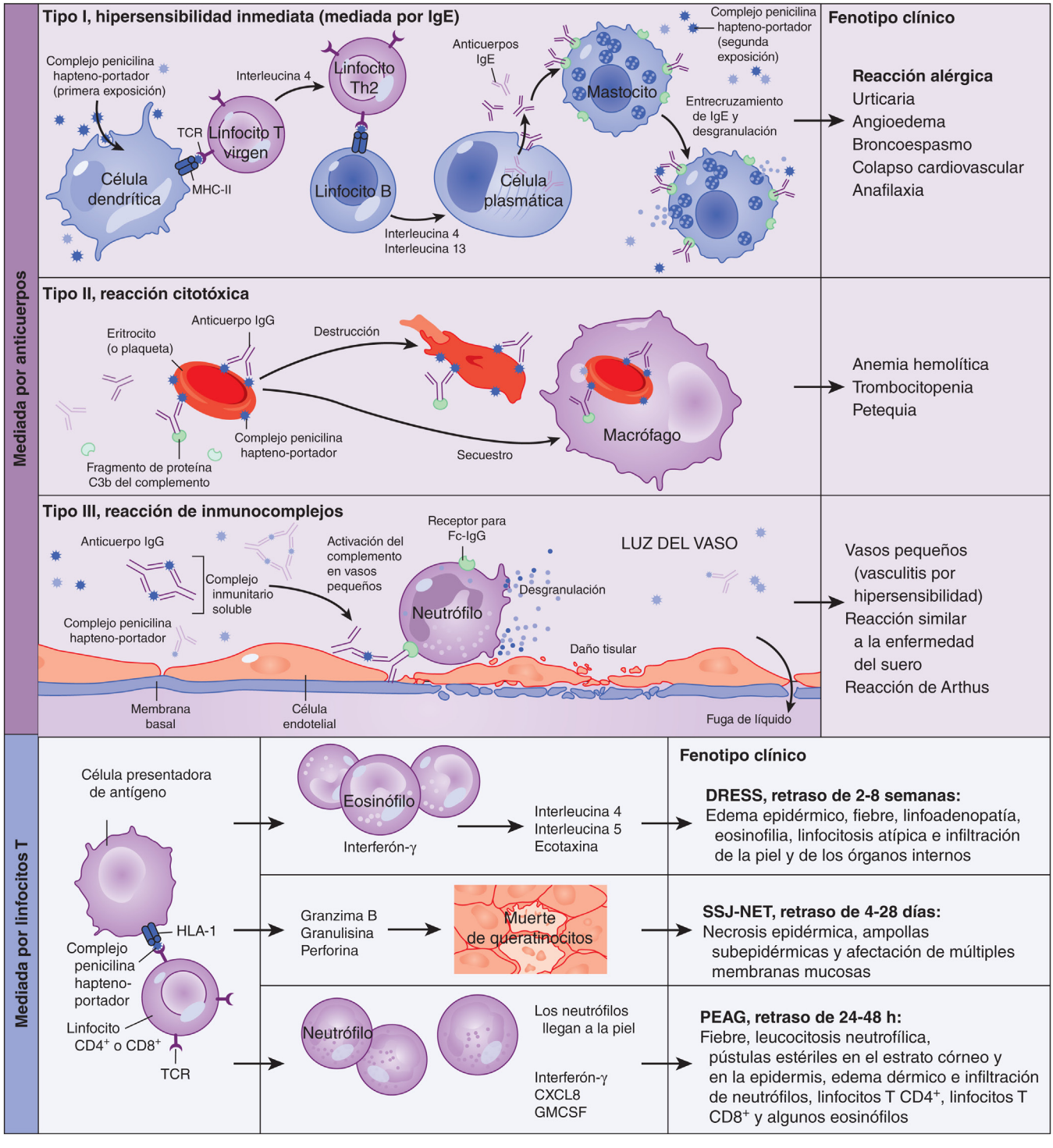

E-FIGURA 234-2. Manifestaciones clínicas y mecanismos de las reacciones adversas a las penicilinas. Las reacciones mediadas por anticuerpos son reacciones de tipo I que implican la activación de los mastocitos y los basófilos a través de mecanismos mediados y no mediados por la IgE y la liberación de mediadores inflamatorios que conducen a la urticaria y la anafilaxia. Las reacciones citotóxicas de tipo II están mediadas por la IgG y el complemento que conducen a la destrucción celular como en la anemia hemolítica. Las reacciones de tipo III son el resultado de la generación de inmunocomplejos con IgG, la activación del complemento y el daño tisular, como en las reacciones similares a la enfermedad del suero. Las reacciones de tipo IV son el resultado de la activación de los linfocitos T, que puede limitarse a un solo órgano o presentar una afectación sistémica. DRESS, reacción a los fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos; Ig, inmunoglobulina; NET, necrólisis epidérmica tóxica; PEAG, pustulosis exantemática generalizada aguda; SSJ, síndrome de Stevens-Johnson; TCR, receptor de linfocitos T. (Tomado de Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin allergy. *N Engl J Med.* 2019;381:2338-2351.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 234-2 FÁRMACOS FRECUENTEMENTE IMPLICADOS EN LAS REACCIONES ALÉRGICAS A LOS FÁRMACOS

Ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos
Alopurinol
Antibióticos (β-lactámicos, sulfamidas, nitrofuranos)
Antiepilépticos (hidantoína, fenobarbital, carbamacepina)
Antihipertensivos (inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina)
Antineoplásicos (platinos, doxorubicina, taxanos)
Antisueros (antitoxinas, antivirales)
Contrastes radiológicos
Enzimas (L-asparaginasa, estreptocinasa, quimopapaína)
Fármacos antituberculosos (isoniacida, rifampicina)
Opiáceos
Relajantes musculares (rocuronio, suxametonio)
Sustancias biológicas (anticuerpos monoclonales como los producidos contra el factor de necrosis tumoral y otros productos proteicos del ADN recombinante)
Tranquilizantes antipsicóticos
Vacunas (basadas en huevo, gelatina)

Tomado de Grammer LC. Drug allergy. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

incluye la dermatitis por contacto, las erupciones fijas por fármacos, el eritema multiforme (v. fig. 406-16) y el angioedema (tabla 234-2).[9] Los pacientes con IgE específica frente al fármaco (reacción de tipo 1) presentarán síntomas, entre los que pueden estar el prurito, el eritema, el angioedema, las sibilancias y la opresión en la garganta.

Deben reconocerse varias entidades clínicas con presentaciones clínicas extremas. Las reacciones de tipo I (tabla 234-3) pueden provocar anafilaxia (cap. 233), que puede conducir a la muerte si no se diagnostica y trata con prontitud. La reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS; v. fig. 407-4)[10] se manifiesta por una erupción cutánea extensa, fiebre, afectación de órganos y linfocitosis/linfoadenopatía. Tanto el síndrome de Stevens-Johnson como la necrólisis epidérmica tóxica (v. fig. 407-5) se caracterizan por una extensa necrosis cutánea y desprendimiento de la epidermis. Los fármacos también pueden provocar diversas reacciones que se manifiestan en otros órganos, como las reacciones hepáticas (cap. 136), la nefritis intersticial aguda (cap. 108) y los infiltrados pulmonares con eosinofilia (cap. 82).

Reacciones a fármacos específicos

Antibióticos

En todo el mundo se registran reacciones a los antibióticos, y a menudo se etiqueta a los niños como alérgicos a los antibióticos cuando son tratados con ellos por infecciones virales. Alrededor del 5 al 10% de los pacientes hospitalizados manifiestan alergia a los antibióticos, y los más frecuentes son la penicilina, las sulfamidas, las quinolonas y los macrólidos.[11]

Las erupciones benignas retardadas son la presentación más frecuente, y las reacciones de tipo I y la anafilaxia impiden seguir utilizando los fármacos, a menos que la desensibilización proporcione una reintroducción segura. Los determinantes antigénicos de la penicilina son el anillo β-lactámico mayor, común a todos los β-lactámicos, y la cadena lateral R1, implicada en la reactividad cruzada con las cefalosporinas. El uso de las cefalosporinas de tercera, cuarta y quinta generación, el aztreonam y los carbapenémicos es seguro en los pacientes con antecedentes de alergia a la penicilina.

Las sulfamidas son la segunda causa más frecuente de alergia a los antibióticos, pero esta alergia no impide el uso de sulfamidas no antibióticas. El riesgo de una reacción alérgica a la sulfamida no antibiótica es menor entre los pacientes que tienen antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos sulfamidas que entre los pacientes que tienen hipersensibilidad a las penicilinas.

Ácido acetilsalicílico y AINE

El ácido acetilsalicílico y los AINE pueden inducir urticaria y angioedema, y pueden exacerbar los síntomas en los pacientes con urticaria y angioedema crónicos. Las reacciones retardadas a los AINE y al ácido acetilsalicílico son las erupciones fijas a los fármacos y las erupciones maculopapulosas,[12] y ambos fármacos pueden causar también anafilaxia.[13]

La enfermedad respiratoria exacerbada por el ácido acetilsalicílico se produce en el 20% de los pacientes que padecen asma grave (cap. 75), especialmente entre las mujeres, y se asocia a la poliposis nasal recurrente (cap. 394), a intervenciones quirúrgicas de los senos paranasales y a la falta de olfato. El bloqueo de la COX-1 por el ácido acetilsalicílico se asocia a una disminución de la prostaglandina E2 y a un aumento del leucotrieno E4. El consumo de ácido acetilsalicílico y AINE induce episodios asmáticos graves, que se modulan con bloqueantes de los leucotrienos como el montelukast, el zafirlukast y el zileutón. El ácido acetilsalicílico y los AINE tienen una reactividad cruzada universal, y la desensibilización al ácido acetilsalicílico bloquea las reacciones asmáticas al ácido acetilsalicílico y los AINE. Los pacientes con una enfermedad respiratoria exacerbada por el ácido acetilsalicílico toleran los inhibidores de la COX-2.

TABLA 234-3 FÁRMACOS ASOCIADOS A LA ANAFILAXIA

FÁRMACO	FRECUENCIA	COMENTARIOS
Ácido acetilsalicílico y AINE	Aproximadamente el 50%	Se cree que el mecanismo es específico de los AINE; los pacientes pueden tolerar otros inhibidores de la COX-1
Antibióticos β-lactámicos	Aproximadamente el 15%	La amoxicilina con ácido clavulánico es el culpable frecuente
Fluoroquinolonas	Aproximadamente el 9%	
Vancomicina	Infrecuente	Asociado con el síndrome del «hombre rojo» y la anafilaxia
Contrastes radiológicos	0,045% para los contrastes no iónicos	Se ha informado que el gadolinio induce acontecimientos anafilácticos solo con una décima parte de frecuencia que el contraste radiológico
Inhibidores de la bomba de protones		Alta reactividad cruzada; pueden utilizarse las pruebas cutáneas para seleccionar opciones alternativas
Relajantes neuromusculares	Se asocia a aproximadamente el 50% de los casos de anafilaxia perioperatoria	Mortalidad = 1,4%; el suxametonio, el atracurio y el rocuronio son los que más se asocian a la anafilaxia
Sugammadex		Mecanismo mediado por IgE
Barbitúricos		Liberación directa de histamina por los mastocitos
Opiáceos		Puede inducir la liberación directa de histamina de los mastocitos, raramente sensibilización IgE. Los opiáceos de baja potencia son los desencadenantes más frecuentes; rara vez se observa con el fentanilo
Clorhexidina		Los pacientes pueden tener sensibilización IgE por la pasta de dientes, el enjuague bucal, etc., y sufrir anafilaxia durante las intervenciones quirúrgicas
Colorantes		Por ejemplo, el azul de metileno y el azul de isosulfano utilizados en los mapeos del cáncer
Coloides	0,05-0,1%	La gelatina y el dextrano se asocian más a la anafilaxia que la albúmina y el almidón
Vacunas	1/1.000.000	Las vacunas de la COVID-19 tienen una mayor frecuencia de anafilaxia (1/100.000)
Anestésicos locales	Infrecuente	

AINE, antiinflamatorio no esteroideo; COVID-19, enfermedad por el coronavirus 19; Ig, inmunoglobulina.

Quimioterapia contra el cáncer

La mayoría de los fármacos quimioterápicos pueden inducir reacciones alérgicas.[14] Tales reacciones se relacionan con frecuencia con los derivados del platino y los taxanos, y se observan menos reacciones con la doxorubicina, el metotrexato, la ciclofosfamida y la gemcitabina. Las reacciones al carboplatino, el cisplatino y el oxaliplatino son reacciones clásicas mediadas por la IgE de tipo I que requieren exposiciones múltiples para la sensibilización. La desensibilización es segura y eficaz para la continuación de los tratamientos de primera línea, con costes limitados y prolongación de la vida útil. El oxaliplatino puede inducir reacciones mixtas y de liberación de citocinas y, en casos inusuales, generar anticuerpos IgG frente al oxaliplatino, que se unen a las plaquetas, inducen una trombocitopenia y hemorragias, e impiden continuar el tratamiento o la desensibilización.[15]

Las reacciones a los taxanos pueden producirse con o sin sensibilización IgE, en la primera exposición o tras múltiples exposiciones; se ha implicado a la reactividad cruzada con alérgenos ambientales y diluyentes. Hasta un 10% de los pacientes tratados con taxanos pueden presentar reacciones, que van desde el rubor hasta fuertes dolores de espalda y el tórax, con desaturación de oxígeno y colapso cardiovascular. Diluyentes como Cremophor y el polisorbato pueden activar al complemento. La sensibilización IgE al paclitaxel y al docetaxel es menos frecuente.

Anticuerpos monoclonales

Las reacciones a los anticuerpos monoclonales, que son más frecuentes con los anticuerpos quiméricos y humanizados que con los anticuerpos monoclonales totalmente humanos, pueden producirse en la primera exposición o tras exposiciones repetidas.[16] El

rituximab, el infliximab, el tocilizumab, el brentuximab, el trastuzumab, el obinutuzumab, el omalizumab, el cetuximab y el adalimumab se encuentran entre los fármacos más frecuentemente implicados. Las reacciones a la infusión son frecuentes y pueden producirse hasta en un 10% de las infusiones. Las reacciones de tipo I son responsables de cerca del 65% de los casos, las reacciones mixtas, de cerca del 20%, las reacciones de liberación de citocinas, de cerca del 10%. y la reacción retardada de tipo IV, de cerca del 5%.

Anafilaxia perioperatoria

Muchos fármacos y sustancias de uso frecuente en pacientes hospitalizados se asocian a la anafilaxia, especialmente en el entorno perioperatorio (v. tabla 234-3).[17] La anafilaxia perioperatoria[18] es una urgencia médica poco frecuente y potencialmente mortal que se produce aproximadamente en 1 de cada 10.000 intervenciones anestésicas y se asocia a una mortalidad del 4%. Los antibióticos como los β-lactámicos, el látex, la clorhexidina y los relajantes neuromusculares son las causas más frecuentes. Las concentraciones sanguíneas pareadas de triptasa, obtenidas durante el evento y unas 2 semanas después, proporcionan pruebas de la activación de los mastocitos y ayudan a establecer el diagnóstico.

Vacunas

Las vacunas pueden causar anafilaxia en raras ocasiones (cap. 233), con una incidencia global estimada de 1,3 por millón, pero la incidencia es unas 10 veces mayor en el caso de las vacunas de la COVID-19.[19] Las vacunas también pueden provocar reacciones de hipersensibilidad[20] retardada.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la alergia a los fármacos se basa, en gran medida, en la obtención de los antecedentes clínicos precisos de todos los fármacos que toma el paciente, incluidos los fármacos sin receta y los tratamientos alternativos (cap. 30). Debe interrogarse al paciente sobre el uso previo y las reacciones pasadas a los fármacos. Las clases de fármacos más asociadas a la alergia a fármacos incluyen los antibióticos β-lactámicos, los fármacos que contienen sulfamidas, los AINE y los antiepilépticos (v. tabla 234-2). A menos que los pacientes hayan estado expuestos antes al fármaco, las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al fármaco rara vez se producen en la primera semana de tratamiento continuo. Por el contrario, un fármaco que se ha utilizado de forma constante durante varios meses o más rara vez provoca una reacción alérgica.

En los pacientes con una presunta anafilaxia, una concentración sérica elevada de triptasa puede servir para confirmar el diagnóstico (cap. 233), aunque la prueba debe realizarse en un plazo de 30 min a 6 h desde el inicio de los síntomas. Las concentraciones plasmáticas de histamina no suelen ser útiles debido a su corta semivida. Las pruebas cutáneas pueden servir en el caso de reacciones inmediatas a fármacos mediadas por la IgE, pero no deben realizarse en caso de reacciones graves ni en pacientes con alto riesgo de anafilaxia.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El reconocimiento de los síntomas de la alergia a un fármaco en el entorno clínico adecuado debe conducir a la rápida interrupción de las posibles sustancias causales.[21] Los pacientes con una presunta anafilaxia deben ser tratados con soporte de las vías respiratorias y de la presión sanguínea y adrenalina (cap. 233). Puede ser necesario administrar oxígeno y broncodilatadores inhalados a los pacientes con broncoespasmo (cap. 75). En general, los síntomas de la alergia a un fármaco se resolverán con el tiempo al suspender el fármaco desencadenante. Los mecanismos de las reacciones inducidas por fármacos en un solo órgano o en múltiples sistemas no se conocen bien y requieren la interrupción permanente del medicamento, ya que la reexposición puede inducir reacciones más rápidas y graves.

En los pacientes que sufren reacciones a los anticuerpos monoclonales, el tratamiento de las reacciones anafilácticas requiere adrenalina (cap. 233) y protocolos de desensibilización, que están indicados como tratamiento de primera línea. Tras una desensibilización sin incidentes, los pacientes pueden volver a las infusiones regulares. Las reacciones de tipo I pueden convertirse en reacciones de liberación de citocinas y en reacciones mixtas durante la desensibilización.[22]

Desensibilización a los fármacos

La desensibilización rápida a los fármacos bajo la supervisión de un experto es una forma segura de reintroducir los fármacos esenciales. En la actualidad se han adoptado universalmente protocolos de desensibilización para los antibióticos, la quimioterapia, los anticuerpos monoclonales, las moléculas pequeñas y todos los fármacos que inducen reacciones inmediatas mediadas por la IgE y no mediadas por la IgE, las reacciones cutáneas retardadas no graves y las reacciones sistémicas sintomáticas (fig. 234-4).[23] Las vías de desensibilización son la intravenosa, la subcutánea, la intraperitoneal y la intratecal. La seguridad es primordial, sin que se hayan registrado muertes tras miles de casos. Aunque las reacciones inmediatas, incluida la anafilaxia, pueden abordarse mediante una rápida desensibilización, las reacciones sistémicas multiorgánicas retardadas o las reacciones adversas cutáneas graves con síntomas sistémicos, como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, la reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), y la pustulosis exantemática generalizada aguda requieren la interrupción permanente del fármaco.

Diagnóstico correcto de la alergia a la penicilina

La alergia a la penicilina es la alergia a los fármacos declarada por el paciente más frecuente, y entre el 10-20% de la población mundial dedicada a la atención sanitaria afirma ser alérgica a la penicilina. Tras una cuidadosa evaluación, menos del 5% de este tipo de alergia se confirma. La alergia a la penicilina decae cada 10 años, y es poco probable que los pacientes que afirmaban ser alérgicos hace 40 años lo sean ahora. Muchos síntomas catalogados como alergia son en realidad efectos secundarios, como las náuseas o la cefalea. A los pacientes de bajo riesgo se les puede exponer directamente a la penicilina o utilizar otros β-lactámicos sin necesidad de pruebas, mientras que los pacientes de alto riesgo deben evitar el fármaco o ser desensibilizados (e-fig. 234-3). El diagnóstico correcto de la alergia a la penicilina disminuye la necesidad de antibióticos más caros o peor tolerados, reduce la duración de la hospitalización y proporciona a los pacientes tratamientos de primera línea.[24,25] Sin embargo, puede producirse una resensibilización tras una exposición posterior, por lo que a menudo es conveniente volver a realizar la prueba, especialmente si la reacción original fue grave.[26]

El genotipado de los haplotipos HLA y los genes *TPSAB1* puede identificar a las personas proclives y mejorar la seguridad. Por ejemplo, el cribado del genotipo HLA-B57:01 en los pacientes con una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana ha conseguido eliminar las reacciones graves y las muertes inducidas por el abacavir en todo el mundo. El síndrome de Stevens-Johnson inducido por la carbamacepina se asocia a varios haplotipos del HLA, incluido el más común, HLA-A31*01; la determinación del genotipo ha aumentado la seguridad de los pacientes al prevenir la reexposición.

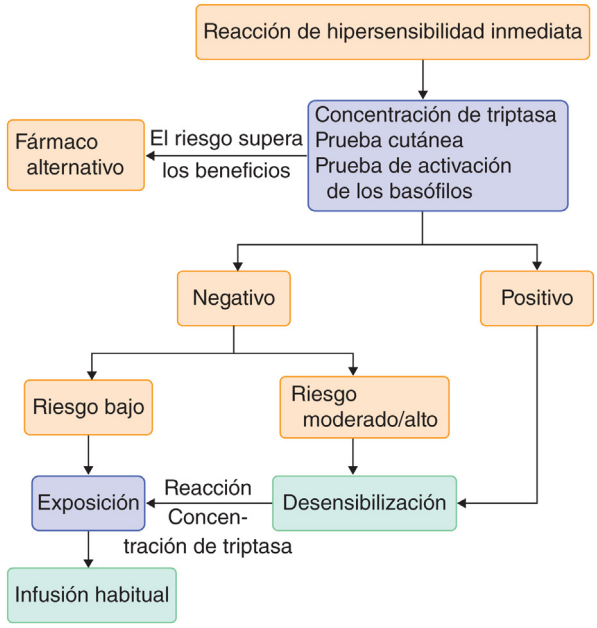

FIGURA 234-4. Abordaje de pacientes con alergia a fármacos que necesitan volver a exponerse al tratamiento de primera línea.

PRONÓSTICO

La alergia y la hipersensibilidad a los fármacos pueden provocar una morbilidad, una mortalidad y unos costes considerables. La mortalidad depende de la presentación clínica, con unas 20 muertes por cada millón de casos de anafilaxia a la penicilina a más de 200.000 por cada millón de casos para el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Las muertes relacionadas con los fármacos se producen en alrededor de 0,1 a 0,5 personas por millón de población, a una edad promedio de 50 a 55 años.[27] La anafilaxia, que es la reacción más grave (cap. 233), tiene una mortalidad aproximada del 0,1% entre los pacientes atendidos en los servicios de urgencias, pero suele resolverse en 10-14 días, aunque las reacciones más graves pueden resolverse más lentamente. El tratamiento de la alergia a los fármacos con desensibilización permite un tratamiento seguro con tratamientos de primera línea y una mejora de la esperanza y la calidad de vida (v. fig. 234-4).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

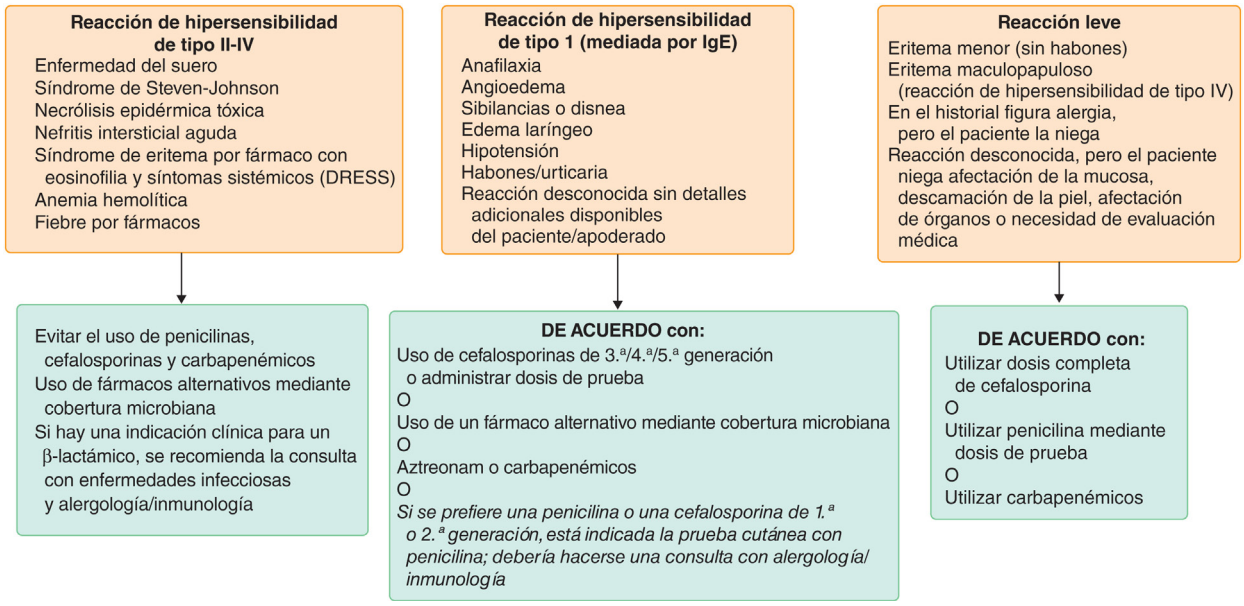

E-FIGURA 234-3. Vía de la alergia a la penicilina para tratar con seguridad a los pacientes utilizando la estratificación del riesgo. Ig, inmunoglobulina. (Datos tomados de Blumenthal KG, Huebner EM, Fu X, et al. Risk-based pathway for outpatient penicillin allergy evaluations. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:2411-2414.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, et al. Antibiotic allergy. *Lancet*. 2019;393:183-98.
2. Dilley M, Geng B. Immediate and delayed hypersensitivity reactions to antibiotics: aminoglycosides, clindamycin, linezolid, and metronidazole. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;62:463-75.
3. Ebo DG, De Puysseleyr LP, Van Gasse AL, et al. Mast cell activation during suspected perioperative hypersensitivity: a need for paired samples analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:3051-9.
4. Giannetti MP, Weller E, Bormans C, et al. Hereditary alpha-tryptasemia in 101 patients with mast cell activation-related symptomatology including anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126:655-60.
5. McNeil BD. MRGPRX2 and adverse drug reactions. *Front Immunol*. 2021;12:676354.
6. Guyer A, Iammatteo M, Karagic M, et al. Tackling the patient with multiple drug "allergies": multiple drug intolerance syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:2870-6.
7. Jakubovic BD, Sanchez-Sanchez S, Hamadi S, et al. Interleukin-6: a novel biomarker for monoclonal antibody and chemotherapy-associated hypersensitivity confirms a cytokine release syndrome phenotype-endotype association. *Allergy*. 2021;76:1571-3.
8. Mockenhaupt M. Drug allergy and cutaneous adverse reactions. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;268:195-212.
9. Wilkerson RG. Drug hypersensitivity reactions. *Emerg Med Clin North Am*. 2022;40:39-55.
10. Hama N, Abe R, Gibson A, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): clinical features and pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10:1155-67.
11. Jourdan A, Sangha B, Kim E, et al. Antibiotic hypersensitivity and adverse reactions: management and implications in clinical practice. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16:6.
12. Dragostin I, Dragostin OM, Lisa˘ EL, et al. Drugs frequently involved in inducing hypersensitivity reactions. *Drug Chem Toxicol*. 2022;45:617-24.
13. Shah RH, Kuder MM, Lang DM. Anaphylaxis to drugs, biological agents, and vaccines. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2022;42:121-44.
14. Pagani M, Bavbek S, Alvarez-Cuesta E, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2022;77:388-403.
15. Silver J, Garcia-Neuer M, Lynch DM, et al. Endophenotyping oxaliplatin hypersensitivity: personalizing desensitization to the atypical platin. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:1668-80.
16. Pintea I, Petricau C, Dumitrascu D, et al. Hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies: classification and treatment approach (review). *Exp Ther Med*. 2021;22:949.
17. Tacquard C, Iba T, Levy JH. Perioperative anaphylaxis. *Anesthesiology*. 2023;138:100-10.
18. Manian DV, Volcheck GW. Perioperative anaphylaxis: evaluation and management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;62:383.
19. Warren CM, Snow TT, Lee AS, et al. Assessment of allergic and anaphylactic reactions to mRNA COVID-19 vaccines with confirmatory testing in a US Regional health system. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2125524.
20. McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:463-72.
21. Broyles AD, Banerji A, Castells M. Practical guidance for the evaluation and management of drug hypersensitivity: general concepts. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:S3-S15.
22. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36:1714-68.
23. Yang BC, Castells MC. The who, what, where, when, whey, and how of drug desensitization. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2022;42:403-20.
24. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin allergy. *N Engl J Med*. 2019;381:2338-51.
25. Sousa-Pinto B, Blumenthal KG, Macy E, et al. Penicillin allergy testing is cost-saving: an economic evaluation study. *Clin Infect Dis*. 2021;72:924-38.
26. Doña I, Guidolin L, Bogas G, et al. Resensitization in suspected penicillin allergy. *Allergy*. 2023;78:214-24.
27. Tanno LK, Gauthier A, Allichon S, et al. Global patterns of drug allergy-induced fatalities: a wake-up call to prevent avoidable deaths. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2022;22:215-20.

235

MASTOCITOSIS

CEM AKIN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La mastocitosis es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por la acumulación patológica de mastocitos en tejidos como la piel y la médula ósea. Basándose en la presentación clínica y las observaciones anatomopatológicas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define ocho categorías diferentes de mastocitosis (tabla 235-1).[1] El término *mastocitosis cutánea* describe la afectación exclusiva de la piel sin ningún signo de afectación de los órganos internos, mientras que el término *mastocitosis sistémica* describe el trastorno que afecta a los órganos internos (la mayor parte de las veces la médula ósea) con o sin una enfermedad cutánea. Además, el sarcoma de mastocitos es un tumor invasor poco frecuente.

EPIDEMIOLOGÍA

La mastocitosis puede observarse a cualquier edad,[2] y la enfermedad se ha diagnosticado en todas las poblaciones étnicas. La enfermedad es esporádica, aunque se han descrito algunos casos inusuales de aparición familiar.

Los cálculos de la prevalencia de la mastocitosis cutánea van de 1 de cada 500 a 1 de cada 8.000 entre los pacientes que acuden a las consultas de dermatología. La prevalencia de la mastocitosis sistémica se estima en torno a 1 de cada 10.000 personas. Sin embargo, es probable que no se diagnostiquen todas las mastocitosis sistémicas, ya que no hay signos físicos ni alteraciones sanguíneas ni bioquímicas habituales que se asocien específicamente a la enfermedad.

BIOPATOLOGÍA

La patogenia de la mastocitosis implica la acumulación de mastocitos que sufren una expansión clonal en los tejidos, donde los mastocitos activados liberan mediadores. La razón principal del aumento del número de mastocitos en los tejidos parece una apoptosis defectuosa en lugar de una mayor actividad mitótica, y también pueden contribuir a la acumulación de mastocitos el microambiente y la quimiotaxis alterada.

Genética

Los mastocitos derivan de progenitores hematopoyéticos (cap. 137). La mastocitosis sistémica se asocia a mutaciones puntuales con ganancia de función del gen *KIT* (antes *c-kit*) del progenitor del mastocito, lo que conduce de este modo a una expansión clonal de los mastocitos. *KIT* codifica un receptor transmembrana (Kit), cuya porción intracelular actúa como una enzima cinasa de tirosinas. La porción extracelular de Kit se une a la citocina factor de célula troncal. La interacción entre el factor de células troncal y Kit proporciona el estímulo aislado más importante para el crecimiento y la diferenciación de los mastocitos a partir de sus progenitores. En condiciones fisiológicas, el factor de células troncales homodimérico se une a dos moléculas del receptor Kit y las entrecruza, lo que lleva a la autofosforilación de los aminoácidos tirosina de la porción intracelular de la molécula de Kit. Las tirosinas fosforiladas actúan a su vez como lugares dársena para moléculas adaptadoras y transductoras de señales que regulan la diferenciación, la proliferación, la quimiotaxis y la activación funcional de los mastocitos.

La mutación más frecuente en la mastocitosis afecta al codón 816 de *KIT* (localizado en el exón 17), donde la sustitución de un ácido aspártico por una valina (D816V) en la proteína Kit conduce a una autofosforilación independiente del ligando.[3] Esta mutación D816V está presente en la piel o el tejido de la médula ósea en más del 90% de los adultos y aproximadamente en el 40% de los pacientes pediátricos con mastocitosis. Otro 40% de los pacientes pediátricos son portadores de mutaciones en otros exones de *KIT*, sobre todo en los exones 8 y 9. Las mutaciones de *KIT* pueden demostrarse en linajes hematopoyéticos no mastocíticos en variantes avanzadas de mastocitosis sistémica, de forma análoga a la afectación de múltiples linajes que se observa en las neoplasias mieloproliferativas (cap. 152). La sensibilidad para detectar la mutación es mucho mayor cuando se analiza un tejido lesionado, como la médula ósea o la piel, que la sangre periférica, y cuando se utiliza una técnica sensible, como la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) específica para cada alelo.

Otros factores patógenos parecen responsables del fenotipo final de la enfermedad, porque la mera presencia de la mutación D816V de *KIT* no explica por sí sola la acentuada heterogeneidad de la presentación clínica ni el pronóstico de la enfermedad. Las aberraciones moleculares en *TET2, SRSF2, ASXL1, CBL, RUNX1* y *DNMT3A* son las otras mutaciones más frecuentemente identificadas en las formas avanzadas de mastocitosis sistémica. En la mastocitosis sistémica avanzada, la mayoría de los pacientes son portadores de tres o más mutaciones.

Los mastocitos son ricos en citocinas. La activación del mastocito[4] da lugar a la liberación de varios mediadores preformados que se almacenan en los gránulos del mastocito, la síntesis nueva de leucotrienos sulfopeptídicos como el leucotrieno C_4 y las prostaglandinas (sobre todo prostaglandina D_2) de los lípidos de la membrana, y la síntesis de citocinas. Los mediadores preformados almacenados en los gránulos del mastocito son la histamina; proteasas como la triptasa, la quimasa y la carboxipeptidasa A, y proteoglucanos como la heparina y el sulfato de condroitina.

La triptasa madura es una serina-proteasa que se almacena en los gránulos del mastocito que aumenta de forma transitoria en el suero o el plasma tras episodios de desgranulación del mastocito, como la anafilaxia. Por el contrario, las proenzimas precursoras de la triptasa (protriptasas α y β) se secretan de forma constitutiva fuera de la célula y sus concentraciones séricas se correlacionan con la carga de mastocitos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas

La mastocitosis es una enfermedad con manifestaciones clínicas variadas. En general, los pacientes con una mastocitosis pertenecen a una de dos categorías amplias: pacientes que tienen solo una enfermedad cutánea y pacientes que tienen una enfermedad sistémica con o sin afectación de la piel. Aunque algunos pacientes pueden quejarse solo del aspecto estético de las lesiones de la urticaria pigmentaria (fig. 235-1), otros pacientes sufren episodios frecuentes de inestabilidad vascular o tienen una enfermedad sanguínea que pone en peligro su vida.

Los síntomas de la mastocitosis están relacionados principalmente con la liberación de mediadores vasoactivos de los mastocitos (p. ej., histamina, leucotrieno C_4 y prostaglandina D_2), que provocan una vasodilatación que puede dar lugar a rubor, taquicardia, hipotensión, presíncope y síncope. La histamina también causa prurito y estimula la hipersecreción de ácido gástrico en las células parietales. Las concentraciones séricas elevadas del factor de necrosis tumoral α y de la interleucina 6 pueden contribuir a la astenia y la osteoporosis acelerada que se observan en algunos pacientes. En formas muy activas de mastocitosis poco frecuentes, los mastocitos pueden infiltrar ampliamente tejidos como el tubo digestivo, donde pueden provocar una malabsorción, y el hígado, donde pueden causar fibrosis portal con una hipertensión portal asociada.

La activación de los mastocitos y su liberación de mediadores pueden producirse tras desencadenantes como los cambios de temperatura (p. ej., duchas calientes); el ejercicio; la ingestión de alcohol o alimentos picantes; el estrés emocional; las picaduras de insectos; la exposición a ciertos fármacos (p. ej., los analgésicos opiáceos, los antiinflamatorios no esteroideos o los relajantes musculares). A veces, sin embargo, la activación se produce espontáneamente sin un desencadenante evidente. La prevalencia de la enfermedad atópica en los pacientes con una mastocitosis es similar a la de la población general, pero los pacientes con una sensibilidad anafiláctica a los venenos de himenópteros parecen tener una prevalencia desproporcionadamente alta de mastocitosis.

TABLA 235-1 CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD DE LA MASTOCITOSIS

Mastocitosis cutánea
Mastocitosis sistémica de escasa actividad
Mastocitosis de la médula ósea
Mastocitosis sistémica latente
Mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada
Mastocitosis sistémica muy activa
Leucemia de mastocitos
Sarcoma mastocítico

Tomado de Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia.* 2022;36:1703-1719.



FIGURA 235-1. Urticaria pigmentaria.

Manifestaciones cutáneas

Las lesiones cutáneas de la urticaria pigmentaria (conocida como mastocitosis cutánea maculopapulosa) son la presentación más frecuente de la mastocitosis cutánea (v. fig. 235-1). Estas lesiones también están presentes en el 50-90% de los pacientes con una mastocitosis sistémica. Muy diferentes a la urticaria o los habones (cap. 232), las lesiones de la urticaria pigmentaria son lesiones fijas, de un color marrón a salmón y de un tamaño de varios milímetros a unos centímetros. Las lesiones se observan más en el tronco y las extremidades, y tienden a respetar la cara y las zonas de la piel expuestas al sol, aunque puede verse la afectación facial y del cuero cabelludo en los niños. La vesiculación de las lesiones puede darse en niños principalmente en los primeros 3 años de vida. Las lesiones no suelen ser inicialmente pruriginosas, pero pueden volverse urticariformes tras exponerse a varios desencadenantes. Muchos pacientes observan que las lesiones cutáneas se hacen más prominentes tras la exposición al calor o una irritación física como el roce. Una reacción localizada de habón y eritema limitada a la piel lesionada al cabo de unos minutos de frotarla o arañarla se conoce como signo de Darier. Las lesiones pueden concentrarse en zonas de la piel tendentes a la irritación, como las axilas y las ingles. Los pacientes con una mastocitosis cutánea también pueden manifestar otros síntomas, como dolor abdominal, diarrea o enrojecimiento.

Las presentaciones infrecuentes de la mastocitosis cutánea son los mastocitomas y la mastocitosis cutánea difusa. Los mastocitomas son benignos y generalmente tumores mastocíticos solitarios, pero a veces pueden preceder a las lesiones de urticaria pigmentaria. Los mastocitomas aparecen casi exclusivamente en los niños, y la irritación física de la lesión puede provocar un enrojecimiento generalizado y otros síntomas causados por la liberación de los mediadores de sus mastocitos. La mastocitosis cutánea difusa también se observa exclusivamente en los niños y se caracteriza por un engrosamiento difuso de la piel y anejos con un aspecto de piel de naranja sin lesiones individuales de urticaria pigmentaria.

La telangiectasia macular eruptiva persistente es una forma inusual de mastocitosis cutánea que se caracteriza por máculas telangiectásicas difusas. Dado que pueden observarse lesiones de la telangiectasia macular eruptiva persistente en presencia de una urticaria pigmentaria, no se sabe con certeza si la telangiectasia macular eruptiva persistente es una forma distinta de mastocitosis cutánea.

Manifestaciones sistémicas

La desgranulación de los mastocitos puede causar manifestaciones multiorgánicas breves, recurrentes y autolimitadas o dolencias recurrentes con una evolución temporal prolongada. Un episodio típico de desgranulación del mastocito puede provocar de forma variable un enrojecimiento, una hiperemia conjuntival, náuseas, vómitos, un dolor cólico abdominal, una diarrea, una taquicardia y un mareo. Estos síntomas de activación mastocítica pueden producirse cuando los mastocitos se activan como reacción a estímulos generados por otro proceso patológico, pero solo puede identificarse un desencadenante consistente en un pequeño número de pacientes. El angioedema, los habones y las sibilancias son infrecuentes en la mastocitosis. El enrojecimiento suele afectar a la cara y a la región superior del tórax. Los episodios suelen durar de 30 min a algunas horas. Puede aparecer una hipotensión y el episodio puede progresar a una pérdida completa de la conciencia. Los episodios de hipotensión pueden poner en peligro la vida, en particular en presencia de otros trastornos, como las alteraciones cardíacas o pulmonares.

Síntomas digestivos

Se observan síntomas digestivos en más del 50% de los pacientes con una mastocitosis. El dolor epigástrico, el dolor cólico abdominal inferior, las náuseas, los vómitos o la diarrea pueden aparecer de forma episódica en el contexto de un episodio agudo de desgranulación del mastocito o de forma crónica. La hipersecreción ácida gástrica inducida por la histamina derivada de los mastocitos puede provocar una esofagitis, una gastritis y una úlcera gastroduodenal. Puede verse una diarrea alternando con el estreñimiento. La diarrea intensa persistente puede complicarse con una malabsorción significativa en los pacientes con una mastocitosis sistémica muy activa. La hematoquecia, la hematemesis y las melenas son infrecuentes, y deben llevar a un estudio endoscópico rápido para excluir trastornos coexistentes. Puede observarse una hepatomegalia leve a moderada con o sin altas concentraciones de aminotransferasa, pero la hipertensión portal y la ascitis son raras e indican la presencia de mastocitosis avanzada. Puede aparecer ictericia y hallazgos colangiográficos que recuerdan a la colangitis esclerosante primaria (cap. 141).

Síntomas osteomusculares

El dolor musculoesquelético es frecuente y suele parecerse al de la fibromialgia (cap. 253). Puede observarse una osteoporosis acelerada (cap. 225) en un subgrupo de pacientes, en particular en pacientes que tienen otros factores de riesgo, como las mujeres posmenopáusicas y pacientes que reciben tratamiento glucocorticoide. Las fracturas patológicas por compresión y otras fracturas por fragilidad debido a afectación ósea pueden ser el hallazgo inicial en algunos pacientes.[5]

Manifestaciones sanguíneas

Se observan alteraciones en la sangre periférica hasta en el 50% de los pacientes con una mastocitosis sistémica. La anemia normocrómica normocítica leve es la alteración más frecuente, seguida de la trombocitopenia, la eosinofilia, la monocitosis y la leucopenia. La eosinofilia en la mastocitosis raramente causa el daño orgánico que se observa en la leucemia eosinofílica crónica o en el síndrome hipereosinofílico (cap. 156).

Aproximadamente el 20% de los pacientes con una mastocitosis sistémica muestran signos de otra enfermedad sanguínea clonal no relacionada con el mastocito. Estas afecciones suelen ser mielocíticas (p. ej., neoplasias mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicos o leucemias mielocíticas), pero también pueden ser trastornos linfoproliferativos como los linfomas, los mielomas y las leucemias linfocíticas.

DIAGNÓSTICO

La mastocitosis cutánea (es decir, la enfermedad limitada a la piel sin afectación de órganos internos) es frecuente en los niños menores de 1 año, mientras que la mastocitosis sistémica se diagnostica más en los adultos mediante un aspirado y biopsia de la médula ósea. Muchos pacientes presentan síntomas durante varios años antes de que se diagnostique la mastocitosis. La mastocitosis debe considerarse en todos los pacientes con una anafilaxia recurrente (cap. 233), especialmente en los pacientes que presentan una hipotensión. El hallazgo de la urticaria pigmentaria en los adultos debe llevar siempre a considerar una posible mastocitosis sistémica.

La aproximación al diagnóstico de la mastocitosis y su clasificación pueden facilitarse utilizando un enfoque sistemático (fig. 235-2).

Mastocitosis cutánea

El diagnóstico de la mastocitosis cutánea se establece observando las lesiones maculopapulosas hiperpigmentadas típicas de la urticaria pigmentaria que siempre deben hacer pensar en una mastocitosis, asociada con una biopsia cutánea, que muestra una infiltración de los mastocitos en la porción superior de la dermis, en particular alrededor de los vasos. Pueden observarse aumentos leves del número de mastocitos en otras enfermedades inflamatorias y neoplásicas de la piel y no establecen un diagnóstico de mastocitosis cutánea sin las lesiones cutáneas características.

Mastocitosis sistémica

La mastocitosis sistémica debe sospecharse en todos los pacientes que tienen reacciones sistémicas a las picaduras de los himenópteros, especialmente en los que sufren un síncope hipotensivo o un casi síncope. Las concentraciones séricas de triptasa también pueden elevarse por encima del nivel basal del paciente (que se comprobará unas 2 semanas después) si se miden en las 4 h siguientes al inicio del episodio, pero pueden

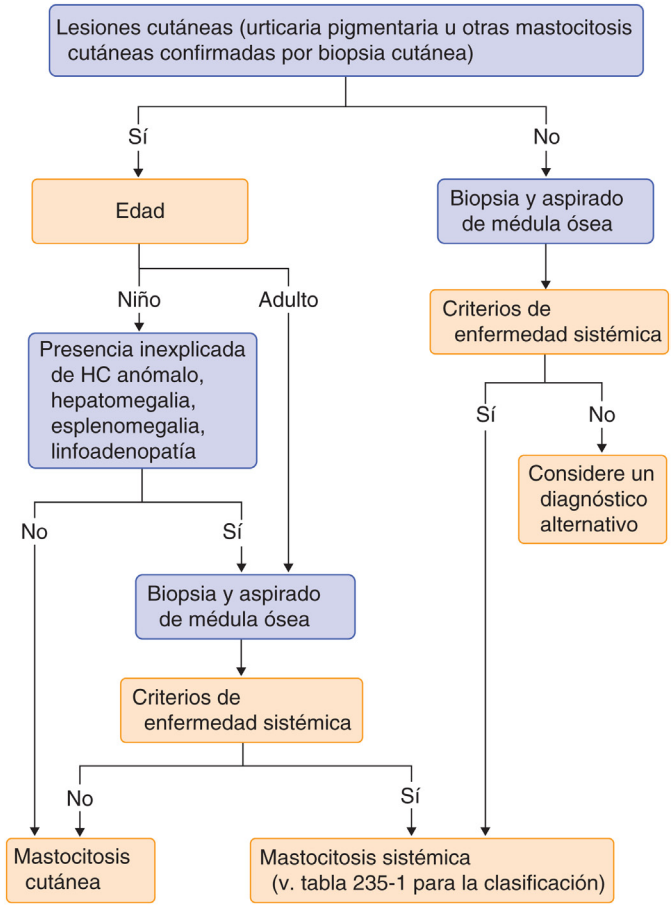

FIGURA 235-2. Sugerencia de algoritmo diagnóstico para la mastocitosis. HC, hemograma completo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

observarse elevaciones similares en pacientes con una desgranulación de los mastocitos o una anafilaxia, independientemente de la causa.

La mediana de la concentración sérica basal de triptasa en una población sana es de aproximadamente 5 ng/ml, y una concentración sérica de triptasa mayor de 20 ng/ml plantea la sospecha de una mastocitosis sistémica en el marco clínico adecuado. Una concentración normal de triptasa no excluye el diagnóstico de mastocitosis, y pueden verse concentraciones aumentadas de triptasa en otros trastornos, como la α-triptasemia hereditaria (que se observa hasta en un 7% de la población general), los síndromes mielodisplásicos, las leucemias mielocíticas agudas, la leucemia eosinofílica crónica y la insuficiencia renal crónica. Los metabolitos de la histamina, como la *N*-metilhistamina, y la prostaglandina D_2 se encuentran elevados en una muestra de orina de 24 h, pero no son sensibles ni más específicos que la medida basal de la triptasa sérica en la mastocitosis.

Biopsia

La intervención diagnóstica recomendada para diagnosticar la enfermedad sistémica es una aspiración y una biopsia de médula ósea.[6] Esta intervención se recomienda en todos los pacientes con una urticaria pigmentaria de inicio en el adulto, los pacientes con síntomas recidivantes indicativos de una desgranulación del mastocito (como el enrojecimiento y la hipotensión acompañados de síntomas abdominales), los pacientes con una osteoporosis inexplicada y los pacientes con una sospecha de enfermedades sanguíneas. En los niños que tienen lesiones cutáneas de inicio tardío (especialmente una morfología uniforme en contraposición a las lesiones polimórficas de diversos tamaños) y en los que tienen mastocitosis cutánea maculopapulosa persistente hasta la vida adulta, también debe considerarse la evaluación diagnóstica de la médula ósea.

Los mastocitos de la médula ósea en la mastocitosis sistémica muestran a menudo una forma atípica, como una forma alargada (es decir, fusiforme), una hipogranularidad y un núcleo excéntrico o lobulado (fig. 235-3). Estos mastocitos atípicos suelen observarse estrechamente asociados a espículas de médula ósea en la extensión del aspirado. Los mastocitos en la leucemia mastocítica pueden tener una granulación muy escasa. En la citometría de flujo, la observación característica en la mastocitosis sistémica es la expresión aberrante de CD25, CD2 o CD30 en los mastocitos que expresan el CD117. La expresión aberrante del marcador también puede demostrarse mediante una tinción inmunohistoquímica de muestras de biopsia de médula ósea. En todos los pacientes con una mastocitosis sistémica recién diagnosticada hay que evaluar con cuidado las muestras de la biopsia y el aspirado de la médula ósea en busca de la presencia de otra enfermedad sanguínea.

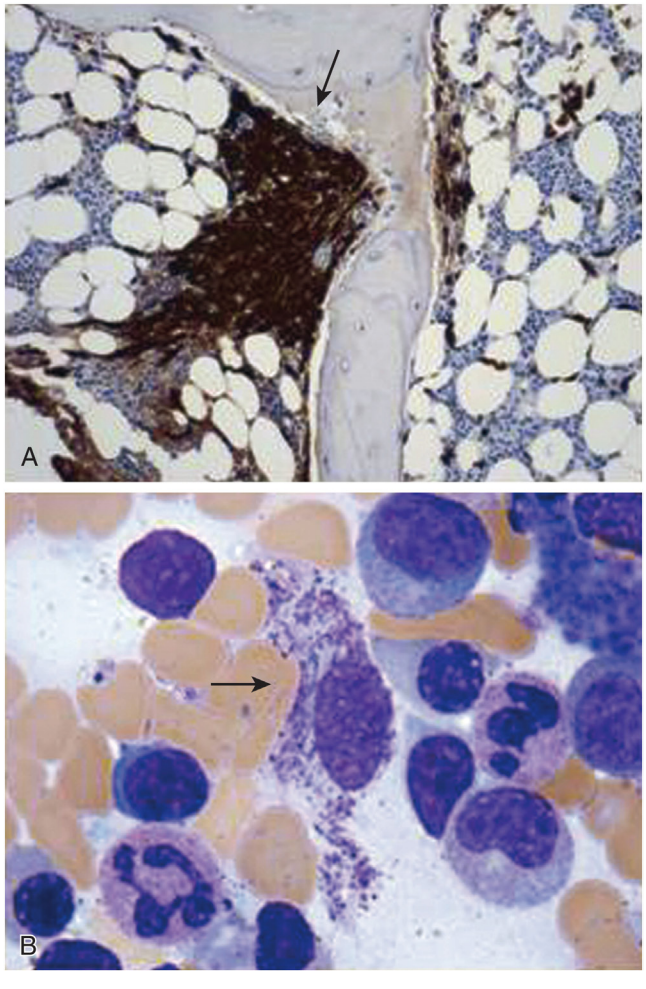

FIGURA 235-3. Hallazgos diagnósticos de la muestra de biopsia y de la extensión del aspirado de la médula ósea. A. Agregados característicos de mastocitos con una tinción de triptasa (criterio principal) en el corte de la biopsia *(flecha)*. **B.** Mastocitos con las formas atípicas en huso en la extensión del aspirado *(flecha)*.

Criterios diagnósticos

El criterio diagnóstico principal es la presencia de agregados multifocales y densos de 15 o más mastocitos en la médula ósea u otras secciones de biopsia tisular extracutánea (tabla 235-2).[7] El porcentaje medio de mastocitos en un aspirado de médula ósea sana es aproximadamente de un 0,02% y el porcentaje no supera el 1% en la mayoría de los pacientes con una mastocitosis. Este criterio principal, junto con al menos un criterio secundario, o la presencia de tres o más criterios secundarios sin el criterio principal establecen el diagnóstico de mastocitosis sistémica y la distinguen de la hiperplasia reactiva del mastocito (v. tabla 235-2). Tales agrupaciones se observan con frecuencia alrededor de los vasos sanguíneos y a continuación de las trabéculas óseas en las biopsias de la médula ósea mediante la tinción inmunohistoquímica de la triptasa y del CD117.

La demostración de una mutación en el codón 816 de *KIT* (D816V) (u otra mutación más infrecuente de ganancia de función de *KIT*) puede ser necesaria para cumplir los criterios diagnósticos en los pacientes que carecen del criterio principal.[8,9] El estudio de los tejidos afectados como la piel y la médula ósea consigue la mayor sensibilidad. También se pueden detectar mutaciones en el codón 816 de *KIT* en otras enfermedades neoplásicas, como las leucemias mielocíticas agudas con factor ligador del centro y los seminomas, además de la mastocitosis. La leucemia eosinofílica crónica se asocia con frecuencia al gen de fusión *FIP1L1-PDGFRA*, mientras que la mastocitosis sistémica se asocia a mutaciones puntuales en el codón 816 del gen *KIT*.

Se ha descrito una variante inusual con agrupamiento de mastocitos redondos maduros sin la expresión de CD25 que se denomina mastocitosis sistémica bien diferenciada. Estos pacientes tienen generalmente antecedentes de mastocitosis de comienzo en la infancia sin la mutación D816V de *KIT* y, por tanto, pueden responder al imatinib, a diferencia de los que tienen una mastocitosis sistémica portadores de la mutación D816V (v. «Tratamiento»).

Se recomienda una densitometría ósea como parte de la evaluación estándar en todos los pacientes con una mastocitosis sistémica. Se observan anomalías radiográficas hasta en el 75% de los pacientes con una mastocitosis; además de la osteoporosis generalizada, los estudios óseos pueden mostrar una mezcla de lesiones escleróticas o líticas y la gammagrafía esquelética puede revelar una captación focal o difusa del radiomarcador.

Los mastocitos también pueden aumentar en los estados inflamatorios que afectan al tubo digestivo. Sin embargo, la cuantificación del número de los mastocitos en las muestras de biopsias digestivas no suele ser generalmente útil y debe evitarse el diagnóstico de la mastocitosis mediante biopsias gastrointestinales basado únicamente en un aumento del número de mastocitos sin la presencia de otros criterios.

Categorías de enfermedades

Todo paciente diagnosticado de mastocitosis debe asignarse a una categoría de la enfermedad (v. tabla 235-1).[10] La *mastocitosis cutánea* sin afectación de la médula ósea

TABLA 235-2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD DE LA MASTOCITOSIS SISTÉMICA

PRINCIPAL
Infiltrados densos y multifocales de mastocitos consistentes en 15 o más mastocitos en agregados detectados en los cortes transversales de la médula ósea y/u otros órganos extracutáneos, confirmado por estudio inmunohistoquímico de triptasa u otras tinciones especiales
SECUNDARIOS
a. Más del 25% de los mastocitos en el infiltrado en los cortes transversales de las biopsias o de las extensiones de los aspirados de la médula ósea que muestran una morfología en huso o atípica
b. Detección de una mutación activadora de *KIT* en el codón 816 u otra región crítica de KIT en la médula ósea, la sangre u otros órganos extracutáneos
c. Expresión de uno o más de los marcadores de superficie anómalos, CD25, CD2 y/o CD30, por los mastocitos de la médula ósea, la sangre o los órganos extracutáneos
d. Elevación persistente de la triptasa sérica total > 20 ng/ml*

El diagnóstico requiere al menos un criterio principal y uno secundario *o* tres criterios secundarios.
*Criterio no válido si el paciente tiene un trastorno mielocítico clonal asociado. En los pacientes con una α-triptasemia hereditaria conocida, debe ajustarse la concentración de triptasa; un método consiste en dividir la concentración total de triptasa entre 1 + el número de alelos *TPSAB1* codificadores de α-triptasa adicionales.
Basado en Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017;129:1420-1427; Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Updated diagnostic criteria and classification of mast cell disorders: a consensus proposal. *Hemasphere*. 2021;5:e646; y Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1703-1719.

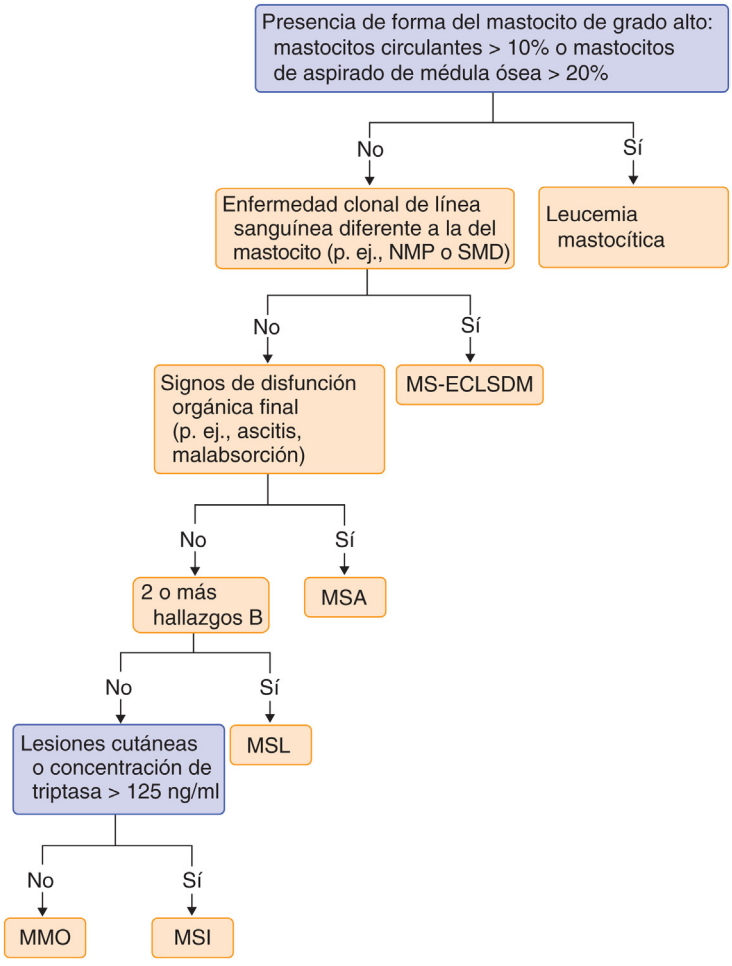

FIGURA 235-4. Algoritmo para la clasificación de la mastocitosis sistémica. **MMO, mastocitosis de la médula ósea; MSA, mastocitosis sistémica muy activa; MSI, mastocitosis sistémica de escasa actividad; MSL, mastocitosis sistémica latente; MS-ECLSDM, mastocitosis sistémica con enfermedad clonal de línea sanguínea diferente a la del mastocito; NMP, neoplasias mieloproliferativas; SMD, síndromes mielodisplásicos.**

ni de órganos internos es la categoría más frecuente en los pacientes con la enfermedad de inicio en la infancia.

La mastocitosis sistémica se divide en las categorías de mastocitosis sistémica de escasa actividad (que es la categoría más frecuente en los adultos), mastocitosis de la médula ósea, mastocitosis sistémica latente, mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada, mastocitosis sistémica muy activa y leucemia de mastocitos (fig. 235-4). La mastocitosis sistémica con una neoplasia hematológica asociada, la mastocitosis sistémica muy activa y la leucemia de mastocitos se denominan a veces mastocitosis sistémica avanzada, mientras que la mastocitosis sistémica de escasa actividad, la mastocitosis de la médula ósea y la mastocitosis sistémica latente se consideran mastocitosis sistémicas no avanzadas. En los adultos, la mastocitosis sistémica de escasa actividad es la categoría más frecuente, y la mastocitosis sistémica con una neoplasia hematológica asociada es la segunda categoría más común.

La mastocitosis sistémica latente denota a los pacientes que tienen una carga elevada de mastocitos, lo que se pone de manifiesto por dos o más de los siguientes hallazgos denominados B: más del 30% de infiltración por mastocitos en la biopsia de médula ósea y una triptasa superior a 200 ng/ml; signos de displasia o mieloproliferación sin cumplir los criterios de una neoplasia hematológica asociada; hepatomegalia o esplenomegalia sin disfunción hepática ni hiperesplenismo, y fracción alélica de la variante D816V del 10% o más sin hallazgos C ni leucemia de mastocitos. La mastocitosis de la médula ósea se define por una concentración de triptasa inferior a 125 ng/ml, y la ausencia de lesiones cutáneas, de hallazgos B y C, y de rasgos de enfermedad avanzada.

La mastocitosis sistémica muy activa es una categoría muy inusual caracterizada por la presencia de una disfunción orgánica resultado de la infiltración mastocítica destructiva. La mastocitosis sistémica muy activa incluye hallazgos sistémicos (los denominados hallazgos C), que pueden afectar a los sistemas hematopoyético, digestivo y esquelético en forma de citopenias (neutrófilos $< 1.000/\mu l$, hemoglobina < 10 g/dl o plaquetas $< 100.000/\mu l$), esplenomegalia palpable con hiperesplenismo, malabsorción con hipoalbuminemia con o sin pérdida de peso, hepatomegalia con hipertensión portal y ascitis, y lesiones osteolíticas grandes (≥ 2 cm de diámetro) con fracturas patológicas.

La leucemia mastocítica se caracteriza por un 10% o más de mastocitos en la circulación periférica, o un 20% o más de mastocitos en las extensiones de aspirados de la médula ósea o ambos. Para diagnosticar la leucemia mastocítica, el porcentaje de mastocitos en la extensión del aspirado de médula ósea debe evaluarse en una zona del portaobjetos que esté suficientemente lejos de las espículas. El *sarcoma de mastocitos* es un diagnóstico poco frecuente, caracterizado por un tumor sólido maligno e invasor de mastocitos.

Se ha identificado a un subgrupo de pacientes que tienen una anafilaxia recurrente idiopática o inducida por el veneno de los himenópteros con una demostración de mastocitos clonales que comportan la mutación D816V de *KIT* o que expresan de forma aberrante en su superficie el CD25, sin reunir por completo los criterios diagnósticos y sin tener las lesiones cutáneas de la urticaria pigmentaria. Provisionalmente se dice que estos pacientes tienen un síndrome de activación mastocítica monoclonal.

TRATAMIENTO

El principal objetivo del tratamiento de todas las categorías de mastocitosis es controlar los síntomas, aunque el tratamiento sintomático no cambia la evolución natural de la enfermedad. Para las categorías de enfermedad con un mal pronóstico (es decir, mastocitosis sistémica con enfermedad hematológica clonal asociada de linaje no mastocítico, mastocitosis sistémica muy activa, leucemia mastocítica y sarcoma mastocítico) o síntomas incapacitantes no controlables mediante tratamiento sintomático,[11] el tratamiento puede dirigirse a reducir el número de mastocitos.[12]

Tratamiento médico

Tratamiento sintomático

A los adultos con una mastocitosis cutánea o una mastocitosis sistémica de escasa actividad se les trata de forma sintomática. El prurito en los adultos suele responder a dosis pautadas de antihistamínicos bloqueantes del receptor $_1$ para la histamina, como la loratadina (10 mg/día), la fexofenadina (180 mg con agua al día) o la cetiricina (5-10 mg/día). Estas dosis pueden duplicarse a dos veces al día si es necesario. Los antihistamínicos sedantes, como la hidroxicina (25 mg tres veces al día) o la difenhidramina, pueden usarse antes de irse a la cama.

La fotoquimioterapia (psoraleno oral más ultravioleta A) o la fototerapia obtienen una mejora sintomática y un aclarado temporal de las lesiones cutáneas pigmentadas hasta en el 50% de los pacientes que tienen un prurito resistente. Deben tenerse en cuenta los efectos adversos de la fototerapia, como el mayor riesgo de cáncer cutáneo.

Los antihistamínicos bloqueantes del receptor 2 para la histamina, como la famotidina (20 mg una o dos veces al día), suelen recetarse como tratamiento de primera línea en los pacientes con síntomas digestivos, como pirosis, náuseas y dolor abdominal. Pueden añadirse inhibidores de la bomba de protones (v. tabla 124-1) en los pacientes cuyos síntomas abdominales sean resistentes a los bloqueantes del receptor 2 para la histamina. El antagonista dual de los receptores H_1 y de los receptores para la serotonina ciproheptadina (4 mg tres veces al día) puede usarse para la diarrea, el rubor o la cefalea. El cromoglicato sódico por vía oral (dosis del adulto de 200 mg cuatro veces al día) puede reducir el dolor abdominal, la diarrea, las náuseas, los vómitos y el prurito, pero sus beneficios varían entre los pacientes. Las dosis bajas a moderadas de glucocorticoides sistémicos pueden ser beneficiosas en casos inusuales de mastocitosis muy activa que debuten con una diarrea resistente al tratamiento asociada a una malabsorción o con una hepatomegalia y una ascitis. El montelukast (10 mg diarios) o el zileutón pueden ser útiles para el prurito o el dolor abdominal cuando se utilizan junto con antagonistas de los receptores H_1 y H_2, pero debe advertirse a los pacientes sobre los efectos secundarios psiquiátricos. El masitinib, que es un inhibidor de las cinasas KIT y LYN, se ha utilizado para tratar la mastocitosis sistémica de escasa actividad o latente gravemente sintomática bajo la supervisión de expertos.[A1] Sin embargo, no está aprobado por la FDA, y menos del 20% de los pacientes presentan una mejora del 75% o más con respecto al valor inicial.

Se debe considerar la adrenalina autoinyectable en todos los pacientes, incluso sin que haya antecedentes de episodios anafilácticos, episodios de hipotensión, presíncope ni síncope. Estos episodios deben tratarse como una anafilaxia sistémica (cap. 233). El omalizumab (un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE) ha reducido los síntomas anafilácticos recurrentes o de activación de los mastocitos en informes de casos, pero no está probado por la FDA para esta indicación.

Tratamientos citorreductores

Generalmente, el tratamiento citorreductor se considera en las variantes avanzadas de la enfermedad asociadas a un mal pronóstico. Algunos pacientes con episodios recurrentes peligrosos para la vida de liberación de mediadores mastocíticos que no responden al tratamiento tradicional pueden ser también candidatos al tratamiento citorreductor después de considerar con atención sus riesgos y beneficios.

Los inhibidores de la tirosina cinasa se consideran un tratamiento de primera línea debido a su eficacia, tolerabilidad y baja tasa de efectos adversos.[13] El avapritinib es un inhibidor selectivo de D816V de *KIT* que puede proporcionar una remisión clínica y molecular hasta en el 75% de los pacientes que padecen una mastocitosis avanzada con la mutación D816V de *KIT*.[14] El avapritinib está aprobado por la Food and Drug Administration de EE. UU. para la enfermedad avanzada y se encuentra en fase de investigación en la mastocitosis sistémica de escasa actividad en el momento de la redacción del presente capítulo. El

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

avapritinib está contraindicado en los pacientes cuyo recuento de plaquetas sea inferior a 50.000/µl debido a un mayor riesgo de hemorragia intracraneal.

La midostaurina (100 mg dos veces al día), que es un inhibidor de múltiples cinasas cuyas dianas incluyen la mutación rectora común D816V de *KIT,* consigue una cifra de respuesta global del 17% en los pacientes con una mastocitosis sistémica avanzada, incluida la leucemia mastocítica.[15] Las náuseas y los vómitos son sus efectos adversos más frecuentes. El bezuclastinib y el elenestinib son otros inhibidores de la tirosina cinasa que se encuentran en ensayos clínicos para la mastocitosis sistémica.

El IFN-α2b (de 0,5 a 5 millones de unidades, de tres a cinco veces a la semana), solo o con prednisona, puede mejorar parcialmente las alteraciones clínicas y de laboratorio en alrededor del 50% de los pacientes con una mastocitosis sistémica muy activa, los pacientes con osteoporosis y fracturas patológicas, y los pacientes con anafilaxia recidivante resistente al tratamiento, aunque las remisiones histopatológicas y moleculares completas son infrecuentes. El IFN-α es difícil de tolerar por sus muchos efectos adversos, como los síntomas gripales, el dolor óseo y la depresión.

La cladribina (un análogo sintético de las purinas administrado en forma de 0,14 mg/kg en infusión o por vía subcutánea los días 1 a 5 y repetido de 4 a 12 semanas hasta uno a nueve ciclos) proporciona un 22% de respuestas en la mastocitosis de escasa actividad y muy activa. Sin embargo, se acompaña de un alto riesgo de linfopenia, neutropenia e infecciones oportunistas.

Tratamientos complementarios y de otro tipo

La evitación de los desencadenantes de la desgranulación del mastocito es otro complemento importante del tratamiento farmacológico de los síntomas. La anestesia general y la cirugía imponen un riesgo adicional, porque varios fármacos usados a lo largo de la intervención (p. ej., los relajantes musculares, los analgésicos opiáceos y los antiinflamatorios no esteroideos) pueden inducir una desgranulación aguda del mastocito. Deben obtenerse registros quirúrgicos y anestésicos previos si están disponibles, y debe determinarse una estrategia adecuada para la anestesia, con una comunicación estrecha entre el paciente, el anestesiólogo, el cirujano y un alergólogo.

La leucemia aguda de mastocitos suele tratarse con poliquimioterapia, como en el caso de la leucemia mielocítica aguda (cap. 168). El trasplante de células troncales hematopoyéticas (cap. 163) ha obtenido resultados variables en el tratamiento de las enfermedades del mastocito, pero se han notificado remisiones completas ocasionales. Los trastornos sanguíneos clonales no mastocíticos asociados a la mastocitosis deben tratarse siguiendo los modelos de asistencia descritos para esos trastornos, independientemente de la presencia de la mastocitosis.

Se recomienda la inmunoterapia con venenos en pacientes que tienen antecedentes de reacciones sistémicas a los himenópteros y que tienen signos de sensibilización mediada por la IgE (por pruebas de alergia cutáneas o sanguíneas). La mayoría de los expertos recomiendan que esta inmunoterapia continúe indefinidamente, ya que se han registrado casos mortales tras su interrupción. Si se detecta una osteoporosis mediante una densitometría ósea, debe tratarse siguiendo las recomendaciones estándar (cap. 225).

PRONÓSTICO

El pronóstico de la mastocitosis varía en función de la categoría de la enfermedad. La mayoría de los pacientes tienen un desarrollo poco activo. Al menos el 50% de los pacientes con la mastocitosis cutánea de inicio en la infancia consiguen una resolución completa de la enfermedad en la adolescencia y la mayor parte del otro 50% de los pacientes experimentan una mejora o aclarado de las lesiones de la piel.

Los pacientes con mastocitosis sistémica de escasa actividad y una mastocitosis de la médula ósea suelen tener una esperanza de vida normal a pesar de la persistencia de los síntomas, y la progresión a una categoría más avanzada es inusual (menos del 5% de los casos). Los factores asociados a un peor pronóstico son la falta de urticaria pigmentaria, la edad mayor al inicio de los síntomas, la concentración de la lactato-deshidrogenasa o la fosfatasa alcalina séricas elevadas, la trombocitopenia, la anemia, las alteraciones en la extensión de la sangre periférica y la detectabilidad de la mutación D816V de *KIT* en la sangre periférica.

El pronóstico de la mastocitosis sistémica con una neoplasia hematológica asociada está determinado por el pronóstico del trastorno sanguíneo asociado. La mastocitosis sistémica muy activa y la leucemia mastocítica tienen malos pronósticos, con una mediana de supervivencia de menos de 3 años y menos de 1 año, respectivamente. Los factores pronósticos asociados al avance hacia una leucemia secundaria de mastocitos o una leucemia mielocítica aguda son la edad superior a 60 años, una concentración de hemoglobina inferior a 10 g/dl, un recuento de plaquetas inferior a 100.000/µl, o la presencia de una o más mutaciones de *SRSF2, ASXL1* y/o *RUNX1.*[16]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Lortholary O, Chandesris MO, Bulai Livideanu C, et al. Masitinib for treatment of severely symptomatic indolent systemic mastocytosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2017;389:612-20.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Leguit RJ, Wang SA, George TI, et al. The international consensus classification of mastocytosis and related entities. *Virchows Arch*. 2023;482:99-112.
2. Maric I, Sun X. Advances in diagnosis of mastocytosis and hypereosinophilic syndrome. *Semin Hematol*. 2019;56:22-9.
3. Valent P, Akin C, Sperr WR, et al. New insights into the pathogenesis of mastocytosis: emerging concepts in diagnosis and therapy. *Annu Rev Pathol*. 2023;18:361-86.
4. Frieri M. Mast cell activation syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54:353-65.
5. Makovoz A, Wang J, Oshegbo G, et al. Assessment of osteoporosis and fracture risk in mastocytosis within a North American cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:4459-67.
6. Tzankov A, Duncavage E, Craig FE, et al. Mastocytosis. *Am J Clin Pathol*. 2021;155:239-66.
7. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1703-19.
8. Hoermann G, Sotlar K, Jawhar M, et al. Standards of genetic testing in the diagnosis and prognostication of systemic mastocytosis in 2022: recommendations of the EU–US Cooperative Group. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10:1953-63.
9. Gotlib J, Gerds AT, Bose P, et al. Systemic mastocytosis, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16:1500-37.
10. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2021;96:508-25.
11. Scherber RM, Borate U. How we diagnose and treat systemic mastocytosis in adults. *Br J Haematol*. 2018;180:11-23.
12. Sciumè M, De Magistris C, Galli N, et al. Target therapies for systemic mastocytosis: an update. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15:738.
13. Reiter A, Gotlib J, Álvarez-Twose I, et al. Efficacy of avapritinib versus best available therapy in the treatment of advanced systemic mastocytosis. *Leukemia*. 2022;36:2108-20.
14. Gotlib J, Reiter A, DeAngelo DJ. Avapritinib for advanced systemic mastocytosis. *Blood*. 2022;14:1667-73.
15. Reiter A, George TI, Gotlib J. New developments in diagnosis, prognostication, and treatment of advanced systemic mastocytosis. *Blood*. 2020;135:1365-76.
16. Jawhar M, Schwaab J, Álvarez-Twose I, et al. MARS: mutation-adjusted risk score for advanced systemic mastocytosis. *J Clin Oncol*. 2019;37:2846-56.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

236 ABORDAJE DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD REUMÁTICA

VIVIAN P. BYKERK Y MARY K. CROW

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Las enfermedades reumáticas son trastornos del tejido conectivo en los que la inflamación general o localizada se asocia con dolor, debilidad o pérdida de función atribuibles a las articulaciones, la columna vertebral, los músculos y/o los tejidos blandos relacionados. Las características sistémicas y extramusculares incluyen rigidez, fiebre, pérdida de peso, erupciones cutáneas, anomalías cardiopulmonares, inflamación ocular y disfunción renal, a menudo en patrones distintos, y se utilizan para clasificar cada enfermedad.

Muchas de estas enfermedades afectan más a las mujeres que a los hombres, y la espondilitis anquilosante es una notable excepción. Este patrón es más llamativo en el lupus eritematoso sistémico (cap. 245), que afecta a entre 8 y 10 mujeres por cada 1 hombre y suele tener su inicio en la edad fértil. La artritis reumatoide (cap. 243) tiene una proporción mujer:hombre de aproximadamente 3:1 y suele aparecer en las últimas décadas de la edad adulta.

Clasificación de las enfermedades reumáticas

Se han descrito más de 100 tipos de enfermedades reumáticas. Aunque la patogenia suele dicotomizarse como degenerativa o inflamatoria, estas enfermedades (tabla 236-1) suelen subdividirse como: 1) enfermedades que se asocian a la degeneración de los tejidos conectivos atribuible a traumatismos, a desequilibrios estructurales/mecánicos o a la desaparición precoz inherente de los componentes celulares; 2) enfermedades que están asociadas con la autoinmunidad sistémica, a menudo vinculada con autoanticuerpos medibles que pueden manifestarse principalmente con sinovitis, afectación generalizada de órganos, vasos sanguíneos inflamados o inflamación muscular; 3) otras enfermedades inflamatorias del tejido conectivo que afectan a tejidos más densos, no asociadas con la formación de autoanticuerpos, y por ello denominadas *enfermedades reumáticas seronegativas* o *espondiloartritis;* 4) enfermedades en las que la inflamación de los vasos, en particular de las arterias pequeñas, medianas o grandes, es la característica predominante; 5) enfermedades autoinflamatorias que pueden estar asociadas a la deposición de cristales o a mutaciones genéticas que afectan a las vías de las citocinas, y 6) los síndromes dolorosos que a menudo deben considerarse en el contexto de estas enfermedades, en las que algunos síndromes parecen ser comórbidos y estar estrechamente vinculados a la enfermedad reumática subyacente, como el dolor difuso asociado al síndrome de Sjögren, la hipermovilidad del tejido conectivo o los síndromes de dolor regional vinculados anatómicamente a una alteración mecánica. Los pacientes que presentan síndromes dolorosos generalizados requieren una investigación para excluir una enfermedad del tejido conectivo. Cada vez más, los fenotipos genómicos[1,2] se asocian a las enfermedades a medida que se han ido categorizando y, en algunos casos, vías y mediadores inmunitarios específicos han permitido agrupar un conjunto de enfermedades reumáticas que antes se consideraban más distintas.

Existen imitadores de las enfermedades reumáticas, y los clínicos deben tenerlos en cuenta cuando evalúen a un paciente por una enfermedad reumática. Por ejemplo, las artropatías y los síndromes parecidos a una enfermedad reumática pueden producirse tanto en el contexto de una infección como de una neoplasia. Los fenómenos autoinmunitarios se reconocen cada vez más en el marco de las neoplasias malignas o como consecuencia del tratamiento de las neoplasias con inhibidores de los puntos de control inmunitario.[3] En la evaluación de un paciente con posible enfermedad reumática hay que tener en cuenta los signos de alarma específicos.

EPIDEMIOLOGÍA

En los adultos, las seis enfermedades reumáticas prototípicas que con más frecuencia evalúan y tratan los reumatólogos son la artritis reumatoide (cap. 243),[4] el lupus eritematoso sistémico (cap. 245),[5] la esclerosis sistémica (cap. 246), las espondiloartritis (principalmente, la espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica; cap. 244), el síndrome de Sjögren (cap. 247) y las vasculitis (cap. 249). Estas enfermedades son ubicuas en todo el mundo (tabla 236-2) y, en su mayor parte, tienen una incidencia similar a nivel mundial. Las enfermedades reumáticas autoinmunitarias también se encuentran entre las principales causas de muerte y morbilidad en el mundo industrializado, en parte relacionadas con las comorbilidades asociadas, sobre todo las cardiovasculares, y contribuyen a una importante carga socioeconómica. Van en aumento los indicios de que su patogenia se asocia a factores ambientales y socioeconómicos, y exposición a microorganismos infecciosos, radiaciones ultravioleta y contaminantes. El tabaquismo, en particular, se ha asociado a un mayor riesgo de lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide en personas genéticamente susceptibles en las culturas occidentales. Los efectos de la migración ponen de relieve algunos de estos riesgos. Por ejemplo, los africanos que migran lejos de sus orígenes ambientales y culturales nativos parecen tener una mayor susceptibilidad al lupus eritematoso sistémico. Asimismo, algunos informes han relacionado las exposiciones ocupacionales, como el polvo de sílice, el mercurio, los pesticidas, los disolventes y los metales, con un mayor riesgo de lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide.

En algunos casos, las concentraciones geográficas de una enfermedad autoinmunitaria poco frecuente indican determinantes genéticos. Por ejemplo, se ha observado una incidencia, una prevalencia y una mortalidad más altas por esclerosis sistémica en afroamericanos que en blancos, con mayor prevalencia en el sur de Europa, en concreto en Italia (prevalencia de 7 a 33 por cada 100.000). Además, ciertos factores sociales y demográficos contribuyen a la epidemiología de las enfermedades reumáticas. Por ejemplo, la prevalencia del lupus eritematoso sistémico es muy alta en Georgia, EE. UU., mientras que la prevalencia de la espondilitis anquilosante es rara en las regiones endémicas de paludismo, donde los genotipos HLA-B27 son poco frecuentes. Las artropatías inflamatorias, como la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante, registran mayor prevalencia en poblaciones de indios nativos de Norteamérica.

BIOPATOLOGÍA

Las enfermedades reumáticas suelen denominarse *enfermedades del tejido conectivo,* porque este suele ser el blanco de procesos inflamatorios y/o autoinmunitarios. El tejido conectivo, que es el más abundante del organismo, sostiene y conecta otros tejidos y órganos, y alberga células inmunitarias y sus mediadores. Los tejidos

TABLA 236-1 CLASIFICACIÓN GENERAL DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS FRECUENTES SEGÚN LA PATOGENIA

ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DE LAS ARTICULACIONES, LOS HUESOS Y LOS TEJIDOS BLANDOS	ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS SISTÉMICAS	ESPONDILOARTRITIS SERONEGATIVAS	ENFERMEDADES REUMÁTICAS VASCULARES	ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS	TRASTORNOS DOLOROSOS
Artrosis	Artritis reumatoide	Espondilitis anquilosante	Vasculitis asociada a ANCA	Enfermedad de Still de inicio adulto	Síndromes de dolor miofascial regional
Hiperostosis esquelética idiopática difusa (HEID)	Lupus eritematoso sistémico	Artritis psoriásica	Vasculitis de la arteria temporal	Enfermedades por cristales	Síndromes específicos de los tejidos blandos (p. ej., tendinopatías, entesopatías, bursitis)
Discopatía degenerativa	Síndrome de Sjögren	Artritis reactiva	Polimialgia reumática	Síndromes de fiebre periódica pediátrica	Capsulitis adhesiva
Estenosis vertebral	Miopatías inflamatorias (polimiositis, dermatomiositis)	Artritis enteropática	Enfermedad de Behçet		Síndrome de dolor regional complejo de tipo 1 (distrofia simpática refleja)
Osteoporosis	Esclerosis sistémica				Síndromes de hipermovilidad Fibromialgia*

*Único trastorno doloroso no asociado a inflamación.
ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; HEID, hiperostosis esclerosante idiopática difusa (vinculada también a factores metabólicos, como elevación de la hormona de crecimiento).

TABLA 236-2 PREVALENCIA* E INCIDENCIA MUNDIALES DE ENFERMEDADES REUMÁTICAS ASOCIADAS A AUTOINMUNIDAD

ENFERMEDAD	NORTEAMÉRICA	AMÉRICA CENTRAL	AMÉRICA DEL SUR	EUROPA	ORIENTE PRÓXIMO	ASIA	ÁFRICA SUBSAHARIANA	AUSTRALIA
Artritis reumatoide	600-1.000 (40)	400-2.000	100-500	200-900 (2-7)	200-1.500	100-800 (40-90)	Infrecuente: 900	2.000
Lupus eritematoso sistémico	20-60 (2-7)	50-60 (5)	ND	20-70 (2-7)	ND	20-70 (3)	Infrecuente	20-80 (11)
Esclerosis sistémica	13-28	ND	ND	< 10-15 (< 2)	ND	< 10	ND	23 (2)
Espondiloartritis (principalmente espondilitis anquilosante)	50-130 (7)	ND	ND	100-850 (2-9)	500	10-240	Infrecuente	ND
Síndrome de Sjögren	320 (4)	ND	ND	200-600 (4-5)	ND	330-700 (China)	ND	ND

*Prevalencia (incidencia anual) por 100.000 por región mundial.
ND, no disponible.
Datos tomados de Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Geoepidemiology of autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:468-476; y Chaaya M, Slim ZN, Habib RR, et al. High burden of rheumatic diseases in Lebanon: a COPCORD study. *Int J Rheum Dis.* 2012;15:136-143.

conectivos laxos y densos tienen componentes celulares y matriz extracelular. El tejido conectivo laxo rellena el espacio entre las vainas musculares y recubre los vasos sanguíneos y linfáticos. Las fibras reticulares proporcionan el esqueleto de las células musculares, los nervios y los capilares. Por su parte, el tejido conectivo denso sustenta los tejidos blandos del cuerpo y contiene más fibras de colágeno y menos células. El tejido conectivo se encuentra en la dermis, las cápsulas articulares, el cartílago, el hueso y la fascia de los músculos, y forma tendones, ligamentos y puntos de conexión donde estos se insertan en el hueso (aponeurosis). Algunas células del tejido conectivo, como los mastocitos o los macrófagos, son migratorias, mientras que otras, como los fibroblastos, los fibrocitos y las células reticulares, son células residentes. Los fibroblastos sintetizan colágeno, fibras reticulares elásticas y sustancia fundamental de la matriz extracelular, incluyendo líquidos tisulares y fibras de colágeno. En la salud, el tejido conectivo está integrado por células asociadas al sistema de defensa del organismo (p. ej., linfocitos, células plasmáticas, macrófagos, células dendríticas y eosinófilos), y proporciona estructura y soporte a la vasculatura. Sin embargo, la gran proximidad del tejido conectivo a los vasos sanguíneos, la presencia de células inmunitarias innatas y la capacidad de afluencia de células inmunitarias en determinadas condiciones patológicas convierten al tejido conectivo en el escenario ideal para las enfermedades inmunitarias y vasculares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los médicos de atención primaria y los de atención hospitalaria suelen ser los primeros en evaluar a un paciente con enfermedad reumática en evolución, y deben conocer bien los signos y síntomas de presentación para hacer un diagnóstico precoz. Las manifestaciones clínicas de las enfermedades reumáticas van desde síntomas leves relacionados con las articulaciones hasta afecciones que ponen en peligro la vida o los órganos. La presencia de síntomas constitucionales, sistémicos y articulares debe incluir siempre la enfermedad reumática en el diagnóstico diferencial.

Síntomas articulares como presentación inicial frecuente

Casi todas las enfermedades reumáticas pueden manifestarse con síntomas y signos relacionados con las articulaciones. Normalmente, el dolor, la rigidez, la hinchazón y la dificultad para el funcionamiento de las articulaciones son los principales síntomas. En algunas formas de inflamación articular, el eritema puede ser prominente, como en el caso de enfermedades autoinflamatorias como la gota o la seudogota (cap. 252) y en la artritis infecciosa (cap. 251).

El patrón de afectación articular, su distribución particular, el número de articulaciones inflamadas, la rapidez de aparición, la duración y el momento de los síntomas máximos proporcionan pistas para el diagnóstico. Independientemente de la subclasificación patógena, ciertos patrones pueden apuntar a una artritis inflamatoria inmunomediada y otros a un proceso degenerativo. Por ejemplo, un dolor articular que empeora por la mañana, asociado a una rigidez prolongada, y que mejora a medida que avanza el día y con la actividad es una presentación clásica de una enfermedad articular inflamatoria como la artritis reumatoide (cap. 243) o la espondiloartritis (cap. 244). Por el contrario, el dolor que empeora con la actividad, mejora con el reposo y se asocia a un breve período de rigidez tras el reposo es típico de la artrosis (cap. 241), que es una artritis predominantemente degenerativa.

La localización aporta pistas para una clasificación general. El paciente que describe «dolor en todo el cuerpo» puede padecer un síndrome doloroso primario. Sin embargo, el dolor de tipo inflamatorio localizado en la columna vertebral o en una entesis (zona de inserción ligamentosa) corresponde, con mayor probabilidad, a una espondiloartritis.

Un paciente que presente un patrón inflamatorio de síntomas que afecte predominantemente a las pequeñas articulaciones de manos y pies tiene más probabilidades de padecer una de las enfermedades reumáticas autoinmunitarias asociadas con un anticuerpo antinuclear (ANA) positivo, factor reumatoide (RF) o anticuerpo antipéptido citrulinado (ACPA). El dolor, la inflamación y el eritema asimétricos de las articulaciones grandes y pequeñas son más característicos de la artritis psoriásica. Los síntomas articulares no siempre indican una enfermedad articular. Aunque un tercio de las personas pueden declarar padecer una forma de artritis debilitante, estos síntomas pueden incluir síndromes periarticulares y de tejidos blandos comunes a muchas enfermedades reumáticas. Las diversas localizaciones de los patrones articulares y no articulares de dolor (fig. 236-1 y cap. 26), incluida la afectación de tendones, inserciones ligamentosas y fascia, así como la afectación de órganos típica de enfermedades reumáticas específicas,[6] ponen de relieve la necesidad de evaluar las manifestaciones físicas al realizar el diagnóstico de cualquier enfermedad reumática.

Presentaciones clínicas inespecíficas

Cuando se presentan en el contexto de fiebre o manifestaciones cutáneas, incluidas erupciones, debe considerarse la vasculitis y el lupus eritematoso sistémico (cap. 245). Los síntomas del síndrome seco, aunque son característicos del síndrome de Sjögren (cap. 247), pueden darse simultáneamente en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Los rasgos sistémicos, como las mialgias o la fatiga, son comunes a casi todas las enfermedades reumáticas, independientemente de su clasificación, pero la verdadera debilidad muscular puede ser la única queja de presentación de una miopatía inflamatoria (cap. 248). La afectación renal es frecuente en las enfermedades autoinmunitarias sistémicas seropositivas y en las vasculitis.

Manifestaciones cutáneas

Aunque las manifestaciones cutáneas son frecuentes en pacientes con enfermedades autoinmunitarias seropositivas, en particular el lupus eritematoso sistémico (cap. 245), son manifestaciones importantes de todas las enfermedades autoinmunitarias. Una erupción purpúrica sin manchas puede indicar una vasculitis, y las erupciones que afectan a regiones extensoras específicas son frecuentes en la dermatomiositis (cap. 248). En los casos de lupus eritematoso sistémico o dermatomiositis, las erupciones se desencadenan o empeoran por la exposición a la luz ultravioleta y se producen en una distribución expuesta a la luz. Las erupciones de origen vasculítico pueden indicar la presencia de una enfermedad autoinmunitaria como el lupus eritematoso sistémico o una enfermedad vascular inflamatoria como la vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Estas erupciones suelen estar presentes durante días y a menudo son palpables, por lo que una biopsia de tejido de las lesiones será muy útil para el diagnóstico. Los exantemas pueden ser transitorios. En la enfermedad de Still del adulto (una forma de artritis inflamatoria sistémica del adulto clasificada como enfermedad autoinflamatoria; cap. 240), los pacientes presentan fiebre en agujas, que alcanza el máximo al final del día, asociada a un exantema evanescente color salmón con blanqueamiento que dura solo 1-2 h. La localización específica de un exantema ayuda a establecer el diagnóstico. Una erupción facial que no afecte a los pliegues nasolabiales es clásica del lupus. Una erupción que no prescinda de los pliegues nasolabiales sugiere la presencia de rosácea. La psoriasis está presente casi siempre en la artritis psoriásica (una variante de espondiloartritis). Aunque la psoriasis suele ser diseminada y afectar a las superficies extensoras, puede pasar desapercibida si hay pocas lesiones, si se localiza en zonas poco visibles (pliegues como los del oído, el ombligo, las nalgas o el cuero cabelludo) o si solo afecta las uñas. El exantema de la psoriasis está presente en cualquier variante de espondiloartritis. Ocasionalmente, la artritis reumatoide (cap. 243) se manifestará con nódulos sobre las superficies extensoras; sin embargo, los nódulos sobre las superficies extensoras también pueden indicar tofos gotosos (cap. 252).

La piel tirante es el sello distintivo de la esclerosis sistémica (cap. 246), también denominada esclerodermia, que afecta más a menudo a las extremidades. Los pacientes suelen presentar inicialmente hinchazón de los dedos, seguida de tirantez en las manos y, en última instancia, tirantez de la piel. El fenómeno de Raynaud, aunque no es específico

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

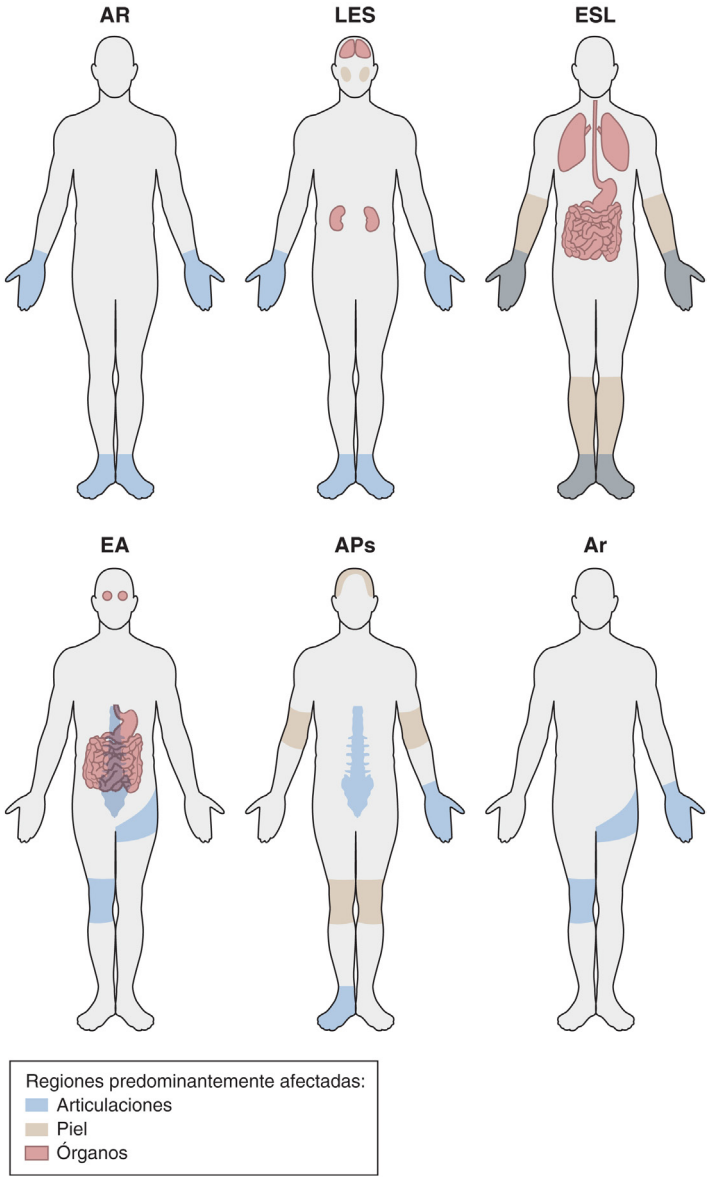

FIGURA 236-1. Patrones de afectación de articulaciones y órganos en la enfermedad reumática. Los patrones característicos de distribución y afectación de articulaciones y órganos distinguen entre las enfermedades reumáticas y ayudan al diagnóstico. APs, artritis psoriásica; AR, artritis reumatoide; Ar, artrosis; EA, espondilitis anquilosante; ESL, esclerosis sistémica localizada; LES, lupus eritematoso sistémico. (Tomado de Ospelt C, Frank-Bertoncelj M. Why location matters: site-specific factors in rheumatic diseases. *Nature Rev Rheumatol.* 2017;13:433-442.)

de la esclerosis sistémica, suele preceder a su aparición, a menudo durante muchos años. La tirantez de la piel puede progresar hasta afectar a la cara, los brazos y, en el caso de la esclerosis sistémica difusa, el tronco, la espalda y las piernas. Puede observarse un estiramiento distal de la piel, presencia de telangiectasias y úlceras digitales.

Manifestaciones sistémicas

Con el tiempo, las enfermedades reumatológicas pueden afectar a todos los sistemas orgánicos, pero en particular pueden causar glomerulonefritis (cap. 113, especialmente el lupus eritematoso sistémico), enfermedad pulmonar intersticial (cap. 80, especialmente la esclerosis sistémica y la artritis reumatoide), enfermedad renovascular (cap. 110, especialmente la esclerosis sistémica), enfermedad pericárdica y pleural (caps. 62 y 86, especialmente el lupus eritematoso sistémico),[7] y manifestaciones neurológicas (especialmente lupus eritematoso sistémico).

Escenarios clínicos específicos

Enfermedades reumáticas degenerativas

Las enfermedades articulares degenerativas, que se asocian al avance de la edad, incluyen principalmente la artrosis (cap. 241) y la enfermedad discal degenerativa (cap. 369). En general, estos trastornos no se asocian a erupciones cutáneas ni a síntomas constitucionales inespecíficos.

Enfermedades reumáticas autoinmunitarias

Las enfermedades reumáticas autoinmunitarias incluyen el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la esclerosis sistémica, el síndrome de Sjögren primario, la miositis inflamatoria idiopática y las vasculitis sistémicas. Estas enfermedades afectan a múltiples sistemas orgánicos y son heterogéneas en sus manifestaciones clínicas. Cada síntoma está asociado a signos específicos. Las manifestaciones cutáneas, los síntomas de sequedad (ojos o boca), las úlceras en mucosas, la fiebre, la alopecia y el síndrome de Raynaud son frecuentes y referidos a menudo por los pacientes. Estos síntomas pueden aparecer solos o sumados a otros que afectan a las articulaciones y los músculos.

Espondiloartritis

La espondilitis anquilosante (cap. 244), que se manifiesta con enfermedad de la parte inferior de la columna y fusión vertebral más temprana, es más frecuente en varones que en mujeres. La sacroilitis es el sello distintivo de esta enfermedad. La enfermedad en las mujeres puede presentarse de forma más atípica con síntomas cervicales o toracolumbares. Puede utilizarse la localización de los síntomas en el cuello y la porción toracolumbar de la columna, las articulaciones sacroilíacas, las grandes articulaciones de las extremidades superiores e inferiores, y las raíces nerviosas para diferenciar la espondilitis anquilosante de la artritis reumatoide. La presencia típica de lesiones cutáneas psoriásicas en los pacientes con una artritis psoriásica puede ser un rasgo que la diferencie de la artritis reumatoide. La inflamación de la columna vertebral también puede estar asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127), y no es infrecuente que se produzca en la parte media o superior de la columna, en lugar de en las articulaciones sacroilíacas.

Vasculitis

Los síndromes vasculíticos suelen agruparse en función del tamaño del vaso afectado (cap. 249). La polimialgia reumática (cap. 250) es una enfermedad reumática inflamatoria frecuente en la vejez y comparte muchas características patógenas y epidemiológicas con la arteritis de células gigantes, una forma de vasculitis senil. Los pacientes refieren dolor alrededor del cuello y afectación bilateral de la cintura escapular y pélvica, además de rigidez considerable, más intensa por la mañana. La aparición de los síntomas puede ser brusca o insidiosa a lo largo de semanas o meses.

Enfermedades autoinflamatorias

La gota (cap. 252), que es la enfermedad autoinflamatoria más común y prototípica, se da con más frecuencia en hombres de mediana edad y mayores, y su prevalencia está aumentando. Una articulación exquisitamente dolorosa con eritema periarticular e inflamación son las características de presentación. Los tofos presentes pueden confundirse con nódulos reumatoides. La enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico (seudogota) puede tener una presentación similar. Las enfermedades autoinflamatorias poco frecuentes (cap. 240) basadas en mutaciones de genes implicados en vías inflamatorias se diagnostican más típicamente en niños.[8]

Dolor y síndromes dolorosos

El dolor (cap. 26) es un síntoma frecuente e inespecífico, pero muy importante, fundamental en todas las enfermedades reumáticas. Deben obtenerse la localización, la distribución y los patrones del dolor, junto con las características temporales, los factores desencadenantes, las características migratorias o de alivio y los antecedentes de traumatismos físicos o psicológicos. En los síndromes de dolor regional (cap. 26), la distribución del dolor es la pista clave para el diagnóstico. El dolor difuso sin signos de patología subyacente asociado a un grado excesivo de fatiga, dificultad de afrontamiento y descripciones intrincadamente detalladas del dolor con analogías extravagantes hace sospechar fibromialgia (cap. 253).

La mayoría de los síndromes de dolor son síndromes de dolor nociceptivo regional. Por ejemplo, un síndrome de dolor regional relacionado con un problema estructural mecánico de cuello y hombro hará que el paciente tenga dolor no solo en el cuello y el hombro implicado, sino también en el trapecio, la parte superior del pecho, la axila, y la parte superior y/o inferior del brazo y la mano. Una gran proporción de los pacientes que presentan dolor musculoesquelético tendrán dolor regional relacionado con desequilibrios musculares o factores posturales con o sin una artritis degenerativa. El dolor regional puede estar asociado a una combinación de espasmo muscular, atrofia y pinzamiento secundario de los tendones. El dolor en la zona distal de una extremidad después de un traumatismo o una intervención quirúrgica asociada a una extremidad fría y brillante es indicativo de un síndrome de dolor regional complejo.

DIAGNÓSTICO

Una anamnesis exhaustiva es clave en la evaluación de un paciente con una enfermedad reumática. Además de tener en cuenta la edad y el sexo, una anamnesis personal del paciente, con estado civil, profesión y factores psicosociales, ayuda a determinar el diagnóstico, el pronóstico y las opciones terapéuticas. Los indicios específicos pueden ser útiles para establecer el diagnóstico de una de las enfermedades reumáticas (tabla 236-3).

La clave del diagnóstico es valorar los signos y los síntomas clínicos. La mayoría de las enfermedades reumáticas producen síntomas que afectan, o parecen afectar, a

las articulaciones. El dolor puede limitarse a una articulación específica o a un grupo de articulaciones o estructuras periarticulares. Pedir al paciente que determine el tipo de síntomas –dolor, inflamación o rigidez asociados a las articulaciones– es clave para delimitar el diagnóstico diferencial de una enfermedad reumática. Los síntomas articulares deben evaluarse para detectar características inflamatorias, como rigidez prolongada o dolor en reposo, o características mecánicas o no inflamatorias, como inestabilidad o fallo, bloqueo o aumento de los síntomas con el uso. Los tipos de afectación articular (v. fig. 236-1) –principalmente articulaciones pequeñas de las manos, las muñecas y los pies; articulaciones grandes de los codos, las rodillas, los tobillos o de las «raíces» (hombros o caderas), o afectación vertebral– señalarán un diagnóstico específico. Además, las preguntas sobre enfermedades recientes, viajes, exposición a posibles microorganismos infecciosos y presencia o ausencia de manifestaciones sistémicas, como fiebre, fatiga o pérdida de peso, aportan información importante. La apreciación de los signos y síntomas que indican manifestaciones extraarticulares, en particular las manifestaciones cutáneas, pulmonares, renales, neurológicas o vasculares, guiará el diagnóstico diferencial, y las investigaciones ulteriores ayudarán a determinar el diagnóstico definitivo, así como el pronóstico y la intensidad requerida del tratamiento.

La presencia de una enfermedad reumática se asocia a veces a manifestaciones de enfermedades concurrentes no relacionadas con el tejido conectivo. Por ejemplo, el infarto de miocardio es más frecuente en muchos pacientes con enfermedades reumáticas. La inmovilidad o ciertos factores relacionados con el tratamiento que producen obesidad pueden aumentar el riesgo de diabetes y de artropatía degenerativa en los miembros inferiores.

Historial médico

Edad y sexo

Las enfermedades reumáticas que suelen manifestarse en la infancia incluyen trastornos de base genética, como la hemofilia asociada a la artritis y una serie de afecciones autoinflamatorias. La artritis idiopática juvenil es una forma de artritis que se manifiesta antes de los 16 años. Las enfermedades reumáticas autoinmunitarias y las enfermedades reumáticas inflamatorias (p. ej., las espondiloartritis, la artritis reumatoide[9] y el lupus eritematoso sistémico) pueden comenzar en la adolescencia o en la edad adulta temprana, mientras que las afecciones degenerativas, como la artrosis, rara vez comienzan a manifestarse hasta una edad más avanzada. El inicio de la artritis reumatoide es más frecuente al final de la mediana edad, pero puede hacerlo casi en cualquier etapa de la vida. Los ancianos son más propensos a la polimialgia reumática, pero debe considerarse en todas las edades. Las enfermedades autoinmunitarias son más frecuentes en las mujeres, mientras que las espondiloartritis tienen una frecuencia parecida en las mujeres y los hombres. La artritis gotosa es más frecuente en los hombres y casi nunca afecta a las mujeres premenopáusicas.

Ocupación y ocio

Las actividades laborales y recreativas pueden producir sobrecarga física y psicológica. Deben conocerse las exigencias de la profesión de un paciente, sobre todo cuando actividades repetitivas pueden contribuir a la aparición de artropatía degenerativa o de síndromes dolorosos regionales. Del mismo modo, los traumatismos y las acciones repetitivas de los deportes, incluidas las lesiones previas, pueden contribuir significativamente a la enfermedad articular degenerativa.

Antecedentes familiares

Es importante realizar una anamnesis familiar, porque las enfermedades autoinmunitarias, las espondiloartritis y la gota tienen una incidencia familiar alta. Es frecuente ver familias con formas diferentes de autoinmunidad entre sus miembros. Además, la artrosis generalizada que afecta a las manos y otras articulaciones es frecuente en algunas familias.

Medicación concomitante

Es esencial realizar un cuidadoso historial de medicación, ya que los medicamentos concomitantes pueden contribuir a la génesis de una enfermedad reumática. Por ejemplo, los diuréticos pueden causar hiperuricemia y aumentar el riesgo de artritis gotosa. La minociclina, la hidralacina y, raramente, la isoniacida pueden asociarse a presentaciones similares al lupus. Las fluoroquinolonas se han asociado a entesopatías.

Hábitos y circunstancias sociales

El tabaquismo se ha asociado cada vez más con la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico. Las malas circunstancias socioeconómicas y el estrés psicosocial o físico pueden contribuir a la gravedad de los síntomas o al acceso a la atención sanitaria y deben tenerse en cuenta a la hora de planificar las estrategias de gestión.

Inicio y evolución de los síntomas

El conocimiento del tipo de inicio, localización y evolución de los síntomas es esencial para hacer un diagnóstico preciso de una enfermedad reumática. Los síntomas que se desarrollan a lo largo de horas o días suelen sugerir un proceso inflamatorio, infeccioso o traumático. Cuando los síntomas persisten durante más de 6 semanas, el inicio se considera subagudo y la enfermedad crónica. Al principio de algunas enfermedades reumáticas, los síntomas pueden ser intermitentes o palindrómicos antes de hacerse constantes. En los pacientes que presentan una aparición repentina de dolor e inflama-

TABLA 236-3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y CLAVES PARA FACILITAR EL DIAGNÓSTICO PARA CADA GRUPO DE ENFERMEDAD REUMÁTICA

ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DE LAS ARTICULACIONES, LOS HUESOS Y LOS TEJIDOS BLANDOS	ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS SISTÉMICAS	ESPONDILOARTRITIS SERONEGATIVAS	ENFERMEDADES REUMÁTICAS VASCULARES	ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS	TRASTORNOS DOLOROSOS
Investigar si persisten los síntomas de dolor > 6 semanas o fracasan las medidas conservadoras (fisioterapia, AINE) Si tiene riesgo de pérdida ósea y fractura por fragilidad, considere la osteoporosis	A menudo se manifiesta con dolor articular inflamatorio y/o hinchazón, síntomas constitucionales, manifestaciones cutáneas y afectación multiorgánica Determine ANA, RF, VSG y CRP	Considere si están presentes estas características: psoriasis, dolor de espalda inflamatorio, características no articulares asociadas conocidas (p. ej., uveítis, enfermedad inflamatoria intestinal, uretritis, entesitis y dactilitis)	Considere si están presentes: tejido infartado, erupciones vasculíticas, hemorragia pulmonar, síndromes renales agudos o subagudos	Todas pueden producir fiebre Genéticamente determinadas. Mediadas por citocinas, por ejemplo, interleucina 1 o TNF-α En adultos, considere enfermedades por cristales	Considere si el dolor es superior a los hallazgos, si hay antecedentes de traumatismo resuelto o esfuerzo repetitivo, síntomas de dolor referido, dolor difuso, si los niveles de dolor son elevados
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS INICIALES PARA CONFIRMAR LA SOSPECHA DE ENFERMEDAD REUMÁTICA EN CADA GRUPO					
Imagen de la región específica asociada al dolor persistente (considere la posibilidad de obtener imágenes adicionales en las áreas a las que puede estar refiriéndose el dolor) Si preocupa la osteoporosis, realice una DMO e investigue usando pruebas de laboratorio que incluyan calcio, 25(OH)D y/o PTH para comenzar la evaluación de las enfermedades metabólicas óseas	Las pruebas deben dirigirse específicamente a las enfermedades sospechosas Las pruebas específicas deben incluir la CK si hay debilidad o mialgias; anti-CCP (ACPA) y RF si hay sinovitis; ANA en la detección de la enfermedad reumática y ADNds, C3, C4, ENA si se presentan síntomas de LES o síndrome seco	Imágenes de articulaciones sacroilíacas (radiográficas si hay síntomas prolongados, RM si el inicio es más reciente) HLA-B27 con dolor de espalda inflamatorio o dolor sacroilíaco, sospecha clínica alta de dolor de espalda inflamatorio, pero pruebas de imagen normales	Las pruebas de laboratorio deben incluir ANCA Anti-PR3 Anti-MPO Reactantes de fase aguda (VSG, CRP) Muestras de tejido de órganos afectados para facilitar la clasificación anatomopatológica	Si hay sospecha de cristales, aspiración de líquido sinovial o tofo y análisis mediante microscopia de luz polarizada	Suele ser un diagnóstico de exclusión, basado en la exploración física En el síndrome de dolor regional complejo, tendinitis o entesitis, los hallazgos físicos específicos y las pruebas de imagen pueden facilitar el diagnóstico

ACPA, anticuerpos antipéptido citrulinado; ADNds, anti-ADN doble cadena; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; ANA, anticuerpos antinucleares; ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; anti-CCP, péptido citrulinado cíclico; anti-MPO, antimieloperoxidasa; anti-PR3, antiproteinasa 3; CK, creatinina fosfocinasa; CRP, proteína C reactiva; DMO, densitometría mineral ósea; ENA, anticuerpos frente a antígenos nucleares extraíbles (p. ej., Ro, La, Sm, RNP, Scl70, Jo-1); LES, lupus eritematoso sistémico; MPO, mieloperoxidasa; 25(OH)D, calcitriol; PTH, hormona paratiroidea; RF, factor reumatoide; RM, resonancia magnética; TNF-α, factor de necrosis tumoral α; VSG, velocidad de sedimentación globular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ción articular, que afecta sobre todo a una o varias articulaciones, debe considerarse una etiología infecciosa o cristalina.

Dolor y rigidez

La valoración del dolor debe incluir una descripción de su inicio, constancia/cronicidad, intensidad, cualidad, factores desencadenantes o que lo mejoran, y localización e irradiación del mismo. La rigidez, que a menudo se describe como tensión o vinculada a dificultad de movimiento o de función, debe determinarse según la localización (p. ej., en una articulación concreta o más difusa), la evolución temporal y la duración (p. ej., después de un período de reposo). La rigidez que desaparece en 10-15 min es más característica de artrosis. En la enfermedad inflamatoria, la rigidez suele ser prolongada, con frecuencia más de 1 h, o incluso todo el día.

Síntomas articulares específicos

La distribución de la afectación articular es clave para hacer el diagnóstico de una enfermedad reumática (v. fig. 236-1). La monoartritis describe síntomas en una sola articulación, la oligoartritis (o pauciartritis) se manifiesta con síntomas en dos, tres o cuatro articulaciones, y la poliartritis indica afectación de cinco articulaciones como mínimo. La artritis periférica afecta a una extremidad, mientras que la afectación vertebral se denomina enfermedad axial. La artropatía periférica simétrica se asocia con más frecuencia a enfermedades reumáticas autoinmunitarias, mientras que la artritis asimétrica se correlaciona con espondiloartritis o artrosis. Del mismo modo, la afectación predominante de las articulaciones pequeñas es más típica en la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico, mientras que la afectación de las articulaciones grandes es clásica de las espondiloartritis. Además, la presencia de entesitis asociada y de síntomas axiales indica espondiloartritis. Los síntomas articulares o vertebrales asociados a causas inflamatorias se caracterizan a menudo por predominio de los síntomas por la mañana, asociados a rigidez durante más de 60 min, empeoramiento en reposo y mejoría a lo largo del día y con la actividad. Los síntomas articulares o vertebrales asociados a artropatía degenerativa empeoran habitualmente con la actividad, son más intensos al final del día y se asocian a rigidez, y por lo general desaparecen con rapidez en 15-30 min. El dolor articular se localiza habitualmente en las articulaciones (algunas excepciones son el dolor de hombro que se localiza en el deltoides y el dolor de cadera que se localiza en la ingle). El dolor articular por causas degenerativas o inflamatorias varía en intensidad. La mayoría de los pacientes describirán el dolor articular como una molestia y rara vez calificarán el dolor por encima de 8/10 en una escala de gravedad ascendente, a menos que experimenten una sinovitis aguda. El dolor relacionado con los síndromes de dolor miofascial localizado, incluidas las tendinopatías y entesopatías, puede describirse como artritis, pero se extiende desde las articulaciones y empeora con movimientos específicos. En las personas que sufren síndromes de dolor generalizado centralizado, el dolor suele calificarse muy alto (10/10), y a menudo las descripciones del dolor incluyen calificativos para impresionar la gravedad del dolor: «como si me hubiera pasado un camión por encima», está poco localizado y se presenta de forma difusa (afectando a regiones de la parte superior e inferior del cuerpo).

Efecto sobre las actividades

Es importante preguntar a los pacientes cómo ha afectado su enfermedad a sus actividades e incluso a su salud mental. Las enfermedades reumáticas provocan incapacidad laboral, pérdida de empleo, alteración de las relaciones sociales e inestabilidad financiera. Una participación social reducida sin un sistema de apoyo personal fuerte se asocia con un empeoramiento de la salud mental (aislamiento, depresión, ansiedad), un peor pronóstico e incluso una mortalidad precoz. La función debe valorarse en términos de capacidad del paciente para hacer actividades cotidianas, trabajo y participación. Existen cuestionarios funcionales homologados para identificar limitaciones funcionales.

Exploración física

Para identificar y clasificar una enfermedad reumática es necesaria una exploración completa por un médico. La exploración debe incluir una valoración de los síntomas constitucionales, como la temperatura, el índice de masa corporal, el afecto, las conductas dolorosas, la marcha y la postura, además de una exploración específica de los órganos del cuero cabelludo, la piel, los ojos, el sistema linfático, el sistema cardiovascular, los pulmones, el abdomen, las articulaciones, la columna vertebral y los músculos esqueléticos. Una exploración articular sistemática es clave para la exploración de una enfermedad reumática y debe abarcar todas las regiones, con comparación entre el lado derecho y el izquierdo. Hay que registrar el tipo de afectación articular, incluida la simetría, y la afectación axial o periférica. El uso de un dibujo articular (homúnculo) ayuda a sistematizar la afectación articular. La exploración articular debe incluir la confirmación de la presencia o ausencia de dolor en la palpación, atrofia periarticular, eritema, inflamación, disminución de la amplitud de movimiento (ADM), zonas de traumatismo o de intervención quirúrgica previa, y deformidad articular para permitir la comparación a lo largo del tiempo y entre diferentes médicos. Un enfoque sistemático de cuatro pasos para la exploración articular debe incluir: 1) inspección (en busca de asimetría, eritema, hinchazón y deformidad); 2) palpación (en busca de sensibilidad, en concreto de la línea articular, calor, engrosamiento y derrame sinovial, hipertrofia ósea y crepitación); 3) ADM (tanto activo como pasivo para cada articulación), y 4) pruebas especiales específicas para cada articulación o región. Una exploración completa debe valorar también manifestaciones extraarticulares relevantes.

La exploración física permite distinguir entre la artralgia (queja de dolor y sensibilidad articular sin calor ni hinchazón) y la artritis, en la que el dolor y la sensibilidad se asocian a signos de hinchazón y calor articular (sinovitis), deformidad o limitación del movimiento. El hallazgo de enrojecimiento (eritema) puede indicar una inflamación más aguda y/o grave. El eritema es más frecuente en el caso de infección o de artritis por cristales (autoinflamatoria). El aumento de temperatura articular indica también inflamación subyacente. La inflamación articular, un signo definitivo de inflamación articular o artritis, puede indicar la presencia de derrame articular (exceso de líquido sinovial) o un engrosamiento sinovial que indica un proceso inflamatorio activo que implica una mayor vascularización, reclutamiento celular, trasudado y edema en la sinovial (sinovitis). Todas las enfermedades reumáticas, excepto los síndromes de dolor mediados neurológicamente, pueden cursar con sinovitis.

El engrosamiento óseo palpable alrededor de una articulación, en particular de las falanges distales o proximales o de las primeras articulaciones metacarpianas, se debe a la reacción y proliferación ósea o a los osteófitos, característicos de la artrosis. Los examinadores deben palpar en busca de crepitación, que se siente como una sensación de rechinamiento bajo la mano del examinador durante el movimiento activo o pasivo de la articulación. La crepitación fina o aterciopelada puede indicar una sinovitis proliferativa crónica, mientras que la crepitación gruesa puede indicar ya sea un endurecimiento de la superficie del cartílago o una pérdida completa del cartílago hialino con hueso moviéndose sobre hueso. En algunas enfermedades, como la artritis reumatoide, la artritis psoriásica o la artropatía de Jaccoud (una forma de artropatía deformante relacionada con el lupus eritematoso sistémico), la deformidad se produce como resultado de una subluxación o contractura articular relacionada con las fuerzas de la naturaleza sobre cápsulas articulares debilitadas, laxas y distendidas, y ligamentos y tendones laxos como consecuencia de una inflamación crónica por sinovitis. La atrofia muscular puede producirse alrededor de las articulaciones artrósicas y contribuir a la percepción de debilidad o inestabilidad.

Exploración de la amplitud de movimiento

Debe evaluarse la amplitud de movimiento tanto activa como pasiva para apreciar la función articular. Por lo general, la amplitud de movimiento activa se evalúa primero pidiendo a los pacientes que demuestren el movimiento completo de una articulación; la amplitud de movimiento activa requiere una fuerza, una inervación, una función muscular y tendinosa, y una movilidad articular intactas. La amplitud de movimiento pasivo se evalúa determinando la movilidad articular o, en algunos casos, el pinzamiento de ligamentos o tendones. En primer lugar, la evaluación de la amplitud de movimiento activo permite al examinador apreciar las posibles zonas de dolor y dónde examinar con detenimiento. Si la movilidad es totalmente pasiva, pueden considerarse otras causas para la pérdida de movilidad.

Establecimiento de un diagnóstico específico

Los hallazgos de una anamnesis y una exploración física minuciosas, junto con un conjunto adecuado de investigaciones, pueden servir para orientar el diagnóstico (fig. 236-2; v. tabla 236-3). La mayoría de las enfermedades reumáticas aparecen de manera espontánea y a menudo gradual o con inicio subagudo. No todas presentan las manifestaciones habituales al comienzo, y el diagnóstico puede retrasarse hasta que aparecen las manifestaciones más características. Además, las características pueden evolucionar secuencialmente con el tiempo, por lo que a menudo deben considerarse enfermedades reumáticas de más de una categoría en un paciente cuya enfermedad aún no se ha manifestado por completo. Cuando un diagnóstico específico es incierto, las características deben considerarse en el contexto de las clasificaciones generales, y pueden utilizarse entretanto términos como *poliartritis inflamatoria indiferenciada* o *espondiloartritis indiferenciada* para ayudar en el diagnóstico y el tratamiento. Cuando la enfermedad de un paciente aún no está diagnosticada, las investigaciones y el seguimiento a lo largo del tiempo pueden ayudar a identificar una enfermedad reumática a medida que evoluciona en el paciente. Las enfermedades reumáticas autoinmunitarias y vasculares se asocian a una elevada morbilidad y mortalidad cuando no se tratan, por lo que el diagnóstico a tiempo y el inicio de la terapia tienen un impacto significativo en el resultado de los pacientes.

La evaluación de los síndromes de dolor regional requiere una historia cuidadosa de las características del dolor, así como una historia clínica, una exploración física y la consideración de «señales de alarma» o factores que indiquen una patología más siniestra específica de un órgano relacionado desde el que pueda remitir el dolor. El dolor en el marco de un historial de neoplasia maligna debería indicar la posibilidad de metástasis. Una picadura de garrapata previa puede indicar una enfermedad de Lyme (cap. 296). Las distribuciones por dermatomas se observan en las hernias de disco o el herpes. La mayoría de los síndromes dolorosos precisan una evaluación médica completa antes de definir el diagnóstico definitivo.

Las enfermedades reumatológicas autoinmunitarias deben caracterizarse aún más mediante investigaciones adicionales (v. tabla 236-3), incluida la medición de los autoanticuerpos característicos en suero. Las especificidades definidas de los autoanticuerpos pueden discernir subtipos de enfermedades reumáticas (cap. 237, tabla 237-1).

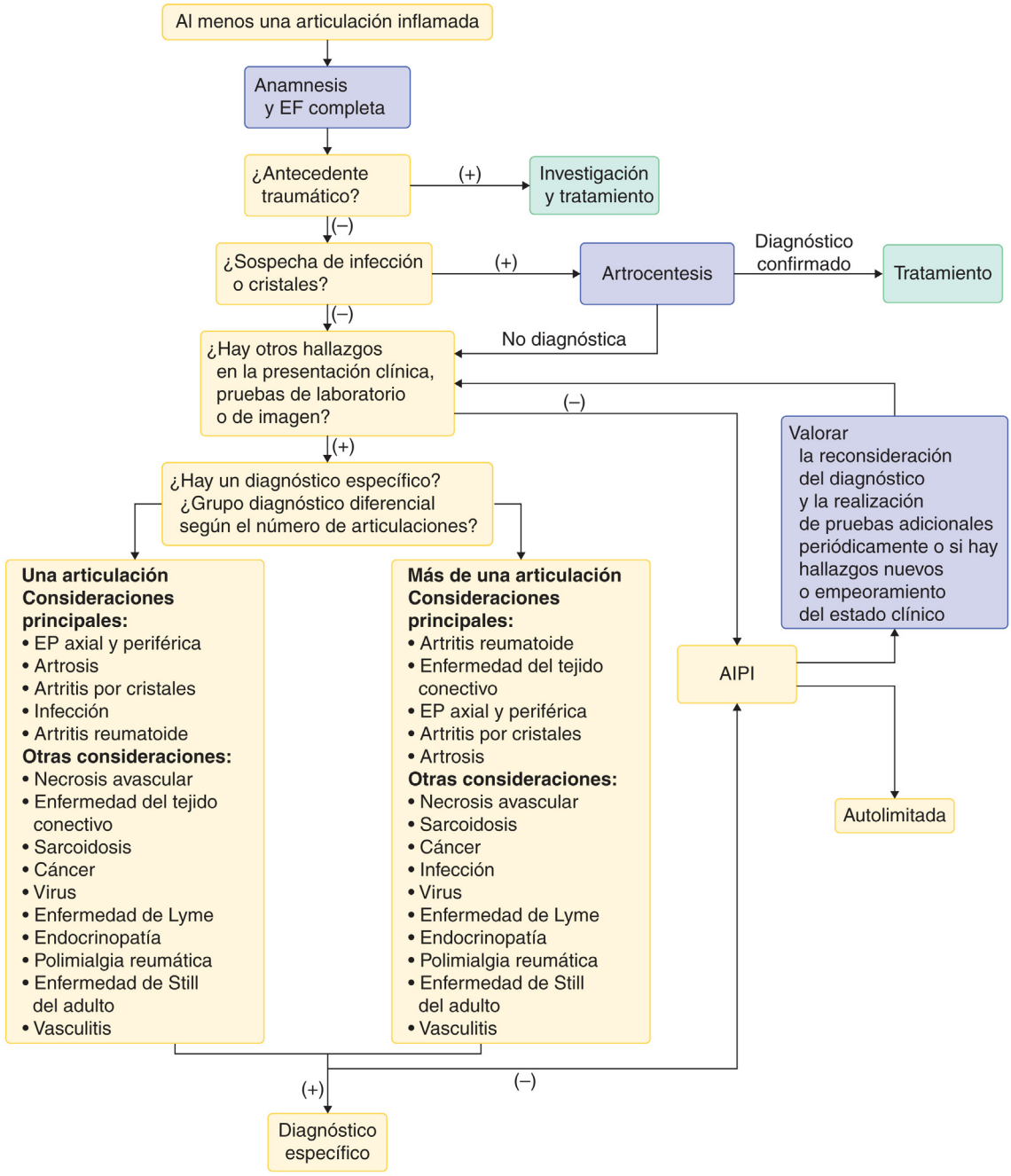

FIGURA 236-2. Algoritmo para la identificación de la artritis inflamatoria periférica indiferenciada. Pruebas diagnósticas mínimas recomendadas en todos los pacientes: factor reumatoide y/o anticuerpos antipéptido citrulinado, velocidad de sedimentación globular y/o proteína C reactiva, hemograma completo y radiografías de las articulaciones afectadas. AIPI, artritis inflamatoria periférica indiferenciada; EF, exploración física; EP, espondiloartritis. (Tomado de Hazlewood G, Aletaha D, Carmona L, et al. Algorithm for identification of undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: a multinational collaboration through the 3e initiative. *J Rheumatol Suppl.* 2011;87:54-58.)

El diagnóstico de la polimialgia reumática (cap. 250) es fundamentalmente clínico, pero incluye pruebas de laboratorio de reactantes de fase aguda. Entre los imitadores de la polimialgia reumática puede encontrarse la artritis reumatoide de inicio en la tercera edad, por lo que pueden estar indicadas las pruebas para excluir la artritis reumatoide (cap. 243). Al considerar la polimialgia reumática, la arteritis de células gigantes debe figurar en el diagnóstico diferencial, sobre todo cuando los reactantes de fase aguda son muy elevados, o los síntomas o manifestaciones musculoesqueléticas están ausentes. Es necesario un alto índice de sospecha de inflamación de la arteria temporal o de enfermedad de grandes vasos que afecte a la aorta para poder realizar el diagnóstico tisular en la arteritis de células gigantes antes de que progrese a ceguera, ictus o destrucción vascular grave con isquemia de órganos.

El diagnóstico de la enfermedad autoinmunitaria específica es más difícil cuando las características de presentación se solapan entre las enfermedades. Una o más de ciertas características, incluidas manifestaciones constitucionales, como la astenia, la fiebre, la pérdida de peso, las artralgias, la artritis y las mialgias, se ven con frecuencia en casi todas las enfermedades reumáticas. Los síntomas del síndrome seco, que son el prototipo del síndrome de Sjögren primario (cap. 247) y están asociados a los patrones de autoanticuerpos específicos del síndrome de Sjögren, pueden darse simultáneamente en el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide. Las vasculitis autoinmunitarias y el lupus eritematoso sistémico pueden compartir manifestaciones similares en los sistemas orgánicos, incluida la afectación de los pulmones, los riñones, la piel y el sistema nervioso. En algunos casos, la biopsia de tejido puede ayudar a dar una respuesta definitiva.

Consenso

Se han establecido criterios diagnósticos para la mayoría de las enfermedades reumatológicas (v. capítulos específicos), pero puede hacerse un diagnóstico sin cumplir todos los criterios de clasificación, porque algunas características de una enfermedad reumática son muy específicas y no se asocian a otras enfermedades. Utilizando este algoritmo, los patrones y los hallazgos clínicos (v. tabla 236-2), los médicos pueden afinar un diagnóstico diferencial y luego utilizar las investigaciones para confirmar el diagnóstico sospechado.

Pruebas de laboratorio y de imagen en las enfermedades reumáticas

La identificación de la presencia de características específicas de laboratorio o de imagen puede apoyar un diagnóstico y ayudar en la clasificación específica de una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. van der Kroef M, van den Hoogen LL, Mertens JS, et al. Cytometry by time of flight identifies distinct signatures in patients with systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus and Sjögrens syndrome. *Eur J Immunol*. 2020;50:119-29.
2. Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing immune-mediated inflammatory diseases through signature cytokine hubs. *N Engl J Med*. 2021;385:628-39.
3. Cunningham-Bussel A, Wang J, Prisco LC, et al. Predictors of rheumatic immune-related adverse events and *de novo* inflammatory arthritis after immune checkpoint inhibitor treatment for cancer. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:527-40.
4. Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18:591-602.
5. Tian J, Zhang D, Yao X, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:351-6.
6. Buckley CD, Ospelt C, Gay S, et al. Location, location, location: how the tissue microenvironment affects inflammation in RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17:195-212.
7. De Zorzi E, Spagnolo P, Cocconcelli E, et al. Thoracic involvement in systemic autoimmune rheumatic diseases: pathogenesis and management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;63:472-89.
8. Lenti MV, Rossi CM, Melazzini F, et al. Seronegative autoimmune diseases: a challenging diagnosis. *Autoimmun Rev*. 2022;21:103143.
9. Cush JJ. Rheumatoid arthritis: early diagnosis and treatment. *Med Clin North Am*. 2021;105:355-65.
10. Pisetsky DS, Lipsky PE. New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:565-79.
11. Folci M, Ramponi G, Solitano V, et al. Serum ANCA as disease biomarkers: clinical implications beyond vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;63:107-23.
12. Guchelaar NAD, Waling MM, Adhin AA, et al. The value of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) testing for the diagnosis of ANCA-associated vasculitis, a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2021;20:102716.
13. Broderick L, Hoffman HM. IL-1 and autoinflammatory disease: biology, pathogenesis and therapeutic targeting. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18:448-63.
14. Cramarossa G, Liu HY, Turk MA, et al. Guidelines on prescribing and monitoring antimalarials in rheumatic diseases: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39:407-12.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

enfermedad reumática. Por ejemplo, un nivel elevado de ácido úrico en suero se asocia a la gota, aunque los niveles pueden bajar durante los ataques agudos. Una prueba positiva de anticuerpos antinucleares (cap. 237) es inespecífica,[10] pero la prueba de ANCA o la obtención de imágenes del árbol vascular de una zona implicada pueden ser claves para establecer un diagnóstico en pacientes con vasculitis.[11,12] Del mismo modo, son fundamentales las imágenes radiográficas de las articulaciones sacroilíacas de los pacientes con espondiloartritis seronegativas cuando los síntomas son sostenidos o la RM si la enfermedad es de aparición más reciente. Las radiografías y las RM (cap. 238) de zonas articulares específicas no solo ayudan a establecer el diagnóstico, sino también a estadificar la enfermedad. En el caso de la artritis reumatoide, es crucial determinar el factor reumatoide y los ACPA. Para otras enfermedades reumáticas sistémicas seropositivas, los autoanticuerpos específicos de la enfermedad pueden ser muy informativos. Sin embargo, algunas enfermedades autoinmunitarias son seronegativas,[13] y puede ser arriesgado diagnosticar una enfermedad reumática basándose en un único hallazgo de laboratorio, ya que normalmente siempre se requiere una constelación de hallazgos.

TRATAMIENTO

Los enfoques terapéuticos de cada enfermedad reumática difieren (caps. 240 a 254). Los abordajes terapéuticos de las enfermedades reumáticas degenerativas se centran en el control de los síntomas dolorosos con antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos. Las medidas físicas, el fortalecimiento y el fomento de la actividad son una parte fundamental del control de la artritis degenerativa; a veces, las infiltraciones de glucocorticoides u otros fármacos pueden controlar los síntomas. Cuando los abordajes conservadores fallan, está justificada la cirugía ortopédica.

En comparación, el abordaje de las enfermedades reumáticas sistémicas e inflamatorias suele requerir terapias más intensas o inmunomoduladoras. Los glucocorticoides son un componente importante de los regímenes de tratamiento, sobre todo cuando los órganos están en peligro, cuando otros agentes tardan en ser plenamente eficaces y en situaciones en las que no se dispone de opciones terapéuticas alternativas. Sin embargo, los glucocorticoides conllevan sus propios riesgos y deben utilizarse con discreción. Cuando se utilicen glucocorticoides, deben reducirse lo antes posible y volver a utilizarse solo en las exacerbaciones de la enfermedad. Dependiendo de la enfermedad, los tratamientos ahorradores de glucocorticoides suelen iniciarse pronto, y su potencia adaptarse a la gravedad y el riesgo de la propia enfermedad, teniendo en cuenta las demás afecciones acompañantes de los pacientes y otros medicamentos que se estén utilizando. Por ejemplo, los pacientes con lupus eritematoso sistémico (cap. 245) que solo presentan una erupción o sinovitis pueden requerir un agente relativamente débil, como la hidroxicloroquina,[14] mientras que los pacientes con enfermedad renal pueden necesitar micofenolato mofetilo, ciclofosfamida u otras terapias inmunomoduladoras parenterales para tratar eficazmente esa manifestación de la enfermedad. Del mismo modo, en la artritis reumatoide (cap. 243), los pacientes que presentan niveles elevados de ACPA, una elevada inflamación articular y erosiones en las radiografías de manos y pies son candidatos a dosis rápidamente crecientes de metotrexato con o sin otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y al uso precoz de fármacos sintéticos biológicos o dirigidos (cap. 29).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

237

PRUEBAS DE LABORATORIO EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

KEVIN D. DEANE Y DAVID S. PISETSKY

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Las enfermedades reumáticas son un grupo diverso de afecciones que afectan al sistema musculoesquelético, así como a otros órganos, donde provocan inflamación, daños y deterioro funcional. Estas afecciones van desde el dolor articular leve hasta manifestaciones graves potencialmente mortales, como la vasculitis sistémica y la insuficiencia renal rápidamente progresiva.

Los primeros pasos en el proceso de diagnóstico incluyen una anamnesis detallada, una exploración física (especialmente centrada en las articulaciones) y pruebas de laboratorio básicas para determinar los hallazgos sugestivos de inflamación, así como el grado de afectación de los sistemas orgánicos (p. ej., los riñones). Estas pruebas básicas pueden ir seguidas de la evaluación de biomarcadores indicativos de enfermedades específicas. Además de su valor para establecer un diagnóstico, las pruebas de laboratorio pueden ayudar a evaluar la actividad o la gravedad de una enfermedad reumática, su pronóstico y los efectos de la terapia, incluida la toxicidad de los fármacos.

MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN

Para muchos pacientes, el objetivo inicial de las pruebas de laboratorio es determinar la presencia de inflamación (cap. 36). La respuesta inmediata a los estímulos inflamatorios se denomina *reactantes de fase aguda* e incluye un grupo de proteínas producidas sobre todo por el hígado en respuesta a citocinas como la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y la IL-1.

Aunque las citocinas y las quimiocinas pueden medirse en algunos ensayos comerciales,[1] las medidas clínicas más comunes de la respuesta de fase aguda son el nivel de proteína C reactiva (CRP) y la velocidad de sedimentación globular (VSG). Los niveles de CRP proporcionan una medida inespecífica, pero útil, de la inflamación de cualquier causa, por lo que deben interpretarse con cuidado en la evaluación de las enfermedades reumáticas, especialmente cuando se utilizan ensayos de alta sensibilidad que pueden medir concentraciones muy bajas de CRP. Dado que los niveles de CRP pueden subir y bajar rápidamente, con una semivida de 5 a 7 h, el nivel de esta proteína puede proporcionar una medida útil de la actividad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento.

La VSG es una medida indirecta de los reactantes de fase aguda como el fibrinógeno, cuya producción aumenta en los estados inflamatorios. La VSG se ha determinado tradicionalmente mediante enfoques manuales como el método Westergren, que mide la velocidad de caída de los eritrocitos en sangre anticoagulada en un tubo capilar a lo largo de 60 min; en este ensayo, el aumento de los niveles de proteínas en el plasma provoca una caída más rápida de los eritrocitos. Los métodos automatizados para calcular la VSG presentan una buena correlación con el método de Westergren.[2] La VSG es inespecífica y también depende de la edad y el sexo de la persona. Además, una CRP baja, pero una VSG alta, pueden indicar una paraproteinemia. Dado que los niveles de VSG pueden cambiar más lentamente que los de CRP, las determinaciones de CRP pueden ser superiores para evaluar los efectos del tratamiento en algunos contextos.

Otras moléculas, como la proteína amiloide sérica, el fibrinógeno y el complemento, también aumentan notablemente durante la respuesta de fase aguda. Los pacientes con inflamación presentan con frecuencia una leucocitosis o una trombocitosis, reflejo muy probable de la acción de las citocinas y otros mediadores como los glucocorticoides. Con la inflamación crónica, también pueden darse niveles bajos de albúmina y anemia de enfermedad crónica. En el lupus eritematoso sistémico, la linfopenia, la trombocitopenia y los valores bajos de CRP suelen caracterizar la enfermedad activa, y la discordancia entre los hallazgos clínicos y de laboratorio es una pista para el diagnóstico.

EVALUACIÓN DE LABORATORIO DE LA ARTRITIS Y ENFERMEDADES RELACIONADAS

Una de las presentaciones más comunes de las enfermedades reumáticas es el dolor en y alrededor de las articulaciones, denominado colectivamente artralgia o artritis. Sin embargo, el alcance de la inflamación varía notablemente, ya que algunas formas, como la artrosis (cap. 241), solo muestran indicios limitados de inflamación a nivel local o sistémico.

Si se sospecha una artritis inflamatoria, las pruebas complementarias dependerán del tipo y la distribución de la afectación articular. Si la artritis solo está presente en una o dos articulaciones, suele estar indicada la aspiración articular para evaluar si hay infección o enfermedad inducida por cristales, especialmente en caso de enfermedad aguda con evidencia de inflamación grave, como fiebre o hinchazón y enrojecimiento articular. La medición del nivel sérico de ácido úrico no suele ser útil para diagnosticar la gota aguda. Los hemocultivos pueden proporcionar información importante para evaluar la presencia de infección articular si no se puede realizar una aspiración articular.

Si se sospecha una artritis inflamatoria poliarticular, las pruebas de laboratorio suelen conducir a un diagnóstico correcto. Dado que la artritis reumatoide es la forma más común de poliartritis inflamatoria en adultos, suelen indicarse pruebas de autoanticuerpos para detectarla (p. ej., factor reumatoide y anticuerpos contra antígenos de proteínas citrulinadas).

FACTOR REUMATOIDE

El factor reumatoide comprende una familia de anticuerpos específicos que se unen a la molécula de inmunoglobulina G (IgG) y reaccionan con determinantes antigénicos que muy probablemente tienen un origen conformacional en la porción Fc.[3] Los factores reumatoides IgM son los más abundantes de estos anticuerpos. Los factores reumatoides aparecen aproximadamente en el 60-80% de los pacientes con artritis reumatoide (cap. 243) y representan un criterio para la clasificación o el diagnóstico

de esta enfermedad. Además, los niveles elevados de factores reumatoides se asocian a menudo con la presencia de erosión articular, deformidad de las articulaciones y un peor pronóstico.

Los factores reumatoides también pueden aparecer en individuos con una amplia gama de enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias e infecciosas (p. ej., endocarditis bacteriana [cap. 61]), así como en individuos normales, especialmente a medida que envejecen. La frecuente aparición de factores reumatoides en muchas afecciones refleja probablemente su papel funcional en las respuestas inmunitarias innatas y su capacidad para promover la unión de la IgG al antígeno mediante la reticulación Fc. En consecuencia, el hallazgo de un factor reumatoide por sí solo puede ser insuficiente para establecer el diagnóstico de artritis reumatoide.

ANTICUERPOS ANTIPROTEÍNAS CITRULINADAS

Los anticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA) son biomarcadores importantes para la clasificación y el diagnóstico de la artritis reumatoide (cap. 243). La citrulina es una modificación postranslacional del aminoácido arginina debida a una desimidación. Esta reacción química está catalizada por la enzima peptidilarginina deiminasa y puede producirse en el marco de una inflamación. La citrulinación puede afectar a muchas proteínas diferentes, creando así sitios antigénicos en proteínas que incluyen la vimentina, la enolasa y la filagrina.

Aunque la mayoría de los ensayos ACPA detectan anticuerpos IgG, algunos ensayos también detectan IgA. Los resultados pueden variar entre los ensayos disponibles en el mercado, por lo que es importante conocer las características de rendimiento del ensayo utilizado.

Los ACPA están muy asociados a la artritis reumatoide y representan un criterio en la clasificación de los pacientes con esta enfermedad.[4] Dependiendo del ensayo, estos anticuerpos aparecen en el 60-70% de los pacientes con artritis reumatoide y de forma infrecuente en pacientes con otras formas de artritis inflamatoria. Si se está considerando la posibilidad de una artritis reumatoide, las pruebas tanto del factor reumatoide como del ACPA aumentan la sensibilidad para el diagnóstico de la artritis reumatoide, al tiempo que proporcionan una buena especificidad.

Las pruebas de anticuerpos contra las proteínas carbamiladas también pueden proporcionar información serológica útil. Al igual que la citrulinación, la carbamilación es una modificación postraduccional de las proteínas.[5] Los pacientes con artritis reumatoide pueden no tener ni factores reumatoides ni ACPA, lo que denota su afección como artritis reumatoide seronegativa, a diferencia de la artritis reumatoide seropositiva, en la que ambos están presentes. La seronegatividad suele impulsar la búsqueda de otro diagnóstico que puede producir signos y síntomas similares a los de la artritis reumatoide.

Los ACPA pueden manifestarse antes de la aparición de otros signos y síntomas de la artritis reumatoide. En pacientes que presentan artralgias sin evidencia de sinovitis mediante examen, la presencia de ACPA puede predecir el desarrollo de artritis. En el futuro, las pruebas de ACPA también podrían ayudar a identificar a los individuos de riesgo con probabilidades de desarrollar artritis reumatoide.[6] De hecho, se han diseñado varios ensayos clínicos controlados y aleatorizados para prevenir la futura artritis reumatoide en individuos ACPA-positivos, pero aún no se ha identificado una terapia preventiva eficaz.[A1-A3]

PRUEBAS DE LABORATORIO PARA OTRAS CAUSAS DE ARTRITIS INFLAMATORIA

Aunque la artritis reumatoide es una forma común de artritis inflamatoria, otras afecciones, como el síndrome de Sjögren (cap. 247), el lupus eritematoso sistémico (cap. 245) y la vasculitis (cap. 249), pueden producir hallazgos articulares similares y se asocian a perfiles de autoanticuerpos diferentes. Otras formas de artritis inflamatoria son las espondiloartritis (cap. 244), como las que se observan en la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante y la artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal. En el caso de las espondiloartritis, las pruebas genéticas del alelo B27 del antígeno leucocítico humano (HLA) forman parte de los criterios de clasificación y pueden formar parte de una evaluación diagnóstica, aunque la frecuencia del HLA-B27 varía notablemente en función del grupo racial y étnico. Las pruebas genéticas pueden ser útiles para evaluar enfermedades inflamatorias sistémicas, como la fiebre mediterránea familiar (cap. 240) que puede presentarse con artritis.[7]

Dependiendo de los hallazgos clínicos y de las pruebas de laboratorio iniciales, otros estudios pueden ayudar a investigar posibilidades diagnósticas menos comunes. Por ejemplo, el nivel de ferritina sérica puede estar notablemente elevado en la enfermedad de Still de inicio en la edad adulta, que puede presentarse con artritis. La evaluación de laboratorio de la artritis inflamatoria también puede incluir pruebas serológicas para detectar infecciones como la enfermedad de Lyme (cap. 296), la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (cap. 355), la hepatitis (caps. 134 y 135) u otras infecciones virales, como el parvovirus (cap. 342). Dado que la hepatitis C puede causar una artritis inflamatoria asociada a un factor reumatoide elevado, a menudo se recomiendan pruebas para detectar esta infección viral. Las personas mayores pueden referir dolor, rigidez y artralgias como manifestaciones de polimialgia reumática (cap. 250), una afección inflamatoria seronegativa cuyo hallazgo de laboratorio más notable es una VSG y/o CRP elevadas.

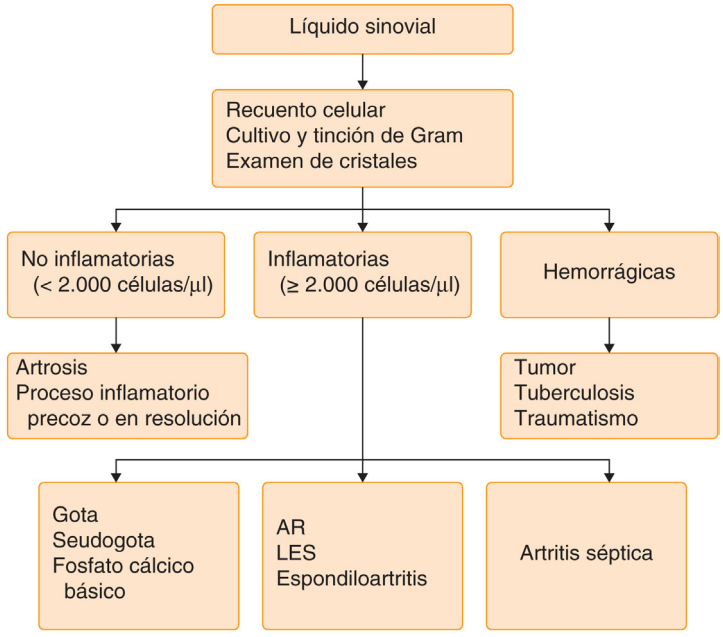

FIGURA 237-1. Algoritmo para el análisis del líquido articular. Se enumeran ejemplos de artritis inflamatoria, aunque muchas afecciones pueden provocar estos resultados. AR, artritis reumatoide; LES, lupus eritematoso sistémico.

ANÁLISIS DEL LÍQUIDO ARTICULAR

En la evaluación de la artritis inflamatoria, el análisis del líquido articular (fig. 237-1) es esencial en el contexto de una monoartritis aguda para investigar la posibilidad de infección (cap. 251). Además, en el caso de las formas crónicas de artritis, debe analizarse el líquido articular si existe incertidumbre sobre el diagnóstico o la afectación de una articulación es desproporcionada con respecto a las demás. Las medidas más informativas son el recuento celular y diferencial, los cristales, y las tinciones y cultivos para evaluar la infección.

En función de los recuentos celulares, el líquido articular puede clasificarse en cuatro tipos principales: no inflamatorio, inflamatorio, séptico y hemorrágico. Un líquido no inflamatorio tiene menos de 2.000 células/µl con un predominio mononuclear. Un líquido inflamatorio tiene más de 2.000 células/µl, y se utilizan con frecuencia 50.000 células/µl como límite superior para este tipo de líquido. En un líquido inflamatorio predominan las células polimorfonucleares. Un líquido séptico es un líquido inflamatorio en el que el cultivo o la tinción en busca de microorganismos demuestra infección. La sospecha de infección es especialmente alta en líquidos con recuentos celulares superiores a los 50.000/µl. Sin embargo, enfermedades como la artritis reumatoide y la artritis inducida por cristales pueden producir recuentos celulares de esta magnitud, y un líquido infectado puede tener recuentos por debajo de este nivel. Los líquidos hemorrágicos tienen un predominio de eritrocitos que puede acercarse al de la sangre.

La evaluación de los cristales se realiza normalmente mediante microscopia de luz polarizada. Con esta técnica, los cristales de urato monosódico en la gota aparecen en forma de aguja y su birrefringencia es negativa. Por el contrario, los cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en la seudogota son de forma romboidal y su birrefringencia es débilmente positiva. Sin embargo, algunos cristales, como el fosfato cálcico básico, que puede causar tendinitis y artritis inflamatoria, pueden requerir una microscopia electrónica para su detección. La infección puede coexistir con la enfermedad inducida por cristales, lo que exige un estudio microbiológico incluso cuando se encuentren cristales. Los líquidos hemorrágicos pueden ser el resultado de una infección, aunque su presencia también puede indicar malignidad o traumatismo. En caso de fractura intraarticular, pueden encontrarse lípidos en el líquido sinovial como resultado de la liberación de grasas de la médula ósea.

EVALUACIÓN DE LABORATORIO DE LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS SISTÉMICAS

Además de la artritis, algunas enfermedades reumáticas pueden causar, solas o en conjunto, manifestaciones extraarticulares de la piel, el riñón, el pulmón, el corazón, los músculos esqueléticos, y los sistemas hematológico y neurológico, que ponen en peligro los órganos y la vida, como problemas predominantes. Algunos ejemplos son la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren, las miopatías inflamatorias idiopáticas (p. ej., la polimiositis, la dermatomiositis) y la esclerosis sistémica, así como algunas formas de vasculitis, como la polimialgia reumática/arteritis de células gigantes, la polivasculitis microscópica y la polivasculitis granulomatosa. Algunas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

enfermedades reumáticas también se denominan enfermedades del tejido conectivo debido a su patrón de afectación tisular.

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES

La expresión de anticuerpos contra componentes del núcleo celular (anticuerpos antinucleares o ANA) es característica de las enfermedades del tejido conectivo y es esencialmente invariable en pacientes con lupus eritematoso sistémico (cap. 245).[8] La positividad de los ANA también se observa en una elevada proporción de pacientes que padecen otras enfermedades reumáticas, como el síndrome de Sjögren y la esclerosis sistémica (cap. 246). Estos anticuerpos se dirigen contra macromoléculas nucleares, como el ADN, el ARN y proteínas, así como complejos de proteínas con el ácido nucleico. Los ANA pueden estar relacionados con una enfermedad o ser específicos de una enfermedad, dependiendo de su patrón de expresión entre diversas afecciones.

Los resultados de las pruebas de ANA se comunican en función del patrón de fluorescencia, así como del título final de los sueros en el que puede observarse la fluorescencia. El patrón de unión difiere en función de la localización de la diana macromolecular, aunque los patrones predominantes incluyen el homogéneo, el perinuclear, el nucleolar y el moteado. Para algunos sueros puede observarse más de un patrón de unión en diferentes diluciones.

Dependiendo del laboratorio y de sus prácticas, si un ANA es positivo mediante un ensayo de inmunofluorescencia, los resultados pueden confirmarse y ampliarse mediante ensayos posteriores para identificar anticuerpos contra antígenos nucleares específicos (p. ej., Ro/SSA, La/SSB). El ensayo de inmunofluorescencia permite la detección de anticuerpos dirigidos a antígenos tanto en el citoplasma como en el núcleo. Al igual que los anticuerpos contra antígenos nucleares, los anticuerpos contra antígenos citoplásmicos son biomarcadores importantes. En el lupus eritematoso sistémico, los anticuerpos pueden unirse a antígenos en ambas localizaciones, y los anticuerpos contra las proteínas ribosómicas P en el citoplasma son un marcador específico del lupus eritematoso sistémico, aunque no constituyen un criterio de clasificación. En el caso de varias enfermedades, como la esclerosis sistémica y la enfermedad muscular inflamatoria, los antígenos diana se localizan en el citoplasma.

Dado que ahora se conocen las dianas moleculares de muchos ANA frente a antígenos del núcleo o el citoplasma, el análisis de anticuerpos individuales mediante un inmunoensayo enzimático (ELISA) o enfoques basados en multiplex permite la identificación directa de autoanticuerpos frente a paneles de antígenos del núcleo o el citoplasma. Sin embargo, este enfoque puede no detectar ciertos ANA si los antígenos no están incluidos en el panel. Como resultado, los ensayos multiplex son operativamente más sencillos que las pruebas convencionales de ANA mediante tinción inmunofluorescente, pero el ensayo de inmunofluorescencia sigue siendo una prueba de laboratorio importante y puede utilizarse de forma complementaria con un ensayo multiplex (fig. 237-2).

Una limitación importante de los ensayos de ANA, y especialmente de las pruebas de ANA mediante ensayo de inmunofluorescencia, es la frecuencia de reactividad positiva en sueros de individuos por lo demás sanos o que carecen de pruebas claras de una enfermedad del tejido conectivo. Dependiendo de la metodología, así como del nivel de corte o título utilizado para determinar la positividad, los sueros hasta de un 20% de individuos por lo demás sanos expresan reactividad en la prueba de ANA por ensayo de inmunofluorescencia. Esta reactividad, que se da más comúnmente en mujeres que en hombres, puede reflejar una predisposición a la autoinmunidad en ausencia de otras alteraciones inmunopatológicas. Esta frecuencia de positividad de los ANA en la población también parece estar aumentando. Dado que las pruebas de ANA suelen realizarse para evaluar dolencias inespecíficas, como artralgias, fatiga y fiebre, una prueba positiva debe interpretarse con precaución y no utilizarse como prueba de una enfermedad del tejido conectivo en ausencia de otros hallazgos clínicos o de laboratorio. En el caso de la positividad de los ANA, la presencia de anticuerpos que producen un patrón moteado denso y fino puede indicar que la positividad de los ANA no está asociada a una enfermedad autoinmunitaria. Estos anticuerpos se unen a una proteína denominada factor de crecimiento derivado del epitelio del cristalino y se denominan anticuerpos anti-DFS70.[9]

Anticuerpos frente al ADN

Entre los ANA asociados a enfermedades reumáticas, los anticuerpos contra el ADN (anti-ADN) son un marcador altamente específico del lupus eritematoso sistémico y representan un criterio en la clasificación de los pacientes con esta afección. Los anticuerpos anti-ADN también proporcionan una medida de la actividad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento (cap. 245).[10] Estos anticuerpos se unen a sitios tanto del ADN monocatenario (ss) como del ADN bicatenario (ds); sin embargo, los anticuerpos anti-ADNds son más específicos para el lupus eritematoso sistémico y, por lo tanto, se miden de forma rutinaria. Aunque estos anticuerpos pueden unirse al ADN libre, el ADN de la célula está unido a histonas para formar una estructura llamada *nucleosoma,* donde el ADN rodea a un centro de histona. Por lo tanto, los anti-ADN pueden considerarse un subconjunto de anticuerpos contra los nucleosomas o la cromatina, y probablemente los nucleosomas son el antígeno impulsor de esta respuesta.

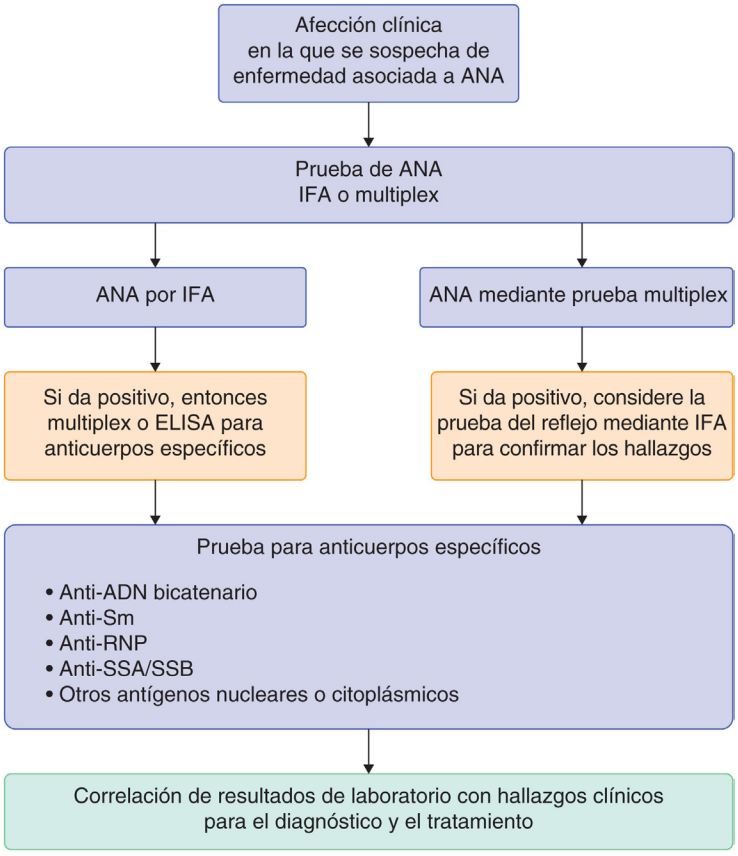

FIGURA 237-2. Enfoque para las pruebas de anticuerpos antinucleares (ANA). El enfoque de las pruebas de ANA puede depender de las prácticas del laboratorio local. Las pruebas de ANA mediante ensayo de inmunofluorescencia o multiplex pueden ser falsamente negativas debido a cuestiones metodológicas, niveles de corte y/o los antígenos incluidos en el ensayo. Si el resultado es negativo, puede estar indicada la realización de pruebas utilizando otra plataforma o formato de ensayo en función del escenario clínico. Otras enfermedades autoinmunitarias, incluidas las miopatías inflamatorias idiopáticas, la esclerosis sistémica y la hepatitis autoinmunitaria, pueden dar positivo en los ANA; para estas afecciones, la evaluación posterior puede incluir pruebas adicionales (p. ej., paneles de miositis). ANA, anticuerpo antinuclear; anti-Sm, anticuerpo anti-Smith; ELISA, inmunoensayo enzimático; IFA, ensayos de inmunofluorescencia; RNP, ribonucleoproteína; SSA/SSB, anti-Sjögren de tipo A y B.

La asociación de anticuerpos anti-ADN con la actividad de la enfermedad parece más fuerte con la glomerulonefritis, muy probablemente debido al papel de los complejos inmunitarios ADN-anti-ADN en la enfermedad renal lúpica (cap. 245). La asociación de anticuerpos anti-ADN a otras manifestaciones de la enfermedad es menos cierta, lo que limita el uso de este marcador como una medida de la actividad general de la enfermedad. La presencia de anti-ADN también puede ser importante para evaluar la probabilidad de respuesta a terapias como el belimumab, que está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad activa positiva a autoanticuerpos, como demuestra la presencia de anticuerpos anti-ADN o un ANA positivo.

Los ensayos de anticuerpos anti-ADN varían con respecto al espectro de anticuerpos anti-ADN detectados, y los resultados entre ensayos pueden no estar correlacionados. No obstante, dentro de cada análisis, el rango dinámico de la prueba es amplio. Con el tratamiento y la inactividad de la enfermedad, los anticuerpos anti-ADN pueden desaparecer prácticamente; con la reactivación, las concentraciones pueden aumentar de forma espectacular. En el lupus eritematoso sistémico, esta propiedad distingue a los anticuerpos anti-ADN de otros ANA, cuyos niveles tienden a ser más constantes a lo largo del tiempo.

Otros anticuerpos antinucleares

Una serie de autoanticuerpos están asociados a un espectro de enfermedades reumáticas (tabla 237-1). Los anticuerpos anti-Sm y anti-RNP son anticuerpos relacionados que suelen aparecer juntos en el suero de pacientes con lupus eritematoso sistémico, un fenómeno denominado *vinculación.* Estos anticuerpos se unen a proteínas en partículas subcelulares llamadas *snRNP* (ribonucleoproteínas nucleares pequeñas), que están compuestas de un grupo de proteínas y de ARN rico en uridina. Los anticuerpos anti-Sm y anti-RNP difieren en su especificidad y en su capacidad para provocar la inmunoprecipitación de las moléculas de ARN ligadas. Los anticuerpos anti-Sm son

TABLA 237-1 AUTOANTICUERPOS MÁS IMPORTANTES EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

ENFERMEDAD REUMÁTICA	AUTOANTICUERPOS*
Artritis reumatoide (cap. 243)	*ACPA (incluidos los anti-CCP) y factor reumatoide;* los ANA pueden ser positivos
LES (cap. 245)	*ANA, anti-ADNds, anti-Sm,* antihistona, anti-Ro (SSA), anti-La (SSB), antirribosoma P y anti-RNP. *Anticuerpos antifosfolipídicos*
LES inducido por fármacos (cap. 245)	ANA y antihistona; además, puede haber anti-ADNds, anti-Ro (SSA) en algunos síndromes autoinmunitarios inducidos por fármacos†
Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos (cap. 160)	*Anticuerpo anticardiolipina (IgG, IgM e IgA), anticuerpo anti-β_2-glucoproteína I (IgG, IgM e IgA)*‡
Síndrome de Sjögren (cap. 247)	ANA, *anti-Ro (SSA), anti-La (SSB)* y factor reumatoide
Miopatías inflamatorias idiopáticas (polimiositis, dermatomiositis; cap. 248)	Los autoanticuerpos específicos de la miositis incluyen *anti-Jo-1,* anti-SRP, anti-Mi-2, anti-MDA5, anti-TIF1γ y α y anti-HMGCR. Los anticuerpos asociados a la miositis incluyen anti-Ro (SSA), anti-La (SSB) y anti-RNP
Vasculitis asociada a ANCA (cap. 249)	*ANCA por inmunofluorescencia; PR3-ANCA, MPO-ANCA*
Enfermedad mixta del tejido conectivo (cap. 246)	ANA y *anti-RNP*
Esclerosis sistémica (cap. 246)	ANA, *anticentrómero, anti-Scl-70* y *anti-ARN polimerasa III*

*Los autoanticuerpos en cursiva indican que estos autoanticuerpos están incluidos en los criterios de diagnóstico y/o clasificación establecidos.

†Estas pruebas también pueden ser anormales en el lupus eritematoso sistémico idiopático. Además, en algunos síndromes autoinmunitarios inducidos por fármacos puede haber una positividad de autoanticuerpos más amplia (p. ej., positividad de ANA y ANCA en los síndromes autoinmunitarios relacionados con fármacos antitiroideos).

‡Las pruebas funcionales incluyen el tiempo de tromboplastina parcial activada y el tiempo de veneno de víbora de Russell diluido.

ACPA, anticuerpos antiproteínas citrulinadas; ANA, anticuerpo antinuclear; ANCA, anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos; anti-ADNds, anti-ADNds bicatenario; anti-CCP, anticuerpo péptido citrulinado cíclico; anti-Sm, anticuerpo anti-Smith; HMGCR, 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa; Jo-1, histidil-ARNt sintasa; LES, lupus eritematoso sistémico; MDA5, gen 5 asociado a la diferenciación del melanoma; MPO, mieloperoxidasa; PR3, proteinasa 3; RNP, ribonucleoproteína; Scl-70, topoisomerasa I; SRP, partícula de reconocimiento de señales; SSA/B, antígeno A o B asociado a Sjögren; TIF, factor intermediario transcripcional.

altamente específicos del LES y representan un marcador serológico para la clasificación de la enfermedad.

En cambio, los anticuerpos anti-RNP se consideran autoanticuerpos relacionados con la enfermedad, porque pueden aparecer en el suero de pacientes con otras enfermedades clínicas.[11] En ausencia de anti-Sm, los anticuerpos anti-RNP pueden caracterizar a los pacientes con síndromes de solapamiento, incluida una entidad específica denominada enfermedad mixta del tejido conectivo (cap. 246). Los anticuerpos contra Sm y RNP también se denominan anticuerpos contra proteínas de unión al ARN (RBP). Junto con otros anti-RBP, los anti-Sm y los anti-RNP están presentes en un material conocido como antígeno nuclear extraíble (ENA). El ENA es un extracto salino de tejido y contiene antígenos como Sm, RNP, Ro, La y Jo-1. Algunos laboratorios ofrecen una prueba denominada panel de ENA que permite ensayar este grupo de anticuerpos mediante varios formatos.

Los anticuerpos contra el ADN, así como las proteínas de unión al ARN, como la Sm y la RNP, pueden contribuir a la desregulación inmunitaria general en pacientes con enfermedades autoinmunitarias debido a su formación de complejos inmunitarios que contienen ADN o ARN. Estos complejos pueden estimular la producción del interferón de tipo 1 al activar los detectores de ácido nucleico TLR y no TLR, así como otros receptores celulares (p. ej., receptores del Fc). Dado que los inmunoensayos del interferón son limitados, la presencia del interferón se demuestra más claramente en un patrón de expresión de transcripción genética conocido como la firma del interferón en las células de la sangre periférica. Aunque todavía no se utilizan mucho clínicamente, los ensayos transcriptómicos se realizan habitualmente en estudios sobre los mecanismos de la enfermedad y de las respuestas al tratamiento.[12]

Los anticuerpos anti-Ro y anti-La (o anti-SS-A y anti-SS-B), otro grupo de ANA ligados, se dirigen contra los complejos proteína-ARN que participan en el metabolismo celular del ARN.[13] Existen dos formas de Ro. Ro60 es un complejo de proteína-ARN, mientras que Ro52 es una proteína conocida como TRIM22. Los anti-Ro y anti-La se expresan más ampliamente en pacientes con enfermedades del tejido conectivo y aparecen en los sueros de pacientes con lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y síndrome de Sjögren. La evaluación de estos anticuerpos es importante por su asociación al síndrome del lupus neonatal, que se debe al paso transplacentario de anticuerpos y causa un bloqueo cardíaco congénito, así como un exantema en el recién nacido.

Aunque Sm/RNP y Ro/La son complejos de proteínas y ARN, estos anticuerpos están expresados en distintos subgrupos de pacientes, lo que indica mecanismos de inducción y asociaciones clínicas diferentes. En el lupus eritematoso sistémico, los anti-RBP se expresan independientemente de los anti-ADN.

Los ANA se dirigen a antígenos ubicuos, pero, sin embargo, pueden asociarse a manifestaciones clínicas específicas. Estas asociaciones incluyen los anticuerpos antirribosómicos P con la afectación del sistema nervioso central en el lupus eritematoso sistémico. Además, los anticuerpos asociados a manifestaciones de esclerosis sistémica incluyen la anti-ADN topoisomerasa 1 (anti-Scl-70) con enfermedad difusa; anticuerpos contra centrómeros con esclerosis sistémica limitada (calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia), y anticuerpos contra la histidil-ARN de transferencia sintetasa (anti-Jo-1) con enfermedad pulmonar intersticial (cap. 246).[14] Además, en la esclerosis sistémica, la anti-ARN polimerasa III puede asociarse a un mayor riesgo de malignidad subyacente.[15]

En las miopatías inflamatorias idiopáticas (cap. 248), la presencia de ciertos autoanticuerpos puede estar asociada a patrones particulares de la enfermedad.[16] Como grupo, los anticuerpos contra las ARNt sintetasas se asocian a hallazgos clínicos característicos que se han denominado síndrome antisintetasa. Los anticuerpos contra el gen 5 asociado a la diferenciación del melanoma (MDA5) se asocian a un curso más grave de la miositis con enfermedad pulmonar intersticial, mientras que los anticuerpos contra la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa y la partícula de reconocimiento de señales (SRP) se asocian a la miositis necrosante. Además, los anticuerpos contra el factor intermediario transcripcional 1 γ (TIF1γ) se asocian a pápulas hiperqueratósicas en la piel, así como a un mayor riesgo de malignidad subyacente.

Anticuerpos frente a fosfolípidos

Definidos originalmente por sus efectos en las pruebas de coagulación *in vitro,* los anticuerpos contra los fosfolípidos se asocian a la trombosis *in vivo* y se han denominado *anticoagulantes lúpicos.*[17] Los pacientes con estos anticuerpos presentan un cuadro clínico denominado síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, caracterizado por trombosis arterial o venosa, trombocitopenia y abortos espontáneos en el primer trimestre (cap. 67). Este síndrome puede presentarse por sí mismo o en el contexto del lupus eritematoso sistémico. Aunque los coágulos venosos y arteriales son un sello distintivo del síndrome antifosfolipídico, la ateroesclerosis acelerada, la enfermedad valvular y la hemorragia alveolar también están asociadas a esta afección.

La evaluación de laboratorio del síndrome antifosfolipídico implica ensayos específicos de anticuerpos contra los fosfolípidos y ciertas proteínas, así como ensayos funcionales de la coagulación. Debido a que la expresión de estos anticuerpos puede variar con el paso del tiempo, hay que realizar las pruebas en más de una ocasión al menos separadas 6 semanas. Es más, puede que los resultados de los análisis inmunoquímicos y funcionales no sean congruentes, relacionado probablemente con la heterogeneidad de los anticuerpos.[18]

La serología de los anticuerpos contra los fosfolípidos es complicada, porque está relacionada con la naturaleza de las dianas antigénicas, así como con la heterogeneidad entre los pacientes. Estos antígenos comprenden fosfolípidos como la cardiolipina. Sin embargo, esta puede unirse a la β_2-glucoproteína 1, que también es un destinatario de los anticuerpos en esta enfermedad. La evaluación serológica comprende análisis con un complejo de cardiolipina y β_2-glucoproteína 1, así como β_2-glucoproteína 1 en formato ELISA utilizando reactivos para medir IgG, IgA e IgM, aunque la asociación de anticuerpos y trombosis es más sólida con anticuerpos IgG. Al interpretar estos análisis, es importante conocer los valores de corte utilizados para definir la positividad.

Los análisis funcionales de los anticoagulantes lúpicos son pruebas dirigidas a la inhibición de la coagulación en el laboratorio (p. ej., tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de veneno de víbora de Russell diluido), que reconocen las discordancias entre la trombosis *in vivo* y la anticoagulación en el laboratorio. Los ensayos funcionales para detectar anticoagulantes lúpicos implican un paso de mezcla en el que el plasma del paciente se mezcla con plasma normal para determinar la presencia de un inhibidor (es decir, un anticuerpo) frente a un estado de deficiencia. Es importante destacar que puede ser necesario modificar el uso y las interpretaciones de estos ensayos en individuos que estén tomando anticoagulantes.

Complemento

La evaluación del sistema del complemento puede proporcionar información valiosa sobre la actividad de enfermedades en las que el depósito de complejos inmunitarios puede favorecer la inflamación y la lesión tisular (cap. 37).[19] En el contexto del lupus eritematoso sistémico, ciertas formas de vasculitis, la glomerulonefritis y el síndrome urémico hemolítico atípico, el complemento se activa por complejos inmunitarios. La activación del sistema del complemento puede medirse en términos del nivel total del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

complemento, los niveles de C3 y C4, y los niveles de fragmentos del complemento unidos a los eritrocitos.

Los niveles bajos de proteínas del complemento pueden reflejar su consumo, pero también pueden estar causados por deficiencias hereditarias del complemento o por variaciones en el número de copias. La deficiencia genética de C1q, por ejemplo, está muy asociada al lupus eritematoso sistémico. Además, las proteínas del sistema del complemento también son reactantes de fase aguda y pueden aumentar con la inflamación. Con la llegada de terapias dirigidas al complemento para enfermedades (p. ej., el síndrome urémico hemolítico atípico), así como de ensayos comerciales que pueden utilizar patrones de productos de activación del complemento para identificar enfermedades específicas, las pruebas del complemento pueden llegar a ser más habituales en la atención clínica.

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) son autoanticuerpos que reaccionan a antígenos del neutrófilo y aparecen de forma prominente en pacientes con ciertas formas de vasculitis necrosante y/o glomerulonefritis rápidamente progresiva (cap. 107). Como reflejo de la serología, las afecciones se han denominado vasculitis asociada a ANCA (cap. 249).

Se distinguen dos formas principales de ANCA en función de los antígenos diana y del patrón de inmunofluorescencia de los neutrófilos fijados: PR3-ANCA (C-ANCA), que reaccionan con la proteinasa 3 (PR3), y MPO-ANCA (P-ANCA), que reaccionan con la mieloperoxidasa (MPO). Mediante inmunofluorescencia, los PR3-ANCA tiñen el citoplasma; la tinción de los MPO-ANCA se localiza en la zona perinuclear. Los ANCA pueden producirse en afecciones distintas de la vasculitis, incluido un síndrome inmunitario derivado del fármaco levamisol, que se utiliza como adulterante en la cocaína. Además, los ANCA pueden estar presentes en afecciones como la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127), la enfermedad hepática autoinmunitaria (cap. 135) y el lupus eritematoso sistémico (cap. 245); sin embargo, los antígenos específicos a los que se dirigen los ANCA en estas enfermedades no están bien caracterizados.

En la evaluación de la enfermedad inflamatoria grave multisistémica que a menudo afecta a los sistemas renal y pulmonar, las pruebas de ANCA son importantes para evaluar las posibilidades de diagnóstico.[20] Los ANCA se presentan asociados a diversas manifestaciones clínicas en pacientes con vasculitis asociada a ANCA y ayudan a definir los patrones de histopatología, así como la afectación de los sistemas orgánicos. La PR3-ANCA aparece con frecuencia en pacientes con granulomatosis con polivasculitis (GPV), así como en la granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (EGPV, antes denominada enfermedad de Churg-Strauss). La MPO-ANCA marca el curso de la vasculitis causada por la polivasculitis microscópica. A pesar del solapamiento entre la serología y las características clínicas, la PR3-ANCA se da comúnmente en pacientes con enfermedad de las vías respiratorias superiores, mientras que la MPO-ANCA se da comúnmente en pacientes con enfermedad renal rápidamente progresiva (cap. 249).

Al igual que ocurre con las pruebas de ANA, las pruebas de ANCA pueden realizarse con un enfoque reflejo en el que primero se realizan las pruebas de inmunofluorescencia. Si se identifica un ANCA, se realizan pruebas adicionales (p. ej., ELISA) para determinar si hay anti-PR3 o anti-MPO. Un enfoque para optimizar la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de ANCA es realizar las pruebas de ANCA mediante IFA, así como ELISA para PR3-ANCA y MPO-ANCA. Esto permite identificar posibles reactividades no PR3/MPO asociadas a un ANCA.

En los pacientes con glomerulonefritis asociada a ANCA (caps. 107 y 249), el riñón carece de indicios de depósitos inmunitarios, como indica la ausencia de tinción para inmunoglobulinas o complemento. La enfermedad renal en este tipo se denomina *glomerulonefritis pauciinmunitaria*. Aunque las pruebas de ANCA son útiles para el diagnóstico inicial, su papel en la evaluación de la actividad de la enfermedad está menos claro. Ocasionalmente, en pacientes que se encuentran en estado crítico y no pueden tolerar una biopsia pulmonar o renal, la presencia de un ANCA puede proporcionar pruebas preliminares para el diagnóstico y permitir el inicio de una terapia inmunosupresora. La prueba de ANCA es útil también para evaluar la probabilidad de recidiva, porque los pacientes que expresan PR3-ANCA están expuestos a riesgo de enfermedad recurrente.

Las afecciones asociadas a ANCA pueden presentarse como un síndrome pulmonar-renal debido a la afectación prominente de estos órganos. El síndrome de Goodpasture es otro ejemplo de síndrome pulmonar-renal cuya presencia puede evaluarse mediante la detección de anticuerpos contra la membrana basal glomerular por un método inmunofluorescente utilizando cortes de tejido.

CRIOGLOBULINAS

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas séricas que precipitan con el frío y pueden producir la enfermedad a través de su depósito tisular.[21] Un hallazgo que sugiere crioglobulinemia es una elevación del factor reumatoide con un nivel concomitante bajo de C4 y normal de C3. La presencia de una crioglobulina se puede detectar permitiendo a la sangre, que se recoge caliente, permanecer a 2-4 °C durante 1 o más días. Tras la centrifugación, la cantidad de crioprecipitado se mide y expresa en forma de criocrito. Antes de la incubación propiamente dicha en frío, es importante que la sangre permanezca a una temperatura de 37 °C.

El análisis posterior del crioprecipitado por análisis inmunoquímico permite detectar sus componentes. Las crioglobulinas pueden clasificarse en tres tipos principales en función de su composición: 1) simples, o de tipo I, que suelen observarse en trastornos linfoproliferativos como el mieloma múltiple (cap. 173); 2) mixtas, de tipo II, que pueden observarse en trastornos linfoproliferativos, así como en enfermedades reumáticas y en infecciones como la hepatitis C (caps. 134 y 135), y 3) mixtas, de tipo III, que se asocian a enfermedades reumáticas, así como a infecciones, incluida la hepatitis C. La crioglobulina de tipo I consiste únicamente en una inmunoglobulina monoclonal que precipita con el frío. Una crioglobulina de tipo mixto contiene factores reumatoides unidos a IgG policlonales para formar un inmunocomplejo. En las crioglobulinas de tipo II, el factor reumatoide IgM es monoclonal, mientras que el factor reumatoide IgM es policlonal en el tipo III.

Los hallazgos clínicos asociados a la crioglobulinemia a menudo imitan los de las enfermedades reumáticas primarias; además, las enfermedades reumáticas, especialmente el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjögren, pueden provocar crioglobulinemia. Los individuos con crioglobulinas mixtas pueden presentar una amplia gama de signos y síntomas derivados de la vasculitis mediada por crioglobulinas, como púrpura (un signo de vasculitis leucocitoclástica), debilidad, artritis, neuropatía y nefropatía. Como en el caso de otras enfermedades del tejido conectivo y enfermedades inflamatorias sistémicas, la evaluación de los pacientes con crioglobulinemia mixta esencial exige prestar atención a la totalidad del paciente y al impacto de la enfermedad en múltiples órganos.

PRUEBAS DE LABORATORIO PARA CONTROLAR LA TERAPIA

Las pruebas de laboratorio están aumentando al utilizarse para guiar la terapia. Las pruebas estándar, como los recuentos sanguíneos completos y los paneles de función hepática, pueden controlar la toxicidad potencial de los medicamentos. Las pruebas también pueden evaluar la capacidad de un individuo para metabolizar un fármaco (p. ej., los niveles de tiopurina metiltransferasa para el uso de azatioprina) o predecir la toxicidad (p. ej., el gen HLA-B*58:01 se asocia a un mayor riesgo de reacciones adversas del alopurinol, y los polimorfismos del gen p-450 se asocian a la toxicidad de los agentes antiinflamatorios no esteroideos).[22] En la actualidad se dispone de los niveles farmacológicos de muchos agentes (p. ej., hidroxicloroquina y metotrexato), y algunos agentes biológicos cuentan con ensayos para detectar anticuerpos antifármaco que pueden ayudar a determinar si las respuestas inmunitarias a un fármaco están reduciendo su eficacia. Un área emergente es el uso de pruebas de laboratorio, que pueden incluir análisis de sangre o de tejidos, como la biopsia sinovial o renal, para identificar la terapia óptima para un paciente concreto.[23,24]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Krijbolder DI, Verstappen M, van Dijk BT, et al. Intervention with methotrexate in patients with arthralgia at risk of rheumatoid arthritis to reduce the development of persistent arthritis and its disease burden (TREAT EARLIER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2022;400:283-94.

A2. van Boheemen L, Turk S, Beers-Tas MV, et al. Atorvastatin is unlikely to prevent rheumatoid arthritis in high risk individuals: results from the prematurely stopped STAtins to Prevent Rheumatoid Arthritis (STAPRA) trial. *RMD Open*. 2021;7:e001591.

A3. Gerlag DM, Safy M, Maijer KI, et al. Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:179-85.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Ma MHY, Defranoux N, Li W, et al. A multi-biomarker disease activity score can predict sustained remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020;22:158.
2. Lapic I, Piva E, Spolaore F, et al. Automated measurement of the erythrocyte sedimentation rate: method validation and comparison. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57:1364-73.
3. Wu CY, Yang HY, Luo SF, et al. From rheumatoid factor to anti-citrullinated protein antibodies and anti-carbamylated protein antibodies for diagnosis and prognosis prediction in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2021;22:686.
4. Rönnelid J, Turesson C, Kastbom A. Autoantibodies in rheumatoid arthritis—laboratory and clinical perspectives. *Front Immunol*. 2021;12:685312.
5. van Delft MAM, Huizinga TWJ. An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020;110:102392.
6. Deane KD, Holers VM. Rheumatoid arthritis pathogenesis, prediction, and prevention: an emerging paradigm shift. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:181-93.
7. Kacar M, Pathak S, Savic S. Hereditary systemic autoinflammatory diseases and Schnitzler's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:vi31-43.
8. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;71:1400-12.
9. Peker BO, Sener AG, Tarhan EF, et al. Investigation of anti-DFS70 antibody in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. 2019;38:3627-33.
10. Pisetsky DS, Lipsky PE. New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:565-79.
11. Dima A, Jurcut C, Baicus C. The impact of anti-U1-RNP positivity: systemic lupus erythematosus versus mixed connective tissue disease. *Rheumatol Int*. 2018;38:1169-78.
12. Orange DE, Yao V, Sawicka K, et al. RNA Identification of PRIME cells predicting rheumatoid arthritis flares. *N Engl J Med*. 2020;383:218-28.
13. Emad Y, Ragab UY, Hammam N, et al. Autoantibodies to extractable nuclear antigens (ENAs) pattern in rheumatoid arthritis patients: relevance and clinical implications. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17:250-7.
14. Mahler M, Hudson M, Bentow C, et al. Autoantibodies to stratify systemic sclerosis patients into clinically actionable subsets. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102583.
15. Weeding E, Casciola-Rosen L, Shah AA. Cancer and scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 2020;46:551-64.
16. Biddle K, Taylor MD, Linstead SE, et al. The utility of myositis specific antibodies in clinical practice. *J Appl Lab Med*. 2022;7:1189-201.
17. Chighizola CB, Sciascia S, Andreoli L, et al. Beyond current concepts in anti-phospholipid syndrome: the 16th International Congress on Anti-phospholipid Antibodies (ICAPA) in Manchester. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102615.
18. Sayar Z, Moll R, Isenberg D, et al. Thrombotic antiphospholipid syndrome: a practical guide to diagnosis and management. *Thromb Res*. 2021;198:213-21.
19. Conigliaro P, Triggianese P, Ballanti E, et al. Complement, infection, and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31:532-41.
20. Guchelaar NAD, Waling MM, Adhin AA, et al. The value of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) testing for the diagnosis of ANCA-associated vasculitis, a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2021;20:102716.
21. Retamozo S, Quartuccio L, Ramos-Casals M. Cryoglobulinemia. *Med Clin (Barc)*. 2022;158:478-87.
22. Carr DF, Pirmohamed M. Biomarkers of adverse drug reactions. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018;243:291-9.
23. Rivellese F, Surace AEA, Goldmann K, et al. Rituximab versus tocilizumab in rheumatoid arthritis: synovial biopsy-based biomarker analysis of the phase 4 R4RA randomized trial. *Nat Med*. 2022;28:1256-68.
24. Meehan RT, Amigues IA, Knight V. Precision medicine for rheumatoid arthritis: the right drug for the right patient-companion diagnostics. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11:362.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

238 PRUEBAS DE IMAGEN EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

RONALD S. ADLER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Los trastornos reumáticos avanzados suelen estar bien caracterizados por las pruebas de imagen convencionales. Sin embargo, el descubrimiento de nuevas opciones terapéuticas para las artritis inflamatorias, los denominados fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), y de medidas condroprotectoras para la artrosis, hace necesario disponer de técnicas para diagnosticar estas enfermedades en una fase más temprana, describir el grado de inflamación y proporcionar un sistema de medición útil para valorar la respuesta terapéutica (caps. 28 y 29). En la actualidad es, pues, preciso valorar posibles anomalías articulares y en los tejidos blandos antes de que el daño tisular sea irreversible y cuando los hallazgos radiográficos aún no son anómalos. Por suerte, la necesidad de conseguir un diagnóstico más precoz ha discurrido en paralelo a los pertinentes avances en las pruebas de imagen. La ecografía y la resonancia magnética (RM) han sustituido en gran medida a la evaluación radiográfica tradicional en la evaluación por imagen de los pacientes con sospecha de enfermedades reumáticas y radiografías normales. Se ha aplicado el término *imagen molecular,* sobre todo en el caso de la RM y la tomografía por emisión de positrones (PET), ya que estas modalidades reflejan el ambiente tisular local o la actividad metabólica.[1]

EVALUACIÓN RADIOGRÁFICA

Las radiografías son imágenes de proyección. Para detectar una anomalía a veces es necesario visualizar una articulación u otra estructura con un ángulo específico. Por ejemplo, es posible que las erosiones tenues en la artritis reumatoide (cap. 243) solo se vean en imágenes tangenciales y no en imágenes *frontales.* La mayoría de las evaluaciones radiográficas emplean al menos dos proyecciones perpendiculares. A veces es preciso añadir una proyección oblicua u otra proyección especial para un problema clínico concreto.

La naturaleza y la distribución del pinzamiento del espacio articular, la presencia de osteopenia, la formación de hueso nuevo, la inflamación o calcificación de tejidos blandos, la condrocalcinosis, la presencia y el tipo de erosiones y la valoración de la desalineación articular permiten un diagnóstico específico (tabla 238-1) y ayudan a determinar la gravedad de la enfermedad (fig. 238-1). Por ejemplo, la presencia de erosión yuxtaarticular con extensión a una región vecina de inflamación de tejidos blandos ligeramente hiperdensos con mineralización ósea normal y conservación del espacio articular adyacente es diagnóstica de gota (cap. 252), en contraste con la artritis reumatoide. Las artritis seronegativas, como la psoriásica (cap. 244) y la reactiva (cap. 254), tienen imágenes características en las articulaciones pequeñas de las manos y los pies, con predilección por las articulaciones interfalángicas distales, asimetría y formación de hueso nuevo por aposición.

Las radiografías proporcionan también una vía directa para localizar la aguja en las intervenciones percutáneas, predominantemente inyecciones articulares, artrocentesis y algunas biopsias. Estas intervenciones se realizan por lo general guiadas por imagen en directo (radioscopia) utilizando descargas breves de intensidad baja de rayos X amplificadas mediante un intensificador de imagen. La punción de articulaciones con guía radioscópica permite asegurar la administración intraarticular de fármacos o realizar una artrocentesis diagnóstica. La localización intraarticular se verifica mediante inyección de un volumen pequeño de medio de contraste yodado. La artrografía con guía radioscópica puede utilizarse como técnica diagnóstica primaria, aunque su aplicación ha sido sustituida casi por completo por la inyección intraarticular de contraste seguida de tomografía computarizada (TC) o RM.

Según la localización de la anomalía, en algunas intervenciones es más apropiada la TC. Las desventajas principales de la radioscopia se asocian a uso de radiación ionizante y al escaso contraste de tejidos blandos. Este último es todavía más importante al colocar una aguja cerca de estructuras vasculonerviosas que pueden dañarse si la posición es inadecuada. La TC permite controlar mejor la posición de la aguja, a expensas de una exposición más alta a la radiación. La ecografía ha reemplazado a la radioscopia y a la TC como guía en numerosas intervenciones percutáneas. La RM es otra técnica para realizar diversas intervenciones sin necesidad de radiación ionizante. Estas opciones se exponen con más detalle a continuación.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La TC proporciona un mapa bidimensional de atenuación tisular obtenido con una o varias fuentes externas de rayos X situada en un pórtico rotatorio, cuya radiación es detectada por una serie de detectores situados frente a la fuente. La generación actual

TABLA 238-1 SIGNOS RADIOGRÁFICOS DIFERENCIALES DE VARIAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS FRECUENTES

ENFERMEDAD	LOCALIZACIONES FRECUENTES	DISTRIBUCIÓN	SIGNOS RADIOGRÁFICOS
Artritis reumatoide	Manos: MCF, IFP; intercarpianas, ARCD, apófisis estiloides radial; pies: quinta articulación MTF, columna cervical (atloaxoidea)	Bilateral, simétrica, poliarticular	Osteopenia yuxtaarticular, inflamación periarticular, subluxaciones (p. ej., cubital, palmar), pinzamiento uniforme del espacio articular, erosiones (zonas desnudas de cartílago articular)
Artrosis (primaria)	Manos (IFD), muñecas (articulación trapeciometacarpiana del pulgar, ETT), pies (primera MTF), caderas (superolateral), rodillas (interno), columna vertebral (discos, facetas, interapofisarias, uncovertebrales)	Simétrica, articulaciones de carga	Densidad normal o alta, pinzamiento desigual del espacio articular, esclerosis subcondral, quistes, formación ósea (osteófitos) Pinzamiento del espacio intervertebral, esclerosis de platillos vertebrales y formación ósea
Artritis psoriásica	Manos (IFD, penachos distales), pies (articulaciones IF), entesitis (calcáneo: plantar, posterior), columna vertebral, articulaciones SI	Asimétrica (un solo radio), poliarticular, segmentaria (intervertebral, apofisaria)	Densidad normal o alta, formación ósea perióstica, inflamación de tejidos blandos, anquilosis (articulaciones sacroilíacas), columna con hiperostosis gruesa (sindesmofitos no marginales), erosiones yuxtaarticulares y periarticulares
Espondilitis anquilosante	Columna vertebral, articulaciones sacroilíacas, articulaciones fibrosas (sínfisis púbica), entesis (de origen aductor), articulaciones rizomélicas (caderas, hombros)	Simétrica, continua (puede afectar a toda la columna vertebral, anquilosis vertebral)	Densidad normal o alta, erosiones (cuadratura vertebral, ángulo brillante) con formación ósea superpuesta (anquilosis SI, sindesmofitos finos [marginales])
Gota	Pies (primera MTF), otras articulaciones dañadas, codo, rodilla, retropié	Asimétrica, superficies extensoras (codo), articulaciones anómalas (p. ej., articulaciones artrósicas)	Espacio articular normal, densidad normal o alta; nódulos de tejidos blandos densos (tofos), erosiones paraarticulares y subcondrales con formación de hueso junto a los tofos (borde saliente)
Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado	Manos (segunda, tercera MCF), muñecas (radiocarpiana, FCT), rodillas (compartimento externo y femororrotuliano, meniscos)	Simétrica, articulaciones fibrocartilaginosas	Densidad normal o alta, formación de hueso hipertrófico, quistes subcondrales o periarticulares, condrocalcinosis (cartílago hialino, fibrocartílago), calcificación periarticular, peritendinosa, periligamentosa
Infección	Cualquier articulación, (bacterianas, TB)	Monoarticular (la mayoría), cualquier articulación	Bacteriana: osteopenia (días), espacio articular ensanchado (principio), pérdida de espacio articular (desarrollo rápido), inflamación de tejidos blandos, erosiones (ambos lados de la articulación), secuestros, periostitis TB: espacio articular y mineralización son a veces normales, erosiones yuxtaarticulares Pinzamiento del espacio intervertebral y erosión del platillo vertebral

ARCD, articulación radiocubital distal; ETT, escafotrapeciotrapezoide; FCT, fibrocartílago triangular; IF, interfalángica; IFD, interfalángica distal; IFP, interfalángica proximal; MCF, metacarpofalángica; MTF, metatarsofalángica; TB, tuberculosis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

RESUMEN

A lo largo de la historia, los procesos reumáticos se han caracterizado bien por medio de las pruebas de imagen tradicionales. La evaluación radiográfica ha sido suficiente tanto para caracterizar estos trastornos como para proporcionar un número relativamente pequeño de posibilidades de diagnóstico diferencial en relación con la enfermedad específica. El desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas para las artritis inflamatorias, los llamados medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad y las estrategias condroprotectoras en el caso de la artrosis exigen métodos para diagnosticar estas enfermedades en una etapa más temprana, caracterizar el grado de inflamación y proporcionar una medida útil para evaluar la respuesta terapéutica. Afortunadamente, el requisito de lograr un diagnóstico más temprano ha ido paralelo a los avances en el campo de las pruebas de imagen. La ecografía y la resonancia magnética han sustituido en buena medida a la evaluación radiográfica tradicional en gran parte del estudio diagnóstico por imágenes de los pacientes con presuntos trastornos reumatológicos. La evaluación radiográfica, la tomografía computarizada, la resonancia magnética, la ecografía y la medicina nuclear proporcionan, en conjunto, información importante para evaluar a los pacientes con estos procesos y se examinan brevemente.

PALABRAS CLAVE

pruebas de imagen
RM
ecografía
tomografía computarizada
medicina nuclear
artritis
gammagrafía

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

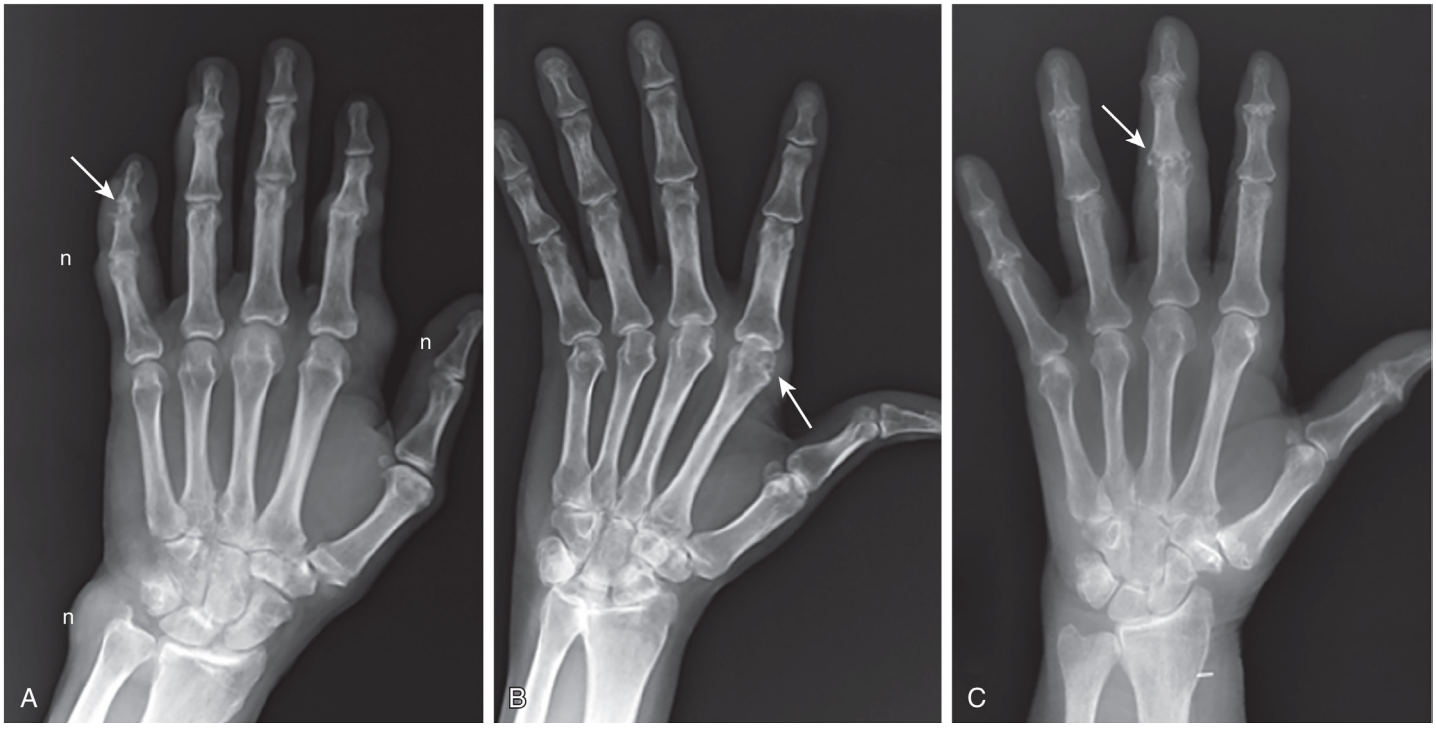

FIGURA 238-1. Tres manos con diagnósticos diferentes. A. Gota. La radiografía de la mano izquierda muestra varios nódulos de tejido blando denso (n) con numerosas erosiones pequeñas en la apófisis estiloides cubital, el hueso piramidal y el quinto dedo. Una erosión grande *(flecha)* en la quinta articulación interfalángica distal (IFD) presenta una formación ósea con extensión circunferencial alrededor del depósito tofáceo adyacente característica de un borde saliente. La mineralización ósea y los espacios articulares son normales. **B.** Artritis reumatoide (AR). Hay desviación cubital de la segunda a la quinta articulación metacarpofalángica (MCF) con pérdida uniforme del espacio articular de las articulaciones MCF y del carpo. Hay una leve desviación cubital del carpo. Las articulaciones IFD son normales. Se observa desmineralización periarticular con erosiones pequeñas en la región radial y volar de la segunda articulación MCF *(flecha)*. **C.** Artrosis. Se observa inflamación de los tejidos blandos en el tercer dedo con pinzamiento del espacio articular y formación de hueso en las articulaciones IFD, tercera y quinta articulación interfalángica proximal (IFP), articulación trapeciometacarpiana del pulgar y articulación escafotrapeciotrapezoide. Hay cambios quísticos subcondrales en la tercera articulación IFP de tipo erosivo *(flecha)*. La mineralización es normal, igual que los espacios articulares radiocarpiano y MCF.

de aparatos de TC utiliza numerosos detectores (16, 32, 64 y así sucesivamente), que permiten una adquisición rápida de la imagen que se representa en un solo plano en directo (TC-radioscopia) o en forma de cortes muy finos, contiguos o solapados en el plano axial. Las imágenes adquiridas se reconstruyen en varios planos con elementos de resolución (vóxeles) equivalentes (isotrópicos) o como reconstrucción tridimensional. Algunos aparatos utilizan dos fuentes de energía que aprovechan la ventaja de las diferencias en las características de atenuación de los distintos tejidos a distintas energías (fig. 238-2), lo que proporciona un diagnóstico definitivo con mayor sensibilidad para mostrar los depósitos tofáceos incluso en localizaciones anatómicas que no se aprecian con radiografías ni con ecografía.

La TC es la técnica más apropiada para evaluar el hueso esponjoso y el hueso cortical, y resulta excelente para valorar fracturas y erosiones, la presencia de formación de hueso nuevo (p. ej., callo de fractura) y la artritis degenerativa o inflamatoria.[2] También permite definir bien la mineralización de los tejidos blandos, aportando información importante sobre sus causas. Las articulaciones difíciles de visualizar con radiografías, como las articulaciones sacroilíacas, temporomandibulares, esternoclaviculares y las muñecas, se ven bien con TC (fig. 238-3).

La TC tiene por lo general poco contraste de tejidos blandos. No obstante, es muy útil en numerosas intervenciones guiadas, debido a su naturaleza tomográfica y a la adquisición rápida de la imagen. Es posible mejorar el contraste de tejidos blandos con medio de contraste yodado. Diversos tumores de tejidos blandos, la sinovitis inflamatoria y las infecciones presentan realce anómalo después de administrar contraste. La TC se utiliza asimismo para obtener imágenes angiográficas (ATC) si se combina con medio de contraste, con lo que proporciona un pormenorizado detalle de las enfermedades vasculares centrales y periféricas, como en los pacientes con sospecha de vasculitis. El medio de contraste se administra habitualmente por vía intravenosa y produce características de realce bien definidas. Del mismo modo, se utilizan estudios de imagen (artrografía por TC) para evaluar lesiones intraarticulares en el hombro, en la rodilla y en otras articulaciones en pacientes a los que no puede realizarse una RM (p. ej., con claustrofobia, grapas vasculares o algunos marcapasos cardíacos). La obtención de imágenes de las anomalías del cartílago y de los tejidos blandos depende con frecuencia de la inhibición anómala de medio de contraste, un signo de degeneración o de rotura. Una limitación de esta técnica es el hecho de que algunas anomalías pueden permanecer ocultas. Un ejemplo es la imposibilidad de detectar una rotura en el lado bursal del manguito de los rotadores mediante artrografía por TC del hombro.

La dosis de radiación de la TC puede ser alta, sobre todo cuando se utilizan aparatos modernos. Las técnicas de reconstrucción de imágenes iterativas, así como el muestreo disperso (detección comprimida), pueden permitir la reducción compensatoria de la dosis. El uso de medios de contraste yodados intravenosos (i.v.) está contraindicado en pacientes con disfunción renal o antecedente de reacción alérgica. Los medios de contraste no iónicos pueden disminuir los riesgos asociados, pero incluso así deben utilizarse con precaución.

ECOGRAFÍA

La ecografía aprovecha la ventaja de la velocidad casi uniforme del sonido y las características previsibles de atenuación de la propagación del sonido en los tejidos blandos. La adquisición y el procesamiento rápidos de la imagen permiten realizar la ecografía en directo (aproximadamente 30 imágenes por segundo). La ecografía puede evaluar el flujo sanguíneo, lo que permite calcular la velocidad del flujo mediante la ecuación Doppler (cap. 43).

El atractivo de la ecografía en los trastornos reumáticos se basa en la ausencia de radiación ionizante, así como en el hecho de que se hace en directo, es barata y relativamente portátil, y se tolera bien. Los usos tradicionales de la ecografía para detectar un quiste de Baker en la rodilla[3] o un derrame articular se han ampliado con el desarrollo de una nueva clase de aparatos compactos y portátiles que ofrecen una calidad de imagen excelente.

La generación actual de aparatos de ecografía permite explorar las articulaciones pequeñas de las manos y los pies y la detección temprana de sinovitis (fig. 238-4).[4] El desplazamiento de la cápsula articular por tejido blando hipoecoico (oscuro), que presenta vascularización en la imagen Doppler o que no se comprime mediante presión directa del transductor, es característico, lo que permite distinguir la sinovitis del derrame. Además de detectar la sinovitis, la ecografía es más sensible que las radiografías tradicionales en la detección de erosiones. Estas se aprecian como discontinuidades irregulares aisladas en las superficies corticales reflectantes hiperecoicas (claras) normalmente lisas, a menudo en continuidad con el tejido blando inflamatorio adyacente.

El grado de vascularización en la imagen de flujo-color está correlacionado con parámetros clínicos y bioquímicos, y puede reflejar una inflamación activa.[5] Cuando la ecografía estándar se combina con la imagen de flujo-color, es posible valorar la actividad de la sinovitis. Los medios de contraste ecográficos pueden mostrar flujo capilar, lo que mejora de manera notable la sensibilidad para detectar la inflamación sinovial. Estos agentes de microburbujas están inmersos en una cubierta de lípido o polisacárido que puede inyectarse en forma de bolo o en infusión continua, de modo que la cubierta se metaboliza en el hígado y el gas se exhala por los pulmones. Aunque estos agentes han recibido la aprobación de la Food and Drug Administration de EE. UU. para aplicaciones

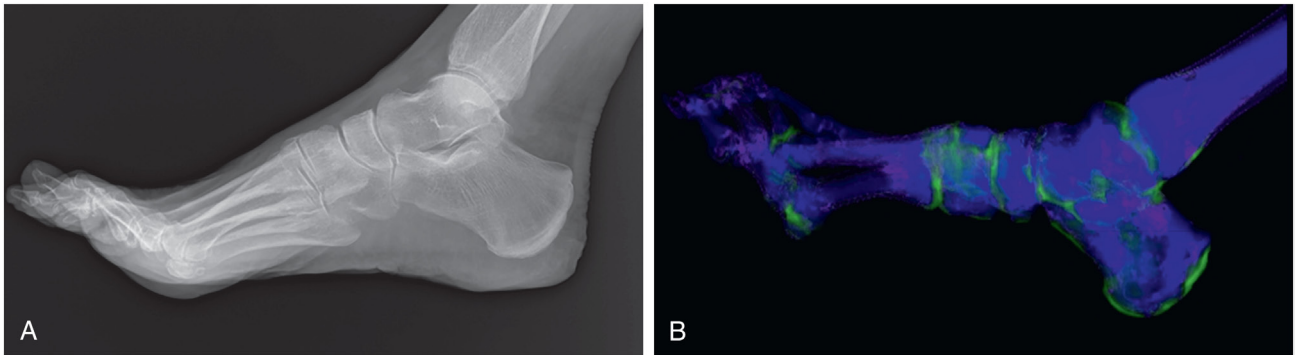

FIGURA 238-2. Hombre de 62 años con dolor en el pie derecho y sospecha clínica de gota. A. La radiografía lateral muestra una ligera osteopenia sin otras alteraciones evidentes. **B.** Reproducción de imagen tridimensional obtenida de una adquisición de energía doble, en la que el azul representa el hueso esponjoso y/o cortical normal, y el verde designa depósitos de tofos dispersos por todo el pie.

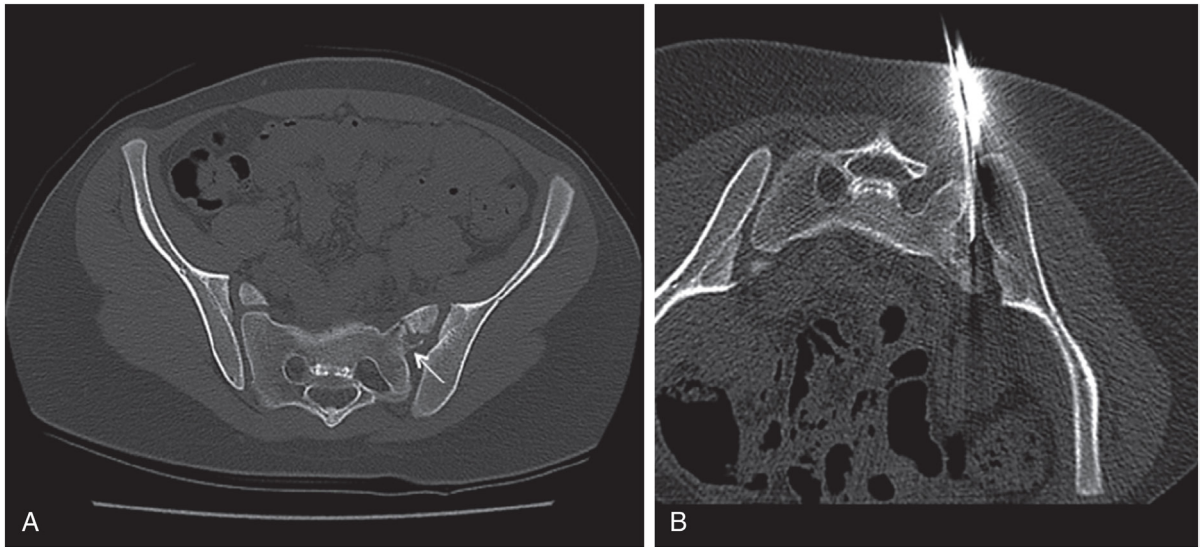

FIGURA 238-3. Sacroilitis infecciosa en un niño de 12 años con dolor lumbar y en la cadera izquierda durante 2 semanas. A. Imagen axial de TC de la pelvis a la altura de las articulaciones sacroilíacas (SI), con ajustes de ventana optimizados para detalle óseo. Hay una asimetría clara de ambas articulaciones SI, con la izquierda más irregular. Los bordes corticales del ala sacra izquierda son más irregulares y hay un fragmento óseo aislado *(flecha)* rodeado de tejido blando con sospecha de secuestro. **B.** La artrocentesis guiada por TC de la articulación SI izquierda confirmó un origen infeccioso.

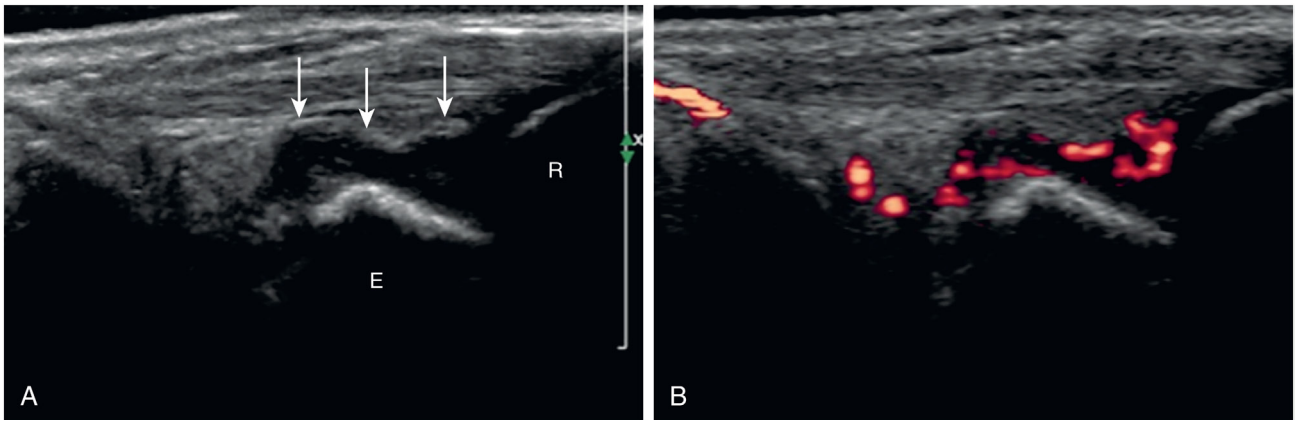

FIGURA 238-4. Sinovitis en la ecografía de una mujer con radiografías de las manos normales. A. Imagen ecográfica en escala de grises obtenida a lo largo de la cara posterior de la articulación radioescafoidea, en la que se aprecia tejido blando hipoecoico *(flechas)* que distiende el fondo de saco posterior. Los bordes corticales del escafoides (E) y del radio (R) se ven como reflectores brillantes en la ecografía. **B.** La imagen Doppler de potencia muestra la abundante vascularización (tonos rojos) del tejido blando, que refleja el grado de actividad de la enfermedad.

cardiovasculares y abdominales al mismo tiempo, solamente pueden aplicarse a otras indicaciones para evaluar la sinovitis.

El cartílago articular y el fibrocartílago producen una imagen característica en la ecografía. Mientras que el cartílago articular se observa como una banda hipoecoica delgada paralela a la superficie articular, el fibrocartílago es hiperecoico. La condrocalcinosis se ve como focos hiperecoicos discontinuos dentro de la sustancia del cartílago, cuya presencia es indicativa de enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico. La calcificación junto al borde del cartílago articular produce el signo de contorno doble observado en la gota.

Los tendones y los músculos exhiben una imagen ecográfica característica. La presencia de tendinosis, roturas tendinosas, edema o inflamación muscular, atrofia y roturas es a menudo diagnóstica.[6] La ecografía es muy sensible, pero inespecífica,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

para detectar pequeños grados de calcificación o de osificación. Se trata de un excelente medio de evaluación de la peritendinitis o periartritis cálcica y para orientar el tratamiento. La distensión anómala por líquido de estructuras revestidas de sinovial puede evaluarse y tratarse con guía ecográfica. La ecografía es una técnica excelente para la guía por imagen de artrocentesis terapéutica e inyección en articulaciones pequeñas y grandes, vainas tendinosas y quistes (p. ej., bolsas sinoviales, ganglión, quistes paralabrales, hematomas, abscesos) (fig. 238-5). La capacidad de imagen en directo de la ecografía es útil para demostrar la presencia de subluxaciones, para evaluar los resaltes dolorosos, para confirmar la distribución de material inyectado y para evaluar adherencias. La ecografía se considera la técnica más apropiada para detectar cuerpos extraños.

Las nuevas técnicas ecográficas proporcionan un mapa de las propiedades mecánicas de los tejidos blandos, también conocido como elastografía por ultrasonidos (USE). Estas técnicas se dividen en dos categorías, la elastografía basada en la compresión o en la onda de cizallamiento. La primera emplea el rastreo de puntos para estimar la tensión del tejido local después de una mínima compresión externa del tejido que se está examinando, lo que produce un mapa de tensión codificado por colores o un mapa de la dureza del tejido. El segundo método emplea una onda de cizallamiento producida por una fuente externa o por el propio transductor, y la velocidad de la onda de cizallamiento es una medida indirecta del módulo de Young local; puede obtenerse un mapa codificado con colores o una estimación cuantitativa de la velocidad de la onda de cizallamiento local o del módulo de elasticidad. Ambas técnicas proporcionan información sobre las alteraciones de las propiedades mecánicas de los tendones y los músculos en diversos estados degenerativos, traumáticos y reparadores. Por ejemplo, la infiltración grasa resultante de los trastornos miopáticos crónicos produce alteraciones mensurables en el módulo elástico del músculo local.

Los nervios tienen también una imagen ecográfica característica. En sección transversal, un nervio presenta a menudo aspecto de «racimo de uvas» o «panal», con los fascículos nerviosos hipoecoicos y rodeados de grasa interna y externa epineural hiperecoica. En el eje longitudinal, los nervios tienen un aspecto característico de «vías del tranvía». La ecografía es útil en el diagnóstico y el tratamiento del síndrome del túnel carpiano (cap. 388)[7] y del síndrome del túnel cubital. Es una técnica excelente para valorar la presencia de neuromas postraumáticos o posquirúrgicos e interdigitales y para guía por imagen del tratamiento, como inyecciones terapéuticas, bloqueos nerviosos y resección.

Aunque la ecografía es muy apropiada para evaluar estructuras superficiales, lo es menos para evaluar las estructuras profundas. En determinadas circunstancias, el contraste de tejidos blandos puede ser escaso. Un ecografista con poca experiencia puede tener dificultades para distinguir las inserciones ligamentosas y tendinosas de las estructuras fibrograsas adyacentes o tal vez confunda una anisotropía de los tendones con una tendinosis o líquido complejo.

RESONANCIA MAGNÉTICA

Con la intensidad del campo variarán dos tiempos de relajación dependientes de los tejidos, T1 y T2. T1 (también denominado relajación red-espín), T2 (o tiempo de relajación transversal) y la densidad protónica son los determinantes principales de la intensidad de señal. La imagen puede potenciar las características T1 o T2 del tejido. Diferentes tejidos tienen aspectos diversos, a menudo por el contenido variable de grasa y agua, reflejado por sus tiempos de relajación intrínsecos T1 y T2. En las imágenes ponderadas en T1 o en densidad protónica, tendón, músculo, grasa, médula ósea, hueso cortical, cartílago articular y fibrocartílago tienen aspectos característicos. Muchos estados patológicos se caracterizan por aumento del agua móvil o alargamiento T2 efectivo. Algunos ejemplos son el edema de tejidos blandos, los infiltrados inflamatorios y las neoplasias (figs. 238-6 y 238-7). Las imágenes que potencian el contraste T2 son útiles, por tanto, para representar la mayoría de los estados patológicos. Se han utilizado mapas selectivos de T2 para describir el estado del cartílago articular en la fase inicial de la enfermedad degenerativa. Otras propiedades específicas del cartílago relacionadas con el contenido de agua, glucosaminoglucanos (GAG) e integridad de la estructura

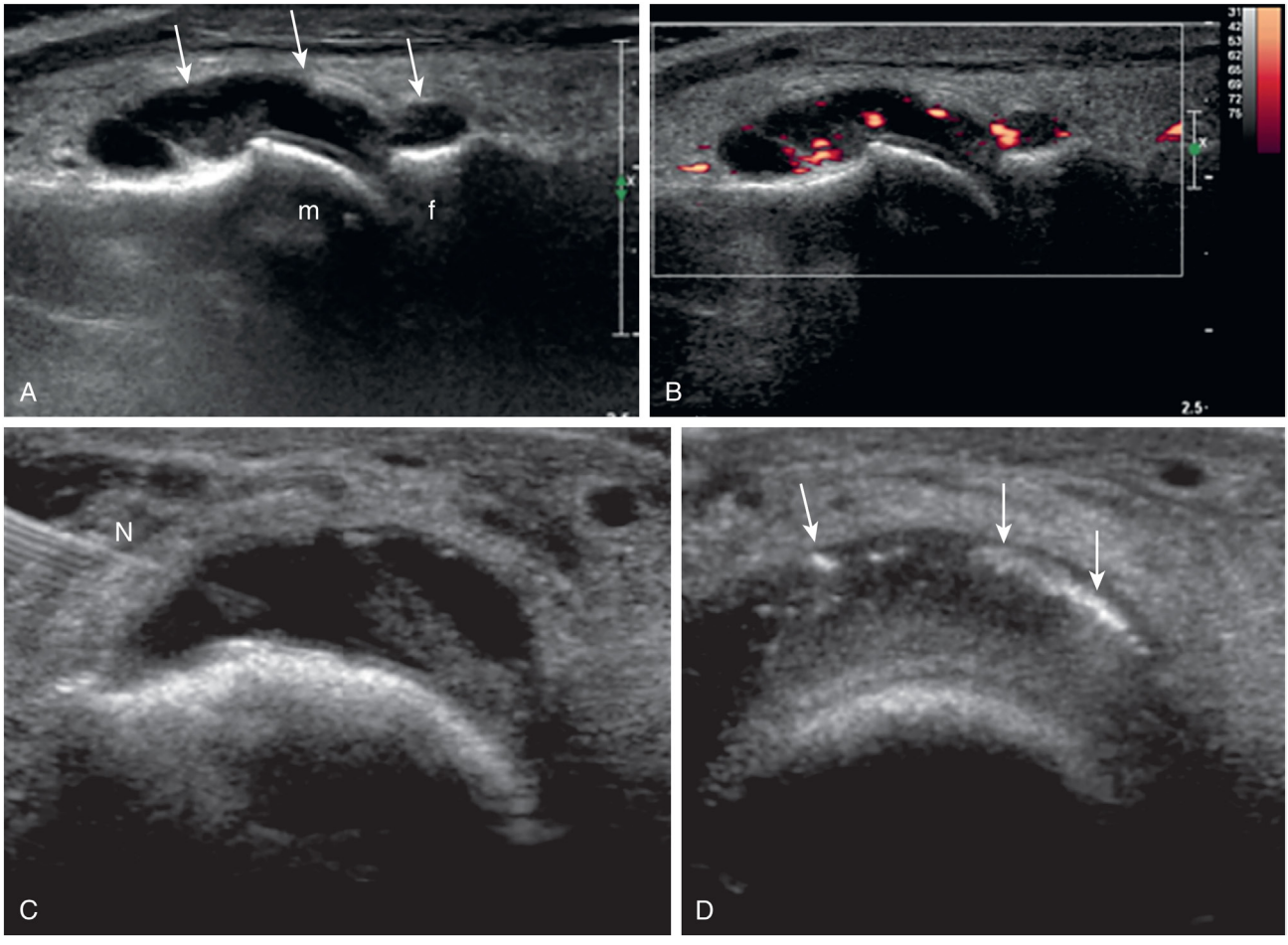

FIGURA 238-5. Tratamiento guiado por ecografía en la primera articulación metatarsofalángica (MTF) de una paciente con dolor e inflamación. A. Imagen longitudinal en escala de grises del fondo de saco posterior de la primera articulación MTF. La cápsula está distendida por líquido y tejido blando *(flechas)*. Están marcados el metatarsiano (m) y la falange proximal (f). Obsérvese la banda hipoecoica (oscura) delgada paralela a la superficie de la cabeza metatarsiana, que corresponde al cartílago articular. **B.** Aumento de vascularización (tonos rojos) en la imagen Doppler de potencia en el interior del fondo de saco posterior que indica el grado de actividad de la enfermedad. **C.** Imagen ecográfica transversal en escala de grises en la que se observa una aguja (N) dentro del fondo de saco posterior distendido donde se aspiraron varias gotas de líquido sinovial y se realizó una infiltración terapéutica. **D.** Ecografía transversal después de la inyección en la que se ven ecos de nivel bajo (focos ecógenos pequeños en el fondo de saco posterior) y microburbujas *(flechas)* dentro de la cápsula articular distendida por el material inyectado. Mientras las microburbujas se agrupan a lo largo de la porción más alta de la cápsula articular distendida, el material inyectado tiende a depositarse en la porción profunda de la articulación.

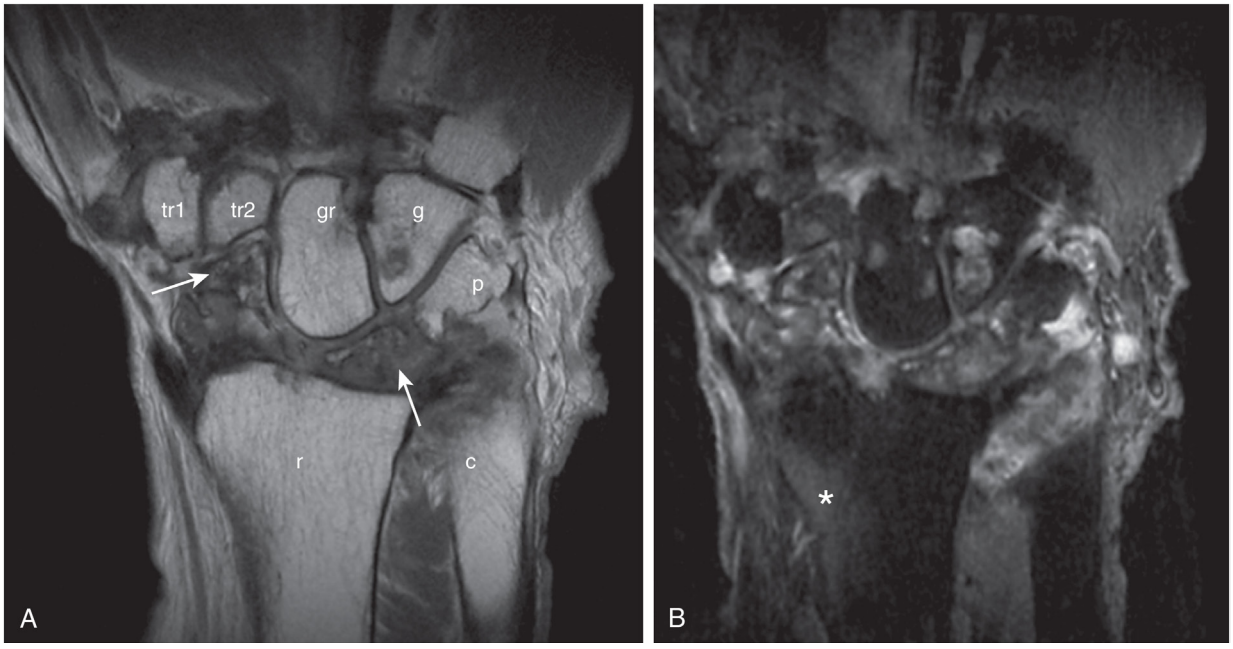

FIGURA 238-6. **Imagen de resonancia magnética de la muñeca derecha de una mujer con artritis reumatoide avanzada. A.** La imagen frontal en densidad protónica muestra pérdida de la señal clara normal de la médula ósea en el escafoides y el semilunar *(flechas)*. La región proximal del escafoides está erosionada y el semilunar deformado, desplazado e inclinado en dirección volar (no se muestra), lo que hace que parezca triangular. La región distal del cúbito (c) se visualiza mal por una erosión grande. El material de intensidad intermedia (gris oscuro) dentro del carpo y de la articulación radiocubital distal es difícil de separar del cúbito distal, el semilunar y el escafoides. Están marcados los huesos piramidal (p), ganchoso (g), trapecio (tr1), trapezoide (tr2), grande (gr) y radio (r). **B.** La imagen frontal sensible al líquido ponderada en la relajación T2 muestra hiperintensidad (clara) en el tejido de granulación inflamatorio indicativa de aumento del agua móvil asociado a inflamación. La hiperintensidad es evidente en el semilunar, el escafoides y el cúbito distal, con zonas focales en la fila distal del carpo, correspondientes a erosiones pequeñas. La hiperintensidad difusa en el radio distal refleja probablemente edema de médula ósea reactivo *(asterisco)*.

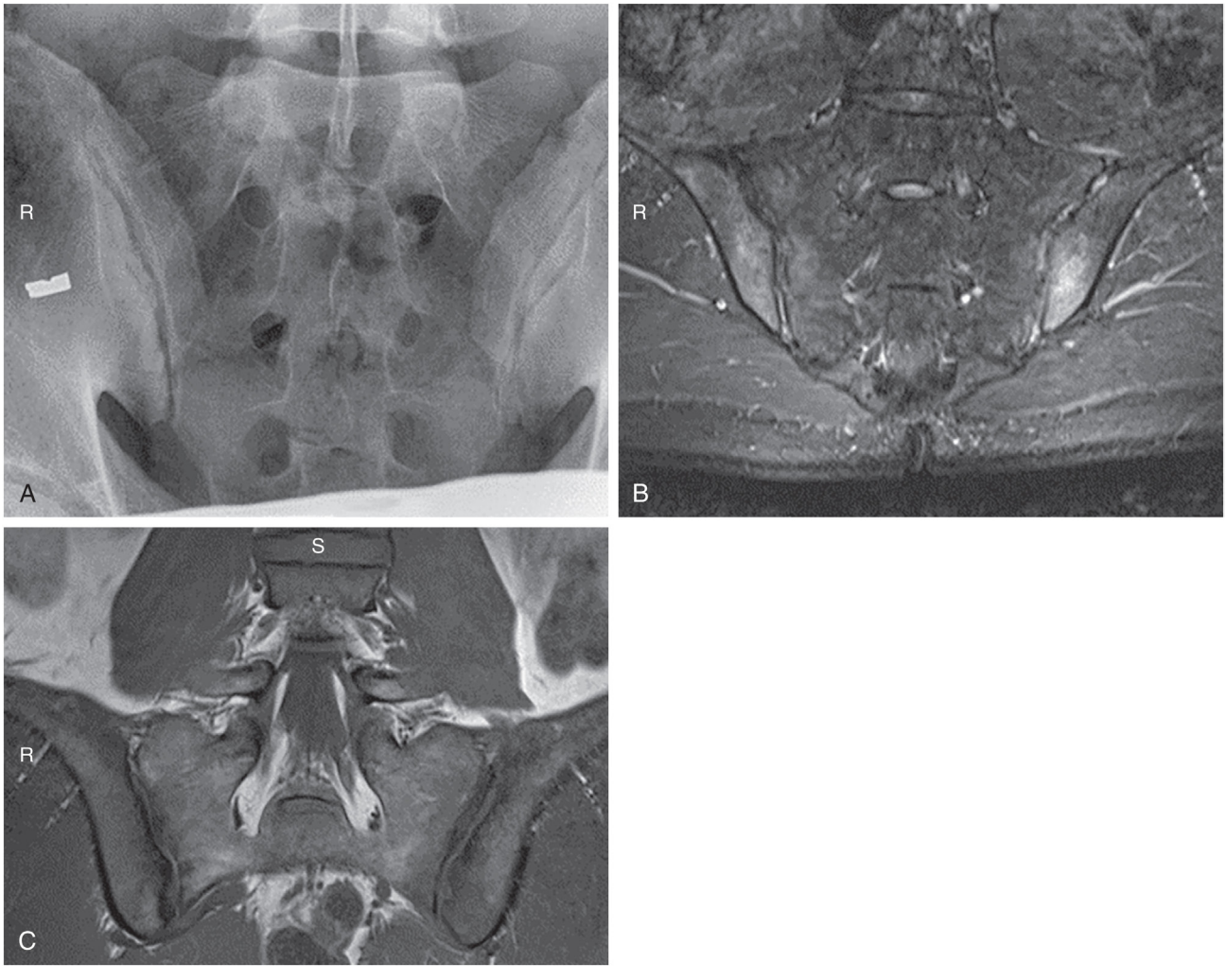

FIGURA 238-7. **Hombre de 42 años con dolor en la parte inferior de la espalda y sospecha de artritis seronegativa. A.** Radiografía anteroposterior de las articulaciones sacroilíacas que muestra una esclerosis que afecta a las porciones ilíacas de las articulaciones de forma bilateral, con ensanchamiento y probable erosión de la articulación sacroilíaca derecha. **B.** Vista coronal oblicua con ponderación en T2 sensible a líquidos y con supresión de grasa. **C.** Imágenes en vista coronal oblicua con ponderación en T1 de las articulaciones sacroilíacas que muestran combinaciones simétricas de baja señal en T1 (zonas oscuras), que en parte reflejan esclerosis, y señal alta en T2 (zonas brillantes), que reflejan un edema medular superpuesto. Estas características pueden utilizarse para evaluar el carácter crónico y la actividad de la enfermedad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

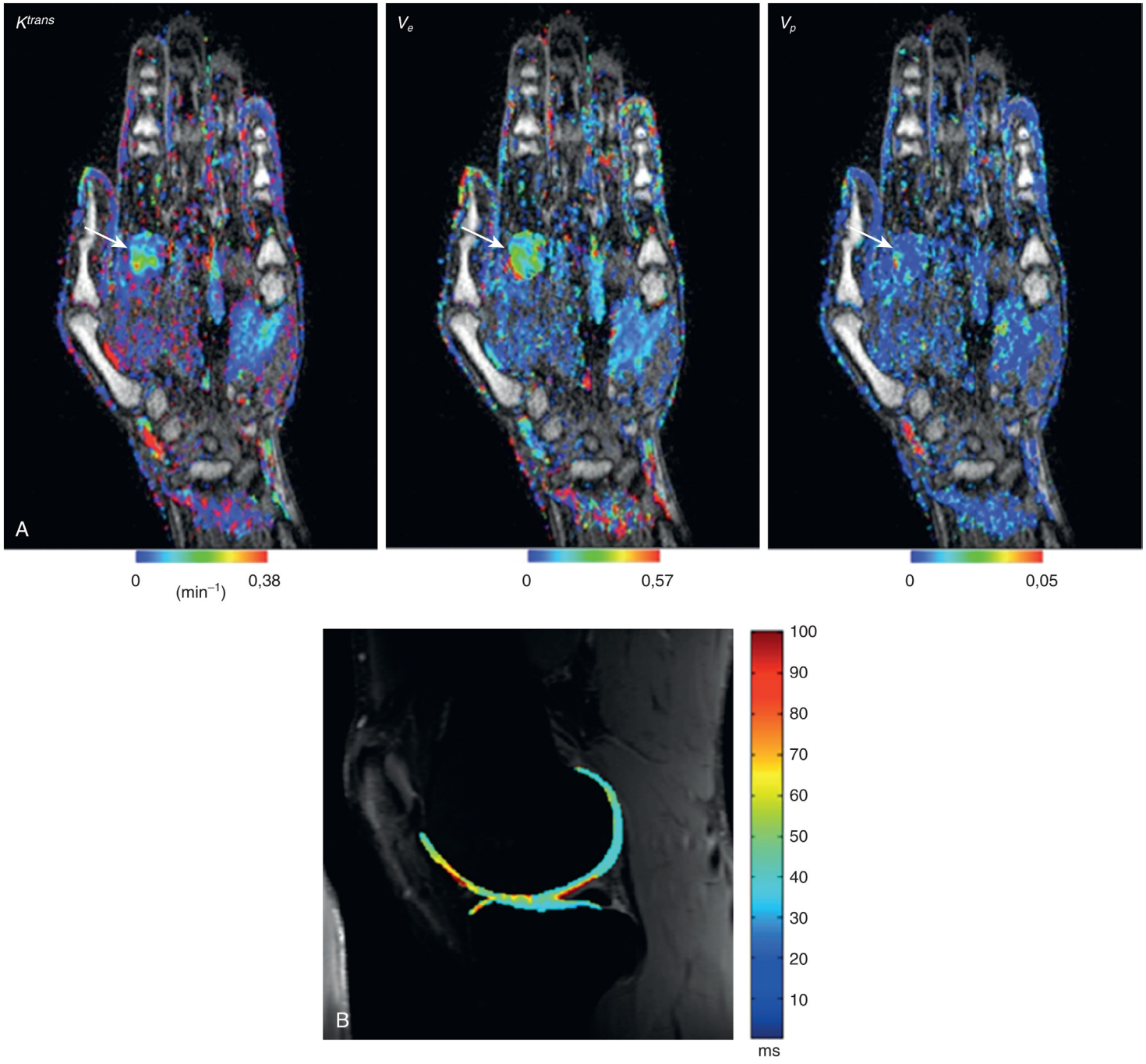

FIGURA 238-8. Imagen de resonancia magnética funcional. A. Imagen paramétrica obtenida mediante ajuste de un modelo de dos compartimentos de realce sinovial y de tejidos blandos después de la administración intravenosa de medio de contraste. Tres parámetros extraídos de las curvas de tiempo-intensidad se representan como imágenes paramétricas: K^{trans} *(izquierda)* ofrece una medida del intercambio de contraste en los tejidos blandos extravasculares; V_e *(centro)* y V_p *(derecha)* muestran los volúmenes de distribución relativos para el espacio extravascular y el plasma, respectivamente. Las *flechas* señalan una región de volumen sinovial aumentado y realce en la segunda articulación metacarpofalángica. Los valores altos de K^{trans} y de V_e indican aumento de la permeabilidad vascular en la zona de inflamación. (Por cortesía del Dr. Luis Beltran.) **B.** Mapa sagital en T2 de la rodilla en el que la relajación T2 relativa se codifica en color, mostrando regiones con valores T2 del cartílago más altos en el cóndilo femoral y en la meseta tibial. Ello indica alteraciones en la estructura colágena del cartílago y en el contenido de agua, y probablemente artrosis incipiente. (Por cortesía del Dr. Gregory Chang.)

de colágeno pueden evaluarse utilizando T2 y otros mapas paramétricos que pueden obtenerse a partir de los datos de RM (fig. 238-8).

Las medidas y las imágenes paramétricas del coeficiente de difusión aparente (CAD) proporcionan un método para cuantificar el edema de los tejidos blandos presentes en los estados inflamatorios y pueden ayudar a diferenciar la inflamación de los tejidos de otras posibles fuentes de aumento del contraste en T2.[8] La pérdida de difusión restrictiva se ha utilizado de forma similar como una métrica cuantitativa y una herramienta de estudio de imagen para evaluar la desorganización del colágeno en el cartílago articular en una artrosis temprana.

Un medio de contraste utilizado con profusión en la RM es una sal hidrófila del quelato de gadolinio, ácido dietilentriaminopentaacético de gadolinio (Gd-DTPA). El gadolinio se inyecta por vía intravenosa o directamente en la articulación. La inyección intravenosa (artrografía indirecta por resonancia magnética) lleva el contraste desde el sistema vascular a zonas de hiperemia e inflamación (v. fig. 238-8). Puede usarse para evaluar la actividad sinovial en artropatías inflamatorias. La sinovial inflamada capta gadolinio y ello permite visualizar el tejido de granulación engrosado. La pendiente inicial de la curva tiempo-intensidad de señal es una medida de la perfusión tisular y puede cuantificar la actividad inflamatoria. El medio de contraste excretado en el líquido sinovial permite visualizar muy bien las estructuras intraarticulares, y se emplea en lugar de las técnicas artrográficas directas. En el cartílago con menos contenido de glucosaminoglucano se registra en ocasiones captación diferida de contraste que en condiciones normales estaría inhibida por las moléculas con carga negativa.

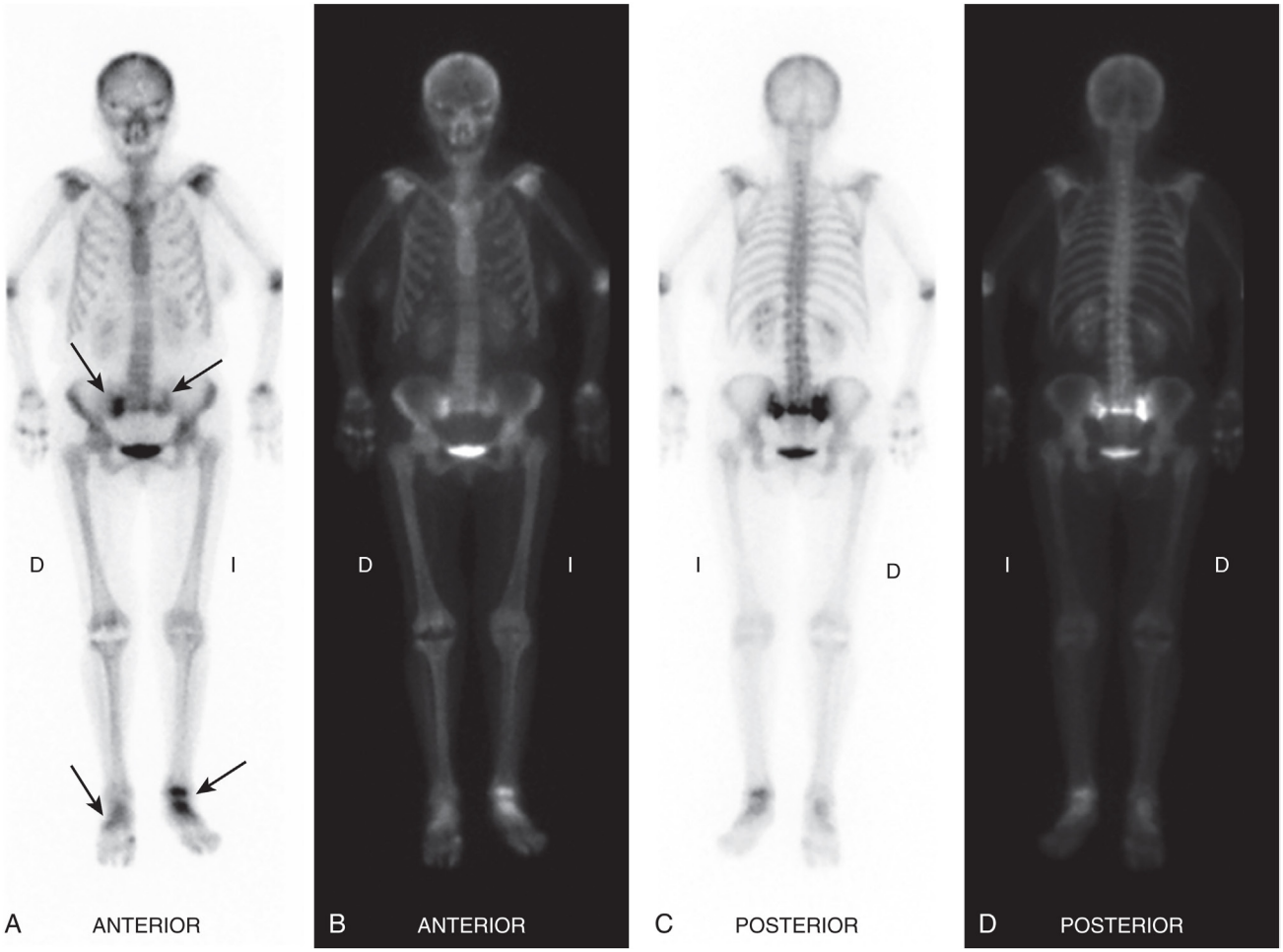

FIGURA 238-9. Gammagrafía ósea rectilínea en un paciente con dolor de espalda. Las imágenes diferidas anteriores (**A** y **B**) y posteriores (**C** y **D**) del esqueleto del tronco y de las extremidades muestran aumento de captación del marcador en la región de las alas sacras, el tobillo izquierdo y el mediopié derecho *(flechas)*. Las radiografías de seguimiento confirmaron la presencia de fracturas bilaterales en las alas sacras. Obsérvese que la acumulación central del marcador en la posición de la vejiga urinaria es normal. Las gammagrafías óseas son una técnica sensible, pero inespecífica, para evaluar el esqueleto del tronco y de las extremidades. El aumento de captación en los pies de este paciente se atribuyó a cambios degenerativos. I, izquierda; D, derecha.

Los pacientes con nefropatía a los que se inyecta gadolinio por vía intravenosa pueden presentar una fibrosis sistémica nefrógena (cap. 246). Si el riñón no elimina adecuadamente el gadolinio, este produce fibrosis de muchos tejidos, como piel, músculo, corazón, nervios y pleura. Los cambios cutáneos en la fibrosis sistémica nefrógena suelen ser bilaterales y simétricos, principalmente en las extremidades y el tronco. Estos cambios se asemejan en ocasiones a los de la esclerosis sistémica, aunque diferenciándose de ellos en que no se registran en la cara. Si mejora la función renal, las lesiones cutáneas se estabilizan o mejoran, aunque en algunos pacientes el proceso avanza hasta afectar a la movilidad y causar un dolor intenso.

La inyección de gadolinio diluido en una articulación (artrografía directa por RM) es útil para describir estructuras y para detectar si existe daño morfológico. La inyección se realiza habitualmente con guiado radioscópico o ecográfico. Esta técnica es especialmente efectiva para ver estructuras pequeñas como el rodete de la cadera o el hombro, en ausencia de un derrame articular. También es útil para demostrar una lesión de estructuras de tejidos blandos que, en circunstancias normales, impiden la comunicación entre compartimentos articulares como el manguito de los rotadores, el fibrocartílago triangular de la muñeca y los ligamentos de distintas articulaciones. Existen técnicas que permiten adquirir la imagen casi en directo y, unidas a la disponibilidad de agujas compatibles con RM, hacen posibles en la actualidad diversas intervenciones percutáneas con guía RM directa.

GAMMAGRAFÍA

La gammagrafía permite efectuar una evaluación global de la captación anómala del marcador o puede realizarse con una técnica dirigida (fig. 238-9). Las imágenes tienen a menudo mucho contraste tisular, pero una resolución espacial relativamente escasa. Los marcadores utilizados habitualmente comprenden eritrocitos marcados para evaluar el flujo sanguíneo, radionúclidos que reflejan el metabolismo óseo (tecnecio 99m-metileno difosfato [Tc-MDP]), radionúclidos que reflejan el metabolismo de la glucosa (18-fluorodesoxiglucosa [18-FDG]) y agentes que se concentran en zonas de inflamación como leucocitos autólogos marcados con ^{111}In (indio) o citrato de ^{67}Ga (galio). Las aplicaciones clínicas son detección de diversos cánceres, enfermedades inflamatorias (p. ej., artritis reumatoide, vasculitis, enfermedad inflamatoria intestinal y sarcoidosis), fiebre idiopática e infección de prótesis articulares.

La gammagrafía ósea usa Tc-MDP como marcador radiactivo. El isótopo llega a zonas de recambio óseo alto y flujo vascular abundante, así como a zonas donde se deposita calcio o hueso. Las gammagrafías óseas en tres fases, obtenidas en intervalos diferentes después de la inyección, reflejan la fase vascular inicial, la fase de acumulación sanguínea intermedia y la fase tardía. Cada fase permite describir mejor el proceso de enfermedad. Se observa una captación anómala de marcador en zonas de inflamación, infección, neoplasia, osteonecrosis y fractura. La gammagrafía es más útil para identificar la localización de lesiones en el esqueleto, aunque es inespecífica.

La PET se combina a menudo con TC o RM para mejorar el registro espacial, permitir estimaciones precisas de la atenuación de tejidos blandos, obtener imágenes anatómicas de calidad alta y cuantificar la actividad metabólica.[9] La PET-TC o la PET-RM combinadas proporcionan imágenes de alta resolución de la actividad metabólica anómala y, en última instancia, proporcionan los mapas más precisos de actividad inflamatoria en pacientes con enfermedad reumática.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Jamar F, Versari A, Galli F, et al. Molecular imaging of inflammatory arthritis and related disorders. *Semin Nucl Med*. 2018;48:277-90.
2. Ibad HA, de Cesar Netto C, Shakoor D, et al. Computed tomography: state-of-the-art advancements in musculoskeletal imaging. *Invest Radiol*. 2023;58:99-110.
3. Liu K, Li X, Weng Q, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound for the assessment of Baker's cysts: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2022;17:535.
4. Kaeley GS, Bakewell C, Deodhar A. The importance of ultrasound in identifying and differentiating patients with early inflammatory arthritis: a narrative review. *Arthritis Res Ther*. 2020;22:1-10.
5. Sakellariou G, Giovannini I, Grignaschi S, et al. New developments in ultrasound in rheumatology: innovative tools and promising applications. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39:413-21.
6. Aslam F, England BR, Cannella A, et al. Ultrasound Doppler and tenosynovial fluid analysis in tenosynovitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:908-13.
7. Pelosi L, Arányi Z, Beekman R, et al. Expert consensus on the combined investigation of carpal tunnel syndrome with electrodiagnostic tests and neuromuscular ultrasound. *Clin Neurophysiol*. 2022;135:107-16.
8. Rubin DA. MRI and ultrasound of the hands and wrists in rheumatoid arthritis. I. Imaging findings. *Skeletal Radiol*. 2019;48:677-95.
9. Sollini M, Berchiolli R, Kirienko M, et al. PET/MRI in infection and inflammation. *Semin Nucl Med*. 2018;48:225-41.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

239 ENFERMEDADES HEREDITARIAS DEL TEJIDO CONECTIVO

REED E. PYERITZ

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

MUCOPOLISACARIDOSIS

DEFINICIÓN

Los proteoglucanos son componentes ubicuos de la matriz extracelular y de las superficies de las células, y se encuentran entre las moléculas humanas más grandes y complejas. Los proteoglucanos constan de un núcleo proteico al cual se unen de forma covalente glucosaminoglucanos (los GAG; antes llamados mucopolisacáridos) de varios tipos: sulfato de dermatano, sulfato de heparano, sulfato de queratano y sulfato de condroitina. Durante la degradación normal, estas cuatro moléculas poliméricas son separadas de sus núcleos proteicos dentro de los lisosomas; después, junto con el ácido hialurónico (un GAG que carece de núcleo proteico), son catabolizadas aún más en los lisosomas y de una forma escalonada por más de una docena de enzimas. Los defectos génicos en una de estas enzimas conducen a la acumulación de metabolitos de GAG en los lisosomas, con una alteración profunda del funcionamiento celular. Los fenotipos resultantes de los déficits de estas enzimas catabólicas se denominan *mucopolisacaridosis* y se clasifican en siete tipos (tabla 239-1). Varias tesaurismosis adicionales, denominadas *mucolipidosis*, se deben a defectos génicos en la modificación posterior a la traducción de las enzimas lisosómicas y comparten características con las mucopolisacaridosis.

EPIDEMIOLOGÍA

Todas las mucopolisacaridosis son raras, cada una con una incidencia de 1 o menos casos por 100.000 nacimientos y sin predilección étnica.

BIOPATOLOGÍA

Con la excepción de la mucopolisacaridosis II (síndrome de Hunter), que está ligada al cromosoma X, todos estos trastornos son autosómicos recesivos. Todas las mucopolisacaridosis se deben a un déficit de una sola enzima lisosómica responsable de un paso específico en el metabolismo de los GAG (cap. 192). El catabolismo de los GAG procede normalmente hasta el paso que requiere la enzima que falta, cuando se detiene el metabolismo normal. Aunque se produce un grado leve de catabolismo inespecífico (lo que da lugar a una excreción urinaria de GAG escindidos que pueden tener utilidad diagnóstica) la acumulación de GAG dentro de los lisosomas de las células de origen mesenquimatoso, el endotelio y, en la mayoría de los casos, las neuronas causan una disfunción celular generalizada y progresiva y efectos clínicos. Las enzimas lisosómicas están dirigidas hacia los lisosomas mediante la adición postraducción de manosa-6-fosfato. El déficit de la fosfotransferasa que cataliza el primer paso de esta reacción da lugar a una incapacidad para catabolizar cualquier molécula de GAG. Las enzimas catabólicas, que normalmente son transportadas al interior de los lisosomas, se secretan fuera de la célula y se encuentran en concentraciones inusualmente elevadas en el plasma, lo que proporciona una prueba diagnóstica para la mucolipidosis.

Anatomía patológica

Todas las manifestaciones anatomopatológicas de las mucopolisacaridosis y las mucolipidosis empeoran con la edad, y algunas están presentes desde épocas muy tempranas del desarrollo. Las manifestaciones macroscópicas son la hepatoesplenomegalia, las alteraciones esqueléticas acentuadas (denominadas *disostosis múltiples*) que dan lugar a una estatura corta y a una deformidad de la caja torácica, el engrosamiento y estrechamiento de las vías respiratorias y de las arterias y las características faciales toscas. Aunque el retraso mental es una característica prominente de algunos de estos trastornos, el encéfalo puede mostrar solo una ventriculomegalia secundaria a una hidrocefalia comunicante. En la microscopia, las células mesenquimatosas muestran un citoplasma lleno de vacuolas aparentemente vacías; se trata de lisosomas de los que se han eliminado los GAG con la fijación. Las células cultivadas de los pacientes muestran lisosomas muy grandes con material granular. En la forma grave de mucolipidosis hay inclusiones densas, lo que da lugar al nombre frecuente de *enfermedad de célula I*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cada uno de los trastornos de la tabla 239-1 muestra un amplio espectro de gravedades clínicas. Este espectro amplio ha llevado a una clasificación que da la impresión de trastornos separados dentro de algunos de los tipos de mucopolisacaridosis y mucolipidosis, pero que representa los extremos aparentes de un espectro continuo. Algunos de los trastornos sin tratamiento dan lugar a la muerte en la adolescencia (síndrome de Hurler,[1] síndrome de Hunter grave,[2] mucolipidosis II), pero otros son con frecuencia compatibles con la supervivencia hasta la vida adulta.

TABLA 239-1 MUCOPOLISACARIDOSIS Y MUCOLIPIDOSIS

TIPO	NOMBRE O EPÓNIMO FRECUENTE	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	HERENCIA	OMIM*	DEFECTO ENZIMÁTICO
MPS IH	Síndrome de Hurler	DM y corta estatura; DI; opacidad corneal; HS; insuficiencia cardíaca; muerte en la infancia	AR	252800	α-L-iduronidasa
MPS IS	Síndrome de Scheie	Cara tosca; articulaciones rígidas; opacidad corneal; enfermedad de las válvulas aórticas; esperanza de vida e inteligencia normales	AR	252800	α-L-iduronidasa
MPS II	Síndrome de Hunter	Forma grave: cara tosca, DM y estatura corta; HS; DI; no hay opacidad corneal; muerte al final de la adolescencia. Forma leve: cara tosca, estatura corta; inteligencia normal; supervivencia hasta la edad adulta	LX	309900	Iduronato sulfatasa
MPS IIIA	De Sanfilippo A	DI grave e hiperactividad; cambios somáticos leves	AR	252900	Heparano *N*-sulfatasa
MPS IIIB	De Sanfilippo B	Igual que MPS IIIA	AR	252920	α-*N*-acetilglucosaminidasa
MPS IIIC	De Sanfilippo C	Igual que MPS IIIA	AR	252930	Acetil-coenzima A: α-glucosaminida acetiltransferasa
MPS IIID	De Sanfilippo D	Igual que MPS IIIA	AR	252940	*N*-acetilglucosamina 6 sulfatasa
MPS IVA	De Morquio A	Estatura corta y displasia esquelética distintiva con hipoplasia odontoidea y mielopatía; opacidad corneal; inteligencia normal; cardiopatía valvular	AR	253000	Galactosa 6 sulfatasa
MPS IVB	De Morquio B	Igual que MPS IVA	AR	253010	β-galactosidasa
MPS VI	Maroteaux-Lamy	DM y estatura corta; opacidad corneal; inteligencia normal; estenosis aórtica; inclusiones de leucocitos; hidrocefalia en la forma grave	AR	253200	*N*-acetilgalactosamina
MPS VII	Síndrome de Sly	DM; HS; ampliamente variable, incluye DI	AR	253220	β-glucuronidasa
MPS IX	—	Estatura corta; masas de tejidos blandos periarticulares	AR	601492	Hialuronidasa
ML II	Enfermedad de células I	Similar, pero más grave que MPS IH, pero con inclusiones celulares; sin mucopolisacariduria	AR	252500	UDP-*N*-acetilglucosamina: enzima lisosómica *N*-acetilglucosaminil-1-fosfotransferasa
ML III	Seudopolidistrofia de Hurler	Estatura corta y DM leve; articulaciones rígidas, DI leve; esperanza de vida hasta la edad adulta	AR	252500	Igual que artropatía por ML II, cara tosca; variable, pero más leve

*Entradas en Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine. Baltimore: Johns Hopkins University. http://omim.org.
AR, autosómica recesiva; DI, discapacidad intelectual; DM, disostosis múltiple; HS, hepatoesplenomegalia; LX, ligada al cromosoma X; UDP, difosfato de uridina.

El extremo más leve del espectro de la mucopolisacaridosis I, el síndrome de Scheie, puede no diagnosticarse hasta la vida adulta; los pacientes presentan articulaciones rígidas, turbidez corneal y glaucoma, síndrome del túnel del carpo y valvulopatía aórtica. La estatura y la inteligencia no se afectan. Los principales riesgos son la afectación valvular cardíaca, el engrosamiento meníngeo que puede dar lugar a una mielopatía y el engrosamiento de las vías respiratorias superiores que puede producir síntomas obstructivos y apnea del sueño.

La mucopolisacaridosis II, síndrome de Hunter, se distingue porque está ligada al cromosoma X (afecta casi exclusivamente a hombres) y la córnea muestra poca turbidez manifiesta. La mielopatía cervical, la enfermedad obstructiva de la vía respiratoria y la cardiopatía pulmonar son manifestaciones importantes. Es frecuente una hipoacusia conductiva y neurosensitiva combinada.

Ni la mucopolisacaridosis IV (síndrome de Morquio)[3] ni la mucopolisacaridosis VI (síndrome de Maroteaux-Lamy)[4] afectan a la inteligencia. Ambos síndromes se asocian a menudo a cambios esqueléticos graves, que son característicos en los estudios radiográficos, pero producen problemas análogos a los de la cifoescoliosis, el tórax en quilla, la enfermedad pulmonar restrictiva, la estatura corta acentuada y la degeneración articular. La mielopatía cervical resultado del engrosamiento de la duramadre es común en los dos trastornos y se acentúa con la hipoplasia odontoidea en la mucopolisacaridosis IV. El engrosamiento de las válvulas aórtica y mitral puede producir una disfunción grave que exija su sustitución. La anestesia general es especialmente peligrosa por las vías respiratorias superior e inferior estrechas y la inestabilidad cervical.

Los pacientes con mucolipidosis III[5] (seudopolidistrofia de Hurler) se parecen a los pacientes con mucopolisacaridosis VI, pero tienen a menudo un retraso mental leve a moderado. La insuficiencia aórtica es frecuente.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

Dado que el diagnóstico clínico de estos trastornos es difícil en niños pequeños, en muchos países se ha establecido un cribado neonatal antes de que la mayoría de las manifestaciones clínicas haya progresado.[6] El diagnóstico debe considerarse en cualquier persona con hepatoesplenomegalia y características faciales toscas. La evaluación exige un análisis del árbol genealógico, un examen oftalmológico, un estudio radiográfico esquelético, un ecocardiograma y un análisis de la orina en busca de la excreción de GAG. A menudo la mucopolisacaridosis específica es evidente con las radiografías, por la presencia o falta de turbidez corneal y por el patrón de mucopolisacariduria. El análisis enzimático de los leucocitos confirma el diagnóstico. Los pacientes con mucolipidosis no muestran mucopolisacariduria, pero tienen una elevación acentuada de todas las enzimas lisosómicas catabólicas de GAG en el plasma.

TRATAMIENTO

La derivación ventriculoperitoneal es necesaria si la presión intracraneal está elevada. Es fundamental prestar mucha atención a la audición y a los problemas visuales a lo largo de toda la vida. Muchos adultos con mucopolisacaridosis o mucolipidosis requieren una intervención quirúrgica por un síndrome del túnel del carpo. Puede ser necesaria la cirugía cardiovascular para una enfermedad valvular o coronaria. Cualquier uso de la anestesia es muy arriesgado debido a la estrechez de las vías respiratorias y, en el caso de la mucopolisacaridosis IV, a la inestabilidad atloaxoidea. En los pacientes que pueden caminar puede ser beneficiosa una artroplastia selectiva. Debido a la morbilidad asociada a la deformidad de la caja torácica, hay que considerar la estabilización de la deformidad vertebral antes de que se acentúe.

La reposición de la enzima deficiente mediante infusión intravenosa se encuentra disponible o se está evaluando en la mayoría de las mucopolisacaridosis. La laronidasa se ha aprobado en EE. UU. para el tratamiento de la mucopolisacaridosis I. Una infusión cada 2 semanas durante 1 año en pacientes adolescentes y adultos consiguió una reducción sustancial de la hepatoesplenomegalia y una mejoría moderada de la función pulmonar, la apnea del sueño y la movilidad articular. No se sabe si la instauración temprana de tratamiento en un niño pequeño modularía el retraso mental en la variante de Hurler de mucopolisacaridosis I. La galsulfasa se ha aprobado para el tratamiento de la mucopolisacaridosis VI, en la que predominan los síntomas somáticos sobre los neurológicos. Cuando se diagnostica, en todos los pacientes debe iniciarse una reposición de la enzima.[7]

Se ha intentado el trasplante de médula ósea en muchas mucopolisacaridosis, con un éxito variable. Cuanto antes se realice el trasplante, mejor es el resultado en cuanto a problemas somáticos, pero no se ha evitado el retraso mental. Las directrices actuales basadas en el consenso europeo recomiendan el trasplante de células madre hematopoyéticas en pacientes con síndrome de Hurler antes de los 2,5 años de edad.

SÍNDROME DE MARFAN

DEFINICIÓN

El síndrome de Marfan es un trastorno autosómico dominante y pleótropo causado por defectos en el principal componente de las microfibrillas extracelulares, la glucoproteína grande fibrilina 1.[8] La enfermedad se manifiesta en múltiples sistemas, en especial el ojo, el esqueleto, el corazón, la aorta, el pulmón y la piel. Las manifestaciones notables son la luxación del cristalino, la estatura alta con miembros y dedos particularmente largos, la deformidad de la caja torácica por un tórax excavado con una curvatura anormal de la columna, el prolapso de las válvulas mitral y tricúspide, la dilatación de los senos de Valsalva y la predisposición a la disección aórtica, el neumotórax espontáneo, las marcas cutáneas anormales por estiramiento, las hernias y la ectasia dural. Si no se trata, los pacientes mueren a menudo antes de los 30 o 40 años de edad por una disección aórtica o una insuficiencia cardíaca congestiva.

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Marfan es un trastorno mendeliano frecuente, con una incidencia calculada de alrededor de 1 por 5.000 nacimientos. El síndrome de Marfan se encuentra en todo el mundo, sin predilección por ningún grupo étnico ni geográfico.

BIOPATOLOGÍA

Patogenia

Las mutaciones de *FBN1,* que se sitúa en el cromosoma humano 15q21.1 y codifica la fibrilina 1, producen el síndrome de Marfan y trastornos relacionados del tejido conectivo. Se han encontrado varios miles de mutaciones distintas y pocas aparecen en más de una familia. Los pacientes son heterocigotos respecto a las mutaciones de *FBN1,* lo que lleva a una herencia autosómica dominante. Las microfibrillas extracelulares son polímeros de muchas moléculas de fibrilina 1 y son ubicuas en la matriz extracelular de la mayoría de los tejidos. La proteína de unión al factor de crecimiento transformante β (TGF-β) latente, que mantiene la citocina inactiva, presenta una homología llamativa con regiones de la fibrilina. Las alteraciones en la calidad o cantidad de las microfibrillas interrumpen las señales normales emitidas por el TGF-β, especialmente durante el desarrollo embrionario y el crecimiento posnatal. Estudios recientes realizados en ratones modificados para albergar mutaciones de *FBN1* mostraron que el exceso de señales de TGF-β causa una tabicación anómala del pulmón (el precursor del neumotórax), un sobrecrecimiento óseo, un prolapso de la válvula mitral, una hipoplasia muscular y una dilatación aórtica. Este cambio fundamental en el conocimiento de la patogenia del síndrome de Marfan ha dado lugar a nuevos tratamientos, como las moléculas pequeñas que influyen en la actividad del TGF-β o su señalización anterógrada.

Las manifestaciones del síndrome de Marfan son muy variables, incluso entre familiares que comparten la misma mutación de *FBN1.* Esta variabilidad persiste tras descontar los efectos de la edad. Los hombres tienden a afectarse de forma más grave por razones que no están claras.

Anatomía patológica

Las manifestaciones del síndrome de Marfan dependen de la edad. Algunos lactantes muy afectados tienen manifestaciones muy claras y fallecen a menudo de una insuficiencia mitral y de una insuficiencia cardíaca a pesar de un tratamiento radical. En el otro extremo del espectro clínico, el síndrome de Marfan se parece a varios trastornos relacionados, y los pacientes pueden no buscar atención médica, por lo que no reciben un diagnóstico definitivo hasta la fase adulta.

Ninguno de los cambios anatomopatológicos macroscópicos o microscópicos es específico del síndrome de Marfan. La degeneración medial de la pared aórtica, caracterizada por una desorganización y fragmentación de las fibras elásticas y un aumento de proteoglucano (a menudo llamada inadecuadamente *necrosis quística de la media*), también puede verse en síndromes de aortopatía hereditaria y en ancianos con hipertensión. La disección aórtica (cap. 63) comienza habitualmente justo superior a la válvula aórtica (tipo A) y progresa a menudo a la bifurcación. La muerte suele deberse a una disección retrógrada y un hemopericardio. Alrededor del 10% de las disecciones comienza en la porción descendente de la aorta torácica (tipo B).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cristalino tiende a desplazarse hacia arriba y habitualmente las zónulas permanecen intactas. La retina tiene un mayor riesgo de desprendimiento, en especial en los pacientes con mucha miopía. Los huesos tubulares crecen en exceso, lo que es responsable de la estatura desproporcionadamente alta (dolicostenomelia), los dedos largos (aracnodactilia) y la deformidad esternal. Los ligamentos pueden ser laxos, lo que provoca escoliosis y movilidad articular excesiva. Por otro lado, son frecuentes las contracturas congénitas, en especial en los codos.[9] El paladar suele ser muy arqueado y la dentadura puede estar hacinada y con mala oclusión. El prolapso de la válvula mitral aparece en alrededor del 80% de los casos, y las valvas se engruesan de forma progresiva (mixomatosas en histopatología). El anillo mitral puede dilatarse y calcificarse. La dilatación de la raíz aórtica comienza en los senos de Valsalva y progresa con la edad, aunque a velocidades muy variables (caps. 55 y 63).[10] La mayoría de los hombres con síndrome de Marfan tiene una medida de la raíz aórtica superior al límite superior de normalidad para su superficie corporal en la adolescencia. Algunas mujeres muestran una progresión más lenta y pueden tener un diámetro de la raíz cercano al límite superior de la normalidad ya bien entrada la vida adulta. La dilatación no afecta habitualmente a la parte distal de la aorta ascendente. Se produce un neumotórax espontáneo, debido a la rotura de los espacios apicales, en alrededor del 5% de los pacientes.[11] Las marcas de estiramiento

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

(estrías atróficas) aparecen sobre zonas sometidas a una sobrecarga flexural, como los hombros, las mamas y la parte inferior de la espalda. Algunas características clínicas siguen evolucionando a medida que se ha extendido la esperanza de vida debido al éxito de la cirugía cardiovascular.[12] El conducto neural de la región lumbosacra está aumentado de tamaño en la mayoría de las personas con síndrome de Marfan; puede verse en las radiografías simples, en especial si los agujeros intervertebrales están ensanchados. La tomografía computarizada o la resonancia magnética son diagnósticas y deben usarse en pacientes con dorsalgia y síntomas radiculares. La ectasia dural avanza con la edad. Los meningoceles anteriores grandes en la pelvis constituyen una manifestación grave. Además, la apnea del sueño y los quistes simples hepáticos y renales son bastante frecuentes.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

Los trastornos que se solapan desde una perspectiva clínica y genética con el síndrome de Marfan son el aneurisma aórtico familiar, ectopia familiar del cristalino, prolapso valvular mitral, dilatación aórtica leve, estrías, fenotipo esquelético (MASS) (que comprende muchas familias con síndrome del prolapso de la válvula mitral) y el síndrome de Loeys-Dietz. La mayoría de estos trastornos se diagnostica por las manifestaciones clínicas, de manera que la diferenciación entre ellos es arbitraria. Unos antecedentes familiares cuidadosos son fundamentales para este proceso. Las pruebas genéticas moleculares son importantes. Si se conoce la variante responsable en *FBN1* en una familia, puede usarse el análisis del ADN de forma eficaz para el diagnóstico presintomático o prenatal. El síndrome de Loeys-Dietz, que se asocia a una tortuosidad arterial generalizada y a una tendencia a la disección, se debe a variantes patógenas en los dos receptores para TGF-β, *TGFBR1* y *TGFBR2,* y disponemos de análisis moleculares para uso clínico. La mayoría de las mutaciones de *TGFBR1* y *TGFBR2* no causan el síndrome de Loeys-Dietz, pero sí predisponen al aneurisma torácico familiar y a la disección.

En el síndrome de Marfan surgen con frecuencia dudas en el adolescente alto y larguirucho que tiene varias manifestaciones esqueléticas leves, miopía y aspiraciones deportivas. Una exploración oftalmológica detallada con una dilatación pupilar completa y un ecocardiograma transtorácico son componentes fundamentales en la evaluación. Si estas pruebas son negativas y nadie en la familia tiene antecedentes de síndrome de Marfan ni disección aórtica, probablemente pueda tranquilizarse al paciente.

TRATAMIENTO

A todos los pacientes les debe ver al menos una vez al año un médico que pueda prestar asistencia general. La mayoría de los pacientes requiere una consulta oftalmológica y cardiológica anual y una consulta ortopédica cuando lo requieran problemas específicos. Suele ser necesaria una corrección quirúrgica de la subluxación del cristalino.[13]

Varios estudios, aunque solo uno con asignación aleatoria, apoyan el uso profiláctico de β-bloqueantes adrenérgicos desde una edad temprana para reducir la velocidad de dilatación de la raíz aórtica y proteger frente a la disección aórtica. Aunque en varios ensayos no se han encontrado beneficios asociados al losartán, un bloqueante del receptor de la angiotensina, comparado con el atenolol,[A1] un gran ensayo europeo mostró ventajas del losartán en la tasa de dilatación de la raíz aórtica,[A2] así como una reducción en el riesgo de disección aórtica y muerte, incluso cuando se ajustó para el uso de β-bloqueantes adrenérgicos.[A3] Por otra parte, el irbesartán (150 mg aumentados hasta 300 mg diarios, según la tolerancia) puede reducir significativamente la tasa de dilatación aórtica, especialmente en pacientes jóvenes, con un probable beneficio también en pacientes que toman un β-bloqueante adrenérgico.[A4] Basándose en un metaanálisis de todos los ensayos, los bloqueantes del receptor de la angiotensina parecen aportar un beneficio incremental para reducir la progresión de la dilatación aórtica cuando se añaden a bloqueantes β-adrenérgicos.[A5,A6]

La reparación quirúrgica profiláctica de la raíz aórtica ha ejercido la mayor influencia beneficiosa. El injerto compuesto, con una prótesis valvular en un tubo de dacrón con la implantación de los orificios coronarios dentro del injerto, fue el primer método que produjo una mejora muy acentuada de la supervivencia en estos pacientes. Más recientemente se ha determinado que debería considerarse en primer lugar la reparación del aneurisma y la conservación de la válvula aórtica original.[13] En el adulto, la intervención sobre la raíz aórtica debe recomendarse cuando el máximo diámetro aórtico alcanza los 45 mm, y unos antecedentes familiares de disección aórtica deben llevar a una reparación temprana (cap. 55).[14]

PRONÓSTICO

La esperanza de vida de las personas con síndrome de Marfan ha mejorado notablemente, hasta el punto de que muchos pacientes pueden esperar sobrevivir hasta edades avanzadas. El aumento en la esperanza de vida da lugar a la aparición de nuevos problemas clínicos, como apnea obstructiva del sueño, aneurismas arteriales periféricos, meningoceles lumbosacros y obesidad troncal. Algunos datos indican que la disección aórtica y la muerte cardiovascular son más probables en los pacientes con una haploinsuficiencia de *FBN1* con expresión del alelo no mutado que en los pacientes con mutaciones dominantes negativas en las que la fibrilina 1 anómala codificada por el alelo mutado interactúa con la fibrilina 1 normal codificada por el alelo normal. Los datos experimentales señalan que, en los pacientes con síndrome de Marfan, debería evitarse un antibiótico de fluoroquinolona, ante la posibilidad de que eleve el riesgo de disección y rotura aórticas.[15]

SÍNDROMES DE EHLERS-DANLOS

DEFINICIÓN

Los síndromes de Ehlers-Danlos son variables desde el punto de vista clínico y heterogéneos desde el punto de vista génico. Los diagnósticos se basan todavía en gran medida en la exploración del paciente. Las características unificadoras entre estos trastornos son la fragilidad de los tejidos, la movilidad articular excesiva y la hiperextensibilidad cutánea.

EPIDEMIOLOGÍA

No existe ningún dato preciso, pero una incidencia de alrededor de 1 cada 5.000 nacimientos es un cálculo razonable de cómo los sujetos cumplen los criterios de alguno de los diagnósticos de síndrome de Ehlers-Danlos. Cada tipo representa una parte de un espectro clínico, y el extremo leve se funde con lo que podría considerarse una variación normal. La extensión con la cual la variación normal en la movilidad articular excesiva, la elasticidad cutánea y la fragilidad tisular representan una variación génica en el locus que codifican colágeno u otros genes de la matriz extracelular requiere una investigación importante.

BIOPATOLOGÍA

Patogenia

Defectos del colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular de varios tejidos subyacen en todas las formas de síndrome de Ehlers-Danlos que se han definido hasta ahora. Las mutaciones específicas se producen en diversos genes, con el efecto de alterar la estructura, la síntesis, las modificaciones posteriores a la traducción o la estabilidad de los colágenos implicados. Los defectos moleculares conocidos se listan en la tabla 239-2.[16]

Anatomía patológica

Pocas observaciones obtenidas en la evaluación anatomopatológica habitual distinguen entre los diferentes tipos de síndrome de Ehlers-Danlos e incluso entre ciertos tipos y la normalidad.[17] El espesor de la dermis se reduce en algunas formas, en especial el tipo vascular, y el espesor de las paredes de las arterias disminuye en este tipo. Mediante microscopia electrónica, los tipos clásico, hipermóvil y cifoescoliótico tienen fibras de colágeno anormales, en especial cuando se ven en su sección transversal (diámetro de la fibra variable y a menudo aumentado con un borde irregular). En el tipo vascular, algunos pacientes tienen dilatado el retículo endoplásmico en consonancia con la secreción aberrante de moléculas de colágeno de tipo III.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones importantes y secundarias de cada síndrome de Ehlers-Danlos se detallan en la tabla 239-2. Los lactantes con el síndrome de Ehlers-Danlos clásico nacen a menudo de forma prematura en unas 4-8 semanas debido a la rotura de las membranas fetales. El diagnóstico de los tipos vascular y cifoescoliótico es importante debido a sus manifestaciones cardiovasculares. El tipo vascular, antes denominado *síndrome de Ehlers-Danlos IV,* se caracteriza por la rotura espontánea de arterias grandes y órganos huecos, en especial el colon y el útero, y neumotórax. Debido a que estos acontecimientos conllevan una considerable morbilidad, la esperanza de vida se reduce de media en más de la mitad. Durante el embarazo, las mujeres con esta forma de síndrome de Ehlers-Danlos son especialmente vulnerables a la rotura de las arterias importantes y del útero. En el tipo cifoescoliótico puede dilatarse la raíz aórtica y producirse una insuficiencia aórtica. Los pacientes con la mayoría de las formas de síndrome de Ehlers-Danlos tienden a presentar un prolapso de la válvula mitral, y la progresión a la insuficiencia mitral (cap. 60) es más frecuente que en la forma común de prolapso de la válvula mitral.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

Siguiendo con atención las manifestaciones clínicas mostradas en la tabla 239-2 y mediante el uso juicioso de las pruebas de laboratorio, pueden diferenciarse los diferentes tipos definidos de síndrome de Ehlers-Danlos. Es necesario excluir muchos síndromes específicos. El tipo cifoescoliótico de síndrome de Ehlers-Danlos en los lactantes comparte algunas manifestaciones con el síndrome de Marfan grave. Los pacientes con el síndrome de Larsen pueden parecerse a los pacientes con el tipo de artrocalasia del síndrome de Ehlers-Danlos. La redundancia cutánea y la pérdida de elasticidad de tipo dermatosparaxis de síndrome de Ehlers-Danlos son reminiscencias de la piel laxa autosómica dominante, que no se asocia a hematomas fáciles ni a fragilidad de los tejidos.

TABLA 239-2 SÍNDROMES DE EHLERS-DANLOS

TIPO	NOMBRE ANTERIOR	MANIFESTACIONES CLÍNICAS*	HERENCIA	OMIM†	DEFECTO MOLECULAR
Clásico	SED I y II	Hipermovilidad articular; hiperextensibilidad cutánea; cicatrices atróficas; piel lisa, aterciopelada; esferoides subcutáneos	AD	130000 130010	Estructura de tipo colágeno V por las mutaciones de *COL5A1* o *COL5A2*
Hipermovilidad	SED III	Hipermovilidad articular; cierta hiperextensibilidad cutánea, con o sin textura lisa, aterciopelada	AD AR	130020 225320	¿? Tenascina X *(TNX)*
Vascular	SED IV	Piel fina; formación de hematoma fácil; nariz afilada; acrogeria; rotura de las arterias de calibre grande y mediano, útero e intestino grueso	AD	130050 (225350) (225360)	Deficiencia de colágeno de tipo III *(COL3A1)*
Cifoescoliótico	SED VI	Hipermovilidad articular; rotura congénita y progresiva; escoliosis; fragilidad esclerótica con rotura globular; fragilidad tisular, dilatación aórtica, PVM	AR	225400	Deficiencia de lisilhidroxilasa
Artrocalasia	SED VII A	Hipermovilidad articular, grave, con subluxaciones, luxación congénita de la cadera; hiperextensibilidad cutánea; fragilidad tisular	AD	130060	No hay escisión del amino terminal del procolágeno de tipo I por mutaciones de *COL1A1* o *COL1A2*
Dermatosparaxis	SED VII C	Fragilidad cutánea intensa; disminución de la elasticidad cutánea, formación fácil de hematomas; hernias; rotura prematura de las membranas fetales	AR	225410	No hay escisión del amino terminal del procolágeno de tipo I por la carencia de peptidasa
Tipos no clasificados	SED V	Características clásicas	LX	305200	¿?
	SED VIII	Características clásicas y enfermedad periodontal	AD	130080	¿?
	SED X	Características clásicas leves, PVM	¿?	225310	¿?
	SED XI	Inestabilidad articular	AD	147900	¿?
	SED IX	Características clásicas; cuernos occipitales	LX	309400	Síndrome alélico de Menkes
	SED, forma progeroide	Características clásicas y envejecimiento prematuro	AR	130700	Deficiencia de galactosiltransferasa I

*Enumeradas según la importancia diagnóstica.
†Entradas en Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine. Baltimore: Johns Hopkins University. http://omim.org.
AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; LX, ligada al cromosoma X; PVM, prolapso de la válvula mitral; SED, síndrome de Ehlers-Danlos.

La decisión más difícil es si está asegurado cualquiera de los diagnósticos de síndrome de Ehlers-Danlos.[18] Los pacientes que solo tienen movilidad articular aumentada sin cambios en la piel no deben etiquetarse de síndrome de Ehlers-Danlos; sería más adecuado un diagnóstico de hipermovilidad articular familiar. La inestabilidad articular familiar implica una predisposición a las luxaciones de articulaciones importantes que es rara en la mayoría de los tipos de síndrome de Ehlers-Danlos, excepto la artrocalasia.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la mayoría de los problemas cutáneos y articulares debe ser conservador y preventivo. Es necesario colocar las suturas con cuidado para aproximar los bordes y evitar tensión; las suturas que hay que quitar después deben dejarse al menos el doble del tiempo habitual. La mayoría de los casos de movilidad articular aumentada y dolor en el síndrome de Ehlers-Danlos no requieren tratamiento quirúrgico. La fisioterapia diseñada para fortalecer los músculos que proporcionan apoyo a los ligamentos laxos resulta beneficiosa. Todos los pacientes deben recibir consejo genético sobre el modo de herencia y el riesgo de tener niños afectados de síndrome de Ehlers-Danlos. Existe la posibilidad del diagnóstico prenatal en todos los tipos de síndrome de Ehlers-Danlos con defectos moleculares o bioquímicos definidos.

El tipo vascular de síndrome de Ehlers-Danlos requiere un cuidado quirúrgico particular; las arterias rotas son difíciles de reparar por la fragilidad vascular pronunciada. Los cirujanos vasculares con experiencia están logrando buenos resultados mediante reparación profiláctica de los vasos en riesgo de disección o rotura. Un estudio clínico obtuvo mejores resultados con el β-bloqueo profiláctico. La rotura del intestino es una urgencia quirúrgica. Como el riesgo de rotura uterina y vascular es especialmente alto durante el embarazo en las mujeres con la forma vascular, a las mujeres afectadas se les debe advertir de que tienen un riesgo importante de morir en el embarazo y el parto. A los pacientes se les debe avisar que eviten deportes de contacto y que traten intensamente las elevaciones de la presión arterial. Hay que evitar las arteriografías y las vías arteriales si es posible. Los cribados bioquímicos y genéticos pueden tranquilizar a los familiares en riesgo en el sentido de que no tienen un defecto en el colágeno de tipo III.

El tipo cifoescoliótico de síndrome de Ehlers-Danlos puede mejorar con dosis grandes de vitamina C (1-4 g/día) porque la vitamina C es un cofactor para la enzima que falta. Ningún otro tratamiento metabólico o genético es eficaz en otras formas de síndrome de Ehlers-Danlos.

SÍNDROMES CON OSTEOGENIA IMPERFECTA

DEFINICIÓN

El grupo heterogéneo de trastornos llamado *osteogenia imperfecta* comprende, en un extremo de gravedad del espectro, un tipo que es mortal antes del nacimiento o en el período neonatal y, en el otro, manifestaciones leves tales que hacen difícil distinguir a los sujetos afectados de la población general. La característica unificadora es la osteopenia hereditaria (hueso insuficiente), con defectos primarios en la matriz proteica del hueso y otros tejidos. Todos los síndromes clínicos presentan osteoporosis con tendencia a la fractura (cap. 225).

EPIDEMIOLOGÍA

No se ha realizado ningún estudio epidemiológico, y las formas más leves de osteogenia imperfecta de tipo I se funden con los fenotipos de la osteoporosis familiar, la tendencia a la fractura y la movilidad articular excesiva de la población general. Un cálculo bruto de la prevalencia global de osteogenia imperfecta es de 1 a 2 por 20.000 nacimientos. La forma mortal neonatal (tipo II), que casi siempre se debe a una mutación nueva en un gameto de uno de los progenitores, tiene una incidencia de alrededor de 1 cada 50.000 nacimientos.

BIOPATOLOGÍA

Patogenia

La mayoría de los pacientes en los que se han encontrado mutaciones suelen tener defectos en dos genes que codifican las cadenas de procolágeno del colágeno de tipo I, *COL1A1* y *COL1A2*. El colágeno de tipo I está compuesto de dos cadenas de procolágeno α1(I) y una α2(I); la fibra madura requiere una considerable modificación posterior a la traducción, que solo es adecuada si se entremezclan tres cadenas de procolágeno para formar una triple hélice que es perfecta y se completa a la velocidad correcta. Una mutación que afecte a la formación de la triple hélice, como una sustitución de una de las glicinas obligadas que aparece cada tercera posición, también tiene efectos adversos sobre las modificaciones que hacen a la molécula capaz de formar fibras maduras eficaces. Como resultado de ello, el cambio de un solo nucleótido produce una mutación de cambio de aminoácido que tiene efectos profundos en la matriz extracelular y produce un trastorno grave. Una alternativa y a primera vista paradójica, una mutación que elimina todo un alelo, o al menos la producción de cualquier producto capaz de entremezclarse con las cadenas de procolágeno normales, tiene un efecto mucho más leve sobre la matriz extracelular y sobre la gravedad de la osteogenia imperfecta. Se ofrecen ejemplos de las clases más frecuentes de mutaciones en la tabla 239-3. Existen centenares de variantes patógenas. Los pacientes con mutaciones de *COL1A1* o *COL1A2* son heterocigotos, y por esto las formas más frecuentes de osteogenia imperfecta se heredan como rasgos autosómicos dominantes. Varias formas autosómicas recesivas de osteogenia imperfecta se producen por mutaciones de los genes que codifican las enzimas que procesan el colágeno de tipo I en las fibrillas maduras.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 239-3 OSTEOGENIA IMPERFECTA

TIPO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	HERENCIA	OMIM*	DEFECTOS BÁSICOS
I	Número variable de fracturas; pequeñas deformidades; estatura normal o casi; esclerótica azul; pérdida de audición frecuente, pero no se produce siempre; DI poco frecuente	AD	166200	Es característico un alelo *COL1A1* disfuncional
II	Mortal en el útero o poco después del nacimiento; muchas fracturas durante el nacimiento que suelen afectar a las costillas (pueden aparecer «en forma de cuentas») y a otros huesos largos; calota pequeña; hipertensión pulmonar	AD	166210	*COL1A1* o *COL1A2:* sustitución de residuos glicilo; en ocasiones eliminación de una parte del dominio triple helicoidal
		AR	259400	Eliminación en *COL1A2* más un alelo disfuncional
III	Fracturas frecuentes, pero los huesos largos se deforman progresivamente empezando en el útero; estatura notablemente reducida; las escleróticas suelen ser azules, pero se vuelven más claras con la edad; DI y frecuente pérdida de audición	AD AR (raro)	259420 259440	Sustitución de un solo aminoácido Dos mutaciones de *COL1A1* y/o *COL1A2* (poco frecuente)
IV	Fracturas frecuentes; la estatura suele estar reducida; deformidad ósea frecuente, pero no suele ser grave; tono esclerótico entre normal y grisáceo; pérdida de audición variable; DI frecuente	AD	166220 166240	Mutaciones puntuales de *COL1A1* o *COL1A2* Mutaciones de exón salteadas de *COL1A2*
V	Similar al tipo IV sin DI ni esclerótica azulada; las fracturas evolucionan en callos hiperplásicos; calcificación de la membrana interósea entre el radio y el cúbito	AD	610967	¿?
VI	Similar al tipo IV sin DI, esclerótica azul ni huesos wormianos; exceso osteoide presente en el hueso	¿?	610968	¿?
VII	Similar a los tipos II o III con fracturas en el nacimiento, esclerótica azul, no hay DI; presencia de acortamiento rizomélico de las extremidades y cadera en varo	AR	610682	Mutaciones de *CRTAP*
VIII	Similar a los tipos II o III con fracturas en el nacimiento	AR	610915	Mutaciones de *LEPRE1*
IX	Similar a los tipos II o III con fracturas en el nacimiento	AR	259440	Mutaciones de *PPIB*

*Entradas en Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine. Baltimore: Johns Hopkins University. http://omim.org.
AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; DI, dentinogenia imperfecta.

Anatomía patológica

Aparte de las alteraciones anatomopatológicas asociadas a las manifestaciones clínicas, la alteración más característica es una reducción primaria de la matriz ósea con una mineralización insuficiente secundaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las principales manifestaciones fenotípicas de la osteogenia imperfecta se muestran en la tabla 239-3. Entre las formas más frecuentes, el tipo más grave es el II, seguido en orden decreciente de los tipos III, IV y I. En el tipo II, los niños nacen muertos o fallecen poco después del nacimiento de insuficiencia pulmonar secundaria a un tórax pequeño, lo que habitualmente se ve empeorado por diversas fracturas costales. Algunos niños sobreviven unos años, pero requieren una enorme atención a sus necesidades médicas.

El tipo III de osteogenia imperfecta puede confundirse con el tipo II en el nacimiento, pero la sola supervivencia ayuda a distinguirlos. La deformidad ósea es pronunciada y no se debe necesariamente a las fracturas. La movilidad se ve afectada y la mayoría de los pacientes requiere una silla de ruedas a una edad temprana. La estatura puede verse muy reducida. Debido a la deformidad progresiva de la columna vertebral y a las fracturas costales, la enfermedad pulmonar restrictiva es un problema frecuente a medida que los pacientes aumentan en edad; muchos fallecen de complicaciones pulmonares. La impresión basilar que comprime el tronco del encéfalo y la unión craneocervical puede producir una apnea central del sueño, cefalea y signos de motoneurona superior.

Los pacientes con el tipo IV de osteogenia imperfecta tienen generalmente una estatura reducida, cierta deformidad ósea y dientes anormales que son opalescentes y se desgastan con facilidad (dentinogenia imperfecta). Como en el tipo I de osteogenia imperfecta, la tendencia a la fractura es mayor en la infancia y disminuye en la adolescencia. Una característica distintiva del tipo IV de osteogenia imperfecta es un tono esclerótico normal.

La osteogenia imperfecta de tipo I es probablemente la forma más frecuente y se asocia a un tono azulado o azulado grisáceo de la esclerótica. Las personas con el tipo I de osteogenia imperfecta que tienen dentinogenia imperfecta tienden a tener más problemas esqueléticos graves. El riesgo de fractura disminuye durante la vida adulta, pero reaparece como una preocupación importante para las mujeres tras la menopausia. La hipoacusia es frecuente en todas las formas de osteogenia imperfecta y se relaciona con la edad, de forma que es rara antes de la adolescencia. Los déficits son mixtos o de predominio conductivo.

Las formas recesivas de osteogenia imperfecta (tipos VI a IX) varían en cuanto a su gravedad desde el tipo IV al tipo II y pueden tener características radiológicas o histopatológicas distintivas.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

La amplitud de posibilidades diagnósticas en una persona con múltiples fracturas depende en gran medida de la edad. En la lactancia hay que excluir los trastornos génicos hipofosfatasia, osteocondrodisplasias graves (p. ej., acondrogenia y formas de displasia espondiloepifisaria) y síndrome de Menkes cuando se considera un diagnóstico de osteogenia imperfecta de tipo II o de tipo III. Las características radiográficas se hacen finalmente completamente diagnósticas, pero a menudo el neonatólogo tiene que llegar a una respuesta definitiva en un período corto. El análisis de la fosfatasa alcalina y el cobre séricos puede ser útil. En la infancia, la situación más frecuente que lleva a considerar una forma leve de osteogenia imperfecta es la de los malos tratos infantiles. En esta situación, el patrón de fractura es habitualmente característico, y la mineralización ósea debe ser normal si el niño es objeto de un traumatismo no accidental o accidental repetido. El tono anormal de la esclerótica, la dentinogenia imperfecta y los huesos wormianos (microfracturas a lo largo de las suturas craneales) apoyan el diagnóstico de osteogenia imperfecta. Los sistemas legales y protectores de los niños exigen a menudo excluir la osteogenia imperfecta mediante el análisis de la producción de colágeno a partir de fibroblastos cutáneos cultivados o análisis de mutación del ADN.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las complicaciones esqueléticas depende en gran medida de enfoques ortopédicos, físicos y ocupacionales.[19] El risedronato (2,5 o 5 mg/día) aumenta la densidad mineral ósea y disminuye la primera y las siguientes fracturas en niños con osteogenia imperfecta.[A7] Los objetivos a largo plazo para el paciente son mantener la función y la independencia como individuo. Estos objetivos pueden avanzarse en algunos pacientes mediante un uso prudente de varillas intramedulares en los huesos largos de las piernas; si pueden mantenerse la movilidad y en especial la deambulación, podrá evitarse la desmineralización asociada a la inactividad.

Los padres no afectados de un niño con osteogenia imperfecta y todos los sujetos afectados deben recibir consejo genético. En los padres de un niño con una osteogenia imperfecta de tipo II no debe pasarse por alto la posibilidad de un mosaicismo germinal (que se ha demostrado en este trastorno). Si uno de los progenitores tiene una mutación «nueva» en uno de los genes del procolágeno de tipo I y múltiples células gonadales portan esta mutación, el riesgo de recidiva en los futuros niños no es despreciable. Si puede definirse la mutación en el niño afectado, el riesgo de recidiva puede cuantificarse (a través del análisis molecular del esperma) si la mutación surgió en el padre.

En los niños mayores, el trastorno de osteoporosis idiopática juvenil debe considerarse en cualquier paciente visto por primera vez con fracturas repetidas. Muchas osteocondrodisplasias se asocian a una estatura corta, una deformidad esquelética y una tendencia a la fractura. La picnodisostosis y la osteopetrosis se asocian a huesos escleróticos en lugar de osteoporóticos. En la fase adulta, la osteoporosis temprana puede confundirse con la osteogenia imperfecta (cap. 225). Las mutaciones del colágeno de tipo I también producen la osteoporosis familiar, y los fenotipos esqueléticos convergen; los pacientes con una osteogenia imperfecta verdadera pueden tener alteraciones escleróticas, auditivas o dentales y antecedentes familiares positivos.

El análisis de las enzimas específicas defectuosas en las formas recesivas de la osteogenia imperfecta es útil para establecer el diagnóstico y hace posible el asesoramiento para la reproducción y el diagnóstico prenatal si se solicitan.

SEUDOXANTOMA ELÁSTICO

DEFINICIÓN

El seudoxantoma elástico es un trastorno hereditario del tejido conectivo con manifestaciones pleótropas en cualquier lugar donde haya fibras elásticas, pero sobre todo en la piel, los ojos y los vasos. La esperanza de vida se reduce, de media, por una predisposición al infarto de miocardio y a las hemorragias digestivas.

EPIDEMIOLOGÍA

Se desconoce la frecuencia exacta de seudoxantoma elástico, pero probablemente esté poco diagnosticada. Algunas aproximaciones señalan una prevalencia de 1 por cada 25.000 a 100.000 nacimientos. Se afectan por igual hombres y mujeres, aunque las mujeres tienen más probabilidades de buscar atención médica por los cambios cutáneos.

BIOPATOLOGÍA

Patogenia

En la mayoría de las familias, el seudoxantoma elástico aparece como un rasgo autosómico recesivo, lo que significa que, en familias relativamente pequeñas, muchos pacientes no tendrán familiares afectados. La herencia autosómica dominante aparente puede reflejar la expresión en heterocigotos ocasionales. El gen del seudoxantoma elástico se sitúa en el cromosoma humano 16 y codifica uno de los transportadores con bloque ligador de trifosfato de adenosina (ATP) *(ABCC6)*. Debido a la manifestación histopatológica prominente de la calcificación del tejido elástico, este gen puede ser importante en la homeostasis del calcio. Pero no está claro si la calcificación es un fenómeno primario o secundario en el seudoxantoma elástico.

Anatomía patológica

La característica principal del seudoxantoma elástico, y una pista diagnóstica importante, es la observación histopatológica de hiperproliferación de fibras elásticas en la región media de la dermis; estas fibras se fragmentan, agrupan y calcifican. Se produce una esclerosis arteriolar en la media de las arterias y arteriolas musculares; la luz puede estrecharse de forma progresiva y concéntrica. También pueden formarse microaneurismas. En algunos pacientes se produce un engrosamiento del endocardio, en especial del auricular. En el ojo, la membrana de Bruch se calcifica y fragmenta.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Debido a la naturaleza pleótropa del seudoxantoma elástico, el diagnóstico lo pueden sospechar al principio muchos médicos, en especial dermatólogos, oftalmólogos, cardiólogos y gastroenterólogos. El trastorno debe su nombre a la manifestación cutánea de las pápulas amarillentas que aparecen en zonas sometidas a sobrecarga flexural, en especial el cuello, la ingle y las fosas poplíteas y cubitales; en las regiones periumbilical; y en la mucosa bucal. Este aspecto de la piel afectada se ha relacionado con el de una «gallina desplumada». Con el tiempo, las zonas afectadas se unen y engruesan.[20]

Los cambios oculares comienzan como un patrón generalizado, sutil y moteado en la retina *(peau d'orange)* y progresan a las bandas angioides características. Estos últimos cambios son inespecíficos del seudoxantoma elástico y pueden verse en la diabetes mellitus, la anemia falciforme y diversos trastornos. Las bandas representan roturas de la membrana de Bruch, una lámina elástica que se dispone entre los vasos retinianos y la coroides. Las hemorragias espontáneas, en especial las que afectan a la mácula, llevan a una pérdida progresiva de la visión.

La afectación de las arterias de diversos calibres produce problemas por la oclusión y la hemorragia.[21] El riesgo a lo largo de la vida de hemorragias digestivas graves desde cualquier lugar, pero en especial del estómago, es de alrededor del 10%. La hipertensión es relativamente frecuente, en parte por la afectación de los vasos renales. La oclusión progresiva de las arterias periféricas lleva a la falta de pulsos; la isquemia acra es rara por el desarrollo de colaterales. El riesgo de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, angina abdominal y claudicación intermitente está aumentado independientemente de otros factores de riesgo. En adultos es frecuente la disfunción ventricular izquierda.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

La secuenciación completa del exoma es una técnica eficaz y sensible para establecer el diagnóstico. Se ha descrito una forma adquirida de seudoxantoma elástico que tiene un origen desconocido. Esta forma es difícil de diferenciar de un caso esporádico en una familia debido a la heterocigosidad en los padres, pero tiende a afectar solo a la piel. Como indica su nombre, las manifestaciones cutáneas del seudoxantoma elástico deben diferenciarse de las del verdadero xantoma, que se debe a un trastorno del metabolismo lipídico (cap. 190). Es necesario diferenciar las manifestaciones cutáneas del elastoma de Miescher, los nevos del tejido elástico (síndrome de Buschke-Ollendorff) y la elastosis solar.

TRATAMIENTO

No se conoce ninguna cura ni medio de evitar el seudoxantoma elástico.[22] En muchos casos, la atención cuidadosa de las manifestaciones oculares por parte de un especialista en la retina con experiencia en el seudoxantoma elástico puede retrasar, pero no evitar, la pérdida de visión. El riesgo de hemorragia digestiva indica que los pacientes deben evitar irritantes gástricos como el ácido acetilsalicílico, los antiinflamatorios no esteroideos y el consumo excesivo de alcohol. Las heces deben estudiarse periódicamente en busca de sangre oculta, y puede ser necesaria la angiografía para detectar la fuente de la hemorragia. Todos los factores de riesgo habituales de la ateroesclerosis deben tratarse intensamente. El dolor torácico debe llevar a un estudio rápido y riguroso de una enfermedad de las arterias coronarias. No se ha descrito que la angioplastia sea eficaz, y las lesiones coronarias tienden a ser difusas. Se han llevado a cabo intervenciones de derivación de arteria coronaria, pero no se han publicado los resultados a largo plazo. Sería ventajoso en teoría usar injertos venosos en lugar de arteria mamaria interna para la derivación. Las arrugas excesivas y el seudoxantoma en las zonas expuestas pueden mejorarse con cirugía plástica.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Milleron O, Arnoult F, Ropers J, et al. Marfan sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36:2160-6.

A2. Teixido-Tura G, Forteza A, Rodríguez-Palomares J, et al. Losartan versus atenolol for prevention of aortic dilation in patients with Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1613-8.

A3. van Andel MM, Indrakusuma R, Jalalzadeh H, et al. Long-term clinical outcomes of losartan in patients with Marfan syndrome: follow-up of the multicentre randomized controlled COMPARE trial. *Eur Heart J*. 2020;41:4181-7.

A4. Mullen M, Jin XY, Child A, et al. Irbesartan in Marfan syndrome (AIMS): a double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet*. 2019;394:2263-70.

A5. Pitcher A, Spata E, Emberson J, et al. Angiotensin receptor blockers and β blockers in Marfan syndrome: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2022;400:822-31.

A6. Wang Z, Deng X, Kang X, et al. Angiotensin receptor blockers vs. beta-blocker therapy for Marfan syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Vasc. Surg*. 2022;82:347-61.

A7. Ying Z-M, Hu B, Yan S-G. Oral bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta: a systematic review and meta-analysis of six randomized placebo-controlled trials. *Orthop Surg*. 2020;12:1293-303.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Hampe CS, Eisengart JB, Lund TC, et al. Mucopolysaccharidosis type 1: a review of the natural history and molecular pathology. *Cells*. 2020;9:1838.
2. D'Avanzo F, Rigon L, Zanetti A, et al. Mucopolysaccharidosis type II: one hundred years of research, diagnosis, and treatment. *Int J Mol Sci*. 2020;21:1258.
3. Sawamoto K, Álvarez González JV, Piechnik M, et al. Mucopolysaccharidosis IVA: diagnosis, treatment, and management. *Int J Mol Sci*. 2020;21:1517.
4. D'Avanzo F, Zanetti A, De Filippis C, et al. Mucopolysaccharidosis type VI, an updated overview of the disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22:13456.
5. Spahiu L, Behluli E, Peterlin B, et al. Mucopolysaccharidosis III: molecular basis and treatment. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;27:201-8.
6. Kubaski F, de Oliveira Poswar F, Michelin-Tirelli K, et al. Diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10:172.
7. McBride KL, Flanigan KM. Update in the mucopolysaccharidoses. *Semin Pediatr Neurol*. 2021;37:100874.
8. Milewicz DM, Braverman AC, De Backer J, et al. Marfan syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:64.
9. Andersen NH, Hauge E-M, Baad-Hansen T, et al. Musculoskeletal diseases in Marfan syndrome: a nationwide registry study. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17:118.
10. Plichta RP, Glower DD, Hughes GC. Valvular disease in Marfan syndrome: surgical considerations and management. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21:23.
11. Tun MH, Borg B, Godfrey M, et al. Respiratory manifestations of Marfan syndrome: a narrative review. *J Thorac Dis*. 2021;13:6012-25.
12. Pyeritz RE. Marfan syndrome: improved clinical history results in expanded natural history. *Genet Med*. 2019;21:1683-90.
13. Kunihara T. Current controversies in aortic valve-preserving surgery. *J Cardiol*. 2023;81:119-30.
14. Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black 3rd J, et al. 2022 ACC/AHA guideline for the diagnosis and management of aortic disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;146:e334-482.
15. LeMaire SA, Zhang L, Zhang NS, et al. Ciprofloxacin accelerates aortic enlargement and promotes dissection and rupture in Marfan mice. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;163:e215-26.
16. Sicluna K, Formosa MM, Farrugia R, et al. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: a review and a critical appraisal of published genetic research to date. *Clin Genet*. 2022;101:20-31.
17. Assavarittirong C, Au TY, Nguyen PV, et al. Vascular Ehlers-Danlos syndrome: pathological variants, recent discoveries, and theoretical approaches. *Cardiol Rev*. 2022;30:308-13.
18. Henneton P, Albuisson J, Adham S, et al. Accuracy of clinical diagnostic criteria for patients with vascular Ehlers-Danlos syndrome in a tertiary referral centre. *Circ Genom Precis Med*. 2019;12:e001996.
19. Botor M, Fus-Kujawa A, Uroczynska M, et al. Osteogenesis imperfecta: current and prospective therapies. *Biomolecules*. 2021;11:1493.
20. Tsang SH, Sharma T. Inborn errors of metabolism: pseudoxanthoma elasticum. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1085:187-9.
21. Kraneburg G, Visseren FLJ, de Borst GJ, et al. Arterial stiffening and thickening in patients with pseudoxanthoma elasticum. *Atherosclerosis*. 2018;270:160-5.
22. Iwanaga A, Utani A, Koike Y, et al. Clinical practice guidelines for pseudoxanthoma elasticum (2017): clinical practice guidelines for pseudoxanthoma elasticum drafting committee. *J Dermatol*. 2022;49:e91-8.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

240 ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS SISTÉMICAS

DANIEL L. KASTNER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Las enfermedades autoinflamatorias sistémicas (tabla 240-1) son un grupo de trastornos que se caracterizan por una inflamación aparentemente no provocada, sin evidencia de autoanticuerpos patógenos de título elevado o células T específicas del antígeno, lo que las distingue de las enfermedades autoinmunitarias más clásicas.[1] Los primeros trastornos que se reconocieron como autoinflamatorios fueron las fiebres hereditarias de repetición, que son un grupo de trastornos mendelianos caracterizados por fiebre episódica o fluctuante de intensidad variable con inflamación localizada. El espectro de la enfermedad autoinflamatoria se ha ampliado para incluir otras enfermedades hereditarias, incluidas algunas en las que predomina la inflamación purulenta o granulomatosa y los trastornos hereditarios del sistema del complemento (cap. 37).[2] En numerosas afecciones autoinflamatorias, algunas de las cuales se manifiestan en la infancia y otras aparecen más tarde en la vida, una compleja interacción de susceptibilidades genéticas de la línea germinal, mutaciones somáticas y factores ambientales contribuye a la manifestación de la enfermedad. Las enfermedades autoinflamatorias incluyen la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (enfermedad de Still), la enfermedad de Behçet e incluso las artritis por cristales. Muchas de las enfermedades autoinflamatorias hereditarias monogénicas se consideran ahora errores innatos de la inmunidad innata (cap. 35), la parte filogenéticamente más primitiva del sistema inmunitario que utiliza receptores de membrana e intracelulares de la línea germinal expresados en granulocitos y macrófagos para montar la primera línea de defensa del organismo contra los patógenos.

Los síndromes autoinflamatorios pueden agruparse en función de las principales citocinas patógenas y las vías inflamatorias que están desreguladas, y pueden ser diana de tratamientos eficaces.[3] Estas dianas moleculares incluyen la interleucina 1 (IL-1), los interferones de tipo I y la vía de señalización inflamatoria NF-κB.

SÍNDROMES DE FIEBRES PERIÓDICAS RELACIONADOS CON LA INTERLEUCINA 1

Las enfermedades autoinflamatorias asociadas a la IL-1 se relacionan con una expresión muy aumentada de esta citocina o un aumento de la respuesta celular a la misma y la resolución de los síntomas con el bloqueo de la IL-1. La interleucina 1α y la interleucina 1β (IL-1α e IL-1β) son citocinas estructuralmente relacionadas que liberan las células en respuesta a una serie de estímulos inflamatorios, como el lipopolisacárido. Estas citocinas median las respuestas inflamatorias uniéndose a un receptor común que está presente en la superficie de una amplia variedad de tipos celulares y que envía señales para activar genes inflamatorios a través del complejo del factor de transcripción nuclear κB (NF-κB). La IL-1 es parte de una familia más amplia de citocinas, que incluyen la IL-18, la IL-33 y la IL-36, que se ligan a receptores relacionados y comparten la propiedad de no tener un péptido señal característico que normalmente dirige las citocinas a las vesículas secretoras. Como resultado, las citocinas de la familia IL-1 pueden ser secretadas únicamente por células muertas o moribundas, que funcionan como marcadores moleculares del estrés celular, y pueden desencadenar respuestas inflamatorias beneficiosas frente a infecciones y lesiones. La IL-1β y la IL-18 son especiales, porque no tienen actividad biológica hasta que se escinden por la proteasa caspasa 1, que también escinde la gasdermina D intracelular para inducir una forma inflamatoria de muerte celular llamada piroptosis. La caspasa 1 se activa a su vez en complejos proteicos citoplásmicos que contienen varias proteínas sensoras, como la NLRP3 y la proteína adaptadora ASC. Estos complejos se denominan inflamasomas por su capacidad de estimular la inflamación mediada por la IL-1. Las enfermedades autoinflamatorias relacionadas con la IL-1 (descritas más adelante) están causadas por mutaciones de los genes que codifican proteínas que están directa o indirectamente implicadas en la activación de la IL-1 y la cascada inflamatoria resultante.

FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

DEFINICIÓN

La fiebre mediterránea familiar (FMF) es una enfermedad hereditaria recesiva, que se manifiesta normalmente con episodios de fiebre de 12 a 72 h de duración, asociados a inflamación serosa, sinovial o cutánea localizada. Entre las crisis, los pacientes suelen estar totalmente bien, aunque puede persistir evidencia bioquímica de inflamación y algunos pacientes terminan desarrollando una amiloidosis sistémica (cap. 174).

EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre mediterránea familiar es más frecuente en personas de ascendencia judía, árabe, armenia, turca e italiana. La frecuencia de portadores asintomáticos de una única mutación de *MEFV* en estas poblaciones es de hasta 1 de cada 10, probablemente porque la heterocigosidad está asociada a la protección contra la infección por *Yersinia pestis* (cap. 288).[4] Gracias a las pruebas genéticas, en la actualidad se reconoce con frecuencia la fiebre mediterránea familiar tanto en poblaciones judías asquenazíes (de Europa del Este) como no asquenazíes, así como en poblaciones mediterráneas que antes se creía que no presentaban riesgo. Se han encontrado pacientes con la mutación que sufren síntomas típicos en todo el mundo.

BIOPATOLOGÍA

MEFV, que es el gen mutado en la fiebre mediterránea familiar, codifica una proteína de 781 aminoácidos denominada pirina (o marenostrina), que se expresa en granulocitos, monocitos y células dendríticas, así como en fibroblastos peritoneales, sinoviales y dérmicos. Los 92 aminoácidos N-terminales de la pirina son el prototipo de un motivo, el dominio PYRIN, que interviene en las interacciones afines entre proteínas; este dominio define una familia de más de 20 proteínas humanas, incluida la propia pirina, que intervienen en la regulación de la producción de citocinas (en particular, la familia IL-1), la activación del NF-κB y la muerte celular. La mayoría de las mutaciones patógenas asociadas a la fiebre mediterránea familiar en la pirina residen en el dominio C-terminal codificado por el exón 10 de *MEFV.* Se ha descrito un número aún mayor de variantes de significado desconocido en pacientes individuales con un espectro de fenotipos inflamatorios, y se ha descubierto que algunos pacientes con presentaciones clínicas similares a la de la fiebre mediterránea familiar tienen mutaciones de la pirina en un solo alelo. El ensamblaje de los inflamasomas que contienen pirina se activa por las toxinas bacterianas que inactivan la GTPasa RhoA, incluidas las toxinas elaboradas por las bacterias de los géneros *Clostridium, Yersinia* y *Vibrio.* RhoA inactiva la pirina mediante la fosforilación de la misma en los residuos serina del extremo N-terminal, lo que determina su secuestro por las proteínas 14-3-3, y de este modo se inhibe la capacidad de la pirina de fomentar el procesamiento de la citocina IL-1β. Las mutaciones de *MEFV* asociadas a la fiebre mediterránea familiar hacen que la pirina sea resistente a la inactivación mediada por RhoA, proporcionando así un mecanismo para la mayor secreción de IL-1β por parte de las células que albergan las mutaciones de la pirina asociadas a la fiebre mediterránea familiar. Estas mutaciones también confieren resistencia a un importante factor de virulencia producido por *Yersinia pestis* (el microorganismo de la peste en seres humanos). Una prueba adicional de la importancia de la fosforilación de la pirina en la regulación de la producción de IL-1β es que las mutaciones en uno de los sitios de fosforilación de la pirina se asocian a un síndrome grave de inicio precoz de autoinflamación y dermatosis neutrofílica (PAAND).

Como consecuencia de su capacidad de despolimerizar los microtúbulos, la colchicina activa RhoA, posiblemente mediante la liberación del factor de intercambio del nucleótido guanina de RhoA GEF-H1 de los microtúbulos. La activación de RhoA conduce a un aumento de la fosforilación de la pirina, inactivando así su función proinflamatoria, incluso en células que albergan mutaciones de la pirina asociadas a la fiebre mediterránea familiar. Los inhibidores de los microtúbulos también bloquean el ensamblaje del inflamasoma de pirina de forma independiente de la fosforilación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fiebre mediterránea familiar suele manifestarse en la infancia, a veces incluso en la primera infancia, aunque aproximadamente el 10% de los pacientes experimentan su primer ataque en la edad adulta. Con poca frecuencia, los síntomas aparecen por primera vez en personas mayores de 40 años.

Los episodios de fiebre mediterránea familiar se denominan más propiamente recurrentes que periódicos, y algunos pacientes asocian los ataques al estrés psicológico o al esfuerzo físico. Las mujeres en edad fértil presentan ocasionales crisis con la menstruación y remisiones durante el embarazo. Algunos pacientes no son conscientes de la fiebre durante los ataques, pero casi siempre se observa fiebre cuando se busca. La afectación serosa suele ser peritoneal o pleural. Las crisis abdominales son las más frecuentes y pueden ir desde leves molestias a una peritonitis franca con abdomen en tabla, hipersensibilidad directa y por rebote, y niveles hidroaéreos en las radiografías abdominales en bipedestación. Independientemente de la gravedad de la crisis abdominal, el estreñimiento es mucho más frecuente que la diarrea. Si se realizara una laparotomía o una laparoscopia durante una crisis, se podría encontrar una pequeña cantidad de exudado estéril rico en leucocitos polimorfonucleares. Salvo por la inflamación de la serosa, el apéndice es normal. Las crisis abdominales repetidas pueden producir adherencias peritoneales, pero la ascitis es poco frecuente. La pleuritis, que suele ser unilateral, puede asociarse a dolor abdominal o aparecer de forma independiente. Los hallazgos físicos, si existen, pueden incluir reducción

TABLA 240-1 ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS SISTÉMICAS: LISTA PARCIAL

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS HEREDITARIAS	HERENCIA	GENES O FACTORES DE RIESGO	OMIM*
TRASTORNOS RELACIONADOS CON LA INTERLEUCINA 1β			
Fiebre mediterránea familiar (FMF)	Autosómica recesiva	*MEFV*†	249100
Autoinflamación asociada a la pirina con dermatosis neutrofílica	Autosómica dominante	*MEFV*†	608068
Síndrome periódico asociado al factor de necrosis tumoral (TRAPS)	Autosómica dominante	*TNFRSF1A*†	142680
Hiperinmunoglobulinemia D con síndrome de fiebre periódica (HIDS)/ deficiencia de mevalonato cinasa (MKD)	Autosómica recesiva	*MVK*†	260920
Enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID)/ síndrome de Muckle-Wells (SMW)/síndrome autoinflamatorio familiar por frío (SAFF)	Autosómica dominante/ *de novo*	*NLRP3* (previamente *CIAS1*)†	607115 191900 120100
Síndrome de Schnitzler	Esporádica	Mutaciones en mosaico de *NLRP3* (algunas)	
Carcinoma palmoplantar múltiple autorresolutivo	Autosómica dominante	*NLRP1*†	606636
Queratosis liquenoide crónica familiar			615225
Autoinflamación con artritis y disqueratosis			617388
Deficiencia del antagonista del receptor de la interleucina 1 (DIRA)	Autosómica recesiva	*IL1RN*†	147679
Deficiencia del antagonista del IL36R (DITRA)	Autosómica recesiva	*IL36RN*†	605507
SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS RELACIONADOS CON EL INTERFERÓN (INTERFERONOPATÍAS)			
Síndrome de Aicardi-Goutières	Autosómica recesiva o autosómica dominante	*TREX1, RNASEH2A, 2B, 2C* *SAMHD1 ADAR (DRADA)* *IFIH1 (MDA5), LSM11, RNU7-1*	225750
Vasculopatía asociada a STING de comienzo en la infancia (SAVI)	*De novo*	*TMEM173*†	612374 615934
Síndrome COPA (subunidad α relacionada)	Autosómica dominante	*COPA*†	601924
Enfermedades autoinflamatorias asociadas al proteosoma (PRAAS)/ dermatosis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia y temperatura elevada (CANDLE)	Autosómica recesiva, autosómica dominante o digénica	*PSMA3,*† *PSMB4,*† *PSMB8,*† *PSMB9,*† *PSMB10,*† *POMP,*† *PSMG2*†	256040
SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS RELACIONADOS CON EL NF-κB			
Haploinsuficiencia de *RELA*	Autosómica dominante	*RELA*†	618287 164014
Síndrome por haploinsuficiencia de A20 (HA20)	Autosómica dominante	*TNFAIP3*†	191163 616744
Deficiencia de OTULIN (otulipenia)	Autosómica recesiva	*FAM105B (OTULIN)*†	615712 617099
Síndrome autoinflamatorio por deleción del exón 5 de NEMO (NDAS)	Ligada al cromosoma X *(de novo)*	*IKBKG*†	300248 301081
Inmunodeficiencia, autoinflamación y amilopectinosis	Autosómica recesiva	*HOIL1/RBCK1,*† *HOIP/RNF31*	610924 612487
Sarcoidosis de inicio precoz/síndrome de Blau	Esporádica, autosómica dominante	*NOD2/CARD15*†	186580, 605956
TRASTORNOS DEL COMPLEMENTO			
Angioedema hereditario	Autosómica dominante	*C1NH*	106100
Enteropatía con pérdida de proteínas de inicio temprano y trombosis, linfangiectasias intestinales e inflamación intestinal	Autosómica recesiva	*CD55*	125240 226300
Síndrome urémico hemolítico	Autosómica dominante, esporádica	*CFH* (factor H del complemento)	235400
Degeneración macular asociada al envejecimiento	Herencia compleja	*CFH* (factor H del complemento)	603075
OTROS SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS			
Deficiencia de ADA2 (DADA2)	Autosómica recesiva	*ADA2*†	607575 615688
Síndrome de fiebre periódica con estomatitis aftosa, faringitis y adenopatías cervicales (PFAPA)	Herencia compleja	*IL12A, IL10, STAT4, CCR1-CCR3, HLA-B*15:01 HLA-DQB1*06:03, HLA-DRB1*13:01, HLA-DQA-01:03*	—
Enfermedad autoinflamatoria asociada a mutaciones de *NLRC4*	Autosómica dominante	*NLRC4*†	606831 616050
Artritis juvenil idiopática de debut sistémico (SOJIA)/enfermedad de Still de inicio en la edad adulta	Herencia compleja	*HLA-DRB1*11, LACC1, IL6*, polimorfismos de *MIF*	604302
Enfermedad de Behçet	Herencia compleja	*HLA-B*51*, polimorfismos en *IL10, IL23R, CCR1-CCR3, STAT4, KLRC4, ERAP1, MEFV, TLR4, IL1A-IL1B, IRF8, CEPB-PTPN1, ADO-EGR2, RIPK2, LACC1, FUT2, IL12A, NOD2*	109650
Síndrome de artritis piógena con piodermia gangrenosa y acné (PAPA)	Autosómica dominante	*PSTPIP1*†	604416
Osteomielitis multifocal recidivante crónica (CRMO)	Esporádica, autosómica recesiva	*LPIN2,*† cuando se asocia a anemia diseritropoyética congénita (síndrome de Majeed)	259680
Síndrome de fiebre periódica con inmunodeficiencia y trombocitopenia (PFIT)	Autosómica recesiva	*WDR1*†	150550 604734
Pancitopenia de inicio neonatal, autoinflamación, erupción cutánea y linfohistiocitosis hemofagocítica (síndrome NOCARH)	*De novo*	*CDC42*†	
Síndrome autoinflamatorio inducido por RIPK1 resistente al clivaje (CRIA)	Autosómica dominante	*RIPK*†	618852 603453
Deficiencia de TBK1	Autosómica recesiva	*TBK1*	
Distrofia retiniana, edema del nervio óptico, esplenomegalia, anhidrosis, cefalea migrañosa (síndrome ROSAH)	Autosómica dominante	*ALPK1*†	614979 607347
Autoinflamación y deficiencia de anticuerpos y desregulación inmunitaria asociada a PLCγ2 (APLAID)	Autosómica dominante	*PLCG2*†	614878 600220

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 240-1 ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS SISTÉMICAS: LISTA PARCIAL *(cont.)*

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS HEREDITARIAS	HERENCIA	GENES O FACTORES DE RIESGO	OMIM*
Síndrome vacuolas, enzima E1, ligado al cromosoma X, autoinflamatorio, somático (VEXAS)	Somática restringida a mieloides	*UBA1*†	301054 314370
Síndrome sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis (SAPHO)	Idiopática	—	—
Artropatías por cristales	Herencia compleja	*SLC2A9/GLUT9, ABCG2*	—

*Online Mendelian Inheritance in Man, un catálogo en Internet de los trastornos genéticos, disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM. Acceso el 6 de junio de 2022.
†Una lista actualizada de las mutaciones asociadas a la enfermedad está disponible en https://infevers.umai-montpellier.fr/web/. Acceso el 27 de noviembre de 2022.

del murmullo vesicular y un soplo de roce pleural, mientras que las radiografías torácicas pueden mostrar un pequeño derrame o atelectasias. Cuando se producen crisis múltiples, la pleura puede engrosarse. Se ha descrito la afectación pericárdica sintomática no urémica, pero es poco habitual.

En los adultos, la artritis de la fiebre mediterránea familiar se manifiesta normalmente como una afectación monoarticular de la rodilla, la cadera o el tobillo, y los ataques de artritis pueden persistir hasta 1 semana seguida. En los niños se describe afectación oligoarticular o poliarticular. En ocasiones aparece un derrame articular importante y el líquido sinovial puede mostrar hasta 100.000 leucocitos/μl. Aproximadamente en un 5% de los pacientes que no reciben tratamiento profiláctico con colchicina aparece una artritis crónica (en general, de la cadera o la rodilla), que con frecuencia obliga a poner una prótesis articular. Independientemente del tratamiento con colchicina o de un determinado estado del antígeno leucocítico humano (HLA-B27), algunos pacientes con fiebre mediterránea familiar desarrollan sacroilitis. La artralgia sin artritis franca es frecuente en la fiebre mediterránea familiar. La mutación M694V de *MEFV* es un factor de riesgo tanto para la espondilitis anquilosante (cap. 244) como para la enfermedad de Behçet (cap. 249).[5]

Las manifestaciones cutáneas de la fiebre mediterránea familiar suelen ser menos frecuentes que la afectación serosa o sinovial. La lesión cutánea característica es el eritema erisipeloide, que es una zona eritematosa dolorosa y delimitada que se observa con mayor frecuencia en la parte inferior de la pierna, el tobillo o el dorso del pie. Este exantema puede aparecer de forma independiente o asociarse a un episodio de artritis. Desde un punto de vista histológico, aparece un infiltrado celular perivascular mixto. Otras manifestaciones agudas de la fiebre mediterránea familiar son la inflamación escrotal unilateral (la túnica vaginal es un resto embriológico de la membrana peritoneal) y la mialgia, ya sea con fiebre o, sobre todo en niños, sin fiebre e inducida por un ejercicio vigoroso. La púrpura de Henoch-Schönlein puede aparecer en niños con fiebre mediterránea familiar, y la panarteritis nudosa se observa con menos frecuencia (cap. 249).

DIAGNÓSTICO

Basándose en un modelo de herencia recesivo simple, deben identificarse dos mutaciones de *MEFV,* en *trans,* para establecer el diagnóstico genético de la fiebre mediterránea familiar. No obstante, la interpretación de las pruebas genéticas se complica por los alelos complejos que constan de varias combinaciones de mutaciones en *cis,* así como por las observaciones de que hasta un tercio de los pacientes con fiebre mediterránea familiar clínicamente típica solo tienen una mutación demostrable de *MEFV* y unos pocos pacientes con enfermedad típica no tienen mutaciones identificables de *MEFV.* Estos dos últimos hallazgos sugieren que, en algunas circunstancias, una mutación de *MEFV* puede ser suficiente para los síntomas o que existen genes adicionales causantes de la enfermedad.

Por estas razones, los datos clínicos siguen siendo una parte esencial del diagnóstico de la fiebre mediterránea familiar y las pruebas genéticas desempeñan un papel complementario en entornos en los que la experiencia clínica es limitada.[6] Los criterios clínicos dan importancia a la duración de la crisis (12-72 h); la reaparición de los síntomas (tres episodios o más); la fiebre confirmada (temperatura rectal > 38 °C); dolor abdominal, torácico, cutáneo o articular, y ausencia de otros factores causales. El diagnóstico diferencial incluye los otros síndromes de fiebre de repetición hereditarios (tabla 240-2), así como otros cuadros específicos según la clínica. En los pacientes con dolor abdominal de repetición se deben descartar trastornos ginecológicos, porfiria (cap. 194; puede distinguirse por la hipertensión durante las crisis, herencia dominante y determinación de porfirinas en la orina) y angioedema hereditario (cap. 232; no suele asociar fiebre). El síndrome de fiebre periódica con estomatitis aftosa, faringitis y adenopatías cervicales es probablemente la causa más frecuente de fiebre de repetición no explicada en niños y también debe formar parte del diagnóstico diferencial. En los pacientes que presentan una monoartritis de repetición como síntoma dominante, la aspiración de la articulación para cultivo y valoración de cristales permitirá descartar una artritis bacteriana y por cristales.

La enfermedad de Still en los niños (artritis idiopática juvenil de inicio sistémico) y en los adultos (enfermedad de Still de comienzo adulto) se considera también dentro del diagnóstico diferencial. La enfermedad de Still de comienzo adulto[7] (v. tabla 240-1) es un cuadro autoinflamatorio poco frecuente de causa desconocida, que no se considera hereditario. Se caracteriza por fiebre en picos, un exantema evanescente maculopapuloso rosa salmón, artritis y leucocitosis neutrofílica. Puede distinguirse clínicamente de la fiebre mediterránea familiar por el patrón de la fiebre (intermitente cotidiana en la enfermedad de Still frente a episodios discretos en la fiebre mediterránea familiar), el patrón de la artritis (poliartritis crónica frente a monoartritis intermitente), la afectación cutánea característica (erupción evanescente frente a eritema erisipeloide) y la presencia de linfoadenopatía (más frecuente en la enfermedad de Still).

TRATAMIENTO

El pilar del tratamiento es la colchicina oral diaria, que puede prevenir tanto los ataques agudos como el desarrollo de amiloidosis sistémica.[A1] En los adultos, la dosis terapéutica es 1,2-1,8 mg/día, y casi un 90% de los pacientes perciben una mejoría significativa con esta dosis. Los principales efectos secundarios son digestivos, y pueden reducirse en general aumentando la dosis y evitando el consumo de lácteos en los pacientes que desarrollan una intolerancia a la lactosa. La mayor parte de los expertos siguen prescribiendo colchicina a las pacientes durante el embarazo, aunque se recomienda realizar una amniocentesis para descartar una trisomía 21, cuyo riesgo está ligeramente aumentado. El uso de colchicina en mujeres durante la lactancia se considera seguro. La colchicina intravenosa debe utilizarse con extrema precaución, si es que se utiliza, porque se ha informado de toxicidad mortal en pacientes que ya están recibiendo colchicina oral.

En pacientes adultos que responden mal a la colchicina o que no pueden tolerar las dosis terapéuticas, el canakinumab, un anticuerpo anti-IL-1β recombinante humano (empezando con 150 mg por vía subcutánea y aumentando a 300 mg si es necesario), suele ser seguro y eficaz para prevenir los brotes.[A2,A3]

PRONÓSTICO

El control eficaz de los brotes con colchicina y/o inhibición de la IL-1 previene el desarrollo de amiloidosis secundaria y parece dar lugar a una esperanza de vida normal. Sin embargo, antes del uso generalizado de la profilaxis con colchicina, la amiloidosis sistémica AA (cap. 174) era una complicación frecuente de la fiebre mediterránea familiar, debido al depósito ectópico de un fragmento mal plegado del amiloide sérico A, que es un reactante de fase aguda, en el tracto gastrointestinal, los riñones, el bazo, el pulmón, los testículos y las glándulas suprarrenales. La malabsorción y la proteinuria nefrótica que determina insuficiencia renal son las manifestaciones más frecuentes de la amiloidosis AA. La miocardiopatía es menos frecuente, y la neuropatía y la artropatía son infrecuentes. Los factores de riesgo de la amiloidosis incluyen el diagnóstico tardío de la fiebre mediterránea familiar, el incumplimiento del tratamiento con colchicina, el sexo masculino y genotipos específicos de los genes *MEFV* y *SAA*. La amiloidosis es menos frecuente en la fiebre mediterránea familiar en EE. UU. que en Oriente Próximo. El diagnóstico de amiloidosis en la fiebre mediterránea familiar se realiza mejor mediante biopsia rectal o renal. Con un diagnóstico precoz, la supresión agresiva de la respuesta de fase aguda con colchicina o inhibidores de la IL-1 puede conducir a una mejoría. Sin embargo, para los pacientes con insuficiencia renal se prefiere el trasplante renal precoz.

SÍNDROME DE HIPERINMUNOGLOBULINEMIA D CON FIEBRE PERIÓDICA (DEFICIENCIA DE MEVALONATO CINASA)

La hiperinmunoglobulinemia D con síndrome de fiebre periódica (HIDS) se describió por primera vez en seis pacientes de ascendencia holandesa que presentaban niveles extremadamente altos de inmunoglobulina D (IgD) en su suero. La

TABLA 240-2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE ALGUNAS ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS IMPORTANTES

RASGO CLÍNICO	FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR (FMF)	SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO AL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TRAPS)	HIPERINMUNOGLOBULINEMIA D CON SÍNDROME DE FIEBRE PERIÓDICA (HIDS)	SÍNDROME AUTOINFLAMATORIO FAMILIAR POR FRÍO/SÍNDROME DE MUCKLE-WELLS/ENFERMEDAD INFLAMATORIA MULTISISTÉMICA DE INICIO NEONATAL (SAFF/SMW/NOMID)	DEFICIENCIA DE ADENOSINA DESAMINASA 2 (DADA2)
Etnia típica	Árabe, armenia, italiana, judía, turca	Cualquier etnia	Holandesa, otros del norte de Europa	Europeos	Georgianos, origen judío para la enfermedad parecida a la PAN
Edad de aparición	Infancia o edad adulta	Infancia o edad adulta	Primera infancia, especialmente vinculada a las vacunas	Infancia o edad adulta (SAFF) Infancia (SMW) Primera infancia (NOMID)	Suele ser infantil
Duración del ataque	12-72 h	Días a semanas	3-7 días	12-24 h (SAFF) 1-2 días (SMW) Continuo, con brotes (NOMID)	Fiebres ocasionales Pueden tener prolongados períodos asintomáticos
Afectación abdominal	Peritonitis estéril, estreñimiento > diarrea	Dolor grave, vómitos, peritonitis	Peritonitis estéril, diarrea, en raras ocasiones estreñimiento	Náuseas (SAFF) Dolor abdominal (SMW) Infrecuente (NOMID)	Puede asociarse a vasculitis e infarto abdominal, hipertensión portal
Crisis pleurales	Frecuentes	Frecuentes	Infrecuente	Infrecuentes (SMW, NOMID)	Infrecuente
Afectación articular/ósea	Monoartritis, raras veces artritis tardía en la cadera o la rodilla	Artritis en las articulaciones grandes, artralgias	Artralgias, poliartritis simétrica	Poliartralgias (SAFF, SMW) Oligoartritis (SMW) Acropaquias (SMW, NOMID) Sobrecrecimiento epifisario, contracturas, artritis intermitente o crónica (NOMID)	Infrecuente
Exantema cutáneo	Eritema erisipeloide en la parte distal de la pierna, el tobillo, el pie	Exantema migratorio, mialgias de base	Exantema maculopapular difuso, urticaria	Exantema urticariforme (inducido por el frío en SAFF)	Livedo reticular, vasculitis cutánea, pueden aparecer lesiones cicatriciales y necrosis
Hematológico	Esplenomegalia y, en ocasiones, linfoadenopatías	Esplenomegalia y, en ocasiones, linfoadenopatías	Adenopatías cervicales en niños	Hepatoesplenomegalia, adenopatías (NOMID, infrecuentes en el SMW)	Citopenias, incluida la aplasia pura de eritrocitos, hipo-Ig, hepatoesplenomegalia
Afectación neurológica	¿Meningitis aséptica?	Controvertido	Cefalea	Cefaleas (SAFF) Sordera neurosensorial (SMW, NOMID) Meningitis aséptica crónica, discapacidad intelectual (NOMID)	Accidentes cerebrales vasculares isquémicos de repetición
Afectación oftálmica	Infrecuente	Conjuntivitis, edema periorbitario, raras veces uveítis	Infrecuente	Conjuntivitis (todos) Uveítis (SMW, NOMID) Pérdida progresiva de la vista (NOMID)	Oclusión de la arteria retiniana
Vasculitis	Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS), panarteritis nudosa	PHS, vasculitis linfocítica	Vasculitis cutánea frecuente, PHS infrecuente	No (SAFF, SMW) Ocasional en la NOMID	Vasos pequeños y medianos, puede debutar como una panarteritis nudosa
Amiloidosis sistémica	El riesgo depende de los genotipos de *MEFV* y *SAA;* más frecuente en Oriente Medio	Aparece aproximadamente en ≈10%; el riesgo aumenta con las mutaciones de cisteína	Poco frecuente, asociado al genotipo V377I/I268T	Infrecuente (SAFF) 25% (SMW) Puede aparecer en adultos (NOMID)	Puede desarrollarse en ocasiones
Autoanticuerpos	No suelen encontrarse	No suelen encontrarse	No suelen encontrarse	No suelen encontrarse	Suele ser ANCA-negativo
Tratamientos eficaces	Colchicina, bloqueo de la IL-1	Bloqueo de la IL-1	Bloqueo de la IL-1	Bloqueo de la IL-1	Bloqueo del TNF, trasplante de células madre hematopoyéticas para citopenias graves

ANCA, anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos; IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral.

hiperinmunoglobulinemia D, aunque bastante rara, se reconoce ahora en una distribución étnica más amplia, aunque siguen predominando los europeos del norte. Los niveles elevados de IgD parecen ser un epifenómeno y no se correlacionan con la gravedad de la enfermedad, ni entre los pacientes ni en un paciente determinado a lo largo del tiempo. Dado que en muchos otros trastornos inflamatorios es posible encontrar una elevación modesta de la concentración de IgD y hasta un 20% de los pacientes con fiebres recidivantes típicas y mutaciones de *MVK* (sobre todo niños pequeños) pueden tener una concentración de IgD sérica normal, las concentraciones de IgD aisladas son una herramienta diagnóstica poco fiable. En consecuencia, algunos expertos prefieren denominar a esta entidad *deficiencia de mevalonato cinasa* (DMK).

Esta enfermedad autosómica recesiva está causada por mutaciones de *MVK,* que codifica la enzima mevalonato cinasa implicada en la biosíntesis del colesterol y de los isoprenos no esteroles.[8] La actividad enzimática en los pacientes está notablemente reducida, pero no ausente. Se cree que la deficiencia de isoprenoides resultante de las mutaciones de *MVK* es la base de las manifestaciones clínicas. Una prenilación reducida inactiva la GTPasa RhoA, anulando así su regulación negativa del inflamasoma pirina y dando lugar a una mayor producción de IL-1β. La IL-1β y el aumento de temperatura corporal pueden reducir todavía más la actividad enzimática de la mevalonato cinasa, generando así un círculo vicioso en el que las infecciones o las vacunas pueden precipitar las crisis clínicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Una de las características clínicas bien reconocidas de la hiperinmunoglobulinemia D es la provocación de ataques por inmunizaciones. Otras características clínicas distintivas incluyen una edad de aparición muy temprana (edad media, 6 meses), una duración de los ataques de 3 a 7 días (intermedia entre la fiebre mediterránea familiar y el síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumo-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ral [TNF]), linfoadenopatía cervical prominente durante los ataques, afectación articular poliarticular, una erupción maculopapular difusa, el predominio de la diarrea sobre el estreñimiento con ataques abdominales y la infrecuencia de ataques pleuríticos o amiloidosis sistémica.

Es posible establecer el diagnóstico en un paciente con episodios recidivantes de fiebre o alteraciones clínicas típicas demostrando dos mutaciones de *MVK* o un aumento de las concentraciones del ácido mevalónico, sustrato de la mevalonato cinasa, en la orina durante las crisis. Aproximadamente un 10% de los pacientes con una enfermedad típica presentan solo una mutación reconocible de *MVK*.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE; v. tabla 26-4) o los glucocorticoides son a veces útiles en el tratamiento de las manifestaciones artríticas, pero la colchicina no suele ser eficaz. El canakinumab (comenzando con 150 mg mensuales por vía subcutánea en adultos y aumentando a 300 mg mensuales si es necesario) está aprobado para el tratamiento de este trastorno. Los pacientes con hiperinmunoglobulinemia D tienen una esperanza de vida normal y los ataques pueden ser algo menos frecuentes en la edad adulta.

SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO AL RECEPTOR DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL

EPIDEMIOLOGÍA

En todo el mundo, el síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (TRAPS) es el segundo síndrome febril recurrente hereditario más frecuentemente diagnosticado, por detrás de la fiebre mediterránea familiar. Una de las primeras familias bien caracterizadas con lo que más tarde se definió como TRAPS era de ascendencia irlandesa, y la afección se denominó fiebre hiberniana familiar para destacar el origen étnico y las diferencias clínicas con la fiebre mediterránea familiar. Sin embargo, con el descubrimiento de mutaciones del receptor del TNF en familias de otras ascendencias, ahora se utiliza la nomenclatura TRAPS, étnicamente neutra.

BIOPATOLOGÍA

El TRAPS está causado por mutaciones de *TNFRSF1A*, que codifica el receptor de 55 kDa para el TNF (TNFR1, p55, CD120a). El receptor p55 del TNF comprende cuatro dominios extracelulares ricos en cisteína, una región transmembrana y un dominio de muerte intracelular. Hasta el momento, casi todas las mutaciones codificantes descritas se han localizado en los dominios extracelulares y aproximadamente un tercio son sustituciones de sentido erróneo de los residuos cisteína, que eliminan enlaces disulfuro muy conservados. Los estudios indican un cuadro patogenético complejo, en el que las mutaciones extracelulares provocan una disminución del desprendimiento del receptor en la membrana celular, así como un tráfico defectuoso y una acumulación intracelular de la proteína TNFR1 mutante. La transmisión de señales espontánea y, posiblemente, la activación de una respuesta de proteínas no plegadas conducen a la producción de especies reactivas del oxígeno mitocondrial, con activación constitutiva de las proteína cinasas activadas por mitógeno y el aumento de la producción de citocinas proinflamatorias por células mieloides que albergan el receptor mutante.[9]

DIAGNÓSTICO

Aunque las pruebas genéticas son necesarias para el diagnóstico del TRAPS, las pistas clínicas que pueden ayudar a distinguir el TRAPS de la fiebre mediterránea familiar incluyen el origen étnico (la fiebre mediterránea familiar se observa predominantemente en poblaciones mediterráneas y de Oriente Medio, mientras que el TRAPS tiene una distribución más generalizada), el modo de herencia (autosómico recesivo en la fiebre mediterránea familiar, dominante en el TRAPS) y la duración de los ataques, que tiende a ser más prolongada en el TRAPS y a veces se aproxima a los síntomas continuos. La erupción de la fiebre mediterránea familiar es normalmente un eritema erisipeloide en la extremidad inferior, mientras que los pacientes con TRAPS suelen presentar una erupción eritematosa distintiva, a menudo con mialgia subyacente, que puede migrar en el tronco o centrífugamente en las extremidades. En el TRAPS se observa afectación ocular, con edema periorbitario, conjuntivitis y, ocasionalmente, incluso uveítis. No obstante, las manifestaciones abdominales, pleurales, sinoviales e incluso escrotales de ambas enfermedades son bastante similares. La edad habitual de aparición del TRAPS es también en la infancia.

Mientras que una prueba genética positiva no es necesaria para diagnosticar la fiebre mediterránea familiar, el diagnóstico del TRAPS requiere la identificación de una mutación del receptor del TNF. El diagnóstico del TRAPS se establece mediante la identificación de mutaciones de *TNFRSF1A* en el entorno clínico apropiado. Se describe una variante, que es la sustitución de glutamina por arginina en el residuo 92 (R92Q), en más de un 1% de los pacientes de origen europeo, y puede asociarse a un espectro de síntomas más amplio que el habitual en el TRAPS y que incluye artritis inflamatoria precoz o, en algunos casos, ausencia total de síntomas. Se ha descrito sustitución de leucina por prolina en el residuo 46 (P46L) en pacientes afroamericanos con TRAPS, que se asocia a un defecto en la liberación del receptor, pero también se describe en controles de África occidental sanos. Estos hallazgos generan una «zona gris» para el diagnóstico de TRAPS y ponen de manifiesto la posible implicación de los polimorfismos en los genes de las fiebres de repetición en otros fenotipos inflamatorios más frecuentes.

TRATAMIENTO

El tratamiento depende de la frecuencia y la gravedad de los ataques. Los pacientes con episodios leves y relativamente infrecuentes pueden responder a los AINE (v. tabla 26-4). Los pacientes con ataques más graves que ocurren con poca frecuencia pueden ser tratados con glucocorticoides bajo supervisión experta, aunque puede ser necesario aumentar las dosis a medida que los episodios se hacen más frecuentes y las toxicidades pueden llegar a ser limitantes. El canakinumab (comenzando con 150 mg mensuales por vía subcutánea en adultos y aumentando a 300 mg mensuales si es necesario)[10] se utiliza en pacientes con reagudizaciones frecuentes de la enfermedad.

PRONÓSTICO

Antes de la disponibilidad de la inhibición de la IL-1, los episodios prolongados de TRAPS se asociaban a una morbilidad sustancial, y se observaba amiloidosis AA sistémica aproximadamente en el 10% de los pacientes no tratados. El grado en que los tratamientos actuales mejorarán este pronóstico está pendiente de un seguimiento más prolongado.

SÍNDROMES PERIÓDICOS ASOCIADOS A LA CRIOPIRINA: CRIOPIRINOPATÍAS

Tres trastornos febriles raros y recurrentes que suelen comenzar en los primeros años de vida se han asociado a mutaciones de *NLRP3* (antes *CIAS1*), el gen que codifica una proteína, normalmente denotada como criopirina o NLRP3, que es un componente clave del inflamasoma NLRP3 que activa la caspasa 1. Estos trastornos se conocen como criopirinopatías o síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS). El fenotipo menos grave a nivel clínico es el síndrome autoinflamatorio familiar por frío (SAFF; conocido antes como urticaria familiar por frío), de herencia dominante y que se caracteriza por crisis de escalofríos, fiebre, cefalea, exantema urticarial cutáneo difuso, artralgias y conjuntivitis de 1 día de duración, que se precipita por la exposición generalizada al frío. La amiloidosis es infrecuente en el SAFF. El síndrome de Muckle-Wells (SMW), de gravedad intermedia, es de herencia dominante y cursa con episodios de 1-2 días de duración de escalofríos, fiebre, exantema urticarial, dolor de las extremidades y artritis, que aparecen independientemente de la exposición al frío. La pérdida auditiva neurosensorial es una característica común del síndrome de Muckle-Wells, y alrededor del 25% de los pacientes desarrollan amiloidosis AA, a menudo en la edad adulta temprana. El fenotipo asociado a *NLRP3* más grave es la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID), que en Europa se conoce como síndrome articular y cutáneo neurológico crónico del lactante (CINCA). Suele ser esporádico por la baja capacidad reproductora de la mayor parte de los afectados. Estos pacientes sufren fiebre y síntomas constitucionales casi a diario, a menudo desde que nacen con un exantema cutáneo urticarial generalizado, una artropatía peculiar caracterizada por sobrecrecimiento de las epífisis de los huesos largos y afectación del sistema nervioso central (SNC), que incluye meningitis crónica aséptica, uveítis e inflamación coclear, que pueden producir discapacidad intelectual, ceguera y sordera. En estas tres criopirinopatías, el exantema no es una verdadera urticaria, porque el infiltrado contiene neutrófilos en lugar de mastocitos y las concentraciones de histamina sérica son normales.

La proteína mutada en estos tres procesos es la NLRP3, un componente esencial del inflamasoma NLRP3 del mismo nombre, que sirve como andamiaje intracelular para el procesamiento de la IL-1β. El nombre alternativo de esta proteína, criopirina, hace referencia a su dominio aminoterminal PYRIN, base de una relación estructural y funcional con la proteína mutada en la fiebre mediterránea familiar. Se cree que las mutaciones de la criopirina asociadas a la enfermedad reducen el umbral para la activación del inflamasoma, aumentando de este modo la producción de IL-1β. Cuando se descubrió que el inflamasoma NLRP3 es necesario también para la producción de IL-1β en respuesta a las formas por cristales de urato monosódico y pirofosfato cálcico, se conectó la fisiopatología de estas infrecuentes enfermedades autoinflamatorias con las artritis inducidas por cristales (cap. 252), que comparten

algunos rasgos clínicos, como las crisis episódicas autolimitadas, con las enfermedades autoinflamatorias.

DIAGNÓSTICO

Dado que existen pacientes con SAFF, SMW y NOMID/CINCA que no presentan mutaciones de la línea germinal demostrables en *NLRP3*, el diagnóstico de estos cuadros sigue siendo clínico, aunque la genética sirve como herramienta complementaria útil y ha aumentado mucho la identificación de estos cuadros. La secuenciación masiva ha identificado mutaciones somáticas de *NLRP3* en muchos pacientes con síntomas compatibles con CAPS, que tenían resultado negativo para las mutaciones mediante las pruebas genéticas convencionales. Además, se han descrito síndromes de solapamiento intermedios entre SAFF y SMW y NOMID/CINCA. NLRP3 solo es un miembro de una serie de inflamasomas nucleados por otros miembros de la familia del gen NLR, y las mutaciones con ganancia de función de *NLRP1,* que codifican un miembro de la familia de NLR expresado en la piel, se encuentran en el origen de un espectro de enfermedades caracterizadas por lesiones queratósicas cutáneas, artritis, inflamación sistémica y carcinomas palmoplantares autorresolutivos. Se han descrito mutaciones con ganancia de función de *NLRC4,* otro miembro de la familia NLR intracelular en pacientes con un espectro de síntomas, que van desde una enfermedad parecida a SAFF a una enfermedad inflamatoria grave con enterocolitis de inicio en la infancia y síndrome de activación macrofágica. La IL-18, una citocina relacionada con la IL-1 que también es procesada intracelularmente por los inflamasomas NLR y pirina, está particularmente elevada en pacientes con mutaciones de *NLRC4.*

TRATAMIENTO

En las tres criopirinopatías, el bloqueo con anakinra (un antagonista recombinante del receptor de la IL-1 de 1 a 8 mg/kg por vía subcutánea al día en adultos) es eficaz para controlar la fiebre y los reactantes de fase aguda, y también disminuye la inflamación del SNC y el daño en los órganos finales en la NOMID/CINCA. El rilonacept (otro bloqueante soluble de la IL-1 administrado por vía subcutánea como dosis de carga de 320 mg seguida de una dosis semanal de 160 mg en adultos) y el canakinumab (150 mg por vía subcutánea cada 8 semanas en adultos) también pueden utilizarse en el SAFF y el síndrome de Muckle-Wells, pero pueden ser menos eficaces que la anakinra contra el NOMID/CINCA debido a su menor penetración en el SNC.

PRONÓSTICO

Aunque los episodios febriles del síndrome autoinflamatorio familiar por frío interfieren en la vida cotidiana, especialmente en climas fríos, la esperanza de vida es normal. En el síndrome de Muckle-Wells no tratado son frecuentes tanto la sordera al inicio de la edad adulta como la amiloidosis AA. Antes del tratamiento con anakinra, el pronóstico de la NOMID era sombrío, con muchos pacientes institucionalizados o en insuficiencia renal debido a la amiloidosis en los primeros años de la edad adulta.

DEFICIENCIAS DE LOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA IL-1 Y LA IL-36

La deficiencia del antagonista del receptor de la IL-1 (DIRA) se caracteriza por exantema cutáneo pustuloso, osteomielitis multifocal, periostitis y, con menos frecuencia, vasculitis de inicio neonatal. La fiebre no es llamativa, aunque los reactantes de fase aguda están muy elevados. La DIRA se debe a mutaciones con pérdida de función de herencia recesiva de *IL1RN,* que codifica el antagonista del receptor de IL-1 (IL1RA). En la DIRA, la carencia de IL-1Ra condiciona una falta de inhibición de las señales transmitidas por la IL-1β y la IL-1α, mientras que, en las criopirinopatías, las mutaciones de *NLRP3* provocan la activación del inflamasoma con aumento de la producción de IL-1β.

Los pacientes suelen consultar en las primeras 2 semanas de vida por lesiones cutáneas, que van desde brotes definidos de pústulas a una pustulosis generalizada grave o lesiones ictiosiformes. El estudio histológico revela extensos infiltrados neutrofílicos en la dermis y la epidermis. La radiología típica revela lesiones osteolíticas multifocales, elevación del periostio de los huesos largos, osificación heterotópica de la parte proximal del fémur y ensanchamiento de los extremos anteriores de la costilla. Las biopsias óseas muestran una osteomielitis purulenta estéril, fibrosis y esclerosis. Los pacientes con DIRA responden de forma espectacular a la anakinra (de 1 a 8 mg/kg diarios por vía subcutánea), que es una forma recombinante de la proteína de la que carecen. En los pacientes no tratados, la mortalidad infantil es elevada.

Las mutaciones con pérdida de función de *IL36RN,* que codifica una proteína que realiza una función parecida al IL1RA en el bloqueo de la actividad del miembro de la familia de la IL-1, IL-36, se asocian a la herencia autosómica recesiva de un síndrome llamado *DITRA* (deficiencia del antagonista del receptor de la IL-36), que se caracteriza por psoriasis pustulosa generalizada, fiebres periódicas y elevación de los marcadores inflamatorios sistémicos. La inhibición de la IL-1 no suele ser eficaz en el tratamiento de la DITRA. Los informes de casos sugieren un tratamiento exitoso de la DITRA con inhibidores de la IL-17 o la IL-12/23. Dada la distribución tisular más limitada de la expresión del receptor de IL-36 en relación con el receptor de IL-1, el pronóstico de la DITRA puede ser mejor que el de la DIRA, pero actualmente se desconoce el resultado a largo plazo.

INTERFERONOPATÍAS: ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS ASOCIADAS AL INTERFERÓN DE TIPO I

Un grupo de síndromes hereditarios marcados por la inflamación sistémica comparten la expresión génica inducida de los genes diana del interferón de tipo I y de las citocinas, y se han denominado *interferonopatías.*[11] Estas enfermedades imitan algunos aspectos del estado antiviral y los síndromes de infección congénita sin un papel para un patógeno conocido. A diferencia de lo que sucede en la mayor parte de los demás síndromes autoinflamatorios, en algunas interferonopatías de tipo I se encuentran autoanticuerpos, lo que las sitúa dentro del espectro que va desde la enfermedad autoinflamatoria a la autoinmunitaria.[12]

SÍNDROME DE AICARDI-GOUTIÈRES Y ENFERMEDADES ASOCIADAS

Síndrome neonatal caracterizado por una disfunción neurológica grave y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR), el síndrome de Aicardi-Goutières (SGA) se asoció por primera vez a mutaciones del gen *TREX1* que codifica una exonucleasa 3'-5' del ADN. La definición de este síndrome se ha ampliado para incluir mutaciones en una serie de genes asociados a la modificación o percepción del ADN o el ARN; aparición tardía pasado el año de vida en algunos pacientes, sobre todo en los pacientes que tienen mutaciones de *IFIH1* o *ADAR,* y alteraciones extracerebrales, como glaucoma, hipotiroidismo y enfermedad inflamatoria intestinal. Dependiendo de la función de la proteína codificada, se han descrito tanto mutaciones de pérdida de función como de ganancia de función, pero todas conducen a un aumento de la señalización del interferón de tipo I. Ciertas características, como los sabañones (cap. 66), con lesiones inflamatorias de base vascular inducidas por el frío en manos y pies, se solapan con las observadas en el lupus pediátrico, y un pequeño número de pacientes con SGA cumplen los criterios clínicos del lupus eritematoso sistémico. El diagnóstico del SGA se establece mediante pruebas genéticas (v. tabla 240-1). Sin tratamiento, las diversas formas de SGA progresan hacia una disfunción neurológica grave. Los ensayos con inhibidores de la cinasa Janus (JAK) tienen como objetivo limitar la progresión de la enfermedad.

SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS ASOCIADOS AL PROTEOSOMA

Los síndromes autoinflamatorios asociados al proteosoma (PRAAS; también conocidos como dermatosis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia y temperatura elevada, CANDLE) son un grupo de trastornos causados por mutaciones genéticas que provocan una disfunción del proteosoma, que es un complejo macromolecular necesario para la degradación normal de las proteínas tanto en las células inmunitarias como en las no inmunitarias. Hasta la fecha, se han identificado mutaciones PRAAS/CANDLE en los genes que codifican las subunidades del proteosoma constitutivo *(PSMB4, PSMA3),* los componentes del inmunoproteosoma *(PSMB8, PSMB9, PSMB10)* y las proteínas chaperonas *(POMP, PSMG2).*[13] Se han observado patrones de herencia autosómicos dominantes, autosómicos recesivos y digénicos, dependiendo del gen o genes específicos implicados.

La disfunción proteosómica conduce a una interferonopatía de tipo I que, dependiendo de la(s) lesión(es) genética(s) específica(s), puede causar fiebres recurrentes, paniculitis neutrofílica, lipodistrofia, síndrome metabólico, miositis, artritis, contracturas articulares, retraso del desarrollo, citopenias y/o queratitis/epiescleritis. Los inhibidores orales de la JAK, en particular el baricitinib, que bloquean la señalización del interferón de tipo I, han demostrado ser beneficiosos para el tratamiento del PRAAS/CANDLE cuando se administran bajo supervisión experta, pero debe vigilarse estrechamente a los pacientes por si se produce una reactivación viral.[14]

SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS ASOCIADOS A STING

El estimulador de genes de interferón (STING) es un sensor inmunitario innato localizado en el retículo endoplásmico del ADN bicatenario citosólico, que puede estar presente con la infección viral por ADN bicatenario. STING es activado por el monofosfato de guanosina-monofosfato de adenosina cíclico (cGAMP), un segundo mensajero que es sintetizado por la GMP-AMP sintasa cíclica tras la unión del ADN de doble cadena. El cGAMP normalmente induce a STING a dimerizarse, lo que conduce a la transcripción de genes inducidos por el interferón de tipo I a través de la activación del factor regulador del interferón 3 (IRF-3) y la cinasa 1 de unión a TANK (TBK1).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las mutaciones de ganancia de función (la mayoría de las veces *de novo*) en *TMEM173,* que codifica la proteína STING, causan una grave enfermedad autoinflamatoria de aparición neonatal denominada vasculopatía asociada a STING con inicio en la infancia. Estas mutaciones de STING hacen que STING salga del retículo endoplásmico, se traslade al Golgi y se active.

Debido a la expresión de STING en las células endoteliales, los pacientes presentan isquemia acra, que puede causar una serie de hallazgos que van desde el fenómeno de Raynaud hasta la gangrena y la pérdida de los dedos. Otras manifestaciones incluyen fiebre, enfermedad pulmonar intersticial con o sin hipertensión pulmonar secundaria, poliartritis, miositis, retinopatía y retraso del desarrollo. La evaluación de laboratorio demuestra un aumento de los reactantes de fase aguda, citopenias y autoanticuerpos de título bajo. Los pacientes experimentan una importante morbilidad y mortalidad debido a la afectación pulmonar. El ruxolitinib oral, el baricitinib y el tofacitinib bajo supervisión experta han mostrado beneficios, pero los pacientes deben ser vigilados de cerca.

El síndrome COPA es un trastorno de descripción relativamente reciente causado por mutaciones heterocigotas de herencia dominante en la subunidad α del coatómero, un componente de un complejo macromolecular que media el transporte retrógrado del Golgi al retículo endoplásmico. Datos recientes indican que las mutaciones de COPA provocan la modificación citoplásmica de STING y la activación de STING independiente del ligando.[15] El nivel de autoanticuerpos en el síndrome COPA y la expansión de las células T_H17 indican que este trastorno se encuentra en el espectro entre los trastornos autoinflamatorios y los autoinmunitarios. Los pacientes con síndrome COPA presentan similitudes fenotípicas con la vasculopatía asociada a STING con inicio en la infancia, incluyendo una edad temprana de aparición, capilaritis, enfermedad pulmonar intersticial y aumento de la señalización del interferón de tipo I. La artritis y la enfermedad renal inmunomediada también se observan en el síndrome COPA. Los informes de casos prometedores sugieren beneficios con el uso de inhibidores JAK en el síndrome COPA, pero se requiere un seguimiento a más largo plazo.

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS ASOCIADAS A LA ACTIVACIÓN DEL NF-κB

Las mutaciones de pérdida de función en la señalización NF-κB son causas bien reconocidas de enfermedades de inmunodeficiencia, incluidos los trastornos causados por mutaciones de *IKBKG* y *TNFRSF13B.* Más recientemente, se han descrito trastornos autoinflamatorios en los que la señalización NF-κB se activa directa o indirectamente. Estos trastornos pueden estar causados por mutaciones en las subunidades del NF-κB, como RELA; mutaciones en moléculas que inducen modificaciones postraduccionales del complejo de señalización NF-κB, como A20 y OTULIN (ubicuitinación) y el modulador esencial del NF-κB (NEMO; fosforilación), y moléculas que activan la inmunidad innata a través de la vía del NF-κB, como NOD2/CARD15.

HAPLOINSUFICIENCIA DE *RELA*

RELA codifica la subunidad p65 del NF-κB. Las mutaciones truncantes heterocigotas en *RELA* causan una afección hereditaria dominante denominada haploinsuficiencia de *RELA,* en la que el deterioro de la señalización NF-κB y la muerte celular acentuada dependiente del TNF causan autoinflamación. Los pacientes presentan fiebres recurrentes y dolor abdominal, con ulceraciones en la boca y en todo el tracto gastrointestinal. Los brotes van acompañados de leucocitosis y reactantes de fase aguda elevados, pero los autoanticuerpos no suelen estar presentes. Los pacientes suelen responder bien a los inhibidores del TNF bajo supervisión experta.

HAPLOINSUFICIENCIA DE A20 Y TRASTORNOS DE LA REGULACIÓN DEL NF-κB

TNFAIP3 codifica una proteína, a veces denominada A20, que desempeña un doble papel en la regulación de la ubicuitinación del NF-κB. A20 elimina las cadenas de ubicuitina ligadas a K63 que normalmente estabilizan los complejos de señalización proinflamatorios inducidos por el TNF y añade cadenas de ubicuitina ligadas a K48 a las proteínas disociadas, dirigiéndolas así a su destrucción por el proteosoma. Heredadas de forma dominante, las mutaciones heterocigotas de pérdida de función en A20 conducen a la persistencia de complejos de señalización proinflamatorios y a un síndrome denominado haploinsuficiencia de A20, que se presenta con inflamación sistémica de aparición temprana, artralgia/artritis, ulceraciones orales, genitales y/o gastrointestinales, inflamación ocular, trombosis venosa y, en algunos pacientes, autoanticuerpos y glomerulonefritis.

OTULIN (FAM105B) codifica una desubicuitinasa que elimina las cadenas de ubicuitina lineales (unidas a Met1) que también pueden estabilizar la señalización proinflamatoria NF-κB inducida por el TNF. Las mutaciones bialélicas de pérdida de función en *OTULIN* causan fiebre de inicio neonatal, dermatitis/paniculitis neutrofílica, lipodistrofia, artritis, vasculitis, diarrea y retraso del crecimiento.

IKBKG codifica NEMO, un componente del complejo cinasa IκB que fosforila IκBα para activar la señalización NF-κB. Las mutaciones *de novo* de *IKBKG* ligadas al cromosoma X que conducen a la deleción dentro del marco del dominio codificado por el exón 5 causan un síndrome caracterizado por un aumento de la activación del NF-κB y fiebres de inicio neonatal, paniculitis estéril, neuritis óptica, coriorretinitis, organomegalia y accidente cerebrovascular hemorrágico, denotado síndrome autoinflamatorio NEMO con deleción del exón 5 (NDAS).[16]

Los informes de casos sugieren el uso con éxito de inhibidores de IL-1, TNF y JAK en el tratamiento de pacientes con HA20. Tanto los inhibidores de la IL-1 como los del TNF han mostrado beneficios en pacientes individuales con mutaciones bialélicas de *OTULIN.* Los glucocorticoides se han utilizado bajo supervisión experta para controlar las manifestaciones autoinflamatorias de la NDAS.

ARTRITIS GRANULOMATOSA, DERMATITIS Y UVEÍTIS (SÍNDROME DE BLAU)

NOD2/CARD15 codifica un sensor intracelular de dipéptidos de muramilo de la pared bacteriana. Las variantes frecuentes de este gen, de penetrancia relativamente baja, afectan al dominio de repetición rico en leucina de la proteína codificada y están asociadas a la enfermedad de Crohn (cap. 127), mientras que las mutaciones heterocigotas raras de penetrancia alta en el dominio de unión a nucleótidos causan el síndrome de Blau y algunos casos de sarcoidosis de inicio precoz (cap. 83).

En el síndrome de Blau, las mutaciones de *NOD2* se asocian a un aumento de la señalización NF-κB.[17] El síndrome de Blau es una enfermedad hereditaria dominante que se presenta con sinovitis granulomatosa de aparición precoz, a menudo complicada por la formación de quistes y camptodactilia (contracturas en flexión de los dedos de manos y pies); uveítis anterior y posterior granulomatosa, que a veces causa desprendimiento de retina, glaucoma, cataratas y ceguera, y una erupción papular intermitente con granulomas no caseificantes. En general, no se encuentra afectación pulmonar ni visceral de otro tipo. Sin embargo, se encuentra afectación hepática y esplénica en la sarcoidosis de inicio precoz, que se parece mucho a nivel de fenotipo al síndrome de Blau. El tratamiento con inhibidores del TNF bajo supervisión experta ha mejorado notablemente el pronóstico del síndrome de Blau.

OTRAS ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS HEREDITARIAS SISTÉMICAS

SÍNDROME DE ARTRITIS PIÓGENA CON PIODERMIA GANGRENOSA Y ACNÉ

El síndrome de artritis piógena con piodermia gangrenosa y acné (PAPA) es una enfermedad autoinflamatoria infrecuente de herencia dominante, caracterizada por episodios intermitentes de artritis piógena estéril, piodermia gangrenosa y acné quístico grave. Se debe a mutaciones del gen que codifica la proteína 1 de interacción con la fosfatasa de prolina-serina-treonina (PSTPIP1), llamada también CD2BP1. PSTPIP1 es una proteína del citoesqueleto que interactúa con algunas otras proteínas implicadas en la respuesta inmunitaria, como CD2; la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP); una fosfatasa denominada PTP-PEST, y la pirina, la proteína de la fiebre mediterránea familiar (FMF). Las mutaciones de PAPA impiden la unión de PSTPIP1 a PTP-PEST, con la consiguiente hiperfosforilación de PSTPIP1 y aumento de la unión a la pirina. Este hallazgo se asocia a una producción marcadamente aumentada de IL-1β y a niveles extremadamente altos de IL-18 total y libre en la sangre.[18]

El PAPA tiende a manifestarse en etapas precoces de la vida como una artritis piógena mono- o pauciarticular, que en ocasiones se induce por un traumatismo. Cuando los pacientes llegan a la pubertad, empiezan a predominar las manifestaciones cutáneas, entre otras un acné quístico desfigurante. Pueden desarrollar también patergia y una piodermia gangrenosa extensa, que puede exigir opiáceos para control del dolor. El diagnóstico del síndrome PAPA se establece demostrando las mutaciones de *PSTPIP1* en el entorno clínico compatible.

Se han utilizado altas dosis de glucocorticoides bajo supervisión experta con éxito variable en el PAPA, y los pacientes con artritis a veces requieren aspiración, glucocorticoides intraarticulares o drenaje abierto. Pequeñas series de casos apoyan el uso de anakinra o canakinumab para la artritis y anticuerpos monoclonales anti-TNF para la piodermia gangrenosa del PAPA. Cuando no se trata, la artritis puede evolucionar a una lesión articular grave con anquilosis.

DEFICIENCIA DE ADENOSINA DESAMINASA 2

Se ha descubierto que un síndrome caracterizado por fiebres, accidentes cerebrovasculares de aparición precoz y vasculopatía o vasculitis franca que imita la panarte-

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Vergneault H, Picard C, Georgin-Lavialle S, et al. Break down the barriers of auto-inflammation: how to deal with a monogenic auto-inflammatory disease and immuno-haematological features in 2022? *Immunology*. 2023;168:1-17.
2. Aksentijevich I, Schnappauf O. Molecular mechanisms of phenotypic variability in monogenic autoinflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17:405-25.
3. Rood JE, Behrens EM. Inherited autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Pathol*. 2022;17:227-49.
4. Park YH, Remmers EF, Lee W, et al. Ancient familial Mediterranean fever mutations in human pyrin and resistance to *Yersinia pestis*. *Nat Immunol*. 2020;21:857-67.
5. Li Z, Akar S, Yarkan H, et al. Genome-wide association study in Turkish and Iranian populations identify rare familial Mediterranean fever gene (*MEFV*) polymorphisms associated with ankylosing spondylitis. *PLoS Genet*. 2019;15:e1008038.
6. Federici S, Vanoni F, Ben-Chetrit E, et al. An international Delphi survey for the definition of new classification criteria for familial Mediterranean fever, mevalonate kinase deficiency, TNF receptor–associated periodic fever syndromes, and cryopyrin-associated periodic syndrome. *J Rheumatol*. 2019;46:429-36.
7. Efthimiou P, Kontzias A, Hur P, et al. Adult-onset Still's disease in focus: clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in an era of targeted therapies. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51:858-74.
8. Tanaka T, Yoshioka K, Nishikomori R, et al. National survey of Japanese patients with mevalonate kinase deficiency reveals distinctive genetic and clinical characteristics. *Mod Rheumatol*. 2019;29:181-7.
9. Rigante D, Frediani B, Cantarini L. A comprehensive overview of the hereditary periodic fever syndromes. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54:446-53.
10. Romano M, Serap Arici Z, Piskin D, et al. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase deficiency, and deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:1102-21.
11. de Jesus AA, Hou Y, Brooks S, et al. Distinct interferon signatures and cytokine patterns define additional systemic autoinflammatory diseases. *J Clin Invest*. 2020;130:1669-82.
12. Cetin Gedik K, Lamot L, Romano M, et al. The 2021 European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis and management of autoinflammatory type I interferonopathies: CANDLE/PRAAS, SAVI, and AGS. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:735-51.
13. Surrabay G, Méchin, Salhi A, et al. *PSMB10*, the last immunoproteasome gene missing for PRAAS. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:1015-7.
14. Montealegre Sanchez G, Reinhardt A, Ramsey S, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest*. 2018;128:3041-52.
15. Deng Z, Chong Z, Law CS, et al. A defect in COPI-mediated transport of STING causes immune dysregulation in COPA syndrome. *J Exp Med*. 2020;217:e20201045.
16. Lee Y, Wessel AW, Xu J, et al. Genetically programmed alternative splicing of NEMO mediates an autoinflammatory disease phenotype. *J Clin Invest*. 2022;132:e128808.
17. Matsuda T, Kambe N, Ueki Y, et al. Clinical characteristics and treatment of 50 cases of Blau syndrome in Japan confirmed by genetic analysis of the *NOD2* mutation. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1492-9.
18. Stone DL, Ombrello A, Arostegui JI, et al. Excess serum interleukin-18 distinguishes patients with pathogenic mutations in *PSTPIP1*. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:353-7.
19. Ombrello AK, Qin J, Hoffman PM, et al. Treatment strategies for deficiency of adenosine deaminase 2. *N Engl J Med*. 2019;380:1582-4.
20. Hihitani-Isa M, Mukai K, Honda Y, et al. Trapping of CDC42 C-terminal variants in the Golgi drives pyrin inflammasome hyperactivation. *J Exp Med*. 2022;219:e20211889.
21. Taft J, Markson M, Legarda D, et al. Human TBK1 deficiency leads to autoinflammation driven by TNF-induced cell death. *Cell*. 2021;184:4447-4463.e20.
22. Kozycki CT, Kodati S, Huryn L, et al. Gain-of-function mutations in *ALPK1* cause an NF-κB mediated autoinflammatory disease: functional assessment, clinical phenotyping, and disease course of patients with ROSAH syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:1453-64.
23. Bhuyan F, de Jesus AA, Mitchell, et al. Novel Majeed syndrome-causing *LPIN2* mutations link bone inflammation to inflammatory M2 macrophages and accelerated osteoclastogenesis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:1021-32.
24. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic mutations in *UBA1* and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med*. 2020;383:2628-38.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ritis nudosa está causado por mutaciones autosómicas recesivas de *ADA2* (antes *CECR1*), que codifica la adenosina desaminasa 2 (ADA2). Aunque ADA2 comparte actividad enzimática con la adenosina desaminasa intracelular codificada por el gen *ADA*, ADA2 no es necesaria para el desarrollo de los linfocitos, y los pacientes con deficiencia de adenosina desaminasa 2 (DADA2) no presentan inicialmente inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), como es el caso de la deficiencia de ADA. ADA2 es una proteína extracelular secretada y los estudios funcionales han demostrado que ADA2 interviene en el desarrollo vascular y la regulación de la diferenciación macrofágica. Aunque esta enfermedad se diagnostica generalmente en la infancia, debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de adultos jóvenes con infartos lagunares inexplicables, lesiones cutáneas vasculíticas y/o panarteritis nudosa. La anemia dependiente de transfusión y la neutropenia grave son manifestaciones infrecuentes.

La inhibición del TNF bajo supervisión experta es muy eficaz para prevenir el ictus.[19] El trasplante de células madre hematopoyéticas puede ser curativo, tanto para las citopenias como para las manifestaciones vasculares.

SECUENCIACIÓN DEL GENOMA Y DESCUBRIMIENTO DE NUEVOS SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS Y VÍAS INMUNITARIAS INNATAS

Uno de los principales atractivos del concepto de las enfermedades autoinflamatorias ha sido la explicación molecular de numerosos errores innatos de inflamación, una empresa que ha convergido con la delimitación del sistema inmunitario innato (cap. 35). Con los avances en la secuenciación del genoma ha aumentado rápidamente el número de enfermedades autoinflamatorias definidas que se asocian a niveles drásticamente elevados de IL-18 total y libre en sangre. Entre las afecciones definidas recientemente se incluyen la fiebre periódica autoinflamatoria, inmunodeficiencia y trombocitopenia (PFIT), que está causada por mutaciones del gen regulador de la actina *WDR1;* pancitopenia de inicio neonatal, autoinflamación, erupción cutánea y linfohistiocitosis hemofagocítica (síndrome NOCARH),[20] que está causada por mutaciones de *CDC42* que activan el inflamasoma pirina, y mutaciones de *MEFV,* que codifica la pirina. En conjunto, estos hallazgos apuntan a un aspecto poco conocido de la activación del inflamasoma, que puede ser susceptible de terapias dirigidas a la IL-18.

Otros descubrimientos genómicos recientes implican las vías de muerte celular de la apoptosis y la necroptosis en dos trastornos autoinflamatorios diferentes causados por mutaciones de *RIPK1* y *TBK1*.[21] Las mutaciones de ganancia de función de *ALPK1,* que codifica un nuevo sensor inmunitario innato para azúcares de siete carbonos (que fabrican las bacterias gramnegativas, pero no los mamíferos), causan un síndrome autoinflamatorio caracterizado por distrofia retiniana, edema del nervio óptico, esplenomegalia, anhidrosis y migraña (ROSAH).[22] La secuenciación genómica de niños con diagnóstico de artritis idiopática juvenil de inicio sistémico ha identificado *LACC1* como un importante regulador de la función inmunometabólica en los macrófagos, y la secuenciación genómica de pacientes con una forma de osteomielitis multifocal recurrente crónica ha identificado *LPIN2* como un importante regulador de la diferenciación de los osteoclastos en los macrófagos M2.[23] Las mutaciones de ganancia de función de *PLCG2,* que codifica la enzima fosfolipasa Cγ2 que tiene funciones esenciales en la señalización del receptor de células B y del receptor Fc, causan un síndrome autoinflamatorio de herencia dominante caracterizado por lesiones cutáneas ampollosas, bronquiolitis, artralgia, inflamación ocular y enterocolitis en ausencia de autoanticuerpos.

MUTACIÓN SOMÁTICA Y ENFERMEDAD AUTOINFLAMATORIA DE APARICIÓN TARDÍA

Un trastorno autoinflamatorio causado por mutaciones somáticas restringidas a los mieloides en *UBA1,* que es uno de los reguladores críticos de la ubicuitinación en todas las células,[24] se manifiesta por fiebre, policondritis recidivante (que suele afectar al cartílago nasal y/o auricular, pero prescinde de la tráquea), dermatosis neutrofílica, vasculitis de vasos medianos, infiltrados pulmonares, alveolitis neutrofílica, tromboembolia venosa, anemia macrocítica, vacuolas en las células precursoras mieloides de la médula e hipercitocinemia. Basándose en la demostración de mutaciones somáticas de *UBA1,* esta afección se denomina síndrome VEXAS (vacuolas, enzima E1, ligado al cromosoma X, autoinflamatorio, somático). Dado que *UBA1* está codificado en el cromosoma X, el síndrome VEXAS se observa casi exclusivamente en hombres, normalmente mayores de 40 años. Dada la elevada tasa de mortalidad, puede ser aconsejable un trasplante precoz de células madre alógenas.

Los síndromes de inicio en la edad adulta parecidos a las versiones hereditarias de las criopirinopatías y el TRAPS están causados por mutaciones somáticas en *NLRP3* y *TNFRSF1A,* respectivamente. El descubrimiento de estos síndromes plantea la posibilidad de mutaciones somáticas en otras enfermedades reumáticas de inicio en la edad adulta y subraya la probabilidad de otros diagnósticos genéticos que traspasen los límites de los síndromes clínicos actuales.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:644-51.

A2. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378:1908-19.

A3. Ozen S, Ben-Cherit E, Foeldvari I, et al. Long-term efficacy and safety of canakinumab in patients with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: results from the randomised phase III CLUSTER trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1362-9.

241 ARTROSIS

DAVID J. HUNTER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La artrosis se caracteriza por un fallo en la reparación de los tejidos sinoviales de la articulación tras un esfuerzo intraarticular. La consiguiente rotura del cartílago y el hueso puede provocar síntomas de dolor, rigidez e incapacidad funcional. Sin embargo, la patología de la articulación sinovial y los cambios estructurales en los estudios de imagen pueden correlacionarse mal con los síntomas notificados por los pacientes.

EPIDEMIOLOGÍA

La artrosis es una enfermedad altamente prevalente e incapacitante que afecta a más de 500 millones de personas en todo el mundo y que afecta de forma desproporcionada a las mujeres.[1] La incidencia de la artrosis aumenta rápidamente entre los 50 y los 75 años (fig. 241-1).[2] La incidencia y la prevalencia estandarizadas por edad también están aumentando, y se calcula que el 25% de la población adulta total de EE. UU. tendrá artrosis diagnosticada por un médico en el año 2040.

En parte como consecuencia del envejecimiento, la obesidad y las lesiones articulares, el número de personas afectadas por artrosis en todo el mundo aumentó un 48% de 1990 a 2019, y la artrosis es ahora la 15.ª causa de años vividos con discapacidad en todo el mundo.[3] De las personas afectadas por la artrosis, el 80% sufren limitaciones en el movimiento y el 25% tienen dificultades para realizar sus principales actividades de la vida diaria.[4] La artrosis de rodilla representa aproximadamente el 85% de la carga atribuible a la artrosis. El riesgo a lo largo de la vida de padecer artrosis sintomática de rodilla es de alrededor del 40% en los hombres y del 47% en las mujeres, y el riesgo aumenta hasta el 60% entre las personas por encima de un peso saludable.[5]

BIOPATOLOGÍA

La artrosis provoca alteraciones estructurales en el cartílago articular hialino, el hueso subcondral, la membrana sinovial, los ligamentos, la cápsula y los músculos periarticulares. En este proceso dinámico intervienen una serie de factores, como las vías mecánicas, inflamatorias y metabólicas, que crean un desequilibrio entre la reparación y la destrucción de los tejidos articulares y, en última instancia, provocan el fallo de la articulación sinovial.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los cambios patológicos de la artrosis incluyen alteraciones en la mayoría de las estructuras del tejido sinovial articular.[6] Los cambios en la composición del cartílago (inicialmente el proteoglucano atrae el agua, lo que provoca la hinchazón del cartílago articular y después la disrupción de la matriz de colágeno de tipo 2) alteran sus propiedades materiales y aumentan su susceptibilidad a la disrupción por fuerzas físicas. Se producen erosiones en la superficie del cartílago y, a continuación, fisuras profundas del cartílago acompañadas de la expansión de la zona de cartílago calcificado. Aparecen condrocitos hipertróficos que muestran una mayor actividad metabólica, lo que refleja un intento de reparación, y generan productos de degradación de la matriz y mediadores proinflamatorios que desregulan aún más la función condrocítica y actúan sobre la sinovial adyacente para estimular respuestas proliferativas y proinflamatorias.[7] Los productos de degradación del cartílago y el hueso evocan una respuesta inflamatoria sinovial, que se vuelve hiperplásica (aumento del número de células de revestimiento sinovial) e hipertrófica (desarrollo de pequeñas vellosidades o pliegues en la membrana, con infiltración de macrófagos, linfocitos y células plasmáticas) y se acompaña de un aumento de la vascularidad en la capa subíntima.

En el hueso subcondral, el aumento del recambio óseo y la invasión vascular del hueso subcondral dañan el cartílago. El remodelado y la reparación óseos también están asociados al desarrollo de lesiones de la médula ósea subcondral, que se asocian tanto al dolor como a la enfermedad progresiva. La evolución de estas lesiones puede conducir a la formación de necrosis focales y quistes subcondrales. La reactivación de la osificación endocondral da lugar a osteófitos, que se desarrollan en los márgenes articulares y se ven muy afectados por factores biológicos inflamatorios, la sobrecarga y la cinemática articular anormal.[8] Las anomalías meniscales (degeneración mixoide, desgarros y maceración) y ligamentosas son frecuentes, al igual que la atrofia y la debilidad muscular periarticular.

Mecánica frente a inflamación

La carga mecánica es el principal factor de riesgo responsable del desarrollo de la artrosis cuando se transmite una tensión mecánica excesiva a través de una articulación normal (obesidad, mala alineación articular, riesgo laboral) o cuando una carga normal atraviesa una articulación que ha perdido su protección mecánica debido a la rotura de ligamentos, lesiones meniscales o debilidad muscular.[9] Esta carga mecánica alterada induce la activación de vías de señalización inflamatorias para impulsar el proceso de rotura articular (e-fig. 241-1). Esta inflamación se produce localmente en los tejidos, incluidos el cartílago y el hueso subcondral, con sinovitis y osteófitos. El proceso suele estar impulsado sistémicamente por la inflamación relacionada con la obesidad.

Factores de riesgo

Para la mayoría de las personas afectadas por la artrosis, su desarrollo puede vincularse a múltiples factores de riesgo, que pueden agruparse en factores de riesgo locales/sistémicos, que pueden ser modificables o no modificables (fig. 241-2). Los factores de riesgo potencialmente modificables incluyen el aumento del peso corporal, la mala alineación de las articulaciones, la debilidad muscular, un estilo de vida sedentario, la exposición ocupacional y las lesiones deportivas. Por el contrario, los factores de riesgo no modificables incluyen la edad, la etnia, la genética, las lesiones previas y el sexo.

La contribución genética a la artrosis varía según la articulación y es más fuerte para la mano que para la rodilla. Excepto en el caso de trastornos monogenéticos como la condrodisplasia, la contribución genética a la artrosis es poligénica, y hasta la fecha se han identificado más de 100 variantes polimórficas del ADN con pequeños efectos. Estas variantes genéticas representan más del 20% de la heredabilidad de la artrosis y se sitúan en gran medida en regiones del genoma no codificantes de proteínas que podrían regular la expresión de genes diana.[10] Estas dianas incluyen moléculas de señalización extracelular, enzimas intracelulares, factores de transcripción y proteínas citoesqueléticas. Varias de estas variantes de riesgo están relacionadas con factores epigenéticos, en particular la metilación del ADN, mientras que otras variantes parecen haberse seleccionado a medida que los humanos se adaptaban al bipedismo.

Fenotipos y endotipos

La artrosis es un diagnóstico paraguas que hace referencia a un síndrome polifacético y heterogéneo más que a una única enfermedad. Los factores predisponentes identificables comúnmente descritos para la mayoría de las formas de artrosis incluyen los cambios hormonales (p. ej., la deficiencia de estrógenos), el síndrome metabólico, las lesiones postraumáticas, la sobrecarga mecánica, las respuestas inflamatorias, la predisposición genética y el envejecimiento (e-fig. 241-2).

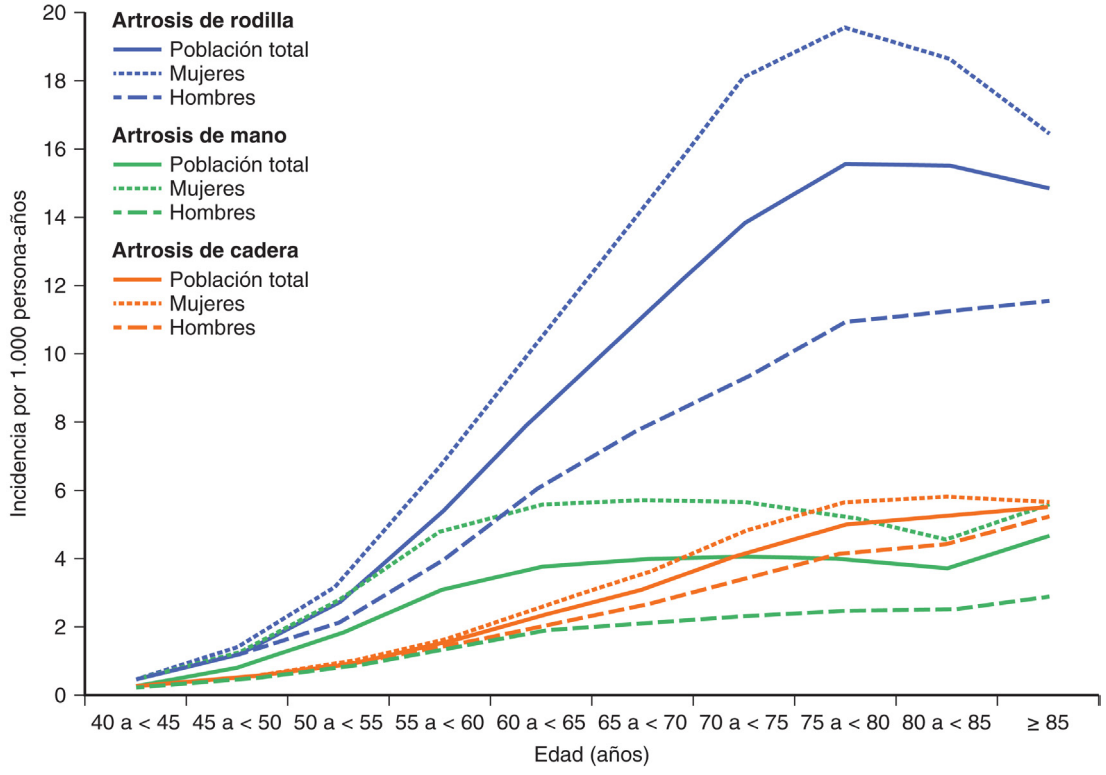

FIGURA 241-1. Incidencia de la artrosis. Tasas de incidencia específicas por edad y sexo (por 1.000 persona-años) de artrosis de rodilla *(azul)*, artrosis de cadera *(naranja)* y artrosis de mano *(verde)*. Línea discontinua larga, hombres; línea discontinua corta, mujeres; línea continua, toda la población. (Tomado de Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, et al. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1659-1664.)

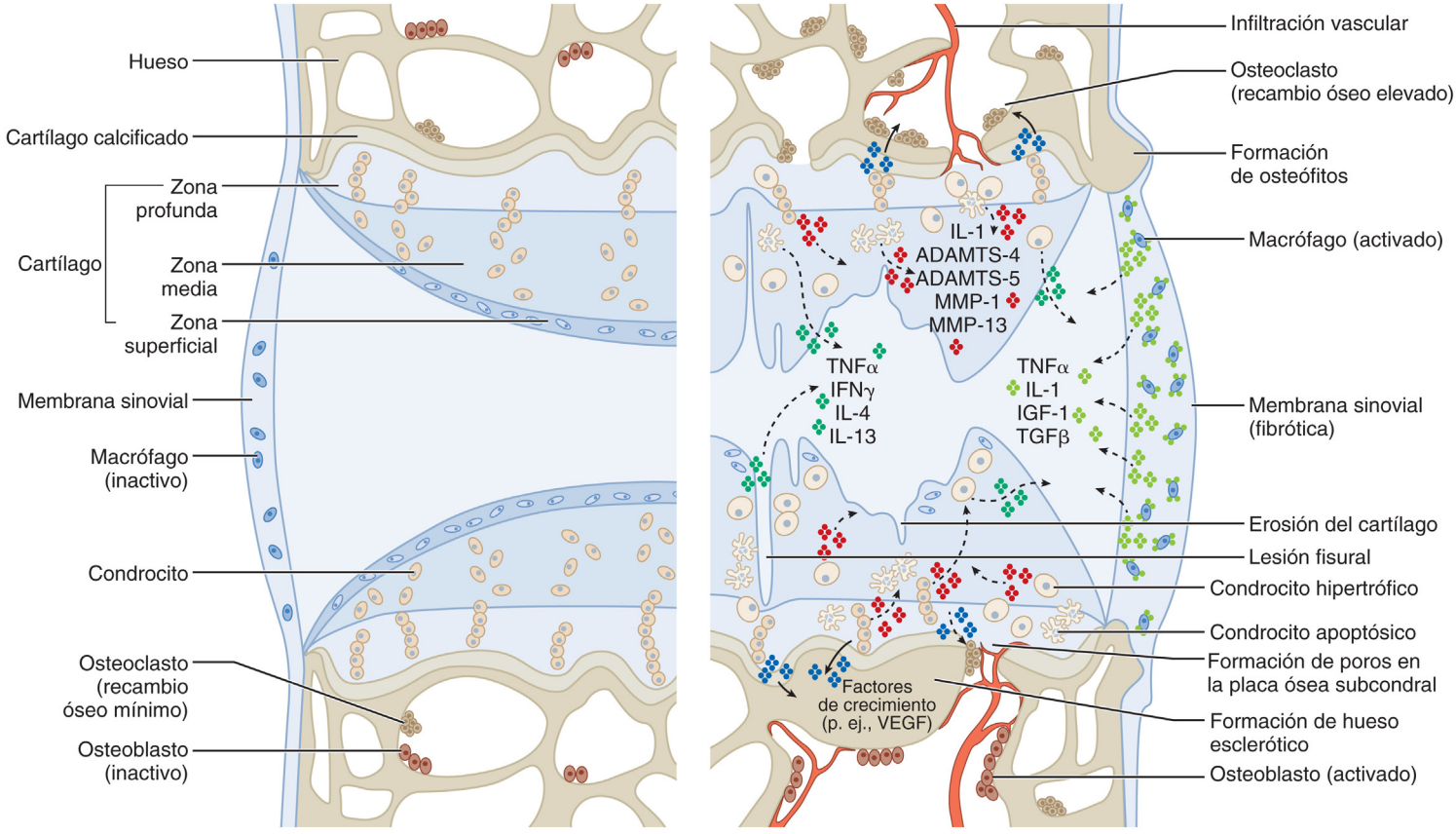

E-FIGURA 241-1. Vías de señalización y cambios estructurales en el desarrollo de la artrosis. ADAMTS, desintegrina y metaloproteinasa con motivos similares a la trombospondina; IFN, interferón; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina; IL, interleucina; MMP, metaloproteinasa de matriz; TGF, factor de crecimiento transformante; TNF, factor de necrosis tumoral; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular. (Tomado de Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet.* 2019;393:1745-1759.)



E-FIGURA 241-2. Fenotipos clínicos de la artrosis de rodilla. (Tomado de https://f1000research.com/articles/8-2091.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Etiología del dolor

El dolor es el síntoma de presentación dominante y, por lo general, el principal impulsor de la toma de decisiones clínicas en los pacientes con artrosis. El marco más útil para comprender el dolor es el modelo biopsicosocial (e-fig. 241-3; cap. 26), que incluye factores psicológicos y socioeconómicos, en contraste con el enfoque biomédico tradicional, en el que el foco principal suele estar en la patología articular. El grado de artrosis estructural tiene, en el mejor de los casos, una asociación moderada con la gravedad del dolor.

El dolor en la artrosis se considera clásicamente dolor nociceptivo, descrito como de naturaleza mecánica y derivado de la carga de una articulación dañada. Además de los mecanismos de dolor nociceptivo periférico, la sensibilización al dolor mediante mecanismos de dolor neuropático y/o mecanismos de dolor central parece estar presente en una proporción considerable de personas con artrosis.[11] Esta sensibilización de las vías centrales influye en la percepción del dolor, que muestra una marcada heterogeneidad entre los pacientes. Las personas que padecen artrosis y que muestran alteraciones en el procesamiento neurofisiológico de las señales nociceptivas suelen responder mal a los tratamientos estándar. No obstante, la eliminación del estímulo mediante el bloqueo nervioso o la sustitución articular puede aliviar el dolor, lo que sugiere que la señalización del dolor depende de desencadenantes periféricos, presumiblemente a través de nociceptores articulares que siguen respondiendo a la lesión tisular o la inflamación en curso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas

La artrosis suele tener una aparición muy gradual a lo largo de varios años, con el dolor como característica principal. La progresión estructural normalmente lenta e insidiosa de la artrosis puede estar salpicada de períodos intermitentes de mayor actividad de la enfermedad.[12] La historia natural de la artrosis es muy variable y suele evolucionar a lo largo de décadas (e-fig. 241-4).

El dolor suele ser de naturaleza mecánica, aparece con la actividad y suele empeorar hacia el final del día. En la enfermedad más avanzada, el dolor puede estar presente en reposo. La artrosis puede afectar a cualquier articulación sinovial del cuerpo, pero afecta con mayor frecuencia a las manos, las rodillas, la columna vertebral, las caderas y los pies.

Otros síntomas son la rigidez articular que suele localizarse en la articulación implicada, rara vez persiste más de 15 a 30 min y es más notable al movilizarse por primera vez tras un período de inactividad. Los pacientes también pueden quejarse de crepitaciones o chirridos que pueden sentir y oír cuando se mueven las articulaciones. A medida que la enfermedad progresa, los pacientes pueden notar una limitación de la amplitud de movimiento de las articulaciones y una dificultad asociada para realizar actividades como abrir tarros en el caso de la artrosis de manos, subir y bajar escaleras o levantarse de una silla en el caso de la artrosis de rodillas, o entrar y salir del coche o ponerse los zapatos y los calcetines en el caso de la artrosis de cadera. Otros síntomas locales son el agarrotamiento o el bloqueo, especialmente alrededor de la rodilla, que pueden asociarse a las caídas.

Signos

En las primeras fases de la enfermedad, los pacientes pueden presentar muy pocos signos visibles. A medida que la enfermedad progresa, las articulaciones pueden estar sensibles a la palpación a lo largo de la línea articular correspondiente. Con el tiempo, se pierde amplitud de movimiento y pueden palparse crepitaciones al mover la articulación, más prominentes bajo la rótula en la flexión y extensión de la rodilla. La inflamación articular puede ser palpable, tanto la inflamación ósea como consecuencia de los osteófitos como la inflamación de los tejidos blandos debida al derrame articular. El daño continuado en la articulación puede provocar alteraciones en la alineación, junto con debilidad y atrofia muscular. Otras características específicas de la articulación que pueden estar presentes en la exploración de la rodilla son la deformidad (varo, flexión fija o, menos comúnmente, valgo de la rodilla), la inestabilidad en la prueba de ligamentos, la sensibilidad periarticular y el dolor a la compresión femororrotuliana. Los primeros signos físicos de la artrosis de cadera incluyen la restricción de la rotación interna, con dolor al final de la amplitud de movimiento.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la artrosis es clínico y se basa en los síntomas (dolor, rigidez matutina breve y limitación funcional) y la exploración física (crepitación, movimiento restringido o doloroso, sensibilidad articular y agrandamiento óseo).[13] Las radiografías simples no son necesarias, pero pueden considerarse para presentaciones atípicas o para mayor claridad diagnóstica.

Entre las características de presentación que podrían llevar a considerar un diagnóstico alternativo o adicional se incluyen la rigidez articular matutina prolongada (artritis reumatoide; cap. 242), una historia reciente de traumatismo, la presencia de una articulación caliente inflamada (enfermedad por depósito de cristales [cap. 252] o infección [cap. 251]) o un empeoramiento rápido de los síntomas. Las pruebas de laboratorio (p. ej., factor reumatoide, aspirado de líquido sinovial para confirmación de cristales, velocidad de sedimentación globular o proteína C reactiva) pueden ser útiles para confirmar o excluir una enfermedad inflamatoria coexistente (p. ej., artritis reumatoide, depósito de cristales de pirofosfato cálcico, gota) en pacientes con síntomas o signos sugestivos. Sin embargo, no es necesario realizar pruebas de laboratorio rutinarias en sangre, orina o líquido sinovial para diagnosticar la artrosis.

Si existe un derrame palpable de moderado a grande, debe aspirarse y analizarse el líquido sinovial para excluir una enfermedad inflamatoria e identificar cristales de urato y pirofosfato cálcico. En la artrosis, el líquido sinovial es normalmente no

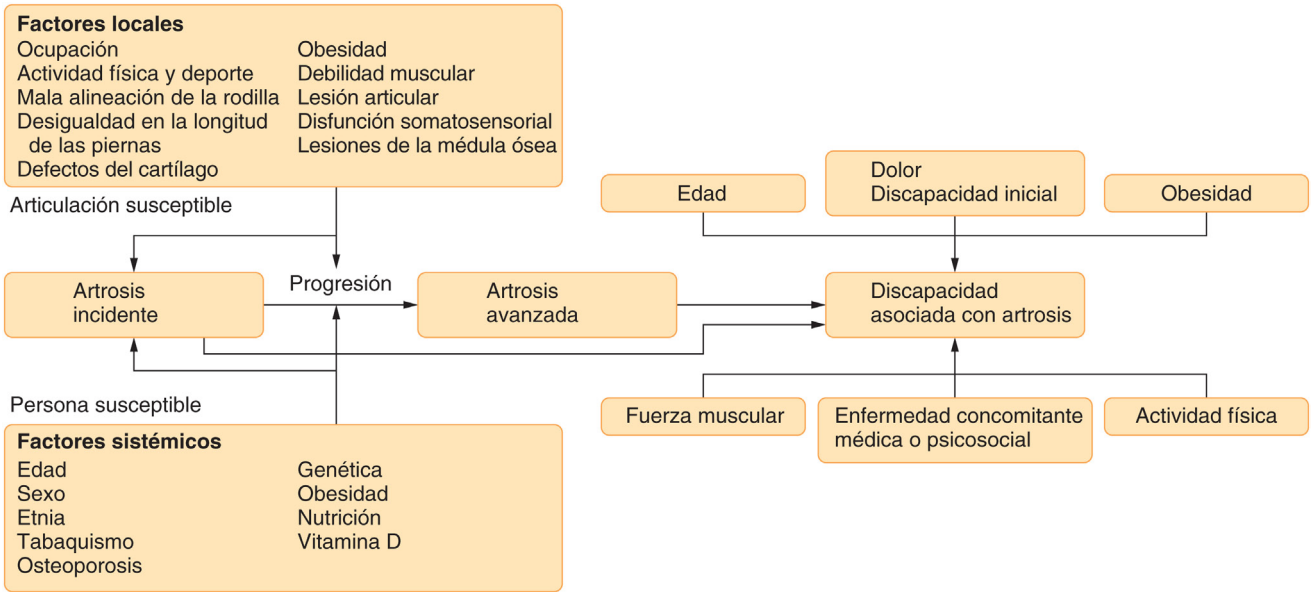

FIGURA 241-2. Factores de riesgo de artrosis de rodilla y discapacidad relacionada. (Modificado de Bennell KL, Hunter DJ, Hinman RS. Management of osteoarthritis of the knee. *BMJ.* 2012;345:e4934.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

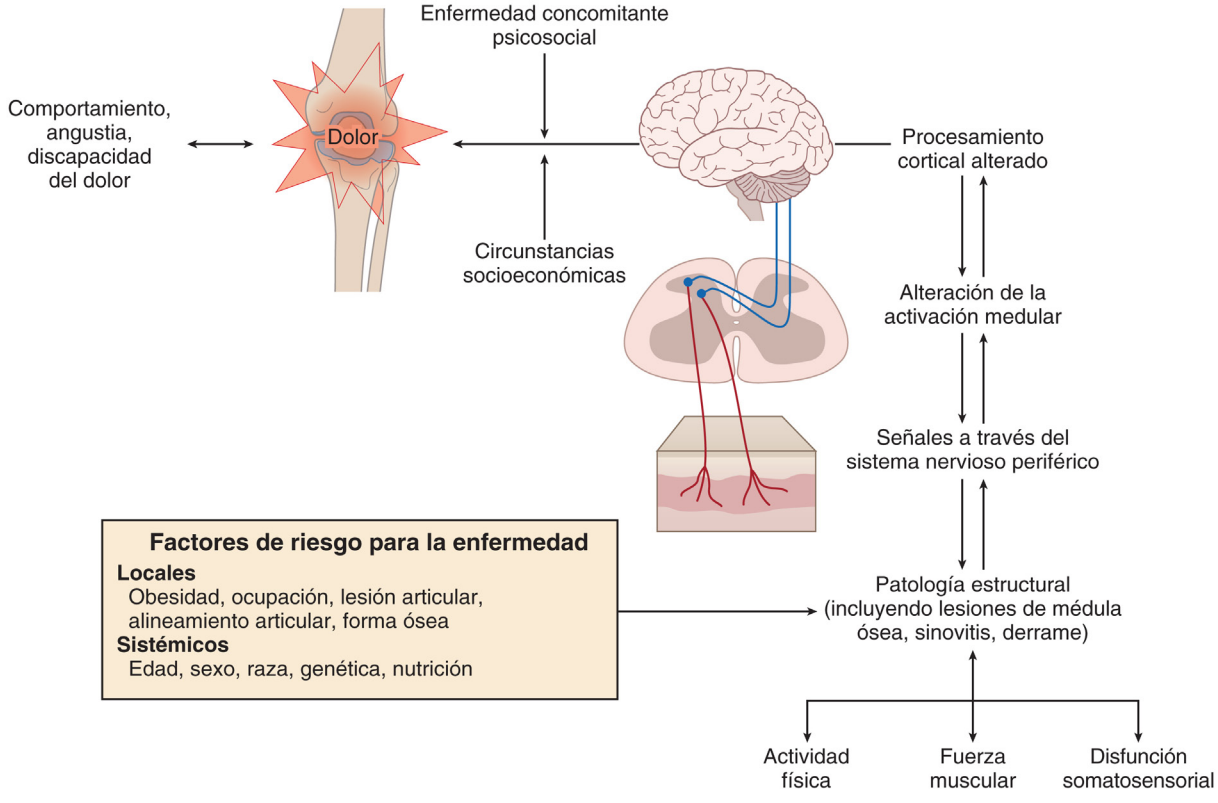

E-FIGURA 241-3. **La causa del dolor en la artrosis encaja en un modelo biopsicosocial.** (Tomado de Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet.* 2019;393:1745-1759.)

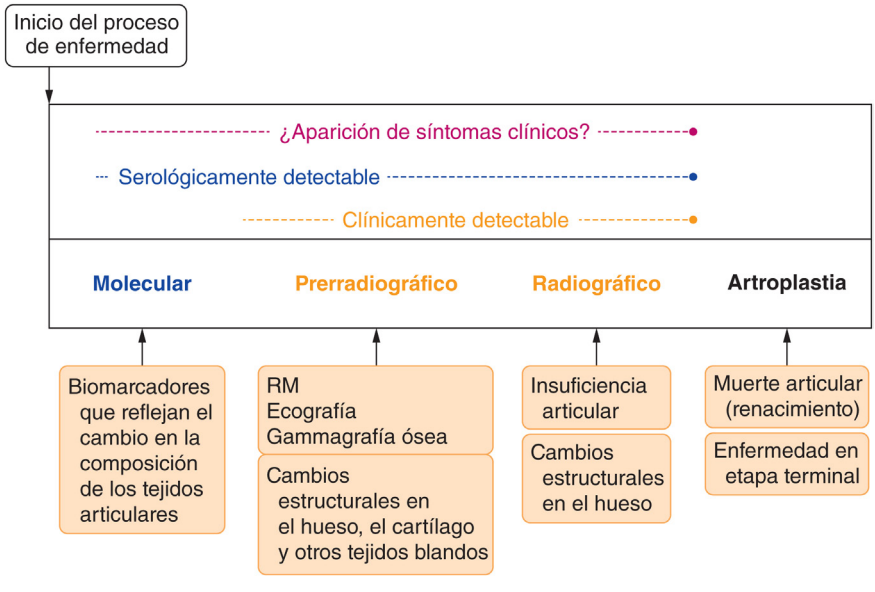

E-FIGURA 241-4. **Evolución natural de la artrosis.** RM, resonancia magnética. (Tomado de Hunter DJ, Guermazi A, Roemer F, et al. Structural correlates of pain in joints with osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2013;21:1170-1178.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

inflamatorio, con menos de 2.000 leucocitos/μl. A menudo hay cristales básicos de fosfato cálcico.

Evaluación holística

Dado que la artrosis es tan frecuente y se trata de una enfermedad crónica, los pacientes se benefician de una evaluación holística.

Pruebas de imagen

El diagnóstico por imagen se limita a las presentaciones atípicas, cuando el diagnóstico clínico es incierto, cuando se sospechan otros diagnósticos o cuando se planea una terapia intervencionista. Muchas de las anomalías estructurales que se observan en el diagnóstico por imagen son muy comunes en las poblaciones de edad avanzada; por ejemplo, los desgarros de menisco son un hallazgo casi universal en las personas con artrosis y suelen ser solo anomalías relacionadas con la edad y no con los síntomas. Los cambios radiográficos y los síntomas están poco correlacionados entre sí en la artrosis, y la frecuente aparición de anomalías estructurales en los adultos mayores debe tenerse en cuenta al evaluar las imágenes radiográficas de tomografía computarizada o resonancia magnética.[14] El diagnóstico por imagen también puede conducir a un mayor uso de intervenciones innecesarias o perjudiciales.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la artrosis es complejo y difícil, pero una evaluación cuidadosa puede ayudar a orientar un plan de tratamiento individual (tabla 241-1).[15] Los médicos deben dar prioridad a las intervenciones que sean seguras, accesibles y rentables.

Las intervenciones activas no farmacológicas son el pilar del tratamiento y deben probarse en primer lugar, seguidas o en combinación con medicamentos para aliviar el dolor cuando sea necesario.[16] Estos tratamientos básicos incluyen educación, control del peso,[A1] fomento de la actividad física,[A2,A3] ejercicios terapéuticos y ayuda para cambiar el comportamiento.[A4] Estos tratamientos pueden facilitarse proporcionando una derivación a los profesionales sanitarios adecuados, incluidos fisioterapeutas y dietistas.

La actividad física suele referirse al ejercicio cotidiano (p. ej., caminar, montar en bicicleta, nadar), mientras que el ejercicio terapéutico (tabla 241-2) se refiere a actividades planificadas, estructuradas y repetitivas que se realizan para mejorar el tratamiento de la artrosis. Las directrices recomiendan encarecidamente la pérdida de peso para cualquier persona con un IMC de 25 kg/m^2 o superior. El punto de partida recomendado es perder entre un 5 y un 10% del peso corporal, pero una mayor pérdida de peso conlleva mayores beneficios tanto para el dolor como para la función.

Los medicamentos analgésicos pueden utilizarse después o junto con los tratamientos básicos para los pacientes con síntomas persistentes o graves. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) suelen recomendarse como terapia de primera línea,[A5] y se prefieren los AINE tópicos de venta libre a los tratamientos sistémicos (v. tabla 26-4), debido a las preocupaciones sobre su seguridad. Para los pacientes que requieren analgesia oral, la preferencia suele ser la dosis más baja durante el menor tiempo posible. La prednisolona oral en dosis bajas (10 mg diarios) es segura y eficaz para el tratamiento a corto plazo (6 semanas), pero los síntomas reaparecen rápidamente cuando se interrumpe,[A6] y la fisioterapia parece ser mejor que las inyecciones estándar de glucocorticoides para aliviar el dolor y preservar la función en pacientes con artrosis de rodilla.[A7] Los médicos deben evitar confiar en la glucosamina, los suplementos de condroitina, los opiáceos, los viscosuplementos[A8] o las inyecciones repetidas de corticoesteroides, que como mucho tienen un beneficio muy modesto en algunos pacientes.[A9,A10] Las inyecciones de plasma rico en plaquetas no tienen beneficios documentados.[A11,A12]

Debe considerarse la derivación de los pacientes con artrosis terminal a un cirujano ortopédico cuando hayan fracasado todas las opciones conservadoras adecuadas, aplicadas durante un período razonable (cap. 255). Entre los síntomas que justifican una evaluación quirúrgica se incluyen los dolores articulares que alteran los patrones normales de sueño, reducen gravemente la distancia recorrida al caminar, limitan notablemente las actividades de la vida diaria o reducen significativamente la calidad de vida.

Nuevas opciones de tratamiento

Un área de investigación activa se centra en el desarrollo de fármacos modificadores de la enfermedad[17] que podrían alterar la historia natural de la artrosis deteniendo el daño estructural. Una opción potencialmente prometedora puede ser la inyección intraarticular de esprifermina, que es un factor de crecimiento de fibroblastos humanos recombinante, que puede aumentar el grosor del cartílago femorotibial, pero hasta ahora sin beneficios clínicos evidentes.[A13,A14]

PREVENCIÓN

Dado que no existe cura para la artrosis, las medidas de salud pública para prevenir la enfermedad son de gran interés.[18] Dos enfoques principales son prevenir las lesiones

TABLA 241-1 EVALUACIÓN INTEGRAL DE PACIENTES CON ARTROSIS DE RODILLA E IMPLICACIONES PRÁCTICAS PARA SU TRATAMIENTO

ELEMENTOS DE EVALUACIÓN	IMPLICACIONES PRÁCTICAS
Síntomas y signos articulares, como dolor articular, cesión, rigidez, bloqueo o enclavamiento, derrame, disminución de la amplitud de movimiento, sensibilidad a la palpación, laxitud articular y alineación anormal de la rodilla en bipedestación	Ayuda en el diagnóstico diferencial y establece si son necesarias la radiografía y la resonancia magnética. Los síntomas neuropáticos (dolor punzante, ardor y pinchazos) pueden indicar la necesidad de un agente centralmente activo. Los cambios en el dolor permiten evaluar la respuesta al tratamiento. Si el paciente presenta bloqueo o enclavamiento incapacitantes, considere la derivación a un traumatólogo. Si el paciente presenta cesión y laxitud, considere la posibilidad de utilizar una ayuda para la marcha, fisioterapia para el fortalecimiento muscular y derivación a un ortopeda para el uso de ortesis. Si existe una mala alineación de la rodilla, la ortesis puede ser beneficiosa
Afecciones comórbidas, como enfermedad cardiovascular, diabetes, úlcera péptica, enfermedad renal, hepática y depresión	Influencia en las contraindicaciones y precauciones del tratamiento, en particular en la prescripción de medicamentos
Capacidad funcional, deterioro de las actividades de la vida diaria (como caminar, subir escaleras, sentarse y levantarse, equilibrio) e historial de caídas	Si tiene dificultades para caminar, para funcionar o para mantener el equilibrio, o si ha sufrido más de una caída en los últimos 12 meses, considere la posibilidad de utilizar ayudas para la marcha, prestar atención al calzado y remitirle a un fisioterapeuta para que le prescriba un tratamiento que incluya ejercicios y terapia manual. Si se observa un empuje en varo durante la marcha (empeoramiento dinámico visible o alineación en varo durante la fase de apoyo), considere la derivación a un fisioterapeuta para un programa de ejercicios y posiblemente a un rehabilitador para una ortesis
Masa y fuerza muscular, en particular de los cuádriceps	Si está débil, prescriba ejercicios de fortalecimiento muscular; considere la derivación a un fisioterapeuta o especialista en ejercicio
Postura de los pies	Si es anormal, considere la posibilidad de remitirle a un podólogo para que le aconseje sobre plantillas ortopédicas y calzado
Factores psicosociales, como trastornos del estado de ánimo (depresión y ansiedad), sueño anormal, escaso apoyo social, incapacidad para sobrellevar la enfermedad, menor participación en actividades de ocio, relaciones y dificultades en el trabajo	Si hay trastorno del estado de ánimo, considere la posibilidad de remitirle a un psicólogo o psiquiatra o de recetarle antidepresivos (v. tabla 362-5). Si tiene dificultades para hacer frente a la situación o para participar, considere la posibilidad de remitirle a un profesional sanitario adecuado (como un psicólogo, un terapeuta ocupacional o un trabajador social) o a los grupos de autoayuda pertinentes para que le apoyen sus compañeros
Conocimientos, expectativas y objetivos del paciente	Una evaluación cuidadosa puede guiar un abordaje al tratamiento y la comunicación centrado en el paciente y adaptado a sus necesidades y objetivos. Asegúrese de que el paciente comprende el proceso de la enfermedad, tiene expectativas realistas y participa en la toma de decisiones sobre el tratamiento, proporcionándole educación, información y recursos. Considere la derivación a un programa de autocontrol
Sobrepeso u obesidad (peso, índice de masa corporal y perímetro de cintura)	Si el índice de masa corporal es > 25 o la cintura > 80 cm en las mujeres o > 94 cm en los hombres, asesore sobre la pérdida de peso (cap. 201) tanto a través de la dieta (cap. 13) como del ejercicio (cap. 14: aeróbico y de fortalecimiento). Si es posible, remita a un dietista para una evaluación nutricional y apoyo para la pérdida de peso (cap. 201). El programa de pérdida de peso debe aspirar a una reducción del 5 al 10%

Tomado de Bennell KL, Hunter DJ, Hinman RS. Management of osteoarthritis of the knee. *BMJ.* 2012;345:e4934.

TABLA 241-2 EJEMPLOS DE EJERCICIOS Y ACTIVIDADES FÍSICAS PARA MEJORAR EL DOLOR Y LA FUNCIÓN RELACIONADOS CON LA ARTROSIS

TIPO DE ACTIVIDAD	MANO	RODILLA	CADERA	DESCRIPCIÓN
Actividad física general	+	+	+	Muchos deportes y actividades cotidianas pueden proporcionar ejercicio aeróbico y mejorar los niveles generales de actividad física. Por ejemplo, caminar o ir en bicicleta por ocio o al trabajo, trabajar en el jardín, bailar, pasear al perro o jugar con los niños
Ejercicio aeróbico	ND	+	+	Se recomienda cualquier tipo de ejercicio que aumente la frecuencia cardíaca. Algunos ejemplos de ejercicios aeróbicos en tierra son correr o trotar, montar en bicicleta (estacionaria o en movimiento) y la marcha rápida
Fortalecimiento	+	+	+	Se recomienda realizar ejercicios para fortalecer los músculos específicos alrededor de la articulación o articulaciones afectadas. El fortalecimiento puede llevarse a cabo mediante ejercicios con el peso del cuerpo o ejercicios sentados (p. ej., sentadillas o extensión de rodilla sentada), o utilizando pesas libres, máquinas de resistencia o bandas de resistencia
Ejercicios neuromusculares y de equilibrio	ND	+	+	Ejercicios neuromusculares y de equilibrio dirigidos específicamente a la capacidad de controlar y estabilizar la posición del cuerpo y a mejorar el equilibrio y la coordinación. Por ejemplo, caminar sobre superficies blandas, tablas de bamboleo y equilibrio con una sola pierna
Taichí y yoga	ND	+	+	El taichí y el yoga son ejemplos de ejercicios mente-cuerpo (cap. 30), porque se centran en todo el cuerpo (p. ej., en la respiración y los movimientos coordinados o posturales) y hacen hincapié en la atención plena (p. ej., la meditación y la concentración)
Movilidad y estabilidad de las articulaciones	+	+	+	Se recomiendan ejercicios para mejorar la movilidad y la estabilidad de las articulaciones. Los ejercicios para la mano deben tener como objetivo mejorar la movilidad articular, la fuerza muscular y la estabilidad de la base del pulgar, y deben adaptarse a la articulación o articulaciones específicas
Ejercicios acuáticos	ND	+	+	Las terapias acuáticas pueden incluir ejercicios aeróbicos (p. ej., aeróbic acuático, natación, carrera en aguas profundas y deportes acuáticos) y/o ejercicios para mejorar la fuerza y la amplitud de movimiento de una articulación en un entorno de bajo impacto (p. ej., hidroterapia)

Adaptado de Bowden JL, Hunter DJ, Deveza LA, et al. Core and adjunctive interventions for osteoarthritis: efficacy and models for implementation. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:434-447.

articulares y reducir el peso en las personas obesas o con sobrepeso. Por ejemplo, una reducción del peso corporal de obeso (índice de masa corporal [IMC] $\geq$ 30 kg/m^2) a sobrepeso (IMC $\geq$ 26 y $<$ 30 kg/m^2) o de sobrepeso a normal (IMC $<$ 26 kg/m^2) reduce la incidencia de artrosis sintomática de rodilla aproximadamente en un 20% en los hombres y un tercio en las mujeres. Una pérdida de peso de 5 kg o del 5% puede reducir la artrosis clínica de rodilla incidente del 21 al 7% durante un seguimiento de 6 a 7 años.

Una lesión del ligamento cruzado anterior está fuertemente correlacionada con el desarrollo posterior de artrosis de rodilla. Los programas de prevención que se centran en movimientos y tareas específicos del deporte pueden disminuir las tasas de lesiones, incluidas las del ligamento cruzado anterior, entre un 50 y un 80%.[19]

PRONÓSTICO

La artrosis se caracteriza por marcadas fluctuaciones cortas, que varían en frecuencia, intensidad y duración, y son las principales causantes de la discapacidad y de la utilización de los servicios sanitarios. Sin embargo, la gran mayoría (alrededor del 85%) de los pacientes presentan una trayectoria sintomática relativamente plana a lo largo de años o décadas.[20] Solo el 7% de las personas con artrosis de rodilla tienen una trayectoria caracterizada por el empeoramiento, el 85% se mantienen estables y el 8% experimentan una reducción del dolor.

Las tasas quirúrgicas siguen aumentando, con un incremento previsto del volumen de reemplazos totales de rodilla de alrededor del 50% entre 2021 y 2050 en EE. UU. La presencia de afecciones comórbidas, como la depresión y un nivel educativo más bajo, son factores predictivos del empeoramiento de la trayectoria del dolor. La obesidad y las limitaciones físicas asociadas a la artrosis explican probablemente por qué la mortalidad prematura aumenta entre un 20 y un 25% en los pacientes con artrosis de rodilla y un 20% en los pacientes con artrosis de cadera.[21]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Messier SP, Beavers DP, Queen K, et al. Effect of diet and exercise on knee pain in patients with osteoarthritis and overweight or obesity: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;328:2242-51.

A2. Raposo F, Ramos M, Cruz AL. Effects of exercise on knee osteoarthritis: a systematic review. *Musculoskeletal Care*. 2021;19:399-435.

A3. Thorlund JB, Simic M, Pihl K, et al. Similar effects of exercise therapy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and opioids for knee osteoarthritis pain: a systematic review with network meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2022;52:207-16.

A4. Pedersen MB, Thinggaard P, Geenen R, et al. Biopsychosocial rehabilitation for inflammatory arthritis and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75:423-36.

A5. Weng Q, Goh S-L, Wu J, et al. Comparative efficacy of exercise therapy and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol for knee or hip osteoarthritis: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med*. 2023. [Epub ahead of print.]

A6. Kroon FPB, Kortekaas MC, Boonen A, et al. Results of a 6-week treatment with 10 mg prednisolone in patients with hand osteoarthritis (HOPE): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:1993-2001.

A7. Deyle GD, Allen CS, Allison SC, et al. Physical therapy versus glucocorticoid injection for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2020;382:1420-9.

A8. Pereira TV, Jüni P, Saadat P, et al. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;378:e069722.

A9. Yang W, Sun C, He SQ, et al. The efficacy and safety of disease-modifying osteoarthritis drugs for knee and hip osteoarthritis-a systematic review and network meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2021;36:2085-93.

A10. Migliorini F, Driessen A, Quack V, et al. Comparison between intra-articular infiltrations of placebo, steroids, hyaluronic and PRP for knee osteoarthritis: a Bayesian network meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2021;141:1473-90.

A11. Bennell KL, Paterson KL, Metcalf BR. Effect of intra-articular platelet-rich plasma vs placebo injection on pain and medial tibial cartilage volume in patients with knee osteoarthritis: the RESTORE randomized trial. *JAMA*. 2021;326:2012-30.

A12. Paget LDA, Reurink G, de Vos RJ, et al. Effect of platelet-rich plasma injections vs placebo on ankle symptoms and function in patients with ankle osteoarthritis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326:1595-605.

A13. Schieker M, Conaghan PG, Mindeholm L, et al. Effects of interleukin-1β inhibition on incident hip and knee replacement: exploratory analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2020;173:509-15.

A14. Eckstein F, Hochberg MC, Guehring H, et al. Long-term structural and symptomatic effects of intra-articular sprifermin in patients with knee osteoarthritis: 5-year results from the FORWARD study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:1062-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019). Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool. Accessed March 15, 2023.
2. Hawker GA, King LK. The burden of osteoarthritis in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2022;38:181-92.
3. Safiri S, Kolahi AA, Smith E, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:819-28.
4. Osteoarthritis Research Society International. Osteoarthritis: a serious disease, submitted to the U.S. Food and Drug Administration December 1, 2016. https://oarsi.org/sites/oarsi/files/docs/2016/oarsi_white_paper_oa_serious_disease_121416_1.pdf. Accessed February 21, 2023.
5. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) results. Osteoarthritis—Level 3 cause. http://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/osteoarthritis-level-3-cause. Accessed March 15, 2023.
6. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019;393:1745-59.
7. Molnar V, Matišic´ V, Kodvanj I, et al. Cytokines and chemokines involved in osteoarthritis pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22:9208.
8. Hsia AW, Emami AJ, Tarke FD, et al. Osteophytes and fracture calluses share developmental milestones and are diminished by unloading. *J Orthop Res*. 2018;36:699-710.
9. Vincent TL. Mechanoflammation in osteoarthritis pathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49:S36-8.
10. Aubourg G, Rice SJ, Bruce-Wootton P, et al. Genetics of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30:636-49.
11. Malfait AM, Miller RE, Miller RJ. Basic mechanisms of pain in osteoarthritis: experimental observations and new perspectives. *Rheum Dis Clin North Am*. 2021;47:165-80.
12. Atukorala I, Downie A, Pathmeswaran A, et al. Short-term pain trajectories in patients with knee osteoarthritis. *Int J Rheum Dis*. 2022;25:281-94.
13. Abramoff B, Caldera FE, Osteoarthritis:. pathology, diagnosis, and treatment options. *Med Clin North Am*. 2020;104:293-311.
14. Sharma L. Osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2021;384:51-9.
15. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:220-33.
16. Bowden JL, Hunter DJ, Deveza LA, et al. Core and adjunctive interventions for osteoarthritis: efficacy and models for implementation. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:434-47.
17. Oo WM, Little C, Duong V, Hunter DJ. The development of disease-modifying therapies for osteoarthritis (DMOADs): the evidence to date. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:2921-45.
18. Whittaker JL, Runhaar J, Bierma-Zeinstra S, et al. A lifespan approach to osteoarthritis prevention. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021;29:1638-53.
19. Webster KE, Hewett TE. Meta-analysis of meta-analyses of anterior cruciate ligament injury reduction training programs. *J Orthop Res*. 2018;36:2696-708.
20. Previtali D, Andriolo L, Di Laura Frattura G, et al. Pain trajectories in knee osteoarthritis-a systematic review and best evidence synthesis on pain predictors. *J Clin Med*. 2020;9:2828.
21. Leyland KM, Gates LS, Sanchez-Santos MT, et al. Knee osteoarthritis and time-to all-cause mortality in six community-based cohorts: an international meta-analysis of individual participant-level data. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33:529-45.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

242 BURSITIS, TENDINOPATÍAS, OTROS TRASTORNOS PERIARTICULARES Y MEDICINA DEPORTIVA

JOSEPH J. BIUNDO Y JUAN J. CANOSO

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Existe una serie de síndromes musculoesqueléticos dolorosos y a veces incapacitantes que no son de origen articular, sino que surgen de tendones, ligamentos, entesis y *bursas* (bolsas). Estas afecciones reciben diversos nombres, además de *tendinosis, entesopatía* y *bursitis,* incluidos los términos *reumatismo no articular, enfermedades de los tejidos blandos, síndromes de dolor reumático regional* y *síndromes por uso repetitivo* (tabla 242-1). A menudo, estas entidades se ignoran, se diagnostican erróneamente como artritis o se atribuyen al proceso de envejecimiento. La conciencia de la existencia de estas afecciones y el conocimiento de la anatomía musculoesquelética básica (figs. 242-1 y 242-2) son los requisitos fundamentales para el diagnóstico. Este conocimiento está unido a técnicas diagnósticas físicas breves, pero específicas. El diagnóstico preciso y el tratamiento satisfactorio de estos trastornos son gratificantes para el médico, porque se puede aliviar a muchas personas con estos síndromes dolorosos crónicos.

Hay varios términos referidos a las lesiones tendinosas que pueden llevar a confusión. El término principal utilizado es *tendinitis,* pero *tendinosis* es la terminología correcta, porque hay cambios degenerativos en el tendón, pero muy pocas células inflamatorias.

TABLA 242-1 SÍNDROMES DE DOLOR NO ARTICULAR POR REGIONES

HOMBRO
Tendinosis del manguito de los rotadores; desgarro del manguito de los rotadores
Tendinosis bicipital; desgarro del tendón del bíceps
Bursitis subacromial
Capsulitis adhesiva (hombro congelado)
CODO
Bursitis del olécranon
Epicondilalgia medial
Epicondilalgia lateral
MUÑECA Y MANO
Tenosinovitis de De Quervain
Dedo en gatillo
Tenosinovitis del flexor digital
Gangliones (dorsal y volar de muñeca, dedo, etc.)
CADERA
Síndrome de dolor del trocánter mayor (tendinosis y desgarro del glúteo medio y menor; bursitis trocantérea)
Bursitis del iliopsoas
Bursitis isquiática
Coxalgia
RODILLA
Bursitis prerrotuliana
Bursitis infrarrotuliana
Síndrome anserino
Síndrome de la banda iliotibial
Quiste poplíteo (de Baker)
Desgarro del tendón del cuádriceps
Tendinosis y desgarro rotuliano
Síndrome de Hoffa
TOBILLO Y PIE
Tendinosis del tendón de Aquiles, insercional y media
Rotura del tendón de Aquiles
Bursitis retrocalcánea
Tendinosis tibial posterior y tenosinovitis
Rotura del tendón del tibial posterior
Fasciopatía plantar (fascitis)
Neuroma de Morton

Además, se produce una degeneración mucoide grasa y características hialinas en estos síndromes tendinosos. Además, los tendones pueden *romperse* o *desgarrarse,* parcial o completamente. Los términos *tenosinovitis* y *peritendinitis* se refieren a una respuesta inflamatoria del tenosinovio, como en la artritis reumatoide. Sin embargo, tenovaginosis y peritendinosis son términos más apropiados en condiciones de uso excesivo. La tendinitis puede aparecer cuando el tendón soporta de forma repetida más carga de la que puede aguantar. Esto puede deberse a cargas excesivamente altas a través de tendones normales o a cargas normales a través de tendones degenerados. Además de la carga y el carácter repetitivo, pueden intervenir los cambios tendinosos debidos a la inmovilidad y el envejecimiento, como el uso de ciertos medicamentos, como las fluoroquinolonas y los corticoides.

Las *bursas* son sacos cerrados revestidos por una membrana sinovial, a menudo discontinua, y sirven para favorecer el deslizamiento del tejido liso entre el tendón y el hueso, el tendón y el tendón o el hueso y la piel. Una *bursa* puede inflamarse por un traumatismo o un uso excesivo, o infectarse, produciendo así una bursitis. La bursitis suele ir asociada a dolor e hinchazón de la *bursa*.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y la prevalencia de los síndromes no articulares son elevadas. Son más frecuentes que la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico juntos. Por ejemplo, la incidencia de dolor en el hombro, en gran medida debido a una tendinosis del manguito de los rotadores y a un desgarro del manguito de los rotadores, es aproximadamente del 20% en una población anciana de más de 70 años.

DIAGNÓSTICO

Es necesaria una anamnesis precisa para identificar los trastornos presentes, y puede haber más de un síndrome a la vez. El conocimiento práctico de las características anatómicas regionales y un enfoque basado en el diagnóstico diferencial regional ayudarán a obtener un diagnóstico específico. Debe realizarse una exploración osteomuscular completa, subrayando una palpación cuidadosa, la amplitud de movimiento (ADM) pasiva y la ADM activa sola o a veces con resistencia. Hay que considerar las causas sistémicas e infecciosas. La ecografía diagnóstica es muy útil para confirmar un diagnóstico musculoesquelético.[1] La resonancia magnética (RM) diagnóstica también es a veces una prueba de imagen útil para confirmar el diagnóstico.

TRATAMIENTO

Deben evaluarse los aspectos causantes de los síntomas y modificar la actividad según sea necesario. Siempre que se reduzca la carga excesiva que causó la afección, la mayoría de las tendinopatías tienden a mejorar con terapia conservadora, como antiinflamatorios no esteroideos (AINE; v. tabla 26-4), reposo relativo de la zona lesionada, ejercicios de estiramiento y fortalecimiento, masajes de fricción y uso de modalidades como calor, hielo y ultrasonidos. Los objetivos del ejercicio terapéutico son aumentar la flexibilidad mediante el estiramiento, aumentar la fuerza muscular por los ejercicios contra resistencia y mejorar la resistencia muscular mediante algún régimen repetitivo.

Las férulas, las inyecciones de corticoesteroides (administrados como el equivalente a 40 mg/ml de acetato de metilprednisolona) e incluso la cirugía son opciones para los síntomas más graves o recalcitrantes.[A1,A2] Hay que ser cautos al administrar inyecciones de corticoides; las inyecciones no deben ponerse en el propio tendón, sino en la vaina peritendinosa. La solución inyectada debe colocarse bajo el tejido subcutáneo, para evitar la atrofia de la piel y la grasa subcutánea y la despigmentación de la piel, y las inyecciones no deben administrarse con demasiada frecuencia, para evitar la posibilidad de debilitamiento y rotura del tendón. La precisión de las inyecciones puede mejorar con el uso concomitante de la ecografía diagnóstica para ayudar a determinar el lugar correcto donde poner la aguja.

LESIONES DE LA MEDICINA DEL DEPORTE

Existe un solapamiento entre las afecciones habituales (p. ej., tendinosis, entesopatía, bursitis) y las atribuidas a lesiones deportivas específicas (tabla 242-2). Por ejemplo, la epicondilalgia lateral, llamada con frecuencia *codo de tenista,* muchas veces es secundaria a causas no relacionadas con el deporte. Por el contrario, el síndrome de la banda iliotibial se relaciona habitualmente con los deportes. Otras entidades que aparecen con mayor frecuencia en relación con los deportes son las lesiones ligamentosas de la rodilla, la tendinosis rotuliana, los esguinces del tobillo, la luxación del primer dedo del pie y las luxaciones acromioclaviculares. En ambas categorías es importante conocer la anatomía y la biomecánica de la afección para poder diagnosticar el problema y tratarlo adecuadamente. Las lesiones deportivas pueden mejorarse con el tratamiento clásico RICE, que consiste en *R*eposo, h*I*elo, Compresión y *E*levación. A menudo se usan antiinflamatorios y analgésicos. Sin embargo, las inyecciones de corticoesteroides se utilizan con menos frecuencia en las lesiones deportivas que en los casos rutinarios de tendinosis y bursitis por temor a debilitar las estructuras implicadas.

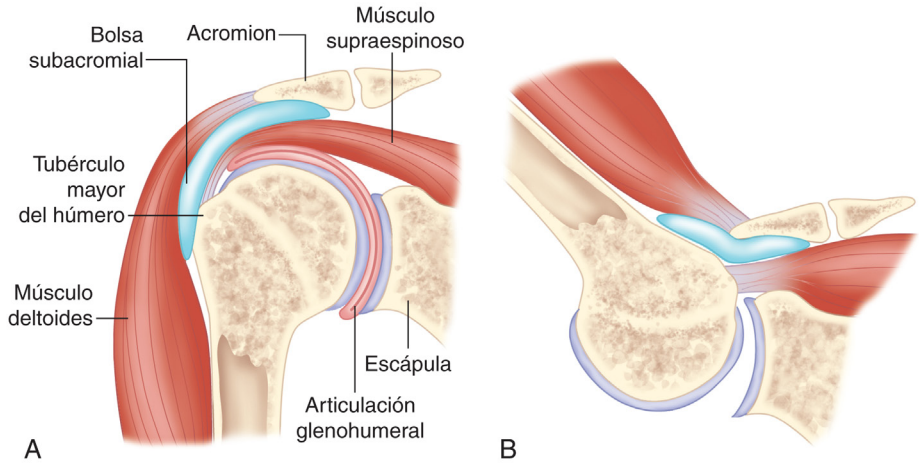

FIGURA 242-1. **Relación de la bolsa subacromial (mostrada en color *azul*) con el músculo supraespinoso y la prolongación del acromion. A.** En la posición de aducción del húmero, para mostrar esta bolsa con más claridad, aparece en color *azul*. No se muestra la membrana sinovial de la articulación glenohumeral. **B.** En la posición de abducción del húmero, el acromion fricciona la bolsa subacromial y la inserción del tendón supraespinoso. (Tomado de Polley HF, Hunder GG, eds. *Rheumatologic Interviewing and Physical Examination of the Joints,* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1978:65.)

TABLA 242-2 AFECCIONES ADICIONALES RELACIONADAS CON EL DEPORTE

HOMBRO
Luxación acromioclavicular
Desgarro del rodete glenoideo (lesión SLAP)
Inestabilidad glenohumeral con luxación
CODO
Tendinopatía del tríceps
Codo de la pequeña liga (apofisitis del epicóndilo medial)
Tendinosis distal del bíceps
MUÑECA Y MANO
Pulgar de guardabosques (pulgar de esquiador)
Dedo en martillo (dedo del jugador de béisbol)
Tendinitis del extensor cubital del carpo
Rotura del tendón del flexor profundo de los dedos
Lesión del fibrocartílago triangular
CADERA
Distensión del aductor (tirón inguinal)
Contusión en la cresta ilíaca anterosuperior
Distensión en los tendones isquiotibiales
RODILLA
Rotura del ligamento cruzado anterior
Rotura del ligamento cruzado posterior
Rotura/distensión del ligamento colateral medial
Rotura/distensión del ligamento colateral lateral
Tendinitis poplítea
Rotura del menisco medial y lateral
Tendinitis rotuliana
Síndrome de la banda iliotibial
TOBILLO Y PIE
Esguince de tobillo
Dedo del césped
Fractura por sobrecarga

Lesión SLAP, lesión del rodete superior anterior y posterior.

TRASTORNOS DE LA REGIÓN DEL HOMBRO

El dolor en el hombro es uno de los síntomas osteomusculares más frecuentes en las personas mayores de 40 años. En las personas más jóvenes, las lesiones deportivas son una fuente frecuente de este tipo de dolor.

Pinzamiento del manguito de los rotadores

La tendinosis del manguito de los rotadores, o síndrome de pinzamiento, es la causa más frecuente de dolor de hombro. La tendinosis (y no la bursitis) es la principal causa de dolor, pero en algunos casos hay una afectación secundaria de la bolsa subacromial. El trastorno puede ser agudo o crónico y puede asociarse o no a depósitos calcificados dentro del tendón. El dato clave es el dolor en el manguito de los rotadores en la abducción activa, en especial entre 60 y 120°, y a veces cuando se baja el brazo. En los casos más graves, el dolor puede empezar al principio de la abducción y continuar a través de la ADM. Normalmente, la tendinosis crónica del manguito de los rotadores se manifiesta como un dolor en el hombro, generalmente sobre el deltoides lateral, y se produce con diversos movimientos, especialmente la abducción, la rotación interna y la acción resistida del músculo o músculos implicados. Otros síntomas son la dificultad para vestirse y el dolor nocturno debido a la dificultad para colocar los hombros. Las observaciones físicas son el dolor y la pérdida de la abducción y rotación interna activas, que el dolor es menor con el movimiento pasivo, dolor en la palpación en la zona de inserción del supraespinoso y un signo de compresión positivo (signo de Neer) (fig. 242-3), que es el dolor con la flexión forzada. Las causas de la tendinosis del manguito de los rotadores son multifactoriales, pero el desgaste normal y el uso excesivo relativo, especialmente por la actividad por encima de la cabeza que provoca el pinzamiento del manguito de los rotadores, suelen estar implicados.

TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en reposo y modalidades como compresas calientes, ultrasonidos o aplicaciones de frío, con ejercicios específicos de amplitud de movimiento tan pronto como se toleren.[2] Los AINE (v. tabla 26-4) suelen ser beneficiosos. La inyección de un corticoesteroide de depósito, como 1 ml de una concentración de 40 mg/ml de acetato de metilprednisolona en la bolsa subacromial, cuyo suelo es contiguo al manguito de los rotadores, puede proporcionar una mejoría hasta de 8 semanas, pero probablemente no un beneficio a largo plazo.[A3-A5] La terapia con ondas de choque extracorpóreas puede ser beneficiosa para la tendinitis calcificante crónica, pero la cirugía tiene un beneficio limitado.[A6]

Desgarro del manguito de los rotadores

En el desgarro del manguito de los rotadores es fácil detectar un desgarro agudo tras un traumatismo. El traumatismo puede superponerse a un manguito ya degenerado y posiblemente incluso parcialmente roto. En casos de traumatismo que provoque una rotura del manguito, hay que considerar la fractura de la cabeza del húmero y la luxación de la articulación, pero la mayoría de los pacientes con una rotura no recuerda ningún desgarro. En estos casos, la degeneración del manguito de los rotadores se produce gradualmente, lo que al final da lugar a una rotura completa.

La RM es la prueba de imagen preferida.[3] Los desgarros del manguito de los rotadores se clasifican en pequeños (≤ 1 cm), medianos (1 a 3 cm), grandes (3 a 5 cm) o masivos (> 5 cm). El dolor en el hombro, la debilidad en la abducción y la pérdida del movimiento se producen en grados diversos, desde un dolor intenso y una debilidad leve a ningún dolor y una debilidad acentuada. En los pacientes con roturas grandes o masivas puede positivarse el signo del brazo caído, con una incapacidad para mantener activamente 90° de abducción pasiva del hombro.

TRATAMIENTO

Las roturas pequeñas completas y las roturas incompletas del manguito de los rotadores se tratan de forma conservadora con reposo, fisioterapia y AINE.[4] Aunque su papel aún no ha sido establecido por estudios minuciosos, una inyección subacromial de un corticoesteroide, como 1 ml de una concentración de 40 mg/ml de acetato de metilprednisolona, puede aliviar el dolor. La reparación quirúrgica puede estar indicada en pacientes más jóvenes.[A7]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

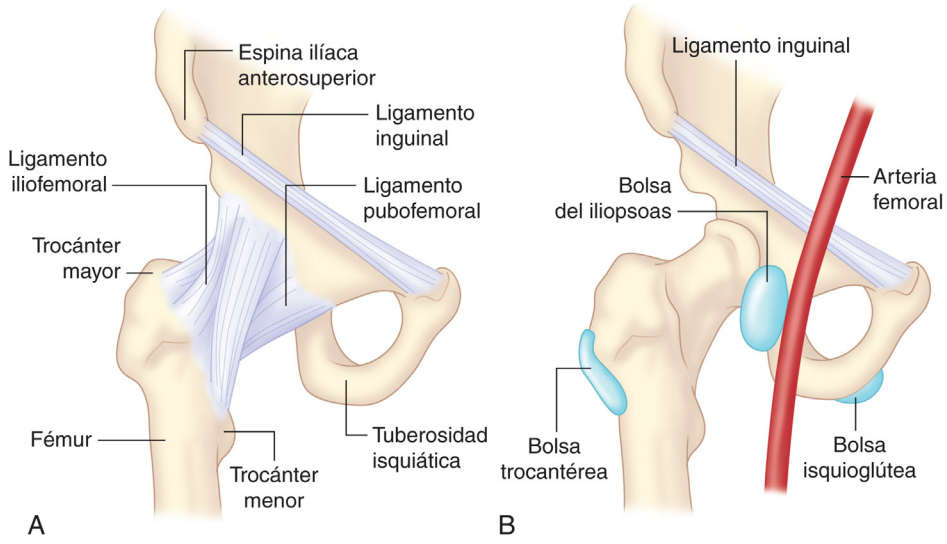

FIGURA 242-2. Anatomía musculoesquelética de la cadera. A. Cara anterior de la articulación de la cadera y las estructuras óseas. **B.** Relación del iliopsoas distendido, las bolsas trocantéreas e isquioglúteas (mostradas en color *azul*) con la articulación de la cadera y las estructuras adyacentes. (Tomado de Polley HF, Hunder GG, eds. *Rheumatologic Interviewing and Physical Examination of the Joints,* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1978:183.)

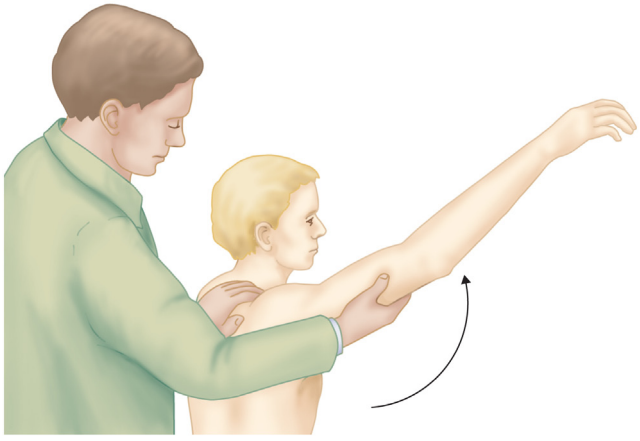

FIGURA 242-3. El signo de la fricción se produce en respuesta a la elevación forzada del brazo. El dolor se debe al pinzamiento de la tuberosidad mayor sobre el acromion. Las manos del examinador evitan la rotación escapular. Esta maniobra puede ser positiva en otros trastornos periarticulares. (Tomado de Neer CS II. Impingement lesions. *Clin Orthop.* 1983;173:70-77.)

Tendinosis bicipital

La tendinosis bicipital se manifiesta por dolor, con mayor frecuencia en la región anterior del hombro y ocasionalmente de forma más difusa.[5] El dolor puede ser agudo, pero es habitualmente crónico y se relaciona con la compresión del tendón del bíceps por el acromion. Hay una tenosinovitis de la cabeza larga del bíceps, y el tendón puede estar desgastado y fibrótico. La palpación sobre el surco del bicipital revela dolor localizado en la palpación. La respuesta del paciente debe compararse con la respuesta a la palpación del lado opuesto (es decir, tendón con palpación normal). El dolor puede reproducirse sobre el tendón del bicipital en algunos casos supinando el antebrazo contra resistencia (signo de Yergason), la flexión del hombro contra resistencia (prueba de Speeds) o la extensión del hombro. La rotura del tendón del bíceps puede producirse en el borde superior del surco bicipital, produciendo así un característico ensanchamiento bulboso de la mitad lateral del músculo.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la tendinitis del bicipital consiste en reposo, bolsas calientes, ultrasonidos y, cuando el dolor disminuye, ejercicios en ADM pasivos y después activos. Los AINE (v. tabla 26-4) pueden ser útiles y, ocasionalmente, una pequeña cantidad de corticoesteroide, como 0,5 ml de una concentración de 40 mg/ml de acetato de metilprednisolona inyectada cuidadosamente en la vaina del tendón o 1 ml de una concentración de 40 mg/ml de acetato de metilprednisolona intraarticularmente en el hombro, puede ser beneficiosa.

Hombro congelado

La capsulitis adhesiva (hombro congelado) se asocia a un dolor generalizado espontáneo y en la presión y a una pérdida acentuada del movimiento activo y pasivo en todos los planos.[6] Es rara antes de los 40 años, pero puede ser secundaria a cualquier tipo de problema en el hombro. Sin embargo, no todo hombro rígido y doloroso es necesariamente una capsulitis adhesiva. La artritis inflamatoria y la diabetes pueden causar una capsulitis adhesiva. Factores adicionales, como la inmovilidad y la negligencia, o un tratamiento inicial inadecuado también favorecen el desarrollo de un hombro congelado. Los síntomas y la función se ven afectados negativamente por la depresión y la ansiedad (cap. 362),[7] pero muchos casos son idiopáticos. La cápsula articular se adhiere al cuello anatómico y el pliegue axilar se une a sí mismo, lo que limita el movimiento. La cápsula se vuelve más gruesa y se contrae. La artrografía puede ayudar a confirmar este diagnóstico al mostrar una disminución del volumen de la cápsula articular del hombro, pero no suele ser necesaria.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los esteroides orales mejoran el dolor y la amplitud de movimiento a corto plazo, pero un hombro congelado probablemente se trate mejor con un programa integral que incluya AINE e inyecciones de corticoesteroides de 1 ml de una concentración de 40 mg/ml de acetato de metilprednisolona en la articulación glenohumeral y la bolsa subacromial. La fisioterapia consiste en compresas de hielo, ultrasonidos, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea y ejercicios suaves de amplitud de movimiento, comenzando con ejercicios de péndulo y escalada de pared con los dedos y progresando a ejercicios activos de amplitud de movimiento y fortalecimiento.[A8] La depresión y la ansiedad pueden requerir atención (cap. 362). En un ensayo aleatorizado, la manipulación bajo anestesia general complementada con una inyección de esteroides,[A9] la liberación capsular artroscópica y la fisioterapia estructurada tuvieron una eficacia equivalente, pero la liberación capsular artroscópica conllevaba los mayores riesgos.[A10] La duración de un hombro congelado puede ser de 9 a 12 meses. Ante una duración prolongada, puede considerarse la manipulación del hombro bajo anestesia.

TRASTORNOS DE LA REGIÓN DEL CODO

Bursitis del olécranon

La bursitis del olécranon es frecuente y afecta a la bolsa subcutánea del olécranon en forma de trastorno secundario a un traumatismo o idiopático.[8] La bolsa está característicamente hinchada y sensible a la presión (fig. 242-4), pero el dolor puede ser mínimo y normalmente no se pierde movimiento. La artrocentesis puede obtener un líquido transparente o teñido de sangre con una viscosidad baja o un líquido muy hemorrágico. La bursitis inflamatoria del olécranon puede estar causada por una infección bacteriana, gota, artritis reumatoide o enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico. El eritema localizado, una costra, fisura o punción previa en la punta del codo, el edema circundante y la sensibilidad local sugieren una bursitis séptica (cap. 251). A diferencia de la artritis séptica, en la que el codo debe mantenerse en semiflexión, en la bursitis séptica el codo puede llevarse a extensión pasiva completa.



FIGURA 242-4. Bursitis del olécranon en un hombre mayor. Hay hinchazón en la punta del codo y surcos en «U invertida» en la piel proximal a la bolsa. Para la aspiración, la aguja debe introducirse a través de la piel lateral normal, apuntando al centro geométrico de la bolsa para evitar fugas. El líquido aspirado no era inflamatorio, era estéril en el cultivo y no contenía cristales. En la bursitis séptica puede haber una inflamación marcada, que incluso sugiere un codo séptico. Sin embargo, la extensión pasiva cuidadosa es completa e indolora, lo que descarta una artritis séptica.

TRATAMIENTO

En la bursitis aséptica, la aspiración sola y la protección contra los traumatismos suelen bastar para resolver la afección.[9] Puede inyectarse en la bolsa una pequeña dosis de un corticoesteroide, como 0,5 ml de una concentración de 40 mg/ml de acetato de metilprednisolona. La bursitis séptica del olécranon se trata con los antibióticos adecuados (cap. 251) y normalmente con una o dos aspiraciones adicionales con aguja.

Epicondilalgia lateral y medial

La epicondilalgia lateral, o codo de tenista, es una afección frecuente en quienes hacen un uso excesivo de los brazos. El dolor con la presión localizado directamente sobre el epicóndilo lateral o ligeramente anterior a él es la principal característica de este trastorno. El dolor puede aparecer al darse las manos, al levantar un maletín o con otras actividades parecidas. Probablemente menos del 10% de los pacientes adquieren en realidad una epicondilitis lateral jugando al tenis. El trabajo y las actividades recreativas, incluidas la jardinería y los deportes, son las causas habituales. En el análisis anatomopatológico, el trastorno consiste en una degeneración del tendón del extensor común, en particular del tendón del extensor corto radial del carpo.

La epicondilitis medial, o codo del golfista, que afecta sobre todo al flexor radial del carpo, es menos frecuente y menos incapacitante que la epicondilitis lateral. Hay dolor local y con la presión sobre el epicóndilo medial, y la resistencia a la flexión de la muñeca exacerba el dolor.

TRATAMIENTO

El tratamiento pretende modificar las actividades y evitar el uso excesivo de los músculos del antebrazo. Las bolsas de hielo, el calor y los AINE son de cierto beneficio.[10] También puede usarse una ortesis en el antebrazo. Una inyección local de corticoesteroides, como 1 ml de una concentración de 40 mg/ml de acetato de metilprednisolona con una aguja de calibre 25 sobre el epicóndilo, suele producir un alivio inicial satisfactorio. El fortalecimiento isométrico es importante como parte inicial de un programa de rehabilitación.[A11] Ocasionalmente, puede ser necesaria la cirugía para la epicondilitis medial relacionada con el deporte.[11]

TRASTORNOS DE LA MUÑECA Y DE LA MANO

Ganglión

Un ganglión es una inflamación quística que surge de una articulación o vaina tendinosa y se produce con mayor frecuencia sobre el dorso o la cara volar de la muñeca. Un ganglión tiene un revestimiento focal, no tiene derivación sinovial, y contiene un líquido espeso y gelatinoso. Los gangliones surgen en apariencia secundarios a un traumatismo o una extensión prolongada de la muñeca. Normalmente, el único síntoma es la inflamación, pero ocasionalmente un ganglión grande produce molestias al extender la muñeca o comprime un nervio vecino. La ecografía es útil para hacer el diagnóstico.

TRATAMIENTO

La inmovilización temporal con una férula o corsé puede ser útil. El drenaje percutáneo suele tener éxito, pero a veces es necesaria la cirugía.[12]

Tenosinovitis de De Quervain

La tenosinovitis de De Quervain puede deberse a una actividad repetitiva que implique sobre todo coger con la pinza del pulgar mientras se mueve la muñeca. Los síntomas son dolor, sensibilidad y, ocasionalmente, inflamación sobre y distal a la estiloides radial. Las observaciones anatomopatológicas son la inflamación y estrechamiento de la vaina tendinosa alrededor del abductor largo del pulgar y el extensor corto del pulgar. Suele verse un resultado positivo en la prueba de Finkelstein: el dolor aumenta cuando se dobla el pulgar a través de la palma y se flexionan los dedos sobre el pulgar a medida que el explorador desvía de forma pasiva la muñeca hacia el lado cubital. Sin embargo, esta prueba también puede ser positiva en los pacientes con artrosis de la articulación trapeciometacarpiana y debe diferenciarse de este trastorno frecuente.

TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en inmovilización ortopédica, inyección local de corticoesteroides, como 0,5 ml de una concentración de 40 mg/ml de acetato de metilprednisolona (fig. 242-5), y AINE (v. tabla 26-4) según esté indicado.[13] En raras ocasiones es necesaria la extirpación quirúrgica del tenosinovio obstructivo.

Dedo en gatillo

El dedo en gatillo consiste en una metaplasia condroide de las poleas flexoras digitales[14,15] y de los tendones *flexor digitorum superficialis* y *flexor digitorum profundus* subyacentes en la palma de la mano. Es sumamente frecuente, pero a menudo no se detecta. El dolor en la palma se percibe con la flexión del dedo, pero en algunos casos el dolor se irradia a las articulaciones interfalángica proximal (IFP) y metacarpofalángica (MCF) en el lado dorsal, lo que confunde al explorador. Los dedos segundo y tercero son los más afectados, pero el cuarto y el quinto también pueden verse implicados. A menudo puede palparse un nódulo compuesto de tejido fibrocartilaginoso en la palma de la mano, justo proximal a la articulación MCF en el lado volar. El nódulo interfiere en el deslizamiento normal del tendón y puede causar un disparo o bloqueo, que pueden ser intermitentes y pueden producir una sensación incómoda. Puede producirse una afectación análoga en el tendón flexor del pulgar. La causa más frecuente es el traumatismo por uso excesivo de las manos por agarre con aumento de la polea sobre los tendones flexores. La diabetes, el uso de inhibidores de la aromatasa[16] y el hipotiroidismo predisponen al dedo en gatillo. El dedo en gatillo puede formar parte de afecciones inflamatorias, como la artritis reumatoide, la artritis psoriásica o la enfermedad por depósito de cristales de apatita. Se observa con frecuencia junto con la artrosis de las manos.

TRATAMIENTO

La inyección de un esteroide de acción prolongada, como 1 ml de una concentración de 40 mg/ml de acetato de metilprednisolona, en la vaina del tendón suele aliviar el problema (fig. 242-6), aunque puede ser necesaria la cirugía de la vaina del tendón en casos que no remitan.[17]

Otras anomalías de los dedos

El pulgar del guardabosque (pulgar del esquiador) se debe a un traumatismo en el pulgar que da lugar a una inestabilidad de la primera articulación MCF. Esta inestabilidad se debe a una laxitud o rotura del ligamento colateral cubital. Se trata con inmovilización, pero puede ser necesaria la reparación quirúrgica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 242-5. Inyección de la tenosinovitis de De Quervain.

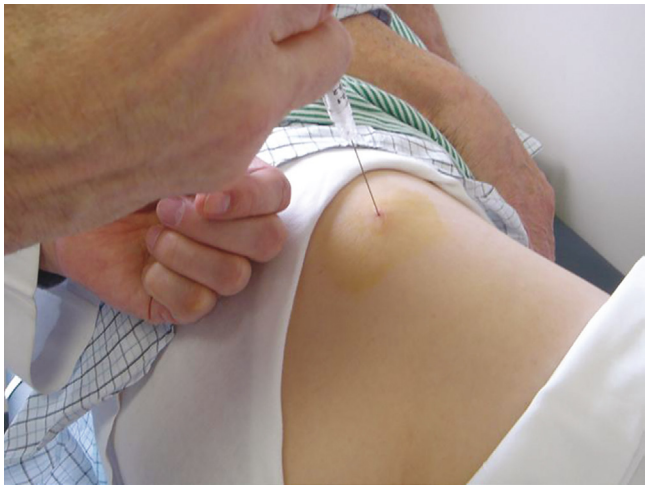

FIGURA 242-7. Inyección de bursitis trocantérea.



FIGURA 242-6. **Es frecuente que se produzca un pulgar en gatillo.** Si el paciente opta por una inyección de esteroides, el clínico identifica primero los dos huesos sesamoideos de la base del pulgar. A continuación, se introduce una aguja fina entre los dos huesos que guían el tendón flexor y se inyecta el esteroide a baja presión superficial al tendón.

La avulsión del flexor profundo de los dedos (dedo del jersey) puede ser el resultado de un traumatismo, habitualmente en el fútbol americano, cuando un jugador se agarra a un jersey. La falange distal, habitualmente la cuarta, se hiperextiende mientras el profundo de los dedos se contrae al máximo. La avulsión del tendón da lugar a una incapacidad para flexionar la falange distal de ese dedo. Es necesaria una intervención quirúrgica para corregir el problema.

TRASTORNOS DE LA REGIÓN DE LA CADERA

Síndrome de dolor del trocánter mayor

Aunque el síndrome de dolor del trocánter mayor (antes bursitis trocantérea) es frecuente, con frecuencia no se diagnostica. Aparece sobre todo en personas de mediana edad y ancianos, y es algo más frecuente en las mujeres. El principal síntoma es el dolor sobre la zona trocantérea y la región lateral del muslo. Caminar, diversos movimientos de la cadera y tumbarse sobre la cadera afectada pueden intensificar el dolor. El inicio puede ser agudo, pero suele ser gradual, con síntomas que duran meses. En los casos crónicos, puede que el paciente no localice o describa adecuadamente el dolor o que el médico no lo interprete correctamente. En ocasiones, el dolor tiene una característica de seudorradiculopatía, con una irradiación por la cara lateral del muslo.[18] En pocos casos, el dolor es tan intenso que el paciente no puede caminar y se queja de dolor difuso en todo el muslo. La mejor forma de diagnosticar un síndrome de dolor del trocánter mayor es palpar sobre la zona trocantérea y provocar sensibilidad puntual. Además del dolor específico en la presión profunda sobre el ángulo posterior del trocánter, pueden observarse otros puntos sensibles en toda la cara lateral del músculo del muslo. El dolor puede empeorar con la rotación externa y la abducción contra resistencia. La afección surge, en realidad, en las inserciones de los tendones del glúteo medio y, en menor medida, del glúteo menor. Los traumatismos locales y la degeneración desempeñan un papel en la patogenia, provocando tendinosis y/o desgarros tendinosos. Entre las afecciones que pueden contribuir a la bursitis trocantérea, aparentemente al añadir tensión a la zona, se incluyen la artrosis de la columna lumbar o de la cadera, la discrepancia en la longitud de las piernas y la escoliosis.

TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en la inyección local de corticoesteroides de depósito, como 1 ml de una concentración de 40 mg/ml de acetato de metilprednisolona, utilizando una aguja de calibre 22 y 9 cm para asegurarse de que se alcanza la zona sensible (fig. 242-7). Los AINE (v. tabla 26-4), la pérdida de peso, y el fortalecimiento y estiramiento del músculo glúteo medio y la banda iliotibial ayudan en el tratamiento.[19]

Coxalgia

La coxalgia se manifiesta por dolor en la zona del cóccix cuando se aplica presión en la zona. Esto se produce sobre todo al sentarse. El paciente varía el apoyo de una nalga a la otra para aliviar la presión y el consiguiente dolor, y a menudo prefiere sentarse sobre un cojín. Los síntomas pueden ser crónicos e intensos. El trastorno puede relacionarse con una caída sobre el cóccix, dejarse caer sobre una silla dura al sentarse o algún traumatismo relacionado en el cóccix. Sin embargo, a veces no puede detectarse ninguna causa obvia. Las mujeres se afectan mucho más, quizás porque la lordosis que ocurre a menudo en las mujeres expone el cóccix a más traumatismos. El diagnóstico se confirma mediante el hallazgo de un dolor localizado sobre el cóccix en la palpación. Puede solicitarse una radiografía simple para excluir una fractura o luxación del cóccix.

TRATAMIENTO

El tratamiento con una inyección local de 1 ml de un corticoesteroide de acción prolongada, como una concentración de 40 mg/ml de acetato de metilprednisolona, y 2 ml de una solución de lidocaína al 2% suele ser muy eficaz. La naturaleza exacta del trastorno de la coxalgia no se ha estudiado, pero se cree que es un hematoma óseo.

Bursitis del iliopsoas

En la bursitis del iliopsoas hay dolor en la ingle y en la región anterior del muslo que empeora con la hiperextensión pasiva de la cadera y a veces con la flexión, especialmente contra resistencia. Se palpa dolor sobre la bolsa afectada. El paciente puede mantener la cadera en flexión y rotación externa para eliminar el dolor, y puede cojear para evitar la hiperextensión de la cadera. La bolsa del iliopsoas se dispone por detrás del músculo iliopsoas, anterior a la articulación de la cadera y lateral a los vasos femorales. Independiente de la articulación a una edad más temprana, la bolsa del iliopsoas se comunica con la cadera aproximadamente en el 30% de las personas de mediana edad. El diagnóstico es más certero si se ve una masa quística (aproximadamente, el 30% de los casos); sin embargo, hay que excluir primero otras causas de inflamación quística en la zona femoral. Una masa bursal puede causar obstrucción venosa femoral o compresión del nervio femoral, y puede progresar hacia la pelvis junto al músculo iliopsoas. Como en la mayoría de los casos de bursitis, los traumatismos agudos o recurrentes, las afecciones inflamatorias como la artritis reumatoide y el uso de una prótesis de cadera pueden provocar una bursitis del iliopsoas (también llamada *bursitis iliopectínea*). La tendinitis del psoas ilíaco se solapa con la bursitis o es independiente, con un cuadro clínico parecido. El diagnóstico se confirma mediante ecografía, tomografía computarizada o resonancia magnética.

TRATAMIENTO

La bursitis/tendinosis del iliopsoas suele responder al tratamiento conservador, que incluye fisioterapia e inyecciones de corticoesteroides, como 1 ml de una concentración de 40 mg/ml de acetato de metilprednisolona. Si el trastorno es recurrente, a veces es necesario extirpar la bolsa.

Bursitis isquiática o isquioglútea

La bursitis isquiática o isquioglútea se debe a un traumatismo o por permanecer sentado durante un tiempo prolongado sobre superficies duras, como indica uno de los términos por los que se la conoce, nalga del tejedor. El dolor suele ser intenso al sentarse o tumbarse. Los músculos isquiotibiales se originan en la cara lateral de la tuberosidad isquiática y la bolsa isquioglútea es superficial a la tuberosidad. Dado que la bolsa separa el glúteo mayor de la tuberosidad, el dolor puede irradiarse a la parte posterior del muslo. Hay dolor en la palpación sobre la tuberosidad isquiática.

TRATAMIENTO

El uso de cojines, el estiramiento de los isquiotibiales y la inyección local de un corticoesteroide, como 1 ml de una concentración de 40 mg/ml de acetato de metilprednisolona, son útiles.

TRASTORNOS DE LA REGIÓN DE LA RODILLA

Síndromes de estrés

El síndrome anserino, antes llamado «bursitis anserina», se observa predominantemente en mujeres con sobrepeso, de mediana edad a ancianas, con piernas grandes y artrosis de rodillas. Los síntomas son dolor espontáneo y en la palpación sobre la cara medial de la rodilla a unos 5 cm por debajo del borde de la articulación, y el dolor empeora al subir escaleras. La pata de ganso (en latín, *pes anserinus*) está compuesta de los tendones de los músculos sartorio, recto interno y semitendinoso. La bolsa anserina se extiende entre los tendones anteriores y el ligamento colateral tibial. La tendinopatía de estos tendones o la presión sobre el ligamento colateral tibial por un menisco desplazado pueden ser las causas predominantes del síndrome. El diagnóstico se realiza al provocar una sensibilidad exquisita en la zona de la pierna. El síndrome anserino suele pasarse por alto, porque con frecuencia se produce de forma concomitante con la artrosis de rodilla, que, cuando está presente, es la supuesta causa del dolor; sin embargo, en algunos casos de doble afectación, el síndrome anserino puede ser la fuente principal del dolor.

El síndrome de la banda iliotibial se manifiesta por dolor lateral de rodilla causado por la tensión repetitiva entre la banda iliotibial y el cóndilo femoral lateral. Es una lesión por uso excesivo, y se ve en corredores, ciclistas y otros deportistas que realizan flexiones repetidas de la rodilla.

TRATAMIENTO

Para el síndrome anserino, el tratamiento es reposo, estiramientos de los músculos aductores y cuádriceps, y una inyección de corticoesteroides en el punto sensible, manteniendo la rodilla semiflexionada. Para el síndrome de la banda iliotibial, el tratamiento se centra en limitar las actividades que exacerban el dolor, aplicar hielo y AINE (v. tabla 26-4), seguido de fisioterapia. En caso necesario, pueden utilizarse inyecciones de corticoesteroides.

Bursitis y tendinitis

La bursitis prerrotuliana se manifiesta como una inflamación superficial de la rótula y es consecuencia de traumatismos como arrodillarse con frecuencia. La bolsa prerrotuliana se encuentra por delante de la mitad inferior de la rótula y de la mitad superior del tendón rotuliano. El dolor suele ser leve a no ser que se aplique presión directamente sobre la bolsa. La erosión cutánea, las fisuras, el enrojecimiento, una herida punzante o el edema peribursal sugieren una etiología séptica de la bursitis. El saco bursal debe aspirarse y tratarse en consecuencia.

La bolsa infrarrotuliana, que se encuentra entre el tendón rotuliano y la tibia, y es homóloga a la bolsa retrocalcánea,[20] también está sujeta a traumatismos. En raras ocasiones, la entesis tibial del tendón rotuliano y la bolsa infrarrotuliana están implicadas en la espondiloartritis.

La tendinitis rotuliana (rodilla de saltador) se observa sobre todo en atletas que realizan actividades como correr, saltar o patear de forma repetitiva. Hay dolor espontáneo y en la presión sobre el tendón rotuliano.

TRATAMIENTO

El tratamiento se centra en proteger las rodillas de los traumatismos irritantes. Los AINE (v. tabla 26-4) suelen ser útiles.

Quistes poplíteos

Los quistes poplíteos, también conocidos como quistes de Baker, no son infrecuentes, y el médico debe ser bien consciente de la posibilidad de que se disequen o rompan. Los quistes poplíteos se producen por distensión de líquido de una bolsa contigua detrás del cóndilo femoral medial. Dada una bolsa de conexión, cualquier derrame de rodilla puede crear un quiste poplíteo a través de un mecanismo funcional unidireccional. Normalmente, los quistes poplíteos se vuelven duros en extensión de la rodilla y blandos en flexión.

Una inflamación quística por detrás de la rodilla con molestias leves o nulas puede ser el único signo inicial. Sin embargo, se percibe su presencia con una mayor distensión del quiste y se experimentan molestias, en particular con la flexión o la extensión completas. El quiste se ve mejor cuando el paciente está de pie y se le explora desde detrás. Los quistes poplíteos reflejan las afecciones de la rodilla que provocan el derrame y, por lo tanto, se observan con mayor frecuencia en la artritis reumatoide, la artrosis o las alteraciones internas de la rodilla.

Puede surgir un síndrome de seudotromboflebitis debido a la disección del quiste en la pantorrilla o su rotura real. Entre las observaciones encontradas tenemos la inflamación difusa de la pantorrilla, el dolor, y a veces el eritema y el edema del tobillo. Un diagnóstico incorrecto de tromboflebitis (cap. 68) puede conducir a la anticoagulación y provocar un síndrome compartimental. Una ecografía de la rodilla confirma tanto el quiste como la posible disección o rotura y sirve para excluir la tromboflebitis.

TRATAMIENTO

En el caso de un quiste relacionado con una artritis inflamatoria, el drenaje[21] y la inyección de un corticoesteroide de depósito en la articulación de la rodilla (y posiblemente en el propio quiste), como 1 o 2 ml de una concentración de 40 mg/ml de acetato de metilprednisolona, resuelve el problema. Si el quiste es consecuencia de una artrosis o de un desarreglo interno de la rodilla, puede ser necesaria una ampliación endoscópica de la conexión para favorecer el reflujo del exceso de líquido sinovial y evitar una reaparición del quiste.[22]

Roturas de tendón

En la rodilla pueden producirse roturas de la zona tendinosa y el tendón del cuádriceps en alrededor del 50% de los casos; también se produce la rotura del tendón rotuliano. La rotura del tendón del cuádriceps se debe generalmente a contracciones violentas bruscas del músculo cuádriceps cuando se flexiona la rodilla. Puede producir una hemartrosis en la articulación de la rodilla. Se ha informado de casos de rotura espontánea del tendón del cuádriceps en pacientes con insuficiencia renal crónica, artritis reumatoide, hiperparatiroidismo o gota y en pacientes con lupus eritematoso sistémico que toman esteroides. El paciente experimenta un dolor agudo brusco y no puede extender la pierna. El tendón suele encontrarse degenerado. La rotura del tendón rotuliano se ha asociado a un traumatismo específico, a traumatismos repetidos por actividades deportivas y a enfermedades sistémicas. Los estudios radiográficos pueden mostrar una rótula alta.

TRATAMIENTO

A menudo está indicada la reparación quirúrgica.

Roturas de menisco

Las roturas de menisco son causa frecuente de «bloqueo» de la rodilla y dolor. La exploración física revela dolor, con o sin chasquido, al flexionar 90° la cadera y la rodilla. La RM es la prueba diagnóstica de elección.

TRATAMIENTO

La fisioterapia suele ser tan eficaz como la cirugía,[A12,A13] incluso para los pacientes que se quejan de que la rodilla se engancha o se bloquea ocasionalmente. Los desgarros aislados de los ligamentos colaterales medial y lateral de la rodilla a menudo pueden tratarse sin cirugía, pero los desgarros de los ligamentos cruzados suelen requerir cirugía.[23]

TRASTORNOS DE LA REGIÓN DEL TOBILLO Y DEL PIE

Tendinosis del tendón de Aquiles

Los 2 cm distales del tendón de Aquiles se conocen como tendón insercional. La inserción ósea o entesis calcánea es una estructura compleja que comprende el fibrocartílago colocado sobre el tendón anterior y la superficie calcánea opuesta, el espacio entre estas capas cartilaginosas (conocido como bolsa retrocalcánea) y una cuña de grasa revestida de sinovial que se desliza dentro y fuera de la bolsa con el movimiento plantar y dorsal del tobillo. Este conjunto de estructuras más el hueso trabecular subyacente se conoce como órgano entésico de Aquiles y es un lugar primordial de afectación en la espondiloartritis (cap. 244). Los cristales de pirofosfato cálcico dihidratado y el ácido homogentísico de la ocronosis también pueden afectar al tendón distal. La artritis reumatoide y la gota también pueden afectar a la bolsa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Para identificar la bursitis retrocalcánea, el clínico coloca los dedos pulgar e índice de una mano a ambos lados del tendón insercional. A continuación, el otro índice presiona repetidamente sobre el tendón, percibiendo la fluctuación del líquido con los dedos exploradores. Superficial a la inserción del tendón, un calzado inadecuado con un talón rígido puede irritar la bolsa retroaquiliana subcutánea y provocar un dolor local intenso. El tendón de Aquiles no insercional se extiende de 2 a 6 cm proximal a la inserción calcánea. En este segmento suelen aparecer tendinopatías, roturas tendinosas, tofos de gota y nódulos reumatoides. En la tendinopatía, el tendón afectado se siente irregularmente engrosado y es sensible a la compresión. Puede haber crepitación con el movimiento y dolor en la flexión dorsal.

TRATAMIENTO

El tratamiento incluye AINE (v. tabla 26-4), reposo, correcciones del calzado, elevación del talón, estiramientos suaves y, a veces, una férula con ligera flexión plantar. Las inyecciones de corticoesteroides por un experto también son beneficiosas.[A14] El tratamiento debe ir seguido de una terapia de ejercicios para los músculos de la pantorrilla.[A15] La inyección de plasma rico en plaquetas no aporta ningún beneficio.[A16]

Rotura del tendón de Aquiles

El tendón de Aquiles es vulnerable a la rotura, que se produce con una aparición repentina de dolor durante una dorsiflexión forzada. Puede escucharse un ruido seco seguido de una dificultad para caminar y ponerse de pie sobre los dedos. Suelen aparecer inflamación y edema sobre la zona. El diagnóstico puede hacerse con la prueba de Thompson, con el paciente de rodillas sobre una silla con los pies extendidos sobre el borde, y el explorador comprimiendo la pantorrilla y empujando hacia la rodilla. Normalmente esto produce una flexión plantar, pero en la rotura del tendón no se produce tal flexión. Un músculo plantar intacto puede dar lugar a una prueba de Thompson falsa negativa. La rotura del tendón de Aquiles suele producirse durante acontecimientos deportivos o por un traumatismo al saltar o caerse. El tendón es más propenso a desgarrarse en personas mayores, personas con una enfermedad preexistente del tendón de Aquiles y personas que toman corticoesteroides o antibióticos con fluoroquinolonas.[24]

TRATAMIENTO

Debe obtenerse consulta ortopédica, y puede optarse por la inmovilización o la cirugía, dependiendo de la situación,[25] con cualquiera de las dos proporcionando resultados equivalentes.[A17] Si se opta por la inmovilización, el apoyo precoz del peso con una ortesis funcional es equivalente a una escayola.[A18]

Esguince de tobillo

En un esguince de tobillo agudo intenso, una escayola por debajo de la rodilla o Aircast inducen una recuperación más rápida que un vendaje de compresión tubular, pero no hay diferencia en los resultados a los 9 meses.

Fascitis plantar

La fascitis plantar, que se ve sobre todo en personas de 40 a 60 años, se caracteriza por dolor en la zona plantar del talón. El inicio puede ser gradual, o puede aparecer con un traumatismo o una actividad que imponga un uso excesivo, como deportes, paseos largos, uso de calzado inadecuado o golpeteo del talón con alguna fuerza. La fascitis plantar puede ser idiopática; también es probable que esté presente en pacientes más jóvenes con espondiloartritis (cap. 244). El dolor aparece de forma característica por la mañana al levantarse y es más intenso durante los primeros pasos. Tras una mejora inicial, el dolor puede empeorar al final del día, en especial después de permanecer de pie o caminar de forma prolongada. El dolor es quemante, agudo y en ocasiones lacerante. La palpación revela a menudo el dolor anteromedial en el tubérculo medial del calcáneo en el origen de la fascia plantar.

TRATAMIENTO

El tratamiento incluye reposo relativo con reducción de las actividades estresantes, AINE (v. tabla 26-4), uso de una plantilla contorneada de longitud completa,[26] y estiramientos de la cuerda del talón y la fascia plantar. Una inyección local de corticoesteroides, como 0,5-1 ml de una concentración de 40 mg/ml de acetato de metilprednisolona utilizando una aguja de calibre 25, suele ser de ayuda. Evite repetir estas inyecciones, que conllevan el riesgo de atrofia de la grasa y dolor crónico por presión.

Tendinitis del tibial posterior

En la tendinitis del tibial posterior, el dolor y la sensibilidad se producen justo detrás del maléolo medial; puede estar causada por un traumatismo, una pronación excesiva, una artritis reumatoide o una espondiloartritis. La extensión y la flexión pueden ser normales, pero hay dolor en la inversión contra resistencia o la eversión pasiva. Esta molestia empeora habitualmente tras las actividades deportivas, y puede haber inflamación y dolor localizado en la palpación.

TRATAMIENTO

El tratamiento suele incluir reposo, AINE (v. tabla 26-4) y, posiblemente, una inyección local de corticoesteroides con 0,5 ml de una concentración de 40 mg/ml de acetato de metilprednisolona. A veces es necesario inmovilizar con una férula.

Rotura del tendón tibial posterior

La rotura del tendón tibial posterior, que con frecuencia no se detecta, es una causa de pie equino progresivo. Puede ser el resultado de un traumatismo, una degeneración crónica de los tendones o una artritis reumatoide. Puede apreciarse un dolor espontáneo y en la presión de inicio lento a lo largo del trayecto del tendón justo distal al maléolo medial, junto con una inflamación medial al retropié. La deformidad unilateral del retropié en valgo y la abducción del antepié es una observación importante. La abducción del antepié puede verse mejor desde detrás; desde esta posición se ven más dedos de los que suelen verse normalmente. El resultado de la prueba de elevación del talón es positivo cuando el paciente es incapaz de elevarse sobre el talón del pie afectado mientras el otro pie está levantado del suelo.

TRATAMIENTO

El tratamiento suele incluir reposo, AINE (v. tabla 26-4) y, posiblemente, una ortesis. En ocasiones está indicada la reparación quirúrgica del tendón.

Dedo del césped

El dedo del césped es una lesión del dedo gordo descrita originalmente durante el juego en un césped artificial. Se debe a la hiperextensión de la primera articulación metatarsofalángica (MTF) cuando un pie fijo y en flexión dorsal se fuerza hacia el suelo. El ligamento capsular plantar puede sufrir un esguince o romperse.

TRATAMIENTO

El tratamiento es conservador, con reposo, hielo, elevación y AINE (v. tabla 26-4) según sea necesario.

Neuroma de Morton

El neuroma de Morton (fig. 242-8) es una causa prominente de dolor y parestesia en el antepié en personas que llevan zapatos demasiado estrechos para la anchura de sus arcos metatarsianos y tacones altos que introducen la parte delantera del pie en esos espacios limitados. El nervio comprimido, rodeado de tejido fibroso reactivo, irriga las mitades opuestas de dos dedos contiguos, generalmente el tercero y el cuarto. Pueden estar implicados múltiples nervios.[27] Normalmente, los síntomas no aparecen al llevar sandalias.

TRATAMIENTO

El tratamiento requiere un cambio de calzado. Los síntomas pueden aliviarse temporalmente mediante una inyección de esteroides, como 1 ml de una concentración de 40 mg/ml de acetato de metilprednisolona. La neurectomía alivia permanentemente los síntomas locales.[A19]

Fractura por sobrecarga

La fractura por sobrecarga o estrés también se conoce como fractura de la marcha o fractura por fatiga, porque se asociaba en primer lugar a una fractura espontánea tras marchas largas en reclutas. El dolor espontáneo, la inflamación, el dolor en la palpación y en ocasiones el eritema aparecen sobre la zona metatarsiana, habitualmente sin un antecedente claro de traumatismo. Pero, al interrogar, en algunos casos puede identifi-

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Sconfienza LM, Alabano D, Allen G, et al. Clinical indications for musculoskeletal ultrasound updated in 2017 by European Society of Musculoskeletal Radiology (ESSR) consensus. *Eur Radiol*. 2018;28:5338-51.
2. Dominguez-Romero JG, Jiménez-Rejano JJ, Ridao-Fernández C, et al. Exercise-based muscle development programmes and their effectiveness in the functional recovery of rotator cuff tendinopathy: a systematic review. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11:529.
3. Pierce J, Anderson M. Update on diagnostic imaging of the rotator cuff. *Clin Sports Med*. 2023;42:25-52.
4. Moran TE, Werner BC. Surgery and rotator cuff disease: a review of the natural history, indications, and outcomes of nonoperative and operative treatment of rotator cuff tears. *Clin Sports Med*. 2023;42:1-24.
5. Millar NL, Silbernagel KG, Thorborg K, et al. Tendinopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:1.
6. Karbowiak M, Holme T, Mirza M, et al. Frozen shoulder. *BMJ*. 2022;377:e068547.
7. Brindisino F, Silvestri E, Gallo C, et al. Depression and anxiety are associated with worse subjective and functional baseline scores in patients with frozen shoulder contracture syndrome: a systematic review. *Arthrosc Sports Med Rehabil*. 2022;4:e1219-34.
8. Lanham NS, Swindell HW, Levine WN. The subacromial bursa: current concepts review. *JBJS Rev*. 2021;9.
9. Nchinda NN, Wolf JM. Clinical management of olecranon bursitis: a review. *J Hand Surg Am*. 2021;46:501-6.
10. Ahmed AF, Rayyan R, Zikria BA, et al. Lateral epicondylitis of the elbow: an up-to-date review of management. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2022. Online ahead of print.
11. Arevalo A, Rao S, Willier 3rd DP, et al. Surgical techniques and clinical outcomes for medial epicondylitis: a systematic review. *Am J Sports Med*. 2022. [Epub ahead of print.]
12. Zoller SD, Benner NR, Iannuzzi NP. Ganglions in the hand and wrist: advances in 2 decades. *J Am Acad Orthop Surg*. 2023;31:e58-67.
13. Hassan K, Sohn A, Shi L, et al. De Quervain tenosynovitis: an evaluation of the epidemiology and utility of multiple injections using a national database. *J Hand Surg Am*. 2021;47:284.e1-284.e6.
14. Flensted F, Jensen CH, Daugaard H, et al. Factors associated with increased risk of recurrence following treatment of trigger finger with corticosteroid injection. *J Hand Microsurg*. 2021;13:109-13.
15. Currie KB, Tadisina KK, Mackinnon SE. Common hand conditions: a review. *JAMA*. 2022;327:2434.
16. Regent-Smith AJ, Childers EJ, Dzwierzynski WW, et al. Incidence and treatment efficacy of trigger finger in the breast cancer population on aromatase inhibitors. *Hand (N Y)*. 2021; 15589447211017214.
17. van D, van D, Halperin J, et al. Factors associated with conversion to surgical release after a steroid injection in patients with a trigger finger. *Bone Joint J*. 2022;104-B:1142-7.
18. Zibis AH, Mitrousias VD, Klontzas ME, et al. Great trochanter bursitis vs sciatica, a diagnostic-anatomic trap: differential diagnosis and brief review of the literature. *Eur Spine J*. 2018;27:1509-16.
19. Barratt PA, Brookes N, Newson A. Conservative treatments for greater trochanteric pain syndrome: a systematic review. *Br J Sports Med*. 2017;51:97-104.
20. Naredo E, Canoso JJ, Yinh J, et al. Dynamic changes in the infrapatellar knee structures with quadriceps muscle contraction. An in vivo study. *Ann Anat*. 2021;235:151663.
21. Su C, Kuang SD, Zhao X, et al. Clinical outcome of arthroscopic internal drainage of popliteal cysts with or without cyst wall resection. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21:440.
22. Li H, Zhang M, Li Y, et al. Comparison of clinical outcomes associated with arthroscopic cyst wall preservation or resection in the treatment of popliteal cyst: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2021;141:1741-52.
23. Musahl V, Karlsson J. Anterior cruciate ligament tear. *N Engl J Med*. 2019;380:2341-8.
24. van der Vlist AC, Breda SJ, Oei EHG, et al. Clinical risk factors for Achilles tendinopathy: a systematic review. *Br J Sports Med*. 2019;53:1352-61.
25. King CM, Vartivarian M. Achilles tendon rupture repair: simple to complex. *Clin Podiatr Med Surg*. 2023;40:75-96.
26. Schuitema D, Greve C, Postema K, et al. Effectiveness of mechanical treatment for plantar fasciitis: a systematic review. *J Sport Rehabil*. 2019;29:657-74.
27. Mak MS, Chowdhury R, Johnson R. Morton's neuroma: review of anatomy, pathomechanism, and imaging. *Clin Radiol*. 2021;76:235.e15-235.e23.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 242-8. **Paciente con neuromas de Morton en ambos pies.**

carse el dolor espontáneo relacionado con el inicio de la fractura. El cuello del segundo hueso metatarsiano es la parte más afectada, pero el tercer metatarsiano también es una zona de fractura, y con menos frecuencia se ve en el cuarto y el quinto metatarsianos. Junto con la marcha prolongada, son frecuentes otros acontecimientos deportivos con una actividad excesiva, como la carrera. Las fracturas por estrés pueden observarse en pacientes con artritis reumatoide, en mujeres posmenopáusicas y en personas mayores. La dificultad para diagnosticar las fracturas por sobrecarga estriba en que las radiografías iniciales no suelen mostrar anomalías o, en el mejor de los casos, solo una tenue línea de fractura. Una repetición del examen radiográfico varias semanas después muestra una cicatrización con formación de callo. Las gammagrafías óseas ayudan en el diagnóstico temprano de las fracturas por sobrecarga al mostrar un aumento de la captación en la zona de la fractura.

TRATAMIENTO

Habitualmente, estas fracturas consolidan espontáneamente, y son útiles el reposo y el vendaje del pie. En ocasiones es necesaria una escayola.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Irby A, Gutierrez J, Chamberlin C, et al. Clinical management of tendinopathy: a systematic review of systematic reviews evaluating the effectiveness of tendinopathy treatments. *Scand J Med Sci Sports*. 2020;30:1810-26.

A2. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*. 2010;376:1751-67.

A3. Cook T, Minns Lowe C, Maybury M, et al. Are corticosteroid injections more beneficial than anaesthetic injections alone in the management of rotator cuff-related shoulder pain? A systematic review. *Br J Sports Med*. 2018;52:497-504.

A4. Wu YC, Tsai WC, Tu YK, et al. Comparative effectiveness of nonoperative treatments for chronic calcific tendinitis of the shoulder: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017;98:1678-92.

A5. Hopewell S, Keene DJ, Marian IR, et al. Progressive exercise compared with best practice advice, with or without corticosteroid injection, for the treatment of patients with rotator cuff disorders (GRASP): a multicentre, pragmatic, 2x2 factorial, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;398:416-28.

A6. Nazari G, MacDermid JC, Bryant D, et al. The effectiveness of surgical vs conservative interventions on pain and function in patients with shoulder impingement syndrome. A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14:e0216961.

A7. MacDermid JC, Bryant D, Holtby R, et al. Arthroscopic versus mini-open rotator cuff repair: a randomized trial and meta-analysis. *Am J Sports Med*. 2021;49:3184-95.

A8. Mertens MG, Meert L, Struyf F, et al. Exercise therapy is effective for improvement in range of motion, function, and pain in patients with frozen shoulder: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Reabil*. 2022;103:998-1012.e14.

A9. Challoumas D, Biddle M, McLean M, et al. Comparison of treatments for frozen shoulder: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2029581.

A10. Rangan A, Brealey SD, Keding A, et al. Management of adults with primary frozen shoulder in secondary care (UK FROST): a multicentre, pragmatic, three-arm, superiority randomised clinical trial. *Lancet*. 2020;396:977-89.

A11. Karanasios S, Korakakis V, Whiteley R, et al. Exercise interventions in lateral elbow tendinopathy have better outcomes than passive interventions, but the effects are small: a systematic review and meta-analysis of 2123 subjects in 30 trials. *Br J Sports Med*. 2021;55:477-85.

A12. Abram SGF, Hopewell S, Monk AP, et al. Arthroscopic partial meniscectomy for meniscal tears of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2020;54:652-63.

A13. Skou ST, Hölmich P, Lind M, et al. Early surgery or exercise and education for meniscal tears in young adults. *NEJM Evid*. 2022;1.

A14. Johannsen F, Olesen JL, Øhlenschläger TF, et al. Effect of ultrasonography-guided corticosteroid injection vs placebo added to exercise therapy for achilles tendinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2219661.

A15. van der Vlist AC, Winters M, Weir A, et al. Which treatment is most effective for patients with Achilles tendinopathy? A living systematic review with network meta-analysis of 29 randomised controlled trials. *Br J Sports Med*. 2021;55:249-56.

A16. Kearney RS, Ji C, Warwick J, et al. Effect of platelet-rich plasma injection vs sham injection on tendon dysfunction in patients with chronic midportion Achilles tendinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326:137-44.

A17. Myhrvold SB, Brouwer EF, Andresen TKM, et al. Nonoperative or surgical treatment of acute achilles' tendon rupture. *N Engl J Med*. 2022;386:1409-20.

A18. Costa ML, Achten J, Wagland S, et al. Plaster cast versus functional bracing for Achilles tendon rupture: the UKSTAR RCT. *Health Technol Assess*. 2020;24:1-86.

A19. Lu VM, Puffer RC, Everson MC, et al. Treating Morton's neuroma by injection, neurolysis, or neurectomy: a systematic review and meta-analysis of pain and satisfaction outcomes. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021;163:531-43.

243 ARTRITIS REUMATOIDE

IAIN B. MCINNES

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica de causa desconocida que afecta sobre todo a los tejidos sinoviales. El objetivo principal de la artritis reumatoide es la articulación, pero se cree que la inflamación sistémica es responsable de una serie de afecciones comórbidas coexistentes, como las enfermedades cardiovasculares, la osteoporosis, la disfunción cognitiva, las enfermedades psiquiátricas y el cáncer.

EPIDEMIOLOGÍA

La artritis reumatoide es una enfermedad mundial con una prevalencia geográfica variable del 0,5 al 1% de los adultos. La prevalencia es unas 3 veces mayor en las mujeres antes de la menopausia que en los hombres. La artritis reumatoide puede presentarse a cualquier edad. En general, la incidencia anual de la artritis reumatoide es aproximadamente de 40 por cada 100.000 en las mujeres y de alrededor de la mitad en los varones. Dado que la artritis reumatoide es una enfermedad que dura toda la vida y su incidencia aumenta o se mantiene estable con la edad, la prevalencia de la artritis reumatoide aumenta con cada década. La incidencia de la artritis reumatoide puede estar disminuyendo, tal vez como reflejo de la reducción del tabaquismo. Las variaciones geográficas de la prevalencia y el fenotipo pueden ser notables. En particular, en la Nigeria rural se han descrito cohortes en las que ninguna persona está afectada de artritis reumatoide, aunque es necesario excluir el sesgo de comprobación de casos. Por el contrario, se ha encontrado una prevalencia del 5% en algunos estudios de nativos americanos chippewa, yakima e inuit. Aún no se conocen bien esos fenotipos extremos, pero es probable que reflejen la repercusión de los genes, el microbioma digestivo o respiratorio u otras influencias ambientales.

BIOPATOLOGÍA

Genética

Una combinación de estudios de asociación de candidatos, gemelos y de asociación del genoma completo (GWAS) ha establecido un fuerte componente genético en el riesgo de sufrir una artritis reumatoide y en la gravedad de la enfermedad.[1] Los estudios en gemelos revelan una tasa de concordancia aproximadamente del 12 al 15% en los gemelos monocigotos y del 2 al 5% en los gemelos dicigotos. Según los informes, la heredabilidad se sitúa en torno al 60%, con valores más bajos para los pacientes seronegativos para los autoanticuerpos.[2]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los GWAS en poblaciones europeas, norteamericanas y recientemente asiáticas, combinados con los subsiguientes análisis metagenómicos, demuestran que la artritis reumatoide es un trastorno poligénico. La mayoría de los más de 100 polimorfismos de nucleótido único (SNP) informativos identificados hasta ahora implican genes inmunitarios, lo que indica una etiología inmunitaria primaria. Alrededor del 40% del riesgo génico se acumula en la región del HLA. Ciertos alelos del HLA-DR (p. ej., DRB*0401, DRB*0404, DRB*0101, DRB*1402) se asocian a un mayor riesgo de sufrir artritis reumatoide y de progresar posteriormente a una enfermedad más grave. Las regiones hipervariables de las moléculas DR son especialmente importantes para el reconocimiento de antígenos al unirse a los péptidos antigénicos y presentarlos al receptor del linfocito T (TCR). Las secuencias de aminoácidos de las cadenas asociadas a la enfermedad DRβ1 comparten un motivo estructural común, llamado *epítopo compartido* (e-tabla 243-1).

Los péptidos derivados de las proteínas modificadas después de la traducción (p. ej., mediante citrulinación, acetilación, carbamilación) pueden unirse con una avidez alterada al epítopo compartido, lo que proporciona un posible mecanismo por el cual este factor genético podría mediar el riesgo de enfermedad a nivel molecular. Así pues, la alteración de la unión de esos péptidos a la molécula del HLA (expresada en las células dendríticas o los linfocitos B) podría alterar la dinámica de las interacciones HLA-TCR y conferir así una pérdida de la autotolerancia a los linfocitos T (autorreactivos) activados de manera inapropiada por esta unión anómala al receptor.

Muchos otros genes relacionados con la inmunidad han sido implicados y añaden una profundidad considerable a la comprensión de las vías patógenas. Aunque los SNP individuales suelen presentar una contribución modesta al riesgo (*odds ratio* ≈1,05 a 1,2 veces), podrían, sin embargo, conferir una influencia funcional significativa. Los genes de riesgo pueden definirse para un mejor entendimiento sobre la base de su contribución a los compartimentos funcionales del sistema inmunitario. Los SNP asociados a la inmunidad adaptativa son un polimorfismo funcional en la proteína tirosina fosfatasa no receptora 22 *(PTPN22),* un polimorfismo que se ha asociado de manera reproducible a la artritis reumatoide y a varias otras enfermedades autoinmunitarias, incluida la diabetes de tipo 1, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto. Los receptores de coestimulación, CTLA, CD28, CD40 y la proteína cinasa de señalización TYK2 tienen asociaciones similares con la enfermedad. También se ha reconocido una asociación con la peptidilarginina deiminasa. Dado que esta enzima convierte la arginina en citrulina, puede conferir un riesgo genéticamente predispuesto a través de una mayor generación de un importante autoantígeno de la artritis reumatoide. También se han identificado vías que regulan las vías inmunitarias innatas (p. ej., *TRAF1-C5, STAT4,* TNF-AIP3, IRAK1) junto con vías relacionadas con la migración celular *(ELMO1)* y el desarrollo fetal *(LBH).* Varios SNP identifican locus que codifican citocinas o receptores para citocinas, entre ellos el receptor del TNF y el de la IL-6R.

Por último, hay un mayor interés en el papel de la epigenética en el riesgo de enfermedades, y especialmente en la propagación. La alteración de la metilación del ADN, la modificación de las histonas (p. ej., a través de la acetilación) y los patrones de expresión de los micro-ARN se asocian con el aumento o la perpetuación de la inflamación. Estos patrones se han definido mejor en los sinoviocitos similares a los fibroblastos (p. ej., se ha encontrado la metilación diferencial y, por lo tanto, la expresión diferencial de los genes particularmente en las vías relacionadas con el crecimiento y la diferenciación de las células). También ha llamado la atención la expresión diferencial de micro-ARN en las células de linaje mielocítico, los linfocitos T y los sinoviocitos similares a los fibroblastos. Por ejemplo, la alteración de la regulación de los miR146 y miR155 promueve las vías de las citocinas e inflamatorias en los macrófagos.

Etiología

Cada vez hay más pruebas que apoyan una función sustancial de los factores ambientales, como el tabaquismo, otras exposiciones pulmonares (p. ej., la sílice), la obesidad, la deficiencia de vitamina D y el menor nivel educativo como factores de riesgo de artritis reumatoide. Unos niveles bajos de ingesta de alcohol pueden ser protectores (e-fig. 243-1). El tabaquismo, en particular, se asocia desde hace tiempo a un riesgo significativamente mayor de desarrollar artritis reumatoide, pero solo en el caso de la enfermedad positiva a los anticuerpos antipéptido citrulinado (ACPA), especialmente en pacientes que tienen el epítopo compartido. La inducción de los cambios epigenéticos por el tabaquismo proporciona la explicación más probable a este vínculo etiológico. También están implicados los desencadenantes infecciosos, como las micobacterias, los estreptococos, *Mycoplasma, Escherichia coli, Helicobacter pylori* y los virus (rubéola, Epstein-Barr o parvovirus). Los mecanismos por los que las infecciones provocan enfermedades no se conocen bien, pero la fiebre reumática (cap. 269), la artritis reactiva (cap. 244) y la artritis de Lyme (cap. 296) son ejemplos destacados. La artritis reactiva, en particular, puede producirse después de uno de los múltiples desencadenantes infecciosos diferentes, pero específicos, que se presentan en un lugar determinado del cuerpo (p. ej., el tubo digestivo o la vía genitourinaria) sobre un fondo génico predispuesto, en la mayoría de los casos, el antígeno leucocítico humano (HLA)-B27. En este síndrome, la edad y el sexo y, por consiguiente, la madurez del sistema inmunitario pueden ser fundamentales para el desarrollo de la enfermedad clínica, que se produce principalmente entre los 15 y los 40 años en los varones. Existen muchos otros ejemplos en modelos animales de artritis, incluida la artritis inducida por micobacterias y estreptococos. Los estudios del microbioma digestivo y oral (este último especialmente en la enfermedad periodontal) han identificado la disbiosis asociada a la artritis reumatoide temprana. Se ha implicado a microbios específicos (p. ej., *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella copri, Aggregatibacter actinomycetemcomitans*). Aún se está investigando si estas asociaciones representan un mimetismo molecular, una homeostasis inmunitaria alterada (el tracto gastrointestinal es una zona vital para el mantenimiento de la tolerancia inmunitaria periférica) o una estimulación directa de la función inmunitaria (p. ej., a través de una citrulinación potenciada).

El uso de anticonceptivos orales se ha asociado a una disminución de la incidencia de la artritis reumatoide. Como el efecto parece más fuerte con los anticonceptivos orales que tienen un elevado contenido de estrógenos, se ha propuesto que los estrógenos son responsables de este efecto protector.

Patogenia y patología tisular

La patogenia general de la artritis reumatoide sigue siendo desconocida. Los primeros signos de inflamación suelen aparecer en el pulmón: se ha informado de tomografías computarizadas de alta resolución anormales en pacientes con artritis prerreumatoide. La citrulinación de la mucosa pulmonar está aumentada, tal vez como consecuencia de fumar o de otros irritantes pulmonares. El aumento de la inflamación local favorece la activación inicial de las células B y luego de las células T, con la consiguiente «rotura de la tolerancia» a las proteínas propias modificadas postraduccionalmente. Acontecimientos similares en la mucosa oral, en la enfermedad periodontal o posiblemente en el tubo digestivo también podrían contribuir en algunos subgrupos de pacientes. Las propiedades físico-químicas de estos péptidos derivados de proteínas propias que confieren una mayor activación inmunitaria presumiblemente se dan dentro de la arquitectura génica descrita antes, y especialmente la estructura del epítopo compartido. Sobreviene una fase clínica prearticular (artritis prerreumatoide), que puede persistir hasta varios años, durante la cual el factor reumatoide y los autoanticuerpos contra proteínas modificadas postraduccionalmente (AMPA), en particular los anticuerpos antipéptidos citrulinados (ACPA), aumentan en título y con una especificidad cada vez más amplia (propagación de epítopos). Los ACPA, por ejemplo, pueden reconocer fragmentos citrulinados en diversas proteínas propias (p. ej., colágeno de tipo II, vimentina, α-enolasa, fibronectina, fibrinógeno e histonas). Así pues, las anomalías parecen ser un fallo general en la regulación de la homeostasis inmunitaria, en lugar de una enfermedad impulsada por un (auto)antígeno individual en general. Sin embargo, un autoantígeno puede servir de desencadenante. Paralelamente, se detectan concentraciones séricas elevadas de citocinas y quimiocinas, lo que indica un aumento generalizado de los niveles de inflamación sistémica, junto con una alteración del metabolismo lipídico. Las biopsias del tejido sinovial durante esta fase previa a la artritis reumatoide son esencialmente normales, lo que concuerda con la naturaleza sistémica de esta fase de la enfermedad.

A partir de entonces, un acontecimiento transitorio anuncia la aparición de una artritis clínicamente detectable. La enfermedad sistémica se localiza en la articulación.[3] Las especificidades del ACPA son más amplias (se expanden antes de la aparición de la artritis reumatoide) y las concentraciones de citocinas son más elevadas inmediatamente antes de la aparición de la enfermedad (artritis reumatoide inminente). La alteración de la glucosilación del ACPA también precede a la enfermedad clínica. Se ha postulado que los cambios tempranos en la vascularización sinovial, el depósito de inmunocomplejos, la alteración del impulso neurológico, la infección local y el microtraumatismo son mecanismos de localización articular.

La artritis reumatoide establecida se asocia al desarrollo de un infiltrado celular sinovial denso que presenta cierto grado de organización (e-fig. 243-2). Una capa de revestimiento de cuatro a ocho células de profundidad incluye macrófagos y sinoviocitos similares a fibroblastos. La zona intersticial contiene un gran número de células T, células B, células plasmáticas, mastocitos y sinoviocitos similares a fibroblastos. En algunos pacientes se forman agregados linfocíticos (centros germinales ectópicos), que probablemente sirven como fuente de producción de autoanticuerpos y confieren un peor pronóstico clínico. Los estudios de biopsia han identificado apariencias sinoviales discretas en los subgrupos de pacientes; se han descrito prototipos mieloides, linfocíticos y fibroblásticos a nivel transcripcional e histológico. Estos patrones pueden ser endotipos clínicos específicos que en el futuro podrían definir biomarcadores útiles para determinar las opciones óptimas de tratamientos inmunitarios dirigidos.[4]

La respuesta de los linfocitos T sinoviales es principalmente del tipo T_H1 y T_H17. Las células T se activan a través del antígeno presentado de forma dependiente de CD28/CD80/86 por macrófagos, células B, sinoviocitos similares a fibroblastos, el entorno local de citocinas (p. ej., IL-7, IL-15, TNF, IL-6) o la activación celular análoga a través del contacto celular con macrófagos. Los linfocitos T secretan citocinas (p. ej., IL-17 y GM-CSF), que impulsan una mayor proliferación sinovial. Sin embargo, la fuente predominante de citocinas sinoviales son los macrófagos, los mastocitos y los

E-TABLA 243-1 ASOCIACIONES DEL ANTÍGENO LEUCOCÍTICO HUMANO CON LA ARTRITIS REUMATOIDE (AR)

TIPOS DE HLA (ALELOS) Y MÉTODOS DE DETECCIÓN			*SECUENCIAS DE AMINOÁCIDOS DE LA TERCERA REGIÓN HIPERVARIABLE*					
ALOANTISUEROS (DR)	**MLC (DW)**	**ADN (DRβ1)**	**70**	**71**	**72**	**73**	**74**	**GRUPOS ÉTNICOS MÁS FRECUENTES**
ASOCIADOS A AR								
DR4	Dw4	*0401	Q	K	R	A	A	Blancos (Europa occidental)
DR4	Dw14	*0404		R				Blancos (Europa occidental)
DR4	Dw15	*0405		R				Japoneses, chinos
DR1	Dw1	*0101		R				Indios asiáticos, israelíes
DR6 (14)	Dw16	*1402		R				Nativos americanos yakima
DR10	—	*1001	R	R				Españoles, griegos, israelíes
NO ASOCIADOS A AR								
DR4	Dw10	*0402	D	E				Blancos (Europa del Este)
DR4	Dw13	*0403		R			E	Polinesios
DR2	Dw2	*1501	D	A				Blancos
DR3	Dw3	*0301				G	R	Blancos

*, el mismo aminoácido en esa posición que en DRB1*0401; A, alanina; D, ácido aspártico; E, ácido glutámico; G, glicina; HLA, antígeno leucocítico humano; K, lisina; MLC, cultivos de mezclas de leucocito; Q, glutamina; R, arginina.

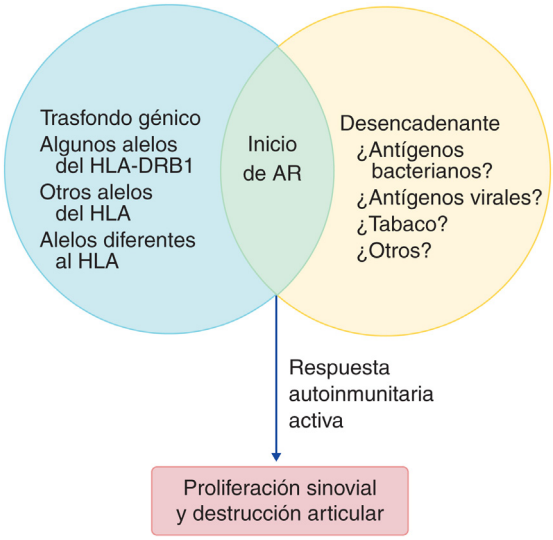

E-FIGURA 243-1. Inicio de la artritis reumatoide (AR). HLA, antígeno leucocítico humano.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

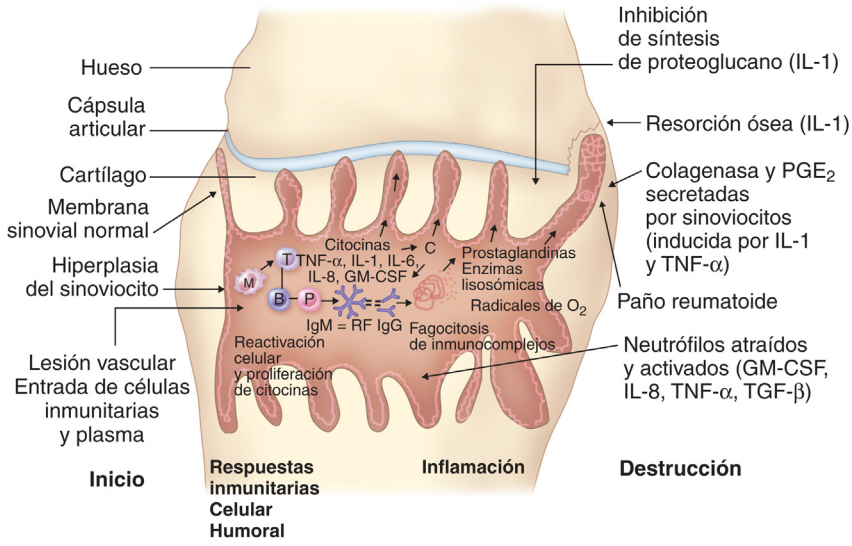

E-FIGURA 243-2. **Acontecimientos implicados en la patogenia de la sinovitis reumatoide (progresando de *izquierda* a *derecha*).** B, linfocito B; C, complemento; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; IgG, IgM, inmunoglobulina G, M; IL, interleucina; M, macrófago; P, célula plasmática; PGE_2, prostaglandina E_2; RF, factor reumatoide; T, linfocito T; TGF-β, factor de crecimiento transformante β; TNF-α, factor de necrosis tumoral α.

sinoviocitos similares a los fibroblastos. Las citocinas derivadas de los macrófagos, en particular la interleucina 1 (IL-1), la IL-6 y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), desempeñan un papel fundamental en este proceso inflamatorio en curso. El TNF y la IL-6, en particular, parecen tener un dominio funcional jerárquico, como se refleja en el éxito de los objetivos terapéuticos (p. ej., los inhibidores del TNF, el tocilizumab y los inhibidores de JAK).

También interviene el sistema inmunitario humoral, que se refleja en el éxito del tratamiento con rituximab. El factor reumatoide y la presencia de ACPA se correlacionan con una enfermedad más grave, incluidas erosiones óseas, y con la presencia de rasgos extraarticulares. El factor reumatoide, que es un anticuerpo que reconoce como antígeno la porción Fc de la inmunoglobulina G, y los ACPA tienen probablemente un papel patológico. A través de la formación de inmunocomplejos, o tal vez funcionando de forma aislada, esos factores aumentan la activación del complemento, promueven la activación de los macrófagos para liberar enzimas lisosómicas, cininas, prostanoides y radicales libres de oxígeno/nitrógeno a través de la unión a los receptores para Fc (FcR), y pueden activar a los osteoclastos. Los ACPA también activan a los macrófagos por medio de la interacción con TLR/FcR mediada por la fibronectina citrulinada.

El daño articular está impulsado principalmente por sinoviocitos similares a fibroblastos y osteoclastos. Los sinoviocitos similares a los fibroblastos son células parcialmente transformadas que tienen un perfil epigenético distinto y que presentan independencia de anclaje, pérdida de inhibición de contacto, proliferación de bajo grado y expresión de TLR, lo que las hace inmunitariamente competentes para percibir el daño tisular. Los estudios de secuenciación unicelular han mostrado subconjuntos funcionalmente distintos de sinoviocitos similares a fibroblastos, algunos con propensión erosiva ósea y otros con un fenotipo más inflamatorio.[5] Los subconjuntos de sinoviocitos similares a los fibroblastos liberan prostanoides, citocinas, quimiocinas y metaloproteinasas de matriz (MMP), como MMP1, MMP3 y MMP13, en desproporción con la liberación de inhibidores tisulares de las MMP (TIMP). En consecuencia, los sinoviocitos similares a los fibroblastos promueven el daño del cartílago; esta zona de daño tisular local se conoce como la *unión cartílago-pannus*. Es probable que los macrófagos y los mastocitos también contribuyan a este proceso local. Los subconjuntos de macrófagos pueden definirse mediante secuenciación unicelular que diferencia claramente la sinovitis en la enfermedad activa en comparación con la remisión.[6] El daño óseo requiere células con capacidad para acidificar el medio local de maduración del osteoclasto, y la activación es una característica localizada de la artritis reumatoide sinovial, que surge como consecuencia de la actividad de RANKL, IL-1, TNF e IL-17. Los osteoclastos así activados se localizan en el hueso periarticular y en la médula ósea adyacente, lo que provoca las erosiones características detectadas en la radiografía simple. El proceso inflamatorio que subyace a la erosión se detecta en forma de «edema óseo» en la RM. Así pues, la sinovitis da lugar a la destrucción del cartílago del hueso marginal y al estiramiento o la rotura de la cápsula articular o de los tendones y ligamentos. El daño está directamente relacionado con la discapacidad.

Por último, la inflamación generalizada promueve trastornos concomitantes sistémicos. Se ha propuesto que las citocinas circulantes y los inmunocomplejos activan el endotelio y aceleran la ateroesclerosis, pueden provocar una osteoporosis sistémica y pueden impulsar el deterioro cognitivo, la astenia y presentaciones psiquiátricas francas (p. ej., la depresión). La inhibición de esos procesos debería reducir las enfermedades concomitantes en la clínica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la presentación es variable, la mayoría de los pacientes con artritis reumatoide manifiestan de forma gradual dolor, rigidez o edema en múltiples articulaciones pequeñas a lo largo de semanas o meses. Rasgos sistémicos como la astenia, las febrículas y la pérdida de peso también pueden estar presentes. Con menor frecuencia, el inicio puede ser fulminante, casi siempre durante la noche, o los pacientes pueden mostrar oligoartritis o monoartritis persistente durante períodos prolongados antes de la manifestación del patrón más típico de afectación articular. Pocos casos, en especial hombres, presentan manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide, especialmente enfermedad pulmonar, antes de que aparezcan los problemas articulares. Los brotes periódicos de la enfermedad son frecuentes y pueden estar asociados a un aumento de las células mesenquimatosas preinflamatorias circulantes.[7,8]

La rigidez matutina es una característica distintiva de la artritis inflamatoria y es un rasgo prominente de la artritis reumatoide. Los pacientes suelen estar peor por la mañana o después de períodos prolongados de reposo. Esta rigidez en y alrededor de las articulaciones a menudo persiste durante horas, y cuantificarla es una forma de medir el impacto de una intervención.

Manifestaciones articulares

La artritis reumatoide puede afectar a cualquiera de las articulaciones sinoviales (diartródicas) (fig. 243-1). Lo más frecuente es que la enfermedad clínicamente aparente comience en las articulaciones metacarpofalángicas (MCF), interfalángicas proximales

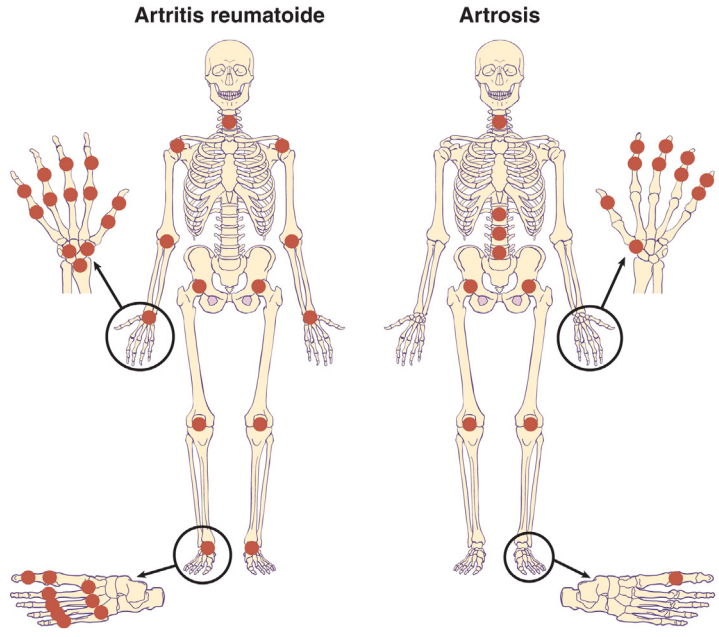

FIGURA 243-1. Distribución de las articulaciones afectadas en las dos formas más frecuentes de artritis: artritis reumatoide y artrosis. Los *círculos sombreados* se sitúan sobre las zonas articulares afectadas.

(IFP) y metatarsofalángicas (MTF), seguidas de las muñecas, las rodillas, los codos, los tobillos, las caderas y los hombros en un orden aproximado. El tratamiento precoz limita la extensión de las articulaciones afectadas. Con menor frecuencia, y habitualmente más tarde, la artritis reumatoide puede afectar a las articulaciones temporomandibulares, cricoaritenoideas y esternoclaviculares. La artritis reumatoide puede afectar a la parte superior de la columna cervical, en particular a la articulación C1-C2 (fig. 243-2), pero, a diferencia de las espondiloartritis (cap. 244), rara vez afecta al resto de la columna. Los pacientes también corren un mayor riesgo de padecer osteoporosis (cap. 225), y este riesgo debe tenerse en cuenta y tratarse precozmente tanto en las mujeres como en los hombres.

Manos

Una parte importante de la discapacidad causada por la artritis reumatoide se debe al daño y la disfunción de las manos. La enfermedad suele empezar con una tumefacción de las IFP y las MCF. Las articulaciones interfalángicas distales (IFD) casi nunca se afectan; una afectación significativa de las articulaciones IFD debe señalar la posibilidad de un diagnóstico diferente (es decir, artrosis o artritis psoriásica). Entre las manifestaciones que pueden observarse en una fase tardía de la enfermedad, pero que rara vez se ven en pacientes tratados, se incluyen la clásica desviación cubital de las articulaciones MCF (fig. 243-3) y las deformidades en cuello de cisne (hiperextensión de las articulaciones). Las deformidades en ojal (o *boutonnière*) también se deben a una hiperflexión de las articulaciones IFP. Si la enfermedad clínica continúa activa, la función de la mano se deteriora. Puede producirse una pérdida repentina de la función de algunos dedos como consecuencia de la rotura del tendón.

Pies

Los pies, en particular las articulaciones MTF, se ven afectados de forma precoz en la mayoría de los pacientes y suelen ser el lugar inicial de la erosión radiográfica. La subluxación de los dedos de los pies es frecuente y lleva al problema dual de la rotura de la piel y úlceras en la parte superior de los dedos, junto con la mala alineación de las cabezas de las MTF. La deambulación dolorosa está causada por la dislocación de las almohadillas que suelen proteger las cabezas de las articulaciones MTF.

Muñecas

Las articulaciones de la muñeca se afectan en la mayoría de los pacientes con artritis reumatoide. La desviación radial es la regla, y los pacientes con una afectación grave pueden progresar a la subluxación volar. Incluso al principio del curso de la enfermedad, la proliferación sinovial en las muñecas y alrededor de ellas puede comprimir el nervio mediano, provocando así el síndrome del túnel carpiano (fig. 243-4). Más adelante, esta proliferación sinovial puede invadir tendones y romper, con más frecuencia, tendones extensores.

Articulaciones grandes

La afectación de las rodillas, los tobillos, los codos, las caderas y los hombros es frecuente. Es característica la afectación de toda la superficie articular de una forma

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

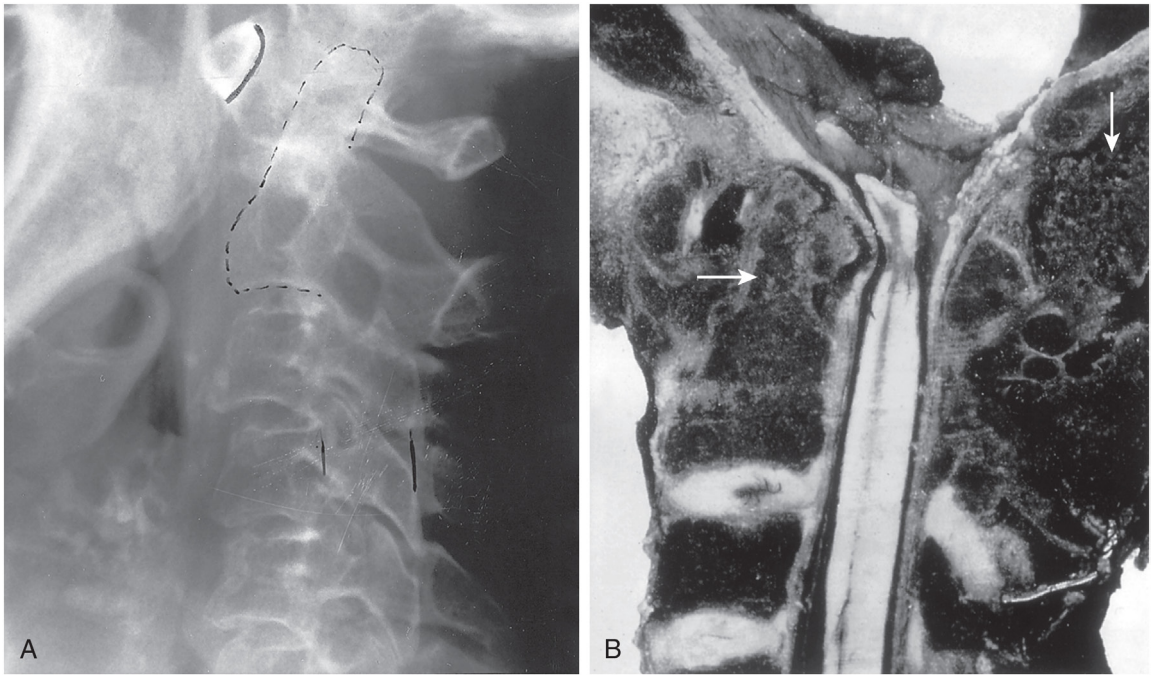

FIGURA 243-2. Subluxación de la columna cervical en pacientes con artritis reumatoide. A. En una radiografía lateral de la columna cervical, el cuerpo de C2 y su apófisis odontoides se perfilan mediante las *líneas discontinuas,* y la cara posterior del segmento anterior de C1 se indica mediante una *línea continua.* Normalmente, un espacio de solo 2-3 mm separa C1 de C2. El espacio entre C1 y la odontoides de C2 está notablemente aumentado, lo que indica la subluxación de C1 y C2. **B.** Imagen lateral de una muestra anatomopatológica de un paciente que murió de una subluxación C1-C2. La *flecha horizontal* muestra la apófisis odontoides que se subluxó en sentido posterior, comprimiendo intensamente y casi cortando la médula. La *flecha vertical* muestra un injerto óseo que se colocó a nivel posterior con la intención de prevenir la subluxación. Debajo de la *flecha* hay una zona no cicatrizante a través del injerto óseo, e inferior a ella, una sutura de fijación de alambre todavía en su lugar.

simétrica. La artritis reumatoide no es simétrica solo en un lado del cuerpo respecto al otro, sino dentro de cada articulación. En la rodilla (fig. 243-5A), tanto el compartimento medial como el lateral pueden estar estrechados. Por el contrario, en los pacientes con artrosis (fig. 243-5B) es posible que solo esté afectado un compartimento de la rodilla.

Los quistes sinoviales, que pueden aparecer alrededor de cualquiera de las articulaciones (grandes o pequeñas), se manifiestan ocasionalmente como masas blandas y fluctuantes que plantean desafíos diagnósticos. Cuando la rodilla produce un exceso de líquido sinovial, puede acumularse en la fosa poplítea (quiste poplíteo o de Baker) (e-fig. 243-3). Estos quistes pueden comprimir el nervio, la arteria o las venas poplíteas. Los quistes de Baker pueden disecar los tejidos de la pantorrilla (habitualmente por detrás) o romperse. La disección puede producir solo síntomas leves, como una sensación de pesadez; la rotura del quiste con extravasación de su contenido inflamatorio produce dolor y tumefacción significativos y puede confundirse con la tromboflebitis (el denominado síndrome seudotromboflebítico) (cap. 68).

Cuello

Aunque la artritis reumatoide respeta la mayor parte del esqueleto axial, afecta con frecuencia a la columna cervical, particularmente a la articulación C1-C2. En esta zona pueden producirse erosiones óseas y daños en los ligamentos que pueden provocar una subluxación (v. fig. 243-2). Lo más frecuente es que la subluxación de C1-C2 sea leve y no presente síntomas; los pacientes y los cuidadores deben tener cuidado y evitar forzar activamente el cuello en posiciones de flexión. En ocasiones, la subluxación en C1-C2 es grave y provoca un compromiso de la médula cervical con síntomas neurológicos e incluso la muerte.

Otras articulaciones

Otras articulaciones que pueden verse afectadas son la temporomandibular, la cricoaritenoidea y la esternoclavicular. La articulación cricoaritenoidea es responsable de la abducción y aducción de las cuerdas vocales, y la afectación de esta articulación puede provocar una sensación de plenitud en la garganta, ronquera y, en raras ocasiones cuando las cuerdas están esencialmente fusionadas en posición cerrada, dificultad respiratoria aguda con o sin estridor.

Manifestaciones extraarticulares

Son frecuentes las manifestaciones sistémicas de la artritis reumatoide, como la astenia, la pérdida de peso y la febrícula. Todas las demás características extraarticulares son más frecuentes en los pacientes positivos para el factor reumatoide, los anticuerpos ACPA o ambos (tabla 243-1).



FIGURA 243-3. Artritis reumatoide grave avanzada de las manos. Hay una gran tumefacción tendinosa en la superficie dorsal de ambas muñecas, atrofia muscular acentuada, desviación cubital de las articulaciones metacarpofalángicas y deformidad en cuello de cisne de los dedos. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Piel

Los nódulos subcutáneos se observan aproximadamente en el 20% de los pacientes con artritis reumatoide, casi exclusivamente en pacientes positivos para el factor reumatoide o el ACPA. Los pacientes seronegativos con nódulos deben ser examinados cuidadosamente en busca de un diagnóstico diferente, como la gota tofácea crónica (cap. 252). Los nódulos pueden aparecer en cualquier parte (p. ej., pulmones, corazón, ojos), pero suelen desarrollarse a nivel subcutáneo en las superficies extensoras (en particular en los antebrazos) (fig. 243-6), sobre las articulaciones o sobre los puntos de presión. Los nódulos reumatoides son duros en la exploración, habitualmente no son dolorosos, tienen un aspecto histológico característico y se piensa que se inician con una vasculitis de vasos pequeños. Se ha descrito un síndrome con aumento de la nodulosis, a pesar de un buen control de la enfermedad articular, con el tratamiento con metotrexato (fig. 243-7).

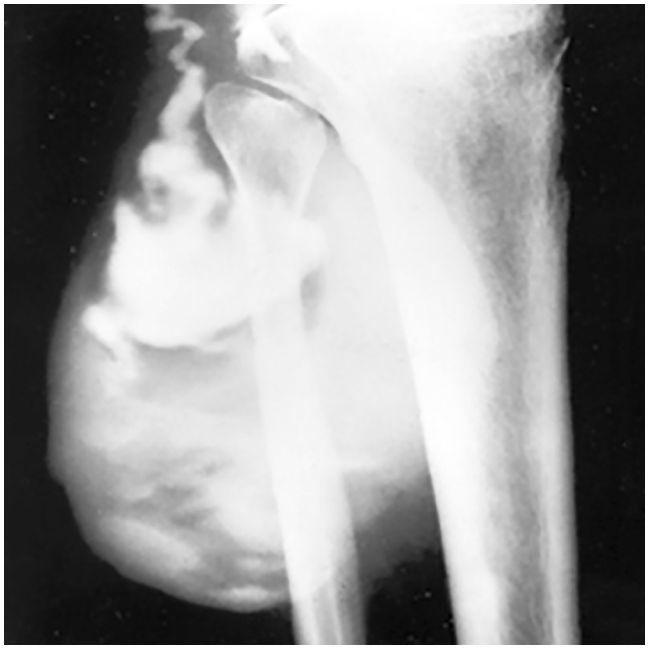

E-FIGURA 243-3. Artrograma con un agente de radiocontraste inyectado en la rodilla. El contraste fluye en el espacio poplíteo y a través de un canal estrecho en un gran quiste sinovial (quiste de Baker) que se ha disecado en el tejido blando de la pantorrilla. Las artrografías ya no se utilizan en los diagnósticos rutinarios, pero esta espectacular imagen ilustra maravillosamente el fenómeno.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

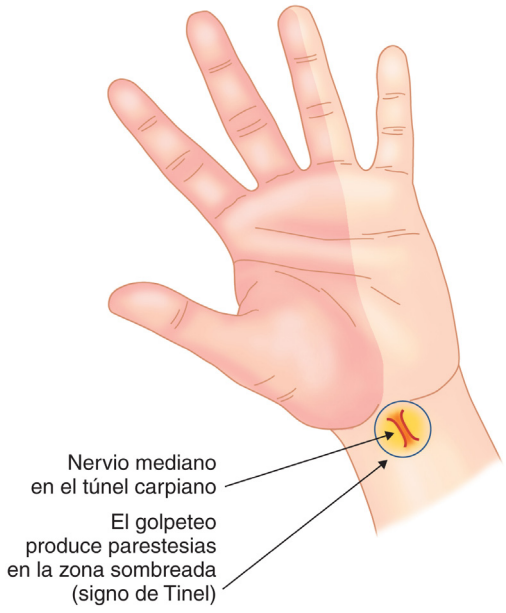

FIGURA 243-4. Síndrome del túnel carpiano. Distribución del dolor y/o las parestesias *(zona sombreada)* cuando el edema en la muñeca (túnel carpiano) comprime el nervio mediano.

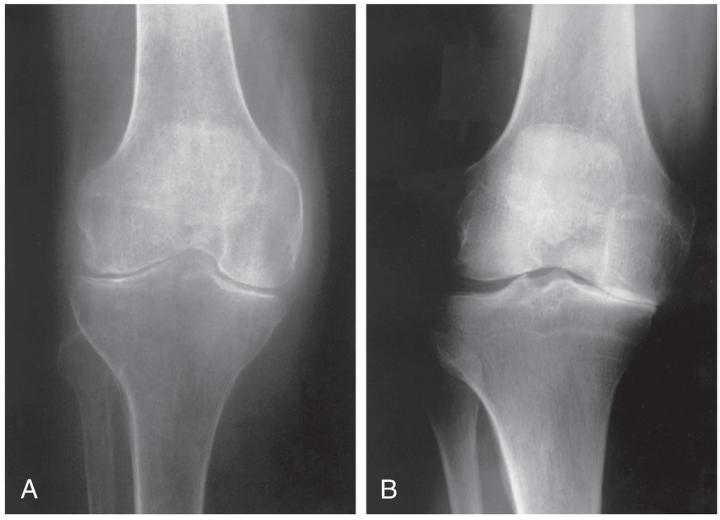

FIGURA 243-5. Radiografías de las rodillas en las dos formas más frecuentes de artritis: artritis reumatoide y artrosis. A. Afectación grave en la artritis reumatoide, con una pérdida simétrica casi completa del espacio articular en los compartimentos medial y lateral, pero con una pequeña esclerosis subcondral o formación de osteófitos. **B.** Artrosis típica, con una pérdida acentuada, casi total, del espacio articular de un compartimento y un espacio articular normal o aumentado del otro compartimento. Obsérvese además la esclerosis subcondral significativa en la zona afectada, típica de la artrosis.

La vasculitis de pequeños vasos, manifestada como infartos digitales o vasculitis leucocitoclástica, puede darse en la artritis reumatoide (fig. 243-8). La vasculitis de arterias pequeñas y medianas puede ser indistinguible de la panarteritis nudosa. La piodermia gangrenosa también se produce con mayor frecuencia en asociación con la artritis reumatoide.

Afectación cardiovascular

Es infrecuente la afectación cardíaca relacionada directamente con la artritis reumatoide, pero los pacientes con artritis reumatoide registran un aumento considerable de morbimortalidad por enfermedad arterial coronaria y por insuficiencia cardíaca. La inflamación crónica superpuesta a los factores de riesgo convencionales (p. ej., tabaquismo, obesidad) parece ser la causa principal. Algunos de los medicamentos utilizados para tratar la artritis reumatoide, como los glucocorticoides, y un estilo de vida sedentario pueden ser factores de riesgo adicionales para el desarrollo de la enfermedad de las arterias coronarias.

Los derrames pericárdicos (cap. 62) son frecuentes (50% mediante ecocardiografía), pero suelen ser asintomáticos. En raras ocasiones, la enfermedad pericárdica de larga evolución puede dar lugar a una pericarditis fibrinosa y los pacientes pueden desarrollar una pericarditis constrictiva (cap. 62). También aumenta la incidencia de tromboembolia venosa.

TABLA 243-1 MANIFESTACIONES EXTRAARTICULARES DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Piel	Nódulos, fragilidad, vasculitis, piodermia gangrenosa
Corazón	Pericarditis, ateroesclerosis prematura, vasculitis, enfermedad valvular y nódulos en el anillo valvular
Pulmones	Derrames pleurales, enfermedad intersticial del pulmón, bronquiolitis obliterante, nódulos reumatoides, vasculitis
Ojo	Queratoconjuntivitis seca, epiescleritis, escleritis, escleromalacia perforante, queratopatía ulcerosa periférica
Neurológicas	Neuropatía por compresión, mielopatía cervical, mononeuritis múltiple (vasculitis), neuropatía periférica
Hematopoyéticas	Anemia, trombocitosis, linfoadenopatía, síndrome de Felty, síndrome de linfocitos granulares grandes
Riñón	Amiloidosis, vasculitis
Huesos	Osteopenia



FIGURA 243-6. Nódulos reumatoides. Se ven nódulos reumatoides grandes en una localización clásica junto a la superficie extensora del antebrazo y en la bolsa del olécranon.

Manifestaciones pulmonares

Las manifestaciones pulmonares incluyen derrames pleurales (cap. 86), nódulos reumatoides y enfermedad parenquimatosa pulmonar. Los derrames pleurales son más frecuentes en los varones, y suelen ser pequeños y asintomáticos. Los nódulos reumatoides pueden aparecer en el pulmón, especialmente en los hombres (fig. 243-9), y suelen ser sólidos, pero pueden calcificarse, cavitarse o infectarse. En raras circunstancias, los nódulos pulmonares se rompen y producen un neumotórax. Si los pacientes con artritis reumatoide se exponen al polvo de carbón o de sílice, pueden aparecer densidades nodulares difusas (síndrome de Caplan).

La enfermedad pulmonar intersticial (cap. 80), por lo general clínicamente silenciosa, puede afectar hasta al 45% de los pacientes con artritis reumatoide.[9] La enfermedad pulmonar intersticial, que raramente puede preceder a las manifestaciones articulares, puede progresar a una disnea creciente y a un aspecto de panal en la radiografía. En casos raros puede verse una bronquiolitis obliterante con o sin neumonía organizativa.

Manifestaciones oculares

La manifestación ocular más frecuente de la artritis reumatoide es la queratoconjuntivitis seca (sequedad ocular) por un síndrome de Sjögren secundario (cap. 247). Los pacientes pueden tener xerostomía asociada (boca seca), tumefacción parotídea o, en ocasiones, linfoadenopatía. También puede producirse escleritis, que puede ser dolorosa, con progresión a adelgazamiento de la esclerótica (que se manifiesta como pigmentación profunda que se transparenta en la exploración física) y perforación (escleromalacia perforante). En casos raros la tendinitis de los músculos oblicuos superiores puede provocar una visión doble (síndrome de Brown).

Manifestaciones neurológicas

Los síndromes de compresión de nervios periféricos, como el síndrome del túnel del carpo (nervio mediano en la muñeca; cap. 388) y el síndrome del túnel del tarso (nervio

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 243-7. Nodulosis reumatoide. En esta paciente hay múltiples nódulos reumatoides sobre las articulaciones. En algunos casos, los nódulos pueden dominar el cuadro clínico. Raramente, puede darse como un efecto secundario al tratamiento con metotrexato.



FIGURA 243-9. Nódulos reumatoides en el pulmón. La radiografía de tórax muestra nódulos reumatoides separados en los lóbulos inferiores derecho e izquierdo. (Por cortesía del Dr. Martin Lidsky, Houston, TX.)

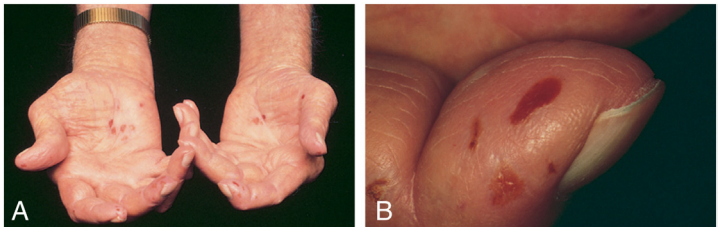

FIGURA 243-8. Vasculitis de pequeños vasos. Vasculitis reumatoide con pequeños infartos marrones en las palmas (A) y los dedos (B) en la artritis reumatoide crónica. (Por cortesía del Dr. Martin Lidsky, Houston, TX.)

tibial anterior en el tobillo), son frecuentes en la artritis reumatoide. La vasculitis puede provocar una neuropatía de medias y guantes o una mononeuritis múltiple (cap. 388). Las subluxaciones en C1-C2 pueden producir mielopatía (v. fig. 243-2). Se han descrito nódulos reumatoides en el sistema nervioso central, pero son raros y habitualmente asintomáticos.

Síndrome de Felty

El síndrome de Felty es la tríada de artritis reumatoide, esplenomegalia y neutropenia. Esta complicación, que se observa en pacientes con enfermedad grave positiva al factor reumatoide/ACPA, pero que actualmente es poco frecuente, puede ir acompañada de hepatomegalia, trombocitopenia, linfoadenopatía y fiebre.

Algunos pacientes, que antes se pensaba que tenían síndrome de Felty, tienen cifras de leucocitos periféricos dominados por linfocitos granulares grandes con una ausencia casi completa de neutrófilos. Esta afección se conoce como el síndrome de los linfocitos granulares grandes y se cree que es un trastorno linfoproliferativo de bajo grado caracterizado por la proliferación clonal de linfocitos granulares grandes.

DIAGNÓSTICO

Todos los paradigmas de tratamiento actuales para la artritis reumatoide destacan el uso intensivo y temprano de los FARME. Por tanto, es muy importante un diagnóstico temprano preciso de la artritis reumatoide.[10]

La distribución de las articulaciones afectadas es una pista decisiva para el diagnóstico subyacente. Las articulaciones afectadas varían en cada paciente en su presentación; de forma característica, los síntomas empiezan en las articulaciones pequeñas de las manos (articulaciones IFP y MCF) y en los dedos de los pies (articulaciones MTF). Es importante destacar que la artritis reumatoide suele preservar las articulaciones IFP y las pequeñas articulaciones de los dedos de los pies. Más adelante, la afectación es más frecuente en las articulaciones más grandes: muñecas, rodillas, codos, tobillos, caderas y hombros. Aunque los antecedentes de los síntomas articulares del paciente (artralgia) son importantes, el diagnóstico de la artritis reumatoide requiere la presencia de inflamación (edema, calor o ambos) durante la exploración y/o el estudio con imágenes de las articulaciones.

La artritis reumatoide no tiene un único hallazgo patognomónico en la exploración física o en las pruebas de laboratorio. En cambio, el diagnóstico requiere un conjunto de rasgos físicos y anamnésicos, así como un médico alerta e informado. Los cambios inflamatorios en las articulaciones pueden confirmarse mediante ecografía o resonancia magnética (RM) en las primeras fases de la enfermedad (cap. 238).

Clasificación y criterios diagnósticos

Los criterios de clasificación (fig. 243-10) sirven ahora como patrón oro para los ensayos clínicos y se utilizan ampliamente como ayuda para el diagnóstico. Sin embargo, los clínicos deben tener en cuenta la duración de los síntomas y signos a la hora de hacer un diagnóstico, y estar lo más seguros posible de que otra explicación, incluidos muchos síndromes relacionados con virus, no es la causa de una poliartritis autolimitada que parece idéntica a la artritis reumatoide,[11] incluso incluyendo la presencia de factor reumatoide. Estas condiciones suelen persistir solo de 2 a 3 semanas. Los criterios de clasificación de la artritis reumatoide no exigen 6 semanas de enfermedad y dan un peso significativo a la presencia de un factor reumatoide de título elevado o a la positividad del ACPA.[12] La presencia de anticuerpos ACPA, incluso en las primeras semanas de una artritis inflamatoria, es sugestiva de una artritis reumatoide más agresiva.

Hallazgos de laboratorio

La anomalía de laboratorio más característica (cap. 237) es la presencia de factor reumatoide, que se encuentra aproximadamente en el 75% de los pacientes. La presencia del factor reumatoide está fuertemente asociada a una enfermedad articular más grave, así como a casi todas las características extraarticulares. Sin embargo, el factor reumatoide se observa en asociación con muchas enfermedades distintas de la artritis reumatoide, sobre todo en procesos patológicos que inducen una estimulación crónica del sistema inmunitario (tabla 243-2).

Los anticuerpos antiproteína citrulinada (los más detectados de los anticuerpos antiproteína modificada [AMPA]) se encuentran aproximadamente en el 70% de los pacientes con artritis reumatoide, tienen una alta especificidad (93-98%), pueden estar presentes años antes de que se diagnostique la enfermedad clínica y se asocian a una enfermedad erosiva agresiva.

Aproximadamente el 15% de los pacientes con artritis reumatoide son negativos tanto para el factor reumatoide como para los anticuerpos antiproteína citrulinada (seronegativos). La artritis reumatoide también está asociada a muchos otros autoanticuerpos, incluidos los anticuerpos antinucleares (≈30%) y los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, en particular de tipo perinuclear (≈30%) (cap. 237).

Muchos pacientes con artritis reumatoide presentan una anemia de enfermedad crónica (o anemia de inflamación crónica), y el grado de anemia es proporcional a la actividad de la enfermedad (cap. 144). El tratamiento que controle la enfermedad normalizará las concentraciones de hemoglobina. Otras causas de anemia en la artritis reumatoide son la anemia ferropénica por pérdida de sangre gastrointestinal (especialmente con el uso concomitante de AINE). La trombocitosis es frecuente y los recuentos de plaquetas se normalizan al controlar la inflamación. Los reactantes de fase aguda, como la velocidad de sedimentación globular y los niveles de proteína C reactiva, son paralelos a la actividad de la enfermedad, y su elevación persistente presagia un mal pronóstico tanto en términos de destrucción articular como de mortalidad. Los recuentos de leucocitos pueden estar elevados, ser normales o, en el caso del síndrome de Felty, reducirse. Hay eosinofilia en algunos pacientes con artritis reumatoide.

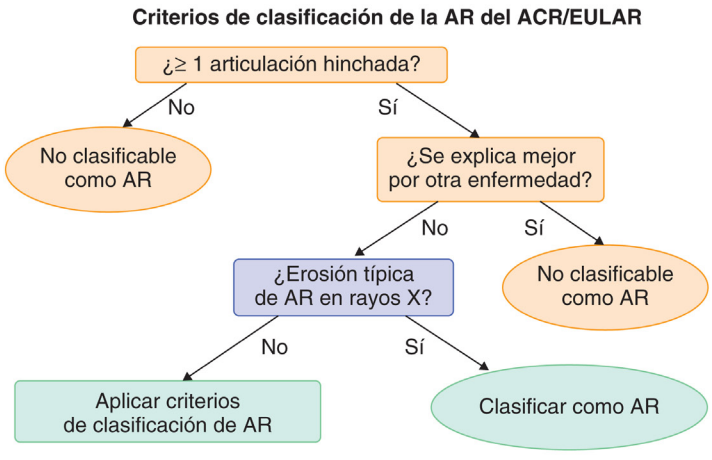

Afectación articular (0-5)	
1 articulación mediana-grande	0
2-10 articulaciones medianas-grandes	1
1-3 articulaciones pequeñas	2
4-10 articulaciones pequeñas	3
> 10 articulaciones (al menos 1 articulación pequeña)	5
Serología (0-3)	
NI RF ni ACPA positivos	0
Al menos una prueba positiva baja	2
Al menos una prueba positiva alta	3
Duración de la sinovitis (0-1)	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1
Reactante de fase aguda (0-1)	
NI CRP ni VSG anómalas	0
CRP o VSG anómalas	1

Puntuación ≥ 6 indica «AR definitiva»

Baja +: > 1 y ≤ 3 × LSN
Alta +: > 3 × LSN

Articulaciones medianas/grandes
Rodilla, cadera, hombros, codo y tobillo

Articulaciones pequeñas
IFP, MCF, muñecas y MTF

FIGURA 243-10. Criterios de clasificación del American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) para la artritis reumatoide (AR). Los criterios de clasificación se muestran como un diagrama de flujo para la toma de decisiones iniciales y también en forma de tabla para calcular los criterios de clasificación del ACR/EULAR para la AR. ACPA, anticuerpo antiproteína citrulinada; AR, artritis reumatoide; CRP, proteína C reactiva; IFP, articulación interfalángica proximal; LSN, límite superior de la normalidad; MCF, articulación metacarpofalángica; MTF, articulación metatarsofalángica; RF, factor reumatoide; VSG, velocidad de sedimentación globular. (Datos tomados de Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569-2581.)

El líquido sinovial en la artritis reumatoide se caracteriza por recuentos de leucocitos entre 5.000 y 100.000/µl, y aproximadamente dos tercios de las células son leucocitos polimorfonucleares. No hay características del líquido sinovial que sean patognomónicas de la artritis reumatoide. El líquido pleural en la artritis reumatoide se caracteriza por niveles bajos de glucosa y pH bajo, y puede confundirse con un empiema.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico preciso de la artritis reumatoide al principio de su evolución, aunque difícil, resulta fundamental para que los pacientes obtengan el máximo beneficio del procedimiento terapéutico. Una vez que se ha presentado la enfermedad y está activa durante años, y una vez que han aparecido los cambios radiográficos y las deformidades características, el diagnóstico ya es demasiado obvio. Cuando la artritis reumatoide ha progresado hasta este punto, las deformidades pueden no responder al tratamiento médico.

Muchas enfermedades pueden imitar a la artritis reumatoide (v. tabla 243-2). Al principio del curso de la enfermedad deben tenerse en cuenta los síndromes virales autolimitados, especialmente la hepatitis B y C (cap. 135), el parvovirus (cap. 342), la rubéola (infección o vacunación; cap. 339) y el virus de Epstein-Barr (cap. 348). En cualquier momento, el lupus eritematoso sistémico (cap. 245), la artritis psoriásica (cap. 244) y la artritis reactiva pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial. En el caso de estos tres imitadores es importante que la anamnesis y la exploración estén enfocadas a aclarar sus rasgos clínicos asociados (p. ej., los exantemas, las aftas orales, los cambios ungueales, la dactilitis, la uretritis y los problemas renales, pulmonares, digestivos u oftalmológicos). Especialmente en pacientes de edad avanzada con artritis reumatoide de inicio fulminante debe tenerse en cuenta la sinovitis simétrica remitente negativa al factor reumatoide con edema con fóvea (el llamado síndrome RS3PE) y los síndromes paraneoplásicos. La gota tofácea crónica (cap. 252) también puede simular una artritis reumatoide nodular grave.

Diferenciar los nódulos reumatoides en el pulmón del cáncer de pulmón es problemático, en particular si la lesión es solitaria. Por tanto, la presencia de nódulos pulmonares en un paciente con artritis reumatoide exige una evaluación diagnóstica exhaustiva (v. fig. 177-1). El hipotiroidismo (cap. 207) no solo provoca muchas manifestaciones reumáticas, sino que suele aparecer junto con la artritis reumatoide y, por tanto, debería considerarse.

TABLA 243-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

TRASTORNO	NÓDULOS SUBCUTÁNEOS	FACTOR REUMATOIDE
Artritis viral (hepatitis B y C, parvovirus, rubéola, otros)	–	±
Endocarditis bacteriana	±	+
Fiebre reumática	+	–
Sarcoidosis	+	+
Artritis reactiva	–	–
Artritis psoriásica	–	–
Lupus eritematoso sistémico	±	+
Síndrome primario de Sjögren	–	+
Gota tofácea crónica	+	–
Enfermedad por pirofosfato de calcio	–	–
Polimialgia reumática	–	–
Artrosis (erosiva)	–	–

–, no presente; +, presente con frecuencia; ±, presente algunas veces.

TRATAMIENTO

Medidas generales

A pesar de que existen muchas opciones diferentes, la artritis reumatoide es un proceso patológico de por vida que no tiene cura conocida. A los pacientes con artritis reumatoide se les debe educar sobre su enfermedad y su tratamiento. Un cuidado óptimo del paciente requiere interacciones continuas y eficaces entre los médicos de atención primaria y los reumatólogos, así como un equipo multidisciplinar que puede incluir enfermeras especializadas en reumatología, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales y cirujanos ortopédicos.[A1] Debido a la naturaleza grave de la enfermedad, la necesidad de una rápida introducción y revisión de los tratamientos, y la necesidad de experiencia en el seguimiento de estas terapias, todos los pacientes con artritis reumatoide deben ser evaluados precozmente y seguidos de cerca por un reumatólogo.

Los pacientes deben tener la oportunidad de emplear tiempo con los fisioterapeutas y los terapeutas ocupacionales para aprender ejercicios en la amplitud de movimiento, la protección de la articulación y los dispositivos de asistencia. La rigidez se alivia con calor y actividad física, y reducir o eliminar la rigidez articular es un objetivo claro del tratamiento.

El objetivo de la terapia, que es la remisión de la enfermedad (tabla 243-3) o una actividad muy baja de la enfermedad, debe tenerse siempre presente.[13] Cuando la artritis reumatoide se trata en una fase temprana, la remisión es posible en más del 50% de los pacientes, y la baja actividad de la enfermedad, al menos en otro 35%. Sin embargo, una respuesta continuada requiere el uso continuado de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), que deben recibir esencialmente todos los pacientes con artritis reumatoide. En muchos de los pacientes son necesarias combinaciones de diferentes FARME (convencionales y biológicos) para un control óptimo. El tratamiento debe aumentarse rápidamente para asegurar la máxima supresión de la enfermedad mientras se minimizan los efectos adversos y el gasto.

Tratamiento médico

Para la artritis reumatoide se utilizan tres tipos de terapias médicas (tabla 243-4): AINE, glucocorticoides y FARME (convencionales, biológicos y sintéticos dirigidos). La terapia inicial debe incluir siempre un FARME.[14]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 243-3 CLAVES PARA OPTIMIZAR EL RESULTADO DEL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Diagnóstico temprano y preciso
Tratamiento precoz con FARME
Búsqueda de la remisión en todos los pacientes
Observar detalladamente los efectos tóxicos del tratamiento
Considerar y tratar las enfermedades acompañantes*

*Las enfermedades acompañantes importantes son las enfermedades cardiovasculares, el aumento de la predisposición a las infecciones y la osteoporosis.
FARME, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE (v. tabla 26-4) son importantes por el alivio sintomático que proporcionan, pero solo desempeñan un papel menor, si es que desempeñan alguno, en la alteración del proceso de la enfermedad subyacente. Por tanto, los AINE deben usarse solo de forma temporal y concomitante con los FARME para controlar el dolor y la inflamación hasta que los FARME actúen.

Los agentes selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), que tienen menos probabilidades de provocar hemorragias gastrointestinales, han sido una opción popular para los pacientes con artritis reumatoide, pero las pruebas que relacionan estos agentes con una mayor toxicidad cardiovascular son especialmente preocupantes para los pacientes con artritis reumatoide, que ya corren un alto riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. Sin embargo, en un ensayo clínico aleatorizado, el AINE selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), celecoxib, no fue inferior en comparación con el naproxeno o el ibuprofeno en cuanto a resultados cardiovasculares.[A2] Si se usan fármacos selectivos sobre la COX-2, deben mantenerse en dosis bajas. Hay que considerar las dosis bajas de ácido acetilsalicílico como profilaxis, pero este tratamiento puede aumentar el riesgo de efectos adversos digestivos de los AINE. Debe considerarse el uso concomitante de un inhibidor de la bomba de protones (v. tabla 124-1) en todos los pacientes con artritis reumatoide que estén tomando AINE. Además, hay que tener en cuenta la posibilidad de que los AINE reduzcan el flujo sanguíneo renal y aumenten la presión arterial.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides (cap. 28) proporcionan una mejoría sintomática drástica y rápida en pacientes con artritis reumatoide y también disminuyen significativamente su progresión radiográfica. Sin embargo, las toxicidades de la terapia a largo plazo son amplias y potencialmente devastadoras, incluido un aumento del 25% del riesgo de infección grave con dosis tan bajas como 5 mg diarios y una duplicación del riesgo con 5-10 mg diarios[15] (cap. 28), por lo que estos fármacos deben utilizarse con cuidado (tabla 243-5).

Debido a su rápido inicio de acción, los glucocorticoides son ideales para ayudar a controlar la inflamación en la artritis reumatoide mientras los FARME, de acción mucho más lenta, empiezan a actuar. Los glucocorticoides deben usarse en pocos casos sin un tratamiento concomitante con FARME.

La prednisona, que es el glucocorticoide más usado, raramente se usa en dosis superiores a los 10 mg/día para tratar las manifestaciones articulares de la artritis reumatoide. Con esta dosis al inicio del tratamiento basado en metotrexato, la adición de prednisona disminuye el daño articular erosivo, la actividad de la enfermedad, la incapacidad física y el uso de tratamiento biológico a los 2 años. La dosis debe reducirse lentamente hasta la dosis mínima eficaz y hay que ajustar el tratamiento concomitante con FARME para hacerlo posible. Por ejemplo, 5 mg diarios de prednisolona son una terapia complementaria eficaz en pacientes mayores de 65 años.[A3]

Algunos reumatólogos utilizan la inyección intramuscular de depósito de glucocorticoides para garantizar la administración y gestionar la escalada inicial de FARME o el brote transitorio. La inyección intraarticular de glucocorticoides también es útil, y la guía ecográfica es útil para las articulaciones de difícil acceso.

El objetivo es tener a todos los pacientes con o sin dosis muy bajas de glucocorticoides con su enfermedad controlada con los FARME. Sin embargo, pueden ser necesarias dosis mayores de glucocorticoides para tratar las manifestaciones extraarticulares, en especial la vasculitis y la escleritis.

En todos los pacientes que reciben glucocorticoides deben tomarse medidas meticulosas para prevenir la osteoporosis. Los bisfosfonatos (cap. 225) son especialmente eficaces, pero están contraindicados en mujeres en edad fértil.

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

Los FARME son un grupo de medicamentos que pueden detener el proceso de la enfermedad en la membrana sinovial y modificar o cambiar el potencial incapacitante de la artritis reumatoide.[16,17] Asimismo, pueden detener o ralentizar el avance radiográfico de la enfermedad.

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales

En este grupo de medicamentos se incluyen el metotrexato, la sulfasalacina, el oro, los antipalúdicos (hidroxicloroquina y otros), la leflunomida, la azatioprina y la minociclina. De estos agentes, el metotrexato y la hidroxicloroquina siguen siendo ampliamente utilizados, mientras que la sulfasalacina también se utiliza

TABLA 243-4 OPCIONES DE TRATAMIENTO PARA LA ARTRITIS REUMATOIDE

FÁRMACO	DOSIS
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS*	
Celecoxib	100 mg p.o. dos veces al día o 200 mg p.o. al día
Diclofenaco/misoprostol	50 mg/200 mg p.o. 2-4 veces al día
Etodolaco	300 mg p.o. dos o tres veces al día, o 400 o 500 mg p.o. dos veces al día
Ibuprofeno	400 mg p.o. cuatro veces al día
Ketoprofeno	75 mg p.o. tres veces al día, o 50 mg p.o. cuatro veces al día
Naproxeno	500 mg p.o. dos veces al día
Naproxeno/esomeprazol	375/20 mg o 500/20 mg p.o. dos veces al día
Tolmetina	400 mg p.o. tres veces al día
GLUCOCORTICOIDES*	
Prednisona	5-10 mg p.o. una vez al día
FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (FARME)	
FARME convencionales	
Hidroxicloroquina	200-400 mg p.o. al día (5 mg/kg)
Leflunomida	10-20 mg p.o. una vez al día
Metotrexato	7,5-25 mg p.o.† una vez a la semana (p.o. o s.c.)
Sulfasalacina	500 mg p.o. una o dos veces al día durante las primeras 2 semanas; después, 2 g al día divididos en dos dosis iguales
Azatioprina	1 mg/kg (50-100 mg) p.o. en una sola dosis o dos veces al día; puede aumentarse hasta a 2,5 mg/kg
Minociclina	100 mg p.o. dos veces al día
FARME biológicos	
Abatacept	500-1.000‡ mg i.v. en las semanas 0, 2 y 4, después cada 4 semanas§
Adalimumab	40 mg s.c. cada 2 semanas
Certolizumab	400 mg s.c. las semanas 2 y 4, seguido de 200 mg en semanas alternas
Etanercept	50 mg s.c. una vez a la semana
Golimumab	50 mg s.c. una vez al mes¶
Infliximab	Junto con el metotrexato, 3-5 mg/kg las semanas 0, 2 y 6, después cada 4-8 semanas
Rituximab	En combinación con metotrexato, dos infusiones i.v. de 1.000 mg separadas por 2 semanas (un ciclo) cada 16-24 semanas
Tocilizumab	4 mg/kg i.v. cada 4 semanas seguidos de 8 mg/kg cada 4 semanas**
FARME sintéticos dirigidos	
Tofacitinib	5 mg p.o. dos veces al día
Baricitinib	2 o 4 mg p.o. una vez al día
Upadacitinib	15 mg p.o. una vez al día

*El tratamiento inicial debe incluir siempre un FARME; v. texto.
†Puede administrarse s.c. para reducir los efectos secundarios y cuando se necesitan dosis más altas.
‡500 mg si < 60 kg; 750 mg si 60-100 kg; 1.000 mg si > 100 kg.
§Puede administrarse por vía s.c. una vez a la semana con o sin una dosis de carga i.v.
¶Puede administrarse i.v. en una dosis de 2 mg/kg en las semanas 0 y 4, y luego cada 8 semanas.
**Puede administrarse s.c. en una dosis inicial de 162 mg cada 2 semanas si < 100 kg, o 162 mg cada semana si > 100 kg.
FARME, fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; i.v., intravenoso; p.o., oral; s.c., subcutáneo.

TABLA 243-5 DIRECTRICES PARA EL USO DE GLUCOCORTICOIDES

Evite el uso de glucocorticoides sin FARME
No suelen estar indicados > 10 mg/día de prednisona para la enfermedad articular
Disminuya a la dosis efectiva más baja y deje de tomarla si es posible
El riesgo tóxico se asocia a una dosis media > 8 mg diarios
Use como «tratamiento puente» hasta que los FARME sean eficaces
Recuerde la profilaxis contra la osteoporosis
Puede utilizarse tanto por vía parenteral como oral

FARME, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

TABLA 243-6 ADVERTENCIAS PARA LA VIGILANCIA DEL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD*

FÁRMACO	ADVERTENCIAS
Prednisona	Utilice como puente a una terapia FARME eficaz, considere la profilaxis de la osteoporosis (v. tabla 243-5)
Hidroxicloroquina	Mantenga la dosis por debajo de 5,0 mg/kg/día. Revisión ocular anual por oftalmólogo tras 5 años de terapia
Sulfasalacina	Hemograma por la neutropenia, al principio todos los meses, después cada 6 meses
Metotrexato	Hemograma y AST/ALT cada 8-12 semanas cuando la dosis sea estable. Muchos efectos tóxicos responden al ácido fólico o a una pequeña reducción de la dosis. Si hay neumonitis, pare y no vuelva a comenzar. La disminución de la función renal puede precipitar efectos tóxicos. Absolutamente contraindicado durante la gestación
Leflunomida	Hemograma y AST/ALT cada 4-8 semanas; la vida media larga puede requerir el lavado con colestiramina; contraindicación absoluta en el embarazo
Inhibidores del TNF	Si tiene fiebre o síntomas infecciosos de cualquier tipo, deténgase hasta que los síntomas desaparezcan; evalúe y trate agresivamente las posibles infecciones. Puede precipitarse una insuficiencia cardíaca congestiva, síndromes desmielinizantes o síndromes lúpicos
Inhibidores del receptor de IL-6	Si tiene fiebre o síntomas infecciosos de cualquier tipo, deténgase hasta que los síntomas desaparezcan; evalúe y trate agresivamente las posibles infecciones. Evite si hay antecedentes de perforación o diverticulitis. Tenga en cuenta que los lípidos aumentarán a los 3 meses del inicio de la terapia
Inhibidores de la JAK	Vigile la elevación de las PFH, la creatinina cinasa y los niveles de creatinina, y cumpla los requisitos regionales de monitorización. Atención si hay riesgo o antecedentes de trombosis. El riesgo de herpes zóster se considera mayor que con otras clases de FARME

*Los pacientes que reciben FARME, convencionales o biológicos, deben estar bajo el control de un reumatólogo.

ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; FARME, fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; IL, interleucina; JAK, cinasa Janus; PFH, pruebas de función hepática; TNF, factor de necrosis tumoral.

en Europa y Asia. Estos FARME convencionales necesitan de 2 a 6 meses para ejercer su efecto máximo, y todos requieren un seguimiento para detectar efectos adversos tempranos (tabla 243-6). La monitorización de los niveles séricos de fármacos biológicos puede ser útil en pacientes en remisión, ya que unos niveles sanguíneos más elevados pueden predecir un período libre de recaídas más prolongado.[18]

Estos FARME son eficaces en el tratamiento tanto de la artritis reumatoide temprana como de la más avanzada. Generalmente se recomienda el metotrexato como FARME convencional de anclaje inicial. Sin embargo, la selección de la mejor terapia inicial para cada paciente depende de las preocupaciones del paciente y del médico sobre la toxicidad y las cuestiones de seguimiento, así como de la actividad de la enfermedad y la presencia de afecciones comórbidas. La cuestión crítica no es qué FARME empezar primero, sino empezar el FARME en una fase temprana del proceso de la enfermedad.

Metotrexato

El metotrexato debería ser el FARME inicial en la mayoría de los pacientes; es económico, las toxicidades graves son inusuales y, cuando se usa combinado, hace que casi todos los otros FARME funcionen mejor. El metotrexato está contraindicado en el embarazo y en pacientes con insuficiencia renal significativa. Debe tenerse relativo cuidado en los pacientes que padecen diabetes. El metotrexato es eficaz para ralentizar la progresión radiográfica y se administra por vía oral en una dosis única semanal que oscila entre 5 y 25 mg. La absorción oral del metotrexato es variable y las inyecciones subcutáneas, que son la norma en algunas prácticas clínicas, suelen ser eficaces cuando el tratamiento oral no lo es. Los efectos secundarios del metotrexato (cap. 28) incluyen úlceras orales, náuseas, hepatotoxicidad, supresión de la médula ósea y neumonitis. Con la excepción de la neumonitis, estos efectos tóxicos responden a los ajustes de la dosis. Los hemogramas y las pruebas bioquímicas hepáticas (albúmina y aspartato aminotransferasa [AST] o alanina aminotransferasa [ALT]) deben hacerse cada 3 meses, con ajustes en la dosis de metotrexato cuando es necesario. La función renal es fundamental para la eliminación del metotrexato y los pacientes previamente estables pueden experimentar efectos tóxicos graves si la función renal se deteriora. La neumonitis, aunque rara, es menos predecible y puede ser mortal, en particular si el metotrexato no se detiene o se reinicia. El ácido fólico, de 1 a 4 mg/día, o 5 mg por semana, puede disminuir significativamente la mayoría de las toxicidades del metotrexato sin interferir en la eficacia.

Si el metotrexato por sí solo no controla suficientemente la enfermedad, puede combinarse con otros FARME. El metotrexato en combinación con prácticamente cualquiera de los otros FARME (biológicos convencionales o sintéticos dirigidos) es más eficaz que cualquiera de los dos fármacos por separado.

Leflunomida

La leflunomida, un antagonista de la pirimidina, tiene una semivida muy larga y suele comenzarse en dosis de 10-20 mg/día por vía oral. La diarrea es el efecto tóxico más frecuente de este fármaco y responde a la reducción de la dosis. Suelen administrarse 10-20 mg de tres a cinco veces por semana. Además, debido a la semivida larga y al potencial teratógeno de la leflunomida, a las mujeres que desean quedarse embarazadas y han recibido antes leflunomida, aunque el tratamiento se detuviera años antes, se les deben determinar las concentraciones sanguíneas. Si se producen efectos adversos o si se está considerando el embarazo, la leflunomida puede eliminarse con rapidez del cuerpo mediante un tratamiento con colestiramina. Durante el tratamiento con leflunomida deben vigilarse mediante pruebas de laboratorio los efectos adversos sanguíneos y hepáticos, como se recomendó con el metotrexato.

Fármacos antipalúdicos

Los fármacos antipalúdicos hidroxicloroquina y cloroquina se utilizan con frecuencia para tratar la artritis reumatoide. Tienen menos efectos adversos que cualquier otro FARME y no es necesaria su vigilancia con pruebas sanguíneas. Se recomienda un control anual por un oftalmólogo tras 5 años de tratamiento para detectar cualquier signo de toxicidad retiniana (rara). La hidroxicloroquina es el preparado más usado y se da por vía oral en dosis de 200-400 mg/día (5 mg/kg). Estos fármacos se usan con frecuencia combinados con otros FARME, en particular metotrexato. La hidroxicloroquina reduce los niveles de colesterol y disminuye la incidencia de diabetes en pacientes con artritis reumatoide.

Sulfasalacina

La sulfasalacina es un tratamiento eficaz cuando se da en dosis de 1 a 3 g/día. Se recomienda la vigilancia con hemogramas, en particular de los recuentos de leucocitos, en los primeros 6 meses. La sulfasalacina y la hidroxicloroquina se combinan a menudo con el metotrexato, un régimen denominado terapia triple, que tiene una eficacia similar a la combinación de un inhibidor del TNF y el metotrexato, y resulta más económico.

Minociclina

La minociclina 100 mg dos veces al día es un tratamiento eficaz para la artritis reumatoide, sobre todo cuando se utiliza en las primeras fases de la enfermedad con factor reumatoide. El tratamiento continuo (> 2 años) con minociclina puede provocar hiperpigmentación cutánea, que se revierte cuando se suspende el medicamento. La minociclina también se ha asociado al lupus eritematoso sistémico inducido por fármacos (cap. 245).

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos

Los fármacos biológicos pueden dirigirse contra el TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab), el receptor de la IL-6 (tocilizumab y sarilumab) y la IL-1 (anakinra). En la práctica, los inhibidores de la IL-1 se utilizan raramente en el tratamiento de la artritis reumatoide. Además, los anticuerpos monoclonales que agotan las células B (anti-CD20, rituximab)[A4] y que bloquean la segunda señal para la activación de las células T (abatacept) son tratamientos eficaces para la artritis reumatoide, pero el tocilizumab parece ser superior al rituximab.[A5]

Todos los pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamientos biológicos deben ser supervisados por un reumatólogo y todos sus médicos deben ser conscientes del riesgo de infecciones, que a menudo son atípicas.[19] En los pacientes que tienen la enfermedad activa a pesar del metotrexato, todos los biológicos disminuyen la actividad de la enfermedad y luego ralentizan la progresión radiográfica cuando se combinan con metotrexato. Se ha demostrado que el tratamiento temprano con tocilizumab más metotrexato produce mayores beneficios clínicos, funcionales y radiográficos sostenibles que el metotrexato solo, con una seguridad y tolerabilidad aceptables, en la artritis reumatoide erosiva temprana.

Sin embargo, los fármacos biológicos de dosis estándar y altas (con o sin FARME tradicionales) se asocian a un aumento de las infecciones graves,[A6] especialmente la tuberculosis (cap. 299); es obligatorio el cribado previo al tratamiento para detectar la tuberculosis latente. Los fármacos biológicos tampoco deben usarse combinados con otros, porque aumentan significativamente el riesgo de infecciones (cap. 29).

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos dirigidos

El tofacitinib, administrado por vía oral en una dosis de 5 mg dos veces al día, es eficaz como tratamiento con FARME inicial cuando se combina con metotrexato en pacientes que han tenido respuestas incompletas al metotrexato o que no han mejorado con los inhibidores del TNF. Deben controlarse el recuento sanguíneo completo y las pruebas de función hepática. Otras preocupaciones sobre la toxicidad son las infecciones, incluida la tuberculosis,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

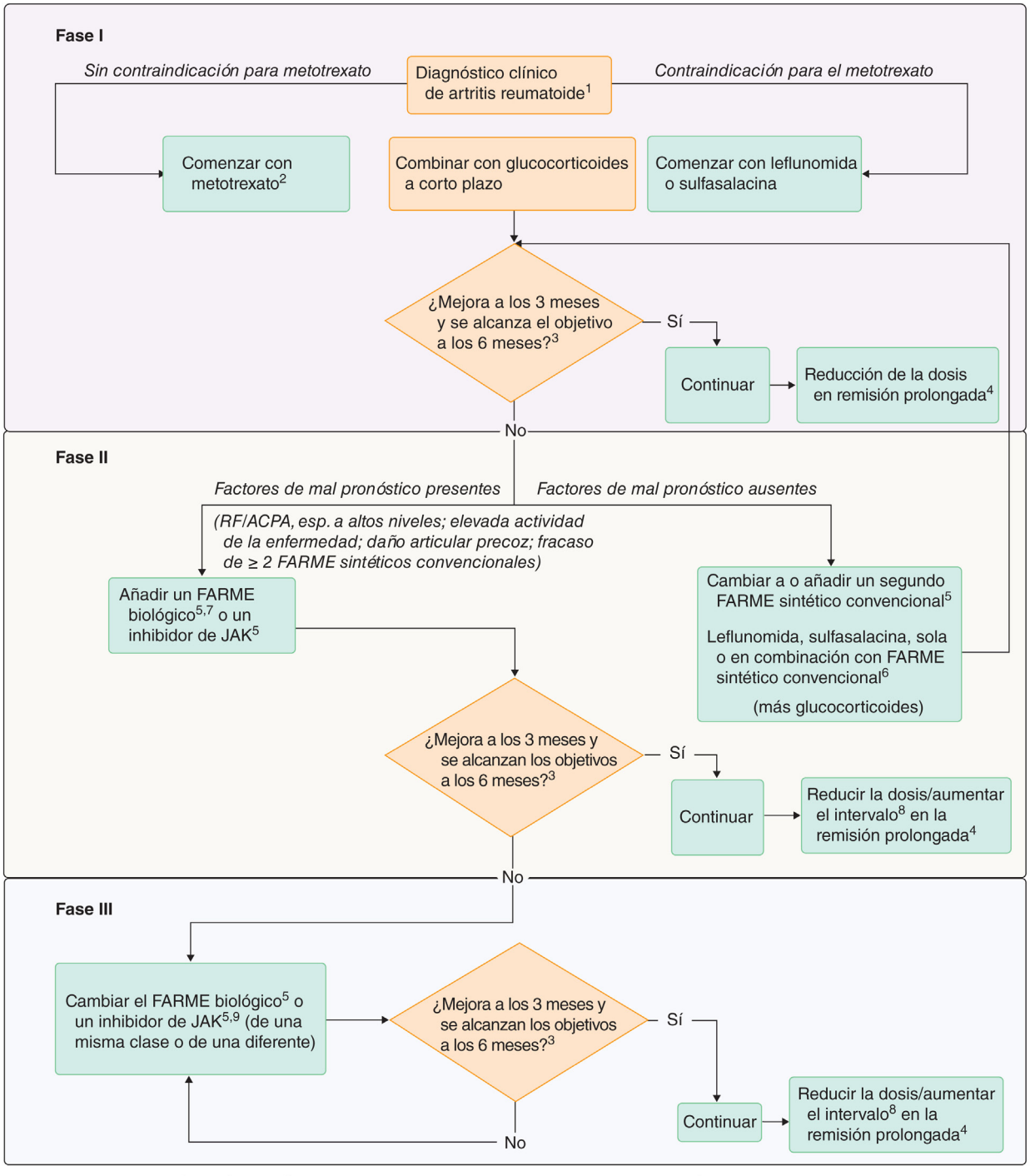

1. *Los criterios de clasificación del ACR-EULAR de 2010 pueden ayudar al diagnóstico precoz.*
2. *«El metotrexato debe ser parte de la primera estrategia de tratamiento»; la Task Force no prefiere la terapia de combinación con FARME sintético convencional; comenzar con metotrexato no excluye su uso en combinación con otros FARME sintéticos convencionales, aunque se esperan más eventos adversos sin beneficio añadido, especialmente si el metotrexato se combina con glucocorticoides.*
3. *El objetivo del tratamiento es la remisión clínica de acuerdo con las definiciones del ACR-EULAR o, si es probable que no se logre la remisión, que al menos baje la actividad de la enfermedad; el objetivo debe alcanzarse después de 6 meses, pero el tratamiento debe adaptarse o cambiarse si se observa una mejora insuficiente (menos del 50% de la actividad de la enfermedad) tras 3 meses.*
4. *Remisión prolongada: ≥ 6 meses basándose en el índice del ACR-EULAR o la remisión booleana.*
5. *Considerar contraindicaciones y riesgos.*
6. *La combinación utilizada con más frecuencia comprende metotrexato, sulfasalacina e hidroxicloroquina.*
7. *Inhibidores de TNF (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, incluyendo los FARME biológicos aprobados por la EMA/FDA), abatacept, inhibidores de IL-6R o rituximab (en ciertas condiciones); en pacientes que no pueden utilizar FARME sintéticos convencionales como comedicación, los inhibidores de IL-6 y los FARME sintéticos dirigidos tienen algunas ventajas.*
8. *La reducción de la dosis o el aumento del intervalo se pueden hacer de manera segura con todos los FARME biológicos y sintéticos convencionales con pocos riesgos de reagudizaciones; la detención se asocia con altas tasas de reagudizaciones; la mayoría, pero no todos los pacientes, pueden recuperar su buen estado tras la reinstitución del mismo FARME biológico/sintético convencional.*
9. *La eficacia y la seguridad de los FARME biológicos tras el fracaso del inhibidor de JAK no se conoce por completo; además, actualmente se desconoce la eficacia y la seguridad de un inhibidor de la vía de la IL-6 después de que otro haya fracasado. Se desconoce la eficacia y la seguridad de un inhibidor de JAK tras la respuesta insuficiente a un inhibidor de JAK previo.*

FIGURA 243-11. Recomendaciones para el tratamiento de la artritis reumatoide. ACPA, anticuerpo antipéptido citrulinado; FARME, fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; JAK, cinasa Janus; RF, factor reumatoide. (Tomado de Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:685-699.)

los tumores malignos, los episodios cardiovasculares y la reactivación del herpes zóster.

El baricitinib es eficaz en pacientes cuya artritis reumatoide no ha respondido a un FARME.[A7] Además, el baricitinib es mejor que el placebo o que el adalimumab en los pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada al metotrexato.[A8]

Entre los fármacos emergentes dirigidos contra distintos miembros de la familia JAK se incluyen el upadacitinib (15 mg diarios), que es un agente relativamente selectivo que resulta eficaz como monoterapia o cuando se añade a otros FARME,[A9] el filgotinib (100-200 mg diarios), que es igualmente eficaz en pacientes que presentan una respuesta inadecuada a otros FARME o que no los toleran,[A10] y el olokizumab, que es eficaz cuando se añade a la terapia con metotrexato.[A11]

Orden del tratamiento en la artritis reumatoide

El orden de las opciones terapéuticas para el tratamiento de la artritis reumatoide sigue evolucionando (fig. 243-11). Por lo general, los FARME deben continuarse con su dosis máxima para mantener su eficacia.[A12] La mejor forma de individualizar el tratamiento dentro de estas directrices generales es que lo lleve a cabo un especialista con experiencia.

Tratamiento de afecciones subyacentes y complicaciones

El tratamiento óptimo de los pacientes con artritis reumatoide requiere reconocer los trastornos asociados, como el mayor riesgo de muerte cardiovascular, osteoporosis, infecciones (en especial neumonía) y ciertos cánceres, como linfomas y cánceres de pulmón.

Complicaciones en el cuello

En pacientes con síntomas cervicales deben obtenerse radiografías de flexión y extensión de la columna cervical para buscar subluxaciones significativas.[20] La subluxación es a menudo una indicación de cirugía correctiva. Cuando los pacientes desarrollan estridor como resultado de una afectación grave de la articulación cricoaritenoidea, la traqueostomía de urgencia puede salvarles la vida.

Síndrome de Felty

La mayoría de los pacientes con síndrome de Felty no requieren una terapia especial; en su lugar, el tratamiento dirigido a su artritis reumatoide grave suele mejorar el recuento de leucocitos. Si la neutropenia grave (< 500 células/μl) (cap. 153) va acompañada de infecciones bacterianas recurrentes o úlceras crónicas en las piernas que no cicatrizan, la esplenectomía puede estar indicada en muy raras ocasiones. En presencia de artritis reumatoide o síndrome de Sjögren, el síndrome de linfocitos granulares grandes tiene un buen pronóstico y la neutropenia suele responder de forma espectacular a las terapias, en particular al metotrexato.

Enfermedad cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares son responsables de gran parte del exceso de mortalidad en la artritis reumatoide, probablemente debido a una asociación entre la inflamación crónica y las enfermedades cardiovasculares.[21] El metotrexato, el tofacitinib y los inhibidores del TNF pueden reducir significativamente la mortalidad cardiovascular, mientras que el tocilizumab y los inhibidores de JAK provocan un aumento de los niveles séricos de colesterol. Los pacientes con artritis reumatoide también deben recibir un tratamiento agresivo para sus factores de riesgo cardiovascular (caps. 39, 64 y 190).

Otras enfermedades asociadas

La osteoporosis (cap. 225) es frecuente en pacientes con artritis reumatoide y su tratamiento precoz produce resultados a largo plazo. Los pacientes con artritis reumatoide tienen mayor riesgo de infecciones y algunas formas de tratamiento aumentan más este riesgo.[22] Debe advertirse a los pacientes de que busquen atención médica pronto incluso por síntomas leves indicativos de infección, en especial si reciben tratamiento biológico. Todos los pacientes con artritis reumatoide deben recibir una vacuna neumocócica, vacunas de la gripe anuales (cap. 15) y una de las vacunas contra el zóster.

Los pacientes con artritis reumatoide tienen un mayor riesgo de linfoma. Ocasionalmente, los linfomas de células B (cap. 171) se asocian a la inmunosupresión y remiten tras interrumpir esta. Los pacientes con artritis reumatoide tienen un riesgo significativamente menor de sufrir cáncer de colon, probablemente debido a la inhibición crónica de la COX por los AINE.

PRONÓSTICO

La artritis reumatoide no es una enfermedad benigna y no se limita a las articulaciones. Una vez establecida, es una enfermedad progresiva de por vida que produce una morbilidad significativa en la mayoría de los pacientes y una mortalidad prematura en muchos. Sin embargo, con un tratamiento moderno y eficaz, la mortalidad por cualquier causa de los pacientes con artritis reumatoide es ahora similar a la de la población general. El uso agresivo de agentes modificadores de la enfermedad y de agentes biológicos, en caso necesario, también se asocia a reducciones sustanciales de la discapacidad.

Los pacientes positivos para anticuerpos contra el factor reumatoide o contra la proteína citrulinada y los pacientes positivos para el epítopo compartido tienen un peor pronóstico, con más erosiones y más enfermedad extraarticular (v. e-tabla 243-1). El locus HLA-DRB1, que se asocia a la predisposición a la enfermedad, también puede asociarse a la gravedad radiológica, la mortalidad y la respuesta al tratamiento. Una vez que se encuentran deformidades en la exploración o erosiones en la radiografía, el daño es en gran medida irreversible. Las erosiones suelen producirse en los primeros 1 o 2 años, y los daños radiográficos pueden reducirse mediante un tratamiento temprano.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Lamb SE, Williamson EM, Heine PJ, et al. Exercises to improve function of the rheumatoid hand (SARAH): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:421-9.

A2. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med*. 2016;375:2519-29.

A3. Boers M, Hartman L, Opris-Belinski D, et al. Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: the pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:925-36.

A4. Porter D, van Melckebeke J, Dale J, et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet*. 2016;388:239-47.

A5. Humby F, Durez P, Buch MH, et al. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397:305-17.

A6. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386:258-65.

A7. Genovese MC, Kremer JM, Kartman CE, et al. Response to baricitinib based on prior biologic use in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:900-8.

A8. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:652-62.

A9. Rubbert-Roth A, Enejosa J, Pangan AL, et al. Trial of upadacitinib or abatacept in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2020;383:1511-21.

A10. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, et al. Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:848-58.

A11. Smolen JS, Feist E, Fatenejad S, et al. Olokizumab versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;387:715-26.

A12. Lillegraven S, Paulshus Sundlisæter N, Aga AB, et al. Effect of half-dose vs stable-dose conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs on disease flares in patients with rheumatoid arthritis in remission: the ARCTIC REWIND randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:1755-64.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Padyukov L. Genetics of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2022;44:47-62.
2. Alivernini S, Firestein GS, McInnes IB. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. 2022;55:2255-70.
3. Guo Q, Wang Y, Xu D, et al. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res*. 2018;6:15.
4. Lliso-Ribera G, Humby F, Lewis M, et al. Synovial tissue signatures enhance clinical classification and prognostic/treatment response algorithms in early inflammatory arthritis and predict requirement for subsequent biological therapy: results from the pathobiology of early arthritis cohort (PEAC). *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1642-52.
5. Croft AP, Campos J, Jansen K, et al. Distinct fibroblast subsets drive inflammation and damage in arthritis. *Nature*. 2019;570:246-51.
6. Alivernini S, MacDonald L, Elmesmari A, et al. Distinct synovial tissue macrophage subsets regulate inflammation and remission in rheumatoid arthritis. *Nat Med*. 2020;26:1295-306.
7. Daikh DI. Rheumatoid arthritis: evolving recognition of a common disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2022;36:101740.
8. Orange DE, Yao V, Sawicka K, et al. RNA identification of PRIME cells predicting rheumatoid arthritis flares. *N Engl J Med*. 2020;383:218-28.
9. Akiyama M, Kaneko Y. Pathogenesis, clinical features, and treatment strategy for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Autoimmun Rev*. 2022;21:103056.
10. Cush JJ. Rheumatoid arthritis: early diagnosis and treatment. *Rheum Dis Clin North Am*. 2022;48:537-47.
11. Sharma V, Sharma A. Infectious mimics of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2022;36:101736.
12. Nordberg LB, Lillegraven S, Aga AB, et al. Comparing the disease course of patients with seronegative and seropositive rheumatoid arthritis fulfilling the 2010 ACR/EULAR classification criteria in a treat-to-target setting: 2-year data from the ARCTIC trial. *RMD Open*. 2018;4:11-7.
13. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *JAMA*. 2018;320:1360-72.
14. Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS, et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:744-59.
15. George MD, Baker JF, Winthrop K, et al. Risk for serious infection with low-dose glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173:870-8.
16. Kerschbaumer A, Sepriano A, Bergstra SA, et al. Efficacy of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;82:95-106.
17. Sepriano A, Kerschbaumer A, Bergstra SA, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;82:107-18.
18. Martin-Lopez M, Carmona L, Balsa A, et al. Serum drug levels of biologic agents in the management of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2018;38:975-83.
19. Rutherford AI, Subesinghe S, Hyrich KL, et al. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:905-10.
20. Shobin NA, Dahdaleh NS. Cervical spine manifestations of rheumatoid arthritis: a review. *Neurosurg Rev*. 2021;44:1957-65.
21. Drosos GC, Vedder D, Houben E, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:768-79.
22. Alves C, Penedones A, Mendes D, et al. The risk of infections associated with JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2022;28:e407-14.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

244 ESPONDILOARTRITIS

ROBERT D. INMAN Y PROTON RAHMAN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

CARACTERÍSTICAS COMUNES DE LAS ESPONDILOARTRITIS

DEFINICIÓN

Las espondiloartritis son un grupo de síndromes clínicos que están relacionados en sus manifestaciones clínicas y susceptibilidad genética. Los subgrupos clínicos más frecuentes son la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica, la artritis reactiva y la artritis enteropática (fig. 244-1). En términos generales, la espondiloartritis se agrupa en dos subconjuntos en función de la localización de las articulaciones predominantemente afectadas: la espondiloartritis axial (dominada por los síntomas en la espalda) y la espondiloartritis periférica (dominada por los síntomas en las articulaciones periféricas). La Assessment of SpondyloArthritis international Society clasificó, además, la espondiloartritis axial en espondiloartritis axial radiográfica (comúnmente denominada espondilitis anquilosante), en la que el daño estructural es visible en las radiografías simples de la articulación sacroilíaca, y espondiloartritis axial no radiográfica, en la que no se aprecia ningún daño estructural en las articulaciones sacroilíacas en las radiografías simples.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

En los estudios familiares se observa una agrupación excesiva de la misma entidad patológica entre los miembros de la familia, así como características comunes entre los distintos subconjuntos. La impresión derivada de estos estudios es una vía común de susceptibilidad inmunógena, con influencias adicionales de tipo genético y ambiental que conducen a los subgrupos clínicos característicos. Por ejemplo, la artritis enteropática puede darse en una familia, mientras que la artritis psoriásica puede darse en otra.

Susceptibilidad genética

En los estudios genómicos de familias con espondiloartritis, en particular espondilitis anquilosante y artritis psoriásica, la asociación más fuerte es con HLA-B27.[1] Alrededor del 90% de los pacientes con espondilitis anquilosante son B27-positivos, por lo que hasta cierto punto puede ser necesario, pero no suficiente, para la enfermedad. Los estudios de imágenes por resonancia magnética (RM) en personas asintomáticas B27-positivas indican una prevalencia de sacroilitis mucho mayor de la reconocida anteriormente. La espondiloartritis puede ser tan frecuente como la artritis reumatoide.

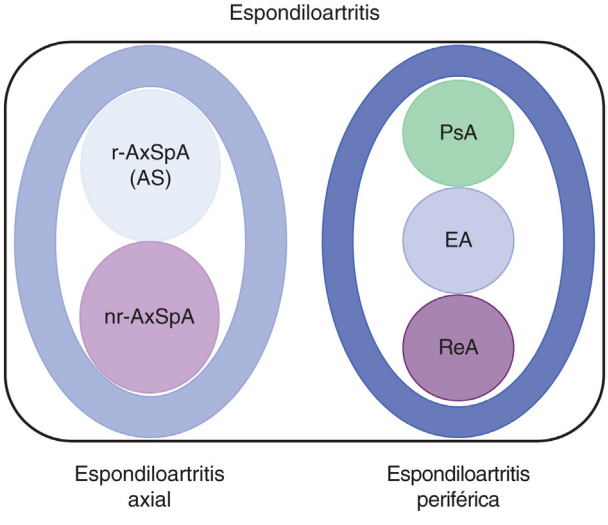

FIGURA 244-1. Esquema de las relaciones entre las distintas clases de espondiloartritis (EpA). La espondilitis anquilosante (AS), ahora denominada EpA axial radiográfica, se considera la EpA clásica, y la EpA axial no radiográfica es el otro subconjunto que engloba las características esenciales de la EpA axial. La artritis psoriásica (PsA), la artritis enteropática (EA) y la artritis reactiva (ReA) constituyen un subconjunto diferenciado de espondiloartritis periféricas y comparten características coincidentes con la EpA axial. Muchos pacientes presentan características clínicas de la EpA, pero no cumplen los criterios diagnósticos de ninguno de los cinco subconjuntos definidos y se denominan espondiloartritis periférica.

El complejo principal de histocompatibilidad (MHC), que se localiza en el brazo corto del cromosoma 6, es una de las regiones más polimorfas del genoma humano. Esto es especialmente cierto en el caso del locus B, que forma parte de los genes de clase I del MHC de este complejo. En este locus se han detectado más de 200 alelos distintos, de los que B27 solo es uno. Igual que sucede con todos los alelos del HLA, existe una expresión codominante de los genes del locus B, de forma que la mayor parte de los individuos positivos para B27 son heterocigotos para el locus B. Parece que el infrecuente estado homocigoto de B27 tiene poca importancia pronóstica o clínica.

Está claro que el HLA se asocia de forma potente a las espondiloartritis, pero la prevalencia de HLA-B27 es muy variable entre los grupos raciales y étnicos de todo el mundo. Está prácticamente ausente en las poblaciones aborígenes de Australia, se da en el 1% de la población de Japón, en el 7% de los países del norte de Europa y en las poblaciones blancas de Norteamérica, y en el 50% de algunas de las tribus nativas del oeste de Canadá.

De los más de 30 subtipos de B27, el HLA-B2705 se considera el subtipo primordial, cuya variabilidad se desarrolla con el tiempo sobre la base de alteraciones en el ADN genómico. Algunos subtipos, sobre todo B2706 y B2709, no parecen aumentar la susceptibilidad a desarrollar espondilitis anquilosante. Esta observación ha llevado a buscar «péptidos artritógenos» que se presentan por los subtipos asociados a la enfermedad, como B2705 y B2704, pero no por los subtipos no asociados a ella. Hasta la fecha, no se ha demostrado una relación simple entre péptido y susceptibilidad.

Los polimorfismos en el gen de la aminopeptidasa 1 del retículo endoplásmico *(ERAP1)* en el cromosoma 5 son el segundo factor de riesgo genético más fuerte para la espondilitis anquilosante después del HLA-B27, y la asociación con la espondilitis anquilosante y *ERAP1* se restringe a los pacientes con espondilitis anquilosante HLA-B27+, lo que sugiere una interacción gen-gen. ERAP juega un papel clave en el corte de los péptidos en el retículo endoplásmico antes de cargar los complejos peptídicos en una molécula del MHC de clase I naciente. Este hallazgo sigue atribuyendo un papel clave a la presentación de péptidos por el MHC de clase I en la patogenia de la espondilitis anquilosante.

Otros marcadores genéticos fuera de la región del CMH incluyen el gen *IL-23R* en el cromosoma 1, que se asocia con la espondilitis anquilosante, la enfermedad inflamatoria intestinal y la psoriasis. En conjunto, más de 100 genes confieren susceptibilidad a la espondilitis anquilosante, pero con la notable excepción del HLA-B27, el cociente de probabilidades de cada uno es modesto.

El estudio histopatológico de las articulaciones muestra que los focos de inflamación crónica en la artritis reumatoide se asocian a erosiones, pero dichos focos se asocian a formación de hueso nuevo en las espondiloartritis. Esta distinción sugiere una diferencia fundamental en el perfil de citocinas en el microentorno de la articulación. La histología de la sinovial en la espondiloartritis se caracteriza por numerosos neutrófilos, macrófagos e hipervascularización, mientras que en la artritis reumatoide predominan los agregados linfoides, las células dendríticas, la hiperplasia de las células de revestimiento y las proteínas citrulinadas. Estas diferencias sugieren que las espondiloartritis representan una alteración fundamental de la inmunidad innata, mientras que la artritis reumatoide corresponde a una desregulación de la adaptativa (cap. 35).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los rasgos comunes entre los subconjuntos clínicos de la espondiloartritis los vinculan y a la vez los distinguen de la artritis reumatoide (cap. 243), que es la otra causa principal de poliartritis crónica. La espondiloartritis tiene una fuerte predilección por la columna vertebral, en particular las articulaciones sacroilíacas, con una tendencia a la formación de hueso nuevo en los lugares de inflamación crónica que provoca anquilosis articular. Cuando se presenta una artritis periférica, en general afecta a las extremidades inferiores y es asimétrica. Existe una predilección por la afectación en los lugares donde el tendón se inserta en el hueso (entesis), por lo que la entesitis es una de las manifestaciones clínicas más específicas de la espondiloartritis.

Un rasgo frecuente en las espondiloartritis es la tendencia a la inflamación ocular, sobre todo la uveítis anterior aguda. La uveítis puede producirse en la misma población susceptible de pacientes incluso en ausencia de afectación articular. Por último, todos los subgrupos de espondiloartritis se asocian al alelo B27 del HLA de clase I, aunque la fuerza de la asociación es variable entre ellos.

DIAGNÓSTICO

Los criterios de clasificación (tabla 244-1) hacen hincapié en las características clínicas comunes, a saber, dolor espinal inflamatorio o sinovitis asimétrica de las extremidades inferiores. Para cumplir los criterios de la espondiloartritis axial, los pacientes deben tener dolor de espalda crónico durante al menos 3 meses y desde antes de los 45 años. La sacroilitis confirmada por imagen es un criterio importante, y se denomina espondiloartritis axial radiográfica cuando puede detectarse daño estructural mediante radiografías simples. Cuando la inflamación activa solo se detecta mediante resonancia magnética, se denomina espondiloartritis axial no radiográfica. La espondiloartritis axial no radiográfica también puede definirse por la presencia del alelo HLA-B27 y dos características adicionales de la espondiloartritis.

Varios rasgos distinguen la espondiloartritis de la artritis reumatoide, que es el principal cuadro que se debe incluir en el diagnóstico diferencial de las poliartritis crónicas (tabla 244-2). El diagnóstico por imagen suele ser fundamental para establecer un diagnóstico de espondiloartritis axial o de espondiloartritis periférica.[2,3] Entre las características clínicas útiles se incluyen la predilección por el sexo, la asociación HLA, el patrón de afectación articular y la presencia de factor reumatoide, que se convierte en la distinción serológica entre la artritis reumatoide seropositiva y la espondiloartritis seronegativa.[4]

SUBTIPOS CLÍNICOS DE LAS ESPONDILOARTRITIS

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

EPIDEMIOLOGÍA

La espondilitis anquilosante, ahora denominada espondiloartritis axial radiográfica, es el trastorno inflamatorio más frecuente del esqueleto axial. La espondilitis anquilosante se da en cerca del 0,2% de la población general, en cerca del 2% de la población B27-positiva y en cerca del 20% de los individuos B27-positivos con un familiar afectado.[5] La proporción entre hombres y mujeres ha oscilado históricamente entre 2,5:1 y 5:1, pero estudios epidemiológicos recientes sugieren una proporción menor.

BIOPATOLOGÍA

Se ha planteado la hipótesis del mimetismo molecular en la patogenia de la espondilitis anquilosante debido al grado de homología de secuencia entre B27 y varias bacterias entéricas gramnegativas candidatas, pero la importancia de dicha homología sigue sin resolverse. La B27 se distingue por su propensión a plegarse mal en el retículo endoplásmico, donde puede inducir una cascada proinflamatoria denominada respuesta a las proteínas desplegadas. Además, la B27 puede tener una clara tendencia a formar homodímeros de cadena pesada en la superficie celular.

Las ratas transgénicas B27 desarrollan espontáneamente una patología sorprendentemente similar a la espondiloartritis humana, por lo que el propio B27 puede ser el factor genético crítico en la patogenia de la enfermedad. Estos animales muestran una patología similar a la de la enfermedad de Crohn en el tracto gastrointestinal. Resulta interesante el hecho de que si estos animales se crían en un entorno libre de gérmenes, se produce una marcada reducción de las enfermedades articulares, lo que implica una interrelación dinámica entre los desencadenantes microbianos y los genes de fondo del huésped.[6]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La espondilitis anquilosante normalmente debuta en los primeros años adultos, aunque los síntomas pueden aparecer en la adolescencia e incluso antes. Hasta un 15% de los niños con artritis juvenil idiopática se clasifican como con espondilitis anquilosante juvenil. Durante la adolescencia cada vez aumenta más la prevalencia de sacroilitis radiológica, y al final de la adolescencia un número significativo de pacientes tienen este rasgo. En el otro extremo del espectro de edades, un pequeño número de pacientes con espondilitis anquilosante de inicio tardío pueden tener sacroilitis y oligoartritis. La afectación axial y asimétrica de la extremidad inferior permite diferenciar estos pacientes de los que sufren una artritis reumatoide de inicio tardío, aunque pueden existir rasgos clínicos solapados.

La manifestación clásica de la espondilitis anquilosante es una lumbalgia que persiste más de 3 meses, se asocia a rigidez a primera hora de la mañana y normalmente mejora con el ejercicio, pero no con el reposo (tabla 244-3). Algunos expertos incluyen la respuesta al tratamiento con AINE como una característica adicional que diferencia la espondilitis anquilosante de la lumbalgia mecánica. El dolor de espalda que despierta al paciente del sueño suele ser un indicio de dolor lumbar inflamatorio que puede haberse diagnosticado erróneamente como dolor de la enfermedad discal degenerativa (cap. 369), que es una causa mucho más común de dolor lumbar en la población en general.

El dolor se localiza normalmente en la región de las articulaciones sacroilíacas y puede irradiarse o no de forma ligera a la nalga. El dolor torácico central y el cervical, sobre todo durante la noche, son menos frecuentes, pero sugieren de forma importante el origen inflamatorio de la lumbalgia cuando aparecen. La fatiga es otro síntoma sugestivo y con frecuencia es una preocupación importante para el típico hombre joven con una alta exigencia funcional a nivel deportivo y lúdico. Si la inflamación no se controla adecuadamente, la rigidez puede persistir la mayor parte del día, y progresar hasta la pérdida de movilidad y flexibilidad.

TABLA 244-1 CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LA ESPONDILOARTRITIS AXIAL DE LA SPONDYLOARTHRITIS INTERNATIONAL SOCIETY

A. Dolor de espalda crónico de inicio antes de los 45 años y persistente durante > 3 meses
Y
B. Sacroilitis en una radiografía simple (sacroilitis radiográfica definida según los criterios de Nueva York modificados [v. tabla 244-3]) o en una resonancia magnética (inflamación activa [aguda] altamente sugestiva de sacroilitis asociada a espondiloartritis) MÁS un criterio adicional
O
C. Positividad HLA-B27 MÁS otros dos criterios

OTROS CRITERIOS

- Artritis
- Nivel de CRP elevado
- Enfermedad de Crohn/colitis ulcerosa
- Dactilitis
- Entesitis (talón)
- Antecedentes familiares de espondiloartritis
- HLA-B27 positivo
- Dolor de espalda inflamatorio
- Los AINE proporcionan una buena respuesta
- Psoriasis

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; CRP, proteína C reactiva; HLA, antígeno leucocítico humano.
Para más detalles, véase Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777-783.

TABLA 244-3 CRITERIOS MODIFICADOS DE NUEVA YORK PARA LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

CRITERIOS CLÍNICOS
Lumbalgia baja y rigidez durante > 3 meses que mejoran con el ejercicio, pero no se alivian con el reposo
Limitación del movimiento de la columna lumbar en los planos sagital y frontal
Limitación de la expansión del tórax
CRITERIOS RADIOLÓGICOS
Sacroilitis: grado ≥ 2 bilateral o grados 3 o 4 unilaterales
GRADACIÓN
EA clara si el criterio radiológico se asocia al menos a una variable clínica
EA probable si:
Se cumplen los tres criterios clínicos
Existe el criterio radiológico sin los criterios clínicos

EA, espondilitis anquilosante.

TABLA 244-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA POLIARTRITIS CRÓNICA

CARACTERÍSTICA	ARTRITIS REUMATOIDE	ESPONDILITIS ANQUILOSANTE	ARTRITIS ENTEROPÁTICA	ARTRITIS PSORIÁSICA	ARTRITIS REACTIVA
Relación hombre:mujer	1:3	3:1	1:1	1:1	10:1
Asociación a HLA	DR4	B27	B27 (axial)	B27 (axial)	B27
Patrón articular	Simétrico, periférico	Axial	Axial y periférico	Axial y periférico asimétrico	Axial y periférico asimétrico
Sacroilíaco	Ausente	Simétrico	Simétrico	Asimétrico	Asimétrico
Sindesmofitos	Ausentes	Lisos, marginales	Lisos, marginales	Groseros, no marginales	Groseros, no marginales
Ojo	Escleritis	Iritis	+/−	+/−	Iritis y conjuntivitis
Piel	Vasculitis	Infrecuente	Eritema nudoso	Psoriasis	Queratodermia
Factor reumatoide	> 80%	Infrecuente	Infrecuente	Infrecuente	Infrecuente

HLA, antígeno leucocítico humano.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Hasta un 30% de los pacientes con espondilitis anquilosante sufren una oligoartritis periférica. Normalmente, se trata de un proceso asimétrico, con predilección por las extremidades inferiores. Es importante preguntar al paciente sobre una tendinitis previa o simultánea (p. ej., tendinitis del Aquiles) y dolor en el talón (p. ej., fascitis plantar), porque pueden indicar una entesitis (cap. 242), que forma parte del cuadro clínico. La afectación de la cadera puede producirse en cualquier momento del curso de la espondilitis anquilosante y puede progresar hasta la destrucción articular. Al ponerse de pie y caminar, una contractura en flexión de la cadera puede contribuir a un encorvamiento creciente que de otro modo podría atribuirse a una afectación de la columna vertebral en la enfermedad.

Puede afectarse el ojo hasta en un 40% de los pacientes con espondilitis anquilosante, sobre todo la uveítis anterior aguda (iritis). La uveítis suele cursar como una ligera alteración de la agudeza visual asociada a fotofobia y dolor ocular. Normalmente, es unilateral y recidivante. La enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127) y la psoriasis (cap. 405) aparecen aproximadamente en el 10% de los pacientes con espondilitis anquilosante. Otras manifestaciones menos frecuentes son la insuficiencia aórtica (cap. 60), los defectos de conducción cardíaca (cap. 51) y la fibrosis pulmonar apical (cap. 80).

DIAGNÓSTICO

Exploración física

El examen físico de la columna vertebral indica característicamente una restricción del movimiento, que en las primeras fases puede reflejar en parte un espasmo muscular paraespinal, pero que más adelante en el curso refleja una anquilosis de las articulaciones interapofisarias y un puente sindesmofítico de los cuerpos vertebrales.[7] Los cambios de la movilidad cervical se miden como la distancia entre el occipucio y la pared mientras el paciente apoya los talones contra la pared y trata de tocar con la parte posterior de la cabeza la misma. La afectación torácica se mide como la expansión del tórax, de forma que el perímetro torácico en inspiración máxima debe ser más de 5 cm superior al medido en espiración máxima. En la columna lumbar, la flexión hacia delante está restringida y puede controlarse mediante la prueba de Schober. Esta prueba permite medir la movilidad de la parte inferior de la espalda mientras el paciente se encuentra en bipedestación, y se marca un rango de 10 cm desde la quinta vértebra lumbar hacia arriba. En flexión hacia delante se vuelve a medir la distancia entre las marcas. Si la movilidad vertebral es normal, la distancia medida en flexión debería alcanzar 15 cm o aumentar 5 cm. Una movilidad vertebral limitada en las fases tempranas de la enfermedad se puede detectar mejor mediante la flexión vertebral lateral, medida como la diferencia en la distancia suelo-dedo en bipedestación y en máxima inclinación hacia un lado. La inflamación de la articulación sacroilíaca puede determinar hipersensibilidad de la línea articular cuando se presiona de forma directa o en la prueba de FABERE (flexión, abducción, rotación externa y extensión) o maniobra de Gaenslen. En la primera, el paciente se coloca en supino mientras el responsable de la exploración le flexiona y rota externamente la cadera. En la segunda maniobra, el responsable de la exploración extiende la cadera dejando que la pierna cuelgue sobre el lado de la mesa de exploración. En ambos casos, la articulación sacroilíaca se somete a estrés y puede reproducir el dolor lumbar cuando tiene este origen.

Hallazgos de laboratorio

Las pruebas analíticas empleadas para valorar las lumbalgias inflamatorias son relativamente inespecíficas. La VSG y la CRP están normalmente elevadas, pero unos valores normales no descartan el origen inflamatorio de la lumbalgia y el grado de elevación es normalmente inferior al que se encontraría en una artritis reumatoide activa. Puede aparecer anemia de trastornos crónicos si el cuadro tiene una evolución prolongada. El HLA-B27 rara vez es el factor definitivo para el diagnóstico, pero la prueba tiene una sensibilidad y especificidad razonablemente altas en el contexto de síntomas de espalda característicos.

Pruebas de imagen

La evaluación radiográfica es importante para confirmar el diagnóstico, pero es posible que no se observen cambios radiográficos en las articulaciones sacroilíacas al principio del curso de la enfermedad. Si el clínico tiene un alto índice de sospecha, la RM puede mejorar la sensibilidad de la radiografía simple, porque los cambios inflamatorios en la RM son anteriores a los cambios radiográficos. Una radiografía anteroposterior rutinaria de la pelvis suele ser la radiografía diagnóstica estándar, y los hallazgos clásicos son los cambios bilaterales en las articulaciones sacroilíacas (fig. 244-2). Entre las anomalías se incluyen erosiones en la línea articular, seudoensanchamiento, esclerosis subcondral y, por último, anquilosis, que refleja una sustitución ósea completa de las articulaciones sacroilíacas.

Las radiografías de la columna pueden mostrar un aspecto cuadrangular de los cuerpos vertebrales (con pérdida de la concavidad anterior normal de las vértebras lumbares) y «esquinas brillantes» (esclerosis subcondral en el extremo superior del cuerpo vertebral), datos ambos que son manifestación de una entesitis. Los sindesmofitos, que representan puentes marginales de las vértebras (figs. 244-3 y 244-4), acaban desarrollándose y aclaran el diagnóstico. Dado que la anquilosis de las articulaciones apofisarias puede ocurrir sin formación de sindesmofitos, es importante valorar las articulaciones posteriores en las proyecciones laterales de la columna vertebral lumbosacra, y también el margen anterior de las vértebras. Al final, los cambios pueden producir una «columna de bambú», que recibe este nombre porque los sindesmofitos de unión pueden recordar el aspecto del bambú.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la espondilitis anquilosante incluye la osteítis condensante del ilíaco; la hiperostosis esquelética idiopática difusa (DISH; cap. 238); el síndrome de sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteomielitis (SAPHO), y algunos estados de hiperostosis inducidos (p. ej., intoxicación por vitamina A, fluorosis). La formación de nuevo hueso se encuentra en las enfermedades degenerativas del disco, pero el voluminoso aspecto de los osteófitos en el plano horizontal resulta fácil de distinguir, en general, de los sindesmofitos, y la estenosis del espacio discal no es un rasgo de la espondilitis anquilosante. La artrosis de la articulación sacroilíaca es más frecuente de lo que se creía.

ARTRITIS REACTIVA

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La artritis reactiva es una artritis aséptica que se produce tras una infección extraarticular, más normalmente del tracto gastrointestinal o genitourinario.[8] Normalmente, la aparición de la artritis se produce entre 1 y 3 semanas después de la infección

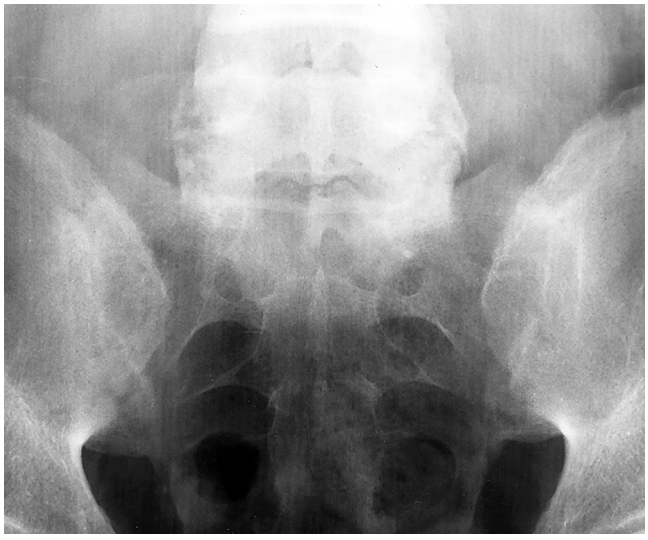

FIGURA 244-2. Sacroilitis simétrica bilateral en la espondilitis anquilosante.

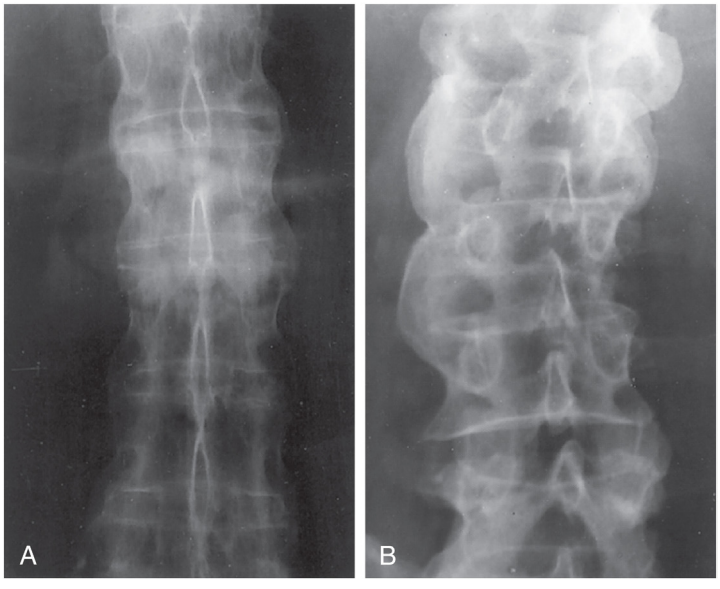

FIGURA 244-3. Espondilitis lumbar. A. Espondilitis lumbar en la espondilitis anquilosante, con sindesmofitos marginales simétricos en puente y calcificación del ligamento espinal. **B.** Sindesmofitos voluminosos, no marginales y asimétricos de la artritis reactiva con espondilitis lumbar.



FIGURA 244-4. Hombre de 34 años con una espondilitis anquilosante de 9 años de evolución y cervicalgia. Las radiografías muestran un pinzamiento de las articulaciones apofisarias C2-C3 en la parte posterior, con formación de puentes anteriores por sindesmofitos marginales entre C2 y C5.



FIGURA 244-5. Queratodermia blenorrágica en los pies en una artritis reactiva.

gastrointestinal o genitourinaria, pero los detalles temporales suelen ser difíciles de definir con precisión.

En el tracto gastrointestinal, los patógenos clave son *Salmonella typhimurium, Yersinia enterocolitica, Shigella flexneri* y *Campylobacter jejuni*. En el tracto genitourinario, *Chlamydia trachomatis* es el agresor más común.

La verdadera incidencia y la prevalencia de la artritis reactiva no están bien definidas. En las epidemias de *Salmonella* (cap. 284) o *Yersinia* (cap. 288), la artritis reactiva se desarrolla en el 2-7% de los individuos infectados, pero hasta en el 20% de los infectados B27-positivos. En estos estudios sobre epidemias, B27 supone un riesgo no solo para que aparezca la artritis, sino también para la afectación axial y la cronicidad. Las variantes genéticas del receptor de tipo *toll* 2 (TLR-2) implican a la inmunidad innata del huésped como elemento central en la artritis reactiva.

BIOPATOLOGÍA

Aunque los estudios de inmunofluorescencia han identificado antígenos bacterianos en las articulaciones de pacientes con artritis reactiva tras infecciones tanto gastrointestinales como genitourinarias, los resultados de los estudios de reacción en cadena de la polimerasa en tejidos sinoviales han sido más sistemáticamente positivos en la artritis reactiva post-*Chlamydia,* sugiriendo así que *Chlamydia* viable puede persistir en las articulaciones de dichos pacientes, aunque en un estado metabólicamente alterado. La dactilitis es la consecuencia neta de los cambios inflamatorios que afectan a las cápsulas articulares, las entesis, las estructuras periarticulares y el hueso perióstico.

Aunque la definición de artritis aséptica tras una infección extraarticular puede incluir una gama de patógenos más extensa (p. ej., *Chlamydia pneumoniae*), localizaciones distintas de la infección (p. ej., faringitis por estreptococos) y tipos de infecciones (p. ej., infecciones por *Giardia* del tubo digestivo), estas situaciones clínicas no se han incluido, en general, dentro de la categoría de las artritis reactivas. Estos síndromes postinfecciosos carecen de las demás características clínicas asociadas de la espondiloartritis y no se asocian con la B27.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El patrón de afectación articular en la artritis reactiva es una oligoartritis asimétrica con predilección por la extremidad inferior, patrón común a la mayor parte de los síndromes de espondiloartritis. Pueden desarrollar entesitis, que debutan como una tendinitis del Aquiles o una fascitis plantar. Pueden presentar también dactilitis, que cursa como dedo en salchicha. Puede aparecer una sacroilitis en fase aguda, pero los cambios radiológicos afectan principalmente a pacientes con una evolución más crónica.

La artritis reactiva puede ir acompañada de rasgos extraarticulares, como uretritis, conjuntivitis o lesiones mucocutáneas. La uretritis puede cursar como disuria o secreción, y el exantema, como una balanitis circinada, que cursa con vesículas o úlceras superficiales en el glande del pene. También pueden aparecer úlceras linguales u orales indoloras. La cervicitis puede ser menos sintomática, lo que explica el infradiagnóstico en las mujeres. La manifestación clásica cutánea en la artritis reactiva es la queratodermia blenorrágica, una erupción papulodescamativa indolora en las palmas y las plantas (fig. 244-5). En ocasiones, aparece distrofia ungueal con fositas y onicólisis o queratosis subungueal. La conjuntivitis puede ser bilateral y dolorosa; por el contrario, la uveítis aguda anterior que puede asociarse a este cuadro suele ser menos dolorosa y es unilateral.

DIAGNÓSTICO

Pueden verse cambios radiológicos de artritis reactiva en las articulaciones periféricas afectadas, y los hallazgos iniciales corresponden a edema de tejidos blandos y osteopenia yuxtaarticular. Pueden aparecer áreas de periostitis y formación de hueso nuevo en las articulaciones periféricas. Cuando se encuentran cambios en las articulaciones sacroilíacas, normalmente son asimétricos (fig. 244-6), en contraste con el patrón simétrico de la espondilitis anquilosante. En la fase crónica pueden desarrollarse sindesmofitos, pero son formaciones voluminosas, no marginales y a menudo asimétricas que difieren de los sindesmofitos clásicos de la espondilitis anquilosante. No se ha determinado de forma fiable la frecuencia de evolución de una artritis reactiva a una espondilitis anquilosante verdadera.

El diagnóstico diferencial más importante de las artropatías reactivas es la artritis séptica (cap. 251). Tanto *Yersinia* (cap. 288) como *Salmonella* (cap. 284) pueden causar artritis séptica, por lo que un cultivo adecuado del líquido sinovial debe preceder al diagnóstico de artritis reactiva siempre que sea posible.

ARTRITIS REACTIVA Y VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Puede observarse una forma agresiva de espondiloartritis en pacientes infectados concomitantemente por el VIH (cap. 359). En los pacientes con el VIH no aumenta la frecuencia de artritis reactiva, pero el VIH puede modificar la evolución de estas artropatías, con tendencia a sufrir una enfermedad articular más agresiva y más refractaria. En los pacientes que sufren una artritis psoriásica en presencia de una infección por el VIH, las lesiones cutáneas y articulares son más agresivas en ocasiones. La mayor parte de los pacientes norteamericanos con artritis reactiva por el VIH son positivos para B27, aunque los estudios sobre pacientes semejantes en África reflejan un componente importante de pacientes negativos para B27. La artritis de estos pacientes sigue uno de dos patrones clínicos: 1) una poliartritis aditiva asimétrica, o 2) una oligoartritis intermitente, que suele afectar a las extremidades inferiores. Estos pacientes pueden desarrollar entesitis, fascitis, conjuntivitis y uretritis. Puede aparecer una sacroilitis, aunque no es frecuente que se formen sindesmofitos extensos en la columna.

ARTRITIS ENTEROPÁTICA

EPIDEMIOLOGÍA

La artritis enteropática se refiere a la artritis asociada a la enfermedad de Crohn o a la colitis ulcerosa (tabla 244-4; cap. 127).[9] Todas las manifestaciones extraentéricas, incluida la artritis, son más frecuentes en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa. La artritis periférica se produce en el 10-20% de los pacientes con enfermedad de Crohn y en el 2-7% de los pacientes con colitis ulcerosa. La enfermedad axial se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

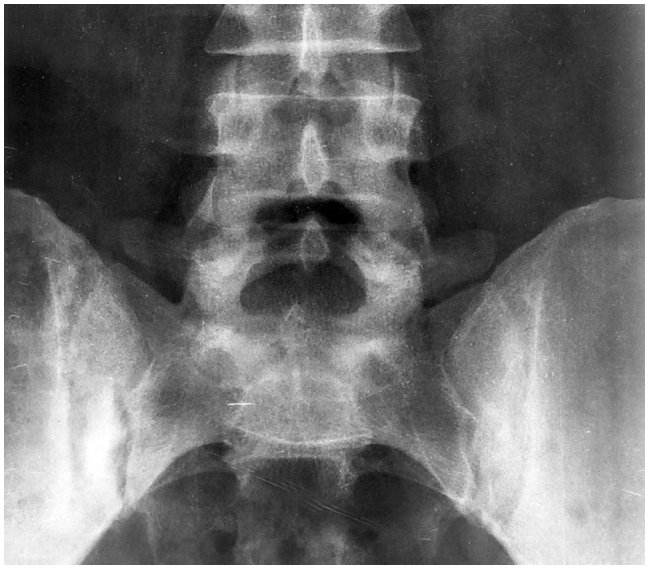

FIGURA 244-6. Sacroilitis asimétrica bilateral en la artritis reactiva. Se observan erosiones, seudoensanchamiento y esclerosis ilíaca.

TABLA 244-4 ARTRITIS ENTEROPÁTICA

CARACTERÍSTICA	ARTRITIS PERIFÉRICA	SACROILITIS, ESPONDILITIS
ENFERMEDAD DE CROHN		
Frecuencia en la enfermedad de Crohn	10-20%	2-7%
Asociación a HLA-B27	No	Sí
Patrón	Transitorio, simétrico	Crónico
Evolución	Relacionada con la actividad de la enfermedad de Crohn	No relacionada con la actividad de la enfermedad de Crohn
Efecto de la cirugía	Remisión de la artritis infrecuente	Sin efecto
Efecto del tratamiento anti-TNF	Eficaz	Eficaz
COLITIS ULCEROSA		
Frecuencia en la colitis ulcerosa	5-10%	2-7%
Asociación a HLA-B27	No	Sí
Patrón	Transitorio	Crónico
Evolución	Más frecuente en la pancolitis que en la proctitis; relacionada con la actividad de la colitis ulcerosa	No relacionada
Efecto de la cirugía	Remisión de la artritis	Sin efecto

HLA, antígeno leucocítico humano; TNF, factor de necrosis tumoral.

da entre el 2 y el 7% de los pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. El HLA-B27 se encuentra en el 50% de los pacientes con artritis axial.

BIOPATOLOGÍA

La asociación entre la inflamación intestinal y la artritis viene confirmada por los datos de ileocolonoscopia, que muestran inflamación subclínica intestinal en enfermedades que abarcan todo el espectro de las espondiloartritis. La valoración histológica revela cambios de ileítis aguda en la artritis reactiva posdisentería, mientras que en los pacientes con espondilitis anquilosante es más probable encontrar cambios inflamatorios crónicos. La alteración de la permeabilidad intestinal con aumento de la bacteriemia o la antigenemia puede explicar la vinculación en ambos casos.[10]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La artritis periférica es más frecuente en pacientes que presentan otras características extraentéricas (p. ej., eritema nudoso, iritis).[11] Se trata normalmente de una poliartritis no erosiva inflamatoria, que afecta de forma predominante a las grandes articulaciones. En general, la actividad clínica de la artritis periférica es paralela a la actividad de la inflamación intestinal. La artritis periférica de la lesión enteropática no se asocia a B27. Por el contrario, la sacroilitis o la espondilitis de la artritis enteropática siguen un patrón en el cual la inflamación articular aparece y desaparece independientemente de la intestinal.

DIAGNÓSTICO

Las características musculoesqueléticas de la artritis enteropática pueden preceder a cualquier síntoma o signo gastrointestinal. Por el contrario, la diarrea que precede a la aparición de artritis periférica o axial en un paciente joven es tan probable que represente un patógeno de origen alimentario (p. ej., *Salmonella, Yersinia*) con artritis reactiva secundaria como que represente una enfermedad inflamatoria intestinal con artritis enteropática acompañante. En la evaluación inicial de un paciente así es importante realizar coprocultivos cuidadosos y completos. Si los síntomas gastrointestinales persisten, a menudo se requiere una colonoscopia diagnóstica para resolver el diagnóstico.

ARTRITIS PSORIÁSICA

EPIDEMIOLOGÍA

Uno de cada cuatro pacientes con psoriasis (cap. 405) padece también artritis psoriásica.[12] Aunque la mayor parte de los casos aparecen en pacientes con una afectación cutánea establecida, algunos (sobre todo niños) tienen artritis antes de sufrir lesiones cutáneas. Aunque la extensión de la enfermedad cutánea psoriásica se correlaciona mal con el desarrollo de artritis, el riesgo de artritis psoriásica aumenta con los antecedentes familiares de psoriasis. La edad de aparición oscila entre 30 y 55 años, y la artritis psoriásica muestra igual predilección por ambos sexos. La espondilitis psoriásica muestra un ligero predominio en varones. Algunos estudios prospectivos amplios sugieren que la obesidad es un factor de riesgo significativo para la artritis psoriásica.

BIOPATOLOGÍA

Las asociaciones genéticas de la artritis psoriásica son complejas. La psoriasis se asocia a varios locus de HLA; se han descrito algunos alelos B, pero el elemento dominante es HLA-Cw6. HLA-B39 y HLA-B27 se han asociado a sacroilitis y afectación axial. No se ha documentado ningún agente etiológico en la artritis psoriásica. La histopatología de la sinovitis en la artritis psoriásica es comparable a todas las otras formas de espondiloartritis, pero no se producen inmunoglobulinas a nivel local ni existe factor reumatoide, a diferencia de lo que sucede en la artritis reumatoide.[13]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las dos formas más comunes de artritis psoriásica son una oligoartritis asimétrica que suele afectar tanto a las articulaciones grandes como a las pequeñas y una poliartritis simétrica que imita a la artritis reumatoide, excepto por la ausencia del factor reumatoide.[14] Un tercer subconjunto de artritis psoriásica tiene como diana selectiva las articulaciones interfalángicas distales. La artritis se asocia a menudo con onicólisis ungueal, queratosis subungueal, fositas y manchas parecidas a gotas de aceite (fig. 244-7). El cuarto subconjunto clínico es la espondilitis psoriásica, que suele aparecer junto con la artritis periférica, pero puede ser la única manifestación en el 2-4% de los pacientes con artritis psoriásica.[15] Aproximadamente entre el 30 y el 50% de los pacientes con artritis psoriásica son B27-positivos. Por último, la artritis mutilante (menos del 5% de los pacientes) es una artritis destructiva y erosiva que afecta a articulaciones grandes y pequeñas, y suele ir asociada a deformidades marcadas y una discapacidad importante. La dactilitis, con dedos en forma de salchicha, puede observarse hasta en un 40-50% de los pacientes y se asocia a daños articulares radiográficos más graves (fig. 244-8).[16] La entesitis se produce en un 30-50% de los pacientes con artritis psoriásica, y las localizaciones más comunes son el tendón de Aquiles y la fascia plantar.

Radiología

Los cambios radiológicos de la artritis psoriásica consisten en edema de los tejidos blandos (sobre todo en la dactilitis), erosiones y periostitis. La afectación axial puede producir una sacroilitis asimétrica con sindesmofitos voluminosos, asimétricos y no marginales. La típica deformidad de «capucha de lápiz» puede aparecer en los pacientes con enfermedad de la articulación interfalángica distal o artritis mutilante. En una minoría de los pacientes se produce una acroosteólisis, que refleja un proceso erosivo agresivo.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la artritis psoriásica depende de la identificación de las alteraciones cutáneas o ungueales típicas (cap. 405) asociadas a una de las variantes articulares antes descritas. El diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas incluye la dermatitis seborreica, el eccema dishidrótico, las infecciones por hongos, la queratodermia blenorrágica y la pustulosis palmoplantar.



FIGURA 244-7. Fosita ungueal en la psoriasis. Las fositas son más definidas y regulares que las que afectan a la placa ungueal en las dermatitis.



FIGURA 244-8. Dactilitis en la artritis psoriásica. La dactilitis en el primer y el segundo dedos, como se observa en este paciente con artritis psoriásica, suele asociarse a una enfermedad más grave.

ESPONDILOARTRITIS PERIFÉRICA

A pesar de una cuidadosa evaluación clínica y radiográfica, un número considerable de pacientes no entran en uno de los subconjuntos diagnósticos clásicos de la espondiloartritis. A menudo se define a estos pacientes como pacientes con espondiloartritis periférica con entesitis periférica, artritis asimétrica o sacroilitis, o iritis en ausencia de infección previa identificable o enfermedad inflamatoria intestinal o psoriasis concurrentes.

TRATAMIENTO

Medidas generales

El manejo de las espondiloartritis es global, y la clave es la educación de los pacientes. Dado que la enfermedad debuta normalmente durante los primeros años adultos, los pacientes pueden presentar una notable frustración o depresión si la artritis aguda evoluciona a una enfermedad crónica, que altera de forma importante su capacidad funcional y su calidad de vida. Los clínicos responsables del tratamiento de los pacientes con espondiloartritis deberían conocer que estos aspectos psicosociales de la enfermedad representan una parte importante de la carga que esta supone. También pueden existir importantes implicaciones laborales, sobre todo en trabajos que exigen inclinarse o girar.

El ejercicio es parte importante del plan de tratamiento de los pacientes con una espondilitis anquilosante. En general, deben evitarse los deportes de alto impacto, mientras que la terapia acuática y la natación son ideales. Se deben recomendar los estiramientos para mantener la movilidad y la postura, y un fisioterapeuta experto puede ayudar mucho a los pacientes a aprender sus ejercicios diarios. En los viajes prolongados en coche o en avión se deberían incluir períodos de estiramiento. La posición durante el sueño debería ser en decúbito y boca arriba, evitando tumbarse de lado. Se debería recomendar al paciente que realice respiraciones profundas y evite el tabaco.

Fármacos

Antiinflamatorios no esteroideos

En general, la inflamación articular en la espondiloartritis mejora significativamente con el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE; v. tabla 26-4). Esta población suele tolerar bien la indometacina y el diclofenaco (hasta 150 mg/día en varias tomas) o el naproxeno (hasta 1.000 mg/día en varias tomas).[A1] Estos fármacos tienen que emplearse con cuidado en la artritis enteropática por el temor a exacerbar una posible enfermedad inflamatoria intestinal de base. Para los pacientes con espondiloartritis axial, el objetivo con el tratamiento antiinflamatorio es lograr un alivio suficiente del dolor y la rigidez para permitir un programa activo y sostenido de ejercicio y actividad física que mantenga la postura y mejore la calidad de vida.

Tratamientos biológicos

Agentes biológicos, como los anticuerpos monoclonales contra el TNF-α (infliximab, 5 mg/kg i.v. a las 0, 2 y 6 semanas, y luego cada 8 semanas; adalimumab, 40 mg por vía subcutánea cada 2 semanas; golimumab, 50 mg por vía subcutánea cada 4 semanas, y certolizumab, 400 mg por vía subcutánea a las 0, 2 y 4 semanas, luego 200 mg cada 2 semanas o 400 mg cada 4 semanas) o el receptor soluble del TNF (etanercept, 50 mg por vía subcutánea semanalmente) son eficaces para el tratamiento de la espondiloartritis.[A2] Otras alternativas aprobadas por la FDA son los inhibidores de la interleucina (IL) 17A secukinumab (150 mg por vía subcutánea semanal durante 5 semanas, y después 150 mg por vía subcutánea cada 4 semanas) e ixekizumab (80 mg por vía subcutánea cada 2 o 4 semanas), cada uno de los cuales reduce significativamente los signos de la espondilitis anquilosante.[A3-A6] Los inhibidores orales de la cinasa Janus (upadacitinib, 15 mg al día, y tofacitinib, 5 mg por vía oral dos veces por semana) son otra opción potencial prometedora para la espondiloartritis axial.[A7,A8] Estas terapias producen una pronta mejoría de las medidas clínicas, de los indicadores de laboratorio de la inflamación y de las evaluaciones por resonancia magnética de las articulaciones sacroilíacas y la columna vertebral.

Estos agentes biológicos han sido bien tolerados, con un perfil de efectos secundarios aceptable,[17,18] pero los pacientes parecen recaer cuando se interrumpe el tratamiento.[A9] Por ejemplo, en pacientes cuya espondiloartritis axial no radiográfica activa entra en remisión sostenida con adalimumab, la terapia continuada reduce los brotes posteriores en comparación con la retirada del tratamiento.[A10] La experiencia con el tratamiento a largo plazo con inhibidores del TNF y de la IL-17A ha sido alentadora en lo que respecta a la persistencia del efecto terapéutico clínico, la capacidad para retrasar la progresión radiográfica y la infrecuencia de acontecimientos adversos tardíos.

Corticoesteroides

La respuesta a la inyección intraarticular de corticoesteroides en las articulaciones periféricas de los pacientes con espondiloartritis no es tan llamativa ni tan mantenida como la que se consigue en la artritis reumatoide. La inyección de corticoesteroides en las articulaciones sacroilíacas, que suele realizarse bajo control por imagen (radioscopia o tomografía computarizada [TC]), puede dar lugar a una buena respuesta en el 80% de los pacientes, con una mejoría que persiste durante muchos meses. Los esteroides tópicos suelen ser eficaces para el tratamiento de las manifestaciones mucosas y cutáneas de la artritis reactiva y la psoriasis. Para la uveítis (cap. 391), los colirios de corticoesteroides tópicos son un componente integral de la gestión, y el tratamiento debe supervisarse junto con un oftalmólogo.[19] Los corticoesteroides sistémicos (orales o en bolos intravenosos) no se recomiendan en general, pero se han empleado para brotes sintomáticos graves, a pesar de que pocos ensayos controlados han validado su eficacia. El objetivo debería ser reducir la dosis cuando se consigue el control sintomático. El reconocimiento de que la osteoporosis (cap. 225) es un problema importante en la espondiloartritis axial proporciona un impulso adicional para utilizar los corticoesteroides con moderación.

Otros fármacos

Sulfasalacina

En pacientes con espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y artritis reactiva, la sulfasalacina (2 g/día) mejora la artritis periférica, pero no las enfermedades axiales, en comparación con el placebo, sobre todo en pacientes con artritis psoriásica. En el caso de la espondilitis anquilosante, el etanercept es superior a la sulfasalacina en lo que respecta a la mejoría sintomática, así como a la evidencia de inflamación en la resonancia magnética.

Metotrexato

En pacientes con espondiloartritis, el metotrexato ha demostrado ser beneficioso para la enfermedad articular periférica, pero no para la inflamación espinal característica de la espondilitis anquilosante. El metotrexato no modifica la evolución de la afectación axial en la espondilitis anquilosante y no ha proporcionado un beneficio sólido a largo plazo.

Tratamiento antibiótico

Es una buena práctica clínica tratar cualquier uretritis por clamidias confirmada en cultivo (cap. 294) junto con el tratamiento de la pareja sexual. En esta indicación se puede conseguir una eficacia similar con 1 g de azitromicina en una sola dosis y con 100 mg de doxiciclina cada 12 h durante 7 días. El papel de los antibióticos en el tratamiento de la artritis reactiva ha sido controvertido, pero la terapia con rifampicina (300 mg diarios por vía oral) más azitromicina (500 mg diarios por vía oral durante 5 días, después 500 mg semanales) o rifampicina (300 mg diarios por vía oral) más doxiciclina (100 mg dos veces al día por vía oral) durante 6 meses puede ser útil para la artritis reactiva inducida por clamidia.

Abordaje de las espondiloartritis específicas

Para cada forma de espondiloartritis, las directrices de consenso del American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network pueden ayudar a orientar la terapia médica (fig. 244-9).[20-22]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

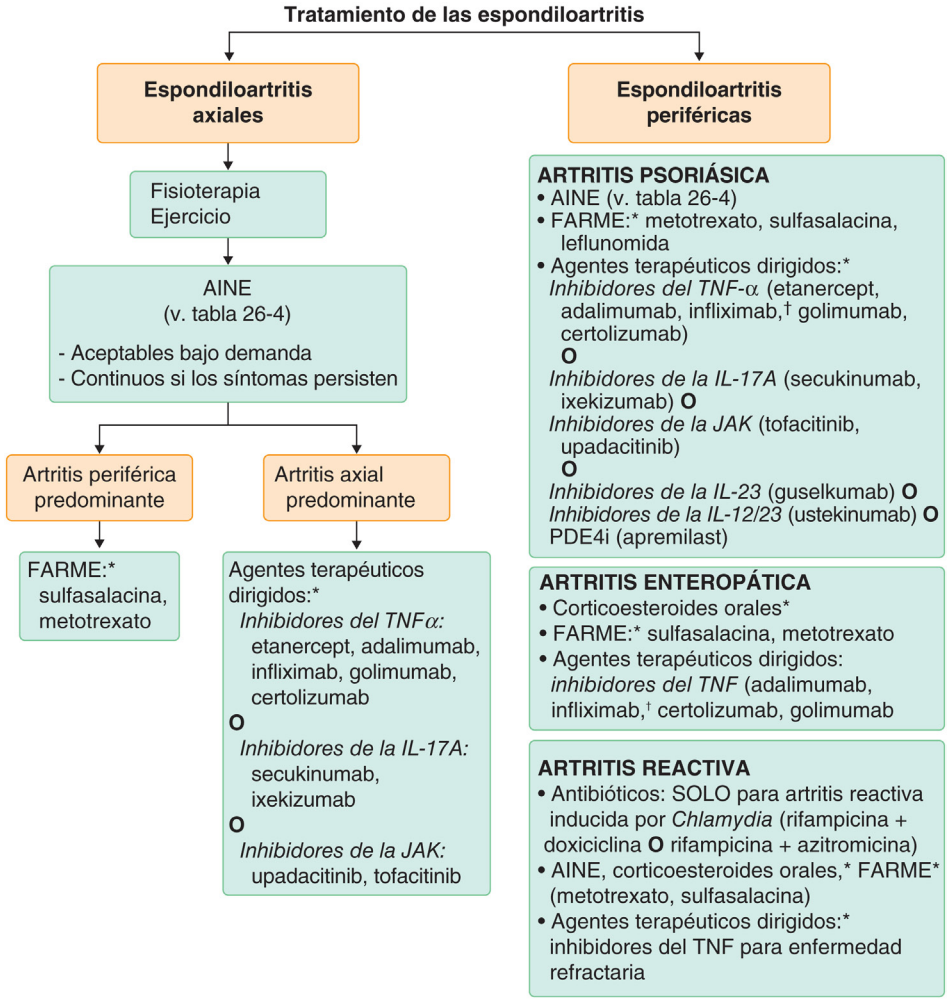

FIGURA 244-9. Recomendaciones de tratamiento para las espondiloartritis. *Véase el texto para las dosis de los fármacos. †Seis semanas para la espondilitis anquilosante; 8 semanas para la artritis psoriásica. AINE, antiinflamatorios no esteroideos; FARME, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; IL, interleucina; JAK, cinasa Janus; TNF, factor de necrosis tumoral. (Adaptado de Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network: recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:1599-1613.)

Artritis psoriásica

Como enfoque general, se recomiendan los antiinflamatorios no esteroideos para aliviar los signos y síntomas musculoesqueléticos en la artritis psoriásica.[23] La presencia de características extraarticulares concomitantes debe tenerse en cuenta a la hora de seleccionar un agente terapéutico. Los pacientes a los que les ha fallado un agente terapéutico avanzado pueden ser cambiados a otro agente de la misma clase o pueden cambiar a un agente con un mecanismo de acción diferente.

Se recomienda tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (p. ej., metotrexato, sulfasalacina o leflunomida) en pacientes con inflamación articular, daño estructural en presencia de inflamación o manifestaciones extraarticulares importantes a nivel clínico. El control estricto de la inflamación mediante un enfoque de tratamiento específico mejora significativamente los resultados.[A11] Los pacientes con psoriasis leve suelen recibir corticoesteroides tópicos, mientras que los pacientes con psoriasis de moderada a grave se tratan con terapias sistémicas (cap. 405). Los agentes anti-TNF, infliximab, etanercept, adalimumab y golimumab son eficaces.[A12] Los anticuerpos monoclonales contra la interleucina 17A (secukinumab e ixekizumab) también son tratamientos muy eficaces para la artritis psoriásica.[A13,A14] Las dosis y la frecuencia de administración de estos biológicos suelen ser similares a las utilizadas para la espondiloartritis axial. Otras terapias aprobadas por la FDA incluyen un anticuerpo monoclonal contra la interleucina 12/23 (ustekinumab, 45 mg por vía subcutánea a las 0 y 4 semanas, y luego cada 3 meses), inhibidores orales de la cinasa Janus (tofacitinib, 5 mg dos veces al día, y upadacitinib, 15 mg una vez al día),[A15,A16] y un anticuerpo monoclonal contra la subunidad P19 de la interleucina 23 (guselkumab, 100 mg por vía subcutánea a las 0 y 4 semanas, y después cada 8 semanas).[A17,A18] Estas terapias inhiben la progresión del daño estructural, con una eficacia clínica continuada y una seguridad aceptable. El apremilast es un inhibidor oral de la fosfodiesterasa 4 (30 mg por vía oral dos veces al día) que solo mejora los signos y síntomas de la artritis psoriásica y con menos beneficios que con los agentes biológicos.

Artritis reactiva

El tratamiento de la artritis reactiva comienza con el de la infección desencadenante. Por ejemplo, en pacientes con PCR positiva en sangre o líquido articular para *C. trachomatis* o *C. pneumoniae,* un tratamiento combinado de 6 meses con rifampicina (300 mg/día) más doxiciclina (100 mg dos veces al día) o azitromicina (500 mg dos veces al día durante 5 días seguidos de 500 mg una vez a la semana) produce una respuesta en el 65% de los pacientes (en comparación con aproximadamente el 20% con placebo), y se observa una remisión completa en el 20% (en comparación con el 0% con placebo). Para la artritis reactiva, los AINE y las inyecciones de glucocorticoides son eficaces. En los casos más graves, la sulfasalacina suele ser eficaz si se inicia en los primeros 3 meses. A menudo se emplean tratamientos biológicos en las espondiloartritis crónicas positivas para HLA-B27, aunque su eficacia no se ha demostrado, sobre todo porque aproximadamente el 50% de los pacientes se recuperan en unos 6 meses.

Artritis enteropática

La sulfasalacina es más útil para la artritis enteropática asociada a la colitis ulcerosa que a la enfermedad de Crohn (cap. 127), mientras que, en el caso del metotrexato, es al contrario. Los inhibidores del TNF-α (v. fig. 244-9) son eficaces en la espondiloartritis relacionada tanto con la colitis ulcerosa como con la enfermedad de Crohn. Un enfoque multidisciplinar puede mejorar la gestión de la enfermedad reumática en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, permitiendo así una atención más integral.

PRONÓSTICO

Los pacientes suelen preocuparse por su pronóstico, ya que la espondiloartritis suele aparecer en personas jóvenes y activas para las que la actividad física es una prioridad.

Espondilitis anquilosante

La evolución clínica y la gravedad de la espondilitis anquilosante son muy variables. La lumbalgia inflamatoria y la rigidez predominan en fases precoces, mientras que con el tiempo aparece dolor crónico y deformidad. Tanto en sus fases tempranas como tardías, la enfermedad puede tener un impacto significativo en la incapacidad laboral y la calidad de vida. El factor predictivo más potente de la formación de nuevos sindesmofitos es la presencia de sindesmofitos al inicio del estudio. En los pacientes con espondilitis

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Hwang MC, Ridley L, Reveille JD. Ankylosing spondylitis risk factors: a systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 2021;40:3079-93.
2. Bittar M, Khan MA, Magrey M. Axial spondyloarthritis and diagnostic challenges: over-diagnosis, misdiagnosis, and under-diagnosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2023;25:47-55.
3. Baraliakos X, Richter A, Feldmann D, et al. Frequency of MRI changes suggestive of axial spondyloarthritis in the axial skeleton in a large population-based cohort of individuals aged <45 years. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:186-92.
4. Duba AS, Mathew SD. The seronegative spondyloarthropathies. *Prim Care*. 2018;45:271-87.
5. Dashti N, Mahmoudi M, Aslani S, et al. HLA-B*27 subtypes and their implications in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Gene*. 2018;670:15-21.
6. Mauro D, Thomas R, Guggino G, et al. Ankylosing spondylitis: an autoimmune or autoinflammatory disease? *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17:387-404.
7. Navarro-Compán V, Sepriano A, El-Zorkany B, et al. Axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:1511-21.
8. Jubber A, Moorthy A. Reactive arthritis: a clinical review. *J R Coll Physicians Edinb*. 2021;51:288-97.
9. Picchianti-Diamanti A, Lorenzetti R, Chimenti MS, et al. Enteropathic spondyloarthritis: results from a large nationwide database analysis. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102457.
10. Amarnani A, Thakker S, Panush RS. Reflecting on the immunopathology of arthritis associated with inflammatory bowel disease: what do we know and what should we know? *Clin Rheumatol*. 2022;41:2581-8.
11. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and implications for disease management. *Gastroenterology*. 2021;161:1118-32.
12. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:251-65.
13. Schett G, Rahman P, Ritchlin C, et al. Psoriatic arthritis from a mechanistic perspective. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18:311-25.
14. López-Ferrer A, Laiz A, Puig L. Psoriatic arthritis. *Med Clin (Barc)*. 2022;159:40-6.
15. Poddubnyy D, Jadon DR, Van den Bosch F, et al. Axial involvement in psoriatic arthritis: an update for rheumatologists. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51:880-7.
16. FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, et al. Psoriatic arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:59.
17. Webers C, Ortolan A, Sepriano A, et al. Efficacy and safety of biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:130-41.
18. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:19-34.
19. Rademacher J, Müllner H, Diekhoff T, et al. Keep an eye on the back: spondyloarthritis in patients with acute anterior uveitis. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75:210-9.
20. Danve A, Deodhar A. Treatment of axial spondyloarthritis: an update. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18:205-16.
21. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:700-12.
22. Wendling D, Hecquet S, Fogel O, et al. 2022 French Society for Rheumatology (SFR) recommendations on the everyday management of patients with spondyloarthritis, including psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2022;89:105344.
23. Coates LC, Soriano ER, Corp N, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18:465-79.
24. Mease P, Strand V, Gladman D. Functional impairment measurement in psoriatic arthritis: importance and challenges. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48:436-48.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

anquilosante en los que aparece un dolor espinal nuevo y refractario puede producirse una fractura intervertebral tras un traumatismo mínimo.

La osteoporosis (cap. 225) es una consecuencia importante de la espondilitis anquilosante, probablemente reflejo tanto de la inflamación crónica local como de la carga biomecánica anormal de las vértebras a medida que progresa la enfermedad. Otras complicaciones tardías incluyen el síndrome de la cola de caballo, las fracturas por compresión osteoporóticas, la espondilodiscitis y la neumopatía restrictiva.

Artritis reactiva

La evolución de la artritis reactiva es variable, y el clínico dispone de pocos marcadores pronósticos para predecir la evolución de un caso concreto. Sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan un episodio inicial que dura de 2 a 3 meses, pero la sinovitis puede persistir durante 1 año o más. En un estudio de seguimiento de una cohorte procedente de una fuente puntual de artritis reactiva tras *Salmonella,* un 20% de los pacientes presentaron inflamación articular mantenida y un 30% mostraron cierto grado de discapacidad funcional a los 5 años del comienzo de la enfermedad.

Artritis enteropática

En el caso de la artritis periférica, las medidas que controlan la enfermedad gastrointestinal suelen controlar también la enfermedad articular. Por el contrario, el curso de la espondilitis enteropática o la sacroilitis tiende a ser crónico.

Artritis psoriásica

En la artritis psoriásica pueden producirse osteólisis agresiva, anquilosis fibrosa y formación de hueso nuevo heterotópico. La coexistencia del VIH y la artritis psoriásica parece sentar las bases para un curso agresivo de destrucción articular en algunos pacientes. Los pacientes con artritis psoriásica pueden sufrir notables limitaciones físicas.[24]

Espondiloartritis periférica

La historia natural de la espondiloartritis periférica no está bien definida. Algunos pacientes pueden acabar cumpliendo los criterios diagnósticos de la espondiloartritis axial, pero muchos conservan un patrón de espondiloartritis indiferenciada durante períodos prolongados. La variabilidad en el pronóstico del gran grupo de pacientes incluidos en el grupo de las espondiloartritis periféricas es desconcertante. Ninguna característica es un factor predictivo fiable de la progresión en pacientes con este conjunto heterogéneo de características articulares y extraarticulares.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015:CD010952.

A2. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015:CD005468.

A3. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med*. 2015;373:2534-48.

A4. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392:2441-51.

A5. Dougados M, Wei JC, Landewé R, et al. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann Rheum Dis*. 2020;79:176-85.

A6. Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;395:53-64.

A7. Deodhar A, Sliwinska-Sanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:1004-13.

A8. van der Heijde D, Baraliakos X, Sieper J, et al. Efficacy and safety of upadacitinib for active ankylosing spondylitis refractory to biological therapy: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:1515-23.

A9. Landewé R, Sieper J, Mease P, et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet*. 2018;392:134-44.

A10. Landewé RBM, Gensler LS, Poddubnyy D, et al. Continuing versus withdrawing ixekizumab treatment in patients with axial spondyloarthritis who achieved remission: efficacy and safety results from a placebo-controlled, randomized withdrawal study (COAST-Y). *Ann Rheum Dis*. 2021;80:1022-30.

A11. Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:2489-98.

A12. van Mens LJJ, de Jong HM, Fluri I, et al. Achieving remission in psoriatic arthritis by early initiation of TNF inhibition: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of golimumab plus methotrexate versus placebo plus methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:610-6.

A13. Smolen JS, Mease P, Tahir H, et al. Multicentre, randomised, open-label, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of ixekizumab versus adalimumab in patients with psoriatic arthritis naïve to biological disease-modifying antirheumatic drug: final results by week 52. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1310-9.

A14. McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2020;395:1496-505.

A15. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377:1525-36.

A16. McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, et al. Trial of upadacitinib and adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2021;384:1227-39.

A17. Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naive or had previously received TNFα inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395:1115-25.

A18. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, et al. Guselkumab in biologic-naive patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395:1126-36.

245 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

MARY K. CROW

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria multisistémica debida a una lesión tisular mediada por el sistema inmunitario. Se desconocen los desencadenantes moleculares de la enfermedad, pero en la patogenia interviene la producción de autoanticuerpos específicos frente a los ácidos nucleicos y las proteínas de unión a ácidos nucleicos. Los inmunocomplejos, junto con las células del sistema inmunitario y los mediadores solubles, generan inflamación y daño tisular. Las manifestaciones del LES pueden afectar a la piel, las articulaciones, el riñón, el sistema nervioso central (SNC), el sistema cardiovascular, las serosas y los sistemas sanguíneo e inmunitario. La enfermedad es muy heterogénea, con pacientes que manifiestan combinaciones variables de manifestaciones clínicas. En la mayoría de los pacientes con LES, la enfermedad se caracteriza por una evolución clínica con reactivaciones y remisiones, aunque algunos muestran un patrón de actividad crónica. Los abordajes terapéuticos generalmente implican la inmunosupresión, aunque se están desarrollando fármacos biológicos prometedores dirigidos contra mecanismos moleculares específicos.

EPIDEMIOLOGÍA

Una característica notable del LES es que aparece con mucha mayor frecuencia en las mujeres que en los hombres. Al igual que en la tiroiditis de Hashimoto y el síndrome de Sjögren, la proporción entre mujeres y hombres es de aproximadamente 9:1 en adultos, y la mayoría de los casos se diagnostican entre los 15 y los 44 años. En niños y pacientes mayores de 55 años, la proporción es más cercana a 2:1. Se calcula que la prevalencia del LES en EE. UU. es aproximadamente de 72,8 por cada 100.000, y la incidencia de nuevos casos es aproximadamente de 5,1 por cada 100.000 al año.[1,2] La prevalencia, la gravedad y las características de la enfermedad difieren en los distintos grupos étnicos, y el LES es entre 3 y 4 veces más frecuente en mujeres negras, indias americanas y nativas de Alaska que en mujeres blancas. Los asiáticos también tienen una mayor incidencia de enfermedades que los blancos. La gravedad de la enfermedad, basada en los índices de mortalidad estandarizados, es mayor entre los asiáticos y los hispanos, aunque el mayor porcentaje de mortalidad se da entre los negros.[3] Los estudios sobre el lupus en poblaciones minoritarias indican que los factores socioeconómicos contribuyen en gran medida al aumento de la prevalencia y la gravedad de la enfermedad en negros e hispanoamericanos.

BIOPATOLOGÍA

La comprensión actual de la patogenia del lupus incorpora funciones para la susceptibilidad genética basadas en un modelo de impacto acumulativo que implica a múltiples genes, desencadenantes ambientales (p. ej., el microbioma endógeno o el viroma, la infección microbiana, la luz solar), ciertos fármacos[4] y la alteración de la función del sistema inmunitario.[5] Los estudios de inmunología, genética y epigenética han centrado la atención en los mecanismos de detección de ácidos nucleicos y en la vía del interferón de tipo I.[6] La inactivación defectuosa del cromosoma X puede explicar en parte el llamativo predominio del sexo femenino.[7] La inducción de respuestas de estrés celular, incluida la modificación oxidativa de las proteínas celulares, puede vincular los desencadenantes ambientales con la alteración de la función inmunitaria. Juntos, estos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mecanismos dan lugar a la generación y depósito de inmunocomplejos en el tejido, el reclutamiento de linfocitos, macrófagos y neutrófilos, la activación del sistema del complemento y el daño tisular.

Genética

La elevada concordancia de la enfermedad en gemelos monocigotos (24%) sugiere un papel importante de la contribución genética a la susceptibilidad al lupus, con un 44% estimado de riesgo de LES atribuible a factores hereditarios. Las mutaciones inusuales de los genes que codifican los componentes de la vía del complemento, incluidos C1q, C2 y C4A, contribuyen a aumentar la predisposición o la gravedad del lupus. La producción alterada de estos componentes tempranos del complemento puede disminuir la eliminación de restos apoptósicos o necróticos, aumentando así el conjunto de autoantígenos disponibles, o disminuir la solubilidad de los complejos inmunitarios. Las mutaciones raras de los genes que codifican las enzimas ADNasa pueden contribuir a una degradación deficiente del ADN endógeno y a la inducción del interferón de tipo I. La asociación del LES a los alelos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de la clase II antígeno leucocítico humano (HLA)-DR3 (DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01) y HLA-DR15 (DRB1*15:01/03-DQA1*01:02-DQB1*06:01) muestra el mayor riesgo, y estos alelos de la clase II se asocian a la producción de autoanticuerpos particulares.[8] Un gran estudio de asociación genómica (GWAS) transancestral de sujetos de ascendencia europea, africana y amerindia hispana identificó 80 polimorfismos de un solo nucleótido no HLA asociados al LES. Algunas asociaciones con un alto nivel de significación estaban relacionadas con la ascendencia (e-tabla 245-1). Las variantes polimórficas en los componentes de las vías del receptor de tipo *toll* (TLR) que regulan la producción de interferones de tipo I, incluido el factor regulador del interferón 5 *(IRF5)* e *IRF7,* están asociados a un diagnóstico de LES y aumentan la actividad del interferón en el plasma en algunas poblaciones. Los polimorfismos en los genes del receptor para el Fc *FCGR2A* y *FCGR3A* se han asociado a la nefritis del LES, posiblemente por una alteración en la eliminación de los inmunocomplejos. Variantes del gen *PTPN22,* que codifica una fosfatasa que regula la activación del linfocito T, también se asocian al LES. Los estudios de asociación pangenómicos han identificado variaciones en los reguladores de la activación del sistema inmunitario innato (p. ej., *TNFAIP3, ITGAM, IFIH1*) y moléculas transmisoras de señales importantes en la activación de los linfocitos (p. ej., *STAT4, BANK1* y *BLK*). Se han identificado mutaciones poco frecuentes en genes que codifican proteínas que regulan la integridad y la degradación de ácido nucleico. Cabe citar entre ellas las de los genes *TREX1,* que codifica una ADNasa; *SAMHD1,* una trifosfato hidrolasa; *RNASEH2A, B* y *C,* y *ADAR,* una adenosina hidrolasa específica de ARN en algunos pacientes con un trastorno parecido al lupus denominado síndrome de Aicardi-Goutières, caracterizado por lesiones cutáneas, alteración del SNC, autoanticuerpos y una concentración alta de interferón. También se han documentado mutaciones de estos genes en pacientes poco frecuentes con LES que ponen de relieve la probable contribución de los ácidos nucleicos endógenos a la activación del sistema inmunitario innato y a la patogenia del lupus. Las puntuaciones de riesgo genético compuesto se asocian con la aparición precoz de la enfermedad, el daño tisular y la disminución de la supervivencia.[9] Estos locus genéticos que se asocian al lupus confieren una mayor activación o una regulación deficiente de las respuestas inmunitarias innatas o adaptativas (cap. 35), y se observa a menudo un aumento del interferón de tipo I en asociación con el genotipo de riesgo.

Desencadenantes ambientales

Los estudios epidemiológicos han identificado varias clases de desencadenantes ambientales potenciales del lupus, como la exposición a la sílice, el tabaquismo y el uso de agentes anticonceptivos orales u hormonas posmenopáusicas. Se han propuesto los desencadenantes microbianos, en particular las infecciones virales, compatibles con los síntomas constitucionales que, a menudo, caracterizan la primera fase de la enfermedad. La infección previa por el virus de Epstein-Barr (cap. 348) es significativamente mayor en los pacientes con LES que en la población general (99 frente a 94%). Los ortólogos del Ro60 humano, una diana común de los autoanticuerpos del lupus, se observan en bacterias comensales.[10] La exposición a la luz ultravioleta es un desencadenante bien descrito de las reactivaciones del lupus. Los posibles mecanismos son el daño del ADN, inducción de respuestas de estrés celular y la inducción de la apoptosis de las células cutáneas, lo que da lugar a la concentración de ácidos nucleicos y proteínas asociadas en vesículas de la membrana celular que pueden ser procesadas por las células presentadoras de antígeno. Ciertos fármacos, como la procainamida y la hidralacina, pueden inducir un síndrome análogo al lupus, pero los síntomas disminuyen habitualmente tras suspender el fármaco. Estas sustancias pueden favorecer la desmetilación del ADN, lo que altera la expresión de los genes y potencialmente aumenta la disponibilidad de ADN inmunoestimulador. Los antibióticos sulfa han inducido brotes de lupus en algunos pacientes. La administración de interferón α recombinante a los pacientes con neoplasias malignas sanguíneas o hepatitis C se ha asociado a la inducción de un síndrome lúpico. Además, los fármacos contra el factor de necrosis tumoral han inducido autoanticuerpos lúpicos y en ocasiones el lupus clínico en los pacientes con artritis reumatoide.

Desencadenantes inmunitarios

Los factores genéticos y ambientales que aumentan la probabilidad de desarrollar LES actúan sobre el sistema inmunitario para inducir la autoinmunidad y la consiguiente inflamación y daño tisular. Además de los mecanismos que aumentan la disponibilidad de autoantígenos (como la luz ultravioleta), la expresión alterada de los productos genéticos que median o regulan la apoptosis o la alteración en la eliminación de restos apoptósicos, da lugar a la activación generalizada del sistema inmunitario y contribuye a la autoinmunidad en el lupus. Paralelamente a los acontecimientos que explican las respuestas inmunitarias eficaces dirigidas contra los microbios exógenos, la autoinmunidad que se produce en los pacientes con LES requiere la activación de respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas (cap. 35). La caracterización de la familia de TLR de receptores de reconocimiento del patrón ha proporcionado un punto de vista nuevo de los mecanismos a través de los cuales estímulos exógenos y endógenos, entre ellos los inmunocomplejos que contienen ácidos nucleicos, activan el sistema inmunitario innato y promueven la inducción de una respuesta inmunitaria adaptativa frente a lo propio (cap. 35). La inactivación alterada del cromosoma X puede aumentar la diferenciación de los linfocitos B y la producción de autoanticuerpos al incrementar la expresión de TLR7 u otros genes de respuesta inmunitaria codificados por el cromosoma X.

Interferón de tipo I

Los estudios sobre la expresión de los genes en las células mononucleares de la sangre periférica de los pacientes con LES utilizando la tecnología de micromatrices y secuenciación de ARN han demostrado una «firma» sostenida y amplia de transcriptos de genes inducidos por el interferón de tipo I que reflejan la activación del sistema inmunitario innato. El interferón α (IFN-α), junto con otros IFN de tipo I (p. ej., el IFN-β, el IFN-ω y el IFN-κ cutáneo), puede ser responsable de muchas de las alteraciones inmunitarias observadas en el LES. Los complejos inmunitarios que contienen ADN o ARN, los restos nucleares de los neutrófilos en forma de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) o el ADN mitocondrial extracelular son algunos de los estímulos postulados para inducir la producción de interferón de tipo I en el LES. El ADN o ARN desmetilado rico en CpG asociado a proteínas de unión a ácidos nucleicos puede activar las células dendríticas plasmocitoides y otras células del sistema inmunitario a través de los TLR y dar lugar así a la producción de interferón de tipo I y otras citocinas proinflamatorias (e-fig. 245-1).[11] La inducción de un microambiente inmunoestimulador por el IFN-α puede apoyar el desarrollo de una respuesta inmunitaria humoral dirigida a autoantígenos, en particular partículas intracelulares que contienen ácidos nucleicos y proteínas de unión a ácidos nucleicos. Además de sus efectos sobre la función del sistema inmunitario, el interferón de tipo I se ha asociado a la función celular endotelial y de la microglía en el cerebro, y puede contribuir a la aparición de patología vascular ateroesclerótica y enfermedad del SNC en pacientes con lupus.[12]

Autoanticuerpos

Los autoanticuerpos lúpicos más característicos se dirigen contra partículas intracelulares que contienen ácidos nucleicos y proteínas de unión a ácidos nucleicos. Un análisis del espectro de autoanticuerpos presente en los sueros de sujetos a los que después se diagnosticó un LES ha señalado que los autoanticuerpos reactivos frente a ciertas proteínas de unión al ARN, como la proteína Ro, aparecen pronto en la fase preclínica de la enfermedad, junto con la positividad de los anticuerpos antinucleares (ANA). Estos resultados anormales de las pruebas suelen ir seguidos de anticuerpos anti-ADN de doble cadena y, por último, del desarrollo de anticuerpos específicos para las proteínas espliceosómicas Smith (Sm) y ribonucleoproteína (RNP) aproximadamente en el momento del diagnóstico (e-fig. 245-2). Estas observaciones indican que los sujetos que muestran una progresión de los anticuerpos dirigidos contra el ARN a los dirigidos contra el ADN y las proteínas del espliceosoma son aquellos en los que aparece suficiente autoinmunidad como para manifestar síntomas clínicos. Aproximadamente un tercio de los pacientes con LES tienen autoanticuerpos que son reactivos con los fosfolípidos o las proteínas asociadas a ellos, en particular la β_2-glucoproteína I. Estos autoanticuerpos también pueden estar presentes independientemente del LES en el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos (cap. 157).

Inmunocomplejos y complemento

El daño tisular y orgánico en el LES está mediado por el depósito o la formación *in situ* de inmunocomplejos, la activación del complemento y la inflamación. El sistema del complemento (cap. 37), que está compuesto por más de 30 proteínas que actúan en concierto para proteger al huésped frente a los microorganismos invasores, inicia la inflamación y lesión tisular. La activación del complemento favorece la quimiotaxia de células inflamatorias y genera fragmentos proteolíticos que potencian la fagocitosis por los neutrófilos y los monocitos. La vía clásica del complemento se activa cuando los anticuerpos se unen al antígeno y generan efectores potentes. La activación de la vía alternativa del complemento se inicia por la unión de componentes del com-

E-TABLA 245-1 REGIONES GENÓMICAS NO HLA RELACIONADAS CON EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO SEGÚN LA ASCENDENCIA

GEN*	PROTEÍNA
EUROPEO	
ATG5	Relacionada con autofagia 5
BANK1	Proteína de soporte de linfocito B con repeticiones de anquirina 1
BLK	Tirosina cinasa específica del linfocito B
CLEC16A	Dominio lectina de tipo C que contiene 16A
DEF6	DEF6, factor de intercambio de nucleótido de guanina
DGKQ	Diacilglicerol cinasa θ
ETS1	Protooncogén ETS 1
FCGR2A	Fragmento Fc de receptor IIa para IgG
GRB2	Receptor para el factor de crecimiento unido a la proteína 2
GTF2I	Factor de transcripción general IIi
IFIH1	Interferón inducido con dominio 1 de helicasa C
IKZF1	Familia IKAROS con dedo de cinc 1
IKZF3	Familia IKAROS con dedo de cinc 3
IL10	Interleucina 10
IL12A	Interleucina 12A
IRF5	Factor regulador del interferón 5
IRF7	Factor regulador del interferón 7
IRF8	Factor regulador del interferón 8
ITGAM	Subunidad α M de integrina
JAZF1	JAZF con dedo de cinc 1
MSRA	Sulfóxido de metionina reductasa A
NMNAT2	Nucleótido de nicotinamida adenililtransferasa 2
OLIG3	Factor de transcripción del oligodendrocito 3
PKIA	Inhibidor de la proteína cinasa α dependiente del AMPc
PTPN22	Tirosina de proteína fosfatasa no receptora de tipo 22
PTTG1-MIR146A	Transformador de tumor hipofisario 1
PXK	Similar a la serina-treonina cinasa con dominio PX
SLC15A4	Miembro 4 de la familia del transportador de solutos 15
SLC17A4	Miembro 4 de la familia del transportador de solutos 17
STAT4	Transductor de la señal y activador de la transcripción 4
TMEM39A	Proteína 39A transmembrana-translocasa de la membrana mitocondrial interna
TIMMDC1	Dominio de la membrana mitocondrial que contiene 1
TNFAIP3	Proteína 3/A20 inducida por TNF-α
TNFSF4	Miembro 4 de superfamilia del TNF/ligando de Ox40
TNIP1	Proteína 1 que interactúa con TNFAIP3
TYK2	Tirosina cinasa 2
UBE2L3	Enzima de conjugación de ubicuitina E2 L3
WDFY4	Miembro 4 de la familia WDFY
AFRICANO	
BLK	Tirosina cinasa específica del linfocito B
IRF5	Factor regulador del interferón 5
ITGAM	Subunidad de integrina α M
PLAT	Activador del plasminógeno, tipo tisular
PTTG1	Transformador de tumor hipofisario 1
HISPANO	
CLEC16A	Dominio lectina de tipo C que contiene 16A
GALC	Galactosilceramidasa
IRF5	Factor regulador del interferón 5
ITGAM	Subunidad α M de integrina
NCF2	Factor citosólico del neutrófilo 2
TNIP1	Proteína 1 que interactúa con TNFAIP3
STAT4	Transductor de la señal y activador de la transcripción 4

*Los genes enumerados tienen un valor $p < 5 \times 10^{-8}$

AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; ETS, específico para la transformación de eritroblastos; HLA, antígeno leucocítico humano; IgG, inmunoglobulina G; JAZF, yuxtapuesto con otra proteína dedo de cinc; PX, homología fox; TNF, factor de necrosis tumoral; TNFAIP3, proteína 3 inducida por el factor de necrosis tumoral α.

Tomado de Langefeld CD, Ainsworth HC, Cunninghame Graham DS, et al. Transancestral mapping and genetic load in systemic lupus erythematosus. *Nat Commun.* 2017;8:1-18.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

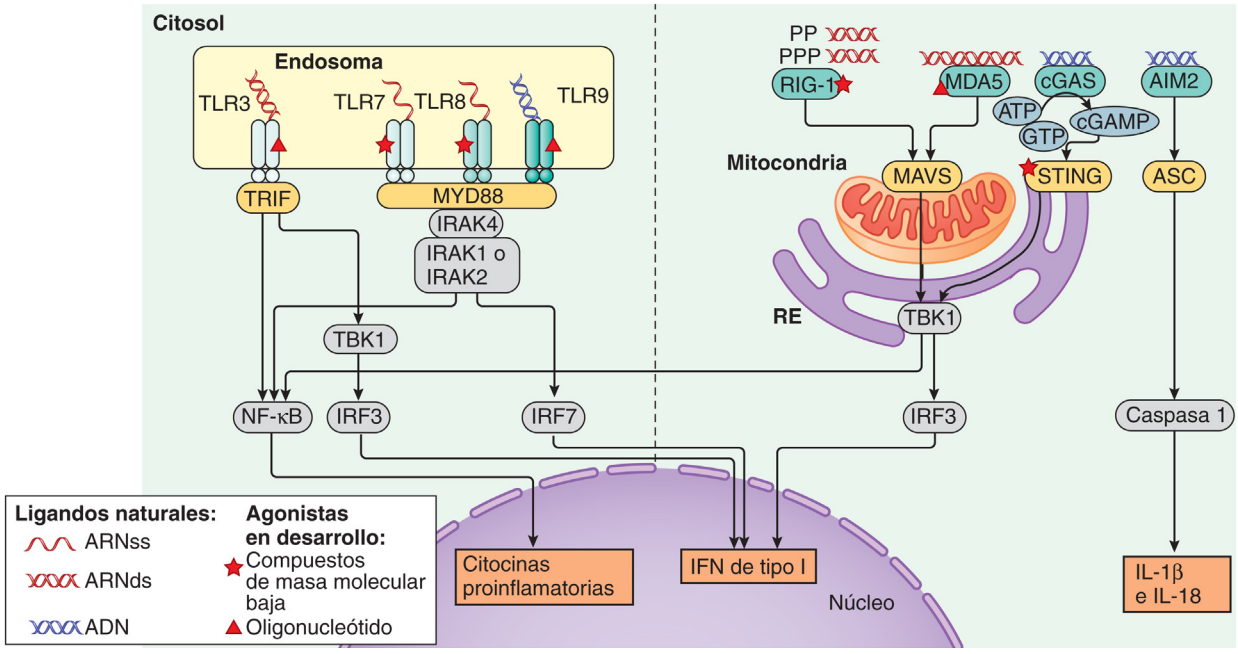

E-FIGURA 245-1. Modelo de la inducción de la activación del sistema inmunitario innato en el lupus eritematoso sistémico. Tanto los estímulos exógenos como los endógenos pueden inducir la activación de los receptores de tipo *toll* (TLR) y del sensor de ácido nucleico citosólico y, por lo tanto, dar lugar a una nueva transcripción de genes. Entre los posibles ligandos endógenos se encuentran los inmunocomplejos que contienen ADN o ARN o componentes derivados de la matriz y el ADN o ARN citosólicos. Los ligandos de los TLR activan los adaptadores intracelulares, entre ellos el adaptador que contiene el dominio TIR inductor del interferón β (TRIF), la molécula adaptadora relacionada con TRIF (TRAM), la proteína adaptadora que contiene el dominio TIR (TIRAP) o la proteína de respuesta primaria de diferenciación mielocítica 88 (MyD88), e inducen la transcripción de interferones de tipo I o citocinas inflamatorias. El ARN citosólico activa RIG-1 o MDA5, que envían señales a través de MAVS y TBK1. El ADN citosólico activa cGAS, que envía señales a través de cGAMP, STING y TBK1. Ambas vías pueden inducir la transcripción de interferón de tipo I. Los interferones de tipo I median diversos efectos en las células del sistema inmunitario, como la maduración de las células dendríticas, el aumento del cambio de clase de inmunoglobulinas (Ig) y la inducción de citocinas que promueven la autoinmunidad y la inflamación, incluido el estimulador de los linfocitos B (BLyS), la interleucina 10 (IL-10), el interferón γ y las quimiocinas. AIM2, ausente en el melanoma 2; ATP, trifosfato de adenosina; cGAS, GMP-AMP sintasa cíclica; ds, bicatenario; GTP, trifosfato de guanosina; IFN, interferón; IRAK, cinasas asociadas al receptor de interleucina 1; IRF, factores reguladores del interferón; MDA5, proteína 5 asociada a la diferenciación del melanoma; NF-κB, factor nuclear κB; RE, retículo endoplásmico; RIG1, gen 1 inducible por el ácido retinoico; ss, monocatenario; STING, estimulador de los genes del interferón. (Tomado de Junt T, Barchet W. Translating nucleic acid-sensing pathways into therapies. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:529-44.)

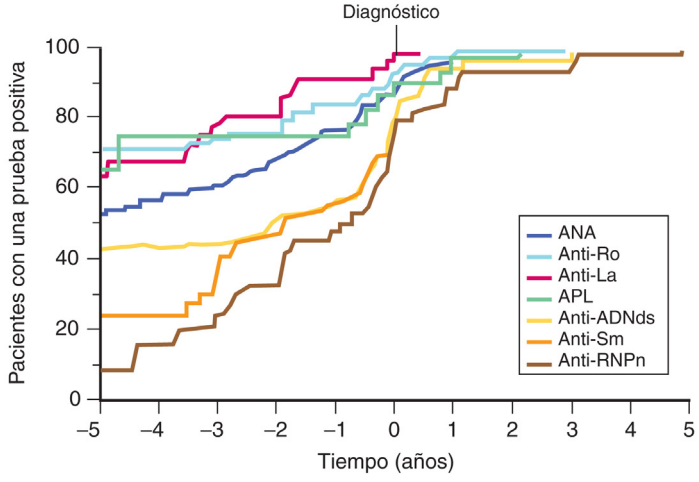

E-FIGURA 245-2. Proporción de pacientes con pruebas de anticuerpos positivas en relación con el momento del diagnóstico o la aparición de la primera manifestación clínica del lupus eritematoso sistémico (LES). Para cada autoanticuerpo, se evaluó la proporción de pacientes con un resultado positivo en las pruebas en relación con el momento del diagnóstico o el momento de aparición del primer criterio clínico. En los análisis temporales desde el desarrollo del anticuerpo hasta el diagnóstico del LES, los anticuerpos antinucleares (ANA) aparecieron significativamente antes que los anticuerpos anti-Sm y los anticuerpos frente a la ribonucleoproteína nuclear (anti-RNPn), pero no significativamente antes que los antifosfolipídicos (APL), los anti-Ro, anti-La o anti-ADN bicatenario (anti-ADNds). (Tomado de Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003;349:16.)

plemento activados espontáneamente a las superficies de patógenos o tejidos propios. El C3a, que es una anafilotoxina que se une a receptores en los leucocitos y otras células, causa la activación y liberación de mediadores inflamatorios. El C5a es una potente molécula soluble inflamatoria, anafilotóxica y quimiotáctica que promueve el reclutamiento y la activación de neutrófilos y monocitos, y media la activación de la célula endotelial a través de su receptor. La liberación de intermediarios reactivos del oxígeno y del nitrógeno es un mecanismo adicional que contribuye a la lesión del tejido.

Los tejidos objetivo de la actividad del sistema inmunitario en el lupus incluyen la piel (donde los complejos inmunitarios y el complemento se depositan en un patrón lineal), los glomérulos y las válvulas cardíacas. Los anticuerpos reactivos frente a las neuronas del hipocampo en el encéfalo pueden mediar la muerte excitotóxica. Se observa una lesión microvascular en las arterias esplénicas que se caracteriza por el típico patrón en piel de cebolla de depósito concéntrico de tejido conectivo. Además de la inflamación, la trombosis (incluidos los microtrombos) contribuye a la isquemia y la necrosis celular en el cerebro y otros órganos.

Nefritis lúpica

En general, el patrón de la enfermedad renal refleja el lugar de depósito de las inmunoglobulinas y la calidad de los mecanismos efectores que inducen. El depósito mesangial de inmunoglobulinas induce la proliferación de la célula mesangial y se asocia a una hematuria microscópica y a una proteinuria leve. El depósito subendotelial de inmunocomplejos da lugar a una inflamación proliferativa y a una inflamación exudativa, junto con hematuria, proteinuria leve a moderada y filtración glomerular reducida. El depósito subepitelial de inmunocomplejos adyacente a los podocitos y a lo largo de la membrana basal glomerular puede dar lugar a una nefritis membranosa con proteinuria en los límites nefróticos. Además, los anticuerpos antifosfolipídicos pueden apoyar el desarrollo de lesiones vasculares trombóticas o inflamatorias por dentro o por fuera de los glomérulos.

Lupus neuropsiquiátrico

Los mecanismos fisiopatológicos que explican las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES son diversos y complejos. Los autoanticuerpos con reactividad cruzada con los receptores de glutamato de la superficie celular neuronal y el ADN pueden mediar en la muerte excitotóxica de las neuronas y se propone que contribuyen a la disfunción cognitiva. Los anticuerpos dirigidos contra la proteína P ribosómica también se han asociado al lupus neuropsiquiátrico, y los anticuerpos antifosfolipídicos pueden contribuir a un estado de procoagulación, trombosis vascular e isquemia cerebral. La vasculopatía no inflamatoria de los vasos pequeños es la lesión más frecuente y puede asociarse a microinfartos. Los mediadores inflamatorios, como las citocinas interleucina (IL) 6 e IFN-α y las metaloproteinasas de la matriz también contribuyen a las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES. El IFN-α media la activación microglial y la eliminación sináptica excesiva.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas y signos

Síntomas constitucionales

El LES afecta a casi todos los componentes del sistema inmunitario y puede acompañarse de síntomas constitucionales similares a los que se ven en el marco de una infección microbiana. Son frecuentes la astenia, la cefalea, la pérdida de peso y la fiebre, junto con artralgias generalizadas, mialgias y linfoadenopatía. El nivel de actividad del LES suele seguir un patrón de reactivaciones y remisiones, aunque algunos pacientes mantienen una enfermedad activa durante períodos prolongados.

Piel y mucosas

La piel y las mucosas se ven afectadas en la mayoría de los pacientes con lupus (tabla 245-1). La clásica erupción facial eritematosa, con una distribución en mariposa a lo largo de las prominencias malares y nasales, y que prescinde de los pliegues nasolabiales, se observa en el 30-60% de los pacientes (fig. 245-1). La erupción en mariposa suele desencadenarse por la exposición al sol, pero la fotosensibilidad también puede aparecer de forma difusa en otras zonas del cuerpo.

Las lesiones cutáneas discoides, que se observan en alrededor del 25% de los pacientes, son placas eritematosas con cicatrices centrales, a veces cubiertas de escamas y que afectan al cuero cabelludo, la cara y las orejas. Los pacientes pueden desarrollar alopecia (cap. 409). Las lesiones discoides pueden estar presentes sin las manifestaciones sistémicas del LES (lupus discoide). Además de la alopecia cicatricial del lupus discoide, la alopecia transitoria puede ser un signo clínico de aumento de la actividad de la enfermedad.

La inflamación de la dermis profunda y la grasa subcutánea puede provocar una paniculitis lúpica, con nódulos duros dolorosos que a veces se adhieren a la epidermis, provocando irregularidades en la superficie de la piel. El lupus eritematoso cutáneo subagudo se ve en zonas expuestas al sol y puede consistir en placas eritematosas o lesiones psoriasiformes. Se asocia a autoanticuerpos frente a la proteína Ro (SSA) de unión al ARN. Las úlceras mucosas, en especial en la mucosa bucal y la zona superior del paladar, se deben a una mucositis y son típicas del LES. Las manifestaciones de vasculopatía incluyen espasmo arteriolar o infartos en los pliegues ungueales, un patrón difuso de encaje sobre la piel descrito como livedo reticular, y lesiones petequial-purpúricas o urticariales en las extremidades. La vasculopatía en el LES se asocia a menudo a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos.

Sistema osteomuscular

Más del 85% de los pacientes experimentan artralgias y artritis no erosivas. Las articulaciones interfalángicas proximales y metacarpofalángicas de la mano son las que con mayor frecuencia son sintomáticas, junto con las rodillas y las muñecas. Aproximadamente en el 10% de los pacientes, las deformidades son consecuencia de daños en el tejido periarticular, una afección denominada *artropatía de Jaccoud*. El uso intenso de corticoesteroides en muchos pacientes con lupus puede acompañarse de la aparición de una osteoporosis, incluidas las fracturas osteoporóticas, o de osteonecrosis, más frecuente en las caderas, aunque la vasculopatía subyacente también puede contribuir al daño articular.

La inflamación de los músculos con niveles elevados de creatina cinasa puede producirse raramente en el LES, y puede observarse miopatía como consecuencia del tratamiento con corticoesteroides. La fibromialgia (cap. 253), caracterizada por puntos gatillo dolorosos en localizaciones características, acompaña con frecuencia al LES, y puede contribuir a la astenia y la depresión.

Aparato renal

La afectación renal con glomerulonefritis (cap. 107) es frecuente en el LES, con más del 50% de los pacientes afectados en algún momento del curso de la enfermedad.[13] Los pacientes pueden ser inicialmente asintomáticos, pero la hipertensión es frecuente y puede desarrollarse el síndrome nefrótico. Los pacientes suelen desarrollar una enfermedad renal crónica progresiva (cap. 116). También puede producirse una trombosis de la vena renal (cap. 110).

Sistema cardiovascular

La pericarditis (cap. 62) es la manifestación cardíaca más frecuente,[14] pero a veces solo se detecta en estudios de imagen o en necropsias. La pericarditis suele manifestarse en forma de dolor torácico subesternal que mejora inclinándose hacia delante y que puede exacerbarse con la inspiración o la tos.

Las anomalías estructurales de las válvulas en el LES van desde nódulos estériles (endocarditis de Libman-Sacks) hasta engrosamientos valvulares inespecíficos. Los nódulos son inmóviles, habitualmente se localizan en el lado auricular de la válvula mitral y, a veces, en el lado arterial de la válvula aórtica. Las lesiones en el lado derecho son raras. Estos cambios estructurales pueden dar lugar en algunos casos a la insuficiencia valvular. Aunque los nódulos valvulares se detectan en la mayoría de los pacientes con LES en la necropsia, la valvulopatía clínica significativa es mucho menos frecuente (1-18%). Las lesiones valvulares verrugosas de la endocarditis de Libman-Sacks son muy probablemente de naturaleza inflamatoria y pueden estar asociadas a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos. El LES es también un importante factor de riesgo de ateroesclerosis prematura independiente de otros factores de riesgo cardiovascular.

TABLA 245-1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

MANIFESTACIÓN	FRECUENCIA APROXIMADA (%)
Cutánea	88
Artritis/artralgias	76
Neuropsiquiátrica	66
Pleuresía/pericarditis	63
Anemia	57
Fenómeno de Raynaud	44
Vasculitis	43
Ateroesclerosis	37
Nefritis	31
Trombocitopenia	30
Neuropatía sensitivo-motora	28
Cardiopatía valvular	18
Hemorragia pulmonar alveolar	12
Pancreatitis	10
Miositis	5
Miocarditis	5

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 245-1. Erupción malar en un paciente con lupus eritematoso sistémico. Obsérvese que el exantema no sobrepasa el pliegue nasolabial. (Tomado de Gladman DD, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus: clinical features. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology.* 2nd ed. London: Mosby; 1998.)

Aunque no es específico del LES, el fenómeno de Raynaud (v. fig. 66-9), caracterizado por el vasoespasmo episódico y la oclusión de las arterias digitales en respuesta al frío y al estrés emocional, se observa hasta en el 60% de los pacientes con LES y contribuye al dolor y, en ocasiones, a la necrosis de los extremos distales de las extremidades. La coloración de los dedos cambia clásicamente de la palidez a la cianosis y después al rubor a medida que la perfusión vascular se deteriora y a continuación se produce la reperfusión. Además, las pequeñas arterias, arteriolas y capilares pueden verse afectadas por la vasculitis y la necrosis fibrinoide con manifestaciones clínicas que incluyen las telangiectasias periungueales, el dolor abdominal y los síntomas neuropsiquiátricos.

Sistema pulmonar

La pleuritis, que es la manifestación más frecuente de afectación pulmonar en el LES, se produce aproximadamente en el 30% de los pacientes en algún momento de la evolución de la enfermedad. La pleuritis se caracteriza por dolor con la respiración y derrames exudativos (cap. 86). La enfermedad parenquimatosa es menos frecuente, pero puede manifestarse como hemorragia alveolar (hasta en el 12% de los pacientes; cap. 79), embolia pulmonar (cap. 68) secundaria a trombosis venosa profunda o hipertensión pulmonar (cap. 69) con aumento de la resistencia pulmonar y deterioro de la capacidad de difusión.

Afectación neuropsiquiátrica

Las manifestaciones clínicas del LES relacionadas con el sistema nervioso son neurológicas y psiquiátricas.[15] Alrededor del 50% de los pacientes con LES experimentan un acontecimiento neuropsiquiátrico, y el 30% de esos acontecimientos son atribuibles al LES. Tanto el sistema nervioso central como el periférico pueden verse afectados por la enfermedad. Las manifestaciones más frecuentes probablemente atribuibles a la cerebritis del LES son la disfunción cognitiva, presente en el 17-66% de los pacientes con LES; la psicosis o los trastornos del humor, la primera descrita hasta en el 8% de los pacientes; la enfermedad cerebrovascular en el 5-18% de los pacientes, y las convulsiones, presentes en el 6-51% de los pacientes. La cefalea también es frecuente. Aunque ninguna de estas manifestaciones del SNC se encuentra exclusivamente en el LES, la actividad global de esta enfermedad se asocia a manifestaciones neuropsiquiátricas concurrentes atribuibles al LES.

La afectación de los nervios craneales y ocular, probablemente debida a una vasculopatía y a una isquemia focal, puede afectar a veces a la visión. La exploración ocular de la retina puede revelar manchas algodonosas como resultado de la isquemia o necrosis retiniana. Aunque rara, la mielopatía transversa, asociada con frecuencia a los anticuerpos antifosfolipídicos, puede tener consecuencias devastadoras, incluida la paraplejía. Las neuropatías sensitivo-motoras, a menudo asimétricas, son más frecuentes (hasta el 28%) y se deben a una lesión de las fibras nerviosas pequeñas por la vasculopatía en las arterias pequeñas que las irrigan.

Aparato digestivo

Aunque poco frecuente, la vasculitis del tracto gastrointestinal o del mesenterio puede provocar dolor y necrosis intestinal (cap. 129). Menos frecuente que la pleuritis y la pericarditis, la peritonitis puede manifestarse en forma de derrame peritoneal y dolor abdominal. La pancreatitis (cap. 130) se produce en menos del 10% de los pacientes, pero también puede deberse a una patología vascular.

Linfoadenopatía y esplenomegalia

Aproximadamente un tercio de los pacientes con LES presentan linfoadenopatía difusa en algún momento del curso de su enfermedad (cap. 154). A menudo, los ganglios no son dolorosos y a veces se considera el linfoma en el diagnóstico diferencial. La biopsia revela habitualmente una hiperplasia folicular, aunque algunas observaciones histopatológicas parecen similares a las de la linfoadenitis necrosante histiocítica, que es una manifestación de la enfermedad de Kikuchi, un síndrome autolimitado caracterizado por fiebre y linfoadenopatía. A veces se ve una esplenomegalia (cap. 154) en el LES y la afectación del bazo se caracteriza por un aspecto histológico clásico en piel de cebolla que aparece en forma de círculos concéntricos de matriz de colágeno rodeando a las arterias esplénicas y a las arteriolas.

Sistema sanguíneo

Además de los autoanticuerpos bastante específicos del LES (anti-ADN, anti-Sm), también son frecuentes anticuerpos que se dirigen contra los elementos celulares de la sangre. Hay anemia en alrededor del 50% de los pacientes, y es multifactorial. Puede estar asociada a una prueba de Coombs positiva o a una hemólisis microangiopática (cap. 146), o reflejar una enfermedad crónica (normocrómica, normocítica; cap. 144). Se observa leucopenia (cap. 153), en particular linfopenia, y el recuento de linfocitos disminuye en el contexto de una mayor actividad de la enfermedad. Se han descrito anticuerpos que se unen a los linfocitos y los neutrófilos, y una mayor tendencia de los linfocitos a sufrir una apoptosis espontánea podría contribuir a la linfopenia. La púrpura trombocitopénica idiopática (cap. 158) puede ser una manifestación temprana del LES, y la trombocitopenia, inducida a veces por autoanticuerpos antiplaquetarios, puede provocar una hemorragia que ponga en peligro la vida. También puede haber autoanticuerpos frente a factores de la coagulación y contribuir a una alteración para que se forme el coágulo y las hemorragias. Los pacientes con LES tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar neoplasias hematológicas, en particular linfoma no hodgkiniano (cap. 171).[16]

Lupus en el embarazo

Se ha debatido si el embarazo aumenta la probabilidad de exacerbación del lupus, pero los brotes de lupus durante el embarazo son raros o leves cuando la actividad de la enfermedad en el momento de la concepción es baja y estable. Sin embargo, los pacientes con LES tienen peores resultados fetales que los individuos sanos. La hipertensión gestacional, el retraso del crecimiento fetal y la dificultad respiratoria del feto aumentan en los pacientes con LES y pueden llevar a una pérdida o parto prematuro del feto. La preeclampsia (cap. 221) puede contribuir a un mal pronóstico de la madre y del feto y puede ser difícil de distinguir de una reactivación del lupus asociada a una nefritis lúpica.

Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos

Los anticuerpos antifosfolipídicos representan una clase especial de autoanticuerpos que se ven en alrededor de un tercio de los pacientes con LES, pero que pueden aparecer en sujetos que no tienen un diagnóstico de LES (cap. 160). Tanto en el síndrome antifosfolipídico primario como en el LES, los anticuerpos antifosfolipídicos se asocian a trombosis venosas y arteriales (cap. 67). Otras manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolipídico son la enfermedad glomerular microangiopática trombótica, las lesiones valvulares cardíacas, la livedo reticular, la trombocitopenia, la anemia hemolítica y la enfermedad del SNC. Estos autoanticuerpos pueden contribuir a la pérdida fetal y a la restricción del crecimiento al unirse a la placenta, activando así el sistema del complemento e induciendo la inflamación. El síndrome antifosfolipídico catastrófico, desencadenado por la aparición aguda de una trombosis multisistémica (tres o más órganos), es resistente al tratamiento anticoagulante y resulta mortal hasta en un 30% de los casos.

DIAGNÓSTICO

Clasificación

Una historia cuidadosa de la enfermedad actual, una revisión detallada de los sistemas y los factores desencadenantes y los antecedentes familiares son esenciales para sospechar el diagnóstico de LES. Los criterios para la clasificación de pacientes con LES (tabla 245-2) se diseñaron para estudios de investigación,[17] pero pueden ser útiles para establecer un diagnóstico de LES, porque tienen una sensibilidad del 96% y una especificidad del 93% para el LES determinado por expertos. Los criterios, que exigen un título positivo de ANA y luego ponderan otras 10 características que engloban las diversas manifestaciones del LES, pueden incorporarse a un enfoque para evaluar a los pacientes con sospecha de LES (fig. 245-2).[18]

Como los fármacos pueden desencadenar un síndrome lúpico, hay que realizar una anamnesis farmacológica detallada. La procainamida, la hidralacina y los inhibidores del

factor de necrosis antitumoral presentan el mayor riesgo de desarrollo de lupus, mientras que la quinidina, la isoniacida, la minociclina y el IFN-α recombinante presentan un riesgo menor.[19]

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio son fundamentales para el diagnóstico del LES (cap. 237). Todos los elementos celulares de la sangre pueden verse afectados en el lupus, de manera que los hemogramas completos son pruebas esenciales que ayudan en el diagnóstico y tratamiento. Un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) prolongado puede indicar la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos patógenos (cap. 160).

La velocidad de sedimentación globular (VSG), aunque es un indicador muy inespecífico de la inflamación sistémica, se controla a menudo y puede proporcionar una indicación de la actividad de la enfermedad. Curiosamente, la proteína C reactiva es relativamente poco informativa en el LES, porque suele ser baja en comparación con la VSG.

Analizar y controlar las pruebas serológicas características del lupus puede apoyar con fuerza el diagnóstico de LES (tabla 245-3) y, en algunos casos, puede ayudar a evaluar la actividad de la enfermedad. La prueba de ANA, que es positiva en prácticamente todos los pacientes y no necesita repetirse una vez que se ha documentado que es positiva, suele considerarse un requisito para el diagnóstico. Los anticuerpos anti-ADN de doble cadena son frecuentes en el LES y su título puede ser útil para evaluar la actividad de la nefritis lúpica. Los autoanticuerpos específicos frente a las proteínas que se asocian a los ácidos nucleicos en partículas intracelulares están presentes en muchos pacientes y pueden apoyar el diagnóstico del LES. Los anticuerpos anti-Sm son muy específicos del LES y, junto con los anticuerpos anti-RNP, reaccionan con el espliceosoma. Los anticuerpos anti-Ro (SSA) y anti-La (SSB) son específicos frente a proteínas presentes en una partícula que contiene ARN y son frecuentes en pacientes con el síndrome de Sjögren y en madres de niños con lupus neonatal, y es una característica del LES.

La disminución de los niveles de dos de los componentes más estables del complemento, el C3 y el C4, suele ser indicadora de un aumento del consumo y de la actividad de la enfermedad. Algunos laboratorios usan, además, una medida funcional de la actividad hemolítica total del complemento (CH_{50}).

Diagnóstico diferencial

Sin embargo, incluso con las directrices de los expertos, es el cuadro global, proporcionado por una anamnesis cuidadosa, una exploración física y los datos de laboratorio, lo que apoya el diagnóstico de LES.[20] Existe una considerable heterogeneidad entre los pacientes, y cualquier individuo puede presentar una combinación diferente de características clínicas. Al inicio de los síntomas clínicos, el diagnóstico de LES puede ser incierto, porque muchas de las manifestaciones sistémicas del lupus pueden parecerse a las de otros trastornos, en particular infecciones virales o neoplasias malignas, y solo algunos de los síntomas clínicos típicos pueden expresarse en cualquier momento. Las manifestaciones importantes del LES son su naturaleza multisistémica y sus manifestaciones serológicas características. El diagnóstico diferencial del LES incluye otros trastornos reumáticos, como la artritis reumatoide (cap. 243) y la vasculitis (cap. 249); infecciones, como la artritis gonocócica (cap. 275), el parvovirus B19 (cap. 342) y la mononucleosis (cap. 348); enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127); púrpura trombótica trombocitopénica (cap. 158); reacciones a fármacos (cap. 234), y neoplasias malignas, en particular linfoma (cap. 171). Las manifestaciones clínicas del lupus pueden mostrar solapamiento con otras enfermedades reumáticas autoinmunitarias y pueden evolucionar con el tiempo.

Nefritis lúpica

La nefritis lúpica es una glomerulonefritis caracterizada por un sedimento urinario activo y un deterioro renal progresivo. La evaluación de la enfermedad renal en el LES

TABLA 245-2 CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

CONSIDERE EL LES

↓

Título de ANA ≥ 1:80 → Si está ausente, no clasificar como LES

↓

CRITERIOS ADICIONALES* (dentro de cada ámbito, cuente solo el criterio de mayor ponderación)

HALLAZGOS CLÍNICOS, HEMATOLÓGICOS Y RENALES	PUNTOS
Síntomas constitucionales	
Fiebre	2
Síntomas neuropsiquiátricos	
Delirium	2
Psicosis	3
Convulsiones	5
Signos mucocutáneos	
Alopecia no cicatricial	2
Úlceras orales	2
Lupus cutáneo subagudo o discoide	4
Lupus cutáneo agudo	6
Signos musculoesqueléticos	
Afectación articular	6
Anomalías serosas	
Derrame pleural o pericárdico	5
Pericarditis aguda	6
Anomalías hematológicas	
Leucopenia	3
Trombocitopenia	4
Hemólisis autoinmunitaria	4
Anomalías renales	
Proteinuria > 0,5 g/24 h	4
Biopsia renal: nefritis lúpica de clase II O V	8
Biopsia renal: nefritis lúpica de clase III O IV	10

HALLAZGOS INMUNOLÓGICOS	PUNTOS
Anticuerpos antifosfolipídicos	
Anticuerpos anticardiolipina O anticuerpos anti-β_2GPI O anticoagulante lúpico	2
Proteínas del complemento	
C3 bajo O C4 bajo	3
C3 bajo Y C4 bajo	4
Anticuerpos específicos del LES	
Anticuerpo anti-ADNds† O anticuerpo anti-Smith	6

↓

Clasificar como LES si la puntuación es ≥ 10 puntos

*Los criterios adicionales deben contarse si están presentes en ≥ 1 ocasión y si el paciente no tiene una explicación más probable para ello que el LES.

†Un ensayo con una especificidad del 90% frente a controles relevantes de la enfermedad.

ANA, anticuerpo antinuclear; anti-ADNds, anti-ADN de doble cadena; anti-β_2GPI, anti-β_2 glucoproteína I.

Adaptado de Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:1400-1412.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

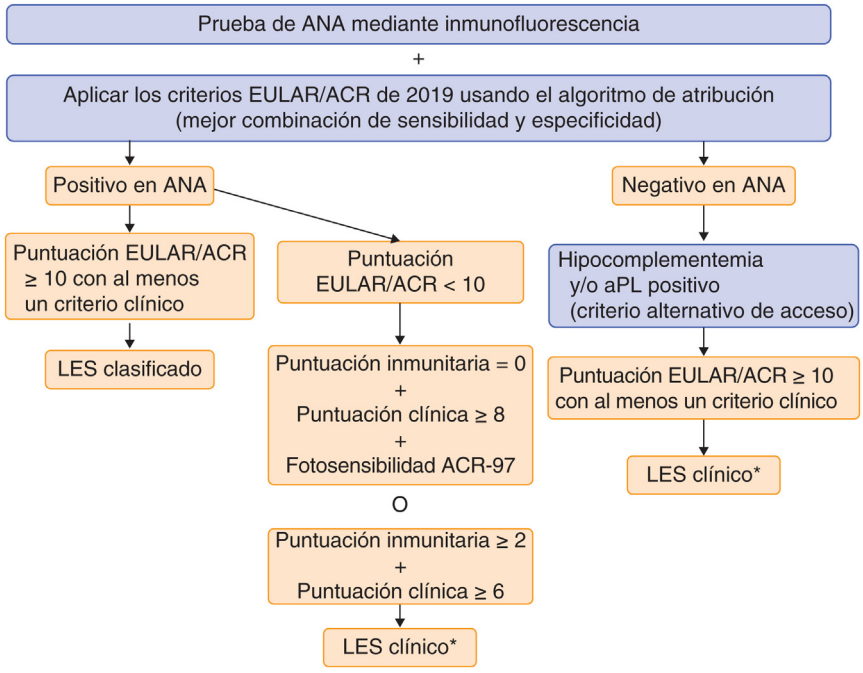

FIGURA 245-2. Abordaje diagnóstico del paciente con sospecha de lupus eritematoso sistémico (LES). El diagnóstico del LES es clínico, apoyado por las anomalías de laboratorio, incluidas las pruebas serológicas. No se dispone de criterios diagnósticos para el LES, y a menudo se utilizan criterios de clasificación, pero con varias advertencias. Entre los criterios de clasificación, los de la EULAR/ACR de 2019 (v. tabla 245-2) tienen la mejor combinación de sensibilidad y especificidad, pero se requiere un ANA positivo como criterio de entrada. Sin embargo, los pacientes pueden ser ANA-negativos; en tales casos, los niveles bajos de complemento y/o los anticuerpos antifosfolipídicos positivos podrían utilizarse como criterio de entrada alternativo. Para los pacientes que no alcanzan el umbral de clasificación (es decir, puntuación EULAR/ACR < 10), la inclusión de la fotosensibilidad o una combinación de características inmunitarias y clínicas puede seguir utilizándose para el diagnóstico del LES. ACR, American College of Rheumatology; ANA, anticuerpo antinuclear; EULAR, European League Against Rheumatism; LES, lupus eritematoso sistémico. (Tomado de Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, et al. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:14-25.)

incluye análisis de orina con análisis microscópico del sedimento urinario, nitrógeno ureico en sangre y creatinina en suero, y un cociente proteína:creatinina en orina puntual para estimar el aclaramiento de proteínas y creatinina. Debe estimarse y controlarse la filtración glomerular (cap. 100). Un nivel bajo de albúmina sérica es coherente con una proteinuria persistente y una glomerulonefritis membranosa, mientras que los cilindros de eritrocitos y leucocitos en el sedimento urinario sugieren una glomerulonefritis proliferativa. La trombosis de la vena renal puede diagnosticarse mediante ecografía (cap. 110).

La biopsia renal proporciona información importante para orientar el tratamiento e informar sobre el pronóstico. La patología renal muestra generalmente el depósito de inmunocomplejos circulantes o la formación *in situ* de estos complejos en los glomérulos (fig. 245-3). Además de la inflamación glomerular, la necrosis y la cicatrización, la lesión renal se caracteriza por lesiones vasculares, como la microangiopatía trombótica y la vasculitis extraglomerular. Puede observarse enfermedad tubulointersticial, incluida la infiltración del intersticio con células mononucleares, atrofia tubular y fibrosis intersticial.

La nefritis lúpica se clasifica por criterios de biopsia (v. tabla 107-9). Las glomerulonefritis de clase I y II implican el depósito mesangial de inmunocomplejos (clase I sin y clase II con hipercelularidad mesangial), la clase III describe la glomerulonefritis focal, que afecta a menos del 50% de los glomérulos totales, la clase IV incluye la glomerulonefritis difusa, que afecta al 50% o más de los glomérulos, la clase V designa la nefritis lúpica membranosa y la clase VI se caracteriza por lesiones esclerósticas avanzadas. El diagnóstico anatomopatológico incluye descripciones de la enfermedad tubulointersticial y vascular, así como de la afectación glomerular. Varias lesiones patológicas renales observadas en pacientes con LES, pero no englobadas en el esquema de clasificación, incluyen la podocitopatía lúpica, la glomerulopatía colapsante y la microangiopatía trombótica, esta última a menudo asociada al síndrome antifosfolipídico.

Lupus neuropsiquiátrico

La evaluación del lupus neuropsiquiátrico depende de una anamnesis y una exploración cuidadosas, y de un estudio de laboratorio y, en algunos casos, de estudios de imagen y análisis del líquido cefalorraquídeo para excluir una infección. La resonancia magnética es útil para detectar alteraciones intracraneales, que se ven en el 19-70% de los pacientes y son lesiones en la sustancia blanca, infartos cerebrales, trombosis de senos venosos y a veces atrofia. Pueden usarse la angiografía por resonancia magnética y la espectroscopia por resonancia magnética para evaluar el flujo sanguíneo cerebral o el metabolismo neuronal.

TABLA 245-3 AUTOANTICUERPOS ASOCIADOS AL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

ANTÍGENO DIANA	FRECUENCIA APROXIMADA
Antígenos nucleares	99
ADN bicatenario	70
Antígeno nuclear Sm (Smith)	38
RNP (U1-RNP)	33
Ro (SSA)	49
La (SSB)	35
Fosfolípidos	21
P ribosómico	10

TRATAMIENTO

El asesoramiento y la educación son fundamentales para el tratamiento del LES. Se debe aconsejar a los pacientes que eviten los desencadenantes conocidos, como la luz ultravioleta, que pueden exacerbar la enfermedad, y se les debe instruir sobre la necesidad de un descanso adecuado.

Tratamiento médico tradicional

Las manifestaciones clínicas del lupus que no afectan a sistemas orgánicos importantes pueden tratarse a menudo con antiinflamatorios no esteroideos (v. tabla 26-4), dosis bajas de corticoesteroides (cap. 28) y antipalúdicos. La prednisona oral en dosis de 5 a 30 mg diarios es eficaz para tratar los síntomas constitucionales, las artralgias, la pericarditis, la pleuritis y la enfermedad cutánea, y la enfermedad puede reagudizarse si se suspenden dosis de mantenimiento tan bajas como la prednisona con 5 mg diarios.[A1] A veces se aplican corticoesteroides tópicos sobre las lesiones cutáneas. Sin embargo, la inmunodepresión amplia mediada por estos fármacos contribuye a la proclividad a la infección que es inherente al LES. La osteonecrosis, las fracturas osteoporóticas, las cataratas subcapsulares posteriores, la diabetes, la miopatía, la hipertensión, la insuficiencia suprarrenal y los trastornos emocionales son efectos perjudiciales adicionales de los corticoesteroides (cap. 28).[21]

Los agentes antipalúdicos, con mayor frecuencia la hidroxicloroquina (administrada de 200 a 400 mg/día, con una dosis diaria ≤ 5 mg/kg de peso corporal real), pueden controlar la afectación cutánea y las artralgias, y se utilizan de

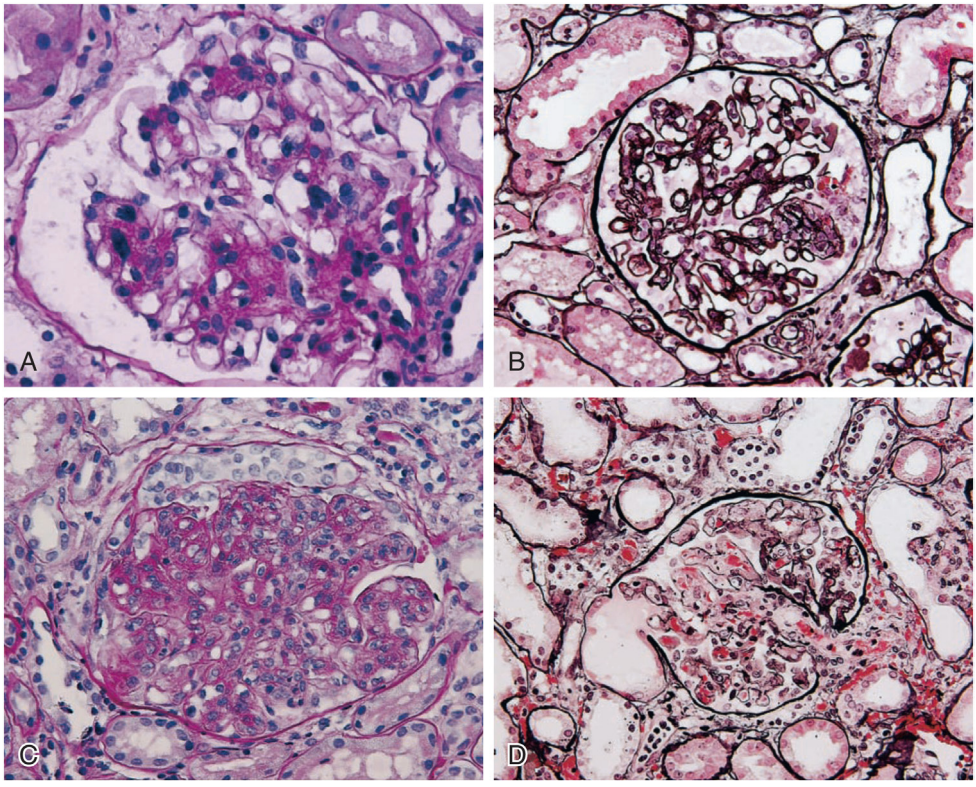

FIGURA 245-3. Histopatología de la nefritis lúpica. A. Nefritis lúpica de clase II. Microfotografía de microscopia óptica de un glomérulo que muestra una leve hipercelularidad mesangial (ácido peryódico de Schiff). **B.** Nefritis lúpica de clase III (A). Microfotografía de microscopia óptica que muestra un glomérulo con hipercelularidad segmentaria endocapilar, hipercelularidad mesangial, engrosamiento capilar de la pared y necrosis segmentaria capilar temprana (metenamina argéntica). **C.** Nefritis lúpica de clase IV-G (A/C). Un glomérulo presenta la proliferación global endocapilar, la afluencia de leucocitos y cuerpos apoptósicos, contornos dobles, formación de medias lunas con transformación tubular, esclerosis temprana y rotura de la cápsula de Bowman (ácido peryódico de Schiff). **D.** Microangiopatía trombótica en un paciente con lupus eritematoso sistémico y anticoagulante circulante lúpico. Un glomérulo muestra una trombosis capilar y arteriolar intensa, necrosis y edema de las células endoteliales, acúmulos de neutrófilos y estasis de eritrocitos. No hay signos de depósitos inmunitarios (metenamina argéntica). (Tomado de Wenning JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:241.)

forma rutinaria en la mayoría de los pacientes con lupus. La hidroxicloroquina se ha asociado a una menor incidencia de trombosis, un mecanismo que podría influir en la vasculopatía y la lesión de órganos diana. Los antipalúdicos son generalmente bien tolerados. La toxicidad más grave es el daño retiniano, y el riesgo aumenta a exposiciones acumuladas más elevadas.[22] Los exámenes oftalmológicos deben preceder al inicio de la terapia y repetirse cada 12 meses a partir de entonces.

Tratamiento de enfermedad grave de un sistema orgánico

Las reagudizaciones del lupus, con descompensación rápida de la función renal, enfermedad del SNC (convulsiones, accidentes cerebrovasculares o psicosis), vasculopatía o vasculitis diseminada, pueden ser mortales y deben identificarse con prontitud y tratarse de manera intensiva. El seguimiento meticuloso para detectar una infección concurrente o sobreañadida es una prioridad importante durante el tratamiento de una reagudización grave del lupus y puede ser bastante difícil distinguir la sepsis de un lupus activo o un síndrome antifosfolipídico fatídico.

Para la enfermedad más grave, en particular la nefritis activa, la enfermedad del SNC o la vasculitis sistémica, un enfoque tradicional para la terapia inicial ha sido la prednisona (60 mg diarios) o la metilprednisolona intravenosa (1 g diario durante 3 días), pero las recomendaciones recientes sugieren dosis más bajas en combinación con otros medicamentos. Para la nefritis lúpica proliferativa de nueva aparición, el tratamiento inicial recomendado es micofenolato mofetilo (dosis objetivo de 2 a 3 g diarios) o ciclofosfamida en dosis bajas (500 mg por vía intravenosa cada 2 semanas durante seis dosis) más metilprednisolona intravenosa (500-2.500 mg) durante 1-3 días seguido de prednisona oral (0,3-0,5 mg/kg/día)[23] (fig. 245-4). La terapia multiobjetivo con tacrolimús (4 mg al día), micofenolato mofetilo (1 g al día) y 3 días de metilprednisolona en pulso seguida de prednisona oral proporciona una eficacia superior en comparación con la ciclofosfamida intravenosa como terapia de inducción para la nefritis lúpica.[A2] El tacrolimús no es inferior en comparación con el micofenolato mofetilo cuando se combina con dosis altas de prednisolona para la terapia de inducción.[A3] La voclosporina (23,7 mg por vía oral dos veces al día) y el belimumab (10 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas durante tres dosis seguidas de 10 mg/kg cada 4 semanas o 400 mg por vía subcutánea semanalmente durante cuatro dosis y después 200 mg semanalmente), en combinación con agentes inmunosupresores de fondo, pueden aumentar la probabilidad de una respuesta clínica en la nefritis lúpica.[A4-A6] Las recomendaciones actuales son reducir la dosis de prednisona a 7,5 mg o menos al día entre 3 y 6 meses después del inicio del tratamiento.

Para mantener la mejoría en pacientes que han respondido a la terapia de inducción, los datos actuales favorecen el micofenolato mofetilo frente a la azatioprina.[A7] El rituximab, un anticuerpo monoclonal que depleciona las células B dirigido contra el CD20, se utiliza a veces en pacientes refractarios a las terapias recomendadas. Un anticuerpo monoclonal anti-CD20 de segunda generación, el obinutuzumab, también es una opción prometedora.[A8] A medida que surjan estas y otras nuevas terapias, es probable que evolucionen las recomendaciones de las sociedades profesionales.

Un enfoque similar al utilizado para la nefritis lúpica proliferativa puede aplicarse a otros brotes clínicos graves de la enfermedad. Por lo general, al tratamiento con dosis altas de corticoesteroides se le puede añadir ciclofosfamida en el contexto de una reagudización grave, aunque está aumentando el uso de micofenolato mofetilo en circunstancias en las que el médico o el paciente prefieren evitar los efectos secundarios de la ciclofosfamida. Los síntomas y los derrames asociados a la pericarditis responden bien a dosis moderadas (20-30 mg/día de prednisona) de tratamiento con corticoesteroides.

El belimumab se utiliza cada vez más en pacientes con actividad moderada y sostenida de la enfermedad.[A9,A10] El anifrolumab (300 mg por vía intravenosa cada 4 semanas) es un anticuerpo monoclonal que reacciona con el receptor de interferón de tipo I y está aprobado por la FDA estadounidense para tratar a pacientes con LES de moderado a grave.[A11,A12] Se están investigando inhibidores de la cinasa asociada a Janus (p. ej., deucravacitinib),[A13] un inhibidor del ligando CD40 (dapirolizumab pegol),[A14] dosis bajas de IL-2 (para promover la expansión de las células reguladoras T)[A15,A16] y otros agentes prometedores.[24]

Terapias inmunosupresoras específicas

Fármacos alquilantes

Aproximadamente el 33% de los pacientes con lupus reciben tratamiento citotóxico durante el curso de su enfermedad. La ciclofosfamida (cap. 28; 0,5-1 g/m^2 de superficie corporal administrada por vía intravenosa mensualmente durante 6 meses, seguida de dosis trimestrales hasta los 2 años) suele administrarse con prednisona oral en dosis decrecientes o a veces con metilprednisolona en pulso. Aunque este régimen controla a menudo la glomerulonefritis, no se ha demostrado que aumente la supervivencia global de los pacientes, y la ciclofosfamida en dosis altas se asocia a efectos adversos significativos, como la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

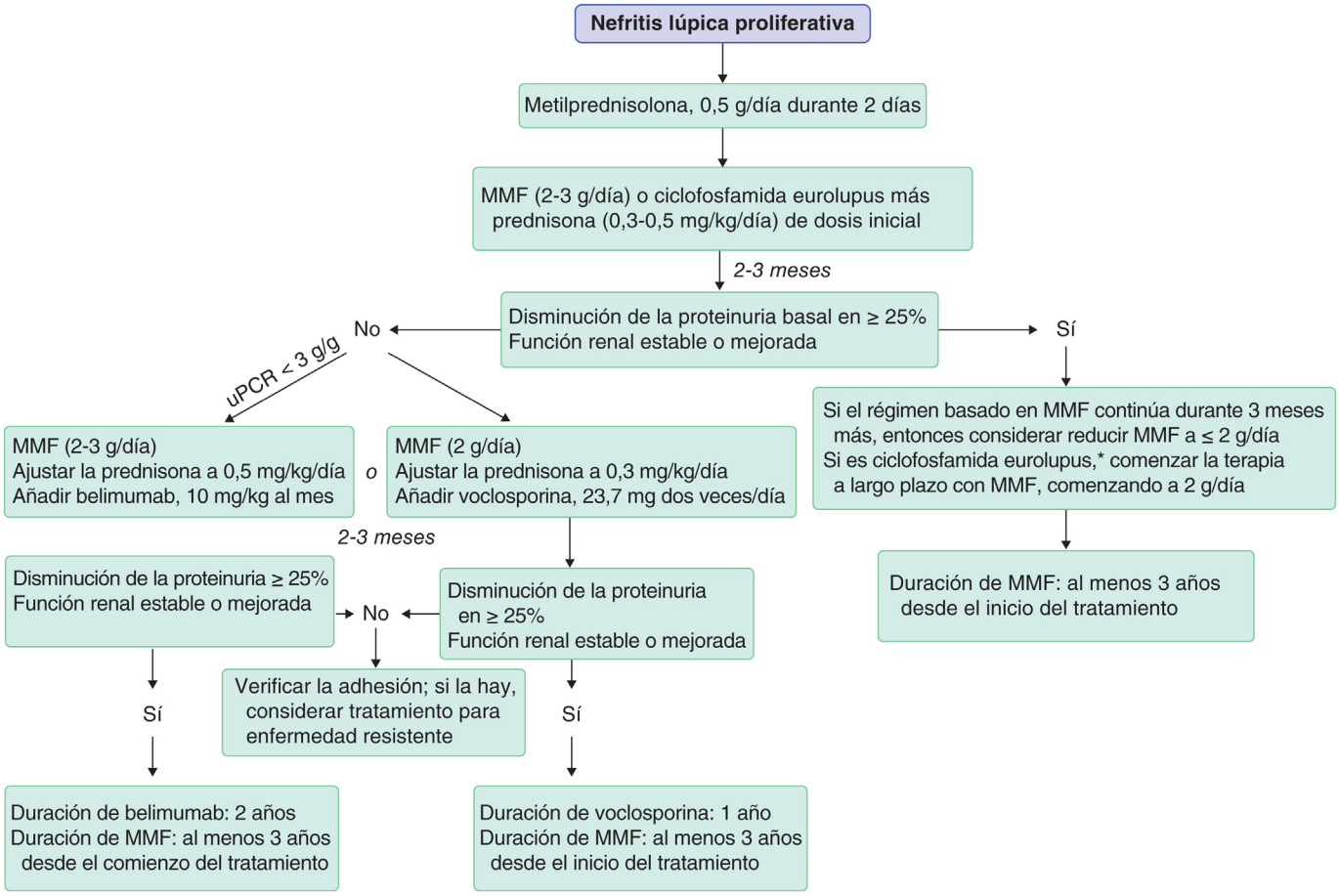

FIGURA 245-4. Algoritmo para el tratamiento médico de la nefritis lúpica proliferativa. *Ciclofosfamida eurolupus se refiere al régimen descrito en el texto y en Tamirou F, Husson SN, Gruson D et al. Brief report: the Euro-lupus low-dose intravenous cyclophosphamide regimen does not impact the ovarian reserve as measured by serum levels of anti-Mullerian hormone. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:1267-1271. MMF, micofenolato mofetilo; uPCR, relación proteína:creatinina en orina. (Tomado de Mejia-Vilet JM, Malvar A, Arazi A, et al. The lupus nephritis management renaissance. *Kidney Int.* 2021:S0085-2538:00874-7.)

citopenia, la infección y el fracaso gonadal. Un régimen terapéutico modificado para la administración de ciclofosfamida, denominado «régimen eurolupus», consiste en 500 mg administrados por vía intravenosa cada 2 semanas durante seis dosis, seguidos de micofenolato mofetilo o azatioprina. Este abordaje proporciona una eficacia a largo plazo comparable a la del régimen de dosis altas de ciclofosfamida y es mejor para el mantenimiento de la reserva ovárica. La ciclofosfamida está relativamente contraindicada en mujeres embarazadas y debe suspenderse 3 meses antes de la concepción.

Inhibidores de la síntesis de purinas

La azatioprina (cap. 28; 2-3 mg/kg/día, administrada en comprimidos) se ha utilizado para el tratamiento de la nefritis lúpica y como agente economizador de esteroides en el LES durante muchos años. Las toxicidades se dirigen a la médula ósea, donde provocan citopenias, así como al hígado. La azatioprina se asocia raramente al linfoma no hodgkiniano (cap. 171), pero se ha utilizado con seguridad en mujeres embarazadas.

El micofenolato mofetilo es equivalente a la ciclofosfamida intravenosa en dosis bajas en pulso para la terapia de inducción en la nefritis lúpica.[A17] El micofenolato mofetilo (1 g dos veces al día) es más eficaz que la azatioprina para el tratamiento de mantenimiento de la nefritis lúpica, y las tasas de fracaso del tratamiento se reducen del 32 al 16%. Al igual que con la ciclofosfamida, el micofenolato mofetilo no debe utilizarse durante el embarazo y debe interrumpirse al menos 6 semanas antes de la concepción.

Metotrexato

El metotrexato (cap. 28; 15-25 mg/semana por vía oral durante 6 meses) puede ayudar a controlar el LES y permitir la reducción progresiva de la prednisona. Las manifestaciones clínicas que más respondieron fueron cutáneas y articulares. El metotrexato no debe utilizarse durante el embarazo.

Inhibidores de calcineurina

El tacrolimús (0,1 mg/kg/día en dos dosis divididas) y la ciclosporina (a menudo iniciada a 4 mg/kg/día con disminución gradual hasta 2 mg/kg/día) son inhibidores orales de la calcineurina utilizados en el tratamiento de algunos pacientes con nefritis lúpica.[25,A18,A19] La voclosporina (23,7 mg dos veces al día) con terapia inmunosupresora de fondo también es eficaz en la nefritis lúpica.

Tratamientos biológicos

El belimumab, un anticuerpo monoclonal que bloquea la supervivencia de las células B, se utiliza actualmente junto con el tratamiento de fondo en pacientes con LES moderadamente activo y en algunos pacientes con nefritis lúpica. Cuando se añade al tratamiento estándar, el belimumab mejora significativamente las tasas de respuesta, reduce la actividad de la enfermedad y, en general, se tolera bien en el LES.

El rituximab no ha resultado eficaz en los ensayos controlados, pero, no obstante, se utiliza cada vez más en pacientes cuya nefritis lúpica o citopenias son refractarias a las terapias convencionales.[26] El obinutuzumab (un anticuerpo monoclonal anti-CD20 con mayor capacidad de depleción de células B) está en estudio para el tratamiento de la nefritis lúpica. El anifrolumab, un anticuerpo monoclonal específico del receptor IFN de tipo I, está aprobado para el tratamiento del LES de moderado a grave en el contexto de la terapia estándar de fondo.

Gammaglobulinas intravenosas

Aunque no se dispone de datos positivos de ensayos controlados de gammaglobulina intravenosa, las fracciones de IgG combinadas pueden ser a veces eficaces para controlar el lupus refractario a otras terapias. Un régimen frecuente es el de 2 g/kg en dosis divididas durante un período de 3 a 5 días.

Plasmaféresis

La eliminación de anticuerpos patógenos y complejos inmunitarios es el objetivo de la plasmaféresis. A pesar de la escasez de datos, la plasmaféresis ha sido útil ocasionalmente en pacientes lúpicos con complicaciones potencialmente mortales, como la púrpura trombótica trombocitopénica (cap. 158), en los que las manifestaciones clínicas pueden atribuirse claramente a autoanticuerpos patógenos.

Tratamientos complementarios

Además de controlar la autoinmunidad y la inflamación, es esencial controlar la hipertensión con un inhibidor de la angiotensina o un bloqueante de los receptores de la angiotensina (v. tablas 64-7 y 64-9). En pacientes con antecedentes de trombosis, que normalmente tendrán anticuerpos antifosfolipídicos, se recomienda la warfarina a largo plazo (cap. 67).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Izmirly PM, Parton H, Wang L, et al. Prevalence of systemic lupus erythematosus in the United States: estimates from a meta-analysis of the Centers for Disease Control and Prevention National Lupus Registries. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:991-6.
2. Izmirly PM, Ferucci ED, Somers EC, et al. Incidence rates of systemic lupus erythematosus in the USA: estimates from a meta-analysis of the Centers for Disease Control and Prevention national lupus registries. *Lupus Sci Med*. 2021;8:e000614.
3. Gianfrancesco MA, Dall'Era M, Murphy LB, et al. Mortality among minority populations with systemic lupus erythematosus, including Asian and Hispanic/Latino persons—California, 2007-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:236-9.
4. Tomofuji Y, Kishikawa T, Maeda Y, et al. Whole gut virome analysis of 476 Japanese revealed a link between phage and autoimmune disease. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:278-88.
5. Crow MK. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: risks, mechanisms and therapeutic targets. *Ann Rheum Dis*. 2023. [Epub ahead of print.]
6. Marion MC, Ramos PS, Bachali P, et al. Nucleic acid-sensing and interferon-inducible pathways show differential methylation in MZ twins discordant for lupus and overexpression in independent lupus samples: implications for pathogenic mechanism and drug targeting. *Genes (Basel)*. 2021;12:1898.
7. Pyfrom S, Paneru B, Knox JJ, et al. The dynamic epigenetic regulation of the inactive X chromosome in healthy human B cells is dysregulated in lupus patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118:e2024624118.
8. Hanscombe KB, Morris DL, Noble JA, et al. Genetic fine mapping of systemic lupus erythematosus MHC associations in Europeans and African Americans. *Hum Mol Genet*. 2018;27:3813-24.
9. Reid S, Alexsson A, Frodlund M, et al. High genetic risk score is associated with early disease onset, damage accrual and decreased survival in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:363-9.
10. Greiling TM, Dehner C, Chen X, et al. Commensal orthologs of the human autoantigen Ro60 as triggers of autoimmunity in lupus. *Sci Transl Med*. 2018;10:eaan2306.
11. Crow MK, Olferiev M, Kirou KA. Type I interferons in autoimmune disease. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:369-93.
12. Casey KA, Smith MA, Sinibaldi D, et al. Modulation of cardiometabolic disease markers by type I interferon inhibition in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:459-71.
13. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, et al. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:7.
14. Álvarez Troncoso J, Soto Abanades C, Robles Marhuenda Á, et al. Cardiac involvement in a Spanish unicentric prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2023;32:111-8.
15. Meier AL, Bodmer NS, Wirth C, et al. Neuro-psychiatric manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and results from the Swiss lupus cohort study. *Lupus*. 2021;30:1565-76.
16. Clarke AE, Pooley N, Marjenberg Z, et al. Risk of malignancy in patients with systemic lupus erythematosus: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51:1230-41.
17. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:1400-12.
18. Lazar S, Kahlenberg JM. Systemic lupus erythematosus: new diagnostic and therapeutic approaches. *Annu Rev Med*. 2023;74:339-52.
19. Arnaud L, Mertz P, Gavand PE, et al. Drug-induced systemic lupus: revisiting the ever-changing spectrum of the disease using the WHO pharmacovigilance database. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:504-8.
20. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, et al. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:14-25.
21. Ugarte-Gil MF, Mak A, Leong J, et al. Impact of glucocorticoids on the incidence of lupus-related major organ damage: a systematic literature review and meta-regression analysis of longitudinal observational studies. *Lupus Sci Med*. 2021;8:e000590.
22. Melles RB, Jorge AM, Marmor MF, et al. Hydroxychloroquine dose and risk for incident retinopathy: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2023;176:166-73.
23. Mejia-Vilet JM, Malvar A, Arazi A, et al. The lupus nephritis management renaissance. *Kidney Int*. 2022;101:242-55.
24. Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. 2022;28:2124-32.
25. Ponticelli C, Reggiani F, Moroni G. Old and new calcineurin inhibitors in lupus nephritis. *J Clin Med*. 2021;10:4832.
26. Goswami RP, Sircar G, Sit H, et al. Cyclophosphamide versus mycophenolate versus rituximab in lupus nephritis remission induction: a historical head-to-head comparative study. *J Clin Rheumatol*. 2019;25:28-35.
27. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:529-56.
28. Izmirly P, Kim M, Friedman DM, et al. Hydroxychloroquine to prevent recurrent congenital heart block in fetuses of anti-SSA/Ro-positive mothers. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:292-302.
29. Li D, Yoshida K, Feldman CH, et al. Initial disease severity, cardiovascular events and all-cause mortality among patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:495-504.
30. Mahajan A, Amelio J, Gairy K. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus*. 2020;29:1011-20.
31. Ajeganova S, Hafström I, Frostegård J. Patients with SLE have higher risk of cardiovascular events and mortality in comparison with controls with the same levels of traditional risk factors and intima-media measures, which is related to accumulated disease damage and antiphospholipid syndrome: a case-control study over 10 years. *Lupus Sci Med*. 2021;8:e000454.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Anticoncepción y embarazo

El embarazo debe emprenderse con precaución, un seguimiento cuidadoso y el objetivo de minimizar la actividad de la enfermedad en el momento de la concepción. En pacientes con lupus cuya enfermedad es estable o de baja actividad y que no tienen anticuerpos antifosfolipídicos, los datos indican que los agentes anticonceptivos orales no contribuyen a las exacerbaciones de la enfermedad. Se aconseja a las pacientes con actividad moderada o grave de la enfermedad que utilicen agentes anticonceptivos orales solo con progestágenos (v. tabla 220-2) o un dispositivo intrauterino.[27] La hidroxicloroquina puede reducir el riesgo de bloqueo cardíaco en fetos de madres embarazadas con LES.[28]

PRONÓSTICO

Aunque la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de LES es buena, el lupus sigue siendo una enfermedad potencialmente mortal. El LES muestra un patrón bimodal de mortalidad, con muertes durante el primer año atribuibles al lupus activo y a infecciones, mientras que las muertes tardías son atribuibles en su mayoría a enfermedades cardiovasculares ateroescleróticas. La tasa de incidencia de muerte es 4 veces mayor en los pacientes cuya enfermedad es inicialmente grave en comparación con los pacientes cuya enfermedad es inicialmente leve.[29]

Tras el diagnóstico de LES, la remisión completa prolongada se alcanza en menos del 10% de los pacientes. Entre los predictores de una elevada actividad de la enfermedad del lupus se incluyen las etnias hispana y negra, la falta de seguro médico y el escaso apoyo social. Los anticuerpos anti-ADN de doble cadena también predicen niveles elevados de actividad de la enfermedad.

El pronóstico de la enfermedad de la clase I y la clase II es habitualmente bueno, mientras que la clase IV, la más frecuente forma de nefritis lúpica, tiene el peor pronóstico, en particular cuando la concentración sérica de creatinina está elevada en el momento del diagnóstico. La nefritis de la clase V ocurre en 10-20% de los pacientes, y el pronóstico a largo plazo depende del grado de proteinuria, de modo que la proteinuria leve tiene un buen pronóstico, y el síndrome nefrótico con edema crónico, un pronóstico más negativo. Alrededor del 20 al 25% de los pacientes con nefritis lúpica desarrollan una enfermedad renal terminal a los 15 años del diagnóstico, y una creatinina sérica inicialmente elevada (> 1,5 mg/dl) es un factor predictivo de progresión a enfermedad terminal.[30]

La enfermedad ateroesclerótica prematura contribuye de forma significativa a la morbilidad y mortalidad de los pacientes con LES,[31] y la mortalidad por ateroesclerosis puede ser hasta 10 veces mayor en los pacientes con LES que en los controles emparejados por edad y sexo. Los pacientes con LES tienen un mayor riesgo de padecer neoplasias hematológicas, en particular linfoma no hodgkiniano (cap. 171). Los factores pronósticos de un resultado fetal adverso en las madres con lupus son la afectación renal materna y la hipertensión.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Mathian A, Pha M, Haroche J, et al. Withdrawal of low-dose prednisone in SLE patients with a clinically quiescent disease for more than 1 year: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:339-46.

A2. Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162:18-26.

A3. Mok CC, Ho LY, Ying SKY, et al. Long-term outcome of a randomised controlled trial comparing tacrolimus with mycophenolate mofetil as induction therapy for active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1070-6.

A4. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397:2070-80.

A5. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2020;383:1117-28.

A6. Rovin BH, Furie R, Teng YKO, et al. A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. *Kidney Int*. 2022;101:403-13.

A7. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1575-82.

A8. Furie RA, Aroca G, Cascino MD, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:100-7.

A9. Furie RA, Wallace DJ, Aranow C, et al. Long-term safety and efficacy of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus: a continuation of a seventy-six-week phase III parent study in the United States. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:868-77.

A10. Ginzler E, Guedes Barbosa LS, D'Cruz D, et al. Phase III/IV, randomized, fifty-two-week study of the efficacy and safety of belimumab in patients of Black African Ancestry with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:112-23.

A11. Kalunian KC, Furie R, Morand EF, et al. A randomized, placebo-controlled phase III extension trial of the long-term safety and tolerability of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75:253-65.

A12. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2020;382:211-21.

A13. Morand E, Pike M, Merrill JT, et al. Deucravacitinib, a tyrosine kinase 2 inhibitor, in systemic lupus erythematosus: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75:242-52.

A14. Furie RA, Bruce IN, Dörner T, et al. Phase 2, randomized, placebo-controlled trial of dapirolizumab pegol in patients with moderate-to-severe active systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:5397-407.

A15. Humrich JY, Cacoub P, Rosenzwajg M, et al. Low-dose interleukin-2 therapy in active systemic lupus erythematosus (LUPIL-2): a multicentre, double-blind, randomised and placebo-controlled phase II trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:1685-94.

A16. He J, Zhang R, Shao M, et al. Efficacy and safety of low-dose IL-2 in the treatment of systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:141-9.

A17. Rathi M, Goyal A, Jaryal A, et al. Comparison of low-dose intravenous cyclophosphamide with oral mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int*. 2016;89:235-42.

A18. Yang TH, Wu TH, Chang YL, et al. Cyclosporine for the treatment of lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol*. 2018;89:277-85.

A19. Argolini LM, Frontini G, Elefante E, et al. Multicentric study comparing cyclosporine, mycophenolate mofetil and azathioprine in the maintenance therapy of lupus nephritis: 8 years follow up. *J Nephrol*. 2021;34:389-98.

246

ESCLEROSIS SISTÉMICA (ESCLERODERMIA)

JOHN VARGA

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

ESCLEROSIS SISTÉMICA

DEFINICIÓN

La *esclerosis sistémica,* originalmente denominada *esclerodermia,* es una enfermedad autoinmunitaria crónica de causa desconocida asociada a una morbilidad y una mortalidad considerables. La enfermedad muestra una heterogeneidad clínica acentuada, tiene manifestaciones clínicas proteicas y puede seguir un curso estable, lento o rápido. El sello distintivo de la esclerosis sistémica es el engrosamiento y endurecimiento de la piel (esclerodermia), pero también suelen verse afectados los pulmones, el tracto gastrointestinal, los riñones, el corazón, los tendones y los ligamentos.

EPIDEMIOLOGÍA

La esclerosis sistémica es una enfermedad esporádica con una distribución mundial.[1] Se considera una enfermedad rara en EE. UU., con una incidencia de 9 a 19 casos por millón al año. La esclerosis sistémica muestra un marcado predominio femenino, sobre todo en la edad fértil. El pico de edad de inicio es de 40 a 60 años en las formas cutáneas limitada y difusa. Las personas negras tienen una mayor incidencia y una edad más temprana de aparición de la enfermedad en comparación con los blancos, y es más probable que presenten la forma cutánea difusa de la esclerosis sistémica asociada a la afectación pulmonar intersticial y a un peor pronóstico.

La exposición ocupacional más fuertemente relacionada con la esclerosis sistémica son los cristales de sílice (chorro de arena, minería, fabricación de cerámica, arcilla y vidrio). Otras exposiciones causales incluyen el cloruro de polivinilo, las resinas epoxi y los hidrocarburos aromáticos, incluidos el tolueno y el tricloroetileno. Ciertos fármacos, como la bleomicina, la pentazocina, el tratamiento hormonal sustitutivo, la cocaína y los supresores del apetito, se han ligado de forma anecdótica a la esclerosis sistémica o a la hipertensión arterial pulmonar. Aunque los primeros estudios implicaban una asociación putativa de los implantes mamarios de silicona con la esclerosis sistémica, las investigaciones epidemiológicas a gran escala no lograron establecer un aumento del riesgo.

BIOPATOLOGÍA

Factores genéticos

Entre los pacientes con esclerosis sistémica, el 1,6% tiene un familiar de primer grado con esclerosis sistémica, una tasa de prevalencia sustancialmente superior a la de la población general (0,026). De hecho, los antecedentes familiares se reconocen como el factor de riesgo identificado más fuerte para la esclerosis sistémica. Además, los pacientes con esclerosis sistémica tienen más probabilidades de tener familiares de primer grado con fenómeno de Raynaud, enfermedad pulmonar intersticial u otras

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

enfermedades autoinmunitarias, como la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide y la tiroiditis. Los estudios de asociación genómica y de genes candidatos han identificado una asociación genética significativa de la esclerosis sistémica con múltiples locus del antígeno leucocítico humano (HLA). Los locus de riesgo no HLA asociados a la esclerosis sistémica incluyen *STAT4, IRF4, PTPN22, TNFAIP3, TNIP-1, IRAK1, CD247* y *BANK1,* cada uno de los cuales codifica genes implicados en la señalización inmunitaria o la autoinmunidad. La mayoría de estos alelos genéticos de riesgo no son exclusivos de la esclerosis sistémica y también están relacionados con otras enfermedades autoinmunitarias, en particular el lupus eritematoso sistémico.

Anatomía patológica

Las proteicas manifestaciones clínicas y patológicas de la esclerosis sistémica reflejan una compleja biología subyacente que abarca tres mecanismos patológicos cardinales interrelacionados: autoinmunidad e inflamación, lesión vascular y obliteración, y fibrosis con acumulación excesiva de matriz y pérdida de función en múltiples tejidos y órganos (e-fig. 246-1).

La característica anatomopatológica distintiva de la esclerosis sistémica es el conjunto de la pérdida capilar (rarefacción) y la vasculopatía obliterante que coexisten con la fibrosis en la mayoría de los órganos. En los primeros estadios de la enfermedad puede detectarse la inflamación perivascular incluso antes de la aparición de la fibrosis. La lesión vascular se caracteriza por la proliferación de la íntima en las arterias de tamaño medio y pequeño, lo que provoca el estrechamiento luminal y la obliteración, y, con frecuencia, se complica por la activación plaquetaria y la hipercoagulabilidad. En las fases posteriores de la esclerosis sistémica, la fibrosis no inflamatoria es prominente en la piel, los pulmones, el tubo digestivo, el corazón, las vainas tendinosas, el tejido perifascicular que rodea el músculo esquelético y algunos órganos endocrinos, como la glándula tiroides. La acumulación de tejido conectivo rico en colágenos fibrilares, fibronectina, tenascina, proteína de la matriz oligomérica del cartílago y proteoglucanos altera la arquitectura normal.

En la piel, el depósito del colágeno dérmico provoca la obliteración de los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas y otros anejos. La fibrosis invade la capa adiposa dérmica blanca subyacente con atrapamiento de células grasas (adipocitos). La epidermis es atrófica y afecta a las crestas interpapilares. En las últimas fases de la enfermedad hay escasez de endotelio vascular y linfático. En los pulmones, el intersticio y los espacios alveolares están infiltrados con células inflamatorias al principio de la enfermedad. A medida que progresa, la fibrosis intersticial y el daño vascular, que a menudo coexisten dentro de las mismas lesiones, dominan el cuadro anatomopatológico. El engrosamiento progresivo de los tabiques alveolares provoca la obliteración de los espacios aéreos, la formación de colmenas y la pérdida de los vasos sanguíneos pulmonares.

El engrosamiento de la íntima de las arterias pulmonares pequeñas (e-fig. 246-2), que se aprecia mejor con la tinción de elastina, subyace a la hipertensión arterial pulmonar (cap. 69). Estas lesiones vasculares se asemejan a los cambios observados en la hipertensión arterial pulmonar idiopática, pero las lesiones plexiformes características son infrecuentes en la esclerosis sistémica. Puede haber cambios histopatológicos en cualquier punto del tubo digestivo, desde la boca hasta el recto.[2,3] La fibrosis de la lámina propia y la submucosa con atrofia de las capas musculares son prominentes en la parte inferior del esófago, mientras que suele respetarse el músculo estriado en el tercio superior del esófago (cap. 124). La sustitución de la estructura normal del intestino lleva a una actividad peristáltica desordenada con reflujo gastroesofágico y alteración de la motilidad, gastroparesia y obstrucción del intestino delgado. El reflujo crónico se puede complicar por la inflamación esofágica, las úlceras, la formación de estenosis y la metaplasia de Barrett.

Los cambios patológicos en el miocardio y el pericardio son frecuentes en la esclerosis sistémica, incluso en pacientes sin evidencia clínica de afectación cardíaca. Las lesiones microvasculares características son la hipertrofia concéntrica de la íntima y el estrechamiento de la luz. La necrosis con contracción en banda reflejo de la lesión de isquemia-reperfusión es prominente y puede ir acompañada por una fibrosis miocárdica parcheada. En los riñones hay lesiones no inflamatorias en las arterias interlobulares. La crisis renal esclerodermiforme[4] (cap. 110) se asocia a cambios llamativos en las pequeñas arterias renales, con reduplicación de la lámina elástica, marcada proliferación de la íntima y estrechamiento concéntrico de la luz (piel de cebolla), acompañados con frecuencia de microangiopatía trombótica con trombosis y hemólisis microangiopática.

Vasculopatía, desregulación inmunitaria y fibrosis

Vasculopatía

La lesión vascular temprana afecta principalmente a las arterias pequeñas y medianas y las arteriolas en varios lechos vasculares. La lesión y la apoptosis celular endotelial alteran el equilibrio de moléculas derivadas del endotelio vasodilatadoras (óxido nítrico y prostaciclina) y vasoconstrictoras (endotelina 1), la permeabilidad vascular y el aumento de las moléculas de adhesión con diapédesis leucocítica transendotelial. El aumento de la reactividad de las plaquetas, la activación de la coagulación intravascular, la fibrinólisis defectuosa y la trombosis resultante afectan aún más a la función vascular. Los capilares lesionados pierden su cobertura de pericitos y degeneran, lo que provoca la rarefacción capilar. Los vasos sanguíneos pequeños presentan hiperplasia de la íntima con engrosamiento y reduplicación de la membrana basal. Tras una lesión, las células endoteliales sufren una reprogramación a través de la transición endoteliomesénquima. En la media vascular proliferan las células miointimales, mientras que las capas adventiciales desarrollan fibrosis. El resultado neto es la obliteración de capilares, arteriolas e incluso grandes vasos, el deterioro del flujo sanguíneo y la isquemia tisular generalizada. La isquemia-reperfusión recurrente se asocia a generación de especies reactivas del oxígeno, que dañan aún más el endotelio.

Fenómeno de Raynaud

La complicación vascular más característica y generalmente más precoz de la esclerosis sistémica es el fenómeno de Raynaud (cap. 66),[5] que refleja una regulación térmica anormal del flujo sanguíneo. Los cambios en el sistema nervioso autónomo y periférico de los pacientes con fenómeno de Raynaud se asocian a una producción alterada del péptido relacionado con el gen de la calcitonina a partir de los nervios aferentes sensoriales y a una mayor sensibilidad de los receptores $_{\alpha 2}$.adrenérgicos en las células musculares lisas vasculares. A diferencia del fenómeno de Raynaud *primario* (denominado enfermedad de Raynaud), que es un trastorno frecuente y relativamente benigno, el fenómeno de Raynaud *secundario* suele ser progresivo y con frecuencia se complica por remodelado vascular, con cambios estructurales irreversibles que dañan el tejido.

Inflamación y autoinmunidad

Inmunidad celular

La desregulación inmunitaria es una característica que la esclerosis sistémica comparte con otros trastornos autoinmunitarios. En las primeras fases de la enfermedad, las células T, las células B, las células dendríticas y los monocitos-macrófagos se activan y se acumulan en los tejidos lesionales.

Las células T $CD4^+$ infiltrantes de tejidos muestran firmas restringidas de receptores TcR indicativas de su expansión oligoclonal en respuesta a antígenos desconocidos. Los linfocitos T muestran polarización T_H2 con secreción de interleucina (IL) 4, IL-13 e IL-21, y una concentración baja de interferón (IFN) γ. Las citocinas T_H2 inducen TGF-β y promueven la síntesis de colágeno y de otras moléculas de la matriz extracelular.[6] En la esclerosis sistémica en fase inicial, una acumulación predominante de células T CD4 citotóxicas puede contribuir a la apoptosis endotelial.

Las células dendríticas mieloides de la esclerosis sistémica muestran una secreción anormalmente elevada de citocinas inflamatorias y quimiocinas, como la CXCL. Los macrófagos suelen ser prominentes en las lesiones cutáneas y pulmonares tempranas. La expresión elevada de genes regulados por interferón de tipo I (patrón de IFN) en la esclerosis sistémica es coherente con la activación inmunitaria innata y puede contribuir a la lesión vascular.

Inmunidad humoral y autoanticuerpos

Los indicios de desregulación de las células B son prominentes en la esclerosis sistémica,[7] y la mayoría de los pacientes presentan anticuerpos antinucleares y una serie de autoanticuerpos específicos de la enfermedad. Estos autoanticuerpos tienen utilidad clínica como marcadores diagnósticos y pronósticos (tabla 246-1). Los autoanticuerpos específicos de la esclerosis sistémica se dirigen frecuentemente contra proteínas intracelulares, como la topoisomerasa I, el centrómero, y las ARN polimerasas I y III. En la esclerosis sistémica se han descrito autoanticuerpos dirigidos contra las células endoteliales o que reconocen receptores de la superficie celular (receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas [PDGFR], receptor de la angiotensina II y receptor de la endotelina 1) y otros antígenos, incluidas las proteínas relacionadas con los telómeros. Las alteraciones de las células B están implicadas en la mediación tanto de los componentes autoinmunitarios como fibróticos de la esclerosis sistémica.

Fibrosis

La fibrosis que afecta de forma sincrónica a la piel y a múltiples órganos internos distingue la esclerosis sistémica de otras enfermedades reumáticas. La fibrosis se caracteriza por la acumulación de una matriz extracelular rica en colágeno y rígida, elaborada por fibroblastos y miofibroblastos residentes, y la sustitución de la arquitectura tisular que altera la función normal.

Los miofibroblastos, que son células mesenquimatosas similares a las células musculares lisas con propiedades contráctiles y biosintéticas, caracterizan todas las formas de fibrosis. Los miofibroblastos aparecen normalmente de forma transitoria en el tejido dañado para promover la cicatrización de las heridas mediante la producción de matriz extracelular y de TGF-β, así como la contracción del tejido circundante. En la esclerosis sistémica, los miofibroblastos activados se acumulan en el tejido lesional a través de una de estas tres vías: 1) activación *in situ* de fibroblastos residentes quiescentes; 2) reprogramación de células epiteliales, endoteliales y pericitos lesionados, o 3) diferenciación de células progenitoras monocíticas derivadas de la circulación. Dentro del tejido fibrótico, los miofibroblastos activados evaden la apoptosis.

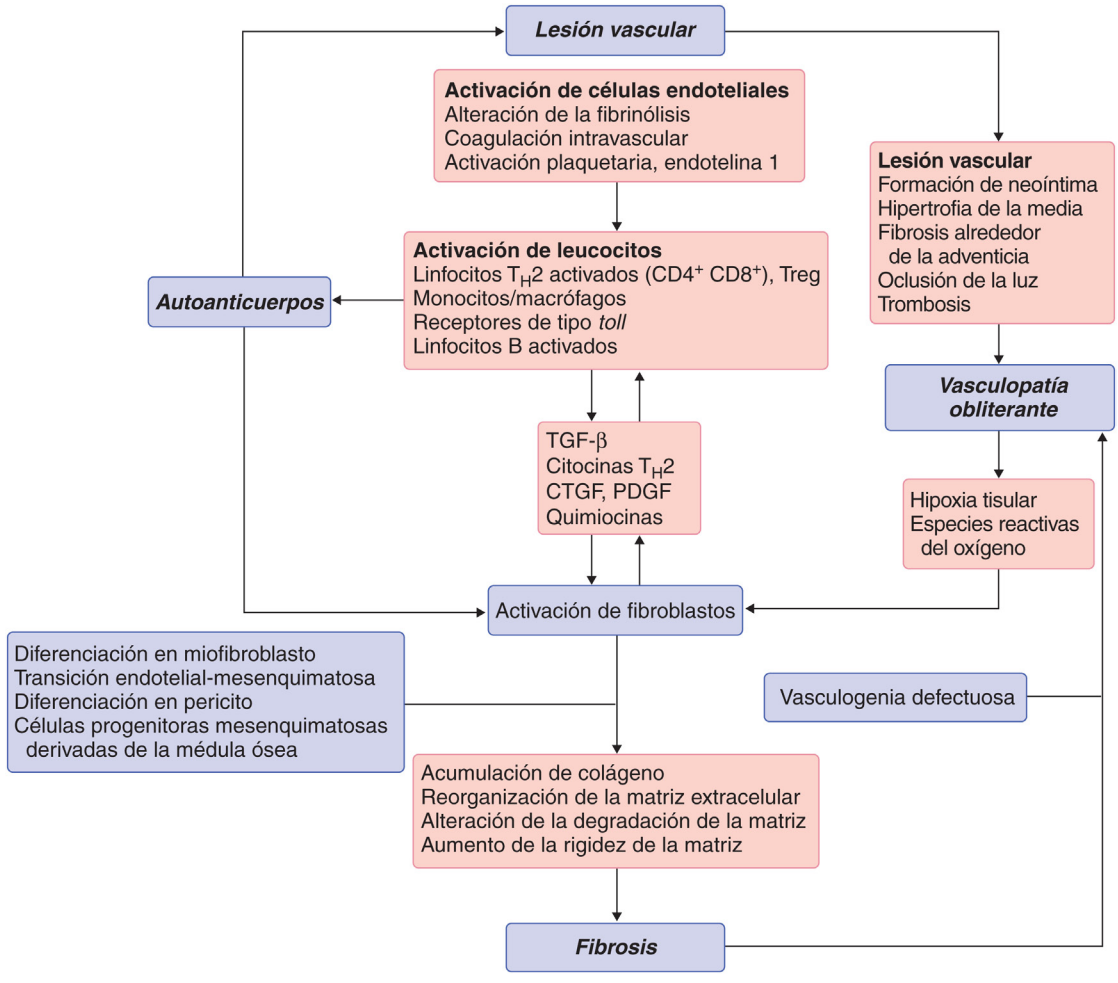

E-FIGURA 246-1. Patogenia tripartita de la esclerosis sistémica: vasculopatía, autoinmunidad y fibrosis. La lesión vascular inicial en un individuo genéticamente susceptible es el probable acontecimiento primario de la esclerosis sistémica. La lesión conduce al daño vascular, la inflamación y la autoinmunidad. Las respuestas inflamatorias e inmunitarias generan citocinas y factores de crecimiento que dañan aún más el endotelio y desencadenan la activación de fibroblastos que subyace al remodelado de la matriz extracelular y a la fibrosis intratable. La vasculopatía, la pérdida de microvasculatura y la reducción del flujo sanguíneo provocan isquemia y estrés oxidativo, que agravan aún más el daño vascular, la fibrosis tisular y la atrofia. CTGF, factor de crecimiento del tejido conectivo; PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TGF-β, factor de crecimiento transformante β.

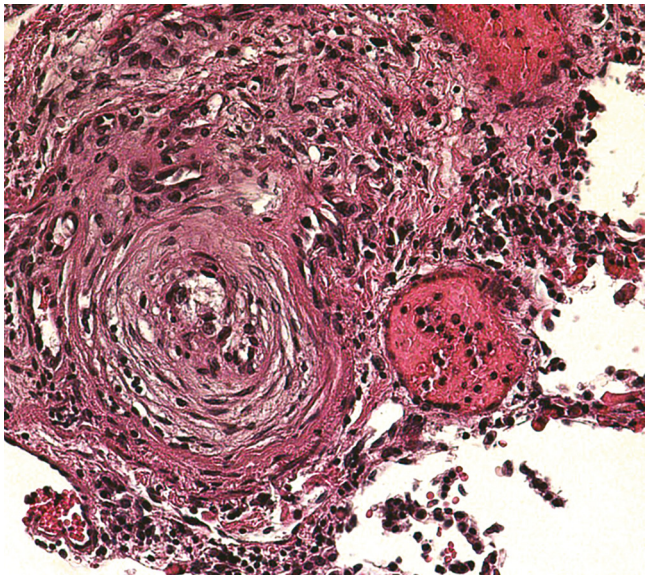

E-FIGURA 246-2. Vasculopatía obliterante de la arteria pulmonar coexistente con fibrosis. Llamativa hiperplasia de la íntima y estrechamiento de la luz de una pequeña arteria pulmonar, que coexiste con fibrosis pulmonar intersticial, en un paciente con esclerosis sistémica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Prácticamente todos los órganos pueden verse afectados en la esclerosis sistémica, pero la frecuencia relativa, el ritmo y la gravedad muestran una variabilidad considerable de un paciente a otro. Los pacientes con esclerosis sistémica cutánea limitada suelen presentar un fenómeno de Raynaud de larga evolución, una afectación cutánea limitada y una progresión insidiosa de la enfermedad de órganos internos. Los pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa desarrollan característicamente una extensa induración cutánea y rigidez articular asociada a una afectación de órganos internos de aparición temprana (tabla 246-2). Sin embargo, muchos pacientes con esclerosis sistémica desafían una clasificación fácil o muestran solapamiento con pruebas clínicas y de laboratorio de otra enfermedad autoinmunitaria como la polimiositis (cap. 248), el síndrome de Sjögren (cap. 247), la poliartritis inflamatoria (cap. 240) o el lupus eritematoso sistémico (cap. 245).

Presentación clínica inicial

Esclerosis sistémica cutánea difusa

Los pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa suelen presentar dedos hinchados, eritema y prurito, a menudo acompañados de fatiga, rigidez, debilidad muscular y síndrome del túnel carpiano. El fenómeno de Raynaud puede no presentarse hasta una fase más avanzada de la enfermedad. A lo largo de semanas o meses, la fase inflamatoria edematosa evoluciona hacia una fase crónica «fibrótica» con induración cutánea acompañada de sequedad, hiperpigmentación, pérdida de vello corporal y alteración de la sudoración. Los cambios cutáneos progresivos suelen anunciar el inicio de la afectación de los órganos internos, que progresa más rápido durante los primeros 4 años de la enfermedad. El riesgo de afectación de órganos nuevos disminuye después de este tiempo.

Esclerosis sistémica cutánea limitada

En los pacientes con esclerosis sistémica cutánea limitada, el diagnóstico suele realizarse en una fase avanzada de la enfermedad. Los pacientes suelen tener una larga historia de fenómeno de Raynaud, que a veces se complica con ulceraciones isquémicas en las yemas de los dedos. El curso de la enfermedad es indolente, con progresión insidiosa de reflujo gastroesofágico, telangiectasia mucocutánea o calcinosis de tejidos blandos. Las manifestaciones vasculares suelen ser más pronunciadas en la esclerosis sistémica cutánea limitada en comparación con la esclerosis sistémica cutánea difusa, mientras que las crisis de esclerodermia renal son infrecuentes.

Afectación orgánica

Piel

El engrosamiento de la piel suele comenzar en la parte distal de los dedos y suele ir precedido de dedos y manos hinchados. La afectación cutánea suele avanzar de forma centrípeta a partir de la zona distal de las extremidades. La piel puede estar hiperpigmentada, pero los individuos de piel oscura pueden desarrollar cambios «sal y pimienta» similares al vitíligo, que es más prominente en el cuero cabelludo, la parte superior de la espalda y el pecho. La obliteración de las glándulas ecrinas y sebáceas disminuye la sudoración y la secreción de grasa, lo que provoca una piel seca y pruriginosa. Entre los cambios faciales encontramos una nariz en forma de pico, el adelgazamiento y retracción de los labios, arrugas finas (arrugas de expresión y surcos radiales) alrededor de la boca y, ocasionalmente, una cara en forma de máscara debido a la reducción de la movilidad de los párpados, las mejillas y la boca (fig. 246-1). La disminución de la apertura bucal (microstomía) es frecuente, y puede interferir en la alimentación y la higiene oral.

En la esclerosis sistémica de larga duración, la piel está atrófica y unida al tejido subyacente. Las telangiectasias debidas a la dilatación de las vénulas poscapilares en la dermis superior son prominentes en la cara, las manos, los labios y la mucosa oral. La rotura de la piel atrófica puede provocar úlceras dolorosas y no curativas en las superficies extensoras de las articulaciones interfalángicas, las puntas de los dedos y prominencias óseas, como los codos y los maléolos. Las ulceraciones isquémicas en la punta de los dedos se curan lentamente, pueden infectarse secundariamente y dar lugar a la patognomónica «*pitting*» de la punta digital. La pérdida de tejido blando isquémico en la punta de los dedos se asocia a la reabsorción ósea de las falanges terminales (acroosteólisis) (fig. 246-2).

Es frecuente la calcinosis de la piel y de los tejidos blandos. Hay depósitos compuestos de cristales de hidroxiapatita de calcio que varían en tamaño desde pequeñas lesiones puntuales hasta grandes masas de conglomerados. Pueden visualizarse fácilmente en radiografías simples y localizarse con precisión y medirse con imágenes de TC de doble energía (fig. 246-3).

Las localizaciones habituales de la calcinosis del cutis incluyen las manos (almohadillas de los dedos), las superficies extensoras de los antebrazos y las bolsas olecranianas y prerrotulianas. Los depósitos calcáreos pueden ulcerarse a través de la piel suprayacente, produciendo el drenaje de un material blanco calcáreo, dolor e inflamación local, y pueden infectarse de forma secundaria.

TABLA 246-1 AUTOANTICUERPOS CARACTERÍSTICOS ASOCIADOS A LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

FRECUENCIA DE AUTOANTICUERPOS	SUBGRUPO	ASOCIACIÓN CLÍNICA CARACTERÍSTICA
Topoisomerasa I (10-40%); también llamado Scl-70	Cutánea difusa (con menos frecuencia limitada)	Roces en el tendón, EIP, afectación cardíaca, crisis de esclerodermia renal; HAP aislada poco frecuente
Centrómero (15-40%)	Cutánea limitada	Isquemia digital, calcinosis cutánea, HAP aislada, CBP; la neumopatía intersticial y la crisis renal esclerodérmica graves son poco frecuentes
Polimerasa III del ARN (4-25%)	Cutánea difusa	Afectación cutánea generalizada; roces en el tendón, crisis de esclerodermia renal, aumento del riesgo de cáncer
U3-RNP/fibrilarina (1-5%)	Cutánea difusa	HAP, EIP, miositis
Th/To (1-7%)	Cutánea limitada	EIP, HAP aislada
PM/Scl (0-6%)	Cutánea limitada	Calcinosis cutis, miositis, artritis
U1-RNP (5-35%)	EMTC	HAP grave, miositis

CBP, cirrosis biliar primaria; EIP, enfermedad intersticial pulmonar; EMTC, enfermedad mixta del tejido conectivo; HAP, hipertensión arterial pulmonar; RNP, ribonucleoproteína.

TABLA 246-2 CLASIFICACIÓN DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

CARACTERÍSTICAS	ESCLEROSIS SISTÉMICA CUTÁNEA DIFUSA	ESCLEROSIS SISTÉMICA CUTÁNEA LIMITADA
Induración cutánea	Difusa: dedos, extremidades, cara, tronco; progresión rápida; fricciones en el tendón	Limitada a los dedos, la parte distal de los codos, la cara; progresión lenta
Fenómeno de Raynaud	El inicio coincide o sigue a la afectación cutánea	Precede a la afectación cutánea; a menudo grave; asociado a isquemia crítica
Fibrosis pulmonar	Frecuente, temprana, puede ser progresiva e intensa	Ocasional, en raras ocasiones grave
Hipertensión arterial pulmonar	Ocasional, normalmente asociada a la fibrosis pulmonar	Frecuente, tardía, puede ser aislada
Crisis de esclerodermia renal	Ocurre hasta en el 15%; al principio	Poco frecuentes
Calcinosis cutánea	Infrecuente	Frecuente, prominente
Autoanticuerpos característicos	Frente a la topoisomerasa I (Scl-70) y polimerasa III del ARN	Anticentrómero

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Fenómeno de Raynaud

El fenómeno de Raynaud (cap. 66) es un acontecimiento vasoespástico episódico prácticamente en todos los pacientes con esclerosis sistémica.[8] Las crisis típicas empiezan con palidez (vasoconstricción), seguida de cianosis (isquemia) y eritema (revascularización), y suelen desencadenarse por la exposición al frío o por estrés emocional.

Distinguir el fenómeno de Raynaud primario del secundario puede suponer un reto. En comparación con el primario, el Raynaud secundario suele desarrollarse a una edad más avanzada (> 30 años) y tiende a ser más grave. La capilaroscopia de los pliegues de las uñas es un método incruento de cabecera útil para visualizar los capilares cutáneos con un capilaroscopio. Los pacientes con el fenómeno de Raynaud primario tienen capilares que aparecen como asas vasculares paralelas a una distancia regular en los pliegues ungueales, mientras que, en la esclerosis sistémica, los capilares están deformados con asas ensanchadas e irregulares, luces dilatadas, zonas avasculares y microhemorragias (v. fig. 246-2A).

Afectación digestiva

La afectación del tracto gastrointestinal es muy común en pacientes con esclerosis sistémica cutánea, tanto limitada como difusa, y, cuando es grave, es un marcador de mal pronóstico. La atrofia del músculo liso y la vasculopatía obliterante de pequeños vasos con o sin fibrosis en toda la longitud del tracto gastrointestinal subyacen a la alteración de la actividad peristáltica y a las consiguientes complicaciones.

Porción superior del tubo digestivo

Las manifestaciones orofaríngeas de la esclerosis sistémica incluyen xerostomía, microstomía, enfermedad periodontal y reabsorción de los cóndilos mandibulares. El frenillo lingual puede estar acortado. El reflujo gastroesofágico se asocia a ardor de estómago, regurgitación y disfagia; sin embargo, en algunos pacientes también puede ser asintomático (cap. 124). La disminución de la presión del esfínter esofágico inferior coexiste a menudo con alteración del vaciado esofágico de contenido gástrico, refluido por disminución de la motilidad en el esófago distal.[9] El retraso del vaciado gástrico agrava el problema.

Las estenosis esofágicas y el esófago de Barrett (cap. 124) pueden complicar el reflujo de larga evolución. La ronquera y la tos crónica o el carraspeo son frecuentes y pueden representar manifestaciones extraesofágicas de la enfermedad por reflujo. La microaspiración recurrente de contenido gástrico empeora la neumopatía intersticial subyacente. Algunos pacientes con esclerosis sistémica presentan una neumopatía intersticial específica denominada fibrosis centrolobulillar, asociada a dilatación esofágica y reflujo gastroesofágico crónico.

Estómago

La gastroparesia y el retraso en el vaciado gástrico se manifiestan en forma de saciedad temprana, distensión abdominal y síntomas agravados de reflujo.[10] La ectasia vascular gástrica o «estómago en sandía» se desarrolla en el 5% de los pacientes y es más frecuente en los que tienen anticuerpos contra la ARN polimerasa III. Los pacientes con ectasia vascular gástrica pueden tener hemorragias digestivas recurrentes y presentar una anemia ferropénica inexplicable.

Porción distal del tubo digestivo

El deterioro de la motilidad en el intestino delgado en la esclerosis sistémica puede provocar diarrea crónica debido a un crecimiento excesivo de bacterias. A esto le sigue una malabsorción de grasas y proteínas, una carencia de vitamina B_{12} y D, y malnutrición, lo que se asocia a mortalidad elevada. La alteración de la función intestinal motora también puede provocar seudoobstrucción intestinal recurrente con dolor abdominal agudo, náuseas y vómitos. La afectación colónica y anorrectal subyace al estreñimiento, el prolapso rectal y la incontinencia fecal. En las fases avanzadas de la enfermedad pueden producirse saculaciones colónicas de boca ancha que causan perforación y hemorragia. Un hallazgo radiológico ocasional es la neumatosis cistoide intestinal, que indica un atrapamiento de aire en la pared intestinal. La rotura de estas lesiones puede provocar un neumoperitoneo. La cirrosis biliar primaria puede aparecer en pacientes con esclerosis sistémica cutánea limitada.

Afectación pulmonar

En la esclerosis sistémica se dan dos formas principales de afectación pulmonar: la enfermedad pulmonar intersticial (cap. 80) y la hipertensión arterial pulmonar (cap. 69), que pueden coexistir en muchos pacientes. Las manifestaciones pulmonares menos frecuentes incluyen la neumonitis por aspiración, que complica el reflujo gastroesofágico,

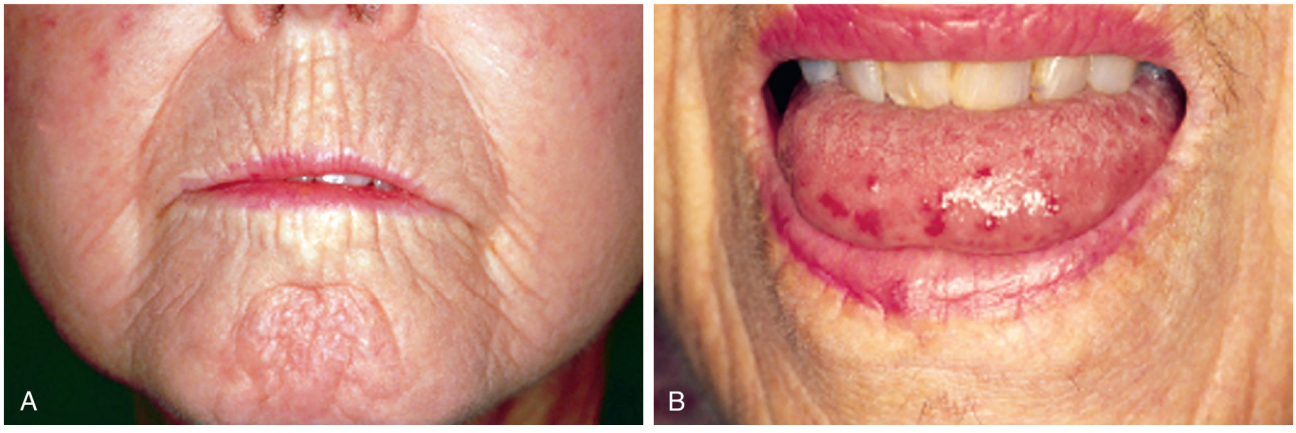

FIGURA 246-1. Rasgos faciales en la esclerosis sistémica. A. Surcos peribucales. Obsérvense las líneas verticales alrededor de la boca en una paciente con esclerosis sistémica cutánea difusa. **B.** Telangiectasia en los labios y la lengua en una paciente con esclerosis sistémica cutánea limitada de larga evolución.

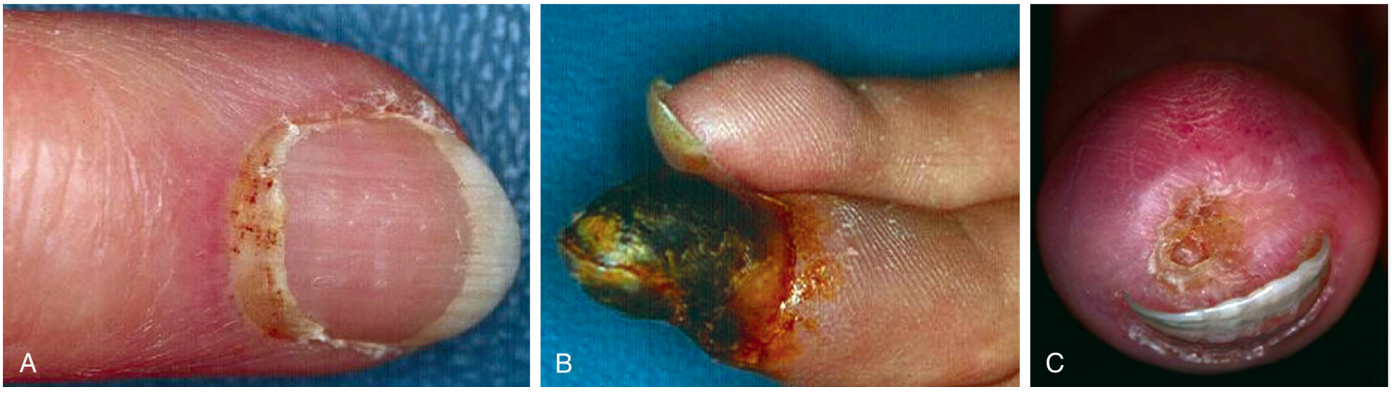

FIGURA 246-2. Complicaciones vasculares de la esclerosis sistémica en los dedos. A. Cambios microvasculares del pliegue ungueal. **B.** Infarto digital. Necrosis agudamente delimitada de la yema del dedo en una esclerosis sistémica cutánea limitada asociada a un fenómeno de Raynaud grave. **C.** Ulceración isquémica de la punta digital y «*pitting*».



FIGURA 246-3. Calcinosis cutánea en la esclerosis sistémica. Imagen tomográfica computarizada de doble energía de la mano de una mujer de 56 años con esclerosis sistémica cutánea limitada de larga evolución. Obsérvese la calcificación a lo largo de la pulpa distal del dedo índice que se extiende de forma focal a la piel. Otro depósito calcificado a lo largo de la superficie palmar de la cabeza de la falange media del dedo largo. (Por cortesía de Imran Omar, MD.)

la bronquiolitis obliterante, las reacciones pleurales, los cambios ventilatorios restrictivos debidos a la fibrosis de la pared torácica, el neumotórax espontáneo y la toxicidad pulmonar inducida por fármacos. Aumenta el riesgo de cáncer de pulmón, en particular de carcinoma broncoalveolar.

Enfermedad pulmonar intersticial

La enfermedad pulmonar intersticial (cap. 80) en la esclerosis sistémica es frecuente y puede permanecer asintomática hasta que está bastante avanzada.[11] Los síntomas de presentación más frecuentes son la disnea de esfuerzo,[12] la astenia y la reducción de la tolerancia al ejercicio. Puede haber una tos seca crónica. La exploración física puede revelar crepitaciones en «velcro», que son prominentes en las bases pulmonares.

Pueden encontrarse evidencias de enfermedad pulmonar intersticial en casi todos los pacientes con esclerosis sistémica, es clínicamente significativa hasta en el 50% y puede progresar o no. La progresión más rápida se produce generalmente en los primeros 3 años del inicio de la enfermedad, con pacientes que pierden más de 100 ml/año de capacidad vital forzada.

Hipertensión arterial pulmonar

Alrededor de 15% de los pacientes con esclerosis sistémica presentan hipertensión pulmonar, definida como presión arterial pulmonar en reposo media ≥ 25 mmHg, con una presión enclavada capilar pulmonar ≤ 15 mmHg (cap. 69). En el contexto de la esclerosis sistémica, la hipertensión pulmonar puede ser una anomalía aislada o coexistir con la enfermedad pulmonar intersticial.[13] La mayoría de los pacientes tienen un curso progresivo, con desarrollo de insuficiencia cardíaca derecha y aumento de la mortalidad. Los factores de riesgo son enfermedad cutánea limitada, inicio tardío de la enfermedad, fenómeno de Raynaud grave, telangiectasias cutáneas numerosas y positividad para autoanticuerpos anticentrómero, U1-RNP, U3-RNP (fibrilarina), Th/To, B23 o β_2-glucoproteína I.

Los primeros síntomas de hipertensión pulmonar son disnea de esfuerzo y disminución de la capacidad de ejercicio, aunque la fase inicial de la enfermedad suele ser asintomática. Con la progresión, se manifiestan angina, síncope, y síntomas y signos de insuficiencia cardíaca derecha. La exploración física muestra taquipnea, un tono cardíaco S_2 pulmonar prominente, impulso ventricular derecho palpable, presión venosa yugular elevada y edema postural.

Afectación renal

La crisis renal esclerodermiforme, la complicación más temida de la esclerosis sistémica, se produce en un 10-15% de los pacientes. Ocurre casi invariablemente en los 4 años siguientes al inicio de la enfermedad.[14] La lesión vascular desencadena vasculopatía obliterante, estrechamiento luminal en las arterias *arcuatas* renales, una reducción progresiva del flujo sanguíneo renal, hiperplasia yuxtaglomerular y aumento de la secreción de renina, con una mayor vasoconstricción renal que da lugar a un círculo vicioso que culmina en hipertensión acelerada e insuficiencia renal oligúrica (caps. 64 y 110). Los pacientes se presentan característicamente con un inicio brusco de hipertensión e insuficiencia renal progresiva, pero la presión arterial permanece normal o solo modestamente elevada en algunos casos. La llamada crisis renal normotensiva se asocia a un mal pronóstico. Pueden complicar una crisis renal esclerodérmica la encefalopatía y la retinopatía hipertensivas, la pericarditis y las arritmias. En muchos pacientes, la insuficiencia renal oligúrica aparece a lo largo de varias semanas.

Entre los factores de riesgo de la crisis renal de esclerodermia, además de la enfermedad en fase temprana (generalmente menos de 4 años), se incluyen la afectación cutánea rápidamente progresiva o extensa con roces de fricción de tendones, la raza negra, el sexo masculino y la positividad a anti-ARN polimerasas III. Por el contrario, la positividad anticentrómero señala un bajo riesgo de crisis renal esclerodérmica. El derrame pericárdico, la anemia de nuevo inicio y la trombocitopenia pueden ser el preludio de una crisis de esclerodermia renal inminente, y el uso reciente de corticoides se asocia a un incremento del riesgo de más de 10 veces.

En más de un tercio de los pacientes con esclerosis sistémica se detecta una función renal anormal o proteinuria. Sin embargo, estos pacientes no suelen evolucionar a una enfermedad renal terminal.[15] Son infrecuentes la glomerulonefritis asociada a serología de lupus o la vasculitis renal con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.

Afectación cardíaca

Aunque se detecta con frecuencia en la esclerosis sistémica mediante herramientas de diagnóstico sensibles, la afectación cardíaca suele ser silente.[16,17] La afectación cardíaca clínica es más frecuente en pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa; generalmente se desarrolla al principio del curso de la enfermedad y representa un factor predictivo de mal pronóstico. Puede afectar al endocardio, el miocardio y el pericardio por separado o simultáneamente. Pueden producirse taquiarritmias, anomalías de la conducción, regurgitación valvular, insuficiencia cardíaca diastólica y derrame pericárdico. La hipertensión arterial sistémica y pulmonar y la afectación pulmonar y renal también afectan al corazón. Puede aparecer miocarditis asociada a la inflamación muscular. El derrame pericárdico ocurre en más del 15% de los pacientes, pero no siempre es significativo.

Complicaciones osteomusculares

El síndrome del túnel carpiano (cap. 388) puede ser una manifestación de presentación de la esclerosis sistémica. La movilidad articular se deteriora progresivamente, especialmente en las manos. Las contracturas de las articulaciones grandes pueden ir acompañadas de movimientos de fricción del tendón que pueden oírse o palparse, que se deben a la fibrosis y a la adhesión de las vainas del tendón y de las caras fasciales de la articulación afectada. La presencia de roces por fricción tendinosa indica con frecuencia una enfermedad agresiva. La inflamación articular evidente es infrecuente en la esclerosis sistémica; sin embargo, puede aparecer una poliartritis erosiva en las manos. La debilidad muscular puede ser un signo del deterioro físico, atrofia por uso inadecuado y malnutrición. Se puede observar una miositis inflamatoria indistinguible de la polimiositis idiopática (cap. 248), normalmente al principio de la enfermedad. Al final de la enfermedad es frecuente una miopatía no inflamatoria, caracterizada por atrofia y fibrosis sin concentraciones elevadas de enzimas musculares. La reabsorción ósea afecta a las cabezas distales de las falanges terminales (acroosteólisis), los cóndilos mandibulares, las costillas y la parte distal de las clavículas.

Otras manifestaciones clínicas

Además de la microangiopatía, en la esclerosis sistémica puede producirse la afectación de vasos sanguíneos más grandes (> 100 µm). La manifestación más habitual es la oclusión de las arterias digitales y cubitales, que produce úlceras isquémicas e incluso pérdida de dedos o de la extremidad. Los estudios epidemiológicos indican aumento del riesgo de cardiopatía isquémica en pacientes con esclerosis sistémica. La sequedad ocular y bucal es frecuente en la esclerosis sistémica, pero, a diferencia del síndrome de Sjögren primario (cap. 247), la biopsia de la glándula salival en estos casos puede mostrar fibrosis en lugar de infiltración linfocítica focal. El hipotiroidismo (cap. 207) debido a la fibrosis tiroidea es frecuente y puede estar asociado a autoanticuerpos antitiroideos. Aunque la esclerosis sistémica respeta por lo general el sistema nervioso central, puede producir neuropatía autónoma y neuropatía sensitiva primaria del nervio trigémino por fibrosis o vasculopatía. El embarazo en mujeres con esclerosis sistémica activa se ha asociado al aumento de la tasa de complicaciones fetales. Además, durante el embarazo se agrava en ocasiones la afectación cardiopulmonar y puede producirse una crisis renal esclerodérmica. En los hombres, la incapacidad para lograr o mantener la erección del pene debido a la insuficiencia vascular y la fibrosis es frecuente, y puede ser la manifestación de presentación de la enfermedad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Esclerosis sistémica y cáncer

Varios estudios indican que los pacientes con esclerosis sistémica tienen un mayor riesgo de cáncer.[18] El cáncer de pulmón y el adenocarcinoma esofágico aparecen habitualmente en el contexto de una neumopatía intersticial o de una enfermedad por reflujo gastroesofágico de larga evolución, y la inflamación crónica y el daño tisular pueden ser factores implicados en el proceso. Por el contrario, el cáncer de mama, pulmón y ovarios asociado a la esclerosis sistémica, así como el linfoma, tienden a producirse en estrecha asociación temporal con la aparición de la esclerosis sistémica y a menudo se asocian con anticuerpos anti-ARN polimerasa III. En estos casos, la esclerosis sistémica representa un síndrome paraneoplásico desencadenado por la respuesta inmunitaria antitumoral.

DIAGNÓSTICO

La induración de los dedos o en la zona proximal (asociada al fenómeno de Raynaud) y las manifestaciones características de los órganos viscerales suelen ser suficientes para establecer el diagnóstico de esclerosis sistémica, aunque estos rasgos pueden faltar en la enfermedad en fase temprana. Los criterios estandarizados para la clasificación de la esclerosis sistémica muestran un alto grado de especificidad y sensibilidad (tabla 246-3).

En raras ocasiones, se requiere una biopsia de piel de espesor total para excluir imitaciones de esclerodermia como el escleredema, el escleromixedema o la morfea panesclerótica (tabla 246-4). La (enfermedad de) Raynaud primaria se diferencia de la esclerosis sistémica por los capilares del pliegue ungueal de aspecto normal y la ausencia de autoanticuerpos u otras manifestaciones de la enfermedad. El diagnóstico de la esclerosis sistémica puede ser difícil en las primeras fases de la enfermedad, porque los síntomas y hallazgos iniciales suelen ser inespecíficos y pueden confundirse con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad muscular inflamatoria o enfermedad indiferenciada del tejido conectivo. Los pacientes ocasionales cuya esclerosis sistémica se presenta con hipertensión acelerada e insuficiencia renal o con hemorragias gastrointestinales causadas por el estómago de sandía como manifestación inicial de la enfermedad plantean un reto diagnóstico.

Pruebas de laboratorio

La anemia es frecuente en pacientes con esclerosis sistémica, puede indicar inflamación crónica, hemorragia digestiva por ectasia vascular antral gástrica, gastritis erosiva o esofagitis crónica, o carencia de folato y vitamina B_{12} por proliferación bacteriana en el intestino delgado y malabsorción. La anemia hemolítica microangiopática (cap. 146) causada por un traumatismo mecánico y la fragmentación de los eritrocitos en la microvasculatura dañada es una característica analítica típica de la crisis renal de la esclerodermia. A diferencia de otras enfermedades reumáticas, la velocidad de eritrosedimentación y la proteína C reactiva suelen mostrar solo una modesta elevación. En pacientes con proliferación bacteriana en el intestino delgado y malabsorción es útil la determinación periódica de la concentración sérica de vitamina K y prealbúmina.

Los autoanticuerpos antinucleares circulantes están presentes prácticamente en todos los pacientes con esclerosis sistémica y pueden detectarse al inicio de la enfermedad o incluso antes.[19] Otros autoanticuerpos son específicos de la esclerosis sistémica (v. tabla 246-1). Los anticuerpos anticentrómero están asociados a hipertensión pulmonar, mientras que en estos pacientes son poco frecuentes la afectación cardíaca significativa, la fibrosis pulmonar avanzada o la crisis renal esclerodérmica. La positividad de los anticuerpos antitopoisomerasa I está asociada a la fibrosis pulmonar y a una menor supervivencia. Los anticuerpos anti-ARN polimerasa III se asocian a aumento del riesgo de crisis renal esclerodérmica. Los autoanticuerpos no caracterizados que muestran un patrón nucleolar de inmunofluorescencia se asocian generalmente a una enfermedad agresiva. Los anticuerpos anti-β_2-glucoproteína I son inespecíficos, pero en la esclerosis sistémica indican aumento del riesgo de isquemia crítica.

Diagnóstico de la afectación sistémica

Enfermedad esofágica

En la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) del tórax, el esófago está dilatado o abierto y muestra aire intraluminal. La endoscopia detecta la esofagitis erosiva grave en pacientes con síntomas mínimos de reflujo.

Enfermedad gástrica

En la endoscopia se ven en el antro gástrico pliegues longitudinales paralelos de la mucosa que se asemejan a las rayas de una sandía. Los rasgos histológicos de los capilares de la mucosa dilatados y trombosados, y la displasia fibromuscular de la lámina propia constituyen la microangiopatía característica de la esclerosis sistémica.

Enfermedad pulmonar intersticial

La radiografía simple de tórax es relativamente poco sensible para detectar la enfermedad pulmonar intersticial temprana. En cambio, la TCAR del tórax es muy sensible (cap. 72). Los hallazgos en la esclerosis sistémica incluyen opacidades intersticiales reticulares, predominantemente en la periferia del lóbulo inferior, de forma aislada o en combinación con opacificaciones en vidrio esmerilado. Menos frecuentes son la linfoadenopatía mediastínica y la panalización. La extensión de la enfermedad pulmonar en la TCAR inicial predice la progresión de la enfermedad pulmonar intersticial y puede ser útil a la hora de decidir la necesidad de terapia. El lavado broncoalveolar (cap. 73) es necesario

TABLA 246-3 CRITERIOS DEL AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY/EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

COMPONENTE	SUBCOMPONENTE	PESO/ PUNTUACIÓN*
Engrosamiento cutáneo de los dedos de ambas manos que se extiende proximalmente a las articulaciones metacarpofalángicas *(criterio suficiente)*	—	9
Engrosamiento de la piel de los dedos *(solo cuenta la puntuación más alta)*	Dedos hinchados Esclerodactilia de los dedos (distal a las articulaciones metacarpofalángicas, pero proximal a las articulaciones interfalángicas proximales)	2 4
Lesiones en la yema de los dedos *(solo cuenta la puntuación más alta)*	Úlceras de la punta digital Cicatrices de «*pitting*» en los dedos	2 3
Telangiectasia	—	2
Capilares anormales del pliegue ungueal	—	2
Hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial *(la puntuación máxima es 2)*	Hipertensión arterial pulmonar Neumopatía intersticial	2 2
Fenómeno de Raynaud	—	3
Autoanticuerpos relacionados con la esclerosis sistémica (anticentrómero, antitopoisomerasa I [anti-Scl-70], anti-ARN polimerasa III) *(la puntuación máxima es 3)*	Anticentrómero Antitopoisomerasa I Anti-ARN polimerasa III	1 1 1

Los criterios no son aplicables a pacientes con engrosamiento cutáneo que no afecte a los dedos ni a pacientes que padezcan un trastorno similar a la esclerodermia que explique mejor sus manifestaciones (p. ej., fibrosis esclerosante nefrógena, morfea generalizada, fascitis eosinofílica, escleredema *diabeticorum*, escleromixedema, porfiria, liquen escleroso, enfermedad del injerto contra el huésped, queiroartropatía diabética).

*La puntuación total se determina sumando el peso máximo (puntuación) en cada categoría. Los pacientes con una puntuación total de 9 o superior se clasifican como pacientes con esclerosis sistémica definida.

Tomado de van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2737-2747.

TABLA 246-4 AFECCIONES QUE PUEDEN ASOCIARSE A LA INDURACIÓN CUTÁNEA SIMILAR A LA ESCLERODERMIA

- Esclerosis sistémica
  - Esclerosis sistémica cutánea limitada
  - Esclerosis sistémica cutánea difusa
- Esclerodermia localizada
  - Morfea (placas, en gotas o generalizada)
  - Esclerodermia lineal, «esclerodermia en golpe de sable» *(«coup de sabre»)*
- Morfea panesclerótica
- Síndromes paraneoplásicos
- Escleredema y escleredema diabético
- Escleromixedema (mucinosis papular)
- Síndrome fibrosante nefrógeno (fibrosis sistémica nefrógena)
- Enfermedad crónica del injerto contra el huésped
- Fascitis difusa con eosinofilia (enfermedad de Shulman, fascitis eosinofílica)
- Síndrome de eosinofilia-mialgia
- Síndrome de piel rígida
- Enfermedades parecidas a la esclerodermia asociadas a la exposición a sustancias químicas
  - Enfermedad inducida por el cloruro de vinilo u otros disolventes
  - Fibrosis cutánea inducida por pentazocina
  - Otras asociaciones farmacológicas

ocasionalmente para excluir una infección, mientras que la biopsia pulmonar suele estar indicada solo si se sospecha un cáncer de pulmón.

Hipertensión pulmonar

En los pacientes que padecen hipertensión pulmonar, las presiones sistólicas de la arteria pulmonar determinadas mediante ecocardiografía Doppler de cribado son superiores a 40 mmHg. El cateterismo cardíaco derecho prácticamente siempre es necesario para confirmar el diagnóstico de hipertensión pulmonar, valorar su gravedad y evaluar la función ventricular.

Crisis renal y nefropatía por esclerodermia

En la enfermedad renal asociada a la esclerosis sistémica, el análisis de orina suele mostrar solo proteinuria leve, cilindros granulares y hematuria microscópica. La trombocitopenia y la hemólisis microangiopática con eritrocitos fragmentados pueden a veces conducir erróneamente al diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica o síndrome urémico hemolítico (cap. 158). La biopsia renal, que en ocasiones es necesaria para el diagnóstico y el pronóstico, puede mostrar cambios crónicos, como la reduplicación de las fibras elásticas, glomérulos esclerosados, atrofia tubular y fibrosis intersticial. Sin embargo, la proliferación íntima y medial arteriolar característica y el estrechamiento luminal son indistinguibles de los cambios de la hipertensión acelerada.

Afectación cardíaca

La ecocardiografía tradicional tiene una sensibilidad baja en la detección de la afectación cardíaca en la esclerosis sistémica asociada. Por el contrario, la ecocardiografía Doppler tisular, la tomografía computarizada por emisión monofotónica y, sobre todo, la resonancia magnética cardíaca (RMc) suelen revelar anomalías miocárdicas en la esclerosis sistémica. Los hallazgos característicos incluyen una relajación ventricular anormal y defectos de perfusión reversibles. La concentración sérica elevada de NT-proBNP en la esclerosis sistémica es un marcador sensible del incremento de la presión arterial pulmonar, pero también puede indicar una afectación cardíaca primaria.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Debido a la marcada variabilidad de un paciente a otro en la presentación clínica, es primordial realizar una evaluación básica exhaustiva. El tratamiento óptimo de los pacientes debe incluir un diagnóstico rápido, una clasificación y estratificación del riesgo precisas, un reconocimiento y evaluación tempranos de las complicaciones orgánicas, y un seguimiento a largo plazo de la progresión, la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. El tratamiento de las complicaciones debe ser dinámico, con estudios periódicos e intervenciones apropiadas lo antes posible. Dada la naturaleza multisistémica de la esclerosis sistémica, lo óptimo es un enfoque de equipo integrado, normalmente en centros médicos especializados donde se disponga de los conocimientos pertinentes.

Los agentes inmunodepresores que son muy eficaces en otras enfermedades del tejido conectivo han mostrado un beneficio modesto o nulo en la esclerosis sistémica. Los corticoides alivian la rigidez, la astenia y el dolor en las fases iniciales de la enfermedad, pero no reducen la progresión y se asocian a un aumento del riesgo de crisis de esclerodermia renal. Por tanto, en la medida de lo posible, habría que evitar los corticoides; cuando sean absolutamente necesarios, deberán administrarse en la menor dosis posible y solo durante períodos cortos.

Cuidado de la piel

La afectación cutánea en la esclerosis sistémica temprana es inflamatoria, y los síntomas pueden responder a los antihistamínicos sistémicos o al tratamiento a corto plazo con dosis bajas de corticoesteroides. La sequedad cutánea puede tratarse con pomadas hidrófilas y aceites de baño emolientes. Hay que proteger las úlceras de las puntas de los dedos con vendajes oclusivos para ayudar a la curación y evitar infecciones. Las úlceras cutáneas infectadas se tratan con antibióticos tópicos u orales y pueden exigir un desbridamiento quirúrgico. Debido al aumento del riesgo de las crisis de esclerodermia renal, hay que vigilar estrechamente la presión arterial.

El micofenolato (hasta 3.000 mg/día), la ciclofosfamida (hasta 2 mg/kg/día), el metotrexato (15 mg/semana) y el rituximab (1.000 mg i.v. los días 0 y 15, y repetido cada 6 meses) se han asociado a una modesta mejoría de la induración cutánea en la esclerosis sistémica en fase inicial. Algunos datos respaldan el uso de abatacept, tofacitinib, inmunoglobulina intravenosa y fotoféresis extracorpórea para el tratamiento de algunos pacientes con esclerosis sistémica. Ningún tratamiento médico ha evitado la calcificación de los tejidos blandos ni ha estimulado su disolución, y el tratamiento quirúrgico y la litotricia solo son eficaces en ocasiones.

El trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas se perfila como una opción terapéutica en pacientes cuidadosamente seleccionados cuya esclerosis sistémica grave no responde a otros tratamientos (cap. 163). Esta intervención puede mejorar la enfermedad cutánea, la enfermedad pulmonar y la supervivencia libre de eventos a largo plazo, aunque se asocia a una mortalidad relacionada con el tratamiento hasta del 6% a los 72 meses.[A1]

Enfermedad pulmonar intersticial

El tratamiento óptimo de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial subclínica es actualmente incierto. Los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial sintomática o anomalías radiológicas o de la función pulmonar extensas deben ser tratados con micofenolato (hasta 3.000 mg/día).[A2] La ciclofosfamida (hasta 2 mg/kg/día) también puede ralentizar la progresión de la enfermedad pulmonar intersticial sintomática en la esclerosis sistémica temprana,[A3] pero estos beneficios son efímeros. El rituximab (administrado por vía intravenosa a 1.000 mg los días 0 y 15 y después cada 6 meses) ha demostrado cierto beneficio en la mejora de la afectación cutánea y la estabilización de la función pulmonar,[A4] pero no se ha evaluado en ensayos aleatorizados a largo plazo.

Si la enfermedad pulmonar progresa a pesar de 3 a 6 meses de dicho tratamiento, debe añadirse el fármaco antifibrótico nintedanib (150 mg dos veces al día) o tocilizumab (162 mg subcutáneos semanales).[20,21] El nintedanib ralentiza el ritmo de descenso de la capacidad vital forzada de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica aproximadamente en un 45%, aunque no altera otras manifestaciones de la enfermedad.[A5,A6] El tocilizumab también puede ralentizar significativamente la pérdida de función pulmonar en pacientes con enfermedad temprana.[A7,A8]

Complicaciones digestivas

Dado que incluso un reflujo gastroesofágico importante puede ser asintomático, todos los pacientes con esclerosis sistémica deben recibir tratamiento para esta complicación (cap. 124). Puede ser necesario administrar inhibidores de la bomba de protones (v. tabla 124-1) en dosis relativamente altas y durante períodos prolongados. Se debe instruir a los pacientes para que eleven la cabecera de la cama y coman con frecuencia comidas pequeñas. La hemorragia digestiva recurrente por ectasia vascular gástrica se trata mediante fotocoagulación láser o plasma de argón. El sobrecrecimiento bacteriano (cap. 126) se trata con antibióticos. En pacientes con desnutrición, pero con la función del intestino delgado intacta, la nutrición enteral (cap. 198) puede ser eficaz. La hipomotilidad refractaria del intestino delgado puede responder a las inyecciones subcutáneas de octreótido (cap. 122). Las complicaciones anorrectales pueden responder a la neuromodulación sacra (cap. 131).

Enfermedad vascular

El objetivo del tratamiento vascular de la esclerosis sistémica es reducir la frecuencia y la duración de los episodios vasoespásticos, evitar las complicaciones isquémicas y mejorar su curación, y hacer más lenta la progresión de la vasculopatía obliterante.[22] Los pacientes deben abrigarse bien, minimizar la exposición al frío y evitar fumar cigarrillos o fármacos que puedan precipitar o exacerbar los episodios vasoespásticos. Los bloqueantes de los canales de calcio, como el nifedipino y el diltiacem (cap. 66), se utilizan habitualmente para el fenómeno de Raynaud, pero solo muestran un beneficio moderado y su uso suele estar limitado por los efectos secundarios. Los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, como el losartán (hasta 50 mg/día), son eficaces y generalmente bien tolerados. Los pacientes con fenómeno de Raynaud grave y úlceras digitales isquémicas pueden requerir inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (p. ej., sildenafilo, 20 mg tres veces al día), inyecciones intradigitales de toxina botulínica, bosentán (62,5 mg dos veces al día), bloqueo simpático local o prostaglandinas intravenosas. El ácido acetilsalicílico en dosis bajas (81 mg diarios) y el dipiridamol (25 mg tres veces al día) previenen la activación plaquetaria y pueden tener un papel como agentes coadyuvantes en el tratamiento del fenómeno de Raynaud, pero deben utilizarse con precaución a la luz del riesgo de hemorragia por lesiones de ectasia vascular gástrica.

El antagonista del receptor de endotelina 1 bosentán (62,5 mg dos veces al día) reduce el desarrollo de nuevas úlceras isquémicas, y el sildenafilo (20 mg tres veces al día) puede favorecer la cicatrización de las úlceras.[A9] Los pacientes con úlceras isquémicas digitales pueden precisar desbridamiento quirúrgico, sobre todo en presencia de tejido necrótico. El tratamiento provisional a largo plazo con estatinas y antioxidantes ralentiza en ocasiones el avance del daño vascular.

Hipertensión arterial pulmonar

Todos los pacientes con esclerosis sistémica deben someterse a un cribado de hipertensión pulmonar en la evaluación inicial, y los pacientes de alto riesgo (v. tabla 69-2) deben someterse a un cribado anual. El rituximab (1.000 mg i.v. los días 0 y 15, y repetido cada 6 meses) ha mostrado resultados prometedores.[A10] Por lo demás, el tratamiento es como para la hipertensión pulmonar sintomática (v. fig. 69-6) en general, comenzando con un antagonista del receptor de la endotelina 1 o un inhibidor de la fosfodiesterasa 5. Si la respuesta clínica es inadecuada, pueden usarse inhibidores de la fosfodiesterasa 5 combinados con antagonistas del receptor de la endotelina 1. Los análogos de la prostaciclina pueden administrarse por vía intravenosa, mediante infusión subcutánea continua o mediante inhalaciones frecuentes (cap. 69). El trasplante de pulmón sigue siendo una opción para determinados pacientes con hipertensión pulmonar asociada a esclerosis sistémica o enfermedad pulmonar intersticial que no han respondido al tratamiento médico.

Crisis de esclerodermia renal

El reconocimiento precoz de una crisis renal esclerodérmica inminente o temprana es esencial. En los pacientes que presentan una crisis renal, es esencial la hospitalización y el inicio rápido de inhibidores de la enzima conversora de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

angiotensina (IECA) de acción corta en dosis crecientes. El objetivo es conseguir estabilizar la presión arterial antes de que se desarrolle la insuficiencia renal.

Debido a que los pacientes con esclerosis sistémica en fases iniciales y afectación cutánea progresiva tienen un riesgo más alto, deben recibir instrucciones para controlar su presión arterial diariamente y comunicar las alteraciones significativas inmediatamente. Debería usarse la dosis más baja posible de corticoides y solo cuando fuera absolutamente necesario. No hay pruebas de que el uso profiláctico de los inhibidores de la ECA pueda evitar el desarrollo de las crisis de esclerodermia renal ni mejorar su gravedad.

PRONÓSTICO

Los pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa experimentan una evolución más rápidamente progresiva, más afectación de órganos internos y, en general, peor pronóstico que los pacientes con esclerosis sistémica cutánea limitada. Sin embargo, el pronóstico de la enfermedad en un paciente individual puede ser difícil de predecir.

Los primeros síntomas inflamatorios, como la fatiga, el edema, la artralgia y el prurito, suelen remitir. El engrosamiento cutáneo normalmente se estabiliza y después remite lentamente, siguiendo, por lo general, un orden inverso característico al de las manifestaciones iniciales, con reblandecimiento en el tronco seguido de la región proximal y después la distal de las extremidades. La esclerodactilia, las contracturas de los dedos y la microstomía no suelen resolverse. Puede producirse una recaída o recurrencia del engrosamiento cutáneo con la disminución o interrupción de la terapia. La afectación de los órganos viscerales se desarrolla y muestra una progresión más rápida durante los 2-4 años iniciales de la enfermedad. La afectación de un nuevo órgano es infrecuente después de estabilizarse la afectación cutánea. Del mismo modo, la crisis renal esclerodérmica se produce casi siempre en los primeros 4 años de la enfermedad. En pacientes con esclerosis sistémica cutánea limitada, el fenómeno de Raynaud puede preceder a otras manifestaciones de la enfermedad durante años o incluso décadas. En estos pacientes, el Raynaud, el reflujo y la calcinosis suelen persistir, y las complicaciones de órganos viscerales como la hipertensión pulmonar y la cirrosis biliar primaria pueden desarrollarse tarde en el curso de la enfermedad.

Las razones de mortalidad estandarizadas (RME) ajustadas por edad y sexo en pacientes con esclerosis sistémica han oscilado entre 1,05 y 5,40 en los distintos estudios, pero con una RME global de 2,72 superior a la de la población general.[23] La supervivencia a los 10 años es del 55% en pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa y del 75% en pacientes con esclerosis sistémica cutánea limitada. La supervivencia se correlaciona con la extensión de la afectación cutánea, que representa un indicador indirecto de la afectación de órganos viscerales. Las causas principales de muerte son fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, afectación renal y digestiva grave, y cardiopatía. Entre los marcadores de mal pronóstico se incluyen el sexo masculino, la raza negra, la edad avanzada al inicio de la enfermedad, el índice de masa corporal bajo, el engrosamiento cutáneo extenso con afectación troncular y la evidencia de afectación significativa o progresiva de órganos viscerales. Los autoanticuerpos antitopoisomerasa I o la ausencia de anticuerpos anticentrómero son indicativos de mal pronóstico. En un estudio, los pacientes con esclerosis sistémica y afectación cutánea extensa, capacidad vital < 55% de la previsible, afectación digestiva considerable y afectación cardíaca con repercusión clínica o crisis renal esclerodérmica registraron una disminución del 40% de la supervivencia a los 10 años.

La gravedad de la hipertensión pulmonar en la esclerosis sistémica está correlacionada con la mortalidad. Los pacientes con una presión arterial pulmonar media de 45 mmHg o superior tienen una tasa de supervivencia a 3 años aproximadamente del 33%.

En la crisis renal esclerodérmica, el tratamiento con inhibidores de la ECA ha logrado un efecto notable en la supervivencia, aumentándola de menos del 10% a 1 año en la época previa a su uso hasta una supervivencia a los 3 años > 70% en el momento actual. Sin embargo, a pesar de una intervención a tiempo, más del 50% de los pacientes con crisis renal de esclerodermia requerirán terapia de sustitución renal, aunque algunos recuperan finalmente una función renal suficiente para poder interrumpir la hemodiálisis. La oliguria o una concentración de creatinina en el suero mayor de 3 mg/dl en la presentación predicen un mal resultado. El trasplante de riñón es apropiado en los pacientes incapaces de interrumpir la diálisis después de 2 años. La supervivencia con un trasplante renal en la esclerosis sistémica es comparable a la de otras enfermedades del tejido conectivo, y es infrecuente la recurrencia de las crisis de esclerodermia renal en el injerto renal.

OTRAS ENFERMEDADES ESCLERÓTICAS

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

La enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) es un síndrome de solapamiento que se caracteriza por rasgos del lupus eritematoso sistémico, de la esclerosis sistémica y la miositis, todos ellos en el mismo paciente.[24] En la primera fase, la mayoría de los pacientes tienen el fenómeno de Raynaud asociado a edema en las manos y a signos de una enfermedad inflamatoria muscular. Con el paso del tiempo, estos pacientes manifiestan de forma secuencial otras características de enfermedades del tejido conectivo, entre ellas la pericarditis, la alteración de la motilidad esofágica, la esclerodactilia, la neuropatía y la hipertensión arterial pulmonar. No hay artritis erosiva. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan una afectación renal aguda similar a la crisis renal de la esclerodermia. En las fases tempranas de este trastorno puede ser difícil predecir si el paciente llegará a tener una enfermedad definida del tejido conectivo, como la esclerosis sistémica o el lupus eritematoso sistémico.[25] Un sello distintivo diagnóstico del trastorno mixto del tejido conectivo es la presencia de autoanticuerpos específicos contra la proteína U1-ribonuclear (U1-RNP), a menudo con títulos muy elevados.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de la enfermedad mixta del tejido conectivo es generalmente sintomático e incluye agentes antiinflamatorios no esteroideos (v. tabla 26-4), con glucocorticoides (p. ej., prednisona hasta 1 mg/kg/día) e hidroxicloroquina (200 mg diarios) para la enfermedad más grave en órganos afectados específicos. Los pacientes con trastorno mixto del tejido conectivo suelen tener mejor pronóstico que los que padecen esclerosis sistémica.

ESCLERODERMIAS LOCALIZADAS

La esclerodermia localizada hace referencia a una familia de afecciones cutáneas generalmente benignas caracterizadas por áreas discretas de induración cutánea en ausencia de fenómeno de Raynaud o de afectación sistémica significativa.[26] La piel con lesiones está descolorida y endurecida, y desde el punto de vista histológico puede ser indistinguible de la esclerosis sistémica. La esclerodermia localizada presenta varias formas. Cuando produce placas de induración solitarias únicas o múltiples, se denomina morfea. Si estas placas confluyen, se conoce como morfea generalizada. Las lesiones suelen tener una distribución asimétrica y no afectan a los dedos. El endurecimiento de la piel puede seguir una distribución lineal, con mayor frecuencia en las extremidades inferiores (esclerodermia lineal). En los niños, la esclerodermia lineal puede complicarse con un retraso del crecimiento y contracturas articulares.

En adultos con esclerodermia localizada, el metotrexato (15 mg a la semana), el micofenolato (hasta 1.500 mg dos veces al día), el calcipotriol tópico (0,005%, aplicado dos veces al día) y la fototerapia ultravioleta han demostrado ser beneficiosos. Una variante inusual, pero grave, con induración cutánea extensa crónica, incapacitante y resistente al tratamiento, pero que carece de una afectación significativa de los órganos internos, se llama morfea panesclerótica.

La enfermedad relacionada con la inmunoglobulina (Ig) G4 se trata en el capítulo 254.

FIBROSIS SISTÉMICA NEFRÓGENA

La fibrosis sistémica nefrógena es una complicación de la exposición a agentes de contraste para RM que contienen gadolinio en pacientes con lesión renal aguda (cap. 106), insuficiencia renal o enfermedad renal crónica en estadio 4 o 5 (cap. 116), con una incidencia en dichos pacientes inferior al 0,07%.[27] Con los nuevos agentes de contraste[28] y los protocolos actuales que comprueban la función renal antes de administrar gadolinio, esta complicación ha desaparecido en esencia. Las manifestaciones cutáneas de la fibrosis sistémica nefrógena comparten características histopatológicas y clínicas con otros trastornos del espectro de la esclerodermia. Las características histológicas incluyen fibrosis cutánea con deposición de mucina y acumulación de células CD34 positivas con forma de huso. El sello clínico de la fibrosis sistémica nefrógena es el engrosamiento y la tirantez «leñosa» de la piel de las extremidades inferiores y, con menor frecuencia, de las superiores, así como las contracturas en las grandes articulaciones. Informes anecdóticos describen el tratamiento con fototerapia, mesilato de imatinib y agentes inmunodepresores. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con fibrosis sistémica nefrógena, la induración es resistente a la terapia y conduce a una induración progresiva, contracturas articulares y movilidad reducida. La prevención se centra en evitar el uso de gadolinio en pacientes con insuficiencia renal.

FIBROSIS RETROPERITONEAL

La fibrosis retroperitoneal, que es una afección fibroinflamatoria primaria o secundaria poco frecuente, afecta a la adventicia y los tejidos periaórticos que rodean la porción infrarrenal de la aorta abdominal, a menudo las arterias ilíacas y, en ocasiones, la aorta torácica.[29] El proceso puede recubrir los uréteres y otros órganos abdominales. La enfermedad tiene una prevalencia estimada de 1,4 por cada 100.000 habitantes. En la forma idiopática, la edad media de aparición es de 55 a 60 años, y aproximadamente dos tercios de los casos se dan en hombres.

Alrededor del 50% de los casos de fibrosis retroperitoneal primaria están asociados a una enfermedad relacionada con la inmunoglobulina (Ig) G4 (cap. 254).[30] La mayoría de las restantes son aparentemente idiopáticas, pero algunos casos pueden ser secundarios a tumores (p. ej., carcinoide [cap. 213], linfomas [cap. 171], sarcomas [cap. 187] y

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Calderon LM, Pope JE. Scleroderma epidemiology update. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33:122-7.
2. McMahan ZH, Kulkarni S, Chen J, et al. Systemic sclerosis gastrointestinal dysmotility: risk factors, pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2023. [Epub ahead of print.]
3. Denazas K, Ladas SD, Karamanolis GP. Evaluation and management of esophageal manifestations in systemic sclerosis. *Ann Gastroenterol*. 2018;31:165-70.
4. Zanatta E, Polito P, Favaro M, et al. Therapy of scleroderma renal crisis: state of the art. *Autoimmun Rev*. 2018;17:882-9.
5. Herrick AL, Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34:101474.
6. Tsou PS, Varga J, O'Reilly S. Advances in epigenetics in systemic sclerosis: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17:596-607.
7. Melissaropoulos K, Daoussis D. B cells in systemic sclerosis: from pathophysiology to treatment. *Clin Rheumatol*. 2021;40:2621-31.
8. Haque A, Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Clin Med (Lond)*. 2020;20:580-7.
9. Ahuja NK, Clarke JO. Scleroderma and the esophagus. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021;905-18.
10. Frech TM, Mar D. Gastrointestinal and hepatic disease in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44:15-28.
11. Ramahi A, Lescoat A, Roofeh D, et al. Risk factors for lung function decline in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in a large single-center cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2022; keac639. [Epub ahead of print.]
12. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med*. 2020;8:304-20.
13. Haque A, Kiely DG, Kovacs G, et al. Pulmonary hypertension phenotypes in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir Rev*. 2021;30:210054.
14. Hudson M, Ghossein C, Steen V. Scleroderma renal crisis. *Presse Med*. 2021;50:104063.
15. Iliopoulos G, Daoussis D. Renal dysfunction in systemic sclerosis beyond scleroderma renal crisis. *Rheumatol Int*. 2021;41:1203-8.
16. Lee KI, Manuntag LJ, Kifayat A, et al. Cardiovascular manifestations of systemic sclerosis: an overview of pathophysiology, screening modalities, and treatment options. *Cardiol Rev*. 2023;31:22-7.
17. Bruni C, Ross L. Cardiac involvement in systemic sclerosis: getting to the heart of the matter. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35:101668.
18. Bellocchi C, Beretta L, Wang X, et al. Longitudinal global transcriptomic profiling of preclinical systemic sclerosis reveals molecular changes associated with disease progression. *Rheumatology (Oxford)*. 2022; keac492. [Epub ahead of print.]
19. Stochmal A, Czuwara J, Trojanowska M, et al. Antinuclear antibodies in systemic sclerosis: an update. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;58:40-51.
20. Volkmann ER, Varga J. Emerging targets of disease-modifying therapy for systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15:208-24.
21. Khanna D, Lescoat A, Roofeh D, et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: how to incorporate two Food and Drug Administration-approved therapies in clinical practice. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:13-27.
22. Hughes M, Allanore Y, El Aoufy K, et al. A practical approach to the management of digital ulcers in patients with systemic sclerosis: a narrative review. *JAMA Dermatol*. 2021;157:851-8.
23. Poudel DR, Jayakumar D, Danve A, et al. Determinants of mortality in systemic sclerosis: a focused review. *Rheumatol Int*. 2018;38:1847-58.
24. Tanaka Y, Kuwana M, Fujii T, et al. 2019 Diagnostic criteria for mixed connective tissue disease (MCTD): from the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labor, and Welfare for systemic autoimmune diseases. *Mod Rheumatol*. 2021;31:29-33.
25. Alves MR, Isenberg DA. Mixed connective tissue disease:" a condition in search of an identity. *Clin Exp Med*. 2020;20:159-66.
26. Snarskaya ES, Vasileva KD. Localized scleroderma: actual insights and new biomarkers. *Int J Dermatol*. 2022;61:667-74.
27. Woolen SA, Shankar PR, Gagnier JJ, et al. Risk of nephrogenic systemic fibrosis in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease receiving a group II gadolinium-based contrast agent: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2020;180:223-30.
28. Lunyera J, Mohottige D, Alexopoulos AS, et al. Risk for nephrogenic systemic fibrosis after exposure to newer gadolinium agents: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2020;173:110-9.
29. Łoń I, Wieliczko M, Lewandowski J, et al. Retroperitoneal fibrosis is still an underdiagnosed entity with poor prognosis. *Kidney Blood Press Res*. 2022;47:151-62.
30. Katz G, Stone JH. Clinical perspectives on IgG4-related disease and its classification. *Annu Rev Med*. 2022;73:545-62.
31. Zampeli E, Venetsanopoulou AI, Christaki S, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: clinical features, treatment modalities, relapse rate in Greek patients and a review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40:1642-9.
32. Raglianti V, Rossi GM, Vaglio A. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: an update for nephrologists. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36:1773-81.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

metástasis retroperitoneales de tumores sólidos), trastornos autoinmunitarios (p. ej., tiroiditis de Hashimoto [cap. 207], artritis reumatoide [cap. 243], vasculitis sistémica [cap. 249], lupus eritematoso sistémico [cap. 245] y enfermedad de Erdheim-Chester [cap. 155]), infecciones (p. ej., tuberculosis [cap. 299]), fármacos (p. ej., alcaloides del cornezuelo de centeno, agonistas dopaminérgicos, etanercept e infliximab), radioterapia (p. ej., para cáncer testicular, de colon o de páncreas), otras afecciones fibróticas (p. ej., colangitis esclerosante [cap. 141], pancreatitis autoinmunitaria [cap. 130], mediastinitis fibrosante [cap. 86]) o hemorragia retroperitoneal. Los factores de riesgo de la forma idiopática incluyen la exposición al amianto y el tabaquismo, y la combinación de ambos aumenta aún más el riesgo.

La patogenia de la fibrosis retroperitoneal no se conoce bien, pero una asociación con HLA-DRB1*03 sugiere un componente genético autoinmunitario. La patobiología se caracteriza por la producción local de IL-6 y citocinas Th2, así como por la acumulación de células T $CD4^+$, células B, miofibroblastos y una matriz extracelular fibrótica compuesta por fibras de colágeno de tipo 1. La fibrosis y la inflamación suelen rodear los pequeños vasos sanguíneos retroperitoneales, así como la aorta, las arterias ilíacas y la vena cava inferior.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas clínicos más comunes son dolor lumbar, de costado o testicular y síntomas constitucionales vagos. Otras presentaciones clínicas comunes incluyen anorexia, náuseas y edema de las extremidades inferiores. La evaluación de laboratorio suele mostrar anemia, niveles elevados de reactantes de fase aguda y deterioro de la función renal. En la mayoría de los casos idiopáticos se observa un anticuerpo antinuclear (ANA) positivo. Los niveles de IgG4 suelen estar elevados tanto en la enfermedad relacionada con la IgG4 como en otras formas de fibrosis retroperitoneal, así como en imitaciones como la enfermedad de Castleman (cap. 171) y la enfermedad de Erdheim-Chester (cap. 155). Los pacientes también deben someterse a estudios de la función renal, tiroidea y hepática, así como a un nivel de amilasa sérica.

La desviación medial de los uréteres suele provocar obstrucción. La uropatía obstructiva se asocia con la hidronefrosis y la lesión renal aguda. La afectación vascular puede incluir aneurismas inflamatorios de aorta abdominal. El diagnóstico suele realizarse mediante una tomografía computarizada (TC) con contraste o una resonancia magnética (RM) que muestran una placa homogénea que rodea la pared aórtica abdominal anterolateral, normalmente rodeando las arterias ilíacas comunes y la vena cava inferior.[31] La biopsia retroperitoneal a veces puede estar indicada para excluir causas secundarias, incluidos tumores, tuberculosis y afecciones como la actinomicosis pélvica (cap. 304), que puede simular una fibrosis retroperitoneal, especialmente en mujeres que han utilizado un dispositivo intrauterino.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Para la fibrosis retroperitoneal primaria o idiopática, el tratamiento de primera línea es la prednisona (0,75-1 mg/kg disminuidos gradualmente durante 6-9 meses hasta 5-7,5 mg al día). En caso de obstrucción ureteral grave o que no responda al tratamiento con prednisona, está indicado colocar una endoprótesis ureteral o un tubo de nefrostomía, y puede ser necesaria la ureterólisis quirúrgica en los casos refractarios.[32] Las terapias inmunomoduladoras, incluidos el micofenolato mofetilo, la ciclofosfamida, el rituximab, el metotrexato y el tamoxifeno, se han utilizado bajo supervisión experta en combinación con prednisona en casos refractarios o como terapias ahorradoras de esteroides. Para las causas secundarias, el tratamiento específico de la causa puede ir acompañado a menudo de procedimientos ureterales locales.

Entre el 75 y el 95% de los pacientes con fibrosis retroperitoneal responden a la terapia con esteroides, pero la tasa de recaída es aproximadamente del 70%. Alrededor de un tercio de los pacientes desarrollan insuficiencia renal crónica, pero la enfermedad renal terminal es rara. Para las causas secundarias, el pronóstico está relacionado con la enfermedad subyacente.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al. SCOT study investigators. *Myeloablative autologous stem-cell transplantation in severe scleroderma. N Engl J Med.* 2018;378:35-47.

A2. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4:708-19.

A3. Barnes H, Holland AE, Westall GP, et al. Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1:CD010908.

A4. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, et al. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57:2106-13.

A5. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2019;380:2518-28.

A6. Maher TM, Mayes MD, Kreuter M, et al. Effect of nintedanib on lung function in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: further analyses of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73:671-6.

A7. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab in early systemic sclerosis-interstitial lung disease: open-label extension of a phase 3 randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205:674-84.

A8. Roofeh D, Lin CJF, Goldin J, et al. Tocilizumab prevents progression of early systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73:1301-10.

A9. Hachulla E, Hatron PY, Carpentier P, et al. Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1009-15.

A10. Zamanian RT, Badesch D, Chung L, et al. Safety and efficacy of B-cell depletion with rituximab for the treatment of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204:209-21.

247 SÍNDROME DE SJÖGREN

E. WILLIAM ST. CLAIR

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmunitaria sistémica con manifestaciones glandulares y extraglandulares.[1] Sus características glandulares cardinales son la queratoconjuntivitis seca, u ojos secos, y la xerostomía, o boca seca, también conocida como complejo seco.

El síndrome de Sjögren puede ser primario o secundario. Es primario cuando el complejo seco se produce en ausencia de otra enfermedad reumatológica. El término secundario hace referencia a la presencia de queratoconjuntivitis seca o xerostomía en asociación con otra enfermedad reumatológica, como la artritis reumatoide (cap. 243), el lupus eritematoso sistémico (cap. 245) o la esclerosis sistémica (cap. 246).

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Sjögren primario tiene una prevalencia del 0,6 al 1,5%. Es una enfermedad predominantemente femenina, con una proporción mujer:hombre de aproximadamente 10:1. El pico de aparición se sitúa en la quinta y la sexta décadas de la vida, pero la enfermedad puede comenzar en la infancia hasta la octava década.

La forma secundaria se da con mayor frecuencia en el contexto de la artritis reumatoide (cap. 243), con una prevalencia del 30 al 50%. La queratoconjuntivitis seca y la xerostomía también están presentes en el 15-20% de los pacientes con esclerosis sistémica (cap. 246) y en el 10-15% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (cap. 245).

BIOPATOLOGÍA

Genética

Una contribución genética al riesgo de padecer el síndrome de Sjögren primario se ve respaldada por la agrupación familiar de casos y la agregación de casos en familias con otras enfermedades autoinmunitarias. Los familiares de primer grado de pacientes con síndrome de Sjögren tienen una mayor prevalencia de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, miopatía inflamatoria, diabetes mellitus de tipo 1 y esclerosis múltiple. No obstante, la mayoría de los casos de síndrome de Sjögren primario se producen de forma esporádica en ausencia de antecedentes familiares de enfermedad autoinmunitaria.

La mayor parte de la susceptibilidad genética viene conferida por polimorfismos en los locus del antígeno leucocítico humano (HLA), y los efectos más fuertes son los de las moléculas HLA-DR y HLA-DQ de clase II.[2] El síndrome de Sjögren primario está asociado a los alelos HLA de clase II DRB1*03:01, DQA1*05:01 y DQB1*02:01. Otros locus de susceptibilidad genética identificados en estudios de asociación de todo el genoma incluyen los relacionados con la señalización del interferón de tipo I (*IRF5, IL12A* y *STAT4, OAS1*), el desarrollo y la activación de las células B (*BLK, EBF1*), la señalización del factor nuclear κβ (NF-κB) (*TNIP1, TNFAIP3*) y el tráfico de linfocitos (*CXCR5*).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Mecanismos inmunitarios de la enfermedad

Los mecanismos inmunitarios del síndrome de Sjögren primario implican una desregulación de las vías inmunitarias tanto adaptativas como innatas que impulsan una respuesta inflamatoria crónica en los tejidos diana. En las glándulas salivales, focos de células mononucleares infiltran zonas de arquitectura glandular acinar conservada (e-fig. 247-1). Los análisis inmunohistoquímicos de estos infiltrados muestran un predominio de linfocitos T $CD4^+$ y linfocitos B, que juntos representan alrededor del 90% de las células inmunitarias.[3] Las demás células inmunitarias que componen el infiltrado son linfocitos T $CD8^+$, células citolíticas naturales $CD56^+$, linfocitos reguladores T $FoxP3^+$, macrófagos, y células dendríticas mieloides y plasmocitoides. Los linfocitos T y B tienden a unirse alrededor de los conductos y los vasos sanguíneos y, en las lesiones más inflamatorias, forman estructuras similares a centros germinales.

El tejido de las glándulas salivales se inunda de quimiocinas y citocinas proinflamatorias. Las células epiteliales activadas secretan *CXCL12, CXCL13* y *CCL2,* así como otros mediadores que cooperan para reclutar, retener y promover la supervivencia de los linfocitos B.[4] Los macrófagos y las células dendríticas mieloides secretan factor de necrosis tumoral (TNF), IL-6, IL-12 e IL-18 en abundancia. Existe una sobreexpresión de genes inducibles por interferón de tipo I tanto en el tejido de la glándula salival como en la sangre periférica.

Los linfocitos B son los precursores de las células secretoras de anticuerpos, que producen los autoanticuerpos y conducen a la hipergammaglobulinemia, crioglobulinemia y niveles elevados de complejos inmunitarios circulantes.[5] La mayoría de los linfocitos B del tejido de las glándulas salivales expresan un fenotipo de memoria y dominios de inmunoglobulina (Ig) codificados por genes de la región V de la inmunoglobulina somáticamente hipermutados, con características estructurales típicas de una respuesta impulsada por antígenos. La supervivencia de los linfocitos B se ve reforzada por el aumento del factor activador de las células B, que es producido principalmente por las células dendríticas plasmocitoides, así como por las células epiteliales y los macrófagos, y es inducible por el interferón de tipo I.

Los anticuerpos contra los antígenos SSA (Ro) y SSB (La), aunque son biomarcadores de diagnóstico y pronóstico, no se sabe si están directamente implicados en la causa de la enfermedad. Por el contrario, los anticuerpos contra el receptor muscarínico 3 (MR3) pueden suprimir la función glandular. La acetilcolina se une al receptor MR3 expresado en la superficie de las glándulas acinares lagrimales y salivales, donde estimula el flujo lagrimal y salival.

Una característica destacada del síndrome de Sjögren primario es el mayor riesgo de linfoma, normalmente un linfoma de la zona marginal (cap. 171). La evolución del linfoma en este entorno se inicia por una respuesta de linfocitos B policlonales, con expansión de poblaciones de linfocitos B oligoclonales y monoclonales seguida de transformación clonal.[6] Los mecanismos subyacentes a la transformación maligna parecen depender de la activación del NF-κB. La proteína A20 es un guardián e inhibidor crítico de la vía del NF-κB. El gen *TNFAIP3* que codifica la proteína A20 está suprimido somáticamente en algunos casos de linfoma de células B de la zona marginal sin autoinmunidad, mientras que el riesgo de linfoma en pacientes con síndrome de Sjögren primario está asociado a un polimorfismo de nucleótido único en la región codificante del gen *TNFAIP3*. Este polimorfismo conduce a una anomalía funcional en la proteína A20, que, a su vez, promueve la sobreactivación de la vía del NF-κB y la pérdida de un importante mecanismo de escape en la génesis del linfoma.

Biopatología

Un ojo seco puede ser el resultado de una deficiencia en cualquiera de las tres capas de la película lagrimal: la capa lipídica externa producida por las glándulas de Meibomio, la capa acuosa media secretada por las glándulas lagrimales y la capa mucosa interna derivada de las células caliciformes conjuntivales. La sequedad bucal y sus complicaciones son producto de la reducción del flujo salival, así como de cambios en las concentraciones de electrólitos y proteínas salivales. La fatiga, que es el síntoma extraglandular más prevalente, suele tener una base multifactorial y puede surgir de mecanismos relacionados con la enfermedad, la depresión, la ansiedad, la fibromialgia, las alteraciones del sueño o los efectos secundarios de la medicación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gravedad de los síntomas en la enfermedad de Sjögren puede evaluarse en varios dominios: glandular, constitucional, cutáneo, respiratorio, renal, articular, muscular, sistema nervioso periférico, sistema nervioso central, hematológico, linfoadenopático y biológico.[7]

Características glandulares (síndrome seco)

La hipofunción glandular provoca sequedad ocular y bucal, así como sequedad de otras superficies epiteliales, como la piel y la mucosa de la nasofaringe, la laringe, las vías respiratorias, el esófago y la vagina. Los síntomas característicos del ojo seco son la sensación de cuerpo extraño ocular (sensación de arenilla o arena), enrojecimiento, ardor, fotofobia y visión borrosa.

Los síntomas de la boca seca incluyen dificultad para hablar, masticar y tragar. La exploración suele revelar una mucosa bucal seca, con disminución de la acumulación salival sublingual, saliva pegajosa y espesa, y una lengua seca y fisurada. Los pacientes con xerostomía son propensos a sufrir caries y grietas en los dientes, así como candidiasis oral (variante atrófica), que suele ir acompañada de queilitis angular.

Algunos pacientes, aunque no todos, experimentan hinchazón de las glándulas parótidas o submandibulares. La aparición repentina de una inflamación unilateral de la glándula salival por una obstrucción transitoria del conducto suele resolverse en unos días. La inflamación de las glándulas parótidas o submandibulares también puede persistir o aumentar y disminuir a lo largo del curso de la enfermedad. Los ganglios con nódulos palpablemente firmes o duros, especialmente los que aumentan de tamaño, pueden significar un linfoma.

Características extraglandulares

Las manifestaciones extraglandulares del síndrome de Sjögren primario se producen aproximadamente en el 50% de los pacientes con esta enfermedad, aunque solo alrededor del 15% desarrollan una afectación grave de algún sistema orgánico. La fatiga es el síntoma extraglandular más frecuente. El síndrome de Raynaud (cap. 66) se da hasta en un tercio de los pacientes y puede preceder en varios años a la aparición de los síntomas de sequedad.

La poliartralgia/poliartritis es frecuente en el síndrome de Sjögren y puede preceder a su diagnóstico. Las articulaciones afectadas con más frecuencia son las muñecas, las manos, los tobillos y los pies. El grado de inflamación sinovial suele ser mucho menos grave que en la artritis reumatoide y no provoca daños erosivos en las articulaciones.

Los tipos de erupción cutánea son variados, e incluyen el eritema anular, el lupus eritematoso cutáneo subagudo y la vasculitis cutánea. El eritema anular aparece en diferentes formas: un eritema en anillo de dónut con un borde elevado, un eritema policíclico con descamación marginal y una lesión papular parecida a una picadura de insecto. Estas lesiones no son fotosensibles y se resuelven sin hiperpigmentación residual. El lupus eritematoso cutáneo subagudo se asocia con fotosensibilidad, presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y lesiones papuloescamosas con descamación o con lesiones anulares, policíclicas con descamación marginal y aclaramiento central.

La vasculitis cutánea puede presentarse como púrpura palpable, úlceras, pápulas y máculas eritematosas, y vasculitis urticarial. La vasculitis urticarial puede distinguirse de la urticaria alérgica por la persistencia de estas lesiones en una única localización durante más de 24 h y por su tendencia a dejar un hematoma. Puede producirse púrpura no palpable en pacientes con niveles elevados de inmunoglobulinas séricas.

La afectación pulmonar en el síndrome de Sjögren primario adopta con mayor frecuencia la forma de enfermedad de las vías respiratorias pequeñas o enfermedad pulmonar intersticial (cap. 80),[8] especialmente neumonitis intersticial inespecífica y neumonitis intersticial usual. Alrededor del 5 al 10% de los pacientes desarrollan acidosis tubular renal distal de tipo 1 clínicamente significativa (cap. 104), nefritis intersticial tubular (cap. 108) y glomerulonefritis (cap. 107).[9] La acidosis tubular renal de tipo 1 aumenta el riesgo de nefrolitiasis (cap. 111). Las enfermedades glomerulares mediadas por complejos inmunitarios incluyen las formas proliferativas mesangiales, membranosas, membranoproliferativas y semilunares focales. La glomerulonefritis membranoproliferativa es la forma que se asocia con mayor frecuencia a vasculitis crioglobulinémica.

Una minoría de pacientes desarrolla alteraciones del sistema nervioso, sobre todo neuropatías periféricas sensoriales y sensitivo-motoras distales (cap. 388).[10] Una neuropatía sensitivo-motora suele presentarse en las extremidades con disestesias dolorosas y dependientes de la longitud, y solo en raras ocasiones progresa hasta causar debilidad en las extremidades distales. Las neuropatías sensoriales puras de fibras pequeñas suelen causar síntomas neuropáticos dolorosos, como ardor en los pies.

Una afectación de los ganglios de las raíces dorsales mixta de fibras pequeñas y grandes en pacientes con síndrome de Sjögren produce síntomas de cinestesia y propiocepción, y puede asociarse a signos y síntomas de disfunción autónoma (cap. 386). La mononeuritis múltiple (afectación de dos o más nervios periféricos) puede desarrollarse en el contexto de una vasculitis sistémica y afecta preferentemente a los nervios periféricos más largos del cuerpo. Las neuropatías craneales se dirigen con mayor frecuencia al ganglio del nervio trigémino, normalmente a las divisiones maxilar y mandibular, mientras que respetan la rama oftálmica.

La enfermedad clínicamente significativa del sistema nervioso central (SNC) es relativamente infrecuente en el síndrome de Sjögren primario, con una prevalencia del 1 al 2%. La afectación del SNC puede incluir neuropatía óptica, lesiones centrales focales, lesiones desmielinizantes que imitan la esclerosis múltiple, síndromes cerebelosos, trastornos del movimiento, neuromielitis óptica, encefalitis, meningitis aséptica, pérdida de memoria, deterioro de la cognición y mielitis transversa.

En raras ocasiones, los pacientes con síndrome de Sjögren primario desarrollan una vasculitis sistémica que pone en peligro los órganos, en particular la vasculitis crioglobulinémica (cap. 249).[11] En estos casos pueden detectarse crioglobulinas de tipo II o de tipo III. Las características clínicas dominantes de

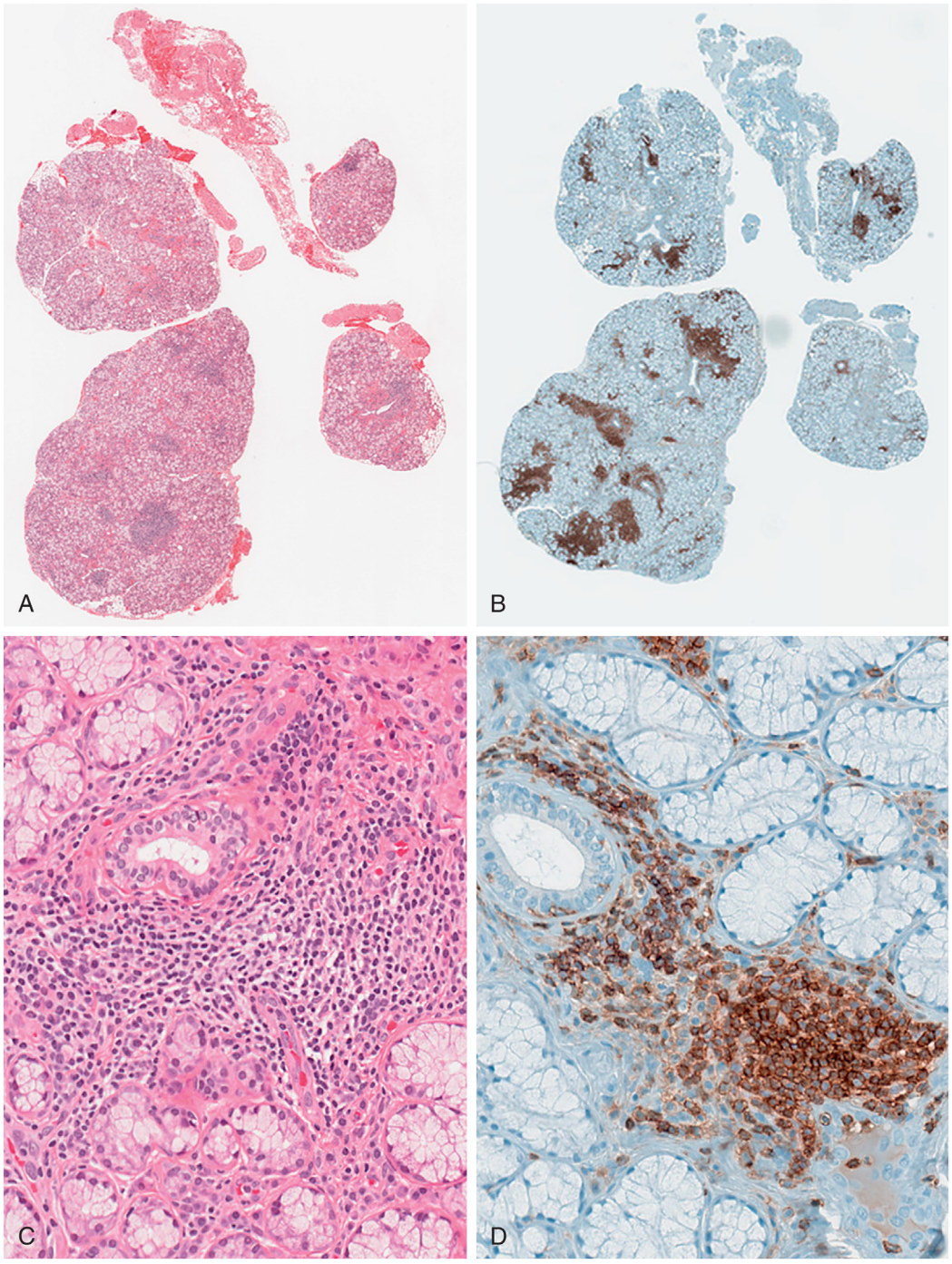

E-FIGURA 247-1. Histopatología de las glándulas salivales labiales en el síndrome de Sjögren primario. Tinción con hematoxilina-eosina (**A y C**) y tinción con anticuerpo anti-CD45 (**B y D**) del tejido de la glándula salival labial. Las vistas a bajo (4×) y alto (20×) aumento muestran los hallazgos histopatológicos de la sialoadenitis linfocítica focal. Los anticuerpos anti-CD45 tiñen únicamente las células hematopoyéticas, incluidos los linfocitos T, los linfocitos B y otras células mononucleares. Se aprecian múltiples focos linfocíticos entre los distintos lobulillos de las glándulas salivales labiales. Las células mononucleares pueden verse coalescer alrededor de los conductos (**C y D**).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 247-1 CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME DE SJÖGREN DEL AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY/EUROPEAN ALLIANCE FOR ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY DE 2016

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	
Cualquier paciente con al menos un síntoma de sequedad ocular u oral o con sospecha de síndrome de Sjögren	
ÍTEMS	**PUNTUACIÓN**
Histopatología que muestra una sialoadenitis linfocítica focal con una puntuación de foco ≥ 1 por 4 mm^2*	3
Prueba positiva de anticuerpos anti-Ro/SSA	3
Puntuación de tinción ocular ≥ 5#,†	1
Prueba de Schirmer ≤ 5 mm por 5 min en al menos un ojo	1
Flujo salival total no estimulado < 0,1 ml por minuto†	1
NORMAS DE CLASIFICACIÓN	
La clasificación de síndrome de Sjögren primario se realiza en cualquier paciente que cumpla los criterios de inclusión, no tenga ningún criterio de exclusión (diagnóstico previo de alguna de las siguientes afecciones: antecedentes de radioterapia de cabeza y cuello, infección activa por hepatitis C, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, sarcoidosis, amiloidosis, enfermedad del injerto contra el huésped, enfermedad relacionada con IgG4) y tenga una puntuación ≥ 4 cuando se suman las ponderaciones de los cinco ítems de los criterios	

*El examen histopatológico debe ser realizado por un patólogo experto en el diagnóstico de la sialoadenitis linfocítica focal y en el recuento de la puntuación de los focos, utilizando un protocolo especificado.

#Con tinción con verde de lisamina o fluoresceína.

†Los pacientes que toman normalmente fármacos anticolinérgicos deben ser evaluados para detectar signos objetivos de hipofunción salival y sequedad ocular tras un intervalo suficiente sin estos medicamentos para que estos componentes sean una medida válida de la sequedad oral y ocular.

Basado en Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for primary Sjogren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:35-45.

la vasculitis crioglobulinémica son la púrpura palpable, la neuropatía periférica y la glomerulonefritis.

Se encuentran anomalías hematológicas en un tercio de los pacientes. La anemia suele ser leve y tiene las características de la anemia de las enfermedades crónicas (cap. 144). La trombocitopenia, también leve por lo general, solo se produce en un 2-3% de los pacientes. La neutropenia, la anomalía hematológica más frecuente, se desarrolla en el 10-15% de los pacientes, con recuentos de neutrófilos que oscilan mayoritariamente entre 1.000 y 2.000/μl.

Linfoma

La prevalencia del linfoma no hodgkiniano en el síndrome de Sjögren primario es del 3 al 4%, pero su riesgo se multiplica por cinco en los pacientes que presentan neutropenia, niveles bajos de C4, crioglobulinemia, linfoadenopatía o esplenomegalia. El linfoma más frecuente asociado al síndrome de Sjögren primario es el linfoma de células B de la zona marginal. Entre los linfomas de células B de la zona marginal, el subtipo más frecuente es el linfoma del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), que representa alrededor del 65% de todos los linfomas que se desarrollan en pacientes con síndrome de Sjögren. Otros tipos con mayor prevalencia son el linfoma linfoplasmocitoide, el linfoma de células foliculares y el linfoma difuso de células B grandes.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del síndrome de Sjögren primario puede considerarse en cualquier paciente que presente síntomas de sequedad ocular y bucal o en un paciente que padezca un trastorno extraglandular normalmente asociado a esta enfermedad. Los criterios de clasificación de consenso (tabla 247-1) tienen una sensibilidad del 96% y una especificidad del 95% para el diagnóstico del síndrome de Sjögren primario.

El diagnóstico de la sequedad ocular y bucal se ve facilitado por varios métodos de pruebas objetivas. El componente acuoso de la película lagrimal puede cuantificarse mediante una prueba de Schirmer, que mide la distancia que fluyen las lágrimas en una tira de papel de filtro a lo largo de 5 min. Una distancia de 5 mm o menos se considera anormal y coherente con el diagnóstico de queratoconjuntivitis seca. Pueden instilarse tintes vitales en el ojo para examinar la superficie conjuntival y corneal mediante lámpara de hendidura y detectar cualquier signo de daño (cap. 391). El colorante verde de lisamina tiñe la superficie conjuntival y corneal, e identifica las células degeneradas, las células muertas y la mucosidad (fig. 247-1). El tinte de fluoresceína también puede utilizarse para teñir la superficie corneal e identificar las regiones de alteración celular.

La sialometría puede medir el flujo salival de glándulas individuales (parótida, submandibular) o de la boca en su conjunto. Para realizar la prueba, se pide al paciente que primero limpie su boca de saliva excesiva, después incline la cabeza hacia delante y expectore en un tubo cónico previamente pesado durante 15 min. A continuación, las muestras recogidas se pesan en una balanza analítica para determinar el volumen (1 g = 1 ml). Un flujo salival total no estimulado ≤ 0,1 ml/min se define como flujo salival deficiente. La ecografía, que puede detectar anomalías en las glándulas salivales, tiene una sensibilidad del 80% y una especificidad del 90% para el diagnóstico del síndrome de Sjögren primario.[12]

La biopsia de la glándula salival labial, que suele considerarse el patrón oro para diagnosticar el síndrome de Sjögren primario, tiene una tasa de falsos negativos cercana al 20%. La mayoría de los pacientes no requieren una biopsia de la glándula salival labial si el diagnóstico está firmemente establecido sobre la base de los hallazgos clínicos y serológicos.

Pruebas de laboratorio

Los anticuerpos antinucleares (ANA) están presentes en los sueros de la mayoría de los pacientes con síndrome de Sjögren primario, pero no en todos. Dos tercios de los pacientes dan positivo a los anticuerpos anti-Ro/SSA, y un tercio, a los anticuerpos anti-La/SSB. Alrededor del 50% de los pacientes dan positivo en la prueba del factor reumatoide. Una minoría de pacientes, alrededor del 5%, dan positivo en las pruebas de anticuerpos anticentrómero, y su presencia se asocia a una mayor tasa de síndrome de Raynaud y a un mayor riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar. Otros hallazgos de laboratorio incluyen hipergammaglobulinemia (IgG > 1.600 mg/dl), hipocomplementemia y crioglobulinemia. La afectación grave de sistemas orgánicos es más probable en pacientes con anticuerpos séricos anti-SSA/Ro, niveles séricos elevados de factor reumatoide, hipergammaglobulinemia, crioglobulinemia e hipocomplementemia.

Enfermedad extraglandular

En los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, los estudios de la función pulmonar muestran un patrón restrictivo con una capacidad pulmonar total reducida y una disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono pulmonar. En la neumonitis intersticial inespecífica, los hallazgos de la tomografía computarizada (TC) torácica consisten en opacidades en vidrio esmerilado simétricas, del lóbulo inferior y de predominio periférico en un patrón nodular reticular, con relativamente poca evidencia de fibrosis. La neumonitis intersticial linfocítica, un subconjunto de la neumonitis intersticial inespecífica, produce un patrón similar de opacidades en vidrio esmerilado, así como hallazgos distintivos de quistes de paredes finas, nódulos centrilobulillares, engrosamiento septal interlobular y engrosamiento del haz broncovascular. Por el contrario, los hallazgos de la TC torácica de la neumonitis intersticial usual se caracterizan por opacidades en vidrio esmerilado heterogéneas, parcheadas y distribuidas irregularmente, fibrosis del lóbulo inferior, panal de abeja y bronquiectasias por tracción.

En las neuropatías de fibras pequeñas del síndrome de Sjögren, los estudios electrofisiológicos son normales y puede estar justificada una biopsia cutánea que demuestre una densidad reducida de fibras nerviosas epidérmicas y glándulas sudoríparas para confirmar el diagnóstico. En comparación, los estudios electrofisiológicos pueden mostrar pruebas de una neuropatía periférica axónica sensomotora de fibras grandes. Con afectación del SNC, los hallazgos de la resonancia magnética (RM) cerebral suelen ser inespecíficos y consisten en lesiones ponderadas en T2 que se asemejan a los cambios microvasculares asociados al envejecimiento y las enfermedades cardiovasculares. El líquido cefalorraquídeo puede mostrar hallazgos anormales de una linfocitosis, un índice IgG elevado, un nivel de proteínas aumentado y bandas oligoclonales.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del síndrome de Sjögren primario abarca una amplia gama de trastornos que también causan queratoconjuntivitis seca, xerostomía y agrandamiento de la glándula parótida (tabla 247-2), así como enfermedades con características extraglandulares y de laboratorio similares. Los trastornos sistémicos que con más frecuencia imitan al síndrome de Sjögren primario son la sarcoidosis (cap. 83) y la enfermedad relacionada con la IgG4 (cap. 254), que pueden causar síntomas secos y agrandamiento de las glándulas salivales, y también pueden afectar a múltiples sistemas orgánicos. En la enfermedad relacionada con la IgG4, el ANA suele ser negativo, los pacientes tienen niveles séricos elevados de IgG4 y su histopatología tisular distintiva se caracteriza por infiltrados linfoplasmocíticos, abundancia de células plasmáticas IgG4 positivas y fibrosis estoriforme. Además, rara vez se ha descrito un síndrome similar al de Sjögren cuando los pacientes con cáncer reciben inhibidores de los puntos de control dirigidos a la vía de la muerte celular programada (PD) 1/ligando PD-1 (PD-L1) (p. ej., pembrolizumab, nivolumab y atezolizumab).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

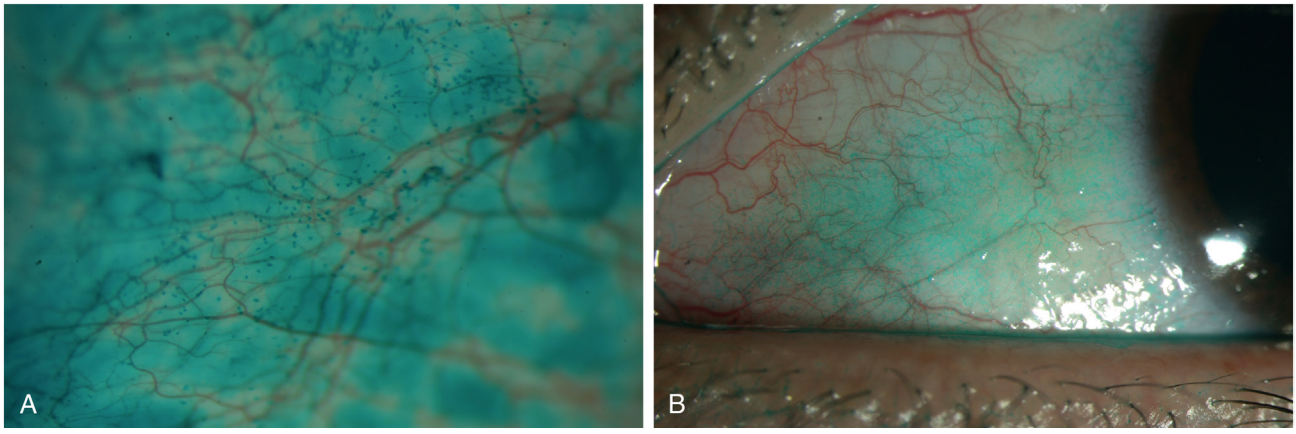

FIGURA 247-1. **Tinción con verde de lisamina de la córnea y la conjuntiva en la queratoconjuntivitis seca. A.** Erosiones epiteliales puntiformes de la córnea. **B.** Tinción bulbar de la conjuntiva.

TABLA 247-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS MANIFESTACIONES GLANDULARES DEL SÍNDROME DE SJÖGREN

OJO SECO (QUERATOCONJUNTIVITIS SECA)
Deficiencia de lágrima acuosa
Sarcoidosis
Infección crónica por hepatitis C
Enfermedad crónica del injerto contra el huésped
Bloqueo sensorial (por cirugía de la córnea, uso de lentes de contacto)
Bloqueo motor por lesión del VII par craneal
Fármacos*
Proceso degenerativo relacionado con la edad
Pérdida de lágrimas por evaporación
Disfunción de las glándulas de Meibomio
Penfigoide cicatricial
Deficiencia de vitamina A
Mala congruencia del párpado o baja frecuencia de parpadeo
BOCA SECA (XEROSTOMÍA POR HIPOSALIVACIÓN)
Sarcoidosis
Infección crónica por hepatitis C
Enfermedad crónica del injerto contra el huésped
Amiloidosis
Hemocromatosis
Diabetes mellitus
Radioterapia
Fármacos*
Ansiedad
AGRANDAMIENTO DE LA GLÁNDULA PARÓTIDA
Enfermedad relacionada con la IgG4
Sarcoidosis
Síndrome linfocítico infiltrativo difuso (por infección por el VIH no controlada)
Tumores benignos (p. ej., adenoma pleomórfico, tumor de Warthin, oncocitoma)
Carcinoma maligno (p. ej., carcinoma mucoepidermoide, carcinoma de células actínicas)
Linfoma MALT (también linfoma de células foliculares y de células del manto)
Linfoma primario de células T (p. ej., asociado a HTLV-1, anaplásico de células grandes, pleomórfico difuso)
Sialoadenosis (por diabetes mellitus, trastorno por consumo de alcohol)
Obstrucción del conducto calcáreo

*Incluye anticolinérgicos, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, antiespasmódicos, isotretinoína, benzodiacepinas, bloqueantes β-adrenérgicos, bloqueantes α-adrenérgicos y diuréticos.

HTLV-1, virus linfótropo T humano de tipo 1; MALT, linfoma de la zona marginal; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

TRATAMIENTO

Síndrome seco

No se dispone de terapia modificadora de la enfermedad para el tratamiento del síndrome de Sjögren primario,[A1] por lo que el manejo se dirige en gran medida a controlar los síntomas, a menos que el paciente presente una afectación grave de algún sistema orgánico.[13] El tratamiento del ojo seco se basa en el uso abundante de suplementos lagrimales de venta libre, que proporcionan una película mucoprotectora, y emolientes lipídicos, que estabilizan la película lagrimal. Los lubricantes en gel suelen utilizarse a la hora de acostarse.[14] Los pacientes deben evitar los ambientes con corrientes de aire, el humo del tabaco y otros irritantes. Un humidificador puede reducir la pérdida de lágrimas por evaporación.

La ciclosporina oftálmica tópica (0,05 o 0,09%) y el lifitegrast, que es un antagonista del antígeno 1 asociado a la función linfocítica (LFA-1), son eficaces para reducir los síntomas de la queratoconjuntivitis seca, aunque los resultados han sido variables en los distintos ensayos clínicos.[A2,A3] Estos tratamientos pueden causar escozor y ardor, lo que limita su tolerabilidad.

Las lágrimas pueden conservarse bloqueando los conductos nasolagrimales inferiores (y, si está indicado, también los superiores) con tapones disolubles de colágeno o silicona. Los conductos pueden cerrarse permanentemente mediante cauterización.

La disfunción de las glándulas de Meibomio, que a menudo se produce junto con una deficiencia de lágrimas acuosas, puede tratarse con compresas calientes, masajes en los párpados, exfoliantes de párpados y suplementos dietéticos que contengan ácidos grasos ω-3. En los casos más refractarios puede ser útil la aplicación de un dispositivo de pulsación térmica o el tratamiento con doxiciclina oral (50-100 mg una o dos veces al día durante un máximo de 1 mes).

Los síntomas de boca seca (cap. 393) pueden mejorar masticando chicle sin azúcar o chupando caramelos sin azúcar. Los preparados de saliva artificial de venta libre pueden proporcionar un alivio sintomático a corto plazo. Dos secretagogos orales, la pilocarpina (5 mg cuatro veces al día) y la cevimelina (30 mg tres veces al día), también pueden reducir los síntomas de la boca seca.[A4] Entre los efectos secundarios más frecuentes se encuentran la sudoración y el rubor, el aumento de la micción y las náuseas; estos fármacos están contraindicados en pacientes con asma grave, glaucoma de ángulo estrecho e iritis. Se aconseja a los pacientes que visiten al dentista con regularidad y apliquen medidas para prevenir la caries. La candidiasis oral puede tratarse eficazmente con un ciclo de tratamiento de 10 a 14 días de troches de clotrimazol, cinco veces al día, aunque puede requerirse fluconazol en los casos refractarios (cap. 310). La queilitis angular puede tratarse prescribiendo un tratamiento de 1 a 2 semanas de crema de clotrimazol al 1% o con una crema combinada de clotrimazol al 1%/0,05% de betametasona aplicada dos veces al día en las comisuras de la boca.

Los labios secos se tratan aplicando un bálsamo labial o el contenido graso de las cápsulas de gelatina blanda de vitamina E. El aerosol nasal salino o la irrigación pueden hidratar las fosas nasales secas. La sequedad vaginal con dispareunia puede responder favorablemente a la aplicación de humectantes locales, lubricantes o crema tópica de estrógenos. Los hidratantes cutáneos se utilizan para el tratamiento de la piel seca.

La aparición repentina de una inflamación unilateral y dolorosa de la glándula parótida (cap. 393) suele tratarse con compresas calientes, un masaje suave de la glándula parótida y un antiinflamatorio no esteroideo (v. tabla 26-4). Estos episodios, que probablemente se deban a una obstrucción transitoria del conducto, tienden a resolverse en un plazo de 2 a 5 días. Si la inflamación es refractaria a este enfoque conservador, un tratamiento breve con prednisona bajo la dirección de un experto suele ser rápidamente eficaz para reducir la inflamación, siempre que la presentación clínica no sugiera una etiología infecciosa.

Enfermedad extraglandular y sistémica

Aunque a menudo se ha recomendado la hidroxicloroquina, el mayor ensayo doble ciego controlado con placebo no logró mostrar ningún beneficio significativo en comparación con el placebo.[A5] Las pruebas que apoyan el uso de metotrexato, sulfasalacina o leflunomida para el tratamiento de la artritis inflamatoria asociada al síndrome de Sjögren en este contexto son indirectas y se basan en su eficacia demostrada para el tratamiento de la artritis reumatoide (cap. 243).

La púrpura recurrente de las extremidades inferiores puede tratarse con un ciclo corto de glucocorticoides (p. ej., 0,5 mg/kg/día disminuyendo rápidamente a 5 mg/día en 2 semanas bajo supervisión experta) para conseguir un alivio

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378:931-9.
2. Imgenberg-Kreuz J, Rasmussen A, Sivils K, et al. Genetics and epigenetics in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:2085-98.
3. Pontarini E, Lucchesi D, Bombardieri M. Current views on the pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30:215-21.
4. Verstappen GM, Pringle S, Bootsma H, et al. Epithelial-immune cell interplay in primary Sjögren syndrome salivary gland pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17:333-48.
5. Nocturne G, Mariette X. B cells in the pathogenesis of primary Sjogren syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:133-45.
6. Nocturne G, Pontarini E, Bombardieri M, et al. Lymphomas complicating primary Sjögren's syndrome: from autoimmunity to lymphoma. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;60:3513-21.
7. Seror R, Rauz S, Gosset M, et al. Disease activity and patient reported outcome measures in Sjogren's—what are the best tools to evaluate? *Rheumatology (Oxford). Rheumatology*. 2021;60:3528-39.
8. Lin W, Xin Z, Zhang J, et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. *BMC Pulm Med*. 2022;22:73.
9. Chatterjee R, Balakrishnan A, Kharbanda R, et al. Renal involvement in Sjögren's syndrome: predictors and impact on patient outcomes. *Rheumatol Int*. 2023. [Epub ahead of print.]
10. Liampas A, Parperis K, Erotocritou MF, et al. Primary Sjögren syndrome-related peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2023;30:255-65.
11. Argyropoulou OD, Tzioufas AG. Common and rare forms of vasculitis associated with Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32:21-8.
12. Ramsubeik K, Motilal S, Sanchez-Ramos L, et al. Diagnostic accuracy of salivary gland ultrasound in Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12 1759720 X20973560.
13. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, et al. EULAR recommendations for the management of Sjogren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:3-18.
14. Caban M, Omulecki W, Latecka-Krajewska B. Dry eye in Sjögren's syndrome—characteristics and therapy. *Eur J Ophthalmol*. 2022;32:3174-84.
15. Lee AS, Scofield RH, Hammitt KM, et al. Consensus guidelines for evaluation and management of pulmonary disease in Sjogren's. *Chest*. 2021;159:683-98.
16. Seror R, Nocture G, Mariette X. Current and future therapies for primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17:475-86.
17. Miyamoto ST, Valim V, Fisher BA. Health-related quality of life and costs in Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:2588-601.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sintomático. Sin embargo, la disminución y la retirada posteriores de los glucocorticoides suelen ir acompañadas de una reaparición de la púrpura. Estos ciclos repetidos de terapia con glucocorticoides pueden evitarse a menudo tratando la púrpura recurrente con medias de soporte, analgésicos, antihistamínicos y antiinflamatorios no esteroideos.

Los síntomas sensoriales de una neuropatía periférica (cap. 388) suelen tratarse con medicamentos como la gabapentina, la pregabalina y la duloxetina, y no requieren de forma rutinaria glucocorticoides u otra terapia inmunosupresora. El tratamiento del linfoma depende de la localización y el estadio de la enfermedad (cap. 171).

La enfermedad extraglandular pulmonar[15] y renal que pone en peligro los órganos suele justificar un tratamiento inicial con dosis de moderadas a altas de glucocorticoides (p. ej., de 0,5 mg/kg a 1 mg/kg/día de prednisona o su equivalente), a menudo en combinación con un inmunosupresor adyuvante, bajo supervisión experta. Entre las indicaciones potenciales para un enfoque terapéutico de este tipo se incluyen la enfermedad pulmonar intersticial activa y progresiva, la nefritis intersticial, la glomerulonefritis, la afectación grave del sistema nervioso o la vasculitis sistémica. El ianalumab subcutáneo mostró cierto beneficio en un estudio,[A6] pero sigue siendo experimental en este momento. El rituximab, el abatacept, el tocilizumab, el infliximab y el etanercept se han investigado para el tratamiento del síndrome de Sjögren, pero no han demostrado su eficacia en los ensayos clínicos. Otras terapias dirigidas están en desarrollo.[16]

PRONÓSTICO

El síndrome de Sjögren primario se asocia a una morbilidad significativa debida en gran medida a la sequedad, la fatiga, la alteración del sueño, la disfunción psicológica, el dolor/la afectación articular, la disfunción sexual y la reducción de la función física.[17] La xerostomía grave también puede provocar una pérdida importante de dientes y la necesidad de prótesis dentales o implantes. Sin embargo, la esperanza de vida no se reduce, excepto en el subconjunto de pacientes que padecen vasculitis, hipocomplementemia, crioglobulinemia o linfoma.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Chu LL, Cui K, Pope JE. Meta-analysis of treatment for primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72:1011-21.

A2. de Paiva CS, Pflugfelder SC, Ng SM, et al. Topical cyclosporine A therapy for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;13:CD010051.

A3. Holland EJ, Luchs J, Karpecki PM, et al. Lifitegrast for the treatment of dry eye disease: results of a phase III, randomized, double-masked, placebo-controlled trial (OPUS-3). *Ophthalmology*. 2017;124:53-60.

A4. Brito-Zerón P, Retamozo S, Kostov B, et al. Efficacy and safety of topical and systemic medications: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome. *RMD Open*. 2019;5:e001064.

A5. Wang SQ, Zhang LW, Wei P, et al. Is hydroxychloroquine effective in treating primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18:186.

A6. Bowman SJ, Fox R, Dörner T, et al. Safety and efficacy of subcutaneous ianalumab (VAY736) in patients with primary Sjögren's syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-finding trial. *Lancet*. 2022;399:161-71.

248 MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

STEVEN A. GREENBERG

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Las miopatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de trastornos adquiridos en los que se cree que el sistema inmunitario desempeña una función patógena importante.[1] Aunque algunas alteraciones genéticas que afectan al músculo tienen también una implicación considerable del sistema inmunitario y se tratan con inmunosupresores como patrón de referencia (p. ej., en el caso del tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne con corticoesteroides), no se suelen clasificar como miopatías inflamatorias. Los cuatro tipos principales de miopatía inflamatoria son: dermatomiositis, polimiositis, miopatía necrosante inmunomediada y miositis con cuerpos de inclusión (también denominada miositis con cuerpos de inclusión esporádica). Estos trastornos tienen características clínicas y patológicas y fisiopatologías distintas (tabla 248-1).[2,3]

EPIDEMIOLOGÍA

Se ha estimado que la prevalencia de la dermatomiositis es de 100 a 210 por millón. La prevalencia estimada de la polimiositis es confusa por el diagnóstico erróneo frecuente de miositis con cuerpos de inclusión y de distrofias musculares similares a ella. Los estudios muestran una prevalencia de 35 por millón para la polimiositis, aproximadamente la mitad de la prevalencia de 70 por millón de la miositis por cuerpos de inclusión. La miositis por cuerpos de inclusión es la enfermedad muscular adquirida más frecuente después de los 50 años.[4] Se desconoce la prevalencia de la miopatía necrosante inmunomediada.

La dermatomiositis presenta picos bifásicos de incidencia en la infancia (7-15 años) y en la mediana edad (30-50 años), mientras que la polimiositis alcanza su máxima incidencia en la mediana edad. La miositis por cuerpos de inclusión rara vez se diagnostica antes de los 40 años y es más frecuente después de los 50. La dermatomiositis y la polimiositis tienen predominio femenino, mientras que la miositis por cuerpos de inclusión tiene predominio masculino.

BIOPATOLOGÍA

No se conocen bien las fisiopatologías de las distintas formas de miopatía inflamatoria. Estos trastornos tienen como elemento común la lesión muscular causada por el sistema inmunitario.[5] Gran parte de la teoría sobre la fisiopatología de estos trastornos procede del análisis microscópico de biopsias musculares y de los distintos hallazgos anatomopatológicos específicos (fig. 248-1).

La anatomía patológica muscular de la dermatomiositis consiste en pérdida de vasos sanguíneos y lesión de miofibras en los bordes de los fascículos musculares (es decir, atrofia perifascicular; v. fig. 248-1). Es probable que un factor común lesione tanto las miofibras como los capilares. La anatomía patológica de la piel muestra características parecidas a las del músculo, con una dermatitis en la superficie de contacto con lesión en la capa basal de queratinocitos.

Los datos indican que en la dermatomiositis interviene la familia de citocinas del interferón de tipo 1, formada principalmente por el interferón (IFN) α y el IFN-β. Estudios sobre dermatomiositis con muestras de piel y de músculo ponen de manifiesto un notable aumento de las transcripciones de las proteínas inducibles por IFN de tipo 1, singularmente en la dermatomiositis, entre las enfermedades musculares, y de modo similar al del lupus eritematoso sistémico, entre las afecciones cutáneas (cap. 245). La presencia de autoanticuerpos en algunos pacientes con dermatomiositis, como anticuerpos contra la proteína MDA5 inducible por IFN de tipo 1, tiene un significado incierto, pero probablemente se debe a una reacción inmunitaria ante las proteínas que normalmente no se expresan en concentraciones altas o no están expuestas al sistema inmunitario.[6] Las asociaciones paraneoplásicas de la dermatomiositis indican que, en estos pacientes, una reacción inmunitaria contra un cáncer subyacente produce una lesión presencial accidental en el músculo y la piel.[7]

Dado que la polimiositis forma un grupo diverso de trastornos, es probable que los mecanismos implicados sean variados. Patológicamente, la inflamación inespecífica varía entre los distintos subtipos cada vez más reconocidos, como el síndrome antisintetasa.

La miopatía necrosante inmunomediada es también otro trastorno que no se conoce a fondo. En ocasiones es paraneoplásica, lo que indica una reacción cruzada del sistema inmunitario entre el cáncer subyacente y antígenos musculares. Con mayor frecuencia, la miopatía necrosante inmunomediada se produce en asociación con el tratamiento con estatinas (cap. 190). La identificación de autoanticuerpos contra la diana de las estatinas, 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMGCR), en la mayoría de los pacientes que presentan una miopatía necrosante inmunomediada asociada a uso de estatinas indica que el incremento de HMGCR en el músculo tiene un efecto tóxico directo en el músculo y desencadena una reacción inmunitaria contra este. También se han identificado autoanticuerpos contra las partículas de reconocimiento de la señal (SRP) en algunos pacientes con una miopatía necrosante inmunitaria. La miopatía anti-SRP, la miopatía anti-HMGCR y la miopatía con autoanticuerpos negativos se han considerado tres subtipos distintos de miopatía necrosante inmunomediada.[8]

La base genética de la miositis por cuerpos de inclusión la ha señalado su asociación significativa al alelo HLA-DRB1*03:01 del MHC de la clase II.[9] La patogenia de la miositis por cuerpos de inclusión incluye la destrucción de miofibras por células T citotóxicas altamente diferenciadas.[10,11] La degeneración de las miofibras y de los mionúcleos en particular, evidente como formación de vacuolas con bordes,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 248-1 CLASIFICACIÓN DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

TRASTORNO	INTERVALO DE EDAD	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ANATOMÍA PATOLÓGICA MUSCULAR
Dermatomiositis	Formas juvenil y adulta	Debilidad proximal y piel	Inflamación perimisial y perivascular, atrofia perifascicular
Polimiositis	Adulto (infrecuente en la infancia)	Debilidad proximal	Inflamación inespecífica
Miopatía necrosante inmunomediada	Adulto	Debilidad proximal	Fibras musculares necróticas multifocales
Miositis con cuerpos de inclusión	Adulto > 40 años	Debilidad prominente del cuádriceps y de los flexores de los dedos de la mano; resistente al tratamiento	Inflamación endomísica con invasión de fibras musculares sin necrosis
Síndromes mixtos	Adulto	Miositis y enfermedad del tejido conectivo definida	Inflamación inespecífica
Otros (miositis granulomatosas y miositis eosinofílicas)	Cualquier edad	Debilidad proximal o distal	Específica del tipo (p. ej., presencia de granulomas en la miositis granulomatosa)

es probablemente una consecuencia de la destrucción inmunitaria muy crónica del músculo (v. fig. 248-1A-C) y de la implicación del sistema inmunitario. Entre todas las miopatías inflamatorias, la miositis por cuerpos de inclusión es la que presenta mayores indicios de una respuesta del sistema inmunitario adaptativo altamente refinada e impulsada por antígenos (cap. 35). La anatomía patológica muestra infiltrados musculares muy crónicos y a menudo notables, pero variables, de linfocitos T, células dendríticas mieloides y células plasmáticas. Los estudios sobre receptores de linfocitos T han constatado que la autoinmunidad por linfocito T está impulsada por uno o más antígenos específicos, aunque se desconoce la identidad de estos antígenos.

Los estudios de una vía de células B en la miositis por cuerpos de inclusión han llevado a la identificación de autoanticuerpos circulantes contra una proteína muscular de 43 kDa, identificada como 5' nucleotidasa 1 A citoplásmica (cN1A; NT5C1A). La cN1A es una nucleotidasa que abunda sobre todo en el músculo esquelético y está implicada en el metabolismo de los ácidos nucleicos. El 50-70% de los pacientes con miositis con cuerpos de inclusión, según los análisis y los límites aplicados, tienen autoanticuerpos anti-cN1A séricos que son muy específicos de la miositis con cuerpos de inclusión (> 90-95%) entre las enfermedades musculares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de miopatía inflamatoria se plantea cuando un paciente presenta debilidad proximal o distal sin síntomas sensitivos, o en presencia de las lesiones cutáneas características de la dermatomiositis. Con menor frecuencia, los niveles elevados asintomáticos de creatina cinasa conducen al diagnóstico de miopatía inflamatoria. La mayoría de los pacientes con dermatomiositis, polimiositis o miopatía necrosante inmunomediada presentan debilidad proximal subaguda de las extremidades superiores e inferiores a lo largo de meses, aunque estas enfermedades también tienen a veces presentación aguda. Los pacientes con miositis con cuerpos de inclusión notan los síntomas en una etapa más avanzada de la vida, habitualmente con debilidad lentamente progresiva de los extensores de la rodilla y de los flexores de los dedos de la mano. Algunas características diagnósticas más específicas de estos trastornos se analizan de manera individual en la tabla 248-2. La mayoría de los pacientes se someten a una biopsia muscular o cutánea en el caso de sospecha de dermatomiositis como parte de la evaluación diagnóstica.

Dermatomiositis

Los pacientes con dermatomiositis suelen presentar lesiones cutáneas características o debilidad muscular.[12,13] Los rasgos cutáneos prácticamente patognomónicos son la erupción en heliotropo, que es un eritema macular periorbitario violáceo, a veces con edema, y las pápulas de Gottron, que son pápulas violáceas sobre las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas dorsales de las manos (fig. 248-2). Otros signos indicativos son las telangiectasias periungueales y los capilares trombosados, la poiquilodermia en zonas expuestas a la luz solar, como la región superior de la espalda («signo del chal»), la alopecia sin fibrosis y la calcificación subcutánea. El prurito intenso es frecuente también en la dermatomiositis. La debilidad muscular en la dermatomiositis es menos específica y se produce en un patrón indistinguible de muchas otras enfermedades musculares.

Los estudios de laboratorio útiles para la evaluación de la sospecha de dermatomiositis incluyen un nivel sérico de creatina cinasa (aunque puede ser normal o incluso estar por debajo de los límites inferiores de normalidad típicos del laboratorio en pacientes con enfermedad muy activa) y estudios de autoanticuerpos asociados a la dermatomiositis (p. ej., anti-Jo-1, anti-Mi2 y anti-MDA5). Ocasionalmente, los pacientes presentan un nivel sérico de aldolasa anormal, pero un nivel de creatina cinasa normal. La presencia en la biopsia cutánea de una dermatitis en la superficie de contacto y escasas células avala el diagnóstico de dermatomiositis. La presencia en la biopsia muscular de inflamación perimisial y perivascular también apunta al diagnóstico de dermatomiositis, mientras que la presencia de atrofia perifascicular en una biopsia muscular es patognomónica de dermatomiositis.[14]

Dado que la dermatomiositis se asocia a cáncer, deben realizarse pruebas de laboratorio y de imagen apropiadas para detectar el cáncer subyacente en todos los pacientes recién diagnosticados.[15] En cuanto a la trombosis venosa no provocada, la evaluación debe incluir una historia clínica y un examen físico cuidadosos, además de un hemograma completo, análisis de orina, bioquímica sérica, pruebas de función hepática, radiografía de tórax, búsqueda de sangre oculta en heces y mamografía en la mujer, y antígeno prostático específico en el hombre. Además, cualquier anomalía en estas pruebas de cribado debe perseguirse de forma agresiva. Los cánceres asociados a dermatomiositis con más frecuencia suelen ajustarse a los patrones globales de edad y de sexo propios de cada tipo de cáncer en la población a la que pertenece el paciente (es decir, cáncer de mama, pulmón y colorrectal en los países occidentales, y cáncer nasofaríngeo en los países asiáticos). Esta observación apoya la interpretación de la dermatomiositis como proceso paraneoplásico que aparece casi en cualquier tipo de cáncer.

Las características clínicas de la debilidad en la dermatomiositis son totalmente inespecíficas, sin un patrón concreto indicativo de dermatomiositis en comparación con otras enfermedades musculares.[16] En la práctica, ciertos hallazgos clínicos dermatológicos (exantema en heliotropo, pápulas de Gottron) o de la biopsia muscular (atrofia perifascicular) se consideran casi patognomónicos de dermatomiositis (v. tabla 248-2).

Polimiositis

El diagnóstico de la polimiositis suele ser problemático, y a muchos pacientes con distrofias musculares de cinturas de extremidades definidas genéticamente (cap. 389) y miositis por cuerpos de inclusión se les pueden diagnosticar erróneamente polimiositis. Los criterios básicos para el diagnóstico de polimiositis son la debilidad proximal subaguda, un nivel sérico elevado de creatina cinasa y una biopsia muscular que muestre una inflamación endomísica sin rasgos sugestivos de otro diagnóstico, como la miositis por cuerpos de inclusión (v. tabla 248-2). Los pacientes con trastornos definidos del tejido conectivo como el síndrome de Sjögren (cap. 247) o la enfermedad mixta del tejido conectivo (cap. 246) presentan «síndromes de solapamiento», a menudo también clasificados como polimiositis. Cada vez se reconoce más a los pacientes que padecen realmente una miopatía necrosante inmunomediada. A los pacientes con miositis por cuerpos de inclusión se les puede diagnosticar erróneamente polimiositis debido a la falta de apreciación de la debilidad flexora de los dedos característica de la miositis por cuerpos de inclusión y a que las biopsias musculares muestran una inflamación endomísica. La presencia de autoanticuerpos como anti-Jo1 es más propia de la polimiositis que de la miositis con cuerpos de inclusión, aunque también se da en la dermatomiositis. Como en el caso de la dermatomiositis, está indicada una evaluación en busca de malignidad oculta.

Miopatía necrosante inmunomediada

La miopatía necrosante inmunomediada se distingue cada vez más de la polimiositis.[17] La debilidad proximal aguda o subaguda indistinguible de la polimiositis o la dermatomiositis y una creatina cinasa alta son inespecíficas, pero la presencia en la biopsia muscular de miofibras en fase de regeneración o necróticas dispersas sin inflamación, aparte de los macrófagos que invaden estas miofibras necróticas, es característica de la miopatía necrosante inmunomediada. La presencia de anticuerpos anti-HMGCR (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa) o anti-SRP (partícula de reconocimiento de señal) es indicativa de miopatía necrosante inmu-

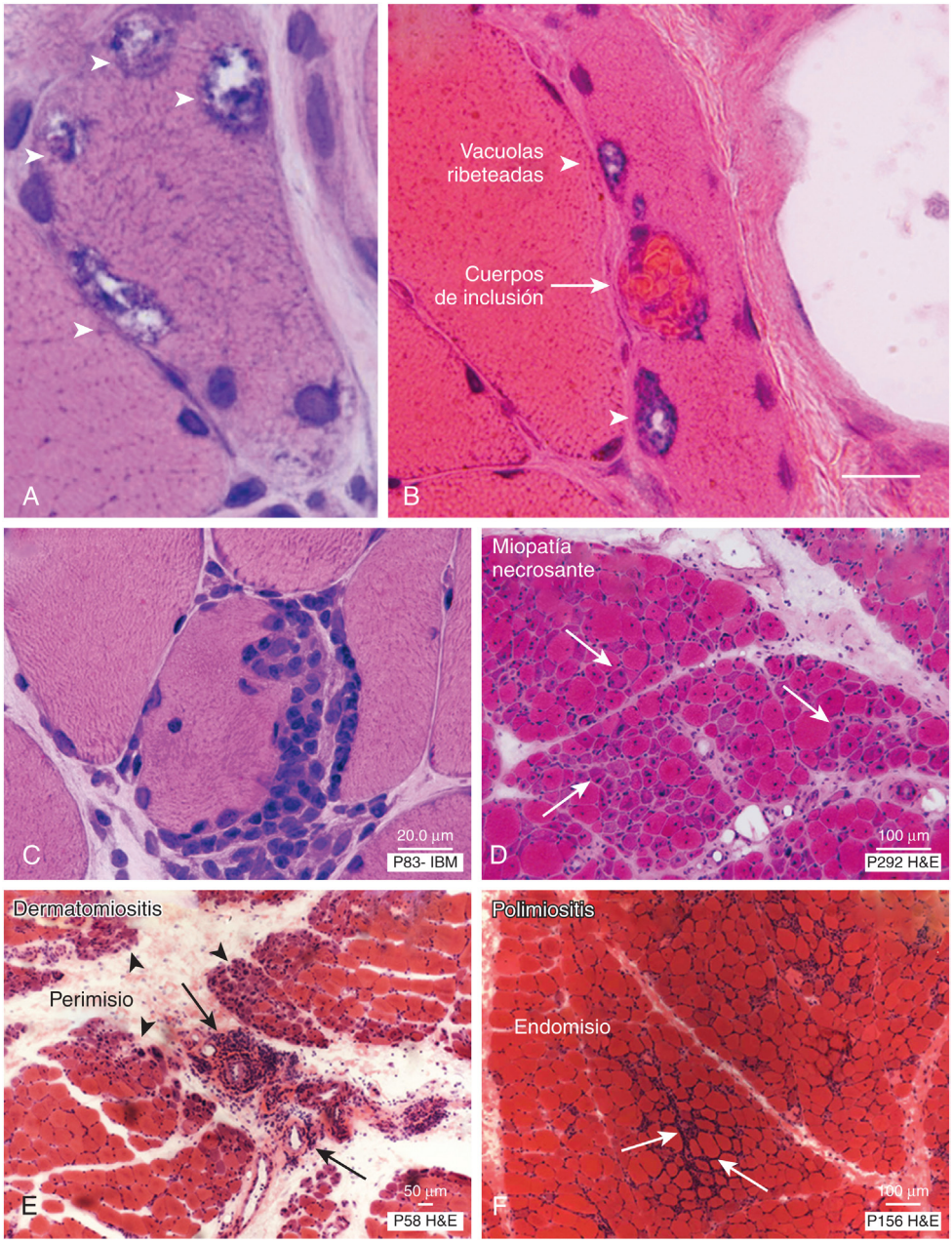

FIGURA 248-1. Patologías de las miopatías inflamatorias. A y B. Vacuolas con borde *(puntas de flecha)* de miositis por cuerpos de inclusión. **C.** Invasión de la fibra muscular no necrótica en la miositis por cuerpos de inclusión. **D.** Miofibras necróticas y en regeneración dispersas en la miopatía necrosante inmunomediada. **E.** Inflamación perivascular y perimisial *(flechas),* con atrofia perifascicular *(puntas de flecha),* en la dermatomiositis. **F.** Inflamación endomísica en la polimiositis. (Reproducido con autorización de la Inclusion Body Myositis Foundation, Inc.)

nomediada.[18] La miopatía necrosante inmunomediada, en particular cuando se asocia con anticuerpos anti-SRP, puede ser paraneoplásica, y la evaluación de laboratorio y radiológica para malignidad debe considerarse como en el caso de la dermatomiositis.

Miositis con cuerpos de inclusión

La miositis con cuerpos de inclusión tiene una presentación clínica diferente de otras miopatías inflamatorias.[19] La debilidad es siempre lentamente progresiva en lugar de la debilidad aguda o subaguda que se observa más típicamente en otras formas de miopatías inflamatorias (v. tabla 248-2). La miositis por cuerpos de inclusión se diagnostica erróneamente aproximadamente en el 50% de los pacientes. Los síntomas de la miositis por cuerpos de inclusión rara vez se presentan antes de los 40 años y lo más habitual es que aparezcan después de los 50 años. La distribución de la debilidad suele ser en los flexores de los dedos o los cuádriceps, en comparación con la debilidad proximal del brazo (abducción del hombro) o proximal de la pierna (flexión de la cadera), que es más típica de la polimiositis o la dermatomiositis.

La miositis con cuerpos de inclusión es una enfermedad muscular que produce atrofia notable,[20] y es característica la pérdida de masa muscular en la región anterior interna y externa de los muslos y en la cara anterior de los antebrazos. Los pacientes presentan dificultad para andar, doblar las rodillas o debilidad al sujetar algo. El diagnóstico de miositis por cuerpos de inclusión puede sospecharse en gran medida cuando los pacientes de edad apropiada presentan hallazgos de atrofia del cuádriceps y debilidad de los flexores de los dedos, especialmente del *flexor digitorum profundus,* que son responsables de la flexión de las puntas distales de los dedos. La exploración de la fuerza en la falange distal de los dedos, que tiene que hacerse en cada dedo por separado, es a menudo la prueba más útil para diagnosticar la miositis con cuerpos de inclusión.

La creatina cinasa sérica es normal o está modestamente elevada (normalmente menos de 5 veces el límite superior de la normalidad). Un autoanticuerpo sérico, el anti-cN1A (también llamado anti-NT5C1A),[21] es altamente específico de la miositis por cuerpos de inclusión entre las enfermedades musculares. A la mayoría de los pacientes se les practica una biopsia muscular, cuyos rasgos característicos son la presencia de vacuolas con bordes en las tinciones de hematoxilina-eosina, y de tricrómico de Gomori, así como inflamación endomísica o invasión de fibras musculares no necróticas. Las tinciones inmunohistoquímicas para p62 o TDP-43 tienen valor diagnóstico adicional muy específico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 248-2 CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

TRASTORNO	DIAGNÓSTICO
Dermatomiositis	1. Afectación cutánea diagnóstica (exantema en heliotropo, pápulas de Gottron) *O* atrofia perifascicular en la biopsia muscular *O* 2. Todos los siguientes: • Afectación cutánea compatible • Debilidad proximal o distal subaguda o crónica • Presencia en la biopsia muscular de inflamación perimisial o perivascular sin signos de otro trastorno (p. ej., inflamación endomísica, vacuolas con reborde) *O* presencia en la biopsia cutánea de dermatitis en la superficie de contacto con exclusión clínica de lupus eritematoso sistémico
Polimiositis	Todos los siguientes: 1. Debilidad proximal subaguda o crónica 2. Creatina cinasa (CK) sérica alta 3. Invasión de inflamación endomísica en la biopsia muscular 4. Respuesta a inmunoterapia *O* consideración apropiada y exclusión de distrofias musculares de las cinturas escapular o pélvica y miositis con cuerpos de inclusión
Miopatía necrosante inmunomediada	Los dos siguientes: 1. Debilidad proximal subaguda o crónica 2. Presencia en la biopsia muscular de miopatía necrosante con miofibras regeneradoras o necróticas dispersas y ausencia de inflamación, aparte de invasión por macrófagos de la fibra muscular necrótica
Miositis con cuerpos de inclusión	Todos los siguientes: 1. Adulto > 40 años 2. Debilidad del cuádriceps o de los flexores de los dedos de la mano 3. Biopsia muscular con inflamación endomísica *O* presencia de autoanticuerpos anti-cN1A en suero 4. Biopsia muscular con vacuolas con reborde *O* invasión de fibra muscular sin necrosis *O* presencia de autoanticuerpos anti-cN1A en el suero

cN1A, nucleotidasa 5' citoplásmica 1A.

TRATAMIENTO

En general, la mayoría de los pacientes con dermatomiositis, polimiositis y miopatía necrosante inmunomediada responden al tratamiento inmunomodulador, mientras que casi todos los pacientes con miositis con cuerpos de inclusión no lo hacen (fig. 248-3).[22]

Tratamiento de la dermatomiositis y la polimiositis

La mayoría de los pacientes con afectación muscular por dermatomiositis y polimiositis se tratan con corticoesteroides y responden a ellos.[23,24] La dosis habitual de prednisona es de 1 mg/kg/día oral hasta lograr una mejoría notable (normalmente durante 1-3 meses), seguida de un descenso gradual hasta 10 mg/día/mes. El apremilast también puede ser útil para la dermatomiositis cutánea recalcitrante.[25] Entre los agentes de segunda línea guiados por expertos se incluyen el metotrexato, la azatioprina, la ciclosporina y la inmunoglobulina intravenosa.[A1] Estos se usan por dos motivos: pueden tener mejor perfil de efectos secundarios que las dosis crónicas elevadas de corticoesteroides y a veces son necesarios en pacientes con respuesta insuficiente a ellos. Una decisión importante es la referida a iniciar un fármaco de segunda línea al mismo tiempo que el tratamiento corticoesteroide inicial, o bien esperar y ver si una dosis baja de corticoesteroide consigue un efecto adecuado, añadiendo después otros fármacos, solo si no es posible bajar suficientemente la dosis de corticoesteroide. Así, en el primer enfoque, podrían iniciarse simultáneamente la prednisona 60 mg/día y el metotrexato 7,5 mg por vía oral semanalmente, y aumentar la dosis de metotrexato a 15 o 20 mg por vía oral semanalmente. Cuando la mejoría es sustancial, es posible reducir gradualmente la dosis de prednisona durante 3-6 meses. La estabilidad con metotrexato solo puede ir seguida de un descenso gradual de la dosis. En los pacientes con manifestaciones iniciales graves, la combinación de corticoesteroides e inmunoglobulina intravenosa periódica (1 g/kg cada 2 semanas) aumenta la probabilidad de mejoría rápida.

Tratamiento de la miositis con cuerpos de inclusión

Ningún tratamiento se ha mostrado eficaz en la miositis por cuerpos de inclusión, con resultados negativos con la prednisona, las inmunoglobulinas intravenosas, el metotrexato, la globulina antitimocítica, el etanercept, el interferón β y el alemtuzumab. El tratamiento actual de los pacientes con miositis con cuerpos de inclusión es sintomático, con evitación de caídas, y uso de tobilleras especiales y ayudas técnicas para andar. La transferencia de tendones se ha utilizado para mejorar la función de la mano.



FIGURA 248-2. Hallazgos clínicos en la dermatomiositis. A. Pápulas elevadas eritematosas o violáceas sobre las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas, denominadas pápulas de Gottron. Se consideran el rasgo distintivo de la dermatomiositis. **B.** Crecimiento cuticular excesivo y cambios capilares periungueales, con vasos sanguíneos dilatados y tortuosos con zonas de atrofia, telangiectasia, disminución de vasos y formación de bucles tupidos siguiendo el lecho ungueal. **C.** Eritema y edema mínimo en los párpados superiores, con algunas telangiectasias, denominado exantema en heliotropo. **D.** Calcificación subcutánea que atraviesa la piel *(punta de flecha),* observada clínicamente y en la radiografía.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:86.
2. Lundberg IE, de Visser M, Werth VP. Classification of myositis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:269-78.
3. Leclair V, Lundberg IE. New myositis classification criteria—what we have learned since Bohan and Peter. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20:1-8.
4. Jabari D, Vedanarayanan VV, Barohn RJ, et al. Update on inclusion body myositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20:1-8.
5. Uruha A, Goebel HH, Stenzel W. Updates on the immunopathology in idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23:56.
6. Palterer B, Vitiello G, Carraresi A, et al. Bench to bedside review of myositis autoantibodies. *Clin Mol Allergy*. 2018;16:1-17.
7. Zhao Y, Su H, Yin X, et al. Cancer associated autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: a retrospective cohort from a single center in China. *Med Clin (Barc)*. 2023;160:10-6.
8. Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, et al. Immune-mediated necrotizing myopathies working group 224th ENMC international workshop: clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies. Zandvoort, The Netherlands, 14-October 16, 2016. *Neuromuscul Disord*. 2018;28:87-99.
9. Britson KA, Yang SY, Lloyd TE. New developments in the genetics of inclusion body myositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20:1-8.
10. Greenberg SA. Inclusion body myositis: clinical features and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15:257-72.
11. Greenberg SA, Pinkus JL, Kong SW, et al. Highly differentiated cytotoxic T cells in inclusion body myositis. *Brain*. 2019;142:2590-604.
12. DeWane ME, Waldman R, Lu J. Dermatomyositis: clinical features and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:267-81.
13. Tanboon J, Nishino I. Update on dermatomyositis. *Curr Opin Neurol*. 2022;35:611-21.
14. Waldman R, DeWane ME, Lu J. Dermatomyositis: diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:283-96.
15. Tudorancea AD, Ciurea PL, Vreju AF, et al. A study on dermatomyositis and the relation to malignancy. *Curr Health Sci J*. 2021;47:377-82.
16. DeWane ME, Waldman R, Lu J. Dermatomyositis: clinical features and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:267-81.
17. Allenbach Y, Benveniste O, Stenzel W, et al. Immune-mediated necrotizing myopathy: clinical features and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:689-701.
18. Merlonghi G, Antonini G, Garibaldi M. Immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM): a myopathological challenge. *Autoimmun Rev*. 2022;21:102993.
19. Pinto MV, Laughlin RS, Klein CJ, et al. Inclusion body myositis: correlation of clinical outcomes with histopathology, electromyography and laboratory findings. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61:2504-11.
20. Pérez-Baos S, Prieto-Potin I, Román-Blas JA, et al. Mediators and patterns of muscle loss in chronic systemic inflammation. *Front Physiol*. 2018;9:1-14.
21. Salam S, Dimachkie MM, Hanna MG, et al. Diagnostic and prognostic value of anti-cN1A antibodies in inclusion body myositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40:384-93.
22. Baig S, Paik JJ. Inflammatory muscle disease—an update. *Best Pract Res Clin Rhematol*. 2020;34:101484.
23. de Souza FHC, de Araujo DB, Vilela VS, et al. Guidelines of the Brazilian Society of Rheumatology for the treatment of systemic autoimmune myopathies. *Adv Rheumatol*. 2019;59:6.
24. Kohsaka H, Mimori T, Kanda T, et al. Treatment consensus for management of polymyositis and dermatomyositis among rheumatologists, neurologists and dermatologists. *J Dermatol*. 2019;46:e1-e18.
25. Bitar C, Ninh T, Brag K, et al. Apremilast in recalcitrant cutaneous dermatomyositis: a nonrandomized controlled trial. *JAMA Dermatol*. 2022;158:1357-66.
26. D'Silva KM, Li L, Lu N, et al. Persistent premature mortality gap in dermatomyositis and polymyositis: a United Kingdom general population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:2653-60.
27. Lindgren U, Pullerits R, Lindberg C, et al. Epidemiology, survival, and clinical characteristics of inclusion body myositis. *Ann Neurol*. 2022;92:201-12.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

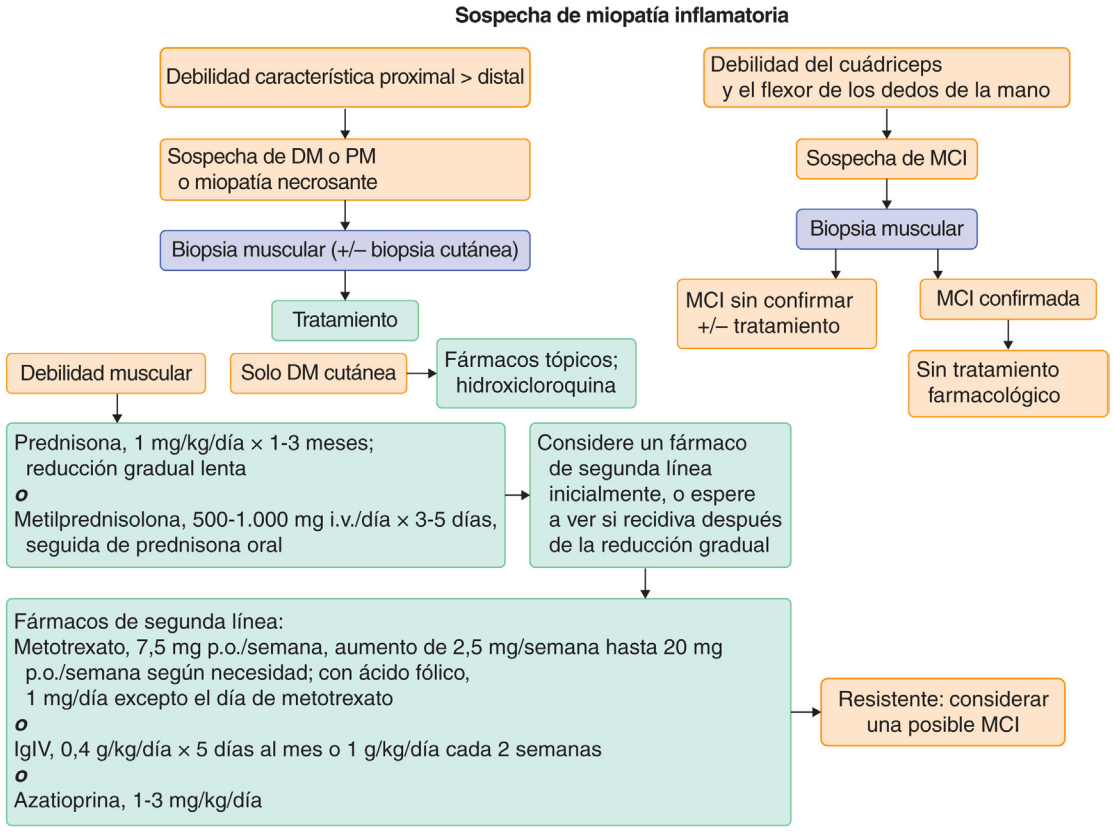

FIGURA 248-3. Enfoque del tratamiento de una presunta miopatía inflamatoria. DM, dermatomiositis; IgIV, inmunoglobulina intravenosa; i.v., intravenoso; MCI, miositis por cuerpos de inclusión; PM, polimiositis; p.o., oral. (Reproducido con autorización de la Inclusion Body Myositis Foundation, Inc.)

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes con dermatomiositis, polimiositis y miopatía necrosante inmunomediada asociada a estatinas en adultos tienen un buen pronóstico con un tratamiento inmunomodulador crónico. Sin embargo, la razón de riesgo anual de muerte es unas 5 veces superior a la de la población general.[26] Los pacientes con miopatía necrosante inmunomediada asociada a anti-SRP pueden padecer una enfermedad grave y difícil de tratar. Los pacientes con miositis por cuerpos de inclusión suelen tener un curso lentamente progresivo, y una serie muestra un tiempo medio hasta la pérdida de la deambulación de 12 años y una media de supervivencia de 14 años.[27]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Aggarwal R, Charles-Schoeman C, Schessl J, et al. Trial of intravenous immune globulin in dermatomyositis. *N Engl J Med*. 2022;387:1264-78.

249 VASCULITIS SISTÉMICAS

JOHN H. STONE

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Las vasculitis son un grupo heterogéneo de trastornos vinculados por la presencia común de inflamación destructiva en el interior de las paredes de los vasos sanguíneos. El sistema de nomenclatura más reciente identifica al menos 27 formas distintas de vasculitis primaria (tabla 249-1).

CLASIFICACIÓN

Clasificación según el tamaño del vaso

La etiología de la mayoría de las vasculitis sigue siendo desconocida, y existen lagunas importantes en nuestro conocimiento de los procesos fisiopatológicos. El criterio más apropiado para clasificar las vasculitis es el tamaño de los vasos sanguíneos más afectados. Las vasculitis se clasifican inicialmente en función de si los vasos afectados son principalmente grandes, medianos o pequeños (v. tabla 249-1). Los vasos grandes son la aorta, sus ramas principales y cualquier vaso que no esté dentro de un órgano, como músculo, riñón, nervio o piel. Los vasos de tamaño medio, por el contrario, están formados por las arterias viscerales principales y sus ramas. Así, la arteria renal se considera un vaso grande, pero sus ramas intrarrenales –las arterias interlobular y arqueada– son vasos de tamaño medio. Por último, los vasos pequeños son las arterias intraparenquimatosas, las arteriolas, los capilares y las vénulas.

Las vasculitis de vasos medianos e incluso las de vasos grandes afectan también a las arterias pequeñas. Sin embargo, la vasculitis de vasos grandes es más frecuente en las arterias grandes que en los vasos medianos o pequeños; la vasculitis de vasos medianos predomina en las arterias medianas y la vasculitis de vasos pequeños afecta predominantemente a las arteriolas, capilares y vénulas.

Otras consideraciones para la clasificación

Entre las consideraciones distintas del tamaño de los vasos sanguíneos que son relevantes para la clasificación de la vasculitis (tabla 249-2) se incluyen la edad, el sexo y el origen étnico del paciente; el tropismo del órgano; la presencia o ausencia de inflamación granulomatosa; la participación de inmunocomplejos en el proceso fisiopatológico, y la detección de autoanticuerpos característicos, como los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), en el suero del paciente.

La predilección de estos trastornos por distintos órganos queda ilustrada en los ejemplos siguientes. Mientras que la vasculitis por inmunoglobulina (Ig) A (también conocida como púrpura de Henoch-Schönlein) afecta típicamente a la piel, las articulaciones, los riñones y el tracto gastrointestinal, la granulomatosis con poliangitis (polivasculitis) afecta clásicamente a las vías respiratorias superiores, los pulmones y los riñones. A diferencia tanto de la vasculitis IgA como de la granulomatosis con poliangitis, el síndrome de Cogan afecta a los ojos, al aparato audiovestibular del oído interno y (en un 10-15% de los casos) a las grandes arterias.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 249-1 DENOMINACIÓN DE LAS VASCULITIS ADOPTADA POR LA CONFERENCIA INTERNACIONAL DE CONSENSO DE CHAPELL HILL DE 2012 SOBRE LA NOMENCLATURA DE LAS VASCULITIS

VASCULITIS DE VASOS GRANDES
Arteritis de Takayasu
Arteritis de células gigantes
VASCULITIS DE VASOS MEDIANOS
Panarteritis nudosa
Enfermedad de Kawasaki
Enfermedad de Buerger*
VASCULITIS DE VASOS PEQUEÑOS
Vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)
Poliangitis microscópica
Granulomatosis con poliangitis (anteriormente, granulomatosis de Wegener)
Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (anteriormente, síndrome de Churg-Strauss)
Vasculitis de vasos pequeños por inmunocomplejos
Enfermedad antimembrana basal glomerular
Vasculitis crioglobulinémica
Vasculitis por inmunoglobulina (Ig) A (púrpura de Henoch-Schönlein)
Vasculitis urticarial hipocomplementémica
VASCULITIS DE VASOS VARIABLES
Síndrome de Behçet
Síndrome de Cogan
VASCULITIS DE UN SOLO ÓRGANO
Vasculitis leucocitoclástica cutánea
Arteritis cutánea
Vasculitis primaria del sistema nervioso central
Aortitis aislada
VASCULITIS ASOCIADAS A ENFERMEDAD SISTÉMICA
Vasculitis de lupus
Vasculitis reumatoide
Vasculitis de sarcoidosis
Enfermedad relacionada con la IgG4
Otras
VASCULITIS ASOCIADAS A ETIOLOGÍA PROBABLE
Vasculitis crioglobulinémica asociada al virus de la hepatitis C
Vasculitis asociada al virus de la hepatitis B
Aortitis asociada a sífilis
Vasculitis por inmunocomplejos asociada a fármacos
Vasculitis asociada a ANCA por fármacos
Vasculitis asociada a cáncer
Otras

*La enfermedad de Buerger (tromboangitis obliterante) no se considera siempre como forma primaria de vasculitis y no se incluyó en esta declaración de consenso sobre la nomenclatura.
Tomado de Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1-11.

TABLA 249-2 ASPECTOS RELEVANTES EN LA CLASIFICACIÓN DE LAS VASCULITIS SISTÉMICAS

Tamaño de los vasos sanguíneos afectados de manera predominante
Características epidemiológicas:
Edad
Sexo
Origen étnico
Patrón de afectación orgánica
Características anatomopatológicas:
Inflamación granulomatosa
Depósito de inmunocomplejos frente a histopatología «pauciinmunitaria»
Presencia de ANCA en suero

ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.

La presencia o ausencia de inflamación granulomatosa es un elemento crucial en el diagnóstico y la clasificación de la vasculitis. El reducido número de vasculitis que presentan inflamación granulomatosa comprende la granulomatosis con poliangitis, la arteritis de células gigantes, la arteritis de Takayasu y la granulomatosis eosinofílica con poliangitis (síndrome de Churg-Strauss).

Los inmunocomplejos son fundamentales en el mecanismo fisiopatológico de algunas vasculitis de vasos pequeños y medianos. Los complejos de IgA1, por ejemplo, se encuentran en la vasculitis IgA. La mayoría de los pacientes con crioglobulinemia mixta tienen inmunocomplejos de IgG, IgM, componentes del complemento y viriones de la hepatitis C. Por el contrario, los tipos «pauciinmunitarios» de vasculitis de vasos pequeños y medianos, como la granulomatosis con poliangitis y la poliangitis microscópica, presentan comparativamente pocos indicios de depósito de inmunocomplejos en los tejidos enfermos. Muchos pacientes con formas pauciinmunitarias de vasculitis, aunque no todos, son positivos a los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).

EPIDEMIOLOGÍA

Las características epidemiológicas de las formas individuales de vasculitis sistémica varían enormemente según la geografía (tabla 249-3)[1] como reflejo de influencias genéticas, variaciones en las exposiciones ambientales y otros factores de riesgo desconocidos. Por ejemplo, mientras que el síndrome de Behçet es infrecuente en los norteamericanos, ya que afecta solo a 1 de cada 300.000 personas aproximadamente, esta afección es varios cientos de veces más frecuente en los países de la antigua Ruta de la Seda. Del mismo modo, aunque la arteritis de Takayasu (cap. 63) es infrecuente en EE. UU. –alrededor de 3 casos nuevos por millón de personas al año–, es la causa más frecuente de estenosis de la arteria renal en la India, donde la incidencia alcanza los 200-300 casos por millón de personas al año.

La edad es un factor importante en la epidemiología de las vasculitis. Un 80% de los pacientes con enfermedad de Kawasaki son menores de 5 años. Por el contrario, la arteritis de células gigantes prácticamente nunca se da en pacientes menores de 50 años, y la edad media de los pacientes con esta enfermedad es de 72 años. La edad influye también en la gravedad y en el pronóstico de la enfermedad. En la vasculitis IgA, la inmensa mayoría de los casos en niños (que representan el 90% de todos los casos) tienen cursos autolimitados, que se resuelven en varias semanas. En los adultos, sin embargo, la vasculitis IgA tiene una mayor probabilidad de cronicidad y un mal pronóstico renal.

La distribución por sexo difiere entre las diversas formas de vasculitis. La vasculitis asociada a la enfermedad relacionada con la IgG4 (p. ej., aortitis, arteritis coronaria e incluso vasculitis de vasos pequeños) es más probable que se produzca en varones. La enfermedad de Buerger (cap. 66), que a menudo se considera una forma de vasculitis, aunque no esté incluida en la nomenclatura de consenso de Chapel Hill, tiene un llamativo predominio masculino que probablemente se explique por la mayor prevalencia del tabaquismo entre los varones en la mayoría de las sociedades. Por el contrario, la arteritis de Takayasu registra una tendencia femenina abrumadora (proporción mujer:hombre 9:1). Las formas pauciinmunitarias de vasculitis, como la granulomatosis con poliangitis, la granulomatosis eosinofílica con poliangitis y la poliangitis microscópica, se dan en hombres y mujeres con frecuencias aproximadamente iguales, pero la expresión fenotípica de estas afecciones puede verse afectada tanto por la edad como por el sexo. Por ejemplo, la granulomatosis con poliangitis limitada a la región subglótica es más probable que se produzca en pacientes de sexo femenino.

El vínculo más sólido entre un gen individual y la vasculitis es la asociación *HLA-B51* con el síndrome de Behçet. En el síndrome de Behçet, el 80% de los pacientes asiáticos presentan el gen *HLA-B51*. La prevalencia de *HLA-B51* en Japón es significativamente más alta en los pacientes con síndrome de Behçet que en las personas sanas (55 frente a < 15%). Sin embargo, menos del 15% de los casos esporádicos de síndrome de Behçet en los blancos en EE. UU. tienen *HLA-B51*.

Con excepción de la enfermedad de Buerger y el tabaquismo, no hay asociaciones definitivas confirmadas entre enfermedad y exposición ambiental o laboral. Se han publicado asociaciones sin confirmar entre la exposición a la sílice y algunos tipos de vasculitis pauciinmunitaria. Sin embargo, los estudios sobre las posibles asociaciones entre exposiciones de cualquier tipo y vasculitis resultan complicados a menudo por las dificultades para realizar mediciones fiables de los niveles de la exposición relevante, la probabilidad de sesgo de recuerdo en los pacientes diagnosticados de vasculitis y la elección de grupos de referencia apropiados.

BIOPATOLOGÍA

Las distintas formas de vasculitis tienen características patológicas diferentes (tabla 249-4). El tipo de infiltrado celular inflamatorio en la vasculitis es independiente del tamaño de los vasos sanguíneos afectados. Los infiltrados celulares mixtos son la norma en la vasculitis, no la excepción, y los patrones histopatológicos de vasculitis presentan leucocitoclasia (desgranulación y destrucción de neutrófilos en el interior de la pared del vaso sanguíneo), cambios granulomatosos (con o sin células gigantes), infiltrados linfoplasmocíticos, grados diversos de infiltración eosinofílica, necrosis y combinaciones de todas estas alteraciones.

Fisiopatología

Algunos mecanismos fisiopatológicos son comunes a numerosas formas de vasculitis, con independencia de cuáles sean los vasos sanguíneos más afectados. Por ejemplo, en

TABLA 249-3 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS VASCULITIS MÁS RELEVANTES

ENFERMEDAD	EE. UU.	RESTO DEL MUNDO	PREDISPOSICIÓN POR EDAD, SEXO Y RAZA
Arteritis de células gigantes	Incidencia: 240/millón (Olmsted County, Minnesota)	220-270/millón (países escandinavos)	Edad > 50 años; media de edad, 72 años; mujeres, 3:1; antepasados de Europa septentrional
Arteritis de Takayasu	Incidencia: 3/millón	200-300/millón (India)	Edad < 40 años; mujeres, 9:1; asiáticos
Síndrome de Behçet	Prevalencia: 3/millón	3.000/millón (Turquía)	Países de la antigua Ruta de la Seda
Panarteritis nudosa	Incidencia: 7/millón	7/millón (España)	Ligero predominio en varones
Enfermedad de Kawasaki	Incidencia: 100/millón*	900/millón (Japón)	Niños con ascendencia asiática
Granulomatosis con poliangitis	Incidencia: 4/millón	8,5/millón (Reino Unido)	Blancos ≫ negros

*En menores de 5 años.
Tomado de Watts RA, Hatemi G, Burns JC, et al. Global epidemiology of vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 2022;18:22-34.

TABLA 249-4 CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS DE LAS VASCULITIS MÁS RELEVANTES

	ARTERITIS DE TAKAYASU	PANARTERITIS NUDOSA	GRANULOMATOSIS CON POLIANGITIS (GRANULOMATOSIS DE WEGENER)	GRANULOMATOSIS EOSINOFÍLICA CON POLIANGITIS*	PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN	VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA CUTÁNEA
Vasos afectados	Arterias elásticas (grandes) o musculares (medianas)	Arterias musculares pequeñas y medianas	Arterias y venas pequeñas; a veces, vasos de tamaño mediano	Arterias y venas pequeñas; a veces, vasos de tamaño mediano	Capilares, vénulas y arteriolas	Capilares, vénulas y arteriolas
Órgano afectado	Aorta, cayado aórtico y ramas principales, y arterias pulmonares	Piel, nervios periféricos, aparato digestivo y otras vísceras	Vías respiratorias superiores, pulmones, riñones, piel, ojos	Vías respiratorias superiores, pulmones, corazón, nervios periféricos	Piel, articulaciones, aparato digestivo, riñones	Piel, articulaciones
Tipo de vasculitis y células inflamatorias	Granulomatosis con algunas células gigantes; fibrosis en fases crónicas	Necrosante, con infiltrado celular mixto	Necrosante o granulomatosa (o ambas); infiltrado celular mixto más eosinófilos ocasionales	Necrosante o granulomatosa (o ambas); eosinófilos prominentes y otro infiltrado mixto	Leucocitoclástica, con algunos linfocitos y eosinófilos variables; depósitos de IgA en los tejidos afectados	Leucocitoclástica, con eosinófilos ocasionales

*Anteriormente denominada síndrome de Churg-Strauss.
Ig, inmunoglobulina.

varios tipos de vasculitis que afectan a vasos sanguíneos medianos y pequeños se observa depósito de inmunocomplejos.

Vasculitis de vasos grandes

El proceso patológico en la vasculitis de vasos grandes empieza en la adventicia. Tanto en la arteritis de Takayasu (cap. 63) como en la arteritis de células gigantes (cap. 250) se encuentra un número abundante de linfocitos T activados dentro de las paredes arteriales inflamadas, que se centran en la adventicia. En la arteritis de Takayasu, la mayoría de estos linfocitos T son $CD8^+$. Datos recientes indican que las funciones citotóxicas de estos linfocitos, mediadas por perforina y granzima B, contribuyen a dañar las células del músculo liso en esta enfermedad. No se conoce bien el papel de los linfocitos T $CD4^+$ en la arteritis de Takayasu.

En la arteritis de células gigantes (cap. 250), las pruebas sugieren una enfermedad impulsada por antígenos, y el lugar de los acontecimientos inmunitarios es la adventicia. Los linfocitos T $CD4^+$ que secretan interferón (IFN) γ son atraídos a la adventicia por antígenos específicos cuya identidad se desconoce. Se cree que tanto los linfocitos T que provocan la inflamación transparietal como los antígenos incitantes alcanzan la adventicia a través de los vasos vasculares. A continuación, las señales de los linfocitos T emitidas desde la adventicia estimulan a los macrófagos y a las células gigantes multinucleadas para elaborar un conjunto de mediadores retrógrados, como metaloproteinasas y factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Los macrófagos residentes en la pared del vaso sanguíneo producen interleucina (IL) 6, una citocina crucial en la arteritis de células gigantes y probablemente también en la arteritis de Takayasu. Los resultados de esta cascada inflamatoria son la inflamación granulomatosa, la destrucción de la lámina elástica interna, la hiperplasia de la pared arterial, la proliferación de células musculares lisas, el engrosamiento de la íntima, la oclusión vascular y, en algunos casos, el debilitamiento de la pared del vaso con la consiguiente dilatación y formación de aneurismas. Las metaloproteinasas de la matriz parecen desempeñar un papel importante en la destrucción de la lámina elástica interna, el daño de otros tejidos vasculares y el debilitamiento de la pared arterial.

Vasculitis de vasos medianos y pequeños

En este tipo de vasculitis intervienen varios mecanismos fisiopatológicos.

Lesión vascular mediada por inmunocomplejos

La lesión tisular mediada por inmunocomplejos no produce un síndrome clínico único, sino que está presente en muchas formas de vasculitis y se superpone con lesiones causadas por otros mecanismos inmunitarios. En la lesión por inmunocomplejos influyen numerosas variables, como las propiedades físicas de los inmunocomplejos (p. ej., su tamaño), su capacidad para activar el complemento, la proporción antígeno-anticuerpo y las características hemodinámicas de los lechos vasculares específicos. Los inmunocomplejos participan en el proceso fisiopatológico de algunas formas de vasculitis de vasos medianos y pequeños, como panarteritis nudosa, crioglobulinemia, IgAV, vasculitis leucocitoclástica cutánea y vasculitis reumatoide.

Papel de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) están dirigidos contra antígenos que residen dentro de los gránulos primarios de neutrófilos y monocitos. Hay dos tipos de ANCA importantes en la vasculitis: 1) los dirigidos contra la proteinasa 3 (PR3), denominados PR3-ANCA, y 2) los dirigidos contra la mieloperoxidasa (MPO), denominados MPO-ANCA. Los ANCA interactúan con citocinas, neutrófilos, monocitos y otros elementos del sistema inmunitario para amplificar la inflamación en curso en ciertas formas de vasculitis. Una característica sorprendente, y todavía sin explicar, de la vasculitis asociada a ANCA es que los pacientes con formas primarias casi nunca presentan anticuerpos frente a ambos (anti-PR3 y anti-MPO). Sin embargo, a pesar de la especificidad de estos anticuerpos, los datos concluyentes que definen una función destacada de los ANCA en la etiología de la enfermedad siguen siendo débiles.

En la granulomatosis con poliangitis, la regulación anormal de las citocinas interactúa con la producción de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos para alimentar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la respuesta inflamatoria. Las citocinas T_H1, como interferón (IFN) γ, interleucina (IL) 12 y factor de necrosis tumoral (TNF), desempeñan funciones importantes. Bajo la dirección de la IL-12, las células T $CD4^+$ de los pacientes con granulomatosis con poliangitis producen niveles elevados de TNF y las células mononucleares de la sangre periférica secretan mayores cantidades de IFN-γ. Los niveles séricos de receptores solubles para el TNF están elevados en pacientes con granulomatosis con poliangitis activa y se normalizan con la inducción de la remisión. El cebado *in vitro* de neutrófilos activados con TNF aumenta mucho la capacidad de los ANCA para estimular la desgranulación de neutrófilos. A través de procesos promovidos por diversas citocinas, la unión de ANCA provoca la activación y desgranulación de los neutrófilos, con la liberación de sustancias citotóxicas y la activación de la vía alternativa del complemento.

La eficacia de la depleción de células B para el tratamiento de la vasculitis asociada a anticuerpos está probablemente relacionada con la eliminación de varias funciones de las células B más allá de su evolución a células plasmáticas y la producción de ANCA. Dichas funciones incluyen la producción de citocinas, la presentación del antígeno, y la relación entre células B y células T. La atenuación de los linfocitos B está surgiendo rápidamente como tratamiento más apropiado de algunas formas de vasculitis grave.

Modelo de superantígeno

El grado de activación inmunitaria en la enfermedad de Kawasaki y su naturaleza aguda, aunque generalmente de remisión espontánea, hacen sospechar una posible implicación de los superantígenos. Los superantígenos son proteínas producidas por microorganismos patógenos (p. ej., *Staphylococcus aureus* o género *Streptococcus*) con capacidad para estimular poblaciones numerosas de linfocitos T de un modo no restringido por el complejo principal de histocompatibilidad de clase II (MHC). Los superantígenos se unen directamente a residuos de aminoácidos conservados fuera del surco de unión a antígeno sobre moléculas del MHC de clase II, estimulando selectivamente linfocitos T que expresan segmentos de gen variable de cadena β específico. Mediante la unión de este complejo superantígeno-MHC a sus receptores de linfocitos T análogos pueden activarse hasta un 20% de los linfocitos circulantes, lo que conduce a una secreción potencialmente abundante de citocinas. Respecto a la etiología de la enfermedad de Kawasaki, gran parte de la atención se ha centrado en la toxina 1 del síndrome de shock tóxico, una exotoxina producida por *S. aureus*. También se ha postulado que los superantígenos desempeñan un papel en la susceptibilidad a los brotes de la enfermedad en la granulomatosis con poliangitis. Los convincentes modelos animales de laboratorio y naturales de la enfermedad, combinados con las asociaciones conocidas del virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C con la vasculitis en humanos, sugieren que en el futuro podrían establecerse vínculos adicionales entre la infección y la vasculitis sistémica.

Anticuerpos anticélulas endoteliales

Los anticuerpos anticélulas endoteliales provocan lesión y lisis celular endotelial mediante citotoxicidad por complemento o citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. La capacidad de estos anticuerpos de dañar células endoteliales es un argumento atractivo en lo que respecta a su posible implicación en formas de vasculitis en las que el endotelio es el foco de la inflamación (frente a las capas más externas de la pared vascular).

DIAGNÓSTICO

La vasculitis suele considerarse en pacientes que presentan enfermedades multisistémicas o fiebre de origen desconocido (cap. 259). Las principales categorías de enfermedades que pueden simular una vasculitis son también enfermedades multisistémicas (tabla 249-5).

Ciertas características del paciente deben hacer sospechar una vasculitis. La primera es que la mayoría de los casos de vasculitis no empiezan de manera repentina, sino de forma subaguda durante semanas o meses. La segunda es que el dolor es habitualmente un síntoma prominente de vasculitis, consecuencia de artritis o artralgias, mialgias, cefaleas, neuropatía, infarto testicular, isquemia digital, sinusitis, otalgia, mialgia, dolor de espalda (por inflamación aórtica), dolor abdominal posprandial (por vasculitis mesentérica) u otras manifestaciones de la enfermedad. La tercera es que los signos de inflamación como fiebre, exantema, pérdida de peso y la elevación de los reactantes de fase aguda son muy característicos. Por último, la afectación multiorgánica es la norma en la vasculitis.

El diagnóstico de vasculitis debe establecerse mediante biopsia de un órgano afectado cuando sea posible. Los diagnósticos basados únicamente en la angiografía tienen muchas trampas potenciales, y los hallazgos angiográficos que se denominan «compatibles con vasculitis» deben interpretarse en el contexto adecuado. Otras muchas enfermedades, desde la ateroesclerosis hasta el vasoespasmo o el feocromocitoma, evocan la imagen arteriográfica de la vasculitis. La vasculitis sistémica se confunde también con dos o más enfermedades frecuentes o complicaciones terapéuticas simultáneas en el mismo paciente. Por último, uno de los principales diagnósticos diferenciales de cualquier vasculitis concreta son otras formas de vasculitis. Por ejemplo, la isquemia de los dedos y las hemorragias en astilla son a veces secundarias a panarteritis nudosa idiopática. También pueden estar causadas por una panarteritis nudosa asociada a una infección viral por hepatitis B, granulomatosis con poliangitis, granulomatosis eosinofílica con poliangitis, poliangitis microscópica, crioglobulinemia, enfermedad de Buerger o alguna otra forma de vasculitis. Es fundamental distinguir con atención entre estas causas posibles, porque las intervenciones apropiadas para cada una de ellas difieren mucho.

TABLA 249-5 PRINCIPALES CATEGORÍAS DE ENFERMEDADES EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS VASCULITIS

Otras formas de vasculitis
Presencia simultánea de otros trastornos de salud en el mismo paciente
Infecciones
Bacterianas, virales, micobacterianas, fúngicas
Procesos oclusivos
Estados hipercoagulables
Vasculopatía livedoide (atrofia blanca)
Enfermedad ateroembólica
Neoplasias malignas
Linfoma (incluyendo granulomatosis linfomatoide)
Enfermedad de Castleman
Amiloidosis
Paraproteinemias
Enfermedades del tejido conectivo
Lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo
Esclerosis sistémica
Artritis reumatoide
Otras
Mixoma auricular
Calcifilaxia
Displasia fibromuscular
Dermatosis neutrofílicas
Piodermia gangrenosa
Sarcoidosis
Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible

TRATAMIENTO

Abordaje general

La intensidad del tratamiento en los pacientes con vasculitis debe orientarse en función de la actividad de la enfermedad. En concreto, debe basarse no solo en los resultados anómalos en las pruebas de laboratorio, sino también en los signos claros de enfermedad activa. Además, la intensidad del tratamiento debe adaptarse al tipo de vasculitis.

Los tratamientos habituales, como glucocorticoides, inmunomoduladores e inmunodepresores, producen remisiones y controlan la mayoría de los pacientes con vasculitis. Además, en algunos pacientes –un porcentaje variable según el tipo de vasculitis–, la enfermedad es curable. Mientras que la arteritis de células gigantes suele responder a dosis elevadas de glucocorticoides, la granulomatosis con poliangitis casi siempre requiere un agente adicional (p. ej., rituximab, ciclofosfamida o metotrexato) para el control de la enfermedad. El rituximab (500 mg o 1 g cada 4-6 meses, al menos hasta que se establezcan períodos prolongados de control de la enfermedad) está sustituyendo a la ciclofosfamida como fármaco de elección para algunas formas de vasculitis, sobre todo en pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos que muestran tendencia a la reagudización. Por el contrario, a pesar del modo alarmante en que se presentan en ocasiones, la mayoría de los casos de vasculitis IgA y de vasculitis leucocitoclástica cutánea no precisan tratamiento inmunodepresor.

Por desgracia, los tratamientos de la vasculitis tienen un enorme potencial de toxicidad, especialmente las dosis más altas de glucocorticoides, que siguen siendo la piedra angular para tratar muchas formas de vasculitis sistémica. Cuando estas dosis más altas se reducen a dosis más bajas o se suspenden, la vasculitis suele rebrotar. Durante todo el período de su uso, los pacientes deben ser vigilados para detectar la toxicidad de los glucocorticoides (cap. 28) y deben tomarse las medidas adecuadas para reducir sus posibles resultados adversos. Para otras formas de tratamiento, es esencial realizar un seguimiento regular de la médula ósea, la función renal y hepática de los pacientes para evitar la toxicidad inducida por el tratamiento. La profilaxis de las infecciones oportunistas, sobre todo de la neumonía por *Pneumocystis* (cap. 313), es un elemento importante del tratamiento de muchas vasculitis.

Un error frecuente es tratar a los pacientes con dosis elevadas de inmunodepresores durante demasiado tiempo. El objetivo del uso de fármacos como los glucocorticoides y la ciclofosfamida es inducir la remisión lo antes posible, mediante tratamiento inmediato e intensivo, para pasar a continuación a una pauta más segura con el fin de mantener la remisión. En muchas formas de vasculitis son frecuentes las reagudizaciones durante el descenso gradual de los fármacos inmunodepresores.

PRONÓSTICO

Suponiendo que el diagnóstico se establezca antes de que la afectación se agrave, el pronóstico de la vasculitis sistémica depende en gran medida de las respuestas a cuatro preguntas:

1. ¿Se estableció el diagnóstico antes de producirse un daño orgánico grave irreversible?
2. ¿Se inició un tratamiento intensivo (con dosis apropiadas) sin demora?
3. ¿Se controló cuidadosamente al paciente durante el tratamiento y se tomaron medidas específicas para evitar la toxicidad inducida por el fármaco (p. ej., una infección oportunista)?
4. ¿Se suspendió la medicación potencialmente tóxica que logró la remisión en el momento apropiado y se reemplazó por medicación menos peligrosa (o se suspendió todo el tratamiento)?

En la mayoría de las formas de vasculitis no se dispone de mucha información sobre los factores que determinan la remisión a largo plazo sin medicación. La probabilidad de lograr remisiones prolongadas después de suspender toda la medicación (o curación) varía según el tipo específico de vasculitis.

VASCULITIS ESPECÍFICAS

VASCULITIS DE VASOS GRANDES

ARTERITIS DE TAKAYASU

La arteritis de Takayasu (cap. 63) afecta a la aorta y sus ramas principales. A diferencia de lo que sucede en la ateroesclerosis, caracterizada por lesiones irregulares focales, las lesiones de la arteritis de Takayasu son estenosis largas, lisas y en forma de embudo (fig. 249-1). Las arterias afectadas con más frecuencia son la arteria subclavia y el tronco braquiocefálico.[2] La arteritis de Takayasu se ha denominado «enfermedad sin pulso» por su capacidad de hacer desaparecer los pulsos periféricos (sobre todo en las extremidades superiores). Con el paso del tiempo se forma una circulación colateral abundante, en respuesta a la estenosis gradual de las arterias principales, lo que consigue que la pérdida de los dedos o de las extremidades por isquemia sea poco frecuente. El amplio desarrollo de circulación colateral suele hacer innecesario cualquier intento de revascularizar las estenosis de las ramas aórticas primarias, como la arteria subclavia. La circulación pulmonar está afectada en alrededor del 50% de los casos.

Los pacientes con un estrechamiento grave de los vasos del arco aórtico que irrigan la cabeza pueden desarrollar retinopatía de Takayasu, que es una retinopatía hipotensiva que conduce a la neovascularización. Esta complicación es especialmente difícil de diagnosticar, ya que la estenosis de las arterias principales para las extremidades superiores e inferiores a menudo da lugar a subestimación de la presión aórtica central real. La afectación de la aorta ascendente por la arteritis de Takayasu puede provocar dilatación aórtica, regurgitación aórtica, aneurismas y rotura aórtica.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

En el caso de los pacientes con síntomas y signos acentuados de una fase inflamatoria, los glucocorticoides (1 mg/kg/día de prednisona) suelen controlar la enfermedad.[3] Sin embargo, la toxicidad de dosis elevadas de glucocorticoides en mujeres jóvenes debería estimular la consideración temprana de agentes alternativos. La inhibición de la IL-6 con tocilizumab (ya sea por vía intravenosa a 8 mg/kg cada mes o por vía subcutánea a 162 mg cada semana) puede permitir reducir la dosis de prednisona a dosis bajas (10 mg diarios o menos) en un plazo de 3 meses y, en última instancia, suspenderla por completo,[A1,A2] si es posible. La duración óptima del tocilizumab en la arteritis de Takayasu es incierta. Puede considerarse la posibilidad de disminuir la dosis (a 4 mg/kg por vía intravenosa cada mes o a 162 mg por vía subcutánea cada 2 semanas) después de 1 año. Las pruebas de imagen de los vasos grandes pueden ser útiles para orientar las decisiones relativas a la duración del tratamiento. Alrededor del 50% de los pacientes recaerán en un plazo de 10 años, por lo que algunos pacientes con una arteritis de Takayasu pueden requerir un tratamiento crónico con tocilizumab más (posiblemente) dosis bajas de glucocorticoides.

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

La arteritis de células gigantes, que es la otra forma primaria de vasculitis que afecta a arterias mucho mayores que las vasculitis de cualquier otra categoría, se trata en el capítulo 250.

VASCULITIS DE VASOS MEDIANOS

PANARTERITIS NUDOSA

La mayor parte de la panarteritis nudosa es idiopática, pero alrededor del 15% de los casos están relacionados con una infección viral crónica por hepatitis B (cap. 135). La panarteritis nudosa tiene una llamativa predilección por determinados órganos, en particular la piel, los nervios periféricos, el tracto gastrointestinal y los riñones.[4] Esta enfermedad empieza habitualmente con síntomas inespecíficos, como malestar, astenia, fiebre, mialgias y artralgias. Es posible que no haya signos aparentes de vasculitis hasta semanas o meses después del inicio de los primeros síntomas. Las lesiones cutáneas de la panarteritis nudosa son livedo reticular, nódulos subcutáneos, úlceras y gangrena en los dedos. La mayoría de los pacientes con panarteritis nudosa (> 80% en algunas series) tienen neuropatía vasculítica, generalmente de tipo mononeuritis múltiple.

La manifestación gastrointestinal clásica de la panarteritis nudosa es la «angina intestinal», la aparición de dolor abdominal posprandial. La panarteritis nudosa también puede afectar a órganos individuales del tracto gastrointestinal como la vesícula biliar o el apéndice, presentándose como colecistitis o apendicitis, respectivamente. La manifestación renal habitual de la panarteritis nudosa es la afectación vasculítica de las arterias intrarrenales de tamaño mediano, lo que produce hipertensión mediada por renina e infartos renales. Las lesiones cardíacas, que suelen permanecer subclínicas, pueden provocar un infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca. La panarteritis nudosa suele respetar los pulmones.

El diagnóstico de la panarteritis nudosa requiere una biopsia de tejido o una angiografía que demuestre la existencia de microaneurismas (fig. 249-2).[5] Las biopsias simultáneas de nervio y músculo (p. ej., nervio sural y músculo gastrocnemio) son de alto rendimiento cuando se sospecha una neuropatía vasculítica. Los síntomas indicativos de neuropatía se confirman con pruebas electrodiagnósticas, que muestran una neuropatía sensitivomotora axónica, a menudo de tipo mononeuritis múltiple. Los cambios histopatológicos en la panarteritis nudosa se limitan a la circulación arterial y las lesiones son segmentarias, sobre todo en las zonas de ramificación de las arterias. En las piezas histopatológicas macroscópicas pueden verse protrusiones aneurismáticas de la pared arterial. Los cortes histológicos muestran infiltración y destrucción de la pared vascular por células inflamatorias, acompañadas de necrosis fibrinoide. No hay inflamación granulomatosa.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

En el caso de la panarteritis nudosa vinculada a una infección viral crónica por hepatitis B, se recomienda una terapia antiviral (caps. 134 y 135) combinada con recambio plasmático y ciclos de glucocorticoides de corta duración (2 semanas). Los pacientes con panarteritis nudosa idiopática y afectación multiorgánica requieren un tratamiento con glucocorticoides con dosis altas inicialmente (prednisona 1 mg/kg, hasta 60-80 mg, diarios durante 4 semanas) seguido de una reducción gradual a 10 mg diarios o menos. Aproximadamente la mitad de los pacientes con una panarteritis nudosa idiopática logran remisiones o curas solo con esas dosis altas de glucocorticoides. Los casos graves de enfermedad multiorgánica, en particular la neuropatía vasculítica, deben tratarse con ciclofosfamida (2 mg/kg/día, ajustado también en función de la disfunción renal).[6] Para los pacientes con panarteritis nudosa idiopática limitada a la piel o con enfermedad refractaria, los inhibidores del factor de necrosis tumoral (p. ej., infliximab 5 mg/kg por vía intravenosa a las 0, 2 y 6 semanas, y después cada 6 semanas) pueden ser agentes eficaces ahorradores de glucocorticoides. La mayoría de los pacientes con panarteritis nudosa asociada al virus de la hepatitis B o idiopática consiguen finalmente curar su enfermedad.

ENFERMEDAD DE KAWASAKI

La enfermedad de Kawasaki, también conocida como síndrome de los ganglios linfáticos mucocutáneos, se da exclusivamente en niños pequeños. Por lo general, los casos se producen después de una infección que, por lo demás, no es grave, aunque también se han notificado casos tras una infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) como parte de un síndrome inflamatorio multisistémico.[7] En su agudeza y gravedad, la enfermedad de Kawasaki se asemeja al síndrome de shock tóxico (caps. 267 y 269) y a la escarlatina (cap. 269). Las características de la enfermedad de Kawasaki son fiebre alta, adenopatía cervical, congestión conjuntival, eritema bucal, prominencia de las papilas linguales («lengua de fresa»), exantema polimorfo en el tronco, eritema palmar y plantar, y descamación de la piel en las puntas de los dedos días o semanas después del inicio de la enfermedad.[8]

En un pequeño número de pacientes con enfermedad de Kawasaki, la panvasculitis en los vasos coronarios provoca un estrechamiento de la luz del vaso por la migración de células miointimales de la media a través de la lámina elástica interna fragmentada. Entre las complicaciones directas se encuentran la dilatación aneurismática y la trombosis de las arterias coronarias, que conducen al infarto de miocardio.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento recomendado de la enfermedad de Kawasaki es la combinación de inmunoglobulina intravenosa (IgIV, 400 mg/kg/día durante 4 días consecutivos) y ácido acetilsalicílico (100 mg/kg/día, bajando a 3-5 mg/kg/día al desaparecer la fiebre). La IgIV previene la formación de aneurismas coronarios en la mayoría de los pacientes.[9] En los pacientes en los que se predice la falta de respuesta a las IgIV, la combinación de IgIV más ciclosporina (5 mg/kg durante 5 días) es mejor que las IgIV solas.[A3] Los glucocorticoides se reservan para la terapia de rescate bajo orientación experta en pacientes cuyo tratamiento con IgIV y ácido acetilsalicílico haya fracasado.[A4]

Alrededor del 1 al 2% de los pacientes con enfermedad de Kawasaki mueren durante la enfermedad aguda. La mortalidad tardía por infarto de miocardio obedece en ocasiones a trombosis de aneurismas arteriales coronarios formados durante la fase inflamatoria inicial. Se ha identificado este tipo de infartos de miocardio en las personas de mediana edad que tuvieron una enfermedad febril compatible con enfermedad de Kawasaki en la infancia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

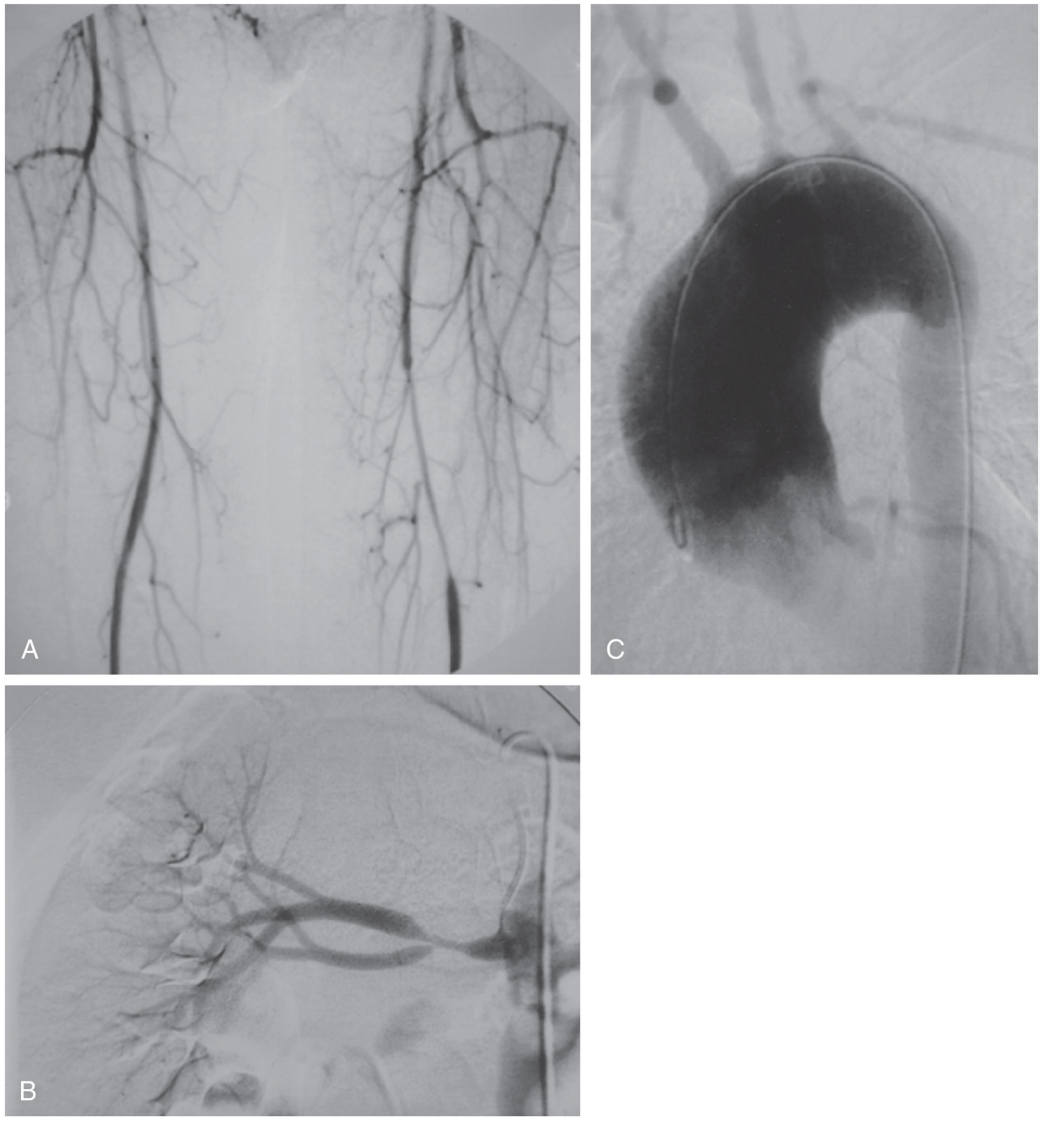

FIGURA 249-1. Enfermedad de grandes vasos en la arteritis de Takayasu. Disminución larga y suave en la arteria femoral común izquierda **(A)** y en la arteria renal derecha **(B)**. Dilatación de la aorta ascendente **(C)**. La regurgitación aórtica requirió un reemplazo de la válvula aórtica y el reemplazo de la aorta ascendente con un injerto de Gore-Tex.

ENFERMEDAD DE BUERGER

La enfermedad de Buerger, también conocida como tromboangitis obliterante, se trata en detalle en el capítulo 66.

VASCULITIS DE VASOS PEQUEÑOS

VASCULITIS ASOCIADAS A ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS

Granulomatosis con poliangitis

La granulomatosis con poliangitis clásica afecta a las vías respiratorias superiores, los pulmones y los riñones. Los cambios característicos aparecen también en los ojos, los oídos y otros órganos. Las tres características patológicas de la granulomatosis con poliangitis son: 1) inflamación granulomatosa en el tracto respiratorio superior o inferior; 2) vasculitis necrosante que afecta a arterias o venas, y 3) glomerulonefritis segmentaria asociada a necrosis y trombosis de las asas capilares, con o sin lesiones granulomatosas.[10]

Aproximadamente el 90% de los pacientes con granulomatosis con poliangitis presentan afectación nasal, que incluye costras, hemorragias y obstrucción. La inflamación cartilaginosa puede perforar el tabique nasal y colapsar el puente nasal (deformidad de «nariz en silla de montar»). La sinusitis erosiva y la estenosis subglótica (estrechamiento de la tráquea inmediatamente por debajo de las cuerdas vocales) son muy características.

En la granulomatosis con poliangitis pueden producirse tanto pérdidas auditivas conductivas como neurosensoriales, aunque las lesiones conductivas causadas por la enfermedad del oído medio son más frecuentes. Las lesiones oculares más peligrosas son las masas orbitarias («seudotumores» detrás del ojo), la escleritis y la queratitis ulcerada periférica. También se registran epiescleritis y conjuntivitis. La uveítis es poco frecuente. Las manifestaciones clínicas en los pulmones van desde los nódulos asintomáticos hasta la hemorragia alveolar fulminante. Los signos radiográficos más frecuentes son infiltrados, nódulos y lesiones cavitarias pulmonares. La enfermedad de las vías respiratorias mayores con estrechamiento bronquial es un diagnóstico difícil de establecer, ya que los pacientes manifiestan escasos síntomas hasta que la enfermedad está avanzada.

La presentación clínica de la enfermedad renal en la granulomatosis con poliangitis suele ser una glomerulonefritis rápidamente progresiva (cap. 107) con hematuria, cilindros de eritrocitos y proteinuria (normalmente no nefrótica). Sin tratamiento apropiado, progresa a nefropatía terminal en pocas semanas.

El 60% de los pacientes con granulomatosis con poliangitis presentan síntomas musculoesqueléticos durante el curso de la enfermedad. El síntoma inicial suele ser una oligoartritis migratoria o artralgias. Las lesiones cutáneas incluyen todo tipo de lesiones asociadas a la vasculitis cutánea, incluida la púrpura (fig. 249-3). Los nódulos cutáneos en las superficies extensoras de las articulaciones, sobre todo el codo, se asemejan a veces a nódulos reumatoides. Estas lesiones se denominan granulomas necrosantes extravasculares cutáneos o lesiones de Churg-Strauss. La inflamación meníngea, que se presenta con cefaleas, neuropatías craneales y un cuadro clínico compatible con la meningitis crónica, es quizá la manifestación más frecuente del sistema nervioso central (SNC) de la granulomatosis con poliangitis. La mononeuritis múltiple afecta al sistema nervioso periférico.

La granulomatosis con poliangitis es el prototipo de las afecciones asociadas a ANCA.[11] Aproximadamente entre el 75 y el 80% de los pacientes tienen anticuerpos dirigidos contra la proteinasa 3 (PR3), que dan lugar a una tinción citoplásmica positiva

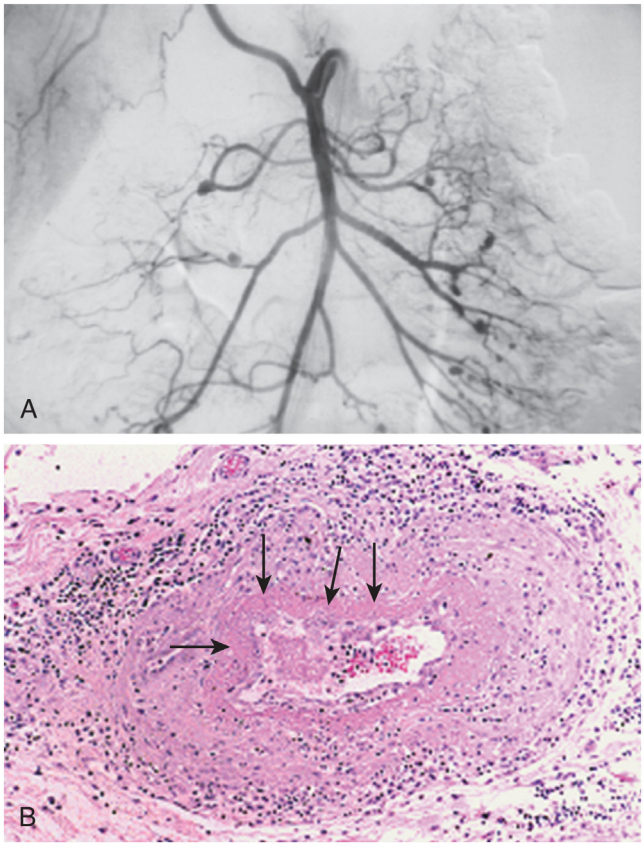

FIGURA 249-2. Vasculitis de las arterias medianas en la panarteritis nudosa. **A. Arteriografía mesentérica en la que se observan numerosos aneurismas en arterias de tamaño mediano. B. Necrosis fibrinoide *(flechas)* en una arteria yeyunal de un paciente que precisó resección quirúrgica del intestino necrótico.**

(C-ANCA) en las pruebas de inmunofluorescencia del suero contra los neutrófilos humanos. En otro 10-15% de los pacientes, los anticuerpos dirigidos contra la mieloperoxidasa (MPO) provocan una tinción perinuclear en la inmunofluorescencia. Una muestra de ensayo ANCA negativa no excluye la granulomatosis con poliangitis, ya que una minoría sustancial de pacientes son ANCA negativos. Los títulos de ANCA no se correlacionan precisamente con la actividad de la enfermedad y, de hecho, en general no deben utilizarse como única guía para el tratamiento.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Las manifestaciones de la granulomatosis con poliangitis pueden constituir amenazas inmediatas para la función de un órgano vital o para la vida del paciente y requieren un tratamiento urgente.[12,13] Para los pacientes con polivasculitis, el rituximab (375 mg/m^2 a la semana, cuatro veces) es al menos tan eficaz como una combinación de ciclofosfamida (2 mg/kg diarios por vía oral) más glucocorticoides y se asocia a menos efectos adversos.[A5] El rituximab parece ser más eficaz para los pacientes que tienen vasculitis asociada a anticuerpos y presentan reagudizaciones de la enfermedad. También es eficaz otra pauta posológica de rituximab, dos dosis de 1 g separadas 2 semanas.[14] Tras la terapia inicial, la terapia prolongada con rituximab cada 6 meses puede producir una remisión sostenida.[A6] Una dosis reducida de prednisona (0,5 mg/kg por vía oral) parece ser tan eficaz como las dosis más altas, y el recambio plasmático no tiene ningún valor añadido.[A7] El avacopán (30 mg por vía oral dos veces al día), un inhibidor oral del complemento que bloquea el receptor C5a, puede utilizarse para reducir la toxicidad de los glucocorticoides en la vasculitis asociada a ANCA al disminuir sustancialmente la cantidad de glucocorticoides necesarios para inducir la remisión en pacientes con enfermedad grave.[A8] Las formas limitadas de granulomatosis con poliangitis pueden responder a la combinación de metotrexato (hasta 25 mg/semana) y glucocorticoides, pero en la actualidad también se suele utilizar rituximab en este contexto. Este (p. ej., 500 mg cada 6 meses) es más efectivo que la azatioprina para mantener la remisión en pacientes con tendencia a la reagudización.

El pronóstico de los pacientes que logran y mantienen remisiones de la enfermedad, con o sin terapia de mantenimiento de la remisión, es bueno. Las toxicidades del tratamiento con glucocorticoides pueden afectar a la calidad de vida e incluso a la longevidad.



FIGURA 249-3. Vasculitis cutánea de pequeño vaso que muestra lesiones purpúricas palpables con necrosis y costras.

Poliangitis microscópica

La poliangitis microscópica se caracteriza por una vasculitis necrosante no granulomatosa con pocos o ningún depósito inmunitario, afectación de vasos sanguíneos pequeños (y probablemente medianos) en la circulación arterial o venosa y predilección por los riñones y los pulmones.[15] Muchos casos de vasculitis de vasos pequeños, antes considerados como panarteritis nudosa, se clasifican en la actualidad de manera más apropiada como poliangitis microscópica.

A diferencia de la panarteritis nudosa, que es un trastorno ANCA-negativo, el 70% de los pacientes con poliangitis microscópica son ANCA-positivos, por lo que la poliangitis microscópica se considera una forma de vasculitis asociada a anticuerpos. Los ANCA en la poliangitis microscópica se dirigen habitualmente contra la mieloperoxidasa, lo que provoca un patrón de tinción perinuclear en las pruebas de inmunofluorescencia (P-ANCA). La poliangitis microscópica no se caracteriza por una inflamación granulomatosa, y los síntomas del tracto respiratorio superior, si se presentan, son mucho más leves que en la granulomatosis con poliangitis.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El enfoque del tratamiento de la poliangitis microscópica es similar al de la granulomatosis con poliangitis con la combinación de rituximab y glucocorticoides como régimen de tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes. El avacopán también puede administrarse en este contexto con el fin de reducir el uso de glucocorticoides y su toxicidad, aunque no suplanta por completo el uso de glucocorticoides.

El pronóstico en la poliangitis microscópica suele estar dictado por los daños relacionados con la enfermedad presentes en el momento del diagnóstico. Por ejemplo, la disfunción renal puede persistir, aunque se logre la remisión en la gran mayoría de los pacientes.

Granulomatosis eosinofílica con poliangitis

La granulomatosis eosinofílica con poliangitis es una forma de inflamación granulomatosa rica en eosinófilos que afecta a las vías respiratorias y otros órganos. La enfermedad se asocia a vasculitis necrosante de vasos de tamaño pequeño a mediano. Dos rasgos distintivos de la granulomatosis eosinofílica con poliangitis son el asma y la eosinofilia, y se describen varias fases:[16,17]

- Una fase prodrómica caracterizada por la presencia de enfermedad alérgica (generalmente, asma o rinitis alérgica), que puede persistir de meses a varios años.
- Una fase de eosinofilia-infiltración tisular, en la que puede producirse una eosinofilia periférica notablemente elevada y se observa infiltración tisular por eosinófilos en el pulmón, el tracto gastrointestinal y otros tejidos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- Una fase vasculítica en la que la vasculitis necrosante sistémica afecta a diversos órganos, desde el corazón y los pulmones a los nervios periféricos y la piel.

Aproximadamente el 50% de los casos de granulomatosis eosinofílica con poliangitis están asociados a ANCA, normalmente dirigidos contra la mieloperoxidasa, pero el porcentaje puede ser mayor entre los pacientes no tratados.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los pacientes con enfermedad leve son tratados a menudo con prednisona. La adición de mepolizumab 300 mg por vía subcutánea cada mes tiene un importante papel ahorrador de glucocorticoides.[A9] Los pacientes con evidencia de afectación neurológica, cardíaca, renal o gastrointestinal deben ser tratados con ciclofosfamida o rituximab[18] como en la granulomatosis con poliangitis, además de glucocorticoides y mepolizumab.

Aunque se obtienen remisiones clínicas en más del 90% de los pacientes con granulomatosis eosinofílica con poliangitis, la mayoría de los pacientes son incapaces de suspender por completo los glucocorticoides (principalmente debido a los síntomas asmáticos), y se observan recidivas de la enfermedad en el 25%. En la mayoría de los casos, las recidivas son precedidas de la reaparición de eosinofilia.

VASCULITIS MEDIADAS POR INMUNOCOMPLEJOS

Enfermedad antimembrana basal glomerular

La enfermedad antimembrana basal glomerular (anti-MBG) es una vasculitis que afecta a los capilares glomerulares, los capilares pulmonares o ambos, acompañada de depósito de autoanticuerpos antimembrana basal en las membranas basales. La enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular se trata en detalle en el capítulo 107.

Vasculitis por inmunoglobulina A/ púrpura de Henoch-Schönlein

La vasculitis por IgA (IgAV) se caracteriza por púrpura no trombocitopénica, artritis, dolor abdominal y glomerulonefritis. Los hallazgos histopatológicos se centran en la vasculitis leucocitoclástica con depósito de IgA. La vasculitis IgA puede desarrollarse a cualquier edad, pero entre el 80 y el 90% de los casos se dan en niños. Aunque se desconoce la causa, su variación estacional y el hecho de que dos tercios de los pacientes tengan antecedentes de enfermedad respiratoria alta aguda hacen pensar en un desencadenante infeccioso en la mayoría de los casos. El diagnóstico de la vasculitis IgA solo puede confirmarse mediante la demostración de la deposición de IgA dentro y alrededor de las paredes de los vasos sanguíneos.

El paciente con la forma clásica presenta un inicio brusco de fiebre, púrpura palpable en las extremidades inferiores y nalgas, dolor abdominal, artritis y hematuria.[19] El clínico debe estar alerta ante la posibilidad de una vasculitis IgA incluso cuando solo estén presentes algunas partes del síndrome.

TRATAMIENTO

Los glucocorticoides mejoran los síntomas digestivos, articulares y cutáneos en muchos casos, aunque algunos pacientes responden sorprendentemente mal a dosis convencionales de estos fármacos, incluso del orden de 40 a 60 mg/día. Algunos datos esporádicos aislados indican que un ciclo corto de glucocorticoides (p. ej., metilprednisolona, 500-1.000 mg/día en tres dosis) puede neutralizar las crisis persistentes de IgAV. La eficacia de los glucocorticoides en la glomerulonefritis asociada a esta afección es controvertida. Estudios no controlados sugieren que los pulsos de metilprednisolona (1 g/día durante tres dosis) seguidos de prednisona oral combinada con azatioprina o micofenolato mofetilo pueden ser útiles en la glomerulonefritis grave. La mayoría de los pacientes, especialmente los niños, tienen una enfermedad autolimitada que persiste una media de 4 semanas.

Vasculitis urticarial hipocomplementémica

Se definen al menos tres subtipos de vasculitis urticarial: 1) normocomplementémica, una forma que suele ser idiopática y benigna (y puede considerarse una manifestación de vasculitis leucocitoclástica cutánea); 2) hipocomplementémica, una forma que suele estar asociada a una enfermedad inflamatoria sistémica, y 3) síndrome de vasculitis urticarial hipocomplementémica, una afección potencialmente grave que suele estar asociada a autoanticuerpos contra la región de C1q similar al colágeno.[20] La mayoría de los pacientes con la forma hipocomplementémica tienen un trastorno sistémico subyacente, como lupus eritematoso sistémico (cap. 245) o síndrome de Sjögren (cap. 247). Muchos pacientes que padecen el síndrome de vasculitis urticarial hipocomplementémica tienen «precipitinas» C1q, que son autoanticuerpos IgG contra la región similar al colágeno del C1q y que desencadenan la vía clásica de activación del complemento (cap. 37). No está claro el papel de los anticuerpos anti-C1q en la patogenia de la enfermedad.

Las lesiones de la vasculitis urticarial deben distinguirse de la urticaria idiopática crónica, mucho más frecuente (caps. 232 y 407). A diferencia de la urticaria idiopática, las lesiones de la vasculitis urticarial persisten más de 48 h, tienen con frecuencia un componente purpúrico (es decir, no blanquean) y desaparecen con hiperpigmentación postinflamatoria. En la vasculitis urticarial, las lesiones asociadas a vasculitis se acompañan a menudo de picor o quemazón.

En la biopsia, la vasculitis urticarial afecta a los capilares y las vénulas poscapilares, con vasculitis leucocitoclástica en la microscopia óptica. Las pruebas de inmunofluorescencia directa muestran depósito de inmunoglobulina y de complemento en o alrededor de los vasos sanguíneos de la dermis superior o de la unión dermoepidérmica.

TRATAMIENTO

Los pacientes con vasculitis urticarial cuya concentración sérica de complemento permanece normal durante las crisis padecen a menudo una enfermedad de remisión espontánea y precisan poco tratamiento. Otros casos, especialmente la vasculitis urticarial hipocomplementémica, pueden causar una afectación potencialmente mortal de los pulmones u otros órganos y requieren períodos de inmunodepresión intensiva. Las decisiones de tratamiento, incluidos los glucocorticoides, los agentes biológicos y los fármacos citotóxicos administrados bajo supervisión experta, deben individualizarse en función del estado clínico del paciente.

Crioglobulinemia

Las crioglobulinas son anticuerpos que precipitan en el suero en presencia de frío y se solubilizan con el recalentamiento. Se clasifican en tipos I, II y III por la presencia de monoclonalidad y de actividad de factor reumatoide (capacidad para unirse a la porción Fc de la IgG). Las crioglobulinas de tipo I, que son monoclonales, aunque carecen de actividad de factor reumatoide, se asocian a ciertas neoplasias malignas hematopoyéticas (p. ej., mieloma múltiple; cap. 173) y producen a menudo hiperviscosidad en vez de vasculitis. Por el contrario, las crioglobulinas de tipo II y de tipo III se asocian a vasculitis sistémica de vasos sanguíneos pequeños y, con frecuencia, de tamaño mediano. La vasculitis se produce por depósito de inmunocomplejos con crioglobulinas en el interior de la pared vascular y activación del complemento.

Las crioglobulinas de tipo II y III se denominan *crioglobulinas mixtas*, porque están formadas por complejos de anticuerpos anti-IgG y anti-IgM. Los componentes IgM tanto en la crioglobulinemia de tipo II como de tipo III presentan actividad de factor reumatoide (es decir, los análisis de factor reumatoide son positivos, lo que indica unión del anticuerpo anti-IgM a la porción Fc de la IgG). Mientras que el componente IgM de la crioglobulina de tipo II es monoclonal, la IgM en la crioglobulina de tipo III es policlonal. Un 90% de los pacientes con vasculitis secundaria a crioglobulinas mixtas son hipocomplementémicos y se caracterizan por una concentración de C4 más baja que la de C3. La infección por el virus de la hepatitis C (caps. 134 y 135) es responsable al menos del 80% de los casos de vasculitis asociados a crioglobulinas mixtas.

TRATAMIENTO

La terapia óptima para la mayoría de los casos de vasculitis crioglobulinémica es el tratamiento satisfactorio de la infección viral subyacente por hepatitis C (caps. 134 y 135). Para los pacientes crioglobulinémicos con una enfermedad relativamente leve (p. ej., lesiones purpúricas frecuentes, úlceras cutáneas poco profundas), pueden ser suficientes ciclos cortos de prednisona (p. ej., 20 mg/día) seguidos de la instauración de una terapia eficaz contra el virus de la hepatitis C. Para los pacientes con úlceras cutáneas graves, mononeuritis múltiple, glomerulonefritis u otras manifestaciones de enfermedad grave, puede estar indicado el tratamiento con glucocorticoides, rituximab (de forma similar a como se trata la granulomatosis con poliangitis[21] y posiblemente un ciclo corto de recambio plasmático.

VASCULITIS DE VASO VARIABLE

Las vasculitis de vaso variable no tienen predilección por ningún tipo de vaso y afectan a vasos de cualquier tamaño (pequeños, medianos y grandes) y tipo (arterias, venas y capilares).

SÍNDROME DE COGAN

La combinación de enfermedad ocular inflamatoria y disfunción audiovestibular es una condición necesaria del síndrome de Cogan.[22] Además de la enfermedad inflamatoria de los ojos y los oídos, hasta el 15% de los pacientes con síndrome

de Cogan tienen vasculitis en los vasos sanguíneos de tamaño mediano a grande. Aunque las manifestaciones oculares difieren, la presentación típica es la combinación de queratitis intersticial e hipoacusia neurosensitiva. El síndrome de Cogan aparece primero en los ojos o en los oídos. Aunque se han descrito intervalos hasta de 1-2 años entre el inicio de la enfermedad en un órgano y la afectación de otro, lo habitual es que el intervalo sea de unos meses. Los pacientes presentan por lo general fotofobia y visión borrosa, acompañadas en ocasiones de disfunción auditiva o vestibular simultánea. La enfermedad vascular asociada al síndrome de Cogan sigue estando mal descrita, pero suele afectar a las ramas primarias de la aorta torácica o abdominal.

TRATAMIENTO

La hipoacusia neurosensorial rápidamente progresiva (cap. 396) requiere una terapia precoz y agresiva con dosis elevadas de glucocorticoides sistémicos (p. ej., prednisona 60 mg/día). Algunos otorrinolaringólogos también administran inyecciones intratimpánicas de glucocorticoides. La ciclofosfamida, el micofenolato mofetilo y los agentes biológicos, como los inhibidores de la necrosis tumoral o el rituximab, pueden considerarse bajo la orientación de expertos para pacientes con respuestas subóptimas a los glucocorticoides que aún tengan una audición salvable. No obstante, los intentos de tratamiento se inician demasiado tarde en algunos pacientes, y es importante advertir cuándo el riesgo de una mayor inmunodepresión supera la probabilidad de un beneficio a largo plazo. Muchos pacientes con síndrome de Cogan se convierten en candidatos a implantes cocleares (cap. 396).

SÍNDROME DE BEHÇET

El síndrome de Behçet afecta a vasos pequeños, medianos y grandes en la circulación venosa o arterial.[23] Las lesiones más típicas son mucocutáneas, lo que refleja la afectación de pequeños vasos sanguíneos. La presentación típica es una tríada de úlceras bucales recurrentes, úlceras genitales e inflamación ocular. Los criterios para el diagnóstico consisten en una manifestación requerida –úlcera oral recurrente– más al menos dos de las siguientes: ulceración genital recurrente, lesiones oculares o cutáneas características, o una reacción de patergia, que es el desarrollo de pústulas en los lugares de pinchazos con agujas estériles. Sin embargo, el espectro del síndrome de Behçet abarca muchas manifestaciones que no están incluidas en estos criterios. Además, las úlceras orales no son siempre la primera manifestación de la enfermedad, por lo que el diagnóstico del síndrome de Behçet debe tenerse en cuenta en la aparición de manifestaciones de la enfermedad que, por lo demás, sean muy características (p. ej., la panuveítis bilateral).

Las complicaciones en los vasos grandes en el síndrome de Behçet pueden ser aneurismas en la circulación arterial pulmonar y general. Las complicaciones venosas son trombosis del sistema venoso profundo, la vena cava, la vena porta hepática y los senos cerebrales. La reacción de patergia se observa en muchos pacientes, pero sobre todo en personas de origen turco. La artritis del síndrome de Behçet es una artritis asimétrica, oligoarticular, no deformante de articulaciones grandes. Las lesiones gastrointestinales en el síndrome de Behçet suelen consistir en ulceraciones del íleon distal o el ciego. La enfermedad de Crohn (cap. 127), que puede causar úlceras genitales además de enfermedad gastrointestinal, puede ser especialmente difícil de distinguir del síndrome de Behçet.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los glucocorticoides en dosis bajas (p. ej., prednisona 20 mg/día) son eficaces para la enfermedad mucocutánea intransigente y pueden tener un mejor perfil de efectos secundarios que otros medicamentos utilizados para este fin (p. ej., talidomida 100 mg/día). Los ciclos intermitentes de glucocorticoides durante los períodos de actividad específica de la enfermedad mucocutánea pueden ser suficientes en los pacientes con afectación leve.[24] El apremilast, un inhibidor oral de la fosfodiesterasa 4 (30 mg dos veces al día durante 12 semanas), es eficaz para tratar las úlceras orales.[A10] La colchicina (0,6 mg diarios o dos veces al día) se considera a menudo para la enfermedad mucocutánea, pero su eficacia real sigue siendo incierta y no es apropiada para el tratamiento de la afectación de órganos importantes.

La afectación grave en un sistema de órganos siempre precisa tratamiento inicial con dosis altas de prednisona (p. ej., 1 mg/kg/día). La inhibición del TNF con infliximab (5 mg/kg i.v. cada 4-6 semanas) o adalimumab (40 mg cada 2 semanas) es el tratamiento más apropiado en los pacientes con las formas más graves de uveítis o meningoencefalitis. La inhibición del TNF, que es muy eficaz y suele tolerarse bien, suele continuarse indefinidamente en los pacientes que responden a esta terapia. El pronóstico de los pacientes viene determinado por los daños relacionados con la enfermedad sufridos antes del establecimiento de una terapia eficaz, así como por la tolerabilidad del tratamiento a largo plazo.

VASCULITIS DE UN SOLO ÓRGANO

La vasculitis de un solo órgano se define como vasculitis en vasos de cualquier tipo o tamaño en un solo órgano, en ausencia de signos (p. ej., ANCA) que indiquen alguna forma de vasculitis sistémica.

VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA CUTÁNEA

La vasculitis leucocitoclástica cutánea se denomina también *vasculitis por hipersensibilidad.* El término vasculitis leucocitoclástica cutánea es más apropiado, porque muchos pacientes no tienen signos de hipersensibilidad ni de alergia.[25] Es posible identificar antecedentes de exposición a nuevos fármacos o de infecciones. El depósito de inmunocomplejos es un elemento fundamental del proceso fisiopatológico. Aunque la vasculitis leucocitoclástica cutánea se asocia ocasionalmente a la sinovitis, están ausentes otros signos de afectación sistémica.

Las lesiones cutáneas en la vasculitis leucocitoclástica cutánea se producen en «brotes» de púrpura palpable (v. figs. 406-5 y 406-7) que coinciden con algún período de tiempo transcurrido tras la exposición al antígeno incitante. El lapso de tiempo habitual entre la exposición y el inicio de una vasculitis clínicamente evidente es de 10 a 14 días. Por lo general, las lesiones empiezan en las regiones declives, como las extremidades inferiores o las nalgas. El exantema es a veces asintomático, aunque suele ir acompañado de sensación de quemazón y hormigueos.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Las claves del tratamiento de la vasculitis leucocitoclástica cutánea son la exclusión de otra forma de vasculitis subyacente potencialmente generadora de afectación subclínica de otros órganos y la retirada de cualquier elemento (p. ej., un fármaco) que pueda haber desencadenado la vasculitis. En los pacientes en los que se identifica un factor precipitante, la eliminación de dicho factor ofensivo conduce habitualmente a la desaparición de la vasculitis en días a semanas. El tipo, la intensidad y la duración del tratamiento de la vasculitis leucocitoclástica cutánea están basados en el grado de afectación de la enfermedad. Los casos leves pueden tratarse simplemente con elevación de las piernas, antihistamínicos H_1 (v. tabla 404-3) o prednisona en dosis bajas (a partir de 20 mg/día). Para la enfermedad persistente no asociada a gangrena cutánea puede probarse la colchicina (0,6 mg una o dos veces al día), la hidroxicloroquina (200 mg dos veces al día) o la dapsona (100 mg/día). En los casos graves, están indicadas dosis elevadas de prednisona (p. ej., 60 mg/día) para suprimir rápidamente la inflamación y prevenir la ulceración de la piel.

VASCULITIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La vasculitis del SNC[26] comprende dos categorías principales de enfermedad, una de las cuales no es una vasculitis verdadera. Estas enfermedades son la vasculitis primaria del SNC (VPSNC) y el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR). Las características clínicas, radiológicas y patológicas de estas dos afecciones varían drásticamente (tabla 249-6).

Vasculitis primaria del sistema nervioso central

La vasculitis primaria del sistema nervioso central se desarrolla típicamente de forma subaguda, con la evolución de accidentes cerebrovasculares multifocales, encefalopatía, cefalea y otras características clínicas a lo largo de meses. La cefalea suele ser el primer síntoma. Al avanzar la enfermedad, la mayoría de los pacientes presentan letargo, confusión y pérdida de memoria. Algunos presentan accidentes cerebrovasculares multifocales, convulsiones, signos de hipertensión intracraneal o mielopatía. Los resultados de las pruebas de laboratorio ordinarias (p. ej., velocidad de sedimentación globular) suelen ser normales en la VPSNC. La punción lumbar, que debe realizarse en todos los pacientes en los que se considere seriamente el diagnóstico, demuestra anomalías del líquido cefalorraquídeo aproximadamente en el 80% de los casos, generalmente una monocitosis modesta y proteínas elevadas. Aunque los hallazgos en la punción lumbar son inespecíficos, una punción lumbar normal argumenta en contra de una vasculitis primaria del sistema nervioso central y el procedimiento identifica con frecuencia importantes mimetismos, como la infección (caps. 381, 382 y 383) o la neoplasia (cap. 175).

La resonancia magnética (RM) es la modalidad de imagen crítica. Las imágenes de RM muestran infartos del SNC multifocales en la mayoría de los pacientes debido a la naturaleza subaguda de esta enfermedad. Es habitual la presencia de accidentes cerebrovasculares, lesiones hemorrágicas y masas en más de un territorio vascular. Una resonancia magnética cerebral normal aboga fuertemente en contra del diagnóstico de vasculitis primaria del sistema nervioso central. La angiografía es menos útil, porque los vasos sanguíneos implicados son a menudo demasiado pequeños para resolverse adecuadamente, incluso mediante angiografía convencional, por lo que la tasa de falsos negativos de la angiografía es aproximadamente del 35%. En segundo lugar, la anomalía angiográfica «clásica» de la sarta de cuentas, que se produce por un estrechamiento arterial segmentario que alterna con dilataciones, es

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 249-6 VASCULITIS PRIMARIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL FRENTE A VASOCONSTRICCIÓN CEREBRAL REVERSIBLE

	VASCULITIS PRIMARIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (VPSNC)	SÍNDROME DE VASOCONSTRICCIÓN CEREBRAL REVERSIBLE (SVCR)
Proporción mujer:hombre	1:1	2-3:1
Inicio	Subagudo (semanas o meses)	Repentino (segundos o minutos)
Cefalea	Gradual, latente	En trueno
Hallazgos de punción lumbar frecuentes	Anómala en un 50-80% de los casos; pleocitosis linfocítica; proteínas elevadas	Normal
Hallazgos característicos en la RM	Infartos subagudos multifocales	Normal Infartos marginales en una minoría
Hallazgos arteriográficos frecuentes	Normales hasta en el 40% de los pacientes Las anomalías arteriográficas no pueden distinguirse del SVCR	Estenosis/dilataciones multifocales
Utilidad de la biopsia cerebral	Sensibilidad razonable en pacientes bien seleccionados Importante para descartar imitadores de la enfermedad	Utilidad escasa o nula Útil si un cuadro clínico confuso dificulta la distinción con VPSNC o con imitadores de la VPSNC

RM, resonancia magnética.

inespecífica y puede ser imitada perfectamente por una serie de afecciones no vasculíticas (la más frecuente de las cuales es el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible). Ningún patrón angiográfico es patognomónico de la vasculitis primaria del sistema nervioso central, y existe una tendencia significativa a sobrediagnosticar la «vasculitis» únicamente por motivos angiográficos. Una RM cerebral normal en el contexto de un angiograma anormal sugiere un síndrome de vasoconstricción cerebral reversible, no una vasculitis primaria del sistema nervioso central. Cuando se realiza en pacientes adecuadamente seleccionados cuyos antecedentes y estudios radiológicos sugieren una vasculitis primaria del sistema nervioso central, la biopsia cerebral se asocia a valores predictivos positivos y negativos razonables y con frecuencia identifica importantes mimetismos.

TRATAMIENTO

La prednisona (60 mg/día, a veces precedida de 1 a 3 días de 1.000 mg/día de metilprednisolona en pulso) y la ciclofosfamida (2 mg/kg diarios, ajustados en función de la disfunción renal y la edad avanzada) son apropiados para el tratamiento de los pacientes que presentan hallazgos anormales en la biopsia cerebral. Se recomiendan ciclos terapéuticos de 6 a 12 meses. Los pacientes con vasculitis primaria del sistema nervioso central responden al tratamiento y pueden lograr remisiones sin tratamiento, pero la disfunción neurológica residual y los efectos adversos del tratamiento son frecuentes y a veces graves.

Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible

El síndrome de vasoconstricción cerebral reversible es probablemente mucho más frecuente que la vasculitis primaria del sistema nervioso central. El tratamiento excesivo de los pacientes con síndrome de vasoconstricción cerebral reversible a los que se les diagnostica erróneamente vasculitis primaria del sistema nervioso central provoca una morbilidad considerable. El 80% de los pacientes con síndrome de vasoconstricción cerebral reversible son mujeres.

El elemento más importante de la evaluación es una anamnesis minuciosa. En contraste con el curso subagudo que tipifica la vasculitis primaria del sistema nervioso central, el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible suele comenzar de forma más dramática con un dolor de cabeza «en trueno».[27] Los signos neurológicos son menos graves en el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (p. ej., la encefalopatía es menos frecuente). El síndrome de vasoconstricción cerebral reversible se produce con frecuencia en el entorno de precipitantes asociados al vasoespasmo, como en el posparto o tras el uso de agentes vasoactivos, como los descongestionantes nasales y las drogas recreativas.

La punción lumbar suele ser normal en el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible y la resonancia magnética cerebral no suele mostrar infartos multifocales del SNC, a excepción de los infartos en cuenca. Los hallazgos angiográficos típicos del síndrome de vasoconstricción cerebral reversible –estrechamiento y acúmulo vascular– suelen ser indistinguibles de los de la vasculitis primaria del sistema nervioso central y las afecciones que los imitan. El estrechamiento vascular multifocal es particularmente característico del síndrome de vasoconstricción cerebral reversible. La característica angiográfica más distintiva del síndrome de vasoconstricción cerebral reversible es que las anomalías son completamente reversibles, normalmente en un plazo de 4 a 8 semanas, porque las anomalías están causadas por el vasoespasmo y no por una verdadera vasculitis. En la evaluación de pacientes con un posible síndrome de vasoconstricción cerebral reversible, una estrategia diagnóstica que puede afianzar el diagnóstico es un angiograma de seguimiento entre 4 y 8 semanas después, cuando las anomalías angiográficas se habrán resuelto.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Existen varios enfoques de tratamiento razonables. El primero es la espera vigilante, ya que no está claro que la inmunodepresión sea necesaria o útil. Además, los intentos de tratar el vasoespasmo con antagonistas del calcio inducen en ocasiones un fenómeno de robo vascular, que puede ser nocivo. En segundo lugar, puede probarse con antagonistas del calcio (p. ej., 30 mg de nifedipino tres veces al día), porque suele ser difícil no hacer nada por un paciente con una posible enfermedad grave del SNC. En tercer lugar, debido a la incertidumbre diagnóstica frecuente en el momento de la presentación, algunos médicos optan por un tratamiento provisional con glucocorticoides (1 mg/kg/día de prednisona) durante 1 mes, seguido de un descenso gradual durante varias semanas. En cuarto lugar, también son razonables las combinaciones de antagonistas del calcio y glucocorticoides. La terapia citotóxica no está indicada.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Nakaoka Y, Isobe M, Tanaka Y, et al. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:2427-34.

A2. Singh A, Danda D, Hussain S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in treatment of Takayasu arteritis: a systematic review of randomized controlled trials. *Mod Rheumatol*. 2021;31:197-204.

A3. Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, et al. Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:1128-37.

A4. Wardle AJ, Connolly GM, Seager MJ, et al. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD011188.

A5. Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, et al. Effect of reduced-dose vs high-dose glucocorticoids added to rituximab on remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:2178-87.

A6. Charles P, Perrodeau É, Samson M, et al. Long-term rituximab use to maintain remission of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2020;173:179-87.

A7. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2020;382:622-31.

A8. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2021;384:599-609.

A9. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1921-32.

A10. Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, et al. Trial of apremilast for oral ulcers in Behçet's syndrome. *N Engl J Med*. 2019;381:1918-28.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Watts RA, Hatemi G, Burns JC, et al. Global epidemiology of vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18:22-34.
2. Esatoglu SN, Hatemi G. Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2022;34:18-24.
3. Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2019;79:19-30.
4. Hocevar A, Tomsic M, Perdan Pirkmajer K. Clinical approach to diagnosis and therapy of polyarteritis nodosa. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23:14.
5. Karadag O, Jayne DJ. Polyarteritis nodosa revisited: a review of historical approaches, subphenotypes and a research agenda. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(Suppl 111):135-42.
6. Chung SA, Gorelik M, Langford CA, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:1384-93.
7. Chen MR, Kuo HC, Lee YJ, et al. Phenotype, susceptibility, autoimmunity, and immunotherapy between Kawasaki disease and coronavirus disease-19 associated multisystem inflammatory syndrome in children. *Front Immunol*. 2021;12:632980.
8. Butters C, Curtis N, Burgner DP. Kawasaki disease fact check: myths misconceptions and mysteries. *J Paediatr Child Health*. 2020;56:1343-5.
9. Liu YC, Lin MT, Wang JK, et al. State-of-the-art acute phase management of Kawasaki disease after 2017 scientific statement from the American Heart Association. *Pediatr Neonatol*. 2018;59:543-52.
10. Kronbichler A, Lee KH, Denicolò S, et al. Immunopathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21:7319.
11. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:315-20.
12. Patel NJ, Stone JH. Expert perspective: management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:1305-17.
13. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:1366-83.
14. Cornec D, Kabat BF, Mills JR, et al. Pharmacokinetics of rituximab and clinical outcomes in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:639-50.
15. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:400-6.
16. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:309-14.
17. Tabb ES, Duncan LM, Nazarian RM. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: cutaneous clinical and histopathologic differential diagnosis. *J Cutan Pathol*. 2021;48:1379-86.
18. White J, Dubey S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a review. *Autoimmun Rev*. 2023;22:103219.
19. Pillebout E, Sunderkötter C. IgA vasculitis. *Semin Immunopathol*. 2021;43:729-38.
20. Kesarwani V, Phachu D, Trivedi R. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome or systemic lupus erythematosus in evolution? *Cureus*. 2022;14:e23429.
21. Quartuccio L, Bortoluzzi A, Scirè CA, et al. Management of mixed cryoglobulinemia with rituximab: evidence and consensus-based recommendations from the Italian Study Group of Cryoglobulinemia (GISC). *Clin Rheumatol*. 2023;42:359-70.
22. Espinoza GM, Wheeler J, Temprano KK, et al. Cogan's syndrome: clinical presentations and update on treatment. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20:46.
23. Bettiol A, Alibaz-Oner F, Direskeneli H, et al. Vascular Behçet syndrome: from pathogenesis to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19:111-26.
24. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:808-18.
25. Frumholtz L, Laurent-Roussel S, Lipsker D, et al. Cutaneous vasculitis: review on diagnosis and clinicopathologic correlations. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61:181-93.
26. Rice CM, Scolding NJ. The diagnosis of primary central nervous system vasculitis. *Pract Neurol*. 2020;20:109-14.
27. Spadaro A, Scott KR, Koyfman A, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a narrative review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med*. 2021;50:765-72.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

250 ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES Y POLIMIALGIA REUMÁTICA

ROBERT SPIERA

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La polimialgia reumática y la arteritis de células gigantes, también llamada arteritis temporal, son trastornos inflamatorios sistémicos acompañantes de etiología desconocida que se propagan por mecanismos inmunitarios mediados por células e impulsados por antígenos que pueden estar asociados a marcadores genéticos específicos. Estos trastornos representan un espectro que va desde dolores y molestias proximales graves y síntomas constitucionales hasta una vasculitis granulomatosa oclusiva de vasos medianos y grandes que puede provocar ceguera permanente u otros daños en órganos y tejidos. Estos trastornos se dan principalmente en pacientes mayores de 50 años, son más frecuentes en mujeres que en hombres y responden muy bien a los corticoesteroides.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., la incidencia media anual de la polimialgia reumática es de 52,5 por cada 100.000 pacientes de 50 años o más y aumenta con la edad. La prevalencia es del 0,5-0,7%. A escala internacional, la frecuencia varía y es máxima en los países escandinavos. La incidencia y la prevalencia de la arteritis de células gigantes son aproximadamente un tercio de las de la polimialgia reumática.

BIOPATOLOGÍA

Se desconoce la etiología de la polimialgia reumática y la arteritis de células gigantes, pero ambas demuestran una agregación familiar y tienen una asociación genética con el antígeno leucocítico humano (HLA)-DR4 y un polimorfismo de secuencia demostrado codificado dentro de la región hipervariable del gen *HLA-DRβ1*04*. Se han postulado desencadenantes infecciosos de la arteritis de células gigantes. Por ejemplo, algunos estudios, pero no todos, han encontrado antígeno del virus de la varicela-zóster en biopsias de arterias temporales de pacientes con arteritis de células gigantes.[1] También se ha demostrado la presencia de ADN bacteriano y viral en la pared arterial de pacientes con arteritis de células gigantes mediante técnicas avanzadas de obtención de imágenes de ADN. La enfermedad en pacientes genéticamente predispuestos también puede ser desencadenada por antígenos endógenos como la elastina, y las manifestaciones inflamatorias están dirigidas por patrones específicos de citocinas mediadas por células T ayudantes de tipo 1 (T_H1). La producción de citocinas por las células mononucleares en los tejidos implicados influye en el fenotipo clínico.

En la patogenia de la arteritis de células gigantes, la adventicia se considera el centro inmunitario, donde los receptores de tipo *toll* (TLR) se expresan en gran medida en las células dendríticas y los macrófagos tisulares residentes. Los macrófagos y los linfocitos T penetran en la pared del vaso a través de los vasos vasculares con ayuda de moléculas de adhesión y entran en contacto con un antígeno causal. Los linfocitos CD4 activados producen interferón γ, que atrae macrófagos a la pared arterial. Algunos de estos macrófagos se fusionan en la íntima-media para formar células gigantes multinucleadas. Estas células producen el factor de crecimiento endotelial vascular, que desencadena la neovascularización, tanto en la unión íntima-media como a nivel de los vasos vasculares. Los fenómenos inmunitarios subsiguientes dan lugar a una topografía característica de células mononucleares a lo largo de la pared vascular. La colagenasa y el óxido nítrico son productos de las células gigantes y de los macrófagos en la unión íntima-media, que probablemente contribuyen al daño tisular. El efecto anatomopatológico de las citocinas no solo provoca la característica afectación de la media, sino también una hiperplasia considerable de la íntima, que, con el paso del tiempo, si no se trata, induce estenosis luminal e isquemia tisular.

En la arteritis de células gigantes hay un infiltrado inflamatorio transparietal (en todas las capas del vaso) en el que predominan las células mononucleares y son frecuentes las células gigantes, en las arterias temporales superficiales, y en otras arterias de tamaño grande y mediano. En las personas ancianas es característica la fragmentación de la elástica interna, que contribuye a diferenciar esta lesión vascular de la ateroesclerosis. A menudo se observan macrófagos con fragmentos de tejido elástico en la unión íntima-media, que es el centro histológico del proceso inflamatorio. La proliferación es a menudo pronunciada y puede provocar estenosis luminal. Los daños en la elástica y la pérdida de células musculares lisas vasculares contribuyen probablemente al reconocido aumento del riesgo de aneurismas más adelante en el curso de la enfermedad.

En la polimialgia reumática, la inflamación de células mononucleares puede encontrarse no solo en las articulaciones proximales, como los hombros, sino también en los tendones, *bursas* y tejidos blandos circundantes, en consonancia con la entesitis. Aunque puede haber dolores musculares, no se encuentra una inflamación muscular significativa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La polimialgia reumática y la arteritis de células gigantes son trastornos inflamatorios sistémicos que se dan principalmente en pacientes mayores de 50 años, en mujeres más que en hombres (2:1) y más comúnmente en personas de raza blanca. Las características comunes de los dos trastornos son síntomas inespecíficos relacionados con las citocinas, como fiebre, fatiga y pérdida de peso, además de una velocidad de sedimentación globular (VSG) muy elevada, anemia y trombocitosis.

Polimialgia reumática

El rasgo distintivo musculoesquelético de la polimialgia reumática es la rigidez, el dolor y la molestia proximales, graves y simétricos por la mañana e incluso durante todo el día en los hombros,[2] el cuello y el cinturón pélvico. El 50% de los pacientes con arteritis de células gigantes comparten este característico síndrome de dolor proximal. El síndrome del túnel carpiano (cap. 388) y la sinovitis de mano y rodilla pueden observarse en pacientes con polimialgia reumática, pero la presentación general sigue siendo predominantemente proximal, a diferencia de la artritis reumatoide, en la que predomina la sinovitis distal. Mientras que los pacientes con polimialgia reumática pueden parecer tener debilidad muscular proximal, este hallazgo se debe al dolor y no a la inflamación muscular (tabla 250-1). Los estudios de resonancia magnética (RM) y ecografía en pacientes con polimialgia reumática han confirmado la presencia de inflamación de las estructuras sinoviales extraarticulares, en particular las bolsas subacromial y subdeltoidea de los hombros.

Arteritis de células gigantes

Los signos y síntomas específicos de la arteritis de células gigantes se aprecian mejor en su contexto anatómico y fisiológico. La arteritis de células gigantes afecta de manera preferente a ciertos vasos sanguíneos, como las ramas de la arteria carótida externa, la arteria oftálmica, en especial sus ramas ciliares posteriores, y las arterias grandes que nacen del cayado aórtico y de la aorta abdominal. La cefalea y el dolor en el cuero cabelludo son los síntomas más frecuentes, probablemente, presentes en el 50-75% de los pacientes. El dolor de cabeza suele ser la primera manifestación de la arteritis de células gigantes, y se describe como pesado, intenso y constante, que no responde a los analgésicos simples y persiste durante la noche. Los pacientes suelen referir cefaleas temporales persistentes e intensas, si bien el dolor también puede ser occipital. En ocasiones se padece dolor de oído, pabellón auditivo o glándula parótida, secundario a afectación de la arteria auricular posterior. Un 50% de los pacientes sufren claudicación mandibular y dolor por isquemia del músculo masetero al masticar. La afectación de las arterias lingual y maxilar provoca dolor

TABLA 250-1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

INFLAMATORIAS
Polimialgia reumática: síntomas inespecíficos
Fiebre
Pérdida de peso
Astenia
Anomalías de los valores analíticos
Hematológicas: anemia, trombocitosis
Elevación de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva
ISQUÉMICAS
Oculares
Diplopía
Amaurosis fugaz
Pérdida de visión fija
Ceguera completa
Síntomas craneales
Cefalea
Claudicación mandibular
Dolor con la palpación del cuero cabelludo
Necrosis del cuero cabelludo o lingual (infrecuente)
Accidentes cerebrovasculares
Enfermedad de vasos grandes
Claudicación de la extremidad superior o inferior
Disminución de los pulsos, asimetría de la presión arterial
Aneurismas aórticos
COMPLICACIONES TARDÍAS
Aneurismas aórticos
Aorta torácica
Aorta abdominal
Complicaciones de los corticoesteroides
Osteoporosis
Fracturas
Cataratas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de mandíbula o lengua al masticar o hablar. Una tos seca y no productiva puede ser una característica de la enfermedad y a menudo puede hacer que el clínico deje de considerar la arteritis de células gigantes y se incline más por una causa respiratoria infecciosa o neoplásica de los síntomas. Son infrecuentes la mononeuritis múltiple o la hipoacusia neurosensitiva, indicativas de otras posibles vasculitis, como la vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) o panarteritis nudosa.

Los síntomas, continuos o intermitentes, relacionados con la afectación vasculítica de las arterias oftálmicas y sus ramas son los más temidos en esta enfermedad y precisan una intervención terapéutica inmediata.[3] Están relacionados con la estenosis vascular por inflamación activa y vasoespasmo por lesión endotelial. La disminución de la visión secundaria a la arteritis es la consecuencia grave más común de la arteritis de células gigantes y se produce en el 20-50% de los pacientes que acuden al oftalmólogo. Es el síntoma de presentación en el 60% de los pacientes con arteritis de células gigantes que desarrollan pérdida visual. Una historia cuidadosa de la mayoría de los pacientes que presentan una pérdida visual «repentina» revela que aproximadamente en el 40% de los pacientes se produjeron cefaleas precedentes, síntomas constitucionales y polimialgia reumática. Incluso la evolución de la pérdida de visión suele ser escalonada, con amaurosis fugaz en un 10% de los casos y un defecto parcial del campo visual que progresa a ceguera total en un plazo de días. Si la arteritis de células gigantes no se trata, el segundo ojo puede verse afectado en 1 o 2 semanas.

El 5% de los pacientes con arteritis de células gigantes pueden presentar diplopía o ptosis, que pueden preceder a la pérdida visual. La anomalía visual final es a menudo una combinación de muchos episodios isquémicos en el nervio óptico, los músculos extraoculares, el quiasma y el propio encéfalo.

La afectación de las grandes arterias da lugar con frecuencia a la claudicación de la extremidad superior o inferior. Otras manifestaciones menos frecuentes son el accidente cerebrovascular,[4] el síndrome de robo subclavio, el infarto intestinal y el aneurisma aórtico sintomático. Algunos pacientes de edad avanzada clasificados con arteritis de células gigantes pueden presentar una enfermedad de grandes vasos que se asemeja clínicamente a la arteritis de Takayasu (cap. 63), con escasez de síntomas isquémicos craneales, pero a menudo con presencia de síntomas similares a la polimialgia. Por el contrario, en los pacientes que presentan una arteritis de células gigantes típica con síntomas craneales y una biopsia positiva de la arteria temporal, la enfermedad de grandes vasos con engrosamiento de la pared aórtica es notablemente más frecuente incluso al principio de la evolución de la enfermedad.

La polimialgia reumática tratada con esteroides y la arteritis de células gigantes son enfermedades autolimitadas que persisten clínicamente de 1 a 2 años en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, un subgrupo de pacientes con ambos trastornos puede padecer enfermedad inflamatoria activa con síntomas persistentes y signos de inflamación activa en los análisis de sangre durante 7-10 años.

El principal resultado temido en la arteritis de células gigantes son las complicaciones isquémicas de la enfermedad, con mayor frecuencia la pérdida de visión o, menos frecuentemente, el accidente cerebrovascular. La pérdida de visión es infrecuente una vez instaurada la terapia con glucocorticoides, pero puede producirse al principio del tratamiento y suele ser irreversible.

Los aneurismas torácicos con células gigantes en el tejido pueden desarrollarse hasta 15 años después del diagnóstico, el tratamiento exitoso y la interrupción de los esteroides. De hecho, la incidencia de aneurismas torácicos y aórticos es notablemente mayor en pacientes con antecedentes de arteritis de células gigantes presumiblemente tratada con éxito que en sujetos de control emparejados por edad. La arteritis de células gigantes también se asocia a un mayor riesgo de infarto de miocardio, ictus y enfermedad vascular periférica.

DIAGNÓSTICO

Los diagnósticos de polimialgia reumática y arteritis de células gigantes se basan en los hallazgos clínicos, con la ayuda, aunque no diagnóstica, de las pruebas de laboratorio y la biopsia de la arteria temporal (fig. 250-1).[5,6] Sin embargo, tanto la polimialgia reumática como la arteritis de células gigantes deben considerarse siempre en el contexto de una fiebre de origen desconocido (cap. 259), porque los síntomas y signos pueden estar ocultos o la historia clínica ser incompleta.

El sello de laboratorio de la polimialgia reumática y la arteritis de células gigantes es una elevación de los reactantes de fase aguda como la VSG y la proteína C reactiva. La VSG suele superar los 50 mm/h y excede en ocasiones los 100 mm/h. Sin embargo, una VSG por debajo de 20 o 30 no excluye ninguno de los dos diagnósticos si están presentes otros rasgos clínicos característicos y, sobre todo, si el paciente ya está tomando corticoesteroides.

Alrededor del 50% de los pacientes con ambos trastornos padecen anemia normocítica normocrómica y trombocitosis, excelentes indicadoras ambas del estado de la inflamación. Las frecuencias de factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, ANCA, proteínas monoclonales y crioglobulinas no son superiores a las de los sujetos de control

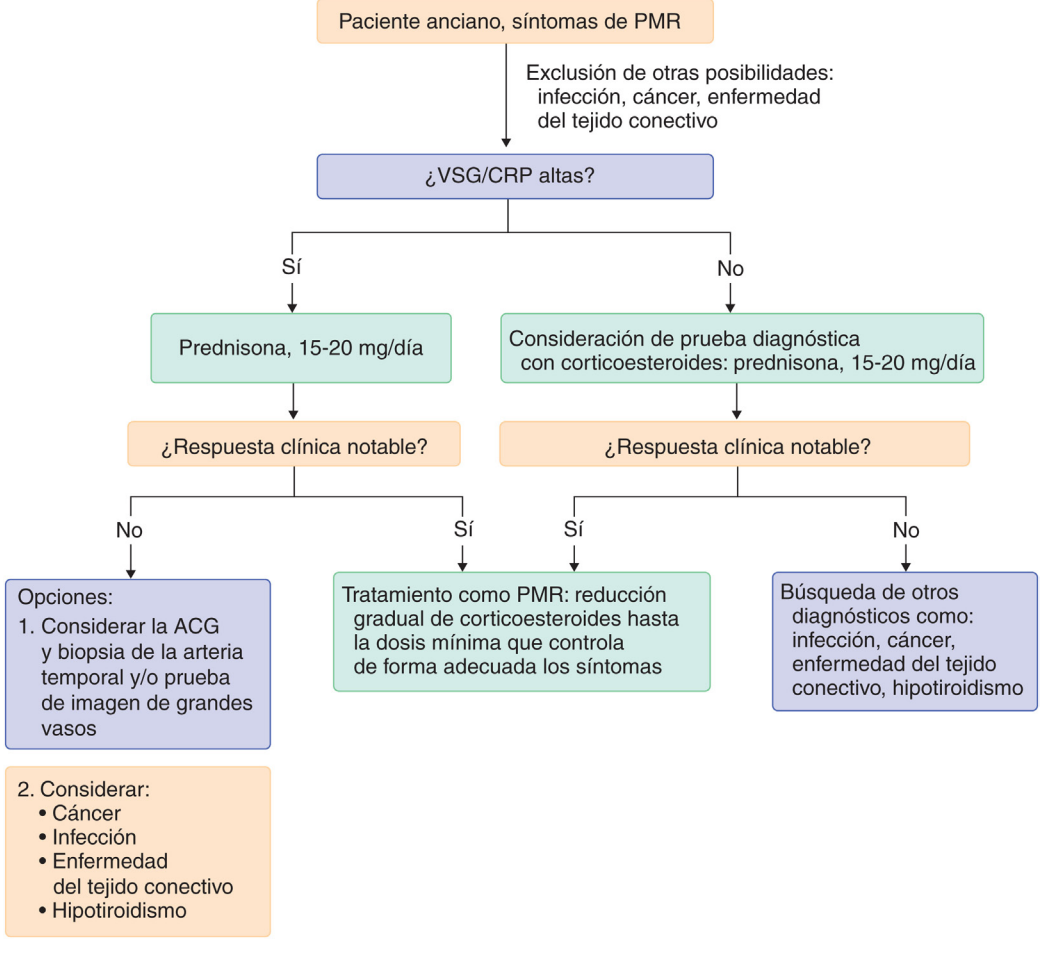

FIGURA 250-1. Algoritmo diagnóstico de la polimialgia reumática (PMR). ACG, arteritis de células gigantes; CRP, proteína C reactiva.

emparejados por edad, y el complemento no está reducido. La actividad de la fosfatasa alcalina puede estar elevada en un tercio de los pacientes, principalmente en los pacientes con arteritis de células gigantes. Los niveles de creatina cinasa son normales y no está indicada la biopsia muscular.

En el examen oftalmológico de los pacientes con arteritis de células gigantes, las arterias ciliares posteriores son las más frecuentemente afectadas, por lo que la neuropatía óptica isquémica anterior es la lesión más común y puede ser definida fácilmente por un oftalmólogo. Es poco frecuente la oclusión de la arteria central de la retina y de sus ramas. Por esta razón son inhabituales los exudados, las hemorragias y la vasculitis patente. Un examen oftalmológico normal no debe disuadir al clínico de seguir adelante con el diagnóstico.

Evaluación de la arteria temporal superficial

La sensibilidad de la arteria temporal, la nodularidad y la disminución de la pulsación son hallazgos típicos en la exploración física de un paciente con arteritis de células gigantes. En la ecografía dúplex en color puede verse un halo hipoecoico alrededor de la arteria temporal superficial, pero la sensibilidad y la especificidad de este hallazgo han variado entre los estudios, y su valor incremental por encima de la exploración física es incierto.[7,8] La estenosis u oclusión de las arterias temporales en la ecografía Doppler es modestamente sensible y específica para el diagnóstico de la arteritis de células gigantes, pero depende en gran medida del operador. la tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa (PET) puede ser útil para identificar la inflamación de grandes vasos sugestiva de arteritis de células gigantes, pero no lo es para evaluar las propias arterias temporales, dado su tamaño relativamente pequeño y la elevada captación de fondo en esa zona. Algunos estudios sugieren que la RM/angiografía por resonancia magnética (ARM) puede ser una modalidad diagnóstica no invasiva útil.[9] Con ella se visualizan las arterias craneales superficiales y se identifican los cambios inflamatorios parietales y la estenosis luminal. También puede evaluarse la afectación de grandes vasos. La angiografía convencional rara vez se utiliza.

La biopsia de la arteria temporal sigue siendo el «patrón oro» diagnóstico en la arteritis de células gigantes. Dada la accesibilidad relativamente fácil de la arteria y la morbilidad potencialmente significativa de la terapia, suele recomendarse la confirmación histológica en el lado sintomático de la cabeza, incluyendo preferentemente las zonas inflamadas con sensibilidad o nodularidad e incorporando de 2 a 3 cm de vaso. Es necesario solicitar varios cortes, dada la naturaleza segmentaria de la enfermedad. Algunos reumatólogos solicitan de manera habitual biopsias bilaterales, lo que aumenta la probabilidad de obtener un hallazgo anómalo hasta un 5%, mientras que otros optan solo por una biopsia del lado contrario si la primera muestra es normal. Sin embargo, debido a la naturaleza salteada de las lesiones inflamatorias patológicas de la pared vascular, hasta un 20 o un 30% de las muestras de biopsia pueden ser normales a pesar de la abrumadora probabilidad diagnóstica de arteritis de células gigantes. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes, los hallazgos de la biopsia diagnóstica siguen presentes hasta 2-4 semanas después de que se realice el diagnóstico clínico y se instaure el tratamiento con esteroides, y pueden observarse incluso meses después del tratamiento.

Los pacientes con polimialgia reumática pura y sin signos ni síntomas de arteritis de células gigantes no necesitan una biopsia. Sin embargo, dado que el 10% de estos pacientes pueden desarrollar tales manifestaciones clínicas de arteritis de células gigantes en el plazo de 1 año, debe indicárseles que informen de tales síntomas inmediatamente y que se sometan a una evaluación clínica urgente y posiblemente a una biopsia en caso de que aparezcan dichos síntomas.

Diagnóstico diferencial

La naturaleza generalizada de estos trastornos y el hecho de que afectan a personas ancianas requieren un escrutinio diagnóstico minucioso, a fin de no pasar por alto una neoplasia maligna o una infección grave y, probablemente, para no tratar a los pacientes de manera inapropiada con dosis elevadas de corticoesteroides.[10] Esta advertencia es válida en la polimialgia reumática porque no existe una prueba diagnóstica definitiva y en la arteritis de células gigantes porque los hallazgos de la biopsia pueden ser normales a pesar de una vasculitis activa que pone en peligro la visión. Las infecciones que deben tenerse en cuenta si son clínicamente apropiadas incluyen la tuberculosis (cap. 299), la endocarditis (cap. 61), y la hepatitis B y C (caps. 134 y 135). Las neoplasias malignas como el linfoma (caps. 171 y 172) y el mieloma múltiple (cap. 173) pueden simular una polimialgia reumática, por lo que siempre está indicada una evaluación oncológica adecuada a la edad. Los trastornos autoinmunitarios, como la artritis reumatoide de inicio en la tercera edad (cap. 243), el lupus eritematoso sistémico (cap. 245), la dermatomiositis (cap. 248) y otros tipos de vasculitis (cap. 249), deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial[11] y evaluarse con pruebas serológicas si se sospecha.

Una forma de artritis reumatoide de inicio en la tercera edad (cap. 243) puede imitar a la polimialgia reumática, porque se presenta con un factor reumatoide negativo, un foco de inflamación articular más proximal y una buena respuesta a dosis bajas de prednisona. Es posible que la diferencia sea simplemente de interpretación, dado que ninguno de los dos trastornos suele progresar a artritis erosiva. Sin embargo, la evolución clínica es más prolongada en los pacientes con sinovitis distal pronunciada, que suelen considerarse como afectados de artritis reumatoide senil.

TRATAMIENTO

Tanto la polimialgia reumática como la arteritis de células gigantes responden bien a los corticoesteroides, que son el tratamiento de elección.[12,13] Debido al alto riesgo de pérdida visual, el tratamiento debe iniciarse inmediatamente cuando la sospecha clínica de arteritis de células gigantes sea alta, incluso mientras se espera la biopsia temporal de la arteria o sus resultados. Ningún médico debe esperar un hallazgo anormal en la biopsia de la arteria temporal antes de hacer el diagnóstico presuntivo de arteritis de células gigantes en el contexto de un cuadro clínico característico. Si la biopsia es negativa y es probable un diagnóstico alternativo, puede entonces suspenderse el corticoesteroide. En el caso de la polimialgia reumática pura, el tratamiento también se basa en el diagnóstico clínico, pero es menos urgente.

Mientras que la polimialgia reumática suele responder a 15 mg de prednisona al día, la arteritis de células gigantes suele requerir de 40 a 60 mg de prednisona al día en varias dosis o dosis más altas si hay amenaza de daño orgánico o tisular.[14] Si los síntomas visuales se presentan como una pérdida fija o amaurosis fugaz en la arteritis de células gigantes, el paciente debe tratarse a menudo con dosis altas de metilprednisolona intravenosa con dosis que oscilan entre 40 mg cada 8 h y 1 g/día durante un máximo de 3 días, seguidas de dosis altas de esteroides orales en varias dosis. En el plazo de 2 a 3 días tras la instauración de esteroides, la mayoría de los síntomas de polimialgia reumática o arteritis de células gigantes desaparecen rápidamente y los pacientes describen una mejoría milagrosa, lo que apoya el diagnóstico. Por el contrario, una falta de mejoría rápida y significativa de los signos, síntomas y función en un plazo de 5 a 7 días debería llevar al clínico a dudar de la impresión inicial y considerar un diagnóstico alternativo (p. ej., tumor o infección), aunque algunos pacientes con arteritis de células gigantes podrían requerir una dosis más alta de esteroides.

A continuación, se mantiene la dosis de corticoesteroides durante 2-3 semanas, período en el que se normalizan la VSG, la proteína C reactiva, la hemoglobina y la cifra de plaquetas. A continuación, se instaura una reducción progresiva de los esteroides guiada por la respuesta sintomática. En la polimialgia reumática, la disminución suele ser de 1 mg cada 7-10 días; en la arteritis de células gigantes, de 5 a 10 mg cada 7-10 días. En la arteritis de células gigantes no se recomiendan los regímenes de corticoesteroides en días alternos debido a las mayores tasas de fracaso del tratamiento.

El tratamiento no debe basarse principalmente en el descenso de la VSG, porque se sometería a un paciente anciano de forma inadecuada a una dosis acumulativa peligrosamente alta de esteroides con sus efectos secundarios concomitantes. El aumento de la dosis de prednisona debe fundamentarse en un cambio en los síntomas, no solo en el aumento de la VSG. Una posible excepción es en un paciente con antecedentes de arteritis de células gigantes y pérdida brusca previa de visión en un ojo, en el que cualquier compromiso ulterior de la visión sería catastrófico. La dosis efectiva en una reagudización suele ser de apenas 5-10 mg/día de prednisona, y solo ocasionalmente llega hasta los 60 mg/día, para neutralizar los síntomas (p. ej., anomalías visuales).

En la arteritis de células gigantes,[A1,A2] añadir tocilizumab (un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de IL-6 a 162 mg por vía subcutánea semanalmente) a la terapia con corticoesteroides da lugar a mayores tasas de remisión, menor uso acumulado de glucocorticoides y mayor probabilidad de remisión sostenida a los 12 meses.[A3] Con el uso de tocilizumab, los glucocorticoides pueden reducirse con relativa rapidez (hasta desaparecer en el sexto mes) sin complicaciones. El tocilizumab puede proporcionar un beneficio significativo en el ahorro de esteroides también en la polimialgia reumática,[A4,A5] pero este fármaco no está aprobado por la FDA para su tratamiento.

La terapia antiplaquetaria o anticoagulante ha tenido un beneficio marginal cuando se ha utilizado junto con corticoesteroides en pacientes con arteritis de células gigantes establecida en estudios no controlados. En consecuencia, debe considerarse el tratamiento complementario con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (p. ej., de 81 a 100 mg diarios) en pacientes que padezcan arteritis de células gigantes, a menos que exista una contraindicación para su uso.

El objetivo es lograr el mejor control de la enfermedad con la dosis más baja de esteroides. En la mayoría de los pacientes puede reducirse la prednisona de manera gradual y segura a lo largo de 1-2 años. Sin embargo, algunos pacientes pueden necesitar tomar dosis bajas de esteroides durante 2 años o más. Cuanto mayores son la dosis inicial y la dosis acumulada, mayor es la probabilidad de que el paciente padezca un efecto secundario grave de los corticoesteroides, como infección, osteoporosis, osteonecrosis, diabetes, labilidad emocional o miopatía (cap. 28). En todos los pacientes con tratamiento corticoesteroide crónico son imprescindibles las vacunas, el tratamiento de la osteoporosis (calcio, vitamina D y bisfosfonatos) y un seguimiento metabólico.

Se han probado agentes inmunosupresores alternativos tanto en la polimialgia reumática como en la arteritis de células gigantes. En la arteritis de células gigantes, el metotrexato ha dado resultados dispares, su beneficio es incierto y no se incorpora de forma rutinaria como tratamiento de primera línea. En la polimialgia reumática, el metotrexato puede tener un efecto ahorrador de esteroides y puede reducir el número de reagudizaciones, pero la magnitud del beneficio parece ser modesta en el mejor de los casos. En la actualidad, el metotrexato no se utiliza de forma rutinaria. En pacientes individuales con enfermedad refractaria o morbilidad excesiva por los corticoesteroides, sin embargo, la adición de dosis semanales en la artritis reumatoide de metotrexato

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Verdijk RM, Ouwendijk WJD, Kuijpers RWAM, et al. No evidence of varicella-zoster virus infection in temporal artery biopsies of anterior ischemic optic neuropathy patients with and without giant cell arteritis. *J Infect Dis*. 2021;223:109.
2. Lundberg IE, Sharma A, Tueresson C, et al. An update on polymyalgia rheumatica. *J Intern Med*. 2022;292:717-32.
3. Donaldson L, Margolin E. Vision loss in giant cell arteritis. *Pract Neurol*. 2022;22:138-40.
4. Soulages A, Sibon I, Vallat JM, et al. Neurologic manifestations of giant cell arteritis. *J Neurol*. 2022;269:3430-42.
5. Parreau S, Liozon E, Chen JJ, et al. Temporal artery biopsy: a technical guide and review of its importance and indications. *Surv Ophthalmol*. 2023;68:104-12.
6. Andel PM, Chrysidis S, Geiger J, et al. Diagnosing giant cell arteritis: a comprehensive practical guide for the practicing rheumatologist. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:4958-71.
7. Rinagel M, Chatelus E, Jousse-Joulin S, et al. Diagnostic performance of temporal artery ultrasound for the diagnosis of giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Autoimmun Rev*. 2019;18:56-61.
8. Coath FL, Mukhtyar C. Ultrasonography in the diagnosis and follow-up of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:2528-36.
9. Duftner C, Dejaco C, Sepriano A, et al. Imaging in diagnosis, outcome prediction and monitoring of large vessel vasculitis: a systematic literature review and meta-analysis informing the EULAR recommendations. *RMD Open*. 2018;4:e000612.
10. Ramon A, Greigert H, Ornetti P, et al. Mimickers of large vessel giant cell arteritis. *J Clin Med*. 2022;11:495.
11. Keser G, Aksu K. Diagnosis and differential diagnosis of large-vessel vasculitides. *Rheumatol Int*. 2019;39:169-85.
12. Maz M, Chung SA, Abril A, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:1349-65.
13. Régent A, Mouthon L. Treatment of giant cell arteritis (GCA). *J Clin Med*. 2022;11:1799.
14. Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:19-30.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

(7,5-20 mg/semana) o azatioprina (2 mg/kg/día) puede ser útil para pacientes seleccionados bajo orientación experta. La ciclofosfamida también puede ser útil en pacientes con enfermedad refractaria y/o toxicidad inaceptable de los corticoesteroides, pero los efectos adversos son frecuentes y este fármaco rara vez es utilizado incluso por expertos.

El tratamiento con abatacept, un bloqueante de moléculas coestimuladoras, ha mostrado un modesto beneficio en términos de supervivencia libre de recaída a los 12 meses[A6] y actualmente se está evaluando en un ensayo más amplio.

PRONÓSTICO

En la mayoría de los estudios, las tasas de supervivencia de los pacientes con polimialgia reumática y arteritis de células gigantes son similares a las de las personas no afectadas de la misma edad.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Villiger PM, Adler S, Kuchen S, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1921-7.
A2. Stone J, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Tocilizumab for sustained glucocorticoid-free remission in giant cell arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377:317-28.
A3. Antonio AA, Santos RN, Abariga SA. Tocilizumab for giant cell arteritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;5:CD013484.
A4. Bonelli M, Radner H, Kerschbaumer A, et al. Tocilizumab in patients with new onset polymyalgia rheumatica (PMR-SPARE): a phase 2/3 randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:838-44.
A5. Devauchelle-Pensec V, Carvajal-Alegria G, Dernis E, et al. Effect of tocilizumab on disease activity in patients with active polymyalgia rheumatica receiving glucocorticoid therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;328:1053-62.
A6. Langford CA, et al. A randomized double-blind trial of abatacept and glucocorticoids for the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:3949-51.

251 INFECCIONES DE BOLSAS SEROSAS, ARTICULACIONES Y HUESOS

DOUGLAS R. OSMON

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

INFECCIÓN DE LAS BOLSAS SEROSAS

BURSITIS SÉPTICA

DEFINICIÓN

Las bolsas serosas son estructuras satélite que se forman para proteger los tejidos de las prominencias óseas. Las bolsas serosas superficiales, entre ellas la del olécranon, la prerrotuliana, la infrarrotuliana y las bolsas serosas situadas sobre los juanetes de la primera metatarsofalange, tienen más probabilidad de infectarse que las bolsas serosas profundas, como la bolsa subacromial, la trocantérea y la del iliopsoas.

EPIDEMIOLOGÍA

La bursitis del olécranon puede producirse hasta en 10 de cada 100.000 personas al año. La mayoría de los afectados son hombres y es frecuente un antecedente de traumatismo en la piel.

BIOPATOLOGÍA

La bursitis séptica de las bolsas serosas superficiales suele estar provocada por la inoculación directa a través de la piel situada por encima; con menor frecuencia es secundaria a la celulitis próxima. La mayoría de los casos de bursitis séptica profunda se deben a la propagación contigua desde las articulaciones adyacentes infectadas o a la diseminación hematógena.

Los factores de riesgo que predisponen a la bursitis séptica son un traumatismo cutáneo. Por ejemplo, la bursitis séptica del olécranon puede producirse en los fontaneros, los deportistas y los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que suelen apoyarse en sus codos; la bursitis séptica prerrotuliana o infrarrotuliana puede producirse en las empleadas de la limpieza, los jardineros y en los que colocan alfombras. Al menos un tercio de los pacientes con bursitis séptica tienen una enfermedad comórbida subyacente, como diabetes mellitus, artritis reumatoide, gota, EPOC o trastorno por consumo de alcohol.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En pacientes inmunocompetentes, la bursitis séptica suele cursar, aunque no siempre, con fiebre, así como eritema y calor en la piel suprayacente; puede haber hinchazón en la bolsa serosa. A diferencia de los pacientes con artritis séptica, los pacientes con bursitis séptica de la bolsa serosa superficial tienen una amplitud de movimiento intacta de las articulaciones, que puede estar limitada solo en los extremos de flexión. El dolor con el movimiento de la articulación y la restricción de la amplitud articular hacen pensar con fuerza en una artritis séptica. Los reactantes en fase aguda, como la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación y el hemograma, pueden estar elevados.

DIAGNÓSTICO

Debería realizarse una radiografía para buscar un cuerpo extraño y para evaluar los huesos circundantes. La aspiración del líquido de la bolsa es útil en el diagnóstico de los pacientes que tienen dolor, eritema y edema en la zona afectada. Sin embargo, debido al riesgo de contaminar la bolsa si la aspiración se realiza a través de una piel con celulitis, muchos médicos prefieren aspirar la bolsa solo si ha fallado el tratamiento antibiótico empírico. La ecografía guiada y la tomografía computarizada (TC) aumentan considerablemente el éxito de la aspiración de las bolsas superficiales. Hay que tener cuidado de no invadir el espacio articular cuando se aspira una bolsa para evitar su inoculación.

El recuento de leucocitos del líquido bursal suele ser inferior al que se observa en la artritis séptica. Un recuento de leucocitos mayor de 2.000/μl tiene una sensibilidad del 94% y una especificidad del 79% en la bursitis superficial (del olécranon o prerrotuliana). Tiene que obtenerse el cultivo bacteriano y el antibiograma; si queda líquido, puede hacerse una tinción de Gram, aunque su sensibilidad puede ser tan solo del 15%. La presencia de cristales no excluye la posibilidad de la bursitis séptica (cap. 252). Puede producirse una bacteriemia concomitante y, si es posible, deben obtenerse hemocultivos antes de iniciar la terapia.

Staphylococcus aureus (cap. 267), que es la causa más frecuente de bursitis séptica, representa más del 70% de los casos probados mediante cultivo,[1] seguido de los estreptococos β-hemolíticos. Los bacilos gramnegativos aerobios, incluida *Escherichia coli*, y *Pseudomonas* son causas menos frecuentes de bursitis séptica. También puede producirse una infección polimicrobiana. La bursitis crónica puede asociarse a infecciones debidas a *Brucella* spp., micobacterias atípicas o *Mycobacterium tuberculosis*, así como a hongos; la presencia de estas infecciones debe plantear la posibilidad de una infección sistémica.

Diagnóstico diferencial

En el paciente inmunocompetente, la bursitis no séptica (cap. 242) puede tener una presentación más indolora que la bursitis séptica. El diagnóstico diferencial incluye la gota y la seudogota (cap. 252), la artritis y los traumatismos con hemobolsa. La celulitis que está encima puede confundirse con la bursitis. No suele haber fiebre en la bursitis séptica debida al traumatismo mecánico o por fricción.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la bursitis séptica se guía por el conocimiento de los posibles microorganismos subyacentes, en la mayoría de los casos, *S. aureus* (cap. 267). Dado que el resultado de la tinción de Gram suele ser negativo y los resultados del cultivo se retrasan, la terapia empírica se guía por la presentación clínica, los factores de riesgo del huésped y el conocimiento de los patógenos comunes que causan la infección. La mayoría de los pacientes pueden tratarse de forma ambulatoria,[2] pero los pacientes inmunodeprimidos pueden requerir hospitalización para una terapia antibiótica intravenosa (v. tabla 251-2).

El tratamiento ambulatorio inicial en pacientes sin afecciones comórbidas puede consistir en una penicilina antiestafilocócica oral (p. ej., dicloxacilina 500 mg por vía oral cuatro veces al día) o una cefalosporina de primera generación (p. ej., cefalexina 500 mg por vía oral cuatro veces al día). Si se sospecha la presencia de *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) adquirido en la comunidad, puede añadirse a uno de estos agentes cotrimoxazol (p. ej., un comprimido de doble potencia por vía oral dos veces al día), doxiciclina (p. ej., 100 mg por vía oral dos veces al día) o minociclina. En pacientes alérgicos a la penicilina puede utilizarse clindamicina oral (p. ej., 300 mg por vía oral cuatro veces al día) o linezolid (p. ej., 600 mg por vía oral dos veces al día). En todos los casos, la elección entre los antibióticos y sus dosis debe guiarse por la función renal y hepática del paciente, así como por cualquier alergia o intolerancia a los fármacos.

Los pacientes con inflamación grave, sépticos o inmunocomprometidos pueden requerir hospitalización para iniciar el tratamiento con nafcilina, oxacilina o cefazolina intravenosas (v. tabla 251-2). Si se sospecha la presencia de SARM, debe utilizarse vancomicina intravenosa, daptomicina o linezolid (v. tabla 251-2) (cap. 267). La vancomicina también puede usarse en pacientes que son alérgicos a la penicilina.

La duración del tratamiento antibiótico depende de la respuesta clínica y de las enfermedades asociadas. Los antibióticos deben continuarse hasta que se resuelva la inflamación de la bolsa. La resolución puede requerir varias semanas de terapia intravenosa u oral y múltiples aspiraciones. La falta de respuesta de la bursitis séptica a la terapia antibiótica inicial obliga a un segundo tratamiento. La recurrencia posterior o la incapacidad para drenar la bolsa adecuadamente con la aspiración con aguja es una indicación para la intervención quirúrgica.

TABLA 251-1 MICROORGANISMOS RESPONSABLES DE LA ARTRITIS SÉPTICA AGUDA Y DE LAS OSTEOMIELITIS AGUDA Y CRÓNICA

ARTRITIS SÉPTICA		*OSTEOMIELITIS: AGUDA Y CRÓNICA*	
MICROORGANISMO	**FRECUENCIA (%)**	**MICROORGANISMO**	**FRECUENCIA (%)**
GRAMPOSITIVOS	***60-90***	***GRAMPOSITIVOS***	***80-90***
Staphylococcus aureus	50-70	*Staphylococcus aureus*	60-80
Estreptococos de los grupos A, B o C	15-30	Estreptococos de los grupos A, B o C	10-20
Estafilococos que no expresan coagulasa	6-20	*Staphylococcus epidermidis*	10-15
Streptococcus pneumoniae	1-3	*Streptococcus pneumoniae*	< 1
Enterococcus spp.	< 1	*Enterococcus* spp.	1-2
Corynebacterium spp.	< 1	*Corynebacterium* spp.	1-2
GRAMNEGATIVOS	***5-25***	***GRAMNEGATIVOS***	***5-20***
Salmonella spp.		*Salmonella* spp.	
Pseudomonas aeruginosa		*Enterobacter* spp.	
Escherichia coli		*Pseudomonas aeruginosa*	
Klebsiella pneumoniae spp.		*Brucella* spp.	
Enterobacter spp.		*Pasteurella multocida*	
*Kingella kingae**		*Bartonella henselae*	
Haemophilus influenzae	< 1-3*	*Propionibacterium* spp.	
ANAEROBIOS	***1-2***	***ANAEROBIOS***	
Fusobacterium spp.		*Bacteroides* spp.	
Bacteroides fragilis			
VARIOS	***< 5***	***VARIOS***	***5-7***
Borrelia burgdorferi		*Mycobacterium* spp.	
Mycoplasma		Hongos (candidiasis, coccidioidomicosis, blastomicosis, histoplasmosis)	
Ureaplasma			
Mycobacterium spp.			
Hongos			
Virus			
Algas			

*Niños.

PREVENCIÓN

Debido a que la bursitis séptica superficial se asocia a menudo a actividades ocasionales o de ocio que implican arrodillarse o apoyarse sobre los codos, puede ser útil el uso de una almohadilla protectora.

PRONÓSTICO

Se desconoce la duración óptima del tratamiento, pero el pronóstico de la bursitis superficial generalmente es excelente. La presencia de afecciones comórbidas, especialmente las asociadas a infecciones profundas de la bolsa (p. ej., artritis séptica, bacteriemia y osteomielitis), se asocia a una enfermedad más intratable y difícil.

INFECCIÓN DE LAS ARTICULACIONES

ARTRITIS SÉPTICA

DEFINICIÓN

La artritis séptica, que se refiere a la infección de una articulación por un microorganismo, se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad, así como a la pérdida de la integridad y la función articulares. La artritis séptica suele estar causada por una infección bacteriana, pero otros microorganismos también pueden causar infecciones con características clínicas que difieren de las de las infecciones bacterianas.

ARTRITIS SÉPTICA NO GONOCÓCICA

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la artritis séptica que afecta a las articulaciones nativas es aproximadamente de 10 por cada 100.000 paciente/año. Entre los pacientes que presentan una articulación agudamente inflamada y dolorosa, los patógenos bacterianos son la etiología más común. La artritis séptica no gonocócica es la forma más frecuente de artritis séptica, y lo es algo más en los hombres que en las mujeres.

BIOPATOLOGÍA

Los estafilococos o los estreptococos son los patógenos que con más frecuencia causan artritis séptica, pero la microbiología depende del mecanismo de la infección (tabla 251-1). La artritis séptica puede ser el resultado de una inoculación directa (p. ej., accidentes, mordiscos, cirugía) o por extensión de un hueso infectado a un espacio articular adyacente. Aproximadamente el 75% de los casos se deben a la propagación hematógena, sobre todo en pacientes que consumen drogas inyectables, tienen catéteres permanentes o están inmunocomprometidos. La artritis séptica yatrógena debida a la artrocentesis con aguja (se estima entre < 1/10.000 y 1/3.000 procedimientos) o a la artroscopia (se estima entre 0,0009 y 1,1%) es muy rara.

La bacteria que provoca la artritis séptica produce una reacción inflamatoria aguda en la membrana sinovial. La hiperplasia sinovial y la migración de células inflamatorias con la liberación de citocinas y proteasas proinflamatorias y que destruyen el cartílago provocan la destrucción del cartílago y del hueso. Las toxinas y el ADN bacterianos, así como los superantígenos, como los que se observan en el síndrome de shock tóxico estafilocócico, también dañan el cartílago y el hueso.

Los factores de riesgo de la artritis séptica son el traumatismo penetrante, la diabetes, el trastorno por consumo de alcohol, las úlceras cutáneas, el consumo de drogas por vía inyectable, las prótesis articulares, la artritis reumatoide, la artrosis y una condición socioeconómica baja, así como la edad avanzada, una infección cutánea, un catéter intravenoso permanente, el cáncer y los tratamientos inmunodepresores, entre ellos los modificadores de la respuesta biológica usados en el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con artritis bacteriana se sienten enfermos y tienen fiebre. Los pacientes ancianos y los inmunodeprimidos pueden no tener una respuesta febril notable. La mayoría de los casos (> 80%) de artritis séptica son monoarticulares; afectan a la rodilla en más del 50% de las ocasiones. La sepsis articular poliarticular puede observarse en pacientes inmunodeprimidos y en pacientes con artritis reumatoide (cap. 243) o lupus eritematoso sistémico (cap. 245). Con frecuencia, estos pacientes carecen de signos y síntomas típicos de infección y pueden no parecer especialmente enfermos en el momento de la presentación,[3] pero pueden sufrir una rápida descompensación cardiovascular, sobre todo si están tomando glucocorticoides, otros agentes inmunodepresores o modificadores de la respuesta biológica, incluidos los inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNF-α).

Los pacientes con una artritis séptica que afecta a las articulaciones no diartródicas, como las articulaciones acromioclaviculares o sacroilíacas, pueden tener antecedentes de uso de drogas inyectables o pueden tener colocados catéteres intravenosos para tratar otras enfermedades médicas. La infección de la sínfisis púbica se asocia a una intervención quirúrgica previa de las vías urinarias o ginecológica, a una neoplasia pélvica, al uso de drogas inyectables o a una actividad física de resistencia intensa, como correr una distancia larga, en las mujeres deportistas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la artritis séptica es un reto, porque sus signos y síntomas se solapan con los de otras enfermedades articulares inflamatorias no sépticas (p. ej., la artrosis [cap. 241], la gota [cap. 252] y la artritis reumatoide [cap. 243]) que por sí mismas pueden aumentar el riesgo de artritis séptica (fig. 251-1).[4,5] La ecografía puede con-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

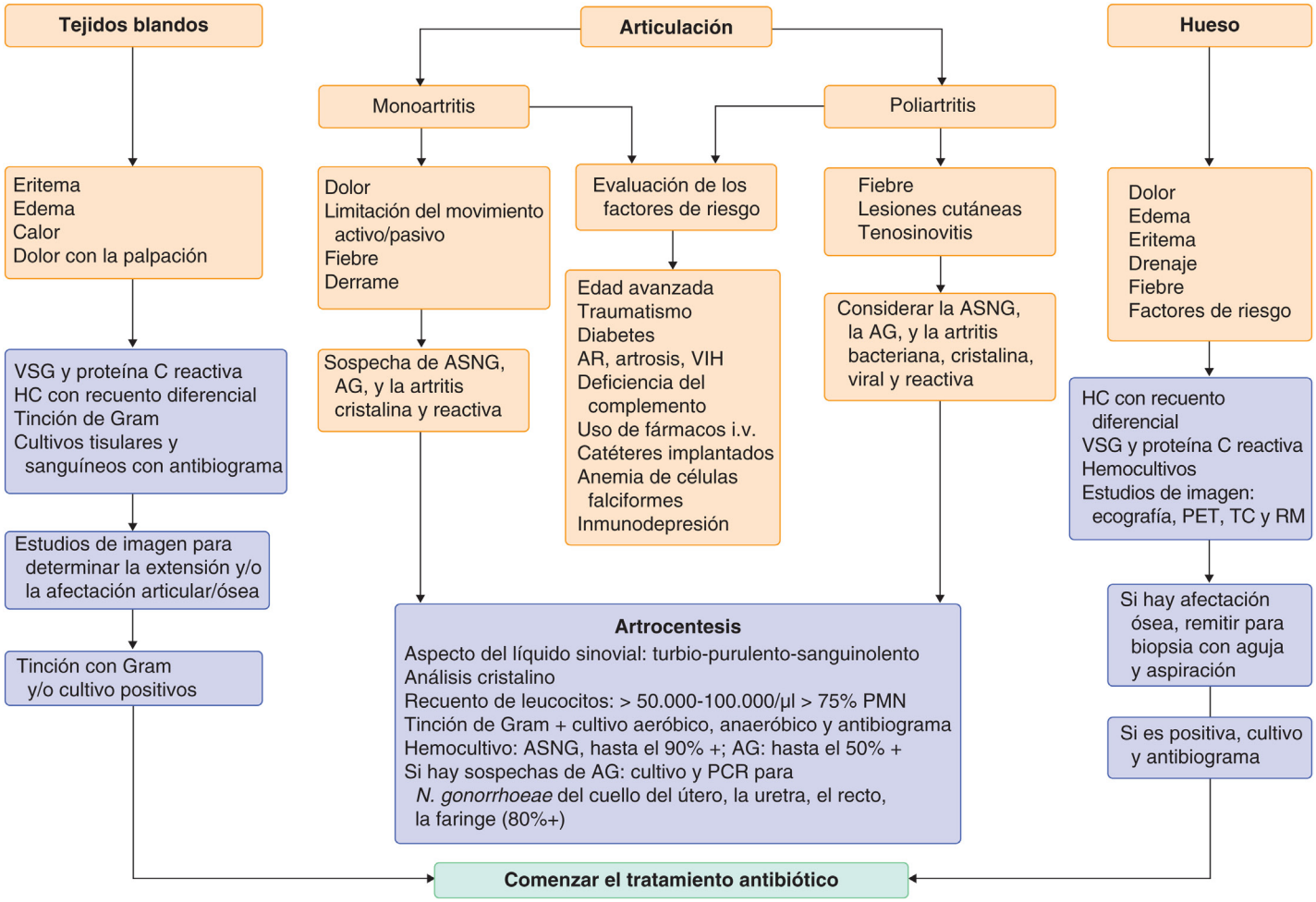

FIGURA 251-1. Evaluación clínica de las infecciones de los tejidos blandos, las articulaciones y el hueso. AG, artritis gonocócica; AR, artritis reumatoide; ASNG, artritis séptica no gonocócica; HC, hemograma completo; i.v., intravenoso; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PET, tomografía por emisión de positrones; PMN, leucocito polimorfonuclear; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VSG, velocidad de sedimentación globular.

firmar la presencia de líquido. Debería realizarse una radiografía simple para evaluar el espacio articular y los huesos circundantes, y que proporcione una referencia basal para hacer comparaciones una vez completado el tratamiento. Las modalidades de imagen como la radiografía simple, la resonancia magnética (RM) y la TC son útiles en casos de incertidumbre diagnóstica y para evaluar una posible osteomielitis asociada. Los hemocultivos suelen ser positivos.

Si se sospecha una artritis séptica, está indicada la artrocentesis del líquido sinovial, que debe examinarse para realizar un cultivo bacteriano y una tinción de Gram, aunque esta última es positiva en menos del 50% de los pacientes.[6] Deben obtenerse cultivos y tinciones específicos para microorganismos fúngicos y micobacterianos en pacientes con antecedentes de exposición o si ha fracasado la terapia antibacteriana previa. Los ensayos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y una serología de Lyme en suero son herramientas útiles para diagnosticar infecciones articulares menos comunes, como *Borrelia* en pacientes con factores de riesgo para la enfermedad de Lyme (cap. 296).

Otras pruebas útiles son la fórmula y el recuento de leucocitos, así como la evaluación del líquido sinovial en busca de cristales (cap. 252). El recuento total y la fórmula de los leucocitos en el líquido sinovial son útiles para distinguir las articulaciones infectadas de las no infectadas en los pacientes inmunodeprimidos. Cuanto mayor sea el recuento de leucocitos y el porcentaje de neutrófilos del líquido sinovial, más probable es que la artritis séptica se deba a patógenos bacterianos, con o sin enfermedad cristalina concomitante. Es importante darse cuenta, sin embargo, de que un recuento de leucocitos inferior a 50.000/µl, especialmente en pacientes inmunocomprometidos, puede asociarse a una artritis séptica, por lo que el recuento absoluto de leucocitos en el líquido sinovial no es, por sí mismo, una forma fiable de confirmar o excluir el diagnóstico de artritis séptica. La presencia de los cristales de gota o seudogota no excluye la posibilidad de artritis séptica, particularmente en pacientes cuyo recuento de leucocitos está por encima de 50.000/µl. Los datos preliminares sugieren que el nivel de presepsina en el líquido sinovial puede ayudar a distinguir rápidamente la artritis séptica de la artritis cristalina.[7]

Un escenario clínico frecuente es el paciente que recibe terapia anticoagulante. Debido a la naturaleza rápidamente destructiva de la artritis séptica y a las frecuentes consecuencias sistémicas profundas, la anticoagulación terapéutica no es normalmente una contraindicación para la artrocentesis. La intervención puede guiarse con una ecografía, sobre todo cuando hay una pequeña cantidad de líquido articular o cuando la articulación es difícil de aspirar. La artrocentesis guiada por ecografía o TC es especialmente útil para la aspiración de articulaciones profundas, como las caderas y las articulaciones no diartródicas.

El descubrimiento de microorganismos en la articulación debería dar paso a una anamnesis y una exploración física adecuadas para identificar una fuente de infección hematógena, como la celulitis, la neumonía o una infección de las vías urinarias. Los estafilococos y los estreptococos hemolíticos β pueden entrar directamente a través de heridas abiertas, mientras que la infección por gramnegativos puede asociarse a una enfermedad vesical o intestinal. Los hemocultivos son positivos en más del 50% de los pacientes con artritis séptica bacteriana y deberían obtenerse en todos los pacientes en quienes se sospeche este diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

Los síntomas de la artritis séptica, como el dolor articular intenso, el edema e incluso la fiebre, con un aumento de los reactantes en fase aguda, pueden estar provocados por una artritis cristalina (cap. 252), especialmente la seudogota y la gota, así como la artritis psoriásica (cap. 244) y la artritis reactiva (cap. 244). En los pacientes que padecen una enfermedad articular inflamatoria preexistente, como la artritis reumatoide (cap. 243), puede sospecharse una artritis séptica si el paciente presenta la aparición repentina de una inflamación articular monoarticular o pauciarticular aguda o subaguda cuando la enfermedad está, por lo demás, bien controlada. La presencia o ausencia de fiebre no es un indicador fiable de una articulación infectada.

TRATAMIENTO

Tan pronto como se haya aspirado la articulación y, a ser posible, tras la obtención de hemocultivos, debe instaurarse rápidamente un tratamiento antibiótico.[8] Es esencial eliminar el material purulento y, cuando sea posible, es esencial el desbridamiento. La elección del tratamiento antibiótico empírico se basa en los microorganismos que se cree que probablemente provocan la artritis séptica, y en los resultados del cultivo y la tinción de Gram (tabla 251-2). No se han demostrado las ventajas de ningún régimen antibiótico sobre otro. Si la tinción de Gram inicial del líquido sinovial revela cocos grampositivos, se recomienda vancomicina, debido al aumento de la frecuencia de la infección por SARM y a la necesidad de iniciar un tratamiento antibiótico eficaz lo antes posible. La daptomicina y el linezolid son agentes alternativos. Si la tinción

de Gram inicial revela bacilos gramnegativos, se recomienda un fármaco de amplia cobertura que incluya la actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*. Tales agentes incluyen la ceftacidima, la cefepima, el imipenem, el meropenem, la piperacilina-tazobactam y el ciprofloxacino. Si la tinción de Gram es negativa, la vancomicina solo es útil en los pacientes inmunocompetentes o en los que es poco probable que haya una infección por gramnegativos según la anamnesis y la exploración. Lo razonable es el empleo de vancomicina junto con uno de los antibióticos contra gramnegativos mencionados. Una vez que están disponibles el cultivo y los resultados del antibiograma, puede modificarse el tratamiento. La duración de la terapia antibacteriana suele oscilar entre 2 y 6 semanas, y los datos sugieren que una aspiración y 2 semanas de terapia suelen ser adecuadas.[A1] La presencia de bacteriemia, osteomielitis o endocarditis infecciosa dictará una mayor duración de la terapia.

No está confirmado el papel del drenaje de la articulación con aguja o con artroscopia frente al drenaje abierto.[9,10] El tratamiento quirúrgico es apropiado para la artritis séptica de la cadera, para los pacientes que no responden a aspiraciones con aguja seriadas y al tratamiento antibiótico, y para los pacientes que parecen presentar complicaciones que ponen en peligro su vida, como la fascitis necrosante. Habría que inmovilizar a los pacientes lo antes posible para evitar las contracturas articulares. En los niños, la dexametasona oral simultánea durante 4 días puede obtener mejorías sintomáticas más rápidas,[A2] pero no se han publicado ensayos aleatorizados en adultos.

TABLA 251-2 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO PARA ALGUNOS MICROORGANISMOS EN LA OSTEOMIELITIS O LA ARTRITIS SÉPTICA EN ADULTOS

MICROORGANISMO	PRIMERA ELECCIÓN*	ELECCIÓN ALTERNATIVA
Estafilococos sensibles a la meticilina/oxacilina/nafcilina	Nafcilina sódica u oxacilina sódica, 1,5-2 g i.v. cada 4-6 h durante 4-6 semanas, *o* cefazolina, 1-2 g i.v. cada 8 h	Vancomicina, 15 mg/kg i.v. cada 12 h, o daptomicina, 6-10 mg/kg i.v. cada 24 h durante 4-6 semanas; dalbavancina, 1.500 mg i.v. los días 1 y 8†
Estafilococos resistentes a la meticilina/oxacilina/nafcilina (SARM)	Vancomicina,‡ 15 mg/kg i.v. cada 12 h, *o* daptomicina, 6-10 mg/kg i.v. cada 24 h	Linezolid, 600 mg p.o./i.v. cada 12 h, *o* daptomicina, 6-10 mg/kg i.v. cada 24 h† *o* 500-750 mg p.o./i.v. diarios; dalbavancina, 1.500 mg i.v. los días 1 y 8†
Estreptococos sensibles a la penicilina	Penicilina G, 20 × 10^6 U/24 h i.v. o de forma continua o en repartido en seis dosis iguales a lo largo del día, *o* ceftriaxona, 2 g i.v. cada 24 h, *o* cefazolina, 2 g i.v. cada 8 h	Vancomicina, 15 mg/kg i.v. cada 12 h; dalbavancina, 1.500 mg i.v. los días 1 y 8
Enterococos sensibles a la penicilina y la vancomicina	Penicilina G, 20 × 10^6 U/24 h i.v. o de forma continuada o en seis dosis diarias divididas, o ampicilina de sodio, 12 g/24 h i.v. o de forma continuada o en seis dosis diarias divididas; la adición de sulfato de gentamicina, 1 mg/kg i.v. o i.m. cada 8 h durante 1-2 semanas, es *opcional*	Vancomicina,‡ 15 mg/kg i.v. cada 12 h; la adición de sulfato de gentamicina, 1 mg/kg i.v. o i.m. cada 8 h durante 1-2 semanas, es *opcional, o* daptomicina, 6-10 mg/kg i.v. cada 24 h durante 4-6 semanas
Enterobacteriáceas (p. ej., *Salmonella*)	Ceftriaxona, 1-2 g i.v. cada 24 h	Ciprofloxacino,‡ 500-750 mg p.o. cada 12 h
Pseudomonas aeruginosa	Cefepima, 2 g i.v. cada 8-12 h	Ciprofloxacino,‡ 750 mg p.o. cada 12 h, *o* ceftacidima, 2 g i.v. cada 8 h, o imipenem, 500 mg i.v. cada 6 h, o meropenem

*La selección del antibiótico debería basarse en los datos del antibiograma, así como en la alergia, las intolerancias y las interacciones con los fármacos en cada paciente.
†Consulte en el texto los datos para el tratamiento de la osteomielitis.
‡Las dosis mostradas se basan en una función renal y hepática normal, y puede ser necesario ajustarlas o vigilar las concentraciones séricas (vancomicina).
i.v., intravenoso; p.o., vía oral; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.
Adaptado de Berbari EF, Steckelberg JM, Osmon DR. Osteomyelitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases,* 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010:1457-1467.

PREVENCIÓN

En pacientes que necesitan inmunodepresión o tratamiento con glucocorticoides para tratar sus enfermedades subyacentes habría que intentar usar la menor dosis posible de estos medicamentos.

PRONÓSTICO

Alrededor del 40% de los pacientes con artritis séptica tienen una recuperación incompleta,[11] sobre todo los pacientes de edad avanzada y los pacientes con enfermedades preexistentes de las articulaciones, como la artrosis o la artritis reumatoide. El resultado puede ser lo suficientemente grave como para justificar la consideración de una sustitución articular.

La artroplastia total tras una artritis séptica conlleva un riesgo de infección aproximadamente del 12%. Los pacientes con diabetes y microorganismos resistentes a los fármacos corren un mayor riesgo.[12]

La infección por *S. aureus* (cap. 267) se asocia a malos resultados articulares en más del 50% de los pacientes, y la mortalidad puede llegar a ser del 10 al 15%, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos o con sepsis poliarticular. Una historia previa de artritis de la articulación nativa aumenta el riesgo de infección de la articulación protésica tras la sustitución articular.

ARTRITIS SÉPTICA GONOCÓCICA

EPIDEMIOLOGÍA

Neisseria gonorrhoeae (cap. 275) es una causa frecuente de poliartralgias y artritis, así como de artritis oligoarticular y tenosinovitis en pacientes por lo demás jóvenes y sanos. La infección gonocócica diseminada se produce en el 0,5-3% de los pacientes con gonorrea (cap. 275), y muchos de estos pacientes desarrollan artritis. La mayoría de los pacientes no tienen antecedentes recientes de una infección genital sintomática. La infección gonocócica diseminada y la artritis séptica por *N. gonorrhoeae* aparecen con una frecuencia de 2 a 3 veces mayor en mujeres que en hombres. Entre los factores predisponentes para la infección gonocócica diseminada con artritis se incluyen el embarazo, la menstruación reciente, las deficiencias del complemento inducidas por fármacos o congénitas (C5, C6, C7 o C8; cap. 37) y el lupus eritematoso sistémico (cap. 245).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con artritis gonocócica suelen presentar uno de los dos síndromes clínicos. El primero es una artritis purulenta sin lesiones cutáneas; el segundo es la tríada de tenosinovitis, dermatitis y poliartralgias sin artritis purulenta.[13] Estos últimos pacientes pueden presentar bacteriemia y fiebre, así como lesiones cutáneas maculopapulares, vesiculares, necróticas y pustulosas en cualquier parte del tegumento (v. fig. 275-4). La artritis suele ser asimétrica y puede afectar a articulaciones grandes o pequeñas, normalmente los codos y las rodillas o articulaciones más distales.

DIAGNÓSTICO

Es necesario un grado alto de sospecha clínica para el diagnóstico, porque muchos pacientes tienen una infección primaria asintomática. Es importante una evaluación completa de la articulación, al igual que una evaluación de los tejidos blandos, especialmente en la tenosinovitis que afecta a las manos y los pies. Los cultivos de sangre, endocérvix y uretra son esenciales; los cultivos de la faringe y el recto pueden ser muy útiles. *N. gonorrhoeae* se aísla en menos del 30% de los pacientes con el síndrome de tenosinovitis-dermatitis y aproximadamente en el 50% de los pacientes con monoartritis. Se recomienda la prueba de PCR, que puede detectar ADN gonocócico en muestras de líquido sinovial, lesiones cutáneas, orina, garganta y recto, incluso cuando los cultivos son negativos. Los cultivos deberían enviarse en medio de Thayer-Martin. Los pacientes con sospecha de artritis gonocócica deben someterse a pruebas de detección de otras posibles infecciones de transmisión sexual coexistentes (cap. 264), como la sífilis (cap. 295), el virus de la inmunodeficiencia humana (cap. 355) y la clamidia (cap. 294), así como la hepatitis B y C (caps. 134 y 135).

TRATAMIENTO

La ceftriaxona (p. ej., 1 g por vía intramuscular o intravenosa cada 24 h) se administra inicialmente en pacientes no alérgicos y se continúa hasta la mejoría clínica, momento en el que el paciente puede pasar a la terapia oral en función de la evaluación clínica, las afecciones comórbidas y las susceptibilidades *in vitro*. Dada la resistencia antimicrobiana emergente, deben consultarse y seguirse las directrices más recientes de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE. UU. para el tratamiento de la artritis séptica por *N. gonorrhoeae* (www.cdc.gov/std/gonorrhea/treatment.htm). Los derrames gonocócicos deben drenarse como se recomienda para la artritis estafilocócica. Los pacientes también deben recibir tratamiento para la clamidia concomitante (con doxiciclina 100 mg dos veces al día durante 7 días).

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes responden bien al tratamiento ambulatorio, con la resolución completa de la infección.

ARTRITIS VIRAL

Los pacientes con síndromes virales pueden tener poliartralgias o poliartritis inflamatoria, que pueden imitar a la artritis reumatoide (cap. 243). Las infecciones virales más comunes asociadas a la artritis incluyen la hepatitis A, B y C (caps. 134 y 135);

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el citomegalovirus (cap. 347); el parvovirus B19 (cap. 342); la rubéola (cap. 339); el sarampión (cap. 338), y el VIH (cap. 359). Otras formas de artritis viral están causadas por el adenovirus (cap. 333), el ecovirus (cap. 349), el virus de Epstein-Barr (cap. 348) y el herpes zóster (cap. 346) en Norteamérica y Europa; los virus chikunguña y *o'nyong-nyong*, especialmente en África (cap. 352), y el virus del río Ross en Australia (cap. 352). Es probable que la artritis relacionada con infecciones virales tenga una naturaleza principalmente reactiva,[14] en lugar de deberse a una infección sinovial directa.

La infección por el virus del chikunguña (fiebre del chikunguña; cap. 352) es una infección por arbovirus transmitida por artrópodos que en las últimas décadas se ha dispersado desde las regiones tropicales y subtropicales de África y Asia para afectar a millones de personas en todo el mundo como una amenaza emergente para la salud pública mundial.[15] La enfermedad evoluciona en dos fases: una viremia aguda seguida de una artritis crónica, que puede asociarse a unas artralgias graves discapacitantes. Los intentos de aislar el virus del chikunguña del líquido sinovial no han tenido éxito,[16] pero actualmente se cree que la artritis crónica es un cuadro autoinflamatorio postinfeccioso más que una persistencia de la infección viral. Comparte muchos rasgos clínicos con la artritis reumatoide y responde de forma variable a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

OTRAS FORMAS DE ARTRITIS INFECCIOSA

ARTRITIS MICÓTICA

La artritis micótica es inusual y aparece con mayor frecuencia en los pacientes inmunodeprimidos. El tratamiento con dosis elevadas de inmunodepresores, agentes anti-TNF y posiblemente otros modificadores de la respuesta biológica utilizados para la artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunitarias puede aumentar el riesgo de infecciones fúngicas. Las infecciones suelen ser sistémicas y pueden ser indoloras. Un conocimiento de la epidemiología de los microorganismos, así como de los factores de riesgo del paciente, entre ellos los factores de riesgo laboral y de ocio, es esencial para el diagnóstico. Los hongos más comunes en EE. UU. son *Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum* (cap. 308). Pueden verse infecciones micóticas por *Sporothrix schenckii,* especialmente en los jardineros. En los pacientes inmunodeprimidos se producen infecciones más inusuales, como *Aspergillus* (cap. 311), *Candida* (cap. 310) y *Cryptococcus* (cap. 309). El tratamiento de las infecciones fúngicas se detalla en sus respectivos capítulos.

ARTRITIS DE LYME

La enfermedad de Lyme (cap. 296) provoca generalmente artritis oligoarticular, que afecta con mayor frecuencia a la rodilla. El tratamiento antibiótico (cap. 296) es eficaz. La enfermedad poliarticular que afecta a las articulaciones pequeñas se ha asociado al antígeno leucocítico humano (HLA)-DR4, que se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con artritis reumatoide.

ARTRITIS POR MICOPLASMA Y UREAPLASMA

Mycoplasma hominis (cap. 293) provoca una artritis oligoarticular o monoarticular. Los factores de riesgo de la artritis por micoplasma y ureaplasma incluyen la inmunodepresión y la hipogammaglobulinemia congénita o inducida por fármacos. La artritis séptica por micoplasma también puede producirse después del parto. Las pruebas de amplificación del ácido nucleico son más sensibles que el cultivo para el diagnóstico de estas infecciones. El tratamiento de elección son las tetraciclinas, generalmente la doxiciclina; alternativamente, pueden utilizarse la clindamicina o las fluoroquinolonas (cap. 293).

ARTRITIS TUBERCULOSA

La mayoría de los casos de tuberculosis (cap. 299) en Canadá, EE. UU., Europa occidental, Australia y Nueva Zelanda se dan en migrantes. La artritis suele ser monoarticular u oligoarticular y afecta a las articulaciones más grandes. La tuberculosis debe sospecharse en pacientes con artritis monoarticular o pauciarticular refractaria que se cree secundaria a otra infección bacteriana o a una enfermedad inflamatoria sistémica como la artritis reumatoide. El cribado de la tuberculosis es obligatorio para todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con fármacos inmunodepresores o modificadores de la respuesta biológica.

El diagnóstico de la tuberculosis puede retrasarse por la falta de sospecha clínica, ya que los pacientes pueden no presentar enfermedad pulmonar. Puede aparecer una infección micobacteriana atípica en pescadores y en pacientes inmunodeprimidos. La sospecha clínica y el cultivo de líquido sinovial o de la membrana sinovial obtenida en la biopsia son esenciales para el diagnóstico.

TRATAMIENTO

El tratamiento adecuado para la artritis séptica debida a la tuberculosis se basa en directrices y pruebas de susceptibilidad *in vitro,* pero a menudo incluye isoniacida, etambutol o rifampicina y piracinamida como terapia empírica (v. tabla 299-4). Las micobacterias atípicas no suelen ser sensibles a los fármacos antituberculosos tradicionales, y se recomienda la consulta con el especialista en enfermedades infecciosas.

SÍFILIS

La afectación musculoesquelética por sífilis (cap. 295) incluye artritis monoarticular u oligoarticular, poliartralgias, tenosinovitis, sacroilitis, espondilitis, condritis, osteítis y periostitis. Las articulaciones de Charcot, la osteítis y la artritis crónica son típicas de la sífilis terciaria. La artritis puede complicar la sífilis congénita, la secundaria y la terciaria. La mayoría de los pacientes con artritis relacionada con la sífilis pueden ser tratados con éxito (v. tabla 295-4).

INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR

Cada año se realizan más de un millón de sustituciones articulares (cap. 255) en EE. UU., y esta cifra sigue aumentando. La infección se produce en el 0,3-1,7% de las artroplastias de cadera y en el 0,8-1,9% de las artroplastias de rodilla. El riesgo de infección es de 2 a 3 veces mayor en los pacientes con artritis reumatoide. Las infecciones de las articulaciones protésicas se clasifican como: 1) infecciones tempranas, las que ocurren en los primeros 3 meses de la artroplastia; 2) infecciones retardadas, las que ocurren entre 3 meses y aproximadamente 1 año después de la artroplastia, y 3) infecciones tardías, las que ocurren entre 1 y 2 años después de la artroplastia. Las infecciones que aparecen durante el primer año generalmente están relacionadas con el propio implante quirúrgico, y las infecciones tardías suelen producirse por una diseminación hematógena.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de una infección de la articulación protésica son las complicaciones en la curación de la herida, una infección anterior superficial en la zona quirúrgica, una infección anterior de la articulación, una intervención quirúrgica previa en la articulación, la artritis reumatoide, la edad avanzada, la obesidad, el tabaquismo, el cáncer y la diabetes mellitus. Otros factores de riesgo son la artroplastia bilateral simultánea, la prolongación del tiempo de intervención, la necesidad de una transfusión de sangre y la infección que se produce en cualquier parte del cuerpo y que puede diseminarse a través de la sangre hasta la prótesis.

El desarrollo de una biopelícula bacteriana en la articulación protésica es característico de la infección de la articulación protésica. Estas biopelículas están formadas por glucocáliz bacteriano, que aumenta la resistencia de los microorganismos a los fármacos antibióticos y probablemente explica la dificultad que supone obtener microorganismos viables de la articulación infectada.

Más de la mitad de todas las infecciones de las articulaciones protésicas de las caderas y las rodillas están provocadas por estafilococos. Otros microorganismos, como los bacilos gramnegativos, los anaerobios y especies de *Candida,* también pueden provocar una infección. En particular, las especies de *Cutibacterium* se asocian comúnmente a artroplastias de hombro infectadas. Aproximadamente el 20% de los casos son polimicrobianos, y en el 7% los cultivos son negativos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes con infección de inicio precoz pueden presentar los síntomas y signos clásicos de la artritis séptica, como dolor articular, derrame, eritema, fiebre y mala cicatrización de las heridas. Los pacientes con una infección retardada pueden tener solo dolor articular, con o sin aflojamiento del implante, por lo que el diagnóstico de la infección exige un alto grado de sospecha clínica.

La elevación de la velocidad de sedimentación globular o de la proteína C reactiva sin otra causa obvia, como una artritis inflamatoria o una intervención quirúrgica reciente, hace pensar en una infección en un paciente con una prótesis aflojada y dolorosa. Las radiografías simples pueden mostrar el aflojamiento, la formación de hueso nuevo y la radiotransparencia a lo largo del margen del implante, pero suelen ser inespecíficas. La gammagrafía con tecnecio combinada con la gammagrafía con leucocitos marcados con indio indica una infección establecida, pero no suele realizarse debido a que es cara. La RM y la TC tienen una utilidad baja en el diagnóstico de la infección de la articulación protésica. La aspiración de la articulación para recuento de leucocitos en líquido sinovial, α defensina y cultivo puede ser la prueba diagnóstica prequirúrgica más utilizada.[17]

El diagnóstico definitivo de la infección de la articulación protésica se basa en la recuperación de los microorganismos a partir de varias muestras de líquido sinovial y tejido periprotésico, la sonicación de la propia prótesis, la inflamación aguda que hace pensar en una infección en la exploración anatomopatológica del tejido periprotésico obtenido durante la intervención o la presencia de una fístula que comunica con la prótesis, aunque no haya microorganismos.

TRATAMIENTO

El tratamiento quirúrgico de la infección de la articulación protésica suele consistir en el desbridamiento con la conservación de la prótesis en la infección aguda, la artroplastia de resección con o sin reimplantación en fases en la infección crónica o la amputación en pocos casos.[18,19] El tratamiento sistémico con antibióticos en un paciente con una infección en la articulación protésica se dirige al microorganismo patógeno y está dirigido por el tratamiento quirúrgico usado para tratar la infección.[20] Después de un intento de salvar la prótesis con 2-6 semanas de tratamiento antibiótico intravenoso eficaz suele mantenerse un tratamiento crónico con antibióticos orales. En las infecciones estafilocócicas susceptibles a la rifampicina se recomienda su adición a un antimicrobiano complementario intravenoso u oral para evitar la aparición de resistencias, tratar los microorganismos de la biopelícula y mejorar las semanas de terapia intravenosa dirigida al patógeno antes de un intento de reimplantación varias semanas después. Es muy frecuente el uso de un tratamiento antibiótico local prolongado con espaciadores de polimetilmetacrilato impregnados de antibióticos después de la artroplastia por resección. Tras un procedimiento quirúrgico adecuado, 12 semanas de terapia antibiótica pueden ser superiores a 6 semanas, pero alrededor del 10% de los pacientes presentan una infección persistente a pesar de 12 semanas de antibióticos.[A3]

PREVENCIÓN

Además de optimizar los trastornos médicos asociados, como la diabetes mellitus, e interrumpir el uso del tabaco antes de la intervención, es prudente el cribado de la infección, incluido el de la infección asintomática de las vías urinarias, cuando se está considerando la intervención quirúrgica articular. El tratamiento antibiótico perioperatorio con cefalosporinas reduce el riesgo de infección en pacientes que se someten a una artroplastia articular aproximadamente 3 veces. El tratamiento antibiótico debería administrarse en los primeros 60 min transcurridos desde la incisión inicial, y lo ideal sería hacerlo antes de aplicar el manguito neumático. Puede administrarse cefazolina o cefuroxima según las directrices institucionales a los pacientes con una función renal normal, y puede utilizarse vancomicina en los pacientes alérgicos a la penicilina.

No está claro si debería suspenderse el fármaco antirreumático antes de la artroplastia. La práctica habitual es mantener fármacos como los agentes anti-TNF y otros biológicos, incluidos el abatacept y el tocilizumab, de una a cuatro vidas medias antes y después de la cirugía.

OSTEOMIELITIS

DEFINICIÓN

La osteomielitis es una infección bacteriana del hueso que provoca su destrucción y puede aparecer por diversos mecanismos.

EPIDEMIOLOGÍA

La osteomielitis de los huesos del pie en pacientes adultos con diabetes (cap. 210), neuropatía (cap. 388) e insuficiencia arterial (caps. 65 y 66) es muy común, a menudo como resultado de lo que de otro modo sería un traumatismo menor o una infección cutánea en pacientes con sensibilidad y circulación normales. También ocurre la diseminación hematógena en la columna vertebral, pero con menor frecuencia. Cada vez es mayor la incidencia de la osteomielitis por un traumatismo y por una intervención quirúrgica.

BIOPATOLOGÍA

La osteomielitis puede producirse por diseminación hematógena por una infección distante, por propagación contigua de la piel y las articulaciones cercanas, y por penetración de microorganismos en el hueso en el momento del traumatismo o la intervención quirúrgica. Salvo en caso de traumatismo o de presencia de un cuerpo extraño, el hueso suele ser muy resistente a las infecciones. Los microorganismos como *S. aureus* (cap. 267) provocan la enfermedad con mayor frecuencia, porque colonizan la piel en más del 30-40% de los sujetos, suelen provocar celulitis y bacteriemia, y tienen la capacidad de unirse al hueso a través de la expresión de receptores para la fibronectina y el colágeno.[21]

Los ancianos y los consumidores de drogas inyectables son susceptibles de padecer causas hematógenas de osteomielitis, que suelen afectar a dos o más vértebras y a los espacios discales intermedios. La bacteria consigue acceder a estas estructuras a través de los sistemas arterial y venoso (plexo venoso de Batson). La bacteriemia de cualquier origen puede causar osteomielitis de la columna vertebral, pero la inyección de sustancias contaminadas, la celulitis, la infección del tracto urinario y la neumonía son las fuentes más comunes. La osteomielitis por *Salmonella* (cap. 284) es una complicación de la diseminación hematógena, comúnmente en ausencia de síntomas gastrointestinales.[22]

La osteomielitis por focos contiguos es frecuente en los adultos y aparece de forma característica en los de edad avanzada. Es el resultado de la propagación de la enfermedad desde la piel adyacente, a menudo en el pie de los pacientes con diabetes, neuropatía o insuficiencia vascular, o en los huesos pélvicos en pacientes con úlceras de decúbito debido a la reducción de la sensibilidad por una enfermedad o por una lesión de la médula espinal. También puede ocurrir en la cirugía ortopédica, por contaminación cuando la fractura está abierta o por una mordedura humana o animal.

La osteomielitis aguda dura menos de 10 días, mientras que la infección crónica tiene una duración de más de 10 días. *S. aureus* es la causa más frecuente de osteomielitis hematógena y por contigüidad en los adultos. La osteomielitis debida a estreptococos β-hemolíticos y bacilos gramnegativos aerobios es mucho menos frecuente, pero puede producirse si las infecciones causadas por estos microorganismos dan lugar a una siembra hematógena, si se produce una osteomielitis contigua nosocomial como resultado de una infección del lecho quirúrgico o si la contaminación se produce en el momento de una fractura abierta traumática. La infección polimicrobiana, incluida la causada por anaerobios, es muy común en la osteomielitis de los huesos de los pies asociada a la diabetes y la insuficiencia vascular. Los estafilococos que no producen coagulasa pueden ser patógenos en pacientes con implantes ortopédicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dolor localizado en los huesos afectados es una característica de la osteomielitis. En la osteomielitis secundaria a una infección contigua puede haber un tracto sinusal o hinchazón y eritema resultantes de una infección concomitante de los tejidos blandos o un absceso. Los síntomas constitucionales, entre ellos la fiebre, aparecen en pocos casos, y con mayor frecuencia en la osteomielitis hematógena. Si hay estructuras neurológicas afectadas, pueden presentarse signos y síntomas neurológicos, como dolor y debilidad. También pueden presentarse síntomas por la infección coexistente que haya provocado la osteomielitis hematógena. El diagnóstico diferencial de la osteomielitis abarca enfermedades que pueden provocar un dolor óseo agudo y crónico en los adultos, e incluye la artrosis (cap. 241), las neoplasias metastásicas, las fracturas y el síndrome SAPHO (*s*inovitis, *a*cné, *p*ustulosis, *h*iperostosis y *o*steítis), así como el dolor postoperatorio y la infección de los tejidos blandos sin osteomielitis simultánea.

DIAGNÓSTICO

El recuento de leucocitos suele ser elevado en la osteomielitis hematógena y aguda. Los marcadores inflamatorios séricos, como la velocidad de sedimentación y la proteína C reactiva, suelen ser anómalos, especialmente en los casos de infección hematógena, pero pueden ser normales en la osteomielitis contigua crónica. Los hemocultivos son positivos en el 25-50% de los casos de infección hematógena, pero son casi siempre negativos en la osteomielitis crónica a menos que haya una infección concurrente de los tejidos blandos. En el contexto de una osteomielitis crónica contigua, las radiografías simples suelen mostrar anomalías específicas; a menudo no son útiles para confirmar el diagnóstico de osteomielitis vertebral.

El sondaje percutáneo o palpar el hueso con una sonda (se introduce una sonda de metal estéril en la úlcera y el resultado se considera positivo si se percibe una superficie dura que chirria) es una prueba diagnóstica sencilla y eficaz en los pacientes diabéticos y que pueden tener una osteomielitis contigua en los pies. Por ejemplo, la sensibilidad de la prueba sonda-hueso es del 87%, con una especificidad del 83% para diagnosticar una osteomielitis del pie.

La RM es la técnica de visualización diagnóstica más sensible para identificar la osteomielitis,[23] excepto cuando hay implantes ortopédicos. Las gammagrafías con galio son más sensibles y específicas que las gammagrafías óseas con tecnecio 99m en tres fases (^{99m}Tc) o que las gammagrafías con leucocitos marcadas con indio para el diagnóstico de la osteomielitis vertebral.[24] La gammagrafía con galio puede utilizarse cuando los herrajes de la columna vertebral restan utilidad a la resonancia magnética y en casos de osteomielitis del hueso del cráneo debida a una otitis externa maligna.

Hay que enviar varias muestras del hueso afectado, de los tejidos blandos contiguos y el pus para la tinción de Gram, cultivos aeróbicos y anaeróbicos, y el estudio anatomopatológico en el momento de la biopsia ósea o del desbridamiento quirúrgico. Si la anamnesis, la exploración o las imágenes indican una infección atípica, debería realizarse un cultivo de hongos y micobacterias o de otros microorganismos inusuales.

TRATAMIENTO

Se recomiendan antimicrobianos para patógenos específicos (v. tabla 251-2) basados en pruebas de susceptibilidad *in vitro*. Los antibióticos orales pueden alcanzar niveles adecuados en el hueso,[25,26] y las terapias orales o parenterales pueden lograr tasas de curación similares.[A4] La dalbavancina (1.500 mg por vía intravenosa los días 1 y 8) puede ser una alternativa para las infecciones grampositivas,[A5] pero no debe utilizarse de forma rutinaria.

En caso de osteomielitis del pie diabético, se recomienda la consulta quirúrgica. La terapia médica con o sin desbridamiento quirúrgico limitado se recomienda en algunos casos de infección leve a moderada, aunque la resección quirúrgica suele ser necesaria en caso de infección grave. El papel de la rifampicina adyuvante en el tratamiento de las infecciones del pie diabético es incierto. La revascularización arterial puede ser necesaria en función de la evaluación del suministro vascular a la extremidad afectada.

La duración del tratamiento antibiótico casi siempre está dictada por el tratamiento quirúrgico en la osteomielitis crónica. Por ejemplo, es posible que solo se requiera un tratamiento antimicrobiano breve si se realiza una amputación, mientras que normalmente se recomienda un tratamiento antimicrobiano intravenoso más prolongado o un tratamiento antimicrobiano oral de alta biodisponibilidad[27] si se realiza un desbridamiento extenso de la osteomielitis crónica, con datos que sugieren que 3 semanas son tan buenas como 6 semanas.[A6] Si el tratamiento quirúrgico pudiera empeorar el resultado más que su no realización, puede estar indicado el tratamiento con antibióticos orales crónicos. La osteomielitis vertebral hematógena aguda en adultos no suele requerir intervención quirúrgica, pero puede tratarse con 6 semanas de terapia antimicrobiana intravenosa, lo que equivale a 12 semanas de tratamiento en pacientes inmunocompetentes,[A7] tras la identificación del patógeno mediante biopsia percutánea o abierta. El tratamiento con oxígeno hiperbárico de la osteomielitis crónica es polémico. La gestión médica es el pilar del tratamiento de la tuberculosis espinal (cap. 299), con la cirugía indicada para situaciones específicas.[28]

PREVENCIÓN

Mejorar el control de la diabetes y disminuir la incidencia de la enfermedad vascular periférica reducirán la incidencia de la infección ósea del pie diabético. Las estrategias óptimas para evitar la infección en la zona quirúrgica después de las intervenciones ortopédicas evitarán la infección del implante ortopédico después de la intervención quirúrgica y de las fracturas abiertas.

PRONÓSTICO

El éxito del tratamiento depende de la terapia médica y quirúrgica, y de la capacidad de mejorar afecciones comórbidas, como la insuficiencia arterial. La habilidad de los cirujanos ortopédicos de realizar una cirugía reconstructiva más extensa permite un desbridamiento más amplio y más probabilidades de éxito y de restaurar la función. El fracaso terapéutico puede llevar a la recidiva de la infección o hacer progresar la infección hasta que afecte a más hueso. La osteomielitis de larga duración puede complicarse

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Charret L, Bart G, Hoppe E, et al. Clinical characteristics and management of olecranon and prepatellar septic bursitis in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76:3029-32.
2. Lormeau C, Cormier G, Sigaux J, et al. Management of septic bursitis. *Joint Bone Spine*. 2019;86:583-8.
3. Brown CR, Samade R, Turnquist E, et al. Assessment for septic arthritis in immunocompetent and immunocompromised patients: a single-institution study. *J Am Acad Orthop Surg*. 2022;30:27-35.
4. Costales C, Butler-Wu SM. A real pain: diagnostic quandaries and septic arthritis. *J Clin Microbiol*. 2018;56:1-10.
5. Earwood JS, Walker TR, Sue GJC. Septic arthritis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2021;104:589-97.
6. Al-Tawil K, Quiney F, Pirkis L, et al. Gram stain microscopy in septic arthritis. *Acta Orthop Belg*. 2021;87:553-6.
7. Imagama T, Seki K, Seki T, et al. Synovial fluid presepsin as a novel biomarker for the rapid differential diagnosis of native joint septic arthritis from crystal arthritis. *Int J Infect Dis*. 2021;102:472-7.
8. McBride S, Mowbray J, Caughey W, et al. Epidemiology, management, and outcomes of large and small native joint septic arthritis in adults. *Clin Infect Dis*. 2020;70:271-9.
9. Flores-Robles BJ, Jimenez Palop M, Sanabria Sanchinel AA, et al. Medical versus surgical approach to initial treatment in septic arthritis: a single Spanish center's 8-year experience. *J Clin Rheumatol*. 2019;25:4-8.
10. Urish KL, Cassat JE. *Staphylococcus aureus* osteomyelitis: bone, bugs, and surgery. *Infect Immun*. 2020;88:e00932-19.
11. Richebé P, Coiffier G, Guggenbuhl P, et al. Management and outcome of native joint septic arthritis: a nationwide survey in French rheumatology departments, 2016-2017. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:1612-21.
12. Tan T, Xu C, Kuo FC, et al. Risk factors for failure and optimal treatment of total joint arthroplasty for septic arthritis. *J Arthroplasty*. 2021;36:892-6.
13. Moussiegt A, François C, Belmonte O, et al. Gonococcal arthritis: case series of 58 hospital cases. *Clin Rheumatol*. 2022;41:2855-62.
14. Zaid A, Burt FJ, Liu X, et al. Arthritogenic alphaviruses: epidemiological and clinical perspective on emerging arboviruses. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:e123-33.
15. Moizéis RNC, Fernandes T, Guedes P, et al. Chikungunya fever: a threat to global public health. *Pathog Glob Health*. 2018;112:182-94.
16. Kumar R, Ahmed S, Parray HA, et al. Chikungunya and arthritis: an overview. *Travel Med Infect Dis*. 2021;44:102168.
17. McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, et al. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. *Bone Joint J*. 2021;103-B:18.
18. Patel R. Periprosthetic joint infection. *N Engl J Med*. 2023;388:251-62.
19. Ometti M, Delmastro E, Salini V. Management of prosthetic joint infections: a guidelines comparison. *Musculoskelet Surg*. 2022;106:219-26.
20. Le Vavasseur B, Zeller V. Antibiotic therapy for prosthetic joint infections: an overview. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11:486.
21. Kavanagh N, Ryan EJ, Widaa A, et al. Staphylococcal osteomyelitis: disease progression, treatment challenges, and future directions. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31:1-25.
22. Huang ZD, Wang CX, Shi TB, et al. Salmonella osteomyelitis in adults: a systematic review. *Orthop Surg*. 2021;13:1135-40.
23. Bury DC, Rogers TS, Dickman MM. Osteomyelitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2021;104:395-402.
24. Maamari J, Tande AJ, Diehn F, et al. Diagnosis of vertebral osteomyelitis. *J Bone Jt Infect*. 2022;7:23-32.
25. Wald-Dickler N, Holtom PD, Phillips MC, et al. Oral is the new IV. Challenging decades of blood and bone infection dogma: a systematic review. *Am J Med*. 2022;135:369-379.e1.
26. Thabit AK, Fatani DF, Bamakhrama MS, et al. Antibiotic penetration into bone and joints: an updated review. *Int J Infect Dis*. 2019;81:128-36.
27. Ahluwalia R, Lázaro-Martínez JL, Reichert I, et al. Advances in pharmacotherapy for diabetic foot osteomyelitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22:2281-91.
28. Dunn RN, Ben Husien M. Spinal tuberculosis. *Bone Joint J*. 2018; 100-b:425-431.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con una amiloidosis, un carcinoma espinocelular de la piel en una fístula crónica o una neoplasia ósea primaria.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Gjika E, Beaulieu JY, Vakalopoulos K, et al. Two weeks versus four weeks of antibiotic therapy after surgical drainage for native joint bacterial arthritis: a prospective, randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1114-21.

A2. Qin YF, Li ZJ, Li H. Corticosteroids as adjunctive therapy with antibiotics in the treatment of children with septic arthritis: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:2277-84.

A3. Bernard L, Arvieux C, Brunschweiler B, et al. Antibiotic therapy for 6 or 12 weeks for prosthetic joint infection. *N Engl J Med*. 2021;384:1991.

A4. Li HK, Rombach I, Zambellas R, et al. Oral versus intravenous antibiotics for bone and joint infection. *N Engl J Med*. 2019;380:425-36.

A5. Rappo U, Puttagunta S, Shevchenko V, et al. Dalbavancin for the treatment of osteomyelitis in adult patients: a randomized clinical trial of efficacy and safety. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6:1-8.

A6. Gariani K, Pham TT, Kressmann B, et al. Three weeks versus six weeks of antibiotic therapy for diabetic foot osteomyelitis: a prospective, randomized, noninferiority pilot trial. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e1539-45.

A7. Bernard L, Dinh A, Ghout I, et al. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2015;385:875-82.

252 ENFERMEDADES POR DEPÓSITO DE CRISTALES

N. LAWRENCE EDWARDS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Las tres artropatías por cristales más frecuentes están causadas por la precipitación de urato monosódico monohidratado, pirofosfato cálcico dihidratado y fosfato cálcico básico, y se denominan *gota, artropatía por pirofosfato cálcico* y *artropatía por calcio básico,* respectivamente. Los cristales de calcio básico son ultramicroscópicos y no se detectan con el microscopio óptico de luz polarizada compensada empleado para identificar los cristales de urato monosódico y pirofosfato cálcico dihidratado. Igual que los cristales de urato monosódico monohidratado y de pirofosfato cálcico dihidratado, los de fosfato cálcico básico tienen actividad biológica y aceleran los cambios atróficos en el hueso y en el cartílago.

GOTA E HIPERURICEMIA

DEFINICIÓN

La gota es una enfermedad metabólica que deriva del depósito tisular de cristales de urato monosódico dentro o alrededor de las articulaciones y/o de la cristalización del ácido úrico en el sistema colector renal. La gota es la enfermedad inflamatoria articular más común en los hombres y en las mujeres mayores. La alteración metabólica responsable de la gota es la supersaturación de la sangre y de los líquidos corporales con el ion urato, hasta el punto de hacer posible la formación de cristales. A un pH fisiológico y a una temperatura corporal normal, el urato se considera supersaturado en concentraciones de 6,8 mg/dl o mayores. Por tanto, desde una perspectiva biológica, la hiperuricemia es una concentración sérica de urato mayor de 6,8 mg/dl tanto en los hombres como en las mujeres. Aunque la hiperuricemia es una condición necesaria para que se produzca la gota, esta solo aparece en el 20% de los pacientes afectados por hiperuricemia.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y la prevalencia de la gota son muy variables por el mundo. En EE. UU., el Reino Unido y gran parte de Europa occidental, la prevalencia de la gota oscila entre el 3 y el 6% en los hombres y entre el 1 y el 2% en las mujeres. En los países en vías de desarrollo, la prevalencia es normalmente menor, inferior al 1%. Sin embargo, las prevalencias más elevadas se han observado en determinados grupos étnicos, especialmente en las poblaciones oceánicas, incluidos los aborígenes taiwaneses, los maoríes y los isleños del Pacífico que viven en Nueva Zelanda, donde las estimaciones de prevalencia superan el 10%.[1,2] En las sociedades occidentales, incluido EE. UU., la frecuencia ha subido más del doble en las tres últimas décadas. Entre los factores que se han propuesto para explicar este espectacular aumento se encuentran el incremento general de la longevidad; el aumento de la prevalencia de la hipertensión, el síndrome metabólico y la obesidad; el mayor uso de diuréticos tiacídicos y de ácido acetilsalicílico en dosis bajas; los cambios en las tendencias dietéticas, incluido el mayor uso de jarabe de maíz con alto contenido en fructosa como edulcorante, y, por último, el aumento de la supervivencia de los pacientes con enfermedad renal terminal y tras un trasplante de órganos.

El grado de elevación del urato sérico está directamente correlacionado con la probabilidad de desarrollar gota. La incidencia anual notificada de gota en individuos con niveles de urato sérico basales de 9 mg/dl o mayores es del 4,9%, en comparación con solo el 0,5% en personas con niveles de urato sérico de 7,0 a 8,9 mg/dl.

BIOPATOLOGÍA

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas en el ser humano. El urato se produce por la conversión de una molécula muy soluble, la hipoxantina, en xantina, menos soluble, que, a su vez, se convierte en ácido úrico, muy insoluble, mediante oxidaciones progresivas en el anillo de purina catalizadas por la enzima xantina oxidasa. La xantina oxidasa está presente en varios órganos, aunque la mayor parte de su actividad tiene lugar en el hígado y en los intestinos. En la mayoría de los mamíferos, el catabolismo registra un paso adicional mediado por la enzima oxidasa de ácido úrico o uricasa, de manera que en estas especies el producto final de las purinas es la alantoína, muy soluble. Los seres humanos y la mayor parte del resto de los homínidos perdieron la capacidad de producir la enzima uricasa hace unos 18 millones de años. Ello permite la acumulación de ácido úrico. Sea por producción excesiva de ácido úrico o por excreción renal insuficiente, esta acumulación conduce a la supersaturación de ion urato en la sangre y a la precipitación de cristales de urato monosódico en el líquido sinovial, los tejidos blandos y los órganos.

Debido al potencial del ácido úrico para causar enfermedades, su eliminación es muy importante. La acumulación diaria total de ácido úrico por síntesis *de novo*, degradación de nucleótidos y consumo alimentario normalmente se equilibra mediante la excreción renal de aproximadamente dos tercios del recambio total de urato y la eliminación intestinal del tercio restante.

La hiperuricemia se produce cuando la producción de urato no está equilibrada por la excreción renal. En más del 90% de todos los pacientes con gota, la causa de este desequilibrio es la subexcreción renal. Menos del 10% de los casos de gota están causados por la sobreproducción de purina o por una combinación de sobreproducción y subexcreción. Las causas no genéticas de hiperuricemia comprenden otras enfermedades, componentes alimentarios y fármacos (tabla 252-1). Estos factores pueden causar un aumento de producción o una disminución de la depuración renal de ácido úrico. Del mismo modo, las causas genéticas de hiperuricemia (tabla 252-2) alteran la producción o la eliminación de ácido úrico.[3]

Excreción renal de urato insuficiente

El glomérulo filtra por completo el ácido úrico, al tratarse de una molécula pequeña no unida a proteínas. En personas sanas, alrededor del 8-10% de la carga filtrada se elimina finalmente por la orina. Los distintos transportadores tubulares renales que determinan la proporción de ácido úrico filtrado que se excreta realmente están localizados en los túbulos contorneados proximales y se denominan en conjunto *transportasoma* (e-fig. 252-1). En este segmento se producen tanto reabsorción como secreción por

TABLA 252-1 CAUSAS NO GENÉTICAS DE HIPERURICEMIA

EXCRECIÓN INSUFICIENTE DE ÁCIDO ÚRICO
Trastornos clínicos
Disminución de la filtración glomerular
Hipertensión
Obesidad
Nefropatía por plomo
Fármacos
Diuréticos tiacídicos
Etanol
Dosis bajas de salicilatos (0,06-3,0 g/día)
Ciclosporina
Tacrolimús
Levodopa
Inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina
β-bloqueantes
Ácido nicotínico
Extracto pancreático
PRODUCCIÓN EXCESIVA DE ÁCIDO ÚRICO
Trastornos clínicos
Neoplasias mieloproliferativas y linfoproliferativas
Obesidad
Psoriasis
Componentes dietéticos
Bebidas alcohólicas (sobre todo cerveza)
Carne roja, vísceras y mariscos
Jarabe de maíz rico en fructosa

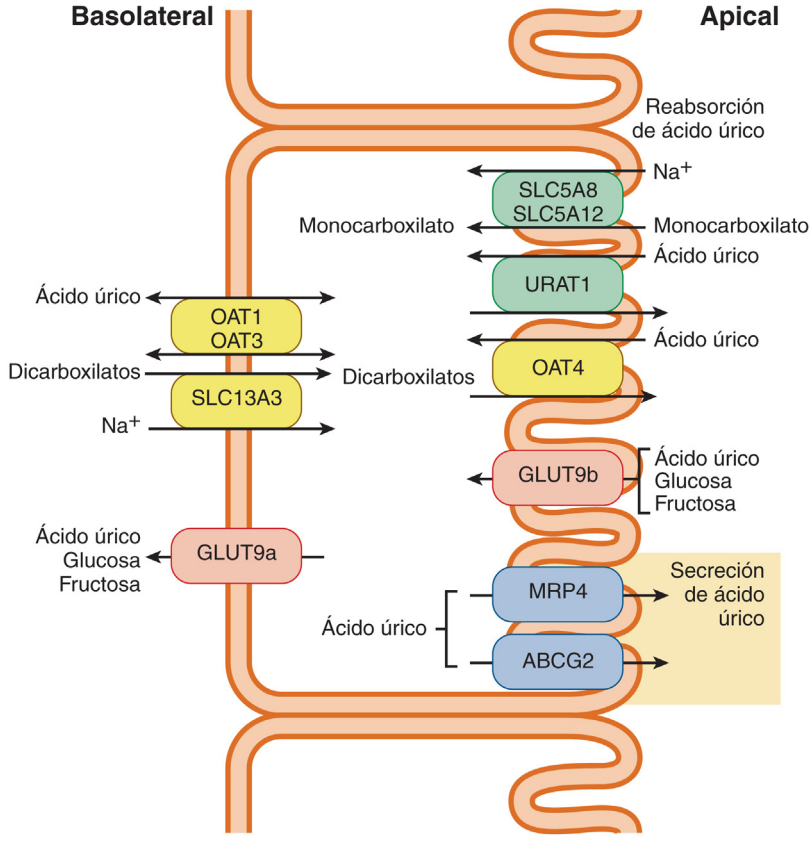

E-FIGURA 252-1. Transporte renal de urato en el túbulo proximal del riñón. El urato sérico alcanza la luz del túbulo mediante filtración glomerular y mediante secreción a través del epitelio tubular proximal. La secreción de urato se ve facilitada en dirección luminal por MRP4, UAT, ABCG2 y proteína de transporte de fosfato sódico 1 (NTP1), y en la membrana basolateral por OAT1 y OAT3. La reabsorción de urato desde la luz tubular es favorecida por URAT1, OAT4, OAT10 y la isoforma corta de GLUT (GLUT9b), y, en la membrana basolateral, por la isoforma larga (GLUT9a). ABCG2, transportador de casete de unión al trifosfato de adenosina; GLUT, transportador de glucosa; MRP, proteína relacionada con resistencia farmacológica múltiple; OAT, transportadores de ácidos orgánicos; URAT, transportador de ácido úrico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 252-2 CAUSAS GENÉTICAS DE HIPERURICEMIA

SÍNDROME	FENOTIPO
ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO DE LAS PURINAS	
Carencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa	Disfunción neurológica, cálculos renales, gota prematura
Actividad excesiva de fosforribosilpirofosfato sintetasa	Disfunción neurológica, gota prematura
MUERTE CELULAR Y GENERACIÓN DE URATO EXCESIVAS	
Glucogenosis I	Restricción del crecimiento, acidosis láctica, gota prematura
Glucogenosis III	Gota prematura
Glucogenosis V	Gota prematura
Glucogenosis VII	Gota prematura
Carencia de fructosa-1-fosfato aldolasa	Restricción del crecimiento, insuficiencia hepática, gota prematura
Carencia de mioadenilato desaminasa	Miopatía, gota
Carencia de carnitina palmitoiltransferasa II (inicio tardío)	Rabdomiólisis, gota
EXCRECIÓN RENAL DE ÁCIDO ÚRICO INSUFICIENTE	
Nefropatía quística medular	Disfunción renal, gota prematura
Nefropatía hiperuricémica juvenil familiar	Disfunción renal, gota prematura
Mutaciones del transportasoma de ácido úrico	
GLUT9	Gota familiar
ABCG2	Gota familiar
URAT1	Gota familiar

las acciones de varios transportadores de ácidos orgánicos, con un efecto neto de reabsorción de casi el 90% del ácido úrico filtrado en el glomérulo. Los transportadores de ácidos orgánicos son responsables también de la eliminación de ácidos orgánicos distintos del ácido úrico, así como de la de fármacos de uso frecuente. El transportador tubular más importante de ácido úrico es el URAT1. Este transportador intercambia iones urato por otros iones orgánicos monocarboxilato en ambos sentidos a través de la membrana luminal de las células tubulares proximales. Es posible estimular este sistema para reabsorber más ácido úrico de la luz tubular mediante elevación de las concentraciones epiteliales tubulares de lactato, de piruvato o de cetoácidos, como el acetoacetato y el β-hidroxibutirato. Algunos fármacos, cuando están presentes en la luz tubular, desplazan el ácido úrico del transportador, lo que aumenta la pérdida urinaria de ácido úrico. Entre estos agentes uricosúricos se encuentra el probenecid.

Cuando se compara la depuración renal de ácido úrico entre varones adultos sanos y varones con gota, los pacientes con gota excretan solo el equivalente al 70% del ácido úrico que excretan las personas sanas con una concentración sérica de urato determinada. En general, los pacientes gotosos necesitan que la concentración sérica de ácido úrico sea 1,7 mg/dl superior para obtener el mismo nivel de excreción que se observa en los individuos normales.

La mayoría de los polimorfismos genéticos asociados a gota en estudios de asociación del genoma completo codifican los distintos componentes del transportasoma de ácido úrico (v. e-fig. 252-1). Los polimorfismos en el transportador de glucosa GLUT9 (codificado por el gen *SLC2A9*) son, estadísticamente, los principales determinantes del urato sérico. El ABCG2 es un transportador multifuncional que pertenece a la familia de los casetes de unión al trifosfato de adenosina (ATP), y se encuentra principalmente en el intestino delgado y el hígado.[4] Los polimorfismos del gen que codifica el URAT1 provocan hipo- o hiperuricemia. Una mutación con pérdida de función causa hipouricemia renal familiar.

La varianza del ácido úrico en suero explicada por estas variantes genéticas comunes solo representa alrededor del 6% de la varianza total observada entre los individuos con gota y los que no la padecen. Técnicas similares de estratificación del riesgo demuestran que el 67% de la varianza está causada por factores no genéticos, como el nivel de creatinina sérica, el consumo de etanol y los componentes del síndrome metabólico.

Producción excesiva de urato

Tradicionalmente, las causas de la hiperuricemia se atribuían a la sobreproducción de urato o a su subexcreción en la orina. Se presumía que se trataba del primer caso cuando se producía hiperuricemia a pesar de una recogida de ácido úrico en orina de 24 h que mostraba más de 1.000 mg mientras se seguía una dieta occidental estándar. En muchos de estos casos, la hiperuricemia refleja un recambio celular acelerado (p. ej., enfermedades linfoproliferativas y mieloproliferativas, psoriasis, estados hemolíticos crónicos, policitemia vera y ciertas glucogenosis musculares) o por una mayor descomposición de los nucleótidos de purina (p. ej., trastorno por consumo de alcohol o ingestión de fructosa). Además de estas causas secundarias de sobreproducción de ácido úrico, los errores innatos primarios del metabolismo (p. ej., la hiperactividad de la fosforribosilpirofosfato [PRPP] sintetasa) pueden provocar un aumento de la síntesis *de novo* de purinas o una disminución de la recuperación de purinas (p. ej., las deficiencias completas y parciales de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa [HPRT] [síndrome de Lesch-Nyhan y síndrome de Kelley-Seegmiller, respectivamente]). Los polimorfismos del gen transportador de urato *ABCG2* en el intestino pueden provocar una subexcreción extrarrenal de ácido úrico. Este mecanismo puede explicar un gran porcentaje de los casos que antes se consideraban debidos a la sobreproducción de urato.

Patogenia de los cristales de urato monosódico monohidratado e inflamación

Los cristales de urato monosódico en articulaciones, tejidos blandos y órganos son la causa del dolor y la destrucción en la gota. Los cristales de urato se forman solo cuando las circunstancias fisiológicas lo permiten. En el plasma, el urato se hace insoluble en concentraciones de 6,8 mg/dl (408 µmol/l) con pH de 7,40 y temperatura corporal normal. Un descenso del pH o de la temperatura disminuye el umbral de solubilidad. Sin embargo, no todas las personas hiperuricémicas formarán cristales, y otros factores genéticos distintos de los responsables de la hiperuricemia afectan al momento en que se producirá la cristalización.

Los cristales de urato monosódico se forman en las articulaciones y en los tejidos blandos bastante antes de que los pacientes experimenten síntomas de gota. Los cristales se depositan en pequeñas estructuras reticulares denominadas *microtofos* en la superficie del cartílago y el revestimiento sinovial. Estos microtofos crecen lentamente, pero, por lo general, son estables mientras no cambien notablemente el pH, la concentración de urato o la temperatura de su entorno. En el momento del primer brote y de los siguientes, estas estructuras de entramado cristalino se rompen y desprenden masivamente cristales en el espacio articular. Estos cristales recién liberados y no opsonizados, que no están recubiertos de albúmina o inmunoglobulinas, activan los receptores de los macrófagos sinoviales y a continuación son fagocitados por monocitos y macrófagos, lo que provoca el ensamblaje citoplásmico y la activación del inflamasoma NLRP3. La rápida producción resultante de interleucina 1β es la responsable de las características cardinales de la gota: inflamación grave.

Aunque los monocitos y los macrófagos son la principal fuente celular de IL-1β, en los focos inflamatorios (p. ej., articulaciones) predominan los neutrófilos, y los cristales de urato monosódico se vuelven extremadamente proinflamatorios mediante su propio reclutamiento para generar especies reactivas del oxígeno. Sin embargo, los neutrófilos también juegan un papel esencial es la resolución de la gota aguda mediante la formación de las trampas extracelulares de neutrófilos (NET). Las proteasas de los neutrófilos se liberan dentro de las NET y condicionan la formación de agregados celulares, que contienen detritos y ADN celular. Estos agregados celulares dentro de las NET pueden degradar con rapidez las citocinas proinflamatorias y permitir de este modo la resolución espontánea de la inflamación articular en 3-6 días (incluso sin tratamiento).[5]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Gota clásica

El curso natural de la gota clásica progresa a través de tres etapas: hiperuricemia asintomática, síntomas agudos intermitentes y síntomas crónicos persistentes.[6] La velocidad de la progresión desde los síntomas iniciales a los persistentes es muy variable de una persona a otra y depende de muchos factores, entre los cuales destaca el grado de incremento de las concentraciones de urato sérico.

La hiperuricemia asintomática corresponde a un estado en el que el urato sérico excede el nivel de solubilidad (6,8 mg/dl), sin que se hayan producido síntomas por depósito de cristales. Solo el 20% de todas las personas hiperuricémicas acabarán desarrollando cristales de urato monosódico y gota. Para este grupo, el período de hiperuricemia asintomática inicia una etapa de cambios estructurales subclínicos. En los varones, la hiperuricemia asintomática empieza a menudo en la pubertad, mientras que en las mujeres suele retrasarse hasta la menopausia.

Las manifestaciones clínicas iniciales de gota aparecen habitualmente décadas después de una hiperuricemia asintomática. En los varones, la primera crisis suele registrarse entre la cuarta y la sexta décadas de la vida. En las mujeres, la edad de inicio es más avanzada y varía en función de diversos factores, el más importante de los cuales es la menopausia. La crisis de gota clásica se caracteriza por aparición rápida de calor, inflamación, eritema y dolor muy intenso en una o, a veces, en dos articulaciones. El intenso dolor característico evoluciona de su punzada más débil a su grado más intenso en un período de 8 a 12 h. Los episodios iniciales suelen ser monoarticulares en la extremidad inferior. La articulación más comúnmente implicada es la articulación falángica del primer metatarsiano (denominada *podagra*), seguida del tobillo, el mediopié y la rodilla (fig. 252-1). Tras años de brotes gotosos recurrentes en las articulaciones de las extremidades inferiores, la gota puede afectar a las articulaciones de las extremidades superiores, incluidas las muñecas, los codos y las pequeñas articulaciones de las manos.

Los síntomas sistémicos de los brotes pueden incluir fiebre, escalofríos y malestar general, con un eritema intenso que se extiende más allá de la zona de la articulación afectada. Estos síntomas y signos pueden llevar a la confusión con un proceso infeccioso.

Ciertos factores pueden provocar brotes gotosos al causar fluctuaciones en los niveles séricos de ácido úrico. Algunos ejemplos son los traumatismos, la cirugía, la inanición, el reposo en cama, el consumo excesivo de ciertos alimentos ricos en purinas y de cerveza, y la ingestión de cualquier medicamento que eleve o reduzca el ácido úrico sérico.

Otra característica de los brotes clásicos de gota es su naturaleza autorremitente. En los primeros brotes agudos, la duración del ataque es de 4 a 7 días. La remisión de los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

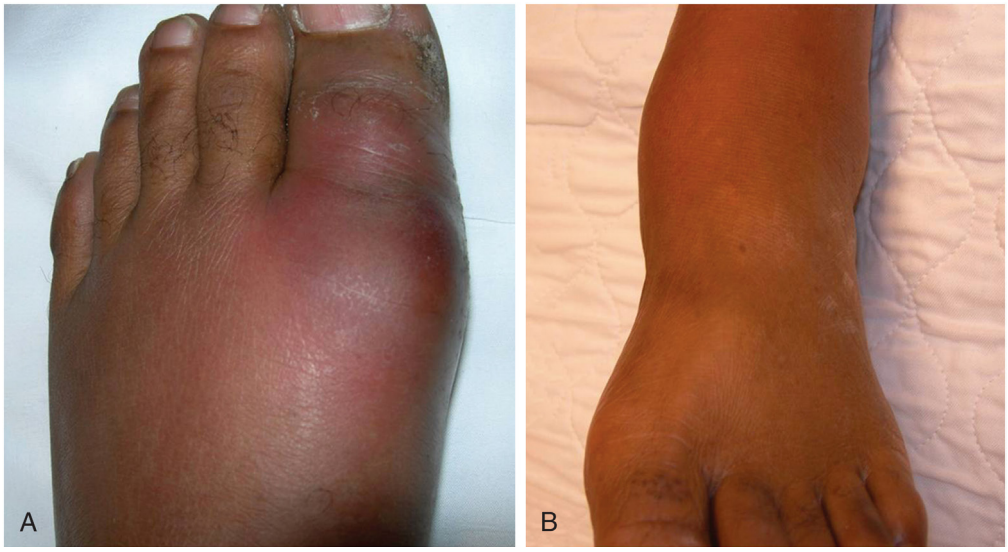

FIGURA 252-1. Intensa inflamación de la artritis gotosa aguda. A. Se aprecia inflamación notable de la primera articulación metatarsofalángica (podagra). Es característico un tono azul oscuro sobre un eritema intenso. **B.** Se muestra una inflamación del tobillo con eritema que se extiende más allá de la zona de la articulación tibioastragalina.



FIGURA 252-2. Localizaciones características de los tofos gotosos. A. En el codo, los tofos se presentan como nódulos duros a lo largo de la cresta cubital o como nódulos múltiples dentro de la bolsa del olécranon. **B.** Los tofos auriculares son infrecuentes, pero pueden ser una fuente fácil de confirmación de cristales de gota cuando están presentes. **C.** Pueden aparecer pequeños tofos subcutáneos a lo largo de los pliegues ventrales de los dedos. **D.** Los tofos sobre las articulaciones interfalángicas proximales o distales pueden confundirse con los nódulos de Bouchard o Heberden, respectivamente.

síntomas es gradual, pero completa, incluso sin tratamiento antiinflamatorio. Durante los períodos entre los brotes no hay dolor articular, aunque los análisis del líquido sinovial siguen registrando una inflamación de bajo grado y la presencia de cristales de urato monosódico.

Gota crónica tofácea

Con el paso del tiempo, el paciente sin tratamiento progresa a artritis gotosa persistente, denominada también *gota crónica tofácea.* Esta fase aparece por lo general 10 años o más después de la gota intermitente aguda y es evidente cuando desaparecen los períodos asintomáticos entre crisis agudas. Los brotes de gota pueden seguir apareciendo sobre este trasfondo de dolor continuo. La intensidad del dolor crónico no es tan pronunciada como la de los brotes agudos.

El tofo subcutáneo es la lesión más característica de la gota avanzada. La aparición de depósitos tofáceos de urato monosódico depende de la duración y del grado de hiperuricemia, así como de la presencia de proteinuria. Los tofos subcutáneos pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, pero son más frecuentes en los dedos, las muñecas,

las orejas, las rodillas y la bolsa del olécranon, así como en los puntos de presión bajo la cara cubital del antebrazo y el tendón de Aquiles (fig. 252-2). En esta fase, la gota puede confundirse con la artritis reumatoide (cap. 243), sobre todo si los tofos se diagnostican erróneamente como nódulos reumatoides.

Presentaciones de gota atípica

Alrededor del 5% de los pacientes con gota presentan síntomas antes de los 25 años. La gota de inicio precoz representa un subconjunto especial de pacientes que suelen tener un componente genético (v. tabla 252-2), con un curso clínico más acelerado que requiere una terapia más agresiva para reducir el ácido úrico.

Las mujeres no representan más del 5% de todos los sujetos con gota, y la mayoría de las mujeres con gota son posmenopáusicas. Las mujeres premenopáusicas que padecen gota suelen tener una fuerte predilección genética o sufren insuficiencia renal e hipertensión y toman diuréticos tiacídicos. La gota en las mujeres mayores puede diferir de la gota clásica en su propensión a afectar a articulaciones dañadas previamente por artrosis (cap. 241), como las rodillas o las articulaciones interfalángicas distales con nódulos de Heberden.

DIAGNÓSTICO

La hiperuricemia es un factor de riesgo fundamental para presentar gota, pero no es una prueba diagnóstica fiable, puesto que numerosas personas con concentración sérica elevada de urato nunca sufren gota. Tampoco es fiable la concentración sérica de urato durante un brote agudo de gota, ya que puede ser hasta 1,5-2,0 mg/dl más baja que la concentración habitual. El diagnóstico definitivo de la gota se realiza mediante microscopia compensada polarizada de un aspirado de líquido sinovial de la articulación afectada (fig. 252-3).[7] La presencia de cristales intracelulares en forma de aguja con fuerte birrefringencia negativa es el «patrón oro» diagnóstico. Los resultados microscópicos similares de un aspirado del tofo o de un líquido drenado espontáneamente también confirman el diagnóstico de gota.

Sin embargo, la confirmación del líquido sinovial se obtiene tan solo en un 10% de los pacientes que dicen padecer gota. En la mayoría de los casos, el diagnóstico presuntivo de gota se basa en un patrón de síntomas articulares agudos unido a la propia historia médica del paciente o a antecedentes familiares. La presentación clínica característica es el inicio rápido (durante 8-12 h) de dolor intenso en una o en varias articulaciones de la extremidad inferior (sobre todo el dedo gordo, el mediopié y el tobillo). Otras características clave son el eritema articular, la dificultad para caminar, la resolución a las 2 semanas, la presencia de un tofo y los antecedentes de afectación de la primera articulación metatarsofalángica. El diagnóstico de sospecha tiene mucha más trascendencia si ha habido crisis parecidas con remisión espontánea hasta alcanzar un estado asintomático. El historial médico del paciente también puede revelar afecciones comórbidas frecuentemente asociadas a la gota o el uso de medicamentos asociados a la retención de ácido úrico.

La evaluación radiográfica no es útil en la fase inicial de la gota, salvo para excluir una fractura. En la gota avanzada, las articulaciones afectadas presentan en ocasiones erosiones periarticulares en sacabocados con bordes salientes característicos. La ecografía puede detectar cristales de urato monosódico formando capas sobre el cartílago articular en la fase inicial y puede ser diagnóstica (fig. 252-4). La resonancia magnética no forma parte de la evaluación ordinaria, pero muestra tofos en los tejidos blandos e intraarticulares antes de que sean clínicamente aparentes.

El diagnóstico diferencial de la gota aguda incluye la infección bacteriana (cap. 251), un traumatismo, sarcoidosis y la artropatía por pirofosfato cálcico (seudogota). Entre las enfermedades que en ocasiones se confunden con la gota avanzada se encuentran la artritis reumatoide (cap. 243), la artritis reactiva (caps. 244 y 254) y la artropatía por pirofosfato cálcico.

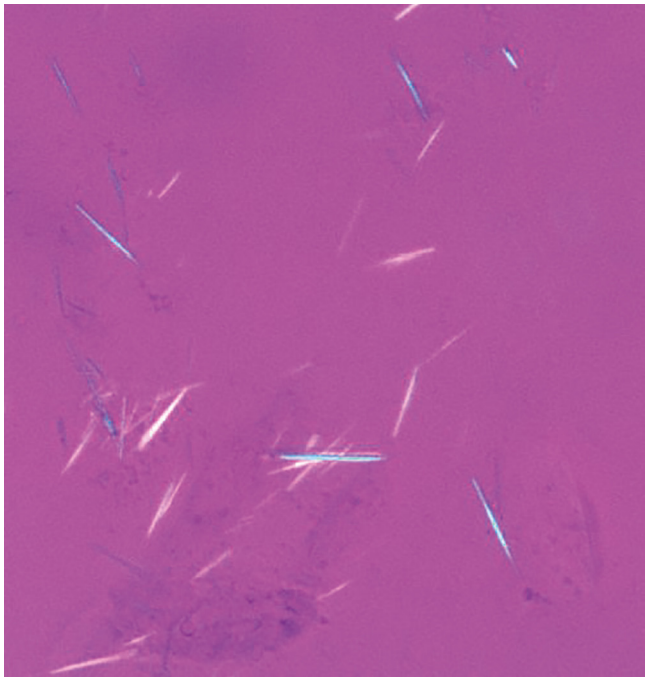

FIGURA 252-3. Cristales de urato. Cristales de urato observados en la microscopia compensada polarizada del líquido sinovial de un paciente con artritis gotosa.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Artritis gotosa aguda

El objetivo terapéutico en el brote de gota es calmar el dolor y ponerle fin lo antes posible. Por lo general, es útil dejar en reposo la articulación dolorosa y aplicar frío, aunque habitualmente es necesaria una intervención farmacológica para aliviar el dolor lancinante, que puede persistir varios días o más de 1 semana. Las opciones terapéuticas incluyen antiinflamatorios no esteroideos (AINE; v. tabla 26-4),[A1] colchicina oral[A2] y corticoesteroides.[A3] Los AINE se utilizan ampliamente y suelen causar menos efectos secundarios que la colchicina,[A4] pero pueden ser inadecuados para pacientes con insuficiencia renal o enfermedad de úlcera péptica, o que estén en tratamiento crónico con anticoagulantes. La colchicina oral administrada en forma de 1,2 mg (dos comprimidos) en el momento del inicio del brote seguida en 1 h por un tercer comprimido de 0,6 mg es la posología recomendada durante las primeras 24 h, seguida de 7 a 10 días de colchicina una o dos veces al día dependiendo de la función renal. Este régimen para la colchicina en la situación de brotes agudos no debe utilizarse en pacientes que toman colchicina de forma crónica como profilaxis. Los corticoesteroides pueden administrarse por vía oral (p. ej., prednisolona, 30 mg una vez al día), intramuscular o intraarticular para los síntomas agudos de la gota y son opciones valiosas en pacientes con una función renal deficiente o intolerancia a la colchicina, y tienen una eficacia similar y son ligeramente más seguros que los AINE (naproxeno o indometacina) para el tratamiento de la gota aguda activa.[A5]

Los factores fundamentales para que el tratamiento de un brote agudo de gota sea efectivo son iniciar pronto el tratamiento, administrar una dosis adecuada de antiinflamatorios y mantener el régimen hasta que el brote haya cesado por completo (habitualmente 6-10 días). Durante el brote agudo, los pacientes que ya estén tomando una terapia para reducir el ácido úrico deben continuar con el fármaco sin interrupción. Los pacientes que sufren un brote agudo pueden iniciar con seguridad una terapia para reducir el ácido úrico durante

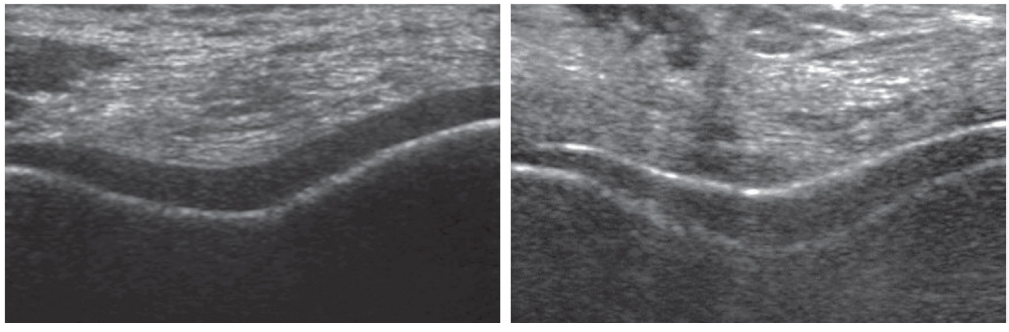

FIGURA 252-4. Signo del doble contorno. Comparación de la ecografía de una rodilla normal *(izquierda)* y gotosa *(derecha)* con la sonda en orientación transversal suprarrotuliana y la rodilla en flexión. Las rodillas normales muestran unos tejidos blandos que se sitúan por encima de una capa anecoica *(negra)*, que corresponde al cartílago hialino. La tira brillante única es la cortical ósea de la parte anterior del fémur distal. La rodilla gotosa presenta el signo del «doble contorno» debido a la capa de cristales que cubre el cartílago hialino y el contorno brillante inferior correspondiente a la corteza femoral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 252-3 RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS DEL AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY SOBRE EL ESTILO DE VIDA Y LA ALIMENTACIÓN PARA PACIENTES CON GOTA

Pérdida de peso para pacientes obesos	Evitar el consumo de: Vísceras Bebidas azucaradas con jarabe de maíz rico en fructosa Alcohol excesivo
Alimentación sana	Limitar el consumo de: Carne de vacuno, cerdo o cordero, marisco Cerveza
Ejercicio para estar en forma	Recomendar el consumo de: Lácteos semidesnatados
Abandono del tabaquismo	
Mantener una hidratación adecuada	

el brote, siempre que se continúe con la medicación antiinflamatoria durante los meses siguientes.

Terapias crónicas para reducir el ácido úrico

El objetivo principal del tratamiento de la gota es reducir la concentración sérica de ácido úrico sérico por debajo del punto de saturación, para detener el proceso de cristalización y disminuir de manera gradual la carga de urato acumulada. Las directrices[8-10] recomiendan un enfoque de «tratamiento al objetivo», utilizando un inhibidor de la xantina oxidasa para reducir los niveles séricos de ácido úrico a menos de 6,0 mg/dl en pacientes con antecedentes de dos o más reagudizaciones clínicas o una única reagudización si la persona padece una enfermedad renal crónica (cap. 116) en estadio 3 o superior y un ácido úrico sérico de 9 mg/dl o superior.[A6,A7] Se recomienda un objetivo aún más bajo (< 5,0 mg/dl) para los pacientes con gota tofácea. El alopurinol es la terapia de primera línea para reducir el ácido úrico, con una dosis inicial no superior a 100 mg/día. La dosis se aumenta gradualmente en 100 mg al día cada 2-5 semanas, hasta una dosis máxima de 800 mg al día, mientras se controla el nivel de urato sérico hasta que se alcanza el objetivo de urato sérico.[A8] En pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, la dosis inicial debe ser de 50 mg al día, con incrementos de dosis de 50 mg.

El febuxostat es un tratamiento antihiperuricémico alternativo y debe utilizarse en los pacientes en los que el tratamiento con alopurinol ha fracasado, o con sensibilidad o intolerancia comprobada al alopurinol.[A9,11] La dosis inicial de febuxostat de 20 a 40 mg diarios puede aumentarse gradualmente a 80 mg diarios durante las siguientes 2-6 semanas de tratamiento si no se alcanza el objetivo de urato sérico. En los pacientes de gota con enfermedad cardiovascular coexistente, las tasas globales de acontecimientos cardiovasculares importantes son probablemente similares en los pacientes tratados con febuxostat y alopurinol, aunque un estudio demostró que la mortalidad global por cualquier causa era más frecuente con febuxostat.[A10,A11]

En los pacientes que padecen gota, pero que no han alcanzado el objetivo de urato sérico a pesar de las dosis máximas de alopurinol o febuxostat, puede añadirse un agente uricosúrico (p. ej., probenecid, hasta 2 g al día) al inhibidor de la xantina oxidasa. Los agentes uricosúricos deben evitarse en pacientes con nefrolitiasis o con enfermedad renal crónica en estadio 4 o superior. La pegloticasa (8 mg por infusión i.v. cada 2 semanas) es una uricasa pegilada (monometoxipolietilenglicol) conjugada recombinante administrada por vía intravenosa que baja mucho la concentración sérica de urato. Está aprobada por la FDA para tratar la gota en los pacientes en los que el tratamiento convencional no ha sido efectivo. La pegloticasa puede ser mucho más eficaz y menos inmunógena si la coterapia inmunomoduladora (metotrexato o micofenolato mofetilo) se administra bajo la orientación de expertos. Aunque no se prescribe específicamente para prevenir los brotes de gota, la empagliflocina reduce significativamente el ácido úrico y los ataques de gota cuando se utiliza en pacientes con insuficiencia cardíaca.[A12]

Antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento antihiperuricémico, el paciente debe recibir tratamiento antiinflamatorio para prevenir o disminuir el aumento previsible de actividad asociado al inicio del tratamiento antihiperuricémico.[A13] La profilaxis antiinflamatoria se realiza con colchicina una o dos veces al día, o con una dosis baja de AINE. La profilaxis antiinflamatoria debe continuarse durante al menos 3-6 meses tras el inicio de la terapia reductora del ácido úrico y durante este tiempo debe realizarse un seguimiento del hemograma y de la función renal.

Es importante hacer hincapié en la educación del paciente para obtener un resultado óptimo del tratamiento.[12] No solo hay que informar a los pacientes sobre cambios en la alimentación y otros cambios del estilo de vida, como pérdida de peso,[A14] que disminuyen el ácido úrico sérico y previenen los brotes (tabla 252-3), sino que también se les debe indicar que su enfermedad está causada por una carga excesiva de cristales de urato monosódico que ya están presentes en sus articulaciones y tejidos blandos. Este conocimiento de la enfermedad subyacente en la artritis gotosa ayuda a centrar la atención, más que en los síntomas, en la «carga de urato» como objetivo terapéutico principal.

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CRISTALES DE PIROFOSFATO CÁLCICO DIHIDRATADO

DEFINICIONES

El grupo heterogéneo de trastornos clínicos asociados a cristales de pirofosfato cálcico dihidratado se denomina, en conjunto, *enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico*. En él se incluye el hallazgo radiográfico frecuente de condrocalcinosis, que a menudo es asintomático. La sinovitis aguda asociada a cristales intraarticulares de pirofosfato cálcico puede ser muy parecida a la de la gota y por eso se denomina *seudogota*. Los cambios más crónicos asociados a la destrucción de hueso y de cartílago causada por pirofosfato cálcico se denominan *artropatía por pirofosfato*. Estos trastornos se subclasifican como familiares (genéticos), metabólicos y esporádicos.

EPIDEMIOLOGÍA

Se desconoce la prevalencia real de la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico, pero, en general, se cree que está infradiagnosticada, al confundirse en ocasiones con otras formas de artritis.[13] La condrocalcinosis de apariencia radiográfica es claramente un fenómeno relacionado con la edad. La condrocalcinosis del cartílago meniscal y articular de la rodilla se observa en el 4% de las personas de 55 a 59 años, en el 18% de las personas de 80 a 84 años y aproximadamente en el 27% de los individuos mayores de 85 años.

BIOPATOLOGÍA

La enfermedad clínica por pirofosfato cálcico se divide en tres categorías según la etiología de la alteración del metabolismo del pirofosfato inorgánico.[14] Las categorías son hereditaria (familiar), esporádica (idiopática) y metabólica. Los tres tipos de enfermedad por pirofosfato cálcico están asociados a la acumulación extracelular de pirofosfato inorgánico alrededor de los condrocitos, y este pirofosfato inorgánico extracelular es necesario para la formación de cristales de pirofosfato cálcico.

Las formas hereditarias de la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico suelen deberse a aumento del transporte transmembrana de pirofosfato inorgánico intracelular del condrocito a su matriz extracelular, como consecuencia de la disminución de la actividad de las hidrolasas de pirofosfato protectoras, o bien a la alteración de las influencias de factores que aumentan el pirofosfato inorgánico extracelular, como el factor de crecimiento transformante β, las proteínas morfógenas óseas 2 y 4, el ácido ascórbico y la osteopontina.

Las mutaciones en los transportadores son infrecuentes en la forma esporádica de la enfermedad por pirofosfato cálcico. Los condrocitos viejos en cultivo producen bastante más pirofosfato inorgánico que los condrocitos más jóvenes, aunque no está claro el mecanismo preciso de este fenómeno.

Las enfermedades metabólicas que predisponen a la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico incluyen la hemocromatosis (cap. 196), el hiperparatiroidismo (cap. 227), la hipomagnesemia (cap. 105; como en el síndrome de Gitelman) y la hipofosfatasia (cap. 105). El resultado de estas condiciones metabólicas es un aumento del pirofosfato inorgánico extracelular o alteraciones permisivas para la formación de cristales de pirofosfato cálcico en la matriz del cartílago.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico tiene distintas presentaciones. Con frecuencia es asintomática (lantánica) y solo se detecta por la presencia de condrocalcinosis en las radiografías.

La manifestación clínica más frecuente responsable aproximadamente del 60% de los casos de enfermedad por pirofosfato cálcico es una artritis poliarticular en articulaciones que no suelen estar afectadas en la artrosis primaria (cap. 241), como las muñecas, los hombros y las articulaciones metacarpofalángicas (sobre todo la segunda y la tercera articulaciones metacarpofalángicas). Esta forma de enfermedad por pirofosfato cálcico se denomina *seudoartrosis* y se relaciona a veces con crisis inflamatorias esporádicas.

La presentación monoarticular aguda de la enfermedad por depósito de fosfato cálcico se conoce como seudogota. El dolor y la inflamación de la seudogota son a menudo parecidos a los observados en la gota. El inicio no suele ser tan brusco como en el caso de la gota, y los ataques tienden a persistir durante más tiempo, a menudo meses. La seudogota es más frecuente en las articulaciones grandes que en las pequeñas. La enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico también puede presentarse ocasionalmente como una enfermedad inflamatoria poliarticular crónica que puede simular una artritis reumatoide (cap. 243) o una polimialgia reumática (cap. 250).

La enfermedad por pirofosfato cálcico se diagnostica mediante identificación de condrocalcinosis radiográfica en un paciente con una historia clínica compatible con dicha enfermedad (fig. 252-5). El diagnóstico definitivo, cuando es posible, se realiza por el hallazgo de cristales de pirofosfato cálcico mediante el examen microscópico con luz polarizada compensada del líquido sinovial aspirado.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

No se dispone de terapias específicas para la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico. En pacientes con enfermedad del pirofosfato cálcico asociada a una enfermedad metabólica (p. ej., hiperparatiroidismo,

hipomagnesemia, hipofosfatasia distinta de la hemocromatosis), el tratamiento y el control de la enfermedad metabólica pueden permitir cierta mejoría de la artritis.

El tratamiento es sintomático, tanto en la forma aguda como en la forma crónica.[15,16] Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE; v. tabla 26-4) son el pilar del tratamiento. La colchicina oral en dosis bajas (p. ej., 0,6 mg dos veces al día) puede utilizarse tanto en situaciones agudas como crónicas. Los corticoesteroides intraarticulares también son beneficiosos para la enfermedad sintomática. El inhibidor de la IL-1, anakinra, ha sido utilizado eficazmente «fuera de etiqueta» por los expertos para tratar los brotes de la enfermedad del pirofosfato cálcico.



FIGURA 252-5. Artropatía de la rodilla por pirofosfato cálcico dihidratado. Se observan signos radiográficos de condrocalcinosis, con calcificación del fibrocartílago en forma de depósitos lineales gruesos paralelos al hueso subcondral y separados de él.

ARTROPATÍA ASOCIADA A APATITA (FOSFATO CÁLCICO BÁSICO)

Los cristales básicos de fosfato cálcico comprenden varias clases de cristales diferentes, la más frecuente de las cuales es la hidroxiapatita. Los cristales de fosfato cálcico básico se diferencian de los de urato monosódico o pirofosfato cálcico por no ser identificables con microscopia óptica con luz polarizada. Estos cristales diminutos causan varios trastornos clínicos importantes. Aunque los cristales básicos de fosfato cálcico se encuentran en el 50% de los líquidos sinoviales artrósicos, no se ha establecido la incidencia y prevalencia de las manifestaciones clínicas individuales asociadas a la apatita, especialmente en el caso de los síndromes de apatita más graves y destructivos, como el hombro de Milwaukee y la calcinosis tumoral. La prevalencia de la afección más común asociada a la apatita, la periartritis calcificada del hombro, es de alrededor del 3%.

BIOPATOLOGÍA

La artropatía básica por fosfato cálcico puede ser idiopática, hereditaria o estar relacionada con una enfermedad subyacente, como el hiperparatiroidismo (cap. 227), la hipervitaminosis D (cap. 199), la sarcoidosis (cap. 83), la leucemia (caps. 168 a 170), el mieloma múltiple (cap. 173) o los cánceres metastásicos (caps. 164 y 227). Igual que los cristales de urato monosódico y pirofosfato cálcico, los cristales de fosfato cálcico básico tienen efectos proinflamatorios al ser fagocitados por los sinoviocitos residentes y por los leucocitos atraídos. Sin embargo, a diferencia del urato monosódico y los cristales de pirofosfato cálcico, los cristales de apatito no actúan a través del inflamasoma *NLRP3*. Más bien, los cristales básicos de fosfato cálcico se disuelven en el fagosoma ácido, elevan los niveles de calcio intracelular y, a continuación, activan las vías de señalización dependientes del calcio. Estas vías estimulan los sinoviocitos para aumentar la producción de factor de necrosis tumoral α e IL-6, y estimulan los neutrófilos a fin de incrementar los radicales de oxígeno proinflamatorios. Los fibroblastos en el revestimiento articular y en los tejidos blandos circundantes son estimulados para aumentar la producción de varias metaloproteinasas de la matriz, como colagenasa 1, colagenasa 3 y estromelisina 1.

TABLA 252-4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE FOSFATO CÁLCICO BÁSICO

Artrosis y depósito de fosfato cálcico básico
Artritis inflamatoria aguda
Periartritis inflamatoria aguda
Artropatía no inflamatoria crónica
Hiperostosis esquelética idiopática difusa (DISH)
Calcinosis tumoral
Calcificaciones asociadas a estados hipercalcémicos
Hiperparatiroidismo
Hipervitaminosis D
Sarcoidosis
Cáncer metastásico
Mieloma
Leucemia

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del depósito de fosfato cálcico básico pueden ser agudas o crónicas, y su causa es idiopática, hereditaria o secundaria a otras enfermedades que producen hipercalcemia (tabla 252-4). Pueden encontrarse cristales de fosfato cálcico básico en el 50% de los líquidos sinoviales de rodillas artrósicas (cap. 241). Su detección se correlaciona con cambios radiográficos avanzados secundarios a un deterioro más rápido en estas rodillas artrósicas.[17] La artritis inflamatoria aguda asociada a depósitos de fosfato cálcico básico es parecida en muchos aspectos a la inducida por la gota y la seudogota, y se ha denominado *seudoseudogota*. Los pacientes suelen ser más jóvenes y habitualmente presentan signos de depósito de fosfato cálcico básico en los tejidos blandos en otras regiones corporales. Las calcificaciones periarticulares suelen ser asintomáticas. Sin embargo, la deposición básica de fosfato cálcico puede causar una inflamación aguda y grave de los ligamentos, tendones y *bursas* que rodean una articulación, denominada *periartritis cálcica aguda*. Las deposiciones suelen producirse alrededor de los hombros y las caderas, pero también pueden aparecer en los dedos de las manos, los pies, las muñecas y los tobillos.

La artropatía más destructiva asociada a fosfato cálcico básico es el hombro de Milwaukee, que se caracteriza por derrames hemorrágicos no inflamatorios voluminosos que contienen cristales de fosfato cálcico básico con o sin cristales de pirofosfato cálcico. El proceso destruye el manguito de los rotadores, lo que provoca inestabilidad notable, así como disolución del cartílago glenohumeral. El proceso afecta también a las rodillas. Como en el caso de la periartritis calcificada aguda comentada anteriormente, el hombro de Milwaukee se observa en las mujeres con una frecuencia 4 veces mayor que en los hombres.

La hiperostosis esquelética idiopática difusa (DISH) se observa predominantemente en hombres e individuos de edad avanzada,[18] especialmente en personas con obesidad, diabetes o síndrome metabólico. La imagen radiográfica de esta enfermedad consiste en osificaciones ondulantes en la cara anteroexterna de las vértebras, sobre todo en la columna dorsal. La DISH suele ser asintomática, pero los osteófitos puente muy grandes pueden causar rigidez y dolor.[19] En la columna cervical, puede incluso provocar disfagia.[20]

La calcinosis tumoral idiopática es poco frecuente, pero más prevalente, en pacientes jóvenes de raza negra, que desarrollan grandes masas calcificantes irregulares en el tejido blando que rodea los hombros, las caderas y los codos. Algunos casos muestran una ocurrencia familiar y condiciones médicas asociadas a la hiperfosfatemia (cap. 105).

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento de la mayoría de los síndromes asociados a fosfato cálcico básico es farmacológico.[21] En la artritis inflamatoria aguda y la periartritis, la colchicina oral en dosis bajas (p. ej., 0,6 mg dos veces al día) y los AINE (v. tabla 26-4) son el pilar de una terapia sintomática. El derrame voluminoso persistente observado en el hombro de Milwaukee debe aspirarse periódicamente a fin de disminuir la presión intracapsular. No se ha demostrado la efectividad adicional de las infiltraciones de corticoesteroides en estas circunstancias. La calcinosis asociada a una alteración del metabolismo del calcio y el fósforo se aborda mejor tratando el proceso metabólico subyacente.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:991-9.
2. Dehlin M, Jacobsen L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:380-90.
3. Major TJ, Dalbeth N, Stahl EA, et al. An update on the genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:341-53.
4. Eckenstaler R, Benndorf RA. The role of *ABCG2* in the pathogenesis of primary hyperuricemia and gout: an update. *Int J Mol Sci*. 2021;22:6678.
5. Yang G, Lee HE. Moon S-J et al Direct binding to *NLRP3* pyrin domain as a novel strategy to prevent NLRP-driven inflammation and gouty arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:1192-202.
6. Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, et al. Gout. *Lancet*. 2021;397:1843-55.
7. Mikuls TR. Gout. *N Engl J Med*. 2022;387:1877-87.
8. Anderson IJ, Davis AM, Jan RH. Management of gout. *JAMA*. 2021;326:2519-20.
9. Gelber AC. Treatment guidelines in gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2022;48:659-78.
10. Afinogenova Y, Danve A, Neogi T. Update on gout management: what is old and what is new. *Curr Opin Rheumatol*. 2022;34:118-24.
11. Bardin T, Richette P. The role of febuxostat in gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31:152-8.
12. Gwinnutt JM, Wieczorek M, Balanescu A, et al. 2021 EULAR recommendations regarding lifestyle behaviours and work participation to prevent progression of rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:48-56.
13. Sidari A, Hill E. Diagnosis and treatment of gout and pseudogout for everyday practice. *Prim Care*. 2018;45:213-36.
14. Williams CJ, Rosenthal AK. Pathogenesis of calcium pyrophosphate deposition disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35:101718.
15. Stack J, McCarthy G. Calcium pyrophosphate deposition (CPPD) disease: treatment options. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35:101720.
16. Parperis K, Papachristodoulou E, Kaloulis L, et al. Management of calcium pyrophosphate crystal deposition disease: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51:84-94.
17. Frallonardo P, Ramonda R, Peruzzo L, et al. Basic calcium phosphate and pyrophosphate crystals in early and late osteoarthritis: relationship with clinical indices and inflammation. *Clin Rheumatol*. 2018;37:2847-53.
18. Kuperus JS, Hoesein FAAM, de Jong PA, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: etiology and clinical relevance. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34:101527.
19. Le HV, Wick JB, Van BW, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis of the spine: pathophysiology, diagnosis, and management. *J Am Acad Orthop Surg*. 2021;29:1044-51.
20. Cherfane P, Smaily H, Khalaf MG, et al. Otolaryngologic manifestations of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (Forestier's disease): a systematic review of the literature. *Joint Bone Spine*. 2021;88:105218.
21. Rosenthal AK. Basic calcium phosphate crystal-associated musculoskeletal syndromes: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30:168-72.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía de grado A

A1. van Durme CM, Wechalekar MD, Landewé RB, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;12:CD010120.
A2. McKenzie BJ, Wechalekar MD, Johnston RV, et al. Cochicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8:CD006190.
A3. Liu X, Sun D, Ma X, et al. Benefit–risk of corticosteroids in acute gout patients: an updated meta-analysis and economic evaluation. *Steroids*. 2017;128:89-94.
A4. Roddy E, Clarkson K, Blagojevic-Bucknall M, et al. Open-label randomised pragmatic trial (CONTACT) comparing naproxen and low-dose colchicine for the treatment of gout flares in primary care. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:276-84.
A5. Yu J, Lu H, Zhou J, et al. Oral prednisolone versus non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of acute gout: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflammopharmacology*. 2018;26:717-23.
A6. Doria A, Galecki AT, Spino C, et al. Serum urate lowering with allopurinol and kidney function in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;382:2493-503.
A7. Badve SV, Pascoe EM, Tiku A, et al. Effects of allopurinol on the progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;382:2504-13.
A8. Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML, et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1522-8.
A9. O'Dell JR, Brophy MT, Pillinger MH, et al. Comparative effectiveness of allopurinol and febuxostat in gout management. *NEJM Evid*. 2022;1.
A10. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018;378:1200-10.
A11. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomized, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;396:1745-57.
A12. Doehner W, Anker SD, Butler J, et al. Uric acid and sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-reduced trial. *Eur Heart J*. 2022;43:3435-46.
A13. Hill EM, Sky K, Sit M, et al. Does starting allopurinol prolong acute treated gout? A randomized clinical trial. *J Clin Rheumatol*. 2015;21:120-5.
A14. Nielsen SM, Bartels EM, Henriksen M, et al. Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1870-82.

253 FIBROMIALGIA

DANIEL J. CLAUW

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Fibromialgia es el término que describe el dolor musculoesquelético crónico generalizado, para el que no se puede identificar ninguna causa alternativa. Si el síntoma que se presenta es la astenia en lugar del dolor, a menudo se les diagnostica a los sujetos síndrome de fatiga crónica.[1,2] Los gastroenterólogos suelen ver exactamente a los mismos pacientes y se centran en sus dolencias gastroenterológicas, y a menudo utilizan los términos trastorno gastrointestinal funcional, síndrome del intestino irritable, dispepsia no ulcerosa, dolor torácico no cardíaco o dismotilidad esofágica para explicar los síntomas del paciente (cap. 123). Los neurólogos atienden a estos pacientes por sus cefaleas (cap. 367) o dolores faciales inexplicables, los urólogos por dolores pélvicos (cap. 219) y síntomas urinarios (y utilizan etiquetas como cistitis intersticial, prostatitis crónica [cap. 114], vulvodinia y vestibulitis vulvar), los dentistas por trastornos temporomandibulares, etc. Aunque muchos individuos padecerán un solo síndrome de dolor «idiopático» a lo largo de su vida, lo más frecuente es que las personas con una de estas entidades, así como sus familiares, padezcan varias de estas afecciones. Entre los términos más recientes para describir este grupo de afecciones se incluyen las afecciones de dolor crónico superpuesto o el dolor nociplástico.

EPIDEMIOLOGÍA

El dolor crónico generalizado suele definirse como dolor por encima y por debajo de la cintura, que afecta a los lados izquierdo y derecho del cuerpo, y también al esqueleto axial. Los estudios poblacionales sobre el dolor crónico generalizado sugieren que aproximadamente entre el 4 y el 12% de la población presenta este síntoma en un momento dado.[3] El dolor crónico regional afecta al 20-25% de la población. Tanto el dolor crónico generalizado como el regional se producen con una frecuencia 1,5 veces mayor en las mujeres que en los varones. Estos hallazgos son muy parecidos en diferentes países, etnias y culturas.

Es muy probable que diversos tipos de factores de estrés ambiental, incluidos, entre otros, factores psicológicos, desencadenen el desarrollo de la fibromialgia (tabla 253-1).

TABLA 253-1 FACTORES DE ESTRÉS CAPACES DE DESENCADENAR FIBROMIALGIA Y OTRAS AFECCIONES RELACIONADAS

- Síndromes dolorosos periféricos
- Infecciones (p. ej., COVID, parvovirus, VEB, enfermedad de Lyme, fiebre Q, pero no infecciones habituales de las vías respiratorias superiores)
- Traumatismo físico (accidentes de tráfico)
- Estrés psicológico/sufrimiento
- Alteraciones hormonales (p. ej., hipotiroidismo)
- Fármacos
- Vacunas
- Ciertos acontecimientos catastróficos (guerra, pero no desastres naturales)

COVID, enfermedad por coronavirus 2019; VEB, virus de Epstein-Barr.

La fibromialgia y los trastornos relacionados se encuentran en tasas mucho más elevadas de lo esperado en individuos que han padecido infecciones específicas (p. ej., el virus de Epstein-Barr, la enfermedad de Lyme, la fiebre Q, la hepatitis viral), y también es probable que el síndrome de larga duración posterior a la enfermedad por coronavirus (COVID) 2019 tenga importantes contribuciones nociplásticas.[4]

La fibromialgia también es más frecuente tras traumatismos (p. ej., accidentes de tráfico) y el servicio militar en tiempos de guerra. También es probable que parte de la razón por la que estos diferentes factores estresantes podrían aparentemente llevar a un empeoramiento de la fibromialgia o de los síntomas de la fibromialgia se deba a la forma en que estos factores estresantes afectan al nivel de actividad, al sueño o a la angustia general, cualquiera de los cuales puede entonces llevar a un empeoramiento del dolor y de otros síntomas.

La fibromialgia secundaria se encuentra con frecuencia como afección comórbida en otras afecciones de dolor crónico, como la artrosis y las enfermedades reumáticas autoinmunitarias. Hasta un 25% de los pacientes diagnosticados correctamente de trastornos inflamatorios generalizados, como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante, cumplirán también los criterios diagnósticos de la fibromialgia. Sin embargo, en la práctica clínica, esta expresión conjunta suele pasar desapercibida, especialmente cuando la fibromialgia aparece después del trastorno autoinmunitario o el síndrome doloroso regional. En este contexto, cuando la fibromialgia acompañante no se reconoce, a los pacientes se les suele tratar innecesariamente de forma más intensiva con fármacos biológicos e inmunosupresores potencialmente tóxicos.

La forma «primaria» de la fibromialgia también está asociada a afecciones comórbidas graves, con factores estresantes en los primeros años de vida y en la actualidad. Muchos de estos pacientes, si no la mayoría, tienen antecedentes de por vida de un trastorno psiquiátrico como la depresión o la ansiedad (cap. 362). Por lo general, se observa una mayor comorbilidad psiquiátrica y psicológica en las personas que son resistentes al tratamiento. La relación bidireccional entre la fibromialgia y las afecciones psiquiátricas probablemente se deba, al menos en parte, a los factores desencadenantes frecuentes de ambos conjuntos de afecciones, así como a la fisiopatología compartida. Entre los factores de riesgo potencialmente modificables para sufrir la fibromialgia o empeorar su curso están el sueño de mala calidad, la obesidad, la inactividad física y la insatisfacción laboral o vital. Se ha comprobado que factores cognitivos, como el catastrofismo (el pensamiento irracional de que el dolor es mucho peor o más grave de lo que realmente es) o el miedo al movimiento, son factores de mal pronóstico en la fibromialgia y otros estados dolorosos crónicos.

BIOPATOLOGÍA

Los términos contemporáneos utilizados para describir afecciones como la fibromialgia, el síndrome del intestino irritable, los trastornos temporomandibulares, el síndrome de fatiga crónica, la vulvodinia y muchas otras entidades incluyen «dolor centralizado» o «sensibilización central» para dar a entender que el sistema nervioso central (SNC) desempeña un papel destacado en la amplificación o la causa del dolor en la mayoría de los individuos con estos síndromes (tabla 253-2). Aunque la entrada nociceptiva periférica podría estar implicada en algunos de esos dolores, es probable que los factores del SNC los amplifiquen, dando lugar a otros síntomas asociados, como fatiga, problemas de memoria y alteraciones del sueño y del estado de ánimo.[5] Muchos de estos hallazgos también se han observado en el síndrome de fatiga crónica, pero las diversas teorías fisiopatológicas del síndrome de fatiga crónica varían ampliamente y son fuente de considerables controversias.

Factores génicos

La fuerte predisposición familiar a la fibromialgia y otras afecciones dolorosas crónicas ha llevado a muchos a estudiar polimorfismos genéticos específicos que pueden asociarse a un mayor riesgo de sufrir una fibromialgia. En primer lugar, los estudios de genes candidato mostraron que hallazgos como el fenotipo T/T del polimorfismo del receptor para la serotonina 5-HT2A, el transportador de la serotonina y los polimorfismos del receptor para la dopamina 4 y la catecolamina *O*-metiltransferasa (COMT) se observan

TABLA 253-2 CARACTERIZACIÓN MECANICISTA DEL DOLOR

	NOCICEPTIVO	NEUROPÁTICO	CENTRALIZADO/NOCIPLÁSTICO
Causa	Inflamación o daño	Daño o compresión de los nervios	Problema del SNC o sistémico
Manifestaciones clínicas	El dolor está bien localizado, efecto claro de la actividad sobre el dolor	Sigue la distribución de los nervios periféricos (es decir, el dermatoma o en calcetín/guante), episódico, lancinante, entumecimiento u hormigueo	El dolor es generalizado y va acompañado de astenia, alteración del sueño, dificultades de memoria y/o de estado de ánimo, así como de antecedentes de dolores anteriores en otras partes del cuerpo
Herramientas de cribado		Cuestionario Pain-DETECT	Mapa corporal o encuesta sobre fibromialgia
Tratamiento	AINE, infiltraciones, cirugía, opiáceos	Tratamientos locales dirigidos al nervio (cirugía, infiltraciones, tópicos) o fármacos que actúan sobre el SNC	Fármacos que actúan sobre el SNC, tratamientos no farmacológicos
Ejemplos clásicos	Artrosis Trastornos autoinmunitarios Dolor neoplásico	Neuropatía diabética dolorosa Neuralgia postherpética Ciática, síndrome del túnel carpiano	Fibromialgia Trastornos digestivos funcionales Trastorno temporomandibular Cefalea tensional Cistitis intersticial, síndrome de la vejiga dolorosa

Grados variables de cualquier mecanismo pueden contribuir a cualquier enfermedad.
AINE, antiinflamatorios no esteroideos; SNC, sistema nervioso central.

con mayor frecuencia en los pacientes con fibromialgia que en los controles. Estudios posteriores confirmaron algunas de estas asociaciones, mientras que otras no. Posteriores estudios de ligamiento a nivel de todo el genoma y de genes candidato identificaron otros posibles objetivos. Los estudios de ligamiento confirmaron la fuerte contribución génica a la fibromialgia y señalaron el ligamiento de la fibromialgia a la región del cromosoma 17p11.2-q11.2. En el gran estudio de genes candidatos se identificaron diferencias significativas en las frecuencias de los alelos entre los casos y los controles en tres genes: *GABRB3, TAAR1* y *GBP1*. En vista de que los estudios genéticos clásicos aún no han identificado polimorfismos ni haplotipos fuertes y reproducibles asociados a la fibromialgia, y dado que hay pruebas claras de que los factores ambientales, como el estrés, desempeñan un papel destacado en la patogenia, otros grupos han postulado que los hallazgos epigenéticos podrían ser importantes en la fibromialgia.

Alteraciones del dolor y del procesamiento sensorial

El sello fisiopatológico de la fibromialgia es un aumento del procesamiento central del dolor. Los individuos con fibromialgia están más sensibles en cualquier parte del cuerpo, no solo en las 18 regiones consideradas originalmente «puntos sensibles». Se han descubierto experimentalmente varios mecanismos que podrían ser los responsables de la amplificación del dolor en la fibromialgia, entre ellos una disminución de la actividad de las vías analgésicas descendentes y un aumento difuso del procesamiento de todos los estímulos sensoriales (no solo del dolor). Los individuos afectados tienen un problema mediado por el SNC con dolor aumentado o procesamiento sensorial que está contribuyendo al dolor y otras sensibilidades somáticas que experimenta el individuo, en lugar de simplemente un foco nociceptivo confinado a la región del cuerpo donde se experimenta el dolor en ese momento.

Estudios de imagen encefálicos

Los estudios de neuroimagen cerebral funcional, química y estructural han proporcionado la mejor prueba «objetiva» de que el dolor de la fibromialgia y el síndrome de amplificación del dolor relacionado son «reales» Los estudios de resonancia magnética funcional (RMf) han demostrado que en los individuos con fibromialgia la aplicación de un estímulo leve de presión o calor, que otros individuos percibirían como tacto y no como dolor, se experimenta como dolor. Las personas con o sin fibromialgia utilizan patrones similares de activación encefálica y áreas encefálicas involucradas en el procesamiento del dolor. La ínsula es una región del encéfalo que está constantemente hiperactiva y es probable que desempeñe un papel patógeno clave en la fibromialgia y las enfermedades relacionadas. Se ha observado que esta región desempeña un papel fundamental en la integración sensitiva, ya que la zona posterior de la ínsula cumple una función sensitiva más pura y la porción anterior de la ínsula se asocia al procesamiento emocional de las sensaciones.

Los pacientes con una fibromialgia tienen una mayor conectividad entre las regiones del encéfalo implicadas en el aumento de la transmisión del dolor y las redes neuronales que normalmente no están implicadas en el dolor. Durante un estímulo doloroso, la conectividad disminuye entre las regiones antinociceptivas clave y una región identificada como posible fuente de inhibición del dolor en la fibromialgia. Los estudios de pruebas sensoriales cuantitativas han demostrado que los pacientes con fibromialgia son más sensibles a una serie de estímulos sensoriales distintos del dolor y que los paradigmas de aprendizaje automático que utilizan datos de neuroimagen funcional pueden distinguir con exactitud a los pacientes con fibromialgia de los individuos sin fibromialgia con una precisión superior al 90%. Algunos de estos hallazgos de conectividad funcional relacionados con la ínsula y la red de modos por defecto pueden estar presentes en etapas tempranas de la vida, antes de que los niños desarrollen dolor. Aunque generalmente no se ha pensado que afecciones como la fibromialgia tengan una base inmunitaria, es posible que exista una inflamación de bajo grado tanto en la periferia como quizá incluso en el sistema nervioso central.

También se han utilizado técnicas de diagnóstico por imágenes para identificar las anomalías de los neurotransmisores que pudieran estar «impulsando» la amplificación del dolor que se observa en la fibromialgia y otros trastornos dolorosos crónicos. Se ha informado de una menor disponibilidad de receptores para opiáceos μ (posiblemente debido a una mayor liberación de opiáceos μ endógenos) en la fibromialgia. Este hallazgo, así como estudios anteriores que muestran aumentos de los opiáceos endógenos en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con fibromialgia, se ha apuntado como prueba de por qué los analgésicos opiáceos parecen no ser eficaces en la fibromialgia.

Utilizando la espectroscopia de protones para sondear otros neurotransmisores, se ha demostrado que los pacientes con fibromialgia tienen aumentos en las concentraciones encefálicas del principal neurotransmisor excitador, el glutamato, en regiones de procesamiento del dolor como la ínsula. Es probable que fármacos como la pregabalina y la gabapentina actúen, en parte, en la fibromialgia, reduciendo la actividad glutamatérgica. Los individuos que padecen fibromialgia y que tienen los niveles más altos de glutamato en la ínsula posterior antes del tratamiento son los que tienen más probabilidades de responder a la pregabalina. Cuando la pregabalina provoca una mejoría de los síntomas en estos individuos, la resonancia magnética funcional se normaliza, lo que sugiere que este neurotransmisor desempeña un papel fundamental en la patogenia de la fibromialgia, al menos en algunos individuos. Estos estudios también ayudan a aclarar por qué no hay una sola clase de analgésico para el SNC que sea eficaz en todos los pacientes con un dolor originado en el SNC.

Papel de los factores periféricos

Los factores periféricos también desempeñan un papel importante en la patogenia y el tratamiento de muchas personas con fibromialgia. Por ejemplo, algunos elementos de los procesos de sensibilización central pueden empeorar o ser impulsados por el continuo aporte nociceptivo. Muchas personas que padecen fibromialgia también tienen afecciones comórbidas que provocan una entrada nociceptiva periférica continua (p. ej., dolor miofascial, artrosis, obesidad). De hecho, una de las principales áreas de estudio necesarias en estas afecciones es intentar diferenciar qué individuos con estos fenómenos están siendo impulsados desde el SNC (de arriba abajo) y cuáles pueden estarlo por una entrada nociceptiva periférica continua (de abajo arriba).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con una fibromialgia presentan sus síntomas dolorosos en múltiples regiones del cuerpo a una edad temprana, frecuentemente a partir de la niñez o la adolescencia. Las personas que acaban desarrollando fibromialgia tienen más probabilidades de padecer cefaleas, dismenorrea, trastornos temporomandibulares, síndrome de fatiga crónica, dolor miofascial, síndrome del intestino irritable y otros trastornos gastrointestinales funcionales, cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa, endometriosis y otros síndromes de dolor regional (sobre todo con dolor de espalda y cuello). En muchos casos, lo que a un profesional sanitario puede parecer un tipo completamente nuevo de dolor agudo o subagudo es, de hecho, solo otra región del cuerpo afectada por el dolor. Entre los especialistas del dolor está evolucionando la idea de que estos trastornos dolorosos «centralizados» constituyen, en realidad, una única enfermedad de por vida con un espectro de síntomas en diferentes regiones del cuerpo a lo largo del tiempo.[6]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Otros síntomas mediados por el SNC que se observan con frecuencia en la fibromialgia y afecciones relacionadas son la fatiga, y los problemas de sueño y memoria. Los subconjuntos de personas que padecen alguna afección dolorosa crónica (p. ej., lumbalgia, artrosis, trastornos autoinmunitarios, anemia drepanocítica, etc.) también presentan las mismas características fenotípicas y mecanismos subyacentes que los observados en la fibromialgia. Muchos expertos en dolor piensan ahora que gran parte del dolor crónico en sí es una enfermedad neuronal y que muchos de los mecanismos subyacentes que operan en estos síndromes de dolor hasta ahora considerados idiopáticos o funcionales pueden ser similares independientemente de que el dolor esté presente en todo el cuerpo (p. ej., en la fibromialgia) o localizado en la zona lumbar, el intestino o la vejiga.

DIAGNÓSTICO

Una anamnesis y una exploración osteomuscular cuidadosas siguen siendo las pruebas diagnósticas más importantes en los sujetos con dolor crónico. Los criterios diagnósticos actuales para la fibromialgia (tabla 253-3 y fig. 253-1)[7] son sencillos de utilizar y reconocen los síntomas no dolorosos de la fibromialgia y el dolor centralizado. Por último, además de que estos criterios se utilizan con un punto de corte para diagnosticar a alguien con fibromialgia, también sirven como una buena medida de la presencia y la gravedad de la fibromialgia, Por ejemplo, en personas con afecciones como la artritis reumatoide (cap. 243), la lumbalgia (cap. 26) o la artrosis (cap. 241), la puntuación de fibromialgia de una persona suele predecir mejor el dolor y la discapacidad que las medidas objetivas de la actividad de estas enfermedades, como la inflamación o el daño articular.

El dolor de la fibromialgia es de forma característica difuso o multifocal, es difícil de localizar, a menudo tiene altibajos y es frecuentemente de naturaleza migratoria. Estas características del dolor centralizado son muy diferentes del dolor nociceptivo, en el que tanto la localización como la gravedad del dolor suelen ser más constantes.[8] Los pacientes pueden quejarse de molestias al ser tocados o al usar ropa ajustada, y pueden experimentar disestesias o parestesias que acompañan al dolor, como se observa en el caso del dolor neuropático.

Por lo general, la exploración física no presenta complicaciones en las personas con fibromialgia, pero resulta útil evaluar la sensibilidad difusa en lugar de los puntos sensibles específicos. Por ejemplo, los sujetos con fibromialgia muestran una sensibilidad inusual al inflado de un manguito de presión arterial. La evaluación de los umbrales de dolor en las manos y los brazos de cualquier paciente con dolor crónico puede proporcionar una valiosa información diagnóstica, y la sensibilidad difusa en muchas zonas es el hallazgo esperado.

Los grupos de individuos con afecciones (p. ej., fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, síndrome del intestino irritable, cefalea y trastornos temporomandibulares) suelen mostrar alteraciones en el procesamiento sensorial y del dolor, incluido un aumento del dolor ante estímulos normalmente dolorosos o del dolor ante estímulos normalmente no dolorosos. Esta predilección puede identificarse en el historial del paciente (p. ej., preguntando por la sensibilidad a las luces brillantes, los olores, las drogas), así como mediante pruebas sensoriales cuantitativas o neuroimágenes funcionales. Es fundamental que los médicos que atienden a pacientes con dolor crónico evalúen a los individuos para detectar la presencia de este fenotipo nociplástico, porque puede afectar drásticamente a los tratamientos que funcionarán o no para un determinado individuo con dolor crónico.

TABLA 253-3 DEFINICIÓN DE FIBROMIALGIA

Requiere todo lo siguiente:
- Dolor al menos en cuatro de cinco regiones*
- Síntomas a un nivel similar durante ≥ 3 meses
- Índice de dolor generalizado† ≥ 7 y puntuación en la escala de gravedad de los síntomas‡ ≥ 5 O índice de dolor generalizado 4-6 y puntuación en la escala de gravedad de los síntomas ≥ 9

*Las cinco regiones son: cuello, parte superior de la espalda, parte inferior de la espalda; cintura escapular izquierda, parte superior del brazo, parte inferior del brazo; cintura escapular derecha, parte superior del brazo, parte inferior del brazo; nalga/cadera izquierda, parte superior de la pierna, parte inferior de la pierna, y nalga/cadera derecha, parte superior de la pierna, parte inferior de la pierna.
†Número de localizaciones del dolor entre 19 posibles: cintura escapular izquierda, cintura escapular derecha, parte superior del brazo izquierdo, parte superior del brazo derecho, parte inferior del brazo izquierdo, parte inferior del brazo derecho, cadera izquierda (nalga), cadera derecha (nalga), parte superior de la pierna izquierda, parte superior de la pierna derecha, parte inferior de la pierna izquierda, parte inferior de la pierna derecha, mandíbula izquierda, mandíbula derecha, pecho, abdomen, cuello, parte superior de la espalda, parte inferior de la espalda.
‡Véase la figura 253-1.
Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:319-329.

Evaluación diagnóstica

Ninguna prueba de laboratorio o de imagen puede distinguir el dolor de la fibromialgia. La duración de los síntomas del paciente debe guiar la intensidad de la evaluación diagnóstica. Si los síntomas del paciente han persistido durante varios años, se requieren pruebas mínimas, mientras que se debe usar una estrategia más intensiva para la aparición de síntomas agudos o subagudos. Las pruebas básicas pueden limitarse a un recuento sanguíneo completo y a la bioquímica sérica habitual, junto con la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y la velocidad de sedimentación globular (VSG). Los estudios serológicos, como las pruebas de anticuerpos antinucleares (ANA) y factor reumatoide, no suelen ser necesarios a menos que los rasgos clínicos no sean característicos de la fibromialgia o se detecten anomalías en la exploración física.

Diagnóstico diferencial

Aparte de las numerosas afecciones comórbidas asociadas a la fibromialgia, esta puede presentarse de forma similar a una serie de trastornos o concurrentemente con otros trastornos que pueden confundir el diagnóstico (tabla 253-4). El hipotiroidismo (cap. 207) y la polimialgia reumática (cap. 250) pueden diferenciarse de la fibromialgia mediante pruebas de laboratorio de la hormona estimulante de la tiroides y la velocidad de sedimentación globular. La apnea del sueño y la hepatitis C también simulan la fibromialgia y tienden a presentarse más a menudo en los hombres que en las mujeres.

Si el individuo está sensible solo en las articulaciones interfalángicas, pero no en las demás regiones, y sobre todo si hay signos inflamatorios adicionales (p. ej., hinchazón, eritema, calor) asociados a la sensibilidad, debe preocupar más un trastorno reumatológico autoinmunitario sistémico. Si la sensibilidad se limita solo a los huesos, podría sospecharse una enfermedad ósea metabólica (cap. 224) o una afección causante de periostitis (p. ej., hiperparatiroidismo; cap. 227).

Parte I. Nivel de gravedad de los síntomas durante la última semana:

Puntuación de astenia (0-3)___ Puntuación de despertarse sin descansar (0-3)____
Puntuación de síntomas cognitivos (0-3) ___

donde 0 = sin problema; 1 = problemas leves, generalmente leves o intermitentes; 2 = problemas moderados, considerables, a menudo presentes y/o a nivel moderado; 3 = graves: problemas omnipresentes, continuos, que perturban la vida

Total (0-9): _____

Parte II. Otros síntomas experimentados durante los últimos 6 meses:

Cefaleas (0-1) ___

Dolor o cólicos en la parte inferior del abdomen (0-1) ___

Depresión (0-1) ___

Total (0-3): _____

La puntuación final de la escala de gravedad de los síntomas es la suma de las puntuaciones de la parte I y la parte II:

Total (0-12): _____

FIGURA 253-1. Puntuación de la escala de gravedad de los síntomas de la fibromialgia. (Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:319-329.)

TABLA 253-4 AFECCIONES QUE SIMULAN LA FIBROMIALGIA

FRECUENTES
Hipotiroidismo (cap. 207)
Polimialgia reumática (cap. 250)
Principio del curso de trastornos autoinmunitarios (p. ej., artritis reumatoide [cap. 243] o lupus eritematoso sistémico [cap. 245])
Síndrome de Sjögren (cap. 247)
MENOS FRECUENTES
Hepatitis C (cap. 135)
Apnea del sueño (cap. 374)
Malformación de Chiari (cap. 385)
Enfermedad celíaca (cap. 126)

TABLA 253-5 TRATAMIENTO DE LA FIBROMIALGIA

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

- **Pruebas sólidas:** tricíclicos (amitriptilina, ciclobenzaprina), inhibidores de la recaptación dual (IRNS: venlafaxina, duloxetina o milnaciprán), ligandos α-2-δ (pregabalina y gabapentina)
- **Pruebas modestas:** tramadol, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), naltrexona en dosis bajas, cannabinoides; γ-hidroxibutirato (GHB)
- **Pruebas débiles:** hormona del crecimiento, 5-hidroxitriptamina, tropisetrón y *S*-adenosil-L-metionina (SAMe)
- **No se ha demostrado su eficacia:** opiáceos, AINE, corticoides, hipnóticos benzodiacepínicos y no benzodiacepínicos, melatonina, guaifenesina, deshidroepiandrosterona

TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS

- **Pruebas sólidas:** ejercicios cardiovasculares, terapia cognitivo-conductual, educación del paciente, tratamiento multidisciplinar
- **Pruebas modestas:** entrenamiento de la fuerza, taichí, yoga, atención plena, hipnoterapia, biorretroalimentación, balneoterapia
- **Pruebas débiles:** acupuntura, quiropráctica, fisioterapia manual y masajes, electroterapia, ultrasonidos
- **Sin pruebas:** infiltraciones en puntos dolorosos (desencadenantes), ejercicios de flexibilidad

AINE, antiinflamatorio no esteroideo; IRSN, inhibidor de la recaptación de la serotonina-noradrenalina; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina.

Afirmación del diagnóstico

Una vez excluidos otros posibles trastornos en el diagnóstico diferencial del dolor del paciente, un paso algo importante en el tratamiento de la fibromialgia es afirmar el diagnóstico. A pesar de la preocupación de que el hecho de estar «etiquetado» de fibromialgia pueda en general causar más daño que bien, casi todos los estudios existentes indican lo contrario. El diagnóstico de fibromialgia suele ser una fuente de alivio para el paciente y conlleva una disminución de la utilización de los servicios sanitarios debido a la reducción de las derivaciones y de pruebas diagnósticas para buscar la causa del dolor.

TRATAMIENTO

Tipos similares de terapias son eficaces para todas las afecciones de dolor nociceptivo, incluidos los tratamientos farmacológicos (p. ej., compuestos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina, y gabapentinoides) y no farmacológicos (p. ej., educación, ejercicio, terapia cognitivo-conductual). Por el contrario, los individuos con estas afecciones no suelen responder a las terapias que resultan eficaces cuando el dolor está causado por lesiones o trastornos inflamatorios de los tejidos (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos [AINE], opiáceos, inyecciones locales o procedimientos quirúrgicos).

Abordaje general

Las personas a las que se les diagnostica fibromialgia deben recibir una educación básica sobre este trastorno.[9] Los clínicos pueden impartir esta formación en el contexto de su práctica (p. ej., con educadores de enfermería u otros profesionales sanitarios aliados) o por vía electrónica utilizando páginas web y vídeos. En esta educación se debe destacar la importancia del papel activo de los pacientes en su propio tratamiento. Debe informarse a los pacientes de que algunas de las terapias más eficaces son las intervenciones no farmacológicas, como el ejercicio, la mejora del sueño y la reducción del estrés. Aunque las recientes directrices de tratamiento favorecen el uso de terapias no farmacológicas frente a las farmacológicas,[A1,A2] la mayoría de los pacientes necesitarán alguna combinación coordinada de terapias farmacológicas y no farmacológicas (tabla 253-5) para lograr una mejoría significativa de los síntomas y la función.[10] Además, los factores pragmáticos de la práctica rutinaria (falta de disponibilidad o de reembolso, el paciente no está dispuesto a probar estas terapias hasta que sus síntomas estén algo mejor controlados) hacen que a veces resulte poco práctico confiar principalmente en el tratamiento no farmacológico.[11]

Tratamientos no farmacológicos

Se debe alentar con fuerza a los pacientes a que participen en tratamientos no farmacológicos, especialmente en prácticas de ejercicio y de mente-cuerpo. Las terapias no farmacológicas mejor estudiadas en la fibromialgia son la terapia cognitivo-conductual y el ejercicio, ambas eficaces.[A3,A4] Estos tratamientos pueden producir mejoras sostenidas (p. ej., durante más de 1 año), especialmente cuando el individuo cumple con la terapia.

Para el ejercicio, es importante «empezar poco a poco, ir despacio». El ejercicio de diferentes tipos (aeróbico, de estiramiento, de fortalecimiento) ha sido particularmente bien estudiado como tratamiento tanto del síndrome de fatiga crónica como de la fibromialgia y tiene quizás la base de pruebas más sólida de cualquier terapia. El ejercicio suele mejorar la fatiga, el dolor y la funcionalidad de estas afecciones. En el síndrome de fatiga crónica, la terapia de ejercicio graduado ha demostrado ser igualmente útil. Muchos pacientes con fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y otros pacientes con dolor crónico tienden a ser sedentarios. En estos sujetos podría ser más útil centrarse primero en volverse más «activos» en lugar de «hacer ejercicio».

Entre los distintos tipos de terapia cognitivo-conductual, se ha prestado mayor atención al uso de medidas conductuales para tratar los trastornos del sueño (www.painguide.com), que desempeñan un papel importante en la transmisión del dolor. La autoayuda y la adición de la revelación emocional a la terapia cognitivo-conductual estándar pueden ser beneficiosas.[A5]

Varias otras terapias no farmacológicas, complementarias e integradoras (p. ej., la atención plena, el taichí, el yoga, la biorretroalimentación, la manipulación quiropráctica y la acupuntura [cap. 30]) pueden ayudar a los pacientes a afirmar una mayor sensación de control sobre su enfermedad. Debe animarse a los pacientes a elegir la terapia no farmacológica que mejor se ajuste a sus creencias y sea accesible a nivel local.

Tratamiento farmacológico

Una serie de clases de fármacos pueden ser de algún beneficio en la fibromialgia. Sin embargo, como en otras dolencias crónicas, los fármacos solo funcionan bien en un subconjunto de pacientes, y el tamaño del efecto global de cualquiera de estas terapias para cualquier tipo de dolor crónico es pequeño o modesto en el mejor de los casos.[12]

Fármacos tricíclicos

Las dosis bajas de antidepresivos tricíclicos –especialmente amitriptilina,[A6] ciclobenzaprina y mirtazapina[A7] (v. tabla 362-5)– pueden ayudar a disminuir los síntomas de dolor, falta de sueño y fatiga asociados a la fibromialgia. La tolerabilidad puede mejorarse empezando con dosis muy bajas (p. ej., 10 mg de amitriptilina o 5 mg de ciclobenzaprina), administradas unas horas antes de acostarse, que luego se aumentan muy lentamente. La ciclobenzaprina en dosis muy bajas es bastante eficaz en un subconjunto de pacientes con fibromialgia con el mismo patrón de sueño.

Inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina

Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), como la fluoxetina, el citalopram y la paroxetina (v. tabla 362-5), pueden ser útiles, aunque los nuevos inhibidores «altamente selectivos» de la recaptación de la serotonina (p. ej., el citalopram) parecen ser menos eficaces que los ISRS más antiguos, que tienen cierta actividad noradrenérgica en dosis más altas.

Los inhibidores de la recaptación de la serotonina-noradrenalina y noradrenalina-serotonina de doble receptor (IRSN e IRNS; v. tabla 362-5), como la venlafaxina, suelen ser más eficaces que los fármacos serotoninérgicos puros.[A8] La duloxetina[A9] y el milnaciprán están aprobados en EE. UU. para el tratamiento de la fibromialgia, y los estudios suelen señalar una modesta mejoría de características clínicas como el dolor, el funcionamiento físico, la fatiga y el grado de deterioro físico declarado. En los dos compuestos, estos efectos no parecen relacionados en gran medida con su efecto sobre el estado de ánimo, lo que indica que los efectos analgésicos y otros efectos positivos de esta clase de fármacos sobre la fibromialgia no se deben simplemente a sus efectos antidepresivos. La dosis máxima aprobada de duloxetina es de 60 mg al día, pero se estudió en ensayos con dosis hasta de 120 mg, y se demostró que es segura. Asimismo, la dosis inicial de milnaciprán es de 100 mg, pero a algunos pacientes les es útil aumentar la dosis hasta 200 mg. Es más probable que la hipertensión sea un problema con el milnaciprán, porque parece ser más noradrenérgico; por estas mismas razones, podría ser ligeramente más probable que ayudara en síntomas como la astenia. La esreboxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de la noradrenalina, también es eficaz en la fibromialgia, pero su uso no está aprobado por el momento.

Antiepilépticos

La pregabalina es eficaz para el dolor, los trastornos del sueño y la fatiga en la fibromialgia.[A10] La gabapentina tiene una eficacia y un perfil de efectos adversos similares en la fibromialgia.[A11] La tolerabilidad de estos medicamen-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Ramírez-Morales R, Bermúdez-Benítez E, Martínez-Martínez LA, et al. Clinical overlap between fibromyalgia and myalgic encephalomyelitis. A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2022;21:103129.
2. Plaut S. Scoping review and interpretation of myofascial pain/fibromyalgia syndrome: an attempt to assemble a medical puzzle. *PLoS One*. 2022;17:e0263087.
3. Martini A, Schweiger V, Del Balzo G, et al. Epidemiological, pharmacological and sociodemographic characterisation of a population of 386 fibromyalgic patients referred to a tertiary pain centre in Italy. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37:27-38.
4. Janbazi L, Kazemian A, Mansouri K, et al. The incidence and characteristics of chronic pain and fatigue after 12 months later admitting with COVID-19; the post-COVID-19 syndrome. *Am J Phys Med Rehabil*. 2022. [Epub ahead of print.]
5. Pérez-Neri I, Sandoval H, Estêvão MD, et al. Central and peripheral mechanisms of pain in fibromyalgia: scoping review protocol. *Rheumatol Int*. 2023;43:757-62.
6. Gota CE. Fibromyalgia: recognition and management in the primary care office. *Rheum Dis Clin North Am*. 2022;48:467-78.
7. Galvez-Sánchez CM, Reyes Del Paso GA. Diagnostic criteria for fibromyalgia: critical review and future perspectives. *J Clin Med*. 2020;9:1-16.
8. Metyas S, Chen C, Joseph M, et al. Subcategories of fibromyalgia: a new concept. *Curr Rheumatol Rev*. 2022;18:195-202.
9. García-Ríos MC, Navarro-Ledesma S, Tapia-Haro RM, et al. Effectiveness of health education in patients with fibromyalgia: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2019;55:301-13.
10. Bair MJ, Krebs EE. Fibromyalgia. *Ann Intern Med*. 2020;172:ITC33-48.
11. Qureshi AG, JHA SK, Iskander SK, et al. Diagnostic challenges and management of fibromyalgia. *Cureus*. 2021;13:e18692.
12. Staud R. Advances in the management of fibromyalgia: what is the state of the art? *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23:979-89.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tos puede mejorarse empezando con una dosis baja y administrando dos tercios de la dosis o la dosis completa a la hora de acostarse. La dosis máxima aprobada de pregabalina es de 450 mg, pero en los ensayos se estudió en dosis de hasta 600 mg y se demostró que era segura y eficaz. Para la mayoría de los pacientes, la dosis de gabapentina necesaria para la analgesia suele ser de 1.800 a 2.400 mg/día. Otros dos fármacos que probablemente funcionen de manera similar a los gabapentinoides que contrarrestan los efectos del aumento de la actividad glutamatérgica son la memantina y la ketamina, ambos con algunas pruebas de eficacia. Otro compuesto antiepiléptico, el clonacepam, tiene eficacia para tratar el trastorno temporomandibular y el dolor mandibular asociado, y es útil en el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas (cap. 374), por lo que puede ser de utilidad en subconjuntos de pacientes con fibromialgia con estas afecciones comórbidas. Sin embargo, en general, los riesgos asociados al uso crónico de las benzodiacepinas superan probablemente su posible beneficio.

Otros medicamentos que actúan sobre el SNC

Los hipnóticos no benzodiacepínicos, como la zopiclona y el zolpidem, pueden mejorar el sueño y, posiblemente, la fatiga de los pacientes con fibromialgia, pero no tienen efectos significativos sobre el dolor. El γ-hidroxibutirato (también conocido como oxibato sódico), un precursor del GABA con potentes propiedades sedantes, puede mejorar la fatiga, el sueño y el dolor en pacientes con fibromialgia. Sin embargo, esta droga es una sustancia catalogada en EE. UU. por su potencial de abuso y no está aprobada por la FDA debido a problemas de seguridad.

Muchos estudios basados en la población muestran que el consumo de una bebida al día de alcohol, que es un agonista del GABA, puede ser protector contra la fibromialgia. Sin embargo, no es sorprendente que cantidades más elevadas de alcohol tengan efectos adversos sobre el dolor. Los cannabinoides son modestamente eficaces para el sueño y quizá para el dolor, pero los efectos secundarios son frecuentes.[A12]

Analgésicos clásicos

No existen ensayos clínicos controlados aleatorizados adecuados que hayan probado la eficacia de los opiáceos para el dolor de la fibromialgia, pero no parecen ser eficaces. De hecho, los estudios de imagen de pacientes con fibromialgia sugieren que el estado nativo de la fibromialgia puede ser similar a la hiperalgesia inducida por opiáceos. El tramadol, un compuesto que tiene cierta actividad opiácea (débil actividad agonista μ) combinada con la inhibición de la recaptación de la serotonina/noradrenalina, parece tener cierta eficacia en el tratamiento de la fibromialgia, tanto como medicamento único como combinado en dosis fijas con el paracetamol.

Un gran número de pacientes con fibromialgia utilizan antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y paracetamol, pero los analgésicos no son eficaces para la fibromialgia cuando se utilizan como agentes únicos.[A13] Sin embargo, la combinación de celecoxib y aciclovir puede ser eficaz en la fibromialgia,[A14] y los pacientes pueden experimentar igualmente una mayor analgesia cuando se tratan con combinaciones de AINE y otros agentes.

Terapia médica combinada

Una práctica frecuente ha sido combinar múltiples clases de analgésicos complementarios. Por ejemplo, un estudio demostró que la combinación de duloxetina y pregabalina era superior a cualquiera de los dos fármacos por separado en el tratamiento de la fibromialgia.[A15]

Terapias de intervención

La estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (ENET) se ha utilizado para tratar el dolor musculoesquelético y a veces puede ser útil en la fibromialgia. Las terapias neuroestimuladoras más recientes incluyen técnicas no invasivas, como la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) y la estimulación transcraneal por corriente directa (ECDt). Los resultados con estas terapias han sido inconsistentes.[A16] Abordajes más invasores, como la estimulación de la médula espinal, la estimulación encefálica profunda y la estimulación del nervio vagal, son prometedores en los estados de dolor resistente. Las infiltraciones en los puntos gatillo pueden ser útiles para el tratamiento del dolor miofascial localizado, pero no hay pruebas de que la adición de corticoesteroides o incluso de anestésicos locales añada nada a su efecto beneficioso.

PRONÓSTICO

La fibromialgia suele ser una afección crónica, a menudo de por vida, que sufre altibajos. Las complicaciones a largo plazo incluyen un mayor riesgo de procedimientos innecesarios, lesiones físicas y suicidio. Es probable que sea necesario un reconocimiento más precoz y un tratamiento eficaz para prevenir la importante discapacidad funcional que suele acompañar a la fibromialgia, ya que en la actualidad estas personas suelen pasar décadas buscando un diagnóstico y tratamientos que les sean útiles.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Macfarlane GJ, Kronisch C, Atzeni F, et al. EULAR recommendations for management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:318-28.
A2. Kundakci B, Kaur J, Goh SL, et al. Efficacy of nonpharmacological interventions for individual features of fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Pain*. 2022;163:1432-45.
A3. Ferro Moura Franco K, Lenoir D, Dos Santos Franco YR, et al. Prescription of exercise for the treatment of chronic pain along the continuum of nociplastic pain: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Pain*. 2021;25:51-70.
A4. Hernando-Garijo I, Jiménez-Del-Barrio S, Mingo-Gómez T, et al. Effectiveness of non-pharmacological conservative therapies in adults with fibromyalgia: a systematic review of high-quality clinical trials. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2022;35:3-20.
A5. Lumley MA, Schubiner H, Lockhart NA, et al. Emotional awareness and expression therapy, cognitive behavioral therapy, and education for fibromyalgia: a cluster-randomized controlled trial. *Pain*. 2017;158:2354-63.
A6. Farag HM, Yunusa I, Goswami H, et al. Comparison of amitriptyline and US Food and Drug Administration–approved treatments for fibromyalgia: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2212939.
A7. Welsch P, Bernardy K, Derry S, et al. Mirtazapine for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8:CD012708.
A8. Welsch P, Uceyler N, Klose P, et al. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2:CD010292.
A9. Lian YN, Wang Y, Zhang Y, et al. Duloxetine for pain in fibromyalgia in adults: a systematic review and a meta-analysis. *Int J Neurosci*. 2020;130:71-82.
A10. Alberti FF, Becker MW, Blatt CR, et al. Comparative efficacy of amitriptyline, duloxetine and pregabalin for treating fibromyalgia in adults: an overview with network meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2022;41:1965-78.
A11. Derry S, Cording M, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD011790.
A12. Walitt B, Klose P, Fitzcharles MA, et al. Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD011694.
A13. Derry S, Wiffen PJ, Hauser W, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD012332.
A14. Pridgen WL, Duffy C, Gendreau JF, et al. A famciclovir + celecoxib combination treatment is safe and efficacious in the treatment of fibromyalgia. *J Pain Res*. 2017;10:451-60.
A15. Gilron I, Chaparro LE, Tu D, et al. Combination of pregabalin with duloxetine for fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain*. 2016;157:1532-40.
A16. Lloyd DM, Wittkopf PG, Arendsen LJ, et al. Is transcranial direct current stimulation (tDCS) effective for the treatment of pain in fibromyalgia? A systematic review and meta-analysis. *J Pain*. 2020;21:1085-100.

254

ENFERMEDADES SISTÉMICAS QUE CURSAN CON ARTRITIS

STERLING G. WEST Y S. LOUIS BRIDGES JR.

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

La artritis, las artralgias y las mialgias pueden ser manifestaciones significativas de varias enfermedades sistémicas y pueden ser síntomas de presentación de algunos de estos procesos (tabla 254-1). La evaluación adecuada de estos síntomas osteomusculares, incluidas ciertas pruebas de laboratorio y radiografías, puede proporcionar pistas para el diagnóstico precoz de estas enfermedades. Las biopsias sinoviales no suelen ser necesarias, pero pueden ser diagnósticas. Debido a la rareza de muchas de estas enfermedades, carecemos de tratamientos basados en la evidencia y aprobados por la Food and Drug Administration de EE. UU.

HEPATITIS AUTOINMUNITARIA

Los pacientes con hepatitis autoinmunitaria de tipo I (cap. 135) pueden presentar un síndrome parecido al lupus eritematoso sistémico (cap. 245).[1] Los pacientes del subgrupo de aparición precoz suelen ser jóvenes y mujeres, con quejas de poliartralgia y, ocasionalmente, diversas erupciones cutáneas y/o fiebre. El estudio de laboratorio puede mostrar leucopenia, anticuerpos antinucleares positivos (70-90%), aumento de la velocidad de sedimentación globular, gammapatía policlonal y aumento de las enzimas hepáticas. En general, no aparece hipocomplementemia ni anticuerpos frente al ADN bicatenario, mientras que los anticuerpos frente al antígeno del músculo liso (actina F1) apoyan el diagnóstico.[2] Las radiografías articulares muestran tumefacción de los tejidos blandos sin erosiones ni deformidad. El dolor articular se resuelve con los corticoesteroides administrados para la hepatopatía. Los pacientes con hepatitis autoinmunitaria tienen un mayor riesgo de padecer una enfermedad autoinmunitaria concurrente, incluido el síndrome de Sjögren (cap. 247), aproximadamente en el 7% de los casos.

TABLA 254-1 ENFERMEDADES SISTÉMICAS ASOCIADAS A LA ARTRITIS

ENFERMEDAD	PRUEBA*
ENFERMEDADES DIGESTIVAS	
Hepatitis autoinmunitaria (cap. 135)	Enzimas asociadas al hígado, *ASMA*
Cirrosis biliar primaria (cap. 141)	Fosfatasa alcalina, *Ac antimitocondriales*
Enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127)	Análisis de sangre oculta en heces, calprotectina fecal, *colonoscopia*
Enfermedad de Whipple (cap. 305)	*Biopsia de tejido, tinción inmunohistoquímica de tejido para Tropheryma whipplei, PCR para ADN de T. whipplei*
Enteropatía sensible al gluten (cap. 126)	*Anticuerpos frente a la transglutaminasa, biopsia de intestino pequeño*
Síndrome de pancreatitis-artritis (cap. 130)	Lipasa, amilasa, *TC abdominal*
Hepatitis B/hepatitis C (cap. 135)	Enzimas asociadas al hígado, *pruebas serológicas de la hepatitis, crioglobulinas*
Artritis por derivación intestinal	*Crioglobulinas*
TRASTORNOS HEMÁTICOS	
Hemofilia (cap. 160)	TPT, *concentraciones de factores VIII y IX*
Hemoglobinopatías (cap. 149)	HC, *electroforesis de la hemoglobina*
Hipogammaglobulinemia (cap. 231)	Proteínas totales bajas, *SPEP, inmunoglobulinas*
Discrasias de células plasmáticas (cap. 173)	Proteínas totales altas, *SPEP, UPEP, IEF*
ENFERMEDADES ENDOCRINAS	
Diabetes mellitus (cap. 210)	Glucosa, *hemoglobina A_{1c}*
Trastornos tiroideos (cap. 207)	TSH, *tiroxina*
Trastornos paratiroideos (cap. 227)	Calcio, fósforo, *PTH*
Acromegalia (cap. 205)	Radiografías, *hormona del crecimiento, IGF-1*
Hiperlipoproteinemia (cap. 190)	Perfil lipídico
Enfermedad de Paget (cap. 228)	Fosfatasa alcalina ósea específica, radiografías, *gammagrafía ósea*
NEOPLASIAS MALIGNAS	
Osteoartropatía hipertrófica	Radiografías (manos, muñecas, tórax)
Leucemia y linfoma (caps. 168 a 172)	HC, LDH, *biopsia tisular/médula ósea*
Poliartritis carcinomatosa	*Cribado de cáncer*
Fascitis palmar y artritis	*CA-125, TC pélvica, cribado de cáncer*
OTRAS ENFERMEDADES	
Hemocromatosis (cap. 196)	Estudios del hierro, radiografías, *gen HFE*
Reticulohistiocitosis multicéntrica (cap. 155)	Radiografías, *biopsia cutánea/sinovial*
Sarcoidosis (cap. 83)	Radiografía torácica, *concentración de ECA, biopsia tisular*
Enfermedad relacionada con la IgG4	Concentración sérica de IgG4, *histopatología del material de biopsia, incluyendo inmunotinción con IgG4*
Alcaptonuria (cap. 189)	Radiografías, *concentración de ácido homogentísico en la orina*
Enfermedad de Fabry (cap. 191)	Angioqueratomas, *nivel de α-galactosidasa A o mutación genética*
Policondritis recidivante (cap. 239)	*Biopsia del cartílago*
Fibrosis quística (cap. 77)	Radiografía torácica, *cloro en sudor, mutación del gen* CFTR
Tumor de células gigantes tenosinovial: tipo difuso (sinovitis vellonodular pigmentada difusa)	Análisis del líquido sinovial, *RM, biopsia sinovial*
Infecciones sistémicas	Cultivos, pruebas serológicas (RPR, VIH, VEB, parvovirus)

*Las pruebas enumeradas son pruebas de laboratorio y radiografías que se piden habitualmente; esta información debería proporcionar una pista sobre la enfermedad sistémica que puede ser la causa de los síntomas osteomusculares del paciente. Estas pruebas, junto con la anamnesis y la exploración física, deberían ir seguidas de más biopsias y pruebas específicas (enumeradas en cursiva) para confirmar el diagnóstico.

Ac, anticuerpo; ASMA, anticuerpo frente al músculo liso; CFTR, regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística; ECA, enzima conversora de la angiotensina; HC, hemograma completo; IEF, inmunoelectroforesis; IGF-1, factor de crecimiento similar a la insulina 1; IgG4, inmunoglobulina G4; LDH, lactato deshidrogenasa; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PTH, hormona paratiroidea; RM, resonancia magnética; RPR, reagina plasmina rápida; SPEP, electroforesis de proteína sérica; TC, tomografía computarizada; TPT, tiempo de tromboplastina parcial; TSH, tirotropina; UPEP, electroforesis de proteínas en orina; VEB, virus de Epstein-Barr; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

COLANGITIS (CIRROSIS) BILIAR PRIMARIA

Hasta el 50% de los pacientes con colangitis biliar primaria (CBP) (cap. 141) padecen otros trastornos autoinmunitarios, como artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica limitada, lupus eritematoso sistémico y tiroiditis autoinmunitaria.[3] Además de los anticuerpos antimitocondriales, a menudo hay factor reumatoide, y anticuerpos antinucleares y anticentroméricos. Más del 10% de los pacientes con colangitis biliar primaria presentan una artritis inflamatoria simétrica o asimétrica de las pequeñas articulaciones. A diferencia de la artritis reumatoide, puede afectar a las articulaciones interfalángicas distales y rara vez es erosiva o deformante. Otras manifestaciones osteomusculares son la osteomalacia relacionada con el déficit de vitamina D, la osteoporosis relacionada con la acidosis tubular renal y la osteoartropatía hipertrófica asociada a la hepatopatía.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Los síntomas musculoesqueléticos son la manifestación extraintestinal más frecuente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal[4] (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; cap. 127). La patogenia de estas manifestaciones musculoesqueléticas es compleja e incluye interacciones entre los microbios intestinales, la inmunidad de la mucosa y una predisposición genética. Los síntomas aparecen con mayor frecuencia en los pacientes que presentan afectación del intestino grueso. Se producen dos tipos de artritis periférica inflamatoria aproximadamente en el 15% de los pacientes. La artropatía de tipo I es una oligoartritis aguda, remitente (< 6 meses) y no destructiva, que afecta con mayor frecuencia a la rodilla. Esta artritis se produce al principio o antes de la aparición de los síntomas intestinales y suele estar asociada a brotes de enfermedad inflamatoria intestinal. La artropatía de tipo II suele ser una poliartritis no destructiva que afecta tanto a las articulaciones pequeñas (p. ej., metacarpofalángicas) como a las grandes. Esta artritis persiste durante meses, tiene recaídas frecuentes y no es paralela a la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal. La sacroilitis (10%) y la espondilitis anquilosante (3%) cursan con dolor y rigidez en las nalgas y la columna vertebral. Esta espondiloartritis axial, que puede presentarse sola o asociada a una artropatía de tipo I, está asociada al HLA-B27 (en el 50-75% de los casos), y su curso clínico no está relacionado con la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal. Otras posibles manifestaciones reumáticas son la dactilitis (0-6%), la entesitis, la artritis séptica y la osteoartropatía hipertrófica. El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal subyacente, incluidos los fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y/o biológicos convencionales (cap. 123), mejorará las manifestaciones musculoesqueléticas.

ENFERMEDAD DE WHIPPLE

Se produce una artritis inflamatoria hasta en el 80% de los pacientes con enfermedad de Whipple (cap. 305) y puede preceder a las manifestaciones gastrointestinales en una mediana de 5,5 años.[5] La afectación articular normalmente es una oligoartritis intermitente y migratoria, que afecta más a las articulaciones grandes que a las pequeñas o a las sacroilíacas y que persiste de varias horas a días. El líquido sinovial es inflamatorio, con un predominio de células mononucleares. Ocasionalmente se observan nódulos subcutáneos que pueden conducir a un diagnóstico erróneo de fiebre reumática o artritis reumatoide. Sin embargo, los pacientes ofrecen siempre resultados negativos en la detección del factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares. Las biopsias sinoviales muestran bacilos en forma de bastón en la microscopia electrónica, lo que se ha identificado como *Tropheryma whipplei*. El diagnóstico se sospecha cuando la biopsia duodenal, sinovial o de los ganglios linfáticos muestra macrófagos positivos con tinción de ácido peryódico de Schiff. La infección se confirma por la detección del microorganismo en el tejido mediante tinción inmunohistoquímica con antisueros específicos para *T. whipplei*. La reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa para detectar ADN de *T. whipplei* se usa como prueba de confirmación en el tejido y en los líquidos corporales. Por lo general, la artritis no induce cambios radiográficos ni deformidades. El tratamiento antibiótico prolongado suprime los síntomas osteomusculares y otros síntomas de esta enfermedad. Un 35% de los pacientes presentan recidivas, sobre todo neurológicas, al suspender el tratamiento antibiótico.

ENTEROPATÍA SENSIBLE AL GLUTEN (ENFERMEDAD CELÍACA)

En más del 25% de los adultos con enfermedad celíaca aparece una oligoartritis asimétrica o una poliartritis simétrica (cap. 126). La artritis puede preceder a los síntomas enteropáticos de meses a años hasta en un 50% de los casos. Las articulaciones grandes, como las rodillas y los tobillos, más que las caderas y los hombros, se afectan con más frecuencia. Se ha descrito la afectación axial. La artritis no causa deformidades ni cambios radiográficos y se resuelve con una dieta sin gluten en el 40-50% de los casos. Otra manifestación musculoesquelética es la osteomalacia (cap. 226) relacionada con la malabsorción de vitamina D, que puede simular una fibromialgia difusa. Se han descrito artralgias por sensibilidad al gluten sin enfermedad celíaca.

SÍNDROME DE LA ARTRITIS-PANCREATITIS

La paniculitis pancreática es un síndrome sistémico que se da en algunos pacientes con carcinoma de células acinares pancreáticas (cap. 180) y con menos frecuencia en pacientes con pancreatitis (cap. 130) o neoplasias hematológicas. La necrosis grasa prominente se debe a la liberación de lipasa, amilasa y tripsina desde el páncreas afectado. Este síndrome se caracteriza por nódulos rojos y dolorosos, habitualmente en las extremidades, que se diagnostican con frecuencia erróneamente como eritema nudoso, pero la biopsia muestra zonas de paniculitis lobular con necrosis grasa. La artritis aparece en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el 60% de los pacientes y habitualmente afecta a los tobillos y las rodillas. Otras manifestaciones son las lesiones osteolíticas (10%) de la necrosis grasa de la médula ósea, la pleuropericarditis, la fiebre y la eosinofilia. La resonancia magnética (RM) muestra necrosis multifocal de la grasa intraósea y artritis de las manos y los pies.[6] El líquido sinovial no suele ser inflamatorio y es de color cremoso. Contiene múltiples gotículas lipídicas por la necrosis de la grasa en la membrana sinovial.

HEMOFILIA

La hemofilia A (deficiencia de factor VIII) y la hemofilia B (deficiencia de factor IX) (cap. 160) están asociadas a la hemartrosis. Los hemartros agudos y crónicos son menos frecuentes y menos graves en pacientes con hemofilia B en comparación con la hemofilia A. Casi todos los pacientes con niveles de factor inferiores al 1% de lo normal experimentan hemartros recurrentes de forma espontánea o tras un traumatismo menor. Las articulaciones grandes (las rodillas, los codos, los tobillos) se afectan con más frecuencia. También pueden aparecer hemorragias intramusculares. Los hemartros recurrentes pueden provocar sinovitis proliferativa y degradación del cartílago, dando lugar a cambios erosivos y degenerativos en las radiografías o ecografías.[7] La exploración física muestra un aumento de tamaño del hueso, crepitación, músculos atróficos y contracturas articulares. El tratamiento de la monoartritis aguda consiste en la restitución del factor para conseguir una concentración del 30% o mayor, que se administra al primer signo de tumefacción articular. Los pacientes con fiebre (temperatura > 38 °C) o que no responden a la sustitución del factor necesitan una aspiración articular para excluir una artritis séptica, que se produce con mayor incidencia en la hemofilia. La artritis crónica se trata con antiinflamatorios no esteroideos selectivos de la COX-2 (AINE; v. tabla 26-4), que no inhiben la función plaquetaria; sinoviectomía artroscópica o por radiación para la sinovitis crónica, y artroplastia articular total para la enfermedad articular terminal. La mejora de las terapias preventivas ha reducido el riesgo de desarrollar artropatía crónica.

HEMOGLOBINOPATÍAS

Los pacientes con drepanocitosis (cap. 149) o estado heterocigoto de drepanocitosis-β-talasemia y drepanocitosis-enfermedad de hemoglobina C padecen poliartralgia con frecuencia.[8] La adquisición de una configuración falciforme por las células lleva a la obstrucción de la microcirculación y a infartos del hueso. Los pacientes experimentan con más frecuencia crisis dolorosas en el tórax, la espalda y las articulaciones, que pueden ser causadas o empeoradas por el tratamiento con glucocorticoides. También puede producirse una artritis dolorosa de grandes articulaciones (normalmente en las rodillas), que persiste de días a 3 semanas. Los derrames sinoviales suelen ser no inflamatorios, aunque pueden tener una ligera inflamación por la fagocitosis local de los drepanocitos. Los infartos en las metáfisis de los huesos son frecuentes en las radiografías de las articulaciones. Los cuerpos vertebrales tienen un aspecto parecido a los «bloques de Lincoln» o una muesca central característica en forma de copa («vértebras de pescado»). La osteonecrosis de la cabeza femoral y humeral puede producirse hasta en un 33% de los pacientes con anemia falciforme y enfermedad de la hemoglobina C falciforme. Como autoinfarto esplénico, la artritis séptica *(Staphylococcus aureus)* y la osteomielitis (50% causada por *Salmonella*) se han asociado a la anemia falciforme. En los adultos se ha descrito la gota. El tratamiento incluye la hidratación intravenosa, el oxígeno y los analgésicos. La hidroxiurea puede reducir la frecuencia de las crisis de dolor. En los pacientes con β-talasemia mayor (cap. 148), la expansión significativa de la médula ósea, debido al aumento de precursores eritroides, provoca osteoporosis y microfracturas que afectan principalmente a las extremidades inferiores. La terapia de quelación con deferiprona para reducir la sobrecarga de hierro de las transfusiones puede causar artralgias en el 20% de los pacientes.

HIPOGAMMAGLOBULINEMIA

La inmunodeficiencia común variable y la deficiencia selectiva de inmunoglobulina A (IgA) son las inmunodeficiencias primarias más comunes[9] (cap. 231). Los adultos con inmunodeficiencia variable común pueden desarrollar una oligoartritis no erosiva y no infecciosa de las grandes articulaciones, que responde a la terapia con inmunoglobulina intravenosa. Sin embargo, también se puede producir una artritis séptica por patógenos habituales o por *Mycoplasma,* que debe ser descartada de forma rigurosa. Los trastornos autoinmunitarios, más comúnmente las citopenias autoinmunitarias y la anemia perniciosa, se dan en el 30% de los pacientes con inmunodeficiencia variable común y pueden ser la manifestación de presentación. El déficit selectivo de IgA (cap. 231) se asocia a varias manifestaciones reumáticas, como los autoanticuerpos positivos, sin ninguna enfermedad clínica. Los trastornos autoinmunitarios sistémicos, incluido el lupus eritematoso sistémico y los trastornos autoinmunitarios específicos de órganos, como la diabetes mellitus de tipo 1 y la miastenia grave, también se dan en individuos con deficiencia de IgA.

AMILOIDOSIS

La amiloidosis primaria y la amiloidosis asociada al mieloma son trastornos de las células plasmáticas con sobreproducción de cadenas ligeras de inmunoglobulinas monoclonales (cap. 174) y su depósito en los tejidos. Los depósitos amiloides en la membrana sinovial pueden provocar síntomas reumáticos, que pueden diagnosticarse erróneamente como artritis reumatoide o polimialgia reumática. La artropatía amiloidea se describe hasta en un 5% de los pacientes con mieloma y puede ser la manifestación inicial.[10] La artropatía afecta tanto a hombres como a mujeres, a una edad media de 60 años. La poliartritis u oligoartritis suele afectar a los hombros, las rodillas, las muñecas y pequeñas articulaciones de las manos. Otras manifestaciones pueden ser nódulos subcutáneos y síndrome del túnel del carpo. La velocidad de sedimentación globular está casi siempre elevada, pero el factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares son negativos. El líquido sinovial suele ser normal o con mínima inflamación. La tinción del líquido sinovial centrifugado con rojo Congo puede mostrar los depósitos de amiloide en los fragmentos sinoviales. Las radiografías de las articulaciones son no erosivas, pero pueden mostrar lesiones líticas en el hueso. Los síntomas de la artritis no responden a los glucocorticoides ni a otros antiinflamatorios.

DIABETES MELLITUS

No se ha establecido una relación causal entre la artritis y la diabetes mellitus. Sin embargo, algunos trastornos musculoesqueléticos específicos se asocian a diabetes.[11] El síndrome de la mano rígida diabética de movilidad articular limitada (queiroartropatía diabética) aparece en más del 30% de los pacientes con una diabetes mellitus de larga evolución y poco controlada de tipo 1 o 2 (cap. 210). Los pacientes acuden con un inicio insidioso de contracturas en flexión y piel engrosada en los dedos de las manos, lo que puede confundirse con una esclerodermia. Estos cambios pueden deberse a un exceso de glucosilación de las estructuras tendinosas y a la acumulación de alcoholes de azúcar, que provocan un exceso de contenido de agua en los tejidos y un aumento de la rigidez. Además, la hiperglucemia intracelular produce estrés oxidativo y la formación de productos finales de la glucación avanzada, que lesionan el endotelio vascular y forman enlaces cruzados con el colágeno de la piel y los tendones, con la consiguiente disfunción biológica. Como resultado de la incapacidad para extender los dedos completamente se observa el «signo del orador» en la exploración física. A diferencia del síndrome de la mano rígida diabética, las contracturas de Dupuytren se deben a un engrosamiento crónico de la aponeurosis palmar, con deformidades en flexión de los dedos cuarto y quinto, principalmente. Dupuytren es una complicación musculoesquelética frecuente, que se da en más del 20% de los pacientes con diabetes de tipo 2.

Una manifestación menos frecuente es la artropatía neuropática (articulaciones de Charcot), que se produce en menos del 1% anual de todos los pacientes con diabetes de larga evolución. Todos los pacientes padecen una neuropatía diabética periférica y suelen presentar una hinchazón indolora, generalmente del pie, causada en la mayoría de los casos por la destrucción de las articulaciones tarsometatarsianas. Las deformidades pueden producirse con el colapso del esternón medio (pie «*rocker bottom*»), y predisponen a la ulceración y la infección de la piel sobre las prominencias óseas desensibilizadas. Las radiografías son diagnósticas y el tratamiento debe incluir calzado de apoyo y protección en la carga de peso.

A diferencia de la artropatía neuropática (articulación de Charcot), la osteólisis diabética y la amiotrofia diabética son exclusivas de la diabetes. La osteólisis se caracteriza por resorción del hueso metatarsiano distal y de las falanges proximales de los pies, lo que da lugar a radiografías con un aspecto característico en «vela que se deshace». El dolor es variable y el tratamiento médico es farmacológico, porque el proceso puede terminar por sí mismo.

La amiotrofia diabética es una polirradiculopatía lumbar (L2-L4) que surge con dolor intenso, disestesias y atrofia rápida de los músculos proximales de uno o ambos muslos. El síndrome del túnel del carpo (20%), la capsulitis adhesiva del hombro (hombro congelado) (20-30%), la tenosinovitis flexora (dedo en gatillo) de las manos (20%), la hiperostosis esquelética idiopática difusa (diabetes de tipo 2), la osteopenia (diabetes de tipo 1), el infarto muscular diabético (habitualmente del muslo), la osteomielitis del pie y las articulaciones sépticas son todos los trastornos osteomusculares que ocurren con mayor frecuencia en los pacientes diabéticos. El control intensivo de la glucemia ayuda a evitar algunas de estas complicaciones osteomusculares.

TRASTORNOS TIROIDEOS

Aparecen síntomas osteomusculares en el 33% de los pacientes con hipotiroidismo clínico (concentraciones de tirotropina > 20 μU/ml) (cap. 207). Los pacientes pueden acudir con un síndrome del túnel del carpo, un fenómeno de Raynaud o un dolor y rigidez musculares similares a los de la fibromialgia y la polimialgia reumática. Los pacientes con hipotiroidismo acentuado pueden experimentar una miopatía no inflamatoria con debilidad proximal y aumento de la concentración de creatina cinasa, lo que puede confundirse en la clínica con la polimiositis. De forma análoga, los pacientes mixedematosos pueden presentar una artropatía simétrica de las articulaciones grandes, en especial de las rodillas, asociada a un líquido sinovial no inflamatorio con aumento de la viscosidad. La asociación entre el hipotiroidismo y la condrocalcinosis es polémica, pero está claro que los pacientes que comienzan el tratamiento con hormonas tiroideas pueden experimentar una crisis aguda de seudogota. Los pacientes

con hipertiroidismo pueden presentar una miopatía proximal (70%), una capsulitis adhesiva del hombro (10%), una osteoporosis o una acropaquia tiroidea. La acropaquia tiroidea, que aparece en menos del 1% de los pacientes con enfermedad de Graves, consiste en una tumefacción de los tejidos blandos de las manos, acropaquias digitales y periostitis, en particular de las diáfisis de los huesos metacarpianos y falángicos. El dolor es habitualmente leve, las radiografías son características y no hay ningún tratamiento eficaz. Los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria tienen una mayor prevalencia de artralgias inespecíficas, anticuerpos antinucleares positivos y posiblemente una mayor asociación con enfermedades reumáticas autoinmunitarias sistémicas, como el síndrome de Sjögren.

TRASTORNOS PARATIROIDEOS

El hiperparatiroidismo primario (cap. 227) puede causar osteoporosis con fracturas y/o condrocalcinosis con episodios de seudogota aguda. En el hiperparatiroidismo grave, que es poco frecuente, pueden observarse mialgias y artralgias vagas parecidas a la fibromialgia, una miopatía proximal reversible e indolora con un nivel normal de creatina cinasa, y puede desarrollarse una osteítis fibrosa quística con dolor óseo. La osteítis fibrosa quística aparece sobre todo en pacientes con hiperparatiroidismo secundario asociado a insuficiencia renal y tiene un aspecto radiográfico característico con resorción subperióstica en el lado radial de las falanges, erosiones pequeñas en las manos y la región distal de las clavículas, y lesiones óseas líticas delimitadas (tumores pardos). Se han descrito calcificaciones ectópicas, laxitud articular y roturas tendinosas en los pacientes con un hiperparatiroidismo acentuado. El hipoparatiroidismo también se ha asociado a calcificaciones ectópicas y del ligamento periespinal. Los pacientes con seudohipoparatiroidismo de los tipos Ia y Ic, y los pacientes con seudohipoparatiroidismo presentan un cuarto hueso metacarpiano acortado bilateralmente.[12]

ACROMEGALIA

Hasta el 75% de los pacientes con acromegalia (cap. 205) desarrollan una forma atípica de artrosis, que puede ser la característica de presentación.[13] Las rodillas, los hombros, las caderas y la región lumbosacra y cervical de la columna son las zonas que más síntomas suelen manifestar, aunque las manos revelan los cambios radiográficos más característicos, con osteofitosis, pero, a diferencia de la artrosis primaria, un ensanchamiento de los espacios articulares por la hipertrofia del cartílago. También pueden aparecer síndrome del túnel carpiano (50%), fenómeno de Raynaud (33%), hiperostosis esquelética idiopática difusa (20%) y debilidad muscular proximal con una creatina cinasa sérica normal.

HIPERLIPOPROTEINEMIA

La hiperlipidemia familiar de tipo IIa (cap. 190) se asocia a xantomas tendinosos y tuberosos óseos, así como a tendinitis episódica del tendón de Aquiles. Una artritis/periartritis aguda migratoria e inflamatoria que persiste hasta 1 mes y se asemeja a la fiebre reumática se produce en el 5-7% de los pacientes. Se afectan sobre todo las articulaciones grandes. Además, puede surgir una artritis monoarticular u oligoarticular aguda autolimitada que afecta a la rodilla o al tobillo. Los pacientes con hiperlipoproteinemia familiar de tipo III pueden desarrollar xantomas tendinosos (Aquiles, muñeca, dedo) y raramente óseos. Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que toman fármacos inhibidores de la proteasa pueden desarrollar una dislipidemia que provoque xantomas tendinosos. En todas las hiperlipidemias hay que excluir la gota antes de adscribir los síntomas a la hiperlipoproteinemia.

ENFERMEDAD DE PAGET

La enfermedad de Paget (cap. 227) puede causar dolor y deformidad ósea.[14] Un aumento de la fosfatasa alcalina específica del hueso y los cambios radiográficos característicos ayudan a establecer el diagnóstico. El dolor articular causado por la artrosis secundaria en zonas de afectación ósea por la enfermedad de Paget se produce con mayor frecuencia en las caderas, las rodillas o las vértebras. Se han publicado casos de estenosis vertebral por enfermedad de Paget de la columna. La terapia con bisfosfonatos (cap. 225) es muy eficaz.

OSTEOARTROPATÍA HIPERTRÓFICA

La osteoartropatía hipertrófica es un síndrome que incluye acropaquias en los dedos de las manos y los pies, periostitis de los huesos largos (región distal de la tibia, fémur, radio) y artritis (fig. 254-1). La osteoartropatía hipertrófica se clasifica en formas primarias (asociadas a mutaciones de *HPGD* y *SLCO2A1*) y secundarias.[15] Entre el 80 y el 90% de las osteoartropatías hipertróficas secundarias están asociadas a neoplasias intratorácicas, especialmente al cáncer de pulmón de células no pequeñas (cap. 177). Causas adicionales son otras neoplasias, infecciones pulmonares crónicas, cardiopatía congénita, cirrosis, infección por el VIH, medicamentos (voriconazol) y enfermedad inflamatoria intestinal. Los pacientes con osteoartropatía hipertrófica secundaria pueden acudir con un dolor óseo agudo, intenso y quemante, y una artritis no inflamatoria causada por una periostitis periarticular. El dolor se acentúa con la posición en declive de las extremidades. Puede haber edema con fóvea, calor y dolor en las piernas y los antebrazos. Las radiografías muestran los cambios diagnósticos de la elevación perióstica, la formación de hueso nuevo o ambas, a lo largo de los extremos distales de los huesos largos. La terapia es sintomática con AINE (v. tabla 26-4). La osteoartropatía hipertrófica mejora con el tratamiento exitoso de la enfermedad primaria subyacente. En los casos resistentes, el tratamiento con ácido zoledrónico intravenoso (4 mg por vía intravenosa una vez) u octreótido (100 µg por vía subcutánea dos veces al día) ha resultado eficaz para modular los síntomas.

LEUCEMIA Y LINFOMA

La leucemia puede aparecer en forma de una poliartritis asimétrica o migratoria, una monoartritis (rara), un dolor de espalda (10%) o un dolor óseo nocturno. Las manifestaciones articulares se producen en el 14-50% de los niños y en el 4-16% de los adultos con leucemia aguda (cap. 168), y pueden preceder al diagnóstico en meses. El dolor articular se atribuye a la infiltración sinovial leucémica y suele afectar al tobillo o la rodilla, pero puede ser poliarticular y parecerse a la artritis reumatoide juvenil o del adulto. El dolor articular es mucho más intenso que las observaciones clínicas. Los derrames sinoviales son infrecuentes y son raros los signos de células leucémicas en el líquido sinovial. Hasta el 50% de los pacientes padecen dolor óseo por infiltración subperióstica de células leucémicas, con dolor en los huesos largos (extremidades inferiores), más frecuente en los niños, y dorsalgia, más frecuente en los adultos. Las radiografías son normales en el 50% de los casos. Los síntomas osteomusculares responden mal a los AINE, pero pueden resolverse con un tratamiento satisfactorio de la leucemia.

Los síntomas musculoesqueléticos se dan en el 25% de los pacientes con linfoma no hodgkiniano (cap. 171). El dolor óseo nocturno es el síntoma osteomuscular de presentación más frecuente. Puede darse una monoartritis o poliartritis seronegativa, y debe sospecharse en pacientes con síntomas constitucionales intensos o linfoadenopatía desproporcionada al grado de artritis.

Los pacientes con linfoma angioinmunoblástico de células T pueden desarrollar ocasionalmente una poliartritis crónica no erosiva con eritrodermia. El linfoma intravascular de células B grandes puede presentarse con artralgias, una prueba positiva de anticuerpos antinucleares, diversas lesiones cutáneas y manifestaciones neurológicas debidas a la oclusión de pequeños vasos por las células tumorales. Cabe destacar que la linfoadenopatía está ausente en estos pacientes.

El tratamiento se centra en la neoplasia subyacente.

POLIARTRITIS CARCINOMATOSA

La poliartritis puede ser en casos raros (< 2%) la manifestación de presentación de una neoplasia maligna oculta y puede preceder al descubrimiento de la neoplasia maligna en varios meses. Las neoplasias malignas de la mama, el colon, el pulmón, el ovario y linfoproliferativas son los cánceres asociados con mayor frecuencia. Las manifestaciones clínicas que indican una poliartritis carcinomatosa son el inicio explosivo de una poliartritis asimétrica con factor reumatoide negativo que afecte predominantemente a las extremidades inferiores y respete las manos y las muñecas en un paciente mayor de 50 años. Otra presentación es una sinovitis simétrica seronegativa remitente asociada a edema con fóvea de las manos y los pies. Ambas presentaciones se asocian a intensos síntomas constitucionales, elevación de los marcadores inflamatorios, ausencia de erosiones en la radiografía y mala respuesta a los glucocorticoides. Deben excluirse la polimialgia reumática y la artritis reumatoide de aparición tardía. El tratamiento de la neoplasia maligna subyacente mejora la artritis.

ARTRITIS ASOCIADA A LOS TRATAMIENTOS DE ENFERMEDADES MALIGNAS

Las artralgias o dolores óseos se observan en la mayoría de las pacientes que reciben inhibidores de la aromatasa para el cáncer de mama y provocan la interrupción del fármaco en el 20% de las pacientes. Los inhibidores de los puntos de control inmunitario dirigidos contra PD-1, PD-L1 o CTLA-4 pueden causar diversos acontecimientos adversos relacionados con el sistema inmunitario en el 80-90% de los pacientes tratados.[16] Hasta un 5% de los pacientes pueden desarrollar un evento reumatológico, incluida una artritis inflamatoria parecida a la artritis reumatoide o una artritis reactiva. Otras manifestaciones incluyen el síndrome seco, la miositis, la polimialgia reumática o la vasculitis. Los pacientes pueden responder o no a los glucocorticoides y/o a la interrupción de la inmunoterapia contra el cáncer, por lo que pueden ser necesarios fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos y/o biológicos convencionales para controlar los síntomas.

SÍNDROME CON FASCITIS PALMAR Y ARTRITIS

El carcinoma ovárico (cap. 184) es la neoplasia maligna más frecuente en los pacientes (37%) con fascitis palmar y artritis. Esta manifestación osteoarticular se registra también en los pacientes con cáncer de mama, gástrico o adenocarcinoma pancreático. Los pacientes presentan una poliartritis grave, dolorosa y simétrica inflamatoria de las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

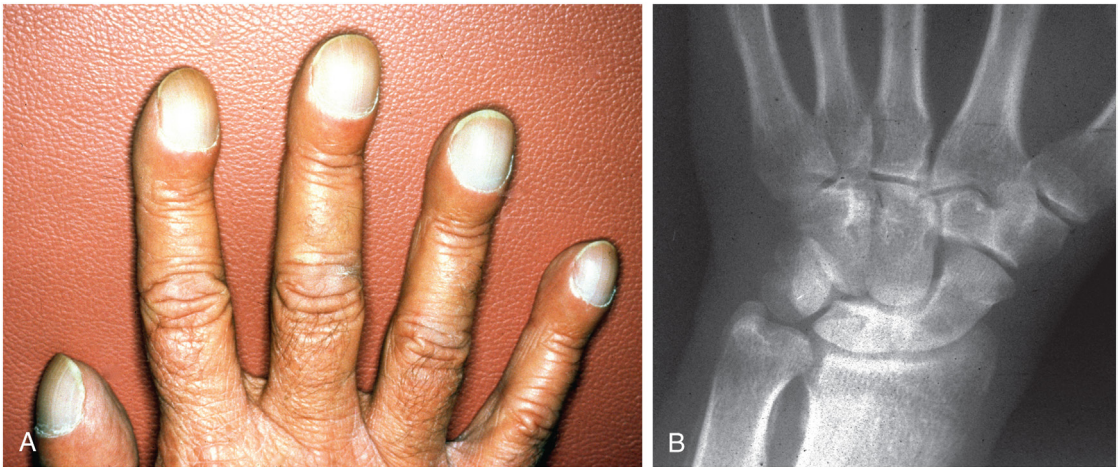

FIGURA 254-1. Osteoartropatía hipertrófica. A. Grave *clubbing* de las uñas. **B.** Radiografía que demuestra la elevación perióstica del radio distal y el cúbito.

manos y las muñecas, además de fascitis/tendinitis nodular, que produce contracturas en flexión sobre todo de los dedos de las manos y, con menos frecuencia, de los dedos de los pies. Los pacientes pueden presentar inestabilidad vasomotora, lo que provoca una confusión diagnóstica con el síndrome de dolor regional complejo o la artritis reumatoide. Este síndrome presagia un mal pronóstico, porque suele manifestarse después de que el tumor haya hecho metástasis. La respuesta al tratamiento es mala, aunque puede producirse una mejoría clínica con la erradicación satisfactoria del tumor subyacente.

HEMOCROMATOSIS

La afectación articular se da en el 40-75% de los pacientes con hemocromatosis hereditaria (cap. 196) y puede ser el síntoma de presentación (fig. 254-2).[17] El mecanismo por el que el hierro causa la artritis no está claro, pero puede relacionarse con depósitos de hemosiderina en la membrana sinovial y los condrocitos que activan enzimas degradadoras. Las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) (en especial la segunda y tercera articulaciones MCF), las muñecas, las rodillas, las caderas, los hombros y los tobillos son las más afectadas en un patrón simétrico. La artropatía se parece a la de la artrosis con tumefacción articular debida a un aumento de tamaño óseo, pero se distingue por la afectación de articulaciones atípicas, como las articulaciones MCF, las muñecas y los tobillos. Las radiografías muestran un estrechamiento del espacio articular, quistes subcondrales, esclerosis y osteófitos en forma de gancho en las articulaciones MCF. Hay condrocalcinosis hasta en el 50% de los pacientes. La afectación articular suele ser asintomática, pero en algunos pacientes provoca ataques de sinovitis inflamatoria aguda (seudogota), que pueden dar lugar a un diagnóstico erróneo de artritis reumatoide. La prevalencia de artritis franca aumenta con la edad y puede ser muy poco sintomática cuando la enfermedad surge en otros órganos. Sin embargo, el dolor articular puede ser la queja inicial de presentación (33%). En consecuencia, todos los pacientes (especialmente los varones blancos) que presenten artrosis prematura en articulaciones atípicas, sobre todo en las articulaciones MCF y las muñecas, deben someterse a un cribado de hemocromatosis hereditaria. El tratamiento es sintomático con AINE (v. tabla 26-4) y, cuando es grave, artroplastia total de la articulación. La flebotomía para eliminar el hierro no altera el curso de la artritis. Otras manifestaciones reumáticas en los pacientes con hemocromatosis son la osteoporosis relacionada con el hipogonadismo hipogonadótropo, la osteomalacia relacionada con el déficit de vitamina D cuando la hepatopatía es grave y un aumento de la predisposición a la artritis séptica por *Yersinia.*

RETICULOHISTIOCITOSIS MULTICÉNTRICA

La reticulohistiocitosis multicéntrica (cap. 155) es una poliartritis inflamatoria crónica, seronegativa y simétrica que afecta con mayor frecuencia a las manos, los hombros y las rodillas. Puede parecerse a la artritis reumatoide, pero puede diferenciarse por su sinovitis prominente de la articulación interfalángica distal.[18] La enfermedad puede causar también una espondilitis con afectación axial (50%). La afectación articular remite y recae al principio, pero en el 50% de los casos empeora hacia una artritis mutilante que produce una gran deformidad. Pueden aparecer lesiones papulonodulares marrones o amarillas firmes y no pruriginosas («cuentas de coral»), que aumentan y disminuyen alrededor de los lechos ungueales y en la cara, las manos, los pabellones auriculares y otras zonas predominantemente por encima de la muñeca. La histología de las lesiones cutáneas revela histiocitos característicos y células gigantes multinucleadas. En el 50-66% de los pacientes, estos nódulos diagnósticos siguen al inicio de la artritis en meses a años. Otras asociaciones incluyen el xantelasma (33%) y neoplasias malignas de diversos tipos (25%), que pueden preceder o seguir a la aparición de la reticulohistiocitosis multicéntrica. La enfermedad suele remitir espontáneamente en 8-10 años, pero a menudo deja daños cutáneos y articulares permanentes. Ningún tratamiento ha demostrado ser beneficioso.



FIGURA 254-2. Artropatía asociada a la hemocromatosis. La radiografía muestra cambios degenerativos, con osteófitos en forma de gancho en la segunda y la tercera articulaciones metacarpofalángicas, de forma bilateral.

SARCOIDOSIS

Aparecen manifestaciones articulares, como la artritis, la periartritis y las artralgias, en el 4-38% de los pacientes con sarcoidosis (cap. 83).[19] La afectación reumática se divide en los tipos agudo y crónico. El tipo agudo consiste en la tríada de artritis, eritema nudoso y adenopatías hiliares en las radiografías de tórax (síndrome de Löfgren), que puede ir acompañada de fiebre.[20] La artritis aparece más a menudo en las rodillas y los tobillos, y el dolor periarticular puede ser intenso. El tratamiento es con AINE, glucocorticoides o ambos, y los síntomas remiten habitualmente de forma espontánea en varias semanas.

El tipo menos frecuente de la afectación articular crónica (< 5%) en la sarcoidosis consiste en una sinovitis que acompaña a la forma de inicio más lenta, más crónica y sistémica de sarcoidosis. La poliartritis, la oligoartritis o la monoartritis pueden afectar a las articulaciones pequeñas o grandes. La artritis no suele ser destructiva, pero puede ser agresiva. Puede producirse una dactilitis por la afectación sarcoidea del hueso y de los tejidos blandos (fig. 254-3). A diferencia del tipo agudo, la artropatía sarcoidea crónica se caracteriza por líquido sinovial ligeramente inflamatorio y granulomas histológicos en la biopsia sinovial. El tratamiento consiste en AINE (v. tabla 26-4) y tratamiento para la sarcoidosis (cap. 83).



FIGURA 254-3. Afectación ósea sarcoidea. Lesiones en sacabocados de la falange media, con edema de los tejidos blandos.

Otras manifestaciones osteomusculares de la sarcoidosis son las lesiones óseas líticas o escleróticas (3-13%) y una miopatía sintomática aguda o crónica (3%). Cabe reseñar que las lesiones óseas y musculares asintomáticas son mucho más frecuentes en la RM y en las biopsias tisulares.

ENFERMEDAD RELACIONADA CON LA INMUNOGLOBULINA G4

Los pacientes con la enfermedad relacionada con la IgG4 suelen ser hombres (70-75%) mayores de 50 años.[21] Los pacientes presentan una variedad de manifestaciones locales y sistémicas, algunas de las cuales pueden parecerse a varias enfermedades reumáticas.[22] Por ejemplo, las lesiones inflamadas de las glándulas salivales simulan en ocasiones las del síndrome de Sjögren. Las lesiones destructivas de los senos paranasales y del oído medio o las masas periorbitarias pueden sugerir una polivasculitis granulomatosa. Además, los pacientes con enfermedad relacionada con IgG4 presentan con frecuencia (40%) manifestaciones alérgicas, como sinusitis crónica y síntomas pulmonares, lo que puede aumentar la confusión diagnóstica con la polivasculitis granulomatosa.[23] La enfermedad relacionada con IgG4 puede causar también una aortitis inflamatoria con formación de aneurisma que puede confundirse con arteritis de células gigantes. Una forma fibroesclerótica en el abdomen puede imitar la fibrosis retroperitoneal. Otros órganos potencialmente involucrados son el páncreas, el árbol biliar, los riñones, los ganglios linfáticos, las meninges, la glándula tiroides, la mama, la próstata, el pericardio y la piel. Aunque hasta un 70% de los pacientes presentan una concentración sérica elevada de IgG4 (> 1,35 g/l), el patrón de referencia diagnóstico es el análisis histopatológico del material de biopsia. Las características patológicas clave son un infiltrado linfoplasmocítico denso organizado en un patrón estoriforme (en verticilo o en rueda de carro), flebitis obliterante y un infiltrado eosinofílico leve o moderado. El infiltrado de células plasmáticas contiene más de 10 células IgG4 positivas por campo de gran aumento y un índice de células IgG4/IgG positivas mayor del 40%. Los glucocorticoides bajo supervisión experta son eficaces en la mayoría de los pacientes. Se han utilizado varios fármacos ahorradores de corticoesteroides (azatioprina, micofenolato mofetilo, metotrexato) para mantener la remisión. En la enfermedad resistente al tratamiento es efectivo el tratamiento con rituximab para eliminar los linfocitos B.

ALCAPTONURIA (OCRONOSIS)

Aunque se trata de un trastorno hereditario, la alcaptonuria (cap. 189) no suele diagnosticarse hasta que el paciente presenta una artrosis prematura progresiva en la edad adulta joven (antes de los 30 o 35 años). La deposición del pigmento ocronótico en las fibras de colágeno hace que el cartílago articular se vuelva más frágil y se fragmente. Afecta inicialmente a la columna, seguida de las rodillas, los hombros y las caderas. No afecta a las articulaciones periféricas pequeñas. Las manifestaciones no articulares son el color marrón azulado del pabellón auricular, la esclerótica y el cartílago nasal. El diagnóstico suele sospecharse por primera vez cuando la orina fresca se vuelve marrón oscura o negra con la exposición al aire o con la alcalinización. Las radiografías muestran múltiples discos intervertebrales vacíos, osificación en los espacios discales y cambios artrósicos en la columna. El líquido sinovial no inflamatorio puede mostrar fragmentos diminutos de cartílago pigmentado («pimienta molida»). El diagnóstico se confirma con la medida cuantitativa del aumento de ácido homogentísico en la orina. También es posible buscar la mutación del gen *HGD* que codifica la homogentisato 1,2-dioxigenasa. No existe una terapia eficaz para la alcaptonuria, aunque actualmente se está investigando el inhibidor del metabolismo de la tirosina nitisinona. La artritis se trata de forma sintomática con analgésicos.

ENFERMEDAD DE FABRY

La mayoría de los pacientes con tesaurismosis hereditarias lisosómicas surgen y se diagnostican durante la infancia (cap. 192). Sin embargo, los heterocigotos femeninos y las variantes atípicas de la enfermedad de Fabry pueden tener un fenotipo más leve y de inicio tardío. La enfermedad de Fabry es una enfermedad por almacenamiento de lípidos ligada al cromosoma X causada por una deficiencia de α-galactosidasa A lisosómica. Los varones con la enfermedad de Fabry clásica suelen desarrollar síntomas neuromusculares en la infancia, incluidas crisis dolorosas con parestesias quemantes de las extremidades distales, a menudo acompañadas de fiebre. El dolor abdominal es frecuente. Sin embargo, en los heterocigotos femeninos y en los hombres con concentraciones residuales bajas de α-galactosidasa A, las manifestaciones de la enfermedad pueden aparecer desde el principio de la edad adulta. Las manifestaciones neuromusculares pueden variar desde las acroparestesias dolorosas a la fibromialgia. La afectación renal, cardíaca y cerebrovascular, progresiva o aislada, puede aparecer más tarde. Debería pensarse en la enfermedad de Fabry siempre que el paciente tenga antecedentes familiares paternos de insuficiencia renal de inicio temprano. Hay que comprobar si el paciente tiene el estigma ocular característico (córnea verticilada) y signos dérmicos (angioqueratomas). En los hombres, el diagnóstico se confirma determinando la actividad de la α-galactosidasa A en el plasma o en los leucocitos periféricos. Por el contrario, en las mujeres portadoras tiene que realizarse la prueba de detección de una de las mutaciones genéticas específicas. Es importante el diagnóstico temprano, porque el tratamiento restitutivo con enzimas puede evitar el daño orgánico irreversible.

POLICONDRITIS RECIDIVANTE

La policondritis recidivante (cap. 239) es un trastorno multisistémico poco común caracterizado por episodios recurrentes de inflamación de los tejidos cartilaginosos. La policondritis recidivante puede formar parte del síndrome VEXAS (vacuolas, enzima E1, ligado al cromosoma X, autoinflamatorio, somático) asociado a mutaciones somáticas de *UBA1*.[24]

Los pacientes suelen presentar una aparición repentina de dolor y eritema que afecta al cartílago de la oreja, la laringe, la tráquea o la nariz. También pueden ser síntomas de presentación una poliartritis u oligoartritis seronegativa no erosiva que afecta a las articulaciones pequeñas, grandes o paraesternales (23-47%); una inflamación ocular, que incluye una epiescleritis o escleritis, y trastornos audiovestibulares. La artritis es de forma característica aguda, migratoria y episódica, y se resuelve espontáneamente en días o semanas. Pocas veces se hace crónica. También es frecuente la tenosinovitis.

El tratamiento de la policondritis recidivante depende de la gravedad de la presentación y de si hay órganos importantes afectados (cap. 239). Las secuelas tardías de la policondritis recidivante incluyen la deformidad de los pabellones auriculares o la nariz, la reducción de la visión o la audición, el estrechamiento o colapso traqueal y la insuficiencia aórtica.

FIBROSIS QUÍSTICA

Hasta en el 10% de los pacientes con fibrosis quística (cap. 77) aparece una oligoartritis inflamatoria episódica y no destructiva que con frecuencia afecta a las articulaciones de los dedos de las manos y de la extremidad inferior. Se cree que esta artritis se debe al depósito de inmunocomplejos causado por infecciones pulmonares crónicas. Los ataques persisten durante unos días, y pueden ir asociados a fiebre y lesiones cutáneas nodulares dolorosas y púrpura. Otras manifestaciones osteomusculares son la osteoporosis (30-75%) y la osteomalacia relacionadas con la malabsorción y, más raramente, una osteoartropatía hipertrófica (5%) y una vasculitis de vasos pequeños.

TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES TENOSINOVIAL: TIPO DIFUSO

El tipo difuso de tumor de células gigantes tenosinovial (denominado también sinovitis vellonodular pigmentada) es más frecuente en la tercera y la cuarta décadas de la vida.[25] El tumor tenosinovial de células gigantes es una afección no maligna debida comúnmente a una translocación entre los cromosomas 1p13 y 2q35 en la que el gen que codifica el factor estimulante de colonias 1 (CSF-1) está fusionado con el gen del colágeno VI α-3. Hasta un 15% de las células sobreexpresan CSF-1. Las células restantes del tumor son células inflamatorias atraídas al tumor, porque contienen el receptor CSF-1.

La enfermedad se caracteriza por la aparición de dolor unilateral e hinchazón de una articulación, normalmente la rodilla (80%). En casos menos frecuentes puede afectarse un tendón, la bolsa serosa u otras articulaciones. El líquido sinovial suele ser marrón o hemorrágico, y las radiografías pueden mostrar inflamación de los tejidos blandos, osteólisis, quistes subcondrales y erosiones óseas.

El tumor tenosinovial de células gigantes se diagnostica mejor mediante biopsia sinovial. El estudio microscópico revela un aspecto histológico característico con una hiperplasia sinovial llamativa y una invasión subsinovial por masas de células poligonales,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Selmi C, Generali E, Gershwin ME. Rheumatic manifestations in autoimmune liver disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44:65-87.
2. Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72:671-722.
3. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019;69:394-419.
4. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and implications for disease management. *Gastroenterology*. 2021;161:1118-32.
5. Ahmad AI, Wikholm C, Pothoulakis I, et al. Whipple's disease review, prevalence, mortality, and characteristics in the United States: a cross-sectional national inpatient study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101.
6. Agarwal S, Sasi A, Ray A, Jadon RS, Vikram N. Pancreatitis panniculitis polyarthritis syndrome with multiple bone infarcts. *QJM*. 2019;112:43-4.
7. Tamsel İ, Kavakli K, Özbek SS, et al. The value of ultrasonography in detecting early arthropathic changes and contribution to the clinical approach in patients of hemophilia. *J Clin Ultrasound*. 2022;50:428-32.
8. Hughes M. Rheumatic manifestations of haemoglobinopathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20:61.
9. Kitcharoensakkul M, Cooper MA. Rheumatologic and autoimmune manifestations in primary immune deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19:545-52.
10. Nguyen TX, Naqvi A, Thompson TL, et al. Musculoskeletal manifestations of amyloidosis: a focused review. *J Surg Orthop Adv*. 2018;27:1-5.
11. Sözen T, Bas¸aran NÇ, Tinazli M, et al. Musculoskeletal problems in diabetes mellitus. *Eur J Rheumatol*. 2018;5:258-65.
12. Cusano NE, Bilezikian JP. Update on hypoparathyroidism. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31:381-7.
13. Pelsma ICM, Biermasz NR, van Furth WR, et al. Progression of acromegalic arthropathy in long-term controlled acromegaly patients: 9 years of longitudinal follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:188-200.
14. Ralston SH, Corral-Gudino L, Cooper C, et al. Diagnosis and management of Paget's disease of bone in adults: a clinical guideline. *J Bone Miner Res*. 2019;34:579-604.
15. Martínez-Lavín M. Hypertrophic osteoarthropathy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34:1-8.
16. Ghosh N, Bass AR. Rheumatic complications of immune checkpoint inhibitors. *Med Clin North Am*. 2021;105:227-45.
17. Mitton-Fitzgerald E, Gohr CM, Williams CM, et al. Identification of common pathogenic pathways involved in hemochromatosis arthritis and calcium pyrophosphate deposition disease: a review. *Curr Rheumatol Rep*. 2022;24:40-5.
18. Zou XJ, Qiao L, Li F, et al. Clinical characteristics of multicentric reticulohistiocytosis and distinguished features from rheumatoid arthritis: a single-center experience in China. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17:164.
19. Patil S, Hilliard CA, Arakane M, et al. Musculoskeletal sarcoidosis: a single center experience over 15 years. *Int J Rheum Dis*. 2021;24:533-41.
20. Rubio-Rivas M, Franco J, Corbella X. Sarcoidosis presenting with and without Lofgren's syndrome: clinical, radiological, and behavioral differences observed in a group of 691 patients. *Joint Bone Spine*. 2020;87:141-7.
21. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:7-19.
22. Katz G, Stone JH. Clinical perspectives on IgG4-related disease and its classification. *Annu Rev Med*. 2022;73:545-62.
23. Spandorfer R, Ahmad M, Khosroshahi A. Clinical characteristics and classification criteria performance in a single-center cohort of 114 patients with immunoglobulin G4-related disease. *J Clin Rheumatol*. 2023;29:23-8.
24. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic mutations in *UBA1* and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med*. 2020;383:2628-38.
25. Robert M, Farese H, Miossec P. Update on tenosynovial giant cell tumor, an inflammatory arthritis with neoplastic features. *Front Immunol*. 2022;13:820046.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

células gigantes multinucleadas y macrófagos llenos de lípidos. Los depósitos de hemosiderina están entre y dentro de las células, y tienen un aspecto característico en la RM, con focos nodulares de disminución de la señal en las imágenes ponderadas en T1 y T2.

El tratamiento de la sinovitis vellonodular pigmentada es la sinoviectomía con o sin radioterapia postoperatoria. El pexidartinib dirigido al eje CSF-1/CSF-1R puede ser eficaz bajo supervisión experta para pacientes con enfermedad recurrente, resistente e inoperable.[A1,A2]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Tap WD, Gelderblom H, Palmerini E, et al. Pexidartinib versus placebo for advanced tenosynovial giant cell tumour (ENLIVEN): a randomized phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394:478-87.

A2. Van De Sande M, Tap WD, Gelhorn HL, et al. Pexidartinib improves physical functioning and stiffness in patients with tenosynovial giant cell tumor: results from the ENLIVEN randomized clinical trial. *Acta Orthop*. 2021;92:493-9.

255 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS ENFERMEDADES ARTICULARES

C. RONALD MACKENZIE Y EDWIN P. SU

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

EPIDEMIOLOGÍA

Las estimaciones sobre la prevalencia de artritis y otras enfermedades reumáticas demuestran la enorme repercusión de estos trastornos en la población estadounidense y el sistema de asistencia sanitaria en general. Más del 21% de los adultos estadounidenses declaran tener artritis diagnosticada por un médico. La artrosis (cap. 241), que es la forma más prevalente, afecta a más de 31 millones de adultos estadounidenses. La artritis es ya la principal causa de discapacidad en EE. UU., pero se prevé que el número de personas afectadas con artritis y limitaciones en la actividad atribuibles a la artritis se acerque a los 67 millones en el año 2030. A pesar de los avances terapéuticos en el tratamiento médico de los trastornos artríticos inflamatorios, la intervención quirúrgica acaba siendo necesaria en muchos pacientes que padecen artritis inflamatoria. Además, aparte del ejercicio y la rehabilitación, la cirugía suele ser la única opción para la artrosis degenerativa. La creciente prevalencia de la artritis, el deseo de mayores niveles de actividad y las mejoras en las técnicas quirúrgicas han impulsado la utilización de la cirugía ortopédica. Para el año 2030, se prevé que se realizarán más de 500.000 prótesis de cadera y 3 millones de prótesis de rodilla al año en EE. UU.

BIOPATOLOGÍA

La artritis se produce cuando el daño del cartílago articular y la inflamación acompañante de la membrana sinovial y la articulación provocan la pérdida de las propiedades mecánicas de la articulación. Sin la capa protectora del cartílago articular, se desarrolla la rigidez. Además, se activan los receptores nociceptivos y propioceptivos del periostio, lo que provoca dolor.

La artrosis (cap. 241), que es la causa más frecuente de artritis terminal, se clasifica como primaria cuando se debe a cambios bioquímicos en el cartílago, o secundaria si es el resultado de una enfermedad sistémica que afecta al cartílago, un daño articular por una enfermedad articular inflamatoria preexistente, una infección previa, una intervención quirúrgica previa, problemas congénitos o del desarrollo, o un traumatismo. La sobrecarga mecánica y el desequilibrio articular provocan entonces una mayor degradación del cartílago. En respuesta a la sobrecarga articular se producen importantes procesos adaptativos, como la esclerosis subcondral y la formación de osteófitos. También pueden formarse quistes en el hueso subarticular. Con el tiempo, los osteófitos o espolones óseos provocan una limitación de la amplitud de movimiento (fig. 255-1).

Por el contrario, la artritis inflamatoria (p. ej., la artritis reumatoide [cap. 243], la artritis psoriásica y las espondiloartritis [cap. 244]) tienen como diana la membrana sinovial. La subsiguiente liberación de mediadores inflamatorios conduce a la destrucción del cartílago. A diferencia de la artrosis, no se observa sobrecarga mecánica, esclerosis ósea ni osteófitos. En cambio, la sinovitis inflamatoria lleva a una pérdida característica de matriz de cartílago, erosiones óseas marginales y osteopenia (fig. 255-2).

En la osteonecrosis (cap. 229), el riego sanguíneo del hueso se ve comprometido, lo que provoca la necrosis del hueso que soporta la superficie articular. Las articulaciones más afectadas son la cadera, el hombro y la rodilla. A medida que la afección progresa, el hueso necrótico puede colapsarse, lo que conduce a la pérdida de la integridad articular y al deterioro progresivo del cartílago. Otras afecciones que pueden provocar daños en las articulaciones son los trastornos metabólicos (p. ej., la condrocalcinosis, la gota), los tumores (p. ej., la condromatosis sinovial) y los trastornos hemorrágicos (p. ej., la hemofilia).

DECISIÓN SOBRE LA CIRUGÍA

El tratamiento quirúrgico de las enfermedades articulares se centra principalmente en el alivio del dolor, y los pacientes candidatos a la cirugía presentan dolor diario y limitaciones funcionales que dificultan su calidad de vida a pesar de la fisioterapia, los analgésicos y las inyecciones intraarticulares. Los objetivos secundarios son la mejora del movimiento y la inflamación de la articulación, la recuperación de la función y la prevención de la destrucción continuada del cartílago.



FIGURA 255-1. Radiografía de una cadera izquierda artrósica. Obsérvense el pinzamiento asimétrico del espacio articular y la esclerosis subcondral, que son característicos de un patrón de desgaste y rotura de deterioro articular.



FIGURA 255-2. Radiografía de una cadera izquierda con artritis inflamatoria terminal. Obsérvense el patrón simétrico de pérdida de cartílago y la presencia de osteopenia.

La decisión de proceder a la cirugía refleja el resultado de una colaboración entre el paciente, su médico de atención primaria o reumatólogo y el cirujano ortopédico. Factores como la gravedad de la enfermedad, el nivel de actividad deseado por el paciente y su esperanza de vida son muy relevantes para la toma de decisiones. Lograr el equilibrio necesario en la toma de decisiones puede resultar complicado, sobre todo teniendo en cuenta la creciente carga de afecciones comórbidas en el paciente que envejece. En última instancia, el paciente y los médicos deben estar de acuerdo en que los posibles beneficios de la cirugía superan los riesgos.

Las circunstancias emergentes incluyen la fractura de cadera y las articulaciones nativas o protésicas infectadas. Dado que la salud general del paciente corre peligro en estos entornos, el equipo médico-quirúrgico debe estabilizarlo lo antes posible para la intervención quirúrgica (cap. 399).

En el ámbito electivo, la sustitución articular y la cirugía de la columna vertebral son los procedimientos más frecuentes. La proporción de intervenciones quirúrgicas realizadas en régimen ambulatorio ha aumentado drásticamente, y se calcula que para 2026 el 50% de las sustituciones totales de articulaciones en EE. UU. se realizarán sin ingreso hospitalario. Las enfermedades de la columna vertebral y la cirugía de la columna se tratan en detalle en el capítulo 369.

ANESTESIA EN EL PACIENTE ORTOPÉDICO

Las anestesias general y regional (cap. 400) se utilizan habitualmente en pacientes ortopédicos. La anestesia general con intubación endotraqueal puede presentar un peligro especial en pacientes con artritis reumatoide (cap. 243) o espondilitis anquilosante (cap. 244) debido a la inestabilidad de la columna cervical en la primera y a la rigidez en la segunda. Estos pacientes pueden requerir intubación con fibra óptica. La anestesia regional con anestesia local o los bloqueos nerviosos periféricos[1] utilizando anestésicos de acción prolongada y técnicas de infusión suelen preferirse para procedimientos menores, porque proporcionan tanto una anestesia intraoperatoria excelente como un alivio del dolor postoperatorio. La anestesia epidural/espinal puede utilizarse para la artroplastia articular total.

PROCEDIMIENTOS ORTOPÉDICOS

OSTEOTOMÍA

Si una anomalía estructural en una articulación causa sobrecarga mecánica, la osteotomía (corte del hueso) es una opción adecuada para corregir problemas de alineación. Los lugares más frecuentes para la osteotomía son la cadera, para tratar la displasia acetabular, y la tibia, para realinear la rodilla. En la displasia acetabular, el hueco de la cadera está muy poco excavado, lo que provoca una sobrecarga anómala sobre el cartílago articular y una artrosis prematura. Puede realizarse una osteotomía acetabular en los pacientes en los que aún queda cartílago. Al rotar los huesos de la pelvis, puede formarse un hueco más profundo, lo que reduce la carga sobre el cartílago y disminuye la progresión del proceso artrítico. Con la osteotomía tibial, la articulación de la rodilla puede realinearse para alejar las fuerzas de la región del daño del cartílago. Normalmente, una deformidad en varo (pierna arqueada) indica que el compartimento medial de la rodilla está excesivamente desgastado, y una osteotomía tibial puede realinear la articulación para dirigir las fuerzas al compartimento lateral no implicado. Normalmente, la osteotomía se considera una opción para los pacientes menores de 40 años; más allá de esta edad, la pérdida de cartílago suele hacer que el enfoque preferido sea la artroplastia total de la articulación.

ARTROSCOPIA

La cirugía artroscópica se realiza introduciendo una cámara e instrumentos especializados en una articulación a través de pequeñas incisiones de tipo punzante. La intervención artroscópica es eficaz en el tratamiento de las alteraciones intraarticulares, como las roturas meniscales de la rodilla, las roturas del rodete de la cadera, los alerones de cartílago, los defectos condrales pequeños y los cuerpos libres. Sin embargo, una vez que el cartílago articular está significativamente dañado, el desbridamiento artroscópico suele ser ineficaz a menos que los pacientes presenten síntomas mecánicos como bloqueos y chasquidos.[A1-A4] En algunos casos, la artritis articular subyacente puede provocar desgarros en el menisco o el rodete; si dicho desgarro provoca nuevos síntomas mecánicos, la cirugía artroscópica puede ser útil en determinados casos. El beneficio del desbridamiento subacromial mediante artroscopia por el síndrome de atrapamiento del hombro es variable, pero parece mínimo en general.[A5,A6]

En pacientes con pinzamiento femoroacetabular (pinzamiento del cuello femoral sobre el borde acetabular, normalmente durante la flexión y la rotación interna), se cree que el contacto repetitivo entre el cuello femoral y el borde acetabular provoca desgarros del *labrum*, daños en el cartílago y, finalmente, artritis.[2] Los huesos del fémur y el acetábulo pueden remodelarse mediante una osteocondroplastia, realizada como procedimiento abierto o artroscópico, para proporcionar un buen alivio sintomático a corto plazo.[A7] Sin embargo, los efectos a largo plazo, concretamente el impacto en el futuro desarrollo de la artritis, aún están por demostrar para este procedimiento.

SINOVIECTOMÍA

La sinoviectomía es la extirpación del revestimiento sinovial de la articulación, ya sea mediante un abordaje abierto o artroscópico. En afecciones inflamatorias como la artritis reumatoide (cap. 243), en la que el proceso de la enfermedad implica una membrana sinovial activamente inflamada, la sinoviectomía puede aliviar el dolor si aún se conserva suficiente cartílago remanente. Sin embargo, la intervención no es predecible en lo que se refiere a la recuperación del movimiento articular. Las articulaciones que más suelen beneficiarse de la sinoviectomía son la rodilla y el codo. Sin embargo, la sinoviectomía debe considerarse una táctica dilatoria, porque la sinovial reaparecerá.

ARTRODESIS

La artrodesis, o fusión de una articulación, alivia el dolor creando una articulación no móvil. El procedimiento elimina las superficies articulares de la articulación e inmoviliza los huesos para que cicatricen en una unión sólida. La artrodesis de la cadera puede realizarse en pacientes jóvenes para tratar las secuelas del deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral, la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, la artritis postséptica o la osteonecrosis de la cabeza femoral. La fusión quirúrgica puede conseguir una articulación de apoyo indolora que sea capaz de soportar cargas pesadas sin implantes artificiales. Sin embargo, la creación de rigidez en una articulación aumenta la carga sobre las articulaciones situadas por encima y por debajo de la articulación fusionada. También se altera la mecánica de la marcha, por lo que se requiere más energía para la deambulación. Así, la historia natural de una fusión de cadera es el desarrollo de artritis de rodilla ipsilateral y dolor lumbar al cabo de 20 a 25 años, lo que hace necesaria la conversión de una cadera fusionada en una prótesis de cadera. Aunque la artrodesis de la cadera es aún una opción viable en pacientes jóvenes con artritis, el deseo de mantener la movilidad de la cadera con el fin de sentarse y conducir ha convertido este procedimiento en gran medida en algo pasado.

La fusión de la articulación de la rodilla suele considerarse un procedimiento de salvamento, utilizado principalmente en situaciones en las que la sustitución no es posible (p. ej., falta de función muscular o infección persistente). Además de la falta de movimiento, que puede dificultar la sedestación y la subida de escaleras, la artrodesis de la rodilla no puede convertirse en una artroplastia total de rodilla.

La artrodesis del tobillo todavía se realiza con frecuencia como tratamiento de elección de la artritis tibioastragalina. Dado que los resultados de la artroplastia de tobillo pueden no ser duraderos, la fusión del tobillo es un método[A8] igualmente bueno para crear una articulación sin dolor. Además, la capacidad de las articulaciones de la rodilla y subastragalina de compensar la rigidez del tobillo ha hecho esta intervención más tolerable.

ARTROPLASTIA TOTAL DE LA ARTICULACIÓN

La artroplastia articular se refiere a la recreación de superficies articulares congruentes, normalmente con piezas artificiales. En ciertos pacientes y en articulaciones que no soportan el peso, como el codo, puede realizarse una artroplastia de interposición colocando un injerto tisular entre las superficies artríticas. Sin embargo, para las articulaciones que soportan peso (p. ej., la cadera, la rodilla), así como el hombro, los materiales metálicos y plásticos producen los resultados más duraderos, por lo que los procedimientos se denominan comúnmente reemplazos totales de cadera, rodilla y hombro. En estos procedimientos, las superficies articulares se sustituyen por materiales moldeados diseñados para recrear la cinemática articular.

En general, una vez que el cartílago articular está completamente desgastado o destruido en ambos lados de la articulación, la artroplastia se convierte en la opción más predecible para aliviar el dolor. Como en la artroplastia total de la articulación se mueven componentes artificiales, las articulaciones reemplazadas se someten a los mismos desgastes y roturas que las articulaciones naturales originales. Por tanto, tienen una vida útil finita, que depende del peso y el nivel de actividad del paciente, así como de los materiales del implante. Tras una artroplastia total de articulación, es aconsejable reducir las tensiones sobre la articulación mediante la pérdida de peso y evitar actividades de impacto. Se permite caminar, montar en bicicleta y realizar actividades de tipo deslizante, pero, en general, no se debe correr ni saltar. Las artroplastias posteriores pueden ser difíciles de hacer y menos duraderas; por ello, es aconsejable diferir la artroplastia hasta que no haya otras opciones. Los datos emergentes apoyan una menor tasa de revisiones cuando las prótesis totales de cadera y las prótesis totales de rodilla se realizan con asistencia de navegación por ordenador. La tendencia en EE. UU. a realizar una artroplastia articular total de forma ambulatoria en un centro quirúrgico va en aumento, lo que permite dar el alta a algunos pacientes seleccionados el mismo día de la intervención.[3]

Cadera

La artroplastia total de cadera, que es el tratamiento de elección para la artritis terminal,[4] consiste en la extirpación de la cabeza femoral artrósica a nivel del cuello femoral y la extracción de hueso acetabular suficiente para colocar un encaje protésico. El implante femoral se introduce en el canal intramedular y se ancla con técnicas de crecimiento intraóseo o cemento óseo. El abordaje quirúrgico puede ser anterior, supercapsular[A9] o posterior,[5] y este último es el que generalmente requiere más tiempo de recuperación, pero se asocia a menos complicaciones importantes. Los materiales que soportan el peso de la cadera pueden ser metal sobre polietileno, cerámica sobre polietileno o cerámica sobre cerámica, en función de la edad y el nivel de actividad del paciente, así como de las preferencias del cirujano (fig. 255-3). Utilizando materiales de implante y técnicas quirúrgicas modernas, las tasas de supervivencia de los implantes son del 90

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

al 95% a los 20 años, pero la longevidad varía en función de factores como el peso y la actividad del paciente.[6]

La prótesis de superficie de cadera está aumentando rápidamente como alternativa a la artroplastia total de cadera en pacientes más jóvenes y activos.[7] Su principal ventaja es la conservación del hueso femoral proximal, por si es necesaria una intervención quirúrgica futura (de revisión). En lugar de extirpar la cabeza femoral y una parte del cuello femoral, como en el reemplazo total de cadera, se esculpe el hueso para que acepte un capuchón metálico de recubrimiento (como un diente), preservando así de 4 a 5 cm adicionales de hueso (fig. 255-4). El acetábulo se prepara para aceptar un encaje metálico, creando así una articulación metal sobre metal. La conservación del hueso femoral proximal implica un riesgo adicional de fracaso (es decir, la fractura del cuello femoral por debajo del implante de superficie), que se produce en el 1% de los pacientes. Aunque la prótesis de superficie de cadera no tiene límites de edad definidos, los mejores candidatos han sido los varones menores de 55 años, probablemente porque la calidad ósea de este grupo demográfico es la más fuerte. En este grupo de edad, la prótesis de superficie de cadera tiene una tasa de supervivencia de la articulación del 90 al 95%, libre de revisión, lo que supone un resultado equivalente a la artroplastia total de cadera en el mismo punto temporal. Sin embargo, las preocupaciones relativas a la longevidad, una mayor tasa de fracasos a corto plazo que el reemplazo total de cadera, peores resultados en las mujeres y la liberación de iones metálicos han llevado a cuestionar la superioridad del procedimiento.

Para las fracturas de cadera, la cirugía acelerada en las 6 h siguientes al diagnóstico no es mejor que la atención estándar.[A10] En los pacientes que deambulan de forma independiente antes de sufrir fracturas desplazadas del cuello femoral, la artroplastia total de cadera es quizá ligeramente mejor que la hemiartroplastia en términos de función futura y calidad de vida.[A11] Si se opta por la hemiartroplastia, es preferible una fijación cementada.[8]



FIGURA 255-3. Radiografía de una artroplastia total de cadera que consta de componentes acetabular y femoral sin cementar. Los materiales que se articulan son una bola metálica y un recubrimiento de polietileno.

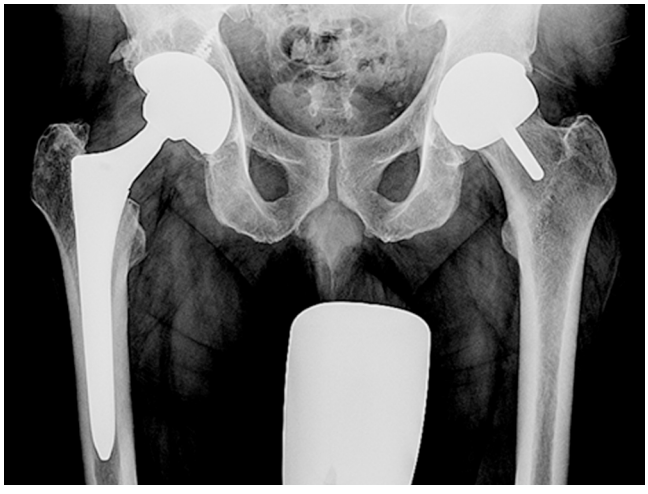

FIGURA 255-4. Radiografía de un paciente con una prótesis total de cadera derecha y una prótesis de superficie de cadera izquierda. La prótesis se basa en un vástago largo colocado en el conducto medular del fémur. El implante de recubrimiento de la superficie articular de la cadera conserva la parte proximal del fémur.

Rodilla

La artroplastia total de rodilla[9] consiste en la extirpación de las superficies artrósicas de la tibia y el fémur, seguida de su sustitución por un implante femoral metálico y un componente tibial metálico y/o de polietileno (fig. 255-5). La recuperación tras una artroplastia total de rodilla es más difícil que tras una artroplastia total de cadera, debido al mayor dolor postoperatorio y al énfasis en recuperar el movimiento. No obstante, el alivio del dolor y la función suelen ser excelentes una vez completada la recuperación.[A12] La supervivencia de los implantes es del 90 al 95% a los 15 años, dependiendo de los factores del paciente.

Sin embargo, es posible que solo entre el 70 y el 85% de los pacientes estén satisfechos con el alivio del dolor tras la intervención, probablemente debido a la dificultad de reproducir las complejas interacciones ligamentosas de la articulación de la rodilla nativa con componentes metálicos y plásticos. Este problema ha llevado a un uso creciente de la sustitución unicompartimental o parcial de la rodilla en los candidatos adecuados en un intento de preservar las estructuras ligamentosas nativas. En la artroplastia unicompartimental de rodilla, que es un implante que preserva el hueso de la rodilla, solo se sustituye uno de los tres compartimentos de la rodilla con una prótesis (fig. 255-6), por lo que los candidatos deben tener artritis limitada a un solo compartimento. Dado que el traumatismo quirúrgico y la disección se reducen significativamente en comparación con el reemplazo total de rodilla, la recuperación suele ser menos dolorosa y más rápida. Además, como se conservan los ligamentos nativos de la rodilla, los pacientes tienen una mayor amplitud de movimiento y nivel de satisfacción en comparación con el reemplazo total de rodilla. Sin embargo, la tasa de fracaso a los 10 o 15 años es mayor en la prótesis unicompartimental de rodilla debido a la posibilidad de desarrollar cambios artrósicos en otras partes de la articulación.

Hombro

Aunque se realiza menos que la artroplastia de la cadera y rodilla, la artroplastia total del hombro es una intervención excelente para aliviar el dolor en la artritis glenohumeral.[10] La sustitución total del hombro utiliza un implante humeral con vástago con una bola metálica y una cavidad glenoidea metálica y/o de polietileno. La artroplastia total de hombro requiere un amplio protocolo de rehabilitación para recuperar la amplitud de movimiento y la fuerza, pero el 95% de los pacientes pueden utilizar el hombro sin dolor al año de la intervención.

Codo, tobillo y muñeca

El codo,[11] el tobillo y la muñeca son articulaciones que se sustituyen con menos frecuencia. Con la excepción de la muñeca reumatoide, la artritis crónica afecta menos a estas articulaciones. Además, los huesos más pequeños que componen estas articulaciones también se traducen en una menor superficie para la fijación de los implantes, lo que reduce la durabilidad de los procedimientos quirúrgicos. Aunque la artroplastia total de la articulación puede aliviar el dolor a corto plazo, los resultados a los 10 años no se acercan a los de la artroplastia total de cadera ni a los de la artroplastia total de rodilla.



FIGURA 255-5. Radiografía de una prótesis total de rodilla. Los componentes son metálicos, con una inserción de polietileno entre los componentes tibial y femoral.

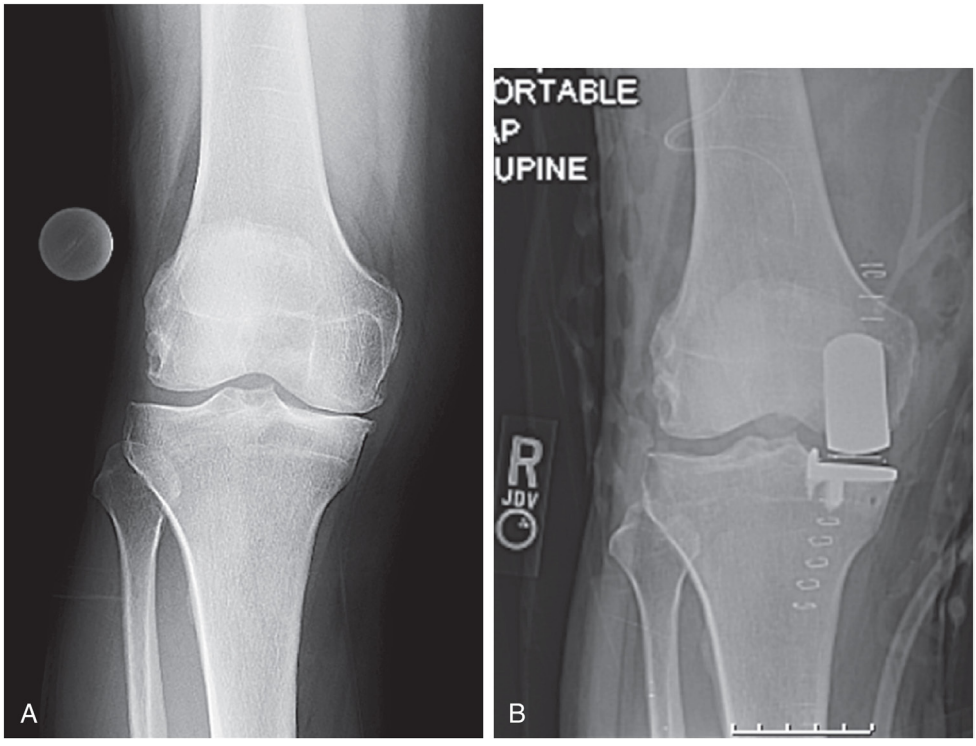

FIGURA 255-6. **A.** Radiografía de una rodilla con artritis limitada al compartimento medial. **B.** Prótesis unicompartimental medial de rodilla.

La sinoviectomía sigue siendo una opción quirúrgica eficaz en pacientes seleccionados con artritis inflamatoria del codo, el tobillo o la muñeca.

Columna

La cirugía de las enfermedades de la columna vertebral se trata en el capítulo 369.

COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS

DOLOR POSTOPERATORIO

Las opciones para el control del dolor postoperatorio incluyen las tradicionales vías intravenosa o intramuscular de medicamentos narcóticos (v. tabla 26-6), el uso de analgesia espinal o epidural y la infiltración local de anestésicos en la zona quirúrgica. En pacientes sin contraindicaciones (cap. 26), los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE; v. tabla 26-4) administrados por vía parenteral también son útiles para reducir las necesidades de narcóticos tras una intervención quirúrgica mayor. La administración directa de diversos medicamentos, como anestésicos locales y antiinflamatorios de acción prolongada, ha logrado una sustancial aceptación por la facilidad de uso y por su excelente eficacia, sobre todo en la cadera y la rodilla. Tanto para la artroplastia total de cadera como para la artroplastia total de rodilla, la dexametasona (de 4 a 8 mg perioperatoriamente) puede reducir las náuseas y los vómitos postoperatorios, disminuir el dolor y facilitar un alta hospitalaria más temprana.[A13,A14] Los bloqueos nerviosos han sustituido en gran medida a la anestesia epidural controlada por el paciente en el ámbito ambulatorio. El alivio del dolor facilita la fisioterapia postoperatoria, que es importante para el restablecimiento de la amplitud de movimiento.

INFECCIÓN

La infección articular periprotésica sigue siendo una complicación poco frecuente, pero devastadora, especialmente tras una artroplastia articular total. Debido a la capacidad de los organismos microbiológicos para formar biopelículas en la superficie del implante protésico, las infecciones articulares profundas que afectan a una articulación protésica no pueden erradicarse sin una intervención quirúrgica.

La regla de oro en el tratamiento de la infección crónica de las articulaciones protésicas ha sido un procedimiento quirúrgico en dos fases que incluye el desbridamiento de los tejidos infectados y la extracción del implante durante la primera fase, constituyendo la segunda fase la reimplantación posterior de un nuevo implante (cap. 251).[12] Normalmente, durante la primera fase se inserta un espaciador de cemento impregnado de antibiótico como implante temporal para administrar localmente altas dosis de antibióticos (cap. 251); también sirve para facilitar cierto movimiento en la articulación, facilitando así un eventual reimplante quirúrgico. Tras la primera fase, se administran antibióticos intravenosos durante 6 semanas, seguidos de unas vacaciones farmacológicas para permitir la revaluación de una posible infección persistente. Si la articulación tratada quirúrgicamente parece estar infectada de forma persistente, se repite la primera etapa. Una vez que la articulación tratada está libre de infección, el objetivo es proceder a la segunda fase, que consiste en la reimplantación de la articulación sin más necesidad de antibióticos. El plazo típico entre la primera y la segunda fase es de 3 a 6 meses.

Otra opción es la extracción en una sola fase y la reimplantación de la prótesis, con antibióticos intravenosos durante 6 semanas (cap. 251), seguidos de antibióticos orales prolongados. Este enfoque se utiliza mejor en un huésped inmunocompetente sin compromiso de los tejidos blandos (como un seno que drena) y cuando el organismo microbiológico es especialmente sensible a los antibióticos. La duración de la supresión antibiótica puede variar, pero, en general, es de al menos 6 meses tras la intervención quirúrgica.

El desbridamiento y la retención del implante es otra opción en las infecciones agudas de menos de 4 semanas de duración. En este procedimiento, las piezas del implante que pueden retirarse y sustituirse fácilmente, como el revestimiento de polietileno, se cambian por piezas nuevas. Los antibióticos intravenosos suelen administrarse durante 6 semanas y después se suprimen de forma crónica por vía oral durante toda la vida.

En vista de las consecuencias mórbidas de la infección de la articulación protésica, los esfuerzos para prevenir y detectar cualquier proceso infeccioso en el preoperatorio y el postoperatorio son de suma importancia. La piel y el tracto urinario son lugares de preocupación específica. Además, la consulta odontológica puede ser adecuada en los pacientes con mala higiene oral y mala dentición. En pacientes con antecedentes de infección, en particular de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina previa, suelen realizarse cultivos de vigilancia preoperatoria con tratamiento tópico en caso de resultados positivos (cap. 267).

El tratamiento antibiótico profiláctico de los pacientes para la artroplastia total de la articulación debe comenzar 2 h antes de la intervención quirúrgica y continuar durante 24 h. Un protocolo habitual consiste en cefazolina (1 g cada 8 h durante tres dosis) o, en pacientes alérgicos a la penicilina, vancomicina (1 g cada 12 h durante dos dosis).

LESIONES DE NERVIOS PERIFÉRICOS

Las lesiones de los nervios periféricos, que surgen con más frecuencia tras una intervención quirúrgica en las extremidades superiores e inferiores, suelen ser el resultado de una tracción excesiva sobre el nervio o, alternativamente, como consecuencia de la compresión del nervio a causa de la colocación prolongada de la extremidad durante la cirugía o en una escayola. La detección y la intervención tempranas son fundamentales. Los pacientes con afecciones neurológicas crónicas, como las neuropatías en el contexto de la diabetes o la estenosis espinal, corren un mayor riesgo de sufrir lesiones nerviosas.

TROMBOEMBOLIA VENOSA

Tras la intervención quirúrgica ortopédica existe un equilibrio complicado entre una posible embolia pulmonar grave y las posibilidades de hemorragia postoperatorias.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Un tiempo intraoperatorio más corto y el uso de anestesia epidural o regional pueden reducir el riesgo de trombosis venosa profunda. Otras intervenciones intraoperatorias, como la anestesia hipotensiva y la administración intraoperatoria de heparina, reducen más la trombogenia. Los métodos mecánicos para reducir el riesgo de tromboembolia incluyen las medias de compresión, diversos dispositivos neumáticos y ejercicios de flexión-extensión del pie.

Sin embargo, los pilares de la prevención son la movilización precoz combinada con la anticoagulación profiláctica. El ácido acetilsalicílico se utiliza a menudo en pacientes de bajo riesgo tras una artroplastia total electiva de cadera y rodilla, y es tan seguro y eficaz como la heparina de bajo peso molecular tras una fractura de una extremidad o de la pelvis o el acetábulo.[A15] Para los pacientes de mayor riesgo,[13] los regímenes incluyen anticoagulantes orales de acción directa (v. tabla 70-6)[A16] y heparina de bajo peso molecular (v. tablas 68-7 y 70-3), con datos que indican que el rivaroxabán es más eficaz que la enoxaparina para prevenir la tromboembolia venosa en pacientes ortopédicos sometidos a cirugía de los miembros inferiores.[A17] Estos anticoagulantes se utilizan a menudo en combinación con diversos dispositivos de compresión mecánica. Los datos emergentes sugieren que la inhibición del factor XI puede ser igualmente eficaz y más segura para la profilaxis (cap. 68).[A18]

EMBOLIA GRASA

La embolia grasa (cap. 68), una complicación de sobra conocida en los traumatismos óseos, también puede ocurrir tras intervenciones en las que se instrumenta el canal medular femoral. Se cree que la embolización de cierta cantidad de grasa se produce en casi todos los pacientes que sufren fracturas de cadera o de fémur. Entre los pacientes sometidos a cirugía de sustitución articular (en particular, a procedimientos bilaterales simultáneos), del 1 al 3% desarrollan el síndrome de embolia grasa,[14] que se trata en detalle en el capítulo 68.

MEDICACIÓN PERIOPERATORIA PARA LA ARTRITIS

La programación de la cirugía articular a menudo debe tener en cuenta el uso continuado de diversos medicamentos reumatológicos. Existen directrices para determinar cuáles deben continuarse o interrumpirse (e-tabla 255-1).[15]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Sihvonen R, Paavola M, Malmivaara A, et al. Arthroscopic partial meniscectomy versus placebo surgery for a degenerative meniscus tear: a 2-year follow-up of the randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:188-95.

A2. van de Graaf VA, Wolterbeek N, Mutsserts EL, et al. Arthroscopic partial meniscectomy or conservative treatment for nonobstructive meniscal tears: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthroscopy*. 2016;32:1855-65.

A3. Sihvonen R, Englund M, Turkiewicz A, et al. Mechanical symptoms and arthroscopic partial meniscectomy in patients with degenerative meniscus tear: a secondary analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;164:449-55.

A4. Abram SGF, Hopewell S, Monk AP, et al. Arthroscopic partial meniscectomy for meniscal tears of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2019;54:652-63.

A5. Beard DJ, Rees JL, Cook JA, et al. Arthroscopic subacromial decompression for subacromial shoulder pain (CSAW): a multicentre, pragmatic, parallel group, placebo-controlled, three-group, randomised surgical trial. *Lancet*. 2018;391:329-38.

A6. Paavola M, Malmivaara A, Taimela S, et al. Subacromial decompression versus diagnostic arthroscopy for shoulder impingement: randomised, placebo surgery controlled clinical trial. *BMJ*. 2018;362:k2860.

A7. Palmer AJR, Ayyar Gupta V, Fernquest S, et al. Arthroscopic hip surgery compared with physiotherapy and activity modification for the treatment of symptomatic femoroacetabular impingement: multicentre randomised controlled trial. *BMJ*. 2019;364:15-28.

A8. Goldberg AJ, Chowdhury K, Bordea E, et al. Total ankle replacement versus arthrodesis for end-stage ankle osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 2022;175:1648-57.

A9. Ramadanov N, Bueschges S, Liu K, et al. Direct anterior approach vs. SuperPATH vs. conventional approaches in total hip replacement: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2021;107:103058.

A10. HIP ATTACK Investigators. Accelerated surgery versus standard care in hip fracture (HIP ATTACK): an international, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020;395:698-708.

A11. Bhandari M, Einhorn TA, Guyatt G, et al. Total hip arthroplasty or hemiarthroplasty for hip fracture. *N Engl J Med*. 2019;381:2199-208.

A12. Skou ST, Roos EM, Laursen MB. A randomized, controlled trial of toal knee replacement. *N Engl J Med*. 2016;373:1597-606.

A13. Lex JR, Edwards TC, Packer TW, et al. Perioperative systemic dexamethasone reduces length of stay in total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Arthroplasty*. 2021;36:1168-86.

A14. Gasbjerg KS, Hägi-Pedersen D, Lunn TH, et al. Effect of dexamethasone as an analgesic adjuvant to multimodal pain treatment after total knee arthroplasty: randomised clinical trial. *BMJ*. 2022;376:e067325.

A15. O'Toole RV, Stein DM, O'Hara NN, et al. Aspirin or low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis after a fracture. *N Engl J Med*. 2023;388:203-13.

A16. Caldeira D, Rodrigues FB, Pinto FJ, et al. Thromboprophylaxis with apixaban in patients undergoing major orthopedic surgery: meta-analysis and trial sequential analysis. *Clin Med Insights Blood Disord*. 2017;10 1179545 X17704660.

A17. Samama CM, Laporte S, Rosencher N, et al. Rivaroxaban or enoxaparin in nonmajor orthopedic surgery. *N Engl J Med*. 2020;382:1916-25.

A18. Verhamme P, Yi BA, Segers A, et al. Abelacimab for prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2021;385:609-17.

E-TABLA 255-1 MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO PERIOPERATORIO DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A UNA ARTROPLASTIA TOTAL DE CADERA O RODILLA PROGRAMADA*

	INTERVALO DE DOSIS	MOMENTO RECOMENDADO PARA LA CIRUGÍA DESDE LA ÚLTIMA DOSIS DE MEDICACIÓN
MEDICAMENTOS PARA CONTINUAR DURANTE LA CIRUGÍA		
FARME: continuar con estos medicamentos durante la cirugía (todos los pacientes)		
Metotrexato	Semanal	En cualquier momento
Sulfasalacina	Una o dos veces al día	En cualquier momento
Hidroxicloroquina	Una o dos veces al día	En cualquier momento
Leflunomida	Diariamente	En cualquier momento
Doxiciclina	Diariamente	En cualquier momento
Apremilast	Dos veces al día†	En cualquier momento†
Medicamentos específicos para el LES grave: continuar con estos medicamentos en el período perioperatorio consultando con el reumatólogo tratante‡		
Micofenolato mofetilo	Dos veces al día	En cualquier momento
Azatioprina	Una o dos veces al día	En cualquier momento
Ciclosporina	Dos veces al día	En cualquier momento
Tacrolimús	Dos veces al día (i.v. o p.o.)	En cualquier momento
Rituximab	i.v. cada 4-6 meses†	Mes 4-6†
Belimumab s.c.	Semanal†	En cualquier momento†
Belimumab i.v.	Mensual†	Semana 4†
Anifrolumab§	i.v. cada 4 semanas†	Semana 4†
Voclosporina§	Dos veces al día†	Mantener†
MEDICAMENTOS QUE SE DEBEN SUSPENDER ANTES DE LA CIRUGÍA¶		
Biológicos: suspender estos medicamentos durante la cirugía		
Infliximab	Cada 4, 6 u 8 semanas	Semana 5, 7 o 9
Adalimumab	Cada 2 semanas	Semana 3
Etanercept	Cada semana	Semana 2
Abatacept	Mensual (i.v.) o semanal (s.c.)	Semana 5; semana 2
Certolizumab	Cada 2 o 4 semanas	Semana 3 o 5
Rituximab	Dos dosis separadas 2 semanas cada 4-6 meses	Mes 7
Tocilizumab	Cada semana (s.c.) o cada 4 semanas (i.v.)	Semana 2; semana 5
Anakinra	Diariamente	Día 2
IL-17 secukinumab	Cada 4 semanas	Semana 5
Ustekinumab	Cada 12 semanas	Semana 13
Ixekizumab§	Cada 4 semanas†	Semana 5†
IL-23 guselkumab§	Cada 8 semanas†	Semana 9†
Inhibidores de la JAK: suspender estos medicamentos 3 días antes de la cirugía#		
Tofacitinib	Una o dos veces al día†	Día 4†
Baricitinib§	Diariamente†	Día 4†
Upadacitinib§	Diariamente†	Día 4†
LES no grave: suspender estos medicamentos 1 semana antes de la cirugía		
Micofenolato mofetilo	Dos veces al día	1 semana después de la última dosis†
Azatioprina	Una o dos veces al día	1 semana después de la última dosis
Ciclosporina	Dos veces al día	1 semana después de la última dosis†
Tacrolimús	Dos veces al día (i.v. o p.o.)	1 semana después de la última dosis†
Rituximab	Cada 4-6 meses	Mes 7
Belimumab i.v.	Mensual†	Semana 5†
Belimumab s.c.	Semanal†	Semana 2†

*Intervalos de dosificación obtenidos de la información de prescripción proporcionada en línea por las compañías farmacéuticas. Adaptado de la directriz de 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons.

†Recomendación que ha cambiado desde 2017.

‡El LES grave indica una enfermedad que pone en peligro los órganos.

§Fármaco añadido para la actualización de 2022.

¶En los pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o LES en los que se haya suspendido el tratamiento antirreumático antes de someterse a una artroplastia total de articulación, el tratamiento antirreumático debe reanudarse una vez que la herida muestre signos de cicatrización, se hayan retirado las suturas o grapas, no haya inflamación, eritema o supuración significativos y no se produzca una infección no quirúrgica en la zona, lo que suele ocurrir en unos 14 días.

#La recomendación se refiere al riesgo de infección y no tiene en cuenta el riesgo de eventos cardíacos o tromboembolia venosa.

FARME, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; IL-17, interleucina 17; i.v., intravenoso; LES, lupus eritematoso sistémico; p.o., por vía oral; s.c., subcutáneo.

Goodman SM, Springer BD, Chen AF, et al. 2022 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74:1464-1473.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Memtsoudis SG, Cozowicz C, Bekeris J, et al. Peripheral nerve block anesthesia/analgesia for patients undergoing primary hip and knee arthroplasty: recommendations from the International Consensus on Anesthesia-Related Outcomes after Surgery (ICAROS) group based on a systematic review and meta-analysis of current literature. *Reg Anesth Pain Med*. 2021;46:971-85.
2. Ishøi L, Nielsen MF, Krommes K, et al. Femoroacetabular impingement syndrome and labral injuries: grading the evidence on diagnosis and non-operative treatment: a statement paper commissioned by the Danish Society of Sports Physical Therapy (DSSF). *Br J Sports Med*. 2021;55:1301-10.
3. Bordoni V, Marelli N, Previtali D, et al. Outpatient total hip arthroplasty does not increase complications and readmissions: a meta-analysis. *Hip Int*. 2022;32:326-33.
4. Ferguson RJ, Palmer AJ, Taylor A, et al. Hip replacement. *Lancet*. 2018;392:1662-71.
5. Pincus D, Jenkinson R, Paterson M, et al. Association between surgical approach and major surgical complications in patients undergoing total hip arthroplasty. *JAMA*. 2020;323:1070-6.
6. Evans JT, Evans JP, Walker RW, et al. How long does a hip replacement last? A systematic review and meta-analysis of case series and national registry reports with more than 15 years of follow-up. *Lancet*. 2019;393:647-54.
7. Van Der Straeten C. Hip resurfacing arthroplasty in young patients: international high-volume centres' report on the outcome of 11,382 metal-on-metal hip resurfacing arthroplasties in patients 50 years at surgery. *Hip Int*. 2022;32:353-62.
8. Okike K, Chan PH, Prentice HA, et al. Association between uncemented vs cemented hemiarthroplasty and revision surgery among patients with hip fracture. *JAMA*. 2020;323:1077-84.
9. Price AJ, Alvand A, Troelsen A, et al. Knee replacement. *Lancet*. 2018;392:1672-82.
10. Le Breton S, Sylvia S, Saini S, et al. A validated algorithm using current literature to judge the appropriateness of anatomic total shoulder arthroplasty utilizing the RAND/UCLA appropriateness method. *J Shoulder Elbow Surg*. 2022;31:e332-45.
11. Levin ES, Plotkin B. Elbow arthroplasty: from normal to failure. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2019;23:141-50.
12. Karachalios T, Komnos GA. Management strategies for prosthetic joint infection: long-term infection control rates, overall survival rates, functional and quality of life outcomes. *EFORT Open Rev*. 2021;6:727-34.
13. Lieberman JR, Bell JA. Venous thromboembolic prophylaxis after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2021;103:1556-64.
14. Godoy DA, Di Napoli M, Rabenstine AA. Cerebral fat embolism: recognition, complications, and prognosis. *Neurocrit Care*. 2018;29:358-65.
15. Goodman SM, Springer BD, Chen AF, et al. 2022 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:1464-73.

256 INTRODUCCIÓN A LAS ENFERMEDADES MICROBIANAS: FISIOPATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

ROBIN PATEL Y VICTORIA J. FRASER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Las enfermedades infecciosas han influido profundamente en el genoma humano y en el curso de la historia de la humanidad. Hasta principios de 2023, la infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2; caps. 335 a 337) ha causado casi siete millones de muertes en todo el mundo. A partir de la década de los ochenta, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida; caps. 353 a 359) trastornó el tejido social de muchos países, especialmente en África, y puso en apuros a los sistemas sanitarios de EE. UU. y otras partes del mundo. En la actualidad, aproximadamente 38 millones de personas en todo el mundo están infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y, desde 1981, han muerto aproximadamente 37 millones de personas (unas 700.000 solo en EE. UU.). Las muertes debidas al VIH/sida alcanzaron un máximo de 1,9 millones al año en 2005 y se redujeron a 650.000 en 2021. Incluso antes de la pandemia del SARS-CoV-2, alrededor de 2,5 millones de personas morían anualmente en todo el mundo a causa de infecciones de las vías respiratorias inferiores. Se calcula que en todo el mundo se producen anualmente 241 millones de nuevas infecciones de paludismo, con 627.000 muertes asociadas. Cada año, más de 1,5 millones de personas mueren en el mundo por enfermedades diarreicas.

Las enfermedades infecciosas graves pueden asociarse a una mayor morbilidad con el paso del tiempo, debido al aumento de las temperaturas globales (cap. 17).[1] La Organización Mundial de la Salud (OMS) predice que el cambio climático provocará 250.000 muertes adicionales al año entre 2030 y 2050. De este aumento, unas 110.000 muertes estarán relacionadas con el paludismo (cap. 316) y las enfermedades diarreicas debido a la expansión de las poblaciones de insectos vectores y al aumento de las inundaciones costeras, respectivamente.

La *infección* puede definirse como la multiplicación de microbios (desde virus a parásitos multicelulares) en la sangre y/o los tejidos del huésped. El huésped puede o no experimentar síntomas. Por ejemplo, la infección por el VIH puede no causar ningún signo o síntoma evidente de enfermedad durante años. La definición de infección también incluye la multiplicación de microbios en la superficie o en la luz del huésped, provocando así signos y síntomas de enfermedad o dolencia. Por ejemplo, las cepas de *Escherichia coli* productoras de toxinas (cap. 280) pueden multiplicarse en el intestino y provocar una enfermedad diarreica sin invadir los tejidos. Los microbios pueden causar enfermedades sin entrar realmente en contacto con el huésped en virtud de la producción de toxinas. *Clostridium botulinum* (cap. 271) puede crecer en ciertos alimentos procesados de forma inadecuada, produciendo una toxina que puede ser letal al ingerirla. Una infección relativamente trivial, causada por *Clostridium tetani* (cap. 271) en una pequeña herida punzante, puede causar una enfermedad devastadora debido a una toxina liberada por el organismo que crece en los tejidos. Actualmente se reconoce que es posible ser portador de múltiples factores de virulencia de microorganismos conjuntamente en las denominadas islas de patogenicidad del genoma («viruloma»).

Los seres humanos vivimos en un mar virtual de microorganismos, ya que todas las superficies corporales tienen una microbiota bacteriana autóctona (cap. 257). La microbiota nativa de un individuo se compone de tantas células como sus células humanas. Nuestra microbiota normal nos protege de las infecciones. Las alteraciones de la microbiota intestinal aumentan la susceptibilidad a la infección por patógenos como *Salmonella enterica* (cap. 284) y *Clostridioides difficile* (cap. 271). Se cree que las bacterias que constituyen los microorganismos normales de la microbiota ejercen un efecto protector mediante varios mecanismos: utilizando nutrientes y ocupando un nicho ecológico, compitiendo así con los patógenos; produciendo sustancias antibacterianas que inhiben el crecimiento de los patógenos, e induciendo una inmunidad del huésped que es reactiva de forma cruzada contra los patógenos. Sin embargo, estos mecanismos parecen demasiado simplistas. Por ejemplo, la colonización intestinal con *Bacteroides fragilis,* que expresa un polisacárido bacteriano inmunodominante, provoca la activación de las células dendríticas y la inducción de una respuesta mediada por T_H1, lo que determina una reacción esplénica caracterizada por un número normal de linfocitos T $CD4^+$, una arquitectura linfoide y una expansión linfocítica sistémica. Así, una sola molécula bacteriana de nuestro intestino puede mejorar la aptitud inmunitaria, y un microbioma sano y diverso es vital para el correcto funcionamiento del sistema inmunitario.

Solo una pequeña proporción de especies microbianas pueden considerarse patógenos primarios e, incluso entre estas especies, un número relativamente pequeño de clones causan enfermedades. Por ejemplo, la meningitis meningocócica epidémica y la meningococemia (cap. 274) se deben a un pequeño número de clones de *Neisseria meningitidis,* y la explosión mundial de *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina (cap. 268) puede atribuirse a unos pocos clones originarios de Sudáfrica y España. Esta observación respalda el concepto de que los microorganismos patógenos están altamente adaptados y han desarrollado características que les permiten transmitirse, adherirse a superficies, invadir tejidos, eludir las defensas del huésped y, por lo tanto, causar enfermedades. Por el contrario, los patógenos oportunistas, que pueden ser miembros inofensivos de la microbiota normal de las personas sanas, pueden actuar como invasores virulentos en pacientes que presentan defectos graves en los mecanismos de defensa del huésped. Sin embargo, la infección oportunista no es simplemente la explotación de un huésped debilitado por patógenos relativamente avirulentos. *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 282), por ejemplo, reconoce las perturbaciones inmunitarias del huésped y reacciona expresando factores de virulencia.

Los microorganismos patógenos pueden adquirirse por diversas vías. Por ejemplo, el contacto directo se ha visto implicado en la adquisición de la enfermedad estafilocócica (cap. 267). Los aerosoles y las gotitas propagan el SARS-CoV-2 (caps. 335 y 336). El agua contaminada es el vehículo habitual en la infección por *Giardia* (cap. 322) y la fiebre tifoidea (cap. 284). Las enfermedades transmitidas por los alimentos pueden estar causadas por toxinas extracelulares producidas por *Clostridium perfringens* (cap. 271) y *Staphylococcus aureus* (cap. 267). La sangre y los hemoderivados pueden ser vectores de transmisión de los virus de la hepatitis B y C (cap. 134), así como del VIH (cap. 353). La transmisión sexual también es importante para estos agentes y para otros patógenos diversos, como *Treponema pallidum* (sífilis; cap. 295), *Neisseria gonorrhoeae* (gonorrea; cap. 275) y *Chlamydia trachomatis* (uretritis; cap. 294). El feto puede infectarse en el útero; la infección puede ser devastadora si el agente es el virus de la rubéola (cap. 339), el citomegalovirus (cap. 347) o el parvovirus B19 (cap. 342). Los artrópodos vectores también son importantes, como ilustran los mosquitos en el paludismo (cap. 316) y el dengue (cap. 352); las garrapatas en la enfermedad de Lyme (cap. 296), la anaplasmosis y la erliquiosis, y los piojos en el tifus (cap. 302).

Los patógenos causan enfermedades por una serie de adaptaciones finamente ajustadas, como la capacidad de fijación a las células apropiadas, a menudo por mediación de estructuras especializadas, como pilosidades. Microbios como *Shigella* spp. (cap. 285) tienen la capacidad de invadir las células y causar daños. Las toxinas pueden actuar a distancia o afectar únicamente a las células infectadas. Los patógenos pueden frustrar las defensas del huésped mediante una serie de ingeniosas maniobras. La cubierta antifagocítica del neumococo (cap. 268) es un ejemplo. Los organismos pueden cambiar la presentación de sus antígenos de superficie a gran velocidad para burlar el sistema inmunitario del huésped. Algunos ejemplos son el virus de la gripe (cap. 332) y los tripanosomas (caps. 317 y 318). Algunos patógenos (p. ej., *Toxoplasma gondii*; cap. 320) pueden inhibir el estallido respiratorio de los fagocitos y otros (p. ej., *Streptococcus pyogenes;* cap. 269) pueden destruir las células fagocíticas que los han engullido. El entorno juega un papel importante en la infección, tanto en la transmisión como en la capacidad del huésped para combatir al invasor. La humedad y la temperatura del aire pueden afectar a la capacidad infecciosa de los patógenos transportados por el aire. El estado sanitario de los alimentos y el agua, lamentablemente deficiente en muchas zonas del mundo, es un factor importante en la adquisición de patógenos entéricos. También es probable que la deficiencia de micronutrientes contribuya a la invasión y a la multiplicación de ciertos patógenos.

La reacción del huésped frente a la infección puede provocar enfermedad. Por ejemplo, la infección previa por *Campylobacter jejuni* (cap. 279) es responsable de cerca del 40% de los casos de síndrome de Guillain-Barré (cap. 388). Se cree que el mecanismo responsable es la producción de anticuerpos contra lipopolisacáridos de *C. jejuni,* que reaccionan de forma cruzada con gangliósidos en los nervios periféricos. De forma similar, gran parte del daño resultante de la meningitis se debe a la respuesta del huésped frente a los patógenos bacterianos invasores.

Salvo algunas excepciones, las enfermedades infecciosas son tratables y curables, por lo que es importante realizar un diagnóstico preciso e instaurar rápidamente la terapia adecuada. En infecciones agudas, como la neumonía (cap. 85), la meningitis (cap. 381) o la sepsis (cap. 94), la instauración rápida de una terapia puede salvar la vida. En tales casos debe iniciarse el tratamiento (basado en los antecedentes, la exploración física y la epidemiología de la enfermedad en la comunidad), aunque no se haya confirmado un diagnóstico definitivo. La terapia antimicrobiana para el agente o agentes presuntamente causantes puede revaluarse posteriormente a medida que se disponga de información diagnóstica más definitiva. Las técnicas de diagnóstico rápido, incluidas las tinciones de Gram, la detección de antígenos o las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, a menudo pueden ser útiles.

INFECCIONES EMERGENTES

Algunos ejemplos recientes de infecciones emergentes con un gran impacto en la salud pública en EE. UU. y a nivel internacional son el VIH, *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) asociado a la comunidad, una cepa hipervirulenta de *C. difficile,* la gripe H1N1 de 2009, las bacterias gramnegativas multirresistentes (p. ej., Enterobacterales resistentes a los carbapenémicos), *Candida auris,* la salmonelosis asociada al kratom y el SARS-CoV-2. Algunos ejemplos de brotes localizados recientes son, entre otros, el cólera (Yemen), la difteria (Bangladés), la gripe H7N9 (China), la listeriosis (Sudáfrica),

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la peste (Madagascar), la fiebre amarilla (Brasil), el zika (América), el chikunguña (América) y el ébola (África occidental).

En los últimos 70 años se han descrito más de 400 enfermedades infecciosas nuevas, emergentes o reemergentes, de las cuales aproximadamente el 60% son zoonosis asociadas a «puntos calientes» geográficos. La aparición de estas infecciones está impulsada, en gran medida, por factores ecológicos, socioeconómicos y medioambientales.

GENÓMICA

Se ha determinado la secuencia genómica exacta de miles de microbios relevantes para el ser humano, y un análisis cuidadoso aportará información importante sobre la patogenia de la infección.[2] Por ejemplo, la secuenciación del genoma de *S. pyogenes* (cap. 269), recopilada a lo largo del tiempo con información clínica sólida relevante, ha detectado la adquisición de nuevos determinantes responsables de una mayor virulencia y que dan lugar al síndrome de shock tóxico, la fascitis necrosante o ambos.

SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA Y RESPUESTA A LA INFECCIÓN

La genómica puede proporcionar nueva y significativa información relevante para la respuesta de un individuo a una enfermedad infecciosa. Así, por ejemplo, en el paludismo por *Plasmodium falciparum*, una respuesta intensa, que genera factor de necrosis tumoral α, puede acentuar el desarrollo de complicaciones cerebrales. El análisis de los polimorfismos de un solo nucleótido del genoma humano podría conducir a un mejor conocimiento de dos cuestiones fundamentales en las enfermedades infecciosas: por qué se desarrolla una enfermedad invasiva y se manifiesta solo en una pequeña fracción de individuos expuestos a un microbio dado, y por qué las infecciones son más graves en unas personas que en otras. En la actualidad, se están identificando a una velocidad asombrosa variantes de genes que codifican moléculas que intervienen en la fijación, en el reconocimiento de patógenos, en la respuesta de citocinas inflamatorias, y en la inmunidad innata y adaptativa. Por ejemplo, las deficiencias hereditarias de C3, los componentes de la vía alternativa (factor D, properdina, factor H y factor I) y los componentes terminales de la vía del complemento (C5 a C9) se asocian a una mayor incidencia de infección meningocócica y gonocócica invasiva.

INMUNIDAD INNATA

La identificación de receptores de reconocimiento de patrones (p. ej., receptores de tipo *toll* y receptores de tipo dominios de oligomerización para nucleótidos) que identifican patrones moleculares asociados a patógenos, así como de sustancias endógenas que reflejan daño tisular (p. ej., alarminas), ha revolucionado nuestro conocimiento de la respuesta temprana del huésped ante la infección. Los agonistas o antagonistas de los receptores de tipo *toll* han entrado ya a formar parte de los ensayos clínicos como tratamientos complementarios o para mejorar la capacidad inmunógena de las vacunas. Los péptidos antimicrobianos (p. ej., defensinas, catecidinas, histatinas, galectinas) también desempeñan un papel importante en la respuesta temprana a los trastornos infecciosos y también pueden aprovecharse como medios de diagnóstico. Por ejemplo, las pruebas de α-defensina del líquido sinovial se utilizan para diagnosticar infecciones asociadas a prótesis articulares.

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

El desarrollo de nuevos agentes antibacterianos se ha frenado, a pesar del creciente problema de las resistencias a los antimicrobianos. Las bacterias farmacorresistentes pueden propagarse fácilmente en los centros sanitarios y a través de los viajes internacionales. Las amenazas urgentes incluyen *Acinetobacter* spp. resistentes a los carbapenémicos (cap. 283), *N. gonorrhoeae* (cap. 275), *C. auris* (cap. 310), *C. difficile* (cap. 271) y Enterobacterales resistentes a los carbapenémicos (cap. 281), mientras que las amenazas graves incluyen *Campylobacter* spp. resistentes a los medicamentos (cap. 279), *Candida* spp. (cap. 310), *Salmonella* (cap. 284) y *Shigella* spp. (cap. 285), *S. pneumoniae* (cap. 268), tuberculosis (cap. 299), Enterobacterales productoras de betalactamasas de espectro extendido (cap. 281), SARM (cap. 267), enterococos resistentes a la vancomicina (cap. 270) y *P. aeruginosa* multirresistente (cap. 282).[3]

A veces, el balance entre el éxito antimicrobiano y la resistencia a los antibióticos supone un reto. Por ejemplo, el uso masivo de azitromicina puede reducir la mortalidad infantil en el África subsahariana, pero a costa de multiplicar por siete u ocho la resistencia a los macrólidos.[A1]

PAPEL DE LOS AGENTES INFECCIOSOS EN LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS

Los virus de la hepatitis B y C (cap. 135), el virus del papiloma humano (cap. 344) y *Helicobacter pylori* (cap. 125) son algunos de los agentes infecciosos que pueden causar cánceres humanos. Además, los cánceres colorrectales suelen albergar bacterias.

Muchas de las llamadas enfermedades idiopáticas también pueden tener una base infecciosa, como se descubrió en el caso de la enfermedad de Whipple (cap. 305) hacia 1990. Las enfermedades para las que existe cierta evidencia (aunque no pruebas concluyentes) de una base infecciosa son la diabetes, la ateroesclerosis, la leucemia aguda, las enfermedades vasculares del colágeno y la enfermedad inflamatoria intestinal. La detección de microorganismos no cultivables mediante técnicas más novedosas, como el análisis del gen del ARN ribosómico 16S o la metagenómica *shotgun*, puede descubrir agentes responsables de enfermedades consideradas hasta ahora no infecciosas o sugerir un papel en afecciones que se consideran infecciosas, pero en las que el patógeno o los patógenos son controvertidos.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas microbiológicas deben responder a tres preguntas. La primera es si la enfermedad de un paciente es de naturaleza microbiana. La segunda es definir el organismo u organismos causantes de la enfermedad. La tercera es determinar cómo debe tratarse al paciente. Si el tratamiento no se deduce directamente de la naturaleza del microorganismo detectado, se realizarán pruebas de sensibilidad, generalmente mediante el cultivo de microorganismos a partir de la muestra recogida.

Las pruebas de diagnóstico de las enfermedades infecciosas requieren una ordenación e interpretación adecuadas de los resultados.[4] Dado que las pruebas de microbiología clínica son cada vez más complejas, se recomienda consultar a especialistas en enfermedades infecciosas o microbiólogos clínicos en situaciones difíciles. Las infecciones pueden tener su causa en cientos de especies de microorganismos, desde bacterias y virus hasta hongos, protozoos, parásitos e incluso algas. La simple detección de un organismo no significa que esté causando la enfermedad del paciente, debido a la posibilidad de que se trate de microbiota contaminante o colonizadora o de una infección previa. Los métodos de análisis, que incluyen detección directa mediante visualización (a menudo con tinciones específicas), cultivo (que puede ser específico, según el tipo de microorganismo) y métodos moleculares, proteómicos, metabólicos e inmunitarios, se amplían día a día y varían de un laboratorio a otro. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, que amplifican el ácido nucleico microbiano (ADN y/o ARN, dependiendo del organismo objetivo) se utilizan cada vez más en la práctica clínica. La prueba de amplificación de ácidos nucleicos más común en uso clínico es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), pero existen muchas otras tecnologías disponibles.[5] En la PCR se amplifica un segmento específico de ADN utilizando un par de cebadores (fig. 256-1) (hacia adelante y hacia atrás) en una reacción que incluye las bases necesarias para sintetizar ADN (trifosfato de desoxinucleótidos) y una ADN polimerasa termoestable. La reacción en sí implica ciclos en serie de temperaturas para recocer los cebadores, sintetizar ADN entre ellos (a través de una enzima llamada ADN polimerasa) y, a continuación, convertir el ADN de doble cadena en ADN de cadena sencilla para permitir que se repita la reacción. El resultado es que, al final del ciclo de temperaturas, el segmento de ADN objeto de estudio, si está presente, se habrá amplificado de manera exponencial; el ADN amplificado se detecta utilizando diversas estrategias, como, por ejemplo, sondas marcadas con fluorocromos que se hibridan con el ADN amplificado durante el curso de la reacción de la PCR, que en este caso se denomina PCR en tiempo real. El número de ciclo en el que se detecta esta señal, denominado valor umbral de ciclo, es un indicador general de la cantidad de ácido nucleico diana presente, y los valores umbral de ciclo más bajos se correlacionan con la presencia de mayores cantidades de ADN diana. Se puede aplicar la medición de la respuesta del huésped a la infección mediante pruebas serológicas tradicionales, ensayos de liberación de interferón γ y la medición de la respuesta transcripcional o proteómica del huésped. Los organismos aislados en cultivo suelen identificarse mediante la tecnología proteómica espectrometría de masas de tiempo de vuelo de ionización por desorción láser asistida por matriz, que permite la identificación precisa de una miríada de aislados bacterianos y fúngicos en cuestión de minutos.

Recogida de muestras

En microbiología, la calidad de los resultados depende no solo de las pruebas de laboratorio, sino también de una selección, una recogida y un transporte adecuados de las muestras para su análisis. Lo ideal es que las muestras para las pruebas microbiológicas se recojan, especialmente para los cultivos, antes de la administración de agentes antimicrobianos. Es importante que las personas encargadas de tomar las muestras lo hagan de manera adecuada; las muestras de mala calidad pueden ser rechazadas por el laboratorio, pero solo si este puede identificarlas como tales (p. ej., una supuesta muestra de esputo que, en realidad, es una muestra de secreciones orofaríngeas). Algunos análisis son inapropiados para determinados tipos de muestras (p. ej., cultivos anaerobios a partir de esputo). Los hisopos contienen volúmenes diminutos y se recomiendan en situaciones limitadas (p. ej., hisopos faríngeos para diagnosticar la faringitis por *S. pyogenes* e hisopos nasales o nasofaríngeos para diagnosticar la infección por el SARS-CoV-2). Cada vez se utilizan más los bastoncillos flocados, que liberan eficazmente su contenido. Si se pueden recoger tejidos o líquidos, se prefieren a los hisopos.

Hemocultivos

Los hemocultivos, que suelen incubarse durante 5 días en los modernos instrumentos de hemocultivo de monitorización continua, permiten recuperar la mayoría de las bacterias cultivables y la mayoría de las especies de *Candida*. El crecimiento suele producirse en el primer día de incubación; pueden realizarse pruebas rápidas de identificación y susceptibilidad en el contenido de los hemocultivos positivos para obtener resultados

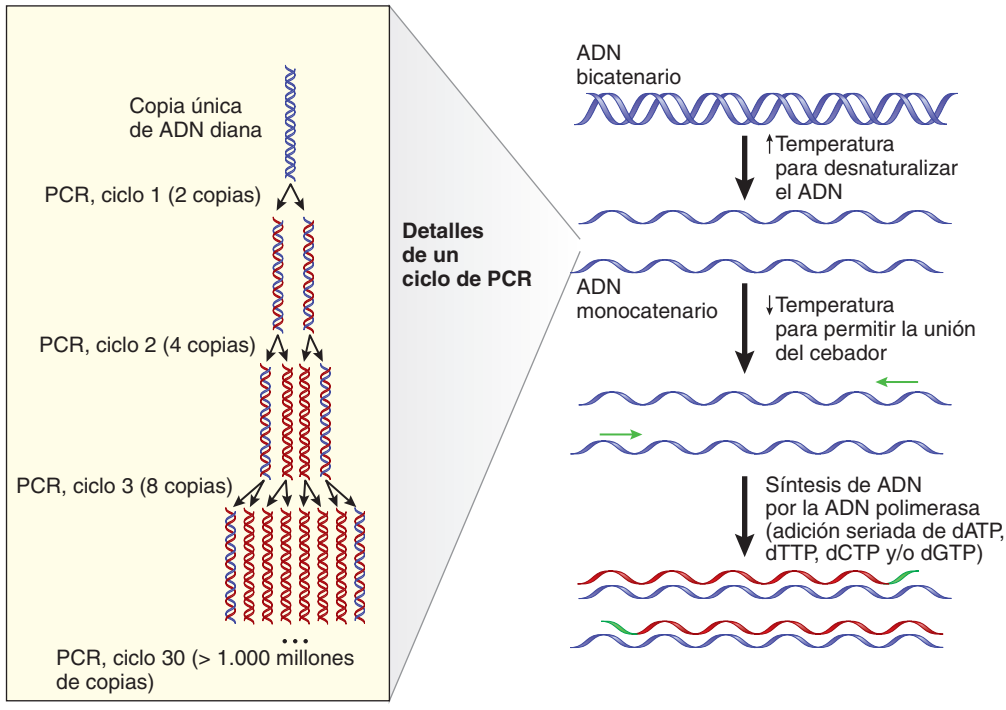

FIGURA 256-1. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). dATP, trifosfato de desoxiadenosina; dCTP, trifosfato de desoxicitidina; dGTP, trifosfato de desoxiguanosina; dTTP, trifosfato de timidina.

rápidos.[6] Para obtener los mejores resultados, las micobacterias y los hongos dimórficos requieren hemocultivos especializados y tiempos de incubación más largos.

La obtención de un volumen óptimo de sangre y la extracción antes de la administración de antibióticos son prácticas de calidad para los hemocultivos convencionales. En el caso de los adultos, deben obtenerse dos parejas o extracciones de cultivos, cada uno de 20 a 30 ml de sangre, de sitios de venopunción separados después de que cada sitio haya sido desinfectado (p. ej., con clorhexidina o tintura de yodo al 2%) y luego inoculados al menos en un frasco aeróbico y uno anaeróbico por juego. No es necesario espaciar los hemocultivos en el tiempo. Se desaconsejan los hemocultivos de extracción única. Los médicos reciben una notificación cuando un hemocultivo da positivo, pero puede que no quede claro de inmediato si el organismo identificado representa un patógeno o un contaminante. Son frecuentes los hemocultivos contaminados, que generan confusión clínica, y son aceptables tasas de contaminación hasta del 3%. La contaminación puede reconocerse cuando los hemocultivos producen microorganismos, como *Staphylococcus* spp. coagulasa-negativos o *Corynebacterium* spp. a partir de una sola pareja. Para minimizar la contaminación, lo ideal es contar con un equipo de flebotomistas especializado. Un método para evitar la contaminación consiste en aspirar la sangre inicialmente en un tubo o recipiente separado y luego obtener los cultivos con la posterior aspiración de sangre.[A2]

Aunque, en general, se desaconsejan los hemocultivos a partir de sangre extraída mediante catéter venoso, para el diagnóstico de bacteriemia asociada al catéter puede ser útil disponer de un juego de sangre para hemocultivo extraída a través del catéter venoso y de un juego de sangre para hemocultivo extraída de una vena periférica. Si en ambos hemocultivos crece el mismo microorganismo y el cultivo de sangre tomada del catéter intravascular resulta positivo más de 2 h antes que el cultivo de sangre periférica (el denominado tiempo diferencial hasta la positividad), existe una alta probabilidad de infección del torrente sanguíneo relacionada con el catéter. En el caso de catéteres de múltiples luces que se evalúan para detectar una posible bacteriemia asociada al catéter, se debe considerar la toma de sangre a través de cada luz, junto con una extracción de vena periférica.

Para diagnosticar la endocarditis infecciosa (cap. 61) se sugieren hemocultivos rutinarios; si son negativos, debe considerarse la serología para *Bartonella* y la fiebre Q. La histopatología, las tinciones y los diagnósticos moleculares (p. ej., PCR/secuenciación del gen del ARN ribosómico 16S, pruebas de amplificación del ácido nucleico de *Tropheryma whipplei*) pueden aplicarse a las válvulas resecadas si el diagnóstico microbiológico no se ha establecido por otros medios.

Líquido cefalorraquídeo

El líquido cefalorraquídeo puede ser útil para diagnosticar la meningitis (cap. 381) y algunos casos de encefalitis (cap. 383) (p. ej., virus del herpes simple, enterovirus). Se debe recoger una muestra suficiente para todas las pruebas deseadas; conviene extraer líquido adicional para conservarlo en el laboratorio, por si más tarde se desearan realizar pruebas complementarias (evitando así la necesidad de una segunda punción lumbar). Se suelen tomar tres o cuatro alícuotas de líquido cefalorraquídeo en tubos separados. El primero tiene el mayor potencial de contaminación y no debe utilizarse para estudios microbiológicos. Deben realizarse tinción de Gram preparada tras la citocentrifugación del líquido cefalorraquídeo y cultivo bacteriano (junto con los hemocultivos convencionales y la medición de la presión de apertura), con recuento celular y diferencial, glucosa y proteínas, para el diagnóstico de la meningitis bacteriana. La prueba del antígeno criptocócico está indicada si la meningitis criptocócica (cap. 309) es posible. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos del líquido cefalorraquídeo son las mejores para el diagnóstico de la meningitis/encefalitis enteroviral y herpética. Las pruebas de antígeno neumocócico y de amplificación del ácido nucleico para el virus de la varicela-zóster deben considerarse en la meningitis/encefalitis aguda. Un panel de pruebas multiplex de amplificación de ácidos nucleicos[7] es especialmente útil para detectar virus si no se dispone de pruebas individuales de amplificación de ácidos nucleicos y en pacientes tratados con antibióticos, pero no sustituye al cultivo. Para el diagnóstico de la meningitis tuberculosa (cap. 381)[8] se recomienda el frotis de bacilos acidorresistentes y el cultivo de grandes volúmenes (≥ 5 ml) de líquido cefalorraquídeo, así como las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos. Para los casos más complicados se sugiere la consulta a neurología y/o enfermedades infecciosas, ya que el diagnóstico diferencial es amplio y la evaluación puede ser compleja.

Análisis de muestras respiratorias

La faringitis por *S. pyogenes* (caps. 269 y 397) se diagnostica recogiendo un hisopo de la garganta y las amígdalas (evitando los dientes, las encías y las mejillas) y analizándolo mediante cultivo, una prueba rápida de antígenos o una prueba de amplificación de ácidos nucleicos. Las pruebas rápidas de antígenos tienen una sensibilidad limitada para *S. pyogenes,* especialmente en niños, y lo ideal es que los resultados negativos se confirmen mediante cultivo o un ensayo molecular. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos se utilizan idealmente para detectar virus respiratorios[9] y *Bordetella pertussis* (cap. 289).

Para la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes ambulatorios (cap. 85),[10] las pruebas específicas se consideran generalmente opcionales. Sin embargo, para los pacientes ingresados en el hospital se recomiendan hemocultivos previos al tratamiento, tinción de Gram y cultivo del esputo, y, si la enfermedad es grave, pruebas de antígenos en orina para *Legionella pneumophila* y *S. pneumoniae.* Se prefieren las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para la neumonía causada por *Mycoplasma pneumoniae* (cap. 293) o *Chlamydia pneumoniae* (cap. 294) y para la legionelosis (cap. 290). Para el diagnóstico de la neumonía adquirida en el hospital y la asociada a la ventilación mecánica puede analizarse el esputo inducido en pacientes no intubados y los aspirados endotraqueales o el líquido de lavado broncoalveolar en pacientes intubados, mediante tinción de Gram y cultivo; existen paneles de pruebas de amplificación múltiple de ácidos nucleicos.

Para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar (cap. 299) debe presentarse esputo expectorado (o esputo inducido, o muestras obtenidas por broncoscopia) para frotis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Baker RE, Mahmud AS, Miller IF, et al. Infectious disease in an era of global change. *Nat Rev Microbiol*. 2022;20:193-205.
2. Armstrong GL, MacCannell DR, Taylor J, et al. Pathogen genomics in public health. *N Engl J Med*. 2019;381:2569-80.
3. United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. U. S. Department of Health and Human Services*. CDC; 2019 https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf . Accessed April 13, 2023.
4. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society of Microbiology. *Clin Infect Dis*. 2018;67:e1-e94.
5. Gwinn M, MacCannell D, Armstrong GL. Next-generation sequencing of infectious pathogens. *JAMA*. 2019;321:893-4.
6. Simner PJ, Dien Bard J, Doern C, et al. REPORTing of antimicrobial resistance from blood cultures (REPORT-ABC), an ARLG survey summary: resistance marker reporting practices from positive blood cultures. *Clin Infect Dis*. 2023;76:1350-8.
7. Tansarli GS, Chapin KC. Diagnostic test accuracy of the BioFire® FilmArray® meningitis/encephalitis panel: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:281-90.
8. Aksamit AJ. Chronic meningitis. *N Engl J Med*. 2021;385:930-6.
9. Bwire GM, Majigo MV, Njiro BJ, et al. Detection profile of SARS-CoV-2 using RT-PCR in different types of clinical specimens: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93:719-25.
10. Aliberti S, Dela Cruz CS, Amati F, et al. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2021;398:906-19.
11. Machiels JD, Cremers AJH, van Bergen-Verkuyten MCGT, et al. Impact of the BioFire FilmArray gastrointestinal panel on patient care and infection control. *PLoS One*. 2020;15:e0228596.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de bacilos acidorresistentes (tres muestras), cultivo de micobacterias (tres muestras) y prueba de amplificación de ácidos nucleicos de *M. tuberculosis* (una muestra). En los pacientes con bacilos acidorresistentes positivos, una prueba de amplificación del ácido nucleico de *M. tuberculosis* negativa hace poco probable el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. En pacientes con frotis de bacilo acidorresistente negativo y un nivel de sospecha de tuberculosis pulmonar intermedio o superior, una prueba de amplificación del ácido nucleico de *M. tuberculosis* negativa no puede excluir la tuberculosis pulmonar. Algunas pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para *M. tuberculosis* detectan el organismo y proporcionan pruebas moleculares rápidas de susceptibilidad a los fármacos (p. ej., rifampicina con o sin isoniacida).

Heces

La diarrea extrahospitalaria se resuelve a menudo en menos de 1 semana sin tratamiento; generalmente no se requieren pruebas de laboratorio, salvo si el paciente tiene fiebre, diarrea sanguinolenta, disentería, dolor abdominal intenso o deshidratación, o está hospitalizado o inmunodeprimido (cap. 262). En caso de diarrea relacionada con los viajes (cap. 265) o de diarrea adquirida en la comunidad que persista 1 semana o más, pueden ser útiles las pruebas de laboratorio. Las heces diarreicas constituyen la muestra de elección. Los patógenos bacterianos, parasitarios y virales de la gastroenteritis pueden detectarse con pruebas comerciales de amplificación múltiple de ácidos nucleicos, que pueden dar resultados en tan solo 1 h.[11] Los coprocultivos de rutina suelen evaluar la presencia de *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter* spp., y también deben incluir la evaluación de *E. coli* productora de toxina Shiga mediante una prueba de amplificación de ácidos nucleicos o un ensayo de antígenos. Los cultivos de *Vibrio* y *Yersinia* pueden ser solicitudes separadas y específicas, porque se realizan utilizando medios especializados. La infección por *Giardia* spp. (cap. 322), *Cryptosporidium* (cap. 321) o *Cyclospora cayetanensis* puede presentarse de forma similar a la gastroenteritis bacteriana, y lo ideal es identificar estos organismos mediante pruebas de detección de antígenos o de amplificación de ácidos nucleicos. Asimismo, el norovirus (cap. 350) y otras etiologías virales de gastroenteritis se detectan idealmente mediante pruebas de amplificación de ácidos nucleicos; el rotavirus (cap. 350) puede detectarse alternativamente mediante un ensayo de detección de antígenos.

La diarrea asociada a *C. difficile* suele estar asociada al uso previo de antibióticos o a la hospitalización, aunque también se dan casos adquiridos en la comunidad; en los casos sospechosos de diarrea asociada a *C. difficile* se recomienda realizar pruebas específicas analizando las heces diarreicas mediante un ensayo de detección de antígeno de glutamato deshidrogenasa más detección de toxinas A y B mediante un ensayo de detección de antígeno (con o sin arbitraje mediante una prueba de amplificación de ácidos nucleicos para genes asociados a toxinas) o realizando una prueba de amplificación de ácidos nucleicos con pruebas de toxinas. Alternativamente, puede utilizarse una prueba de amplificación de ácidos nucleicos sola, siempre que sea probable que el paciente sometido a la prueba tenga diarrea asociada a *C. difficile*.

Orina

La diferenciación entre bacteriuria asintomática, cistitis y pielonefritis requiere evaluación clínica, ya que los hallazgos mediante tinción de Gram y cultivo pueden ser similares para las tres entidades (cap. 263). Las muestras enviadas para cultivo bacteriano deben recogerse de tal manera que se reduzca al mínimo posible la contaminación por la microbiota perineal. El uso de medios de transporte de la orina, la refrigeración después de la recogida de la muestra y la toma de muestras mediante sondaje directo «de entrada y salida» reducen el crecimiento de un pequeño número de microorganismos contaminantes, que pueden dar resultados falsos positivos. Las muestras de orina de los pacientes que tienen sondas urinarias permanentes incluso durante unas pocas horas suelen tener microbiota colonizadora debido a la formación de biopelículas en las superficies de las sondas, por lo que los urocultivos positivos pueden no representar una verdadera infección urinaria.

Para el diagnóstico de la prostatitis bacteriana aguda (cap. 114) puede utilizarse el enfoque clásico de cuatro muestras, que implica la recogida de la primera micción de 10 ml, una muestra del flujo medio, las secreciones prostáticas exprimidas y una orina de 10 ml posterior al masaje prostático. La prueba se considera positiva si hay un recuento bacteriano 10 veces mayor en las secreciones prostáticas expresadas que en la orina del chorro medio. Una alternativa es una versión de dos muestras, que incluya solo la orina del chorro medio y las secreciones prostáticas exprimidas.

Pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos

Deben realizarse pruebas de susceptibilidad antimicrobiana para valorar los agentes antimicrobianos de espectro reducido, incluso en situaciones en las que deba iniciarse una terapia empírica más amplia antes de conocer los resultados del cultivo y la susceptibilidad. El método de referencia en cuanto a pruebas de sensibilidad es la prueba de sensibilidad fenotípica, que consiste en el crecimiento del microorganismo con y sin concentraciones de antimicrobiano específico, con posterior comparación de resultados. La medición tradicional de la sensibilidad consiste en la determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI), que es la concentración más baja del antimicrobiano que inhibe el crecimiento del microorganismo. Para medir la CMI, el organismo se cultiva en varias concentraciones de un agente antimicrobiano. El uso del término *sensible* significa que la CMI es una concentración que se alcanza en la sangre u otro líquido corporal apropiado utilizando las dosis habitualmente recomendadas. *Resistente*, que es lo contrario de susceptible, implica que la CMI supera los niveles normalmente alcanzables. En algunas situaciones, la CMI se encuentra entre los niveles susceptibles y resistentes, y el resultado puede notificarse como *intermedio* o susceptible *dependiente de la dosis*, esto último para indicar que el agente antimicrobiano puede seguir utilizándose, pero en dosis mayores. Los niveles en orina de algunos agentes antimicrobianos (p. ej., la nitrofurantoína) pueden ser tan elevados como para permitir su uso en el tratamiento de infecciones urinarias incluso ante CMI elevadas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Doan T, Worden L, Hinterwirth A, et al. Macrolide and nonmacrolide resistance with mass azithromycin distribution. *N Engl J Med*. 2020;383:1941-50.

A2. Zimmerman FS, Karameh H, Ben-Chetrit E, et al. Modification of blood test draw order to reduce blood culture contamination: a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2020;71:1215-20.

257 MICROBIOMA HUMANO

VINCENT B. YOUNG

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

El microbioma humano ha recibido una atención considerable como factor hasta ahora infravalorado en la salud y la enfermedad humanas.[1-4] Las alteraciones en el microbioma se asocian a varias afecciones clínicas, y el restablecimiento de un microbioma intestinal normal puede ser beneficioso en situaciones concretas.

DEFINICIONES

La llamada flora normal de microbios que viven en y sobre el cuerpo humano forma parte del microbioma humano normal. Aunque se ha prestado más atención a las bacterias, este término también puede englobar a Archaea, las levaduras y los virus. El término *microbiota* se refiere a los propios microbios, mientras que el término *microbioma* se refiere a una comunidad específica de microbios (es decir, la microbiota) y al entorno específico que habitan. Esta distinción es importante, porque el microbioma engloba la microbiota y también el entorno en el que habita. Este entorno está conformado no solo por los microbios, sino también por el huésped y el medio exterior. Por ejemplo, el microbioma intestinal está compuesto por los microbios que habitan este órgano, así como por el contenido intestinal, que incluye compuestos derivados tanto de los alimentos como del huésped humano, como las enzimas digestivas, la mucina y los ácidos biliares.

ESTRUCTURA Y RELACIONES FUNCIONALES DEL MICROBIOMA

La función de los microbios en un entorno concreto se puede conocer a través del análisis de los miembros de la comunidad, pero también determinando el entorno metabólico completo en el que habitan esos microbios. Este entorno metabólico está definido no solo por los microbios, sino también por el huésped.[5] Un ejemplo concreto es el metabolismo de los ácidos biliares que se encuentran en el tracto intestinal. Las sales biliares primarias, conjugadas con los aminoácidos taurina y glicina, se sintetizan en el hígado y se excretan por medio de la bilis, para ser luego metabolizadas por los miembros de la microbiota intestinal, que extraen esos aminoácidos conjugados y alteran la estructura química a través de reacciones enzimáticas, como la deshidroxilación. Los ácidos biliares secundarios, que resultan de la conversión de los ácidos biliares primarios mediada por microbios, tienen propiedades químicas diferentes y, por lo tanto, influyen en la fisiología del huésped de manera diferenciada. Los receptores de ácidos biliares son estimulados de forma diferente por los diversos ácidos biliares secundarios y, por lo tanto, el metabolismo de los ácidos biliares por acción de la microbiota tendrá una influencia directa sobre la fisiología del huésped.

ESTUDIO DEL MICROBIOMA

El microbioma suele analizarse mediante técnicas basadas en la secuenciación de ácidos nucleicos y la espectrometría de masas (e-fig. 257-1). En algunos casos, la información se limita a la estructura (anatomía) de una comunidad microbiana en términos de composición de especies y abundancia relativa de los microbios presentes. Los datos funcionales (fisiología) pueden recabarse del análisis del potencial metabólico o de la medición directa del resultado funcional, en términos de expresión génica y de todo un catálogo de metabolitos presentes en el microbioma. Una cuestión que a menudo se desprende de estos estudios es si los cambios específicos que se asocian a un determinado estado de salud son positivos o simplemente son un reflejo del ambiente generado por la existencia de ese estado. Las investigaciones en curso tratan de determinar si las alteraciones del microbioma tienen realmente un papel causal en las enfermedades asociadas.

CONSTITUCIÓN DEL MICROBIOMA

El modo de nacimiento puede tener al menos un efecto a corto plazo en la composición de la microbiota de un recién nacido. Los niños nacidos por parto vaginal tienen un microbioma distintivo inmediatamente después del nacimiento, en comparación con los niños nacidos por cesárea. Estas diferencias se resuelven a medida que el niño crece. Lo que se desconoce es si tales desigualdades en la colonización temprana tienen efectos duraderos sobre la salud del niño. Es posible que estas diferencias en los microbiomas iniciales subyazcan a las conocidas asociaciones epidemiológicas entre el parto por cesárea, y afecciones como el asma y las alergias.

Además del modo de nacimiento, se cree que una serie de factores posnatales, como el uso de antibióticos, la lactancia materna, la dieta y la genética del huésped, afectan a la microbiota en desarrollo del niño (e-fig. 257-2). Una vez establecida una microbiota «similar a la del adulto», esta varía según la región corporal (fig. 257-1) y entre individuos,[6] pero la suma total de los genes microbianos muestra una variación mucho menor (e-fig. 257-3). La interpretación es que, aunque la composición específica de la microbiota normal y sana puede variar de una persona a otra, las funciones conservadas están presentes en una comunidad saludable.

ALTERACIÓN DEL MICROBIOMA

Dada la aparente conservación de la función del microbioma en individuos sanos, una extensa literatura ha evaluado las alteraciones de la microbiota. Sin embargo, solo se ha demostrado un papel causal por el que la microbiota alterada conduce a la enfermedad en el caso de unas pocas afecciones.[7]

La microbiota posee un gran potencial metabólico para una amplia gama de actividades catabólicas y de bioconversión (fig. 257-2). La microbiota intestinal habitual metaboliza sustancias alimentarias, como hidratos de carbono y proteínas. Además, las biomoléculas derivadas del huésped, incluidos los ácidos biliares y compuestos como las mucosas y las secreciones mucosas, pueden ser sustratos para el metabolismo

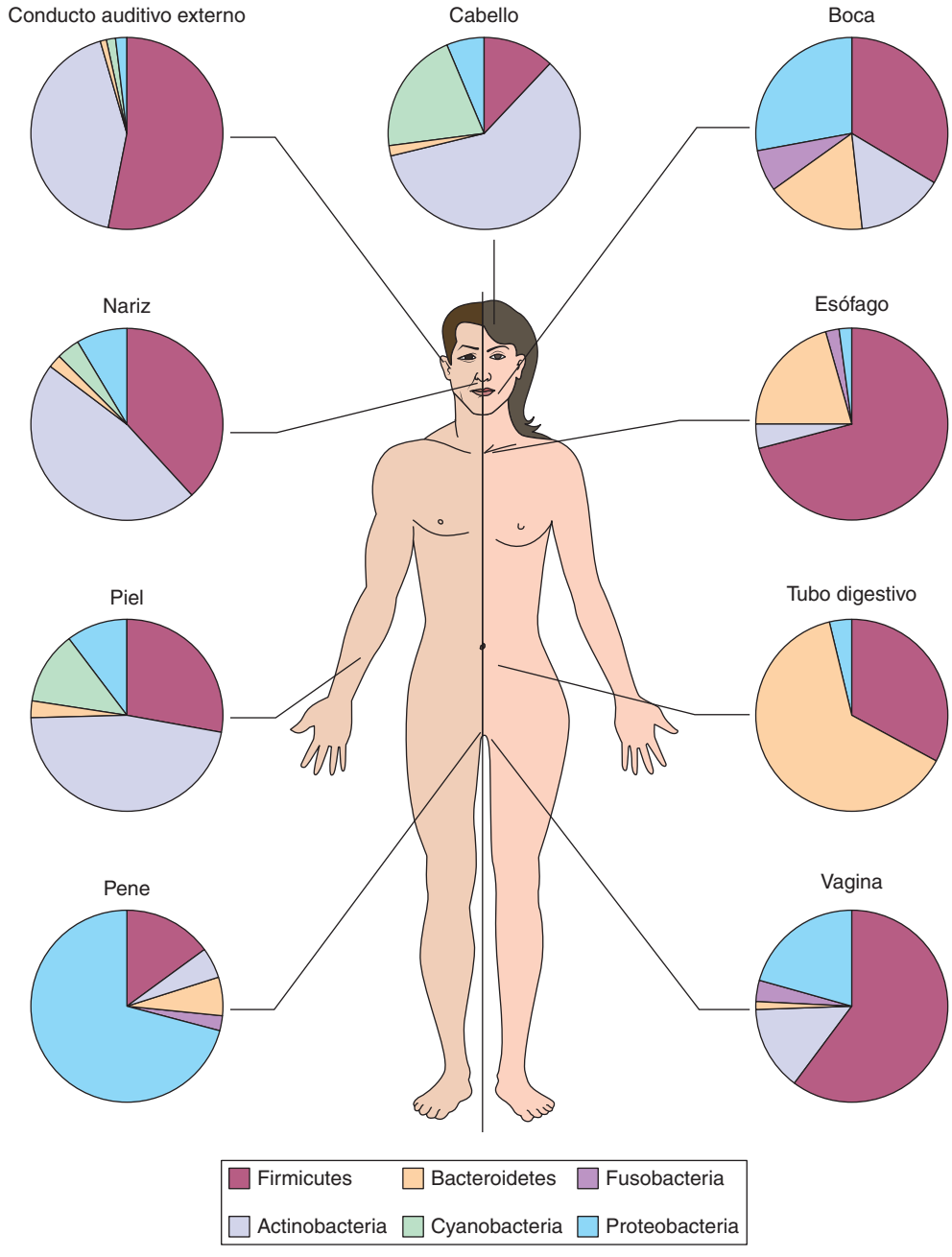

FIGURA 257-1. Magnitudes relativas de los seis filos bacterianos dominantes en diferentes lugares del cuerpo. Los datos proceden de múltiples estudios sobre la microbiota. (Tomado de Spor A, Koren O, Ley R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9:279-290.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

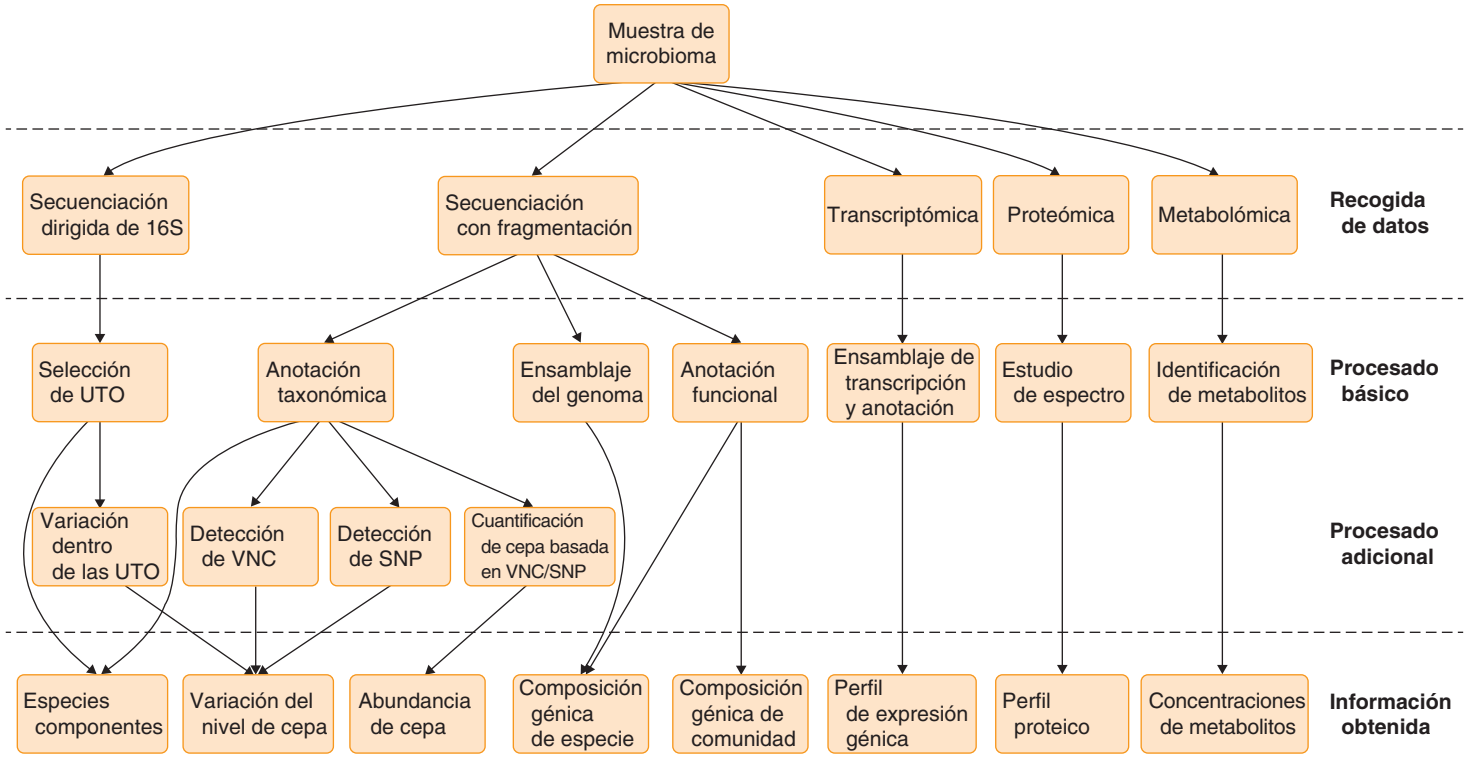

E-FIGURA 257-1. **Esquemas de análisis del microbioma.** Los datos «ómicos» del microbioma pueden procesarse y analizarse de diferentes maneras para abordar un conjunto diverso de cuestiones relativas a la composición, la capacidad y la función del microbioma. SNP, polimorfismo de nucleótido único; UTO, unidad taxonómica operativa; VNC, variación del número de copias. (Tomado de Noecker C, McNally CP, Eng A, Borenstein E. High-resolution characterization of the human microbiome. *Transl Res.* 2017;179:10-23.)

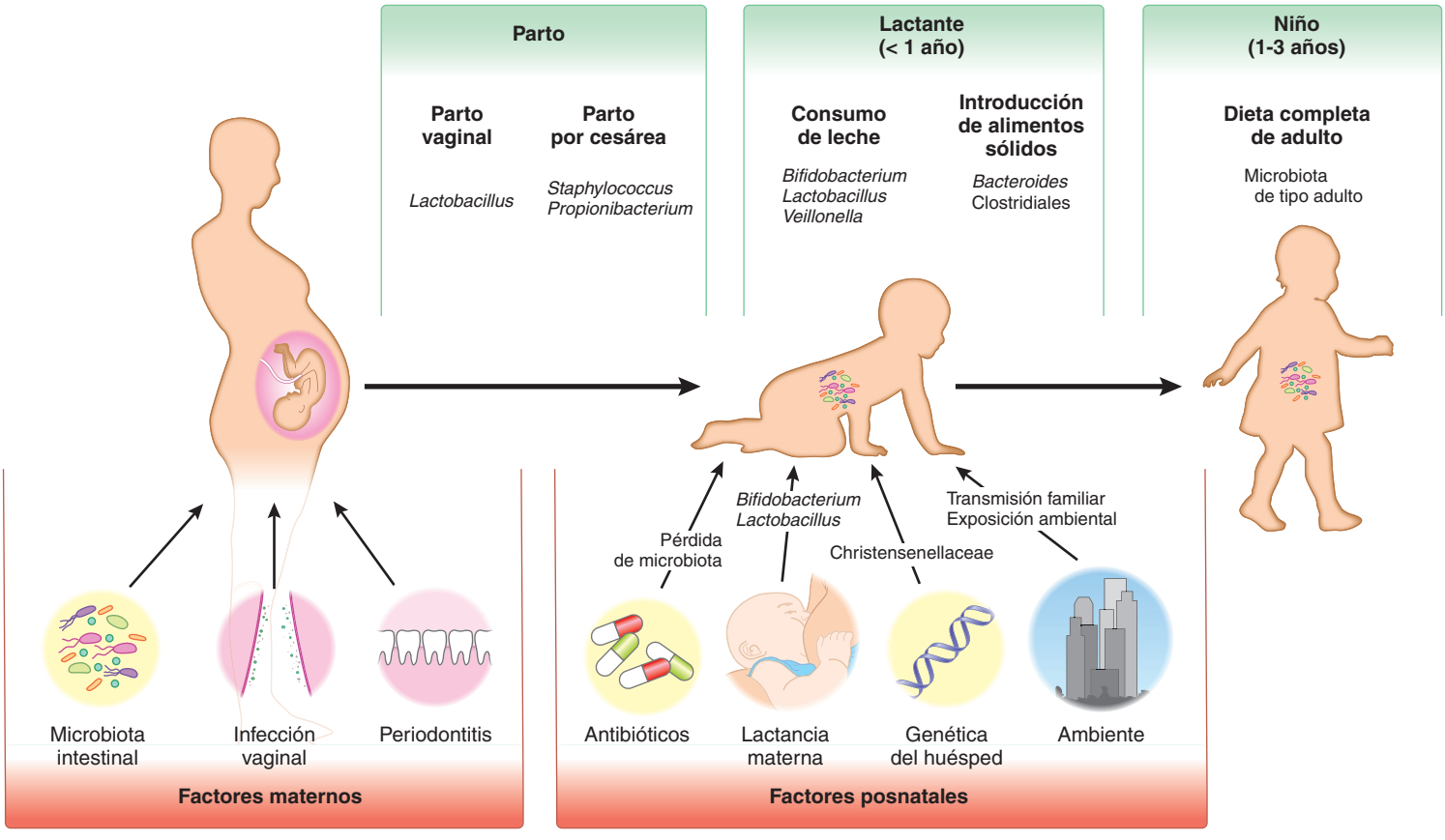

E-FIGURA 257-2. **Factores que conforman el microbioma neonatal.** Las infecciones vaginales y las periodontitis maternas pueden dar lugar a que las bacterias invadan el medio uterino. La modalidad de parto modela el inóculo bacteriano inicial del recién nacido. Factores posnatales, como el uso de antibióticos, la alimentación, la genética y la exposición ambiental, siguen configurando el microbioma durante la primera etapa de la vida. A medida que la dieta va diversificándose con la edad, el microbioma cambia gradualmente hacia una configuración de tipo adulto, que suele alcanzarse a los 3 años. (Tomado de Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med.* 2016;22:713-722.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

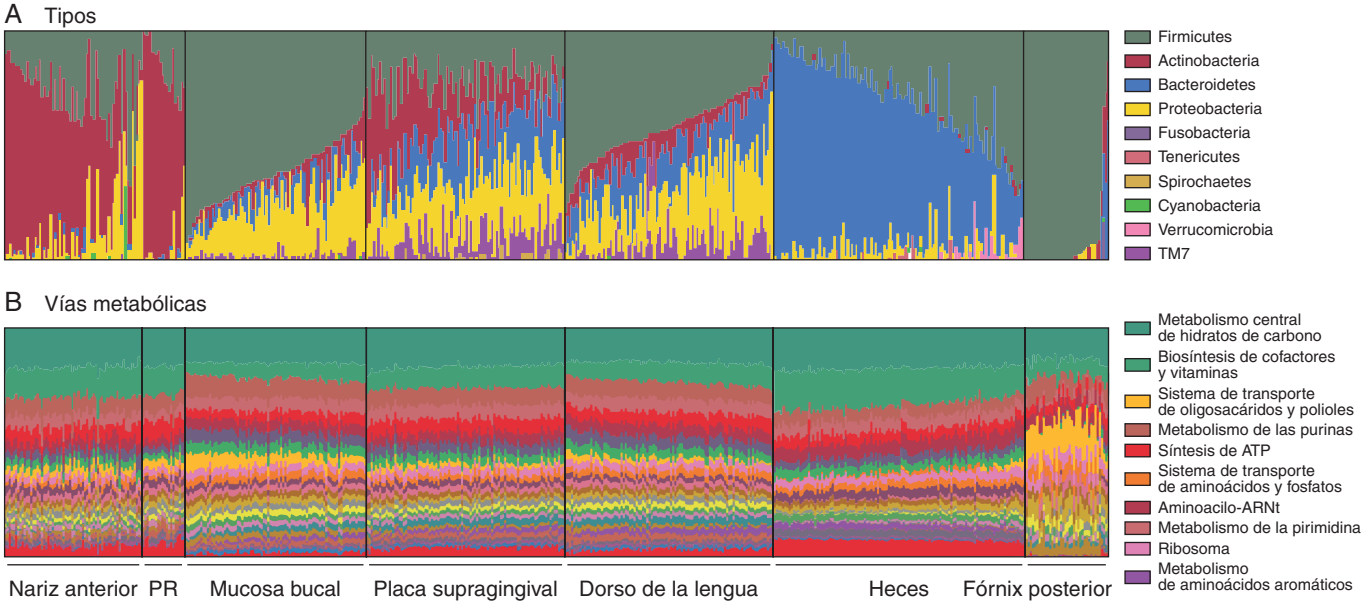

E-FIGURA 257-3. Comparación de la composición microbiana (A) y la función predicha (B) de la microbiota en siete localizaciones corporales diferentes de individuos sanos, dentro del Proyecto Microbioma Humano. Existe considerable variación interindividual en la composición de la comunidad, mientras que la función metabólica se distribuye de manera uniforme y prevalente tanto entre individuos como entre áreas corporales. ARNt, ARN de transferencia; ATP, trifosfato de adenosina; PR, pliegue retroauricular. (Tomado de Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486:207-214.)

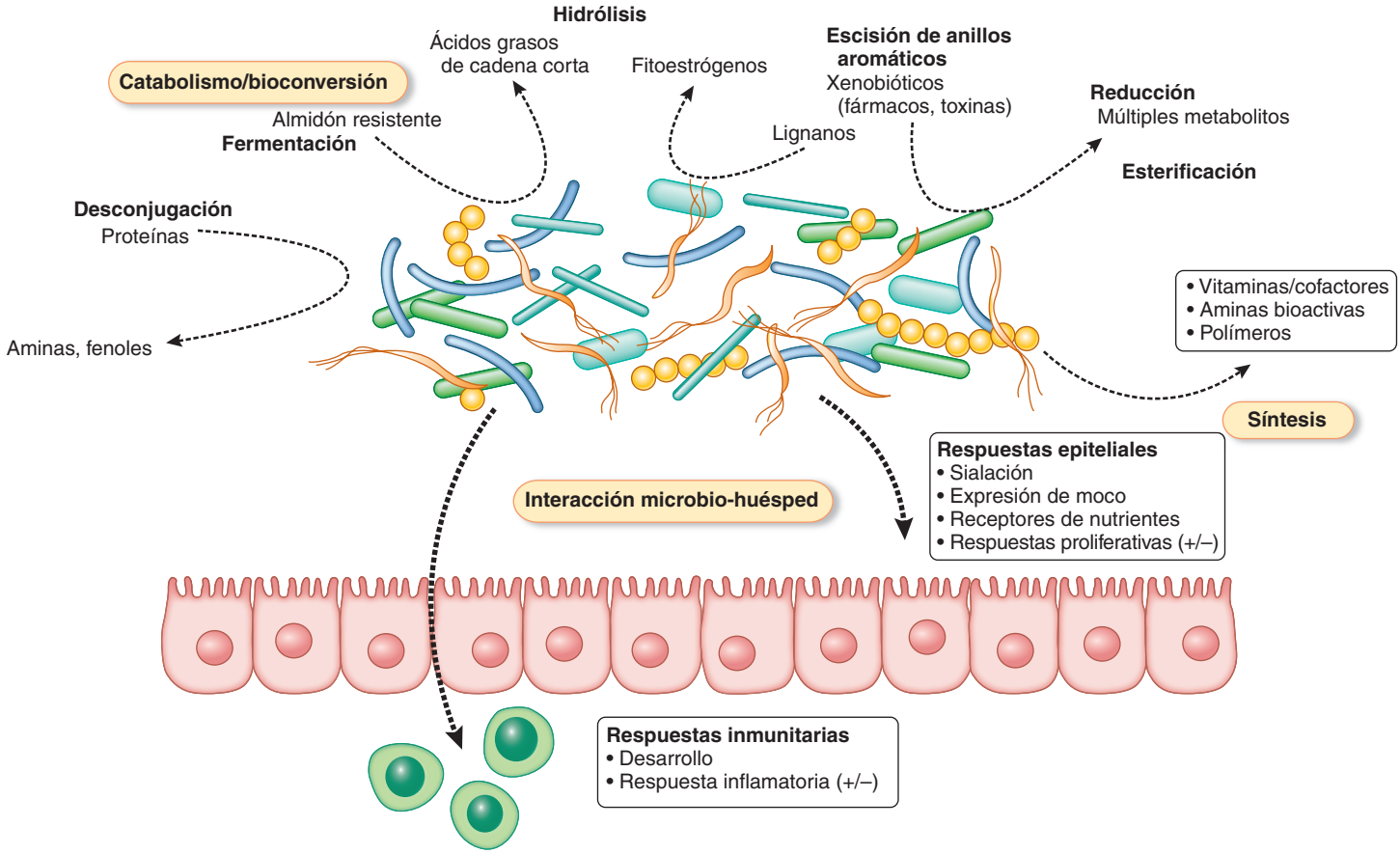

FIGURA 257-2. Funciones potenciales de la microbiota autóctona. La microbiota puede tener efectos a través de la actividad metabólica sintética o catabólica de los microbios que la componen o por interacciones directas huésped-microbio. El catabolismo y la bioconversión de compuestos de la dieta o derivados del huésped pueden aumentar la disponibilidad de nutrientes para el huésped o alterar la biodisponibilidad de los fármacos. Algunos miembros de la microbiota sintetizan importantes cofactores o moléculas de señalización bioactivas, como las aminas. En ocasiones, la señalización entre la microbiota y el huésped desencadena alteraciones en la función del huésped, como expresión alterada de moco o alteración de la respuesta inmunitaria. (Tomado de Young VB. The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians. *BMJ.* 2017;356:j831.)

microbiano. Los xenobióticos, como fármacos y tóxicos ambientales, también están sujetos a conversión mediada por microbios. Además del catabolismo y la bioconversión, los microbios pueden sintetizar vitaminas y compuestos bioactivos, como aminas y neurotransmisores (p. ej., la levodopa). Por último, el contacto huésped-microbio puede alterar directamente la función de los tejidos del huésped. El contacto microbiano con el sistema inmunitario y la superficie de la mucosa, tanto durante el desarrollo posnatal como en la madurez, influye en la expresión génica y, por lo tanto, en la función del huésped.

Dada la diversidad de funciones atribuidas a la microbiota endógena, está claro que su alteración puede conducir a la alteración de la homeostasis. Esta se producirá por pérdida de una función dada, por la expresión inapropiada de una función en el tiempo o el espacio, o por la introducción de funciones inadaptadas (tabla 257-1). Estos mecanismos tienen que ver con el huésped, los microbios (tanto residentes como invasivos) y factores ambientales. Estos últimos pueden incluir factores como los medicamentos, especialmente los antibióticos, y los procedimientos quirúrgicos que pueden alterar la anatomía o introducir material extraño.

ASOCIACIONES CON ENFERMEDADES

El microbioma está asociado a una amplia gama de afecciones, aunque a menudo es difícil establecer la causa y el efecto.

OBESIDAD

La microbiota puede influir directamente en el metabolismo de su huésped a través de diversos mecanismos (fig. 257-3).[8] Además del aumento de la obtención de energía, la alteración de la señalización metabólica y la alteración del tono inflamatorio se combinan con la dieta, lo que da lugar a que la microbiota module múltiples vías que pueden conducir a obesidad (cap. 201). La obesidad en personas y animales de experimentación está asociada a una composición alterada de la microbiota. A pesar de estos hallazgos observacionales, la transferencia de un microbioma fecal normal a individuos obesos no parece provocar una pérdida de peso.[A1]

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Las pruebas de un posible papel de la microbiota gastrointestinal en la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127) se basan en los datos de los cultivos[9] y en la respuesta ocasional de la enfermedad a los antibióticos. Los polimorfismos en genes implicados en la detección y respuesta a los microbios, incluida la proteína 2 que contiene el dominio de oligomerización de unión a nucleótidos *(NOD2)*, se asocian a un mayor riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal, lo que aporta más pruebas de un papel microbiano en la patogenia, probablemente al iniciar y modular las respuestas inmunitarias de la mucosa.

TABLA 257-1 FACTORES QUE PUEDEN ALTERAR LA ESTRUCTURA Y LA FUNCIÓN DE LA MICROBIOTA

FACTORES DEL HUÉSPED
Modalidad de parto
Genética
Sexo
Estado inmunitario
Edad
Enfermedad preexistente
Alteración anatómica (p. ej., cirugía gastrointestinal, implantación de dispositivos médicos)
FACTORES AMBIENTALES/YATRÓGENOS
Dieta
Lugar de residencia (medio urbano frente a rural)
Exposición a animales (incluidas mascotas)
Tóxicos ambientales (naturales o generados por el hombre)
Antibióticos
Otros fármacos (p. ej., quimioterapia, inhibidores de la bomba de protones, antiinflamatorios)
FACTORES MICROBIANOS
Infecciones (virales, bacterianas, fúngicas, helmínticas)
Ingesta de alimentos fermentados (p. ej., yogur, kimchi, kéfir)
Uso de microorganismos probióticos

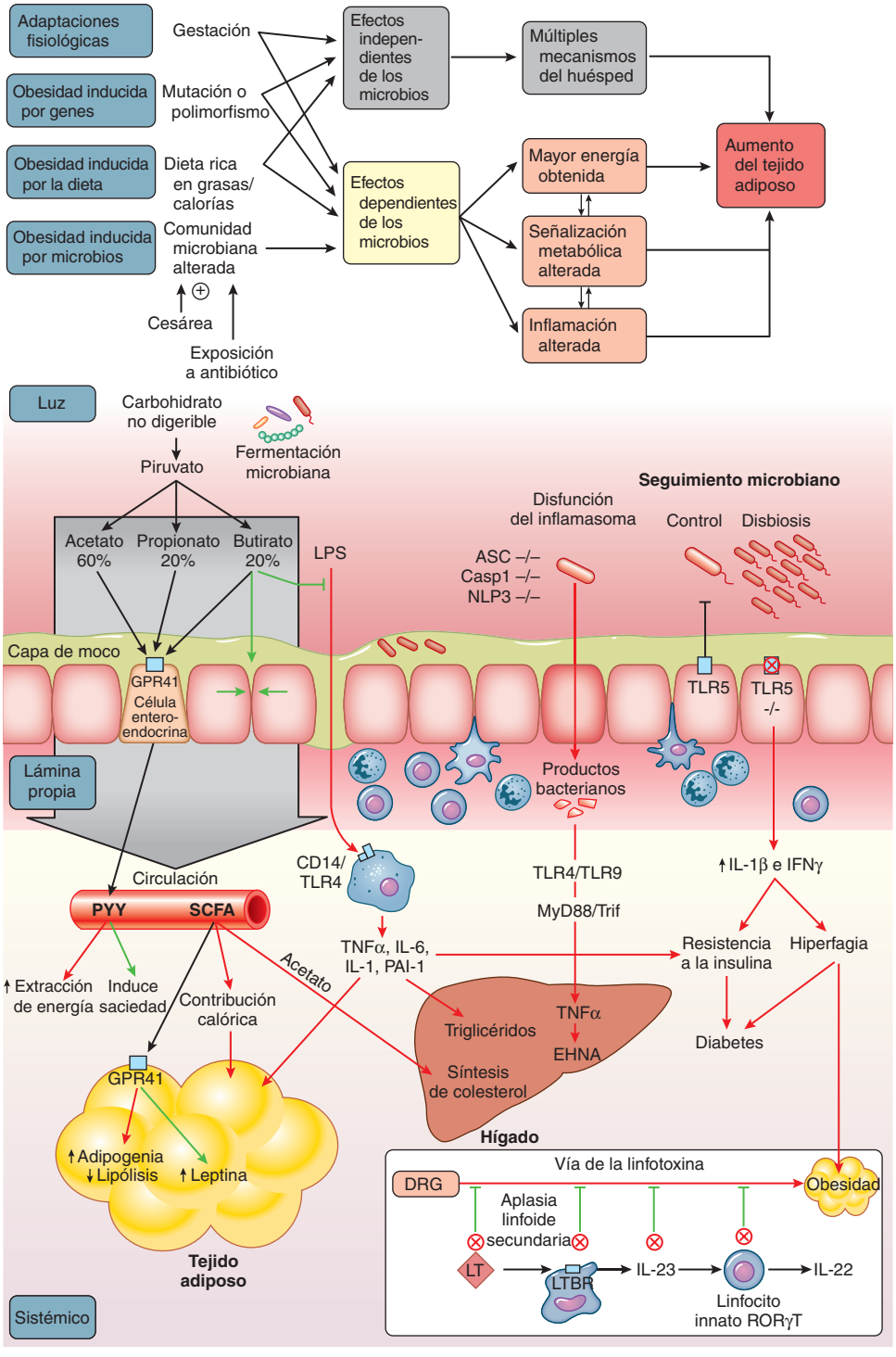

FIGURA 257-3. Mecanismos por los que la microbiota puede influir en el metabolismo del huésped. Los hidratos de carbono no digeridos son fermentados por la microbiota intestinal hasta la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Estos envían señales al huésped y modifican la actividad metabólica. Los AGCC se absorben fácilmente, representan hasta un 10% de la ingesta calórica y aumentan la adipogenia, al fijar GPR41 a los adipocitos. Los cambios en el tono inflamatorio (p. ej., a través de la estimulación del LPS) aumentan la ganancia de peso, la adiposidad corporal y hepática total, y la resistencia a la insulina. *Detalle.* La supresión de cualquier componente de la vía de la linfotoxina provoca la pérdida de control del microbioma y bloquea la capacidad de los ratones para ganar peso con una dieta rica en grasas. La cría conjunta de ratones deficientes en receptores de linfotoxina B (LTBR) y ratones de tipo salvaje (TS, genéticamente intactos) restablece la obesidad inducida por la dieta y restablece parcialmente una microbiota propia de dieta TS/rica en grasas (DRG). EHNA, enfermedad del hígado graso no alcohólico; IFN, interferón; IL, interleucina; LPS, lipopolisacárido; LT, linfotoxina; PAI-1, inhibidor del activador del plasminógeno 1; PYY, polipéptido YY; TLR, receptor de tipo *toll;* TNF, factor de necrosis tumoral. (Tomado de Cox LM, Blaser MJ. Pathways in microbe-induced obesity. *Cell Metab*. 2013;17:883-894.)

La microbiota autóctona también es significativamente diferente entre los pacientes con la enfermedad y los controles. Aunque estas asociaciones no pueden probar la causalidad, los datos sugieren que la propia microbiota puede iniciar la respuesta inflamatoria desregulada que se observa en la enfermedad inflamatoria intestinal en individuos con una predisposición genética a este tipo de respuesta. Esta observación pone de relieve que la microbiota forma parte de un complejo sistema de factores interrelacionados, entre los que se incluyen el huésped, los microbios autóctonos y el medio ambiente, todos los cuales se entrecruzan para influir en la homeostasis de todo el sistema.[10]

INFECCIÓN POR *C. DIFFICILE*

Entre los ejemplos más dramáticos de las consecuencias no deseadas de los agentes antimicrobianos se encuentra el «daño colateral» a la microbiota autóctona. Quizá el mejor ejemplo sea el auge de *C. difficile* como causa de la mayoría de los casos de colitis asociada a los antibióticos.

La microbiota normal puede prevenir la colonización y la enfermedad por *C. difficile* mediante diversos mecanismos, como la competencia por los nutrientes, la estimulación de las respuestas del huésped y la alteración de aspectos clave de la fisiología del organismo, como la germinación de esporas y el crecimiento vegetativo con producción de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

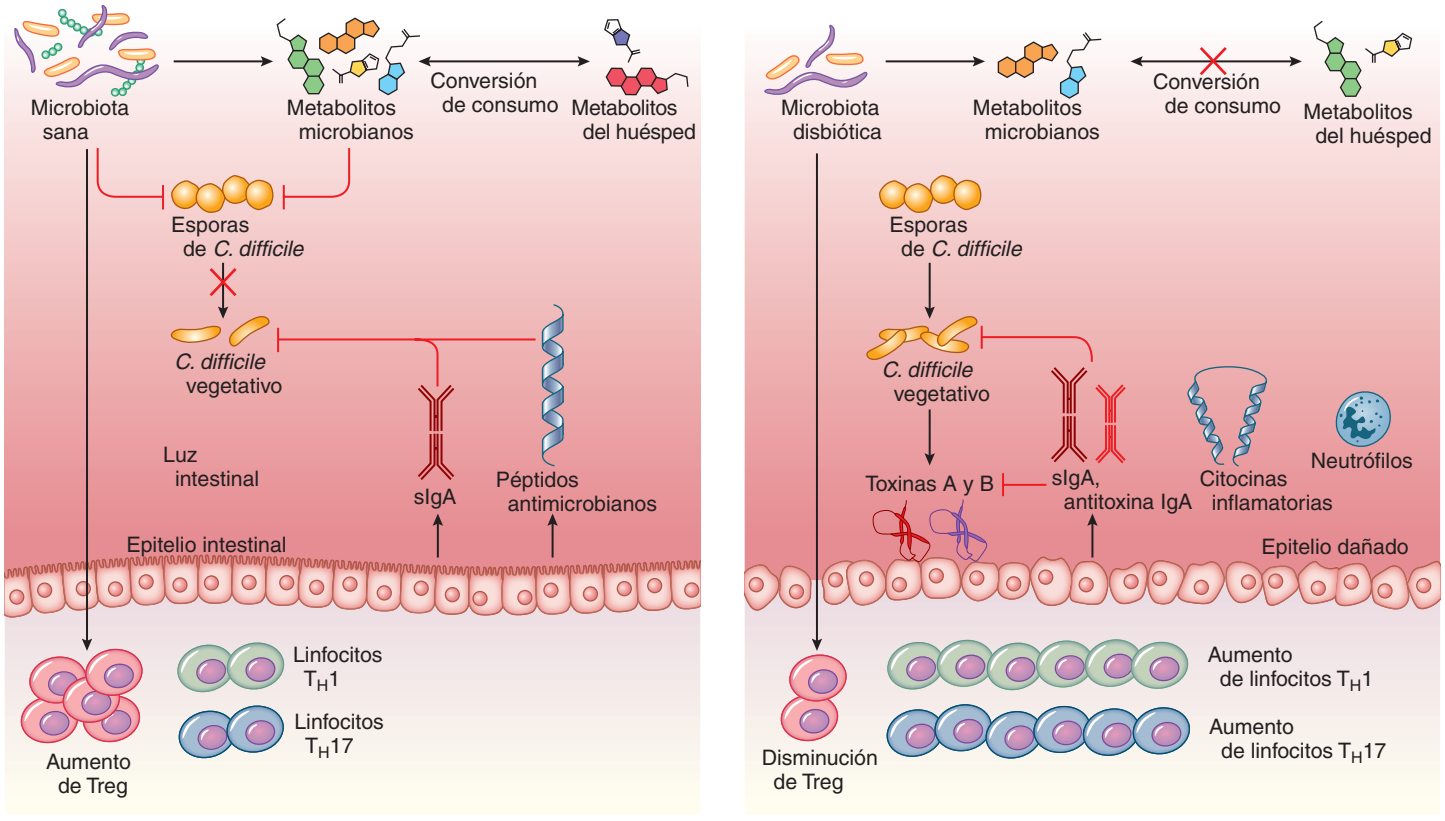

E-FIGURA 257-4. **Mecanismos propuestos del papel de la microbiota sobre la resistencia del patógeno y el huésped durante la infección por *Clostridioides difficile*. A.** Tanto los factores microbianos como los inherentes al huésped pueden inhibir la germinación y el crecimiento de *C. difficile*. Una microbiota sana es capaz de consumir tanto los metabolitos microbianos como los generados por el huésped, lo que limita el crecimiento de *C. difficile*. La comunicación entre la microbiota y el sistema inmunitario del huésped da lugar a una respuesta inmunitaria regulada. Además, la microbiota puede estimular la producción de péptidos antimicrobianos y de inmunoglobulina A secretora (SIgA), que pueden mantener la composición de la microbiota. **B.** La alteración de la microbiota, debida a factores como el uso de antibióticos, los fármacos, la dieta o la inflamación, puede conducir al desarrollo de la infección por *C. difficile*. Una microbiota disbiótica conduce a una menor resistencia a la colonización, debido a cambios en el medio estructural y/o metabólico. La pérdida de miembros de la comunidad microbiana afecta potencialmente a los niveles de metabolitos microbianos y generados por el huésped, lo que provoca un estado funcional diferente que favorece la germinación de esporas y el crecimiento vegetativo. Una microbiota disbiótica también puede provocar un desequilibrio en la respuesta inmunitaria por pérdida de regulación inmunitaria y por un estado proinflamatorio, factores ambos que influyen en el desarrollo de la enfermedad. Las toxinas producidas por *C. difficile* vegetativo estimulan la producción de citocinas inflamatorias, neutrófilos y anticuerpos antitoxinas. Ig, inmunoglobulina; Treg, linfocitos T reguladores. (Tomado de Seekatz AM, Young VB. Clostridioides difficile and the microbiota. *J Clin Invest.* 2014:124:4182-4189.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

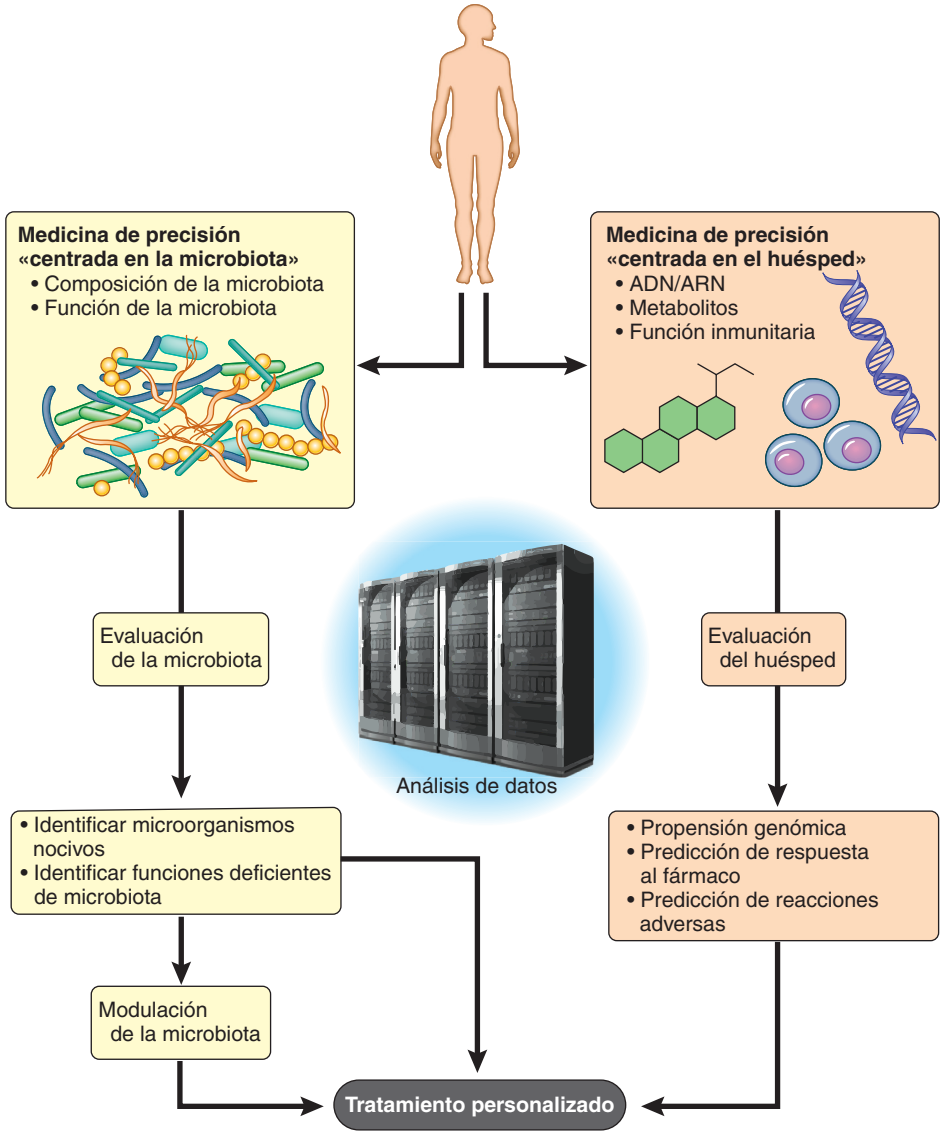

E-FIGURA 257-5. Incorporación de la microbiota al paradigma en desarrollo de la medicina de precisión. Tal y como se está desarrollando actualmente, la medicina de precisión propone determinar las respuestas al tratamiento de acuerdo con la evaluación de la genómica, del metabolismo y de la función inmunitaria del ser humano. Sobre la base de estos datos, es posible predecir la propensión a la enfermedad, la respuesta al tratamiento y las potenciales reacciones adversas, y adaptar en consecuencia un tratamiento personalizado. Dado que la microbiota también influye en esta propensión y en la respuesta al tratamiento, proponemos la incorporación de la evaluación de la microbiota a la estrategia completa de medicina de precisión. (Tomado de Young VB. The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians. *BMJ*. 2017;356:j831.)

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Fan Y, Pederson O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:55-71.
2. Tuganbaev T, Yoshida K, Honda K. The effects of oral microbiota on health. *Science*. 2022;376:934-6.
3. Harris-Tryon TA, Grice EA. Microbiota and maintenance of skin barrier function. *Science*. 2022;376:940-5.
4. Pettigrew MM, Tanner W, Harris AD. The lung microbiome and pneumonia. *J Infect Dis*. 2021;223:S241-5.
5. Shanahan F, Ghosh TS, O'Toole PW. The healthy microbiome—what is the definition of a healthy gut microbiome? *Gastroenterology*. 2021;160:483-94.
6. Kurilshikov A, Medina-Gomez C, Bacigalupe R, et al. Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition. *Nat Genet*. 2021;53:156-65.
7. Hughes DA, Bacigalupe R, Wang J, et al. Genome-wide associations of human gut microbiome variation and implications for causal inference analyses. *Nat Microbiol*. 2020;5:1079-87.
8. Michels N, Zouiouich S, Vanderbauwhede B, et al. Human microbiome and metabolic health: an overview of systematic reviews. *Obes Rev*. 2022;23:e13409.
9. Pittayanon R, Lau JT, Leontiadis GI, et al. Differences in gut microbiota in patients with vs without inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gastroenterology*. 2020;158:930-46 e1.
10. Upadhyay KG, Desai DC, Ashavaid TF, et al. Microbiome and metabolome in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023;38:34-43.
11. Libertucci J, Young VB. The role of the microbiota in infectious diseases. *Nat Microbiol*. 2019;4:35-45.
12. Helmink BA, Khan MAW, Hermann A, et al. The microbiome, cancer, and cancer therapy. *Nat Med*. 2019;25:377-88.
13. Liu L, Shah K. The potential of the gut microbiome to reshape the cancer therapy paradigm: a review. *JAMA Oncol*. 2022;8:1059-67.
14. Peled JU, Gomes ALC, Devlin SM, et al. Microbiota as predictor of mortality in allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2020;382:822-34.
15. Stein-Thoeringer CK, Nichols KB, Lazrak A, et al. Lactose drives *Enterococcus* expansion to promote graft-versus-host disease. *Science*. 2019;366:1143-9.
16. Sorbara MT, Pamer EG. Microbiome-based therapeutics. *Nat Rev Microbiol*. 2022;20:365-80.
17. Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ. Faecal microbiota transplantation for Clostridioides difficile: mechanisms and pharmacology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18:67-80.
18. Gehrig JL, Venkatesh S, Chang H-W, et al. Effects of microbiota-directed foods in gnotobiotic animals and undernourished children. *Science*. 2019;365:139.
19. Matsuoka K. Fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis. *Immunol Med*. 2021;44:30-4.
20. Su GL, Ko CW, Bercik P, et al. AGA Clinical practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2020;159:697-705.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

toxinas.[11] La alteración de la microbiota autóctona por los antibióticos puede provocar susceptibilidad a la infección por *C. difficile* (e-fig. 257-4). La infección por *C. difficile* es también el mejor ejemplo del potencial para restaurar la función normal mediante la manipulación intencionada de la microbiota alterada.

CÁNCER DE COLON

El tracto gastrointestinal distal, que alberga la mayor y más densa población de microbios del cuerpo humano, es donde los microbios colónicos autóctonos son capaces de catalizar un gran número de biotransformaciones que podrían alterar la susceptibilidad al desarrollo del cáncer colorrectal.[12] Por ejemplo, estos microbios intestinales desempeñan un papel clave en el metabolismo de las nitrosaminas y las aminas policíclicas, que pueden tener actividad cancerígena.[13] Por el contrario, la fermentación de hidratos de carbono no digeribles por la microbiota intestinal puede dar lugar a la producción de ácidos grasos de cadena corta, como el butirato, que tiene actividades antiinflamatorias y antitumorales. Además, la inflamación de la mucosa iniciada por la infección intestinal puede desempeñar un papel clave en el inicio del proceso que conduce al cáncer.

ASMA

El parto por cesárea y la exposición precoz a los antibióticos se asocian a un mayor riesgo de asma, mientras que la lactancia materna tiene una asociación protectora. La hipótesis de la higiene sugiere que la microbiota puede estar implicada en una vía causal, porque se ha observado que estas exposiciones neonatales e infantiles están asociadas a la variación de la microbiota bacteriana.

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS

Los cambios en la microbiota intestinal se han asociado a diversas afecciones neurológicas, como el autismo, la depresión y la esclerosis múltiple. Sin embargo, como ocurre con muchas otras asociaciones, aún no se ha demostrado que exista una relación causal.

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

En los pacientes que se han sometido a un trasplante de células madre hematopoyéticas (cap. 163), la pérdida de diversidad fecal y el dominio de un único taxón en el momento del injerto se asocian a un aumento sustancial de la mortalidad en comparación con una mayor diversidad.[14] El crecimiento de los enterococos, que dependen de la lactosa, también puede agravar la enfermedad de injerto contra el huésped.[15]

Aunque los datos observacionales sugieren que la reposición de un microbioma intestinal normal puede ser beneficiosa para prevenir la enfermedad de injerto contra el huésped, la recomendación clínica debe esperar a los ensayos aleatorizados.

TERAPIAS DIRIGIDAS AL MICROBIOMA

Basándose en las asociaciones de una estructura y una función alteradas de la microbiota con diversas enfermedades, la modulación intencionada de la microbiota autóctona podría representar una estrategia novedosa para la prevención y el tratamiento (tabla 257-2).[16] La mejor prueba de que se puede actuar intencionadamente sobre la microbiota con intención terapéutica ha sido el contexto de la infección recurrente por *C. difficile*,[17] donde el trasplante fecal tiene una eficacia de alrededor del 80% para reducir las recurrencias[A2] y la ingestión oral de esporas bacterianas vivas purificadas de Firmicutes tiene una eficacia de alrededor del 70% para reducir la infección recurrente.[A3] La protección de la microbiota intestinal con probióticos, en forma de alimentos fermentados y microbios aislados de alimentos fermentados, como lactobacilos y levaduras, también puede reducir la diarrea inducida por antibióticos.[A4]

El trasplante fecal también ha mostrado beneficios en el tratamiento de la malnutrición grave.[18] Para los niños pequeños con desnutrición aguda moderada, un suplemento dietético dirigido a la microbiota puede mejorar significativamente el aumento de peso y los marcadores de nutrición.[A5] En comparación, el trasplante fecal ha tenido un impacto variable y poco claro en los pacientes con colitis ulcerosa,[A6,A7] para los que actualmente se considera una terapia prometedora, pero aún no estándar (cap. 127).[19] Para el síndrome del intestino irritable (cap. 123), el beneficio de los probióticos no es concluyente,[20] pero el trasplante del microbioma fecal puede reducir los síntomas en algunos pacientes con hinchazón abdominal predominante.[A8]

TABLA 257-2 ESTRATEGIAS PARA DIRIGIRSE TERAPÉUTICAMENTE A LA MICROBIOTA

ADMINISTRACIÓN DE MICROBIOS
Trasplante de microbiota fecal
Probióticos de un solo agente
Comunidades microbianas de diseño (probióticos de múltiples especies)
Terapia con bacteriófagos
MODULACIÓN DE MICROBIOS EXISTENTES EN UNA COMUNIDAD
Nutrientes microbianos (prebióticos)
Antibióticos

CONCLUSIONES

El microbioma es un componente apasionante del papel que desempeñan los microbios en la salud y la enfermedad. Es probable que la evaluación del estado funcional de la microbiota autóctona y la manipulación terapéutica del microbioma sean una parte clave del paradigma en desarrollo de la medicina de precisión (e-fig. 257-5), que tiene el potencial de alterar radicalmente la práctica de la medicina ahora y en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Leong KSW, Jayasinghe TN, Wilson BC, et al. Effects of fecal microbiome transfer in adolescents with obesity: the gut bugs randomized controlled trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2030415.
A2. Du C, Luo Y, Walsh S, et al. Oral fecal microbiota transplant capsules are safe and effective for recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55:300-8.
A3. Feuerstadt P, Louie TJ, Lashner B, et al. SER-109, an oral microbiome therapy for recurrent *Clostridioides difficile* infection. *N Engl J Med*. 2022;386:220-9.
A4. Liao W, Chen C, Wen T, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adults: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55:469-80.
A5. Chen RY, Mostafa I, Hibbard MC, et al. A microbiota-directed food intervention for undernourished children. *N Engl J Med*. 2021;384:1517-28.
A6. Imdad A, Nicholson MR, Tanner-Smith EE, et al. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11:CD012774.
A7. Costello SP, Hughes PA, Waters O, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:156-64.
A8. Holvoet T, Joossens M, Vázquez-Castellanos JF, et al. Fecal microbiota transplantation reduces symptoms in some patients with irritable bowel syndrome with predominant abdominal bloating: short- and long-term results from a placebo-controlled randomized trial. *Gastroenterology*. 2021;160:145-157.e8.

258

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO ANTIINFECCIOSO

LOUIS B. RICE

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO

Es raro que se instaure una terapia antimicrobiana para una infección grave con pleno conocimiento de la identidad y las susceptibilidades antibióticas del patógeno específico, por lo que normalmente debe iniciarse una terapia antibiótica empírica basada en presunciones sobre la naturaleza de la infección. El primer reto consiste en evaluar si es probable que el paciente tenga una infección y, en caso afirmativo, dónde está localizada. Las manifestaciones clínicas o los síndromes del paciente pueden no ser infecciosos. Las enfermedades autoinmunitarias (cap. 236), los linfomas (caps. 171 y 172), las reacciones a fármacos (cap. 234), los hematomas y las trombosis venosas profundas (cap. 68) se presentan a menudo con fiebre como síntoma cardinal, por lo que es importante tener en cuenta que los antibióticos empíricos pueden no ser necesarios. En otras situaciones, una anamnesis cuidadosa, una exploración física exhaustiva y unas cuantas pruebas de laboratorio permitirán identificar un síndrome clínico, como la meningitis (cap. 381), la neumonía (cap. 85), la infección urinaria (cap. 263), la infección entérica (cap. 262) o la enfermedad de transmisión sexual (cap. 264). Algunos síndromes infecciosos, como las infecciones del tracto respiratorio superior (cap. 84), pueden tener suficientes probabilidades de estar causados por virus como para que los antibióticos no sean de utilidad.

Una vez identificado el síndrome infeccioso, el siguiente paso es hacer una estimación razonable de los patógenos específicos que probablemente estén implicados.

Una terapia empírica adecuada es especialmente importante cuando el retraso en la cobertura antimicrobiana eficaz se asocia a peores resultados clínicos,[1] como en el caso de la neumonía adquirida en la comunidad (cap. 85), las infecciones del sistema nervioso central (caps. 381 a 383) y la sepsis[2] (cap. 94). En un paciente adulto con sospecha de meningitis bacteriana (cap. 381), por ejemplo, la ceftriaxona cubre los dos patógenos más probables, *Streptococcus pneumoniae* (cap. 268) y *Neisseria meningitidis* (cap. 274). Si el paciente es anciano o tiene un riesgo elevado si el patógeno es *Listeria monocytogenes* o en caso de embarazo (cap. 272), el régimen podría ampliarse para incluir ampicilina. Si hay motivos para sospechar *S. pneumoniae* con susceptibilidad reducida a la ceftriaxona, puede añadirse vancomicina. Por último, si el cuadro clínico es equívoco e incluye la posibilidad de una encefalitis, podría añadirse aciclovir para abordar la posibilidad de una encefalitis por herpes simple (caps. 345 y 383). La dificultad de distinguir entre patógenos cuando se trata una neumonía adquirida en la comunidad (cap. 85) lleva a muchos a prescribir tanto ceftriaxona (para *S. pneumoniae* [cap. 268] y *Haemophilus influenzae* [cap. 277]) como azitromicina (para los patógenos atípicos *Legionella pneumophila* [cap. 290], *Chlamydia pneumoniae* [cap. 294] *y Mycoplasma pneumoniae* [cap. 293]). Por el contrario, si un paciente presenta una pielonefritis adquirida en la comunidad (cap. 263), *Escherichia coli* (no *S. pneumoniae*) debe encabezar la lista. Los patógenos probables pueden entonces guiar qué agente(s) antimicrobiano(s) administrar.

Este proceso de razonamiento de síndrome a patógeno a agente antimicrobiano está diseñado para permitir la identificación de un régimen antibiótico que sea lo más específico posible, de modo que tenga un menor impacto en la flora residente y una menor probabilidad de promover la aparición de resistencias. Por ejemplo, una celulitis típica estará causada en la mayoría de los casos por *Streptococcus pyogenes* y, con menor frecuencia, por *Staphylococcus aureus.* Estos dos patógenos podrían tratarse adecuadamente con nafcilina (que solo tiene una cobertura relativamente estrecha de grampositivos) o con ampicilina-sulbactam (que tiene una amplia cobertura que incluye bacilos gramnegativos facultativos y anaerobios y una amplia gama de cocos grampositivos). Evidentemente, es preferible evitar matar a las bacterias gramnegativas y anaerobias facultativas del tracto gastrointestinal, sobre todo cuando la probabilidad de que sean responsables de la infección es muy baja. Por el contrario, una cobertura antibacteriana muy amplia puede ser decisiva para el éxito en otras situaciones, como el tratamiento de una infección intraabdominal por apéndice perforado (cap. 128), una situación en la que nunca se delimitará con precisión la microbiología polimicrobiana de la probable infección.

A la hora de considerar la cobertura empírica es útil disponer de la mayor cantidad de información posible. La información relevante podría incluir una tinción de Gram del material del lugar de la infección. Cuando las tinciones de Gram no están disponibles o no son pertinentes, la amplificación específica o múltiple de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede dar una idea de si es necesaria una cobertura más amplia.

La otra consideración importante a la hora de elegir un régimen empírico es el estado del paciente. Si el paciente está febril, pero despierto y plenamente funcional, el régimen empírico puede ser más parsimonioso, a menos que la situación empeore de forma aguda. Por el contrario, el margen de error es mucho menor en el shock séptico (cap. 94), para el que está indicada una amplia cobertura para todos los patógenos imaginables hasta que se obtenga más información.

Por desgracia, los escenarios clínicos de la vida real pueden ser todo un reto. Por ejemplo, la gravedad de la enfermedad de un paciente puede deberse a causas no infecciosas, y pocos antibióticos son realmente de espectro estrecho. En consecuencia, la mejor estrategia para prevenir los efectos secundarios de los antimicrobianos y la aparición de resistencias consiste en minimizar la exposición a los antibióticos tratando únicamente las infecciones susceptibles de responder a los antibióticos con la dosis adecuada y durante el menor tiempo efectivo posible.

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO DEFINITIVO

La terapia definitiva requiere la identificación de un patógeno (o patógenos) responsable de la infección, así como su susceptibilidad a agentes antimicrobianos específicos. Esta tarea es a veces relativamente sencilla (p. ej., múltiples hemocultivos en los que crece *S. aureus* en un paciente con pruebas clínicas y de imagen de endocarditis) y a veces más complicada (p. ej., cultivo de estafilococos coagulasa negativos, *S. pyogenes, Pseudomonas aeruginosa* y *Bacteroides fragilis* a partir de cultivos profundos de una úlcera de pie diabético). Una vez identificado el patógeno o patógenos y determinada la susceptibilidad a los agentes antimicrobianos, la terapia empírica de amplio espectro a menudo puede reducirse a agentes menos tóxicos, menos complicados o menos costosos. En algunas circunstancias puede ser posible cambiar de un régimen parenteral a uno oral, reduciendo así los riesgos asociados a un catéter intravenoso y quizás acortando la duración de la hospitalización del paciente. Alternativamente, el cultivo y las pruebas de susceptibilidad pueden guiar la ampliación de los regímenes para incluir la cobertura de un patógeno no previsto o resistente.

Siempre que se elija un régimen, el clínico debe considerar también la posible siguiente terapia antimicrobiana alternativa si la primera elección debe interrumpirse debido a una reacción alérgica o a la toxicidad del fármaco antes de completar el ciclo terapéutico. Tales contingencias deben tenerse en cuenta de antemano, porque pueden repercutir en la elección original del antibiótico. Por ejemplo, si un paciente desarrolla una erupción mientras se le administran conjuntamente una penicilina y una cefalosporina, puede ser necesario evitar ambas clases de medicamentos.

Pruebas de sensibilidad

Una piedra angular del tratamiento de las enfermedades infecciosas es la susceptibilidad *in vitro* para determinar la capacidad de un microorganismo para crecer en presencia de diluciones seriadas de una variedad de agentes antimicrobianos potencialmente útiles. En las pruebas de susceptibilidad estándar se hacen diluciones seriadas de un antibiótico determinado en caldo o en agar y, a continuación, se inocula un número determinado de bacterias en (caldo) o sobre (agar) los medios, y se incuban a temperaturas y otras condiciones (p. ej., aerobias y anaerobias) permisivas para el crecimiento. El crecimiento se determina mediante inspección visual después de 16 a 24 h. La concentración antibiótica más baja a la que no se observa crecimiento visible se define como concentración mínima inhibitoria (CMI). Una prueba alternativa basada en agar es el ensayo de difusión en disco, en el que un disco de papel que contiene una concentración fija de un antibiótico se coloca sobre una placa de agar previamente untada con un número determinado de bacterias. El antibiótico difunde en el agar e inhibe el crecimiento de la cepa a distancias con concentraciones suficientes de antibiótico difundido. Se miden los tamaños de las zonas y se infiere la susceptibilidad. Otra alternativa es la prueba E, en la que una tira que contiene un gradiente del antibiótico se coloca en una placa de agar que se inoculó previamente con la bacteria.

Cada antibiótico autorizado tiene una concentración inhibitoria mínima definida que clasifica a un organismo como «susceptible» o «resistente» (y a veces también como «intermedio»). Estas determinaciones se basan en los niveles sanguíneos y tisulares obtenibles *in vivo* para ayudar al clínico a comprender el número de concentración inhibitoria mínima y sus implicaciones terapéuticas. Sin embargo, las designaciones de «susceptible» y «resistente» se entienden mejor como guías generales, porque las excepciones pueden dar lugar a una limitación innecesaria de las opciones en algunos casos y a una terapia inadecuada en otros. Por ejemplo, las concentraciones inhibitorias mínimas de una cepa típica de *P. aeruginosa* (cap. 282) se sitúan muy lejos del intervalo de susceptibilidad a la tetraciclina, pero la tetraciclina está tan concentrada en la orina que alcanza niveles que superan incluso las elevadas concentraciones inhibitorias mínimas de *P. aeruginosa* y puede tratar con éxito la cistitis por *P. aeruginosa.* Por el contrario, las cepas de neumonía causadas por *S. pneumoniae* con una concentración inhibitoria mínima de 2 μg/ml serían fácilmente tratables con ceftriaxona intravenosa, pero la penetración limitada de la ceftriaxona en el líquido cefalorraquídeo (LCR) significaría que esa cepa se consideraría resistente a la ceftriaxona para tratar la meningitis. Las distinciones finas como estas las hacen mejor los asesores expertos.

Un último punto sobre la susceptibilidad es que puede depender del inóculo de bacterias que se utilice en el ensayo. En la mayoría de los casos se añade una cantidad estandarizada de bacterias al realizar las pruebas de susceptibilidad. Si ese inóculo se multiplica por 100, la CMI puede aumentar drásticamente, como suele ocurrir con las enterobacteriáceas productoras de β-lactamasa de espectro extendido y las cefalosporinas. Por ello, a veces es importante calcular el inóculo de bacterias, así como la penetración probable del antibiótico, a la hora de determinar si un antibiótico que muestra actividad *in vitro* será eficaz clínicamente. Por ejemplo, una neumonía densa, en la que es probable que el inóculo bacteriano sea muy elevado, puede no responder a los mismos antibióticos que serían bastante eficaces para tratar una infección urinaria de bajo inóculo causada por la misma cepa.

Muchos laboratorios modernos de bacteriología utilizan ahora enfoques automatizados o métodos genotípicos, como las pruebas de PCR,[3] para identificar polimorfismos bacterianos indicativos de resistencia a los antibióticos. Estos paneles proporcionan información más rápidamente cuando identifican un gen de resistencia, pero están limitados por el hecho de que solo pueden encontrar los genes del panel y no nuevos genes de resistencia. Aunque no se ha demostrado que el uso de estos paneles mejore los resultados clínicos,[A1] son bastante útiles cuando se buscan patógenos específicos, como la identificación de la colonización nasal por *S. aureus* resistente a la meticilina (cap. 267) o la detección del herpes simple (cap. 345) como causa de la encefalitis viral (cap. 383). La espectrometría de masas por ionización de desorción láser asistida por matriz en tiempo de vuelo es una alternativa a los métodos de detección por PCR.

ACTIVIDAD BACTERICIDA

Los ensayos estándar de susceptibilidad prueban la capacidad del antibiótico para inhibir el crecimiento del microorganismo, pero no indican si la cepa es eliminada por el antibiótico. La mayoría de los antibióticos son característicamente bacteriostáticos (inhiben el crecimiento) o bactericidas (inhiben y matan), pero las características pueden variar según el par antibiótico-patógeno. La actividad bactericida se determina mediante ensayos de destrucción por tiempo, que evalúan el grado de reducción de un inóculo de bacterias tras un período de 24 h; se requiere una reducción superior

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

al 99,9% del inóculo para ser designado bactericida. Afortunadamente, el éxito del tratamiento de la mayoría de las infecciones solo requiere que se inhiba el agente patógeno, dando así tiempo al sistema inmunitario para eliminar la infección, por lo que la terapia bactericida no es crucial para la mayoría de las infecciones.[A2] Sin embargo, en algunas situaciones, como en la endocarditis (con escasa penetración del sistema inmunitario en la vegetación), en la meningitis (deseo de una eliminación rápida para preservar la función cerebral) y, a menudo, en la osteomielitis (escasa penetración y estado latente de las bacterias), la terapia bactericida arroja un mayor grado de éxito que la terapia bacteriostática.

ORIENTACIÓN DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA DE FORMA ADECUADA A LA INFECCIÓN Y AL PACIENTE

Naturaleza de la infección

Las condiciones en las que se prueba la actividad de los agentes antimicrobianos contra las bacterias en el laboratorio son muy diferentes de las condiciones de una infección humana real, y es notable que la susceptibilidad *in vitro* se correlacione bien con la eficacia clínica en muchas infecciones clínicas. Al considerar la elección óptima del agente o agentes, una primera determinación importante es si el antibiótico llegará al lugar de la infección en concentraciones suficientes para inhibir los microorganismos infectantes. Por ejemplo, el agente antimicrobiano norfloxacino solo puede utilizarse para tratar infecciones urinarias, porque la orina es el único líquido corporal en el que alcanza concentraciones suficientes para ser eficaz. Por el contrario, otra fluoroquinolona, el moxifloxacino, es eficaz para muchas infecciones, pero no se recomienda para las infecciones urinarias, porque no alcanza concentraciones suficientes en la orina. Estas determinaciones dependen a veces de la especie. Por ejemplo, *Enterococcus faecalis* (cap. 270) suele tener unas CMI para el ciprofloxacino que oscilan entre 1 y 4 µg/ml. Dadas las concentraciones que alcanza el ciprofloxacino en la orina, es una elección razonable para el tratamiento de una infección urinaria (cap. 263) causada por una cepa susceptible. Sin embargo, dado que las concentraciones séricas de ciprofloxacino en el pico suelen estar en el intervalo de 2 µg/ml, no es adecuado para tratar las infecciones enterocócicas tisulares.

El entorno local también puede influir. Por ejemplo, la daptomicina no es suficientemente eficaz en el tratamiento de la neumonía, porque se inactiva cuando forma complejos con el surfactante en los alvéolos.

Otra consideración importante a la hora de tratar una infección clínica es el estado de los microorganismos de la infección. Las bacterias reducen su ritmo de crecimiento cuando están presentes en un gran inóculo, y algunos antibióticos, en particular los β-lactámicos, son más eficaces para eliminar las bacterias cuando se multiplican rápidamente y, por tanto, pueden ser menos eficaces en algunas infecciones con un gran inóculo. En muchas condiciones, las bacterias también forman biopelículas, que son matrices de hidratos de carbono/ADN/agua que perjudican la acción de los antibióticos mediante diversos mecanismos, como la alteración de la actividad metabólica del microorganismo y la reducción del acceso del antibiótico. En determinadas circunstancias (p. ej., en la osteomielitis crónica; cap. 251), las cepas de *S. aureus* pueden formar «pequeñas variantes de colonias», que también son metabólicamente diferentes y responden mal a muchos antimicrobianos. Por último, existe el fenómeno conocido como «persistencia», un porcentaje minúsculo de un gran inóculo original que por alguna razón no es eliminado por el antibiótico y persiste para crecer de nuevo una vez que la presión antimicrobiana ha disminuido. Las terapias antimicrobianas para estos estados alterados tienen una eficacia bastante limitada, por lo que se subraya la importancia de reducir el inóculo de la infección mediante el drenaje o el desbridamiento siempre que sea posible.

La infección del material protésico supone un gran reto. El acceso de los antibióticos al lugar de la infección suele estar limitado tanto por las barreras físicas como por las biopelículas. Las prótesis articulares, las válvulas cardíacas protésicas, las endoprótesis intravasculares y las fístulas pueden infectarse. Cuando sea posible, debe retirarse todo el material protésico para facilitar el tratamiento de la infección. En los casos en los que la extirpación no es una opción viable, se requiere una terapia prolongada (a menudo con combinaciones de antibióticos que incluyen el fármaco rifampicina, rápidamente bactericida), a veces seguida de una supresión indefinida con un agente oral activo contra la cepa infectante. El objetivo de la terapia indefinida no es curar la infección, sino mantenerla localizada. Aunque la rifampicina sola es eficaz en algunas de estas circunstancias, la resistencia puede generarse por una sola mutación puntual en el gen de la ARN polimerasa, lo que hace que la aparición de resistencia sea un acontecimiento de alta frecuencia. Por este motivo, la rifampicina debe utilizarse siempre en combinación con otros agentes, aunque el riesgo de resistencia sigue existiendo incluso cuando se utiliza en combinación.

Factores del huésped que influyen en la elección o la cantidad de antibiótico prescrito

Alergias

Las reacciones alérgicas a los agentes antimicrobianos (cap. 234) pueden ir desde erupciones leves a anafilaxia en toda regla (caps. 233 y 234). Debe obtenerse un historial completo del paciente antes de prescribir un antibiótico y debe revisarse el historial médico. Deben evitarse los antibióticos a los que se hayan experimentado alergias, incluso leves, si se dispone de alternativas adecuadas. En el caso de los antibióticos β-lactámicos, en ausencia de anafilaxia o de una reacción alérgica grave como el síndrome de Stevens-Johnson (cap. 407), la alergia cruzada entre penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos es lo suficientemente infrecuente como para que normalmente sea posible la sustitución de una clase por otra. El monobactámico aztreonam es el único β-lactámico que puede utilizarse con seguridad en un paciente que haya sufrido una reacción alérgica grave a una de las otras clases. En circunstancias en las que los antibióticos no β-lactámicos no sean una opción viable, puede intentarse la desensibilización a la penicilina (cap. 234) en entornos controlados y vigilados.[4] La desensibilización debe repetirse si se producen episodios infecciosos posteriores que requieran tratamiento con penicilina.

Embarazo

Se calcula que el 80% de los fármacos que se administran a las mujeres embarazadas son antibióticos, y que entre el 20 y el 25% de ellas reciben antibióticos. El uso de agentes antimicrobianos en mujeres embarazadas requiere varias consideraciones adicionales.[5] La primera consideración es la posibilidad de que el agente antimicrobiano pueda causar daños al feto (tabla 258-1). Los agentes que se utilizan habitualmente y se consideran generalmente seguros en el embarazo (la mayoría de los β-lactámicos, la azitromicina, la clindamicina y la vancomicina) se consideran de categoría B (seguros en estudios con animales, pero sin datos controlados en humanos). En el caso de los agentes de la categoría C, los estudios en animales han demostrado cierta toxicidad para la reproducción, pero no existen estudios bien controlados en humanos; las fluoroquinolonas, las polimixinas y el sulfametoxazol entran en esta categoría. Los agentes de la categoría D no deben utilizarse debido a su conocida toxicidad para el feto humano; la estreptomicina (toxicidad sobre el octavo par craneal) y las tetraciclinas (incorporación a dientes y huesos) se encuentran en la categoría D.

La segunda consideración es el impacto de los cambios en el metabolismo de las mujeres embarazadas sobre la farmacocinética de diversos agentes. El embarazo se asocia a un aumento del volumen de distribución de muchos antibióticos, así como de su aclaramiento renal. Estos factores pueden reducir la exposición global a los antibióticos, especialmente en el caso de los agentes que tienen una unión proteica importante, como la ceftriaxona, o márgenes terapéuticos estrechos, como los aminoglucósidos. Como

TABLA 258-1 CATEGORÍAS DE EMBARAZO DE LA FDA

CATEGORÍA A
Estudios adecuados y bien controlados no han logrado demostrar un riesgo para el feto en el primer trimestre del embarazo (y no hay pruebas de riesgo en trimestres posteriores). No hay agentes antimicrobianos en esta categoría
CATEGORÍA B
Los estudios de reproducción animal no han logrado demostrar un riesgo para el feto, y no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Las clases de antimicrobianos de esta categoría incluyen la mayoría de los β-lactámicos, la vancomicina, la azitromicina, la eritromicina, la clindamicina, la daptomicina, la fidaxomicina, la fosfomicina, el metronidazol, la nitrofurantoína, y los agentes antituberculosos etambutol y bedaquilina
CATEGORÍA C
Los estudios de reproducción animal han mostrado un efecto adverso sobre el feto y no existen estudios adecuados y bien controlados en humanos, pero los beneficios potenciales pueden justificar el uso del medicamento en mujeres embarazadas a pesar de los riesgos potenciales. Los agentes antimicrobianos de esta categoría incluyen el imipenem-cilastatina, las fluoroquinolonas, los lipoglucopéptidos (dalbavancina, oritavancina, telavancina), la claritromicina, la telitromicina, las oxazolidinonas, las polimixinas, el sulfametoxazol, el trimetoprim, y los agentes antituberculosos isoniacida, piracinamida y rifampicina
CATEGORÍA D
Existen pruebas positivas de riesgo fetal en humanos basadas en datos de reacciones adversas procedentes de la experiencia en investigación o comercialización o de estudios en humanos, pero los beneficios potenciales pueden justificar el uso del medicamento en mujeres embarazadas a pesar de los riesgos potenciales. Los agentes antimicrobianos de esta categoría incluyen los aminoglucósidos, las tetraciclinas y la tigeciclina
CATEGORÍA X
Los estudios en animales o humanos han demostrado anomalías fetales y/o existen pruebas positivas de riesgo fetal en humanos basadas en datos de reacciones adversas procedentes de la experiencia en investigación o comercialización, y los riesgos que conlleva el uso del medicamento en mujeres embarazadas superan claramente los beneficios potenciales

FDA, Food and Drug Administration.
Contenido y formato del etiquetado de medicamentos de venta con receta y productos biológicos de uso humano; requisitos para el etiquetado relativo al embarazo y la lactancia (Registro Federal/Vol. 73, n.° 104/jueves, 29 de mayo de 2008).

resultado, puede ser necesario aumentar la dosis para alcanzar los niveles objetivo del antibiótico en el lugar de la infección.

La consideración final a la hora de administrar antibióticos a mujeres embarazadas son los efectos potenciales sobre la microbiota fetal. Varios estudios han documentado cambios profundos en la microbiota fetal en respuesta a la administración de antimicrobianos a la madre. En la actualidad, se desconocen las repercusiones a largo plazo de estos cambios de la microbiota en el niño, pero existe preocupación por el desarrollo inmunitario y el riesgo de enfermedades mediadas inmunitariamente, como el asma.

Edad

La farmacocinética y la farmacodinámica de los agentes antimicrobianos no son uniformes en todos los grupos de edad. En las personas mayores, la absorción de los antimicrobianos orales puede verse alterada si su absorción depende del pH gástrico, ya que la aclorhidria relativa o absoluta es más frecuente después de los 60 años. La absorción de antimicrobianos como la penicilina oral, que se desactiva con el ácido gástrico, puede ser mayor en los ancianos, mientras que los agentes que requieren ácido gástrico para su absorción (p. ej., el ketoconazol) pueden absorberse peor. Las fluoroquinolonas están contraindicadas en pacientes ancianos con insuficiencia renal debido al riesgo de *torsades de pointes.*

Funciones renal y hepática

Las dos principales vías de eliminación de los antibióticos son los riñones y el hígado. Una evaluación de la función renal, generalmente calculada mediante el aclaramiento de creatinina, es importante para la dosificación adecuada de muchos antibióticos, especialmente cuando el intervalo terapéutico es relativamente estrecho. Por ejemplo, los aminoglucósidos se excretan predominantemente por el riñón y tienen un estrecho margen de seguridad, con nefrotoxicidad y ototoxicidad asociadas a concentraciones séricas que no son drásticamente superiores a los niveles terapéuticos. Con la dosificación estándar de tres veces al día es importante medir las concentraciones séricas de aminoglucósidos, controlar la función renal y ajustar la dosis según sea necesario. La actividad bactericida de los aminoglucósidos es más pronunciada cuando se alcanzan las concentraciones séricas máximas, y su toxicidad suele asociarse a niveles valle elevados. En algunos casos, es posible administrar los aminoglucósidos como dosis de una vez al día, con lo que se consigue una concentración máxima mucho mayor y una concentración mínima mucho menor. La vancomicina también se ha asociado a nefrotoxicidad, especialmente si se administra junto con un aminoglucósido. Las concentraciones séricas de vancomicina se miden a menudo para garantizar que los niveles valle minimizan los riesgos de toxicidad. Para la mayoría de los demás agentes antimicrobianos, los márgenes de seguridad son considerablemente mayores, por lo que los ajustes por insuficiencia renal, si son necesarios, pueden hacerse empíricamente sin medir las concentraciones séricas específicas (v. la guía de referencia de dosificación de antimicrobianos de Stanford Health Care en med.stanford.edu). Los agentes antimicrobianos que no requieren ajuste por insuficiencia renal incluyen la nafcilina, la ceftriaxona, la doxiciclina, la azitromicina y el linezolid.

Los agentes antimicrobianos que se excretan en gran parte o parcialmente por el hígado y que requieren un ajuste de la dosis en presencia de disfunción hepática son el metronidazol, el cloranfenicol, la tigeciclina, la caspofungina y el voriconazol. La ceftriaxona, que está muy concentrada en la bilis y puede incluso formar cálculos en el árbol biliar de los niños, puede necesitar un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción tanto renal como hepática.

Interacciones medicamentosas

La polifarmacia es un problema importante en todos los hospitales y para muchos pacientes con múltiples enfermedades crónicas. Prácticamente todos los pacientes hospitalizados que son tratados con un agente antimicrobiano serán tratados simultáneamente con una variedad de otros fármacos, incluidos otros antimicrobianos. El clínico debe tener en cuenta otros medicamentos que puedan estar tomando los pacientes y las posibles interacciones farmacológicas resultantes que amplificarán o inhibirán la actividad o toxicidad de otros agentes o del propio antibiótico. Uno de los mecanismos más comunes es por interacción con los citocromos que intervienen en el metabolismo de diversos fármacos. Entre estos agentes destacan los triazoles que inhiben el citocromo P-450 (voriconazol, itraconazol, posaconazol). El uso de estos agentes puede dar lugar a niveles excesivos de otros fármacos, con la consiguiente toxicidad (p. ej., las quinolonas y los macrólidos están asociados a la prolongación del QT, que puede verse amplificada si se combinan con otros fármacos, para los que la prolongación del QT también es un efecto adverso). El ciprofloxacino, que es un inhibidor del CYP1A2, puede alterar el metabolismo de la teofilina, la clozapina, la olanzapina y la cafeína. El linezolid, que es un inhibidor reversible y no selectivo de la monoaminooxidasa, reduce la descomposición de la serotonina y puede precipitar el síndrome serotoninérgico (cap. 400) cuando se utiliza con inhibidores de la recaptación de la serotonina, analgésicos opiáceos o antiepilépticos. La rifampicina, que se incluye con frecuencia en la terapia antituberculosa, induce el sistema del citocromo P-450 y puede provocar un aumento del metabolismo (y una disminución de la eficacia) de otros medicamentos, como las píldoras anticonceptivas orales y la warfarina.

Desarrollo de la resistencia

El ADN que confiere resistencia puede transferirse entre bacterias mediante plásmidos transferibles, transposones, bacteriófagos o, en algunas bacterias, por la captación de ADN desnudo. Además, algunos mecanismos de resistencia (como las bombas de eflujo de múltiples fármacos) pueden conferir resistencia a varias clases diferentes de antimicrobianos. Por ello, la mejor forma de prevenir la resistencia en los patógenos humanos comúnmente aislados es minimizar la exposición a los antimicrobianos procurando evitar los antibióticos en pacientes sin infección bacteriana, tratando con agentes de espectro más estrecho siempre que sea posible, tratando a los pacientes solo durante el tiempo necesario para curar la infección y cumpliendo estrictamente los principios establecidos de control de infecciones.

Combinaciones de antimicrobianos

Los agentes antimicrobianos se administran comúnmente en combinaciones, y la terapia combinada empírica es a menudo inevitable. Sin embargo, la terapia combinada conlleva consecuencias potencialmente negativas de toxicidad aumentada (a veces incluso una multiplicación del riesgo de toxicidad), interacciones farmacológicas y una mayor presión selectiva. Debe hacerse todo lo posible para adaptar el régimen cuando se disponga de datos y enfocar el tratamiento tan pronto como sea seguro hacerlo.

Tratamiento de infecciones polimicrobianas

La infección polimicrobiana es frecuente en las infecciones del pie diabético (cap. 210) y en las infecciones intraabdominales (cap. 128). Las infecciones del pie diabético suelen incluir estafilococos, estreptococos, bacilos gramnegativos facultativos y aerobios, y anaerobios. Dado que el organismo más responsable puede no estar claro, el tratamiento suele incluir más de un agente, especialmente si se trata de *S. aureus* resistente a la meticilina. En el caso de las infecciones intraabdominales, el deseo de cubrir los bacilos gramnegativos facultativos, así como los organismos anaerobios estrictos y los enterococos, conduce con frecuencia al tratamiento combinado, pero estas infecciones pueden cubrirse a veces adecuadamente con un único agente de amplio espectro (como un carbapenémico) o una combinación fija (combinación β-lactámico-β-inhibidor de la lactamasa).

Prevención de la aparición de resistencias a los fármacos

El uso de combinaciones de agentes antimicrobianos puede evitar la aparición de resistencias a cualquiera de los agentes por separado,[6] un principio que quizá se ejemplifique mejor con el tratamiento de la tuberculosis y el virus de la inmunodeficiencia humana (cap. 357). En el caso de la tuberculosis, la resistencia a la isoniacida se produce aproximadamente en 1 de cada 10^8 de la progenie de *Mycobacterium tuberculosis* a través de mutaciones puntuales en unos pocos genes diferentes, y la resistencia a la rifampicina se produce aproximadamente en 1 de cada 10^{10} a través de mutaciones puntuales en la subunidad β del gen de la ARN polimerasa *rpoB.* Como resultado, la tasa de mutación necesaria para ser resistente a ambos fármacos sería de $10^{-8} \times 10^{-10}$, o 10^{-18}. Dado que se suele suponer que una cavidad tuberculosa alberga unos 10^{12} microorganismos durante la enfermedad, es probable que surjan entre cientos y miles de mutantes resistentes a cada fármaco en un paciente determinado, pero es extremadamente improbable que un mutante sea resistente tanto a la isoniacida como a la rifampicina.

Las combinaciones de antibióticos son eficaces en la tuberculosis debido a los mecanismos de acción independientes y bactericidas de los distintos antibióticos, al número limitado de sitios genéticos que pueden conferir resistencia y, lo que es más importante, porque *M. tuberculosis* carece de la capacidad de compartir ADN con otras bacterias. Los esfuerzos por demostrar que las combinaciones de agentes evitan la aparición de resistencias en las bacterias más comunes han fracasado generalmente en el ámbito clínico, sobre todo debido a la combinación de los mecanismos de resistencia dentro de una cepa determinada y a la adquisición de grandes segmentos de ADN (con múltiples determinantes de resistencia) de otras bacterias.

Consecución de sinergia en la actividad antibacteriana

Se pueden conseguir tres tipos generales de sinergismo combinando más de un agente. El primero es el sinergismo bactericida, en el que cualquiera de los agentes por sí solo determina solo una actividad bacteriostática o una actividad insignificante, pero la exposición simultánea a dos agentes provoca la muerte bacteriana. El principal ejemplo de este sinergismo clínicamente relevante se encuentra en el uso de penicilinas o vancomicina más un aminoglucósido para el tratamiento de la endocarditis por *E. faecalis* (caps. 61 y 270). *In vitro,* las penicilinas son agentes estáticos contra la mayoría de los enterococos. Las CMI para el aminoglucósido superan las concentraciones clínicamente alcanzables. Cuando se combinan *in vitro,* los dos agentes actúan en sinergia, lo que provoca la muerte bacteriana (> 99,9% de eliminación). Por desgracia, la aparición y propagación de enzimas modificadoras de los aminoglucósidos en los enterococos, que producen una resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos (CMI > 2.000 μg/ml), ha limitado la eficacia de estas combinaciones al eliminar el sinergismo. Más recientemente, las combinaciones de ampicilina y ceftriaxona han demostrado su eficacia contra la endocarditis por *E. faecalis.* Se desconoce el mecanismo de este sinergismo, pero se postula que es la inhibición del complemento completo de las proteínas fijadoras de penicilina de *E. faecalis.* Dada la prevalencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de la resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos y el perfil de toxicidad más favorable de la combinación doble de β-lactámicos, muchos centros han cambiado a la ampicilina-ceftriaxona como terapia de primera línea para la endocarditis por *E. faecalis* (caps. 61 y 270).

El segundo tipo de sinergismo es el sinergismo bacteriostático: la combinación de dos fármacos para obtener una mayor actividad inhibidora contra las cepas infectantes. Un ejemplo es la combinación de trimetoprim y sulfametoxazol, que inhiben pasos secuenciales en la vía de síntesis del folato, con lo que la actividad combinada es mayor que la de cualquiera de los antibióticos por separado.

El tercer tipo de sinergismo utiliza un segundo agente para invertir un fenotipo de resistencia. Por ejemplo, los inhibidores de la β-lactamasa, la mayoría de los cuales carecen de actividad antibacteriana apreciable contra los patógenos objetivo, pueden combinarse con penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos para potenciar la actividad contra muchos de nuestros patógenos más resistentes. En EE. UU., las combinaciones de β-lactámicos con inhibidores de la β-lactamasa, como ampicilina-sulbactam y piperacilina-tazobactam, se venden como combinaciones fijas y se han convertido en pilares del tratamiento.

CONSIDERACIONES SOBRE LA ADMINISTRACIÓN DE ANTIMICROBIANOS

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Los antibióticos pueden administrarse por vía parenteral, oral o local. La vía elegida depende de la gravedad de la enfermedad que se esté tratando, de las características del antibiótico que se administre, de la capacidad de conseguir concentraciones suficientes de antibióticos en el lugar de la infección y, en algunos casos, de los factores sociales que rodean el tratamiento de una infección. Para las infecciones graves y potencialmente mortales suele preferirse la vía intravenosa, en parte debido a la preocupación por la fiabilidad de la absorción gastrointestinal en condiciones de enfermedad grave. La terapia intravenosa facilita la consecución de los niveles séricos máximos y mínimos previstos en función del tamaño corporal y la función renal o hepática. La disponibilidad, seguridad y durabilidad de los catéteres centrales largos de inserción periférica (líneas PICC) y los puertos subcutáneos han facilitado la administración ambulatoria a largo plazo de agentes antimicrobianos intravenosos,[7] reduciendo así la duración de la estancia hospitalaria. Los antimicrobianos parenterales también pueden administrarse por vía intramuscular, aunque la rapidez de absorción puede ser difícil de predecir en pacientes con un índice de masa corporal elevado o una presión arterial baja.

Se prefiere la terapia oral para las infecciones menos graves y para las que requieren tratamientos prolongados. Las clases de antimicrobianos potentes que tienen una biodisponibilidad prácticamente del 100% cuando se administran por vía oral en circunstancias normales incluyen las fluoroquinolonas, la doxiciclina, el metronidazol y el linezolid. Por el contrario, los β-lactámicos tienen una absorción oral de limitada a deficiente, y algunos antimicrobianos, como la vancomicina y los aminoglucósidos, tienen una absorción oral muy limitada. Debido a esta característica, la vancomicina puede utilizarse como terapia local oral para la infección colónica por *Clostridioides difficile* (cap. 271).

Los antibióticos pueden administrarse localmente por diversas razones. La descontaminación prequirúrgica para *S. aureus* resistente a la meticilina con pomada de mupirocina en las fosas nasales puede reducir la infección tras una esternotomía. Las infecciones intraoculares pueden tratarse con inyecciones directas en el vítreo debido a la dificultad de conseguir concentraciones adecuadas con la administración parenteral. Las infecciones oculares superficiales suelen tratarse con pomadas antibióticas (cap. 391). Las infecciones cutáneas superficiales pueden tratarse por vía tópica con combinaciones de agentes que serían demasiado tóxicos para administrarlos por vía sistémica. Las infecciones peritoneales que complican la diálisis peritoneal suelen tratarse incorporando concentraciones suficientes de antibióticos al líquido de diálisis peritoneal.

A veces, la vía de administración se elige en función de factores sociales. El tratamiento de la gonorrea (cap. 275), por ejemplo, a menudo implica una única dosis intramuscular de ceftriaxona, en parte impulsado por las tasas de resistencia de *Neisseria gonorrhoeae* a los agentes orales, pero también por el deseo de administrar una única dosis curativa a pacientes que pueden no ser fiables a la hora de completar la terapia oral con tetraciclina, especialmente dadas las implicaciones para la salud pública asociadas a la transmisión continuada.

CONSIDERACIONES FARMACODINÁMICAS

La farmacocinética implica la absorción, distribución y eliminación de los antibióticos en individuos de diferentes edades, sexos y biotipos. La parte farmacodinámica implica los resultados del tratamiento en entornos *in vitro* para determinar en qué medida se inhiben o matan los inóculos de bacterias, así como los parámetros temporales asociados a una actividad óptima. Estas técnicas pueden guiar los intervalos de dosificación y los objetivos de nivel sanguíneo para maximizar la eficacia y minimizar la toxicidad de la terapia antimicrobiana. Por ejemplo, la muerte asociada a los agentes β-lactámicos se correlaciona mejor con el porcentaje de tiempo que la concentración del fármaco está cerca de la concentración inhibitoria mínima (muerte dependiente del tiempo), mientras que la muerte con fluoroquinolonas y aminoglucósidos se asocia mejor con alcanzar una concentración máxima durante el intervalo de dosificación (muerte dependiente de la concentración); otros antibióticos (p. ej., la vancomicina) matan mejor con una combinación de pico alto y duración prolongada (muerte por área bajo la curva).

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

La aparición y la propagación de cepas bacterianas multirresistentes e incluso panresistentes han hecho patente la necesidad de reducir la presión selectiva de resistencia reduciendo la exposición a los antibióticos. Un componente de este esfuerzo ha sido examinar la duración necesaria de la terapia antimicrobiana para tipos específicos de infecciones. Más de 45 ensayos controlados aleatorizados han comparado la eficacia de los ciclos más cortos de antibióticos con los ciclos tradicionales más largos,[8] y, con muy pocas excepciones, los ciclos más cortos han sido igual de eficaces, mientras que los ciclos más largos se han asociado a veces con más acontecimientos adversos. Por ejemplo, la neumonía adquirida en la comunidad puede tratarse durante 3-5 días y la neumonía asociada a la ventilación mecánica durante 7-8 días, en comparación con el tratamiento tradicional de 14 días (cap. 85). Otros tipos de infecciones para las que se ha demostrado que los tratamientos más cortos son seguros y eficaces son la faringitis estreptocócica,[A3] la exacerbación de la bronquitis (cap. 84),[A4] la neumonía,[A5] las infecciones urinarias (cap. 263),[A6] las infecciones de la piel y los tejidos blandos, las infecciones intraabdominales, la bacteriemia por gramnegativos (cap. 94) y la fiebre neutropénica (cap. 260). A falta de marcadores sustitutos que describan el estado de la infección durante el tratamiento, como la carga viral en el manejo de la infección por el VIH (cap. 357), un buen principio general es que, cuando los pacientes infectados tienen mejor aspecto y parecen haber vuelto a la situación inicial, probablemente ya no necesiten antibióticos.

Una estrategia para reducir la duración de la exposición a los antimicrobianos es la variación programada en el uso empírico de antimicrobianos dentro de las diferentes áreas del hospital, más comúnmente en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Esta estrategia se ha denominado ciclo antimicrobiano o «rotación de cultivos». La esperanza es que cambiar el antibiótico más utilizado de un agente a otro después de un período determinado de forma recurrente, con quizás cuatro antibióticos diferentes (p. ej., piperacilina-tazobactam durante 3 meses, cefepima durante 3 meses, imipenem durante 3 meses, ciprofloxacino durante 3 meses, y luego de nuevo a la piperacilina-tazobactam) reducirá la probabilidad de que surja resistencia local a cualquier agente. Por desgracia, las bacterias resistentes procedentes de otras partes del hospital se introducen a menudo cuando los pacientes son trasladados a la UCI. Además, diferentes clases de antibióticos pueden promover la resistencia a través de los mismos mecanismos (p. ej., seleccionando la sobreexpresión de bombas de eflujo o β-lactamasas), por lo que es poco probable que la resistencia disminuya a menos que se reduzca el uso general de antibióticos.

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

GESTIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS

El problema de la resistencia a los antimicrobianos está creciendo en EE. UU. y en todo el mundo,[9,10] debido al notable aumento de su uso,[11] y es posible que se aproxime un mundo postantibióticos en algunas zonas geográficas y para algunas afecciones médicas. Los programas de administración (tabla 258-2) diseñados para mejorar el cumplimiento de la terapia antimicrobiana recomendada (cap. 261) han tenido un éxito local que ofrece esperanzas de reducir o invertir algunos tipos de resistencia.[A7-A10]

Los programas de administración también son importantes para controlar los costes farmacéuticos, que representan el segmento más importante y de más rápido crecimiento de los costes sanitarios. La mayoría de los hospitales controlan su gasto en medicamentos utilizando formularios para definir qué fármacos pueden ser utilizados libremente por los médicos prescriptores, qué fármacos necesitan una aprobación especial para su uso y qué fármacos no están disponibles porque se ofrecen alternativas menos costosas e igualmente eficaces, seguras y convenientes. Es fundamental que los expertos y farmacéuticos en enfermedades infecciosas asesoren estas decisiones para que el coste no sea la única consideración a la hora de decidir entre antibióticos similares.

Los tres componentes de las estrategias de éxito para hacer frente a la resistencia a los antimicrobianos son las medidas eficaces de control de las infecciones, el uso adecuado de los agentes antimicrobianos existentes y el desarrollo de nuevos antimicrobianos. En los últimos años, la Food and Drug Administration de EE. UU. ha aprobado una serie de nuevos agentes antibacterianos (tabla 258-3), algunos de los cuales son eficaces en el tratamiento de bacterias multirresistentes. Sin embargo, debido al coste sustancial de estos agentes, su uso se ha restringido en gran medida a los casos documentados de infecciones resistentes.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Nauclér P, Huttner A, van Werkhoven CH, et al. Impact of time to antibiotic therapy on clinical outcome in patients with bacterial infections in the emergency department: implications for antimicrobial stewardship. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:175-81.
2. Ohnuma T, Chihara S, Costin B, et al. Association of appropriate empirical antimicrobial therapy with in-hospital mortality in patients with bloodstream infections in the US. *JAMA Netw Open*. 2023;6:e2249353.
3. Trinh TND, Lee NY. Nucleic acid amplification-based microfluidic approaches for antimicrobial susceptibility testing. *Analyst*. 2021;146:3101-13.
4. Castells M, Khan DA, Phillips EJ. Penicillin allergy. *N Engl J Med*. 2019;381:2338-51.
5. FDA Pregnancy Categories. https://www.drugs.com/pregnancy-categories.html. Accessed March 30, 2023.
6. Tacconelli E, Sifakis F, Harbarth S, et al. Surveillance for control of antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:e99-e106.
7. Staples JA, Ho M, Ferris D, et al. Outpatient versus inpatient intravenous antimicrobial therapy: a population-based observational cohort study of adverse events and costs. *Clin Infect Dis*. 2022;75:1921-9.
8. Spellberg B, Rice LB. Duration of antibiotic therapy: shorter is better. *Ann Intern Med*. 2019;171:210-1.
9. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399:629-55.
10. Jernigan JA, Hatfield KM, Wolford H, et al. Multidrug-resistant bacterial infections in U.S. hospitalized patients, 2012-2017. *N Engl J Med*. 2020;382:1309-19.
11. Jenkins TC, Tamma PD. Thinking beyond the "core" antibiotic stewardship interventions: shifting the onus for appropriate antibiotic use from stewardship teams to prescribing clinicians. *Clin Infect Dis*. 2020;71:539-45.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 258-2 ELEMENTOS CENTRALES DE LOS PROGRAMAS HOSPITALARIOS DE ADMINISTRACIÓN ANTIMICROBIANA

Compromiso de la dirección del hospital: dedicar los recursos humanos, financieros y de tecnología de la información necesarios
Rendición de cuentas: designar un líder o colíderes, como un médico y un farmacéutico, responsables de la gestión y los resultados del programa
Experiencia farmacéutica: nombrar a un farmacéutico, idealmente como colíder del programa de administración, para dirigir los esfuerzos de implementación para mejorar el uso de antibióticos
Acción: aplicar intervenciones, como la auditoría prospectiva y la retroalimentación o la autorización previa, para mejorar el uso de antibióticos
Seguimiento: supervisar la prescripción de antibióticos, el impacto de las intervenciones y otros resultados importantes (p. ej., la infección por *C. difficile* y los patrones de resistencia)
Información: comunicar regularmente información sobre el uso y la resistencia a los antibióticos a los prescriptores, farmacéuticos, enfermeros y la dirección del hospital
Educación: educar a los prescriptores, farmacéuticos y enfermeros sobre las reacciones adversas a los antibióticos, la resistencia a los antibióticos y la prescripción óptima

CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019. Disponible en: https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html.

TABLA 258-3 AGENTES ANTIBACTERIANOS RECIENTEMENTE APROBADOS

AGENTE ANTIBACTERIANO	APROBACIÓN	VÍA	INDICACIÓN
Bezlotoxumab	2016	i.v.	Reducir la recurrencia de *C. difficile* en pacientes de 18 años o más
Secnidazol	2017	p.o.	Vaginosis bacteriana
Meropenem/vaborbactam	2017	i.v.	Infección urinaria complicada
Delafloxacino	2017	p.o./i.v.	Infección bacteriana aguda de la piel y las estructuras cutáneas
Plazomicina	2018	i.v.	Infección urinaria complicada
Eravaciclina	2018	i.v.	Infección intraabdominal complicada
Sareciclina	2018	p.o.	Tratamiento de las lesiones inflamatorias del acné vulgar no nodular de moderado a grave en pacientes de 9 años o más
Omadaciclina	2018	p.o./i.v.	Neumonía bacteriana adquirida en la comunidad/infecciones bacterianas agudas de la piel y de estructuras cutáneas
Rifamicina	2018	p.o.	Diarrea del viajero causada por cepas no invasivas de *E. coli*
Imipenem/relebactam	2019	i.v.	Neumonía adquirida en el hospital y neumonía asociada a la ventilación mecánica causada por bacterias gramnegativas resistentes
Pretomanid	2019	p.o.	En combinación con bedaquilina y linezolid para pacientes que padecen tuberculosis extremadamente resistente a los fármacos o tuberculosis multirresistente intolerante al tratamiento o que no responde al mismo
Lefamulina	2019	i.v.	Neumonía bacteriana adquirida en la comunidad
Cefiderocol	2019	i.v.	Infección urinaria complicada

i.v., intravenosa; p.o., oral.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Anton-Vazquez V, Hine P, Krishna S, et al. Rapid versus standard antimicrobial susceptibility testing to guide treatment of bloodstream infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5:CD013235.

A2. Nemeth J, Oesch G, Kuster SP. Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:382-95.

A3. Skoog Ståhlgren G, Tyrstrup M, Edlund C, et al. Penicillin V four times daily for five days versus three times daily for 10 days in patients with pharyngotonsillitis caused by group A streptococci: randomised controlled, open label, non-inferiority study. *BMJ*. 2019;367:l5337.

A4. Messous S, Trabelsi I, Bel Haj Ali K, et al. Two-day versus seven-day course of levofloxacin in acute COPD exacerbation: a randomized controlled trial. *Ther Adv Respir Dis*. 2022;16:1-10.

A5. Dinh A, Ropers J, Duran C, et al. Discontinuing β-lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2021;397:1195-203.

A6. Drekonja DM, Trautner B, Amundson C, et al. Effect of 7 vs 14 days of antibiotic therapy on resolution of symptoms among afebrile men with urinary tract infection: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326:324-31.

A7. Nathwani D, Varghese D, Stephens J, et al. Value of hospital antimicrobial stewardship programs (ASPs): a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:35.

A8. Gulliford MC, Prevost AT, Charlton J, et al. Effectiveness and safety of electronically delivered prescribing feedback and decision support on antibiotic use for respiratory illness in primary care: REDUCE cluster randomized trial. *BMJ*. 2019;364:28-40.

A9. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonization with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:990-1001.

A10. Dutcher L, Degnan K, Adu-Gyamfi AB, et al. Improving outpatient antibiotic prescribing for respiratory tract infections in primary care: a stepped-wedge cluster randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2022;74:947-56.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

259 ABORDAJE DE LA FIEBRE O LA SOSPECHA DE INFECCIÓN EN EL HUÉSPED SANO

MICHAEL T. MELIA

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

PERSPECTIVA GENERAL DE LA FIEBRE

DEFINICIÓN

La definición tradicional de una temperatura normal como 37,0 °C procede de un estudio realizado hace más de 150 años, en el que 37,0 °C fue la temperatura media de más de un millón de mediciones de temperatura axilar en 25.000 pacientes. Múltiples estudios más recientes muestran que las temperaturas axilares contemporáneas son más bajas, con una temperatura axilar media de 36 °C[1] y una temperatura oral media de unos 36,5 °C.[2,3]

La temperatura humana también varía según la hora del día, con temperaturas medias en el nadir a primera hora de la mañana (es decir, a las 6:00 h) y temperaturas medias en el cenit a última hora de la tarde y primera hora de la noche (es decir, de 16:00 a 18:00 h). En un estudio de voluntarios sanos, la temperatura oral máxima normal, definida por el percentil 99, era de 37,2 °C a las 6:00 h y de 37,7 °C a las 16:00 h. Según esta definición, cualquier temperatura superior a 37,2 °C a las 6:00 h o 37,8 °C a cualquier hora del día puede considerarse fiebre.

Algunos estudios han sugerido que los individuos mayores tienen temperaturas medias más bajas que las personas más jóvenes, pero otros estudios han descubierto que las temperaturas centrales medias de las personas mayores no son diferentes. Del mismo modo, los datos en las mujeres en comparación con los hombres son inconsistentes. En general, cualquier diferencia en las temperaturas medias normales por edad y sexo es insignificante y no es clínicamente significativa.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de las infecciones se transmiten de persona a persona por contacto directo (p. ej., manos, fómites), emanan de una fuente común (p. ej., alimentos, agua), se propagan por aerosoles o gotitas respiratorias (p. ej., infecciones respiratorias virales) o son transmitidas por vectores (p. ej., mosquitos), a menudo como zoonosis (cap. 303). Las infecciones también pueden deberse a fallos en la integridad de la piel o a la autoinyección. Sin embargo, a menudo se desconoce su origen. Los factores de riesgo incluyen, por tanto, el contacto con otras personas enfermas, la exposición a alimentos o agua contaminados, la proximidad a animales, las picaduras de mosquitos y el consumo de drogas inyectables (cap. 365). Las exposiciones geográficas también varían, incluso en los países desarrollados, donde enfermedades como la histoplasmosis (centro y este de EE. UU.; cap. 308), la coccidioidomicosis (suroeste de EE. UU.; cap. 308), la enfermedad de Lyme (cap. 296), la babesiosis (cap. 324) y la erliquiosis (cap. 302) se observan en determinadas zonas geográficas. La vacunación previa reduce el riesgo de muchas infecciones (cap. 15), pero la inmunidad frente a muchas de ellas disminuye con el tiempo.

BIOPATOLOGÍA

Se cree que múltiples sensores de temperatura repartidos por todo el cuerpo retroalimentan a través de vías neurales a una federación dinámica de bucles termoefectores independientes dentro del hipotálamo anterior preóptico. Cada regulador tiene su propio umbral para señalar a su efector que module la transferencia de calor. Estos controladores y efectores independientes funcionan de forma coordinada y, en su caso, aditiva, para alcanzar la temperatura corporal deseada.[4]

En la generación de la fiebre intervienen pirógenos exógenos, de los que la endotoxina bacteriana (lipopolisacárido) de la membrana externa de las bacterias gramnegativas es un ejemplo clásico, y pirógenos endógenos o citocinas pirógenas. Los pirógenos exógenos se unen a los receptores de reconocimiento de patrones expresados por las células del sistema inmunitario innato. Esta unión desencadena la expresión génica y la síntesis de citocinas pirógenas, como la interleucina (IL) 1, la IL-6, el factor de necrosis tumoral (TNF) α y el interferón (IFN) γ, así como muchas otras moléculas fundamentales para la respuesta febril. La IL-6 es, a su vez, parte integrante de la producción de muchos reactantes de fase aguda. La unión del lipopolisacárido a los receptores de reconocimiento de patrones de los macrófagos pulmonares y hepáticos también activa las enzimas necesarias para la síntesis de prostaglandina E_2, que es fundamental para la generación de fiebre por su interacción con el sistema termorregulador. Medicamentos como los antiinflamatorios no esteroideos y el ácido acetilsalicílico bloquean la actividad de las enzimas implicadas en la síntesis de la prostaglandina E_2.

Cuando los pacientes no desarrollan fiebre a pesar de una infección bacteriana grave, la morbilidad y la mortalidad tienden a ser mayores. Este fenómeno sugiere que la fiebre puede inhibir la multiplicación de algunos patógenos o aumentar la entrada de neutrófilos en los focos inflamatorios.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fiebre suele ir asociada a una taquicardia relativa o absoluta de unos 2-5 latidos/min por cada 0,5 °C de aumento de la temperatura. La disociación temperatura-pulso,[5] que es la ausencia de esta respuesta, se encuentra clásicamente en la fiebre tifoidea (cap. 284), la leptospirosis (cap. 298), la rickettsiosis (cap. 302), el dengue (cap. 352), la legionelosis (cap. 290) y la babesiosis (cap. 324).

La vasodilatación periférica en respuesta a la fiebre contribuye a la taquicardia relativa y puede atenuar el aumento de la presión arterial que suele acompañar a la activación adrenérgica. La hipotensión relativa o absoluta puede aumentar el desarrollo de un shock séptico (cap. 94), lo que augura un mal pronóstico.

El origen de la fiebre suele sugerirse por los síntomas o signos que la acompañan, como dolor de cabeza o alteración del estado mental en la meningitis (cap. 381) o la encefalitis (cap. 383), dolor de garganta en la faringitis (cap. 397), dolor de oído en la otitis (cap. 394), síntomas respiratorios superiores en la traqueítis (cap. 84) o la sinusitis (cap. 394), tos y expectoración en la neumonía (cap. 85), dolor abdominal en las infecciones abdominales viscerales (caps. 128 y 141), diarrea en las infecciones entéricas (cap. 262) y dolor pélvico en la enfermedad inflamatoria pélvica (cap. 264). Sin embargo, los síntomas localizadores pueden estar ausentes en la endocarditis infecciosa (cap. 61) y la sepsis (cap. 94). Los ancianos y los pacientes con diabetes mellitus son más propensos a desarrollar infecciones graves.

DIAGNÓSTICO

Al igual que no existe una única definición de fiebre, tampoco existe un único enfoque para la evaluación de un paciente febril. Se justifica un enfoque individualizado. La mayoría de los pacientes febriles presentan procesos comunes y autolimitados; algunos justifican una evaluación adicional con pruebas de laboratorio e imagen, y un subconjunto más pequeño presenta afecciones potencialmente graves y mortales. Siempre es importante un historial minucioso (que incluya información sobre exposiciones, viajes, problemas médicos concurrentes, medicamentos, alergias y vacunaciones previas) y un examen físico cuidadoso.

Fiebre en el ámbito ambulatorio

Cuando se atiende a un paciente febril generalmente sano en el entorno ambulatorio, el diagnóstico agresivo puede no ser apropiado, ya que el síndrome puede resolverse espontáneamente con cuidados de apoyo. Sin embargo, para los pacientes que parezcan tóxicos, taquipneicos o confusos, o que presenten hallazgos localizados, están indicados los hemocultivos[6] y una evaluación diagnóstica rápida y específica.[7] Para estos pacientes ambulatorios más enfermos, las pruebas moleculares de los líquidos corporales son ahora una forma rápida de diagnosticar infecciones respiratorias o entéricas preocupantes. El análisis de orina y el urocultivo están indicados para la sospecha de infección urinaria (cap. 263), la punción lumbar para la sospecha de meningitis (cap. 381), el hemocultivo para la sospecha de sepsis (caps. 61 y 94), la evaluación microscópica o el cultivo para la sospecha de enfermedades de transmisión sexual (cap. 264), y la aspiración o biopsia para las infecciones hepáticas (cap. 137), la artritis séptica y la osteomielitis (cap. 251).

El recuento de leucocitos suele estar elevado con predominio neutrofílico (cap. 153) en las infecciones bacterianas, pero puede no estarlo en ciertas infecciones. Algunos ejemplos son los pacientes con fiebre tifoidea o infecciones como la tuberculosis y la histoplasmosis, que pueden afectar a la médula ósea, y los pacientes que padecen una sepsis abrumadora. Las formas neutrofílicas inmaduras y un nivel bajo de bicarbonato sérico sugieren una infección grave. Las infecciones virales suelen asociarse a un recuento de leucocitos normal o solo ligeramente elevado, normalmente con linfocitosis selectiva.

Fiebre en los pacientes hospitalizados

La mayoría de las fiebres asociadas a los hospitales son infecciones bacterianas nosocomiales de las vías respiratorias inferiores, las vías urinarias o las heridas quirúrgicas (tabla 259-1). La leucocitosis es frecuente y a veces es la principal manifestación cuando la fiebre es mínima en pacientes ancianos o que toman medicamentos depresores de la fiebre. Las fiebres nosocomiales pueden carecer de síntomas o signos evidentes, especialmente los procesos intraabdominales, como la colecistitis acalculosa (cap. 141), el infarto intestinal (cap. 129), la perforación de vísceras o los abscesos (cap. 128). *Clostridioides difficile* inducido por antibióticos (cap. 271) puede causar fiebre y una reacción leucemoide, incluso con poca o ninguna diarrea. En los pacientes hospitalizados, la fiebre medicamentosa (cap. 234) es frecuente, puede sugerirse por hallazgos como nefritis intersticial (cap. 108) o niveles elevados de aminotransferasas (cap. 136), y requiere la retirada de los medicamentos potencialmente ofensivos.

En pacientes gravemente enfermos, como los ingresados en unidades de cuidados intensivos, cerca del 80% de los episodios febriles están causados por procesos infecciosos, entre ellos la neumonía, y las infecciones relacionadas con catéteres y dispositivos permanentes. Sin embargo, también se observa fiebre en ausencia de infección tras un infarto agudo de miocardio (cap. 58), una trombosis venosa profunda (cap. 68), una embolia pulmonar (cap. 68) y un ictus isquémico o hemorrágico (caps. 376 y 377). También pueden producirse fiebre y escalofríos durante o después de las transfusiones de hemoderivados (cap. 162).

TABLA 259-1 PRINCIPALES CAUSAS DE FIEBRE ASOCIADA A LA HOSPITALIZACIÓN

FRECUENTES	MENOS FRECUENTES
INFECCIOSAS	**INFECCIOSAS**
Aparato urinario	Absceso intraabdominal
Catéter vascular	Endometritis
Enterocolitis por *Clostridioides difficile*	Enfermedad del aparato biliar
Herida quirúrgica	Mediastinitis
Neumonía	Sinusitis
NO INFECCIOSAS	**NO INFECCIOSAS**
Fiebre inducida por fármacos	Gota
Hematoma	Infarto de miocardio
Postoperatorio inmediato	Infarto de órgano
Reacción transfusional	Insuficiencia suprarrenal
Tromboembolia venosa	Pancreatitis

Tomado de Leggett JE. Approach to fever or suspected infection in the normal host. In: Goldman L, Schafer A, eds. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

SÍNDROMES FEBRILES ESPECÍFICOS

FIEBRE Y EXANTEMA

Las causas potenciales de la fiebre con sarpullido incluyen una larga lista de patógenos y procesos. El diagnóstico debe comenzar con una anamnesis sistemática y una exploración física completa (cap. 6). Los datos así obtenidos pueden ayudar a priorizar un diagnóstico diferencial y guiar cualquier prueba diagnóstica posterior.

Anamnesis

Al entrevistar a un paciente que presenta fiebre y erupción cutánea (exantema), las preguntas rutinarias relacionadas con los antecedentes de la enfermedad actual deben aumentarse con un conjunto específico de preguntas:

- ¿Tiene el paciente alguna enfermedad inmunodepresora conocida?
- ¿Se ha producido algún traumatismo o rotura cutánea conocida?
- ¿Ha viajado el paciente recientemente dentro o fuera del país?
- ¿Ha habido algún contacto conocido con animales, tanto domésticos como salvajes?
- ¿Ha habido alguna exposición al aire libre, incluyendo a plantas, jardinería, espeleología o posibles picaduras de artrópodos?
- ¿Ha habido alguna ingestión destacable, incluyendo marisco crudo o carne poco hecha?
- ¿Ha tenido el paciente alguna exposición al agua, incluyendo natación, pesca, uso de *jacuzzis* o cuidado de acuarios?
- ¿Ha tenido el paciente contacto reciente con alguna otra persona que se sepa que está enferma?
- ¿Ha tomado el paciente algún medicamento nuevo, con o sin receta, en los últimos 2 meses?
- ¿Tiene el paciente alguna alergia conocida a la medicación?
- ¿Ha tenido el paciente nuevas parejas sexuales? ¿Tienen alguna preocupación con respecto a posibles infecciones de transmisión sexual?
- ¿Ha consumido el paciente drogas inyectables?
- ¿Ha recibido el paciente todas las vacunas infantiles y para adultos recomendadas?

Exploración física

También es fundamental comprender la naturaleza y la historia de la erupción del paciente (tabla 259-2). Los siguientes aspectos deben comprobarse mediante la exploración física y un interrogatorio más específico.

- ¿Cuál es el carácter de la erupción?
  - Mácula: lesiones planas, no palpables, a ras de la superficie de la piel (v. fig. 406-1).
  - Pápula: lesiones superficiales, carnosas y palpables que se elevan sobre la superficie de la piel (v. fig. 406-3).
  - Nódulo: lesiones más profundas, discretas, firmes y elevadas (v. fig. 407-22B).
  - Vesícula: lesión llena de líquido que mide ≤ 5 mm (v. fig. 403-10).
  - Bullas: lesiones llenas de líquido que miden > 5 mm (v. fig. 406-11).
  - Pústula: lesión elevada llena de pus (v. fig. 406-27).
  - Petequias: lesiones puntiformes (< 2 mm), no blanquecinas, de color marrón rojizo, planas (v. figs. 158-2 y 406-4).
  - Púrpura: lesiones más grandes, no blanquecinas, de color marrón rojizo, planas o elevadas, que reflejan petequias coalescentes (v. fig. 406-5).
- ¿Cuál es la distribución de las lesiones?
- ¿En qué intervalo de tiempo apareció y evolucionó la erupción en comparación con el momento de aparición de la fiebre y los signos o síntomas adicionales?
- ¿Cuántas lesiones hay?
- ¿En qué ha cambiado la erupción desde su aparición?
- ¿Las lesiones están localizadas en la piel (exantema) o existe también un componente mucoso (enantema)?

Además de la fiebre, es esencial una revisión cuidadosa de los signos vitales, porque algunas causas de fiebre y erupción son potencialmente mortales. Otros aspectos clave de la exploración física que merecen atención son la presencia o ausencia de faringitis u otras lesiones de la mucosa, adenopatías, hepatoesplenomegalia, artritis y meningismo o un estado mental alterado.

Diagnóstico

El tipo de hallazgo cutáneo y su distribución (especialmente en las palmas de las manos o las plantas de los pies) pueden ayudar al diagnóstico. Los síndromes de fiebre y erupción cutánea van desde las infecciones cutáneas autolimitadas hasta las urgencias agudas. La fiebre con erupción maculopapular en adultos se observa especialmente en la meningococemia (cap. 274), la mononucleosis infecciosa (cap. 348), el virus del Nilo Occidental (cap. 352), el virus del Zika (cap. 352), la rubéola (cap. 339), el virus de la inmunodeficiencia humana primaria (cap. 355), el parvovirus B19 (cap. 342), la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (cap. 302), la erliquiosis (cap. 302) y las reacciones exantemáticas a medicamentos (cap. 234).[8]

Excluir las urgencias médicas

La bacteriemia por *Neisseria meningitidis* (meningococemia; cap. 274) causa una enfermedad fulminante que puede provocar la muerte en cuestión de días. Las lesiones cutáneas hemorrágicas (v. fig. 274-3) son su sello distintivo. En el contexto de una fiebre de inicio súbito y un shock séptico rápidamente progresivo con disfunción orgánica multisistémica, los pacientes pueden manifestar inicialmente una erupción maculopapular, que suele afectar a las extremidades y el tronco, antes de que las lesiones evolucionen rápidamente a petequias y púrpura fulminante. A menudo se observa una sensibilidad muscular generalizada y es frecuente la gangrena digital. Aunque las petequias pueden aparecer en cualquier paciente con shock séptico, su presencia con o sin púrpura debe incitar a una terapia antimicrobiana inmediata activa contra *N. meningitidis* (cap. 274), así como contra otros patógenos potenciales, incluido *S. pneumoniae* (cap. 268). Las precauciones contra las gotitas están justificadas para *N. meningitidis* y los contactos cercanos deben recibir profilaxis antimicrobiana.

Rickettsia rickettsii, causante de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (cap. 302), es una infección potencialmente mortal transmitida por garrapatas. Más de la mitad de los casos de rickettsiosis de la fiebre manchada registrados en EE. UU. se dan en Arkansas, Misuri, Carolina del Norte, Tennessee y Virginia. Las manifestaciones iniciales incluyen fiebre y síntomas parecidos a los de la gripe, como dolor de cabeza, mialgia y artralgia. La erupción cutánea no suele estar presente cuando comienzan los síntomas y solo está presente en alrededor del 50% de los pacientes tras 72 h de enfermedad, pero en casi el 90% de los pacientes acaba apareciendo una erupción inicialmente maculopapular que evoluciona a lesiones petequiales (v. fig. 302-2). La erupción suele comenzar en las extremidades y puede afectar a las palmas de las manos y las plantas de los pies; a medida que avanza, puede extenderse centrípetamente al tronco.[9] Debido a la erupción de aparición tardía, los clínicos deben mantener un alto índice de sospecha en circunstancias epidemiológicas apropiadas.

El síndrome de Stevens-Johnson (v. fig. 403-8) y la necrólisis epidérmica tóxica (v. fig. 407-5) reflejan diferentes extremos del espectro del mismo proceso (cap. 407): el síndrome de Stevens-Johnson afecta hasta el 10% de la superficie corporal total, la necrólisis epidérmica tóxica, más del 30%, y la afectación del 10 al 30% refleja solapamiento. Estas afecciones suelen desencadenarse por los medicamentos, incluidos los agentes antimicrobianos (cap. 234). Las manifestaciones clínicas incluyen un pródromo inicial de 1 a 3 días de fiebre, síntomas parecidos a la gripe y una erupción morbiliforme o máculas en diana atípicas seguidas de máculas purpúricas confluentes, láminas de piel denudada y lesiones dolorosas en las mucosas. La enfermedad no tratada conduce a una necrosis epidérmica generalizada de espesor total y puede progresar a un fallo orgánico multisistémico. Los pacientes con necrólisis epidérmica tóxica se tratan de forma más adecuada en las unidades de quemados (cap. 97).

Aunque inicialmente se asoció al uso de tampones en mujeres jóvenes que menstrúan, el síndrome de shock tóxico puede seguir a cualquier infección por *Staphylococcus aureus* (cap. 267) o *Streptococcus pyogenes* (cap. 269). Las manifestaciones son de inicio brusco e incluyen fiebre, mialgia grave, hipotensión, eritema difuso (v. tabla 269-2), hiperemia de las mucosas y fallo orgánico multisistémico. La descamación de la piel se produce entre 1 y 3 semanas después del inicio de la enfermedad. Los hemocultivos positivos son poco frecuentes. Distinguir el síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica del síndrome de shock tóxico, lo que puede lograrse mediante biopsia, es de vital importancia, ya que el tratamiento de uno suele requerir la interrupción de la terapia antibiótica, mientras que el uso de antibióticos es esencial en el otro.

La fascitis necrosante (caps. 97, 267 y 269) es una infección de los tejidos blandos potencialmente letal desencadenada por un traumatismo cutáneo previo. La mayoría de los pacientes manifiestan signos cutáneos superficiales, como eritema y edema de los tejidos blandos. A pesar de la prevalencia de estos hallazgos, el sello distintivo de la fascitis necrosante es el dolor desproporcionado con respecto a los hallazgos en la exploración física; se justifica un alto índice clínico de sospecha, ya que las anomalías cutáneas y radiográficas pueden ser limitadas o estar ausentes. El tratamiento adecuado incluye el desbridamiento quirúrgico inmediato y la terapia antibiótica.

El virus del sarampión (cap. 338) se presenta normalmente con fiebre alta, tos, coriza, conjuntivitis y un enantema de lesiones pequeñas (de 1 a 3 mm), elevadas, blancas, parecidas a granos de arena sobre una base eritematosa (manchas de Koplik; v. fig. 338-2) dentro de la mucosa oral (principalmente bucal). Este pródromo va seguido de un exantema maculopapular eritematoso que comienza en la cara y se extiende centrífugamente hacia la periferia, y puede incluir las palmas de las manos y las plantas de los pies (tabla 259-3). La erupción suele persistir durante 5 días, se descama al curarse y se resuelve en la secuencia en la que surgió. Las complicaciones potenciales incluyen la neumonía y la encefalitis aguda o crónica.

FIEBRE Y MOLESTIAS DEL APARATO LOCOMOTOR

La fiebre con sensibilidad musculoesquelética localizada, hinchazón o eritema sugiere una infección bacteriana local como artritis séptica (cap. 251), osteomielitis (cap. 251) o un absceso epidural espinal (cap. 382). Sin embargo, la poliartritis también puede acompañar a la infección gonocócica diseminada (cap. 275), el chikunguña (cap. 352), el dengue (cap. 352), el parvovirus B19 (cap. 342), las hepatitis B y C (caps. 134 y 135), y la enfermedad de Lyme (cap. 296). La osteomielitis de las vértebras se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 259-2 CAUSAS DE FIEBRE Y EXANTEMA POR MORFOLOGÍA DEL EXANTEMA

MORFOLOGÍA DEL EXANTEMA	CAUSAS INFECCIOSAS TRATABLES	CAUSAS INFECCIOSAS INTRATABLES	CAUSAS NO INFECCIOSAS
Petequial o purpúrica	Bacterias gramnegativas (púrpura fulminante debida a sepsis) *C. canimorsus* Endocarditis Escarlatina (*S. pyogenes*) (líneas de Pastia) Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (*R. rickettsii*) y otras rickettsias Fiebre por mordedura de rata Hepatitis B *L. monocytogenes* *N. gonorrea* *N. meningitidis* *P. falciparum* *S. aureus* *S. pneumoniae* Tifus epidémico (*R. prowazekii*) (grave)	Adenovirus Citomegalovirus Enterovirus Fiebres hemorrágicas virales Rubéola (paladar blando) Viruela Virus del dengue Virus de Epstein-Barr	Amiloidosis Escorbuto Lupus eritematoso sistémico Púrpura de Henoch-Schönlein Púrpura trombocitopénica trombótica Reacción adversa a los fármacos Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) Vasculitis crioglobulinémica Vasculitis de vasos pequeños
Maculopapular	*B. burgdorferi* *Bartonella* spp. *C. psittaci* Erliquiosis Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (*R. rickettsii*) (inicial) Fiebre por mordedura de rata Fiebre recurrente (transmitida por garrapatas > piojos) Leptospirosis (pretibial, poco frecuente) *M. pneumoniae* *N. meningitidis* (inicial) *R. conorii* y otras rickettsiosis *S. paratyphi* o *S. typhi* (manchas rosas) *T. pallidum* Tifus epidémico (*R. prowazekii*) (inicial) Tifus murino (endémico) (*R. typhi*) Virus de la hepatitis B Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	Adenovirus Enterovirus Parvovirus B19 (quinta enfermedad) Rubéola Sarampión Virus del chikunguña Virus de la coriomeningitis linfocítica Virus del dengue Virus de Epstein-Barr Virus del herpes humano 6 (VHH-6) (roséola) Virus del Nilo Occidental Virus del Zika	Dermatomiositis Enfermedad de Still Enfermedad del suero Eritema *margninatum* Eritema multiforme Lupus eritematoso sistémico Reacción adversa a los fármacos Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (inicial) Síndrome de Sweet
Vesiculobulloso	*A. hydrophila* *C. psittaci* Ectima gangrenoso (a menudo *P. aeruginosa*) Fascitis necrosante *S. aureus* *S. pyogenes* Síndrome de la piel escaldada estafilocócica *Streptobacillus moniliformis* (fiebre por mordedura de rata) (hemorrágica) *Vibrio vulnificus* VIH Viruela rickettsial (*R. akari*) (tardía) Virus del herpes simple Virus de la varicela-zóster	Enterovirus Parvovirus B19 Vacuna Viruela Viruela del mono Virus de la viruela	Dermatitis de contacto Eccema *vaccinatum* Eritema multiforme bulloso Reacción adversa a los fármacos Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica
Pustuloso	Bacteriemia por *Moraxella* spp. Bacteriemia por *N. meningitidis* (crónica) Endocarditis Foliculitis de la bañera de hidromasaje (*P. aeruginosa*) *N. gonorrea* *S. aureus* Virus del herpes simple (tardío) Virus de la varicela-zóster (tardío)	Virus de la viruela	Psoriasis pustulosa Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEAG) Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) Síndrome de Behçet
Eritematoso	*C. hemolyticum* Escarlatina (*S. pyogenes*) Síndrome de la piel escaldada estafilocócica Síndrome de shock tóxico (exantema *S. aureus* > *S. pyogenes*)	Enterovirus	Eccema Linfoma Pitiriasis rubra Psoriasis Reacción adversa a los fármacos Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) Síndrome de Kawasaki Síndrome de Sézary Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica

TABLA 259-2 CAUSAS DE FIEBRE Y EXANTEMA POR MORFOLOGÍA DEL EXANTEMA *(cont.)*

MORFOLOGÍA DEL EXANTEMA	CAUSAS INFECCIOSAS TRATABLES	CAUSAS INFECCIOSAS INTRATABLES	CAUSAS NO INFECCIOSAS
Nodular	*B. dermatitidis* *C. immitis* *C. neoformans* *Candida* spp. Eritema indurado *(M. tuberculosis)* *H. capsulatum* *Leishmania* spp. Micobacterias no tuberculosas, incluidas *M. haemophilum* y *M. marinum* *N. meningitidis* (crónica) *Nocardia* spp. *S. schenckii*		Eritema nudoso Fiebre reumática Síndrome de Sweet

Adaptado de Schlossberg D. Fever and rash. *Infect Dis Clin North Am.* 1996;10:101-110; y Juliano JJ, Cohen MS, Weber DJ. The acutely ill patient with fever and rash. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* Philadelphia: Elsevier; 2020:801-818.

TABLA 259-3 ENTIDADES INFECCIOSAS ASOCIADAS AL EXANTEMA QUE AFECTA A LAS PALMAS DE LAS MANOS Y LAS PLANTAS DE LOS PIES

- Endocarditis (nódulos de Osler, lesiones de Janeway)
- Eritema acro (desencadenado por la quimioterapia citotóxica)
- Eritema multiforme
- *Neisseria gonorrhoeae* (diseminada)
- *Rickettsia rickettsii* (fiebre maculosa de las Montañas Rocosas)
- Rubéola (sarampión)
- Síndrome de shock tóxico
- *Streptobacillus moniliformis* (fiebre por mordedura de rata)
- *Treponema pallidum* (sífilis)
- Virus de Coxsackie (enfermedad de manos, pies y boca)

Adaptado de Leggett JE. Approach to fever or suspected infection in the normal host. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine.* Elsevier; 2019:1809-1815.

TABLA 259-4 CAUSAS COMUNES DE FIEBRE Y LINFOADENOPATÍA

REGIONALES	GENERALIZADAS
Cervicales	Citomegalovirus
Estreptococos	Hepatitis viral
Infección viral de las vías respiratorias altas	Linfoma
Tuberculosis	Sarcoidosis
Periféricas	Sífilis (secundaria)
Bartonella henselae	Toxoplasmosis
Esporotricosis	VIH
Estreptococos	Virus de Epstein-Barr
Linfoma	
Metástasis neoplásicas	
Virus del herpes simple	
Inguinales	
Chancroide	
Herpes	
Linfogranuloma venéreo	
Sífilis (primaria)	

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Tomado de Leggett JE. Approach to fever or suspected infection in the normal host. In: Goldman L, Schafer AI. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:1809-1815.

inicia casi siempre por una discitis con afectación simétrica de las vértebras verticales adyacentes. La miositis se observa en infecciones clostridiales (cap. 271), estreptocócicas (cap. 269) o mixtas aerobio-anaerobias. La miositis de los músculos profundos (p. ej., el psoas o los glúteos) suele deberse a *S. aureus* (cap. 267) en EE. UU., pero también a *M. tuberculosis* (cap. 299) en las zonas donde la tuberculosis es endémica. La leptospirosis (cap. 298) y la toxoplasmosis (cap. 320) pueden causar miositis difusa, y la rabdomiólisis (cap. 99) puede producirse con la legionelosis (cap. 290) y una variedad de infecciones virales.

FIEBRE POSTOPERATORIA

Las infecciones importantes en las 24 h siguientes a la intervención (cap. 401) suelen deberse a *S. pyogenes* (cap. 269) o a especies de *Clostridium* (cap. 271). Las infecciones urinarias (cap. 263) pueden observarse en pacientes que han sido sometidos a instrumentación urológica o que han tenido un catéter permanente durante 3 o más días. Sin embargo, la presencia de anomalías en el análisis de orina o incluso un urocultivo positivo no prueban que la infección sea la causa de la fiebre, por lo que es obligatoria una evaluación diagnóstica completa. Las infecciones de la herida que causan fiebre son infrecuentes, pero suelen producirse entre 5 y 7 días después de la operación, y son más frecuentes tras procedimientos gastrointestinales. *C. difficile* productor de toxinas (cap. 271) es la única infección gastrointestinal postoperatoria nosocomial importante. La trombosis venosa profunda o la embolia pulmonar (cap. 68) son raras, excepto en pacientes que no han recibido la profilaxis adecuada. La fiebre sin signos localizadores suele estar relacionada con los fármacos (cap. 234), pero también puede estar causada por afecciones como la atelectasia (cap. 78) o la colecistitis acalculosa (cap. 141).

FIEBRE CON LINFOADENOPATÍA, HEPATOESPLENOMEGALIA O ICTERICIA

La fiebre con linfoadenopatía puede ser una manifestación de enfermedades infecciosas y no infecciosas (tabla 259-4). La linfoadenopatía generalizada (cap. 154) se observa con las infecciones sistémicas, mientras que la linfoadenopatía focal se observa con las infecciones locales y sistémicas.

La fiebre con esplenomegalia (cap. 154) sugiere o bien una infección sistémica (p. ej., virus de Epstein-Barr [cap. 348], paludismo [cap. 316], babesiosis [cap. 324], hepatitis granulomatosa con hepatomegalia, *M. tuberculosis* [cap. 299], histoplasmosis [cap. 308], *Bartonella* spp. [cap. 291], *Brucella* spp. [cap. 286], *Coxiella burnetii* [cap. 302], leishmaniosis visceral [cap. 319] y esquistosomiasis [cap. 326]), o bien una neoplasia maligna, especialmente linfoma (caps. 171 y 172). La fiebre con hepatomegalia o ictericia (tabla 259-5) se observa a veces con infecciones sistémicas que se localizan en el hígado (p. ej., la leptospirosis), pero también sugiere una patología específica del hígado y es probable que esté asociada a una elevación de las enzimas hepáticas. Sin embargo, las enzimas hepáticas también pueden estar elevadas en infecciones bacterianas generalizadas graves en ausencia de enfermedad hepática anatómica detectable o ictericia.

FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO

La mayoría de los pacientes con fiebre aguda presentan un proceso autolimitado o un problema que se diagnostica rápidamente. Un subconjunto, sin embargo, presenta fiebres persistentes a pesar de una evaluación diagnóstica inicial. Se describe a estos pacientes con fiebre de origen desconocido, generalmente definida como una enfermedad de más de 3 semanas de duración, fiebre > 38,3 °C en varias ocasiones y una incertidumbre diagnóstica continua a pesar de las investigaciones apropiadas, incluyendo al menos tres visitas ambulatorias o al menos 3 días en el hospital.[10]

Las afecciones que causan fiebres persistentes pueden agruparse en cinco dominios: infecciones, inflamatorias (es decir, enfermedades reumatológicas o del tejido conectivo), malignas, misceláneas y no diagnosticadas (fig. 259-1).[11,12] Cada uno de estos cinco amplios dominios engloba muchos diagnósticos individuales, lo que sugiere el papel de las pruebas exhaustivas. Antes de embarcarse en una evaluación diagnóstica detallada de un paciente con fiebre de origen desconocido, un principio general es que las presentaciones atípicas de enfermedades infecciosas comunes, como la tuberculosis (cap. 299),[13] son más probables que una presentación común de entidades poco frecuentes. Los médicos deben tener en cuenta estos diagnósticos comunes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 259-5 CAUSAS INFECCIOSAS COMUNES DE FIEBRE E ICTERICIA

Absceso hepático
Colangitis
Fiebre amarilla
Hepatitis viral
Leptospirosis
Paludismo
Sepsis bacteriana

Tomado de Leggett JE. Approach to fever or suspected infection in the normal host. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*, 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:1809-1815.

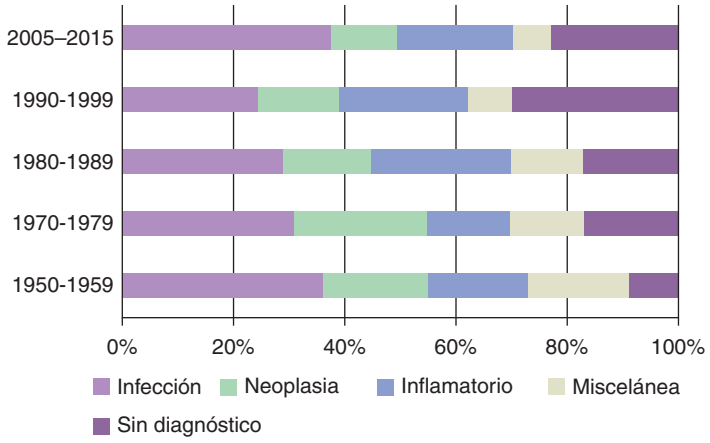

FIGURA 259-1. Proporción de fiebres de origen desconocido agrupadas por dominio diagnóstico eventual por década de análisis. (Basado en datos de Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med.* 2003;163:545-551, Figura 1; y Fusco FM, Pisapia R, Nardiello S, et al. Fever of unknown origin [FUO]: which are the factors influencing the final diagnosis? A 2005-2015 systematic review. *BMC Infect Dis.* 2019;19:653, Tabla 4.)

TABLA 259-6 POSIBLES CAUSAS DE FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO

CATEGORÍA	FRECUENTES	INFRECUENTES
Infecciosas	Absceso, oculto Endocarditis, cultivo negativo Infección por citomegalovirus Infección por *M. tuberculosis* Infección por el virus de Epstein-Barr Osteomielitis	Aneurisma micótico Infección aguda por el VIH Infección por *Bartonella* spp. Infección por *Brucella* spp. Infección por hepatitis A, B o E Infección por *Salmonella* spp. Infección urinaria
Malignas	Carcinoma de células renales Carcinoma hepatocelular Leucemia Linfoma de Hodgkin Linfoma no hodgkiniano Melanoma	Adenocarcinoma de colon Carcinoma gástrico Enfermedad de Castleman Mesotelioma Mieloma múltiple Mixoma auricular Síndrome mielodisplásico
Inflamatorias	Arteritis de células gigantes Arteritis temporal Enfermedad inflamatoria intestinal Enfermedad de Still de inicio adulto Lupus eritematoso sistémico Polimialgia reumática	Arteritis de Takayasu Artritis reumatoide Enfermedad de Kawasaki Granulomatosis con polivasculitis Panarteritis nudosa Sarcoidosis
Varias	Fiebre medicamentosa Hematoma Hipertiroidismo Tromboembolia crónica	Feocromocitoma Fiebre facticia Hiposuprarrenalismo Linfoadenitis necrosante Linfohistiocitosis hemofagocítica Síndrome de fiebre periódica Tiroiditis subaguda

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Adaptado de Wright WF, Auwaerter PG. Fever and fever of unknown origin: review, recent advances, and lingering dogma. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7:ofaa132; y Hersch EC, Oh RC. Prolonged febrile illness and fever of unknown origin in adults. *Am Fam Physician.* 2014;90:91-96.

(tabla 259-6) cuando realicen la anamnesis y la exploración física exhaustivas iniciales. Si esta evaluación inicial arroja pistas diagnósticas potenciales, estas pistas deben ayudar a guiar las pruebas diagnósticas iniciales (tabla 259-7).[14] La incorporación de las pruebas moleculares ha aumentado enormemente la capacidad de detectar patógenos en la sangre y otros líquidos corporales.[15,16]

Cuando estas pruebas básicas no son reveladoras, la tomografía por emisión de positrones con 18-F-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG-PET)/tomografía computarizada (TC) puede detectar una causa en alrededor del 30 al 60% de los casos.[17,18] La FDG-PET/TC puede ser diagnóstica por sí misma (p. ej., vasculitis de grandes vasos) o puede identificar un foco metabólicamente activo susceptible de biopsia. La biopsia de tejido de un ganglio linfático, el hígado, la médula ósea o la arteria temporal puede guiarse por FDG-PET/TC o por el resultado de otra prueba.

Aunque la terapia empírica está justificada en los pacientes en estado crítico, es preferible completar la evaluación diagnóstica antes del tratamiento empírico para evitar enmascarar o tratar de forma incompleta el trastorno subyacente. Si no se llega a un diagnóstico tras completar la evaluación diagnóstica, debe considerarse la posibilidad de realizar un cribado para detectar afecciones autoinflamatorias (cap. 240)[19,20] bajo la orientación de una consulta experta. Una opción es la espera vigilante continuada, con evaluaciones periódicas repetidas. Otra opción es un ensayo de terapia antiinflamatoria (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos o corticoesteroides sistémicos) basado en la toma de decisiones compartida con el paciente.

HIPERPIREXIA GRAVE

Los mecanismos termorreguladores intrínsecos impiden casi siempre que la fiebre supere los 41 °C. Las temperaturas superiores a este nivel suelen deberse a una hemorragia del sistema nervioso central. La hipertermia, en la que mecanismos exógenos (p. ej., la exposición prolongada a temperaturas ambientales elevadas) o endógenos (p. ej., los medicamentos) provocan elevaciones de la temperatura en el entorno de centros termorreguladores inalterados, puede ser difícil de distinguir de la fiebre. Además de la hipertermia asociada a la medicación, otras causas de hipertermia

TABLA 259-7 EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA INICIAL DE UN PACIENTE CON FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO*

- Recuento completo de células sanguíneas con diferencial de leucocitos
- Perfil metabólico completo
- Análisis de orina con sedimento
- Velocidad de sedimentación globular
- Proteína C reactiva
- Hemocultivo (tres cultivos, con al menos dos espaciados durante al menos 24 h)
- Ensayo Ag/Ac del VIH (cuarta generación)
- Citomegalovirus (CMV) IgM e IgG
- Anticuerpo heterófilo
- Ensayo de liberación de interferón γ de *M. tuberculosis*
- Ferritina
- Lactato deshidrogenasa
- Tirotropina
- Factor reumatoide
- Anticuerpos antinucleares
- Radiografía de tórax
- Serologías de la hepatitis A, B y E (si las enzimas hepáticas son anormales)
- Ecografía de compresión de las extremidades inferiores con Doppler (si todo lo anterior no es diagnóstico)
- Ecocardiografía transtorácica (si todo lo anterior no es diagnóstico)
- Tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis (si todo lo anterior no es diagnóstico)

*Dependiendo de la información obtenida de la historia clínica y la exploración física.

Ac, anticuerpo; Ag, antígeno; Ig, inmunoglobulina; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Adaptado de Wright WF, Auwaerter PG. Fever and fever of unknown origin: review, recent advances, and lingering dogma. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(5):ofaa132; Hersch EC, Oh RC. Prolonged febrile illness and fever of unknown origin in adults. *Am Fam Physician.* 2014;90(2):91-96; Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med.* 2003;163:545-551.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Geneva II, Cuzzo B, Fazili T, et al. Normal body temperature: a systematic review. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6:ofz032.
2. Speaker SL, Pfoh ER, Pappas MA, et al. Oral temperature of noninfected hospitalized patients. *JAMA*. 2021;325:1899-901.
3. Gurven M, Kraft TS, Alami S, et al. Rapidly declining body temperature in a tropical human population. *Sci Adv*. 2020;6:eabc6599.
4. Romanovsky AA. The thermoregulation system and how it works. *Handb Clin Neurol*. 2018;156:3-43.
5. Ye F, Hatahet M, Youniss MA, et al. The clinical significance of relative bradycardia. *WMJ*. 2018;117:73-8.
6. Fabre V, Sharara SL, Salinas AB, et al. Does this patient need blood cultures? A scoping review of indications for blood cultures in adult nonneutrpenic inpatients. *Clin Infect Dis*. 2020;71:1339-47.
7. Macmillan A, Rudinsky D, Han G, et al. Multidisciplinary approach to improve sepsis outcomes. *J Healthc Qual*. 2019;41:220-7.
8. Muzumdar S, Roth MJ, Grant-Kels JM. The rash with maculopapules and fever in adults. *Clin Dermatol*. 2019;37:109-18.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Rocky Mountain spotted fever (RMSF). 2019; cdc.gov/rmsf/index.html. Accessed February 22, 2023.
10. Haidar G, Singh N. Fever of unknown origin. *N Engl J Med*. 2022;386:463-77.
11. Søgaard KK, Farkas DK, Leisner MZ, et al. Fever of unknown origin and incidence of cancer. *Clin Infect Dis*. 2022;75:968-74.
12. Torné Cachot J, Baucells Azcona JM, Blanch Falp J, et al. Classic fever of unknown origin: analysis of a cohort of 87 patients according to the definition with qualitative study criterion. *Med Clin (Barc)*. 2021;156:206-13.
13. Karabela ŞN, Kart Yasar K. Fever of unknown origin: evaluation of 110 classical and HIV-associated cases in the last decade. *Hosp Pract (1995)*. 2022;50:222-7.
14. Fusco FM, Pisapia R, Nardiello S, et al. Fever of unknown origin (FUO): which are the factors influencing the final diagnosis? A 2005-2015 systematic review. *BMC Infect Dis*. 2019;19:653.
15. Wright WF, Simner PJ, Carroll KC, et al. Progress report: next-generation sequencing (NGS), multiplex polymerase chain reaction (PCR), and broad-range molecular assays as diagnostic tools for fever of unknown origin (FUO) investigations in adults. *Clin Infect Dis*. 2022;74:924-32.
16. Fida M, Wolf MJ, Hamdi A, et al. Detection of pathogenic bacteria from septic patients using 16S ribosomal RNA gene-targeted metagenomic sequencing. *Clin Infect Dis*. 2021;73:1165-72.
17. Palestro CJ, Brandon D, Dibble EH, et al. FDG PET in evaluation of patients with fever of unknown origin: AJR expert panel narrative review. *AJR Am J Roentgenol*. 2023. [Epub ahead of print.]
18. Wright WF, Auwaerter PG, Dibble EH, et al. Imaging a fever: redefining the role of 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in fever of unknown origin investigations. *Clin Infect Dis*. 2021;72:1279-86.
19. Betrains A, Staels F, Schrijvers R, et al. Systemic autoinflammatory disease in adults. *Autoimmun Rev*. 2021;20:102774.
20. Papa R, Penco F, Volpi S, et al. Syndrome of undifferentiated recurrent fever (SURF): an emerging group of autoinflammatory recurrent fevers. *J Clin Med*. 2021;10:1963.
21. Tujula B, Hämäläinen S, Kokki H, et al. Review of clinical practice guidelines on the use of procalcitonin in infections. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52:227-34.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

son la hipertermia maligna (cap. 400), el golpe de calor (cap. 95) y la disfunción termorreguladora que se observa en pacientes con enfermedad de Parkinson (cap. 378).

TRATAMIENTO

Entorno ambulatorio

La mayoría de las enfermedades febriles agudas e indiferenciadas se resuelven espontáneamente en 1 o 2 semanas sin un diagnóstico o terapia específicos. En otros casos, las pistas diagnósticas de la historia clínica y la exploración física, y las pruebas básicas específicas (p. ej., hemograma completo, análisis de orina, radiografía de tórax) suelen orientar el tratamiento. En los pacientes que solo presentan síntomas inespecíficos puede ser suficiente la espera vigilante con la repetición de la evaluación por teléfono o en persona. En caso de síntomas más graves o prolongados, sin signos localizadores, un examen físico en persona, pruebas de laboratorio rutinarias (p. ej., un recuento de leucocitos, un perfil metabólico, un hemocultivo) y pruebas adicionales según sugieran los antecedentes del paciente y los factores de riesgo epidemiológicos pueden ayudar a orientar la terapia.

Deben evitarse los antibióticos empíricos. La mayoría de las faringitis (cap. 397) en adultos son virales, pero debe considerarse la posibilidad de una infección estreptocócica (cap. 269) en pacientes que presenten exudados amigdalares, ganglios linfáticos cervicales anteriores sensibles y ausencia de tos. En estos pacientes está indicada una prueba rápida de antígenos estreptocócicos, y un resultado positivo de la prueba impulsa el tratamiento antibiótico. Unos signos vitales normales y una exploración torácica normal excluyen de forma eficaz la neumonía bacteriana, y los antibióticos tienen poco valor, si es que lo tienen, en caso de bronquitis inespecífica (cap. 84) o sinusitis (cap. 394). En comparación, la neumonía adquirida en la comunidad requiere terapia antibiótica y, a menudo, hospitalización (cap. 85). La procalcitonina, que es un reactante de fase aguda, tiene más probabilidades de elevarse con las infecciones bacterianas que con las virales, y la terapia guiada por la procalcitonina puede a veces reducir los antibióticos innecesarios, como en las infecciones respiratorias,[A1] aunque no puede utilizarse de forma aislada para tomar decisiones.[21] Además, es posible que la terapia guiada por la procalcitonina no mejore la atención en los hospitales con asistencia de alta calidad,[A2] en parte porque discrimina mal la sepsis[A3] de la inflamación sistémica no séptica. La fiebre y la tos prolongadas, que pueden estar causadas por *Bordetella pertussis* (cap. 289), *Mycoplasma pneumoniae* (cap. 293) y *Chlamydophila pneumoniae* (cap. 294), deben motivar una radiografía de tórax, pruebas moleculares y un tratamiento antibiótico adecuado. Para otras infecciones localizadas, el tratamiento específico se describe en los capítulos específicos de cada enfermedad.

SOSPECHA DE INFECCIÓN NOSOCOMIAL

En los pacientes hospitalizados, la anamnesis y la exploración física siguen siendo la base de la evaluación de un paciente con fiebre de nueva aparición. Las pruebas diagnósticas posteriores deben guiarse por estos hallazgos. La interpretación de los datos de los cultivos debe tener en cuenta la posibilidad de colonización, como ocurre con frecuencia en los pulmones de los pacientes intubados o en la orina de los pacientes con sondas permanentes en la vejiga urinaria, de una infección verdadera (cap. 261). El tratamiento, tal y como se describe en los capítulos específicos de cada enfermedad, suele guiarse por los resultados de los cultivos.

FIEBRE EN EL VIAJERO QUE REGRESA

La fiebre en el viajero que regresa se revisa en el capítulo 265.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:95-107.

A2. Huang DT, Yealy DM, Angus DC. Longer-term outcomes of the ProACT trial. *N Engl J Med*. 2020;382:485-6.

A3. Meier MA, Branche A, Neeser OL, et al. Procalcitonin-guided antibiotic treatment in patients with positive blood cultures: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Clin Infect Dis*. 2019;69:388-96.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

260

ABORDAJE DE LA FIEBRE Y LA SOSPECHA DE INFECCIÓN EN EL HUÉSPED INMUNODEPRIMIDO

COSTI D. SIFRI

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Los individuos sanos poseen sólidos sistemas de defensa antimicrobiana que incluyen barreras físicas en forma de piel y membranas mucosas, defensas inmunitarias innatas que se conservan a través de la evolución y sistemas de defensa inmunitaria adaptativa («adquirida») (cap. 35). Estos sistemas se encuentran estrechamente interconectados y funcionan conjuntamente, mediante una serie de superficies de defensa, células y factores solubles, para proteger al huésped frente a potenciales agresores microbianos. La microflora comensal normal de la piel y las mucosas protege al huésped desde los nichos que ocupa en la superficie corporal sin activar el sistema inmunitario, y desempeña una función importante en la maduración y la homeostasis de este. El estado nutricional, la función multiorgánica y la edad contribuyen a una función inmunitaria normal. Si cualquiera de estos componentes de las defensas del huésped resulta dañado, aumenta el riesgo de infección. Una gran variedad de afecciones, como las quemaduras de la superficie corporal (cap. 97), los trastornos endocrinos y metabólicos, y los medicamentos como los glucocorticoides, pueden afectar a los componentes de estos sistemas de defensa y exponer al individuo a un mayor riesgo de infección. En la mayoría de los pacientes, sin embargo, un sistema inmunitario comprometido se debe al tratamiento de una enfermedad neoplásica (con especial atención a los trastornos hematológicos como la leucemia y el linfoma), a receptores de trasplantes de órganos sólidos o células madre y a pacientes que toman medicamentos inmunomoduladores para diagnósticos como afecciones vasculares del colágeno y reumatológicas. El tratamiento de las personas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) se trata en los capítulos 357 y 358, y en el capítulo 231 se ofrece un análisis más exhaustivo de la inmunodeficiencia primaria.

CONCEPTOS GENERALES

El sistema inmunitario innato constituye la primera línea de defensa del huésped (tabla 260-1). Los componentes del sistema inmunitario innato (cap. 35) son barreras físicas y químicas naturales, células fagocíticas y sistemas de señalización codificados en la línea germinal, que reconocen los componentes moleculares propios de los microbios, que son invariables porque son esenciales para la supervivencia del microbio. Estos sistemas de señalización distinguen rápidamente (de minutos a horas) lo «no propio» de lo «propio», lo que conduce a la activación de células fagocíticas protectoras, cascadas de enzimas proteolíticas, péptidos antimicrobianos y otros productos. El sistema inmunitario innato también prepara al sistema inmunitario adaptativo, que se distingue por la capacidad de crear respuestas específicas a los patógenos y memoria inmunitaria en varios días. Al igual que el sistema inmunitario innato, el sistema inmunitario adaptativo está integrado por factores tanto celulares como solubles (cap. 35).

El riesgo de infección depende del tipo concreto de deficiencia de las defensas del huésped. Por ejemplo, el deterioro de la función de los macrófagos como consecuencia de la terapia dirigida por el factor de necrosis tumoral (TNF) es un riesgo predisponente para la infección debida a patógenos intracelulares, como *Mycobacterium tuberculosis* (cap. 299) e *Histoplasma capsulatum* (cap. 308), mientras que la esplenectomía y la asplenia funcional (cap. 154) predisponen a la sepsis debida a bacterias encapsuladas, incluidos el neumococo (cap. 268) y el meningococo (cap. 274). La comprensión detallada de la naturaleza de los mecanismos de defensa del huésped comprometidos y de cómo influye el defecto en la susceptibilidad a posibles patógenos virales, bacterianos, fúngicos o parasitarios puede orientar las evaluaciones diagnósticas, las terapias y las estrategias de prevención adecuadas (mediante vacunación, profilaxis antimicrobiana, seguimiento preventivo y cambios en el estilo de vida).

Determinar si un individuo inmunodeprimido tiene una enfermedad infecciosa clínicamente importante puede ser todo un reto. Varios factores dificultan la identificación de enfermedades infecciosas en individuos con unas defensas inmunitarias deficientes. Las causas potenciales de infección son diversas y van desde patógenos típicos adquiridos en la comunidad hasta patógenos oportunistas menos comunes. Los signos de inflamación, como la fiebre, el dolor y el eritema, pueden reducirse. Los marcadores de laboratorio de la infección, como los cambios en el recuento de leucocitos y los niveles de transaminasas hepáticas, pueden ser sutiles o difíciles de interpretar debido a la influencia de procesos no infecciosos de base (p. ej., medicamentos, disfunción orgánica). Los hallazgos radio-

TABLA 260-1 COMPONENTES DEL SISTEMA INMUNITARIO

SISTEMA INMUNITARIO INNATO (INMEDIATO, NO ESPECÍFICO DE PATÓGENOS, EVOLUTIVAMENTE ANTIGUO, SIN MEMORIA)	
Mecanismos de defensa físicos	Piel Membranas mucosas (p. ej., mucosa oral, mucosa olfativa, mucosa gástrica, mucosa intestinal, mucosa bronquial, mucosa genitourinaria) Lágrimas Moco Epitelio respiratorio ciliado Flujo de orina
Mecanismos de defensa innatos solubles y celulares	Ácido del estómago Sistema de complementos Fagocitos (es decir, neutrófilos, macrófagos, células dendríticas) Receptores de lectina tipo C, receptores de tipo *toll*, receptores de tipo NOD, sensores intracelulares de ácidos nucleicos Citocinas (p. ej., IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, G-CSF, TNF-α, IFN-γ) Productos antimicrobianos naturales (p. ej., defensinas, lactoferrina, lisozima, especies reactivas del oxígeno) Trampas extracelulares de neutrófilos
SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO (RETARDADO, ESPECÍFICO DE PATÓGENOS, ORIGEN EVOLUTIVO EN LOS VERTEBRADOS MANDIBULADOS [~500 MILLONES DE AÑOS], CON MEMORIA)	
Sistema inmunitario adaptativo celular	Linfocitos T • $CD8^+$ (citotóxicos) • $CD4^+$ (cooperadores) • Tδ (TCR alternativos) • Treg (reguladores)
Sistema inmunitario adaptativo humoral	Linfocitos B • Inmunoglobulinas (anticuerpos IgM, IgG, IgA, IgE, IgD)
EFECTORES DE LA FUNCIÓN INMUNITARIA	
Efector	Flora microbiana residente Función de los órganos Edad Estrés Nutrición Homeostasis metabólica (p. ej., pH, hierro, uremia)

G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; IFN-γ, interferón γ; IL, interleucina; NOD, dominio de oligomerización de nucleótidos; TCR, receptor de linfocitos T; TNF-α, factor de necrosis tumoral α.

gráficos también pueden ser vagos. En consecuencia, la infección se encuentra a veces en fase avanzada cuando el paciente solicita asistencia. Además, pueden producirse de manera simultánea múltiples infecciones o procesos. El diagnóstico constituye todo un reto, porque las pruebas serológicas no siempre sirven. Sin embargo, los recientes avances en el desarrollo y la adopción de ensayos de diagnóstico molecular han demostrado ser herramientas especialmente útiles en pacientes inmunodeprimidos. Finalmente, numerosas causas no infecciosas de fiebre, como las enfermedades neoplásicas, las enfermedades vasculares del colágeno, el rechazo de aloinjertos, la enfermedad del injerto contra el huésped y ciertos fármacos (p. ej., fiebre inducida por antibióticos, síndromes de liberación de citocinas después de terapias con anticuerpos monoclonales) pueden causar enfermedad febril no diferenciable de un proceso infeccioso. En consecuencia, deben realizarse esfuerzos significativos y acelerados para establecer la causa de las fiebres en un huésped comprometido. Pueden ser necesarios procedimientos invasivos, como la biopsia guiada por imágenes, los procedimientos endoscópicos y la cirugía, para establecer un diagnóstico.

ABORDAJE DEL PACIENTE

En términos generales, los factores que predisponen a los pacientes inmunodeprimidos a la infección pueden dividirse en dos categorías: factores intrínsecos del huésped como consecuencia de la enfermedad y factores asociados al tratamiento médico. Los factores intrínsecos del huésped son inmunodeficiencias subyacentes, enfermedades concomitantes, infecciones pasadas, trastornos metabólicos y un estado nutricional deficiente. En el caso de los pacientes con cáncer, la obstrucción mecánica provocada por los tumores puede predisponer a la disfunción de órganos, la infección y la formación de abscesos. Los tumores de cabeza y cuello, vías respiratorias, tubo digestivo o aparato genitourinario femenino predisponen a infecciones en esos espacios anatómicos y en áreas adyacentes. Los pacientes con insuficiencia y disfunción crónica progresiva de un órgano están predispuestos a la infección como consecuencia de su enfermedad. Los problemas pulmonares estructurales, como la enfermedad pulmonar cavitaria, aumentan el riesgo de colonización y sobreinfección por *Aspergillus* (cap. 311) y micobacterias no tuberculosas (cap. 300). La insuficiencia respiratoria progresiva predispone a neumonía por patógenos extrahospitalarios, asociados a la atención sanitaria y oportunistas (cap. 85). La insuficiencia hepática progresiva predispone a las infecciones fúngicas, incluida la criptococosis (cap. 309). La inmunodeficiencia como consecuencia directa de trastornos adquiridos del sistema inmunitario, como neoplasias hematológicas malignas o infiltración de la médula ósea por metástasis de tumores sólidos, añade un nivel más de riesgo de infección.

El tratamiento médico es la otra consideración importante que influye en el riesgo de infección. La radioterapia y la quimioterapia citotóxica de las neoplasias malignas atacan directa o indirectamente a las células del sistema inmunitario, lo que conlleva un riesgo considerable de infección. Las barreras físicas y naturales, como la piel, las membranas mucosas, el epitelio urinario y el epitelio respiratorio ciliado, pueden resultar lesionadas o deterioradas como consecuencia de la enfermedad o del tratamiento. Las intervenciones quirúrgicas y los dispositivos médicos, como catéteres venosos centrales, sondas urinarias permanentes y dispositivos de asistencia circulatoria, entre otros, predisponen a infecciones por diversos patógenos nosocomiales, como *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativos, enterococos, bacterias entéricas gramnegativas, *Pseudomonas aeruginosa*, otras bacterias gramnegativas resistentes a múltiples fármacos y *Candida*. Las hemorragias y las acumulaciones de líquido, como los urinomas y los bilomas, pueden sembrarse e infectarse tras la intervención. Las intervenciones quirúrgicas reiteradas suponen un riesgo tanto para los receptores de trasplantes de órganos como para los pacientes con tumores sólidos. Los pacientes con cáncer de pulmón primario o metastásico son propensos a neumonía recurrente. Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello y cáncer cerebral muestran predisposición a neumonitis por aspiración y neumonía. El uso de medicamentos inmunodepresores tras un trasplante alógeno de células madre o de órganos es un factor de riesgo importante. Las consecuencias de las infecciones previas, los antibióticos empíricos y el tratamiento de las infecciones provocan desequilibrios en la composición del microbioma gastrointestinal (lo que se denomina *disbiosis*) que pueden reducir las barreras a la colonización con patógenos resistentes a los fármacos y aumentar el riesgo de infección química.

La estrategia que se debe seguir ante un paciente inmunodeprimido requiere información detallada sobre la naturaleza de la inmunodeficiencia y los riesgos relacionados. Los defectos inmunitarios específicos en las respuestas del huésped se asocian a afecciones subyacentes específicas y a interacciones médicas (tabla 260-2).

Pacientes con enfermedad neoplásica

En pacientes con neoplasias malignas, la enfermedad subyacente contribuye de manera importante al riesgo de infección. Por ejemplo, la neutropenia absoluta o la disfunción leucocítica (cap. 153) se producen en el contexto de determinadas neoplasias malignas (p. ej., leucemias agudas o crónicas). En estos casos, el riesgo de infecciones bacterianas aumenta, incluso en ausencia de quimioterapia. En otras afecciones subyacentes, como la leucemia linfocítica crónica, los pacientes presentan con frecuencia defectos cuantitativos en los productos de defensa humoral del huésped, como la disminución de inmunoglobulinas y componentes del sistema del complemento, que son bactericidas. Otros tipos de células fagocíticas son los monocitos circulantes y los macrófagos tisulares, las células mononucleares fijas del sistema reticuloendotelial. En condiciones normales, estas células colaboran con los linfocitos T cooperadores como defensa frente a patógenos intracelulares, como micobacterias, hongos, y ciertos virus y parásitos. El espectro del riesgo de infección se amplía y prolonga aún más cuando los pacientes con estas deficiencias inmunitarias son tratados con fármacos citotóxicos. Las quimioterapias también pueden ser deletéreas para la función de otros órganos que son críticos para las defensas del huésped, especialmente la integridad de la barrera mucosa del tracto gastrointestinal y los mecanismos innatos de limpieza de las vías respiratorias, planteando así susceptibilidades adicionales a los patógenos bacterianos y fúngicos. Así pues, la neoplasia maligna subyacente y los tratamientos específicos que se utilizan para tratarla se combinan para crear el perfil de los tipos de infecciones que el paciente corre riesgo de contraer, tanto de forma aguda como crónica.

Los linfocitos T modificados con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T) y los inhibidores del punto de control inmunitario (cap. 29), que son nuevas clases potentes de inmunoterapias para el cáncer,[1] pueden causar efectos adversos graves relacionados con el sistema inmunitario. La terapia con linfocitos T CAR provoca un síndrome de liberación de citocinas y efectos tóxicos neurológicos, incluida la encefalopatía. Los efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario de los inhibidores de los puntos de control inmunitario pueden ir desde leves lesiones cutáneas hasta importantes lesiones inflamatorias de los tejidos, como colitis, hepatitis y neumonitis. El bloqueo de los puntos de control también puede empeorar una infección preexistente e incluso desenmascarar una infección subclínica como consecuencia de un aumento de la función inmunitaria. El tratamiento de estos efectos adversos relacionados con la inmunidad con inmunomoduladores como los glucocorticoides o los inhibidores de la interleucina 6 puede aumentar paradójicamente el riesgo de infección.

Receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas y de órgano sólido

El trasplante de células madre hematopoyéticas (cap. 163) expone a los receptores a riesgos adicionales como resultado de los agentes utilizados para la terapia de acondicionamiento en preparación para el trasplante de células madre, la tasa y magnitud

TABLA 260-2 TRASTORNOS, INTERVENCIONES Y DEFECTOS INMUNITARIOS HABITUALES EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

SITUACIONES DERIVADAS DE ALTERACIONES SUBYACENTES	INTERVENCIÓN	TIPO DE DEFECTO
Tratamiento de enfermedades neoplásicas (en especial neoplasias malignas hematológicas)	Enfermedad subyacente (sin intervención)	Defectos en la producción de células de médula ósea asociados a defectos de la inmunidad celular y la función fagocítica (p. ej., citopenias asociadas a infiltración de médula ósea con células malignas)
	Quimioterapias citotóxicas	Inhibición de la médula ósea; defectos en la inmunidad humoral y celular primaria y secundaria; discontinuidad en las barreras mucosas (piel, intestino); deterioro del aclaramiento mucociliar; defectos en otras funciones orgánicas (p. ej., renal, hepática)
	Terapias dirigidas con moléculas pequeñas (p. ej., inhibidores de la tirosina cinasa Bruton, inhibidores de mTOR)	Neutropenia, alteración de la inmunidad celular
Trasplante de células madre hematopoyéticas	Enfermedad subyacente sin intervención (p. ej., neoplasias malignas hematológicas)	Defectos en la inmunidad humoral y celular primaria y secundaria; defectos en la cantidad de fagocitos y la función fagocítica
	Terapia de acondicionamiento citotóxico (± radiación corporal total)	Inhibición de la médula ósea; defectos en la inmunidad humoral y celular primaria y secundaria; discontinuidad en las barreras mucosas; defectos en las funciones orgánicas
	Manipulación de células madre (p. ej., reducción de linfocitos)	Retraso en el injerto celular
	Profilaxis y tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped (p. ej., glucocorticoides, inhibidores de la calcineurina, antimetabolitos, antagonistas del TNF-α)	Función defectuosa de las células fagocíticas y disfunción de la inmunidad humoral y celular primaria y secundaria
Trasplante de órganos sólidos	Enfermedad subyacente sin intervención (p. ej., diabetes, hepatopatía terminal)	Disfunción orgánica y disfunción inmunitaria de diversos tipos
	Terapias de inducción (p. ej., globulina antilinfocítica, Ac antiinterleucina 2, Ac anti-CD52)	Disminución y deterioro de la inmunidad humoral y celular primaria y secundaria
	Intervención quirúrgica y anatomía alterada	Discontinuidad en las barreras mucosas; defecto en la función orgánica
	Profilaxis y tratamiento del rechazo agudo y crónico (p. ej., corticoesteroides, inhibidores de la calcineurina, antimetabolitos y fármacos alquilantes, plasmaféresis, globulina antitimocítica, anticuerpos monoclonales contra linfocitos B y T, tratamientos anticitocinas, bloqueantes de la coestimulación de los linfocitos T)	Función defectuosa de las células fagocíticas y la inmunidad humoral y celular primaria y secundaria
Tratamiento de enfermedades vasculares del colágeno y autoinmunitarias	Fármacos antiinflamatorios e inmunodepresores (glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la calcineurina, sirolimús, micofenolato mofetilo)	Función defectuosa de las células fagocíticas y la inmunidad humoral y celular primaria y secundaria
	Fármacos antimetabolitos y alquilantes	Inhibición de la médula ósea; defectos en la inmunidad humoral y celular primaria y secundaria
	Modificadores de la respuesta biológica (p. ej., globulina antimiocitos, anticuerpos monoclonales contra linfocitos B y T, tratamientos anticitocinas, bloqueantes de la coestimulación de los linfocitos T)	Función defectuosa de la inmunidad humoral y celular primaria y secundaria

Ac, anticuerpo; mTOR, diana mecanicista de la rapamicina; TNF-α, factor de necrosis tumoral α.

variables del injerto celular y, en receptores de trasplantes alógenos de células madre, la administración de agentes adicionales para reducir los riesgos de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH). La propia enfermedad y los tratamientos utilizados para modularla suponen un riesgo añadido de infección. La disfunción orgánica, la pérdida de barreras naturales (piel y mucosa intestinal) y la neutropenia acarrean más riesgos tempranos de infección por las bacterias y los hongos que habitan en el tubo digestivo; la deficiencia de inmunidad humoral y secundaria aumenta los riesgos tardíos de infecciones causadas por virus, hongos y bacterias encapsuladas, especialmente en personas sometidas a tratamiento intensivo para la EICH.

La inmunodeficiencia en los receptores de trasplantes de órganos sólidos es consecuencia del inicio y mantenimiento crónico de terapias inmunodepresoras para deprimir la función de los linfocitos T y B, con el fin de reducir los riesgos de rechazo precoz y tardío del injerto (cap. 38). Otros factores que pueden exacerbar los riesgos generales de infección son la alteración preoperatoria y postoperatoria de la anatomía del paciente, la intervención quirúrgica en sí misma y la posibilidad de infección transmitida por el injerto (es decir, infección derivada del donante).

Los receptores de trasplantes tienen mayores riesgos tanto de infección aguda como de reactivación de infecciones latentes tras el inicio de la inmunodepresión. Por lo tanto, la evaluación previa al trasplante debe centrarse en la detección de virus herpes latentes (p. ej., citomegalovirus [CMV]) y otros patógenos (p. ej., *M. tuberculosis*) que pueden transferirse o reactivarse por trasplante e inmunodepresión.

El riesgo general de infección en los receptores de trasplantes de órganos viene determinado por las interacciones entre la exposición epidemiológica del paciente y el «estado neto de inmunodepresión». La exposición epidemiológica a las infecciones virales (tanto la reactivación como la enfermedad) aumenta los riesgos de otras infecciones. Por ejemplo, se sabe que la infección por citomegalovirus (cap. 347) supone un riesgo de infecciones adicionales por otros microorganismos en receptores de injertos de trasplantes tanto de células madre hematopoyéticas como de órganos sólidos. El «estado neto de inmunodepresión» es una valoración conceptual de todos los factores que contribuyen al riesgo de infección de un paciente individual en un momento dado (tabla 260-3). Entre los factores que influyen en el estado neto de inmunodepresión[2] se incluyen las afecciones médicas subyacentes (p. ej., diabetes mellitus, edad avanzada, desnutrición), el uso de terapias inmunodepresoras específicas (y sus sinergias potenciales), los problemas técnicos durante la cirugía, la disfunción de órganos tras el trasplante, la administración de antibióticos de amplio espectro y la intubación prolongada de las vías respiratorias o el uso de dispositivos de acceso urinario y vascular. Es posible que este concepto, que surgió de la consideración del trasplante de órganos sólidos, sea aplicable a la atención de todos los pacientes inmunodeprimidos.

TABLA 260-3 FACTORES QUE CONTRIBUYEN AL «ESTADO NETO DE INMUNODEPRESIÓN»

Tratamiento inmunodepresor (tipo, secuencia temporal e intensidad)
Tratamientos previos y actuales (quimioterapia, radioterapia, antimicrobianos)
Integridad de la barrera tegumentaria (p. ej., catéteres, vías, drenajes)
Neutropenia, linfopenia, hipogammaglobulinemia
Defectos inmunitarios subyacentes (p. ej., enfermedad autoinmunitaria, polimorfismos genéticos)
Alteraciones metabólicas: uremia, malnutrición, diabetes, cirrosis, edad avanzada
Infección por virus (p. ej., virus del herpes [CMV, VEB], VHB, VHC, VIH, VSR, gripe)

CMV, citomegalovirus; VEB, virus de Epstein-Barr; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VSR, virus sincitial respiratorio.
Adaptado de Fishman JA. Infection in organ transplantation. *Am J Transplant.* 2017;17:856-879.

Cada vez se administran más tipos de terapias inmunodepresoras a pacientes con enfermedades activas del tejido conectivo y afecciones autoinmunitarias (v. tabla 260-2). Esta población de pacientes se encuentra en aumento debido al creciente uso de modificadores biológicos de la respuesta inmunitaria (caps. 28 y 29), que incrementa el riesgo tanto de reactivación de la infección latente (p. ej., *M. tuberculosis* y *H. capsulatum*) como de manifestaciones graves de infección aguda. Se debe sopesar el riesgo de infecciones al considerar la necesidad de estas terapias y al diseñar regímenes de prevención.

FIEBRE EN EL HUÉSPED INMUNODEPRIMIDO

La aparición de fiebre en un paciente inmunodeprimido puede ser un indicador de mal pronóstico. Dependiendo de la naturaleza y de la magnitud de la deficiencia de las

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

defensas del huésped, incluidas las enfermedades concomitantes, una respuesta febril puede indicar el inicio de una infección sistémica potencialmente mortal. El enfoque diagnóstico debe considerar cuidadosamente los signos y síntomas de infección del paciente, la forma o las formas exactas de inmunodeficiencia y si el paciente corre mayor riesgo de reactivación de una infección latente. Dado que la infección puede progresar rápidamente, sobre todo en pacientes con neutropenia absoluta (v. más adelante), a menudo está indicada la antibioterapia empírica, incluso antes de que se identifique definitivamente la infección.

En el marco de neutropenia asociada a la enfermedad o inducida por la quimioterapia, la fiebre es un indicador clínico importante de infección, con frecuencia el único. Algunos pacientes con neutropenia e infección grave, especialmente los de edad avanzada, pueden estar afebriles o incluso hipotérmicos en el momento de la presentación. El riesgo de infección bacteriana aumenta proporcionalmente a medida que disminuye el recuento de neutrófilos, especialmente en los casos de duración prolongada de neutropenia importante (cap. 153). Las tasas de infección aumentan con niveles de neutrófilos inferiores a 1.000 células/μl y aumentan progresivamente a medida que los recuentos descienden a menos de 100 células/μl. La duración de una neutropenia importante también es un determinante del tipo de infección más probable; el riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas aumenta con cada semana sucesiva en la que los recuentos de leucocitos son inferiores a 500 células/μl.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La presentación de un paciente febril y neutropénico debe suscitar inmediatamente un abordaje sistemático (tabla 260-4). En el diagnóstico diferencial de la fiebre deben influir las exposiciones locales y hospitalarias, así como el tipo de antibióticos preventivos que pueda estar recibiendo el paciente y si es probable que hayan alterado la composición del microbioma gastrointestinal. Por ejemplo, las causas más comunes de fiebre durante la neutropenia son las bacterias gramnegativas, normalmente originadas en el tracto gastrointestinal, en ausencia del uso de antibióticos profilácticos y empíricos que las cubran (especialmente quinolonas y β-lactámicos de espectro extendido). En comparación, las bacterias grampositivas son más probables en pacientes ambulatorios pretratados, y las especies gramnegativas resistentes a los fármacos (caps. 282 y 283) son más comunes en pacientes hospitalizados.

El tipo y la duración de la inmunodeficiencia (es decir, el «estado neto de inmunodepresión») también pueden alterar el riesgo general. Disfunciones orgánicas específicas, como enfermedad pulmonar subyacente o insuficiencia renal, predisponen a síndromes infecciosos distintivos (v. más adelante). Ha de explorarse a fondo la exposición epidemiológica. La administración en curso o previa de fármacos antimicrobianos influye en el riesgo de infecciones específicas. Especialmente cuando se trata de pacientes que se encuentran hospitalizados en un centro de agudos o crónicos, o que han estado hospitalizados recientemente, conviene disponer de información sobre los organismos colonizadores con posibles perfiles complejos de resistencia, como enterococos resistentes a la vancomicina y bacterias que expresan β-lactamasas de espectro extendido u otros determinantes de resistencia (p. ej., carbapenemasas). En el momento de personalizar la antibioterapia inicial deben tenerse en cuenta los datos conocidos sobre colonización reciente por estos microorganismos o la epidemiología local de los centros.

La aparición de fiebre en un paciente neutropénico o, en cualquier caso, inmunodeprimido requiere una inmediata y exhaustiva evaluación clínica. Los pacientes gravemente neutropénicos pueden no ser capaces de movilizar un número suficiente de leucocitos para desarrollar una respuesta inflamatoria clínicamente aparente. Por ejemplo, es posible que no muestren los rápidos signos peritoneales que cabe esperar en un abdomen agudo, signos meníngeos en una infección del sistema nervioso central (SNC) o sensibilidad dolorosa, hinchazón y eritema localizados en caso de un absceso. Comenzando por la cabeza y el cuello, debe realizarse una exploración específica para detectar evidencia de infección del SNC, así como una evaluación general del estado mental. La orofaringe debe ser examinada en busca de evidencia de faringitis y sensibilidad focal. Las membranas sinusales se evalúan en busca de presencia de eritema o necrosis. Es esencial una auscultación completa del corazón, de los campos pulmonares y del abdomen, con atención a la posible presencia de nuevos soplos, ruidos respiratorios anómalos y sensibilidad dolorosa intraabdominal en la palpación.

TABLA 260-4 ABORDAJE DE LA FIEBRE DURANTE LA NEUTROPENIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

CONSIDERACIONES CLÍNICAS PASADAS Y PRESENTES
¿Cuáles son el tipo y la duración de la deficiencia inmunitaria?
¿Tiene el paciente alguna disfunción orgánica que pueda predisponer a una infección en particular?
¿Tiene el paciente alguna exposición ambiental o epidemiológica específica?
¿Cuáles son las infecciones o microorganismos colonizadores previos del paciente?
¿Cuáles son los fármacos antimicrobianos actuales y administrados recientemente al paciente?
¿Hay signos o síntomas de presentación específicos que indiquen un tipo particular de infección o síndrome?

Debe examinarse todo el tegumento, incluida la zona perirrectal, porque los pacientes neutropénicos graves tienden a contraer infecciones en cualquiera de los extremos del tracto gastrointestinal. Deben inspeccionarse detenidamente los túneles y puntos de salida de catéteres intravenosos, y la sangre destinada a cultivos ha de ser extraída de los catéteres. En pacientes con neutropenia (que presentan signos de infección solo después de la recuperación de neutrófilos), debido a la posible ausencia o atenuación de los signos clásicos de infección en los túneles y sitios de salida de catéteres intravenosos, la exploración debe realizarse a diario y de forma minuciosa para detectar cualquier infección localizada en evolución que pueda requerir retirada del catéter.

Los estudios de laboratorio deben hacer hincapié en las pruebas que puedan arrojar resultados rápidos, como la tinción de Gram o las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de líquidos corporales, exudados o aspirados. Se obtendrán prontamente muestras para hemocultivos y cultivos de otros líquidos corporales, preferiblemente antes del inicio de la antibioterapia empírica. El análisis sistemático de sangre debe incluir un hemograma completo con fórmula leucocítica, concentración de creatinina sérica y estudio de función hepática. La radiografía de tórax ha de formar parte de la evaluación inicial, incluso si la exploración de tórax es normal, al igual que un análisis de orina sistemático. Dado que las radiografías rutinarias son insensibles para la detección de lesiones nodulares pequeñas, especialmente las causadas por hongos filamentosos, debe realizarse una tomografía computarizada (TC) para evaluar la fiebre persistente, especialmente en presencia de síntomas en las vías respiratorias o gastrointestinales.

En pacientes neutropénicos no pueden descuidarse las causas no infecciosas de fiebre (p. ej., fiebre por fármacos), aunque a menudo requieren menor intervención urgente. Aún no se ha demostrado la fiabilidad de ningún biomarcador para discriminar entre una infección grave y otras causas de fiebre durante la neutropenia, aunque se está estudiando la utilidad de pruebas como la proteína de unión a lipopolisacáridos, las interleucinas 6 y 8, la procalcitonina, la presepsina, la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), el receptor desencadenante expresado en células mieloides 1 (TREM-1) soluble, la proteína C reactiva y los micro-ARN. Es importante concienciarse de la posibilidad de una infección fúngica.[3]

No es infrecuente que se produzcan múltiples episodios de fiebre durante la hospitalización prolongada y la neutropenia. Cada episodio requiere una revaluación integral. Después de una infección documentada, no hay que dar por supuesto que un posterior episodio de fiebre tenga su causa en el recrudecimiento del mismo patógeno.

TRATAMIENTO

Los datos apoyan el uso liberal y rápido de antimicrobianos empíricos en pacientes neutropénicos febriles, seleccionando fármacos que sean activos contra los patógenos más probables en función de las exposiciones epidemiológicas de los pacientes y los organismos colonizadores, especialmente en el tracto gastrointestinal. Una consideración inicial en el abordaje de la fiebre durante la neutropenia es si el paciente requiere hospitalización para la administración del tratamiento.[4] La evaluación del riesgo forma parte de la valoración previa para determinar si es factible el tratamiento ambulatorio. Los sistemas de evaluación del riesgo incluyen la puntuación del índice de riesgo de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) (tabla 260-5), que es un predictor validado que puede estratificar a los pacientes según su riesgo de desarrollar complicaciones graves. Sin embargo, las directrices actuales (fig. 260-1) también tienen en cuenta otros factores (como la enfermedad subyacente, la duración prevista de la neutropenia, otras comorbilidades que motiven el acceso del paciente a un hospital y el juicio clínico del médico a cargo; tablas 260-6 y 260-7) a la hora de decidir si el tratamiento ambulatorio es adecuado para los pacientes con neutropenia febril.[5,6]

En huéspedes neutropénicos, la progresión de la infección puede ser rápida. Las elevadísimas tasas de mortalidad asociadas a la bacteriemia, especialmente cuando está causada por bacterias gramnegativas, requieren terapias empíricas de rutina.[7] Los antibióticos deben iniciarse lo antes posible, preferiblemente en la hora siguiente al reconocimiento de la fiebre durante la neutropenia, ya que los retrasos en la administración de antibióticos pueden provocar estancias hospitalarias prolongadas. La elección inicial del antibiótico debe adaptarse a las variables del paciente y de la institución (fig. 260-2; v. tabla 260-2). En los pacientes de bajo riesgo que pueden tratarse potencialmente con antibióticos orales es eficaz iniciar una terapia combinada con una fluoroquinolona (p. ej., ciprofloxacino, 750 mg dos veces al día) más amoxicilina-clavulánico (875/125 mg dos veces al día). En pacientes de alto riesgo, es necesario el ingreso para su tratamiento y la pronta administración de un régimen antibiótico intravenoso de amplio espectro.

La monoterapia con un β-lactámico de amplio espectro se asocia generalmente con resultados iguales o mejores en comparación con la terapia combinada,[A1,A2] pero algunas pruebas sugieren que la terapia combinada puede ser preferible en pacientes que sufren un shock séptico. Las opciones actuales de monoterapia incluyen cefalosporinas de tercera y cuarta generación (p. ej., cefepima 2 mg cada 8 h), penicilinas antipseudomonas (p. ej., piperacilina-tazobactam 4,5 mg cada 6 h) y carbapenémicos (p. ej., meropenem 1 mg cada 8 h).[A3,A4]

La adición rutinaria de vancomicina no reduce la mortalidad por todas las causas o relacionada con la infección y puede estar asociada a un aumento de los efectos adversos, incluida la nefrotoxicidad y la erupción cutánea. Con todo, puede considerarse el uso empírico de vancomicina en determinados escenarios clínicos, como infección documentada o probable relacionada con

TABLA 260-5 ÍNDICE DE LA MULTINATIONAL ASSOCIATION FOR SUPPORTIVE CARE IN CANCER (MASCC)

COMPONENTES DEL ÍNDICE MASCC

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	PUNTUACIÓN*
Carga de enfermedad (solo una de las tres opciones):	
Síntomas ausentes o leves	5
Síntomas moderados	3
Síntomas graves	0
Ausencia de hipotensión (PA sistólica > 90 mmHg)	5
Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
Tumores sólidos o ausencia de infección fúngica previa en un paciente con neoplasia hematológica	4
Ausencia de deshidratación (no se requiere hidratación con líquidos i.v.)	3
Régimen ambulatorio al comienzo de la fiebre	3
Edad < 60 años	2

*Puntuación máxima: 26 (5 + 5 + 4 + 4 + 3 + 3 + 2). Complicación de bajo riesgo: puntuación ≥ 21; complicación de alto riesgo: puntuación < 21.

i.v., intravenoso; PA, presión arterial.

Datos tomados de Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000;18:3038-3051.

catéter, bacteriemia grampositiva pendiente de identificación final y pruebas de sensibilidad, colonización por *S. aureus* resistente a la meticilina, sepsis con inestabilidad hemodinámica pendiente de resultados de cultivos, neumonía e infección de tejidos blandos. El uso de vancomicina debe revaluarse en 2-3 días, cuando se inicie su administración por uno de estos trastornos; si los cultivos no identifican un patógeno grampositivo resistente, se debe suspender la administración de vancomicina intravenosa.

La respuesta clínica tras los primeros días de tratamiento es un determinante esencial del curso de la terapia antimicrobiana extendida. El tiempo medio de defervescencia es más corto en pacientes de bajo riesgo que en pacientes de alto riesgo (2 frente a 5-7 días). Si los pacientes están estables, pero siguen febriles durante un período de neutropenia prolongada y grave, se requiere juicio clínico para decidir si se mantiene el régimen inicial o se cambia a un régimen alternativo (fig. 260-3).[8] Incluso si los pacientes con neutropenia se quedan sin fiebre tras 3-5 días de terapia antibiótica y los cultivos son negativos, los datos no son concluyentes en cuanto a la mejor estrategia que se debe seguir.[A5] La estrategia tradicional ha sido continuar la terapia antimicrobiana empírica de amplio espectro hasta la recuperación del recuento absoluto de neutrófilos, aunque este enfoque puede no ser posible en pacientes en los que se prevé una neutropenia prolongada. Una estrategia alternativa es interrumpir la cobertura intravenosa empírica o desescalar a un régimen antibiótico oral. Esta última estrategia reduce la exposición total a los antibióticos y ha demostrado ser segura para los pacientes que están clínicamente estables y han estado afebriles durante al menos 72 h.[9] Sin embargo, esta estrategia se asocia a un aumento de los resultados adversos graves en los pacientes que presentan fiebre persistente mientras reciben antibióticos empíricos de amplio espectro.[A6,A7] Si el recuento de neutrófilos se recupera hasta situarse por encima de 500 células/µl y la fiebre persiste, se debe someter la decisión a consideración clínica para definir la necesidad actual de tratamiento antimicrobiano mientras se sigue investigando la causa de la fiebre. El deterioro clínico del paciente debe llevar a considerar que se trata de infecciones resistentes al régimen empírico.

Las causas de fiebre persistente pueden ser infecciosas o no infecciosas. Las causas no infecciosas incluyen reacciones a fármacos (cap. 234), reacciones a transfusiones (cap. 162), émbolos pulmonares (cap. 68), infartos esplénicos y enfermedad maligna subyacente. La fiebre persistente (fig. 260-4) puede indicar infección por un microorganismo que es resistente o no está cubierto por los antibióticos empíricos elegidos, o bien existencia de infección loculada, como un absceso, que, además, requiere drenaje para su curación. Además, deben tenerse en cuenta los patógenos no bacterianos, como los hongos (especialmente *Candida* y *Aspergillus* spp.), y debe solicitarse la evaluación y consideración de terapias empíricas antifúngicas en el contexto de una fiebre que persiste más de 4 a 7 días. Los datos no son concluyentes en cuanto a si la terapia antifúngica precoz guiada por la profundidad y duración de la neutropenia es tan buena como el tratamiento antifúngico empírico rutinario.[A8,A9] Muchos fármacos han sido evaluados y han demostrado ser eficaces en este contexto, incluidos los azoles, las equinocandinas y los polienos (cap. 307).

Los huéspedes con inmunodeficiencia persistente pueden mantenerse febriles durante semanas, sin que haya podido identificarse la causa. Para un paciente que tiene fiebre persistente y en el que no se identifica ningún patógeno, la duración de la terapia debe basarse en una integración de los datos clínicos y la mejor estimación de la dirección del curso del huésped. La terapia puede interrumpirse en pacientes estables y afebriles, siempre que el recuento absoluto de neutrófilos supere las 500 células/µl. Si se interrumpe la terapia antibacteriana de amplio espectro, debe vigilarse cuidadosamente al paciente. Para los pacientes cuyos recuentos de neutrófilos permanecen por debajo de 500 células/µl, en particular el subconjunto con neutropenia profunda grave de menos de 100 células/µl, es prudente continuar la terapia antibacteriana y antifúngica empírica, con una revaluación de todas las medidas diagnósticas.

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos pueden ser útiles a veces para la prevención de la neutropenia febril[A10] (cap. 153). Para la fiebre establecida en pacientes neutropénicos, las directrices basadas en pruebas[10] apoyan el uso de factores estimulantes de colonias en pacientes con alto riesgo de complicaciones asociadas a infecciones y malos resultados clínicos, como los pacientes con una duración prevista de la neutropenia larga y profunda, edad avanzada, enfermedad primaria no controlada, compromiso hemodinámico, neumonía e infecciones fúngicas invasivas.

SÍNDROME DE NEUTROPENIA FEBRIL

La fiebre en huéspedes inmunocomprometidos puede manifestarse como una variedad de síndromes clínicos distintos de la mera fiebre (tabla 260-8). Los síndromes infecciosos y no infecciosos comunes pueden afectar a la piel, los pulmones, el tracto gastrointestinal y el SNC.

SÍNDROMES CUTÁNEOS

En pacientes inmunocomprometidos con fiebre, un examen de la piel a menudo puede proporcionar pistas para el diagnóstico.

Causas infecciosas

Las manifestaciones cutáneas ofrecen pistas sobre una posible bacteriemia, y la aspiración y el cultivo de lesiones sospechosas son tan valiosos como un hemocultivo. La celulitis ascendente estreptocócica o estafilocócica (cap. 408) puede producirse tanto en pacientes inmunodeprimidos como inmunocompetentes. Los abscesos metastásicos son una complicación reconocida del síndrome de bacteriemia por *S. aureus.* La vasculitis necrosante se asocia clásicamente a las infecciones por *P. aeruginosa* (cap. 282); su lesión cutánea de ectima gangrenoso es una lesión eritematosa, indurada en diana u «ojo de buey» con una zona de necrosis central que puede aparecer en grupos (fig. 260-5 y cap. 408). No obstante, otras bacterias gramnegativas productoras de endotoxinas se han asociado a lesiones cutáneas similares.

Los pacientes con deficiencia crónica de linfocitos T e inmunidad celular deficiente después de un trasplante de células madre o de un órgano sólido, o bien como consecuencia del tratamiento con antagonistas del TNF, pueden presentar infecciones micobacterianas cutáneas. Las micobacterias no tuberculosas (cap. 300) suelen causar lesiones nodulares sensibles y eritematosas, que pueden ulcerarse. En ocasiones aparecen después de inoculación directa (p. ej., después de un traumatismo o de una intervención de cirugía estética) o, como es característico en pacientes inmunodeprimidos, como consecuencia de enfermedad diseminada y siembra hematógena (cap. 300). Son especies importantes las micobacterias no tuberculosas de crecimiento rápido (es decir, *Mycobacterium chelonae, Mycobacterium abscessus* y *Mycobacterium fortuitum*), *Mycobacterium haemophilum,* a menudo con enfermedad pulmonar concurrente, y *Mycobacterium marinum* después de exposición a agua dulce o salada (fig. 260-6). *M. tuberculosis* (cap. 299) es una causa infrecuente de enfermedad cutánea, pero debe tenerse en cuenta en caso de epidemiología indicativa; puede aparecer debido a propagación por contigüidad, por ejemplo, a partir de un ganglio linfático infectado (p. ej., escrofulodermia), o por infección diseminada (p. ej., lupus vulgar).

Las bacterias del género *Nocardia* son otra causa importante de infecciones cutáneas y subcutáneas en huéspedes inmunodeprimidos y con inmunidad normal (cap. 306). *Nocardia* son saprófitos ubicuos en el ambiente y presentes en el suelo, y pueden causar infección local después de inoculación directa; sin embargo, la nocardiosis cutánea también puede ser el primer signo de enfermedad sistémica en huéspedes inmunodeprimidos. La identificación de infección de la piel o los tejidos blandos por *Nocardia* en pacientes inmunodeprimidos, particularmente en individuos sin antecedentes de traumatismo penetrante, debe llevar a una pronta evaluación de infección diseminada, incluyendo técnicas por imagen de los pulmones y el cerebro. La nocardiosis cutánea tiene una presentación variable, incluidos nódulos subcutáneos (a menudo con una distribución linfocutánea de tipo esporotricoide), úlceras, abscesos, piodermia y celulitis.

En el huésped neutropénico, las infecciones fúngicas diseminadas se reconocen inicialmente por lesiones cutáneas características. En estos individuos, la candidiasis diseminada se presenta en forma de lesiones maculopapulares difusas, eritematosas y algunas veces dolorosas en la palpación. Las características del aspecto de las lesiones cutáneas suelen cambiar con la recuperación de los neutrófilos (fig. 260-7). Las infecciones diseminadas causadas por organismos filamentosos, como hongos del género *Aspergillus* (cap. 311), dan lugar a lesiones similares, pero generalmente menos numerosas y a menudo con algún componente de necrosis central. Otros hongos filamentosos, y más concretamente los que se caracterizan por producir una infección de elevada carga fúngica, como el género *Fusarium,* causan normalmente más lesiones cutáneas en múltiples estadios de evolución, que van desde pápulas hasta lesiones eritematosas más

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

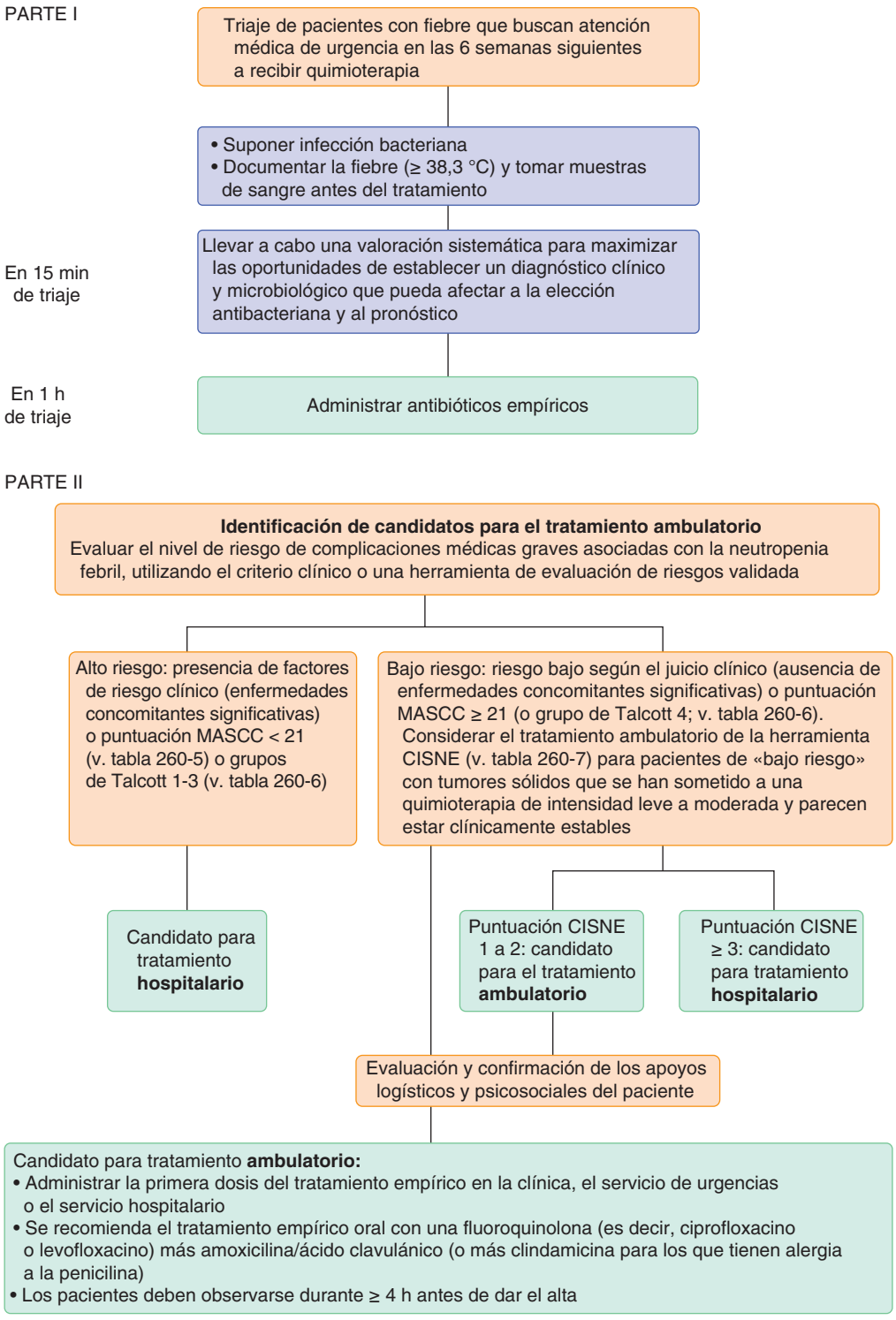

FIGURA 260-1. Resumen de recomendaciones para el abordaje ambulatorio de la fiebre y la neutropenia en adultos tratados por neoplasia maligna. CISNE, índice clínico de neutropenia febril estable; MASCC, Multinational Association for Supportive Care in Cancer. (Modificado de Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2018;36:1443-1453.)

TABLA 260-6 CLASIFICACIÓN DEL GRUPO TALCOTT

GRUPO	CARACTERÍSTICA
I	Pacientes hospitalizados (en el momento del comienzo de la fiebre)
II	Pacientes ambulatorios con enfermedad concomitante aguda que requiere por sí misma hospitalización
III	Pacientes ambulatorios con enfermedad concomitante, pero sin cáncer controlado
IV	Pacientes ambulatorios con cáncer controlado y sin enfermedad concomitante

Adaptado de Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2018:36:1443-1453.

TABLA 260-7 ÍNDICE CLÍNICO DE NEUTROPENIA FEBRIL ESTABLE (CISNE)

VARIABLE EXPLICATIVA	PUNTOS
Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group ≥ 2	2
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1
Enfermedad cardiovascular crónica	1
Criterios sobre grado de mucositis según el National Cancer Institute ≥ 2	1
Monocitos < 200/μl	1
Hiperglucemia inducida por estrés	2

Las seis variables están integradas en un rango de puntuación de 0 a 8, que clasifica a los pacientes en tres clases pronósticas: bajo riesgo (0 puntos), riesgo intermedio (de 1 a 2 puntos) y alto riesgo (≥ 3 puntos).
Adaptado de Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2018:36:1443-1453.

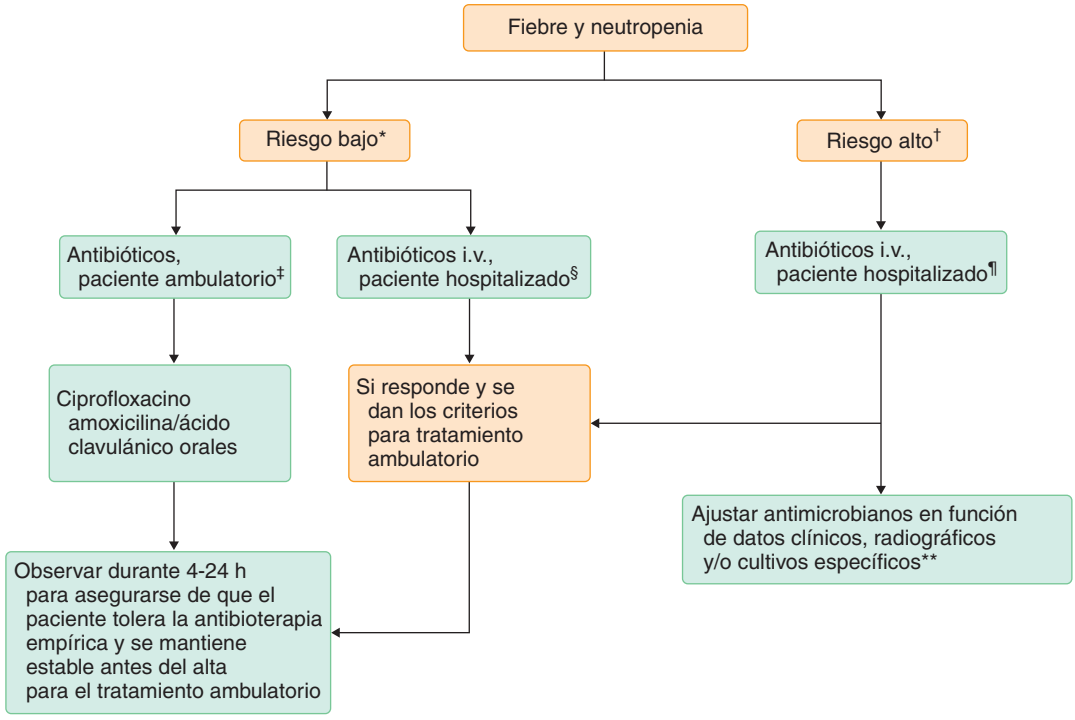

* Bajo riesgo = neutropenia prevista ≤ 7 días y clínicamente estable y sin enfermedades concomitantes médicas.
† Alto riesgo = neutropenia prevista > 7 días *o* clínicamente estable *o* cualquier comorbilidad médica.
‡ Con capacidad para tolerar y absorber; cuidador, acceso y transporte disponibles; paciente y médico deciden.
§ Si existe infección documentada que requiere antibióticos i.v.; existe intolerancia gastrointestinal; paciente y médico deciden.
¶ Monoterapia antibiótica empírica con alguno de los siguientes: piperacilina/tazobactam o carbapémico o ceftacidima o cefepima.
** Por ejemplo: vancomicina y linezolid para celulitis o neumonía; añadir aminoglucósido y cambiar a carbapenem para neumonía o bacteriemia gramnegativa; metronidazol para síntomas abdominales si se sospecha infección por *C. difficile*.

FIGURA 260-2. Manejo inicial de la fiebre (≥ 38,3 °C) y la neutropenia (< 500 células/μl). Datos limitados que avalan la recomendación. i.v., intravenoso. (Modificado de Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e56-e93.)

amplias, con necrosis central. Múltiples hongos filamentosos, como los géneros *Aspergillus* y *Zygomycetes,* también pueden causar lesiones cutáneas primarias, especialmente con rotura de integridad de la piel. La infección por *Cryptococcus neoformans* (cap. 309) puede cursar acompañada de afectación cutánea, con manifestaciones que van desde lesiones de tipo molusco hasta celulitis cutánea primaria, especialmente frecuente en los receptores de un trasplante de órgano sólido. Las lesiones cutáneas ofrecen la posibilidad de diagnóstico mediante aspiración, biopsia y cultivo.

Las erupciones morbiliformes o los exantemas maculopapulares son frecuentes en pacientes neutropénicos y en receptores de trasplantes. Estas erupciones pueden estar causadas por reacciones a fármacos, EICH y numerosas infecciones virales. La infección primaria y la reactivación con virus del herpes como el citomegalovirus (cap. 347) y el virus de Epstein-Barr (cap. 348) pueden ir acompañadas de erupciones cutáneas. El virus del herpes humano 6, la causa principal de exantema súbito en la infancia, es susceptible de latencia y puede causar enfermedad en huéspedes inmunodeprimidos, tanto por reactivación como por infección primaria. La enfermedad puede acompañarse de fiebre, erupción cutánea, mielodepresión y afectación de otros sistemas orgánicos (p. ej., SNC). En pacientes inmunodeprimidos, el adenovirus (cap. 333) puede adquirirse de forma primaria, por lo general a través de las vías respiratorias, o causar enfermedad por reactivación; da lugar a la aparición de fiebre, erupción cutánea y potencialmente a enfermedad que afecta a múltiples sistemas orgánicos (pulmones, tubo digestivo, riñones, hígado, SNC). En los receptores de trasplantes de células madre, la constelación de fiebre, erupción cutánea, diarrea y hepatitis puede confundirse con una EICH grave. La infección por parvovirus B19 (cap. 342) es potencialmente grave en huéspedes inmunodeprimidos, y se asocia a fiebre, erupción cutánea y manifestaciones de hemofagocitosis, aunque hay que tener en cuenta también otras causas infecciosas de síndrome hemofagocítico (cap. 155). La erupción vesicular característica de la reactivación de la varicela (cap. 346) es relativamente frecuente en receptores de trasplante de células madre y órganos sólidos con deficiencia crónica de linfocitos T, especialmente en ausencia de profilaxis antiviral. La enfermedad diseminada en pacientes inmunocomprometidos se asocia a altas tasas de mortalidad a menos que se inicie rápidamente la terapia antiviral (cap. 328). Los antivirales administrados como profilaxis en receptores de alto riesgo de trasplantes de células madre y órganos sólidos pueden disminuir tanto la morbilidad precoz como la mortalidad tardía asociadas al virus del herpes simple, el virus de la varicela-zóster y la enfermedad por citomegalovirus, aunque las toxicidades relacionadas con el fármaco deben tenerse en cuenta en los cálculos de riesgo-beneficio.

Causas no infecciosas

Numerosas causas no infecciosas de erupciones y lesiones son frecuentes en individuos inmunodeprimidos, en particular los síndromes de hipersensibilidad inducidos por fármacos (cap. 234), que pueden ser tanto leves como graves, y rara vez evolucionan a necrólisis epidérmica tóxica potencialmente mortal (v. fig. 403-7).

El síndrome de Sweet (cap. 406), o dermatosis neutrofílica febril aguda, se caracteriza por lesiones cutáneas con infiltración neutrofílica en la dermis (v. fig. 406-29). Puede aparecer durante la recuperación inminente de neutrófilos, en el tratamiento con factor estimulador de colonias de granulocitos, asociado a diversos fármacos o como una manifestación paraneoplásica, especialmente en neoplasias malignas hematológicas (sobre todo, leucemia mieloide aguda). La biopsia con tinción microbiana y el correspondiente cultivo son esenciales para distinguir estas lesiones de las causas infecciosas de ectima gangrenoso y otras infecciones diseminadas, como las causadas por micobacterias, *Nocardia* y hongos.

SÍNDROMES RESPIRATORIOS

En los pacientes inmunocomprometidos febriles, las complicaciones respiratorias pueden progresar rápidamente a insuficiencia respiratoria (cap. 90), por lo que es fundamental un diagnóstico rápido (v. tabla 260-8).

Causas infecciosas

Ante un paciente con síntomas respiratorios de tos, disnea, dolor torácico e hipoxia, inicialmente incluso en ausencia de anomalías radiográficas, debe considerarse la posibilidad de neumonía. Aunque las infecciones oportunistas son siempre una consideración, la neumonía en pacientes inmunocomprometidos está causada más a menudo por patógenos adquiridos en la comunidad (cap. 85), como los neumococos (cap. 268) y *Haemophilus influenzae* (cap. 277), que pueden causar neumonía lobular o difusa.[11] Los pacientes con respirador se hallan expuestos a riesgo de neumonía estafilocócica o neumonía bacilar gramnegativa secundaria.

Los hongos oportunistas se identifican cada día con mayor frecuencia como causa de infección pulmonar en receptores de trasplantes y pacientes neutropénicos inmunodeprimidos. Las micosis endémicas (cap. 308), como la blastomicosis, la coccidioidomicosis y la histoplasmosis, pueden manifestarse como neumonía aguda tras una exposición reciente en pacientes inmunodeprimidos, por lo que es obligatorio realizar un historial de viaje. Los hongos del género *Candida* (cap. 310) suelen colonizar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

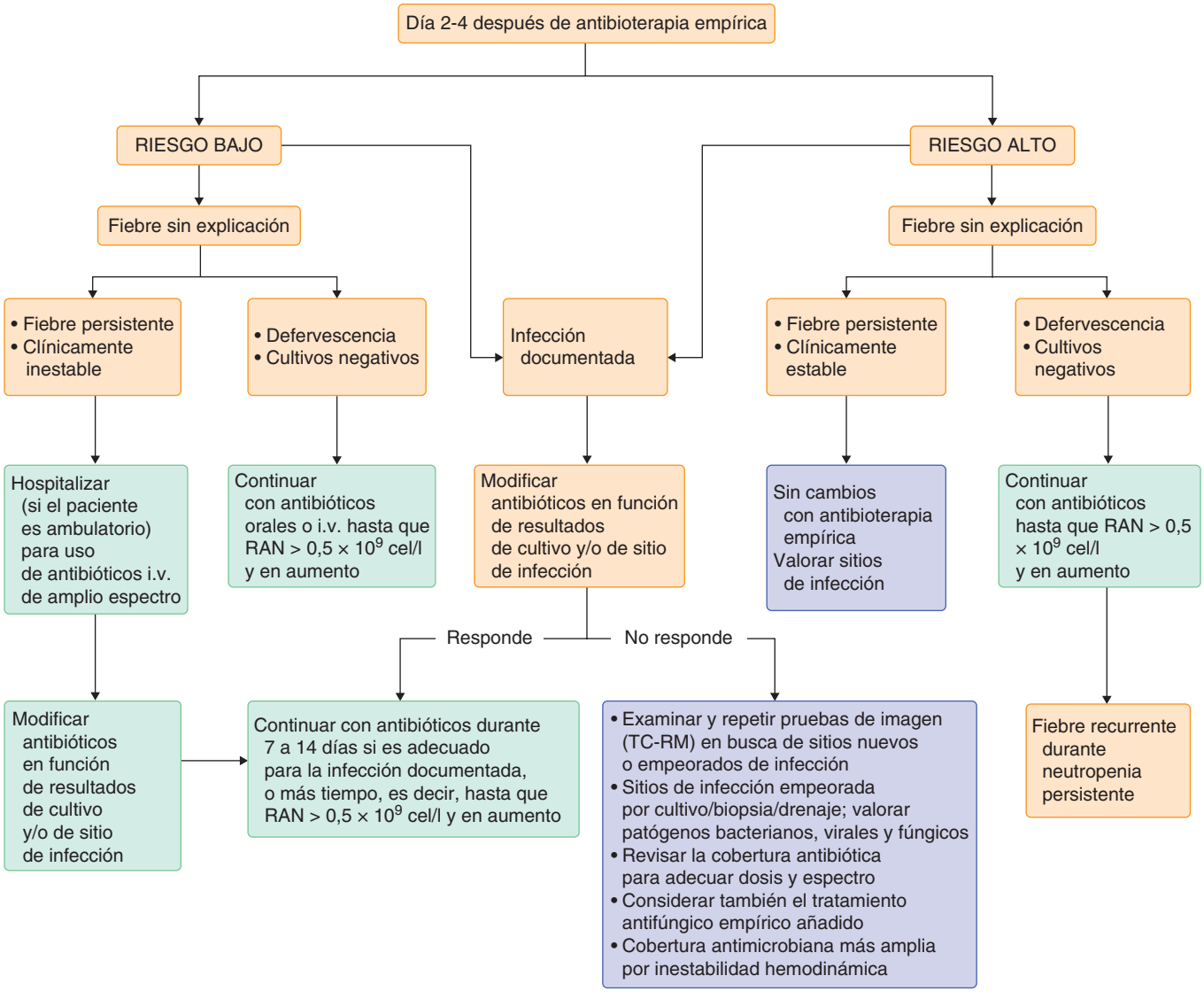

FIGURA 260-3. Revaluación después de 2-4 días de antibioterapia ampírica. i.v., intravenoso; RAN, recuento absoluto de neutrófilos; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada. (Modificado de Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e56-e93.)

los catéteres vasculares y las sondas urinarias permanentes, pero la neumonía por *Candida* es insólita en ausencia de candidiasis sistémica. Aunque clásicamente se ha asociado a un «patrón intersticial» de infiltración pulmonar, la neumonía por hongos del género *Pneumocystis* (cap. 313) puede manifestarse como consolidación local o nódulos pulmonares, con inflamación granulomatosa en el estudio anatomopatológico. Los hongos filamentosos, incluidos *Aspergillus* (cap. 311), *Zygomycetes, Fusarium* spp. y *Scedosporium* spp., son difíciles de tratar. A partir de un foco inicial, la infección por *Aspergillus* puede propagarse a través de los vasos pulmonares, lo que prepara el escenario para una hemorragia localizada, que da lugar al signo de halo en las imágenes de tomografía computarizada, infarto y necrosis.[12] La infección pulmonar puede progresar a lesiones cavitarias. La aspergilosis pulmonar invasiva suele estar causada por *Aspergillus fumigatus.* Estos organismos también pueden causar una enfermedad primaria de las vías respiratorias, con características típicas de traqueobronquitis, con o sin hallazgos en la tomografía computarizada; esta infección está especialmente bien descrita en los receptores de trasplantes de pulmón, que también pueden presentar afectación de la anastomosis bronquial.

Los pacientes tratados con modificadores biológicos de la respuesta inmunitaria (cap. 29) (especialmente antagonistas del TNF en el contexto de enfermedades autoinmunitarias u otras enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide, la psoriasis y las enfermedades inflamatorias intestinales) corren un alto riesgo de infección pulmonar grave causada por la reactivación de *M. tuberculosis* (cap. 299). Los mismos pacientes también corren un mayor riesgo de contraer infecciones fúngicas invasivas, incluida la reactivación de infecciones endémicas (cap. 308) como la histoplasmosis, lo que justifica un cribado reforzado y un alto nivel de sospecha de enfermedad.

Una preocupación especialmente común es la neumonitis causada por reactivación de miembros de la familia de los virus del herpes, especialmente el citomegalovirus (cap. 347), que se produce con mayor frecuencia en el contexto de la depresión crónica de linfocitos T asociada al trasplante. Los virus respiratorios comunes, como el virus de la gripe (cap. 332) y el virus respiratorio sincitial (cap. 330), infectan a los huéspedes inmunocomprometidos con la misma frecuencia que a la población general, pero es más probable que causen enfermedades del tracto respiratorio inferior con potencial de progresión a insuficiencia respiratoria y muerte. Los huéspedes con inmunidad celular deprimida debido al trasplante de órganos o al tratamiento contra el cáncer también experimentan un aumento de los resultados adversos de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19; cap. 336), aunque la contribución relativa de la inmunodepresión frente a las comorbilidades subyacentes aún está por determinar.[13] Los pacientes con defectos en la inmunidad celular suelen presentar cargas virales más elevadas y una excreción prolongada, lo que suscita preocupación por la aparición de resistencias antivirales y el control de la infección.

Causas no infecciosas

Las causas no infecciosas de la aparición de infiltrados pulmonares en huéspedes inmunodeprimidos son complicaciones tempranas de la quimioterapia (p. ej., daño alveolar difuso y hemorragia) y complicaciones tardías de EICH y rechazo de órgano (p. ej., síndromes de bronquiolitis obliterante). Ciertos fármacos que se administran con frecuencia en estas poblaciones de pacientes, como el sirolimús, pueden tener un efecto directo de toxicidad sobre el pulmón.

SÍNDROMES GASTROINTESTINALES

En pacientes inmunocomprometidos febriles, la diarrea puede ser incapacitante y poner en peligro la vida. Una evaluación rápida es clave para determinar la causa (v. tabla 260-8). La diarrea en un huésped inmunodeprimido puede estar causada por una amplia variedad de etiologías infecciosas y no infecciosas (cap. 126),[14] incluidos los patógenos entéricos convencionales como *Salmonella* (cap. 284), *Shigella* (cap. 285)

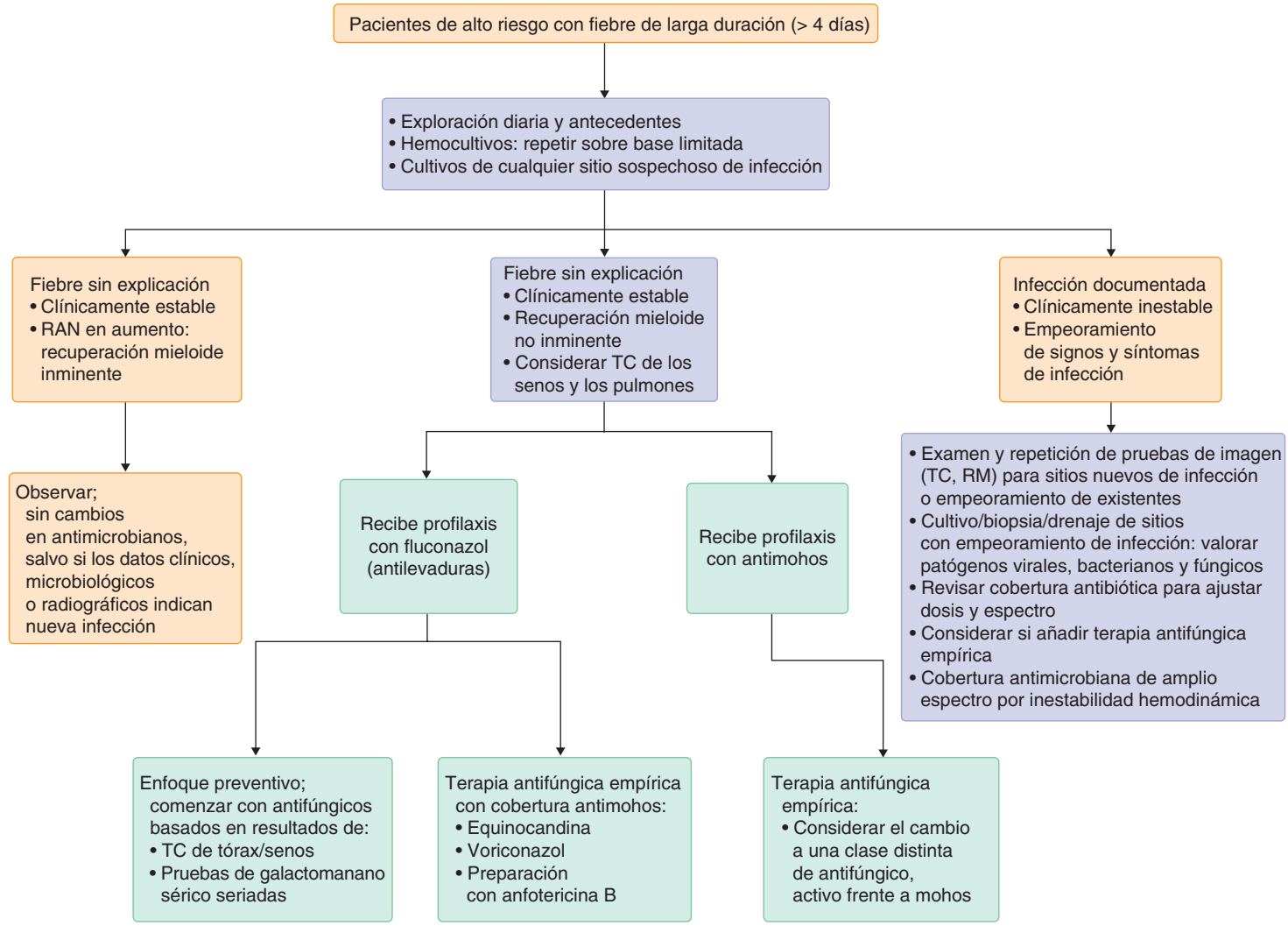

FIGURA 260-4. Paciente de alto riesgo con fiebre después de 4 días de antibioterapia empírica. RAN, recuento absoluto de neutrófilos; TC, tomografía computarizada; RM, resonancia magnética. (Modificado de Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e56-e93.)

y *Campylobacter* (cap. 279). Los pacientes hospitalizados actual o recientemente que han recibido cursos de tratamiento antibiótico suelen estar infectados por *Clostridioides difficile* (cap. 271). En huéspedes inmunodeprimidos, la colitis por *C. difficile* puede ser grave y persistente. Más recientemente, el norovirus (cap. 350) ha empezado a destacar como causa importante de gastroenteritis crónica en pacientes inmunodeprimidos con diagnósticos habitualmente poco concluyentes y mal atribuidos a síndromes no infecciosos (p. ej., EICH), a veces con malos resultados. En pacientes inmunodeprimidos, varios protozoos intestinales se asocian a diarrea. Tres protozoos acidorresistentes visualizables mediante tinción (*Cryptosporidium* spp., *Cystoisospora belli* y *Cyclospora cayetanensis*) se asocian con alteraciones predisponentes de la inmunidad celular (caps. 321 y 324). *Giardia lamblia* (cap. 322) se asocia clásicamente a la hipogammaglobulinemia. Los microsporidios (cap. 324) son una familia de parásitos eucariotas intracelulares obligados que antes se consideraban protozoos, pero que recientemente han sido clasificados taxonómicamente más cerca de los hongos. Además de causar diarrea en pacientes inmunodeprimidos, se caracterizan por su capacidad para causar enfermedad extraintestinal, prácticamente en cualquier otro órgano.

Dado que la diarrea aguda y crónica en pacientes inmunocomprometidos puede estar causada por una amplia gama de patógenos bacterianos, virales y protozoarios con presentaciones clínicas que se solapan ampliamente, los paneles de diagnóstico molecular múltiple son herramientas diagnósticas clave importantes.[15] Sin embargo, se debe tener precaución con la interpretación, ya que un resultado positivo puede reflejar una infección activa o una colonización asintomática. El intestino delgado es el lugar principal donde se absorben y metabolizan los inhibidores de la calcineurina (p. ej., ciclosporina, tacrolimús); las concentraciones sanguíneas tóxicas de inhibidores de la calcineurina pueden ser un signo de enteritis, por ejemplo, debida a rotavirus (cap. 350) o *Cryptosporidium* (cap. 321), quizá como consecuencia de una alteración del metabolismo del fármaco.

El citomegalovirus (cap. 347) es una de las principales causas de enfermedad gastrointestinal en los receptores de trasplantes y se reconoce cada vez más en pacientes con una inmunidad celular alterada no debida al trasplante ni al sida. Puede afectar a todo el tubo digestivo desde el esófago hasta el ano, y los pacientes suelen presentar signos y síntomas de enfermedad diseminada, con fiebre, malestar y depresión de la médula ósea (es decir, un síndrome de tipo mononucleosis). Los síntomas de la gastritis, enteritis y colitis por citomegalovirus incluyen anorexia, náuseas, malestar abdominal y diarrea. La infección por CMV también causa ligeras elevaciones de las enzimas hepáticas y, muy pocas veces, hepatitis fulminante o pancreatitis, de manera característica en el contexto de una infección primaria después de un trasplante de hígado o de páncreas, respectivamente. Las pruebas cuantitativas de amplificación del ácido nucleico del citomegalovirus pueden establecer un diagnóstico de enfermedad gastrointestinal por citomegalovirus, pero las pruebas de plasma o sangre total pueden ser ocasionalmente negativas, porque la enfermedad invasiva de los tejidos se limita al tracto alimentario. En estos casos se requiere una endoscopia para establecer el diagnóstico. De hecho, debido a que, en pacientes inmunodeprimidos, la colitis y la diarrea pueden tener su causa en una amplia variedad de trastornos, como infecciones múltiples, trastorno linfoproliferativo postrasplante asociado a virus de Epstein-Barr (cap. 348), EICH (cap. 163) y toxicidad inducida por fármacos, las dudas en el diagnóstico o una respuesta insuficiente al tratamiento apropiado requieren evaluación adicional mediante endoscopia.

Las personas que han recibido ciclos prolongados de quimioterapia, radioterapia y antibioterapia suelen experimentar proliferación de *Candida* (cap. 310) en la mucosa de la boca y el esófago. El virus del herpes simple (cap. 345) y el citomegalovirus (cap. 347) pueden causar síntomas idénticos a los de la esofagitis por *Candida* (cap. 124). En pacientes con neutropenia grave, los estreptococos anaerobios y los patógenos gramnegativos, como *P. aeruginosa* (cap. 282), causan mucositis y faringitis graves. En pacientes con cáncer, estos microorganismos aprovechan los efectos citotóxicos de la quimioterapia, que favorece el desprendimiento de las superficies mucosas y, por consiguiente, predispone a la infección.

En ocasiones, los pacientes neutropénicos también desarrollan enterocolitis, que puede ser de origen bacteriano aerobio y anaerobio mixto. La enterocolitis neutro-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 260-8 SÍNDROMES INFECCIOSOS Y NO INFECCIOSOS FRECUENTES EN HUÉSPEDES INMUNODEPRIMIDOS

SISTEMA ORGÁNICO PRINCIPAL	BACTERIAS	HONGOS	VIRUS	PARÁSITOS Y PROTISTAS	NO INFECCIOSOS
Cutáneo	Bacterias grampositivas y gramnegativas diseminadas, por ejemplo, *Staphylococcus aureus* *Pseudomonas aeruginosa* *Mycobacterium* *Nocardia*	*Candida* Hongos filamentosos, por ejemplo, *Aspergillus* *Zygomycetes* *Fusarium* *Scedosporium* *Cryptococcus*	Herpes simple Varicela-zóster CMV VHH-6 Adenovirus Parvovirus B19	*Leishmania* *Acanthamoeba* *Naegleria fowleri* *Balamuthia mandrillaris*	Erupciones cutáneas EICH Síndrome de Sweet
Sinopulmonar	Grampositivas y gramnegativas causantes de sinusitis y neumonía *S. aureus* *Streptococcus pneumoniae* *P. aeruginosa* *Haemophilus influenzae* Anaerobias *Legionella* *Nocardia* *Mycobacterium*	Hongos filamentosos, por ejemplo, *Aspergillus* *Zygomycetes* *Fusarium* *Scedosporium* *Cryptococcus* Hongos endémicos, por ejemplo, *Histoplasma capsulatum* *Coccidioides immitis* *Blastomyces dermatitidis* *Pneumocystis jirovecii*	Virus respiratorios, por ejemplo, VSR Parainfluenza Gripe Adenovirus SARS-CoV-2 Virus del herpes en reactivación, por ejemplo, CMV, VVZ	*Toxoplasma gondii* Síndrome de hiperinfección por *Strongyloides stercoralis*	Efectos adversos pulmonares relacionados con fármacos Neumonitis (sirolimús) Daño alveolar difuso Síndrome de bronquiolitis obliterante
Gastrointestinal	Enterocolitis neutropénica («tiflitis») Grampositivos-gramnegativos mixtos, anaerobios *(Bacteroides fragilis, Clostridium septicum)* Colitis por *Clostridioides difficile* Patógenos diarreicos entéricos *Salmonella* *Shigella* *Escherichia coli* *Campylobacter*	*Candida* Microsporidios	CMV TLPT-VEB Adenovirus Virus de Coxsackie Rotavirus Norovirus	*Cryptosporidium* *Giardia lamblia* *Cystoisospora belli* *Cyclospora cayetanensis* *Strongyloides stercoralis*	Efectos adversos relacionado con fármacos, por ejemplo, MFM
Neurológico	Bacterias grampositivas y gramnegativas *Listeria monocytogenes* Neumococo Meningococo *Nocardia* *Mycobacterium tuberculosis* Sífilis	Hongos filamentosos *Cryptococcus*	Virus del herpes VHS VHH-6 VVZ Virus JC Virus del Nilo Occidental Encefalitis virales diversas	*Toxoplasma gondii* *Acanthamoeba* *Naegleria fowleri* *Balamuthia mandrillaris*	Efectos adversos relacionados con fármacos, por ejemplo, toxicidad por inhibidores de la calcineurina SEPR Convulsiones relacionadas con carbapenémicos Toxicidad del SNC por voriconazol Encefalopatía inducida por cefepima

CMV, citomegalovirus; EICH, enfermedad del injerto contra el huésped; MMF, micofenolato mofetilo; SARS-CoV-2, coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; SEPR, síndrome de encefalopatía posterior reversible; TLPT-VEB, trastorno linfoproliferativo postrasplante por el virus de Epstein-Barr; VHH-6, virus del herpes humano 6; VHS, virus del herpes simple; VSR, virus sincitial respiratorio; VVZ, virus de la varicela-zóster.

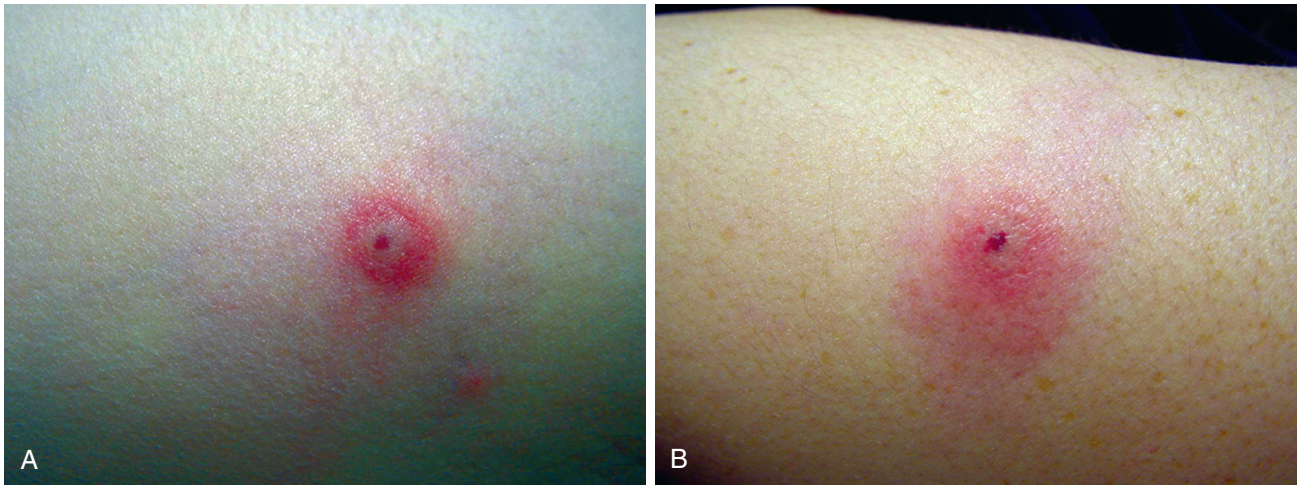

FIGURA 260-5. Ectima gangrenoso. Una mujer de 28 años, con fiebre y neutropenia mientras recibía quimioterapia por leucemia aguda, desarrolló varias pápulas edematosas y dolorosas en la palpación en los muslos. **A.** Se muestran la costra central y el eritema alrededor. **B.** Las pápulas se tornaron necróticas en 1-2 días, con formación de escara negra bien delimitada. En los cultivos de sangre y de la escara necrótica creció *Pseudomonas aeruginosa*. (©DermAtlas; http://www.DermAtlas.org.)

pénica,[16] también conocida como tiflitis o síndrome ileocecal, se debe al daño que ocasiona la quimioterapia en la mucosa intestinal dentro del marco de la neutropenia. La presentación suele incluir fiebre, dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Dado que la enterocolitis neutropénica puede avanzar rápidamente a perforación intestinal, sepsis e insuficiencia orgánica multisistémica, se requieren un diagnóstico rápido y una intervención médica o quirúrgica agresiva.



FIGURA 260-6. ***Mycobacterium marinum.*** **Un hombre de 20 años con enfermedad de Crohn, en tratamiento con infliximab, desarrolló úlceras en un pie que no cicatrizaban y que habían ido empeorando progresivamente después de un traumatismo y de exposición al agua salada 2 años antes. En los cultivos a partir de la muestra de biopsia de la úlcera creció *Mycobacterium marinum*. A. Dos úlceras necróticas con escara central, eritema alrededor y edema de pie en el momento del diagnóstico. B. Después de 1 mes de tratamiento, puede verse el tejido de granulación en la base de la úlcera, y el eritema y el edema están reducidos. C. Al cabo de 10 meses de tratamiento, las úlceras se cerraron, con hiperpigmentación y escaras residuales.**

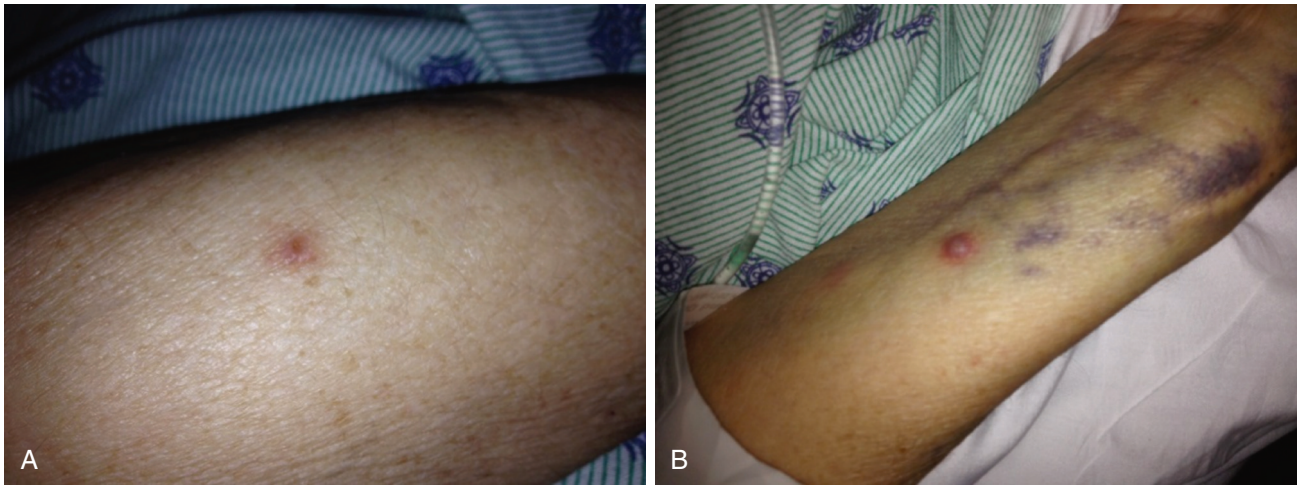

FIGURA 260-7. Candidiasis diseminada. Una mujer de 60 años, con fiebre durante la neutropenia desarrollada después de recibir tratamiento para leucemia aguda, presentaba lesiones papulares y sensibles en la palpación en las extremidades, el tronco y la espalda. A. Los hemocultivos dieron positivo para *Candida tropicalis*. B. Después de la resolución de la neutropenia, las lesiones desarrollaron un aspecto más pustuloso.

SÍNDROMES NEUROLÓGICOS

En los pacientes inmunocomprometidos febriles, los signos o síntomas neurológicos suelen poner en peligro la vida, por lo que es obligatorio un diagnóstico rápido (v. tabla 260-8).

Causas infecciosas

El absceso cerebral (cap. 382) o la meningitis (cap. 381) pueden estar causados en pacientes inmunodeprimidos por bacterias grampositivas o gramnegativas, así como por anaerobios. *Listeria monocytogenes* (cap. 272) es una causa especialmente frecuente de meningitis en estos pacientes. Las bacterias encapsuladas, como los neumococos y los estafilococos, pueden causar enfermedad metastásica del SNC y meningitis. En los pacientes con una inmunidad celular alterada, *C. neoformans* (cap. 309) es una de las principales causas de infección del SNC, que suele presentarse como meningitis o meningoencefalitis criptocócica y a veces como lesiones masivas parenquimatosas del cerebro. Las especies de *Aspergillus* (cap. 311) pueden infectar el SNC tanto por invasión sinusal directa como por diseminación hematógena. Los pacientes con una inmunidad celular alterada pueden desarrollar una infección del SNC por *Toxoplasma gondii* (cap. 320), *M. tuberculosis* (cap. 299), *H. capsulatum* (cap. 308) o *Nocardia* spp. (cap. 306), ya sea a través de una infección grave por organismos latentes o por reactivación. La sífilis del SNC (cap. 295) también debe tenerse en cuenta en pacientes con un deterioro inmunitario grave.

Entre las numerosas etiologías virales de la meningoencefalitis (cap. 383) en individuos inmunodeprimidos se encuentran los enterovirus (cap. 349), el sarampión, el virus del herpes simple (cap. 345), el citomegalovirus (cap. 347), el virus de la varicela-zóster (cap. 346) y el virus del herpes humano 6. La leucoencefalopatía multifocal progresiva causada por el poliomavirus JC (cap. 341) puede darse en personas con linfocitopenia CD4 crónica y en receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas o de órganos sólidos, así como en individuos tratados con natalizumab, rituximab y posiblemente otros anticuerpos monoclonales inmunomoduladores. Los receptores de trasplantes también corren un mayor riesgo de sufrir meningoencefalitis causada por el virus del Nilo Occidental (cap. 352). Los pacientes con síntomas en el SNC que se presentan poco después del trasplante podrían ser sospechosos de tener infecciones graves adquiridas del donante, como el virus del Nilo Occidental, la rabia (cap. 383), el VIH, el virus de la coriomeningitis linfocítica (cap. 381), el virus del Zika (cap. 352) u otros virus que se sabe que se transmiten a través de la donación de órganos.

Causas no infecciosas

Además de posibles infecciones oportunistas, en los pacientes inmunodeprimidos deben tenerse en cuenta también las causas no infecciosas de síntomas neurológicos, como toxicidad farmacológica, trastornos inmunitarios, síndromes paraneoplásicos y síndrome de Guillain-Barré. El síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) debe formar parte del diagnóstico diferencial de las complicaciones neurológicas en receptores de trasplantes, pacientes con enfermedades autoinmunitarias y los que reciben altas dosis de quimioterapia contra el cáncer, especialmente cuando la presentación clínica incluye la aparición súbita de intenso dolor de cabeza o «cefalea en trueno», convulsiones, confusión y trastornos de la visión. Este síndrome puede estar causado por una lesión endotelial, un vasoespasmo o un edema asociado a ciertos fármacos, como los inhibidores de la calcineurina (p. ej., ciclosporina, tacrolimús). El diagnóstico puede confirmarse mediante patrones característicos de TC o resonancia magnética de edema cerebral predominantemente posterior y evidencia angiográfica de vasoconstricción reversible.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Wang Y, Du Z, Chen Y, et al. Meta-analysis: combination of meropenem vs ceftazidime and amikacin for empirical treatment of cancer patients with febrile neutropenia. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e24883.

A2. Beyar-Katz O, Dickstein Y, Borok S, et al. Empirical antibiotics targeting gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD003914.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Wudhikarn K, Perales M-A. Infectious complications, immune reconstitution, and infection prophylaxis after CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57:1477-88.
2. Roberts MB, Fishman JA. Immunosuppressive agents and infectious risk in transplantation: managing the "net state of immunosuppression". *Clin Infect Dis*. 2021;73:e1302-17.
3. Hage CA, Carmona EM, Epelbaum O, et al. Microbiological laboratory testing in the diagnosis of fungal infections in pulmonary and critical care practice. An official American Thoracic Society guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:535-50.
4. Keck JM, Wingler MJB, Cretella DA, et al. Approach to fever in patients with neutropenia: a review of diagnosis and management. *Ther Adv Infect Dis*. 2022;9.
5. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;36:1443-53.
6. de la Court JR, Bruns AHW, Roukens AHE, et al. The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) recommendations for the diagnosis and management of febrile neutropenia in patients with cancer. *Infect Dis Ther*. 2022;11:2063-98.
7. Gudiol C, Aguilar-Guisado M, Azanza JR, et al. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) on the management of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2020;38:174-81.
8. Chumbita M, Puerta-Alcalde P, Gudiol C, et al. Impact of empirical antibiotic regimens on mortality in neutropenic patients with bloodstream infection presenting with septic shock. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66:e0174421.
9. Imlay H, Laundy NC, Forrest GN. Shorter antibiotic courses in the immunocompromised: the impossible dream? *Clin Microbiol Infect*. 2023;29:143-9.
10. Becker PS, Griffiths EA, Alwan LM, et al. NCCN guidelines insights: hematopoietic growth factors, version 1. 2020. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18:12-22.
11. Azoulay E, Russell L, Van de Louw A, et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. *Intensive Care Med*. 2020;46:298-314.
12. Godoy MCB, Ferreira Dalla Pria HR, Truong MT. Invasive fungal pneumonia in immunocompromised patients. *Radiol Clin North Am*. 2022;60:497-506.
13. Fung M, Babik JM. COVID-19 in immunocompromised hosts: what we know so far. *Clin Infect Dis*. 2021;72:340-50.
14. Panarelli NC, Yantiss RK. Inflammatory and infectious manifestations of immunodeficiency in the gastrointestinal tract. *Mod Pathol*. 2018;31:844-61.
15. Santoiemma PP, Ison MG, Angarone MP. Newer approaches in diagnosis of diarrhea in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32:461-7.
16. Bertozzi G, Maiese A, Passaro G, et al. Neutropenic enterocolitis and sepsis: towards the definition of a pathologic profile. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57:638.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A3. Nakane T, Tamura K, Hino M, et al. Cefozopran, meropenem, or imipenem-cilastatin compared with cefepime as empirical therapy in febrile neutropenic adult patients: a multicenter prospective randomized trial. *J Infect Chemother*. 2015;21:16-22.
A4. Horita N, Shibata Y, Watanabe H, et al. Comparison of antipseudomonal beta-lactams for febrile neutropenia empiric therapy: systematic review and network meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23:723-9.
A5. Stern A, Carrara E, Bitterman R, et al. Early discontinuation of antibiotics for febrile neutropenia versus continuation until neutropenia resolution in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1 CD012184.
A6. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4:e573-83.
A7. de Jonge NA, Sikkens JJ, Zweegman S, et al. Short versus extended treatment with a carbapenem in patients with high-risk fever of unknown origin during neutropenia: a non-inferiority, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Haematol*. 2022;9:e563-72.
A8. Kanda Y, Kimura SI, Iino M, et al. D-index-guided early antifungal therapy versus empiric antifungal therapy for persistent febrile neutropenia: a randomized controlled noninferiority trial. *J Clin Oncol*. 2020;38:815-22.
A9. Wu Y, Yan L, Wang H, et al. Clinical study on empirical and diagnostic-driven (pre-emptive) therapy of voriconazole in severe aplastic anaemia patients with invasive fungal disease after intensive immunosuppressive therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40:949-54.
A10. Estcourt IJ, Stanworth S, Doree C, et al. Granulocyte transfusions for preventing infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;6:CD005341.

261

PREVENCIÓN Y CONTROL DE LAS INFECCIONES ASOCIADAS A LA ASISTENCIA SANITARIA

DAVID P. CALFEE

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

CARGA ASISTENCIAL DE LAS INFECCIONES ASOCIADAS A LA ASISTENCIA SANITARIA

EPIDEMIOLOGÍA

Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE. UU. definen las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS) como las infecciones que el paciente adquiere mientras está recibiendo tratamiento médico por otras enfermedades. La *infección nosocomial* es un término que se refiere específicamente a una infección asociada a la atención sanitaria que se desarrolla en asociación con la atención hospitalaria. El desarrollo de infección durante la asistencia sanitaria no se limita, sin embargo, al marco de los hospitales para enfermedades agudas. Así pues, la *infección asociada a la atención sanitaria,* que es el término preferido, se refiere al espectro más amplio de infecciones que se desarrollan durante el transcurso de la atención sanitaria, donde quiera que esta se preste, incluidos los hospitales de cuidados agudos, los centros de cuidados a largo plazo, los centros de rehabilitación, los centros de diálisis, los centros de infusión, las consultas externas e incluso el domicilio del paciente durante la recepción de servicios de atención domiciliaria.

Los datos más amplios sobre la incidencia y los resultados asociados a las infecciones relacionadas con la atención sanitaria proceden de los entornos hospitalarios de cuidados agudos. Se calcula que cada año se producen unas 700.000 infecciones asociadas a la atención sanitaria en los hospitales de EE. UU. (tabla 261-1), una cifra enorme, pero que ha experimentado una reducción significativa del 4 al 3,2% de los pacientes ingresados desde 2011.[1] Aproximadamente 1 de cada 30 pacientes ingresados en hospitales de EE. UU. desarrolla una infección asociada a la atención sanitaria, lo que convierte a la infección asociada a la atención sanitaria en una de las complicaciones más comunes asociadas a la recepción de atención sanitaria. Además, estos datos indican que las infecciones asociadas a la atención sanitaria son 1 de las 10 principales causas de muerte en EE. UU. Mientras que muchas de estas muertes relacionadas con infecciones asociadas a la atención sanitaria se producen entre pacientes que ya están gravemente enfermos y que tienen una alta probabilidad de morir debido a su enfermedad subyacente, una proporción sustancial de las muertes relacionadas con infecciones asociadas a la atención sanitaria se producen entre personas que se esperaba que sobrevivieran a su hospitalización. En un estudio, se determinó que cerca del 30% de las muertes intrahospitalarias inesperadas estaban posible o probablemente relacionadas con infecciones asociadas a la atención sanitaria. Además de un mayor riesgo de muerte, los pacientes que desarrollan infecciones asociadas a la atención sanitaria sufren una serie de otros resultados adversos, como estancias hospitalarias prolongadas, intervenciones médicas y tratamientos antibióticos adicionales, malestar, y pérdida de funciones e ingresos. Estas estadísticas resultan particularmente preocupantes cuando se tiene en cuenta que muchas de las infecciones pueden prevenirse. De hecho, una revisión sistemática descubrió que entre el 55 y el 70% de cuatro de los tipos más comunes de infecciones asociadas a la atención sanitaria pueden prevenirse mediante el uso de las estrategias preventivas actualmente disponibles y basadas en pruebas (v. tabla 261-1).

Aunque la mayoría de las estadísticas sobre infecciones asociadas a la atención sanitaria proceden de los hospitales de agudos, los datos demuestran que las infecciones asociadas a la atención sanitaria también son un problema importante en otros entornos sanitarios. Las encuestas de prevalencia puntual realizadas en centros de cuidados de larga duración europeos y del sistema de Veterans Affairs de EE. UU. revelaron que la prevalencia de infecciones asociadas a la atención sanitaria entre los residentes de centros de cuidados de larga duración oscilaba entre el 2,4 y el 5,2%. Se calcula que la carga global de infecciones asociadas a la atención sanitaria entre los residentes de centros de cuidados de larga duración es de 1,64 a 3,83 millones de infecciones al año en EE. UU y de al menos 2,6 millones de infecciones al año en Europa. Las infecciones relacionadas con el acceso vascular son las infecciones asociadas a la atención sanitaria más comunes entre los pacientes que requieren hemodiálisis crónica para la enfermedad renal terminal, con una incidencia notificada que oscila entre 0,16 por cada 100 paciente-meses para los pacientes con fístulas arteriovenosas y 1,83 episodios por cada 100 paciente-meses para los pacientes con catéteres venosos centrales, y están asociadas a una mayor morbilidad, hospitalización y muerte. La magnitud de las infecciones asociadas a la atención sanitaria relacionadas con la atención prestada en otros entornos, como los centros de cirugía ambulatoria y endoscopia, no se ha estudiado tan a fondo, pero dichas infecciones están bien descritas.

BIOPATOLOGÍA

Las infecciones asociadas a la atención sanitaria pueden estar causadas por organismos que forman parte de la microbiota normal del paciente (es decir, una infección

TABLA 261-1 ESTIMACIONES DE CARGA, COSTES Y EVITABILIDAD DE INFECCIONES FRECUENTES ASOCIADAS A LA ASISTENCIA SANITARIA EN HOSPITALES DE EE. UU.

TIPO DE INFECCIÓN	NÚMERO ESTIMADO DE INFECCIONES POR AÑO[†]	COSTE* MEDIO ATRIBUIBLE POR INFECCIÓN[‡]	TASA DE LETALIDAD[§]	PROPORCIÓN EVITABLE[‖]
Infección urinaria	62.700	749-1.007 dólares	2,3%	65-70%
Infección urinaria asociada a catéter	39.188			
Infección del sitio quirúrgico	110.800	11.087-34.670 dólares	2,8%	55%
Neumonía	176.700	14.806-28.508 dólares	14,4%	55%
Neumonía asociada al respirador	63.532			
Infección del torrente circulatorio	83.600	6.461-29.156 dólares	12,3%	65-70%
Infección del torrente circulatorio asociada a la vía central	61.170			
Infección por *C. difficile*	106.759	5.682-9.124 dólares	2,9%	

*En dólares estadounidenses de 2007.
[†]Magill SS, O'Leary E, Janelle SJ, et al. Changes in prevalence of health care-associated infections in U.S. hospitals. *N Engl J Med*. 2018;379:1732-1744.
[‡]Scott RD. The direct medical costs of healthcare-associated infections in U.S. hospitals and the benefits of prevention. Centers for Disease Control and Prevention; 2009. Disponible en: http://www.cdc.gov/hai/pdfs/hai/scott_costpaper.pdf. Acceso el 25 de julio de 2021.
[§]Klevens RM, Edwards JR, Richards CL, Jr., et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep*. 2007;122:160-166.
[‖]Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, et al. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32:101-114.

endógena) o por patógenos adquiridos durante la exposición a la atención sanitaria (es decir, una infección exógena) a través de las manos contaminadas del personal sanitario, el entorno, el equipo médico contaminado, otros pacientes o visitantes. Diversos factores pueden contribuir al desarrollo de infecciones asociadas a la atención sanitaria y, en muchos casos, estas infecciones son de naturaleza multifactorial. Estos factores se relacionan con el agente patógeno, el huésped, las intervenciones de asistencia sanitaria específicas que recibe un paciente, el entorno de la asistencia sanitaria y los métodos que se siguen en el desarrollo de las intervenciones. Las estrategias de prevención de las infecciones asociadas a la atención sanitaria se centran en eliminar, reducir o modificar uno o varios de estos factores de riesgo.

Factores relacionados con el patógeno

Los factores relacionados con el patógeno que contribuyen a la capacidad de un organismo para causar una infección incluyen el reservorio normal del organismo, el modo de transmisión (p. ej., transmisión por contacto directo o indirecto, gotitas respiratorias, partículas en el aire), la capacidad para sobrevivir en objetos y superficies inanimadas, la capacidad para producir biopelículas, los factores de virulencia y la resistencia a los agentes antimicrobianos o desinfectantes.

Factores relacionados con el huésped

Los factores específicos del huésped que se asocian a un mayor riesgo inherente de uno o más tipos de infección, independientemente de la asistencia sanitaria recibida, incluyen la edad (los adultos mayores tienen un mayor riesgo de infección debido a la senescencia del sistema inmunitario), la obesidad, el tabaquismo, la gravedad de la enfermedad y ciertas afecciones comórbidas (p. ej., quemaduras [cap. 97], enfermedad hepática [cap. 140] o renal [cap. 117] en fase terminal, diabetes mal controlada [cap. 210], algunos cánceres, inmunodeficiencia congénita o adquirida [cap. 231]). Estos factores reflejan depresión del sistema inmunitario o fisuras en otros mecanismos normales de defensa del huésped. Mientras que muchos de estos factores no son susceptibles de intervención o no pueden modificarse eficazmente a corto plazo, las intervenciones que abordan los factores de riesgo remediables (p. ej., obesidad, tabaquismo, diabetes mellitus mal controlada) tienen el potencial de reducir el riesgo de infección asociada a la asistencia sanitaria durante futuros episodios de asistencia sanitaria.

Factores relacionados con la asistencia sanitaria

Los factores de riesgo de infección relacionados con la atención sanitaria son el resultado de intervenciones que pretenden tratar o proporcionar algún beneficio a las afecciones médicas existentes de un paciente, pero que también introducen un mayor riesgo de infección. Estos factores pueden perturbar las defensas normales del huésped o alterar la microbiota normal del paciente (cap. 257). Los factores de riesgo relacionados con la atención sanitaria incluyen el uso de dispositivos invasivos (p. ej., catéteres intravasculares, catéteres urinarios, tubos endotraqueales), procedimientos quirúrgicos, exposición a antibióticos, recepción de medicamentos inmunodepresores y hospitalización prolongada. Dado que cada una de estas intervenciones supone cierto incremento del riesgo de infección, debe revaluarse con frecuencia la relación riesgo/beneficio de cada actuación para no exponer al paciente a riesgos innecesarios. Por ejemplo, los catéteres venosos centrales y las sondas urinarias permanentes son importantes factores de riesgo de infección primaria del torrente circulatorio y de infección urinaria, respectivamente. En un paciente con verdadera necesidad médica de uno de estos dispositivos, las ventajas del catéter son superiores al riesgo de infección. Sin embargo, una vez que el paciente se recupera del trastorno que requirió su inserción, los riesgos asociados al dispositivo superan las ventajas.

La exposición a los antibióticos es un factor de riesgo bien establecido para la colonización y la infección por organismos multirresistentes y el desarrollo de la infección por *Clostridioides difficile* (cap. 271) a través de un mecanismo conocido como presión de selección antibiótica. El uso de antimicrobianos es frecuente en hospitales de agudos y en otros centros de atención sanitaria, como centros de asistencia a largo plazo, centros de diálisis y consultas de asistencia ambulatoria. Aproximadamente un tercio de los pacientes europeos hospitalizados reciben uno o más antimicrobianos durante su estancia en el hospital, al igual que cerca del 50% de los pacientes hospitalizados en EE. UU.[2] La tasa es aún mayor, más del 70%, en las unidades de cuidados críticos quirúrgicos. Desgraciadamente, los estudios han demostrado que entre el 25 y el 75% del uso de antimicrobianos en los centros de cuidados intensivos, cuidados a largo plazo y hemodiálisis es innecesario o inadecuado, porque el régimen es de espectro más amplio o de duración más larga de lo necesario, los antibióticos no proporcionan actividad contra el patógeno causante, el paciente no tiene realmente una infección bacteriana (p. ej., contaminación de la muestra, colonización asintomática) o la dosis prescrita es inadecuada. El mal uso o el uso excesivo de antimicrobianos en el ámbito de la asistencia extrahospitalaria también es un problema conocido en EE. UU. y en otros países, entre ellos muchos en los que los antibióticos pueden adquirirse sin receta. Este uso inadecuado de los agentes antimicrobianos introduce un riesgo innecesario para el desarrollo de complicaciones de la terapia antibiótica, como la infección por *C. difficile,* la aparición de organismos multirresistentes y la toxicidad de los fármacos, y representa un importante objetivo de intervención.

Factores relacionados con la prestación de asistencia sanitaria

Los factores de riesgo relacionados con la prestación de asistencia sanitaria no ofrecen ningún beneficio potencial a los pacientes, sino que se asocian únicamente con el riesgo. Dichos factores incluyen, entre otros, no realizar la higiene de manos cuando esté indicado o no utilizar una técnica aséptica o estéril durante los procedimientos invasivos; prácticas de inyección poco seguras (p. ej., introducir un vial multidosis con una aguja usada), y no limpiar, desinfectar o esterilizar el entorno del paciente, el equipo médico y el instrumental. Todos estos riesgos son potencialmente modificables y, por lo tanto, son objetivos importantes de las iniciativas de prevención. El uso de antibióticos, que también es un factor de riesgo relacionado con la atención sanitaria específico de cada paciente, también puede considerarse un factor de riesgo relacionado con la prestación de atención sanitaria, porque el uso indebido de antibióticos en un paciente o población puede introducir riesgos entre la población en general a través de cambios en la ecología microbiana (es decir, selección y aumento de la prevalencia de patógenos resistentes a los antimicrobianos).

Muchos de estos factores relacionados con la prestación de asistencia sanitaria son el resultado de un seguimiento deficiente de las prácticas recomendadas basadas en la evidencia para la prevención de infecciones. A pesar del reconocimiento de que una mala práctica de higiene de manos es una causa destacada de transmisión de patógenos, de la existencia de directrices nacionales e internacionales primordiales, y de las iniciativas para mejorar las prácticas de higiene de manos entre los profesionales sanitarios, el seguimiento de las prácticas recomendadas al respecto entre el personal sanitario sigue siendo inaceptablemente bajo.[3] En EE. UU. se han referido tasas medias de cumplimiento de las prácticas de higiene de manos recomendadas por parte de los profesionales sanitarios inferiores al 50%, y algunos estudios individuales han notificado tasas tan bajas como el 20% en algunas unidades de cuidados intensivos (UCI). De forma similar, siguen identificándose prácticas inseguras de inyección como causa de transmisión de patógenos de origen sanguíneo relacionada con la asistencia sanitaria, como los virus de las hepatitis B y C.

La contaminación ambiental también puede contribuir a la transmisión de patógenos asociados a la atención sanitaria.[4] Por ejemplo, se ha detectado contaminación ambiental por *C. difficile* hasta en el 100% de las habitaciones de hospital ocupadas por pacientes con infección por *C. difficile,* y se ha detectado *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) en las superficies ambientales de aproximadamente el 70% de las habitaciones de hospital que alojan a pacientes infectados y colonizados por SARM. Algunos estudios, aunque no todos, han identificado tasas altas similares de contaminación ambiental por patógenos gramnegativos multirresistentes. Se ha demostrado que esta contaminación ambiental da lugar a la transmisión de paciente a paciente a través de la contaminación transitoria de las manos y el equipo o por contacto directo del paciente con el ambiente contaminado. Sin embargo, la contaminación ambiental es un factor de riesgo potencialmente modificable de infección asociada a la atención sanitaria. La limpieza y desinfección del entorno y de los equipos médicos portátiles compartidos por los pacientes son a menudo subóptimas. Por ejemplo, un estudio multicéntrico llevado a cabo en 36 hospitales de agudos en EE. UU. observó que, al inicio del estudio, solo el 48% de las superficies del entorno de alto riesgo se limpiaban durante las labores rutinarias de limpieza tras el alta del paciente. La mejora de las prácticas de limpieza y otras intervenciones para reducir la carga microbiológica en el entorno sanitario pueden reducir la carga microbiana de organismos en el entorno y se ha asociado a una reducción del riesgo de adquisición de organismos multirresistentes y de infección por *C. difficile.*[A1] Los brotes de infección debidos a dispositivos médicos contaminados (p. ej., duodenoscopios, dispositivos calefactores-refrigeradores utilizados en procedimientos de cirugía cardiotorácica) ponen de relieve el papel fundamental que desempeñan la limpieza, la desinfección y la esterilización de los equipos médicos en la prevención de las infecciones asociadas a la atención sanitaria. Además, las intervenciones medioambientales son importantes para evitar que los pacientes adquieran patógenos debido a la exposición al agua (p. ej., *Legionella* spp.; cap. 290) y al aire (p. ej., hongos ambientales) dentro de los centros sanitarios.

Patógenos en infecciones asociadas a la asistencia sanitaria

Los organismos identificados más a menudo en las infecciones asociadas a dispositivos y procedimientos (es decir, infección del torrente circulatorio asociada a vía central [ITCAVC], infección urinaria asociada a sondaje, neumonía asociada a respirador [NAR] e infección del sitio quirúrgico [ISQ]) varían de algún modo entre los diferentes tipos y localizaciones de infección. En general, en EE. UU., 10 grupos de patógenos constituyen el 75% de los patógenos identificados en infecciones relacionadas con dispositivos e intervenciones y comunicadas a los CDC a través de la National Healthcare Safety Network entre 2015 y 2017.[5] Estos grupos de patógenos y la proporción de patógenos notificados que representaban incluyen *Escherichia coli* (18%), *Staphylococcus aureus* (12%), *Klebsiella* spp. (9%), *Pseudomonas aeruginosa* (8%), *Enterococcus faecalis* (8%), estafilococos coagulasa negativos (7%), *Enterobacter* spp. (5%), *Enterococcus faecium* (4%), *Proteus* spp. (3%) y *Candida albicans* (3%).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 261-2 TASAS DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA ENTRE COLONIAS PATÓGENAS AISLADAS EN INFECCIONES ASOCIADAS A LA ASISTENCIA SANITARIA

		PROPORCIÓN DE COLONIAS AISLADAS RESISTENTES AL ANTIBIÓTICO		
MICROORGANISMO	**CLASE DE ANTIBIÓTICO**	**EE. UU. (2015-2017)***	**UCI EN 45 PAÍSES DE ASIA, ÁFRICA, EUROPA Y AMÉRICA LATINA (2013-2018)†**	**UCI EN 14 PAÍSES DE EUROPA (2017)‡**
Staphylococcus aureus	Penicilinas antiestafilocócicas (p. ej., oxacilina, meticilina)	44%	56%	24%
Klebsiella spp.	Cefalosporinas de amplio espectro	19%	76-78%	40%
	Carbapenémicos	6%	49%	15%
Pseudomonas aeruginosa	Carbapenémicos	16%	53%	26%
Enterococcus faecium	Glucopéptidos (vancomicina)	72%	29%	NR
Acinetobacter baumannii	Carbapenémicos	39%	92%	64%
Escherichia coli	Cefalosporinas de amplio espectro	20%	66-68%	16%
	Carbapenémicos	0,7%	17%	0,8%
	Fluoroquinolonas	36%	62%	NR

*Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015-2017. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41:1-18.
†Rosenthal VD, Duszynska W, Ider BE, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 45 countries, for 2013-2018, adult and pediatric units, device-associated module. *Am J Infect Control.* 2021;49:1267-1274.
‡European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-HAI.pdf. Acceso el 9 junio de 2021.
NR, no registrado; UCI, unidades de cuidados intensivos.

Bacterias multirresistentes

Un problema cada vez más preocupante es la aparición de resistencia antimicrobiana adquirida entre muchos de los patógenos bacterianos que son causas comunes de infecciones asociadas a la atención sanitaria (tabla 261-2). Los organismos multirresistentes representan una importante amenaza para la salud, porque las infecciones causadas por muchos de estos organismos multirresistentes se han asociado con peores resultados que las causadas por cepas del mismo organismo susceptibles a los antimicrobianos, incluyendo un exceso de duración de la estancia hospitalaria, un aumento de los costes sanitarios y una mayor mortalidad, con tasas de mortalidad cercanas al 50% en algunos estudios.[6] Entre las posibles explicaciones de la mayor tasa observada de resultados adversos asociados a las infecciones por organismos multirresistentes se incluyen la presencia de una enfermedad subyacente más grave, los retrasos en el inicio de una terapia eficaz y el uso de una terapia más tóxica o menos eficaz para el tratamiento de la infección. Independientemente de su causa, los malos resultados asociados a las infecciones por organismos multirresistentes ponen de relieve la necesidad crítica de medidas preventivas eficaces y del desarrollo de nuevos antibióticos con actividad contra ellos, en particular los bacilos gramnegativos multirresistentes.

Los microorganismos pueden desarrollar resistencia a antimicrobianos a los que antes eran sensibles por diversos mecanismos, entre ellos inducción, mutación genética y adquisición de nuevo material genético (p. ej., conjugación con transferencia de material genético entre células mediante plásmidos o transposones). En los entornos sanitarios, sin embargo, la transmisión de paciente a paciente de organismos multirresistentes es más común que el desarrollo *de novo* de resistencia en un organismo previamente susceptible dentro del microbioma existente del paciente. Los factores de riesgo identificados para la adquisición de organismos multirresistentes incluyen la exposición a antibióticos, la exposición frecuente o prolongada a instalaciones sanitarias (p. ej., hospitales, residencias de ancianos), las prácticas deficientes de control de infecciones entre los proveedores de atención sanitaria, la contaminación ambiental con organismos multirresistentes y la prevalencia de organismos multirresistentes entre otros pacientes dentro de una instalación sanitaria.

Entre los patógenos notificados a los CDC entre 2015 y 2017 como causas de infecciones asociadas a dispositivos e infecciones del sitio quirúrgico en adultos, la resistencia antimicrobiana adquirida fue relativamente común (v. tabla 261-2). Por ejemplo, el 72% de las cepas de *Enterococcus faecium* eran resistentes a la vancomicina y el 44% de las cepas de *S. aureus* eran resistentes a la meticilina (SARM). La multirresistencia a los fármacos entre los patógenos gramnegativos también es una amenaza creciente para la salud mundial entre las personas que reciben asistencia sanitaria (cap. 281). Aproximadamente el 10% de los patógenos gramnegativos más comunes notificados a los CDC en 2015-2017 demostraron resistencia adquirida al menos a un fármaco de tres o más clases de antibióticos. Por ejemplo, el 39% de las cepas de *Acinetobacter baumannii,* el 11% de las cepas de *Klebsiella* y *P. aeruginosa,* y el 9% de las cepas de *E. coli* cumplían esta definición de multirresistencia.

Aunque la falta de una definición estandarizada de la multirresistencia limita las comparaciones directas de los datos de diferentes poblaciones, la resistencia a los antimicrobianos es un problema importante en muchas regiones del mundo. Por ejemplo, los datos del Nosocomial Infection Control Consortium de infecciones asociadas a dispositivos en UCI de 45 países de Asia, África, Europa y América Latina recogidos entre 2013 y 2018 demostraron resistencia a la meticilina en el 56% de los aislados de *S. aureus,* así como resistencia a los carbapenémicos en el 49% de los aislados de *Klebsiella* spp. y en el 92% de los aislados de *Acinetobacter* spp.

Un ejemplo de la aparición y rápida diseminación de bacilos gramnegativos multirresistentes son Enterobacteriaceae resistentes a los carbapenémicos, en particular *K. pneumoniae* (cap. 281). En EE. UU., la resistencia a los carbapenémicos entre Enterobacterales suele deberse, aunque no siempre, a la producción de carbapenemasa de *K. pneumoniae* (KPC), una enzima serina β-lactamasa de clase A que hidroliza todos los antibióticos β-lactámicos. La enzima carbapenemasa de *K. pneumoniae,* descrita por primera vez en 2001, está codificada por el gen bla_{KPC} transportado en un plásmido transmisible que también porta genes adicionales que confieren resistencia a varias otras clases de agentes antimicrobianos. Así pues, además de la resistencia a los carbapenémicos, estos organismos muestran resistencia a otros antibióticos β-lactámicos y a otras clases de antibióticos.

La portación asintomática de organismos multirresistentes es relativamente frecuente entre las personas expuestas a la asistencia sanitaria. De hecho, los pacientes con infecciones por organismos multirresistentes clínicamente aparentes representan una proporción relativamente pequeña de la carga total de estos patógenos. Se han referido tasas de portadores de SARM del 4,6 al 13,6% entre pacientes de hospitales, del 2 al 22% entre pacientes de diálisis ambulatoria en EE. UU. y del 10 al 100% entre residentes en centros de asistencia a largo plazo. Se ha informado de que la prevalencia del transporte de enterococos resistentes a la vancomicina entre los pacientes hospitalizados y los pacientes de diálisis ambulatoria oscila entre el 6,3 y el 67%, y entre el 0 y el 16%, respectivamente. Los estudios que han incluido una variedad de bacilos gramnegativos multirresistentes han informado de tasas de portación del 19 al 32% en pacientes de la UCI y pacientes hospitalizados con diarrea, del 25% entre los residentes de centros de cuidados a largo plazo y del 16% entre los pacientes en hemodiálisis crónica. Los estudios centrados específicamente en las ERC mostraron tasas de prevalencia de entre el 2 y el 5,4% en pacientes hospitalarios de alto riesgo en EE. UU., y entre el 2 y el 49% en pacientes de centros de asistencia de postagudos en Israel. Estos portadores asintomáticos desempeñan un papel importante en la epidemiología de las infecciones por organismos multirresistentes. En primer lugar, representan un riesgo sustancial de infección posterior, ya que hasta un tercio de los portadores de SARM, enterococos resistentes a la vancomicina y bacilos gramnegativos multirresistentes desarrollan una infección sintomática en un plazo de 12 meses. En segundo lugar, los portadores de organismos multirresistentes asintomáticos pueden contribuir a la transmisión generalizada dentro del sistema sanitario a través de la contaminación del entorno que les rodea. Varios estudios han demostrado que el riesgo de adquirir un organismo multirresistente durante la hospitalización está relacionado con la prevalencia, o presión de colonización, de ese organismo multirresistente entre otros pacientes. Por último, el ingreso en una habitación de hospital en la que el paciente anterior estaba colonizado o infectado por SARM, enterococos resistentes a la vancomicina o bacilos gramnegativos multirresistentes se ha asociado a un mayor riesgo de adquisición de esos organismos.

En los últimos 15-20 años, datos alentadores han mostrado un descenso en la incidencia de algunos organismos multirresistentes, en particular SARM. En EE. UU., por ejemplo, la incidencia de infecciones hospitalarias por SARM disminuyó un 74% entre 2005 y 2016. Estos cambios se produjeron a pesar de la aparición de SARM adquirido en la comunidad entre personas sin factores de riesgo típicos asociados a la atención sanitaria y de la introducción de estos SARM como patógenos asociados a la atención sanitaria.[7] En el Reino Unido se notificó una reducción del 97% en el número de casos de infección del torrente sanguíneo por SARM asociada a la UCI mediante un sistema de notificación obligatoria entre 2007 y 2016. Sin embargo, en los últimos años, la incidencia de las infecciones por SARM en pacientes hospitalizados parece haberse estabilizado. La causa específica de estos descensos observados en las infecciones asociadas a la atención sanitaria por SARM es incierta y puede ser el resultado de mejoras en las prácticas básicas de control de infecciones, la introducción de prácticas específicas de prevención del SARM u otros cambios en la epidemiología de este patógeno.

Infección por *Clostridioides difficile*

C. difficile, agente etiológico de la colitis seudomembranosa, es la causa más frecuente de diarrea infecciosa asociada a asistencia sanitaria (cap. 271). Aunque se producen infecciones por *C. difficile* asociadas a la comunidad, la mayoría de los casos están asociados a la recepción de asistencia sanitaria. Las manifestaciones clínicas de la infección por *C. difficile* van desde la portación asintomática y la diarrea leve hasta la colitis potencialmente mortal, el megacolon tóxico y la sepsis. La mortalidad global asociada a la infección por *C. difficile* ha oscilado entre el 2 y el 6%. En comparación con los pacientes sin infección por *C. difficile*, los pacientes hospitalizados que desarrollan la infección por *C. difficile* experimentan una mayor duración de la hospitalización, y aproximadamente entre el 15 y el 30% de estos pacientes experimentarán al menos una recurrencia de la enfermedad, normalmente entre 1 y 2 meses después del episodio inicial. Entre 2011 y 2017, la carga nacional estimada de infección por *C. difficile* asociada a la atención sanitaria en EE. UU. disminuyó un 36%,[8] probablemente debido a un menor uso de fluoroquinolonas e intervenciones diagnósticas programadas, y a una mayor adherencia a las prácticas de prevención recomendadas. A pesar de esta reducción sustancial, la carga de la infección por *C. difficile* asociada a la atención sanitaria siguió siendo alta, con una estimación de 235.000 casos en 2017, y estas cifras se han mantenido relativamente similares desde entonces (cap. 271).

El problema de *C. difficile* se extiende a los centros de cuidados crónicos. Alrededor del 20% de los casos de infección por *C. difficile* de aparición hospitalaria se dan entre personas que han residido recientemente en una residencia de ancianos, y dos tercios de los casos de infección por *C. difficile* de aparición en residencias de ancianos se dan entre residentes que han sido dados de alta recientemente de un hospital de cuidados agudos. La transmisión en el ámbito de la asistencia sanitaria puede producirse por exposición a organismos presentes en las manos de los profesionales sanitarios, en las superficies del entorno o en los equipos médicos. En ausencia de prácticas eficaces de higiene de las manos, los profesionales sanitarios contaminados pueden transmitir el organismo a otros pacientes. La contaminación de los equipos médicos y del entorno por *C. difficile* también es frecuente. Las pruebas realizadas en las habitaciones de los hospitales han identificado *C. difficile* en las superficies ambientales hasta en el 100% de las habitaciones que alojan a pacientes con infección activa por *C. difficile* y hasta en el 33% de las habitaciones de pacientes sin infección por *C. difficile*. Las superficies habitualmente contaminadas son las barandillas de las camas, mesillas, teléfonos, botones de llamada y manguitos de presión arterial. Las esporas de *C. difficile* son resistentes a la destrucción por muchos de los desinfectantes hospitalarios habituales y pueden persistir en el medio durante mucho tiempo, contribuyendo así al riesgo de exposición a un ambiente contaminado.

Aunque la exposición a cualquier agente antimicrobiano puede aumentar el riesgo de desarrollo de una infección por *C. difficile*, la clindamicina, las cefalosporinas de tercera generación, las penicilinas y las fluoroquinolonas pueden presentar el mayor riesgo. Otros factores que se han asociado al aumento del riesgo de desarrollo de ICD son el tratamiento con quimioterápicos citotóxicos y la medicación inhibidora de ácidos gástricos (como los inhibidores de la bomba de protones), la ausencia de desarrollo de respuesta de anticuerpos frente a *C. difficile* y la edad avanzada (es decir, superior a 64 años).

Virus

Virus respiratorios

Los virus respiratorios comunes, como el de la gripe (cap. 332), pueden ser transmitidos en el entorno sanitario por los proveedores de servicios sanitarios, los visitantes y los pacientes, dando lugar así a enfermedades adquiridas en la asistencia sanitaria. Se han observado tasas más elevadas de morbilidad y mortalidad entre los pacientes que adquieren la infección durante la hospitalización, probablemente debido a la presencia de una enfermedad médica subyacente importante. Varios estudios han asociado las tasas más altas de vacunación contra la gripe entre los proveedores de atención sanitaria con tasas más bajas de transmisión de la gripe nosocomial, lo que ha llevado a realizar esfuerzos para aumentar las tasas de vacunación contra la gripe entre los proveedores de atención sanitaria. En la temporada de gripe 2018-2019 se habían alcanzado tasas de vacunación del 90 y del 83,8% entre los proveedores de atención sanitaria de los hospitales de cuidados agudos y de cuidados agudos a largo plazo de EE. UU. Además de la gripe, siguen produciéndose brotes de otras infecciones por virus respiratorios para los que no se dispone de vacunas, como el virus respiratorio sincitial (cap. 330).

La transmisión asociada a la atención sanitaria de virus respiratorios de reciente aparición, como el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV; cap. 334) en 2003, la gripe pandémica en 2009, el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) en 2013 y, especialmente, el SARS-CoV-2 (la causa de la enfermedad por coronavirus 2019 [COVID-19; cap. 336]) a partir de 2019,[9] destaca la importancia de la vigilancia para permitir una rápida identificación de los pacientes con enfermedades potencialmente transmisibles y la aplicación de las precauciones adecuadas de control de infecciones.

Virus de transmisión sanguínea

Aunque el cribado rutinario del suministro de sangre para detectar los patógenos de transmisión hemática del virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C (cap. 135) y el virus de la inmunodeficiencia humana (cap. 353) ha disminuido drásticamente la incidencia de las infecciones por patógenos de transmisión hemática asociadas a la asistencia sanitaria, la transmisión de estos patógenos dentro de los centros sanitarios sigue produciéndose. En la actualidad, la mayor parte de la transmisión de patógenos transmitidos por la sangre asociada a la atención sanitaria se debe al incumplimiento de las prácticas básicas recomendadas de control de infecciones. Las prácticas de riesgo en relación con las inyecciones (p. ej., reutilización de jeringuillas, contaminación de viales multidosis, uso inapropiado y desinfección deficiente de los dispositivos de control de la glucosa que se utilizan para múltiples pacientes), y la limpieza, la desinfección y la esterilización inadecuadas de los equipos médicos y del entorno de asistencia sanitaria (p. ej., instalaciones de diálisis) han sido identificadas en diversos brotes recientes de transmisión de PTS entre pacientes. Se ha registrado una gran proporción de casos de transmisión de virus de las hepatitis B y C asociados a asistencia sanitaria ambulatoria y en centros de asistencia a largo plazo, lo cual subraya la importancia de los programas de prevención de infecciones en todo el sistema de atención sanitaria. La transmisión de patógenos transmitidos por la sangre de los profesionales sanitarios a los pacientes es infrecuente, pero puede producirse, normalmente en el marco de procedimientos invasivos «propensos a la exposición», pero también como resultado del desvío de medicamentos por parte de los profesionales sanitarios. Existen directrices para ayudar a los proveedores de atención sanitaria y a los centros sanitarios a minimizar el riesgo que suponen para los pacientes los proveedores de atención sanitaria infectados por patógenos transmitidos por la sangre, permitiendo, al mismo tiempo, que la mayoría de dichos proveedores sigan participando en las actividades de atención al paciente (e-tabla 261-1).

Hongos

Candida albicans y otras *Candida* spp. (cap. 310) representaron aproximadamente el 6% de todos los patógenos notificados a los CDC entre 2015 y 2017 como causas de infecciones asociadas a dispositivos e infecciones del sitio quirúrgico, lo que las sitúa entre los patógenos más comunes implicados en las infecciones asociadas a la atención sanitaria. La aparición de *C. auris* multirresistente como causa de brotes asociados a los centros sanitarios pone aún más de relieve la importancia de *Candida* spp. en la epidemiología de las infecciones asociadas a la atención sanitaria. La exposición a hongos ambientales, como las especies de *Aspergillus* (cap. 311), en el entorno sanitario puede provocar una infección asociada a la asistencia sanitaria, sobre todo en huéspedes inmunodeprimidos. Dicha exposición y la infección resultante se asocian sobre todo a medidas inadecuadas de control ambiental durante la construcción, la demolición o los daños por agua en centros de asistencia sanitaria. Un brote que afectó a múltiples estados de EE. UU., debido sobre todo a *Exserohilum rostratum* y asociado a inyecciones contaminadas de metilprednisolona, puso de manifiesto que la medicación contaminada y otros productos médicos son potenciales fuentes adicionales de exposición a patógenos fúngicos durante la asistencia sanitaria.

Infecciones asociadas a dispositivos

Infecciones del torrente circulatorio asociadas a la vía central

Las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a la vía central son infecciones del torrente sanguíneo que se producen en pacientes que tienen un catéter venoso central y en los que no se identifica ninguna otra fuente de infección. Las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a la vía central se asocian a estancias hospitalarias más prolongadas, un mayor riesgo de muerte y mayores costes hospitalarios (v. tabla 261-1). No obstante, las tasas de morbilidad y mortalidad varían considerablemente dependiendo del patógeno causal y de las características del paciente en el que se ha producido la infección. Aunque a menudo se piensa en las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a la vía central como una complicación que se produce entre los pacientes de la UCI, el uso de catéteres venosos centrales en entornos hospitalarios distintos de la UCI se ha ampliado considerablemente, y la incidencia y la carga global de las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a la vía central en algunos entornos distintos de la UCI a menudo superan ahora a las de las UCI. Las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a la vía central también son problemas importantes entre las personas no

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 261-1 SELECCIÓN DE GUÍAS Y RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES ASOCIADAS A LA ASISTENCIA SANITARIA

TEMA GENERAL	TEMA ESPECÍFICO	GUÍAS Y RECOMENDACIONES
Infecciones asociadas a dispositivos	Infecciones asociadas al catéter vascular	Buetti N, Marschall J, Drees M, et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2022 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2022;43:553-569 O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter–related infections. *Clin Infect Dis.* 2011;52:1087-1099 Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter–related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1-45
	Infecciones urinarias asociadas al catéter	Lo E, Nicolle LE, Coffin SE, et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35:464-479 Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, et al. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009 http://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/cauti/index.html Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50:625-663
	Neumonía asociada al respirador/ neumonía asociada a la asistencia sanitaria	Centers for Disease Control and Prevention. Guideline for preventing health care–associated pneumonia, 2003. *MMWR Recomm Rep.* 2004;53(RR-3):1-36 Klompas M, Branson R, Cawcutt K, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia, ventilator-associated events, and nonventilator hospital-acquired pneumonia in acute care hospitals: 2022 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2022;43:687-713 Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63:e61-e111
	Dispositivos electrónicos cardiovasculares implantables	Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Wilkoff BL, et al. 2017 HRS Expert consensus statement on cardiovascular implantable electronic device lead management and extraction. *Heart Rhythm.* 2017;14:e503-e551
Infecciones del sitio quirúrgico		Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. Centers for Disease Control and Prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017;152:784-791 Anderson DJ, Podgorny K, Berrios-Torres SI, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35:605-627 Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70:195-283
Patógenos asociados a la asistencia sanitaria	*Clostridioides difficile*	Dubberke ER, Carling P, Carrico R, et al. Strategies to prevent *Clostridioides difficile* infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35:628-645 McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for Clostridioides difficile infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018;66;e1-e48. https://academic.oup.com/cid/article/66/7/e1/4855916 Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, et al. Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 focused update guidelines on management of Clostridioides difficile infection in adults. *Clin Infect Dis* 2021; https://academic.oup.com/cid/advancearticle/doi/10.1093/cid/ciab549/6298219
	Microorganismos multirresistentes	Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al. Management of multidrug-resistant organisms in healthcare settings. http://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/MDRO/index.html
	Staphylococcus aureus resistente a la meticilina	Calfee DP, Salgado CD, Milstone AM, et al. Strategies to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission and infection in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35:772-796 Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. *Clin Infect Dis.* 2011;52:1-38
	Enterobacteriaceae resistentes a los carbapenémicos	Centers for Disease Control and Prevention. Facility guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)—November 2015 update CRE toolkit. www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-toolkit/index.html
	Patógenos de transmisión hemática	Henderson DK, Dembry L, Sifri CD, et al. Management of healthcare personnel living with hepatitis B, hepatitis C, or human immunodeficiency virus in US healthcare institutions. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2022;43:147-155 Centers for Disease Control and Prevention. Updated CDC recommendations for the management of hepatitis B virus–infected health-care providers and students. *MMWR Recomm Rep.* 2012;61:1-12
	Mycobacterium tuberculosis	Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep.* 2005;54(RR-17):1-137
Gestión del uso de antimicrobianos		Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62:e51-e77
Prevención general de infecciones		Centers for Disease Control and Prevention. Guide to infection prevention in outpatient settings: minimum expectations for safe care. Version 2.3. 2016. https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/outpatient/guide.pdf Centers for Disease Control and Prevention. Guideline for hand hygiene in health-care settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51(RR-16):1-45 World Health Organization. WHO guidelines on hand hygiene in health care. 2009. https://www.who.int/publications/i/item/9789241597906 Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings. 2007. Actualizado en julio de 2019. http://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/isolation/index.html Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. MMWR Recomm Rep. 2003;52(RR-10):1-42. Actualizado en julio de 2019 Rutala WA, Weber DJ; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities, 2008. Actualizado en mayo de 2019. https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/disinfection/ Banach DB, Johnston BL, Al-Zubeidi D, et al. Outbreak response and incident management: SHEA guidance for healthcare epidemiologists in United States acute-care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017;38:1393-1419 Munoz-Price LS, Bowdle A, Johnston BL, et al. Infection prevention in the operating room anesthesia work area. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019;40:1-17

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

hospitalizadas que tienen catéteres venosos centrales, como los pacientes que reciben nutrición parenteral total crónica, quimioterapia o diálisis en el ámbito ambulatorio o de atención domiciliaria.

Las infecciones del torrente circulatorio por catéteres venosos centrales son en gran parte consecuencia de la contaminación o la colonización de la superficie externa o de la superficie intraluminal del catéter. Esta contaminación puede producirse durante o después de la inserción del catéter. Unas estrategias eficaces pueden reducir el riesgo de contaminación del catéter durante su inserción y a lo largo del tiempo que permanezca *in situ* (v. e-tabla 261-1). El «paquete de vías centrales», que se refiere a las prácticas basadas en pruebas que, cuando se utilizan conjuntamente, pueden reducir el riesgo de infección del torrente sanguíneo asociada a la vía central incluso más de lo que cabría esperar cuando los componentes se introducen por separado, incluye la higiene de las manos; precauciones de barrera máximas durante la inserción (es decir, uso de bata y guantes estériles, y de gorro y mascarilla quirúrgicos por parte del operador y cobertura del paciente con un paño estéril de cuerpo entero); antisepsia cutánea con clorhexidina; selección óptima del lugar de inserción, y revisión diaria de si el catéter es necesario, con retirada inmediata en caso contrario. Los ensayos aleatorizados de antisepsia cutánea antes de la inserción de un catéter venoso central muestran que una solución antiséptica cutánea de clorhexidina-alcohol proporciona una mayor protección contra las infecciones relacionadas con el catéter a corto plazo que una solución de povidona yodada-alcohol.[A2] La clorhexidina-alcohol también da lugar a tasas más bajas de complicaciones infecciosas que la povidona yodada cuando se utiliza para la antisepsia cutánea para la inserción de catéteres intravenosos periféricos.[A3] Otras actuaciones que se han asociado a reducciones de las tasas de ITCAVC son la cobertura del sitio de inserción con una gasa estéril o vendaje transparente semipermeable, la limpieza del sitio de inserción del catéter con un antiséptico (como clorhexidina), el uso de técnica aséptica en el acceso y la manipulación del catéter, la limpieza del conector del catéter con un desinfectante antes de acceder a la luz para la administración de medicamentos u otros productos o para la aspiración de sangre, el uso de catéteres recubiertos con antisépticos o antimicrobianos, y el uso de clorhexidina en lugar de solo agua y jabón para el baño diario en pacientes ingresados en la UCI. Con estos procedimientos, los equipos de infusión venosa central y arterial pueden sustituirse cada 7 días en lugar de cada 4 con una seguridad equivalente.[A4] La adopción generalizada del paquete de vías centrales y otras estrategias de prevención de las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a las vías centrales se ha asociado a un descenso del 50% en la incidencia de las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a las vías centrales en los hospitales de EE. UU. entre 2008 y 2016. Estas mejoras parecen continuar, con un descenso adicional del 7% observado entre 2018 y 2019.

Infecciones urinarias asociadas al catéter

Una infección urinaria asociada al catéter (cap. 263) es una infección urinaria que se desarrolla en un paciente que tiene o ha tenido recientemente un catéter urinario permanente. De forma similar a la patogenia de las infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con el catéter, las infecciones urinarias asociadas al catéter se desarrollan por la introducción de patógenos en la vejiga como resultado de la contaminación y colonización de la superficie interna o externa del catéter. Entre los pacientes con sondaje urinario permanente, la incidencia de bacteriuria es del 3 al 8% al día, y entre el 10 y el 25% de los pacientes con bacteriuria desarrollarán posteriormente síntomas de infección de las vías urinarias.

Para reducir el riesgo de infección urinaria asociada al catéter se recomiendan una serie de prácticas básicas, como la técnica aséptica durante la inserción, el mantenimiento de una limpieza e higiene adecuadas, la sujeción de la sonda para evitar el movimiento en forma de pistón de la sonda dentro de la uretra y el mantenimiento de un sistema cerrado con un flujo de orina sin obstrucciones desde la vejiga hacia el sistema colector. Se calcula que aplicando estas prácticas se pueden prevenir entre el 65 y el 70% de las infecciones urinarias asociadas a catéteres que se producen en los hospitales de enfermos agudos. Diversos estudios han demostrado que las sondas uretrales permanentes se insertan a menudo por razones erróneas y que muchos catéteres insertados inicialmente por una indicación apropiada permanecen insertados incluso cuando la indicación inicial de sondaje se ha resuelto. Otros estudios han llegado a la conclusión de que, a menudo, los médicos no son conscientes de que su paciente lleva una sonda urinaria. Por lo tanto, la mayor oportunidad para la prevención de las infecciones urinarias asociadas a catéteres es evitar la inserción innecesaria de catéteres y la retirada rápida de los que ya no sean necesarios. El desarrollo de protocolos que definan explícitamente las indicaciones apropiadas para la inserción de sondas urinarias, la introducción de intervenciones que recuerden a los médicos que deben revaluar la idoneidad de la sonda urinaria de un paciente y los protocolos dirigidos por enfermeras que permitan a estas retirar las sondas urinarias innecesarias se han asociado a un menor uso de sondas urinarias y a tasas más bajas de infección urinaria asociada a sondas.

Neumonía asociada al respirador

En los pacientes hospitalizados, la ventilación mecánica (cap. 91) es uno de los factores de riesgo más comunes para el desarrollo de neumonía. La ventilación mecánica y las medidas necesarias para proporcionar ventilación mecánica (p. ej., intubación endotraqueal, sedación) incrementan el riesgo de infección pulmonar a través de distintos mecanismos, entre ellos aumento del riesgo de aspiración de secreciones orofaríngeas y gastrointestinales, y deterioro del reflejo de la tos. Desde el punto de vista tanto clínico como epidemiológico, la NAR (cap. 85) es un diagnóstico difícil de establecer con certeza, por la naturaleza subjetiva de muchas de las variables consideradas (p. ej., datos de radiografía de tórax, cambios en las características de las secreciones de las vías respiratorias), la existencia de explicaciones alternativas para las anomalías clínicas y radiológicas (p. ej., síndrome de disnea aguda, atelectasia) y la dificultad para determinar si los resultados de los cultivos de las vías respiratorias corresponden a una verdadera infección o a la colonización de estas.

La neumonía es la infección asociada a la atención sanitaria más común en los hospitales de EE. UU., y aproximadamente el 35% de los casos están asociados a la ventilación mecánica. Estas infecciones están asociadas a unas tasas de mortalidad y unos costes sanitarios que se encuentran entre los más elevados observados entre todas las infecciones asociadas a la atención sanitaria (v. tabla 261-1). Los estudios sugieren que al menos el 55% de los casos de neumonía asociada a la ventilación mecánica pueden prevenirse. Al igual que con otras infecciones asociadas a dispositivos, evitar el uso del dispositivo es el medio más eficaz para prevenir la infección. Para prevenir la neumonía asociada al ventilador y otras complicaciones de la ventilación mecánica, el uso de métodos no invasivos de ventilación, el uso minimizado de sedación (p. ej., manejar a los pacientes sin sedante si es posible, la interrupción diaria de la sedación y la evaluación de la preparación para ser extubado) y la movilización temprana pueden eliminar o al menos reducir la duración de la ventilación mecánica (cap. 91). Para los pacientes que requieren ventilación mecánica se recomienda de forma rutinaria lo siguiente para prevenir la neumonía asociada al ventilador: limpieza, desinfección, esterilización, uso y mantenimiento adecuados del equipo respiratorio; minimizar la acumulación de secreciones por encima del manguito del tubo endotraqueal, y elevar la cabecera de la cama (a menos que esté médicamente contraindicado). El enjuague o gel bucal de clorhexidina como parte de los cuidados de higiene bucal puede reducir la incidencia de la neumonía asociada al ventilador aproximadamente en un 30%, pero esta reducción se debe, en gran medida, a los resultados de estudios no cegados, ya que los estudios doble ciego no demuestran un beneficio claro.[A5] En los pacientes ventilados y tratados con hipotermia dirigida tras una parada cardíaca extrahospitalaria (cap. 50), 2 días de amoxicilina-clavulánico intravenoso (en dosis de 1 g y 200 mg, respectivamente) administrado tres veces al día reduce la incidencia de neumonía precoz asociada a la ventilación aproximadamente en un 45%.[A6] En algunos ensayos controlados aleatorizados, la descontaminación orofaríngea o digestiva selectiva se ha asociado a una reducción significativa de la neumonía asociada a la ventilación mecánica, pero este enfoque aún no se ha adoptado de forma generalizada como norma asistencial en EE. UU., al menos en parte por la preocupación de que pueda conducir a la selección de organismos resistentes a los antimicrobianos.

Otras infecciones relacionadas con dispositivos

Con los avances de la tecnología médica, los dispositivos implantables se utilizan para tratar y controlar diversas afecciones médicas, sobre todo de los sistemas cardiovascular y nervioso. Estos dispositivos incluyen aparatos electrónicos implantables cardiovasculares, como marcapasos y desfibriladores cardioversores implantables (cap. 54), dispositivos de asistencia ventricular (cap. 46), estimuladores cerebrales profundos y bombas intratecales. Los beneficios potenciales que ofrecen dichos dispositivos a los pacientes suponen cierto riesgo de infección relacionada con el dispositivo.

Infecciones del sitio quirúrgico

Las ISQ se desarrollan en la localización de una intervención de cirugía. Aunque solo una proporción relativamente pequeña de los pacientes que se someten a una intervención quirúrgica desarrollan posteriormente una infección del lecho quirúrgico y la tasa de mortalidad global es relativamente baja, el número absoluto de infecciones del lecho quirúrgico que se producen, y el coste global y la carga de morbilidad y mortalidad asociados a ellas son grandes debido al volumen de intervenciones quirúrgicas que se realizan cada año (v. tabla 261-1). Distintos factores contribuyen al riesgo de ISQ: localización específica y tipo de intervención quirúrgica, duración de la intervención, hipoxia tisular en el sitio quirúrgico, contaminación de la herida por organismos exógenos o endógenos, técnica quirúrgica, medidas perioperatorias de prevención de la infección, controles ambientales relacionados con la temperatura, la humedad y la pureza del aire en el quirófano, estado médico subyacente del paciente, consumo de tabaco y otros factores que pueden incrementar el riesgo inherente de infección. Aunque algunos de estos factores no son susceptibles de intervención correctiva, se ha demostrado que una serie de intervenciones reducen el riesgo de los que sí lo son.

Se calcula que el 55% de las infecciones del sitio quirúrgico podrían evitarse mediante la aplicación rutinaria de medidas preventivas basadas en pruebas. El uso de técnica estéril, la preparación preoperatoria de la piel con un antiséptico,[A7] la administración de profilaxis antimicrobiana en los 60 min previos a la incisión quirúrgica, el mantenimiento de la normotermia y el control perioperatorio de la glucosa son medidas que se ha demostrado que reducen el riesgo de infección asociado a una amplia variedad de intervenciones quirúrgi-

cas. Con estas técnicas adecuadas, continuar con la profilaxis antibiótica postoperatoria no parece aportar beneficios adicionales para reducir las infecciones del lecho quirúrgico.[A8] En algunos tipos de cirugías y algunos pacientes, el uso de oxígeno suplementario (p. ej., una fracción de oxígeno inspirado del 80%) en el período perioperatorio puede reducir el riesgo de infección del lecho quirúrgico. Aunque siguen existiendo oportunidades de mejora, los datos de vigilancia comunicados a la National Healthcare Safety Network de los CDC por los hospitales estadounidenses mostraron reducciones en la incidencia de infecciones del sitio quirúrgico asociadas a 10 procedimientos quirúrgicos comunes entre 2008 y 2017, pero no más reducciones desde entonces.[10]

PREVENCIÓN

Al menos entre el 55 y el 70% de algunas de las infecciones más comunes asociadas a la atención sanitaria pueden prevenirse. La investigación científica y la experiencia clínica han conducido a la publicación de directrices basadas en pruebas para la prevención de las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (v. e-tabla 261-1).[11] Las estrategias para prevenir las infecciones asociadas a la atención sanitaria están diseñadas para interrumpir uno o varios de los factores asociados a la transmisión de patógenos o al desarrollo de infecciones debidas a organismos endógenos o exógenos. Las estrategias de prevención horizontal tienen el potencial de prevenir una amplia variedad de infecciones asociadas a la atención sanitaria o de evitar la transmisión de diversos patógenos. Por el contrario, las estrategias verticales se dirigen a un patógeno específico. Ejemplos de estrategias de prevención horizontales son la higiene de manos, la educación de los profesionales sanitarios, la limpieza y desinfección ambientales, la administración de antimicrobianos y el uso de una técnica aséptica en intervenciones invasivas. Entre los ejemplos de estrategias verticales se incluyen una campaña de vacunación contra la gripe o pruebas de vigilancia activa para detectar portadores asintomáticos infectados por SARM que puedan servir como reservorios no reconocidos para su transmisión, seguidas de una terapia de descolonización específica para las personas identificadas como portadoras.

Las prácticas básicas (p. ej., la mayoría de los enfoques horizontales descritos anteriormente más unos pocos enfoques verticales, como las precauciones basadas en la transmisión) deben aplicarse de forma rutinaria en todos los centros sanitarios, mientras que las intervenciones especiales o avanzadas se añaden cuando las prácticas básicas no consiguen controlar o prevenir las infecciones asociadas a la atención sanitaria o la transmisión de uno o más patógenos específicos dentro del centro (v. e-tabla 261-1). La elección de estrategias específicas aplicables en un centro sanitario concreto debe basarse en una valoración de riesgos, en los datos y la epidemiología locales, en las pruebas y directrices científicas, en los requisitos de autorización y reglamentación, y en cálculos de coste-beneficio específicos para el centro.

Gestión del uso de antimicrobianos

La gestión del uso de antimicrobianos se refiere a las actuaciones diseñadas para mejorar el empleo de estos fármacos, favoreciendo la elección de una pauta antimicrobiana óptima (es decir, el fármaco, la dosis, la duración y la vía de administración más apropiados) para un paciente concreto. Los objetivos de un programa de gestión del uso de antimicrobianos son optimizar los resultados clínicos (p. ej., curar la infección relacionada con el uso de antimicrobianos, reducir al mínimo la toxicidad y otros efectos adversos) y, a la vez, limitar la presión selectiva de los antimicrobianos que impulsa la aparición de cepas resistentes. Los programas multidisciplinares de gestión del uso de antimicrobianos se asocian a varios resultados positivos, como reducciones significativas en el uso de antimicrobianos, tasas más bajas de resistencia antimicrobiana entre patógenos asociados a la asistencia sanitaria, reducción de la incidencia de resultados adversos asociados al uso de antibióticos (p. ej., toxicidad, ICD), mejores resultados clínicos e importantes reducciones de los costes hospitalarios asociados a los antimicrobianos.

Los programas de administración de antimicrobianos que han tenido éxito han utilizado diversos enfoques (v. e-tabla 261-1).[12] Uno de los más eficaces y utilizados es la limitación del formulario y la solicitud de autorización previa a la prescripción de ciertos antibióticos (p. ej., antibióticos de amplio espectro antimicrobiano, asociados a importante toxicidad o caros). Una segunda estrategia básica es una auditoría prospectiva de la idoneidad de la terapia antimicrobiana prescrita, con la provisión de retroalimentación al clínico prescriptor si existen oportunidades para una mayor optimización de la terapia (p. ej., estrechando o ampliando el espectro de la terapia, interrumpiendo la terapia antimicrobiana, o alterando la dosis del fármaco o el intervalo de dosificación sobre la base de los datos clínicos disponibles). Entre los enfoques adicionales se incluyen la educación, el desarrollo de directrices y vías clínicas, el apoyo a la toma de decisiones asistido por ordenador y los protocolos para optimizar la conversión de la vía de administración parenteral a la oral cuando proceda. En general, el uso de más programas de administración reduce el uso excesivo de antibióticos.[13] Los programas de administración antimicrobiana también deben abordar los problemas y cuestiones complejos y en constante cambio asociados a la resistencia antimicrobiana.

Tratamiento de descolonización

El término descolonización hace referencia a la administración o aplicación de antimicrobianos o antisépticos a un paciente para eliminar o reducir la carga como portador de uno o más patógenos. Los datos sobre la descolonización son prometedores, pero inconsistentes, lo que sugiere que factores como el cumplimiento y la técnica de baño, así como factores específicos del paciente y del hospital, pueden influir en los resultados observados a nivel de cada hospital y paciente.

Por ejemplo, la descontaminación orofaríngea y digestiva selectiva puede prevenir la neumonía asociada a la ventilación mecánica y las infecciones del sitio quirúrgico tras la cirugía colorrectal, respectivamente. La descontaminación selectiva del tubo digestivo puede reducir potencialmente la mortalidad intrahospitalaria entre los pacientes de la UCI que reciben ventilación mecánica,[A9] pero se asocia a un aumento más pronunciado de la portación de bacterias gramnegativas resistentes a los aminoglucósidos, lo que suscita preocupación por el riesgo a largo plazo de resistencia a los antimicrobianos.

La terapia de descolonización tópica, con o sin terapia antibiótica sistémica, puede deprimir o erradicar *S. aureus* entre los portadores conocidos, reduciendo así el riesgo de infección para ellos mismos y para los demás. La descolonización universal con mupirocina intranasal durante 5 días además del baño diario con clorhexidina puede reducir significativamente los cultivos clínicos positivos para SARM y las infecciones del torrente sanguíneo debidas a cualquier patógeno en los pacientes de la UCI. En los pacientes hospitalizados en unidades de cuidados no críticos, el baño diario con clorhexidina más 5 días de mupirocina intranasal no es beneficioso en general,[A10] pero sí parece serlo específicamente para los pacientes que tienen dispositivos médicos (p. ej., catéteres venosos centrales, catéteres de línea media o drenajes lumbares). En los pacientes colonizados por SARM, el tratamiento específico con enjuague bucal de clorhexidina, baños o duchas de clorhexidina y mupirocina intranasal durante 5 días dos veces al mes durante 6 meses tras el alta hospitalaria reduce la infección por SARM aproximadamente en un 30% en comparación con la educación higiénica rutinaria sola.[A11]

El baño diario con clorhexidina, en lugar de jabón no antimicrobiano, sin el uso de mupirocina intranasal ha tenido resultados dispares. Por ejemplo, un estudio realizado en un único centro no mostró ningún beneficio para reducir la incidencia de infecciones asociadas a la atención sanitaria en pacientes adultos de la UCI,[A12] mientras que un ensayo realizado en ocho UCI de adultos y una unidad de trasplante de médula ósea descubrió que el baño diario con clorhexidina se asociaba a una reducción del 23% en el resultado combinado de adquisición de SARM y enterococos resistentes a la vancomicina. Otro ensayo aleatorizado de un solo centro también demostró que el baño en días alternos con clorhexidina se asociaba a una reducción significativa de las infecciones hospitalarias.[A13] Aunque el papel preciso de la terapia de descontaminación sigue siendo incierto, su uso se ha vuelto bastante común en los entornos de las UCI y se ha incorporado a algunas directrices clínicas para la prevención de las infecciones asociadas a la atención sanitaria, como las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a la vía central.

Pruebas de vigilancia activa

Las pruebas de vigilancia activa identifican a los portadores asintomáticos de un patógeno de interés (p. ej., SARM, enterococos resistentes a la vancomicina, bacilos gramnegativos multirresistentes) con la intención de introducir intervenciones adicionales para los portadores identificados con el fin de prevenir la infección en el portador o la transmisión a otras personas. Las actuaciones de aplicación en los portadores identificados son medidas de precaución basadas en la transmisión (p. ej., precauciones de contacto), tratamiento de descolonización (aplicable sobre todo a *S. aureus*) y tratamiento antimicrobiano alterado (p. ej., profilaxis antimicrobiana quirúrgica). La vigilancia activa suele utilizarse junto con otras intervenciones para controlar los brotes. En el entorno sin brotes, numerosos informes sugieren que la vigilancia activa como parte de un programa integral puede reducir la infección por organismos multirresistentes en determinados hospitales, grandes sistemas hospitalarios y centros sanitarios dentro de regiones geográficas específicas, como varios países del norte de Europa. Sin embargo, un ensayo estadounidense no encontró diferencias significativas en la incidencia de colonización o infección por SARM y enterococos resistentes a la vancomicina en las UCI que realizaron pruebas de vigilancia activa con introducción de precauciones de contacto para los pacientes que resultaron ser portadores de SARM o enterococos resistentes a la vancomicina en comparación con las UCI que no realizaron pruebas de vigilancia activa.

El uso rutinario de batas y guantes para todos los pacientes es otra intervención que tiene potencial para reducir el riesgo de transmisión de patógenos entre los pacientes al reducir la contaminación de las manos y la ropa de los trabajadores sanitarios. Un estudio aleatorizado por grupos descubrió que el uso universal de batas y guantes para todos los pacientes de las UCI no redujo el resultado primario de adquisición de SARM ni de enterococos resistentes a la vancomicina, pero sí disminuyó significativamente la adquisición de SARM. Por lo tanto, la utilidad de esta estrategia de prevención de la transmisión de patógenos sigue siendo incierta.

Colaboración regional y entre centros

Dada la frecuencia con la que se comparten pacientes entre hospitales y otros centros sanitarios dentro de las regiones geográficas y la evidencia del traslado de pacientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Magill SS, O'Leary E, Janelle SJ, et al. Changes in prevalence of health care-associated infections in U.S. hospitals. *N Engl J Med*. 2018;379:1732-44.
2. Magill SS, O'Leary E, Ray SM, et al. Antimicrobial use in US hospitals: comparison of results from Emerging Infections Program prevalence surveys, 2015 and 2011. *Clin Infect Dis*. 2021;72:1784-92.
3. Makhni S, Umscheid CA, Soo J, et al. Hand hygiene compliance during the COVID-19 pandemic. *JAMA Intern Med*. 2021;181:1006-8.
4. Suleyman G, Alangaden G, Bardossy AC. The role of environmental contamination in the transmission of nosocomial pathogens and healthcare-associated infections. *Curr Infect Dis Rep*. 2018;20:12.
5. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015-2017. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41:1-18.
6. Jernigan JA, Hatfield KM, Wolford H, et al. Multidrug-resistant bacterial infections in U.S. hospitalized patients, 2012-2017. *N Engl J Med*. 2020;382:1309-19.
7. See I, Mu Y, Albrecht V, et al. Trends in incidence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bloodstream infections differ by strain type and healthcare exposure, United States, 2005-2013. *Clin Infect Dis*. 2020;70:19-25.
8. Guh AY, Mu Y, Winston LG, et al. Trends in U.S. burden of Clostridioides difficile infection and outcomes. *N Engl J Med*. 2020;382:1320-30.
9. Rickman HM, Rampling T, Shaw K, et al. Nosocomial transmission of COVID-19: a retrospective study of 66 hospital-acquired cases in a London teaching hospital. *Clin Infect Dis*. 2021;72:690-3.
10. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 National and state healthcare-associated infections progress report. https://www.cdc.gov/hai/data/portal/progress-report.html. Accessed April 3, 2023.
11. Peters A, Schmid MN, Parneix P, et al. Impact of environmental hygiene interventions on healthcare-associated infections and patient colonization: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022;11:38.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Core elements of antibiotic stewardship. https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/index.html. Accessed April 3, 2023.
13. Vaughn VM, Ratz D, Greene MT, et al. Antibiotic stewardship strategies and their association with antibiotic overuse after hospital discharge: an analysis of the reducing overuse of antibiotics at discharge (road) home framework. *Clin Infect Dis*. 2022;75:1063-72.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

entre centros como factor de riesgo de introducción de organismos multirresistentes y *C. difficile* en un centro sanitario, la aplicación de programas de prevención integrales en todos los centros de una región puede ser más eficaz para prevenir las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria y la transmisión de organismos multirresistentes que la aplicación de las mismas intervenciones en un único centro sanitario. El establecimiento de iniciativas regionales de prevención de infecciones ofrece más beneficios potenciales, entre ellos la capacidad de abordar la compleja epidemiología de las infecciones asociadas a la atención sanitaria que implican a múltiples centros sanitarios (p. ej., la adquisición, transmisión e infección de organismos multirresistentes a los fármacos), que las intervenciones de una sola institución y las oportunidades de colaboración e intercambio de información, experiencias y recursos. Se han descrito varias iniciativas regionales y nacionales de éxito para la prevención de las infecciones asociadas a la atención sanitaria, como la infección del torrente sanguíneo asociada a la vía central, las infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con la diálisis, SARM, los enterococos resistentes a la vancomicina, Enterobacteriales resistentes a los carbapenémicos y *C. difficile*.

Incentivos y sanciones

Las Centers for Medicare and Medicaid Services Conditions of Participation enumeran requisitos específicos para los procesos de prevención y control de infecciones en los centros sanitarios que reciben su financiación. Los hospitales en los que se encuentran deficiencias en la aplicación de los requisitos corren el riesgo de perder la financiación que reciben de la agencia. Del mismo modo, las agencias de acreditación hospitalaria, como The Joint Commission, han establecido estándares para programas de prevención de infecciones e inspeccionan periódicamente los hospitales para determinar si se aplican dichos programas. Además, la notificación pública de los datos sobre infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria específicas de los hospitales por parte de los Centers for Medicare and Medicaid Services y otras agencias, así como la inclusión de los datos sobre infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria en los programas federales de pago por rendimiento, proporcionan incentivos adicionales para que los hospitales optimicen sus esfuerzos de prevención de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Anderson DJ, Chen LF, Weber DJ, et al. Enhanced terminal room disinfection and acquisition and infection caused by multidrug-resistant organisms and Clostridium difficile (the Benefits of Enhanced Terminal Room Disinfection study): a cluster-randomized, multicenter, crossover study. *Lancet*. 2017;389:805-14.

A2. Mimoz O, Lucet JC, Kerforne T, et al. Skin antisepsis with chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial. *Lancet*. 2015;386:2069-77.

A3. Guenezan J, Marjanovic N, Drugeon B, et al. Chlorhexidine plus alcohol versus povidone iodine plus alcohol, combined or not with innovative devices, for prevention of short-term peripheral venous catheter infection and failure (CLEAN 3 study): an investigator-initiated, open-label, single centre, randomised-controlled, two-by-two factorial trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:1038-48.

A4. Rickard CM, Marsh NM, Larsen EN, et al. Effect of infusion set replacement intervals on catheter-related bloodstream infections (RSVP): a randomised, controlled, equivalence (central venous access device)-non-inferiority (peripheral arterial catheter) trial. *Lancet*. 2021;397:1447-58.

A5. Zhao T, Wu X, Zhang Q, et al. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12:CD008367.

A6. François B, Cariou A, Clere-Jehl R, et al. Prevention of early ventilator-associated pneumonia after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2019;381:1831-42.

A7. Tuuli MG, Liu J, Stout MJ, et al. A randomized trial comparing skin antiseptic agents at cesarean delivery. *N Engl J Med*. 2016;374:647-55.

A8. de Jonge SW, Boldingh QJJ, Solomkin JS, et al. Effect of postoperative continuation of antibiotic prophylaxis on the incidence of surgical site infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:1182-92.

A9. Hammond NE, Myburgh J, Seppelt I, et al. Association between selective decontamination of the digestive tract and in-hospital mortality in intensive care unit patients receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2022;328:1922-34.

A10. Huang SS, Septimus E, Kleinman K, et al. Chlorhexidine versus routine bathing to prevent multidrug resistant organisms and all-cause bloodstream infections in general medical and surgical units (ABATE Infection Trial): a cluster-randomised trial. *Lancet*. 2019;393:1205-15.

A11. Huang SS, Singh R, McKinnell JA, et al. Decolonization to reduce postdischarge infection risk among MRSA carriers. *N Engl J Med*. 2019;380:638-50.

A12. Noto MJ, Domenico HJ, Byrne DW, et al. Chlorhexidine bathing and health care-associated infections: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:369-78.

A13. Swan JT, Ashton CM, Bui LN, et al. Effect of chlorhexidine bathing every other day on prevention of hospital-acquired infections in the surgical ICU: a single-center, randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2016;44:1822-32.

262

ABORDAJE DEL PACIENTE CON SOSPECHA DE INFECCIÓN ENTÉRICA

JAMES M. FLECKENSTEIN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Las infecciones entéricas son endémicas en muchos países de renta baja, pero también pueden contraerse a través de alimentos o agua contaminados en los países desarrollados. Los síntomas pueden variar desde un malestar gastrointestinal mínimo hasta diarrea acuosa o disentería potencialmente mortales.

EPIDEMIOLOGÍA

En todo el mundo, las infecciones entéricas son una de las principales causas de morbilidad. En los países de ingresos bajos y medios sin acceso a agua potable y saneamiento básico, los niños pequeños se ven afectados de forma desproporcionada por enfermedades diarreicas agudas y sufren secuelas que van desde la malnutrición (cap. 197) y sus complicaciones hasta la deshidratación y la muerte. Aunque infrecuentemente mortales en las regiones industrializadas, las infecciones entéricas son dolencias ubicuas con patógenos que no conocen fronteras debido a los viajes internacionales hacia y desde las regiones hiperendémicas, así como a la globalización de los suministros alimentarios. Los brotes de origen alimentario siguen siendo frecuentes en EE. UU., donde los patógenos se distribuyen ampliamente en los productos agrícolas u otros alimentos. Por ejemplo, uno de los mayores brotes de *Salmonella enteritidis*, que se calcula que afectó a más de 200.000 personas en EE. UU., fue consecuencia de la distribución nacional de helados contaminados. Afortunadamente, muchos brotes pueden mitigarse cuando los patógenos que se aíslan de pacientes individuales se someten a un perfil molecular por parte de los laboratorios de salud pública vinculados a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE. UU.

Etiología

El norovirus es la principal causa de diarrea infecciosa en adultos en todo el mundo[1] y de brotes de infecciones entéricas en EE. UU.,[2] pero múltiples agentes microbianos pueden causar infecciones entéricas. Afortunadamente, la localización geográfica, el historial de exposición y la presentación clínica a menudo pueden afinar la lista de agentes causales potenciales (tabla 262-1).[3] Por ejemplo, un paciente que haya regresado recientemente de un viaje a un país de bajos ingresos con diarrea acuosa aguda probablemente estará infectado por uno de los diversos patógenos asociados a la diarrea del viajero (cap. 265),[4] en particular *E. coli* enterotoxígena, mientras que la aparición de diarrea sanguinolenta tras el consumo de carne picada de vacuno mal cocinada probablemente se deba a *E. coli* productora de toxina Shiga (cap. 280). Sin embargo, es importante reconocer que ni los patógenos ni sus asociaciones epidemiológicas son estáticos. La naturaleza dinámica de las causas de los brotes de infecciones entéricas agudas queda demostrada por la aparición y propagación internacional de una cepa de *Shigella* multirresistente (cap. 285), así como por un gran brote europeo causado por una nueva cepa de *E. coli* que había contaminado vegetales crudos y adquirido la capacidad de producir toxina Shiga (cap. 280).

BIOPATOLOGÍA

Las infecciones entéricas reflejan, en última instancia, la interacción exitosa de patógenos individuales con sus huéspedes humanos. Los patógenos deben superar las defensas innatas y adquiridas del huésped mientras compiten con la microbiota humana normal para colonizar los epitelios intestinales. Una vez establecidos, los patógenos pueden elaborar toxinas o producir factores de virulencia que promuevan la adhesión y la invasión.

No todos los huéspedes son igual de susceptibles a las infecciones entéricas. El uso de agentes bloqueantes de la acidez, como los inhibidores de la bomba de protones, perjudica una importante primera línea de defensa del huésped al disminuir la acidez gástrica, reduciendo así el inóculo efectivo necesario para los patógenos bacterianos. El uso previo o simultáneo de antibióticos puede alterar la microflora intestinal normal, reduciendo así su capacidad para impedir el crecimiento de patógenos recién introducidos. La genética del huésped también puede desempeñar un papel fundamental en la determinación del resultado de la infección. Por ejemplo, las infecciones por *Vibrio cholerae* (cap. 278) tienden a ser más graves en los individuos del grupo sanguíneo O, probablemente debido a una intoxicación más eficaz de los enterocitos O con la toxina del cólera. Por el contrario, las infecciones por *E. coli* enterotoxígena (cap. 280) parecen ser más graves en los individuos que expresan el antígeno del grupo sanguíneo A en los

TABLA 262-1 EPIDEMIOLOGÍA, AFECCIONES SUBYACENTES E HISTORIALES DE EXPOSICIÓN RELEVANTES PARA LA POSIBLE ETIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN

EXPOSICIÓN	PATÓGENOS PROBABLES
Viajes a países de renta baja o media	*E. coli* diarreagénica (ETEC, EAEC, EPEC; cap. 280), norovirus (cap. 350), *Campylobacter* (cap. 279), *Shigella* (cap. 285), *Salmonella* no tifoidea (cap. 284), *Giardia* (cap. 322), *Cryptosporidia* (cap. 321), *Entamoeba histolytica* (cap. 323), *Cyclospora* spp. (cap. 324), raramente *V. cholerae* (cap. 278), *Balantidium coli* (cap. 324)
Guardería	Patógenos de baja inoculación: *E. coli* productora de toxina Shiga (STEC; cap. 280), *Shigella* (cap. 285), *Giardia* (cap. 322), *Cryptosporidium* (cap. 321), norovirus (cap. 350), rotavirus (cap. 350)
Uso previo de antibióticos	*Clostridioides difficile* (cap. 271)
Inmunodepresión, incluido el sida	Citomegalovirus (cap. 347), *Cryptosporidium* (cap. 321), *Cystoisospora belli* (cap. 324), virus del herpes simple (cap. 345), complejo *Mycobacterium avium* (cap. 300), *Histoplasma* (cap. 308), microsporidios (cap. 324)
Cuidados de larga duración, prisiones	*C. difficile* (cap. 271), norovirus (cap. 350), *Shigella* (cap. 285), rotavirus (cap. 350), STEC (cap. 280), *Giardia* (cap. 322)
Reptiles domésticos	*Salmonella* spp. (cap. 284)
Granjas de mascotas	STEC, *Campylobacter* (cap. 279), *Cryptosporidia* (cap. 321), *Yersinia* (cap. 288)
Cerdos/heces de cerdo	*Yersinia enterocolitica* (cap. 288), *Balantidium coli* (cap. 324)
Hemocromatosis	*Yersinia enterocolitica* (cap. 288)
Marisco crudo	*Vibrio* spp. (cap. 278), norovirus (cap. 350), *Plesiomonas shigelloides* (cap. 126)
Viajes en crucero	Comúnmente norovirus (cap. 350), ocasionalmente ETEC (cap. 280)
Consumo de agua dulce no tratada, zonas montañosas de EE. UU.	*Giardia* (cap. 322)
Productos frescos importados (sobre todo frambuesas), viajes a regiones tropicales/semitropicales	*Cyclospora* spp. (cap. 324)
Natación en piscinas públicas, parques acuáticos	*Cryptosporidia* (cap. 321)
Contacto anal	*Shigella* spp., incluidas MDR (cap. 285); otros patógenos, como *E. histolytica* (cap. 323), se propagan por contacto fecal-oral

EAEC, *E. coli* enteroagregante; EPEC, *E. coli* enteropatógena; ETEC, *E. coli* enterotoxígena; MDR, multirresistentes; STEC, *E. coli* productora de toxina Shiga.

TABLA 262-2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS INFECCIONES ENTÉRICAS

SÍNDROME CLÍNICO	PATÓGENOS POTENCIALES	NOTAS
Diarrea acuosa aguda	*E. coli* diarreógena (cap. 280), *V. cholerae* (cap. 278), *Shigella* (cap. 285), *Salmonella* (cap. 284), *Campylobacter* (cap. 279), norovirus (cap. 350)	La diarrea grave de tipo colérico que conduce a una deshidratación rápida puede estar asociada tanto a la infección por ETEC como por *V. cholerae*
Diarrea sanguinolenta o evacuación de múltiples heces de pequeño volumen con sangre/mucosidad (disentería)	STEC (cap. 280), *Shigella* (cap. 285), *Campylobacter* (cap. 279), *Entamoeba histolytica* (cap. 323), *Yersinia enterocolitica* (cap. 288), *Vibrio* spp. no colérica (cap. 278), *Salmonella* (cap. 284), *Plesiomonas shigelloides* (cap. 126), *Balantidium coli* (cap. 324)	La STEC puede evolucionar de una diarrea acuosa aguda a una diarrea sanguinolenta a lo largo de varios días
Vómitos predominantes (gastroenteritis)	Norovirus (cap. 350), síndromes de enterotoxinas preformadas (*Bacillus cereus* [cap. 272], *Staphylococcus aureus* [cap. 267])	Las toxinas preformadas suelen causar la enfermedad con períodos de incubación muy cortos (a las pocas horas de la ingestión). Las infecciones norovirales suelen resolverse en 48-72 h
Diarrea prolongada > 2 semanas	*Giardia* (cap. 322) y otros protozoos, infecciones bacterianas ocasionalmente persistentes (p. ej., EAEC, EPEC, ETEC; cap. 280), norovirus (cap. 350) en huéspedes inmunocomprometidos, helmintos (caps. 326 y 327)	Los síndromes postinfecciosos, incluidos el síndrome del intestino irritable y el esprúe tropical (cap. 126), deben considerarse en ausencia de pruebas de infección sostenida. La diarrea de Brainerd, un síndrome inexplicable, pero presumiblemente infeccioso, de diarrea prolongada que sigue a la ingestión de leche cruda o agua no tratada puede causar diarrea que persiste durante semanas o meses. La ETEC puede causar enfermedad durante > 2 semanas
Síndrome febril agudo	*Listeria monocytogenes* (cap. 272), *Campylobacter* (cap. 279), *Salmonella* no tifoidea (cap. 284), *Yersinia enterocolitica* (cap. 288)	Los adultos mayores pueden presentar menos síntomas
Enfermedad febril predominante, dolor abdominal	*Salmonella* no tifoidea invasora (cap. 284), fiebre entérica (cap. 284)	La fiebre entérica se refiere a las infecciones por *Salmonella enterica* serotipo Typhi o *S. enterica* serotipos Paratyphi A-C

EAEC, *Escherichia coli* enteroagregante; EPEC, *Escherichia coli* enteropatógena; ETEC, *Escherichia coli* enterotoxígena; STEC, *Escherichia coli* productora de toxina Shiga.

epitelios intestinales, probablemente debido a una lectina específica A expresada por estas bacterias.

Algunos patógenos, en particular el norovirus (cap. 350), *Shigella* (cap. 285) y *E. coli* productora de toxina Shiga (cap. 280), suelen requerir inóculos muy bajos para establecer la infección. Esta característica ha contribuido a numerosos brotes de norovirus en cruceros y a multitud de brotes de *E. coli* productora de toxina Shiga transmitidos por los alimentos (cap. 280).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones entéricas pueden clasificarse según la presentación clínica aguda (tabla 262-2) y/o las secuelas asociadas que siguen a la infección inicial. Existe un solapamiento significativo en la presentación inicial de la enfermedad causada por patógenos individuales, y esencialmente todos los patógenos entéricos pueden presentarse inicialmente con enfermedad diarreica acuosa. La progresión a diarrea sanguinolenta aboga en contra de una causa viral y, en su lugar, debería impulsar la investigación de patógenos bacterianos invasivos (p. ej., *Shigella* [cap. 285], *Salmonella* [cap. 284], *Yersinia* [cap. 288], *Campylobacter* [cap. 279], *E. coli* productora de toxina Shiga [cap. 280] o amebiasis [cap. 323]).[5-7] La mayoría de los pacientes con infección por *E. coli* productora de toxina Shiga evolucionarán a diarrea sanguinolenta a los pocos días del inicio de la diarrea, y hasta un 15% desarrollarán el síndrome urémico hemolítico (cap. 158).

Los vómitos como síntoma predominante sugieren organismos normalmente asociados a la gastroenteritis, en particular el norovirus (cap. 350) y los síndromes asociados a las enterotoxinas preformadas por *Staphylococcus aureus* (cap. 267) y *Bacillus cereus*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

(cap. 272). Estos últimos suelen producirse tras un breve período de incubación, entre minutos y horas, el día de la ingestión.

A menudo, el episodio diarreico inicial es autolimitado y puede no llamar la atención de un médico, que más tarde puede evaluar al paciente por primera vez tras el desarrollo de complicaciones relacionadas con su infección. Estas complicaciones pueden producirse mientras el paciente aún tiene síntomas gastrointestinales o después de que los síntomas se hayan resuelto y los organismos hayan desaparecido de las heces (tabla 262-3).

TABLA 262-3 COMPLICACIONES Y SECUELAS DE LAS INFECCIONES ENTÉRICAS

SÍNDROME	PREDISPOSICIÓN/ PATÓGENOS ASOCIADOS
Síndrome urémico hemolítico (cap. 158)	STEC (cap. 280), ocasionalmente *Shigella dysenteriae* (cap. 285)
Síndrome de Guillain-Barré (cap. 388)	*Campylobacter jejuni* (cap. 279)
Esprúe tropical (cap. 126)	Normalmente, en expatriados o en personas con estancias prolongadas en países de ingresos bajos o medios tras episodios repetidos de diarrea; ¿desconocido/ETEC? (cap. 280)
Síndrome del intestino irritable (cap. 123)	*Campylobacter* (cap. 279), *Salmonella* (cap. 284), *Shigella* (cap. 285), STEC (cap. 280), diarrea del viajero (cap. 265)
Enteropatía ambiental (disfunción entérica ambiental)	Niños de países de ingresos bajos y medios tras infecciones por *Shigella* (cap. 285) y ETEC (cap. 280)
Bacteriemia, infección extraintestinal metastásica	*Salmonella typhi* y *Salmonella* spp. no tifoidea (cap. 284), *Campylobacter* (cap. 279), *Yersinia* (cap. 288), *E. histolytica* (cap. 323)
Perforación intestinal, peritonitis, megacolon tóxico	Intestino delgado, particularmente íleon terminal con fiebre entérica (cap. 284); *Shigella* (particularmente *dysenteriae*) (cap. 285); *C. difficile* (cap. 271); *E. histolytica* (cap. 323); *Balantidium coli* (colon; cap. 324); *Yersinia* (cap. 288); raramente *Campylobacter* spp. (cap. 279)
Seudoapendicitis (cap. 128)	*Yersinia pseudotuberculosis* (cap. 288), *Y. enterocolitica* (cap. 288)
Artritis reactiva (cap. 244)/ eritema nudoso	*Campylobacter* (cap. 279), *Shigella* (cap. 285), *Yersinia* (cap. 288), *Salmonella* (cap. 284)
Meningitis (cap. 381)	*Listeria* (cap. 272), *Salmonella* spp. (cap. 284) en niños pequeños

ETEC, *Escherichia coli* enterotoxígena; STEC, *Escherichia coli* productora de toxina Shiga.

DIAGNÓSTICO

Abordaje general

En la mayoría de las circunstancias, un episodio agudo de diarrea se resuelve espontáneamente antes de que el paciente se ponga en contacto con un médico. Cuando un paciente se pone en contacto con un médico, la primera decisión diagnóstica es si es necesaria una evaluación adicional.

Los pacientes que presentan formas más graves de la enfermedad, como fiebre, diarrea sanguinolenta, signos sistémicos de infección o síntomas prolongados, probablemente se beneficiarán de un diagnóstico específico que pueda dirigir el tratamiento. Por ejemplo, la diarrea sanguinolenta causada por *Shigella* o la disentería amebiana puede beneficiarse de la terapia antibiótica, mientras que los antibióticos no deben utilizarse en las infecciones por *E. coli* productora de toxina Shiga, porque pueden aumentar el riesgo y la gravedad del síndrome urémico hemolítico al acelerar la producción de toxina.

Casi todas las diarreas agudas están causadas por alimentos o agua contaminados. Aparte de la diarrea debida a una infección parasitaria, la diarrea que persiste durante 1 mes o más es muy poco probable que sea infecciosa.

Pruebas de laboratorio

Los análisis moleculares de heces independientes de los cultivos están emergiendo como un enfoque diagnóstico útil debido a su rapidez y capacidad para diagnosticar infecciones bacterianas, virales y protozoarias,[8,9] y, por lo tanto, para orientar si es probable que la terapia antimicrobiana empírica sea beneficiosa. Sin embargo, estas pruebas moleculares no proporcionan datos de sensibilidad para guiar la elección entre los antibióticos o preservar el organismo para posteriores investigaciones de brotes. En los pacientes que presenten heces sanguinolentas o mucoides, diarrea grave o fiebre está indicado realizar un coprocultivo rutinario (tabla 262-4 y fig. 262-1) para obtener datos de sensibilidad. Aunque el examen microscópico de las heces puede detectar leucocitos, las pruebas moleculares rápidas han disminuido su utilidad. En los pacientes con diarrea persistente, especialmente relacionada con los viajes, las heces deben examinarse microscópicamente en busca de huevos y parásitos. Algunas infecciones, como el citomegalovirus (cap. 347), la histoplasmosis (cap. 308) y las infecciones protozoarias, pueden diagnosticarse por su aparición en muestras de biopsia intestinal, que normalmente se obtienen solo en pacientes con casos prolongados de diarrea o en pacientes con inmunodepresión subyacente cuando ni las pruebas moleculares ni el examen en busca de huevos y parásitos revelan una etiología.

TABLA 262-4 ESTUDIOS APLICABLES AL DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN ENTÉRICA

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	INDICACIONES	COMENTARIOS
Pruebas de diagnóstico molecular independientes del cultivo	Diagnóstico sindrómico de la enfermedad diarreica	Pros: puede detectar potencialmente patógenos difíciles de diagnosticar en algunos laboratorios de microbiología clínica (p. ej., patógenos diarreicos *E. coli*, parásitos y virus) Contras: no se conservan los aislados para las pruebas de resistencia o la investigación de epidemias
Cultivos de heces	Diarrea sanguinolenta mucoide o moderada-grave, fiebre	La mayoría de los laboratorios realizan pruebas rutinarias solo para *Shigella, Salmonella, Campylobacter* y STEC. Se necesitan medios de cultivo especiales para la STEC O157:H7, mientras que otras STEC requieren ensayos moleculares y/o de toxinas. Otras patovariedades de *E. coli* (ETEC, EPEC, EAEC) solo pueden identificarse mediante diagnóstico molecular. Existen medios cromógenos para distinguir *V. cholerae* y *V. parahaemolyticus* spp.
Hemocultivos	Signos de infección sistémica, edad extrema, huéspedes inmunocomprometidos, viajes a zonas endémicas de fiebre entérica	La sensibilidad puede verse afectada por el uso previo de antibióticos y el volumen de la muestra
Examen de huevos y parásitos: (1) Tinción tricrómica (2) Tinción acidorresistente modificada *(Cyclospora, Cystoisospora, Cryptosporidia)* (3) EIA para *Giardia, Cryptosporidia*	Diarrea persistente, viajes u otros factores de riesgo	Dado que el paso de ovoquistes puede ser intermitente y escaso, pueden ser necesarias ≥ 3 muestras recogidas cada 2 días. La toma de muestras de la cadena enterotest del líquido del intestino delgado o la endoscopia digestiva alta con biopsia pueden ser útiles en *Giardia* y otras infecciones parasitarias cuando la carga fecal es baja
Pruebas de toxina A/B de *C. difficile*	Antibióticos previos, quimioterapia, hospitalización	Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos son comparables en sensibilidad a los ensayos «patrón oro» de neutralización/ citotoxicidad de toxinas, pero también pueden detectar portadores asintomáticos, por lo que deben utilizarse junto con el EIA de toxina A/B y/o el EIA para la glutamato deshidrogenasa

EAEC, *Escherichia coli* enteroagregante; EIA, inmunoensayo enzimático; EPEC, *Escherichia coli* enteropatógena; ETEC, *Escherichia coli* enterotoxígena; STEC, *Escherichia coli* productora de toxina Shiga.

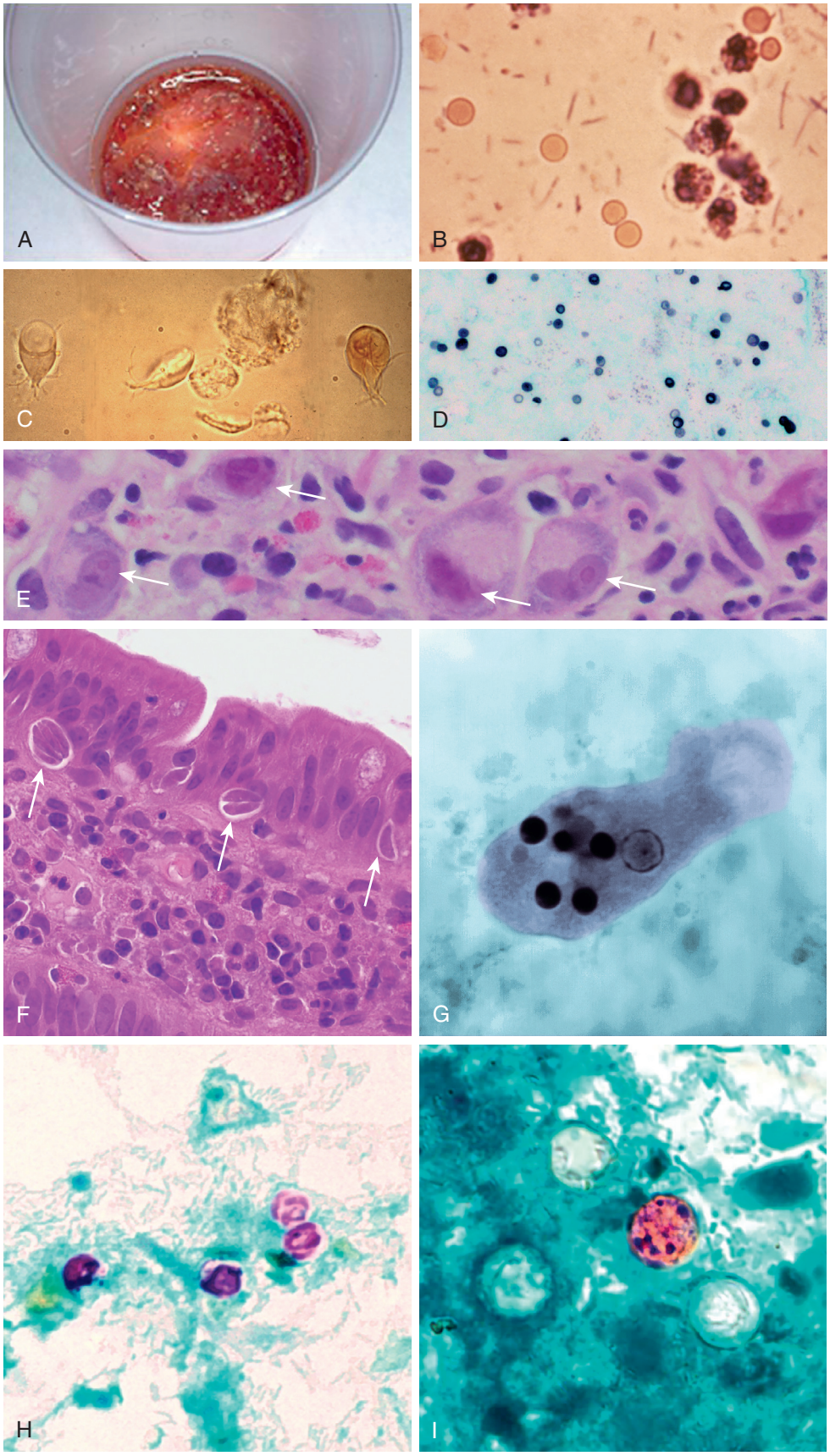

FIGURA 262-1. Evaluación de las heces. A. Heces disentéricas. **B.** Leucocitos y eritrocitos fecales en la disentería por *Shigella.* **C.** Trofozoítos de *Giardia* en aspirado de intestino delgado (tinción con yodo). **D.** Histoplasma en muestra de biopsia duodenal. **E.** Células infectadas por citomegalovirus con los típicos cuerpos de inclusión en forma de «ojo de búho». **F.** Ovoquistes de *Cystoisospora* en enterocitos duodenales. **G.** Trofozoíto de *Entamoeba histolytica* con eritrocitos ingeridos (tricrómico). **H.** Ovoquiste de *Cryptosporidium* (acidorresistente modificado). **I.** Ovoquiste de *Cyclospora.* (**B, C, G, H e I,** tomado de Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library: https://phil.cdc.gov/default.aspx; **D, E y F,** por cortesía de los Dres. Kathleen Byrnes y Samuel Ballentine, Washington University in Saint Louis School of Medicine.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 262-5 TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA DIARREA INFECCIOSA Y LA INFECCIÓN ENTÉRICA

OPCIÓN TERAPÉUTICA	INDICACIONES	FÁRMACOS
1. Rehidratación		
A. Terapia de rehidratación oral	Diarrea de moderada a grave	Los sobres de solución de rehidratación oral de sales y azúcares preformulados están disponibles comercialmente (v. rehydrate.org). Formulación casera básica = ½ cucharadita de sal, 6 cucharaditas rasas de azúcar y 1 l de agua limpia. Para los niños de regiones de bajos ingresos, el sulfato de cinc adicional (10 mg/día [niños de 6 meses]) disminuye la gravedad, la duración y la recurrencia
B. Hidratación intravenosa	Diarrea grave y depleción de volumen	Ringer lactato o solución salina normal + solución de rehidratación oral según tolerancia
2. Terapias sintomáticas	Diarrea acuosa de leve a moderada	Loperamida, 4 mg × 1, después 2 mg tras cada deposición no formada hasta 16 mg (utilizar con precaución; evitar con heces sanguinolentas/mucoides o fiebre) Subsalicilato de bismuto, 524 mg cada 30-60 min según sea necesario, hasta ocho dosis al día
3. Terapia antibiótica empírica	Diarrea aguda Diarrea del viajero	Azitromicina, 1 g dosis única p.o. o 500 mg una vez al día × 3 Ciprofloxacino, 500 mg p.o. cada 12 h × 3 días, o levofloxacino, 500 mg p.o. cada 24 h × 3 Rifaximina, 200 mg p.o. tres veces al día × 3 días (enfermedad no invasiva) Azitromicina, 1.000 mg p.o. × 1 Ciprofloxacino, 500 mg p.o. cada 12 h × 3 días, o levofloxacino, 500 mg p.o. cada 24 h × 3 (resistencia en muchas zonas)

p.o., por vía oral.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe basarse en la gravedad de la enfermedad clínica, así como en las afecciones subyacentes del paciente.[10] Incluso para los pacientes que se ponen en contacto con un médico, la mayoría de las infecciones diarreicas bacterianas agudas se resolverán espontáneamente sin antibióticos específicos. En función del estado de volumen del paciente, a menudo bastará con una reposición juiciosa de líquidos por vía oral. Para los lactantes pequeños con enfermedad diarreica moderada-grave en regiones con recursos limitados y para los ancianos frágiles se recomiendan las soluciones de rehidratación oral (tabla 262-5). Sin embargo, algunos patógenos, en particular *Vibrio cholerae* (cap. 278) y *E. coli* enterotoxígena (cap. 280), pueden causar diarrea masiva y una rápida depleción de volumen que requieren hidratación intravenosa.

Para los pacientes sin fiebre ni heces sanguinolentas, los fármacos antimotilidad, como la loperamida inicialmente (dosis para adultos: 4 mg y luego 2 mg después de cada deposición no formada hasta 16 mg/día), pueden ofrecer un alivio sintomático. Sin embargo, la loperamida puede prolongar o exacerbar la enfermedad, especialmente en ausencia de un tratamiento antibiótico específico. El subsalicilato de bismuto (524 mg en forma líquida o en pastillas según sea necesario cada 30-60 min, sin superar los 4.200 mg/día) puede reducir los síntomas en casos leves de diarrea y gastroenteritis viral.[A1] Los fármacos antimotilidad, así como los antibióticos, deben evitarse en caso de sospecha o prueba de *E. coli* productora de toxina Shiga debido al mayor riesgo de síndrome urémico hemolítico.

Los probióticos no son útiles como tratamiento.[A2] Dado el predominio de las causas virales y el carácter autolimitado de la mayoría de las infecciones bacterianas, los antibióticos suelen reservarse para los pacientes que padecen enfermedades subyacentes o para los casos de diarrea moderada o grave con fiebre, deposiciones sanguinolentas o mucosas, seis o más deposiciones en un período de 24 h o deshidratación.[11] Siempre que sea posible, se prefiere un tratamiento basado en el organismo identificado y su sensibilidad a un enfoque puramente empírico.[12]

PREVENCIÓN

La principal estrategia para prevenir las infecciones entéricas es evitar juiciosamente los alimentos y bebidas potencialmente contaminados, prestar especial atención a las etiquetas de caducidad de los alimentos y bebidas, y eliminar la transmisión fecal-oral. Para los viajeros a países en vías de desarrollo (cap. 265), la admonición de que «si no puedes hervirlo, pelarlo o calentarlo, no lo comas» sigue siendo un buen consejo para quienes se aventuran a zonas endémicas donde el riesgo de enfermedad diarreica es alto. La secuenciación genómica puede identificar cepas vinculadas a brotes, localizar la fuente y mitigar riesgos futuros.[13]

En la actualidad solo se dispone de vacunas seguras y eficaces para un número limitado de patógenos entéricos (v. tabla 265-2). La vacuna oral viva atenuada contra *V. cholerae* serogrupo O1 (cap. 278) está disponible para los viajeros a zonas endémicas con transmisión activa del cólera, pero esta vacuna no se recomienda para los viajes rutinarios. Existe una vacuna viva oral y otra parenteral para la prevención de la fiebre tifoidea (cap. 284), pero ninguna de ellas prevendrá todos los casos. La vacunación contra el rotavirus (cap. 350), autorizada para lactantes a partir de los 2 meses de edad, tiene una eficacia superior al 90% en la prevención de la diarrea grave.

La inmunoprofilaxis pasiva en forma de anticuerpos de calostro bovino encapsulado criados contra *E. coli* enterotoxígena está disponible en EE. UU. como suplemento dietético y puede proporcionar una protección parcial contra la diarrea del viajero, pero no se dirige a otros patógenos. La quimioprofilaxis antibiótica para la diarrea del viajero (p. ej., rifaximina 200 mg dos veces al día para viajes de 2 semanas o menos; cap. 265) se reserva mejor para pacientes cuyas afecciones subyacentes les sitúan en un riesgo muy alto, como los pacientes con VIH avanzado. El subsalicilato de bismuto puede utilizarse para prevenir la diarrea del viajero, pero requiere múltiples dosis diarias y puede causar intoxicación por salicilatos, sobre todo en niños pequeños.

TABLA 262-6 CAUSAS NO INFECCIOSAS DE DIARREA

Correr	Proliferación bacteriana del intestino delgado
Fecaloma	Mastocitosis sistémica y gastroenteritis eosinofílica
Fármacos y laxantes	Esprúe tropical
Alimentación entérica	Esprúe celíaco
Radiación	Dermatitis herpetiforme
Insuficiencia pancreática	Enfermedad del injerto contra el huésped intestinal
Linfangiectasia intestinal	Tirotoxicosis
Alimentos (especialmente dietéticos)	Insuficiencia suprarrenal
Cirrosis y obstrucción biliar	Fingida
Diarrea diabética	Enfermedad inflamatoria intestinal
Alcoholismo	Alergia alimentaria
Colitis colagenosa	Carcinoide
Colitis microscópica	Adenoma velloso
VIPoma	Estrés con estimulación neurovegetativa
Enfermedad isquémica intestinal	
Síndrome de colon irritable	

Tomado de Dupont HL, Okhuysen PC. Approach to the patient with suspected enteric infection. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. Philadelphia: Elsevier; 2020:1832-1835.

PRONÓSTICO

La inmensa mayoría de las diarreas infecciosas agudas se resuelven espontáneamente o con un tratamiento a corto plazo. Cuando los viajeros a países de renta baja presentan síntomas persistentes, está indicado repetir las pruebas, especialmente para excluir infecciones parasitarias persistentes (p. ej., *Giardia* [cap. 322], *Cryptosporidium* [cap. 321]) e infecciones bacterianas (p. ej., *E. coli* enteroagregante [cap. 280]). Para los no viajeros, la diarrea persistente debe plantear la posibilidad de causas no infecciosas (tabla 262-6 y cap. 126), incluida la aparición de enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127), enteropatía sensible al gluten (cap. 126) o síndrome del intestino irritable (cap. 123).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Brum JM, Gibb RD, Ramsey DL, et al. Systematic review and meta-analyses assessment of the clinical efficacy of bismuth subsalicylate for prevention and treatment of infectious diarrhea. *Dig Dis Sci*. 2021;66:2323-35.

A2. Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12:CD003048.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Ashbaugh HR, Early JM, Johnson ME, et al. A multisite network assessment of the epidemiology and etiology of acquired diarrhea among U.S. military and western travelers (global travelers' diarrhea study): a principal role of norovirus among travelers with gastrointestinal illness. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103:1855-63.
2. Wikswo ME, Roberts V, Marsh Z, et al. Enteric illness outbreaks reported through the national outbreak reporting system—United States, 2009-2019. *Clin Infect Dis*. 2022;74:1906-13.
3. Tack DM, Ray L, Griffin PM, et al. Preliminary incidence and trends of infections with pathogens transmitted commonly through food: Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 U.S. sites, 2016-2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:509-14.
4. Ross AG, Khanam F, Islam MT, et al. Diagnosis and management of acute enteropathogens in returning travelers. *Int J Infect Dis*. 2022;123:34-40.
5. White AE, Ciampa N, Chen Y, et al. Characteristics of campylobacter and salmonella infections and acute gastroenteritis in older adults in Australia, Canada, and the United States. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1545-52.
6. Belotserkovsky I, Sansonetti PJ. *Shigella* and enteroinvasive *Escherichia coli*. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018;416:1-26.
7. Kantor M, Abrantes A, Estevez A, et al. *Entamoeba histoytica:* updates in clinical manifestation, pathogenesis, and vaccine development. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:4601420.
8. van Berkel L, Heuvelmans M, Monkelbaan JF. Symptoms and PCR testing interval for bacterial pathogens in patients with diarrhoea. *J Med Microbiol*. 2022;71.
9. Moon RC, Bleak TC, Rosenthal NA, et al. Relationship between diagnostic method and pathogen detection, healthcare resource use, and cost in U.S. adult outpatients treated for acute infectious gastroenteritis. *J Clin Microbiol*. 2023;e0162822.
10. Fleckenstein JM, Kuhlmann FM, Sheikh A. Acute bacterial gastroenteritis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021;50:283-304.
11. Siciliano V, Nista EC, Rosà T, et al. Clinical management of infectious diarrhea. *Rev Recent Clin Trials*. 2020;15:298-308.
12. Collins JP, King LM, Collier SA, et al. Antibiotic prescribing for acute gastroenteritis during ambulatory care visits—United States, 2006-2015. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022;43:1880-9.
13. Domman D, Ruis C, Dorman MJ, et al. Novel insights into the spread of enteric pathogens using genomics. *J Infect Dis*. 2020;221:S319-30.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

263 ABORDAJE DEL PACIENTE CON INFECCIÓN URINARIA

DIMITRI DREKONJA

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIONES

La infección urinaria (IU) es una infección bacteriana o fúngica de la orina con signos y síntomas asociados. La presentación clínica varía de cistitis (infección de vejiga o vías inferiores) a pielonefritis (infección renal o de las vías superiores) y urosepticemia (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o shock séptico de origen urinario). La bacteriuria asintomática se considera mejor un estado de colonización que requiere tratamiento solo en circunstancias clínicas específicas. La uretritis causada por *Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum* (cap. 264) o *Neisseria gonorrhoeae* (cap. 275), así como la prostatitis (cap. 114) y la tuberculosis renal (cap. 299), se abordan en otras partes de este texto.

Las IU deben clasificarse por el lugar de la infección, la tendencia a la recurrencia y la presencia o ausencia de factores de complicación. La IU no complicada se da principalmente en mujeres con tractos genitourinarios normales. La mayoría de las IU no complicadas se presentan como cistitis; la pielonefritis aguda no obstructiva también se da en estas mujeres, pero con menor frecuencia. La IU complicada, que suele estar asociada a factores del huésped que facilitan el establecimiento y la persistencia de la bacteriuria o la infección (tabla 263-1), suele referirse a la IU que se produce en pacientes con anomalías funcionales o estructurales de las vías urinarias. La IU no complicada rara vez se da en hombres jóvenes, y debe suponerse que cualquier hombre que presente una IU tiene una infección complicada hasta que se demuestre lo contrario. La infección recurrente normalmente se considera reinfección cuando está causada por una nueva cepa bacteriana y recidiva si se aísla la misma cepa que causó infecciones anteriores, especialmente cuando la siguiente infección tiene lugar en los 30 días posteriores a completar el tratamiento.

EPIDEMIOLOGÍA

La IU es la infección bacteriana más frecuente. En el período neonatal puede ser más habitual en niños que en niñas, por mayor incidencia de malformaciones uretrales en hombres. En fases posteriores de la infancia, las IU son más comunes en niñas, al igual que la bacteriuria asintomática. Más de la mitad de las mujeres sanas experimentan como mínimo una IU sintomática a lo largo de su vida, y entre el 2 y el 10% padecen al menos un episodio al año. Las tasas anuales estimadas de IU clínica ambulatoria son de 5,4/100 persona-años basadas en la prescripción de antibióticos y de 2,6/100 persona-años basadas en un urocultivo positivo.[1]

La IU es infrecuente en los hombres con un tracto genitourinario normal, pero aumenta después de los 65 años, debido principalmente a la hipertrofia prostática y a la prostatitis (cap. 114). La frecuencia de infección en pacientes con factores de complicación varía en función de la anomalía que favorece la infección. Por ejemplo, los pacientes que tienen una vejiga neurógena siguen presentando tasas elevadas de infección, pero los pacientes cuyas anomalías pueden corregirse ya no tendrán un mayor riesgo de infección una vez corregido el problema. La IU es, asimismo, una de las infecciones intrahospitalarias más comunes; el 80% de ellas están producidas por sondas vesicales permanentes. Sin embargo, muchas de estas IU «asociadas al catéter» son en realidad bacteriurias asintomáticas detectadas mediante urocultivos innecesarios.

La bacteriuria asintomática es frecuente. Su prevalencia aumenta del 1-2% en niñas en edad escolar al 3-5% en mujeres premenopáusicas sexualmente activas, al 10-20% en mujeres posmenopáusicas sanas y al 40-50% en mujeres de edad avanzada ingresadas en residencias. Las IU son poco frecuentes en los hombres hasta edades avanzadas, cuando entre el 5 y el 10% de los ancianos de la comunidad y entre el 35 y el 40% de los hombres ingresados en residencias padecen bacteriuria. Los pacientes con complicaciones genitourinarias también tienen una prevalencia muy alta de bacteriuria. Por ejemplo, el 50% de los pacientes con vejiga neurógena y sin sonda permanente y prácticamente el 100% de los pacientes con sondas permanentes crónicas presentan bacteriuria.

TABLA 263-1 FACTORES DEL HUÉSPED ASOCIADOS A INFECCIÓN URINARIA COMPLICADA

	EJEMPLOS
Obstrucción	Estenosis uretrales o ureterales Tumor Divertículos Obstrucción de la unión pielocalicial Hipertrofia prostática Urolitiasis Compresión extrínseca
Funcionales	Vejiga neurógena Reflujo vesicoureteral Defectos anatómicos Embarazo Flujo urinario uretral turbulento Cistocele
Intervenciones urológicas	Sondas uretrales o suprapúbicas Cirugía urológica Endoprótesis ureterales Tubos de nefrostomía Cistoscopia Neovejigas
Enfermedades metabólicas o congénitas	Válvulas uretrales Riñones poliquísticos Nefrocalcinosis Riñón esponjoso medular
Anomalías inmunitarias	Trasplante renal

BIOPATOLOGÍA

La IU aguda no complicada se produce tras el ascenso de la flora intestinal normal, que ha colonizado la vagina y la mucosa periuretral, a la vejiga o el riñón. La capacidad de estos organismos uropatógenos, generalmente de *Escherichia coli,* para colonizar las vías urinarias y persistir en ellas depende de diversos factores de virulencia, como adhesinas, toxinas y proteínas captadoras de hierro. La uromodulina, que es la proteína más abundante en la orina humana, forma filamentos que antagonizan la adhesión de los uropatógenos y permiten su eliminación por micción.[2] La virulencia del organismo es un factor determinante para que se desarrolle una infección sintomática y se manifieste como cistitis o pielonefritis. Las cepas bacterianas que causan una infección no complicada suelen expresar la adhesina FimH, pero esta adhesina no es específica de la IU. *E. coli* aislada en la pielonefritis no complicada se caracteriza por presencia de globósido con disacárido de adhesina Gal(α1-4) Galβ en las fimbrias P, que inicia la inflamación de la mucosa. La adhesión de organismos a la vejiga o el riñón activa la respuesta inmunitaria innata, induciendo la liberación de citocinas, particularmente interleucinas 6 y 8, y la movilización de leucocitos. Este proceso da lugar a piuria, así como a síntomas locales o sistémicos, incluida fiebre en pacientes con pielonefritis.

El desarrollo de IU aguda no complicada en mujeres premenopáusicas por lo demás sanas está determinado por factores genéticos y conductuales. La predisposición genética es avalada por el hecho de que la IU previa es, sistemáticamente, una de las asociaciones más firmes con IU no complicada recurrente; las mujeres que sufren estas infecciones notifican mayor proporción de familiares femeninas de primer grado con IU recurrente que las que no las padecen. Una asociación genética contrastada es el estado no secretor del antígeno del grupo sanguíneo ABH (incapacidad para secretar antígenos de grupo sanguíneo a los líquidos corporales), con una unión más pronunciada de organismos uropatógenos al epitelio vaginal en mujeres no secretoras. Los polimorfismos genéticos que afectan a la inmunidad innata se correlacionan con mayor frecuencia de infección y con presentaciones específicas.

Los factores de riesgo conductuales son similares en las mujeres para la cistitis, la pielonefritis y la bacteriuria asintomática. Los factores conductuales más fuertes son las relaciones sexuales y el uso de espermicidas. En mujeres premenopáusicas sexualmente activas, el 75-90% de los episodios se atribuyen al coito. Esta asociación se atribuye principalmente a la ascensión de organismos periuretrales a la vejiga durante el coito, pero el sexo vaginal sin protección también puede reducir la actividad endógena anti-*E. coli*. La flora normal de lactobacilos de la vagina mantiene un entorno ácido que impide la colonización por uropatógenos potenciales, y los espermicidas suprimen esta flora normal. A pesar de las percepciones populares, el uso de anticonceptivos orales o preservativos, el vaciado postcoital, el tipo de ropa interior, la higiene personal después de evacuar o defecar y tomar un baño en lugar de una ducha no están asociados con la IU recurrente. Las relaciones sexuales no contribuyen en gran medida a la IU en las mujeres posmenopáusicas, en las que los determinantes más importantes de la infección son los antecedentes de IU a una edad más temprana y el estado no secretor (v. anteriormente).

El riesgo de IU complicada se define por la anomalía subyacente. Las anomalías genitourinarias facilitan la infección al aumentar la entrada de organismos en la vejiga, por ejemplo a través del sondaje intermitente o de procedimientos urológicos, y la persistencia de organismos dentro de las vías urinarias debido a la micción incompleta o a su persistencia en biopelículas en dispositivos urológicos. Los determinantes que favorecen la infección sintomática en vez de la colonización asintomática no se conocen con precisión. No obstante, la obstrucción y el traumatismo de la mucosa con hemorragia son reconocidos antecedentes de bacteriemia y sepsis en pacientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con bacteriuria preexistente. Aunque suele aceptarse que los diabéticos registran mayor incidencia de IU, ello se correlaciona más con complicaciones a largo plazo de la diabetes, como la vejiga neurógena, que con la enfermedad en sí. Sin embargo, los pacientes con diabetes mal controlada corren el riesgo de sufrir manifestaciones más graves de la infección.[3]

La adquisición de bacteriuria en personas con dispositivos urinarios permanentes, como sondas, endoprótesis y tubos de nefrostomía, puede atribuirse, sobre todo, al desarrollo de biopelícula en los dispositivos. Las biopelículas están compuestas por un material polisacárido extracelular que producen los organismos y que incorpora componentes de la orina, incluida la proteína Tamm-Horsfall, así como iones de magnesio o calcio. Tras la inserción del dispositivo, una capa de acondicionamiento, integrada por proteínas y otros componentes del huésped, recubre inmediatamente el dispositivo. Los organismos se adhieren a esta capa acondicionadora e inician la formación de la biopelícula. La colonización suele comenzar en el orificio uretral o la bolsa de drenaje, desde donde la biopelícula asciende por el catéter. Los organismos que se desarrollan en la biopelícula persisten en un medio relativamente protegido de los antibióticos o las defensas del huésped. En los pacientes que tienen un catéter permanente, la adquisición de bacteriuria se produce a un ritmo del 3 al 7% diario. La bacteriuria que sigue a la inserción de un catéter permanente suele ser inicialmente de un solo organismo, pero la flora polimicrobiana, que incluye sobre todo *Proteus mirabilis,* es típica en las biopelículas maduras de los dispositivos permanentes crónicos. Las cepas de *P. mirabilis* pueden producir abundante biopelícula, y la producción relacionada de ureasa crea un entorno alcalino, lo que conduce a la precipitación de iones de calcio y magnesio. La «biopelícula cristalina» resultante, similar a la que causa los cálculos renales relacionados con infecciones, puede obstruir un catéter permanente. Alrededor del 80% de los episodios de obstrucción de las sondas urinarias son atribuibles a *P. mirabilis.*

Etiología

En todos los tipos de IU, *E. coli* (cap. 280) es la especie bacteriana dominante y causa hasta el 85% de todas las IU sintomáticas en mujeres con infecciones adquiridas en la comunidad (tabla 263-2).[4] La segunda especie más frecuente en la cistitis no complicada es *Staphylococcus saprophyticus,* aislada más habitualmente al final del verano y principio del otoño. En los pacientes que padecen IU complicadas recurrentes, especies como *Enterococcus faecalis* (cap. 270), *Enterococcus faecium, Klebsiella* (cap. 281), *Proteus* (cap. 281), *Providencia stuartii* y *Morganella morganii* se vuelven más comunes. En pacientes con recurrencias muy frecuentes o con sondas vesicales, sobre todo en pacientes de hospitales y residencias de ancianos en los que se utilizan con frecuencia antimicrobianos, *E. coli* representa menos del 50% de las IU y, en su lugar, los pacientes pueden presentar infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 282), *Acinetobacter baumannii, Serratia marcescens* y *Stenotrophomonas maltophilia* aisladas. La urolitiasis atribuida a cálculos infectados está asociada a organismos productores de ureasa; la orina alcalina creada facilita la formación de estruvita.[5] El tratamiento antimicrobiano de repetición, administrado a pacientes con infección urinaria complicada recurrente, a menudo induce una mayor resistencia antimicrobiana de los microorganismos aislados con ocasión de una recaída de la infección. En los centros sanitarios, la vía urinaria sondada es la localización más usual de aislamiento de organismos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos, como Enterobacteriaceae productoras de β-lactamasas de espectro extendido y productoras de carbapenemasas. Las infecciones por *Candida* spp. son las causas más frecuentes de IU fúngicas. Los pacientes con IU por *Candida* suelen tener diabetes o una sonda urinaria permanente, así como una exposición previa a agentes antimicrobianos de amplio espectro.

TABLA 263-2 ETIOLOGÍA MICROBIANA DE LAS INFECCIONES URINARIAS

ORGANISMOS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
BACTERIAS GRAMNEGATIVAS	
Escherichia coli	Típica
Klebsiella pneumoniae	Reinfección frecuente
Enterobacter spp.	Reinfección o infección asociada a la atención sanitaria frecuente*
Proteus spp.	Posible indicación de cálculos; frecuente en dispositivos
Providencia stuartii	Reinfección o infección asociada a la atención sanitaria frecuente*
Morganella morganii	Reinfección o infección asociada a la atención sanitaria frecuente*
Serratia marcescens	A menudo infección asociada a la atención sanitaria*
Acinetobacter baumannii	A menudo infección asociada a la atención sanitaria*
Burkholderia spp.	A menudo infección asociada a la atención sanitaria*
Pseudomonas aeruginosa	A menudo infección asociada a la atención sanitaria*
Stenotrophomonas maltophilia	A menudo infección asociada a la atención sanitaria*
BACTERIAS GRAMPOSITIVAS	
Staphylococcus saprophyticus	Más habituales al final del verano y en otoño
Staphylococcus aureus	Posible indicación de foco fuera de las vías genitourinarias
Enterococcus spp.	Reinfección frecuente
Otras bacterias grampositivas	Mayoritariamente contaminantes o colonizadoras
HONGOS	
Candida spp.	Posible indicación de foco fuera de las vías genitourinarias

*Incluye hospitales y residencias de ancianos.

TABLA 263-3 SÍNTOMAS CLÍNICOS DE LAS INFECCIONES URINARIAS

TIPO DE INFECCIÓN URINARIA	SIGNOS O SÍNTOMAS TÍPICOS
Cistitis	Polaquiuria Disuria Urgencia defecatoria Estranguria (micción dificultosa) Dolor suprapúbico Hematuria
Pielonefritis	Dolor o sensibilidad en la palpación en el ángulo costovertebral Fiebre Escalofríos Síntomas de cistitis (a veces ausentes)
Urosepticemia	Fiebre Escalofríos, rigidez Síndrome septicémico

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio de la cistitis es rápido y los síntomas (tabla 263-3) suelen desarrollarse en 24 h. Clínicamente, la ausencia de flujo vaginal puede diferenciar la cistitis de la uretritis (cap. 264) causada por clamidia, ureaplasma o gonococos. En mujeres que experimentan episodios recurrentes de IU aguda no complicada, el autodiagnóstico es fiable en más del 90% de los casos.

La pielonefritis también puede tener un inicio rápido y puede estar asociada o no a síntomas de cistitis. La bacteriemia se registra en el 10-30% de los pacientes, aunque carece de significación pronóstica. El característico dolor en el costado, con sensibilidad en la palpación, por inflamación y edema del parénquima renal, queda a veces enmascarado por el uso de analgésicos, como el paracetamol, que también reduce la fiebre. Un diagnóstico diferencial importante es el cálculo renal (cap. 111), en el que el dolor puede tener una localización similar, pero no se presenta fiebre a menos que el cálculo se complique con una infección.

La IU complicada se manifiesta con un espectro clínico, que va de mínimas anomalías en la micción a síntomas congruentes con cistitis, pielonefritis o septicemia grave. La urosepticemia es un trastorno potencialmente mortal, en general asociado a bacteriemia. La obstrucción, más frecuente en los hombres con hipertrofia prostática (cap. 114), o el traumatismo de la mucosa por un catéter permanente o una intervención urológica pueden precipitar una bacteriemia. Los pacientes con urosepticemia normalmente presentan IU complicada en vez de pielonefritis no obstructiva. La urosepsis puede cursar con shock séptico o evolucionar a este (cap. 94), que requiere tratamiento de soporte vital además de antibióticos.

DIAGNÓSTICO

Pruebas de laboratorio

El sello distintivo del diagnóstico de la IU es la demostración de bacteriuria en una muestra de orina. Debe obtenerse una muestra de urocultivo previa a la terapia para todos los pacientes que presenten pielonefritis, urosepsis o IU complicada, o cuando el diagnóstico sea incierto. En general, no se recomienda el cultivo rutinario para la cistitis aguda no complicada, porque la presentación clínica es característica y el tratamiento empírico de corta duración suele resolver los síntomas para cuando se dispone del cultivo. Sin embargo, las cistitis recurrentes frecuentes aumentan la probabilidad de resistencia bacteriana, por lo que debe obtenerse un cultivo en esta situación, en pacientes

con una recurrencia temprana tras la terapia y en pacientes con síntomas persistentes a pesar de una terapia antimicrobiana empírica adecuada.

Las muestras para cultivo se obtienen antes de instaurar la antibioterapia, ya que la orina se esteriliza con rapidez una vez iniciada la administración de antimicrobianos sistémicos. El método de recogida habitual es una muestra de orina a mitad del chorro para limitar la contaminación. Para los pacientes con catéteres permanentes, las muestras deben recogerse del orificio del catéter y no de la bolsa de drenaje. Todas las muestras deben llevarse rápidamente al laboratorio para evitar el crecimiento de contaminantes durante el transporte.

La interpretación del urocultivo cuantitativo varía según la presentación clínica y el método de recogida (tabla 263-4). La bacteriuria significativa es de 10^5 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml o más, correspondiendo una UFC a una o más células bacterianas, que forman una colonia cuando se desarrollan en placa de agar. En mujeres con síntomas de cistitis no complicada, 10^2 UFC/ml o más de *E. coli* o *S. saprophyticus* en orina del medio de la micción son indicativas de infección. Otros organismos grampositivos en cualquier recuento cuantitativo deben interpretarse como contaminantes, excepto *Staphylococcus aureus,* que puede identificarse en la orina debido a la filtración renal en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* o endocarditis.

La piuria está presente en la mayoría de los pacientes con IU sintomática o bacteriuria asintomática. No obstante, muchas otras anomalías se asocian también a piuria, cuya presencia no implica diagnóstico de infección ni distingue la infección sintomática de la asintomática. La ausencia de piuria tiene elevado valor predictivo negativo para descartar la IU en la mayoría de los casos. Sin embargo, dicha ausencia en una muestra de orina de una mujer con síntomas compatibles con cistitis no sirve como indicación para interrumpir el tratamiento antimicrobiano empírico.

Para el cribado rápido de una posible bacteriuria puede ser útil la identificación de nitritos mediante un análisis de orina con tira reactiva, con una sensibilidad de alrededor del 90%.[6] Las bacterias gramnegativas, con excepción de *P. aeruginosa,* metabolizan el nitrato a nitrito, lo que se detecta mediante una reacción de color de una tira reactiva. Las bacterias grampositivas y los hongos no metabolizan el nitrato. La técnica es rápida (< 1 min) y barata. Es altamente específica, pero no sensible, ya que no detecta infecciones por grampositivos.

En cambio, algunos pacientes con piuria evidente presentarán urocultivos negativos. Las causas infecciosas de la piuria estéril incluyen la tuberculosis (cap. 299), la gonorrea (cap. 275), la clamidia (cap. 294), el micoplasma (cap. 293) y el ureaplasma (caps. 293 y 264), el herpes genital (cap. 345), la tricomoniasis (cap. 324), las infecciones fúngicas (cap. 314) y la esquistosomiasis (cap. 326).

Son necesarias muestras para hemocultivo de todos los casos sospechosos de urosepticemia. Los pacientes con pielonefritis aguda, no así los afectados de cistitis aguda, presentan concentraciones séricas elevadas de proteína C reactiva.

Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen iniciales en pacientes con urosepticemia sirven para identificar anomalías que requieran control inmediato del origen. La modalidad de imagen óptima es una tomografía computarizada con contraste intravenoso. La resonancia magnética puede no identificar el gas en los tejidos o los cálculos pequeños. La ecografía es un medio rápido para descartar una obstrucción significativa. Las investigaciones también están indicadas para pacientes con respuesta retardada o ausente a la antibioterapia adecuada o con recidiva precoz de la pielonefritis tras completar el tratamiento. Dado que el tratamiento óptimo de una infección urinaria complicada requiere la caracterización y posible corrección de cualquier anomalía anatómica subyacente, algunos pacientes seleccionados pueden requerir estudios de imagen para el diagnóstico de reflujo vesicoureteral (cap. 113) o para caracterizar la función renal diferencial.

TABLA 263-4 INTERPRETACIÓN DEL UROCULTIVO CUANTITATIVO

	RECUENTO BACTERIANO CUANTITATIVO
Bacteriuria asintomática	≥ 10^5 UFC/ml en dos muestras consecutivas para mujeres
Cistitis aguda no complicada	≥ 10^2 UFC/ml de *Escherichia coli* o *Staphylococcus saprophyticus*
Pielonefritis aguda no complicada	≥ 10^4 UFC/ml (el 95% tienen ≥ 10^5 UFC/ml)
Infección urinaria complicada	≥ 10^5 UFC/ml (posibles recuentos inferiores con diuresis)
Recogida con sonda intermitente o de entrada y salida	≥ 10^2 UFC/ml
Aspiración suprapúbica o percutánea	Cualquier organismo aislado

UFC, unidad formadora de colonias.

Diagnóstico diferencial

Las manifestaciones clínicas suelen diferenciar la cistitis y la pielonefritis agudas (tabla 263-5). La polaquiuria, la disuria y el tenesmo vesical de comienzo reciente, sin secreción vaginal o dolor concomitantes, tienen un valor predictivo positivo de cistitis aguda del 90%. El diagnóstico diferencial para mujeres con síntomas de irritación aguda de las vías inferiores comprende infecciones de transmisión sexual, candidiasis vulvovaginal y causas no infecciosas, como cistitis intersticial. Algunos pacientes con síntomas solo en las vías inferiores padecen infección renal, designada como pielonefritis oculta. Los pacientes con apendicitis (cap. 128) y colecistitis (cap. 141) pueden presentar un dolor en el flanco similar al de la pielonefritis derecha, y la enfermedad inflamatoria pélvica (cap. 264) puede diagnosticarse erróneamente como infección urinaria.

TRATAMIENTO

El tratamiento depende de la extensión de la infección (p. ej., cistitis frente a pielonefritis), de la presencia o ausencia de problemas anatómicos subyacentes y de la preocupación por la urosepsis (fig. 263-1). Las IU sintomáticas deben tratarse con antimicrobianos para disminuir la duración de los síntomas y evitar la progresión de la infección. En el caso de la pielonefritis, otro objetivo es limitar el daño al tejido renal. Para la urosepsis, los antimicrobianos seleccionados deben excretarse por vía renal, de modo que se alcancen concentraciones antimicrobianas elevadas en el parénquima renal y la orina.

Cistitis

Los pacientes con cistitis recurrente no complicada suelen poder tratarse eficazmente con una estrategia de autotratamiento empírico precoz (tabla 263-6), que suele conducir a una pronta mejoría de los síntomas. En otros pacientes o en pacientes que presentan recurrencias frecuentes, el tratamiento empírico inicial debe modificarse, según sea necesario, en función de los resultados de las pruebas de cultivo y sensibilidad.[7]

En cualquiera de las dos situaciones, debe prescribirse la duración efectiva más corta. El trimetoprim, el trimetoprim-sulfametoxazol, la fosfomicina, el pivmecilinam y la nitrofurantoína son tratamientos de primera línea recomendados, porque son eficaces con ciclos relativamente cortos[8] y su efecto limitado sobre la flora normal reduce el riesgo de desarrollar resistencia a los antimicrobianos. Para una IU no complicada en mujeres, la nitrofurantoína (100 mg tres veces al día durante 5 días) se asocia con el menor número de efectos adversos[9] y da lugar a una probabilidad significativamente mayor de resolución clínica y microbiológica a los 28 días de finalizar la terapia en comparación con una dosis única de 3 g de fosfomicina.[A1] Trimetoprim o trimetoprim-sulfametoxazol se eligen como tratamiento empírico inicial solo si la prevalencia local de la resistencia a estos fármacos en infecciones por *E. coli* extrahospitalarias es inferior al 20%. Las fluoroquinolonas no se recomiendan para la terapia de primera línea debido a las preocupaciones sobre la toxicidad y la promoción de la resistencia. Los antimicrobianos β-lactámicos son aproximadamente un 10% menos eficaces que los agentes de primera línea. La nitrofurantoína y las cefalosporinas orales se prefieren durante el embarazo, por ser seguras para el feto.

Para el alivio sintomático agudo, la fenazopiridina (100 mg, 1-2 comprimidos hasta tres veces al día después de las comidas durante un máximo de 2 días) es eficaz. Sin embargo, solo debe utilizarse junto con antibióticos y no con antipiréticos, ya que puede enmascarar los síntomas de la infección. Puede manchar las lentes de contacto blandas y no debe utilizarse en pacientes que las lleven puestas.

Pielonefritis

Para el tratamiento antimicrobiano de la pielonefritis (tabla 263-7), la decisión inicial es si bastará con el tratamiento oral o si es necesario un tratamiento parenteral. La terapia intravenosa empírica inicial con un aminoglucósido (p. ej., gentamicina) se asocia a mejores resultados y debe considerarse en zonas con altas tasas de resistencia a otros antimicrobianos.[10] Tras el tratamiento inicial con un fármaco parenteral, la transición a un tratamiento oral que alcance unos niveles tisulares adecuados (es decir, trimetoprim-sulfametoxazol, cefixima o ciprofloxacino, pero no nitrofurantoína o fosfomicina) suele ser posible a las 24 o 48 h si el paciente ha mejorado clínicamente. El tiempo de tratamiento recomendado es de 7 a 14 días, pero de 5 a 7 días es adecuado para el ciprofloxacino o el levofloxacino.[A2,A3]

Infección urinaria complicada

El régimen antimicrobiano seleccionado para el tratamiento de la IU complicada debe individualizarse en función del lugar de la infección, la gravedad de las manifestaciones, el nuevo o presunto organismo infectante y su susceptibilidad, la tolerancia del paciente y la naturaleza de las anomalías subyacentes.[11,12] La terapia oral o parenteral se selecciona en función de la presentación y la probabilidad de organismos resistentes. Cuando los síntomas son leves y no molestos, es razonable retrasar el inicio de la terapia antimicrobiana hasta que se disponga de los resultados del urocultivo para permitir una selección óptima.

Cuando se presenten síntomas molestos o graves, debe iniciarse rápidamente una terapia antimicrobiana empírica. El urocultivo previo y los antecedentes recientes de exposición a antimicrobianos ayudan a evaluar esa posibilidad. Las opciones para una IU complicada con síntomas graves incluyen plazomicina intravenosa (15 mg/kg una vez al día) o meropenem

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

(1 g cada 8 h) durante 4 o 5 días, seguido de una terapia oral guiada por la sensibilidad durante otros 5 o 6 días.[A4] La piperacilina-tazobactam (4,5 g cada 8 h durante 7 días) y la fosfomicina (6 g cada 8 h durante 7 días) son casi igual de eficaces.[A5] Otras opciones incluyen meropenem-vaborbactam (2 g/2 g en 3 h) o piperacilina-tazobactam (4,5 g en 30 min) cada 8 h durante 4-5 días, seguidos de 5-6 días de terapia oral guiada por la sensibilidad.[A6] La plazomicina y la combinación meropenem y vaborbactam resultan particularmente útiles frente a microorganismos muy resistentes cuando las opciones de tratamiento son limitadas. La nitrofurantoína, ya sea como tratamiento inicial o como continuación tras la terapia intravenosa inicial, puede utilizarse para episodios de infección complicada de la vejiga, pero no es eficaz para la infección renal y está contraindicada en individuos con insuficiencia renal. La fosfomicina (con ajustes de dosis para pacientes con función renal alterada) también puede utilizarse para la infección complicada de vejiga, pero no renal. La terapia empírica seleccionada debe revaluarse al cabo de 48 a 72 h, momento en el que debe estar disponible el resultado del urocultivo para poder modificar la respuesta a la terapia inicial a un agente al que el organismo sea susceptible, independientemente de la respuesta clínica. La profilaxis antibiótica al retirar el catéter para reducir el riesgo de ulterior infección sintomática continúa siendo un asunto controvertido.

Bacteriuria asintomática

La evidencia respalda el tratamiento de la bacteriuria asintomática antes de procedimientos urológicos en previsión de traumatismo de la mucosa genitourinaria. También existen pruebas que apoyan el tratamiento de la bacteriuria asintomática en mujeres embarazadas (v. «Embarazo»).[A7] Por lo demás, cada vez se reconoce más que la bacteriuria asintomática es una de las principales causas del uso innecesario de agentes antimicrobianos.[11] En todas las demás poblaciones, incluidas las mujeres y los hombres de edad avanzada, el tratamiento de la bacteriuria asintomática no se asocia a mejores resultados y suele ir sistemáticamente seguido de reinfección por organismos de resistencia antimicrobiana creciente.

TABLA 263-5 PROCESO DE DECISIÓN DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA DE INFECCIONES URINARIAS ALTAS (PIELONEFRITIS) O BAJAS (CISTITIS)

	CISTITIS	PIELONEFRITIS
SIGNOS Y SÍNTOMAS		
Fiebre	No	Sí
Disuria	Sí	Posible
Polaquiuria	Sí	Posible
Dolor en el flanco	No	Sí
DIAGNÓSTICO		
Piuria	Sí	Sí
Resultado de prueba de nitritos	Normalmente positivo	Normalmente positivo
Bacteriuria	Sí	Sí
Proteína C reactiva	Normal	Aumentada
Hemocultivos	Negativos	Positivos en ≈10-30%
TRATAMIENTO		
Primera línea	Terapia oral a corto plazo (v. tabla 263-6)	Oral: fluoroquinolona durante 7 días; parenteral: cefalosporina, fluoroquinolona o aminoglucósido durante 7-14 días (v. tabla 263-7)
Segunda línea	Fluoroquinolona durante 3 días o cefalosporina durante 7 días	Cefalosporina inyectable hasta conseguir el estado afebril, seguida de reducción gradual oral durante un total de 2 semanas
Embarazadas	Nitrofurantoína o cefalosporina durante 5-7 días	Cefalosporina inyectable hasta conseguir el estado afebril, seguida de cefalosporina oral durante 14 días

TABLA 263-6 ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS PARA TRATAR LA CISTITIS

ANTIMICROBIANO	DOSIS* Y DURACIÓN
TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA	
Trimetoprim	100-150 mg cada 12 h × 3 días
Trimetoprim-sulfametoxazol	160/800 mg cada 12 h × 3 días o 320/1.600 mg en monodosis
Nitrofurantoína	50-100 mg cada 8 h × 5-7 días
Macrocristales de nitrofurantoína	100 mg 2 veces al día × 5 días
Fosfomicina trometamol	3 g en monodosis
Pivmecilinam	400 mg 2 veces al día × 3-5 días
OTROS	
Amoxicilina-clavulánico	500 mg (dosis de amoxicilina) cada 8 h × 7 días
Amoxicilina	500 mg 3 veces al día × 7 días
Cefpodoxima proxetilo	100 mg 2 veces al día × 3 días
Cefuroxima axetilo	500 mg 2 veces al día × 7 días
Cefixima	400 mg/día × 7 días
Ceftibuteno	400 mg/día × 5-7 días
Norfloxacino†	400 mg cada 12 h × 7 días
Ciprofloxacino†	250 mg cada 12 h durante 3-7 días (500 mg una vez al día en liberación prolongada)
Levofloxacino†	250-500 mg/día durante 3-7 días

*Las dosis indicadas son para adultos con función renal normal. Se pueden considerar dosis menores por disfunción renal relacionada con infección de riñones, otras nefropatías o edad avanzada.
†La FDA advierte de que los efectos secundarios de las fluoroquinolonas son superiores a sus efectos beneficiosos cuando existen otras opciones para pacientes con infecciones urinarias agudas no complicadas.

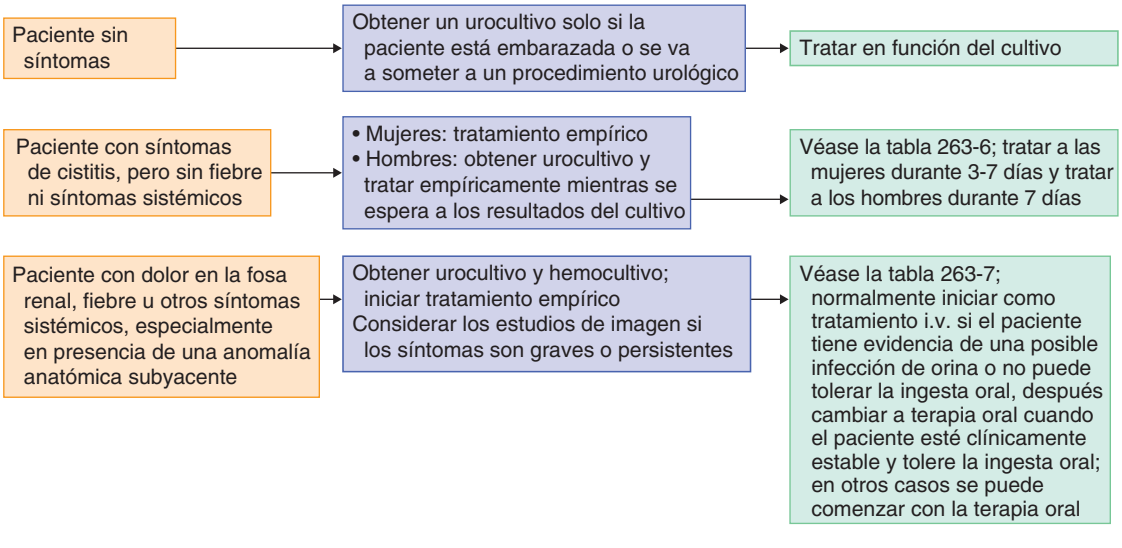

FIGURA 263-1. Enfoque para el tratamiento de la infección urinaria.

TABLA 263-7 ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS PARA TRATAR LA PIELONEFRITIS Y LA UROSEPSIS

VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y ANTIMICROBIANO	DOSIS*
PARENTERAL[†]	
Tratamiento de primera línea	
Piperacilina-tazobactam	3.375 g cada 6 h
Cefepima	2 g cada 8-12 h
Cefotaxima	1 g cada 8 h
Ceftriaxona	1-2 g 1 vez al día
Ciprofloxacino	400 mg cada 12 h
Levofloxacino	750 mg/día
Otros	
Ceftacidima	1 g cada 8-12 h
Ertapenem	1 g 1 vez al día
Meropenem	500 mg cada 6 h
Doripenem	500 mg cada 8 h
Amikacina	15 mg/kg/día
Gentamicina	4,5 mg/kg/día
Tobramicina	4,5 mg/kg/día
Trimetoprim-sulfametoxazol	160/800 mg cada 12 h
ORAL	
Tratamiento de primera línea	
Ciprofloxacino	500 mg cada 12 h
Levofloxacino	250-500 mg/día
Otros	
Amoxicilina-clavulánico	500 mg (dosis de amoxicilina) cada 8 h
Cefuroxima axetilo	500 mg cada 12 h
Cefixima	400 mg/día
Ceftibuteno	400 mg/día

*Las dosis indicadas son para adultos con función renal normal. Se pueden considerar dosis menores por disfunción renal.
[†]La terapia parenteral debe convertirse en terapia oral una vez que se haya alcanzado la estabilidad clínica y se hayan recuperado los resultados de susceptibilidad, lo que suele ocurrir 2-3 días después de iniciar la terapia. Véase el texto para más detalles sobre la duración de la terapia.

La bacteriuria en pacientes con sondas permanentes no se trata, salvo si hay síntomas atribuibles a IU. La administración de antimicrobianos a pacientes sondados con bacteriuria asintomática deriva inevitablemente en reinfección por organismos más resistentes. Se desconoce el tratamiento óptimo para pacientes con síntomas inespecíficos (fatiga, letargo, falta de concentración) y bacteriuria. Por un lado, el tratamiento sintomático con observación y, por otro, un ensayo de tratamiento antimicrobiano son dos opciones potencialmente válidas, pero no estudiadas.

Infecciones en hombres de edad avanzada

La infección urinaria es la causa principal de bacteriemia en hombres mayores, casi siempre en el marco de anomalías subyacentes de próstata, vejiga o riñón, incluida la prostatitis bacteriana (cap. 114). Para las infecciones urinarias bajas, la terapia empírica inicial es la misma que para la cistitis en las mujeres. Sin embargo, está indicada la terapia antimicrobiana dirigida por cultivo tan pronto como sea posible, y los antibióticos no eluden la necesidad de consulta urológica y de una evaluación urológica completa, que orientarán el tratamiento posterior. La duración del tratamiento suele ser mayor que en el caso de las mujeres, ya que 14 días de trimetoprim-sulfametoxazol o ciprofloxacino no son mejores que 7 días del mismo agente en hombres sin fiebre.[A8] En los hombres con una IU febril, sin embargo, 14 días de terapia son ligeramente mejores que 7 días, principalmente porque reducen algo la probabilidad de una recidiva.[A9] Para los hombres sin antecedentes de recidiva, los beneficios de una terapia más corta probablemente superen este pequeño beneficio potencial.

Obstrucción urinaria

La obstrucción, ya sea por un cálculo urinario, un agrandamiento de la próstata o un mal funcionamiento de la sonda, puede provocar enfermedades graves si la orina está colonizada por bacterias. En el contexto de un sistema urinario obstruido, la combinación de la presión creciente de la obstrucción y la rápida multiplicación de las bacterias facilita la infección sistémica (p. ej., bacteriemia y sepsis) a menos que se drene el sistema urinario. El drenaje puede ser tan sencillo como colocar una sonda urinaria temporal o sustituir una sonda obstruida. Si la intervención urológica no está disponible o no puede lograr el drenaje, un radiólogo intervencionista puede realizar un drenaje percutáneo. Independientemente del método, debe conseguirse el drenaje urgentemente y deben iniciarse los agentes antimicrobianos para la pielonefritis o la urosepsis.

Urosepticemia

Los principios para el manejo de la urosepticemia son similares a los de los pacientes con sepsis grave de cualquier localización (cap. 94). El tratamiento antimicrobiano empírico parenteral (p. ej., piperacilina/tazobactam 3,375 g i.v. cada 6 h o ceftriaxona 1-2 g i.v. cada 24 h) y los cuidados de apoyo deben iniciarse rápidamente,[13] pero el tratamiento empírico no tiene por qué incluir rutinariamente la cobertura frente a *Pseudomonas*.[14] El antimicrobiano seleccionado debe aportar cobertura de amplio espectro frente a potenciales uropatógenos, incluidas las bacterias resistentes. La terapia antimicrobiana debe revaluarse cuando se disponga de los resultados de los cultivos de orina y sangre. Al igual que en el caso de la pielonefritis, la terapia puede pasar a la vía oral cuando los signos vitales se hayan normalizado y se tolere la ingesta oral.

Absceso perinéfrico

Debe sospecharse un absceso perinéfrico en pacientes que presenten fiebre persistente y malestar abdominal entre 48 y 72 h después del inicio de la terapia antimicrobiana activa. La TC con contraste es la modalidad de imagen preferida, pero la TC sin contraste, la ecografía y la RM son alternativas en el contexto de la insuficiencia renal. Si se identifica un absceso perinéfrico, el drenaje eficaz es el pilar del tratamiento. La mayoría de los abscesos pueden ser drenados de forma segura y eficaz por un radiólogo intervencionista, pero los abscesos loculados o de difícil acceso pueden requerir un drenaje quirúrgico abierto.

Funguria

La funguria solo se trata si hay síntomas de IU.[15] Esta infección se aborda con fluconazol, 400 mg una vez al día durante 1 día, seguidos de 200 mg una vez al día durante 7-14 días. Si se aísla *Candida* spp. resistente al fluconazol, la anfotericina liposómica es la terapia alternativa recomendada, porque otros antifúngicos tienen una excreción renal limitada. Un experto en enfermedades infecciosas debe guiar la dosificación, que puede variar según el producto. La duración óptima de la terapia es incierta, pero normalmente se sugieren de 7 a 10 días de anfotericina.

Seguimiento

No son precisos cultivos de seguimiento, salvo que la infección sintomática persista o se reproduzca. Si el paciente desarrolla una recidiva precoz (< 30 días), es necesario realizar un cultivo de orina y un análisis de sensibilidad para garantizar que se pueda prescribir la terapia antimicrobiana adecuada. Si los pacientes requieren tratamiento empírico mientras esperan estos resultados, debe seleccionarse un régimen basado en el último urocultivo disponible.

PREVENCIÓN

Cribado

Dado que la bacteriuria asintomática solo debe tratarse en circunstancias seleccionadas (v. anteriormente), no se recomienda el cribado rutinario de la bacteriuria asintomática.[16]

IU recurrente no complicada

Las mujeres premenopáusicas con IU aguda recurrente no complicada deben evitar el uso de espermicidas y pueden beneficiarse de aumentar su ingesta diaria de agua a más de 1,5 l/día.[A10] Puede considerarse el uso profiláctico de D-manosa (de 420 mg a 2 g sin receta), sobre todo si *E. coli* es el organismo que se aísla repetidamente.[A11] Para las mujeres con infección urinaria aguda recurrente no complicada y frecuente (más de dos episodios en 6 meses o tres en 12 meses) que se presenta en forma de cistitis o pielonefritis, la terapia antimicrobiana profiláctica es eficaz, ya sea como profilaxis de dosis baja a largo plazo,[A12] o como profilaxis poscoital (tabla 263-8). El uso de comprimidos o de zumo de arándanos no disminuye de manera fiable la bacteriuria[A13] ni la frecuencia de infección recurrente, y los probióticos no son eficaces. En el caso de las mujeres posmenopáusicas, se puede probar con estrógenos vaginales tópicos para disminuir la frecuencia de la infección, pero los antibióticos poscoitales son más eficaces para las mujeres con recurrencias frecuentes.[17] Sin embargo, la terapia sistémica con estrógenos no se asocia a una menor frecuencia de IU y, en general, debe evitarse en mujeres con recurrencias frecuentes.

Embarazo

Las recomendaciones actuales indican que las mujeres embarazadas deben someterse a pruebas de detección de la bacteriuria asintomática al principio del embarazo, normalmente a las 12 o 16 semanas.[18] Si está presente debe tratarse, obteniendo muestras para cultivo de seguimiento con periodicidad mensual. En caso de colonización asintomática o infección recurrente hay que considerar la profilaxis con cefalexina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Bruxvoort KJ, Bider-Canfield Z, Casey JA, et al. Outpatient urinary tract infections in an era of virtual healthcare: trends from 2008 to 2017. *Clin Infect Dis*. 2020;71:100-8.
2. Weiss GL, Stanisich JJ, Sauer MM, et al. Architecture and function of human uromodulin filaments in urinary tract infections. *Science*. 2020;369:1005-10.
3. Zasloff M. Why are diabetics prone to kidney infections? *J Clin Invest*. 2018;128:5213-5.
4. Bollestad M, Vik I, Grude N, et al. Bacteriology in uncomplicated urinary tract infections in Norwegian general practice from 2001-2015. *BJGP Open*. 2018;1:1-20.
5. Espinosa-Ortiz EJ, Eisner BH, Lange D, et al. Current insights into the mechanisms and management of infection stones. *Nat Rev Urol*. 2019;16:35-53.
6. Andersen ES, Østergaard C, Röttger R, et al. POCT urine dipstick versus central laboratory analyses: diagnostic performance and logistics in the medical emergency department. *Clin Biochem*. 2023;111:17-25.
7. Aslam S, Albo M, Brubaker L. Recurrent urinary tract infections in adult women. *JAMA*. 2020;323:658-9.
8. Lee RA, Centor RM, Humphrey LL, et al. Appropriate use of short-course antibiotics in common infections: best practice advice from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2021;174:822-7.
9. Butler AM, Durkin MJ, Keller MR, et al. Association of adverse events with antibiotic treatment for urinary tract infection. *Clin Infect Dis*. 2022;74:1408-18.
10. Elbaz M, Zadka H, Weiss-Meilik A, et al. Effectiveness and safety of an institutional aminoglycoside-based regimen as empirical treatment of patients with pyelonephritis. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75:2307-13.
11. Ross J, Hickling D. Medical treatment for urinary tract infections. *Urol Clin North Am*. 2022;49:283-97.
12. Rando E, Giovannenze F, Murri R. A review of recent advances in the treatment of adults with complicated urinary tract infection. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022;15:1053-66.
13. Bonkat G, Cai T, Veeratterapillay R, et al. Management of urosepsis in 2018. *Eur Urol Focus*. 2019;5:5-9.
14. Kooda KJ, Rudis M, Mara K, et al. Critically ill health care-associated urinary tract infection: broad vs. narrow antibiotics in the emergency department have similar outcomes. *J Emerg Med*. 2021;60:8-16.
15. Odabasi Z, Mert A. *Candida* urinary tract infections in adults. *World J Urol*. 2020;38:2699-707.
16. Henderson JT, Webber EM, Bean SI. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019;322:1195-205.
17. Kwok M, McGeorge S, Mayer-Coverdale J, et al. Guideline of guidelines: management of recurrent urinary tract infections in women. *BJU Int*. 2022;130(Suppl 3):11-22.
18. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, et al. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2019;68:1611-5.
19. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2019;322:1188-94.
20. Luu A, Dominguez F, Yeshoua B, et al. Reducing catheter-associated urinary tract infections via cost-saving diagnostic stewardship. *Clin Infect Dis*. 2021;72:e883-6.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 263-8 REGÍMENES PROFILÁCTICOS DE LA INFECCIÓN URINARIA RECURRENTE EN MUJERES

DE ELECCIÓN	OTROS
Dosis baja a largo plazo Nitrofurantoína, 50 mg 1 vez al día o 100 mg/día Trimetoprim-sulfametoxazol, 40/200 mg/día o en días alternos	Cefalexina, 250-500 mg/día* Norfloxacino, 200 mg/día Ciprofloxacino, 125 mg/día
Poscoital (en monodosis) Nitrofurantoína, 50 o 100 mg* Trimetoprim-sulfametoxazol, 40/200 mg Trimetoprim, 100 mg	Cefalexina, 250 mg* Ciprofloxacino, 125 mg Norfloxacino, 200 mg

*Adecuada durante el embarazo.

o nitrofurantoína durante todo el embarazo para disminuir el riesgo de pielonefritis en la fase avanzada.[19]

IU complicada previa

La profilaxis antimicrobiana no se ha demostrado eficaz para pacientes con IU complicada, incluidos los afectados por lesión medular o los portadores de sondas permanentes crónicas. En ellos, la anomalía inductora de alteración de la micción supone que la bacteriuria es inevitable y el tratamiento antimicrobiano simplemente favorece la bacteriuria por organismos de resistencia creciente. Sin embargo, para los pacientes con IU recurrentes y una vejiga neurógena tras una lesión medular, los datos limitados sugieren que los antibióticos cíclicos (el uso semanal alterno de dos antibióticos diferentes) pueden ser eficaces sin fomentar la resistencia a los antibióticos.[A14]

Control de infecciones

Los programas de control de infecciones de los centros sanitarios (cap. 261) deben incluir prácticas para prevenir las IU asociadas al catéter.[20] Las directrices basadas en la evidencia proporcionan recomendaciones claras, incluida la vigilancia continua. La intervención más importante se centra en evitar el uso de sondas permanentes siempre que sea posible y, cuando las indicaciones de su uso sean manifiestas, en hacer que la duración de su implantación sea la mínima. La limpieza meatal con solución de clorhexidina antes de la inserción del catéter puede disminuir la incidencia de bacteriuria asintomática asociada al catéter e IU.[A15] Para los adultos que requieren autosondaje intermitente, la profilaxis antibiótica continua puede reducir las infecciones urinarias recurrentes, aunque con riesgo de aparición de organismos resistentes.[A16] El desarrollo futuro de materiales resistentes a la biopelícula de las bacterias podría ayudar a reducir el problema de las IU asociadas a catéter.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la cistitis no complicada y la pielonefritis es bueno. Las mujeres con cistitis aguda no complicada no reciben terapia antimicrobiana y los síntomas suelen desaparecer en 1 o 2 semanas. Las afectadas por IU aguda no complicada recurrente y muy frecuente no experimentan efectos adversos a largo plazo, como disfunción renal o hipertensión. Una pequeña proporción de mujeres con pielonefritis aguda no obstructiva grave desarrollan cicatrices renales, aunque no asociadas a deterioro de la función renal. Se desconoce si los hombres también desarrollan este tipo de cicatrices. Los pacientes con IU complicada recurrente y frecuente pueden sufrir una sustancial morbilidad con infecciones reiteradas, aunque el mal pronóstico a largo plazo suele asociarse a la anomalía subyacente más que a la infección. Por lo general, un absceso perinéfrico se cura con una terapia adecuada y no se asocia a secuelas a largo plazo. La urosepticemia produce una mortalidad de en torno al 10%. Los factores que aumentan el riesgo de muerte son edad avanzada, enfermedades subyacentes significativas y tratamiento antimicrobiano inicial inadecuado.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, et al. Effect of 5-day nitrofurantoin vs single-dose fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:1781-9.

A2. Dinh A, Davido B, Etienne M, et al. Is 5 days of oral fluoroquinolone enough for acute uncomplicated pyelonephritis? The DTP randomized trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36:1443-8.

A3. Fox MT, Melia MT, Same RG, et al. A seven-day course of TMP-SMX may be as effective as a seven-day course of ciprofloxacin for the treatment of pyelonephritis. *Am J Med*. 2017;130:842-5.

A4. Wagenlehner FME, Cloutier DJ, Komirenko AS, et al. Once-daily plazomicin for complicated urinary tract infections. *N Engl J Med*. 2019;380:729-40.

A5. Kaye KS, Rice LB, Dane AL, et al. Fosfomycin for injection (ZTI-01) versus piperacillin-tazobactam for the treatment of complicated urinary tract infection including acute pyelonephritis: ZEUS, a phase 2/3 randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2019;69:2045-56.

A6. Kaye KS, Bhowmick T, Metallidis S, et al. Effect of meropenem-vaborbactam vs piperacillin-tazobactam on clinical cure or improvement and microbial eradication in complicated urinary tract infection: the TANGO I randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:788-99.

A7. Widmer M, Lopez I, Gulmezoglu AM, et al. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11:CD000491.

A8. Drekonja DM, Trautner B, Amundson C, et al. Effect of 7 vs 14 days of antibiotic therapy on resolution of symptoms among afebrile men with urinary tract infection. *JAMA*. 2021;326:324-31.

A9. van Nieuwkoop C, van der Starre WE, Stalenhoef JE, et al. Treatment duration of febrile urinary tract infection: a pragmatic randomized, double-blind, placebo-controlled non-inferiority trial in men and women. *BMC Med*. 2017;15:1-9.

A10. Hooton TM, Vecchio M, Iroz A, et al. Effect of increased daily water intake in premenopausal women with recurrent urinary tract infections: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178:1509-15.

A11. Lenger SM, Bradley MS, Thomas DA, et al. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223:265 e1-265.e13.

A12. Price JR, Guran LA, Gregory WT, et al. Nitrofurantoin vs other prophylactic agents in reducing recurrent urinary tract infections in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215:548-60.

A13. Juthani-Mehta M, Van Ness PH, Bianco L, et al. Effect of cranberry capsules on bacteriuria plus pyuria among older women in nursing homes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:1879-87.

A14. Dinh A, Hallouin-Bernard MC, Davido B, et al. Weekly sequential antibioprophylaxis for recurrent urinary tract infections among patients with neurogenic bladder: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2020;71:3128-35.

A15. Fasugba O, Cheng AC, Gregory V, et al. Chlorhexidine for meatal cleaning in reducing catheter-associated urinary tract infections: a multicentre stepped-wedge randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:611-9.

A16. Fisher H, Oluboyede Y, Chadwick T, et al. Continuous low-dose antibiotic prophylaxis for adults with repeated urinary tract infections (AnTIC): a randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:957-68.

264 ABORDAJE DEL PACIENTE CON UNA INFECCIÓN DE TRANSMISIÓN SEXUAL

HEIDI SWYGARD Y MYRON S. COHEN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

DEFINICIÓN

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son un conjunto de infecciones causadas por diversos microorganismos que se transmiten a través de un contacto íntimo que afecta a la piel y las superficies mucosas de la orofaringe, la vagina, el pene o el recto.[1] Pueden agruparse en cinco grandes categorías (síndromes): uretritis, úlceras genitales, trastornos celulares epiteliales, secreción vaginal y ectoparásitos (tabla 264-1). Se recomiendan modelos y programas de atención que incluyan la perspectiva de género (cap. 215) para todas las personas que se beneficiarían de dichos servicios.

EPIDEMIOLOGÍA

La interacción entre el huésped y el patógeno de transmisión sexual desempeña un papel fundamental, y los cambios tisulares característicos ofrecen pistas sobre la etiología. Varios patógenos de transmisión sexual provocan solamente inflamación local *(Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis)*, con la posibilidad de invasión tisular local *(N. gonorrhoeae, C. trachomatis)* o de diseminación sistémica *(N. gonorrhoeae)*. Algunos patógenos de transmisión sexual provocan ulceración tisular (*Treponema pallidum, Haemophilus ducreyi,* virus del herpes simple 1 y 2, *Klebsiella granulomatis*). Los virus del papiloma humano (VPH) dan lugar a cambios celulares epiteliales y predisponen a la aparición de neoplasias. Varios agentes patógenos de transmisión sexual (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], virus de la hepatitis B y C, citomegalovirus) penetran habitualmente a través del tracto genital sin causar cambios locales.

Otras enfermedades sistémicas importantes que pueden adquirirse por transmisión sexual son el virus del Zika, el virus del Ébola, la fiebre de Lassa y la viruela del mono (caps. 343, 351 y 352). Aunque estas infecciones pueden presentarse con lesiones cutáneas genitales que pueden confundirse con el virus del herpes simple, pueden causar signos y síntomas sistémicos que pueden ser mortales.

TABLA 264-1 SÍNDROMES DE ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

SÍNDROME	MICROORGANISMO
URETRITIS	
Gonocócica	*Neisseria gonorrhoeae* (cap. 275)
No gonocócica	*Chlamydia trachomatis* (cap. 294) *Trichomonas vaginalis* (cap. 324) *Mycoplasma genitalium* (cap. 293) *Ureaplasma urealyticum* (cap. 293) *Neisseria meningitidis* (cap. 274) Herpes simple (infección primaria; cap. 345)
ÚLCERAS GENITALES	
Herpes genital	Herpes simple (cap. 345)
Sífilis	*Treponema pallidum* (cap. 295)
Chancroide	*Haemophilus ducreyi* (cap. 276)
Granuloma inguinal (donovanosis)	*Klebsiella granulomatis* (cap. 292)
Linfogranuloma venéreo	*Chlamydia trachomatis* (serovares L1, L2 o L3)
INFECCIONES DE CÉLULAS EPITELIALES	
Verrugas genitales	Virus del papiloma humano (cap. 344)
Neoplasia cervical	Virus del papiloma humano de tipos 16 y 18 (cap. 344)
Molusco	Molusco contagioso (cap. 343)
EXUDADO GENITAL FEMENINO	
Vaginosis bacteriana	*Gardnerella vaginalis,* anaerobios (cap. 273)
Vaginitis	*Trichomonas vaginalis* (cap. 324) *Candida albicans* (cap. 310)
Cervicitis	*Neisseria gonorrhoeae* (cap. 275) *Chlamydia trachomatis* (cap. 294) *Trichomonas vaginalis* (cap. 324) Herpes simple (cap. 345)
Enfermedad inflamatoria pélvica	*Neisseria gonorrhoeae* (cap. 275) *Chlamydia trachomatis* (cap. 294)
ECTOPARÁSITOS	
Piojos del pubis (ladillas)	*Pthirus pubis*
Sarna	*Sarcoptes scabiei*

Las infecciones de transmisión sexual se encuentran entre las más comunes en todo el mundo, pero la mayoría nunca se declaran. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que casi un millón de personas en todo el mundo se infectan cada día con alguna de las cuatro infecciones de transmisión sexual curables: clamidia, gonorrea, sífilis y tricomoniasis. Se calcula que cada año se registran 2,5 millones de casos de gonorrea, clamidia y sífilis solo en EE. UU.[2] Sin embargo, es probable que el número total estimado de casos de todas las infecciones de transmisión sexual sea mucho mayor debido a la infranotificación y a que muchas infecciones son subclínicas y pueden escapar a la detección. Las infecciones de transmisión sexual son generalmente transmisibles tanto si son sintomáticas como asintomáticas.

A pesar de los esfuerzos por controlar la epidemia de infecciones de transmisión sexual, el número de nuevas infecciones sigue creciendo. Esta epidemia afecta de forma desproporcionada a poblaciones y zonas geográficas concretas, lo que a veces tiene consecuencias sanitarias a largo plazo, como la infertilidad, los malos resultados de los nacimientos, el cáncer y la infección por el VIH. En EE. UU., los determinantes sociales de la salud contribuyen a una carga desigual de infecciones de transmisión sexual en las comunidades negra, india americana/nativa de Alaska y latina (cap. 4).

En EE. UU., la clamidia (cap. 294), la gonorrea (cap. 275) y la sífilis (cap. 295) deben notificarse a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). En general, las tasas de sífilis primaria y secundaria han aumentado cada año desde 2000, con un aumento del 6,8% de 2019 a 2020. Aunque las tasas de sífilis son más bajas entre las mujeres en comparación con los hombres, las tasas en mujeres han aumentado casi un 150% de 2016 a 2020, y las tasas de sífilis congénita aumentaron un 250% durante ese período de tiempo. Los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres representan casi el 60% de los casos de sífilis entre los hombres. En el caso de la gonorrea, la tasa global es de unos 150 casos por cada 100.000 habitantes entre las mujeres y de 225 casos por cada 100.000 en los hombres, pero las tasas en hombres y mujeres de 20 a 24 años se acercan a los 750 casos por cada 100.000.

Los patógenos emergentes también deben tenerse en cuenta en determinados grupos de pacientes. Algunos de estos patógenos son asintomáticos, pero tienen importancia para la salud pública (p. ej., los virus del Ébola [cap. 351] y del Zika [cap. 352] en las secreciones genitales), mientras que otros representan patógenos reconocidos relativamente nuevos (p. ej., la uretritis por *Neisseria meningitidis* [cap. 274] y la viruela del mono [cap. 343]).[3]

Los datos de seroprevalencia y las encuestas nacionales sugieren una elevada carga de infecciones virales de transmisión sexual. Los anticuerpos contra el virus del herpes simple 2 (VHS-2) se encuentran en el suero de alrededor del 12% de la población (de 14 a 49 años), y la seropositividad es más frecuente en los estadounidenses negros no hispanos (alrededor del 35%) en comparación con los blancos no hispanos (alrededor del 8%), y en las mujeres (alrededor del 16%) en comparación con los hombres (alrededor del 8%).

La pandemia del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) afectó significativamente a la disponibilidad de servicios para pacientes que padecen infecciones de transmisión sexual, especialmente en entornos urbanos. Aún están por ver las ramificaciones a largo plazo de las oportunidades perdidas de detección e intervención.

La propagación de las infecciones de transmisión sexual depende del organismo, del huésped, del tiempo que una persona infectada permanece contagiosa y del número de personas expuestas. Estos parámetros pueden resumirse como:

$$R_o = B \times D \times C$$

donde R_o es la tasa reproductiva básica de una infección, o el número de casos secundarios que una persona infectada típica provocará en la población; B es la eficiencia de la transmisión; D es la duración de la infectividad, y C es el número de parejas sexuales.

BIOPATOLOGÍA

Los patógenos de transmisión sexual dependen totalmente de la transmisión entre humanos, aunque *T. vaginalis* puede tener algunas fuentes inanimadas. La eficacia de la transmisión refleja la infectividad del caso inicial (dependiente de la concentración y del fenotipo del microorganismo en el aparato genital) y la sensibilidad de la pareja sexual (que refleja la resistencia del huésped, hereditaria, adquirida o innata). Dado que la inmunidad a las ITS es rara, las reinfecciones son frecuentes, y solo se han desarrollado vacunas para la hepatitis A, la hepatitis B y el virus del papiloma humano.

Cada organismo de transmisión sexual produce un síndrome característico, porque cada patógeno tiene proclividad por uno o más tejidos y, cuando es sintomático, puede evocar una respuesta inflamatoria predecible. Por ejemplo, los gonococos (cap. 275) que infectan la uretra masculina suelen producir una respuesta neutrofílica intensa que da lugar a una secreción purulenta y dolor al orinar, mientras que es menos probable que *C. trachomatis* (cap. 294) produzca una respuesta de este tipo en el mismo tejido y es más probable que produzca una secreción acuosa leve o ningún síntoma.

Dado que las infecciones de transmisión sexual son más prevalentes en determinadas geografías y poblaciones, las coinfecciones son frecuentes. La detección de un organismo de transmisión sexual debe conducir a otras pruebas. Los patógenos de transmisión sexual también pueden ser sinérgicos: por ejemplo, las infecciones de transmisión sexual también contribuyen a la adquisición y transmisión del VIH y obstaculizan los esfuerzos para prevenir su transmisión. Las úlceras genitales alteran el epitelio de la mucosa genital y permiten la entrada del VIH. La inflamación causada por la ulceración recluta macrófagos y linfocitos, aumentando así el número de células diana para el VIH y el número de receptores por célula. Las infecciones de transmisión sexual también pueden aumentar la carga viral del VIH en las secreciones genitales, incluido el semen y las secreciones vaginales, contribuyendo así a un mayor riesgo de transmisión del VIH.[4]

DIAGNÓSTICO

Estrategias sindrómicas

El enfoque sindrómico se centra en el diagnóstico basado en los signos y síntomas, seguido del tratamiento empírico del caso índice y el tratamiento concomitante de las parejas sexuales. El enfoque sindrómico es especialmente crítico en países con recursos limitados o allí donde las pruebas de laboratorio no están disponibles o su coste es prohibitivo. En EE. UU. se prefiere el diagnóstico microbiológico, porque confirma la elección de la terapia empírica o reorienta la atención posterior; permite la detección y el seguimiento de la resistencia al tratamiento, y permite notificar diagnósticos específicos a las autoridades de salud pública, como exige la ley estatal para muchas infecciones de transmisión sexual.

Las nuevas pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) en el punto de atención para las infecciones de transmisión sexual permiten diagnosticar y tratar algunos síndromes (p. ej., la vaginitis)[5] e infecciones específicas (p. ej., la gonorrea y la clamidia) en la misma visita ambulatoria. Sin embargo, cuando no se disponga de los resultados de las pruebas en la misma visita, se debe proporcionar el tratamiento sindrómico más adecuado de forma empírica en el punto de atención para resolver la infección y reducir la transmisión posterior.

El diagnóstico de una infección de transmisión sexual sugiere relaciones sexuales sin preservativo y sirve como marcador de una posible infección por el VIH.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Toda persona sometida a evaluación o tratamiento por una ITS debe someterse a una prueba de detección de la infección por el VIH, ya que el diagnóstico precoz (cap. 355) y el tratamiento (cap. 357) de la infección por el VIH tienen importantes beneficios para la salud personal y pública, incluida la reducción de la transmisión secundaria del VIH.[A1]

TRATAMIENTO

Abordaje general

Aunque la mayoría de las infecciones de transmisión sexual son autolimitadas y se tratan fácilmente, el tratamiento integral y adecuado del paciente con una infección de transmisión sexual requiere una habilidad considerable. En primer lugar, debe reconocerse el síndrome correcto, adoptando las decisiones oportunas sobre las pruebas diagnósticas concretas. En segundo lugar, debe proporcionarse un tratamiento empírico lo suficientemente amplio como para prometer la curación o disminuir la duración de la enfermedad. En tercer lugar, el clínico está obligado a buscar otras infecciones de transmisión sexual de importancia para la salud pública o personal. En cuarto lugar, el médico debe considerar a las parejas sexuales del paciente, bien ofreciendo una terapia expeditiva, bien derivándolas. En quinto lugar, el paciente necesita asesoramiento y medidas preventivas complementarias cuando se estime oportuno. Dichas medidas podrían incluir la vacunación contra la hepatitis A, la hepatitis B o el virus del papiloma humano, o antimicrobianos para prevenir otra infección de transmisión sexual, como la sífilis en incubación o la infección por el VIH.

SÍNDROMES DE INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

URETRITIS

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La uretritis se caracteriza por alguna combinación de secreción uretral y disuria, pero la prostatitis (cap. 114) puede causar molestias similares. Las mujeres con uretritis suelen presentar alguna combinación de disuria y piuria, que debe diferenciarse de la cistitis bacteriana (cap. 263).

La uretritis se diagnostica cuando se demuestran uno o más de los siguientes: 1) exudado uretral mucopurulento o purulento; 2) tinción de Gram de secreciones uretrales en la que se demuestren dos o más leucocitos por campo microscópico de inmersión en aceite; 3) una prueba positiva de la esterasa leucocítica en la primera parte de la micción, o 4) un examen microscópico de la primera parte de la micción en el que se demuestren 10 o más leucocitos por campo de gran aumento. En el caso de que no pueda expresarse exudado uretral desde el meato uretral, puede introducirse una torunda de alginato cálcico unos 5 mm en el interior de la uretra; el material recogido se coloca sobre un portaobjetos rodando la torunda a lo largo del cristal.

La uretritis está causada por un grupo de patógenos limitado (v. tabla 264-1), cuya visualización microscópica o su crecimiento en medios de cultivo puede ser difícil. No obstante, un diagnóstico específico puede mejorar el tratamiento de las parejas sexuales, y los resultados de dichas pruebas deben comunicarse al departamento de salud.

La tinción de Gram de la secreción uretral es una prueba diagnóstica sencilla y rápida para documentar tanto una uretritis como una posible infección gonocócica (cap. 275), que se caracteriza por la detección de leucocitos que contienen diplococos gramnegativos intracelulares (v. fig. 275-1). Dado que la confirmación de la uretritis gonocócica no excluye la infección concomitante por *Chlamydia* o *Mycoplasma*, las NAAT, que son muy sensibles y específicas para la detección de estos y otros organismos, se realizan de forma rutinaria en la secreción uretral debido a la alta probabilidad de coinfección. Sin embargo, los clínicos deben tener precaución a la hora de confiar únicamente en la NAAT para diagnosticar la gonorrea, ya que no siempre identifica otras especies de *Neisseria* de transmisión sexual, como *Neisseria meningitidis*.

Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para gonorrea, *Chlamydia* y *Trichomonas* también pueden aplicarse a muestras de orina de primera micción (el meato no se limpia intencionadamente para que la orina se contamine con estos organismos), material de frotis uretral o material de frotis vaginal.[6] Las pruebas de NAAT extragenitales (p. ej., frotis rectales y faríngeos) se recomiendan para los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres o las mujeres con exposiciones declaradas, ya que las pruebas basadas en la orina y las cervicovaginales por sí solas pueden pasar por alto a una gran proporción de individuos infectados.[7]

TRATAMIENTO

En la práctica, los pacientes y (en la mayoría de los casos) las parejas sexuales deben ser tratados con terapia empírica para cubrir el espectro de organismos potencialmente causantes antes de disponer de los resultados de las pruebas definitivas. Este tratamiento empírico debe iniciarse lo antes posible tras el diagnóstico clínico y debe observarse directamente si es factible (tabla 264-2).[8,9] La doxiciclina parece ser más eficaz que la azitromicina para la uretritis no gonocócica y es ahora el tratamiento preferido para la clamidia debido a la creciente resistencia de otras infecciones concomitantes (p. ej., la gonorrea y *M. genitalium*) a los macrólidos.

Si los resultados de la NAAT sugieren que es poco probable que la terapia empírica tenga éxito o si el paciente no responde a la terapia empírica, debe ajustarse el régimen antibiótico. En el caso de *M. genitalium*, la uretritis persistente o recurrente debe tratarse con moxifloxacino durante 7 días. *T. vaginalis*, que también debe considerarse en caso de fracaso del tratamiento, es susceptible al metronidazol o al tinidazol. Dado que el tratamiento para los patógenos del tracto urinario (v. tabla 263-6) también puede resolver la uretritis de transmisión sexual, el clínico que esté tratando una presunta infección de vejiga debe considerar también una posible infección de transmisión sexual.

En caso de presunta proctitis de transmisión sexual, el tratamiento empírico recomendado es ceftriaxona (500 mg i.m. una vez) más doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días). Para la presunta epididimitis de transmisión sexual, se recomienda ceftriaxona (500 mg i.m. una vez) más doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día durante 10 días) en hombres heterosexuales, pero se prefiere ceftriaxona (500 mg i.m. una vez) más levofloxacino (500 mg por vía oral al día durante 10 días) en hombres con presunta epididimitis debida a patógenos entéricos.

TABLA 264-2 TRATAMIENTO SINDRÓMICO DE LA URETRITIS

GONOCÓCICA*
Recomendado
Ceftriaxona, 500 mg inyectada por vía intramuscular 1 vez, *y* (si no se ha excluido la clamidia) doxiciclina, 100 mg por vía oral 2 veces al día durante 7 días (para las personas que pesen > 150 kg, la dosis de ceftriaxona debe ser de 1 g)
NO GONOCÓCICA
Recomendado
Doxiciclina, 100 mg por vía oral, 2 veces al día durante 7 días
Alternativo
Azitromicina, 1 g por vía oral como dosis única; o 500 mg por vía oral como dosis única seguida de 250 mg por vía oral al día durante 4 días
Recurrente o persistente
Si se utilizó azitromicina para el episodio inicial: moxifloxacino, 400 mg por vía oral 1 vez al día durante 7 días Si se utilizó doxiciclina para el episodio inicial: azitromicina, 1 g por vía oral (dosis única) *MÁS* Para hombres que mantienen relaciones sexuales con mujeres que viven en áreas con alta prevalencia de *T. vaginalis:* Metronidazol, 2 g por vía oral (una sola dosis) *o* Tinidazol, 2 g por vía oral (una sola dosis)

*Enfermedad anorrectal y genital no complicada.

ÚLCERAS GENITALES

En EE. UU., el VHS-1 y el VHS-2 (cap. 345), y *T. pallidum* son responsables de prácticamente todas las úlceras genitales, y el VHS-1 y el VHS-2 son, con diferencia, la causa más común.

HERPES GENITAL

El herpes genital (cap. 345), que suele desarrollarse tras un período de incubación inferior a 21 días, aparece en forma de vesículas agrupadas sobre una base eritematosa. Las vesículas se vuelven pustulosas y luego se rompen para formar úlceras poco profundas y dolorosas que pueden coalescer. Las úlceras cicatrizan desarrollando una costra y el proceso suele completarse en 2-3 semanas después de la aparición de las lesiones iniciales. En el reciente brote de viruela del mono, las lesiones se confundieron inicialmente con las vesículas del virus del herpes simple. Las recidivas pasan por las mismas etapas, pero generalmente solo persisten entre 5 y 7 días. El primer episodio (incidente) de infección por el VHS-2 puede acompañarse de signos y síntomas sistémicos, como fiebre y cefalea, donde esta última refleja la diseminación del VHS hasta el sistema nervioso central. El VHS-2 puede causar una meningitis recurrente que puede coincidir con la reactivación de las lesiones genitales.

Cerca del 20% de los individuos infectados manifiestan la presentación genital clásica, el 60% tienen signos y síntomas leves y atípicos, y el 20% restante están completamente asintomáticos. La excreción viral se produce con mayor frecuencia en los individuos sintomáticos (20% de los días) en comparación con los asintomáticos (10% de los días), por lo que supone un riesgo continuo para las parejas sexuales. Las pruebas de ácido nucleico de los frotis de las lesiones tienen una sensibilidad del 97% para detectar el virus del herpes.[10] Sin embargo, el cribado serológico del herpes genital se asocia a

TABLA 264-3 TRATAMIENTO DE LAS ÚLCERAS GENITALES

HERPES GENITAL
Primer episodio
Aciclovir, 400 mg por vía oral 3 veces al día durante 7-10 días *o* Famciclovir, 250 mg por vía oral 3 veces al día durante 7-10 días *o* Valaciclovir, 1 g por vía oral 2 veces al día durante 7-10 días (El tratamiento puede prolongarse si la curación es incompleta tras 10 días de terapia)
Episodios recurrentes de VHS-2
Aciclovir, 800 mg por vía oral 2 veces al día durante 5 días *o* Aciclovir, 800 mg por vía oral 3 veces al día durante 2 días *o* Famciclovir, 1 g por vía oral 2 veces al día durante 1 día *o* Famciclovir, 500 mg por vía oral 1 vez, seguido de 250 mg 2 veces al día durante 2 días *o* Famciclovir, 125 mg 2 veces al día durante 5 días *o* Valaciclovir, 500 mg por vía oral 2 veces al día durante 3 días *o* Valaciclovir, 1 g por vía oral 1 vez al día durante 5 días
Supresión crónica del VHS-2
Aciclovir, 400 mg por vía oral 2 veces al día *o* Valaciclovir, 500 mg por vía oral 1 vez al día *o* Valaciclovir, 1 g por vía oral 1 vez al día *o* Famciclovir, 250 mg por vía oral 2 veces al día
SÍFILIS
Primaria o secundaria
Penicilina G benzatina, 2,4 millones de unidades i.m. en dosis única
Latente
Sífilis latente precoz: penicilina G benzatina, 2,4 millones de unidades i.m. en dosis única *Sífilis latente tardía:* penicilina G benzatina, 7,2 millones de unidades en total, administradas en tres dosis de 2,4 millones de unidades i.m. cada una a intervalos de 1 semana
LINFOGRANULOMA VENÉREO
Doxiciclina, 100 mg por vía oral 2 veces al día durante 21 días
Regímenes alternativos
Azitromicina, 1 g por vía oral 1 vez a la semana durante 3 semanas *o* Eritromicina base, 500 mg por vía oral 4 veces al día durante 21 días
CHANCROIDE
Azitromicina, 1 g por vía oral en dosis única *o* Ceftriaxona, 250 mg i.m. en dosis única *o* Ciprofloxacino, 500 mg por vía oral 2 veces al día durante 3 días *o* Eritromicina base, 500 mg por vía oral 3 veces al día durante 7 días
GRANULOMA INGUINAL (DONOVANOSIS)
Azitromicina, 1 g por vía oral 1 vez a la semana o 500 mg al día durante > 3 semanas y hasta que todas las lesiones hayan cicatrizado completamente
Regímenes alternativos
Doxiciclina, 100 mg por vía oral 2 veces al día durante al menos 3 semanas y hasta que todas las lesiones hayan cicatrizado completamente *o* Eritromicina base, 500 mg por vía oral 4 veces al día durante > 3 semanas y hasta que todas las lesiones hayan cicatrizado completamente *o* Trimetoprim-sulfametoxazol un comprimido de doble potencia (160 mg/800 mg) por vía oral 2 veces al día durante > 3 semanas y hasta que todas las lesiones hayan cicatrizado completamente

i.m., intramuscular; VHS, virus del herpes simple.
Fuente: https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/STI-Guidelines-2021.pdf.

una alta tasa de resultados falsos positivos y potenciales perjuicios psicosociales. El tratamiento con medicamentos antivirales puede acortar la duración de los síntomas y puede ser útil para prevenir la reaparición del VHS-2 (tabla 264-3). El asesoramiento a los pacientes debe incluir una discusión sobre el riesgo de diseminación, la revelación del estado serológico y la evitación de las relaciones sexuales en el pródromo viral o durante los brotes.

SÍFILIS

La lesión ulcerosa de la sífilis (cap. 295; v. fig. 295-1) –el chancro– es indurada y normalmente indolora. Algunos pacientes pueden presentar múltiples úlceras en lugar de un único chancro. Deben recogerse frotis de una úlcera genital y examinarse mediante microscopia de campo oscuro; el hallazgo de espiroquetas móviles es diagnóstico de sífilis. Cuando no se dispone de microscopia de campo oscuro, la sífilis primaria puede diagnosticarse con pruebas serológicas, pero las pruebas de anticuerpos no treponémicos y treponémicos pueden ser negativas en la infección primaria temprana. La sífilis secundaria se produce cuando las espiroquetas se propagan sistémicamente, dando lugar a una erupción maculopapular característica que afecta a las palmas de las manos y las plantas de los pies, alopecia, manchas en la mucosa oral o condiloma *latum*.[11]

Todos los pacientes que presenten una infección de transmisión sexual deben someterse a un cribado serológico (e-fig. 264-1) para la sífilis (p. ej., prueba de reagina plasmática rápida, prueba del Venereal Disease Research Laboratory [VDRL], prueba de suero no calentado con rojo de toluidina [TRUST]). Si es reactivo, el diagnóstico debe confirmarse con una prueba de anticuerpos treponémicos más específica (ensayo de microhemaglutinación-*T. pallidum*, prueba de anticuerpos treponémicos fluorescentes). Sin embargo, algunos grandes laboratorios han cambiado al algoritmo de cribado de la sífilis inversa utilizando las pruebas treponémicas automatizadas más recientes para las pruebas iniciales, seguidas de una prueba no treponémica (cap. 295).

Todos los pacientes diagnosticados de sífilis deben ser interrogados sobre los síntomas oculares y los síntomas sugestivos de neurosífilis; la neurosífilis y los síntomas oculares requieren 14 días de penicilina G acuosa intravenosa (v. tabla 295-4). La sífilis latente tardía y la sífilis de duración desconocida se tratan con tres inyecciones semanales de penicilina intramuscular.[12]

LINFOGRANULOMA VENÉREO

El linfogranuloma venéreo,[13] causado por un serovar de *C. trachomatis* (cap. 294), se caracteriza por la supuración local de los ganglios linfáticos, la ulceración con fibrosis posterior, la formación de fístulas y el edema distal. El linfogranuloma venéreo puede manifestarse como un síndrome que imita la proctocolitis con hallazgos clínicos de secreción rectal (de aspecto mucoide o hemorrágico), tenesmo, dolor anal, estreñimiento y fiebre. Si no se trata, causa daño local extenso, con fistulización y formación de estenosis. Pueden producirse infecciones bacterianas secundarias, algunas de ellas invasivas. Se han registrado brotes entre hombres que practican sexo con hombres en EE. UU. y Europa.

CHANCROIDE Y GRANULOMA INGUINAL

El chancroide (cap. 276), infección causada por *Haemophilus ducreyi*, produce úlceras dolorosas e irregulares, y linfoadenopatías inguinales dolorosas, que pueden ser fluctuantes. A diferencia de las lesiones por el VHS, aquellas tienen a menudo diversos tamaños.

El granuloma inguinal (cap. 292), causado por *Klebsiella granulomatis*, también se conoce como donovanosis. La enfermedad es rara en EE. UU. Las lesiones ulcerosas son indoloras y vasculares, con un aspecto rojo carnoso. La enfermedad es lentamente progresiva con linfoadenopatía regional. El diagnóstico se realiza mediante la identificación de los cuerpos de Donovan teñidos de oscuro en biopsias tomadas con *punch* o en preparaciones de tejido.

TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en la causa específica (v. tabla 264-3).

INFECCIONES DE CÉLULAS EPITELIALES

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La infección por el virus del papiloma humano de transmisión sexual (cap. 344) suele ser transitoria y asintomática, pero algunos pacientes desarrollan verrugas genitales visibles. Estas verrugas son indoloras, blandas, húmedas, rosadas o tumefacciones de color carne, con forma variable, y pueden ser elevadas o planas, únicas o múltiples, pequeñas o grandes, y a veces con forma de coliflor. Las verrugas aparecen en la vulva, la vagina y el ano, en el cuello uterino, y en el pene, el escroto, las ingles o los muslos. Las verrugas genitales se diagnostican mediante inspección visual.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento se dirige a las lesiones locales, con agentes tópicos (p. ej., crema de imiquimod al 3,75 o al 5% aplicada por el paciente o solución o gel de podofilox al 0,5%; o solución de ácido tricloroacético o ácido bicloroacético al 80-90% administrada por el médico), crioterapia o extirpación quirúrgica. Sin embargo, dicho tratamiento no suele ser curativo.

Dos genotipos oncógenos del virus del papiloma humano (16 y 18) son responsables de casi todos los cánceres anogenitales, cervicales y orofaríngeos, y de las lesiones precancerosas. Los tipos 6 y 11 del virus del papiloma humano son responsables de la mayoría de los casos de verrugas genitales y papilomatosis respiratoria recurrente. Las citologías de Papanicolaou se recomiendan a las mujeres sexualmente activas a partir de los 21 años, independientemente del factor de riesgo o de la edad en el momento de la coitarquia (cap. 184). Sin embargo, las pruebas específicas del virus del papiloma humano no se recomiendan en mujeres menores de 30 años. La frecuencia de los nuevos cribados está influida por la edad, los resultados de cribados anteriores y los resultados de pruebas previas. El sexo masculino, el tabaquismo y el estado seropositivo para el VIH se asocian de forma significativa con la prevalencia oral del virus del papiloma humano.

Tres vacunas contra el virus del papiloma humano (cap. 15) están actualmente aprobadas por la Food and Drug Administration de EE. UU. para su uso en hombres y mujeres: una vacuna tetravalente (que protege contra los tipos 6, 11, 16 y 18), una vacuna bivalente (que protege contra los tipos 16 y 18) y una vacuna 9-valente (6, 11, 16 y 18, 31, 33, 45, 52 y 58). Se recomienda la vacunación (v. tabla 344-2) para hombres y mujeres de 26 años o menos, incluidas las personas inmunocomprometidas (p. ej., VIH) que no hayan sido vacunadas previamente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

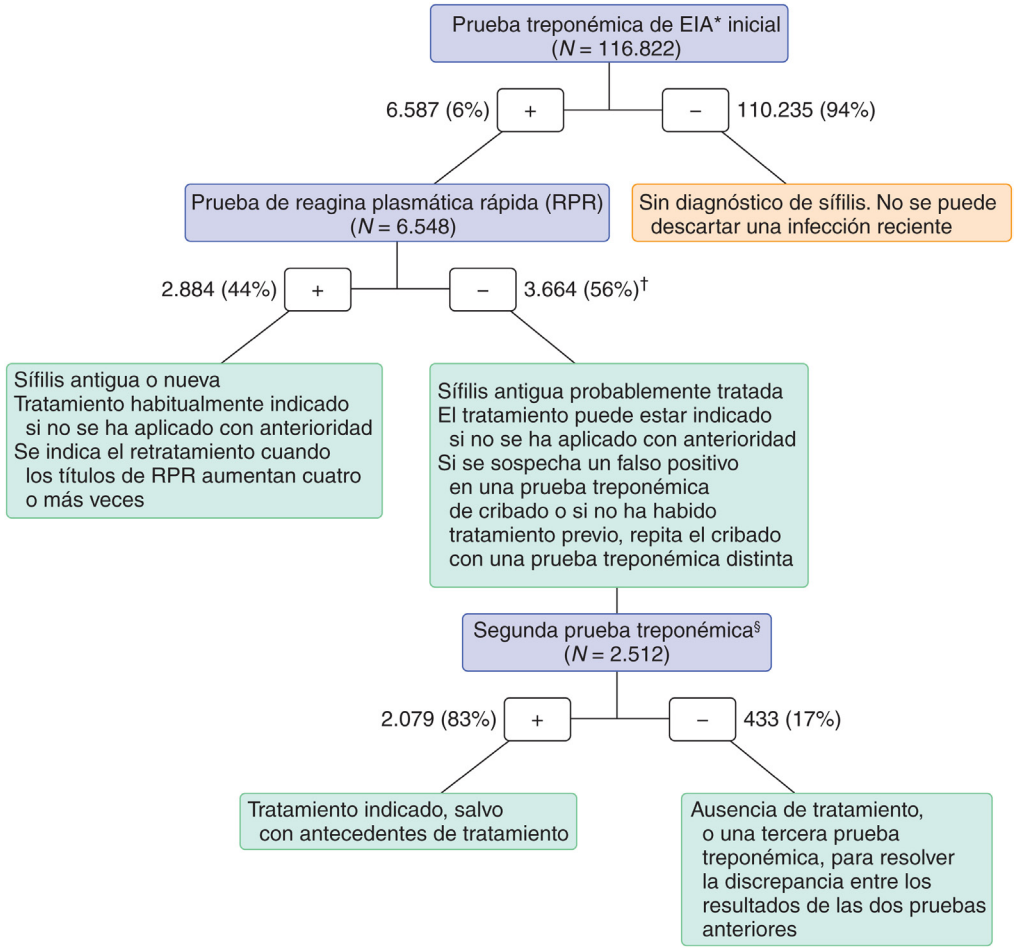

E-FIGURA 264-1. Algoritmo de pruebas de sífilis inversa utilizando pruebas treponémicas para el cribado inicial. *Inmunoensayo enzimático. †Reactivo con la prueba treponémica EIA, pero no reactivo con la prueba RPR. §Utilizando las pruebas de aglutinación de partículas de *Treponema pallidum* o de anticuerpos treponémicos fluorescentes. (Reproducido a partir de Centers for Disease Control and Prevention. Syphilis testing algorithms using treponemal tests for initial screening—four laboratories, New York City, 2005-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57:872-875.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

MOLUSCO CONTAGIOSO

El molusco contagioso (cap. 343) es una afección cutánea generalmente benigna que se caracteriza por pequeñas lesiones elevadas (llamadas moluscos) que pueden ser blancas, rosadas o de color carne y pueden tener un aspecto nacarado. Las lesiones pueden distinguirse de las verrugas por el hoyuelo o fosa que se observa en el centro. El molusco se contagia por contacto piel con piel o con fómites contaminados por el virus (p. ej., toallas, juguetes de piscina). Las lesiones pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, incluida la zona genital. El molusco contagioso suele ser autolimitado en individuos sanos, y las lesiones se resuelven en 6-12 meses sin dejar cicatriz. Las lesiones en la zona genital pueden requerir tratamiento (extirpación física o terapia oral o tópica; cap. 343). Los pacientes inmunocomprometidos pueden no responder al tratamiento tradicional y puede estar justificada su derivación a un especialista.

EXUDADOS GENITALES FEMENINOS

Las infecciones del aparato genitourinario femenino producen varios síndromes con síntomas que se superponen (disuria, flujo vaginal, irritación vulvar), pero por lo general se puede establecer un diagnóstico después de la obtención cuidadosa de la anamnesis, la exploración y algunas pruebas de laboratorio. El planteamiento inicial depende del foco anatómico primario de la infección: sistema urinario, endocérvix o vagina. En la paciente adulta, el epitelio cilíndrico del endocérvix es propenso a la infección por *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* o *T. vaginalis,* y la vagina es propensa a la infección por *Candida albicans, T. vaginalis* o el síndrome de vaginosis bacteriana (VB). El cuello uterino puede tener un aspecto completamente normal en las mujeres con infección cervical, mientras que la mucopurulencia en el orificio del cuello o la friabilidad de la mucosa sugieren infección. La vaginitis se asocia con un exudado visible y las características del flujo vaginal aportan pistas diagnósticas.

El exudado genital femenino es un cuadro en el que, normalmente, las estrategias de tratamiento sindrómico carecen de sensibilidad y especificidad. El examen microscópico en fresco de las secreciones vaginales puede mejorar la eficacia del tratamiento sindrómico, pero la interpretación de los resultados es difícil y no puede excluir la infección por varios patógenos simultáneamente.

VAGINOSIS BACTERIANA

La vaginosis bacteriana, que es la causa más común de flujo vaginal en EE. UU., es una disbiosis anaeróbica polibacteriana del microbioma vaginal (es decir, un microbioma vaginal en el que no predominan los lactobacilos).[14] Las mujeres con VB se hallan a menudo mínimamente sintomáticas, pero pueden observar un flujo vaginal escaso y olor vaginal (que suele aumentar después del coito).[15] La flora vaginal normal contiene lactobacilos productores de peróxido de hidrógeno, como *Lactobacillus crispatus* y *Lactobacillus jensenii,* los cuales defienden probablemente la vagina frente a numerosos patógenos (un ejemplo de inmunidad innata). *Lactobacillus acidophilus* rara vez se encuentra en la vagina normal, por lo que el yogur no puede servir como remedio ni como agente preventivo.

La VB comienza aparentemente con la desaparición de la flora vaginal normal y su sustitución por *Gardnerella vaginalis* y otras muchas especies bacterianas anaerobias. El mecanismo preciso que causa este cambio en la flora vaginal (es decir, la disbiosis) no se conoce bien, pero *G. vaginalis, Prevotella bivia* y otros organismos pueden ser colonizadores tempranos que conduzcan al posterior desarrollo de una biopelícula seguida de una colonización secundaria.[16] La VB no es necesariamente un cambio benigno en la flora. Se asocia a una mayor tasa de infecciones del tracto superior (endometritis, salpingitis) y complicaciones del embarazo, como la rotura prematura de membranas, el parto prematuro y la infertilidad.[17] Las mujeres con VB pueden tener un riesgo más alto de adquirir el VIH; sus parejas masculinas también pueden tener un mayor riesgo de infección por el VIH.

El flujo es homogéneo y puede contener burbujas. El pH vaginal se encuentra elevado por encima del normal de 4-4,5. Al añadir hidróxido de potasio al 10% al flujo vaginal en el portaobjetos o en el espéculo produce un olor a pescado, de tipo aminado, que da una «prueba de olor» positiva por la elaboración de aminas por la flora anaerobia. El examen del material vaginal de un frotis en fresco pone de manifiesto la ausencia de bacilos y su sustitución por grumos de cocobacilos. Algunas células del epitelio vaginal se hallan recubiertas con cocobacilos, lo que puede ocultar sus bordes o el aspecto normal claro del citoplasma (células indicadoras), a veces descrito como con aspecto «de huevo frito con sal y pimienta». Se observa una cifra relativamente baja de leucocitos polimorfonucleares, y la presencia de una gran cantidad de leucocitos en la preparación en fresco de una mujer con VB sugiere una infección coincidente, posiblemente tricomoniasis o cervicitis bacteriana.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las mujeres asintomáticas que no presentan un riesgo elevado de parto prematuro no parece conferir ningún beneficio. Para las mujeres sintomáticas, el tratamiento contra la flora anaerobia consiste en metronidazol (500 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días o en gel al 0,75% por vía intravaginal 5 g al día durante 5 días), secnidazol (2 g de gránulos por vía oral en una sola dosis), tinidazol (2 g por vía oral al día durante 2 días o 1 g por vía oral una vez al día durante 5 días) o clindamicina (crema al 2% en forma de 5 g por vía intravaginal al acostarse durante 7 días, 300 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días o 100 mg en óvulos por vía intravaginal al acostarse durante 3 días). La tasa de recaída es de alrededor del 30%, y el tratamiento de las parejas sexuales masculinas no ofrece ningún beneficio. Sin embargo, *Lactobacillus crispatus* CTV-05 administrado por vía vaginal puede reducir significativamente las recidivas de vaginosis bacteriana tras el tratamiento con metronidazol vaginal en gel.[A2]

VAGINITIS

Candidiasis

La candidiasis vulvovaginal (cap. 310) es frecuente y se observa cuando las especies endógenas de *Candida* superan a la flora bacteriana normal, con mayor frecuencia en mujeres que toman antibióticos o utilizan anticonceptivos orales. Las mujeres afectadas manifiestan, por lo general, prurito vulvar y molestias, y pueden referir o no la presencia de un exceso de flujo acompañante. La vagina suele mantener un número normal de lactobacilos, por lo que el pH vaginal suele ser normal, lo que resulta útil para discriminar la candidiasis de otras infecciones vaginales. Los labios y las paredes vaginales pueden estar bastante eritematosos. Aunque se ha descrito clásicamente como «cremoso», el exudado de la candidiasis es frecuentemente fluido y resulta difícil distinguirlo de otros exudados. El material vaginal puede tratarse con hidróxido de potasio al 10% para destruir otros elementos celulares y facilitar la observación de los hongos. Sin embargo, el frotis en fresco tiene una sensibilidad solo del 50% aproximadamente, y una mujer con la presentación clínica clásica debe ser tratada, incluso aunque no se observen elementos fúngicos.[18]

TRATAMIENTO

Existe una amplia gama de medicamentos antifúngicos tópicos (tabla 264-4) (muchos sin receta), y todos estos fármacos son aproximadamente igual de eficaces, aunque la tasa de curación con algunos tratamientos tópicos de dosis única parece ser inferior a las tasas con regímenes más prolongados. El fluconazol, administrado en forma de dosis oral única de 150 mg, es muy eficaz. La infección con levaduras distintas a *Candida albicans* puede requerir un tratamiento más prolongado. La candidiasis vulvovaginal recurrente es un problema para muchas mujeres y no se ha definido el tratamiento óptimo. El oteseconazol (150 mg por vía oral al día durante 7 días, luego una vez a la semana durante 11 semanas) es una opción más reciente.[A3] Pueden considerarse regímenes antifúngicos de mantenimiento con fluconazol oral. La infección recurrente debería impulsar al médico a considerar una diabetes mellitus o una infección por el VIH subyacente. El tratamiento de las parejas sexuales de las mujeres con candidiasis no aporta ningún beneficio.

Tricomoniasis

La incidencia anual estimada de *Trichomonas vaginalis* (cap. 324) en todo el mundo supera a la de la clamidia y la gonorrea juntas. Las mujeres con infección por *T. vaginalis* se pueden quejar de exudado purulento e irritación vulvar. Las paredes vaginales están enrojecidas y la vagina puede contener un flujo excesivo amarillo o verde de aspecto burbujeante o espumoso. El exocérvix puede hallarse también inflamado o presentar

TABLA 264-4 ANTIFÚNGICOS TÓPICOS SELECCIONADOS PARA LAS CANDIDIASIS VAGINALES

CREMAS
Sin receta
Clotrimazol (crema al 2%), 5 g intravaginales al día durante 3 días Miconazol (crema al 4%), 5 g intravaginales al día durante 3 días
Prescripción
Butoconazol (crema al 2%), 5 g por vía intravaginal una vez Terconazol (crema al 0,8%), 5 g intravaginales al día durante 3 días
SUPOSITORIOS
Sin receta
Miconazol (1.200 mg) una vez
Prescripción
Terconazol, 80 mg supositorio vaginal al día durante 3 días

Fuente: https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/STI-Guidelines-2021.pdf.

hemorragias puntiformes, que dan lugar al patognomónico «cuello uterino en fresa» (colpitis maculosa). El pH vaginal es elevado, pero con frecuencia la prueba del olor es negativa. Los frotis ponen de manifiesto cifras elevadas de polimorfonucleares y se reconocen protozoos móviles, con flagelos visibles, del mismo tamaño que los polimorfonucleares aproximadamente en dos tercios de los casos. Debido al escaso rendimiento de la microscopia en fresco, se recomienda realizar pruebas de ácidos nucleicos.

TRATAMIENTO

El tratamiento preferido en las mujeres es un ciclo de 7 días de metronidazol (500 mg dos veces al día), pero en los hombres puede utilizarse una dosis única de 2 g.[19] El tinidazol (2 g por vía oral en una dosis única) es una alternativa, pero la resistencia a ambos regímenes está aumentando. Las pruebas de resistencia a los fármacos pueden realizarse a través de los CDC; las recomendaciones de tratamiento basadas en las pruebas de resistencia pueden incluir dosis más altas y una duración más prolongada de tinidazol o metronidazol bajo la orientación de expertos.

Cervicitis

El diagnóstico clínico de cervicitis viene indicado por el dolor en la exploración bimanual, la inflamación visible a la inspección o la presencia de exudado. El diagnóstico específico solo puede hacerse detectando microorganismos del cuello uterino, preferiblemente mediante pruebas de ácido nucleico de la secreción. *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* muestran tropismo por el tejido cervical, mientras que otros patógenos (incluido el VIH) pueden infectar aparentemente también los tejidos vaginales.

TRATAMIENTO

Lo ideal sería que el tratamiento se basara en los resultados de las pruebas. El tratamiento recomendado es doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días) o una dosis única de azitromicina (1 g por vía oral) para la clamidia, doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días) seguida de moxifloxacino (400 mg una vez al día durante 7 días) para *Mycoplasma genitalium* y ceftriaxona (500 mg i.m. una vez) si se detecta infección gonocócica o el riesgo de padecerla es elevado. Si no puede garantizarse el seguimiento o no se dispone de la prueba de NAAT, debe utilizarse un tratamiento empírico dirigido tanto a *C. trachomatis* como a *N. gonorrhoeae* para las mujeres de alto riesgo (edad < 25 años, nueva pareja sexual, pareja sexual con una enfermedad de transmisión sexual o parejas que también tienen otras parejas).

ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA

Cada año, más de 800.000 mujeres desarrollan enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) en EE. UU.[20] Las causas bacterianas de la enfermedad inflamatoria pélvica son innumerables e incluyen *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* (alrededor del 35% de los casos)[21] y *Mycoplasma* (especialmente *M. genitalium*); también se han implicado otras bacterias anaerobias y aerobias que colonizan la vagina y el citomegalovirus (cap. 347). La infección asciende desde el cuello uterino a la cavidad uterina, produciendo así una endometritis, ocasionalmente con extensión a las trompas de Falopio, que causa salpingitis. Algunos dispositivos intrauterinos se han asociado con un mayor riesgo de salpingitis, y algunos datos apoyan que la irrigación vaginal puede ser un factor predisponente.

Las mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica suelen quejarse de dolor pélvico, que puede ser constante o intermitente y suele exacerbarse con la menstruación y el coito. El hallazgo de dolor en la exploración bimanual de los anejos establece el diagnóstico de salpingitis. En ocasiones se observa fiebre, dolor del cuello uterino, leucocitosis y aumento de la velocidad de sedimentación. Los signos o síntomas graves sugieren un absceso tubárico o la propagación de la infección al tracto genital superior.

El diagnóstico clínico solo se confirma laparoscópicamente aproximadamente en el 70% de los casos, lo que indica un considerable grado de error diagnóstico. Con frecuencia es útil la ecografía vaginal o la tomografía computarizada para definir la causa de los síndromes dolorosos de la pelvis. Las mujeres embarazadas con datos de salpingitis deben quedar ingresadas. Otras indicaciones para la hospitalización incluyen la falta de respuesta o la intolerancia a un régimen oral, la presencia de un absceso tuboovárico y la imposibilidad de excluir una urgencia quirúrgica, como la apendicitis.[22]

TRATAMIENTO

El tratamiento debe incluir una terapia dirigida a los anaerobios (cap. 273; tabla 264-5),[A4] pero ninguna prueba concluyente indica que un régimen antibiótico recomendado sea más seguro o más eficaz que las demás opciones recomendadas.[A5] La salpingitis clamidial puede ser leve y las pacientes pueden no buscar atención médica, pero añadir empíricamente un tratamiento inicial con doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días) para la clamidia puede mejorar los resultados de las pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica.[23] Los dispositivos intrauterinos, si están presentes, deben retirarse si no se produce una mejoría clínica.

TABLA 264-5 REGÍMENES RECOMENDADOS PARA LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA

PACIENTE AMBULATORIO CON ENFERMEDAD LEVE A MODERADA
Ceftriaxona (500 mg i.m. en una sola dosis: para personas con un peso ≥ 150 kg, debe administrarse 1 g de ceftriaxona) MÁS doxiciclina (100 mg por vía oral 2 veces/día durante 14 días) MÁS metronidazol (500 mg por vía oral 2 veces/día durante 14 días) *o*
Cefoxitina (2 g i.m. en una sola dosis) y probenecid (1 g oral administrado simultáneamente en una sola dosis) MÁS doxiciclina (100 mg oral 2 veces/día durante 14 días) MÁS metronidazol (500 mg oral 2 veces/día durante 14 días) *u*
Otra cefalosporina parenteral de tercera generación (p. ej., ceftizoxima o cefotaxima) MÁS doxiciclina (100 mg por vía oral 2 veces/día durante 14 días) MÁS metronidazol (500 mg por vía oral 2 veces/día durante 14 días)
PACIENTE HOSPITALIZADO CON ENFERMEDAD DE MODERADA A GRAVE
Ceftriaxona (1 g i.v. cada 24 h) MÁS doxiciclina (100 mg por vía oral o i.v. cada 12 h) MÁS metronidazol (500 mg por vía oral o i.v. cada 12 h) *o*
Cefotetán (2 g i.v. cada 12 h) MÁS doxiciclina (100 mg por vía oral o i.v. cada 12 h) *o*
Cefoxitina (2 g i.v. cada 6 h) MÁS doxiciclina (100 mg por vía oral o i.v. cada 12 h)

i.m., intramuscular; i.v., intravenoso.
Fuente: https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/STI-Guidelines-2021.pdf.

PRONÓSTICO

Las mujeres deben experimentar cierta mejora clínica en unas 72 h desde el inicio del tratamiento. La falta de mejoría es una indicación de hospitalización para el tratamiento con ceftriaxona (1 g i.v. cada 24 h), doxiciclina (100 mg por p.o. o i.v. cada 12 h) y metronidazol (500 mg por vía i.v. o por p.o. cada 12 h). Los regímenes de tratamiento alternativos deben incluir doxiciclina (100 g por vía intravenosa u oral cada 12 h) más cefotetán (2 g por vía intravenosa cada 12 h) o cefoxitina (2 g por vía intravenosa cada 6 h). Con la mejoría clínica, los pacientes pueden pasar a una terapia oral con doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día) y metronidazol (500 mg por vía oral dos veces al día) para completar un total de 14 días de terapia.

El embarazo ectópico, el absceso tuboovárico y la infertilidad son complicaciones de la salpingitis. La infertilidad complica aproximadamente el 15% de los ataques iniciales de salpingitis, pero la tasa de infertilidad tras tres o más episodios de salpingitis se aproxima al 75%.

ECTOPARÁSITOS

Las infecciones ectoparasitarias incluyen los piojos púbicos y la sarna (cap. 98). La sarna está causada por el ácaro *Sarcoptes scabiei* y puede provocar un prurito intenso. Los pacientes con piojos púbicos pueden presentar síntomas de picor o notar que ven liendres o piojos en el vello púbico.

La visualización de liendres o piojos confirma el diagnóstico, al igual que la identificación de madrigueras en la piel afectada. La visualización microscópica de raspados cutáneos de las zonas afectadas puede demostrar la presencia de ácaros, huevos o heces, pero este método suele ser poco productivo. El tratamiento para ambas afecciones es la aplicación local de fármacos «-cidas» o la ivermectina oral (tabla 264-6).

PREVENCIÓN

Las infecciones de transmisión sexual se pueden prevenir. En EE. UU., los CDC recomiendan cinco estrategias como base para un programa de prevención eficaz: 1) educación y asesoramiento de las personas de riesgo para motivar la adopción de conductas sexuales más seguras; 2) identificación de las personas infectadas asintomáticas y de las personas sintomáticas con poca probabilidad de buscar servicios de diagnóstico y tratamiento; 3) diagnóstico y tratamiento rápidos y eficaces de las personas infectadas; 4) evaluación, tratamiento y asesoramiento de las parejas sexuales expuestas, y 5) vacunación posterior a la exposición de las personas en riesgo de ITS evitables mediante vacunación.

Intervenciones conductuales

Abstenerse de mantener relaciones sexuales o mantener una relación duradera y mutuamente monógama con una pareja no infectada es la forma más fiable de prevenir las infecciones de transmisión sexual. Debe recomendarse la abstinencia durante el tratamiento de una infección de transmisión sexual. Ambos miembros de la pareja deben someterse a pruebas de detección de infecciones de transmisión sexual, incluida la infección por el VIH, antes de iniciar las relaciones sexuales.

El asesoramiento es esencial para las personas con infecciones de transmisión sexual.[24] El asesoramiento interactivo, las presentaciones en vídeo, los grupos de iguales y otros formatos que hacen hincapié en el uso correcto del preservativo pueden reducir la incidencia de infecciones posteriores entre un 25 y un 40%.[A6] La prueba del VIH debe ofrecerse a cualquier persona a la que se le diagnostique una infección de transmisión sexual y debe ofrecerse como una opción de exclusión voluntaria; no es necesario un consentimiento por escrito por separado. Además, la profilaxis preexposición al VIH

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 264-6 TRATAMIENTOS PARA LOS PIOJOS PÚBICOS Y LA SARNA

PIOJOS
Enjuague de crema de permetrina al 1% aplicado en las zonas afectadas y lavado tras 10 min *o*
Piretrina con butóxido de piperonilo aplicada en la zona afectada y lavada tras 10 min
Regímenes alternativos
Loción de malatión al 0,5% aplicada en las zonas afectadas y lavada tras 8-12 h *o*
Ivermectina, 250 µg/kg de peso corporal por vía oral, repetido en 7-14 días
SARNA
Crema de permetrina al 5% aplicada en todas las zonas del cuerpo desde el cuello hacia abajo y lavada tras 8-14 h *o*
Ivermectina, 200 µg/kg de peso corporal por vía oral, repetida en 14 días (la ivermectina oral tiene una actividad ovicida limitada; se requiere una segunda dosis para la erradicación) *o*
Loción de ivermectina al 1% aplicada en todas las zonas del cuerpo desde el cuello hacia abajo y lavada tras 8-14 h; repita el tratamiento en 1 semana si persisten los síntomas
Regímenes alternativos
Lindano al 1%, 30 ml de loción o 30 g de crema aplicada en una capa fina en todas las zonas del cuerpo desde el cuello hacia abajo y bien lavada después de 8 h (los bebés y niños de edad < 10 años no deben ser tratados con lindano)

Fuente: https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/STI-Guidelines-2021.pdf.

TABLA 264-7 RÉGIMEN RECOMENDADO PARA SUPERVIVIENTES DE UNA AGRESIÓN SEXUAL

TODOS LOS SUPERVIVIENTES DE AGRESIONES SEXUALES
Las recomendaciones de profilaxis postexposición para el virus de la inmunodeficiencia humana deben hacerse caso por caso según el riesgo
MUJERES
Ceftriaxona (500 mg i.m. en dosis única; 1 g de ceftriaxona para personas con un peso ≥ 150 kg) MÁS doxiciclina (100 mg 2 veces al día por vía oral durante 7 días) MÁS metronidazol (500 mg 2 veces al día por vía oral durante 7 días)
HOMBRES
Ceftriaxona (500 mg i.m. en dosis única; 1 g de ceftriaxona para personas con un peso ≥ 150 kg) MÁS doxiciclina (100 mg 2 veces al día por vía oral durante 7 días)

i.m., intramuscular.
Fuente: Centers for Disease Control and Prevention. Sexual assault and abuse and STIs—adolescents and adults. (https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/sexual-assault-adults.html. Acceso el 3 de junio de 2022.)

es una importante herramienta de reducción del riesgo de contraer el VIH que puede ser adecuada para los adolescentes y adultos sexualmente activos.

Métodos de barrera

Cuando se emplean de modo consistente y correcto, los condones de látex en el hombre son eficaces para prevenir la transmisión de la infección por el VIH y pueden reducir el riesgo de otras ITS (p. ej., gonorrea, clamidiosis y tricomoniasis). Sin embargo, y dado que los condones no cubren todas las áreas expuestas, es probable que sean más eficaces en la prevención de las infecciones transmitidas por líquidos de las superficies mucosas (p. ej., gonorrea, clamidiosis, tricomoniasis y el VIH) que en la prevención de las transmitidas por contacto cutáneo de los dos miembros de la pareja (p. ej., VHS, VPH, sífilis y chancroide). El fallo de los preservativos masculinos suele deberse a un uso incoherente o incorrecto más que a su rotura. Se pueden utilizar condones exentos de látex (es decir, fabricados a partir de poliuretano u otro material sintético) en las personas con alergia al látex. Se dispone de menos información sobre la eficacia de los preservativos femeninos para reducir la incidencia de las ITS. Aunque las caperuzas cervicales y los diafragmas cubren el cuello uterino, hay pocos datos de que puedan prevenir ITS o la infección por el VIH.

Circuncisión masculina

La circuncisión masculina reduce la cantidad de tejido mucoso susceptible al VIH y a los agentes patógenos de transmisión sexual. La circuncisión en hombres adultos reduce la adquisición del VIH en más de un 70% hasta 5 años después de la circuncisión (cap. 356).[A7] La circuncisión también parece reducir la adquisición de otros patógenos virales de transmisión sexual, incluidos el VHS-2 y el virus del papiloma humano.

Asistencia a las parejas sexuales

La detección de una infección de transmisión sexual exige tener en cuenta a las parejas sexuales de la persona infectada, que pueden tener una enfermedad grave y no detectada. Además, si las parejas no reciben tratamiento, cabe esperar una reinfección del caso índice. La probabilidad de que una pareja sexual también esté infectada refleja la eficacia de la transmisión del agente patógeno de transmisión sexual. Se recomienda la terapia empírica de pareja para la sífilis, *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* y *T. vaginalis*. Además, la terapia empírica de pareja está indicada para los síndromes clínicos de uretritis, cervicitis y ectoparásitos. Las excepciones al tratamiento empírico de la pareja incluyen el virus del herpes simple, el virus del papiloma humano y la candidiasis. Por ejemplo, la mayoría de los hombres con uretritis gonocócica infectan a sus parejas, mientras que solo alrededor del 50% de los pacientes con infección por el VIH han infectado a sus parejas en el momento de ser contactados. Las parejas que difieren en cuanto a su estado de infección se denominan discordantes.

Las parejas sexuales pueden ser notificadas directamente por la persona infectada o por los profesionales sanitarios, en ocasiones a través de un rastreo proactivo entre los contactos. En general, depender de la persona infectada es una forma menos fiable de lograr que las parejas sexuales reciban tratamiento. Sin embargo, en muchos estados se considera legal la búsqueda de una asistencia expeditiva, proporcionándole al paciente infectado el tratamiento adecuado para sus parejas sexuales. Se recomienda la atención expeditiva a la pareja para el tratamiento de las infecciones por gonorrea y clamidia.

Intervenciones previas a la exposición

La vacunación previa a la exposición es el método más eficaz para prevenir la transmisión de ciertas infecciones de transmisión sexual. Por ejemplo, dado que el virus de la hepatitis B se transmite con frecuencia por vía sexual, se recomienda la vacunación contra la hepatitis B (caps. 15 y 134) a todas las personas no vacunadas que sean evaluadas por una infección de transmisión sexual. Además, se recomienda la vacuna contra la hepatitis A (caps. 15 y 134) para los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y para los consumidores de drogas (tanto inyectables como no inyectables). Las vacunas contra el virus del papiloma humano (caps. 15 y 344) demuestran tasas de protección elevadas y continuas en las mujeres, y protegen a hombres y mujeres contra las lesiones precancerosas.

La profilaxis preexposición con terapia oral diaria puede prevenir el VIH (cap. 356), pero solo en un contexto de adherencia a la medicación de alto nivel (> 85%). Ni los microbicidas tópicos[A8] ni el enjuague bucal antibacteriano[A9] han resultado eficaces para prevenir las infecciones bacterianas o por el virus del herpes de transmisión sexual. La profilaxis preexposición a demanda es eficaz en los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y en las mujeres transexuales,[A10] pero su uso no es apropiado para las personas que practican sexo vaginal. Las opciones de acción prolongada, como el cabotegravir inyectable 600 mg i.m. cada 2 meses (tras una dosis inicial de carga de dos inyecciones administradas con 1 mes de intervalo), pueden ser una opción atractiva para los adultos y adolescentes sexualmente activos con riesgo de infección por el VIH adquirida por vía sexual.[A11]

Profilaxis posterior a la exposición

Tras una exposición sexual consentida o no consentida pueden prevenirse diversas infecciones de transmisión sexual con antibióticos empíricos (tabla 264-7). Por ejemplo, para los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, la profilaxis con doxiciclina (100 o 200 mg) puede reducir la transmisión de la sífilis y las infecciones bacterianas de transmisión sexual.[A12] La prevención de la infección por el VIH tras una posible exposición requiere agentes antirretrovirales utilizados en combinación (dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa y un inhibidor de la integrasa), que deben iniciarse poco después de la exposición (< 72 h) y utilizarse durante 28 días (cap. 356).

Anticoncepción

Todos los métodos anticonceptivos pueden influir en la adquisición y el desenlace de una infección de transmisión sexual. Por ejemplo, las píldoras anticonceptivas orales, los implantes, las inyecciones y los dispositivos intrauterinos de cobre[A13] no aumentan intrínsecamente el riesgo de infección por el VIH por sí mismos, pero el uso de cualquier opción anticonceptiva puede estar asociado a una mayor actividad sexual y, por tanto, a un mayor riesgo de contraer el VIH o cualquier otra infección de transmisión sexual. Además, el propio embarazo (en ausencia de un método anticonceptivo eficaz) afecta al riesgo de contraer una infección de transmisión sexual, así como a la salud del embarazo y del recién nacido. En consecuencia, el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual exige tener en cuenta la salud reproductiva de ambos miembros de la pareja, así como las cuestiones de planificación familiar.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Williamson DA, Chen MY. Emerging and reemerging sexually transmitted infections. *N Engl J Med*. 2020;382:2023-32.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Preliminary sexually transmitted disease surveillance 2021. https://www.cdc.gov/std/statistics/2021/default.html. Accessed April 7, 2023.
3. Centers for Disease Control and Prevention. U.S. monkeypox outbreak 2022: situation summary overview. https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/index.html. Accessed April 7, 2023.
4. Chen JS, Matoga M, Massa C, et al. Effects of urethritis on HIV in semen: implications for HIV prevention and cure. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e2000-4.
5. Hillier SL, Austin M, Macio I, et al. Diagnosis and treatment of vaginal discharge syndromes in community practice settings. *Clin Infect Dis*. 2021;72:1538-43.
6. Morris SR, Bristow CC, Wierzbicki MR, et al. Performance of a single-use, rapid, point-of-care PCR device for the detection of *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, and *Trichomonas vaginalis*: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:668-76.
7. Barbee LA, St Cyr SB. Management of *Neisseria gonorrhoeae* in the United States: summary of evidence from the development of the 2020 Gonorrhea Treatment Recommendations and the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infection Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2022;74:S95-S111.
8. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70:1-187.
9. Tuddenham S, Hamill MM, Ghanem KG. Diagnosis and treatment of sexually transmitted infections: a review. *JAMA*. 2022;327:161-72.
10. Johnston C. Diagnosis and management of genital herpes: key questions and review of the evidence for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2022;74:S134-43.
11. Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The modern epidemic of syphilis. *N Engl J Med*. 2020;382:845-54.
12. Tuddenham S, Ghanem KG. Management of adult syphilis: key questions to inform the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2022;74:S127-33.
13. de Vries HJC. Lymphogranuloma venereum in the Western world, 15 years after its re-emergence: new perspectives and research priorities. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32:43-50.
14. Leclair C, Stenson A. Common causes of vaginitis. *JAMA*. 2022;327:2238-9.
15. Muzny CA, Balkus J, Mitchell C, et al. Diagnosis and management of bacterial vaginosis: summary of evidence reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2022;74:S144-51.
16. Muzny CA, Laniewski P, Schwebke JR, et al. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33:59-65.
17. Ravel J, Moreno I, Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224:251-7.
18. Nyirjesy P, Brookhart C, Lazenby G, et al. Vulvovaginal candidiasis: a review of the evidence for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention of Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2022;74:S162-8.
19. Kissinger PJ, Gaydos CA, Seña AC, et al. Diagnosis and management of *Trichomonas vaginalis*: summary of evidence reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2022;74:S152-61.
20. Kreisel KM, Llata E, Haderxhanaj L, et al. The burden of and trends in pelvic inflammatory disease in the United States, 2006-2016. *J Infect Dis*. 2021;224:S103-12.
21. Mitchell CM, Anyalechi GE, Cohen CR, et al. Etiology and diagnosis of pelvic inflammatory disease: looking beyond gonorrhea and chlamydia. *J Infect Dis*. 2021;224:S29-35.
22. Ross J, Guaschino S, Cusini M, et al. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS*. 2018;29:108-14.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted infections treatment guidelines. https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/default.html. Accessed April 7, 2023.
24. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Behavioral counseling interventions to prevent sexually transmitted infections: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2020;324:674-81.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía de grado A

A1. Eshleman SH, Hudelson SE, Redd AD, et al. Treatment as prevention: characterization of partner infections in the HIV prevention trials network 052 trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;74:112-6.
A2. Cohen CR, Wierzbicki MR, French AL, et al. Randomized trial of lactin-V to prevent recurrence of bacterial vaginosis. *N Engl J Med*. 2020;382:1906-15.
A3. Sobel JD, Donders G, Degenhardt T, et al. Efficacy and safety of oteseconazole in recurrent vulvovaginal candidiasis. *NEJM Evid*. 2022;1.
A4. Wiesenfeld HC, Meyn LA, Darville T, et al. A randomized controlled trial of ceftriaxone and doxycycline, with or without metronidazole, for the treatment of acute pelvic inflammatory disease. *Clin Infect Dis*. 2021;72:1181-9.
A5. Savaris RF, Fuhrich DG, Maissiat J, et al. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8:CD010285.
A6. Henderson JT, Senger CA, Henninger M, et al. Behavioral counseling interventions to prevent sexually transmitted infections: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2020;324:682-99.
A7. Sharma SC, Raison N, Khan S, et al. Male circumcision for the prevention of human immunodeficiency virus (HIV) acquisition: a meta-analysis. *BJU Int*. 2018;121:515-26.
A8. Obiero J, Ogongo P, Mwethera PG, et al. Topical microbicides for preventing sexually transmitted infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3:CD007961.
A9. Van Dijck C, Tsoumanis A, Rotsaert A, et al. Antibacterial mouthwash to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men taking HIV pre-exposure prophylaxis (PReGo): a randomised, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:657-67.
A10. Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for hiv-1 infection. *NEJM*. 2015;373:2237-46.
A11. Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME, et al. Cabotegravir for HIV prevention in cisgender men and transgender women. *N Engl J Med*. 2021;385:595-608.
A12. Grant JS, Stafylis C, Celum C, et al. Doxycycline prophylaxis for bacterial sexually transmitted infections. *Clin Infect Dis*. 2020;70:1247-53.
A13. Evidence for Contraceptive Options and HIV Outcomes (ECHO) Trial Consortium. HIV incidence among women using intramuscular depot medroxyprogesterone acetate, a copper intrauterine device, or a levonorgestrel implant for contraception: a randomised, multicentre, open-label trail. *Lancet*. 2019;394:303-13.

265 ABORDAJE DEL PACIENTE ANTES Y DESPUÉS DE LOS VIAJES

LIN H. CHEN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Las estrategias de prevención y las intervenciones médicas para viajeros han de individualizarse según una valoración de riesgos que considere tanto el itinerario como los factores relacionados con la persona en sí. Un abordaje estructurado de interacción con el paciente (tabla 265-1) es la forma más eficaz de poner en práctica las necesarias intervenciones de instrucción y prevención. Es aconsejable impartir instrucciones claramente impresas y en lenguaje accesible. La epidemiología a escala mundial de las enfermedades relacionadas con los viajes está en permanente cambio. Los viajeros con necesidades especiales, como los inmunodeprimidos, las embarazadas o los afectados por enfermedades significativas, han de ser derivados a la consulta de un especialista en medicina de viajes.

Globalmente, unos 100 millones de personas al año viajan de países industrializados a otros en vías de desarrollo, lo que comporta riesgos de enfermedades relacionados con los viajes definidos en función de la ruta y del destino. Dependiendo del destino, entre el 20 y el 70% de los viajeros notifican algún trastorno, en su mayor parte leve y de remisión espontánea, tal como diarreas, infecciones respiratorias o alteraciones cutáneas. Las enfermedades infecciosas son responsables de hasta el 10% de la morbilidad, aunque solo del 1% de las muertes, durante los viajes, y el paludismo (cap. 316) es la causa más frecuente.

TABLA 265-1 CONSULTA PREVIA AL VIAJE DE PERSONAS QUE VAN A VIAJAR A UN PAÍS EN DESARROLLO: UN ENFOQUE ESTRUCTURADO

VALORACIÓN DE RIESGOS
A fin de establecer las recomendaciones médicas preventivas asociadas, deben evaluarse los siguientes aspectos. Para registrarlos, pueden utilizarse formularios médicos impresos
Itinerario exacto, incluidas las regiones que se van a visitar en cada país
Fechas del viaje para evaluar el riesgo de enfermedades estacionales
Edad
Historial de vacunación
Enfermedades subyacentes
Medicación actual
Eventual embarazo
Alergias
Propósito del viaje
Exposiciones de riesgo: sangre, líquidos corporales, turismo de aventura o exposiciones al medio externo prolongadas
Destino urbano o rural
Tipo de alojamientos
Nivel de aversión al riesgo
Revisión de riesgos específicos del viajero en relación con patógenos infecciosos emergentes
Limitaciones económicas que pueden requerir priorización de las intervenciones
ADMINISTRACIÓN DE VACUNAS
Vacunaciones de rutina no actualizadas
Administración de vacunas indicadas para el viaje
Presentación al paciente de documentación sobre vacunas legalmente obligatorias. Información de vacunas de los Centers for Disease Control and Prevention (http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/vis/)
Aportación de una lista de comprobación impresa en la que se enumeren las vacunas administradas
Registro en la historia clínica de las vacunas administradas, su número de lote y la fecha de administración
Documentación de las vacunas ofrecidas pero rechazadas por el paciente y de las no recomendadas tras la solicitud del paciente
MEDIDAS DE PROTECCIÓN CONTRA EL PALUDISMO (SI PROCEDE)
Determinación de si existe riesgo de paludismo en el país de destino. Si es así: ¿Expone el itinerario del paciente a riesgo? Si es así:
Recomendación de quimioprofilaxis de paludismo. Determinación de cuál de los fármacos de elección indicados es el más adecuado para el paciente y el itinerario concretos
Instrucciones sobre protección personal frente a artrópodos
INDICACIONES SOBRE DIARREA DEL VIAJERO
Precauciones recomendadas sobre alimentos y agua
Educación sobre el uso de hidratación oral y loperamida, y prescripción de autotratamiento de la diarrea grave con azitromicina o una quinolona
INSTRUCCIONES SOBRE CONDUCTAS PREVENTIVAS ESENCIALES
La mayoría de los problemas sanitarios relacionados con viajes, incluidas las enfermedades evitables mediante vacunas, se previenen con sencillas conductas mantenidas por el viajero
Instrucciones sobre estrategias apropiadas en las siguientes áreas (algunas no aplicables a todos los destinos): enfermedades de transmisión hemática y sexual, seguridad y cómo evitar ser víctima de un delito, prevención de lesiones, seguridad al nadar o bañarse, rabia, cuidado cutáneo/de heridas, tuberculosis, equipaje para un viaje saludable, obtención de atención sanitaria en destino
ANÁLISIS DE OTRAS POSIBLES CUESTIONES SANITARIAS
Asesoramiento y medicamentos para el mal de altura, mareos o desfase horario *(jet lag)*
Análisis de la prevención de infecciones específicamente relacionadas con viajes que implican cierto riesgo para el viajero y no se han abordado en las estrategias citadas anteriormente
Información sobre trastornos poco probables (p. ej., fiebres hemorrágicas), pero que pueden causar ansiedad en la persona que viaja
Información sobre restricciones y consultas de viajes: considere pruebas adicionales, cuarentenas y/o requisitos de vacunación relacionados con infecciones emergentes

VACUNACIÓN

La elección de las vacunas para cada viajero se basa en el riesgo de exposición a enfermedades evitables por medio de vacunas durante el itinerario planeado, la gravedad de la enfermedad si se contrae y los riesgos de la propia vacuna. La tolerancia al riesgo de los viajeros es variable. Entre las enfermedades evitables mediante vacunas, la incidencia mensual para personas no inmunizadas que viajan a países en desarrollo es más significativa para la gripe (en torno al 1%; cap. 332) y la hepatitis A sintomática (aproximadamente el 0,03%; cap. 134), pero el riesgo de hepatitis B sintomática (cap. 134) alcanza un máximo en viajeros de estancia prolongada (p. ej., los misioneros), con un 0,25% al mes. La fiebre entérica (tifoidea o paratifoidea) registra un riesgo del 0,03% al mes en el subcontinente indio, 10 veces menor en África y ciertas zonas del Sudeste Asiático y de Latinoamérica. El riesgo de contacto con animales que puedan tener rabia (cap. 383) es también sustancial, del orden del 1% al mes. El riesgo de fiebre amarilla (cap. 351) puede ser hasta del 0,1% por mes de viaje a un área de transmisión epidémica en curso, si bien varía sensiblemente según los destinos incluidos en el área endémica. El riesgo de meningitis meningocócica (cap. 274), cólera (cap. 278), polio (cap. 349), varicela (cap. 346) y encefalitis japonesa (cap. 352) no se conoce, aunque se considera bajo (< 0,0001%). Los brotes de sarampión a escala mundial y la disminución de los índices de vacunación han dado lugar a un aumento de los casos de sarampión relacionados con los viajes (cap. 338). La pandemia asociada al coronavirus 2 del síndrome respiratorio

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

agudo grave (SARS-CoV-2; caps. 335-337) creó riesgos adicionales, pese a las restricciones asociadas con los viajes que se impusieron.

Se dispone de diversas vacunas (tabla 265-2; v. también cap. 15) para personas que piensen viajar, que podrían administrarse en los centros de medicina de viajes cuando esté indicado.

VERIFICACIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE LAS VACUNAS DE RUTINA

Debido a la creciente prevalencia de numerosas infecciones en todo el mundo, las vacunas sistemáticas para adultos (cap. 15) deben mantenerse actualizadas.[1] En caso de que a un paciente adulto nunca se le haya administrado una dosis de vacuna contra tétanos/difteria/tos ferina acelular (Tdap), es necesaria una dosis de Tdap, con independencia del tiempo transcurrido desde la última vacuna del tétanos/difteria. Las personas nacidas en EE. UU. antes de 1957, o en cualquier fecha en países en desarrollo, se consideran inmunes al sarampión. Otros viajeros adultos deben haber recibido al menos dos dosis de vacuna del sarampión con virus vivos al menos dos veces en su vida, a no ser que se puedan documentar en ellos antecedentes de infección por sarampión. Las personas no vacunadas que cumplen con las indicaciones aceptadas de rutina sobre las vacunas de la gripe y la neumonía por neumococo (cap. 15) han de recibirlas durante las consultas previas al viaje. Es preciso considerar dos dosis de vacuna contra la varicela, separadas por al menos 4 semanas, en potenciales viajeros adultos sin indicios de inmunidad frente a la enfermedad. En EE. UU., los adultos nacidos antes de 1980 se consideran inmunizados.

VACUNAS QUE SE HAN DE CONSIDERAR EN CUALQUIER VIAJE A PAÍSES EN DESARROLLO

En función del destino del viaje, es necesario administrar diferentes vacunas.[2]

Hepatitis A

La vacunación contra la hepatitis A (cap. 134) está indicada para todos los viajeros no inmunizados que se desplacen a países o áreas con riesgo moderado o alto de infección que, esencialmente, incluyen cualquier país distinto de EE. UU., Canadá, Japón, Australia, Nueva Zelanda, Escandinavia y otros países desarrollados de Europa. Dado que los brotes también se producen en países desarrollados, la vacuna resulta beneficiosa para todas las personas y se ha incorporado a los programas de vacunación infantil sistemática en EE. UU. Una única dosis de vacuna contra la hepatitis A proporciona una protección adecuada. Las personas con antecedentes de hepatitis o que han vivido anteriormente en un país endémico durante un período prolongado pueden beneficiarse de una prueba de anticuerpos séricos previa a la vacunación.

Hepatitis B

La vacunación contra la hepatitis B (cap. 134) previa a un viaje está indicada para todos los viajeros no vacunados con indicaciones estándar, como los trabajadores sanitarios, y para todos los viajeros con estancia prevista prolongada que planeen visitar o residir en áreas de riesgo alto o moderado. En los viajes es difícil controlar o predecir vías de transmisión, tales como contacto sexual, transfusiones de sangre, equipo médico contaminado, *piercings*, tatuajes, acupuntura o uso compartido de instalaciones de higiene. La vacunación se propone para algunos viajeros que planeen pasar poco tiempo en destino, en especial jóvenes o que prevean estrecho contacto con la población local, aunque no presenten factores de riesgo específicos. Quienes realizan viajes de aventura (más propensos a accidentes) y practican turismo de mochila y los viajeros con enfermedades subyacentes presentan mayor probabilidad de establecer contacto con el sistema de asistencia sanitaria. Los esquemas de vacunación acelerados e hiperacelerados (v. tabla 265-2), que están generalizados y aprobados en muchos países, resultan útiles

TABLA 265-2 VACUNAS PARA ADULTOS RELACIONADAS CON VIAJES

ENFERMEDAD	VACUNA	CICLO PRINCIPAL (A: PAUTA ACELERADA)	VÍA	DOSIS DE RECUERDO
VACUNAS QUE SE DEBEN CONSIDERAR PARA TODAS LAS PERSONAS QUE VIAJAN A PAÍSES EN DESARROLLO				
Hepatitis A	Virus muertos	0, 6-18 meses	i.m.	Ninguna
Hepatitis B	Antígeno viral recombinante	0, 1, 6 meses	i.m.	Ninguna
		A: 0, 1, 2 y 12 meses	i.m.	
		A: 0, 1, 3 semanas y 12 meses*	i.m.	
	Recombinante, adyuvante	0, 1 mes	i.m.	Ninguna
Hepatitis A/B	Combinación de preparaciones monovalentes	0, 1, 6 meses	i.m.	Ninguna
		A: 0, 1, 3 semanas y 12 meses	i.m.	
Fiebre tifoidea	Polisacárido Vi capsular	Monodosis	i.m.	2 años
	Bacterias vivas atenuadas Ty21a	0, 2, 4, 6 días	Oral	5 años
Gripe	Virus inactivados	Monodosis	i.m.	Anual
	Virus vivos atenuados	Monodosis (solo < 50 años de edad)	Nasal	Anual
Varicela	Virus vivos atenuados	0, 4-8 semanas	s.c.	Ninguna
VACUNAS PARA DETERMINADOS DESTINOS				
Fiebre amarilla	Virus vivos atenuados 17D	Monodosis	s.c.	10 años para períodos de riesgo especial; se considera que la mayoría de los viajeros tienen protección de por vida con una dosis
Meningococo	Polisacárido conjugado tetravalente (A, C, Y, W135)	Monodosis	i.m.	5 años
Rabia	Virus inactivados en cultivo celular	0, 7, 21-28 días 0,7 días según la OMS[#]	i.m.[†]	Ninguna sistemática, pero con dos dosis tras cada exposición
Encefalitis japonesa (célula Vero)	Virus inactivados	0, 28 días	i.m.	1 año con riesgo continuado; no hay datos sobre dosis sucesivas
		A: 0, 7 días	i.m.	
Polio[§]	Virus inactivados	Monodosis con serie infantil adecuada	s.c.; i.m. aceptable	Ninguna
Cólera	Bacterias atenuadas vivas (CVD 103-HgR)	Monodosis	Oral	3 meses
	Bacterias muertas + subunidad B de toxina recombinante	0, 1 semanas	Oral	2 años para cólera; 3 meses para ECET

*Régimen no aprobado por la Food and Drug Administration de EE. UU. para la vacuna contra la hepatitis B monovalente, pero sí para la vacuna combinada contra las hepatitis A/B, que contiene la misma cantidad de antígeno de hepatitis B.

[#]En EE. UU., el Advisory Committee on Immunization Practices considera un régimen de dos dosis antes de la exposición para proporcionar un refuerzo de hasta 3 años, y una tercera dosis administrada entre el día 21 y los 3 años posteriores procura un refuerzo a largo plazo. Una opción alternativa consiste en comprobar los valores de anticuerpos contra la rabia entre 1 y 3 años después de la serie de dos dosis. El refuerzo a largo plazo se establece si estos valores son altos.

[†]La vacuna intradérmica contra la rabia previa a la exposición ya no se produce, y los viales intramusculares de 1,0 ml no están autorizados para uso intradérmico con esa dosis.

[§]La vacuna contra la polio oral ya no se produce ni se utiliza.

A, régimen acelerado para partidas inminentes; ECET, *E. coli* enterotoxígena; i.m., intramuscular; s.c., subcutáneo.

en la administración de las tres dosis principales necesarias para asegurar la protección en los casos, por lo demás frecuentes, en los que el viajero partirá en poco tiempo y exista riesgo de exposición a hepatitis B. Una vacuna contra la hepatitis B, de dos dosis complementarias en un intervalo de 1 mes, produce una excelente y rápida respuesta.

Vacuna combinada contra las hepatitis A y B

La vacuna combinada contra las hepatitis A y B es útil para viajeros que cumplen con las indicaciones para recibir las dos vacunas. Un esquema acelerado de 3 semanas (v. tabla 265-2) ha sido aprobado por la Food and Drug Administration de EE. UU.

Fiebre tifoidea

La vacunación contra la fiebre tifoidea (cap. 284) está indicada para quienes viajan al subcontinente indio y debe considerarse para personas que se desplazan a otras áreas endémicas en condiciones «poco lujosas» y de escaso nivel de protección. El riesgo aumenta en función de la duración del viaje, del alojamiento y de si se comen alimentos locales y se recorren itinerarios que se salen de los cauces turísticos habituales. Las actuales vacunas contra la fiebre tifoidea no protegen frente a *Salmonella paratyphi,* especie emergente en varias áreas.[3] El cumplimiento del régimen de vacunación oral apenas alcanza el 70%.

Gripe

En los trópicos, la gripe (cap. 332) se transmite durante todo el año y es la enfermedad evitable mediante vacuna más común en viajeros. Además, se ha referido un mayor riesgo de padecerla en los pasajeros de los cruceros. La vacunación contra la gripe debe considerarse seriamente en todos los viajeros que se dirijan a los trópicos o a destinos en los que la circulación del virus de la gripe sea amplia en ese momento,[4] aun cuando, por lo demás, no se asocie un riesgo elevado.

VACUNAS PARA DETERMINADOS DESTINOS

Fiebre amarilla

La principal indicación para la vacunación contra la fiebre amarilla (cap. 351) es la prevención de la infección en las personas que viajan a zonas de alto riesgo (v. www.cdc.gov/travel); sin embargo, varios países africanos y un territorio sudamericano (Guayana francesa) exigen una prueba de vacunación contra la fiebre amarilla a todos los viajeros que se desplazan a ellos. Los requisitos de cada país en relación con la fiebre amarilla pueden consultarse en la página www.who.int/ith/chapters/en/index.html. En general, todos los viajeros adultos sanos con un riesgo de transmisión de la fiebre amarilla deben ser vacunados. En la actualidad no se exige la vacuna contra la fiebre amarilla, ni ninguna otra, para volver a entrar en EE. UU. La duración verdadera de la inmunidad aportada por la vacuna contra la fiebre amarilla parece ser bastante superior a 10 años, y tal vez supere los 30 años.

Meningococo

La vacunación contra la infección por el meningococo (cap. 274)[5] se recomienda para personas que viajen al «cinturón de la meningitis» del África subsahariana durante la estación seca, de diciembre a junio, sobre todo si se prevé probable contacto con la población local. En Etiopía, Somalia y Tanzania se han producido también epidemias fuera de la estación seca. Los musulmanes que realizan las peregrinaciones del Hajj y Umrah a Arabia Saudí están expuestos a elevado riesgo de enfermedad meningocócica (cap. 274), por lo que para obtener el visado los peregrinos han de presentar un certificado de vacunación con la vacuna tetravalente en los últimos 3 años (para la vacuna de polisacáridos) o 5 años (para la vacuna conjugada). La vacuna de polisacárido ya no se produce en los países occidentales.

Rabia

La vacunación de la rabia previa a la exposición (cap. 383) está indicada para personas que planeen realizar viajes prolongados a áreas endémicas de Latinoamérica, Asia o África, en las que la amenaza de la enfermedad es constante y en las que el acceso a inmunoglobulinas y vacunas contra la rabia aplicables tras la exposición es probablemente limitado. En viajes cortos, los grupos de riesgo para los que puede considerarse la vacunación comprenden practicantes de turismo de aventura, cicloturistas, senderistas, espeleólogos o personas que prevean viajes de trabajo frecuentes y en los que esté previsto contacto con el entorno en exteriores. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda un calendario de dos dosis para la profilaxis previa a la exposición. El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización considera que un régimen de dos dosis preexposición proporciona un refuerzo útil de hasta 3 años. Para garantizar la eficacia a largo plazo debería administrarse una tercera dosis en el período comprendido entre el día 21 y los 3 años o bien comprobar los valores de anticuerpos contra la rabia en un tiempo de 1 a 3 años después de la serie de dos dosis.

Encefalitis japonesa

La encefalitis japonesa (cap. 352) es endémica en numerosas áreas rurales del Sudeste Asiático y el subcontinente indio, y se registran casos esporádicos en viajeros con secuelas graves.[6] En regiones de clima templado, el período de transmisión es de mayo a octubre. En regiones tropicales o subtropicales de Oceanía y el Sudeste Asiático, el contagio puede producirse en cualquier época del año. La vacunación se recomienda para estancias prolongadas en áreas rurales endémicas, viajes a cualquier país endémico, estancias cortas en áreas rurales endémicas con exposición al medio externo, por ejemplo, en turismo de aventura y viajes breves a zonas en las que haya brotes epidémicos en curso.

Polio

Gracias a las medidas destinadas a su erradicación, la poliomielitis (cap. 349) es propia solo de unos pocos países, aunque su control completo continúa resultando esquivo. Los adultos que viajen a zonas en las que la polio aún sea endémica o donde se produzcan brotes (información actualizada en www.polioeradication.org), y que hayan completado previamente un ciclo primario de vacunación, deben recibir una monodosis de refuerzo de vacuna inactivada contra la polio.

Cólera

La vacunación contra el cólera (cap. 278) ya no es exigida por ningún país y el riesgo para los viajeros estándar es insignificante.[7] No obstante, en personal médico y sanitario que realiza desplazamientos cortos a zonas de catástrofe o campos de refugiados es posible considerar la vacunación contra la enfermedad. En EE. UU. se dispone de una vacuna oral de bacterias atenuadas vivas, en tanto que, en otros países, está ampliamente disponible una vacuna oral de subunidad B con células enteras muertas.

SECUENCIA DE LAS VACUNAS RELACIONADAS CON LOS VIAJES

Todas las vacunaciones actualmente indicadas pueden y deben administrarse al mismo tiempo y en cualquier combinación (cap. 15), incluida la vacunación contra el SARS-CoV-2. Si dos antígenos virales vivos no se administran el mismo día, han de espaciarse 1 mes. Es necesario respetar los intervalos mínimos entre dosis de vacuna, aunque es aceptable un margen de 4 días o menos antes del siguiente intervalo. Los regímenes con intervalos de 1 semana (rabia, encefalitis japonesa, hepatitis acelerada) son excepciones. En series de vacunación primaria no hay intervalo máximo entre dosis. Las series interrumpidas (excepto para las vacunas orales de la fiebre tifoidea y la rabia) no necesitan reiniciarse, sino que pueden reanudarse comenzando con la dosis atrasada.

QUIMIOPROFILAXIS DEL PALUDISMO

En EE. UU. se notifican anualmente un promedio de 1.500 casos importados de paludismo (cap. 316). Las estimaciones de riesgo en viajeros que no toman quimioprofilaxis varían sensiblemente en función del destino, y oscilan entre el 3,4% por mes en África occidental, la décima parte en el subcontinente indio y, a su vez, otra décima parte de este último registro en Sudamérica. La mayoría de los casos de paludismo importada en EE. UU. y Europa afectan a migrantes que visitan a amigos o parientes desde sus países de origen.

En el limitado número de países en los que aún es eficaz (p. ej., principalmente el Caribe y los territorios al oeste del canal de Panamá), la cloroquina, 500 mg de sal (300 mg de base) por semana, comenzando la semana anterior a la primera exposición a la enfermedad y continuando 4 semanas tras la última exposición, se mantiene como fármaco de elección. No obstante, para viajes cortos suele utilizarse atovacuona/proguanilo (250/100 mg), por la duración más breve de su régimen.

Para las demás regiones del mundo, hay cuatro regímenes igualmente eficaces; la elección depende de factores relacionados con el viajero y el itinerario. El tratamiento con la combinación atovacuona/proguanilo (250/100 mg), bien tolerada y administrada una vez al día, debe iniciarse 1 día antes de la llegada al área endémica, continuando durante 7 días tras la última exposición. El corto período de uso postexposición hace que la combinación sea cómoda para viajeros que realizan los típicos itinerarios de 1 a 3 semanas. El elevado coste y la necesidad de dosificación diaria de la medicación dificultan su uso durante períodos prolongados. La mefloquina, administrada con frecuencia semanal (250 mg), se utiliza 2 o, preferiblemente, 3 semanas antes de la primera exposición al paludismo y se mantiene durante 4 semanas a continuación. La dosificación semanal y el dilatado historial de eficacia hacen que este fármaco sea el de elección para estancias prolongadas. Si existen contraindicaciones a la mefloquina en personas que realizan viajes largos, puede recurrirse a dosis diarias de doxiciclina (100 mg), comenzando 1 día antes de la exposición. A diferencia de la atovacuona/proguanilo, este régimen debe mantenerse 4 semanas tras la exposición. Aproximadamente el 5% de las personas que toman mefloquina o doxiciclina interrumpen el tratamiento debido a los efectos secundarios. Una ventaja de la profilaxis de la doxiciclina es que también parece reducir el riesgo de enfermedades seudogripales.[8] La tafenoquina, autorizada por la Food and Drug Administration (FDA) en 2018 en EE. UU., puede emplearse como profilaxis solo después de la confirmación de una concentración apropiada de la enzima G6PD. La pauta de dosificación es de 200 mg al día durante 3 días antes de llegar al área palúdica, continuando semanalmente durante la exposición, y hasta 1 semana después de la última exposición. La quimioprofilaxis puede iniciarse mucho antes de la partida (3 a 4 semanas para la mefloquina) en personas a las que les preocupe una posible intolerancia que pudiera interferir en la toma de la medicación profiláctica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mientras se encuentran en el extranjero, en lugares en los que no sea posible obtener regímenes alternativos.

Es preciso recordar por escrito a los viajeros que continúen el tratamiento antipalúdico durante un período adecuado tras la última exposición posible, que el paludismo puede contraerse a pesar de la quimioprofilaxis y que un frotis o una prueba diagnóstica rápida de la enfermedad son obligatorios ante cualquier afectación febril que sobrevenga 3 meses después del viaje. Por desgracia, hasta un tercio de los viajeros tal vez no cumplan completamente con su régimen profiláctico.[9] La prevención en personas que residan en áreas endémicas 6 meses o más plantea un reto más complejo (cap. 316).

DENGUE, CHIKUNGUÑA, ZIKA

Se estima que anualmente se producen unos 100 millones de casos de fiebre dengue (cap. 352) y 250.000 casos de fiebre hemorrágica por dengue (cap. 351).[10] El dengue es responsable de hasta el 2% de los casos de enfermedad en viajeros de regreso y la afección febril sistémica más común en este grupo, salvo en los que han viajado al África subsahariana,[11] donde aún predomina el paludismo.

Las infecciones por el virus del chikunguña y el virus del Zika (cap. 352) fueron observadas por vez primera en África, pero se han diseminado ampliamente en los trópicos, las islas del Pacífico y América. Normalmente, los pacientes presentan fiebre que se resuelve espontáneamente, síntomas constitucionales leves y, en ocasiones, artralgias. La infección por el virus del Zika puede provocar alteraciones graves en el feto y se asocia también con síndrome de Guillain-Barré después de la infección (cap. 388) que tal vez no se manifieste hasta que el viajero haya regresado a su lugar de origen.[12]

La fiebre dengue, la infección por el chikunguña[13] y la infección por el virus del Zika son transmitidas por mosquitos del género *Aedes,* con hábitos de picadura diurna, lo que refuerza la necesidad de insistir a quienes viajan a los trópicos en la importancia del uso de repelentes de insectos, tanto de día como de noche. Están en desarrollo varias vacunas candidatas.

DIARREA DEL VIAJERO

La causa más frecuente de diarrea del viajero es la infección por *Escherichia coli* enterotoxígena (cap. 280) o, en ciertas localizaciones, por *E. coli* enteroagregativa. *Salmonella* (cap. 284), *Shigella* (cap. 285) y *Campylobacter* (cap. 279) son cada uno responsable de entre el 5 y el 15% de los casos (tabla 265-3).[14,15] En Asia, los vibriones distintos del colérico son también importantes. Los protozoos son responsables de menos del 5% de los casos. En adultos, cada vez se detectan más norovirus y rotavirus (cap. 350). La duración media de la diarrea del viajero, aun sin tratamiento, es de solo 4 días.

Todas las personas que viajan a países en desarrollo han de ser detalladamente instruidas sobre el autotratamiento de la enfermedad diarreica y acerca de la necesidad de llevar consigo fármacos apropiados durante el viaje (tabla 265-4). La mayoría de los pacientes responden a la loperamida. Sin embargo, los que tienen fiebre, síntomas sistémicos o diarrea con sangre, grave o que no responde, se benefician de un autotratamiento con azitromicina. Normalmente es suficiente una sola dosis de 1.000 mg, aunque los pacientes pueden continuar con 500 mg durante 3 días por vía oral en caso de que la diarrea persista. Debido a la importante prevalencia de los enteropatógenos resistentes a la quinolona, en especial *Campylobacter* y *Salmonella,* el ciprofloxacino (500 mg/día por vía oral durante 3 días) constituye una alternativa menos atrayente. Otras opciones comprenden levofloxacino por vía oral en una sola dosis (750 mg) o un curso de 3 días de rifaximina (200 mg tres veces al día).[A1] Una de las causas no bacterianas de diarrea del viajero identificadas más habitualmente es la giardiasis, que a menudo se muestra refractaria al tratamiento estándar con metronidazol o tinidazol; podría necesitarse un tratamiento adicional con combinaciones antiparasitarias o con quinacrina (cap. 322).[16]

Para la prevención de la diarrea del viajero es posible emplear subsalicilato de bismuto. La mayoría de las directrices no recomiendan profilaxis antibiótica para el viajero estándar, dados los potenciales efectos secundarios de los fármacos, en situaciones en las que no suele tener acceso a atención médica, y porque se dispone de fármacos rápidos y eficaces en caso de que se desarrolle diarrea. Son excepciones a esta pauta los viajeros con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los afectados por trastornos crónicos que agraven las consecuencias adversas de la diarrea y quienes viajan en misiones de importancia vital en un período breve (menos de 1 semana), que no pueden permitirse estar 1 día incapacitados. Si está indicado, se puede realizar la profilaxis antibiótica con rifaximina (200 mg) por vía oral dos veces al día,[A2] si bien dicha profilaxis solo se debe aplicar en viajes de 2 semanas o menos.

SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 (caps. 335-337) ha reforzado la posibilidad de que en los viajes se introduzcan y difundan infecciones emergentes a escala mundial. La transmisión se produce predominantemente de forma directa entre personas a través de gotículas y aerosoles, y la vacunación proporciona una protección robusta contra las formas graves de la enfermedad, el ingreso hospitalario y la muerte pese a la aparición de infecciones. Todos los viajeros han de haber completado su vacunación contra el SARS-CoV-2, así como adoptar precauciones durante el viaje: se deben evitar las multitudes, especialmente en interior, y los espacios poco ventilados, además de mantener la distancia física con otras personas, llevar mascarillas en espacios públicos interiores o atestados y en el transporte público, lavarse bien las manos y limpiar las superficies contaminadas.

TABLA 265-4 TRATAMIENTOS DE LA DIARREA DEL VIAJERO

FÁRMACO	DOSIS RECOMENDADA	EFICACIA Y EPISODIOS ADVERSOS
Subsalicilato de bismuto	525 mg (30 ml o 2 comprimidos bien masticados) según sea necesario, hasta 16 comprimidos en 24 h	Moderadamente eficaz, ennegrece las heces y la lengua, puede provocar acúfenos por absorción sistémica de salicilato
Loperamida	4 mg y, a continuación, 2 mg después de cada deposición de heces no formes, hasta 8 mg/día	Rápido alivio de la diarrea, aunque debe combinarse con un antibiótico en pacientes con fiebre o disentería
Azitromicina	500 mg diarios durante 3 días o una sola dosis de 1.000 mg	Primera opción para todas las diarreas graves, aunque las náuseas son frecuentes
Ciprofloxacino	500 o 750 mg diarios durante 1-3 días	Las fluoroquinolonas pueden usarse para las diarreas no graves, excepto en viajes a la India y el Sudeste Asiático, donde es frecuente *Campylobacter* resistente a las fluoroquinolonas
Rifaximina	200 mg tres veces al día durante 3 días	Ineficaz contra patógenos invasivos (p. ej., *Shigella, Salmonella, Campylobacter*)

Adaptado de Steffen R, Hill DR, DuPont HL. Traveler's diarrhea: a clinical review. *JAMA.* 2015;313:71-80; y Riddle MS, Connor BA, Beeching NJ, et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. *J Travel Med.* 2017;24(Suppl 1):S2-S19.

TABLA 265-3 DIFERENCIAS REGIONALES EN LAS CAUSAS DE LA DIARREA DEL VIAJERO

	% APROXIMADO			
	LATINOAMÉRICA Y EL CARIBE	ASIA MERIDIONAL	SUDESTE ASIÁTICO	ÁFRICA
BACTERIAS				
E. coli enterotoxígena	≥ 35	15-25	5-15	25-35
E. coli enteroagregativa	25-35	15-25	Desconocido	< 5
Campylobacter	< 5	15-25	25-35	< 5
Salmonella	< 5	< 5	5-15	5-15
Shigella	5-15	5-15	< 5	5-15
VIRUS Y OTROS				
Norovirus	15-25	5-15	< 5	15-25
Rotavirus	15-25	5-15	< 5	5-15
Giardia	< 5	5-15	5-15	< 5

Adaptado de Steffen R, Hill DR, DuPont HL. Traveler's diarrhea: a clinical review. *JAMA.* 2015;313:71-80.

CONDUCTAS PREVENTIVAS

La mayoría de los problemas sanitarios relacionados con los viajes, incluidas muchas enfermedades infecciosas, se atenúan significativamente mediante el mantenimiento de conductas apropiadas durante el viaje.

PROTECCIÓN CONTRA MOSQUITOS

La protección contra artrópodos contribuye a prevenir el paludismo (cap. 316), el dengue (cap. 352), la leishmaniosis (cap. 319), la filariasis (cap. 327) y diversas enfermedades por arbovirus (caps. 351 y 352). Debe instruirse a los viajeros sobre cómo vestir, para reducir al máximo la piel expuesta, y aplicarse repelente que contenga ingredientes activos (p. ej., *N,N*-dietil-meta-toluamida [DEET] al 30-35%, picaridina, aceite de eucalipto y limón, IR3535 o 2-undecanona) en todas las áreas expuestas no sensibles del cuerpo cada 4-6 h. Si la concentración de DEET es inferior, las aplicaciones habrán de ser más frecuentes. En áreas endémicas de paludismo, los viajeros deben dormir protegidos por una mosquitera impregnada en permetrina,[A3] salvo que se encuentren en un entorno estanco, con aire acondicionado. Aunque los mosquitos anofelinos son nocturnos, los del género *Aedes* suelen ser diurnos, por lo que es necesaria vigilancia en todo momento.

PRECAUCIONES CON ALIMENTOS Y AGUA

Quienes viajan a países en desarrollo han de proceder a lavado de manos cuidadoso con frecuencia; no consumir alimentos de procedencia dudosa, de mercados o vendedores ambulantes; evitar los bufés en los que los alimentos no estén cubiertos o sin control de insectos, y la ingestión de alimentos de alto riesgo, como moluscos, pescados de arrecife (riesgo de ciguatera; cap. 98) carnes y aves poco cocinadas, lácteos, frutas sin pelar, salsas frías y ensaladas. Es necesario también evitar el consumo de agua corriente y de bebidas o hielo elaborados con agua corriente, optando por agua embotellada o tratada químicamente, filtrada o hervida, tanto para beber como para cepillarse los dientes.

SEXO

Independientemente de cuáles sean las circunstancias del viajero, deben impartirse indicaciones sobre la incidencia de la infección por el VIH (cap. 353) y las infecciones de transmisión sexual entre profesionales del sexo en el extranjero, sobre el uso de preservativos y sobre la tasa de fallo en la protección que estos aportan (3-5% de rotura/deslizamiento). El sexo sin protección, incluso entre compañeros de viaje, se considera práctica de alto riesgo. En los viajes se tiende a mantener una actitud desinhibida y a consumir más alcohol. La profilaxis preexposición al VIH (cap. 356) se ha aceptado cada vez más ampliamente, y la profilaxis diaria (200 mg de emtricitabina más 300 mg de tenofovir) es una posible opción para prevenir la infección por el virus en personas con riesgo de exposición por contacto sexual, incluidos los viajeros.

PATÓGENOS DE TRANSMISIÓN HEMÁTICA

La sangre y sus productos, las jeringuillas y los instrumentos médicos o dentales contaminados suponen riesgo tras accidentes o traumatismos. En áreas de alto riesgo, los viajeros deben considerar la posibilidad de llevar consigo un equipo de infusión, agujas y un estuche de sutura. Si es posible, conviene que pospongan el tratamiento médico local y, en su lugar, se desplacen a instalaciones en las que la seguridad esté garantizada. Los tatuajes, la acupuntura y los *piercings* implican riesgos similares. Los profesionales sanitarios y otro personal de riesgo en áreas de elevada prevalencia del VIH con infraestructura médica desarrollada pueden llevar consigo suministro para 1 o 2 semanas de antirretrovirales a fin de instaurar de inmediato la profilaxis postexposición, dando por supuesto que se trata de una medida inicial hasta que se acuda a un centro médico adecuado, donde se realicen pruebas avanzadas y se imparta el pertinente asesoramiento. Dos opciones son emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida fumarato [TAF] 25 mg 1 comprimido diario más raltegravir 400 mg 1 comprimido dos veces al día o dolutegravir 50 mg 1 comprimido diario, y emtricitabina 200 mg/tenofovir 300 mg 1 comprimido diario más dolutegravir 50 mg 1 comprimido diario.

PROTECCIÓN FRENTE A ENFERMEDADES CUTÁNEAS

Las picaduras de mosquito infectadas son frecuentes. Todos los viajeros deben practicar una higiene de manos idónea y cubrirse las heridas abiertas. Las infestaciones por aradores de la sarna y piojos (cap. 98) se evitan con una cuidadosa higiene personal. En África, las prendas secadas al aire libre deben plancharse para evitar la miasis cutánea (cap. 98) causada por moscas tumbu. El uso de sombreros y cremas de protección solar es obligado en los trópicos. Estas últimas deben aplicarse antes y no después del DEET.

NATACIÓN Y EXPOSICIÓN AL AGUA

Se debe indicar a los viajeros que eviten las actividades acuáticas recreativas (natación, *rafting*, vadeo de ríos) u otras exposiciones al agua dulce en áreas endémicas de esquistosomiasis (cap. 326). Los ciclistas, senderistas y practicantes de turismo de aventura pueden considerar la profilaxis con 200 mg de doxiciclina una vez por semana, ante el elevado riesgo de leptospirosis (cap. 298) en aguas dulces de países en desarrollo. Caminar descalzo en zonas tropicales supone riesgo de infección por anquilostoma (cap. 327), *Strongyloides* (cap. 327) y larva migratoria cutánea (cap. 327).

PREVENCIÓN DE INFECCIONES RESPIRATORIAS

Para quienes viajan a países en desarrollo con estancias prolongadas está indicada una prueba cutánea de tuberculina basal o un análisis de sangre con nuevos análisis anuales. Las personas cuyas pruebas cutáneas o análisis de sangre produzcan un resultado positivo necesitarán un tratamiento apropiado para prevenir una tuberculosis activa (cap. 299). Para reducir el riesgo de exposición a los patógenos respiratorios, como los responsables de la tuberculosis y el SARS-CoV-2, los viajeros deben evitar los transportes y lugares públicos hacinados y seguir las directrices de las autoridades sanitarias sobre el uso de mascarillas; es importante distanciarse de inmediato de personas con tos crónica o intensa. En el extranjero se ha de solicitar asistencia local en caso de tuberculosis.

PROBLEMAS NO INFECCIOSOS EN LOS VIAJES

TROMBOSIS DEL VIAJERO Y DESFASE HORARIO *(JET LAG)*

La inmovilidad relacionada con el viaje se asocia a trombosis venosa profunda y embolia pulmonar (cap. 68) en viajeros por lo demás sanos, pero las personas con factores de riesgo conocidos se encuentran en una situación de riesgo máximo. Todos los viajeros deben evitar la deshidratación y el consumo de alcohol, y hacer ejercicios con las piernas de forma regular durante el vuelo. Por suerte, el riesgo de embolia pulmonar es muy bajo en trayectos de menos de 6 h. De las muchas recomendaciones sobre prevención, la única avalada por ensayos aleatorizados es el uso de medias de compresión gradual de 15 a 30 mmHg para personas con mayor riesgo,[A4] si bien, en pacientes con antecedentes de trombosis o un riesgo alto de desarrollarla (p. ej., con insuficiencia cardíaca), en ocasiones se utilizan antitrombóticos de forma profiláctica, como heparina de bajo peso molecular (p. ej., enoxaparina 40 mg subcutánea de 2 a 4 h antes del vuelo) o un anticoagulante oral de acción directa (p. ej., rivaroxabán 10 mg por vía oral).[17] En este marco no se han encontrado beneficios en el tratamiento con ácido acetilsalicílico.

El desfase horario *(jet lag)* (cap. 374) se produce tras atravesar tres o más husos horarios. La melatonina (en dosis bajas de 0,5 mg 30 min por vía oral antes del tiempo previsto para acostarse) puede ayudar a reducir la intensidad del desfase,[18] y el zolpidem (5 mg), tomado por vía oral unas cuantas noches a la hora de acostarse en el lugar de destino, suele resultar eficaz.

MAL DE ALTURA

Los ascensos a pie, en coche o en avión generan mal de altura agudo en el 25% de las personas que llegan rápidamente a los 2.500 m y en la mayoría de los que ascienden hasta 3.000 m o más (cap. 82). Las alturas elevadas pueden agravar también las dolencias cardíacas y pulmonares.[19] La subida gradual durante días rara vez se realiza en los viajes modernos. En la prevención del mal de altura es eficaz la acetazolamida, 125 mg por vía oral dos veces al día, comenzando la mañana del día anterior al ascenso y continuando hasta el día después de este.[A5] Si los síntomas del mal de altura, como náuseas, vómitos, anorexia, mareo, fatiga o insomnio, persisten más allá del día del ascenso, se puede seguir tomando 1 comprimido por vía oral cada tarde. Pueden emplearse otros medicamentos, como dexametasona (4 mg dos veces al día por vía oral) a modo de profilaxis o de tratamiento (cap. 82).[A6] Complicaciones graves, como el edema pulmonar o cerebral, son poco frecuentes por debajo de 3.500 m y se abordan con oxígeno y descenso inmediato. Quienes viajen a alturas superiores a 3.500 m durante más que un breve tránsito de pocas horas deben consultar a un especialista.

ATENCIÓN POSTERIOR AL VIAJE

El abordaje del paciente después del viaje requiere conocimiento de la geografía mundial, de la epidemiología de los patrones de enfermedad en unos 230 países y de la presentación clínica de un amplio espectro de trastornos.[20] La mayoría de las alteraciones son leves, de remisión espontánea y, en muchos casos, no infecciosas. Basándose en los resultados de 43.000 viajeros que regresaron enfermos, atendidos en el marco de la GeoSentinel Surveillance Network, hay diferentes destinos asociados a probabilidad de diagnóstico de determinadas enfermedades (e-tabla 265-1). Los abordajes diagnósticos y terapéuticos pueden orientarse según estos datos específicos de cada destino. Datos sobre incidencia de enfermedades específicas de diferentes regiones (tabla 265-5) indican que: 1) las afecciones febriles[21,22] son más importantes después de viajar a África y el Sudeste Asiático; 2) el paludismo es uno de los tres diagnósticos principales en cada región, pero el dengue se ha convertido en la enfermedad febril más frecuente en personas procedentes de todas las regiones excepto el África subsahariana;[23] 3) en el África subsahariana, la rickettsiosis es la segunda causa de fiebre tras el paludismo; 4) la enfermedad respiratoria es más importante en el Sudeste Asiático y el África subsahariana, y 5) la diarrea aguda es originaria predominantemente del Asia meridional y central. Las causas de fiebre después de los viajes dependen también del período de incubación de las distintas infecciones (tabla 265-6).

La fiebre en solitario suscita la posibilidad de paludismo (cap. 316) y debe instar a una prueba de diagnóstico rápido de ácidos nucleicos al objeto de que sea posible iniciar en seguida, si estuviera indicado, un tratamiento antipalúdico u otro definitivo. La infección por el virus del dengue (cap. 352) tiene normalmente un período de incubación de 2 a 7

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 265-1 ALGUNAS ENFERMEDADES CLAVE COMUNICADAS EN CINCO O MÁS VIAJEROS ENTRE MÁS DE 43.000 AFECTACIONES NOTIFICADAS

DIAGNÓSTICOS	N.º DE CASOS	HISTORIAL DE VIAJE
GASTROINTESTINALES		
Giardia	1.426	India, Tailandia, Nepal y Ghana
Campylobacter	753	India, Tailandia, Indonesia y Tanzania
Strongyloides	483	India, Vietnam, Ghana y República Dominicana
Salmonella enteritis	367	Tailandia, India, Indonesia y Egipto
Shigella	271	India, Egipto, Ghana e Indonesia
Entamoeba histolytica	340	India, Indonesia, México y Tailandia
Vibrio	9	5 casos en Latinoamérica (2 casos contraídos en México), 3 en Asia, 1 en el África subsahariana
FEBRILES		
Plasmodium falciparum	1.990	Ghana, Comoras, Nigeria y Costa de Marfil
Plasmodium vivax	480	India, Guayana Francesa, Myanmar y Papúa Nueva Guinea
Dengue	1.473	Tailandia, Indonesia, India y Brasil
Fiebre entérica	467	India, Nepal, Pakistán y Bangladés
Fiebre botonosa por rickettsias	267	Sudáfrica (68,9%), Zimbabue, Tanzania y Suazilandia
Chikunguña	164	India, Malasia, Indonesia y Tailandia
Hepatitis A	120	India, Marruecos, Egipto y México
Infección por el VIH aguda	84	Tailandia, Brasil, Guinea y Alemania
Leptospirosis	83	Tailandia, Laos y Costa Rica
Hepatitis E	45	India (40%), Pakistán y Bangladés
Brucelosis aguda	33	India, Sudán e Irak
Sarampión	33	India, Tailandia y Francia
Histoplasmosis	23	Guatemala y Costa Rica
Rickettsia typhi (transmitida por pulgas)	17	Camboya, Malasia, Vietnam, Indonesia y Nepal
Leishmaniosis visceral	16	India, Grecia, Portugal y España
Orientia tsutsugamushi (tifus de los matorrales)	14	Tailandia y Vietnam
Rubéola	11	Vietnam y Tailandia
Melioidosis	9	Tailandia, Singapur y Malasia
Parotiditis	8	Diferentes países en cada caso (2 en Europa occidental, 4 en el África subsahariana, 1 en Latinoamérica y 1 en Asia)
Tripanosomiasis africana	6	Zambia (3 casos), Tanzania, Zimbabue y Burkina Faso
Fiebre recurrente	6	Senegal, Sudáfrica y Marruecos
Virus del río Ross	5	Australia
DERMATOLÓGICAS		
Profilaxis de la rabia tras mordedura o arañazo	1.249	Tailandia, Indonesia, China e India
Larva migratoria cutánea	806	Tailandia, Brasil, México y Malasia
Leishmaniosis (cutánea o mucocutánea)	264	Bolivia, Afganistán y Costa Rica
Miasis	174	Senegal, Brasil, Costa Rica y Belice
Tungiasis	87	Brasil, Madagascar, Uganda y Etiopía
Gnatostomiasis	12	Camboya e Indonesia (el 92% de los casos en Asia)
Lepra	11	Pakistán y Vietnam
Micobacterias atípicas cutáneas	6	Todos diferentes (Caribe, África subsahariana y Asia del sur y central)
RESPIRATORIAS O FARÍNGEAS		
Gripe	367	
H1N1	176	EE. UU., Australia, Reino Unido y Filipinas
Gripe A o B	191	Indonesia, Tailandia, India y China
Tuberculosis	170	
Tuberculosis pulmonar MDR o XDR	3	1 caso en Nigeria e India (1 caso desconocido)
Legionelosis	35	China, Italia y España
Micobacterias atípicas pulmonares	35	China, Tailandia, Kenia, Sudáfrica y Norteamérica
Tos ferina	30	India y China
NEUROLÓGICAS		
Intoxicación por ciguatera	51	Bahamas y República Dominicana
Neurocisticercosis	21	India
Meningitis tuberculosa o tuberculoma	13	India y Pakistán

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 265-1 ALGUNAS ENFERMEDADES CLAVE COMUNICADAS EN CINCO O MÁS VIAJEROS ENTRE MÁS DE 43.000 AFECTACIONES NOTIFICADAS *(cont.)*

DIAGNÓSTICOS	N.° DE CASOS	HISTORIAL DE VIAJE
Intoxicación neurotóxica o paralítica por escómbridos o marisco	7	Mauricio (2 casos) y otros (2 casos en Europa occidental y 2 casos en el Sudeste Asiático)
Virus del Nilo Occidental	5	1 caso en Afganistán, Costa Rica, Grecia e Israel (1 desconocido)
OTRAS		
Esquistosomiasis	792	Malawi, Uganda, Tanzania y Ghana
Filariasis	113	Camerún, Gabón, República Democrática del Congo y República Centroafricana
Enfermedad de Lyme	77	EE. UU., Alemania e Italia
Larva migratoria visceral	16	6 casos en el Sudeste Asiático (2 casos contraídos en Tailandia), 5 en Latinoamérica y el Caribe, 3 en el África subsahariana y 2 casos desconocidos
Fasciola	14	Australia, Alemania, Francia y Países Bajos
Clonorchis	12	Tailandia, Laos y China
Triquinosis	12	Polonia y Serbia

MDR, resistente a múltiples fármacos; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; XDR, extremadamente resistente a fármacos.
Adaptado de Leder K, Torresi J, Libman MD, et al. GeoSentinel surveillance of illness in returned travelers, 2007-2011. *Ann Intern Med.* 2013;158:456-468.

TABLA 265-5 CAUSAS DE FIEBRE ASOCIADAS CON VIAJES A DIFERENTES ÁREAS GEOGRÁFICAS

DESTINO	CAUSAS COMUNES DE FIEBRE	OTRAS CAUSAS POSIBLES DE FIEBRE	POCO FRECUENTE, PERO NOTABLE
Caribe	Virus del chikunguña, virus del dengue, paludismo, virus del Zika	Histoplasmosis, leptospirosis	
América Central	Virus del chikunguña, virus del dengue, paludismo, virus del Zika, fiebre entérica	Leptospirosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, leishmaniosis, paracoccidioidomicosis, brucelosis	*T. cruzi,* hantavirus
América del Sur	Virus del chikunguña, virus del dengue, paludismo, virus del Zika	Bartonelosis, leptospirosis, fiebre entérica, histoplasmosis, paracoccidioidomicosis, brucelosis	*T. cruzi,* hantavirus, fiebre amarilla
Asia central y del sur	Virus del dengue, fiebre entérica, paludismo	Virus del chikunguña, *C. burnetii,* leishmaniosis (visceral), tifus de la maleza y otras rickettsiosis	Crimea-Congo, encefalitis japonesa, virus de Nipah
Sudeste Asiático	Virus del dengue, paludismo, virus del chikunguña, virus del Zika, fiebre entérica	Leptospirosis, melioidosis	Hantavirus, encefalitis japonesa, virus de Nipah, paragonimiasis, tifus de la maleza, talaromicosis
África subsahariana	Paludismo, rickettsiosis, esquistosomiasis aguda (fiebre de Katayama), virus del dengue, VIH agudo	Tripanosomiasis africana, absceso hepático amebiano, brucelosis, virus del chikunguña, fiebre entérica, meningitis por *N. meningitidis*	Histoplasmosis, leishmaniosis (visceral), otros arbovirus (valle del Rift, Nilo Occidental, fiebre amarilla), fiebres hemorrágicas virales (Ébola, Lassa, Marburg, Crimea-Congo)

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Adaptado de https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/posttravel-evaluation/fever; y Marks M, Johnston V, Brown M. Fever in the returned traveler. In: Ryan ET, Hill DR, Solomon T, Aronson N, Endy TP, eds. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases.* Elsevier; 2020:1077-1086. Por cortesía de Michael Melia, MD.

TABLA 265-6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL PARA LA FIEBRE EN EL VIAJERO QUE VUELVE A SU LUGAR DE ORIGEN BASÁNDOSE EN EL PERÍODO DE INCUBACIÓN

CORTO (< 10 DÍAS)	MEDIO (10-21 DÍAS)	LARGO (> 21 DÍAS)
Paludismo	Paludismo	Paludismo
Arbovirus (como dengue, chikunguña, Zika)	Fiebre entérica (*Salmonella typhi* y *Salmonella paratyphi*)	Esquistosomiasis (aguda)
Virus de fiebres hemorrágicas (como Ébola, Crimea-Congo, Lassa)	Infección por el VIH aguda	*M. tuberculosis*
Fiebre entérica (*Salmonella typhi* y *Salmonella paratyphi*)	Virus de fiebres hemorrágicas (como Ébola, Crimea-Congo, Lassa)	Infección por el VIH aguda
Rickettsiosis con fiebre exantemática, *O. tsutsugamushi*	Algunas rickettsiosis (p. ej., tifus epidémico, tifus endémico)	Hepatitis viral
Virus respiratorios	*C. burnetii*	Filariasis
Enteritis (bacteriana, viral)	Giardiasis	*C. burnetii*
Neumonía bacteriana	Citomegalovirus	*T. pallidum*
Fiebre recidivante	Toxoplasmosis	Virus de Epstein-Barr (agudo)
Disentería amebiana	Disentería amebiana	Absceso hepático amebiano
Bacteriemia por *N. meningitidis*	Hongos endémicos (como histoplasmosis, coccidioidomicosis)	Leishmaniosis
Meningitis	Brucelosis	Brucelosis
Leptospirosis	Leptospirosis	Bartonelosis (crónica)
Fascioliasis	Babesiosis	Babesiosis
Melioidosis	Rabia	Rabia
Flavivirus (como encefalitis transmitida por garrapatas y encefalitis japonesa)	Tripanosomiasis del África oriental (aguda)	Tripanosomiasis del África occidental (crónica)
Brucelosis (poco frecuente)	*T. cruzi* (aguda)	Citomegalovirus
Rabia (poco frecuente)	Sarampión	
Tripanosomiasis (poco frecuente)	Melioidosis, flavivirus (como encefalitis transmitida por garrapatas y encefalitis japonesa) hepatitis A (poco frecuente)	

Adaptado de Boggild AK, Freedman DO. Infections in returning travelers. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* Philadelphia, PA: Elsevier; 2020:3828-3839; y Marks M, Johnston V, Brown M. Fever in the returned traveler. In: Ryan ET, Hill DR, Solomon T, Aronson N, Endy TP, eds. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases.* Elsevier; 2020:1077-1086. Por cortesía de Michael Melia, MD.

días, aunque podría extenderse hasta 14 días. La fiebre alta suele acompañarse de cefalea intensa, mialgia y artralgia. En un tiempo de 5 días desde el inicio de la fiebre aparece normalmente un exantema maculopapular difuso. El diagnóstico se establece mediante PCR, pruebas de antígenos o análisis serológico de IgM. La infección por el virus del chikunguña (cap. 352) tiene una presentación clínica similar a la del virus del dengue, con la salvedad de que la artralgia e incluso la artritis son rasgos típicos. La infección por el virus del Zika (cap. 352) suele ser asintomática en adultos, pero en las personas sintomáticas pueden apreciarse síntomas inespecíficos leves similares al chikunguña. La fiebre entérica (cap. 284), que existe en el subcontinente indio y en toda Asia central y del sur, en África y en otras zonas de Asia, puede causar una fiebre subaguda, pero progresiva; se diagnostica en cultivos de sangre o heces o por serología, si bien en ocasiones requiere administrar antibióticos empíricos después de haber descartado otras causas. Las fiebres hemorrágicas virales (p. ej., Ébola, Lassa y Marburg; cap. 352), aunque poco frecuentes, han de ser también objeto de consideración importante, debido a su potencial infeccioso. La fiebre con hallazgos dermatológicos ha de hacer sospechar una infección parasitaria (p. ej., larva migrante cutánea, leishmaniosis, tripanosomiasis), una infección viral (p. ej., zika), una rickettsiosis (p. ej., fiebre por picadura de garrapata, tifus de la maleza) o la existencia de picaduras (p. ej., sarna, miasis).[24]

Los síntomas gastrointestinales persistentes en un viajero que regresa a su lugar de origen deben instar a una evaluación y un tratamiento inmediatos (tabla 265-7). La diarrea persistente es un problema hasta en el 3% de las personas que vuelven desde países en vías de desarrollo, con parásitos (especialmente *Giardia* [cap. 322] y *Cryptosporidium* [cap. 321]) y bacterias (sobre todo *E. coli* enteroagregante [cap. 280] y *Shigella* [cap. 285]) como causas principales (v. tablas 262-1 y 262-2). El diagnóstico se basa en pruebas moleculares de heces diarreicas (v. tabla 262-4),[25] con cuidados de apoyo para todos, y los antibióticos reservados para pacientes con fiebre, diarrea con sangre, deshidratación o enfermedad subyacente grave (v. tabla 262-5), con la excepción de que los antibióticos no deben utilizarse en pacientes con *E. coli* productora de la toxina Shiga.

En los viajeros que hayan enfermado durante un viaje al extranjero o en cualquier momento posterior al mismo en el curso de varios meses se tenderá a asociar la enfermedad con una posible etiología específica del viaje. Esta asociación, aunque a veces resulte razonable, a menudo carece de fundamento. Aunque algunas enfermedades relacionadas

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended immunization schedules for adults. Updated annually. http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/adult.html. Accessed April 13, 2023.
2. Travelers' Health. Destinations. Centers for Disease Control and Prevention. http://wwwnc.cdc.gov/travel/destinations/list. Accessed April 13, 2023.
3. Milligan R, Paul M, Richardson M, et al. Vaccines for preventing typhoid fever. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD001261.
4. Grohskopf LA, Alyanak E, Ferdinands JM, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021-22 influenza season. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70:1-28.
5. Pizza M, Bekket-Berkani R, Rappuoli R. Vaccines against meningococcal diseases. *Microorganisms*. 2020;8:1521.
6. Caldwell JP, Chen LH, Hamer DH. Evolving epidemiology of Japanese encephalitis: implications for vaccination. *Curr Infect Dis Rep*. 2018;20:1-13.
7. Gabutti G, Rossanese A, Tomasi A, et al. Cholera, the current status of cholera vaccines and recommendations for travellers. *Vaccines (Basel)*. 2020;8.
8. Lago K, Telu K, Tribble D, et al. Impact of doxycycline as malaria prophylaxis on risk of influenza-like illness among international travelers. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;102:821-6.
9. Hoefnagel JGM, Massar K, Hautvast JLA. Non-adherence to malaria prophylaxis: the influence of travel-related and psychosocial factors. *J Infect Public Health*. 2020;13:532-7.
10. Osman S, Preet R, Dengue. chikungunya and Zika in GeoSentinel surveillance of international travellers: a literature review from 1995 to 2020. *J Travel Med*. 2020;27:taaa222.
11. Ahmed AM, Mohammed AT, Vu TT, et al. Prevalence and burden of dengue infection in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020;30:1-11.
12. Petridou C, Simpson A, Charlett A, et al. Zika virus infection in travellers returning to the United Kingdom during the period of the outbreak in the Americas (2016-17): a retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2019;29:21-7.
13. Simon F, Caumes E, Jelinek T, et al. Chikungunya: risks for travellers. *J Travel Med*. 2023;30:taad008.
14. López-Vélez R, Lebens M, Bundy L, et al. Bacterial travellers' diarrhoea: a narrative review of literature published over the past 10 years. *Travel Med Infect Dis*. 2022;47:102293.
15. Ashbaugh HR, Early JM, Johnson ME, et al. A prospective observational study describing severity of acquired diarrhea among U.S. military and Western travelers participating in the Global Travelers' Diarrhea Study. *Travel Med Infect Dis*. 2021;43:102139.
16. Bourque DL, Neumayr A, Libman M, et al. Treatment strategies for nitroimidazole-refractory giardiasis: a systematic review. *J Travel Med*. 2022;29:taab120.
17. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018;2:3198-225.
18. Janse van Rensburg DCC, Jansen van Rensburg A, Fowler P, et al. How to manage travel fatigue and jet lag in athletes? A systematic review of interventions. *Br J Sports Med*. 2020;54:960-8.
19. Luks AM, Hackett PH. Medical conditions and high-altitude travel. *N Engl J Med*. 2022;386:364-73.
20. Paquet D, Jung L, Trawinski H, et al. Fever in the returning traveler. *Dtsch Arztebl Int*. 2022;119:400-7.
21. Buss I, Genton B, D'Acremont V. Aetiology of fever in returning travellers and migrants: a systematic review and meta-analysis. *J Travel Med*. 2020;27:taaa207.
22. Scaggs Huang FA, Schlaudecker E. Fever in the returning traveler. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32:163-88.
23. Camprubí-Ferrer D, Cobuccio L, Van Den Broucke S, et al. Causes of fever in returning travelers: a European multicenter prospective cohort study. *J Travel Med*. 2022;29:taac002.
24. Shepard Z, Rios M, Solis J, et al. Common dermatologic conditions in returning travelers. *Curr Trop Med Rep*. 2021;8:104-11.
25. Eckbo EJ, Yansouni CP, Pernica JM, et al. New tools to test stool: managing travelers' diarrhea in the era of molecular diagnostics. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:197-212.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 265-7 AGENTES INFECCIOSOS FRECUENTES CAUSANTES DE ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL CRÓNICA EN VIAJEROS DE REGRESO

	PERÍODO DE INCUBACIÓN (DÍAS)	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Giardia	7-10	Dolor abdominal, náuseas, diarrea líquida persistente	Microscopia de heces y antígeno fecal	Metronidazol, 250 mg, 3 veces al día durante 7-10 días o 500 mg 2 veces al día durante 5-7 días: tinidazol una dosis; quinacrina, 100 mg 3 veces al día durante 5 días
Entamoeba histolytica	11-21	Dolor abdominal, fiebre, diarrea líquida persistente	Prueba de antígeno fecal	Metronidazol, 500-750 mg, 3 veces al día durante 7-10 días; más paromomicina, 500 mg, 3 veces al día durante 7 días
Strongyloides	11-21	Larva corredora, dolor abdominal, diarrea persistente	Microscopia de heces	Ivermectina, 200 µg/kg de peso corporal al día durante 2 días
Schistosoma	14-84	Síndrome de Katayama, dolor abdominal, diarrea persistente, hematuria	Microscopia de heces y orina	Pracicuantel, 40 mg/kg divididos en 2 dosis durante 1 día para *S. haematobium* y *S. mansoni*, y 60 mg/kg divididos en 3 dosis durante 1 día para *S. japonicum*
Campylobacter	1-4	Diarrea líquida aguda, fiebre	Coprocultivo	Azitromicina, 500 mg 1 vez al día durante 3 días
Shigella	1-8	Diarrea grave, disentería, fiebre	Coprocultivo	Ciprofloxacino, 500 mg 2 veces al día durante 3 días
Salmonella				
Serovariedad Typhi	5-14	Fiebre, cefalea, malestar general, dolor abdominal, diarrea	Hemocultivo y coprocultivo	Ciprofloxacino, 20 mg/kg/día durante 7 días; o azitromicina, 20 mg/kg/día durante 7 días
No tifoidea	8-24 h	Fiebre, cefalea, malestar general, dolor abdominal, diarrea	Hemocultivo y coprocultivo	Ciprofloxacino, 20 mg/kg/día durante 7 días; o azitromicina, 20 mg/kg/día durante 7 días

Adaptado de Ross AG, Olds GR, Cripps AW, et al. Enteropathogens and chronic illness in returning travelers. *N Engl J Med*. 2013;368:1817-1825.

con los viajes pueden manifestarse con cierto retraso, el origen más probable de la dolencia será local a medida que transcurra el tiempo. Son más frecuentes las causas corrientes y las enfermedades comunes, ya se adquieran durante el viaje o en algún momento posterior. Los viajeros que permanecen durante un tiempo prolongado en países con enfermedades endémicas graves deben ser objeto a su regreso de una evaluación por parte de un especialista en medicina tropical o de viajes con el fin de detectar afecciones que pudieran ser asintomáticas, como la esquistosomiasis o la estrongiloidiasis.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Riddle MS, Connor P, Fraser J, et al. Trial evaluating ambulatory therapy of travelers' diarrhea (TrEAT TD) study: a randomized controlled trial comparing 3 single-dose antibiotic regimens with loperamide. *Clin Infect Dis*. 2017;65:2008-17.

A2. Ng QX, Ho CYX, Shin D, et al. A meta-analysis of the use of rifaximin to prevent travellers' diarrhoea. *J Travel Med*. 2017;24:1-5.

A3. Pryce J, Richardson M, Lengeler C. Insecticide-treated nets for preventing malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11:CD000363.

A4. Clarke MJ, Broderick C, Hopewell S, et al. Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;4:CD004002.

A5. Lipman GS, Jurkiewicz C, Burnier A, et al. A Randomized controlled trial of the lowest effective dose of acetazolamide for acute mountain sickness prevention. *Am J Med*. 2020;133:e706-15.

A6. Simancas-Racines D, Arevalo-Rodriguez I, Osorio D, et al. Interventions for treating acute high altitude illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD009567.

266 QUIMIOTERAPIA ANTIBACTERIANA

ARNOLD LOUIE

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Los antibióticos proporcionan la columna vertebral de la medicina intervencionista moderna, en la cual la cirugía, los catéteres venosos centrales, las sondas urinarias, los dispositivos implantables y la ventilación mecánica se han convertido en un lugar común. Estas intervenciones mantienen la vida de los pacientes gravemente enfermos, pero también proporcionan una vía de acceso para las bacterias hacia áreas normalmente estériles. Las terapias antineoplásicas y para las enfermedades inmunitarias suelen dejar a los pacientes gravemente inmunodeprimidos. Las infecciones bacterianas en este grupo de pacientes son graves, y los antibióticos brindan un apoyo vital para salvar las vidas de dichos pacientes.

Por desgracia, la utilización excesiva o inadecuada de antibióticos ha permitido que muchos microorganismos desarrollen resistencia antibacteriana (cap. 261). *Staphylococcus aureus* resistente a múltiples fármacos se ha convertido en una plaga, tanto hospitalaria como extrahospitalaria. Las β-lactamasas de espectro extendido y las carbapenemasas de *Klebsiella pneumoniae* son enzimas que actúan como mediadores de la resistencia frente a muchos de nuestros β-lactámicos de amplio espectro más potentes, como los carbapenémicos. Como consecuencia, es importante comprender los fundamentos de la quimioterapia antibacteriana para lograr la mejor evolución clínica de los pacientes, pero también, en un sentido más amplio, para disminuir la probabilidad de que surjan resistencias y así mantener la potencia de los fármacos que constituyen en la actualidad nuestro arsenal terapéutico.[1] En este contexto, la significativa disminución del uso de antibióticos en EE. UU. en los últimos años es un signo positivo.[2]

ELECCIÓN DEL ANTIBIÓTICO, DOSIS Y PAUTA DE ADMINISTRACIÓN

Como en cualquier campo de la medicina clínica, una anamnesis y una exploración física detalladas constituyen el eje sobre el que debe girar la toma de decisiones y la consecución de resultados terapéuticos óptimos en los pacientes infectados. La clave para elegir el fármaco correcto, la dosis y la pauta de administración de un antibiótico es reconocer que existe una infección. Los pasos siguientes consisten en documentar dónde está el foco infeccioso, para identificar a continuación los microorganismos dominantes en cada foco. El último paso consiste en determinar si algún factor de riesgo podría predecir la presencia de patógenos resistentes a fármacos.

A modo de ejemplo, se sabe que la neumonía extrahospitalaria (cap. 85) se debe a ciertos patógenos bacterianos tradicionales. *Streptococcus pneumoniae* (cap. 268), *Haemophilus influenzae* (cap. 277) y *Moraxella catarrhalis* se encuentran entre los patógenos bacterianos «clásicos» asociados a este cuadro (tabla 266-1). También pueden observarse patógenos «atípicos» como cepas de *Legionella* (cap. 290), *Mycoplasma pneumoniae* (cap. 293) y *Chlamydophila pneumoniae* (cap. 294). Por el contrario, las infecciones intraabdominales están dominadas por *Escherichia coli* (cap. 280) y otras enterobacterias (cap. 281) y microorganismos anaerobios, como especies de *Bacteroides*. Por tanto, es importante comprender cuáles son los patógenos dominantes en los diferentes focos de infección para poder elegir el mejor fármaco o la mejor combinación de fármacos para tratarla.

También es de suma importancia conocer el origen de la infección, ya que los fármacos penetran de forma diferente en cada sitio del cuerpo. Clásicamente, la penetración es peor en espacios con uniones herméticas, como el sistema nervioso central, el ojo y la próstata. En general, la penetración de muchas clases de antibacterianos es buena en focos de infecciones complicadas de la piel o de estructuras cutáneas. Lo que a menudo no se aprecia es la penetración divergente de fármacos diferentes, e incluso de fármacos pertenecientes a la misma clase, en el interior del pulmón para tratar una neumonía

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

bacteriana. Por ejemplo, la penetración de los macrólidos en los focos de infección cutáneos es modesta, pero en el pulmón es buena, con cocientes de penetración (área bajo la curva [AUC, *area under the concentration-time curve*] de concentración y tiempo en el líquido pulmonar de revestimiento epitelial/AUC en el plasma) que oscilan entre 4 y 20. La penetración de los β-lactámicos puede oscilar entre el 15 y el 100%, pero no hay una serie de variables que expliquen este intervalo.

También es importante comprender otros factores que aumentan la probabilidad de que exista un microorganismo resistente en el foco infeccioso primario. Un ejemplo sería el de un paciente que ha tomado recientemente antibióticos antes de adquirir la infección actual. Otros ejemplos serían la adquisición de una infección en el hospital y en una institución de cuidados prolongados o en un paciente inmunodeprimido. En dichos pacientes, la elección de los antimicrobianos debe ser cuidadosa para cubrir a los patógenos más resistentes.

CULTIVO Y TINCIÓN DE GRAM

Una vez identificados definitivamente el sitio o la fuente más probable de infección, es fundamental obtener muestras microbianas para cultivo y muestras para hemocultivo. Cada vez más puede disponerse de pruebas moleculares para proporcionar un diagnóstico rápido de determinadas infecciones bacterianas de algunos focos.[A1] No obstante, la realización e interpretación correcta de una tinción de Gram persiste como un componente importante del diagnóstico de muchas infecciones. Aun cuando, normalmente, no es posible obtener un diagnóstico definitivo basado en la morfología celular del microorganismo, se puede combinar información sobre la morfología, la positividad o la negatividad de la tinción de Gram de dicho organismo, el foco de la infección y los patógenos más probables de cara a realizar una elección inicial del antimicrobiano con la máxima probabilidad de producir una quimioterapia eficaz.

El régimen antibiótico elegido inicialmente para cubrir los microorganismos presentes en el foco infeccioso primario influye notablemente en el desenlace del tratamiento y dichas elecciones iniciales deberían errar siempre por el lado de la prudencia. Cuando se haya identificado el microorganismo específico, e incluso antes de disponer de los resultados de las pruebas de sensibilidad antimicrobiana, normalmente es posible simplificar la quimioterapia.

SENSIBILIDAD

Como las infecciones se producen en un lugar concreto, es importante comprender los patrones de sensibilidad antimicrobiana locales. En la mayoría de las ocasiones, estos patrones de sensibilidad son diferentes incluso dentro del mismo hospital. Por ejemplo, los pacientes en una unidad de ingreso hospitalario general suelen estar infectados (aunque no siempre) con patógenos derivados del entorno extrahospitalario, mientras que los ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) tendrán más probablemente infecciones adquiridas en el hospital. En pacientes con infecciones graves, especialmente las que han adquirido en la UCI, será más probable que las infecciones sean resistentes a múltiples agentes antimicrobianos.

Las pruebas de sensibilidad antimicrobiana[3] pueden determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI), o establecer si un organismo es sensible (S), intermedio (I) o resistente (R) a un antibiótico. La CMI suele interpretarse erróneamente como la concentración del fármaco que evita el crecimiento del patógeno, pero en realidad es la concentración del fármaco que permite que un tubo (o un pocillo) que contiene el patógeno se mantenga claro al examen visual al cabo de 16-24 h. Este criterio puede, en realidad, permitir casi un incremento de 1 $\log_{10}$ (unidades formadoras de colonias [UFC]/ml) en el recuento bacteriano durante este período de tiempo y seguir leyéndose como la CMI. Con todas estas limitaciones, la CMI proporciona información crucial con respecto a la elección del fármaco. En varias infecciones, como meningitis, endocarditis y quizá la bacteriemia, es valioso conocer la concentración bactericida mínima (definida como la concentración necesaria para matar al 99,9% de los microorganismos a lo largo de 16-24 h). En dichos casos, es importante obtener multilogaritmos de destrucción del microorganismo para garantizar una probabilidad alta de evolución clínica satisfactoria. En el caso de la meningitis y la endocarditis existe también el problema de la penetración del fármaco en el foco infeccioso primario. En otras circunstancias (p. ej., neumonía asociada al respirador), en las que las cargas bacterianas son sumamente altas, la optimización de la probabilidad de curación exige una terapia altamente bactericida.

TABLA 266-1 FOCOS INFECCIOSOS PRIMARIOS Y ESPECIES BACTERIANAS DOMINANTES PRESENTES

FOCO	BACTERIA
Infección cutánea o de estructura cutánea complicada	*Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* spp.
Úlcera de pie diabético	Microorganismos anteriores más enterobacterias
Infecciones intraabdominales	*Escherichia coli* y otras enterobacterias más anaerobios
Neumonía bacteriana extrahospitalaria	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis,* patógenos «atípicos»
Neumonía intrahospitalaria	*S. aureus, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa,* especies de *Acinetobacter*
Meningitis	*S. pneumoniae, H. influenzae* (no tipificable), meningococos; en entornos hospitalarios, *S. aureus* y gramnegativos
Infecciones urinarias	Enterobacterias, sobre todo en mujeres sexualmente activas; gramnegativos multirresistentes en pacientes con infecciones urinarias complicadas o aquellos instrumentalizados; enterococos, sobre todo en hombres de edad avanzada
Prostatitis	Enterobacterias, enterococos, patógenos atípicos

DETERMINACIÓN DE LA DOSIS FARMACOLÓGICA «CORRECTA»

La dosis farmacológica correcta es aquella que genera una probabilidad alta de lograr una respuesta clínica buena con una probabilidad baja de desencadenar efectos adversos derivados de la concentración. Otra consideración es que la dosis óptima debe tener una probabilidad elevada de suprimir la aparición de mutantes resistentes. Para confiar en que una dosis farmacológica tenga una probabilidad alta de conseguir una buena evolución clínica es preciso comprender la relación entre la medida de la exposición farmacológica y la evolución de la infección, es decir, la relación entre la exposición al fármaco y el resultado, en suma, la farmacodinámica (cap. 25).

Cuando se administra un fármaco por vía intravenosa u oral su concentración inicialmente es baja, aumenta hasta un valor máximo y, posteriormente, disminuye con el paso del tiempo hasta que se administra una nueva dosis del fármaco (en un régimen de dosis múltiple). Este perfil de concentración y tiempo debe contemplarse en relación con una medida de la potencia del fármaco contra el patógeno en cuestión: la CMI (o concentración mínima inhibitoria). También es importante señalar la relevancia de la unión a las proteínas en la mayoría de los casos, ya que es el fármaco libre, no unido a las proteínas, el que destruye al patógeno. Por todo ello, para poder conocer la farmacodinámica de un fármaco o de una clase de fármacos, es preciso conocer en primer lugar el perfil de concentración y tiempo, el porcentaje de unión a proteínas y la CMI (fig. 266-1). En el caso de los fármacos que destruyen más rápido a los microorganismos a medida que aumentan sus concentraciones (p. ej., fluoroquinolonas, aminoglucósidos), el cociente del AUC de fármaco libre/CMI guarda la mejor relación con el efecto farmacológico. Con otros fármacos (p. ej., penicilinas, carbapenémicos, cefalosporinas, monobactámicos), el ritmo de destrucción aumenta con la concentración y alcanza rápidamente un valor meseta, y este caso, el parámetro que guarda más relación con el efecto farmacológico es el tiempo durante el cual el fármaco libre persiste por encima de la CMI (T > CMI). En ocasiones, el efecto farmacológico va ligado al cociente entre la concentración máxima de fármaco libre/CMI, lo que se ve cuando la emergencia de resistencia es frecuente y surge con rapidez y la concentración máxima ayuda a suprimir la amplificación de las subpoblaciones mutantes resistentes.

RESISTENCIA

La resistencia antimicrobiana es un problema creciente tanto en los hospitales como en el entorno extrahospitalario.[4,5] Si se elige correctamente el fármaco, el microorganismo debería tener una probabilidad alta de ser sensible al mismo. Sin embargo, durante el curso del tratamiento, el microorganismo dispone de numerosos mecanismos para disminuir la sensibilidad al fármaco (aumentar la CMI) que se está administrando, lo que

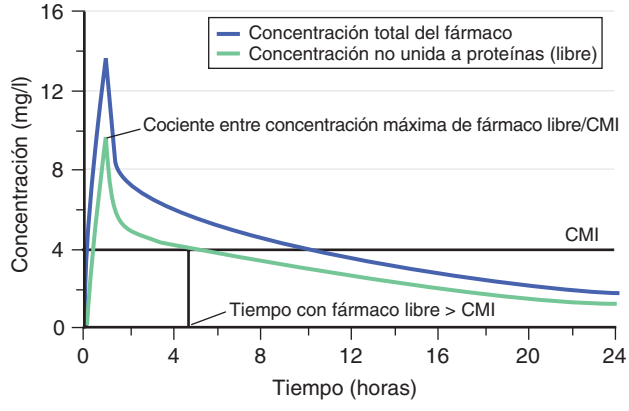

FIGURA 266-1. Tres medidas de la exposición farmacológica con respecto a la medida de la potencia antimicrobiana o concentración mínima inhibitoria (CMI) son importantes. Estas medidas son el cociente entre concentración máxima de fármaco libre/CMI, el tiempo con fármaco libre mayor que la CMI y el cociente área bajo la curva de fármaco libre/CMI. AUC, área bajo la curva concentración-tiempo.

TABLA 266-2 MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

ANTIBACTERIANO	MECANISMO	MICROORGANISMO REPRESENTATIVO
β-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, aztreonam)	Diana alterada (proteínas fijadoras de penicilina)	*Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM), *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina, *Enterococcus faecium*
	Permeabilidad disminuida	*Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* spp.
	Salida favorecida	*P. aeruginosa, Acinetobacter* spp.
	β-lactamasas	*S. aureus,* enterobacterias (incluye BLEE), *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Enterococcus faecalis, P. aeruginosa, Acinetobacter* spp.
Aminoglucósidos	Enzimas inactivadoras (acetilación, adenilación, fosforilación)	*S. aureus,* enterococos, *P. aeruginosa,* enterobacterias
	Permeabilidad disminuida	Enterobacterias, *P. aeruginosa,* enterococos
	Salida favorecida	*P. aeruginosa*
	Disminución de la unión ribosómica	*S. aureus, E. faecalis,* micobacterias (estreptomicina), patógenos gramnegativos (metilasa ribosómica de aminoglucósido)
Cloranfenicol	Salida favorecida	*H. influenzae*
	Permeabilidad disminuida	Enterobacterias
	Enzimas inactivadoras (acetilación)	*S. aureus, S. pneumoniae,* enterococos
Daptomicina	Diana alterada	*S. aureus*
Glicilciclinas	Salida favorecida	Enterobacterias, especialmente *Proteus*
Macrólidos, clindamicina, cetólidos, quinupristina	Diana alterada (metilación de ARN ribosómico)	*S. aureus, S. pneumoniae* (no cetólido), estreptococos, *Bacteroides fragilis*
	Salida favorecida (no clindamicina o cetólidos)	*S. pneumoniae,* estreptococos
	Permeabilidad disminuida	Enterobacterias
	Enzimas inactivadoras	*Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, S. aureus*
Lefamulina	Diana alterada	*S. aureus, Mycoplasma* spp.
Oxazolidinonas	Diana alterada	Estreptococos, enterococos, *S. aureus*
Quinolonas	Diana alterada (ADN girasa, topoisomerasa IV)	Enterobacterias, *P. aeruginosa*
	Permeabilidad disminuida	Enterobacterias, *P. aeruginosa*
	Salida favorecida	*E. coli, P. aeruginosa*
Tetraciclinas	Diana alterada (ribosoma)	*N. gonorrhoeae,* estreptococos
	Salida favorecida	*E. coli, S. pneumoniae*
	Permeabilidad disminuida	Enterobacterias
	Inactivación farmacológica	*B. fragilis*
Rifampicina	Diana alterada (subunidad β de la polimerasa)	*E. coli, S. aureus, Mycobacterium tuberculosis*
Sulfamidas, trimetoprim	Diana alterada (dihidropteroato sintetasa o dihidrofolato reductasa)	Enterobacterias, *M. catarrhalis*
	Aumento de la producción de ácido *p*-aminobenzoico	*S. aureus, N. gonorrhoeae*
	Permeabilidad disminuida	*P. aeruginosa,* enterobacterias
Vancomicina y lipoglucopéptidos	Diana alterada (lugar de unión del precursor del peptidoglucano)	*E. faecium, E. faecalis, S. aureus*

BLEE, β-lactamasas de espectro extendido.

da lugar a que el fármaco sea menos eficaz que lo imaginado inicialmente, con lo que disminuye la probabilidad de curación.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Existen cinco factores responsables de la mayoría de los casos de aparición de resistencia durante el tratamiento (tabla 266-2). El primero es la frecuencia de mutación a la resistencia del microorganismo que se está tratando. Como los errores los produce el microorganismo durante la replicación, las mutaciones tienen lugar en el genoma a un ritmo concreto, que depende del microorganismo. En el caso de la resistencia a los antibióticos, el ritmo de aparición de mutaciones oscila generalmente entre $1/10^6$-10^8 UFC. No obstante, algunos microorganismos, denominados hipermutadores, que tienen mutaciones en partes del genoma que alteran los mecanismos de control de los errores de replicación de su ADN. Las frecuencias de mutación de tales microorganismos suelen ser entre 10 y 100 veces superiores a las de los microorganismos sin dichas mutaciones.

El segundo factor tiene que ver con la carga bacteriana. A medida que la carga bacteriana aumenta y, en último término, sobrepasa la inversa de la frecuencia mutacional para el desarrollo de resistencia, es cada vez más probable que haya un mutante resistente ya presente en la población. Por ejemplo, si la frecuencia de mutación para la aparición de resistencia es de 1 microorganismo resistente por 10^7 UFC y el paciente padece una infección bacteriana en la que la carga bacteriana total es de 10^9 microorganismos, es altamente probable que haya, *a priori,* un microorganismo resistente en la población. La presión antibiótica dota a estos mutantes de una ventaja selectiva, y se amplifican, mientras que las bacterias más sensibles son destruidas por el antibiótico. Puede calcularse la probabilidad real aplicando la distribución de Poisson, la carga bacteriana y la frecuencia de mutación hacia la resistencia. En consecuencia, las infecciones en las que la carga bacteriana es alta tienen más probabilidades de generar resistencia durante el tratamiento. Por ejemplo, en los ensayos de neumonía asociada al respirador, la administración de un solo β-lactámico o de una sola fluoroquinolona permite que surja resistencia al antibiótico durante el tratamiento entre el 33 y el 50% de las veces.

El tercer aspecto es la penetración del fármaco. En algunas circunstancias, como en un empiema, la carga bacteriana es alta, pero la penetración del fármaco en el foco infeccioso está disminuida. En este caso es más probable la aparición de resistencia. Por el contrario, una penetración escasa con cargas bacterianas relativamente bajas (p. ej., meningitis) generalmente no da lugar a una probabilidad alta de aparición de resistencia.

El cuarto aspecto tiene que ver con la replicación propensa al error en los patógenos bacterianos. Cuando la resistencia aparece relativamente tarde en el curso del tratamiento y la carga bacteriana es modesta, es probable que la responsabilidad recaiga en la replicación propensa al error. Los antibióticos varían notablemente en cuanto a su capacidad para inducir que la cepa bacteriana desarrolle dicha replicación. Quizá el mejor ejemplo lo constituyan las fluoroquinolonas, ya que estos fármacos inciden en el corazón de la replicación del ADN. Los microorganismos perciben el ataque del antibiótico y desencadenan una cascada de acontecimientos, siendo el más importante de ellos la inducción de polimerasas con propensión al error (p. ej., pol V). Estas polimerasas aumentan notablemente el ritmo de errores en la replicación del ADN. La mayoría de estos errores son letales para el organismo, y por tanto inútiles para él. No obstante, como se trata de un proceso completamente aleatorio, puede ocurrir una mutación por casualidad en un gen que proporciona protección frente al ataque del antibiótico (p. ej., mutación en la ADN girasa cuando el paciente recibe una fluoroquinolona). Esta ventaja de replicación selectiva (aparición de resistencia) da lugar a un incremento en la CMI del microorganismo mutante con respecto al microorganismo de base.

El quinto factor tiene que ver con los mecanismos, aparte de las mutaciones diana antibacterianas, que permiten a los microorganismos sobrevivir en presencia de una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

quimioterapia antibiótica adecuada. Un mecanismo extremadamente frecuente en la mayoría de los microorganismos grampositivos y gramnegativos es la regulación al alza de las bombas de expulsión activa. La capacidad de estas bombas para drenar moléculas es indiscriminada; pueden expulsar varias clases de antibacterianos desde el microorganismo, además de otras sustancias naturales nocivas para él, como iones metálicos. Estas bombas mantienen las concentraciones del fármaco en sus dianas en valores menores que en ausencia de ellas. Las bombas pueden inducirse y regularse a la baja una vez que ha pasado la amenaza, o en ocasiones, el microorganismo puede tener una mutación en la parte del genoma donde se regula la expresión de la bomba, de modo que siempre se expresa (expresión constitutiva).

Con la producción de β-lactamasas se observa un proceso similar. A menudo, los genes que codifican estas enzimas se sitúan en plásmidos y se producen continuamente. En ocasiones, como sucede con las bombas de expulsión, las bacterias perciben el β-lactámico y su producción de β-lactamasa aumenta notablemente (fenómeno de inducción, como se observa en las enzimas de tipo ampC, cuyos genes residen normalmente en el cromosoma). A veces, los microorganismos tienen una mutación en la parte del genoma que regula la producción de la β-lactamasa. Este suceso se designa como *desrepresión estable* y, en el proceso, se producen grandes cantidades de la enzima de manera continua. La enzima hidroliza su sustrato (el β-lactámico), con lo que evita su unión a las dianas, las proteínas fijadoras de β-lactámicos.

Por último, en los microorganismos gramnegativos, el fármaco debe cruzar la barrera de difusión de la membrana externa antes de unirse a las proteínas fijadoras de β-lactámicos (si el fármaco es un β-lactámico) en el periplasma del organismo, o bien atravesar la membrana interna hasta su diana en el interior del organismo. Para muchos fármacos, sobre todo los hidrosolubles, un porcentaje importante de su entrada se debe al paso a través de proteínas de tipo porinas. Estas proteínas son canales llenos de agua que van de un lado a otro de la membrana externa de las bacterias gramnegativas. Parte de su función es proporcionar el acceso a nutrientes para el organismo y facilitar la difusión de los productos de desecho. Estos canales se utilizan además como paso para los antibacterianos hidrosolubles. El organismo tiene la capacidad de regular a la baja estos canales, ya sea de forma transitoria o permanente (mediante mutación). Un ejemplo es *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 282), en la que regulación a la baja de la porina oprD disminuye notablemente la penetración de los carbapenémicos (β-lactámicos), con un aumento resultante entre 2 y 8 veces de la CMI.

Estos mecanismos también interactúan. En la mayoría de los casos, la resistencia se debe a una alteración en la diana principal; a una enzima que modifica el fármaco, con el resultado de ausencia de actividad del mismo; al bombeo del fármaco al exterior del organismo, o, en el caso de patógenos gramnegativos, a la pérdida o la regulación a la baja de una proteína de porina de transmembrana. Estos mecanismos, junto con una replicación propensa a errores, pueden interaccionar para producir aumentos importantes en la CMI. Por ejemplo, un patógeno gramnegativo que adquirió una mutación en su enzima girasa tendría en general un aumento de solo 4 veces en su valor de CMI para un antimicrobiano de fluoroquinolona; sin embargo, si el aislado tuviera también una bomba de salida con regulación al alza, la CMI podría cambiar entre 8 y 16 veces. En el caso de las fluoroquinolonas, donde la replicación propensa al error casi siempre ocurre bajo presión, la regulación al alza de las bombas de expulsión alivia parte de la presión antibiótica, lo que permite que el microorganismo sufra más ciclos de replicación por unidad de tiempo, proporcionándole al mecanismo de la replicación propensa al error más tiempo para encontrar una mutación que no sea letal y prestar protección contra el fármaco en la diana principal.

Con todos los mecanismos puestos en acción, no resulta sorprendente que la baja dosificación y los cursos prolongados del tratamiento conduzcan a menudo a la aparición de resistencias.

SUPRESIÓN DE LA APARICIÓN DE RESISTENCIAS

La supresión de la aparición de resistencias es un objetivo diferente que la consecución de una evolución clínica o microbiológica satisfactoria. La exposición antimicrobiana (cociente de concentración máxima de fármaco libre/CMI, AUC de fármaco libre/CMI o tiempo con fármaco libre mayor que la CMI) necesaria para suprimir la resistencia siempre es, al menos, igual de alta que la necesaria para alcanzar la máxima destrucción de células bacterianas, y en muchos casos sustancialmente mayor.

Por suerte, es factible identificar dosis y pautas de administración de fármacos que supriman la aparición de resistencias, aparte de proporcionar una destrucción óptima de las células bacterianas. Desafortunadamente, muchas de las exposiciones necesarias para alcanzar dicha evolución son lo suficientemente altas como para que aumente la probabilidad de toxicidad farmacológica.

La otra manera de suprimir la aparición de resistencias consiste en emplear una quimioterapia combinada. Este tipo de terapia tiene ventajas importantes, pero también desventajas significativas. Entre las primeras están que puede mejorar el alcance de la cobertura en el contexto del tratamiento empírico, además de ayudar a suprimir la aparición de resistencias. Este fenómeno se aprecia mejor en el tratamiento de *Mycobacterium tuberculosis* (cap. 299), aunque cada vez hay más pruebas de que también puede ser cierto para patógenos de difícil tratamiento como *P. aeruginosa* (cap. 282) y el género *Acinetobacter* (cap. 283). La terapia de combinación puede ser eficaz contra algunos patógenos en infecciones graves en las que un solo producto sería una elección inadecuada. La endocarditis enterocócica (caps. 61 y 270) es el ejemplo clásico; la ampicilina o la vancomicina por lo general son estáticas, y en su tarea no está la curación de la enfermedad, mientras que el segundo fármaco de la combinación (un aminoglucósido, estreptomicina o gentamicina) es, en cierto modo, resistente cuando se utiliza de forma aislada (valores de CMI < 500 mg/l). No obstante, la combinación logra una destrucción de células bacterianas excelente en las vegetaciones endocardíticas, con una probabilidad de curación elevada si el paciente es capaz de tolerar la terapia combinada durante el tiempo necesario.

Las desventajas de la terapia combinada también son de sobra conocidas. A las dosis completas de cada uno de sus componentes puede haber una toxicidad añadida, aparte de que los costes son mayores con las combinaciones. Finalmente, las combinaciones farmacológicas pueden interactuar de un modo antagónico en lugar de hacerlo de manera aditiva o sinérgica. Por ejemplo, la combinación de tetraciclina más penicilina es en cierto modo antagonista y debe evitarse. Sin embargo, hay circunstancias en las que puede tolerarse un antagonismo débil. Por ejemplo, la combinación de isoniacida más rifampicina, como parte de la terapia estándar contra *M. tuberculosis* (cap. 299), es en cierto sentido antagonista en lo que respecta a la destrucción celular, pero esta combinación proporciona una protección excelente frente a la aparición de resistencias.

MECANISMO DE ACCIÓN

La investigación de antimicrobianos nuevos se fundamenta en el principio de que la diana que afecta a los patógenos no debe estar en el genoma humano o ha de ser lo suficientemente diferente para que el fármaco en cuestión no provoque una toxicidad apreciable en los seres humanos (tabla 266-3). Los β-lactámicos constituyen un buen ejemplo: la inhibición de la síntesis de los peptidoglucanos carece de efectos sobre los seres humanos, ya que, sencillamente, su diana no está presente en ellos. Un ejemplo de la sensibilidad diferente a la inhibición por la escasa homología genómica entre las bacterias y los seres humanos puede verse con los inhibidores de los ribosomas bacterianos. El ribosoma bacteriano es mucho menor que en los seres humanos y muestra afinidades distintas para fármacos como los aminoglucósidos, las tetraciclinas, los macrólidos y la clindamicina. Como consecuencia, dichos fármacos constituyen una parte importante del arsenal terapéutico y únicamente desencadenan efectos adversos menores relacionados con su modo de acción principal. En algunas ocasiones, puede producirse una denominada toxicidad no intencionada. De nuevo podemos tomar como ejemplo a los β-lactámicos: una toxicidad mayor es la reacción alérgica acelerada, aun cuando la diana para estos fármacos no está presente en los seres humanos.

A menudo, los antimicrobianos se conciben como *bacteriostáticos* o como *bactericidas*, términos para los que hay definiciones estandarizadas. Se dice que un fármaco es bactericida cuando consigue un descenso de 1.000 veces (descenso de 3 $\log_{10}$ [UFC/ml]) en un sistema de prueba *in vitro* a lo largo de 18-24 h. Cualquier fármaco que consiga un descenso menor se define como bacteriostático. Aunque estas definiciones son arbitrarias, existe una conexión clínica. Los antibióticos bacteriostáticos y bactericidas son de eficacia equivalente para las infecciones abdominales, de piel y de tejidos blandos y para la neumonía,[6] si bien no se dispone de suficientes datos al respecto referidos a la meningitis, la endocarditis o en pacientes que presentan neutropenia.[A2] Obviamente, cuanto mayor sea el número de microorganismos que mate el antimicrobiano, más fácil será lograr la cura. En otros casos, como en la neumonía multilobular, resulta crucial matar al mayor número de microorganismos posible para no sobrecargar a las defensas inmunitarias del cuerpo. Por estos motivos, los médicos suelen preferir los fármacos bactericidas a los bacteriostáticos.

EFECTOS DE LOS CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS

Mientras que la farmacodinámica antimicrobiana es el estudio del efecto de un fármaco sobre un microorganismo infeccioso, la farmacocinética es el estudio del efecto de los procesos del cuerpo sobre el perfil de concentración y tiempo del fármaco, y de la capacidad del fármaco para penetrar hasta el foco infeccioso (o hasta el lugar de la toxicidad). Las farmacocinéticas son determinantes primordiales de si un fármaco será capaz de destruir o de inhibir al patógeno etiológico y, dado que gran parte de las toxicidades están relacionadas con la concentración, de si se producirá una toxicidad grave relacionada con el fármaco.

Cada antimicrobiano posee una pauta de administración apropiada (tabla 266-4) que tiene en cuenta su actividad antimicrobiana, la capacidad de unión a proteínas y si las alteraciones en la función renal o hepática pueden provocar cambios mayores en su perfil de concentración y tiempo. Al igual que en el resto de la quimioterapia, la finalidad es generar un perfil de concentración y tiempo en el plasma y en el foco infeccioso para inhibir o destruir al patógeno sin provocar toxicidad. En algunas situaciones, para mantener niveles terapéuticos del fármaco puede ser preferible la infusión continua a la dosis intermitente.[A3]

Aunque casi siempre es posible proporcionar una guía fiable del perfil de concentración y tiempo que dé lugar a un efecto antimicrobiano apropiado, resulta más difícil identificar un nexo entre la exposición al fármaco y la aparición de toxicidad. Para los aminoglucósidos, las relaciones entre exposición y eficacia, y entre exposición y

TABLA 266-3 MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS

FÁRMACO	LUGAR DE ACCIÓN	EFECTO	BACTERICIDA	BACTERIOSTÁTICO
β-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, aztreonam)	Pared celular: proteínas fijadoras de penicilina	Inhibe el entrecruzamiento del peptidoglucano (transpeptidación), altera la síntesis de la pared celular	+	Ocasionalmente (enterococos)
Vancomicina, teicoplanina, dalbavancina, telavancina, oritavancina	Pared celular: grupo terminal de D-alanil-D-alanina del precursor pentapeptídico de peptidoglucano	Inhibe la polimerización de los precursores de los disacáridos a peptidoglucanos (transglucosilación), altera la síntesis de la pared celular	+	Ocasionalmente (enterococos)
Daptomicina	Membrana celular	Despolarización rápida del potencial de membrana	+	Ocasionalmente (enterococos)
Aminoglucósidos	Síntesis proteica: subunidad ribosómica 30 S	Inhibe la elongación peptídica, lectura errónea del código genético, inhibe la síntesis proteica	+	
Tetraciclinas, glicilciclinas	Síntesis proteica: subunidad ribosómica 30 S	Inhibe la unión del ARN de transferencia, inhibe la síntesis proteica	Ocasionalmente	+
Cloranfenicol	Síntesis proteica: subunidad ribosómica 30 S	Bloquea el acoplamiento del ARN de transferencia aminoacilo, inhibe la síntesis proteica	Ocasionalmente	+
Macrólidos, azálidos, cetólidos	Síntesis proteica: subunidad ribosómica 50 S	Bloquea la transferencia de aminoácidos a la cadena peptídica, inhibe la síntesis proteica	Ocasionalmente	+
Clindamicina	Síntesis proteica: subunidad ribosómica 50 S	Bloquea la transferencia de aminoácidos a la cadena peptídica, inhibe la síntesis proteica	Ocasionalmente	+
Quinupristina-dalfopristina	Síntesis proteica: subunidad ribosómica 50 S	Bloquea la extrusión de las cadenas peptídicas, inhibe la síntesis proteica	+	+ (con resistencia a quinupristina)
Linezolid y tedizolid	Síntesis proteica: subunidad ribosómica 50 S	Bloquea la formación del complejo iniciador 70 S, inhibe la síntesis proteica	Ocasionalmente	+
Rifampicina	Síntesis de ácidos nucleicos: subunidad β de la ARN polimerasa dependiente de ADN	Inhibe la síntesis de ARN	+	
Metronidazol	Síntesis de ácidos nucleicos	Lesiona a los ácidos nucleicos, inhibe la síntesis de ADN	+	
Quinolonas	Síntesis de ácidos nucleicos: ADN girasa, topoisomerasa IV	Altera el superenrollamiento del ADN, impide la descatenación de las moléculas de ADN después de la replicación, inhibe la síntesis de ADN	+	
Sulfamidas	Síntesis de ácido fólico: dihidropteroato sintasa	Inhibición competitiva de la síntesis de dihidrofolato a partir del ácido *p*-aminobenzoico, pteroato y ácido glutámico	Ocasionalmente (cuando se usa con trimetoprim)	+
Trimetoprim	Síntesis de ácido fólico: dihidrofolato reductasa	Inhibe la reducción del dihidrofolato a ácido tetrahidrofólico	Ocasionalmente (cuando se usa con sulfamida)	+
Lefamulina	Síntesis de proteínas: subunidad ribosómica 50 S	Inhibe la unión del ARN de transferencia, inhibe la síntesis de proteínas	Ocasionalmente (específico del microorganismo)	+ (*S. aureus, S. pyogenes*)

TABLA 266-4 REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN DE ANTIBACTERIANOS, FARMACOCINÉTICA Y AJUSTE DE DOSIS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL O HEPÁTICA

CLASE/FÁRMACO	DOSIS* PARA INFECCIÓN SISTÉMICA	FORMULACIÓN ORAL	CONCENTRACIÓN SÉRICA MÁXIMA (μg/ml)	UNIÓN A PROTEÍNAS (%)	SEMIVIDA SÉRICA NORMAL (h)	INSUFICIENCIA HEPÁTICA	INSUFICIENCIA RENAL	VALORES SÉRICOS ALTERADOS POR DIÁLISIS
AMINOGLUCÓSIDOS								
Amikacina	5-6,7 mg/kg cada 8 h o 15-20 mg/kg cada 24 h	—	35	0	2-3	No	Mayor	Sí (H, P)
Gentamicina	1,7 mg/kg cada 8 h o 5 mg/kg cada 24 h	—	7	0	2-3	No	Mayor	Sí (H, P)
Netilmicina	1,7 mg/kg cada 8 h o 5 mg/kg cada 24 h	—	7	0	2-3	No	Mayor	Sí (H, P)
Plazomicina	15 mg/kg cada 24 h	—	74	0	3-4	No	Sí	Sí (H, P)
Tobramicina	1,7 mg/kg cada 8 h o 5 mg/kg cada 24 h	—	7	0	2-3	No	Mayor	Sí (H, P)
ANTITUBERCULOSOS								
Bedaquilina	400 mg cada 24 h (p.o.) durante 2 semanas y después 200 mg 3 ×/ semana	Sí	5,5	99,9	3.960	No	No	No
Etambutol	15 mg/kg cada 24 h (p.o.)	Sí	2	10	3,3	No	Mayor	Sí (H, P)
Isoniacida	5 mg/kg cada 24 h o 300 mg cada 24 h (p.o.)	Sí	4,5	10	3	Sí	Mayor	Sí (H, P)
Piracinamida	10 mg/kg cada 8 h (p.o.)	Sí	12	10	10	Sí	Sí	Sí (H)
Pretomanid	200 mg/kg cada 24 h†	Sí	2	86	16	Desconocido‡	Desconocido‡	Desconocido‡

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 266-4 REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN DE ANTIBACTERIANOS, FARMACOCINÉTICA Y AJUSTE DE DOSIS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL O HEPÁTICA *(cont.)*

CLASE/FÁRMACO	DOSIS* PARA INFECCIÓN SISTÉMICA	FORMULACIÓN ORAL	CONCENTRACIÓN SÉRICA MÁXIMA (μg/ml)	UNIÓN A PROTEÍNAS (%)	SEMIVIDA SÉRICA NORMAL (h)	INSUFICIENCIA HEPÁTICA	INSUFICIENCIA RENAL	VALORES SÉRICOS ALTERADOS POR DIÁLISIS
Rifampicina	10 mg/kg hasta 600 mg cada 24 h (p.o.)	Sí	7	81-89	3	Sí	Menor	No (H)
CARBAPENÉMICOS								
Doripenem	0,5-1,0 g cada 8 h	—	23	< 10	1	No	Sí	Sí (H)
Ertapenem	1 g cada 24 h	—	155	95	4-5	Desconocido	Sí	Sí (H)
Imipenem	0,5-1 g cada 6-8 h	—	40	15	1	No	Evitar en disfunción renal grave	Sí (H)
Imipenem-relebactam	1,25 g cada 6 h	—	104	20	1	No	Sí	Sí (H)
Meropenem	0,5-2 g cada 8 h	—	50	< 10	1	No	Sí	Sí (H)
Meropenem-vaborbactam	4 g cada 8 h	—	50	< 10	2,3	No	Sí	Sí (H)
CEFALOSPORINAS DE PRIMERA GENERACIÓN								
Cefadroxilo	1.000 mg cada 12 h (p.o.)	Sí	16	20	1,5	No	Sí	Sí (H)
Cefalexina	250-500 mg cada 6 h (p.o.)	Sí	18	15	1	No	Sí	Sí (H, P)
Cefazolina	0,5-2 g cada 8 h	—	180	80	2	No	Mayor	Sí (H) No (P)
Cefradina	500-1.000 mg cada 6-12 h	Sí§	140	10	103	No	Sí	Sí (H, P)
CEFALOSPORINAS DE SEGUNDA GENERACIÓN								
Cefaclor	250-500 mg cada 8 h (p.o.)	Sí§	10	25	0,8	No	Sí	Sí (H)
Cefoxitina	1-2 g cada 6-8 h	—	220	70	0,8	No	Sí	Sí (H) No (P)
Cefprocilo	250-500 mg cada 12 h (p.o.)	Sí	10	35	1,4	No	Sí	Sí (H)
Cefuroxima	750-1.500 mg cada 8 h	—	100	50	1,5	No	Sí	Sí (H, P)
Cefuroxima axetilo	250-500 mg cada 12 h (p.o.)	Sí	9	50	1,5	No	Sí	Sí (H, P)
CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN								
Cefdinir	300 mg cada 12 h (p.o.)	Sí	2	65	1,7	Desconocido	Menor	Sí (H)
Cefditoreno pivoxilo	400 mg cada 12 h (p.o.)	Sí	4	88	1,6	No	Sí	Sí (H)
Cefixima	400 mg cada 24 h (p.o.)	Sí	3-5	67	3	No	Sí	No (H, P)
Cefotaxima	1-2 g cada 6-8 h	—	200	50	1,5	Menor	Menor	Sí (H) No (P)
Cefpodoxima proxetilo	200-400 mg cada 12 h (p.o.)	Sí	3	25	2,5	No	Sí	Sí (H)
Ceftacidima	1-2 g cada 8 h	—	160	60	2	No	Mayor	Sí (H, P)
Ceftacidima-avibactam	2,5 g cada 8 h	—	160	60	2	No	Mayor	Sí (H)
Ceftibuteno	400 mg cada 24 h (p.o.)	Sí	15	65	2,5	Desconocido	Sí	Sí (H)
Ceftizoxima	1-2 g cada 6-8 h	—	130	30	1,3	No	Mayor	Sí (H) No (P)
Ceftriaxona	1-2 g cada 12-24 h	—	250	90-95	8	No	No	No (H)
CEFALOSPORINAS DE CUARTA GENERACIÓN								
Cefepima	1-2 g cada 8 h	—	193	20	2	No	Mayor	Sí (H, P)
Cefiderocol	2 g cada 8 h (infusiones, 3 h)	No	138	40-60	2	No	Sí	Sí (H)
Ceftarolina	600 mg cada 8-12 h	—	21,3	20	2,6	No	Mayor	Sí (H)
Ceftolozano-tazobactam	1,5 g cada 8 h	—	74	16-21	3,1	No	Sí	Sí (H)
PENICILINAS								
Amoxicilina	500 mg cada 8 h (p.o.)	Sí	10	20	1	No	Sí	Sí (H) No (P)
Amoxicilina-ácido clavulánico‖	875/125 mg cada 8-12 h	Sí	2,7	25	1,3	Desconocido	Moderado	Sí (H, P)
Ampicilina	1 g cada 6 h	Sí§	200	20	1	No	Sí	Sí (H) No (P)
Cloxacilina	500 mg cada 6 h (p.o.)	Sí§	9	95	0,5	No	No	No (H, P)
Dicloxacilina	500 mg cada 6 h (p.o.)	Sí§	18	97	0,5	No	No	No (H, P)
Nafcilina	1-2 g cada 4-6 h	—	160	90	0,5	Sí	No	No (H, P)
Oxacilina	1-2 g cada 4-6 h	—	200	90	0,5	Sí	No	No (H, P)
Penicilina G	3-4 millones de unidades cada 4-6 h	Sí§	60	60	0,5	No	Sí	Sí (H) No (P)

TABLA 266-4 REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN DE ANTIBACTERIANOS, FARMACOCINÉTICA Y AJUSTE DE DOSIS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL O HEPÁTICA *(cont.)*

CLASE/FÁRMACO	DOSIS* PARA INFECCIÓN SISTÉMICA	FORMULACIÓN ORAL	CONCENTRACIÓN SÉRICA MÁXIMA (μg/ml)	UNIÓN A PROTEÍNAS (%)	SEMIVIDA SÉRICA NORMAL (h)	INSUFICIENCIA HEPÁTICA	INSUFICIENCIA RENAL	VALORES SÉRICOS ALTERADOS POR DIÁLISIS
Penicilina V	500 mg cada 6 h (p.o.)	Sí	5	80	1	No	No	Sí (H) No (P)
Piperacilina/ tazobactam	3,375-4,5 g cada 6-8 h	—	240	50	1	Menor	Menor	Sí (H)
Ticarcilina/ clavulanato	3,1 g cada 4-8 h	—	220	50	1	Menor	Mayor	Sí (H, P)
MONOBACTÁMICOS								
Aztreonam	1-2 g cada 8 h	—	250	60	2	No	Mayor	Sí (H, P)
QUINOLONAS								
Ciprofloxacino	400 mg cada 8-12 h 500-750 mg cada 12 h (p.o.)	Sí[δ]	2-3	30	4	No	Menor	No (H, P)
Delafloxacino	300 mg cada 12 h 450 mg cada 12 h (p.o.)	Sí	7,4	84	3,7	No	Menor	No (H)
Levofloxacino	250-750 mg cada 24 h (i.v. o p.o.)	Sí	6-9	30	7	No	Sí	No (H, P)
Moxifloxacino	400 mg cada 24 h (i.v. o p.o.)	Sí	4-5	50	10	No-menor	No	No (H, P)
TETRACICLINAS, GLICILCICLINAS								
Doxiciclina	100 mg cada 12-24 h (p.o.) después de una dosis de carga de 200 mg	Sí	1,5-2,1	93	15-20	Evitar	No	No (H, P)
Eravaciclina	1 mg/kg cada 12 h	—	2	79-90	20	Sí	No	No (H)
Minociclina	100 mg cada 12-24 h (p.o.) después de una dosis de carga de 200 mg	Sí	2,2	75	15	No	Evitar	No (H, P)
Omadaciclina	300 mg cada 24 h (p.o.) después de una dosis de carga de 450 mg cada 24 h durante 2 días	Sí	5,5	20	15,5	No	No	No (H)
Tetraciclina	500 mg cada 6 h (p.o.)	Sí[δ]	4	50	7	Evitar	Evitar	No (H, P)
Tigeciclina	100 mg, a continuación 50 mg cada 12 h	—	0,6-0,9	70	37-38	Menor	No	No (H, P)
SULFAMIDAS								
Sulfadiacina	15 mg/kg cada 6 h	Sí	30	50	3	Evitar	Evitar	Desconocido
Sulfametoxazol	0,5-1 g cada 6-8 h (p.o.)	Sí	100	50	9	Evitar	Mayor	Sí (H) No (P)
Trimetoprim (con sulfametoxazol)	3-5 mg/kg cada 6-8 h (basada en el componente de trimetoprim)	Sí	3-9	60	10	No	Evitar	Sí (H) No (P)
MACRÓLIDOS, LINCOSAMIDAS, CETÓLIDOS								
Azitromicina	500 mg la primera dosis, seguidos de 250 mg cada 24 h o 500 mg ×3 días (p.o.) Terapia con monodosis de 1-2 g para ITS	Sí[δ]	0,4	25	12-50	Desconocido	No	No (H, P)
Claritromicina	500 mg cada 12 h (p.o.)	Sí	2-3	70	7	No	Menor	Sí (H) No (P)
Clindamicina	0,3-0,9 g cada 8 h	Sí	15	90	2,5	Menor	No	No (H, P)
Eritromicina	500 mg cada 6 h (p.o.)	Sí[δ]	1,8	70	2	Menor	No	No (H, P)
Telitromicina	800 mg cada 24 h (p.o.)	Sí	2	65	10	No	No	No (H)
OXAZOLIDINONAS								
Linezolid	600 mg cada 12 h	Sí	18	30	5	No-menor	No	Sí (H)
Tedizolid	200 mg cada 24 h	Sí	2	70-90	12	No		
OTROS FÁRMACOS								
Cloranfenicol	0,25-1 g cada 6 h La administración oral produce concentraciones hemáticas mayores que la i.v.	Sí	8-14	60	1,5	Menor	No	Sí (H) No (P)
Daptomicina	4-6 mg/kg cada 24 h	—	58-100	90	8-9	No	Menor	No (P) Menor (H)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 266-4 REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN DE ANTIBACTERIANOS, FARMACOCINÉTICA Y AJUSTE DE DOSIS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL O HEPÁTICA *(cont.)*

CLASE/FÁRMACO	DOSIS* PARA INFECCIÓN SISTÉMICA	FORMULACIÓN ORAL	CONCENTRACIÓN SÉRICA MÁXIMA (μg/ml)	UNIÓN A PROTEÍNAS (%)	SEMIVIDA SÉRICA NORMAL (h)	INSUFICIENCIA HEPÁTICA	INSUFICIENCIA RENAL	VALORES SÉRICOS ALTERADOS POR DIÁLISIS
Metronidazol	500 mg cada 6 h (anaerobios) 250 mg cada 8 h (tricomoniasis) 750 mg cada 8 h (amebiasis) (i.v. o p.o.)	Sí	25	20	8	Sí	No	Sí (H) No (P)
Nitrofurantoína	100 mg cada 6 h (p.o.)	Sí	Cero	60	0,3	No	Evitar	Sí (H)
Quinupristina-dalfopristina (30:70)	7,5 mg/kg cada 8-12 h	—	3,2/8[¶]	90/30	3/1[¶]	Menor	No	No (P)
Espectinomicina	2 g/24 h	—	100	0	2	No	Evitar	Desconocido
Vancomicina	15 mg/kg cada 12 h	Sí**	35	50	6	No	Mayor	No (H, P)
Oritavancina	1.200 mg una vez	—	138	85	245	No	Mayor	No (H)
Telavancina	10 mg/kg cada 24 h	—	108	90	8	No	Mayor	No (H)
Dalbavancina	1.500 mg una vez	—	287	93	346	No	Mayor	No (H)
Lefamulina	600 mg cada 12 h (p.o.)	Sí	2,2	95-97	8	Sí	No	No (H)

*Los ensayos clínicos están estudiando el impacto de las insuficiencias hepáticas y renales en la farmacocinética, la seguridad y la tolerabilidad del pretomanid.
[†]Se administra con bedaquilina y linezolid para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente.
[‡]Dosis en miligramos por kilogramo de peso a intervalos horarios y/o dosis oral en miligramos en pacientes con función renal normal; todas las dosis son parenterales, a menos que se especifique p.o.
[§]Disminución o retraso significativo en la absorción cuando se administra con alimentos.
[‖]Se refiere a la información para el ácido clavulánico.
[¶]Incluye el compuesto principal y los metabolitos activos.
**La vancomicina por vía oral no se absorbe; solo se utiliza para terapia intraluminal.
H, hemodiálisis; ITS, infecciones de transmisión sexual; P, diálisis peritoneal; p.o., por vía oral.

nefrotoxicidad muestran que las exposiciones AUC más altas de aminoglucósidos elevan la probabilidad de eficacia del tratamiento y toxicidad del fármaco (fig. 266-2A). Es importante observar que podrían necesitarse mayores exposiciones de aminoglucósidos para optimizar el efecto terapéutico de las bacterias que muestran una CMI más elevada para el antibiótico. Las más altas exposiciones al fármaco también pueden aumentar la probabilidad de toxicidad farmacológica (fig. 266-2A a 266-2C). La evaluación en la figura se basa en dosis de dos veces al día; al sumar los miligramos del régimen con dosificación dos veces al día y administrar esa cantidad una vez al día se reduce acusadamente la probabilidad de nefrotoxicidad, al aumentar el tiempo para que el aminoglucósido que entra en las células de los túbulos renales salga de esas células entre las dosis.

Cuando no se dispone de una relación de toxicidad, sigue habiendo una diana expuesta al fármaco para un efecto clínico satisfactorio. La consecución de este objetivo debe estar por encima de todo y las alteraciones renales o hepáticas no deberían obstaculizar el esfuerzo por mantener la misma probabilidad elevada de efecto que se observa en los pacientes que eliminan el antibiótico con una relativa normalidad. Las opciones consisten bien en cambiar la dosis, bien en modificar la pauta de administración para reducir la acumulación del fármaco en presencia de deterioro renal o hepático (según el fármaco) para recalcular a continuación el impacto sobre la probabilidad de lograr una evolución clínica satisfactoria. Debido al aumento en la exposición en comparación con la de los pacientes con aclaramiento normal, puede ser aceptable una cierta cantidad máxima de incremento de la acumulación, siempre que el ajuste de la dosis mantenga una alta probabilidad de un buen resultado global, considerando tanto la eficacia como la toxicidad. La aceptabilidad del aumento de la exposición al fármaco después del ajuste de la dosis suele basarse en una combinación de datos toxicológicos clínicos y preclínicos, pero la cuestión principal es que la alteración de la dosis o de la pauta propuesta debe mantener una alta probabilidad de una buena evolución clínica.

CLASES DE FÁRMACOS Y SUS PROPIEDADES

Las clases de fármacos antimicrobianos difieren en sus mecanismos de acción, en los de aparición de resistencias y en su capacidad para destruir un número sustancial de microorganismos o bien solamente inhibir el crecimiento bacteriano.

β-LACTÁMICOS

Los β-lactámicos son penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos. Esta clase de fármacos es posiblemente el grupo más importante de antimicrobianos.[7,8] Mediante modificación química han adquirido un espectro de actividad excepcionalmente amplio, y, por lo general, su perfil de seguridad es excelente. La toxicidad principal está relacionada con reacciones alérgicas a productos de degradación del fármaco.

Estos fármacos se unen a sus dianas, las proteínas bacterianas fijadoras de β-lactámicos (denominadas a veces proteínas fijadoras de penicilina). Estas proteínas de unión ocupan un lugar activo de serina con el que el fármaco establece un enlace covalente a través del grupo carbonilo del anillo β-lactámico. En ocasiones, esta unión tiene efectos directos sobre la configuración del microorganismo. Por ejemplo, en los microorganismos gramnegativos, la unión a la proteína fijadora de penicilina (PBP) 2 provoca que el microorganismo adquiera una configuración esférica, mientras que la unión a la PBP-3 origina la elongación del organismo. Por lo general, la unión de alta afinidad a la PBP-1 conduce a la muerte rápida del microorganismo, acompañada en ocasiones por lisis. La respuesta clásica de *S. pneumoniae* (cap. 282) a la penicilina G es una lisis rápida del microorganismo. La unión a la PBP-1 (1a o 1b) da lugar a la activación de la amidasa del ácido *N*-acetilmurámico, la cual destruye la pared celular bacteriana, provocando su lisis.

La forma más común por la que los patógenos se autoprotegen de la acción de los β-lactámicos es mediante la elaboración de β-lactamasas. Los genes para estas enzimas pueden estar en plásmidos u otros fragmentos de ADN transmisible, o bien residir en el cromosoma bacteriano. Algunos fármacos, como los carbapenémicos, son resistentes a la hidrólisis por numerosas enzimas (aunque ciertamente no a todas ellas, especialmente las metalo-β-lactamasas y las β-lactamasas de tipo carbapenemasa de *K. pneumoniae*). La actividad de los β-lactámicos puede protegerse administrando estos fármacos en combinación con un inhibidor de la β-lactamasa. Algunos ejemplos son el clavulanato potásico, el sulbactam, el tazobactam y, más recientemente, el avibactam, el relebactam y el vaborbactam. Estos fármacos inhiben diferentes tipos de β-lactamasas, aunque solo los avibactámicos inhiben las enzimas de tipo ampC producidas por *P. aeruginosa* (cap. 282), los géneros *Enterobacter* (cap. 281), *Citrobacter* (cap. 281), *Serratia marcescens* y *Protea* indol positiva (microorganismos SPICE).

Para todos los β-lactámicos la tasa de destrucción microbiana es relativamente independiente de la concentración, mientras que el tiempo en el que el fármaco libre (no unido a proteínas) es mayor que la CMI (T > CMI) es el índice farmacodinámico vinculado a una mayor destrucción de microorganismos. Las clases difieren en cierta medida, de modo que los carbapenémicos requieren aproximadamente un 40% de T con fármaco libre mayor que la CMI para que la destrucción bacteriana sea casi máxima. En el caso de las penicilinas, este porcentaje se aproxima al 50%, y en las cefalosporinas y los monobactámicos es del 60-70%. Cuando estos fármacos deben penetrar en sitios de infección como el líquido que cubre las células alveolares o el sistema nervioso central, los objetivos farmacodinámicos pueden cambiar.

AMINOGLUCÓSIDOS

Los aminoglucósidos son componentes importantes de regímenes combinados para pacientes gravemente enfermos, sobre todo en el marco de los tratamientos empíricos en pacientes que se consideran infectados por microorganismos gramnegativos.[9] Entre los aminoglucósidos naturales se encuentran la kanamicina, la neomicina, la gentamicina (en realidad, una combinación de tres congéneres) y la tobramicina. Se han sintetizado otros productos semisintéticos, como la amikacina, la netilmicina y la arbekacina (entre otros).

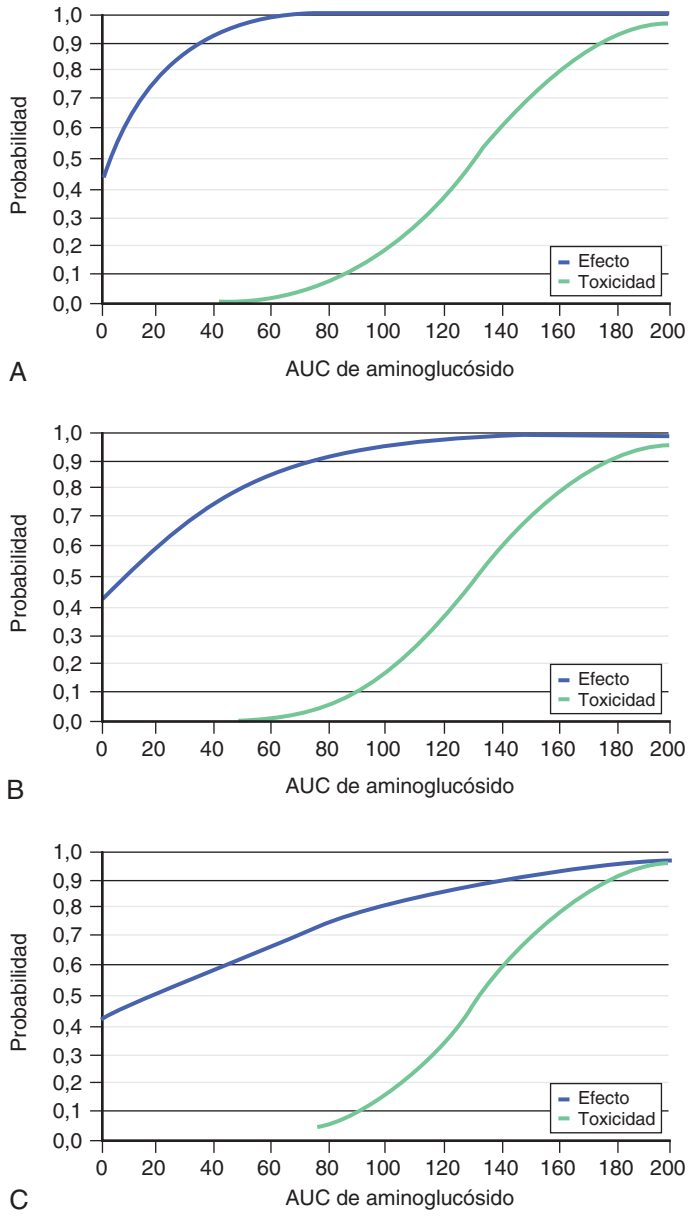

FIGURA 266-2. **Probabilidad de efecto clínico correcto y nefrotoxicidad en función del área bajo la curva (AUC) de aminoglucósido para infecciones causadas por microbios con diferentes valores de CMI para un aminoglucósido. A.** Concentración mínima inhibitoria (CMI) = 0,25 mg/l. **B.** CMI = 0,5 mg/l. **C.** CMI = 1,0 mg/l.

La nefrotoxicidad y la toxicidad del oído medio (pérdida de audición o de equilibrio) son los efectos secundarios que limitan la dosis de estos fármacos. Sin embargo, la mayor parte del potencial nefrotóxico (pero no toda) puede mitigarse con una dosificación intermitente de estos fármacos (habitualmente una vez al día). No obstante, incluso con una terapia diaria, su uso prolongado todavía puede causar nefrotoxicidad u ototoxicidad.

El reciente incremento de la resistencia, particularmente en bacterias gramnegativas, y nuevos mecanismos que median la resistencia hasta a los mejores β-lactámicos han suscitado un interés renovado en los aminoglucósidos existentes y la búsqueda de productos nuevos que sean más resistentes a la inactivación por parte de enzimas modificadoras de los aminoglucósidos. La plazomicina, un nuevo aminoglucósido parenteral que se dirige a las enterobacterias (cap. 281),[10] ha sido aprobada para el tratamiento de las infecciones urinarias complicadas. Debido a modificaciones estructurales, la plazomicina se mantiene activa frente a numerosos mecanismos de resistencia que hacen que las bacterias sean resistentes a otros aminoglucósidos.

Los aminoglucósidos dependen de la concentración para conseguir una destrucción bacteriana óptima y provocan esa destrucción con rapidez. Por ello, el cociente AUC/CMI (o, como a veces se refiere, el cociente concentración máxima/CMI) es el índice farmacodinámico más estrechamente asociado a la destrucción bacteriana. Por consiguiente, las dosis grandes administradas a diario optimizan la destrucción de bacterias, además de reducir al mínimo la nefrotoxicidad.

Los aminoglucósidos más antiguos (estreptomicina y gentamicina) son los que tienen el mejor perfil de sinergia con fármacos activos contra estreptococos grampositivos (sobre todo enterococos). La tobramicina es, por lo general, el que tiene más potencia frente a *P. aeruginosa* (cap. 282) (en función de las enzimas modificadoras de los aminoglucósidos presentes en una localización concreta). La estreptomicina y la amikacina, gracias al número de grupos amino que contienen, suelen ser 4 veces menos potentes que la gentamicina o la tobramicina. Por ello, sus dosis suelen ser 3 o 4 veces más altas.

QUINOLONAS

Las quinolonas son completamente sintéticas y no existen en la naturaleza. Son inhibidores (según el fármaco y el microorganismo) de las topoisomerasas II y IV, con lo que bloquean la replicación del ADN, lo que hace que sean fármacos bactericidas de acción rápida. La adición de una molécula de flúor aumenta de forma notable la actividad microbiológica de estos compuestos, por lo que estos fármacos adquirieron utilidad tanto para las infecciones extrahospitalarias (sobre todo, urinarias y neumonía) como para las infecciones intrahospitalarias por gramnegativos.

Estos fármacos penetran bien en la mayoría de los espacios corporales y se acumulan en las células de mamífero, lo que los convierte en activos frente a patógenos intracelulares obligados, como *Chlamydophila* (cap. 294), *Legionella* (cap. 290) y *Mycoplasma* (cap. 293).[11] También penetran bien en espacios con uniones herméticas (próstata, ojo, sistema nervioso central) y en el líquido de revestimiento epitelial del pulmón.

Habitualmente, las toxicidades asociadas a estos fármacos son «no intencionadas». Varias quinolonas fueron retiradas del mercado o les fueron asignadas etiquetas de advertencia por las autoridades sanitarias, debido a la aparición infrecuente de roturas tendinosas, de *torsades de pointes* (cap. 53) o de otras toxicidades graves y potencialmente mortales, como hepatitis eosinofílica. Actualmente se han incorporado otras advertencias referidas al riesgo de hipoglucemia que puede provocar coma y trastornos mentales, como deterioro de la memoria y *delirium*. En consecuencia, la Food and Drug Administration de EE. UU. advierte de que los efectos adversos de las fluoroquinolonas superan a los beneficios cuando los pacientes con infecciones no complicadas de las vías urinarias (cap. 263) y sinusitis aguda (cap. 394) tienen otras opciones.

La capacidad bactericida de las quinolonas depende de la concentración, de modo que el cociente entre el AUC de fármaco libre/CMI es el que mejor se asocia a la capacidad bactericida del régimen terapéutico. Merece la pena señalar, sobre todo para un fármaco que es completamente sintético, que hay una serie de mecanismos de resistencia que permiten a las bacterias escapar de la presión del fármaco. La combinación de la sobreexpresión de bombas de expulsión activa y de la replicación propensa al error, con la consiguiente aparición de mutantes en localizaciones concretas, así como la infradosificación, ha dado origen a una resistencia considerable, sobre todo entre aislados de gramnegativos y en pacientes ingresados en UCI.

MACRÓLIDOS, TETRACICLINAS, CETÓLIDOS, CLINDAMICINA Y OXAZOLIDINONAS

Estos fármacos se unen a diferentes puntos en el ribosoma bacteriano, lo que los convierte en inhibidores de la síntesis proteica y, en la mayoría de los casos, en fármacos con una actividad bactericida limitada. Una excepción puede ser su actividad frente a *S. pneumoniae* (cap. 268).

La mayor utilidad de los macrólidos (sobre todo claritromicina y azitromicina) se produce en las infecciones respiratorias extrahospitalarias por dos motivos. En primer lugar, su espectro se ajusta bien a las bacterias clásicas y atípicas que se detectan en estos pacientes.[12] En segundo lugar, se concentran bastante bien en el líquido pulmonar de revestimiento epitelial, con acumulaciones que oscilan entre 6 y 20 veces las del plasma. Esta acumulación explica en parte por qué estos productos han funcionado mucho mejor en el aparato respiratorio que en la piel o en estructuras cutáneas. La telitromicina, un cetólido, conserva su actividad frente a muchas de las cepas resistentes a macrólidos (pero no frente a todas).

Los macrólidos y la telitromicina son fármacos cuya actividad bactericida está impulsada por el cociente del AUC de fármaco libre/CMI, pero por razones diferentes. La actividad microbiológica de la telitromicina depende, en cierto sentido, de la concentración, mientras que la de los macrólidos clásicos no. La telitromicina actúa más como los aminoglucósidos y las quinolonas, en cuanto a la asociación entre efecto bacteriano e índices de exposición. Los macrólidos clásicos, sobre todo azitromicina, inducen un efecto persistente o postantibiótico largo y su efecto bacteriano *no* depende de la concentración. Este efecto postantibiótico suprime un nuevo crecimiento bacteriano una vez que la concentración del fármaco disminuye por debajo de la CMI, hasta que se administra la dosis siguiente del fármaco. De este modo, parece que la relación está impulsada por el cociente del AUC de fármaco libre/CMI, pero con un mecanismo diferente de aquellos fármacos cuya actividad bactericida depende de la concentración.

La mayor parte de los efectos tóxicos que se observan en estos fármacos son no intencionados y gastrointestinales, lo que incluye diarrea asociada a antibióticos y colitis por *Clostridioides difficile*, esta segunda de mayor gravedad. Hay también cierta prolongación del intervalo QT (cap. 42), lo que presumiblemente explica por qué se ha considerado que la azitromicina comporta riesgo aumentado de arritmia ventricular. No obstante, una reciente revisión sistemática y un metaanálisis relativo a la seguridad vascular de los macrólidos no refirieron asociación estadística a arritmia o mortalidad cardiovascular.[13]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las tetraciclinas tienen un espectro de actividad excepcionalmente amplio, que abarca tanto a grampositivos como gramnegativos, y son activas frente a patógenos atípicos. La última tetraciclina descubierta (tigeciclina, una glicilciclina), también tiene buena actividad frente a *S. aureus* resistente a meticilina (SARM). La tigeciclina difiere de las tetraciclinas previas (p. ej., doxiciclina, minociclina) en que su estructura evita a un buen número de bombas de expulsión activa y proporciona cierto grado de protección ribosómica.

La clindamicina, una lincosamida, posee un espectro que abarca a la mayoría de las bacterias anaerobias de mayor relevancia clínica, incluso muchas pertenecientes al grupo *Bacteroides* (cap. 273), aunque se han visto algunas resistencias. De este modo, es un fármaco útil para infecciones en las que los anaerobios desempeñan un papel predominante, como los abscesos pulmonares y las infecciones intraabdominales. En muchas zonas del país, la clindamicina ha conservado cierta actividad frente a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM; cap. 267), si bien este efecto debería comprobarse con una prueba D-test (resistencia inducible a macrólidos-lincosamida-estreptogramina) en el laboratorio de microbiología. También posee una actividad buena frente a muchos estreptococos (cap. 269). Como es un inhibidor de la síntesis proteica, puede proporcionar resultados especialmente buenos cuando las cepas de estafilococos o estreptococos elaboran toxinas.

El linezolid y el tedizolid, que son miembros de la clase oxazolidinonas, actúan como inhibidores de la síntesis de proteínas. Se caracterizan por su excelente actividad frente a grampositivos y por su sólida actividad frente a SARM (cap. 267). Las oxazolidinonas penetran bien en la piel y en el líquido de revestimiento epitelial. Se prescriben para tratar infecciones de la piel y de las estructuras cutáneas, y, en la actualidad, solo el linezolid está autorizado para el tratamiento de la neumonía estreptocócica y estafilocócica (incluida la producida por SARM) extra- e intrahospitalaria. Se dispone de formulaciones intravenosas y orales de ambos fármacos, que presentan biodisponibilidades elevadas.

El cociente del AUC de fármaco libre/CMI es el índice farmacodinámico que mejor se asocia a la capacidad bactericida de las oxazolidinonas. La toxicidad para la médula ósea, que incluye trombocitopenia, neutropenia y anemia, se relaciona con la dosis y la duración del tratamiento con oxazolidinona. Se han notificado acidosis láctica, neuropatía periférica y neuritis óptica. Los casos de resistencia son infrecuentes, y se aprecian más a menudo en enterococos que en *S. aureus*.

VANCOMICINA, QUINUPRISTINA-DALFOPRISTINA, DAPTOMICINA Y LIPOGLUCOPÉPTIDOS

Aunque son diferentes desde el punto de vista estructural, estos fármacos (junto con las oxazolidinonas) se distinguen por presentar una actividad frente a muchas bacterias grampositivas, incluido el SARM (cap. 267). La vancomicina actúa sobre la pared celular y altera la permeabilidad de la membrana celular. Es bactericida. Su efecto antimicrobiano viene dado por el cociente del AUC de fármaco libre/CMI. Este fármaco glucopéptido muestra actividad frente a muchos patógenos grampositivos y es activo contra *C. difficile* (cap. 271) cuando se administra por vía oral. Como muchos otros fármacos, su uso generalizado ha provocado la aparición de resistencias, tanto en enterococos como en *S. aureus*.

Aunque la vancomicina tiene la reputación de tener una actividad bactericida lenta, no se ha visto superada de un modo significativo por ningún fármaco nuevo, al menos en ensayos clínicos en infecciones de la piel y de estructuras cutáneas. En estudios de seguimiento en serie con el paso del tiempo en una región geográfica se ha documentado una variación lenta de la CMI, con un aumento en las CMI de la vancomicina en *S. aureus*. Aunque numerosas cepas de *S. aureus* eran inicialmente sensibles a valores de CMI de entre 0,25 y 0,5 mg/l, actualmente son una minoría; 1,0 mg/l representa el valor modal, y pocas cepas tienen valores de 2,0 mg/l. Las CMI más altas aumentan la dificultad de tratamiento de las cepas con la dosificación convencional (1 g por vía intravenosa cada 12 h). Además, recientemente se ha comprobado que las dosis de vancomicina más altas se asocian a un mayor riesgo de nefrotoxicidad, aunque se administre el fármaco en monoterapia. Aparte de la nefrotoxicidad, la vancomicina desencadena liberación de histamina («síndrome del hombre rojo») cuando se infunde demasiado rápido por vía intravenosa. Para las dosis convencionales se aconseja administrarla a lo largo de 1 h.

La oritavancina, la dalbavancina y la telavancina, que son derivados lipoglucopéptidos semisintéticos de la vancomicina, destruyen estreptococos, enterococos y estafilococos (incluido el SARM), según una pauta dependiente de la concentración, con el mismo mecanismo de acción que el de la vancomicina. Están autorizadas para tratar infecciones de la piel y las estructuras cutáneas causadas por estos microbios. La oritavancina y la dalbavancina tienen semividas terminales prolongadas, y se emplea una sola dosis de ellas para tratar estas infecciones. La telavancina tiene una semivida sérica de 8 h y se administra una vez al día. Estos fármacos no se emplean para tratar la colitis por *C. difficile*.

La quinupristina-dalfopristina es una combinación de una estreptogramina A y una estreptogramina B. Aunque cada componente individual es bacteriostático, la combinación puede lograr cierta actividad bactericida, ya que los dos fármacos actúan sinérgicamente. La sinergia se pierde, no obstante, cuando aparecen resistencias a cualquiera de los fármacos. Además, la magnitud de la actividad bactericida es modesta, debido a que las semividas de los fármacos son cortas y a la imposición de los intervalos de dosificación cada 12 h. Esta combinación farmacológica posee actividad frente a enterococos resistentes (cap. 270) y frente a SARM (cap. 267). Entre sus efectos tóxicos están las mialgias relativamente intensas en algunos pacientes. Es flebitógena y debe administrarse a través de un catéter venoso central, lo cual limita su utilidad.

La daptomicina es un antibiótico lipopeptídico cíclico eficaz frente a SARM, impulsado por el cociente entre el AUC de fármaco libre/CMI.

Este fármaco recibió la aprobación para el tratamiento de infecciones de la piel y estructuras cutáneas y sobre todo para la bacteriemia complicada por *S. aureus* (cap. 267) y la endocarditis tricuspídea (cap. 61). También es activo frente a los enterococos (cap. 270). En el líquido de revestimiento epitelial el fármaco se fija al surfactante, lo que excluye su utilización para el tratamiento de la neumonía.

La daptomicina puede provocar toxicidad muscular, la cual es infrecuente, pero puede ir precedida de una elevación de los valores de creatina cinasa. El daño muscular se debe a las concentraciones mínimas de daptomicina, por lo general cuando la concentración está por encima de 25 mg/l, y puede mejorarse con dosificación una vez al día para reducir al mínimo las concentraciones mínimas. La monitorización de la concentración de creatina cinasa es de gran ayuda para controlar a los pacientes sometidos a terapia con daptomicina.

TOXICIDADES

Todos los antimicrobianos desencadenan efectos tóxicos, que pueden variar entre las distintas clases, e incluso dentro de las mismas (tabla 266-5).

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Se sabe relativamente poco respecto a cuál puede ser la duración óptima del tratamiento para infecciones específicas tratadas con agentes antimicrobianos concretos. Se prefieren ciclos más breves de quimioterapia, si son eficaces, de manera que sea posible reducir al mínimo los efectos secundarios y los costes.[14]

En el caso de trimetoprim-sulfametoxazol y de las fluoroquinolonas, se ha comprobado en ensayos controlados que los cursos de 3 días son adecuados en el caso de infecciones urinarias no complicadas en mujeres (cap. 263), y en hombres afebriles es tan eficaz la duración de 7 días como la de 14 días.[A4] Es muy probable que la gonorrea (cap. 275) se cure con una sola dosis del fármaco (ceftriaxona, cefixima, fluoroquinolonas) si el microorganismo es sensible al mismo.

En las neumonías extrahospitalarias (cap. 85),[A5] los ensayos controlados con fluoroquinolonas han demostrado resultados óptimos con cursos de 5 días. En la sinusitis bacteriana (cap. 394), una muestra directa de los senos infectados ha demostrado que los patógenos bacterianos eran erradicados con ciclos de 3 días o menos, sobre todo en el caso de infecciones por *S. pneumoniae.* En la neumonía asociada al respirador, una comparación de doble ciego de ciclos de tratamiento de 8 y 15 días demostró que, con una sola excepción, la evolución clínica del curso de 8 días era igual de buena, con menos casos de resistencias, menos antibiótico administrado y menos toxicidades. La única excepción la constituían los casos en los que se cultivaban bacilos gramnegativos no fermentadores (*P. aeruginosa* o especies de *Acinetobacter*). En estos casos se apreciaba un número de recaídas significativamente superior con 8 días que con 15 días, si bien la evolución clínica era similar. En pacientes hospitalizados con una bacteriemia gramnegativa y estabilidad clínica antes del día 7, la administración de un ciclo de antibióticos de 7 días tiene la misma eficacia que una de 14 días.[A6]

En algunas infecciones, los microorganismos tienen un crecimiento lento y requieren más tiempo para controlarse. Por ejemplo, resultan igualmente eficaces 2 semanas de antibióticos que 4 semanas después del drenaje quirúrgico de una artritis séptica no gonocócica articular nativa,[A7] pero son preferibles 12 semanas de antibioterapia a 6 semanas para la infección de una prótesis articular.[A8] Sin embargo, aun cuando se requieran cursos prolongados de antibióticos, en cuanto sea seguro debe cambiarse de la vía parenteral a la oral para su administración.[A9]

Una de las duraciones de tratamiento más prolongadas es la de la tuberculosis. En este caso, algunos microorganismos se encuentran en un estado «no replicativo persistente», el cual indica que no crecen y que no están activos desde el punto de vista metabólico. Cuando se recuperan siguen siendo sensibles a los antimicrobianos que se están usando, pero mientras permanecen en este estado no se destruyen fácilmente con la terapia vigente (resistencia fenotípica, no genotípica). La duración de los tratamientos se prolonga, sobre todo en el caso de microorganismos relativamente resistentes. Sin embargo, incluso en el caso de tuberculosis multirresistente a fármacos, una combinación que utilice pretomanid, bedaquilina y linezolid puede reducir el tiempo necesario del tratamiento en el caso de la tuberculosis multirresistente de 18-24 meses a 6 meses.[A10]

FRACASO DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA

La terapia antimicrobiana fracasa en ocasiones, definiéndose este fracaso como la persistencia de signos y síntomas de infección o la persistencia de fiebre. Al afrontar un fracaso aparente después de una terapia supuestamente adecuada, el médico debería analizar un conjunto de posibilidades: ¿apareció una resistencia o una sobreinfección?, ¿hay alguna víscera hueca obstruida (p. ej., tracto urinario o tubo digestivo)?, ¿hay algún absceso o alguna colección infectada que no se haya drenado (p. ej., empiema)?, ¿hay algún cuerpo

TABLA 266-5 TOXICIDADES DIVERSAS DE LOS ANTIMICROBIANOS

FÁRMACO	GENERALES	PIEL	TUBO DIGESTIVO	CÉLULAS SANGUÍNEAS	RIÑÓN	SISTEMA NERVIOSO	OTRAS
Penicilinas	Hipersensibilidad, anafilaxia, enfermedad del suero	Exantema, urticaria, eritema multiforme	Diarrea (ampicilina, amoxicilina-clavulanato), hepatitis (oxacilina)	Anemia hemolítica con Coombs positiva, deterioro de la función plaquetaria (ticarcilina), leucopenia, trombocitopenia	Nefritis (meticilina), hipopotasemia (carboxi- y ureidopenicilinas)	Convulsiones, fasciculaciones (dosis altas, insuficiencia renal)	Inactiva a los aminoglucósidos cuando se mezclan; posible con terapia simultánea en insuficiencia renal
Cefalosporinas	Enfermedad del suero (cefaclor), hipersensibilidad, anafilaxia (raro)	Exantema, urticaria	Diarrea, disfunción hepática, precipita en la bilis (ceftriaxona), aumento leve de las PFH	Neutropenia, aumento del tiempo de protrombina, hemorragias (secundarias a cadena lateral del MTT), prueba de Coombs positiva	Potencia la toxicidad de los aminoglucósidos, insuficiencia renal aguda (rara), nefritis intersticial		Reacción similar a disulfiram con consumo de alcohol (cadena lateral del MTT)
Carbapenémicos	Hipersensibilidad	Exantema, urticaria, eritema multiforme	Vómitos con la infusión rápida (imipenem), PFH anormales	Supresión de la médula ósea, prueba de Coombs positiva	Disfunción renal	Convulsiones, mioclonías	
Aminoglucósidos	Fiebre	Exantema			Insuficiencia renal reversible	Toxicidad vestibular irreversible y/o daños auditivos, bloqueo muscular (con anestésicos y miastenia grave)	
Vancomicina y lipoglucopéptidos	Alergia, fiebre	Exantema		Leucopenia, trombocitopenia	Nefrotóxica	Hipoacusia, neuropatía	Liberación de histamina con rubefacción e hipotensión (infusión < 1 h, los antihistamínicos pueden evitarlo)
Quinolonas	Cefaleas, alergia, anafilaxia (rara)	Exantema (gemifloxacino), urticaria, fotosensibilidad (lomefloxacino)	Molestias GI, PFH anormales			Mareos, insomnio, nerviosismo, temblores, cambios visuales, convulsiones	Rotura tendinosa, artropatía en animales jóvenes
Sulfamidas	Hipersensibilidad, anafilaxia, enfermedad del suero, fiebre	Exantema, síndrome de Stevens-Johnson, fotosensibilidad	Hepatitis	Hemólisis (déficit de G6PD), agranulocitosis, supresión de la médula ósea	Cristaluria	Neuropatía	Vasculitis
Trimetoprim ± sulfametoxazol	Fiebre	Exantema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, NET	Hepatitis, pancreatitis	Supresión de la médula ósea	Hiperpotasemia, insuficiencia renal		
Cloranfenicol	Fiebre			Supresión de la médula ósea (relacionada con la dosis), anemia aplásica	Neuritis óptica, neuropatía	Insuficiencia circulatoria (síndrome del bebé gris en neonatos)	
Tetraciclinas	Hipersensibilidad	Fotosensibilización (doxiciclina)	Molestias GI, hepatotoxicidad en azoemia o embarazo		Agravamiento antianabólico de azoemia (salvo doxiciclina)	Vértigo (minociclina)	Depósitos óseos (displasia) y en los dientes (discromía)
Macrólidos	Fiebre	Exantema	Molestias GI			Hipoacusia reversible	Flebitis (eritromicina i.v.), gusto metálico (claritromicina)
Clindamicina	Fiebre	Exantema	Diarrea, colitis seudomembranosa				
Metronidazol	Cefaleas, hipersensibilidad		Náuseas, gusto metálico, pancreatitis	Leucopenia		Neuropatía periférica, ataxia	Mutágeno, carcinógeno en roedores, reacción similar a disulfiram con consumo de alcohol
Lefamulina	Cefalea		Náuseas, diarrea				Posible prolongación del intervalo Q-T con afección cardíaca subyacente o cuando se usa con ciertos fármacos

G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; i.v., intravenoso; MTT, metiltiotetrazol; NET, necrólisis epidérmica tóxica; PFH, pruebas funcionales hepáticas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Lanckohr C, Bracht H. Antimicrobial stewardship. *Curr Opin Crit Care*. 2022;28:551-6.
2. King LM, Bartoces M, Fleming-Dutra KE, et al. Changes in US outpatient antibiotic prescriptions from 2011-2016. *Clin Infect Dis*. 2020;70:370-1.
3. Giske CG, Turnidge J, Cantón R, et al. Update from the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). *J Clin Microbiol*. 2022;60:e0027621.
4. Giocomini E, Perrone V, Alessandrini D, et al. Evidence of antibiotic resistance from population-based studies: a narrative review. *Infect Drug Resist*. 2021;14:849-58.
5. Cantón R, Gijón D, Ruiz-Garbajosa P. Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the COVID-19 pandemic. *Curr Opin Crit Care*. 2020;26:433-41.
6. Wald-Dickler N, Holtom P, Spellberg B. Busting the myth of "static vs cidal": a systemic literature review. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1470-4.
7. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the treatment of extended-spectrum β-lactamase producing Enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-*P. aeruginosa*). *Clin Infect Dis*. 2022;75:187-212.
8. Chong Y, Shimoda S, Shimono N. Current epidemiology, genetic evolution and clinical impact of extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. *Clin Infect Dis*. 2018;61:185-8.
9. Böttger EC, Crich D. Aminoglycosides: time for the resurrection of a neglected class of antibacterials? *ACS Infect Dis*. 2020;6:168-72.
10. Saravolatz LD, Stein GE. Plazomicin: a new aminoglycoside. *Clin Infect Dis*. 2020;70:704-9.
11. Bush NG, Diez-Santos I, Abbott LR, et al. Quinolones: mechanism, lethality and their contributions to antibiotic resistance. *Molecules*. 2020;25:5662.
12. Jasper AS, Musuuza JS, Tischendorf JS, et al. Are fluoroquinolones or macrolides better for treating Legionella pneumonia? A systemic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2021;72:1979-89.
13. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, et al. Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of the cardiovascular safety of macrolides. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62:1-9.
14. Smith BJ, Heriot G, Buising K. Antibiotic treatment of common infections: more evidence to support shorter durations. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33:433-40.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

extraño infectado (p. ej., catéter intravenoso o prótesis), o hay tejidos desvitalizados (p. ej., secuestro en la osteomielitis)? y ¿puede atribuirse la fiebre (si está presente) a una reacción al fármaco que se está administrando? (cap. 234). Una consideración detenida de todas estas posibilidades puede servir de guía para los pasos siguientes.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Banerjee R, Komarow L, Virk A, et al. Randomized trial evaluating clinical impact of RAPid Identification and susceptibility testing for Gram-negative bacteremia: RAPIDS-GN. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e39-46.

A2. Nemeth J, Oesch G, Kuster SP. Bacteriostatic versus bactericidal antibiotics for patients with serious bacterial infections: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:382-95.

A3. Aardema H, Bult W, van Hateren K, et al. Continuous versus intermittent infusion of cefotaxime in critically ill patients: a randomized controlled trial comparing plasma concentrations. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75:441-8.

A4. Drekonja DM, Trautner B, Amundson C, et al. Effect of 7 vs 14 days of antibiotic therapy on resolution of symptoms among afebrile men with urinary tract infection: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326:324-31.

A5. Lan S, Lai C, Chang S, et al. Five-day antibiotic treatment for community-acquired bacterial pneumonia: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;23:94-9.

A6. Yahav D, Franceschini E, Koppel F, et al. Seven versus 14 days of antibiotic therapy for uncomplicated gram-negative bacteremia: a noninferiority randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1091-8.

A7. Gjika E, Beaulieu JY, Vakalopoulos K, et al. Two weeks versus four weeks of antibiotic therapy after surgical drainage for native joint bacterial arthritis: a prospective, randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1114-21.

A8. Bernard L, Arvieux C, Brunschweiler B, et al. Antibiotic therapy for 6 or 12 weeks for prosthetic joint infection. *N Engl J Med*. 2021;384:1991-2001.

A9. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, et al. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380:415-24.

A10. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020;382:893-902.

267 INFECCIONES ESTAFILOCÓCICAS

CATHERINE LIU, BO SHOPSIN Y HENRY F. CHAMBERS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Los estafilococos son microorganismos bien adaptados como comensales y como patógenos. Las especies coagulasa-negativas constituyen una proporción significativa del microbioma normal de la piel humana. *Staphylococcus aureus,* especie coagulasa-positiva, es un colonizador nasofaríngeo en un tercio de los individuos, la mayoría de los cuales no llegan a infectarse. Como patógeno, las infecciones por *S. aureus* varían en gravedad desde infecciones cutáneas relativamente triviales hasta enfermedades invasivas letales. Las especies coagulasa-negativas, intrínsecamente menos virulentas y menos invasivas que *S. aureus,* son responsables, sin embargo, de la cuarta parte de las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria, en particular las que tienen implicación de dispositivos médicos permanentes. La creciente prevalencia de cepas de estafilococos resistentes a los antibióticos tiene un profundo impacto en la terapia.

Organismo patógeno

El género *Staphylococcus* consta de más de 30 especies distintas. Estos microorganismos han coevolucionado como flora normal de mamíferos y aves. Estas células esféricas grampositivas (es decir, cocos) tienen de 0,5 a 1,5 µm de diámetro y se dividen en múltiples planos ortogonales para formar racimos que parecen uvas cuando se observan con el microscopio. Los estafilococos son organismos no móviles, no esporulantes, robustos y resistentes a la desecación, a los pH extremos y a las altas concentraciones de sal. Los estafilococos pueden crecer tanto en condiciones aeróbicas como anaeróbicas. La capacidad de los estafilococos para producir catalasa, que es una enzima que degrada el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno, los distingue definitivamente desde el punto de vista bioquímico de los estreptococos y los enterococos. La prueba de la coagulasa es la base para diferenciar a *S. aureus* de las otras numerosas especies no patógenas coagulasa-negativas. La coagulasa es una proteína secretada que, en presencia de una proteína del plasma parecida a la protrombina, convierte al fibrinógeno en fibrina, formando un coágulo. *S. aureus* produce otras proteínas de superficie (p. ej., la proteína A) que lo diferencian de otras especies.

El cromosoma estafilocócico es circular. Aproximadamente el 75% de los genes de una cepa determinada constituyen un genoma central. El 25% restante contienen elementos que definen la especie y elementos genéticos móviles que han sido adquiridos por transferencia horizontal de genes y que conforman la diversidad dentro de la especie. El genoma de *S. aureus* tiene abundantes genes que codifican toxinas, superantígenos y adhesinas, mientras que las especies coagulasa-negativas contienen pocos genes que codifican adhesinas y ninguno que codifique toxinas o superantígenos. Genéticamente, *S. aureus* es lo suficientemente uniforme como para clasificarlo como una sola especie; la mayor diversidad entre las especies coagulasa-negativas merece su clasificación como especies distintas.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

EPIDEMIOLOGÍA

S. aureus se mantiene en la población humana principalmente por la colonización asintomática de las narinas anteriores, la orofaringe y otras zonas húmedas del cuerpo, incluidas la ingle, el perineo y la zona perianal. El lactante se coloniza por cepas procedentes de la madre en las semanas siguientes al nacimiento. Las tasas de portador son mayores en los niños que en los adultos. Las tasas de portador de *S. aureus* superiores a la media se asocian con dermatitis atópica, eccema, úlceras cutáneas crónicas y otras afecciones cutáneas agudas y crónicas; diabetes insulinodependiente; diálisis; infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, y consumo de drogas recreativas por inyección. Los portadores presentan un riesgo varias veces superior de desarrollar una infección por *S. aureus* que los no portadores. El principal modo de transmisión de *S. aureus* es el contacto directo con un individuo infectado o un portador asintomático, probablemente a través del transporte transitorio a través de las manos. *S. aureus* también puede contaminar las superficies ambientales, donde puede persistir durante días. El papel de la contaminación ambiental en la transmisión no está bien definido, pero puede ser importante si se contacta con superficies o materiales densamente contaminados. La transmisión de *S. aureus* mediante gotículas y aerosoles tiene muy poco o ningún papel.

S. aureus es responsable de millones de infecciones cada año en EE. UU., la mayoría de las cuales son infecciones cutáneas adquiridas en la comunidad. Aproximadamente el 5-10% de las infecciones por *S. aureus* son invasivas, tres cuartas partes de las cuales se asocian a bacteriemia. *S. aureus* también causa cientos de miles de infecciones asociadas a la atención sanitaria[1,2] (cap. 261) cada año, aproximadamente la mitad de las cuales están causadas por *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) en EE. UU. Las cepas de SARM son ahora prevalentes en la comunidad,[3] pero la frecuencia y la mortalidad de SARM han ido disminuyendo.[4] Aunque SARM está actualmente diseminado a nivel global, existe una pronunciada variación geográfica en la distribución de su carga, debido, sobre todo, a diferencias en las prácticas de control locales y a características específicas de los patógenos de los clones circulantes autóctonos.[5] Las cepas asociadas a la comunidad circulan tanto en el entorno comunitario como en el sanitario, mientras que las cepas asociadas a la atención sanitaria se limitan en gran medida al entorno sanitario. Las cepas se diferencian entre sí en varios aspectos (e-tabla 267-1). Por ejemplo, la leucocidina de Panton-Valentine, presente con frecuencia en las cepas asociadas a la comunidad, provoca síndromes clínicos distintos, como abscesos cutáneos primarios y neumonía necrosante adquirida en la comunidad.

BIOPATOLOGÍA

Factores de virulencia

S. aureus produce bastante más de 50 factores de virulencia, incluidos adhesinas, toxinas, enzimas, proteínas unidas a la superficie y polisacáridos capsulares (e-tabla 267-2). Los genes que codifican los factores de virulencia pueden estar localizados en el cromosoma como parte del genoma central, dentro de elementos genéticos móviles (o sus restos, incluidos bacteriófagos, islas de patogenicidad y casetes) o en plásmidos. La α-toxina, la leucocidina de Panton-Valentine y las modulinas solubles en fenol, todas las cuales provocan respuestas inflamatorias del huésped potencialmente deletéreas y hacen que las células del huésped se lisen, parecen ser factores de virulencia importantes que median en la gravedad de la enfermedad, especialmente en las cepas de SARM asociadas a la comunidad. La proteína A, que es un superantígeno de linfocitos B que desencadena de forma promiscua la proliferación de linfocitos B, así como la expansión supraclonal y la apoptosis, interfiere en la inmunidad adaptativa del huésped mediada por anticuerpos.

Los factores de virulencia facilitan la unión a los tejidos del huésped; permiten al organismo evadir, circunvenir o desestructurar las respuestas inmunitarias del huésped, y facilitar la lesión celular y la invasión tisular.[6] La variabilidad, tanto en la presencia

E-TABLA 267-1 COMPARACIÓN DE CLONES COMUNITARIOS Y HOSPITALARIOS DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A LA METICILINA (SARM)

PROPIEDAD	SARM COMUNITARIOS	SARM HOSPITALARIOS
Casete del gen de resistencia a la meticilina	*SCCmeci.v.*[*]	*SCCmecI, II, III*
Genotipos frecuentes[†]	USA300 (ST8) ST59, ST80	USA100 (ST5) USA500 (ST8) USA800 (ST5)
Leucocidina de Panton-Valentine	Presente en ≥ 75%	Presente en < 5%
Resistencias a antimicrobianos	β-lactámicos, macrólidos, fluoroquinolonas	β-lactámicos, macrólidos, clindamicina, tetraciclina, fluoroquinolonas, aminoglucósidos
Tiempo de duplicación[‡]	30 min	45-60 min
Mutantes de *agr*[§]	Infrecuentes	Frecuentes

[*]Tipo casete cromosómico estafilocócico; este elemento contiene el gen de resistencia a la meticilina *mecA;* existen otras muchas variantes.
[†]Tipo de electroforesis en gel de campo pulsado con el tipo de secuencia multilocus (ST) entre paréntesis.
[‡]Tiempo para que el número de células se duplique en cultivo en caldo.
[§]Regulador de genes accesorios.

E-TABLA 267-2 EJEMPLOS DE FACTORES DE VIRULENCIA PRODUCIDOS POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

ACTIVIDAD	GENES	PROTEÍNA O MOLÉCULA
Inhibición de péptidos antimicrobianos	*icaA, icaD, icaB, icaC, icaR* *isdA, isdB* *mprF* *Sak*	Adhesina intercelular de polisacáridos (PIA) Determinantes de superficie regulados por hierro de *S. aureus* (IsdA e IsdB) Factor de resistencia a múltiples péptidos (MprF) Estafilocinasa
Inhibición de la quimiotaxia	*chp* *ecb* *efb* *scn*	Proteína inhibidora de la quimiotaxia de *S. aureus* (CHIPS) Proteína de unión al complemento extracelular (Ecb) Proteína de unión al fibrinógeno extracelular (Efb; inhibidora de la generación de C5a) Inhibidor del complemento estafilocócico (SCIN)
Inhibición de la destrucción bacteriana mediada por oxígeno	*crtM, crtN* *spn* *isdA, isdB* *sodA, sodM*	Pigmento carotenoide, estafiloxantina (pigmento dorado de *S. aureus;* resistencia a las especies reactivas del oxígeno) Inhibidor de la peroxidasa estafilocócica (resistencia a las especies reactivas del oxígeno) Determinantes de superficie regulados por hierro de *S. aureus,* IsdA e IsdB (promueven la resistencia a especies reactivas del oxígeno de neutrófilos) Superóxido dismutasa, SodA, SodM IsdB (promueve la resistencia a especies reactivas del oxígeno de neutrófilos)
Inhibición de la función de los neutrófilos	*cap5* o *cap8* *clfA* *eap* *hlgA, hlgB, hlgC* *lukAB, lukED lukSF-PV* (Panton-Valentine) *psm*	Polisacárido capsular (inhibe la fagocitosis) Factor de agregación A (ClfA; inhibe la fagocitosis) Proteína de adherencia extracelular (Eap; inhibe la adhesión de leucocitos) Subunidades de hemolisina γ A, B y C; HlgA, HlgB, HlgC (causan lisis celular) Leucocidinas (provocan la lisis celular) Péptidos derivados de modulina solubles en fenol (PSM; causan lisis celular)
Perturbación de la función de los linfocitos T	*sea, seb, sec$_n$, sed, see, seg, seh, sei, sej, sek, sel, sep* *tst*	Enterotoxinas estafilocócicas: SEA, SEB, SEC$_n$, SED, SEE, SEG, SEH, SEI, SEJ, SEK, SEL, SEP (superantígenos) Toxina del síndrome de shock tóxico 1 (TSST-1; superantígeno)
Perturbación de la función de los linfocitos B	*spa*	Proteína A (superantígeno de linfocitos B)
Adhesión	*cna* *fnA, fnB* *clfA, clfB*	Proteína de unión a colágeno Proteínas de unión a la fibronectina A y B Factores de agregación A y B (se unen a plaquetas y fibrinógeno)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de los determinantes de virulencia como en su expresión entre las cepas, permite una diversidad extrema entre los aislados clínicos, la muy acusada adaptabilidad y versatilidad de *S. aureus* como patógeno y un amplio espectro de síndromes clínicos. Una extensa red de sistemas de respuesta de dos componentes, las proteínas de unión al ADN y los ARN reguladores, controla la expresión de los factores de virulencia (y otros) en respuesta a condiciones ambientales. El principal de estos factores es el regulador génico accesorio *agr,* que es un regulador génico global y de detección de *quórum* de dos componentes que controla de forma coordinada la expresión de numerosas proteínas de superficie y secretadas. Las mutaciones en *agr* están asociadas a la pérdida de virulencia.

La formación de biopelículas, una característica de las infecciones coagulasa-negativas en particular, se produce en presencia de material extraño, como catéteres vasculares o dispositivos implantados. Las biopelículas son una compleja red de polisacáridos extracelulares, ADN y proteínas en la que se incrustan las células bacterianas, lo que las hace inaccesibles a la eliminación por parte de los mecanismos de defensa del huésped.[7] Los organismos dentro de las biopelículas tienden a ser metabólicamente inactivos y muestran tolerancia con susceptibilidad reducida a las acciones letales de los agentes antimicrobianos.

Mecanismos de la enfermedad

La patogenia de la enfermedad invasiva por *S. aureus* suele proceder de la invasión local de tejidos a la infección sistémica. Este proceso depende de los efectos locales y sistémicos de muchos factores de virulencia que actúan de forma combinada. La lesión típica en los tejidos es el absceso, una colección focal de pus (tejido del huésped licuado y necrosado, sangre, células inflamatorias, ADN y restos celulares) y células bacterianas rodeadas por una capa mal definida de tejido edematoso e inflamado infiltrado con células inflamatorias agudas y crónicas.

Las defensas del huésped contra la infección tisular por *S. aureus* consisten principalmente en una barrera cutánea intacta y normal y en el sistema inmunitario innato. Los procesos en los que estas defensas son vulneradas y están alteradas se asocian con un riesgo incrementado de infección por *S. aureus.* Entre estas afecciones se encuentran el consumo de drogas inyectables (cap. 365), la presencia de dispositivos de acceso vascular, las quemaduras (cap. 97), las enfermedades crónicas de la piel, el uso de esteroides sistémicos, las heridas traumáticas, las abrasiones o traumatismos cutáneos leves, las intervenciones quirúrgicas, las diabetes insulinodependiente y no insulinodependiente (cap. 210), la diálisis peritoneal (cap. 117), la hemodiálisis (cap. 117), las inyecciones subcutáneas e intramusculares, la acupuntura, los implantes protésicos, los trastornos congénitos o adquiridos de los neutrófilos (p. ej., enfermedad granulomatosa crónica [cap. 153]) y la edad avanzada. Si se rompe la barrera cutánea, la siguiente línea de defensa es el sistema inmunitario innato (cap. 35). Los neutrófilos reclutados en el lugar de la infección ingieren y dan muerte a los estafilococos.

Los estafilococos elaboran numerosos factores de virulencia que frustran específicamente cada paso de la respuesta del huésped. En el caso de un gran número de organismos presentes, la respuesta del huésped se ve superada, no se contiene la infección y se produce la diseminación. También se puede producir lesión de la célula endotelial e invasión. Organismos intracelulares y pequeñas variantes de colonias pequeñas en los fagocitos y las células endoteliales pueden estar implicados en la recidiva y la bacteriemia persistente, actuando como entorno protegido contra la respuesta inmunitaria innata del huésped y el tratamiento antimicrobiano. Las cargas bacterianas tisulares elevadas y la bacteriemia se acompañan generalmente, aunque no siempre, de fiebre, taquicardia y otros signos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, que incluye el shock séptico franco (cap. 94).

Las toxinosis son una categoría separada de enfermedades para las que una toxina es a la vez necesaria y suficiente. La intoxicación alimentaria estafilocócica, el síndrome de shock tóxico estafilocócico y el síndrome de dermatitis exfoliativa estafilocócica o epidermólisis estafilocócica aguda son tres síndromes mediados por toxinas, que pueden producirse en ausencia de enfermedad invasiva. La intoxicación alimentaria estafilocócica está causada por la ingestión de una enterotoxina termoestable preformada. La actividad emetógena de la enterotoxina está mediada por la liberación intestinal de la 5-hidroxitriptamina y la estimulación de los receptores presentes en las neuronas vagales aferentes. El síndrome del shock tóxico estafilocócico está causado por una toxina específica, TSST-1, u otras enterotoxinas estafilocócicas, que actúan como superantígenos, que se unen a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II de las células presentadoras de antígenos y a los receptores de los linfocitos T, estimulando la liberación masiva de citocinas a partir de los linfocitos T, lo que da lugar a shock y muerte. El síndrome de dermatitis exfoliativa estafilocócica y el impétigo ampolloso están causados por una de las dos toxinas exfoliativas, A o B. Estas toxinas son serina proteasas que escinden específicamente la desmogleína 1, una proteína desmosómica que fija la epidermis superficial suprayacente al estrato granuloso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infecciones de la piel y los tejidos blandos

Las infecciones de la piel y los tejidos blandos constituyen, con mucho, las infecciones por *S. aureus* más frecuentes; en EE. UU. se producen millones de casos anualmente (cap. 408). Este grupo heterogéneo de enfermedades cutáneas incluye el impétigo (v. fig. 408-1), la foliculitis, el forúnculo (v. fig. 408-2), el absceso, la erisipela (v. fig. 408-4), la celulitis (v. fig. 408-3), la mastitis (celulitis de la mama), la fascitis necrosante y las infecciones de heridas. Las cepas de SARM adquiridas en la comunidad que codifican la leucocidina de Panton-Valentine se han asociado a una mayor tasa de infecciones primarias de la piel y los tejidos blandos en EE. UU., y las infecciones recurrentes se producen aproximadamente en el 20% de los individuos.[8]

El impétigo, la foliculitis y el forúnculo (cap. 408) son infecciones superficiales; no presentan fiebre ni otros signos sistémicos de infección. El impétigo, que es una infección focal de la epidermis, se da con mayor frecuencia en niños (v. fig. 408-1). La lesión típica, que puede ser múltiple o en racimos, tiene aproximadamente 1 cm de diámetro, con eritema que rodea una bulla o bullas (causadas por la producción de toxina exfoliativa) que contiene líquido turbio o tiene un aspecto costroso o de costra. La foliculitis es una infección superficial con lesiones dolorosas con la palpación, eritematosas, maculopapulares o pustulosas, centradas alrededor de los folículos pilosos. Un forúnculo es simplemente un grano, una acumulación focal dolorosa de pus con eritema circundante, que mide 1-2 cm o más de diámetro y se extiende a través de la dermis al tejido subcutáneo (v. fig. 408-2). La distinción entre un forúnculo y un absceso es algo arbitraria. Los abscesos tienden a ser mayores y más profundos, y pueden asociarse con signos de infección sistémica y bacteriemia. Los forúnculos pueden extenderse a la fascia o a tejidos más profundos y fusionarse en carbuncos.

La erisipela (v. fig. 408-4) y la celulitis, que tienen aspecto similar, son infecciones no localizadas, dolorosas, calientes, induradas y eritematosas que pueden acompañarse de linfangitis. La celulitis se extiende a la dermis y a la grasa subcutánea; la erisipela es más superficial. La celulitis por estreptococos (cap. 269) no puede distinguirse fiablemente de la causada por *S. aureus* debido a la similitud de su aspecto, aunque la purulencia asociada sugiere infección estafilocócica.

La fascitis necrosante es una infección de las capas profundas de la piel y tejidos subcutáneos que se extiende al músculo y a lo largo de los planos fasciales. Se asocia con toxicidad sistémica, leucocitosis y dolor intenso, con frecuencia desproporcionado con los hallazgos físicos. La piel suprayacente puede parecer no afectada, lo que oculta la gravedad de esta infección. La fascitis necrosante, más típicamente causada por estreptococos del grupo A (cap. 269) u organismos aerobios y anaerobios mixtos, se ha asociado con la infección por SARM de origen comunitario.

La piomiositis (también denominada miositis tropical) es un absceso profundo o varios abscesos en el músculo esquelético. *S. aureus* es la causa más frecuente. El paciente presenta fiebre, dolor, inflamación e induración que puede notarse en la palpación profunda. La piel suprayacente y el tejido blando pueden mostrarse normales. Con frecuencia hay un antecedente de traumatismo en el área infectada. Aunque la piomiositis puede producirse en personas por lo demás normales, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (cap. 358) y otras afecciones inmunodepresoras son factores predisponentes. Se cree que esta infección puede producirse como consecuencia de una siembra metastásica a partir de una bacteriemia subclínica, aunque los hemocultivos pueden ser negativos en el momento del diagnóstico. Deben obtenerse una tomografía computarizada o una resonancia magnética para identificar las lesiones. El diagnóstico se establece mediante cultivo del pus obtenido por aspiración con aguja.

La infección secundaria por *S. aureus* debida a una lesión cutánea no está relacionada con la leucocidina de Panton-Valentine y se produce en diversas situaciones, como la diabetes, las enfermedades cutáneas subyacentes y la cirugía. *S. aureus* causa el 30% de las infecciones de las heridas quirúrgicas en general en EE. UU. Estas infecciones se producen en el lugar de la incisión y están asociadas a una morbilidad significativa, sobre todo en el entorno de un dispositivo protésico. Los signos y síntomas son fiebre acompañada de eritema, edema, induración, drenaje, dolor e hipersensibilidad en la zona de la cirugía.

Bacteriemia

La bacteriemia[9] está presente aproximadamente en el 75% de los casos de infección invasiva. Los orígenes más frecuentes de la bacteriemia son las infecciones de piel y tejidos blandos, catéteres venosos centrales y otros dispositivos intravasculares, infecciones de huesos y articulaciones, neumonía y endocarditis. La bacteriemia puede surgir de cualquier origen, que puede no ser aparente en el 25% de los casos. Una vez que los microorganismos han invadido el torrente sanguíneo, pueden diseminarse ampliamente a través del cuerpo y establecer múltiples localizaciones metastásicas de la infección, con lo que se perpetúa la bacteriemia. Por lo general, hay fiebre, aunque no siempre. Los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* presentan altas tasas de fallo orgánico y shock séptico (cap. 94).

Endocarditis

S. aureus, que es la principal causa de endocarditis tanto de válvula nativa como de válvula protésica (cap. 61), representa aproximadamente el 30% o más de todos los casos. La endocarditis puede ser adquirida en la comunidad o, cada vez en mayor medida, asociada a la atención sanitaria. Los factores de riesgo incluyen el consumo de drogas inyectables (cap. 365), la diabetes mellitus (cap. 210), la hemodiálisis (cap. 117), la presencia de una válvula protésica (cap. 60) u otro dispositivo intracardíaco implantable y la hospitalización reciente. La endocarditis puede presentarse como una enfermedad febril

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

aguda con fiebre alta que se desarrolla a lo largo de unos días. El paciente puede tener un aspecto tóxico y séptico, aunque, sorprendentemente, en algunos casos se producen pocos síntomas agudos y solo se refieren síntomas variables, como disnea, malestar general y debilidad. El origen intracardíaco de la infección puede no ser evidente inicialmente, porque puede no oírse un soplo patológico cuando el paciente se presenta por primera vez. Una cuarta parte o más de los pacientes presentan una infección coincidente de hueso, articulación o piel y tejidos blandos. Las válvulas aórtica y mitral son las más comúnmente implicadas en la infección valvular nativa, pero la válvula tricúspide puede verse afectada, especialmente en personas que se inyectan drogas. La embolización sistémica en el cerebro, riñones, bazo, intestino u otros grandes vasos se manifiesta clínicamente aproximadamente en un tercio de los casos. Las manifestaciones periféricas, incluidas las manchas de Roth (v. fig. 391-26), los nódulos de Osler (v. fig. 61-2), las lesiones de Janeway, las hemorragias en astilla (v. fig. 39-10) y las petequias (v. fig. 61-1), se producen con una frecuencia similar.

La endocarditis de válvula nativa en personas que se inyectan drogas afecta a la válvula tricúspide aproximadamente en tres cuartas partes de los casos. De forma típica, los pacientes tienen fiebre, tos, hemoptisis y dolor torácico pleurítico como consecuencia de la diseminación sanguínea al pulmón y de los émbolos sépticos a partir de la válvula. La radiografía de tórax puede mostrar infiltrados pulmonares, signos de consolidación o derrame pleural. Los infiltrados pulmonares nodulares múltiples, a menudo periféricos, con cavitación son características distintivas de la embolización séptica (fig. 267-1).

Pericarditis

S. aureus es la causa más frecuente de pericarditis purulenta (cap. 62) tras la cirugía cardíaca en adultos. Se puede producir por contaminación en el momento de la cirugía; por diseminación bacteriémica a partir de otro punto de infección; como complicación de endocarditis, absceso paravalvular o absceso miocárdico, o por extensión directa de la infección a partir de neumonía, absceso pulmonar o empiema. La presentación es la de una pericarditis aguda (cap. 62), con fiebre y dolor torácico intenso, taquicardia e inestabilidad hemodinámica. El curso clínico puede ser muy rápido, terminando en shock séptico o taponamiento cardíaco.

Osteomielitis

S. aureus es la causa más frecuente de osteomielitis, tanto aguda como crónica (cap. 251). La enfermedad se produce por diseminación hematógena o propagación contigua. La infección hematógena suele ser monomicrobiana. La infección contigua suele ser polimicrobiana y se debe a un traumatismo, a la inoculación durante una intervención quirúrgica o a una infección de los tejidos blandos. La osteomielitis aguda (definida como un episodio inicial con un curso clínico de días o semanas, pero no meses) presenta fiebre y dolor en el lugar de la infección. Las vértebras (más comúnmente lumbares y cervicales) se infectan con más frecuencia en adultos,[10] pero los adultos también pueden padecer osteomielitis de huesos largos, normalmente por un foco contiguo de infección o en un lugar de fractura, traumatismo previo o material protésico ortopédico. La osteomielitis vertebral[11] suele ir acompañada de un absceso paravertebral o epidural (fig. 267-2; cap. 382). El dolor de espalda acompañado de signos de compresión medular, como dolor radicular, hipoestesia, debilidad de la extremidad inferior, retención urinaria e incontinencia intestinal o vesical, es una urgencia.

Artritis séptica

S. aureus es la causa más frecuente de artritis séptica (cap. 251), generalmente como consecuencia de una siembra bacteriémica, traumatismo o procedimiento quirúrgico. Entre los factores de riesgo se incluyen la diabetes, la cirugía articular reciente o las prótesis articulares (cap. 255) y la artritis reumatoide (cap. 243). Los signos cardinales son dolor articular, antecedente de inflamación articular y fiebre. Las articulaciones afectadas con mayor frecuencia son la cadera, la rodilla y el tobillo. *S. aureus* también tiene predilección por infectar las articulaciones esternoclavicular, sacroilíaca y de la sínfisis del pubis. En el 5% de los casos, la afectación es poliarticular.

Infecciones del sistema nervioso central

S. aureus es una causa poco frecuente de infecciones del sistema nervioso central adquiridas en la comunidad, como la meningitis (cap. 381), el absceso cerebral primario (cap. 382) o el empiema subdural. Estas infecciones con frecuencia están asociadas a endocarditis o a un foco de infección contiguo, como la trombosis del seno cavernoso. *S. aureus* es una causa importante de meningitis nosocomial tras un traumatismo craneoencefálico, una craneotomía o la implantación de catéteres intraventriculares o extraventriculares.

Infecciones pulmonares

S. aureus es una causa infrecuente de neumonía adquirida en la comunidad (cap. 85) y representa solo el 1-5% de los casos, aunque con variabilidad geográfica y estacional (p. ej., con aumento durante la temporada de gripe). La neumonía por *S. aureus* suele ser una neumonía necrosante fulminante acompañada de evidencia de cavitación en las radiografías de tórax.[12]

Las neumonías adquiridas en el hospital y asociadas a la ventilación mecánica (cap. 91) suelen estar causadas por cepas de *S. aureus* y SARM adquiridas en la comunidad o en el hospital. Los pacientes con lesión cerebral traumática o médica (p. ej., por accidente cerebrovascular o hemorragia) son particularmente propensos a la colonización temprana y a ulterior neumonía por este patógeno.

Los abscesos pulmonares (cap. 78) y los empiemas pleurales (cap. 86) suelen estar causados por bacterias anaerobias orales, pero ocasionalmente por *S. aureus*. El curso clínico puede ser subagudo o incluso indolente. El empiema se produce como complicación de la colocación previa de una sonda torácica, cirugía, traumatismo, neumonía estafilocócica o endocarditis de la válvula tricúspide.

Infecciones asociadas a dispositivos ortopédicos

S. aureus solo es superado por los estafilococos coagulasa-negativos como causa de infecciones de articulaciones protésicas e implantes ortopédicos, pero es la causa más común en las primeras 12 semanas de la cirugía. La presentación puede ser aguda, con artralgia, signos de artritis, fiebre y signos sistémicos de infección. En otra forma de presentación, la infección puede seguir un curso más crónico, con dolor y aflojamiento de la prótesis, pero sin fiebre o con febrícula.

Infecciones genitourinarias

Las infecciones genitourinarias (cap. 263) se originan por diseminación sanguínea o como infección ascendente, por lo general como resultado de instrumentación, cateterismo urinario o cirugía. Estas infecciones son cistitis, pielonefritis, microabsceso, absceso perinéfrico, prostatitis y absceso prostático. *S. aureus* puede ser también un contaminante introducido durante la recogida de orina de un paciente con colonización vaginal o perineal asintomática.

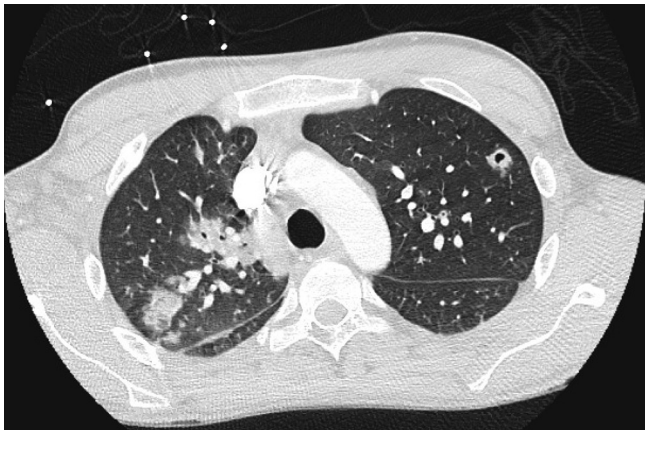

FIGURA 267-1. La tomografía computarizada (TC) del tórax muestra múltiples lesiones pulmonares nodulares con áreas de cavitación, sugestivas de embolización séptica, en un paciente con endocarditis por *S. aureus* de la válvula tricúspide.



FIGURA 267-2. La secuencia sagital sin contraste, sin saturación grasa y ponderada en T1 muestra discitis, osteomielitis, absceso prevertebral y epidural, y compresión medular en un paciente con infección por *S. aureus* de la columna cervical.

DIAGNÓSTICO

La infección por *S. aureus* se diagnostica aislando el organismo en un cultivo de sangre, tejido o pus, o detectándolo en una prueba de amplificación de ácidos nucleicos. El cultivo sigue siendo el «patrón oro». La tinción de Gram es útil para hacer un diagnóstico presuntivo de infección estafilocócica y debe realizarse siempre que sea posible para buscar cocos grampositivos en pus, muestras de hueso o tejido, secreciones respiratorias o líquidos corporales, como el líquido cefalorraquídeo, el líquido pleural o pericárdico, el líquido sinovial o la orina. El hecho de no aislar el microorganismo en el cultivo es una poderosa indicación en contra de la infección por *S. aureus,* a menos que el paciente esté siendo tratado de forma activa con un antibiótico; incluso en ese caso, los sitios infectados pueden continuar generando cultivos positivos durante varios días. La especificidad del aislamiento de *S. aureus* de la sangre o de otras localizaciones corporales estériles es esencialmente del 100%.

Bacteriemia y endocarditis

Cuando los hemocultivos son positivos, aunque se conozca la fuente primaria, el paciente puede tener endocarditis y focos metastásicos de infección.[13] Deben obtenerse hemocultivos de seguimiento en 24 h para documentar el aclaramiento. La bacteriemia persistente es sugestiva de infección endovascular, y el fracaso en la eliminación de los hemocultivos tras 2 o 3 días de terapia adecuada se asocia a un mayor riesgo de mortalidad.[14,15] En todos los casos de bacteriemia por *S. aureus* se suele recomendar ecocardiografía para buscar vegetaciones valvulares u otros signos de endocarditis. La ecocardiografía transesofágica, más sensible que la transtorácica, es la modalidad de elección si la sospecha de endocarditis es moderada o alta.[16] Los factores asociados a un bajo riesgo de endocarditis y en los que puede no ser necesario un ecocardiograma transesofágico incluyen hemocultivos de seguimiento estériles tras 1 o 2 días de terapia, ausencia de un dispositivo intracardíaco (p. ej., marcapasos, válvula protésica), adquisición en un entorno sanitario con control inmediato de la fuente (p. ej., retirada del catéter) y ausencia de un foco de infección secundario o metastásico. Las herramientas de predicción clínica pueden estratificar a los pacientes e identificar a los que tienen bajo riesgo de endocarditis en los que la ETE puede ser innecesaria.[17] Se deben considerar la tomografía computarizada o la resonancia magnética si los signos y síntomas apuntan a abscesos de tejidos profundos u osteomielitis.

Pericarditis

La pericarditis estafilocócica (cap. 62) se sospecha sobre la base de un agrandamiento de la silueta cardíaca en el contexto de una neumonía o bacteriemia adyacente. La ecografía puede confirmar la presencia de un derrame y la pericardiocentesis puede establecer el diagnóstico microbiológico.

Osteomielitis y artritis séptica

La resonancia magnética es la técnica de imagen preferida, en particular para la osteomielitis vertebral. Sin embargo, el diagnóstico de la osteomielitis se establece mediante un cultivo obtenido a partir de una biopsia ósea o de sangre. El diagnóstico de la artritis séptica se establece mediante cultivo y por análisis del líquido sinovial, en el que el recuento de leucocitos suele superar los 25.000/μl, con un 90% de neutrófilos. Los hemocultivos son positivos en el 30-50% de los casos, en el 50% de las tinciones de Gram de líquido sinovial se observan microorganismos y el cultivo es prácticamente siempre positivo.

Infecciones del SNC

El diagnóstico de las infecciones neuroquirúrgicas debidas a *S. aureus* suele establecerse mediante cultivos profundos obtenidos de una herida quirúrgica infectada o de una zona de craneotomía. En los pacientes en los que la meningitis o la ventriculitis sean motivo de preocupación, deberá tomarse una muestra del líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante una punción lumbar, una derivación ventriculoperitoneal o un drenaje extraventricular si lo hubiera.

Neumonía

El diagnóstico de neumonía estafilocócica se establece fácilmente mediante el examen de una tinción de Gram y un cultivo de esputo, aspirado traqueal o líquido de lavado (obtenido para evitar la contaminación orofaríngea), que suele mostrar organismos y numerosos neutrófilos. El cultivo es menos específico que la tinción de Gram, porque puede ser positivo en los pacientes colonizados, pero es muy sensible.

Infecciones relacionadas con dispositivos ortopédicos

El diagnóstico de una infección de la articulación protésica se realiza tomando muestras del líquido sinovial para recuento celular con diferencial, tinción de Gram y cultivo. Además, los cultivos intraoperatorios que demuestran el crecimiento de *S. aureus* confirman el diagnóstico.

Infecciones genitourinarias

Cuando se sospecha una infección urinaria, es necesario realizar un urocultivo. Debe sospecharse la contaminación si los recuentos de colonias en la orina son bajos, los urocultivos repetidos son negativos, no hay piuria y no hay signos o síntomas de infección urinaria. Si la contaminación parece improbable y no hay un antecedente bien documentado de un fenómeno que pudiera llevar a una infección ascendente, se ha de sospechar la diseminación por vía sanguínea. Se deben obtener hemocultivos para determinar si hay una bacteriemia en curso y realizar estudios de imagen apropiados para identificar un foco de infección profundo, y la presencia de abscesos renal y perinéfrico.

Pruebas de sensibilidad

La elección entre los antibióticos curativos (v. tabla 267-2) es fundamental para el éxito del tratamiento y debe guiarse por las pruebas de susceptibilidad. La determinación es crítica si el aislado es resistente a la meticilina (es decir, resistente a los antibióticos β-lactámicos). La clindamicina, que suele ser activa contra las cepas comunitarias, es menos fiable para las cepas hospitalarias. La resistencia a la vancomicina, la daptomicina, la telavancina, el linezolid o la ceftarolina es rara, pero las pruebas de susceptibilidad son importantes para estos antibióticos, sobre todo si el paciente ha tenido una exposición previa al fármaco. Las cepas con una susceptibilidad incluso intermedia a la vancomicina (4 u 8 μg/ml), que representan entre el 1 y el 3% de los aislados de SARM, deben considerarse resistentes, ya que este hallazgo es altamente predictivo del fracaso del tratamiento con vancomicina. Es especialmente probable que las infecciones endovasculares persistentes presenten una susceptibilidad reducida a la vancomicina y la daptomicina, en parte porque estos fármacos tienen una escasa penetración en las vegetaciones y una actividad bactericida atenuada contra los organismos de división lenta en inóculos elevados.

TRATAMIENTO

Los dos principios del tratamiento de las infecciones por *S. aureus* son: 1) control de la fuente mediante la eliminación de los abscesos y del material extraño infectado, siempre que sea factible, y 2) administración de un tratamiento antimicrobiano sistémico. Las infecciones en distintos lugares se gestionan de forma diferente en cuanto al control de la fuente local, así como el tipo, la vía y la duración de los antibióticos (v. tabla 267-2). La falta de un control adecuado del origen, como en el caso de un foco de infección no drenado, de retención de un cuerpo extraño infectado o de infección endovascular, son los motivos más frecuentes de respuesta clínica insatisfactoria, fracaso del tratamiento o recidiva.

Abordaje de síndromes clínicos específicos

Infecciones de la piel y los tejidos blandos

Tanto la foliculitis como el impétigo responden rápidamente a medidas locales tales como la aplicación de agua y jabón, antibióticos tópicos o antisépticos; en infecciones extensas o resistentes puede estar indicado el tratamiento antimicrobiano sistémico (v. tabla 267-2). Un forúnculo puede drenar espontáneamente con la aplicación de compresas calientes o puede drenarse quirúrgicamente con una simple incisión y drenaje. El tratamiento antimicrobiano mejora las tasas de curación a corto plazo y reduce la incidencia de las recidivas. Los abscesos grandes y los ántrax, particularmente en presencia de fiebre y otros signos sistémicos de inflamación, requieren drenaje quirúrgico y tratamiento antimicrobiano sistémico. A menos que se acompañe de bacteriemia, la duración del tratamiento de los abscesos tras la incisión y el drenaje es de 5 a 7 días, guiándose por la respuesta clínica. La celulitis debe tratarse con terapia antimicrobiana sistémica; puede ser necesaria una duración más prolongada, hasta de 12 días, para los pacientes hospitalizados con celulitis grave, ya que las tasas de recaída son mayores con 6 días de terapia.[A1]

La fascitis necrosante requiere una intervención quirúrgica inmediata para desbridar el tejido afectado. En el caso de la piomiositis, debe realizarse un drenaje quirúrgico o percutáneo y está indicada la terapia antimicrobiana sistémica.

Las infecciones superficiales de la herida quirúrgica responden a la retirada de los puntos, el desbridamiento del tejido desvitalizado, la incisión de la herida para permitir el drenaje y un ciclo corto de tratamiento antimicrobiano. Las infecciones más profundas pueden requerir desbridamiento más extenso y ciclos de tratamiento más prolongados, en particular si se encuentran afectados el hueso o un dispositivo protésico. La retirada del material protésico infectado o de un cuerpo extraño aumenta considerablemente la posibilidad de curación.

Bacteriemia y endocarditis

El control del origen es lo fundamental para el diagnóstico y el tratamiento. Deben identificarse los focos primarios y secundarios de infección y eliminarlos siempre que sea posible, ya que pueden conducir al fracaso del tratamiento o a la recaída una vez que se suspenda el tratamiento antimicrobiano. Debe administrarse siempre una terapia antimicrobiana (v. tabla 267-2). Un tratamiento de duración más corta (es decir, 14 días) es apropiado en la bacteriemia no complicada (tabla 267-1). Se recomiendan cursos más largos de 4 a 6 semanas para el tratamiento de la bacteriemia complicada por una resolución lenta o la presencia de infección metastásica; se recomiendan 6 semanas de terapia para la endocarditis. La monoterapia con vancomicina es tan buena como la terapia combinada con menos efectos adversos.[18] Para la endocarditis de válvula nativa, la sustitución valvular está indicada en caso de insuficiencia cardíaca (cap. 61), absceso miocárdico, valvulopatía grave o una vegetación > 10 mm. Aunque la endocarditis de la válvula protésica puede tratarse médicamente en ciertos casos, los resultados tienden a empeorar, por lo que suelen requerirse cirugía y reimplantación valvular para curar la infección o abordar sus complicaciones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 267-1 CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA BACTERIEMIA NO COMPLICADA POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS**

Resolución de la fiebre y de los signos sistémicos de infección al tercer día del tratamiento
Hemocultivos estériles en los 1-2 días siguientes al inicio de la terapia antimicrobiana
Presencia de un foco de infección identificable y fácilmente eliminable
Eliminación rápida del foco de infección primaria
Ausencia de signos ecocardiográficos o clínicos de endocarditis
Ausencia de osteomielitis
Ausencia de focos secundarios de infección por vía hemática
Ausencia de anomalías valvulares preexistentes que predispongan a la endocarditis (p. ej., válvula protésica, cardiopatía reumática, válvula aórtica bicúspide)
Ausencia de dispositivo protésico implantado (p. ej., prótesis de cadera)

*La bacteriemia no complicada por *S. aureus* puede tratarse con un ciclo más corto de antibióticos (v. texto).

Pericarditis

En caso de pericarditis estafilocócica está indicado el drenaje inmediato del espacio pericárdico infectado y la administración de una terapia antimicrobiana sistémica. La pericarditis purulenta debida a *S. aureus* debe tratarse como una infección complicada con una terapia antibiótica de 4 a 6 semanas basada en la adecuación del drenaje y la respuesta clínica. La pericardiocentesis puede proporcionar una descompresión temporal del espacio pericárdico, pero la terapia definitiva requiere un drenaje quirúrgico o con tubo continuo (cap. 62).

Osteomielitis y artritis séptica

Para la osteomielitis, el tratamiento antibiótico junto con el desbridamiento quirúrgico para eliminar el hueso necrótico y el tejido desvitalizado es el pilar de la terapia. Si el control de la fuente es adecuado, la duración recomendada de la terapia para la osteomielitis es de 6 a 8 semanas, y son preferible 8 semanas para la infección por SARM. Pueden estar indicados cursos más largos en pacientes que tengan un hueso infectado residual importante o abscesos paravertebrales no drenados. La duración de la terapia debe adaptarse bajo la orientación de un experto en función de las circunstancias individuales y de si se ha logrado el control de la fuente. En el caso de la artritis séptica (cap. 251), se requiere tanto una terapia antimicrobiana (tabla 267-2) como el drenaje de la articulación infectada (por aspiración repetida con aguja, por artrotomía o artroscópicamente) para prevenir la artritis destructiva. Los pacientes con artritis séptica por *S. aureus* suelen tratarse con 3 o 4 semanas de terapia antibiótica.

Infección del SNC

En los pacientes en los que se sospeche una infección del sitio de la craneotomía, un empiema subdural o un absceso epidural espinal (cap. 382), debe realizarse una resonancia magnética lo antes posible para definir la localización y el alcance de la infección, y debe obtenerse una consulta neuroquirúrgica en previsión de una descompresión quirúrgica y un drenaje. La duración del tratamiento suele ser de 4 a 6 semanas, pero debe adaptarse en función de la respuesta clínica y de la idoneidad del control de la fuente bajo la orientación de un experto.

Para los pacientes que tienen meningitis asociada a una derivación del SNC, se recomienda la retirada de la derivación, con documentación de cultivos negativos antes de la sustitución de la derivación. Se sugiere un tratamiento de 10 días después de que los cultivos de LCR sean negativos.

Neumonía estafilocócica

Cuando un paciente con gripe antecedente o concomitante requiere ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI), debe considerarse la posibilidad de una neumonía estafilocócica adquirida en la comunidad, y debe incluirse la cobertura para cepas de SARM en el régimen empírico para la neumonía grave (v. tabla 267-2). La cobertura para *S. aureus* puede interrumpirse si el organismo no se aísla en cultivo o no se detecta mediante cultivo con hisopo nasal o PCR.[19] Los empiemas (cap. 86) requieren drenaje y terapia antimicrobiana. La duración habitual de la terapia para la neumonía por *S. aureus* es de 7 a 14 días, pero están indicadas duraciones más largas, hasta de 4 semanas, para los pacientes con bacteriemia o empiema acompañantes.

Infección relacionada con dispositivos ortopédicos

La formación de biopelículas hace que el tratamiento de las infecciones de los dispositivos sea todo un reto.[20] La inspección intraoperatoria, el desbridamiento y la retención de materiales metálicos son apropiados para infecciones de menos de 3 semanas de duración o que se producen en el primer mes tras la implantación. Por otra parte, el desbridamiento y la retirada de la prótesis o implante junto con el tratamiento antimicrobiano ofrecen las mejores probabilidades de curación. El abordaje puede ser un procedimiento en una sola fase, en el que se retira la prótesis o el implante infectado y se sustituye inmediatamente, o un procedimiento en dos fases, en el que se retira el dispositivo y se sustituye tras completar un tratamiento antimicrobiano de 6 semanas (v. tabla 267-2). La duración de la terapia para las infecciones relacionadas con dispositivos ortopédicos depende del enfoque del tratamiento quirúrgico, guiado por la consulta de expertos.

Infecciones urinarias

El tratamiento de las infecciones urinarias estafilocócicas depende de la fuente de infección. En el caso de los pacientes que padezcan una infección urinaria asociada al catéter, este debe retirarse si ya no es necesario y sustituirse por un cateterismo intermitente. Si el paciente necesita un catéter permanente, debe realizarse el cambio de catéter. El paciente puede ser tratado con un agente oral al que el organismo sea susceptible durante un período de 7 a 10 días. En los pacientes en los que se sospeche una infección sistémica, una fuente hematógena de bacteriuria o una infección urinaria más complicada (p. ej., absceso perinéfrico, prostatitis), está indicada una terapia de mayor duración bajo la orientación de un experto en función de la evaluación diagnóstica y la respuesta a la terapia.

Selección de antibióticos

Cuando se selecciona un antibiótico, la consideración más importante es la sensibilidad del aislado de *S. aureus* a los β-lactámicos. Para las infecciones invasivas, una penicilina resistente a la penicilinasa –por ejemplo, la nafcilina (2 g cada 4 h i.v.), la oxacilina (2 g cada 4 h i.v.) o una cefalosporina (p. ej., cefazolina 2 g cada 8 h i.v.)– es el agente de elección para el tratamiento de las infecciones por *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM); ningún otro antibiótico, incluida la vancomicina, es tan seguro ni tan eficaz como un β-lactámico.[21] Los β-lactámicos utilizados principalmente para el tratamiento de las infecciones estafilocócicas invasivas incluyen las penicilinas resistentes a la penicilinasa, la cefazolina o la penicilina (para las cepas no productoras de penicilinasa y susceptibles a la penicilina). La ceftarolina, que es un antibiótico β-lactámico con actividad contra SASM y SARM, se ha utilizado como terapia de rescate, ya sea como monoterapia o en combinación con otro agente para el tratamiento de infecciones invasivas por SARM bajo la orientación de expertos.

Las cepas resistentes a la meticilina presentan resistencia cruzada a todos los β-lactámicos disponibles, excepto a la ceftarolina (600 mg i.v. cada 12 h), indicada para el tratamiento de infecciones de la piel y las estructuras cutáneas causadas por cepas resistentes a la meticilina. En caso contrario, no debe utilizarse un β-lactámico para tratar infecciones que se sepa o se sospeche que están causadas por una cepa resistente a la meticilina.

En las infecciones invasivas por SARM, la vancomicina sigue siendo un fármaco de elección. Debe administrarse por vía intravenosa; se recomiendan dosis de 30 a 60 mg/kg/día, ajustadas en función de la función renal, para alcanzar un área bajo la curva de 24 h de concentración del fármaco en el tiempo de 400 a 600 μg × h/ml en pacientes con bacteriemia, endocarditis u otra infección grave.[22] La daptomicina es una alternativa a la vancomicina para el tratamiento de las infecciones invasivas por SARM, incluidas la bacteriemia y la endocarditis. Algunas autoridades recomiendan dosis más altas de daptomicina (p. ej., de 8 a 12 mg/kg/día), sobre todo cuando la infección no ha respondido a la vancomicina. Para los pacientes que tienen una alergia grave a los β-lactámicos (p. ej., anafilaxia) y una infección invasiva por *S. aureus* sensible a la meticilina, la vancomicina y la daptomicina son agentes alternativos.

ENFERMEDADES ESTAFILOCÓCICAS MEDIADAS POR TOXINAS

Las enfermedades estafilocócicas mediadas por toxinas están causadas por la ingestión de toxina preformada o la elaboración de toxina por *S. aureus* a partir de un lugar de colonización o infección.

Intoxicación alimentaria estafilocócica

La intoxicación alimentaria estafilocócica es una gastroenteritis causada por la ingestión de una enterotoxina producida en alimentos contaminados por *S. aureus* a partir de un manipulador infectado o colonizado.[23] Cuando el alimento contaminado se mantiene a temperatura ambiente durante varias horas, los microorganismos se replican y producen una toxina termoestable que no se inactiva por el cocinado o por las enzimas digestivas. Las náuseas, los vómitos, el dolor abdominal y la diarrea aparecen entre 2 y 6 h después de ingerir los alimentos contaminados, pero no hay fiebre.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los antibióticos no desempeñan ningún papel en el tratamiento, que consta de la reposición hídrica para prevenir la deshidratación. La enfermedad es autolimitada, generalmente no persiste más de 1 día. Los lactantes, los niños pequeños y las personas de edad se afectan con mayor gravedad y pueden requerir líquidos intravenosos.

Síndrome de shock tóxico

El síndrome de shock tóxico estafilocócico (cap. 406) está causado por la colonización o infección con una cepa que elabora una toxina específica, la toxina 1 del síndrome de shock tóxico (TSST-1), u otra enterotoxina estafilocócica. La toxina 1 del síndrome del shock tóxico es responsable del 100% de los casos que se asocian al uso de tampones y a la menstruación.[24] La TSST-1 y otras enterotoxinas estafilocócicas (SEA, SEB y SEC) son responsables del síndrome del shock tóxico no menstrual, que se asocia de modo característico con un foco de infección identificable, por lo general en la piel.

TABLA 267-2 TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

SÍNDROME CLÍNICO	TRATAMIENTOS PARA *S. AUREUS*[*,†] SENSIBLE A LA METICILINA	TRATAMIENTOS PARA *S. AUREUS*[*,†] RESISTENTE A LA METICILINA	COMENTARIOS
Infección de la piel y los tejidos blandos, *terapia oral*	Cefalexina, 500 mg p.o. 4 veces al día Dicloxacilina, 500 mg p.o. 4 veces al día TMP-SMX DS, 1-2 comp. p.o. 2 veces al día Doxiciclina, 100 mg p.o. 2 veces al día Minociclina, 100 mg p.o. 2 veces al día Clindamicina, 300-450 mg p.o. 3 veces al día	*Fármacos preferidos:* TMP-SMX DS, 1-2 comp. p.o. 2 veces al día Doxiciclina, 100 mg p.o. 2 veces al día Minociclina, 100 mg p.o. 2 veces al día Clindamicina, 300-450 mg p.o. 3 veces al día *Fármacos alternativos:* Linezolid, 600 mg p.o. 2 veces al día Tedizolid, 200 mg p.o. cada día	La incisión y el drenaje son el pilar del tratamiento de los pacientes con abscesos, pero la terapia antimicrobiana complementaria mejora las tasas de curación incluso en los abscesos simples[A2,A3] La terapia oral puede utilizarse en infecciones leves y localizadas sin síntomas sistémicos. Debe considerarse la terapia parenteral en pacientes con toxicidad sistémica, afectación extensa de tejidos blandos o infección progresiva a pesar de la terapia oral
Infección de la piel y los tejidos blandos, *terapia parenteral*	Cefazolina, 1 g i.v. cada 8 h Nafcilina, 1-2 g i.v. cada 4 h	*Fármaco preferido:* Vancomicina, 15-20 mg/kg i.v. cada 8-12 h *Fármacos alternativos:* Daptomicina, 4 mg/kg i.v. cada día Ceftarolina, 600 mg i.v. cada 12 h Dalbavancina, 1.500 mg i.v. × 1 Linezolid, 600 mg i.v. cada 12 h Oritavancina, 1.200 mg i.v. × 1	Las tasas locales de resistencia deben tenerse en cuenta a la hora de elegir la terapia empírica. La cefazolina se asocia a menos acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento en comparación con la nafcilina Debe considerarse el uso de agentes orales alternativos para las infecciones de piel y tejidos blandos por *S. aureus* resistente a la meticilina de forma individual. Los agentes alternativos parenterales enumerados no son inferiores a la vancomicina, pero no superiores a ella.[A4] El uso de agentes parenterales alternativos para *S. aureus* resistente a la meticilina debe considerarse de forma individual, teniendo en cuenta el coste, la logística de administración y los perfiles de efectos secundarios
Bacteriemia y endocarditis	Cefazolina, 2 g i.v. cada 8 h Nafcilina, 2 g i.v. cada 4 h	Vancomicina, 15-20 mg/kg i.v. cada 8-12 h Daptomicina, 8-10 mg/kg i.v. cada día	Para los pacientes con infecciones de alto inóculo, como la endocarditis, se recomienda la nafcilina como terapia inicial. En pacientes con bacteriemia por *S. aureus* sensible a la meticilina sin endocarditis, la cefazolina es al menos tan eficaz como los β-lactámicos antiestafilocócicos, con menos acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento Pueden considerarse fármacos alternativos en caso de fracaso del tratamiento con vancomicina, que puede producirse incluso si la cepa es susceptible (concentración mínima inhibitoria [CMI] ≤ 2 μg/ml). Las posibles explicaciones incluyen un foco de infección no drenado, la lenta actividad bactericida de la vancomicina o la heterorresistencia, en la que una pequeña fracción de la población de organismos requiere una CMI más alta No se recomiendan los regímenes combinados que incluyan aminoglucósidos o rifampicina en la bacteriemia por *S. aureus* y la endocarditis de válvula nativa debido al aumento de la toxicidad sin mejora de los resultados.[A5-A7] Añadir un β-lactámico antiestafilocócico a la terapia estándar con vancomicina o daptomicina no mejora significativamente los resultados.[A8] La terapia combinada puede considerarse como terapia de rescate en pacientes que no respondan a los regímenes estándar, con la orientación de una consulta experta Se está investigando el papel de los fármacos de acción prolongada, como la dalbavancina, en el tratamiento de la bacteriemia
Pericarditis	Cefazolina, 2 g i.v. cada 8 h Nafcilina, 2 g i.v. cada 4 h	Vancomicina, 15-20 mg/kg i.v. cada 8-12 h Daptomicina, 8-10 mg/kg i.v. cada día	
Infecciones óseas y articulares	*Tratamiento parenteral* Cefazolina, 2 g i.v. cada 8 h Nafcilina, 2 g i.v. cada 4 h *Tratamiento oral* Levofloxacino, p.o. 500-750 mg cada día, más rifampicina, 300-450 mg p.o. 2 veces al día TMP-SMX, 3,5-4 mg/kg cada 8-12 h, más rifampicina, 300-450 mg p.o. 2 veces al día Clindamicina, 600 mg p.o. cada 8 h	*Tratamiento parenteral* Vancomicina, 15-20 mg/kg i.v. cada 8-12 h Daptomicina, 8-10 mg i.v. cada 24 h *Tratamiento oral* Levofloxacino, p.o. 500-750 mg al día, más rifampicina, p.o. 300-450 mg al día TMP-SMX, 3,5-4 mg/kg cada 8-12, más rifampicina, 300-450 mg p.o. cada día Clindamicina, 600 mg p.o. cada 8 h Linezolid, 600 mg p.o. cada 12 h	La terapia parenteral (parenteral inicial seguida de terapia antimicrobiana oral de alta biodisponibilidad) u oral de alta biodisponibilidad puede seleccionarse en función de la susceptibilidad *in vitro* y de las circunstancias individuales, como la presencia de bacteriemia concurrente, el desbridamiento quirúrgico y las afecciones comórbidas Cuando las fluoroquinolonas se utilizan como monoterapia, pueden aparecer resistencias, por lo que se recomienda añadir rifampicina. El linezolid puede considerarse en el curso inicial de la terapia si no pueden utilizarse otros agentes. El uso prolongado de linezolid está limitado por la depresión de la médula ósea, la neuropatía periférica y óptica y la acidosis láctica
Infecciones del SNC	Nafcilina, 2 g i.v. cada 4 h	Vancomicina, 15-20 mg/kg i.v. cada 8-12 h	Para las infecciones por SARM, la vancomicina se considera el tratamiento estándar, pero penetra poco en el LCR (aproximadamente un 1 y un 5% en meninges no inflamadas e inflamadas, respectivamente) La cefazolina alcanza concentraciones pobres en LCR y no debe utilizarse para el tratamiento de la meningitis/ventriculitis Datos limitados sugieren el beneficio del uso adyuvante de rifampicina para las infecciones del SNC, porque alcanza concentraciones bactericidas en el LCR. Puede considerarse la adición de rifampicina, 600 mg cada día o 300-450 mg 2 veces al día, si el organismo es susceptible, en combinación con otros agentes para la meningitis estafilocócica y la ventriculitis. Para los pacientes que tienen material ortopédico intracraneal, como una derivación de LCR o un drenaje que no se puede retirar, se recomienda la rifampicina junto con otra terapia antiestafilocócica Los datos sobre otros medicamentos para las infecciones del SNC son limitados. El linezolid tiene una buena penetración en el LCR (~66%) y es el tratamiento de segunda línea preferido si no puede utilizarse la vancomicina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 267-2 TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS (cont.)*

SÍNDROME CLÍNICO	TRATAMIENTOS PARA *S. AUREUS**,† SENSIBLE A LA METICILINA	TRATAMIENTOS PARA *S. AUREUS**,† RESISTENTE A LA METICILINA	COMENTARIOS
Neumonía	Cefazolina, 2 g i.v. cada 8 h Nafcilina, 2 g i.v. cada 4 h Clindamicina, 600 mg i.v./p.o. cada 8 h Linezolid 600 mg i.v./p.o. cada 12 h	Vancomicina, 15-20 mg/kg i.v. cada 8-12 h Linezolid, 600 mg i.v./p.o. cada 12 h	Los ensayos clínicos no han encontrado diferencias en los resultados cuando los pacientes con neumonía nosocomial por SARM reciben vancomicina o linezolid[A9] La daptomicina no debe utilizarse para tratar la neumonía estafilocócica primaria, porque es inactivada por el surfactante pulmonar. Sin embargo, está indicado para el tratamiento de la neumonía hematógena, como ocurre en la endocarditis de la válvula tricúspide o en la embolización pulmonar séptica La clindamicina y el linezolid son inhibidores de la síntesis de proteínas y se ha demostrado *in vitro* y en modelos animales que inhiben la producción de toxinas. Se necesitan más estudios clínicos para definir su papel y el de la inmunoglobulina intravenosa en las infecciones mediadas por toxinas, como la neumonía estafilocócica necrosante adquirida en la comunidad
Infecciones relacionadas con dispositivos ortopédicos	*Tratamiento parenteral* Cefazolina, 2 g i.v. cada 8 h, más rifampicina, 300-450 mg p.o. 2 veces al día Nafcilina, 2 g i.v. cada 4 h, más rifampicina, 300-450 mg p.o. 2 veces al día *Tratamiento oral* Levofloxacino, p.o. 500-750 mg cada día, más rifampicina, 300-450 mg p.o. 450 2 veces al día TMP-SMX, 3,5-4 mg/kg cada 8-12 h más rifampicina, 300-450 mg p.o. 2 veces al día	*Tratamiento parenteral* Vancomicina, 15-20 mg/kg i.v. cada 8-12 h, más rifampicina, 300-450 mg p.o. 2 veces al día Daptomicina, 8-10 mg i.v. cada 24 h, más rifampicina, 300-450 mg p.o. 2 veces al día *Tratamiento oral* Levofloxacino, p.o. 500-750 mg cada día más rifampicina, p.o. 300-450 mg 2 veces al día TMP-SMX, 3,5-4 mg/kg cada 8-12, más rifampicina, 300-450 mg p.o. 2 veces al día	El desbridamiento quirúrgico con extracción del material protésico o el intercambio en dos fases (en el caso de las infecciones de articulaciones protésicas) ofrece las mejores posibilidades de éxito. Para las infecciones en las que se mantienen los dispositivos ortopédicos o con intercambio en una sola fase, se recomienda añadir rifampicina
Infecciones genitourinarias	Basado en pruebas de susceptibilidad y en la situación clínica bajo la orientación de expertos	Basado en pruebas de susceptibilidad y en la situación clínica bajo la orientación de expertos	*S. aureus* se aísla con poca frecuencia en los urocultivos y puede representar una bacteriuria asintomática, una cistitis, una infección del tracto superior o una siembra hematógena. No hay ensayos clínicos que guíen la terapia. Deben obtenerse hemocultivos si existe preocupación por una infección sistémica o una afectación del tracto urinario superior, y debe iniciarse el tratamiento con el mismo régimen que para la bacteriemia/endocarditis mientras se esperan los hemocultivos y otros resultados diagnósticos. En el caso de las infecciones asociadas al catéter urinario, se recomienda retirar el catéter (o cambiarlo si sigue siendo necesario). La cistitis puede tratarse con un agente oral al que el aislado sea susceptible

*Las dosis son para pacientes con función renal normal y pueden requerir un ajuste para los que presentan insuficiencia renal.
†Para los pacientes con infecciones por SASM que son alérgicos o intolerantes a los β-lactámicos, los agentes activos contra el SARM son alternativas eficaces.
DS, doble potencia; LCR, líquido cefalorraquídeo; i.v., intravenoso; p.o., oral; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina; SASM, *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina; SNC, sistema nervioso central; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

El diagnóstico es clínico, definido por fiebre, eritrodermia (cap. 403-5), hipotensión, afectación de tres o más sistemas de órganos (renal, hematológico, hepático, pulmonar, gastrointestinal, muscular, sistema nervioso central, mucosas) y descamación, en especial de las palmas de las manos y de las plantas de los pies, 1-2 semanas después del comienzo de la enfermedad. La bacteriemia está presente solo en el 5% de los casos.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento consiste en una terapia antimicrobiana sistémica como para la bacteriemia (v. tabla 267-2), la eliminación de la fuente de producción de toxinas y el tratamiento del shock séptico (cap. 94). La tasa de mortalidad es aproximadamente del 5%.

Síndrome de la piel escaldada

La infección o, en raras ocasiones, la colonización con una cepa de *S. aureus* que produzca toxina exfoliativa A o B puede causar el síndrome de la piel escaldada estafilocócica,[25] que es una enfermedad principalmente de los lactantes, pero que ocasionalmente se observa en adultos (fig. 267-3), y el impétigo bulloso (v. fig. 406-18), que es una lesión cutánea pustulosa. El aspecto es el de una escaldadura, quemadura o ampolla. El diagnóstico se basa en la historia clínica y en un examen físico que muestre dolor característico, eritema, ampollas y descamación. Puede observarse un signo de Nikolski positivo (descamación de la piel en respuesta a una ligera presión mecánica). Deben obtenerse cultivos de las zonas en las que haya drenaje purulento o de los lugares habituales de colonización por *S. aureus* (p. ej., narinas, nasofaringe) para confirmar el diagnóstico. El diagnóstico diferencial del síndrome de la piel escaldada estafilocócica incluye la reacción a fármacos (cap. 407), la necrólisis epidérmica tóxica (cap. 406), la enfermedad de Kawasaki (cap. 406) y el pénfigo foliáceo (cap. 406). El tratamiento es el mismo que para la bacteriemia (v. tabla 267-2).



FIGURA 267-3. Lesiones de tipo dermatitis exfoliativa con múltiples ampollas rotas y descamación en un paciente con endocarditis de la válvula aórtica causada por una cepa de *S. aureus* productora de toxina exfoliativa.

PREVENCIÓN

Las estrategias de prevención de infecciones son fundamentales para limitar tanto las infecciones estafilocócicas adquiridas en la comunidad como las asociadas a la atención sanitaria. Dado que las infecciones pueden surgir de la flora residente del paciente o adquirirse por contacto directo con una fuente contaminada (p. ej., una herida o un apósito, la piel o las manos de un individuo colonizado asintomático o un proveedor de atención sanitaria contaminado), la estrategia más eficaz es la adhesión a los principios del control básico de infecciones. La intervención clave es la higiene de manos, ya sea el lavado de manos o el uso de un desinfectante de manos a base de alcohol. Las precauciones de barrera (guantes y batas), que son importantes para minimizar el contacto con heridas infectadas, secreciones contaminadas y apósitos, deben utilizarse para interrumpir la transmisión durante los brotes incontrolados. El papel de las precauciones de contacto fuera de estos escenarios es más controvertido, ya que algunos estudios demuestran un beneficio en la reducción de la transmisión del SARM, mientras que otros no.[26] Para pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, la antisepsia quirúrgica de las manos y la zona quirúrgica, la técnica aséptica y la profilaxis antimicrobiana son las principales medidas preventivas.

El cribado con descolonización de portadores de *S. aureus* es otra medida potencialmente eficaz para prevenir la infección.[27] Sin embargo, los estudios para determinar si la descolonización previene realmente la infección por SARM han tenido resultados irregulares. En el entorno de la UCI, la descolonización universal con baños, enjuagues bucales o duchas de clorhexidina al 2% más una pomada intranasal de mupirocina al 2% es más eficaz que el cribado y la descolonización selectivos o la educación por sí solos para reducir las tasas de infección por SARM. La descolonización posterior al alta de los portadores de SARM con clorhexidina tópica y mupirocina dos veces al mes durante 6 meses también puede reducir el riesgo de infección por SARM en el año posterior al alta en comparación con la educación sola.[A10] Sin embargo, el baño diario solo con clorhexidina no reduce la incidencia de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria en adultos en estado crítico en las UCI.[A11]

La descolonización puede considerarse en otros dos contextos: la prevención de infecciones recurrentes de la piel y los tejidos blandos, y la prevención de infecciones de la zona quirúrgica. Los regímenes mejor estudiados son la aplicación tópica de una pomada nasal de mupirocina y el baño diario con jabón de clorhexidina durante 5-10 días. La descolonización doméstica puede considerarse en hogares con niños pequeños, donde hay varios miembros de la familia con infecciones o si hay una transmisión continua a pesar de la optimización del cuidado de las heridas y de las medidas de higiene. El número de infecciones por *S. aureus* en la zona quirúrgica puede reducirse con el cribado rápido de los portadores nasales mediante el ensayo de PCR en tiempo real, seguido de la descolonización de los portadores con pomada nasal de mupirocina y jabón de clorhexidina.

PRONÓSTICO

El pronóstico y los resultados de las infecciones por *S. aureus* dependen de factores como la localización de la infección, la idoneidad del control de focos, la presencia de enfermedades concomitantes (p. ej., diabetes, inmunodepresión, enfermedad subyacente cardíaca, renal o hepática), la presencia de bacteriemia y su duración, la presencia de focos de infección secundarios, sepsis grave o shock séptico, la eficacia de los antibióticos y la duración del tratamiento de los casos complicados. La resistencia a la meticilina implica riesgo de mal pronóstico, en buena parte por su asociación a la atención sanitaria, lo que hace que afecte a una población de edad avanzada, con alta prevalencia de enfermedades concomitantes y, posiblemente, por el uso de antibióticos poco eficaces (no β-lactámicos) para tratar estas infecciones.

Históricamente, la bacteriemia por *S. aureus* no tratada era mortal en el 85% de los casos o más. La terapia antibacteriana, de 4 a 6 semanas o más para la bacteriemia complicada o las infecciones de tejidos profundos, y el reconocimiento de la importancia del control de la fuente han mejorado drásticamente los resultados, pero la mortalidad sigue siendo elevada. En la bacteriemia por *S. aureus,* la muerte se produce en un 10-30% de los casos.[28] Varios estudios han demostrado una fuerte relación de las concentraciones séricas elevadas de interleucina 10 del huésped (> 5 a 8 pg/ml) sobre la presentación clínica y la mortalidad en pacientes con bacteriemia por *S. aureus*. En los pacientes con sepsis grave, shock séptico o endocarditis, la morbilidad y la mortalidad son elevadas, en parte debido a la aparición de estas infecciones en pacientes de edad avanzada, muchos de los cuales presentan comorbilidades médicas y una inmunidad innata deteriorada. La mortalidad por endocarditis oscila entre el 20 y el 40%. Se producen infartos cerebrales aproximadamente en el 20% de los pacientes, e insuficiencia cardíaca en el 40-50%. La endocarditis de la válvula protésica por *S. aureus* se asocia a mortalidad intrahospitalaria del 40% o superior.

La pericarditis estafilocócica (cap. 62) se asocia a una elevada morbilidad debido a complicaciones como el taponamiento cardíaco, con tasas de mortalidad que oscilan entre el 20 y el 40%. En el caso de la neumonía estafilocócica adquirida en el hospital, la mortalidad puede llegar a ser del 40 al 50%, lo que refleja la virulencia del organismo y las comorbilidades que contribuyen a los malos resultados.

En el caso de la osteomielitis por *S. aureus* (cap. 251), los resultados son muy variables y dependen de factores como la extensión del desbridamiento quirúrgico, la localización anatómica de la afectación ósea, la presencia de bacteriemia concurrente, las comorbilidades subyacentes y la insuficiencia vascular.

La artritis séptica (cap. 251) se asocia a resultados articulares adversos aproximadamente en un tercio de los pacientes, con tasas de mortalidad intrahospitalaria de alrededor del 10%. Los factores asociados a peores resultados incluyen la edad avanzada, la enfermedad articular preexistente y la infección articular poliarticular.

En el caso de las infecciones del SNC debidas a *S. aureus,* los resultados dependen de la naturaleza y el alcance de la infección, y del tratamiento quirúrgico (p. ej., extirpación del colgajo óseo para las infecciones por craneotomía). La mortalidad asociada a la meningitis por *S. aureus* oscila entre el 25 y el 45%, y es mayor en los pacientes que tienen un origen hematógeno que en los que tienen un origen postoperatorio.

En el caso de las infecciones de dispositivos ortopédicos, los resultados dependen del tipo de intervención quirúrgica. En el caso de los pacientes que padecen infecciones de la articulación protésica, la artroplastia de intercambio en dos fases se asocia generalmente a mejores resultados en comparación con el desbridamiento y la retención de la prótesis.

En el caso de las infecciones urinarias ascendentes asociadas al catéter, los resultados suelen ser favorables con la retirada del catéter y la terapia antibiótica. Para los pacientes cuya bacteriuria refleja una diseminación hematógena o una infección más complicada, los resultados dependen del tratamiento de la bacteriemia y de la fuente subyacente.

Las infecciones cutáneas suelen curarse con una terapia antibiótica adecuada acompañada de incisión y drenaje. Dependiendo de la profundidad y la gravedad de la infección, pueden producirse cicatrices.

ESTAFILOCOCOS COAGULASA-NEGATIVOS

Son más de 30 las diferentes especies de estafilococos coagulasa-negativos que se han identificado y aproximadamente la mitad de estas colonizan a los humanos. *Staphylococcus epidermidis* es la especie que con más frecuencia causa la infección.[29] Los estafilococos coagulasa-negativos rara vez causan infección, a menos que exista un cuerpo extraño en el sitio, y, aunque se produzca una bacteriemia, la diseminación metastásica hasta lugares de infección secundaria es realmente infrecuente. Los estafilococos coagulasa-negativos suelen ser resistentes a la meticilina y a otros muchos antibióticos, y constituyen un importante reservorio de elementos de resistencia a fármacos que son transferibles horizontalmente a *S. aureus.* Son la causa más frecuente de las infecciones asociadas a la atención médica en EE. UU. (cap. 261), dan cuenta de una tercera parte de las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a un catéter central y son la segunda causa más frecuente de las infecciones del sitio quirúrgico, en particular cuando se ha implantado un dispositivo protésico u otro material extraño. Se ha informado de que los estafilococos coagulasa-negativos, sobre todo *S. lugdunensis,* causan endocarditis de válvula nativa. *S. epidermidis* y otras especies coagulasa-negativas son responsables de alrededor de un tercio de los casos de endocarditis de válvula protésica, sobre todo en los casos con inicio menos de 2 meses después de la implantación de la válvula. A pesar de su virulencia relativamente baja, en comparación con la de *S. aureus*, las tasas de mortalidad de pacientes con endocarditis izquierda causadas por estafilococos coagulasa-negativos son similares a las producidas por SARM. La mortalidad se asocia a resistencia a los β-lactámicos (en > 80% por *S. epidermidis*), lo que plantea de nuevo la cuestión de la inferioridad de los fármacos no β-lactámicos en el tratamiento de las infecciones endovasculares. Las infecciones son frecuentemente indolentes, con pocas manifestaciones de fiebre o signos sistémicos de infección, pero también pueden ser agudas y potencialmente mortales, como en el caso de la endocarditis sobre válvula protésica.

Los estafilococos coagulasa-negativos son hábiles productores de biocapa. En consecuencia, el desbridamiento y la retirada del dispositivo protésico infectado o del cuerpo extraño son de extrema importancia. Las infecciones articulares protésicas que se producen más de 1 mes después de la implantación del dispositivo se tratan mejor mediante retirada de la prótesis y reimplantación con técnica en una o dos etapas. El tratamiento antimicrobiano de estas infecciones es similar al de *S. aureus,* excepto en que la diseminación sanguínea se produce rara vez, por lo que la atención se centra principalmente en el control del origen de la infección.

Los estafilococos coagulasa-negativos, por ser flora cutánea normal, son contaminantes habituales de los hemocultivos. Aproximadamente el 75% de los casos en los que un hemocultivo es positivo para estafilococos coagulasa-negativos reflejan contaminación y no infección. Averiguar si un cultivo positivo representa una contaminación o una verdadera infección puede ser todo un reto. Un único hemocultivo o varios hemocultivos positivos en los que haya más de una cepa muy probablemente representan una contaminación. El tiempo hasta la positivización del hemocultivo, los hemocultivos cuantitativos y la presencia de cultivos positivos múltiples pueden ser de utilidad para determinar si un hemocultivo positivo representa una verdadera infección. El aislamiento de estafilococos coagulasa-negativos a partir de la sangre de un paciente con una válvula protésica, marcapasos intravenosos o injerto vascular puede ser especialmente problemático, porque estos pacientes tienen un gran riesgo de verdadera infección. A menos que el paciente esté hemodinámicamente inestable o gravemente enfermo, es aconsejable retirar los antibióticos hasta que se obtengan muestras para cultivos adicionales para documentar la presencia de una bacteriemia verdadera. El aislamiento de estafilococos coagulasa-negativos de cultivos de tejidos profundos, hueso, dispositivos protésicos o de otros sitios normalmente estériles, en especial si hay múltiples cultivos positivos, sugiere con fuerza infección verdadera.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Lin MY, Hayden MK, Lyles RD, et al. Regional epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among adult intensive care unit patients following state-mandated active surveillance. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1535-9.
2. Weiner-Lastinger LM, Soe MM, Edwards JR, et al. Changes in the prevalence of methicillin-resistance among healthcare-associated Staphylococcus aureus infections, 2009-2018. *Infect Contr Hosp Epi*. 2020;41:s160-2.
3. See I, Mu Y, Albrecht V, et al. Trends in incidence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bloodstream infections differ by strain type and healthcare exposure, United States, 2005-2013. *Clin Infect Dis*. 2020;70:19-25.
4. Austin ED, Sullivan SS, Macesic N, et al. Reduced mortality of Staphylococcus aureus bacteremia in a retrospective cohort study of 2139 patients: 2007-2015. *Clin Infect Dis*. 2020;70:1666-74.
5. Lee AS, de Lencastre H, Garau J, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18033.
6. Howden BP, Gulieri SG, Wong Fok Lung T, et al. *Staphylococcus aureus* host interactions and adaptation. *Nat Rev Microbiol*. 2023. [Epub ahead of print.]
7. Schilcher K, Horswill AR. Staphylococcal biofilm development: structure, regulation, and treatment strategies. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2020;84:e00026-19.
8. Vella V, Galgani I, Polito L, et al. *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infection recurrence rates in outpatients: a retrospective database at 3 US medical centers. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e1045-53.
9. Jung N, Rieg S. Essentials in the management of *S. aureus* bloodstream infection. *Infection*. 2018;46:441-2.
10. Kavanagh N, Ryan EJ, Widaa A, et al. Staphylococcal osteomyelitis: disease progression, treatment challenges, and future directions. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31:e00084-17.
11. Talha KM, Baddour LM, Ishaq H, et al. Native vertebral osteomyelitis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med Sci*. 2021;363:140-6.
12. Cilloniz C, Dominedò C, Gabarrús A, et al. Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in community-acquired pneumonia: risk factors and outcomes. *J Infect*. 2021;82:76-83.
13. Kouijzer IJE, Fowler Jr VG, Ten Oever J. Redefining *Staphylococcus aureus* bacteremia: a structured approach guiding diagnostic and therapeutic management. *J Infect*. 2023;86:9-13.
14. Kuehl R, Morata L, Boeing C, et al. Defining persistent *Staphylococcus aureus* bacteraemia: secondary analysis of a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:1409-17.
15. Holland TL, Bayer AS, Fowler VG. Persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: resetting the clock for optimal management. *Clin Infect Dis*. 2022;75:1668-74.
16. Herfiot GS, Tong SYC, Cheng AC, et al. What risk of endocarditis is low enough to justify the omission of transesophageal echocardiography in *Staphylococcus aureus* bacteraemia? A narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:1251-6.
17. van der Vaart TW, Prins JM, Soetekouw R, et al. Prediction rules for ruling out endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2021;74:1442-9.
18. Weis S, Kesselmeier M, Davis JS, et al. Cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins for the treatment of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:818-27.
19. Liu C, Holubar M. Should a MRSA nasal swab guide empiric antibiotic treatment? *NEJM Evid*. 2022'1-EVIDccon2200124.
20. Arciola CR, Campoccia D, Montanaro L. Implant infections: adhesion, biofilm formation and immune evasion. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16:397-409.
21. García Aragonés L, Blanch Sancho JJ, Segura Luque JC, et al. What do beta-lactams add to vancomycin or daptomycin in the treatment of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bactaeremia? A review. *Postgrad Med J*. 2022;98:48-56.
22. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health System Pharm*. 2020;77:835-64.
23. Fisher EL, Otto M, Cheung GYC. Basis of virulence in enterotoxin-mediated staphylococcal food poisoning. *Front Microbiol*. 2018;9:436.
24. Contou D, Colin G, Travert B. Menstrual toxic shock syndrome: a French nationwide multicenter retrospective study. *Clin Infect Dis*. 2022;74:246-53.
25. Liy-Wong C, Pope E, Weinstein M, et al. Staphylococcal scalded skin syndrome: an epidemiological and clinical review of 84 cases. *Pediatr Dermatol*. 2021;38:149-53.
26. Khader K, Thomas A, Stevens V, et al. Association between contact precautions and transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Veterans Affairs Hospitals. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e210971.
27. Troeman DPR, Van Hout D, Kluytmans JAJW. Antimicrobial approaches in the prevention of *Staphylococcus aureus* infections: a review. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:281-94.
28. Bai AD, Lo CKL, Komorowski AS, et al. *Staphylococcus aureus* bacteraemia mortality: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28:1076-84.
29. Natsis NE, Cohen PR. Coagulase negative *Staphylococcus* skin and soft tissue infections. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19:671-7.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Staphylococcus lugdunensis produce infecciones clínicamente similares a la inducida por *S. aureus,* que pueden ocurrir en ausencia de cuerpos extraños y en huéspedes por lo demás normales. Entre ellas se incluyen la endocarditis de la válvula protésica y de la válvula nativa, la bacteriemia, la infección de la piel y los tejidos blandos, la artritis séptica, la infección de la articulación protésica y la osteomielitis. *S. lugdunensis* es susceptible a la mayoría de los antibióticos, incluida la penicilina (aproximadamente el 75% de los aislados), y la resistencia a la meticilina es rara. El tratamiento es similar al de *S. aureus.*

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Cranendonk DR, Opmeer BC, van Agtmael MA, et al. Antibiotic treatment for 6 days versus 12 days in patients with severe cellulitis: a multicentre randomized, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:606-12.
A2. Daum RS, Miller LG, Immergluck L, et al. A placebo-controlled trial of antibiotics for smaller skin abscesses. *N Engl J Med*. 2017;376:2545-55.
A3. Talan DA, Mower WR, Krishnadasan A, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo for uncomplicated skin abscess. *N Engl J Med*. 2016;374:823-32.
A4. Corey RG, Good S, Jiang H, et al. Single-dose oritavancin versus 7-10 days of vancomycin in the treatment of gram-positive acute bacterial skin and skin structure infections: the SOLO II noninferiority study. *Clin Infect Dis*. 2015;60:254-62.
A5. Thwaites GE, Scarborough M, Szubert M, et al. Adjunctive rifampicin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia (ARREST): a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:668-78.
A6. Ye C, Wang C, Li Z, et al. The effect of combination therapy on mortality and adverse events in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Infect Dis Ther*. 2021;10:2643-60.
A7. Cheng MP, Lawandi A, Butler-Laporte G, et al. Adjunctive daptomycin in the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2021;72:e196-203.
A8. Tong SYC, Lye DC, Yahav D, et al. Effect of vancomycin or daptomycin with vs without an antistaphylococcal β-lactam on mortality, bacteremia, relapse, or treatment failure in patients with MRSA bacteremia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:527-37.
A9. Kato H, Hagihara M, Asai N, et al. Meta-analysis of vancomycin versus linezolid in pneumonia with proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;24:98-105.
A10. Huang SS, Singh R, McKinnell JA, et al. Decolonization to reduce postdischarge infection risk among MRSA carriers. *N Engl J Med*. 2019;380:638-50.
A11. Noto MJ, Domenico HJ, Byrne DW, et al. Chlorhexidine bathing and health care–associated infections: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:369-78.

268 INFECCIONES PULMONARES POR *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

THOMAS MCDONALD FILE JR.

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Streptococcus pneumoniae (S. pneumoniae) es un importante patógeno bacteriano humano y una causa de primer orden de infecciones bacterianas extrahospitalarias. Es la causa bacteriana más frecuente de neumonía adquirida en la comunidad (neumonía neumocócica; cap. 85), sinusitis (cap. 394) y meningitis bacteriana (cap. 381). A pesar de la disponibilidad de una vacuna eficaz, la carga de neumonía neumocócica sigue siendo elevada, sobre todo en los adultos mayores y en los pacientes con comorbilidades subyacentes.[1]

Organismo patógeno

S. pneumoniae (neumococos) incluye cocos grampositivos encapsulados y de forma lanceolada. Las células tienen un tamaño de 0,5 a 1,2 µm y suelen estar dispuestas de extremo a extremo en parejas, a menudo denominadas diplococos (fig. 268-1). Las colonias parecen α-hemolíticas, muestran un crecimiento exigente y necesitan catalasa (p. ej., sangre) para crecer en placas de agar. El principal factor de virulencia es la cápsula de polisacáridos que cubre el organismo e inhibe la fagocitosis. Las cepas de neumococos se clasifican en función del tipo de cápsula, y existen 100 serotipos conocidos. Se ha demostrado que la mayoría de los serotipos de *S. pneumoniae* causan enfermedades, pero solo una pequeña parte producen la mayoría de las infecciones neumocócicas. Sin embargo, los patrones de serotipo están cambiando lentamente, debido, en parte, al uso extendido de la vacunación polivalente. Las cepas de *S. pneumoniae* cambian ocasionalmente de tipo capsular mediante intercambio de genes entre los diferentes serotipos implicados en la síntesis de la cápsula. Además, mutaciones o deleciones genéticas pueden dar lugar a la aparición de cepas no encapsuladas. Estas cepas son menos virulentas, pero pueden asociarse a infección no invasiva (p. ej., conjuntivitis u otitis) y, con menor frecuencia, a neumonía. Otro factor de virulencia importante, la neumolisina, es una citolisina que provoca daños en las células del huésped e interfiere en su inmunidad.

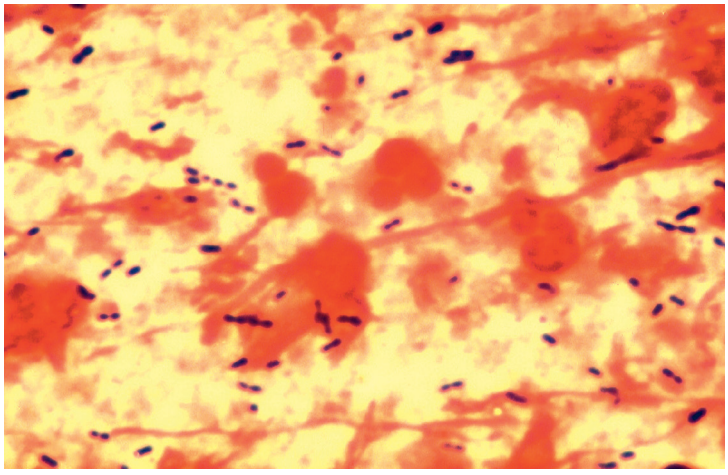

FIGURA 268-1. Tinción de Gram de muestra de esputo de paciente con neumonía neumocócica que revela la presencia de diplococos grampositivos alineados extremo con extremo.

EPIDEMIOLOGÍA

Cada año, en EE. UU., la enfermedad neumocócica representa un número considerable de casos de enfermedad invasiva y no invasiva. La enfermedad neumocócica invasiva incluye los casos con aislamiento de *S. pneumoniae* de lugares normalmente estériles (p. ej., sangre, líquido cefalorraquídeo).

S. pneumoniae es la principal causa de mortalidad por infecciones del tracto respiratorio inferior en todo el mundo y provoca aproximadamente 1,2 millones de muertes al año.[2] En 2020, la tasa de enfermedad neumocócica invasiva (debida principalmente a la neumonía bacteriana) en EE. UU. fue de 9,6/100.000 habitantes, con una tasa de mortalidad de 1,06/100.000,[3] y estas tasas son similares en Europa.[4] La incidencia de la neumonía neumocócica disminuyó alrededor de un 30% en los países industrializados durante la pandemia del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2).[5]

El uso generalizado de vacunas antineumocócicas, especialmente la vacuna antineumocócica conjugada (PCV13), ha reducido la incidencia de las infecciones neumocócicas, pero la aparición de serotipos no PCV13[6] ha provocado un aumento que ha vuelto a situarse en los niveles anteriores a la vacuna o cerca de ellos.[7] Además, se prevé que el número de casos aumente a medida que se incremente la población de personas mayores.

S. pneumoniae, que sigue siendo la causa más común de neumonía adquirida en la comunidad (cap. 85), se aísla por cultivo solo en un 5-15% de los casos en EE. UU., pero los datos moleculares cuantitativos indican que la tasa real es probablemente de alrededor del 30%. La neumonía neumocócica se asocia a bacteriemia en el 10-30% de los casos.

Aproximadamente entre el 5 y el 10% de los pacientes con neumonía neumocócica morirán, y la tasa de mortalidad es mayor en los pacientes que requieren hospitalización o que tienen 65 años o más. Menos pacientes desarrollarán meningitis neumocócica (cap. 381), pero la tasa de mortalidad por esta infección es mucho mayor.

Los factores de riesgo de la neumonía neumocócica incluyen el tabaquismo (cap. 363); el asma (cap. 75); el trastorno por consumo de alcohol (cap. 364); la enfermedad pulmonar crónica subyacente (caps. 76, 78 y 80) o la enfermedad cardíaca (cap. 46); la diabetes (cap. 210); la cirrosis (cap. 139); la insuficiencia renal (cap. 116); la demencia (cap. 371); la malnutrición (cap. 198); la anemia falciforme (cap. 149); el inmunocompromiso, incluida la infección por el VIH (cap. 358); el consumo de drogas intravenosas (cap. 365), y la falta de hogar.[8] La infección previa o conjunta con un virus respiratorio, especialmente la gripe (cap. 332), también es un factor de riesgo de *S. pneumoniae.*[9] La infección por el SARS-CoV-2 (cap. 336) puede reducir de forma similar las defensas del tracto respiratorio del huésped frente a *S. pneumoniae.*[10,11]

BIOPATOLOGÍA

S. pneumoniae es un patógeno exclusivamente humano y se propaga predominantemente por contacto directo de persona a persona a través de gotitas en el aire. La

propagación del organismo se ve favorecida por factores como el hacinamiento, y es especialmente activa en invierno y al inicio de la primavera, cuando las enfermedades respiratorias son más frecuentes. Después de la transmisión, el microorganismo suele colonizar la nasofaringe, a partir de la cual se extiende a los pulmones, los senos paranasales o el oído medio.[12] También puede ser transportado por la sangre a localizaciones a distancia, como el cerebro, el corazón y las articulaciones. La colonización en la faringe está mediada por la unión de las bacterias a las células epiteliales por medio de adhesinas, que son proteínas de superficie. Las cepas con un tamaño capsular más pequeño cuentan con una mayor exposición de adhesinas, lo que guarda relación con una mayor colonización. Pueden aislarse neumococos de la nasofaringe en un porcentaje de entre el 5 y el 50% de las personas sanas, dependiendo de la población y del entorno, y la transmisión es más frecuente en invierno y principios de primavera, especialmente en niños en edad escolar.

Desde la nasofaringe, los neumococos migran a las vías respiratorias bajas por microaspiración de secreciones orofaríngeas que contienen el microorganismo. La propagación hematógena a partir de un sitio infectado distante, la propagación directa desde un foco contiguo y la macroaspiración son otros mecanismos por los que *S. pneumoniae* accede al pulmón.

Las manifestaciones de la enfermedad por *S. pneumoniae* están causadas principalmente por la respuesta del huésped a la infección, más que por la producción de toxinas asociadas al microorganismo. El desarrollo de neumonía neumocócica es más probable cuando la cantidad de neumococos aspirados o la virulencia de una cepa superan la capacidad del sistema de defensa del huésped en el aparato respiratorio (fig. 268-2). El sistema innato de defensa del huésped, que reduce el desarrollo de neumonía, comprende la eliminación fisiológica de las bacterias, que quedan envueltas dentro del moco y son eliminadas por la acción de las células epiteliales ciliadas del aparato respiratorio. La IgA secretora facilita el atrapamiento de bacterias en el moco por unión de estas a la mucina. La IgA secretora proteasa producida por *S. pneumoniae* puede desbordar este sistema de defensa del huésped. Además, la cápsula de polisacáridos juega un papel al reducir la adhesión del patógeno al moco de las vías respiratorias.

S. pneumoniae es resistente a la fagocitosis, en parte debido a la protección antifagocítica que le confiere su cápsula. Los anticuerpos dirigidos contra el tipo específico de polisacárido capsular protegen frente a la enfermedad causada por esa cepa concreta, al favorecer la fagocitosis del microorganismo y acabar con las bacterias. Cuando se produce la infección, los pacientes con anomalías relacionadas con la producción de anticuerpos (p. ej., asplenia, deficiencias de inmunoglobulinas, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica) o con la función fagocítica (p. ej., enfermedad granulomatosa crónica, síndrome de hiperinmunoglobulina E, deficiencia de mieloperoxidasa, síndrome de Chédiak-Higashi) corren mayor riesgo de neumonía neumocócica y peor pronóstico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio de las manifestaciones clínicas de la neumonía neumocócica puede ser leve, pero la amplia gama de gravedad incluye a pacientes con sepsis abrumadora en los que la tasa de mortalidad puede ser superior al 50%. Habitualmente, el inicio es brusco, con fiebre, escalofríos (a menudo agitantes), tos y dolor (con frecuencia pleurítico). Sin embargo, esta constelación de manifestaciones solo se presenta en una minoría de casos, y las manifestaciones de presentación se solapan con las asociadas a otras causas de neumonía (cap. 85). La mayoría de los pacientes con neumonía presentan taquicardia y taquipnea. Los pacientes de edad avanzada presentan en ocasiones *delirium* como manifestación inicial. Otros síntomas son vómitos, diarrea, mialgias y artralgias. La infección grave puede cursar con disfunción multiorgánica.

Los hallazgos auscultatorios de estertores crepitantes y ruidos respiratorios bronquiales se localizan en el segmento o lóbulo afectado. La confusión, el embotamiento de la conciencia y la rigidez de cuello deben llevar a considerar la meningitis. La hipoxia por pulsioximetría es frecuente.

La descripción clásica del esputo en la neumonía neumocócica lobular es de «herrumbroso», debido a la presencia de una mezcla de células sanguíneas y hemoglobina en el esputo. Como anomalía de laboratorio se observa leucocitosis con desplazamiento a la izquierda. Se produce leucopenia en un porcentaje menor de casos, y se asocia con un mal pronóstico.

La radiografía de tórax revela típicamente un infiltrado alveolar lobular o segmentario homogéneo, a menudo con una pequeña cantidad de líquido pleural, pero la neumonía neumocócica también puede causar una bronconeumonía caracterizada por múltiples opacidades que tienden a ser parcheadas y/o confluentes. La tomografía computarizada torácica puede demostrar complicaciones adicionales como abscesos, derrames pleurales o linfoadenopatías. La ecografía pulmonar puede demostrar la consolidación subpleural, los espacios aéreos llenos de líquido, las interfaces irregulares entre las zonas consolidadas y aireadas del pulmón, y la hepatización, en la que el pulmón desarrolla una ecotextura relativamente fina similar a la del hígado.

Complicaciones

Las posibles complicaciones de la neumonía neumocócica son bacteriemia con infección metastásica (artritis séptica, peritonitis, pericarditis, meningitis,[13] endocarditis[14]) y complicaciones pulmonares de derrame paraneumónico, empiema, neumonía necrosante y absceso pulmonar. Los factores de riesgo de complicación del curso de la enfermedad son edad avanzada, enfermedad pulmonar preexistente, inmunodeficiencia o sida, y, lo que es más importante, adquisición de otra infección hospitalaria. El riesgo de sepsis neumocócica masiva aumenta en pacientes esplenectomizados, porque el bazo es un órgano principal para la eliminación de esta bacteria.

Hasta un tercio de los pacientes hospitalizados con neumonía neumocócica sufren episodios cardiovasculares importantes. Además del estrés, la hipoxemia y la inflamación asociadas a la infección, la neumolisina puede desempeñar un papel directo en la lesión del miocardio. La infección directa del músculo cardíaco puede ser un mecanismo adicional.

Otras infecciones neumocócicas

Las especies neumocócicas pueden causar meningitis (cap. 381), endocarditis (cap. 61), empiema (cap. 86), sinusitis (cap. 394) y otitis (cap. 394). Estas infecciones se describen en sus respectivos capítulos.

DIAGNÓSTICO

La causa de la neumonía adquirida en la comunidad, basada en métodos de diagnóstico estándar, se identifica en una minoría de casos (v. tabla 85-1).[15] Las pruebas diagnósticas para la neumonía causada por *S. pneumoniae* comprenden métodos moleculares, tinción de Gram y cultivo del esputo, hemocultivo e inmunocromatografía. Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, que pueden detectar múltiples patógenos respiratorios, incluidas bacterias y virus, a partir de una única muestra del tracto respiratorio,[16] son cada vez más el estándar de atención para la neumonía adquirida en la comunidad (cap. 85).

El papel etiológico de *S. pneumoniae* se deduce por la presencia de diplococos grampositivos de forma lanceolada en una tinción de Gram del esputo (v. fig. 268-1) y por su aislamiento mediante cultivo. El cultivo de esputo se recomienda en pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad, especialmente si están intubados, reciben tratamiento empírico para *S. aureus* (cap. 267) o *P. aeruginosa* (cap. 282), o han recibido antibióticos parenterales en los últimos 90 días, de modo que sus resultados puedan reducir potencialmente la terapia antibiótica. Sin embargo, *S. pneumoniae* se identifica en una minoría de cultivos a partir de esputo, en parte debido a que este microorganismo es muy exigente en cuanto a necesidades nutricionales y, a menudo, su crecimiento se ve superado por el de bacterias orales contaminantes. Para ser fiable, la muestra debe ser esputo real y no saliva, y la microscopia debe mostrar un elevado número de células polimorfonucleares y pocas células epiteliales.

El rendimiento de los hemocultivos en los pacientes ingresados con neumonía adquirida en la comunidad es solo del 5 al 15%, dependiendo de la gravedad de la enfermedad, y *S. pneumoniae* representa aproximadamente dos tercios de los resultados positivos. Las directrices recomiendan los hemocultivos para los pacientes que requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos o que cumplen los criterios para un cultivo de esputo, porque pueden ser la única documentación de la infección neumocócica.[17] Las pruebas de antígenos urinarios pueden detectar la neumonía neumocócica cuando no se pueden obtener cultivos a tiempo o cuando ya se ha iniciado la terapia antibiótica, con una sensibilidad del 50 al 80% y una especificidad superior al 90%.[18]

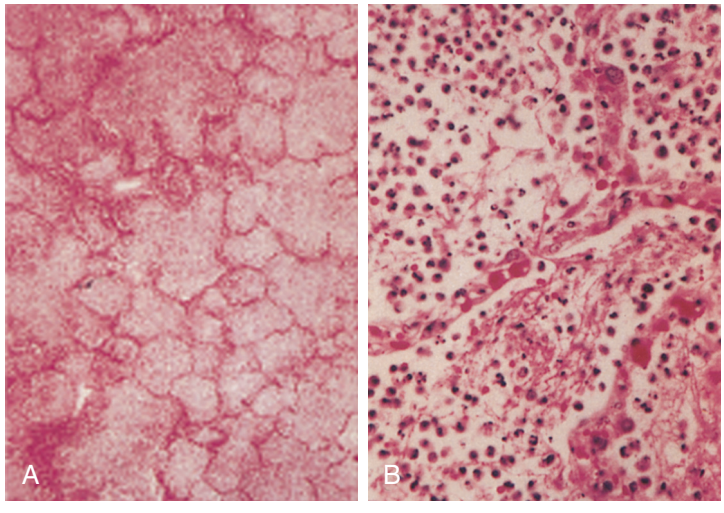

FIGURA 268-2. Neumonía. A. Imagen con bajo aumento (×100) de tinción de hematoxilina-eosina (H-E) de un corte de tejido tomado del lóbulo inferior izquierdo del pulmón. Obsérvense las paredes alveolares intactas y los alvéolos llenos de edema y exudados celulares espesos. **B.** Tinción de H-E con mayor aumento (×500) de la misma sección mostrada en **A.** Obsérvese el intenso infiltrado de células polimorfonucleares y las paredes alveolares intactas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO

Elección de la terapia antibiótica

La terapia antibiótica para la neumonía adquirida en la comunidad debe iniciarse lo antes posible de forma empírica, porque el organismo causante no se identifica en una proporción apreciable de pacientes (cap. 85).[19] Deben iniciarse los antibióticos (tabla 268-1). El régimen inicial debe tener actividad contra *S. pneumoniae,* y luego el régimen debe limitarse solo a *S. pneumoniae* (e-tabla 268-1) cuando esté documentado por métodos moleculares, tinción de Gram y cultivo de esputo, hemocultivo o antígeno urinario neumocócico.

Por lo general, los agentes orales pueden utilizarse como terapia ambulatoria en muchos pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (cap. 85), pero muchos pacientes con neumonía neumocócica confirmada están lo suficientemente enfermos como para requerir ingreso hospitalario. Los pacientes hospitalizados se tratan inicialmente con un régimen intravenoso hasta que la mejoría clínica permite la transición a la terapia oral.

Para los pacientes ingresados, la terapia combinada con un β-lactámico más un macrólido o la monoterapia con una fluoroquinolona respiratoria suelen tener una eficacia comparable, pero suele preferirse la primera. Los pacientes con antecedentes de una reacción leve a la penicilina pueden recibir una cefalosporina de tercera o cuarta generación o un carbapenémico de forma segura. Sin embargo, si existe una preocupación significativa que justifique evitar una cefalosporina o un carbapenémico, deberá administrarse un régimen alternativo.

Los factores de riesgo de *S. pneumoniae* farmacorresistente en adultos incluyen una edad superior a los 65 años, una terapia antimicrobiana reciente, un trastorno por consumo de alcohol, una enfermedad o terapia inmunosupresora, la exposición a un niño en una guardería, una hospitalización previa reciente o la residencia en un centro de cuidados de larga duración. Las tasas de resistencia son superiores al 30% para los macrólidos, inferiores al 2% a las fluoroquinolonas más recientes (levofloxacino, moxifloxacino) en EE. UU., pero superiores en algunos países, y bajas a los fármacos β-lactámicos (p. ej., amoxicilina, ceftriaxona, cefotaxima).[20]

Respuesta a la terapia

Con una terapia antibiótica adecuada suele observarse cierta mejoría en el curso clínico del paciente en un plazo de 72 a 96 h. La duración recomendada de la terapia para pacientes con una buena respuesta clínica dentro de los primeros 3 días de terapia es generalmente de 5 días en total, pero 3 días pueden ser adecuados en pacientes que no fueron ingresados en una unidad de cuidados intensivos y que están completamente estables clínicamente.[A1] Antes de interrumpir la terapia, el paciente debe estar afebril, respirar sin oxígeno suplementario (a menos que sea necesario por una enfermedad preexistente) y hemodinámicamente estable. La duración del tratamiento ha de ser mayor en infecciones más complicadas (p. ej., empiema, infección extrapulmonar, como meningitis, endocarditis, artritis séptica).

El uso del biomarcador sérico procalcitonina puede ayudar a orientar la duración de la terapia antimicrobiana. La procalcitonina aumenta rápidamente en las 6-12 h siguientes a la infección inicial y disminuye rápidamente cuando la infección bacteriana está controlada. La duración de los antibióticos guiada por la medición seriada del nivel de procalcitonina puede reducir con seguridad la duración del tratamiento en pacientes con neumonía neumocócica.[A2]

Las directrices no recomiendan el uso rutinario de corticoesteroides. Sin embargo, pueden ser beneficiosos para los pacientes que presenten indicios de neumonía grave con una respuesta inflamatoria exagerada o desregulada, definida como una respuesta inflamatoria grave, insuficiencia respiratoria o shock séptico.[A3,A4,A5]

Aunque se observa con relativa rapidez una respuesta clínica a la terapia antibiótica adecuada, la tos puede persistir durante 1 semana o más, y los crepitantes auscultatorios pueden tardar 3 semanas en desaparecer. Los pacientes que no muestran mejoría clínica alguna en 72-96 h se considera que no responden. Las causas más comunes incluyen la enfermedad grave, cepas resistentes, infección extrapulmonar (p. ej., empiema, infección metastásica), condiciones comórbidas inestables y causas no infecciosas (p. ej., embolia pulmonar, cáncer de pulmón, reacciones a fármacos o inmunodeficiencia).

TABLA 268-1 TERAPIA ANTIMICROBIANA PARA LA NEUMONÍA NEUMOCÓCICA

	ANTIMICROBIANOS DE ELECCIÓN	ANTIMICROBIANOS ALTERNATIVOS
ORALES		
Sensible a la penicilina (CMI ≤ 0,06 µg/ml)*	Amoxicilina; penicilina	Cefalosporinas orales (cefpodoxima; cefdinir; cefditoreno; cefuroxima) Macrólidos orales, si hay sensibilidad *in vitro*† Clindamicina; doxiciclina; omadaciclina¶ Lefamulina¶ Fluoroquinolonas respiratorias (levofloxacino, moxifloxacino, gemifloxacino)
Resistente a la penicilina*	Fluoroquinolona; amoxicilina en dosis altas (3 g/día)	Clindamicina; linezolid; lefamulina;¶ omadaciclina¶
INTRAVENOSOS	Cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima); ceftarolina;§ penicilina;‡ ampicilina‡	Fluoroquinolonas; vancomicina; clindamicina; linezolid; β-lactámicos de amplio espectro;‖ tigeciclina; lefamulina;¶ omadaciclina¶

*Basado en el punto de corte para la penicilina oral en no meningitis; el punto de corte para la penicilina parenteral en no meningitis es ≤ 2 µg/ml; si existe preocupación por meningitis, el punto de corte para colonias aisladas sensibles es 0,06 µg/ml.

†Alta tasa de resistencia en EE. UU. y no se recomienda para terapia empírica sin conocer los resultados de susceptibilidad.

‡Dosis alta (≥ 18 millones de unidades de penicilina o 12 g de ampicilina probablemente sean eficaces frente a la mayoría de las cepas con valores altos de CMI).

§La ceftarolina es más potente frente a *S. pneumoniae* que la cefalosporina de tercera generación (Cef. de tercera generación) y, a menudo, es activa incluso si existe resistencia a la Cef. de tercera generación.

‖Piperacilina/tazobactam, cefepima, ceftacidima, ertapenem, imipenem y meropenem.

¶La lefamulina y la omadaciclina son los fármacos más recientes que son activos contra la mayoría de los patógenos de neumonía adquirida en la comunidad, incluidos *S. pneumoniae, H. influenza, M. catarrhalis, S. aureus* y patógenos atípicos; la lefamulina carece de actividad contra Enterobacteriaceae, por lo que puede considerarse más dirigida a los patógenos de la neumonía adquirida en la comunidad, mientras que la omadaciclina tiene actividad contra muchas Enterobacteriaceae y puede ser más apropiada para pacientes con enfermedad pulmonar estructural.

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad de la neumonía neumocócica varía según la gravedad en el momento de la presentación y los factores del huésped, pero en general llega al 11% en los pacientes hospitalizados. Los pacientes con neumonía neumocócica bacteriémica presentan una mayor mortalidad intrahospitalaria y una mayor duración de la estancia hospitalaria. Otros factores que se asocian a un aumento de la mortalidad son edad avanzada, gravedad de la enfermedad, necesidad de respiración mecánica, shock, enfermedad bilateral, número y grado de afecciones subyacentes, e insuficiencia renal.

PREVENCIÓN

La mejor forma de prevenir la infección neumocócica es la vacunación y la estabilización de las afecciones subyacentes que predisponen a la infección (p. ej., diabetes, insuficiencia cardíaca).

Hay dos tipos de vacuna antineumocócica recomendada para adultos: una vacuna antineumocócica conjugada (es decir, PCV13, PCV15 y PCV20) y una vacuna antineumocócica polisacárida (es decir, PPSV23). La vacuna conjugada contiene antígenos de 13, 15 o 20 serotipos y es más inmunógena,[A6] mientras que la polisacárida contiene antígenos de 23 serotipos. Las recomendaciones para la vacuna neumocócica se basan en la edad y las enfermedades subyacentes (cap. 15).

La vacuna contra la gripe también reduce la neumonía neumocócica, porque, al aminorar la morbilidad de la gripe aguda, disminuye la incidencia de neumonía bacteriana posterior a la gripe. La higiene dental puede reducir las consecuencias infecciosas de la aspiración. El acto relativamente sencillo de cepillarse los dientes diariamente ayuda a prevenir la neumonía neumocócica.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Dinh A, Ropers J, Duran C, et al. Discontinuing β-lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2021;397:1195-203.

A2. Pepper D, Sun J, Rhee C, et al. Procalcitonin-guided antibiotic discontinuation and mortality in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2019;155:1109-18.

A3. Stern A, Skalsky K, Avni T, et al. Corticosteroids for pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12:CD007720.

A4. Torres A, Sibila O, Ferrer M, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313:677-86.

A5. Briel M, Spoorenberg SMC, Snijders D, et al. Corticosteroids in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2018;66:346-54.

A6. Vadlamudi NK, Parhar K, Altre Malana KL, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 23-valent pneumococcal polysaccharide in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2019;37:1021-9.

E-TABLA 268-1 SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA ENTRE LOS AISLADOS DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* RECOGIDOS DE 2015 A 2016, ESTRATIFICADOS POR REGIÓN GEOGRÁFICA

	CMI_{50} (µg/ml)	CMI_{90} (µg/ml)	% SENSIBILIDAD TODAS LAS REGIONES*	% SENSIBILIDAD NA*	% SENSIBILIDAD EUR*	% SENSIBILIDAD APAC	% SENSIBILIDAD LATAM
Azitromicina	0,06	> 4	63,1	56,2	76,6	55,0	72,8
Clindamicina	≤ 0,25	> 1%	83,1	86	83,3	65,4	84,3
Amoxicilina-clavulánico	≤ 1	4	93,4	94,9	94,1	87,7	93,7
Penicilina	≤ 0,06	2	65,8† 95,5‡	64,1 96,6	71,6 95,5	55,2 89,6	70,2 94,8
Ceftriaxona	≤ 0,03	1	87,1§ 96,5‖	88,2 97,7	87,6 96,4	77,7 89,5	90,6 95,8
Ceftarolina	≤ 0,008	0,12	99,9‖	100	> 99,9	99,2	100
Linezolid	1	1	100	100	100	100	100
Levofloxacino	1	1	98,6	99,1	98,2	97	100
Tetraciclina	≤ 0,25	> 4	57,6	80,7	78,2	56,1	70,0
TMP-SMX	≤ 0,5	> 4	77,2	73,1	72,1	63,1	64,4
Vancomicina	0,25	0,25	100	100	100	100	100

*Según los puntos de corte del Clinical and Laboratory Standards Institute.
†Utilizando puntos de corte para fármacos parenterales en meningitis.
‡Utilizando puntos de corte para fármacos parenterales en no meningitis (p. ej., neumonía).
§Utilizando puntos de corte para fármacos orales.
‖Utilizando puntos de corte en no meningitis (p. ej., neumonía).
APAC, Asia-Pacífico; EUR, Europa; LATAM, Latinoamérica; NA, Norteamérica; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.
Modificado de Sader HS, Mendes RE, Le J, et al. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* from North America, Europe, Latin America, and the Asia-Pacific region: results from 20 years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2016). *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(Suppl 1):S14-S23.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Thomas RE. Pneumococcus pneumonia and invasive pneumococcal disease in those 65 and older: rates of detection, risk factors, vaccine effectiveness, hospitalization and mortality. *Geriatrics*. 2021;6:13.
2. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:1191-210.
3. United States Centers for Disease Control and Prevention. ABCs report: *Streptococcus pneumoniae*, 2018. https://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu18.html. Accessed March 7, 2023.
4. Torres A, Cilloniz C, Blasi F, et al. Burden of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults across Europe: a literature review. *Respir Med*. 2018;137:6-13.
5. Amin-Chowdhury Z, Aiano F, Mensah A, et al. Impact of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on invasive pneumococcal disease and risk of pneumococcal coinfection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): prospective national cohort study. *England. Clin Infect Dis*. 2021;72:e65-75.
6. Kim GR, Kim E-Y, Kim SH, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive pneumococcal disease in Korea between 2017 and 2019 after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Ann Lab Med*. 2023;43:45-54.
7. Ouldali N, Varon E, Levy C, et al. Invasive pneumococcal disease incidence in children and adults in France during the pneumococcal conjugate vaccine era: an interrupted time-series analysis of data from a 17-year national prospective surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:137-47.
8. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Vila-Rovira A, et al. Incidence and risk of pneumococcal pneumonia in adults with distinct underlying medical conditions: a population-based study. *Lung*. 2020;198:481-9.
9. Malosh RE, Martin ET, Ortiz JR, et al. The risk of lower respiratory tract infection following influenza virus infection: a systematic and narrative review. *Vaccine*. 2018;36:141-7.
10. Toombs J, Van den Abbeele K, Democratis J, et al. Pneumococcal co-infection in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;93:177-9.
11. Cucchiari D, Pericàs JM, Riera J, et al. Pneumococcal superinfection in COVID-19 patients: a series of 5 cases. *Med Clin (Engl Ed)*. 2020;155:502-5.
12. Almeida ST, Paulo AC, Froes F, et al. Dynamics of pneumococcal carriage in adults: a new look at an old paradigm. *J Infect Dis*. 2021;223:1590-600.
13. Koelman DLH, Brouwer MC, Ter Horst L, et al. Pneumococcal meningitis in adults: a prospective nationwide cohort study over a 20-year period. *Clin Infect Dis*. 2022;74:657-67.
14. Marrie TJ, Tyrrell GJ, Majumdar SR, et al. Risk factors for pneumococcal endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37:277-80.
15. Losier A, Dela Cruz CS. New testing guidelines for community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2022;35:128-32.
16. Hanson KE, Azar MM, Banerjee R, et al. Molecular testing for acute respiratory tract infections: clinical and diagnostic recommendations from the IDSA's Diagnostic Committee. *Clin Infect Dis*. 2020;71:2744-51.
17. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia: an official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Me*. 2019;200:e45-67.
18. Wunderink RG, Self WH, Anderson EJ, et al. Pneumococcal community-acquired pneumonia detected by serotype-specific urinary antigen detection assays. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1504-10.
19. Rothberg MB. Community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med*. 2022;175:ITC49-64.
20. Sader HS, Mendes R, Le J, et al. Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae from North America, Europe, Latin America, and the Asia-Pacific Region: results from 20 years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2016). *Open Forum Infect Dis*. 2019;6:S14-23.

269

INFECCIONES ESTREPTOCÓCICAS NO NEUMOCÓCICAS Y FIEBRE REUMÁTICA

DENNIS L. STEVENS, AMY E. BRYANT Y MELISSA M. HAGMAN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

CLASIFICACIÓN E IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTREPTOCOCOS

Los estreptococos son cocos bacterianos grampositivos anaerobios facultativos y catalasa-negativos que crecen en cadenas y colonizan la piel y las mucosas. Cuando se cultivan en placas de agar sangre, pueden causar hemólisis completa (β), incompleta (α) o nula (γ). Utilizando la clasificación de Lancefield, los estreptococos hemolíticos pueden clasificarse en los tipos A a G basándose en los antígenos de hidratos extraíbles con ácido del material de la pared celular. Los modernos esquemas de clasificación categorizan los estreptococos hemolíticos y no hemolíticos mediante complejas técnicas bioquímicas y genéticas.

Los principales estreptococos β-hemolíticos patógenos pertenecen a los grupos A *(Streptococcus pyogenes)* y B *(Streptococcus agalactiae)*. Aunque la mayor parte de este capítulo se dedica a exponer estos dos patógenos y las enfermedades clínicas causadas por ellos, el resto del capítulo contiene una discusión sobre *Streptococcus dysgalactiae* subespecie *equisimilis* (estreptococos de los grupos C y G), estreptococos del grupo *viridans* (no del grupo de Lancefield) y estreptococos zoonóticos (diversos grupos de Lancefield).

INFECCIONES *POR STREPTOCOCCUS PYOGENES* (ESTREPTOCOCO DEL GRUPO A)

INFECCIONES AGUDAS

DEFINICIÓN

S. pyogenes contiene el antígeno del grupo A de Lancefield en la superficie y por eso se denomina estreptococo del grupo A. Los estreptococos del grupo A son los patógenos estreptocócicos humanos más importantes y causan una serie de infecciones clínicas, desde faringitis, infecciones superficiales de la piel, infecciones profundas de los tejidos blandos y síndrome de shock tóxico. Las secuelas postinfecciosas comprenden fiebre reumática, glomerulonefritis postestreptocócica y artritis reactiva.[1]

EPIDEMIOLOGÍA

Los humanos son los únicos hospedadores conocidos de *S. pyogenes*. Todas las infecciones por estreptococos del grupo A son más frecuentes en niños menores de 10 años. La prevalencia asintomática del estado de portador de estreptococos del grupo A también es mayor en los niños (15-20%) que en los adultos (< 5%). Además de la edad, las epidemias de estreptococos del grupo A también se asocian a condiciones de hacinamiento, sobre todo en escuelas y campamentos militares, durante los meses de invierno en climas templados. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estiman que la incidencia de infecciones invasivas por *S. pyogenes* en EE. UU. en 2019 fue de 7,5 casos por cada 100.000 habitantes al año. En todo el mundo, se estima que 18 millones de infecciones anuales causan unas 500.000 muertes cada año.[2]

Los estreptococos del grupo A faríngeos y cutáneos se transmiten de persona a persona por microgotas aerosolizadas o por contacto directo. Las epidemias de faringitis y escarlatina se producen tras el consumo de alimentos contaminados o de leche no pasteurizada. Las infecciones por estreptococos del grupo A se observan en pacientes hospitalizadas durante el parto (sepsis puerperal), tras intervenciones quirúrgicas o quemaduras (infección de heridas) y en escenarios bélicos (gangrena epidémica). Así pues, la mayoría de las infecciones estreptocócicas clínicas tienen un modo de transmisión y un portal de entrada claros. En cambio, entre los pacientes con síndrome de shock tóxico estreptocócico, la puerta de entrada solo se descubre en la mitad de los casos.

BIOPATOLOGÍA

Las membranas mucosas y la piel son los reservorios naturales de *S. pyogenes*. Los estreptococos del grupo A se adhieren al epitelio del huésped mediante complejas interacciones, en las que intervienen factores estreptocócicos como la proteína M, el ácido lipoteicoico, la proteína de unión a la fibronectina y las fimbrias.[3] Aunque los estreptococos deben adherirse al epitelio para causar la mayoría de las infecciones, dicha adherencia no siempre es suficiente para provocar la enfermedad, ya que muchos individuos pueden presentar una portación asintomática prolongada sin infección clínica.

Los estreptococos evitan la opsonofagocitosis a través de la expresión de la proteína antifagocítica M, la utilización de la proteína de unión a las inmunoglobulinas, la formación de una cápsula de ácido hialurónico o la producción de una peptidasa C5a que destruye o inactiva las sustancias quimiotácticas y opsoninas derivadas del complemento.[4] En el foco de infección, la exotoxina estreptolisina O es citotóxica y destruye los fagocitos que se aproximan. Distalmente a la infección, las concentraciones más bajas de estreptolisina O estimulan la hiperadhesión de los leucocitos polimorfonucleares a las células endoteliales (lo que impide eficazmente una respuesta inflamatoria tisular y favorece el daño vascular) y provocan la oclusión vascular con destrucción de la fascia distal y el músculo. En un huésped no inmune, la estreptolisina O, las exotoxinas pirógenas estreptocócicas y otros componentes estreptocócicos impulsan la «tormenta de citocinas» que provoca hipotensión y leucostasis vascular, con el consiguiente shock, lesión microvascular, fallo multiorgánico e incluso la muerte.

Proteínas M

Se han descrito más de 150 serotipos diferentes de proteína M de estreptococos del grupo A. La proteína M tiene una estructura espiral compuesta por cuatro regiones de aminoácidos repetidos (A a D), una región rica en prolina/glicina que intercala la proteína en la pared de la célula bacteriana y un anclaje hidrófobo en la membrana. La región A, próxima al extremo *N*, es muy variable; los anticuerpos contra esta región confieren una protección específica de tipo al superar las propiedades antifagocíticas de la proteína. Las regiones B a D más conservadas se unen a las proteínas reguladoras del complemento, causando una inhibición estérica de la unión de anticuerpos y el depósito de opsoninas derivadas del complemento y camuflando eficazmente el microorganismo de la vigilancia inmunitaria humoral. La cantidad de proteína M que produce una cepa infectante disminuye progresivamente durante la convalecencia y durante la portación asintomática prolongada.

Pared celular, ácido lipoteicoico, proteína de unión a la fibronectina (proteína F) y fimbrias

Muchos factores diferentes ayudan a los estreptococos del grupo A a adherirse a las células epiteliales del huésped. Los componentes del ácido lipoteicoico integrante de la pared celular median en las interacciones hidrófobas entre el patógeno y las células huésped. La proteína de unión a la fibronectina (proteína F) fomenta la unión a la matriz extracelular de la célula huésped. Las fimbrias, prolongaciones flexibles que sobresalen hasta 3 µm de la superficie de la célula bacteriana, median en la adhesión a las células epiteliales, y promueven la formación de microcolonias y biopelículas.

Cápsula de ácido hialurónico

Algunas cepas de *S. pyogenes* tienen cápsulas de ácido hialurónico. Estas cápsulas, que se unen a CD44 en las células epiteliales y actúan como factores antifagocíticos, contribuyen a la faringitis, la infección de tejidos blandos y las enfermedades invasivas.

Estreptolisina O y S

La estreptolisina O pertenece a una familia de citolisinas altamente homólogas, lábiles al oxígeno y dependientes del colesterol. Estas citotoxinas producen una amplia zona de hemólisis β completa que rodea las colonias de *S. pyogenes* cultivadas en placas de agar sangre. Como su propio nombre indica, las citolisinas dependientes del colesterol se unen al colesterol de las membranas de las células eucariotas, donde crean poros de membrana toxina-colesterol que, en dosis altas, provocan una lisis celular a través de un mecanismo coloidosmótico. Las dosis sublíticas estimulan la disfunción de las células cardíacas, la liberación de gránulos leucocíticos y una leucostasis intravascular, y la obstrucción del flujo sanguíneo. Los títulos de antiestreptolisina O se utilizan clínicamente para detectar una infección reciente por estreptococos del grupo A y para ayudar en el diagnóstico de síndromes postestreptocócicos, como la fiebre reumática aguda y la glomerulonefritis postestreptocócica. Cuando el nivel de colesterol sérico es elevado, como en el síndrome nefrótico, el título de antiestreptolisina O puede ser falsamente elevado.

La estreptolisina S es una hemolisina asociada a las células que no se difunde al medio de agar. La purificación y la caracterización de esta proteína han sido difíciles, y su único papel patógeno puede estar en la citotoxicidad directa o de contacto.

Desoxirribonucleasas A, B, C y D

La expresión de desoxirribonucleasas (ADNasas), especialmente la ADNasa B observada en los estreptococos del grupo A, estimula la producción de anticuerpos anti-ADNasa tras una infección tanto faríngea como cutánea. Las ADNasas también pueden contribuir a la producción de citocinas, pero su importancia en este escenario no es esencial.

Hialuronidasa y nicotinadenina dinucleotidasa

La hialuronidasa es una enzima extracelular que hidroliza el ácido hialurónico en los tejidos más profundos, facilitando así la propagación de la infección a lo largo de los planos fasciales. Los títulos de la antihialuronidasa aumentan después de la infección por *S. pyogenes*, sobre todo de las cutáneas. La producción de nicotinadenina dinucleotidasa entre las cepas de estreptococos del grupo A se correlaciona con la aparición/reaparición

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

epidemiológica de la fascitis necrosante y el síndrome de shock tóxico estreptocócico. En los neutrófilos, la nicotinadenina dinucleotidasa perjudica la quimiotaxis y modifica la actividad del estallido respiratorio.

Exotoxinas pirógenas

Las exotoxinas pirógenas estreptocócicas de los tipos A, B y C también se denominan toxinas escarlatina o eritrógena. Estas exotoxinas actúan como superantígenos que inducen la blastogenia linfocítica y la fiebre, pueden potenciar el shock inducido por la endotoxina y pueden suprimir la síntesis de anticuerpos. Las exotoxinas pirógenas y algunos fragmentos de la proteína M son inicialmente capaces de interactuar con ciertas regiones V_β del receptor de los linfocitos T, a pesar de la ausencia de procesamiento clásico de antígenos por parte de las células presentadoras de antígenos (e-fig. 269-1). Esta interacción da lugar a una proliferación clonal masiva de los linfocitos T, así como a la estimulación de los macrófagos. Por eso, el síndrome de shock tóxico estreptocócico induce una producción de linfocinas (factor de necrosis tumoral β [TNF-β], interferón γ e interleucina 2 [IL-2]) y monocinas (TNF-α, IL-1 e IL-6) que da lugar a la «tormenta de citocinas», que a su vez media en el shock y la disfunción orgánica. Otros cinco superantígenos de los estreptococos del grupo A, incluidos el superantígeno estreptocócico (SSA) y el factor mitógeno (MF), también intervienen en la patogenia. Además, la exotoxina pirógena estreptocócica de tipo B, que es una proteasa de cisteína, puede contribuir a la patogenia de la fascitis necrosante y el shock por su capacidad para escindir la IL-1β previa en IL-1β activa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Faringitis

La faringitis es la infección por *S. pyogenes* más frecuente y su incidencia máxima se da entre niños de 5 a 15 años. La infección se caracteriza por la aparición repentina de fiebre, dolor de garganta y adenopatías submandibulares. Es habitual la tiritona, pero no los escalofríos francos. La mayoría de los pacientes refieren dolor al tragar, pero la tos y la ronquera son raras. En la exploración física se aprecia edema de la úvula, hipertrofia habitual de las amígdalas, posibles petequias palatinas y eritema frecuente en la faringe con un exudado puntiforme o confluyente (fig. 269-1).

La faringitis aguda induce anticuerpos contra la proteína M, la estreptolisina O, la ADNasa, la hialuronidasa y, si están presentes, las exotoxinas pirógenas. Aun sin tratamiento, el dolor, el edema y la fiebre de la faringitis aguda suelen remitir de manera espontánea en 3-6 días. Sin embargo, dependiendo de la virulencia de la cepa infectante, la faringitis también puede progresar hasta una infección supurativa de cabeza y cuello, escarlatina, bacteriemia, fiebre reumática o glomerulonefritis postestreptocócica. El síndrome de shock tóxico estreptocócico es una secuela poco habitual de la faringitis sintomática.

Si bien *S. pyogenes* es la causa más conocida de faringitis aguda (el 20-40% de los casos pediátricos y el 5-15% de los de adultos), su diagnóstico exclusivamente clínico no resulta fácil. El diagnóstico clínico solo resulta correcto en el 75% de los pacientes, incluso niños mayores o adolescentes con todos los signos característicos de la faringitis estreptocócica. La puntuación de Centor modificada se diseñó para ayudar al diagnóstico y contribuir a reducir el uso innecesario de antibióticos y pruebas estreptocócicas (tabla 269-1; v. tabla 397-2). Si no se advierte alguno de los signos clásicos, la probabilidad de una faringitis estreptocócica se reduce considerablemente. Varias sociedades sugieren evitar las pruebas estreptocócicas y los antibióticos si la puntuación de Centor modificada es 0 o 1. En general, los proveedores pueden evitar las pruebas en niños menores de 3 años debido a las bajas tasas de complicaciones por infección estreptocócica en este grupo de edad.



FIGURA 269-1. Faringitis estreptocócica aguda. El pus está presente en las criptas amigdalinas, y se ven algunas petequias palatinas. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine.* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

Los hisopos faríngeos para el cultivo de *S. pyogenes* siguen siendo el «patrón oro» diagnóstico. Se prefieren las pruebas rápidas de ácidos nucleicos en el lugar de atención (sensibilidad del 97,5% y especificidad del 95%) a las pruebas de antígenos, que solo tienen una sensibilidad de alrededor del 85%.[5,6] Un enfoque popular, que cuenta con el respaldo de las directrices profesionales, consiste en obtener dos frotis faríngeos de la faringe posterior o de la superficie amigdalar. Si se obtiene un resultado positivo en el primer frotis con una prueba rápida para estreptococos, se tratará al paciente con antibióticos y se desechará el segundo frotis. Si la prueba rápida resulta negativa en un niño o un adolescente, se enviará la segunda muestra para cultivo y se suspenderá el tratamiento a menos que el cultivo dé positivo. En los adultos no suele ser necesario enviar la segunda muestra para cultivo debido a la baja incidencia de faringitis por estreptococos del grupo A en los adultos y al escaso riesgo de fiebre reumática aguda posterior, incluso si existe una faringitis por estreptococos del grupo A. La demora en la administración de antibióticos en casos de faringitis confirmada por estreptococos del grupo A parece razonable, porque el tratamiento agudo con antibióticos posee un efecto de mejora limitado sobre los síntomas agudos. Por otro lado, si el tratamiento se retrasa unos días, se reduce el uso innecesario de antibióticos y se siguen alcanzando los objetivos de prevenir la fiebre reumática y reducir la propagación de la enfermedad. Los antibióticos, con independencia del momento en que se administren, no reducen el riesgo de glomerulonefritis postestreptocócica.

Escarlatina

La escarlatina es un síndrome definido como una infección estreptocócica (casi siempre faringitis) con fiebre y una erupción característica. El 90% de los casos de escarlatina se dan en niños de 2 a 8 años. La escarlatina sucede más durante los meses de invierno en las regiones templadas. La erupción suele empezar como pequeñas máculas planas y eritematosas en el tronco 1 o 2 días después de que debute la enfermedad. La erupción evoluciona hacia pápulas diminutas, que otorgan a la piel una sensación de «papel de lija» al propagarse a las extremidades; no afectan a las palmas ni a las plantas. La erupción puede acentuarse en los pliegues cutáneos y en las flexuras como el codo (líneas de Pastia). Otras características son la rubefacción malar con palidez peribucal y el aumento de tamaño de las papilas linguales (lengua aframbuesada). A medida que la erupción va remitiendo en el curso de 6 a 9 días, las palmas y las plantas se suelen descamar. Desde la llegada del tratamiento con penicilina, la escarlatina se ha vuelto poco común, pero se han notificado brotes recientes en varios países.[7-9]

Impétigo y ectima

El impétigo (cap. 408) aparece con mayor frecuencia en niños de 2 a 5 años. Puede ocurrir durante todo el año en las zonas tropicales, pero sobre todo en verano en los climas templados. Entre los factores de riesgo para el impétigo se encuentran la higiene deficiente y la malnutrición. La piel intacta se coloniza y las abrasiones menores u otros traumatismos posteriores determinan una infección de la capa de queratina superficial de la piel. En 10-14 días aparecen una o varias lesiones con una costra gruesa de color dorado. El ectima es una forma ulcerosa de impétigo caracterizada por erosiones de la dermis. En el pasado, el impétigo no bulloso, tal como se describe aquí, se diagnos-

TABLA 269-1 REGLA DE DECISIÓN CLÍNICA MODIFICADA DE CENTOR PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA FARINGITIS POR ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO A EN NIÑOS Y ADULTOS

ETAPA 1: CALCULAR LA PUNTUACIÓN MODIFICADA DE CENTOR

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	PUNTOS
Temperatura > 38 °C	+1
Ausencia de tos	+1
Ganglios linfáticos cervicales anteriores hinchados y dolorosos	+1
Edema o exudado amigdalinos	+1
Edad de 3 a 14 años	+1
Edad > 44 años	−1

ETAPA 2: ESTABLECER EL ABORDAJE

PUNTUACIÓN	RIESGO DE INFECCIÓN ESTREPTOCÓCICA	PRUEBA RÁPIDA DE ANTÍGENOS Y/O CULTIVO	ANTIBIÓTICOS
≤ 0	1-2,5%	No	No
1	5-10%		
2	11-17%	Sí	Si la prueba es positiva
3	28-35%		
≥ 4	51-53%	No	Sí, empírico

Adaptado de McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA*. 2004;291(13):1587-1595.

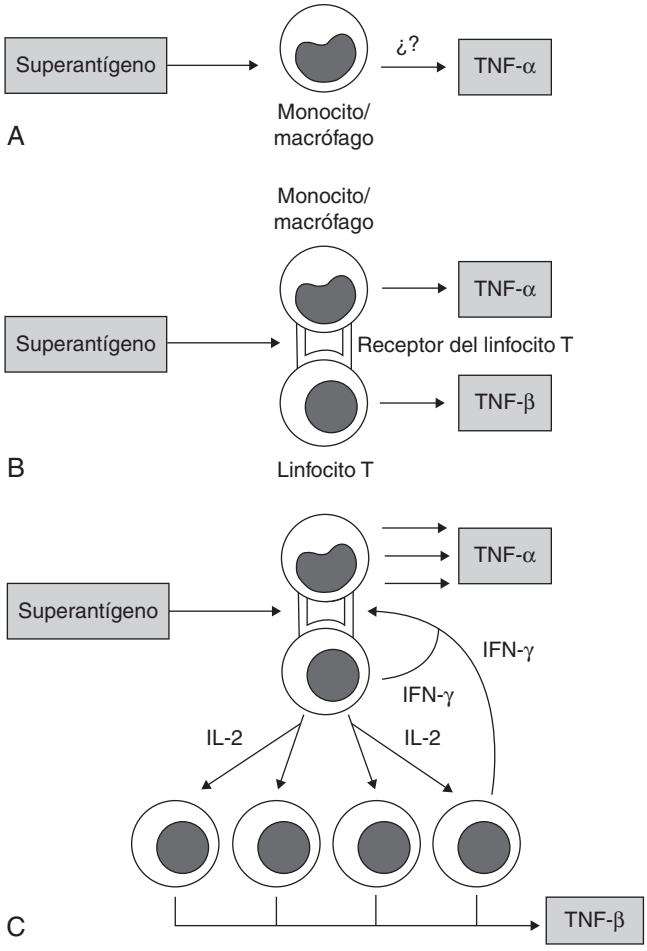

E-FIGURA 269-1. Producción inducida por superantígenos del factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y de la linfotoxina (TNF-β) por parte de células mononucleares de sangre periférica. A. Los superantígenos inducen la producción de TNF-α por los monocitos humanos; sin embargo, no está claro si esa producción deriva solo de la estimulación directa del monocito por el superantígeno. **B.** En poblaciones de células mononucleares mixtas, los superantígenos estimulan la síntesis de TNF-α en los monocitos y, tras unirse a las regiones específicas V_β del receptor de los linfocitos T, inducen la síntesis de TNF-β a partir de los linfocitos T. **C.** La respuesta de los linfocitos T a la estimulación de los superantígenos incluye la producción de interleucina 2 (IL-2), que da lugar a una proliferación clonal con la producción concordante de interferón γ (IFN-γ) y TNF-β. El IFN-γ puede amplificar entonces la síntesis de TNF-α, IL-1 y IL-6 por los monocitos. (Tomado de Stevens DL, Bryant AE, Hackett SP. Sepsis syndromes and toxic shock syndromes: concepts in pathogenesis and a perspective of future strategy. *Current Opin Infect Dis.* 1993;6[3]:374-383.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ticaba de manera segura como estreptocócico y se diferenciaba del impétigo bulloso por *Staphylococcus aureus* (cap. 268). Sin embargo, más recientemente, *S. aureus* se ha aislado con creciente frecuencia del impétigo no bulloso cuando el tratamiento con penicilina no consigue curar la infección. La tinción de Gram y el cultivo de exudados de las lesiones cutáneas permiten determinar si la causa se debe a estreptococos del grupo A o a *S. aureus.*

Erisipela

La erisipela (cap. 408), causada exclusivamente por *S. pyogenes,* se caracteriza por la aparición repentina de edema y eritema en la cara o las extremidades. La infección se da más en lactantes y personas mayores. La infección se limita a la capa superior de la dermis y afecta de manera llamativa a los linfáticos, lo que explica los márgenes elevados y perfectamente definidos sobre el plano de la piel circundante, en particular a lo largo del pliegue nasolabial; no se observan las lesiones costrosas del impétigo que afectan a la capa superficial de queratina de la piel. Otros rasgos diferenciadores de la erisipela son la erupción rojo escarlata o asalmonada, el dolor intenso y la progresión rápida. Las ampollas flácidas surgen en el segundo o tercer día, pero la infección rara vez se extiende a los tejidos blandos más profundos.

Celulitis

La celulitis (cap. 408) es una infección del tejido subcutáneo que otorga un tinte rosado a la piel y produce bordes menos definidos que la erisipela. La celulitis por estreptococos del grupo A no suele ser purulenta. La celulitis purulenta suele obedecer a especies de estafilococos. Entre los factores de riesgo para la celulitis estreptocócica figuran la alteración del drenaje linfático, la insuficiencia venosa, el edema, la obesidad y la alteración de la barrera cutánea a causa de heridas o dermatofitosis (p. ej., tiña del pie).

Infecciones graves por estreptococos del grupo A

Bacteriemia

La bacteriemia por estreptococos del grupo A es bastante poco común en la era antibiótica, y la endocarditis, aún menos. A diferencia de la faringitis, la escarlatina y el impétigo, la bacteriemia afecta más a las personas mayores y a los recién nacidos. Las excepciones a estos dos extremos etarios son los consumidores de drogas ilícitas por vía parenteral y adultos de mediana edad, por lo demás, sanos que sufren una bacteriemia como parte de una infección necrosante de los tejidos blandos o un síndrome de shock tóxico estreptocócico.

Sepsis puerperal

Los pacientes con sepsis puerperal por *S. pyogenes* suelen presentar fiebre, dolor abdominal e hipotensión sin taquicardia ni leucocitosis. La mortalidad materna es mayor cuando la infección se produce dentro de los 4 días siguientes al parto o durante el último trimestre. La incidencia varía de unos 6 a 80 casos por cada 100.000 nacidos vivos, y la tasa de letalidad es de alrededor del 3,5%. Las mujeres que se someten a una cesárea (y reciben antibióticos profilácticos de forma rutinaria) o son primíparas tienen un riesgo menor. Puede producirse una transmisión nosocomial, pero, dado que las mujeres son dadas de alta a las 48 h, la adquisición puede proceder del entorno doméstico, sobre todo si los niños pequeños de la casa han tenido faringitis estreptocócica reciente o son portadores del estreptococo del grupo A.

Fascitis necrosante

La fascitis necrosante es una infección del tejido subcutáneo y las fascias profundas que se caracteriza por una necrosis extensa y de propagación rápida (gangrena) de la piel y las estructuras subyacentes.[10] La fascitis necrosante estreptocócica puede comenzar en un lugar con un traumatismo trivial (p. ej., una quemadura, una picadura de insecto o una lesión de varicela) o en una incisión quirúrgica. Sin embargo, la mitad de los pacientes con fascitis necrosante experimentan una infección sin una clara puerta de entrada. En estos casos, la infección «críptica» comienza en los tejidos profundos en una zona de distensión muscular, equimosis u otra lesión traumática no penetrante. Si el paciente presenta una fascitis necrosante con puerta de entrada, experimentará calor, eritema, edema y dolor local, que se extenderá enseguida (en 24 h) en sentido proximal y distal. Durante las siguientes 24-48 h, el eritema suele pasar de rojo a morado y luego a azul, y el paciente desarrolla ampollas y bullas que contienen líquido amarillo claro. La bacteriemia está presente con frecuencia y pueden ocurrir abscesos metastásicos. Al cuarto o quinto día aparecen alteraciones gangrenosas francas en la piel afectada, seguidas de una descamación extensa. El proceso puede evolucionar de manera inexorable y cubrir grandes zonas del cuerpo a menos que se tomen medidas de contención. El paciente con fascitis necrosante estreptocócica acude sumamente postrado, con mal aspecto y fiebre alta.

Entre los pacientes con fascitis necrosante/mionecrosis críptica por *S. pyogenes* sin una clara puerta de entrada bacteriana no se advierten inicialmente los signos cutáneos clásicos de un proceso necrosante. Debido a este silencio clínico, el diagnóstico correcto se pasa por alto o se retrasa en muchos casos hasta que el paciente manifiesta un shock sistémico y una insuficiencia orgánica. Un dolor desproporcionado a la lesión inicial suele constituir un indicio clínico esencial de una infección profunda. Las radiografías, tomografías computarizadas (TC) y resonancias magnéticas (RM) habituales podrían revelar un edema localizado de los tejidos profundos, pero, en general, no se aprecia un absceso franco o la formación de gas. Por eso, estas técnicas no aportan el diagnóstico definitivo. La taquicardia inexplicable, una clara desviación hacia la izquierda y un nivel elevado de creatina fosfocinasa pueden constituir indicios fundamentales para diagnosticar las infecciones necrosantes de los tejidos blandos, y su presencia obliga a una inspección quirúrgica inmediata de los tejidos profundos. La tinción de Gram del líquido aspirado revela cadenas de cocos grampositivos y pocos o ningún leucocito. Del mismo modo, la biopsia con cortes por congelación facilita el diagnóstico de la fascitis necrosante.

Mionecrosis

La mionecrosis es una infección invasiva y destructiva del músculo y las estructuras relacionadas. Entre los microorganismos grampositivos, *S. pyogenes* sigue siendo el agente etiológico más frecuente. Este dato contrasta con la miositis, que se define estrictamente como una infección purulenta localizada del músculo, en la que rara vez interviene *S. pyogenes*. En la mionecrosis es probable que los microorganismos sufran una propagación hematógena desde la faringe hasta los tejidos blandos profundos, aunque la faringitis estreptocócica precedente o concomitante no constituye un requisito previo imprescindible.

Síndrome del shock tóxico estreptocócico

El síndrome del shock tóxico estreptocócico (tabla 269-2) es toda infección estreptocócica que se asocia a la aparición súbita de shock y fallo orgánico.[11] Los casos definitivos son aquellos en los que se aísla *S. pyogenes* de una región corporal normalmente estéril. La diabetes mellitus y los trastornos por consumo de alcohol parecen ser factores coadyuvantes, pero muchas personas afectadas no tienen afecciones médicas subyacentes y no están inmunodeprimidas. Esto contrasta bastante con las revisiones sobre bacteriemia por *S. pyogenes* de hace varias décadas, en las que la bacteriemia afectaba sobre todo a los más pequeños o más ancianos, o a pacientes con trastornos predisponentes, como cáncer, insuficiencia renal, quemaduras graves o inmunodepresión yatrógena. El síndrome de shock tóxico estreptocócico rara vez sucede como consecuencia de una faringitis estreptocócica sintomática, sino más bien de soluciones de continuidad en la piel y las mucosas. El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para el dolor asociado a distensiones musculares, traumatismos, varicela o parto puede predisponer a los pacientes a un mayor riesgo y gravedad de la infección, quizá al enmascarar los primeros signos y síntomas, y retrasar así el diagnóstico y el tratamiento.

La primera fase del síndrome de shock tóxico estreptocócico comienza con un pródromo similar a la gripe caracterizado por fiebre, escalofríos, mialgias, náuseas, vómitos y diarrea. La hipotensión sigue entre 24 y 48 h después. La confusión aparece en más de la mitad de los pacientes. La fase 2 se caracteriza por taquicardia, taquipnea, aumento del dolor y fiebre persistente. En los niños con varicela, la toxicidad o la persistencia de la fiebre durante más de 4 días obligan siempre a sospechar el síndrome de shock tóxico estreptocócico. En la fase 3 surgen el shock y la insuficiencia orgánica. Las pruebas de laboratorio revelan una alteración de la función renal y valores normales o una elevación ligera del recuento leucocítico con una desviación profunda hacia la izquierda, albúmina

TABLA 269-2 DEFINICIÓN DEL SÍNDROME DE SHOCK TÓXICO ESTREPTOCÓCICO

A. DEFINICIÓN	
Caso definitivo	Enfermedad que cumple los criterios B1 y C (1 y 2)
Caso probable	Enfermedad que cumple los criterios B2 y C (1 y 2) si no se descubre ninguna otra causa de enfermedad
B. AISLAMIENTO DE ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO A	
1. De un lugar habitualmente estéril (p. ej., sangre, líquido cefalorraquídeo, pleural o peritoneal, biopsia de tejido, herida quirúrgica)	
2. De un lugar no estéril (p. ej., faringe, esputo, vagina, lesión superficial de la piel)	
C. SIGNOS CLÍNICOS DE INFECCIÓN GRAVE	
1. Hipotensión (p. ej., presión arterial sistólica ≤ 90 mmHg en adultos o situada bajo el quinto percentil para la edad en niños)	
2. Dos o más de los signos siguientes:	
Alteración de la función renal (es decir, creatinina ≥ 2 mg/dl en adultos, o ≥ 2 veces el límite superior de la normalidad para la edad o ≥ 2 veces la creatinina basal en personas con enfermedad renal conocida)	
Coagulopatía (es decir, plaquetas ≤ 100.000/µl o coagulación intravascular diseminada)	
Alteración hepática (es decir, concentraciones séricas de aspartato aminotransferasa [AST], alanina aminotransferasa [ALT] o bilirrubina total ≥ 2 veces el límite superior de la normalidad para la edad o ≥ 2 veces el valor basal en personas con hepatopatía conocida)	
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	
Erupción macular eritematosa generalizada con posible descamación	
Necrosis de tejidos blandos (p. ej., fascitis necrosante, miositis o gangrena)	

Adaptado de The Working Group on Severe Streptococcal Infections. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. *JAMA.* 1993;269(3):390-391.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

baja y calcio bajo. La acidosis metabólica ocurre en la fase 3 de la enfermedad. El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) se instaura en el 55% de los pacientes con síndrome de shock tóxico estreptocócico, por lo que la gasometría sanguínea ayuda a evaluar la necesidad de ventilación mecánica.

Neumonía

La neumonía por *S. pyogenes* se asocia con frecuencia a enfermedades pulmonares crónicas o infecciones virales previas, como gripe, sarampión o varicela. En un tercio o menos de los casos, los pacientes tienen antecedentes de infección respiratoria superior estreptocócica precedente. El inicio suele ser brusco, y la enfermedad se caracteriza por fiebre, escalofríos, disnea, tos con esputo con estrías sanguinolentas y dolor pleurítico. El cuadro pulmonar corresponde a bronconeumonía; la consolidación no es habitual. El empiema (cap. 86) tiene lugar en un 30-40% de los casos, suele aparecer en las primeras etapas de la enfermedad y se caracteriza por cantidades copiosas de líquido serosanguinolento fino. La bacteriemia se da en un 10-15% de los casos.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Sensibilidad a los antibióticos

Los estreptococos del grupo A siguen siendo susceptibles a la penicilina, que se mantiene como el fármaco de primera elección para el tratamiento de la infección. Las cefalosporinas constituyen una alternativa razonable a la penicilina en algunos casos debido a su facilidad de administración. La clindamicina se utilizará junto con la penicilina en infecciones graves por estreptococos del grupo A, porque impide la producción de exotoxinas por los estreptococos que median en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Se han descrito fracasos terapéuticos en pacientes con infecciones graves por *S. pyogenes* si existe resistencia a la clindamicina. En EE. UU., la resistencia a la clindamicina alcanza el 15%. En otras naciones, la resistencia parece mucho mayor. En China, por ejemplo, el 95,5% de las cepas de los estreptococos del grupo A causantes de la escarlatina son resistentes a la clindamicina.

En los pacientes hipersensibles a la penicilina, la clindamicina o los macrólidos representan medicamentos de segunda línea. Al igual que con la clindamicina, la resistencia a los macrólidos está aumentando. Las fluoroquinolonas sirven como alternativa para las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos por estreptococos del grupo A de pacientes hipersensibles a la penicilina en zonas donde la resistencia a la clindamicina y los macrólidos sea elevada. La resistencia a las fluoroquinolonas es rara. La vancomicina representa otra opción para la terapia intravenosa. El linezolid y el tedizolid son opciones más recientes, especialmente para la infección de tejidos profundos. La resistencia a las tetraciclinas de los estreptococos del grupo A es habitual y, por tanto, no se utilizarán estos medicamentos a menos que se conozca la sensibilidad. La asociación trimetoprim-sulfametoxazol carece de actividad contra los estreptococos del grupo A y, por eso, tampoco debe utilizarse sola frente a infecciones por posibles estreptococos del grupo A. Sin embargo, el trimetoprim-sulfametoxazol (cuatro comprimidos de una sola dosis, cada uno de los cuales contiene 80 mg de trimetoprim y 400 mg de sulfametoxazol, dos veces al día durante 7 días)[A1] es eficaz para los abscesos no complicados en los que se cree que *Staphylococcus aureus* es el patógeno primario y *S. pyogenes* solo un copatógeno potencial.

Infecciones específicas

Faringitis

Los síntomas agudos de la faringitis estreptocócica suelen resolverse en un plazo de 3 a 6 días, incluso sin tratamiento. El objetivo del tratamiento es reducir la incidencia de secuelas estreptocócicas, como las infecciones supurativas de cabeza y cuello, la escarlatina, la bacteriemia y la fiebre reumática.

Para la faringitis en pacientes mayores de 6 años, la penicilina VK oral (1.000 mg tres veces al día durante 10 días u 800 mg cuatro veces al día durante 5 días)[A2] o la penicilina benzatina inyectable (1,2 millones de unidades por vía intramuscular una vez) es el tratamiento de elección, porque es rentable, tiene un estrecho espectro de actividad y una eficacia demostrada desde hace tiempo (cap. 397).[A3] La cefalexina (500 mg por vía oral dos veces al día durante 5 a 10 días) también es eficaz para el tratamiento primario y para la infección persistente. Los pacientes con infecciones recurrentes confirmadas deben recibir clindamicina (300 mg por vía oral tres veces al día durante 10 días) o amoxicilina-clavulánico (875 mg por vía oral dos veces al día, o 500 mg tres veces al día durante 10 días). Para los pacientes alérgicos a la penicilina, la azitromicina (500 mg por vía oral el primer día y luego 250 mg diarios durante 4 días más) es otra alternativa.

Escarlatina

En la escarlatina, el tratamiento recomendado consiste en la administración de 1,2 millones de unidades de penicilina G benzatina por vía intramuscular o de 500 mg, cuatro veces al día durante 10 días, de penicilina VK por vía oral. La mayoría de los pacientes se recuperan después de 4 o 5 días, y la erupción suele remitir por completo en unas semanas.

Infecciones cutáneas

Impétigo y ectima

Para el impétigo y el ectima, los agentes tópicos (p. ej., pomada de mupirocina al 2% tres veces al día, pomada de retapamulina al 1% dos veces al día,[A4] o crema de ozenoxacino al 1% dos veces al día hasta que se resuelva la erupción) suelen ser tan eficaces como los antibióticos orales y pueden reducir la probabilidad de transmisión de los estreptococos a otras personas. La penicilina VK 500 mg cuatro veces al día durante 7 días o la penicilina benzatina (1,2 millones de unidades una vez por vía intramuscular) son el tratamiento de primera línea para el ectima o para el impétigo presente en múltiples localizaciones cutáneas causado por estreptococos. Si *S. aureus* está contribuyendo a la infección, el tratamiento debe ser con una penicilina semisintética resistente a la penicilinasa (p. ej., dicloxacilina 500 mg por vía oral cuatro veces al día durante 7 días) o una cefalosporina (p. ej., cefalexina 500 mg por vía oral cuatro veces al día durante 7 días) para las cepas sensibles a la meticilina o la doxiciclina (100 mg tres veces al día durante 7 días), o la clindamicina (300 mg tres veces al día durante 7 días) para las cepas resistentes a la meticilina. La recuperación completa es la regla, pero ninguno de estos tratamientos impide el desarrollo posterior de una glomerulonefritis postestreptocócica (v. más adelante).

Erisipela

Para la erisipela, el tratamiento con penicilina oral (p. ej., penicilina VK 500 mg cuatro veces al día durante 10 días) o, si *S. aureus* sensible a la meticilina es motivo de preocupación, dicloxacilina oral (500 mg cuatro veces al día) durante un curso de 10 días suele ser eficaz, y el desbridamiento quirúrgico no está indicado. La fiebre, el dolor y el enrojecimiento intenso suelen disminuir enseguida, pero el edema puede progresar en el tiempo a pesar del tratamiento. Al cabo de unos 5-10 días de la enfermedad, la piel afectada suele descamarse y se produce la cicatrización.

Celulitis

En la celulitis, los regímenes orales de antibióticos suelen ser tan eficaces como los intravenosos.[A5] La penicilina VK (500 mg por vía oral cuatro veces al día durante 10 días) suele ser eficaz en el tratamiento de la celulitis estreptocócica. Cuando cueste diferenciar entre infecciones estreptocócicas y estafilocócicas de la piel y los tejidos blandos, se utilizará una penicilina resistente a la penicilinasa. Entre las opciones se encuentran la cefalexina (500 mg cuatro veces al día durante 10 días), la clindamicina (300-450 mg cuatro veces al día durante 10 días) o el trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg dos veces al día durante 10 días),[A6] dependiendo de los patógenos sospechosos, el huésped y la gravedad de la toxicidad sistémica. La vancomicina intravenosa más el imipenem intravenoso (15-20 mg/kg dos veces al día y 500 mg cada 6 h, respectivamente, hasta que la respuesta clínica permita la transición a la medicación oral) pueden reservarse para los casos graves, cuando el patógeno no esté claro y cuando sea posible la presencia de organismos como *S. aureus* y Enterobacteriaceae. En pacientes alérgicos a la penicilina puede utilizarse una cefalosporina de primera generación si la hipersensibilidad no está mediada por IgE. La clindamicina, el linezolid o la vancomicina pueden utilizarse en pacientes que manifiesten hipersensibilidad anafiláctica mediada por IgE a los antibióticos β-lactámicos. A menos que la celulitis evolucione a bacteriemia o a una infección más profunda de los tejidos blandos, la mayoría de los casos mejoran en 4-6 días.

La penicilina (250 mg por vía oral dos veces al día) es eficaz para prevenir la celulitis recurrente en personas con linfedema crónico y tres o más episodios de celulitis.

Bacteriemia, fascitis necrosante, mionecrosis y shock tóxico

La bacteriemia no complicada se trata con penicilina G intravenosa (4 millones de unidades cada 4 h) y clindamicina intravenosa (600 a 900 mg cada 8 h). Tras la estabilización inicial con ambos antibióticos, el tratamiento de 10 a 14 días puede completarse solo con penicilina. El pronóstico depende de la extensión de otras enfermedades asociadas, como el shock tóxico, la infección profunda de los tejidos blandos y la endocarditis.

Para el síndrome del shock tóxico, la mionecrosis y la fascitis necrosante, el tratamiento implica un control rápido y agresivo de la fuente, incluida la exploración quirúrgica y el desbridamiento de las presuntas infecciones estreptocócicas profundas. La reposición de líquidos y la terapia antimicrobiana precoz resultan imprescindibles. El tratamiento antibiótico empírico inicial debe ser amplio[12] para cubrir una posible infección polimicrobiana con: 1) vancomicina intravenosa más clindamicina (15-20 mg/kg dos veces al día y 600-900 mg cada 8 h, respectivamente); 2) linezolid (600 mg dos veces al día),[13] o 3) tedizolid (200 mg al día),[14] *más:* 1) piperacilina-tazobactam (3.375 g cada 6 h); 2) un carbapenémico (p. ej., imipenem 500 mg cada 6 h), o 3) ceftriaxona (2 g diarios). Una vez confirmada una infección estreptocócica del grupo A, los antibióticos pueden cambiarse por un tratamiento con altas dosis de penicilina G intravenosa (4 millones de unidades cada 4 h) y clindamicina intravenosa (600-900 mg cada 8 h) durante 10-14 días, seguido de una terapia oral cuya duración total dependerá del curso clínico.[15]

Incluso con el tratamiento adecuado (incluyendo antibióticos, fasciotomía agresiva y desbridamiento quirúrgico), las tasas de mortalidad son del 30 al 60% para la fascitis necrosante y la mionecrosis. En la fascitis necrosante o la mionecrosis crípticas por *S. pyogenes,* el retraso en el diagnóstico se traduce en una morbilidad y una mortalidad extremadamente elevadas (del 70 al 85%).

Neumonía

La neumonía puede tratarse con amoxicilina-ácido clavulánico (500-125 mg cada 8 h durante 5-7 días). En el caso de la neumonía, la mortalidad ha sido generalmente baja con terapia de penicilina y drenaje adecuado del empiema, pero puede ser mayor en pacientes de edad avanzada.

Sepsis puerperal

El tratamiento es penicilina G intravenosa (2 millones de unidades cada 4 h). Incluso en la era de los antibióticos, la tasa de letalidad ronda el 3,5%, en parte debido al retraso en el diagnóstico.

PREVENCIÓN

No se aconseja la profilaxis secundaria sistemática contra la infección estreptocócica a los contactos domiciliarios de los pacientes índice. La quimioprofilaxis se puede plantear de manera individual a contactos con factores de riesgo. Hay vacunas en desarrollo,[16] pero ninguna está disponible clínicamente en la actualidad.

FENÓMENOS INMUNITARIOS POSTESTREPTOCÓCICOS

FIEBRE REUMÁTICA AGUDA Y CARDIOPATÍA REUMÁTICA

La fiebre reumática aguda (FRA) es el resultado de una respuesta autoinmunitaria a una infección por estreptococos del grupo A. La cardiopatía reumática es la secuela a largo plazo de un episodio único o de episodios repetidos de fiebre reumática aguda (cap. 60). La incidencia de la fiebre reumática aguda y la cardiopatía reumática es baja en los países desarrollados, pero sigue causando una importante carga de morbilidad en las naciones con recursos limitados y en poblaciones con condiciones de vida hacinadas y escaso acceso a la atención sanitaria. En estas zonas, las infecciones superficiales por *S. pyogenes* no tratadas, como la faringitis, pueden conducir al desarrollo posterior de fiebre reumática aguda. Es difícil determinar la incidencia de la fiebre reumática aguda, porque se carece de herramientas de diagnóstico en muchos entornos, pero las estimaciones sugieren una prevalencia mundial de unos 33 millones de casos y unas 300.000 muertes anuales, con las tasas más altas en Oceanía, Asia meridional y África subsahariana central.

Fiebre reumática aguda

EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre reumática aguda se da con mayor frecuencia en niños de 5 a 15 años.[17] Dado que la cardiopatía reumática suele ser el resultado de infecciones recurrentes y daños acumulativos en las válvulas cardíacas, el pico de prevalencia de la cardiopatía reumática se sitúa en la tercera y la cuarta décadas de la vida. La fiebre reumática aguda se da por igual en hombres y mujeres, pero la cardiopatía reumática es más frecuente en las mujeres.

BIOPATOLOGÍA

La biopatología de la fiebre reumática aguda no se comprende del todo. La lesión de los tejidos está mediada por un mecanismo inmunitario desencadenado por una semejanza molecular. Las similitudes entre el agente infeccioso y los polimorfismos proteicos humanos[18] conducen a una activación cruzada de anticuerpos y linfocitos T hacia el tejido humano. La carditis es el resultado de la unión de anticuerpos y la infiltración de linfocitos T en el corazón. La artritis transitoria se debe a complejos inmunitarios en las articulaciones. La corea es el resultado de la unión de anticuerpos a los ganglios basales. Las manifestaciones cutáneas son el resultado de reacciones de hipersensibilidad retardada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fiebre reumática aguda se desarrolla aproximadamente 2 semanas después de la faringitis estreptocócica aguda[19] y los síntomas suelen persistir de 2 a 4 semanas. Las manifestaciones de la FRA consisten en fiebre (> 90%), poliartritis de grandes articulaciones (75%), carditis (> 50%), corea (30%), nódulos subcutáneos (< 10%) y eritema marginado (< 10%). Los AINE reducen rápidamente el dolor de la artritis y la ausencia de mejora sintomática obliga al clínico a sospechar otras causas de artritis. El líquido sinovial en la fiebre reumática aguda es estéril, con predominio de linfocitos. La fiebre reumática aguda suele ser una pancarditis que afecta a todas las partes del corazón, pero la afectación clínicamente más significativa es la valvulitis de la válvula mitral y, con menor frecuencia, de la válvula aórtica, inicialmente con regurgitación valvular (cap. 60). La corea (corea de Sydenham, danza de San Vito) de la fiebre reumática aguda se caracteriza por movimientos involuntarios, no rítmicos y sin propósito del cuerpo, las extremidades y la cara. La corea suele resultar más pronunciada en uno de los lados del cuerpo. La corea cesa durante el sueño. El eritema marginado se caracteriza por máculas o pápulas rosadas, no pruriginosas, que se blanquean y propagan con un patrón serpiginoso hacia el tronco y las regiones proximales de los miembros. Cuando aparecen nódulos subcutáneos, suelen tener entre 0,5 y 2 cm de diámetro, son indoloros y se observan sobre prominencias óseas o tendones extensores. En la fiebre reumática aguda se observan ocasionalmente pulsaciones rápidas durante el sueño y taquicardias desproporcionadas con respecto a la fiebre.

Los marcadores inflamatorios suelen elevarse y el electrocardiograma muestra a veces un intervalo PR prolongado. La anemia normocrómica y normocítica, y la leucocitosis son frecuentes.

DIAGNÓSTICO

No existe una prueba definitiva para la fiebre reumática aguda. La fiebre reumática aguda es un diagnóstico de exclusión, y la evaluación comienza con una valoración cuidadosa para excluir otras causas de los síntomas.

Muchos pacientes presentan soplos cardíacos característicos, y debe considerarse solicitar un ecocardiograma para confirmar los hallazgos clínicos. El diagnóstico se basa en que los pacientes cumplan una serie de criterios,[20] los más utilizados de los cuales son los criterios de Jones (tabla 269-3). A efectos de los criterios de Jones, las poblaciones de bajo riesgo se definieron como las que tienen una incidencia de fiebre reumática aguda inferior a 2 por cada 100.000 niños en edad escolar al año o una prevalencia de cardiopatía reumática en todas las edades igual o inferior a 1 por cada 1.000 habitantes al año. Para las poblaciones de bajo riesgo, los criterios se centran en una alta especificidad para evitar diagnósticos falsos positivos. En las poblaciones con mayor riesgo de fiebre reumática aguda, los criterios de Jones hacen hincapié en la alta sensibilidad para reducir los diagnósticos falsos negativos.

TABLA 269-3 CRITERIOS DE JONES REVISADOS PARA LA FIEBRE REUMÁTICA AGUDA

A. DEFINICIÓN	
FRA inicial	2 criterios mayores o 1 mayor más 2 menores
Recidivante	2 mayores, o 1 mayor y 2 menores, o 3 menores
B. CRITERIOS MAYORES	
POBLACIONES DE RIESGO BAJO*	**POBLACIONES DE RIESGO MODERADO Y ALTO**
Carditis, valvulitis ecocardiográfica clínica y/o subclínica	Carditis, valvulitis ecocardiográfica clínica y/o subclínica
Artritis, poliarticular	Artritis, monoarticular o poliarticular
Corea	Corea
Eritema marginado	Eritema marginado
Nódulos subcutáneos	Nódulos subcutáneos
C. CRITERIOS MENORES	
POBLACIONES DE RIESGO BAJO	**POBLACIONES DE RIESGO MODERADO Y ALTO**
Poliartralgias	Monoartralgia
Fiebre ≥ 38,5 °C	Fiebre ≥ 38,5 °C
VSG ≥ 60 mm o CRP ≥ 3,0 mg/dl	VSG ≥ 30 mm o CRP ≥ 3,0 mg/dl
Intervalo PR prolongado (a menos que la carditis sea un criterio mayor)	Intervalo PR prolongado (a menos que la carditis sea un criterio mayor)

*Las poblaciones de bajo riesgo son las que tienen una incidencia de FRA < 2 por cada 100.000 escolares y año o una prevalencia de cardiopatía reumática a cualquier edad ≤ 1 por cada 1.000 habitantes y año.

CRP, proteína C reactiva; FRA, fiebre reumática aguda; VSG, velocidad de sedimentación globular.

Adaptado de Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(20):1806-1818.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Las personas con fiebre reumática aguda deben ser hospitalizadas. La erradicación de los estreptococos del grupo A de la faringe y la profilaxis secundaria se realizarán con penicilina G benzatina intramuscular, 1,2 millones de unidades cada 4 semanas durante un mínimo de 10 años (y en algunos casos de manera indefinida). Otras opciones menos favorables y eficaces son la penicilina oral (250 mg dos veces al día) o un macrólido oral (p. ej., azitromicina 250 mg al día). La terapia de primera línea para los síntomas articulares ha sido tradicionalmente el ácido acetilsalicílico (80-100 mg/kg al día en dosis divididas hasta un máximo de 4-8 g al día), pero el naproxeno (10-20 mg/kg al día divididos en dosis de dos veces al día) se ha utilizado en pequeños estudios con éxito. El tratamiento con un AINE debe continuar durante 1 o 2 semanas hasta que se hayan resuelto todos los síntomas de la fiebre reumática aguda, no solo los articulares.

La carditis se controla tratando la insuficiencia cardíaca asociada con terapia dirigida a objetivos (p. ej., diuréticos, bloqueantes de los receptores de la angiotensina; cap. 46), restricción de líquidos y reposo en cama. En casos graves, algunos expertos recomiendan el uso de glucocorticoides sistémicos, aunque no hay evidencia de alta calidad. La cirugía valvular rara vez es necesaria para la fiebre reumática aguda, aunque puede ser útil en situaciones de rotura aguda de una valva. La corea reumática no suele requerir tratamiento y remite en semanas o meses. A pesar del tratamiento agudo, entre el 35 y el 70% de los pacientes evolucionan a una cardiopatía reumática clínica crónica.

Cardiopatía reumática

Aproximadamente entre el 35 y el 72% de los pacientes con fiebre reumática aguda desarrollan carditis clínica, y otro 18% tienen carditis presente en el ecocardiograma sin síntomas clínicos. Algunos individuos con carditis presentan una resolución completa de las anomalías cardíacas y otros evolucionan hasta desarrollar una cardiopatía reumática. La resolución de la carditis es más probable durante el primer año después de la carditis aguda.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La cardiopatía reumática, que es casi exclusivamente una valvulopatía (cap. 60),[21] afecta a la válvula mitral casi el 100% de las veces y a la válvula aórtica entre el 20 y el 30% de los casos. La válvula pulmonar rara vez se lesiona, y la válvula tricúspide presenta signos histológicos de lesión en un 15-40% de los pacientes, pero la enfermedad tricuspídea carece, en general, de repercusión clínica. La regurgitación de la válvula mitral es la patología valvular más frecuente en la cardiopatía reumática. La estenosis mitral puede producirse tras la cicatrización progresiva de las valvas de la válvula mitral, y la cardiopatía reumática es la causa más común de estenosis mitral en todo el mundo. Cuando se afecta la válvula aórtica, se observa más insuficiencia que estenosis.

La mayoría de los pacientes presentan soplos clásicos (v. tabla 39-7). La ecocardiografía es clave para el diagnóstico.

Los pacientes con cardiopatía reumática deben recibir profilaxis secundaria,[A7] preferiblemente como se ha indicado anteriormente con penicilina G benzatina intramuscular para evitar la fiebre reumática aguda recurrente, que puede empeorar la cardiopatía reumática. La cardiopatía reumática es progresiva, y la valvulopatía grave (cap. 60) suele aparecer en la tercera o la cuarta década de la vida. En los países en desarrollo, la cardiopatía reumática sigue siendo una de las principales causas de endocarditis bacteriana, y de morbilidad y mortalidad cardiovascular. En las regiones endémicas, el cribado ecocardiográfico puede detectar la cardiopatía reumática latente y orientar la profilaxis secundaria para reducir la prevalencia de la enfermedad progresiva.[A8]

TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS AUTOINMUNITARIOS PEDIÁTRICOS ASOCIADOS A INFECCIONES ESTREPTOCÓCICAS

Las infecciones estreptocócicas del grupo A pueden desencadenar trastornos neuropsiquiátricos pediátricos autoinmunitarios (PANDAS), que se definen como la aparición aguda de trastorno obsesivo compulsivo, tics y movimientos coreiformes de los dedos de manos y pies en niños tras una infección estreptocócica.[22] A veces también se observan enuresis, ansiedad por separación, regresión del aprendizaje y dificultades para la escritura. La infección por *S. pyogenes* parece desencadenar la elaboración de autoanticuerpos antiencefálicos contra los receptores de dopamina, lo que provoca síntomas neuropsiquiátricos en algunas personas. El tratamiento del PANDAS incluye antibióticos para el manejo primario de la infección y terapia conductual para el cuidado de los síntomas psiquiátricos.

GLOMERULONEFRITIS POSTESTREPTOCÓCICA

La glomerulonefritis postestreptocócica es una glomerulonefritis postinfecciosa, mediada por inmunocomplejos, que se asocia a una infección previa de la piel o la faringe por estreptococos del grupo A o en ocasiones por estreptococos de los grupos C o G (cap. 107).[23] La glomerulonefritis postestreptocócica, al igual que otras complicaciones postinfecciosas de la infección estreptocócica, es poco habitual en los países desarrollados. En los países en desarrollo, sin embargo, la incidencia anual es aproximadamente de 9 casos por cada 100.000 habitantes. Históricamente, el paciente típico con glomerulonefritis postestreptocócica es un niño de entre 2 y 18 años, con una proporción hombre/mujer de 2:1. Se forman complejos inmunitarios en los glomérulos que provocan una respuesta inflamatoria, incluida la activación del sistema del complemento con reducción de los niveles circulantes de C3.

La latencia entre la infección inicial por estreptococos y la nefritis varía entre 7 y 10 días después de la infección faríngea, y entre 2 y 4 semanas después de la infección cutánea. La glomerulonefritis postestreptocócica se suele manifestar como un síndrome nefrítico con hematuria, edema, hipertensión y oliguria. En raras ocasiones, se presenta como síndrome nefrótico o glomerulonefritis rápidamente progresiva con formación de semilunas. La enfermedad asintomática, que probablemente es 4-5 veces más común que la enfermedad clínicamente evidente, se manifiesta como hematuria microscópica y una caída de los niveles séricos de complemento. En las personas mayores con glomerulonefritis postestreptocócica, la azoemia, la insuficiencia cardíaca y la proteinuria de rango nefrótico ocurren más veces que en los niños.

Los análisis serológicos de anticuerpos contra antígenos de *S. pyogenes,* como SLO y ADNasa B, ayudan al diagnóstico retrospectivo de infecciones previas por *S. pyogenes* si se sospecha una glomerulonefritis postestreptocócica. El aumento de los anticuerpos sucede de 7 a 14 días después de que se manifieste la enfermedad, y alcanza el máximo entre 3 y 4 semanas después de la infección. El nivel de complemento sérico, especialmente de C3, es bajo. La biopsia renal rara vez se necesita, pero deberá considerarse cuando haya dudas diagnósticas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Si la infección estreptocócica sigue presente en el momento del diagnóstico de la glomerulonefritis postestreptocócica, la penicilina G benzatina (1,2 millones de unidades por vía intramuscular) está indicada para tratar al individuo y evitar la propagación de la cepa nefritógena. Por lo demás, el tratamiento de la glomerulonefritis postestreptocócica es de soporte: corrección de la sobrecarga de volumen y de la hipertensión con diuréticos de asa, restricción de sal y antihipertensivos.

El pronóstico a corto plazo en los niños es excelente y los síntomas se resuelven en un plazo de 2 a 7 días. En los adultos, sin embargo, puede producirse una morbilidad grave, en parte debido a enfermedades cardiovasculares y de otro tipo preexistentes. La aparición tardía de enfermedad renal terminal es poco común, a menos que concurran otros factores para la enfermedad renal (p. ej., diabetes mellitus).

STREPTOCOCCUS AGALACTIAE (ESTREPTOCOCO DEL GRUPO B)

S. agalactiae contiene el antígeno del grupo B de Lancefield en la superficie celular y se denomina estreptococo del grupo B.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estreptococos del grupo B colonizan el tracto genital, el tubo digestivo y, en ocasiones, las vías respiratorias superiores de los seres humanos sanos. Los estreptococos del grupo B causan infecciones en neonatos, mujeres embarazadas y adultos, especialmente en ancianos y pacientes con enfermedades médicas subyacentes.[24] En EE. UU. se producen unos 9 casos de infección invasiva por estreptococos del grupo B por cada 100.000 habitantes, entre neonatos, niños y adultos. En los recién nacidos, los estreptococos del grupo B son la causa más habitual de neumonía, sepsis y meningitis en EE. UU. y Europa occidental.[25] Los adultos con infecciones por estreptococos del grupo B son mujeres puérperas y pacientes con factores de riesgo, como diabetes, enfermedad hepática, enfermedad vascular periférica o neoplasias malignas.

BIOPATOLOGÍA

En el laboratorio, estos microorganismos proliferan como colonias blanco-grisáceas, ligeramente más grandes que las de los estreptococos del grupo A, pero con una zona más estrecha de hemólisis. La identificación bacteriológica definitiva requiere un antisuero específico de grupo o kits comerciales. La cápsula polisacárida, el principal factor de virulencia de los estreptococos del grupo B, es fundamental para que el microorganismo eluda la fagocitosis. Los tipos de polisacáridos capsulares definidos de los estreptococos del grupo B se designan Ia, Ib, Ic, y de II a IX. La inmunidad se basa en la elaboración de anticuerpos específicos de tipo opsonizante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por estreptococos del grupo B de inicio temprano en los niños suele presentarse en el parto o en las 24 h siguientes, pero puede ocurrir en cualquier momento en los primeros 6 días de vida. En los adultos, las manifestaciones clínicas más frecuentes son la infección de los tejidos blandos, la osteomielitis y la artritis séptica.[26]

TRATAMIENTO

La penicilina G intravenosa (400.000 unidades/kg/día en niños o 4 millones de unidades cada 4 h en adultos) durante 10-14 días es el tratamiento de elección para las infecciones por estreptococos del grupo B. Las alternativas para los pacientes alérgicos a la penicilina incluyen la vancomicina (por vía intravenosa en función del peso, con un objetivo valle de 15 a 20 µg/ml) o la ceftriaxona (2 g diarios para adultos) durante 10-14 días. La clindamicina (600 mg por vía intravenosa cada 8 h) puede utilizarse en adultos alérgicos a la penicilina cuando se conoce la susceptibilidad de los estreptococos del grupo B, pero la resistencia es de casi el 40% en algunos entornos. La gentamicina (2,5 mg/kg cada 8-24 h en función del peso y la edad en niños o 1 mg/kg cada 8 h en adultos) puede utilizarse además de la penicilina en personas con meningitis, endocarditis, bacteriemia e infecciones graves de tejidos blandos hasta que la infección esté bajo control.

PREVENCIÓN

Hay vacunas en desarrollo,[A9] pero no se dispone de ninguna vacuna autorizada. El enfoque actual es proporcionar profilaxis antimicrobiana intraparto en mujeres con parto anterior de un bebé con infección invasiva por estreptococos del grupo B, bacteriuria por estreptococos del grupo B durante el embarazo actual, pruebas de cultivo de colonización vaginal o rectal por estreptococos del grupo B, o estado desconocido de estreptococos del grupo B y, o bien parto antes de las 37 semanas de gestación, duración de la rotura de membranas de al menos 18 h, o temperatura intraparto de al menos 38 °C. Todas las mujeres con una gestación de 35 a 37 semanas deben someterse a cribado con un frotis rectal y vaginal para detectar la presencia de estreptococos del grupo B, a menos que ya exista alguna otra indicación para la profilaxis. La profilaxis comienza al inicio del parto con penicilina G intravenosa (dosis de carga de 5 millones de unidades, luego 3 millones de unidades cada 4 h) o ampicilina intravenosa (dosis de carga de 2 g, luego 1 g cada 4 h) hasta el parto. En personas con alergia a la penicilina, se recomienda la prueba de susceptibilidad de los estreptococos del grupo B a la clindamicina (900 mg por vía intravenosa cada 8 h hasta el parto). Cuando no se disponga de pruebas de susceptibilidad o si el estreptococo del grupo B es resistente a la clindamicina, puede utilizarse vancomicina (20 mg/kg por vía intravenosa cada 8 h hasta el parto).

STREPTOCOCCUS DYSGALACTIAE, SUBESPECIE *EQUISIMILIS* (ESTREPTOCOCOS DE LOS GRUPOS C Y G)

Los estreptococos de los grupos C y G que colonizan el tracto genital humano, el tubo digestivo, las vías respiratorias superiores y la piel pertenecen a una única subespecie, *S. dysgalactiae* subespecie *equisimilis.* Producen estreptolisina O y un espectro de enfermedades que se asemeja al de los estreptococos del grupo A, como bacteriemia, artritis séptica, infección de la piel y los tejidos blandos, y faringitis.

TRATAMIENTO

El tratamiento se realiza con penicilina (4 millones de unidades por vía intravenosa cada 4 h) o vancomicina (15-20 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día) durante 5-14 días según el tipo y la gravedad de la infección. Al igual que con la infección estreptocócica del grupo A, la clindamicina (600-900 mg por vía intravenosa cada 8 h) durante 10-14 días se utiliza para la infección por *S. dysgalactiae* subespecie *equisimilis* con fascitis necrosante o síndrome del shock tóxico estreptocócico. Sin embargo, la clindamicina no se debe utilizar en un principio como preparado único, porque algunas de *S. dysgalactiae* subespecie *equisimilis* muestran resistencia a la clindamicina. *S. dysgalactiae* subespecie *equisimilis* también podría presentar resistencia a los macrólidos (el 15-25% de los casos) o a las fluoroquinolonas, lo que limita la utilidad de estos antibióticos a menos que se conozca la sensibilidad.

ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO *VIRIDANS* (GRUPO DE *STREPTOCOCCUS ANGINOSUS*/ GRUPO DE *STREPTOCOCCUS MILLERI*)

Los estreptococos del grupo *viridans* comprenden el grupo de *S. anginosus* (también conocido como grupo *Streptococcus milleri*). El grupo de *S. anginosus* tiene tres especies diferentes: *S. anginosus, Streptococcus constellatus* y *S. intermedius.* Los miembros del grupo de *S. anginosus* son anaerobios facultativos no móviles que pueden ser β-hemolíticos, pero también α-hemolíticos o no hemolíticos. El grupo de *S. anginosus* coloniza normalmente la orofaringe, el tracto gastrointestinal alto y el apéndice. A diferencia de *S. pyogenes* y *S. agalactiae,* el grupo de *S. anginosus* puede provocar abscesos. Los abscesos suelen formarse contiguos a la superficie de la mucosa colonizada, como en el caso de los abscesos dentales o periapendiculares. La bacteriemia primaria, con o sin endocarditis, puede sembrar abscesos metastásicos de pulmón, articulaciones, hueso y bazo. *S. intermedius* tiende a formar abscesos en el cerebro y el hígado. En los pacientes con infecciones bucales, de la cabeza y el cuello, y abdominales, el grupo de *S. anginosus* se puede manifestar como parte de una infección polimicrobiana y debe considerarse como un verdadero patógeno. El empiema por el grupo de *S. anginosus* suele obedecer a una intervención quirúrgica sobre las vías respiratorias o gastrointestinales, y en la mayoría de los casos requiere una toracotomía debido a la compartimentación del empiema y a la dificultad para el tratamiento con antibióticos y un tubo de toracostomía solamente. Al revisar la tinción de Gram del pus de estas infecciones, se observan de forma característica de 20 a 30 cocos grampositivos dentro de los neutrófilos. En presencia de bacteriemia, la probabilidad de endocarditis bacteriana (cap. 61) es superior al 30% con *S. gallolyticus, S. sanguinis, S. gordonii* y *S. mutans,* y de alrededor del 20% con *S. mitis* o *S. oralis.*[27]

TRATAMIENTO

El tratamiento del grupo *S. anginosus* consiste normalmente en el drenaje de cualquier absceso y la terapia con penicilina G (4 millones de unidades por vía intravenosa cada 4 h) u otro antibiótico β-lactámico (p. ej., cefazolina, 500-2.000 mg por vía intravenosa cada 8 h), porque la mayoría de los aislados son susceptibles a los agentes β-lactámicos. Se recomienda una cefalosporina parenteral de tercera generación (ceftriaxona, 2 g por vía intravenosa dos veces al día) para los abscesos cerebrales y la bacteriemia. La vancomicina (15-20 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día) es una alternativa razonable para los pacientes alérgicos a la penicilina. La resistencia a las fluoroquinolonas, si no se detecta al principio, puede instaurarse enseguida. Muchas cepas están desarrollando resistencia a los macrólidos, la mayoría son resistentes a los aminoglucósidos y las sulfamidas carecen de actividad contra las cepas del grupo de *S. anginosus. S. anginosus* es un reservorio de genes de resistencia antimicrobiana, y se sabe que transfiere rasgos de resistencia a otros patógenos, como *S. pyogenes* y *S. pneumoniae.*

OTROS ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO *VIRIDANS*

Más de 30 especies reconocidas de estreptococos del grupo *viridans* (incluidos *Streptococcus mitis, Streptococcus oralis, Streptococcus sanguinis, Streptococcus mutans* y *Streptococcus gordonii*) están implicadas con mayor frecuencia en la endocarditis bacteriana subaguda (cap. 61),[28] las infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con catéteres y neutropenia, y las infecciones purulentas abdominales, hepatobiliares, cerebrales y dentales. La resistencia a la penicilina en estos organismos es del 30 al 50% en algunas zonas, por lo que el tratamiento empírico suele comenzar con vancomicina (de 15 a 20 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día durante 5 a 14 días, dependiendo de la gravedad de la infección y de los factores del huésped) y desciende a un β-lactámico (p. ej., penicilina G 4 millones de unidades por vía intravenosa cada 4 h) si el aislado es susceptible.

ESTREPTOCOCO ZOONÓTICO

STREPTOCOCCUS SUIS

Streptococcus suis (grupos R, S y T de Lancefield), patógeno de los cerdos, puede causar meningitis, sepsis y artritis en los humanos expuestos. La mayoría de las infecciones afectan a personas con una amplia exposición a los cerdos, como los criadores, los trabajadores de los mataderos y los carniceros. En este grupo de personas de alto riesgo, el riesgo anual de meningitis por *S. suis* se ha estimado en 1,2-3 casos por cada 100.000 habitantes. *S. suis* es sensible a la penicilina G (4 millones de unidades por vía intravenosa cada 4 h), a las cefalosporinas de tercera generación (p. ej., ceftriaxona 2 g por vía intravenosa de una a dos veces al día) y a la vancomicina (15-20 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día). La duración del tratamiento varía de 5 a 14 días en función de la gravedad y el lugar de la infección. En las personas con meningitis por *S. suis,* el tratamiento con esteroides, además de antimicrobianos, permite reducir la mortalidad y la discapacidad, incluida la sordera. El uso de guantes para la manipulación de la carne de cerdo cruda, una buena higiene de las manos y la cocción minuciosa de la carne de cerdo deberían prevenir la mayoría de las infecciones por *S. suis.*

STREPTOCOCCUS CANIS

Streptococcus canis (grupo G de Lancefield) se aísla casi siempre en perros, pero también en gatos, marsopas de puerto, vacas, ratones, ratas y conejos. Se han producido infecciones de tejidos blandos y sepsis en humanos, aunque raramente. El tratamiento es con un antibiótico β-lactámico como la penicilina G (4 millones de unidades por vía intravenosa cada 4 h durante 5-14 días según el lugar y la gravedad de la infección).

GRUPO DE *STREPTOCOCCUS GALLOLYTICUS*

Las bacterias del complejo *Streptococcus gallolyticus* son estreptococos no enterocócicos del grupo D de Lancefield que colonizan los intestinos del 10% de los individuos sanos. Las subespecies incluyen *gallolyticus, S. gallolyticus* subespecie *pasteurianus, S. gallolyticus* subespecie *macedonicus* y *S. infantarius*. Estas bacterias están asociadas a la enfermedad hepatobiliar, la meningitis y la endocarditis subaguda en el contexto del carcinoma colorrectal. Estas bacterias son muy sensibles a la penicilina G (4 millones de unidades por vía intravenosa cada 4 h durante 5-14 días según el lugar y la gravedad de la infección).

STREPTOCOCCUS INIAE

Streptococcus iniae es un estreptococo β-hemolítico sin un antígeno del grupo de Lancefield. Causa enfermedades importantes en los peces, sobre todo en la tilapia. La infección humana obedece a la manipulación de peces vivos o muertos. Las infecciones de la piel y los tejidos blandos son las más frecuentes y a menudo se siguen de bacteriemia. El tratamiento es con un antibiótico β-lactámico (p. ej., penicilina G 4 millones de unidades por vía intravenosa cada 4 h durante 5-14 días según el lugar de la infección).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Talan DA, Mower WR, Krishnadasan A, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo for uncomplicated skin abscess. *N Engl J Med*. 2016;374:823-32.
A2. Skoog Ståhlgren G, Tyrstrup M, Edlund C, et al. Penicillin V four times daily for five days versus three times daily for 10 days in patients with pharyngotonsillitis caused by group A streptococci: randomised controlled, open label, non-inferiority study. *BMJ*. 2019;367:l5337.
A3. van Driel ML, De Sutter AI, Thorning S, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3:CD004406.
A4. Galindo E, Hebert AA. A comparative review of current topical antibiotics for impetigo. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20:677-83.
A5. Aboltins CA, Hutchinson AF, Sinnappu RN, et al. Oral versus parenteral antimicrobials for the treatment of cellulitis: a randomized non-inferiority trial. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:581-6.
A6. Miller LG, Daum RS, Creech CB, et al. Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections. *N Engl J Med*. 2015;372:1093-103.
A7. Beaton A, Okello E, Rwebembera J, et al. Secondary antibiotic prophylaxis for latent rheumatic heart disease. *N Engl J Med*. 2022;386:230-40.
A8. Karki P, Uranw S, Bastola S, et al. Effectiveness of systematic echocardiographic screening for rheumatic heart disease in Nepalese schoolchildren: a cluster randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2021;6:420-6.
A9. Fischer P, Pawlowski A, Cao D, et al. safety and immunogenicity of a prototype recombinant alpha-like protein subunit vaccine (GBS-NN) against Group B Streptococcus in a randomised placebo-controlled double-blind phase 1 trial in healthy adult women. *Vaccine*. 2021;39:4489-99.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Maness DL, Martin M, Mitchell G. Poststreptococcal illness: recognition and management. *Am Fam Physician*. 2018;97:517-22.
2. Avire NJ, Whiley H, Ross K. A review of *Streptococcus pyogenes*: public health risk factors, prevention and control. *Pathogens*. 2021;10:248.
3. Kachroo P, Eraso JM, Beres SB, et al. Integrated analysis of population genomics, transcriptomics and virulence provides novel insights into *Streptococcus pyogenes* pathogenesis. *Nat Genet*. 2019;51:548-59.
4. Valderrama JA, Nizet V, Group A. *Streptococcus* encounters with host macrophages. *Future Microbiol*. 2018;13:119-34.
5. Rao A, Berg B, Quezada T, et al. Diagnosis and antibiotic treatment of group a streptococcal pharyngitis in children in a primary care setting: impact of point-of-care polymerase chain reaction. *BMC Pediatr*. 2019;19:1-8.
6. Dubois C, Smeesters PR, Refes Y, et al. Diagnostic accuracy of rapid nucleic acid tests for group A streptococcal pharyngitis: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:1736-45.
7. Lamagni T, Guy R, Chand M, et al. Resurgence of scarlet fever in England, 2014-16: a population-based surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:180-7.
8. Liu Y, Chan TC, Yap LW, et al. Resurgence of scarlet fever in China: a 13-year population-based surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:903-12.
9. Walker MJ, Brouwer S, Forde BM, et al. Detection of epidemic scarlet fever group A streptococcus in Australia. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1232-4.
10. Dhanasekara CS, Marschke B, Morris E, et al. Global patterns of necrotizing soft tissue infections: a systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2021;170:1718-26.
11. Schmitz M, Roux X, Huttner B, et al. Streptococcal toxic shock syndrome in the intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2018;8:88.
12. Babiker A, Kadri SS. ICU management of invasive β-hemolytic streptococcal infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2022;36:861-87.
13. Cortés-Penfield N, Ryder JH. Should linezolid replace clindamycin as the adjunctive antimicrobial of choice in group A streptococcal necrotizing soft tissue infection and toxic shock syndrome? A focused debate. *Clin Infect Dis*. 2023;76:346-50.
14. Bryant AE, Bayer CR, Aldape MJ, et al. Emerging erythromycin and clindamycin resistance in group A streptococci: efficacy of linezolid and tedizolid in experimental necrotizing infection. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;22:601-7.
15. Babiker A, Li X, Lai YL, et al. Effectiveness of adjunctive clindamycin in β-lactam antibiotic-treated patients with invasive β-haemolytic streptococcal infections in US hospitals: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:697-710.
16. Sekuloski S, Batzloff MR, Griffin P, et al. Evaluation of safety and immunogenicity of a group A streptococcus vaccine candidate (MJ8VAX) in a randomized clinical trial. *PLoS One*. 2018;13:e0198658.
17. Karthikeyan G, Guilherme L. Acute rheumatic fever. *Lancet*. 2018;392:161-74.
18. Machipisa T, Chong M, Muhamed B, et al. Association of novel locus with rheumatic heart disease in Black African individuals: findings from the RHDGen Study. *JAMA Cardiol*. 2021;6:1000-11.
19. de Crombrugghe G, Baroux N, Botteaux A, et al. The limitations of the rheumatogenic concept for group A streptococcus: systematic review and genetic analysis. *Clin Infect Dis*. 2020;70:1453-60.
20. Ralph AP, Noonan S, Wade V, et al. The 2020 Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Med J Aust*. 2021;214:220-7.
21. Dougherty S, Okello E, Mwangi J, et al. Rheumatic heart disease: JACC Focus Seminar 2/4. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:81-94.
22. Dop D, Marcu IR, Padureanu R, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (review). *Exp Ther Med*. 2021;21:94.
23. Satoskar AA, Parikh SV, Nadasdy T. Epidemiology, pathogenesis, treatment and outcomes of infection-associated glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16:32-50.
24. Francois Watkins LK, McGee L, Schrag SJ, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal infections among nonpregnant adults in the United States, 2008-2016. *JAMA Intern Med*. 2019;179:479-88.
25. Kadambari S, Trotter CL, Heath PT, et al. Group B streptococcal disease in England (1998-2017): a population-based observational study. *Clin Infect Dis*. 2021;72:e791-8.
26. McLaughlin JM, Peyrani P, Furmanek S, et al. Burden of adults hospitalized with Group B streptococcal infection. *J Infect Dis*. 2021;224:1170-8.
27. Chamat-Hedemand S, Dahl A, Østergaard L, et al. Prevalence of infective endocarditis in streptococcal bloodstream infections is dependent on streptococcal species. *Circulation*. 2020;142:720-30.
28. Chamat-Hedemand S, Dahl A, Hassager C, et al. Streptococcal infective endocarditis: clinical features and outcomes according to species. *Infection*. 2022. [Epub ahead of print.]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

270 INFECCIONES ENTEROCÓCICAS

PATRICE SAVARD Y TRISH M. PERL

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Los enterococos son bacterias endógenas de la flora intestinal humana que constituyen patógenos cada vez más importantes asociados a la atención sanitaria. Los enterococos causan infecciones urinarias, bacteriemia, infecciones intraabdominales y, en raras ocasiones, endocarditis y meningitis. Su aparición como patógenos importantes se debe a su resistencia inherente a los agentes antimicrobianos utilizados habitualmente, a su persistencia en el medio ambiente, a su asociación con dispositivos permanentes y a su transmisión de paciente a paciente, principalmente a través de las manos contaminadas del personal sanitario.

Organismo patógeno

Los enterococos son cocos grampositivos catalasa-negativos que aparecen de forma aislada, o en parejas o cadenas cortas. Son anaerobios facultativos que crecen de forma óptima entre 35 y 37 °C en agar sangre de oveja como organismos α-hemolíticos o no hemolíticos. A diferencia de la mayoría de los estreptococos, los enterococos pueden crecer en caldo con un 6,5% de NaCl e hidrolizar la esculina en presencia de un 40% de sales biliares (medio bilis-esculina). *Enterococcus faecalis* es el agente causante de entre el 80 y el 90% de las infecciones enterocócicas humanas, seguido de *Enterococcus faecium* (entre el 5 y el 10% de las infecciones). *Enterococcus casseliflavus, Enterococcus gallinarum* y *Enterococcus raffinosus* se asocian con menor frecuencia a infecciones, pero también se han comunicado brotes de infección por estos patógenos. Otras especies aisladas en humanos son *Enterococcus avium, Enterococcus caccae, Enterococcus cecorum, Enterococcus dispar, Enterococcus durans, Enterococcus gilvus, Enterococcus hawaiiensis, Enterococcus hirae, Enterococcus italicus, Enterococcus malodoratus, Enterococcus massiliensis, Enterococcus mediterraneensis, Enterococcus mundtii, Enterococcus pallens, Enterococcus pseudoavium, Enterococcus thailandicus* y *Enterococcus timonensis.*

EPIDEMIOLOGÍA

Los enterococos forman parte de la flora normal del intestino del ser humano, y las infecciones, tanto en pacientes hospitalizados como no hospitalizados, pueden tener un origen endógeno o exógeno. La proporción de infecciones causadas por enterococos en pacientes hospitalizados ha aumentado en las últimas décadas. En general, las infecciones urinarias (cap. 263) son la afección clínica más común causada por enterococos. Las especies enterocócicas también son los segundos aislados más comunes de cualquier infección asociada a la atención sanitaria (cap. 261) y la causa más común de infecciones del torrente sanguíneo asociadas a la vía central en pacientes hospitalizados en plantas de hospitalización normales, unidades de cuidados intensivos (UCI) y unidades de oncología para pacientes hospitalizados.[1] Los enterococos también causan alrededor del 15% tanto de las infecciones urinarias asociadas a catéteres como de las infecciones asociadas a la cirugía en Norteamérica. En los entornos comunitarios, los enterococos causan infecciones urinarias complicadas y no complicadas, y están implicados aproximadamente en el 5 al 15% de todos los casos de endocarditis infecciosa (cap. 61). Fuera de EE. UU., estos microorganismos son menos habituales, pero constituyen una causa cada día más importante de infección.

Las especies de *Enterococcus,* especialmente *E. faecium,* en pacientes hospitalizados pueden ser cada vez más resistentes a la vancomicina, la ampicilina o la gentamicina. En 2017, el 82% de los aislados de *E. faecium* y el 7% de los aislados de *E. faecalis* procedentes de infecciones asociadas a la atención sanitaria eran resistentes a la vancomicina. Los enterococos resistentes a la vancomicina determinan unas 55.000 infecciones en pacientes hospitalizados y 5.400 muertes en EE. UU. cada año. Aunque la proporción de resistencia a la vancomicina entre los aislados clínicos enterocócicos en pacientes hospitalizados ha sido históricamente menor en Europa que en EE. UU., alrededor del 18% de todos los aislados europeos de *E. faecium* eran resistentes a la vancomicina en 2019, y la prevalencia variaba del 0 al 50% en los distintos países.

La mayoría de las infecciones por enterococos resistentes a la vancomicina están asociadas a la atención sanitaria (cap. 261), especialmente a la hospitalización en el año anterior, y son el resultado de una fuente exógena (es decir, la transmisión desde el medio ambiente, otro paciente o las manos del personal sanitario) o de la exposición a antimicrobianos.[2] Casi todas las infecciones van precedidas de un período de colonización, principalmente en el tracto gastrointestinal, donde los pacientes pueden albergar la cepa durante años tras la colonización. Aunque muchos pacientes colonizados no desarrollan infecciones, siguen siendo capaces de contaminar el ambiente, excretar y transmitir bacterias a otros pacientes hospitalizados, y precipitar un brote.

Aparte de la colonización gastrointestinal preexistente, los factores de riesgo de las infecciones enterocócicas, en particular las resistentes a la vancomicina, incluyen afecciones subyacentes graves, como la insuficiencia renal (cap. 116), el trasplante previo de órganos sólidos (especialmente, hígado; cap. 140) o de células madre hematopoyéticas (cap. 163), tumores sólidos y neoplasias hematológicas, diabetes mellitus (cap. 210) y neutropenia (cap. 153). Otros factores asociados a la infección son los procedimientos quirúrgicos o gastrointestinales previos, la presencia de un catéter vascular o urinario permanente, factores hospitalarios, como la ubicación en una UCI o en un servicio de oncología para pacientes hospitalizados, la proximidad a pacientes colonizados, la duración prolongada de la hospitalización y la exposición reciente a agentes antimicrobianos.[3]

La mayoría de las clases de antimicrobianos aumentan el riesgo de colonización por enterococos resistentes a la vancomicina y de infecciones clínicas posteriores, pero la vancomicina, las cefalosporinas y los fármacos con actividad frente a organismos anaerobios están especialmente implicados. La colonización por enterococos resistentes a la vancomicina puede coexistir con la infección por *Clostridioides difficile* (cap. 271) en pacientes de alto riesgo, como los pacientes hospitalizados con neoplasias hematológicas.

BIOPATOLOGÍA

Los enterococos son organismos comensales que colonizan el tracto gastrointestinal humano y el tracto genital femenino. Contaminan y también se pueden recuperar del medio ambiente. Aunque no resultan intrínsecamente tan virulentos como otros patógenos grampositivos, bajo determinadas condiciones, la relación de comensalismo se altera y se produce una infección grave. Se han identificado diversos factores de adherencia, como la sustancia de agregación, que permite la unión a las superficies epiteliales y aumenta la capacidad de colonización. La capacidad de adherirse a las válvulas cardíacas y al epitelio de las vías urinarias permite a los enterococos causar endocarditis e infecciones de las vías urinarias. También se sabe que los enterococos secretan factores potenciales de virulencia, como la citolisina-hemolisina, que es una toxina bacteriana que se produce en una proporción mayor de cepas infectantes en comparación con las cepas colonizadoras de heces. Las cepas infectantes también poseen la capacidad de translocarse a través del epitelio intestinal, aunque aún no se han determinado los mecanismos exactos de este proceso. Además, algunos determinantes codificados de la superficie celular pueden mediar en la adherencia a los tejidos del huésped, lo que puede ser importante en el papel de este organismo en la endocarditis. Se desconoce el papel exacto de los polisacáridos capsulares en la colonización o la infección. Se ha puesto de manifiesto que existen cepas que sobreviven dentro de fagocitos, aunque no queda claro si ello representa un éxito de la defensa del huésped o una forma de evasión de los enterococos.

La resistencia intrínseca a múltiples antimicrobianos (incluidas las cefalosporinas, la clindamicina, el trimetoprim-sulfametoxazol y los aminoglucósidos [resistencia baja]) que despliegan los enterococos, junto con su capacidad para adquirir resistencia frente a una serie amplia de antibióticos (incluidas las concentraciones elevadas de penicilinas, fluoroquinolonas, tetraciclina, nitrofurantoína y glucopéptidos) mediante mutación o adquisición de nuevos genes, aumenta su capacidad de supervivencia y proliferación en los numerosos pacientes ingresados y tratados con antimicrobianos de amplio espectro.

En el siglo XXI ha surgido una resistencia antimicrobiana adicional, principalmente en *E. faecium.* Dos genotipos principales, VanA y VanB, son responsables de la resistencia adquirida a la vancomicina. Los genes que codifican el fenotipo VanA, que también dan lugar a una resistencia de alto nivel a la teicoplanina, se transportan en un plásmido o en un transposón conjugativo que es transferible. El genotipo VanA se encuentra fundamentalmente en *E. faecium* y, con menor frecuencia, en *E. faecalis.* VanB se asocia a resistencia variable a la vancomicina, aunque las colonias aisladas suelen ser sensibles a la teicoplanina.

VanA y VanB se encuentran raramente en otros enterococos, pero VanC se recupera intrínsecamente de *E. casseliflavus* y *E. gallinarum.* Cabe destacar que estos elementos genéticos se han integrado en el genoma de *S. aureus* (cap. 267) resistente a la vancomicina. También se ha notificado resistencia a la ampicilina y resistencia de alto nivel a la gentamicina (cap. 258).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los enterococos causan infecciones urinarias, abscesos intraabdominales, infección de heridas, bacteriemia (incluidas las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a la vía central), endocarditis y meningitis, pero no hay manifestaciones clínicas específicas que ayuden a distinguir las infecciones enterocócicas de las causadas por otras bacterias. Se considera que los enterococos no provocan infecciones de las vías respiratorias inferiores y, si se aíslan en este entorno, es probable que correspondan a una colonización y no a una infección. Los enterococos actúan como patógenos oportunistas en pacientes gravemente enfermos y comprometidos, y la proliferación fecal de enterococos se ha implicado en la enfermedad del injerto contra el huésped tras un trasplante de células madre hematopoyéticas (cap. 163).[4]

Infecciones urinarias

Las infecciones urinarias (cap. 263) son el tipo más frecuente de infección causada por enterococos. La mayoría de las infecciones son de origen nosocomial (cap. 261), e incluyen la cistitis no complicada, la pielonefritis, la prostatitis (cap. 114) y el absceso perinéfrico. Generalmente, estas infecciones son secundarias a sondaje urinario o abordaje instrumental.[5] En contraste con las infecciones urinarias asociadas a la asistencia sanitaria, los enterococos causan menos del 5% de los casos de cistitis o pielonefritis no complicadas en mujeres no hospitalizadas por lo demás sanas. Los pacientes con diabetes mellitus parecen tener un mayor riesgo de sufrir infecciones urinarias enterocócicas, pero la bacteriemia enterocócica se asocia con poca frecuencia a las infecciones urinarias.

Bacteriemia

Los enterococos pueden causar infecciones o contaminar la sangre cultivada a través de los cubos de los catéteres contaminados y la piel contaminada. Determinar una verdadera bacteriemia frente a un hemocultivo sin importancia clínica puede ser todo un reto (cap. 256). Los factores de riesgo específicos incluyen la hospitalización prolongada, las sondas uretrales o líneas intravasculares preexistentes, la cirugía reciente, la neoplasia, la neutropenia y la enfermedad del tracto biliar.[6] La bacteriemia secundaria, sin endocarditis, suele tener su origen en las vías urinarias o hepatobiliares o en una infección de tejidos blandos. Los factores de riesgo de bacteriemia por enterococos resistentes a la vancomicina son similares, pero además incluyen enfermedades comórbidas graves preexistentes, como neoplasias hematológicas, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), insuficiencia renal crónica y trasplante de hígado. La exposición previa (y especialmente la exposición prolongada) a fármacos antimicrobianos de amplio espectro, en particular a múltiples fármacos con actividad antianaeróbica (p. ej., clindamicina, metronidazol y piperacilina/tazobactam), es un factor de riesgo constante.

Cuando se aíslan enterococos solamente, el curso es habitualmente poco llamativo y con frecuencia la fiebre es el único signo. La bacteriemia enterocócica suele ser polimicrobiana y más grave, y se presenta a menudo con shock (cap. 94) o coagulación intravascular diseminada (cap. 161).

Endocarditis

Los enterococos, en particular *E. faecalis,* son una causa importante de endocarditis[7] (cap. 61) y representan al menos el 10% de los casos en consumidores de drogas no intravenosas. Alrededor del 25% de los pacientes con bacteriemia por *E. faecalis* presentan endocarditis bacteriana definitiva,[8] y cerca del 50% de los pacientes con endocarditis por *E. faecalis* presentan una neoplasia colorrectal descubierta.[9] La enfermedad se produce sobre todo en pacientes ancianos, con predominio masculino. La mayoría de los casos parecen tener origen extrahospitalario. Los pacientes con una cardiopatía valvular preexistente (cap. 60), incluidas las válvulas protésicas, corren el mayor riesgo, pero muchos pacientes no tienen una cardiopatía subyacente. Los enterococos causan sobre todo endocarditis del lado izquierdo, y afectan fundamentalmente a la válvula mitral. Los pacientes suelen presentar síntomas de endocarditis bacteriana subaguda durante semanas o meses, similares a la presentación clínica de la endocarditis *viridans* estreptocócica, antes de buscar atención médica.

Infecciones intraabdominales

En las infecciones intraabdominales, los enterococos son a menudo detectados como parte de un proceso polimicrobiano. Estas infecciones suelen tener un origen hepatobiliar (cap. 141), incluida la litiasis biliar complicada y la infección postoperatoria tras un trasplante de hígado (cap. 140), y se complican con la formación de abscesos hepáticos[10] y bacteriemia secundaria.

Infecciones de la piel y los tejidos blandos

Los enterococos rara vez causan por sí solos celulitis u otras infecciones de la piel o los tejidos blandos, aunque a menudo se aíslan en infecciones mixtas del sitio quirúrgico, infecciones del pie diabético y úlceras por decúbito, junto con otros bacilos gramnegativos, cocos grampositivos y bacterias anaerobias. Su importancia clínica en estas situaciones no está clara. Se considera que los enterococos no son los patógenos primarios en la osteomielitis crónica. Cuando se identifican, probablemente representan una sobreinfección, por lo que la terapia antimicrobiana puede no requerir antibióticos dirigidos a la erradicación enterocócica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico provisional de una infección por *Enterococcus* puede realizarse rápidamente mediante pruebas de ácido nucleico y confirmarse aislando el organismo mediante cultivo de un lugar estéril, como sangre u orina.

TRATAMIENTO

Debido a la complejidad de las infecciones enterocócicas, debe considerarse una consulta de enfermedades infecciosas para obtener orientación terapéutica. Para cualquier infección enterocócica grave, la terapia empírica debe basarse generalmente en el lugar de la infección, la población de pacientes y la epidemiología local (tabla 270-1). Una vez que se dispone de las pruebas de susceptibilidad realizadas por un laboratorio de microbiología experimentado, los resultados pueden guiar una terapia dirigida eficaz.

El tratamiento óptimo para la mayoría de las infecciones incluye administración intravenosa de ampicilina, penicilina o vancomicina. Excepto en el caso de las infecciones urinarias o de la piel y los tejidos blandos, la terapia estándar con penicilinas y vancomicina debe incluir también la adición de un aminoglucósido sinérgico (es decir, gentamicina o estreptomicina), especialmente en caso de sospecha de endocarditis, siempre que no se detecten resistencias de alto nivel. Ni la tobramicina ni la kanamicina tienen actividad sinérgica contra los enterococos. La oritavancina y la dalbavancina son activas frente a los enterococos sensibles a la vancomicina y pueden tenerse en cuenta en las infecciones de la piel y los tejidos blandos (v. tabla 270-1).

Las cepas de *E. faecium* son cada vez más resistentes a las penicilinas, pero la mayoría de las cepas de *E. faecalis* siguen siendo susceptibles a la ampicilina y a la piperacilina relacionada. Incluso cuando el enterococo parece susceptible al trimetoprim-sulfametoxazol *in vitro,* no debe utilizarse, porque se han notificado fracasos clínicos secundarios a la capacidad de los enterococos para utilizar el folato exógeno. *E. faecalis* es intrínsecamente resistente a la quinupristina-dalfopristina, por lo que no debe utilizarse en la terapia de las infecciones causadas por esta especie, a diferencia de *E. faecium,* que sigue siendo susceptible a ese fármaco.

Para las cepas enterocócicas resistentes a la vancomicina, los agentes potenciales incluyen linezolid, tigeciclina, daptomicina y tedizolid. El linezolid, que es bacteriostático frente a los enterococos, suele ser el fármaco de elección para las infecciones distintas de la bacteriemia,[A1] aunque se asocia a la supresión de la médula ósea, incluida la trombocitopenia, y puede provocar el síndrome serotoninérgico cuando se utiliza en combinación con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (cap. 400). Aunque la daptomicina no está aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. para tratar el enterococo resistente a la vancomicina, se ha asociado a buenos resultados en infecciones de la piel y los tejidos blandos, y bacteriemias. La tigeciclina está aprobada por la FDA para tratar las infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos y las infecciones intraabdominales complicadas causadas por cepas de *E. faecalis* sensibles a la vancomicina, pero una advertencia de recuadro negro exigida por la FDA sobre el posible empeoramiento del resultado global limita su uso.

Infecciones urinarias

La terapia con un único agente suele ser adecuada para tratar las infecciones enterocócicas urinarias. Las opciones incluyen ampicilina, amoxicilina, penicilina, quinolonas, fosfomicina o vancomicina (v. tabla 270-1). Según los datos farmacodinámicos, las aminopenicilinas pueden ser útiles incluso cuando los aislados son resistentes debido a sus altas concentraciones urinarias, pero los datos clínicos son muy limitados.[11] La vancomicina suele reservarse para los pacientes alérgicos a la penicilina o si la cepa presenta un alto nivel de resistencia a la penicilina/ampicilina. Las combinaciones de β-lactámicos con inhibidores de la β-lactamasa suelen reservarse para las infecciones polimicrobianas. La nitrofurantoína también se utiliza ocasionalmente, porque la mayoría de las cepas, aunque sean resistentes a la vancomicina, siguen siendo susceptibles. La fosfomicina también es eficaz para las infecciones urinarias causadas por *E. faecalis* susceptibles.

Bacteriemia sin endocarditis

Muchos casos de bacteriemia enterocócica son transitorios o autolimitados, pero la terapia antibiótica con penicilina o ampicilina (v. tabla 270-1) mejora los resultados, especialmente cuando se instituye en las primeras 48 h.[12] El tratamiento con daptomicina de las infecciones del torrente sanguíneo por enterococos sensibles a la daptomicina y resistentes a la vancomicina es más eficaz con dosis más altas de daptomicina (≥ 9 mg/kg). A diferencia de lo que ocurre en la endocarditis, no se sabe si los pacientes se benefician de la terapia combinada (penicilina o ampicilina o vancomicina más un aminoglucósido), excepto quizá cuando hay un catéter intravascular. En el caso de un catéter intravascular, especialmente por ERV, está indicada la retirada del catéter. Si la bacteriemia es secundaria a infección en otra localización, por ejemplo, un absceso intraabdominal, el drenaje del origen es esencial para la curación.

Endocarditis

La terapia combinada (penicilina, ampicilina o vancomicina intravenosa más un aminoglucósido) con actividad bactericida para esterilizar las vegetaciones es la referencia frente a la endocarditis enterocócica (cap. 61). Otra combinación sinérgica para los pacientes que no toleran los aminoglucósidos incluye ampicilina más ceftriaxona o cefotaxima para tratar la endocarditis por *E. faecalis,* pero no por *E. faecium.*[13,14] Añadir ampicilina y ceftarolina a la daptomicina puede ser mejor que la monoterapia con daptomicina.

Si la cepa de enterococo causal es muy resistente a la gentamicina y a la estreptomicina, deben considerarse agentes alternativos y otra duración del tratamiento, así como una intervención quirúrgica para extraer las válvulas infectadas. Se desconoce la terapia óptima de las cepas de enterococos resistentes a la vancomicina que son resistentes a la ampicilina; las opciones incluyen el linezolid (no aprobado por la FDA para el tratamiento de la endocarditis) y la daptomicina (no aprobada por la FDA para las infecciones enterocócicas) si se descubre que la cepa es susceptible. Sin embargo, cada vez se notifican más casos de resistencia al linezolid incluso en pacientes sin exposición previa al antibiótico, y también se ha notificado resistencia a la daptomicina tanto en *E. faecalis* como en *E. faecium* tras cursos prolongados de terapia.

La endocarditis enterocócica resistente a la vancomicina (cap. 61) puede requerir una intervención quirúrgica precoz, porque los resultados con la terapia antibiótica sola pueden ser malos. Si los hemocultivos repetidos crecen durante más de 7 días tras el inicio de la terapia médica o se presentan otros signos de infección no controlada (fiebre persistente o leucocitosis), debe considerarse la sustitución valvular al principio del curso del tratamiento si no existen contraindicaciones absolutas para la cirugía.

El cambio de medicación intravenosa a oral tras 10 días de terapia puede ser seguro[A2] para la endocarditis por *E. faecalis,* pero debe evaluarse cuidadosamente en consulta con un especialista en enfermedades infecciosas. La duración total de la terapia suele ser de 4 a 6 semanas, con una terapia más prolongada en pacientes que tenían síntomas prolongados antes de buscar terapia, tienen infección de la válvula protésica o recaen tras el tratamiento inicial.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 270-1 OPCIONES DE TRATAMIENTO PARA DIFERENTES ESPECIES DE ENTEROCOCOS EN VARIOS FOCOS DE INFECCIÓN[‖]

	ENTEROCOCCUS FAECALIS	*ENTEROCOCCUS FAECIUM*	ENTEROCOCO RESISTENTE A LA VANCOMICINA (ERV)
Infección urinaria			
Sensible a la PCN/ampicilina*	Ampicilina (1 g i.v. cada 6 h) o amoxicilina (500 mg p.o. 3 veces/día)	Ampicilina (1 g i.v. cada 6 h) o amoxicilina (500 mg p.o. 3 veces/día)	Ampicilina (1 g i.v. cada 6 h) o amoxicilina (500 mg p.o. 3 veces/día) Fosfomicina si es sensible (3 g p.o. 1 vez si se retira el catéter)
Resistencia a la PCN/ampicilina*	Si es susceptible: nitrofurantoína (100 mg p.o. cada 12 h†) o fosfomicina (3 g p.o. 1 vez si se retira el catéter) si no está complicada§ Vancomicina si muestra resistencia a otros preparados	Si es susceptible: nitrofurantoína (100 mg p.o. cada 12 h†) Vancomicina si muestra resistencia a otros preparados	Si es susceptible: nitrofurantoína (100 mg p.o. cada 12 h†) Linezolid (600 mg p.o./i.v. cada 12 h) o Daptomicina (8-12 mg/kg i.v. cada 24 h) o Fosfomicina si es sensible (3 g p.o. 1 vez si se retira el catéter) si no hay complicaciones§
Bacteriemia*			
Sensible a la PCN/ampicilina*	PCN (4 millones i.v. cada 4 h) o ampicilina (2 g i.v. cada 4-6 h) durante 7-14 días	PCN (4 millones i.v. cada 4 h) o ampicilina (2 g i.v. cada 4-6 h) durante 7-14 días	Considere la consulta a un especialista en enfermedades infecciosas PCN (4 millones i.v. cada 4 h) o ampicilina (2 g i.v. cada 4-6 h) si es susceptible
Alergia a la PCN o resistencia a la PCN/ampicilina*	Carga de vancomicina con 20-25 mg/kg seguidos de 15-20 mg/kg cada 8-12 h basada en la dosificación PK/PD utilizando el peso corporal real para alcanzar un nivel sérico de 15-20 µg/ml (valle) Considere la posibilidad de añadir gentamicina si la bacteriemia es prolongada y el laboratorio informa de una sinergia con el preparado con actividad sobre la pared celular	Carga de vancomicina con 20-25 mg/kg seguidos de 15-20 mg/kg cada 8-12 h basada en la dosificación PK/PD utilizando el peso corporal real para alcanzar un nivel sérico de 15-20 µg/ml (valle) Considere la posibilidad de añadir gentamicina si la bacteriemia es prolongada y el laboratorio informa de una sinergia con el preparado con actividad sobre la pared celular	Linezolid (600 mg p.o./i.v. cada 12 h) o Daptomicina (8-12 mg/kg i.v. cada 24 h) durante 14 días
Endocarditis††			
Sensible a la PCN/ampicilina y aminoglucósidos*	Considere la consulta a un especialista en enfermedades infecciosas Terapia combinada indicada PCN (4 millones i.v. cada 4 h) o ampicilina (2 g i.v. cada 4 h) MÁS gentamicina (3 mg/kg i.v. cada 24 h) ambas durante 4‡-6 semanas Ampicilina (2 g i.v. cada 4 h) MÁS ceftriaxona (2 g i.v. cada 12 h) o cefotaxima (2 g i.v. cada 8 h) durante 6 semanas	Consulte a un especialista en enfermedades infecciosas Terapia combinada indicada PCN (4 millones i.v. cada 4 h) o ampicilina (2 g i.v. cada 4 h) MÁS gentamicina (3 mg/kg i.v. cada 24 h) ambas durante 4‡-6 semanas	Consulte a un especialista en enfermedades infecciosas Terapia combinada indicada PNC (4 millones i.v. cada 4 h) o ampicilina (2 g i.v. cada 4 h) MÁS gentamicina (3 mg/kg i.v. cada 24 h) ambas durante 6 semanas
Sensible a la PCN/ampicilina y resistente a la gentamicina* o intolerancia a la gentamicina	Consulte a un especialista en enfermedades infecciosas Terapia combinada indicada: 1) ampicilina (2 g i.v. cada 4 h) MÁS ceftriaxona (2 g i.v. cada 12 h) o cefotaxima (2 g i.v. cada 8 h) durante 6 semanas, o 2) PNC (4 millones i.v. cada 4 h) o ampicilina (2 g i.v. cada 4 h) MÁS estreptomicina† (7,5 mg/kg i.v. o i.m. cada 12 h) durante 4‡-6 semanas	Consulte a un especialista en enfermedades infecciosas Terapia combinada indicada con PCN (4 millones i.v. cada 4 h) o ampicilina (2 g i.v. cada 4 h) MÁS estreptomicina† (7,5 mg/kg i.v. o i.m. cada 12 h), ambas durante 4‡-6 semanas	Consulte a un especialista en enfermedades infecciosas Terapia combinada indicada con PCN (4 millones i.v. cada 4 h) o ampicilina (2 g i.v. cada 4 h) MÁS estreptomicina† (7,5 mg/kg i.v. o i.m. cada 12 h), ambas durante 6 semanas

Alergia a la PCN	Considere la desensibilización de la PCN si la cepa es sensible Carga de vancomicina con 20-25 mg/kg seguidos de 15-20 mg/kg cada 8-12 h basada en la dosificación PK/PD utilizando el peso corporal real para alcanzar un nivel sérico de 15-20 µg/ml (valle) MÁS gentamicina (3 mg/kg i.v. cada 24 h) ambas durante 6 semanas	Considere la desensibilización de la PCN si la cepa es sensible Carga de vancomicina con 20-25 mg/kg seguidos de 15-20 mg/kg cada 8-12 h basada en la dosificación PK/PD utilizando el peso corporal real para alcanzar un nivel sérico de 15-20 µg/ml (valle) MÁS gentamicina (3 mg/kg i.v. cada 24 h) ambas durante 6 semanas	Considere la desensibilización de la PCN si la cepa es sensible Linezolid (600 mg p.o./i.v. cada 12 h) MÁS otro preparado activo o Daptomicina (8-12 mg/kg i.v. cada 24 h) MÁS gentamicina (3 mg/kg i.v. cada 24 h)
Resistente a la PCN/ampicilina y sensible a la gentamicina*	Consulte a un especialista en enfermedades infecciosas Carga de vancomicina con 20-25 mg/kg seguida de 15-20 mg/kg cada 8-12 h basada en la dosificación PK/PD utilizando el peso corporal real para alcanzar un nivel sérico de 15-20 µg/ml (valle) MÁS gentamicina (1 mg/kg i.v. cada 8 h) ambas durante 6 semanas	Consulte a un especialista en enfermedades infecciosas Carga de vancomicina con 20-25 mg/kg seguida de 15-20 mg/kg cada 8-12 h basada en la dosificación PK/PD utilizando el peso corporal real para alcanzar un nivel sérico de 15-20 µg/ml (valle) MÁS gentamicina (1 mg/kg i.v. cada 8 h), ambas durante 6 semanas	Consulte a un especialista en enfermedades infecciosas Linezolid (600 mg p.o./i.v. cada 12 h) MÁS otro preparado activo o Daptomicina 8-12 mg/kg i.v. cada 24 h MÁS gentamicina (1 mg/kg i.v. cada 8 h) ambas durante 6 semanas Considere otras combinaciones, incluida daptomicina + ampicilina o ceftarolina**
Resistente a la PCN/ampicilina y resistente a la gentamicina*	Consulte a un especialista en enfermedades infecciosas Linezolid (600 mg p.o./i.v. cada 12 h) o Daptomicina (8-12 mg/kg i.v. cada 24 h) durante un mínimo de 6 semanas Considere la combinación de daptomicina con ampicilina o ceftarolina** 600 mg i.v. cada 8-12 h Fracasos notificados; considere la cirugía	Consulte a un especialista en enfermedades infecciosas Linezolid (600 mg p.o./i.v. cada 12 h) o Daptomicina (8-12 mg/kg i.v. cada 24 h) durante un mínimo de 6 semanas Considere la combinación de daptomicina con ampicilina o ceftarolina** 600 mg i.v. cada 8-12 h Fracasos notificados; considere la cirugía	Consulte a un especialista en enfermedades infecciosas Linezolid (600 mg p.o./i.v. cada 12 h) MÁS otro preparado activo o Daptomicina (8-12 mg/kg i.v. cada 24 h) durante 6 semanas Considere la combinación con ampicilina o ceftarolina** 600 mg i.v. cada 8-12 h Fracasos notificados; considere la cirugía
Infecciones polimicrobianas intraabdominales/de la piel y los tejidos blandos			
Sensible a la PCN/ampicilina*	Ampicilina-sulbactam 1,5-3 g i.v. cada 6 h O Piperacilina-tazobactam 3,375 g i.v. cada 6 h Pueden utilizarse otras combinaciones previa consulta con un especialista en enfermedades infecciosas	Ampicilina-sulbactam 1,5-3 g i.v. cada 6 h O Piperacilina-tazobactam 3,375 g i.v. cada 6 h Pueden utilizarse otras combinaciones previa consulta con un especialista en enfermedades infecciosas	Ampicilina-sulbactam 1,5-3 g i.v. cada 6 h O Piperacilina-tazobactam 3,375 g i.v. cada 6 h Pueden utilizarse otras combinaciones previa consulta con un especialista en enfermedades infecciosas
Resistencia a la PCN/ampicilina*	Combine vancomicina MÁS otros antimicrobianos que cubran los patógenos primarios	Combine vancomicina MÁS otros antimicrobianos que cubran los patógenos primarios	Consulte a un especialista en enfermedades infecciosas Linezolid (600 mg p.o./i.v. cada 12 h) MÁS otro preparado activo o Daptomicina (8-12 mg/kg i.v. cada 24 h) MÁS otros antimicrobianos que cubran los patógenos primarios

En caso de disfunción renal, la mayoría de los antibióticos precisa un ajuste de la dosis.
*Refiérase a las directrices más recientes para los valores de corte de susceptibilidad.
†No administre si el aclaramiento de creatinina es inferior a 50 ml/min.
‡Trate durante 4 semanas solo si los síntomas han estado presentes durante menos de 3 meses y se observa una respuesta rápida al tratamiento.
§Para una infección urinaria complicada utilice 3 g (1 sobre) p.o. cada 2-3 días (hasta 21 días).
||Dosis referidas para una función renal normal.
**No aprobado por la FDA para las infecciones enterocócicas.
††En caso de endocarditis de válvula protésica, consulte a un especialista en enfermedades infecciosas.
i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; PCN, penicilina; PK/PD, dosificación farmacocinética y farmacodinámica; p.o., oral.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015-2017. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41:1-18.
2. Kelly BJ, Bekele S, Loughrey S, et al. Healthcare microenvironments define multidrug-resistant organism persistence. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022;43:1135-41.
3. Stagliano DR, Susi A, Adams DJ, et al. Epidemiology and outcomes of vancomycin-resistant enterococcus infections in the U.S. military health system. *Mil Med*. 2021;186:100-7.
4. Garrett WS. Enterococcus in graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1064-6.
5. Álvarez-Artero E, Campo-Nuñez A, García-García I, et al. Urinary tract infection caused by *Enterococcus* spp: risk factors and mortality. An observational study. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2021;221:375-83.
6. Jafari S, Abdollahi A, Sabahi M, et al. An update to enterococcal bacteremia: epidemiology, resistance, and outcome. *Infect Disord Drug Targets*. 2022;22:e170322187568.
7. Dahl A, Fowler VG, Miro JM. Sign of the times: updating infective endocarditis diagnostic criteria to recognize enterococcus faecalis as a typical endocarditis bacterium. *Clin Infect Dis*. 2022;75:1097-102.
8. Dahl A, Iversen K, Tonder N, et al. Prevalence of infective endocarditis in *Enterococcus faecalis* bacteremia. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:193-201.
9. Ursi MP, Bertolino L, Andini R, et al. Enterococcal infective endocarditis is a marker of current occult or future incident colorectal neoplasia. *Eur J Intern Med*. 2021;83:68-73.
10. Oliosi E, Rossi G, Nguyen Y, et al. Enterococcal pyogenic liver abscesses: high risk of treatment failure and mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023;42:193-9.
11. Bunnell K, Duong A, Ringsred T, et al. Aminopenicillins for treatment of ampicillin-resistant enterococcal urinary tract infections. *Am J Health Syst Pharm*. 2022;79:1056-65.
12. Rosselli del Turco E, Bartoletti M, Dahl A, et al. How do I manage a patient with enterococcal bacteraemia? *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:364-71.
13. Beganovic M, Luther MK, Rice LB, et al. A review of combination antimicrobial therapy for *Enterococcus faecalis* bloodstream infections and infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2018;67:303-9.
14. Marino A, Munafò A, Zagami A, et al. Ampicillin plus ceftriaxone regimen against *enterococcus faecalis* endocarditis: a literature review. *J Clin Med*. 2021;10:4594.
15. Zhang J, Yu W-Q, Chen W, et al. Sysematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric anti-enterococcal therapy for intra-abdominal infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2021;22:131-43.
16. Contreras GA, Munita JM, Simar S, et al. Contemporary clinical and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: a prospective multicenter cohort study (VENOUS I). *Open Forum Infect Dis*. 2021;9:ofab616.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Infecciones intraabdominales, y de la piel y los tejidos blandos

Dado que las infecciones intraabdominales, y de la piel y los tejidos blandos en las que interviene *Enterococcus* spp. suelen ser polimicrobianas, no suele ser necesario un tratamiento antienterocócico específico.[15] Si se cree que los enterococos son un patógeno importante, se prefiere un antibiótico β-lactámico de amplio espectro (si es susceptible) para cubrir una infección polimicrobiana.

PREVENCIÓN PRIMARIA

La prevención óptima de las infecciones por enterococos resistentes a la vancomicina, similar a la de muchas bacterias multirresistentes, incluye el uso adecuado y el cumplimiento de la higiene de las manos, el uso de precauciones de contacto, el agrupamiento de pacientes colonizados, el manejo adecuado y la retirada a tiempo de los catéteres urinarios y vasculares, la reducción de la presión selectiva de los antibióticos mediante el control administrativo de antimicrobianos, y la limpieza ambiental de los equipos y las habitaciones de los pacientes (cap. 261). Dado que los enterococos resistentes a la vancomicina contaminan y persisten en el ambiente durante largos períodos de tiempo, la limpieza ambiental es especialmente importante para prevenir las infecciones.

Dado que el número de pacientes ya colonizados por enterococos resistentes a la vancomicina en una zona geográfica definida («presión de colonización») puede ser el factor predictivo más significativo de la nueva adquisición de enterococos resistentes a la vancomicina, la descontaminación de la piel de los pacientes, denominada control de la fuente, puede limitar ampliamente la transmisión de patógenos resistentes y reducir las infecciones relacionadas con los dispositivos. El control de las fuentes mediante el baño diario de los pacientes de la UCI con paños saturados de gluconato de clorhexidina ha demostrado ser beneficioso en la mayoría de los estudios, y la aplicación sostenida y adecuada de clorhexidina también puede ser beneficiosa en pacientes hospitalizados no críticos en entornos con altas tasas de enterococos resistentes a la vancomicina o *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina.[A3]

Dado que casi todas las infecciones enterocócicas van precedidas de una colonización gastrointestinal, que solo 1 de cada 10 pacientes colonizados es sintomático y que los pacientes colonizados pueden excretar y transmitir bacterias a otros pacientes hospitalizados, los pacientes colonizados no reconocidos representan la población diana para la prevención y el control de las infecciones. Los programas de vigilancia activa utilizan hisopos rectales para detectar a pacientes colonizados no identificados hasta ese momento y para aislarlos, con objeto de prevenir la posterior transmisión. Pueden recomendarse cultivos de vigilancia o PCR en el momento del ingreso hospitalario para los pacientes con alto riesgo de portación de enterococos resistentes a la vancomicina, y los pacientes colonizados o infectados deben ser puestos en aislamiento utilizando precauciones de contacto. Las precauciones de contacto suelen implicar habitaciones privadas y equipos específicos, como estetoscopios. En comparación, el uso de guantes y batas no parece reducir la adquisición de enterococos resistentes a la vancomicina (o *S. aureus* resistentes a la meticilina)[A4] en comparación con las precauciones estándar, que incluyen la limpieza y desinfección del equipo que se utiliza en las habitaciones de los pacientes.

PRONÓSTICO

Las infecciones focales por enterococos distintas de las infecciones intraabdominales son curables con antibióticos. Sin embargo, la bacteriemia por enterococos se asocia a hospitalización prolongada y costes añadidos, en comparación con pacientes similares sin bacteriemia enterocócica. La bacteriemia secundaria a una fuente intraabdominal conlleva una tasa de mortalidad especialmente elevada. La bacteriemia enterocócica resistente a la vancomicina tiene una tasa de mortalidad intrahospitalaria del 20%[16] o superior, que es aproximadamente el doble de la tasa de mortalidad de la bacteriemia causada por organismos susceptibles. El tratamiento antibiótico adecuado de la bacteriemia en un plazo de 48 h se asocia a mejores resultados, y la mayor mortalidad puede estar relacionada con un retraso en la administración de una terapia antibiótica empírica adecuada.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Shi C, Jin W, Xie Y, et al. Efficacy and safety of daptomycin versus linezolid treatment in patients with vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: an updated systematic review and meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;21:235-45.

A2. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, et al. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380:415-24.

A3. Frost SA, Alogso MC, Metcalfe L, et al. Chlorhexidine bathing and health care-associated infections among adult intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2016;23:379.

A4. Kleyman R, Cupril-Nilson S, Robinson K, et al. Does the removal of contact precautions for MRSA and VRE infected patients change health care-associated infection rate? A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2021;49:784-91.

271

INFECCIONES POR CLOSTRIDIOS Y *CLOSTRIDIOIDES*

MARK H. WILCOX Y ERIK R. DUBBERKE

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

SÍNDROMES DIARREICOS

INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE*

DEFINICIÓN

El sello distintivo de la infección por *C. difficile* es la diarrea, más comúnmente durante o después (hasta 3 meses) de un tratamiento con antibióticos. La mayoría de los casos se definen por la presencia de diarrea clínicamente significativa (tres o más deposiciones sueltas o no formadas al día) más evidencia de *C. difficile* toxígeno o sus toxinas A y/o B en las heces. La infección por *C. difficile* también puede diagnosticarse mediante la visualización directa de seudomembranas colónicas en la endoscopia.

Microorganismo patógeno

C. difficile es un bacilo anaerobio grampositivo, formador de esporas, omnipresente en la naturaleza en todo el mundo. La producción de la toxina B es necesaria para que *C. difficile* cause la infección (cepas toxígenas), pero no todas las cepas de *C. difficile* tienen el gen de la toxina B (cepas no toxígenas).

EPIDEMIOLOGÍA

C. difficile tiene una distribución mundial. Se ha aislado en el suelo, el agua, los hogares de personas por lo demás sanas, los establecimientos minoristas, la carne y las verduras compradas en tiendas de comestibles, y las heces de animales domésticos, ganado y animales salvajes. Más del 50% de los lactantes asintomáticos están colonizados por *C. difficile* en un momento dado, al igual que entre el 10 y el 25% de los niños pequeños. Aproximadamente el 3% de los adultos sanos y asintomáticos están colonizados por *C. difficile*, pero la prevalencia de colonización de *C. difficile* toxígeno en adultos hospitalizados puede llegar al 20%.[1] Aunque los adultos ambulatorios tienen menos probabilidades que los niños de estar colonizados por *C. difficile*, la infección clínica por *C. difficile* es muy infrecuente en los niños, pero la incidencia aumenta con la edad, especialmente entre las personas mayores de 60 años. En los casos asociados a la comunidad, las nuevas infecciones se deben, sobre todo, a la nueva adquisición del organismo seguida de una colonización intestinal. La mayoría de los casos de infección por *C. difficile* de origen sanitario son el resultado de una nueva adquisición de *C. difficile* tras una exposición a antibióticos, con una mediana de 3 a 7 días desde la adquisición de *C. difficile* hasta el inicio de la infección.

La incidencia y la gravedad de la infección por *C. difficile* aumentaron drásticamente en la primera década del siglo XXI, asociadas a una nueva cepa predominante, el ribotipo 027, que se asoció a brotes dramáticos en Norteamérica y Europa. Esta cepa, muy resistente a las fluoroquinolonas, produce una tercera toxina (toxina binaria) y es fácilmente transmisible en el medio sanitario. De 2011 a 2017, un descenso del 36% en el número de casos de infección por *C. difficile* asociada a la atención sanitaria (cap. 261; de unos 305.000 a unos 195.000) se ha relacionado con descensos en la proporción de casos debidos a la cepa 027, de casi el 35% en 2011 a solo el 15% en 2017. Este descenso se debió probablemente a la mejora de la administración de antimicrobianos y a la atención prestada a la prevención de la transmisión de *C. difficile* en los hospitales.[2,3] Se han observado descensos similares en los casos de infección por *C. difficile* asociada a la comunidad debidos a la cepa 027 durante el mismo período de tiempo, pero los casos de infección por *C. difficile* asociada a la comunidad se han mantenido constantes en unos 170.000 al año, aparentemente debido a la ubicuidad de *C. difficile* en la comunidad y a la prescripción estable o incluso creciente de antibióticos para pacientes externos.[4]

BIOPATOLOGÍA

Como anaerobio estricto, las células vegetativas de *C. difficile* mueren tras la exposición al oxígeno. Sus esporas, sin embargo, pueden sobrevivir durante meses en el medio exterior y provocar la colonización. La microbiota intestinal adulta normal proporciona la primera línea de defensa contra la colonización y la infección por *C. difficile*, y el descenso de la colonización desde la infancia hasta la adolescencia refleja la maduración del microbioma intestinal.[5] La actividad metabólica del microbioma sano y la competencia por los nutrientes y los sitios de unión determinan si *C. difficile* colonizará tras una exposición y si la colonización progresará a una infección clínica. Por ejemplo, el microbioma convierte las sales biliares primarias, que el hígado excreta al intestino, en sales biliares secundarias que impiden que las esporas de *C. difficile* germinen y crezcan. Las sales biliares primarias, que pueden tener el efecto contrario, son más frecuentes

cuando su conversión en sales biliares secundarias se ve reducida por el efecto de los antibióticos en el microbioma.

Para que *C. difficile* provoque una infección, debe producir las toxinas A y B, ambas causantes de la glucosilación de las proteínas GTPasas, que a su vez provocan la alteración del citoesqueleto y la muerte celular. Los receptores de unión específicos para las toxinas A y B se localizan principalmente en el colon humano adulto, lo que explica la ausencia de infección por *C. difficile* en lactantes y la rareza de la afectación del intestino delgado. Tras la muerte de las células de la mucosa colónica, las toxinas A y B inducen una inflamación neutrofílica aguda, que puede visualizarse como seudomembranas en la endoscopia. Una importante línea de defensa secundaria parece ser la producción de anticuerpos contra las toxinas A y B, en particular la toxina B, para proteger contra la infección recurrente por *C. difficile*.[6]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

C. difficile puede colonizar el colon sin presentar síntomas. Ante la producción de toxinas, los síntomas clínicos de la infección por *C. difficile* van desde una diarrea leve hasta una diarrea profusa, pero normalmente sin sangre. Una infección más grave puede asociarse a fiebre, retortijones, leucocitosis e hipoalbuminemia. La colitis seudomembranosa potencialmente mortal se caracteriza por grandes pérdidas de líquidos, hipotensión, megacolon tóxico y/o complicaciones sistémicas.

La leucocitosis se produce aproximadamente en el 50% de los casos. La infección grave suele definirse como un recuento de leucocitos > 15.000/μl acompañado de un nivel de creatinina sérica 1,5 veces o más el nivel basal. La infección grave complicada se define comúnmente como un recuento de leucocitos extremadamente alto (> 50.000/μl), a menudo con acidosis láctica, hipotensión, shock, íleo y/o megacolon tóxico.[7]

DIAGNÓSTICO

La diarrea inexplicable (normalmente definida como tres o más deposiciones sueltas o sin forma en ≤ 24 h), especialmente cuando se asocia a una exposición reciente o actual a antibióticos, debe hacer sospechar una posible infección por *C. difficile*. Sin embargo, la sospecha clínica de infección por *C. difficile* suele ser incorrecta, dadas las numerosas causas posibles de diarrea, especialmente en pacientes que presentan múltiples comorbilidades.

Ninguna prueba de laboratorio por sí sola es adecuada para el diagnóstico fiable de la infección por *C. difficile*. La prueba más específica para establecer una infección por *C. difficile* es la detección de las toxinas A y/o B en las heces. El método de laboratorio más utilizado para detectar las toxinas de *C. difficile* es un inmunoensayo enzimático, pero su sensibilidad oscila solo entre el 50 y el 80%. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT), más comúnmente la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), tienen una sensibilidad del 90 al 95% (en comparación con el «patrón oro» del cultivo para una cepa toxígena), pero pueden llevar al sobrediagnóstico de la infección, porque la diarrea puede deberse a otras causas, especialmente en individuos de edad avanzada que han sido hospitalizados con frecuencia, que son portadores inocuos de una cepa toxígena de *C. difficile*. El cultivo de heces para *C. difficile* también carece de especificidad, dado el potencial de colonización por *C. difficile* en lugar de infección. El análisis de las heces para detectar la glutamato deshidrogenasa, o «antígeno común», es una prueba de detección rápida y sensible, pero su especificidad es solo del 50% aproximadamente, por lo que requiere la confirmación con una prueba de toxinas.

Debido a las limitaciones de cada prueba individual, el enfoque óptimo para el diagnóstico de laboratorio de la infección por *C. difficile* es utilizar una combinación de pruebas: PCR o glutamato deshidrogenasa para el cribado, más la detección de toxina libre en las heces para la confirmación. Si los pacientes tienen diarrea documentada (tres o más deposiciones sueltas o sin formar en < 24 h) en ausencia de otras causas identificables de diarrea (p. ej., uso de laxantes y uso reciente de antibióticos), la prueba PCR por sí sola suele ser adecuada para hacer el diagnóstico. En otros pacientes, la infección por *C. difficile* también puede diagnosticarse observando directamente una colitis seudomembranosa en la sigmoidoscopia o la colonoscopia, pero este enfoque es mejor reservarlo para los pacientes con una fuerte sospecha clínica de infección por *C. difficile* a pesar de que las pruebas de laboratorio sean negativas.

La diarrea infecciosa que persiste durante más de 48 h tras el ingreso hospitalario en un paciente adulto se debe casi siempre a una infección por *C. difficile* o por norovirus (cap. 350). Entre las causas no infecciosas comunes de diarrea persistente (cap. 126) se incluyen los laxantes, la enfermedad del intestino irritable (cap. 123), la colitis isquémica (cap. 129) y la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127). Cabe destacar que la colitis isquémica también puede causar seudomembranas, que pueden confundirse con la infección por *C. difficile*. En el caso de la diarrea asociada a antibióticos con un ensayo de toxina *C. difficile* negativo, no suele identificarse la causa. Dado que un resultado negativo de la prueba de toxinas no excluye el diagnóstico de infección por *C. difficile*, puede seguir considerándose el tratamiento empírico de la infección por *C. difficile* en pacientes que presenten síntomas clínicos altamente sugestivos de infección por *C. difficile* una vez excluidos los diagnósticos alternativos.

TRATAMIENTO

Cuando la diarrea es leve, la interrupción de los antibióticos y los cuidados de apoyo pueden ser suficientes para efectuar la curación. Sin embargo, no es posible identificar prospectivamente con seguridad quién responderá a dicho tratamiento, y la mayoría de los pacientes requerirán un tratamiento específico.[8] No obstante, los antibióticos causantes deben suspenderse porque su continuación da lugar a tasas de curación más bajas y a tasas de reinfección más altas.

Para los pacientes con infección leve/moderada o grave por *C. difficile* (definida de diversas formas como un recuento de leucocitos > 15.000/μl o un aumento de la creatinina hasta > 1,5 veces por encima del valor basal), se prefiere la fidaxomicina (200 mg por vía oral dos veces al día durante 10 días) a la vancomicina (125 mg por vía oral cuatro veces al día durante 10 días), porque es igual de eficaz para la infección aguda y mejor para reducir el riesgo de infección recurrente.[A1] La respuesta clínica suele producirse a lo largo de varios días (el tiempo medio hasta la resolución de la diarrea es de unos 3 días). El hecho de que no se resuelva en el quinto o sexto día suele indicar que *C. difficile* no es la causa de los síntomas o, lo que es menos frecuente, que la enfermedad ha progresado demasiado. Para la infección fulminante por *C. difficile* con íleo se recomienda vancomicina (500 mg cuatro veces al día por vía oral o por sonda nasogástrica) más metronidazol (500 mg i.v. cada 8 h), y puede administrarse también vancomicina por enema. Si los síntomas progresan a pesar de esta terapia, debe considerarse la posibilidad de realizar una colectomía para salvar la vida o una ileostomía de asa para salvar el colon antes de que el recuento de leucocitos alcance los 50.000/μl o la concentración de lactato supere los 5,0 mmol/l.

Aproximadamente el 15% de los pacientes tratados con fidaxomicina (en comparación con alrededor del 25% tras el tratamiento con vancomicina) presentan una recurrencia de la infección por *C. difficile* en las 4 semanas siguientes a la finalización del tratamiento, ya sea por una recaída (alrededor del 80% de los casos) si las esporas de *C. difficile* no se erradican por completo o por una reinfección (alrededor del 20% de los casos) con una nueva cepa. Los pacientes con múltiples recidivas de infección por *C. difficile* son extremadamente difíciles de tratar y pueden beneficiarse de la consulta con un especialista en enfermedades infecciosas o un gastroenterólogo. Para estas recidivas, las directrices recomiendan la fidaxomicina (dosificación estándar o dosificación dos veces al día durante 5 días y luego en días alternos durante 20 días bajo la orientación de expertos)[A2] con preferencia a un tratamiento estándar de vancomicina.[9] En pacientes que reciben tratamiento antibiótico para la infección primaria o recurrente por *C. difficile*, el bezlotoxumab (un anticuerpo monoclonal humano contra la toxina B de *C. difficile* infundido a una dosis de 10 mg por kilogramo de peso corporal) se asocia a una tasa de infección recurrente sustancialmente inferior a la del placebo[10] y tiene un perfil de seguridad similar al del placebo.[A3] Las directrices recomiendan el uso de bezlotoxumab más antibióticos para los pacientes que tengan una infección recurrente por *C. difficile* en un plazo de 6 meses.[11]

Para tres o más episodios confirmados de infección por *C. difficile*, el trasplante de microbiota fecal, utilizando material fresco o congelado de donantes administrado mediante enema, colonoscopia o cápsulas orales,[A4] es seguro y eficaz para prevenir la infección recurrente por *C. difficile*, con una tasa de curación aproximadamente del 70%.[A5,A6] Algunos datos también apoyan el trasplante de microbiota fecal frente a la vancomicina para una primera o una segunda infección.[A7] El trasplante fecal también es superior a la fidaxomicina para el tratamiento de la infección recurrente por *C. difficile*,[A8] y se ha demostrado que es seguro durante al menos 3 o 4 años tras el trasplante.[12] RBX2660, un producto basado en la microbiota fecal que se administra por enema,[A9] fue aprobado recientemente por la Food and Drug Administration de EE. UU. (FDA), y SER109, una formulación en cápsulas, también parece prometedor. Las terapias que se están investigando para prevenir la infección recurrente por *C. difficile* incluyen la administración oral de esporas de una cepa de *C. difficile* no toxígena, que en un ensayo redujo la infección por *C. difficile* aproximadamente en un 75%.[A10]

PREVENCIÓN

La clave para prevenir la infección por *C. difficile* se centra en evitar la transmisión de *C. difficile* y en disminuir el riesgo de infección si se produce la transmisión. Lo primero se consigue mediante precauciones de contacto y lo segundo mediante la administración antimicrobiana (cap. 261). Las precauciones de contacto implican colocar a los pacientes con infección por *C. difficile* en habitaciones privadas, cuando estén disponibles, utilizar equipos específicos (p. ej., estetoscopios de aislamiento) y hacer que el personal sanitario lleve batas y guantes siempre que entre en la habitación del paciente. El uso correcto y sistemático de batas y guantes es clave para evitar la contaminación de las manos de los trabajadores sanitarios. Los productos para la higiene de las manos con alcohol no matan ni eliminan las esporas de *C. difficile*, pero el lavado de manos con agua y jabón elimina, como mucho, 1 log de esporas, incluso en condiciones experimentales en las que se garantiza una técnica de lavado de manos adecuada. La limpieza a fondo del entorno es esencial para eliminar las esporas. Aunque no es necesario si se lleva a cabo una limpieza ambiental exhaustiva, a menudo también se utiliza un agente esporicida (p. ej., hipoclorito de sodio). Prevenir el uso innecesario de antibióticos y evitar los de alto riesgo (p. ej., clindamicina, fluoroquinolonas y cefalosporinas de espectro extendido) disminuye el riesgo de colonización e infección al preservar el microbioma, y es probablemente el medio más eficaz para prevenir la infección por *C. difficile*.

Una tendencia preocupante es el creciente uso concomitante de vancomicina oral (125 mg diarios) para prevenir la infección por *C. difficile* mientras los pacientes reciben

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

otros antibióticos, en ausencia de ensayos bien realizados con un seguimiento adecuado.[13] La vancomicina oral es altamente disruptiva para el microbioma y conduce a una mayor alteración del mismo y a un mayor riesgo de infección por *C. difficile* una vez que se deja de tomar. Los probióticos no son eficaces para prevenir la infección por *C. difficile.* Se están llevando a cabo investigaciones para evaluar las intervenciones dirigidas a los portadores asintomáticos de *C. difficile.* La vacuna con toxoide de *C. difficile* se encuentra actualmente en ensayos de fase III.

PRONÓSTICO

La gran mayoría (entre un 80 y un 85%) de los casos sintomáticos se resuelven tras suspender el antibiótico implicado y completar un ciclo de 10 días de fidaxomicina o vancomicina, pero los pacientes con enfermedad refractaria y fulminante acaban necesitando una colectomía. La tasa de mortalidad incrementada de la infección por *C. difficile* para los pacientes hospitalizados puede llegar al 7%, y la mayoría de las muertes se producen en pacientes mayores de 65 años, pero la mortalidad general a los 30 días parece ser de alrededor del 15% debido a la edad de los pacientes y a las comorbilidades. Para los pacientes que tienen recurrencias, el riesgo de muerte es un 33% mayor que para los pacientes con un solo episodio.

DIARREA POR *CLOSTRIDIUM PERFRINGENS* DE TIPO A

C. perfringens de tipo A provoca una intoxicación alimentaria tras la ingestión de alimentos, normalmente carne, muy contaminados con cepas productoras de enterotoxinas. El almacenamiento a temperatura ambiente en lugar de la refrigeración suele ser la causa subyacente. Las bacterias vegetativas ingeridas esporulan y producen enterotoxina en el intestino delgado. Tras un período de incubación de 7 a 15 h, los pacientes desarrollan una diarrea y un dolor abdominal generalmente leves y autolimitados.

En pacientes hospitalizados o institucionalizados, esta bacteria puede causar una diarrea infecciosa grave y prolongada, a menudo en un contexto de uso previo o concomitante de antibióticos.[14] En pacientes con enfermedades mentales institucionalizados, el uso de agentes antidiarreicos se ha asociado a colitis necrosante. La confirmación diagnóstica se basa en la detección de enterotoxina de *C. perfringens* en las heces o en un recuento de 10^6 o más organismos de *C. perfringens* por gramo de heces en las 48 h siguientes al inicio de una enfermedad típica.

TRATAMIENTO

La mayoría de los casos son autolimitados y no necesitan tratamiento. Se recomienda el metronidazol (p. ej., 500 mg cuatro veces al día durante 7-14 días) para los pacientes con diarrea prolongada. Sin embargo, al igual que ocurre con la infección por *C. difficile,* la diarrea puede reaparecer tras un tratamiento exitoso.

ENTERITIS POR *CLOSTRIDIUM PERFRINGENS* DE TIPO C

La enteritis por *C. perfringens* de tipo C, también llamada enteritis necrótica, es una infección necrosante proximal del intestino delgado causada por cepas de *C. perfringens* que producen β-toxina. La enteritis necrótica puede aparecer de forma esporádica o en brotes, con mayor frecuencia en los países en desarrollo, donde afecta sobre todo a niños con malnutrición proteica grave (cap. 197). La enteritis necrótica también se da esporádicamente en el mundo desarrollado, sobre todo entre pacientes diabéticos. Los hallazgos histopatológicos incluyen necrosis profunda del intestino delgado con necrosis vascular y hemorragia en la lámina propia.

Los pacientes afectados suelen desarrollar un dolor abdominal intenso entre 12 h y varios días después de ingerir alimentos contaminados. Son frecuentes los vómitos y la diarrea sanguinolenta, y el abdomen se distiende con asas intestinales engrosadas. El diagnóstico suele ser clínico. El cultivo para identificar cepas específicas productoras de β-toxina de *C. perfringens* sigue siendo una herramienta de investigación.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento es principalmente de apoyo, incluyendo succión nasogástrica y rehidratación. La resección quirúrgica del intestino infectado suele ser necesaria en pacientes que no responden inicialmente a las medidas de apoyo. Los antibióticos empíricos (p. ej., penicilina, cloranfenicol, metronidazol) suelen prescribirse bajo la orientación de expertos, pero se desconoce su eficacia. El pronóstico, que depende de la extensión de la enfermedad y de la disponibilidad de cirugía, oscila entre la recuperación espontánea y la muerte.

INFECCIÓN TISULAR NECROSANTE POR CLOSTRIDIOS

MIONECROSIS POR CLOSTRIDIOS (GANGRENA GASEOSA)

La mionecrosis por clostridios, o gangrena gaseosa, es una infección potencialmente mortal que puede estar causada por varias especies de *Clostridium.* La gangrena gaseosa traumática suele estar causada por *Clostridium perfringens*. *Clostridium septicum* está asociado a la gangrena espontánea, que se cree que está relacionada con la translocación de la bacteria desde el intestino asociada a una neoplasia oculta.

EPIDEMIOLOGÍA

La gangrena gaseosa traumática suele observarse tras una lesión traumática (p. ej., accidentes de tráfico, heridas de bala y arma blanca, lesiones por aplastamiento e inyecciones subcutáneas), sobre todo si se retrasa el tratamiento. La gran mayoría de los casos postraumáticos se deben a *C. perfringens,* pero también puede haber casos asociados a *C. septicum, C. novyi, C. histolyticum, C. bifermentans, C. tertium* y *C. fallax*. Aproximadamente el 30% de los casos se producen tras una intervención quirúrgica del intestino o del tracto biliar debido a la translocación de bacterias a través de la pared intestinal, a menudo en asociación con un adenocarcinoma de colon. La infección también puede producirse en el marco de una enterocolitis neutropénica tras una quimioterapia intensa para el tratamiento de una leucemia aguda.

BIOPATOLOGÍA

C. perfringens se encuentra en todo el mundo en el suelo y en las heces. Los traumatismos penetrantes profundos pueden introducir esporas y cuerpos extraños, creando así las condiciones propicias para un entorno anaeróbico con un bajo potencial de reducción de la oxidación y un pH ácido, que favorecen la germinación de las esporas y el crecimiento de los organismos clostridiales. *C. perfringens* es capaz de producir al menos 12 toxinas, pero se cree que la α-toxina y la θ-toxina son las más importantes,[15] tanto por la necrosis tisular generalizada como por la ausencia característica de una respuesta inflamatoria del tejido. Estas toxinas provocan una necrosis muscular isquémica rápida e irreversible debido a la formación de agregados intravasculares de plaquetas y neutrófilos. Estas agregaciones impiden entonces la translocación de las células inflamatorias desde la vasculatura hasta el lugar de la infección. Estas toxinas también contribuyen al shock al deprimir la contractilidad miocárdica y reducir la resistencia vascular.

Se desconoce el mecanismo que facilita la translocación de *C. septicum* a través de la pared intestinal en presencia de una neoplasia. *C. septicum* produce una α-toxina, no relacionada con la α-toxina de *C. perfringens,* que provoca la muerte celular y cambios en la profusión microvascular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mionecrosis por clostridios traumática suele presentarse con la aparición repentina de dolor intenso en el lugar de la lesión.[16] El período medio de incubación es inferior a 24 h, pero la aparición puede ser varias semanas después de la lesión. La zona infectada puede parecer inicialmente pálida, pero progresa rápidamente hacia un aspecto bronceado, seguido de una coloración púrpura o roja y, a continuación, la formación de bullas. La piel se vuelve tensa y exquisitamente sensible. El drenaje se describe como de aspecto de «agua de fregar» y maloliente. Es frecuente la hipotensión refractaria que no responde a la reanimación con líquidos. Aproximadamente el 15% de los pacientes están bacteriémicos, a veces con una complicación por una hemólisis intravascular brusca. Suelen producirse insuficiencia renal y fallo orgánico multisistémico. La gangrena gaseosa postoperatoria debe sospecharse si se desarrolla una infección del sitio quirúrgico menos de 24 h después de la cirugía intestinal o biliar.

La mionecrosis por clostridios espontánea se presenta con la aparición brusca de fuertes dolores musculares. La infección progresa rápidamente con el desarrollo de edema y bullas. Este síndrome se asocia a neoplasias colónicas (tanto conocidas como ocultas), enterocolitis neutropénica, leucemia y enfermedad inflamatoria intestinal.

DIAGNÓSTICO

Los pacientes suelen presentar un dolor intenso en el lugar de la infección con una rápida progresión del edema a la coloración y a la formación de bullas. Los pacientes suelen presentar signos y síntomas de toxicidad sistémica. El gas en el tejido puede ser evidente por crepitación en la palpación o en las imágenes, pero la intervención quirúrgica por sospecha de infección no debe retrasarse para obtener imágenes que confirmen la presencia de gas. El drenaje puede ser espontáneo o aspirado, y la tinción de Gram revela característicamente abundantes bacilos grampositivos sin células inflamatorias. Las pruebas de ácido nucleico tienen una sensibilidad demasiado baja para depender de ellas.[17] La exploración quirúrgica suele demostrar que el músculo no sangra ni se contrae cuando se estimula. El tejido muscular está groseramente edematoso y puede presentar una coloración entre rojiza y negra.

TRATAMIENTO

El reconocimiento rápido, la inspección quirúrgica y el desbridamiento quirúrgico agresivo (y a menudo extenso) son necesarios para mejorar la supervivencia. El tratamiento inicial a la espera de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana debe ser una combinación de penicilina (o una combinación β-lactámico/β-lactamasa o carbapenémicos para las infecciones polimicrobianas) y clindamicina bajo la orientación de un experto. Es más probable que *C. perfringens* sea resistente a la clindamicina, pero se prefiere la clindamicina para los aislados susceptibles, porque reduce la producción de toxina. Otros antibióticos con actividad contra las cepas susceptibles son el metronidazol, las tetraciclinas y el cloranfenicol.

PREVENCIÓN

La aplicación prolongada de torniquetes debe evitarse, si es posible, para mantener la integridad vascular. La exploración quirúrgica rápida de las heridas traumáticas con desbridamiento del tejido desvitalizado; la eliminación de cuerpos extraños, suciedad y restos, y el drenaje de los hematomas son fundamentales para prevenir la gangrena gaseosa traumática.

PRONÓSTICO

En una serie, todos los pacientes que murieron tenían shock en el momento del diagnóstico, y el 40% de los pacientes con shock murieron en comparación con el 20% en general. Otros factores asociados a un peor pronóstico son la edad avanzada, la leucopenia y la hemólisis. Los factores asociados a un mejor pronóstico incluyen una edad más joven, la afectación de una sola extremidad y un desbridamiento quirúrgico agresivo precoz.

PAENICLOSTRIDIUM SORDELLII

P. sordellii es un bacilo raro, grampositivo, anaerobio, formador de esporas. Produce varias toxinas, algunas de las cuales son antigénicamente similares a las toxinas A y B de *C. difficile,* que pueden provocar una sepsis abrumadora, infecciones necrosantes y la muerte, principalmente en mujeres posparto, consumidores de drogas inyectables y supervivientes de traumatismos.

EPIDEMIOLOGÍA

P. sordellii puede encontrarse en todo el mundo en las aguas residuales, el suelo, el tracto intestinal de los animales, el tracto intestinal de aproximadamente el 0,5% de los seres humanos y el tracto vaginal de entre el 0,5 y el 10% de las mujeres. La infección clínica puede producirse tras heridas traumáticas, parto, aborto médico o espontáneo e inyección de fármacos en la piel o el músculo *(«popping»).*

BIOPATOLOGÍA

Se cree que las principales toxinas de *P. sordellii* son la toxina letal y la toxina hemorrágica, ambas codificadas por genes localizados en plásmidos, que no todos los *P. sordellii* portan. Estas toxinas, que son antigénicamente similares a las toxinas A y B de *C. difficile,* alteran la organización del citoesqueleto y pueden provocar fugas capilares masivas, lo que conduce a un edema progresivo. También pueden provocar un shock tóxico incluso con signos mínimos de infección local.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras el parto o después de un aborto (espontáneo, médico o quirúrgico), las pacientes suelen presentar en el plazo de 1 semana náuseas, vómitos, diarrea, taquicardia e hipotensión en ausencia de fiebre. A menudo, pero no siempre, el útero está sensible en la exploración y aumentado de tamaño en las pruebas de imagen. La fuga capilar provoca colapso vascular, shock tóxico, edema difuso, derrames pleurales y peritoneales, y hemoconcentración con un nivel de hematocrito tan alto como el 80%. El recuento de leucocitos suele ser > 50.000 células/μl y puede superar las 200.000 células/μl.

P. sordellii se asocia con infecciones necrosantes de la piel y los tejidos blandos tras traumatismos y con la inyección de drogas en la piel o los tejidos blandos, especialmente con el consumo de heroína de alquitrán negro (una forma de heroína de base libre que es de color oscuro y pegajosa como el alquitrán o dura como el carbón debido a métodos de procesamiento rudimentarios que dejan impurezas). Los pacientes suelen presentar fascitis necrosante en el lugar de la inyección, a menudo con hipotensión. Las infecciones, que suelen ser polimicrobianas, pueden producirse en grupos de consumidores de drogas debido al uso compartido de una droga contaminada.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección por *P. sordellii* puede ser difícil debido a la falta de síntomas específicos antes de que una infección abrumadora conduzca a un desenlace casi universalmente fatal. Debe sospecharse una infección en una mujer que se presente a los pocos días del parto o de un aborto con náuseas, vómitos o diarrea con leucocitosis. La PCR del material procedente del lugar de la infección es la prueba de elección.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los cuidados de apoyo agresivos y la extirpación quirúrgica del tejido infectado son primordiales. La terapia antimicrobiana inicial debe ser de amplio espectro y abarcar organismos grampositivos, gramnegativos y anaerobios, ya que las infecciones debidas a *P. sordellii* son frecuentemente polimicrobianas. Debido a la poca frecuencia de las infecciones causadas por *P. sordellii,* no se ha identificado un tratamiento definitivo, pero los antibióticos con actividad *in vitro* contra *P. sordellii* incluyen β-lactámicos con actividad anaeróbica, carbapenémicos, clindamicina, metronidazol y cloranfenicol administrados bajo supervisión experta. La antitoxina no está disponible actualmente. A pesar del tratamiento, la mortalidad notificada es del 100% con la infección tras el parto y el aborto, y del 50% con el consumo de drogas inyectables.

INFECCIÓN *POR CLOSTRIDIUM NOVYI* EN USUARIOS DE DROGAS INYECTABLES

C. novyi se encuentra en el suelo y en las heces, y tiene una distribución mundial. Algunas cepas están infectadas con un fago que tiene el gen de la α-toxina, una gran toxina clostridial. Al igual que otras grandes toxinas clostridiales producidas por *C. difficile* y *P. sordellii,* glucosila las proteínas GTPasas celulares, lo que provoca la disfunción del citoesqueleto de actina y la muerte celular. Se produjeron 295 casos de infección entre personas que se inyectaron heroína en la piel y los músculos *(«popping»)* en el Reino Unido entre 2000 y 2009. Las infecciones se asocian a edema en el punto de inyección, fascitis necrosante, edema generalizado y derrames pleurales. Las infecciones tendían a ser polimicrobianas. El tratamiento implica el desbridamiento quirúrgico y antibióticos de amplio espectro bajo supervisión experta.

INFECCIONES NEUROTÓXICAS POR CLOSTRIDIOS

BOTULISMO

DEFINICIÓN

El botulismo, causado por la acción de la toxina botulínica, se caracteriza por una parálisis flácida descendente.

Microorganismo patógeno

C. botulinum, que es un anaerobio obligado grampositivo formador de esporas, está ampliamente distribuido en productos agrícolas, el suelo y los medios marinos. Cada cepa produce una de las ocho toxinas designadas por las letras A a H. Las siete especies conocidas de *Clostridium* productoras de neurotoxina botulínica incluyen *C. baratii, C. argentinense, C. butyricum* y subtipos de estas especies. Todas estas neurotoxinas producen el mismo síndrome; las causas habituales de la enfermedad en humanos son los tipos A, B y E, con casos raros causados por el tipo F y los otros tipos.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El botulismo en humanos suele ser de origen alimentario, estar relacionado con heridas o ser infantil. En raras ocasiones, el botulismo puede ser yatrógeno cuando se inyecta demasiada toxina botulínica por motivos estéticos o la inyección es sistémica por descuido. La toxina botulínica también es un agente potencial de bioterrorismo (cap. 19) si se inhala o ingiere.

En todo el mundo, el botulismo transmitido por los alimentos es el más común, casi siempre debido a la toxina de tipo A, pero con marcadas diferencias geográficas. En EE. UU., los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) han registrado cientos de brotes de botulismo transmitido por los alimentos, normalmente por verduras enlatadas en casa o alimentos fermentados, ocasionalmente por alimentos conservados comercialmente y preparados en restaurantes.[18] Sin embargo, la mayoría de los casos son esporádicos, y en Alaska se da alrededor de un tercio de los casos, normalmente del tipo E, relacionados con el pescado fermentado y los mamíferos marinos preparados y consumidos por los nativos de Alaska. En Europa, la carne y los productos cárnicos están implicados con mayor frecuencia, y predomina la toxina de tipo B. En China predominan los productos vegetales contaminados con la toxina de tipo A.

El botulismo infantil está causado por la producción intestinal de toxina botulínica, generalmente de tipo A o tipo B, tras la presunta ingestión de esporas y la colonización del colon. La miel contaminada es una fuente, pero la mayoría de las veces nunca se identifica el origen. Los síntomas suelen comenzar con estreñimiento, seguido de mala alimentación, llanto débil, letargo y debilidad generalizada. Esta forma de botulismo rara vez se da en adultos, pero se ha descrito en pacientes con anomalías anatómicas o funcionales del intestino, como bolsas ciegas secundarias a una anastomosis intestinal de lado a lado.

El botulismo por heridas, que es la forma menos común, se produce esporádicamente en heridas traumáticas que han sido contaminadas por esporas en el suelo. Se han descrito brotes en consumidores de heroína de alquitrán negro que se inyectan la droga por vía intramuscular o subcutánea. La mayoría de los casos se deben a la toxina de tipo A o de tipo B.

La toxina botulínica se considera un agente bioterrorista potencial de primer orden (cap. 19). Los métodos potenciales de distribución incluyen la contaminación de alimentos, agua o bebidas comerciales, así como la aerosolización en lugares densamente poblados. Una sola liberación de toxina en aerosol podría potencialmente incapacitar o matar al 10% de la población en un radio de 0,5 km.

El botulismo yatrógeno es raro, pero motivo de preocupación creciente, debido al uso cada vez mayor de la toxina botulínica con fines cosméticos o terapéuticos. Las dosis cosméticas son demasiado bajas para causar una enfermedad sistémica, pero los productos no autorizados con concentraciones elevadas pueden provocar síntomas sistémicos. Las dosis más altas utilizadas para los trastornos del movimiento (cap. 379) han causado ocasionalmente botulismo sistémico.

La parálisis flácida del botulismo se debe al bloqueo de la transmisión de acetilcolina a través de la unión neuromuscular de las motoneuronas presinápticas que inervan los músculos. Para un ser humano de 70 kg, la dosis letal estimada de toxina botulínica A

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

purificada es de 0,09 a 0,15 µg cuando se administra por vía intravenosa, de 0,8 a 0,9 µg cuando se inhala y de 70 µg cuando se administra por vía oral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas suelen aparecer entre 10 h y 5 días después de consumir un alimento sospechoso, como conservas o alimentos enlatados en casa. La presentación clínica comienza con parálisis simétricas de los nervios craneales III, IV y VI, con visión borrosa y diplopía.[19] Si están afectados los nervios craneales VII o IX, los pacientes desarrollan facies inexpresiva, con disfagia, disartria y, raramente, disfonía. A continuación, los pacientes desarrollan una parálisis flácida descendente simétrica, con posible afectación de los músculos respiratorios. Las náuseas, los vómitos, el dolor abdominal y la diarrea son frecuentes al principio de la enfermedad, y el estreñimiento puede aparecer a medida que se desarrolla la parálisis. La progresión a lo largo de horas o días y la extensión de la enfermedad son muy variables, con síntomas que a veces se limitan a unos pocos nervios craneales, pero que en ocasiones progresan hasta la parálisis completa de todos los músculos voluntarios.

El examen neurológico muestra ptosis, pupilas dilatadas con reacción lenta, paresia bilateral del VI par craneal y un reflejo nauseoso disminuido, seguido de una afectación de la motoneurona descendente. Los reflejos tendinosos profundos están disminuidos o ausentes. La cognición suele conservarse y los signos vitales son normales.

DIAGNÓSTICO

La presentación clínica de una parálisis flácida aguda con afectación de los nervios craneales, en particular incluyendo la disfunción bilateral del VI par craneal, debe impulsar la inclusión del botulismo en el diagnóstico diferencial, especialmente si hay más de una persona afectada. La debilidad generalizada y la parálisis descendente que se observan en el botulismo contrastan con la parálisis ascendente del síndrome de Guillain-Barré (cap. 388). En ausencia de un alimento sospechoso, debe buscarse otra fuente, como heridas potencialmente infectadas y puntos de inyección de drogas. Por desgracia, el botulismo asociado al bioterrorismo podría determinar un gran número de casos que podrían no tener una fuente típica de alimentos o heridas.

Los laboratorios especializados (de salud pública) pueden detectar la toxina botulínica en los alimentos o en el suero, las heces o el contenido gástrico recogidos antes de la administración de la antitoxina. También está indicado el cultivo de heces y de alimentos o heridas sospechosos. Alrededor de un tercio de los pacientes adultos con evidencia clínica de botulismo alimentario tienen toxina detectable en suero y/o en heces, y la bacteria puede recuperarse de las heces aproximadamente en dos tercios de los casos. En el botulismo de heridas, el aislamiento de *C. botulinum* a partir de cultivos de la herida o la detección de la toxina en suero es diagnóstico.

El diagnóstico diferencial incluye la miastenia grave (cap. 390), el síndrome de Guillain-Barré (cap. 388), la parálisis por garrapatas (cap. 383), el accidente cerebrovascular (caps. 376 y 377), la triquinosis (cap. 327), el síndrome de Lambert-Eaton (cap. 390), la hipocalcemia (cap. 227), la hipermagnesemia (cap. 105), la intoxicación por organofosforados (cap. 96), la intoxicación por atropina (cap. 96) y la intoxicación paralítica por marisco o pez globo (cap. 96). En la electromiografía, los hallazgos son similares tanto en el botulismo como en el síndrome de Lambert-Eaton. El análisis del líquido cefalorraquídeo y las imágenes craneales son normales en el botulismo.

TRATAMIENTO

En EE. UU., los clínicos que sospechen la existencia de botulismo deben ponerse en contacto con el departamento de salud de su estado y pueden obtener asesoramiento experto del Emergency Operations Center de los CDC. Debe ponerse en contacto con organismos de salud pública similares en otros países.

La administración precoz de la antitoxina es clave y no debe retrasarse hasta que se disponga de los resultados microbiológicos.[20] La antitoxina no invierte la parálisis ni neutraliza la toxina ya unida a las terminaciones nerviosas, pero impide la progresión al neutralizar la toxina circulante no unida.

El tratamiento estándar de los adultos es la antitoxina botulínica heptavalente obtenida a través de un protocolo de nuevo fármaco en investigación patrocinado por los CDC de la FDA. La antitoxina botulínica heptavalente contiene anticuerpos de origen equino contra los siete tipos de toxina botulínica conocidos (de la A a la G). Dado que la antitoxina procede de caballos, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad. BabyBIG (inmunoglobulina botulínica), que es un tratamiento de origen humano para el botulismo infantil de los tipos A y B, está disponible a través del Infant Botulism Treatment and Prevention Program de California.

El lavado gástrico, los catárticos o los enemas pueden utilizarse al principio del tratamiento para eliminar la toxina del tracto gastrointestinal. Debido al riesgo de insuficiencia respiratoria, que se produce aproximadamente en el 20% de los casos en las enfermedades transmitidas por los alimentos y en cerca del 60% de los casos de botulismo infantil, el estado respiratorio de los pacientes debe vigilarse cuidadosamente. Otros cuidados de apoyo incluyen habitualmente la alimentación enteral o parenteral (cap. 198) y el posicionamiento en posición de Trendelenburg inversa. Es innecesario el tratamiento antibiótico, a excepción del botulismo de heridas.

PREVENCIÓN

Destruir las esporas en la fuente original de alimentos mediante el calentamiento adecuado, inhibir la germinación o desnaturalizar la toxina preformada (también por calentamiento) es la base de la prevención de las enfermedades transmitidas por los alimentos.

PRONÓSTICO

La muerte suele producirse por insuficiencia respiratoria, pero la tasa de letalidad ha disminuido del 60-70% en el botulismo no tratado al 3-5% con tratamiento. En EE. UU., el botulismo infantil tiene una tasa de mortalidad inferior al 1%. Los pacientes que sobreviven suelen recuperarse por completo.

TÉTANOS

DEFINICIÓN

El tétanos se caracteriza por una rigidez generalizada y espasmos convulsivos de los músculos esqueléticos causados por una neurotoxina producida por *C. tetani* en el lugar de la lesión.[21]

Microorganismo patógeno

C. tetani es un bacilo grampositivo, anaerobio, delgado y móvil cuyas esporas tienen una forma característica parecida a una baqueta o raqueta de tenis. Las bacterias vegetativas producen tetanoespasmina, que es una neurotoxina proteica cuya cadena pesada se une a las células neuronales y cuya cadena ligera bloquea la liberación de neurotransmisores.

EPIDEMIOLOGÍA

C. tetani puede encontrarse hasta en una cuarta parte de las muestras de suelo, sobre todo cuando se han aplicado estiércoles animales. *C. tetani* también puede estar presente en las heces de diversos animales domésticos, de granja y aves de corral.

El tétanos clínico es más frecuente en los climas cálidos y en las zonas rurales muy cultivadas de los países en desarrollo, donde se calcula que se producen 60.000 casos neonatales al año en los países de renta baja.[22] La diabetes, los antecedentes de inmunosupresión y el consumo de drogas intravenosas son factores de riesgo del tétanos. Cada año se registra una media de unos 30 casos de tétanos en EE. UU.

BIOPATOLOGÍA

La neurotoxina del tétanos, a veces denominada tetanoespasmina, es letal para el ser humano en una dosis de 2,5 ng/kg, lo que la sitúa entre las toxinas microbianas conocidas más potentes. El tétanos clínico suele producirse tras la contaminación por *C. tetani* de una herida en la que la tensión de oxígeno es baja, porque el oxígeno es tóxico para *C. tetani*. La contaminación de heridas por *C. tetani* suele producirse a través de un traumatismo o una intervención quirúrgica o en el lugar de inyección de un fármaco, una quemadura, una úlcera cutánea o un cordón umbilical inmaduro. En un entorno con poco oxígeno, las esporas pueden germinar y producir tetanoespasmina, que se une a las terminales nerviosas periféricas y luego es transportada (aproximadamente 75 a 250 mm/día) intraaxónicamente dentro de vesículas unidas a la membrana hasta las neuronas espinales. La cadena ligera pasa a las terminales presinápticas, en donde bloquea la liberación de neurotransmisores en las motoneuronas aferentes inhibidoras. La pérdida de la acción inhibidora provoca una contracción muscular sostenida. La unión de la toxina es irreversible, por lo que la recuperación depende del crecimiento de nuevos terminales axónicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras un período de incubación de 3 a 21 días (media: 8 días), que depende principalmente de la distancia entre el lugar de la lesión y el sistema nervioso central, el tétanos generalizado, que es la manifestación más común, se produce en el 80-90% de los casos notificados en EE. UU. Los períodos de incubación más cortos suelen asociarse a síntomas más graves. El tétanos generalizado se caracteriza por un espasmo tónico persistente con breves exacerbaciones intermitentes, que invariablemente afectan al cuello y la mandíbula. Este trismo (mandíbula trabada), que es la queja inicial en unas tres cuartas partes de los casos, suele llevar a los pacientes al dentista o al cirujano oral. Otros síntomas y signos tempranos incluyen irritabilidad, inquietud, diaforesis y disfagia con hidrofobia y babeo. Los espasmos persistentes de los músculos paraespinosos pueden causar opistótonos. A medida que avanza la enfermedad, todos los músculos se contraen y los más grandes dominan a los más pequeños. El ruido o los estímulos táctiles pueden precipitar espasmos y convulsiones generalizadas. La afectación del sistema nervioso autónomo puede provocar espasmos laríngeos, presión arterial lábil, arritmias cardíacas, diaforesis profunda, hipertermia, rabdomiólisis y retención urinaria. Las complicaciones incluyen deshidratación, infecciones bacterianas, fracturas por contracciones sostenidas y émbolos pulmonares. Sin embargo, los pacientes suelen permanecer lúcidos y afebriles, a menos que presenten infecciones complicadas.

El tétanos local es poco frecuente, muestra una variación considerable en cuanto a su gravedad y se caracteriza por contracciones musculares o espasmos persistentes en la extremidad asociados a una herida contaminada. En los casos más graves, los espasmos dolorosos locales evolucionan hacia un tétanos generalizado. El tétanos cefálico también

es poco frecuente y generalmente se produce tras un traumatismo craneal o una infección por *C. tetani* del oído medio. Tras un período de 1 o 2 días, los síntomas clínicos consisten en una disfunción aislada o combinada de los nervios motores craneales, con mayor frecuencia del VII par craneal. La disfunción puede permanecer localizada o progresar a un tétanos generalizado, y las tasas de supervivencia son bajas.

El tétanos neonatal es una presentación específica de la edad del tétanos generalizado, normalmente cuando *C. tetani* contamina el muñón umbilical poco después del nacimiento. Se produce principalmente en países subdesarrollados, en donde da cuenta hasta de la mitad de todas las muertes neonatales.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del tétanos suele ser clínico y *C. tetani* se recupera del cultivo de heridas o tejidos solo en un tercio de los casos. El análisis del líquido cefalorraquídeo es totalmente normal. El diagnóstico diferencial incluye reacciones distónicas (cap. 379), trastornos convulsivos (cap. 372), tetania hipocalcémica o alcalótica (cap. 227), abstinencia alcohólica (cap. 364) e intoxicación por estricnina (cap. 96). Aunque las reacciones distónicas pueden parecerse al tétanos, pueden distinguirse de este por su rápida respuesta a los agentes anticolinérgicos (cap. 96). La intoxicación por estricnina puede diagnosticarse detectándola en la sangre o la orina.

TRATAMIENTO

Los pacientes con tétanos requieren cuidados intensivos con una asistencia respiratoria meticulosa, control de los espasmos musculares, control de la disfunción del sistema nervioso autónomo, inmunización pasiva y activa, antibióticos y desbridamiento quirúrgico. La gravedad de la enfermedad puede verse atenuada por una inmunidad parcial, por lo que algunos pacientes presentan una enfermedad leve, mientras que otros pacientes tienen una enfermedad más grave.

Cuidados de apoyo

Muchos pacientes requieren intubación endotraqueal, sedación con benzodiacepinas y bloqueo neuromuscular. Debe colocarse una traqueostomía si el tubo endotraqueal provoca espasmos. Suele requerirse una sonda de alimentación para apoyo nutricional.

Las benzodiacepinas, normalmente diacepam administrado por vía intravenosa en incrementos de 5 mg, se utilizan para controlar los espasmos y proporcionar sedación. Pueden ser necesarias dosis muy altas antes de que los síntomas se resuelvan, momento en el que las benzodiacepinas deben reducirse gradualmente durante al menos 2 semanas para evitar el síndrome de abstinencia. Si las benzodiacepinas no pueden controlar los espasmos, es necesario el bloqueo neuromuscular con vecuronio (6-8 mg/h).

Disfunción del sistema nervioso neurovegetativo

La disfunción del sistema nervioso autónomo, que generalmente refleja la liberación excesiva de catecolaminas, suele tratarse con labetalol (0,25-1,0 mg/min) para controlar la presión arterial. La hipotensión puede requerir noradrenalina (cap. 92). La bradicardia puede requerir un marcapasos (cap. 51).

Cuidados específicos

La inmunoglobulina humana antitetánica (una dosis única de 500 UI por vía intramuscular) debe administrarse lo antes posible para neutralizar la toxina que no haya penetrado en las neuronas. La inmunoglobulina intravenosa colectiva y la inmunoglobulina antitetánica equina son alternativas, pero no deben utilizarse si se dispone de inmunoglobulina antitetánica humana.

La inmunización pasiva debe ir acompañada de una inmunización activa con un esquema estándar de tres dosis de toxoide tetánico en un lugar distinto de donde se administra la inmunoglobulina. Los pacientes también deben recibir metronidazol (2 g/día por vía intravenosa durante 7-10 días). Cualquier herida debe ser desbridada y limpiada.

PREVENCIÓN

La vacunación con toxoide tetánico (cap. 15) es extremadamente eficaz y casi todos los casos de tétanos se producen en individuos no inmunizados o inmunizados de forma inadecuada. Los niveles protectores de antitoxina tetánica sérica persisten durante al menos 10 años en las personas que completan la serie primaria. El beneficio incremental de las vacunas de refuerzo rutinarias para prevenir el tétanos parece ser muy pequeño, en el mejor de los casos,[23] pero la Td (toxoides tetánico y diftérico adsorbidos para uso en adultos) se recomienda cada 10 años (cap. 15). Todos los adultos de 19 años o más que aún no hayan recibido una dosis de Tdap (toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y tos ferina acelular) deben recibir una dosis única independientemente del intervalo transcurrido desde la última Td para protegerse contra la tos ferina.[24]

La prevención del tétanos tras una lesión (tabla 271-1) requiere un tratamiento óptimo de la herida, la garantía de una inmunidad adecuada con un refuerzo antitetánico si está indicado y la consideración de la profilaxis antibiótica. Puede ser necesario un desbridamiento o una intervención quirúrgica para eliminar el tejido necrótico, las colecciones purulentas o los cuerpos extraños que favorecen las condiciones de bajo oxígeno necesarias para que germinen las esporas del tétano. La inmunización pasiva con inmunoglobulina antitetánica solo se recomienda en pacientes que no hayan recibido una inmunización previa adecuada y cuya herida presente un alto riesgo de contaminación con tétanos en función del intervalo transcurrido desde la lesión, la presencia de tejido desvitalizado, la profundidad de la lesión o la presencia prolongada de un cuerpo extraño. Las pruebas de inmunidad al tétanos en el punto de atención son un método potencial para reducir la revacunación innecesaria.[25] Pueden administrarse penicilina (500 mg cada 6 h) y metronidazol (500 mg cada 6-8 h) durante 7 días, pero la inmunización y la limpieza de las heridas son más importantes para prevenir el tétanos.

TABLA 271-1 GUÍA PARA LA PROFILAXIS ANTITETÁNICA EN EL TRATAMIENTO RUTINARIO DE HERIDAS

HISTORIAL DE TOXOIDE TETÁNICO ADSORBIDO (N.° DE DOSIS)	*HERIDAS LIMPIAS Y MENORES*		*OTRAS HERIDAS**	
	Tdap O Td†	IGT‡	Tdap O Td†	IGT‡
< 3 o desconocido	Sí	No	Sí	Sí
≥ 3	No§	No	No¶	No

*Como heridas contaminadas con suciedad, heces, suelo y saliva; heridas punzantes; avulsiones, y heridas por proyectiles, aplastamiento, quemaduras y congelación.

†Se recomienda en niños menores de 7 años toxoide difteria-tétanos pediátrico más vacuna acelular de la tos ferina (DTaP); si está contraindicada la vacuna de la tos ferina, se administra toxoide difteria-tétanos (DT) pediátrico. En las personas de edades comprendidas entre 7 y 9 años o de más de 65 se recomienda toxoide difteria-tétanos adulto (Td). En las personas de 10 a 64 años se prefiere toxoide de difteria-tétanos del adulto más vacuna acelular de la tos ferina (Tdap) a Td si el paciente no ha recibido nunca Tdap y no tiene contraindicaciones a la vacuna de la tos ferina. En las personas de 7 años y mayores, si no se dispone de él o no está indicado por la edad, se prefiere el Td al toxoide tetánico (TT) solo. Obsérvese que las formulaciones pediátricas (DT y DTaP) contienen una cantidad similar de toxoide tetánico a la del Td del adulto, pero contienen 3-4 veces más de toxoide diftérico. Las vacunas DTaP y Tdap no contienen tiomersal como conservante.

‡IGT es la inmunoglobulina humana frente al tétanos. Debe utilizarse la antitoxina tetánica equina cuando no se disponga de IGT.

§Sí, si han pasado más de 10 años desde la última dosis.

¶Sí, si han pasado más de 5 años desde la última dosis.

Tomado de Gerding DN, Johnson S. Clostridial infections. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. New York: Elsevier Health Services; 2019:1890-1897.

PRONÓSTICO

Incluso con la terapia de antitoxina, los síntomas persisten normalmente de 3 a 4 semanas debido al tiempo necesario para el transporte intraaxónico de la toxina, por lo que los pacientes con tétanos generalizado moderado o grave suelen requerir tratamiento hospitalario de 3 a 6 semanas. La tasa de mortalidad global del tétanos generalizado es del 20 al 25% a pesar de un tratamiento médico óptimo. Las tasas de mortalidad son bajas en los pacientes parcialmente inmunizados, pero del 50 al 60% en los no inmunizados, a pesar de los cuidados expertos.[26] Las tasas de mortalidad más elevadas se dan en los extremos de edad, generalmente por neumonía. Los pacientes que se recuperan suelen hacerlo por completo. El tétanos local tiene un pronóstico excelente, con una tasa de mortalidad de alrededor del 1%, pero la supervivencia es mala en el caso del tétanos cefálico, con una tasa de mortalidad del 15 al 30%.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Beinortas T, Burr NE, Wilcox MH, et al. Comparative efficacy of treatments for *Clostridium difficile* infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:1035-44.

A2. Guery B, Menichetti F, Anttila VJ, et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:296-307.

A3. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2017;376:305-17.

A4. Hui W, Li T, Liu W, et al. Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent *C. difficile* infection: an updated randomized controlled trial meta-analysis. *PloS One*. 2019;14:e0210016.

A5. Tariq R, Pardi DS, Bartlett MG, et al. Low cure rates in controlled trials of fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2019;68:1351-8.

A6. Kao D, Roach B, Silva M, et al. Effect of oral capsule- vs colonoscopy-delivered fecal microbiota transplantation on recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:1985-93.

A7. Baunwall SMD, Andreasen SE, Hansen MM, et al. Faecal microbiota transplantation for first or second *Clostridioides difficile* infection (EarlyFMT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7:1083-91.

A8. Hvas CL, Jørgensen SMD, Jørgensen SP, et al. Fecal microbiota transplantation is superior to fidaxomicin for treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 2019;156:1324-32.

A9. Khanna S, Assi M, Lee C, et al. Efficacy and safety of RBX2660 in PUNCH CD3, a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a Bayesian primary analysis for the prevention of recurrent *Clostridioides difficile* infection. *Drugs*. 2022;82:1527-38.

A10. Feuerstadt P, Louie TJ, Lashner B, et al. SER-109, an oral microbiome therapy for recurrent *Clostridioides difficile* infection. *N Engl J Med*. 2022;386:220-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Crobach MJT, Vernon JJ, Loo VG, et al. Understanding *Clostridium difficile* colonization. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31:e00021-17.
2. Dubberke ER, Rohde JM, Saint S, et al. Quantitative results of a national intervention to prevent *Clostridioides difficile* infection: a pre-post observational study. *Ann Intern Med*. 2019;171:S52-8.
3. Kazakova SV, Baggs J, McDonald LC, et al. Association between antibiotic use and hospital-onset Clostridioides difficile infection in US acute care hospitals, 2006-2012: an ecologic analysis. *Clin Infect Dis*. 2020;70:11-8.
4. Guh AY, Mu Y, Winston LG, et al. Trends in U.S. burden of Clostridioides difficile infection and outcomes. *N Engl J Med*. 2020;382:1320-30.
5. Derrien M, Alvarez AS, de Vos WM. The gut microbiota in the first decade of life. *Trends Microbiol*. 2019;27:997-1010.
6. Kordus SL, Thomas AK, Lacy DB. Clostridioides difficile toxins: mechanisms of action and antitoxin therapeutics. *Nat Rev Microbiol*. 2022;20:285-98.
7. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66:e1-e48.
8. Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of Clostridoides (Clostridium) difficile infection in adults in 2020. *JAMA*. 2020;323:1403-4.
9. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, et al. Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 focused update guidelines on management of *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e1029-44.
10. Hyte ML, Arphai LJ, Vaughn CJ, et al. The role of bezlotoxumab for the prevention of recurrent Clostridioides difficile infections: a review of the current literature and paradigm shift after 2021. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11:1211.
11. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, et al. ACG clinical guidelines: prevention, diagnosis, and treatment of *Clostridioides difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:1124-47.
12. Saha S, Mara K, Pradi DS, et al. Long-term safety of fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile* infection. *Gastroenterology*. 2021;160:1961-9.
13. Chang LL, Allegretti J, Skinner AM, et al. Oral vancomycin as secondary prophylaxis for prevention of recurrent *Clostridioides difficile* infection. *N Engl J Med*. 2023;388:654-6.
14. Kiu R, Hall LJ. An update on the human and animal enteric pathogen *Clostridium perfringens*. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7:141.
15. Gohari IM, Navarro MA, Li J, et al. Pathogenicity and virulence of *Clostridium perfringens*. *Virulence*. 2021;12:723-53.
16. Stevens DL, Bryant AE, Goldstein EJ. Necrotizing soft tissue infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35:135-55.
17. Chen K, Ahmed S, Sheng Y-S, et al. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification-based assays for *Clostridium perfringens*-associated diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2020;58:e00363-20.
18. Lúquez C, Edwards L, Griffin C, et al. Foodborne botulism outbreaks in the United States, 2001-2017. *J Front Microbiol*. 2021;12:713101.
19. Hatami F, Shokouhi S, Mardani M, et al. Early recovery of botulism: one decade of experience. *Clin Toxicol (Phila)*. 2021;59:628-32.
20. Peñuelas M, Guerrero-Vadillo M, Valdezate S, et al. Botulism in Spain: epidemiology and outcomes of antitoxin treatment, 1997-2019. *Toxins (Basel)*. 2022;15.
21. Yen LM, Thwaites CL. Tetanus. *Lancet*. 2019;393:1657-68.
22. Pfausler B, Rass V, Helbok R, et al. Toxin-associated infectious diseases: tetanus, botulism and diphtheria. *Curr Opin Neurol*. 2021;34:432-8.
23. Slifka AM, Park B, Gao L, et al. Incidence of tetanus and diphtheria in relation to adult vaccination schedules. *Clin Infect Dis*. 2021;72:285-92.
24. Burke M, Rowe T. Vaccinations in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2018;34:131-43.
25. Low R, Young K, Verani L, et al. Point-of-care testing for tetanus immunity: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J*. 2022. [Epub ahead of print.]
26. Qaderi S, Qaderi F, Tarki FE, et al. Generalized, non-neonatial tetanus is a highly fatal disease in Afghanistan: a case series study. *Int J Infect Dis*. 2021;103:568-72.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

272

INFECCIONES POR BACILOS GRAMPOSITIVOS

ROSE KIM, HEATHER CLAUSS Y ANNETTE C. REBOLI

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

INFECCIONES CAUSADAS POR *BACILLUS ANTHRACIS* Y OTRAS ESPECIES DE *BACILLUS*

DEFINICIÓN

El género *Bacillus* engloba diversas especies estrechamente relacionadas desde el punto de vista filogenético. El grupo de *Bacillus cereus* incluye: *Bacillus anthracis,* agente causal del carbunco; *Bacillus cereus,* causante de intoxicaciones alimentarias e infecciones localizadas y sistémicas, y *Bacillus thuringiensis,* patógeno de insectos que produce infecciones oculares y otras infecciones en humanos inmunodeprimidos.[1] Otras especies de *Bacillus* que provocan infecciones en personas son *B. circulans, B. licheniformis, B. megaterium, B. pumilus, B. sphaericus* y *B. subtilis* (tabla 272-1).

Microorganismo patógeno

Bacillus spp. son bacilos grampositivos, grandes, aerobios o anaerobios facultativos y formadores de esporas (fig. 272-1). Las principales especies patógenas del grupo de *B. cereus* tienen plásmidos portadores de genes para la formación de toxinas proteicas.

EPIDEMIOLOGÍA

El género *Bacillus* comprende especies endémicas presentes en el suelo y el agua, con amplia distribución mundial. Sus esporas son extremadamente duras y resistentes al calor y la desecación, de modo que persisten en estado latente durante períodos de tiempo prolongados. Las esporas sobreviven en el suelo durante décadas y también resisten varios años en el interior de edificaciones, donde están protegidas de la luz ultravioleta. También se han aislado esporas a partir de alimentos, insectos y plantas. La persistencia de esporas en el suelo se ve influida por diversas condiciones ambientales, como altas temperaturas, baja humedad del suelo, sequía tras un período de altas precipitaciones anuales y pH alcalino.

Bacillus anthracis

El carbunco es una enfermedad presente sobre todo en África, India, Oriente Medio y el Sudeste Asiático, así como en áreas de Centroamérica y Sudamérica. Es una infección enzoótica en el África subsahariana, donde los casos se dan en animales salvajes y domésticos, que se infectan al pastar, por ingestión o inhalación de esporas de *B. anthracis* presentes en el suelo. Los casos pueden ser esporádicos o ser parte de un brote. En África, los casos en personas superan a los registrados en el resto del mundo. En Europa y en Norteamérica, los casos en animales son esporádicos y en personas son muy infrecuentes. Un único caso aislado en un área no endémica debe generar preocupación por una posible acción de bioterrorismo (cap. 19).

Los casos de carbunco en personas suelen asociarse a exposición a animales infectados o a sus productos. Pueden ser esporádicos o registrarse como parte de un brote. Los productos implicados son carne, huesos, lana (enfermedad de los clasificadores de lanas), pelo, cuero y artículos fabricados con estos materiales. Se ha documentado la transmisión a partir de moscas como causante de infección cutánea.

El carbunco por inhalación se produce al inspirar esporas presentes en productos contaminados o tras la liberación intencionada de esporas en un acto bioterrorista. El carbunco digestivo, o gastrointestinal, se adquiere por ingestión de esporas o formas vegetales presentes en la carne de animales infectados o en agua contaminada. Se han registrado asimismo infecciones por carbunco inoculado en consumidores de drogas intravenosas tras uso de heroína contaminada con esporas de carbunco.[2]

Se han notificado diversos brotes. En un brote que se produjo en 1979 en Sverdlovsk, Rusia, se confirmaron 70 casos de carbunco por inhalación tras la liberación accidental de esporas en una instalación militar. En Zimbabue, en el mayor brote ocurrido en personas, se produjeron aproximadamente 10.000 casos, casi todo ellos cutáneos, y 182 muertes, a lo largo de 6 años, desde 1979 hasta 1985. En 2001, cartas que contenían esporas de carbunco fueron enviadas por el servicio postal de EE. UU. a destinatarios residentes en Florida, la ciudad de Nueva York y Washington D.C. Como consecuencia de este acto, resultaron infectadas 22 personas, de las cuales 11 desarrollaron infecciones cutáneas, 11 infecciones por inhalación y 5 murieron. Alrededor de 10.000 ciudadanos estadounidenses recibieron profilaxis antibiótica tras la exposición para contener el brote.

Bacillus cereus

Los alimentos asociados con mayor frecuencia a intoxicación alimentaria por *B. cereus* son carnes, verduras y salsas. A menudo, la forma emética de la intoxicación alimentaria por *B. cereus* se asocia a alimentos ricos en almidón, como arroz, especialmente arroz frito, y ensalada de patata. Una manipulación y un almacenamiento inadecuados de los alimentos constituyen la causa más probable. A menudo, el arroz contaminado se conserva a temperatura ambiente para preservar su textura y después se consume recalentado. El recalentamiento puede eliminar el microorganismo y la toxina diarreica, pero no la toxina emética.

B. cereus, la bacteria que con mayor frecuencia contamina la leche materna,[3] causa en ocasiones una infección grave en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. *B. cereus* contamina los productos durante su recogida, almacenamiento o entrega. Se han referido casos de queratitis relacionados con contaminación de lentes de contacto.

TABLA 272-1 *BACILLUS* ASOCIADAS A ENFERMEDADES HUMANAS DISTINTAS DEL CARBUNCO

SITIO DE INFECCIÓN	PATÓGENO	SÍNDROME CLÍNICO
Circulación sanguínea	*B. cereus* *B. circulans* *B. licheniformis* *B. megaterium* *B. pumilus* *B. sphaericus* *B. subtilis*	Bacteriemia Sepsis relacionada con catéter
Hueso/articulaciones	*B. cereus* *B. alvei*	Osteomielitis Artritis séptica
Cerebro/meninges	*B. cereus* *B. circulans* *B. megaterium* *B. subtilis* *B. licheniformis* *B. pumilus* *B. sphaericus*	Meningoencefalitis Meningitis Infección de derivación de LCR Meningitis después de extravasación de LCR
Ojo	*B. cereus* *B. circulans* *B. thuringiensis*	Endoftalmitis Queratitis Úlceras corneales
Gastrointestinal	*B. cereus* *B. licheniformis* *B. subtilis* *B. pumilus*	Intoxicación alimentaria emética Intoxicación alimentaria diarreica
Corazón	*B. cereus* *B. circulans* *B. subtilis*	Endocarditis
Oído	*B. subtilis*	Otitis Mastoiditis
Pulmón	*B. cereus* *B. subtilis* *B. sphaericus*	Neumonía Empiema
Tejidos blandos	*B. cereus* *B. pumilus* *B. thuringiensis*	Celulitis Fascitis necrosante Abscesos
Heridas	*B. cereus* *B. circulans* *B. subtilis* *B. thuringiensis*	Infecciones de heridas postraumáticas o posquirúrgicas Quemaduras infectadas

LCR, líquido cefalorraquídeo; SNC, sistema nervioso central.

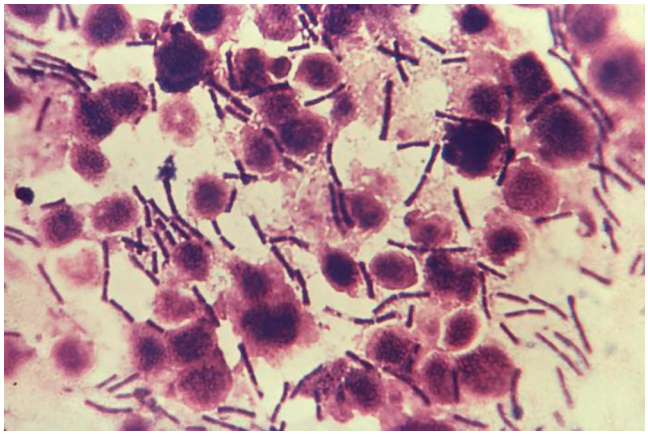

FIGURA 272-1. Bacilos grampositivos de *Bacillus anthracis*. (Fuente: phil.cdc.gov.)

BIOPATOLOGÍA

Bacillus anthracis

El carbunco cutáneo se produce al introducirse las esporas de *B. anthracis* a través de discontinuidades micro- o macroscópicas de la piel, mientras que el carbunco por inyección tiene lugar por inoculación directa a través de la piel intacta. En el carbunco cutáneo clásico se forma una pústula en el punto de inoculación, que se ulcera debido a necrosis por coagulación. Un edema extenso rodea la lesión. El microorganismo se multiplica localmente y puede propagarse por la circulación sanguínea o por vía linfática a otros órganos. En el carbunco por inyección, el punto de inoculación de la bacteria muestra edema extenso, pero carece de los otros signos del carbunco cutáneo.

Una vez inhaladas, las esporas de *B. anthracis* son transportadas por macrófagos alveolares y células dendríticas a los ganglios linfáticos regionales. Las esporas germinan en la sangre y los tejidos. Tras la germinación, las células vegetativas producen una cápsula antifagocítica[4] y proteínas de la toxina del carbunco, que son importantes factores de virulencia. La toxina del carbunco está integrada por tres proteínas: antígeno protector, factor de edema y factor letal. Estas toxinas neutralizan los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, provocando una enfermedad mortal. La cápsula no solo previene la fagocitosis, sino que potencia la citotoxicidad e induce la producción de citocinas. Los infiltrados pulmonares, observados en las radiografías aproximadamente en un tercio de los casos, son áreas de formación de edema pulmonar y membrana hialina, no de neumonía bacteriana. Los derrames pleurales se producen por bloqueo de la circulación linfática normal en el mediastino.

El carbunco digestivo se clasifica como primario o secundario. El primario se desarrolla tras ingerir carne de un animal infectado con carbunco, mientras que el secundario es consecuencia de bacteriemia por *B. anthracis.* Las esporas invaden la mucosa gastrointestinal, en la que causan necrosis y ulceración, que pueden conducir a hemorragia. Las esporas son luego transportadas a los ganglios linfáticos mesentéricos, donde se replican e inducen bacteriemia.

La meningitis, que puede producirse como complicación de cualquier forma de carbunco, se debe a la diseminación hematógena hasta las meninges. Como consecuencia de ello, las meninges se muestran edematosas y hemorrágicas. Puede producirse arteritis cerebral difusa.

Bacillus cereus

El potencial patógeno de *B. cereus* es muy variable y se basa en una serie de factores de virulencia. Las enterotoxinas ingeridas con alimentos contaminados causan diarrea. Estas toxinas son termolábiles y pueden eliminarse calentando los alimentos a una temperatura alta, que destruye el microorganismo y neutraliza la toxina. Además de la toxina preformada que puede ingerirse en la comida, la bacteria produce también toxina dentro del tubo digestivo. La toxina cereulida, termoestable y formada en el alimento previamente, es la causante de la emesis. Los genes de la cereulida están presentes solo en ciertas cepas de *B. cereus,* mientras que los de la enterotoxina tienen una distribución más amplia. En animales del África subsahariana y en casos humanos se han aislado algunas cepas altamente patógenas de *B. cereus,* con plásmidos de virulencia de *B. anthracis* que expresan toxinas de carbunco y están dotadas de cápsula. Estas cepas producen una gran cantidad de esfingomielinasa, que contribuye a la patogenia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Bacillus anthracis

El carbunco puede manifestarse en cuatro tipos de infección: cutánea, por inhalación, digestiva y por inyección.[5] La forma más frecuente es el carbunco cutáneo, que representa alrededor del 95% de los casos. Entre 2 y 5 días después de la inoculación de esporas en la piel aparece una lesión pruriginosa en forma de pápula indolora, que progresa a un estadio vesicular y, después, a una escara negra e indolora rodeada de edema y un anillo de vesículas, descrito como «corona de perlas» (fig. 272-2). El carbunco por inyección es una forma muy poco frecuente de carbunco cutáneo, notificada en consumidores de drogas intravenosas que se han inyectado heroína contaminada con *B. anthracis.* Las lesiones cutáneas no son características del carbunco cutáneo. El edema es manifiesto en el sitio de inyección.

Para el carbunco por inhalación, el período de incubación suele ser de 1 a 7 días, aunque puede llegar a los 60 días. La presentación clínica inicial es inespecífica y compatible con una enfermedad similar a la gripe, con fiebre, malestar general, tos seca, disnea y dolor torácico. Los signos característicos del carbunco inhalatorio son linfoadenopatía mediastínica, mediastinitis hemorrágica y derrame pleural. Una radiografía de tórax o una tomografía computarizada (TC) revelan un mediastino agrandado, así como amplios derrames pleurales serosanguinolentos o hemorrágicos, generalmente bilaterales (fig. 272-3). En el líquido pleural se han hallado concentraciones elevadas de la toxina factor letal. Si se retrasa el tratamiento, los pacientes desarrollan dificultad respiratoria grave y shock séptico.

El carbunco digestivo, muy poco frecuente y responsable de apenas el 1% de los casos, se manifiesta con afectación orofaríngea o intestinal. Los síntomas suelen aparecer entre 1 y 5 días después de la ingesta de carne o agua de bebida contaminada. Los síntomas del carbunco orofaríngeo son faringitis grave, disfagia, odinofagia y fiebre. En ocasiones, el edema y la linfoadenopatía llegan a causar dificultad respiratoria. Puede observarse una lesión ulcerosa en la boca o en el área faríngea. Es posible que se formen seudomembranas sobre la lesión, que pueden ofrecer el aspecto de difteria. El carbunco intestinal se presenta con náuseas, vómitos y fiebre, seguidos de dolor abdominal, a veces tan intenso que se asemeja a un cuadro de abdomen agudo. Es posible que los pacientes presenten hematemesis, diarrea sanguinolenta y ascitis. Puede producirse meningitis secundaria. Es probable que el carbunco digestivo se asocie a bacteriemia/sepsis y diseminación a otros órganos.

La meningitis por carbunco se produce cuando la bacteriemia se disemina a las meninges en los casos de carbunco digestivo o inhalatorio. Se registra hasta en un 50% de los casos por inhalación. Los síntomas y signos son cefalea intensa, alteración del estado mental, rigidez nucal, otros signos meníngeos y hallazgos neurológicos focales. Con frecuencia, el curso es fulminante, con desarrollo de *delirium,* convulsiones y coma, generalmente en el transcurso de unas horas desde la presentación. El líquido cefalorraquídeo (LCR) es hemorrágico. También es posible la hemorragia en el parénquima cerebral y en el espacio subaracnoideo. Puede haber edema cerebral.

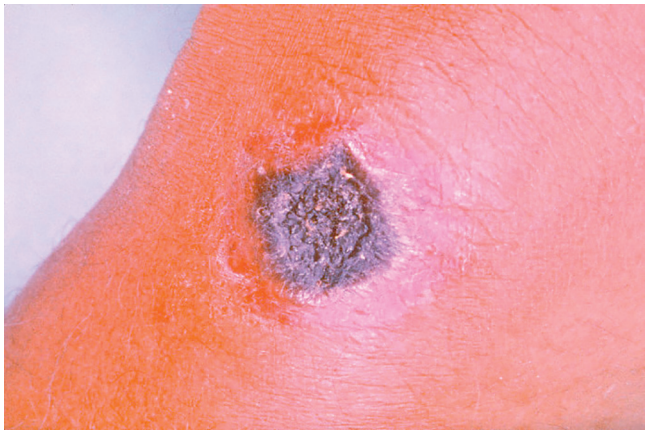

FIGURA 272-2. Carbunco cutáneo con su característica escara negra. (Fuente: phil.cdc.gov.)

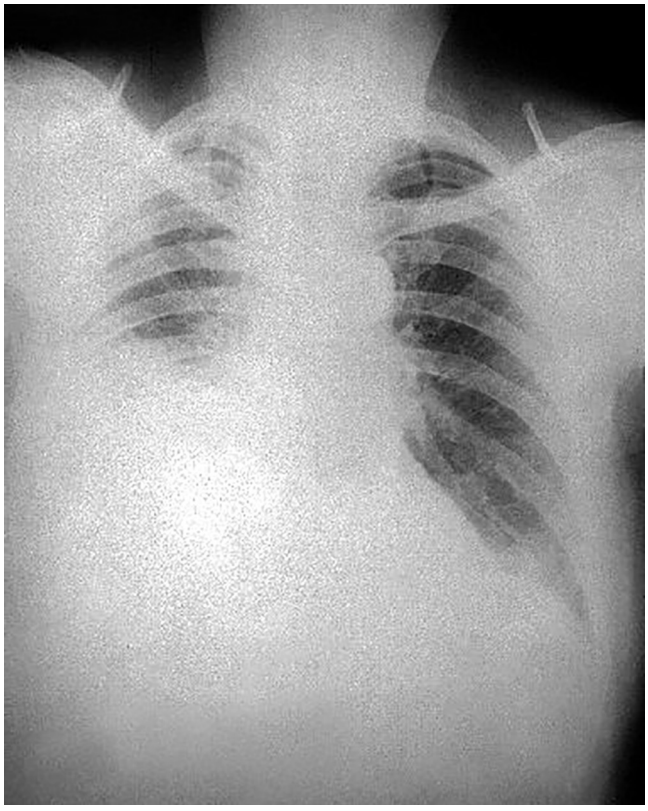

FIGURA 272-3. Radiografía de tórax de carbunco por inhalación que muestra el mediastino ensanchado y derrame pleural. (Fuente: phil.cdc.gov.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bacillus cereus y otras especies de *Bacillus*

B. cereus causa dos tipos de intoxicación alimentaria: un síndrome diarreico y uno emético. De forma similar a otras intoxicaciones alimentarias mediadas por toxinas (cap. 262), el inicio de los síntomas se produce en este caso en las primeras 24 h posteriores a la ingesta del alimento contaminado, generalmente dentro de las primeras 8-16 h. Los síntomas principales del síndrome diarreico son diarrea profusa y molestias abdominales de tipo cólico. Son infrecuentes la fiebre y los vómitos. En la forma emética, el inicio de los síntomas es muy rápido, y suele producirse entre 1 y 5 h tras la ingesta del alimento contaminado, un marco temporal similar al de la intoxicación alimentaria por *Staphylococcus aureus* (cap. 267). Entre los síntomas se incluyen náuseas y vómitos. Se ha referido diarrea en alrededor de un tercio de los casos. Ambos síndromes suelen remitir espontáneamente y se resuelven en 24 h. La toxina de *Bacillus* muy rara vez provoca insuficiencia hepática aguda. Además de *B. cereus,* otras *Bacillus* spp. se han relacionado con brotes infecciosos e intoxicaciones alimentarias.

De todas las infecciones sistémicas por especies del género *Bacillus,* la bacteriemia es la presentación más habitual, y *B. cereus* es la especie aislada con mayor frecuencia. *B. cereus* causa además diversas infecciones locales y sistémicas, como endocarditis, neumonía, infección del sistema nervioso central (SNC)[6] e infecciones de las vías urinarias, la piel, los tejidos blandos, los músculos y las heridas. Muchas de estas infecciones se asocian a cuidados sanitarios (cap. 261). La bacteriemia puede originar diseminación a otras partes del cuerpo. La endocarditis afecta en ocasiones a válvulas protésicas y, en muy pocos casos, una endocarditis de válvula natural es debida a bacteriemia secundaria a consumo de drogas intravenosas. *B. cereus* causa también infecciones oculares, como endoftalmitis y queratitis.[7] Las infecciones del SNC, como la meningitis y los abscesos cerebrales, suelen producirse en huéspedes inmunodeprimidos, especialmente si son neutropénicos. Cuando la médula ósea se recupera y la neutropenia se resuelve, el síndrome de reconstitución inmunitaria puede asociarse a una reagudización transitoria de los síntomas de meningitis y absceso cerebral.

DIAGNÓSTICO

Las bacterias del género *Bacillus* crecen fácilmente en laboratorio, en medios de cultivo estándar y a temperaturas de 25 a 37 °C. Los sistemas de hemocultivo automáticos favorecen el crecimiento de *B. anthracis.* El cultivo es la prueba estándar para el diagnóstico de infección por carbunco, aunque la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede acelerar el diagnóstico.

Debido a la naturaleza ubicua en el entorno, y dado que las esporas germinan rápidamente en medios de laboratorio, *Bacillus* spp. distintas de las de carbunco son contaminantes frecuentes en el laboratorio. Dado, por otro lado, que las bacterias del género *Bacillus* muy pocas veces causan enfermedades humanas y que son un contaminante tan habitual, en la mayoría de los laboratorios no suele llevarse a cabo la identificación de la especie. No obstante, *B. anthracis* no debe desestimarse nunca como contaminante cuando se aísla de una muestra clínica.[8]

Bacillus anthracis

En el carbunco cutáneo, una tinción de Gram del líquido vesicular, una muestra por raspado de la base de la lesión o una biopsia cutánea pueden revelar la presencia del microorganismo. La tinción de Gram del líquido vesicular detecta la presencia de bacilos, pero de muy pocos leucocitos. La prueba directa con anticuerpos fluorescentes y la prueba de PCR proporcionan un diagnóstico rápido. Con frecuencia, los cultivos son positivos.

En los casos de carbunco por inhalación deben realizarse una prueba directa de anticuerpos fluorescentes y una PCR a partir de líquidos y tejidos corporales. Una tinción de Gram de líquido pleural también revela la presencia del microorganismo. Los cultivos de sangre y líquido pleural son positivos.

Ante un posible caso de carbunco digestivo deben realizarse una PCR, y cultivos de sangre y heces. Una toma de muestra mediante hisopo de una lesión orofaríngea puede identificar la existencia de bacilos grampositivos; con frecuencia, los cultivos son positivos. Si hay ascitis, se debe enviar una muestra del líquido para PCR y cultivo.

Bacillus cereus y otras especies de *Bacillus*

Tanto la forma emética como la diarreica de la intoxicación alimentaria por B. cereus se diagnostican mediante cultivo del microorganismo a partir de alimento, heces o vómito. *Bacillus* spp. se cultivan con facilidad, pero no se realizan las pruebas específicas de manera sistemática cuando se solicitan cultivos de heces. La PCR también resulta útil. Las pruebas comerciales para la detección de toxinas no están ampliamente disponibles en la actualidad.

En ocasiones resulta difícil distinguir la infección por *Bacillus* de una mera contaminación. El aislamiento repetido a partir de una determinada localización o de un líquido corporal estéril en condiciones normales indica infección. La mayoría de los casos de bacteriemia verdadera se producen en presencia de un catéter intravascular.

La serología toma parte en el diagnóstico y puede resultar de especial utilidad cuando los cultivos y la PCR son negativos. Los anticuerpos antiantígeno protector se detectan aproximadamente 1 semana después del inicio de los síntomas. Para valorar la respuesta antiantígeno protector, las muestras de pacientes agudos y convalecientes deben obtenerse en los primeros 7 días de la enfermedad y repetirse en 14-28 días.

TRATAMIENTO

Bacillus anthracis

B. anthracis es sensible a una amplia variedad de antibióticos, como penicilinas, cefalosporinas de primera generación, fluoroquinolonas, carbapenémicos, tetraciclinas, macrólidos, aminoglucósidos, clindamicina, linezolid, rifampicina, daptomicina y dalfopristina-quinupristina.[9] En lo referente al carbunco asociado a bioterrorismo, es probable que las cepas sean resistentes a los β-lactámicos.

La oportuna administración de antibióticos es esencial en todas las formas de carbunco. Para el carbunco cutáneo que se produce de manera natural, sin evidencia de síntomas sistémicos, el tratamiento de elección actual, dependiente de las pruebas de sensibilidad a los antibióticos, es una fluoroquinolona (p. ej., ciprofloxacino, 500 mg por vía oral dos veces al día) o doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día) como monoterapia durante 7-10 días. Algunas alternativas en adultos son levofloxacino (750 mg por vía oral una vez al día), moxifloxacino (400 mg por vía oral, una vez al día) o clindamicina (600 mg por vía oral, tres veces al día).[10] Una vez confirmada la sensibilidad, pueden utilizarse penicilina VK (500 mg por vía oral, cada 6 h) o amoxicilina (1 g por vía oral, cada 8 h). Para infecciones relacionadas con bioterrorismo, la duración del tratamiento debe ser de 60 días, debido al riesgo de exposición por inhalación.

Todas las demás formas de carbunco (por inhalación, gastrointestinal, meníngeo, por inyección y cutáneo con síntomas sistémicos) deben tratarse con dos antibióticos bactericidas, una fluoroquinolona (p. ej., ciprofloxacino, 400 mg i.v. cada 8 h), más un carbapenémico (p. ej., meropenem, 2 g i.v. cada 8 h) si se sospecha meningitis. En cambio, si esta ha quedado excluida, debe utilizarse monoterapia con una fluoroquinolona o un carbapenémico en la dosis arriba indicada. El ciprofloxacino es la fluoroquinolona de elección. Para enfermedad grave o muy grave, se recomienda un antibiótico adicional, como linezolid (600 mg i.v. cada 12 h) o clindamicina (900 mg i.v. cada 8 h), para bloquear la síntesis de proteínas y, en consecuencia, la producción de toxinas; el linezolid es el fármaco de elección por su mayor penetración en el SNC. La penicilina G (4 millones de unidades i.v. cada 4 h) puede sustituirse por meropenem ante cepas sensibles a la penicilina. La infección sistémica por carbunco debe tratarse con una combinación de antibióticos intravenosos durante un mínimo de 10 a 14 días o hasta la mejoría clínica, lo cual suele ser más largo, seguida de tratamiento oral durante 60 días, debido a la larga viabilidad de las esporas. En las infecciones graves, como carbunco sistémico o por inhalación con signos de sepsis y en los casos de grave exposición por inhalación, junto con el tratamiento con antibióticos debe administrarse terapia con antitoxinas, como inmunoglobulina de carbunco o un anticuerpo monoclonal antiantígeno protector (p. ej., obiltoxaximab, 16 mg/kg i.v., o raxibacumab, 40 mg/kg i.v. [dosis de adulto], 80 mg/kg i.v. [dosis pediátrica si el peso es de 15 kg o inferior]).[11]

Las formas graves de carbunco requieren tratamiento en la unidad de cuidados intensivos. A menudo se hace necesario el drenaje de los edemas pleurales. En los casos cutáneos de carbunco por inyección es preciso a veces el desbridamiento quirúrgico.

A falta de estudios controlados, es posible que los corticoesteroides (p. ej., dexametasona, 10 mg por vía intravenosa y luego 4 mg cada 6 h hasta la mejoría clínica) cumplan alguna función en el tratamiento del edema cerebral y en el aumento de la presión intracraneal de la meningitis por carbunco. También se ha defendido el uso de corticoesteroides cuando el edema grave provoca obstrucción de las vías respiratorias, derrames pleurales extensos o ascitis masiva.

Bacillus cereus y otras especies de *Bacillus*

El tratamiento antimicrobiano no está indicado para los síndromes de intoxicación alimentaria causados por bacterias del género Bacillus. Para las infecciones graves, los tratamientos actuales de elección contemplan la administración de vancomicina, clindamicina o fluoroquinolonas, en consulta con un especialista en enfermedades infecciosas, y con dosis, vías y duraciones variables, dependiendo del tipo y de la extensión de la infección en cuestión. El abordaje doble con uno de estos fármacos más un aminoglucósido (p. ej., gentamicina) puede ser beneficioso. Cuando la bacteriemia por patógenos del género *Bacillus* se asocia a un catéter intravascular o a un dispositivo permanente implantado, a menudo se impone su retirada para proceder al tratamiento. De igual modo, suele estar indicada la sustitución de la válvula en caso de endocarditis de válvula protésica. La enfermedad ocular ha de ser tratada por un oftalmólogo. Es posible tratar la queratitis con una fluoroquinolona tópica, aunque para la endoftalmitis están indicados antibióticos intravítreos y la vitrectomía.

PREVENCIÓN

Bacillus anthracis

Se recomienda la vacunación contra el carbunco para adultos de edades comprendidas entre 18 y 65 años, y en los expuestos a riesgo de contacto con el bacilo por motivos laborales, como el personal militar en EE. UU., el personal de laboratorio que trabaja con *B. anthracis* y trabajadores que manipulan animales o productos animales, como los veterinarios.[12] Se recomienda asimismo la vacunación de las personas que han estado expuestas al carbunco en situaciones como un ataque bioterrorista. La vacuna del carbunco adsorbida (BioThrax, autorizada en EE. UU.) puede administrarse en forma de cinco dosis intramusculares a lo largo de 18 meses o de tres dosis a lo largo de 6 meses, seguidas de una dosis de recuerdo anual para quienes sigan sometidos a

riesgo aumentado de exposición. La vacuna del carbunco precipitada (autorizada en el Reino Unido) es una alternativa y se administra en forma de cuatro dosis a lo largo de 32 semanas, seguidas de dosis de recuerdo anuales. Existe una vacuna de esporas disponible para uso veterinario. La inmunidad es de corta duración, de modo que se recomienda la revacunación según una pauta anual.

Las personas expuestas deben recibir profilaxis antibiótica con ciprofloxacino (500 mg por vía oral dos veces al día) o doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día) durante 60 días, así como la vacuna contra el carbunco a las 0, 2 y 4 semanas. La vacuna contra el carbunco tiene una eficacia del 90% en cuanto a protección de la población frente a la enfermedad, incluida la forma más mortal, el carbunco por inhalación. En general, la vacunación es bien tolerada. Los efectos secundarios más frecuentes son ligeras reacciones locales, como mialgia en el sitio de inyección, cefalea y fatiga. Las personas expuestas de forma aguda al carbunco, por ejemplo durante una liberación intencionada de esporas de *B. anthracis,* además de recibir profilaxis antibiótica, deben ser descontaminados con agua y jabón.

Bacillus cereus

La mejor forma de prevención de la intoxicación alimentaria por *B. cereus* es la manipulación y preparación seguras de los alimentos. Un cocinado adecuado de los alimentos destruye los microorganismos vegetativos y la toxina diarreica preformada, aunque no la emética. Si los alimentos no son consumidos en el momento, deben conservarse refrigerados tan pronto como sea posible, ya que el frío inhibe el metabolismo y la producción de toxinas.

PRONÓSTICO

La mortalidad es aproximadamente del 20% para el carbunco cutáneo no tratado y de alrededor del 30% para el carbunco por inhalación no tratado. Las lesiones cutáneas alcanzan la curación tras un período de 1 a 3 semanas; la antibioterapia no afecta a la evolución de la lesión localizada, pero previene la bacteriemia y las secuelas graves. Si no se trata, el carbunco inhalatorio tiene una tasa de mortalidad del 100%. Con identificación temprana e inicio a tiempo del tratamiento antibiótico, el índice de letalidad en el episodio de bioterrorismo de 2001 fue del 45%. Sin tratamiento, la mortalidad por carbunco digestivo es aproximadamente del 40%. La mortalidad es más alta (95%) si se desarrolla meningoencefalitis como complicación.

En las infecciones por bacterias del género *Bacillus,* el riesgo de malos resultados suele correlacionarse con las enfermedades subyacentes del paciente y la gravedad de la infección. La mortalidad por sepsis, meningitis y endocarditis es más alta que en la bacteriemia relacionada con catéter. La endoftalmitis puede causar ceguera.

DIFTERIA Y OTRAS INFECCIONES CAUSADAS POR CORINEBACTERIAS

DEFINICIÓN

El género *Corynebacterium* engloba un amplio grupo de bacterias caracterizadas por ser bacilos grampositivos aerobios, de forma irregular y no formadores de esporas. *Corynebacterium diphtheriae* es el microorganismo causante de la difteria, enfermedad aguda mediada por producción de toxinas y que se manifiesta con una gruesa seudomembrana adherente en el sitio de infección. *C. diphtheriae* infecta principalmente la mucosa de las vías respiratorias superiores (p. ej., nariz, amígdalas, faringe y laringe), aunque también provoca enfermedad cutánea. Otras *Corynebacterium* spp. distintas de *C. diphtheriae* son ubicuas en el medio ambiente (suelo y agua), y comensales en la piel y las membranas mucosas del ser humano. Con frecuencia producen infección en huéspedes inmunodeprimidos y en pacientes con dispositivos implantados permanentes.

Microorganismo patógeno

Las corinebacterias conforman un grupo heterogéneo de bacterias pleomorfas, constituido por bacilos grampositivos, aerobios, de forma irregular, no capsulados, sin motilidad, no formadores de esporas y no acidorresistentes. Es característica su disposición en empalizada o en cerca de estacas.

C. diphtheriae tiene formas toxígenas y no toxígenas, con cuatro biotipos: *gravis, mitis, intermedius* y *belfanti.* Las cepas toxígenas son portadoras del gen de la exotoxina *(tox),* que es codificada por un bacteriófago; las cepas no toxígenas pueden convertirse en cepas toxígenas cuando el gen *tox* del bacteriófago codificante es transferido por un ciclo lisógeno. *C. ulcerans* y *C. pseudotuberculosis,* pertenecientes al grupo de *C. diphtheriae,* son capaces de producir una toxina semejante a la de la difteria, con presentaciones clínicas similares a la infección por *C. diphtheriae.*

EPIDEMIOLOGÍA

C. diphtheriae

El ser humano actúa como principal huésped natural de *C. diphtheriae,* aunque en ocasiones el bacilo se ha aislado también de otros huéspedes animales (incluidos animales domésticos). La transmisión de la infección se produce por contacto próximo, por inhalación de gotículas respiratorias infectadas o por contacto directo con secreciones respiratorias o lesiones cutáneas infectadas. *C. diphtheriae* sobrevive en el ambiente varias semanas y la transmisión también se produce por fómites. Los portadores asintomáticos de *C. diphtheriae* actúan como reservorio para la transmisión sostenida de la infección.

En la era prevacunal, la difteria contribuyó sustancialmente a la mortalidad y la morbilidad en todo el mundo. Cerca del 70% de los casos se producían en niños menores de 15 años, con índices de letalidad del 5 al 10%. Con la ampliación del uso de la vacuna con toxoide diftérico, el número anual de casos de difteria respiratoria en todo el mundo fue descendiendo de manera constante a partir de los años ochenta, desde aproximadamente 100.000 casos en 1980 hasta menos de 9.000 en 2017, atribuyéndose la mayoría de los casos registrados en países desarrollados a cepas no toxígenas de *C. diphtheriae.*[13] En EE. UU., entre 1996 y 2018 se comunicaron solo 14 casos de difteria respiratoria, y solo 1 de los 5 casos con cultivo positivo para *C. diphtheriae* resultó ser de una cepa toxígena.[14]

No obstante, incluso en la era de las vacunas se han producido ocasionales brotes extensos de difteria, habitualmente en situaciones de agitación social o política. El más amplio resurgimiento reciente se produjo de 1990 a 1998 en distintos países de la antigua Unión Soviética, en los que se registraron más de 157.000 casos y 5.000 muertes. Brotes más recientes se han producido en Sudamérica, por ejemplo, en Brasil y Venezuela; en países del Sudeste Asiático, como Indonesia, Tailandia y Laos, en Yemen y en Haití. En los países en vías de desarrollo, la difteria sigue siendo una enfermedad grave, especialmente en áreas en las que el acceso a la vacunación sistemática es deficiente. La difteria es aún endémica en la India.

La inmunidad inducida por la vacuna se debilita con el paso del tiempo; los adultos que no reciben una dosis de refuerzo de la vacuna con toxoide diftérico corren riesgo de contraer la infección. Un estudio de seroprevalencia llevado a cabo en EE. UU. demostró niveles disminuidos de anticuerpos protectores antitoxina de la difteria en adultos de 70 años o más.

Otras corinebacterias

Hasta la fecha, se han identificado más de 100 especies de corinebacterias distintas de *C. diphtheriae.* Aunque tradicionalmente se ha considerado que el aislamiento de corinebacterias a partir de muestras clínicas implicaba contaminación, la creciente evidencia apunta a que las bacterias de este género causan importantes enfermedades clínicas, especialmente en pacientes hospitalizados e inmunodeprimidos.

BIOPATOLOGÍA

C. diphtheriae

La difteria respiratoria se produce cuando *C. diphtheriae* infecta la superficie mucosa de las vías respiratorias superiores, es decir, la nasofaringe, la laringe o, menos a menudo, la tráquea o los bronquios. Los síntomas y signos clínicos se deben a la exotoxina producida por las bacterias en replicación. La exotoxina de la difteria es un potente inhibidor del factor de elongación 2, esencial para la síntesis de proteínas. Los efectos mediados por la toxina causan edema de tejidos locales, necrosis y ulceración. El signo característico de la enfermedad mediada por las toxinas es el desarrollo de una seudomembrana adherente, compuesta de fibrina, células epiteliales no viables, células inflamatorias y microorganismos. Las seudomembranas suelen comenzar en las amígdalas, la faringe y las fosas nasales. En casos graves se extienden hasta la laringe o la tráquea y provocan obstrucción de las vías respiratorias. La toxina puede diseminarse por vía hematógena y afectar a otros órganos, incluidos el miocardio, los nervios y los riñones. Las cepas no toxígenas pocas veces producen seudomembranas y la enfermedad respiratoria que provocan tiende a ser más leve.

Otras corinebacterias

C. ulcerans y *C. pseudotuberculosis* son patógenos fundamentalmente animales, aunque se ha notificado enfermedad zoonótica en personas. Tanto *C. ulcerans* como *C. pseudotuberculosis* producen una toxina similar a la de la difteria y causan enfermedad mediada por las toxinas. De manera característica, otras corinebacterias originan enfermedades específicas de órganos y no mediadas por toxinas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

C. diphtheriae

Difteria respiratoria

La forma más frecuente de enfermedad respiratoria afecta al área faríngea. Tras un período de incubación de 2 a 5 días (intervalo: 1 a 10 días), los síntomas y signos prodrómicos son dolor de garganta, linfadenopatía cervical, malestar y fiebre baja. Aproximadamente el 80% de los casos sintomáticos no tratados desarrollan difteria membranosa 2 o 3 días después del inicio de los síntomas prodrómicos.[15] El eritema faríngeo aparece seguido de un exudado blanquecino, que se convierte en una seudomembrana grisácea en 1-2 días; la seudomembrana está firmemente adherida a la mucosa subyacente y sangra si se intenta su extirpación forzada. El aspecto de «cuello de toro» asociado a la difteria es atribuible a la linfoadenopatía cervical y al edema localizado de tejidos blandos. Las complicaciones de la enfermedad faríngea son

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

estridor, obstrucción de las vías respiratorias y afectación respiratoria. Las seudomembranas pueden extenderse desde el área faríngea hasta las cavidades nasales y el árbol traqueobronquial.

Otras áreas afectadas en la difteria respiratoria son las narinas anteriores y las áreas laríngea y traqueobronquial. La difteria nasal, que suele ser leve, se presenta con secreción purulenta o serosanguinolenta. La difteria laríngea se presenta con ronquera, estridor y tos. La infección traqueobronquial se debe generalmente a la extensión secundaria de seudomembranas y puede provocar afectación respiratoria. La enfermedad clínica grave aumenta el riesgo de absorción y diseminación de la toxina.

Toxicidad cardíaca y neurológica

Hasta en un 25% de los casos de difteria respiratoria se produce enfermedad cardíaca mediada por toxinas. El riesgo de complicaciones cardíacas aumenta si se retrasa o no se administra terapia de antitoxina. La miocarditis (cap. 47), que es la manifestación más frecuente de toxicidad cardíaca, se desarrolla de forma característica durante la segunda o la tercera semana de infección. Los síntomas clínicos compatibles con miocarditis son inespecíficos, pero incluyen insuficiencia cardíaca y disminución del gasto cardíaco. Las anomalías electrocardiográficas consisten en cambios en ST-onda T, bloqueo cardíaco y arritmias. En un estudio de 99 niños con difteria llevado a cabo en la India, el 35% desarrollaron miocarditis y el 11% desarrollaron shock cardiógeno.[16]

La enfermedad neurológica por *C. diphtheriae* productora de toxina es menos frecuente que la enfermedad cardíaca. Durante la fase aguda se produce neuropatía local motora, que se manifiesta con parálisis del paladar blando y de la faringe. Las neuropatías craneales pueden causar además parálisis de los músculos de la laringe, oculomotores faciales y ciliares. De manera característica, entre 2 semanas y 3 meses después de la resolución de los síntomas respiratorios se produce neuritis periférica, con predominio de déficits motores.

Difteria cutánea

Los portadores asintomáticos de difteria cutánea actúan como reservorios de la infección. La difteria cutánea sintomática,[17] habitualmente debida a cepas no toxígenas, se presenta de forma característica con profundas úlceras crónicas, que no cicatrizan y presentan a veces una membrana gris-blanquecina. La infección puede desarrollarse en dermatosis crónicas preexistentes o manifestarse como impétigo (cap. 408). En ocasiones se produce coinfección por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes.*

Otras corinebacterias

Las infecciones debidas a corinebacterias se clasifican, en términos generales, como adquiridas en la comunidad o asociadas a la atención de salud (tablas 272-2 y 272-3), si bien también se producen infecciones zoonóticas. Las infecciones adquiridas en la comunidad incluyen faringitis, infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones del aparato genitourinario e infecciones oculares. Las infecciones asociadas a la atención de salud están relacionadas con dispositivos, endocarditis de válvulas nativas y protésicas, infecciones posquirúrgicas e infecciones del aparato genitourinario.

TABLA 272-2 INFECCIONES POR CORINEBACTERIAS ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD

Conjuntivitis/queratitis	*Corynebacterium macginleyi* *Corynebacterium propinquum* *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*
Faringitis	*C. pseudodiphtheriticum* *Corynebacterium ulcerans*
Linfoadenitis	*Corynebacterium pseudotuberculosis*
Infección del aparato genitourinario	*Corynebacterium glucuronolyticum* *Corynebacterium riegelii*
Prostatitis crónica	*C. glucuronolyticum*
Infecciones de la piel y los tejidos blandos	*C. pseudotuberculosis* *Corynebacterium confusum* *Corynebacterium minutissimum* *C. ulcerans*
Absceso mamario/mastitis	*Corynebacterium kroppenstedtii* *Corynebacterium tuberculostearicum*
Endocarditis de válvula natural	*C. propinquum* *C. pseudodiphtheriticum*
Infección de articulación natural	*Corynebacterium striatum*

Modificado de Mandell GL, Douglas RG, and Bennett JE. (2019) *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases,* 9th edition. Chapter 205 Other Coryneform Bacteria, *Arcanobacterium haemolyticum,* and Rhodococci. Table 205.1 Community-Acquired Coryneform Infections, page 2533.

Corinebacterias fermentativas y no lipófilas

Corynebacterium ulcerans y *Corynebacterium pseudotuberculosis,* que se consideran dentro del mismo grupo que *Corynebacterium diphtheriae,* son fundamentalmente patógenos de animales. En el ser humano, *C. ulcerans* causa faringitis exudativa y enfermedad cutánea similar a la inducida por *C. diphtheriae;*[18] también produce enfermedad mediada por la toxina de la difteria y complicaciones. En el ser humano, la infección por *C. pseudotuberculosis* se manifiesta generalmente como linfoadenitis granulomatosa, que afecta principalmente a personas que trabajan con animales infectados.

Varias especies del género *Corynebacterium* (como *C. xerosis, C. striatum, C. amycolatum* y *C. minutissimum*) son comensales normales de la piel. Las infecciones debidas a estos microorganismos afectan principalmente a la piel y los tejidos blandos, a menudo como infecciones asociadas a la atención de salud (v. tabla 272-3).[19] *C. glucuronolyticum* y *C. riegelii* se asocian a infecciones genitourinarias en hombres y mujeres, respectivamente.

Corinebacterias no fermentativas y no lipófilas

Corynebacterium pseudodiphtheriticum es, en condiciones normales, una bacteria comensal de las vías respiratorias superiores. Se ha descrito cocirculación junto con *C. diphtheriae.* Las infecciones se producen principalmente en personas inmunodeprimidas y pacientes con enfermedad pulmonar crónica. Además de en enfermedades respiratorias, *C. pseudodiphtheriticum* se ha identificado en infecciones de válvulas cardíacas y de córnea. De forma similar, *C. propinquum* se ha asociado a infecciones respiratorias, endocarditis y queratitis.

Corinebacterias lipófilas

Corynebacterium jeikeium se relaciona con enfermedad grave en pacientes hospitalizados, especialmente en huéspedes inmunodeprimidos, pacientes con dispositivos permanentes y pacientes con hospitalización prolongada (cap. 261) o expuestos a múltiples antibióticos de amplio espectro.[20] La infección debida a *C. jeikeium* suele presentarse como septicemia debida a infección de dispositivos permanentes, endocarditis de válvulas nativas o protésicas, infección de articulación protésica e infección del SNC. *C. urealyticum* induce infección crónica y recurrente de las vías urinarias, como cistitis y pielitis incrustada, especialmente en pacientes con anatomía anómala de las vías urinarias, con sonda urinaria permanente o que se han sometido a procedimientos de las vías urinarias; también se ha considerado implicada en casos de sepsis, endocarditis y osteomielitis. Otras corinebacterias lipófilas importantes

TABLA 272-3 INFECCIONES POR CORINEBACTERIAS ASOCIADAS A CUIDADOS SANITARIOS

Infecciones del sistema nervioso central	*C. jeikeium*
Neumonía	*C. amycolatum (C. xerosis)* *C. striatum* *C. urealyticum* *C. pseudodiphtheriticum*
Infección en el torrente circulatorio relacionada con catéter intravenoso	*C. jeikeium* *C. amycolatum* *C. striatum* *C. urealyticum* *Corynebacterium minutissimum* *Corynebacterium macginleyi*
Endocarditis de válvula nativa	*C. amycolatum* *C. jeikeium* *C. striatum* *C. urealyticum*
Endocarditis por válvula protésica	*C. jeikeium* *C. amycolatum* *C. striatum*
Infección de la piel y los tejidos blandos	*C. amycolatum* *C. minutissimum* *C. urealyticum*
Infecciones postoperatorias	*C. jeikeium* *C. urealyticum* *C. striatum* *C. minutissimum* *C. amycolatum*
Infecciones en prótesis articulares	*C. jeikeium*
Infecciones de las vías urinarias y cistitis incrustada	*C. urealyticum*
Peritonitis relacionada con diálisis peritoneal continua ambulatoria	*C. jeikeium* *C. urealyticum*

Modificado de Mandell GL, Douglas RG, and Bennett JE. (2019) *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases,* 9th edition. Chapter 205 Other Coryneform Bacteria, *Arcanobacterium haemolyticum,* and Rhodococci. Table 205.2 Nosocomial Infections Caused by Coryneform Bacteria, page 2533.

son *C. macginleyi* (queratitis), *C. kroppenstedtii* y *C. tuberculostearicum* (mastitis y abscesos mamarios).

DIAGNÓSTICO

C. diphtheriae

El diagnóstico y el tratamiento tempranos son primordiales para la prevención de resultados graves. Debe contemplarse la posibilidad de infección por *C. diphtheriae* cuando un paciente presenta signos clínicos compatibles y factores de riesgo epidemiológico, como viaje a un área endémica o residencia en ella o antecedentes de vacunación inadecuada. Otras infecciones que se deben tener en cuenta en el diagnóstico diferencial son faringitis estreptocócica (cap. 269), mononucleosis infecciosa (cap. 348), angina de Vincent (cap. 397), epiglotitis aguda (cap. 397), candidiasis orofaríngea (cap. 310) y síndrome retroviral agudo debido a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (cap. 355).

Deben tomarse muestras clínicas mediante hisopo de las áreas afectadas, como la nasofaringe, la garganta y lesiones cutáneas sospechosas. Si hay seudomembranas, es necesario obtener una muestra de la parte inferior de la membrana o remitir un fragmento al laboratorio. Se deberá informar al laboratorio de microbiología de la sospecha concreta de posible infección por *C. diphtheriae*, ya que su estudio requiere medios especiales. La espectrometría de masas[21] y la prueba de PCR son muy precisas al identificar especies de *Corynebacterium*, entre ellas *C. diphtheriae*. Todos los aislados de *C. diphtheriae* deben ser analizados en busca de producción de toxinas. Se han de realizar cultivos independientemente de que se haya iniciado el tratamiento.

Otras corinebacterias

Dado que en los cultivos a menudo se aíslan corinebacterias en infecciones polimicrobianas o como contaminantes por una técnica no estéril de recogida de muestras, el laboratorio de microbiología ha de ser informado cuando proceda la identificación de especies. La PCR y la espectrometría de masas permiten identificar las especies de corinebacterias.

TRATAMIENTO

C. diphtheriae

La base del tratamiento de la difteria respiratoria es la administración de antitoxina diftérica y antibioterapia. El tratamiento ha de iniciarse enseguida en caso de sospecha de la enfermedad, para obtener los mejores resultados posibles y minimizar las potenciales complicaciones. La atención de apoyo y la prevención de la transmisión son objetivos adicionales del tratamiento (tabla 272-4).

La administración de antitoxina diftérica en las primeras 48 h desde el inicio de los síntomas proporciona el mayor beneficio en términos de detención de la progresión de la enfermedad. La antitoxina diftérica se administra en una sola dosis, dentro de un intervalo de dosificación que va de las 20.000 unidades para enfermedad amigdalina localizada, durante 2 días o menos, hasta las 100.000 unidades para enfermedad extendida, durante 3 días o más, o para intoxicación grave. Niños y adultos reciben la misma dosis; las vías de administración son la intramuscular y la intravenosa, y esta es la preferida en los casos graves. En EE. UU., la antitoxina diftérica está disponible en los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) según el protocolo New Drug I (770-488-7100; www.cdc.gov/diphtheria/downloads/protocol.pdf). Para mitigar las reacciones de hipersensibilidad o la enfermedad del suero, deben realizarse pruebas de alergia, seguidas de desensibilización si fuera necesario.

Un tratamiento antibiótico eficaz para eliminar el microorganismo y, en consecuencia, su producción de toxina debe durar 14 días, y consiste generalmente en eritromicina (por vía oral o intravenosa, en dosis de 40 a 50 mg/kg/día, hasta 2 g/día repartidos en cuatro dosis) o penicilina G procaína intramuscular (25.000-50.000 unidades/[kg/día] para niños y 1,2 millones de unidades/día para adultos, repartidas en dos dosis), con transición a penicilina V oral (125-250 mg cuatro veces al día) cuando el paciente tolere la ingesta oral.[22]

La atención de apoyo consiste en el control estrecho del estado respiratorio, cardíaco y neurológico. La intubación preventiva puede ser necesaria en los casos de potencial dificultad respiratoria debida a obstrucción de la vía respiratoria por enfermedad membranosa. La monitorización cardíaca continua es necesaria para detectar y tratar de inmediato los casos de miocarditis (cap. 47), insuficiencia cardíaca (cap. 46) y arritmias (cap. 49). Durante la convalecencia, se debe administrar la vacuna de toxoide diftérico, ya que la inmunidad natural puede no conferir protección frente a la toxina.

Para la difteria respiratoria se deben mantener las medidas de precaución frente a las gotículas respiratorias hasta que el paciente haya recibido 14 días de antibioterapia y se hayan obtenido resultados negativos en cultivos de dos muestras consecutivas de esputo tomadas con 24 h de diferencia, después de haber completado la antibioterapia. Se debe notificar el caso al departamento de salud local.

Otras corinebacterias

Las cepas responsables de la enfermedad clínica deben someterse a pruebas de sensibilidad. Generalmente, las corinebacterias son sensibles a la vancomicina y el linezolid, aunque es necesario consultar las dosis y la duración del tratamiento con un experto en enfermedades infecciosas.

TABLA 272-4 OBJETIVOS Y ACTUACIONES ANTE LA SOSPECHA DE DIFTERIA

OBJETIVO	ACTUACIÓN
Neutralización de la toxina para reducir el riesgo de complicaciones graves y muerte	Obtención y administración de antitoxina diftérica después del diagnóstico provisional de difteria
Erradicación eficaz del microorganismo	Inicio del tratamiento antibiótico adecuado
Apoyo a los pacientes enfermos agudos que requieren hospitalización	Seguimiento adecuado e intensivo en el centro hospitalario
Confirmación del diagnóstico	Muestras apropiadas para las pruebas microbiológicas (cultivo, PCR, espectrometría de masas)
Prevención de la transmisión de difteria	Estricto aislamiento respiratorio del caso índice Notificación al departamento de salud Inicio de profilaxis de los contactos estrechos después de la exposición
Protección a largo plazo frente a la difteria de casos iniciales y contactos próximos	Administración de vacuna de toxoide diftérico según sea necesario

PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

PREVENCIÓN

C. diphtheriae

La vacuna de toxoide diftérico tiene una eficacia aproximada del 95% en personas debidamente inmunizadas y proporciona protección durante al menos 10 años. En EE. UU., el toxoide diftérico se administra como componente de las vacunas combinadas de toxoide diftérico, toxoide tetánico y tos ferina acelular (DTaP o Tdap). Se recomienda una dosis de refuerzo de Tdap para adolescentes de 11 a 12 años, principalmente para ofrecer protección frente a la tos ferina, y luego, en EE. UU., cada 10 años en adultos (cap. 15 y https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/dtap-tdap-td/hcp/recommendations.html), aunque esta no es la pauta recomendada por la Organización Mundial de la Salud, ya que probablemente el efecto beneficioso de la revacunación frente a la difteria en adultos es, en el mejor de los casos, muy pequeño.[23] Las embarazadas deben recibir una dosis de Tdap entre las 27 y las 36 semanas de gestación.

A los contactos cercanos de los casos, entre ellos los convivientes, debe administrárseles profilaxis antibiótica, bien con una dosis de penicilina G benzatina (600.000 unidades para niños < 6 años o 1.200.000 unidades para ≥ 6 años), bien con un ciclo de 7 a 10 días de eritromicina oral (40 mg/kg/día para niños; 1 g/día para adultos). Los cultivos deben realizarse antes y después de completar el ciclo de antibióticos; si los cultivos son positivos después del ciclo de antibióticos, es necesario un tratamiento adicional de 10 días con eritromicina. Debe administrarse una vacuna de refuerzo que contenga toxoide diftérico en dosis adecuada para la edad del paciente; todos los contactos que no hayan recibido una dosis de refuerzo en los últimos 5 años deben ser vacunados con toxoide diftérico.

Otras corinebacterias

La prevención de la infección causada por bacterias del género *Corynebacterium* consiste en una adecuada antisepsis cutánea antes de procedimientos invasivos y en una buena higiene de manos cuando se manipulen animales.

PRONÓSTICO

C. diphtheriae

Aunque los casos de difteria han disminuido en todo el mundo a raíz de la introducción de la vacuna, los índices de letalidad se mantienen altos. Por ejemplo, el índice de letalidad en Filipinas es mayor del 40%.[24] La oportuna administración de antibióticos y antitoxina diftérica reduce la morbilidad y la mortalidad. En ocasiones, la miocarditis evoluciona a shock cardiógeno, pero la enfermedad neurológica suele resolverse.

Otras corinebacterias

Los resultados globales de infecciones atribuibles a corinebacterias son favorables, siempre que se proceda a la identificación adecuada, el tratamiento antimicrobiano y la retirada de dispositivos permanentes, si procede.

ERISIPELOIDE Y OTRAS INFECCIONES POR *ERYSIPELOTHRIX*

DEFINICIÓN

Erysipelothrix rhusiopathiae, un patógeno zoonótico, causa tres patrones bien definidos de infección humana: el erisipeloide, una celulitis de dedos y manos (también conocida como dedo de ballena o dedo de cerdo), que es la manifestación más frecuente de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

infección por *E. rhusiopathiae;* una forma difusa, y una forma sistémica o invasiva, con o sin afectación cutánea, que suele manifestarse como bacteriemia, potencialmente complicada por endocarditis.

Microorganismo patógeno

E. rhusiopathiae es un bacilo grampositivo pleomorfo, no esporulante y microaerófilo. Puede confundirse con otros microorganismos bacilares grampositivos, sobre todo con *Listeria monocytogenes* y con varias especies de *Corynebacterium.* No produce toxinas. Puede diferenciarse de *L. monocytogenes* por su falta de motilidad, su falta de producción de catalasas y coagulasas, y su resistencia a la neomicina. La mayoría de las cepas de *E. rhusiopathiae* producen sulfuro de hidrógeno en tubo inclinado de agar hierro-triple azúcar, rasgo que distingue a *E. rhusiopathiae* de *L. monocytogenes* y de las corinebacterias. Dado que es posible observar α-hemólisis 48 h después de la incubación de *E. rhusiopathiae,* esta especie puede confundirse con los estreptococos. El término *erisipeloide* se refiere a la infección cutánea por *E. rhusiopathiae* (fig. 272-4) y no debe confundirse con la erisipela, que es una celulitis superficial causada por estreptococos o estafilococos.

EPIDEMIOLOGÍA

E. rhusiopathiae se encuentra en todo el mundo, como comensal o como patógeno de una amplia variedad de animales salvajes y domésticos, como ganado porcino, ovino y vacuno, caballos, perros, gatos, roedores, pollos, patos, pavos, pingüinos y loros, así como moscas, pulgas, ácaros y piojos. La mayor repercusión de la infección por *E. rhusiopathiae* es la relacionada con la enfermedad del ganado porcino, aunque la afectación de ovejas y aves de corral es también importante económicamente. Las superficies ambientales en contacto con animales infectados, sus líquidos corporales o sus productos, son potenciales fuentes de *E. rhusiopathiae.* Puede persistir durante períodos prolongados en suelo contaminado. *E. rhusiopathiae* es destruido en 15 min por calentamiento a 55 °C y por varios desinfectantes domésticos disponibles comercialmente.

La incidencia de la infección cutánea en humanos parece estar disminuyendo por los avances tecnológicos en las industrias animales. La infección suele deberse a contacto con animales infectados o sus productos. Las personas expuestas a mayor riesgo de infección comprenden pescadores, pescaderos, granjeros, carniceros, trabajadores de mataderos y veterinarios. El microorganismo penetra a través de cortes y abrasiones en la piel y puede causar infección a partir de agua dulce o salada.[25] La incidencia estacional del erisipeloide es equivalente a la del erisipeloide porcino, y es mayor en verano y a principios del otoño. Los infrecuentes casos de infección sistémica sin vínculo laboral tienden a producirse en huéspedes inmunodeprimidos, lo que indica que es posible la colonización orofaríngea o gastrointestinal con el microorganismo. El trastorno por consumo de alcohol crónico (cap. 364) es un cuadro subyacente frecuente. El erisipeloide y el erisipeloide con bacteriemia se han comunicado ocasionalmente tras mordeduras de gatos y perros, lo que apunta a que *E. rhusiopathiae* puede formar parte de la flora oral de estos animales.

BIOPATOLOGÍA

La patogenia de la infección por *E. rhusiopathiae* no se conoce bien. Sus cepas varían en cuanto a virulencia. Esta virulencia se asocia, al menos en parte, a la resistencia a la fagocitosis por los leucocitos polimorfonucleares. La capacidad antifagocítica se debe a que el microorganismo tiene cápsula. En ausencia de anticuerpos específicos, *E. rhusiopathiae* elude la fagocitosis, aunque, incluso en el caso de ser fagocitado, puede replicarse intracelularmente en las células que lo fagocitan. Otros factores de virulencia son enzimas (neuraminidasa y hialuronidasa) y proteínas asociadas a la pared celular, entre ellas proteínas transportadoras y de adhesión, como la SpaA, que actúa como medio de adhesión a las células endoteliales del huésped.[26]



FIGURA 272-4. Erisipeloide con la característica tumefacción enrojecida no purulenta del dedo. También conocida como dedo de ballena o dedo de cerdo, esta forma de celulitis causada por *Erysipelothrix rhusiopathiae* no debe confundirse con la erisipela estreptocócica o estafilocócica (v. fig. 408-4). (Tomado de Farrar WE, Wood MJ, Innes JUA, Tubbs H. *Infectious Diseases: Text and Color Atlas.* 2nd ed. New York: Gower Medical Publishing; 1992.)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Debido a la modalidad de transmisión (contacto con animales infectados o sus productos, con inoculación de los microorganismos en las abrasiones de la piel), las lesiones quedan confinadas a dedos y manos (v. fig. 272-4). Una lesión violácea bien definida, ligeramente elevada, acompañada de una sensación dolorosa muy intensa, pulsátil, urente o pruriginosa, se desarrolla en un plazo de entre 2 y 7 días después de la inoculación dérmica traumática.[27] El área infectada aparece inflamada. En ocasiones hay vesículas, pero no supuración. Las lesiones se diseminan lentamente a otros dedos, aunque rara vez afectan a las puntas ni se extienden más allá de la piel de la muñeca. A medida que las lesiones se propagan periféricamente, suelen remitir en el área central. Los signos y síntomas sistémicos son inusuales. En articulaciones adyacentes puede desarrollarse artritis estéril. La linfoadenopatía y la linfoadenitis regionales se producen en el 20% de los casos, y en alrededor del 10% hay fiebre de bajo grado. Las lesiones suelen resolverse en 3 semanas sin tratamiento. La recidiva se registra en un 1% de los casos.

La forma cutánea difusa es infrecuente. La lesión cutánea se extiende proximalmente desde el lugar de inoculación, o bien aparece en áreas alejadas de él. A menudo los pacientes presentan fiebre y artralgias, pero los hemocultivos son generalmente negativos.

La infección sistémica por *Erysipelothrix* es inhabitual, aunque la bacteriemia puede provocar endocarditis (cap. 61), a menudo en una válvula aparentemente normal.[28] La presentación puede ser aguda o subaguda. Un tercio de los pacientes tienen antecedentes o presencia concomitante de lesión cutánea de erisipeloide. La endocarditis por *E. rhusiopathiae* mantiene un alto nivel de correlación con el tipo de trabajo, muestra tropismo por la válvula aórtica, afecta más a hombres que a mujeres y se asocia a elevada mortalidad, probablemente por retraso en la instauración de un tratamiento apropiado. Ello se relaciona con el uso empírico (provisional) de vancomicina, que no es eficaz contra *E. rhusiopathiae*. En torno a un tercio de los pacientes requieren sustitución valvular. La bacteriemia por *E. rhusiopathiae* se registra con frecuencia creciente en pacientes inmunodeprimidos. Las infecciones focales incluyen absceso cerebral, meningitis, endoftalmitis, osteomielitis, artritis séptica, absceso epidural y paravertebral, absceso del psoas, absceso hepático, fascitis necrosante, absceso intraabdominal y peritonitis. La artritis séptica puede afectar a articulaciones nativas y prótesis articulares o desarrollarse tras una cirugía artroscópica. La peritonitis complica en ocasiones la diálisis peritoneal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico requiere un alto grado de sospecha en pacientes que han tenido exposiciones, generalmente relacionadas con el trabajo. Como *E. rhusiopathiae* se localiza solamente en partes profundas de la piel en casos de erisipeloide, la biopsia de espesor completo de la dermis desde el borde de la lesión permite optimizar la tasa de recuperación del microorganismo. La PCR o la espectrometría de masas (MALDI-TOF) mejoran la eficacia de la detección y de la identificación, en comparación con la espera a los resultados del cultivo.[29] El diagnóstico definitivo por biopsia cutánea rara vez es necesario, dadas la presentación clínica clásica y la rápida respuesta al tratamiento. Las técnicas de hemocultivo sistemáticas sirven para determinar el crecimiento y el aislamiento del microorganismo en casos sospechosos de bacteriemia o endocarditis.

TRATAMIENTO

La penicilina G es el tratamiento de elección. Aunque las lesiones cutáneas del erisipeloide pueden resolverse espontáneamente, en general responden bien a un ciclo de 5 a 7 días de penicilina VK oral (250 mg cuatro veces al día). El tratamiento acelera la cicatrización, aunque sigue siendo posible la recidiva. La bacteriemia debe tratarse con penicilina intravenosa (2-4 millones de unidades cada 4 h durante 2 semanas). La endocarditis puede tratarse con penicilina G intravenosa (12-20 millones de unidades/día) o ceftriaxona (1 g/día) durante 4-6 semanas, aunque 2 semanas de tratamiento intravenoso, seguidas de 2 semanas de tratamiento oral, han resultado satisfactorias. Las infecciones óseas y articulares requieren ciclos más largos de antibióticos (al menos 12 semanas). El uso de quinolonas o daptomicina puede considerarse para las infecciones por *Erysipelothrix* cuando el paciente es alérgico a los β-lactámicos. La sustitución valvular es necesaria en ocasiones en pacientes con endocarditis. Los dispositivos protésicos infectados han de ser retirados.

PREVENCIÓN

La limpieza y la desinfección adecuadas de las superficies de trabajo y la atención a las prácticas de higiene en el trabajo, incluidos el uso de guantes y la higiene de manos, reducen el riesgo de infección. Se dispone de vacunas de uso comercial solo para animales.

LISTERIOSIS

DEFINICIÓN

La listeriosis es una infección transmitida por alimentos.[30] La mayor parte de los pacientes infectados tienen trastornos de la inmunidad celular, por lo que desarrollan bacteriemia de riesgo vital o meningitis. No obstante, en personas sanas también se registra una gastroenteritis febril de remisión espontánea.

Microorganismo patógeno

Listeria monocytogenes es un bacilo grampositivo, anaerobio facultativo y que no produce endosporas. El microorganismo es de vida intracelular, y catalasa-positivo y β-hemolítico cuando se desarrolla en agar sangre.

EPIDEMIOLOGÍA

De amplia distribución en la naturaleza, *L. monocytogenes* puede hallarse en suelos, en la vegetación y en heces de mamíferos sanos, incluidos los humanos. El microorganismo causa enfermedad en animales, en especial de rebaño, y en humanos. *L. monocytogenes* se ha aislado a partir de numerosos alimentos, como frutas y verduras frescas, leche cruda, lácteos, quesos, helado, pescado, aves de corral y carnes. A diferencia de la mayoría de los patógenos de transmisión alimentaria, *L. monocytogenes* crece a temperaturas de refrigeración.

La listeriosis no perinatal es casi siempre consecuencia de una infección alimentaria. Se trata de una patología transmitida por alimentos relativamente infrecuente (alrededor del 1% de casos en la población estadounidense). Se han documentado brotes asociados a ensalada de col, leche, quesos frescos, helado,[31] paté, productos de cerdo preenvasados, fiambres, perritos calientes, pescado ahumado, mantequilla, germinados, ensaladas para tacos o nachos y melones cantalupos.[32]

En EE. UU., la listeriosis es una enfermedad de declaración obligatoria. La página web PulseNet de los Centers for Disease Control and Prevention (http://www.cdc.gov/pulsenet/) facilita la detección inmediata de los brotes de enfermedad que puedan tener un origen común. Cada brote tiene una mediana de cuatro casos. En 2019, la incidencia anual de la listeriosis en el país fue de 0,3 casos por cada 100.000 habitantes, con un registro anual de 134 casos y 21 muertes. Los recién nacidos y los adultos mayores de 60 años, y en especial de 85 años,[33] presentan las mayores tasas de infección, mientras que las mujeres embarazadas representan el 14% del total de personas afectadas. Otros adultos expuestos a mayor riesgo de listeriosis invasiva (bacteriemia) son los afectados por neoplasias malignas hematológicas o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), o que han recibido un trasplante de órganos sólidos, así como todos los pacientes que hayan sido tratados con corticoesteroides o un fármaco antifactor de necrosis tumoral. El hierro es un factor de virulencia para *L. monocytogenes,* y los pacientes con estados de sobrecarga de hierro (cap. 196) están expuestos a mayor riesgo de infección por *Listeria*. El uso de inhibidores de la bomba de protones también eleva el riesgo de infección. Sin embargo, hasta un 25% del total de casos de listeriosis invasiva se producen en personas aparentemente sanas, en particular mayores de 60 años.

BIOPATOLOGÍA

L. monocytogenes penetra en el organismo humano por el tubo digestivo hasta el intestino, la mayoría de las veces por ingestión de alimento contaminado. La bacteria induce su propia absorción por las células gastrointestinales y los macrófagos. Las infecciones y las anormalidades mecánicas del tubo digestivo a veces promueven la invasión. La transmisión de madre a hijo se produce por vía transplacentaria o de un canal del parto colonizado por el microorganismo. En la célula huésped, la bacteria está confinada en un fagolisosoma, aunque produce una exotoxina llamada listeriolisina O, que destruye la membrana del fagolisosoma y accede al citoplasma. Todas las cepas patógenas de *L. monocytogenes* producen listeriolisina O, el principal factor de virulencia. La fosfocolina antagoniza las respuestas de la célula huésped inducidas por la listeriolisina O por actividad enzimática. Las listerias se dividen activamente en el citoplasma, migran a la periferia de la célula por polimerización de la actina de la célula huésped y, a continuación, impulsan hacia fuera la membrana celular para formar seudópodos, que son captados por las células huésped adyacentes. Las bacterias pasan de célula a célula de este modo y repiten su ciclo vital sin exposición a anticuerpos o al complemento.

Tras la translocación a través del tubo digestivo, las listerias pueden diseminarse por vía hematógena hacia cualquier parte del cuerpo, aunque muestran un particular tropismo por el SNC. Con menor frecuencia, se propagan intraaxónicamente por los pares craneales hasta alcanzar el SNC. Esta modalidad de invasión de este sistema puede dar lugar a romboencefalitis (infección del tronco del encéfalo).

La inmunidad a la infección por *Listeria* es mediada principalmente por la rama celular del sistema inmunitario. Las personas que se han sometido a esplenectomía o que presentan anomalías solo de la inmunidad humoral o de los leucocitos no están expuestas a mayor riesgo de infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los brotes de transmisión alimentaria tras la ingestión de *L. monocytogenes* en un inóculo lo suficientemente grande pueden provocar un cuadro autolimitado, consistente en fiebre, escalofríos, diarrea, espasmos abdominales y, a veces, náuseas y vómitos. Los síntomas suceden a la exposición en 1 o 2 días y persisten unos 2 días más.

El período de incubación de la listeriosis invasiva promedia unos 11 días, y el 90% de las infecciones se producen en un plazo de 28 días. En adultos inmunodeprimidos o mujeres embarazadas, la listeriosis se manifiesta con mayor frecuencia como bacteriemia, sin un foco evidente. En tales casos, los pacientes muestran síntomas inespecíficos, como fiebre, malestar, mialgia y dolor de espalda. La listeriosis durante el embarazo puede provocar aborto espontáneo o sepsis neonatal, si bien el tratamiento temprano favorece el nacimiento de un niño sano (viabilidad fetal del 29% en el segundo trimestre y del 95% en el tercero). La endocarditis por *L. monocytogenes* es posible en válvulas tanto nativas como protésicas, y lleva aparejada una alta tasa de complicaciones sépticas.[34]

La bacteriemia por *L. monocytogenes* puede progresar a infección del SNC, manifestada mayoritariamente como meningitis,[35] y *L. monocytogenes* es la causa más habitual de meningitis (cap. 381) en pacientes con linfomas, en receptores de trasplantes de órganos y en pacientes tratados con corticoesteroides por cualquier motivo. Los afectados pueden presentar los síntomas clásicos de meningitis, aunque muchas veces la presentación es subaguda (en > 24 h). La rigidez nucal está presente en el 80% de los casos. Son posibles hallazgos neurológicos focales, como ataxia, temblores, mioclonía y convulsiones, en concordancia con el tropismo de *Listeria* por el parénquima cerebral.

La meningitis puede ir acompañada de abscesos cerebrales, a menudo subcorticales. *L. monocytogenes* es asimismo una causa infrecuente de encefalitis.

La romboencefalitis listeriósica es una forma inhabitual de encefalitis por listerias, que afecta al tronco del encéfalo y, a diferencia de otras infecciones listeriósicas del SNC, suele registrarse en adultos sanos.[36] El cuadro clínico característico es una patología bifásica, con un pródromo de fiebre, cefalea, náuseas y vómitos, que persisten durante unos 4 días y van seguidos de inicio brusco de déficits asimétrico de los pares craneales, signos cerebelosos y hemiparesia o déficits hemisensoriales, o ambos. La insuficiencia respiratoria se desarrolla en un 40% de los pacientes. La rigidez nucal está presente en alrededor de la mitad de los casos, y los hallazgos en el LCR son solo levemente anómalos, con cultivo de LCR positivo en un 40% de los casos. Casi dos tercios de los pacientes son bacteriémicos.

La infección localizada puede producirse por diseminación hematógena (p. ej., con absceso hepático, artritis séptica) o, más ocasionalmente, por inoculación directa (p. ej., con exantema papulopustuloso o conjuntivitis). La listeriosis osteoarticular afecta principalmente a articulaciones protésicas, en especial en pacientes inmunodeprimidos. También se han comunicado casos de neumonía asociada a *L. monocytogenes* y empiema.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial

Las situaciones clínicas en las que el diagnóstico de listeriosis debe considerarse comprenden las siguientes:

- Sepsis o meningitis neonatales.
- Meningitis o infección del parénquima cerebral en pacientes con presentaciones subagudas, neoplasias malignas hematológicas, sida, trasplante de órganos, inmunodepresión por corticoesteroides, tratamiento con fármacos antifactor de necrosis tumoral o edad mayor de 50 años.
- Infección simultánea de las meninges y el parénquima cerebral.
- Absceso cerebral subcortical.
- Fiebre durante el embarazo.
- Muestras de sangre, LCR u otras, normalmente estériles, en las que se comunica presencia de «difteroides» en tinción de Gram o cultivo.
- Brotes de gastroenteritis febril transmitidos por alimentos, cuando en los cultivos sistemáticos no se identifica un patógeno.

El diagnóstico diferencial de la infección por listerias del SNC incluye las causas más comunes de meningitis bacteriana (cap. 381) y absceso cerebral (cap. 382). La meningitis o la romboencefalitis listeriósicas pueden asemejarse a la tuberculosis del SNC (cap. 299).

Pruebas de laboratorio

El diagnóstico de listeriosis se establece mediante cultivo bacteriano sistemático de muestras tomadas de localizaciones habitualmente estériles, como la sangre o el LCR. La tinción de Gram del LCR revela pequeños bacilos grampositivos en solo un tercio de las pruebas. El contenido en glucosa del LCR es normal en más el 60% de los casos; las células mononucleares predominan en un 30% de las muestras. *L. monocytogenes* rara vez provoca meningitis recurrente. El análisis de PCR en tiempo real del LCR para el gen *hly,* que codifica la listeriolisina O, ha resultado de utilidad en el diagnóstico de la listeriosis del SNC, incluso en los casos en los que los cultivos bacterianos de rutina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Ehling-Schulz M, Lereclus D, Koehler TM. The *Bacillus cereus* group: *Bacillus* species with pathogenic potential. *Microbiol Spectr*. 2019;7:10.
2. Zasada AA. Injectional anthrax in human: a new face of the old disease. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27:553-8.
3. Cormontagne D, Rigourd V, Vidic J, et al. *Bacillus cereus* induces severe infections in preterm neonates: implication at the hospital and human milk bank level. *Toxins (Basel)*. 2021;13:123.
4. Pilo P, Frey J. Pathogenicity, population genetics and dissemination of *Bacillus anthracis*. *Infect Genet Evol*. 2018;64:115-25.
5. Hendricks K, Person MK, Bradley JS, et al. Clinical features of patients hospitalized for all routes of anthrax, 1880-2018: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2022;75:S341-53.
6. Koizumi Y, Okuno T, Minamiguchi H, et al. Survival of a case of *Bacillus cereus* meningitis with brain abscess presenting as immune reconstitution syndrome after febrile neutropenia: a case report and literature review. *BMC Infect Dis*. 2020;20:15.
7. Mursalin MH, Livingston ET, Callegan MC. The cereus matter of *Bacillus* endophthalmitis. *Exp Eye Res*. 2020;193:107959.
8. Chugh T, Bioterrorism:. clinical and public health aspects of anthrax. *Curr Med Res Pract*. 2019;9:110-1.
9. Treatment of anthrax infection. https://www.cdc.gov/anthrax/medical-care/treatment.html. Accessed March 6, 2023.
10. Kutmanova A, Doganay M, Zholdoshev S. Human anthrax in Kyrgyz Republic: epidemiology and clinical features. *J Infect Public Health*. 2020;13:1161-5.
11. Savransky V, Ionin B, Reece J. Current status and trends in prophylaxis and management of anthrax disease. *Pathogens*. 2020;9:370.
12. Clark A, Wolfe DN. Current state of anthrax vaccines and key R&D gaps moving forward. *Microorganisms*. 2020;8:651.
13. Muscat M, Gebrie B, Efstratiou A, et al. Diphtheria in the WHO European Region, 2010 to 2019. *Euro Surveill*. 2022;27:2100058.
14. Otshudiema JO, Acosta AM, Cassiday PK, et al. Respiratory illness caused by Corynebacterium diphtheriae and C. ulcerans, and use of diphtheria antitoxin in the United States, 1996-2018. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e2799-806.
15. Truelove SA, Keegan LT, Moss WJ, et al. Clinical and epidemiological aspects of diphtheria: a systematic review and pooled analysis. *Clin Infect Dis*. 2020;71:89-97.
16. Dash N, Verma S, Jayashree M, et al. Clinico-epidemiological profile and predictors of outcome in children with diphtheria: a study from northern India. *Trop Doct*. 2019;49:96-101.
17. Bernard KA, Pacheco AL, Burdz T, et al. Increase in detection of Corynebacterium diphtheriae in Canada: 2006-2019. *Can Commun Dis Rep*. 2019;45:296-301.
18. Martini H, Soetens O, Litt D, et al. Diphtheria in Belgium: 2010-2017. *J Med Microbiol*. 2019;68:1517-25.
19. Silva-Santana G, Silva CMF, Olivella JGB, et al. Worldwide survey of Corynebacterium striatum increasingly associated with human invasive infections, nosocomial outbreak, and antimicrobial multidrug-resistance, 1976-2020. *Arch Microbiol*. 2021;203:1863-80.
20. Moore Pardo SM, Patel RH, Ramsakal A, Greene J. Disseminated *Corynebacterium jeikeium* infection in cancer patients. *Cureus*. 2020;12:e8764.
21. Sharma NC, Efstratiou A, Mokrousov I, et al. Diphtheria. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:81.
22. Husada D, Soegianto SDP, Kurniawati IS, et al. First-line antibiotic susceptibility pattern of toxigenic Corynebacterium diphtheriae in Indonesia. *BMC Infect Dis*. 2019;19:1049.
23. Slifka AM, Park B, Gao L, et al. Incidence of tetanus and diphtheria in relation to adult vaccination schedules. *Clin Infect Dis*. 2021;72:285-92.
24. Saito N, Dimapilis VO, Fujii H, et al. Diphtheria in metro Manila, the Philippines 2006-2017: a clinical, molecular, and spatial characterization. *Clin Infect Dis*. 2021;72:61-8.
25. Vasagar B, Jain V, Germinario A, et al. Approach to aquatic skin infections. *Prim Care*. 2018;45:555-66.
26. Zhu W, Cai C, Huang J, et al. Characterization of pathogenic roles of two *Erysipelothrix rhusiopathiae* surface proteins. *Microb Pathog*. 2018;114:166-8.
27. Rostamian M, Rahmati D, Akya A. Clinical manifestations, associated diseases, diagnosis, and treatment of human infections caused by *Erysipelothrix rhusiopathiae*: a systematic review. *Germs*. 2022;12:16-31.
28. Altibi AM, Khalid M, Kak V, et al. Native valve endocarditis caused by *Erysipelothrix rhusiopathiae*: presenting with refractory heart failure and requiring surgical valve replacement—report on a rare zoonosis. *BMJ Case Rep*. 2019;12:e230891.
29. Shimoji Y, Shiraiwa K, Tominaga H, et al. Development of a multiplex PCR-based assay for rapid serotyping of *Erysipelothrix* species. *J Clin Microbiol*. 2020;58:e00315-e00320.
30. Thomas J, Govender N, McCarthy KM, et al. Outbreak of listeriosis in South Africa associated with processed meat. *N Engl J Med*. 2020;382:632-43.
31. Conrad AR, Tubach S, Cantu V, et al. Listeria monocytogenes illness and deaths associated with ongoing contamination of a multiregional brand of ice cream products, United States, 2010-2015. *Clin Infect Dis*. 2023;76:89-95.
32. Tack DM, Ray L, Griffin PM, et al. Preliminary incidence and trends of infections with pathogens transmitted commonly through food: Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 U.S. sites, 2016-2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:509-14.
33. Špackova M, Gašpárek M, Stejskal F. Listeriosis: an analysis of human cases in the Czech Republic in 2008-2018. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2021;70:42-51.
34. Shoai-Tehrani M, Pilmis B, Maury MM, et al. *Listeria monocytogenes*–associated endovascular infections: a study of 71 consecutive cases. *J Infect*. 2019;79:322-31.
35. Schlech WF. Epidemiology and clinical manifestations of Listeria monocytogenes infection. *Microbiol Spectr*. 2019;7.
36. Hansen MA, Samannodi MS, Castelblanco RL, et al. Clinical epidemiology, risk factors, and outcomes of encephalitis in older adults. *Clin Infect Dis*. 2020;70:2377-85.
37. Garrido-Maestu A, Tomás Fornés D, Prado Rodríguez M. The use of multiplex real-time PCR for the simultaneous detection of foodborne bacterial pathogens. *Methods Mol Biol*. 2019;1918:35-45.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

eran negativos,[37] pero esta prueba no está disponible comercialmente. La resonancia magnética es mejor que la TC para identificar la romboencefalitis.

El cultivo de heces específico se recomienda solo cuando los cultivos fecales de rutina son negativos en el contexto de un brote de gastroenteritis. Muchas personas presentan colonización intestinal con *L. monocytogenes* sin enfermedad invasiva. El laboratorio debe ser advertido de que se sospecha de una infección por listerias, ya que es poco probable que el microorganismo sea identificado con los medios de cultivo de heces habituales. Las pruebas serológicas (anticuerpos antilisteriolisina O) no son útiles para la enfermedad invasiva, pero en ocasiones son eficaces en la identificación retrospectiva de brotes alimentarios de gastroenteritis febril cuando los cultivos de rutina son negativos.

La endocarditis –no así la bacteriemia en sí misma– puede ser indicio de cáncer de colon subyacente. En todos los casos de endocarditis por listerias ha de considerarse la colonoscopia.

TRATAMIENTO

Debido a que el 20% de los casos de meningitis bacteriana en pacientes de más de 50 años están causados por *L. monocytogenes,* el tratamiento provisional de meningitis bacteriana (cap. 381) en todos los adultos mayores de 50 años ha de incluir ampicilina o trimetoprim-sulfametoxazol, especialmente en ausencia de neumonía, otitis, sinusitis o endocarditis asociadas, que son indicativas de un causante distinto de *L. monocytogenes.* Las cefalosporinas, habitualmente empleadas para el tratamiento de la meningitis bacteriana, no deben utilizarse solas cuando *Listeria* sea una posible consideración diagnóstica.

En los casos confirmados de listeriosis, la ampicilina (2 g i.v. cada 4 h) es generalmente el fármaco de elección. En casos de meningitis y endocarditis, y en pacientes con función de los linfocitos T gravemente afectada, a la ampicilina suele añadírsele gentamicina (2 mg/kg i.v. de carga y, a continuación, 1,7 mg/kg cada 8 h, ajustando la dosis y la frecuencia según la función renal y con seguimiento de las concentraciones en sangre, para evitar la toxicidad). Para la meningitis, el tratamiento debe mantenerse durante al menos 3 semanas; los pacientes bacteriémicos sin afectación del SNC pueden ser tratados durante 2 semanas. La endocarditis y el absceso cerebral han de tratarse al menos 6 semanas. Las dosis para la meningitis no son aplicables a todos los casos de listeriosis invasiva, aun en ausencia de anomalías en el SNC o el LCR. En pacientes alérgicos a la penicilina, el trimetoprim-sulfametoxazol (5 mg/kg de componente de trimetoprim i.v. cada 6-8 h) es el fármaco preferido, y parece ser tan eficaz como la combinación de ampicilina y gentamicina. El papel de los corticoesteroides en el tratamiento de la infección listeriósica del SNC no se conoce.

En general, la infección de una articulación protésica solo puede curarse retirando el implante infectado. En pacientes con listeriosis y deficiencia de hierro resulta prudente posponer la reposición de hierro hasta que el tratamiento antimicrobiano se haya completado.

PREVENCIÓN

Las directrices sobre prevención de la listeriosis son similares a las destinadas a prevenir otras enfermedades de transmisión alimentaria: cocinado a fondo de los alimentos crudos de origen animal, lavado minucioso de las frutas y verduras crudas antes de consumirlas, conservación por separado de las carnes no cocinadas de las frutas y verduras y de los alimentos cocinados o preparados listos para comer, evitación del consumo de leche cruda (no pasteurizada) o de alimentos elaborados con leche cruda, y lavado de manos, cuchillos y tablas de cocina después de cada manipulación de alimentos no cocinados.

Los pacientes inmunodeprimidos, las embarazadas y los ancianos deben evitar el consumo de quesos blandos, como feta, brie, camembert, azul o quesos estilo mexicano, como el llamado queso fresco o blanco. Las sobras de comida o los alimentos usados para elaborar productos listos para comer, como las salchichas de los perritos calientes, deben cocinarse hasta la temperatura de cocción al vapor. Es preferible, asimismo, evitar el consumo de productos de tiendas de alimentos preparados, como ensaladas y preparaciones con carnes o quesos.

La listeriosis se previene eficazmente con trimetoprim-sulfametoxazol administrado como profilaxis de la infección por *Pneumocystis* (cap. 313) en receptores de trasplantes de órganos, en pacientes que reciben inmunodepresión con corticoesteroides o en personas infectadas por el VIH. Excepto en la transmisión de una madre infectada al feto, la transmisión de la listeriosis de humano a humano no se produce, por lo que los pacientes no necesitan ser aislados.

PRONÓSTICO

La meningitis por *Listeria* comporta una tasa de mortalidad global del orden del 25%. La listeriosis causa entre el 20 y el 30% del total de muertes relacionadas con enfermedades transmitidas por alimentos. La tasa de mortalidad es superior en pacientes con enfermedad maligna subyacente. La tasa asociada a la endocarditis y el absceso cerebral es de alrededor del 50%, y los supervivientes de absceso cerebral o romboencefalitis habitualmente presentan secuelas neurológicas significativas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

273

ENFERMEDADES CAUSADAS POR BACTERIAS ANAEROBIAS NO FORMADORAS DE ESPORAS

ITZHAK BROOK

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Las bacterias anaerobias son los miembros predominantes de la microbiota autóctona, incluida la piel y la mucosa oral, gastrointestinal y vaginal (fig. 273-1 y tabla 273-1). Sin embargo, los tipos de anaerobios predominantes difieren según el lugar.

Organismos patógenos

Los avances en taxonomía han llevado a la reclasificación de muchas especies anaerobias (e-tabla 273-1) en las últimas décadas. *Fusobacterium nucleatum* es la especie aislada de *Fusobacterium* predominante en las muestras clínicas.

EPIDEMIOLOGÍA

Los anaerobios son patógenos oportunistas potenciales causantes de enfermedades graves, generalmente sinérgicas, en combinación con bacterias aerobias. Dado que la microbiología de estas infecciones suele ser compleja y que los resultados de los cultivos pueden demorarse, el conocimiento de la microbiota bacteriana normal en el lugar de la infección es una guía indispensable para la selección e instauración de una terapia antimicrobiana empírica.

BIOPATOLOGÍA

Las bacterias anaerobias van desde las que no pueden sobrevivir incluso con una muy breve exposición al oxígeno a las que pueden sobrevivir incluso en presencia de oxígeno atmosférico (p. ej., *B. fragilis*). La mayoría de los anaerobios requieren un ambiente con un bajo potencial de oxidación-reducción, que puede lograrse en asociación con un bajo pH, destrucción tisular, subproductos del metabolismo bacteriano aerobio o un bajo contenido en oxígeno. Aunque no verdaderamente anaerobios, algunos microorganismos, como los estreptococos microaerófilos y otros microorganismos capnófilos o bacterias de cultivo difícil, se agrupan bajo el mismo epígrafe en ocasiones con los anaerobios por su naturaleza exigente en cuanto a condiciones de crecimiento. Algunos géneros, como *Lactobacillus* y *Actinomyces,* contienen especies tanto aerobias como anaerobias. Las bacterias anaerobias poseen una variedad de factores de virulencia que son específicos de cada especie (e-tabla 273-2).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Bacteriemia

Se produce bacteriemia transitoria por anaerobios aproximadamente en el 85% de los pacientes inmediatamente después de una limpieza o manipulación dental. Se calcula que cada año se producen en EE. UU. unos 200 casos o más de endocarditis por anaerobios, normalmente en asociación con anomalías anatómicas o válvulas cardíacas dañadas (cap. 61). Sin embargo, la mayoría de las bacteriemias por anaerobios son intermitentes y se asocian con infecciones intraabdominales o del tracto genital femenino graves, infecciones de la piel y de los tejidos blandos, con frecuencia cerca del tubo digestivo. Los microorganismos implicados dependen de la vía de entrada y de la enfermedad subyacente. Los aislados más frecuentes pertenecen al grupo *B. fragilis* (60-75%). Alrededor del 3 al 15% de las bacteriemias están causadas por anaerobios, y son los únicos aislados en dos tercios de estos casos. Los anaerobios más comúnmente implicados en la bacteriemia son *Cutibacteria*, *B. fragilis* y *Clostridioides* spp.[1,2] La bacteriemia con el grupo *B. fragilis* se origina generalmente a partir de una fuente gastrointestinal. *Prevotella, Porphyromonas* y *Fusobacterium* spp. pigmentadas suelen proceder de fuentes orofaríngeas y pulmonares, *Fusobacterium* spp. suelen proceder del tracto genital femenino y *C. acnes* suele proceder de cuerpos extraños. La bacteriemia por peptoestreptococos se asocia con todos los orígenes, pero especialmente con los tractos orofaríngeo, pulmonar y genital femenino.

Infecciones del sistema nervioso central

Los anaerobios pueden causar absceso cerebral (cap. 382), empiema subdural (cap. 382), absceso epidural y meningitis (cap. 381). La principal fuente de un absceso cerebral[3] es una infección adyacente, generalmente crónica, en los oídos, mastoides, senos, orofaringe, dientes o pulmones. Rara vez la bacteriemia de otro origen o endocarditis puede llevar a tal tipo de infección.

La meningitis causada por anaerobios es poco frecuente y puede seguir a una infección respiratoria o dental o desarrollarse como complicación de una derivación del

E-TABLA 273-1 TAXONOMÍA DE LAS BACTERIAS ANAEROBIAS

NOMBRE ACTUAL
Alistipes finegoldii
Alistipes onderdonkii
Alistipes putredinis
Alistipes shahii
Alloprevotella tannerae
Anaerobiospirillum thomasii
Bacteroides caccae
Bacteroides dorei
Bacteroides eggerthii
Bacteroides fragilis
Bacteroides massiliensis
Bacteroides nordii
Bacteroides ovatus
Bacteroides pyogenes
Bacteroides salyersiae
Bacteroides stercoris
Bacteroides thetaiotaomicron
Bacteroides uniformis
Bacteroides vulgates
Bilophila wadsworthia
Campylobacter gracilis
Campylobacter ureolyticus
Cutibacterium acnes
Fusobacterium canifelinum
Fusobacterium necrophorum
Fusobacterium ulcerans
Odoribacter splanchnicus
Parabacteroides distasonis
Parabacteroides goldsteinii
Parabacteroides gordonii
Parabacteroides johnsonii
Parabacteroides merdae
Porphyromonas asaccharolytica
Porphyromonas gingivalis
Porphyromonas macacae
Porphyromonas somerae
Porphyromonas uenonis
Prevotella bivia
Prevotella buccae
Prevotella dentalis
Prevotella disiens
Prevotella intermedia
Prevotella melaninogenica
Prevotella nanceiensis
Prevotella nigrescens
Prevotella oralis
Prevotella oris
Prevotella timonensis
Prevotella zoogleoformans
Sutterella wadsworthensis
Tannerella forsythia

E-TABLA 273-2 FACTORES POTENCIALES DE VIRULENCIA DE VARIOS ANAEROBIOS

FACTOR	ESPECIES
ADHESIÓN	
Cápsula	Grupo *Bacteroides fragilis, Prevotella melaninogenica*
Pili/fimbrias	Grupo *B. fragilis*
	Porphyromonas gingivalis
Hemaglutinina	*P. gingivalis*
Lectina	*Fusobacterium nucleatum*
INVASIÓN/DAÑO TISULAR	
Proteasas	*Fusobacterium necrophorum*
	Bacteroides spp.
	Porphyromonas spp.
Hemolisinas	Muchas especies
Endotoxina	*B. fragilis*
Fibrinolisina	Grupo *B. fragilis*
	Porphyromonas spp.
Heparinasa	Grupo *B. fragilis*
	Porphyromonas spp.
Neuraminidasa	Grupo *B. fragilis*
	Porphyromonas spp.
ANTIFAGOCÍTICAS	
Cápsula	Grupo *B. fragilis*
	P. gingivalis
Lipopolisacárido	Grupo *B. fragilis*
	F. necrophorum, P. gingivalis
Productos metabólicos	Mayoría de anaerobios
TOXINAS	
Endotoxina	*B. fragilis*
	F. necrophorum
Enterotoxina	*B. fragilis*

Modificado de Duerden BI. Virulence factors in anaerobes. *Clin Infect Dis.* 1994;18(Suppl 4):253.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

líquido cefalorraquídeo. Los aislados se cultivan generalmente a partir de los abscesos cerebrales que complican las infecciones respiratorias y dentales, y contienen especies de *Prevotella, Porphyromonas, Bacteroides, Fusobacterium* y *Peptostreptococcus*. También se aíslan con frecuencia estreptococos microaerófilos y de otro tipo. *C. acnes* es frecuente en las infecciones de derivación.

Cabeza y cuello

Las infecciones dentales (cap. 393) asociadas con una variedad de anaerobios orales incluyen la enfermedad periodontal, gingivitis, pulpitis, gingivitis ulcerosa necrosante aguda, periodontitis juvenil localizada, periodontitis del adulto, pericoronitis, endodontitis, abscesos periapicales y dentales, e infección después de una extracción. Los abscesos periamigdalinos, retrofaríngeos y parafaríngeos (cap. 397) son infecciones profundas y potencialmente mortales. Pueden extenderse al interior de diversos espacios potenciales del cuello o incluso del mediastino y causar trombosis de la vena yugular. Se pueden aislar anaerobios orales en más del 50% de tales casos, por lo general mezclados con aerobios. Otras infecciones regionales son la actinomicosis cervicofacial (cap. 304), la angina de Ludwig, la sepsis por *Fusobacterium necrophorum* con infección metastásica (síndrome de Lemierre; cap. 397),[4] la sialoadenitis supurativa (incluida la parotiditis), las infecciones del espacio cervical, la tiroiditis y la sinusitis crónica (cap. 394), la otitis media (cap. 394) y la mastoiditis.

Pleuropulmonares

Los anaerobios predominan en la flora normal oral y del tracto respiratorio superior, y la mayoría de las neumonías por aspiración[5] se deben a esta flora (cap. 85). La aspiración puede ser consecuencia de una alteración del estado de conciencia, disfagia o dispositivos mecánicos tales como un equipo de intubación. Una mala higiene oral se asocia con un aumento de la carga de bacterias anaerobias, y la presencia de aerobios o de tejido necrosado disminuye el pH, que a su vez facilita el crecimiento de anaerobios. Los anaerobios están implicados en el 90% de las neumonías por aspiración adquiridas en la comunidad y aproximadamente en un tercio de las neumonías por aspiración nosocomiales, empiemas, abscesos pulmonares (cap. 78) y neumonías asociadas a traqueostomía (cap. 85).

Intraabdominales

Debido a que los anaerobios superan a los aerobios en razón de 1.000:1 en el intestino grueso, desempeñan un papel importante en casi todas las infecciones intraabdominales. En la mayoría de los abscesos viscerales (p. ej., hepático; cap. 137), colecistitis crónica (cap. 141), apendicitis perforada y gangrenosa (cap. 128), infecciones y abscesos de heridas postoperatorias, diverticulitis (cap. 128) y cualquier infección asociada con contaminación fecal de la cavidad abdominal se ven implicados tanto los aerobios como los anaerobios. Los miembros del grupo *B. fragilis* predominan por ser encapsulados y resistentes a la fagocitosis; son resistentes con frecuencia a muchos antimicrobianos y promueven la formación de abscesos. También se pueden asociar a bacteriemia y sepsis concomitantes.

Obstétrico-ginecológicas

En una amplia variedad de infecciones obstétrico-ginecológicas se hallan implicadas bacterias anaerobias. Estas infecciones son polimicrobianas e incluyen vaginosis bacteriana; abscesos de tejidos blandos perineales, vulvares y de las glándulas de Bartholin; endometritis; piómetra; salpingitis; abscesos tuboováricos; abscesos de los anejos; enfermedad pélvica inflamatoria (cap. 264), que puede incluir celulitis y abscesos pélvicos; corioamnionitis; celulitis de la cúpula vaginal; tromboflebitis pélvica séptica; infección asociada a dispositivos anticonceptivos intrauterinos; aborto séptico, e infecciones posquirúrgicas obstétricas y ginecológicas. La vaginosis bacteriana se ha asociado a parto pretérmino, corioamnionitis, bajo peso al nacer, endometritis posparto y enfermedad inflamatoria pélvica postaborto. La vaginosis bacteriana puede aumentar el riesgo de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (cap. 353) y el desarrollo de otras enfermedades de transmisión sexual (cap. 264).

Piel y tejidos blandos

Las infecciones cutáneas incluyen úlceras infectadas, celulitis (incluida la celulitis necrosante sinérgica; cap. 408), piodermia, paroniquia, hidradenitis supurativa y una variedad de focos infectados secundariamente. Entre estos lugares se incluyen las heridas de gastrostomía o traqueostomía secundariamente infectadas, los quistes sebáceos o de inclusión subcutáneos, el eccema, la psoriasis, la hiedra venenosa, la dermatitis atópica (cap. 405), el eccema herpético, la sarna (cap. 98) o el querión y las heridas posquirúrgicas.

Las infecciones subcutáneas incluyen abscesos, úlceras de decúbito, úlceras diabéticas infectadas (vasculares o tróficas) (cap. 210), heridas por mordedura humana y animal, celulitis anaerobia y gangrena gaseosa, gangrena sinérgica bacteriana, gangrena de Fournier,[6] quiste o seno pilonidal infectado y heridas por quemadura (cap. 97). Las infecciones por anaerobios de los tejidos blandos que se producen en planos más profundos son la fascitis necrosante, la celulitis necrosante sinérgica y la gangrena gaseosa. Estas infecciones pueden afectar a la fascia, e inducir miositis y mionecrosis.

TABLA 273-1 LOCALIZACIÓN DE DIVERSOS GRUPOS DE ANAEROBIOS COMO MICROFLORA NORMAL EN SERES HUMANOS

LOCALIZACIÓN	N.° DE MICROORGANISMOS POR GRAMO: AEROBIOS	N.° DE MICROORGANISMOS POR GRAMO: ANAEROBIOS	BACTERIAS ANAEROBIAS PREDOMINANTES
Piel	—	—	*Cutibacterium acnes* *Peptostreptococcus* spp.
Boca/tracto respiratorio superior (en saliva)	10^8-10^9	10^9-10^{11}	Especies pigmentadas de *Prevotella* y *Porphyromonas* *Fusobacterium* spp. *Peptostreptococcus* spp. *Actinomyces* spp.
Tubo digestivo (en material fecal)			
Superior	10^2-10^5	10^3-10^7	Grupo *Bacteroides fragilis* *Clostridioides* spp. *Peptostreptococcus* spp. *Bifidobacterium* spp. *Eubacterium* spp.
Inferior	10^5-10^9	10^{10}-10^{12}	
Tracto genital femenino (en secreciones vaginales)	10^8	10^9	*Peptostreptococcus* spp. *Prevotella bivia* *Prevotella disiens*

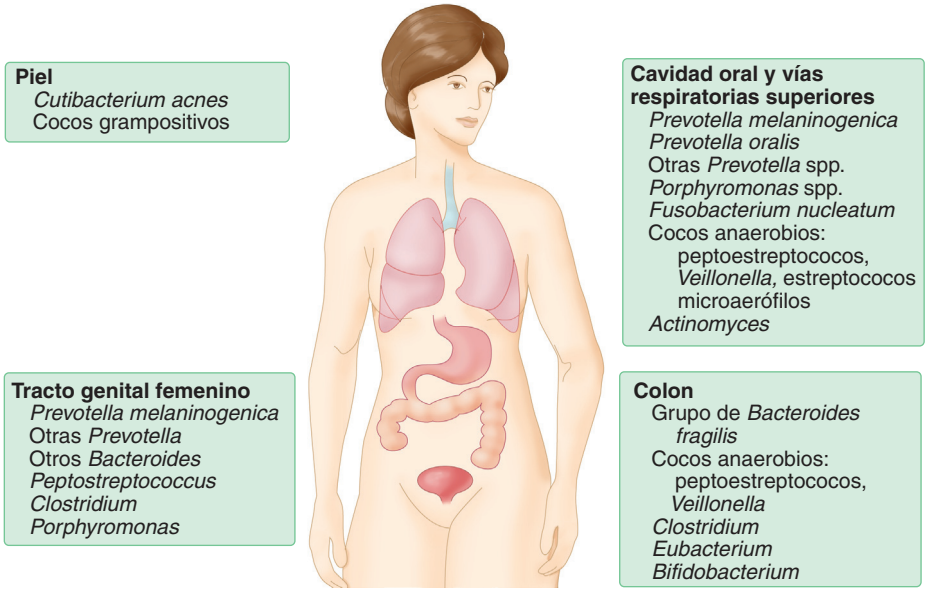

FIGURA 273-1. Anaerobios como microbiota normal predominante del cuerpo humano por localización anatómica general. (Modificado de Finegold SM, Sutter VL. *Diagnosis and Management of Anaerobic Infections*. Kalamazoo, MI: Upjohn; 1976.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los cultivos de infecciones de piel y tejidos blandos suelen producir aislados que son miembros de la flora normal de la región de la infección. Además de la flora oral y cutánea, las infecciones por mordedura humana contienen con frecuencia especies de *Eikenella,* y las mordeduras de animales albergan *Pasteurella multocida.* Las infecciones cutáneas suelen ser polimicrobianas, y algunas (p. ej., úlceras de decúbito, úlceras del pie diabético) se complican con osteomielitis o bacteriemia. En las infecciones de los tejidos profundos, como la celulitis necrosante, la fascitis y la miositis, suelen intervenir especies de *Clostridioides* (cap. 271), *Streptococcus pyogenes* (cap. 269) o una flora aerobia y anaerobia polimicrobiana; a menudo se asocian con gas en los tejidos y pus de aspecto pútrido y calidad gris y fina, y tienen una alta tasa de bacteriemia y mortalidad.

Osteomielitis y artritis séptica

Los anaerobios pueden estar implicados en la osteomielitis (cap. 251) de los huesos largos después de un traumatismo con fractura abierta, osteomielitis relacionada con vasculopatía periférica, úlceras de decúbito, y osteomielitis de los huesos craneales y faciales. La mayoría de estas infecciones son polimicrobianas.

La osteomielitis de los huesos craneales y faciales está causada generalmente por la diseminación a partir de un foco de tejido blando contiguo o a partir de un seno, oído o infección dental. Los anaerobios intestinales que se originan en las úlceras de decúbito (cap. 407) están implicados en la osteomielitis pélvica. La osteomielitis de los huesos largos y de la artritis séptica está causada generalmente por diseminación hematógena, traumatismos o la presencia de una prótesis. Los anaerobios aislados con mayor frecuencia son peptoestreptococos y *C. acnes* (con frecuencia, en una infección de una prótesis articular), grupo de *B. fragilis* y fusobacterias (con frecuencia de origen hematógeno) y clostridios (asociados a traumatismos).

DIAGNÓSTICO

Las infecciones anaerobias deben sospecharse en una serie de escenarios clínicos específicos (tabla 273-2). Una muestra microbiológica recogida adecuadamente (tabla 273-3) es fundamental para un diagnóstico preciso. La bacteriemia anaerobia se asocia a un riesgo sustancialmente mayor de cáncer colorrectal,[7] por lo que está indicada una evaluación adecuada a menos que el paciente tenga otra fuente obvia.

TABLA 273-2 INDICADORES CLÍNICOS DE INFECCIÓN ANAEROBIA

Infección en la proximidad de una mucosa
Mal olor procedente de un exudado o heridas
Tejido gangrenoso necrótico y formación de abscesos
Gas o crepitación en un tejido
Bacteriemia o endocarditis sin crecimiento en los hemocultivos para aerobios
Infección relacionada con empleo de antibióticos eficaces frente a aerobios solamente (p. ej., trimetoprim-sulfametoxazol, aminoglucósidos, quinolonas antiguas)
Infección relacionada con tumores u otros procesos destructivos
Tromboflebitis infectada
Infección después de mordeduras
Color negro en exudados que contienen *Prevotella melaninogenica,* que puede emitir fluorescencia a la luz ultravioleta
«Gránulos de azufre» en exudados causados por actinomicosis
Hallazgos clínicos de gangrena gaseosa o de fascitis necrosante
Afecciones clínicas que predisponen a la infección por anaerobios (p. ej., después de amnionitis materna, tractos fistulosos, mordeduras, infección dental o perforación intestinal)

TABLA 273-3 ACEPTABILIDAD DE LAS MUESTRAS PARA CULTIVO ANAEROBIO

MUESTRAS QUE NO DEBEN SER CULTIVADAS PARA ANAEROBIOS
Heces o hisopos rectales
Hisopos faríngeos o nasofaríngeos
Muestras de esputo o broncoscópicas
Orina de rutina u obtenida mediante sonda
Hisopos vaginales o cervicales
Material de heridas superficiales o abscesos no recogidos de modo apropiado para excluir la contaminación de la superficie
Material de heridas abdominales claramente contaminadas con heces, como una fístula abierta
MUESTRAS APROPIADAS PARA CULTIVO DE ANAEROBIOS
Todos los líquidos corporales normalmente estériles, excepto orina, como sangre, líquido pleura y sinovial
Orina obtenida por aspiración vesical suprapúbica
Aspiración transtraqueal percutánea, punción pulmonar directa o cepillado bronquial y lavado broncoalveolar con catéter biluminal (ambos con cultivo cuantitativo)
Líquido de culdocentesis obtenido después de la descontaminación de la vagina
Material obtenido a partir de un absceso cerrado
Material obtenido a partir de tractos sinusales o heridas que exudan

TRATAMIENTO

Los principios generales del tratamiento (tabla 273-4) incluyen un tratamiento antimicrobiano apropiado junto con un drenaje precoz, descompresión de las infecciones en un espacio cerrado, alivio de la obstrucción y desbridamiento quirúrgico. Los diversos anaerobios clínicamente importantes pueden clasificarse por unos patrones de sensibilidad antimicrobiana razonablemente predecibles (tabla 273-5). Sin embargo, algunos anaerobios se han vuelto resistentes a los antimicrobianos[8] y muchos pueden desarrollar resistencia durante la terapia. En último término, el tratamiento deberá ser guiado por los resultados fiables del cultivo y de la sensibilidad. La eficacia del oxígeno hiperbárico no está demostrada, pero su uso junto con otras medidas terapéuticas puede ser beneficioso.

Al elegir antimicrobianos para el tratamiento de infecciones mixtas ha de considerarse su espectro antibacteriano frente a aerobios y anaerobios, y su disponibilidad en forma oral o parenteral. Algunos antimicrobianos tienen una gama de actividad limitada. Por ejemplo, el metronidazol es activo solamente frente a anaerobios y, por tanto, no puede ser administrado como único agente en el tratamiento de infecciones mixtas. Otros (p. ej., carbapenémicos, una penicilina más un inhibidor β-lactámico) tienen amplios espectros de actividad frente a aerobios y anaerobios.

Aparte de los patrones de sensibilidad, otros factores que influyen en la elección del tratamiento antimicrobiano incluyen las características farmacológicas de los diversos fármacos, su toxicidad, su efecto sobre la flora normal y su actividad bactericida. Aunque pueda requerirse la identificación de los microorganismos infecciosos y su sensibilidad antimicrobiana para la selección del tratamiento óptimo, el contexto clínico y la preparación para la tinción de Gram de la muestra pueden indicar los tipos de anaerobios presentes en la infección y la naturaleza del proceso infeccioso.

Aunque la duración del tratamiento en relación con las infecciones por anaerobios es generalmente más prolongada que el de las infecciones por microorganismos aerobios y facultativos, ha de individualizarse la duración del tratamiento, dependiendo de la respuesta. En algunos casos, el tratamiento puede requerir de 6 a 8 semanas, pero puede acortarse el tratamiento con un drenaje quirúrgico apropiado. Por ejemplo, el tratamiento de la infección anaerobia de cabeza y cuello suele requerir un drenaje quirúrgico, así como una terapia antimicrobiana adecuada. Generalmente se añade un agente frente a bacilos entéricos gramnegativos para combatir a las enterobacterias cuando se están tratando infecciones intraabdominales.

Los antimicrobianos parenterales disponibles en relación con la mayoría de las infecciones son metronidazol, cloranfenicol, clindamicina, cefoxitina, una penicilina (p. ej., ticarcilina, ampicilina, piperacilina) y un inhibidor de la β-lactamasa (p. ej., ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam), un carbapenémico (p. ej., imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem) y tigeciclina. Están apareciendo resistencias contra la clindamicina, la cefoxitina, el cefotetán y el moxifloxacino en el grupo de *B. fragilis.*

Generalmente se añade al metronidazol un agente eficaz frente a bacilos entéricos gramnegativos (p. ej., un aminoglucósido, fluoroquinolona) o una cefalosporina con actividad frente a *Pseudomonas* (p. ej., cefepima) y, en ocasiones, cefoxitina en el caso del tratamiento de infecciones intraabdominales. En un ensayo aleatorizado de pacientes adultos con infecciones intraabdominales complicadas, incluidas infecciones causadas por patógenos multirresistentes, el tratamiento con ceftolozano/tazobactam más metronidazol resultó equivalente al meropenem.[A1] En comparación, añadir metronidazol a la ceftriaxona y la doxiciclina reduce el dolor, pero no mejora claramente los resultados.[A2] Puede añadirse penicilina al metronidazol para el tratamiento de infecciones intracraneales, pulmonares o dentales para cubrir estreptococos microaerófilos y especies de *Actinomyces.* Se añade penicilina a la clindamicina para suplementar su cobertura frente a especies de *Peptostreptococcus* y otros microorganismos anaerobios grampositivos.

TABLA 273-4 PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES ANAEROBIAS

Descompresión de espacios cerrados
Desbridamiento
Drenaje
Alivio de obstrucciones
Irrigación
Provisión de una circulación adecuada cuando sea posible
Retirada de cuerpos extraños
Antimicrobianos
Actividad frente al patógeno o patógenos probables: dependiente de la localización, mínimo efecto sobre la flora normal
Absorción y vía de administración apropiada (intravenosa u oral)
Penetración en el sitio de infección
Dosificación apropiada en cuanto a las concentraciones tisulares locales, masa corporal del paciente, función renal y hepática
Duración apropiada teniendo en cuenta la afección
Pruebas de sensibilidad del aislado para guiar el tratamiento específico

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Zouggari Y, Lelubre C, Lali SE. Epidemiology and outcome of anaerobic bacteremia in a tertiary hospital. *Eur J Intern Med*. 2022;105:63-8.
2. Di Bella S, Antonello RM, Sanson G, et al. Anaerobic bloodstream infections in Italy (ITANAEROBY): a 5-year retrospective nationwide survey. *Anaerobe*. 2022;75.
3. Cobo F, Martin-Hita L, Navarro-Marí JM. Brain abscesses caused by anaerobic bacteria. *Anaerobe*. 2022;76.
4. Lee WS, Jean SS, Chen FL, et al. Lemierre's syndrome: a forgotten and re-emerging infection. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53:513-7.
5. Lee AS, Ryu JH. Aspiration pneumonia and related syndromes. *Mayo Clin Proc*. 2018;93:752-62.
6. Montrief T, Long B, Koyfman A, et al. Fournier gangrene: a review for emergency clinicians. *J Emerg Med*. 2019;57:488-500.
7. Justesen US, Nielsen SL, Jensen TG, et al. Bacteremia with anaerobic bacteria and association with colorectal cancer: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2022;75:1747-53.
8. Koizumi J, Nakase K, Hayashi N, et al. Prevalence of antimicrobial-resistant Cutibacterium isolates and development of multiplex PCR method for Cutibacterium species identification. *J Infect Chemother*. 2023;29:198-204.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 273-5 PATRONES DE SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE BACTERIAS ANAEROBIAS*

BACTERIA	PENICILINA	β-LACTÁMICO MÁS INHIBIDOR DE LA β-LACTAMASA†	CEFOXITINA	CEFOTETÁN	CARBAPENÉMICOS, TIGECICLINA	MOXIFLOXACINO	CLINDAMICINA	METRONIDAZOL
Bacteroides fragilis	–	+	+	+	+	+	V	+
Bacteroides thetaiotaomicron	–	+	V	V	+	V	V	+
Grupo *B. fragilis*, otros	–	+	V	V	+	+	V	+
Prevotella spp.	V	+	+	+	+	+	+	+
Fusobacterium nucleatum	V	+	+	+	+	V	+	+
Fusobacterium necrophorum	+	+	+	+	+	V	+	+
Porphyromonas spp.	+	+	+	+	+	+	+	+
Peptostreptococcus spp.	+	+	+	+	+	+	+	V
Cutibacterium acnes	+	+	+	+	+	+	+	–
Veillonella	+	+	+	+	+	+	+	+
Actinomyces	+	+	+	+	+	+	+	–

Los antimicrobianos pueden administrarse por vía parenteral u oral en las dosis recomendadas (v. tabla 266-4), con duraciones de tratamiento que dependen de la respuesta clínica, normalmente con consulta a expertos.
*A tenor de una variedad de estudios de sensibilidad *in vitro* de diferentes laboratorios y con empleo de diferentes técnicas.
†Inhibidor de la β-lactamasa-combinación de β-lactámicos (p. ej., amoxicilina-clavulanato, ticarcilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam, ceftolozano-tazobactam, ceftacidima-avibactam).
+, sensible; –, resistente; V, variable.

En cuanto a *Chlamydia* y *Mycoplasma*, se añade doxiciclina a la mayoría de los regímenes en el tratamiento de infecciones pélvicas. Cuando sea posible, se cambiará la vía parenteral a la vía oral. Los agentes disponibles para el tratamiento oral son clindamicina, amoxicilina-clavulánico y metronidazol.

Si no se trata el componente anaerobio de la neumonía por aspiración, los anaerobios pueden provocar un absceso pulmonar (cap. 78). El tratamiento requiere una adecuada higiene pulmonar y tratamiento antimicrobiano. El tratamiento de la infección de tejidos blandos profundos incluye un desbridamiento y drenaje quirúrgico amplio.

PREVENCIÓN

Ensayos aleatorizados han demostrado que los antibióticos profilácticos que cubren tanto las bacterias anaerobias como las aerobias administrados por vía intravenosa antes de la cirugía colorrectal electiva y brevemente por vía oral después reducen el riesgo de infección de la herida quirúrgica hasta en un 75%.[A3]

PRONÓSTICO

Las infecciones anaerobias suelen responder a una terapia adecuada. Sin embargo, la mortalidad asociada a la bacteriemia del grupo *B. fragilis* es del 15 al 30%.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Solomkin J, Hershberger E, Miller B, et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cIAI). *Clin Infect Dis*. 2015;60:1462-71.
A2. Wiesenfeld HC, Meyn LA, Darville T, et al. A randomized controlled trial of ceftriaxone and doxycycline, with or without metronidazole, for the treatment of acute pelvic inflammatory disease. *Clin Infect Dis*. 2021;72:1181-9.
A3. Nelson RL, Hassan M, Grant MD. Antibiotic prophylaxis in colorectal surgery: are oral, intravenous or both best and is mechanical bowel preparation necessary. *Tech Coloproctol*. 2020;24:1233-46.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

274 INFECCIONES POR *NEISSERIA MENINGITIDIS*

DAVID S. STEPHENS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Neisseria meningitidis (meningococo) es el agente causal de la meningitis bacteriana epidémica, de la sepsis fulminante (meningococemia), de bacteriemias más leves y, con menor frecuencia, de infecciones focales (como neumonía, artritis séptica, pericarditis purulenta, uretritis y conjuntivitis).

Organismo patógeno

N. meningitidis es una β-proteobacteria gramnegativa diplocócica aerobia que pertenece a la familia Neisseriaceae, en la que se halla incluida también *Neisseria gonorrhoeae* (cap. 275), la causa de la gonorrea. El meningococo es un comensal frecuente de las vías respiratorias superiores del ser humano, pero también causa una enfermedad invasiva devastadora. Las superficies mucosas humanas, más comúnmente la nasofaringe, pero a veces el recto y el tracto urogenital, son los reservorios importantes. Además de los meningococos comensales no encapsulados, existen 12 serogrupos confirmados de *N. meningitidis*, basados en diferentes estructuras de polisacáridos capsulares. Sin embargo, solo seis grupos (A, B, C, W, X e Y) causan casi toda la enfermedad meningocócica invasiva a nivel mundial (fig. 274-1). Los meningococos altamente patógenos también se distinguen por la expresión de la cápsula, y por complejos clonales y genotipos genéticamente definidos que pueden surgir y propagarse por todo el mundo.

EPIDEMIOLOGÍA

El meningococo puede causar enfermedades esporádicas, grupos de casos, epidemias y pandemias de meningitis y septicemia, y, con menor frecuencia, de neumonía y otras infecciones locales. En la era anterior a las vacunas se estimaba que se producían entre 500.000 y 1 millón de casos al año en todo el mundo, pero la incidencia se ha reducido drásticamente, en relación con el uso generalizado de las vacunas.[1] La mayor carga de enfermedad se encuentra en el África subsahariana, donde las tasas endémicas de enfermedad han sido de 3 a 10 por cada 100.000 habitantes, pero las tasas fueron de 1 por cada 1.000 habitantes durante las pandemias cíclicas históricas que se producían cada 8-10 años. La introducción en 2010 de una nueva vacuna meningocócica conjugada para el grupo A (MenAfriVac) eliminó los brotes del grupo A en la región, pero continúan los brotes menos graves de los grupos C, X y W.[2]



FIGURA 274-1. Epidemiología de la enfermedad meningocócica (distribución mundial en 2022 de los principales grupos capsulares causantes de la enfermedad por regiones). (Modificado de Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet*. 2007;369:2196-2210.)

La incidencia global ha disminuido, ayudada por el uso extendido de las vacunas meningocócicas conjugadas ACWY y dirigidas del grupo B,[3] y el descenso se ha acelerado por las medidas de contención del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2; cap. 336). No obstante, la enfermedad meningocócica sigue siendo esporádica[4] (incidencia inferior a 0,1 a 2 por cada 100.000 habitantes), con brotes focales/*clusters* en EE. UU., Canadá, México, Europa, Japón, Australia, China, Rusia, Sudamérica (Chile, Brasil, Argentina), India, Sudeste Asiático y otros países. Los brotes en organizaciones y universidades están causados principalmente por el grupo B, mientras que el grupo C es la causa principal de los brotes en comunidades. La enfermedad meningocócica tiene su mayor incidencia en niños menores de 4 años (a menudo del grupo B) y en adolescentes; pero, en entornos esporádicos, la mitad de los casos se dan en adultos.

La portación asintomática en la orofaringe es mucho más frecuente (alrededor del 7-10% entre los adolescentes de 15 a 19 años en los países desarrollados) que la infección sintomática, y la prevalencia de la portación meningocócica está disminuyendo en muchas poblaciones.[5] La portación asintomática se ha relacionado con el comportamiento social (p. ej., la asistencia a pubs o clubes, los besos íntimos, el consumo de cigarrillos o la exposición al humo pasivo). La portación, que puede ser transitoria o persistir durante días, semanas o meses, es un acontecimiento inmunizante que conduce a la inmunidad protectora (p. ej., la actividad bactericida del suero contra el meningococo).

BIOPATOLOGÍA

N. meningitidis se transmite entre personas por contacto estrecho, a través de las gotículas respiratorias de mayor tamaño o la saliva. La colonización de las vías respiratorias altas u otras superficies mucosas (p. ej., la nasofaringe) por *N. meningitidis* es el primer paso para establecer un estado de portador humano. La adquisición de meningococos a través del contacto con secreciones puede ser transitoria, dar lugar a una portación nasofaríngea prolongada o provocar una enfermedad invasiva. No se conoce el tamaño del inóculo necesario para la transmisión. La enfermedad meningocócica invasiva suele aparecer entre 1 y 14 días después de su adquisición. Los meningococos también pueden propagarse desde la nasofaringe a las superficies epiteliales adyacentes, donde causan con poca frecuencia infecciones locales, como neumonía, sinusitis y otitis media. Los meningococos también pueden encontrarse en las conjuntivas, el tracto urogenital y el recto, y pueden transmitirse sexualmente.[6]

El contacto inicial de los meningococos con las células epiteliales de la mucosa se halla mediado por fimbrias *(pili)* de tipo IV. Estas estructuras dotan a la bacteria de movilidad («motilidad por sacudidas») para penetrar en el moco y son las adhesinas iniciales para las células epiteliales humanas. Los meningococos proliferan y forman pequeñas microcolonias en la superficie de las células epiteliales humanas no ciliadas. Pueden diseminarse a partir de colonias por modificaciones postranslacionales del glucano de las fimbrias y migrar a células adyacentes gracias a la movilidad mediada por las fimbrias. La firme adherencia de los meningococos a las células epiteliales del huésped da lugar a la formación de placas corticales de células epiteliales y conduce al reclutamiento de factores responsables, en última instancia, de la formación y extensión de seudópodos de la célula epitelial huésped capaces de unirse con firmeza al meningococo. La íntima asociación del meningococo con la célula epitelial está mediada por los componentes de la superficie meningocócica, como las proteínas de opacidad bacteriana Opa y Opc y CD66/moléculas de adhesión celular relacionada con antígeno carcinoembrionario e integrinas, respectivamente, en la superficie de la célula humana. Existen otros mediadores entre meningococos y células epiteliales, como la adhesina meningocócica NadA y los lipooligosacáridos meningocócicos. La formación de protrusiones de la membrana celular epitelial y de seudópodos arranca de la organización de complejos moleculares específicos, en la que intervienen los conectores ezrina y moesina, junto con el agrupamiento de varias proteínas integrales de membrana, entre ellas CD44, la molécula 1 de adhesión intracelular y la polimerización de actina cortical. Estos acontecimientos pueden conducir a la internalización de *N. meningitidis* en las células epiteliales (e-fig. 274-1). Los meningococos intracelulares residen dentro de una vacuola membranosa y son capaces de translocarse a través de la capa epitelial. Los meningococos tienen capacidad de replicación intracelular (en parte por su cápsula protectora), pueden sobrevivir en condiciones microaerófilas, utilizan el lactato como fuente de carbono y tienen capacidad de captación de hierro mediante sistemas de transporte especializados.

Los daños en la superficie de la mucosa por coinfecciones, sequedad (p. ej., humedad muy baja) o exposición al humo pueden aumentar el riesgo de portación e invasión meningocócica. Los meningococos pueden atravesar las superficies mucosas, entrar en el torrente sanguíneo para causar bacteriemia y, en algunos individuos, producir infecciones sistémicas. La portación asintomática del meningococo también se ha relacionado con la condición de secretor de antígenos glucoproteicos del grupo sanguíneo ABO, que son solubles en agua. Interacciones moleculares de este tipo observadas entre meningococos y células epiteliales se producen también con células endoteliales, y los meningococos pueden atravesar la barrera hematomeníngea, posiblemente por el plexo coroideo o por apertura de las uniones intercelulares, y proliferar en el espacio subaracnoideo, lo que da lugar a meningitis. En los vasos sanguíneos y el líquido cefalorraquídeo (LCR), las elevadas concentraciones de bacterias en multiplicación dan lugar a una intensa respuesta inflamatoria, con incrementos pronunciados de las concentraciones de factor de necrosis tumoral α, interleucinas (1β, 6, 8 y 10), otras quimiocinas y mediadores inflamatorios.

La resistencia meningocócica a la fagocitosis o a la lisis mediada por el complemento se debe a la expresión de la cápsula, a lipooligosacáridos y a varias proteínas expuestas en la superficie (proteína de unión al factor H, NspA, Opc, NalP). La endotoxina meningocócica liberada en vesículas desempeña un papel de primer orden en los episodios inflamatorios de meningococemia y meningitis meningocócica. El lípido A meningocócico es responsable de gran parte de la actividad biológica y de la toxicidad de la endotoxina meningocócica. La activación del receptor de tipo *toll* 4 (TLR-4) por la endotoxina requiere la asociación con la proteína accesoria MD-2, una proteína *N*-glucosilada de 19 a 27 kDa que se expresa tanto en forma soluble como unida a la membrana. La unión de la endotoxina a MD-2 en asociación con TLR-4 conduce a la dimerización u oligomerización de dos o más TLR-4, a la subsiguiente activación celular, y a la liberación de citocinas y quimiocinas.

La ausencia de anticuerpos bactericidas protectores es el factor de riesgo predisponente más importante para la enfermedad meningocócica sistémica, pero las deficiencias del complemento (congénitas o adquiridas, como con los inhibidores del complemento eculizumab y ravulizumab [cap. 29]), los polimorfismos genéticos y otros cofactores del huésped pueden contribuir a la enfermedad meningocócica y a la gravedad de la enfermedad. La desaparición de los anticuerpos maternos protectores incrementa el riesgo en lactantes mayores y niños pequeños. Las deficiencias congénitas y adquiridas de anticuerpos también incrementan el riesgo. La opsonización y la función fagocítica también contribuyen a los mecanismos de defensa meningocócica del huésped, como demuestra la reducción de la enfermedad tras la vacunación meningocócica en individuos con deficiencias terminales del complemento (cap. 37).[7] La meningococemia de rápida progresión y mortal puede aparecer en pacientes sin properdina, y existe un marcado riesgo de infecciones meningocócicas recurrentes en pacientes con defectos en la vía terminal del complemento (C5-C9) y carencia de C3.

Los polimorfismos en genes que codifican Fcγ-receptor II (CD32), Fcγ-receptor III (CD16), lectina de unión a la manosa, TLR-4 y gen del receptor β_2-adrenérgico se han asociado a un aumento del riesgo. Las concentraciones de inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1 parecen influir en la gravedad y la mortalidad de la sepsis meningocócica, lo que indica que una deficiente fibrinólisis es un importante factor en

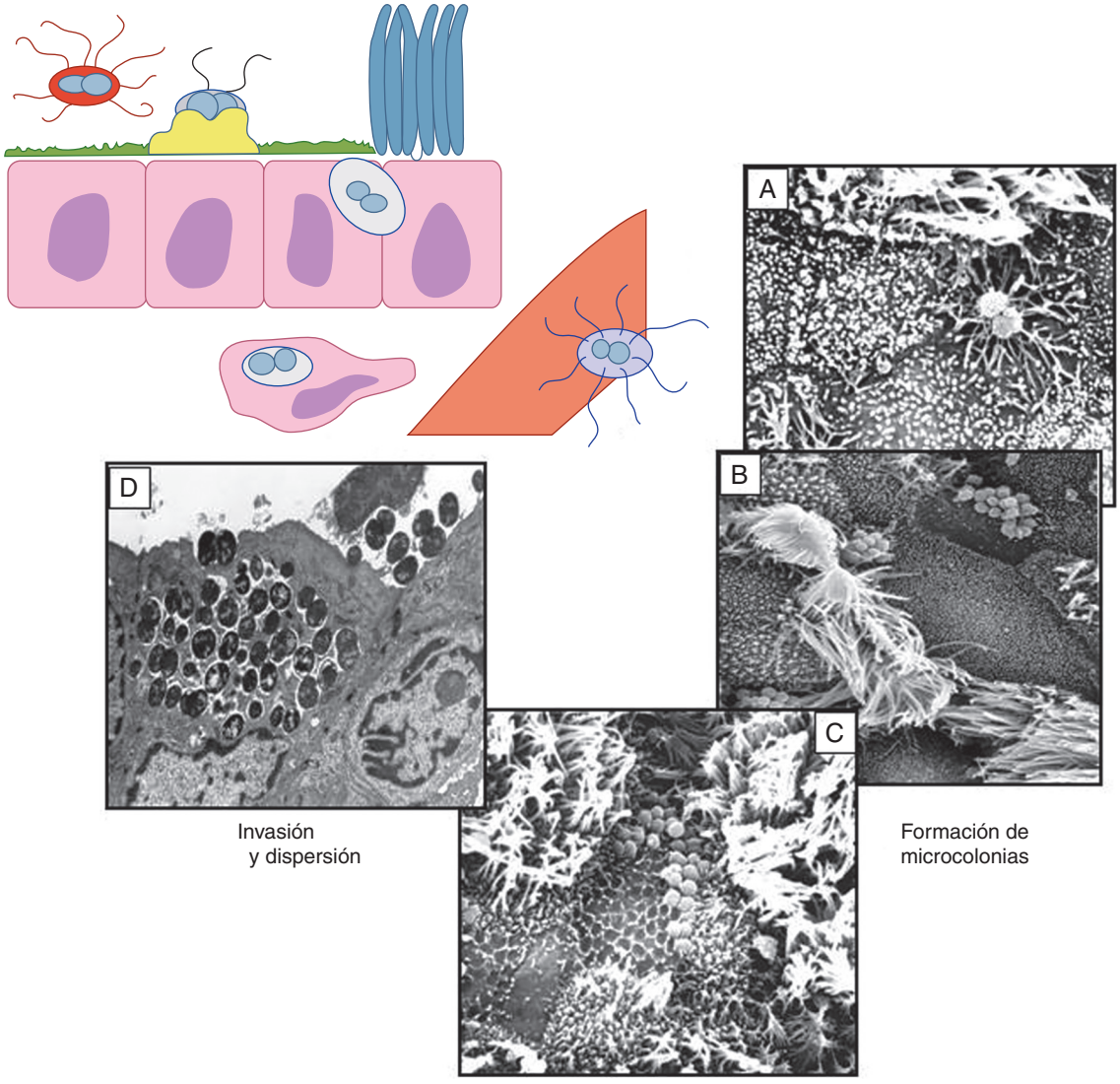

E-FIGURA 274-1. Pasos en el inicio de la colonización e invasión meningocócica en la nasofaringe humana. A. Adhesión e introducción de microvellosidades celulares. **B.** Formación de microcolonias. **C.** Formación de placa cortical y adherencia estrecha. **D.** Invasión de células epiteliales humanas. (Modificado de Stephens DS. Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful, obligate human bacterium *Neisseria meningitidis*. *Vaccine*. 2009;27[Suppl 2]:B71-B77.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

su fisiopatología. La enfermedad meningocócica también está relacionada con trastornos inmunodepresores, como el síndrome nefrótico (cap. 107), la hipogammaglobulinemia congénita o adquirida (cap. 231), la esplenectomía y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida; cap. 358) (aproximadamente un riesgo 10 veces mayor de enfermedad meningocócica esporádica). Sin embargo, no se ha documentado un aumento de los brotes epidémicos de enfermedad meningocócica en países con altas tasas de infección por el VIH.

Los meningococos se multiplican rápidamente en el compartimento vascular, con un tiempo de duplicación estimado de 30 a 45 min en algunos pacientes, y en el LCR. La liberación a la circulación sanguínea o al LCR de altas concentraciones de mediadores inflamatorios, como la endotoxina meningocócica, desencadena una liberación exagerada de quimiocinas, citocinas, bradicinina y óxido nítrico. El resultado es dilatación vascular, hipovolemia, extravasación capilar y reducción pronunciada de la función miocárdica. En un estadio tardío, la importante activación del complemento contribuye a la alteración de la función de la barrera endotelial y a la relajación del músculo liso en la pared vascular, a través de la producción de altas concentraciones de anafilotoxinas (C3a y C5a). El síndrome de extravasación capilar da lugar a mayor flujo de albúmina y agua a través de la pared capilar alterada hacia el espacio extravascular. El shock circulatorio y la disfunción multiorgánica son las causas primarias de muerte por meningococemia. En la meningitis, la morbilidad y la muerte se deben fundamentalmente a edema cerebral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El meningococo causa meningitis (37-50% de los casos invasivos), septicemia (meningococemia, 10-18% de los casos), o ambas (7-12% de los casos). Con menor frecuencia, las presentaciones son una bacteriemia leve o una neumonía (10% de los casos) y, en menos del 5% de los casos, artritis séptica, pericarditis, bacteriemia crónica o conjuntivitis. Los meningococos pueden causar uretritis o proctitis. En los brotes endémicos y epidémicos de la enfermedad, las lesiones hemorrágicas de la piel (petequias, púrpura; fig. 274-2) están presentes en alrededor del 25 al 75% de los pacientes con enfermedad meningocócica en el ingreso, pero estas lesiones pueden estar ausentes o ser difíciles de ver en pacientes con piel oscura. A veces se producen lesiones hemorrágicas en mucosas y escleróticas, aunque son especialmente frecuentes en las extremidades. Las petequias de la meningococemia suelen ser más grandes y más azules que las petequias puntuales causadas por trombocitopenia o vasculitis leucocitoclástica inducida por otras infecciones o fármacos. Una erupción macular que no palidece a la presión es otra posible manifestación de bacteriemia meningocócica. Las equimosis en evolución y la púrpura (diámetro > 10 mm) se observan sobre todo en pacientes con meningococemia y coagulación intravascular diseminada (cap. 161), aunque es posible que no aparezcan hasta 12 h después del inicio de la enfermedad. Además de la vasculitis, otros trastornos que se deben tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de meningococemia incluyen fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (cap. 302) e infecciones por enterovirus (cap. 349).

La meningitis (cap. 381) es la presentación clínica más común de la enfermedad meningocócica invasiva.[8] Sus rasgos característicos son dolor de cabeza, fiebre y exantema, con meningismo y alteración del estado mental; no obstante, puede no aparecer exantema y es posible que, por presentación, se asemeje a la meningitis neumocócica y bacteriana por otras causas, a meningitis viral o a una encefalitis en fase inicial. La neumonía meningocócica bacteriémica se ha relacionado más a menudo con los grupos Y y W, y es más frecuente en adolescentes y adultos, especialmente en los mayores (aproximadamente un tercio de los casos se dan en pacientes mayores de 65 años). Las presentaciones agudas también incluyen la pericarditis séptica aislada o la artritis séptica, y puede observarse poliartritis autoinmunitaria o mediada por anticuerpos en la fase de recuperación tras la enfermedad meningocócica invasiva. La meningococemia crónica se manifiesta con fiebre baja y una artritis poliarticular que se confunde a veces con artritis reumatoide.

A diferencia de la enfermedad invasiva, el estado de portador asintomático de *N. meningitidis* se registra en el 8-25% de las personas sanas. El estado de portador meningocócico se ve influido por la edad, el contacto personal estrecho, el hacinamiento (p. ej., bares o dormitorios comunes) y las intervenciones de vacunación o quimioprofilaxis en la comunidad. Se han comunicado tasas variables de estado de portador, incluso durante las epidemias. La portación meningocócica es un proceso dinámico, es menos común en niños pequeños (< 3% y predomina *Neisseria lactamica*) que en niños mayores, es más alta en adolescentes (7 a 37%) y aumenta en poblaciones cerradas (p. ej., reclutas militares, peregrinos del hach),[9] con tasas tan altas como del 35-70% reportadas en reclutas militares.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de meningitis meningocócica se basa en la detección de fiebre, exantema, signos meníngeos y alteración del estado mental. El diagnóstico clínico temprano de meningococemia constituye todo un reto, pues pueden no aparecer ni exantema, ni signos meníngeos ni fiebre elevada. Los síntomas generales de la sepsis (náuseas y vómitos, somnolencia, irritabilidad, dolores en las piernas, manos y pies fríos, color anormal de la piel) están presentes, pero estos síntomas y signos no son específicos, y las primeras fases de la enfermedad pueden simular infecciones virales, como las causadas por enterovirus (cap. 349) o gripe (cap. 332). Los padres y familiares deben ser instruidos para desvestir e inspeccionar a un paciente febril en busca de una erupción. El curso puede ser fulminante (< 24 h), por lo que los médicos deben estar alerta ante cualquier deterioro clínico rápido.



FIGURA 274-2. Manifestaciones clínicas de la enfermedad meningocócica. A y B. Erupciones maculares y petequiales de bacteriemia meningocócica. **C.** Sepsis meningocócica fulminante con equimosis. **D.** Necrosis digital de la sepsis meningocócica. **E.** Suprarrenales hemorrágicas en la sepsis meningocócica fulminante. (Modificado de Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcemia and *Neisseria meningitidis*. *Lancet*. 2007;369:2196-2210.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El diagnóstico definitivo de enfermedad meningocócica invasiva se basa en el aislamiento bacteriológico o en la identificación del antígeno o del ADN de *N. meningitidis* en un líquido corporal normalmente estéril, como sangre, LCR, líquido sinovial, líquido pleural, orina o líquido pericárdico. Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que son cada vez más el ensayo de elección para el diagnóstico de la enfermedad meningocócica, pueden identificar los serogrupos y tienen el potencial de detectar la resistencia a los antibióticos.[10] La sensibilidad de la PCR para el diagnóstico de la meningitis meningocócica es del 90 al 95%; por el contrario, la sensibilidad del cultivo de LCR o de sangre (a menudo debido a la administración previa de antibióticos) es inferior al 65%, y la piel y la orina son lugares aún menos sensibles.

La sangre y el LCR son las fuentes más fructíferas de cultivos positivos y para la identificación del ADN mediante la PCR, pero la orina y las lesiones cutáneas también pueden dar resultados en la enfermedad meningocócica sistémica. El diagnóstico de meningitis meningocócica se confirma por la pleocitosis de LCR y en la tinción de Gram, que muestra presencia de diplococos gramnegativos (a menudo en el interior de neutrófilos), así como en cultivos de LCR, identificación de *N. meningitidis* mediante PCR en el LCR o aglutinación en látex, que detecta el polisacárido capsular meningocócico en el LCR. Sin embargo, cada día son más numerosos los pacientes diagnosticados mediante PCR sin cultivo, especialmente si han recibido tratamiento antibiótico empírico prehospitalario. La secuenciación del genoma completo se utiliza cada vez más como herramienta epidemiológica y de confirmación de microorganismos.

TRATAMIENTO

El reconocimiento precoz y la administración de antibióticos (tabla 274-1) son fundamentales para el éxito del tratamiento, ya que los antibióticos eficaces detienen inmediatamente el crecimiento de *N. meningitidis*.[11] La ceftriaxona y la cefotaxima, que pueden alcanzar concentraciones en el LCR entre 45 y 8.750 veces superiores a las concentraciones inhibitorias mínimas para los meningococos, son los antibióticos más eficaces, pero el meropenem también es eficaz en la mayoría de los casos.[12] El cloranfenicol es una alternativa en pacientes alérgicos a la penicilina y las cefalosporinas. La sensibilidad de los meningococos a la penicilina está disminuyendo en todo el mundo debido a una menor afinidad por la proteína 2 de unión a la penicilina y a la aparición de meningococos productores de β-lactamasa. Las fluoroquinolonas y el aztreonam son alternativas potenciales, pero los datos sobre la enfermedad meningocócica son limitados y los meningococos resistentes a las fluoroquinolonas se han vuelto más prevalentes. No deben utilizarse cefalosporinas de primera generación.

Los meningococos presentes en el LCR mueren en las 3 o 4 h siguientes al tratamiento intravenoso con una dosis adecuada de una cefalosporina de tercera generación, y las concentraciones plasmáticas de endotoxinas disminuyen un 50% en 2 h. Las concentraciones de citocinas y quimiocinas clave caen de forma paralela. El tratamiento con antibióticos no induce una importante liberación de endotoxina meningocócica ni aumento de la respuesta inflamatoria. El tratamiento intravenoso durante 3 o 4 días puede proporcionar una cura sin recaída.

Se aboga por la antibioterapia prehospitalaria si se sospecha que el paciente sufre la enfermedad. El objetivo es reducir la mortalidad de pacientes con sepsis meningocócica fulminante o meningitis con concentraciones de meningococos y mediadores inflamatorios en rápido aumento en sangre o LCR. Si se inicia el tratamiento con antibióticos antes del ingreso, se puede proceder a inyección intramuscular o intravenosa de ceftriaxona u otro antibiótico eficaz. En las epidemias en países en desarrollo, una sola inyección de ceftriaxona o cloranfenicol de acción prolongada puede ser suficiente para los pacientes con meningitis, y este sencillo tratamiento ha salvado miles de vidas.

Los pacientes con presunta meningitis bacteriana de causa desconocida son tratados a menudo con ceftriaxona o cefotaxima por vía intravenosa, en combinación muchas veces con vancomicina, hasta la identificación del agente causal. Cuando se identifica *N. meningitidis,* se puede continuar el tratamiento antibiótico con un antibiótico al que sea muy sensible.

TABLA 274-1 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LA MENINGITIS MENINGOCÓCICA Y DE LA MENINGOCOCEMIA

FÁRMACO	GRUPO DE EDAD	DOSIS
Ceftriaxona*	Niños > 3 meses Adultos	50 mg/kg i.v. cada 12 h 1-2 g i.v. cada 12 h
Cefotaxima	Adultos	50-75 mg/kg i.v. cada 6-8 h; dosis máxima, 12 g/día
Meropenem	Adultos	2 g i.v. cada 8 h, 6 g/día
Penicilina G†	Adultos	50.000 U/kg i.v. cada 4 h; hasta 4 millones de unidades cada 4 h
En alérgicos a la penicilina y las cefalosporinas, cloranfenicol‡	Adultos	25 mg/kg i.v. cada 6 h, hasta 1 g cada 6 h

*Debido a la preocupación que suponen en neonatos la formación de precipitados de calcio/ceftriaxona y el desplazamiento de la bilirrubina de la albúmina por acción de la ceftriaxona, en lactantes menores de 3 meses se debe comenzar con cefotaxima en dosis de 50 mg/kg cada 6-8 h.
†Utilizar solo si se comprueba que el aislado es susceptible a la penicilina.
‡El aztreonam o las fluoroquinolonas son alternativas potenciales.
i.v., intravenoso.

Tratamiento adyuvante

Meningococemia

En el caso de la sepsis meningocócica, el tratamiento precoz y agresivo del shock puede reducir las tasas de letalidad de la sepsis meningocócica de más de un 30% a entre un 5 y un 10%. En la meningococemia con hipotensión, el tratamiento agresivo con líquidos comienza con 1 l de suero salino infundido por vía intravenosa durante 15-20 min, seguido de varios litros a ritmo reducido. Algunos pacientes requieren 2 o 3 veces su propio volumen de sangre durante las primeras 24 h. Puede ser necesario combinar el tratamiento con líquidos con un vasopresor (cap. 94), mientras se vigila y corrige la acidosis, la hipoglucemia, la hipopotasemia, la hipocalcemia y la hipomagnesemia.

Los pacientes con sepsis meningocócica fulminante pueden desarrollar hemorragia suprarrenal (síndrome de Waterhouse-Friderichsen). La concentración de corticotropina es más alta, la concentración de cortisol es más baja y la relación corticotropina/cortisol es mayor en pacientes con shock meningocócico mortal que en los supervivientes. Los adultos con shock séptico e indicios de función suprarrenal inadecuada deben recibir dosis bajas de esteroides (p. ej., hidrocortisona 50 mg por vía intravenosa durante 6 h, cuatro veces al día durante 7 días).

El tratamiento anticoagulante de los pacientes con meningococemia y coagulación intravascular diseminada no mejora los resultados, como tampoco lo hace el uso de suero hiperinmunitario, anticuerpos, bloqueo de mediadores inflamatorios o proteína bactericida recombinante o aumentadora de la permeabilidad (diseñada para inactivar la endotoxina de *N. meningitidis*). La plasmaféresis, el intercambio sanguíneo y la oxigenación por membrana extracorpórea se han utilizado en pacientes con meningococemia, pero no se han realizado ensayos controlados. La oxigenación por membrana extracorpórea se ha probado en varios centros.

Meningitis meningocócica

A los pacientes con meningitis sin shock deben administrárseles los requerimientos normales de líquidos diarios, complementados con el volumen perdido antes del ingreso, a menos que haya evidencia de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (cap. 102). Una reposición de volumen excesiva en pacientes con meningitis puede inducir edema cerebral mortal y hernia. Está indicado el abordaje de presión intracraneal elevada (soluciones hiperosmolares, diuréticos, ventilación mecánica), convulsiones e hiponatremia en cuidados neurointensivos.

Las dosis farmacológicas de dexametasona reducen la pérdida de audición en la meningitis neumocócica y por *Haemophilus influenzae* de tipo b (cap. 381).[A1] Sin embargo, el beneficio de la dexametasona para reducir la muerte o prevenir otras secuelas en pacientes con meningitis meningocócica sigue sin demostrarse sobre la base de grandes ensayos controlados aleatorizados, aunque se informa de tendencias hacia la reducción de la pérdida de audición, la mortalidad y la artritis tras la enfermedad meningocócica. Muchos expertos recomiendan que se administre dexametasona (10 mg cada 6 h; 0,15 mg/kg cada 6 h en niños) durante 4 días empezando antes (para una eficacia máxima) o con la primera dosis de antibióticos en meningitis bacteriana presunta o confirmada.

Otras complicaciones

Otras complicaciones vitales importantes que requieren intervención son el síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 90), las secuelas neurológicas que van desde el coma (cap. 373) a la diabetes insípida (cap. 206), la neumonía no necesariamente meningocócica, pero que puede ser secundaria a la aspiración durante el estado de obnubilación (cap. 373), y la pericarditis purulenta (cap. 62) con taponamiento.

Las complicaciones mediadas por complejos inmunitarios, como artritis, vasculitis cutánea, iritis, episcleritis, pleuritis y pericarditis, aparecen entre varios días y 2-3 semanas después del inicio de la enfermedad, cuando el paciente, por lo demás, está mejorando. Estas complicaciones, que pueden ser múltiples, se deben a la deposición de complejos antígeno-anticuerpo compuestos por polisacárido capsular meningocócico u otros antígenos, inmunoglobulinas meningocócicas específicas y C3. Complican entre el 6 y el 15% de los casos de meningitis meningocócica o septicemia. El tratamiento es con dosis típicas de ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos, y la resolución es completa, normalmente a los 14 días del inicio y generalmente sin secuelas residuales.

PREVENCIÓN

La aparición de la enfermedad meningocócica en personas en contacto con el paciente en el hogar es unas 100 veces mayor que en la población general. Los casos secundarios suelen producirse entre 1 y 14 días después del caso original. La quimioprofilaxis (tabla 274-2), que se recomienda a los contactos estrechos de los pacientes para evitar una mayor transmisión y enfermedad, elimina la portación meningocócica y puede ser útil para controlar brotes localizados. La rifampicina, la ceftriaxona, la azitromicina[13] y las quinolonas (no la penicilina) tienen capacidad para erradicar meningococos en la nasofaringe. La mayoría de los aislados meningocócicos son ahora resistentes a las sulfonamidas; la resistencia a la rifampicina puede desarrollarse rápidamente, y los meningococos resistentes a la quinolona están aumentando.

TABLA 274-2 QUIMIOPROFILAXIS CONTRA LA INFECCIÓN MENINGOCÓCICA

FÁRMACO	GRUPO DE EDAD	DOSIS	DURACIÓN Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN*	CONSIDERACIONES
Rifampicina	Niños < 1 mes Niños > 1 mes Adultos	5 mg/kg cada 12 h 10 mg/kg cada 12 h (máximo, 600 mg) 600 mg cada 12 h	2 días, oral 2 días, oral 2 días, oral	La rifampicina puede interferir en la eficacia de los anticonceptivos orales, en la prevención de ciertas convulsiones y en la medicación anticoagulante; puede teñir lentes de contacto blandas No recomendada en embarazadas
Ceftriaxona	Niños < 15 años Niños > 15 años y adultos	125 mg 250 mg	Una sola dosis i.m. Una sola dosis i.m.	Se recomienda la ceftriaxona para la profilaxis en mujeres embarazadas
Ciprofloxacino	Adultos	500 mg	Una sola dosis, oral	No recomendado sistemáticamente para personas < 18 años, pero su uso en lactantes y niños (20 mg/kg) puede estar justificado tras una atenta valoración de riesgos y beneficios No recomendado para mujeres embarazadas o durante la lactancia Se han notificado cada vez más casos de resistencia al ciprofloxacino y su uso para la profilaxis debe basarse en la sensibilidad local del meningococo al fármaco
Azitromicina		10 mg/kg (máximo, 500 mg)	Una sola dosis, oral	Equivalente a la rifampicina para la erradicación de meningococos de la nasofaringe, aunque los datos son escasos

QUIMIOPROFILAXIS ANTIBIÓTICA PARA PERSONAS EN CONTACTO ESTRECHO O CONVIVIENTES

- Personas que viven en la misma casa y personas que comparten alojamiento, especialmente niños de corta edad
- Personas en contacto en centros de atención de día, guarderías o que atienden a niños; compañeros frecuentes de juegos de niños de corta edad
- Personas en estrecho contacto social, expuestas a secreciones orales en la semana anterior al inicio de la enfermedad, como por besar o compartir utensilios de la mesa o el cepillo de dientes
- En viajes en avión de más de 8 h de duración, los pasajeros que se sienten al lado de una persona infectada deben recibir profilaxis
- No se recomienda la profilaxis sistemática para los profesionales sanitarios, salvo si han estado expuestos de forma muy cercana a secreciones respiratorias
- Dado que el riesgo de casos secundarios es máximo en los primeros días después de la exposición, debe iniciarse la quimioprofilaxis tan pronto como sea posible, de manera ideal < 24 h después de la identificación del paciente índice
- Si han pasado más de 14 días desde el último contacto con el paciente índice, no es probable que la quimioprofilaxis aporte beneficio
- Los cultivos faríngeos no son de ayuda para determinar la necesidad de quimioprofilaxis y pueden retrasar innecesariamente el uso de una quimioprofilaxis eficaz
- La quimioprofilaxis ha sido recomendada también para pacientes que reciben penicilina o cloranfenicol para su tratamiento, porque el estado de portador faríngeo no puede eliminarse mediante estos antibióticos y el paciente puede permanecer colonizado por la cepa virulenta
- La ceftriaxona está recomendada para mujeres embarazadas
- Puede ser conveniente evitar el ciprofloxacino o la azitromicina en individuos en riesgo del QT largo

Grupos recomendados para la quimioprofilaxis por exposición al paciente en la semana previa al inicio de la enfermedad.
*Administración por vía oral, salvo que se establezca lo contrario.
i.v., intravenoso.

La vacunación de las personas de riesgo es la mejor opción para el control a largo plazo de la enfermedad meningocócica.[14] Las vacunas conjugadas de polisacárido-proteína meningocócica para A, C, Y y W se han utilizado en todo el mundo y pueden disminuir la portación nasofaríngea de meningococos, así como la enfermedad meningocócica invasiva.[15] Se recomienda la vacunación de los niños de 2 meses a 10 años con mayor riesgo de contraer la enfermedad meningocócica y, posteriormente, de forma rutinaria en niños mayores y adolescentes (primera dosis a la edad de 11 o 12 años con refuerzo a los 16 años). Las poblaciones que se benefician especialmente de las nuevas vacunas conjugadas son los estudiantes universitarios de primer año, los reclutas militares, los pacientes con deficiencias de inmunoglobulinas o del complemento (deficiencias hereditarias o crónicas como C3, properdina, factor D o componentes tardíos del complemento), los pacientes con asplenia anatómica o funcional, los trabajadores de laboratorio que se exponen rutinariamente a aislados de *N. meningitidis,* los adultos con infección por el VIH y las personas que viajan o residen en países donde *N. meningitidis* es epidémica.

Una vacuna meningocócica conjugada para África (MenAfriVac) cuesta menos de 0,50 dólares la dosis y se utiliza como estrategia de vacunación masiva para personas de 1 a 29 años. A finales de 2020 se habían administrado más de 315 millones de dosis y se habían salvado más de 150.000 vidas. Este programa ha tenido como resultado la práctica eliminación de la enfermedad meningocócica del grupo A en los 24 países del cinturón de la meningitis vacunados.

El desarrollo de vacunas para *N. meningitidis* del grupo B también ha mostrado avances significativos.[A2] Dos vacunas del grupo B, la MenB-4C (Bexsero) y la MenB-FHbp (Trumenba), están autorizadas actualmente en función de su inmunogenicidad y seguridad.[16] Por ejemplo, el grupo B es la causa predominante de la enfermedad meningocócica en los lactantes, y la introducción de la vacuna contra el grupo B (MenB-4C) en el programa nacional de inmunización financiado con fondos públicos del Reino Unido tuvo una eficacia del 60% al año.[17] Estas vacunas han sido especialmente útiles durante brotes localizados, como en los campus universitarios estadounidenses.[18,19] Sin embargo, a diferencia de las vacunas conjugadas A, C, W y Y, las vacunas del grupo B tienen un efecto mínimo en la disminución de la portación faríngea del microorganismo y no proporcionan protección de rebaño.[20]

La prevención de la enfermedad meningocócica en pacientes que reciben inhibidores de C5 (eculizumab o el derivado de acción prolongada ravulizumab) es una preocupación especial. El eculizumab, que es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al C5 e inhibe la vía terminal del complemento, está aprobado para su uso en microangiopatías trombóticas mediadas por el complemento (como la hemoglobinuria paroxística nocturna [cap. 146]), el síndrome urémico hemolítico atípico (cap. 158) y la miastenia grave (cap. 390). El riesgo de enfermedad meningocócica en individuos que reciben eculizumab se multiplica por 2.000. Tanto la vacuna ACWY como la Men B se recomiendan antes de que los individuos reciban eculizumab, pero la protección inducida por la vacuna es incompleta, posiblemente debido a la inhibición del eculizumab de la actividad bactericida mediada por el complemento y también a la inhibición de las funciones opsónica y fagocítica. Más del 50% de las infecciones meningocócicas en pacientes que reciben eculizumab se deben a cepas no agrupables. Se recomienda la quimioprofilaxis antibiótica, pero pueden desarrollarse cepas resistentes. Se recomienda la educación para la concienciación, la atención temprana, la vacunación de los contactos cercanos y la administración de ceftriaxona u otros agentes antibióticos eficaces ante los primeros síntomas (fiebre, dolor de cabeza, alteración del estado mental, erupción cutánea).

PRONÓSTICO

La mortalidad de la enfermedad meningocócica sistémica no tratada es del 70 al 90%. A pesar de disponer de antibióticos muy eficaces y de potentes medidas complementarias, la mortalidad de la enfermedad meningocócica invasiva sigue siendo de alrededor del 10%. La falta de reconocimiento precoz de la enfermedad, el desarrollo muy rápido de la enfermedad (especialmente la meningococemia) y el retraso en la administración de antibióticos siguen siendo los retos más importantes. La probabilidad de sobrevivir al shock se halla directamente relacionada con las concentraciones plasmáticas de endotoxina, y la mitad de los pacientes con shock mueren en las primeras 12 h tras su hospitalización.

La morbilidad y las secuelas a largo plazo de la enfermedad meningocócica son importantes.[21] En el 7-10% de los pacientes con meningitis meningocócica se produce deterioro neurológico, con parálisis de los nervios craneales sexto, séptimo y octavo, así como hemiparesia y tetraparesia. En el 2-9% de los casos se produce pérdida neurosensitiva de audición unilateral o bilateral, profunda en el 2% de los afectados, que requiere un implante coclear en el 0,4%. Aproximadamente en el 10% de los casos se observa trastorno del neurodesarrollo, con problemas de conducta y psicológicos, dificultades de aprendizaje, déficits de memoria, problemas en la función ejecutiva, disminución del rendimiento académico, espasticidad, convulsiones y signos neurológicos focales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Parikh SR, Campbell H, Bettinger JA, et al. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. *J Infect*. 2020;81:483-98.
2. Jaca A, Wiyeh AB, Sambala EZ, et al. The burden of meningococcal meningitis in the African Meningitis Belt, from 2009 to 2014: a trend analysis. *Pan Afr Med*. 2021;39:57.
3. McMillan M, Chandrakumar A, Wang HLR, et al. Effectiveness of meningococcal vaccines at reducing invasive meningococcal disease and pharyngeal Neisseria meningitidis carriage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e609-19.
4. Asturias EJ, Bai X, Bettinger JA, et al. Meningococcal disease in North America: updates from the Global Meningococcal Initiative. *J Infect*. 2022;85:611-22.
5. MacLennan JM, Rodrigues CMC, Bratcher HB, et al. Meningococcal carriage in periods of high and low invasive meningococcal disease incidence in the UK: comparison of UKMenCar1-4 cross-sectional survey results. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:677-87.
6. Ladhani SN, Lucidarme J, Parikh SR, et al. Meningococcal disease and sexual transmission: urogenital and anorectal infections and invasive disease due to. Neisseria meningitidis. *Lancet*. 2020;395:1865-77.
7. Lewi LA, Ram S. Complement interactions with the pathogenic Neisseriae: clinical features, deficiency states, and evasion mechanisms. *FEBS Lett*. 2020;594:2670-94.
8. Parikh SR, Campbell H, Gray SJ, et al. Epidemiology, clinical presentation, risk factors, intensive care admission and outcomes of invasive meningococcal disease in England, 2010-2015. *Vaccine*. 2018;36:3876-81.
9. Yezli S, Gautret P, Assiri AM, et al. Prevention of meningococcal disease at mass gatherings: lessons from the Hajj and Umrah. *Vaccine*. 2018;36:4603-9.
10. van de Beek D, Brouwer MC, Koedel U, et al. Community-acquired bacterial meningitis. *Lancet*. 2021;398:1171-83.
11. Hasbun R. Progress and challenges in bacterial meningitis: a review. *JAMA*. 2022;328:2147-54.
12. Potts CC, Rodriguez-Rivera LD, Retchless AC, et al. Antimicrobial susceptibility survey of invasive Neisseria meningitidis, United States 2012-2016. *J Infect Dis*. 2022;225:1871-5.
13. Krone M, Lâm TT, Vogel U, et al. Susceptibility of invasive Neisseria meningitidis strains isolated in Germany to azithromycin, an alternative agent for post-exposure prophylaxis. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75:984-7.
14. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, et al. Meningococcal vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020;69:1-41.
15. Ohm M, Hahné SJM, van der Ende A, et al. Vaccine impact and effectiveness of meningococcal serogroup ACWY conjugate vaccine implementation in the Netherlands: a nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2022;74:2173-80.
16. Davis K, Valente Pinto M, Andrews NJ, et al. Immunogenicity of the UK group B meningococcal vaccine (4CMenB) schedule against groups B and C meningococcal strains (Sched3): outcomes of a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:688-96.
17. Ladhani S, Andrews N, Parikh S, et al. Vaccination of infants with meningococcal group B vaccine (4CMenB) in England. *N Engl J Med*. 2020;382:309-17.
18. McMillan M, Walters L, Sullivan T, et al. Impact of meningococcal B (4CMenB) vaccine on pharyngeal *Neisseria meningitidis* carriage density and persistence in adolescents. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e99-e106.
19. Centers for Disease Control and Prevention. *Guidance for the Evaluation and Public Health Management of Suspected Outbreaks of Meningococcal Disease, version 2.0*. https://www.cdc.gov/meningococcal/downloads/meningococcal-outbreak-guidance.pdf. Accessed April 7, 2023.
20. Marshall HS, McMillan M, Koehler Ap, et al. Meningococcal B vaccine and meningococcal carriage in adolescents in Australia. *N Engl J Med*. 2020;382:318.
21. Duval X, Taha MK, Lamaury I, et al. One-year sequelae and quality of life in adults with meningococcal meningitis: lessons from the COMBAT multicentre prospective study. *Adv Ther*. 2022;39:3031-41.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En el 2-3% de los pacientes se registran trastornos visuales, convulsiones y alteraciones motoras, con múltiples discapacidades neurológicas en el 1-2% de los afectados. Alrededor del 5 al 20% de los supervivientes de sepsis meningocócica en la infancia presentan problemas conductuales y emocionales a largo plazo, disminución del funcionamiento intelectual y secuelas físicas o sociales relacionadas con la enfermedad.

La cicatrización de la piel, secundaria a púrpura necrótica, varía desde cicatrices inapreciables hasta las que requieren injertos. Las extremidades inferiores son las afectadas con mayor frecuencia, seguidas de los brazos, el pecho y la cara. Pueden ser necesarias amputaciones múltiples de los dedos o las extremidades debido a la necrosis de la piel, el músculo y el hueso de las partes afectadas (v. fig. 274-2D). Los trastornos del crecimiento óseo, el sobrecrecimiento del muñón, los encogimientos cicatriciales y las infecciones de hueso y tejidos blandos pueden complicar las amputaciones. Las desigualdades de longitud de las extremidades, que pueden deberse a infarto de la placa de crecimiento, requieren a menudo una nueva intervención quirúrgica. Tras una insuficiencia renal aguda en el momento de la presentación, la función renal se recupera en la mayoría de los individuos; sin embargo, la evidencia de disfunción renal puede persistir durante más de 4 años tanto en niños como en adultos, y el riesgo es mayor en los pacientes que requirieron terapia de sustitución renal.

La enfermedad meningocócica y sus complicaciones, que a menudo sobrevienen rápidamente en individuos por lo demás sanos, generan un importante impacto en la familia, la comunidad, la atención sanitaria y la salud pública. El coste emocional para los individuos que sobreviven y para sus familias es considerable, y se trata de un fenómeno global. En las comunidades, la enfermedad meningocócica también puede generar miedo y ansiedad. En un estudio, el trastorno de estrés postraumático (cap. 362) se presentó en el 15% de los niños, en la mitad de las madres y en el 20% de los padres a los 3 meses. La enfermedad meningocócica y sus complicaciones dan lugar a importantes costes hospitalarios y de asistencia sanitaria a largo plazo. Por otro lado, el retraso en el diagnóstico de sepsis meningocócica y de meningitis y septicemia es causa frecuente de demandas.

Si familiares y profesionales de la asistencia sanitaria son capaces de reconocer la importancia de la existencia de fiebre y dolor de cabeza con o sin erupción y buscan tratamiento rápidamente, la morbilidad y la mortalidad pueden disminuir mediante antibioterapia prehospitalaria, traslado rápido a un centro médico y estabilización en cuidados intensivos. La prevención de la enfermedad meningocócica mediante nuevas vacunas y estrategias vacunales sigue siendo el principal objetivo a nivel mundial en este ámbito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Rayanakorn A, Ser Hooi-Leng, Pusparajah P, et al. Comparative efficacy of antibiotic(s) alone or in combination of corticosteroids in adults with acute bacterial meningitis: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15:e0232947.

A2. Ostergaard L, Vesikari T, Senders SD, et al. Persistence of hSBA titers elicited by the meningococcal serogroup B vaccine menB-FHbp for up to 4 years after a 2- or 3-dose primary series and immunogenicity, safety, and tolerability of a booster dose through 26 months. *Vaccine*. 2021;39:4545-54.

275 INFECCIONES POR *NEISSERIA GONORRHOEAE*

JEFFREY D. KLAUSNER Y STEPHANIE N. TAYLOR

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Neisseria gonorrhoeae, que es predominantemente una infección de transmisión sexual, es una causa frecuente de secreción uretral en los hombres y de secreción cervical en las mujeres. Dado que *N. gonorrhoeae* puede infectar las células epiteliales de las mucosas, también puede causar infección faríngea y rectal en adultos e infección conjuntival en el recién nacido. Las complicaciones de las infecciones por *N. gonorrhoeae* incluyen la epididimitis en los varones y la enfermedad inflamatoria pélvica en las mujeres. La enfermedad inflamatoria pélvica crónica o recurrente puede provocar cicatrices en las trompas uterinas y la consiguiente infertilidad. Otras complicaciones pueden ser la infección diseminada con las consiguientes lesiones cutáneas, artritis, tenosinovitis y, en raras ocasiones, endocarditis o meningitis. Las infecciones gonocócicas también pueden aumentar el riesgo de adquirir y transmitir la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Organismo patógeno

N. gonorrhoeae son bacterias gramnegativas que suelen observarse microscópicamente como diplococos. El organismo está compuesto por una membrana citoplásmica interna, una pared celular media compuesta de peptidoglucano y una membrana externa. La membrana externa contiene varios componentes que interactúan con el huésped, permitiendo así la invasión y la infección, así como proteínas de superficie mutantes y lipooligosacáridos que facilitan la evasión de la inmunidad del huésped. *N. gonorrhoeae* tiene un genoma de ADN circular de 2,1 millones de pares de bases. El genoma contiene 2.069 genes, muchos de los cuales participan en las vías de reparación del ADN.

EPIDEMIOLOGÍA

N. gonorrhoeae es un organismo de transmisión sexual. En muy raras ocasiones puede adquirirse a través de la inoculación inadvertida de secreciones infectadas en un lugar anatómico susceptible (p. ej., y causar una celulitis orbitaria gonocócica[1] o estar asociada a la transmisión doméstica). La transmisión de madre a hijo por el paso del feto a través de un canal de parto infectado puede dar lugar a una conjuntivitis gonocócica neonatal, que puede provocar ceguera si no se trata.

La infecciosidad de la gonorrea es aproximadamente del 50%, lo que por sí solo no permitiría el mantenimiento de una infección endémica sin grupos básicos de personas que tengan un número de contactos sexuales superior a la media. La probabilidad de que un hombre infectado transmita la infección a una mujer durante un único episodio de coito vaginal sin protección es de alrededor del 50 al 70%, y el riesgo de que una mujer infecte a un hombre es de alrededor del 20%. Los riesgos de transmisión asociados a la felación y el cunnilingus no están bien definidos. El coito anal también es un modo de transmisión eficaz, pero el riesgo absoluto de transmisión por contacto es incierto. Las pruebas también sugieren la transmisión gonocócica por el uso de saliva infectada como lubricante sexual.

Tras los cambios en el comportamiento sexual debidos a la amplia disponibilidad de anticonceptivos orales y al auge del movimiento de liberación gay en la década de los setenta, los casos de gonorrea se dispararon en EE. UU. El descubrimiento del VIH y el consiguiente temor al sida en la década de los ochenta provocaron cambios en los comportamientos sexuales que redujeron la incidencia de la gonorrea a un mínimo histórico a mediados de la década de los noventa. En las dos últimas décadas, los casos de gonorrea han vuelto a aumentar, principalmente en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, pero también en poblaciones minoritarias más jóvenes y en grupos con escaso acceso a la atención sanitaria. Actualmente, las infecciones son más frecuentes entre las mujeres de 15 a 24 años y los hombres de 20 a 29 años. En la actualidad, la gonorrea es la segunda enfermedad más frecuente en EE. UU., con una cifra estimada de 1,6 millones de nuevas infecciones al año.[2]

A nivel mundial, *N. gonorrhoeae* es la infección de declaración obligatoria más frecuente después de *Chlamydia trachomatis,* con una incidencia anual estimada de 87 millones de nuevos casos y una prevalencia a nivel de población aproximadamente del 0,7 al 0,9%.[3] En las mujeres embarazadas del África subsahariana, *N. gonorrhoeae* tiene una prevalencia global del 2,3%, con frecuencias más elevadas en el África meridional que en la central. Las infecciones por *N. gonorrhoeae* resistente a los antimicrobianos están muy extendidas y van en aumento.[4]

BIOPATOLOGÍA

N. gonorrhoeae contienen diversos factores de virulencia y crecimiento. Sus estructuras filamentosas características, denominadas *pili,* sirven para adherirse a las membranas de las células mucosas y uroepiteliales humanas. Las variaciones en los *pili* contribuyen a la evasión inmunitaria y al tropismo tisular. *N. gonorrhoeae* también tiene porinas, que son proteínas de la membrana externa que permiten el transporte de iones y nutrientes esenciales para la supervivencia bacteriana. Ciertas porinas, como la porina B isoforma 1A, se han asociado a una mayor resistencia a la inmunidad del huésped y a una mayor capacidad de diseminación. Las proteínas asociadas a la opacidad son proteínas integrales de la membrana externa que determinan la capacidad invasiva de *N. gonorrhoeae.* Los gonococos también pueden eludir la inmunidad del huésped expresando enzimas como las proteasas IgA, que escinden los anticuerpos de la mucosa y utilizan varios mecanismos moleculares para variar los antígenos de superficie, como los lipooligosacáridos.

Las deficiencias selectivas del complemento (cap. 37) predisponen al paciente a la diseminación de *N. gonorrhoeae* debido a la disminución de la eliminación de *N. gonorrhoeae* mediada por el complemento. Hasta el 50% de los pacientes con deficiencias de complemento C6, C7 o C8 pueden desarrollar bacteriemia con especies patógenas de *Neisseria*. Las deficiencias del complemento también predisponen a los pacientes a infecciones recurrentes y quizá subagudas o incluso crónicas. El eculizumab, un anticuerpo monoclonal contra el C5 utilizado en afecciones como el síndrome urémico

hemolítico mediado por complemento (cap. 158), también parece aumentar el riesgo de infección gonocócica diseminada.[5]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la gonorrea dependen, en gran medida, del lugar anatómico de la infección y de los factores del huésped relacionados con la inflamación. *N. gonorrhoeae* puede infectar el tejido mucoso de la uretra, el cuello uterino, la garganta o el recto. Las infecciones en estos lugares pueden producir una respuesta inflamatoria con secreción purulenta posterior o dolor (a menudo de carácter urente) al orinar o defecar o, como suele ocurrir en la infección faríngea, síntomas leves (p. ej., dolor de garganta) o ningún síntoma. Tras un breve período de incubación, normalmente de solo 1 o 2 días, las infecciones genitales agudas son casi siempre sintomáticas (> 90%) en los hombres, pero mucho menos (alrededor del 50%) en las mujeres, una diferencia que explica en parte por qué las mujeres infectadas asintomáticamente contribuyen a la transmisión en curso.

Las manifestaciones clínicas en las mujeres pueden incluir dolor con el coito, hemorragia vaginal, y dolor y sensibilidad abdominal baja con o sin fiebre, compatibles con la enfermedad inflamatoria pélvica (cap. 264). La enfermedad inflamatoria pélvica repetida aumenta el riesgo de infertilidad tubárica. Las infecciones en el embarazo pueden provocar resultados adversos en el parto, como prematuridad, bajo peso al nacer y mortalidad neonatal.[6] En las mujeres embarazadas infectadas por el VIH, la coinfección gonocócica puede aumentar la transmisión materno-infantil de la infección por el VIH. En los hombres, una infección prolongada puede provocar una infección testicular y epididimitis.

En raras ocasiones, cuando la infección no provoca síntomas agudos que conduzcan al diagnóstico y a una terapia eficaz, *N. gonorrhoeae* puede diseminarse en el torrente sanguíneo y sembrar lugares normalmente estériles, como las articulaciones, el líquido cefalorraquídeo y las válvulas cardíacas. La infección gonocócica diseminada también puede asociarse a una erupción cutánea pustulosa y a la inflamación de las articulaciones y los tendones afectados.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la exposición sexual reciente, los signos clínicos y los síntomas. La confirmación de la infección en el laboratorio se realiza mediante el uso de pruebas moleculares basadas en ácidos nucleicos (de un hisopo de la uretra, el cuello uterino, la vagina, la garganta o el recto, o de la orina),[7] inmunoensayos basados en antígenos o la observación de organismos característicos con la morfología y coloración distintivas en la tinción de Gram en el punto de atención. Tras fijar con calor el portaobjetos del frotis uretral, el procedimiento de tinción de Gram en varios pasos permite visualizar los diplococos intracelulares gramnegativos casi patognomónicos mediante microscopia de inmersión en aceite (fig. 275-1A). Una tinción con azul de metileno/violeta de genciana (fig. 275-1B), que no requiere fijación por calor y solo tarda 1 min es una alternativa igualmente buena. Dado que *N. gonorrhoeae* suele estar restringida a lugares anatómicos específicos de infección, las pruebas para detectar la infección deben realizarse con muestras de cada lugar anatómico de exposición sexual. Los análisis de orina detectan las infecciones uretrales, pero no las infecciones en otros lugares anatómicos. El cultivo rara vez es necesario, salvo en casos de posible fracaso del tratamiento o para diagnosticar una infección gonocócica diseminada, abscesos, endocarditis o meningitis. En raras ocasiones, otras especies de *Neisseria* (p. ej., *Neisseria meningitidis;* cap. 276) también pueden estar presentes en las secreciones uretrales y pueden asociarse a un síndrome similar.

SÍNDROMES CLÍNICOS ESPECÍFICOS

INFECCIONES LOCALIZADAS

URETRITIS

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La uretritis es la manifestación clínica más frecuente de la infección gonocócica en los hombres. Tras un período de incubación de 2 a 6 días, los hombres desarrollan una secreción uretral profusa y purulenta que suele ser de color blanco, amarillo o verde (fig. 275-2A). Por el contrario, la secreción en la uretritis no gonocócica suele ser fina y de color claro o gris (fig. 275-2B). La disuria es frecuente; también pueden producirse irritación meatal, eritema meatal y linfedema peniano. Dependiendo de la cepa infectante, el 10% de los hombres tienen una infección asintomática que solo se detecta mediante un cribado. Dado que los diplococos de *N. gonorrhoeae* se adhieren a las células epiteliales columnares y cuboidales de la mucosa de la uretra y el cuello uterino, las mujeres también pueden padecer uretritis sintomática con disuria.

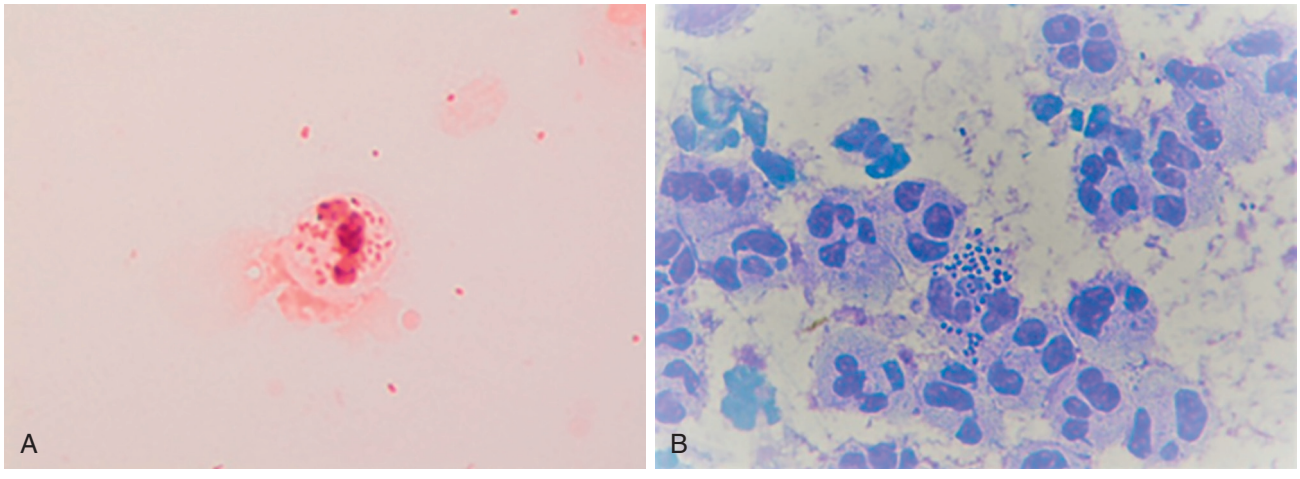

FIGURA 275-1. Tinciones para gonococo. A. Tinción de Gram. **B.** Azul de metileno/violeta de genciana. (Por cortesía de Stephanie N. Taylor, MD.)

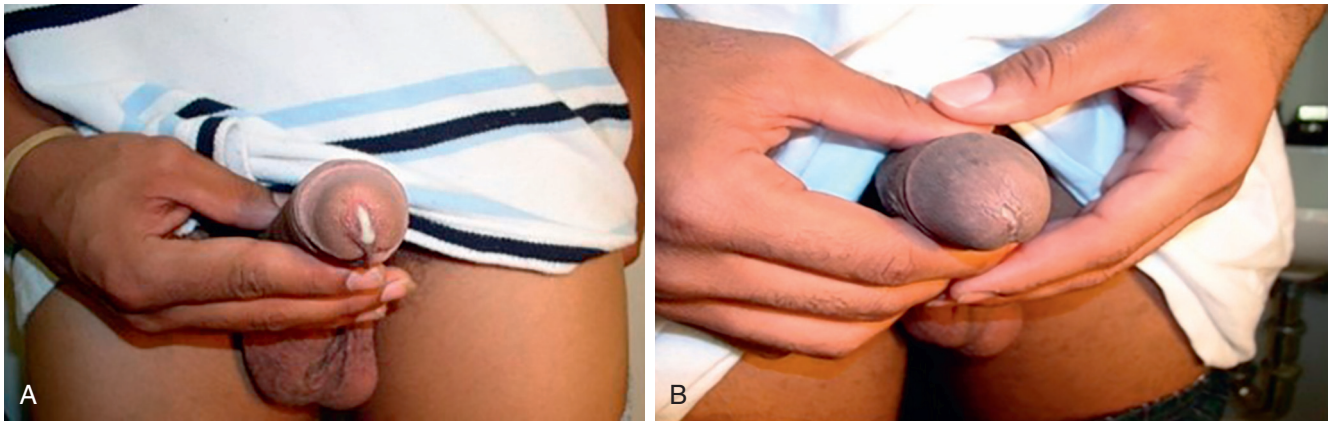

FIGURA 275-2. Secreción uretral. A. Uretritis gonocócica. **B.** Uretritis no gonocócica. (Por cortesía de Stephanie N. Taylor, MD.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de uretritis gonocócica debe sospecharse basándose en la disuria con secreción uretral (es decir, ardor al orinar). La uretritis gonocócica puede confirmarse con la tinción de Gram en el punto de atención, la tinción con azul de metileno o las pruebas de detección de ácidos nucleicos de la secreción uretral mediante un hisopo meatal peniano o uretral. En las mujeres, las pruebas de ácidos nucleicos en muestras de orina o de frotis vaginales recogidos por ellas mismas han sustituido a la necesidad de recoger muestras de frotis cervicales.

CERVICITIS

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La cervicitis es la manifestación clínica más frecuente de la infección gonocócica en las mujeres, pero hasta el 50% de las infecciones son asintomáticas. Cuando son sintomáticas, las mujeres refieren flujo vaginal, irritación o picor. Las hemorragias postcoitales, el dolor con las relaciones sexuales vaginales y las hemorragias vaginales anormales también se asocian a la cervicitis. La exploración física puede mostrar una secreción cervical purulenta o mucopurulenta (fig. 275-3), un cuello uterino eritematoso o edematoso, un cuello uterino friable con hemorragia fácilmente inducida u, ocasionalmente, sensibilidad a la motilidad cervical.

DIAGNÓSTICO

La prueba de amplificación del ácido nucleico es el pilar para detectar *N. gonorrhoeae* urogenital a partir del cuello uterino, la vagina y la orina en las mujeres, ya que otros métodos no son lo suficientemente sensibles para detectar el organismo. Otros organismos que pueden detectarse mediante pruebas de ácido nucleico (cap. 264) son *Chlamydia trachomatis* (cap. 294), *Mycoplasma genitalium* (cap. 293), *Trichomonas vaginalis* (cap. 324), virus del herpes simple (cap. 345) y especies de *Candida* (cap. 310), pero no se encuentra ninguna etiología en el 50% de las mujeres con cervicitis.

PROCTITIS

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gonorrea rectal se da con mayor frecuencia en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y en mujeres. En los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, la exposición al organismo se produce casi siempre a través del coito anal receptivo. En las mujeres, la fuente habitual de *N. gonorrhoeae* rectal son las secreciones vaginales y cervicales que contaminan el recto, pero las mujeres que practican el coito anal receptivo también pueden adquirir el organismo por actividad sexual directa. Los hombres heterosexuales también pueden contraer gonorrea rectal por inoculación digital-anal, pero las tasas son mucho más bajas en comparación con los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y mujeres.

La mayoría de las infecciones son asintomáticas, pero los síntomas son más frecuentes en los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres debido a la mayor frecuencia de relaciones anales y traumatismos concurrentes, así como al tamaño del inóculo. Los síntomas típicos son irritación y prurito anal, secreción rectal y heces recubiertas de moco. Puede producirse tenesmo y dolor o hemorragia con las deposiciones.

DIAGNÓSTICO

Dado que la mayoría de los casos de gonorrea rectal son asintomáticos, muchos casos se pasan por alto debido a la falta de cribado anorrectal. La infección se detecta con pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, a menudo combinadas con pruebas de detección de *Chlamydia trachomatis* (cap. 294). Una muestra de ácido nucleico recogida por uno mismo es tan precisa como la recogida de muestras realizada por un clínico.[8] En muchos casos, el recto es el único lugar que dará positivo. La gonorrea rectal aumenta el riesgo de contraer el VIH en las personas que practican el coito anal receptivo, por lo que dichas personas deben someterse a pruebas de detección de *N. gonorrhoeae* rectal asintomática.

Otras causas de proctitis son *Chlamydia trachomatis,* los virus del herpes simple (cap. 345), la sífilis (cap. 295), la enfermedad de Crohn (cap. 127), el linfogranuloma venéreo (cap. 294), las fisuras anales (cap. 131) y otros microbios entéricos (cap. 262).

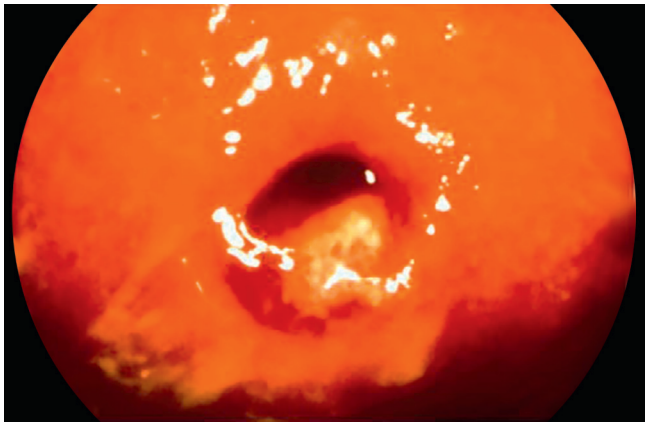

FIGURA 275-3. **Cervicitis debida a infección por *Neisseria gonorrhoeae*.**

FARINGITIS

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Más del 90% de las gonorreas faríngeas son asintomáticas. Cuando se presentan signos y síntomas, son idénticos a los de la faringitis causada por otros organismos (cap. 397), especialmente el estreptococo del grupo A (cap. 269). Los hallazgos clínicos típicos incluyen eritema y edema faríngeo, amigdalitis, fiebre, exudados amigdalares y linfoadenopatía cervical.

DIAGNÓSTICO

La gonorrea faríngea se confirma con pruebas de amplificación de ácidos nucleicos. De forma similar a la gonorrea rectal, la autorrecogida de una muestra clínica es una alternativa válida a la muestra recogida por un clínico. Si es positivo, el cultivo de garganta puede ayudar a comprobar la susceptibilidad antimicrobiana.

GONORREA EN EL EMBARAZO

El embarazo es un factor de riesgo de gonorrea y el cribado rutinario es una importante medida preventiva.[9] Las complicaciones de la infección gonorreica en las mujeres embarazadas incluyen el aborto espontáneo, el parto prematuro, la rotura prematura de membranas y la corioamnionitis. Una complicación clínica grave se produce cuando la infección se transmite al recién nacido durante el parto y provoca oftalmía *neonatorum,* que es una conjuntivitis que puede causar daños en la córnea y provocar ceguera. En raras ocasiones, puede producirse una artritis séptica o una infección gonocócica diseminada en el recién nacido.

TRATAMIENTO

La recomendación estadounidense actual para el tratamiento de la gonorrea no complicada de la uretra, el cuello uterino, el recto o la garganta es una dosis única de ceftriaxona 500 mg mediante inyección intramuscular.[10,11] Si la clamidia es también una posibilidad, debe añadirse doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días) (v. tabla 264-5); si la adherencia es un problema, 1 g de azitromicina oral administrada una vez puede sustituir a la doxiciclina. Las directrices europeas recomiendan ceftriaxona (1 g por vía intramuscular) más azitromicina (2 g por vía oral una vez).[12] Una alternativa a la ceftriaxona es la cefixima (800 mg una dosis por vía oral).[A1] Cuando se dispone de una prueba molecular de la girasa A y predice la susceptibilidad al ciprofloxacino, puede utilizarse ciprofloxacino (500 mg una dosis por vía oral).[13]

Si los pacientes son alérgicos a las cefalosporinas o tienen un organismo resistente, se recomienda una dosis única de gentamicina (240 mg por vía intramuscular) más azitromicina (2 g por vía oral).[A2] La monoterapia con gentamicina no es fiable para la gonorrea faríngea, pero la azitromicina (2 g por vía oral) parece ser eficaz.

Los pacientes tratados por infección faríngea deben someterse a una prueba de curación entre 7 y 14 días después del tratamiento. Las mujeres embarazadas tratadas contra la gonorrea deben someterse a una prueba de curación mediante la repetición de la prueba de amplificación del ácido nucleico a las 3 o 4 semanas después del tratamiento. Debido a la alta incidencia de infecciones repetidas, todos los pacientes tratados deben someterse a un cribado a los 3 meses del tratamiento para excluir una nueva infección.

Tratamiento de las parejas

El tratamiento eficaz de la pareja, que es uno de los pilares de la terapia gonocócica y de los esfuerzos de la sanidad pública por controlar la propagación de la infección, puede reducir significativamente la tasa de reinfección. El estándar médico de atención para el tratamiento de la gonorrea exige que cualquier pareja sexual del paciente índice en los últimos 60 días reciba tratamiento mediante una visita médica o una terapia expeditiva de la pareja. La terapia acelerada para parejas[14,15] proporciona a los pacientes medicación (p. ej., una dosis oral única de 800 mg de cefixima) para que se la den a su pareja o parejas, una receta para el tratamiento adicional o un pedido directamente a la farmacia de la pareja.

PRONÓSTICO

Uretritis

El pronóstico general de la uretritis gonocócica es muy bueno con un tratamiento adecuado. En ocasiones, sin embargo, la uretritis puede complicarse con epididimitis, celulitis peniana, absceso periuretral, edema peniano y prostatitis. La epididimitis suele ser unilateral. El dolor y la inflamación se localizan en el epidídimo. El tratamiento de la epididimitis debe cubrir tanto los gonococos como *Chlamydia trachomatis* con una dosis intramuscular de 500 mg de ceftriaxona más doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día durante 10 días). En los hombres que mantienen relaciones anales insertivas debe utilizarse levofloxacino (500 mg por vía oral al día durante 10 días) en lugar de doxiciclina para cubrir

los organismos entéricos y *Chlamydia trachomatis*. El dolor agudo en el testículo o en otras zonas del escroto justifica una evaluación inmediata para excluir una torsión testicular o un absceso. La celulitis peniana, el edema y el absceso suelen responder al tratamiento gonocócico estándar de dosis única, y no es necesaria la intervención quirúrgica.

Cervicitis

El pronóstico general de la cervicitis gonocócica es muy bueno con un tratamiento adecuado. La complicación más grave de la cervicitis gonocócica es la progresión a una infección del tracto genital superior o a una enfermedad inflamatoria pélvica (v. más adelante). Otras complicaciones son el absceso de la glándula de Bartolino y la infección de las glándulas de Skene, situadas en la zona periuretral. Los abscesos de la glándula de Bartolino pueden requerir incisión y drenaje. La esquenitis se trata de forma conservadora con antibióticos orales y medidas locales, como compresas calientes. La intervención quirúrgica rara vez es necesaria, pero puede estar justificada si persiste a pesar de la terapia antibiótica.

Infección rectal

La gonorrea rectal no tratada suele resolverse en una media de 2 a 3 meses, pero puede persistir de 6 a 11 meses.[16] Con tratamiento, suele resolverse en 1 semana. Ocasionalmente, puede producirse impactación fecal y estreñimiento debido a un fuerte dolor al defecar. La pérdida de heces líquidas alrededor de la impactación puede confundirse con la incontinencia intestinal. Las complicaciones pueden incluir hemorroides anales, desgarros anales, hemorragias (cap. 131) y, en raras ocasiones, desgarros de la pared colónica. Las complicaciones pueden evitarse o moderarse con medidas conservadoras, como el uso de laxantes.

Infección faríngea

Incluso sin tratamiento, la mayoría de las infecciones desaparecen espontáneamente en 4 meses.[17] Sin embargo, la gonorrea faríngea puede poner a los sujetos en riesgo de infección diseminada, y es probable que la infección faríngea gonocócica contribuya a la propagación comunitaria de la infección.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad inflamatoria pélvica (EIP; cap. 264) es un síndrome del tracto genital superior que incluye uno o más de los siguientes síntomas: salpingitis, endometritis, ovaritis o peritonitis. Se calcula que entre un 10 y un 40% de las mujeres con infección gonocócica del tracto inferior no tratada evolucionan hasta desarrollar una enfermedad inflamatoria pélvica. Las mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica pueden referir dolor abdominal bajo, náuseas, vómitos, fiebre, escalofríos, flujo vaginal o hemorragia vaginal anormal. El dolor abdominal difuso o en el cuadrante superior derecho por peritonitis gonocócica o perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis) puede simular una colecistitis o una hepatitis. Los hallazgos del examen pélvico y bimanual incluyen sensibilidad al movimiento cervical, dolor pélvico, sensibilidad del fondo uterino, dolor abdominal difuso, dolor anexial bilateral o unilateral y secreción cervical.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico suele basarse en criterios clínicos,[18,19] que incluyen dolor abdominal bajo, sensibilidad anexial, cervicitis, sensibilidad al movimiento cervical y leucocitos en el flujo vaginal. Las pruebas de amplificación del ácido nucleico pueden ayudar a establecer un diagnóstico etiológico (cap. 264). Si se sospecha una enfermedad inflamatoria pélvica, la ecografía pélvica o transvaginal debe ser la prueba inicial. Los hallazgos ecográficos incluyen hiperemia tubárica, trompas uterinas engrosadas y llenas de líquido, colecciones de líquido de flujo libre o localizadas con o sin flemón complejo, o absceso franco.

La ecografía puede guiar el drenaje inmediato de un absceso ovárico o pélvico. Si es necesario, la resonancia magnética (RM) de la pelvis puede definir mejor las zonas dudosas en la ecografía. Se recomienda la tomografía computarizada abdominal para evaluar las complicaciones que se extienden más allá de la pelvis, como la peritonitis generalizada o la perihepatitis. La laparoscopia, que rara vez se utiliza como método de diagnóstico inicial, suele mostrar edema y eritema de la superficie tubárica, a veces con exudado espeso en la superficie tubárica o que exuda de las trompas uterinas.

Las mujeres con *N. gonorrhoeae* pueden tener una infección simultánea con *Chlamydia trachomatis* y con otros organismos vaginales, incluidas bacterias anaerobias, así como cocos gramnegativos y grampositivos, bastoncillos y cocobacilos. Debe prestarse especial atención al dolor en el cuadrante inferior y al dolor anexial para asegurarse de que la paciente no padece apendicitis aguda (cap. 128), embarazo ectópico (cap. 218), rotura o torsión de un quiste ovárico, un absceso tuboovárico, cálculos renales o ureterales (cap. 111), infección urinaria (cap. 263), enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127) u otra afección abdominal aguda (cap. 128).

TRATAMIENTO

En el caso de la enfermedad inflamatoria pélvica (cap. 264), el tratamiento puede ser oral o parenteral (v. tabla 264-5), dependiendo de lo enferma que esté la paciente. La mayoría de las mujeres pueden ser tratadas como pacientes ambulatorias, pero se recomienda el tratamiento hospitalario en el caso de mujeres embarazadas; con otros diagnósticos que puedan requerir cirugía de urgencia, como apendicitis o embarazo ectópico; con náuseas y vómitos importantes que puedan impedir el uso de medicación oral; con gonorrea diseminada, peritonitis o perihepatitis; con cualquier indicio de sepsis sistémica, o con un absceso tuboovárico. El tratamiento debe cubrir de forma rutinaria las especies gonocócicas y clamidiales (v. tabla 264-5), así como los organismos anaerobios.[A3]

PRONÓSTICO

Incluso con un tratamiento exitoso, la enfermedad inflamatoria pélvica puede causar cicatrices en las trompas y obstrucción tubárica. Tras un episodio de enfermedad inflamatoria pélvica, casi el 10% de las mujeres pueden desarrollar una oclusión tubárica e infertilidad. Después de dos episodios, el riesgo es del 20%, y después de tres o más episodios, es del 40%.[20] Incluso sin oclusión tubárica posterior, el riesgo de embarazo ectópico futuro aumenta notablemente en las mujeres con antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica. Muchas mujeres también tienen dolor pélvico crónico residual.

INFECCIÓN GONOCÓCICA DISEMINADA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La bacteriemia por *N. gonorrhoeae* con infección gonocócica diseminada complica menos del 1% de los casos. Las manifestaciones pueden ir desde molestias articulares leves y varias lesiones cutáneas hasta una sepsis con poliartritis asimétrica, numerosas lesiones cutáneas y postración. La diseminación es sustancialmente más frecuente en las mujeres, porque es menos probable que la infección local inicial cause síntomas que conduzcan a un tratamiento precoz. En las mujeres, la diseminación suele estar asociada a la menstruación o al embarazo. En el momento de la bacteriemia, la mayoría de los pacientes no presentan síntomas en las mucosas, porque es poco probable que las cepas de *N. gonorrhoeae* propensas a diseminarse causen una inflamación local de la mucosa.

Las dos presentaciones distintas de la infección gonocócica diseminada son la tenosinovitis/dermatitis, que se observa en cerca del 70% de los casos, y la infección metastásica. La tenosinovitis/dermatitis comienza con tenosinovitis y artralgias migratorias de rodillas, codos o tobillos. Las lesiones cutáneas suelen ser menos de 30, se observan normalmente en las extremidades, se describen clásicamente como pústulas sobre una base eritematosa y pueden ser petequiales, papulares o nodulares (fig. 275-4). Aunque no siempre es una progresión bien definida desde la tenosinovitis-dermatitis, la artritis séptica de una o dos articulaciones se produce al cabo de varios días en pacientes no tratados. La tenosinovitis puede evolucionar a una artritis séptica monoarticular u oligoarticular, pero la artritis séptica es la presentación inicial aproximadamente en el 30% de los casos. La infección gonocócica diseminada suele preservar el esqueleto axial, una característica que ayuda a distinguirla de la artritis reactiva.

La infección gonocócica diseminada puede complicarse con endocarditis, meningitis u osteomielitis. La endocarditis gonocócica se produce en el 1-2% de los pacientes con infección gonocócica diseminada y afecta con mayor frecuencia a la válvula aórtica. La endocarditis gonocócica (cap. 61) puede provocar una rápida destrucción valvular e insuficiencia cardíaca. La meningitis gonocócica es clínicamente indistinguible de la meningitis secundaria a *Neisseria meningitidis* o de cualquier meningitis bacteriana aguda.



FIGURA 275-4. Infección gonocócica diseminada. Pústulas sobre una base eritematosa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Adamson PC, Judson SD, Klausner JD, et al. *Neisseria gonorrhoeae* as a rare cause of preseptal cellulitis. *Sex Transm Dis*. 2019;46:813-5.
2. Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021*. https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/gonorrhea-adults.html. Accessed March 17, 2023.
3. Nyemba DC, Haddison EC, Wang C, et al. Prevalence of curable STIs and bacterial vaginosis during pregnancy in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2021;98:484-91.
4. Bristow CC, Mortimer TD, Morris S, et al. Whole genome sequencing to predict antimicrobial susceptibility profiles in *Neisseria gonorrhoeae*. *J Infect Dis*. 2023. [Epub ahead of print.]
5. Crew PE, Abara WE, McCulley L, et al. Disseminated gonococcal infections in patients receiving eculizumab: a case series. *Clin Infect Dis*. 2019;69:596-600.
6. Vallely LM, Egli-Gany D, Wand H, et al. Adverse pregnancy and neonatal outcomes associated with *Neisseria gonorrhoeae*: systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2021;97:104-11.
7. Adamson PC, Loeffelholz MJ, Klausner JD. Point-of-care testing for sexually transmitted infections: a review of recent developments. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144:1344-51.
8. Wilson JD, Wallace HE, Loftus-Keeling M, et al. Swab-yourself trial with economic monitoring and testing for infections collectively (SYSTEMATIC): part 1. A diagnostic accuracy and cost-effectiveness study comparing clinician-taken vs self-taken rectal and pharyngeal samples for the diagnosis of gonorrhea and chlamydia. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e3172-80.
9. Mussa A, Wynn A, Ryan R, et al. High cure rate among pregnant women in a *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* testing and treatment intervention study in Gaborone. *Botswana. Sex Transm Dis*. 2023;50:124-7.
10. Barbee LA, St Cyr SB. Management of *Neisseria gonorrhoeae* in the United States: summary of evidence from the development of the 2020 Gonorrhea Treatment Recommendations and the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infection Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2022;74:S95-S111.
11. Tuddenham S, Hamill MM, Ghanem KG. Diagnosis and treatment of sexually transmitted infections: a review. *JAMA*. 2022;327:161-72.
12. Unemo M, Ross J, Serwin AB, et al. Background review for the '2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults'. *Int J STD AIDS*. 2021;32:108-26.
13. Klausner JD, Bristow CC, Soge OO, et al. Resistance-guided treatment of gonorrhea: a prospective clinical study. *Clin Infect Dis*. 2021;73:298-303. Erratum in: Clin Infect Dis. 2021;72:911.
14. Centers for Disease Control and Prevention. *Legal status of Expedited Partner Therapy (EPT)*. https://www.cdc.gov/std/ept/legal/default.html. Accessed March 17, 2023.
15. McCool-Myers M, Goedken P, Henn MC, et al. Who is practicing expedited partner therapy and why? Insights from providers working in specialties with high volumes of sexually transmitted infections. *Sex Transm Dis*. 2021;48:474-80.
16. Barbee LA, Khosropour CM, Soge OO, et al. The natural history of rectal gonococcal and chlamydial infections: the ExGen study. *Clin Infect Dis*. 2021;74:1549-56.
17. Barbee LA, Soge OO, Khosropour CM, et al. The duration of pharyngeal gonorrhea: a natural history study. *Clin Infect Dis*. 2021;73:575-82.
18. Frock-Welnak DN, Tam J. Identification and treatment of acute pelvic inflammatory disease and associated sequelae. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2022;49:551-79.
19. Hillier SL, Bernstein KT, Aral S. A review of the challenges and complexities in the diagnosis, etiology, epidemiology, and pathogenesis of pelvic inflammatory disease. *J Infect Dis*. 2021;224:S23-8.
20. Vallely LM, Egli-Gany D, Pomat W, et al. Adverse pregnancy and neonatal outcomes associated with *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *M. hominis,* Ureaplasma urealyticum and U. parvum: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*. 2018;8:e024175.
21. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Screening for *Chlamydia* and *Gonorrhea*: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2021;326:949-56.
22. U.S. Preventive Services Task Force. *Final Recommendation Statement: Sexually Transmitted Infections: Behavioral Counseling*. https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/sexually-transmitted-infections-behavioral-counseling. Accessed March 17, 2023.
23. Ruiz García Y, Sohn WY, Seib KL, et al. Looking beyond meningococcal B with the 4CMenB vaccine: the *Neisseria* effect. *NPJ Vaccines*. 2021;6:130.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

DIAGNÓSTICO

La infección gonocócica diseminada debe ser la consideración inicial en cualquier persona joven y sexualmente activa con aparición aguda de artritis. Las pruebas de amplificación del ácido nucleico de las lesiones cutáneas y los cultivos del líquido sinovial pueden establecer el diagnóstico. También deben obtenerse hemocultivos. Alrededor del 20% de los casos de síndrome de tenosinovitis/dermatitis se diagnostican basándose en una presentación clínica compatible con la identificación de gonococos en los análisis de sangre, líquido sinovial o piel. Alrededor del 80% de los casos se clasifican como probables basándose en el hallazgo de gonococos en una muestra de una zona mucosa (pero no de sangre u otra zona estéril) o documentando que una pareja sexual tiene infección gonocócica. Un posible caso de infección gonocócica diseminada tiene la presentación clínica compatible, pero ninguna prueba diagnóstica positiva en sangre ni en ningún otro sitio analizado. Las infecciones gonocócicas diseminadas deben distinguirse de otras causas de fiebre y erupción cutánea (cap. 259), así como de otras monoartritis y oligoartritis generalmente asimétricas (cap. 236), incluidos otros tipos de artritis séptica (cap. 251), así como de la artritis reactiva, que puede desencadenarse por una infección clamidial adquirida por vía sexual (cap. 254), pero que, a diferencia de la artritis gonocócica, afecta con frecuencia al esqueleto axial.

TRATAMIENTO

El tratamiento para la artritis relacionada con gonococos y el síndrome de artritis-dermatitis es ceftriaxona (1 g i.m. o i.v. cada 24 h), con doxiciclina añadida (100 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días) si no se puede excluir la infección por clamidia. El componente intravenoso también debe continuarse durante un mínimo de 7 días o hasta que el paciente esté afebril (lo cual suele ser más largo), después de lo cual el paciente puede completar el curso de 7 días con un régimen oral (p. ej., cefixima 400 mg por vía oral dos veces al día).

Para la meningitis gonocócica y la endocarditis, el régimen recomendado es ceftriaxona (1 a 2 g i.v. cada 24 h) más doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días) si no se ha excluido la infección por clamidia. El componente intravenoso también debe continuarse durante un mínimo de 7 días o hasta que el paciente esté afebril (lo cual suele ser más largo). Las alternativas a la ceftriaxona son la cefotaxima (1 g i.v. cada 8 h) o la ceftizoxima (1 g i.v. cada 8 h). El tratamiento intravenoso debe ser de 10 a 14 días para la meningitis y de 4 o más semanas para la endocarditis y la osteomielitis.

Las infecciones de artritis séptica gonocócica requieren drenaje (cap. 251), de forma similar a la artritis estafilocócica. Alrededor del 50% de los casos de endocarditis gonocócica requieren la sustitución de la válvula.

PRONÓSTICO

Muchos casos desaparecen espontáneamente. La mayoría de los pacientes con el síndrome de tenosinovitis/dermatitis resuelven sus síntomas espontánea o rápidamente con antibióticos, pero algunos casos evolucionan a artritis séptica. En el caso de la endocarditis y la meningitis gonocócicas, la mortalidad puede alcanzar el 20%.

PREVENCIÓN

La transmisión sexual de *N. gonorrhoeae* puede reducirse en gran medida mediante cambios en las prácticas sexuales, incluido el uso de preservativos durante el coito oral, anal o vaginal. Las complicaciones también pueden reducirse mediante cribados para detectar pacientes infecciosos. En los entornos con ingresos elevados, el cribado rutinario de las mujeres embarazadas y la aplicación preventiva de pomadas antibacterianas oculares en el momento del nacimiento han eliminado básicamente la oftalmía *neonatorum*, pero sigue siendo un problema en algunos países con recursos limitados.

Cribado

Basándose en pruebas sustanciales,[A4] la U.S. Preventive Services Task Force recomienda el cribado anual de la gonorrea para prevenir complicaciones como la enfermedad inflamatoria pélvica en todas las mujeres sexualmente activas menores de 25 años y en las mujeres con mayor riesgo de infección a partir de los 25 años.[21] Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE. UU. recomiendan realizar pruebas de detección a los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres al menos una vez al año (y cada 3-6 meses si presentan un mayor riesgo) en todos los lugares anatómicos de exposición. No se recomienda el cribado rutinario en varones exclusivamente heterosexuales que no vivan en centros penitenciarios.

Métodos de barrera

Los preservativos masculinos y femeninos son barreras muy eficaces que reducen la probabilidad de exposición y transmisión. Para que los preservativos sean eficaces a la hora de reducir la transmisión de la gonorrea deben utilizarse de forma correcta y sistemática. Los médicos deben asegurarse de que tanto los pacientes masculinos como femeninos entienden los diferentes tipos de preservativos y cómo utilizarlos correctamente. Las personas que practican el uso del preservativo y lo llevan consigo tienen más probabilidades de utilizarlo. Los preservativos femeninos ofrecen una forma controlada por la mujer de prevenir la gonorrea y reducen la dependencia de la mujer de su pareja masculina. Los preservativos femeninos también pueden utilizarse con seguridad para el sexo anal receptivo tanto por hombres como por mujeres.

Intervención conductual

Entre los factores que exponen a las personas a un mayor riesgo de contraer infecciones de transmisión sexual se encuentran los trastornos por consumo de alcohol y sustancias, la pobreza, la estigmatización, y las políticas gubernamentales e institucionales que discriminan por motivos de género, raza, etnia, orientación sexual e identidad de género. Las intervenciones exitosas para reducir el riesgo individual deben producirse a nivel individual, comunitario y político. El asesoramiento conductual a nivel individual puede reducir el riesgo de contraer infecciones de transmisión sexual.[22]

Profilaxis microbiana y vacunación

La profilaxis antimicrobiana previa o posterior a la exposición puede ser parcialmente eficaz contra *N. gonorrhoeae* en adultos sexualmente activos. Además, el enjuague bucal antiséptico no es eficaz para prevenir la infección orofaríngea.[A5] Los datos epidemiológicos sugieren que las vacunas meningocócicas de tipo B que contienen membrana externa pueden reducir la tasa de adquisición de gonorrea entre un 30 y un 40%.[23]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Yang KJ, Kojima N, Bristow CC, et al. Effectiveness of cefixime for the treatment of *Neisseria gonorrhoeae* infection at 3 anatomic sites: a systematic review and meta-analysis. *Sexual Trans Dis*. 2023;50:131-7.

A2. Cole MJ, Tan W, Fifer H, et al. Gentamicin, azithromycin and ceftriaxone in the treatment of gonorrhoea: the relationship between antibiotic MIC and clinical outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75:449-57.

A3. Wiesenfeld HC, Meyn LA, Darville T, et al. A randomized controlled trial of ceftriaxone and doxycycline, with or without metronidazole, for the treatment of acute pelvic inflammatory disease. *Clin Infect Dis*. 2021;72:1181-9.

A4. Cantor A, Dana T, Griffin JC, et al. Screening for chlamydial and gonococcal infections: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;326:957-66.

A5. Chow EPF, Williamson DA, Hocking JS, et al. Antiseptic mouthwash prevention (OMEGA): a randomized, double-blind, parallel-group, multicentre trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:647-56.

276 CHANCROIDE

STANLEY M. SPINOLA

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

El chancroide es una enfermedad de transmisión sexual que se caracteriza por úlceras genitales dolorosas y linfoadenitis inguinal causada por *Haemophilus ducreyi*. *H. ducreyi* también es una causa importante de úlceras cutáneas no transmitidas sexualmente en niños que viven en regiones del Pacífico Sur y África donde el pian (cap. 295), que es una treponematosis no sifilítica que causa una infección infantil desfigurante y debilitante, es endémico.

H. ducreyi es un cocobacilo gramnegativo que no es en realidad integrante verdadero del género *Haemophilus*. Dentro de las Pasteurellaceae, *H. ducreyi* se agrupa en un linaje distinto con *Mannheimia haemolytica* y *Aggregatibacter* (antes *Actinobacillus*) *pleuropneumoniae*. Es probable que *H. ducreyi* haya divergido de estos patógenos respiratorios animales para ocupar su nicho en el epitelio humano.

EPIDEMIOLOGÍA

El chancroide, endémico en las regiones de África y Asia con pocos recursos, facilita la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1). En la década de los noventa, la Organización Mundial de la Salud estimó que su prevalencia anual global era de entre cuatro y seis millones de casos. Debido al uso generalizado del abordaje

sindrómico, que consiste en tratar la sífilis y el chancroide sin pruebas diagnósticas, la prevalencia de este último ha disminuido drásticamente en áreas endémicas. El chancroide solo puede mantenerse en redes con altas tasas de parejas sexuales múltiples. Las trabajadoras del sexo infectadas desempeñan un papel importante en su epidemiología, y el tratamiento específico de las trabajadoras del sexo puede erradicar la enfermedad en zonas endémicas. A pesar de estos éxitos, el chancroide persiste en muchos países, lo que implica la existencia de un reservorio de profesionales del sexo sin tratar. Aunque en EE. UU. se produjeron brotes urbanos de chancroide asociado al trabajo sexual en los años ochenta y noventa, entre 2015 y 2019 solo se notificaron entre 3 y 11 casos anuales, muy probablemente importados tras el contacto con personas infectadas en zonas endémicas.

La proporción hombre:mujer del chancroide es de 3:1, en parte debido a la infección de múltiples parejas por parte de las trabajadoras del sexo. Sin embargo, los experimentos de inoculación en humanos indican que los hombres son dos veces más susceptibles que las mujeres a desarrollar pústulas, lo que sugiere que el sexo desempeña un papel en el predominio de la enfermedad en los hombres.

En países en los que la frambesía es endémica, *H. ducreyi* causa un síndrome de úlceras crónicas en las extremidades que afecta principalmente a niños.[1,2] El contacto estrecho de miembros de la familia con casos de úlcera se ha implicado en la transmisión. En los pueblos endémicos de Papúa Nueva Guinea, la prevalencia de este síndrome ha sido de 2 casos por cada 100 personas, y *H. ducreyi* es más frecuente que *T. pallidum* subsp. *pertenue* en este entorno. La prevalencia global de la infección por *H. ducreyi* en niños de 5 a 15 años puede alcanzar el 7%. Se dispone de datos similares en Ghana, las Islas Salomón y Vanuatu, que junto con Papúa Nueva Guinea presentan la mayor prevalencia de pian. Los viajeros a zonas endémicas pueden adquirir úlceras en las extremidades tras un traumatismo menor; el primer caso de úlceras cutáneas causadas por *H. ducreyi* en los Países Bajos se notificó en 2018 en una persona que lo importó de Indonesia.[3]

BIOPATOLOGÍA

En los experimentos de inoculación en humanos se requieren heridas punzantes para iniciar la infección, y la dosis infecciosa estimada es tan baja como una bacteria. Las pápulas se desarrollan en 24 h, remitiendo espontáneamente o evolucionando a pústulas en 2-5 días. Neutrófilos y macrófagos rodean el microorganismo y forman un absceso que erosiona la epidermis. Debajo del absceso hay un collar de macrófagos y linfocitos T reguladores, y un infiltrado dérmico de macrófagos, linfocitos T CD4 y CD8, linfocitos citolíticos naturales y células dendríticas. Esta histopatología, que se asemeja a un granuloma supurativo, está asociada a neutrófilos y macrófagos que no ingieren el organismo.

La secuenciación del genoma completo indica que las cepas de úlceras cutáneas se diferenciaron a partir de múltiples linajes de cepas de úlceras genitales a lo largo de los últimos 180.000 años. La secuenciación del ARN y la metabolómica muestran que *H. ducreyi* cambia su expresión génica para adaptarse al entorno anaeróbico y pobre en glucosa del absceso y para buscar fuentes alternativas de carbono, como el ácido ascórbico.[4] La susceptibilidad diferencial del huésped está asociada a respuestas distintas de las células dendríticas, que pueden moldear las respuestas de los linfocitos T y citolíticos naturales, e influir así en la capacidad de los fagocitos para ingerir el organismo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Para causar el chancroide, se cree que *H. ducreyi* penetra en la piel cuando se producen roturas en el epitelio durante el coito. Las pápulas, que se forman en cuestión de horas o días, evolucionan a pústulas en 2 o 3 días. Tras un lapso de entre pocos días y 2 semanas, las pústulas se ulceran. Los pacientes suelen desarrollar de una a cuatro úlceras dolorosas (fig. 276-1), pero a menudo no buscan tratamiento hasta que llevan de 1 a 3 semanas con síntomas ulcerosos. Transcurrido ese tiempo, entre el 10 y el 40% presentan adenopatía o bubones inguinales supurativos (v. fig. 276-1).

Las úlceras son clásicamente muy dolorosas y no induradas, con bordes irregulares. La úlcera, que puede estar cubierta por un exudado necrótico amarillo o gris, sangra al rasparla. Sin embargo, esta presentación se da en una minoría de pacientes, y el chancroide es con frecuencia indistinguible de la sífilis (cap. 295) y del herpes simple genital (cap. 345).[5] En hombres, las lesiones suelen aparecer en el prepucio, el surco coronal o el cuerpo del pene. En las mujeres, las lesiones suelen producirse en los labios, pero también pueden aparecer úlceras internas indoloras en la vagina y el cuello uterino. Las lesiones también se producen en los muslos y las nalgas o en lugares distantes. Se cree que estas lesiones extragenitales se deben a la autoinoculación. Si no se trata, el chancroide persiste durante meses, provocando úlceras gigantes, erosión del área infectada o fibrosis, lo cual da lugar a fimosis en los varones.

Aunque las úlceras cutáneas afectan a adultos, se producen principalmente en niños, en la parte inferior de las piernas (fig. 276-2). Hasta el 20% de los niños asintomáticos en áreas endémicas están colonizados por *H. ducreyi* en la piel, y es probable que el microorganismo penetre la piel y la infecte a través de heridas traumáticas menores. Las úlceras debidas a *H. ducreyi* tienden a ser más sensibles, más pequeñas y menos circulares, con bordes menos indurados que las debidas al pian o a infecciones duales, pero existe un gran solapamiento clínico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico no es ni sensible (alrededor del 70%) ni específico (alrededor del 55%),[6] por lo que el diagnóstico definitivo del chancroide o de las úlceras cutáneas



FIGURA 276-1. Úlcera chancroidea típica y linfoadenitis en un hombre. (Tomado de Herpes-Coldsores.com. http://www.herpes-coldsores.com/std/chancroid_pictures.html.)

requiere un cultivo positivo o una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La PCR tiene una sensibilidad del 95 al 98% y una especificidad del 99% para *H. ducreyi,*[7,8] pero no está disponible comercialmente. En comparación, la sensibilidad del cultivo es aproximadamente del 75%.

La mayoría de las clínicas de enfermedades de transmisión sexual no realizan pruebas rutinarias a los pacientes para detectar el chancroide, por lo que el diagnóstico suele realizarse mediante la exclusión del herpes genital (cap. 345) y la sífilis (cap. 295). Debe notificarse a las autoridades de salud pública para que puedan iniciarse pruebas diagnósticas específicas en pacientes que presenten úlceras genitales y linfoadenitis o que no respondan al tratamiento de la sífilis primaria.

El diagnóstico diferencial (cap. 264) del chancroide incluye la sífilis (cap. 295), el herpes genital (cap. 345), el linfogranuloma venéreo (cap. 294) y el granuloma inguinal (cap. 292). Las infecciones mixtas con el virus del herpes simple o la sífilis se producen aproximadamente en el 15-20% de los casos de chancroide diagnosticados por PCR. Los pacientes con sospecha de chancroide han de someterse a pruebas de herpes genital y pruebas serológicas de la sífilis y el VIH-1, así como a examen en campo oscuro.

En el caso de las úlceras cutáneas, el diagnóstico diferencial incluye el pian (cap. 295), *T. pallidum* subsp. *pertenue, Streptococcus pyogenes* y *Fusobacteria.*[9] Las pruebas de PCR, cuando están disponibles, suelen ser diagnósticas.

TRATAMIENTO

Debido al manejo sindrómico, se sabe poco sobre la prevalencia actual de la resistencia a los antibióticos en *H. ducreyi,* pero los únicos regímenes de tratamiento fiables son los macrólidos, las quinolonas y las cefalosporinas de tercera generación.[A1] Las actuales recomendaciones terapéuticas para el chancroide comprenden azitromicina en una sola dosis (1 g oral, o ceftriaxona, 250 mg por vía intramuscular), ciprofloxacino (500 mg orales dos veces al día durante 3 días) y eritromicina base (500 mg orales tres veces al día durante 7 días). Los niños con úlceras cutáneas responden a una dosis única de azitromicina (30 mg/kg por vía oral).

En los pacientes coinfectados por el VIH, las úlceras chancroideas pueden no curarse tan fácilmente tras el tratamiento antibiótico con regímenes de dosis única. Se recomiendan los regímenes multidosis si no puede garantizarse un seguimiento estrecho y pueden considerarse en los hombres no circuncidados, que corren un mayor riesgo de no responder a los regímenes de dosis única. La aspiración repetida de los bubones es a veces necesaria para conseguir la curación. La incisión y el drenaje son aún más eficaces, pero suelen evitarse, porque pueden causar cicatrices excesivas, especialmente la formación de queloides en pacientes de raza negra.

PRONÓSTICO

La curación clínica se correlaciona con una reducción del dolor y la purulencia, así como con la reepitelización de la úlcera en un plazo de 7 días. Los pacientes que no mejoran en ese plazo deben considerarse fracasos terapéuticos, y se les debe administrar un fármaco alternativo. Incluso si *H. ducreyi* es erradicado, las úlceras pueden persistir en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. González-Beiras C, Ubals M, Corbacho-Monné M, et al. Yaws, *Haemophilus ducreyi*, and other bacterial causes of cutaneous ulcer disease in the South Pacific islands. *Dermatol Clin*. 2021;39:15-22.
2. Ndzomo Ngono J-P, Tchatchouang S, Noah Tsanga MV, et al. Ulcerative skin lesions among children in Cameroon: it is not always Yaws. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15:e0009180.
3. van Hattem JM, Langeveld TJC, Bruisten SM, et al. *Haemophilus ducreyi* cutaneous ulcer contracted at Seram Island, Indonesia, presented in the Netherlands. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12:1-9.
4. Brothwell JA, Griesenauer B, Chen L, et al. Interactions of the skin pathogen *Haemophilus ducreyi* with the human host. *Front Immunol*. 2020;11:615402.
5. Cunha Ramos M, Nicola MRC, Bezerra NTC, et al. Genital ulcers caused by sexually transmitted agents. *An Bras Dermatol*. 2022;97:551-65.
6. Loh AJW, Ting EL, Wi TE, et al. The diagnostic accuracy of syndromic management for genital ulcer disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:806605.
7. Becherer L, Knauf S, Marks M, et al. Multiplex mediator displacement loop-mediated isothermal amplification for detection of *Treponema pallidum* and *Haemophilus ducreyi*. *Emerg Infect Dis*. 2020;26:282-8.
8. Frimpong M, Simpson SV, Ahor HS, et al. Multiplex recombinase polymerase amplification assay for simultaneous detection of *Treponema pallidum* and *Haemophilus ducreyi* in yaws-like lesions. *Trop Med Infect Dis*. 2020;5:157.
9. Griesenauer B, Xing Y, Fortney KR, et al. Two Streptococcus pyogenes emm types and several anaerobic bacterial species are associated with idiopathic cutaneous ulcers in children after community-based mass treatment with azithromycin. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 276-2. Úlcera cutánea debida a *Haemophilus ducreyi* en un niño de Papúa Nueva Guinea. (Por cortesía de Oriol Mitja.)

presencia de herpes genital o sífilis no tratados. La mayoría de las úlceras cicatrizan en 2 semanas, aunque las más grandes pueden tardar 4 semanas. Los mismos principios parecen aplicarse a las úlceras cutáneas.

PREVENCIÓN

La circuncisión reduce el riesgo de chancroide en los hombres. Es probable que los preservativos sean protectores. Aunque se han identificado varios anticuerpos que pueden ofrecer protección en modelos animales, actualmente no se dispone de ninguna vacuna. Los contactos con personas afectadas de chancroide deben tratarse con un régimen autorizado. La prevención de las úlceras cutáneas está siendo investigada y probablemente implique una mejora del saneamiento y la higiene.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Romero L, Huerfano C, Grillo-Ardila CF, et al. Macrolides for treatment of *Haemophilus ducreyi* infection in sexually active adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD012492.

277 INFECCIONES POR *HAEMOPHILUS* Y *MORAXELLA*

MONICA M. FARLEY

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE

DEFINICIÓN

Haemophilus se refiere a la necesidad de la bacteria de componentes sanguíneos específicos para su crecimiento. En el tracto respiratorio, que es el principal lugar de colonización de la mayoría de las especies de *Haemophilus*, las infecciones más frecuentes incluyen la otitis media, la sinusitis, la bronquitis y la neumonía. Pueden producirse enfermedades invasivas graves (p. ej., epiglotitis, bacteriemia, endocarditis, meningitis, artritis séptica), sobre todo en adultos mayores y lactantes susceptibles (tabla 277-1).

Organismo patógeno

Haemophilus spp. son bacterias gramnegativas pequeñas, no móviles y pleomórficas, que pueden crecer de forma aeróbica o anaeróbica. *H. influenzae* se clasifica o tipifica en función de la presencia o ausencia de polisacáridos capsulares serológicamente únicos, e incluye seis serotipos capsulares (del a al f), así como formas no encapsuladas (no tipificables). Los tipos encapsulados son relativamente clonales, mientras que los no encapsulados son muy heterogéneos. El aislamiento de *Haemophilus* spp. en el laboratorio se realiza mejor en un medio de agar chocolate, que suministra la hemina y el dinucleótido de nicotinamida adenina necesarios para su crecimiento, en una atmósfera enriquecida con dióxido de carbono.

EPIDEMIOLOGÍA

H. influenzae puede colonizar la nasofaringe tanto de niños como de adultos. Las tasas actuales de vacunación contra *H. influenzae* de tipo b son aproximadamente del 70% en todo el mundo, pero el microorganismo sigue causando unos 3 millones de casos de enfermedad grave y 400.000 muertes al año.

Antes de la introducción de las vacunas conjugadas contra *H. influenzae* de tipo b en EE. UU., entre el 3 y el 5% de los lactantes albergaban *H. influenzae* de tipo b en su nasofaringe, y aproximadamente 1 de cada 200 niños menores de 5 años experimentaba la enfermedad invasiva. En las poblaciones no vacunadas, *H. influenzae* de tipo b sigue siendo la causa más frecuente de meningitis en niños pequeños,[1] pero las vacunas reducen la enfermedad invasiva por *H. influenzae* de tipo b en más de un 99%. Además, el riesgo de infecciones invasivas secundarias entre los contactos domésticos no inmunes de un paciente con enfermedad invasiva por *H. influenzae* de tipo b aumenta unas 600 veces.

Con la inmunización con una vacuna conjugada de proteínas de *H. influenzae* de tipo b, tanto la colonización como la infección por *H. influenzae* de tipo b se reducen en gran medida.[2] Aunque la colonización nasofaríngea por *H. influenzae* no tipificable es muy frecuente tanto en niños como en adultos, la infección solo se produce en una pequeña proporción de personas colonizadas.

En EE. UU., la incidencia anual global de infecciones invasivas por *H. influenzae* es actualmente de 1,70 casos por cada 100.000 habitantes, con un aumento de casos para los tipos a, e y f de *H. influenzae* y las especies no tipificables[3] incluso cuando los casos del tipo b se han mantenido bajos. De 1998 a 2007, *H. influenzae* causó el 6% de los casos de meningitis en adultos estadounidenses, la mayoría de los cuales eran cepas no tipificables. Se han comunicado datos similares en otros países en los que se utilizan de forma rutinaria vacunas conjugadas contra *H. influenzae*.

El riesgo de enfermedad invasiva por *H. influenzae* es mayor en los lactantes menores de 1 año y en los adultos de 65 años o más.[4] Las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) también presentan un mayor riesgo de infección por *H. influenzae*. Otras afecciones subyacentes que aumentan el riesgo de infección por *H. influenzae* son las deficiencias de inmunoglobulinas (cap. 231), la anemia falciforme (cap. 149), la asplenia anatómica o funcional (cap. 154), las enfermedades malignas, el embarazo, las fugas de líquido cefalorraquídeo (LCR), los traumatismos craneoencefálicos (cap. 368), los trastornos por consumo de alcohol (cap. 364) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC; cap. 76).

También se observan tasas desproporcionadamente altas de enfermedad invasiva por *H. influenzae* en las poblaciones indígenas. La incidencia de la enfermedad invasiva por *H. influenzae* serotipo a es actualmente 17 veces mayor en los niños indígenas americanos/naturales de Alaska menores de 5 años que entre los niños de todas las demás razas combinadas.[5] En las poblaciones no vacunadas, la asistencia a guarderías, el hacinamiento, otros hermanos en el hogar, las hospitalizaciones previas y las otitis medias previas aumentan el riesgo de enfermedad por *H. influenzae* de tipo b en niños pequeños, mientras que la lactancia materna lo disminuye.

TABLA 277-1 LUGARES DE COLONIZACIÓN E INFECCIONES POR *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*

ESPECIES	FLORA NORMAL	ENFERMEDADES ASOCIADAS
H. influenzae	Nasofaringe Tracto respiratorio superior	Meningitis Epiglotitis Sinusitis Otitis media Neumonía Celulitis Artritis séptica Osteomielitis Infecciones obstétricas Endocarditis
H. influenzae, biogrupo *aegyptius*		Conjuntivitis purulenta Fiebre purpúrica brasileña

BIOPATOLOGÍA

H. influenzae tiene seis serotipos capsulares de polisacáridos únicos (del a al f), que son factores clave en la virulencia al inhibir la opsonización, el aclaramiento y la eliminación intracelular de los microorganismos. Las cepas no tipificables carecen de este polisacárido capsular. La cápsula *H. influenzae* de tipo b contiene polisacáridos pentosa, concretamente polirribosilribitol fosfato, mientras que los demás serotipos contienen polisacáridos hexosa. La cápsula de *H. influenzae* de tipo b es más virulenta que los otros tipos capsulados, y la cantidad de polirribosilribitol fosfato producida está relacionada con su resistencia al complemento.

Los aislados encapsulados estructural y antigénicamente distintos (tipos a a f) son responsables de la mayoría de las infecciones invasivas en niños no vacunados y de la epiglotitis aguda tanto en niños como en adultos, mientras que los aislados no encapsulados (no tipificables) están asociados a infecciones localizadas de la mucosa respiratoria, conjuntivitis, infecciones del tracto genital femenino y enfermedad invasiva en adultos mayores y en pacientes que padecen afecciones subyacentes como la EPOC. *H. influenzae* no tipificable es una de las causas más frecuentes de otitis media aguda en niños. Entre los serotipos sin cápsula b, el serotipo a es el más similar a la cápsula de tipo b, y los aislados de tipo a pueden causar una enfermedad invasiva grave similar a la de *H. influenzae* de tipo b en niños pequeños. En las poblaciones vacunadas, la mayoría de las infecciones están causadas actualmente por cepas no tipificables y algo menos a menudo por serotipos no b (en particular los serotipos a, e y f de *H. influenzae*).

Las fimbrias están presentes tanto en los aislados tipificables como en los no tipificables y son importantes factores de virulencia que facilitan la adherencia de *H. influenzae* a las superficies mucosas. Los lipooligosacáridos de *H. influenzae* contribuyen también a su virulencia. Las modificaciones de fase variable del lipooligosacárido de superficie de *H. influenzae* alteran el tropismo receptor y la evasión de las defensas inmunitarias innatas. *H. influenzae* no tipificables, con lipopolisacáridos que contienen más fosforilcolina, colonizan más eficazmente el tracto respiratorio superior al unirse a los receptores del factor activador de plaquetas de las células epiteliales. Por el contrario, los aislados que invaden el torrente sanguíneo tienen lipopolisacáridos que contienen menos fosforilcolina para evitar la activación del complemento y mejorar su supervivencia intravascular.[6]

Diversas proteínas de la membrana externa también sirven como factores de virulencia en la enfermedad por *H. influenzae* al inhibir la eliminación por complemento y facilitar la adhesión a la mucosa. La activación eficaz del complemento es un componente esencial de la defensa del huésped contra algunas enfermedades causadas por *H. influenzae,* y las deficiencias congénitas de los componentes del complemento (p. ej., en C2, C3 y factor I; cap. 37) aumentan el riesgo de infección grave. La reutilización eficaz del hierro del huésped es crucial para que *H. influenzae* se multiplique. Para eludir la respuesta inmunitaria local de las mucosas, *H. influenzae* produce inmunoglobulina A1 proteasa, que escinde específicamente la inmunoglobulina A1 (IgA1) humana.

Los anticuerpos bactericidas séricos dirigidos contra la cápsula de polisacáridos son fundamentales para la protección contra *H. influenzae* encapsulada, en particular la infección de tipo b. Los anticuerpos específicos de la cápsula facilitan la opsonización y la muerte mediada por el complemento. Los neonatos adquieren anticuerpos maternos transplacentarios que protegen contra la enfermedad invasiva por Hib durante los primeros 3-6 meses de vida. A medida que disminuyen los anticuerpos maternos, aumenta la susceptibilidad a las infecciones por *H. influenzae* de tipo b durante la infancia. En las poblaciones no vacunadas, la mayoría de los casos de meningitis por *H. influenzae* de tipo b se producen en lactantes después de que pierdan los anticuerpos maternos adquiridos pasivamente y antes de que desarrollen una inmunidad humoral activa. No es sorprendente que los pacientes que tienen asplenia funcional (p. ej., anemia falciforme) o que se han sometido a una esplenectomía también tengan un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad grave por *H. influenzae* de tipo b y, en raras ocasiones, por el serotipo a.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Meningitis

En la actualidad, la meningitis por *H. influenzae* se da con más frecuencia en niños pequeños no vacunados o subvacunados, niños y adultos inmunodeprimidos, y pacientes con antecedentes de fracturas craneales o fugas de LCR.[7] Al igual que ocurre con otras meningitis bacterianas (cap. 381), los pacientes suelen presentar fiebre, dolor de cabeza y cambios en el estado mental, como letargo, confusión, somnolencia y, en ocasiones, convulsiones.

El recuento de leucocitos en LCR suele ser superior a 1.000/µl, con un nivel elevado de proteínas y un nivel bajo de glucosa. La tinción de Gram del LCR no es ni sensible para detectar ni específica para excluir *H. influenzae,* y el diagnóstico se establece mediante el cultivo del LCR o un panel de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple que detecta el ácido nucleico de *H. influenzae,* incluso en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico previo, antes de disponer de los resultados del cultivo.

Epiglotitis

H. influenzae de tipo b es la causa más frecuente de epiglotitis aguda en niños no vacunados, especialmente antes de los 5 años, pero es poco frecuente tras la vacunación.[8] Los síntomas en los niños incluyen la aparición rápida de fiebre, babeo, disfagia, dificultad respiratoria, estridor y obstrucción de las vías respiratorias potencialmente mortal. En los adultos, los síntomas pueden ser más insidiosos e incluir fiebre, dolor de garganta, disfagia y odinofagia. La linfoadenopatía cervical sensible es frecuente en todas las edades. Una epiglotis hinchada y de color rojo cereza (v. fig. 331-2B) puede visualizarse en la laringoscopia, que solo debe ser realizada por expertos que puedan realizar una traqueostomía de urgencia si el procedimiento precipita una obstrucción aguda de las vías respiratorias. Una radiografía lateral (v. fig. 331-2C y D) o una tomografía computarizada (TC) del cuello pueden confirmar el diagnóstico. *H. influenzae* debe diferenciarse del virus paragripal (cap. 331), que es la principal causa de epiglotitis en las poblaciones vacunadas. Dado que *H. influenzae* suele formar parte de la flora respiratoria normal, la PCR y los cultivos de la faringe y otras superficies mucosas pueden no proporcionar un diagnóstico definitivo, por lo que el diagnóstico suele establecerse mediante un hemocultivo positivo para *H. influenzae*.

Traqueobronquitis

La traqueobronquitis por *H. influenzae* (cap. 84), que se caracteriza por fiebre, tos y esputo purulento sin evidencia radiográfica de neumonía, se produce especialmente como exacerbación de los síntomas respiratorios en pacientes con EPOC conocida.[9] Una tinción de Gram del esputo que demuestre purulencia y un predominio de microorganismos gramnegativos pequeños, pleomórficos/cocobacilares es sugestiva del diagnóstico, pero el diagnóstico bacteriológico definitivo suele ser difícil de conseguir y la bacteriemia asociada es rara. Una respuesta al tratamiento para *H. influenzae* apoya el diagnóstico.

Neumonía

En las poblaciones vacunadas, la neumonía por *H. influenzae* se observa predominantemente en adultos mayores, a veces como infección nosocomial, incluida la neumonía asociada a la ventilación mecánica (caps. 85 y 261). Las características clínicas, que son típicas de la neumonía bacteriana en general (cap. 85), incluyen fiebre y tos productiva, así como signos y hallazgos radiográficos de consolidación lobular.[10] La neumonía puede complicarse con derrames pleurales, abscesos, empiema e insuficiencia respiratoria.

Un predominio de cocobacilos gramnegativos en el esputo purulento sugiere el diagnóstico, pero el aislamiento de *H. influenzae* en el cultivo de esputo también puede representar una colonización respiratoria. El aislamiento de *H. influenzae* de un lugar normalmente estéril como la sangre o el líquido pleural puede establecer el diagnóstico. La mayoría de los aislados de *H. influenzae* que causan neumonía en poblaciones vacunadas son no tipificables, pero el serotipo f se ha asociado a la neumonía bacteriémica en adultos.

Celulitis

En los niños no vacunados, una celulitis facial distintiva por *H. influenzae* de tipo b se caracteriza por una coloración azul o violácea de la piel. Sin embargo, otras características (p. ej., fiebre, eritema y sensibilidad) pueden no ser diferentes de lo que se observa en la celulitis por otros patógenos. El diagnóstico se establece mediante hemocultivo, aspirado de tejido de la zona implicada o ambos.

Sinusitis y otitis media

H. influenzae y *Streptococcus pneumoniae* (cap. 268) son los aislados bacterianos más frecuentes obtenidos por aspiración con aguja o cirugía de pacientes con sinusitis aguda (cap. 394).[11] Los aislados de *H. influenzae* suelen ser no tipificables.

H. influenzae, predominantemente cepas no tipificables en poblaciones vacunadas, sigue siendo la causa más frecuente de otitis media (cap. 394) en niños pequeños. Los niños con otitis media por *H. influenzae* pueden experimentar un dolor de oído importante o mostrar irritabilidad. Con *H. influenzae* de tipo b, la bacteriemia y la meningitis pueden complicar la otitis. La exploración suele mostrar una membrana timpánica inflamada, opaca y abultada. Puede producirse una perforación con drenaje. El diagnóstico bacteriológico puede realizarse mediante tinción de Gram, PCR o cultivo del líquido purulento obtenido por timpanocentesis.[12]

Infección ginecológica y urológica

H. influenzae no tipificable causa abscesos tuboováricos y salpingitis (cap. 264) en las mujeres. *H. influenzae* y *H. parainfluenzae* son responsables de alrededor del 7% de los casos de uretritis aguda en hombres, posiblemente debido al contacto sexual oral-genital.

Bacteriemia, endocarditis y pericarditis

H. influenzae puede causar una bacteriemia primaria sin un origen obvio, sobre todo en pacientes con trastornos inmunodepresores, como linfomas, leucemia o trastornos por consumo de alcohol. Debe realizarse una cuidadosa evaluación clínica y de laboratorio para evitar pasar por alto una infección focal potencialmente mortal, especialmente una meningitis o epiglotitis oculta.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

H. influenzae es una causa inusual de endocarditis (cap. 61) que se produce con mayor frecuencia en pacientes con una cardiopatía valvular preexistente.[13] Los pacientes corren un alto riesgo de disfunción valvular y émbolos arteriales. El diagnóstico se realiza mediante hemocultivo y ecocardiografía.

H. influenzae rara vez causa pericarditis primaria en adultos, pero puede producirse una pericarditis asociada a la propagación contigua de una neumonía adyacente. El diagnóstico se realiza mediante ecocardiografía, TC y pericardiocentesis.

Artritis séptica

La artritis séptica (cap. 251) debida a *H. influenzae* de tipo b es frecuente en niños y adultos jóvenes no vacunados, pero rara en adultos mayores. Las características clínicas son similares a las de otras causas de artritis piógena.[14] Los casos pueden incluir artritis poliarticular. El diagnóstico se realiza mediante artrocentesis, tinción de Gram, PCR y cultivo del líquido articular.

Conjuntivitis purulenta y fiebre purpúrica brasileña

H. influenzae es la causa más frecuente de conjuntivitis bacteriana (cap. 391) en niños, y los adultos pueden infectarse secundariamente. *H. influenzae aegyptius* (bacilo de Koch-Weeks) es una causa de conjuntivitis purulenta epidémica, sobre todo en niños y comúnmente en climas cálidos o en la estación estival. Las manifestaciones clínicas incluyen eritema conjuntival, edema, exudado mucopurulento y molestias en los ojos. Un clon único causa una infección invasiva grave en bebés y niños, denominada fiebre purpúrica brasileña, que se caracteriza por lesiones cutáneas petequiales o purpúricas y colapso vascular que se producen días o semanas después de un episodio inicial de conjuntivitis.

TRATAMIENTO

Una cefalosporina de tercera generación como la ceftriaxona (dosis para adultos, 1 a 2 g por vía intravenosa una vez al día o cada 12 h para la meningitis) o la cefotaxima (dosis para adultos, 2 g por vía intravenosa cada 6 h) debe iniciarse como terapia en pacientes con meningitis por *H. influenzae* probada o sospechada, epiglotitis, neumonía o bacteriemia y continuarse durante 5-7 días (7 días para la meningitis). La traqueobronquitis y la otitis media suelen tratarse con antibióticos orales, como amoxicilina-clavulánico (500 mg cada 12 h), levofloxacino (500 mg diarios) y moxifloxacino (400 mg diarios) durante 5-7 días. En el caso de las infecciones focales, como la pericarditis, la artritis séptica y la sinusitis por obstrucción de los senos paranasales, el drenaje de la infección es clave para el éxito del tratamiento.

PREVENCIÓN

Una serie primaria de tres o cuatro dosis y un refuerzo de una vacuna contra *H. influenzae* de tipo b conjugada con proteínas (cap. 15) genera una respuesta inmunitaria eficaz dependiente de los linfocitos T en los lactantes y niños pequeños más vulnerables. Estas vacunas reducen o eliminan el transporte de Hib en la nasofaringe, reduciendo así la transmisión y proporcionando una protección indirecta a otras personas que no estén vacunadas.[15] Los niños mayores y los adultos con anemia falciforme, asplenia, infección por el VIH, deficiencias de anticuerpos o del complemento, o cáncer sometido a quimioterapia o radioterapia pueden ser candidatos a una dosis única de vacuna si no han completado una serie primaria y un refuerzo o han recibido al menos una dosis después de los 14 meses de edad. Para los receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas debe completarse una serie de tres dosis administradas con un intervalo de 4 semanas comenzando entre 6 y 12 meses después del trasplante, independientemente de los antecedentes previos de vacunación.

Se recomienda la profilaxis antibiótica con rifampicina (10 mg/kg una vez al día durante 4 días a los bebés menores de 1 mes, 20 mg/kg, hasta un máximo de 600 mg una vez al día durante 4 días, a los niños mayores y 600 mg/día durante 4 días a los adultos) para todos los miembros del hogar de un paciente con enfermedad invasiva por *H. influenzae* de tipo b si hay algún contacto del hogar no inmunizado o infrainmunizado menor de 4 años. La profilaxis no se recomienda de forma rutinaria para los contactos de pacientes que tienen enfermedad por *H. influenzae* no tipificable o no de tipo b, aunque algunos expertos recomiendan la profilaxis con rifampicina para la enfermedad invasiva por *H. influenzae* de tipo a utilizando la misma dosis que para la enfermedad de tipo b para todos los contactos del hogar cuando al menos un miembro del hogar tiene menos de 4 años o está inmunocomprometido.[16]

PRONÓSTICO

En el caso de la meningitis por *H. influenzae,* la mortalidad oscila aproximadamente entre el 5 y el 18%, y es mayor en los adultos con *H. influenzae* encapsulado. Las secuelas neurológicas permanentes, incluida la pérdida auditiva neurosensorial, pueden persistir hasta en un tercio de los pacientes que sobreviven. En EE. UU., la muerte por epiglotitis aguda ha desaparecido esencialmente en la era de la vacunación contra *H. influenzae.*[17]

En el caso de la traqueobronquitis y la neumonía, el pronóstico varía en función de la salud subyacente del paciente. Los ancianos, así como los pacientes con enfermedad pulmonar subyacente, VIH, asplenia, inmunodepresión o múltiples afecciones comórbidas, corren el mayor riesgo de sufrir una enfermedad grave y peores resultados. La infección invasiva por *H. influenzae* con cepas no tipificables en mujeres embarazadas se asocia a altas tasas de pérdida fetal y prematuridad extrema. La celulitis (cap. 408) y la sinusitis (cap. 394) se resuelven con terapia antibiótica. La otitis también se resuelve con antibióticos y a menudo sin ellos (cap. 394).

OTRAS ESPECIES DE *HAEMOPHILUS*

Haemophilus parainfluenzae, que forma parte de la microbiota normal de la boca y la faringe, está asociado a diversas infecciones, como abscesos dentales, abscesos cerebrales, abscesos epidurales, abscesos hepáticos, osteomielitis, neumonía, empiema, epiglotitis, peritonitis, artritis séptica, bacteriemia, endocarditis[18] y uretritis masculina. La meningitis es una manifestación rara, pero grave, de la infección por *H. parainfluenzae* en niños y adultos. *Haemophilus* spp., incluida *H. parainfluenzae,* también forman parte del grupo HACEK (***H****aemophilus* spp., ***A****ggregatibacter,* ***C****ardiobacterium hominis,* ***E****ikenella corrodens* y ***K****ingella kingae*) de pequeños microorganismos exigentes asociados a la endocarditis subaguda (cap. 61). *Haemophilus ducreyi* es la causa del chancroide (cap. 276), que es una infección de transmisión sexual que provoca una enfermedad ulcerosa genital. Varias antiguas especies de *Haemophilus* también asociadas a la endocarditis, como *H. aphrophilus, H. paraphrophilus* y *H. segnis,* han sido reclasificadas en el género *Aggregatibacter*.

INFECCIONES POR *MORAXELLA*

DEFINICIÓN

Moraxella catarrhalis es un patógeno respiratorio asociado a infecciones como la otitis media aguda en niños y las exacerbaciones de la bronquitis crónica en adultos.

Organismo patógeno

Los microorganismos *Moraxella* son pequeñas bacterias gramnegativas catalasa y oxidasa positivas que pueden cultivarse en el laboratorio en agar sangre o agar chocolate. *M. catarrhalis* forma diplococos morfológicamente muy similares a *Neisseria,* pero otras *Moraxella* spp. pueden aparecer como cocobacilos gramnegativos en la tinción de Gram. *M. catarrhalis* es el más importante de este género (tabla 277-2).

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

M. catarrhalis es un patógeno exclusivamente humano que se encuentra predominantemente en las vías respiratorias. La frecuencia de colonización del tracto respiratorio superior con *M. catarrhalis* puede llegar al 75% en los lactantes, pero disminuye a < 5% en los adultos. Se cree que la infección es el resultado de la propagación contigua del microorganismo desde lugares respiratorios colonizados, posiblemente debido a la introducción de cepas más virulentas frente a las que el huésped carece de inmunidad. *M. catarrhalis* puede ser responsable aproximadamente del 10% de todas las exacerbaciones de EPOC (cap. 76). Curiosamente, la prevalencia de la infección clínica del tracto respiratorio superior por *M. catarrhalis* ha disminuido desde la introducción de las vacunas antineumocócicas conjugadas. *M. catarrhalis* también es la causa de alrededor del 15% de los casos de otitis media aguda y crónica en niños.

M. catarrhalis, que es un corresidente frecuente de las secreciones respiratorias junto con *H. influenzae,* libera vesículas de membrana externa biológicamente activas, que contienen múltiples factores de virulencia que contribuyen a la biopatología de la otitis media. El mecanismo de coexistencia de estos patógenos puede deberse, en parte, a la capacidad de las vesículas de la membrana externa de *M. catarrhalis* para inactivar el complemento, aumentando así la supervivencia de *H. influenzae.*

TABLA 277-2 LUGARES DE COLONIZACIÓN E INFECCIONES POR ESPECIES DE *MORAXELLA*

ESPECIES	FLORA NORMAL	ENFERMEDADES ASOCIADAS
M. catarrhalis	Cavidad oral y tracto respiratorio superior	Exacerbación de bronquitis crónica Otitis media Neumonía Sinusitis Bacteriemia, endocarditis Artritis, osteomielitis, supraglotitis (todas muy infrecuentes)
M. lacunata	Tracto respiratorio superior	Conjuntivitis crónica, endocarditis rara, artritis
Otras *Moraxella*	Tracto respiratorio superior	Casos infrecuentes de bacteriemia, endocarditis, artritis, meningitis

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Oordt-Speets AM, Bolijn R, van Hoorn RC, et al. Global etiology of bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13:e0198772.
2. Wen S, Feng D, Chen D, et al. Molecular epidemiology and evolution of *Haemophilus influenzae*. *Infect Genet Evol*. 2020;80:104205.
3. Soeters HM, Oliver SE, Plumb ID, et al. Epidemiology of invasive Haemophilus influenzae serotype a disease—United States, 2008-2017. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e371-9.
4. Hachisu Y, Tamura K, Murakami K, et al. Invasive Haemophilus influenzae disease among adults in Japan during 2014-2018. *Infection*. 2023;51:355-64.
5. Brown NE, Blain AE, Burzlaff K, et al. Racial disparities in invasive Haemophilus influenzae disease—United States, 2008-2017. *Clin Infect Dis*. 2021;73:1617-24.
6. Riesbeck K. Complement evasion by the human respiratory tract pathogens *Haemophilus influenzae* and *Moraxella* catarrhalis. *FEBS Lett*. 2020;594:2586-97.
7. Chekrouni N, Koelman DLH, Brouwer MC, et al. Community-acquired Haemophilus influenzae meningitis in adults. *J Infect*. 2021;82:145-50.
8. Baird SM, Marsh PA, Padiglione A, et al. Review of epiglottitis in the post *Haemophilus influenzae* type-b vaccine era. *ANZ J Surg*. 2018;88:1135-40.
9. Short B, Carson S, Devlin AC, et al. Non-typeable *Haemophilus influenzae* chronic colonization in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Crit Rev Microbiol*. 2021;47:192-205.
10. Shoar S, Centeno FH, Musher DM. Clinical features and outcomes of community-acquired pneumonia caused by *Haemophilus* influenza. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8:ofaa622.
11. Hu YL, Lee PI, Hsueh PR, et al. Predominant role of *Haemophilus influenzae* in the association of conjunctivitis, acute otitis media and acute bacterial paranasal sinusitis in children. *Sci Rep*. 2021;11:11.
12. Kaur R, Fuji N, Pichichero ME. Dynamic changes in otopathogens colonizing the nasopharynx and causing acute otitis media in children after 13-valent (PCV13) pneumococcal conjugate vaccination during 2015-2019. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2022;41:37-44.
13. Berge A, Morenius C, Petropoulos A, et al. Epidemiology, bacteriology, and clinical characteristics of HACEK bacteremia and endocarditis: a population-based retrospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40:525-34.
14. Collins LF, Havers FP, Tunali A, et al. Invasive nontypeable Haemophilus influenzae infection among adults with HIV in metropolitan Atlanta, Georgia, 2008-2018. *JAMA*. 2019;322:2399-410.
15. Slack MPE. Long term impact of conjugate vaccines on *Haemophilus influenzae* meningitis: narrative review. *Microorganisms*. 2021;9:886.
16. Hammitt LL. Invasive *Haemophilus influenzae* type a disease: an unmet health need. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e287-9.
17. Allen M, Meraj TS, Oska S, et al. Acute epiglottitis: analysis of U.S. mortality trends from 1979 to 2017. *Am J Otolaryngol*. 2021;42:102882.
18. Olagunju A, Martinez J, Kenny D, et al. Virulent endocarditis due to *Haemophilus parainfluenzae*: a systematic review of the literature. *World J Cardiol*. 2022;14:546-56.
19. Schults J, Edwards F, Charles K, et al. Evolving insights into the epidemiology of Moraxella species bloodstream infection from two decades of surveillance in Queensland, Australia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023;42:209-16.
20. Ioannou P, Alexakis K, Baliou S. Infective endocarditis by *Moraxella* species: a systematic review. *J Clin Med*. 2022;11:1854.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

M. catarrhalis puede causar neumonía, sobre todo en adultos mayores con EPOC y otras afecciones subyacentes, como la diabetes mellitus. La neumonía bacteriémica es poco frecuente. Se ha demostrado la propagación de paciente a paciente y puede producirse una neumonía nosocomial debida a *M. catarrhalis.*

La otitis media debida a *M. catarrhalis* suele ser más leve que la debida a otros patógenos, y las complicaciones como la rotura espontánea de la membrana timpánica o la mastoiditis son infrecuentes. El microorganismo también provoca sinusitis y es una causa poco frecuente de bacteriemia,[19] endocarditis,[20] y otras infecciones invasivas en niños y adultos, normalmente en pacientes inmunodeprimidos.

Otras especies de *Moraxella* raramente causan infecciones graves, excepto en pacientes con deficiencia de complemento, cáncer u otras inmunodeficiencias. *M. lacunata* se asocia a una conjuntivitis angular crónica.

TRATAMIENTO

Para la mayoría de las infecciones no invasivas por *M. catarrhalis* debe iniciarse el tratamiento con amoxicilina-clavulánico oral (dosis habitual en adultos, 500 mg cada 12 h), una cefalosporina de segunda o tercera generación (p. ej., cefuroxima 500 mg dos veces al día) o un antibiótico no β-lactámico como una fluoroquinolona (p. ej., levofloxacino 500 mg al día o moxifloxacino 400 mg al día), y continuar durante 5-7 días. Normalmente no se realizan pruebas de susceptibilidad, salvo para detectar β-lactamasa.

PRONÓSTICO

Para los pacientes que padecen neumonía o exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 76), el pronóstico varía en función de la gravedad de la enfermedad subyacente. Los pacientes inmunocomprometidos o con una enfermedad pulmonar avanzada corren un mayor riesgo de sufrir una enfermedad grave y peores resultados. La otitis se resuelve con antibióticos y a menudo sin ellos (cap. 394).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

278 CÓLERA Y OTRAS INFECCIONES POR *VIBRIO*

EDUARDO GOTUZZO Y CARLOS SEAS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

CÓLERA

DEFINICIÓN

El cólera es una temida enfermedad diarreica epidémica causada por *Vibrio cholerae* serogrupo O1 y, desde 1992, por el nuevo serogrupo O139. La enfermedad se caracteriza por una diarrea acuosa aguda de gran volumen. En su forma más grave, una persona puede hallarse muy deshidratada y en shock hipovolémico, y puede fallecer en cuestión de horas después de contraer la infección si no se trata.

Organismo patógeno

V. cholerae es un bacilo gramnegativo curvo que pertenece a la familia Vibrionaceae y comparte características comunes con la familia Enterobacteriaceae. *V. cholerae* O1 puede clasificarse en tres serotipos según la presencia de antígenos somáticos y en dos biotipos, clásico y El Tor, según características fenotípicas específicas. No hay datos clínicos diferentes entre los tres serotipos de *V. cholerae.* El biotipo clásico, responsable de las seis primeras pandemias de cólera, causa una cifra aproximadamente igual de casos sintomáticos y asintomáticos, mientras que el biotipo El Tor causa un mayor número de infecciones asintomáticas. El biotipo clásico se halla confinado en el sur de Bangladés y el biotipo El Tor es responsable de la pandemia actual. Variantes del biotipo El Tor, que comparten características fenotípicas de ambos biotipos, son responsables de las actuales epidemias en Asia, África y Latinoamérica, y pueden producir una enfermedad más grave. El serogrupo O139 está compuesto por una variedad de cepas genéticas diversas, toxígenas y no toxígenas; está genéticamente más próximo a *V. cholerae* El Tor.

EPIDEMIOLOGÍA

El cólera tiene tanto una predisposición a causar epidemias con potencial pandémico como una capacidad para permanecer endémica en todas las áreas afectadas.

El cólera es endémico en la actualidad en África, Asia y Latinoamérica. Siete son las pandemias registradas en la historia desde 1817; la más reciente ha durado más de cinco décadas desde su reconocimiento en Indonesia en 1961.[1] En África, el cólera causa anualmente un millón de casos o más, mucho más de los 70.000 casos declarados aproximadamente, y cerca de 40.000 muertes anuales.[2] Aunque el cólera afecta sobre todo a los países en desarrollo, varios países desarrollados, como EE. UU., Canadá y Australia, han notificado casos autóctonos e importados. Las epidemias más recientes se produjeron en Haití en 2022 a 2023[3] y en Yemen en 2016 y 2017. La figura 278-1 muestra la distribución del cólera en el mundo de 1989 a 2019.

Las personas de todas las edades se hallan en riesgo de contraer la infección en contextos epidémicos, mientras que los niños mayores de 2 años son los afectados principalmente en las áreas endémicas. *V. cholerae* vive en ecosistemas ribereños, salobres y de estuarios, en donde coexisten las cepas O1 y no O1, y las cepas no O1 y O1 no toxígenas predominan sobre las cepas O1 toxígenas. En su ambiente natural, *V. cholerae* vive unido a las algas o a los caparazones de los crustáceos y copépodos, con los que coexiste de modo simbiótico. Varias condiciones, como temperatura, salinidad y disponibilidad de nutrientes, determinan la supervivencia de *V. cholerae;* cuando estas condiciones son adversas, los vibriones sobreviven en un estado viable, pero no cultivable. Los fagos del cólera modulan la abundancia de *V. cholerae* en el medio ambiente y determinan el comienzo y el final de las epidemias. Los fagos pueden desempeñar también un papel en la aparición de nuevos serogrupos de *V. cholerae* al transferir material genético a cepas no toxígenas.

Desde su ambiente acuático, *V. cholerae* se introduce en los seres humanos por la contaminación de las fuentes de agua y alimentos.[4] Una vez que los seres humanos están infectados, puede haber índices de ataque muy elevados, sobre todo en poblaciones previamente no expuestas. La enfermedad puede adquirirse al beber agua contaminada de ríos, estanques, lagos e incluso de fuentes de pozos entubados. Beber agua sin hervir, introducir las manos en recipientes utilizados para almacenar agua potable, tomar bebidas de vendedores ambulantes, tomar bebidas con hielo contaminado y beber agua fuera de casa son factores de riesgo. Beber agua hervida, bebidas ácidas y agua carbonatada, así como el empleo de vasos de cuello estrecho para almacenar agua, constituyen medidas protectoras. Las epidemias de cólera pueden estar asociadas a la ingestión de restos de arroz, pescado crudo, cangrejos cocidos, marisco, ostras crudas, y verduras y frutas frescas.

Es menos probable que se produzca la transmisión de persona a persona, porque se requiere un gran inóculo para transmitir la enfermedad. No obstante, se registran altas tasas de transmisión (aproximadamente el 50%) entre los contactos domésticos de pacientes con cólera en zonas endémicas.

Las epidemias de cólera tienden a producirse durante la estación cálida. Los factores que afectan al cambio climático y a la variabilidad climática tienen una repercusión sobre la incidencia del cólera. El Niño-Oscilación del Sur, fenómeno periódico representativo de la variabilidad climática mundial, provoca el calentamiento de las aguas normalmente frías de la costa peruana del Pacífico, favoreciendo así la floración del fitoplancton, del zooplancton y la proliferación de *V. cholerae*.

Algunos factores del huésped son importantes en la transmisión del cólera. La gastritis crónica asociada a *Helicobacter pylori* (cap. 125) predispone al cólera al inducir hipoclorhidria, que reduce la capacidad del estómago para contener la infección. El uso de inhibidores de la bomba de protones o bloqueantes de la histamina 2 y otras afecciones que provocan aclorhidria también aumentan el riesgo. Se ha observado una predisposición inexplicada hacia la enfermedad grave por el biotipo El Tor en personas con el grupo sanguíneo O en Asia y, más recientemente, en Latinoamérica. La predisposición innata también se ha comunicado en áreas endémicas. Así pues, las complejas asociaciones entre factores climáticos, estacionales, bacterianos y humanos afectan a la transmisión del cólera.

BIOPATOLOGÍA

V. cholerae O1 y O139 causan enfermedad clínica al secretar una enterotoxina que promueve la secreción de líquidos y electrólitos por el intestino delgado. La dosis infecciosa de las bacterias varía con el vehículo. Cuando el vehículo es el agua, se requiere una mayor cifra de bacterias para causar enfermedad (de 10^3 a 10^8), pero, cuando el vehículo es un alimento, se requiere una menor cantidad de bacterias (de 10^2 a 10^4).

El material genético de *V. cholerae* O1 El Tor se halla incluido en dos cromosomas circulares: el mayor contiene 3 megabases y el menor contiene 1,07 megabases. Los principales genes de virulencia son *ctxA* y *ctxB,* que codifican las subunidades A y B de la toxina del cólera, respectivamente, y *tcpA,* que codifica el *pilus* corregulado de la toxina. Los genes específicos de *V. cholerae* El Niño-Oscilación del Sur pueden codificar características específicas que permiten que este biotipo sobreviva mejor en el ambiente, así como que sea más infeccioso a los seres humanos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

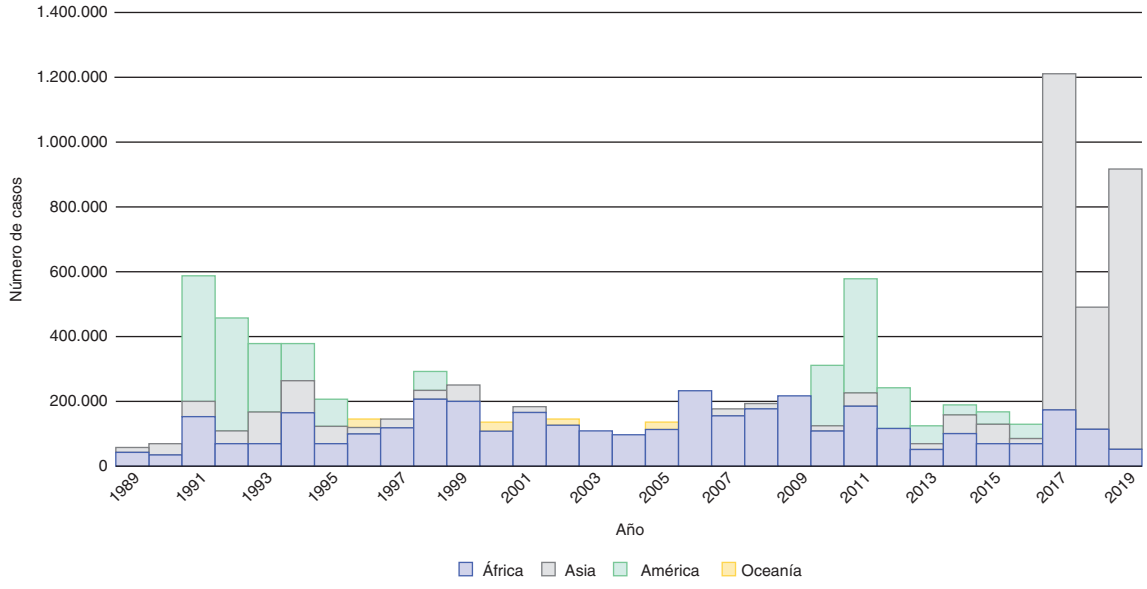

FIGURA 278-1. Distribución mundial del cólera de 1989 a 2019 según los informes enviados a la Organización Mundial de la Salud. (Reproducido con autorización a partir de World Health Organization. Cholera, 2019. *Wkly Epidemiol Rec.* 2020;37:441-448.)

La toxina del cólera tiene dos subunidades, una subunidad B pentamérica y una subunidad A monomérica. La subunidad B permite la unión de la toxina a un receptor específico, que es un ganglióside (GM_1) localizado en la superficie de las células que revisten la mucosa a lo largo del intestino de los seres humanos y de ciertos mamíferos lactantes. La subunidad activa, la subunidad A, tiene dos componentes, A1 y A2, unidos por un enlace disulfuro. La activación de la adenilato ciclasa por el componente A1 aumenta el monofosfato de adenosina cíclico en las células epiteliales intestinales, bloqueando así la absorción de sodio y cloruro por las microvellosidades, y favoreciendo la secreción de cloruro y agua por las células de las criptas. Estos acontecimientos conducen a la producción de diarrea acuosa con concentraciones de electrólitos similares a las del plasma (tabla 278-1). También se han aislado otras toxinas de *V. cholerae* patógeno, pero su papel en la génesis de la enfermedad está menos claro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras un período de incubación de 12 a 72 h (mediana de 1,4 días), el cólera sintomático se caracteriza por la aparición brusca de diarrea acuosa, vómitos, calambres generalizados, oliguria y deshidratación, que va de leve a grave y potencialmente mortal.[5] Los pacientes con deshidratación leve no pueden diferenciarse de los infectados por otros patógenos entéricos que causan diarrea acuosa (caps. 270, 279, 280, 284 y 285). En contraste, los pacientes con deshidratación intensa secundaria al cólera son fáciles de identificar, porque las heces tienen un aspecto de agua de arroz y no hay otra enfermedad clínica que produzca una deshidratación tan intensa tan rápidamente (en cuestión de pocas horas) como el cólera.

El examen físico muestra un pulso débil, pero rara vez hay fiebre. Los pacientes parecen ansiosos e inquietos. Sus ojos están muy hundidos, sus mucosas están secas, su piel ha perdido elasticidad y al pellizcarla se retrae muy lentamente, su voz puede ser casi inaudible y sus ruidos intestinales son prominentes. Aunque la diarrea acuosa es la marca distintiva del cólera, algunos pacientes no tienen diarrea, sino que tienen distensión abdominal e íleo, tipo relativamente infrecuente denominado cólera seca.

Los hallazgos de laboratorio en los pacientes con intensa deshidratación constan de un aumento del hematocrito, la densidad de la orina y las proteínas totales; insuficiencia renal, acidosis metabólica con un alto hiato aniónico; hiperpotasemia o hipopotasemia, y niveles normales o ligeramente bajos de sodio y cloruro en sangre. El contenido en plasma de calcio y magnesio es elevado como consecuencia de la hemoconcentración. Se observa leucocitosis en los pacientes con cólera grave. Se observa hiperglucemia causada por las elevadas concentraciones de adrenalina, glucagón y cortisol estimuladas por la hipovolemia con mayor frecuencia que hipoglucemia.

La insuficiencia renal aguda, que es la complicación más grave del cólera, tiene una tasa de incidencia de unos 10 casos por cada 1.000. Los pacientes con insuficiencia renal aguda tienen casi siempre una historia de rehidratación inapropiada.

El cólera conlleva un mal pronóstico en las mujeres embarazadas, que presentan una enfermedad clínica más grave, especialmente cuando se adquiere al final del embarazo. Se produce la pérdida fetal hasta en el 50% de estos embarazos. El cólera en las personas de edad avanzada comporta también un mal pronóstico por un aumento de las complicaciones, sobre todo insuficiencia renal aguda, acidosis metabólica intensa y edema pulmonar.

DIAGNÓSTICO

En el mundo en desarrollo, la microscopia de campo oscuro que muestra un elevado número de bacterias y un movimiento bacteriano caótico en una muestra de heces de pacientes con diarrea es característica de la infección por *V. cholerae*. Antisueros específicos frente al serotipo bloquean el movimiento de los vibriones y permiten la confirmación del diagnóstico. En condiciones de epidemia, la observación de bacterias con un movimiento muy rápido en una muestra fecal de un paciente con sospecha de infección en microscopia de campo oscuro es adecuada para hacer el diagnóstico.

La confirmación definitiva puede lograrse utilizando la amplificación del ADN mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar vibrios en muestras de heces y ambientales. Se han desarrollado varias pruebas rápidas, aunque pocas son apropiadas a efectos de salud pública. La bacteria también puede identificarse en cultivo utilizando un medio específico para aislar *V. cholerae* de las heces.

TRATAMIENTO

Rehidratación

Los objetivos del tratamiento son restablecer las pérdidas hídricas causadas por la diarrea y los vómitos, corregir la acidosis metabólica, restablecer el déficit de potasio y sustituir las pérdidas hídricas continuas.[6] Es fácil el tratamiento de los pacientes con formas más leves de deshidratación, pero el tratamiento de los pacientes con intensa deshidratación requiere experiencia y una formación apropiada (tabla 278-2).

La rehidratación debe llevarse a cabo en dos fases: la fase de rehidratación y la fase de mantenimiento. La finalidad de la fase de rehidratación es restablecer el volumen intravascular normal y no debe durar más de 4 h.

La vía intravenosa debe limitarse a los pacientes que no toleran la vía oral, a los pacientes que vomitan más de 10 a 20 ml/kg/h y a todos los pacientes con deshidratación grave. Los líquidos intravenosos deben infundirse en un volumen total de 100 ml/kg durante la fase de rehidratación en pacientes gravemente deshidratados. Se prefiere la solución Ringer lactato, pero también pueden utilizarse otras soluciones (v. tabla 278-1).

Los pacientes que no presenten una deshidratación grave y que toleren la vía oral pueden ser rehidratados exclusivamente con soluciones de rehidratación oral y dados de alta rápidamente del centro de salud. El tratamiento de rehidratación oral utiliza el principio del transporte común de solutos, electrólitos y agua por el intestino no afectado por la toxina del cólera. Las personas con diarrea pueden recibir una rehidratación satisfactoria con soluciones simples que contengan glucosa y electrólitos. La Organización Mundial de la Salud recomienda una solución de rehidratación oral con una baja osmolaridad (245 mOsm/l) para tratar todas las enfermedades diarreicas. Esta solución contiene menos sodio que la solución de rehidratación oral estándar (75 frente a 90 mEq/l), pero no aumenta el riesgo de hiponatremia sintomática. La adición de L-histidina a las soluciones de rehidratación oral a base de arroz puede reducir el volumen y la duración de la diarrea y el uso de terapia intravenosa en adultos con cólera.

Todos los signos de deshidratación deben haber desaparecido y el paciente debe tener una diuresis de 0,5 ml/kg/h o mayor después de haber terminado la fase de rehidratación. La fase de mantenimiento se inicia de inmediato. Durante esta fase, el objetivo es mantener un estado de hidratación normal sustituyendo las pérdidas que se vayan produciendo. Se prefiere la vía oral durante esta fase y se recomienda con ahínco el empleo de soluciones de rehidratación oral.

TABLA 278-1 COMPOSICIÓN DE ELECTRÓLITOS DE LAS HECES DEL CÓLERA Y SOLUCIONES RECOMENDADAS PARA SU TRATAMIENTO

	Na^+	Cl^-	K^+	HCO_3^-	GLUCOSA	OSMOLARIDAD
Heces de adultos con cólera grave	130	100	20	44		
Solución de Ringer lactato intravenosa	130	109	4	28*	0	271
Solución salina normal intravenosa	154	154	0	0	0	308
Solución de rehidratación oral estándar promovida por la OMS	90	80	20	10†	111	311
Solución de rehidratación oral de baja osmolaridad promovida por la OMS	75	65	20	10†	75	245
Solución de rehidratación oral basada en arroz	90	80	20	10†		270

La concentración de glucosa se expresa en mg/dl, las concentraciones de electrólitos en mEq/l y la osmolaridad en mOsm/l.
*La solución Ringer lactato contiene citrato en vez de bicarbonato.
†Bicarbonato sustituido por citrato trisódico.
Cl^-, cloruro; HCO_3^-, bicarbonato; K^+, potasio; Na^+, sodio; OMS, Organización Mundial de la Salud.
Modificado con autorización de Seas C, DuPont HL, Valdez LM, et al. Practical guidelines for the treatment of cholera. *Drugs*. 1996;51:966-973.

TABLA 278-2 RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CÓLERA

Determinar el grado de deshidratación a la llegada
Rehidratar al paciente en dos fases:
- Fase de rehidratación: duración de 2 a 4 h
- Fase de mantenimiento: duración hasta el final del episodio diarreico

Registrar y revisar periódicamente las entradas y salidas en unas gráficas prediseñadas
Utilizar la vía intravenosa en las siguientes situaciones:
- En todos los pacientes con deshidratación intensa en los que el volumen total que se va a infundir durante la fase de rehidratación es de 100 ml/kg. Para pacientes de más de 1 año han de infundirse 30 ml/kg en los primeros 30 min; los 70 ml/kg restantes se infunden en 2,5 h. Para niños de menos de 1 año, los primeros 30 ml/kg se infunden en 1 h
- Pacientes con una cierta deshidratación que no toleran la vía oral
- Pacientes con gran volumen de deposiciones (> 10 ml/kg/h) durante la fase de mantenimiento

Empleo de soluciones de rehidratación por vía oral, basadas en glucosa o arroz, durante la fase de mantenimiento para cuadrar las pérdidas que se vayan produciendo. Por lo general se requieren unos volúmenes de 800 a 1.000 ml/h. No se recomiendan las soluciones de baja osmolaridad
Comenzar con un fármaco antimicrobiano oral en los pacientes con cólera grave cuando se haya conseguido una rehidratación completa y se haya confirmado la tolerancia oral. El régimen preferido es una monodosis de doxiciclina, 300 mg. Una alternativa adecuada es la eritromicina o una quinolona
Dar de alta a los pacientes solo si la tolerancia oral es adecuada (≥ 1.000 ml/h), la diuresis es satisfactoria (≥ 40 ml/h) y el volumen de heces es bajo (≤ 400 ml/h)

Modificado con autorización de Seas C, DuPont HL, Valdez LM, et al. Practical guidelines for the treatment of cholera. *Drugs*. 1996;51:966-973.

Tratamiento antimicrobiano

Los antibióticos eficaces en pacientes con deshidratación grave disminuyen la duración de la diarrea y el volumen de las heces casi a la mitad, pero los agentes antimicrobianos no salvan vidas y siempre deben ir acompañados de fluidoterapia. Una dosis única de doxiciclina oral (300 mg) es el régimen preferido cuando predominan las cepas sensibles. Las mujeres embarazadas pueden ser tratadas con eritromicina (100 mg cuatro veces al día durante 3 días) o furazolidona (500 mg cuatro veces al día durante 3 días). Debido a la aparición de resistencias a las tetraciclinas y otros antimicrobianos en muchas zonas endémicas, otras opciones son una dosis única de azitromicina (1 g o 20 mg/kg para los pacientes más pequeños), un régimen de 3 días con eritromicina (100 mg cuatro veces al día), un régimen de dosis única de ciprofloxacino (1 g) o 3 días de norfloxacino (400 mg dos veces al día). Cuando se añadió cinc oral (30 mg/día) al régimen de eritromicina en niños se redujo la duración de la diarrea un 12%, con una nueva reducción del 11% en el volumen de la diarrea en comparación con placebo. Los agentes antimotilidad, como la loperamida o el difenoxilato, los adsorbentes, los analgésicos, los antieméticos y los fármacos antisecretores no son útiles en pacientes con cólera grave.

PREVENCIÓN

El acceso al agua potable y asegurarse un tratamiento apropiado de las excretas para evitar la contaminación de otras fuentes de agua son medidas importantes para reducir la transmisión del cólera. En los países en vías de desarrollo se requieren otros métodos para prevenir la transmisión del cólera. Puede lograrse que el agua sea más segura hirviéndola, añadiéndole cloro o filtrándola con un tejido de algodón. La quimioprofilaxis de contactos que comparten la vivienda con casos de cólera no se recomienda de modo sistemático.

Dos vacunas orales, el régimen de dos dosis de la vacuna inactivada WC-BS (células enteras más subunidad B) y una dosis única de la vacuna viva atenuada CVD 103-HgR, se han probado ampliamente en entornos epidémicos y en ensayos de campo en zonas endémicas. Ya no se recomiendan las vacunas parenterales. Aunque la vacuna WC-BS provoca una excelente inmunogenicidad[A1,A2] y muestra una buena eficacia protectora a corto plazo (85% a los 6 meses), los resultados a los 3 y 5 años son menos impresionantes (40% o menos),[A3,A4] y los niños vacunados menores de 5 años tienen menos protección después de 3 años de recibir la vacuna en comparación con los niños mayores.[A5] Grandes estudios han demostrado una eficacia del 80 al 90%, incluso durante un brote de cólera, y el potencial de conferir una protección de rebaño en la población no vacunada. La vacuna viva atenuada no parece ser protectora en un entorno endémico. Sin embargo, es inmunógena y eficaz en viajeros adultos,[7] y está autorizada en EE. UU. y Europa para este fin.[8]

Las indicaciones para las vacunas contra el cólera incluyen los viajes a zonas endémicas y las situaciones en las que se esperan altas tasas de ataque de cólera, como después de desastres medioambientales, en campos de refugiados y en barrios marginales urbanos de zonas altamente endémicas. El uso complementario de la vacunación oral contra el cólera, el saneamiento del agua y las intervenciones higiénicas pueden tener un impacto aditivo en las zonas endémicas.[9] Se está procediendo a la evaluación de nuevas vacunas orales que incluyen *Vibrio* muerto y vivo en áreas endémicas, y los informes preliminares son prometedores.

PRONÓSTICO

Los pacientes con cólera grave que no reciben tratamiento o reciben un tratamiento inadecuado tienen un mal pronóstico, con tasas de mortalidad superiores al 50%. Sin embargo, las tasas de letalidad durante las epidemias pueden reducirse por debajo del 1% incluso en situaciones de catástrofe, cuando se proporciona un acceso adecuado a los centros sanitarios y un tratamiento apropiado. Por ejemplo, las tasas de mortalidad fueron extremadamente bajas durante la epidemia sobrevenida en Latinoamérica en los años noventa, mientras que, en la epidemia de Haití, se registraron tasas estimadas de entre 19 y 35 muertes/1.000 persona-años. La falta de tratamiento, el retraso en el mismo y no ser tratado en un centro establecido también se asocian a una mayor mortalidad.

OTRAS INFECCIONES POR *VIBRIO*

Los vibriones no coléricos, que tienen una distribución mundial y coexisten en entornos en los que vive *V. cholerae,* causan un espectro de síndromes clínicos, como diarrea aguda, infecciones de tejidos blandos y sepsis,[10] especialmente en huéspedes inmunodeprimidos. Los CDC estiman unos 80.000 casos anuales de vibriosis registrados en EE. UU., unos dos tercios de los cuales son de transmisión alimentaria.[11]

Vibrio parahaemolyticus es predominante (aproximadamente en el 45% de los aislamientos), aunque se asocia a una tasa de letalidad inferior al 1%. En cambio, *Vibrio vulnificus* es responsable de alrededor del 20% de los casos, con un índice de letalidad de cerca del 30%. Las enfermedades por *Vibrio* en EE. UU. son estacionales y alcanzan un máximo durante el verano. El período de incubación de la infección por *Vibrio* no colérico es generalmente de 12 a 72 h, pero puede llegar a tener una duración de 1 semana.

Vibrio cholerae no toxígeno

V. cholerae no toxígeno causa gastroenteritis, pero, a diferencia de *V. cholerae* toxígeno O1 u O139, *V. cholerae* no toxígeno no causa epidemias. La gravedad de la enfermedad varía desde una diarrea leve a una diarrea acuosa intensa. La fiebre y la diarrea sanguinolenta son inusuales, pero las personas inmunodeprimidas y las que tienen hepatopatía pueden experimentar una enfermedad más grave, con fiebre, escalofríos y shock séptico.

Infección por *Vibrio vulnificus*

V. vulnificus se asocia con infecciones de heridas en personas en contacto con agua contaminada, así como con sepsis primaria en huéspedes inmunodeprimidos. Este

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Deen J, Mengel MA, Clemens JD. Epidemiology of cholera. *Vaccine*. 2020;38:A31-40.
2. Mogasale V, Ngogoyo SM, Mogasale VV. Model-based estimation of the economic burden of cholera in Africa. *BMJ Open*. 2021;11:e044615.
3. Vega Ocasio D, Juin S, Berendes D, et al. Cholera outbreak—Haiti, September 2022-January 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72:21-5.
4. Richterman A, Sainvilien DR, Eberly L, et al. Individual and household risk factors for symptomatic cholera infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*. 2018;218:S154-64.
5. Kanungo S, Azman AS, Ramamurthy T, et al. Cholera. *Lancet*. 2022;399:1429-40.
6. Chowdhury F, Ross AG, Islam MT, et al. Diagnosis, management, and future control of cholera. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35:e0021121.
7. Gabutti G, Rossanese A, Tomasi A, et al. Cholera, the current status of cholera vaccines and recommendations for travellers. *Vaccines (Basel)*. 2020;8:606.
8. López-Vélez R, Presotto D. Cholera in travellers: improving vaccination guidance in Europe. *J Travel Med*. 2021;28:taaa209.
9. Ratnayake R, Finger F, Azman AS, et al. Highly targeted spatiotemporal interventions against cholera epidemics, 2000-19: a scoping review. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:e37-48.
10. Baker-Austin C, Oliver JD, Alam M, et al. *Vibrio* spp. infections. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:1-19.
11. Centers for Disease Control and Prevention. *Vibrio* species causing vibriosis: questions and answers. https://www.cdc.gov/vibrio/faq.html. Accessed April 5, 2023.
12. Kim JS, Lee EG, Chun BC. Epidemiologic characteristics and case fatality rate of *Vibrio vulnificus* infection: analysis of 761 cases from 2003 to 2016 in Korea. *J Korean Med Sci*. 2022;37:e79.
13. Namadi P, Deng Z. Modeling and forecasting *Vibrio parahaemolyticus* concentrations in oysters. *Water Res*. 2021;189:116638.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

patógeno es responsable del 95% de la mortalidad relacionada con consumo de pescado y marisco en EE. UU. Las infecciones de heridas siguen a traumatismos y se caracterizan por una rápida progresión de la afectación de la piel y de tejidos blandos, y en los casos más graves puede haber necrosis y formación de vesículas.[12] Pueden producirse con rapidez fiebre, escalofríos y síndrome séptico. La sepsis primaria con bacteriemia y lesiones metastásicas en la piel, caracterizada por lesiones eritematosas diseminadas que pueden evolucionar a lesiones necróticas, es una manifestación clínica distintiva en pacientes con enfermedad hepática crónica o dependencia del alcohol (cap. 364) y en pacientes con trastornos sanguíneos como la talasemia (cap. 148). Los pacientes están agudamente enfermos con fiebre alta y deben ser tratados agresivamente con reanimación con líquidos, desbridamiento quirúrgico, cuidados generales de apoyo y terapia antibiótica. La terapia antibiótica recomendada incluye una combinación de cefotaxima (2 g por vía intravenosa cuatro veces al día) más doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día). Esta combinación es sinérgica *in vitro*. Los antimicrobianos alternativos son la ceftacidima y el ciprofloxacino en combinación con la doxiciclina.

Infección por *Vibrio parahaemolyticus*

V. parahaemolyticus vive en ambientes marinos y es fuente de enfermedades intestinales asociadas a la ingestión de marisco contaminado, especialmente ostras crudas.[13] Ciertas serovariedades han demostrado una propagación pandémica (O3:K6 y O4:K68). La enfermedad clínica puede parecerse al cólera, pero la mayoría de los casos son más leves, con formas autolimitadas de diarrea acuosa aguda. *V. parahaemolyticus* también puede causar infecciones en las heridas, que suelen ser menos graves que las causadas por *V. vulnificus*. No obstante, pueden registrarse infecciones mortales en personas con hepatopatía o inmunodeprimidas. Los antibióticos orales, como los utilizados para la diarrea del viajero (cap. 265), suelen ser eficaces para la diarrea, aunque los patrones locales de resistencia varían. Para las infecciones cutáneas se recomiendan antibióticos parenterales, como para *V. vulnificus* (v. anteriormente).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Lopez AL, Deen J, Azman AS, et al. Immunogenicity and protection from a single dose of internationally available killed oral cholera vaccine: a systematic review and metaanalysis. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1960-71.

A2. Desai SN, Akalu Z, Teshome S, et al. A randomized, placebo-controlled trial evaluating safety and immunogenicity of the killed, bivalent, whole-cell oral cholera vaccine in Ethiopia. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;93:527-33.

A3. Bi Q, Ferreras E, Pezzoli L, et al. Protection against cholera from killed whole-cell oral cholera vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:1080-8.

A4. Qadri F, Wierzba TF, Ali M, et al. Efficacy of a single-dose, inactivated oral cholera vaccine in Bangladesh. *N Engl J Med*. 2016;374:1723-32.

A5. Ali M, Qadri F, Kim DR, et al. Effectiveness of a killed whole-cell oral cholera vaccine in Bangladesh: further follow-up of a cluster-randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:1407-14.

279 INFECCIONES POR *CAMPYLOBACTER*

BAN MISHU ALLOS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Campylobacter jejuni es una de las causas bacterianas de diarrea reconocidas con mayor frecuencia en las naciones desarrolladas y las que tienen pocos recursos. Más del 95% de *Campylobacter* aislados en los países desarrollados son *C. jejuni* o *C. coli*. Sin embargo, otras especies de *Campylobacter* se asocian también a enfermedades en seres humanos.

Organismo patógeno

Campylobacter son bacilos gramnegativos móviles y curvados que se encuentran en los animales domésticos y salvajes (especialmente aves de corral) en todo el mundo. *C. jejuni* es microaerófilo, requiere del 3 al 15% de oxígeno para crecer, y es oxidasa y catalasa positivo. Crece mejor a 42 °C; sin embargo, otras especies de *Campylobacter* que también pueden ser patógenas crecen mejor a 37 °C. Se han determinado las secuencias del genoma completo de múltiples especies de *Campylobacter*.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por *C. jejuni* son endémicas en niños pequeños de países con pocos recursos, donde se encuentra entre las tres principales causas de diarrea infantil, junto con el norovirus y el rotavirus (cap. 350). En naciones industrializadas como EE. UU., las infecciones por *Campylobacter* son la causa más frecuente de diarrea bacteriana en niños y adultos, y la incidencia de infecciones por *Campylobacter* diagnosticadas ha aumentado recientemente, probablemente debido al uso más extendido de pruebas de diagnóstico independientes del cultivo.[1] No obstante, la carga real de enfermedad causada por *Campylobacter* es probablemente mucho mayor de lo que sugieren los informes de vigilancia, ya que incluso los sistemas de vigilancia activa infradeclaran sustancialmente la verdadera incidencia de la infección. Los estudios epidemiológicos han estimado que más de 2 millones de personas en EE. UU. se infectan por *C. jejuni* cada año. Por razones que no están del todo claras, la incidencia es mayor en los estados occidentales, como California y Hawái. De modo similar, se observan en Europa unas elevadas tasas de infección. En EE. UU., Europa y Australia, las infecciones por *C. jejuni* muestran un pico sustancial en los meses más cálidos,[2] pero dicha estacionalidad no se observa en los países tropicales con escasos recursos, quizá debido a la ausencia de variaciones extremas de temperatura. Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y otras pruebas diagnósticas independientes del cultivo pueden identificar ahora patógenos bacterianos en la mayoría de los individuos con diarrea del viajero (cap. 265), que se asocia habitualmente a *C. jejuni*, sobre todo en el Sudeste Asiático.[3]

La incidencia de las infecciones por *Campylobacter* es máxima al comienzo de la infancia, un rasgo epidemiológico común a muchos patógenos bacterianos vehiculados por alimentos. Sin embargo, en EE. UU. y otros países industrializados, la incidencia de infecciones alcanza de nuevo un máximo a comienzos de edad adulta. La incidencia de la infección también es mayor en los hombres, una diferencia de sexo más pronunciada en los adultos jóvenes.

La mayoría de las infecciones por *C. jejuni* se producen de modo esporádico, con solo una minúscula fracción que se produce como parte de brotes. La fuente dominante de infecciones esporádicas, tanto en los países desarrollados como en los de escasos recursos, es el consumo o la manipulación de aves de corral,[4] aunque el ganado vacuno y porcino también pueden ser fuentes de infección.[5] Otras fuentes de transmisión en las naciones desarrolladas incluyen viajes al extranjero, contacto con animales de compañía y otros, agua de bebida contaminada y consumo de leche no pasteurizada. La contaminación cruzada en una cocina (p. ej., empleo de los mismos utensilios o tablas para cortar para preparar pollo no cocinado y para cortar fruta) ha llevado a la implicación de una variedad de alimentos como origen de infección por *C. jejuni* en seres humanos. En contraste con las infecciones esporádicas, el origen más frecuente de los brotes por *C. jejuni* es la leche no pasteurizada; en ocasiones se producen grandes brotes de origen hídrico. Es infrecuente la transmisión de la infección por *C. jejuni* a partir de manipuladores de alimentos enfermos. Incluso en los hogares en donde una persona tiene una gastroenteritis con demostración de *C. jejuni* en el cultivo es infrecuente la transmisión secundaria a otros miembros de la familia.

BIOPATOLOGÍA

Las personas se infectan con *C. jejuni* como resultado de la ingestión oral del microorganismo, normalmente en alimentos o agua contaminados. Los factores que influyen en si la infección por *Campylobacter* es sintomática son la dosis de las bacterias ingeridas, la virulencia del microorganismo y la inmunidad específica del huésped frente al microorganismo ingerido. El número mínimo de bacterias necesario para provocar una enfermedad varía entre las personas, pero puede ser bastante bajo. Dado que *C. jejuni* es sensible a la acidez gástrica, la ingestión de muy pocos microorganismos puede causar enfermedad si el pH gástrico está elevado como consecuencia de una enfermedad o medicación.

Al inicio de la infección, *C. jejuni* se multiplica en la parte proximal del intestino, rica en bilis; posteriormente, se observa lesión tisular en el yeyuno, íleon y colon. La inspección macroscópica del intestino pone de manifiesto una enteritis difusa, sanguinolenta y edematosa. El examen microscópico muestra un infiltrado inflamatorio que consta de neutrófilos, células mononucleares y eosinófilos en la lámina propia. El epitelio mucoso se halla ulcerado y pueden observarse abscesos en las criptas. El aspecto patológico es inespecífico y puede simular una colitis ulcerosa o una enfermedad de Crohn (cap. 127).

Parece que es crucial la invasión del epitelio por *C. jejuni* para la patogenia y que muchos factores influyen sobre el modo en que *C. jejuni* se adhiere a los tejidos intestinales y los invade. Parece que un antígeno superficial conservado, PEB1, es una adhesina principal y constituye una diana para la respuesta inmunitaria frente a la infección por *C. jejuni*. Otros factores que contribuyen a la invasividad y patogenicidad de *C. jejuni*, que pueden estar codificados por un plásmido de virulencia, son los sistemas de secreción de tipo IV y los mecanismos que desestructuran los microtúbulos en las células del huésped. La presencia del plásmido pVir en aislados clínicos se asocia de modo

significativo a deposiciones sanguinolentas. *C. jejuni* también puede invadir de manera independiente de la actina y los microtúbulos. Los glucolípidos y las glucoproteínas de la superficie de *C. jejuni* son importantes para la supervivencia del microorganismo en la luz intestinal y para la patogenia, porque tienen un impacto sobre las interacciones intercelulares, así como en la respuesta del huésped a la infección. Los flagelos de la bacteria facilitan su capacidad para colonizar el tubo digestivo al promover la motilidad y la quimiotaxis del microorganismo. *C. jejuni* puede producir toxinas extracelulares, pero no se ha confirmado su papel en la patogenia, con la posible excepción de la toxina distensora del citoesqueleto (CDT), que puede facilitar las actividades intracelulares que llevan a apoptosis.

Con independencia de la virulencia del microorganismo, los factores del huésped son fundamentales para determinar al desenlace clínico de la infección. En voluntarios sanos a los que se administró una dosis fija de una única cepa de *C. jejuni* se desarrolló un espectro de enfermedades. Los pacientes infectados por *C. jejuni* excretan el microorganismo por las heces durante 2-3 semanas. En los países con pocos recursos, donde el nivel de inmunidad frente a *C. jejuni* es más elevado debido a la exposición recurrente, el período de excreción convaleciente de *C. jejuni* es más corto.

Después de haberse recuperado de la infección por *Campylobacter* se desarrolla al menos una inmunidad a corto plazo. La disminución de la relación enfermedad-infección con la edad observada en las naciones con pocos recursos también sugiere que los individuos están adquiriendo inmunidad. En los pacientes infectados por *C. jejuni* se desarrollan anticuerpos inmunoglobulina A, G y M específicos en suero y anticuerpos inmunoglobulina A en las secreciones intestinales. Los pacientes con hipogammaglobulinemia congénita o adquirida se hallan en riesgo de infecciones graves o recurrentes por *C. jejuni*. Dado que la incidencia de la infección por *C. jejuni* es notablemente superior en las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH; cap. 358), la inmunidad mediada por células también desempeña un papel en la prevención y la terminación de la infección.[6]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las consecuencias clínicas de la infección por *Campylobacter* varían desde una ausencia completa de síntomas a una sepsis fulminante y muerte. En la mayoría de los casos, no obstante, las enfermedades son cortas y no precisan hospitalización. En las naciones desarrolladas es infrecuente la detección de *C. jejuni* en las heces de personas asintomáticas. Sin embargo, en las naciones con pocos recursos, donde las infecciones son endémicas y las infecciones recurrentes se producen con frecuencia, las infecciones asintomáticas son más frecuentes. Tanto en las naciones con pocos recursos como en las desarrolladas, las personas infectadas por *C. jejuni* suelen contraer una enfermedad diarreica que se resuelve en 1 semana.

La gastroenteritis causada por *C. jejuni* es clínicamente indiferenciable de la causada por otros patógenos bacterianos entéricos, como *Salmonella* (cap. 284), *Shigella* (cap. 285) o *Escherichia coli* O157:H7 (cap. 280). Los síntomas más frecuentes son diarrea, malestar, fiebre y dolor abdominal (tabla 279-1). Los períodos de incubación de la campilobacteriosis varían considerablemente, entre 2,5 y 4,3 días, según el subgrupo. La mayoría de los pacientes con gastroenteritis por *C. jejuni* tienen al menos 1 día con 10 o más deposiciones; la diarrea puede ser blanda, acuosa o sanguinolenta. Las personas mayores tienen menos probabilidades de tener diarrea sanguinolenta, pero más probabilidades de presentar síntomas lo suficientemente graves como para requerir hospitalización. Algunos pacientes describen náusea, pero los vómitos son menos frecuentes. Más de la mitad de los pacientes describen fiebre subjetiva. Los retortijones abdominales pueden ser intensos y en ocasiones constituyen el síntoma predominante. El dolor abdominal intenso que precede a la aparición de diarrea puede simular una apendicitis aguda (cap. 128). Ocasionalmente puede observarse una pérdida de peso hasta de 5 kg.

TABLA 279-1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS ENTERITIS POR *CAMPYLOBACTER* DERIVADAS DE BROTES EN LOS QUE SE INFECTARON MÁS DE 50 PACIENTES

SÍNTOMA	MEDIANA DE FRECUENCIA (%)	INTERVALO (%)
Fiebre	50	6-75
Diarrea	84	52-100
Cefalea	41	6-69
Dolor abdominal	79	56-99
Mialgia	42	28-59
Vómitos	15	1-42
Sangre en heces	15	0,5-32

Modificado de Blaser MJ, Engberg J. Clinical aspects of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* infections. In: Nachamkin I, Szymanski CM, Blaser MJ, eds. *Campylobacter*. 3rd ed. Washington, DC: ASM Press; 2008:99-121.

Las complicaciones locales de la gastroenteritis por *C. jejuni* son infrecuentes. En su forma más grave, la infección puede llevar a hemorragia digestiva masiva o megacolon tóxico. La infección de las vías biliares puede dar lugar a hepatitis obstructiva, colecistitis (cap. 141) o pancreatitis (cap. 130). Otras complicaciones locales descritas son peritonitis (cap. 128), rotura de bazo y exacerbaciones de la colitis inflamatoria. Se detecta bacteriemia[7] en 1,5 por cada 1.000 infecciones intestinales, con tasas más elevadas que se dan en personas inmunodeprimidas o de edad avanzada, pero la bacteriemia transitoria puede ser más frecuente, porque los hemocultivos se obtienen de modo infrecuente en los pacientes con diarrea y las bacterias son destruidas rápidamente por el suero humano normal. Otras complicaciones extraintestinales, como meningitis, endocarditis, pericarditis, miocarditis, osteomielitis y artritis purulenta, son poco frecuentes.

DIAGNÓSTICO

Debe considerarse el diagnóstico de infección por *C. jejuni* en cualquier paciente con enfermedad diarreica febril aguda. Se establece el diagnóstico por cultivo del microorganismo a partir de las heces o de tejidos. El aislamiento primario de especies de *Campylobacter* a partir de la sangre puede llevar hasta 14 días.

Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) independientes del cultivo, que tienen una mayor sensibilidad[8] y están disponibles más rápidamente, están superando cada vez más al cultivo para un diagnóstico rápido. En la actualidad, sin embargo, estas pruebas no proporcionan datos sobre la sensibilidad a los antibióticos y tampoco demuestran si un aislado forma parte de un brote mayor.

Casi con independencia de la naturaleza de los síntomas se encuentran leucocitos en heces en el 75% de los pacientes infectados; se observa sangre macroscópica u oculta en el 50% de los pacientes. Los recuentos leucocíticos en sangre periférica pueden hallarse elevados, pero, por lo general, son normales, igual que los resultados de las pruebas de función hepática y hematocrito, y los niveles de electrólitos en suero. La exploración sigmoidoscópica pone de manifiesto una inflamación difusa del colon, que es inespecífica.

La presencia de bacilos gramnegativos curvados en una tinción de Gram de una muestra de heces es específica, pero la sensibilidad es de solo el 50-75% en la detección de *C. jejuni.* El examen de muestras de heces por microscopia de campo oscuro es de utilidad si se realiza en las 2 h siguientes a la deposición; la motilidad muy rápida característica de *Campylobacter* proporciona un diagnóstico de presunción. En la actualidad se dispone de estudios de serología en suero solo como herramientas de investigación.

Diagnóstico diferencial

En pacientes con colitis aguda y diarrea sanguinolenta, especialmente en pacientes cuyos síntomas duran más de 1 semana, la enteritis por *Campylobacter* puede confundirse con la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn (cap. 127). En tales casos es crítico excluir la colitis infecciosa antes de comenzar el tratamiento inmunodepresor. En los pacientes con dolor abdominal puede sospecharse apendicitis, lo que puede dar lugar a una apendectomía innecesaria (cap. 128).

TRATAMIENTO

Al igual que sucede en relación con la mayoría de los pacientes con diarrea infecciosa o no infecciosa, el principio de tratamiento más importante de la gastroenteritis por *Campylobacter* es la reposición hidroelectrolítica adecuada, habitualmente con líquidos orales. En ocasiones, se requieren líquidos por vía intravenosa, especialmente en los pacientes de edad avanzada o en los niños pequeños. La mayoría de las infecciones por *C. jejuni* curan espontáneamente y se resuelven sin tratamiento antibiótico específico. El tratamiento con azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) acorta la duración de la enfermedad en menos de 48 h. La terapia antimicrobiana inmediata está indicada en pacientes con fiebre alta (> 38,5 °C), enfermedad prolongada (> 1 semana), heces sanguinolentas o empeoramiento de los síntomas, así como en pacientes con recaídas. También está justificado su uso en las personas de edad avanzada, lactantes, mujeres embarazadas y personas inmunodeprimidas, incluidas las infectadas por el VIH.

Entre los antibióticos alternativos se encuentran las fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino 750 mg por vía oral cada 12 h durante 3 días), los carbapenémicos (p. ej., meropenem 1 g i.v. cada 8 h durante 7 días), los aminoglucósidos (p. ej., gentamicina 3-5 mg/kg/día dividida en tres dosis cada 8 h durante 5 días) y la clindamicina (300 mg por vía oral cada 6 h durante 5 días). Sin embargo, la resistencia a las quinolonas es ahora frecuente en muchas partes del mundo.[9,10] En general, las tasas de resistencia a la ampicilina, la amoxicilina y las cefalosporinas son demasiado elevadas como para que puedan ser utilizadas en el tratamiento de las infecciones por *C. jejuni.* Unos pocos informes de casos han descrito el éxito con el uso de fosfomicina (3 g por vía oral, una vez).

Los enfermos críticos o sépticos con infección por *Campylobacter* pueden beneficiarse de carbapenémicos (p. ej., meropenem 1 g i.v. cada 8 h durante 7 días) o aminoglucósidos (p. ej., gentamicina 3 a 5 mg/kg/día dividida en tres dosis cada 8 h durante 5 días), a los que *Campylobacter* es exquisitamente sensible, con tasas de resistencia sistemáticamente inferiores al 1%. Por el contrario, las personas con infección persistente o recidivante, especialmente las inmunodeprimidas, pueden requerir un uso prolongado (a veces meses) de antibióticos como un macrólido (p. ej., azitromicina 500 mg por vía oral al día) o una quinolona (p. ej., ciprofloxacino 750 mg por vía oral cada 12 h). En ausencia de sepsis se pueden utilizar fármacos orales.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Tack DM, Ray L, Griffin PM, et al. Preliminary incidence and trends of infections with pathogens transmitted commonly through food—Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 U.S. sites, 2016-2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:509-14.
2. Djennad A, Lo Iacono G, Sarran C, et al. Seasonality and the effects of weather on Campylobacter infections. *BMC Infect Dis*. 2019;19:1-10.
3. Ashbaugh HR, Early JM, Johnson ME, et al. A multisite network assessment of the epidemiology and etiology of acquired diarrhea among U.S. military and western travelers (Global Travelers' Diarrhea Study): a principal role of Norovirus among travelers with gastrointestinal illness. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103:1855-63.
4. Al Hakeem WG, Fathima S, Shanmugasundaram R. *Campylobacter jejuni* in poultry: pathogenesis and control strategies. *Microorganisms*. 2022;10:2134.
5. Plishka M, Sargeant JM, Greer AL, et al. The prevalence of *Campylobacter* in live cattle, turkey, chicken, and swine in the United States and Canada: a systematic review and meta-analysis. *Foodborne Pathog Dis*. 2021;18:230-42.
6. Callahan SM, Dolislager CG, Johnson JG. The host cellular immune response to infection by Campylobacter spp. and its role in disease. *Infect Immun*. 2021;89:e0011621.
7. Tinévez C, Velardo F, Ranc AG, et al. Retrospective multicentric study on Campylobacter spp. bacteremia in France: the Campylobacteremia study. *Clin Infect Dis*. 2022;75:702-9.
8. Fidalgo B, Rubio E, Pastor V, et al. Improved diagnosis of gastrointestinal infections using a semi-automated multiplex real-time PCR for detection of enteropathogens. *J Med Microbiol*. 2021;70.
9. Qin X, Wang X, Shen Z. The rise of antibiotic resistance in Campylobacter. *Curr Opin Gastroenterol*. 2023;39:9-15.
10. Dai L, Sahin O, Grover M, et al. New and alternative strategies for the prevention, control, and treatment of antibiotic-resistant Campylobacter. *Transl Res*. 2020;223:76-88.
11. Costa D, Betancor L, Gadea P, et al. Polyclonal Campylobacter fetus infections among unrelated patients, Montevideo, Uruguay, 2013-2018. *Clin Infect Dis*. 2020;70:1236-9.
12. Finsterer J. Triggers of Guillain-Barré syndrome: *Campylobacter jejuni* predominates. *Int J Mol Sci*. 2022;23:14222.
13. Walter EJS, Crim SM, Bruce BB, et al. Incidence of *Campylobacter*-associated Guillain-Barré syndrome estimated from health insurance data. *Foodborne Pathog Dis*. 2020;17:23-8.
14. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2021;397:1214-28.
15. Berumen A, Lennon R, Breen-Lyles M, et al. Characteristics and risk factors of post-infection irritable bowel syndrome after Campylobacter enteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:1855-63.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PREVENCIÓN

Dado que el origen más frecuente de la transmisión de la infección por *C. jejuni* a seres humanos en los países desarrollados es el consumo y el manejo de aves de corral, la interrupción de esta vía de infección tendrá probablemente el mayor efecto sobre la reducción de la carga de la enfermedad causada por *Campylobacter.* La colonización casi universal de las aves de corral con *C. jejuni* hace improbable la erradicación del microorganismo en los pollos, pero parece que las mejoras efectuadas en los mataderos están reduciendo el nivel de contaminación de los productos que llegan al consumo humano. En cuanto al consumidor, son críticos los métodos de preparación cuidadosa de los alimentos; los pollos deben ser cocinados meticulosamente. Para evitar la contaminación cruzada en la cocina, tablas para cortar, cuchillos y otros utensilios utilizados para preparar pollo crudo deben ser lavados con agua jabonosa caliente antes de ser utilizados para preparar alimentos que se toman no cocinados, como frutas y verduras. No es frecuente la transmisión de *Campylobacter* de persona a persona; no obstante, todas las personas con diarrea, especialmente los manipuladores de alimentos, deben lavarse las manos después de haber hecho uso del cuarto de baño. Se debe advertir a los viajeros y campistas que no beban agua no tratada. Muchos brotes de infección por *C. jejuni* podrían evitarse también si las personas se abstuvieran de beber leche no pasteurizada. No se aconseja la profilaxis antibiótica a los viajeros. No se ha desarrollado aún una vacuna eficaz frente a *Campylobacter.*

OTRAS ESPECIES DE *CAMPYLOBACTER*

C. fetus puede causar diarrea y enfermedades sistémicas, como la meningitis,[11] en huéspedes inmunodeprimidos y enfermedades diarreicas en huéspedes normales. La mayoría de las cepas de *C. fetus,* a diferencia de *C. jejuni,* no son sensibles al efecto letal del suero humano normal, porque poseen una cápsula proteica (capa S). En las personas inmunodeprimidas, *C. fetus* puede causar enfermedades extraintestinales, como bacteriemia, infecciones vasculares y meningitis. La infección por *C. fetus* puede causar también infección perinatal y pérdida fetal. El tratamiento prolongado con un macrólido (p. ej., azitromicina 500 mg diarios por vía oral) más meropenem (1 g i.v. cada 8 h), un aminoglucósido (p. ej., gentamicina i.v., 5 mg/kg/día dividida en tres dosis cada 8 h) o una cefalosporina de tercera generación (p. ej., ceftriaxona 2 g i.v. cada 24 h) está indicado para las infecciones graves por *C. fetus.* La duración del tratamiento antibiótico depende de la respuesta clínica del paciente, pero debe continuarse durante 2 semanas en la mayoría de los casos.

C. upsaliensis puede causar diarrea aguda o crónica en personas sanas o inmunodeprimidas. El microorganismo se aísla frecuentemente en perros con diarrea, que podrían ser una fuente de transmisión a los seres humanos. Algunas cepas de *C. upsaliensis* son resistentes a la eritromicina, pero la mayoría son sensibles a las fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino, 750 mg por vía oral cada 12 h), doxiciclina (100 mg por vía oral cada 12 h durante 3 días), cefalosporinas de tercera generación (p. ej., ceftriaxona, 2 g i.v. cada 24 h durante 3-5 días) y amoxicilina-clavulánico (875 mg por vía oral cada 12 h durante 3-15 días).

C. hyointestinalis fue reconocido por vez primera como causa de enteritis proliferativa en cerdos; *C. lari* se aísla con mayor frecuencia en gaviotas y otras aves. Ambos microorganismos se han identificado en la actualidad como causas infrecuentes de diarrea acuosa y de retortijones abdominales en niños y adultos inmunodeprimidos. La mayoría de los pacientes infectados no requieren tratamiento antimicrobiano; todos los aislados estudiados *in vitro* han sido sensibles a la eritromicina.

C. concisus, que durante mucho tiempo se creyó integrante de la microbiota de las personas sanas, actualmente se considera posible causante de una enfermedad digestiva humana. También son crecientes las evidencias que vinculan la infección por *C. concisus* a la enfermedad de Crohn infantil.

Helicobacter cinaedi y *H. fennelliae,* otrora denominados genéricamente microorganismos parecidos a *Campylobacter,* son causas de proctocolitis o enterocolitis y también se han descrito como causa de bacteriemia en pacientes inmunodeprimidos. Las fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino 750 mg por vía oral cada 12 h) se consideran el tratamiento de elección en pacientes que requieren terapia antimicrobiana. Los microorganismos también son sensibles a las cefalosporinas de tercera generación (p. ej., ceftriaxona 2 g i.v. cada 24 h), a los aminoglucósidos (p. ej., gentamicina 3-5 mg/kg/día dividida en tres dosis cada 8 h durante 5 días) y a los carbapenémicos (p. ej., meropenem 1 g i.v. cada 8 h).

Otras especies de *Campylobacter* o relacionadas que han sido asociadas a la enfermedad en seres humanos son *C. mucosalis, C. doylei, C. curvus, C. insulaenigrae, C. rectus, C. helveticus, Arcobacter butzleri* y *A. cryoaerophilus.* Esos microorganismos producen diarrea e infecciones localizadas, presumiblemente como consecuencia de bacteriemia transitoria de origen intestinal. Especies de *Campylobacter* recientemente identificadas de posible relevancia clínica son *C. ureolyticus, C. troglodytes, C. lari,* subespecie *concheus,* y *C. pyloridis.* Periódicamente se identifican nuevas especies patógenas de *Campylobacter.*

PRONÓSTICO

Incluso en los pacientes muy graves, 1 semana de tratamiento suele bastar para erradicar la infección. Aunque los síntomas se resuelven en 7 días en la mayoría de los pacientes, pueden persistir en el 10-20% de los casos y otro 5-10% puede experimentar una recidiva. La tasa de letalidad asociada a la infección por *Campylobacter* es baja, alrededor de 0,05 muertes por cada 1.000 infecciones, pero no es de extrañar que sea más alta entre los ancianos y las personas con comorbilidades.

Las infecciones por *Campylobacter* en los pacientes VIH-positivos pueden ser más graves, persistir, recurrir y ser resistentes a los antibióticos. La enfermedad más grave y la afectación extraintestinal tienen también una mayor probabilidad de producirse en pacientes con hipogammaglobulinemia adquirida o congénita. La mayoría de las infecciones gastrointestinales por *C. jejuni* en mujeres embarazadas son leves y autolimitadas, sin consecuencias graves para la madre o el bebé. Sin embargo, si se desarrolla una bacteriemia en la madre, puede producirse una infección placentaria y la muerte del feto. La infección durante el tercer trimestre puede causar también sepsis y muerte neonatal si la mujer excreta *Campylobacter* en las heces en el momento del parto.

El síndrome de Guillain-Barré (cap. 388), que es una complicación postinfecciosa de la infección por *C. jejuni,* se produce aproximadamente 1 de cada 2.000 infecciones; entre el 30 y el 50% de todos los casos de síndrome de Guillain-Barré pueden estar desencadenados por una infección precedente por *C. jejuni.*[12-14] Dado que la aparición de los síntomas neurológicos se produce aproximadamente entre 1 y 3 semanas después de la aparición de los síntomas gastrointestinales, la causa es probablemente la reactividad cruzada entre los anticuerpos formados contra el lipopolisacárido y la cápsula de C. *jejuni,* y las proteínas de la mielina del nervio periférico u otros glucolípidos de los nervios periféricos. Ciertos serotipos de *C. jejuni* (O tipo 19 o 41) se hallan representados de modo predominante en pacientes en los que se desarrolla el síndrome de Guillain-Barré después de una infección por *C. jejuni* demostrada por cultivo. Otras complicaciones postinfecciosas de la infección por *C. jejuni* son la artritis reactiva (observada sobre todo en personas con antígenos de histocompatibilidad HLA-B27; cap. 254), la uveítis (cap. 391), el síndrome urémico hemolítico (cap. 158), el eritema nudoso (v. fig. 407-24 y tabla 403-3), la encefalitis (cap. 383), la miocarditis (cap. 47), la anemia hemolítica y consecuencias gastrointestinales crónicas, como el síndrome del intestino irritable[15] (cap. 123), la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127) y la enfermedad celíaca (cap. 126).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

280

INFECCIONES ENTÉRICAS POR *ESCHERICHIA COLI*

THEODORE S. STEINER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Las bacterias de la especie *Escherichia coli* son un componente normal de la microbiota intestinal (cap. 257). La mayor parte de *E. coli* son microorganismos comensales inocuos, aunque cepas concretas han adquirido genes de patogenicidad en virtud de los cuales pueden causar enfermedades, entre ellas infecciones urinarias, bacteriemia, meningitis y enfermedades diarreicas. Un reto especial para el médico y el laboratorio de microbiología consiste en diferenciar estas *E. coli* patógenas de las cepas comensales inofensivas, en un intento por orientar mejor el diagnóstico y el tratamiento.

Los rasgos de virulencia incluyen una variedad de toxinas, factores de adherencia y mediadores secretados que trabajan juntos para perturbar la fisiología intestinal del huésped. Combinaciones específicas de estos factores producen seis tipos patológicos principales de *E. coli* productores de diarrea: enterotoxígena, enteroinvasiva, enterohemorrágica, enteropatógena, enteroagregante y de adherencia difusa. Además, estos patotipos se solapan con frecuencia, dando lugar a cepas «híbridas» o «heteropatógenas». Las cepas atípicas también pueden llevar firmas genéticas parciales de uno o una combinación de patotipos. Por ejemplo, *E. coli* que expresan toxinas similares a la Shiga características de *E. coli* enterohemorrágica sin los factores de adherencia asociados habituales se conocen ahora colectivamente como *E. coli* shigatoxígena. Las cepas que portan más genes de virulencia están más fuertemente asociadas a la diarrea.

Organismo patógeno

E. coli es un pequeño bacilo gramnegativo catalasa-positivo y oxidasa-negativo de la familia Enterobacteriaceae. *E. coli* es el miembro predominante de Gammaproteobacteria

en el tracto intestinal de los seres humanos y otros mamíferos, aunque es superada ampliamente en número por los miembros de otros filos bacterianos, que en su mayoría consisten en anaerobios estrictos.

E. coli posee una envoltura compleja, que consiste en una membrana plasmática, una pared celular de peptidoglucano y una membrana externa. La membrana externa del microorganismo le confiere propiedades mecánicas de rigidez y resistencia. La pared celular de lipopolisacáridos de *E. coli* contiene lípido A inmunoestimulador unido a una cadena central de oligosacáridos. La mayor parte de *E. coli* tienen cadenas inmunógenas de hidratos de carbono, conocidas como antígenos O, que se unen a ese glucolípido central para producir más de 170 serogrupos O. *E. coli* también tiene al menos 56 antígenos flagelares (H) distintos basados en dominios variables del gen de la flagelina. También se han descrito cerca de 80 antígenos capsulares (K) con termolabilidad variable.

E. coli son componentes importantes de la microbiota intestinal normal, pero *E. coli* diarreógenas difieren de estos comensales en sus capacidades específicas para causar infecciones clínicamente significativas en el intestino. Estos patógenos rara vez se propagan sistémicamente, pero comparten rasgos de virulencia con *E. coli* patógena extraintestinal y *E. coli* uropatógena, aunque estos últimos microorganismos suelen ser cepas híbridas en contraposición a las cepas diarreógenas clásicas. Numerosos factores de adherencia, enterotóxicos, citotóxicos y de invasividad pueden ser ganados o perdidos por un serotipo en particular, ya que característicamente están codificados en elementos genéticos transmisibles, como plásmidos o bacteriófagos. Estos factores transmiten el patotipo de la enfermedad, porque permiten la colonización y la perturbación de la fisiología intestinal del huésped. Los análisis moleculares muestran que *E. coli* comensales y patógenas se agrupan en grupos filogenéticos independientes del serotipo O:H.[1] Además, el taxón *E. coli* ahora también incluye a *Shigella*, basándose en la identidad genómica, aunque esta última aún puede distinguirse bioquímicamente. Aun así, relativamente pocos serogrupos O son predominantes en el colon humano normal (grupos O 1, 2, 4, 6, 7, 8, 18, 25, 45, 75 y 81), mientras que otros tienden a asociarse a rasgos de virulencia específicos y, en consecuencia, a tipos diferentes de patogenia en el intestino.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones entéricas por *E. coli* se contraen por vía orofecal, aunque las fuentes fecales y la infectividad difieren entre tipos patológicos. Desde la perspectiva del huésped, los factores de riesgo más importantes para la enfermedad debida a *E. coli* diarreógena incluyen la edad temprana y la residencia o los viajes a zonas de bajos ingresos del mundo donde la purificación del agua es un reto. No obstante, *E. coli* se encuentra entre las principales causas de hospitalización por gastroenteritis aguda en EE. UU., junto con el norovirus (cap. 350) y la salmonela (cap. 284).[2] Otros factores de riesgo del huésped para la infección por *E. coli* diarreógena son el uso reciente de antibióticos y la pérdida de ácido gástrico. Por otro lado, polimorfismos específicos de nucleótido único en varios genes humanos que codifican mediadores inflamatorios se asocian a diarrea del viajero causada por *E. coli* enterotoxígena, *E. coli* enteroagregante o ambas.[3] Curiosamente, las cepas de *E. coli* no entéricas adquiridas en viajes rara vez causan enfermedad clínica.[4]

El advenimiento de los diagnósticos moleculares ha ampliado la comprensión de *E. coli* diarreógena al identificar genes específicos que caracterizan a los patotipos individuales. Esta información puede ser útil tanto para un paciente individual como para estudiar los brotes de diarrea.

Cepas enteropatógenas y enterotoxígenas

Probablemente se requiera un reservorio humano para la mayoría de los tipos reconocidos de *E. coli* enteropatógena y *E. coli* enterotoxígena, pero los perros y gatos domésticos también pueden albergar cepas patógenas humanas. La dosis infecciosa de *E. coli* enterotoxígena en voluntarios es de 10^6 a 10^{10} microorganismos, lo que indica que, por lo general, el microorganismo debe multiplicarse en alimentos o agua contaminados para su transmisión efectiva y que el contagio directo de persona a persona es inusual, excepto en brotes poco frecuentes en guarderías de recién nacidos. Se ha documentado fuerte contaminación de *E. coli* enterotoxígena en comidas preparadas en hogares, restaurantes y venta ambulante, así como en el agua de bebida en áreas tropicales. El agua y los alimentos contaminados representan las principales fuentes de infección humana por *E. coli* enterotoxígena, principalmente en las estaciones cálidas o húmedas.

Como ocurre con la mayoría de las enfermedades diarreicas, las mayores tasas de ataque de *E. coli* enterotoxígena por edades se dan en los niños pequeños, en los que *E. coli* enterotoxígenas representan entre el 3 y el 39% (la media es del 13%) de las enfermedades diarreicas agudas. Como los niños pequeños inmunitariamente inmaduros, un viajero que visite zonas tropicales tiene entre un 30 y un 50% de posibilidades de contraer diarrea del viajero (caps. 262 y 265) durante una estancia de 2 a 3 semanas, a menos que evite el agua o el hielo sin tratar y los alimentos sin cocinar, como las ensaladas. El patógeno asociado a la diarrea identificado con mayor frecuencia en gran parte de los estudios de viajeros a áreas tropicales del mundo es *E. coli* enterotoxígena. Le sigue de cerca *E. coli* enteroagregante.

Las cepas típicas de *E. coli* enteropatógenas se han reconocido principalmente en zonas urbanas pobres. Las cepas «atípicas» de *E. coli* enteropatógenas, que poseen el locus de borramiento del enterocito, pero no el gen del *pilus* formador de haces, predominan en las zonas desarrolladas, pero pueden encontrarse también en las zonas en desarrollo.[5] Las cepas enteropatógenas siguen siendo un patógeno común, y *E. coli* enteropatógenas «típicas» siguen estando generalmente asociadas a la diarrea más que a la colonización asintomática.

Cepas enteroagregantes

No se conoce el reservorio natural de *E. coli* enteroagregante, pero se ha identificado el origen de brotes en alimentos contaminados y, en áreas endémicas tropicales, es posible encontrar microorganismos vivos en el agua de bebida, en salsas y otros productos de consumo. Se requiere una dosis infecciosa elevada para su adquisición, pero la transmisión de persona a persona puede producirse entre hombres que tienen relaciones sexuales con hombres.[6] Además de su papel en la diarrea del viajero, *E. coli* enteroagregante es una causa importante de diarrea aguda y persistente, así como de malnutrición (cap. 197), especialmente en niños de zonas tropicales y en pacientes con el VIH/sida (cap. 358). También es una de las principales causas de diarrea esporádica en EE. UU., Europa, China y otras zonas desarrolladas.

Cepas difusamente adherentes

E. coli difusamente adherente sigue siendo el patotipo menos comprendido y no se ha encontrado sistemáticamente con mayor frecuencia en pacientes con diarrea que en los controles, salvo en el caso de la diarrea aguda en niños de zonas en desarrollo. Parte de la dificultad reside en la heterogeneidad de las cepas, algunas de las cuales expresan diferentes tipos de adhesinas y diferentes grupos de rasgos de virulencia, lo que da lugar a patogenicidad desigual.

Cepas enterohemorrágicas

E. coli enterohemorrágica coloniza con frecuencia el ganado comercial, pero no lo infecta. Las infecciones por *E. coli* enterohemorrágica (O157:H7 y otras) pueden estar causadas por hamburguesas poco cocinadas, pero también se han asociado grandes brotes con la contaminación del suministro de agua doméstica, el zumo de manzana sin pasteurizar, las espinacas, los brotes de semillas, la harina[7] y otros artículos vegetales.

A diferencia de las cepas enterotoxígenas, la transmisión solo requiere una dosis infecciosa baja de *E. coli* enterohemorrágica O157:H7, por lo que el contagio de persona a persona puede dar lugar a casos secundarios. Es posible que se hayan producido casos secundarios de *E. coli* shigatoxígena/enteroagregante O104:H4, pero parece que han sido muy escasos. Las infecciones por *E. coli* enterohemorrágica y por *E. coli* shigatoxígena resultan especialmente alarmantes debido al riesgo de síndrome urémico hemolítico (cap. 158).

Cepas enteroinvasivas

Los limitados datos sobre *E. coli* enteroinvasiva sugieren que las dosis infecciosas son relativamente altas, pero un número adecuado de microorganismos puede propagarse fácilmente en los alimentos con altas tasas de ataque en situaciones de brote. Esta característica distingue epidemiológicamente a *E. coli* enteroinvasiva de la *Shigella* (cap. 285), que se propaga fácilmente de persona a persona, así como por el agua y los alimentos contaminados.

BIOPATOLOGÍA

Las infecciones entéricas causadas por *E. coli* pueden afectar al intestino delgado, al colon o a ambos, dependiendo de los códigos genéticos del microorganismo para los rasgos de virulencia. Los mecanismos bien establecidos de patogenia de las enfermedades entéricas por *E. coli* incluyen la secreción de enterotoxinas (*E. coli* enterotoxígena), la invasión de tejidos que conduce a la muerte celular (*Shigella* y *E. coli* enteroinvasiva) y la necrosis epitelial cuando las toxinas similares a Shiga (Stx1/Stx2) causan colitis hemorrágica de origen alimentario (*E. coli* enterohemorrágica y *E. coli* shigatoxígena) (tabla 280-1). En comparación, *E. coli* enteropatógenas clásicamente reconocidas no son enterotoxígenas *per se* ni invasivas, sino que utilizan un aparato especializado denominado sistema de secreción de tipo III para inyectar «efectores» proteicos directamente en las células del huésped, lo que les permite adherirse al epitelio y borrarlo, y conduce a la formación de pedestales epiteliales con bacterias íntimamente adheridas. Los grupos de genes específicos y el aumento del número de copias del locus del gen de borrado de enterocitos *eae* pueden caracterizar a las cepas diarreógenas en comparación con las colonizadoras no patógenas.[8] Otros tipos de *E. coli* diarreógena también pueden presentar agregación (*E. coli* enteroagregante) o adherencia difusa (*E. coli* difusamente adherente) a las células epiteliales.

La patogenia de la infección entérica por *E. coli* comienza con la ingestión del microorganismo. A continuación, el microorganismo se enfrenta a la barrera ácida gástrica normal. Tanto *E. coli* enterotoxígena como *E. coli* enteroinvasiva parecen ser sensibles al ácido gástrico, que aumenta la dosis infecciosa entre 100 y 1.000 veces. Aunque *E. coli* enterohemorrágica expresa factores de tolerancia al ácido que pueden facilitar su supervivencia en el estómago, la hipoclorhidria es un factor de riesgo para

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 280-1 DISTINTOS TIPOS DE INFECCIONES ENTÉRICAS POR *ESCHERICHIA COLI*

TIPO	MECANISMO	DETECCIÓN	SÍNDROMES CLÍNICOS
***E. COLI* ENTEROPATÓGENA**			
Enteropatógenos típicos	Se adhieren y luego borran la mucosa inyectando factores de virulencia a través del sistema de secreción de tipo III	Sonda genética o PCR para *eae* y *bfpA;* serotipo, adhesión focal de células HeLa, formación de pedestales	Diarrea infantil en áreas en vías de desarrollo
Enteropatógenos atípicos	Se adhieren y borran, pero diferente formación de microcolonias	Sonda genética o PCR para *eae;* adherencia celular (variable)	Diarrea infantil y animal en áreas desarrolladas
***E. COLI* ENTEROTOXÍGENA**			
Toxina termolábil (LT)	Activa la adenilato ciclasa intestinal	Sonda génica, PCR para LT	Diarrea líquida, diarrea del viajero
Toxina termoestable (STa: STh o STp)	Activa la guanilato ciclasa intestinal	PCR; EIA, ratones lactantes, ensayo de asa ileal de 6 h, sondas genéticas	Diarrea líquida, diarrea del viajero
***E. COLI* ENTEROAGREGANTE**			
	Colonizan en agregados por fimbrias únicas; toxinas SPATE, mucinasa, biopelícula, sistema de secreción de tipo VI	PCR para *aggR* y *aatA;* adherencia agregativa a células o estratos; sonda del gen AA; formación de biopelículas	Diarrea endémica persistente; diarrea del viajero aguda, diarrea aguda esporádica
***E. COLI* DIFUSAMENTE ADHERENTE**			
	Colonizan (p. ej., la adhesina afimbriada F1845); toxinas SPATE, y sistema de secreción de tipo III en algunos aislados	Sonda genética/PCR; adherencia de células HeLa	Diarrea persistente en niños > 18 meses
***E. COLI* SHIGATOXÍGENA**			
Enterohemorrágica	Toxinas similares a Shiga y capacidad de adherencia/extracción a través del sistema de secreción de tipo III	PCR o EIA para STx1/2, serotipo, adherencia celular con formación de pedestal; citotoxicidad de células Vero; sorbitol-agar; PCR para *eae*	Colitis hemorrágica (diarrea afebril y sanguinolenta); SUH en algunos casos
No enterohemorrágica	Toxinas similares a Shiga, solo que sin adherencia/desprendimiento; puede llevar otros fenotipos de virulencia	PCR o Stx EIA; negativo para *eae*	Colitis hemorrágica, SUH o diarrea líquida benigna
***E. COLI* ENTEROINVASIVA**			
	Invasión celular y propagación	PCR para *ipaH;* prueba Sereny, sonda genética	Disentería inflamatoria

AA, adherencia agregativa; EIA, enzimoinmunoanálisis; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SPATE, autotransportador de serina proteasa de Enterobacteriaceae; SUH, síndrome urémico hemolítico.

el síndrome urémico hemolítico. Tras la ingestión y el paso por el estómago, la bacteria *E. coli* intestinal coloniza la parte implicada del tubo intestinal haciendo uso de adhesinas especializadas y mediante la expresión coordinada de rasgos de virulencia. El resultado es la producción de toxinas, la invasión intracelular u otras alteraciones de la fisiología de la célula huésped.

E. coli enteropatógena

Las cepas enteropatógenas típicas de *E. coli* expresan genes codificados por plásmidos que confieren una adherencia localizada a las células epiteliales (a través de *pili* especializados formadores de haces) y genes cromosómicos que median la adhesión y el borrado de las microvellosidades. Este último aspecto se caracteriza por la formación de pedestales celulares que sostienen la bacteria en contacto íntimo con la superficie celular. Dichos cambios en los epitelios del huésped se hallan mediados por efectores de proteínas inyectados directamente en las células del huésped por un sistema especializado de secreción de tipo III, codificado en el locus cromosómico de borramiento del enterocito. Estos efectores secretados dan lugar a cambios celulares que conducen a atrofia de vellosidades, adelgazamiento de la mucosa, inflamación de la lámina propia e hiperplasia variable de las células de las criptas. Estos cambios morfológicos se asocian a reducción de las enzimas de la mucosa del borde en cepillo y pueden contribuir al deterioro de la función de absorción y a la diarrea. Las cepas atípicas de *E. coli* enteropatógenas se definen generalmente como cepas que expresan el locus de borrado de enterocitos, pero no los *pili* formadores de haces; mantienen la capacidad de adherirse/borrarse y causar lesiones epiteliales.

E. coli enterotoxígena

E. coli enterotoxígena coloniza la porción superior del intestino delgado, haciendo uso para ello de proteínas de superficie fibrilares o fimbrias, conocidas como antígenos de factor de colonización. Estas proteínas unen el microorganismo a los receptores de la superficie celular de los enterocitos. Mientras que esta colonización por sí misma puede provocar cambios inflamatorios leves en el epitelio, la mayoría de las enfermedades causadas por *E. coli* enterotoxígena se deben a sus enterotoxinas. La toxina termolábil, con un peso molecular de unos 86.000, consta de cinco subunidades «B» de unión y una subunidad «A» enzimática y, al igual que la toxina del cólera, estrechamente relacionada (cap. 278), se une a un receptor monosialoganglиósido. También como la toxina del cólera, la subunidad A es una enzima que ADP-ribosila la subunidad reguladora de la adenilato ciclasa, lo que conduce a la producción constitutiva de monofosfato de adenosina cíclico. El consiguiente aumento de secreción de cloruro y la menor absorción de sodio se combinan para dar lugar a una pérdida isotónica neta de electrólitos, que puede llegar a ser de 1 l/h. Otras cepas de *E. coli* enterotoxígena humanas producen toxina termoestable, que es un péptido mucho más pequeño que la toxina termolábil (18-19 aminoácidos) y que activa la guanilato ciclasa particulada. Al igual que el monofosfato de adenosina cíclico, el monofosfato de guanosina cíclico así formado causa también secreción neta. Tanto los rasgos de colonización como la producción de enterotoxinas se encuentran codificados en plásmidos transmisibles. Al margen de las complicaciones de la deshidratación, el único cambio patológico importante con *E. coli* enterotoxígena es el agotamiento de la mucosidad de las células caliciformes intestinales.

E. coli enteroagregante

E. coli enteroagregante se define por un patrón característico de adherencia agregativa a las células y a los sustratos asociado a la formación de biopelículas. Esta adherencia requiere un plásmido de gran tamaño, conocido como plásmido AA, que codifica fimbrias especializadas en adherencia agregante, y otros genes de virulencia, incluida una toxina autotransportadora de serina proteasa, conocida como Pet, y una proteína antiagregante llamada dispersina. Los rasgos de virulencia cromosómicos incluyen una mucinasa (Pic) y enterotoxinas adicionales, así como sistemas de secreción de tipo VI. Los datos sugieren que los microorganismos no se adhieren ni invaden íntimamente, sino que residen dentro de una biopelícula en la superficie epitelial, donde los factores secretados contribuyen a una respuesta inflamatoria perjudicial del huésped.

E. coli difusamente adherente

La patogenia fundamental de *E. coli* difusamente adherente parece depender de las interacciones directas entre las adhesinas especializadas (Afa/Dr) y las proteínas de membrana del huésped, como el CD55 (factor acelerador de la descomposición) o el antígeno carcinoembrionario. Muchas cepas de *E. coli* de adherencia difusa están estrechamente relacionadas con *E. coli* uropatógena, con rasgos de virulencia similares. Algunas cepas también expresan otros factores de virulencia, incluidas toxinas autotransportadoras de serina proteasa, como Sat y EspP, y un sistema de secreción de tipo III.[9]

E. coli enterohemorrágica

E. coli enterohemorrágica, especialmente el serotipo O157:H7, pero también los serogrupos O26, O39 y otros, causan íntima adherencia de tipo III dependiente de secreción y borramiento de microvellosidades, como *E. coli* enteropatógena, pero producen además toxinas de tipo Shiga, responsables de la característica alteración de la mucosa del colon y de la hemorragia, así como de la complicación del síndrome urémico hemolítico.

Estas toxinas se unen al ganglióside de superficie Gb3, lo que provoca la internalización y la inactivación enzimática de los ribosomas y la detención de la síntesis de proteínas. La elevada expresión de Gb3 en las células endoteliales vasculares del colon, el riñón y el cerebro puede explicar la predilección del síndrome urémico hemolítico por afectar a estos órganos. Los microorganismos que producen toxinas de tipo Shiga sin adherencia íntima ni formación de pedestal se conocen como *E. coli* shigatoxígena o verotoxígena y a menudo carecen de los otros rasgos de virulencia necesarios para la colonización y la producción de enfermedad. Los términos *E. coli* enterohemorrágica, *E. coli* shigatoxígena y *E. coli* verotoxígena se utilizaban a menudo indistintamente hasta que se comprendió el importante papel de la capacidad de adherencia/desprendimiento de las cepas de *E. coli* enterohemorrágica verdadera, como la O157:H7.[10]

E. coli enteroinvasiva

E. coli enteroinvasiva, como la *Shigella* estrechamente relacionada (cap. 285), puede invadir y multiplicarse en las células epiteliales, causar conjuntivitis experimental en cobayas (conocida como prueba de Sereny) y producir colitis inflamatoria y diarrea disentérica o hemorrágica. Como en la shigelosis, se produce una llamativa respuesta inflamatoria, con numerosos leucocitos polimorfonucleares en heces. El colon muestra una inflamación aguda parcheada de la mucosa y la submucosa con denudación focal del epitelio superficial, normalmente sin invasión más profunda ni propagación sistémica. La capacidad de invasión de las células epiteliales tanto de *E. coli* enteroinvasiva como de *Shigella* está codificada en un gran plásmido de 120 a 140 Md, que algunas cepas patógenas han adquirido de forma independiente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de las infecciones entéricas por *E. coli* son distintas en función de los tipos patológicos. Por ejemplo, el período de incubación es de una media de 14 h para *E. coli* enteroagregante, de 2 días para *E. coli* enterotoxígena, de 3 a 4 días para *E. coli* enterohemorrágica O157:H7, pero de 8 días para *E. coli* shigatoxígena/enteroagregante O104:H4.

E. coli enteropatógena

Los brotes de infección por *E. coli* enteropatógena en salas de neonatología han variado entre diarrea transitoria leve, y enfermedad diarreica grave y rápidamente mortal, en especial en lactantes prematuros o sensibles por algún otro motivo. La enfermedad diarreica también puede afectar a los adultos, pero no presenta ningún rasgo distintivo específico.

E. coli enterotoxígena

Las infecciones por *E. coli* enterotoxígena dan lugar, en general, a diarrea líquida, especialmente en niños de corta edad y viajeros en áreas tropicales o en vías de desarrollo. La diarrea puede variar de leve a muy grave, y puede poner en peligro la vida, sobre todo en niños pequeños y ancianos, que son especialmente propensos a la deshidratación, la desnutrición y el desequilibrio electrolítico (especialmente hipopotasemia y acidosis). Otros síntomas característicos son malestar, dolor abdominal de tipo cólico, anorexia y, en ocasiones, náuseas, vómitos o febrícula. La enfermedad, en general, remite de manera espontánea, dura entre 1 y 5 días y rara vez se prolonga más allá de entre 10 y 14 días. Sin embargo, la capacidad de absorción de la mucosa puede verse alterada hasta 3 semanas. Las infecciones por *E. coli* enterotoxígena que producen toxinas termoestables y termolábiles o solo termoestables pueden ser más graves que las causadas por *E. coli* enterotoxígena que solo produce toxinas termolábiles.

E. coli enteroagregante

E. coli enteroagregante se ha asociado con la diarrea persistente y la malnutrición (cap. 197) en niños de zonas en desarrollo, en pacientes con el VIH/sida (cap. 358) y en viajeros (cap. 265) que sufren diarrea (especialmente los genéticamente predispuestos a mayores respuestas inflamatorias). Aunque la infección es a menudo asintomática, puede causar inflamación subclínica y dar lugar a déficits de crecimiento. No se han identificado de forma consistente rasgos clínicos característicos de *E. coli* enteroagregante, aunque algunos brotes se han asociado con diarrea sanguinolenta y marcadores inflamatorios elevados en las heces. La duración media de la enfermedad tiende a ser más larga que en el caso de otros patotipos de *E. coli* diarreógenos, llegando incluso a los 14 días.[11]

E. coli difusamente adherente

E. coli difusamente adherente se ha asociado a diarreas sin rasgos identificativos particulares, sobre todo en niños mayores de 18 meses. Las cepas que se asocian a la diarrea también son propensas a inducir inflamación.[12]

E. coli enterohemorrágica

La colitis hemorrágica asociada a *E. coli* enterohemorrágica suele comenzar con diarrea líquida que rápidamente se torna abiertamente sanguinolenta, con ausencia de fiebre o exudado inflamatorio en heces, pero con intenso dolor abdominal. Aunque esta enfermedad diarreica es autolimitada, posteriormente se desarrolla un síndrome urémico hemolítico potencialmente mortal (cap. 158) o una púrpura trombótica trombocitopénica (cap. 158) en un número significativo de niños y adultos mayores (cap. 158). Los brotes de colitis hemorrágica secundarios a *E. coli* enterohemorrágica en residencias de ancianos u otras instituciones son frecuentes y en ocasiones graves. La enfermedad es característicamente autolimitada de 5 a 12 días (media, 7,8 días). Las manifestaciones clínicas de la toxina termoestable/enteroagregante *E. coli* O104:H4 son similares, aunque las tasas de síndrome urémico hemolítico (cap. 158) son significativamente superiores (más del 20%), y las mujeres se ven afectadas de forma desproporcionada.

E. coli enteroinvasiva

La infección por *E. coli* enteroinvasiva se caracteriza por colitis inflamatoria, a menudo con dolor abdominal, fiebre alta, tenesmo y diarrea sanguinolenta o disentérica, básicamente como la observada con *Shigella* (cap. 285). La duración de la diarrea suele ser autolimitada a 7 o 10 días.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de la diarrea por *E. coli* requiere la documentación del rasgo de virulencia o serotipo específico, ahora casi siempre mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o pruebas moleculares similares de las heces diarreicas.[13] La prueba de PCR también puede utilizarse para analizar una fuente sospechosa de agua o alimentos.[14] La identificación de subtipos de *E. coli* es clínicamente importante durante los brotes o cuando se sospecha *E. coli* shigatoxígena, como en cualquier paciente que presente sangre visible en alguna muestra de heces.

Diagnóstico diferencial

Deben tenerse en cuenta otras numerosas causas de diarrea, en función de las circunstancias clínicas (caps. 126 y 265). Por ejemplo, una diarrea no inflamatoria y de resolución espontánea en áreas tropicales en vías de desarrollo se deberá más probablemente a *E. coli* enterotoxígena, *E. coli* enteroagregante, rotavirus (niños pequeños) o norovirus (niños mayores y adultos) (cap. 350). La diarrea no inflamatoria en niños mayores o adultos de áreas templadas se deberá más probablemente a norovirus (cap. 350). Las infecciones por *Vibrio* (cap. 278) son frecuentes en zonas endémicas de cólera o en cualquier zona costera donde se consuma con frecuencia marisco cocinado de forma inadecuada. Si la diarrea persiste más de 1 semana, especialmente con pérdida de peso, otras posibilidades son *Clostridioides difficile* (cap. 271), *Giardia lamblia* (cap. 322), *Cryptosporidium* (cap. 320), *Cyclospora* (cap. 324) e infección microsporidial (cap. 324). En los brotes de intoxicación alimentaria aguda debe tenerse en cuenta *Staphylococcus aureus* (cap. 267), *Clostridium perfringens* (cap. 271) y *Bacillus cereus*.

La colitis inflamatoria con fiebre alta y tenesmo, así como con leucocitosis, moco y sangre en heces, puede deberse a *E. coli* enteroinvasiva, pero requiere un coprocultivo en busca de patógenos invasivos más frecuentes, como *Campylobacter jejuni* (cap. 279), *Shigella* (cap. 285), *Salmonella* (cap. 284), *Yersinia enterocolitica* (cap. 288) o *Vibrio* no colérica (cap. 278). La enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127) también puede presentarse de forma aguda como una diarrea inflamatoria y debe considerarse en los casos en que los síntomas persistan y no se identifique ningún patógeno. Todo paciente con diarrea y antecedentes de uso reciente de antibióticos, cirugía gastrointestinal o parto debe someterse a pruebas de detección de *Clostridioides difficile* toxígena (cap. 271).

En pacientes con diarrea sanguinolenta debe considerarse seriamente *E. coli* enterohemorrágica, sobre todo en ausencia de fiebre. Se recomienda que los laboratorios realicen ahora un cribado rutinario de este patógeno en todos los cultivos de heces, pero especialmente en las muestras con sangre abundante. La colitis isquémica (cap. 129) y la colitis por citomegalovirus (cap. 347) pueden imitar a *E. coli* enterohemorrágica, pero normalmente solo se dan en personas de riesgo (enfermedad vascular y compromiso inmunitario o enfermedad inflamatoria intestinal, respectivamente).

TRATAMIENTO

Hidratación

Como ocurre con todas las enfermedades diarreicas, el tratamiento principal para la mayoría de las diarreas por *E. coli* consiste en reposición y mantenimiento de agua y electrólitos, generalmente mediante una solución simple de rehidratación oral, que aprovecha la absorción conservada de aminoácidos o de glucosa unida al sodio (o ambas) para reponer la pérdida de líquido. La solución de rehidratación oral debe administrarse *ad libitum* con agua libre. En los lactantes amamantados, la lactancia materna continuada y la realimentación precoz pueden compensar las pérdidas nutricionales sin un efecto adverso sobre la producción de diarrea. También se recomiendan los suplementos de cinc para la diarrea en niños mayores de 6 meses en áreas en vías de desarrollo, donde la deficiencia de cinc es frecuente, en la medida en que tales suplementos reducen el volumen de la diarrea.

Tratamiento sintomático

Los agentes antimotilidad (p. ej., la loperamida [de 2 a 4 mg como dosis única, seguida de 2 mg después de cada deposición suelta hasta un máximo de 16 mg/día en adultos]) reducen la frecuencia de las deposiciones diarreicas, pero no deben utilizarse cuando haya fiebre o diarrea sanguinolenta, porque pueden aumentar el riesgo de mortalidad por megacolon tóxico o síndrome urémico hemolítico. El subsalicilato de bismuto (262-524 mg hasta cuatro veces

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Denamur E, Clermont O, Bonacorsi S, et al. The population genetics of pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:37-54.
2. Wikswo ME, Roberts V, Marsh Z, et al. Enteric illness outbreaks reported through the national outbreak reporting system—United States, 2009-2019. *Clin Infect Dis*. 2022;74:1906-13.
3. López-Vélez R, Lebens M, Bundy L, et al. Bacterial travellers' diarrhoea: a narrative review of literature published over the past 10 years. *Travel Med Infect Dis*. 2022;47.
4. Kantele A, Lääveri T, Mero S, et al. Despite predominance of uropathogenic/extraintestinal pathotypes among travel-acquired extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli*, the most commonly associated clinical manifestation is travelers' diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2020;70:210-8.
5. Santos AKS, de Medeiros P, Bona MD, et al. Virulence-related genes and co-enteropathogens associated with clinical outcomes of enteropathogenic *Escherichia coli* infections in children from the Brazilian semiarid region: a case-control study of diarrhea. *J Clin Microbiol*. 2019;57:1-12.
6. Mitchell HD, Whitlock G, Zdravkov J, et al. Prevalence and risk factors of bacterial enteric pathogens in men who have sex with men: a cross-sectional study at the UK's largest sexual health service. *J Infect*. 2023;86:33-40.
7. Kindle P, Nuesch-Inderbinen M, Cernela N, et al. Detection, isolation, and characterization of Shiga toxin-producing Escherichia coli in flour. *J Food Prot*. 2019;82:164-7.
8. Merino VR, Nakano V, Delannoy S, et al. Prevalence of enteropathogens and virulence traits in Brazilian children with and without diarrhea. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:549919.
9. Meza-Segura M, Zaidi MB, Vera-Ponce de León A, et al. New insights into DAEC and EAEC pathogenesis and phylogeny. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:572951.
10. Newell DG, La Ragione RM. Enterohaemorrhagic and other Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC): where are we now regarding diagnostics and control strategies? *Transbound Emerg Dis*. 2018;65(Suppl 1):49-71.
11. Hebbelstrup Jensen B, Adler Sørensen C, Hebbelstrup Rye Rasmussen S, et al. Characterization of diarrheagenic enteroaggregative *Escherichia coli* in Danish adults: antibiotic treatment does not reduce duration of diarrhea. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:306.
12. Tanimoto Y, Tamai S, Matsuzaki T, et al. Diffusely adherent *Escherichia coli* strains isolated from healthy carriers suppress cytokine secretions of epithelial cells stimulated by inflammatory substances. *Infect Immun*. 2018;87:e00683-18.
13. Fidalgo B, Rubio E, Pastor V, et al. Improved diagnosis of gastrointestinal infections using a semi-automated multiplex real-time PCR for detection of enteropathogens. *J Med Microbiol*. 2021;70.
14. Rani A, Ravindran VB, Surapaneni A, et al. Review: trends in point-of-care diagnosis for *Escherichia coli* O157:H7 in food and water. *Int J Food Microbiol*. 2021;349:109233.
15. Travert B, Rafat C, Mariani P, et al. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: specificities of adult patients and implication for critical care management. *Toxins (Basel)*. 2021;13:306.
16. Qadri F, Akhtar M, Bhuiyan TR, et al. Safety and immunogenicity of the oral, inactivated, enterotoxigenic *Escherichia coli* vaccine ETVAX in Bangladeshi children and infants: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:208-19.
17. Michael M, Bagga A, Sartain SE. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet*. 2022;400:1722-40.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

al día) puede reducir los síntomas en la diarrea del viajero (cap. 265), pero debe utilizarse con precaución para evitar dosis tóxicas de salicilato. El inhibidor de la encefalinasa racecadotrilo, disponible en Europa, pero actualmente no en Norteamérica, reduce también el volumen diarreico en niños con gastroenteritis aguda y es tan eficaz como la loperamida en adultos, aunque es menos probable que cause estreñimiento.

Probióticos y calostro

Algunos preparados probióticos han demostrado en pequeños estudios que mejoran los síntomas cuando se añaden a la solución de rehidratación oral en niños con diarrea infecciosa, pero aún no se recomiendan de forma universal. El calostro bovino en polvo, disponible como suplemento nutricional, puede mejorar los resultados a las 48 h en niños menores de 2 años con diarrea, incluyendo rotavirus y *E. coli* entérica.[A1]

Antibióticos

Dado que la mayoría de las diarreas por *E. coli* son autolimitadas, el papel de los agentes antimicrobianos sigue siendo secundario con respecto a la rehidratación, salvo en el caso de los pacientes con diarrea del viajero (cap. 265), en los que los antibióticos reducen claramente la duración de los síntomas.[A2] Dado que rara vez se dispone de análisis de heces en este entorno, se recomiendan opciones empíricas, como la azitromicina (una dosis única de 1.000 mg o una dosis diaria de 500 mg durante 3 días), una fluoroquinolona (p. ej., levofloxacino 500 mg dosis única o diaria durante 3 días) o rifaximina (200 mg tres veces al día durante 3 días), y el trimetoprim-sulfametoxazol (1 comprimido de doble potencia dos veces al día durante 5 días) es una alternativa algo menos fiable. La combinación de una dosis única de fluoroquinolona (p. ej., levofloxacino 500 mg) o el tratamiento de rifaximina con loperamida son opciones agudas muy eficaces, pero también se asocian a la adquisición de *E. coli* β-lactamasa de espectro extendido en el día 21, por lo que el beneficio potencial del tratamiento antibiótico para reducir la duración de los síntomas debe sopesarse con las preocupaciones por la adquisición de bacterias resistentes a los fármacos.

No deben utilizarse antimicrobianos en la infección por *E. coli* enterohemorrágica debido a la posibilidad de que aumente la producción de toxina similar a la Shiga a partir del bacteriófago transportado dentro del microorganismo y, por tanto, aumente el riesgo y la gravedad del síndrome urémico hemolítico (cap. 158).[15] Para la diarrea persistente debida a *E. coli* enteroagregante, el ciprofloxacino (500 mg dos veces al día durante 7 días) puede ser beneficiosa en pacientes con el VIH/sida, pero el tratamiento antibiótico no parece ser beneficioso en adultos por lo demás sanos.

PREVENCIÓN

La prevención de la mayoría de las infecciones entéricas por *E. coli* está relacionada en última instancia con un desarrollo económico básico, instalaciones sanitarias adecuadas y disponibilidad suficiente de agua segura. En las zonas donde no se dispone de suministros de agua e instalaciones sanitarias adecuadas, la lactancia materna exclusiva durante al menos 6-12 meses y la higiene de las manos reducen la probabilidad de contraer infecciones entéricas por *E. coli*. El uso constante de un desinfectante de manos a base de alcohol puede reducir la incidencia de la diarrea del viajero, aunque no la adquisición de microorganismos que expresan β-lactamasa de espectro extendido.[A3] Los filtros de agua portátiles y baratos pueden reducir eficazmente la contaminación bacteriana y pueden reducir los episodios diarreicos clínicamente significativos en los lactantes.[A4] Los ensayos con calostro bovino hiperinmunitario (tras la inmunización de vacas) han mostrado resultados prometedores en adultos, pero aún no se han probado clínicamente en un entorno real.

Los viajeros que se desplazan a áreas tropicales o en vías de desarrollo deben tratar de no beber agua sin hervir o sin tratar o hielo y de no comer frutas y verduras crudas, que pueden haber sido lavadas con agua altamente contaminada. Si bien existen diversos antimicrobianos que son eficaces durante cortos períodos cuando se toman de manera profiláctica, su eficacia se ve limitada, en última instancia, por resistencias de rápida aparición frente a fármacos antimicrobianos, así como por los potenciales efectos secundarios de su uso extendido e indiscriminado (cap. 265). Los probióticos profilácticos pueden tener un beneficio limitado para reducir el riesgo de diarrea del viajero.[A5]

Las infecciones esporádicas por *E. coli* enterohemorrágica pueden disminuir si se cocina debidamente la carne picada de vacuno, hasta alcanzar una temperatura interna de al menos 71 °C, y si se realiza un cuidadoso lavado de manos y se siguen otras medidas higiénicas en guarderías y residencias de ancianos. Desgraciadamente, siguen produciéndose grandes brotes debidos a productos contaminados y se asocian con frecuencia a artículos destinados a ser consumidos crudos (como los germinados y las verduras). La radiación de carnes y ciertos productos agrícolas para reducir la contaminación por bacterias viables está aprobada en EE. UU. y Canadá, si bien estos alimentos no se comercializan de modo generalizado en el momento presente.

El desarrollo de vacunas parece ser la estrategia más prometedora,[16] pero ninguna vacuna eficaz está autorizada en EE. UU. contra *E. coli* patógena intestinal.

PRONÓSTICO

Los adultos sanos e incluso los adultos con comorbilidades subyacentes acaban siempre recuperándose completamente de la mayoría de las cepas de *E. coli* entérica. Las infecciones mortales con cepas clásicas de *E. coli* enteropatógena pueden asociarse a ciertos agregados de genes, aunque aún es demasiado pronto para utilizar esta información a efectos pronósticos. La mayor preocupación de las infecciones por *E. coli* entérica en las zonas desarrolladas es el síndrome urémico hemolítico asociado a *E. coli* enterohemorrágica/*E. coli* shigatoxígena (cap. 158), que se desarrolla en un 3-7% de los casos esporádicos y hasta en un 20% de los casos durante los brotes. Aunque la mayoría de los pacientes con síndrome urémico hemolítico se recuperan, con frecuencia requieren cuidados médicos intensivos (incluida la hemodiálisis temporal) y hasta un 30% de los supervivientes presentan secuelas renales, como proteinuria, hipertensión, reducción de la tasa de filtración glomerular o, más raramente, dependencia de la diálisis.[17]

A escala mundial, el mayor impacto de la *E. coli* diarreógena se produce en los niños de zonas de bajos ingresos, donde estas infecciones, que de otro modo serían autolimitadas, pueden causar la muerte por deshidratación. Por otro lado, los niños que sobreviven a episodios repetidos de diarrea infecciosa (debida a *E. coli* y otros patógenos) pueden experimentar déficit permanente de crecimiento y de desarrollo cognitivo, sin conocerse aún su impacto total.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Barakat SH, Meheissen MA, Omar OM, et al. Bovine colostrum in the treatment of acute diarrhea in children: a double-blinded randomized controlled trial. *J Trop Pediatr*. 2020;66:46-55.

A2. Riddle MS, Connor P, Fraser J, et al. Trial evaluating ambulatory therapy of travelers' diarrhea (TrEAT TD) study: a randomized controlled trial comparing 3 single-dose antibiotic regimens with loperamide. *Clin Infect Dis*. 2017;65:2008-17.

A3. Kuenzli E, Jaeger VK, DeCrom S, et al. Impact of alcohol-based hand-gel sanitizer and hand hygiene advice on travellers' diarrhoea and colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: a randomised, controlled trial. *Travel Med Infect Dis*. 2019;101475. [Epub ahead of print.]

A4. Morris JF, Murphy J, Fagerli K, et al. A randomized controlled trial to assess the impact of ceramic water filters on prevention of diarrhea and cryptosporidiosis in infants and young children: Western Kenya, 2013. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;98:1260-8.

A5. Bae JM. Prophylactic efficacy of probiotics on travelers' diarrhea: an adaptive meta-analysis of randomized controlled trials. *Epidemiol Health*. 2018;40:e2018043.

281 ENTEROBACTERALES: INFECCIONES NO ENTÉRICAS Y MULTIRRESISTENCIA

AMY J. MATHERS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Enterobacterales es un orden de bacilos gramnegativos responsables de una amplia gama de infecciones en humanos y en animales. Pueden ser móviles o inmóviles, dependiendo de la especie. Se trata de bacterias aerobias o anaerobias facultativas cuando se encuentran en crecimiento, y muestran predilección por el tubo digestivo. En este capítulo solo se abordan las manifestaciones extradigestivas de la enfermedad. Las infecciones entéricas causadas por *Escherichia coli* se tratan en el capítulo 280.

Organismo patógeno

Estos microorganismos se dividen ahora en siete familias, todas ellas bajo el orden Enterobacterales. Los miembros del orden Enterobacterales crecen en una gran variedad de medios sólidos y suelen ser rápidamente identificados en los laboratorios de microbiología clínica. La determinación precisa de la especie sigue siendo importante en un entorno clínico debido a las diferencias inherentes en la sensibilidad a los antibióticos entre las especies. Entre los miembros de importancia médica de Enterobacterales (tabla 281-1) se incluyen *Salmonella* (cap. 284), *Shigella* (cap. 285) y *Yersinia* (cap. 288).

TABLA 281-1 MIEMBROS MÁS IMPORTANTES DE TRASCENDENCIA MÉDICA DEL ORDEN ENTEROBACTERALES

FAMILIA	GÉNERO	ALGUNAS ESPECIES IMPORTANTES
Enterobacteriaceae	*Citrobacter*	*C. freundii*
Enterobacteriaceae	*Enterobacter*	*E. cloacae*
Enterobacteriaceae	*Escherichia*	*E. coli*
Enterobacteriaceae	*Klebsiella*	*K. pneumoniae, K. aerogenes*
Enterobacteriaceae	*Salmonella*	*S. enterica, S. typhi*
Enterobacteriaceae	*Shigella*	*S. sonnei*
Morganellaceae	*Morganella*	*M. morganii*
Morganellaceae	*Proteus*	*P. mirabilis, P. vulgaris*
Morganellaceae	*Providencia*	*P. stuartii*
Yersiniaceae	*Serratia*	*S. marcescens*
Yersiniaceae	*Yersinia*	*Y. pestis, Y. enterocolitica*

EPIDEMIOLOGÍA

Los microorganismos Enterobacterales, que se encuentran entre los patógenos más comunes que infectan a los humanos en todo el mundo, son responsables de infecciones adquiridas en la comunidad, en los hospitales y asociadas a la atención sanitaria. Ejemplos de esta última categoría son las infecciones adquiridas en residencias de ancianos y las asociadas a la asistencia ambulatoria de pacientes con cáncer o neoplasia maligna hematológica. Dado que varias especies son componentes residentes de la flora del tubo digestivo, los aislados de Enterobacterales pueden representar ejemplos de colonización más que de verdadera infección cuando se encuentran en hisopos rectales, orina, heridas o secreciones respiratorias. En algunas regiones, las enterobacterias multirresistentes se han convertido en endémicas, lo que ha provocado importantes problemas en el tratamiento de infecciones graves.[1] Aunque en EE. UU. la multirresistencia sigue estando asociada en gran medida a la atención sanitaria, siguen apareciendo infecciones resistentes adquiridas en la comunidad.[2]

E. coli es la causa más común de infecciones urinarias y representa más del 80% de los aislados de orina en la mayoría de las situaciones clínicas (cap. 263). *Klebsiella* spp. y *Proteus mirabilis* se encuentran entre otras causas comunes de infecciones urinarias. Las infecciones por Enterobacterales en las vías urinarias pueden ir desde una cistitis sin complicaciones hasta una pielonefritis aguda y una sepsis potencialmente mortales. Las infecciones urinarias complicadas y recurrentes se dan con frecuencia en pacientes con retención urinaria, anomalías anatómicas o necesidad de sondaje urinario frecuente o crónico. En algunos pacientes con infecciones urinarias complicadas o recurrentes se observan Enterobacterales multirresistentes.[3]

La propagación de algunas cepas de *E. coli* uropatógenas es responsable de un porcentaje desproporcionado de enfermedades. Por ejemplo, *E. coli* resistente al trimetoprim-sulfametoxazol se propagó de forma clonal en EE. UU. (p. ej., el «grupo clonal A» y la *E. coli* O15:K52:H1). Un clon de *E. coli* ampliamente extendido, definido mediante tipificación de secuencias multilocus como secuencia de tipo 131 (ST131), está asociado a la resistencia al ciprofloxacino y a la producción de β-lactamasas de espectro extendido.[4] Este clon, que suele asociarse a infecciones urinarias adquiridas en la comunidad, se ha detectado en todos los continentes habitados.

Dado que el nicho de las Enterobacterales más frecuentes se encuentra en el tubo digestivo, no es sorprendente que estas bacterias destaquen como causas de infecciones abdominales. *E. coli* es la causa más común tanto de la peritonitis bacteriana espontánea (que se produce en pacientes cirróticos [cap. 139]) como de la peritonitis bacteriana que aparece tras una perforación visceral (cap. 128). Los abscesos hepáticos piógenos (cap. 137) y los abscesos intraabdominales también pueden deberse a *E. coli*. *Klebsiella pneumoniae* es una de las principales causas de abscesos hepáticos piógenos (cap. 137) y también puede provocar infecciones intraabdominales, sobre todo en pacientes que desarrollan una peritonitis tras una intervención quirúrgica por una enfermedad intraabdominal.

Las Enterobacterales también pueden causar neumonía, aunque con menos frecuencia que las infecciones urinarias o abdominales. Las infecciones de las vías respiratorias por enterobacterias son con frecuencia neumonías asociadas a la asistencia sanitaria y hospitalaria (caps. 85 y 261) y no neumonías adquiridas en la comunidad. *K. pneumoniae,* que se asoció de forma prominente con la neumonía adquirida en la comunidad (cap. 85) en personas con trastorno por consumo de alcohol (cap. 364), ha perdido importancia durante las últimas décadas. Desde la década de los ochenta ha surgido una *K. pneumoniae* hipervirulenta que causa infecciones diseminadas graves, normalmente abscesos hepáticos piógenos (cap. 137), osteomielitis (cap. 251) y/o endoftalmitis (cap. 391) en personas inmunocompetentes y por lo demás sanas. Aunque en su mayoría son sensibles a los antibióticos, en este momento se han identificado algunos casos de *Klebsiella* multirresistente.

La neumonía hospitalaria debida a Enterobacterales puede estar asociada a la ventilación mecánica (caps. 85 y 261), y Enterobacterales ocupan el tercer lugar entre las causas más comunes de neumonía asociada a la ventilación mecánica después de *Staphylococcus aureus* (cap. 267) y *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 282). Enterobacterales no son flora natural de las vías respiratorias superiores, pero la lesión de la mucosa por la ventilación y cualquier infección previa, así como la exposición a agentes antimicrobianos, altera el microbioma de las vías respiratorias para predisponer a los pacientes a la neumonía por Enterobacterales, incluida la neumonía por microorganismos multirresistentes, como *Enterobacter* spp. y *Serratia marcescens.*

Los brotes infecciosos por *K. pneumoniae* resistente a los antibióticos en hospitales han sido significativos durante más de tres décadas. En el medio hospitalario, *K. pneumoniae* suele ser la causa de peritonitis, neumonía o infección urinaria complicada. También puede producirse una infección del torrente sanguíneo derivada de otro foco de infección, de catéteres vasculares o en asociación con neutropenia, pero la transmisión de paciente a paciente es por lo demás rara.[5] En la última década aproximadamente, con los carbapenémicos considerados la última línea de terapia fiable para las infecciones invasivas, la carbapenemasa de *K. pneumoniae* se ha convertido en un importante problema clínico y de control de infecciones en los hospitales (cap. 261).

BIOPATOLOGÍA

Por lo general, las enterobacterias colonizan la luz gastrointestinal y existen en el medio ambiente, desde donde se introducen en el tracto genitourinario u otro lugar para causar infección. Al menos 40 genes de virulencia diferentes de *E. coli* pueden provocar infecciones extraintestinales. Entre las propiedades de virulencia de estas cepas se cuenta la reconocida capacidad de la bacteria para adherirse a las células uroepiteliales. El clon ST131 de *E. coli* posee una alta virulencia característica causante de infecciones extraintestinales. Pertenece al «grupo filogenético» B2, conocido por su importancia en la patogenia de las infecciones extraintestinales. En una evaluación del clon ST131 se encontraron numerosos genes de virulencia extraintestinal.

Mecanismos de resistencia a múltiples fármacos

En todo el mundo han surgido infecciones difíciles de tratar e incluso intratables por β-lactamasas de espectro extendido y Enterobacterales resistentes a los carbapenémicos, que se han convertido en una grave amenaza para la salud pública mundial.[6] Al igual que ocurre con muchas enfermedades infecciosas, la aparición de Enterobacterales altamente resistentes no se distribuye de manera uniforme, y varios países de ingresos bajos y medios presentan tasas de resistencia desproporcionadamente altas. La propagación global de la resistencia a fármacos se ve, además, facilitada por las migraciones de refugiados y las peregrinaciones.[7] En los hospitales de agudos de EE. UU., las Enterobacterales resistentes a la β-lactamasa comprenden alrededor del 20% de todas las especies de *Klebsiella* y *E. coli* aisladas, y alrededor del 7% de *K. pneumoniae* aisladas son resistentes a los carbapenémicos.[8] La estabilización e incluso el descenso de las infecciones por Enterobacterales resistentes a los carbapenémicos en los centros de cuidados intensivos de EE. UU. se ha atribuido en parte a las iniciativas diseñadas para limitar el uso de antibióticos de amplio espectro y prevenir la transmisión nosocomial mediante estrategias de detección y aislamiento.

Los mecanismos moleculares de la resistencia a los antibióticos en Enterobacterales pueden ser intrínsecos o adquiridos (tabla 281-2) (cap. 266). La resistencia intrínseca se produce cuando las bacterias poseen propiedades que resisten de forma natural la acción de un antimicrobiano, a menudo debido a genes codificados en el cromosoma de la especie bacteriana de tipo salvaje (p. ej., todas las especies de *Klebsiella* producen una β-lactamasa que hidroliza la ampicilina). La resistencia adquirida se produce por mutaciones en el cromosoma, cambios en la expresión génica o adquisición de genes que confieren resistencia tras la transferencia horizontal de genes de otras bacterias. Desde el punto de vista de los mecanismos moleculares, las bacterias se resisten a los agentes antimicrobianos de una de estas cuatro maneras: 1) alterando la captación del antimicrobiano hacia el lugar de acción (p. ej., regulando a la baja su expresión de porinas, que son canales de membrana inespecíficos, y reduciendo así su permeabilidad al antibiótico); 2) regulando al alza bombas de resistencia específicas o multirresistentes para aumentar el eflujo para expulsar el antibiótico; 3) alterando el sitio diana para que el agente antimicrobiano no pueda unirse eficazmente (p. ej., por mutación del sitio diana, acetilación, fosforilación), o 4) destrucción del antibiótico por actividad enzimática (p. ej., β-lactamasas). La resistencia adquirida puede a continuación extenderse por: a) expansión de linajes clonales con mutaciones en genes de resistencia antibiótica, incluidas β-lactamasas y carbapenemasas adquiridas (es decir, con expansión clonal), y/o b) transferencia horizontal de genes de transferencia antibiótica, mediante elementos genéticos móviles, como plásmidos o transposones, que se diseminan por cepas y especies.

β-lactamasas de espectro reducido

Los plásmidos que codifican la resistencia a la ampicilina están muy extendidos y, en la actualidad, al menos el 40% de las *E. coli* de la mayor parte del mundo expresan una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 281-2 MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS E IMPULSORES DE LA PROPAGACIÓN DE ENTEROBACTERIAS MULTIRRESISTENTES

1. MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS
Resistencia intrínseca
Especies bacterianas con propiedades inherentes que resisten de manera natural la acción de un antibiótico, a menudo codificadas en el cromosoma de la población de tipo natural de una especie bacteriana (p. ej., todas las especies del género *Klebsiella* producen una β-lactamasa que hidroliza la ampicilina)
Resistencia adquirida
Desarrollo de resistencia a un antimicrobiano por mutación, regulación alterada o adquisición de genes de resistencia a antimicrobianos por transferencia génica horizontal
2. MECANISMOS DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA
Impedir el acceso a la diana del antibiótico
Reducir la entrada de antibiótico (p. ej., regulación a la baja de porinas) Aumentar la expulsión de antibiótico (p. ej., sobreexpresión de bombas específicas o de resistencia a múltiples fármacos)
Alterar la diana del antibiótico
Cambiar la estructura de la diana a través de mutaciones para inhabilitar la unión a antibióticos Modificar y proteger la diana mediante mutación o modificación postraduccional
Inactivar el antibiótico
Hidrolizar enzimáticamente el antibiótico (p. ej., β-lactamasas, carbapenemasas) Alterar químicamente el antibiótico para evitar su unión
3. IMPULSORES DE LA PROPAGACIÓN DE BACTERIAS RESISTENTES A MÚLTIPLES FÁRMACOS
Expansión clonal
Proliferación de linajes clonales con genes o mutaciones que pueden mantener de manera estable los mecanismos de resistencia a los antimicrobianos
Transferencia génica horizontal
Intercambio de genes de resistencia a los antimicrobianos entre bacterias mediante elementos genéticos móviles, como plásmidos y transposones

β-lactamasa mediada por plásmidos. Las enterobacterias como *Klebsiella* y *Enterobacter* spp. tienen genes que codifican β-lactamasas inherentes a su genoma y son intrínsecamente resistentes a la ampicilina.

β-lactamasas de espectro extendido

Las cefalosporinas de tercera generación (como la ceftriaxona) son intrínsecamente activas contra todas las Enterobacterales. Sin embargo, mutaciones genéticas que codifican β-lactamasas capaces de inactivar las cefalosporinas de tercera generación se han generalizado, inicialmente debido a mutaciones puntuales en la β-lactamasa mediada por plásmidos que han dado lugar a una secuencia de aminoácidos alterada. Además, se han adquirido muchos tipos nuevos de resistencia a la β-lactamasa de espectro extendido, incluido el tipo cefotaximasa M (CTX-M), que es ahora el gen de β-lactamasa de espectro extendido predominante en *E. coli* en la mayoría de las regiones del planeta.

Con frecuencia, el clon ST131 de *E. coli* produce una β-lactamasa de espectro extendido del tipo cefotaximasa M (especialmente CTX-M-15). Aunque las β-lactamasas de espectro extendido clásicas son sensibles a los inhibidores de la β-lactamasa (p. ej., el ácido clavulánico), muchos aislados de *E. coli* ST131 producen una β-lactamasa adicional (OXA-1) que confiere resistencia a los inhibidores de la β-lactamasa. El fenotipo de resistencia antibiótica de *E. coli* positiva a ST131 supone que el microorganismo es de manera característica resistente a la ceftriaxona, la cefotaxima, las fluoroquinolonas, el trimetoprim, el trimetoprim-sulfametoxazol, las combinaciones de penicilina-inhibidor de β-lactamasas y las tetraciclinas. La resistencia a los aminoglucósidos es variable. El clon confiere resistencia multifarmacológica por la presencia de múltiples genes de resistencia a los antibióticos, que suelen estar codificados en plásmidos.

β-lactamasas AmpC

Varios géneros dentro de Enterobacterales tienen una β-lactamasa codificada cromosómicamente capaz de producir resistencia a todas las penicilinas y a todas las cefalosporinas, excepto a la cefepima. Además, estas β-lactamasas no son inhibidas por inhibidores de las β-lactamasas, como el ácido clavulánico o el tazobactam. Estas β-lactamasas, que se conocen como β-lactamasas AmpC o cefalosporinasas, no derivan de β-lactamasas parentales de espectro más estrecho. En presencia de ciertos antibióticos puede producirse sobreproducción de estas β-lactamasas AmpC (es decir, que los genes que codifican las β-lactamasas AmpC son «inducibles»). *Enterobacter cloacae, Klebsiella aerogenes* y *Citrobacter freundii* tienen β-lactamasas AmpC inducibles, codificadas cromosómicamente. El reto con estos microorganismos es que inicialmente pueden resultar sensibles a la ceftriaxona, pero después empiezan a fabricar más AmpC y desarrollan resistencia mientras se está tratando al paciente, con lo que se produce un fracaso terapéutico. Los genes de β-lactamasa AmpC, que se han encontrado ahora en plásmidos de *E. coli, Salmonella* y otras bacterias gramnegativas, carecen a menudo de regulación, lo que da lugar a una expresión continua de alto nivel.

KPC, NDM y otras carbapenemasas

Con la aparición de Enterobacterales productores de β-lactamasa de espectro extendido, los carbapenémicos se utilizaron ampliamente para el tratamiento de estos microorganismos. Sin embargo, desde entonces se ha descrito globalmente una β-lactamasa carbapenémico-hidrolizante capaz de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas, aztreonam y carbapenémicos en muchos géneros de Enterobacterales, como *E. coli, K. pneumoniae, Enterobacter, Citrobacter* y *Proteus* spp. La carbapenemasa de *K. pneumoniae* es la más frecuente en EE. UU. y, a pesar de su nombre, se ha identificado en muchos géneros de Enterobacterales.

Otra β-lactamasa carbapenémico-hidrolizante común en Enterobacterales es la metalo-β-lactamasa de Nueva Delhi, que también es una causa importante de resistencia a los carbapenémicos. La enzima responsable es una metalo-β-lactamasa típica que no es inhibida por los inhibidores de la β-lactamasa y no puede hidrolizar el aztreonam. En el Sudeste Asiático han surgido numerosos brotes de microorganismos productores de metalobutamasa de Nueva Delhi, que a menudo son la causa de brotes hospitalarios. Estos microorganismos de Nueva Delhi productores de metalo-β-lactamasa también se han encontrado en el agua potable en la India y en animales productores de alimentos en China. Otras β-lactamasas que hidrolizan carbapenémicos observadas en Enterobacterales incluyen los tipos similares a la OXA-48, que se encontraron originalmente en Europa y Oriente Medio, pero que han seguido extendiéndose a otras partes del mundo, así como una variedad de otras metalo-β-lactamasas. Todas estas enzimas comparten la capacidad de hacer que Enterobacterales sean resistentes a los carbapenémicos y a muchos otros antibióticos β-lactámicos, lo que hace que las decisiones terapéuticas sean todo un reto.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de las infecciones urinarias (cap. 263), la neumonía (cap. 85), las infecciones intraabdominales (cap. 128) y las infecciones del torrente sanguíneo (cap. 94) debidas a Enterobacterales se describen en otros capítulos.

DIAGNÓSTICO

Las enterobacterias se cultivan fácilmente en los laboratorios de microbiología clínica tras la recogida de las muestras adecuadas. El examen de la tinción de Gram permite diferenciar con rapidez los bacilos gramnegativos de otros patógenos grampositivos. Los métodos moleculares pueden detectar rápidamente muchas Enterobacterales específicas y también pueden identificar varios de los genes de β-lactamasa a partir de un hemocultivo positivo poco después de la realización de la tinción de Gram.[9] Estos resultados pueden guiar la terapia empírica con un carbapenémico o un nuevo agente antimicrobiano mientras se esperan los resultados finales de la especie en el cultivo, así como las pruebas detalladas de sensibilidad.

TRATAMIENTO

Infecciones urinarias

El tratamiento depende del sitio de infección y del alcance de la resistencia antibiótica. La cistitis no complicada debida a *E. coli* y a las demás Enterobacterales (cap. 263) puede tratarse con fosfomicina administrada empíricamente por vía oral, nitrofurantoína, quinolonas o trimetoprim-sulfametoxazol si es sensible. La fosfomicina solo está indicada en caso de cistitis no complicada causada por *E. coli*. Las opciones parenterales empíricas para las infecciones más graves pueden incluir cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas, aminoglucósidos y carbapenémicos, y deben basarse en las tasas locales de resistencia de los microorganismos organismos tratados con mayor frecuencia.

Microorganismos productores de β-lactamasa de espectro extendido

In vitro, los carbapenémicos (incluidos el imipenem, el meropenem, el doripenem y el ertapenem) tienen la actividad más potente contra los microorganismos productores de β-lactamasas de espectro extendido. Para evitar el uso excesivo, deben utilizarse estrategias de ahorro de carbapenémicos cuando sea factible, incluso para las infecciones por lactamasa de espectro extendido. Los datos observacionales sugieren que las quinolonas o, en algunos casos, la cefepima pueden ser alternativas razonables, dependiendo del grado y tipo de resistencia. Sin embargo, los carbapenémicos deben considerarse los fármacos de elección para las infecciones graves por microorganismos productores de β-lactamasa de espectro extendido.[10] Por ejemplo, el meropenem es generalmente el tratamiento de elección para las infecciones graves debidas a productores de β-lactamasas de espectro extendido.[A1] La posibilidad de utilizar ertapenem una vez al día lo hace potencialmente útil en infecciones

TABLA 281-3 NUEVOS β-LACTÁMICOS O INHIBIDORES DE β-LACTAMASA APROBADOS PARA COMBATIR ENTEROBACTERALES RESISTENTES A MÚLTIPLES FÁRMACOS*

FÁRMACO	ACTIVIDAD POR TIPO DE ENZIMA				
	β-lactamasas de espectro extendido de clase A	Carbapenemasas *Klebsiella pneumoniae*	Cefalosporinasas AmpC	Metalo-β-lactamasas	Oxacilinasas
Ceftacidima-avibactam	+	+	+	–	+/–
Imipenem-relebactam	El imipenem solo es activo, por lo que no se necesita relebactam	+	+	–	+/–
Cefiderocol	+	+	+	+	+
Meropenem-vaborbactam	El meropenem solo es activo, por lo que no se necesita vaborbactam	+	–	+/–	–
Ceftolozano-tazobactam	+	–	–	–	–

*La dosificación debe ser supervisada por expertos para escenarios clínicos específicos.

graves con productores de β-lactamasas de espectro extendido en residentes de residencias de ancianos o en pacientes que pueden continuar la terapia parenteral fuera del hospital. No hay pruebas de que la terapia combinada con un carbapenémico sea superior al uso de un carbapenémico solo para los productores de β-lactamasa de espectro extendido.

Microorganismos resistentes a los carbapenémicos

El tratamiento de los microorganismos resistentes a los carbapenémicos es un reto, porque pueden carecer de sensibilidad a todos los antibióticos β-lactámicos tradicionales (incluidos las penicilinas, las cefalosporinas, el aztreonam y los carbapenémicos), las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos.[11] Los microorganismos productores de carbapenemasas pueden parecer a veces sensibles a carbapenémicos como el meropenem y el imipenem (aunque casi siempre se reconocen como resistentes al ertapenem), pero no debe confiarse en estos antibióticos cuando hay una carbapenemasa presente. La monoterapia con colistina (5 mg/kg una vez seguidos de 1,67 mg/kg cada 8 h) es una opción potencial.

Los nuevos agentes contra Enterobacterales multirresistentes están diseñados para hacer frente a este reto mundial. La mayoría de esos nuevos fármacos combinan inhibidores únicos de la β-lactamasa, dirigidos contra las enzimas que provocan la resistencia, con un antimicrobiano β-lactámico de amplio espectro ya aprobado. Por lo general, estos agentes se han sometido a un proceso de aprobación acelerado, por lo que los datos de los ensayos clínicos no son tan sólidos como en el caso de los agentes antimicrobianos anteriores. La ceftacidima/avibactam es activa frente a *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas, AmpC y OXA-48, aunque el desarrollo de resistencias puede ser preocupante en pacientes que presentan infecciones con una carga bacteriana elevada[A3] (tabla 281-3). El meropenem/vaborbactam es activo contra *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas.[A4] El imipenem-cilastatina-relebactam también tiene actividad contra las Enterobacterales productoras de carbapenemasas *K. pneumoniae*.[A5] Ninguno de estos nuevos agentes tiene actividad contra las metalo-β-carbapenemasas (p. ej., la metalo-β-lactamasa codificada por integrón de Verona y la metalo-β-lactamasa de Nueva Delhi), pero el cefiderocol,[12] que es un sideróforo novedoso, debería poder evitar la hidrólisis en todos los tipos de las carbapenemasas, incluidas las metalo-β-lactamasas.[A6]

Los antibióticos no β-lactámicos incluyen la eravaciclina, la omadaciclina, la plazomicina y el delafloxacino, todos los cuales tienen actividad contra las bacterias gramnegativas que producen β-lactamasas de espectro extendido; sin embargo, cada agente debe utilizarse con precaución bajo la supervisión de un especialista en enfermedades infecciosas. Varios agentes adicionales se encuentran en las últimas fases de desarrollo.

PREVENCIÓN

La prevención de los brotes hospitalarios de enterobacterias multirresistentes depende de los principios básicos del control de infecciones (cap. 261). En primer lugar, si existe un foco de infección (p. ej., un broncoscopio infectado) en el entorno hospitalario, debe eliminarse, y todos los dispositivos y equipos médicos deben esterilizarse adecuadamente. Los reservorios persistentes en el entorno hospitalario, como los sistemas de fontanería de aguas residuales, deben ser identificados y mitigados.

Sin embargo, la portación transitoria de un paciente infectado o colonizado asintomáticamente a otro en las manos de los trabajadores sanitarios parece ser el medio más importante de transferencia de Enterobacterales multirresistentes. Las manos de los trabajadores sanitarios se colonizan presumiblemente por contacto con la piel, las heces o los líquidos corporales del paciente infectado o por contacto con un entorno contaminado alrededor del paciente. La transmisión por las manos de los trabajadores sanitarios suele eliminarse mediante una buena higiene de las manos y el uso de agentes a base de alcohol.

En algunos centros hospitalarios con problemas continuos de β-lactamasa de espectro extendido, carbapenemasa de *K. pneumoniae* o microorganismos productores de metalobactamasa de Nueva Delhi, más del 30% de los pacientes tienen colonización del tubo digestivo con estos microorganismos en un momento dado. Estos pacientes colonizados deben ser sometidos a precauciones de contacto. Una estrategia de aislamiento de precauciones de contacto cuidadosas en una habitación con varias camas puede ser tan eficaz como las precauciones de contacto en una habitación con una sola cama.[A7] El cumplimiento de las precauciones de aislamiento por contacto y la higiene de las manos debe ser elevado para maximizar la eficacia de estas intervenciones.

Se sabe que la exposición a los antimicrobianos es un factor de riesgo para los microorganismos multirresistentes, porque elimina la flora sensible, seleccionando así las bacterias resistentes. Diversas intervenciones han intentado reducir el uso de antibióticos específicos de amplio espectro con un éxito variable. El uso prudente de todas las clases de antibióticos con énfasis en la reducción de la duración del uso de antibióticos puede ser más útil que las restricciones de clases determinadas de antibióticos.

PRONÓSTICO

Muchas Enterobacterales tienden a infectar a pacientes que tienen otras afecciones comórbidas o que están inmunodeprimidos, por lo que los pacientes infectados suelen tener un pronóstico inherentemente malo, lo que hace que el tratamiento de cualquier infección sea más difícil. El pronóstico de la infección por Enterobacterales depende de múltiples factores, como el lugar de la infección, la presencia de enfermedades subyacentes, el control de la fuente de infección y el acceso a los nuevos agentes antimicrobianos necesarios. En un extremo, una terapia antibiótica inadecuada administrada por vía oral para las infecciones urinarias no complicadas debidas a un productor de β-lactamasas de espectro extendido puede no tener ninguna repercusión en la mortalidad, aunque sí en la duración de los síntomas y en la necesidad de terapia parenteral en caso de fracaso del tratamiento. La mortalidad puede llegar al 50% entre los pacientes hospitalizados que desarrollan infecciones del torrente sanguíneo por Enterobacterales resistentes a los carbapenémicos. En el polo opuesto, los pacientes de una unidad de cuidados intensivos con infecciones graves debidas a productores de KPC o de NDM pueden mostrar una tasa de mortalidad hospitalaria superior al 70%. En comparación, las tasas de mortalidad intrahospitalaria son del 20 al 30% en pacientes similares que no están infectados por bacterias *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas o metaloproteínas de Nueva Delhi.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, et al. Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320:984-94.

A2. Kaye KS, Marchaim D, Thamlikitkul V, et al. Colistin monotherapy versus combination therapy for carbapenem-resistant organisms. *NEJM Evid*. 2022;2.

A3. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:661-73.

A4. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, et al. Effect and safety of meropenem-vaborbactam versus best-available therapy in patients with carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections: the TANGO II randomized clinical trial. *Infect Dis Ther*. 2018;7:439-55.

A5. Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, et al. RESTORE-IMI 1: a multicenter, randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of imipenem/relebactam vs colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2020;70:1799-808.

A6. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:226-40.

A7. Kluytmans-van den Bergh MFQ, Bruijning-Verhagen PCJ, Vandenbroucke-Grauls C, et al. Contact precautions in single-bed or multiple-bed rooms for patients with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Dutch hospitals: a cluster-randomised, crossover, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:1069-79.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Centers for Disease Control and Prevention. *Healthcare-associated infections. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019*. Atlanta, GA: U. S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019 www.cdc.gov/DrugResistance/Biggest-Threats.html. Accessed April 6, 2023.
2. Bulens SN, Reses HE, Ansari UA, et al. Carbapenem-resistant enterobacterales in individuals with and without health care risk factors—emerging infections program, United States, 2012-2015. *Am J Infect Control*. 2023;51:70-7.
3. Goyal D, Dean N, Neill S, et al. Risk factors for community-acquired extended-spectrum beta-lactamase–producing *Enterobacteriaceae* infections: a retrospective study of symptomatic urinary tract infections. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6:ofy357.
4. Adamus-Bialex W, Baraniak A, Wawszczak M, et al. The genetic background of antibiotic resistance among clinical uropathogenic *Escherichia coli* strains. *Mol Biol Rep*. 2018;45:1055-65.
5. Ludden C, Moradigaravand D, Jamrozy D, et al. A One Health study of the genetic relatedness of *Klebsiella pneumoniae* and their mobile elements in the east of England. *Clin Infect Dis*. 2020;70:219-26.
6. Sader HS, Castanheira M, Duncan LR, et al. Antimicrobial susceptibility of Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa isolates from United States medical centers stratified by infection type: results from the International Network for Optimal Resistance Monitoring (INFORM) Surveillance Program, 2015-2016. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018;92:69-74.
7. Schwartz KL, Morris SK. Travel and the spread of drug-resistant bacteria. *Curr Infect Dis Rep*. 2018;20:1-10.
8. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015-2017. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41:1-18.
9. Probst K, Nurjadi D, Heeg K, et al. Molecular detection of carbapenemases in Enterobacterales: a comparison of real-time multiplex PCR and whole-genome sequencing. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10:726.
10. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of extended-spectrum β-lactamase producing Enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-*P. aeruginosa*). *Clin Infect Dis*. 2022;75:187-212.
11. Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacilli (endorsed by European Society of Intensive Care Medicine). *Clin Microbiol Infect*. 2022;28:521-47.
12. Ong'uti S, Czech M, Robilotti E. Cefiderocol: a new cephalosporin stratagem against multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis*. 2022;74:1303-12.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

282

INFECCIONES POR *PSEUDOMONAS* Y *BURKHOLDERIA*

MATTHEW E. FALAGAS Y PETROS I. RAFAILIDIS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

INFECCIONES POR *PSEUDOMONAS*

DEFINICIÓN

Las infecciones debidas a *Pseudomonas* spp. están causadas por miembros de la familia Pseudomonadaceae. Pseudomonadaceae son un grupo de bacilos gramnegativos, entre los que se encuentra *P. aeruginosa,* el patógeno humano más frecuentemente recuperado de la familia. Otras especies son *P. putida, P. alcaligenes, P. fluorescens, P. luteola, P. mendocina, P. oryzihabitans, P. pseudoalcaligenes, P. stutzeri, P. chlororaphis, P. delafieldii, P. kingii, P. pertucinogena* y *Pseudomonas* del grupo 1 de los Centers for Disease Control and Prevention.

Organismos patógenos

P. aeruginosa es un bacilo gramnegativo, recto o ligeramente curvado, no fermentador de la lactosa y con una longitud que oscila entre 1,5 y 7 µm, y una anchura de 0,5 a 1,0 µm. Es catalasa-positivo, oxidasa-positivo y móvil, con uno o más flagelos polares. La mayoría de las especies oxidan la glucosa y reducen el nitrito a nitrato o nitrógeno gaseoso. Tiene la capacidad de crecer a 42 °C. Este patógeno contiene una cápsula de polisacáridos junto con lipopolisacáridos, *pili* y flagelos. El microorganismo incluye toxinas como la exotoxina A, la piocianina (pigmento azul o azul-verde), la piorrubina (pigmento rojo o rojo-marrón), la piomelanina (pigmento negro) y la pioverdina (pigmento amarillo-verde). *P. aeruginosa* se conoce por su capacidad de adquirir genes de resistencia y diseminarse por transferencia horizontal. El microorganismo posee una diversidad de mecanismos que alientan su supervivencia, adaptación y resistencia a múltiples grupos de antibióticos y lo convierten en una amenaza emergente para la salud pública mundial.

EPIDEMIOLOGÍA

P. aeruginosa es uno de los microorganismos patógenos más frecuentes en infecciones asociadas a la asistencia sanitaria.[1] Los principales tipos de infecciones producidas por *P. aeruginosa* en el medio hospitalario son la neumonía asociada a la ventilación mecánica, la bacteriemia primaria asociada a los catéteres venosos centrales y las bacteriemias secundarias debidas a infecciones en otras partes del cuerpo, infecciones urinarias e infecciones del sitio quirúrgico. Los datos de la National Healthcare Safety Network de los Centers for Disease Control and Prevention indican que *P. aeruginosa* es responsable de cerca del 8% de todas las infecciones asociadas a la atención sanitaria en EE. UU. y es el cuarto agente infeccioso más frecuente. *P. aeruginosa* puede sobrevivir en entornos que solo tienen componentes nutricionales mínimos y pueden colonizar las superficies húmedas de la axila, la oreja y el perineo. También se aísla de otros entornos húmedos e inanimados de los hospitales, como el agua de los lavabos y desagües, los equipos de ventilación mecánica, los equipos de diálisis, los inodoros, las duchas, las piscinas de hidroterapia, las fregonas, el agua de las flores y, en ocasiones, las soluciones de limpieza.

Las cepas de *P. aeruginosa* resistentes a múltiples clases de antibióticos, como quinolonas y β-lactámicos, son causa destacada de morbimortalidad a nivel mundial. En un tiempo relativamente breve, una cepa multirresistente de *P. aeruginosa* se puede diseminar a países vecinos. El uso de antibióticos de amplio espectro es, sin duda, un factor de riesgo para el desarrollo de *P. aeruginosa* multirresistente, al igual que las deficiencias en las prácticas de control de infecciones.

Una serie de huéspedes son especialmente propensos a las infecciones por este patógeno: pacientes con neutropenia (cap. 153), quemaduras (cap. 97), fibrosis quística (cap. 77), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC; cap. 76), cáncer, receptores de trasplantes, diabetes (cap. 210) y sida (cap. 358). Los pacientes con una inmunidad humoral (hipogammaglobulinemia) o celular (tratamiento con esteroides) comprometida, debido a una enfermedad o a su tratamiento, así como los pacientes con cuerpos extraños (p. ej., injertos vasculares, implantes ortopédicos), también son más vulnerables a las infecciones por *P. aeruginosa*.

La infección por *P. aeruginosa* extrahospitalaria se relaciona con baños de agua caliente y uso de bañeras de hidromasaje, piscinas, instalaciones de centros balnearios y otros tipos de baños, así como con el uso de lentes de contacto, especialmente las de uso prolongado. Las heridas por punción o abrasión, incluidas las producidas por el calzado deportivo, pueden dar lugar a infección por *P. aeruginosa.* La endoftalmitis por *P. aeruginosa* (cap. 391) tras un traumatismo ocular puede dar lugar a un compromiso visual, y la endocarditis por *P. aeruginosa* (cap. 61) se da con frecuencia en consumidores de drogas inyectables por vía intravenosa.

BIOPATOLOGÍA

Patogenia y fisiopatología

La inmunidad innata, principalmente a través de la producción de citocinas inflamatorias y eliminación fagocítica a cargo de neutrófilos y macrófagos, es el elemento clave del control endógeno de la infección por *P. aeruginosa.*[2] *P. aeruginosa* se une al regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), que es un canal implicado en el movimiento del cloruro a través de la célula. Se produce la liberación de interleucina 1 y la señalización a través del receptor de interleucina 1 y la molécula adaptadora MyD88. El NF-κB se transloca, seguido de la transcripción de genes dependientes del NF-κB y la producción de interleucina 6, interleucina 8 y molécula 1 de adhesión intercelular. Los neutrófilos polimorfonucleares son reclutados al tejido infectado para resolver la infección. Los pacientes con fibrosis quística tienen un CFTR defectuoso y, por tanto, no pueden montar una respuesta defensiva normal frente a *P. aeruginosa*.

Factores bacterianos

P. aeruginosa sobrevive tanto en medios acuáticos como en el suelo. En la patogenia están implicados varios factores, como flagelos, *pili,* exopolisacáridos, fosfolipasas, proteasas, endotoxinas, toxinas secretadas (tipos I, II, IV y VI), exotoxinas y proteínas de unión al hierro (e-tabla 282-1). *Pseudomonas* producen altos niveles de un polisacárido mucoide extracelular llamado alginato, que es el principal constituyente del glucocálix que permite el crecimiento en biopelícula. Además, la expresión de las cadenas laterales O en el lipopolisacárido de la bacteria evita la lisis a cargo del complemento. Las toxinas y enzimas bacterianas matan a las células inmunitarias e invaden y degradan los tejidos. La exotoxina A, una toxina ribosilante del difosfato de adenosina, ejerce una actividad similar a la de la difteria. La producción de esta toxina celular se ve afectada por las concentraciones de hierro. Para adquirir hierro, *P. aeruginosa* utiliza pioverdina y pioquelina, sistemas típicos de sideróforos para la captación de hierro.

P. aeruginosa puede inducir la hemólisis mediante PlcHR, una fosfolipasa C hemolítica. Las cepas de *P. aeruginosa* también producen una fosfolipasa C no hemolítica, PlcN. Los sistemas de secreción de tipo III de *P. aeruginosa* permiten la inyección directa de toxinas bacterianas en células eucariotas y perturban el tráfico celular al inhibir el citoesqueleto de actina y afectar a la síntesis de proteínas. *Pseudomonas* se comunica con otros miembros de su comunidad microbiana mediante la emisión de factores quórum, lo que conduce a la formación de biopelículas, que limitan la penetración de los antibióticos y dificultan la erradicación del microorganismo. Los *pili* y los flagelos, aunque no se consideran componentes clásicos de la biopelícula, son importantes para su maduración. Además, *P. aeruginosa* y *S. aureus* coinfectan el pulmón y las heridas crónicas, donde forman biopelículas multiespecíficas, en las que *P. aeruginosa* puede superar a *S. aureus.*[3]

Mecanismos tanto transferibles (como la producción de β-lactamasa) como intrínsecos (promovidos por mutaciones) confieren a *Pseudomonas* resistencia a los antibióticos, incluidos los carbapenémicos. La resistencia transferible a aminoglucósidos comporta su modificación mediante fosforiltransferasas, acetiltransferasas o metiltransferasas ribosómicas (RmtA, RmtB, RmtC, RmtD y ArmA). La resistencia mediada cromosómicamente se relaciona con mutaciones en la región de girasa A, determinante de resistencia a las quinolonas y con el gen *parC* de la topoisomerasa IV, que dificultan el ataque de las fluoroquinolonas a la bacteria. Las enzimas inactivadoras de aminoglucósidos están relacionadas con el cromosoma de *P. aeruginosa* e implican acetiltransferasas de 3-*N*-aminoglucósidos o nucleotidiltransferasas. La resistencia por impermeabilidad a los aminoglucósidos también es mediada cromosómicamente.

Anatomía patológica

El espectro anatomopatológico de las infecciones por *P. aeruginosa* depende de la localización afectada. En infecciones graves por *Pseudomonas,* como neumonía y endocarditis, puede haber hemorragia y necrosis. En el ectima gangrenoso, las bacterias invaden las arterias y venas de la piel, con poca inflamación acompañante debido a la escasez de pus en estas lesiones cutáneas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Entre la constelación de manifestaciones del espectro clínico de las infecciones por *P. aeruginosa*, ningún síntoma o signo discrimina eficazmente la infección por *P. aeruginosa* de las infecciones por otros patógenos. Incluso el ectima gangrenoso puede estar causado por otras bacterias, como *Staphylococcus aureus* (cap. 267) o *Citrobacter freundii* (cap. 281).

Neutropenia febril

P. aeruginosa es un agente infeccioso clave que preocupa en los pacientes que tienen neutropenia febril (caps. 153 y 260).[4] Es el microorganismo frente al que se debe

E-TABLA 282-1 FACTORES DE VIRULENCIA DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

LUGAR O CLASE	EJEMPLOS	ACTIVIDAD/EFECTO EN EL HUÉSPED
Superficie celular	Alginato	Antifagocítico, resiste la destrucción opsónica
	Lipopolisacárido	Endotóxico, antifagocítico, elude los anticuerpos preformados frente a los antígenos O encontrados con anterioridad
	Pili (producidos por la secreción de tipo IV)	Movilidad ondulante, formación de biopelícula, adherencia a los tejidos del huésped
	Flagelos	Movilidad, formación de biopelículas, adherencia a los tejidos y componentes de la mucina del huésped
	Inyección de factores de secreción de tipo III	Las proteínas PcrG, PcrV, PcrH, PopB y PopD forman el puente de inyección para los efectores de tipo III
Membrana externa	Receptores de sideróforos	Aportan hierro para el crecimiento y la supervivencia microbianos
	Bombas de salida	Eliminan los antibióticos
Sistemas de secreción		
Tipo II	Elastasa, lipasa, fosfolipasas, proteína de unión a la quitina, exotoxina A y otras	Diversidad de factores proteolíticos, lipolíticos y tóxicos; degradan los efectores inmunitarios del huésped
Tipo III	ExoS, ExoT, ExoU y ExoY	Intoxican las células (ExoS y ExoT); citotóxico (ExoU); alteran el citoesqueleto de actina
Tipo VI	Proteínas citoplásmicas y asociadas a la membrana, ATPasas, lipoproteínas, proteína Hcp1	Poco caracterizadas, pero, según los estudios en animales, se precisa para una virulencia óptima, en particular en la infección crónica
Adquisición de hierro	Pioverdina y pioquelina	Depuran el hierro del huésped para su uso por la bacteria
Toxinas secretadas	Hemolisinas, ramnolípidos y fosfolipasas	Destruyen leucocitos, hemólisis de eritrocitos, degrada glucolípidos de la superficie de la célula huésped
Factores oxidantes secretados	Piocianina y ferripioquelina	Producen especies reactivas del oxígeno: H_2O_2, O_2^- Inflamatorio, alteran la función de las células epiteliales
Detección de quórum	LasR/LasI, RhlR/RhlI, PQS	Formación de biopelícula, regulación de la secreción de factores de virulencia

ATPasas, trifosfatasas de adenosina; PQS, señal quinolónica de *Pseudomonas*.

incluir siempre una cobertura empírica. Los síndromes clínicos clásicos en pacientes neutropénicos febriles son bacteriemia, neumonía e infección de tejidos blandos, manifestada principalmente como ectima gangrenoso (v. fig. 260-5).

Bacteriemia

La bacteriemia suele estar causada por una infección primaria en un lugar específico, como una neumonía, una infección urinaria, una infección complicada del tracto intraabdominal (peritonitis, absceso) o una endocarditis. Las manifestaciones pueden incluir las de la sepsis y el shock séptico (es decir, fiebre, taquicardia, taquipnea, hipotensión y cambios del estado mental que van de la confusión al coma; cap. 94).[5] Puede producirse un fallo multiorgánico con síndrome de dificultad respiratoria del adulto (cap. 90) e insuficiencia renal aguda (cap. 106) y acompañarse de defectos de coagulación (p. ej., coagulación intravascular diseminada; cap. 161).

Infecciones oculares

La queratitis (cap. 391) se asocia al uso de lentes de contacto, especialmente las de uso prolongado, pero cualquier forma de traumatismo, incluidas la cirugía y las quemaduras, puede predisponer a la queratitis por inoculación directa de *Pseudomonas*.[6] El dolor y el enrojecimiento son manifestaciones cardinales, puede opacificarse toda la córnea y a veces se produce una perforación. La queratitis por *P. aeruginosa* constituye una urgencia médica, debido a la velocidad con la que puede avanzar y provocar pérdida de visión.

La endoftalmitis fulminante (cap. 391) puede ser consecuencia de heridas penetrantes, cirugía, perforación de una úlcera corneal o siembra de una bacteriemia. Las manifestaciones incluyen dolor intenso, quemosis, disminución de la agudeza visual o incluso pérdida de visión, uveítis anterior y afectación vítrea.

Otras infecciones oculares más raras son la blefaroconjuntivitis, la úlcera corneal, la escleritis y las canaliculitis (tanto primarias como relacionadas con un tapón). La bacteriemia por *P. aeruginosa* también puede provocar celulitis orbitaria y necrosis gangrenosa de los párpados en pacientes neutropénicos.

Infecciones de oído

La otitis externa aguda (cap. 394) con otalgia, que suele observarse en niños, es el resultado de una infección de la piel húmeda y macerada del conducto auditivo externo. El microorganismo puede transmitirse en bañeras de hidromasaje y piscinas (oído de nadador), particularmente si sus aguas no están bien cloradas.

En pacientes diabéticos o con infección crónica por el VIH, la denominada otitis externa maligna puede presentarse con fiebre, supuración, parálisis nerviosa, ronquera, disfagia, dolor en la tracción del pabellón auricular, parálisis facial y alteración del estado mental debido a la infección en la unión del hueso y el cartílago en el meato.[7]

Infecciones agudas del aparato respiratorio

P. aeruginosa es una causa frecuente de neumonía asociada a la ventilación mecánica y de neumonía asociada a la hospitalización (caps. 85 y 261), y quizá represente el 20% de los casos.[8] Las manifestaciones clínicas pueden incluir fiebre, tos productiva, crepitaciones, roncus, cianosis central, taquipnea, uso de músculos respiratorios accesorios, signos de shock séptico y fallo multiorgánico.

También se produce neumonía por *P. aeruginosa* adquirida en la comunidad, sobre todo en pacientes que padecen una enfermedad pulmonar estructural subyacente, como EPOC (cap. 76) o bronquiectasias (cap. 78), están inmunodeprimidos[9] o han sido tratados previamente con antibióticos.

Infecciones crónicas del aparato respiratorio

P. aeruginosa es responsable de infecciones crónicas de las vías respiratorias, principalmente en la fibrosis quística[10,11] y la EPOC. *P. aeruginosa* también puede causar una panbronquiolitis difusa, principalmente en poblaciones asiáticas, que se manifiesta por tos persistente y disnea de esfuerzo; al menos 50-100 ml/día de esputo; sinusitis paranasal crónica; crepitantes gruesos; sombras nodulares bilaterales, difusas y pequeñas en una radiografía simple de tórax o micronódulos centrilobulares en una tomografía computarizada de tórax; evidencia de obstrucción de las vías respiratorias; hipoxemia, y un título elevado de hemaglutinina fría.

Infecciones óseas y articulares

P. aeruginosa se encuentra entre los principales patógenos causantes de infecciones óseas (cap. 251) en pacientes que tienen dispositivos o prótesis permanentes[12] y en consumidores de drogas intravenosas (cap. 365), en los que se observa osteomielitis vertebral, artritis séptica sacroilíaca y artritis séptica de la articulación esternoclavicular, a veces, pero no siempre, con dolor y hemocultivos positivos. En la osteomielitis vertebral por *P. aeruginosa,* las manifestaciones clínicas son más indolentes que en la osteomielitis estafilocócica, y suelen oscilar entre semanas y meses. La región afectada puede estar sensible, con una disminución de la amplitud de movimiento. La fiebre baja es frecuente.

La osteomielitis por *Pseudomonas* (cap. 251) del pie se produce con mayor frecuencia tras heridas punzantes producidas por zapatillas de deporte. La principal manifestación es el dolor en el pie, a veces con celulitis superficial alrededor de la herida punzante y sensibilidad en la palpación profunda de la herida. Los pacientes con artropatía de Charcot (articulación neuropática) y diabetes corren un riesgo especial de infección ósea por *P. aeruginosa*.

Infecciones del sistema nervioso central

La afectación del sistema nervioso central es casi siempre debida a intervenciones quirúrgicas[13] o a un traumatismo craneal penetrante, y es muy poco frecuente tras una bacteriemia. Las entidades que se observan con más frecuencia son la meningitis postoperatoria o postraumática (cap. 381), el empiema subdural (cap. 382) y las infecciones epidurales derivadas de la contaminación inicial de las zonas de acceso. En ocasiones se forma absceso cerebral secundario a enfermedad embólica por endocarditis. La extensión de la infección al cerebro en la otitis maligna necrosante predice una evolución clínica de mal pronóstico.

Infecciones urinarias y genitales

Las infecciones urinarias por *P. aeruginosa* (cistitis, pielonefritis y abscesos renales/perirrenales [cap. 263]) habitualmente son una complicación de la presencia de un cuerpo extraño, como una sonda o una endoprótesis en las vías urinarias o una obstrucción en ellas (principalmente por cálculos o neoplasia maligna), o bien por instrumentación o cirugía de dichas vías. Sin embargo, las infecciones urinarias por *P. aeruginosa* pueden producirse en cualquier paciente, a menudo asociadas a bacteriemia. Las infecciones del aparato genital por *P. aeruginosa* abarcan epididimitis, orquitis, orquiepididimitis (con o sin absceso) y prostatitis (con o sin absceso).

Infecciones de piel y tejidos blandos, incluidas las quemaduras

P. aeruginosa causa varias manifestaciones cutáneas, como ectima gangrenoso en pacientes neutropénicos.[14] Estas lesiones pequeñas y redondeadas pueden aparecer (v. fig. 260-5) aisladas o como agregados, especialmente en las extremidades y el perineo. Las lesiones evolucionan de vesículas a nódulos que se vuelven hemorrágicos y necróticos, y acaban ulcerándose. Esta evolución puede dar lugar a un espectacular aumento de tamaño de menos de 1 a más de 10 cm en un período inferior a 24 h. Sin embargo, el ectima también puede estar causado por otras bacterias grampositivas o gramnegativas (*S. aureus, S. pyogenes, Aeromonas* spp., *Serratia* spp., *S. maltophilia*) u hongos (*Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Mucor* spp. y *Fusarium* spp.).

La maceración de la piel normal, como la que sucede dentro de un *jacuzzi,* puede originar una infección superficial (v. fig. 406-27) y más tarde una posible infección de los tejidos blandos, e incluso una diseminación hematógena. La foliculitis y otras lesiones papulares o vesiculares también se han atribuido a *P. aeruginosa.* Otros tipos de afectación de la piel y los tejidos blandos son: celulitis, abscesos, infección del espacio interdigital del pie (intertrigo del espacio interdigital), panadizo (asociado, en general, al síndrome de la uña verde) y miositis. También puede producirse una infección secundaria en úlceras cutáneas crónicas.

Las infecciones de heridas por quemaduras (cap. 97) por *P. aeruginosa* constituyen uno de los problemas más importantes causados por este organismo. El rasgo característico de ellas es un cuadro clínico diferenciado de sepsis, con recuentos de colonias que superan los 10^5 microorganismos. Suele haber formación progresiva de una escara necrótica negra, con o sin bacteriemia. La infección de la herida puede también ocurrir en úlceras por decúbito y en sitios quirúrgicos.

Infecciones endovasculares

P. aeruginosa puede causar infecciones endovasculares, incluida la endocarditis infecciosa (cap. 61), principalmente de las válvulas nativas, pero también de las protésicas. Los aneurismas micóticos (cap. 377) pueden producirse en el contexto de una endocarditis. En consumidores de drogas intravenosas (cap. 365), el origen suelen ser las agujas y otros materiales contaminados. En ellos, *P. aeruginosa* produce incluso brotes de endocarditis. Las manifestaciones de la endocarditis por *P. aeruginosa* se asemejan a las de otras endocarditis agudas, excepto porque son más indolentes que la endocarditis por *S. aureus*. *P. aeruginosa* también puede provocar una tromboflebitis séptica.

Infecciones intraabdominales y gastrointestinales

P. aeruginosa puede estar implicada en infecciones intraabdominales complicadas, normalmente como parte de una infección polimicrobiana. Se recupera en casos de peritonitis secundaria, peritonitis terciaria, peritonitis asociada a la diálisis peritoneal ambulatoria continua (cap. 117), peritonitis bacteriana espontánea (cap. 139) y abscesos intraabdominales. Las infecciones digestivas por *P. aeruginosa* comprenden la enterocolitis necrosante en niños y la tiflitis en pacientes neutropénicos (enterocolitis neutropénica; cap. 128).

Infecciones por *P. aeruginosa* infrecuentes

P. aeruginosa puede causar infecciones en los espacios interdigitales de los pies; paroniquia, el «síndrome de la uña verde» como resultado de la difusión de piocianina en el lecho ungueal, y el síndrome del pie caliente por *Pseudomonas,* que se manifiesta con nódulos plantares dolorosos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Infecciones por especies de *Pseudomonas* distintas de *P. aeruginosa*

P. fluorescens induce bacteriemia asociada a catéteres venosos centrales o transfusiones. En particular, en EE. UU. se produjo un brote multiestatal debido a la utilización de suero salino heparinizado contaminado. Los informes sobre infecciones por *P. stutzeri* en incluyen peritonitis, meningitis, endocarditis, neumonía, bacteriemia y endoftalmitis. Se han notificado casos de *P. putida* como patógeno causante de bacteriemia, neumonía, colecistitis, colangitis, e infecciones de la piel y los tejidos blandos.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple son especialmente valiosas en entornos de unidades de cuidados intensivos, donde es importante un diagnóstico rápido.[15] La PCR en este contexto tiene una sensibilidad notificada del 96,5% y una especificidad del 99,7%, y también puede proporcionar información sobre la susceptibilidad a los antibióticos.[16] Sin embargo, el papel de la PCR multiplex aún está evolucionando, por lo que el diagnóstico definitivo de *P. aeruginosa* suele depender del cultivo del patógeno a partir de diversas muestras o fluidos biológicos humanos (sangre, orina, esputo, lavado broncoalveolar, pleural, líquido cefalorraquídeo, herida, quemadura, pus) pertinentes a la presentación clínica. Una tinción de Gram de la muestra biológica indicada puede proporcionar a menudo pistas provisionales mientras se esperan los resultados del cultivo. La tomografía computarizada del cerebro, el tórax, el abdomen, la pelvis o la resonancia magnética del cerebro, la columna vertebral o la zona ósea sintomática pueden documentar la presencia de infección, pero no pueden corroborar que *P. aeruginosa* sea el patógeno potencial.

Para el diagnóstico de endocarditis se recomiendan tres series de hemocultivos en el plazo de 1 h y el uso expeditivo de la ecocardiografía. En el caso de la neumonía asociada a la ventilación mecánica se prefiere la aspiración endotraqueal con cultivos semicuantitativos a la toma de muestras invasiva (realización de broncoscopia para lavado broncoalveolar u obtención de muestras a través de un cepillo de muestras protegido o toma de muestras bronquiales a ciegas).

En los pacientes con otitis por *Pseudomonas,* es el único microorganismo cultivado en un tercio de los pacientes, pero forma parte de una infección polimicrobiana en los demás. En la otitis externa maligna, las muestras de cultivo deben tomarse del conducto auditivo externo. Los hallazgos de la tomografía computarizada o la resonancia magnética muestran destrucción de la articulación temporomandibular, afectación de tejidos blandos de la fosa infratemporal o nasofaríngeos y evidencia de meningitis o empiema. En la osteomielitis se precisa en ocasiones una muestra de hueso obtenida mediante aspiración con aguja fina guiada por TC o una biopsia ósea abierta y el cultivo correspondiente si los hemocultivos son estériles. Las características del líquido cefalorraquídeo en la meningitis por *P. aeruginosa* son iguales a las de la meningitis piógena. El diagnóstico diferencial incluye otros patógenos bacterianos y fúngicos que pueden provocar el mismo espectro de enfermedades, especialmente en el entorno hospitalario (cap. 261). La otitis externa, la infección tras una herida en la uña o la infección tras la inmersión en agua pueden proporcionar algunas pistas importantes para sugerir la presencia de *P. aeruginosa*. Otras pistas pueden provenir de saber que el paciente tiene una condición de alta probabilidad de padecer una infección por *P. aeruginosa* (p. ej., pacientes neutropénicos, pacientes con quemaduras y heridas, pacientes con fibrosis quística, pacientes que tienen equipos insertados médicamente o cuerpos extraños).

En ocasiones, se necesita perspicacia clínica para diferenciar la infección franca debida a *P. aeruginosa* de la colonización. Las pistas incluyen síntomas y signos locales (dolor, eritema, necrosis, exudado, edema, pérdida de función, disuria, tos productiva) o síntomas y signos sistémicos (fiebre, hipotensión, taquicardia, disnea, hipoxia, erupción cutánea, fallo orgánico, cambio radiológico de imágenes previas) de infección.

TRATAMIENTO

En pacientes neutropénicos, la posibilidad de infección por *P. aeruginosa* requiere una terapia empírica como la que se utilizaría para la bacteriemia por *Pseudomonas*. En otros contextos de alta probabilidad (p. ej., pacientes con quemaduras, fibrosis quística, cuerpos extraños insertados o hallazgos clásicos en ojos, oídos o piel), la cobertura antibiótica para *Pseudomonas* está indicada hasta que los datos microbiológicos de los cultivos o las pruebas de PCR excluyan las pseudomonas y establezcan una causa alternativa. Es posible aplicar un protocolo de desescalada para limitar el espectro antibiótico.

Tratamiento de la bacteriemia por *P. aeruginosa*

Opciones de antibióticos

En el caso de infecciones graves asociadas a insuficiencia respiratoria (cap. 90) y shock séptico (cap. 94), la terapia combinada empírica[17] para la bacteriemia por *P. aeruginosa* debe iniciarse en el plazo de 1 h. Las opciones incluyen un β-lactámico antipseudomonas más un aminoglucósido o una fluoroquinolona en 1 h. Las alternativas asociadas a una menor toxicidad sin comprometer la eficacia son la monoterapia con β-lactámico/inhibidor de la β-lactamasa (piperacilina-tazobactam) o un carbapenémico antipseudomonas (meropenem o imipenem-cilastatina). Sin embargo, la terapia combinada no debe utilizarse de forma rutinaria para el tratamiento continuo de la mayoría de las demás infecciones graves, incluidas la bacteriemia y la sepsis sin shock, o para la sepsis/bacteriemia neutropénica.[18]

Los datos locales de susceptibilidad antimicrobiana *in vitro* relativos al nivel de resistencia de los aislados clínicos locales de *P. aeruginosa* a diversos antibióticos deben guiar la elección de esta terapia empírica inicial.[19] Cerca del 25% de las cepas de *P. aeruginosa* que causan infecciones del torrente sanguíneo en pacientes hospitalizados son resistentes a las fluoroquinolonas, cerca del 20% a los carbapenémicos y cerca del 15% a la piperacilina-tazobactam.[20] Dependiendo de la susceptibilidad antibiótica de los aislados de *P. aeruginosa* que se encuentren habitualmente en un entorno específico, uno de los siguientes regímenes sería apropiado para la bacteriemia por *P. aeruginosa*, siempre que la función renal evaluada por el aclaramiento de creatinina sea relativamente normal (> 50-60 ml/min): piperacilina-tazobactam intravenoso (3,375-4,5 g en infusión durante 4 h cada 6-8 h), ceftacidima (2 g cada 8 h), cefepima (2 g cada 8-12 h), meropenem (1-2 g en infusión durante 3 h cada 8 h), imipenem (0,5-1 g cada 6 h), doripenem (0,5 g [infusión de 1 h] cada 8 h) o aztreonam (1,5-2 g cada 6-8 h, utilizado principalmente en pacientes con alergia a los β-lactámicos). La adición de un aminoglucósido a esas pautas depende del nivel de resistencia a antibióticos β-lactámicos observado en cada centro. Si está indicada la administración de un segundo fármaco, amikacina (15 mg/kg cada 24 h), puede añadirse al tratamiento β-lactámico. También puede considerarse la adición de ciprofloxacino (400 mg i.v. cada 8-12 h) en lugar de un aminoglucósido. Para las bacterias resistentes a todos los β-lactámicos (incluidos los carbapenémicos) y las quinolonas, se recomienda ceftacidima-avibactam (2,25 g cada 8 h administrados durante 3 h) o imipenem-cilastatina-relebactam (1,25 g cada 6 h).[21]

Si *Pseudomonas* es resistente a los carbapenémicos, las opciones incluyen la polimixina B, la fosfomicina y varias formas de colistina.[22] Para la polimixina B, una dosis de carga de 20.000 a 25.000 UI/kg durante 1 h debe ir seguida de 1,25 a 1,5 mg/kg (equivalente a 12.500-15.000 UI/kg) cada 12 h, en infusión durante 1 h. También puede utilizarse una formulación parenteral de fosfomicina sódica (8 g cada 8 h en infusión durante 6 h), solo en combinación con otros antibióticos de espectro antipseudomonas. Las diversas formas de colistina requieren una dosificación cuidadosa bajo la dirección de un experto en enfermedades infecciosas.

Las directrices actuales aconsejan entonces la desescalada a la terapia de agente único más apropiada en respuesta al perfil de susceptibilidad o a la mejoría clínica o resolución de la infección después de 3 a 5 días. La duración total del tratamiento de la bacteriemia suele ser aproximadamente de 14 días en pacientes no neutropénicos. De 8 a 10 días pueden ser igualmente eficaces en la bacteriemia no complicada, pero los cursos más largos son apropiados para pacientes con focos de infección no drenables, endocarditis, osteomielitis, abscesos cerebrales o renales, deficiencias inmunitarias, incluida la neutropenia, o una respuesta clínica lenta. La duración del tratamiento de la endocarditis debe ser de 6 semanas, además de la posible cirugía cardiotorácica. En pacientes neutropénicos son necesarios al menos 14 días, y los antibióticos deben continuarse hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea igual o superior a 500 células/μl. La bacteriemia en el paciente neutropénico puede requerir un curso prolongado de 4 a 6 semanas de tratamiento antibiótico adecuado en presencia de endocarditis, infección profunda, trombosis séptica o bacteriemia persistente que se produzca más de 72 h después de la retirada de un catéter.[23]

Se recomienda la retirada de un catéter vascular infectado o de otro dispositivo extraño infectado (catéter urinario, implante) para controlar la infección relacionada con el dispositivo debida a *P. aeruginosa*. También es esencial el control de eventuales nidos de infección (drenaje de un absceso o empiema, escisión de tejido necrótico). Si el foco puede controlarse, de 7 a 10 días de tratamiento antibiótico suele ser suficiente.

Tratamiento de la infección pulmonar

Opciones de antibióticos

Los pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica y neumonía asociada a la asistencia sanitaria debida a *P. aeruginosa* pueden tener cepas resistentes a muchos antibióticos. Siempre que la función renal y hepática sea normal, puede iniciarse un tratamiento empírico con doble cobertura antipseudomonas utilizando: 1) ceftacidima i.v. (2 g cada 8 h), cefepima (2 g cada 8-12 h), imipenem (500 mg cada 6 h o 1 g cada 8 h), meropenem (1 g cada 8 h), piperacilina-tazobactam (4,5 g cada 6 h) o aztreonam (2 g i.v. cada 8 h) más una quinolona (levofloxacino, 750 mg i.v. una vez al día, o ciprofloxacino, 400 mg i.v. cada 8 h) o un aminoglucósido (amikacina, 15-20 mg/kg una vez al día, con un nivel valle inferior a 4-5 μg/ml para la amikacina, gentamicina, 5-7 mg/kg i.v. cada 24 h, o tobramicina, 5-7 mg/kg cada 24 h) o una polimixina. La dosificación se basa en la actividad de la colistina: 30 mg de actividad de colistina (que corresponde a 80 mg aproximadamente del profármaco colistimetato) corresponden a 1 millón de unidades internacionales. En ausencia de otras opciones, se sugiere el aztreonam como complemento de otro β-lactámico para el tratamiento de la neumonía asociada a la ventilación mecánica y para la neumonía asociada a la asistencia sanitaria. Las opciones adicionales incluyen ceftacidima-avibactam (2 g de ceftacidima y 0,5 de avibactam en infusión durante 2 h si el aclaramiento de creatinina es > 50 ml/min, con modificaciones si es inferior); ceftolozano-tazobactam[A1] (3 g cada 8 h en infusión durante 1 h si el aclaramiento de creatinina es > 50 ml/min, con modificaciones si es inferior); cefiderocol[A2] (2 g cada 8 h en infusión durante 3 h si el aclaramiento de creatinina es > 60 ml/min, con modificaciones si es inferior), o imipenem-cilastatina-relebactam[A3] (500 mg + 500 mg + 250 mg cada 6 h en infusión durante 30 min si el aclaramiento es de 60 a 89 ml/min o superior y 0,75 g [imipenem 300 mg, cilastatina 300 mg y relebactam 150 mg]

si el aclaramiento es de 30 a 59 ml/min, con modificaciones si es inferior). El doripenem no está recomendado para la neumonía.

Si los pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica/neumonía asociada a la asistencia sanitaria debida a *P. aeruginosa* no están en shock séptico ni presentan un alto riesgo de muerte, y si se conocen los resultados de las pruebas de sensibilidad a los antibióticos, las directrices actuales sugieren cambiar a monoterapia. Sin embargo, la terapia combinada debe continuarse en pacientes con shock o un alto riesgo de muerte. Un tratamiento antibiótico de 7 días es la recomendación actual para la neumonía asociada al ventilador y la neumonía asociada al hospital, dependiendo de la tasa de mejora de los parámetros clínicos, radiológicos y de laboratorio.

Fibrosis quística

Los aminoglucósidos no son óptimamente activos en los pulmones en las concentraciones utilizadas para la administración intravenosa, y el ciprofloxacino oral (750 mg cada 12 h) es tan bueno como la terapia intravenosa para los pacientes con fibrosis quística (cap. 77).[A4] La administración de aminoglucósido aerosolizado también puede proporcionar niveles adecuados del fármaco en el árbol traqueobronquial. La tobramicina inhalada (300 mg diarios) y el aztreonam lisina (75 mg tres veces al día durante 28 días) son seguros y eficaces para los pacientes con fibrosis quística.[A5] La colistina inhalada, que también es eficaz y segura en pacientes con fibrosis quística, puede combinarse con una polimixina intravenosa (colistina o polimixina B: v. más arriba) en pacientes sin fibrosis quística de forma compasiva si *P. aeruginosa* solo es susceptible a las polimixinas.

Endocarditis

Para el tratamiento de la endocarditis se aconseja una terapia antibiótica combinada con un β-lactámico (penicilina o cefalosporina o un carbapenémico [meropenem o imipenem]) antipseudomonas y un aminoglucósido o una fluoroquinolona antipseudomonas durante 6 semanas. La cirugía es necesaria en un número significativo de pacientes con endocarditis del lado izquierdo por *P. aeruginosa,* pero es de esperar que pueda evitarse en la endocarditis del lado derecho, ya que el antecedente de consumo de drogas intravenosas expondrá al paciente al riesgo subsiguiente de endocarditis de la válvula protésica.

Meningitis/infección cerebral

El tratamiento estándar de la meningitis por *P. aeruginosa* comprende ceftacidima o cefepima. Otras alternativas son aztreonam, ciprofloxacino y meropenem, y en estos casos se pueden añadir aminoglucósidos. La duración del tratamiento debe ser de un total de 3 semanas o de 2 semanas después del primer cultivo de líquido cefalorraquídeo estéril. El absceso cerebral y el empiema epidural y subdural suelen precisar drenaje quirúrgico, además de antibióticos.

Para las infecciones del líquido cefalorraquídeo relacionadas con la derivación, la extracción de todos los componentes de la derivación infectada más una terapia antimicrobiana adecuada parece ser el tratamiento más eficaz. Para los pacientes con una derivación infectada, la dosis intraventricular diaria es de 1 a 8 mg para la gentamicina, de 5 a 20 mg para la tobramicina, de 5 a 50 mg (normalmente 30 mg) para la amikacina, 5 mg para la polimixina B y 10 mg para la colistina. En comparación, la ventriculitis asociada al catéter de drenaje parece desaparecer más rápidamente con el catéter colocado hasta que la infección haya desaparecido. La rederivación (colocación de una nueva derivación) requiere de 10 a 14 días de cultivo de líquido cefalorraquídeo estéril. Los abscesos cerebrales requieren aspiración o drenaje, si es posible, salvo que sean múltiples, su localización resulte poco accesible, tengan un tamaño reducido (menos de 2,5 cm) o el paciente corra un riesgo quirúrgico inaceptablemente alto. Además, es necesario un tratamiento antibiótico durante 6 semanas después de un drenaje adecuado y durante 6-8 semanas si no se realiza el drenaje.

Infecciones oculares

Para la queratitis, se recomiendan los aminoglucósidos tópicos o las fluoroquinolonas. Si la afectación es extensa, puede administrarse ceftacidima o gentamicina mediante inyección subconjuntival.

Para la endoftalmitis, la terapia incluye antibióticos sistémicos e intravítreos. Para esta entidad, el antibiótico más habitual es la ceftacidima. Los aminoglucósidos también se inyectan por vía subconjuntival, intraocular y, a veces, intravenosa. Generalmente se realiza una cirugía complementaria para extraer el vítreo infectado (vitrectomía).

Infecciones de oído

La otitis externa aguda se trata con agentes antibióticos tópicos (soluciones óticas), como ácido acético (ácido acético al 2% y ácido acético al 2%/hidrocortisona al 1%), soluciones óticas que contienen aminoglucósidos (neomicina más polimixina B e hidrocortisona) o soluciones óticas que contienen quinolonas (ciprofloxacino al 0,2%/hidrocortisona al 0,1%, ciprofloxacino al 0,3%/dexametasona al 0,1% u ofloxacino al 0,3%). Son asimismo útiles la cuidadosa retirada de residuos y la limpieza con una mezcla de ácido acético, alcohol y agua destilada. La oreja debe protegerse de arañazos o lesiones mecánicas. Los oídos con drenaje crónico requieren un tratamiento tópico más intensivo.

La otitis externa maligna requiere el desbridamiento del conducto auditivo externo, incluido cualquier tejido necrótico, cartílago y hueso adyacente. Es necesario un tratamiento antibiótico con ciprofloxacino intravenoso (generalmente 400 mg i.v. cada 8-12 h, pero 750 mg por vía oral cada 12 h si no hay afectación de los nervios craneales) o un β-lactámico antipseudomonas (una cefalosporina como la ceftacidima o la cefepima, un carbapenémico [meropenem o imipenem] o un monobactam) dosificado como para la bacteriemia durante 6-8 semanas. Un buen control glucémico es muy importante para la resolución de la infección.

Infección urinaria

La mayoría de las infecciones urinarias por *P. aeruginosa* (cap. 263) son complicadas. Si es posible, deben retirarse las sondas urinarias, las endoprótesis o los cálculos. En general, bastan de 7 a 10 días de tratamiento antibiótico, pero se recomiendan hasta 2 semanas en caso de pielonefritis grave. Los abscesos (renales, perirrenales) deben drenarse (especialmente si son ≥ 3 cm), y debe administrarse un tratamiento prolongado de antibióticos (de 4 a 6 semanas). Las quinolonas (ciprofloxacino, 400 mg i.v. cada 8-12 h), el levofloxacino (750 mg i.v. una vez al día) y los aminoglucósidos (p. ej., amikacina 15 mg/kg cada 24 h) tienen la ventaja farmacodinámica de unas excelentes concentraciones en el tracto urinario. Los antipseudomonas β-lactámicos/inhibidores de la β-lactamasa (p. ej., piperacilina-tazobactam 4,5 g cada 8 h) y los carbapenémicos (p. ej., doripenem 500 mg i.v. [infusión durante 1 h] cada 8 h durante 10 días) son igualmente aceptables, dados sus niveles normalmente altos de excreción urinaria. Ceftacidima-avibactam (2 g de ceftacidima y 0,5 de avibactam, en infusión durante 2 h y administrados cada 8 h, cuando el aclaramiento de creatinina es > 50 ml/min, con modificaciones si es inferior) y ceftolozano-tazobactam (1,5 g cada 8 h; la mitad de la dosis sugerida para la neumonía; en infusión durante 1 h si el aclaramiento de creatinina es > 50 ml/min, con modificaciones si es inferior) son otras opciones. Para *P. aeruginosa* difícil de tratar, la ceftacidima-avibactam,[A6] el ceftolozano-tazobactam, el imipenem-cilastatina-relebactam[A7] y el cefiderocol (como dosis para la bacteriemia) son agentes de primera línea para la cistitis, la pielonefritis y las infecciones urinarias complicadas. Una dosis única de aminoglucósido (p. ej., amikacina 15 mg/kg cada 24 h) también es una opción para la cistitis. Para la pielonefritis y las infecciones urinarias complicadas, el tratamiento alternativo sugerido es el aminoglucósido una vez al día (p. ej., amikacina 15 mg/kg cada 24 h).

Infecciones intraabdominales

En el caso de las infecciones intraabdominales, el drenaje de cualquier cavidad abscesificada es fundamental. Las opciones antibióticas incluyen los mismos tratamientos que para las infecciones urinarias complicadas. Para las infecciones difíciles de tratar se sugiere como tratamiento preferente ceftacidima-avibactam, ceftolozano-tazobactam[A8] o imipenem-cilastatina-relebactam, en las mismas dosis señaladas anteriormente, con cefiderocol como alternativa solo si no se toleran estos antibióticos. Para las infecciones intraabdominales complicadas, la ceftacidima-avibactam (2,5 g cada 8 h) y el ceftolozano-tazobactam (1,5 g cada 8 h) deben combinarse con metronidazol (dosis de carga 15 mg/kg en infusión durante 1 h, y dosis de mantenimiento 7,5 mg/kg en infusión durante 1 h cada 6 h) para la cobertura anaerobia. La duración del tratamiento antibiótico debe ser de 7 a 10 días.

Infecciones cutáneas

El ectima gangrenoso se trata como en el caso de la bacteriemia. La infección de la herida por quemadura requiere un amplio desbridamiento de la escara colonizada o del tejido necrótico, además del tratamiento antibiótico, que es como para la bacteriemia.

La foliculitis del *jacuzzi* suele ser autolimitada; en las infecciones más difíciles, el ciprofloxacino oral (500 mg dos veces al día durante 7 días) resulta eficaz. Para las infecciones del espacio interdigital del pie se recomiendan compresas tópicas de ácido acético (del 3 al 5%) de dos a cuatro veces al día durante 4-16 semanas. Es necesario el tratamiento concomitante de la *tinea pedis* (cap. 405), si está presente. Si fracasa la terapia típica, se recomienda el desbridamiento de la parte onicolítica de la uña y el ciprofloxacino oral (500 mg dos veces al día durante 7 días). Se han utilizado también polimixinas por vía tópica.

Infección ósea

La osteocondritis que complica las heridas punzantes del pie requiere antibióticos intravenosos (cefepima, ceftacidima o piperacilina-tazobactam) en las mismas dosis que para la bacteriemia o ciprofloxacino oral (500 mg dos veces al día durante 7-14 días), además de biopsia de tejido y extirpación del cartílago necrótico.

La osteomielitis vertebral requiere drenaje quirúrgico en presencia de compromiso neurológico, destrucción vertebral significativa con inestabilidad, un absceso epidural grande, dolor de espalda intratable o fracaso del tratamiento médico. Los pacientes deben recibir un tratamiento de 6 semanas con los siguientes antibióticos: como primera elección (ajustados a la función renal) están la cefepima (2 g i.v. cada 8-12 h) o el meropenem (1 g i.v. cada 8 h) o el doripenem (500 mg i.v. cada 8 h). Las alternativas incluyen el ciprofloxacino (750 mg p.o. cada 12 h o 400 mg i.v. cada 8 h) o la ceftacidima (2 g i.v. cada 8 h). Para los pacientes alérgicos a la penicilina y las cepas resistentes a la quinolona, se sugiere aztreonam (2 g i.v. cada 8 h). La terapia combinada con el uso de un β-lactámico antipseudomonas más ciprofloxacino o un β-lactámico antipseudomonas más un aminoglucósido puede considerarse cuando el espacio discal se ha infectado por siembra hematógena.

Para el tratamiento de la osteomielitis crónica, el ciprofloxacino oral (750 mg dos veces al día) durante 6-12 semanas es aceptable como alternativa al tratamiento parenteral. La osteomielitis crónica y la osteomielitis esternoarticular suelen requerir el desbridamiento del tejido óseo necrótico. En caso de infección de la articulación protésica, suele ser necesaria la extracción de la prótesis (intercambio en dos fases normalmente en EE. UU., pero también se ha utilizado el intercambio en una fase).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PREVENCIÓN

La prevención primaria incluye evitar la contaminación del agua por *Pseudomonas* tanto en el entorno público como en el hospitalario. Dado que los brotes se han relacionado con bañeras de hidromasaje, piscinas y spas, es esencial un tratamiento antibacteriano adecuado del agua. Debe evitarse la contaminación de los diversos equipos y dispositivos (es decir, implantes de mama, implantes oculares y dispositivos de irrigación de senos nasales). Lavarse las manos es fundamental. La filtración del agua en el punto de uso hospitalario puede ser útil. Las medidas de barrera adoptadas por el personal de enfermería pueden reducir la transmisión horizontal, especialmente en el entorno de los cuidados críticos. El aislamiento de pacientes infectados por *P. aeruginosa* y medidas estrictas de control de infecciones (personal y equipos especiales, uso de guantes y bata) pueden ser necesarios para evitar la transmisión intrahospitalaria. No obstante, incluso las soluciones antisépticas pueden estar contaminadas por *P. aeruginosa.*

PRONÓSTICO

Incluso con tratamiento, se han notificado tasas de mortalidad del 30% para la bacteriemia por *P. aeruginosa,* neumonía, infecciones óseas e infecciones del SNC, con tasas de mortalidad 2 veces superiores cuando se utilizan antibióticos inadecuados (normalmente para cepas multirresistentes). Por otro lado, las infecciones por *P. aeruginosa* se asocian a prolongación de la hospitalización y mayores costes médicos. La pérdida de visión es una grave consecuencia de la infección oftálmica. Es probable que, en los próximos años, la resistencia antibiótica asociada a *P. aeruginosa* siga suponiendo una enorme carga en cuanto a vidas humanas y recursos económicos.

La otitis externa suele resolverse sin secuelas, pero puede causar supuración o progresar a otitis media supurativa crónica, pericondritis o mastoiditis aguda.

INFECCIONES POR *BURKHOLDERIA*

Los bacilos gramnegativos miembros del género *Burkholderia* incluyen *B. pseudomallei, B. mallei* y el complejo *B. cepacia*. *B. cepacia* y *B. pseudomallei* son bacterias móviles, gramnegativas, que no fermentan la lactosa, mientras que *B. mallei* no es móvil.

MELIOIDOSIS (*BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI*)

La melioidosis, que es una infección debida a *Burkholderia pseudomallei,* se da principalmente en el Sudeste Asiático y Australia[24] (donde su incidencia es de unos 50/100.000 habitantes), así como en el subcontinente indio y Sri Lanka. Sin embargo, también se ha registrado en México, el norte de Sudamérica y Madagascar. Más de tres cuartas partes de los casos se producen durante la estación de lluvias local. El portal de entrada incluye el sistema respiratorio, la piel y el sistema gastrointestinal, con una intensa inflamación con formación de abscesos y necrosis en los órganos afectados, como la piel, el hígado, el bazo o los pulmones. La infección también puede afectar a los viajeros inmunocompetentes a las regiones mencionadas. Los factores de riesgo de adquisición de melioidosis comprenden insuficiencia renal, diabetes mellitus, consumo de cantidades importantes de alcohol, enfermedad respiratoria crónica, talasemia, tratamiento con glucocorticoides y cáncer.

Las manifestaciones clínicas varían desde infección asintomática a infección cutánea localizada, neumonía y sepsis fulminante por bacteriemia.[25] La formación de abscesos es habitual. Otras manifestaciones son artritis séptica, osteomielitis, prostatitis, trastornos neurológicos (p. ej., encefalitis del tronco del encéfalo asociada a parálisis de nervios craneales o mielitis con debilidad motora periférica), y afectación del riñón y el bazo. La parotiditis supurativa, bilateral en el 10% de los casos, se observa en Tailandia y Camboya. La bacteria puede permanecer latente y luego reactivarse aproximadamente en el 75% de los casos.

El cultivo sigue siendo la piedra angular del diagnóstico. La serología y la PCR tienen altas especificidades, pero sus sensibilidades actuales están por debajo del 80%.[26]

TRATAMIENTO

La bacteriemia requiere de 10 a 14 días de ceftacidima intravenosa (2 g cada 8 h), meropenem (1 g cada 8 h) o imipenem (1 g cada 6 h).[27] El cambio de ceftacidima a meropenem está justificado si el paciente desarrolla un fallo orgánico o un nuevo foco de infección, o si los hemocultivos siguen siendo positivos tras 1 semana de tratamiento. En casos de shock séptico en curso, abscesos orgánicos o profundos, enfermedad pulmonar extensa, osteomielitis, artritis séptica o melioidosis con manifestaciones neurológicas, el tratamiento parenteral a menudo debe continuarse durante 4 semanas o más. Tras los antibióticos intravenosos iniciales, se requiere un tratamiento de erradicación oral de 12 semanas con trimetoprim-sulfametoxazol (320 mg/1.600 mg dos veces al día para pacientes que pesen más de 60 kg; 240 mg/1.200 mg dos veces al día para pacientes que pesen entre 40 y 60 kg).[A9] Las alternativas en caso de alergia o acontecimientos adversos son amoxicilina-clavulanato (tres comprimidos de 500/125 mg tres veces al día para pacientes con un peso igual o superior a 60 kg; dos comprimidos de 500/125 mg tres veces al día para pacientes con un peso inferior a 60 kg).

B. pseudomallei es un agente clase B de bioterrorismo (cap. 19), por lo que es obligatorio un control adecuado de la infección y la notificación a las autoridades. La profilaxis postexposición puede ser necesaria durante 3 semanas con trimetoprim-sulfametoxazol o amoxicilina/clavulanato en las mismas dosis que para el tratamiento de erradicación oral.

MUERMO (*BURKHOLDERIA MALLEI*)

El muermo es una infección equina debida a *B. mallei.* Los seres humanos adquieren la enfermedad por contacto con caballos o, con menor frecuencia, con burros o mulas en un contexto ocupacional. La enfermedad ha sido erradicada en muchos países, pero pueden darse casos, especialmente asociados a un riesgo laboral en veterinarios, estudiantes de veterinaria, herradores (cuidadores de cascos), desolladores (trabajadores de la piel), transportistas, soldados, personal de mataderos, granjeros y aficionados a la hípica. *B. mallei* sigue siendo una causa importante de zoonosis y es también un importante agente bioterrorista de clase B (cap. 19).

Las manifestaciones clínicas son principalmente traqueobronquitis, neumonía, lesiones cutáneas o linfoadenopatía.

DIAGNÓSTICO

La identificación del patógeno se basa en el cultivo de los fluidos biológicos pertinentes. Como complemento, las pruebas de PCR pueden ser útiles.

TRATAMIENTO

El enfoque del tratamiento es similar al de la melioidosis, inicialmente con meropenem, imipenem o ceftacidima por vía intravenosa, y después con trimetoprim-sulfametoxazol por vía oral durante entre 3 y 12 meses.

BURKHOLDERIA CEPACIA

B. cepacia es un patógeno vegetal y humano. *B. cepacia* pertenece al complejo *B. cepacia,* que comprende también las especies *B. ambifaria, B. anthina, B. arboris, B. cenocepacia, B. contaminans, B. diffusa, B. dolosa, B. latens, B. lata, B. metallica, B. multivorans, B. pseudomultivorans, B. pyrrocinia, B. seminalis, B. stabilis, B. stagnalis, B. territorii, B. ubonensis* y *B. vietnamiensis. B. cenocepacia, B. multivorans* y *B. cepacia* son las especies predominantes del complejo *B. cepacia,* que infectan principalmente a pacientes con fibrosis quística (cap. 77), enfermedad granulomatosa crónica (cap. 153), drepanocitosis (cap. 149), quemaduras (cap. 97), bronquiectasias (cap. 78) o neoplasias. Sin embargo, las infecciones por *B. cenocepacia, B. multivorans* y *B. cepacia* (y de otras especies del complejo *B. cepacia*) pueden infectar a pacientes hospitalizados con catéteres venosos centrales, manipulación del tracto urogenital (cateterismo, inserción de instrumentos y biopsia), quemaduras y heridas (quirúrgicas y de otro tipo). En el entorno hospitalario, los brotes se han relacionado con medicamentos aerosolizados, soluciones de clorhexidina, servilletas y ropa prefabricada.[28] También se produce la transmisión horizontal de paciente a paciente, con una morbilidad y mortalidad significativas.

El complejo *B. cepacia* está implicado en infecciones pulmonares, sanguíneas y de otras localizaciones en pacientes inmunodeprimidos e incluso en pacientes inmunocompetentes. Los pacientes con fibrosis quística suelen ser inicialmente portadores asintomáticos, pero pueden desarrollar una neumonía asociada a un deterioro progresivo de la función pulmonar. La presentación más dramática es el síndrome cepacia, que es una neumonía necrosante fulminante a menudo acompañada de bacteriemia. Otras manifestaciones son la meningitis, la endoftalmitis, la pericarditis, la endocarditis, la infección de heridas por quemaduras, la colangitis, la peritonitis, los abscesos en el abdomen, el perineo o el escroto y la neumonía postrasplante de pulmón. El diagnóstico se basa en el cultivo de los fluidos biológicos pertinentes. Las pruebas PCR también pueden ayudar a acelerar el diagnóstico.

TRATAMIENTO

El trimetoprim-sulfametoxazol (10-15 mg/kg/día en función del componente trimetoprim) es el tratamiento de primera línea, pero algunos aislados son resistentes a él. Otras opciones de primera línea son el meropenem (1-2 g cada 8 h) o la ceftacidima (2 g cada 8 h). La minociclina (100 mg i.v. cada 12 h) es una opción de segunda línea. El ciprofloxacino, la ticarcilina/clavulanato y la piperacilina/tazobactam pueden utilizarse en función de las pruebas de sensibilidad. En pacientes críticos, especialmente con especies resistentes, puede ser necesario un tratamiento antibiótico combinado.

PRONÓSTICO

La melioidosis está asociada a una tasa de mortalidad del 14% en Australia y hasta del 40% en el Sudeste Asiático. El muermo es poco frecuente en humanos, pero la mortalidad incluso con tratamiento es de alrededor del 40 al 50%. *B. cepacia* tiene predilección por los pacientes con fibrosis quística y a menudo indica un empeoramiento del pronóstico general en estos pacientes. En los pacientes que presentan el síndrome cepacia, la supervivencia es inusual. Además, *B. cepacia* afecta negativamente al trasplante y muchos centros no realizarán el trasplante cuando *B. cepacia* esté presente debido al grave pronóstico asociado a la infección en el período postrasplante.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Folic MM, Djordjevic Z, Folic N, et al. Epidemiology and risk factors for healthcare-associated infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Chemother*. 2021;33:294-301.
2. Reynolds D, Kollef M. The epidemiology and pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: an update. *Drugs*. 2021;81:2117-31.
3. Al-Wrafy FA, Alariqi R, Noman EA, et al. *Pseudomonas aeruginosa* behaviour in polymicrobial communities: the competitive and cooperative interactions conducting to the exacerbation of infections. *Microbiol Res*. 2023;268:127298.
4. Zhang Y, Zheng Y, Dong F, et al. Epidemiology of febrile neutropenia episodes with Gram-negative bacteria infection in patients who have undergone chemotherapy for hematologic malignancies: a retrospective study of 10 years' data from a single center. *Infect Drug Resist*. 2020;13:903-10.
5. Teelucksingh K, Shaw E. Clinical characteristics, appropriateness of empiric antibiotic therapy, and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia across multiple community hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2022;41:53-62.
6. Cabrera-Aguas M, Khoo P, Watson SL. Infectious keratitis: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022;50:543-62.
7. Treviño González JL, Reyes Suárez LL, Hernández de León JE. Malignant otitis externa: an updated review. *Am J Otolaryngol*. 2021;42:102894.
8. Yin Y, Zhao C, Li H, et al. Clinical and microbiological characteristics of adults with hospital-acquired pneumonia: a 10-year prospective observational study in China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40:683-90.
9. Wu X, Li Y, Zhang M, et al. Etiology of severe community-acquired pneumonia in adults based on metagenomic next-generation sequencing: a prospective multicenter study. *Infect Dis Ther*. 2020;9:1003-15.
10. Crull MR, Somayaji R, Ramos KJ, et al. Changing rates of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2018;67:1089-95.
11. Rossi E, La Rosa R, Bartell JA, et al. *Pseudomonas aeruginosa* adaptation and evolution in patients with cystic fibrosis. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:331-42.
12. Pliska NN. *Pseudomonas aeruginosa* as the main causative agent of osteomyelitis and its susceptibility to antibiotics. *Drug Res (Stuttg)*. 2020;70:280-5.
13. Kizilates F, Keskin AS, Onder KD. Clinical features of post-operative nosocomial meningitis in adults and evaluation of efficiency of intrathecal treatment. *Surg Infect (Larchmt)*. 2021;22:1059-63.
14. Spernovasilis N, Psichogiou M, Poulakou G. Skin manifestations of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2021;34:72-9.
15. Capatina D, Feier B, Hosu O, et al. Analytical methods for the characterization and diagnosis of infection with *Pseudomonas aeruginosa*: a critical review. *Anal Chim Acta*. 2022;1204:339696.
16. Tenover FC, Nicolau DP, Gill CM. Carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* -an emerging challenge. *Emerg Microbes Infect*. 2022;11:811-4.
17. Ibrahim D, Jabbour JF, Kanj SS. Current choices of antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33:464-73.
18. Babich T, Naucler P, Karlsson Valik J. Combination versus monotherapy as definitive treatment for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: a multicentre retrospective observational cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76:2172-81.
19. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, et al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv*. 2019;37:177-92.
20. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015-2017. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41:1-18.
21. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of extended-spectrum β-lactamase producing Enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-*P. aeruginosa*). *Clin Infect Dis*. 2021;72:e169-83.
22. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019;39:10-39.
23. Fabre V, Amoah J, Cosgrove SE, et al. Antibiotic therapy for Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections: how long is long enough? *Clin Infect Dis*. 2019;69:2011-4.
24. Currie BJ, Mayo M, Ward LM, et al. The Darwin Prospective Melioidosis Study: a 30-year prospective, observational investigation. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:1737-46.
25. Currie BJ. Melioidosis and *Burkholderia pseudomallei*: progress in epidemiology, diagnosis, treatment and vaccination. *Curr Opin Infect Dis*. 2022;35:517-23.
26. Fairley L, Smith S, Maisrikrod S, et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic tests for diagnosis of melioidosis. *Acta Trop*. 2021;214:105784.
27. Gassiep I, Armstrong M, Norton R. Human melioidosis. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33 e00006-19.
28. Abdallah M, Abdalllah HA, Memish ZA. *Burkholderia cepacia* complex outbreaks among non-cystic fibrosis patients in the intensive care units: a review of adult and pediatric literature. *Infez Med*. 2018;26:299-307.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía de grado A

A1. Martin-Loeches I, Timsit JF, Kollef MH, et al. Clinical and microbiological outcomes, by causative pathogen, in the ASPECT-NP randomized, controlled, phase 3 trial comparing ceftolozane/tazobactam and meropenem for treatment of hospital-acquired/ventilator-associated bacterial pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77:1166-77.

A2. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:213-25.

A3. Titov I, Wunderink RG, Roquilly A, et al. A randomized, double-blind, multicenter trial comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin/relebactam versus piperacillin/tazobactam in adults with hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia (RESTORE-IMI 2 study). *Clin Infect Dis*. 2021;73:e4539-48.

A4. Langton Hewer SC, Smyth AR, Brown M, et al. Intravenous versus oral antibiotics for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis (TORPEDO-CF): a randomized controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8:975-86.

A5. Smith S, Rowbotham NJ, Regan KH. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD001021.

A6. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:226-40.

A7. Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, et al. RESTORE-IMI 1: a multicenter, randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of imipenem/relebactam vs colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2020;70:1799-808.

A8. Wilson GM, Fitzpatrick M, Walding K, et al. Meta-analysis of clinical outcomes using ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam, and meropenem/vaborbactam for the treatment of multidrug-resistant gram-negative infections. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8:ofaa651.

A9. Anunnatsiri S, Chaowagul W, Teparrukkul P, et al. A comparison between 12 versus 20 weeks of trimethoprim-sulfamethoxazole as oral eradication treatment for melioidosis: an open-label, pragmatic, multicenter, non-inferiority, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e3627-33.

283

ENFERMEDADES CAUSADAS POR *ACINETOBACTER* Y *STENOTROPHOMONAS*

KEITH S. KAYE Y ROBERT A. BONOMO

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

ACINETOBACTER

DEFINICIÓN

Organismo patógeno

El género *Acinetobacter* son bacterias gramnegativas, aerobias, cocobacilares, por lo general no fermentadoras de lactosa, de cultivo no difícil, no móviles, catalasa-positivas y oxidasa-negativas, aunque se cuestiona su descripción de «no móviles». El aspecto en la tinción de Gram de *Acinetobacter* depende en gran medida del ciclo vital. En las primeras fases de crecimiento, las especies de *Acinetobacter* tienen forma de bastón. En la fase estacionaria adquieren una morfología cocobacilar. *A. baumannii* y otros miembros del complejo *A. calcoaceticus-baumannii* (Acb) son los patógenos humanos más frecuentes[1] entre las más de 70 especies de *Acinetobacter* validadas (e-tabla 283-1, con 30 especies representativas) y las más de 20 especies descritas, pero no validadas ni nombradas.[2]

EPIDEMIOLOGÍA

Acinetobacter está presente en los alimentos y el agua,[3] y es capaz de colonizar muchas superficies corporales y causar infecciones prácticamente en todos los sistemas orgánicos. En EE. UU., el género *Acinetobacter* es una de las causas principales de neumonía asociada a la ventilación mecánica. En un principio, la mayoría de las infecciones se observaban solo en huéspedes gravemente enfermos, inmunodeprimidos o lesionados en unidades de cuidados intensivos (UCI), pero las infecciones también se producen en pacientes no de UCI y en los ingresados en centros de crónicos.[4] *Acinetobacter* es asimismo causa de sobreinfecciones que complican la evolución de los pacientes con el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2).[5] Desde la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE. UU. notificaron un aumento del 35% en los casos hospitalarios de *Acinetobacter* resistente a los carbapenémicos y del 78% en los casos de aparición hospitalaria.[6]

Por ejemplo, en las regiones tropicales de China, Asia, Australia y el Pacífico Sur, *Acinetobacter* llega a representar más del 15% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad. Los trastornos concomitantes frecuentes que predisponen a la neumonía adquirida en la comunidad por *Acinetobacter* son principalmente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 76), nefropatías (cap. 116), diabetes mellitus (cap. 210) y trastorno por consumo de alcohol. En Arabia Saudí, *Acinetobacter* es uno de los patógenos más habituales asociados a la neumonía asociada al ventilador de aparición tardía y recidivante.

Los brotes de infecciones cutáneas por *A. baumannii* fueron frecuentes entre el personal militar estadounidense en Irak y Afganistán. La infección por *Acinetobacter* también es cada vez más frecuente en pacientes de las unidades de quemados (cap. 97), con la consecuencia ocasional de brotes en toda la unidad. La frecuencia de esta infección suele ser mayor en verano que en las demás estaciones.

BIOPATOLOGÍA

Acinetobacter coloniza la orofaringe y las cánulas de traqueostomía en pacientes con respiradores, por lo que no sorprende que las vías respiratorias altas sean el lugar más frecuente de infección. Los principales factores relacionados con la neumonía asociada a la asistencia sanitaria causada por *Acinetobacter* son ventilación mecánica, exposición previa a antibióticos, ingreso en la UCI, cirugía y enfermedad pulmonar subyacente. En entornos hospitalarios, *Acinetobacter* resiste las condiciones de sequedad (desecación) e incluso se transmite por aerosoles/gotículas respiratorias. Entre los genes de resistencia encontrados en *Acinetobacter* hay una gran colección de genes que codifican β-lactamasas, enzimas modificadoras de aminoglucósidos y muchas bombas de eflujo.[7]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones más comunes son respiratorias (neumonía), circulatorias (bacteriemia), urinarias, de heridas, cutáneas y de tejidos blandos y quemaduras; osteomielitis secundaria a traumatismos, y meningitis. Las infecciones por *Acinetobacter* presentan pocos rasgos distintivos, excepto, en algunos casos, las manifestaciones cutáneas.

Neumonía

Los dos síndromes definidos asociados a la infección de las vías respiratorias por *Acinetobacter* son la neumonía adquirida en la comunidad y la neumonía asociada a la asistencia sanitaria (cap. 85). La neumonía adquirida en la comunidad debida a *Acinetobacter* se asocia a una alta incidencia de bacteriemia, síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 90), sepsis y muerte, con tasas de mortalidad que a veces superan el 50%. En raras ocasiones, la neumonía adquirida en la comunidad secundaria a *Acinetobacter* se manifiesta con consolidaciones y abscesos pulmonares múltiples.

Con mayor frecuencia, *Acinetobacter* es una causa de neumonía en pacientes que presentan factores de riesgo para organismos resistentes a los antimicrobianos, que a menudo se manifiestan en forma de neumonía asociada a la ventilación mecánica (cap. 85). La neumonía asociada a la asistencia sanitaria por *Acinetobacter* se asemeja en gran medida a la presentación clínica de las neumonías por gramnegativos (infiltrados bilaterales, derrame pleural, cavitaciones, hipoxemia y bacteriemia). La mayoría de los casos se dan en pacientes con respiradores.

Bacteriemia

La infección del torrente sanguíneo por *Acinetobacter* suele ser consecuencia de la infección de vías intravenosas (p. ej., infección del torrente sanguíneo asociada a una vía central) o bien es secundaria a la neumonía asociada a la asistencia sanitaria. Con menos frecuencia, las infecciones de heridas inducen, asimismo, bacteriemia. La endocarditis infecciosa (cap. 61) es infrecuente, y alrededor del 40% de los casos afectan a una válvula protésica.[8]

Infección urinaria

Las infecciones urinarias casi nunca están causadas por *Acinetobacter*. La sonda vesical permanente es el factor de riesgo principal.

Infecciones de heridas, quemaduras, piel y tejidos blandos

Las heridas traumáticas o postoperatorias, las quemaduras (cap. 97) y las infecciones de la piel y los tejidos blandos son las zonas más frecuentes de las infecciones por *Acinetobacter*. El uso previo de antibióticos o los tejidos desvitalizados son factores predisponentes. Las infecciones van desde celulitis hasta fascitis necrosante.

Las infecciones necrosantes de la piel y los tejidos blandos por *A. baumannii* se producen en huéspedes con trastornos concomitantes (p. ej., traumatismos, cirrosis), especialmente asociadas al uso de vías venosas centrales y nutrición parenteral; las infecciones cutáneas asociadas a *Acinetobacter* tienen el potencial de manifestarse por una apariencia de piel de naranja, con pequeñas vesículas superpuestas (fig. 283-1) y, cuando no se tratan, pueden progresar a una infección necrosante con ampollas (hemorrágicas y no hemorrágicas). La bacteriemia concomitante es frecuente.

Osteomielitis

La osteomielitis por *Acinetobacter* se produce como complicación de fracturas abiertas o de hueso expuesto. Los hallazgos macroscópicos consisten en purulencia, tejido

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 283-1 MIEMBROS REPRESENTATIVOS DEL GÉNERO *ACINETOBACTER**

ESPECIES	NOMBRES ANTERIORES Y SINÓNIMOS	TIPO DE CEPA	BIBLIOGRAFÍA
Acinetobacter albensis	Novedad	MCP 8611	doi: 10.1099/ijsem.0.000511
Acinetobacter apis	Novedad	JCM 18575	doi: 10.1007/s12275-014-4078-0
Acinetobacter baumannii	*Acinetobacter* especie genómica 2	ATCC 19606	doi: 10.1099/ijsem.0.000932; doi: 10.1099/00207713-36-2-228
Acinetobacter baylyi	Novedad	DSM 14961	doi: 10.1099/ijs.0.02486-0
Acinetobacter beijerinckii	Novedad	DSM 22901	doi: 10.1099/ijs.0.001230-0
Acinetobacter bereziniae	*Acinetobacter* especie genómica 10	ATCC 17924	doi: 10.1099/ijsem.0.000932; doi: 10.1099/ijs.0.013656-0
Acinetobacter bohemicus	Novedad; sinónimo: *Acinetobacter pakistanensis*	DSM 102855	doi: 10.1016/j.syapm.2014.07.001; doi: 10.1099/ijsem.0.001530
Acinetobacter bouvetii	Novedad	DSM 14964	doi: 10.1099/ijs.0.02486-0
Acinetobacter calcoaceticus	*Acinetobacter* especie genómica 1	ATCC 23055	doi: 10.1128/jb.95.5.1520-1541.1968; doi: 10.1099/ijsem.0.000932; doi: 10.1099/00207713-36-2-228
Acinetobacter colistiniresistens	*Acinetobacter* especie genómicas 13BJ o 14TU	DSM 107593	doi: 10.1099/ijsem.0.000932; doi: 10.1016/0923-2508(89)90021-1; doi: 10.1099/ijsem.0.001903
Acinetobacter courvalinii	*Acinetobacter* especie genómica 14BJ	CIP 110480	doi: 10.1016/0923-2508 (89)90021-1; doi: 10.1099/ijsem.0.000932
Acinetobacter disperses	*Acinetobacter* especie genómica 17	CIP 110500	doi: 10.1099/ijsem.0.000932
Acinetobacter especie genómica 15BJ	Novedad	ND	doi: 10.1016/0923-2508 (89)90021-1
Acinetobacter especie genómica 16BJ	Novedad	ND	doi: 10.1016/0923-2508 (89)90021-1
Acinetobacter especie genómica 6	Novedad	ND	doi: 10.1111/j.1699-0463.1989.tb00449.x
Acinetobacter gerneri	Novedad	DSM 14967	doi: 10.1099/ijs.0.02486-0
Acinetobacter guillouiae	*Acinetobacter* especie genómica 11	ATCC 11171	doi: 10.1099/ijsem.0.000932; doi: 10.1099/ijs.0.013656-0
Acinetobacter haemolyticus	*Acinetobacter* especie genómica 4	ATCC 17906	doi: 10.1099/ijsem.0.000932; doi: 10.1099/00207713-36-2-228
Acinetobacter johnsonii	*Acinetobacter* especie genómica 7	ATCC 17909	doi: 10.1099/ijsem.0.000932; doi: 10.1099/00207713-36-2-228
Acinetobacter junii	*Acinetobacter* especie genómica 5; sinónimo: *Acinetobacter grimontii*	ATCC 17908	doi: 10.1099/ijsem.0.000932; doi: 10.1099/00207713-36-2-228; doi: 10.1099/ijs.0.65129-0
Acinetobacter lwoffii	*Acinetobacter* especie genómica 9	ATCC 15309	doi: 10.1099/ijsem.0.000932; doi: 10.1128/jb.95.5.1520-1541.1968; doi: 10.1099/00207713-36-2-228; doi: 10.1016/j.syapm.2018.10.004
Acinetobacter nosocomialis	*Acinetobacter* especie genómica 13TU	DSM 102856	doi: 10.1099/ijsem.0.000932; doi: 10.1016/j.resmic.2011.02.006
Acinetobacter parvus	Novedad	DSM 16617	doi: 10.1099/ijs.0.02631-0
Acinetobacter pittii	*Acinetobacter* especie genómica 3	ATCC 19004	doi: 10.1099/ijsem.0.000932; doi: 10.1016/j.resmic.2011.02.006
Acinetobacter radioresistens	*Acinetobacter* especie genómica 12	ATCC 43998	doi: 10.1099/ijsem.0.000932; doi: 10.1111/j.1699-0463.1989.tb00449.x.
Acinetobacter schindleri	Novedad	ATCC BAA-618	doi: 10.1099/00207713-51-5-1891
Acinetobacter seifertii	«Cerca de 13TU»	DSM 102854	doi: 10.1099/ijs.0.000043
Acinetobacter tandoii	Novedad	DSM 14970	doi: 10.1099/ijs.0.02486-0
Acinetobacter tjernbergiae	Novedad	DSM 14971	doi: 10.1099/ijs.0.02486-0
Acinetobacter towneri	Novedad	DSM 14962	doi: 10.1099/ijs.0.02486-0
Acinetobacter ursingii	Novedad	ATCC BAA-617	doi: 10.1099/00207713-51-5-1891
Acinetobacter variabilis	*Acinetobacter* especie genómica 15TU	DSM 102977	doi: 10.1099/ijsem.0.000932; doi: 10.1099/ijs.0.000028
Acinetobacter venetianus	Novedad	ATCC 31012	doi: 10.1016/S0923-2508 (97)85244-8; doi: 10.1099/ijs.0.003541-0

*Se añaden las designaciones de las especies genómicas. Se facilitan los números de acceso de las cepas tipo para las especies publicadas con validez en el International Code of Nomenclature of Prokaryotes (ICNP), American Type Culture Collection (ATCC), Collection de l'Institut Pasteur (CIP), German Collection of Microorganisms and Cell Cultures (DSM) o Japan Collection of Microorganisms (JCM).
doi, identificador de objeto digital.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 283-1. Celulitis causada por *Acinetobacter baumannii*. Se observa un eritema en piel de naranja característico, con vesículas asociadas que pueden confluir para formar ampollas no hemorrágicas. (Tomado de Guerrero DM, Perez F, Conger NG, et al. *Acinetobacter baumannii*–associated skin and soft tissue infections: recognizing a broadening spectrum of disease. *Surg Infect [Larchmt]*. 2010;11:49-57.)

necrótico o contaminación ambiental. La fiebre superior a 38 °C y el recuento de leucocitos mayor de 12.000/μl son frecuentes, y se identifica *Acinetobacter* en el cultivo de tejido profundo de la herida obtenido en el quirófano.

Meningitis

Acinetobacter es una causa muy infrecuente de meningitis en la comunidad. *Acinetobacter* provoca ocasionalmente meningitis adquirida en el hospital, especialmente en pacientes con meningitis asociada a un catéter intraventricular permanente en el postoperatorio de neurocirugía.

DIAGNÓSTICO

La clasificación y la identificación de las más de 70 especies diferentes del género *Acinetobacter* siguen siendo problemáticas. El diagnóstico suele hacerse por cultivo, pero actualmente contamos con matrices de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la tipificación rápida y la sensibilidad genotípica a los antibióticos de las especies más frecuentes. Sin embargo, los sistemas automatizados y bioquímicos no son siempre precisos.

TRATAMIENTO

La dificultad principal que complica la neumonía hospitalaria por *Acinetobacter* es el aislamiento frecuente de cepas resistentes a múltiples fármacos (RMF) y, en ocasiones, extremadamente resistentes a fármacos (ERF). En el caso de las infecciones cutáneas, la resistencia a múltiples fármacos y la presencia de copatógenos complican con frecuencia el tratamiento.

Tratamiento antimicrobiano

Un número cada vez mayor de cepas de *Acinetobacter* son resistentes a múltiples fármacos (RMF) o extremadamente resistentes a fármacos (ERF), resistentes a tres o más clases de antibióticos y, en algunos casos, a todos los antibióticos,[9] que con frecuencia son responsables de brotes en grandes hospitales. La aparición de cepas de *Acinetobacter* resistentes a los carbapenémicos,[10] sulbactam, colistina y polimixina B deja pocas opciones de tratamiento, muchas de las cuales deben ajustarse en función del grado de insuficiencia renal con la ayuda de una consulta a expertos.

Cuando es «sensible», *Acinetobacter* suele tratarse con sulbactam (ampicilina-sulbactam 3 g i.v. cada 4-6 h) o un carbapenémico como imipenem (500-1.000 mg i.v. cada 6 h) o meropenem (500-1.000 mg i.v. cada 8 h). Algunos expertos recomiendan dosis más altas de meropenem (1 g i.v. cada 6 h o 2 g i.v. cada 8 h) y ampicilina-sulbactam (3 g i.v. cada 4 h en 4 h).[11] El tratamiento suele ser de 7-10 días para la infección urinaria complicada, 7-14 días en la neumonía y las infecciones de piel y tejidos blandos, 7-14 días para la bacteriemia, 21 días en el caso de la meningitis (y más si los cultivos de líquido cefalorraquídeo siguen siendo positivos) y 4-6 semanas para la osteomielitis. La sensibilidad al imipenem no siempre se traduce en sensibilidad al meropenem. Los aminoglucósidos (p. ej., amikacina, 15-20 mg/kg y después según el control de los niveles terapéuticos) son una opción para el tratamiento de la infección urinaria y potencialmente de las infecciones sistémicas. La presencia de metiltransferasas limita el uso de aminoglucósidos, incluida la plazomicina.

El tratamiento de la infección por *Acinetobacter* ERF requiere la consulta a expertos, y muchos de ellos recomiendan un tratamiento combinado.[12] La tigeciclina (100-200 mg de dosis de carga, luego 50-100 mg/12 h i.v.) y la minociclina (200 mg i.v. o p.o. inicialmente, seguidos de 100-200 mg/12 h i.v. o p.o. durante 7-10 días) tienen una buena actividad *in vitro* contra muchas cepas de *Acinetobacter* ERF. Estos compuestos son apropiados para el tratamiento de las infecciones de la piel y los tejidos blandos, pero, por lo general, deben evitarse en monoterapia, y es preferible el tratamiento combinado con al menos dos fármacos activos. Por ejemplo, el tratamiento inicial para infecciones invasivas, como bacteriemia y neumonía, también podría consistir en un tratamiento combinado con tigeciclina o minociclina hasta observar mejoría clínica, pasando entonces a un solo fármaco para completar el curso del tratamiento. En ocasiones no queda más opción que utilizar tigeciclina, ya que es el único recurso con actividad *in vitro* contra cepas infectivas de *Acinetobacter.* La eravaciclina (1 mg/kg i.v. cada 12 h), una nueva fluorociclina sintética, también resulta útil contra *Acinetobacter.*

El cefiderocol (perfusión intravenosa en 3 h de 2 g/8 h) tiene una excelente actividad *in vitro* contra *Acinetobacter.*[13] Parece ser equivalente al meropenem para el tratamiento de la neumonía por gramnegativos,[A1] pero inferior a otros regímenes en las infecciones invasivas por *Acinetobacter.*[A2]

Las infecciones invasivas debidas a cepas ERF, como bacteriemia, neumonía y las infecciones profundas de heridas, suelen tratarse con un antimicrobiano de polimixina, ya sea colistina o polimixina B durante 7-10 días. Para la colistina, se administra una dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 150-180 mg/12 h, con ajustes posteriores de la dosis según la función renal.[14] Si se utiliza polimixina B, debe administrarse una dosis de carga de 2,5 mg/kg × 1 por vía intravenosa, seguida de 2,5-3,0 mg/kg/día en dosis fraccionadas cada 12 h perfundidas a lo largo de 60 min.[15] El efecto adverso principal del tratamiento con polimixina es su nefrotoxicidad.

Los clínicos suelen tratar las infecciones invasivas debidas a *Acinetobacter* ERF con tratamiento combinado, a pesar de la falta de datos de estudios aleatorizados que demuestren su superioridad. Entre los fármacos que suelen combinarse con sulbactam[16] o polimixina están imipenem o meropenem, sulbactam (ampicilina-sulbactam), tigeciclina o minociclina y aminoglucósidos. El cefiderocol es otro compuesto que se debe tener en cuenta en la terapia combinada. No obstante, en los estudios controlados, ni la rifampicina ni el meropenem aportaron un beneficio clínico medible respecto a la monoterapia de colistina para tratar infecciones graves por *Acinetobacter* RMF o ERF.[A3,A4] La utilidad del tratamiento combinado en la prevención de resistencias a la polimixina durante el tratamiento sigue estando en cuestión.

Para la meningitis por *Acinetobacter,* el tratamiento debe ser meropenem intravenoso (2.000 mg/8 h) más la administración intraventricular/intratecal de un aminoglucósido (gentamicina [4 mg una vez al día cada 1-3 días] o amikacina [30 mg una vez al día], si es necesario, dependiendo de la sensibilidad), hasta que se logre la mejoría clínica y microbiológica. Para los casos de meningitis debida a *Acinetobacter* ERF, la colistina o la polimixina B intravenosas deben complementarse con colistina intraventricular o intratecal (10 mg/día), o polimixina B (5-10 mg/día). Otras opciones que se deben considerar son dosis altas de ampicilina-sulbactam y cefiderocol.

Tratamiento quirúrgico

Las infecciones necrosantes de la piel requieren desbridamiento quirúrgico. Las infecciones óseas suelen precisar múltiples desbridamientos quirúrgicos del hueso necrótico.

PREVENCIÓN

Las prácticas de prevención de la infección, como higiene de manos, precauciones de contacto, mantenimiento de la limpieza ambiental y administración adecuada de antimicrobianos, ayudan a prevenir la propagación de *Acinetobacter* en el hospital (cap. 261).[A5] Para prevenir la colonización y la infección por *Acinetobacter* es aconsejable retirar todos los dispositivos permanentes de los pacientes, incluidos catéteres vasculares y tubos endotraqueales. Sin embargo, el beneficio de los guantes y batas universales es escaso, si es que existe. Durante los brotes es necesario distribuir a los pacientes en grupos y asignar un personal específico a la asistencia de cada uno de ellos, a fin de controlar la propagación.

PRONÓSTICO

La infección invasiva por *Acinetobacter* se ha asociado a tasas de mortalidad bruta superiores al 50%, aumentos de la duración del ingreso en UCI de 6 días y del ingreso hospitalario total de más de 14 días. Además, los datos indican que la infección es una causa, no un marcador, de un peor pronóstico. En la mayoría de los estudios, la

mortalidad asociada a infección del torrente sanguíneo oscila entre 15 y más del 50%. La meningitis por *Acinetobacter* en plantas neurológicas tiene una mortalidad superior al 15-30%. Las infecciones mortales por *A. baumannii* en pacientes relativamente inmunocompetentes parecen estar relacionadas con el clado B. Sin embargo, con el tratamiento provisional precoz adecuado, la tasa de mortalidad de la infección adquirida en la comunidad llega a ser tan solo del 11%.[17]

Por lo general, las infecciones provocadas por cepas más resistentes se asocian a peores resultados que las secundarias a cepas más sensibles. Es probable que esto se deba en parte a las limitadas y subóptimas opciones terapéuticas, así como a retrasos en la administración de un tratamiento antimicrobiano eficaz para infecciones por cepas de *Acinetobacter* RMF y ERF.

STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

DEFINICIÓN

S. maltophilia ha sido objeto de una gran atención, porque suele ser multirresistente debido a factores intrínsecos y adquiridos. La infección por *S. maltophilia* contribuye de forma significativa a la morbilidad, pero normalmente no a la mortalidad en pacientes inmunodeprimidos.

Organismo patógeno

S. maltophilia son bacterias gramnegativas que requieren metionina para desarrollarse y que, como *Pseudomonas aeruginosa* y el género *Acinetobacter,* no son fermentadoras de lactosa. *S. maltophilia* posee flagelos multitricos (más de uno de origen en un extremo) y se diferencia de *P. aeruginosa* por ser oxidasa-negativa. Las colonias de *S. maltophilia* aparecen de color amarillo claro o verde lavanda en las placas de agar sangre. El microorganismo produce un ligero olor amoniacal que sirve para su identificación preliminar.

EPIDEMIOLOGÍA

S. maltophilia es un patógeno global oportunista de origen medioambiental, principalmente asociado a las plantas. *S. maltophilia* es capaz de colonizar y formar biopelículas en superficies inanimadas del hospital, como catéteres, líquidos intravenosos, suministros de agua y equipos hospitalarios.[19] El patógeno sobrevive también en desinfectantes de uso hospitalario. Otras fuentes de *S. maltophilia* asociadas a la asistencia sanitaria son líquidos intravenosos contaminados, suministros de agua y hielo hospitalarios, nebulizadores, máquinas de diálisis, circuitos de ventilación, termómetros, analizadores de gases en sangre, bombas de balón intraabdominales y dispositivos de monitorización de la presión venosa central o presión arterial.

Hay una serie de factores de riesgo asociados a la infección por *S. maltophilia* (tabla 283-1). Aunque se considera un microorganismo patógeno predominantemente hospitalario (es el tercer bacilo gramnegativo no fermentador más frecuente de los asociados a asistencia sanitaria), también causa infecciones extrahospitalarias. La infección por *S. maltophilia* afecta principalmente a pacientes inmunodeprimidos, como los que tienen neoplasias hematológicas; pacientes objeto de trasplantes de órganos sólidos; con ventilación mecánica; en hemodiálisis con catéteres intravasculares; con traumatismos de combate, y con fibrosis quística (cap. 77).

Las vías respiratorias son la localización más frecuente donde se aísla *S. maltophilia* en el hospital. En EE. UU., los programas de vigilancia indican tasas de cultivo positivo de *S. maltophilia* en pacientes ingresados con neumonía de más del 3%.

BIOPATOLOGÍA

Los aislados son generalmente diversos en cuanto a su genotipo y fenotipo. Sin embargo, existe agrupación filogenética, y estudios recientes han demostrado el predominio de cepas pertenecientes al linaje Sm6 (antiguo grupo genómico 6) causantes de infecciones humanas.[20] La asociación de Sm6 con resistencia a los antibióticos y genes de virulencia apunta a una posible adaptación de este linaje a la infección humana y a una mayor virulencia.

TABLA 283-1 FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN POR *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA*

Hospitalización o ingreso prolongado en unidad de cuidados intensivos
Catéteres intravasculares
Dispositivos permanentes
Ventilación mecánica o traqueostomía
Neutropenia o quimioterapia citotóxica
Trasplante de órganos sólidos
Estado de inmunodepresión
Mucositis
Neoplasias malignas
Enfermedad pulmonar crónica (especialmente fibrosis quística y enfermedad pulmonar obstructiva crónica)
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
Hemodiálisis
Exposición a antibióticos (sobre todo carbapenémicos, cefalosporinas de espectro extendido y fluoroquinolonas)
Exposición a otros pacientes con *S. maltophilia*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Vías respiratorias

S. maltophilia se aísla con frecuencia en aspirados pulmonares de pacientes que están conectados a ventilación mecánica, tienen tubos de traqueostomía colocados o están recibiendo antibióticos de amplio espectro, incluido alrededor del 3% de los pacientes ingresados por neumonía.[21] La neumonía hospitalaria debida a *S. maltophilia* suele estar asociada a una enfermedad pulmonar subyacente importante, como enfisema (cap. 76), bronquiectasias (cap. 78), fibrosis quística (cap. 77), trasplante de pulmón u obstrucción endobronquial (cap. 87). En los pacientes objeto de ventilación mecánica resulta difícil diferenciar la colonización por *S. maltophilia* de la infección.

Se han descrito casos de neumonía adquirida en la comunidad debida a *S. maltophilia,* pero son muy poco frecuentes. En la fibrosis quística (cap. 77), la infección suele producirse cuando los pacientes desarrollan resistencia a los antibióticos antipseudomonas.

Infección del torrente circulatorio y endocarditis

La bacteriemia puede ser de origen respiratorio, urinario o digestivo, aunque se debe, sobre todo, a la infección de un dispositivo intravascular permanente. En muchos casos, salvo en los asociados a catéteres intravenosos, la vía de acceso no es aparente. Los pacientes inmunodeprimidos corren un riesgo especialmente elevado. Los consumidores de drogas por vía intravenosa están expuestos a un riesgo singularmente alto de infección de las válvulas protésicas por *S. maltophilia.*

Otros focos de infección

Aunque *S. maltophilia* se aísla a menudo de muestras de orina en pacientes con sondas urinarias permanentes, no está clara la implicación de este microorganismo como patógeno en este contexto. Las infecciones del sistema nervioso central debidas a *S. maltophilia* son infrecuentes y suelen estar asociadas a dispositivos del sistema nervioso central o neurocirugía previa.[22]

S. maltophilia se aísla de heridas postoperatorias, pero su implicación como patógeno en este ámbito no se conoce con exactitud. Por el contrario, *S. maltophilia* es capaz de causar sepsis por quemaduras (cap. 97), que se manifiesta como un síndrome muy similar al ectima gangrenoso (cap. 408) en pacientes oncológicos inmunodeprimidos.

TRATAMIENTO

S. maltophilia presenta resistencia intrínseca a muchos antibióticos,[23] como imipenem, piperacilina-tazobactam, ceftacidima y aminoglucósidos (tabla 283-2). Se han estudiado varios regímenes combinados para las infecciones invasivas por *S. maltophilia,* pero su eficacia en entornos clínicos sigue sin estar clara. Los antibióticos inhalados son una opción terapéutica para la fibrosis quística, pero su eficacia clínica sigue siendo desconocida.

El trimetoprim-sulfametoxazol (10-15 mg/kg/día i.v., según el componente trimetoprim) es el fármaco de elección. La duración del tratamiento se desconoce, pero suele ser 7-14 días, aunque podría ser mayor en infecciones profundas o endovasculares. La resistencia al trimetoprim-sulfametoxazol se ha hecho más frecuente, sobre todo en pacientes con fibrosis quística (cap. 77). En estos casos, la minociclina (200 mg seguidos de 100-200 mg/12 h, sin superar los 400 mg en 24 h), algunas de las fluoroquinolonas (en particular, levofloxacino 750 mg/24 h y moxifloxacino 400 mg/24 h) y la tigeciclina (200 mg de dosis de carga y luego 100 mg/12 h) pueden ser moléculas útiles. El cefiderocol (perfusión i.v. en 3 h de 2 g/8 h) tiene una buena actividad *in vitro* y es un fármaco prometedor, pero la experiencia clínica resulta limitada. Los regímenes basados en la polimixina pueden servir como alternativa ante la resistencia al trimetoprim-sulfametoxazol, pero hay que confirmar la sensibilidad. La polimixina B tiene mayor actividad *in vitro* que la colistina (v. anteriormente los detalles relativos al tratamiento con polimixina). La adición de la combinación β-lactámico/inhibidor de la β-lactamasa ceftacidima-avibactam al aztreonam preserva la actividad del aztreonam en caso de producción de β-lactamasa. Para las infecciones moderadas y graves, algunos expertos recomiendan el tratamiento combinado, como trimetoprim-sulfametoxazol más minociclina.

En las infecciones del torrente sanguíneo, la retirada de los dispositivos infectados es un componente integral del tratamiento. En el caso de la endocarditis, se han descrito resultados favorables con antibioterapia, aunque en ocasiones también es necesaria la cirugía.

PRONÓSTICO

En los pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica o bacteriemia debida a *S. maltophilia,* las tasas de mortalidad global se sitúan en torno al 60%, con una mortalidad atribuible secundaria a la infección invasiva por *S. maltophilia* de 12-38%. Los pacientes que reciben precozmente una terapia antibiótica adecuada parecen evolucionar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Kiyasu Y, Hitomi S, Funayama Y, et al. Characteristics of invasive *Acinetobacter* infection: a multicenter investigation with molecular identification of causative organisms. *J Infect Chemother*. 2020;26:475-82.
2. Parte AC, Sardà Carbasse J, Meier-Kolthoff JP, et al. List of prokaryotic names with standing in nomenclature (LPSN) moves to the DSMZ. *Intl J Syst Evol Microbiol*. 2020;70:5607-12.
3. Carvalheira A, Silva J, Teixeira P. *Acinetobacter* spp. in food and drinking water: a review. *Food Microbiol*. 2021;95:103675.
4. Nasr P, Genetics. epidemiology, and clinical manifestations of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Hosp Infect*. 2020;104:4-11.
5. Perez S, Innes GK, Walters MS, et al. Increase in hospital-acquired carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii infection and colonization in an acute care hospital during a surge in COVID-19 admissions: New Jersey, February-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:1827-31.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2022 Special Report. *COVID-19: U.S. Impact on Antimicrobial Resistance*. https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/covid19-impact-report-508.pdf. Accessed March 30, 2023.
7. Dolma KG, Khati R, Paul AK, et al. Virulence characteristics and emerging therapies for biofilm-forming *Acinetobacter baumannii*: a review. *Biology (Basel)*. 2022;11:1343.
8. Ioannou P, Mavrikaki V, Kofteridis DP. Infective endocarditis by *Acinetobacter* species: a systematic review. *J Chemother*. 2021;33:203-15.
9. Gallagher P, Baker S. Developing new therapeutic approaches for treating infections caused by multidrug resistant *Acinetobacter baumannii: Acinetobacter baumannii* therapeutics. *J Infect*. 2020;81:857-61.
10. Isler B, Doi Y, Bonomo RA, et al. New treatment options against carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:1-17.
11. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the treatment of AmpC β-lactamase-producing *Enterobacterales*, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Clin Infect Dis*. 2022;74:2089-114.
12. Garnacho-Montero J, Timsit JF. Managing *Acinetobacter baumannii* infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32:69-76.
13. Falcone M, Tiseo G, Nicastro M, et al. Cefiderocol as rescue therapy for *Acinetobacter baumannii* and other carbapenem-resistant Gram-negative infections in intensive care unit patients. *Clin Infect Dis*. 2021;72:2021-4.
14. Zheng JY, Huang SS, Huang SH, et al. Colistin for pneumonia involving multidrug-resistant *Acinetobacter calcoaceticus–Acinetobacter baumannii* complex. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53:854-65.
15. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019;39:10-39.
16. Liu J, Shu Y, Zhu F, et al. Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;24:136-47.
17. Vazquez Guillamet C, Kollef MH. Acinetobacter pneumonia: improving outcomes with early identification and appropriate therapy. *Clin Infect Dis*. 2018;67:1455-62.
18. Choi SH, Cho EB, Chung JW, et al. Changes in the early mortality of adult patients with carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii bacteremia during 11 years at an academic medical center. *J Infect Chemother*. 2019;25:6-11.
19. Brooke JS. Advances in the microbiology of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34:e0003019.
20. Gröschel MI, Meehan CJ, Barilar I, et al. The phylogenetic landscape and nosocomial spread of the multidrug-resistant opportunist Stenotrophomonas maltophilia. *Nat Commun*. 2020;11:2044.
21. Imoto W, Yamada K, Kuwabara G, et al. In which cases of pneumonia should we consider treatments for Stenotrophomonas maltophilia? *J Hosp Infect*. 2021;111:169-75.
22. Khanum I, Ilyas A, Ali F. *Stenotrophomonas maltophilia* meningitis: a case series and review of the literature. *Cureus*. 2020;12:e11221.
23. Wang Y, He T, Shen Z, et al. Antimicrobial resistance in *Stenotrophomonas* spp. *Microbiol Spectr*. 2018;6:1-14.
24. Berdah L, Taytard J, Leyronnas S, et al. *Stenotrophomonas maltophilia*: a marker of lung disease severity. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53:426-30.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 283-2 MECANISMOS DE RESISTENCIA EN *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA*

FÁRMACO	MECANISMO DE RESISTENCIA
β-lactámicos, incluido el imipenem	β-lactamasas L1 y L2 Permeabilidad/flujo de salida de membrana externa
Aminoglucósidos	Enzimas modificadoras de aminoglucósidos, transporte
Ceftacidima	Bomba de eflujo SmeH

mejor. La bacteriemia se asocia a malos resultados, sobre todo en pacientes con neoplasias malignas o afecciones inmunocomprometidas graves.

En los pacientes con fibrosis quística (cap. 77), la infección por *S. maltophilia* se asocia a un aumento de las exacerbaciones, una disminución de la función pulmonar, hospitalización, necesidad de trasplante de pulmón y mortalidad. No está tan claro si *S. maltophilia* tiene una asociación causal con estos malos resultados o es simplemente un marcador de una enfermedad grave subyacente.[24]

PREVENCIÓN

Las prácticas estándar de control de infecciones, como la higiene de manos y una limpieza ambiental minuciosa, ayudan a prevenir la propagación hospitalaria de *Stenotrophomonas* (cap. 261). Cuando se producen brotes, las precauciones de contacto y, posiblemente, la distribución en grupos de los pacientes sirven para controlar el contagio.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:213-25.

A2. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:226-40.

A3. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:391-400.

A4. Kaye KS, Marchaim D, Thamlikitkul V, et al. Colistin monotherapy versus combination therapy for carbapenem-resistant organisms. *NEJM Evid*. 2023;2.

A5. Harris AD, Morgan DJ, Pineles L, et al. Acquisition of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria in the benefits of universal glove and gown (BUGG) cluster randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2021;72:431-7.

284 INFECCIONES POR *SALMONELLA* (INCLUIDA LA FIEBRE ENTÉRICA)

JOHN A. CRUMP

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Muchos de los más de 2.500 serotipos (también llamados serovariantes) de la subespecie entérica de *Salmonella enterica* infectan a los seres humanos y causan una serie de trastornos clínicos, desde el estado de portador intestinal asintomático hasta una infección intestinal y enfermedad invasiva con complicaciones extraintestinales.[1] La designación de cada serovariante sigue el nombre de la especie (p. ej., *Salmonella enterica* subespecie enterica serovariante Typhimurium) y se abrevia con frecuencia sencillamente como *Salmonella* seguido del nombre de la serovariante (p. ej., *Salmonella* Typhimurium).

Organismo patógeno

Miembros del orden Enterobacterales (cap. 281), las salmonelas son bacilos gramnegativos no formadores de esporas. Se diferencian en más de 2.500 serovariantes por los antígenos somáticos (O), que están compuestos por lipopolisacáridos y son parte de la pared celular, y por los antígenos flagelares (H) y capsulares (Vi). Los serogrupos de *Salmonella* fueron designados tradicionalmente por letras atendiendo a los antígenos O (p. ej., A, B, C1, C2). El número cada vez más elevado de serogrupos obligó después a pasar a una designación numérica (p. ej., O:2, O:4, O:6,7, O:8). Algunas de las serovariantes importantes y sus serogrupos son Typhi (grupo O:9), Choleraesuis (grupo O:7), Typhimurium (grupo O:4) y Enteritidis (grupo O:9). *Salmonella* Enteritidis y Typhimurium son las serovariantes no tifoideas más frecuentes que causan enfermedades humanas. Hoy en día es posible inferir la serovariante a partir de la secuenciación de todo el genoma, y la subdivisión de las serovariantes –medida útil para las investigaciones epidemiológicas– se suele establecer con métodos de subtipificación molecular o genómica.

EPIDEMIOLOGÍA

Salmonella Typhi, *Salmonella* Paratyphi A, *Salmonella* Paratyphi B, *Salmonella* Paratyphi C y *Salmonella* Sendai son única o casi exclusivamente patógenos en humanos, causan principalmente fiebre tifoidea (entérica) en vez de diarrea y la transmisión se produce a través del agua o los alimentos. Como consecuencia de las instalaciones modernas de tratamiento y eliminación de aguas residuales y de la mejora en las prácticas de seguridad de la alimentación, la fiebre tifoidea y la fiebre paratifoidea se han vuelto poco frecuentes en los países con ingresos altos, pero siguen siendo un problema en países que carecen de sistemas sanitarios adecuados y de un abastecimiento de agua seguro. En EE. UU. se suelen registrar menos de 500 casos de fiebre tifoidea al año, y la mayoría de esas infecciones se contrajeron en el extranjero. Por el contrario, se calcula que en 2017 se produjeron 10,9 millones de casos de fiebre tifoidea en todo el mundo y causaron más de 135.000 muertes.[2,3] Las serovariantes no tifoideas de *Salmonella* son una de las causas principales de infección del torrente circulatorio adquirida en la comunidad en el África subsahariana, donde los niños menores de 3 años y los adultos infectados por el VIH se llevan la principal carga de enfermedad invasiva.

Otras serovariantes de *Salmonella* (descritas en este texto como *Salmonella* no tifoidea) tienen reservorios en animales de sangre caliente y causan enfermedad en humanos después del consumo de carne o productos animales contaminados, contaminación de productos o agua por heces animales o productos animales, o contacto con animales y sus ambientes. Algunas serovariantes no tifoideas de *Salmonella* aparecen con frecuencia en especies animales concretas y alrededor del 10% de las infecciones por *Salmonella* se atribuyen a una exposición a animales, incluidas las tortugas pequeñas que sirven de mascotas. *Salmonella* Enteritidis tiene un reservorio en los pollos y la infección se asocia con frecuencia al consumo de huevos insuficientemente cocinados y productos aviarios o exposición a polluelos vivos. No está tan clara una relación como esa en otras serovariantes no tifoideas (p. ej., *Salmonella* Typhimurium). Se calcula que la *Salmonella* no tifoidea transmitida por alimentos está relacionada aproximadamente con un millón de enfermedades de origen doméstico y unas 450 muertes al año en EE. UU., y es la causa principal de brotes de enterocolitis de origen alimentario en la Unión Europea.[4] En EE. UU., un número desproporcionado de infecciones se da entre los meses de julio y octubre, probablemente por el tiempo cálido. Las infecciones por *Salmonella* son más frecuentes en lactantes y niños menores de 5 años. En todo el mundo, *Salmonella* no tifoidea causa unos 150 millones de enfermedades y entre 50.000 y 60.000 muertes al año, y se calcula que alrededor del 50% de ellas se transmiten por alimentos.

Las salmonelas se transmiten mediante la ingesta de alimentos o agua contaminados por heces, contacto con animales, sus ambientes y otros fómites y, rara vez, a través de un contacto íntimo con personas infectadas (p. ej., relación oral-anal). La fuente última de contaminación son los seres humanos, o animales gravemente enfermos o que eliminan el microorganismo sin padecer síntomas.

Productos de animales contaminados

La infección por *Salmonella* no tifoidea en humanos suele producirse por la ingesta de productos alimentarios de origen animal contaminados, con mayor frecuencia huevos, aves de corral y carne. *Salmonella* Choleraesuis se asocia con productos porcinos, *Salmonella* Dublin con el consumo de carne o leche no pasteurizada del ganado y *Salmonella* Enteritidis con el de aves de corral y sus productos, huevos incluidos. La contaminación con material fecal de las aves y otros cuerpos de animales muertos puede diseminarse en los mataderos, como cuando muchos cuerpos de aves muertas se colocan en el mismo depósito de agua caliente para retirar las plumas. Las salmonelas que contaminan los cuerpos son capaces de multiplicarse en grandes cantidades si no se refrigera la carne y otros productos animales. Puede producirse la enfermedad humana si tales productos animales son cocinados de modo inadecuado o si los utensilios u otros alimentos crudos son objeto de contaminación cruzada durante la preparación. Una amplia gama de alimentos puede verse contaminada con heces de animales o humanos desde la producción en la granja hasta el consumo en el hogar. Está aumentando el número

de notificaciones de brotes de infecciones por *Salmonella* debidos a la contaminación por heces de animales o humanos durante la producción. Se han producido brotes de infección por *Salmonella* debidos a quesos, helados, verduras, hortalizas, frutas, zumos y brotes de alfalfa contaminados.

Alimentos y agua contaminados

Las infecciones por *Salmonella* no tifoidea pueden contraerse tras la contaminación de los alimentos o el agua con las heces de mascotas reptiles, tortugas, polluelos, patos, aves, perros, gatos y muchas otras especies. También es posible la infección por *Salmonella* al comer alimentos o beber agua contaminada por seres humanos que los eliminan en las heces y que no se han lavado bien las manos. La infección se ha diseminado por la vía fecal-oral en niños, enemas e instrumentos de fibra óptica contaminados, preparados diagnósticos y terapéuticos elaborados con productos de animales o insectos (p. ej., extracto pancreático, colorante carmín), y la contaminación intencionada o involuntaria de ensaladas servidas en bufé en restaurantes.

Contacto con animales y sus entornos

Tanto los animales sanos como enfermos pueden albergar y eliminar *Salmonella.* La transmisión de *Salmonella* desde animales y sus entornos a los humanos se produce principalmente por la vía fecal-oral. Las pieles y la saliva de los animales albergan con frecuencia organismos fecales y puede producirse la transmisión cuando las personas miman, tocan, alimentan o reciben lametazos de los animales. También se ha asociado la transmisión con ropa de cama, revestimiento de suelos, barreras, otras superficies ambientales, ropas y zapatos contaminados por animales. El contacto con terneros, tortugas y otros reptiles, roedores y aves de corral de corta edad, y sus entornos se ha asociado con brotes de infección por *Salmonella.*

Contacto con personas infectadas

El contacto estrecho con personas que eliminan *Salmonella* es una fuente ocasional de infección. Se ha documentado la transmisión entre personas que manipulan heces (p. ej., padres que cambian los pañales de un lactante infectado) y se asocia con ciertas prácticas sexuales (p. ej., relación oral-anal).

Resistencia antimicrobiana

Las salmonelas se han vuelto cada vez más resistentes a los antimicrobianos, con frecuencia por adquirir factores de resistencia transmisibles (p. ej., mediados por plásmidos). Las mutaciones de los genes *waaY, phoP* y *pmrB* también confieren resistencia a los péptidos antimicrobianos. Es probable que la resistencia a los antimicrobianos en las salmonelas exclusivamente humanas (p. ej., *Salmonella* Typhi) esté impulsada principalmente por el uso de antimicrobianos en humanos, mientras que la resistencia de las salmonelas no tifoideas (p. ej., *Salmonella* Typhimurium) podría relacionarse con el uso de agentes antimicrobianos en animales de granja. De las *Salmonella* Typhi aisladas recientemente en EE. UU., alrededor del 80% eran resistentes o intermedias al ciprofloxacino, el 12% resultaron resistentes a múltiples fármacos (es decir, resistentes a los antimicrobianos tradicionales de primera línea ampicilina, cloranfenicol y trimetoprim-sulfametoxazol), y el 4% eran ampliamente resistentes a fármacos (es decir, resistentes a la ampicilina, la ceftriaxona, el cloranfenicol, el ciprofloxacino y el trimetoprim-sulfametoxazol).[5] En Asia, cerca de un tercio de *Salmonella* Typhi son multirresistentes: en torno al 8%, resistentes a la azitromicina, y cerca del 6% son resistentes a las cefalosporinas de tercera generación. La resistencia a las cefalosporinas de espectro de tercera generación sigue siendo infrecuente en *Salmonella* Paratyphi A. De los aislados del torrente sanguíneo de *Salmonella* no tifoidea humana en EE. UU., la resistencia a tres o más grupos de antimicrobianos es frecuente. Además, alrededor del 5,0% de los aislados del torrente sanguíneo de *Salmonella* no tifoidea humana son resistentes a la ceftriaxona, y el 4,5%, al ciprofloxacino.

BIOPATOLOGÍA

Tras la ingesta de los organismos, la probabilidad de desarrollar infección, así como su gravedad, se relaciona con la dosis, la virulencia de la cepa de *Salmonella* y el estado de los mecanismos defensivos del huésped. Por lo general, se requieren inóculos al menos de 10^2-10^3 bacterias para producir infección clínica en un huésped normal. Los inóculos más cuantiosos se asocian a enfermedad más grave, mientras que los más pequeños provocarán con más probabilidad el estado de portador intestinal transitorio. El ácido gástrico sirve de mecanismo de defensa del huésped al destruir muchos de los organismos ingeridos, y la motilidad intestinal es también probablemente otro mecanismo de defensa del huésped. Cuando la secreción gástrica está reducida o ausente (p. ej., en lactantes y ancianos; en caso de gastrectomía, vagotomía o gastroenterostomía, o con el uso de fármacos que reducen la acidez gástrica), o la motilidad intestinal es menor (p. ej., fármaco que reducen el peristaltismo), los inóculos mucho menos abundantes son capaces de producir infección y esta tiende a ser más grave. La administración de antimicrobianos antes de la ingesta de salmonelas reduce notablemente el tamaño del inóculo necesario para producir infección, presumiblemente al disminuir la concentración de la flora intestinal protectora.

Para que la infección ocurra ha de producirse la invasión a través de la mucosa del intestino. Cuando los organismos alcanzan la lámina propia, la llegada de leucocitos polimorfonucleares actúa de mecanismo de defensa del huésped para prevenir la invasión de los linfáticos. Ciertas serovariantes parecen tener más capacidad que otras de invadir los linfáticos y, en consecuencia, producir bacteriemia (p. ej., *Salmonella* Choleraesuis y *Salmonella* Dublin, que dan lugar habitualmente a bacteriemia tras la infección intestinal). En el proceso inflamatorio se ven afectados el intestino delgado y el colon.

En el caso de *Salmonella* Typhi y otras causas de fiebre entérica, las salmonelas invaden los fagocitos mononucleares de las placas de Peyer del íleon y los ganglios linfáticos mesentéricos. Ciertas salmonelas intracelulares forman una población sin replicación de microorganismos «persistentes», posible reservorio de infección recidivante. La persistencia intracelular está determinada por alteraciones en el entorno vacuolar de las células infectadas. Otras se multiplican intracelularmente y son transportadas a través del sistema linfático y del torrente circulatorio al hígado, el bazo, la médula ósea y otras partes del sistema reticuloendotelial. Cuando se encuentran en el sistema reticuloendotelial, los organismos se multiplican intracelularmente en los fagocitos mononucleares y producen las manifestaciones sistémicas de la fiebre entérica. La aparición de fiebre se asocia con bacteriemia y liberación de citocinas (p. ej., factor de necrosis tumoral e interleucinas) de los fagocitos mononucleares. Las úlceras producidas sobre las placas de Peyer son las responsables de las manifestaciones intestinales de la fiebre entérica, como dolor, perforación y hemorragia.

En la enterocolitis por *Salmonella,* los organismos permanecen localizados en la mucosa intestinal y la diarrea se debe a la inflamación producida por los leucocitos polimorfonucleares. Además, puede haber heces acuosas, aparentemente como resultado de la secreción de agua y electrólitos por las células epiteliales del intestino delgado en respuesta a una enterotoxina secretada por algunas de las cepas de *Salmonella* o en respuesta a los mediadores tisulares de la inflamación.[9]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque cualquier serovariante de *Salmonella* puede producir cualquiera de los síndromes por *Salmonella* (estados de portador asintomático transitorio, enterocolitis, fiebre entérica, bacteriemia y estado de portador crónico), cada serovariante tiende a asociarse con ciertos síndromes con una frecuencia mayor que con otros. Por ejemplo, *Salmonella* Anatum suele causar infección intestinal asintomática, mientras que *Salmonella* Typhimurium provoca por lo general enterocolitis. *Salmonella* Choleraesuis tiene más probabilidades de producir bacteriemia (a menudo con infección metastásica) que infección asintomática o enterocolitis, y algunas serovariantes, como *Salmonella* Typhi y *Salmonella* Paratyphi A,[6] tienden más a causar fiebre entérica, así como el estado de portador crónico. Afortunadamente, la mayoría de las serovariedades de *Salmonella* son de una patogenicidad relativamente baja para los humanos. Por consiguiente, aunque los productos alimentarios estén a menudo contaminados, en los grandes brotes suelen estar implicadas las serovariantes más virulentas.

Los pacientes con enfermedades que alteran los mecanismos de defensa del huésped parecen tener una frecuencia mayor de infección grave por *Salmonella*. Se ha detectado una asociación llamativa entre enfermedades causantes de hemólisis y bacteriemia por *Salmonella*. En concreto, la bacteriemia por *Salmonella* es frecuente en pacientes con trastornos de células falciformes (cap. 149), paludismo (cap. 316) y bartonelosis (cap. 291). En efecto, debido a la frecuencia de bacteriemia por *Salmonella* en las enfermedades de células falciformes y a las alteraciones óseas subyacentes en estos pacientes en las que se localizan salmonelas, estos organismos son la causa más frecuente de osteomielitis (cap. 251) en pacientes con trastornos de células falciformes (cap. 149). Puede producirse una bacteriemia prolongada por *Salmonella* en pacientes con esquistosomiasis hepatoesplénica (cap. 326), posiblemente relacionada con la localización en la superficie y en el interior de los esquistosomas intravasculares. Los pacientes con linfoma y leucemia (caps. 168 a 172) también son más propensos a la bacteriemia por *Salmonella*. Se ha observado una frecuencia y una gravedad acusadamente mayores de las infecciones por *Salmonella* globalmente en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (cap. 358), sobre todo en los que tienen un recuento de linfocitos T $CD4^+$ inferior a 200/µl. La bacteriemia prolongada, recidivante y resistente por *Salmonella* es frecuente en estos pacientes. Otros factores de riesgo que aumentan la frecuencia y gravedad de la infección por *Salmonella* son los extremos de la edad, los estados de inmunodepresión (p. ej., secundaria a inmunodepresores), desnutrición (cap. 198) y, probablemente, la diabetes (cap. 210).

Estado de portador intestinal asintomático

El estado de portador intestinal asintomático puede ser consecuencia de una infección no aparente (que es la forma más frecuente de infección por *Salmonella*) o bien seguir a la enfermedad clínica (en cuyo caso el paciente se convierte en portador convaleciente). El estado de portador suele ser autolimitado, de unas semanas a varios meses, y la prevalencia de coprocultivos positivos disminuye rápidamente en el tiempo. Tras 1 año, menos del 1% de los portadores siguen teniendo coprocultivos positivos. La excepción principal es *Salmonella* Typhi, que alrededor del 3% de las personas infectadas excretan de por vida. Los hombres ancianos y las mujeres tienen más probabilidades de convertirse en portadores crónicos, probablemente relacionado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con anomalías subyacentes de sus vías biliares (cap. 141). Por ejemplo, un paciente que ha tenido salmonelas en las heces durante 1 año (portador crónico) es probable que se convierta en portador de por vida, con el reservorio en el árbol biliar, habitualmente en cálculos de la vesícula biliar. Los pacientes con infección por *Schistosoma haematobium* (cap. 326) también están predispuestos a convertirse en portadores urinarios crónicos de salmonelas.

Enterocolitis

Después de un período de incubación de 12-48 h, habitualmente la enfermedad comienza de modo súbito con dolor abdominal tipo cólico y diarrea. En ocasiones, los pacientes tienen náuseas y vómitos, pero no suelen ser destacados ni persistentes. La diarrea puede ser acuosa y de un volumen grande o pequeño. Las heces contienen a veces moco y en ocasiones son sanguinolentas. Hay leucocitos polimorfonucleares en las heces. La diarrea puede ser leve o grave, con 20-30 deposiciones al día. La fiebre se halla presente en la mayoría de los pacientes y las temperaturas llegan a 40 °C o más. El abdomen es doloroso en la palpación. Puede haber bacteriemia transitoria y se observa sobre todo en lactantes, ancianos y pacientes con alteración de los mecanismos de defensa.

Los síntomas suelen mejorar durante un período de fiebre que no persiste más de 2 o 3 días y la diarrea no más de 5-7 días. Sin embargo, estos síntomas persisten en ocasiones hasta 14 días. Se observa una enfermedad más grave con la desnutrición (cap. 198), la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127) y la infección por el VIH (cap. 358). Los pacientes de más edad tienen menos probabilidades de sufrir diarrea sanguinolenta, pero más de padecer una enfermedad grave que requiere ingreso.[7] La artritis reactiva (cap. 254) sigue a la enterocolitis hasta en un 7% de los casos, especialmente en pacientes que son HLA-B27-positivos.

Fiebre entérica

La fiebre entérica está producida por *Salmonella* Typhi (fiebre tifoidea), *Salmonella* Paratyphi A, B y C (fiebre paratifoidea),[8] y, en ocasiones, otras serovariantes. A veces sigue inmediatamente a una enterocolitis clásica causada por el mismo organismo. En la enfermedad no tratada, un período de incubación de 5-21 días (por lo general, 7-14) va seguido de fiebre y malestar, a menudo asociados a tos. Una pequeña proporción de pacientes tienen diarrea durante el período de incubación. La fiebre tiende a elevarse de modo escalonado durante los primeros días hasta 1 semana y luego se vuelve sostenida, por lo general de 39,4-40,0 °C o más. Se observa bradicardia relativa hasta en la mitad de los pacientes. Puede haber apatía, confusión, *delirium* o incluso psicosis. Asimismo, es posible la aparición de distensión abdominal, dolor espontáneo y en la palpación en la primera semana, y asociarse con diarrea o estreñimiento; estos síntomas son, por lo general, más pronunciados en la segunda semana de la fiebre. La mayoría de los pacientes tienen dolor en la palpación abdominal durante el transcurso de la enfermedad.

Aproximadamente en el 30% de los pacientes de piel clara no tratados, pero rara vez en pacientes de piel más oscura, las manchas rosadas se hacen visibles en el abdomen o el tórax (o ambos) hacia el final de la primera semana o durante la segunda semana de fiebre. Estas lesiones maculopapulares de color salmón pálido son sutiles y a veces resultan difíciles de apreciar, sobre todo en los pacientes de piel oscura. Se cultiva *Salmonella* a partir de biopsias en sacabocado de estas lesiones. Aproximadamente en la mitad de los pacientes hay hepatoesplenomegalia. Se observa leucopenia y neutropenia en cerca del 20% de los pacientes. Son frecuentes los resultados anómalos en las pruebas de función hepática.

Después de 2 semanas de enfermedad se observan, aproximadamente en el 5% de los pacientes, las complicaciones graves de hemorragia y perforación intestinales relacionadas con necrosis de las placas de Peyer.

Rara vez, los pacientes desarrollan pancreatitis (cap. 130), colecistitis (cap. 141), endocarditis infecciosa (cap. 61), meningitis (cap. 381), neumonía (cap. 85), absceso hepático o esplénico (cap. 137), orquitis o infección focal en prácticamente cualquier lugar. La enfermedad suele resolverse al final de la cuarta semana en paciente no tratados. Las recidivas son posibles en pacientes tratados y no tratados, pero la enfermedad es más leve que el episodio original.

Bacteriemia

Los pacientes con bacteriemia por *Salmonella* suelen referir fiebre y escalofríos que persisten días o semanas. Los síntomas digestivos son infrecuentes, pero la bacteriemia por *Salmonella* sigue en ocasiones a una enterocolitis clásica. Otros síntomas son inespecíficos, como malestar general, anorexia y pérdida de peso. Es frecuente la infección metastásica en huesos, articulaciones, aneurismas (sobre todo de la aorta abdominal), meninges (principalmente en lactantes), pericardio, espacio pleural, pulmones, válvulas cardíacas, quistes, miomas uterinos, neoplasias malignas y otras localizaciones, y los síntomas pueden estar relacionados con el lugar de la infección metastásica. Con frecuencia los coprocultivos son negativos para salmonelas, pero los hemocultivos sí resultan positivos.

Aunque cualquier serovariante de *Salmonella* tiene el potencial de producir bacteriemia, *Salmonella* Dublin, *Salmonella* Choleraesuis, *Salmonella* Heidelberg, *Salmonella* Oranienburg, *Salmonella* Panama y *Salmonella* Sandiego se asocian con una mayor probabilidad de bacteriemia.[9] La bacteriemia por *Salmonella* se produce con mayor frecuencia en lactantes, ancianos y pacientes con enfermedades asociadas a hemólisis (p. ej., enfermedades de células falciformes, paludismo, bartonelosis), infección por el VIH, linfoma, leucemia, histoplasmosis diseminada y quizá lupus eritematoso sistémico.[10] La localización ósea es frecuente en pacientes con enfermedades de células falciformes (cap. 149), pero la osteomielitis también se produce en pacientes inmunocompetentes sin ningún factor de riesgo.[11] En África, los síntomas habituales de la enfermedad invasiva por salmonelas no tifoideas, que se observan sobre todo en pacientes con infección por el VIH, paludismo y desnutrición, consisten en fiebre, hepatoesplenomegalia y síntomas respiratorios; muchas veces no se aprecian síntomas de enterocolitis.

En pacientes con esquistosomiasis hepatoesplénica puede producirse una bacteriemia por *Salmonella* que dura meses (cap. 326). En pacientes con infección por el VIH es posible la bacteriemia recidivante por *Salmonella,* en ocasiones difícil de curar con antimicrobianos.

DIAGNÓSTICO

Enterocolitis

Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de las muestras de heces proporcionan un diagnóstico preciso y rápido.[12] Cuando las pruebas diagnósticas independientes del cultivo dan positivo para *Salmonella,* sigue siendo necesario un cultivo definitivo para obtener un aislado con fines de salud pública. Sin embargo, cuando llegan los resultados del coprocultivo, la mayoría de los pacientes se están recuperando. Por lo general, una extensión de heces teñida demuestra la presencia de leucocitos polimorfonucleares.

Aunque la enterocolitis por *Salmonella* es una enfermedad invasiva, el diagnóstico diferencial abarca todas las causas de diarrea aguda, incluidas bacterias invasivas, como *Campylobacter jejuni* (cap. 279), género *Shigella* (cap. 285), *Escherichia coli* invasiva (cap. 280), *Yersinia enterocolitica* (cap. 288) y *Vibrio parahaemolyticus* (cap. 278); bacterias toxígenas, como *Vibrio cholerae* (cap. 278), *E. coli* enterotoxígena, *E. coli* enterohemorrágica (p. ej, *E. coli* O157:H7; cap. 280), *Staphylococcus aureus* (cap. 267), *Bacillus cereus* (cap. 272), *Clostridium perfringens* (cap. 271) y *Clostridioides difficile* (cap. 271); virus (caps. 349 y 350), y protozoos, como *Entamoeba histolytica* (cap. 323), *Giardia intestinalis* (cap. 322) y el género *Cryptosporidium* (cap. 321). Las causas de diarrea por bacterias invasivas, *E. coli* enterohemorrágica y la infección por *C. difficile* se asocian también con leucocitos polimorfonucleares en las heces, mientras que las secundarias a bacterias toxígenas (aparte de *C. difficile* y *E. coli* enterohemorrágica), virus y protozoos no suelen asociarse. Las bacterias toxígenas causantes de diarrea aparte de *C. difficile* y *E. coli* enterohemorrágica no producen fiebre.

Bacteriemia y fiebre entérica

El diagnóstico de la fiebre entérica se demuestra mejor mediante el aislamiento del microorganismo en la sangre o la médula ósea. El cultivo de heces puede ser positivo, pero no es capaz de diferenciar el estado de portador de la infección aguda. Durante la primera semana de la enfermedad los hemocultivos son positivos aproximadamente en el 90% de los pacientes, pero la positividad del cultivo disminuye en las 2 semanas siguientes a menos del 50% en la tercera semana de enfermedad. Por lo general, los coprocultivos son negativos la primera semana, pero habitualmente resultan positivos la tercera semana. Los cultivos de médula ósea proporcionan el mayor rendimiento, y hasta el 95% de ellos son positivos: se considerarán en los casos sospechosos con hemocultivos negativos. Los cultivos de médula ósea llegan a ser positivos incluso después de varios días de tratamiento antimicrobiano, cuando los hemocultivos ya se han vuelto negativos. Los urocultivos y los cultivos de las biopsias en sacabocados de las manchas rosas pueden ser también positivos. La prueba del hilo (Enterotest) para obtener muestras de bilis del duodeno ha proporcionado también cultivos positivos. El recuento de leucocitos en sangre periférica suele ser normal, pero la leucopenia, presente aproximadamente en el 20% de los casos, puede ser indicativa de fiebre entérica. Por lo general, hay leucocitos en las heces.

La prueba de PCR carece de sensibilidad para el diagnóstico en sangre y otras muestras. Las pruebas serológicas que detectan anticuerpos séricos contra *Salmonella* Typhi tienen poca sensibilidad y especificidad,[13] y rara vez aportan información útil para guiar el tratamiento del paciente.

El diagnóstico diferencial de la fiebre entérica es amplio y depende en parte de la región del mundo en la que se contrajo la infección.[14] Todas las causas de fiebre mantenida entran en el diagnóstico diferencial, como endocarditis infecciosa (cap. 61), tuberculosis diseminada (cap. 299), brucelosis (cap. 286), tularemia (cap. 287), infección por *Mycoplasma pneumoniae* (cap. 293), infecciones por rickettsias (cap. 302), incluida la fiebre Q, e infecciones virales, como la mononucleosis infecciosa (cap. 348). Dependiendo del lugar del contagio, enfermedades como el paludismo (cap. 316), abscesos amebianos del hígado (caps. 137 y 323) y leishmaniosis visceral (cap. 319) también se incluirán en el diagnóstico diferencial.

TRATAMIENTO

La aparición de resistencia generalizada a los antimicrobianos ha complicado el tratamiento de todas las infecciones por *Salmonella*.[15,16] Cualquier orientación general debe estar sujeta a los perfiles de resistencia locales y a los resultados de las pruebas de sensibilidad.

Enterocolitis

El enfoque primario del tratamiento de la enterocolitis por *Salmonella* es la reposición de líquidos y electrólitos. Los fármacos con efecto antiperistaltismo, como la loperamida (4 mg por vía oral al principio seguidos de 2 mg después de cada deposición amorfa hasta 16 mg al día), alivian los retortijones y disminuyen la diarrea, pero no deben utilizarse en pacientes con fiebre o diarrea sanguinolenta, porque prolongan la duración de la enfermedad (cap. 262).

La enterocolitis por *Salmonella* suele ser autolimitada y el tratamiento antimicrobiano apenas tiene efectos sobre la enfermedad leve. El tratamiento antimicrobiano suele reservarse para los pacientes con fiebre, diarrea sanguinolenta o alto riesgo de enfermedad invasiva. Sin embargo, en presencia de diarrea sanguinolenta macroscópica hay que suspender el tratamiento antimicrobiano hasta descartar la posibilidad de infección por *E. coli* productora de toxina Shiga, ya que el tratamiento microbiano podía multiplicar por 17 la frecuencia del síndrome urémico hemolítico.

Cuando el tratamiento antimicrobiano sea razonable, el ciprofloxacino (500 mg/12 h por vía oral o 400 mg/12 h por vía intravenosa de 3 a 5 días o hasta la defervescencia) suele ser eficaz. Una cefalosporina de espectro extendido, como la ceftriaxona (2 g por vía intravenosa cada 12-24 h durante 3-7 días), es una alternativa. Otros compuestos, como amoxicilina y trimetoprim-sulfametoxazol, también se han utilizado extensamente en adultos con enfermedad grave, pero muchas cepas de *Salmonella* son ahora resistentes a estos fármacos. La azitromicina (1.000 mg por vía oral una vez el primer día, seguido de 500 mg una vez al día hasta completar un ciclo de 7 días) es una alternativa.

Fiebre entérica

Las fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino 500 mg por vía oral 2 veces al día durante 7-14 días o 400 mg por vía intravenosa hasta que pueda iniciarse el tratamiento oral) son los fármacos de elección para tratar la fiebre entérica en muchas partes del mundo. Cuando la resistencia es lo suficientemente frecuente, una alternativa es la ceftriaxona (2 g/12-24 h en adultos y 75 mg/kg/día en los niños, administrados por vía intravenosa o intramuscular durante 7-14 días), que cura al 95% de los pacientes.[A1,A2] En los pacientes tratados, la temperatura suele volver a la normalidad después de 3 a 5 días de tratamiento, pero puede tardar más en los pacientes tratados con cefalosporinas de espectro extendido que en los que reciben fluoroquinolonas.

La azitromicina (10 mg/kg/día por vía oral durante 7 días) es eficaz en el tratamiento de los pacientes con fiebre tifoidea no complicada[A3] causada por cepas multirresistentes y algunas extensamente resistentes a los fármacos. La vía de administración oral la convierte en una opción especialmente atractiva allá donde sea frecuente la multirresistencia y las cefalosporinas de espectro extendido por vía intravenosa no resulten prácticas, no se disponga de ellas o sean demasiado caras. La enfermedad grave debida a *Salmonella* Typhi extremadamente resistente a los fármacos podría responder al meropenem (1 g por vía intravenosa cada 8 h durante 7-14 días).

Entre las salmonelas causantes de fiebre entérica ha surgido en todo el mundo resistencia a la ampicilina, el cloranfenicol y el trimetoprim-sulfametoxazol. En Asia meridional se están produciendo brotes de *Salmonella* Typhi muy resistentes a los antibióticos, incluida la ceftriaxona. Sin embargo, si se demuestra que la *Salmonella* aislada es sensible mediante pruebas de sensibilidad a antimicrobianos, puede administrarse ampicilina (25 mg/kg por vía intravenosa cada 6 h), cloranfenicol (50 mg/kg/día por vía oral o intravenosa, divididos en 4 dosis) o trimetoprim-sulfametoxazol (4/20 mg/kg por vía oral o intravenosa cada 12 h) durante 7-14 días.

Con frecuencia los pacientes precisan tratamiento de soporte con solución salina intravenosa, corrección de los trastornos electrolíticos y del desequilibrio acidobásico, y, en caso de hemorragia intestinal, transfusión de sangre. Si se sospecha perforación, hay que realizar una prueba de imagen abdominal para evaluar la presencia de aire libre. Si la perforación parece probable, se procederá a la laparotomía lo antes posible para repararla. En el caso de una perforación hay que ampliar el tratamiento antimicrobiano para cubrir la flora intestinal.

El tratamiento con corticoesteroides es beneficioso en algunos pacientes con fiebre entérica grave complicada con coma, *delirium* o shock. Se administra dexametasona en dosis de 3 mg/kg inicialmente, seguida de 1 mg/kg/6 h durante 48 h. Los corticoesteroides tienen el potencial de enmascarar los signos y síntomas de perforación intestinal, y no deben administrarse más de 48 h. Hay que evitar el uso de salicilatos.

Bacteriemia

Los fármacos de elección para tratar la bacteriemia por *Salmonella* son las fluoroquinolonas, como el ciprofloxacino (400 mg/12 h por vía intravenosa), y las cefalosporinas de espectro extendido,[A4] como la ceftriaxona (2 g/12-24 h por vía intravenosa). Cuando sabemos que las salmonelas son sensibles, se usa ampicilina, 1-2 g por vía intravenosa cada 4-6 h, o trimetoprim-sulfametoxazol, 8 mg/kg/día del componente trimetoprim por vía intravenosa. El cloranfenicol (50 mg/kg/día por vía oral o intravenosa, fraccionado en 4 dosis) es otra opción.

Es necesario realizar pruebas de sensibilidad a antimicrobianos por la aparición de infecciones resistentes a las fluoroquinolonas o cefalosporinas de espectro extendido y, en algunos casos, a ambas.

En los casos de bacteriemia mantenida hay que estudiar la posibilidad de infección endovascular o de osteomielitis. En cuanto a la bacteriemia transitoria o bacteriemia sin localización, el tratamiento se mantiene 7-14 días. En caso de localización en el hueso, aneurismas, válvulas cardíacas y otros lugares diversos, el tratamiento antimicrobiano debe administrarse durante períodos mucho más largos (p. ej., 6 semanas o incluso más en la osteomielitis). Con frecuencia es necesario el drenaje quirúrgico, la retirada de cuerpos extraños o la resección de un aneurisma para curar la infección localizada. La posibilidad de esquistosomiasis (cap. 326) debe considerarse y tratarse, cuando esté presente, en pacientes con bacteriemia por *Salmonella* mantenida. Los pacientes con infección por el VIH (cap. 358) tienden a experimentar recaídas repetidas tras los ciclos de tratamiento de la bacteriemia por *Salmonella*. En estos pacientes se recomienda un tratamiento inicial con ciprofloxacino durante 2 semanas o más.

Portadores

Los portadores crónicos (es decir, > 1 año) de salmonelas distintas a *Salmonella* Typhi son poco frecuentes. Las heces de los portadores convalecientes se vuelven negativas espontáneamente en semanas o meses, y no hay que administrar tratamiento.

En los pacientes portadores persistentes a pesar de un tratamiento antimicrobiano adecuado y sin anomalías anatómicas identificadas puede considerarse el tratamiento supresor crónico.[17] El infrecuente portador crónico de serovariantes de *Salmonella* tifoidea distintas de Typhi (normalmente infectado por *Salmonella* Paratyphi A, B o C) también puede ser tratado. El tratamiento de los portadores es con ciprofloxacino (500-750 mg por vía oral dos veces al día); amoxicilina (6 g/día por vía oral en 3-4 dosis fraccionadas más probenecid 2 g/día en dosis fraccionadas), o trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg dos veces al día) más rifampicina (300 mg dos veces al día).

Los pacientes que experimentan recidivas suelen tener colecistopatía (habitualmente colelitiasis) y no se curan con el tratamiento antimicrobiano solo. La colecistectomía más el tratamiento antimicrobiano puede curar a estos pacientes, pero es dudoso que el estado de portador sea una indicación suficiente para la colecistectomía. Los pacientes portadores persistentes en orina con infección por *S. haematobium* deben ser tratados con pracicuantel antes de intentar la erradicación de *Salmonella* Typhi.

Los portadores crónicos que no preparan alimentos y que practican una higiene personal adecuada no constituyen, por lo general, un riesgo para la salud pública. Por consiguiente, después de la instauración de las precauciones de higiene personal apropiadas, en ausencia de datos de que un portador crónico infecte a otras personas, probablemente no está indicada la colecistectomía para erradicar el estado de portador.

PREVENCIÓN

La presencia generalizada de salmonelas en el reino animal significa que la reducción del riesgo de infecciones por *Salmonella* requiere una estrategia multifactorial.[18] El mejor modo de prevenir la infección por *Salmonella* consiste en la protección del abastecimiento de aguas, la prevención de la contaminación fecal durante la producción de alimentos, el cocinado y la refrigeración de alimentos, la pasteurización de la leche y productos lácteos, y el lavado de manos antes de preparar los alimentos. Los viajeros deben evitar con sensatez el consumo de agua no tratada (hielo incluido), verduras y hortalizas crudas, y frutas. El alimento tiene que cocinarse o pelarse y las bebidas deben ser hervidas, carbonatadas o embotelladas comercialmente.

No existe ninguna vacuna autorizada para la infección por *Salmonella,* salvo para *Salmonella* Typhi. Los viajeros deberán vacunarse antes de trasladarse a áreas con fiebre tifoidea endémica. En EE. UU. existen dos tipos de vacunas eficaces.[A5] Una es la vacuna del polisacárido capsular Vi tifoideo, que se administra en forma de una sola inyección intramuscular con dosis de refuerzo cada 2 años en caso necesario. Esta vacuna proporciona un grado de protección de grupo frente a la fiebre tifoidea cuando se utiliza a escala poblacional. El otro tipo de vacuna aprobado para la fiebre tifoidea es la vacuna Ty21a viva atenuada por vía oral. Es necesario volver a vacunarse cada 5 años, si está indicado. No debe emplearse la vacuna Ty21a en personas inmunodeprimidas ni en los tratados con antimicrobianos. Ambos tipos de vacunas confieren una eficacia protectora superior al 75%. Un tercer tipo de vacunas, las vacunas conjugadas con proteínas polisacáridas Vi, se recomiendan como dosis única a partir de los 6 meses de edad en los países donde la fiebre tifoidea es endémica,[A6,A7] pero estas vacunas aún no están autorizadas en EE. UU.

Las vacunas confieren solo una inmunidad parcial frente a la fiebre tifoidea. Las personas que hayan sido vacunadas deben restringir sus dietas para evitar alimentos y líquidos potencialmente contaminados. Cuando se detecten casos de tifoidea importados en EE. UU., hay que notificarlos a las autoridades sanitarias locales, quienes monitorizarán los coprocultivos. La fiebre tifoidea contraída en EE. UU. es investigada habitualmente por los departamentos de salud pública para identificar los orígenes potenciales y los portadores crónicos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Wang BX, Butler DS, Hamblin M. One species, different diseases: the unique molecular mechanisms that underlie the pathogenesis of typhoidal Salmonella infections. *Curr Opin Microbiol*. 2023;72.
2. Browne AJ, Kashef Hamadani BH, Kumaran EAP, et al. Drug-resistant enteric fever worldwide, 1990 to 2018: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2020;18:1-22.
3. 2017 Typhoid GBD, Paratyphoid Collaborators. The global burden of typhoid and paratyphoid fevers: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:369-81.
4. Ehuwa O, Jaiswal AK, Jaiswal S. *Salmonella*, food safety and food handling practices. *Foods*. 2021;10:907.
5. Hughes MJ, Birhane MG, Dorough L, et al. Extensively drug-resistant typhoid fever in the United States. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8:ofab572.
6. Xie L, Ming L, Ding M, et al. Paratyphoid fever A: infection and prevention. *Front Microbiol*. 2022;13:945235.
7. White AE, Ciampa N, Chen Y, et al. Characteristics of *Campylobacter* and *Salmonella* infections and acute gastroenteritis in older adults in Australia, Canada, and the United States. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1545-52.
8. Manesh A, Meltzer E, Jin C, et al. Typhoid and paratyphoid fever: a clinical seminar. *J Travel Med*. 2021;28:taab012.
9. Marchello CS, Birkhold M, Crump JA. Vacc-iNTS consortium collaborators. Complications and mortality of non-typhoidal salmonella invasive disease: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:692-705.
10. Katz D, Ben-Chetrit E, Sherer SS, et al. Correlates of non-typhoidal *Salmonella* bacteraemia: a case-control study. *Int J Infect Dis*. 2019;81:170-5.
11. Huang ZD, Wang CX, Shi TB, et al. *Salmonella* osteomyelitis in adults: a systematic review. *Orthop Surg*. 2021;13:1135-40.
12. Kariuki S, Kiiru J. Detection and characterization of *Salmonella* enterica serotypes by simple PCR technologies. *Methods Mol Biol*. 2021;2182:161-77.
13. Najib MA, Mustaffa KMF, Ong EBB, et al. Performance of immunodiagnostic tests for typhoid fever: a systematic review and meta-analysis. *Pathogens*. 2021;10:1184.
14. Aiemjoy K, Tamrakar D, Saha S, et al. Diagnostic value of clinical features to distinguish enteric fever from other febrile illnesses in Bangladesh, Nepal, and Pakistan. *Clin Infect Dis*. 2020;71:S257-65.
15. Clark ST, Cronin K, Corbeil AJ. A ten-year retrospective survey of antimicrobial susceptibility patterns among salmonella enterica subsp. *enterica* serovar typhi isolates in Ontario. *Canada. Microbiol Spectr*. 2023;11.
16. Marchello CS, Carr SD, Crump JA. A systematic review on antimicrobial resistance among *Salmonella* Typhi worldwide. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103:2518-27.
17. McCann N, Scott P, Parry CM. Antimicrobial agents for the treatment of enteric fever chronic carriage: a systematic review. *PLoS One*. 2022;17.
18. Im J, Khanam F, Ahmmed F, et al. Prevention of typhoid fever by existing improvements in household water, sanitation, and hygiene, and the use of the Vi polysaccharide typhoid vaccine in poor urban slums: results from a cluster-randomized trial. *Am J Trop Med Hyg*. 2022;106:1149-55.
19. Marchello CS, Birkhold M, Crump JA, et al. Complications and mortality of non-typhoidal salmonella invasive disease: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:692-705.
20. Marchello CS, Birkhold M, Crump JA. Complications and mortality of typhoid fever: a global systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81:902-10.
21. Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association, and Infectious Diseases Society of America. Available at: https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection. Accessed March 29, 2023.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PRONÓSTICO

La mortalidad en pacientes con enterocolitis por *Salmonella* es infrecuente. Los brotes de guarderías y en ancianos de las residencias se asocian con los mayores índices de letalidad (> 5%), y se produce la muerte como consecuencia de la deshidratación y el desequilibrio electrolítico. La mortalidad secundaria a la bacteriemia por *Salmonella* no tifoidea no es infrecuente, llega hasta el 15% en el África subsahariana,[19] y es más probable que se produzca en los muy jóvenes, los muy ancianos, los desnutridos y los inmunodeprimidos.

Antes de la llegada del tratamiento antimicrobiano, la tasa de letalidad de la fiebre tifoidea era del 15-20%, pero en la actualidad se queda por debajo del 1% en los países industrializados. Sin embargo, la tasa de letalidad de la fiebre tifoidea en África sigue siendo superior al 5% en los pacientes que no requieren cirugía[20] y mucho más alta entre los que sí la requieren.

En la época anterior a los antibióticos, el 5-10% de los pacientes que se recuperaban de la fiebre tifoidea tenían recidivas. Estas seguían produciéndose en el 10-15% de los pacientes tratados con cloranfenicol, ampicilina y trimetoprim-sulfametoxazol, pero parecen mucho menos frecuente en los que reciben ceftriaxona y fluoroquinolonas (< 5%). Las recaídas de la fiebre tifoidea pueden tratarse con el mismo régimen antimicrobiano que el ataque inicial o bien con un régimen alternativo, dependiendo de los resultados de las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos. Se ha indicado un tratamiento supresor a largo plazo para los pacientes que experimenten recaídas frecuentes.[21]

La perforación intestinal es la primera causa de muerte por fiebre entérica. La hemorragia intestinal o la perforación se producen aproximadamente en el 5% de los pacientes. En los pacientes que requieren cirugía por perforación digestiva, la tasa de mortalidad a 30 días es 9%.

Hasta el 3% de los pacientes que se recuperan de una infección por *Salmonella* Typhi y *Salmonella* no tifoideas se convierten en portadores crónicos, es decir, eliminan el patógeno de manera permanente en sus heces. La mayoría de los pacientes infectados de forma persistente son inmunocompetentes, y alrededor de dos tercios sufren diarrea recidivante, lo que indica que no se encuentran en verdad asintomáticos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Arjyal A, Basnyat B, Nhan HT, et al. Gatifloxacin versus ceftriaxone for uncomplicated enteric fever in Nepal: an open-label, two-centre, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:535-45.

A2. Thompson CN, Karkey A, Dongol S, et al. Treatment response in enteric fever in an era of increasing antimicrobial resistance: an individual patient data analysis of 2092 participants enrolled into 4 randomized, controlled trials in Nepal. *Clin Infect Dis*. 2017;64:1522-31.

A3. Jin C, Gibani MM, Pennington SH, et al. Treatment responses to azithromycin and ciprofloxacin in uncomplicated *Salmonella* Typhi infection: a comparison of clinical and microbiological data from a controlled human infection model. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13:e0007955.

A4. Kuehn R, Stoesser N, Eyre D, et al. Treatment of enteric fever (typhoid and paratyphoid fever) with cephalosporins. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;11:CD010452.

A5. Milligan R, Paul M, Richardson M, et al. Vaccines for preventing typhoid fever. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD001261.

A6. Shakya M, Colin-Jones R, Theiss-Nyland K, et al. Phase 3 efficacy analysis of a typhoid conjugate vaccine trial in Nepal. *N Engl J Med*. 2019;381:2209-18.

A7. Tadesse BT, Khanam F, Ahmmed F, et al. Prevention of typhoid by Vi conjugate vaccine and achievable improvements in household water, sanitation, and hygiene: evidence from a cluster-randomized trial in Dhaka, Bangladesh. *Clin Infect Dis*. 2022;75:1681-7.

285 SHIGELOSIS

CALMAN A. MACLENNAN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La shigelosis es el resultado de una inflamación del intestino grueso debida a la infección por bacterias del género *Shigella*. La presentación clínica es con diarrea acuosa aguda o diarrea sanguinolenta, conocida como disentería, y suele acompañarse de fiebre.[1] La shigelosis es un importante problema sanitario mundial, agravado por la resistencia creciente a los antimicrobianos. Es la causa más común de muerte por diarrea para la que no contamos actualmente con ninguna vacuna.

Organismo patógeno

Las bacterias del género *Shigella,* familia Enterobacteriaceae, son bacilos gramnegativos anaerobios facultativos, no móviles. Las cuatro especies se distinguen por el componente O-antígeno del lipopolisacárido. *Shigella flexneri,* que tiene 15 serotipos, es la causa más común de shigelosis en los países de ingresos bajos y medios. *Shigella sonnei,* responsable de la mayoría de las shigelosis en los países de ingresos altos, solo tiene un serotipo. *Shigella dysenteriae* se presenta como 15 serotipos, incluido el serotipo 1, responsable de brotes de shigelosis. *Shigella boydii,* que consta de 19 serotipos y es relativamente infrecuente, se encuentra sobre todo en el sur de Asia.

EPIDEMIOLOGÍA

Shigella es un patógeno limitado a los humanos. La transmisión se produce sobre todo por vía fecal-oral, predominantemente por contacto directo de persona a persona o a través de fómites. La infección es más frecuente en las poblaciones en las que el hacinamiento es habitual y que carecen de acceso a agua limpia y a un saneamiento adecuado. Solo es necesario un pequeño número de bacilos, incluso 10 organismos para *S. dysenteriae* y 180 en el caso de *S. flexneri* y *S. sonnei,* para que se produzca la infección.

La transmisión también se produce a través de alimentos y agua contaminados. *Shigella* fue el tercer patógeno en frecuencia asociado con gastroenteritis transmitidas por alimentos en EE. UU. en 2016. La transmisión por manipuladores de alimentos asintomáticos infectados presenta un riesgo especial. En entornos en los que la defecación al aire libre es habitual, la transmisión resulta facilitada por las moscas domésticas. La shigelosis también se detecta cada vez más como enfermedad de transmisión sexual, especialmente en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres.[2]

La shigelosis es predominantemente una enfermedad de países de ingresos bajos y medios. En todo el mundo, *Shigella* es la segunda causa de muerte por diarrea, después del rotavirus (que también es la primera causa de diarrea moderada y grave; cap. 350), y constituye la causa bacteriana más frecuente. *Shigella* es el principal patógeno asociado a la disentería (fracción atribuible: 64%) y el segundo más importante de diarrea acuosa (fracción atribuible, 13%). El informe Global Burden of Disease 2019 estimó unas 150.000 muertes en todo el mundo atribuibles a *Shigella,* de las cuales unas 95.000 se produjeron en niños menores de 5 años. Los años de vida ajustados en función de la discapacidad que se pierden a causa de la shigelosis son mucho más elevados y se estiman en unos 10,5 millones en total, de los cuales unos 8,5 millones se pierden en niños menores de 5 años.[3] Por serotipado, el 66% de los aislados de *Shigella* son *S. flexneri,* predominantemente *S. flexneri* 2a, mientras que el 24% son *S. sonnei,* el 5%, *S. dysenteriae,* y otro 5%, *S. boydii*.

Los niños menores de 5 años y los adultos que viven en condiciones de pobreza y hacinamiento corren un alto riesgo de contraer shigelosis.[4] Las guarderías presentan un entorno en el que la transmisión de la shigelosis es frecuente. En el otro extremo de la edad, los ancianos también corren un mayor riesgo de contraer shigelosis, especialmente los que viven en residencias.

La incidencia de la shigelosis es mucho menor en los países de ingresos altos que en los de ingresos bajos o medios. No obstante, la shigelosis es la segunda causa de brotes de gastroenteritis aguda en EE. UU. después del norovirus (cap. 350). La shigelosis es frecuente en el ejército, y se calcula que *Shigella* es responsable del 2-9% de los casos de diarrea del viajero (cap. 265).

S. dysenteriae de tipo 1 fue responsable de cuatro pandemias con altas tasas de ataque y de letalidad entre 1968 y la década de los noventa. Por razones desconocidas, *S. dysenteriae* de tipo 1 ha desaparecido en gran medida en el siglo XXI, pero tiene potencial para resurgir, sobre todo en escenarios de catástrofes naturales con poblaciones desplazadas y deficiencias de saneamiento e higiene.

Aunque los niveles de incidencia se han mantenido altos, las muertes debidas a shigelosis han disminuido, probablemente debido a un mejor tratamiento con antibióticos, solución de rehidratación oral, suplementos de cinc y vitamina A, y a una menor desnutrición de base previa a la infección. El cambio en el perfil de las especies de *Shigella,* con la desaparición de *S. dysenteriae* de tipo 1 y el aumento de la proporción de shigelosis leve debida a *S. sonnei* en los países desarrollados, también puede ser responsable.

BIOPATOLOGÍA

Los inóculos de *Shigella* en dosis bajas son capaces de resistir el ácido gástrico y viajar hasta el intestino, donde inducen la diarrea acuosa por la acción de varios factores, entre ellos las enterotoxinas 1 y 2 de *Shigella* (ShET 1 y 2). La secreción de toxina Shiga por *S. dysenteriae* de tipo 1 causa una enfermedad más grave. El lugar principal de infección y multiplicación de *Shigella* es el colon, donde las bacterias *Shigella* superan a las bacterias comensales de la microbiota y penetran en el revestimiento mucoso del intestino mediante la secreción de mucinasas que les permiten acceder al epitelio intestinal.

Shigella carece de fimbrias para adherirse al epitelio colónico y, en su lugar, consigue entrar mediante la invasión de las células M que recubren las placas de Peyer y la posterior fagocitosis por los macrófagos. Las bacterias escapan del fagolisosoma hacia el citoplasma, donde desencadenan la muerte piroptótica del macrófago, lo que provoca

TABLA 285-1 SÍNDROMES CLÍNICOS Y COMPLICACIONES DE LA SHIGELOSIS

ESTADIO	MOMENTO DE APARICIÓN DESPUÉS DEL INICIO DE LA ENFERMEDAD	SÍNTOMAS Y SIGNOS	ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA
Pródromos	Manifestaciones iniciales	Fiebre, escalofríos, mialgias, anorexia	Ninguna o colitis temprana con respuesta de citocinas
Diarrea acuosa	0-3 días	Fiebre, retortijones, deposiciones sueltas	Colitis leve con leucocitos y eritrocitos fecales
Diarrea sanguinolenta	1-3 días	Deposiciones frecuentes con sangre y moco, retortijones y dolor en la palpación abdominal, fiebre, anorexia	Colitis con leucocitos y eritrocitos fecales
Disentería	1-5 días	Deposiciones frecuentes de pequeño volumen con sangre, moco y pus; retortijones fuertes; tenesmo	Colitis más extensa con abscesos en las criptas y ulceraciones de la mucosa
Complicaciones agudas	3-7 días	Convulsiones, obnubilación, bacteriemia, obstrucción del colon, perforación de la mucosa, peritonitis	Colitis grave, ileítis terminal
Complicaciones agudas adicionales debidas principalmente a infección por *Shigella dysenteriae* de tipo 1	3-7 días	Megacolon tóxico, reacción leucemoide, síndrome urémico hemolítico	Colitis grave, expresión de la toxina Shiga
Síndromes postinfecciosos	1-3 semanas	Artritis reactiva, con o sin uretritis y conjuntivitis	Respuesta inflamatoria autoinmunitaria, más frecuente en personas que expresan el antígeno HLA-B27

HLA, antígeno leucocítico humano.
Tomado de Keusch GT, Zaidi AKM. Shigellosis. In: Goldman L, Schafer AI. *Goldman-Cecil Medicine.* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

su liberación en la lámina propia. La piroptosis activa al sistema inmunitario innato a montar una respuesta inflamatoria, con producción de citocinas proinflamatorias, como interleucina (IL) 1, IL-8, IL-18 e interferón (IFN) γ. La respuesta inflamatoria causa el reclutamiento de neutrófilos hacia el lugar de la infección y la alteración de las estrechas uniones epiteliales, lo que permite a las bacterias *Shigella* acceder directamente a la lámina propia. El consiguiente daño tisular da lugar a abscesos y erosiones de la mucosa, así como a la liberación característica de sangre y moco en la luz intestinal y las heces.

Con el acceso a la superficie basolateral de las células epiteliales intestinales, las shigelas inducen su propia captación mediante el ensamblaje del aparato de aguja del sistema de secreción de tipo III (T3SS) codificado en el plásmido de virulencia y la inyección de efectores de virulencia en las células epiteliales. A diferencia de la piroptosis de los macrófagos, este proceso favorece la supervivencia de las células epiteliales y suprime la producción de péptidos antimicrobianos. Las proteínas inyectadas provocan la reordenación del citoesqueleto de actina y la fragmentación del aparato de Golgi de las células epiteliales. Este efecto permite la fagocitosis de las bacterias *Shigella,* seguida de su liberación en el citoplasma, replicación e infección de las células epiteliales próximas por endocitosis dependiente de clatrina. A medida que las shigelas invaden todo el epitelio, la inmunidad adquirida se suprime por la acción de las proteínas efectoras de *Shigella,* que regulan a la baja la inflamación y alteran las actividades de los linfocitos B y T. En el transcurso de unos 5-7 días, la infección por *Shigella* se elimina normalmente gracias a la llegada de neutrófilos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección asintomática es frecuente. La aparición de los síntomas suele seguir a un período de incubación hasta de 4 días, pero el período de incubación llega al doble cuando la infección es por *S. dysenteriae* de tipo 1.

Los síntomas iniciales suelen consistir en fiebre, escalofríos, mialgias y anorexia, con diarrea acuosa unas horas después (tabla 285-1). Aunque la presentación clásica de la shigelosis es la disentería, la mayoría de los casos sintomáticos de shigelosis se presentan en forma de diarrea acuosa y son difíciles de diferenciar de otras causas de diarrea (cap. 126). En los casos más graves, la shigelosis evoluciona a diarrea sanguinolenta/disentería.

La enfermedad es más grave con *S. dysenteriae* de tipo 1 y con *S. flexneri,* que tiene una alta incidencia en los países de ingresos bajos y medios, y menos grave con *S. sonnei,* frecuente en los países de ingresos altos. *S. boydii* se asocia sobre todo a la enfermedad leve. En personas sin otros problemas de salud, los síntomas suelen resolverse en pocos días.

La disentería patente puede manifestarse en forma de múltiples episodios (hasta 40 al día) de deposiciones sanguinolentas de pequeño volumen que a menudo están mezcladas con moco. La diarrea suele acompañarse de retortijones en el bajo vientre y tenesmo. Las complicaciones intestinales consisten en prolapso rectal, megacolon tóxico secundario a la inflamación intestinal y obstrucción. En raras ocasiones, los pacientes desarrollan perforación intestinal y peritonitis.

Las complicaciones extraintestinales son crisis epilépticas en el 5-30% de los niños ingresados con shigelosis. Ocasionalmente, los pacientes presentan obnubilación o encefalopatía. La bacteriemia es una complicación poco frecuente, que se observa sobre todo en personas infectadas por el VIH o en niños pequeños y desnutridos. Meningitis, osteomielitis y artritis son poco frecuentes. La shigelosis en la gestación puede provocar parto prematuro y transmisión al neonato. La shigelosis por *S. dysenteriae* de tipo 1 causa en ocasiones las complicaciones hematológicas de las reacciones leucemoides (cap. 153) y el síndrome urémico hemolítico (cap. 158).

En los países de ingresos altos, hasta el 1-2% de las personas con shigelosis, especialmente los pacientes con el gen del antígeno leucocítico humano (HLA)-B27, desarrollarán artritis reactiva (cap. 244), una espondiloartropatía seronegativa mediada por el sistema inmunitario. La artritis puede acompañarse de otras manifestaciones extraintestinales, como uveítis, uretritis y eritema nudoso. La infección por *Shigella* también aumenta el riesgo de síndrome del intestino irritable posterior (cap. 123).

DIAGNÓSTICO

Ninguna manifestación clínica es capaz de distinguir de forma fiable la shigelosis de otras causas de diarrea acuosa. La microscopia de heces, que muestra característicamente eritrocitos y leucocitos, tampoco es específica. El diagnóstico moderno se basa en la prueba cuantitativa de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en las heces[5] (cap. 262), más sensible que el coprocultivo,[6] seguida de un cultivo, ya sea de las heces directamente o de un hisopo rectal, para determinar la sensibilidad a los antibióticos.[7] Se está trabajando en el desarrollo de técnicas moleculares baratas adecuadas para su uso sobre el terreno en países de ingresos bajos y medios.

TRATAMIENTO

En muchas personas, sobre todo en los países de ingresos altos donde la shigelosis se presenta como diarrea no complicada, la enfermedad es autolimitada y no se requiere ni se recomienda ningún tratamiento para la diarrea sin complicaciones. Cuando la diarrea provoca deshidratación, suele ser necesario un tratamiento de soporte con solución de rehidratación oral;[8] líquidos intravenosos (glucosado y salino) se reservan para la deshidratación grave o ante la incapacidad de tolerar líquidos orales. La solución de rehidratación oral debe complementarse con sulfato de cinc (20 mg), que reduce la duración de la shigelosis. No hay que usar compuestos antiperistaltismo por la posibilidad de prolongación de los síntomas y excreción como consecuencias de la exposición prolongada a las bacterias *Shigella* en el tubo digestivo.

Los antibióticos reducen la duración de la fiebre, la diarrea y la excreción de bacterias cuando se administran para tratar la disentería por *Shigella*. Los antibióticos se recomiendan en todos los casos de disentería, para la enfermedad grave en pacientes inmunodeprimidos y durante las epidemias, pero los antibióticos no están recomendados sistemáticamente en la diarrea acuosa sin fiebre.

Varios antibióticos parecen ser igual de eficaces, pero el aumento de la resistencia a los antimicrobianos limita cada vez más las opciones terapéuticas, que inicialmente deben basarse en los datos locales de sensibilidad, si están disponibles, y después en el perfil de sensibilidad de las infecciones de cada paciente cuando contemos con dichos resultados. Para los adultos, se recomienda el ciprofloxacino oral provisional (500 mg por vía oral una vez al día durante 3 días) (fig. 285-1). Cuando las cepas locales de *Shigella* son resistentes al ciprofloxacino, otras opciones son azitromicina oral (500 mg por vía oral dos veces al día durante 1 día), cefixima (400 mg una vez al día durante 3 días) o trimetoprim-sulfametoxazol (160 mg/800 mg dos veces al día durante 5 días). La ceftriaxona intravenosa o intramuscular (1 g/día durante 3 días en adultos y 50-75 mg/kg/día durante 2-5 días en niños) es el antibiótico de elección para la shigelosis grave y cuando los vómitos o la inconsciencia impiden el uso de medicación oral. Los pacientes inmunodeprimidos deben recibir tratamiento 7-10 días.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

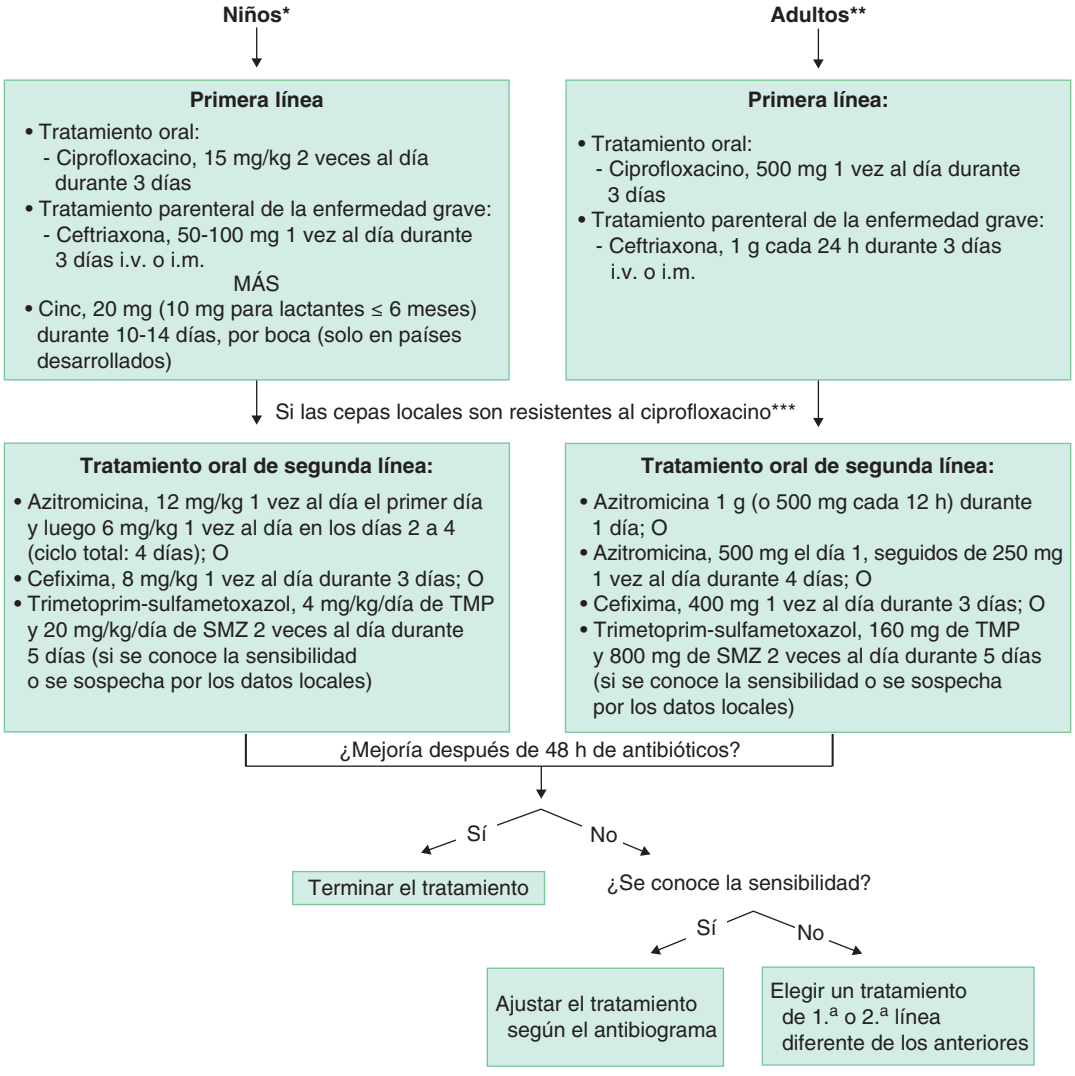

FIGURA 285-1. Tratamiento de la shigelosis.

*El comité de expertos de la OMS sobre el uso de medicamentos esenciales de 2017 no recomienda actualmente ningún tratamiento antibiótico para los episodios diarreicos no hemorrágicos sin fiebre, incluidos los causados por *Shigella*. Fuente: The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th WHO Model List of Essential Medicines for Children). Geneva: World Health Organization; 2017. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259481/9789241210157-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acceso el 12 de enero de 2023.

**Los CDC recomiendan reservar el tratamiento antibiótico de *Shigella* para pacientes inmunodeprimidos o con enfermedad grave, definida como la que requiere ingreso, o que padecen una enfermedad invasiva o complicaciones. Fuente: Centers for Disease Control and Prevention. CDC recommendations for diagnosing and managing *Shigella* strains with possible reduced susceptibility to ciprofloxacin. CDC Health Alert Network; 2017. https://emergency.cdc.gov/han/han00401.asp. Acceso el 12 de enero de 2023.

***Los CDC recomiendan que las cepas de *Shigella* con una CMI de 0,12 µg/ml o superior no se traten con fluoroquinolonas. Fuente: Centers for Disease Control and Prevention. CDC recommendations for diagnosing and managing *Shigella* strains with possible reduced susceptibility to ciprofloxacin. CDC Health Alert Network; 2017. https://emergency.cdc.gov/han/han00401.asp. Acceso el 12 de enero de 2023. (Adaptado de Keusch GT, Zaidi AKM. Shigellosis. In: *Goldman L, Schafer AI. Goldman-Cecil Medicine.* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.)

i.m., intramuscular; i.v., intravenoso.

Cuando contemos con datos de sensibilidad por métodos moleculares[9] o cultivo, se ajustará el régimen antibiótico. La resistencia de la shigelosis a los antimicrobianos es un problema importante de salud pública mundial.[10] *S. sonnei* resistente a ciprofloxacino surgió en el sur de Asia y se ha extendido ampliamente.[11,12] Si el aislado de *Shigella* tiene una concentración mínima inhibitoria de 0,12 µg/ml o superior para el ciprofloxacino, no deben utilizarse fluoroquinolonas por la posibilidad de aumento de la gravedad de la enfermedad y excreción bacteriana más prolongada.[13] *Shigella* resistente a la azitromicina es frecuente entre hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres y personas que viven con el VIH.[14] En Asia se ha notificado resistencia a las cefalosporinas de tercera generación.

En los pacientes que presentan complicaciones intestinales graves, como obstrucción, perforación y peritonitis, puede estar indicada la cirugía. Por lo general, es posible corregir el prolapso rectal mediante manipulación, y la mucosa rectal debe mantenerse húmeda hasta que se realice la reducción lo antes posible.

PREVENCIÓN

La higiene personal es importante para prevenir la propagación de la shigelosis, sobre todo en los brotes. Lavarse las manos con agua y jabón reduce en gran medida la cantidad de bacterias *Shigella* transportadas en las manos. Un saneamiento adecuado y el acceso a agua limpia son fundamentales para romper el ciclo de la infección, dada la vía fecal-oral de transmisión de *Shigella*.

El desarrollo de una vacuna eficaz es una prioridad, sobre todo teniendo en cuenta el creciente problema de la resistencia a los antibióticos. En la actualidad existen vacunas tetravalentes basadas en el antígeno O en fase de estudio clínico,[15,16] pero ninguna vacuna reconocida internacionalmente está autorizada para la shigelosis.

PRONÓSTICO

Aunque la shigelosis suele ser autolimitada y sin secuelas en los países de ingresos altos, se asocia a un exceso de mortalidad y retraso del crecimiento en el año siguiente a la infección entre los niños de los países de ingresos medios y bajos.[17] *S. dysenteriae* de

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Kotloff KL, Riddle MS, Platts-Mills JA, et al. Shigellosis. *Lancet*. 2018;391:801-12.
2. Mitchell HD, Whitlock G, Zdravkov J, et al. Prevalence and risk factors of bacterial enteric pathogens in men who have sex with men: a cross-sectional study at the UK's largest sexual health service. *J Infect*. 2023;86:33-40.
3. Global Burden of Disease Investigators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1204-22.
4. Libby T, Clogher P, Wilson E, et al. Disparities in shigellosis incidence by census tract poverty, crowding, and race/ethnicity in the United States, FoodNet, 2004-2014. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7:1-7.
5. Liu J, Pholwat S, Zhang J, et al. Evaluation of molecular serotyping assays for *Shigella flexneri* directly on stool samples. *J Clin Microbiol*. 2021;59:e02455-e2520.
6. Pavlinac PB, Platts-Mills JA, Tickell KD, et al. The clinical presentation of culture-positive and culture-negative, quantitative polymerase chain reaction (qPCR)-attributable *Shigellosis* in the Global Enteric Multicenter Study and derivation of a Shigella severity score: implications for pediatric *Shigella* vaccine trials. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e569-79.
7. Halimeh FB, Rafei R, Osman M, et al. Historical, current, and emerging tools for identification and serotyping of *Shigella*. *Braz J Microbiol*. 2021;52:2043-55.
8. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th WHO Model List of Essential Medicines for Children). Geneva: World Health Organization; 2017. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259481/9789241210157-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Accessed January 12, 2023.
9. Pholwat S, Liu J, Taniuchi M, et al. Use of molecular methods to detect *Shigella* and infer phenotypic resistance in a *shigella* treatment study. *J Clin Microbiol*. 2022;60:e0177421.
10. Puzari M, Sharma M, Chetia P. Emergence of antibiotic resistant Shigella species: a matter of concern. *J Infect Public Health*. 2018;11:451-4.
11. Shad AA, Shad WA. *Shigella sonnei*: virulence and antibiotic resistance. *Arch Microbiol*. 2021;203:45-58.
12. Guglielmino CJD, Kakkanat A, Forde BM, et al. Outbreak of multi-drug-resistant (MDR) *Shigella flexneri* in northern Australia due to an endemic regional clone acquiring an IncFII plasmid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40:279-86.
13. Centers for Disease Control and Prevention. CDC recommendations for diagnosing and managing *Shigella* strains with possible reduced susceptibility to ciprofloxacin. CDC Health Alert Network; 2017. https://emergency.cdc.gov/han/han00401.asp. Accessed January 12, 2023.
14. Zayet S, Klopfenstein T, Pierron A, et al. *Shigella sonnei*, an emerging multidrug-resistant sexually transmitted pathogen in Franche-Comté. *France. Emerg Microbes Infect*. 2021;10:1702-5.
15. Martin P, Alaimo C. The ongoing journey of a *Shigella* bioconjugate vaccine. *Vaccines (Basel)*. 2022;10:212.
16. Micoli F, Nakakana UN, Berlanda Scorza F. Towards a four-component GMMA-based vaccine against *Shigella*. *Vaccines (Basel)*. 2022;10:328.
17. Levine MM, Nasrin D, Acacio S, et al. Diarrhoeal disease and subsequent risk of death in infants and children residing in low-income and middle-income countries: analysis of the GEMS case-control study and 12-month GEMS-follow-on study. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e204-14.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tipo 1 se ha asociado con mayor frecuencia a complicaciones extraintestinales, como el síndrome urémico hemolítico (cap. 158), que tiene el potencial de causar nefropatía o insuficiencia renal a largo plazo. La artritis reactiva (cap. 244) y el síndrome del intestino irritable (cap. 123) secundarios a shigelosis suelen resolverse en unos 12 meses y no se cronifican.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

286 BRUCELOSIS

EDSEL MAURICE T. SALVANA

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La brucelosis, antes conocida como fiebre de Malta, fiebre mediterránea o fiebre ondulante, es una enfermedad zoonótica causada por bacterias del género *Brucella*. La infección humana, que se caracteriza por manifestaciones variadas, se adquiere por contacto directo, ingestión o inhalación. La mayoría de los casos se contagian por la ingesta de productos lácteos no pasteurizados o carne poco cocinada. La infección laboral suele producirse por inhalación, exposición involuntaria a vacunas vivas atenuadas o a través de la contaminación de heridas y mucosas expuestas. La transmisión de persona a persona es posible, pero infrecuente. La brucelosis sigue suponiendo una importante carga económica y de salud pública en muchos países a pesar de los avances en su detección, tratamiento y prevención. En las regiones donde la enfermedad es endémica, la brucelosis tiene efectos perjudiciales de largo alcance tanto en personas como en animales.[1]

Organismo patógeno

Brucella es un cocobacilo gramnegativo de crecimiento lento, pequeño, aerobio, no móvil, no encapsulado y no formador de esporas. *Brucella abortus* (ganado bovino, bisontes y alces), *B. suis* (cerdos y jabalíes), *B. melitensis* (ovejas, cabras y camellos) y *B. canis* (perros) son las especies que infectan con más frecuencia a las personas. Los análisis genéticos muestran un alto grado de homología entre las distintas especies a pesar de la disparidad de sus huéspedes preferidos. Los factores de virulencia también varían entre especies y dentro de una misma especie. La secuenciación de todo el genoma muestra que *Brucella* está estrechamente relacionada con las bacterias saprofitas que habitan en el suelo, y algunas especies de *Ochrobactrum* son genéticamente muy similares a *Brucella*.[2]

EPIDEMIOLOGÍA

Cada año se notifican a la Organización Mundial de la Salud (OMS) más de 500.000 casos de brucelosis en 100 países, pero se calcula que la incidencia real es 10-25 veces mayor. La infección por *B. melitensis* representa la mayoría de los casos diagnosticados debido a las dificultades para inmunizar a las ovejas y cabras criadas en libertad, que albergan esta especie. La mayoría de los casos se dan en la región mediterránea,[3] América Latina, el golfo Pérsico, China y el subcontinente indio. La infección por *B. abortus* se produce en todo el mundo y es responsable de la mayoría de los brotes en México, China, Grecia y Brasil. *B. suis* se encuentra en EE. UU., América del Sur y el Sudeste Asiático. La infección por *B. canis* se produce en América del Norte y del Sur, Japón y Europa central. En África se han notificado tasas elevadas de seropositivos para *Brucella* en la fauna local,[4] y en las comunidades que crían ganado y consumen leche no pasteurizada.

En los animales, la brucelosis es una infección crónica que puede persistir toda la vida. Los programas de control en animales han disminuido drásticamente la brucelosis humana en EE. UU., de más de 6.000 casos en 1947 a unos 80-120 casos anuales, y la mayoría se registran en Texas, California, Arizona y Florida.[5]

La infección por *Brucella* en EE. UU. se debe sobre todo al contacto directo con animales o sus secreciones en grupos de alto riesgo, como trabajadores de mataderos, agricultores/ganaderos, personal de lecherías y veterinarios. El personal de laboratorio que manipula animales infectados o cultivos de *Brucella* también corre riesgo. Más de la mitad de los casos notificados están relacionados con el procesado de la carne, sobre todo en «zonas de sacrificio». Muchos casos de infección por *B. abortus* en veterinarios se deben a la exposición accidental a vacunas vivas utilizadas para inmunizar al ganado. Esporádicamente, se producen infecciones en cazadores de jabalíes. La leche y el queso de cabra importados de México (sin pasteurizar) constituyen una fuente importante de infección por *B. melitensis*. La brucelosis contraída en el extranjero puede ser asintomática hasta el retorno del viajero. La brucelosis infantil, que afecta sobre todo a escolares, representa el 3-10% de los casos notificados en todo el mundo.

La transmisión entre personas es poco frecuente y se ha producido por transmisión sexual, lactancia, transfusión de sangre, trasplante de médula ósea, y exposición nosocomial y perinatal. Por ejemplo, en un agregado familiar de brucelosis en China hubo transmisión vertical y transmisión sexual tras la exposición laboral del caso índice.[6]

BIOPATOLOGÍA

Patogenia

La entrada de organismos de *Brucella* en el ser humano suele producirse por vía mucosa, a través de ingestión o inhalación. A continuación, las bacterias penetran a través de la mucosa intestinal o el epitelio respiratorio. También pueden producirse inoculaciones orales, conjuntivales y cutáneas directas. *Brucella* en personas no infectadas previamente induce una respuesta inflamatoria diferida en la que participan sobre todo macrófagos y células dendríticas. En último término, se forman granulomas compuestos por linfocitos, macrófagos infectados y células dendríticas. Las bacterias *Brucella* fagocitadas se extienden posteriormente a los ganglios linfáticos regionales. Si las defensas del huésped dentro de los ganglios linfáticos resultan superadas o la carga infectiva es elevada, se produce la bacteriemia. El período de incubación habitual, desde la infección hasta la bacteriemia, dura 2-4 semanas. La bacteriemia va acompañada de fagocitosis de los organismos libres de *Brucella* por los macrófagos, principalmente en el bazo, el hígado y la médula ósea, donde se forman pequeños granulomas no caseificantes que sirven de focos persistentes de infección.[7]

Brucella elude la detección inicial por parte del huésped mediante varios mecanismos. El lipopolisacárido de su pared celular difiere significativamente de la mayoría de las demás bacterias en dos aspectos importantes: *Brucella* apenas tiene efectos sobre la activación del receptor tipo de tipo *toll* 4 (TLR4) y es resistente a la activación del complemento. Además, *Brucella* despliega una proteína que interfiere en la señalización de TLR. Tras entrar con éxito en el huésped, alrededor del 10% de los organismos de *Brucella* presentes en los fagosomas sobreviven a la acidificación y a la fusión con lisosomas para formar una vacuola endosómica que contiene *Brucella*, logrando así una presencia persistente.[8] Para replicarse, *Brucella* intercepta el tráfico entre el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi.

Además de ayudar estructuralmente a mantener la integridad de la cubierta celular, las proteínas de la membrana externa de *Brucella* Omp25/Omp31 contribuyen a la virulencia al mediar en las interacciones directas entre estas bacterias y las células de mamíferos.[9] Otros factores de virulencia importantes que permiten a las *Brucella* patógenas sobrevivir al hostil nicho intracelular son la catalasa, la superóxido dismutasa, la alquilhidroperóxido reductasa, la citocromo oxidasa, la óxido nítrico reductasa, el factor de virulencia A de *Brucella* y el gen *Nramp1*.

La inflamación secundaria a la respuesta inmunitaria innata del huésped probablemente sea la causante principal del daño, porque no se han detectado enzimas proteolíticas ni toxinas bacterianas secretadas. *Brucella* induce la producción de citocinas proinflamatorias y metaloproteinasas del huésped, que causan daño tisular, sobre todo en áreas osteoarticulares del organismo.

Inmunidad

La inmunidad innata frente a *Brucella* está mediada por la activación de los receptores de tipo *toll*, que producen citocinas inflamatorias y reclutan células fagocíticas, como macrófagos y células dendríticas, que a su vez tratan de controlar la infección inicial y activar la inmunidad adaptativa. Las plaquetas también liberan citocinas, que reclutan más monocitos y macrófagos en el intento de eliminar la infección.

Al igual que ocurre con otros organismos intracelulares, la inmunidad mediada por células es la respuesta inmunitaria adaptativa predominante contra *Brucella*. Los macrófagos, activados por citocinas del tipo T *helper* 1 (T_H1) (sobre todo interferón γ, factor de necrosis tumoral α, interleucina 1 e interleucina 12), eliminan *Brucella*. La producción de anticuerpos parece ocupar un lugar periférico en la resolución de la infección y no se considera esencial. Cada vez hay más indicios de que los neutrófilos infectados por *Brucella* atenúan la inmunidad adaptativa y podrían actuar como «caballos de Troya» que ayudan a la dispersión de la infección bacteriana por todo el organismo.[10]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Enfermedades específicas de cepas

Brucella abortus suele asociarse a enfermedad esporádica leve o moderada. Las infecciones por *B. suis* y *B. melitensis* se asocian a complicaciones supurativas o incapacitantes que siguen a veces una evolución prolongada. La infección por *B. canis* tiene un inicio insidioso, recidiva con frecuencia y presenta una evolución crónica, pero relativamente leve. Dos especies marinas, *B. pinnipedialis* (focas) y *B. ceti* (marsopas y delfines), causan

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 286-1 CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA BRUCELOSIS HUMANA

CLASIFICACIÓN	DURACIÓN DE LOS SÍNTOMAS ANTES DEL DIAGNÓSTICO	SÍNTOMAS Y SIGNOS PRINCIPALES	DIAGNÓSTICO	COMENTARIOS
Subclínica		Asintomática	Serología positiva (títulos bajos), cultivos negativos	Se produce en trabajadores de mataderos, agricultores/ganaderos y veterinarios
Aguda y subaguda	Hasta 2-3 meses y de 3 meses a 1 año, respectivamente	Malestar, escalofríos, sudores, astenia, dolor de cabeza, anorexia, artralgias, fiebre, esplenomegalia, adenopatías, hepatomegalia	Serología positiva, hemocultivos o cultivos de médula ósea positivos	La presentación puede ser leve, autolimitada (*B. abortus*) o fulminante con complicaciones graves (*B. melitensis*)
Localizada	Ocurre junto con una enfermedad aguda o crónica no tratada	Relacionada con los órganos afectados	Serología positiva, cultivos positivos en tejidos específicos	Huesos o articulaciones, genitourinaria, afectación hepatoesplénica lo más habitual
Recidivante	2-3 meses después del episodio inicial	Igual que la enfermedad aguda, pero quizá con más fiebre y astenia, debilidad, escalofríos y sudores	Serología positiva, cultivos positivos	Puede costar mucho separar la recidiva de la reinfección
Crónica	> 1 año	Presentación inespecífica, pero los síntomas neuropsiquiátricos y la fiebre escasa son los más frecuentes	Serología con títulos bajos o negativa, cultivos negativos	Clasificación más controvertida; puede haber enfermedad localizada

neurobrucelosis en humanos. *Brucella microti* (procedente del topillo común y el zorro rojo) tiene un alto potencial de patogenicidad, pero no se han registrado casos de infección humana. Tres cepas de *B. inopinata* (*BO1,* infección de implantes mamarios; *BO2,* neumonía destructiva crónica; *BO3,* linfoadenopatías generalizadas y neumonía) son genéticamente similares a *Brucella* atípica de las ranas. *Brucella* spp. se consideran organismos potenciales para el bioterrorismo (cap. 19) debido a su patogenicidad y viabilidad a largo plazo.[11]

Síndromes clínicos

Clínicamente, la infección por brucelosis humana se divide en enfermedad subclínica, enfermedad aguda o subaguda y enfermedad localizada. Tras el tratamiento, algunos pacientes desarrollan infección recidivante o enfermedad crónica (tabla 286-1).

Enfermedad subclínica

La brucelosis humana asintomática o clínicamente indetectable suele darse en grupos de alto riesgo, como trabajadores de mataderos, agricultores/ganaderos y veterinarios. El diagnóstico se suele establecer mediante serología. Más del 50% de los trabajadores de mataderos y hasta el 33% de los veterinarios presentan títulos altos de anticuerpos anti-*Brucella* sin antecedentes de infección clínica conocida. Los niños de las zonas endémicas padecen a menudo una enfermedad subclínica.

Enfermedad aguda y subaguda

Tras un período de incubación de varias semanas o meses, la brucelosis aguda se presenta en forma de enfermedad leve y transitoria (*B. abortus* o *B. canis*) o bien como una enfermedad explosiva y tóxica con posibles complicaciones diversas (*B. melitensis* o *B. suis*). Aproximadamente el 50% de los pacientes tienen un inicio brusco a lo largo de días, pero el resto muestran un comienzo insidioso a lo largo de semanas y pueden presentarse con fiebre de origen desconocido (cap. 259).[12] Los síntomas de la brucelosis son variados e inespecíficos. Más del 90% de los pacientes experimentan malestar general, escalofríos, sudores, cansancio y debilidad. Más de la mitad presentan mialgias, anorexia y pérdida de peso. Algunos refieren artralgias, tos, dolor testicular, disuria, dolor ocular o visión borrosa.

Se observan pocos signos físicos de localización. La fiebre, con temperaturas a menudo superiores a 39,4 °C, se produce en el 95% de los pacientes. No es infrecuente un patrón ondulante o intermitente de fiebre. Puede existir una disociación entre temperatura y frecuencia del pulso (es decir, bradicardia relativa). Hay esplenomegalia en el 10-15% de los casos, y adenopatías, en el 14%. Las adenopatías axilares, cervicales y supraclaviculares son las más frecuentes y podrían relacionarse con heridas en las manos o con la vía de infección orofaríngea. La hepatomegalia es menos habitual. Otros datos de laboratorio en la enfermedad aguda o subaguda comprenden anemia leve, linfopenia o neutropenia (especialmente con la bacteriemia), linfocitosis, trombocitopenia o, rara vez, pancitopenia.

Enfermedad localizada y complicaciones

Brucella puede aparecer en múltiples lugares o localizarse en casi cualquier órgano. La infección suele afectar a los huesos, articulaciones, sistema nervioso central, corazón, pulmones, bazo, testículos, hígado, vesícula biliar, riñones, próstata, páncreas, tiroides y piel. Entre las complicaciones osteoarticulares, la sacroilitis es la presentación aguda más frecuente y debe dar pie a una evaluación inmediata de brucelosis en el contexto apropiado. La espondilitis y la espondilodiscitis, sobre todo en la zona lumbar, también son frecuentes y se asocian a abscesos paravertebrales, epidurales y del psoas. La artritis periférica, las infecciones de articulaciones protésicas, la osteomielitis, la tenosinovitis y la bursitis son menos frecuentes, pero obligan a la evaluación en las zonas endémicas. La brucelosis en la gestación se ha asociado a abortos espontáneos, anomalías congénitas e infecciones neonatales.

DIAGNÓSTICO

Muchas enfermedades frecuentes se asemejan a la brucelosis, por lo que una anamnesis minuciosa, que incluya el trabajo, los viajes a zonas endémicas, las aficiones y la ingesta de alimentos y bebidas de riesgo, resulta esencial. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos diagnostican con rapidez y gran precisión la brucelosis en muestras de sangre, líquidos corporales o tejidos.[13] Sin embargo, como el ácido nucleico persiste en los tejidos, las pruebas de amplificación no pueden utilizarse para confirmar la curación. Estas pruebas resultan especialmente útiles cuando no se dispone de material viable para el cultivo.

A pesar de la precisión de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, el medio más concluyente para establecer el diagnóstico de brucelosis es la identificación del organismo en el cultivo de líquidos o tejidos corporales normalmente estériles. La sensibilidad de los cultivos oscila entre el 15 y el 90%, dependiendo de los métodos utilizados, la especie, el momento, el estadio de la enfermedad, el uso previo de antimicrobianos y el tipo de muestra. La manipulación de cultivos de *Brucella* es potencialmente peligrosa para el personal de laboratorio, por lo que debe informarse al laboratorio si se sospecha este organismo. Los tiempos de incubación más largos quizás aumenten el rendimiento.

Los hemocultivos son positivos en el 10-30% de los casos de brucelosis aguda, pero esta tasa llega al 85% con *B. melitensis.* La sensibilidad de los hemocultivos disminuye cuanto más dura la enfermedad. En la infección por *B. melitensis,* los cultivos de médula ósea son más sensibles que los hemocultivos. En la brucelosis localizada (p. ej., ganglios linfáticos, bazo, hígado, sistema esquelético), los cultivos de material o tejidos purulentos suelen mostrar *Brucella.* El cultivo de líquido cefalorraquídeo es positivo en el 45% de los pacientes con meningitis.

Pruebas inmunológicas

En ausencia de confirmación microbiológica o de muestras para pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, el diagnóstico de presunción se establece en base a la anamnesis y la serología.[14] La prueba más utilizada, que es la prueba de aglutinación estándar (en tubo) (SAT), mide los títulos de anticuerpos contra el antígeno de *B. abortus.* Se considera significativo que el título se multiplique por 4 o más en 2 semanas. Los casos se sospechan si el título de aglutinación es positivo (1:160 en zonas endémicas; 1:80 en zonas no endémicas) en muestras únicas o seriadas, y existen síntomas concordantes con brucelosis. Esta prueba detecta anticuerpos frente a *B. abortus, B. suis* y *B. melitensis,* no así contra *B. canis.* La confirmación serológica de la infección por *B. canis* requiere antígeno de *B. canis* o *B. ovis.* Los títulos no son útiles para diferenciar la infección recidivante de otras enfermedades febriles en pacientes con antecedentes de infecciones por *Brucella*.

En la brucelosis crónica, los anticuerpos que no se aglutinan a pH neutro aumentan y sustituyen a los anticuerpos aglutinantes, por lo que se recomienda una prueba complementaria para detectar anticuerpos contra el LPS liso, como la prueba de Coombs para *Brucella*. Los Centers for Disease Control and Prevention de EE. UU. utilizan una prueba SAT modificada, conocida como prueba de microaglutinación de *Brucella* (BMAT). Los títulos SAT falsos positivos se han asociado a la prueba cutánea de *Brucella,* vacunación contra el cólera o infección por *Vibrio cholerae, Francisella tularensis* y *Yersinia enterocolitica.*

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Pereira CR, Cotrim de Almeida JVF, Cardoso de Oliveira IR, et al. Occupational exposure to Brucella spp: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14 e0008164.
2. Whatmore AM, Foster JT. Emerging diversity and ongoing expansion of the genus Brucella. *Infect Genet Evol*. 2021;92:104865.
3. Kefaloudi C, Mellou K, Dougas G, et al. Human brucellosis in Greece, 2005-2020: a persistent public health problem. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2022;22:163-9.
4. Simpson G, Thompson PN, Saegerman C, et al. Brucellosis in wildlife in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11:5960.
5. Negrón ME, Kharod GA, Bower WA, et al. Notes from the field: human Brucella abortus RB51 infections caused by consumption of unpasteurized domestic dairy products—United States, 2017-2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68:185.
6. Tian G, Zhan Z, Zhang A, et al. A case report on mother-to-child transmission of Brucella in human. *China. BMC Infect Dis*. 2019;19:666.
7. López-Santiago R, Sánchez-Argáez AB, De Alba-Núñez LG, et al. Immune response to mucosal *Brucella* infection. *Front Immunol*. 2019;10:1759.
8. Celli J. The intracellular life cycle of *Brucella* spp. *Microbiol Spectr*. 2019;7:10.
9. Roop 2nd RM, Barton IS, Hopersberger D, et al. Uncovering the hidden credentials of *Brucella* virulence. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2021;85:e00021-19.
10. Moreno E, Barquero-Calvo E. The role of neutrophils in brucellosis. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2020;84: e00048-20.
11. González-Espinoza G, Arce-Gorvel V, Mémet S, et al. Brucella: reservoirs and niches in animals and humans. *Pathogens*. 2021;10:186.
12. Wu Z-G, Song Z-Y, Wang W-X, et al. Human brucellosis and fever of unknown origin. *BMC Infect Dis*. 2022;22:868.
13. Yagupsky P, Morata P, Colmenero JD. Laboratory diagnosis of human brucellosis. *Clin Microbiol Rev*. 2019;33:e00073-19.
14. Qiangsheng F, Xiaoqin H, Tong L, et al. Brucella cultures characteristics, clinical characteristics, and infection biomarkers of human Brucellosis. *J Infect Public Health*. 2023;16:303-9.
15. Bosilkovski M, Keramat F, Arapovic´ J. The current therapeutical strategies in human brucellosis. *Infection*. 2021;49:823-32.
16. Esmaeilnejad-Ganji SM, Esmaeilnejad-Ganji SMR. Osteoarticular manifestations of human brucellosis: a review. *World J Orthop*. 2019;10:54-62.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 286-2 TRATAMIENTO DE LA BRUCELOSIS

	TRATAMIENTO	COMENTARIOS
Aguda, sin endocarditis ni afectación del SNC; no embarazada; niños mayores de 8 años	Preferido: doxiciclina oral (200 mg/día) durante 6 semanas MÁS estreptomicina i.m. (1 g/día) durante 2-3 semanas O gentamicina i.m. (3-5 mg/kg/día) durante 1-2 semanas Alternativas: ofloxacino oral (800 mg/día) MÁS rifampicina (15 mg/kg/día) durante 6 semanas; doxiciclina oral (200 mg/día) MÁS rifampicina (15-20 mg/kg/día, máximo 900 mg) durante 6 semanas; doxiciclina oral (200 mg/día) MÁS TMP-SMX (10/50 mg/kg, máximo 320/1.600 mg en 2 dosis) durante 6 semanas; TMP-SMX oral (10/50 mg/kg, máximo 320/1.600 mg en 2 dosis) MÁS rifampicina (15-20 mg/kg/día, máximo 900 mg) durante 6 semanas (régimen preferido en niños < 8 años); rifampicina oral o doxiciclina en las dosis anteriores durante 6 semanas MÁS gentamicina (5 mg/kg i.m. en 1-3 dosis) durante 5-10 días	Tratamiento de elección según la OMS; ampliamente utilizado; baja tasa de recaídas; la administración de estreptomicina i.m. puede ser difícil; la gentamicina es más fácil de conseguir
En niños < 8 años y mujeres embarazadas	TMP-SMX oral (10/50 mg/kg, máximo 320/1.600 mg en 2 dosis) MÁS rifampicina (15-20 mg/kg/día, máximo 900 mg) durante 6 semanas	
Enfermedad del SNC	Doxiciclina oral (200 mg/día) MÁS rifampicina (15-20 mg/kg/día, máximo 900 mg) y TMP-SMX (10/50 mg/kg, máximo 320/1.600 mg en 2 dosis) durante 6 semanas, pero se prolongará en caso de enfermedad residual	Una cefalosporina de tercera generación como la ceftriaxona 2 g i.v./12 h × 6 semanas puede sustituir a uno de los fármacos si es sensible
Enfermedad localizada	Drenar quirúrgicamente los abscesos MÁS tratamiento antimicrobiano durante ≥ 6 semanas	
Endocarditis por *Brucella*	Fármacos bactericidas (fluoroquinolonas, aminoglucósidos, β-lactámicos si es sensible; durante 6 semanas; v. dosificación anteriormente); puede ser necesaria una sustitución valvular precoz	Posible destrucción de la válvula aórtica y/o embolias arteriales importantes

i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; OMS, Organización Mundial de la Salud; SNC, sistema nervioso central; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

TRATAMIENTO

El tratamiento eficaz de la infección por *Brucella* requiere antibióticos capaces de penetrar en el compartimento intracelular, que tengan poca o ninguna toxicidad incluso con el uso prolongado necesario para prevenir recaídas y que sean bactericidas para el tratamiento adecuado de la infección del sistema nervioso central y la endocarditis (tabla 286-2). El régimen antibiótico óptimo sigue suscitando un debate considerable. En adultos, la combinación de doxiciclina oral, 100 mg dos veces al día durante 6 semanas más estreptomicina 1 g intramuscular al día durante 3 semanas o gentamicina 3-5 mg/kg/día durante 1-2 semanas es el régimen preferido.[A1] Una quinolona más rifampicina puede ser mejor tolerada que la doxiciclina más rifampicina como tratamiento alternativo.[15] Estos regímenes son menos eficaces para los casos de espondilitis, que llegan a requerir hasta 3 meses de tratamiento con cualquiera de los regímenes anteriores. En el caso de la endocarditis por *Brucella* (cap. 61), el tratamiento médico por sí solo se asocia a un riesgo de muerte mucho mayor en comparación con un enfoque médico y quirúrgico combinado. Alrededor del 25% de las infecciones de articulaciones protésicas responden al tratamiento médico, pero el resto necesitan desbridamiento o revisión.[16]

PREVENCIÓN

El control de la brucelosis humana guarda relación directa con los programas de prevención en animales domésticos, y la abstención del consumo de leche y productos lácteos no pasteurizados. En los mataderos, entre los medios importantes de prevención figuran el vendaje cuidadoso de las heridas, el uso de gafas y ropa protectoras, la prohibición de la ingesta de carne cruda y la inclusión en las zonas de alto riesgo de personas previamente infectadas (inmunizadas). Se está buscando una vacuna humana efectiva. La profilaxis antimicrobiana posterior a la exposición es objeto de controversias.

PRONÓSTICO

La mayoría de las personas infectadas se recuperan por completo sin secuelas si se diagnostica a tiempo y se inicia un tratamiento rápido. Con el tratamiento antimicrobiano precoz, la brucelosis suele curarse y son infrecuentes los casos de brucelosis recidivante, brucelosis crónica y complicaciones localizadas. Sin embargo, en el caso de la brucelosis aguda, la debilidad y la astenia graves provocan que a menudo los pacientes no sean capaces de trabajar durante un período hasta de 2 meses.

La mayoría de las personas logran inmunidad frente a la reinfección tras la infección inicial por *Brucella*. De los pacientes fallecidos por brucelosis, el 84% sufren endocarditis de una válvula aórtica ya anómala, asociada a menudo a insuficiencia cardíaca grave.

Infección recidivante

Hasta un 10% de los pacientes con brucelosis recaen tras el tratamiento antimicrobiano debido a la resistencia intrínseca o adquirida a los antibióticos. Los antimicrobianos no siempre consiguen penetrar con la eficacia suficiente para eliminar todas las bacterias intracelulares. Las recidivas suelen producirse de 3 a 6 meses después de terminar el tratamiento, pero se dan hasta 2 años después del tratamiento inicial. Cuesta distinguir la infección recidivante de una reinfección en grupos de alto riesgo con exposición continuada. Las recidivas se asocian a un tratamiento antimicrobiano inapropiado o insuficiente, crecimiento en los hemocultivos durante la presentación inicial y un inicio agudo de la enfermedad. La triple combinación de doxiciclina (200 mg al día en 1-2 dosis durante 6 semanas), estreptomicina (1 g i.v./i.m. una vez al día durante 2-3 semanas) y rifampicina (600-900 mg una vez al día durante 6 semanas) elimina el ADN de *Brucella* mejor que el tratamiento doble y podría ser útil para el tratamiento de la brucelosis crónica.

La brucelosis crónica, definida como enfermedad que persiste más de 1 año, se da quizás en el 5-20% de los casos. La mayoría de los pacientes con brucelosis crónica muestran en realidad enfermedad persistente causada por un tratamiento inadecuado del episodio inicial o bien enfermedad focal en los huesos, el hígado o el bazo. Alrededor del 20% de los pacientes diagnosticados de brucelosis crónica refieren astenia persistente, malestar general y depresión. El tratamiento es el mismo que el de la infección aguda, normalmente utilizando antibióticos distintos a los usados en ese momento.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Meng F, Pan X, Tong W. Rifampicin versus streptomycin for brucellosis treatment in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2018;13:e0191993.

287 TULAREMIA Y OTRAS INFECCIONES POR *FRANCISELLA*

KAREN C. BLOCH Y FRED A. LÓPEZ

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La tularemia es una zoonosis infecciosa causada por *Francisella tularensis,* un bacilo aerobio, polimorfo y gramnegativo. Muchas especies animales pueden albergar el organismo, sobre todo conejos, ardillas y ratas almizcleras. Los humanos contraen la infección por diversos medios, como contacto directo con tejidos animales infectados, ingesta de agua o carne contaminada, picadura de una garrapata o mosca del ciervo infectada, o inhalación de bacterias aerosolizadas.[1] *F. tularensis* es altamente infecciosa y constituye un riesgo bien conocido para el personal de laboratorio que manipula placas de cultivo del organismo. Las moscas del ciervo transmiten la infección de los animales a los humanos, y coloquialmente la enfermedad suele denominarse *fiebre del conejo* o *fiebre de la mosca del ciervo.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Organismo patógeno

El microorganismo se presenta en dos subespecies principales (biovariantes).[2] *F. tularensis* biovariante *tularensis* (tipo A), la biovariante común de Norteamérica, se divide a su vez en dos subtipos. La cepa A.1, la más virulenta, es endémica de las regiones centroorientales a lo largo de la costa oeste de EE. UU. El subtipo A.II, que causa una enfermedad más leve, se localiza en el oeste de EE. UU.[3] Por el contrario, *F. tularensis* biovariante *holarctica* (tipo B) es menos virulenta y se da habitualmente en Europa y Asia.[4] El tipo B se aísla con mayor frecuencia en diversos roedores, como rata almizclera, ratón, castor, topillo, topillo de agua y perrito de las praderas. Se ha identificado una subespecie adicional, *F tularensis* biovariante *mediasiatica,* en Asia central, pero no causa enfermedades humanas.

EPIDEMIOLOGÍA

Se han registrado casos de tularemia en EE. UU., Canadá, México, Japón y Europa.[5] En Irán, la seroprevalencia oscila entre el 2 y el 14%, con las tasas más elevadas en los agricultores/ganaderos.[6] No se ha descrito en el Reino Unido ni en el hemisferio sur. En EE. UU., los casos declarados disminuyeron de un máximo de 2.291 en 1939 a menos de 300 casos al año en la actualidad (e-fig. 287-1). En EE. UU., las tasas de incidencia anual más elevadas se dan en Arkansas (3,1 por cada 100.000), Dakota del Sur (1,9 por cada 100.000) y Nebraska (0,9 por cada 100.000).[7]

En EE. UU., la tularemia suele contagiarse por picaduras de garrapata o el contacto con animales infectados, especialmente conejos. Los casos asociados a garrapatas, que actualmente constituyen la vía de transmisión más frecuente, se producen sobre todo en verano. Los vectores más frecuentes en EE. UU. son la garrapata de la madera *(Dermacentor andersoni),* la garrapata del perro *(Dermacentor variabilis)* y la garrapata estrella solitaria *(Amblyomma americanum).* En otoño e invierno se produce un aumento moderado de casos como consecuencia de la caza de conejos cuando los cazadores proceden a desollar y eviscerar sus presas. Los materiales de educación en salud pública dirigidos a reducir el riesgo derivado de la manipulación de animales salvajes han contribuido a la reducción de la tularemia en los cazadores. Los mosquitos son vectores frecuentes en el norte de Europa.[8] En ocasiones, las infecciones se producen tras la mordedura de un animal infectado o, lo que es más probable, por la mordedura de un animal cuya boca estaba contaminada por haber comido recientemente un animal enfermo. Este último fenómeno probablemente explique la mayoría de los casos por mordedura de gato. El agua dulce contaminada es otra fuente de infección.[9]

Los hombres sufren una incidencia de la enfermedad mayor que las mujeres en todos los grupos de edad, probablemente debido a su mayor exposición al aire libre y a las actividades relacionadas con animales. Afecta a personas de todos los grupos de edad, y los niños de 5 a 14 años y los ancianos son los más infectados. En EE. UU., los nativos americanos y de Alaska presentan la mayor incidencia anual (0,5 por cada 100.000); los blancos tienen un riesgo menor (0,04 por cada 100.000), pero los negros y los asiáticos/isleños del Pacífico muestran el riesgo más bajo (≤ 0,01 por cada 100.000).

Aunque la tularemia suele ser una infección esporádica, se han registrado brotes de la enfermedad relacionados con exposición en laboratorios, agua subterránea contaminada, manipulación de ratas almizcleras, curtir liebres muertas, cortar el césped y podar setos. En los dos últimos casos, la tularemia neumónica se produjo tras la creación de un aerosol ambiental de material orgánico que había sido contaminado con *F. tularensis* excretado en la orina y las heces de roedores infectados. El rastreo de un brote de tularemia orofaríngea en Turquía que afectó a 55 pacientes determinó que el origen era el agua corriente contaminada. La evaluación epidemiológica tras el diagnóstico de tularemia orofaríngea en seis vendimiadores identificó como vía de transmisión el aplastamiento inadvertido de un roedor infectado en el mosto de uva recién prensado con ingesta posterior.[10] El organismo puede sobrevivir en el agua, lodo y paja durante semanas a meses. No se ha notificado la transmisión de persona a persona.

La alta infecciosidad de la tularemia (tan solo 10 organismos inducen la enfermedad neumónica), su facilidad de propagación y la dificultad de diagnosticar rápidamente la enfermedad aguda son características que hacen de la tularemia un organismo de nivel 1 de bioterrorismo (cap. 19). Las infecciones deben notificarse inmediatamente a las autoridades locales de salud pública para investigar tanto las fuentes convencionales como las bioterroristas.

BIOPATOLOGÍA

F. tularensis infecta a los humanos por varias puertas de entrada, como la piel, las membranas mucosas, el tubo digestivo y las vías respiratorias. El organismo persiste intracelularmente y se multiplica dentro de los macrófagos y otras células. Tras la inoculación en la piel y el tejido subcutáneo, la multiplicación bacteriana local induce una reacción necrótica supurativa, que se caracteriza por una respuesta de polimorfonucleares inicial seguida de la llegada de macrófagos y linfocitos. Estas lesiones supurativas evolucionan a granulomas. Puede producirse bacteriemia tanto al principio como más adelante en este proceso. La infección tiene el potencial de extenderse a los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo, los pulmones y la pleura. *F. tularensis* persiste viable en los tejidos durante largos períodos, lo que contribuye a la tendencia a la recidiva después del tratamiento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Clásicamente, las manifestaciones clínicas de la tularemia se han clasificado en seis grupos: ulceroglandulares, glandulares, oculoglandulares, tifoideas, orofaríngeas y neumónicas.[11] Sin embargo, muchos pacientes presentan características de varios tipos. La evolución de la enfermedad está determinada por la puerta de entrada, el grado de afectación sistémica, y la dosis y virulencia de la cepa infectante de *F. tularensis.*

Las características generales de la tularemia son similares para todas las puertas de entrada. Después de la exposición, el período de incubación habitual es de 3-5 días (límites de 1-21 días). La enfermedad comienza de forma brusca con fiebre (≥ 38,3 °C), escalofríos, malestar y cefalea. También puede haber mialgias, vómitos, dolor de garganta y dolor abdominal. Casi el 50% de los pacientes presentan una frecuencia de pulso sustancialmente más baja de lo que cabría esperar por el grado de fiebre (disociación pulso-temperatura). La fiebre en ocasiones remite después de 1 a 3 días, solo para reaparecer y mantenerse, acompañada de otros síntomas, durante 2-3 semanas. Sin tratamiento, es posible que la pérdida de peso, la fatigabilidad fácil y las linfoadenopatías persistan semanas.

Enfermedad ulceroglandular

La enfermedad ulceroglandular es la forma de infección que con más facilidad detectan los médicos. Además de la fiebre y otros síntomas constitucionales, el paciente señala ganglios linfáticos inflamados y dolorosos al contacto en la zona de drenaje del punto de inoculación. Los ganglios suelen ser los de la región axilar o inguinal, y aparece una lesión local de modo simultáneo o 1-2 días antes o después de la linfoadenopatía. Las lesiones en el punto de inoculación comienzan como pápulas pequeñas, rojas, dolorosas espontáneamente o al contacto que evolucionan a pústulas y luego sufren necrosis para producir unas úlceras de bordes afilados, algo elevados y una base plana que se vuelve negra (fig. 287-1). Sin tratamiento, las úlceras se curan en unas semanas y dejan cicatrices.[12] Las infecciones provocadas por garrapatas producen lesiones en el tronco, alrededor de la cintura y en el perineo, así como adenopatías locales. Los niños suelen presentar adenopatías occipitales y cervicales por picaduras de garrapatas en el cuello y el cuero cabelludo. La exposición a los animales suele producir lesiones, que pueden ser múltiples, en las manos y los antebrazos. Al inducir los organismos una respuesta granulomatosa localizada, en la tularemia no complicada no se observa linfangitis obvia, pero algún paciente presenta una cadena de ganglios de aspecto «esporotricoide» a lo largo del drenaje linfático.

Estos pacientes con una enfermedad aparentemente «localizada» tienen con frecuencia síntomas y signos de una infección más generalizada. Se produce dolor de garganta con o sin faringe eritematosa. La radiografía de tórax muestra infiltrados parcheados en los lóbulos inferiores, derrames pleurales y adenopatías hiliares.

Enfermedad glandular y tifoidea

La enfermedad glandular consiste básicamente en el mismo síndrome clínico que la enfermedad ulceroglandular, pero sin lesión local evidente. Así, el paciente tiene fiebre, síntomas constitucionales y linfoadenopatías. La lesión local pudo haberse producido en una zona corporal donde no fue observada, o bien haber sido pequeña y ya cicatrizada cuando el paciente acudió a consulta. La enfermedad glandular explica solo un 3-20% de los casos.

En la enfermedad tifoidea, que sumaba casi el 50% de los casos en una serie de pacientes de Arkansas, el paciente no presenta linfoadenopatías y se presenta básicamente con fiebre de origen desconocido (cap. 259). En estos casos, la enfermedad no será diagnosticada a menos que el médico considere específicamente la posibilidad de tularemia.

Enfermedad oculoglandular

La enfermedad oculoglandular es infrecuente (< 5% de los casos) y se produce cuando el saco conjuntival es la puerta de entrada vía aerosoles, salpicaduras o dedos contaminados.[13] Casi siempre es unilateral y tiene una presentación notable, con párpados inflamados y tumefactos, quemosis y conjuntivitis dolorosa. La conjuntiva palpebral muestra con frecuencia unos pequeños nódulos amarillos y úlceras, homólogos de las lesiones cutáneas de la enfermedad ulceroglandular. Los ganglios linfáticos regionales afectados son los de la cabeza y el cuello.

Enfermedad orofaríngea

La enfermedad orofaríngea, asimismo infrecuente en EE. UU., se produce cuando las membranas mucosas de la boca y la faringe son la puerta de entrada. El agua o los alimentos contaminados (carne de caza inadecuadamente cocinada) son el origen. Se observa faringitis y amigdalitis exudativas dolorosas, úlceras faríngeas y adenopatías retrofaríngeas y cervicales.

Enfermedad neumónica

Aunque la neumonía puede formar parte de los demás síndromes tularémicos, la tularemia neumónica primaria, que es el tipo de enfermedad que resultaría del bioterrorismo, representa alrededor del 10% de los casos notificados y se produce por exposición inhalatoria.[14] Además de fiebre y malestar general, los pacientes pueden presentar tos seca, molestias subesternales, dolor pleural, disnea y dolor de garganta, pero la

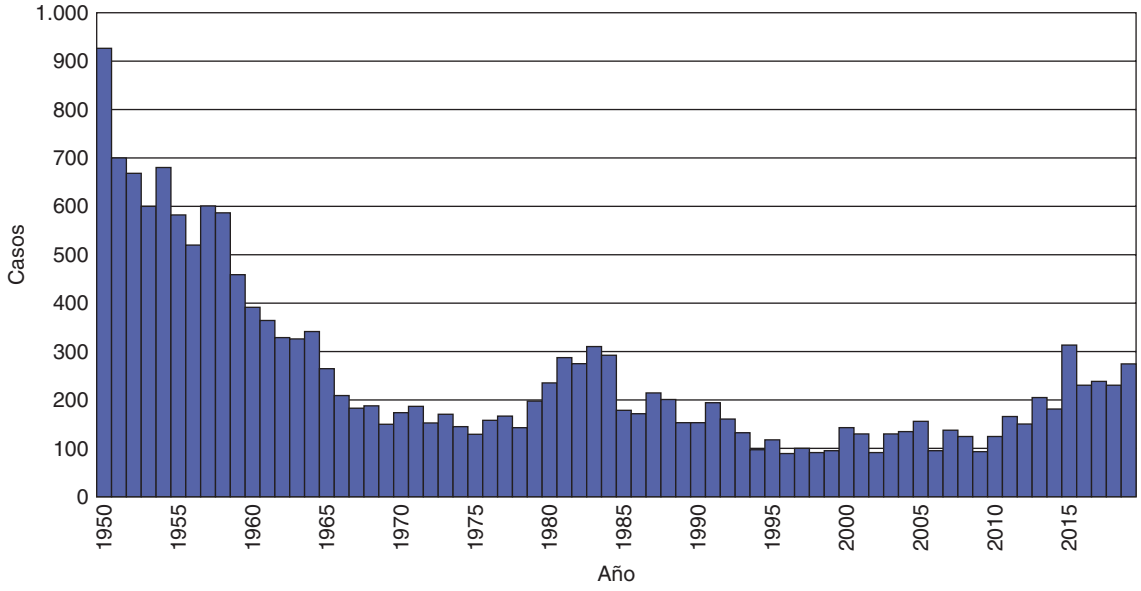

E-FIGURA 287-1. Casos de tularemia notificados anualmente en EE. UU., 1950-2019. (Fuente: https://www.cdc.gov/tularemia/statistics/index.html.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

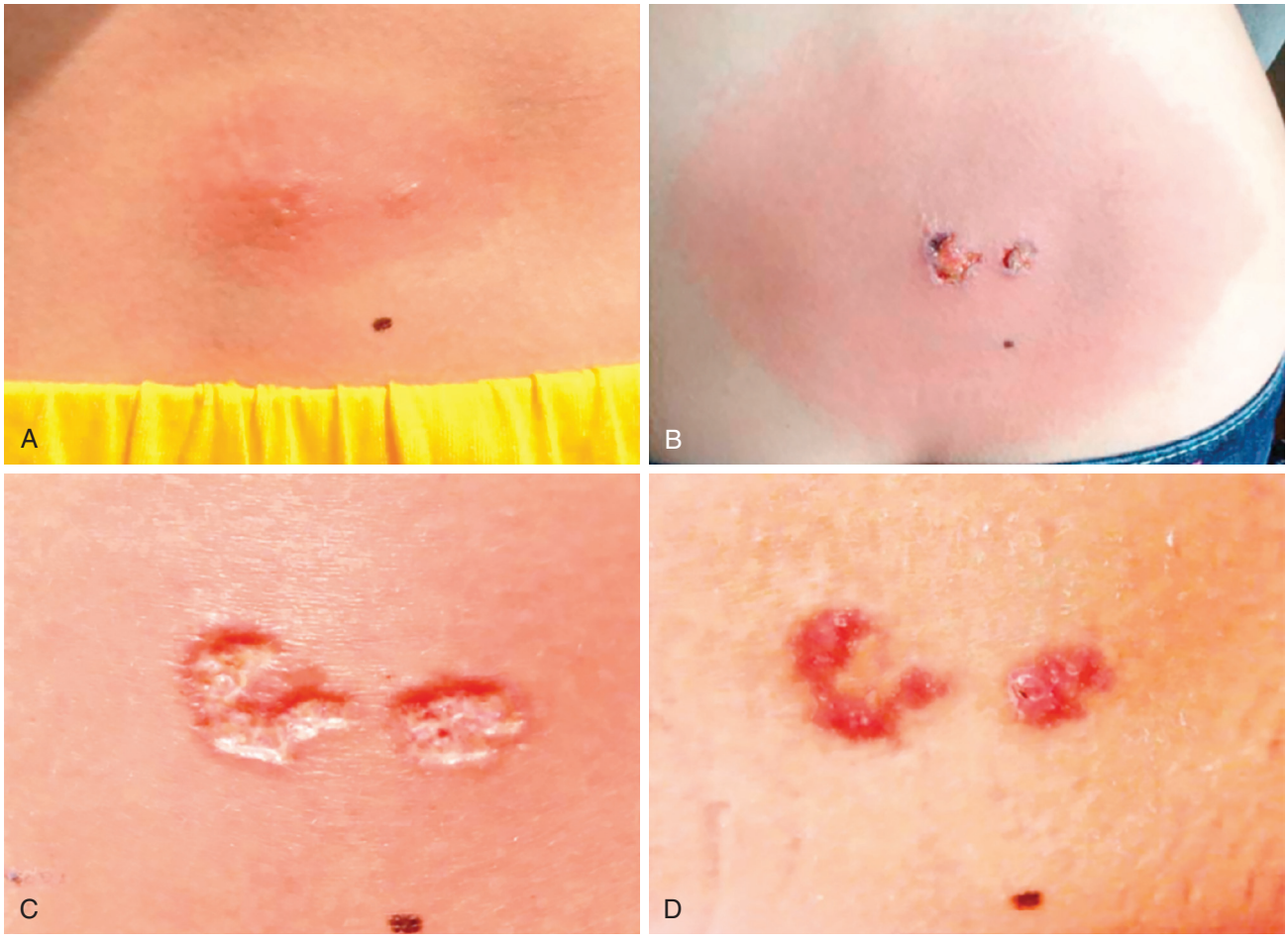

FIGURA 287-1. Tularemia ulcerosa. (Fuente: Holland SD, Michelow IC. Tularemia masquerading as ecthyma. *J Pediatr.* 2016;178:299. doi:10.1016/j.jpeds.2016.07.023. [Epub 2016 Aug 22.])

hemoptisis es infrecuente. Estos síntomas pulmonares no siempre son muy destacados en el contexto de la enfermedad sistémica. Los resultados de la exploración física reflejan la extensión y la distribución del proceso neumónico, que varía de una consolidación apenas manifiesta a consolidación patente con derrame pleural. Los hallazgos radiográficos van desde infiltrados peribronquiales discretos en las fases iniciales de la enfermedad hasta bronconeumonía clara con derrame. En más de un tercio de los casos hay adenopatías hiliares.

Otras presentaciones clínicas

Pueden predominar las manifestaciones intestinales, como diarrea, vómitos o dolor abdominal. Se ha descrito afectación cardíaca, como miocarditis y endocarditis. Cada vez se detectan más infecciones localizadas de articulaciones protésicas. La tularemia también se asocia a neuropatías craneales,[15] probablemente como manifestación mediada por el sistema inmunitario.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas de laboratorio habituales son inespecíficas. El recuento de leucocitos es normal o está elevado; con cierta frecuencia aparece trombocitopenia, aumento de las enzimas hepáticas y piuria estéril. Para la enfermedad neumónica, el examen del esputo no es útil. Los derrames pleurales contienen por lo general más de 1.000 linfocitos/μl. Las tinciones de Gram son característicamente negativas y las biopsias pleurales contienen en ocasiones granulomas, lo que invita a confundirla con la tuberculosis.

La sospecha diagnóstica de tularemia, basada inicialmente en el riesgo de exposición y la presentación clínica, se confirma mediante pruebas diagnósticas. La identificación del organismo en muestras de tejido mediante la reacción en cadena de la polimerasa aporta la confirmación rápida del diagnóstico.[16] Las concentraciones séricas de anticuerpos no alcanzan valores diagnósticos hasta después del undécimo día de enfermedad. El diagnóstico de presunción se establece con un único título positivo; la confirmación requiere una seroconversión con un aumento del cuádruple de los títulos de anticuerpos entre las muestras agudas y las de la convalecencia.[17] Los títulos de anticuerpos inmunoglobulina M e inmunoglobulina G pueden permanecer elevados muchos años después de la enfermedad. Se han notificado falsas reacciones serológicas cruzadas positivas con *Brucella* (cap. 286), *Legionella* (cap. 290), *Salmonella* (cap. 284) y especies de *Yersinia* (cap. 288).

F. tularensis se aísla en hemocultivos y muestras de tejido cuando se utilizan medios con cisteína. Especialmente en el caso de la enfermedad tifoidea, el diagnóstico en ocasiones se realiza de forma fortuita al obtener un hemocultivo positivo. El personal del laboratorio debe ser notificado cuando se sospeche tularemia para que se empleen los medios apropiados, prolongar la incubación y tomar las precauciones del nivel 3 de bioseguridad con el fin de protegerse frente a la producción de aerosoles peligrosos.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de los pacientes con tularemia es extenso. Las lesiones locales se confunden con la enfermedad por arañazo de gato (cap. 291), picaduras de la araña reclusa parda (cap. 98), la infección por *Mycobacterium marinum* (cap. 300), la infección por herpes simple (cap. 345) o incluso la sífilis (cap. 295) y el chancroide (cap. 276) cuando las lesiones están en el perineo o el pene. La tularemia neumónica se parece a la neumonía común adquirida en la comunidad (cap. 85), así como a infecciones menos frecuentes, como psitacosis (cap. 294), legionelosis (cap. 290) y fiebre Q (cap. 302). Las formas glandular y tifoidea se parecen a la fiebre tifoidea (cap. 284), la brucelosis (cap. 286), la erliquiosis (cap. 302) y otras enfermedades acompañadas de fiebres inespecíficas.

TRATAMIENTO

Los antimicrobianos preferidos son la estreptomicina (1 g por vía intramuscular dos veces al día) o la gentamicina (5 mg/kg por vía intramuscular o intravenosa una vez al día), administrados durante 10-14 días[18] (v. https://www.cdc.gov/tularemia/clinicians/index.html). Para los pacientes con enfermedad menos grave, el ciprofloxacino (500-750 mg por vía oral dos veces al día durante 10-14 días) también es eficaz; una alternativa es la doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día durante 14-21 días).

En los pacientes sin antecedentes que apunten a exposición a garrapatas o animales, la neumonía tularémica puede diagnosticarse erróneamente como neumonía adquirida en la comunidad con mala respuesta (cap. 85). Tanto el levofloxacino (500-750 mg por vía oral al día durante un mínimo de 5 días) como la doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día durante un mínimo de 5 días), utilizados habitualmente como tratamiento provisional para la neumonía adquirida en la comunidad, tienen actividad contra la tularemia; sin embargo, la duración del tratamiento debe ser de 14 días en la tularemia. Los pacientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Telford 3rd SR, Goethert HK. Ecology of Francisella tularensis. *Ann Rev Entomol*. 2020;65:351-72.
2. Larson MA, Sayood K, Bartling AM, et al. Differentiation of Francisella tularensis subspecies and subtypes. *J Clin Microbiol*. 2020;58:e01495-19.
3. Birdsell DN, Yaglom H, Rodriguez E, et al. Phylogenetic analyses of Francisella tularensis Group A II isolates from 5 patients with tularemia, Arizona, USA, 2015-2017. *Emerg Infect Dis*. 2019;25:944-6.
4. Appelt S, Faber M, Koppen K, et al. *Francisella tularensis* subspecies *holarctica* and tularemia in Germany. *Microorganisms*. 2020;8:1448.
5. Darmon-Curti A, Darmon F, Edouard S, et al. Tularemia: a case series of patients diagnosed at the National Reference Center for Rickettsioses from 2008 to 2017. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7:ofaa440.
6. Esmaeili S, Ghasemi A, Naserifar R, et al. Epidemiological survey of tularemia in Ilam Province, west of Iran. *BMC Infect Dis*. 2019;19:502.
7. Centers for Disease Control and Prevention. *Tularemia Statistics*. Atlanta, GA: CDC; 2021. https://www.cdc.gov/tularemia/statistics/index.html. Accessed March 27, 2023.
8. Abdellahoum Z, Maurin M, Bitam I. Tularemia as a mosquito-borne disease. *Microorganisms*. 2020;9:26.
9. Hennebique A, Boisset S, Maurin M. Tularemia as a waterborne disease: a review. *Emerg Microbes Infect*. 2019;8:1027-42.
10. Burckhardt F, Hoffmann D, Jahn K, et al. Oropharyngeal tularemia from freshly pressed grape must. *N Engl J Med*. 2018;379:197-9.
11. Yeni DK, Büyük F, Ashraf A, et al. Tularemia: a re-emerging tick-borne infectious disease. *Folia Microbiol (Praha)*. 2021;66:1-14.
12. Polat M, Karapinar T, Sirmatel F. Dermatological aspects of tularaemia: a study of 168 cases. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43:770-4.
13. Copur B, Surme S. Water-borne oculoglandular tularemia: two complicated cases and a review of the literature. *Travel Med Infect Dis*. 2023;51.
14. Zayet S, Frechet L, Abdallah YB, et al. Francisella tularensis infection: variable clinical aspects with persistent pulmonary nodules presentation, a case series of human tularemia in Franche-Comté. *France. Ticks Tick Borne Dis*. 2022;13.
15. Blech B, Christiansen M, Asbury K, et al. Polyneuritis cranialis after acute tularemia infection: a case study. *Muscle Nerve*. 2020;61:E1-2.
16. Hennebique A, Gas F, Batina H, et al. Evaluation of the Biotoxis qPCR detection kit for *Francisella tularensis* detection in clinical and environmental samples. *J Clin Microbiol*. 2020;59:e01434-20.
17. Maurin M. *Francisella tularensis*, tularemia and serological diagnosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:512090.
18. Martínez-Martínez S, Rodríguez-Ferri EF, Rodríguez-Lázaro D, et al. In vitro antimicrobial susceptibilities of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* isolates from tularemia outbreaks that occurred from the end of the 20th century to the 2020s in Spain. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10:938.
19. Udurgucu H, Tartar AS, Balin SO, et al. Analyses of tularemia cases and their long-term results. *Trop Biomed*. 2021;38:130-4.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con enfermedad glandular requieren en ocasiones incisión y drenaje además de antibióticos para su curación.

El tratamiento en la gestación se complica por los posibles efectos teratógenos de los fármacos de primera línea. Datos limitados sugieren que la azitromicina podría ser una alternativa eficaz para las mujeres embarazadas, pero se desconocen la dosis y la duración óptimas, y deben guiarse por la consulta a expertos. La neuropatía craneal suele tratarse con inmunoglobulina intravenosa (0,4 g/kg/día durante 5 días) en lugar de estos antibióticos.

PREVENCIÓN

La prevención de la tularemia implica reducir al mínimo la exposición a las garrapatas y evitar la exposición directa a animales salvajes. La protección frente a las garrapatas consiste en ropas que cubran muñecas y tobillos, inspección regular en busca de garrapatas que hayan quedado adheridas y uso de repelentes frente a insectos que contengan dietiltoluamida (DEET). Hay que llevar guantes al desollar y preparar los animales de caza, especialmente conejos, y todas las carnes de conejo silvestre y de otros animales de caza tienen que ser cocinadas a conciencia. En el pasado se utilizó una vacuna viva atenuada para proporcionar cierta protección a los investigadores que trabajaban con *F. tularensis,* pero ya no está autorizada ni en EE. UU. ni en Europa.

PRONÓSTICO

Antes de contar con tratamientos, la tularemia aguda solía persistir hasta 1 mes, seguido de varios meses de debilidad, con una tasa de mortalidad próxima al 10%. Sin embargo, cuando se diagnostica y trata adecuadamente, la tasa de mortalidad por tularemia es actualmente del 1% o menos, y la mayoría de los pacientes se recuperan totalmente sin secuelas a largo plazo.[19]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

288

PESTE Y OTRAS INFECCIONES POR *YERSINIA*

PAUL S. MEAD Y CHRISTINA A. NELSON

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

El género *Yersinia* contiene 26 especies reconocidas oficialmente en la actualidad, de las que se sabe que tres son patógenos humanos importantes: *Yersinia pestis, Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis*. Las especies restantes no suelen considerarse patógenas y casi siempre se aíslan de fuentes ambientales. Dos posibles excepciones son *Y. intermedia* y *Y. frederiksenii,* que se han aislado en muestras clínicas, lo cual apunta a la posibilidad de que sean patógenos humanos infrecuentes.

PESTE

DEFINICIÓN

La peste es una enfermedad mortal transmitida por pulgas, sobre todo conocida por ser la causa de la muerte negra de la Edad Media.[1] La enfermedad se presenta sobre todo con adenopatías regionales, pero también puede adoptar la forma de una neumonía primaria. La peste se cura si se trata de inmediato con los antimicrobianos adecuados.

Organismo patógeno

La peste está causada por *Y. pestis,* un cocobacilo microaerófilo, gramnegativo, no móvil y no formador de esporas, que pertenece a la familia Enterobacteriaceae. *Y. pestis* está presente como patógeno intracelular facultativo y exhibe una tinción bipolar con los colorantes de Wayson, Giemsa y Wright (fig. 288-1). *Y. pestis* carece de una cápsula verdadera, pero tiene un envoltorio de hidratos de carbono y proteínas que alberga el antígeno *capsular* o de *fracción 1*. Aunque se cree que solo existe un serotipo, la mayoría de los aislados se clasifican en tres biovariantes principales (*Antiqua, Mediaevalis* y *Orientalis*) en función de su capacidad para fermentar el glicerol y reducir los nitratos. Las tres biovariantes se dan en Asia, considerado por lo general el continente donde se originó la peste. En África existen dos biovariantes (*Antiqua* y *Orientalis*), pero solo *Orientalis* se da de forma natural en América. Todas ellas son muy virulentas y parecen causar signos y síntomas virtualmente idénticos en humanos.

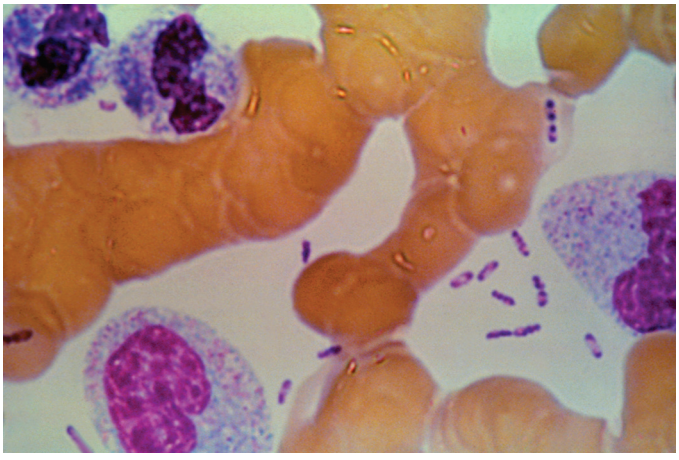

FIGURA 288-1. Frotis de sangre teñido con Wayson que muestra bacilos de tinción bipolar con aspecto de «imperdible» de un caso mortal de peste humana. (Centers for Disease Control and Prevention.)

EPIDEMIOLOGÍA

La peste es endémica en zonas concretas de África, Asia y América (e-fig. 288-1), incluido el oeste de EE. UU. (fig. 288-2).[2] En la naturaleza, *Y. pestis* se perpetúa a través de ciclos de transmisión en ciertas especies de roedores y sus pulgas, que actúan como vectores. Se han propuesto dos tipos generales de ciclos. Los ciclos enzoóticos implican una transmisión de bajo grado entre especies de roedores relativamente resistentes, y se cree que apenas representan un riesgo inmediato para los humanos. No obstante, la propagación a especies de roedores más susceptibles desencadena un ciclo epizoótico en el que el patógeno se propaga con rapidez a través de la población de roedores, causando una mortalidad masiva. Conforme mueren los roedores anfitriones, las pulgas infectadas se procuran sus comidas de sangre de otras especies no roedores, incluida la humana. Si bien los mamíferos no roedores suelen ser los huéspedes finales, a veces se observa cierta transmisión secundaria; los carnívoros y las aves de rapiña que consumen roedores podrían propagar la enfermedad a zonas próximas transportando pulgas de roedores infectados. *Y. pestis* tiene cierta capacidad de sobrevivir en el suelo, y trabajos recientes sugieren la posible implicación de la ameba de vida libre en el mantenimiento de *Y. pestis* en el medio ambiente.[3]

Los seres humanos se contagian de la peste por múltiples vías; la picadura de la pulga de un roedor infectado es la más frecuente con diferencia (fig. 288-3). El riesgo es máximo en las zonas endémicas de los países en desarrollo, donde las ratas comensales infestadas de pulgas, en particular *Rattus rattus* y *R. norvegicus,* viven muy cerca de las personas. La pulga oriental de la rata, *Xenopsylla cheopis,* un vector especialmente eficiente de *Y. pestis,* se alimenta con facilidad tanto de ratas como de seres humanos. En EE. UU., el contacto con las ratas comensales es menos habitual, y en la mayoría de los casos obedece a picaduras de pulgas de otros roedores, como ardillas terrestres y listadas, perritos de la pradera y ratas de madera. En este entorno, las picaduras de pulgas suelen producirse en excursiones, caza y otras actividades al aire libre. Permitir que los perros duerman en las camas de sus dueños también parece aumentar el riesgo, presumiblemente por las pulgas que adquieren los perros en sus incursiones al aire libre.

Aunque es menos frecuente, los humanos también se infectan por *Y. pestis* por contacto cercano con otros mamíferos infectados. La exposición percutánea por contacto directo con tejidos infectados, como sucede al desollar conejos o roedores para obtener carne, o por las mordeduras o arañazos de carnívoros infectados, por ejemplo, gatos, puede transmitir el organismo. Más preocupante desde el punto de vista de la salud pública es la infección adquirida por inhalación de gotículas infecciosas. La inhalación de bacterias suele producirse por la exposición a animales o humanos que padecen peste pulmonar y da lugar a la peste neumónica primaria, una forma de la enfermedad que suele ser mortal y se propaga de persona a persona en determinadas circunstancias.

Pese a la presencia de zonas endémicas de peste en varios continentes, la infección humana es relativamente infrecuente. Antes del fin de la notificación sistemática en 2007, a la Organización Mundial de la Salud (OMS) solo se le notificaban 1.000-6.000 casos de peste humana al año. En el último medio siglo, el grueso de los casos humanos notificados se ha desplazado del Sudeste Asiático al África subsahariana. Según las estadísticas más recientes de la OMS, que abarcan el período comprendido entre 2013 y 2018, Madagascar, la República Democrática del Congo, Uganda y Tanzania representaron el 97% de los casos notificados en el mundo (v. e-fig. 288-1). Otro 3% se notificó en tres países de América: Bolivia, Perú y EE. UU.; los países asiáticos solo sumaron el 0,4% del total de casos.

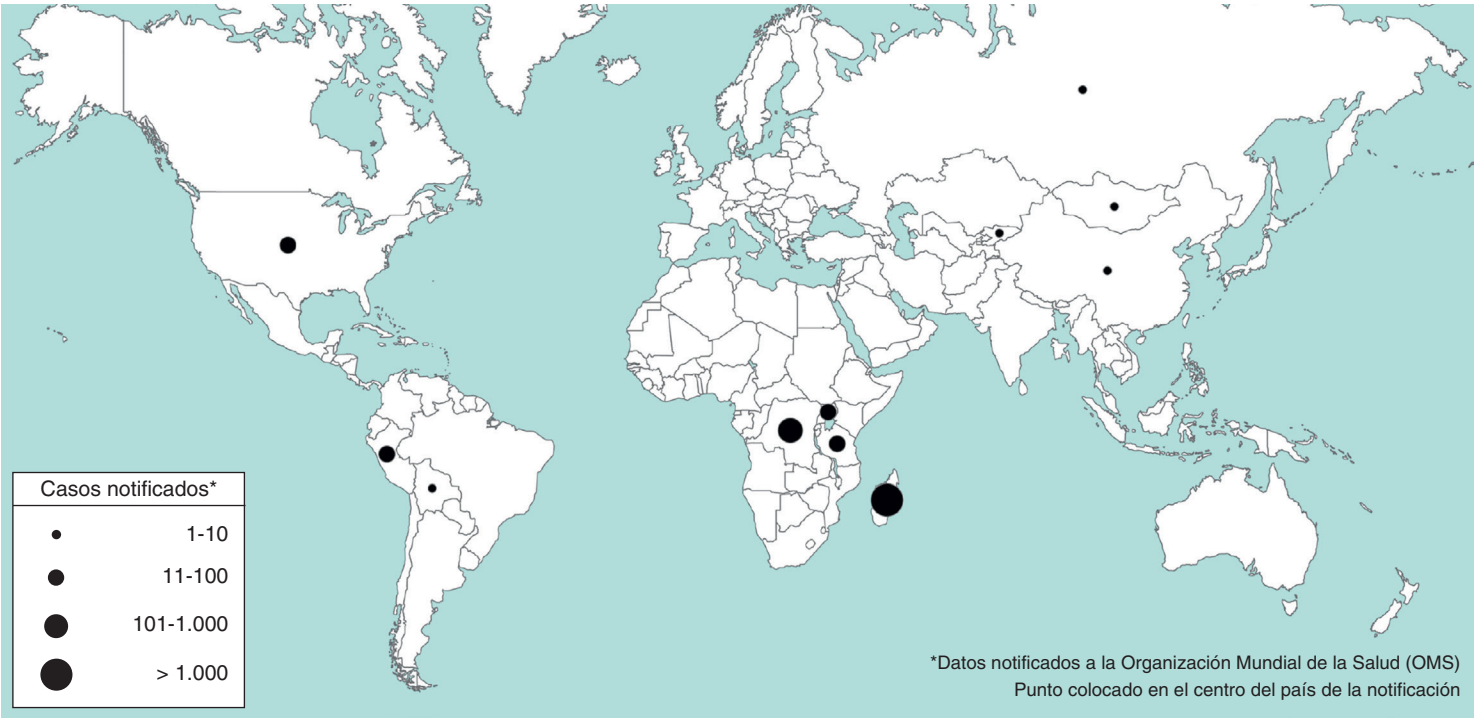

E-FIGURA 288-1. Distribución mundial de la peste en humanos, 2013-2018. (Datos tomados de la Organización Mundial de la Salud, los Centers for Disease Control and Prevention y otras fuentes.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

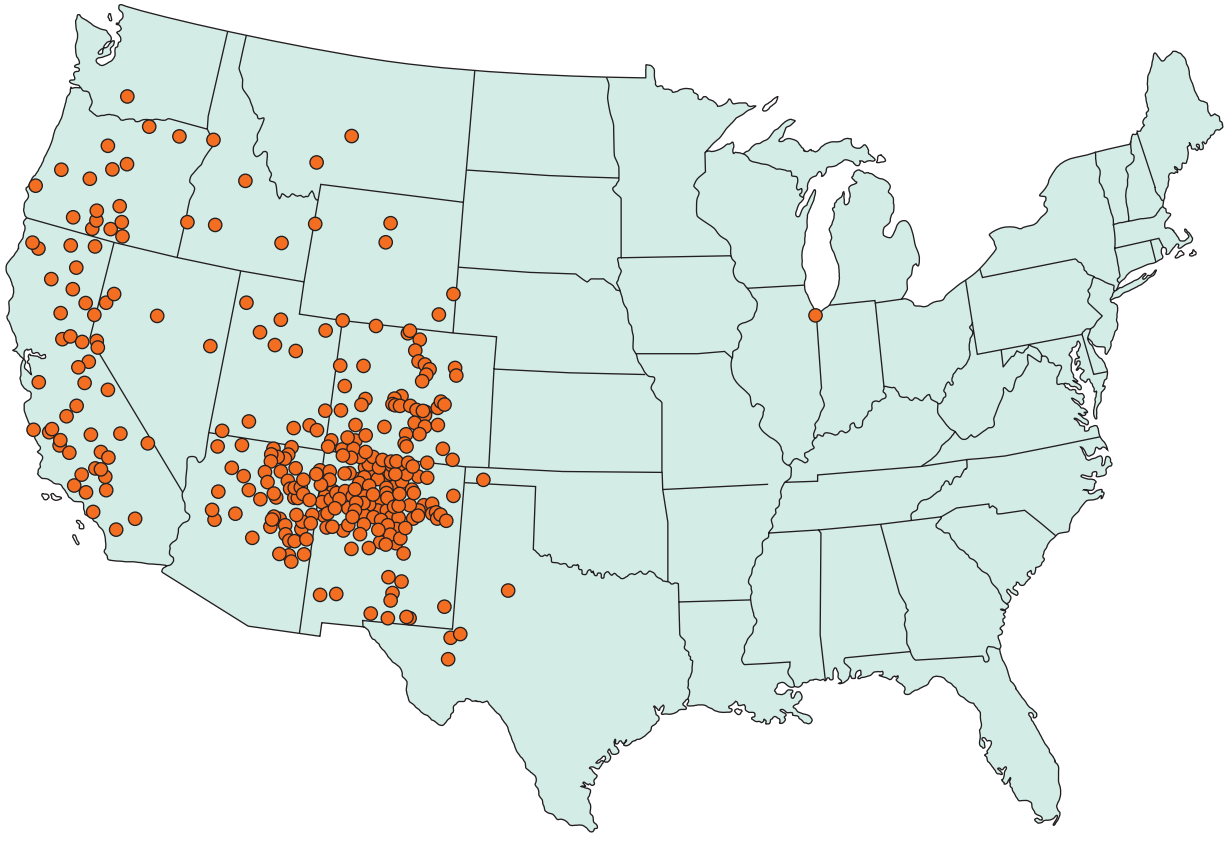

FIGURA 288-2. Distribución de los casos de peste humana en EE. UU., 1970-2019. Se marca un punto al azar por cada caso de peste dentro del condado donde se produjo la exposición. (Centers for Disease Control and Prevention.)

Gran parte de la preocupación causada por la peste no proviene del número habitual de casos, sino de la posibilidad de que surjan brotes repentinos. En agosto de 2017, por ejemplo, un hombre de Madagascar falleció por peste neumónica durante un largo viaje en taxi colectivo, lo que desencadenó un brote con más de 2.400 casos sospechosos identificados.[4] Aunque es probable que muchos de estos pacientes no sufrieran realmente la peste, las consecuencias económicas y sociales fueron considerables.

En EE. UU., la peste se encuentra en los estados continentales al oeste del meridiano 100. Nuevo México contiene la mayoría de los casos humanos, seguido de Arizona, California y Colorado (v. fig. 288-2). Desde 2000, el número anual de casos ha oscilado entre 1 y 17, y la mayoría se producen en primavera y verano. Ocasionalmente se notifican casos en otros estados, ya sea por viajes al oeste o por exposición en laboratorio, como ocurrió en Illinois en 2009. Se han detectado infecciones de carácter laboral entre personal veterinario, biólogos y tramperos, incluidos casos de peste neumónica primaria entre personas que manipulan gatos o perros y que manifiestan signos de neumonía, faringitis o abscesos bucales por peste. Si bien no se ha confirmado la propagación de la peste neumónica primaria entre personas en EE. UU. desde 1924, se detectó una posible transmisión interpersonal en 2014 durante un brote en Colorado.

Preocupa la posible utilización de *Y. pestis* como organismo de bioterrorismo (cap. 19). En la mayoría de los escenarios previstos, los bioterroristas propagarían *Y. pestis* en forma de aerosol, lo que podría provocar numerosos casos neumónicos primarios, una tasa de mortalidad elevada y pánico generalizado. Habría que tener en cuenta la posibilidad de resistencia manufacturada a los antimicrobianos durante una liberación intencionada de *Y. pestis*.

BIOPATOLOGÍA

Pocas bacterias resultan más patógenas para los humanos que *Y. pestis*. La virulencia de este microorganismo refleja la necesidad de producir una bacteriemia muy intensa que garantice la transmisión a las pulgas no infectadas. El proceso comienza cuando *Y. pestis* entra en el organismo, de ordinario por la picadura de una pulga infectada u otra exposición percutánea. Algunas bacterias son eliminadas por los leucocitos polimorfonucleares. Otras bacterias, sin embargo, penetran en los mononucleares y son transportadas a través de los linfáticos a los ganglios linfáticos regionales, donde se replican. Los ganglios linfáticos infectados, denominados bubones (fig. 288-4), aparecen edematosos y congestionados en las primeras etapas de la enfermedad, pero el examen histológico apenas muestra infiltrados inflamatorios o lesiones vasculares. A los pocos días, sin embargo, se aprecian cantidades masivas de *Y. pestis* e infiltrados llamativos de neutrófilos que causan edema y dolor sustanciales al contacto, el rasgo patognomónico de la peste bubónica. A medida que la enfermedad progresa, la necrosis hemorrágica y el daño vascular en el ganglio se hacen evidentes; algunos ganglios se rompen espontáneamente. Entre las complicaciones adicionales que se observan en las piezas de autopsia figuran la necrosis esplénica hemorrágica difusa, los trombos de fibrina en los glomérulos renales y la necrosis multifocal del hígado.

La propagación hematógena a los pulmones supone un enorme peligro y puede ocasionar peste neumónica secundaria. La peste neumónica secundaria se presenta inicialmente con escasa producción de esputo e infiltrados pulmonares difusos. Sin un tratamiento inmediato, *Y. pestis* se propaga desde los espacios intersticiales del pulmón hasta los alvéolos; el esputo aumenta en cantidad y adquiere un tinte rosado o sanguinolento. Llegados a este punto, el paciente con peste neumónica secundaria puede transmitir la infección a otras personas a través de gotículas respiratorias expulsadas con la tos.

La inhalación de gotículas infecciosas de seres humanos o animales con peste neumónica provoca la infección neumónica primaria, que consiste en una infección pulmonar rápidamente progresiva inicialmente lobulillar, después lobular y por último multilobular, con grandes cantidades de *Y. pestis* presentes en los alvéolos y las secreciones pulmonares (fig. 288-5).

Un pequeño porcentaje de pacientes con peste desarrollan septicemia sin que sea posible identificar bubones, neumonía ni otros signos de infección localizada, una enfermedad denominada peste septicémica primaria. Estos pacientes suelen presentar dolor abdominal sin otros síntomas localizadores, lo que quizá refleje una infección a través del tubo digestivo o por la picadura de una pulga en el tronco en un lugar donde los ganglios linfáticos regionales son en su mayoría internos y no aparentes clínicamente.

El éxito de la evasión del sistema inmunitario del huésped por parte de *Y. pestis* se debe a factores de virulencia cromosómicos y codificados por plásmidos. La capacidad de rehuir las defensas inmunitarias innatas del huésped y de propagarse a los ganglios linfáticos regionales depende en parte de una proteasa (Pla), codificada en el plásmido de 9,5 kb que ayuda a degradar los coágulos de fibrina y favorecer la producción de un exceso de plasmina, con el potencial de afectar a los exudados inflamatorios, degradar proteínas extracelulares y membranas basales, y reducir las concentraciones de quimioatrayentes. Otro factor de virulencia, la proteína externa M de *Yersinia*, es una de las muchas proteínas externas de *Yersinia* codificada por genes en el plásmido de tamaño medio (70-75 kb) de *Y. pestis*. Aunque dichas proteínas son degradadas por la proteasa Pla, la proteína externa M de *Yersinia* es resistente a su actividad y probablemente ayuda a la diseminación de *Y. pestis* al competir con las plaquetas por la trombina, reduciendo así la coagulación, inhibiendo la activación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

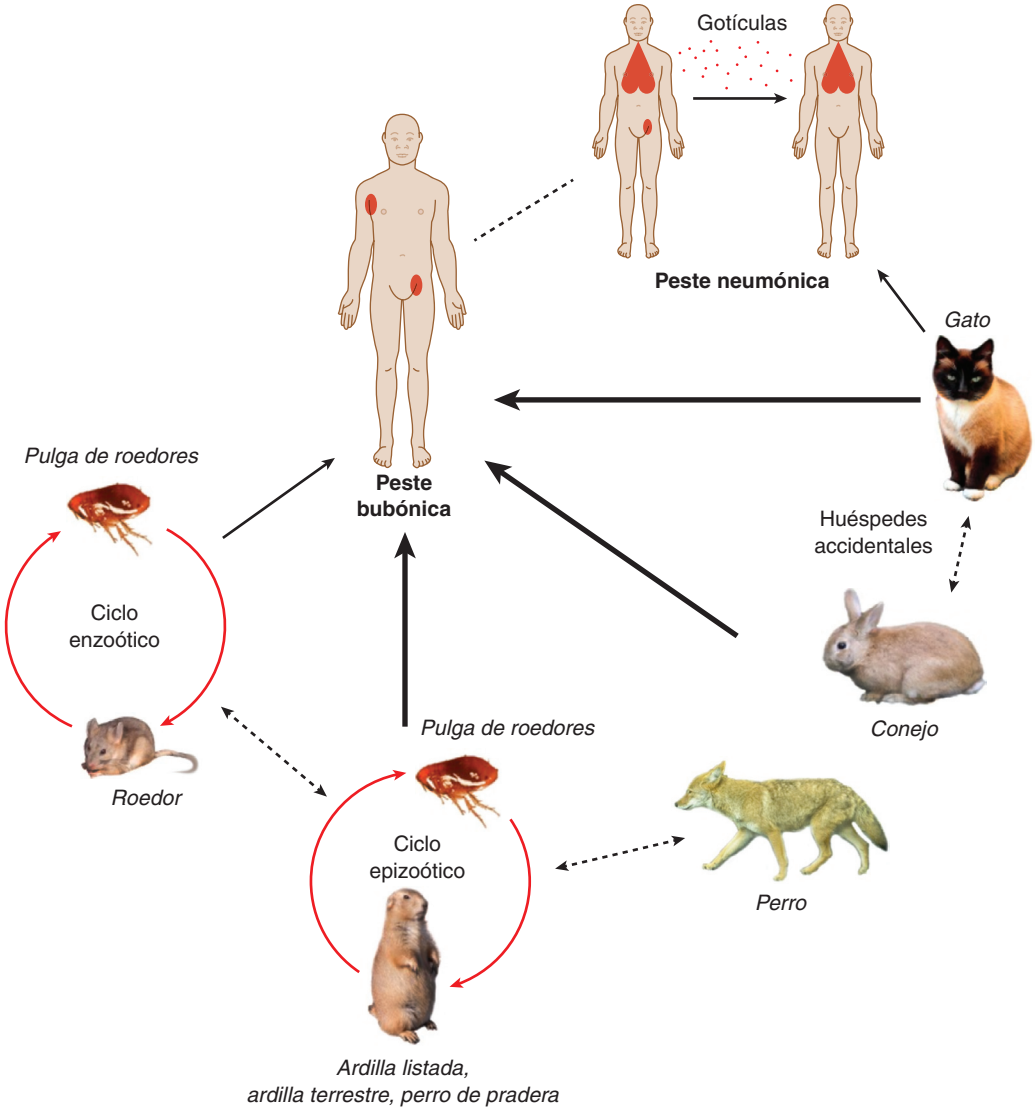

FIGURA 288-3. Ecología y transmisión de la peste. Los *círculos rojos* indican los ciclos zoonóticos. Las vías frecuentes de transmisión a los humanos están indicadas por *flechas en negrita gruesas,* y las infrecuentes, con *flechas finas.* (Centers for Disease Control and Prevention.)

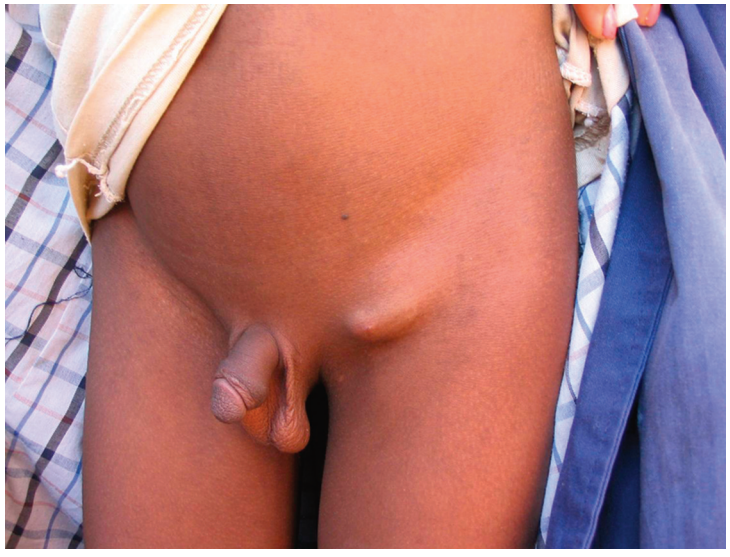

FIGURA 288-4. Niño de Madagascar con un bubón. (Por cortesía de Brook Yockey, Centers for Disease Control and Prevention.)

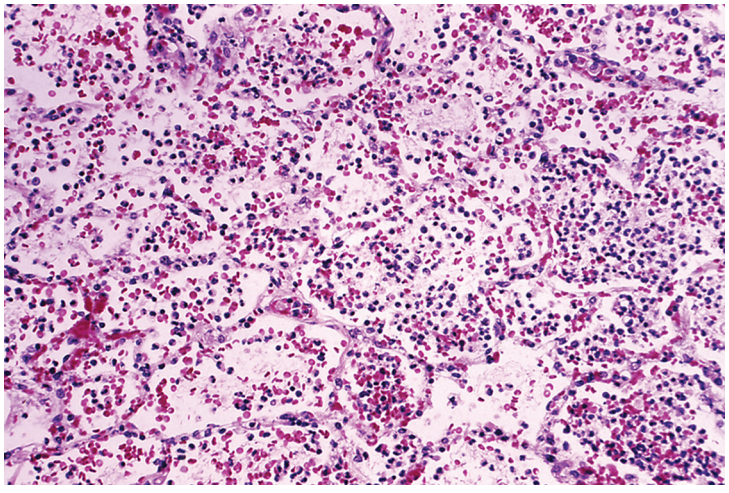

FIGURA 288-5. Microfotografía de tejido pulmonar de un caso mortal de peste neumónica primaria. Se aprecian células inflamatorias y residuos que ocupan los espacios alveolares. (Centers for Disease Control and Prevention.)

de las plaquetas y disminuyendo las respuestas inflamatorias locales.[5] La invasión inicial y la dispersión a los ganglios linfáticos regionales dependen también de la capacidad de *Y. pestis* para sobrevivir durante al menos un período breve de tiempo en los fagocitos del huésped. La supervivencia en tales entornos se ve favorecida por otras proteínas externas de *Yersinia* que trabajan en concierto con un aparato secretor de tipo III, para entregar a los fagocitos del huésped las proteínas externas de *Yersinia* que actúan como efectores intracelulares. Estas proteínas efectoras perturban la dinámica del citoesqueleto de las células fagocíticas y bloquean su producción de



FIGURA 288-6. Mano de un paciente con peste que presenta gangrena acra. (Centers for Disease Control and Prevention.)

citocinas proinflamatorias. Los fagocitos afectados se vuelven incapaces de destruir *Y. pestis* invasora, permitiendo así que esta bacteria sobreviva extracelularmente en los tejidos linfoides.

La supervivencia de *Y. pestis* en los huéspedes mamíferos depende también de su capacidad de adquirir la cantidad necesaria de hierro para su crecimiento. El medio más importante de captación de hierro en *Y. pestis* es un sistema sideróforo (yersiniabactina) que compite eficazmente con las moléculas fijadoras de hierro por la captura de este nutriente esencial. La capacidad de *Y. pestis* para sobrevivir dentro de los fagocitos del huésped se complementa durante las etapas avanzadas de la infección con la expresión de un antígeno de la cápsula glucoproteico (antígeno caf1 o fracción 1), que confiere resistencia a la fagocitosis. La expresión de caf1 depende de la temperatura, se reprime con las temperaturas más frías propias de la pulga vector y se activa con las temperaturas corporales del huésped mamífero.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las tres formas de peste observadas con mayor frecuencia (en orden decreciente de frecuencia) son la bubónica, la septicémica y la neumónica. Las manifestaciones inusuales de la peste son meningitis, faringitis, úlceras cutáneas y osteomielitis. En raros casos, *Y. pestis* ha sido inoculada a través de la conjuntiva, que ha dado lugar a peste oculoglandular. Los períodos de incubación son 2-6 días para la peste bubónica y 1-3 días para la peste neumónica primaria.

Peste bubónica

Los característicos ganglios linfáticos inflamados y dolorosos al contacto (bubones) de la peste bubónica suelen aparecer en ganglios situados proximalmente al lugar de la inoculación inicial (v. fig. 288-4). Se piensa que la mayoría de los casos de peste bubónica en EE. UU. se contraen por picaduras de pulgas en las piernas, como indica la afectación de ganglios inguinales o femorales en el lado donde tuvo lugar la picadura de pulga. Los bubones axilares, también frecuentes, son el resultado de la manipulación de un animal vivo o muerto infectado. Los bubones cervicales son poco frecuentes en EE. UU., pero prevalecen en algunos países en vías de desarrollo donde la gente duerme en el suelo, aumentando así sus posibilidades de ser picados alrededor de la cabeza y el cuello por pulgas infecciosas. Ocasionalmente aparece una lesión cutánea o una pequeña pápula en el lugar de la picadura de una pulga infecciosa u otra fuente de inoculación.

Cuando se destruye la arquitectura de los ganglios linfáticos infectados, grandes cantidades de *Y. pestis* pasan a la circulación, produciendo así los signos y síntomas típicos de la sepsis por gramnegativos, como fiebre, escalofríos, mialgias, artralgias, cefalea, malestar general y postración. La coagulación intravascular diseminada (cap. 161) desencadena trombosis dentro de los capilares, necrosis vascular, equimosis, gangrena acra y petequias cutáneas, mucosas y serosas (fig. 288-6).

Los pacientes no tratados con peste bubónica se vuelven cada vez más tóxicos, siguen con fiebre y experimentan taquicardia, agitación, confusión, *delirium* y convulsiones. Los pacientes también pueden desarrollar la peste neumónica secundaria con tos, esputo y la capacidad de transmitir la peste pulmonar primaria (v. más adelante) a otras personas.

Peste septicémica

La peste septicémica se manifiesta como una endotoxemia abrumadora y rápidamente progresiva en ausencia de bubones clínicamente patentes. Los pacientes suelen referir síntomas digestivos, como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. También es posible la coagulación intravascular diseminada con aparición de petequias, equimosis, hemorragia e isquemia en las puntas de las extremidades. Es probable que los pacientes septicémicos en fase avanzada (cap. 94) sufran hipotensión resistente, disfunción renal, obnubilación y otros signos de shock. Los pacientes con peste septicémica en estadio terminal pueden mostrar también síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 90), que en ocasiones se confunde con el síndrome pulmonar secundario a hantavirus (cap. 351) en el suroeste de EE. UU.

Peste neumónica

La peste neumónica, que se produce entre 1 y 4 días después de la inhalación de gotículas infectadas, se acompaña de fiebre, tos, molestias torácicas que se vuelven cada vez más dolorosas, taquicardia, disnea, esputo cargado de bacterias, escalofríos, cefalea, mialgias, debilidad y mareos. A medida que progresa la enfermedad, los pacientes pueden experimentar también mayor dificultad respiratoria, hemoptisis, insuficiencia cardiopulmonar y colapso circulatorio. En los estadios iniciales de la enfermedad, los pacientes con peste neumónica primaria pueden tener signos de afectación pulmonar localizada, que comienza en un pulmón y con rápida progresión a consolidación segmentaria y posterior bronconeumonía, y la muerte se produce incluso tras 1-3 días del comienzo de los síntomas tan solo. Es improbable que se observe infección localizada en los pulmones de los pacientes con peste neumónica secundaria, porque los tejidos pulmonares se infectan inicialmente por diseminación hemática, lo que da lugar a neumonitis intersticial difusa. El aspecto del esputo difiere también entre la peste neumónica primaria y la secundaria, y es acuoso o mucoide, espumoso y quizá teñido de sangre en los casos de neumonía primaria, pero más escaso, más denso y más firme en los casos de neumonía secundaria.

DIAGNÓSTICO

Es posible obtener rápidamente un diagnóstico de presunción de *Y. pestis* detectando ADN de *Y. pestis* mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)[6] en aspirados de bubón, muestras de esputo o lavados traqueales. Otra opción es un análisis directo de anticuerpos fluorescentes, pero este procedimiento solo suele estar disponible en los laboratorios de salud pública. Algunos países cuentan con pruebas inmunocromatográficas rápidas para detectar el antígeno o los anticuerpos de la peste, pero su fiabilidad y rendimiento clínico no están bien establecidos, especialmente en pruebas de esputo.

La confirmación por el laboratorio se basa en el cultivo bacteriano acompañado de pruebas de lisis por bacteriófagos específicos o la detección de un aumento de 4 veces en el título de anticuerpos contra el antígeno capsular F1 de *Y. pestis* a lo largo de un período de 2 a 4 semanas. Las muestras de laboratorio preferidas para el cultivo son sangre, aspirados del bubón, esputo, líquido broncoalveolar y torundas de lesiones cutáneas o de la mucosa faríngea. También es posible recoger líquido cefalorraquídeo de los pacientes con sospecha de meningitis por peste. Con frecuencia, los sistemas de identificación automatizada identifican erróneamente a *Y. pestis* como un organismo diferente (p. ej., *Pseudomonas luteola, Y. pseudotuberculosis*) y, por tanto, retrasan el diagnóstico correcto.

Diagnóstico diferencial

Las muertes por peste suelen estar relacionadas con retrasos en la búsqueda de tratamiento y con diagnósticos erróneos. El diagnóstico diferencial de la peste en sus diversas formas clínicas comprende la adenitis estafilocócica (cap. 267) o estreptocócica (cap. 269) o neumonía (cap. 85), enfermedad por arañazo de gato (cap. 291), tularemia (cap. 287), chancroide (cap. 276), linfoadenitis aguda por filaria (cap. 327), infección por micobacterias (cap. 300), hernia inguinal estrangulada, septicemia causada por otras bacterias, meningococemia, neumonía por micoplasma y otras neumonías adquiridas en la comunidad, legionelosis (cap. 290), fiebre Q, neumonitis gripal (cap. 332), síndrome pulmonar por hantavirus (cap. 351) y neumonía viral causada por el virus respiratorio sincitial (cap. 330), citomegalovirus (cap. 347) y otros virus.

TRATAMIENTO

Como los casos de peste pueden evolucionar rápidamente hacia una enfermedad potencialmente mortal, es esencial que los pacientes con sospecha de peste reciban un tratamiento antimicrobiano provisional inmediatamente después de la toma de muestras. El agente recomendado habitualmente para tratar la peste es la estreptomicina (tabla 288-1), pero la gentamicina, el ciprofloxacino y el levofloxacino también son eficaces en adultos y niños. El moxifloxacino es otra opción de primera línea en los adultos. Otras opciones son la doxiciclina para los casos no complicados de peste bubónica y el cloranfenicol[7-9] en la meningitis por peste. El trimetoprim-sulfametoxazol también es una opción alternativa. En Norteamérica no se ha identificado resistencia a los antimicrobianos, pero en Madagascar se han notificado casos muy infrecuentes de resistencia *in vitro* a las tetraciclinas, la estreptomicina y el cloranfenicol.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 288-1 TRATAMIENTO DE ADULTOS Y NIÑOS CON PESTE NEUMÓNICA O SEPTICÉMICA O PESTE BUBÓNICA* Y PARA LA PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN

GRUPO DE PACIENTES	TRATAMIENTO RECOMENDADO
TRATAMIENTO	
Adultos	Antibióticos de elección: Estreptomicina, 1 g i.m. 2 veces al día Gentamicina, 5 mg/kg i.m. o i.v. 1 vez al día Ciprofloxacino, 400 mg i.v. 3 veces al día o 750 mg p.o. 2 veces al día Levofloxacino, 750 mg i.v. o p.o. 1 vez al día Moxifloxacino, 400 mg i.v. o p.o. 1 vez al día Antibióticos alternativos: Doxiciclina, 200 mg i.v. de dosis de carga, luego 100 mg i.v. o p.o. 2 veces al día Cloranfenicol, 12,5-25 mg/kg i.v. 4 veces al día[†] Trimetoprim-sulfametoxazol, 5 mg/kg (componente trimetoprim) 3 veces al día i.v. o p.o.
Niños[§]	Antibióticos de elección: Estreptomicina, 15 mg/kg i.m. 2 veces al día (dosis diaria máxima, 2 g) Gentamicina, 4,5-7,5 mg/kg i.m. o i.v. 1 vez al día[‖] Ciprofloxacino, 10 mg/kg i.v. 2-3 veces al día, o 15 mg p.o. 2-3 veces al día[§] Levofloxacino: peso corporal < 50 kg, 8 mg/kg i.v. o p.o. 2 veces al día (dosis máxima 250 mg); peso corporal ≥ 50 kg, 500-750 mg i.v. o p.o. 1 vez al día Antibióticos alternativos: Doxiciclina: si ≥ 45 kg, dosis de adulto; si < 45 kg, 4,4 mg/kg de dosis de carga y después 2,2 mg/kg i.v. 2 veces al día (máximo, 200 mg/día) Cloranfenicol, 12,5-25 mg/kg i.v. 4 veces al día[†] Trimetoprim-sulfametoxazol (lactantes y niños de ≥ 2 meses a ≤ 17 años): 5 mg/kg (componente trimetoprim) 3 veces al día i.v. o p.o.
Gestantes	Antibióticos de elección: gentamicina *más* ciprofloxacino o levofloxacino Gentamicina, 5 mg/kg i.m. o i.v. 1 vez al día[‖] Ciprofloxacino, 400 mg i.v. 3 veces al día o 500 mg p.o. 3 veces al día Levofloxacino, 750 mg i.v. o p.o. 1 vez al día Antibióticos alternativos: Doxiciclina, 200 mg i.v. de dosis de carga, después 100 mg i.v. o p.o. 2 veces al día Trimetoprim-sulfametoxazol, 5 mg/kg (componente trimetoprim) 3 veces al día i.v. o p.o.
PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN**	
Adultos	Antibióticos de elección: Doxiciclina, 100 mg p.o. 2 veces al día[††] Ciprofloxacino, 500-750 mg p.o. 2 veces al día Levofloxacino, 500-750 mg p.o. 1 vez al día Moxifloxacino, 400 mg p.o. 1 vez al día Antibióticos alternativos: Trimetoprim-sulfametoxazol, 5 mg/kg (componente trimetoprim) p.o. 2 veces al día
Niños[§]	Antibióticos de elección: Doxiciclina:[††] si ≥ 45 kg, dosis de adulto; si < 45 kg, 2,2 mg/kg p.o. 2 veces al día Ciprofloxacino, 15 mg/kg p.o. 2 veces al día Levofloxacino: peso corporal < 50 kg, 8 mg/kg p.o. 2 veces al día (dosis máxima 250 mg); peso corporal ≥ 50 kg: 500-750 mg p.o. 1 vez al día Antibióticos alternativos: Trimetoprim-sulfametoxazol (lactantes y niños de ≥ 2 meses a ≤ 17 años): 5 mg/kg (componente trimetoprim) p.o. 2 veces al día
Gestantes	Antibióticos de elección: Ciprofloxacino, 500 mg p.o. 3 veces al día o 750 mg p.o. 2 veces al día Levofloxacino, 750 mg p.o. 1 vez al día Antibiótico alternativo: Doxiciclina, 100 mg p.o. 2 veces al día[††]

*Los regímenes son los mismos para las tres formas de peste, con la excepción de que la doxiciclina se considera un fármaco de primera línea para los pacientes con peste bubónica. Por lo general, debe seleccionarse un antimicrobiano. El tratamiento se mantiene durante 10-14 días. Hay que pasar al tratamiento por vía oral cuando mejore el estado del paciente. Aunque los estudios en animales y los limitados estudios en humanos apoyan su uso, la gentamicina no está aprobada actualmente por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. para el tratamiento de la peste en humanos, como tampoco lo está el trimetoprim-sulfametoxazol. La estreptomicina, el levofloxacino, el ciprofloxacino y el moxifloxacino están aprobados por la FDA para tratar la peste. Para más detalles y opciones de tratamiento adicionales, consulte la referencia más adelante.

[†]La concentración debe mantenerse entre 5 y 20 µg/ml. Las concentraciones mayores de 25 µg/ml pueden causar supresión reversible de la médula ósea.

[§]En niños, la dosis de ciprofloxacino no debe superar 1 g/día.

[‖]Los aminoglucósidos han de ajustarse de acuerdo con la función renal. Los datos indican que la gentamicina, 5 mg/kg intramuscular o intravenosa una vez al día sería eficaz en niños y quizás disminuya los efectos adversos. Los neonatos de hasta 1 semana de edad y los prematuros deben recibir gentamicina, 2,5 mg/kg intravenosa dos veces al día.

**La duración del tratamiento de la peste es de 10-14 días. La duración de la profilaxis postexposición para prevenir la infección de la peste es de 7 días.

[††]Puede cambiarse la doxiciclina por tetraciclina.

i.m., vía intramuscular; i.v., vía intravenosa; p.o., vía oral.

Adaptado de Nelson CA, Meaney-Delman D, Fleck-Derderian S, et al. Antimicrobial treatment and prophylaxis of plague: recommendations for naturally acquired infections and bioterrorism response. *MMWR Recomm Rep* 2021;70:1-27.

PREVENCIÓN

Las vacunas de células enteras muertas y vivas atenuadas tienen una eficacia limitada y efectos secundarios frecuentes, y ninguna se recomienda ni está disponible actualmente en EE. UU. Las vacunas recombinantes más recientes diseñadas para estimular las respuestas inmunitarias a los antígenos F1 y V de *Y. pestis* han dado resultados prometedores y son eficaces en ratones, pero no están autorizadas para su uso en humanos.

El riesgo de peste humana se reduce mediante programas de vigilancia que identifiquen rápidamente los casos humanos o las epizootias en evolución y permitan aplicar medidas de intervención. Cuando resulte apropiado, las áreas afectadas se tratarán con insecticidas para reducir el riesgo de exposición a las picaduras de pulgas. También hay que llevar a cabo iniciativas destinadas a reducir la comida y refugio disponibles para los roedores. En casos infrecuentes se pueden utilizar raticidas para reducir el número de huéspedes, pero no se recomienda su empleo antes de la puesta en práctica de las medidas de control eficaces frente a las pulgas. Las personas que viven o visitan zonas donde la peste es endémica deben evitar el contacto con animales enfermos y muertos, y utilizar repelentes de insectos para reducir el riesgo de picaduras de pulgas infecciosas. Hay que evitar que perros y gatos vaguen libremente en las áreas infestadas de roedores, y estos animales deben ser tratados con compuestos de control de las pulgas que las aniquilen de forma segura y eficaz. Aunque la mayoría de los perros parecen ser resistentes a la peste, pueden

infectarse y transmitir la infección directamente a los humanos. Los gatos son muy susceptibles, con frecuencia experimentan enfermedad grave y sirven de fuentes de infección para sus propietarios o el personal veterinario. Los gatos que salen fuera de casa en áreas endémicas y de modo súbito enferman gravemente deben ser llevados al veterinario para su evaluación.

Las personas afectadas por peste neumónica tienen que mantenerse en aislamiento respiratorio durante al menos 48 h después del comienzo del tratamiento antimicrobiano apropiado, y los cuidadores de esos pacientes adoptarán precauciones frente a las gotículas respiratorias (mascarillas, guantes, batas y protección ocular). Aunque no se ha confirmado la transmisión entre personas en EE. UU. durante muchas décadas, sí ha habido casos infrecuentes de peste neumónica primaria después de un contacto cara a cara con gatos infectados que tenían lesiones orales o síntomas de peste neumónica. El personal veterinario procedente de áreas donde la peste es enzoótica debe adoptar las precauciones apropiadas (mascarillas, guantes, bata, protección ocular) cuando manejen gatos enfermos con enfermedades indicativas de peste.

Por lo general se recomienda tratamiento antimicrobiano profiláctico a personas con posible exposición a la peste solo en situaciones de alto riesgo relativo, como después de un contacto estrecho con pacientes afectados de peste neumónica, manipular animales infectados por *Y. pestis* o ser picado por pulgas de roedores en un área con actividad epizoótica reciente. Los antimicrobianos profilácticos recomendados más recientemente son doxiciclina, ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino (v. tabla 288-1).

PRONÓSTICO

Los pacientes con peste bubónica no complicada responden rápidamente al tratamiento antimicrobiano apropiado y es característico que la fiebre ceda, con alivio de la mayoría de las demás manifestaciones sistémicas en 2-5 días. Sin embargo, los bubones de gran tamaño pueden permanecer hinchados durante más de 1 semana, y requerir incisión y drenaje cuando se necrosan. Rara vez, la necrosis isquémica en casos de septicemia ha provocado amputación de dedos.

La tasa de letalidad de la peste en EE. UU. suele ser inferior al 15% globalmente, y es menor del 6% en los pacientes tratados con un antimicrobiano eficaz. La peste neumónica primaria es casi siempre mortal en ausencia de un tratamiento antimicrobiano rápido. Dada la probabilidad de que la peste septicémica sea fulminante y mortal, los resultados favorables dependen de un diagnóstico rápido y del tratamiento inmediato con los antimicrobianos apropiados.

YERSINIOSIS

DEFINICIÓN

La yersiniosis es principalmente una enfermedad intestinal causada por *Yersinia enterocolitica* o *Y. pseudotuberculosis.* Estas especies enteropatógenas se diferencian sustancialmente de *Y. pestis* en que rara vez causan la muerte y se propagan por vía fecal-oral.

Organismos patógenos

Yersinia enteropatógenas son bacilos polimorfos gramnegativos que crecen lentamente en condiciones aerobias y anaerobias, y no fermentan la lactosa ni forman esporas. *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* están genéticamente alejadas a pesar de producir enfermedades similares en los humanos. A diferencia de *Y. pestis,* ambas especies son ureasa-positivas y móviles a temperaturas inferiores a 30 °C. En contraste con muchas Enterobacteriaceae, ambas especies crecen a las temperaturas del frigorífico. *Y. enterocolitica* comprende diversas cepas que se dividen en seis biotipos (1A, 1B, 2-5) y más de 70 serotipos, muchos de los cuales no son patógenos humanos. La enfermedad humana se asocia sobre todo a los bio/serotipos 1B/O:8, 4/O:3, 2/O:9 y 2,3/O:5,27. *Y. pseudotuberculosis* contiene seis serotipos distintos (1-6) que son patógenos para los humanos.

EPIDEMIOLOGÍA

Las yersinias enteropatógenas se transmiten por alimentos y agua contaminados y, ocasionalmente, por contacto con personas o animales infectados. La transfusión de sangre de donantes infectados ha provocado infecciones infrecuentes, aunque graves. Se cree que la dosis infecciosa oral es relativamente grande, entre 10^5 y 10^9 bacterias. La infección por *Y. enterocolitica,* que representa entre el 80 y el 90% de los casos en la mayoría de los países, se asocia sobremanera con el consumo de productos porcinos contaminados. Esta vía refleja la afinidad del organismo por colonizar las amígdalas de cerdos sanos. Otras especies, como conejos, liebres, ovejas, cabras, vacas, roedores y perros, tienen el potencial de albergar cepas patógenas y servir de fuentes de infección humana, directamente o por contaminación de la leche o los productos.

Yersinia pseudotuberculosis, que también se encuentra en una amplia gama de animales, causa enfermedades y epizootias, sobre todo en liebres y conejos. Aunque las fuentes de infección humana están menos definidas, los brotes de infección por *Y. pseudotuberculosis* en el norte de Europa se han relacionado con productos almacenados, especialmente tubérculos y lechugas. El consumo de zanahorias y lechuga también se identificó como factor de riesgo en un brote inusualmente grande en Nueva Zelanda en 2014. La leche se ha visto implicada como fuente de brotes de *Y. pseudotuberculosis,* al igual que el contacto con cachorros de gatos y perros.

La yersiniosis se da en todo el mundo, pero por lo general es más frecuente en las regiones más frías y templadas. Las tasas anuales de enfermedad declarada varían ampliamente, desde menos de 1 por cada 100.000 en partes del sur de Europa hasta más de 20 por cada 100.000 en Nueva Zelanda.[10] Entre los países con tasas históricamente más elevadas se encuentran los países escandinavos, Alemania y Bélgica. Es probable que las prácticas dietéticas tengan algo que decir en estas elevadas tasas, así como en la aparente infrecuencia de la yersiniosis en los países de mayoría musulmana, donde el consumo de carne de cerdo está desaconsejado. El bio/serotipo 4/O:3, que se encuentra habitualmente en los cerdos, predomina en la mayoría de los países. El segundo bio/serotipo más frecuente, 2/O:9, suele aislarse de ovejas, vacas y cabras. Las infecciones humanas por *Y. pseudotuberculosis* se registran con mayor frecuencia en el norte de Europa y en Asia, Japón incluido.

En EE. UU., la incidencia declarada mediante cultivos es de aproximadamente 0,4 casos por cada 100.000. Sin embargo, si se tienen en cuenta los resultados de pruebas independientes del cultivo, más frecuentes en los últimos años, la incidencia en 2021 fue de 1,4 casos por cada 100.000 habitantes.[11] Entre 2015 y 2020, la incidencia más alta correspondió a los adultos mayores de 65 años, con casi 1,9 casos por cada 100.000 habitantes, y el máximo tuvo lugar en los meses de verano. En EE. UU., las tasas son ahora máximas en los blancos y mínimas en los negros. Los asiáticos y los isleños del Pacífico tienen la segunda incidencia más alta, ligeramente inferior a la de los blancos. Las tasas de los hispanos son aproximadamente un tercio de las de los no hispanos.

Se cree que la transmisión por transfusiones de sangre es el resultado de una bacteriemia oculta en los donantes combinada con la capacidad de la bacteria para multiplicarse en la sangre almacenada a bajas temperaturas. Se han registrado docenas de casos de este tipo, muchos de ellos mortales.

BIOPATOLOGÍA

Casi todas las bacterias *Yersinia* patógenas comparten un plásmido de aproximadamente 70 kb que codifica factores de virulencia clave. Las principales son una adhesina, YadA, y un sistema de secreción de tipo III que inyecta a las células huésped proteínas efectoras que atenúan la respuesta inmunitaria y son capaces de desencadenar la apoptosis.[12] La YadA trabaja junto con proteínas de codificación cromosómica para promover la adhesión a células epiteliales, la invasión de células huésped y la resistencia al complemento. El potencial patógeno de los serotipos habituales de *Y. enterocolitica* se ve atenuado por su capacidad limitada para adquirir hierro, lo que podría explicar su mayor virulencia en huéspedes con síndromes de sobrecarga de hierro. En cambio, los genomas de *Y. enterocolitica* 1B/O:8 y de *Y. pseudotuberculosis* patógena incluyen una isla de alta patogenicidad, que codifica un sideróforo que aumenta la adquisición de hierro del medio ambiente y, por tanto, la virulencia. *Y. enterocolitica* también produce una enterotoxina termoestable, Yst, pero su misión en la patogenia sigue siendo incierta. Las cepas de *Y. pseudotuberculosis* procedentes de Asia destacan por su producción de un superantígeno, YPMa, que está implicado en el síndrome de la fiebre escarlatiniforme del Lejano Oriente.

Tras la ingestión, *Yersinia* enteropatógenas penetran en la capa mucosa y se adhieren a las células epiteliales de la mucosa. Las zonas del íleon terminal y el ciego proximal parecen especialmente susceptibles, aunque también se produce la colonización de las amígdalas y causa faringitis. Tras la adhesión, las células M intestinales trasladan al patógeno a las placas de Peyer adyacentes, donde se replican. La propagación a los ganglios linfáticos mesentéricos produce una respuesta inflamatoria, adenitis mesentérica y dolor abdominal. Una mayor diseminación tiene el potencial de provocar microabscesos en el hígado y el bazo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras un período de incubación de 3 a 7 días, la yersiniosis se presenta normalmente como enteritis aguda o adenitis mesentérica. Es más probable que los niños pequeños tengan fiebre y diarrea, que puede ser sanguinolenta y difícil de diferenciar de la gastroenteritis causada por *Salmonella* (cap. 284) o *Campylobacter* (cap. 279). En adolescentes y adultos jóvenes, los síntomas de adenitis mesentérica e ileítis terminal son más frecuentes y llegan a simular una apendicitis (cap. 128),[13] con fiebre y dolor en la fosa ilíaca derecha. Una tomografía computarizada (TC) abdominal con adenitis mesentérica y un apéndice normal indica el diagnóstico. La faringitis se da hasta en el 20% de los pacientes y constituye una clave diagnóstica, porque otras enteritis infecciosas carecen de esta manifestación.

La sepsis y la infección metastásica son infrecuentes, pero suponen un riesgo importante en pacientes con trastornos subyacentes. Las enfermedades médicas asociadas a sobrecarga de hierro (p. ej., hemocromatosis, talasemia, cirrosis) o su tratamiento (deferoxamina) aumentan considerablemente el riesgo de infección y complicaciones.[14] Otras situaciones, como infección por el VIH, diabetes y edad avanzada, también aumentan el riesgo. La propagación metastásica de la infección tiene el potencial de provocar osteomielitis, artritis séptica, endocarditis,[15] aneurismas micóticos, oftalmitis y meningitis. Aunque es relativamente infrecuente, la infección por transfusión puede provocar una sepsis abrumadora y shock.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Spyrou MA, Musralina L, Gnecchi Ruscone GA, et al. The source of the Black Death in fourteenth-century central Eurasia. *Nature*. 2022;606:718-24.
2. Barbieri B, Signoli M, Cheve D, et al. *Yersinia pestis*: the natural history of plague. *Clin Micro Rev*. 2021;34:e00044-19.
3. Markman DW, Antolin MF, Bowen RA, et al. *Yersinia pestis* survival and replication in potential ameba reservoir. *Emerg Infect Dis*. 2018;24:294-302.
4. Randremanana R, Andrianaivoarimanana V, Nikolay B, et al. Epidemiological characteristics of an urban plague epidemic in Madagascar, August-November, 2017: an outbreak report. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:537-45.
5. Demeure CE, Dussurget O, Mas Fiol G, et al. *Yersinia pestis* and plague: an updated view on evolution, virulence determinants, immune subversion, vaccination, and diagnostics. *Genes Immun*. 2019;20:357-70.
6. Kane SR, Shah SR, Alfaro TM. Development of a rapid viability polymerase chain reaction method for detection of *Yersinia pestis*. *J Microbiol Methods*. 2019;162:21-7.
7. Sebbane F, Lemaître N. Antibiotic therapy of plague: a review. *Biomolecules*. 2021;11:724.
8. Nelson CA, Meaney-Delman D, Fleck-Derderian S, et al. Antimicrobial treatment and prophylaxis of plague: recommendations for naturally acquired infections and bioterrorism response. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70:1-27.
9. Nelson CA, Fleck-Derderian S, Cooley KM, et al. Antimicrobial treatment of human plague: a systematic review of the literature on individual cases, 1937-2019. *Clin Infect Dis*. 2020;70:S3-S10.
10. Rivas L, Stydom H, Paine S, et al. Yersiniosis in New Zealand. *Pathogens*. 2021;10:191.
11. Collins JP, Shah HJ, Weller DL, et al. Preliminary incidence and trends of infections caused by pathogens transmitted commonly through food—Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 U.S. sites, 2016-2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:1260-4.
12. Zhang J, Brodsky IE, Shin S. Yersinia type III-secreted effectors subvert caspase-4-dependent inflammasome activation in human cells. *bioRxiv*. 2023;.
13. Fernandes S, Vasconcelos-Castro S, Teixeira C, et al. Yersinia enterocolitis may mimic appendicitis: 12 years of experience in a single tertiary center. *GE Port J Gastroenterol*. 2020;28:26-31.
14. Das S, Saqib M, Meng RC, et al. Hemochromatosis drives acute lethal intestinal responses to hyperyersiniabactin-producing *Yersinia pseudotuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119.
15. Ioannou P, Vougiouklakis G, Baliou S, et al. Infective endocarditis by *Yersinia* species: a systematic review. *Trop Med Infect Dis*. 2021;6:19.
16. Bui TH, Ikeuchi S, O'Brien YS, et al. Multiplex PCR method for differentiating highly pathogenic *Yersinia enterocolitica* and low pathogenic *Yersinia enterocolitica*, and *Yersinia pseudotuberculosis*. *J Vet Med Sci*. 2021;83:1982-7.
17. Zangiabadian M, Mirsaeidi M, Pooyafar MH, et al. Associations of *Yersinia enterocolitica* infection with autoimmune thyroid diseases: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021;21:682-7.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La yersiniosis destaca por varias complicaciones extraintestinales. La artritis reactiva (cap. 254), ocasionalmente con uveítis y uretritis, está bien descrita, especialmente en pacientes positivos para el antígeno leucocítico humano (HLA)-B27. Los síntomas oligoarticulares aparecen entre 1 y 3 semanas después de la infección, con más frecuencia en las extremidades inferiores. El eritema nudoso también es relativamente frecuente, sobre todo en las mujeres. Considerado un tipo de hipersensibilidad retardada, los síntomas del eritema nudoso suelen comenzar 2 semanas después del inicio de la gastroenteritis. Las complicaciones poco frecuentes, presumiblemente mediadas por la inmunidad, consisten en glomerulonefritis y miocarditis. Hay unos pocos casos descritos que apuntan asimismo a una asociación entre *Y. pseudotuberculosis* y enfermedad de Kawasaki (cap. 249).

DIAGNÓSTICO

Hay que sospechar yersiniosis en pacientes que presenten dolor abdominal y fiebre, con o sin diarrea patente. El diagnóstico se establece óptimamente identificando la bacteria en heces, sangre y otras muestras apropiadas. Los métodos independientes del cultivo son cada vez más frecuentes, y es probable que la PCR y otros métodos basados en el ADN logren una detección más rápida y sensible de estas bacterias.[16]

El cultivo de *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* de muestras de heces y ambientales se complica por la presencia en la muestra de otras bacterias de crecimiento más rápido. El biotipado y el serotipado, que a menudo solo están disponibles en laboratorios de investigación o de referencia de salud pública, aportan información epidemiológica útil.

Las pruebas de aglutinación en tubo o de microaglutinación también identifican anticuerpos frente a los serogrupos patógenos de *Y. enterocolitica* O:3, O:9, O:5,27 y O:8, pero la reactividad cruzada es un problema, sobre todo entre *Y. enterocolitica* O:9 y *Brucella* spp. Las enfermedades por *Yersinia* mediadas inmunitariamente, incluida la artritis reactiva, están asociadas a la producción de anticuerpos inmunoglobulinas (Ig) que pueden detectarse mediante un análisis inmunoadsorbente ligado a enzimas (ELISA) o por inmunotransferencia. Los anticuerpos IgG persisten muchos años, pero la persistencia de anticuerpos IgA durante más de unos meses podría indicar infección crónica por *Yersinia*.

TRATAMIENTO

No se ha demostrado que el tratamiento antimicrobiano mejore la evolución de la enterocolitis no complicada o la adenitis mesentérica y, por lo general, no se recomienda para las formas intestinales de la enfermedad. Tampoco hay indicios de que el tratamiento antimicrobiano reduzca la frecuencia de artritis reactiva o eritema nudoso.

No obstante, se recomienda el tratamiento antimicrobiano en pacientes inmunodeprimidos, con septicemia y con enfermedad sistémica o focos extraintestinales de infección. Los fármacos recomendados para el tratamiento de la sepsis y otras formas graves de la enfermedad son un aminoglucósido en la dosis habitual (p. ej., gentamicina, 5 mg/kg/día en 1-3 dosis fraccionadas) combinado con una cefalosporina de tercera generación (p. ej., ceftriaxona, 2 g/día) o con ciprofloxacino (400 mg i.v. dos o tres veces al día; todas las dosis son de adultos). La duración del tratamiento no está bien definida, pero 2-3 semanas han demostrado su eficacia en series retrospectivas. En algunos países se ha observado resistencia emergente a las quinolonas, por lo que la elección del tratamiento definitivo se guiará por las pruebas de sensibilidad.

PREVENCIÓN

Actualmente no contamos con vacunas. La prevención se basa en medidas sanitarias básicas. Consisten en el uso de métodos apropiados de eliminación de aguas residuales, protección de los abastecimientos de agua frente a la contaminación por desechos humanos o animales, práctica de procedimientos apropiados para la cría y el sacrificio de animales, cocinado adecuado de las carnes (sobre todo el cerdo), evitar el almacenamiento a largo plazo de las carnes a temperaturas superiores a 4 °C y consumo exclusivo de leche pasteurizada. Los manipuladores de alimentos deben lavarse bien las manos antes y después de manipular alimentos potencialmente contaminados, especialmente intestinos de cerdo. Las personas con diarrea no deben trabajar en áreas de manipulación de alimentos, cuidar niños de corta edad ni trabajar con pacientes, y el personal hospitalario tiene que seguir las precauciones entéricas.

PRONÓSTICO

La yersiniosis suele ser autolimitada tras un curso de la enfermedad de 2-3 semanas en la mayoría de las personas sanas, pero los pacientes con trastornos subyacentes pueden sufrir sepsis potencialmente mortal o infección metastásica. Los pacientes suelen eliminar el organismo en las heces mientras están sintomáticos y potencialmente hasta varios meses después de la recuperación.

Las secuelas más frecuentes son el eritema nudoso, que habitualmente se resuelve en 1 mes, y la artritis reactiva, que por lo general cede en 6 meses. Otras secuelas posibles son endocarditis, pericarditis y osteomielitis. Al igual que muchos otros organismos infecciosos, *Yersinia* enteropatógena ha sido implicada en la patogenia de la enfermedad tiroidea autoinmunitaria,[17] aunque no se ha establecido su participación definitiva.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

289 TOS FERINA Y OTRAS INFECCIONES POR *BORDETELLA*

CHRISTOPHER J. GILL Y ERIK L. HEWLETT

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La tos ferina, también conocida como coqueluche, es una enfermedad respiratoria altamente contagiosa, mediada por toxinas, que afecta a todos los grupos de edad y se caracteriza por episodios de tos paroxística, violenta y distintiva, que terminan en el clásico estridor inspiratorio que da nombre a la enfermedad. Cada paroxismo puede durar varios minutos, y los pacientes suelen sentirse completamente normales entre paroxismos. La enfermedad grave y mortal se concentra entre los lactantes, en los que la tos ferina puede manifestarse por episodios de apnea y cianosis, solos o junto con la tos. La tos ferina tiene su causa en una infección principalmente por *Bordetella pertussis* o, con mucha menor frecuencia, por *Bordetella parapertussis* o *Bordetella bronchiseptica*.[1,2]

Organismos patógenos

Las bacterias *Bordetella* son cocobacilos gramnegativos, muchos de ellos móviles en condiciones específicas. Las 16 especies conocidas de *Bordetella* comprenden las especies clásicas de *B. pertussis*,[1] *B. parapertussis* y *B. bronchiseptica*, que es sobre todo un patógeno animal. *B. holmesii* es causa de infecciones pulmonares y enfermedades leves similares a la tos ferina, así como infecciones invasivas de los tejidos. Otras especies de *Bordetella* (e-tabla 289-1) se asocian con bacteriemia e infecciones de heridas en pacientes con trastornos concomitantes inmunodepresores, como diabetes, cáncer/quimioterapia o colangitis crónica. *B. avium* (principalmente patógeno para pavos y otras aves de corral) y *B. hinzii* pueden causar infecciones nosocomiales difíciles de tratar, sobre todo sepsis y neumonías asociadas a la ventilación mecánica. Otras bordetelas están presentes en el suelo, pero se sabe poco de su capacidad para causar enfermedades a los seres humanos.

EPIDEMIOLOGÍA

A lo largo de la historia, la tos ferina se ha considerado una enfermedad infantil. Aunque los niños menores de 1 año son los que corren mayor riesgo de muerte, más del 50% de los casos en EE. UU. se dan ahora en personas mayores de 10 años. Sin embargo, es probable que los casos notificados solo representen un 5-10% del total, y la carga poblacional de la enfermedad es incierta. Las vacunas contra la tos ferina de células enteras de primera generación, que comenzaron en la década de los cuarenta, redujeron el total de casos en un 99%, y también desplazaron la distribución de la enfermedad por edades hacia los adolescentes y adultos. En las poblaciones no vacunadas, la tos ferina se contraía durante toda la infancia; aunque la inmunidad resultante no duraba toda la vida, la exposición continuada a la tos ferina en la población permitía a esas personas no vacunadas reforzar su inmunidad con poca o ninguna enfermedad clínica posterior. La introducción de las vacunas acelulares contra la tos ferina para lactantes y niños dio lugar a una notable reducción de la enfermedad, excepto en los lactantes demasiado pequeños para adquirir inmunidad con la vacunación, pero la incidencia de la tos ferina aumentó en términos relativos y absolutos en adolescentes y adultos, en parte debido a la duración relativamente breve de la protección ofrecida por las vacunas acelulares, con tasas de fracaso que se acercan al 50% después de 2-3 años.

A partir de la década de los noventa, la transición de los productos de células enteras a las vacunas acelulares contra la tos ferina en respuesta a las dudas acerca de la seguridad de las primeras contribuyó a un aumento importante de la tos ferina, que está resurgiendo hoy en día en EE. UU. y otras partes del mundo. Actualmente se registran unos 20.000 casos de tos ferina al año en EE. UU., y en torno al 60% de ellos se dan

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 289-1 CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS DE *BORDETELLA*

				ESTADO INMUNITARIO DEL HUÉSPED				
BORDETELLA	**HUÉSPED PRIMARIO**	**SÍNDROME PRIMARIO**	**SÍNDROMES OCASIONALES**	**SANO NORMAL**	**INMUNODEPRIMIDO**	**FRECUENCIA**	**TRATAMIENTO**	**COMENTARIOS**
B. pertussis	Humanos	Tos ferina	Neumonía	X		Frecuente	Primera línea: macrólidos Segunda línea: sulfamidas, quinolonas Resistente a cefalosporinas y penicilinas	La mayor mortalidad se registra en lactantes de corta edad. Enfermedad mediada en gran medida por toxinas, más que por invasión de tejidos. Es probable que se subestime la carga de enfermedad
B. parapertussis	Humanos (otro linaje es patógeno para las ovejas)	Tos ferina (más leve que *B. pertussis*)		X		Frecuente	El mismo que para *B. pertussis*	Similar a *B. pertussis*, aunque con enfermedad más leve. La bacteria es portadora del gen de la toxina de la tos ferina, pero no la expresa in vivo. Se pasa por alto fácilmente si se utiliza la prueba PCR para IS481 con el fin de detectar *B. pertussis*
B. holmesii	Humanos, posiblemente aves	Tos ferina (más leve que *B. pertussis*)	Neumonía, bacteriemia, endocarditis, artritis séptica	X	X	Frecuente	Primera línea: quinolonas Segunda línea: macrólidos, sulfamidas, carbapenémicos Resistente a las cefalosporinas y las penicilinas	Similar a la tos ferina, pero más leve y con mayor tendencia de enfermedad no pulmonar. A menudo mal clasificada como tos ferina, debido a la expresión de IS481. La mayoría de los laboratorios de microbiología son incapaces de distinguir *B. pertussis* de *B. holmesii*. Más sensible a las cefalosporinas de primera generación y menos a los macrólidos que *B. pertussis*
B. bronchiseptica	Perros (tos de las perreras), cerdos, gatos, conejos	Tos ferina (leve)	Neumonía		X	Infrecuente	Primera línea: quinolonas, tetraciclinas, aminoglucósidos y penicilinas antipseudomonas Habitualmente resistente a los macrólidos; resistencia variable a las sulfonamidas	Enfermedad leve
B. trematum	Desconocido, probablemente aves	Infecciones de heridas			X	Absolutamente excepcional	Datos insuficientes	Identificada en infecciones de heridas y pacientes con otitis media crónica Genéticamente muy similar a *B. avium*, aislada en aves
B. ansorpii	Desconocido	Bacteriemia			X	Absolutamente excepcional	Datos insuficientes	Solo dos casos descritos, ambos en pacientes tratados con quimioterapia (sarcoma y leucemia)
B. avium	Pavos, otras aves	Neumonía crónica y asociada a la ventilación mecánica			X	Absolutamente excepcional	Datos insuficientes	Identificada en pacientes con fibrosis quística en una serie de casos. Formalmente es un subtipo de *Alcaligenes faecalis*
B. hinzii	Desconocido	Bacteriemia, neumonías asociadas a la ventilación mecánica			X	Absolutamente excepcional	Datos insuficientes	La mayoría de los casos se identifican en pacientes con enfermedades crónicas graves o cáncer. Formalmente es un subtipo de *A. faecalis*
B. petrii	Desconocido	Bacteriemia			X	Absolutamente excepcional	Datos insuficientes	Última especie identificada; descripción de un caso en un paciente con osteosarcoma de la mandíbula

en adolescentes y adultos.[2] Algunos de estos casos se detectan únicamente mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), lo que explica el aumento de la detección de casos más leves y atípicos. No obstante, la enfermedad grave y mortal en los lactantes también ha aumentado, lo que sugiere que el aumento general de la carga de enfermedad es real y no un artefacto del sesgo de detección.

La tos ferina sigue siendo endémica incluso en países con altas tasas de vacunación,[3] con máximos de casos declarados en EE. UU. que suceden en ciclos de 3-5 años, un intervalo que presuntamente refleja la acumulación de personas susceptibles en la población. El hecho de que las vacunas de células enteras contra la tos ferina dieran lugar a ciclos interepidémicos más prolongados apunta sobremanera a que eran más eficaces que las vacunas acelulares para interferir en la transmisión entre personas, además de prevenir la enfermedad clínica. Los datos de animales también indican que tanto las vacunas de células enteras como las acelulares bloquean la enfermedad sintomática, pero las vacunas de células enteras también reducen la densidad y la duración de la portación en mucosas, impidiendo así la propagación de persona a persona. Además, los babuinos lactantes que han recibido vacunas acelulares siguen siendo contagiosos y propagan fácilmente su infección a compañeros de jaula no vacunados.

En todo el mundo, la tos ferina sigue siendo un problema importante no solo en los países desarrollados que cuentan con programas de vacunación, especialmente para las personas con enfermedades crónicas,[4,5] sino también en los países en vías de desarrollo.[6] Por ejemplo, Zambia, Pakistán y Sudáfrica han tenido transmisión continua de tos ferina. Afortunadamente, la mayoría de los casos detectados fueron clínicamente leves y no evolucionaron a tos ferina clásica, lo que indica que los programas de vacunación existentes están previniendo la enfermedad grave, aunque no toda la transmisión.

Si bien *B. pertussis* es un organismo de cultivo relativamente exigente que no resulta sencillo cultivar, la tos ferina es una infección muy contagiosa, y se cree que la propagación se produce principalmente a través de gotículas de aerosol procedentes de huéspedes sintomáticos y asintomáticos. La transmisión por huéspedes asintomáticos tiene lugar con frecuencia en adultos y bebés, en los que las infecciones asintomáticas son mucho más frecuentes que las sintomáticas.[7]

BIOPATOLOGÍA

La tos ferina no suele ser una enfermedad invasiva de los tejidos, sino que su patogenia está mediada indirectamente a través de sus toxinas actuando localmente o, en el caso de la toxina de la tos ferina, sistémicamente. *B. pertussis* y sus organismos relacionados producen una serie de toxinas, y el bloqueo de la toxina de la tos ferina mediante, por ejemplo, vacunas dirigidas contra ella previene la enfermedad grave.[8] Aún no se han identificado los mecanismos moleculares precisos que subyacen a la tos paroxística clásica, pero la inflamación inducida por la bradicinina y la interferencia mediada por la toxina *pertussis* en los efectos antiinflamatorios de la esfingosina-1-fosfato[9] parecen ser factores contribuyentes.

El conocimiento de las toxinas y las adhesinas es importante por su posible implicación en la patogenia y por su uso como antígenos en las vacunas acelulares contra la tos ferina. La hemaglutinina filamentosa,[10] la pertactina y las fimbrias son adhesinas que forman parte de la mayoría de las vacunas acelulares, y todas las vacunas disponibles actualmente contienen el toxoide de la tos ferina. La toxina de la tos ferina es una toxina soluble con efectos locales y sistémicos, como inducción directa de leucolinfocitosis y potenciación de la secreción de insulina estimulada por glucosa, que podrían contribuir al síndrome de la tos ferina. La toxina de la tos ferina también tiene un efecto inmunomodulador que favorece la supervivencia prolongada de *B. pertussis* en las vías respiratorias. Al principio de la enfermedad, la toxina de la tos ferina regula a la baja las respuestas inmunitarias y probablemente perpetúa la infección al inhibir los macrófagos alveolares en las superficies mucosas e interferir en el reclutamiento de neutrófilos. En etapas posteriores de la enfermedad, la toxina de la tos ferina regula al alza las respuestas inflamatorias, quizá como mecanismo para potenciar la excreción y la infectividad. La toxina adenilato ciclasa se une al CR3 para entrar en las células huésped y producir cantidades suprafisiológicas de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Las funciones antibacterianas de los macrófagos y los neutrófilos resultan inhibidas por el aumento del AMPc, lo que conduce a una inmunodepresión limitada que probablemente aumente la supervivencia de *B. pertussis*.

Las bacterias adheridas a los cilios provocan daños en las células epiteliales respiratorias, algunas de las cuales desaparecen de la mucosa. La secreción de mucosidad es prominente, especialmente durante las últimas fases de la enfermedad. Se han puesto de manifiesto *B. pertussis* intracelulares, pero su importancia sigue siendo desconocida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras la exposición a un paciente con tos ferina activa, normalmente por aerosol al toser o estornudar, pero también probablemente a través de cadenas de transmisión asintomáticas, una persona infectada experimentará la aparición de síntomas respiratorios superiores inespecíficos (principalmente coriza) de 1 a casi 3 semanas después. Los signos clínicos que indican el inicio de la fase catarral (rinorrea, aumento del lagrimeo, inyección conjuntival y, a veces, fiebre de escasa cuantía) son inespecíficos y se resuelven solos en ocasiones. Además, las infecciones clínicamente banales o asintomáticas son frecuentes,[11] sobre todo en adultos y en menor medida en lactantes, lo que indica que los adultos asintomáticos podrían ser responsables de una proporción sustancial de las transmisiones totales.

Aunque la tos paroxística clásica de la tos ferina es llamativa e inolvidable, no todos los niños o adultos sintomáticos la experimentan.[12] A menudo ni siquiera se considera el diagnóstico de tos ferina hasta que el paciente manifiesta esa tos tan llamativa, que consiste en una serie de espiraciones incontrolables, seguidas de una inhalación con un estridor o gallo, que es la responsable del ruido «ferino». Los episodios de tos tienen el potencial de asociarse a cianosis, y terminar con arcadas y vómitos. El 80% o más de los adolescentes y adultos con tos ferina clásica tienen tos paroxística, pero la frecuencia de la tos y los vómitos postusígenos es variable.[13] Esta fase paroxística llega a persistir más de 4 semanas, y la aparición de fiebre o el empeoramiento de la función pulmonar durante este tiempo indican la posibilidad de una neumonía bacteriana secundaria. Durante la fase paroxística es posible que los adultos sufran síntomas atípicos, como picor de garganta y episodios de sudoración.

La disminución de la frecuencia y la gravedad de la tos marca la transición a la fase de convalecencia, que persiste varios meses. A menudo es durante esta época cuando los adultos se presentan en el sistema sanitario con tos crónica (cap. 71) y pueden ser evaluados por trastornos como asma (cap. 75), tuberculosis (cap. 299), otras enfermedades pulmonares crónicas, neoplasias malignas y reflujo gastroesofágico (cap. 124). Después de que la tos parezca haber terminado, los pacientes experimentan en ocasiones el retorno de la tos paroxística junto con una enfermedad de las vías respiratorias altas no relacionada, lo que a menudo se interpreta incorrectamente como recidiva de la tos ferina.

Aunque *B. pertussis* y *B. parapertussis* causan bacteriemia en contadísimas ocasiones, las infecciones por estos organismos se localizan principalmente en las vías respiratorias.

Complicaciones

En lactantes y niños menores de 5 años con tos ferina grave, el ingreso es frecuente; el 5-10% tienen neumonía, casi el 1% de los lactantes sufren convulsiones y se observa encefalopatía en el 0,1%. Los adolescentes y los adultos presentan estas mismas complicaciones con menor frecuencia,[14] pero la tos intensa provoca a veces síncope tusígeno (cap. 49), hernia de disco intervertebral (cap. 369), hipoacusia súbita (cap. 396), episodios de angina de pecho (cap. 56) o incluso disección de la arteria carótida (cap. 376). La tos paroxística y los vómitos postusígenos asociados llegan a ser lo suficientemente graves y prolongados como para provocar fracturas costales, lesiones musculares, hemorragias conjuntivales y otras formas de traumatismo tisular.

DIAGNÓSTICO

Aunque la tos ferina puede tener una presentación clínica clásica, las presentaciones más leves resultan en ocasiones indistinguibles de otras infecciones respiratorias frecuentes.[15] Las pruebas diagnósticas basadas en la PCR, que son sensibles y siguen siendo positivas varios días o semanas después del tratamiento antimicrobiano, diferencian entre *B. pertussis, B. parapertussis* y *B. bronchiseptica*. El cultivo de la nasofaringe tiene una sensibilidad tan solo del 50%, aproximadamente, y es aún menor si se ha iniciado un tratamiento antimicrobiano antes de recoger la muestra. La detección de anticuerpos séricos contra productos de *B. pertussis* identifica a los pacientes en una fase tardía de la infección, pero hay que tener cuidado para distinguir una respuesta aguda de los anticuerpos residuales contra antígenos vacunales o no vacunales.

En entornos de recursos limitados, una definición clínica de caso para el diagnóstico de tos ferina es 21 días o más de tos paroxística con confirmación de laboratorio o vinculación epidemiológica. Sin embargo, esta definición pasa por alto los casos de menor gravedad o menor duración, así como los asintomáticos. Los adultos con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica preexistentes tienen cerca del doble de probabilidades de recibir el diagnóstico de tos ferina clínica.[16] El diagnóstico de *Bordetella* no respiratorias, ambientales y muy infrecuentes resulta difícil fuera de los entornos de investigación, y no existen pruebas diagnósticas estandarizadas.

TRATAMIENTO

Tratamiento de soporte

Para bebés, niños pequeños y adultos gravemente enfermos, el tratamiento de soporte suele ser el componente más importante de la asistencia médica. La observación estrecha es esencial para garantizar una nutrición, oxigenación e hidratación adecuadas. Tras el inicio de la tos paroxística, ni los antibióticos ni otras intervenciones farmacológicas son eficaces para mejorar la tos.

Antimicrobianos

Dado que la tos ferina es una enfermedad mediada por toxinas y que los efectos biológicos de las toxinas persisten incluso después de la erradicación de las bacterias, es posible que los antimicrobianos no ofrezcan mucho alivio sinto-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Weigand MR, Williams MM, Peng Y, et al. Genomic survey of Bordetella pertussis diversity, United States, 2000-2013. *Emerg Infect Dis*. 2019;25:780-3.
2. Centers for Disease Control and Prevention. *Pertussis Cases by Year (1922-2019)*. https://www.cdc.gov/pertussis/surv-reporting/cases-by-year.html. Accessed April 20, 2023.
3. Bahar E, Shamarina D, Sergerie Y. Descriptive overview of pertussis epidemiology among older adults in Europe during 2010-2020. *Infect Dis Ther*. 2022;11:1821-38.
4. Boey L, Bosmans E, Ferreira LB, et al. Seroprevalence of antibodies against diphtheria, tetanus and pertussis in adult at-risk patients. *Vaccines (Basel)*. 2021;9:18.
5. Jenkins VA, Savic M, Kandeil W. Pertussis in high-risk groups: an overview of the past quarter-century. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16:2609-17.
6. Immink MM, Vos ERA, Janga-Jansen AVA, et al. Circulation of *Bordetella pertussis* in the Caribbean Netherlands: a population-based seroepidemiological study. *Int J Infect Dis*. 2021;111:21-7.
7. Craig R, Kunkel E, Crowcroft NS, et al. Asymptomatic infection and transmission of pertussis in households: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2020;70:152-61.
8. Scanlon K, Skerry C, Carbonetti N. Association of pertussis toxin with severe pertussis disease. *Toxins (Basel)*. 2019;11:373.
9. Dorji D, Mooi F, Yantorno O, et al. *Bordetella pertussis* virulence factors in the continuing evolution of whooping cough vaccines for improved performance. *Med Microbiol Immunol*. 2018;207:3-26.
10. Weigand MR, Pawloski LC, Peng Y, et al. Screening and genomic characterization of filamentous hemagglutinin-deficient *Bordetella pertussis*. *Infect Immunol*. 2018;86:e00869-17.
11. Gill CJ, Gunning CE, MacLeod WB, et al. Asymptomatic *Bordetella pertussis* infections in a longitudinal cohort of young African infants and their mothers. *Elife*. 2021;10:e65663.
12. Nee P, Weir E, Vardhan M, et al. Could this be whooping cough? *Emerg Med J*. 2018;35:639-42.
13. Moore A, Harnden A, Grant CC, et al. Clinically diagnosing pertussis-associated cough in adults and children: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2019;155:147-54.
14. Mbayei SA, Faulkner A, Miner C, et al. Severe pertussis infections in the United States, 2011-2015. *Clin Infect Dis*. 2019;69:218-26.
15. Xiong Q, Hao S, Shen L, et al. Pertussis-like syndrome often not associated with *Bordetella pertussis*: 5-year study in a large children's hospital. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52:736-42.
16. Kim H, Shin J-Y, Chen J, et al. Risk factors of pertussis among older adults in South Korea: a nationwide health data-based case-control study. *Infect Dis Ther*. 2023;12:545-61.
17. Ivaska L, Barkoff A-M, Mertsola J. Macrolide resistance in *Bordetella pertussis*: current situation and future challenges. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11:1570.
18. Prygiel M, Mosiej E, Górska P. Diphtheria-tetanus-pertussis vaccine: past, current & future. *Future Microbiol*. 2022;17:185-97.
19. Alvarez J, Godoy P, Plans-Rubio P, et al. Azithromycin to prevent pertussis in household contacts, Catalonia and Navarre, Spain, 2012-2013. *Emerg Infect Dis*. 2020;26:2678-84.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mático ni modifiquen la evolución de la enfermedad a menos que se inicien en la primera semana de los síntomas, mucho antes de la aparición de la tos paroxística. Sin embargo, el tratamiento es importante para limitar la transmisión a otras personas.

Los tratamientos recomendados para la tos ferina en adultos son azitromicina (500 mg el día 1, seguidos de 250 mg/día los días 2 a 5), claritromicina (1 g/día en 2 dosis fraccionadas durante 7 días), eritromicina (2 g/día en 4 dosis fraccionadas durante 7 días) o trimetoprim/sulfametoxazol (trimetoprim 320 mg/día, sulfametoxazol 1.600 mg/día en 2 dosis fraccionadas durante 14 días). Para la *parapertussis, B. holmesii* y *B. bronchiseptica,* el tratamiento es el mismo que el de la tos ferina. La resistencia a los antibióticos macrólidos es extraordinariamente frecuente en algunas partes de China, no así actualmente en otros lugares.[17]

PREVENCIÓN

Vacunación

Las vacunas de células enteras muertas contra la tos ferina, usadas de forma generalizada en EE. UU., redujeron los casos declarados de tos ferina de más de 200.000 anuales a menos de 2.000 en 1980. Sin embargo, las dudas sobre sus posibles efectos secundarios llevaron al cambio a las vacunas acelulares, que causan muchas menos reacciones adversas, pero pierden eficacia al cabo de 2-3 años y tienen una capacidad muy limitada para bloquear la transmisión entre personas del patógeno.[A1]

En EE. UU., los lactantes suelen recibir la vacuna DTPa (difteria, tétanos, tos ferina acelular), administrada junto con la vacuna antipoliomielítica inactivada y la vacuna de la hepatitis B o para *Haemophilus influenzae* de tipo B (cap. 15). Las vacunas de refuerzo (es decir, la Tdap, donde la T mayúscula representa la dosis completa de tétanos, y la «d» y la «ap» minúsculas se refieren a las dosis reducidas de difteria y tos ferina acelular, respectivamente) se recomiendan a partir de los 11 años. Fuera de EE. UU., las vacunas de células enteras contra la tos ferina se combinan de forma similar con otros antígenos inyectables habituales en diversas combinaciones, como difteria, tétanos y *H. influenzae* de tipo B o hepatitis B.

Entre 5 y 10 años después de la introducción de las vacunas acelulares contra la tos ferina, que inducen protección inmunitaria de menor duración que las vacunas de células enteras, las tasas de enfermedad clínica empezaron a aumentar, alcanzando unos 20.000 casos al año en EE. UU., aunque con una importante variación interanual. Parte del problema podría ser la acumulación constante de cepas de *B. pertussis* que ya no expresan uno o más de los factores de virulencia que sirven de antígenos en la vacuna acelular, presumiblemente como respuesta evolutiva.

Además, aunque tanto las vacunas de células enteras como las acelulares contra la tos ferina son eficaces en la prevención de la enfermedad clínica, las vacunas de células enteras acortan la duración de la infección y reducen la carga bacteriana en la nasofaringe, mientras que las acelulares no afectan a la duración de la colonización ni a la carga bacteriana. En consecuencia, los receptores de la vacuna acelular tienen la capacidad de infectar a otros y perpetuar los brotes, lo que debilita la estrategia de vacunar a los contactos domésticos de un recién nacido para evitar el contagio al lactante, una práctica denominada habitualmente «estrategia del nido *(cocooning)*».

Por el contrario, la Tdap materna administrada tardíamente en la gestación aumenta la inmunidad pasiva mediada por IgG de los bebés contra la tos ferina y es muy eficaz para reducir la tos ferina del lactante. Aunque dicha inmunidad pasiva es transitoria, sirve de puente en los primeros 3 meses de vida, cuando los bebés son más vulnerables a la tos ferina grave y se concentran las muertes por tos ferina. Como resultado, ahora se recomienda de forma universal en EE. UU. para todas las embarazadas.

Las vacunas candidatas de tercera generación contra la tos ferina que se están investigando en humanos consisten en una vacuna nasal de bacterias vivas atenuadas diseñada para optimizar las respuestas inmunitarias locales de la mucosa y una vacuna conjugada polisacárido-proteína que une la cápsula de *B. pertussis* a la toxina de la tos ferina.[18] El consenso emergente es que la próxima generación de vacunas contra la tos ferina debe bloquear el contagio entre personas mediante una inmunidad que esterilice las mucosas.

Quimioprofilaxis

La quimioprofilaxis con 5 días de azitromicina (500 mg el día 1, luego 250 mg los días 2 a 5) es un mecanismo importante para controlar los brotes en hospitales o la comunidad. Este enfoque resulta muy eficaz cuando se inicia antes de la aparición de los síntomas, pero mucho menos si comienza más de 14 días después de la aparición de los síntomas en el caso índice.[19] Se recomienda la quimioprofilaxis a las personas expuestas en las 3 semanas anteriores, las de alto riesgo con problemas de salud subyacentes, lactantes, otras personas que no hayan sido inmunizadas y personas expuestas recientemente que tengan contacto frecuente, laboral o de otro tipo, con huéspedes susceptibles.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes acaban eliminando *B. pertussis,* incluso sin tratamiento antimicrobiano, pero el 80% de los adultos con tos ferina tienen una enfermedad de al menos 3 semanas de duración, y alrededor del 25% siguen tosiendo después de 90 días. Los antimicrobianos no modifican la evolución y los síntomas persisten mucho después de la eliminación del organismo causal. Por el contrario, las infecciones por *B. bronchiseptica* suelen ser duraderas y requieren tratamiento antibiótico para su eliminación.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Wilkinson K, Righolt CH, Elliott LJ, et al. Pertussis vaccine effectiveness and duration of protection: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2021;39:3120-30.

290 INFECCIONES POR *LEGIONELLA*

JONAS MARSCHALL Y VICTORIA J. FRASER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La legionelosis hace referencia a dos síndromes clínicos causados por la bacteria *Legionella:* neumonía y fiebre de Pontiac. La neumonía por *Legionella* (enfermedad de los legionarios) puede ser esporádica o producirse en brotes, y se adquiere en la comunidad o en entornos sanitarios. La fiebre de Pontiac es una enfermedad febril aguda y autolimitada causada por la inhalación o aspiración de *Legionella.* Las infecciones extrapulmonares por *Legionella* abarcan meningitis, celulitis, y abscesos de la piel y los tejidos blandos. La endocarditis y las infecciones de heridas también son posibles, aunque raras.

Organismo patógeno

Las bacterias *Legionella* son bacilos gramnegativos polimorfos (0,3-0,9 µm de ancho por 2-20 µm de largo), finos, no encapsulados, no formadores de esporas, aerobios obligatorios, nutricionalmente exigentes, que pertenecen a la familia Legionellaceae (e-fig. 290-1A a 1D). Las legionelas son patógenos intracelulares facultativos. *L. pneumophila* tiene un solo flagelo polar. *L. longbeachae* se diferencia en que no tiene flagelo, pero sí cápsula. Las legionelas apenas se tiñen con la tinción de Gram. Las tinciones de Warthin-Starry o Dieterle demuestran la presencia de organismos en el tejido. *L. micdadei* y algunas otras especies de *Legionella* se tiñen débilmente con la tinción de Ziehl-Neelsen.

Los genomas de *Legionella* tienen un tamaño que oscila entre 2,37 y 4,88 Mb, pero el genoma central solo está compuesto por 1.008 genes (6%). La recombinación es muy importante en la evolución del organismo y probablemente explica la aparición de nuevas cepas virulentas, así como de cepas adaptadas a sobrevivir en sistemas de agua artificiales.[1]

EPIDEMIOLOGÍA

La familia Legionellaceae cuenta con más de 60 especies con más de 70 serogrupos. *L. pneumophila,* responsable hasta del 90% de las infecciones humanas, tiene más de 15 serogrupos. El serogrupo 1 es la causa más común de infecciones humanas, seguido de los serogrupos 3, 4 y 6, aunque todos los grupos son capaces de infectar a los humanos. *L. longbeachae,* más virulenta que *L. pneumophila,* es la segunda especie más común causante de enfermedades humanas, sobre todo en Australia y Nueva Zelanda. Más de 25 especies de *Legionella,* incluidas *L. micdadei, L. bozemanae, L. feeleii, L. anisa* y *L. dumoffii,* han sido señaladas como causantes de enfermedades humanas.

Las especies de *Legionella* están presentes en el medio ambiente en todo el mundo. *L. pneumophila* y la mayoría de *Legionella* viven en arroyos y lagos, y prosperan en sistemas de agua artificiales interiores y exteriores, como los de agua potable, tuberías de agua caliente, fuentes, sistemas de aire acondicionado y torres de refrigeración. Casi todos los casos de legionelosis se deben a la exposición por contaminación por *Legionella* de fuentes de agua artificiales.[2] *Legionella* puede vivir libremente o como parásito intracelular en diferentes protozoos, incluidas las especies *Acanthamoeba* y *Hartmannella* (e-fig. 290-1E). El crecimiento de *Legionella* se ve favorecido por las temperaturas cálidas, el estancamiento y la presencia de sedimentos en los sistemas de agua. *Legionella* tolera temperaturas de 0 a 68 °C y forman biopelículas que les ayudan

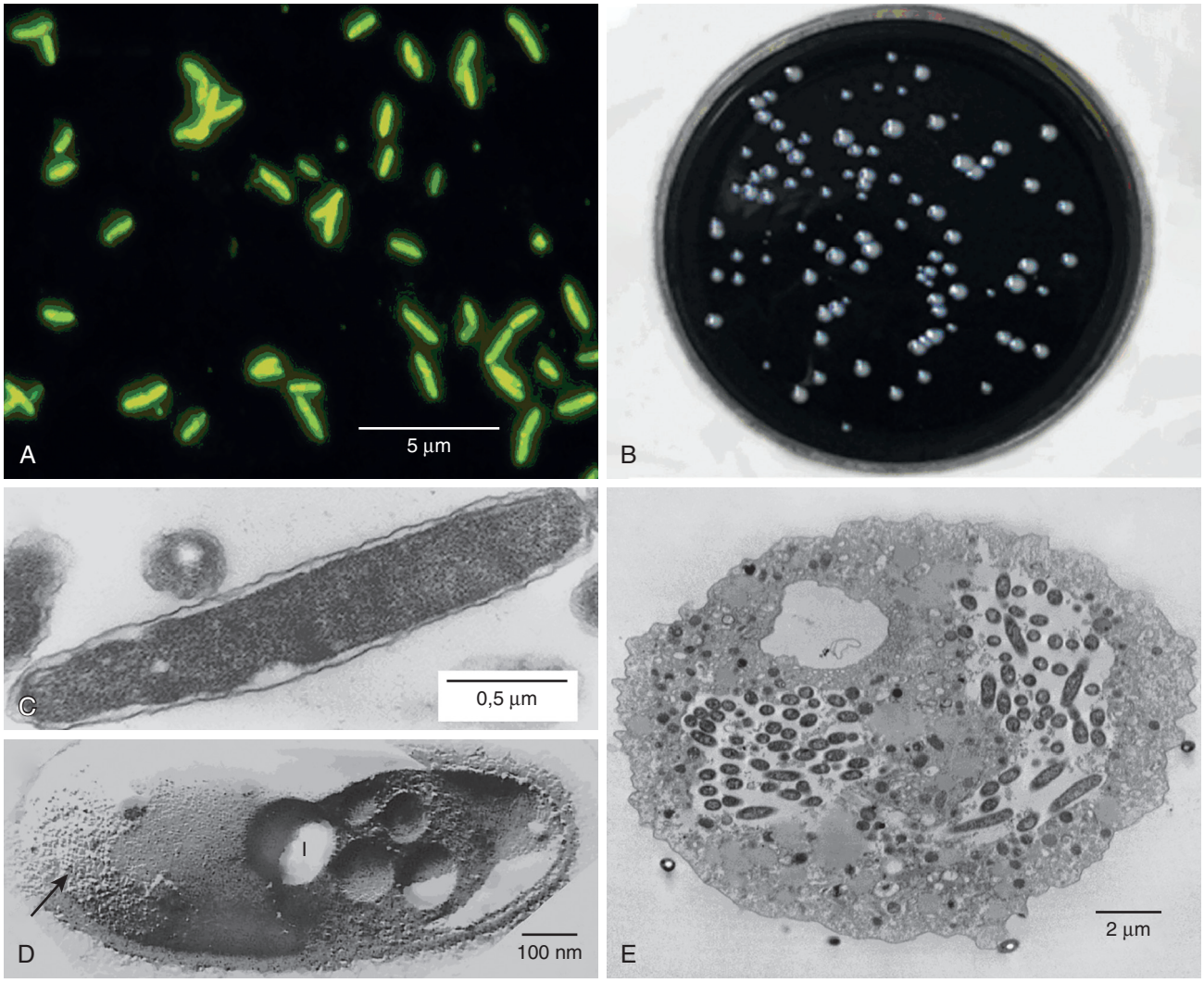

E-FIGURA 290-1. Identificación de las especies de *Legionella*. A. Tinción directa con anticuerpos fluorescentes de *Legionella pneumophila*. **B.** Colonias de *L. pneumophila* creciendo en una placa de extracto de levadura de carbón tamponado. **C.** Corte fino de una forma replicativa de *L. pneumophila*. **D.** Réplica por fractura por congelación de una forma infecciosa madura obtenida después del crecimiento en ameba. Esta muestra prominentes inclusiones citoplásmicas (I) y una distribución polar de las proteínas de la membrana *(flecha)*. **E.** Micrografía electrónica de *L. pneumophila* creciendo dentro de *Acanthamoeba castellani*. (**A,** por cortesía de Paul Hoffman, MD, University of Virginia. **B,** por cortesía de Sharon Berk, MD, Tennessee Technical University. **C a E,** por cortesía de Rafael Garduno, MD, y Gary Faulkner, MD; Dalhousie University.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

a resistir la cloración. El reservorio de *L. longbeachae* se encuentra en el suelo, incluida la tierra de las macetas y el compost, a diferencia de otras *Legionella,* que se encuentran con más frecuencia en el agua.

Los primeros brotes de *Legionella* fueron difíciles de resolver y algunos persistieron meses o incluso años. Desde el brote homónimo en una convención de legionarios en Filadelfia en 1976, debido a un sistema de aire acondicionado contaminado, se han producido numerosos brotes de gran magnitud transmitidos por el agua en todo el mundo en los que han estado implicados el agua potable, sistemas de aire acondicionado y torres de refrigeración de agua en hospitales, centros de crónicos, hoteles, edificios de apartamentos y barcos.

La incidencia de las infecciones por *Legionella* varía geográficamente, en relación con las concentraciones de *Legionella* en los sistemas de agua, así como con el calor y la humedad locales. La infección por *L. pneumophila* es más frecuente en el noreste de EE. UU. y las regiones mediterráneas.

Los humanos son huéspedes accidentales de *Legionella*. La infección se adquiere normalmente por inhalación o aspiración de agua contaminada por *Legionella,* incluidos el agua utilizada para beber y bañarse, sistemas de aire acondicionado, jacuzzis, piscinas de parto, fuentes ornamentales, piscinas y torres de refrigeración de agua. *Legionella* ha superado a los patógenos gastrointestinales como primera causa de brotes transmitidos por el agua.

Legionella suele estar presente en concentraciones muy bajas en el agua potable fría y tratada con desinfectantes; sin embargo, la densidad bacteriana se amplifica por el crecimiento en biopelículas, y la replicación en el agua caliente y en sistemas de agua antiguos con poco o ningún caudal. Los cambios significativos en la presión o el caudal del agua alteran las biopelículas, liberando así un gran número de organismos en el agua. El agua contaminada puede ser inhalada, aspirada o ingerida, provocando así infecciones esporádicas y epidémicas. No sabemos la cantidad exacta necesaria para la infección, pero probablemente haga falta un número elevado de organismos (> 1.000).

Las infecciones por *L. pneumophila* son más frecuentes en verano (e-fig. 290-2), y la mayoría de los brotes se producen entre abril y octubre. *L. longbeachae,* que se identifica con mayor frecuencia en el suelo y en fuentes de compostaje, suele causar enfermedad a finales de la primavera y principios del verano en Nueva Zelanda y Australia, donde es posible que sume el 50% de los casos de *Legionella.*

Legionella puede causar neumonía esporádica o epidémica adquirida en la comunidad (cap. 85) y neumonía asociada a la asistencia sanitaria (caps. 85 y 261). Las estimaciones de *Legionella* como causa de neumonía adquirida en la comunidad que requiere ingreso oscilan entre el 0,5 y el 10% (con una media del 2-5%). *Legionella* podría ser responsable hasta del 30% de las neumonías nosocomiales. La incidencia notificada de legionelosis en EE. UU. se multiplicó casi por 5-6 entre 1992 y 2018[3] (hasta aproximadamente 2,29/100.000 personas), probablemente debido al aumento del número de inmunodeprimidos, la mayor edad de la población, el mayor número de pruebas y un mejor conocimiento. La mayoría de los casos en EE. UU. se dan en las regiones del noreste, Atlántico medio y centro. De los 7.500 casos anuales, cerca del 80% se producen en personas mayores de 50 años, en torno al 60% de los casos son en hombres y la tasa de incidencia es aproximadamente un 80% mayor en los negros que en los blancos.[4]

Sin embargo, es probable que la legionelosis esté infradiagnosticada y no se notifique, y se calcula que pueden darse entre 18.000 y 88.000 casos totales al año en EE. UU. La mayoría de los casos son esporádicos y tienen lugar en pacientes ambulatorios, mientras que los brotes solo representan un 5-10% de los casos de legionelosis en EE. UU.

Entre las actividades que aumentan el riesgo de exposición a *L. pneumophila* están los viajes con pernoctación, obras de fontanería recientes, interrupciones del suministro de agua, tuberías antiguas, uso de bañeras de hidromasaje, aguas termales y proximidad a torres de refrigeración y fuentes ornamentales. Los brotes asociados a los viajes suelen estar causados por agua potable y torres de refrigeración contaminadas en los hoteles y *jacuzzis* contaminados en los brotes relacionados con los barcos.[5] Los factores de riesgo de infección por *L. longbeachae* son trabajar con compost o tierra para macetas, tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y no lavarse las manos después de trabajar con tierra. Los factores de riesgo para desarrollar legionelosis sintomática son el sexo masculino, el tabaquismo, la edad avanzada, la insuficiencia renal dependiente de diálisis, las enfermedades pulmonares o cardiovasculares crónicas, la diabetes mellitus, las neoplasias hematológicas y la inmunodepresión, especialmente la reducción de la inmunidad mediada por células y el uso de biológicos inmunodepresores.

Las infecciones nosocomiales se producen cuando se inhala, aspira o inocula agua contaminada en el árbol respiratorio, con más frecuencia por el uso de agua del grifo contaminada en nebulizadores, humidificadores y alimentación nasogástrica.[6] Los brotes asociados a la asistencia sanitaria representan habitualmente más de la mitad de las epidemias y más del 85% de las muertes por *Legionella.*[7,8]

La fiebre de Pontiac tiene tasas de ataque muy elevadas y es más frecuente que se produzca en brotes, en los que enferman un 80-90% de las personas expuestas. Se han notificado casos de fiebre de Pontiac por *L. pneumophila, L. micdadei, L. anisa* y otras especies de *Legionella*. Un grado alto de contaminación por *Legionella* del agua potable, los cabezales de ducha y las torres de refrigeración se ha asociado a brotes de fiebre de Pontiac.

BIOPATOLOGÍA

Legionella de vida libre puede pasar a estados metabólicos bajos y seguir siendo viable, pero no cultivable, por lo que es resistente a los biocidas y difícil de recuperar del medio ambiente. También forma biopelículas, que contribuyen a su resistencia a los biocidas y a la cloración. La capacidad de crecer a temperaturas de 20 a 42 °C y de tolerar un intervalo de pH de 5 a 8,5 contribuye a su resistencia. *Legionella* no puede cultivarse en medios ordinarios: es necesario el agar de extracto de levadura de carbón tamponado para cultivar *Legionella,* que crece mejor a 35 °C en aire humidificado. Las colonias suelen ser visibles a los 3-5 días, pero puede ser necesaria una incubación hasta de 14 días para identificar especies poco frecuentes. Dadas las dificultades para cultivar *Legionella* en el laboratorio, los resultados negativos de los cultivos no descartan el diagnóstico.

Tras la inhalación o microaspiración de agua contaminada por *Legionella,* los núcleos de las gotículas, cuyo tamaño es inferior a 5 µm, llegan a los alvéolos. En los alvéolos, las bacterias se adhieren a los macrófagos y a las células epiteliales mediante porinas de la membrana externa, flagelos y *pili.* El componente C3 del complemento humano media la fagocitosis junto con un factor de virulencia, la proteína potenciadora de la infectividad de los macrófagos, que se expresa en la superficie celular de *L. pneumophila.*[9] Una vez fagocitada, *L. pneumophila* desplaza cientos de proteínas efectoras a un compartimento especializado, denominado vacuola contenedora de *Legionella,* a través de un sistema de secreción tipo IV Dot/Icm (retraso en el tráfico de órganos/multiplicación intracelular). La fusión fagosoma-lisosoma está inhibida por las proteínas efectoras, lo que permite a *L. pneumophila* sobrevivir dentro de la célula en la vacuola contenedora de *Legionella.* La vacuola se transforma en un orgánulo mediante el reclutamiento de vesículas del retículo endoplásmico del huésped. La replicación bacteriana intracelular hace que la vacuola se expanda, ocupando en último término toda la célula. Cuando se agotan los nutrientes de la célula huésped, las bacterias pasan a una fase estacionaria de crecimiento y desarrollan flagelos. La caspasa 1, desencadenada por los flagelos, induce la apoptosis y libera a las bacterias de la célula.

Legionella es capaz de resistir al complemento y los péptidos catiónicos en el espacio extracelular, evitando así los radicales libres. Las bacterias del espacio extracelular vuelven a entrar en más células y desencadenan ciclos de replicación adicionales, amplificando así la concentración de bacterias en el pulmón. *Legionella* utiliza un sistema de secreción de tipo II para secretar enzimas degradantes y toxinas. Los macrófagos infectados liberan quimiocinas y citocinas que desencadenan una respuesta inflamatoria intensa. La neumonía, progresiva y destructiva, está causada por sustancias quimiotácticas, que atraen a leucocitos polimorfonucleares y monocitos, así como por la respuesta inflamatoria consiguiente.

El mecanismo predominante de control inmunitario de *Legionella* es a través de la inmunidad mediada por linfocitos Th1. Los macrófagos alveolares infectados incitan el reclutamiento de neutrófilos y estimulan a los linfocitos citolíticos naturales a producir interferón γ, clave para erradicar *Legionella* del pulmón. En la inmunidad innata contra *Legionella* están implicados los receptores de tipo *toll* (TLR) 2, TLR4, TLR5 y TLR89. La formación de inflamasomas conduce a la activación proteolítica de la caspasa 1. La escisión de la prointerleucina β (IL-Iβ) y la liberación de IL-1β lleva a una forma inflamatoria de muerte celular denominada piroptosis. Se cree que la piroptosis es el mecanismo principal por el que las células del huésped controlan la proliferación de *L. pneumophila*. Las personas con polimorfismos del codón de parada TLR5 son más susceptibles a la legionelosis, mientras que los polimorfismos TLR4 resultan protectores.[10]

La fiebre de Pontiac está causada por la inhalación de aerosoles contaminados por *Legionella*. Los aerosoles suelen contener *Legionella,* endotoxinas y otros microorganismos, por lo que no está claro si la enfermedad se debe únicamente a la bacteria *Legionella,* a un aerosol polimicrobiano o a endotoxinas de *Legionella* u otros organismos. El breve período de incubación de 4 a 6 h en algunos pacientes habla a favor de una enfermedad mediada por toxinas, mientras que la incubación más larga de 35 h en otros apunta a enfermedad bacteriana.

Se sabe muy poco de la patogenia, virulencia y biología celular de las infecciones causadas por las especies de *Legionella,* aparte de *L. pneumophila.* Sin embargo, las distintas especies tienen diferentes factores de virulencia y proteínas efectoras. *L. longbeachae* carece de flagelos y tiene un genoma más grande que *L. pneumophila.* Estas secuencias genéticas adicionales podrían aumentar la patogenicidad de *L. longbeachae.*

La anatomía patológica macroscópica en la autopsia de los pacientes fallecidos por legionelosis muestra lesiones parcheadas o focales en un tercio de los casos, hemorragia focal en una cuarta parte de los pacientes y neumonía lobular en el 50%. El examen microscópico revela daño alveolar difuso, bronconeumonía y congestión densa con macrófagos, neutrófilos y restos inflamatorios (e-fig. 290-3). Ocasionalmente se encuentra inflamación de los vasos sanguíneos indicativa de vasculitis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Neumonía

Tras una incubación que suele durar de 2 a 10 días, pero que en ocasiones llega hasta 28 días después de la exposición, los pacientes con legionelosis suelen presentar un pródromo inespecífico que dura horas o días con anorexia, astenia, cefalea, mialgias y fiebre. Los síntomas pulmonares pueden estar precedidos por escalofríos, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Son frecuentes los síntomas neurológicos, como dolor de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

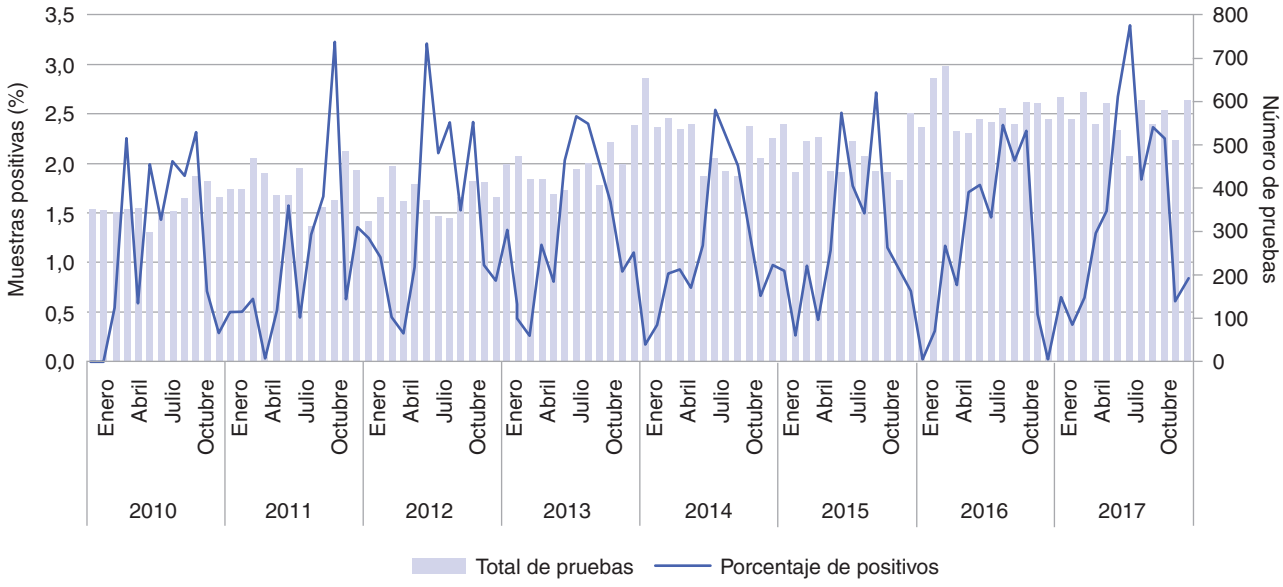

E-FIGURA 290-2. Estacionalidad de la detección de *Legionella* mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real. Los datos se obtuvieron de más de 44.000 pruebas de PCR para *Legionella* realizadas a pacientes de la Mayo Clinic y los Mayo Laboratories, entre enero de 2010 y diciembre de 2017. Promedio de tasas de positividad de PCR para *Legionella* mensuales y volumen de pruebas durante 8 años (2010-2017). La *línea de color azul oscuro* representa la positividad media mensual y las *barras de color azul claro* indican el volumen promedio de pruebas mensuales. (Tomado de Rucinski SL, Murphy MP, Kies KD, et al. Eight years of clinical Legionella PCR testing illustrate seasonal pattern. *J Infect Dis.* 2018;218:669-670.)

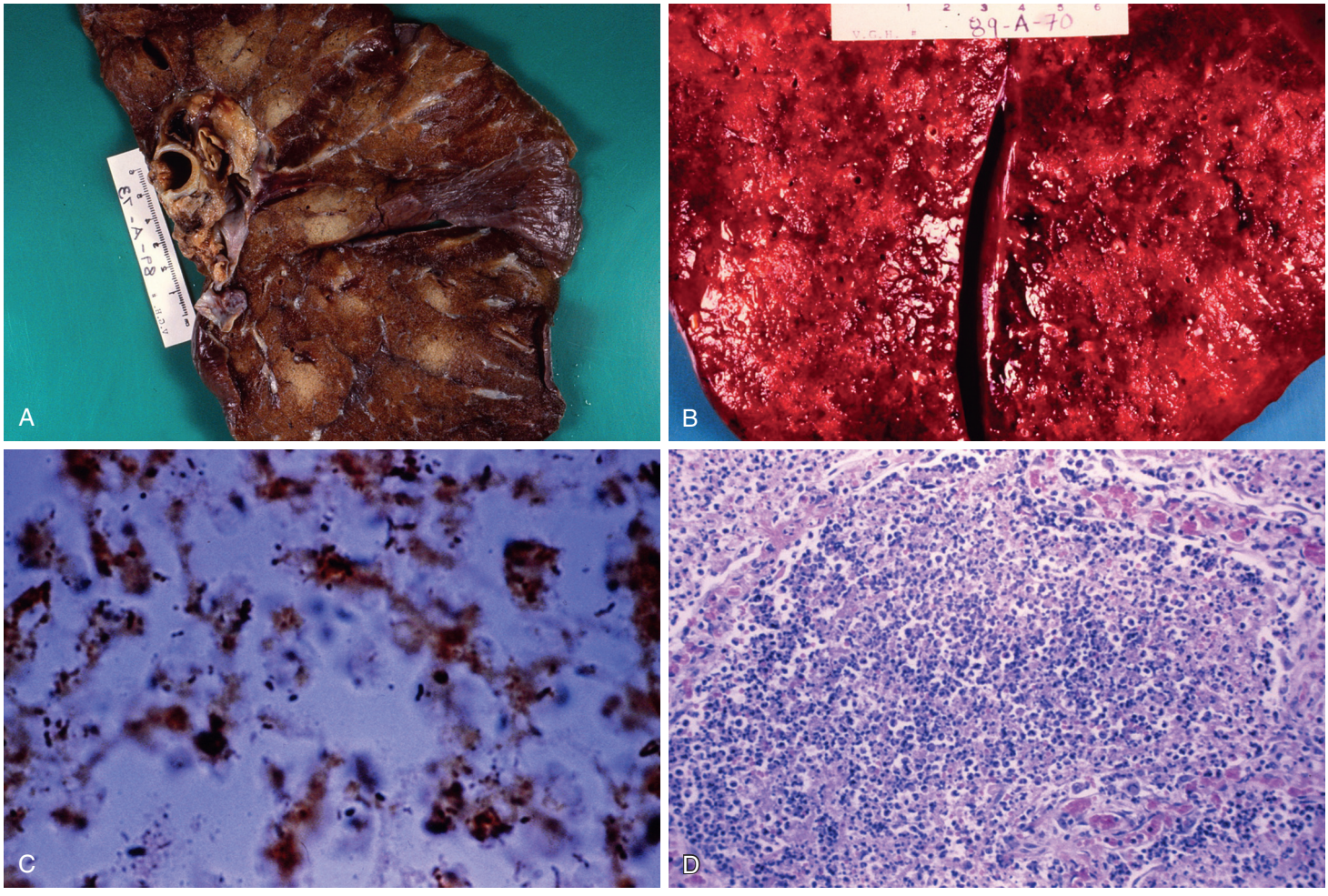

E-FIGURA 290-3. Anatomía patológica en la legionelosis mortal. A. Muestra de anatomía patológica macroscópica de pulmón fijado con formol de un paciente con legionelosis nosocomial. Obsérvense las múltiples áreas nodulares consolidadas. **B.** Aspecto macroscópico del tejido pulmonar fresco de un paciente con legionelosis. Se observa «hepatización del pulmón», que corresponde a consolidación. **C.** Tinción de Dieterle de tejido pulmonar de un paciente con legionelosis que muestra numerosos microorganismos (×1.000). **D.** Imagen histológica de tejido pulmonar de un paciente con legionelosis. Obsérvese el denso infiltrado inflamatorio con microabscesos en evolución (×200).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cabeza y confusión. La fase prodrómica causa con frecuencia un retraso en el diagnóstico, porque los síntomas sistémicos no se relacionan con las vías respiratorias bajas.

Los pacientes con neumonía suelen buscar atención médica una media de 4,7 días después de la aparición de los síntomas.[11] Las manifestaciones clínicas de la neumonía por *Legionella* son similares a las de la neumonía neumocócica y otras causas de neumonía bacteriana y atípica adquirida en la comunidad (cap. 85). Los síntomas característicos consisten en fiebre alta (40,5 °C hasta en un tercio de los pacientes), escalofríos, tos y disnea. La tos normalmente es no productiva, pero algunos pacientes presentan esputo acuoso fluido o purulento, ocasionalmente con vetas de sangre. A veces refieren dolor torácico pleurítico o no pleurítico. Los pacientes con enfermedad grave tienen el potencial de desarrollar rabdomiólisis y lesión renal aguda. *L. longbeachae,* la segunda causa más frecuente de legionelosis, tiene manifestaciones clínicas similares a las de *L. pneumophila.*

La exploración pulmonar inicial puede mostrar solo algunos crepitantes antes de que sea evidente la consolidación total. Se ha descrito dolor abdominal al contacto, organomegalia, rigidez de nuca y déficits neurológicos focales.

Las anomalías de laboratorio inespecíficas incluyen hiponatremia (en el 50% de los pacientes, a veces grave), hipofosfatemia y niveles elevados de creatinina sérica, aminotransferasas, bilirrubina y creatina cinasa. La mioglobinuria y la proteinuria se asocian a rabdomiólisis. Los pacientes gravemente enfermos pueden presentar leucopenia y trombocitopenia. En ocasiones se encuentran aglutininas frías. Una concentración sérica de procalcitonina superior a 1,5 ng/ml se observa con mayor frecuencia en pacientes con *Legionella* ingresados en unidades de cuidados intensivos.

Los hallazgos en la radiografía de tórax de la legionelosis son similares a los de otras neumonías adquiridas en la comunidad (caps. 72 y 85). Son frecuentes las opacidades consolidadas unilobulares o multilobulares en el lóbulo medio o inferior (fig. 290-1), y hasta un tercio de los pacientes presentan derrame pleural. Es posible la aparición de infiltrados intersticiales y nodulares. Los abscesos pulmonares y la cavitación son infrecuentes, pero pueden producirse, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. La tomografía computarizada (TC) de tórax es más sensible que la radiografía y debe considerarse en pacientes que no respondan a un tratamiento antibiótico adecuado para evaluar la presencia de complicaciones pulmonares.

Fiebre de Pontiac

Entre 4 y 6 h después de la exposición se produce cansancio, malestar general y mialgias en más del 90% de los pacientes con fiebre de Pontiac. Aparece fiebre y escalofríos en el 80-90% de los pacientes, y cefalea en el 80%. Tos, anorexia, artralgias, náuseas, vómitos y dolor abdominal se dan en menos del 50% de los pacientes. Puede haber leucocitosis leve o moderada. No se produce neumonía.

Infecciones extrapulmonares

Las infecciones extrapulmonares por *Legionella* son infrecuentes y, por lo general, se deben a la siembra bacteriémica en el contexto de una neumonía o como complicaciones directas de esta. Sin embargo, en huéspedes inmunodeprimidos es posible una amplia gama de infecciones extrapulmonares, como artritis séptica, infecciones de prótesis articulares, endocarditis de válvulas originales y protésicas, abscesos intraabdominales, infecciones de heridas quirúrgicas, miocarditis, pericarditis, osteomielitis, infecciones de piel y tejidos blandos, y meningitis. Es más probable que las infecciones extrapulmonares estén causadas por especies de *Legionella* distintas de *L. pneumophila.*

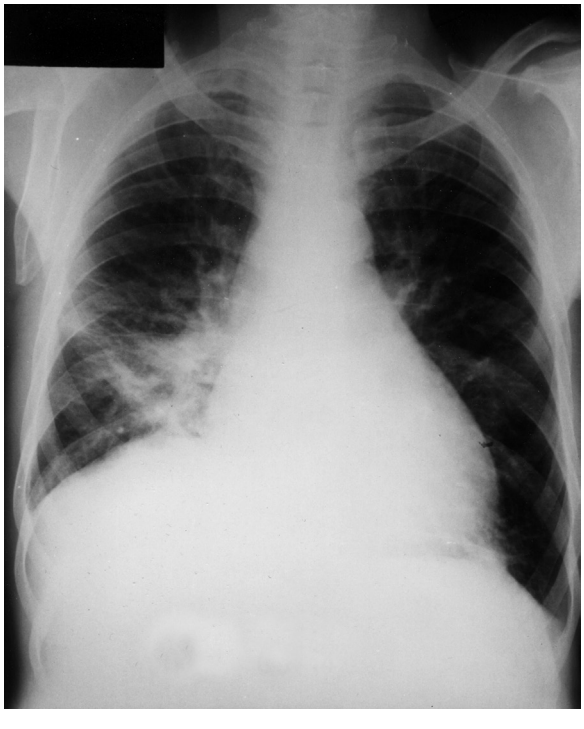

FIGURA 290-1. Radiografía posteroanterior de tórax de un paciente con neumonía adquirida en la comunidad debida a *Legionella pneumophila.* Hay una consolidación parcheada en la base derecha, con atelectasia subsegmentaria y elevación del hemidiafragma derecho.

DIAGNÓSTICO

La legionelosis debe sospecharse en pacientes con neumonía rápidamente progresiva y/o moderada y grave. No hay signos o síntomas concretos que diferencien de forma fiable la legionelosis de otras neumonías, pero los síntomas digestivos (p. ej., diarrea, náuseas, vómitos, elevación de las enzimas hepáticas) y la falta de respuesta a la monoterapia con β-lactámicos deben hacer sospechar una infección por *Legionella.*[12]

En la asistencia clínica rutinaria, los síntomas y signos rara vez diferencian entre las diversas causas de neumonía adquirida en la comunidad (cap. 85), y el tratamiento con un antibiótico macrólido o fluoroquinolona hace innecesaria habitualmente la identificación específica de *Legionella.* Sin embargo, deben realizarse pruebas de diagnóstico de la legionelosis en pacientes con neumonía grave adquirida en la comunidad, neumonía que no responda al tratamiento ambulatorio, inmunodeprimidos, pacientes con factores de riesgo o exposición al agua, ingresados, pacientes con mala evolución en monoterapia con antibióticos β-lactámicos y durante los brotes.

Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se realizan en esputo, muestras de lavado bronquioalveolar, aspirados traqueales, líquido pleural, y otros tejidos y líquidos. Para el diagnóstico son preferibles las muestras de las vías respiratorias bajas. La PCR en tiempo real detecta rápidamente todas las especies y serogrupos de *Legionella* con una gran precisión diagnóstica (sensibilidad del 95-99% y especificidad > 99%).[13] Las pruebas de PCR específicas de género para detectar todas las especies de *Legionella* conocidas son útiles en pacientes inmunodeprimidos y en los que quizás no tengan *L. pneumophila.* La secuenciación genética de las muestras con PCR positiva o la secuenciación de todo el genoma se emplean para la epidemiología molecular y la identificación a nivel de especie.

Las pruebas de antígenos en orina son fáciles de conseguir, baratas y rápidas, pero solo detectan el serogrupo 1 de *L. pneumophila,* con una sensibilidad que oscila entre el 70 y el 80%, y una especificidad cercana al 100%.[14] El antígeno puede detectarse 1 día después de la aparición de los síntomas y 1-2 semanas después.

El cultivo positivo para *Legionella* se considera la prueba de referencia. El cultivo puede realizarse en esputo, muestras de lavado broncoalveolar, aspirados traqueales o líquido pleural. En ocasiones resulta difícil obtener muestras de esputo en pacientes con neumonía por *Legionella;* la sensibilidad del cultivo de esputo varía ampliamente, de menos del 10% al 70-80%, y el tratamiento antimicrobiano previo disminuye la probabilidad de obtener resultados positivos en el cultivo. Los aspirados traqueales y las muestras respiratorias profundas obtenidas por broncoscopia logran un mejor rendimiento y deben realizarse en pacientes con enfermedad grave, inmunodeprimidos, los que evolucionan mal con tratamiento y pacientes con factores de riesgo de *Legionella.* El cultivo, capaz de detectar todas las especies de *Legionella,* proporciona aislados bacterianos para las pruebas de sensibilidad y sus aislados pueden secuenciarse para investigar los brotes.

El diagnóstico de las infecciones extrapulmonares se realiza mediante cultivo o PCR en tejidos o líquidos de la zona infectada. La utilidad de los hemocultivos es limitada. Sin embargo, hasta un 10% de los pacientes inmunodeprimidos y en estado crítico pueden ser bacteriémicos.

Las pruebas serológicas más utilizadas son las pruebas indirectas de anticuerpos fluorescentes o las ELISA. Un aumento del cuádruple en los títulos de anticuerpos, idealmente a las 4, 6 y 12 semanas, es diagnóstico y útil para la confirmación retrospectiva y la evaluación de brotes. La fiebre de Pontiac, que suele identificarse en brotes con altas tasas de ataque del 70 al 90%, se diagnostica por un aumento del cuádruple en la serología.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la neumonía por *Legionella* comprende causas frecuentes de neumonía adquirida en la comunidad (cap. 85), como *Streptococcus pneumoniae* (cap. 268), *Haemophilus influenzae* (cap. 277), *Mycoplasma* (cap. 293) y neumonías virales. En el caso de las neumonías asociadas a la asistencia sanitaria (caps. 85 y 261), el diagnóstico diferencial incluye *Staphylococcus aureus* (cap. 267), *Pseudomonas* (cap. 282) y otras neumonías bacterianas gramnegativas (caps. 282 y 283).

TRATAMIENTO

Neumonía adquirida en la comunidad

El tratamiento provisional precoz de la neumonía adquirida en la comunidad (cap. 85) se asocia a mejores resultados en los pacientes con infecciones por *Legionella.* El tratamiento recomendado es el levofloxacino (750 mg por vía oral o intravenosa una vez al día durante 5-10 días) o la azitromicina (500 mg por vía oral o intravenosa al día durante un total de 3-7 días; tabla 290-1).[A1,A2] Para las infecciones extrapulmonares se recomienda levofloxacino (750 mg por vía oral o intravenosa una vez al día durante 5-10 días). En los pacientes con enfermedad moderada-grave es preferible el tratamiento intravenoso, y se pasa a la vía oral

TABLA 290-1 TRATAMIENTO DE LA LEGIONELOSIS

GRAVEDAD DE LA NEUMONÍA POR *LEGIONELLA*	REGÍMENES PREFERIDOS	REGÍMENES ALTERNATIVOS
Neumonía leve (Puntuación CURB-65 [v. tabla 85-4] de 0 o índice de gravedad de la neumonía [v. fig. 85-3 y tabla 85-3] de clase I-II) No es necesario cambiar del tratamiento alternativo al preferido si los pacientes están respondiendo al alternativo	Azitromicina, 500 mg por vía oral 1 vez al día Levofloxacino, 750 mg por vía oral 1 vez al día	Ciprofloxacino,* 500 mg por vía oral 2 veces al día Moxifloxacino, 400 mg por vía oral 1 vez al día Claritromicina,* 500 mg por vía oral 2 veces al día Doxiciclina, 200 mg por vía oral 1 vez seguida de 100 mg por vía oral 2 veces al día (no debe utilizarse para *L. longbeachae*, ya que este organismo es resistente a las tetraciclinas)
Neumonía moderada y grave (pacientes ingresados o pacientes con una puntuación CURB-65 ≥ 1 o índice de gravedad de la neumonía ≥ II) Se recomienda inicialmente el tratamiento i.v. en pacientes ingresados y en los que tienen neumonía moderada-grave. El tratamiento i.v. se convertirá en oral cuando los pacientes muestren estabilidad hemodinámica, toleren el tratamiento oral y estén mejorando clínicamente	Azitromicina, 500 mg i.v. o por vía oral 1 vez al día Levofloxacino, 750 mg i.v. o por vía oral 1 vez al día	Ciprofloxacino,* 400 mg i.v. 2 veces al día o 750 mg por vía oral 2 veces al día Moxifloxacino, 400 mg i.v. o por vía oral 1 vez al día Claritromicina,* 500 mg i.v. o por vía oral 2 veces al día (la formulación i.v. no está disponible en EE. UU.)

La duración del tratamiento se determina en función de la gravedad de la enfermedad del paciente, la presencia de trastornos concomitantes, la inmunodepresión y las complicaciones infecciosas. Por lo general, es posible el tratamiento breve con un mínimo de 5 días en pacientes con neumonía leve que hayan estado clínicamente estables y sin fiebre durante 48 h. La neumonía leve se trata habitualmente con 5-7 días de tratamiento. Los pacientes con infección grave o múltiples trastornos concomitantes crónicos suelen precisar 7-10 días. Puede ser necesaria una mayor duración del tratamiento (hasta 21 días o más) en pacientes inmunodeprimidos y en los que tienen infecciones extrapulmonares, absceso pulmonar o empiema.

*El ciprofloxacino y la claritromicina necesitan ajuste de dosis según la función renal.

i.v., intravenoso.

cuando el paciente mejora y tolera los medicamentos orales. Las alternativas con moxifloxacino (400 mg por vía oral o intravenosa una vez al día durante 7-10 días) o doxiciclina (200 mg por vía oral como dosis de carga seguida de 100 mg por vía oral dos veces al día durante 10-14 días). No se recomienda el tratamiento doble para *Legionella* a menos que se sospeche una coinfección o sobreinfección. Ninguno de los antibióticos β-lactámicos, monobactámicos, aminoglucósidos o fenicoles son activos frente a *Legionella*. En brotes, neumonía moderada y grave, pacientes con múltiples trastornos concomitantes, pacientes inmunodeprimidos y zonas de alta prevalencia, debe iniciarse precozmente el tratamiento provisional con una fluoroquinolona o un antibiótico macrólido para cubrir *Legionella* mientras llegan los resultados de las pruebas diagnósticas.

No está bien definida la duración óptima del tratamiento. El tratamiento breve (5 días como mínimo) puede utilizarse en pacientes sin otros problemas de salud que presenten enfermedad leve, estén mejorando clínicamente, con hemodinámica estable y que se mantengan sin fiebre durante 48 h. Se recomienda una duración mayor (7-10 días) del tratamiento en caso de enfermedad grave y en pacientes de edad avanzada con múltiples trastornos concomitantes. Los pacientes inmunodeprimidos y los receptores de trasplantes deben recibir al menos 14 días de tratamiento. Los pacientes con infecciones extrapulmonares, absceso pulmonar o empiema suelen requerir tratamientos más prolongados y posiblemente desbridamiento, drenaje o intervenciones quirúrgicas en función de la naturaleza de la infección y la complicación.

L. longbeachae, más frecuente en Australia y Nueva Zelanda, suele ser resistente a la doxiciclina y otras tetraciclinas, que no deben utilizarse para tratarla. En estas zonas, las fluoroquinolonas o los macrólidos son el régimen provisional preferido.[15]

Es importante corregir las anomalías de líquidos y electrólitos y la hipoxemia (cap. 90). Las indicaciones para el tratamiento complementario, como minimizar la inmunodepresión o el uso de glucocorticoides para controlar la inflamación, son similares a las de otras neumonías adquiridas en la comunidad (cap. 85). La ventilación mecánica (cap. 91) y la oxigenación por membrana extracorpórea mejoran la supervivencia en pacientes con insuficiencia respiratoria grave potencialmente reversible.

Algunos pacientes, especialmente ancianos con múltiples trastornos concomitantes, siguen empeorando a pesar del tratamiento apropiado. La falta de respuesta a un tratamiento específico debería impulsar el estudio de diagnósticos alternativos o la posibilidad de coinfecciones o sobreinfecciones, que complican a cerca del 10% de los pacientes con legionelosis.[16]

PREVENCIÓN

Legionella no se transmite de persona a persona, por lo que los pacientes no requieren aislamiento. No hay vacuna disponible. La infección previa no evita la reinfección. La profilaxis antibiótica con los mismos fármacos, dosis y duración utilizados para el tratamiento también se usa para prevenir la legionelosis en huéspedes inmunodeprimidos expuestos durante los brotes.

Un solo caso de *Legionella* justifica la comunicación inmediata al laboratorio de microbiología y los responsables de salud pública para evaluar si existe una fuente común y un brote. La legionelosis asociada a la asistencia sanitaria tiene que dar origen a investigaciones exhaustivas para identificar la fuente de contaminación. La revisión retrospectiva de los resultados microbiológicos puede identificar casos adicionales que se consideraron esporádicos. En ocasiones, están indicadas las pruebas de laboratorio prospectivas para detectar *Legionella* en pacientes con neumonía nosocomial y adquirida en la comunidad, con el objeto de definir el alcance de un brote. Las investigaciones epidemiológicas, los cultivos ambientales y los análisis moleculares son componentes necesarios en las investigaciones de un posible brote y orientan las intervenciones dirigidas a eliminar la fuente de contaminación.

La prevención de la legionelosis depende de la identificación de la fuente ambiental y de la disminución de la colonización del agua potable para evitar nuevas exposiciones. Los sistemas de agua deben diseñarse para reducir el riesgo de una colonización intensa por *Legionella* evitando los espacios muertos, el estancamiento y los materiales que permitan la acumulación de sedimentos. Se recomienda la vigilancia y el control de *Legionella* en los sistemas de agua de zonas de alto riesgo, como hospitales y centros de crónicos.

La desinfección del agua es habitual en los países desarrollados y consiste en el uso de filtros puntuales de la fuente, ionización cobre-plata, choque térmico, dióxido de cloro y monocloramina. El uso de monocloramina para tratar el agua potable disminuye la colonización por *Legionella* y la legionelosis nosocomial. El control y la prevención a largo plazo de la proliferación excesiva de *Legionella* en los sistemas de agua son complicados y requieren la aportación de expertos en ingeniería y salud pública.[17-19] En las zonas en las que *L. longbeachae* es frecuente, hay que aconsejar a los jardineros y a las personas que trabajan con tierra o compost que se laven bien las manos, eviten contaminarse la cara con suciedad y reduzcan al mínimo la aerosolización de compost y tierra, especialmente si están inmunodeprimidos.

PRONÓSTICO

El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado se asocian a mejores resultados.[20] La mayoría de los pacientes responden rápidamente al tratamiento adecuado, con mejoría o resolución de mialgias, cefalea, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, anorexia y confusión en un plazo de 12 a 24 h. La tos, la producción de esputo y la disnea suelen responder más despacio. Los pacientes por lo general dejan de tener fiebre en 2-5 días. Los cambios radiográficos son más lentos de resolver y llegan a tardar hasta 2 meses o más en volver a la situación previa. La convalecencia y la recuperación completa llevan en ocasiones meses, especialmente en pacientes inmunodeprimidos y ancianos.

La mortalidad declarada de la legionelosis oscila entre el 1 y 80%, pero se calcula que la mortalidad media de los casos esporádicos ingresados es del 10-15%. La mortalidad es mayor en pacientes ancianos, inmunodeprimidos o con múltiples trastornos concomitantes. La mortalidad también es mayor cuando no se inicia rápidamente un tratamiento eficaz. Puede producirse oliguria e insuficiencia renal aguda, y en ocasiones es necesaria la diálisis en pacientes gravemente enfermos.

Fiebre de Pontiac

La fiebre de Pontiac es por lo general aguda y autolimitada, y suele resolverse en 1-9 días sin un tratamiento específico. Sin embargo, el cansancio y las molestias inespecíficas persisten meses en algunos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Jasper AS, Musuuza JS, Tischendorf JS, et al. Are fluoroquinolones or macrolides better for treating *Legionella* pneumonia? A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2021;72:1979-89.

A2. Kato H, Hagihara M, Asai N, et al. Meta-analysis of fluoroquinolones versus macrolides for treatment of *Legionella* pneumonia. *J Infect Chemother.* 2021;27:424-33.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Gomez-Valero L, Rusniok C, Carson D, et al. More than 18,000 effectors in the *Legionella* genus genome provide multiple, independent combinations for replication in human cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116:2265-73.
2. Hlavsa MC, Cikesh BL, Roberts VA, et al. Outbreaks associated with treated recreational water—United States, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:547-51.
3. Barskey AE, Derado G, Edens C. Rising incidence of Legionnaires' disease and associated epidemiologic patterns, United States, 1992-2018. *Emerg Infect Dis*. 2022;28:527-38.
4. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Legionnaires' disease surveillance: summary report, United States, 2016-2017. NCIRD; 2020. https://www.cdc.gov/legionella/health-depts/surv-reporting/2016-17-surv-report-508.pdf. Accessed March 8, 2023.
5. Barskey AE, Lackraj D, Tripathi PS, et al. Travel-associated cases of Legionnaires' disease in the United States, 2015-2016. *Travel Med Infect Dis*. 2021;40:101943.
6. Beaute J, Plachouras D, Sandin S, et al. Healthcare-associated Legionnaires' disease, Europe, 2008-2017. *Emerg Infect Dis*. 2020;26:2309-18.
7. Ehret KM, Chamberlain AT, Berkelman RL, et al. Preventing hospital-acquired Legionnaires' disease: a snapshot of clinical practices and water management approaches in U.S. acute-care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018;39:1470-2.
8. Moretti M, Allard SD, Dauby N, et al. Clinical features of Legionnaires' disease at three Belgian university hospitals, a retrospective study. *Acta Clin Belg*. 2022;77:753-9.
9. Guillemot J, Ginevra C, Allam C, et al. TNF-alpha response in macrophages depends on clinical *Legionella pneumophila* isolates genotypes. *Virulence*. 2022;13:160-73.
10. Pouderoux C, Ginevra C, Descours G, et al. Slowly or nonresolving Legionnaires' disease: case series and literature review. *Clin Infect Dis*. 2020;70:1933-40.
11. Allgaier J, Lagu T, Haessler S, et al. Risk factors, management, and outcomes of *Legionella* pneumonia in a large, nationally representative sample. *Chest*. 2021;159:1782-92.
12. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:e45-67.
13. Yin X, Chen YZ, Ye QQ, et al. Detection performance of PCR for *Legionella pneumophila* in environmental samples: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2022;21:12.
14. Kawasaki T, Nakagawa N, Murata M, et al. Diagnostic accuracy of urinary antigen tests for legionellosis: a systematic review and meta-analysis. *Respir Investig*. 2022;60:205-14.
15. Isenman H, Anderson T, Chambers ST, et al. Antimicrobial susceptibilities of clinical *Legionella longbeachae* isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:1102-4.
16. Roncon-Albuquerque Jr R, Vilares-Morgado R, van der Heijden GJ, et al. Outcome and management of refractory respiratory failure with timely extracorporeal membrane oxygenation: single-center experience with *Legionella* pneumonia. *J Intensive Care Med*. 2019;34:344-50.
17. U.S. Department of Health and Human Services. *Developing a water management program to reduce Legionella growth and spread in buildings: a practical guide to implementing industry standards*. HHS; 2021 https://www.cdc.gov/legionella/downloads/toolkit.pdf. Accessed March 8, 2023.
18. U.S. Department of Health & Human Services. *Legionella (Legionnaires' disease and Pontiac fever): considerations for public hot tub operators*. HHS; 2021 https://www.cdc.gov/legionella/wmp/hotTub-operators.html. Accessed March 8, 2023.
19. U.S. Department of Health and Human Services. *Requirement to reduce Legionella risk in healthcare facility water systems to prevent cases and outbreaks of Legionnaires' disease (LD)*. Baltimore, MD: HHS; 2017 https://www.cms.gov/Medicare/Provider-Enrollment-and-Certification/SurveyCertification-GenInfo/Downloads/Survey-and-Cert-Letter-17-30.pdf. Accessed March 8, 2023.
20. Falcone M, Russo A, Tiseo G, et al. Predictors of intensive care unit admission in patients with *Legionella* pneumonia: role of the time to appropriate antibiotic therapy. *Infection*. 2021;49:321-5.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

291 INFECCIONES POR *BARTONELLA*

JEAN-MARC ROLAIN Y DIDIER RAOULT

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Bartonella son bacterias transmitidas por vectores, responsables de un grupo amplio de enfermedades humanas agudas y crónicas. En animales y humanos se han aislado más de 40 especies bacterianas diferentes de este género. Las infecciones humanas relacionadas con estas diferentes bacterias comprenden la enfermedad por arañazo de gato, la fiebre de Oroya, la verruga peruana, la fiebre de las trincheras, la endocarditis, la angiomatosis bacilar y la peliosis hepática.

Organismo patógeno

Las especies de *Bartonella* pertenecen al subgrupo α2 de Proteobacteria y se relacionan estrechamente con los géneros *Brucella, Agrobacterium* y *Rhizobium.* Las especies de *Bartonella* son cocobacilos o bacilos ligeramente curvados, de pequeño tamaño (0,5 × 1-2 µm), gramnegativos, polimorfos y de cultivo exigente. Las bacterias crecen en medios enriquecidos que contienen sangre con una atmósfera del 5% de dióxido de carbono después de 5-15 días hasta 45 días en el cultivo primario. La temperatura óptima de crecimiento oscila desde 28 °C para *B. bacilliformis* hasta 35-37 °C en las demás especies. También es posible el cocultivo de *Bartonella* con células endoteliales. Las especies de *Bartonella* son células flageladas o no flageladas. *B. bacilliformis* utiliza los flagelos para unirse y deformarse en la superficie de los eritrocitos. Las bacterias son capaces de mantenerse en el torrente circulatorio del huésped como parásitos intraeritrocíticos o colonizar las células endoteliales humanas.

EPIDEMIOLOGÍA

Se han aislado más de 40 especies conocidas de *Bartonella* tanto en animales como en humanos. Estas bacterias son zoonóticas, y las cepas asociadas a infecciones humanas incluyen *B. henselae, B. quintana, B. bacilliformis, B. elizabethae, B. clarridgeiae, B. vinsonii* subespecie *arupensis, B. vinsonii* subespecie *berkhoffii, B. alsatica, B. tamiae, B. grahamii, B. washoensis, B. rochalimae, B. koehlerae, B. mayotimonensis* y *B. ancashensis* (tabla 291-1). Las otras especies de *Bartonella* han sido aisladas únicamente de la sangre de animales, como roedores, felinos, cánidos, delfines, murciélagos y rumiantes. La vía de transmisión de *Bartonella* en mamíferos y humanos es por pulgas, garrapatas, ácaros y piojos (v. tabla 291-1).

TABLA 291-1 ESPECIES DE *BARTONELLA* CAUSANTES DE ENFERMEDADES HUMANAS

ESPECIES DE *BARTONELLA*	HUÉSPED RESERVORIO/VECTOR	ENFERMEDAD HUMANA
B. alsatica	Conejo	Endocarditis, linfoadenopatía
B. ancashensis		Verruga peruana
B. bacilliformis	Humano/flebotominos (dípteros)	Enfermedad de Carrión, fiebre de Oroya, verruga peruana
B. clarridgeiae	Gato/pulga de gato	Enfermedad por arañazo de gato
B. elizabethae	Rata	Endocarditis, neurorretinitis
B. grahamii	Rata, insectívoros	Neurorretinitis
B. henselae	Gato/pulga de gato	Enfermedad por arañazo de gato, endocarditis, angiomatosis bacilar, peliosis bacilar, síndrome oculoglandular de Parinaud, neurorretinitis, osteomielitis, artropatía, bacteriemia con fiebre
B. koehlerae	Gato	Endocarditis
B. mayotimonensis	Desconocidos	Endocarditis
B. quintana	Humano/piojo del cuerpo humano	Fiebre de las trincheras, endocarditis, angiomatosis bacilar
B. rochalimae		Bacteriemia, fiebre, esplenomegalia
B. tamiae		Enfermedad febril
B. vinsonii arupensis	Perro, roedor/garrapatas	Bacteriemia con fiebre
B. vinsonii berkhoffii	Perro	Endocarditis
B. washoensis	Ardilla terrestre	Miocarditis

Casi todas las especies de *Bartonella* son bacterias transportadas por vectores (v. tabla 291-1). Algunas están limitadas geográficamente, como *B. bacilliformis,* que solo se encuentra en la cordillera de los Andes de Sudamérica a gran altitud, donde se distribuye su principal vector, *Lutzomyia verrucarum.* Otras tienen una distribución mundial, como *B. henselae* y *B. quintana.* Cada especie de *Bartonella* está muy adaptada a su reservorio mamífero, en el que la bacteria suele causar una bacteriemia intraeritrocítica de larga duración, que puede ser asintomática. Los humanos son los huéspedes y reservorios de *B. bacilliformis* y *B. quintana,* que se transmite por el piojo del cuerpo humano mediante la inoculación de heces del artrópodo a través de la piel no intacta, y es más frecuente en las personas sin hogar[1] y en los países más pobres.[2] Los gatos representan los principales huéspedes reservorios para la infección por *B. henselae;* este patógeno es el microorganismo de la enfermedad por arañazo de gato en humanos, causada por mordeduras o arañazos de gato. En EE. UU. se diagnostican al año unos 12.000 pacientes ambulatorios y 500 ingresados.[3] La infección por *B. henselae* se transmite de gato a gato por la pulga de los gatos. Las pulgas de gato pueden infectarse también por *B. quintana.* Se ha demostrado que los perros constituyen huéspedes reservorios de varias especies, como *B. vinsonii* subespecie *arupensis, B. vinsonii* subespecie *berkhoffii* y *B. henselae.* Los conejos salvajes son los huéspedes reservorios de *B. alsatica,* que es un organismo causante de endocarditis y linfoadenopatías en personas con contacto estrecho con conejos. En lo que respecta a otras especies de *Bartonella* causantes de enfermedades en humanos, no conocemos del todo su patogenicidad ni el modo de transmisión.

BIOPATOLOGÍA

Una sola especie de *Bartonella* puede causar infecciones agudas o crónicas y manifestaciones vasculoproliferativas o supurativas, pero por mecanismos patogénicos diferentes que dependen principalmente del estado inmunitario del paciente. *B. henselae* suele causar enfermedad por arañazo de gato (enfermedad autolimitada) en huéspedes inmunocompetentes, mientras que es responsable de la angiomatosis bacilar en pacientes inmunodeprimidos. Por ejemplo, *B. quintana* es responsable de la fiebre de las trincheras, así como de la endocarditis, la bacteriemia en la población sin hogar y las enfermedades vasculoproliferativas, mientras que *B. bacilliformis* causa la enfermedad de Carrión, que corresponde a una enfermedad bacteriémica intraeritrocítica aguda (fiebre de Oroya) o a una enfermedad vasculoproliferativa crónica (verruga peruana). *B. bacilliformis* (fiebre de Oroya) y *B. quintana* (fiebre de las trincheras y bacteriemia en personas sin hogar) infectan los eritrocitos, mientras que *B. henselae* y *B. koehlerae* se han observado en eritrocitos de gatos infectados. *B. henselae* puede causar enfermedad granulomatosa, por ejemplo, enfermedad por arañazo de gato, que afecta a los ganglios linfáticos, pero también es responsable de otras manifestaciones clínicas o complicaciones como endocarditis. Las enfermedades vasculoproliferativas incluyen la angiomatosis bacilar causada por *B. henselae* y *B. quintana,* peliosis hepática debida a *B. henselae* y verruga peruana de *B. bacilliformis.* En pacientes con valvulopatía previa cualquier infección por *Bartonella* puede provocar endocarditis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones por *Bartonella* causan un grupo amplio de enfermedades agudas o crónicas. El estado de la respuesta inmunitaria del huésped es importante en el desarrollo de las diferentes manifestaciones. Se producen cuatro grupos diferentes de síndromes clínicos con las infecciones por *Bartonella:* 1) infección de eritrocitos y eritrofagocitosis; 2) enfermedad granulomatosa controlada por la respuesta inmunitaria; 3) bacteriemia y endocarditis con hemocultivos negativos, y 4) enfermedades vasculoproliferativas (angiomatosis bacilar, peliosis hepática y verruga peruana) (tabla 291-2). En un estudio francés reciente, el 89% de las infecciones por *Bartonella* fueron fiebre por arañazo de gato, el 9%, endocarditis, y el 2%, angiomatosis bacilar o peliosis hepática.[4]

BACTERIEMIA INTRAERITROCÍTICA: FIEBRE DE OROYA Y FIEBRE DE LAS TRINCHERAS

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El vector de *B. bacilliformis* es el mosquito *Lutzomyia verrucarum,* mientras que *B. quintana* se transmite a través del piojo del cuerpo humano. En la fiebre de Oroya, *B. bacilliformis* invade hasta el 80% de los eritrocitos y produce su lisis masiva, que da lugar a una intensa anemia hemolítica, el síntoma principal de la enfermedad. De modo similar, la fiebre de las trincheras se caracteriza por un parasitismo intracelular de los eritrocitos por parte de *B. quintana,* con un porcentaje de eritrocitos infectados que oscila entre 0,001 y 0,005% (fig. 291-1). También se observa la presencia de bacterias fuera de las células y en eritroblastos. Este parasitismo intracelular de los eritrocitos preserva presumiblemente los patógenos para su transmisión eficiente por los piojos del cuerpo, protege a *B. quintana* de la respuesta inmunitaria del huésped y contribuye a la menor eficacia de los antimicrobianos. En personas sin hogar, durante la bacteriemia también se observa *B. quintana* en los eritrocitos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Fiebre de Oroya

La fiebre de Oroya es la fase aguda o hemolítica de la enfermedad de Carrión,[5] que también está asociada a una fase crónica llamada verruga peruana (v. más adelante).

TABLA 291-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS A LAS ESPECIES DE *BARTONELLA*

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	*B. BACILLIFORMIS*	*B. QUINTANA*	*B. HENSELAE*	*B. ALSATICA*	OTRAS
BACTERIEMIA INTRAERITROCÍTICA*	+	+	+		
Fiebre de Oroya	+				
Fiebre de las trincheras		+			
ENFERMEDAD GRANULOMATOSA					
Enfermedad por arañazo de gato			+		
Linfoadenopatía		+	+	+	+
ECCLC con lesión cutánea			+		
Meningoencefalitis			+		
Uveítis-retinitis		+	+	+	+
BACTERIEMIA Y ENDOCARDITIS					
Bacteriemia crónica	+	+	+		+
Endocarditis infecciosa		+	+	+	+
ENFERMEDAD VASCULOPROLIFERATIVA					
Angiomatosis bacilar		+	+		
Peliosis hepática			+		
Verruga peruana*	+				

*La combinación de bacteriemia intraeritrocítica y verruga peruana también se conoce como enfermedad de Carrión.
ECCLC, escara en el cuero cabelludo y linfoadenopatía cervical.

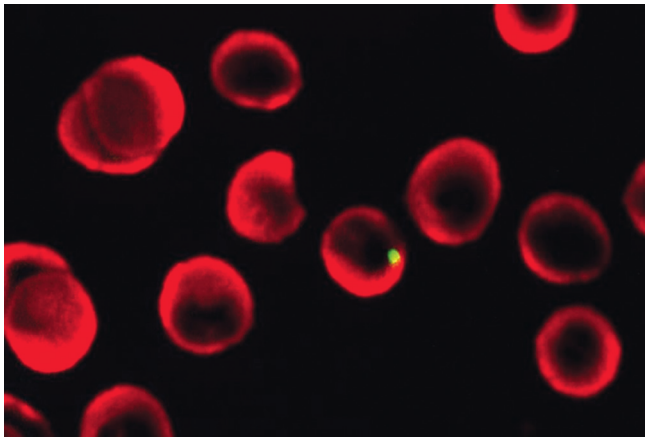

FIGURA 291-1. Corte de un eritrocito humano infectado por *Bartonella quintana*, visto con microscopia confocal.

La fiebre de Oroya suele desarrollarse de 3 a 12 semanas después de la inoculación de *B. bacilliformis* y es el resultado de la invasión masiva de los eritrocitos. El comienzo suele ser brusco, con fiebre alta, escalofríos, cefalea y anorexia. Los pacientes tienen mialgias y artralgias intensas, ictericia y dolor abdominal. Las complicaciones son frecuentes y consisten en meningoencefalitis, disnea, *delirium* y sobreinfección causante del fallecimiento. La bacteriemia asintomática persistente podría servir como reservorio del organismo.

Fiebre de las trincheras

La fiebre de las trincheras, transmitida por los piojos, es la manifestación clínica de *B. quintana*. La fiebre de las trincheras afectó a más de 1 millón de personas en la Primera Guerra Mundial; más recientemente, se ha detectado la presencia de *B. quintana* en huéspedes inmunodeprimidos, personas sin hogar y personas con trastorno por consumo crónico de alcohol. Las manifestaciones clínicas de la fiebre de las trincheras van desde infección asintomática hasta enfermedad grave y mortal. Tras un período de incubación de 2-3 semanas aparece bruscamente fiebre que persiste de 1 a 3 días y se asocia a dolor de cabeza, dolor en los tobillos y mareo. La enfermedad puede persistir de 4 a 6 semanas y provocar discapacidad prolongada. En algunos casos se producen recaídas años después con bacteriemia, pero sin signos clínicos.

ENFERMEDAD POR ARAÑAZO DE GATO

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La transmisión de gato a persona se produce directamente por un arañazo o mordedura de gato, o posiblemente por una pulga de gato o picadura de garrapata. Es poco lo que se conoce sobre la patogenia de la linfoadenopatía de larga duración en la enfermedad por arañazo de gato. Se supone que la inmunopatogenia resulta importante en la enfermedad por arañazo de gato, porque solo rara vez se han aislado bacterias de los ganglios linfáticos afectados. Así pues, la enfermedad suele estar controlada por la respuesta inmunitaria del huésped, y en las muestras de biopsia de los ganglios linfáticos, necróticas en el examen anatomopatológico, se observan pocas bacterias viables o ninguna.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad típica por arañazo de gato, que es la manifestación más frecuente de la infección por *B. henselae,* suele manifestarse como una linfoadenitis regional autolimitada. Es posible observar una pápula o pústula característica de 3 a 10 días después del arañazo o mordedura en el punto de inoculación, y puede durar 1-3 semanas. La linfoadenopatía posterior se localiza principalmente en los ganglios linfáticos axilares, cervicales o submaxilares que drenan el área en donde se produjo el arañazo de gato. El ganglio linfático aumentado de tamaño suele ser doloroso espontáneamente y al contacto. La infección por *B. henselae* transmitida por garrapatas se presenta en forma de escara en el cuero cabelludo y linfoadenopatía cervical.

La linfoadenopatía persiste a veces meses y, en unos pocos casos, hasta 1-2 años. En algunos casos, el ganglio linfático llega a supurar si no se drena. La mayoría de los pacientes no tienen fiebre durante el transcurso de la enfermedad por arañazo de gato característica. Se produce enfermedad sistémica o grave en alrededor del 5-14% de los pacientes, debido a infección diseminada.

Tras la exposición a *B. henselae,* los pacientes pueden desarrollar una bacteriemia con o sin signos clínicos de la enfermedad por arañazo de gato característica; en pacientes con lesiones valvulares preexistentes es posible que esta bacteriemia cause endocarditis infecciosa.[6] Como el organismo rara vez se cultiva en los medios de hemocultivo habituales, suele ser causa de fiebre de origen desconocido[7] (cap. 259) o de «endocarditis con cultivo negativo» (cap. 61).[8]

Aproximadamente el 10% de los pacientes con enfermedad por arañazo de gato tienen manifestaciones clínicas atípicas, como fiebre prolongada (> 2 semanas), malestar general, neurorretinitis, encefalitis, eritema nudoso, hepatitis, cansancio, pérdida de peso y esplenomegalia. Las manifestaciones musculoesqueléticas están presentes en más del 10% de los pacientes, suelen ser graves y pueden evolucionar a formas crónicas que persisten más de 1 año. Mialgias y artropatías son las manifestaciones más frecuentes. Las mialgias tienen una duración media de 4 semanas. Las artropatías, con una media de 5,5 semanas de duración, son más frecuentes en mujeres mayores de 20 años, afectan a articulaciones grandes y medianas (la mitad son articulaciones de carga) y se asocian a un eritema nudoso simétrico. Tendinitis, neuralgia y osteomielitis son menos frecuentes, con incidencias que no llegan al 1%.

Manifestaciones oculares y neurológicas

El síndrome oculoglandular de Parinaud es una conjuntivitis autolimitada asociada con linfoadenopatía preauricular. Otras manifestaciones atípicas consisten en síndromes neurológicos (meningoencefalitis, meningitis, neurorretinitis).[9] Se produce encefalopatía en el 2-4% de los pacientes con enfermedad por arañazo de gato,[10] principalmente adolescentes y adultos. Los pacientes suelen tener cefaleas persistentes con o sin fiebre y pueden sufrir crisis epilépticas. Los trastornos neurológicos agudos, que van desde rigidez de nuca autolimitada hasta midriasis o afasia y hemiplejía, tienen el potencial de persistir varias semanas o meses.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La neurorretinitis se manifiesta sobre todo por edema de papila asociado a exudados maculares que provocan una retinitis estelar. La neurorretinitis se presenta en forma de pérdida unilateral brusca de la agudeza visual.[11] *B. grahamii* y *B. quintana* también son causa de uveítis no granulomatosa y granulomatosa.[12]

BACTERIEMIA Y ENDOCARDITIS

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

B. quintana, B. henselae, B. alsatica, subespecies de *B. vinsonii Berkhoffii, B. elizabethae* y «*Candidatus Bartonella* mayotimonensis» son causas frecuentes de endocarditis con hemocultivos negativos (cap. 61). También se han asociado casos esporádicos de endocarditis con *B. koehlerae,* subespecies de *B. vinsonii Berkhoffii,* subespecies de *B. vinsonii Arupensis, B. elizabethae, B. alsatica* y «*Candidatus Bartonella* mayotimonensis» Los pacientes con endocarditis suelen tener una valvulopatía preexistente que favorece el desarrollo de la endocarditis infecciosa. La endocarditis causada por especies de *Bartonella* muestra inflamación leve, con un número escaso de células inflamatorias mononucleares y pequeñas vegetaciones; las bacterias se observan tanto en localización extracelular formando densas agrupaciones inmunopositivas incluidas básicamente en las vegetaciones, como en el citoplasma de neutrófilos y macrófagos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los organismos identificados con mayor frecuencia de la endocarditis por *Bartonella* son *B. quintana,* seguido de *B. henselae* y otras especies de *Bartonella.* Los pacientes tienen endocarditis crónica y hemocultivos negativos, por lo general con fiebre (90%). La ecocardiografía revela vegetaciones en el 90%.[13] Las infecciones por *B. henselae* están vinculadas epidemiológicamente a un contacto estrecho con gatos o pulgas de gato y a una cardiopatía valvular previa, mientras que la endocarditis por *B. quintana* se describe con frecuencia en pacientes sin hogar, con trastorno por consumo de alcohol e infestados por piojos del cuerpo, pero sin lesiones valvulares previas. El comienzo suele ser subagudo, con algunos pacientes afebriles en el momento del ingreso. Alrededor del 50% de los pacientes presentan fenómenos embólicos.

ENFERMEDADES VASCULOPROLIFERATIVAS: ANGIOMATOSIS BACILAR, PELIOSIS HEPÁTICA Y VERRUGA PERUANA

BIOPATOLOGÍA

Las especies de *Bartonella* tienen la capacidad de causar lesiones vasculoproliferativas a través de un proceso de angiogenia patológica que da lugar a la formación de nuevos capilares a partir de los existentes. Estas vasoproliferaciones típicas se manifiestan por lesiones cutáneas en la angiomatosis bacilar, causada por *B. quintana* y *B. henselae,* o bien por una forma quística en el hígado y el bazo en la peliosis hepática, causada únicamente por *B. henselae.*

La angiomatosis bacilar, que es una proliferación neovascular descrita sobre todo en pacientes que padecen síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), afecta a la piel y los ganglios linfáticos; se da con menor frecuencia en pacientes con inmunodepresión por otras causas y solo excepcionalmente en pacientes inmunocompetentes. En la angiomatosis bacilar, las lesiones comprenden células endoteliales proliferativas, bacterias e infiltrados mixtos de macrófagos/monocitos y neutrófilos polimorfonucleares que llevan a inflamación crónica. Las bacterias se encuentran agrupadas en agregados alrededor de las células endoteliales y en su interior, lo que indica que el endotelio vascular representa un tejido diana para la colonización intracelular y extracelular *in vivo.* En el examen histológico, la angiomatosis bacilar es una proliferación lobulillar de pequeños vasos sanguíneos que contienen células endoteliales y bacterias, observadas habitualmente en agrupaciones con la tinción de Warthin-Starry.

Al igual que en la angiomatosis bacilar, las lesiones de la verruga peruana, que es la forma crónica de la enfermedad de Carrión, se caracterizan por proliferaciones lobulillares y células endoteliales atípicas que forman láminas relativamente sólidas y pequeños vasos bien formados con luces abiertas. Las lesiones suelen estar infiltradas, lo que indica un proceso inflamatorio crónico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la angiomatosis bacilar, las lesiones cutáneas suelen aparecer en grupos y consisten en nódulos subcutáneos o dérmicos con pápulas rojas o moradas de milímetros a centímetros de diámetro (fig. 291-2). Cuando no hay lesiones cutáneas, el diagnóstico suele ser difícil y retrasarse, porque los signos de afectación visceral resultan habitualmente inespecíficos. La naturaleza potencialmente sistémica de la angiomatosis bacilar se refleja en la afectación del encéfalo, huesos, ganglios linfáticos, médula ósea, músculos esqueléticos, conjuntiva y superficies mucosas del tubo digestivo y la vía respiratoria.

La peliosis hepática afecta a órganos internos sólidos, principalmente el hígado, con elementos reticuloendoteliales. En el hígado queda definida como una proliferación vascular de los capilares hepáticos sinusoidales, lo que da lugar a espacios llenos de sangre. También pueden afectarse el bazo, los ganglios linfáticos abdominales y la médula ósea.

Después de la fiebre de Oroya aguda, tras un período de latencia que varía de semanas a meses, los pacientes desarrollan habitualmente tumores angioproliferativos denominados verruga peruana. La infección se caracteriza por lesiones vasculares cutáneas benignas que consisten normalmente en pápulas redondas, a menudo pruriginosas y sangrantes. La infección se acompaña de malestar general y artralgias. Las lesiones cutáneas pueden cambiar con el tiempo de lesiones subcutáneas miliares a nodulares y a grandes lesiones mulares. Estas lesiones de gran tamaño se ven con frecuencia congestionadas de sangre y son proclives a la ulceración y el sangrado. Esta fase eruptiva se asemeja clínicamente al sarcoma de Kaposi y la angiomatosis bacilar. Sin embargo, tiene una baja morbilidad y no se ha descrito mortalidad.



FIGURA 291-2. Lesión cutánea de la angiomatosis bacilar.

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR *BARTONELLA*

Métodos de detección moleculares

Debido a su lento crecimiento y a la falta de métodos bioquímicos reproducibles para su identificación, *Bartonella* se identifican mejor mediante métodos moleculares, independientemente de la especie o del lugar de la infección. La detección directa y la identificación final de *Bartonella* spp. en sangre, líquidos corporales y muestras de tejido, como ganglios linfáticos, válvulas cardíacas, hígado y piel, se logran con alta sensibilidad mediante la amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la secuenciación de varios genes constitutivos.[14,15] La PCR también detecta *Bartonella* a nivel de especie en ganglios linfáticos en la enfermedad por arañazo de gato, directamente de las válvulas cardíacas en pacientes con endocarditis, y en muestras de pacientes con angiomatosis bacilar o peliosis hepática.

Espectrometría de masas

La espectrometría de masas de tiempo de vuelo por desorción/ionización láser asistida por matriz es una alternativa para la identificación de especies y constituye un método alternativo preciso y reproducible para la identificación rápida y barata de *Bartonella* spp. Esta técnica es útil si la bacteria se cultiva en el laboratorio.

Otros métodos

Algunos pacientes pueden ser sospechosos de tener una infección por *Bartonella,* pero no presentar bacteriemia ni focos infecciosos accesibles evidentes. En estos pacientes, otros métodos para el diagnóstico de la infección por *Bartonella* son la serología,[16] microscopia, cultivo, inmunofluorescencia directa e inmunohistoquímica (tabla 291-3).

La serología sigue siendo el método más utilizado para el diagnóstico de la enfermedad por arañazo de gato. Mediante el análisis por inmunofluorescencia, un título de inmunoglobulina G de 1:64 o superior se considera positivo para la enfermedad por arañazo de gato, mientras que los pacientes con endocarditis suelen tener títulos mayores (≥ 1:800).

El diagnóstico de la fiebre de Oroya se basa en el examen de un frotis de sangre periférica teñido con Giemsa; el porcentaje de eritrocitos infectados es lo suficientemente alto como para que sean visibles las bacterias. De modo similar, se observa *B. quintana* en el interior de los eritrocitos con el uso de anticuerpos monoclonales específicos por inmunofluorescencia y microscopia confocal (v. fig. 291-1). El examen microscópico tras la tinción con plata de Warthin-Starry o inmunohistoquímica de una válvula cardíaca o biopsia cutánea también confirma el diagnóstico de organismos *Bartonella* en pacientes con endocarditis y angiomatosis bacilar.

A pesar de su asociación con la endocarditis con cultivo negativo, es posible recuperar especies de *Bartonella* de la sangre de pacientes bacteriémicos. El cultivo también es confirmatorio para las válvulas cardíacas, así como para las muestras de biopsia de hígado y piel, pero rara vez de los ganglios linfáticos. Los cultivos suelen ser positivos después de 2 semanas de incubación, pero pueden ser necesarios hasta 45 días para el aislamiento primario.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la angiomatosis bacilar es el sarcoma de Kaposi (cap. 187), pero las pruebas de PCR o la visualización de bacterias en la muestra de tejido ayudan a distinguir entre estas dos entidades. La fiebre de las trincheras puede confundirse principalmente con la rickettsiosis del grupo del tifus (cap. 302), la fiebre recidivante

TABLA 291-3 MÉTODOS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LAS INFECCIONES POR *BARTONELLA*

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	SEROLOGÍA	CULTIVO	MÉTODOS MOLECULARES	INMUNOHISTOQUÍMICA (TINCIÓN DE WARTHIN-STARRY)	MICROSCOPIA PARA BACTERIAS INTRAERITROCÍTICAS (GIEMSA O IF)
Fiebre de Oroya	–	+	+	–	+++
Verruga peruana	–	–	+	+	–
Fiebre de las trincheras	+/–	+	+	–	+
Bacteriemia crónica	+/–	+++	+	–	–
Endocarditis infecciosa	+++	+++	+++	+++	–
Angiomatosis bacilar	+/–	++	+++	+++	–
Peliosis hepática	+/–	++	+++	+++	–
Enfermedad por arañazo de gato	+	–	+++	+/–	+/–
ECCLC con lesión cutánea	+	+	+++	+	–
Meningoencefalitis	++	–	++	–	–
Uveítis-retinitis	++	–	++	+	–

La utilidad de estas técnicas varía según la enfermedad investigada.
ECCLC, escara en el cuero cabelludo y linfoadenopatía cervical; IF, inmunofluorescencia.

(cap. 297) y el paludismo (cap. 316). La enfermedad por arañazo de gato se confunde con la tularemia (cap. 287), la linfoadenitis piógena, la infección por micobacterias (caps. 299 y 300) y las neoplasias.

TRATAMIENTO

Fiebre de las trincheras

Los pacientes con bacteriemia por *B. quintana* deben ser tratados con gentamicina (3 mg/kg/día i.v.) durante 14 días en combinación con doxiciclina (200 mg/día p.o.) durante 28 días. Dado que la presencia intraeritrocítica de *B. quintana* disminuye la eficacia antimicrobiana, la duración del tratamiento es crítica en la fiebre de las trincheras.

Fiebre de Oroya y verruga peruana

En la fiebre de Oroya, el tratamiento con penicilina, estreptomicina, fluoroquinolonas, tetraciclina o eritromicina logra una defervescencia rápida y la desaparición de los organismos de la sangre, por lo general en 24 h. Puesto que la coinfección por *Salmonella* spp. es frecuente, el régimen recomendado es ciprofloxacino (500 mg por vía oral dos veces al día) más ceftriaxona (2 g cada 12-24 h por vía intravenosa) durante 10 días o cloranfenicol (500 mg por vía oral o intravenosa cuatro veces al día) durante 14 días en combinación con otro antibiótico (especialmente un β-lactámico; p. ej., ampicilina 1-2 g por vía intravenosa cada 4-6 h, dependiendo de los patrones locales de resistencia o de las pruebas de sensibilidad).

La estreptomicina (15-20 mg/kg/día por vía intramuscular durante 10 días) es eficaz para la verruga peruana, pero la rifampicina oral (10 mg/kg/día por vía oral durante 14 días) se ha convertido en el fármaco de elección para el tratamiento de la bartonelosis en fase eruptiva, aunque se han notificado fracasos del tratamiento con este último fármaco. El ciprofloxacino (500 mg por vía oral dos veces al día durante 7-10 días) es una alternativa para las lesiones múltiples en la fase eruptiva del adulto.

Enfermedad por arañazo de gato

La enfermedad por arañazo de gato típica es una enfermedad autolimitada que se resuelve en 2 a 6 meses y, por lo general, no responde al tratamiento, porque las bacterias del interior de los ganglios linfáticos necrosados no están vivas. En los casos de linfoadenopatía de larga duración hay que tranquilizar a los pacientes diciéndoles que la enfermedad es benigna y que probablemente remitirá por sí sola. El tratamiento consiste en analgésicos para el dolor y un seguimiento razonable. Sin embargo, la azitromicina (500 mg p.o. el primer día y 250 mg p.o. los días 2 a 5 en una sola dosis diaria) es una alternativa en los pacientes con grandes linfoadenopatías. Si no se resuelve la linfoadenopatía, es posible extirpar quirúrgicamente los ganglios linfáticos.

Para la enfermedad por arañazo de gato con manifestaciones más allá de la linfoadenopatía, los datos son limitados en cuanto al beneficio de un tratamiento antimicrobiano específico para pacientes inmunocompetentes. Para la neurorretinitis, la combinación de doxiciclina (100 mg p.o. o i.v. dos veces al día) con rifampicina (300 mg p.o. dos veces al día) parece promover la resolución de la enfermedad, mejorar la agudeza visual, reducir el edema del disco óptico y disminuir la duración de la enfermedad.

Endocarditis

Los pacientes con endocarditis por *Bartonella* sospechada o demostrada mediante PCR o con endocarditis por *B. quintana* demostrada deben recibir doxiciclina oral (100 mg dos veces al día durante 6 semanas) en combinación con gentamicina (3 mg/kg/día en una dosis intravenosa diaria durante 14 días).

Angiomatosis bacilar y peliosis hepática

Está justificado el tratamiento antibiótico en todos los casos de enfermedad vasculoproliferativa asociada a *Bartonella*. La eritromicina (500 mg cuatro veces al día) durante 3 meses es el tratamiento de primera línea. La respuesta de la angiomatosis bacilar en pacientes inmunodeprimidos es espectacular, con resolución de las lesiones subcutáneas palpables en cuestión de horas. La doxiciclina (100 mg p.o. o i.v. dos veces al día) es una alternativa adecuada. En pacientes con infecciones graves se puede utilizar eritromicina o doxiciclina en combinación con rifampicina (300 mg p.o. dos veces al día). La duración del tratamiento debe ser de al menos 3 meses para la angiomatosis bacilar y 4 meses en la peliosis hepática. Esta última responde lentamente, y las lesiones hepáticas continúan mejorando después de varios meses de tratamiento, mientras que la angiomatosis bacilar cutánea demuestra mejoría tras 4-7 días de tratamiento y se resuelve después de 1 mes de continuar con el mismo, aproximadamente. Se han descrito con frecuencia recidivas de la peliosis hepática y de las lesiones de angiomatosis bacilar tras el tratamiento antibiótico, especialmente en pacientes inmunodeprimidos con tratamientos de corta duración. Los pacientes que recaigan tras el tratamiento recomendado deben ser tratados de nuevo durante 4-6 meses con eritromicina (500 mg p.o. cuatro veces al día) o doxiciclina (100 mg p.o. dos veces al día) y los que tengan recaídas repetidas tienen que recibir tratamiento antibiótico mientras estén inmunodeprimidos.

PREVENCIÓN

Como los artrópodos desempeñan un papel muy importante en la transmisión de las especies felinas de *Bartonella* a los humanos, los profesionales sanitarios deben recomendar un riguroso control de artrópodos, sobre todo al asesorar a las personas inmunodeprimidas acerca de los riesgos relacionados con tener mascotas. Las pulgas de gato viven tanto en gatos como en perros y el mejor control es fumigar las áreas en donde habitan estos animales.

PRONÓSTICO

Sin tratamiento antibiótico, la fiebre de Oroya causa la muerte hasta en el 85% de los pacientes no tratados debido a hemólisis o a infecciones oportunistas, como la salmonelosis. Sin embargo, con tratamiento antibiótico, la mortalidad es infrecuente.

La fiebre de las trincheras no es una enfermedad mortal, pero se requiere tratamiento antibiótico para evitar una enfermedad más grave, sobre todo en pacientes que tienen válvulas cardíacas anómalas y corren el riesgo de sufrir endocarditis. Los pacientes con endocarditis por *Bartonella* tienen una tasa de letalidad mayor y son objeto de cirugía valvular con mayor frecuencia que los que tienen endocarditis causada por otros muchos patógenos. La enfermedad por arañazo de gato suele resolverse espontáneamente sin ningún tratamiento en pacientes inmunocompetentes; sin embargo, los pacientes con complicaciones o los inmunodeprimidos precisan un tratamiento antibiótico al que suelen responder bien, con una tasa de mortalidad de tan solo un 1% aproximadamente, incluso en pacientes ingresados.[17] Sin el tratamiento adecuado, la angiomatosis bacilar y la peliosis hepática se extienden sistémicamente y pueden afectar prácticamente a cualquier órgano, a veces con un desenlace fatal. Para estas enfermedades vasculoproliferativas, los antibióticos suelen ser eficaces si se administran durante un período prolongado, pero en las lesiones cutáneas de la verruga peruana podría ser útil la cirugía.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Shepard Z, Vargas Barahona L, Montalbano G, et al. *Bartonella quintana* infection in people experiencing homelessness in the Denver metropolitan area. *J Infect Dis*. 2022;226:S315-21.
2. Ouarti B, Mbogning Fonkou DM, Houhamdi L, et al. Lice and lice-borne diseases in humans in Africa: a narrative review. *Acta Trop*. 2023;237:106709.
3. Nelson CA, Moore AR, Perea AE, et al. Cat scratch disease: U.S. clinicians' experience and knowledge. *Zoonoses Public Health*. 2018;65:67-73.
4. Luciani L, El Baroudi Y, Prudent E, et al. Bartonella infections diagnosed in the French reference center, 2014-2019, and focus on infections in the immunocompromised. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40:2407-10.
5. Garcia-Quintanilla M, Dichter AA, Guerra H, et al. Carrion's disease: more than a neglected disease. *Parasit Vectors*. 2019;12:141.
6. García-Álvarez L, García-García C, Muñoz P, et al. *Bartonella* endocarditis in Spain: case reports of 21 cases. *Pathogens*. 2022;11:561.
7. Landes M, Maor Y, Mercer D, et al. Cat scratch disease presenting as fever of unknown origin is a unique clinical syndrome. *Clin Infect Dis*. 2020;71:2818-24.
8. Pecoraro AA, Herbst PP, Pienaar CC, et al. Bartonella species as a cause of culture-negative endocarditis in South Africa. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40:1873-9.
9. Ksiaa I, Abroug N, Mahmoud A, et al. Update on Bartonella neuroretinitis. *J Curr Ophthalmol*. 2019;31:254-61.
10. Canneti B, Cabo-López I, Puy-Núñez A, et al. Neurological presentations of Bartonella henselae infection. *Neurol Sci*. 2019;40:261-8.
11. Yap SM, Saeed M, Logan P, et al. Bartonella neuroretinitis (cat-scratch disease). *Pract Neurol*. 2020;20:505-6.
12. Johnson A. Ocular complications of cat scratch disease. *Br J Opthalmol*. 2020;104:1640-6.
13. Pachirat O, Prathanee S, Watt G. Echocardiographic features in *Bartonella* endocarditis: a case series. *Cardiol Res*. 2018;9:116-9.
14. Allizond V, Costa C, Sidoti F, et al. Serological and molecular detection of Bartonella henselae in specimens from patients with suspected cat scratch disease in Italy: a comparative study. *PLoS ONE*. 2019;14:1-11.
15. Shapira L, Rasis M, Binsky Ehrenreich I, et al. Laboratory diagnosis of 37 cases of *Bartonella* endocarditis based on enzyme immunoassay and real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2021;59:e02217-20.
16. Boodman C, Wuerz T, Lagacé-Wiens P, et al. Serologic testing for Bartonella in Manitoba, Canada, 2010-2020: a retrospective case series. *CMAJ Open*. 2022;10:E476-82.
17. Rodríguez Alonso B, Alonso-Sardón M, Rodrigues Almeida HM, et al. Epidemiological of cat scratch disease among inpatients in the Spanish health system (1997-2015). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40:849-57.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

292 GRANULOMA INGUINAL (DONOVANOSIS)

WALTER BELDA JR.

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

El granuloma inguinal, también conocido como donovanosis, es una enfermedad ulcerosa bacteriana crónica y progresiva que afecta predominantemente a la piel y las mucosas de las regiones genital, inguinal, perirrectal y anal, a menudo asociada a la transmisión sexual.

Organismo patógeno

La donovanosis está causada por *Klebsiella granulomatis,* un cocobacilo gramnegativo, aerobio facultativo, intracitoplásmico, inmóvil y que puede encapsularse. En las lesiones, estos microorganismos se encuentran en el interior de los macrófagos en forma de pequeños cuerpos ovales llamados corpúsculos de Donovan, que son visibles con las tinciones de Giemsa, Leishman y Wright.

EPIDEMIOLOGÍA

El granuloma inguinal es infrecuente, pero se da con más frecuencia en personas con menos acceso al agua y jabón para su higiene personal. Es endémica en países tropicales y subtropicales como Papúa Nueva Guinea, Australia, Argentina y Brasil,[1] y también se registran casos esporádicos en la India y el Caribe. En Sudáfrica no se ha registrado ningún caso desde hace más de una década,[2] y la enfermedad es muy poco frecuente en EE. UU.

Por lo general, se considera que la donovanosis es fundamentalmente una infección de transmisión sexual, porque las manifestaciones clínicas principales se producen en la región genital. Sin embargo, la infecciosidad es baja y son necesarios múltiples contactos sexuales con parejas infectadas para transmitir la enfermedad. Suele afectar a adultos de entre 20 y 40 años sin predilección por ninguno de los sexos. Se ha descrito infección congénita, pero los pocos casos documentados de transmisión perinatal de la donovanosis muestran una aparente predilección por las estructuras otorrinolaringológicas.

BIOPATOLOGÍA

En las lesiones infectadas, la dermis muestra un infiltrado inflamatorio formado por linfocitos, histiocitos y células plasmáticas. Los histiocitos suelen ser voluminosos y tener un aspecto vacuolar, en cuyo interior se identifican habitualmente con facilidad los corpúsculos de inclusión con la tinción de Giemsa, Leishman o Wright.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación de la donovanosis resulta controvertido, con estudios que indican períodos desde 2 semanas hasta 1 mes. La lesión comienza como un nódulo o pápula subcutánea en el punto de inoculación y luego evoluciona lentamente hacia una ulceración superficial eritematosa, brillante y friable. Por lo general, las lesiones no son dolorosas. No suele haber adenopatías inguinales, pero las lesiones en fase inicial localizadas en la región inguinal simulan un bulbo (seudobulbo).

Las formas ulcerosas pueden tener forma lenticular, con bordes evertidos y una leve reacción inflamatoria. Las lesiones crecen lentamente y se vuelven bien definidas, con un fondo granuloso, de carácter centrífugo y serpiginoso, cubiertas por un exudado espeso y fétido. Las lesiones ulcerosas tienen secreciones abundantes y sangran con facilidad (fig. 292-1). Los bordes de la lesión son de aspecto variable, consistencia firme, lisos y planos o hipertróficos. Los bordes en ocasiones acaban por aparecer elevados, definiendo así claramente la lesión y simulando a veces un aspecto carcinomatoso.[3] Puede producirse una infección bacteriana secundaria.

Las lesiones se multiplican por autoinoculación, favorecida por el drenaje del exudado. En la forma ulcerovegetante, el abundante tejido de granulación del fondo de la lesión ulcerada sobrepasa el contorno de la lesión, y es una forma clínica que sangra con mucha facilidad. Las formas vegetantes, por su parte, carecen de secreciones y suelen presentarse con pequeñas dimensiones y bordes bien definidos.

La elefantiasis casi siempre tiene lugar con formas ulceradas de infección de larga duración, que favorecen las alteraciones linfáticas y crean linfedema, así como estasis local. A medida que las lesiones progresan, cicatrizan con una fibrosis intensa que destruye las vías linfáticas. Estas formas, que se encuentran sobre todo en los genitales femeninos, son la complicación más frecuente de la donovanosis. Es posible el desarrollo de carcinoma de células epidermoides de la vulva en pacientes con enfermedad crónica de larga duración.



FIGURA 292-1. Lesión nodular ulcerada con fondo granuloso y hemorragia localizada en el surco balanoprepucial.

Las localizaciones extragenitales son la consecuencia de ciertas prácticas sexuales inusuales o bien se adquieren por inoculación directa en la piel, sobre todo por dedos contaminados. Las lesiones extragenitales aparecen en las encías, la laringe, el cuello, las axilas, el tórax, el abdomen, las articulaciones y los huesos, en concreto la tibia. La diseminación hematógena a órganos internos, especialmente en pacientes inmunodeprimidos, afecta principalmente a los pulmones, los intestinos, el hígado y el bazo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza mediante la demostración de cuerpos de Donovan en material obtenido de las lesiones, utilizando preparaciones citológicas e histología para su confirmación. La microscopia directa es el método diagnóstico más rápido y fiable. El material infectado debe recogerse de las zonas de granulación activa e inspeccionarse en un portaobjetos de vidrio con tinciones de Giemsa, Leishman o Wright para su visualización directa. La presencia de células con cuerpos de Donovan es patognomónica de la infección.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el diagnóstico está restringida por lo general a los programas de erradicación de enfermedades. El cultivo del organismo etiológico en el saco vitelino de un embrión de pollo resulta extraordinariamente difícil y no está disponible de forma sistemática debido a su elevado coste, las dificultades técnicas y la alta tasa de fracaso. Actualmente no se dispone de pruebas serológicas para diagnosticar la donovanosis. Deben realizarse biopsias de lesiones extensas que presenten necrosis o esclerosis, para descartar una posible neoplasia maligna.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las lesiones de la donovanosis comprende la sífilis primaria (cap. 295), condiloma plano (cap. 344), úlceras herpéticas crónicas (cap. 345), condiloma acuminado gigante (cap. 344), linfogranuloma venéreo (cap. 294) y carcinoma de células epidermoides.[4,5] Otras causas de lesiones granulomatosas ulcerosas son la tuberculosis cutánea (cap. 299), la paracoccidioidomicosis (cap. 308) y la piodermia gangrenosa (cap. 407).

TRATAMIENTO

El tratamiento antimicrobiano, independientemente del régimen terapéutico utilizado, debe mantenerse al menos hasta que todas las lesiones estén completamente curadas. El tratamiento de primera línea recomendado actualmente es la azitromicina (dos comprimidos de 1 g por vía oral) cada semana durante 3 semanas o hasta la curación completa de las lesiones. Las alternativas, también durante al menos 3 semanas o hasta que la curación sea completa, son doxiciclina (200 mg/día por vía oral), ciprofloxacino (750 mg por vía oral dos veces al día) o sulfametoxazol-trimetoprim (400/800, dos comprimidos dos veces al día).[6] Si las lesiones no responden en los primeros días, hay que añadir un aminoglucósido (p. ej., gentamicina 1 mg/kg/día por vía intravenosa, tres veces al día durante 21 días como mínimo).

Para las lesiones resistentes o los pacientes inmunodeprimidos o infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se recomiendan los mismos regímenes terapéuticos, pero en su lugar debe considerarse el tratamiento parenteral con gentamicina o cloranfenicol 500 mg por vía oral cuatro veces al día en los casos más graves. En las embarazadas se administrarán 500 mg de eritromicina cuatro veces al día durante al menos 3 semanas.

Los contactos sexuales deben ser identificados y explorados, pero los contactos asintomáticos no requieren tratamiento. En el tratamiento profiláctico de los recién nacidos de madres con lesiones genitales de donovanosis, la azitromicina (20 mg/kg/día durante 3 días consecutivos) es eficaz para evitar la infección del recién nacido.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Araújo MRB, Sant'Anna LO, Santos LSD. *Klebsiella granulomatis* infection in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021;54:e0436-2020.
2. Muller EE, Kularatne R. The changing epidemiology of genital ulcer disease in South Africa: has donovanosis been eliminated? *Sex Transm Infect*. 2020;96:596-600.
3. Belda Jr W. Donovanosis. *An Bras Dermatol*. 2020;95:675-83.
4. Pfennig CL. Sexually transmitted disease in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am*. 2019;37:165-92.
5. Cunha Ramos M, Nicola MRC, Bezerra NTC, et al. Genital ulcers caused by sexually transmitted agents. *An Bras Dermatol*. 2022;97:551-65.
6. O'Farrell N, Hoosen A, Kingston M. 2018 U.K. National guideline for the management of donovanosis. *Int J STD AIDS*. 2018;29:946-8.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PRONÓSTICO

Con un tratamiento rápido, los pacientes suelen curarse. Sin embargo, el retraso en el diagnóstico o el tratamiento puede provocar linfedema genital, cicatrices deformantes y antiestéticas, destrucción del cuerpo del pene y estenosis de los orificios uretral, vaginal y anal. Puede producirse una transformación maligna en carcinoma de células epidermoides.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

293

INFECCIONES POR *MYCOPLASMA*

DAVID L. GOLDMAN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

MYCOPLASMA PNEUMONIAE

DEFINICIÓN

Los organismos *Mycoplasma* de la clase Mollicutes son ubicuos como agentes patógenos y colonizadores en los reinos vegetal y animal. Representan las formas de vida libre más pequeñas conocidas, pero, debido a que tienen requerimientos exigentes para el crecimiento, son difíciles de cultivar. La presencia de varias especies de *Mycoplasma* como comensales en animales y sobre la mucosa oral y genital de los humanos da lugar con frecuencia a contaminación de cultivos celulares. Tal contaminación ha conducido a la falsa implicación de los micoplasmas como agentes causantes en muchas enfermedades humanas, tanto triviales como potencialmente mortales. De las enfermedades humanas en las que se ha demostrado la implicación de los micoplasmas, la neumonía causada por *Mycoplasma pneumoniae* es con mucho la más importante clínicamente.[1] Esta infección constituye una proporción importante de los casos previamente clasificados como neumonía atípica (cap. 85), un término inespecífico para las neumonías parcheadas que, generalmente, no responden a los antibióticos β-lactámicos y se deben a microorganismos etiológicos que no son fácilmente cultivables o visibles con la tinción de Gram. El término *neumonía atípica* persiste a pesar de nuestra creciente capacidad para identificar agentes etiológicos específicos, como los virus, *Legionella* (cap. 290) y *Chlamydophila* (cap. 294).

Organismo patógeno

Los micoplasmas son bastoncillos cortos (10 × 200 nm) que carecen de pared celular y están delimitados por una membrana que contiene esteroles. No les afectan los antimicrobianos inhibidores de la pared celular, como los β-lactámicos. En los cultivos de tejidos, los micoplasmas son intracelulares, pero *in vivo* la infección es principalmente extracelular, y afecta a las células epiteliales y sus orgánulos, como los cilios. La unión al epitelio respiratorio se realiza por medio de proteínas adhesinas terminales en orgánulos especializados de la punta celular.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *M. pneumoniae* se transmite de persona a persona por las gotitas respiratorias producidas al toser. Parece requerirse una asociación relativamente próxima con el caso índice. La enfermedad suele introducirse en las familias por un niño pequeño; en algunos estudios, la mayoría de los adultos infectados eran los padres de los niños pequeños. En oposición a la mayoría de las infecciones respiratorias virales, que se manifiestan 1-3 días después de la infección, *Mycoplasma* tiene un período de incubación de 2-3 semanas. Por consiguiente, una historia clínica cuidadosa que muestra varios casos en una misma familia separados por varias semanas puede ser un indicio importante de etiología micoplásmica. Los organismos pueden cultivarse a partir del esputo de individuos infectados durante semanas o meses después de un tratamiento eficaz.

La mayoría de los casos de infección respiratoria por *Mycoplasma* se producen aisladamente o como brotes familiares. Sin embargo, en las poblaciones cerradas, como cuarteles militares e internados, *Mycoplasma* puede causar miniepidemias y puede ser responsable del 25 al 75% de los casos de neumonía en tales ámbitos. Estudios epidemiológicos basados en la serología han documentado la elevada incidencia de infección respiratoria por *Mycoplasma* en todo el mundo. En EE. UU. se estima que cada año se produce 1 caso de neumonía por *Mycoplasma* por cada 1.000 personas o más de 2 millones de casos anualmente. La incidencia de la infección respiratoria no neumónica por *Mycoplasma* puede ser de 10 a 20 veces mayor. Las tasas de ataque más elevadas se dan en individuos de 5 a 20 años, pero la infección por *M. pneumoniae* puede producirse en cualquier edad.

En oposición a las infecciones respiratorias virales que tienen su máxima incidencia en invierno en los climas templados, algunos estudios han descrito un máximo de incidencia de los brotes de *M. pneumoniae* en el otoño. La mayoría de las encuestas, sin embargo, muestran poco o ningún predominio estacional. Se han descrito ciclos epidémicos recurrentes de 4 años en varios países.

Hay una relación en cuanto a la edad de la infección del tracto respiratorio superior frente a la del tracto inferior causada por *M. pneumoniae.* En los niños menores de 3 años se desarrolla principalmente una infección de las vías respiratorias superiores, mientras que la bronquitis y la neumonía suelen aparecer en individuos de 5 a 20 años. En los adultos mayores predomina la neumonía.

BIOPATOLOGÍA

La inoculación en cultivos de órganos traqueales animales se sigue de lesión ciliar y descamación del epitelio superficial. Este último efecto es, posiblemente, responsable de la tosecilla que aparece en la infección respiratoria por *Mycoplasma.*

Probablemente sean varias las características de *M. pneumoniae* que desempeñan un papel directo en la patogenicidad respiratoria de este microorganismo. La primera es la afinidad de *M. pneumoniae* por las células del epitelio respiratorio. Parece que la unión se produce entre un orgánulo terminal localizado en un extremo del organismo filamentoso y una glucoproteína sialilada (I-FI) de la superficie del epitelio respiratorio y de los eritrocitos, que actúa como receptor. *M. pneumoniae* se une a las células del epitelio ciliado a nivel de la base de los cilios y parece que produce la mayoría de sus cambios fisiológicos y citolíticos mientras permanece fuera de la célula. El peróxido de hidrógeno producido por *M. pneumoniae* (el único micoplasma humano que lo produce) puede ser responsable de parte del daño celular *in vivo,* al igual que la hemólisis que se observa cuando se hace crecer a los microorganismos en placas de agar sangre. La infección por *Mycoplasma* activa los linfocitos T y B, e induce muchas citocinas y quimiocinas proinflamatorias y antiinflamatorias que pueden desempeñar un papel en la destrucción celular relacionada con la inflamación. *M. pneumoniae* también secreta una toxina del síndrome de dificultad respiratoria extrahospitalaria (SDREH), que se une a la proteína del surfactante y desregula la ribosilación del difosfato de adenosina (ADP) del huésped. Durante la infección se producen concentraciones elevadas de esta toxina, y su inoculación en modelos animales induce muchas de las características patológicas de la infección por *M. pneumoniae,* entre ellas vacuolización, ciliostasis y cambios inflamatorios.[2,3] La elaboración de biopelículas específicas de cepa probablemente desempeña alguna función en la protección del microorganismo de las células inmunitarias del huésped y reduce la penetración de antimicrobianos. La asplenia funcional y sus deficiencias asociadas en la opsonización pueden contribuir a la abrumadora infección por *M. pneumoniae,* al igual que ocurre en la infección por *Streptococcus pneumoniae.*

En el curso de la infección por *M. pneumoniae* se producen varias clases de anticuerpos. Algunos de estos cumplen el papel deseado de la producción de anticuerpos (es decir, la neutralización del microorganismo), y otros parecen ser autoanticuerpos. Entre estos últimos hay aglutininas frente al pulmón, al cerebro, a cardiolipinas y al músculo liso. Las mejor estudiadas de estas autoaglutininas son las isohemaglutininas frías, que son capaces de aglutinar eritrocitos a 4 °C.

Estas inmunoglobulinas M (IgM) oligoclonales reaccionan de forma cruzada con los antígenos I, uno de los antígenos del grupo sanguíneo común a casi todos los eritrocitos humanos maduros. Los títulos elevados del anticuerpo reactivo al frío pueden causar hemólisis (presumiblemente como resultado de la destrucción eritrocítica activada por el complemento y positiva para Coombs). Como ocurre con otros anticuerpos IgM, las aglutininas frías inducidas por *Mycoplasma* (cap. 146) se desarrollan al principio de la enfermedad (de 7 a 10 días) y suelen estar presentes en el momento en que el paciente busca atención médica. El título de estas aglutininas es máximo a las 2 o 3 semanas y persiste durante 2-3 meses (fig. 293-1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque *M. pneumoniae* es predominantemente una infección del tracto respiratorio superior e inferior, puede afectar a múltiples sistemas orgánicos.

Infección respiratoria

La mayoría de las infecciones por *M. pneumoniae* afectan solo al tracto respiratorio superior. Después de un período de incubación de 2-3 semanas, la enfermedad tiene un comienzo insidioso que consta de fiebre, malestar general, cefalea y tos (v. fig. 293-1). La tos es la marca distintiva clínica de la infección por *M. pneumoniae.* La frecuencia y la intensidad de la tos aumentan durante el día siguiente o los 2 días siguientes, y puede llegar a ser debilitante. El comienzo gradual de los síntomas es claramente distinto de la frecuente manifestación fulminante de la infección respiratoria causada por el virus de la gripe o el adenovirus.[4]

En el 5-10% de los pacientes, dependiendo en parte de la edad, la infección progresa a traqueobronquitis o neumonía. En estos casos, las manifestaciones iniciales persisten

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

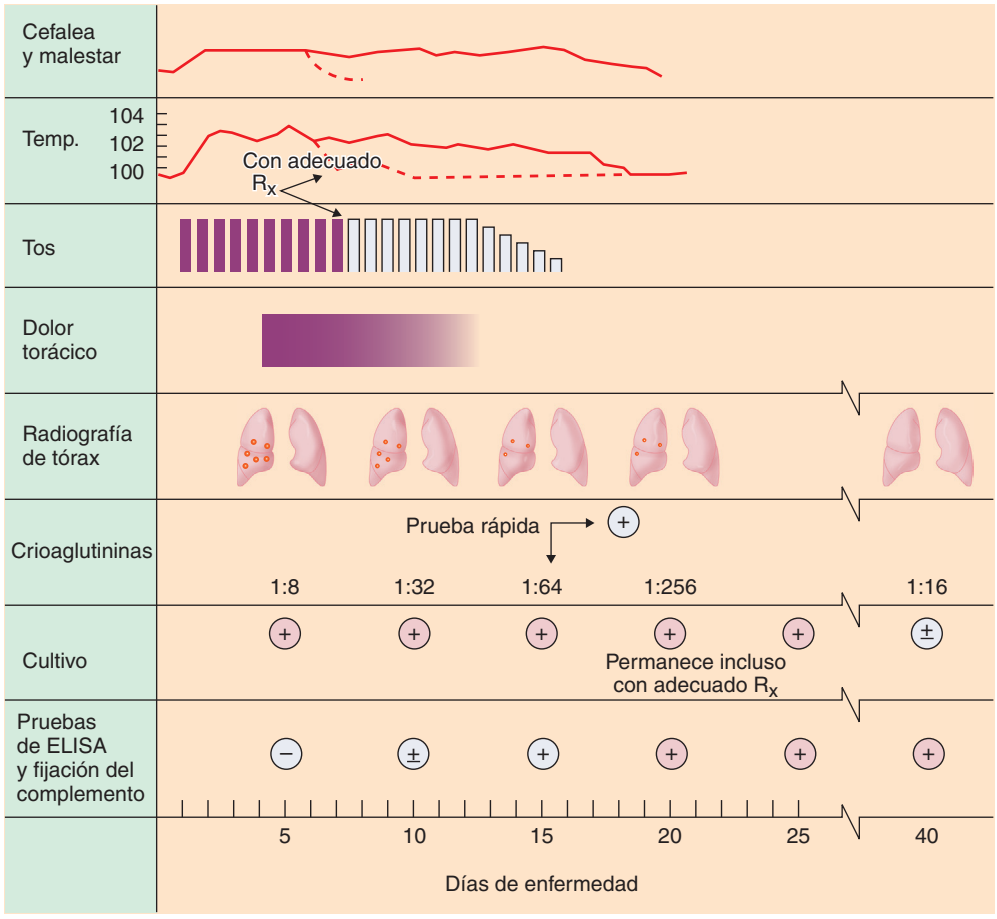

FIGURA 293-1. Principales manifestaciones clínicas y de laboratorio de la neumonía micoplásmica. ELISA, análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas; R_x, tratamiento; Temp., temperatura. (Modificado de Baum SG. Mycoplasmal infections. In: Wyngaarden JB, Smith LH Jr, eds. *Cecil Textbook of Medicine.* 17th ed. Philadelphia: Saunders; 1985:1506.)

y la tos se hace más intensa. Aunque la neumonía suele ser leve y autolimitada, pueden darse casos fulminantes y graves.

La tos suele ser relativamente improductiva, pero puede producir esputo blanco u ocasionalmente sanguinolento. Con la tos continuada puede aparecer dolor torácico paraesternal como consecuencia de la distensión muscular, pero el dolor pleurítico auténtico es infrecuente. La fiebre suele estar entre valores de 38,3 a 38,9 °C y puede asociarse con escalofríos. En oposición a la neumonía causada por *Streptococcus pneumoniae* (cap. 268), la causada por *M. pneumoniae* rara vez produce auténticos escalofríos con tiritona. En comparación con la gripe (cap. 332), que también puede manifestarse como un síndrome de neumonía atípica, las mialgias y las molestias gastrointestinales de náuseas y vómitos son inusuales. La diarrea, a veces concomitante de la neumonía adenoviral (cap. 333) o por *Legionella* (cap. 290), es infrecuente en la infección por *Mycoplasma.* Desafortunadamente, no hay signos o síntomas clínicos que distingan de modo fiable las infecciones por *M. pneumoniae* de otras neumonías extrahospitalarias.

En la exploración física, el paciente no suele parecer gravemente enfermo. El micoplasma es el paradigma del término *neumonía andante.* La faringe puede estar inyectada y eritematosa, en general, sin la acusada adenopatía cervical que se observa en la faringitis estreptocócica del grupo A. La faringitis es infrecuente, y la miringitis y la otitis son raras.

El examen del tórax en pacientes con neumonía por micoplasma suele ser poco revelador, incluso en pacientes con tos intensa y productiva. Puede no haber hallazgos auscultatorios o en la percusión, o pueden solo estar presentes mínimos estertores (crepitantes). Aunque pueden producirse sibilancias, el aislamiento sibilante es más sugestivo de patógenos respiratorios virales, como el virus respiratorio sincitial (cap. 330). *M. pneumoniae* no es un patógeno común en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica preexistente, y la sobreinfección bacteriana tras una infección respiratoria por *M. pneumoniae* es rara.

El hallazgo radiográfico de neumonía intersticial o alveolar parcheada no diferencia a *M. pneumoniae* de ninguna de las otras causas de neumonía atípica, pero la disparidad entre los hallazgos físicos y la evidencia radiográfica de neumonía en esta afección puede ser la mayor de cualquiera de los síndromes de neumonía atípica (fig. 293-2).

El derrame pleural (generalmente pequeño) se produce en un 5-25% de los pacientes.[5] En caso de derrame, la toracocentesis pone de manifiesto un líquido seroso que es exudativo con mínima reacción inflamatoria. El recuento diferencial de células en el líquido es variable y son infrecuentes los derrames hemorrágicos. También es muy infrecuente aislar *M. pneumoniae* de los derrames cuando estos se producen.

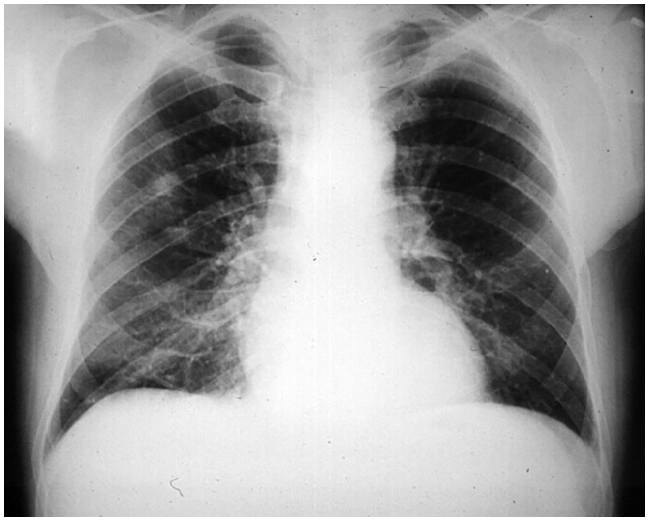

FIGURA 293-2. Radiografía de tórax que muestra neumonía intersticial moderada debida a infección por *Mycoplasma pneumoniae* en un paciente con pocos hallazgos en la auscultación torácica.

Afectación extrapulmonar

Las manifestaciones extrapulmonares de la infección por *M. pneumoniae* pueden afectar a casi todos los sistemas orgánicos.

Afectación dermatológica

Las afecciones dermatológicas transitorias asociadas a la neumonía por micoplasma incluyen erupciones maculares, morbiliformes y papulovesiculares, así como eritema nudoso, urticaria y una forma debilitante de mucositis asociada a *M. pneumoniae* sin afectación cutánea.[6]

Hasta un 7% de los pacientes con neumonía por micoplasma desarrollan el síndrome de Stevens-Johnson (fig. 293-3; v. fig. 403-8), que consiste en vesículas eritematosas,



FIGURA 293-3. **Síndrome de Stevens-Johnson en un niño con neumonía por *Mycoplasma*.** (Tomado de Baum SG. *Mycoplasma pneumoniae* and atypical pneumonia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005:2274.)

placas y bullas que afectan a la piel, con especial localización en las uniones mucocutáneas (cap. 407). También puede estar afectada la conjuntiva, al igual que los órganos de los tractos gastrointestinal y genitourinario, y las articulaciones. El síndrome de Stevens-Johnson puede presentarse con o sin terapia antibiótica previa, tiende a darse en pacientes más jóvenes y tiene una preponderancia masculina definida (2:1 a 4:1). En la mayoría de los pacientes, las lesiones desaparecen en 1-2 semanas sin cicatrización, a menos que sobrevenga una impetiginización.

Complicaciones cardiovasculares

Las anomalías cardíacas se encuentran entre las manifestaciones extrapulmonares de la infección por *M. pneumoniae* descritas con mayor frecuencia. Los signos y síntomas indicativos de afectación cardíaca son arritmia, insuficiencia cardíaca, dolor torácico y anomalías electrocardiográficas, en particular defectos de la conducción. Aunque se han descrito anomalías cardíacas hasta en el 10% de los casos de infección por *M. pneumoniae,* otros trabajos indican una prevalencia mucho más baja. Las complicaciones cardíacas son más frecuentes con el aumento de la edad. Estas prolongan la enfermedad, pero rara vez llevan a la muerte. Se desconoce el mecanismo del daño cardíaco, pero rara vez se puede aislar *M. pneumoniae* del líquido pericárdico.

El fenómeno de Raynaud (cap. 66; v. fig. 66-9) en *M. pneumoniae* puede estar relacionado con la acción *in vivo* de las aglutininas frías. Otras complicaciones vasculares notificadas en la infección por *M. pneumoniae* incluyen la oclusión de la arteria carótida interna y el infarto cerebral.[7]

Complicaciones neurológicas

Las complicaciones neurológicas son raras (alrededor del 0,1% de los pacientes). Se ha informado de meningitis aséptica (cap. 381), encefalomielitis aguda diseminada (cap. 383), mielitis transversa (cap. 369), disfunción del tronco cerebral, síndrome de encefalopatía posterior reversible, síndrome de Guillain-Barré (cap. 388), ataxia cerebral (cap. 379) y neuropatía periférica (cap. 388). En los pacientes con afectación neurológica, los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son variables, pero la respuesta celular suele ser mínima, con un nivel de proteínas ligeramente elevado y una concentración de glucosa normal o ligeramente deprimida. Lo más frecuente es que el diagnóstico de la afectación del sistema nervioso central relacionada con *Mycoplasma* se base en la exclusión de otras causas, la presencia de una enfermedad respiratoria previa o intercurrente y una elevación en el título de anticuerpos en suero frente a *M. pneumoniae.* Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *M. pneumoniae* en el LCR suelen ser negativas, por lo que sugieren mecanismos inmunitarios de daño neural.

Complicaciones hematológicas, musculoesqueléticas y renales

Las aglutininas frías generadas por la respuesta inmunitaria a *M. pneumoniae* pueden causar anemia hemolítica, que puede ir de leve a grave (cap. 146).[8] Las poliartralgias son frecuentes en la neumonía por *Mycoplasma,* pero es infrecuente la artritis monoarticular o migratoria. La rabdomiólisis (cap. 99) puede estar asociada a niveles muy elevados de enzimas musculares, interleucina 18 y factor de necrosis tumoral α. Se han notificado complicaciones renales asociadas al depósito de inmunocomplejos y aglutininas frías de título elevado.

Anemia falciforme

En pacientes con drepanocitosis o hemoglobinopatías relacionadas con la drepanocitosis (cap. 149) pueden aparecer grandes derrames pleurales y una marcada dificultad respiratoria. *M. pneumoniae* también se asocia al síndrome torácico agudo, especialmente en niños. Algunos pacientes de anemia falciforme con infección por *M. pneumoniae* y títulos de aglutinina fría extremadamente altos pueden experimentar necrosis digital.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la neumonía por micoplasma se sospecha principalmente por motivos clínicos. Sin embargo, la altísima incidencia de la infección respiratoria por *Mycoplasma* cuando se estudia epidemiológicamente en grandes poblaciones, comparada con la rareza de los diagnósticos esporádicos individuales, sugiere que esta entidad rara vez se diagnostica en la práctica clínica rutinaria.

El diagnóstico puede confirmarse mediante ensayos de PCR de rápida disponibilidad, altamente sensibles y específicos,[9,10] de muestras nasofaríngeas, orofaríngeas o de esputo, normalmente como parte de un panel respiratorio que puede detectar múltiples patógenos respiratorios. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) disponen de un ensayo basado en la PCR para la determinación de la resistencia a la eritromicina. Los ensayos de anticuerpos disponibles no tienen una sensibilidad y especificidad aceptables en comparación con los ensayos de PCR.

La tinción de Gram del esputo revela células inflamatorias, pero ninguna especie bacteriana predominante. El cultivo del organismo en medios libres de células requiere semanas y no está ampliamente disponible.

Aglutininas frías

Los inmunoensayos pueden detectar las aglutininas frías, que pueden ayudar a explicar manifestaciones clínicas, como el fenómeno de Raynaud. Cuando se realiza la prueba de la aglutinina fría, los resultados no estarán disponibles durante al menos 1 día, pero puede realizarse una versión rápida a pie de cama. En esta prueba se extrae 1 ml de sangre del paciente en el tubo utilizado para recoger muestras para la determinación de protrombina. Antes del enfriamiento, el examen muestra un recubrimiento liso del tubo por los eritrocitos. Se enfría a la sangre a 4 °C colocándola en hielo líquido o en un refrigerador estándar. Después de varios minutos, se examina el tubo en busca de la presencia de aglutinación macroscópica de los eritrocitos. A continuación, se recalienta el tubo a 37 °C en una incubadora o por exposición al calor corporal y se reexamina. La aglutinación debe disociarse a 37 °C y el aspecto del tubo debe ser como estaba antes del enfriamiento. Un resultado positivo en la prueba de cabecera se correlaciona con un título de laboratorio de 1:64 y es altamente sugestivo de aglutinación fría relacionada con *Mycoplasma.* Otras afecciones asociadas a títulos más bajos son la mononucleosis causada por el virus de Epstein-Barr (cap. 348), la infección por citomegalovirus (cap. 347), algunas otras enfermedades virales y el linfoma (cap. 171). No obstante, un título de 1:32 o superior es altamente sugestivo de infección por *M. pneumoniae.*

La presencia de aglutininas frías también puede dar lugar de forma artificiosa a índices elevados de eritrocitos macrocíticos por el método del contador Coulter, debido a la aglutinación *in vitro* de los eritrocitos. Cuando se produce este fenómeno, la anchura de distribución de los eritrocitos es elevada, lo que indica una heterogeneidad en el tamaño medido de los eritrocitos.

TRATAMIENTO

A pesar de la precisión de los ensayos de PCR, la mayoría de los casos de infección por *M. pneumoniae* se tratan empíricamente en el entorno ambulatorio basándose en el síndrome clínico sin una confirmación microbiológica definitiva. Aunque la neumonía causada por *Mycoplasma* suele ser autolimitada y no pone en peligro la vida, los antimicrobianos utilizados para la neumonía adquirida en la comunidad (cap. 85) pueden acortar la duración de la enfermedad y, al reducir la tos y el número de organismos por unidad de volumen de esputo, pueden reducir la propagación de la infección a los contactos. Para la infección micoplásmica limitada al tracto respiratorio superior no es necesaria la terapia antimicrobiana.

La terapia recomendada incluye doxiciclina (100 mg cada 12 h durante 7-14 días) o azitromicina (500 mg el día 1 y luego 250 mg cada 24 h para completar un ciclo de 5 días). La resistencia a los macrólidos no es frecuente en Norteamérica, pero sí en Asia.[11,12] Otras opciones antimicrobianas alternativas son las fluoroquinolonas (p. ej., moxifloxacino, 400 mg diarios o levofloxacino 750 mg diarios) durante 7-10 días.

En algunos estudios pediátricos se ha informado de que la adición de corticoesteroides (p. ej., prednisolona 1 mg/kg dos veces al día durante 3 días y luego disminuida gradualmente a lo largo de 1 semana) acorta la duración de los síntomas en infecciones graves o refractarias.[A1] Sin embargo, no se recomiendan los corticoesteroides en adultos con neumonía por *M. pneumoniae.* El tratamiento de la anemia hemolítica asociada a la aglutinina fría se describe en el capítulo 146 (v. fig. 146-1).

PREVENCIÓN

Las vacunas que utilizan micoplasmas atenuados de tipo salvaje y mutantes sensibles a la temperatura solo consiguen precipitar una respuesta de anticuerpos en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

un 50%, y los voluntarios que reciben la vacuna, pero no montan una respuesta de anticuerpos, tienen una enfermedad más grave cuando se les vuelve a provocar con micoplasmas de tipo salvaje que las personas no vacunadas. Los antibióticos profilácticos disminuyen la enfermedad clínica en los familiares expuestos a pacientes con *Mycoplasma,* pero no se previene la seroconversión. En los centros de cuidados a largo plazo, la profilaxis con azitromicina (dosis de carga de 500 mg y 250 mg/día los días 2 a 5) puede reducir significativamente la tasa de ataques secundarios de la infección por *M. pneumoniae.*

PRONÓSTICO

En muchos pacientes, la infección por *M. pneumoniae* es leve y autolimitada. En el caso de una enfermedad más importante, la terapia antibiótica adecuada acorta significativamente la duración de la enfermedad, pero los hallazgos radiográficos pueden tardar 1 semana o más en resolverse, y los organismos pueden seguir cultivándose a partir del esputo durante varias semanas después de un curso completo de tratamiento clínicamente eficaz.

Las secuelas a largo plazo son poco frecuentes. Las complicaciones neurológicas suelen ser reversibles; sin embargo, la mortalidad en pacientes con afectación del sistema nervioso central es superior que la de los que no presentan tal afectación.

OTRAS ESPECIES DE *MYCOPLASMA*

Otras infecciones por *Mycoplasma* demostradas comprenden las de vías urogenitales causadas por *Ureaplasma, M. hominis* y *M. genitalium;* las infecciones de heridas provocadas por *M. hominis,* y la infección sistémica inusualmente grave en pacientes inmunodeprimidos causada por *Mycoplasma fermentans* (cepa *incognitus*).

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones debidas a *Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, M. hominis* y *M. genitalium* se propagan por vía venérea, no están bien documentadas (tabla 293-1) y son difíciles de cultivar, pero pueden identificarse mejor mediante pruebas de amplificación de ácidos nucleicos. Su incidencia y prevalencia verdaderas son desconocidas, al igual que su repercusión en la salud pública.

BIOPATOLOGÍA

Los micoplasmas genitales se unen a las células usando una proteína de adhesión, así como proteínas de membrana asociadas a lípidos, que se adhieren mediante receptores de tipo *toll.* Una vez dentro de la célula, *M. genitalium* desencadena la elaboración de numerosas citocinas que provocan la inflamación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las enfermedades atribuidas a *Ureaplasma* incluyen infecciones urinarias, con o sin formación de cálculos.[13] Este organismo también ha sido implicado como causa de bajo peso al nacer en neonatos.

TABLA 293-1 LOCALIZACIONES E INFECCIONES RELACIONADAS CON MICOPLASMAS HUMANOS DISTINTOS DE *MYCOPLASMA PNEUMONIAE*

SUBGRUPO	LOCALIZACIONES DEL AISLAMIENTO	ENFERMEDADES	FRECUENCIA
M. hominis	Tracto GU (M > H)	Cervicitis, vaginitis, ¿prostatitis?	Frecuente
	Conjuntivas (neonato)	Conjuntivitis	
	Sangre (periparto)	Sepsis periparto	
	Heridas quirúrgicas, articulaciones	Infección por esternotomía, artritis	
M. orale	Orofaringe	¿?	Frecuente
M. salivarium	Orofaringe, encía	¿Enfermedad periodontal?	Frecuente
M. fermentans	Tracto GU, sangre, tejidos	Enfermedad multisistémica en el sida	Infrecuente
M. genitalium	Tracto GU	Uretritis, cervicitis, EIP	Infrecuente
Ureaplasma spp.	Tracto GU	Uretritis, infección GU superior	Frecuente

EIP, enfermedad inflamatoria pélvica; GU, genitourinario; H, hombre; M, mujer.

La infección por *M. genitalium* puede causar uretritis no gonocócica (cap. 264)[14] en los varones, y cervicitis y enfermedad inflamatoria pélvica (caps. 264, 275 y 294) en las mujeres, en las que en algunos casos provoca infertilidad por factor tubárico (cap. 218), parto prematuro y aborto espontáneo. La infección crónica por *M. genitalium* puede potenciar la adquisición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH; cap. 353) a través de una mayor excreción, y la prevalencia de *M. genitalium* parece ser mayor en los pacientes con el VIH que en la población general. También se observa la coinfección de *M. genitalium* con *Neisseria gonorrhoeae* (cap. 275),[15] y *M. genitalium* no tratado está implicado en pacientes que presentan síntomas recurrentes tras el tratamiento estándar de una infección de transmisión sexual (cap. 264).

M. hominis, que es un comensal genitourinario y oral común, puede causar endometritis y fiebre posparto. También puede causar la infección de la herida esternal después de la cirugía cardiotorácica y se ha implicado en la artritis en pacientes inmunocomprometidos.

M. salivarium puede estar implicado en la enfermedad periodontal. La cepa *M. fermentans, incognitus,* puede causar una afectación multisistémica abrumadora en pacientes inmunodeprimidos.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas de PCR han mejorado la capacidad de detectar *M. genitalium*[16] y micoplasmas genitales, incluidos *Ureaplasma* spp. y organismos clamidiales en secreciones en un único panel, pero la sensibilidad y la especificidad de estas pruebas parecen variar.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Las pruebas de susceptibilidad para *M. hominis, M. genitalium* y *Ureaplasma* spp. tienen una utilidad clínica limitada, porque estos organismos crecen lentamente. Como resultado, los hallazgos no suelen estar disponibles cuando hay que tomar decisiones sobre el tratamiento.

M. hominis, a diferencia de *M. pneumoniae,* no es sensible a los macrólidos, pero suele serlo a las tetraciclinas, la clindamicina y las fluoroquinolonas.[17] Los regímenes de tratamiento para *M. hominis* no están bien estandarizados, pero deben tener en cuenta la gravedad de la enfermedad y el estado inmunitario subyacente del huésped. Las infecciones genitourinarias no complicadas pueden tratarse con doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días).

También se ha observado un aumento de la resistencia a los antimicrobianos en el caso de *M. genitalium,* por lo que la terapia estándar para la enfermedad inflamatoria pélvica (cap. 264) es insuficiente para curar estas infecciones.[18,19] Para las infecciones debidas a *M. genitalium* (p. ej., uretritis y cervicitis) se recomienda un enfoque en dos fases en función de la disponibilidad de los resultados de las pruebas de susceptibilidad. En ausencia de pruebas de susceptibilidad o de resistencia documentada, los pacientes deben ser tratados con doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día) durante 7 días, seguida de moxifloxacino (400 mg por vía oral una vez al día) durante 7 días. Para los organismos susceptibles a los macrólidos, el tratamiento consiste en doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día) durante 7 días, seguida de azitromicina (1 g por vía oral como dosis inicial, seguida de 500 mg por vía oral una vez al día durante 3 días adicionales). La prueba de curación no está indicada. Las pruebas y el tratamiento (como en el caso índice) de todas las parejas sexuales infectadas son primordiales para prevenir la transmisión, si aún no se ha producido, y la reinfección.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad precoz sin cicatrización del cuello uterino y las trompas de Falopio en las mujeres y de la uretra en los hombres es relativamente bueno. El pronóstico depende también de la sensibilidad de los organismos causales. Es muy probable que la resistencia a los antimicrobianos aumente en el futuro, lo que complicará el tratamiento de las infecciones debidas a estos organismos y pondrá de manifiesto la necesidad de mejorar las pruebas de susceptibilidad.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Sun LL, Ye C, Zhou YL, et al. Meta-analysis of the clinical efficacy and safety of high- and low-dose methylprednisolone in the treatment of children with severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia. *Pediatr Infect Dis.* 2020;39:177-83.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Bajantri B, Venkatram S, Diaz-Fuentes G. *Mycoplasma pneumoniae:* a potentially severe infection. *J Clin Med Res*. 2018;10:535-44.
2. Maselli DJ, Medina JL, Brooks EG, et al. The immunopathologic effects of Mycoplasma pneumoniae and community-acquired respiratory distress syndrome toxin. A primate model. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018;58:253-60.
3. Jiang Z, Li S, Zhu C, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infections: pathogenesis and vaccine development. *Pathogens*. 2021;10:119.
4. Clemmons NS, Jordan NN, Brown AD, et al. Outbreak of Chlamydia pneumoniae infections and X-ray-confirmed pneumonia in army trainees at Fort Leonard Wood, Missouri, 2014. *Mil Med*. 2019;184:e196-9.
5. Kim CH, Lee J. *Mycoplasma pneumoniae* pleural effusion in adults. *J Clin Med*. 2022;11:1281.
6. Ramien ML. Reactive infectious mucocutaneous eruption: Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis and other parainfectious eruptions. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46:420-9.
7. Liu J, Li Y. Thrombosis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection (review). *Exp Ther Med*. 2021;22:967.
8. Berentsen S. New insights in the pathogenesis and therapy of cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia. *Front Immunol*. 2020;11:590.
9. Huang C, Huang PT, Yao JY, et al. Pooled analysis of nuclear acid sequence-based amplification for rapid diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Clin Lab Anal*. 2019;33:e22879.
10. Leal Jr SM, Totten AH, Xiao L, et al. Evaluation of commercial molecular diagnostic methods for detection and determination of macrolide resistance in Mycoplasma pneumoniae. *J Clin Microbiol*. 2020;58:e00242-20.
11. Oishi T, Ouchi K. Recent trends in the epidemiology, diagnosis, and treatment of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *J Clin Med*. 2022;11:1782.
12. Wang G, Wu P, Tang R, et al. Global prevalence of resistance to macrolides in *Mycoplasma pneumoniae*: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77:2353-63.
13. Magri V, Perletti G, Stamatiou K, et al. Lithogenic potential of ureaplasma in chronic prostatitis. *Urol Int*. 2021;105:328-33.
14. Schwab NR, Young NE, Nzenwata DU, et al. Characterization of virulence-associated traits in *Mycoplasma penetrans* strains acting as likely etiological agents of idiopathic non-gonococcal urethritis. *J Infect Dis*. 2023. [Epub ahead of print.]
15. Richardson D, Lewis DA, Jeoffreys NJ, et al. *Mycoplasma genitalium* coinfection in men with symptomatic gonococcal urethritis. *Sex Transm Infect*. 2021;97:363-7.
16. Waites KB, Crabb DM, Ratliff AE, et al. Latest advances in laboratory detection of *Mycoplasma genitalium*. *J Clin Microbiol*. 2023. [Epub ahead of print.]
17. Ahmadi MH. Resistance to tetracyclines among clinical isolates of Mycoplasma hominis and Ureaplasma species: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76:865-75.
18. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, et al. 2021 European guideline on the management of Mycoplasma genitalium infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:641-50.
19. Broad CE, Furegato M, Harrison MA, et al. High prevalence of coinfection of azithromycin-resistant *Mycoplasma genitalium* with other STIs: a prospective observational study of London-based symptomatic and STI-contact clinic attendees. *Sex Transm Infect*. 2021;97:63-8.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

294 ENFERMEDADES CAUSADAS POR CLAMIDIAS

HILARY E. L. RENO Y WILLIAM M. GEISLER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Las clamidias son bacterias intracelulares obligadas que causan una variedad de enfermedades humanas y animales, y mucha morbilidad. Dentro del género *Chlamydia* hay ahora 11 especies validadas: *C. trachomatis, C. pneumoniae, C. psittaci, C. abortus, C. avium, C. caviae, C. felis, C. gallinacea, C. muridarum, C. pecorum* y *C. suis.*[1] *C. trachomatis* se clasifica en las biovariedades del tracoma y del linfogranuloma venéreo (LGV).

Organismo patógeno

Las clamidias tienen una estructura de pared celular gramnegativa que consta de una membrana externa que contiene lipopolisacárido y una membrana citoplásmica interna. La membrana externa contiene una única proteína mayor de 40 kDa (OmpA, también conocida como MOMP) y dos proteínas menores, ricas en cisteína, asociadas a la membrana externa (OmcA y OmcB). Mediante enlaces disulfuro intermoleculares e intramoleculares, estas proteínas forman un complejo que les proporciona rigidez estructural.

Las clamidias tienen genomas pequeños (*C. trachomatis* contiene 894 genes codificantes de proteínas, y *C. pneumoniae,* 1.052). La mayoría de las cepas de *C. trachomatis* y algunas de *C. psittaci* contienen un plásmido críptico de 7 kb.

Las clamidias solo crecen dentro de vacuolas intracelulares rodeadas de una membrana, denominadas inclusiones, que aíslan el organismo de los ambientes extracelular y citoplásmico. Todas las clamidias comparten un ciclo de desarrollo bifásico distinto (fig. 294-1), que incluye una forma infecciosa extracelular, metabólicamente inactiva (un cuerpo elemental), y una forma replicativa intracelular (un cuerpo reticulado). Los estudios *in vitro* han demostrado que las clamidias pueden entrar en un estado persistente en determinadas condiciones (p. ej., tratamiento con penicilina, bajo el efecto de determinadas citocinas, restricción de determinados nutrientes) en el que tienen una actividad metabólica reducida y pueden ser más refractarias al tratamiento con antibióticos. Las clamidias no sintetizan trifosfato de adenosina, por lo que dependen de la célula huésped para conseguir nutrientes que satisfagan sus necesidades energéticas.

BIOPATOLOGÍA

Los macrófagos son las principales células huésped del biovar *C. psittaci* y del linfogranuloma venéreo de *C. trachomatis,* mientras que las principales células huésped del biovar tracoma de *C. trachomatis* y de las cepas de *C. pneumoniae* son las células epiteliales columnares de las mucosas. El tropismo por la célula huésped se correlaciona con el tipo de inflamación desencadenado por las clamidias. El biovar linfogranuloma venéreo y *C. psittaci* producen una inflamación granulomatosa, característica de las reacciones de hipersensibilidad retardada. La biovariedad del tracoma produce exudado neutrofílico durante la infección aguda e infiltración mononuclear en la submucosa con formación de folículos linfoides durante estadios posteriores de la infección.

Las clamidias producen ambas respuestas inmunitarias, humoral y celular. La infección puede persistir o recidivar incluso después del desarrollo de una respuesta inmunitaria adaptativa, lo que indica que el organismo ha desarrollado estrategias de evasión inmunitaria. Las infecciones persistentes o recurrentes pueden provocar respuestas inmunitarias celulares inflamatorias que causan lesión tisular.

ENFERMEDADES POR CLAMIDIAS

Las clamidias causan una amplia gama de enfermedades humanas (tabla 294-1).

CHLAMYDIA TRACHOMATIS

C. trachomatis es una causa común de infección bacteriana en humanos y es responsable de una importante morbilidad en todo el mundo. Los aislados de *C. trachomatis* se han diferenciado en 18 serovares principales (es decir, tipos de OmpA), basándose en las variaciones de OmpA que pueden identificarse en la reactividad cruzada del antígeno en la prueba de microinmunofluorescencia. Las principales enfermedades causadas por *C. trachomatis* son el tracoma, causado por los serovares A, B, Ba y C; las enfermedades de transmisión sexual y perinatal, causadas por los serovares D a K (y, en raras ocasiones, por los serovares B y Ba), y el linfogranuloma venéreo de transmisión sexual, causado por los serovares L1, L2, L2a y L3. La secuenciación del gen *ompA* ha llevado al reconocimiento de más variantes de OmpA, incluida la L2b.

El tracoma es endémico en las zonas en desarrollo del mundo. En comparación, las infecciones por *C. trachomatis* de transmisión sexual y perinatal, incluidas las clamidiosis del linfogranuloma venéreo, se producen en todo el mundo.

TRACOMA

EPIDEMIOLOGÍA

El tracoma es una conjuntivitis folicular crónica. Se desconoce la incidencia global, pero la Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que 21,4 millones de personas padecen tracoma activo. El tracoma es endémico en más de 44 países y se calcula que 137 millones de personas viven en zonas donde el tracoma es endémico. El tracoma es especialmente común en las zonas pobres del África subsahariana, donde su prevalencia en niños puede superar el 40%.

El tracoma es la causa prevenible de ceguera más común en todo el mundo, y afecta a 1,9 millones de personas según estimaciones de la OMS. El tracoma activo se produce con frecuencia en los primeros años de vida. La inflamación producida por el tracoma recurrente o persistente puede llevar a la cicatrización conjuntival, que a la larga puede causar lesión corneal y ceguera en etapas posteriores de la vida. Las serovariedades de

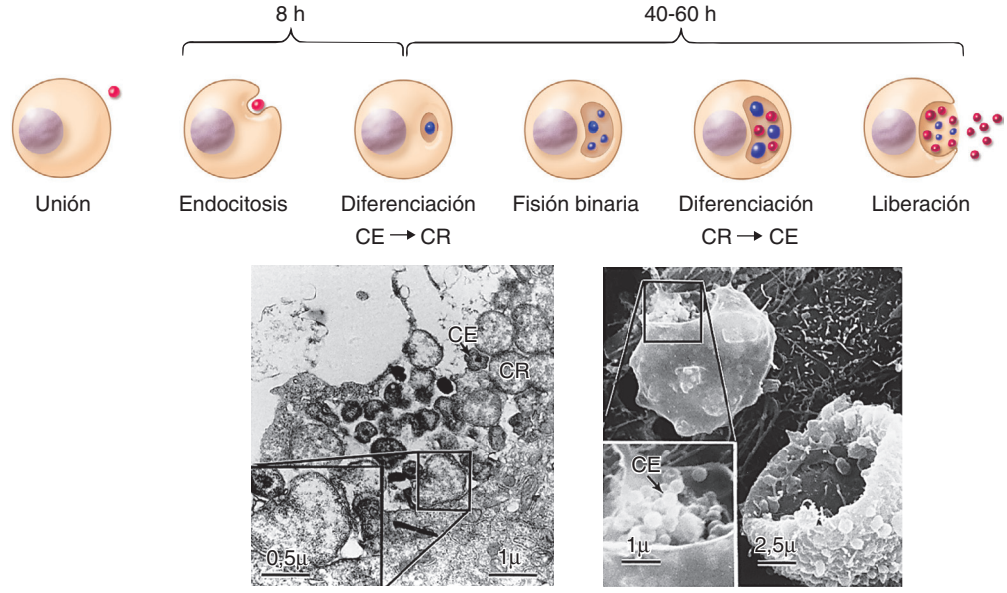

FIGURA 294-1. Ciclo de desarrollo de las clamidias. El *panel superior* muestra el ciclo de desarrollo común a todas las clamidias. Los *puntos rojos* representan los cuerpos elementales (CE), y los *puntos azules,* los cuerpos reticulados (CR). Las clamidias infectan las células eucarióticas por múltiples mecanismos de unión. Después de la unión, los CR se introducen en la célula dentro de una vacuola rodeada de membrana que permanece sin fusionarse con los lisosomas. Los CE se reorganizan dentro de los CR y se replican de modo asincrónico de 8 a 12 veces, con un tiempo de duplicación de 2 a 3 h. Al finalizar el ciclo de crecimiento, los CR revierten a CE y cada inclusión produce de 100 a 1.000 nuevos CE infecciosos. El *cuadro inferior izquierdo,* una microfotografía electrónica de transmisión tomada 40 h después de la infección, muestra los CR grandes y los CE más pequeños, que tienen una estructura nucleoide condensada en el interior de su citoplasma. El *cuadro inferior derecho,* una microfotografía electrónica de barrido tomada 60 h después de la infección, muestra una vacuola rodeada de membrana que contiene muchos CE que salen de una célula HeLa infectada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 294-1 PRINCIPALES ENFERMEDADES CAUSADAS POR CLAMIDIAS EN SERES HUMANOS, Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO ASOCIADAS

ESPECIE	SEROVARIEDAD	ENFERMEDAD	RUTA DE TRANSMISIÓN	DIAGNÓSTICO	PREVENCIÓN
C. trachomatis	A-C	Tracoma	Fómites, moscas domésticas con marcada atracción por los ojos	Criterios clínicos o cultivo/NAAT	Estrategia SAFE
	D-K	Uretritis, cervicitis, proctitis, epididimitis, EIP	Contacto sexual	NAAT	Abstinencia o monogamia, educación, uso de preservativos, tratamiento de la pareja
	D-K	Conjuntivitis de inclusión, neumonía del lactante	Contacto perinatal	Cultivo, AFD, NAAT	Cribado prenatal de clamidia: tratamiento de las madres infectadas
	L1-L3	Linfogranuloma venéreo	Contacto sexual	NAAT con tipificación OmpA, cultivo o serología	Abstinencia o monogamia, educación, uso de preservativos, tratamiento de la pareja
C. pneumoniae	Una	Infecciones del tracto respiratorio superior, neumonía atípica, exacerbaciones del asma	Gotículas respiratorias	Serología o cultivo/PCR	Ninguna
C. psittaci	Varias	Psitacosis, neumonía atípica, enfermedad febril	Secreciones aerosolizadas de las aves, polvo	Serología	Cuarentena y clortetraciclina en las aves importadas, evitación o precauciones en relación con los sujetos en riesgo

AFD, prueba de anticuerpos por fluorescencia directa; EIP, enfermedad inflamatoria pélvica; NAAT, prueba de amplificación de ácidos nucleicos; OmpA, proteína de la membrana externa; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SAFE, estrategia recomendada por la Organización Mundial de la Salud: acrónimo de cirugía (*surgery;* para la triquiasis), antimicrobianos (tratamiento periódico amplio de ámbito comunitario), higiene facial (*facial cleanliness*) y mejora medioambiental (*environmental improvement*).

C. trachomatis que producen tracoma se transmiten por contacto directo con los dedos o fómites (p. ej., toallas, pañuelos) contaminados con secreción ocular procedente de una persona infectada o por moscas domésticas con atracción por los ojos. Debido a este modo de transmisión, con frecuencia el tracoma se agrupa en familias. Los factores de riesgo del tracoma incluyen una mala higiene facial, acceso limitado al agua, malas condiciones higiénicas, proximidad a otras personas infectadas o a un área con gran densidad de moscas domésticas con marcada atracción por los ojos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las dos fases de la enfermedad del tracoma pueden solaparse. Inicialmente, el tracoma comienza como una conjuntivitis folicular inflamatoria (es decir, tracoma activo). Al evertir el párpado superior, se pueden observar folículos linfoides de color blanco a amarillo pálido en la superficie de la conjuntiva tarsal superior y también la presencia de papilas entre los folículos. Asimismo, puede verse una secreción ocular mínima acuosa o mucoide. En el tracoma activo más grave, la conjuntiva puede estar engrosada y edematosa. Posteriormente, la inflamación conjuntival puede progresar hasta causar cicatrización de la conjuntiva tarsal superior (estadio cicatricial de la enfermedad). La cicatrización deforma el párpado y puede dar lugar a la inversión hacia dentro de las pestañas, que puede producir abrasión corneal (triquiasis). Con el tiempo, la triquiasis causa edema corneal, ulceración, vascularización (paño corneal), cicatrización y opacificación. El daño corneal provoca una disminución de la visión o ceguera, sobre todo en adultos jóvenes y personas de mediana edad. La conjuntivitis viral (p. ej., por adenovirus; cap. 333) se presenta de forma similar al tracoma activo, pero es autolimitada y suele resolverse en 1 semana. El tracoma se puede complicar por superinfección con otros patógenos bacterianos (p. ej., *Haemophilus influenzae*), lo que debe considerarse cuando haya presente secreción ocular purulenta o una inflamación importante de la conjuntiva bulbar.

DIAGNÓSTICO

Dado que la mayoría de los casos de tracoma se producen en los países en vías de desarrollo sin acceso a pruebas de laboratorio o a los recursos necesarios, con frecuencia el tracoma se diagnostica clínicamente a tenor de los hallazgos del tracoma activo (folículos en la conjuntiva tarsal superior o un engrosamiento inflamatorio muy pronunciado de la conjuntiva tarsal) o enfermedad cicatricial. Cuando se dispone de laboratorios, la detección de *C. trachomatis* mediante amplificación del ácido nucleico es la prueba de diagnóstico más sensible, proporciona pruebas definitivas de tracoma activo y puede identificar la infección en sujetos con pruebas clínicas mínimas de tracoma activo. En los adultos con cicatrices tardías, *C. trachomatis* no suele detectarse con ninguno de estos ensayos.

TRATAMIENTO

El tracoma activo se trata mejor con una dosis única oral de azitromicina (20 mg/kg; máximo de 1 g),[A1] que también trata los lugares extraoculares, como la nasofaringe, que pueden estar infectados en los niños pequeños. Una alternativa menos adecuada es la pomada oftálmica de tetraciclina (dos veces al día durante 6 semanas), pero su eficacia depende de la adherencia y puede verse limitada por efectos secundarios, como la irritación ocular.

La intervención quirúrgica es el único tratamiento eficaz para la triquiasis. La cirugía de rotación de párpados evita que las pestañas rocen la córnea, previniendo así la ceguera y otros síntomas no visuales. Por desgracia, la triquiasis puede reaparecer tras la cirugía en un 10-30% de los pacientes.

PREVENCIÓN

La OMS se ha comprometido a eliminar la ceguera por tracoma en el año 2030 y recomienda que todos los países con tracoma endémico adopten la estrategia SAFE: cirugía (*surgery;* para la triquiasis), antimicrobianos (tratamiento periódico amplio de ámbito comunitario), higiene facial y mejora medioambiental (*environmental improvement*). El tratamiento masivo de una comunidad con azitromicina oral en dosis única es seguro, puede reducir drásticamente la prevalencia de la infección hasta 1 año después del tratamiento y reduce la mortalidad en los niños.[A2] En las áreas de tracoma endémico se recomienda tratamiento anual con azitromicina. Sin embargo, el tracoma puede reaparecer tras un tratamiento masivo, debido, en parte, a la disminución de la inmunidad de rebaño. El tratamiento masivo repetido (cada pocos meses) proporciona protección de grupo a toda la comunidad.[A3]

Es improbable que el tratamiento antibiótico en masa como única intervención para la eliminación del tracoma tenga éxito si no se abordan otros factores que facilitan la transmisión. El lavado de la cara y una buena higiene ayudan a reducir el riesgo de transmisión por medio del contacto con los dedos y las moscas. Unas mejores condiciones medioambientales mediante medidas que reduzcan la densidad de moscas en los hogares y la comunidad, una mejor gestión de los residuos y el acceso a agua limpia también pueden limitar la transmisión. La mejora de las condiciones socioeconómicas de una comunidad se correlaciona con un descenso de la prevalencia del tracoma.

INFECCIONES POR CLAMIDIA DE TRANSMISIÓN SEXUAL

EPIDEMIOLOGÍA

La clamidia es la infección de transmisión sexual bacteriana más prevalente en EE. UU. Alrededor de 1,6 millones de infecciones fueron notificadas a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en 2020.[2] El número de casos notificados ha aumentado desde que se implantó un programa de detección de la clamidia,[3] pero los datos también respaldan un aumento real del número de casos. Teniendo en cuenta la infradeclaración y las pruebas de detección insuficientes, los CDC estiman que cada año se producen más de 2,8 millones de nuevas infecciones por clamidia en EE. UU.

Las mayores tasas de prevalencia de la clamidia se han asociado con adolescentes y adultos jóvenes sexualmente activos de menor edad, así como con parejas sexuales nuevas o múltiples. La prevalencia es mayor en el sureste de EE. UU. La prevalencia de la clamidia es mayor en las mujeres que en los hombres, pero no está claro si esta mayor prevalencia se debe a unas tasas de detección más elevadas en las mujeres o a que estas pueden ser más susceptibles a la adquisición o persistencia de la infección. El coste total estimado atribuible a la enfermedad clamidial en EE. UU. supera los 691 millones de dólares anuales.[4] Desde una perspectiva mundial, la OMS estima que cada año se producen aproximadamente 127 millones de nuevos casos de clamidia. Además de los efectos adversos sobre la salud reproductiva de las mujeres, la clamidia tiene un impacto importante sobre los resultados prenatales y perinatales, y facilita la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Uretritis

C. trachomatis es una de las causas más comunes de uretritis no gonocócica (cap. 264) en los hombres,[5] y es responsable de entre el 20 y el 50% de los casos. Aunque la mayoría de los hombres con uretritis por clamidias no tienen síntomas, los estudios en ámbitos de

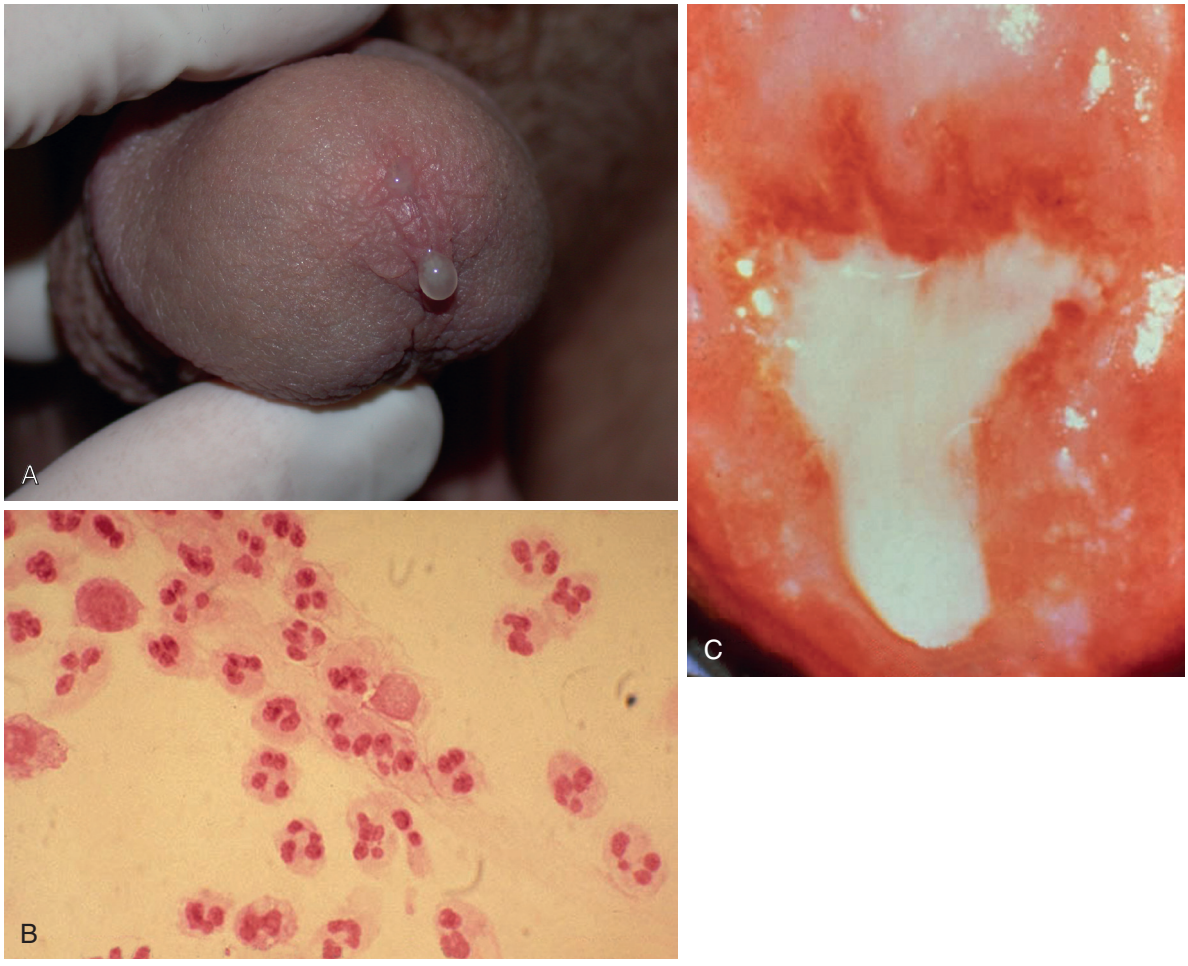

FIGURA 294-2. Manifestaciones clínicas de la infección genital por *Chlamydia trachomatis*. A. Secreción uretral turbia de uretritis. **B.** Tinción de Gram de muestra uretral que revela hallazgos de uretritis no gonocócica: dos o más células polimorfonucleares por campo de inmersión en aceite (×1.000) y ausencia de diplococos gramnegativos intracelulares. **C.** Secreción endocervical purulenta de cervicitis mucopurulenta. (**A**, por cortesía de James Sizemore, MD. **B** y **C**, tomados de *Practitioner's Handbook for the Management of Sexually Transmitted Disease.* Reproducido a partir de http://depts.washington.edu/handbook.)

alta prevalencia (p. ej., clínicas de enfermedades de transmisión sexual) han declarado que del 40 al 60% de los hombres con uretritis por clamidias son sintomáticos. Los síntomas más frecuentes son molestias uretrales (prurito o dolor) al orinar y secreción uretral. En la exploración puede verse una cantidad de ligera a moderada de secreción uretral transparente o turbia/mucoide (rara vez es purulenta) (fig. 294-2A). A veces, la secreción uretral solo se hace evidente tras presionar la uretra sin soltar desde la base del pene hasta el glande; esta maniobra debe tenerse en cuenta en los hombres que refieren síntomas uretrales sin secreción uretral en la inspección inicial.

En las mujeres también se produce uretritis por *C. trachomatis,* y pueden estar asintomáticas o acudir con un síndrome uretral agudo caracterizado por disuria, poliuria y/o piuria. Este síndrome uretral agudo imita una infección urinaria (cap. 263), y debe sospecharse la presencia de clamidia en mujeres con piuria, pero nitrito en orina negativo y/o urocultivo negativo, especialmente en adolescentes y adultas jóvenes sexualmente activas. Puede observarse una discreta secreción uretral. Debe considerarse el examen pélvico en mujeres con sospecha de uretritis por clamidia para buscar otros hallazgos clínicos de clamidia (p. ej., cervicitis).

Epididimitis

La clamidia puede propagarse de la uretra al epidídimo y causar epididimitis,[6] que se da hasta en un 1% de los hombres infectados por clamidia. En los hombres menores de 35 años, *C. trachomatis* es la principal causa de epididimitis; en comparación, la infección urinaria complicada (cap. 263) con uropatógenos es una causa más común en los hombres mayores de 35 años, especialmente en los hombres con trastornos prostáticos (cap. 114). Los síntomas suelen incluir dolor testicular unilateral con eritema e inflamación escrotal. En la exploración, la inflamación palpable y la sensibilidad del epidídimo pueden ir acompañadas de sensibilidad testicular, eritema e inflamación escrotal, secreción uretral o hidrocele.

Cervicitis

C. trachomatis es responsable hasta del 50% de los casos de cervicitis. La mayoría de las mujeres con infección endocervical por clamidia son asintomáticas. Cuando están presentes, los síntomas suelen ser leves e inespecíficos, como flujo vaginal, hemorragia vaginal intermenstrual, disuria y dolor durante el coito (dispareunia). En el examen pélvico, hasta el 13% de las mujeres con infección cervical por clamidia asintomática presentan cervicitis mucopurulenta (fig. 294-2C), que se caracteriza por una secreción endocervical purulenta o turbia visible en el canal endocervical o en la punta de un hisopo endocervical. Una proporción similar puede tener sangrado endocervical, que se induce con facilidad al introducir la torunda a través del orificio del cuello uterino. Los hallazgos inespecíficos pueden incluir secreción vaginal y ectopia edematosa (área de color rojo más oscuro del epitelio cilíndrico visible sobre la cara del cuello uterino).

Enfermedad inflamatoria pélvica

Las clamidias pueden diseminarse desde el cuello uterino al endometrio (y causar endometritis), trompas de Falopio (y causar salpingitis) y peritoneo (y causar peritonitis o perihepatitis).[7] Estas infecciones del tracto genital superior se denominan colectivamente enfermedad inflamatoria pélvica (EIP; caps. 264 y 275). Las estimaciones de la proporción de infecciones cervicales por clamidia que evolucionan a enfermedad inflamatoria pélvica varían mucho, pero suelen ser del 10 al 35%. La mayoría de los casos son subclínicos o silentes. Los síntomas de la enfermedad inflamatoria pélvica incluyen dolor pélvico o abdominal bajo (especialmente durante la menstruación o las 2 primeras semanas del ciclo menstrual) y náuseas. La fiebre es menos frecuente. Los hallazgos en la exploración física incluyen sensibilidad al movimiento cervical y sensibilidad del útero o los anexos. Aunque la mayoría de los casos de enfermedad inflamatoria pélvica por clamidia se deben a la progresión natural de la infección, también pueden producirse después del parto o tras la interrupción del embarazo.

Complicaciones durante el embarazo

Algunas pruebas sugieren que la infección genital por clamidia durante el embarazo puede provocar resultados adversos, como parto prematuro, bajo peso al nacer, aborto espontáneo y mortinato,[8] pero los datos son contradictorios.[9] Debido a que la prevalencia de clamidia en adolescentes embarazadas y en adultas jóvenes en EE. UU. puede ser alta (> 5%), la morbilidad potencial asociada con clamidia transmitida perinatalmente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

es considerable. Los neonatos expuestos a *C. trachomatis* durante el paso por el canal del parto pueden desarrollar conjuntivitis de inclusión (entre un 20 y un 40%) o neumonía (entre un 10 y un 20%).

Proctitis

La proctitis causada por tipos de *C. trachomatis* OmpA no linfogranuloma venéreo suele ser asintomática. Los sujetos con proctitis aguda sintomática pueden referir dolor rectal o hemorragia, tenesmo, prurito, secreción rectal o diarrea. La anoscopia o la sigmoidoscopia pueden revelar una mucosa friable y secreción mucoide o mucopurulenta.

Conjuntivitis

Rara vez puede producirse una conjuntivitis aguda folicular en adolescentes o adultos con infección genital por clamidias. El presunto modo de adquisición es la autoinoculación con secreciones genitales infectadas. La presentación clínica típica es una infección subaguda o indolente caracterizada por enrojecimiento conjuntival unilateral, secreción ocular mucoide o mucopurulenta, sensación de cuerpo extraño y adenopatía preauricular.

Infección orofaríngea

La presencia de *C. trachomatis* en la orofaringe de sujetos sexualmente activos suele ser asintomática en la mayoría de los casos. *C. trachomatis* puede transmitirse de las zonas orofaríngeas al tracto genital, lo que justifica el tratamiento de la clamidia orofaríngea. No obstante, dado que la prevalencia de estas es muy baja en la mayoría de las poblaciones y que la significación clínica de *C. trachomatis* detectada en la orofaringe no está clara, su cribado orofaríngeo sistemático no se recomienda.

Linfogranuloma venéreo

El linfogranuloma venéreo es una infección de transmisión sexual causada por los serovares invasivos de *C. trachomatis* linfogranuloma venéreo OmpA. A diferencia de la infección por otras cepas clamidiales, el linfogranuloma venéreo es una infección sistémica más invasiva que afecta al tejido linfoide (causando linfoadenitis) y puede ser ulcerativa. El linfogranuloma venéreo es endémico en algunas zonas de África, India, el Sudeste Asiático, Sudamérica y el Caribe. También es una de las principales causas de proctitis y proctocolitis en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres en Europa y Norteamérica.

En la fase inicial (de 3 a 30 días después de la adquisición) del linfogranuloma venéreo genital pueden desarrollarse una o varias lesiones cutáneas primarias en la mucosa genital o la piel adyacente en forma de pápula, úlcera o lesión herpetiforme. La lesión suele ser asintomática y pasa desapercibida, pero puede ser erosiva; cura rápidamente sin dejar cicatriz. El linfogranuloma venéreo genital precoz también puede manifestarse como un síndrome inflamatorio inespecífico (p. ej., uretritis y cervicitis), similar a la infección por otras cepas clamidiales. De 2 a 4 semanas después, el linfogranuloma genital puede evolucionar a un síndrome inguinal, caracterizado por una linfoadenopatía inguinal dolorosa y eritematosa (bubones) y manifestaciones sistémicas, como fiebre, cefalea, artralgias, mialgias y leucocitosis. Los bubones suelen ser unilaterales; alrededor de un tercio se rompen espontáneamente, drenan pus y pueden complicarse con fístulas o tractos sinusales. Los bubones no rotos suelen curarse.

El linfogranuloma venéreo también puede manifestarse como un síndrome anogenital con proctitis invasiva. Entre un 20 y un 30% de los pacientes no presentan síntomas, pero los síntomas comunes incluyen fiebre, tenesmo, prurito anal y una secreción rectal, que puede ser mucoide o, con menor frecuencia, mucopurulenta o sanguinolenta. La mucosa rectal es friable, con múltiples ulceraciones superficiales, y la biopsia puede revelar granulomas submucosos y abscesos de las criptas. Estos hallazgos clínicos e histopatológicos se asemejan a la enfermedad de Crohn (cap. 127).

DIAGNÓSTICO

Las infecciones por *C. trachomatis* son difíciles de diagnosticar clínicamente. La mayoría de las infecciones son asintomáticas. Los síntomas o signos, cuando están presentes, son inespecíficos. Con frecuencia se encuentran leucocitos en una tinción de Gram de un frotis uretral (fig. 294-2B) o rectal o en un montaje vaginal húmedo, pero estos hallazgos no pueden distinguir de forma fiable la clamidia de otras infecciones de transmisión sexual (cap. 264). El diagnóstico definitivo se basa en la detección del organismo mediante pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, en un hisopo genital o rectal realizado por un clínico, en muestras recogidas de forma no invasiva (orina de primera toma o un hisopo vaginal o rectal recogido por el propio paciente) o en material infectado en pacientes con linfogranuloma venéreo.[10] Actualmente, la serología tiene una utilidad clínica limitada.

Las pruebas de amplificación del ácido nucleico no solo confirman el diagnóstico clínico en pacientes con manifestaciones clínicas, sino que también detectan la infección en individuos sin síntomas. Los CDC recomiendan el cribado anual de la clamidia para las mujeres sexualmente activas menores de 25 años, así como para las mujeres mayores con factores de riesgo (p. ej., nuevas o múltiples parejas sexuales), los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y las personas transexuales.[A4,11,12] Las muestras recomendadas para el cribado son la orina de primera captura en los varones y los frotis vaginales en las mujeres. El cribado de clamidia en mujeres reduce la tasa de enfermedad inflamatoria pélvica (cap. 264). No se recomienda el cribado universal de la clamidia en los hombres que tienen relaciones sexuales con mujeres. Las pruebas selectivas de clamidia también son adecuadas en lugares con prevalencias elevadas (p. ej., clínicas de infecciones de transmisión sexual, centros penitenciarios), para hombres de alto riesgo o para hombres que presenten síntomas. Sin embargo, aunque las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos pueden confirmar la presencia de *C. trachomatis,* no confirman el tipo OmpA; para confirmar el linfogranuloma venéreo, debe realizarse una tipificación OmpA específica.

TRATAMIENTO

C. trachomatis es sensible a las tetraciclinas, los macrólidos y algunas quinolonas (ofloxacino y levofloxacino, pero no ciprofloxacino). El tratamiento recomendado por los CDC para la clamidia no complicada en personas no embarazadas es la doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días); la azitromicina (1 g por vía oral en una sola dosis) es una alternativa, pero tiene una tasa de curación de la clamidia urogenital aproximadamente un 5% inferior en comparación con la doxiciclina.[A5] Para la clamidia rectal, 1 semana de doxiciclina (100 mg dos veces al día) también es significativamente más eficaz que una dosis única de azitromicina.[A6-A8] Otro régimen de tratamiento alternativo para las personas no embarazadas infectadas por clamidia es el levofloxacino (500 mg por vía oral una vez al día durante 7 días).

Sin embargo, la adherencia al tratamiento es mayor con la azitromicina en dosis única, por lo que puede considerarse para personas en las que la adherencia al régimen de doxiciclina sea una preocupación.[13] Debido a su seguridad en las mujeres embarazadas, la azitromicina es también el tratamiento recomendado para las mujeres embarazadas infectadas por clamidia.

La epididimitis por *C. trachomatis* y la enfermedad inflamatoria pélvica deben tratarse con doxiciclina (100 mg dos veces al día) durante 10 y 14 días, respectivamente. Dado que el tratamiento de estos síndromes suele ser empírico antes de disponer de los resultados de las pruebas (cap. 264), la ceftriaxona (500 mg por vía intramuscular en una dosis única) se añade a la doxiciclina para cubrir la gonorrea, y el metronidazol (500 mg por vía oral dos veces al día durante 14 días) también se añade para la cobertura de bacterias anaerobias en la enfermedad inflamatoria pélvica.

El linfogranuloma venéreo debe tratarse con doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días) durante 3 semanas. Algunos expertos recomiendan la azitromicina (1 g por vía oral semanalmente durante 3 semanas) como alternativa.[A9] Las infecciones por clamidias en los lactantes se tratan con eritromicina base a razón de 50 mg/kg/día p.o. divididos en cuatro dosis diarias durante 14 días; los datos con respecto a otros macrólidos son limitados, aunque un ciclo oral más breve con azitromicina, 20 mg/kg/día, puede ser eficaz.

PREVENCIÓN

La educación y la provisión de preservativos son medidas preventivas que deben acompañar al tratamiento de la infección por clamidia. Las parejas sexuales (incluidas las actuales y las de los 60 días anteriores) y los padres de bebés infectados por clamidia deben ser evaluados y tratados empíricamente. El tratamiento facilitado a la pareja, por el cual se ofrece a los pacientes infectados con clamidia medicación o una receta para que se la den a sus parejas sexuales o los médicos proporcionan medicación a los contactos sin haber realizado la exploración, puede reducir el riesgo de infección recurrente por clamidia. Los pacientes y sus parejas deben permanecer en abstinencia hasta que se complete el tratamiento.

El cribado sistemático de la clamidia puede reducir el riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica en mujeres jóvenes sexualmente activas. No existe ninguna vacuna contra la clamidia, pero se están investigando varias.

PRONÓSTICO

Se recomienda una prueba de curación (4 semanas después de finalizar el tratamiento contra la clamidia) de forma rutinaria solo para las mujeres embarazadas, pero también debe considerarse si se sospecha de falta de adherencia al tratamiento o si persisten los síntomas. La clamidia recurrente se produce aproximadamente en el 10-20% de las personas infectadas por clamidia a los pocos meses del tratamiento, por lo que se recomienda repetir las pruebas de clamidia aproximadamente 3 meses después del tratamiento.

Los resultados de la clamidia genital no tratada incluyen la resolución espontánea (es decir, la eliminación inmunomediada en un 10-40% de los casos) y la persistencia de la infección; esta última puede ser subclínica o progresar a manifestaciones clínicas (p. ej., uretritis, cervicitis), que pueden permanecer sin complicaciones o dar lugar a una complicación (p. ej., enfermedad inflamatoria pélvica). Los datos en mujeres sugieren que hasta el 50% de las infecciones genitales por clamidia se resuelven al cabo de 1 año, pero un pequeño porcentaje (< 10%) puede persistir.

La artritis reactiva, caracterizada por la clásica tríada de infección desencadenante (p. ej., clamidia), conjuntivitis y artritis, puede complicar la infección por clamidias (cap. 244). Los casos de artritis reactiva desencadenada por clamidia son más probables

en varones, con una incidencia estimada de menos del 1% de los hombres que presentan uretritis por clamidia.

Hasta un 15% de los casos de epididimitis clamidial se complican con dolor crónico (cap. 26), que suele ser idiopático y a menudo no responde a los antibióticos. Otras complicaciones incluyen disminución de la fertilidad y, rara vez, absceso testicular. Las consecuencias a largo plazo de la enfermedad inflamatoria pélvica por clamidia incluyen la infertilidad, el embarazo ectópico y el dolor pélvico crónico.[14]

En las últimas fases de la infección genital por linfogranuloma venéreo, la fibrosis del tracto genital puede provocar complicaciones, como infertilidad, elefantiasis, estenosis, fístulas y esclerosis subcutánea. Las complicaciones tardías del linfogranuloma venéreo rectal incluyen estenosis rectales, fístulas anales y linforroides (crecimientos perianales de tejido linfático).

CHLAMYDIA PNEUMONIAE

Chlamydia pneumoniae[15] puede causar neumonía adquirida en la comunidad (cap. 85), infecciones del tracto respiratorio superior (bronquitis, faringitis, laringitis y sinusitis) y exacerbaciones de la bronquitis crónica y el asma. Los posibles vínculos con la ateroesclerosis, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple no están probados.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los adultos en EE. UU. y otros países desarrollados son seropositivos a *C. pneumoniae* y hasta el 80% en algunas poblaciones. La seroconversión se produce con frecuencia durante la infancia o la juventud y puede ser subclínica. Los estudios que incorporan el cultivo o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) sugieren que la infección no es infrecuente en niños menores de 5 años. Los CDC estiman que, en EE. UU., hay unas 300.000 infecciones por *C. pneumoniae* anuales. *C. pneumoniae* causa un síndrome de neumonía atípica, con una incidencia anual estimada de 1 caso por cada 1.000 habitantes; los estudios epidemiológicos sugieren un ciclo de 4 años de aumento de la incidencia de neumonía. Hasta el 10% de las neumonías adquiridas en la comunidad se atribuyen a *C. pneumoniae,* y no es infrecuente la coinfección con otros patógenos respiratorios, como *Streptococcus pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae.* Se cree que el microorganismo se adquiere por medio de inhalación de gotículas respiratorias infectadas de personas con enfermedad y posiblemente de portadores asintomáticos. Este modo de transmisión puede facilitar la diseminación de la infección entre los miembros del hogar y puede causar epidemias en poblaciones cerradas, como personas en cuarteles, residencias de ancianos y escuelas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones por *C. pneumoniae* se producen en niños, que con frecuencia tienen manifestaciones clínicas leves o son asintomáticos. Las manifestaciones clínicas son más evidentes en adultos, especialmente en personas de edad avanzada, que presentan la incidencia más alta de neumonía por *C. pneumoniae. C. pneumoniae* causa una neumonía atípica que suele ser de intensidad leve a moderada. El período de incubación puede ser de varias semanas y el comienzo de la enfermedad es gradual. Suele haber una tos no productiva que con frecuencia se ve precedida o acompañada por congestión nasal, dolor de garganta y ronquera. Puede producirse cefalea hasta en la mitad de los pacientes. Con menor frecuencia se producen fiebre y disnea. La infección por *C. pneumoniae* también puede presentarse como bronquitis aislada, sinusitis, laringitis o faringitis no exudativa. En la exploración física a menudo se oyen crepitaciones pulmonares localizadas o roncus.

En los pacientes con neumonía, la radiografía de tórax muestra neumonitis, la mayoría de las veces evidente como un único infiltrado subsegmentario del lóbulo inferior. El recuento leucocítico suele ser normal.

DIAGNÓSTICO

La infección por *C. pneumoniae* suele diagnosticarse mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de muestras respiratorias como parte de un panel de diagnóstico utilizado en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Una alternativa es la serología que muestra un aumento cuádruple de IgG a partir de sueros pareados o un único título elevado de IgM (>1:16) o IgG (>1:512).

TRATAMIENTO

Los regímenes de tratamiento recomendados para la neumonía adquirida en la comunidad (cap. 85) son eficaces para tratar la neumonía clamidial. Las opciones para *C. pneumoniae* documentada incluyen la azitromicina (500 mg el día 1 y luego 250 mg durante 4 días más), la doxiciclina (100 mg dos veces al día durante un máximo de 14 días), la claritromicina (500 mg dos veces al día durante 10 días) y el levofloxacino (750 mg al día durante 5 días). La respuesta clínica al tratamiento puede ser lenta y algunos pacientes pueden requerir uno nuevo. Las infecciones crónicas por *C. pneumoniae* pueden requerir tratamientos aún más prolongados (p. ej., 6 semanas), y en este contexto se ha sugerido la azitromicina bajo la orientación de un experto.

PRONÓSTICO

Los síntomas de las infecciones del tracto respiratorio superior por *C. pneumoniae* pueden prolongarse durante varias semanas, incluso con un tratamiento antibiótico adecuado. La inmunidad protectora puede no producirse tras la infección por *C. pneumoniae,* por lo que la reinfección es frecuente.

CHLAMYDIA PSITTACI

EPIDEMIOLOGÍA

C. psittaci infecta de forma natural a diversos mamíferos y aves. Las cepas de *C. psittaci* parecen ser específicas del hospedador, y la mayoría de las infecciones humanas están relacionadas con el contacto con un ave infectada.[16] La infección por *C. psittaci* en los humanos se denomina psitacosis, en parte porque la exposición a las aves psitácidas (loros, periquitos y periquitos crestados) está frecuentemente implicada en las infecciones. Sin embargo, dado que los casos humanos se han relacionado con la exposición a pinzones, palomas, faisanes, patos, pavos, pollos, gaviotas y otras aves, ornitosis puede ser un término más apropiado. En las aves, la enfermedad de la psitacosis abarca desde un estado de portador asintomático hasta una enfermedad sintomática leve, que se manifiesta por plumaje rizado, anorexia, escalofríos, disnea, diarrea o depresión. Las aves infectadas eliminan *C. psittaci* por la orina, heces o secreciones de sus picos u ojos. Las plumas y el entorno circundante se vuelven contaminados. La transmisión a los humanos se debe principalmente a la inhalación de secreciones aerosolizadas del ave o polvo. Las aves infectadas pueden eliminar el microorganismo durante meses. Rara vez se produce la transmisión de persona a persona.

La psitacosis humana es una infección rara, debido en parte a la alimentación de las aves, que incorpora antibióticos, y a la cuarentena obligatoria de las aves importadas. El número de casos de psitacosis en EE. UU. ha permanecido estable en los últimos 10 años, con menos de 10 casos confirmados notificados anualmente; se ha declarado, pero no se ha confirmado, un número mayor de casos. Los brotes se han atribuido a la exposición ocupacional en plantas de procesado de aves de corral. En 2014 se produjo en Nueva Gales del Sur un brote de psitacosis de origen nuevo, por exposición a membranas fetales equinas anómalas. Este brote indica que la exposición a los caballos puede ser un potencial factor de riesgo de psitacosis y pone de relieve la posibilidad de que los seres humanos contraigan la infección a partir de otros huéspedes mamíferos infectados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La psitacosis afecta inicialmente a los pulmones y después se disemina al sistema reticuloendotelial. El espectro clínico de la infección va de asintomática a fulminante, y las manifestaciones clínicas pueden parecerse a varias otras enfermedades sistémicas febriles inespecíficas, como la fiebre Q (cap. 302), la fiebre tifoidea (cap. 284) y la legionelosis (cap. 290). En contraste con la neumonía por *C. pneumoniae,* la psitacosis es más grave, con fiebre alta y ausencia o mínimos síntomas del tracto respiratorio superior.

Después de un período de incubación de 5 a 14 días, algunos pacientes pueden presentar una enfermedad inespecífica parecida a una virosis o a un síndrome semejante a la mononucleosis. La presentación más indicativa de psitacosis es una neumonía atípica aguda febril.[17] Los pacientes tienen inicialmente un comienzo abrupto de escalofríos con tiritona y una temperatura tan alta como 40,5 °C. Puede haber disociación pulso-temperatura (p. ej., temperatura elevada con pulso normal). Destacan los síntomas constitucionales, que incluyen cefalea, mialgias y artralgias. Una tos, por lo general seca, aparece temprano en la enfermedad y puede acompañarse de dolor torácico, que no suele ser pleurítico. La auscultación puede ser normal o revelar crepitantes bilaterales. Los hallazgos en la radiografía de tórax suelen ser más llamativos que los hallazgos de la exploración física; el hallazgo más común es la consolidación de un único lóbulo inferior, pero se han descrito múltiples placas bronconeumónicas localizadas, cambios difusos en vidrio esmerilado y patrón miliar. Se pueden ver pequeños derrames pleurales.

En la psitacosis se producen con frecuencia hallazgos extrapulmonares. La esplenomegalia es frecuente. Puede haber una ligera erupción maculopapular débilmente eritematosa, pálida (manchas de Horder), que se asemeja a las manchas rosas de la fiebre tifoidea, al igual que al eritema nudoso. Se pueden observar signos de hepatitis, endocarditis (cultivo negativo), pericarditis, miocarditis, meningoencefalitis, anemia hemolítica o coagulación intravascular diseminada. La infección por *C. psittaci* también se asocia a linfomas extraganglionares no digestivos de la zona marginal, como los oculares y los del sistema nervioso.

DIAGNÓSTICO

Debe sospecharse psitacosis en pacientes con una enfermedad febril (especialmente neumonía atípica) que manifiesten exposición a aves enfermas o importadas o que tengan contacto habitual con aves, como propietarios de aves, trabajadores en tiendas de animales, veterinarios, trabajadores en zoos y trabajadores de plantas de procesado de aves de corral. El diagnóstico se realiza mejor con serología. *C. psittaci*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Vorimore F, Hölzer M, Liebler-Tenorio EM, et al. Evidence for the existence of a new genus *Chlamydiifrater* gen. nov. inside the family Chlamydiaceae with two new species isolated from flamingo (*Phoenicopterus roseus*): *Chlamydiifrater phoenicopteri* sp. nov. and *Chlamydiifrater volucris* sp. nov. *Syst Appl Microbiol*. 2021;44:126200.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 2021. https://www.cdc.gov/std/statistics/2021/default.html. Accessed April 14, 2023.
3. Rönn MM, Tuite AR, Menzies NA, et al. The impact of screening and partner notification on chlamydia prevalence and numbers of infections averted in the United States, 2000-2015: evaluation of epidemiologic trends using a pair-formation transmission model. *Am J Epidemiol*. 2019;188:545-54.
4. Chesson HW, Spicknall IH, Bingham A, et al. The estimated direct lifetime medical costs of sexually transmitted infections acquired in the United States in 2018. *Sex Transm Dis*. 2021;48:215-21.
5. Dombrowski JC. Chlamydia and gonorrhea. *Ann Intern Med*. 2021;174:ITC145-60.
6. Sivaraj V, Ahamed A, Artykov R, et al. Epididymitis and its aetiologies in a central London sexual health clinic. *Int J STD AIDS*. 2021;32:96-9.
7. Hoenderboom BM, van Benthem BHB, van Bergen J, et al. Relation between *Chlamydia trachomatis* infection and pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and tubal factor infertility in a Dutch cohort of women previously tested for chlamydia in a chlamydia screening trial. *Sex Transm Infect*. 2019;95:300-6.
8. Ravindran J, Richardson BA, Kinuthia J, et al. Chlamydia, gonorrhea, and incident HIV infection during pregnancy predict preterm birth despite treatment. *J Infect Dis*. 2021;224:2085-93.
9. Yasuda S, Kyozuka H, Endo Y, et al. Association of chlamydia trachomatis infection with pregnancy outcomes among Japanese pregnant women: the Japan environment and children's study. *PLoS One*. 2022;17.
10. Morris SR, Bristow CC, Wierzbicki MR, et al. Performance of a single-use, rapid, point-of-care PCR device for the detection of *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, and *Trichomonas vaginalis*: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:668-76.
11. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70:1-187.
12. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, U.S. Preventive Services Task Force. et al. Screening for chlamydia and gonorrhea: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2021;326:949-56.
13. Geisler WM, Hocking JS, Darville T, et al. Diagnosis and management of uncomplicated chlamydia trachomatis infections in adolescents and adults: summary of evidence reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted infections treatment guidelines. *Clin Infect Dis*. 2022;74:S112-26.
14. Frock-Welnak DN, Tam J. Identification and treatment of acute pelvic inflammatory disease and associated sequelae. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2022;49:551-79.
15. Clemmons NS, Jordan NN, Brown AD, et al. Outbreak of Chlamydia pneumoniae infections and X-ray-confirmed pneumonia in army trainees at Fort Leonard Wood, Missouri, 2014. *Mil Med*. 2019;184:e196-9.
16. de Gier B, Hogerwerf L, Dijkstra F, et al. Disease burden of psittacosis in the Netherlands. *Epidemiol Infect*. 2018;146:303-5.
17. Li X, Xiao T, Hu P, et al. Clinical, radiological and pathological characteristics of moderate to fulminant psittacosis pneumonia. *PLoS One*. 2022;17.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

es un agente que requiere nivel 3 de bioprotección, debido a su estabilidad en el medioambiente y transmisión por aerosoles. Las infecciones por *C. psittaci* adquiridas en el laboratorio están bien documentadas, por lo que se desaconseja el cultivo. El diagnóstico serológico de la psitacosis se realiza demostrando: 1) un aumento de 4 veces o más en los anticuerpos fijadores del complemento o del factor inhibidor de la migración contra *C. psittaci* hasta un título de al menos 1:32 de sueros agudos a convalecientes recogidos con un intervalo de al menos 2 semanas (se recomiendan de 3 a 6 semanas), o 2) un título de IgM de 1:16 o más contra *C. psittaci* por el factor inhibidor de la migración.

TRATAMIENTO

La psitacosis sin tratamiento puede ser fatal, pero la mortalidad es rara con tratamiento antimicrobiano rápido. Debido al retraso en el diagnóstico de laboratorio, la terapia empírica debe proporcionarse sobre la base de la sospecha clínica. El régimen de tratamiento recomendado, basado en la experiencia clínica, es tetraciclina (500 mg cuatro veces al día) o doxiciclina (100 mg dos veces al día) durante 10-21 días. La azitromicina (250-500 mg al día durante 10-14 días) es una alternativa potencial de segunda línea si los pacientes no toleran los fármacos de tetraciclina. El tratamiento de la endocarditis incluye una terapia antibiótica prolongada y la consideración de la sustitución de la válvula.

PREVENCIÓN

La psitacosis epidémica es prevenible mediante un período de 30 días de cuarentena de todas las aves psitácidas importadas y su tratamiento con alimento que contenga clortetraciclina. El Department of Agriculture de EE. UU. recomienda prolongar el tratamiento durante otros 15 días después de la cuarentena. La prevención de la psitacosis epidémica y endémica se basa también en evitar la exposición o proteger del polvo o las secreciones corporales procedentes de las aves o de las áreas donde viven, así como en evitar la manipulación de aves enfermas. El saneamiento ambiental es otra medida preventiva importante, debido a la resistencia del organismo a la desecación.

PRONÓSTICO

La respuesta al tratamiento puede ser espectacular, con defervescencia y una marcada mejoría clínica en 24-48 h. La plena recuperación puede llevar varias semanas y se puede producir recidiva o reinfección.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Evans JR, Solomon AW, Kumar R, et al. Antibiotics for trachoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9:CD001860.

A2. Amza A, Kadri B, Nassirou B, et al. A cluster-randomized trial to assess the efficacy of targeting trachoma treatment to children. *Clin Infect Dis*. 2017;64:743-50.

A3. Lietman TM, Ayele B, Gebre T, et al. Frequency of mass azithromycin distribution for ocular chlamydia in a trachoma endemic region of Ethiopia: a cluster randomized trial. *Am J Ophthalmol*. 2020;214:143-50.

A4. Cantor A, Dana T, Griffin JC, et al. Screening for chylamidial and gonococcal infections: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;326:957-66.

A5. Páez-Canro C, Alzate JP, González LM, et al. Antibiotics for treating urogenital Chlamydia trachomatis infection in men and non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:CD010871.

A6. Dombrowski JC, Wierzbicki MR, Newman LM, et al. Doxycycline versus azithromycin for the treatment of rectal chlamydia in men who have sex with men: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2021;73:824-31.

A7. Mizushima D, Takano M, Uemura H, et al. Effectiveness of doxycycline 100 mg twice daily for 7 days and azithromycin 1 g single dose for the treatment of rectal *Chlamydia trachomatis* infection among men who have sex with men. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76:495-8.

A8. Lau A, Kong FYS, Fairley CK, et al. Azithromycin or doxycycline for asymptomatic rectal chlamydia trachomatis. *N Engl J Med*. 2021;384:2418-27.

A9. Blanco JL, Fuertes I, Bosch J, et al. Effective treatment of lymphogranuloma venereum proctitis with azithromycin. *Clin Infect Dis*. 2021;73:614-20.

295

SÍFILIS Y TREPONEMATOSIS NO SIFILÍTICAS

JODIE A. DIONNE Y KHALIL G. GHANEM

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

SÍFILIS

DEFINICIÓN

La sífilis, una enfermedad infecciosa crónica causada por la bacteria *Treponema pallidum,* subespecie *pallidum,* suele contraerse por contacto sexual con otra persona infectada. La sífilis destaca entre las enfermedades infecciosas por su amplia variedad de manifestaciones clínicas. Si no se trata, progresa a los estadios primario, secundario y terciario. Cuando existen lesiones, las etapas precoces o tempranas (los estadios primario y secundario) son infecciosas. La cicatrización espontánea de las lesiones precoces se produce seguida de un largo período de latencia. En alrededor del 30% de los pacientes no tratados, años después de la infección inicial se desarrollan enfermedades tardías del corazón, del sistema nervioso central o de otros órganos. La sífilis continúa siendo todo un reto clínico, debido a la variabilidad de sus manifestaciones.[1]

Organismo patógeno

El agente causal de la sífilis, *T. pallidum* subespecie *pallidum,* guarda estrecha relación con otras espiroquetas patógenas, como las causantes de la frambesía (*T. pallidum,* subespecie *pertenue*) y de la pinta (*Treponema carateum*). *T. pallidum* es una bacteria helicoidal pequeña, aproximadamente de 0,15 µm de ancho y de 6-15 µm de largo. El microorganismo tiene entre 6 y 14 espirales, y es ahusado por los extremos. Es demasiado fino para ser visible con el microscopio normal con tinción de Gram, pero puede visualizarse en preparaciones en fresco por microscopia de campo oscuro o en muestras fijadas con tinción de plata o métodos de anticuerpos fluorescentes.

A diferencia de la mayoría de las bacterias que tienen una membrana externa rica en proteínas, la membrana externa de *T. pallidum* parece estar compuesta predominantemente por fosfolípidos, con pocas proteínas de superficie expuestas. Esta estructura contribuye a la progresión de la sífilis, a pesar de que antígenos internos no expuestos en la superficie desencadenan una activa respuesta de anticuerpos, que es la base de las pruebas serológicas para su diagnóstico y tratamiento. Entre la membrana externa y la pared celular de peptidoglucanos hay seis fibrillas axiales, de las cuales tres están unidas por cada extremo y se solapan en el centro del microorganismo. Estas fibrillas son estructural y bioquímicamente similares a flagelos y, en parte, son responsables de la motilidad del microorganismo. Todos los aislamientos estudiados son antigénicamente similares y sensibles a la penicilina.

EPIDEMIOLOGÍA

Los únicos huéspedes naturales que se conocen de *T. pallidum* son el ser humano y algunos otros primates. Con excepción de la forma congénita, la sífilis se contrae casi exclusivamente por contacto estrecho con las lesiones infecciosas de sífilis primaria o secundaria (p. ej., chancros, placas mucosas, condilomas planos). La enfermedad se adquiere, en general, en el transcurso de las relaciones sexuales, incluidas las anogenitales y orogenitales. También hay ocasional transmisión parenteral cuando se comparten agujas contaminadas, si bien en estos casos resulta difícil descartar la transmisión sexual. Se ha documentado transmisión después de trasplante de órganos. El contagio por contacto con fómites es extremadamente infrecuente. La exposición laboral entre personal sanitario durante la exploración directa de lesiones cutáneas infectadas pocas veces provoca infección y, en EE. UU., el último caso notificado de sífilis transmitida por transfusión se produjo en 1966.

La sífilis es más frecuente en grandes ciudades y entre personas sexualmente activas. La tasa más alta se registra en hombres de edades comprendidas entre los 20 y los 34 años. En EE. UU., la mayor prevalencia se da en el oeste y el sur.[2]

La sífilis afecta por igual a todas las razas, grupos étnicos y clases sociales. En EE. UU., las tasas de incidencia de sífilis son unas 5 veces mayores en personas de raza negra que en blancos no hispanos. En 2020, más del 80% de los casos de sífilis precoz se registraron en hombres. En una estratificación en función de la información sobre parejas sexuales, en torno al 50% de los casos se produjeron entre hombres que indicaban que mantenían relaciones sexuales con otros hombres.

En general, la incidencia de la sífilis ha disminuido en todo el mundo a lo largo de más de 100 años, con excepción de los períodos de guerra o agitación social. Con la introducción del tratamiento con penicilina en 1943, la sífilis primaria y secundaria descendió rápidamente, hasta contabilizarse aproximadamente 4 casos por cada 100.000 personas

en 1957. No obstante, siguen produciéndose epidemias de sífilis, especialmente entre hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres, personas heterosexuales consumidoras de drogas intravenosas y adultos que viven con el VIH.

En 2020, la tasa de sífilis primaria y secundaria notificada en EE. UU. fue de 11,9 casos por cada 100.000 habitantes, equivalente a más de 5 veces la tasa más baja de 2,1 casos por cada 100.000 registrada en el año 2000. Durante ese intervalo de tiempo, las tasas de sífilis primaria y secundaria aumentaron en hombres de todas las edades, razas y grupos étnicos, y en todas las regiones. Las tasas en mujeres se multiplicaron aproximadamente por 1,5 entre 2016 y 2020, sobre todo entre mujeres de edades comprendidas entre los 30 y los 34 años que consumían drogas intravenosas y metanfetamina. Este incremento hizo que la tasa de sífilis congénita se multiplicara por 4, de 12,4 a 57,3 casos por cada 100.000 nacidos vivos.[3] En países de renta alta es muy poco frecuente la identificación de pacientes con infección tardía clínicamente evidente (es decir, terciaria), especialmente sífilis cardiovascular o gomosa, probablemente por la eficacia del tratamiento con penicilina en los estadios tempranos de la sífilis.

BIOPATOLOGÍA

T. pallidum penetra a través de membranas mucosas normales y de abrasiones menores de las superficies epiteliales. Las primeras lesiones aparecen en el sitio de inoculación directa inicial. Se desconoce el número mínimo de treponemas necesario para establecer la infección, aunque es posible que sea de solo una bacteria. La multiplicación de los microorganismos es lenta, con un tiempo de división, medido en conejos, de unas 33 h. *T. pallidum* puede cultivarse, si bien es difícil mantenerlo *in vitro*, de modo que en la práctica clínica no se utilizan cultivos. El lento crecimiento de los treponemas en el ser humano probablemente explica la naturaleza prolongada de la enfermedad, el período de incubación relativamente largo y la necesidad de un tratamiento también relativamente duradero.

La sífilis es una enfermedad sistémica desde su inicio. Los treponemas son capaces de unirse de manera específica a células huésped. La mayoría de los treponemas se encuentran en los espacios intercelulares, aunque en ocasiones se observan dentro de células fagocíticas. Sin embargo, no existe evidencia de supervivencia intracelular prolongada de estos microorganismos. Tampoco se tiene conocimiento de que *T. pallidum* produzca toxinas.

La lesión patológica primaria de la sífilis es una endoarteritis focal, con aumento de las células de la adventicia, proliferación endotelial y presencia de un reborde inflamatorio alrededor de los vasos afectados. En la lesión inflamatoria predominan linfocitos, células plasmáticas y monocitos, aunque pueden observarse también células polimorfonucleares. A menudo, la luz vascular está obstruida. La cicatrización conlleva una considerable fibrosis. La identificación de treponemas es posible en las lesiones sifilíticas precoces, así como en algunas tardías, como en la meningoencefalitis asociada a paresia general. En este último cuadro, la reacción inflamatoria crónica perivascular y meníngea supone engrosamiento de las meninges, ependimitis granular, degeneración del parénquima cortical y abundantes espiroquetas en los tejidos.

En la sífilis secundaria y tardía es frecuente una reacción granulomatosa. Desde el punto de vista histológico, los granulomas son inespecíficos, tanto es así que se han diagnosticado erróneamente como sarcoidosis u otras enfermedades granulomatosas casos que en realidad eran de sífilis. Estudios de inoculación en humanos indican que la patogenia de goma, que es una lesión granulomatosa, supone hipersensibilidad a pequeñas cantidades de treponemas introducidos en un huésped previamente sensibilizado.

La inoculación intracutánea de antígenos parcialmente purificados de *T. pallidum* a pacientes con sífilis en diversos estadios ha revelado que la hipersensibilidad celular retardada se desarrolla tarde en la sífilis secundaria y es constante en la sífilis latente. A veces, los pacientes con sífilis primaria y secundaria muestran disminución de la capacidad de respuesta temporal de los linfocitos frente a los antígenos de treponema. El aumento y la disminución de las lesiones en la sífilis precoz dependen del equilibrio entre el desarrollo de una inmunidad celular eficaz y la supresión de la función de linfocitos derivados del timo.

El huésped responde a la infección produciendo gran cantidad de anticuerpos; en algunos casos se forman también inmunocomplejos circulantes, por ejemplo en la sífilis secundaria, en la que se ha identificado un síndrome nefrótico (cap. 107). Las muestras de biopsia renal de estos pacientes revelan una glomerulonefritis membranosa caracterizada por depósitos focales en la membrana basal subepitelial, que contienen inmunoglobulina G, complemento C3 y anticuerpos antitreponema.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Sífilis primaria

El período medio de incubación desde el momento de la exposición hasta el desarrollo de la lesión primaria es de unos 21 días (intervalo de 10 a 90 días). Inicialmente, se desarrolla una pápula indolora en el sitio de inoculación, que pronto se rompe, y se forma una úlcera de base limpia –el chancro– con bordes elevados e indurados (fig. 295-1). Los bordes de la úlcera son elevados, firmes e indurados. En ocasiones, infecciones secundarias modifican el aspecto de la úlcera y pueden hacer que la lesión se vuelva dolorosa. El chancro suele ser único, aunque hasta en un 30% de las personas se producen úlceras múltiples. Un chancro no tratado persiste durante 2-6 semanas, cicatriza de forma espontánea y deja una leve cicatriz. El chancro sifilítico suele asociarse a linfoadenopatía regional, unilateral o bilateral. Los ganglios linfáticos regionales son



FIGURA 295-1. Lesiones por sífilis. A. Chancro en la sífilis primaria. **B.** Lesiones palmares de color cobrizo en la sífilis secundaria. **C.** Placa mucosa en la sífilis secundaria. **D.** Condilomas planos en la sífilis secundaria. (**A, C y D,** tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine.* 3rd ed. London: Mosby; 2003. **B,** tomado de Habif TP, Cambell JI, Quitadamo MJ, et al. *Skin Disease: Diagnosis and Treatment.* St. Louis: Mosby; 2001.)

móviles, discretos y gomosos, aunque es posible que no sean palpables si el chancro se desarrolla en el cuello uterino o el recto.

Los chancros aparecen en cualquier punto de inoculación por contacto directo, y la mayoría lo hacen en localizaciones anogenitales. También se observan en la faringe, la lengua, alrededor de los labios, los dedos, los pezones y otras áreas expuestas. La morfología del chancro depende en parte de la localización de la lesión y de la respuesta inmunitaria del huésped. En personas previamente infectadas, los chancros pueden ser pequeños y mantener su aspecto papular. Los chancros de los dedos tienen aspecto erosivo y son notablemente dolorosos. Los que se localizan en el interior del aparato genital femenino o en el conducto anal a menudo pasan desapercibidos, salvo que exista alta sospecha clínica y se realice una cuidadosa exploración.

Sífilis secundaria

Si no se trata de manera eficaz la lesión inicial, la evolución natural de la infección sifilítica (fig. 295-2) es la progresión a sífilis secundaria entre 4 y 8 semanas después de la aparición del chancro primario. Los signos y síntomas de sífilis secundaria son malestar general, fiebre, cefalea, dolor de garganta y otras afecciones sistémicas. La mayoría de los pacientes presentan linfoadenopatía generalizada, con afectación de los ganglios epitrocleares. Alrededor del 30% de los pacientes muestran evidencia de un chancro en fase de cicatrización, si bien muchos (entre ellos un número elevado de mujeres y de hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres) no aportan antecedentes de lesión primaria.

Al menos el 80% de los pacientes con sífilis secundaria presentan lesiones cutáneas o mucocutáneas en algún momento de la enfermedad. En general, el diagnóstico se sospecha por la erupción cutánea. El exantema a menudo es mínimamente sintomático, suele ser leve e incluso puede resultar difícil de visualizar, sobre todo en personas de piel oscura. Como consecuencia de ello, muchos pacientes con sífilis tardía no recuerdan haber tenido erupción cutánea. Los exantemas sifilíticos muestran aspecto variable, aunque tienen ciertas características comunes. Las lesiones típicas son extensas, de distribución simétrica y de color rosado, cobrizo o rojo oscuro. En general, no son pruriginosas y muy pocas veces son vesiculares o ampollosas en adultos. Tras un estadio macular temprano, las lesiones suelen indurarse y con frecuencia tienen una costra superficial (lesiones papuloescamosas). Las lesiones cutáneas suelen ser polimorfas y redondeadas y, a largo plazo, pueden despigmentarse o dejar una pigmentación residual.

Las lesiones maculares tempranas se observan de manera característica en el tronco, seguidas de extensión al resto del cuerpo. A menudo, la cara no está afectada, salvo en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

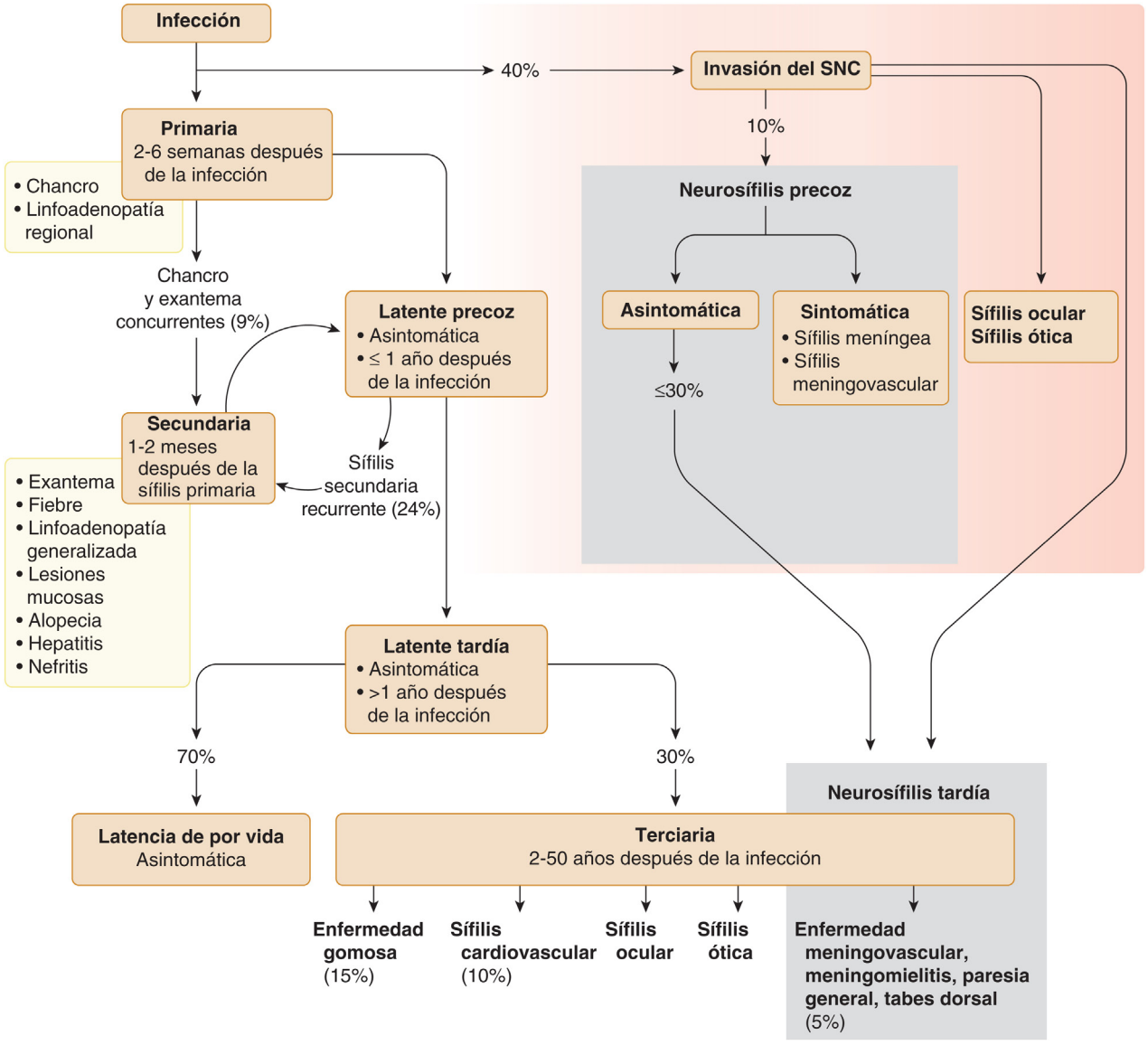

FIGURA 295-2. Evolución natural de la infección de sífilis. Se muestran los intervalos temporales entre las etapas de la sífilis, junto con los porcentajes aproximados de personas que evolucionan a las etapas indicadas. La invasión del sistema nervioso central (SNC) por treponemas puede no ser un requisito previo necesario para el desarrollo de ciertas formas de sífilis ocular. (Reproducido a partir de Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The modern epidemic of syphilis. *N Engl J Med.* 2020;382:845-854.)

el área perioral. A continuación, aparece una erupción papular que suele generalizarse y que, de manera característica, es más marcada en las palmas de las manos y las plantas de los pies (v. fig. 295-1B). Con frecuencia, estas erupciones se asocian a descamación superficial y muestran hiperpigmentación. Las erupciones faciales pueden ser pustulosas y similares a las del acné vulgar. En ocasiones, la descamación es tan intensa que parece psoriasis. Es posible que se formen úlceras y aparezcan lesiones semejantes a las del ectima. En pacientes desnutridos o débiles, se observan a veces lesiones ulcerativas extensas y destructivas, con una costra acumulativa, las denominadas lesiones rupiales. Las lesiones alrededor de los folículos pilosos pueden dar lugar a alopecia parcheada en barba o cuero cabelludo.

Las lesiones anulares aparecen especialmente en la cara y, en particular, en personas de piel oscura. La lesión en el ángulo de la boca o de la nariz puede presentar una erosión lineal, la denominada pápula hendida.

En alrededor del 30% de los pacientes con sífilis secundaria se desarrollan las llamadas placas mucosas (v. fig. 295-1C). Estas áreas ovaladas y ligeramente elevadas están cubiertas por una membrana blanca grisácea que, cuando se levanta, revela una base rosa que no sangra. Estas lesiones se observan en los genitales, la boca, la lengua, el paladar y la faringe.

En áreas húmedas y calientes, como el perineo, grandes pápulas pálidas y aplanadas pueden confluir para formar condilomas planos (v. fig. 295-1D). También se observan pápulas en las axilas, pocas veces generalizadas. Estas pápulas no deben confundirse con las verrugas venéreas comunes (es decir, los condilomas acuminados), que suelen ser de menor tamaño, múltiples, de aspecto verrugoso y más prominentes que los condilomas planos. A igual que las placas mucosas, los condilomas planos son muy infecciosos.

Otras manifestaciones sistémicas de sífilis secundaria son hepatitis, referida hasta en un 10% de los pacientes, y gastritis sintomática. La ictericia es muy poco frecuente, aunque es habitual una concentración elevada de fosfatasa alcalina. La biopsia hepática revela pequeñas áreas de necrosis focal e infiltrado mononuclear o vasculitis periportal. A menudo es posible visualizar las espiroquetas mediante tinciones de plata. Se ha notificado periostitis, con amplias lesiones óseas líticas. Se ha documentado, asimismo nefropatía por complejos inmunitarios, con síndrome nefrótico transitorio (cap. 107). Entre un 10 y un 30% de los pacientes presentan pleocitosis en líquido cefalorraquídeo (LCR), aunque la meningitis sintomática es infrecuente (< 1%). En el estadio secundario puede producirse también afectación ocular, con iritis y uveítis anterior (v. «Sífilis ocular»). Las manifestaciones secundarias curan de manera espontánea en un plazo de 2 a 6 semanas, tras lo cual la infección se hace latente.

Sífilis recidivante

Tras la resolución de las lesiones cutáneas primarias o secundarias, entre un 20 y un 30% de los pacientes experimentan recaídas cutáneas. En contadas ocasiones, la recidiva implica reaparición del chancro primario. Las lesiones recidivantes pueden ser menos numerosas o presentar una induración más firme que las lesiones iniciales. Al igual que las lesiones características de sífilis primaria y secundaria, la infección recidivante puede transmitirse a las parejas sexuales expuestas.

Sífilis latente

Por definición, la sífilis latente es el estadio en el que no existen signos clínicos de sífilis. La latencia, que puede durar toda la vida, suele detectarse mediante pruebas serológicas reactivas para sífilis (v. «Diagnóstico»). Antes de realizar un diagnóstico de sífilis latente se debe excluir la sífilis congénita. Los pacientes pueden tener o no antecedentes clínicos de manifestaciones de sífilis primaria o secundaria previa.

TABLA 295-1 SÍFILIS TERCIARIA DE NUEVO DIAGNÓSTICO EN 105 PACIENTES EN DINAMARCA, 1961-1970

TIPO DE SÍFILIS TERCIARIA	N.º OBSERVADO*
Neurosífilis	72
Asintomática	45
Tabes dorsal	11
Paresia general	13
Meningovascular	1
Atrofia óptica	2
Sífilis cardiovascular	44
Insuficiencia aórtica	16
Aneurisma aórtico	13
Aortitis no complicada†	15
Sífilis benigna tardía (goma)	4

*Algunos pacientes presentaban más de una forma de sífilis tardía.
†Solo diagnósticos de autopsia.

La latencia se subdivide en dos estadios: temprano y tardío. La mayoría de las recaídas infecciosas se producen durante el primer año y, en efecto, la evidencia epidemiológica muestra que el período más infeccioso coincide con el primer año tras la infección. En consecuencia, se define como latencia temprana la que tiene lugar en el plazo de 1 año desde la infección o la que da lugar a un resultado positivo en una nueva prueba serológica reactiva para sífilis en una persona por lo demás asintomática y con resultado negativo de la prueba serológica durante el año anterior. Con excepción de la transmisión vertical (posible en cualquier estadio de la sífilis en la mujer embarazada), la sífilis latente tardía y la sífilis latente de duración desconocida se consideran no infecciosas para los contactos sexuales.

Sífilis tardía (terciaria)

Sin antibióticos, en torno a un tercio de los pacientes infectados desarrollan las lesiones destructivas de la sífilis terciara, que afectan a los ojos, el sistema nervioso central, el corazón y otros órganos, como la piel, y ello puede suceder años o incluso décadas después de la infección primaria. No obstante, en los países desarrollados, la sífilis terciaria es muy poco frecuente en la actualidad.

La sífilis tardía o terciaria (tabla 295-1) suele ser de progresión lenta, aunque ciertos síndromes neurológicos tienen un inicio repentino debido a endoarteritis y trombosis del sistema nervioso central. Aunque puede estar afectado cualquier órgano del cuerpo, se distinguen tres tipos principales de la enfermedad: benigna tardía (gomosa), cardiovascular y neurosífilis.

Sífilis benigna tardía

Los gomas sifilíticos, que son granulomas que se desarrollan de manera característica entre 1 y 10 años después de la infección inicial, aparecen en cualquier parte del cuerpo y se consideran relativamente benignos, desde el momento en que responden rápidamente al tratamiento. Los gomas pueden ser solitarios o múltiples y requieren atención médica principalmente como lesiones ocupantes de espacio. Suelen ser asimétricos y a menudo agrupados. Los gomas pueden comenzar como un nódulo superficial o como una lesión más profunda que se rompe, formando úlceras perforadas. Suelen ser indoloros, de progresión lenta y endurecidos en la palpación.

Los gomas pueden afectar a la piel, los huesos u órganos viscerales profundos, en particular de las vías respiratorias y el tubo digestivo. En ocasiones, los gomas del estómago se asemejan a un carcinoma gástrico o un linfoma. Si se forman en el hígado, se manifiestan con hepatoesplenomegalia, anemia, fiebre e ictericia. Los gomas esqueléticos, observados sobre todo en los huesos largos, el cráneo y las clavículas, se presentan a menudo con dolor nocturno. Los gomas sifilíticos se asemejan en ocasiones a otras enfermedades granulomatosas crónicas causadas por tuberculosis (cap. 299), sarcoidosis (cap. 83), lepra (cap. 301) e infecciones fúngicas profundas.

Sífilis cardiovascular

La sífilis cardiovascular suele comenzar entre 5 y 10 años después de la infección inicial, aunque puede no manifestarse clínicamente hasta 20 o 30 después. No se produce tras una infección congénita.

Las principales complicaciones cardiovasculares de la sífilis son aneurisma aórtico (cap. 63), generalmente de la aorta ascendente, e insuficiencia aórtica (cap. 60), por dilatación de la válvula aórtica (con valvas normales). En la insuficiencia aórtica por dilatación del anillo de la válvula aórtica, el soplo decreciente es a menudo más fuerte a lo largo del borde esternal derecho. Menos a menudo resultan afectadas otras grandes arterias, y la implicación de los orificios coronarios pocas veces da lugar a insuficiencia coronaria. En ocasiones se produce un aneurisma que se manifiesta en forma de masa pulsátil que protruye a través de la pared torácica anterior. La aortitis sifilítica afecta también a la aorta descendente proximal a las arterias renales.

Los aneurismas sifilíticos son normalmente saculares y no causan disección aórtica. Entre un 10 y un 20% de los pacientes con sífilis cardiovascular presentan neurosífilis coexistente.

Neurosífilis

La afectación del sistema nervioso central se produce durante la evolución natural de la sífilis. Se estima que, en EE. UU., el 1,8% de los pacientes con enfermedad temprana (primaria, secundaria y latente temprana) tienen neurosífilis, que se observa más a menudo en pacientes que viven con el VIH.[4]

La neurosífilis[5] se subdivide en cinco grupos: neurosífilis asintomática, sifilítica, meningovascular, tabes dorsal y paresia general. La neurosífilis asintomática puede producirse en cualquier momento, mientras que la meningitis sifilítica es más frecuente durante el estadio secundario. La sífilis meningovascular, la tabes dorsal y la paresia general son manifestaciones de sífilis tardía. Esta subdivisión no es estricta, por lo que suele haber superposición entre síndromes.

Meningitis sifilítica

La meningitis aséptica aguda o subaguda, que puede presentarse en cualquier momento, pero que suele producirse durante el año siguiente a la infección, afecta con frecuencia a la base del cerebro y puede dar lugar a parálisis bilateral o unilateral de nervios craneales. La meningitis aséptica leve es relativamente frecuente, mientras que la enfermedad grave se registra solo en alrededor del 1,5% de los pacientes no tratados. La meningitis sifilítica suele resolverse sin tratamiento.

Sífilis meningovascular

Algunos pacientes tienen un grado de endoarteritis y de inflamación perivascular suficiente para provocar trombosis cerebrovascular e infarto, como promedio entre 5 y 10 años después de la infección inicial, aunque a menudo sucede antes en pacientes con infección por el VIH concomitante. Con frecuencia, los pacientes presentan meningitis aséptica asociada. La mayoría de los accidentes cerebrovasculares no se deben a arteritis sifilítica, ni tan siquiera en pacientes con resultados positivos en la prueba serológica reactiva para sífilis. Sin embargo, la sífilis debe tomarse en consideración como causa potencial en pacientes relativamente jóvenes con antecedentes de sífilis y sin otros factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular.

Paresia general

La paresia general, una meningoencefalitis crónica que provoca pérdida gradual y progresiva de la función cortical, se produce generalmente entre 10 y 20 años después de la infección inicial. En estadios precoces, la paresia general da lugar a síntomas inespecíficos de demencia temprana, como irritabilidad, fatiga, cefaleas, olvidos y cambios en la personalidad. Más tarde, aparecen síntomas como deterioro de la memoria, capacidad de juicio deficiente, comprensión defectuosa, confusión y, a menudo, depresión o euforia exagerada. Es posible que los pacientes presenten delirios y, en ocasiones, convulsiones. También pueden mostrar pérdida de otras funciones corticales, causantes de parálisis o afasia.

Los signos físicos son principalmente los que se engloban en el estado mental alterado. Las parálisis de pares craneales son muy poco frecuentes y la atrofia óptica es inusual. Tampoco es frecuente observar pupila de Argyll Robertson (pupilas pequeñas bilateralmente y que no se contraen más en respuesta a la luz, pero que responden con normalidad a la acomodación; cap. 392), si bien en ocasiones se aprecian pupilas irregulares o anómalas. Los reflejos periféricos suelen estar aumentados.

Tabes dorsal

La tabes dorsal es una enfermedad degenerativa y de progresión lenta que afecta a las columnas posteriores y a las raíces posteriores de la médula espinal, y que da lugar a pérdida progresiva de los reflejos periféricos, deterioro de la sensibilidad postural y vibratoria, y ataxia progresiva. El inicio de la tabes dorsal suele notarse entre 20 y 30 años después de la infección inicial. Su causa no está clara y no se puede demostrar la presencia de espiroquetas en la columna posterior o en la raíz dorsal. Es mucho menos frecuente en la actualidad que en la época anterior a la penicilina.

En los casos avanzados, los cambios sensitivos originan cambios destructivos crónicos en las grandes articulaciones de las extremidades afectadas (es decir, articulaciones de Charcot). Son frecuentes la incontinencia urinaria y la impotencia. Un aspecto característico de este síndrome es la aparición de crisis repentinas e intensamente dolorosas, de origen incierto. Un intenso dolor abdominal agudo puede requerir cirugía exploratoria. En torno al 90% de los pacientes presentan pupilas de Argyll Robertson (cap. 392), y en el 20% de los casos hay atrofia óptica.

Sífilis ocular y ótica

Los ojos y los oídos pueden resultar afectados en cualquier etapa de la sífilis. La panuveítis y la uveítis posterior son las manifestaciones oculares más frecuentes, aunque cualquier parte del ojo puede ser afectada.[6] En el 50-70% de los casos se observa afectación bilateral. Las manifestaciones clínicas de la sífilis ocular son amplias e incluyen neuropatía óptica, queratitis intersticial y vasculitis retiniana. Hasta en el 70% de los casos se registran anomalías concomitantes del LCR compatibles con neurosífilis.

La otosífilis se presenta con súbita pérdida auditiva neurosensorial, fluctuante o persistente, o con síntomas vestibulares. Son frecuentes, además de la pérdida de audición, los acúfenos y el vértigo. En la mitad de los casos resultan afectados ambos oídos. A diferencia de la sífilis ocular, en más del 90% de las personas con otosífilis el examen del LCR es normal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Interacciones sífilis-VIH

La sífilis, como otras enfermedades que cursan con úlceras genitales, se asocia a un riesgo 2-3 veces mayor de contraer la infección por el VIH (cap. 353).[7] Probablemente, las úlceras genitales actúan como vías de entrada a través de las cuales es más fácil que el VIH infecte a las personas expuestas. En consecuencia, se recomienda a todos los pacientes la realización de la prueba serológica para el VIH cuando hayan transcurrido 3 meses desde un diagnóstico de sífilis. Las personas que viven con el VIH y contraen sífilis son algo más propensas que las personas sin el VIH a presentar inicialmente sífilis secundaria y chancros coexistentes. Es posible que los pacientes coinfectados corran también un mayor riesgo de desarrollo de complicaciones neurológicas, en particular de neurosífilis precoz.

Sífilis congénita

La sífilis congénita, debida a diseminación hematógena transplacentaria de sífilis de la madre al feto, puede producirse en cualquier etapa del embarazo.[8] En EE. UU. se notifican en la actualidad menos de 2.000 casos al año de sífilis congénita[9] y la cifra estimada en todo el mundo es de 660.000 casos anuales.[10] El riesgo de infección fetal es más alto en los estadios tempranos de la sífilis materna no tratada, y luego desciende despacio, aunque durante al menos los primeros 5 años de infección hay posibilidad de que las madres que no siguen tratamiento infecten al feto. La infección materna no tratada puede dar lugar a muerte fetal, muerte neonatal, prematuridad o síndromes de sífilis precoz o tardía en los bebés que sobreviven.

Las manifestaciones de sífilis congénita precoz se observan a menudo en el período perinatal, si bien entre el 60 y el 90% de los neonatos expuestos son asintomáticos. En ausencia de tratamiento, los signos clínicos suelen desarrollarse en los primeros 3 meses de vida. La enfermedad se asemeja a la sífilis secundaria del adulto, excepto porque la erupción cutánea puede ser vesicular o ampollosa. El niño presenta a menudo rinitis, hepatoesplenomegalia, anemia hemolítica, ictericia y seudoparálisis (inmovilidad de una o más extremidades), como consecuencia de la osteocondritis dolorosa.

La sífilis congénita tardía se define como sífilis congénita diagnosticada más de 2 años después del nacimiento. La enfermedad puede permanecer latente, sin manifestaciones de daño tardío. No se han observado alteraciones cardiovasculares en pacientes con sífilis congénita, si bien son frecuentes las manifestaciones neurológicas, entre las que se incluyen sordera del octavo par craneal y queratitis intersticial. La periostitis da lugar a prominencia de los huesos frontales del cráneo, depresión del puente de la nariz (nariz en silla de montar), falta de desarrollo de maxilares y arqueamiento anterior de la tibia (espinillas en sable). Puede existir artritis de rodillas de inicio tardío (articulación de Clutton). La dentadura permanente muestra anomalías características, conocidas como dientes de Hutchinson: los incisivos centrales superiores están muy separados, presentan escotadura central y son ahusados, a la manera de un destornillador. Con frecuencia, los molares muestran múltiples cúspides poco desarrolladas (molares en mora).

DIAGNÓSTICO

Examen de campo oscuro

La técnica diagnóstica definitiva es el hallazgo de las características espiroquetas en lesiones de sífilis congénita o adquirida temprana. En la sífilis primaria y en las lesiones mucosas húmedas de la sífilis secundaria y de la sífilis congénita, el examen de campo oscuro resulta a menudo positivo, pero un solo resultado negativo es insuficiente para descartar la sífilis. No obstante, son pocos los centros que tienen acceso a microscopios de campo oscuro o cuentan con la debida preparación para utilizarlos. También puede haber confusión por la presencia de espiroquetas (p. ej., *Treponema denticola*), morfológicamente indiferenciables de microorganismos *T. pallidum* presentes en la boca, en particular alrededor de los bordes gingivales.

Pruebas serológicas

Hay dos tipos de pruebas serológicas de anticuerpos (tabla 295-2) utilizadas con profusión para diagnosticar la infección por *T. pallidum:* 1) pruebas no treponémicas para detectar anticuerpos que reaccionan con el difosfatidilglicerol (cardiolipina), componente normal de numerosos tejidos,[11] y 2) pruebas que detectan anticuerpos contra antígenos treponémicos específicos.[12]

Pruebas no treponémicas

Las pruebas estándar para detectar anticuerpos anticardiolipina son la de la reagina plasmática rápida (RPR) y la del Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), que son técnicas de floculación en placa. Las pruebas de RPR y VDRL se cuantifican fácilmente, por lo que son las pruebas de elección para el seguimiento de las respuestas de los pacientes al tratamiento. La proporción relativa de pacientes con resultado falso positivo de RPR o VDRL depende de la prevalencia de la sífilis en la comunidad: cuanto menor es dicha prevalencia, mayor es la proporción de resultados reactivos de RPR y VDRL por causas no sifilíticas.

El resultado de las pruebas de RPR y VDRL comienza a ser positivo menos de 1 semana después de la aparición del chancro, por lo que un resultado no reactivo de RPR o VDRL no descarta la sífilis primaria, en particular si la lesión tiene menos de 1 semana. El resultado de las pruebas de RPR o VDRL es positivo en el 99% de los pacientes con sífilis secundaria (tabla 295-3). Los pacientes con infección por el VIH avanzada pueden arrojar resultados de las pruebas negativos, y algunos registran títulos de anticuerpos tan altos que reflejan un exceso de anticuerpos. Paradójicamente, la dilución de sus sueros da lugar a la conversión de un resultado negativo de la prueba en positivo, en lo que se denomina reacción de prozona. La reactividad de RPR y VDRL tiende a disminuir en las etapas tardías de la sífilis, y solo alrededor del 70% de los pacientes con sífilis cardiovascular o neurosífilis tardía presentan resultados positivos en dichas pruebas.

Aunque un solo título positivo es diagnóstico por sí mismo, la determinación cuantitativa de los valores en RPR o VDRL resulta de un modo u otro útil, y su utilidad es notable para el seguimiento de la respuesta terapéutica. Los títulos de RPR son máximos durante la sífilis secundaria, y la mayor parte de los pacientes registran valores de al menos 1:16. Las elevaciones significativas (incremento de los títulos en 4 veces o más, en lo que se denomina aumento de dos diluciones), en sueros pareados, indican claramente la presencia de sífilis aguda. La mayoría de los pacientes con resultados falsos positivos en las pruebas de RPR o VDRL registran títulos de menos de 1:8.

TABLA 295-2 PRUEBAS SEROLÓGICAS PARA LA SÍFILIS

TIPO	USO
ANTICUERPOS NO TREPONÉMICOS (ANTICARDIOLIPINA)	
VDRL (floculación en placa)	Cribado, cuantificación de la respuesta al tratamiento
RPR (tarjeta con círculos) (aglutinación)	Cribado, cuantificación de la respuesta al tratamiento
ANTICUERPOS TREPONÉMICOS ESPECÍFICOS	
FTA-ABS (inmunofluorescencia con suero absorbido)	Confirmatoria, diagnóstica; no usada para el cribado sistemático
TP-PA (microhemaglutinación)	Similar a la FTA-ABS, aunque puede ser cuantificada y automatizada
IAE e IAQ	Confirmatoria y empleada de manera creciente para el cribado; automatizada

FTA-ABS, prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes; IAE, inmunoanálisis enzimático; IAQ, inmunoanálisis quimioluminiscente; RPR, prueba de reagina plasmática rápida; TP-PA, aglutinación de partículas de *Treponema pallidum;* VDRL, Venereal Disease Research Laboratory.

TABLA 295-3 FRECUENCIA DE RESULTADOS DE PRUEBAS SEROLÓGICAS POSITIVAS EN LA SÍFILIS NO TRATADA

ESTADIO	VDRL (%)	FTA-ABS (%)	TP-PA (%)
Primario	70	85	50-60
Secundario	99	100	100
Latente o tardío	70	98	98

FTA-ABS, prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes; TP-PA, aglutinación de partículas de *Treponema pallidum;* VDRL, Venereal Disease Research Laboratory.

Pruebas treponémicas

Cuando las pruebas de RPR o VDRL se emplean para el cribado, las pruebas treponémicas son necesarias para confirmar que la persona presenta anticuerpos contra *T. pallidum.* Estas pruebas son sensibles y tienen un alto grado de especificidad, hasta el punto de que alrededor del 1% de las personas sanas registran resultados reactivos en las pruebas treponémicas. Tales resultados son reactivos en el 85% de los pacientes con sífilis primaria, el 99% de los afectados por sífilis secundaria y, al menos, el 95% de los que padecen sífilis tardía. Es posible, pues, que sean las únicas pruebas de resultado positivo en pacientes con sífilis cardiovascular o neurológica. Para pacientes con sífilis tardía, los resultados de las pruebas treponémicas a menudo continúan siendo reactivos de por vida, aun con un tratamiento adecuado.

Entre las opciones de pruebas treponémicas cabe citar la de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS), junto con los nuevos inmunoanálisis enzimáticos (IAE) treponémicos e inmunoanálisis quimioluminiscentes (IAQ), que utilizan antígenos treponémicos clonados para detectar anticuerpos treponémicos. Los resultados de la prueba FTA-ABS se refieren en términos de intensidad relativa de la fluorescencia, desde un valor límite a uno de 4 + , aunque la mayoría de los laboratorios solo consideran positiva una reactividad de valor 2+ o superior. En pacientes sin antecedentes ni evidencia clínica de sífilis, pero con resultado reactivo en una prueba treponémica, esta debe repetirse. Se recomienda el uso de una prueba treponémica confirmatoria diferente.

Dado que las pruebas serológicas de IAE e IAQ permiten el cribado de un elevado número de sueros y presentan unas características de rendimiento (en cuanto a sensibilidad, especificidad y valores predictivos) similares a las de otras pruebas treponémicas, se han venido empleando de manera creciente para el cribado de la sífilis, a diferencia del abordaje tradicional, que se iniciaba con una prueba de cribado no treponémica (RPR o VDRL).[13,14] Las personas con IAE o IAQ de antígeno treponémico reactivo

han de someterse a una prueba de RPR o VDRL cuantitativa, a fin de permitir que el uso de esa última evalúe la posterior respuesta al tratamiento. No es infrecuente que los pacientes presenten resultados reactivos en la IAE o la IAQ y resultados no reactivos en RPR o VDRL. Una sustancial proporción de estos resultados positivos solo en la IAE o la IAQ detectan la sífilis de larga duración, a menudo tratada previamente. En ocasiones también detectan la infección muy reciente, antes de que los resultados de RPR o VDRL se hagan positivos.

Las pruebas serológicas de diagnóstico inmediato de la sífilis permiten detectar anticuerpos treponémicos, anticuerpos no treponémicos o ambos. Las características de rendimiento de estas pruebas son variables, aunque, en general, son razonablemente buenas, con sensibilidad hasta del 98,5% y especificidad hasta del 96%.[15]

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de una úlcera genital (cap. 264) comprende cuadros tales como herpes genital (cap. 345), chancroide (cap. 276), linfogranuloma venéreo (cap. 294) y otros varios procesos ulcerosos.[16] Es característico que las úlceras herpéticas sean múltiples, dolorosas, superficiales y vesiculares en sus etapas tempranas. No obstante, ciertas manifestaciones atípicas pueden ser indistinguibles del chancro sifilítico. El herpes genital es mucho más frecuente que la sífilis y, en la actualidad, es la causa más habitual de «chancro típico» en Norteamérica. Los chancros sifilíticos pueden también estar coinfectados con virus del herpes simple en alrededor del 15% de los casos. Las úlceras del chancroide (cap. 276) suelen ser dolorosas, a menudo múltiples, y con frecuencia exudativas y no induradas. El linfogranuloma venéreo (cap. 294) produce una pequeña lesión papular asociada a adenopatía regional. Otros procesos que deben diferenciarse son el granuloma inguinal (cap. 292), las erupciones farmacológicas, los carcinomas, las infecciones fúngicas superficiales (cap. 405), las lesiones traumáticas y el liquen plano (cap. 405). En la mayoría de los casos, la distinción final se basa en el estudio en campo oscuro, que es positivo solo en la sífilis, y en los resultados de las pruebas serológicas.

El diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas propias de la sífilis secundaria comprende la pitiriasis rosada (cap. 405), que puede diferenciarse por disposición de las lesiones a lo largo de las líneas de división de la piel y, con frecuencia, por la presencia de una lesión parcheada precursora. Las erupciones medicamentosas, los exantemas febriles agudos (cap. 406), la psoriasis (cap. 405), el liquen plano (cap. 405), la sarna (cap. 98) y otras enfermedades también han de ser tenidas en cuenta en algunos casos. Una lesión parcheada mucosa puede asemejarse superficialmente a la candidiasis oral (o muguet). La mononucleosis infecciosa (cap. 348) también presenta en ocasiones aspecto similar a la sífilis secundaria, con dolor de garganta, adenopatía generalizada, hepatitis y exantema generalizado. La hepatitis (cap. 134) y el exantema debido a exposición a medicamentos también pueden presentar similitudes con la sífilis tardía secundaria.

Resultados falsos positivos de pruebas serológicas para la sífilis

Las pruebas de RPR o VDRL son reactivas en pacientes con otras enfermedades treponémicas, como la pinta, la frambesía y la sífilis endémica. Estas pruebas no treponémicas también pueden ser falsamente reactivas en personas que no padecen infecciones treponémicas, tomando como referencia antecedentes clínicos negativos o resultados negativos en pruebas treponémicas séricas.

Por ejemplo, los resultados falsos positivos en las pruebas de RPR o VDRL se dan con escasa frecuencia en pacientes con neumonía atípica (cap. 85), malaria (paludismo) (cap. 316) y otras infecciones bacterianas o virales, y son posibles también después de vacunaciones contra la viruela (cap. 343) u otras enfermedades, así como durante el embarazo. Los resultados falsos positivos de las pruebas de RPR crónicos (persistentes > 6 meses) son relativamente frecuentes en pacientes con trastornos autoinmunitarios, como el lupus eritematoso sistémico (cap. 245), consumidores de drogas por inyección (cap. 365), pacientes con el VIH (cap. 359), pacientes con lepra (cap. 301) y ancianos. Entre el 8 y el 20% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico presentan resultados falsos positivos de las pruebas de RPR o VDRL. Los resultados falsos positivos crónicos en las pruebas de RPR o VDRL en pacientes femeninas de 20 años o menos pueden indicar riesgo de desarrollo futuro de lupus eritematoso sistémico, tiroiditis (cap. 207) u otros trastornos autoinmunitarios. Hasta un tercio de los consumidores de drogas por inyección registran resultados falsos positivos en estas pruebas. Asimismo, más del 1% de las personas de 70 años y el 10% de las de 80 presentan este tipo de falsos positivos, con títulos bajos. En la mayoría de los casos de resultados falsos positivos de las pruebas de RPR o VDRL, el título es inferior a 1:8, aunque un reducido número de pacientes con linfoma (caps. 171 y 172) y otras enfermedades muestran falsos positivos con título muy alto.

Los resultados de las pruebas treponémicas también pueden ser falsos positivos en enfermedades inflamatorias crónicas asociadas a hiperglobulinemia, como la artritis reumatoide (cap. 243) y la cirrosis biliar (cap. 141), si bien la posibilidad de tales resultados es menor que en las pruebas de RPR o VDRL. La enfermedad de Lyme (cap. 296) se ha asociado a pruebas treponémicas falsas positivas, al igual que la gingivitis grave. En ocasiones, se obtienen resultados positivos reproducibles de las pruebas treponémicas en pacientes sin antecedentes ni evidencia clínica de sífilis, y también sin evidencia de enfermedades normalmente asociadas a resultados falsos positivos en las pruebas treponémicas. Si el diagnóstico es dudoso y el paciente no es alérgico a la penicilina, a menudo es prudente aplicar tratamiento para una posible sífilis.

Sífilis cardíaca

La aortitis asintomática (cap. 63) se diagnostica preferentemente visualizando calcificaciones lineales en la pared de la aorta ascendente en las radiografías, que en ocasiones revelan un aneurisma, que puede confirmarse mediante ecocardiografía o tomografía computarizada. Los signos ecográficos de insuficiencia aórtica sifilítica son los mismos que los de la insuficiencia aórtica por otras causas (cap. 60).

Neurosífilis

Las punciones lumbares para analizar el LCR no están indicadas como procedimiento de rutina en pacientes con sífilis precoz, inmunocompetentes y neurológicamente asintomáticos. Tampoco se recomiendan para los signos y síntomas oculares y/u óticos aislados, porque, en estos casos, los parámetros del LCR son normales en el 40 y el 90% de los pacientes, respectivamente. Aunque en las personas con el VIH, en particular en las que tienen recuentos de CD4 inferiores a 350 células/μl o un título de RPR ≥ 1:32, es mayor la probabilidad de que se presenten anomalías en el LCR compatibles con neurosífilis, no hay evidencia de que las punciones lumbares en estos pacientes asintomáticos mejoren los resultados clínicos.

En cambio, la punción lumbar está indicada en todos los pacientes que muestran evidencia serológica de sífilis, y signos y síntomas neurológicos. Está igualmente indicada en pacientes con sífilis cardiovascular o gomosa, incluso en ausencia de signos o síntomas neurológicos.[17] Las pruebas de VDRL y RPR no ofrecen el mismo rendimiento en el LCR, y solo se recomienda la primera, cuya sensibilidad es del orden del 50%. Aunque otros numerosos procesos producen pleocitosis o elevaciones de proteínas, los resultados falsos positivos en LCR en la prueba de VDRL son infrecuentes, en ausencia de una punción traumática. Una prueba de anticuerpos treponémicos en el LCR reactiva puede ser útil para descartar el diagnóstico, aunque el diagnóstico de neurosífilis no debe basarse solamente en la prueba treponémica en LCR reactiva, por su baja especificidad.

En la meningitis sifilítica, el LCR muestra pleocitosis linfocítica, con concentraciones de proteínas aumentadas y de glucosa generalmente normales. La prueba de VDRL en LCR puede ser reactiva. En ocasiones infrecuentes, la concentración de glucosa en LCR está disminuida.

En la tabes dorsal, la prueba de VDRL es no reactiva hasta en un 30-40% de los pacientes, y en un 10-20% de los casos sus resultados en LCR son normales. Las pruebas de anticuerpos treponémicos en suero son casi siempre reactivas. En cambio, en la paresia general, los resultados en el LCR son casi siempre anómalos, con pleocitosis linfocítica y concentración de proteínas totales aumentada.

CRIBADO Y PREVENCIÓN

Se recomienda cribado anual de la sífilis en personas sexualmente activas que viven con el VIH. Las personas con el VIH expuestas a alto riesgo de infección por sífilis han de ser sometidas a cribado hasta incluso cada 3 meses. El cribado se recomienda, asimismo, para personas con infección por sífilis, para las parejas sexuales infectadas o para quienes hayan tenido más de cuatro parejas sexuales en el año precedente.[18]

Todos los casos de pacientes con sífilis deben ser notificados a las autoridades responsables de salud pública. Ante la ausencia de una vacuna eficaz, el control de la sífilis depende de identificar y tratar a las personas con lesiones infecciosas de sífilis primaria y secundaria antes de que puedan transmitir la enfermedad, así como en hacer lo propio con las personas que estén incubando la enfermedad, antes de que desarrollen lesiones infecciosas. Todos los pacientes con sífilis precoz (primaria, secundaria o latente precoz) deben ser objeto de una minuciosa entrevista, a cargo de personal cualificado, para determinar la naturaleza de sus contactos sexuales recientes. Las investigaciones epidemiológicas sobre los contactos, en relación con la sífilis, se ven limitadas cuando los pacientes se muestran reacios a compartir detalles sobre sus parejas sexuales o a referir casos de sexo anónimo con parejas con las que se ha establecido contacto a través de las redes sociales, por lo que el número de parejas sexuales identificadas y tratadas ha disminuido en los últimos años. Se ha podido determinar que alrededor del 16% de los contactos recientes mencionados por pacientes con sífilis precoz presentaban sífilis activa no tratada en la exploración.

Se recomienda el tratamiento de los contactos sexuales de pacientes con sífilis precoz con 2,4 millones de unidades de penicilina G benzatina por vía intramuscular, incluso cuando los contactos son clínica y serológicamente normales en la exploración, ya que la sífilis se desarrolla con el tiempo en el 30% de los contactos clínicamente normales no tratados. En general, el tratamiento preventivo se administra a todos los contactos sexuales mantenidos en los últimos 90 días, aunque casi todos los casos de sífilis en contactos se manifiestan en un plazo de 60 días desde la exposición.

La doxiciclina puede usarse como profilaxis postexposición para reducir la incidencia de la sífilis (y/o de otras infecciones de transmisión sexual).[A1] No obstante, en espera de ensayos extensos al respecto, la doxiciclina no se plantea de manera sistemática para prevenir la infección por sífilis.

Sífilis congénita

En mujeres embarazadas, una prueba serológica de la sífilis debe efectuarse en todos los casos en la primera visita prenatal, repitiéndola a las 28 semanas de gestación y en el momento del parto en mujeres de alto riesgo, incluidas las que viven en áreas en las que la sífilis es relativamente frecuente.[18,19] El tratamiento adecuado de la madre antes de la semana 16 de embarazo suele prevenir la enfermedad clínica en el recién nacido, si bien el tratamiento posterior no evita, en ocasiones, las secuelas tardías en el niño.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en estudio en campo oscuro o pruebas serológicas positivos. *T. pallidum* es inhibido por menos de 0,01 µg/ml de penicilina G. Dado que los treponemas se dividen lentamente y que la penicilina actúa solo sobre células en división, las concentraciones séricas de penicilina deben mantenerse durante muchos días (tabla 295-4).[20,21]

Sífilis infecciosa precoz

La sífilis precoz (< 1 año) se trata con una única inyección de 2,4 millones de unidades de penicilina G benzatina, que aportan concentraciones séricas bajas, pero efectivas, del antibiótico durante unas 2 semanas, y dan lugar a la curación aproximadamente del 95% de los pacientes. En esta etapa no es preciso analizar el LCR, ya que la penicilina es muy eficaz en la prevención del posterior desarrollo de neurosífilis. La combinación de 3 g de amoxicilina más probenecid por vía oral es altamente eficaz y tolerable para el tratamiento de la sífilis en pacientes con infección por el VIH. Para pacientes adultos (excepto las mujeres embarazadas) alérgicos a la penicilina, 100 mg de doxiciclina oral dos veces al día durante 14 días es la dosis aconsejada.

La ceftriaxona (1 g por vía intravenosa una vez al día durante 10 días) es no inferior a la penicilina G benzatina (2,4 millones de unidades, por vía intramuscular, una vez a la semana durante 2 semanas) en mujeres no embarazadas y pacientes inmunocompetentes con sífilis precoz.[A2] Un tratamiento de dosis única con 2 g de azitromicina administrados por vía oral es también tan eficaz como el de penicilina benzatina en la sífilis precoz,[A3] aunque en este caso se han notificado fracasos terapéuticos en personas con infección por el VIH coexistente. Es preciso un seguimiento particularmente cuidadoso de los pacientes tratados con fármacos distintos de la penicilina, puesto que tales abordajes no han sido evaluados por completo desde el punto de vista clínico, y porque es posible que los pacientes no cumplan por completo los prolongados ciclos de tratamiento oral.

Sífilis de más de 1 año de duración

La administración de inyecciones intramusculares de 2,4 millones de unidades de penicilina G benzatina semanales durante 3 semanas se recomienda para el tratamiento de la sífilis latente tardía y la sífilis latente de duración desconocida. Existe una evidencia limitada que indica que el tratamiento de la sífilis latente con una dosis total de 7,2 millones de unidades de penicilina benzatina durante un período de 3 semanas resulta curativo, incluso si el paciente tiene neurosífilis asintomática. Para los pacientes adultos (excepto las embarazadas) alérgicos a la penicilina, 100 mg de doxiciclina por vía oral dos veces al día durante 28 días se recomiendan como abordaje de la sífilis latente.

Sífilis cardiovascular

Aunque no hay evidencia de que el uso de antimicrobianos sea clínicamente beneficioso para los pacientes con sífilis cardiovascular, el tratamiento con ellos se recomienda para prevenir la ulterior evolución de la enfermedad, y porque aproximadamente el 15% de los pacientes con sífilis cardiovascular presentan neurosífilis asociada.

Neurosífilis, sífilis ocular y otosífilis

Las actuales directrices abogan por el uso hasta de 24 millones de unidades al día de penicilina G, durante al menos 10 días, en todos los pacientes con neurosífilis, sífilis ocular u otosífilis (v. tabla 295-4). La paresia general responde bien al tratamiento con penicilina si se administra precozmente, aunque un posterior deterioro neurológico progresivo puede afectar hasta a un tercio de los pacientes tratados. La carbamacepina, en dosis de 400 a 800 mg al día, se emplea para los dolores fulgurantes de tabes dorsal.

Sífilis en el embarazo

Dado el riesgo para el feto, la evaluación y el tratamiento de una paciente embarazada reactiva en las pruebas de RPR o VDRL han de ser rápidos, en particular para las pacientes que son atendidas por primera vez en las primeras etapas del embarazo. Cuando una prueba treponémica confirmatoria es reactiva y la paciente no ha sido tratada, la penicilina debe administrarse en dosis adecuadas para la sífilis precoz o tardía, según se ha indicado. Las pacientes alérgicas a la penicilina han de someterse a desensibilización a la penicilina. En circunstancias inusuales, en las que la desensibilización no es eficaz o se tolera mal, es aconsejable la consulta con especialistas. Las pacientes no deben ser tratadas con tetraciclina o eritromicina, por su potencial toxicidad (tetraciclina) o falta de eficacia (eritromicina). En pacientes con pruebas de RPR o VDRL reactivas, pero pruebas treponémicas negativas, el tratamiento debe suspenderse. En este contexto, la prueba de RPR cuantitativa y otra prueba treponémica han de repetirse en un plazo de 4 semanas. Si el título treponémico se ha elevado en 4 veces o más, o si se han desarrollado signos clínicos de sífilis, es necesario que la paciente sea tratada. Cuando, tras un segundo examen, el diagnóstico continúa siendo equívoco, la paciente debe recibir tratamiento para prevenir la eventual enfermedad en el recién nacido. Después del tratamiento, los valores de RPR deben controlarse mensualmente. En caso de que se produzcan elevaciones del orden de 4 veces, la paciente ha de ser tratada una segunda vez.

Sífilis congénita

El tratamiento apropiado de la madre suele prevenir la sífilis congénita activa en el recién nacido. Sin embargo, en ocasiones, los lactantes infectados se mantienen clínicamente normales al nacer, y es posible que sean seronegativos si la madre contrajo la infección en una fase tardía del embarazo. El lactante debe ser tratado al nacer en caso de que la madre no haya recibido tratamiento o este haya sido inadecuado, o bien si se le han administrado fármacos distintos de la penicilina, si la madre no ha respondido todavía a un tratamiento potencialmente eficaz o si el lactante no puede ser objeto de un seguimiento minucioso durante varios meses desde su nacimiento. Antes del tratamiento es necesario analizar el LCR del lactante. Si este es normal, es posible tratar al niño con una sola inyección intramuscular de 50.000 unidades/kg (hasta 2,4 millones de unidades) de penicilina G benzatina. Cuando el LCR presenta anomalías, el lactante debe recibir 50.000 unidades/kg de penicilina G acuosa por vía intramuscular o intravenosa, dos veces al día durante un mínimo de 10 días. Como alternativa, se administra una sola inyección intramuscular diaria de 50.000 unidades/kg de penicilina procaína durante 10 días. Para la sífilis congénita no se recomiendan antimicrobianos diferentes de la penicilina.

Reacciones de Jarisch-Herxheimer

Hasta el 60% de los pacientes con sífilis precoz y una proporción menor (< 10%) de pacientes de sífilis en estadios más avanzados experimentan una reacción febril transitoria tras el tratamiento de la enfermedad. La patogenia de tal reacción es incierta, aunque es posible que se deba a la liberación de antígenos por parte de las espiroquetas, con el consiguiente síndrome de liberación de citocinas.

La reacción suele producirse en las primeras horas siguientes al tratamiento, alcanza su máximo hacia las 6-8 h, desaparece en un plazo de 12 a 24 h desde la administración del tratamiento y no guarda relación con la dosis de penicilina. En ocasiones, las reacciones de Jarisch-Herxheimer son confundidas con reacciones alérgicas al tratamiento de la sífilis. La elevación de la temperatura suele ser de bajo grado y, a menudo, se asocia a mialgia, cefalea y malestar general. Las lesiones cutáneas de la sífilis secundaria son agravadas con frecuencia durante la reacción de Jarisch-Herxheimer, y las que no eran visibles pueden hacerse visibles como consecuencia de ella. La reacción no suele tener significación clínica y, en general, sus síntomas pueden tratarse con ácido acetilsalicílico o un antiinflamatorio no esteroideo (v. tabla 26-4). El parto prematuro es una consecuencia poco frecuente en mujeres embarazadas.

TABLA 295-4 TRATAMIENTO DE LA SÍFILIS CON PENICILINA SEGÚN LAS RECOMENDACIONES DE LOS CDC

INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA SÍFILIS*	*DOSIS Y ADMINISTRACIÓN*†	
	PENICILINA G BENZATINA	**BENCILPENICILINA G ACUOSA O PENICILINA G PROCAÍNA**
Primaria, secundaria y latente precoz (< 1 año); tratamiento epidemiológico	Total de 2,4 millones de unidades; una dosis i.m. dividida en dos inyecciones de 1,2 millones de unidades en una sesión	
Latente tardía (> 1 año); sífilis cardiovascular, benigna tardía (cutánea, ósea, goma visceral)	Total de 7,2 millones de unidades i.m. en dosis de 2,4 millones de unidades, a intervalos de 7 días durante un período de 14 días	
Neurosífilis sintomática o asintomática	2-4 millones de unidades de penicilina G acuosa (cristalina) i.v. cada 4 h durante al menos 10 días	2-4 millones de unidades/día de penicilina procaína i.m. y probenecid, 500 mg por vía oral 4 veces día durante 10-14 días
Congénita		
Lactantes	LCR normal: total de 50.000 unidades/kg i.m. en una dosis única o dividida en dos partes, en una sola sesión	LCR anómalo: total de 50.000 unidades/kg/día i.m. durante 10 días consecutivos‡
Niños mayores	LCR normal: igual que para la sífilis precoz congénita, hasta 2,4 millones de unidades	LCR anómalo: 200.000-300.000 unidades/kg/día de penicilina cristalina acuosa i.v. durante 10-14 días

*En el embarazo, el tratamiento depende del estadio de la sífilis.

†Las dosis únicas pueden dividirse en dos partes para alternar una inyección en cada nalga, a fin de minimizar la molestia.

‡Para la penicilina acuosa se administran dos dosis al día por separado; para la penicilina procaína, se administra una sola dosis por vía intramuscular.

CDC, Centers for Disease Control and Prevention de EE. UU.; i.m., intramuscular; i.v., intravenosa; LCR, líquido cefalorraquídeo.

Datos tomados de Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70:1-187.

PRONÓSTICO

Exámenes de seguimiento

Todos los pacientes VIH-seronegativos con sífilis precoz o congénita deben volver a ser examinados, para someterse a determinaciones de títulos de VDRL o RPR y a una exploración clínica, a los 6 y 12 meses desde el tratamiento. Para las personas con el VIH, las pruebas serológicas han de repetirse a los 3, 6, 9 y 12 meses. Los pacientes con sífilis latente tardía también han de ser examinados 24 meses después del tratamiento.

En el 80-85% de los pacientes con sífilis precoz (es decir, primaria, secundaria o latente precoz), los valores de RPR cuantitativa disminuyen en dos o más diluciones (en 4 veces) a los 12 meses del tratamiento, pero los títulos pueden tardar hasta 24 meses en reducirse después del tratamiento de la enfermedad en fase tardía. En el paciente en estado serorresistente *(serofast)* (aquellos cuyos títulos no disminuyen de manera apropiada), los resultados reactivos prolongados en la prueba de RPR se asocian a edad avanzada, títulos de RPR iniciales bajos, infección prolongada o estadio de infección más avanzado (enfermedad primaria < secundaria < latente precoz). No se ha demostrado que el retratamiento de pacientes con resultados de RPR serorresistentes, en ausencia de evidencia de reinfección, repercuta en los resultados a corto o largo plazo. La reactividad en RPR con títulos bajos crónica tras el tratamiento es mucho más frecuente en casos de sífilis tardía y no debe considerarse como señal de alarma. Los resultados de las pruebas treponémicas pueden mantenerse positivos durante años (incluso de por vida), aunque el tratamiento sea el adecuado. Un aumento de 4 veces o más en el título de RPR tras el tratamiento es un dato suficiente para repetirlo. Los pacientes con sífilis precoz tratada están expuestos a reinfección, y es probable que varias recaídas clínicas y serológicas después del tratamiento obedezcan a reinfecciones.

Los pacientes con neurosífilis han de ser sometidos a seguimiento con pruebas serológicas durante al menos 3 años. Por otra parte, la repetición de los análisis del LCR no se recomienda para personas inmunocompetentes y pacientes que viven con el VIH y que están recibiendo un tratamiento antirretroviral eficaz, siempre que muestren respuestas clínicas y serológicas favorables.

El tratamiento antibiótico alcanza en última instancia la curación de más del 95% del total de pacientes con sífilis precoz o secundaria, aunque los fracasos terapéuticos pueden ser más frecuentes en pacientes con infección por el VIH concomitantes. En la tabes dorsal, la penicilina suele detener la progresión, pero no revierte los síntomas. La sífilis meningovascular responde generalmente bien, excepto por lo que respecta al daño residual derivado de los infartos isquémicos.

TREPONEMATOSIS NO SIFILÍTICAS

DEFINICIÓN

Las treponematosis no sifilíticas –frambesía, sífilis endémica (antes conocida como bejel), y pinta– son las espiroquetosis causadas por especies de *T. pallidum* (frambesía y sífilis endémica) o por el microorganismo estrechamente relacionado *Treponema carateum* (pinta). Al igual que la sífilis, las treponematosis no sifilíticas son generalmente transmitidas por contacto directo con una lesión cutánea o mucosa infecciosa. La evolución natural de las treponematosis no sifilíticas presenta también numerosas similitudes con la de la sífilis.

Organismo patógeno

La frambesía es producida por *T. pallidum* subespecie *pertenue,* la sífilis endémica es causada por *T. pallidum* subespecie *endemicum* y la pinta es inducida por *T. carateum.* Las subespecies de *T. pallidum* causantes de las treponematosis no sifilíticas están estrechamente relacionadas con *T. pallidum* subespecie *pallidum,* que provoca la sífilis venérea. Entre ellas existe un alto grado de homología del ADN (más del 99,8%), y todas comparten antígenos específicos restringidos a los patógenos. Al igual que *T. pallidum,* estos treponemas son bacterias espiroquetas con estructuras helicoidales, que miden unos 0,2 µm de diámetro y 10 µm de longitud. Son visibles por microscopia de campo oscuro, aunque no pueden cultivarse *in vitro* durante períodos prolongados.

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, las treponematosis no sifilíticas son infrecuentes. La prevalencia de estas enfermedades disminuyó de forma drástica en los años cincuenta a raíz de las campañas de tratamiento masivo con penicilina, pero volvió a aumentar posteriormente, hasta alcanzar una cifra de 2,5 millones de personas afectadas actualmente en todo el mundo, el 75% de las cuales son menores de 15 años. La frambesía es prevalente en regiones húmedas y lluviosas, que incluyen áreas rurales del África tropical, América, el Sudeste Asiático y el Pacífico occidental. La mayor parte de los casos se concentran en tres países concretos: Ghana, Papúa Nueva Guinea y las Islas Salomón.[22] La mayor incidencia se registra en niños de entre 2 y 5 años. La sífilis endémica es más común en áreas de clima más árido, de África, países del Mediterráneo oriental, la península arábiga, Asia central y Australia. Por su parte, la pinta se extiende por áreas rurales de Centroamérica y Sudamérica, y afecta mayoritariamente a niños mayores y adolescentes. Los humanos son los únicos portadores conocidos de las treponematosis no sifilíticas, si bien se han descrito cepas de *T. pallidum* asociadas a lesiones genitales en primates silvestres.[23]

Las espiroquetas penetran la piel solo a través de discontinuidades, producidas por rascado o picaduras de insectos. Se cree que la transmisión tiene lugar por contacto directo con la piel o por contaminación indirecta a través de las manos o de fómites, y es favorecida por condiciones de escasa higiene personal y hacinamiento.

BIOPATOLOGÍA

Es característico que lesiones nodulares o ulcerosas primarias se desarrollen en los sitios de inoculación después de un período de incubación de varias semanas. Las lesiones primarias no tratadas sirven como fuente de diseminación local por rascado o de diseminación hematógena, y dan paso a una etapa secundaria de infección, caracterizada por desarrollo de manifestaciones generalizadas, que afectan a la piel, ganglios linfáticos y hueso o cartílago. Sin tratamiento, las manifestaciones primarias y secundarias de la infección se resuelven, y esta se hace latente y detectable solo mediante pruebas serológicas. No obstante, hay manifestaciones secundarias recurrentes que pueden producirse durante varios años. Una parte de las personas con infección no tratada de larga duración está expuesta a riesgo de secuelas tardías, entre ellas deformidades óseas, destrucción del cartílago nasal o alteraciones crónicas de la piel. A diferencia de la sífilis, las treponematosis no sifilíticas son principalmente enfermedades propias de los niños, no se cree que se transmitan a través de la placenta y es posible que tengan menor probabilidad de invadir el sistema nervioso central para provocar afectación clínica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La frambesía, la treponematosis no sifilítica más común, produce una pápula cutánea en el sitio de inoculación a tras un período de inoculación de 3 a 4 semanas. Los sitios más frecuentes en los que aparecen las pápulas son las piernas y las nalgas. La pápula aumenta de tamaño, se ulcera y forma una costra serosa, de la que pueden recuperarse treponemas. La linfoadenitis acompaña en ocasiones a la pápula, que cicatriza espontáneamente en 6 meses. Antes o después de que la lesión inicial cicatrice se produce un exantema secundario generalizado, también papular y a menudo recubierto de costras de color pardo. Pueden desarrollarse brotes de lesiones recidivantes y papilomas, y las superficies plantares de los pies se ven afectadas por lesiones hiperqueratósicas. La periostitis de los huesos largos provoca sensibilidad dolorosa y es posible la presencia de fiebre. Las lesiones recidivantes de la frambesía precoz pueden aparecer a lo largo de varios años, y dar lugar a úlceras crónicas y lesiones gomosas destructivas, que afectan a la piel y huesos. *Haemophilus ducreyi,* el microorganismo causante del chancroide (cap. 276), también provoca úlceras cutáneas, difíciles de distinguir de las de la frambesía en niños que habitan en áreas endémicas de esta enfermedad, como Papúa Nueva Guinea.[24]

La sífilis endémica, que da lugar a la formación de placas en las membranas mucosas de la cavidad oral y la faringe, puede producir pápulas divididas en la unión mucocutánea de los ángulos de la boca. Las zonas anal, genital y otras áreas cutáneas intertriginosas se ven afectadas por lesiones similares a las de la sífilis secundaria. La linfoadenitis regional es común, mientras que los exantemas generalizados son infrecuentes. La curación de estas lesiones va seguida de un período de latencia, manifestado con seropositividad, o por lesiones tardías semejantes a las de la sífilis terciaria gomosa. Las lesiones incluyen úlceras cutáneas nodulares, deformidades óseas y lesiones ulcerativas que pueden perforar el paladar.

La pinta se inicia de manera similar, con una pápula cutánea con linfoadenitis regional, seguida de una erupción maculopapular generalizada. Entre 1 y 3 años después de la curación de la lesión inicial se desarrollan grandes máculas hiperpigmentadas pardas o azuladas, que, posteriormente, pierden su pigmento y se vuelven blancas. El tiempo necesario para que las lesiones pasen a través de estas etapas es variable, por lo que un mismo paciente puede presentar áreas coexistentes de pigmento aumentado y pérdida de pigmentación.

DIAGNÓSTICO

La diferenciación clínica de las úlceras cutáneas, que resulta en ocasiones compleja, requiere la integración de las características epidemiológicas, los hallazgos clínicos y los resultados de las pruebas de laboratorio, que sirven de apoyo, aunque no son diagnósticos. Las lesiones de la piel propias de las treponematosis endémicas se asemejan a otros procesos cutáneos, como impétigo (cap. 408), sarna (cap. 98), infecciones fúngicas cutáneas (cap. 405), chancroide (cap. 276),[25] y otras enfermedades. Las espiroquetas causantes de las lesiones cutáneas tempranas pueden visualizarse directamente mediante microscopia de campo oscuro, aunque esta técnica rara vez está disponible en los entornos en los que se registran treponematosis no sifilíticas. No hay pruebas específicas para estas enfermedades, si bien las pruebas serológicas para la sífilis detectan anticuerpos de reacción cruzada en ellas. Las pruebas no treponémicas (RPR y VDRL) y las pruebas treponémicas específicas dan resultados positivos si el suero se obtiene al menos 2 semanas después de la aparición de las lesiones iniciales. Las pruebas de diagnóstico inmediato también ofrecen características de rendimiento adecuadas para la detección serológica de la frambesía.

PREVENCIÓN

Aunque la penicilina es eficaz tanto para el tratamiento como para la prevención de la infección, la azitromicina oral en una sola dosis, efectiva contra la frambesía y contra

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The modern epidemic of syphilis. *N Engl J Med*. 2020;382:845-54.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2019. https://stacks.cdc.gov/view/cdc/105137. Accessed March 28, 2023.
3. Kidd SE, Grey JA, Torrone EA, et al. Increased methamphetamine, injection drug, and heroin use among women and heterosexual men with primary and secondary syphilis: United States, 2013-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68:144-8.
4. Quilter LAS, de Voux A, Amiya RM, et al. Prevalence of self-reported neurologic and ocular symptoms in early syphilis cases. *Clin Infect Dis*. 2021;72:961-7.
5. Ropper AH. Neurosyphilis.. *N Engl J Med*. 2019;381:1358-63.
6. Furtado JM, Simões M, Vasconcelos-Santos D, et al. Ocular syphilis. *Surv Ophthalmol*. 2022;67:440-62.
7. Wu MY, Gong HZ, Hu KR, et al. Effect of syphilis infection on HIV acquisition: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2020;97:525-33.
8. Cooper JM, Sanchez PJ. Congenital syphilis. *Semin Perinatol*. 2018;42:176-84.
9. Smullin C, Wagman J, Mehta S, et al. A narrative review of the epidemiology of congenital syphilis in the United States from 1980 to 2019. *Sex Transm Dis*. 2021;48:71-8.
10. Korenromp EL, Rowley J, Alonso M, et al. Global burden of maternal and congenital syphilis and associated adverse birth outcomes: estimates for 2016 and progress since 2012. *PLoS One*. 2019;14:e0211720.
11. Tuddenham S, Katz SS, Ghanem KG. Syphilis laboratory guidelines: performance characteristics of nontreponemal antibody tests. *Clin Infect Dis*. 2020;71:S21-42.
12. Park IU, Tran A, Pereira L, et al. Sensitivity and specificity of treponemal-specific tests for the diagnosis of syphilis. *Clin Infect Dis*. 2020;71:S13-20.
13. Luo Y, Xie Y, Xiao Y. Laboratory diagnostic tools for syphilis: current status and future prospects. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;10:574806.
14. Yax JA, Niforatos JD, Summers DL, et al. A model for syphilis screening in the emergency department. *Public Health Rep*. 2021;136:136-42.
15. Zhang Y, Goh SM, Mello MB, et al. Improved rapid diagnostic tests to detect syphilis and yaws: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2022;98:608-16.
16. Cunha Ramos M, Nicola MRC, Bezerra NTC, et al. Genital ulcers caused by sexually transmitted agents. *An Bras Dermatol*. 2022;97:551-65.
17. Pereira Boog GH, Ziroldo Lopes JV, Mahler JV, et al. Diagnostic tools for neurosyphilis: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2021;21:568.
18. Mangione CM, Barry MJ, US Preventive Services Task Force. et al. Screening for syphilis infection in nonpregnant adolescents and adults: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *JAMA*. 2022;328:1243-9.
19. Lin JS, Eder ML, Bean SI. Screening for syphilis infection in pregnant women: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320:918-25.
20. Janier M, Unemo M, Dupin N, et al. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:574-88.
21. Tuddenham S, Ghanem KG. Management of adult syphilis: key questions to inform the 2021 Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted infections treatment guidelines. *Clin Infect Dis*. 2022;74:S127-33.
22. Okine RNA, Sarfo B, Adanu RM, et al. Factors associated with cutaneous ulcers among children in two yaws-endemic districts in Ghana. *Infect Dis Poverty*. 2020;9:26.
23. Baker BJ, Crane-Kramer G, Dee MW, et al. Advancing the understanding of treponemal disease in the past and present. *Am J Phys Anthropol*. 2020;171:5-41.
24. G-Beiras C, Ubals M, Corbacho-Monné M, et al. Yaws, *Haemophilus ducreyi*, and other bacterial causes of cutaneous ulcer disease in the South Pacific islands. *Dermatol Clin*. 2021;39:15-22.
25. Ndzomo Ngono JP, Tchatchouang S, Noah Tsanga MV, et al. Ulcerative skin lesions among children in Cameroon: it is not always yaws. *PloS Negl Trop Dis*. 2021;15 e0009180.
26. Marks M. Advances in the treatment of yaws. *Trop Med Infect Dis*. 2018;3:92.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el chancroide, ha simplificado y expandido las estrategias de intervención práctica. Por ejemplo, datos obtenidos en Papúa Nueva Guinea indican que el tratamiento en masa con azitromicina reduce temporalmente la prevalencia de la infección por frambesía, tanto activa como latente, en áreas endémicas, y que tres ciclos de administración masiva del fármaco son preferibles a uno solo.[A4]

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La penicilina G benzatina de acción prolongada, en una única dosis de 1,2 millones de unidades por vía intramuscular, resulta eficaz en pacientes con lesiones tempranas.[26] Para pacientes con manifestaciones tardías, este tratamiento debe repetirse dos veces, a intervalos aproximados de 7 días. Las lesiones tempranas cicatrizan con rapidez, y la mayor parte de los casos seropositivos pasan a ser seronegativos. Las lesiones destructivas tardías tardan más tiempo en mejorar.

La azitromicina oral, en dosis de 30 mg/kg hasta un máximo de 2 g, es tan eficaz como la penicilina para tratar la frambesía[A5] y constituye la primera alternativa, de fácil administración en una única dosis, a la penicilina para el tratamiento y la prevención de las treponematosis no sifilíticas. No obstante, la resistencia a la azitromicina, aunque poco frecuente, es un obstáculo problemático.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Molina J-M, Charreau I, Chidiac C, et al. Post-exposure prophylaxis with doxycycline to prevent sexually transmitted infections in men who have sex with men: an open-label randomised substudy of the ANRS IPERGAY trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:308-17.

A2. Liu H-Y, Han Y, Chen X-S, et al. Comparison of efficacy of treatments for early syphilis: a systemic review and network meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *PloS One*. 2017;12:e0180001.

A3. Li Y, Jiang G. Azithromycin vs penicillin G benzathine for early syphilis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dermatol Ther*. 2020;33:e14025.

A4. John LN, Beiras CG, Houinei W, et al. Trial of three rounds of mass azithromycin administration for yaws eradication. *N Engl J Med*. 2022;386:47-56.

A5. Kwakye-Maclean C, Agana N, Gyapong J, et al. A single dose oral azithromycin versus intramuscular benzathine penicillin for the treatment of yaws: a randomized non inferiority trial in Ghana. *PloS Negl Trop Dis*. 2017;11:e0005154.

296

ENFERMEDAD DE LYME

GARY P. WORMSER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La enfermedad de Lyme (conocida también como borreliosis de Lyme) es una infección zoonótica transmitida por ciertas especies de la garrapata *Ixodes* y causada por un grupo de espiroquetas relacionadas a las que se hace referencia formalmente como *Borrelia burgdorferi sensu lato* o, más sencillamente, como borrelia de Lyme. La enfermedad de Lyme fue descrita por vez primera en 1977 después de la investigación de un agrupamiento de casos de artritis en niños que vivían en el área de Lyme, Connecticut. Con aproximadamente 475.000 casos diagnosticados al año,[1] es la infección transmitida por vectores más común en EE. UU.; la enfermedad de Lyme es también una infección de importancia para la salud pública tanto en Europa como en Asia. La manifestación clínica más común es una lesión cutánea característica denominada eritema migratorio. Esta lesión es la consecuencia de una inflamación asociada con la diseminación en sentido centrífugo de la espiroqueta dentro de la piel a partir de la localización en la que la garrapata depositó el microorganismo. La espiroqueta también puede propagarse por vía hematógena a otras localizaciones cutáneas, dando lugar así a lesiones cutáneas secundarias de eritema migratorio, o a localizaciones no cutáneas, como las articulaciones, el sistema nervioso o el corazón, provocando así diversas manifestaciones clínicas extracutáneas.

Organismo patógeno

En EE. UU., la especie de borrelia de Lyme que causa la inmensa mayoría de las infecciones humanas es *B. burgdorferi* (también denominada *B. burgdorferi sensu stricto*). Aunque *B. burgdorferi* causa también enfermedad de Lyme en Europa, colectivamente, otras especies de borrelia de Lyme que pueden ser diferenciadas genotípicamente dan cuenta de la mayoría de las infecciones en Europa, especialmente *Borrelia afzelii* y *Borrelia garinii*. El hecho de que al menos seis especies de borrelia de Lyme puedan causar infección en Europa ha creado retos serodiagnósticos y da cuenta de una mayor variedad de posibles manifestaciones clínicas de las que se dan en EE. UU. (v. más adelante). Parece que *B. garinii* es la especie más neurótropa y *B. burgdorferi* la más artritógena entre las especies de borrelia de Lyme.

Las borrelias de Lyme son bacterias espiroquetas móviles, microaerófilas, con 3-10 espirales laxas dispuestas de modo helicoidal. Las células tienen una longitud de 10-30 µm y una anchura de 0,2-0,5 µm, y contienen al menos siete flagelos periplásmicos que son responsables de la movilidad del organismo. Las borrelias son demasiado delgadas para que se puedan ver en la tinción de Gram, pero se pueden visualizar los organismos vivos por microscopia de campo oscuro o de contraste de fases. En los tejidos pueden ser reconocidas por microscopia óptica después de la aplicación de tinciones de plata o por métodos de microscopia de fluorescencia. Se puede hacer crecer las borrelias de Lyme *in vitro* en un medio de cultivo muy enriquecido.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., más del 95% de los casos de enfermedad de Lyme se concentran en solo 14 estados: 12 estados del este y 2 de la región centro-norte.[2] Los estados con mayor número de casos son Pensilvania, Nueva York, Nueva Jersey y Massachusetts. *Ixodes scapularis* (conocida también como garrapata de los ciervos y garrapata de patas negras) es la garrapata vector en estos estados. *Ixodes pacificus* es el vector en los casos que se producen en las regiones noroccidentales. La enfermedad de Lyme también se da en zonas limitadas de Canadá. Aunque la borreliosis de Lyme existe en ciclos enzoóticos en el sur de EE. UU., los casos de enfermedad de Lyme de origen autóctono no han sido bien documentados en los estados al sur de Carolina del Norte.

Se producen casos de la enfermedad de Lyme en todas las regiones templadas de Europa, y son especialmente frecuentes en Escandinavia y en los países del centro de Europa, como Eslovenia, Austria y Alemania.[3] *Ixodes ricinus* transmite la infección en Europa, e *Ixodes persulcatus* es el vector en la región asiática de Rusia, China y Japón.

Los principales reservorios de las borrelias de Lyme (es decir, la fuente de infección de las garrapatas) en EE. UU. y Eurasia son pequeños mamíferos, como los ratones y ciertas especies de pájaros. Los ciervos desempeñan un papel esencial en el ciclo vital de las especies de garrapata *I. scapularis,* pero no son un reservorio competente para *B. burgdorferi.*

La probabilidad de contraer la enfermedad de Lyme se relaciona de modo directo con la exposición a ambientes en los que hay garrapatas infectadas. De los tres estadios de alimentación en el ciclo vital de *I. scapularis,* el segundo, o estadio de ninfa, es muy importante epidemiológicamente para la transmisión de la infección a los humanos. Las garrapatas que se hallan en el primer estadio, o larvario, no están infectadas y no transmiten la infección. Aunque las garrapatas en el tercer estadio (es decir, en el estadio adulto) tienen mayor probabilidad de estar infectadas por *B. burgdorferi* que las que se encuentran en el estadio de ninfa, son menos importantes en términos de transmisión a humanos, porque se hallan presentes en menor cuantía en el ambiente y porque en general la actividad humana al aire libre en primavera y otoño, cuando las garrapatas necesitan alimentarse de sangre, es menor que en verano. Además, las adultas son más grandes y sus picaduras causan mayor irritación cutánea que las de las ninfas, lo que aumenta la probabilidad de que sean percibidas y desprendidas por una persona que haya sido picada. Si no se eliminan, las garrapatas *Ixodes* suelen alimentarse durante al menos 3 días (fig. 296-1). La transmisión de *B. burgdorferi* por las garrapatas *I. scapularis* o *I. pacificus* se retrasa normalmente durante más de 36 h a partir del comienzo de la ingestión de sangre, lo que proporciona la oportunidad de prevenir la infección sencillamente al encontrar y eliminar la garrapata. Sin embargo, la transmisión de *B. afzelii* por la garrapata europea *I. ricinus* es considerablemente más rápida, y con frecuencia se produce en las primeras 24 h de la alimentación.

La mayoría de los casos de eritema migratorio en EE. UU. se producen desde junio hasta agosto. La distribución por edades es bimodal, con las mayores incidencias en niños de 5 a 15 años y en adultos de 45 a 55 años, pero individuos de todas las edades están en riesgo. La incidencia descrita de la enfermedad de Lyme en EE. UU. está aumentando, parcialmente como consecuencia de una expansión de la población de ciervos y la diseminación de garrapatas *I. scapularis* infectadas a nuevas áreas geográficas.

Las manifestaciones extracutáneas tienen una probabilidad algo menor que el eritema migratorio de producirse entre junio y agosto, porque el intervalo entre la picadura de la garrapata y el comienzo de estas manifestaciones es más prolongado. Dado que las garrapatas adultas de *I. scapularis* pueden volverse activas en los días cálidos durante el invierno, en ocasiones se pueden producir casos de eritema migratorio incluso en los meses más fríos.



FIGURA 296-1. **De izquierda a derecha, una garrapata *Ixodes scapularis* no alimentada en estadio de ninfa, una garrapata *I. scapularis* en estadio de ninfa después de aproximadamente 48 h de alimentación, una garrapata *I. scapularis* en estadio de ninfa después de aproximadamente 126 h de alimentación y una semilla de sésamo. La distancia entre las marcas de la regla es de 1 mm. (Por cortesía de Kam Truhn of Fordham University.)**



FIGURA 296-2. **Lesión cutánea de eritema migratorio en la cara posterior del muslo derecho.**



FIGURA 296-3. **Acrodermatitis crónica atrófica. Esta manifestación cutánea tardía de la borreliosis de Lyme se caracteriza por expansión lenta de lesiones rojo-violáceas que habitualmente afectan a las superficies dorsales de áreas acras y que no cicatrizan de modo espontáneo. Al principio, las lesiones son inflamatorias, y después se hacen cada vez más atróficas. (Por cortesía de Franc Strle, MD.)**

BIOPATOLOGÍA

B. burgdorferi es depositado por la garrapata en el interior de la piel más que directamente en el torrente circulatorio. Parece que la diseminación por la sangre es un mecanismo responsable importante de la propagación de la espiroqueta a otras localizaciones. Alternativamente, la diseminación de la espiroqueta a otras localizaciones puede producirse a través de los planos tisulares. La probabilidad de acceso al torrente circulatorio depende de la cepa de borrelia de Lyme causante de la infección. A diferencia de los pacientes bacteriémicos con patógenos más convencionales, los pacientes con espiroquetemia rara vez parecen «sépticos». En un estudio, solo el 5% de los 93 pacientes con espiroquetemia estaban febriles cuando se obtuvo la muestra del hemocultivo, y casi ninguno presentaba leucocitosis. La ausencia de fiebre y de otros signos clínicos de sepsis puede deberse a la ausencia de lipopolisacáridos en la pared celular de la borrelia.

B. burgdorferi reside en el intestino medio de la garrapata *Ixodes* al unirse por medio de la proteína A de superficie externa (OspA) a las células que revisten el intestino. Los estudios genéticos indican la casi total ausencia de vías biosintéticas, lo que hace que el microorganismo sea dependiente del entorno para sus requerimientos nutricionales. Con el inicio de la comida de sangre, la espiroqueta aumenta en número y experimenta una secuencia de cambios fenotípicos, incluida la regulación a la baja de la expresión de OspA y la regulación al alza de otra proteína de la superficie externa, OspC. Esta serie de acontecimientos libera la espiroqueta del intestino medio y permite su migración a la glándula salival. En este sitio, la OspC se une a una proteína de la saliva, Salp 15, inducida durante la extracción de sangre en las garrapatas infectadas por borrelia; esta unión protege a la espiroqueta de la destrucción mediada por anticuerpos y ayuda a la transmisión a un huésped vertebrado.

La infección de los seres humanos o los animales desencadena unas respuestas inmunitarias innatas y adaptativas[4] que determinan la destrucción de la espiroqueta por los macrófagos y por la mediación de anticuerpos. La respuesta inflamatoria en el tejido muestra normalmente una infiltración de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas, aunque predominan los granulocitos en las muestras de líquido sinovial de los pacientes con artritis de Lyme. Sin embargo, es típico de la infección por borrelia de Lyme el potencial para la persistencia de la infección a pesar de una robusta respuesta inmunitaria humoral y celular, al igual que sucede en la infección por *Treponema pallidum* (cap. 295). Los factores de virulencia responsables de la persistencia de la infección incluyen la capacidad de la espiroqueta para disminuir la expresión de ciertas proteínas inmunógenas expuestas en la superficie, como OspC, y para alterar de modo rápido y continuo por recombinación las propiedades antigénicas de una lipoproteína de superficie conocida como *variable major protein-like sequence expressed* (VlsE). Además, la motilidad y la capacidad de la espiroqueta para unirse a diversos componentes de la matriz extracelular también pueden contribuir a la persistencia.

Se piensa que todas las manifestaciones clínicas objetivas de la enfermedad de Lyme se deben a una respuesta inflamatoria a las espiroquetas vivas o a sus antígenos degradados. Se ha observado histológicamente una endoarteritis obliterante en el tejido sinovial, pero no está clara su importancia en la patogenia. No se sabe que las borrelias de Lyme produzcan toxinas. En humanos, el único papel establecido hasta ahora para los factores genéticos del huésped es en el desarrollo de la artritis de Lyme refractaria a los antibióticos, también conocida como artritis de Lyme postantibióticos, que se observa con mayor frecuencia en pacientes con ciertos alelos HLA-DR, algunos de los cuales coinciden con los asociados a la artritis reumatoide.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Con frecuencia, las manifestaciones clínicas se categorizan del siguiente modo:

- Infección localizada temprana, manifestada normalmente como una única lesión cutánea de eritema migratorio (fig. 296-2), con o sin síntomas parecidos a los de una infección viral, pero sin manifestaciones extracutáneas objetivas.
- Infección diseminada temprana, manifestada por lo general con múltiples lesiones cutáneas de eritema migratorio o por una manifestación objetiva de enfermedad de Lyme neurológica temprana o carditis de Lyme.
- Enfermedad tardía, manifestada por lo general por artritis, pero también puede incluir ciertas manifestaciones neurológicas raras o la afección cutánea conocida como acrodermatitis crónica atrófica (fig. 296-3).

Los niños y los adultos tienen unas manifestaciones clínicas similares. En una gran serie europea, el eritema migratorio por sí solo se observó en cerca del 90% de los casos, artritis en el 5%, manifestaciones neurológicas tempranas en cerca del 3%, linfocitoma borrelial (v. más adelante «Linfocitoma borrelial») en el 2%, acrodermatitis crónica atrofiante en el 1% y manifestaciones cardíacas en menos del 1%; ninguno de los pacientes tuvo enfermedad de Lyme neurológica tardía. En una serie de casos reciente en EE. UU., los hallazgos han sido similares, salvo por la ausencia de linfocitoma borrelial y acrodermatitis crónica atrófica. La prevalencia mucho mayor de manifestaciones neurológicas, cardíacas o articulares en los estudios más antiguos puede haber estado relacionada con el sesgo de constatación o con el hecho de no tratar a los pacientes con eritema migratorio antes de que desarrollaran complicaciones extracutáneas.

Infección localizada temprana

Lesión cutánea única de eritema migratorio

El eritema migratorio es, con mucho, la manifestación clínica más común de la enfermedad de Lyme. Aunque el aspecto de la lesión cutánea es con frecuencia distintivo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 296-1 SÍNTOMAS Y SIGNOS CLÍNICOS PRESENTES AL MENOS EN EL 20% DE LOS PACIENTES CON ERITEMA MIGRATORIO

CARACTERÍSTICA	EE. UU. (IC DEL 95%)
Similar a una infección viral	65% (52-76%)
Astenia	47% (37-58%)
Cefalea	36% (27-46%)
Mialgias	35% (26-45%)
Artralgias	35% (25-46%)
Fiebre	33% (23-43%)
Rigidez nucal	31% (21-43%)
Linfoadenopatía	22% (13-33%)
Disestesia	20% (12-32%)
	EUROPA (IC DEL 95%)
Similar a una infección viral	37% (27-49%)
Disestesia	35% (25-47%)
Cefalea	20% (14-29%)

IC, intervalo de confianza.
Modificado de Tibbles CD, Edlow JA. Does this patient have erythema migrans? *JAMA*. 2007;297: 2617-2627.

(v. fig. 296-2), no es patognomónico de la enfermedad de Lyme. El eritema migratorio aparece de 7 a 14 días (intervalo, 3-30 días) después del desprendimiento de la garrapata y se caracteriza por una lesión cutánea eritematosa que se va expandiendo, de plana a ligeramente elevada (por lo general, ≥ 5 cm de diámetro), redonda u ovalada. En ocasiones puede identificarse la marca de la picadura previa de la garrapata en el centro de la lesión o cerca de él, que se denomina *punctum*. Aproximadamente el 80% de los pacientes en EE. UU. con eritema migratorio tienen una lesión cutánea única. Puede haber síntomas o signos inespecíficos de una infección de tipo viral, como malestar, dolor cervical, cefalea, cansancio, artralgias migratorias o escalofríos y fiebre (tabla 296-1), pero son más frecuentes en los pacientes infectados por *B. burgdorferi* o *B. garinii* que por *B. afzelii*. Son muy atípicos de la enfermedad de Lyme unos síntomas respiratorios o gastrointestinales prominentes. Se ha atribuido a la enfermedad de Lyme temprana una enfermedad febril aguda sin lesión cutánea u otra manifestación clínica objetiva, pero la posibilidad de un diagnóstico erróneo es mayor en esta situación debido a la posibilidad de pruebas serológicas con resultado falso positivo.

Las lesiones cutáneas del eritema migratorio pueden variar en aspecto. Algunas lesiones (sobre todo las de corta duración) tienen un color casi uniforme, mientras que otras pueden tener un vacío central o un aspecto de diana. Aproximadamente el 5% de las lesiones tienen un centro vesiculopustuloso. El eritema migratorio en las extremidades inferiores puede ser en ocasiones purpúrico. Las lesiones pueden ser escamosas cuando son de larga duración o perder intensidad si se han aplicado tópicamente cremas de corticoesteroides. Las localizaciones más comunes incluyen los muslos, la espalda, los hombros y las pantorrillas. Las lesiones son con frecuencia asintomáticas, pero pueden ser ligeramente dolorosas o pruriginosas y puede haber linfoadenopatía regional dolorosa en la palpación. La mayoría de los pacientes en EE. UU. con eritema migratorio, como sucede en otras manifestaciones clínicas, no recuerdan una picadura de garrapata previa.

Linfocitoma borrelial

El linfocitoma borrelial, que es una rara manifestación cutánea de la enfermedad de Lyme, casi nunca se da en EE. UU. Se manifiesta con frecuencia en el sitio o cercano a él de la picadura de garrapata previa en forma de una hinchazón solitaria de color rojo azulado y algunos centímetros de diámetro. Las localizaciones más comunes son el lóbulo de la oreja en los niños y la mama en los adultos (fig. 296-4). El examen histológico muestra una densa infiltración del cutis y de la hipodermis predominantemente por linfocitos B policlonales, a menudo con formación de un centro germinal. Puede requerirse la evaluación histológica para excluir una neoplasia maligna en pacientes con sospecha de linfocitoma por borrelias en una localización distinta al lóbulo de la oreja.

Infección diseminada temprana

Lesiones cutáneas múltiples de eritema migratorio

En EE. UU., aproximadamente el 20% de los pacientes con eritema migratorio tienen múltiples lesiones cutáneas en el momento de la presentación. Las lesiones cutáneas secundarias de eritema migratorio pueden ser menores de 5 cm, no presentan un *punctum* y no suelen ser sensibles ni pruriginosas; surgen de la diseminación hematógena a la piel más que de picaduras adicionales de garrapatas.

Enfermedad de Lyme neurológica temprana

De semanas a meses después de la infección, los pacientes pueden tener manifestaciones neurológicas. Las más frecuentes son neuropatía de los pares craneales, sobre todo parálisis del facial, que puede ser bilateral, meningitis linfocítica y radiculopatía sensitiva (con frecuencia dolorosa).[5,6] Las manifestaciones menos comunes incluyen mononeuritis múltiple (afectación multifocal de nervios no relacionados anatómicamente) y plexopatía braquial o lumbosacra. En niños se ha descrito de forma ocasional un cuadro de seudotumor cerebral. La presencia de una lesión concomitante de eritema migratorio o el recuerdo por parte del paciente de una lesión reciente compatible con eritema migratorio pueden ser de utilidad diagnóstica.



FIGURA 296-4. Linfocitoma borrelial. Es una manifestación cutánea infrecuente de la enfermedad de Lyme que se observa predominantemente fuera de EE. UU. y se manifiesta como una tumefacción aislada rojo-azulada, generalmente en el lóbulo de la oreja en los niños y en las mamas en los adultos. (Por cortesía de Franc Strle, MD.)

Enfermedad de Lyme cardíaca

De semanas a meses después de la infección, los pacientes pueden tener manifestaciones cardíacas de la enfermedad de Lyme, lo más frecuente en forma de bloqueo cardíaco auriculoventricular fluctuante u otras manifestaciones de una miopericarditis (cap. 47), que pueden hacer que el paciente tenga síntomas como aturdimiento, palpitaciones, disnea, dolor precordial o síncope.[7] El bloqueo cardíaco se sitúa normalmente en el nódulo auriculoventricular o por encima de él. Con frecuencia, pero no siempre, aún se halla presente el eritema migratorio. No se sabe que se produzca disfunción valvular y solo rara vez se ha descrito en Europa la aparición de una miocardiopatía crónica.

Enfermedad de Lyme tardía

Artritis de Lyme

Si no se trata con antibióticos a los pacientes con eritema migratorio en EE. UU., aproximadamente en el 60% de ellos se desarrolla una artritis mono- u oligoarticular una media de 6 meses después del comienzo de la enfermedad (intervalo, de 4 días a 2 años). En los pacientes no tratados, la artritis de Lyme se caracteriza por ataques intermitentes de sinovitis que duran de semanas a varios meses. Una o dos articulaciones se hallan afectas en un momento dado. Principalmente se ven afectadas las grandes articulaciones,[8] pero también pueden verse afectadas la articulación temporomandibular, las pequeñas articulaciones y las zonas periarticulares. La articulación que se afecta con mayor frecuencia es la de la rodilla. Pueden formarse y romperse quistes de Baker (cap. 242). Con frecuencia, la hinchazón articular es pronunciada, pero el dolor suele ser relativamente modesto. Los niños en particular pueden tener fiebre concomitante, pero los adultos suelen presentar síntomas mínimos aparte de la artritis.

Aproximadamente en el 10% de los adultos con artritis de Lyme en EE. UU. puede persistir la afectación de una articulación grande (casi siempre la rodilla) a pesar de un tratamiento antibiótico apropiado.[9] Puede desarrollarse erosión del cartílago en tales casos.

Enfermedad de Lyme neurológica tardía

Tras meses o años de infección, puede desarrollarse la manifestación neurológica tardía, la encefalomielitis. En los pacientes no tratados, la encefalomielitis es monofásica y lentamente progresiva, y afecta sobre todo a la sustancia blanca. Es la manifestación neurológica más grave y, aunque infrecuente, probablemente es más frecuente en Europa que en EE. UU.

Acrodermatitis crónica atrófica

La acrodermatitis crónica atrófica (v. fig. 296-3), que es una manifestación cutánea tardía de la enfermedad de Lyme, se observa con mayor frecuencia en mujeres mayores de 40 años. Aunque presumiblemente cualquier especie de borrelia de Lyme puede producir la acrodermatitis crónica atrófica, con mucho el agente causal más frecuente es *B. afzelii*. Por tanto, rara vez se ve esta manifestación en EE. UU.

Esta lesión cutánea se desarrolla de modo insidioso varios años después de la infección inicial, por lo general en las superficies de extensión de las manos y los pies. Las lesiones iniciales se caracterizan por una discromía ligeramente rojo-azulada e hinchazón pastosa. El examen histológico muestra linfocitos y células plasmáticas en la piel y en ocasiones en la hipodermis, con o sin atrofia. Inicialmente unilateral, la lesión puede llegar a ser más tarde bilateral. Con el tiempo, el edema se resuelve, pero puede desarrollarse atrofia cutánea. Los nódulos pueden desarrollarse sobre prominencias óseas. Alrededor de dos tercios de los pacientes presentan neuropatía periférica asociada, principalmente de la extremidad afectada, que suele manifestarse con pérdida de sensibilidad local.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad de Lyme requiere una sospecha clínica y, a menudo, pruebas de laboratorio específicas (tabla 296-2). En la era del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), el diagnóstico puede retrasarse, ya sea porque los síntomas se atribuyen erróneamente o porque los pacientes tardan en buscar atención médica.[10,11]

Las lesiones cutáneas del eritema migratorio pueden pasar inadvertidas por el paciente debido a la ausencia de síntomas locales prominentes y a su localización en partes del cuerpo en las que resulta difícil al paciente poder visualizarlas. Por tanto, debe llevarse a cabo una exploración cutánea completa en cualquier paciente con sospecha de tener enfermedad de Lyme localizada o diseminada. El eritema migratorio, que es la única manifestación clínica lo suficientemente distintiva como para permitir un diagnóstico clínico en ausencia de una prueba de laboratorio de apoyo, se diagnostica a partir del reconocimiento del aspecto característico de la lesión cutánea en personas que viven o han viajado recientemente a zonas endémicas de la enfermedad de Lyme.

En relación con las formas de presentación no eritematosas de la enfermedad de Lyme, el pilar principal del diagnóstico de laboratorio es una prueba serológica de dos niveles en la que el primer escalón suele ser un enzimoinmunoanálisis (EIA) sensible.[12,13] Si el resultado del EIA es positivo o equívoco, se llevan a cabo inmunotransferencias por separado de IgM e IgG en la muestra sérica original. Si los síntomas han persistido durante al menos 4 semanas, entonces específicamente la inmunotransferencia de IgG debe ser positiva para que los resultados puedan ser interpretados como prueba de seropositividad. Una estrategia alternativa de pruebas de dos niveles consiste en utilizar una EIA diferente como prueba de segundo nivel. Es improbable que los pacientes no tratados que permanezcan seronegativos durante 6-8 semanas tengan enfermedad de Lyme, y se deben perseguir otros posibles diagnósticos.

La omisión de la EIA en el primer nivel o la interpretación de la inmunotransferencia mediante criterios alternativos no basados en la evidencia pueden disminuir la especificidad de la prueba y no se recomienda. Los resultados falsos positivos en la inmunotransferencia de IgM pueden deberse a anticuerpos de reacción cruzada que se originan a partir de la estimulación policlonal de los linfocitos B. Probablemente la causa más común de los resultados falsos positivos, no obstante, es la sobrevaloración de bandas débiles inespecíficas. Las tasas de seropositividad de fondo, que pueden superar el 4% en las zonas altamente endémicas de EE. UU. y ser incluso superiores en Europa, también pueden confundir la interpretación de la serorreactividad. Por consiguiente, una prueba serológica positiva no necesariamente significa que el paciente tenga enfermedad de Lyme activa. El valor predictivo positivo es muy informativo cuando la probabilidad preprueba a tenor de las características clínicas sea al menos del 20%.

Pueden realizarse pruebas del líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con sospecha de neuroborreliosis de Lyme, incluidas pruebas de producción intratecal de anticuerpos.[14] En la encefalomielitis, el examen del LCR muestra normalmente una pleocitosis linfocítica > 90%, un nivel de proteínas moderadamente elevado y un nivel de glucosa normal, con pruebas de producción intratecal de anticuerpos contra la borrelia. La resonancia magnética de la parte afectada del cerebro o de la médula espinal puede demostrar áreas de inflamación, normalmente con aumento de la señal en T2, imagen de recuperación de inversión de atenuación líquida y realce tras administrar material de contraste. Cabe destacar que los resultados positivos de las pruebas de anticuerpos intratecales pueden persistir durante largos períodos a pesar del éxito del tratamiento antibiótico. La sensibilidad de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el LCR es demasiado baja para que sea una prueba diagnóstica útil.

El examen del líquido sinovial puede realizarse en pacientes con sospecha de artritis de Lyme. El líquido sinovial en la artritis de Lyme suele mostrar aproximadamente 25.000 leucocitos/µl (rango, 500-110.000/µl) con predominio polimorfonuclear. La prueba de PCR para la detección de ADN borrelial es positiva en muestras de líquido sinovial aproximadamente hasta en el 80% de los pacientes no tratados con artritis de Lyme, y un resultado positivo apoya este diagnóstico en un paciente seropositivo a IgG.

Pruebas de laboratorio generales

Los recuentos sanguíneos suelen ser normales en la enfermedad de Lyme, a menos que exista coinfección con *Anaplasma phagocytophilum* (erliquiosis; cap. 302), *Babesia microti* (cap. 324) o un virus de encefalitis transmitido por garrapatas (cap. 352) (v. más adelante). Sin embargo, puede haber linfopenia en ausencia de una coinfección reconocida. Aproximadamente en el 35% de los pacientes con eritema migratorio se registran anomalías leves en las pruebas de función hepática (particularmente, aumento de las concentraciones de aspartato y alanina aminotransferasa). La velocidad de sedimentación globular puede hallarse ligeramente elevada en todos los estadios de la enfermedad de Lyme, pero son claramente infrecuentes unos valores por encima de 80 mm/h.

Diagnóstico diferencial

Eritema migratorio

Las reacciones de hipersensibilidad a la picadura de garrapata pueden ser tomadas de modo erróneo por eritema migratorio, pero estas reacciones se producen en las primeras 48 h después de la picadura de la garrapata, suelen ser pruriginosas y tienden a disminuir a los pocos días. Por el contrario, las lesiones cutáneas del eritema migratorio en pacientes no tratados persistirán durante una mediana de aproximadamente 4 semanas en EE. UU. e incluso más en Europa. La celulitis bacteriana (v. fig. 408-2) rara vez se produce en las localizaciones cutáneas más frecuentes del eritema migratorio y no es previsible que muestre aclaramiento central o aspecto en diana. El eritema migratorio, a diferencia del eritema multiforme (v. fig. 406-16), no afecta a las mucosas, las palmas de las manos ni las plantas de los pies. La enfermedad eruptiva asociada a garrapatas del sur (ERAG) es el diagnóstico más probable en pacientes con lesiones cutáneas similares al eritema migratorio que fueron picados por una garrapata *Amblyomma americanum* o desarrollaron esta lesión en el sur de EE. UU. Otras consideraciones en el diagnóstico diferencial del eritema migratorio que suelen distinguirse fácilmente son la tiña versicolor (a menudo pruriginosa con un borde escamoso fino y elevado; v. fig. 405-29), el eccema numular (lesiones pruriginosas simétricas con tendencia a la descamación y la formación de costras; v. fig. 405-2), el granuloma anular (localización acra, especialmente en el dorso de manos y pies, de tamaño relativamente fijo y < 5 cm de diámetro), la dermatitis de contacto (pruriginosa con estrías a lo largo de la zona de contacto y un componente vesicular; v. tabla 403-5), la urticaria (elevada, pruriginosa y normalmente < 5 cm de diámetro; v. fig. 407-1), la erupción medicamentosa fija (normalmente en genitales, manos, pies o cara y de tamaño fijo; v. fig. 407-3), la pitiriasis rosada (múltiples lesiones moderadamente pruriginosas con escamas periféricas y de tamaño relativamente fijo; v. fig. 405-18) y la picadura de araña (a menudo muy dolorosa y necrótica con una escara central; cap. 98).

Enfermedad de Lyme extracutánea

En el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Lyme neurológica precoz se incluye la parálisis de Bell (cap. 388). Incluso en zonas altamente endémicas de EE. UU., otras causas de parálisis del séptimo nervio superan a la enfermedad de Lyme en un margen de 3:1. La meningitis viral (cap. 381) y la radiculopatía mecánica (cap. 369) también pueden confundirse potencialmente con manifestaciones de la enfermedad de Lyme neurológica temprana. Las causas virales u otras causas de miopericarditis (cap. 47) pueden parecerse a la enfermedad de Lyme cardíaca. Muchas causas de sinovitis (caps. 236

TABLA 296-2 DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE LYME

MODALIDAD DIAGNÓSTICA	APLICACIÓN	COMENTARIO
Inspección visual	Eritema migratorio	Por lo general, seronegativo en el momento de la presentación
Serología de dos niveles* con una inmunotransferencia IgM o IgG positiva	Carditis de Lyme	Busque un eritema migratorio concomitante
	Enfermedad de Lyme neurológica temprana	Busque un eritema migratorio concomitante; los anticuerpos intratecales pueden ser detectables antes que los anticuerpos séricos en Europa; la PCR es positiva en ocasiones en el LCR
	Linfocitoma por borrelias	Puede ser necesaria una biopsia para excluir una neoplasia maligna
Serología de dos niveles con una inmunotransferencia de IgG positiva	Artritis de Lyme	PCR a menudo positiva en líquido sinovial
	Enfermedad de Lyme neurológica tardía	Se espera positividad de anticuerpos intratecales en la encefalomielitis de Lyme
	Acrodermatitis crónica atrófica	

*Las pruebas serológicas de dos niveles consisten en un inmunoensayo enzimático (EIA) sensible como prueba de primer nivel, seguido de pruebas separadas de manchas IgM e IgG si el EIA es reactivo. Una estrategia alternativa de prueba de dos niveles consiste en utilizar otro EIA como prueba de segundo nivel (v. texto).

Ig, inmunoglobulina; LCR, líquido cefalorraquídeo; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

y 254) podrían tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la artritis de Lyme, pero el patrón de afectación articular, como la afectación simétrica de las articulaciones pequeñas en la artritis reumatoide (cap. 243), suele ser claramente diferente del que se encuentra en la artritis de Lyme. La encefalopatía de Lyme puede ser confundida en ocasiones clínicamente con un primer episodio de esclerosis múltiple con recidivas y remisiones o esclerosis múltiple primaria progresiva (cap. 380). Las pruebas serológicas en busca de anticuerpos frente a borrelias en el suero (y en el LCR en la última afección) suele bastar para diferenciar estas afecciones de la enfermedad de Lyme.

TRATAMIENTO

Aunque la mayoría de las manifestaciones de la enfermedad de Lyme se resuelven de modo espontáneo sin tratamiento, el tratamiento antibiótico puede acelerar la resolución y prevenir la progresión. Las borrelias de Lyme son muy susceptibles a las tetraciclinas, a la mayoría de las penicilinas, y a muchas cefalosporinas de segunda y tercera generación, pero son resistentes a ciertas fluoroquinolonas, a la rifampicina y a las cefalosporinas de primera generación.

Eritema migratorio

Para el eritema migratorio, la doxiciclina oral, la amoxicilina y la cefuroxima axetilo son muy eficaces[A1] cada una y son los agentes preferidos (tabla 296-3).[15] Los macrólidos como la azitromicina son algo menos eficaces y no se recomiendan como terapia de primera línea.

La doxiciclina es el único agente de primera línea que ha demostrado ser eficaz contra la coinfección por *A. phagocytophilum*. La doxiciclina, sin embargo, puede causar fotosensibilidad, lo que es preocupante, porque la enfermedad de Lyme precoz aparece con más frecuencia durante los meses de verano. Cuando el eritema migratorio no puede distinguirse de forma fiable de la celulitis bacteriana adquirida en la comunidad, se prefiere la cefuroxima axetilo, porque suele ser eficaz contra ambos tipos de infección.

En las primeras 24 h después del comienzo del tratamiento antimicrobiano, hasta un 15% de los pacientes tratados por eritema migratorio experimentan una reacción de tipo de Jarisch-Herxheimer caracterizada por un aumento del tamaño o intensidad del eritema en la lesión cutánea y unos síntomas sistémicos más intensos de infección de tipo viral. La fiebre, en caso de que exista, debe resolverse en 48 h, y la lesión cutánea debe resolverse en 7-14 días. Otros síntomas, como cansancio o artralgia, tienden a mejorar, pero no siempre se resuelven en este período de tiempo, y duran más de 3 meses en un cuarto de los pacientes. La terapia antibiótica oral también se utiliza como tratamiento de primera línea para las demás manifestaciones cutáneas de la enfermedad de Lyme.

Enfermedad de Lyme neurológica

Para la enfermedad de Lyme neurológica temprana, especialmente la parálisis del séptimo nervio no complicada, la meningitis y la radiculitis, se recomienda la doxiciclina oral como terapia de primera línea.[A2-A4] La amoxicilina es una alternativa para los pacientes con parálisis del séptimo nervio no complicada, pero la parálisis del séptimo nervio suele resolverse al mismo ritmo con o sin tratamiento antibiótico. En consecuencia, la principal razón de tratar a estos pacientes es evitar ulteriores complicaciones, especialmente artritis de Lyme.

Se recomienda la terapia antibiótica parenteral para tratar a los pacientes con enfermedad de Lyme neurológica tardía. El agente parenteral preferido es la ceftriaxona, que es muy activa, atraviesa la barrera hematoencefálica y tiene una semivida sérica larga que permite su administración una vez al día (v. tabla 296-3). Las opciones parenterales alternativas son la cefotaxima y la penicilina intravenosa.

La presencia de papiledema o de parálisis del sexto par craneal puede indicar la presencia de un aumento de la presión craneal en pacientes con enfermedad de Lyme neurológica. Es típico que la presión elevada disminuya en respuesta al tratamiento con antibióticos, pero puede que haya que considerar otras medidas utilizadas de modo convencional para disminuir la presión en casos individuales.

Miocarditis de Lyme

Los pacientes sintomáticos con cardiopatía de Lyme y los que tienen bloqueo cardíaco auriculoventricular de primer grado de grado alto (intervalo PR ≥ 300 ms) y bloqueo de segundo o tercer grado deben ser hospitalizados y monitorizados estrechamente (cap. 51). Puede requerirse un marcapasos cardíaco temporal. En los pacientes tratados, el bloqueo cardíaco completo se resuelve generalmente en 1 semana y las alteraciones menores de la conducción se resuelven en 6 semanas.

Artritis de Lyme

El tratamiento de la artritis de Lyme suele comenzar con un ciclo de 28 días de un antibiótico oral. Los pacientes cuya artritis mejora, pero no termina de resolverse después de un ciclo inicial de tratamiento oral, pueden ser vueltos a tratar con un segundo ciclo de antibióticos orales, y se reserva el tratamiento antibiótico parenteral para los que no presenten una respuesta clínica significativa.

Lyme en el embarazo

Las pacientes embarazadas con la enfermedad de Lyme suelen tratarse de forma similar a las no embarazadas, salvo que la doxiciclina está relativamente contraindicada. No hay datos que apoyen de forma convincente un síndrome congénito de la enfermedad de Lyme.

TABLA 296-3 TERAPIA RECOMENDADA PARA PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD DE LYME*

TRATAMIENTO	MANIFESTACIÓN	DURACIÓN
Doxiciclina, 100 mg p.o. 2 veces al día *o* Amoxicilina, 500 mg p.o. 3 veces al día *o* Cefuroxima axetilo, 500 mg p.o. 2 veces al día	Eritema migratorio Linfocitoma por borrelias Acrodermatitis crónica atrófica Artritis de Lyme Carditis de Lyme leve Neuropatía craneal	10-14 días[‡] 14 días 21-28 días 28 días 14-21 días 14-21 días[§]
Doxiciclina, 200 mg p.o. al día o 100 mg p.o. 2 veces al día	Meningitis o radiculopatía de Lyme	14-21 días
Ceftriaxona, 2 g i.v. al día[†]	Artritis de Lyme en la que ha fracasado el tratamiento oral Enfermedad de Lyme neurológica tardía Carditis de Lyme que requiere hospitalización Meningitis o radiculopatía de Lyme que requiere hospitalización	14-28 días 14-28 días 14-21 días 14-21 días
Azitromicina, 500 mg p.o. al día	Eritema migratorio en un paciente que no tolera la doxiciclina ni los antibióticos β-lactámicos	7 días

*Con independencia de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Lyme, puede haber un retraso en la respuesta completa al tratamiento más allá de la duración del mismo. Puede producirse recidiva con cualquiera de estos regímenes; los pacientes con signos objetivos de recidiva pueden requerir otro ciclo de tratamiento.

[†]La cefotaxima, 2 g i.v. cada 8 h, o la penicilina G, 18-24 millones de U al día i.v. (la dosis diaria total se divide en un régimen cada 4 h), son opciones alternativas para pacientes con función renal normal.

[‡]10 días para la doxiciclina, 14 días para la amoxicilina o la cefuroxima axetilo.

[§]Aunque cualquiera de los antibióticos orales de primera línea parece ser eficaz en pacientes con neuropatía craneal, se dispone solo de una experiencia limitada en pacientes con una neuropatía craneal distinta a la parálisis del facial o con fármacos distintos a la doxiciclina.

i.v., intravenoso; p.o., oral.

Modificado de Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America, American Academy of Neurology, and American College of Rheumatology: 2020 guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of Lyme disease. *Clin Infect Dis.* 2021; 72:e1-e48.

Coinfecciones

Las garrapatas *Ixodes* pueden estar coinfectadas y transmitir, junto con la borrelia de Lyme, otros patógenos, como *A. phagocytophilum, B. microti* (la principal causa de babesiosis) y un virus de encefalitis transmitido por garrapatas. La probabilidad de coinfección depende de la especie particular de garrapata *Ixodes* y del área geográfica. Así, las picaduras de garrapatas *I. scapularis* en determinadas zonas pueden provocar el desarrollo de la enfermedad de Lyme, la anaplasmosis granulocítica humana (cap. 302) o la babesiosis (cap. 324) como infección única o, con menor frecuencia, como coinfección. Además, esta especie de garrapata puede transmitir el subtipo viral de la garrapata del ciervo del virus de Powassan, una especie de *Ehrlichia* denominada *Ehrlichia muris eauclarensis* y *Borrelia miyamotoi*. En Europa, la coinfección más común es la de enfermedad de Lyme con infección por el virus de encefalitis vehiculado por garrapatas.

Debe considerarse la posibilidad de coinfección en pacientes procedentes de zonas geográficas endémicas para estos patógenos que presenten síntomas iniciales más graves que los que suelen observarse con la enfermedad de Lyme sola: fiebre elevada durante más de 48 h a pesar de la terapia antibiótica adecuada para la enfermedad de Lyme, fiebre recurrente o leucopenia, trombocitopenia o anemia inexplicables. También podría considerarse una coinfección cuando la lesión cutánea de eritema migratorio se ha resuelto, pero los síntomas similares a los de la infección viral no mejoraron o empeoraron.

Reinfección

No parece que los pacientes tratados por enfermedad de Lyme temprana desarrollen una respuesta inmunitaria que sea adecuada para proteger frente a la reinfección con una cepa diferente de *B. burgdorferi*. Por lo tanto, los pacientes con eritema migratorio pueden reinfectarse en un lugar diferente de la piel si les pica otra garrapata infectada. Está bien documentada la reinfección solamente en pacientes que fueron tratados por infección temprana (casi siempre eritema migratorio), pero no después de las manifestaciones tardías de la enfermedad de Lyme, como la artritis de Lyme. Parece que las manifestaciones clínicas de la reinfección son similares a las de la infección primaria. El tratamiento es el mismo que para la infección inicial.

PREVENCIÓN

La enfermedad de Lyme puede prevenirse evitando los entornos infestados de garrapatas, así como cubriendo la piel desnuda y utilizando repelentes de garrapatas en la piel y la ropa cuando se encuentre en dichos entornos.[16] Se puede reducir la densidad de garrapatas alrededor de las residencias individuales eliminando la hojarasca, colocando

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Kugeler KJ, Schwartz AM, Delorey MJ, et al. Estimating the frequency of Lyme disease diagnoses United States, 2010-2018. *Emerg Infect Dis*. 2021;27:616-9.
2. Mead P. Epidemiology of Lyme disease. *Infect Dis Clin North Am*. 2022;36:495-521.
3. Marques AR, Strle F, Wormser GP. Comparison of Lyme disease in the United States and Europe. *Emerg Infect Dis*. 2021;27:2017-24.
4. Coburn J, Garcia B, Hu LT, et al. Lyme disease pathogenesis. *Curr Issues Mol Biol*. 2021;42:473-518.
5. Halperin JJ, Eikeland R, Branda JA, et al. Lyme neuroborreliosis: known knowns, known unknowns. *Brain*. 2022;145:2635-47.
6. Roos KL. Neurologic complications of Lyme disease. *Continuum (Minneap Minn)*. 2021;27:1040-50.
7. Yeung C, Baranchuk A. Diagnosis and treatment of Lyme carditis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:717-26.
8. Arvikar SL, Steere AC. Lyme arthritis. *Infect Dis Clin North Am*. 2022;36:563-77.
9. Lochhead RB, Strle K, Arvikar SL, et al. Lyme arthritis: linking infection, inflammation and autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17:449-61.
10. Wormser GP, Jacobson E, Shanker EM. Negative impact of the COVID-19 pandemic on the timely diagnosis of tick-borne infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;99:1-3.
11. Pitrak D, Nguyen CT, Cifu AS. Diagnosis of Lyme disease. *JAMA*. 2022;327:676-7.
12. Branda JA, Steere AC. Laboratory diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34:e00018-19.
13. Mead P, Petersen J, Hinckley A. Updated CDC recommendation for serologic diagnosis of Lyme disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68:703.
14. Theel ES, Aguero-Rosenfeld ME, Pritt B, et al. Limitations and confusing aspects of diagnostic testing for neurologic Lyme disease. *J Clin Microbiol*. 2019;57:e01406-18.
15. Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America, American Academy of Neurology, and American College of Rheumatology: 2020 guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of Lyme disease. *Clin Infect Dis*. 2021;72:e1-e48.
16. Nguyen QD, Vu MN, Hebert AA. Insect repellents: an updated review for the clinician. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88:123-30.
17. Wormser GO, McKenna D, Karmen C, et al. Prospective evaluation of the frequency and severity of symptoms in Lyme disease patients with erythema migrans compared with matched controls at baseline, 6 months, and 12 months. *Clin Infect Dis*. 2020;71:3118-24.
18. Marques A. Persistent symptoms after treatment of Lyme disease. *Infect Dis Clin North Am*. 2022;36:621-38.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

virutas de madera en donde el césped colinda con el bosque y construyendo vallas para mantener alejados a los ciervos. La aplicación de acaricidas en las zonas residenciales puede reducir el número de garrapatas, pero no necesariamente hasta el punto de aminorar la exposición a los ácaros o la enfermedad humana.[A5] Se ha demostrado que bañarse en las 2 h siguientes a la exposición a garrapatas disminuye el riesgo de la enfermedad de Lyme. Para los trabajadores al aire libre con alta exposición a garrapatas potencialmente infectadas, la ropa impregnada de permetrina de larga duración puede reducir las picaduras de garrapatas aproximadamente en un 60%.[A6]

Se recomienda realizar inspecciones diariamente (incluido el cuero cabelludo) para eliminar las garrapatas adheridas, dado el período de gracia entre la fijación de la garrapata y la transmisión de *B. burgdorferi.* Se lleva a cabo la eliminación sujetando la garrapata lo más próximo posible a las partes bucales con unas pinzas y tirando con suavidad. Los estudios clínicos han demostrado que, sin otro tipo de intervenciones, en más del 96% de los individuos que encuentran y eliminan la garrapata *I. scapularis* adherida no se desarrolla la enfermedad de Lyme, incluso en regiones geográficas muy endémicas. Si no se encuentra o no se elimina la garrapata, la probabilidad de la infección se aproxima a la tasa de infección en la población regional de garrapatas (por lo general, > 20% de las garrapatas *I. scapularis* en estadio de ninfa están infectadas en áreas muy endémicas de los estados nororientales y del medio oeste de EE. UU.).

Una dosis única de 200 mg de doxiciclina en las 72 h siguientes a la retirada de la garrapata tiene una eficacia de entre el 70 y el 90% en la prevención del eritema migratorio en el lugar de la picadura de la garrapata.[A7,A8] Esta quimioprofilaxis debe considerarse para las personas que se encuentren en zonas altamente endémicas y de las que se sepa que han sido picadas por una garrapata *I. scapularis* ninfa o adulta que se calcula que ha estado adherida durante al menos 36 h. Dada la eficacia incierta de un ciclo corto de amoxicilina en esta situación, se ha recomendado la observación en vez de la quimioprofilaxis en el caso de los individuos en los que esté contraindicada la doxiciclina. La azitromicina tópica no proporciona ningún efecto preventivo.[A9] En la actualidad no se dispone de vacuna para prevenir la enfermedad de Lyme en humanos.

PRONÓSTICO

El resultado del tratamiento en la mayoría de los pacientes con eritema migratorio es excelente.[17] No está indicado realizar pruebas serológicas en el seguimiento sistemático de los pacientes después del tratamiento, porque pueden persistir durante muchos años los anticuerpos frente a borrelias IgM o IgG en los pacientes tratados con éxito.

Artritis crónica de Lyme

Aproximadamente el 10% de los pacientes adultos con artritis de Lyme en EE. UU. no responden clínicamente a la terapia antibiótica y se dice que padecen artritis de Lyme refractaria a los antibióticos, también conocida como artritis de Lyme postantibiótica, que se define como sinovitis persistente durante al menos 2 meses tras la finalización de un ciclo de ceftriaxona intravenosa (o 1 mes tras la finalización de dos ciclos de 4 semanas de un antibiótico oral). Ya no se cree que estos pacientes estén infectados de modo activo y, por lo tanto, se tratan de modo habitual con antiinflamatorios no esteroideos, inyecciones intraarticulares de corticoesteroides o medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad durante 6-12 meses (cap. 243). También se ha utilizado de modo satisfactorio la sinoviectomía artroscópica en pacientes con esta afección.

La enfermedad de Lyme cardíaca suele resolverse por completo. En el caso de la enfermedad neurológica, el tratamiento previene la progresión, pero no siempre resuelve por completo la disfunción neurológica.

Síndrome y enfermedad post-Lyme

Cuando se les pregunta a los 6 meses o más después del tratamiento del eritema migratorio, aproximadamente el 10% de los pacientes refieren síntomas puramente subjetivos, como fatiga o dolores musculoesqueléticos. Estos síntomas subjetivos son normalmente leves y pueden aumentar y disminuir en intensidad. A los pacientes que los padecen se les denomina síntomas o síndrome postenfermedad de Lyme, dependiendo de la duración y gravedad de los síntomas. Actualmente se desconoce la causa de estos síntomas. Las cuidadosas evaluaciones microbiológicas no han logrado encontrar pruebas de una infección persistente por *B. burgdorferi* ni de una coinfección con un segundo patógeno transmitido por *Ixodes.* En pacientes con síntomas persistentes atribuidos a la enfermedad de Lyme, el retratamiento con antibióticos, independientemente de la duración, no ha proporcionado ningún beneficio mensurable o un beneficio tan modesto o ambiguo que fue superado por los riesgos asociados a la terapia antibiótica.[A10] Por lo tanto, en estos pacientes solo se recomienda el tratamiento sintomático.[18]

Está mal definido el término enfermedad de Lyme crónica, pero se utiliza ampliamente. Lo más frecuente es utilizar el término enfermedad de Lyme crónica como diagnóstico en pacientes con dolor persistente, manifestaciones neurocognitivas o cansancio, sin datos clínicos o serológicos objetivos de infección pasada o presente por *B. burgdorferi.* En este uso, el término es erróneo y el tratamiento de la enfermedad de Lyme no está indicado.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Torbahn G, Hofmann H, Rucker G, et al. Efficacy and safety of antibiotic therapy in early cutaneous lyme borreliosis: a network meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2018;154:1292-303.
A2. Cadavid D, Auwaerter PG, Rumbaugh J, et al. Antibiotics for the neurological complications of Lyme disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12:CD006978.
A3. Dersch R, Freitag MH, Schmidt S, et al. Efficacy and safety of pharmacological treatments for acute Lyme neuroborreliosis—a systematic review. *Eur J Neurol.* 2015;22:1249-59.
A4. Kortela E, Kanerva MJ, Puustinen J, et al. Oral doxycycline compared to intravenous ceftriaxone in the treatment of Lyme neuroborreliosis: a multicenter, equivalence, randomized, open-label trial. *Clin Infect Dis.* 2021;72:1323-31.
A5. Hinckley AF, Meek JI, Ray JA, et al. Effectiveness of residential acaricides to prevent Lyme and other tick-borne diseases in humans. *J Infect Dis.* 2016;214:182-8.
A6. Mitchell C, Dyer M, Lin F-C, et al. Protective effectiveness of long-lasting permethrin impregnated clothing against tick bites in an endemic Lyme disease setting: a randomized control trial among outdoor workers. *J Med Entomol.* 2020;57:1532-8.
A7. Harms MG, Hofhuis A, Sprong H, et al. A single dose of doxycycline after an Ixodes ricinus tick bite to prevent Lyme borreliosis: an open-label randomized controlled trial. *J Infect.* 2021;82:98-104.
A8. Wormser GP, Warshafsky S, Visintainer P. Aggregation of data from 4 clinical studies demonstrating efficacy of single-dose doxycycline postexposure for prevention of the spirochetal infections: Lyme disease, syphilis, and tick-borne relapsing fever. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2021;99:115293.
A9. Schwameis M, Kündig T, Huber G, et al. Topical azithromycin for the prevention of Lyme borreliosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 efficacy trial. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:322-9.
A10. Berende A, ter Hofstede HJM, Vos FJ, et al. Randomized trial of longer-term therapy for symptoms attributed to Lyme disease. *N Engl J Med.* 2016;374:1209-20.

297

FIEBRE RECURRENTE Y OTRAS INFECCIONES POR *BORRELIA*

WILLIAM A. PETRI JR.

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La fiebre recurrente es una infección por bacterias del género *Borrelia.* Los dos modos de transmisión son la fiebre epidémica transmitida por piojos y la fiebre recurrente endémica transmitida por garrapatas.[1] La enfermedad se caracteriza por brotes recurrentes de fiebre y espiroquetemia separados por breves períodos sin fiebre.

Organismo patógeno

Los miembros del género *Borrelia* son espiroquetas móviles que miden 0,5 µm de diámetro y 5-40 µm de longitud. Las espiroquetas son aerófilas y necesitan ácidos grasos de cadena larga para crecer. La fiebre recurrente vehiculada por piojos está causada por *Borrelia recurrentis.* Los organismos de la fiebre recurrente transmitida por garrapatas reciben su denominación atendiendo a su garrapata vector e incluyen las especies estrechamente relacionadas *Borrelia duttonii* (Viejo Mundo), *Borrelia hermsii, Borrelia turicatae* y *Borrelia parkeri* (Norteamérica), y *Borrelia miyamotoi* (Viejo y Nuevo Mundos).[2]

EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre recurrente epidémica transmitida por piojos, causada por *B. recurrentis,* es transmitida de persona a persona por el piojo del cuerpo humano *(Pediculus humanus).* No hay animal reservorio. La espiroqueta vive en la hemolinfa de piojo; se transmite la infección a los humanos cuando el piojo es aplastado sobre la piel humana y las espiroquetas infecciosas penetran a través de la piel o de las membranas mucosas. Se han producido epidemias durante las hambrunas y las guerras, cuando las deficiencias sanitarias favorecen la transmisión de los piojos del cuerpo. La enfermedad vehiculada por piojos sigue siendo endémica en África central y oriental (Etiopía, Somalia, Chad y Sudán)[3] y en los Andes sudamericanos (Bolivia y Perú). También se observa en Europa del Este[4] y en los refugiados recientes en Europa occidental.

La fiebre recurrente endémica transmitida por garrapatas, que se da en todo el mundo, es transmitida a los humanos por las garrapatas blandas *Ornithodoros.* Las garrapatas se infectan al alimentarse de roedores silvestres (como ratones, ratas, ardillas arborícolas y ardillas terrestres), que hacen las veces de reservorios naturales de los organismos. En EE. UU., la fiebre recurrente se limita a áreas húmedas montañosas del Oeste en altitudes de unos 500 a 2.500 m, en donde reside la garrapata vector *Ornithodoros hermsii* en bosques de pino ponderosa y abeto de Douglas. Una pista diagnóstica clave es el antecedente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de dormir en cabañas rústicas infestadas de roedores en los parques nacionales del Oeste en EE. UU. En Tanzania, donde la infestación doméstica de garrapatas vectores *Ornithodoros* puede ser muy elevada, la fiebre recurrente puede identificarse en cerca del 10% de los niños atendidos en una clínica con fiebre. En comparación, la prevalencia de anticuerpos contra *Borrelia miyamotoi* es de casi el 50%, tan alta como la de *Borrelia burgdorferi* (cap. 296), en el noreste de EE. UU.

BIOPATOLOGÍA

La infección por *Borrelia* comienza en la localización de la picadura del piojo o de la garrapata y después se produce una rápida diseminación de las espiroquetas por el torrente circulatorio. La carga de espiroquetas en sangre se correlaciona positivamente con la gravedad de los síntomas. La eliminación de las espiroquetas de la sangre está asociada a la producción de sueros inmunitarios específicos para cada serotipo; los anticuerpos anti-*Borrelia* son el principal mecanismo de eliminación inmunitaria de la infección.

Las recaídas están asociadas a la variación antigénica cíclica de las proteínas mayores variables, que son las abundantes proteínas de la membrana externa de la espiroqueta y que portan los epítopos específicos del serotipo.[5] La variación antigénica es consecuencia de los acontecimientos de recombinación que se producen entre los genes de la proteína mayor variable en los sitios silenciosos y de expresión de los plásmidos lineales. Una sola bacteria *B. hermsii* puede producir hasta 40 serotipos distintos. Dado que las espiroquetas sufren una o varias fases antigénicas durante la infección, no se ha elaborado un procedimiento específico o estándar para el serodiagnóstico de rutina de la fiebre recidivante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Una aparición brusca de fiebre (temperatura > 39 °C en la mayoría de los pacientes), dolor de cabeza, mialgias y escalofríos caracterizan el inicio de la enfermedad en las enfermedades transmitidas por piojos y garrapatas. La tos, las náuseas, los vómitos y la fatiga son quejas menos frecuentes. Otros signos son taquicardia, letargo, confusión, inyección conjuntival y epistaxis.[6] La hepatoesplenomegalia, la ictericia y, a menudo, una erupción petequial troncular son signos comunes en la fiebre recurrente transmitida por piojos. Los hallazgos neurológicos pueden incluir meningitis, meningoencefalitis y parálisis facial, aunque estas manifestaciones son más comunes con la fiebre recurrente transmitida por garrapatas.

La enfermedad transmitida por piojos no tratada persiste 6 días, y las recaídas se producen una vez en los pacientes no tratados tras un período afebril de 9 días y luego no vuelven a aparecer. La enfermedad inicial de la fiebre recurrente transmitida por garrapatas persiste durante unos 4 días sin tratamiento antibiótico, con una media de dos recaídas (cada una tras un período afebril intermedio medio de 10 días) antes de que se haga el diagnóstico; las recaídas acaban por no repetirse incluso en pacientes no tratados.[7]

B. miyamotoi se presenta con fiebre alta, escalofríos, cefalea marcada y mialgia o artralgia. Son frecuentes las concentraciones de enzimas hepáticas elevadas, la neutropenia y la trombocitopenia.

La fiebre recurrente en el embarazo puede causar daños en la placenta y retraso del crecimiento intrauterino, con aborto espontáneo en un tercio de las pacientes. La infección neonatal, tanto en las formas vehiculadas por garrapatas como por piojos, se acompaña de ictericia, hepatoesplenomegalia y, con frecuencia, sepsis y hemorragia. En los niños son también signos comunes la fiebre y la hepatoesplenomegalia. También se han encontrado en pacientes inmunodeprimidos.

DIAGNÓSTICO

En EE. UU. debe considerarse el diagnóstico en pacientes que tengan fiebre y que regresen de una estancia en las zonas montañosas y de gran altitud del oeste de EE. UU.[8,9] Solo unos pocos pacientes recordarán la exposición a la garrapata, porque *O. hermsii* se alimenta de noche, tiene una picadura indolora y permanece adherida solo 15 min. En el ámbito internacional, la fiebre recurrente puede aparecer de forma esporádica o entre los viajeros allí donde las viviendas estén infectadas por garrapatas *Ornithodoros,* así como en epidemias con enfermedades transmitidas por piojos.[10]

Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa son muy sensibles y específicas.[11] El número de organismos en sangre es extremadamente alto, y las espiroquetas pueden demostrarse en un frotis de sangre periférica teñido de Wright tomado durante episodios febriles aproximadamente en el 70% de los pacientes (fig. 297-1). Puede obtenerse una mayor sensibilidad por el examen de una preparación de la capa leucocítica de la sangre periférica. Dada su locomoción característica, se pueden detectar fácilmente las espiroquetas por visualización directa de extensiones gruesas de sangre con microscopia de bajo aumento. El recuento leucocítico es generalmente normal, pero los recuentos plaquetarios menores de 50.000/µl se dan hasta en el 90% de los casos de enfermedad vehiculada por piojos. Con frecuencia están prolongados los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial activada. En la enfermedad vehiculada por piojos es frecuente una elevación de los resultados de las pruebas de función hepática (concentraciones de aminotransferasa sérica y bilirrubina) y de nitrógeno ureico en sangre. El análisis de orina puede poner de manifiesto proteinuria y hematuria microscópica. El examen del líquido cefalorraquídeo puede mostrar una pleocitosis linfocítica y también se pueden visualizar directamente las espiroquetas.

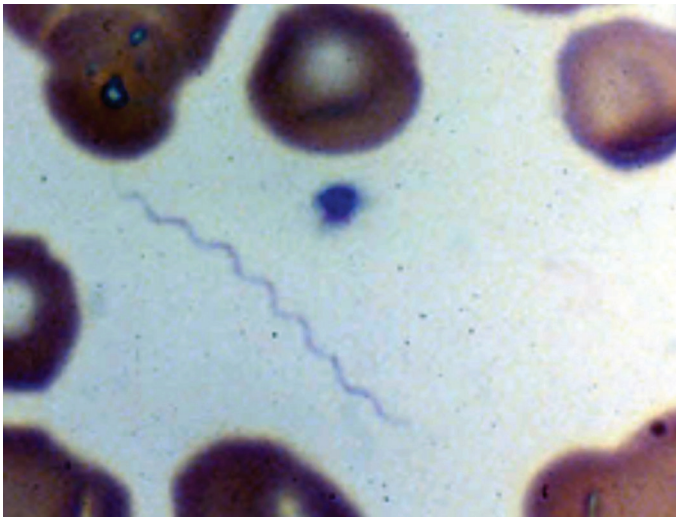

FIGURA 297-1. **Se observa una sola espiroqueta en un frotis de sangre fina teñido con Wright de un paciente con fiebre recurrente.**

TRATAMIENTO

En general, *Borrelia* es bastante sensible a los antibióticos. Para la enfermedad transmitida por piojos, las opciones incluyen doxiciclina oral (100 mg dos veces al día durante 7 días), tetraciclina (500 mg cuatro veces al día durante 7 días), eritromicina (500 mg cuatro veces al día durante 10 días) o ceftriaxona intravenosa (2 g dos veces al día durante 10 a 14 días). En cuanto a la infección recurrente vehiculada por garrapatas, el tratamiento debe extenderse a 7 días para reducir el riesgo de infección persistente. La tetraciclina no debe utilizarse en mujeres embarazadas ni en niños menores de 7 años (en quienes las tetraciclinas pueden manchar los dientes permanentes).

La terapia antibiótica puede provocar una fagocitosis acelerada de las espiroquetas por parte de los neutrófilos y una elevación transitoria del factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y de las interleucinas (IL) 6, IL-8 e IL-10. La manifestación clínica es una reacción de Jarisch-Herxheimer,[12] que se caracteriza típicamente por un aumento de 1 °C de la temperatura corporal, rigidez, un aumento de la presión arterial seguido de un descenso y leucopenia transitoria unas 2-3 h después del tratamiento. Esta reacción es más común en la enfermedad transmitida por piojos y menos común en la enfermedad transmitida por garrapatas. Rara vez se producen muertes como consecuencia de shock por reacción de Jarisch-Herxheimer. En algunos pacientes con fiebre recurrente vehiculada por piojos, los anticuerpos frente al TNF-α han sido eficaces como prevención.

PREVENCIÓN

La prevención de la fiebre recurrente vehiculada por piojos consiste en mejorar las condiciones higiénicas, despiojar las áreas afectadas y tratar con antibióticos a los pacientes y a sus contactos estrechos. Puede prevenirse la fiebre recurrente vehiculada por garrapatas reduciendo el riesgo de contacto con roedores y garrapatas, que incluye la reparación de los defectos estructurales en las cabañas y otras residencias, de modo que no puedan anidar los roedores en ellas o en sus alrededores. Se ha informado de que el cribado de las picaduras de garrapatas y el tratamiento profiláctico con doxiciclina (una dosis única de 200 mg)[11] en zonas altamente endémicas es práctico, seguro y eficaz en un 75% para prevenir la fiebre recurrente transmitida por garrapatas.

PRONÓSTICO

Se ha informado de epidemias de fiebre recurrente transmitida por piojos con tasas de mortalidad cercanas al 40%, con hasta un 5% de la mortalidad relacionada con reacciones de Jarisch-Herxheimer con el tratamiento. La mortalidad por la enfermedad vehiculada por garrapatas es menor del 5%. Las autopsias de pacientes con enfermedad vehiculada por piojos han documentado hemorragia intracraneal, edema cerebral, bronconeumonía, necrosis hepática e infartos esplénicos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Trevisan G, Cinco M, Trevisini S, et al. *Borreliae* part 2: *Borrelia* relapsing fever group and unclassified *Borrelia*. *Biology (Basel)*. 2021;10:1117.
2. Kingry LC, Anacker M, Pritt B, et al. Surveillance for and discovery of Borrelia species in US patients suspected of tickborne illness. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1864-71.
3. Kahlig P, Paris DH, Neumayr A. Louse-borne relapsing fever—a systematic review and analysis of the literature: part 1—epidemiology and diagnostic aspects. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15:e0008564.
4. Filatov S, Krishnavajhala A, Armstrong BA, et al. Isolation and molecular characterization of tick-borne relapsing fever Borrelia infecting Ornithodoros (Pavlovskyella) verrucosus ticks collected in Ukraine. *J Infect Dis*. 2020;221:804-11.
5. Lopez J, Hovius JW, Bergström S. Pathogenesis of relapsing fever. *Curr Issues Mol Biol*. 2021;42:519-50.
6. Abera EG, Tukeni KN, Didu GH, et al. Epistaxis and thrombocytopenia as major presentations of louse borne relapsing fever: hospital-based study. *PLoS One*. 2022;17.
7. Jakab Á, Kahlig P, Kuenzli E. Tick borne relapsing fever—a systematic review and analysis of the literature. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16.
8. Eldin C, Parola P. Update on tick-borne bacterial diseases in travelers. *Curr Infect Dis Rep*. 2018;20:1-9.
9. Rodino KG, Pritt BS. When to think about other Borreliae: hard tick relapsing fever (Borrelia miyamotoi), Borrelia mayonii, and beyond. *Infect Dis Clin North Am*. 2022;36:689-701.
10. Ouarti B, Mbogning Fonkou DM, Houhamdi L, et al. Lice and lice-borne diseases in humans in Africa: a narrative review. *Acta Trop*. 2023;237.
11. Dietrich EA, Replogle AJ, Sheldon SW, et al. Simultaneous detection and differentiation of clinically relevant relapsing fever *Borrelia* with semimultiplex real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2021;59:e0298120.
12. Kahlig P, Neumayr A, Paris DH. Louse-borne relapsing fever—a systematic review and analysis of the literature: part 2—mortality, Jarisch-Herxheimer reaction, impact on pregnancy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15:e0008656.
13. Wormser GP, Warshafsky S, Visintainer P. Aggregation of data from 4 clinical studies demonstrating efficacy of single-dose doxycycline postexposure for prevention of the spirochetal infections: Lyme disease, syphilis, and tick-borne relapsing fever. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021;99:115293.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

298 LEPTOSPIROSIS

DAVID A. HAAKE

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La leptospirosis es una infección bacteriana zoonótica causada por espiroquetas patógenas pertenecientes al género *Leptospira*. Tiene una distribución mundial y es más frecuente en zonas tropicales con infraestructuras urbanas deficientes y fuertes precipitaciones. La leptospirosis se transmite a los humanos por contacto directo con animales infectados o por contacto con tierra o agua contaminada por la orina de roedores. La enfermedad varía en gravedad desde una infección relativamente leve y autolimitada hasta un síndrome potencialmente mortal, similar a la sepsis, caracterizado por la tríada de ictericia, insuficiencia renal aguda y hemorragia, a veces complicada por una hemorragia pulmonar grave.

Organismo patógeno

El nombre *Leptospira* procede de las palabras griegas para delgado *(leptos)* y espiral *(speira)*. Estas espiroquetas bacterianas altamente móviles miden 0,1 µm de diámetro y de 6 a 20 µm de longitud. El extremo que se arrastra puede engancharse al translocarse a través de un medio líquido, lo que da al organismo la forma de un signo de interrogación e inspira la denominación de la especie *Leptospira interrogans* (fig. 298-1), que causa con mayor frecuencia la infección humana. Sin embargo, se han descrito 64 especies diferentes, incluidos patógenos y comensales de animales hospedadores, así como especies saprofitas de vida libre.[1] Los patógenos leptospirales incluyen más de 25 serogrupos y 250 serovares que se diferencian por su distribución geográfica y su especificidad de hospedador. Los genomas leptospirales se caracterizan por una amplia transferencia horizontal de genes entre especies, lo que puede facilitar la adaptación a una amplia gama de nichos ecológicos y animales hospedadores de reserva. La colonización de los túbulos renales de los animales infectados conduce a la eliminación urinaria del organismo en el suelo y el agua.

EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que la leptospirosis, que es la zoonosis más extendida (cap. 303) y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, provoca alrededor de un millón de infecciones clínicas y cerca de 60.000 muertes al año. Sin embargo, es probable que incluso estas cifras estén infravaloradas, ya que la leptospirosis afecta predominantemente a poblaciones desatendidas médicamente y con frecuencia se diagnostica erróneamente como dengue (cap. 352), paludismo (cap. 316) o gripe (cap. 332) cuando se presenta como una enfermedad febril aguda inespecífica.

La transmisión a los humanos implica con frecuencia a roedores que actúan como reservorios, especialmente la rata parda urbana, *Rattus norvegicus,* en la que el organismo se asocia a altas tasas de colonización renal. *R. norvegicus* parece infectarse con *L. interrogans* serovar Icterohaemorrhagiae al principio de su vida y elimina leptospiras de forma persistente en su orina. Otras fuentes son los animales domésticos y salvajes.[2]

La leptospirosis es endémica en muchos países en vías de desarrollo con altas temperaturas y precipitaciones, como India, Malasia y Brasil.[3] La leptospirosis es predominantemente una enfermedad de la pobreza, con altas tasas de exposición e infección en poblaciones vulnerables que viven en entornos en los que los roedores pueden acceder a los espacios vitales humanos y en los que la infraestructura urbana de control de inundaciones es inadecuada. En estos entornos, las infecciones por leptospirosis se disparan durante las fuertes lluvias, cuando los roedores se ven obligados a salir de sus madrigueras y las leptospiras son arrastradas por las aguas de las inundaciones.[4] Es probable que la incidencia de la leptospirosis aumente a medida que los fenómenos de precipitaciones extremas sean más frecuentes como consecuencia del cambio climático.

Las infecciones por leptospirosis también se dan entre personas que participan en viajes de aventura. Por ejemplo, los participantes en el «Eco-Reto» del año 2000 en el Borneo malayo tuvieron una tasa de infección por leptospirosis del 42%, presumiblemente porque los participantes bajaron flotando el río Segama, que se había desbordado por las fuertes lluvias de los días previos a la competición. Las personas con una exposición prolongada al agua contaminada corren un mayor riesgo de infección, sobre todo cuando existen abrasiones cutáneas. El haplotipo HLA-DQ6 es un factor de riesgo independiente para la infección humana.

BIOPATOLOGÍA

La morfología, la motilidad y la invasividad leptospirales facilitan la penetración de la piel y las membranas mucosas erosionadas, seguida de la diseminación a través del torrente sanguíneo. Las leptospiras disponen de un arsenal sorprendentemente rico de mecanismos para eludir la detección y la muerte por el sistema inmunitario innato.[5] Las proteínas leptospirales se unen al lipopolisacárido y al peptidoglucano, protegiendo así estas moléculas diana de la detección por parte del sistema inmunitario innato.[6] Las proteínas de superficie de los leptospirales se unen a los reguladores del complemento, lo que los hace resistentes a la destrucción mediada por el complemento. La diseminación a múltiples órganos, incluidos el riñón y el cerebro, se ve facilitada por la alteración de las barreras tisulares, como las uniones de las células endoteliales. Las leptospiras se encuentran en los sinusoides hepáticos y la alteración hepatocelular resultante provoca fugas de bilis e ictericia. La alteración de la barrera tisular y el deterioro de los mecanismos de hemostasia, como la trombocitopenia y los trastornos de la coagulación, provocan hemorragias en varios órganos, sobre todo en los pulmones.

La leptospirosis es una enfermedad bifásica que consta de una fase leptospirémica inicial, seguida de una fase inmunitaria caracterizada por la formación de anticuerpos aglutinantes y la eliminación de los organismos del torrente sanguíneo. Durante la fase leptospirémica, los organismos se diseminan a varios órganos, y se encuentran en la sangre y la orina. La eliminación de organismos en la orina es el resultado de la colonización de los túbulos renales. La infección tubular renal proximal provoca un deterioro de la reabsorción de sodio y agua debido a la disminución de la expresión de las proteínas transportadoras, lo que conduce a un desgaste de potasio y a la pérdida de líquidos. La excreción urinaria es transitoria en humanos debido a la eliminación por la respuesta inflamatoria, que se manifiesta histopatológicamente como nefritis intersticial con infiltración celular y edema del intersticio renal (fig. 298-2). Durante la fase inmunitaria posterior puede producirse una activación generalizada del sistema inmunitario, lo que da lugar a un síndrome similar a la sepsis y a un fallo multiorgánico del sistema.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación de la leptospirosis es muy variable, pero parece ser de unos 6 a 29 días (mediana de 15). La mayoría de los casos de leptospirosis son leves y autolimitados, e incluso pueden ser asintomáticos. En los pacientes sintomáticos, las manifestaciones iniciales (fig. 298-3) suelen incluir la aparición repentina de fiebre, escalofríos y dolor de cabeza.[7] La cefalea suele describirse como un dolor de cabeza intenso,

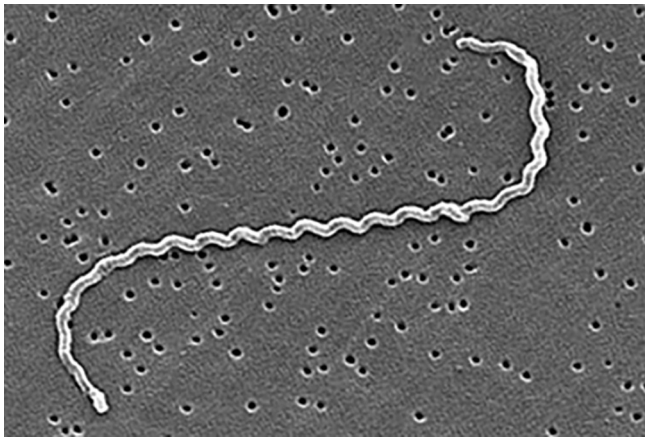

FIGURA 298-1. Morfología leptospiral. Micrografía electrónica de barrido de *Leptospira interrogans* que muestra la morfología helicoidal y los extremos en forma de gancho.

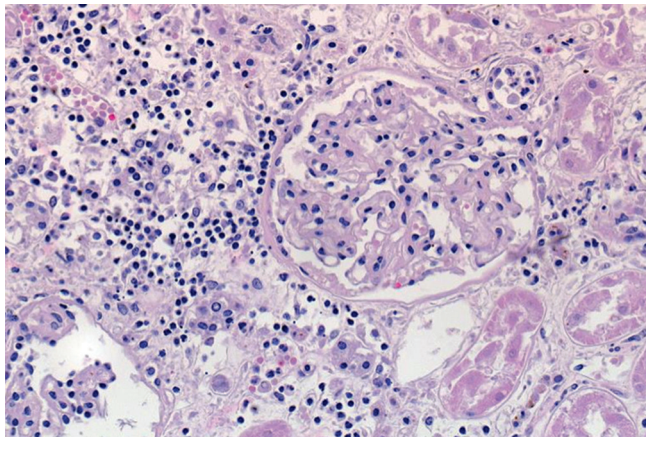

FIGURA 298-2. Nefritis intersticial. Características patológicas de la nefritis intersticial debida a leptospirosis grave. (Tomado de Zaki S, Shieh WJ. Leptospirosis. In: Goldman L, Schafer AI, Cecil RL, eds. *Goldman-Cecil Medicine.* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

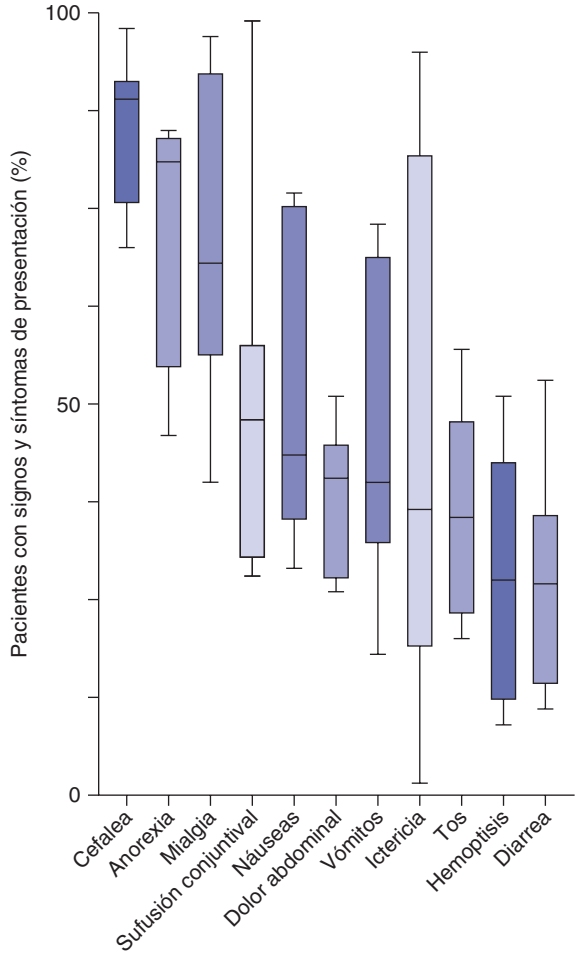

FIGURA 298-3. Signos y síntomas de la leptospirosis. Gráficos de cajas que muestran el porcentaje de signos y síntomas de presentación de la leptospirosis en nueve grandes series de casos. (Datos tomados de Levett, P. N. and Haake, D. A., "Leptospira Species [Leptospirosis]," Table 239.2. In: Mandell, G. L., Bennett, J. E., and Dolin, R., eds. *Principles and Practices of Infectious Diseases*, Ninth Edition, Elsevier, Amsterdam, Chapter 240 [2020].)



FIGURA 298-4. Sufusión conjuntival e ictericia escleral en un hombre de 37 años con enfermedad de Weil. La sufusión conjuntival es un signo característico de la leptospirosis. (Reproducido a partir de Jansen A, Schneider T. Weil's disease in a rat owner. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:152.)

bitemporal, frontal y pulsátil, acompañado de dolor retroorbitario y fotofobia. El dolor y la sensibilidad musculares son comunes y afectan característicamente a las pantorrillas y la parte baja de la espalda. Los hallazgos oculares (fig. 298-4) incluyen sufusión conjuntival (una inyección patognomónica sin exudado), hemorragias subconjuntivales e ictericia.[8] La tos no productiva puede aparecer hasta en un 50% de los casos. Los síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, son frecuentes y, junto con una insuficiencia renal no oligúrica, pueden conducir a una ingesta deficiente de líquidos y a la exacerbación de la deshidratación y la precipitación de una insuficiencia renal oligúrica. El dolor abdominal puede indicar pancreatitis, aunque pueden producirse elevaciones de los niveles séricos de amilasa sin pancreatitis en el contexto de un aclaramiento reducido de creatinina.

Tras el inicio de los síntomas puede aparecer una erupción maculopapular eritematosa, sobre todo en la zona pretibial de las piernas. Sin embargo, las manifestaciones cutáneas que aparecen al principio del curso de una enfermedad febril aguda son más frecuentes en el dengue (cap. 352) y la fiebre del chikunguña (cap. 352).

La infección por especies y serovares patógenos, como *Leptospira interrogans,* serovar Icterohaemorrhagiae, puede provocar una enfermedad más grave aproximadamente en el 10% de los pacientes. La combinación de ictericia, insuficiencia renal y hemorragia corresponde a la descripción original de la leptospirosis como enfermedad de Weil. Las manifestaciones hemorrágicas suelen ser leves y limitarse a hallazgos como petequias y equimosis, pero algunos pacientes presentan hemorragias gastrointestinales o pulmonares graves.

La afectación multiorgánica del hígado, riñón, pulmones[9] y cerebro representa la infección diseminada. La anemia hemolítica aguda, que puede contribuir a la ictericia, es más frecuente en los pacientes que tienen deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. La infección temprana puede asociarse a insuficiencia renal no oligúrica, pérdida de potasio e hipopotasemia.

TABLA 298-1 DEFINICIONES DE CASOS DE LEPTOSPIROSIS

Caso sospechoso: enfermedad febril aguda (≥ 38,5 °C) y/o dolor de cabeza grave con:
- Mialgia
- Postración y/o sufusión conjuntiva, e
- Historial de exposición

Caso probable (definición clínica): caso sospechoso con **dos** de los siguientes síntomas:
- Sensibilidad en la pantorrilla
- Tos con o sin hemoptisis
- Disnea
- Exantema cutáneo
- Ictericia
- Manifestaciones hemorrágicas
- Irritación meníngea
- Anuria/oliguria y/o proteinuria
- Arritmias cardíacas

Caso probable (definición de laboratorio): caso sospechoso con una prueba de IgM rápida positiva y/o tres de los siguientes:
- Hallazgos urinarios: proteinuria, leucocitos, sangre
- Neutrofilia relativa (> 80%) con linfopenia
- Plaquetas < 100.000/µl
- Bilirrubina sérica elevada (> 2 mg); enzimas hepáticas moderadamente elevadas

Caso confirmado: caso sospechoso o probable con alguno de los siguientes síntomas:
- Aislamiento de leptospiras a partir de muestras clínicas
- Resultado positivo de la PCR
- Seroconversión de negativo a positivo o cuadruplicación del título de MAT
- Título de MAT ≥ 400 en una sola muestra

Ig, inmunoglobulina; MAT, prueba de aglutinación microscópica; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

DIAGNÓSTICO

Es necesario un alto índice de sospecha para identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de una terapia antimicrobiana precoz. El diagnóstico provisional de la leptospirosis aguda debe basarse principalmente en aspectos clínicos y epidemiológicos para permitir un tratamiento precoz. Debe sospecharse la presencia de leptospirosis en pacientes que presenten una enfermedad febril aguda (≥ 38,5 °C) y/o cefalea intensa, y que tengan factores de riesgo relevantes y/o antecedentes de exposición, en particular si hay mialgia, postración y/o sufusión conjuntival (tabla 298-1). Las manifestaciones clínicas adicionales que apoyan el diagnóstico incluyen sensibilidad en las pantorrillas, tos con o sin hemoptisis, dificultad respiratoria, ictericia, hemorragia, irritación meníngea, oliguria y/o proteinuria, y arritmias cardíacas.

El enfoque más sensible para el diagnóstico de laboratorio de la leptospirosis aguda, que son los métodos de amplificación del ADN en sangre, orina o líquido cefalorraquídeo,[10] es ahora a menudo factible incluso en entornos con pocos recursos.[11] Las leptospiras pueden cultivarse directamente a partir de muestras clínicas, especialmente sangre u orina, utilizando medios especializados si las muestras se obtienen al principio del curso de la enfermedad y antes de la administración de antibióticos. Las pruebas serológicas pueden ser inicialmente negativas y no debe confiarse en ellas para diagnosticar una infección aguda. Los anticuerpos IgM suelen ser detectables durante la primera semana de la enfermedad; la seroconversión de una serología negativa a una positiva, un aumento cuádruple del título o un título único de 1:400 o más son diagnósticos. Los niveles de procalcitonina y proteína C reactiva están elevados en la leptospirosis y son valiosos para diferenciar la leptospirosis de infecciones virales como el dengue (cap. 352).[12,13]

Muchos pacientes presentan leucocitosis (más del 80% de neutrófilos), trombocitopenia y coagulopatías, incluido un índice normalizado internacional elevado, tiempo de tromboplastina parcial activo y niveles de dímero D. La punción lumbar en pacientes

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Vincent AT, Schiettekatte O, Goarant C, et al. Revisiting the taxonomy and evolution of pathogenicity of the genus Leptospira through the prism of genomics. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13:e0007270.
2. Cilia G, Bertelloni F, Albini S, et al. Insight into the epidemiology of leptospirosis: a review of *Leptospira* isolations from "unconditional" hosts. *Animals (Basel)*. 2021;11:191.
3. Soo ZMP, Khan NA, Siddiqui R. Leptospirosis: increasing importance in developing countries. *Acta Trop*. 2020;201:1-9.
4. Hacker KP, Sacramento GA, Cruz JS, et al. Influence of rainfall on *Leptospira* infection and disease in a tropical urban setting. *Brazil. Emerg Infect Dis*. 2020;26:311-4.
5. Santecchia I, Ferrer MF, Vieira ML, et al. Phagocyte escape of *Leptospira*: the role of TLRs and NLRs. *Front Immunol*. 2020;11:571816.
6. Chin VK, Basir R, Nordin SA, et al. Pathology and host immune evasion during human leptospirosis: a review. *Int Micriobiol*. 2020;23:127-36.
7. Vazquez Guillamet LJ, Arauz AB, Suárez JA, et al. Leptospirosis: epidemiological and clinical characteristics at the national reference hospital in Panama. *Am J Trop Med Hyg*. 2022;107:1261-6.
8. Sivakumar RR. Ocular leptospirosis: lack of awareness among ophthalmologists and challenges in diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2022;33:532-42.
9. Vandroux D, Chanareille P, Delmas B, et al. Acute respiratory distress syndrome in leptospirosis. *J Crit Care*. 2019;15:165-9.
10. Behera SK, Sabarinath T, Ganesh B, et al. Diagnosis of human leptospirosis: comparison of microscopic agglutination test with recombinant LigA/B antigen-based in-house IgM dot ELISA dipstick test and latex agglutination test using Bayesian latent class model and MAT as gold standard. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12:1455.
11. Rajamani M, Maile A, Sugunan AP, et al. TruenatTM—micro real-time-polymerase chain reaction for rapid diagnosis of leptospirosis at minimal resource settings. *Indian J Med Res*. 2021;154:115-20.
12. Le Turnier P, Bonifay T, Mosnier E, et al. Usefulness of C-reactive protein in differentiating acute leptospirosis and dengue fever in French Guiana. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6:ofz323.
13. Tillekeratne LG, Suchindran S, Ko ER, et al. Previously derived host gene expression classifiers identify bacterial and viral etiologies of acute febrile respiratory illness in a south Asian population. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7:ofaa194.
14. Fornazari F, Richini-Pereira VB, Joaquim SF, et al. Leptospirosis diagnosis among patients suspected of dengue fever in Brazil. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2021;27:e20200118.
15. Rajapakse S. Leptospirosis: clinical aspects. *Clin Med (Lond)*. 2022;22:14-7.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con cefalea suele mostrar una meningitis aséptica, con aumento de células (predominantemente linfocitos) y un nivel elevado de proteínas, pero un nivel normal de glucosa. Los pacientes suelen presentar elevaciones de leves a moderadas de aminotransferasa hepática y elevación de la bilirrubina directa (conjugada) en la enfermedad más grave. Los hallazgos renales pueden incluir piuria, hematuria y niveles elevados de proteínas en la orina, así como elevaciones de los niveles séricos de nitrógeno ureico en sangre y creatinina. La bilirrubina y las enzimas hepáticas suelen estar moderadamente elevadas. Las opacidades pulmonares difusas en vidrio esmerilado y los nódulos del espacio aéreo en la tomografía computarizada torácica reflejan una hemorragia alveolar difusa.

Diagnóstico diferencial

Al principio, la leptospirosis puede ser difícil de distinguir de una serie de enfermedades febriles agudas. El diagnóstico diferencial depende de otras enfermedades concurrentes en la zona geográfica, y las más frecuentes son el paludismo (cap. 316), el dengue (cap. 352),[14] la fiebre tifoidea (cap. 284), la melioidosis (cap. 282), el tifus de los matorrales (cap. 302) y las rickettsiosis (cap. 302). Otras enfermedades que se deben tener en cuenta son la gripe (cap. 332), la hepatitis viral aguda (cap. 134), la fiebre amarilla (cap. 351), la meningitis bacteriana y viral (cap. 381), la sepsis bacteriana (cap. 94), el virus del Zika (cap. 352), el virus del chikunguña (cap. 352) y la infección por hantavirus (cap. 303). Los indicios útiles para el diagnóstico son la sufusión conjuntival, la sensibilidad muscular y la hemorragia pulmonar.

TRATAMIENTO

Muchos casos de leptospirosis son relativamente leves y autolimitados. Sin embargo, si los pacientes están lo suficientemente enfermos como para buscar atención médica, debe iniciarse una terapia antimicrobiana empírica temprana para minimizar los síntomas y reducir la excreción urinaria. Las leptospiras son sensibles a una amplia variedad de antimicrobianos.[15] Los pacientes ambulatorios adultos deben ser tratados con doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días) o azitromicina (500 mg por vía oral una vez al día durante 3 días). Las mujeres embarazadas deben ser tratadas con azitromicina (500 mg por vía oral una vez al día durante 3 días) o amoxicilina (500 mg por vía oral tres veces al día durante 7 días). Los pacientes hospitalizados deben ser tratados con penicilina (1,5 mU i.v. cada 6 h), ampicilina (0,5 a 1 g i.v. cada 6 h) o ceftriaxona (1 g i.v. cada 24 h) durante 7 días.[A1] Puede producirse una reacción de Jarisch-Herxheimer (p. ej., fiebre, dolor de cabeza, escalofríos o rigidez, vómitos, taquicardia e incluso hipotensión; cap. 295), dependiendo del serovar que esté causando la infección y del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el comienzo de la terapia antimicrobiana.

Debe evaluarse el equilibrio de líquidos de los pacientes y su capacidad para hidratarse por vía oral. Los cuidados de apoyo con hidratación intravenosa pueden estar indicados para corregir la deshidratación, y prevenir la necrosis tubular aguda y la insuficiencia renal. Debe incluirse un suplemento de potasio para los pacientes con hipopotasemia. Cuando se produce una insuficiencia renal oligúrica, el inicio rápido de la diálisis peritoneal, que suele ser necesaria solo a corto plazo, o de la hemodiálisis puede salvar la vida.

Los pacientes con síndrome de hemorragia pulmonar grave (cap. 79) que tienen una mala distensibilidad pulmonar se benefician de estrategias de ventilación protectora basadas en volúmenes corrientes bajos (< 6 ml/kg) y presiones finales postespiratorias altas (cap. 90). La oxigenación por membrana extracorpórea se ha utilizado con éxito para tratar la insuficiencia respiratoria causada por la leptospirosis.

PREVENCIÓN

Las medidas de prevención más importantes consisten en evitar o reducir las exposiciones de alto riesgo. Debe reducirse el contacto con animales potencialmente infectados o con tierra y agua potencialmente contaminadas. El equipo de protección personal debe incluir botas, gafas, monos y guantes impermeables a los líquidos. Las medidas de control de roedores y la inmunización de los animales domésticos pueden ser eficaces en entornos endémicos. Las personas que participan en carreras de aventura o deportes acuáticos recreativos o que nadan en masas de agua naturales, como lagos y arroyos, pueden ser candidatas a la profilaxis con doxiciclina 200 mg o azitromicina 500 mg por vía oral semanalmente comenzando 1 o 2 días antes de la exposición. Esta profilaxis antimicrobiana y la inmunización también se han utilizado en trabajadores muy expuestos en entornos endémicos,[A2] y en el marco de inundaciones[A3] y epidemias a gran escala.

PRONÓSTICO

Muchos casos de leptospirosis son relativamente leves y autolimitados, pero puede ser difícil predecir qué pacientes se beneficiarán de intervenciones más agresivas. El riesgo de mortalidad por infección complicada con insuficiencia hepatorrenal es del 10%. En un estudio de 370 pacientes hospitalizados, la tasa global de letalidad fue del 24%; los cocientes de probabilidades independientes fueron de 6,0 para la afectación pulmonar, 3,0 para la oliguria, 2,3 para un nivel de creatinina superior a 3,0 mg/dl, 2,2 para la edad superior a 40 años y 2,2 para un recuento de plaquetas inferior a 70.000/µl. El cociente de probabilidades de muerte también es aproximadamente 11 veces mayor en los pacientes mayores de 60 años en comparación con los pacientes de 19 años o menos. El desarrollo del síndrome de hemorragia pulmonar grave representa una evolución ominosa y se asocia a un aumento de la tasa de mortalidad hasta del 50%, y la alteración del estado mental es el factor predictivo más potente de la muerte.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Naing C, Reid SA, Aung K. Comparing antibiotic treatment for leptospirosis using network meta-analysis: a tutorial. *BMC Infect Dis*. 2017;17:29.

A2. Alikhani A, Salehifar E, Zameni F, et al. Comparison of azithromycin vs doxycycline prophylaxis in leptospirosis, a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Infect Dev Ctries*. 2018;12:991-5.

A3. Schneider MC, Velasco-Hernandez J, Min KD, et al. The use of chemoprophylaxis after floods to reduce the occurrence and impact of leptospirosis outbreaks. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14:594.

299 TUBERCULOSIS

THOMAS C. BAILEY Y JENNIFER A. PHILIPS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad granulomatosa causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis,* de crecimiento lento y resistente a los ácidos. Antes de la aparición del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2; cap. 337), la tuberculosis era la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en todo el mundo. Las personas se infectan con *M. tuberculosis* al inhalar organismos infecciosos a través de la transmisión por aerosol de una persona que tiene tuberculosis activa.

Organismo patógeno

El complejo *M. tuberculosis* es un grupo de especies altamente relacionadas genéticamente que causan tuberculosis en humanos, ganado y fauna salvaje. *M. tuberculosis* y *Mycobacterium africanum,* causantes de la tuberculosis en humanos, son patógenos humanos obligados sin reservorio medioambiental conocido. Otros miembros del complejo *M. tuberculosis* causan infecciones en distintos huéspedes mamíferos, como *Mycobacterium bovis* en el ganado bovino, *Mycobacterium caprae* en cabras y ovejas, *Mycobacterium pinnipedii* en leones marinos y *Mycobacterium microti* en topillos.[1] Aunque los humanos con tuberculosis activa pueden infectar a los animales, la transmisión posterior de *M. tuberculosis* de animal a animal o de nuevo a humanos es extremadamente rara. Los miembros del complejo *M. tuberculosis* adaptados a los animales también pueden infectar a los humanos, la mayoría de las veces cuando *M. bovis* (o *Mycobacterium orygis* en África y el Sudeste Asiático) se retransmite a partir de ganado infectado o de productos lácteos no pasteurizados, pero la posterior transmisión entre humanos es poco frecuente. Los miembros del complejo *M. tuberculosis* surgieron probablemente de un ancestro común que se parece a *Mycobacterium canetti,* que es una especie que se sitúa filogenéticamente entre los patógenos de los mamíferos y las micobacterias ambientales, y que se ha aislado en raros casos de tuberculosis humana del Cuerno de África.

M. tuberculosis es un anaerobio facultativo no móvil, no formador de esporas, con forma de bastoncillo y una longitud aproximada de 2 a 4 µm. Las características específicas de *M. tuberculosis* incluyen su envoltura celular «ceroide», su crecimiento extremadamente lento y su capacidad para replicarse intracelularmente. *M. tuberculosis* se duplica cada 18-24 h, por lo que el cultivo de los bacilos a partir de muestras clínicas puede llevar semanas. La capa ceroide impide la decoloración de la tinción de carbolfucsina tras el lavado con ácidos fuertes, lo que da lugar a la característica tinción «resistente al ácido». La membrana plasmática, la capa de peptidoglucano, la capa de arabinogalactano, la membrana externa y la cápsula componen la envoltura celular. La membrana externa contiene ácidos micólicos y una compleja serie de lípidos únicos, como el dimicocerosato de ftiocerol, los glucolípidos fenólicos, los dimicolatos de trehalosa y los sulfolípidos. Esta compleja envoltura celular, importante para la patogenia y la transmisión, también crea una formidable barrera a la entrada de antibióticos.[2] La

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

capacidad de *M. tuberculosis* para soportar condiciones adversas y alterar la inmunidad del huésped depende de esta envoltura celular única.*M. tuberculosis* se clasifica en linajes filogenéticos distintos que se cree que se originaron en el Cuerno de África y se propagaron a otras partes del mundo en asociación con la migración humana. Las cepas más ancestrales (linajes 1 y 5 a 7) están restringidas geográficamente. Los linajes 5 y 6 son linajes de *M. africanum* que se encuentran casi exclusivamente en África occidental. Los linajes «modernos» de *M. tuberculosis* (linajes 2 a 4) son los responsables de la epidemia mundial de tuberculosis. Aunque todos los linajes causan el mismo espectro de enfermedad, el linaje parece influir en la patogenia y la propagación epidemiológica.[3] Por ejemplo, ciertas cepas del linaje 2 tienen más probabilidades de causar una infección pulmonar grave, de desarrollar resistencia a los fármacos con mayor rapidez y de ser más transmisibles. La identificación del linaje no forma parte de la atención clínica rutinaria, pero una tipificación más detallada de las cepas es útil en las investigaciones de brotes para establecer si los casos están relacionados epidemiológicamente. La tipificación de las cepas puede realizarse mediante polimorfismo de longitud

de fragmentos de restricción del elemento de inserción IS6110, espoligotipado, análisis de unidades repetitivas intercaladas micobacterianas y secuenciación del genoma completo. Además, el genotipado puede utilizarse para distinguir la recaída de la reinfección en entornos de alta carga y en casos relativamente raros de contaminación cruzada de laboratorio de muestras de diagnóstico.

EPIDEMIOLOGÍA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 1.700 millones de personas, una cuarta parte de la población mundial, están infectadas de forma latente por *M. tuberculosis*. En 2018, se estima que se produjeron 10 millones de nuevos casos activos de tuberculosis y 1,2 millones de muertes en todo el mundo, la mayoría en países de ingresos bajos y medios.[4] Como resultado, la tuberculosis fue la principal causa de muerte por enfermedades infecciosas antes de ser superada por el SARS-CoV-2 durante la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). En todo el mundo, el 35% de los casos se dan en mujeres, y la prevalencia de la enfermedad alcanza su punto máximo en adultos jóvenes. El VIH tiene un profundo impacto en la epidemiología de la tuberculosis: el 10% de los casos de tuberculosis en todo el mundo se dan en personas infectadas por el VIH, y la tuberculosis es la principal causa de muerte entre las personas seropositivas (cap. 358).

El riesgo de tuberculosis depende del país de origen. Se calcula que la prevalencia de la infección tuberculosa latente es del 4% en EE. UU., pero supera el 20% en el Sudeste Asiático, el Pacífico Occidental y África.[5] La misma disparidad geográfica se observa en el caso de la enfermedad activa. En el Sudeste Asiático, la incidencia de la tuberculosis es de 220 por cada 100.000 personas al año, mientras que la mayoría de los países de ingresos altos tienen una incidencia inferior a 10 por cada 100.000 personas al año (fig. 299-1). En los entornos de alta carga con una transmisión sustancial en curso, la tuberculosis activa se produce con mayor frecuencia debido a la progresión durante los primeros 2 años tras la infección inicial. Sin embargo, en los entornos con baja carga, es más probable que la tuberculosis activa sea el resultado de la reactivación de una infección latente de más larga duración. Aunque la mayoría de las personas desarrollan una respuesta inmunitaria adaptativa que controla la infección, esta respuesta no evita la reinfección. En los entornos con una elevada carga, las personas tratadas previamente por tuberculosis corren un mayor riesgo de infectarse con una nueva cepa de *M. tuberculosis* en comparación con las personas sin antecedentes de tuberculosis.

Durante más de 100 años, la incidencia de la tuberculosis ha disminuido en EE. UU., con la notable excepción de 1984 a 1992, cuando el auge de la epidemia del VIH provocó un aumento de la incidencia. En 2019, los 8.920 casos activos notificados (2,7 por cada 100.000 personas) fueron los más bajos desde que comenzaron a notificarse a principios de la década de los cincuenta, pero aún están lejos del objetivo de eliminar la tuberculosis, que generalmente se define como una incidencia inferior a un caso por millón de personas al año. En EE. UU., la mayoría (alrededor del 70%) de los casos de tuberculosis se dan en migrantes procedentes de países de alta incidencia. Este elevado riesgo de contraer la enfermedad de la tuberculosis persiste en los migrantes procedentes de países de alta prevalencia mucho tiempo después de su llegada a EE. UU.; por ejemplo, aproximadamente el 45% de los nuevos casos de tuberculosis entre los residentes nacidos en el extranjero se diagnosticaron 10 años o más después de que llegaran por primera vez a EE. UU. Otros factores de riesgo para la infección por tuberculosis y la progresión a enfermedad activa incluyen tener contacto en el hogar con tuberculosis pulmonar activa, enfermedad por el VIH u otras causas de inmunodepresión, residencia en un albergue para personas sin hogar o en una institución correccional, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar subyacente (tabla 299-1). En general, las personas que corren un mayor riesgo de contraer la tuberculosis activa son los individuos que se infectaron recientemente y que están inmunodeprimidos. Estos factores de riesgo también informan de la interpretación de las pruebas cutáneas de la tuberculina y de las estrategias de tratamiento de la tuberculosis latente (v. más adelante).

El problema mundial de la tuberculosis se ve agravado por la resistencia a los medicamentos. En 2019, alrededor del 3% de los nuevos casos de tuberculosis y el 18% de los casos tratados previamente tenían tuberculosis farmacorresistente. La tuberculosis multirresistente (resistente tanto a la isoniacida como a la rifampicina) existe en todo el mundo, y la mayoría de los casos se dan en la India (27%), China (14%) y Rusia (8%). Se calcula que la tuberculosis extremadamente resistente (XDR), que es resistente a

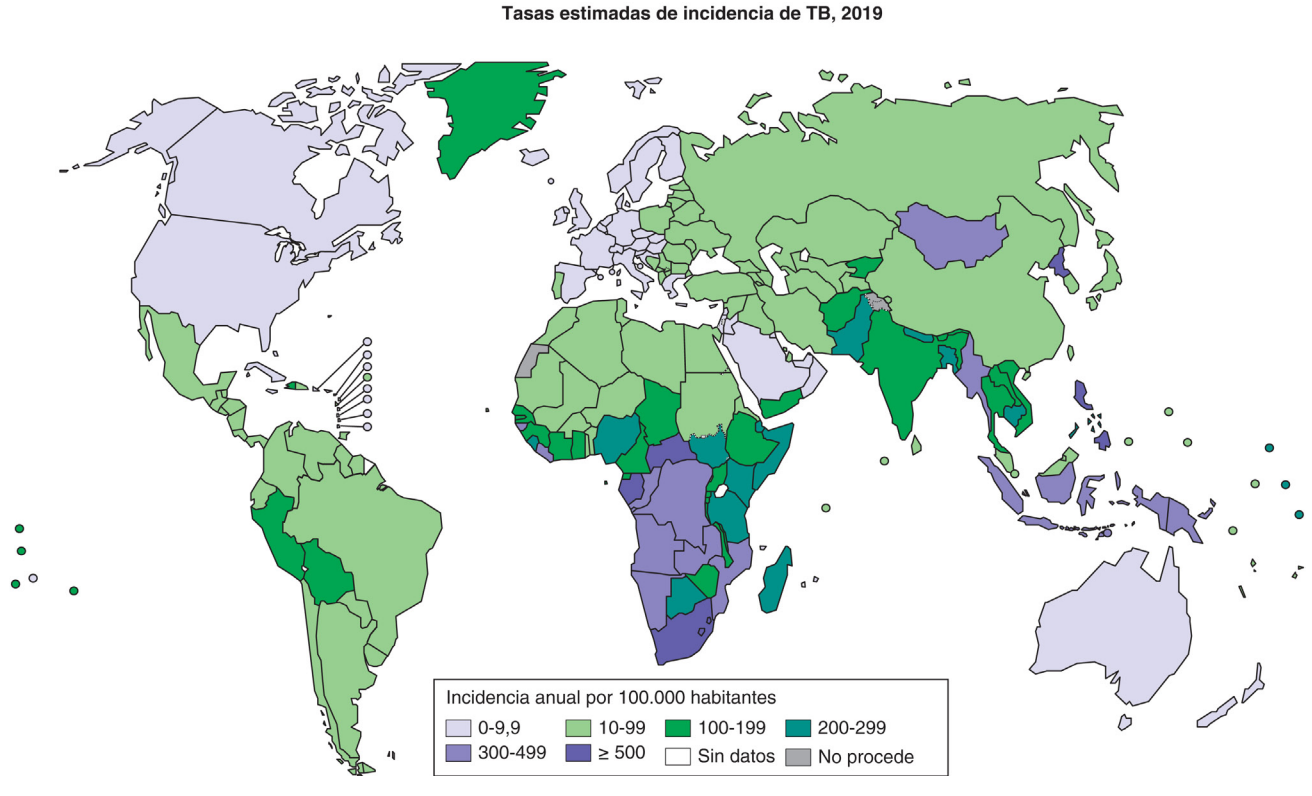

FIGURA 299-1. Tasas estimadas de incidencia de la tuberculosis, 2019 (del Informe Global, 2020). Gravedad de las epidemias nacionales de tuberculosis en términos del número anual de casos incidentes de tuberculosis en relación con el tamaño de la población (la tasa de incidencia) en 2019. Los países de ingresos altos y los de ingresos bajos presentaron tasas de incidencia de la tuberculosis muy divergentes. (Reproducido a partir del Informe mundial sobre la tuberculosis 2020. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.)

TABLA 299-1 FACTORES DE RIESGO DE LA TUBERCULOSIS

FACTOR DE RIESGO	RIESGO AUMENTADO DE INFECCIÓN RECIENTE*	RIESGO AUMENTADO DE PROGRESIÓN A ENFERMEDAD ACTIVA	DEFINICIÓN DE UNA PRUEBA CUTÁNEA DE TB POSITIVA
Contacto doméstico de TB pulmonar activa	X		≥ 5 mm
Receptor de trasplante de órgano sólido, tratamiento inmunodepresor (inhibidores del TNF-α, prednisona > 15 mg/día durante > 1 mes), lesión fibrótica en la radiografía de tórax compatible con TB previa		X	≥ 5 mm
Infección por el VIH		X	≥ 5 mm
Nacimiento o residencia prolongada en países con mayor prevalencia; personas que consumen drogas inyectables sin receta que se sabe que son VIH-negativas; niños menores de 5 años; niños y adolescentes expuestos a adultos en categorías de alto riesgo	X		≥ 10 mm
Residentes o empleados en hospitales, refugios para personas sin hogar, centros penitenciarios, residencias de ancianos, residencias para infectados por el VIH	X		≥ 10 mm
< 90% de PCI o IMC ≤ 20; tabaquismo; silicosis; diabetes mellitus (en particular, insulinodependiente o mal controlada); enfermedad renal terminal; posgastrectomía o *bypass* yeyunoileal; carcinoma de cabeza y cuello; cáncer de pulmón; linfoma; leucemia		X	≥ 10 mm
Ninguno			≥ 15 mm

*La propia infección reciente también aumenta el riesgo de progresión a enfermedad activa.
IMC, índice de masa corporal; PCI, peso corporal ideal; TNF, factor de necrosis tumoral; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

la isoniacida, la rifampicina, las fluoroquinolonas y al menos uno de los tres agentes inyectables de segunda línea, se da aproximadamente en el 10% de los pacientes con tuberculosis multirresistente. La epidemia de farmacorresistencia está impulsada tanto por la transmisión de cepas farmacorresistentes como por la adquisición de farmacorresistencia debido a un tratamiento inadecuado.[6]

En respuesta al aumento de las coinfecciones por el VIH y tuberculosis, y de *M. tuberculosis* multirresistente en 2013, la OMS declaró la tuberculosis una emergencia de salud pública mundial y desarrolló la Estrategia Fin a la Tuberculosis. Desgraciadamente, la pandemia de COVID-19 ha interferido en estos esfuerzos. Los servicios de tuberculosis se han visto interrumpidos por los cierres mundiales, la saturación de los sistemas sanitarios y la reasignación de trabajadores y recursos sanitarios para atender a los pacientes de la COVID-19. En 2020 se notificaron 1,4 millones de casos de tuberculosis menos en todo el mundo que en 2019, lo que casi con toda seguridad se debe a una infranotificación y no a una verdadera reducción de la incidencia. Se prevé que la reducción de la detección y, por tanto, del tratamiento rápido en 2020 provoque un exceso de 0,5 millones de muertes por tuberculosis, con lo que la mortalidad mundial por tuberculosis volverá a los niveles registrados por última vez en 2010.[7]

BIOPATOLOGÍA

M. tuberculosis desarma eficazmente la respuesta inmunitaria innata, persiste frente a la inmunidad adaptativa y se disemina, dando lugar a un amplio espectro de manifestaciones infecciosas. El ciclo de infección comienza cuando *M. tuberculosis* se transmite de una persona con tuberculosis pulmonar activa a través de partículas aerosolizadas que son lo suficientemente pequeñas como para alcanzar los alvéolos (1-5 µM; fig. 299-2). El grado de infectividad depende de la intensidad de la tos, que se ve favorecida por el sulfolípido de la envoltura celular micobacteriana, y de la extensión de la carga bacteriana.[8] Los pacientes con lesiones cavitarias, que pueden tener de 10^7 a 10^9 bacilos, son los más infecciosos. Los pacientes que no tienen bacilos acidorresistentes visibles en los frotis de esputo tienen muchas menos probabilidades de transmitir, pero, aun así, pueden infectar a otras personas. Los pacientes con el VIH tienen menos probabilidades de desarrollar enfermedad cavitaria, de dar positivo en las muestras de esputo o de transmitir la infección. Por término medio, los individuos infecciosos infectarán a entre 3 y 10 personas al año. En entornos domésticos, donde la exposición puede ser intensa y prolongada, entre el 25 y el 50% de los contactos se infectan.

Una característica central de la patogenia de *M. tuberculosis* es su capacidad para sobrevivir y crecer en las células fagocíticas del huésped que normalmente eliminan la infección.[9] Cuando los bacilos de *M. tuberculosis* alcanzan los alvéolos distales, primero son captados por los macrófagos alveolares, que normalmente eliminan los microbios y limpian los residuos, pero están mal equipados para manejar *M. tuberculosis* (v. fig. 299-2). Con el tiempo, los macrófagos derivados de monocitos, los macrófagos intersticiales y los neutrófilos son reclutados al lugar de la infección, pero tampoco consiguen controlar la replicación de *M. tuberculosis*. Las células dendríticas infectadas se desplazan hasta el ganglio linfático de drenaje, donde la presentación de antígenos de *M. tuberculosis* provoca el cebado y la expansión de linfocitos T específicos del antígeno, que regresan al pulmón infectado. Una vez que se desarrolla una respuesta inmunitaria adaptativa, los linfocitos T, los linfocitos B y los macrófagos activados forman el granuloma característico y se establece el control bacteriano. El intervalo desde la infección inicial hasta el desarrollo de una prueba cutánea de la tuberculina positiva y/o un ensayo de liberación de IFN-γ (IGRA) suele ser de entre 2 y 8 semanas. Este retraso en la respuesta inmunitaria adaptativa permite a *M. tuberculosis* establecer la infección, que a menudo es asintomática, y crecer relativamente sin obstáculos durante semanas.

Algunos individuos pueden esterilizar la infección inicial en virtud de su respuesta inmunitaria innata eliminando los bacilos antes de que una respuesta inmunitaria adaptativa tenga tiempo de desarrollarse. Los individuos que están muy expuestos a *M. tuberculosis* y parecen resistir a la infección, como demuestran las pruebas cutáneas de tuberculina y/o IGRA persistentemente negativas, parecen tener una mayor expresión de las vías metabólicas que responden a los ácidos grasos libres, así como una mayor respuesta de anticuerpos específicos contra *M. tuberculosis*.[10]

Se cree que los granulomas, que son el sello histopatológico de la infección por *M. tuberculosis*, son importantes para prevenir la enfermedad progresiva una vez establecida la infección. Los granulomas son un conjunto organizado de macrófagos, neutrófilos y linfocitos. Los macrófagos dentro del granuloma pueden sufrir una transformación epitelioide, formar células gigantes multinucleadas o adquirir un aspecto «espumoso» cargado de lípidos. Característicamente, los granulomas se vuelven necróticos y tienen un aspecto caseoso (como el queso). Con el tiempo, estos granulomas se calcifican. Los linfocitos T CD4 y el TNF-α son fundamentales en la formación de granulomas y para la protección del huésped. Los linfocitos T CD4 secretan citocinas, como el IFN-γ, que promueven las actividades microbicidas de los macrófagos. Los pacientes con disfunción de los linfocitos T CD4 a causa de la infección por el VIH o los pacientes tratados con inhibidores del TNF-α no consiguen formar granulomas bien organizados y corren un alto riesgo de desarrollar tuberculosis activa e infección diseminada. Del mismo modo, los pacientes que tienen errores innatos de señalización del IFN-γ o que adquieren anticuerpos neutralizantes del IFN-γ son muy susceptibles a la enfermedad activa y tienen una mayor probabilidad de desarrollar enfermedad diseminada y recurrente. Aunque los granulomas impiden la infección progresiva, también pueden facilitar la persistencia bacteriana. Los granulomas pueden potenciar la propagación bacteriana entre los macrófagos agregados, crear un entorno inmunodepresor y mantener a los linfocitos T CD4 situados periféricamente, lejos de los macrófagos infectados más centrales, obstruyendo así las interacciones celulares inmunitarias clave.[11] Incluso dentro de un mismo individuo infectado, los distintos granulomas establecen diferentes grados de control inmunitario.[12]

Una vez infectados, algunos pacientes desarrollarán la enfermedad activa durante el primer año de infección (lo que se denomina infección primaria progresiva). Sin embargo, lo más frecuente es que la infección inicial, aunque diseminada, esté controlada, lo que da lugar a una infección tuberculosa latente. Aunque la distinción entre infección tuberculosa latente y enfermedad activa es extremadamente importante desde el punto de vista clínico, la clasificación simplifica en exceso lo que es un espectro más complejo de etapas infecciosas, que incluyen la eliminación bacteriana y la enfermedad subclínica (fig. 299-3). Algunos pacientes diagnosticados de infección tuberculosa latente pueden esterilizar la infección, pero es imposible, con los diagnósticos actuales, saber si los bacilos tuberculosos han sido eliminados por la respuesta inmunitaria adaptativa o siguen siendo viables, pero controlados.

Una infección reciente y diversas afecciones (v. tabla 299-1) aumentan el riesgo de enfermedad activa. La infección por el VIH (cap. 358) es el factor de riesgo conocido más importante, incluso entre individuos con recuentos de linfocitos T CD4 relativamente conservados. La mayoría de los pacientes con tuberculosis activa no tienen ningún factor de riesgo inmunitario identificado, pero la inflamación impulsada por los neutrófilos y una respuesta de IFN de tipo I parecen favorecer la progresión de la enfermedad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

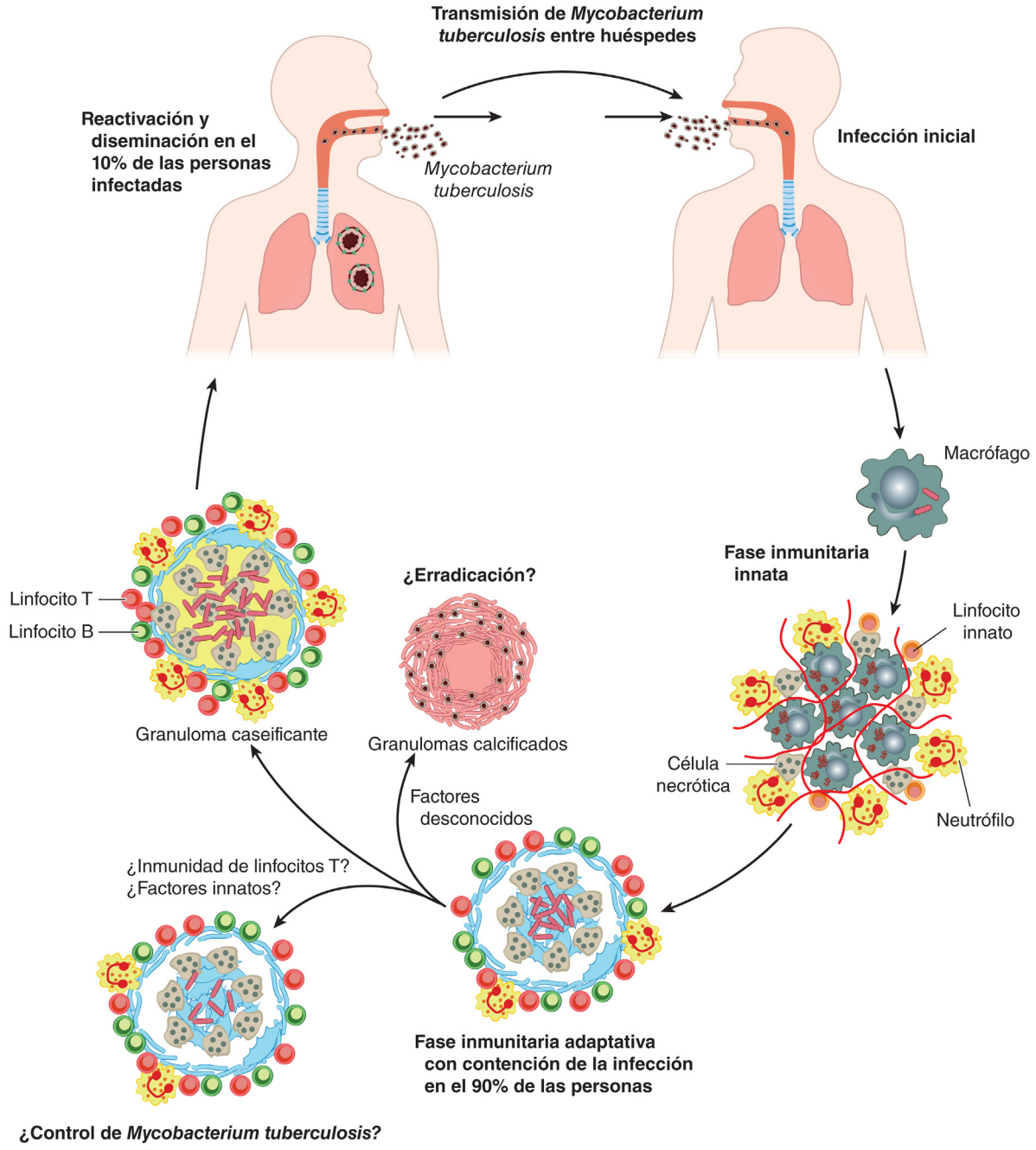

FIGURA 299-2. Patogenia de la tuberculosis. *M. tuberculosis* se transmite por aerosol e infecta primero a los macrófagos alveolares en los alvéolos distales. Durante la fase inmunitaria innata de la infección, las células inflamatorias son reclutadas al lugar de la infección, pero no consiguen controlar la replicación bacteriana. La respuesta inmunitaria adaptativa conduce al control de la infección, y los granulomas bien organizados son importantes para evitar la diseminación. Aproximadamente el 10% de los individuos infectados desarrollarán una enfermedad activa, que en la mayoría de los casos se traduce en una enfermedad pulmonar cavitaria, pero que puede diseminarse e implicar a cualquier sistema orgánico. (Tomado de Claudio Nunes-Alves et al, *Nat Rev Micro,* 2014.)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tuberculosis primaria

La mayoría de los casos de tuberculosis primaria pasan clínicamente desapercibidos y se resuelven sin tratamiento. Los individuos pueden desarrollar fiebre, dificultad respiratoria, tos no productiva y, en raras ocasiones, eritema nudoso. Las radiografías de tórax pueden mostrar una pequeña zona de opacidad parcheada en los campos pulmonares medios (denominada foco de Ghon) con linfoadenopatía hiliar asociada (en conjunto se denomina complejo de Ghon) (fig. 299-4A). Pueden observarse opacidades parenquimatosas parcheadas, lineales o nodulares. La linfoadenopatía, a menudo unilateral, afecta al hilio y a los ganglios paratraqueales derechos. El agrandamiento de los ganglios linfáticos puede provocar la compresión de los bronquios, provocando así el colapso del lóbulo superior o medio. Puede desarrollarse un derrame pleural transitorio (fig. 299-4B).

En la mayoría de los casos, el resultado de la tuberculosis primaria es una infección tuberculosa latente. Sin embargo, sobre todo en ausencia de una respuesta inmunitaria adaptativa eficaz, la infección primaria puede progresar a enfermedad pulmonar y extrapulmonar, incluida la meningitis tuberculosa y la tuberculosis miliar. La infección primaria progresiva es más probable en niños, ancianos e inmunodeprimidos.

Infección tuberculosa latente

En la mayoría de los casos, la respuesta inmunitaria controla la tuberculosis primaria, lo que conduce a una infección clínicamente silenciosa. El diagnóstico de la infección tuberculosa latente se realiza demostrando una respuesta inmunitaria a los antígenos de *M. tuberculosis*. La radiografía de tórax puede mostrar indicios de infección previa; el complejo de Ghon puede dejar una lesión de Ghon calcificada en los campos pulmonares medios o ganglios hiliares calcificados (cuando se encuentran juntos, se habla de complejo de Ranke). Sin embargo, estos hallazgos radiográficos son inespecíficos y también pueden producirse en otras infecciones granulomatosas, como la histoplasmosis curada (cap. 308).

Tuberculosis pulmonar

La tuberculosis activa suele afectar a los pulmones. Cuando la tuberculosis pulmonar aparece durante el primer año de la infección, se denomina infección primaria progresiva.

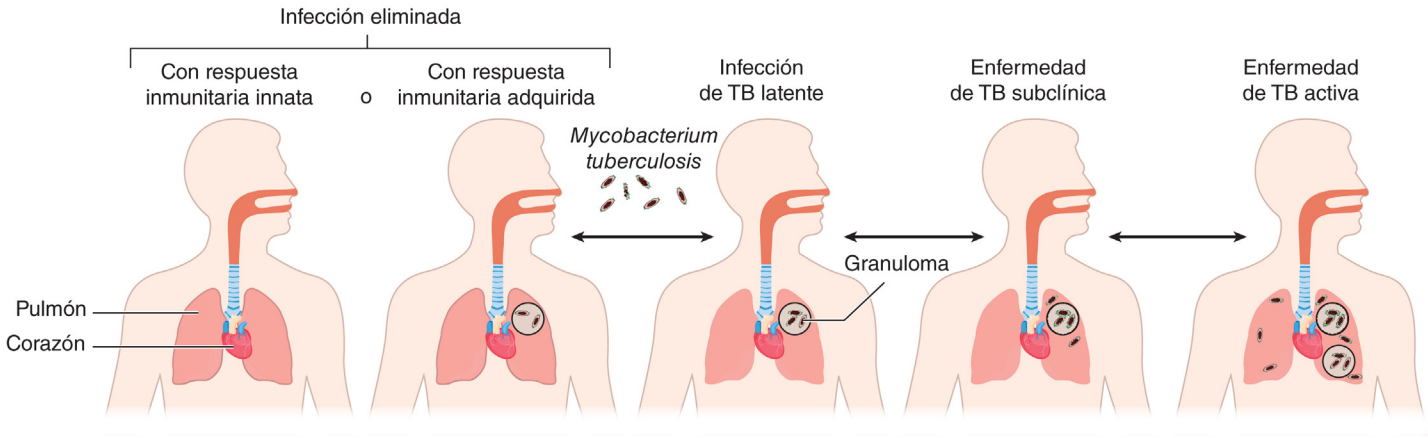

TST	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Normalmente positivo
IGRA	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Normalmente positivo
Cultivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo de manera intermitente	Positivo
Frotis de esputo	Negativo	Negativo	Negativo	Normalmente negativo	Positivo o negativo
Infeccioso	No	No	No	Esporádicamente	Sí
Síntomas	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Leve o ninguno	Leve a grave
Tratamiento preferido	Ninguno	Ninguno	Tratamiento preventivo	Tratamiento multifármaco	Tratamiento multifármaco

FIGURA 299-3. Espectro de resultados tras la infección tuberculosa. **Clínicamente es fundamental distinguir la infección tuberculosa latente de la enfermedad activa para iniciar la terapia adecuada. Es probable que también se produzcan otros resultados de la infección, como la eliminación bacteriana y la enfermedad subclínica, pero no es posible distinguirlos de la infección tuberculosa latente con las herramientas de diagnóstico actuales. IGRA, ensayo de liberación de interferón γ; TST, prueba cutánea de la tuberculina de Mantoux. (Tomado de Pai, M. et al. and Raviglione M, Tuberculosis, *Nature Reviews Disease Primers,* Vol 2, 2016. Figura también reproducida en Furin, Cox and Madhukar, *The Lancet,* DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30308-3, una revista de Elsevier.)**

La tuberculosis pulmonar que se produce más lejos de la infección inicial se considera reactivación de la infección tuberculosa latente (también denominada «enfermedad posprimaria»). El síntoma más común de la tuberculosis pulmonar es una tos persistente, que puede ser productiva o no productiva y acompañarse de fiebre, escalofríos, sudores nocturnos y pérdida de peso; en la enfermedad avanzada puede producirse hemoptisis. Sin embargo, hasta un 25% de las personas con tuberculosis pulmonar confirmada por cultivo no refieren tos.

Los hallazgos de la exploración física no son específicos. Puede haber ruidos respiratorios anormales, como estertores postusivos en las zonas pulmonares superiores. Los ruidos respiratorios anfóricos pueden indicar una caverna. La linfoadenopatía no es frecuente en adultos inmunocompetentes con tuberculosis pulmonar.

Puede haber leucocitosis y anemia. La enfermedad primaria progresiva suele dar lugar a una consolidación densa en la radiografía de tórax, con una afectación predominante de los lóbulos medio e inferior (fig. 299-4C y D), pero las características clínicas y radiográficas de la enfermedad primaria progresiva y de reactivación se solapan. La tuberculosis pulmonar de reactivación suele manifestarse como una enfermedad cavitaria que afecta a los segmentos apical y posterior del lóbulo superior derecho y al segmento apical-posterior del lóbulo superior izquierdo, distantes del lugar de la infección primaria (fig. 299-5). Otros hallazgos radiográficos pueden incluir cicatrices fibróticas, pérdida de volumen pulmonar y calcificación. La diseminación endobronquial a las porciones inferiores de los pulmones puede dar lugar a opacidades radiográficas en árbol. La erosión en los vasos sanguíneos o linfáticos puede conducir a la diseminación y a un patrón miliar.

En los pacientes coinfectados por el VIH (cap. 358), las manifestaciones clínicas dependen del grado de disfunción inmunitaria. La enfermedad en pacientes infectados por el VIH con una función inmunitaria relativamente preservada puede ser indistinguible de la enfermedad en huéspedes inmunocompetentes, pero, a medida que aumenta el grado de inmunodepresión, las manifestaciones de la enfermedad se vuelven más atípicas. Las personas que viven con el VIH tienen menos probabilidades que los individuos inmunocompetentes de dar positivo en el frotis de esputo, menos probabilidades de tener enfermedad cavitaria y más probabilidades de desarrollar una infección diseminada. Aunque la mayoría de los pacientes con tuberculosis pulmonar presentan radiografías de tórax anormales, las personas con el VIH pueden tener una radiografía de tórax normal a pesar de que el frotis de la enfermedad sea positivo; en estos casos es más sensible realizar una tomografía computarizada (TC).

Tuberculosis extrapulmonar

Dado que la infección primaria es un proceso diseminado previo al control inmunitario, la enfermedad extrapulmonar puede afectar a casi cualquier sistema orgánico. La enfermedad extrapulmonar también puede simular una amplia gama de otros trastornos, y puede ser difícil hacer un diagnóstico microbiológico, ya que la carga bacteriana puede ser relativamente baja y el lugar de la infección puede ser de difícil acceso.

Tuberculosis pleural

La afectación del espacio pleural puede producirse durante la infección primaria o la reactivación.[13] Lo más frecuente es que la pleuritis tuberculosa se produzca cuando un pequeño número de organismos acceden al espacio pleural y provocan una respuesta inflamatoria. Durante la infección primaria, la pleuritis tuberculosa puede ser clínicamente silente y resolverse espontáneamente, o puede dar lugar a tos, dolor torácico pleurítico y síntomas sistémicos, con derrames pleurales exudativos asociados (v. fig. 299-4B). La afectación pleural se produce con mayor frecuencia entre 3 y 6 meses después de la infección primaria. En algunos casos, los derrames pueden ser grandes y causar disnea, pero lo más frecuente es que sean pequeños y unilaterales. Más raramente, la tuberculosis puede causar un empiema cuando un gran número de bacilos erosionan en el espacio pleural desde una cavidad o un foco parenquimatoso.

Tuberculosis miliar

La tuberculosis miliar es una forma multisistémica de tuberculosis en la que se encuentran nódulos granulomatosos de 1 a 2 mm en los pulmones y otros sistemas orgánicos. Los órganos más comúnmente implicados son los pulmones, el hígado, la médula ósea, el riñón, las glándulas suprarrenales y el bazo. La tuberculosis miliar suele presentarse con síntomas sistémicos (como fiebre, pérdida de peso y sudores nocturnos), a menudo en ausencia de síntomas localizados. El examen físico también puede revelar tubérculos coroideos (placas blanco-amarillas en el examen fundoscópico), linfoadenopatía y hepatomegalia. Las anomalías radiográficas torácicas pueden ser inicialmente sutiles, y se observa el clásico patrón miliar aproximadamente en el 85% de los pacientes (fig. 299-6). Los pacientes también pueden presentar otras anomalías radiográficas torácicas, como cavidades, derrames pleurales o derrames pericárdicos. Dado que los pacientes infectados por el VIH y los que están en tratamiento con inhibidores del TNF-α pueden no formar granulomas bien circunscritos, sus hallazgos en la radiografía simple de tórax pueden estar ausentes o ser sutiles, y una tomografía computarizada es más sensible. En el 20-40% de los pacientes con sida avanzado y tuberculosis miliar, los hemocultivos son positivos para *M. tuberculosis.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

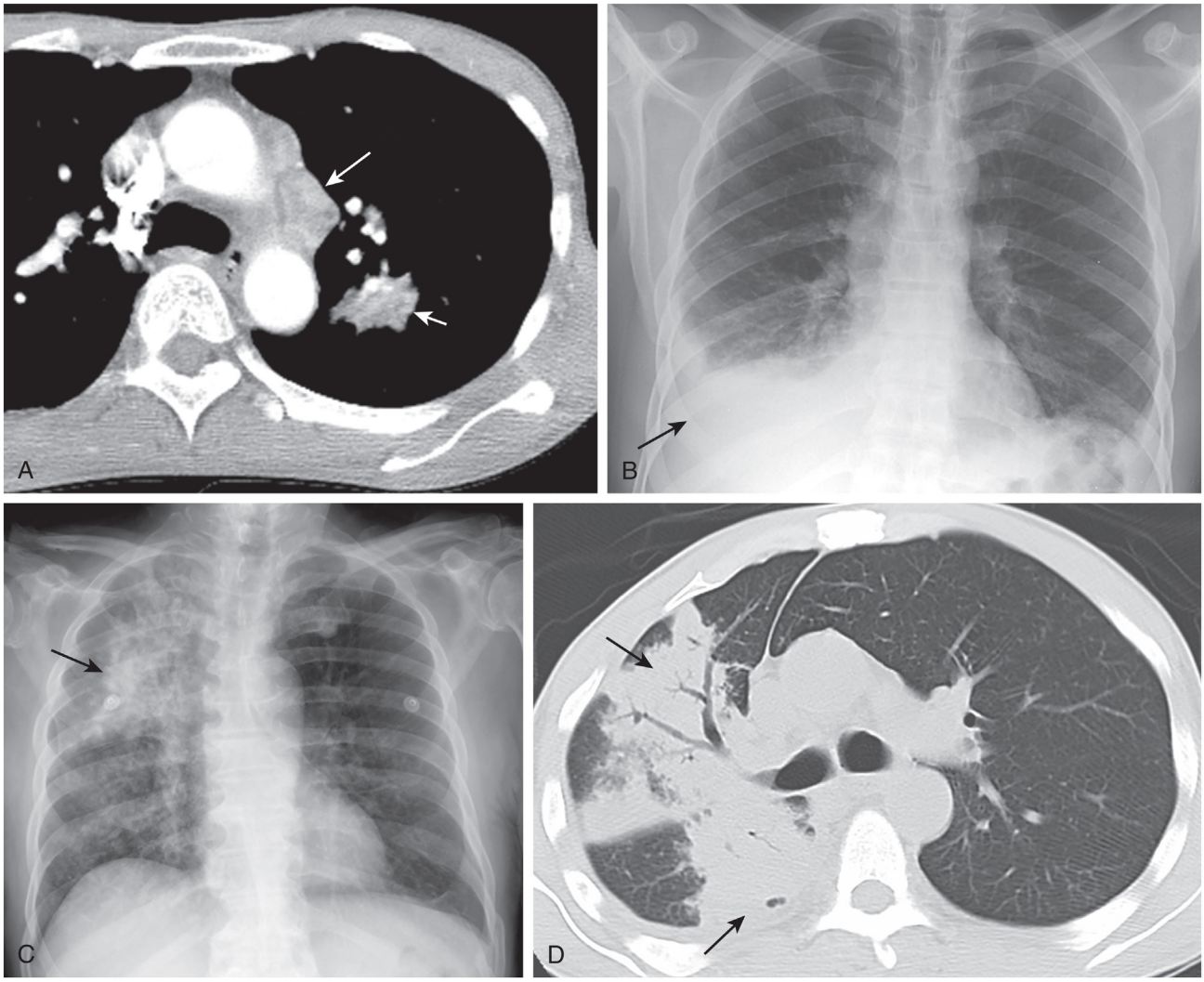

FIGURA 299-4. Imágenes radiográficas de tuberculosis (TB) primaria y primaria progresiva. A. Foco de Ghon en una mujer de 33 años. La imagen de tomografía computarizada torácica a nivel de la ventana aortopulmonar muestra la opacidad parenquimatosa focal del lado izquierdo *(flecha corta)* con linfoadenopatía ipsilateral *(flecha larga)*. **B.** La radiografía de tórax (RxT) muestra una opacidad mal definida en el lóbulo inferior derecho con un derrame pleural ipsilateral *(flecha)* en un paciente con tuberculosis primaria. **C y D.** Neumonía tuberculosa en un hombre de 46 años con tuberculosis primaria progresiva. **C.** En la RxT se observan múltiples opacidades con consolidación densa del espacio aéreo en el lóbulo superior derecho. **D.** La TC sin contraste muestra broncogramas aéreos en los lóbulos superior e inferior inferiores derechos *(flechas)*. (Adaptado de Restropo CS, et al. Imaging manifestations of thoracic tuberculosis, *Radiologic Clinics of North America,* 2016; 54; 453-473, una revista de Elsevier.)

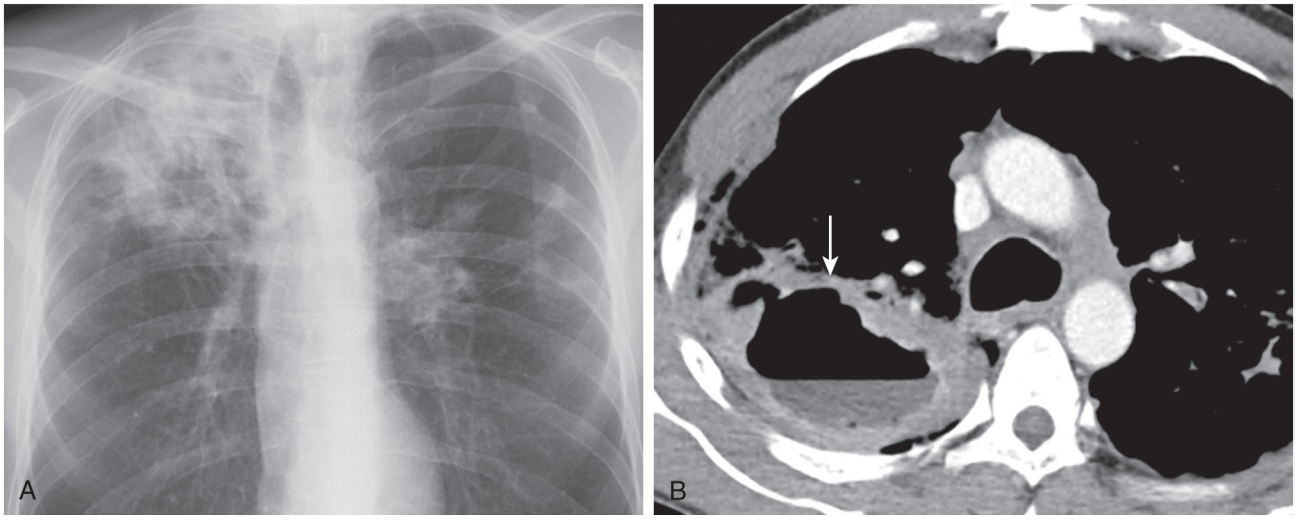

FIGURA 299-5. Tuberculosis cavitaria. A. La radiografía de tórax muestra un área de cavitación con una extensa opacidad en el lóbulo superior derecho en un paciente que también presenta opacidades nodulares en el lado izquierdo y linfoadenopatía hiliar izquierda. **B.** La imagen axial de TC con contraste muestra la cavidad irregular con un nivel de aire-líquido en el lóbulo superior derecho posterior *(flecha)*. (Tomado de Restropo CS, et al. Imaging manifestations of thoracic tuberculosis, *Radiologic Clinics of North America,* 2016; 54; 453-473.)

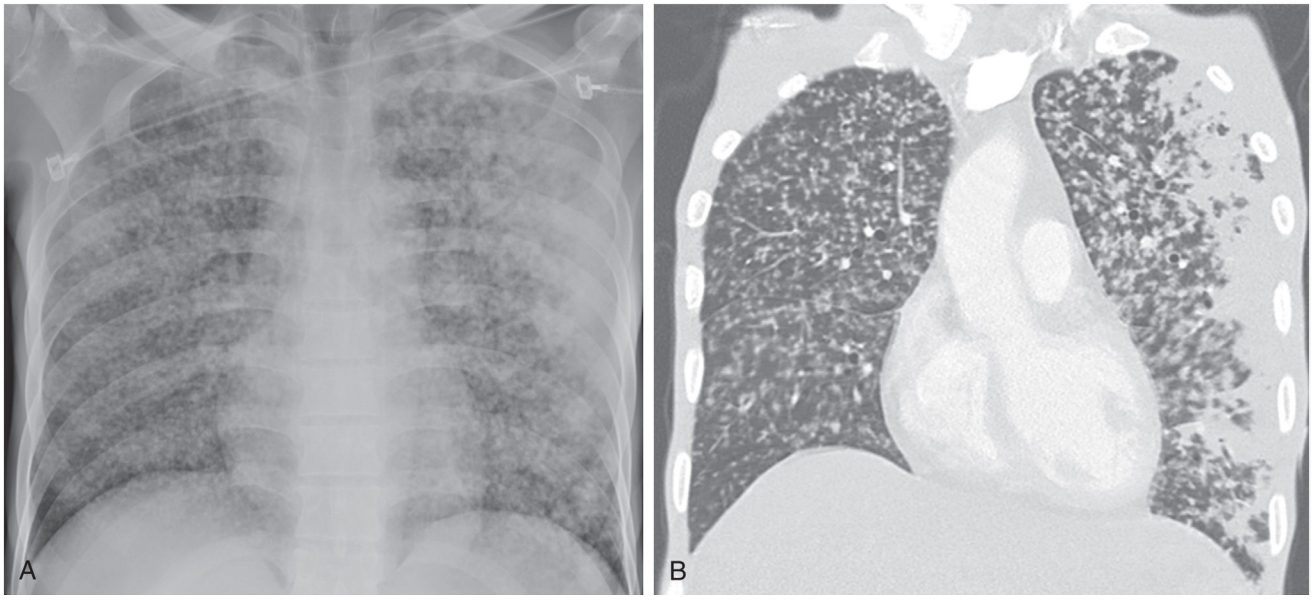

FIGURA 299-6. Tuberculosis (TB) miliar. Tuberculosis miliar en un varón de 33 años. La radiografía de tórax (A) y la imagen tomográfica computarizada coronal de tórax (B) demuestran una enfermedad micronodular muy extensa en el pulmón bilateral con enfermedad más confluente y consolidación en la periferia del pulmón. (Tomado de Restropo CS, et al. Imaging manifestations of thoracic tuberculosis, *Radiologic Clinics of North America,* 2016; 54; 453-473.)

Tuberculosis del sistema nervioso central

La afectación del sistema nervioso central por *M. tuberculosis* puede manifestarse como una meningitis rápidamente mortal o un tuberculoma focal de crecimiento lento. La meningitis tuberculosa (cap. 381) puede producirse por una siembra meníngea de origen hematógeno o por la rotura de un foco paramenígeo en el espacio subaracnoideo. La infección por el VIH es el principal factor de riesgo epidemiológico para el desarrollo de la meningitis tuberculosa.[14] Los pacientes con meningitis tuberculosa presentan fiebre, dolor de cabeza y rigidez en el cuello. Los nervios craneales pueden estar afectados y el nivel de conciencia puede estar disminuido. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la presentación clínica oscila entre 5 y 30 días. Más de la mitad de los pacientes con meningitis tuberculosa presentan también enfermedad pulmonar (a menudo miliar) y diseminación a otras localizaciones extrapulmonares.

En contraste con el curso de 1 a 4 semanas que suele asociarse a la meningitis tuberculosa, los tuberculomas del SNC son generalmente de crecimiento lento y dan lugar a lesiones que realzan en anillo en las imágenes. Suelen causar hallazgos focales, aunque ocasionalmente provocan un aumento de la presión intracraneal sin hallazgos focales.

Linfoadenitis tuberculosa

La linfoadenitis tuberculosa causa con mayor frecuencia una afectación indolora de los ganglios cervicales posteriores y supraclaviculares (denominada escrófula), pero puede afectar a cualquier ganglio linfático.[15] Aunque el pulmón es el probable portal de entrada original, la mayoría de las linfoadenitis tuberculosas se producen sin enfermedad pulmonar clínica coexistente. Sin embargo, es más probable que la linfoadenitis acompañe a la tuberculosis pulmonar en individuos coinfectados por el VIH.

A medida que la enfermedad progresa, el ganglio linfático puede supurar y formar tractos sinusales. La linfoadenitis tuberculosa aislada es más frecuente en niños y adolescentes que en adultos mayores, con un ligero predominio femenino. En EE. UU., la escrófula está causada con más frecuencia por micobacterias no tuberculosas que por tuberculosis.

Una variedad de manifestaciones secundarias depende de los ganglios linfáticos afectados. Por ejemplo, la adenopatía intratorácica puede causar compresión bronquial, aumento del tamaño de los ganglios cervicales y obstrucción de las vías respiratorias superiores, mientras que los ganglios intratorácicos o intraabdominales pueden alterar los linfáticos, causando así quilotórax o ascitis quilosa.

Tuberculosis genitourinaria

La tuberculosis que afecta al aparato genitourinario se da en un 15-40% de los casos de pacientes con enfermedad extrapulmonar.[16] Algunos individuos son asintomáticos y se sospecha de ellos por primera vez en pacientes que presentan piuria estéril o hematuria (cap. 100). Los pacientes pueden presentar disuria leve y polaquiuria, generalmente sin síntomas sistémicos. La afectación del tracto genital por la tuberculosis en las mujeres puede provocar dolor pélvico, irregularidades menstruales e infertilidad. En los hombres, el síntoma de presentación más común es una masa escrotal, pero también pueden producirse prostatitis, orquitis y epididimitis. La enfermedad progresiva puede causar hematuria más grave, dolor en el costado e insuficiencia renal. En la tuberculosis genitourinaria, la TC puede mostrar cicatrices corticales renales, masas renales o lesiones cavitarias, necrosis papilar con dilatación calicial y ureteral, o «reborde» del uréter debido a estenosis. Más del 50% de los pacientes con tuberculosis genitourinaria presentan una radiografía de tórax anormal debido a una enfermedad pulmonar previa o concurrente.

Pericarditis tuberculosa

En pacientes inmunocompetentes, la pericarditis tuberculosa (cap. 62) suele desarrollarse lentamente, lo que permite la acumulación de grandes volúmenes de líquido pericárdico sin taponamiento.[17] Las manifestaciones clínicas, que pueden ser crónicas o subagudas, incluyen fiebre, sudores nocturnos, tos, disnea, ortopnea, edema de tobillo y dolor torácico. A diferencia del proceso más crónico en individuos inmunocompetentes, la pericarditis tuberculosa puede desarrollarse rápidamente en individuos infectados por el VIH, en los que es más probable que provoque un taponamiento, y también puede afectar al miocardio. Con el tiempo, se produce una pericarditis constrictiva debido a una reacción fibrótica.

Peritonitis tuberculosa

La peritonitis tuberculosa[18] (cap. 128) se produce cuando *M. tuberculosis* penetra en el espacio peritoneal desde los ganglios linfáticos adyacentes. Los pacientes suelen presentar dolor abdominal subagudo, anorexia, hinchazón abdominal y síntomas sistémicos (fiebres, sudores nocturnos, pérdida de peso), aunque también puede simular un abdomen agudo (caps. 118 y 128). Los pacientes suelen tener una enfermedad hepática subyacente, generalmente sin enfermedad pulmonar coexistente. La linfoadenopatía intraabdominal puede verse en una TC.

Tuberculosis intestinal

La tuberculosis puede afectar a cualquier porción del tracto gastrointestinal, pero lo más frecuente es que afecte al íleon terminal o a regiones distales al mismo. Además de *M. tuberculosis,* la enfermedad intestinal también puede estar causada por *M. bovis* a partir de productos lácteos no pasteurizados.

Los pacientes suelen presentar dolor abdominal y obstrucción gastrointestinal. También pueden tener fiebre, náuseas, diarrea, pérdida de peso o hemorragias gastrointestinales. La enfermedad puede simular la enfermedad de Crohn (cap. 127), o confundirse con una apendicitis aguda (cap. 128) o un carcinoma (cap. 179).

Tuberculosis osteoarticular

La tuberculosis puede causar sinovitis subaguda u osteomielitis en cualquier hueso o articulación. Por lo general, solo se ve afectado un hueso o una articulación y aproximadamente la mitad de los pacientes presentan anomalías radiográficas torácicas compatibles con una enfermedad pulmonar previa o concurrente. La tuberculosis de la columna vertebral (enfermedad de Pott) es la más frecuente, seguida de la enfermedad en las caderas o las rodillas.

La tuberculosis espinal se presenta con dolor de espalda o radicular, que afecta con mayor frecuencia a las vértebras torácicas inferiores y lumbares superiores. La enfermedad comienza en la región subcondral de la porción anterior del cuerpo vertebral y suele extenderse hasta afectar a dos vértebras adyacentes y al disco intervertebral (fig. 299-7). Pueden desarrollarse abscesos paravertebrales junto con tractos sinusales. El colapso anterior de los cuerpos vertebrales puede provocar una deformidad en giba, que puede causar compresión de la médula espinal y cifosis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

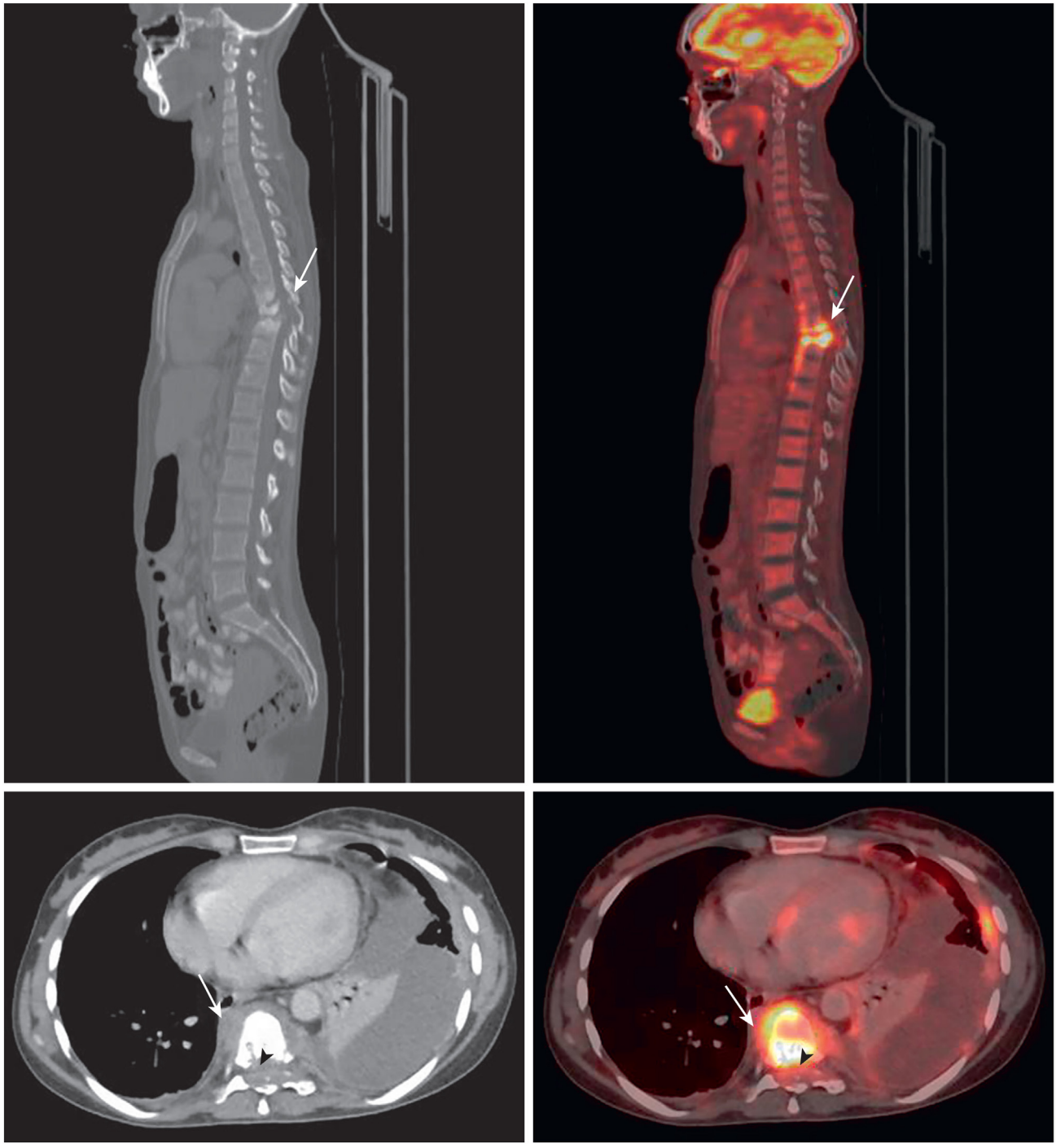

FIGURA 299-7. Enfermedad de Pott. Tomografía computarizada (TC) *(panel izquierdo)* e imágenes fusionadas de tomografía por emisión de positrones con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (^{18}F-FDG PET)/TC *(panel derecho):* secciones transaxial y sagital. Se observa una captación de ^{18}F-FDG de moderada a intensa en una lesión de masa de tejido blando paravertebral que se extiende desde el nivel de las vértebras T7-T10 con cambios escleróticos líticos asociados en las vértebras T7-T9 y colapso de la vértebra T8 *(flechas).* La lesión se infiltra en el canal medular a nivel de la vértebra T8 y afecta a la médula espinal *(flecha pequeña).* Se observa que la lesión se extiende a lo largo del margen costal izquierdo, con una débil captación de ^{18}F-FDG y focos de calcificación, que probablemente representan un absceso frío. (Por cortesía del Prof. B. R. Mittal.) (Tomado de Skoura E, Zumla A, Bomanji J. Imaging in tuberculosis. *Int J of Inf Dis.* 2015;32:87-93.)

Manifestaciones inmunitarias de la tuberculosis

Las reacciones de hipersensibilidad a los antígenos micobacterianos pueden provocar eritema nudoso y eritema indurado (v. figs. 407-24 y 407-25), ambos causantes de nódulos subcutáneos, con mayor frecuencia en las extremidades inferiores. Estas reacciones cutáneas inmunomediadas (denominadas tubercúlides) difieren de la tuberculosis cutánea que se debe a una infección real de la piel. Cuando la artritis reactiva aparece junto con el eritema nudoso, el síndrome se denomina enfermedad de Poncet.

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado a la tuberculosis (cap. 358), que es una respuesta inflamatoria exuberante en el contexto de una inmunodepresión reducida y una carga elevada de antígeno de *M. tuberculosis,* se produce en el 5-50% de los pacientes que inician una terapia antirretroviral para el VIH (v. coinfección VIH-TB, más adelante).[19] La recuperación inmunitaria puede dar lugar a una respuesta inflamatoria desregulada contra los antígenos de *M. tuberculosis,* con un empeoramiento clínico paradójico (p. ej., fiebre, linfoadenitis) o el desenmascaramiento de una tuberculosis no diagnosticada previamente. El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado a la tuberculosis que afecta al sistema nervioso central se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad. Las reacciones paradójicas tras iniciar una terapia antituberculosa adecuada también pueden provocar un empeoramiento clínico o radiológico en pacientes sin el VIH.

DIAGNÓSTICO

Pruebas cutáneas para detectar la infección tuberculosa latente

La infección tuberculosa latente se define por la ausencia de síntomas y signos de tuberculosis, junto con una prueba positiva que indique la presencia de hipersensibilidad de tipo retardado a los antígenos de la tuberculosis. Por definición, el diagnóstico de la infección tuberculosa latente requiere, en primer lugar, que se excluya la tuberculosis activa, seguida de una prueba indirecta positiva que indique la presencia de *M. tuberculosis.* En poblaciones de bajo riesgo, la mayoría de las pruebas cutáneas positivas serán un falso positivo.[20] Las pruebas de detección de la infección tuberculosa latente deben

realizarse una vez para excluir la tuberculosis latente y de nuevo tras cualquier posible reexposición en personas con los siguientes factores de riesgo:

- Nacimiento o residencia en un país en el que la tasa de incidencia de tuberculosis es alta (incidencia de tuberculosis > 100/100.000 habitantes/año) o media (incidencia de tuberculosis de 10 a 100/100.000 habitantes/año), independientemente del año de migración. Estos países incluyen la mayoría de los países de Asia, África, América Latina, las islas del Pacífico y Europa del Este.
- Contacto cercano con alguien con tuberculosis infecciosa.
- Inmunodepresión, actual o prevista, incluida la infección por el VIH; trasplante de órganos, o tratamiento con un antagonista del TNF-α (p. ej., infliximab, etanercept, otros), corticoesteroides (equivalente a prednisona ≥ 2 mg/kg/día, o ≥ 15 mg/día durante ≥ 1 mes) u otra medicación inmunodepresora.
- Otras afecciones médicas o circunstancias sociales que cumplan los criterios de las recomendaciones estatales o locales, como la falta de hogar, el encarcelamiento o el riesgo laboral de tuberculosis. En los casos con una posible exposición continuada, pueden estar indicadas pruebas anuales.

No existe ningún patrón oro que determine la presencia o ausencia de infección tuberculosa latente, por lo que se requiere un juicio clínico para interpretar estas pruebas indirectas.

La prueba cutánea de la tuberculina de Mantoux utiliza una inyección intradérmica de cinco unidades de tuberculina de derivado proteico purificado (PPD) de *M. tuberculosis*. Después de 48 a 72 h (y hasta 96 h), la amplitud de la reacción dérmica refleja la infiltración de células efectoras inmunitarias del huésped. Los puntos de corte definen una prueba positiva en función de la probabilidad previa de infección y de la probabilidad de progresión a tuberculosis activa en caso de infección (v. tabla 299-1).

La prueba cutánea de la tuberculina depende, en gran medida, de un almacenamiento adecuado, una administración correcta y una interpretación exacta. La respuesta a la prueba también puede ser inespecífica: una respuesta positiva puede reflejar la exposición a micobacterias no tuberculosas o a una vacunación previa con bacilo de Calmette-Guérin (BCG) más que a una infección por *M. tuberculosis*. Dadas estas limitaciones, el ensayo de liberación de interferón γ (IGRA), descrito más adelante, es la prueba de elección en personas con antecedentes de vacunación BCG. Debe realizarse un IGRA confirmatorio si un paciente tiene un resultado positivo en la prueba cutánea de la tuberculina sin ningún riesgo conocido de exposición a la tuberculosis o tiene antecedentes de vacunación con BCG. La respuesta a la prueba cutánea de la tuberculina disminuye con el tiempo, por lo que una reacción positiva puede desaparecer a los 10 años de la infección, pero puede reaparecer tras ser «estimulada» por una prueba cutánea de PPD/tuberculina o por la exposición a antígenos ambientales de micobacterias no tuberculosas. Una respuesta potenciada a la prueba cutánea de PPD/tuberculina no es una respuesta falsa positiva, pero no refleja una infección tuberculosa reciente. Si las personas se someten a pruebas cutáneas seriadas de PPD/tuberculina, como los empleados de centros sanitarios, debe utilizarse un enfoque de dos pasos para la primera prueba: si la prueba inicial es negativa, se hace una segunda prueba al menos 1 semana después de la primera para desenmascarar una respuesta disminuida a la primera prueba cutánea de la tuberculina. Dado que el fenómeno de refuerzo puede durar 1 año o más, no realizar una prueba de dos pasos en la prueba inicial puede dar la falsa impresión de que un individuo con un resultado positivo en una prueba anual posterior ha adquirido la infección de tuberculosis en el ínterin. Cuando los individuos se someten a pruebas en serie, una prueba positiva (o «conversión» de la prueba cutánea de la tuberculina) se define por una induración que aumenta al menos 6 mm en comparación con la prueba anterior y da lugar a una induración de 10 mm o más. La conversión verdadera de la prueba cutánea en un período de 2 años implica una infección reciente y es un factor de riesgo significativo de progresión a tuberculosis.

El análisis de sangre IGRA suele preferirse a la prueba cutánea de la tuberculina para el diagnóstico de la infección tuberculosa latente.[21] En EE. UU. hay dos ensayos autorizados: QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-G+) y T-SPOT.*TB* (Tspot). Ambas pruebas miden la cantidad de IFN-γ liberada por los linfocitos T en respuesta a la exposición a antígenos específicos de la tuberculosis. Estos antígenos no están presentes en la BCG ni en la mayoría de las micobacterias no tuberculosas (las excepciones son *Mycobacterium kansasii, Mycobacterium marinum, Mycobacterium gordonae* y *Mycobacterium szulgai*), por lo que estas pruebas son mucho más específicas que la prueba cutánea de la tuberculina y deben utilizarse en personas con antecedentes de vacunación con BCG. Otras ventajas de los IGRA son las medidas objetivas de la respuesta que no están sujetas a la variabilidad de la medición entre evaluadores y la falta de necesidad de una visita de regreso para medir la respuesta. Las desventajas incluyen el coste y, en algunos casos, la reproducibilidad de los resultados. QFT-G+ es una prueba basada en un ensayo inmunoadsorbente ligado a enzimas (ELISA) que se considera positiva si el resultado es ≥ 0,35 UI/ml. Sin embargo, un número significativo de individuos con resultados justo por encima de este umbral tendrán posteriormente una prueba negativa, por lo que las recomendaciones actuales sugieren repetir la prueba en una persona con un resultado positivo si la probabilidad previa de una prueba positiva es baja. También se recomienda repetir la prueba en caso de resultados QFT-G+ indeterminados o de manchas T inválidas, que reflejan el fallo de un control positivo o negativo en la prueba.

La realización tanto de una prueba cutánea de la tuberculina de Mantoux como de un IGRA está justificada en personas que presentan tanto un alto riesgo epidemiológico de infección por tuberculosis (p. ej., contacto doméstico de una persona con tuberculosis pulmonar diagnosticada recientemente) como un alto riesgo de progresión a tuberculosis activa en caso de infección (p. ej., VIH mal controlado). Si la prueba cutánea de PPD/tuberculina o el IGRA son positivos, está indicado el tratamiento de la infección tuberculosa latente. La prueba cutánea de PPD/tuberculina puede ser preferible en las investigaciones de contactos domésticos, porque puede dar positivo antes que un IGRA. En algunos casos, el tratamiento de la infección tuberculosa latente puede estar justificado a pesar de que la prueba cutánea de la tuberculina y el IGRA sean negativos, por ejemplo, en una persona con el VIH mal controlado que resida en un hogar donde existan pruebas de transmisión doméstica o en una persona con el VIH mal controlado que viva en un país con una elevada carga de tuberculosis.

La sensibilidad de estas pruebas se reduce en personas inmunocomprometidas, personas con sarcoidosis, tras la vacunación con virus vivos y en personas con tuberculosis activa. En los casos en que estén indicadas tanto la vacuna contra el sarampión/parotiditis/rubéola como la prueba de la tuberculosis, ambas podrán administrarse simultáneamente. Sin embargo, si ya se ha administrado una vacuna de virus vivos más de 1 día antes, deben transcurrir al menos 28 días antes de administrar la prueba cutánea de PPD/tuberculina o IGRA. Estas pruebas no pueden utilizarse para excluir o establecer un diagnóstico de tuberculosis activa. Además, tanto la prueba cutánea de la tuberculina como los IGRA suelen seguir siendo positivos a pesar del tratamiento de la infección tuberculosa latente, aunque su grado de positividad puede disminuir con el tiempo. Los pacientes tratados y no tratados deben recibir instrucciones de que no está indicado realizar más pruebas para la infección tuberculosa latente, porque no se espera ningún cambio en los resultados.

Tuberculosis activa

En países con recursos limitados y una elevada carga de tuberculosis, el diagnóstico de la tuberculosis activa puede basarse únicamente en los síntomas y signos clínicos típicos, con o sin microscopia de esputo. Todas las personas con tuberculosis deben someterse a la prueba del VIH debido a su fuerte asociación epidemiológica con la tuberculosis.

Un enfoque de tratamiento empírico tiene la ventaja del tratamiento precoz de las personas que corren un alto riesgo de progresión rápida de la enfermedad, como los individuos con la enfermedad del VIH en estado avanzado, pero también conduce a sobrediagnosticar y sobretratar la tuberculosis, así como a no detectar la farmacorresistencia. En los entornos de mayores recursos, el tratamiento empírico de la tuberculosis, si es necesario, debe realizarse junto con los procedimientos para confirmar el diagnóstico y caracterizar la susceptibilidad a los fármacos. En algunos casos, sobre todo en pacientes con enfermedad paucibacilar en los que el número de organismos es pequeño en las muestras clínicas (p. ej., tuberculosis extrapulmonar), la observación de una respuesta adecuada a la terapia antituberculosa estándar al tiempo que se excluyen diagnósticos alternativos puede ser la única forma de confirmar la tuberculosis.

Tuberculosis pulmonar

El diagnóstico de la tuberculosis pulmonar comienza con una cuidadosa anamnesis y una sospecha clínica. Los pacientes con tuberculosis pulmonar suelen haber tenido síntomas durante semanas o meses. Aunque los pacientes pueden minimizar estos síntomas, suelen ser más que suficientes para justificar la obtención de imágenes radiográficas, que suelen mostrar infiltrados pulmonares (v. figs. 299-4 y 299-5). Un diagnóstico erróneo de neumonía adquirida en la comunidad (cap. 85) puede conducir a un tratamiento inadecuado con una de las quinolonas respiratorias, que tienen actividad contra la tuberculosis y pueden proporcionar una mejoría clínica transitoria y retrasar el diagnóstico correcto. Estos errores son más frecuentes en las zonas de baja prevalencia, donde la experiencia en el diagnóstico de la tuberculosis es limitada.

Cuando se sospeche tuberculosis pulmonar, deben recogerse esputos para su examen microscópico, cultivo y prueba de PCR. Deben recogerse tres muestras de esputo con un intervalo mínimo de 8 h, dos de ellas por la mañana en días distintos. La inducción de esputo con solución salina aerosolizada aumenta el rendimiento. La regla de oro para el diagnóstico es el crecimiento de *M. tuberculosis* en cultivo, normalmente en un plazo de 1 a 3 semanas mediante métodos modernos. Las pruebas de PCR y el examen microscópico directo pueden arrojar un diagnóstico más rápidamente, pero son menos sensibles que el cultivo. Las tinciones fluorocromáticas, que son estándar en los laboratorios clínicos de tuberculosis, son más sensibles para detectar *M. tuberculosis* que las tinciones clásicas de AFB, pero aproximadamente el 50% de los pacientes con tuberculosis pulmonar tienen frotis de esputo negativo. Las pruebas de amplificación del ADN mediante GenXpert MTB/RIF, que tienen una sensibilidad y una especificidad superiores al 95% en el diagnóstico de la tuberculosis a partir de esputo con baciloscopia positiva, pueden confirmar rápidamente el diagnóstico de tuberculosis y detectar la presencia de mutaciones *rpoB* que confieren resistencia a la rifampicina, que está fuertemente correlacionada con la tuberculosis multirresistente. Cuando la sospecha clínica es alta, merece la pena realizar pruebas de PCR en tres muestras con frotis negativo, para las que su sensibilidad es aproximadamente del 70%. Si la tuberculosis no se confirma mediante pruebas directas de los esputos utilizando la amplificación del ADN, *M. tuberculosis* puede confirmarse mediante pruebas con sondas de ADN u otros métodos en cuanto se detecte crecimiento en medios selectivos para micobacterias.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El lipoarabinomanano, un glucolípido de la pared celular de *M. tuberculosis,* puede detectarse en la orina de pacientes con tuberculosis pulmonar o extrapulmonar y VIH avanzado, pero esta prueba no está disponible en EE. UU. En los pacientes que proceden de países de alta prevalencia y que no pueden producir esputo, un aspirado gástrico para frotis de AFB y pruebas de ADN de TB es una opción potencial.

Aunque la mayoría de los pacientes con tuberculosis pulmonar pueden diagnosticarse por medios no invasivos, puede ser necesaria una broncoscopia con lavado broncoalveolar para diagnosticar la tuberculosis o realizar un diagnóstico alternativo, sobre todo en pacientes gravemente enfermos o inmunocomprometidos en los que los retrasos en el diagnóstico pueden dar lugar a malos resultados. En muchos casos, el diagnóstico se basa en la respuesta clínica y radiográfica a la terapia en el entorno epidemiológico adecuado.

Tuberculosis extrapulmonar

La tuberculosis extrapulmonar presenta a menudo un reto diagnóstico. Al igual que con la tuberculosis pulmonar, se requiere un índice de sospecha para maximizar la probabilidad de realizar un diagnóstico. El número de organismos en una muestra extrapulmonar es menor que en la tuberculosis pulmonar, por lo que son frecuentes las tinciones y los cultivos de AFB negativos. Además, si se realiza una biopsia de un tejido y no se considera inicialmente la posibilidad de infección, la muestra puede colocarse en formol y no enviarse al laboratorio de microbiología. Los laboratorios de referencia pueden realizar la PCR para la tuberculosis en tejido fijado, pero la sensibilidad es menor que con el cultivo, en particular para las muestras que se tiñen negativamente para AFB.

Deben realizarse tinciones de AFB, cultivos y amplificación del ADN de la tuberculosis en líquidos normalmente estériles en personas con sospecha de tuberculosis. El rendimiento de las tinciones y los cultivos de AFB en estos líquidos es menor que en los tejidos, por lo que deben enviarse grandes volúmenes.

El líquido cefalorraquídeo (LCR) en la meningitis tuberculosa puede mostrar un predominio de neutrófilos, pero clásicamente muestra una pleocitosis linfocítica del LCR (aunque también pueden predominar los leucocitos polimorfonucleares), con un nivel bajo de glucosa y un nivel de proteínas modestamente elevado. En raras ocasiones, la meningitis tuberculosa puede ser eosinofílica (cap. 381). Una resonancia magnética (RM) de la cabeza puede mostrar un realce por contraste de las meninges basilares, infartos, hidrocefalia y lesiones inflamatorias focales (tuberculomas).

En el caso de la adenitis tuberculosa, la biopsia o los aspirados de los ganglios linfáticos suelen mostrar granulomas (excepto en los pacientes que toman inhibidores del TNF), con o sin organismos acidorresistentes, y los cultivos son positivos aproximadamente en el 70% de los casos. Los líquidos pleural (cap. 86), pericárdico (cap. 62) y peritoneal (cap. 128) infectados son exudativos con un nivel bajo de glucosa y un predominio linfocítico. Los derrames pleurales o la ascitis causados por la tuberculosis pueden ser quilosos.

En la tuberculosis pleural, el líquido pleural suele ser paucibacilar, por lo que puede ser necesaria una biopsia pleural para diagnosticar la pleuritis tuberculosa. En el empiema tuberculoso, los frotis y cultivos del líquido pleural suelen ser positivos, por lo que la biopsia pleural resulta innecesaria.

En la peritonitis tuberculosa, el líquido ascítico suele ser exudativo, y suele ser negativo para bacilos acidorresistentes en frotis y cultivo. El mayor rendimiento diagnóstico se consigue con la biopsia peritoneal. Para la tuberculosis intestinal (debida a *M. tuberculosis* o a *M. bovis*) se utilizan la histopatología y el cultivo para establecer el diagnóstico. La tuberculosis que afecta al tracto genitourinario se sugiere por una piuria estéril y puede diagnosticarse cultivando una muestra de orina de primera hora de la mañana específicamente para micobacterias.

Los derrames pericárdicos tuberculosos (cap. 62) pueden ser masivos y hemorrágicos. La malignidad, el empiema y los trastornos reumatológicos también pueden dar lugar a derrames exudativos con niveles bajos de glucosa. En la pericarditis tuberculosa, a menudo puede cultivarse *M. tuberculosis* a partir del líquido, aunque la biopsia pericárdica es más sensible.

La posibilidad de micobacterias no tuberculosas (cap. 300) debe tenerse en cuenta en circunstancias clínicas apropiadas, al igual que otros agentes infecciosos que pueden dar lugar a granulomas con tinciones negativas de AFB, incluidas, entre otras, las infecciones fúngicas endémicas (cap. 308), el criptococo (cap. 309), la bartonela (cap. 291) y la coxiela (cap. 302). Las causas no infecciosas de inflamación granulomatosa en diversos tejidos incluyen la sarcoidosis (cap. 83), la enfermedad de Crohn (cap. 127), el linfoma y la granulomatosis con polivasculitis (cap. 249).

TRATAMIENTO

Infección tuberculosa latente

El tratamiento de la infección tuberculosa latente reduce el riesgo de tuberculosis activa a lo largo de la vida entre un 75 y un 90%, dependiendo de la adherencia al tratamiento.[22] Se prefieren tres regímenes basados en la rifamicina a dos regímenes alternativos basados en la isoniacida (tabla 299-2 y https://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/ltbi.html), porque los primeros requieren una duración más corta de la terapia.

El régimen más recomendado es de 3 meses de rifapentina más isoniacida administrada semanalmente durante 12 dosis a adultos, incluidos los pacientes con infección por el VIH, a menos que existan interacciones farmacológicas contraindicadas.[23] La terapia de observación directa (DOT), por la que un proveedor de atención sanitaria u otra persona designada observa a la persona con tuberculosis tomar cada dosis, ayuda a la adherencia a la terapia y a la detección de efectos adversos del fármaco. Cuando se administra mediante terapia de observación directa, este régimen es tan eficaz como 9 meses de isoniacida diaria, con tasas de finalización superiores (a pesar de las mayores tasas de interrupción por efectos secundarios) y menos hepatotoxicidad en pacientes VIH-negativos.[A1] La tasa de finalización de la terapia autoadministrada es inferior a la tasa de finalización con terapia de observación directa, excepto en EE. UU.[A2] Las desventajas de este régimen incluyen el coste, sobre todo si se proporciona mediante observación directa, la carga de pastillas y un riesgo de 1 por 1.000 personas de hipotensión y síncope lo suficientemente graves como para requerir hospitalización, pero no para causar la muerte. El segundo régimen preferido es el de 4 meses de rifampicina diaria, que es apropiado para adultos seronegativos, pero sin pruebas suficientes para recomendarlo en pacientes seropositivos. Es equivalente en eficacia, tiene mayores tasas de finalización y es menos tóxico que 9 meses de isoniacida.[A3] La principal desventaja de este régimen es la interacción farmacológica con muchos medicamentos, incluidos, entre otros, la metadona, los anticonceptivos hormonales, los antifúngicos azólicos y la warfarina. La rifabutina tiene menos interacciones con otros medicamentos y puede utilizarse en algunos casos en los que la rifampicina esté contraindicada. El tercer régimen preferido es de 3 meses de rifampicina más isoniacida para adultos, incluidos los pacientes seropositivos, salvo interacciones farmacológicas contraindicadas. Parece tener una eficacia y unos riesgos de toxicidad similares en comparación con 6 meses de isoniacida.

Seis meses de isoniacida diaria es un régimen alternativo muy eficaz para los adultos seronegativos y recomendado condicionalmente para los adultos seropositivos. Entre las personas seropositivas que viven en una zona con una elevada incidencia de tuberculosis, 6 meses de isoniacida diaria es complementario a la terapia antirretroviral en la prevención de la enfermedad tuberculosa, independientemente de los resultados del IGRA. Nueve meses de isoniacida es un régimen alternativo para adultos seropositivos o seronegativos. Cuando se prescribe isoniacida, debe administrarse piridoxina (25-50 mg diarios) para prevenir la neuropatía periférica. Deben obtenerse pruebas hepáticas basales en pacientes mayores de 35 años, infectados por el VIH o con enfermedad hepática subyacente o consumo significativo de alcohol. Se recomienda la monitorización de laboratorio (v. «Control farmacológico», más adelante) para detectar una posible toxicidad del medicamento solo en pacientes que presenten síntomas o signos sugestivos de toxicidad.

Tuberculosis pulmonar activa

Todos los pacientes con tuberculosis activa deben ser tratados por un clínico experimentado en tuberculosis o con su orientación. Dentro de EE. UU., la experiencia está disponible a través de los National TB Centers of Excellence. Fuera de EE. UU., la experiencia puede obtenerse a través de grupos como la Global TB Network, un grupo de trabajo dentro de la World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (http://www.waidid.org/site/workinggroups).

Todos los pacientes con tuberculosis deben someterse a pruebas de susceptibilidad a los fármacos. Los métodos moleculares permiten identificar rápidamente la tuberculosis en las muestras adecuadas e identificar la tuberculosis farmacorresistente. La tecnología molecular disponible en el mercado (Xpert MTB/RIF) detecta simultáneamente el ADN de *M. tuberculosis* y la presencia de mutaciones de resistencia a la rifampicina. Existen datos sustanciales que pueden orientar la elección de los regímenes farmacológicos para los pacientes con tuberculosis susceptible a los medicamentos o tuberculosis farmacorresistente, así como la forma de detectar posibles efectos adversos y gestionar los que se produzcan. Por ejemplo, la resistencia a la rifampicina está fuertemente correlacionada con la tuberculosis multirresistente.

El tratamiento de las personas con tuberculosis cumple la doble función de curar la enfermedad en el individuo y prevenir su propagación a otras personas. En EE. UU., la mayor parte del tratamiento se proporciona en clínicas de salud pública o centros académicos bajo la dirección de los cuatro TB Centers of Excellence asignados regionalmente, que cubren los 50 estados y territorios de EE. UU. (https://www.cdc.gov/tb/education/tb_coe/default.html).

Los pacientes que tienen tuberculosis pulmonar se consideran infecciosos hasta que hayan recibido al menos 2 semanas de terapia, muestren una respuesta clínica (p. ej., reducción de la tos, aumento de peso, resolución de la fiebre y de los sudores nocturnos) y no tengan bacilos acidorresistentes detectables por microscopia en tres muestras de esputo separadas por al menos 8 h. Los pacientes pueden ser dados de alta del hospital antes de ser no infecciosos si toleran la terapia antituberculosa y van a sus propios domicilios o a instalaciones con salas de aislamiento adecuadas, siempre que los médicos lo hayan notificado al departamento de salud correspondiente, verificado la información de contacto y dispongan de un plan de seguimiento.

El seguimiento debe incluir visitas mensuales para la evaluación clínica y el examen del esputo hasta que este sea negativo al menos en dos cultivos consecutivos. A los 2 meses del inicio de la terapia, entre el 75 y el 80% de los pacientes con tuberculosis pulmonar tendrán cultivos de esputo negativos, y alrededor del 95% serán negativos a los 3 meses. Si el cultivo de esputo es persistentemente positivo a los 3 meses, entre las causas se incluyen la falta de adherencia, los bajos niveles terapéuticos del fármaco, un diagnóstico alternativo o que complique la situación y una resistencia al fármaco no reconocida o emergente. Un cultivo de esputo positivo a los 4 meses define el fracaso del tratamiento, que es poco frecuente en la enfermedad sensible a los fármacos

TABLA 299-2 DOSIS ORALES PARA ADULTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE

FÁRMACO	DURACIÓN	DOSIS POR kg DE PESO CORPORAL	FRECUENCIA	DOSIS TOTALES
RUTINAS DE PREFERENCIA				
1. Isoniacida* y rifapentina†	3 meses	Isoniacida: 15 mg/kg redondeados a los 50 o 100 mg más próximos (dosis máxima 900 mg) Rifapentina: 25,1-32,0 kg 600 mg 32,1-49,9 kg 750 mg ≥ 50,0 kg 900 mg (dosis máxima)	1 vez a la semana	12
2. Rifampicina†	4 meses	10 mg/kg (dosis máxima 600 mg)	Diario	120
3. Isoniacida* y rifampicina‡	3 meses	Isoniacida:* 5 mg/kg (dosis máxima 300 mg) Rifampicina:† 10 mg/kg (dosis máxima 600 mg)	Diario	90
4. Isoniacida*	6 meses	5 mg/kg (dosis máxima 300 mg)	Diario	180
		15 mg/kg (dosis máxima 900 mg)	2 veces a la semana§	52
5. Isoniacida	9 meses	5 mg/kg (dosis máxima 300 mg)	Diario	270
		15 mg/kg (dosis máxima 900 mg)	2 veces a la semana§	76

*La isoniacida se presenta en comprimidos de 100 mg y 300 mg. Nota: la piridoxina (vitamina B_6), de 25 a 50 mg/día, se administra con isoniacida a todas las personas con riesgo de neuropatía.
†La rifapentina se presenta en comprimidos de 150 mg en envases blíster que deben mantenerse sellados hasta su uso.
‡La rifampicina se presenta en cápsulas de 150 y 300 mg.
§Debe proporcionarse mediante terapia de observación directa (es decir, un trabajador sanitario observa la ingestión de la medicación).

TABLA 299-3 TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR SUSCEPTIBLE A LOS MEDICAMENTOS (V. TABLAS 299-4 A 299-6 PARA LA DOSIFICACIÓN)

	FASE INTENSIVA		*FASE DE CONTINUACIÓN*			
RÉGIMEN	**FÁRMACOS***	**INTERVALO Y DOSIS* (DURACIÓN MÍNIMA)**	**FÁRMACOS**	**INTERVALO Y DOSIS* (DURACIÓN MÍNIMA)†**	**COMENTARIOS‡**	**EFICACIA DEL RÉGIMEN**
1	Isoniacida Rifampicina Piracinamida Etambutol	5 o 7 días/semana durante 8 semanas	Isoniacida Rifampicina	5 o 7 días a la semana durante 18 semanas	Preferido para la tuberculosis pulmonar recién diagnosticada	Mayor
2	Isoniacida Rifampicina Piracinamida Etambutol	5 o 7 días/semana durante 8 semanas	Isoniacida Rifampicina	3 veces por semana durante 18 semanas	Alternativa preferida cuando es difícil conseguir una DOT más frecuente	
3	Isoniacida Rifampicina Piracinamida Etambutol	3 veces por semana durante 8 semanas	Isoniacida Rifampicina	3 veces por semana durante 18 semanas	Las dosis olvidadas pueden provocar el fracaso del tratamiento, la recaída y la resistencia adquirida a los fármacos, especialmente en pacientes con el VIH y/o enfermedad cavitaria	
4	Isoniacida Rifampicina Piracinamida Etambutol	7 días/semana durante 2 semanas, después 2 veces por semana durante 6 semanas	Isoniacida Rifampicina	2 veces por semana durante 36 dosis (18 semanas)	No utilice regímenes de 2 veces por semana en pacientes infectados por el VIH o pacientes con baciloscopia positiva y/o enfermedad cavitaria	Menor

*Cuando se utiliza la DOT, los fármacos pueden administrarse 5 días a la semana. La DOT debe utilizarse cuando los fármacos se administran < 7 días a la semana.
†Los pacientes con enfermedad cavitaria y cultivos positivos al finalizar los 2 meses de terapia deben recibir una fase de continuación de 7 meses.
‡La piridoxina (vitamina B_6), 25-50 mg/día, se administra con la isoniacida a todas las personas con riesgo de neuropatía (p. ej., mujeres embarazadas; personas con el virus de la inmunodeficiencia humana; pacientes con diabetes, alcoholismo, desnutrición o insuficiencia renal crónica, o pacientes de edad avanzada). Para los pacientes con una neuropatía periférica preexistente, la dosis de piridoxina debe aumentarse a 100 mg/día.
DOT, terapia de observación directa; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.
Adaptado de Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infections Diseases Society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016;63:e147-e195.

TABLA 299-4 DOSIS PARA ADULTOS DE FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LÍNEA

FÁRMACO	PREPARADO	DIARIO	TRES VECES A LA SEMANA (V. TABLA 299-3)
Isoniacida	Comprimidos (50 mg, 100 mg, 300 mg)	5 mg/kg (normalmente 300 mg)	15 mg/kg (normalmente 900 mg)
Rifampicina	Cápsula (150 mg, 300 mg)	10 mg/kg (normalmente 600 mg)	10 mg/kg (normalmente 600 mg)
Piracinamida	Comprimido (500 mg anotados)	Véase la tabla 299-5	Véase la tabla 299-5
Etambutol	Comprimido (100 mg; 400 mg)	Véase la tabla 299-5	Véase la tabla 299-5

Modificado de Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016;63:e147-e195.

tratada adecuadamente, y debe suscitar la orientación de expertos y opciones de tratamiento más complejas. Nunca debe añadirse un único fármaco a un régimen contra la tuberculosis que esté fallando, ya que este enfoque fomenta una mayor resistencia.

El tratamiento de la tuberculosis activa requiere una terapia multifarmacológica para evitar la selección de organismos resistentes.[24] En la tuberculosis pulmonar susceptible a los fármacos, a una fase inicial intensiva de cuatro fármacos durante 8 semanas le sigue una fase de continuación de dos fármacos durante 4 a 6 meses (tablas 299-3 a 299-5). La rifampicina (o la rifabutina en pacientes seleccionados que no toleran la rifampicina o en los que existe el riesgo de interacciones medicamentosas), la isoniacida, la piracinamida y el etambutol componen la fase intensiva, que debe ir seguida de rifampicina e isoniacida

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 299-5 DOSIS DE PIRACINAMIDA Y ETAMBUTOL, UTILIZANDO COMPRIMIDOS ENTEROS, EN ADULTOS CON FUNCIÓN RENAL NORMAL

	PESO (kg)*,†		
	40-55	56-75	76-90
PIRACINAMIDA			
Diaria (mg/kg)	1.000 mg (18,2-25,0)	1.500 mg (20,0-26,8)	2.000 mg (22,2-26,3)
3 veces a la semana (mg/kg)	1.500 mg (27,3-37,5)	2.500 mg (33,3-44,6)	3.000 mg (33,3-39,5)
2 veces a la semana (mg/kg)	2.000 mg (36,4-50,0)	3.000 mg (40,0-53,6)	4.000 mg (44,4-52,6)
ETAMBUTOL			
Diaria (mg/kg)	800 mg (14,5-20,0)	1.200 mg (16,0-21,4)	1.600 mg (17,8-21,1)
3 veces a la semana (mg/kg)	1.200 mg (21,8-30,0)	2.000 mg (26,7-35,7)	2.400 mg (26,7-31,6)
2 veces a la semana (mg/kg)	2.000 mg (36,4-50,0)	2.800 mg (37,3-50,0)	4.000 mg (44,4-52,6)

*Basado en el peso corporal magro estimado. No se han establecido las dosis óptimas para los pacientes obesos.
†Los números entre paréntesis son las dosis calculadas en mg/kg para los pacientes con los pesos corporales más alto y más bajo de la banda ponderal.

en la fase de continuación. El etambutol puede suspenderse si los estudios de sensibilidad a los fármacos demuestran que el aislado del paciente es sensible tanto a la isoniacida como a la rifampicina. La duración precisa de la fase de continuación viene determinada por la presencia o ausencia de enfermedad cavitaria y la rapidez de la respuesta microbiológica a la terapia. Para la infección de tuberculosis no resistente, 4 meses de terapia con rifapentina, moxifloxacino, isoniacida y piracinamida podrían ser tan buenos como 6 meses de terapia de cuatro fármacos con rifampicina, isoniacida, piracinamida y etambutol;[A4] sin embargo, ambos grupos en ese estudio tuvieron altas tasas de resultados desfavorables, por lo que se necesitarán más estudios para recomendar este régimen más corto. La suplementación con vitamina B_6 (piridoxina) suele utilizarse en todos los pacientes, pero se recomienda especialmente en pacientes con riesgo de neuropatía periférica inducida por la isoniacida (p. ej., mujeres embarazadas, pacientes de edad avanzada o pacientes con el VIH, diabetes, alcoholismo, desnutrición o insuficiencia renal crónica). Para los pacientes con neuropatía periférica, los expertos recomiendan que la dosis de piridoxina sea de 100 mg/día. Algunos expertos sustituyen el etambutol por linezolid (600 mg diarios),[A5] moxifloxacino (400 mg diarios por vía oral) o levofloxacino (750 mg diarios por vía oral) durante la fase intensiva cuando el etambutol está contraindicado o en lugar de la isoniacida durante todo el tratamiento en adultos en los que no puede utilizarse isoniacida debido a sus efectos secundarios o a la resistencia a esta. La inclusión de la piracinamida en la fase intensiva de la terapia permite completarla tras 26 semanas en personas cuyos cultivos de esputo se conviertan en negativos en los 2 meses siguientes al inicio del tratamiento. Para los pacientes que no toleran la piracinamida, se consiguen resultados similares con un régimen de 9 meses de isoniacida más rifampicina. Los cursos más cortos de terapia con bedaquilina/linezolid más isoniacida, piracinamida y etambutol han dado resultados prometedores en pacientes con tuberculosis sensible a la rifampicina.[A6]

La terapia de observación directa, que se considera el estándar de atención para el tratamiento de la tuberculosis en EE. UU., se proporciona diariamente 5 días a la semana, con o sin terapia autoadministrada los días de fin de semana, preferiblemente durante toda la duración de la terapia. Los calendarios de administración alternativos presentan el riesgo de tasas más elevadas de recaída, pero la terapia de observación directa administrada tres veces por semana puede considerarse para la fase de continuación en situaciones en las que sea difícil conseguir una terapia de observación directa más frecuente; sin embargo, este calendario debe utilizarse con precaución en pacientes con el VIH o enfermedad cavitaria. Generalmente se desaconsejan los regímenes bisemanales. La terapia electrónica diaria bajo observación directa utilizando una conexión segura es una alternativa adecuada a la terapia intermitente en persona bajo observación directa en pacientes que pueden utilizar esta tecnología (https://www.cdc.gov/tb/publications/pdf/tbedottoolkit.pdf). En los programas de gestión de casos deben incorporarse estrategias de tratamiento multifacéticas y centradas en el paciente que utilicen facilitadores para eliminar las barreras económicas al tratamiento e incentivos (alimentos o dinero en efectivo) para facilitar la adherencia y promover la satisfacción del paciente.

Control farmacológico

Debe considerarse la monitorización de los niveles terapéuticos del fármaco en pacientes que responden mal a la terapia, pacientes obesos o frágiles y pacientes con el VIH, insuficiencia renal grave o afecciones asociadas a una absorción deficiente del fármaco. No se requiere un control periódico rutinario de laboratorio, pero está indicado para pacientes que informen de fiebre nueva, náuseas, vómitos, dolor abdominal o pérdida de peso inexplicable, así como para pacientes que no puedan o sean menos propensos a informar de estos síntomas debido a barreras lingüísticas, culturales o de otro tipo. Debe instruirse cuidadosamente a las personas con tuberculosis para que informen de estos síntomas, y debe formarse al personal de la terapia de observación directa para que indague sobre ellos y los documente sistemáticamente. El tratamiento debe interrumpirse si el nivel de alanina aminotransferasa (ALT) es 3 veces o más el límite superior de la normalidad en presencia de síntomas gastrointestinales o 5 veces o más el límite superior de la normalidad en ausencia de síntomas. Deben buscarse otras causas de niveles elevados de aminotransferasas (p. ej., hepatitis viral [caps. 134 y 135], enfermedad biliar [cap. 141], consumo de alcohol [cap. 138] y otros medicamentos o suplementos hepatotóxicos de venta con o sin receta [cap. 136]). El enfoque óptimo para la reintroducción del tratamiento de la tuberculosis es desconocido y requiere el juicio clínico de un experto en tuberculosis.

Tuberculosis extrapulmonar

La mayoría de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar sensible a los fármacos pueden tratarse con una terapia estándar de 6 a 9 meses. Se recomienda una terapia de 9 a 12 meses para la escrófula y para la tuberculosis miliar, meníngea, ósea, articular, genitourinaria, gastrointestinal o espinal. El desbridamiento quirúrgico puede ser necesario para la tuberculosis ósea o espinal. Los corticoesteroides adyuvantes (p. ej., dexametasona 0,4 mg/kg/día durante 7 días, luego 0,3 mg/kg/día durante 7 días, luego 0,2 mg/kg/día durante 7 días, luego 0,1 mg/kg/día durante 7 días, luego 4 mg/día durante 7 días, y luego se reducen gradualmente en 1 mg/día cada semana) confieren un beneficio de mortalidad tanto en personas VIH-negativas como VIH-positivas con meningitis tuberculosa (cap. 381).[25] El empeoramiento clínico puede requerir que las dosis se aumenten o disminuyan más lentamente. Sin embargo, no se ha demostrado que los corticoesteroides sean beneficiosos para la tuberculosis en otras localizaciones. Puede ser necesaria una derivación para la hidrocefalia relacionada con la tuberculosis.

Coinfección por el VIH-TB

Todas las personas con tuberculosis deben someterse a la prueba del VIH debido a su fuerte asociación epidemiológica con la tuberculosis. En el caso de los pacientes con el VIH infectados por TB que aún no estén recibiendo terapia antirretroviral y tengan recuentos de CD4 inferiores a 50 células/µl, la terapia antirretroviral (cap. 357) debe iniciarse dentro de las 2 semanas siguientes al inicio de la terapia antituberculosa, excepto en el caso de los pacientes con meningitis tuberculosa, en los que se recomienda un retraso de 2 semanas. En el caso de las personas infectadas por el VIH que no presentan indicios manifiestos de tuberculosis, tienen recuentos bajos de CD4 (< 100/µl) y viven en países con una elevada carga, el tratamiento empírico de la tuberculosis no es superior al cribado de la tuberculosis y al tratamiento específico, y provoca más efectos secundarios.[A7] Los pacientes con recuentos bajos de CD4 corren un mayor riesgo de padecer el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria de la tuberculosis (cap. 358) cuando la terapia antirretroviral se inicia de forma precoz que los pacientes con recuentos de CD4 más elevados, pero el beneficio en términos de mortalidad de la terapia antirretroviral precoz supera este riesgo. El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria de la tuberculosis, que se asocia a un empeoramiento aparente y paradójico de la tuberculosis debido a la inflamación asociada a la reconstitución inmunitaria, suele producirse entre 2 y 8 semanas después de iniciar la terapia antirretroviral. El inicio de la terapia antirretroviral también puede desenmascarar la tuberculosis subyacente cuando la tuberculosis no diagnosticada se hace clínicamente evidente con la reconstitución inmunitaria. Para los pacientes con recuentos de CD4 de 50/µl o superiores, la terapia antirretroviral debe iniciarse a más tardar de 8 a 12 semanas después del tratamiento inicial de la tuberculosis.

Para los pacientes cuyo VIH ya está siendo tratado con terapia antirretroviral, la terapia antituberculosa diaria estándar de 6 meses da lugar a tasas de curación comparables a las de las personas no infectadas por el VIH. Los regímenes diarios reducen el riesgo de recaída en comparación con los regímenes intermitentes, que no se recomiendan. Para las personas infectadas por el VIH que no hayan estado tomando terapia antirretroviral, se recomienda una fase de continuación de 7 meses (para un total de 9 meses de terapia). También se recomienda una fase de continuación de 7 a 10 meses para los pacientes que tengan enfermedad cavitaria y sigan teniendo cultivos positivos a los 2 meses, así como para los pacientes que tengan meningitis tuberculosa o tuberculosis ósea, articular o de la columna vertebral.

Debido al riesgo de interacciones medicamentosas significativas (p. ej., las rifamicinas con la terapia antirretroviral debido a la inducción del CYP3A hepático y del transportador P-glucoproteína), la terapia antirretroviral concomitante y la terapia contra la tuberculosis son mejor gestionadas por clínicos familiarizados con el VIH, la tuberculosis y estas interacciones.[26] Una opción práctica y bien tolerada para tratar la tuberculosis en pacientes adecuados susceptibles a los fármacos sustituye la rifampicina por rifabutina en dosis estándar y utiliza un enfoque de terapia antirretroviral compuesto por dolutegravir una vez al día, tenofovir disoproxil fumarato una vez al día y emtricitabina. La rifampicina puede utilizarse sin ajustar la dosis con regímenes basados en efavirenz y ajustarse a dos veces al día con regímenes basados en dolutegravir. La rifabutina a media

TABLA 299-6 RECOMENDACIONES DE DOSIFICACIÓN PARA ADULTOS CON ACLARAMIENTO DE CREATININA < 30 ml/min O QUE RECIBEN HEMODIÁLISIS

FÁRMACO	DOSIS Y FRECUENCIA RECOMENDADAS
Isoniacida	300 mg 1 vez al día o 900 mg 3 veces a la semana
Rifampicina	600 mg 1 vez al día o 600 mg 3 veces a la semana
Piracinamida	25-35 mg/kg 3 veces a la semana
Etambutol	20-25 mg/kg 3 veces a la semana

Los medicamentos deben administrarse el mismo día de la diálisis.
Debe considerarse la monitorización de las concentraciones séricas del fármaco para asegurar unos niveles adecuados del mismo y evitar la toxicidad.
Basado en el peso corporal magro estimado. No se han establecido las dosis óptimas para los pacientes obesos.

dosis puede utilizarse con inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir, pero la falta de adherencia a este tratamiento del VIH puede dar lugar a niveles subterapéuticos de rifabutina, lo que provocaría una resistencia a la rifamicina. No se recomiendan los regímenes que contengan tenofovir alafenamida ni con rifampicina ni con rifabutina.

Tuberculosis farmacorresistente

La monorresistencia a la isoniacida no tiene ningún efecto sobre el resultado del tratamiento cuando se identifica a tiempo y se aborda adecuadamente. Para los pacientes con tuberculosis monorresistente a la isoniacida, esta debe suspenderse y sustituirse por moxifloxacino (400 mg diarios por vía oral) o levofloxacino (750 mg diarios por vía oral), si son susceptibles, como parte de un régimen de 6 meses que también incluya rifampicina, etambutol y piracinamida diarios.[A8] La duración de la piracinamida puede acortarse a 8 semanas para los pacientes que tengan una enfermedad pulmonar o extrapulmonar no cavitaria. Si el organismo no es sensible a una fluoroquinolona, es necesario consultar a un experto. *M. tuberculosis* monorresistente a la rifampicina también puede tratarse con éxito con antibióticos orales.[A9,A10]

La tuberculosis multirresistente, que se define por la resistencia al menos a la isoniacida y la rifampicina, requiere la asistencia de un experto en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente.[27,28] No reconocer y tratar adecuadamente la tuberculosis multirresistente se asocia a malos resultados. Es posible un régimen totalmente oral según determinen las pruebas de susceptibilidad a los fármacos: cinco fármacos activos para una fase intensiva de 5 a 7 meses, seguidos de cuatro fármacos activos en la fase de continuación que se prolonga durante una duración total del tratamiento de entre 15 y 21 meses bajo la orientación de expertos después de que los cultivos pasen de positivos a negativos. Las opciones de fármacos orales incluyen el moxifloxacino o el levofloxacino, la bedaquilina, el linezolid, la clofacimina y la cicloserina bajo orientación experta.[A11,A12] La piracinamida y el etambutol son opciones orales si no se pueden utilizar otros fármacos más eficaces para elaborar un régimen de cinco fármacos. Si no puede construirse un régimen eficaz totalmente oral, puede utilizarse amikacina o un carbapenémico (imipenem o meropenem) junto con amoxicilina-clavulanato (como fuente de clavulanato) bajo orientación experta si el aislado es sensible a estos agentes. La resección quirúrgica parcial junto con la terapia médica puede considerarse en pacientes seleccionados que tengan tuberculosis multirresistente pulmonar localizada.

La tuberculosis extremadamente farmacorresistente (TB-XDR) es un subconjunto de la tuberculosis multirresistente, con resistencia al menos a la isoniacida, la rifampicina, una fluoroquinolona y un agente inyectable de segunda línea (amikacina o estreptomicina). La tuberculosis preextremadamente farmacorresistente es un paso intermedio entre la tuberculosis multirresistente y la tuberculosis extremadamente farmacorresistente, con una susceptibilidad retenida a una fluoroquinolona o a agentes inyectables de segunda línea. El enfoque terapéutico estándar para la tuberculosis extremadamente farmacorresistente y la tuberculosis preextremadamente farmacorresistente es paralelo a los principios de tratamiento de la tuberculosis multirresistente, con una duración total del tratamiento de entre 15 y 24 meses tras la conversión del cultivo. Al igual que en el caso de la tuberculosis multirresistente, el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente extensa requiere la ayuda de un experto. Una opción más corta es un régimen de siete fármacos (moxifloxacino, kanamicina, etionamida, clofacimina, altas dosis de isoniacida, piracinamida y etambutol) durante 4-6 meses, seguido de cuatro fármacos (moxifloxacino, clofacimina, piracinamida y etambutol) durante otros 5-6 meses, para un tratamiento total de 9-12 meses.[A13,A14] Un régimen prometedor de 6 meses que combina bedaquilina (400 mg diarios por vía oral durante 2 semanas, luego 200 mg tres veces por semana durante 24 semanas, para una duración total de 26 semanas), pretomanid (200 mg diarios por vía oral durante 26 semanas) y linezolid (1.200 mg diarios por vía oral durante 26 semanas, con reducciones de la dosis a 600 mg en caso de reacciones adversas y una nueva reducción a 300 mg en caso de mielodepresión, neuropatía periférica o neuropatía óptica) ha mostrado buenos resultados en pacientes con tuberculosis multirresistente y extremadamente resistente a los medicamentos.

PREVENCIÓN

Para prevenir futuros casos de tuberculosis es necesario interrumpir el ciclo de la infección evitando nuevas infecciones y la reactivación de la infección tuberculosa latente. La realización de pruebas a los contactos domésticos de pacientes con tuberculosis pulmonar es un aspecto importante de la prevención de la tuberculosis y fundamental en los programas de control de infecciones. La búsqueda activa de casos, el diagnóstico rápido y el tratamiento eficaz limitan la duración de la infección. Optimizar los factores ambientales para minimizar el hacinamiento y mejorar la ventilación también previene la transmisión. En los entornos clínicos, los pacientes deben ser colocados en salas con presión de aire negativa y filtración de partículas de aire de alta eficiencia (HEPA). El paciente infectado debe llevar una mascarilla quirúrgica, y el personal sanitario, una mascarilla N95 a prueba de ajuste para reducir la transmisión de partículas respiratorias infecciosas.[29]

La carga mundial de individuos con infección tuberculosa latente representa una fuente constante de nuevas infecciones. El tratamiento de los pacientes con infección tuberculosa latente reduce su riesgo de desarrollar tuberculosis activa entre un 75 y un 90%. En los entornos de baja prevalencia, las recomendaciones se centran en identificar y tratar a los individuos dirigiendo las pruebas de detección de la infección tuberculosa latente hacia las personas con alto riesgo de infección reciente o de progresión a enfermedad activa (v. «Diagnóstico» y «Tratamiento», anteriormente). El tratamiento de la infección tuberculosa latente requiere recursos que a menudo superan los disponibles en los entornos con recursos limitados, por lo que no es una práctica habitual en los países con una elevada carga. Con una cuarta parte del mundo potencialmente infectada de tuberculosis, poder dirigir el tratamiento de la infección tuberculosa latente a las personas con mayor riesgo de reactivación ayudaría mucho a concentrar los recursos de los programas mundiales de control de la infección. Por ejemplo, entre las personas seropositivas, el inicio precoz de la terapia antirretroviral puede prevenir el desarrollo de la tuberculosis activa. Un interés considerable se ha centrado también en la identificación de biomarcadores que puedan predecir qué individuos corren un mayor riesgo de reactivación. Las firmas de riesgo basadas en la transcriptómica pueden discriminar entre los individuos con probabilidades de progresar a tuberculosis activa en un plazo de 6 a 12 meses, pero un ensayo clínico reciente no logró demostrar el beneficio de la terapia preventiva guiada por firmas en la reducción de la progresión a enfermedad activa.[A15] Para las personas que viven con el VIH en zonas altamente endémicas fuera de EE. UU. donde es probable la reinfección, la terapia de prevención secundaria con isoniacida diaria (300 mg al día) durante 6 meses o con rifapentina/isoniacida (900 mg/900 mg) administrada una vez a la semana durante 3 meses cada año puede reducir la probabilidad de infección activa.[A16]

Una vacuna eficaz que impida la infección o la progresión de la enfermedad tendría un gran impacto en la epidemia de tuberculosis. La vacuna del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) (una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*) es eficaz para prevenir las formas graves de tuberculosis en niños, pero no proporciona una protección fiable contra la enfermedad pulmonar activa en adultos. En primates no humanos, una vacuna a base de CMV y BCG administrada por vía intravenosa proporcionó niveles de protección sin precedentes. Aunque puede que ninguno de estos enfoques sea clínicamente viable, proporcionan, por primera vez, la oportunidad de definir los correlatos de la protección. Además, un ensayo clínico reciente en adolescentes que recibieron un refuerzo de la vacuna BCG mostró una reducción potencial de la infección,[A17] y la vacuna candidata M72/AS01$_E$ redujo la progresión de la enfermedad en pacientes con infección tuberculosa latente.[A18] Estos avances recientes ofrecen una perspectiva optimista para el desarrollo de una vacuna preventiva o terapéutica contra la tuberculosis.

PRONÓSTICO

En ausencia de tratamiento, aproximadamente el 50% de los pacientes que desarrollan la enfermedad tuberculosa activa sucumbirán a ella. En comparación, los pacientes que padecen tuberculosis farmacosensible y que completan con éxito la terapia tienen tasas de curación cercanas al 100%. En el caso de la tuberculosis multirresistente y la tuberculosis farmacorresistente extensa, las tasas de curación son del 50 al 60% y del 2 al 22%, respectivamente, pero los resultados han ido mejorando con las nuevas combinaciones de fármacos. Por ejemplo, un ensayo clínico reciente en el que se utilizó bedaquilina, pretomanid y linezolid tuvo una tasa de éxito del 90% en pacientes con tuberculosis farmacorresistente extensa.[A19] En general, el éxito del tratamiento se registra actualmente en el 85% de los pacientes en todo el mundo y en el 95% de los pacientes en EE. UU.

Tras las primeras 2 semanas de tratamiento eficaz de la tuberculosis pulmonar, el recuento de colonias bacterianas disminuye en un 99,9%, la tos disminuye y los pacientes se vuelven rápidamente no infecciosos. Los pacientes coinfectados por el VIH y tuberculosis con tuberculosis sensible a los fármacos convierten su cultivo de esputo de positivo a negativo con la misma rapidez que los pacientes no infectados por el VIH y presentan resultados similares en comparación con los pacientes no infectados por el VIH. Sin embargo, los pacientes tratados con éxito de tuberculosis pulmonar suelen tener una función pulmonar permanentemente deteriorada.

Los resultados favorables para las personas seropositivas, los ancianos, los pacientes con diabetes y otros pacientes con sistemas inmunitarios comprometidos dependen de un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Saelens JW, Viswanathan G, Tobin DM. Mycobacterial evolution intersects with host tolerance. *Front Immunol*. 2019;10:528.
2. Dulberger CL, Rubin EJ, Boutte CC. The mycobacterial cell envelope: a moving target. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18:47-59.
3. Correa-Macedo W, Cambri G, Schurr E. The interplay of human and *Mycobacterium tuberculosis* genomic variability. *Front Genet*. 2019;19:865.
4. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2020*. Geneva: World Health Organization; 2020.
5. Cohen A, Mathiasen VD, Schöen T, et al. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2019;54:1900655.
6. Chisompola NK, Streicher EM, Muchemwa CMK, et al. Molecular epidemiology of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Africa: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2020;20:344.
7. World Health Organization. Impact of the COVID-19 Pandemic on TB Detection and Mortality in 2020. https://www.who.int/publications/m/item/impact-of-the-covid-19-pandemic-on-tb-detection-and-mortality-in-2020. Accessed April 3, 2023.
8. Ruhi CR, Pasko BL, Khan HS, et al. *Mycobacterium tuberculosis* sulfolipid-1 activates nociceptive neurons and induces cough. *Cell*. 2020;181:293-305. e11.
9. Kinsella RL, Zhu DX, Harrison GA, et al. Perspectives and advances in the understanding of tuberculosis. *Annu Rev Pathol*. 2021;16:377-408.
10. Simmons JD, Van PT, Stein CM, et al. Monocyte metabolic transcriptional programs associate with resistance to tuberculin skin test/interferon-γ release assay conversion. *J Clin Invest*. 2021;131:e140073.
11. Gern BH, Adams KN, Plumlee CR, et al. TGFß restricts expansion, survival, and function of T cells within the tuberculous granuloma. *Cell Host Microbe*. 2021;29:594-606 e6.
12. Gideon HP, Hughes TK, Tzouanas CN, et al. Multimodal profiling of lung granulomas in macaques reveals cellular correlates of tuberculosis control. *Immunity*. 2022;55:827-46 e10.
13. Shaw JA, Irusen EM, Diacon AH, et al. Pleural tuberculosis: a concise clinical review. *Clin Respir J*. 2018;12:1779-86.
14. Navarro-Flores A, Fernandez-Chinguel JE, Pacheco-Barrios N, et al. Global morbidity and mortality of central nervous system tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2022;269:3482-94.
15. Ganchua SKC, White AG, Klein EC, et al. Lymph nodes: the neglected battlefield in tuberculosis. *PLoS Pathog*. 2020;16:e1008632.
16. Mert A, Guzelburc V, Guven S. Urinary tuberculosis: still a challenge. *World J Urol*. 2020;38:2693-8.
17. Isiguzo G, Du Bruyn E, Howlett P, et al. Diagnosis and management of tuberculous pericarditis: what is new? *Curr Cardiol Rep*. 2020;22:2.
18. Sieloff EM, Ladzinski AT, de Alcantara Lima N, et al. Hospitalizations for tuberculous peritonitis in the United States: results from the national inpatient sample database from 2002 to 2014. *Int J Mycobacteriol*. 2020;9:167-72.
19. Quinn CM, Poplin V, Kasibante J, et al. Tuberculosis IRIS: pathogenesis, presentation, and management across the spectrum of disease. *Life*. 2020;10:262.
20. National Tuberculosis Controllers Association. *Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the United States: Clinical Recommendations*. https://www.tbcontrollers.org/resources/tb-infection/clinical-recommendations/. Accessed April 3, 2023.
21. Ho CS, Feng P-JI, Narita M, et al. Comparison of three tests for latent tuberculosis infection in high-risk people in the USA: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:85-96.
22. Carpenter SM, Bold TD. How do I navigate latent tuberculosis diagnosis? *NEJM Evid*. 2022;1.
23. Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the treatment of latent tuberculosis infection: recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020;69:1-11.
24. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet*. 2019;393:1642-56.
25. Huynh J, Donovan J, Phu NH, et al. Tuberculous meningitis: progress and remaining questions. *Lancet Neurol*. 2022;21:450-64.
26. Centers for Disease Control and Prevention. *Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-related Tuberculosis*. https://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/tb_hiv_drugs/table2a.html. Accessed April 3, 2023.
27. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of highly drug resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020;382:893-902.
28. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis. An official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:e93-e142.
29. Fox GJ, Redwood L, Chang V, et al. The effectiveness of individual and environmental infection control measures in reducing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2021;72:15-26.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Si no se trata, la meningitis tuberculosa es rápidamente mortal, con un tiempo medio hasta la muerte desde el inicio de los síntomas de 19 días. Los pacientes con meningitis tuberculosa tienen una tasa de mortalidad de alrededor del 25%, y los pacientes con el VIH con meningitis tuberculosa tienen una tasa de mortalidad de casi el 50%, incluso cuando reciben tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Zenner D, Beer N, Harris RJ, et al. Treatment of latent tuberculosis infection: an updated network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017;167:248-55.
A2. Belknap R, Holland D, Feng P-J, et al. Self-administered versus directly observed once-weekly isoniazid and rifapentine treatment of latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2017;167:689-97.
A3. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med*. 2018;379:440-53.
A4. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al. Four-month rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. *N Engl J Med*. 2021;384:1705-18.
A5. Lee JK, Lee JY, Kim DK, et al. Substitution of ethambutol with linezolid during the intensive phase of treatment of pulmonary tuberculosis: a prospective, multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:46-55.
A6. Paton NI, Cousins C, Suresh C, et al. Treatment strategy for rifampin-susceptible tuberculosis. *N Engl J Med*. 2023;388:873-87.
A7. Blanc FX, Badje AD, Bonnet M, et al. Systematic or test-guided treatment for tuberculosis in HIV-infected adults. *N Engl J Med*. 2020;382:2397-410.
A8. Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2018;6:265-75.
A9. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. Bedaquiline-pretomanid-linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022;387:810-23.
A10. Goodall RL, Meredith SK, Nunn AJ, et al. Evaluation of two short standardised regimens for the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis (STREAM stage 2): an open-label, multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;400:1858-68.
A11. Mok J, Lee M, Kim DK, et al. 9 months of delamanid, linezolid, levofloxacin, and pyrazinamide versus conventional therapy for treatment of fluoroquinolone-sensitive multidrug-resistant tuberculosis (MDR-END): a multicentre, randomised, open-label phase 2/3 non-inferiority trial in South Korea. *Lancet*. 2022;400:1522-30.
A12. Esmail A, Oelofse S, Lombard C, et al. An all-oral 6-month regimen for multidrug-resistant tuberculosis: a multicenter, randomized controlled clinical trial (the NExT Study). *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205:1214-27.
A13. Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, et al. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019;380:1201-13.
A14. Du Y, Qiu C, Chen X, et al. Treatment outcome of a shorter regimen containing clofazimine for multidrug-resistant tuberculosis: a randomized control trial in China. *Clin Infect Dis*. 2020;71:1047-54.
A15. Scriba TJ, Fiore-Gartland A, Penn-Nicholson A, et al. Biomarker-guided tuberculosis preventive therapy (CORTIS): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:354-65.
A16. Churchyard G, Cárdenas V, Chihota V, et al. Annual tuberculosis preventive therapy for persons with HIV infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2021;174:1367-76.
A17. Nemes E, Geldenhuys H, Rozot V, et al. Prevention of M. tuberculosis infection with H4:IC31 vaccine or BCG revaccination. *N Engl J Med*. 2018;379:138-9.
A18. Tait DR, Hatherill M, Van der Meeren O, et al. Final analysis of a trial of M72/AS01. *N Engl J Med*. 2019;381:2429-39.
A19. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020;382:893-902.

300 MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

STEVEN M. HOLLAND Y KENNETH N. OLIVIER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Las micobacterias no tuberculosas incluyen generalmente un número cada vez mayor de micobacterias distintas a *Mycobacterium tuberculosis* y sus parientes próximos (cap. 299), y *M. leprae* (cap. 301). Otros nombres que han sido utilizados incluyen *micobacterias atípicas, micobacterias distintas a la tuberculosis* y *micobacterias ambientales.* En la actualidad se conocen más de 190 especies de micobacterias no tuberculosas, y el número sigue creciendo a medida que la secuenciación del ADN identifica especies adicionales.

Organismos patógenos

Las micobacterias no tuberculosas son bacterias acidorresistentes que se diferencian de las micobacterias tuberculosas principalmente por su reservorio o modo de adquisición. Las micobacterias no tuberculosas se adquieren del medio ambiente, mientras que *M. tuberculosis* se adquiere principalmente por transmisión de persona a persona. Las micobacterias no tuberculosas se diferencian en términos generales en formas de crecimiento rápido (< 7 días) y lento (> 7 días). *M. tuberculosis,* por el contrario, suele necesitar 2 semanas o más para crecer. La formación de pigmento en la luz (fotocromógenos) o en la oscuridad (escotocromógenos) y la falta de pigmento (no cromógenos) también pueden ayudar a clasificar las micobacterias no tuberculosas. Los diagnósticos actuales utilizan tanto la espectrometría de masas como métodos de base molecular que incluyen sondas o secuenciación de genes para la especiación (tabla 300-1). Con fines diagnósticos, pronósticos y terapéuticos, la identificación de las micobacterias no tuberculosas debe llevarse hasta el nivel de especie.

EPIDEMIOLOGÍA

Como grupo, las micobacterias no tuberculosas son ubicuas en el suelo y el agua. A menudo se encuentran en determinados animales (p. ej., *M. avium* subespecie *paratuberculosis* causa la enfermedad de Johne en el ganado vacuno, mientras que *M. avium* o *M. genavense* causan la tuberculosis aviar), pero rara vez provocan enfermedades en los seres humanos. La transmisión entre humanos de micobacterias no tuberculosas es poco frecuente, pero *M. abscessus* subespecie *massiliense* ha causado brotes de infección en centros de fibrosis quística.

Dado que estas infecciones no se declaran a las agencias de salud pública y que su identificación a veces es problemática, no existen datos fiables sobre su incidencia y prevalencia. En todo el mundo, las infecciones documentadas por micobacterias no tuberculosas están aumentando,[1] y los aislamientos de micobacterias no tuberculosas han superado a los de *M. tuberculosis* en EE. UU. durante muchos años. En los pacientes con fibrosis quística (cap. 77), por ejemplo, las tasas de infección clínica por micobacterias no tuberculosas oscilan hasta el 40% en los pacientes de más edad, pero aún hay más pacientes que albergan el organismo. Sigue siendo problemática la diferenciación entre la enfermedad activa y el estado de portador del organismo como comensal. Otros pacientes, incluidos los pacientes con bronquiectasias (cap. 78), también presentan tasas elevadas, pero indefinidas, de infección por micobacterias no tuberculosas. La mayor parte de la enfermedad por micobacterias no tuberculosas en Norteamérica se debe a *M. kansasii,* complejo *M. avium* (MAC)[2] y *M. abscessus.*

Entre los factores que predisponen a las infecciones pulmonares se incluyen las enfermedades pulmonares subyacentes,[3] como las bronquiectasias (cap. 78),[4] la neumoconiosis (cap. 81), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 76), la discinesia ciliar primaria (cap. 78) y la fibrosis quística (cap. 77).[5] Las bronquiectasias y la infección micobacteriana no tuberculosa coexisten con frecuencia y progresan en tándem, lo que dificulta la determinación de causalidad. Los pacientes con proteinosis alveolar pulmonar (cap. 79) son propensos a infecciones pulmonares por micobacterias no tuberculosas y *Nocardia* (cap. 306), probablemente como reflejo de su asociación a autoanticuerpos antifactor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (anti-GM-CSF) y alteración de la función de los macrófagos alveolares.

La infección por el complejo *M. avium* se produce con mayor frecuencia en mujeres en la sexta o la séptima décadas de vida. En comparación con los hombres fumadores con enfermedad cavitaria del lóbulo superior, que tienden a ser portadores indefinidamente de la misma cepa única del complejo *M. avium,* las mujeres no fumadoras con

TABLA 300-1 MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS COMUNES

MICROORGANISMO	ENFERMEDAD
MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS DE CRECIMIENTO RÁPIDO	
M. abscessus	Pulmón, diseminada, ganglios linfáticos
M. chelonae	Piel
M. fortuitum	Infecciones de catéter, pulmón
M. smegmatis	Casi nunca asociada a con enfermedad
MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS DE CRECIMIENTO LENTO	
Complejo *M. avium*	Pulmón, diseminada, ganglios linfáticos
M. kansasii	Pulmón
M. marinum	Piel, tendones (granuloma de piscina)
M. xenopi	Pulmón
M. simiae	Pulmón
M. szulgai	Pulmón
M. malmoense	Pulmón
M. scrofulaceum	Ganglios linfáticos
M. haemophilum	Diseminada, piel
M. genavense	Diseminada
M. ulcerans	Piel (úlcera de Buruli; productora de toxina)
M. neoaurum	Diseminada
M. celatum	Diseminada
M. gordonae	Casi nunca causa enfermedad
Complejo *M. terrae*	Diseminada

M., Mycobacterium.

bronquiectasias nodulares tienden a tener varias cepas simultáneamente, que además cambian a lo largo del proceso de su enfermedad.

Trastornos de la motilidad esofágica, como la acalasia (cap. 124), se han relacionado con enfermedad pulmonar, especialmente con la causada por micobacterias no tuberculosas de crecimiento rápido, como *M. abscessus*. Numerosos brotes de infecciones cutáneas causadas por micobacterias de crecimiento rápido se han debido a la contaminación de la piel por instrumentos utilizados en intervenciones quirúrgicas (especialmente cirugía estética), inyecciones y otros procedimientos.

BIOPATOLOGÍA

La exposición a las micobacterias no tuberculosas es esencialmente universal, pero la enfermedad es rara, por lo que las defensas normales del huésped deben ser muy eficaces. En el caso del complejo *M. avium,* el portal de entrada que conduce a la diseminación es el intestino, con la subsiguiente propagación a la médula ósea y al torrente sanguíneo.

Los linfocitos T $CD4^+$ son efectores clave contra las micobacterias no tuberculosas, y los pacientes con infección avanzada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son especialmente susceptibles a la infección micobacteriana diseminada (cap. 358). Las mutaciones específicas en las vías de síntesis y respuesta del interferón (IFN) γ/interleucina (IL) 12 también predisponen a la diseminación, pero solo alrededor del 70% de los pacientes sin el VIH con infección diseminada presentan una mutación genética identificable. Los autoanticuerpos contra el IFN-γ imitan los defectos genéticos de la vía.

Las micobacterias son normalmente fagocitadas por los macrófagos, que responden con la producción de IL-12, un heterodímero compuesto de las fracciones p35 y p40, que, juntas, constituyen IL-12p70 (e-fig. 300-1). La IL-12 activa los linfocitos T y los linfocitos citolíticos naturales (NK) al unirse a su receptor (compuesto de IL-12Rβ1 e IL-12Rβ2/IL-23R), y da lugar a la fosforilación de STAT4 (transductor de señales y activador de transcripción 4). La estimulación de IL-12 da lugar a la producción y secreción de IFN-γ, que activa los neutrófilos y los macrófagos para producir oxidantes reactivos y mayor despliegue del complejo de histocompatibilidad principal y receptores Fc. La señal inducida por el IFN-γ a través de su receptor (compuesto de IFN-γR1 e IFN-γR2) lleva a la fosforilación de STAT1, que a su vez regula los genes sensibles al IFN-γ, como los de la producción de IL-12 y el factor de necrosis tumoral (TNF) α. Por lo tanto, el bucle de retroalimentación positiva entre el IFN-γ y la IL-12/IL-23 es fundamental en la respuesta inmunitaria frente a las micobacterias y otras infecciones intracelulares (sobre todo, *Salmonella* [cap. 284], *Histoplasma* [cap. 308] y *Coccidioides* [cap. 308]). La llegada de potentes inhibidores del TNF-α, como el infliximab, el adalimumab, el certolizumab, el etanercept y el golimumab (cap. 29), ha proporcionado la capacidad de neutralizar esta citocina crítica para tratar la enfermedad inflamatoria, pero a costa de un mayor riesgo de desarrollar infecciones por micobacterias y hongos.

La osteomielitis por micobacterias no tuberculosas es especialmente frecuente en pacientes que presentan mutaciones dominantes negativas en IFN-γR1. La enfermedad diseminada de inicio en la edad adulta puede estar asociada a la deficiencia de GATA2 (monocitopenia, citopenia de linfocitos NK y B). Algunos pacientes con enfermedad diseminada, especialmente las mujeres del Sudeste Asiático, presentan autoanticuerpos de alto título contra el IFN-γ.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Enfermedad diseminada

La enfermedad micobacteriana no tuberculosa diseminada secundaria al complejo *M. avium* puede producirse comúnmente en el contexto del VIH avanzado y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Esta infección es ahora poco común en Norteamérica debido a la profilaxis y a la mejora del tratamiento de la infección por el VIH[6] con terapia antirretroviral de gran actividad (cap. 357), pero sigue siendo un problema en muchas partes del mundo en vías de desarrollo.

Las micobacterias de crecimiento rápido, como *M. fortuitum,* infectan a veces los catéteres venosos centrales. La infección diseminada grave que se observa con los defectos inmunitarios suele ir asociada a malestar, fiebre y pérdida de peso. Suele ir acompañada de organomegalia y linfoadenopatía.

Enfermedad pulmonar

La enfermedad pulmonar causada por micobacterias no tuberculosas es con mucho la forma más común de infección en Norteamérica. La infección por el complejo *M. avium* se asocia normalmente con meses o años de carraspeo frecuente, una tos crónica que puede ser no productiva al principio del curso clínico y fatiga. Las manifestaciones de la infección por *M. kansasii,* que pueden ser muy similares a las de la tuberculosis (cap. 299), consisten en hemoptisis, dolor torácico y enfermedad pulmonar cavitaria.

La enfermedad pulmonar rara vez se disemina, lo que ilustra que los defectos que conducen a la afectación pulmonar aislada son específicos del epitelio respiratorio, mientras que los que conducen a la enfermedad diseminada afectan a las células inmunitarias. Por consiguiente, la evaluación de la enfermedad pulmonar aislada debe centrarse en las causas de las vías respiratorias.

Ganglios linfáticos cervicales

La linfoadenopatía cervical aislada, causada con mayor frecuencia por el complejo *M. avium,* es la forma más común de infección por micobacterias no tuberculosas en niños pequeños en Norteamérica. Sin embargo, otras micobacterias no tuberculosas, como *M. canetti,* que se observa sobre todo en África, también causan adenitis.[7] La linfoadenopatía cervical es con frecuencia firme y relativamente indolora, con escasez de signos sistémicos. Dado que el diagnóstico diferencial de la adenopatía indolora (cap. 154) incluye una neoplasia maligna, muchas de estas infecciones son diagnosticadas de modo incidental en la biopsia. Las fístulas locales suelen resolverse completamente con resección o con tratamiento antibiótico, o ambos.

Enfermedad cutánea y de los tejidos blandos

M. marinum causa infecciones cutáneas, normalmente pápulas o úlceras, asociadas a la exposición al agua, y se conoce como «granuloma de pecera».[8,9] Las infecciones cutáneas asociadas a *M. abscessus, M. fortuitum* y *M. chelonae* suelen ir acompañadas de nódulos subcutáneos dolorosos, eritematosos y que drenan, normalmente sin fiebre ni síntomas sistémicos asociados. La infección por *M. ulcerans,* que se da sobre todo en África occidental, Australia y América Central, causa la enfermedad de úlceras de Buruli, en la que una inflamación indolora progresa hasta convertirse en grandes úlceras, normalmente en brazos y piernas.

DIAGNÓSTICO

Identificación del microorganismo

Las micobacterias no tuberculosas son en la actualidad las micobacterias aisladas con mayor frecuencia en los seres humanos en Norteamérica.[10] *M. kansasii, M. szulgai* y *M. marinum* pueden dar reacciones cruzadas en el ensayo estándar de liberación de interferón γ (IGRA) para *M. tuberculosis.* El aislamiento de micobacterias no tuberculosas a partir de muestras de sangre es una clara demostración de enfermedad.

Sin embargo, las micobacterias no tuberculosas suelen detectarse por primera vez en frotis acidorresistentes de esputo u otros líquidos corporales. Cuando las concentraciones de organismos son elevadas, se pueden ver micobacterias en la tinción de Gram como bacilos grampositivos arrosariados, pero este hallazgo no es fiable. El primer paso en la identificación es solicitar la tinción (acidorresistencia o fluorocromo) y el cultivo apropiados. Las pruebas de amplificación directa de ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real y la PCR digital, pueden reducir el tiempo de detección y aumentar la sensibilidad. Sin embargo, no pueden distinguir entre organismos vivos y muertos ni entre el patógeno causante y los contaminantes en las muestras respiratorias. La aplicación de la PCR y de ensayos de tiempo de vuelo de desorción-ionización láser asistida por matriz en cultivos líquidos realizados en tubos indicadores de crecimiento de micobacterias tiene el potencial de acelerar la identificación de las especies micobacterianas específicas.[11]

Sin embargo, dado que las micobacterias no tuberculosas de crecimiento lento normalmente no crecen bien en los medios de hemocultivo habituales, debe sospecharse el diagnóstico y comunicarlo al laboratorio. El aislamiento de micobacterias no tuberculosas a partir de una muestra de biopsia es una clara indicación de infección, pero se producen casos de contaminación en el laboratorio. La identificación de organismos en las secciones teñidas de un material de biopsia confirma la autenticidad del cultivo. Algunas micobacterias no tuberculosas inusuales requieren unas temperaturas de incubación más bajas o aditivos especiales para su crecimiento (p. ej., *M. haemophilum*).

Radiología

El aspecto radiográfico de la enfermedad micobacteriana no tuberculosa en el pulmón es similar al observado en la tuberculosis, y va desde nódulos y bronquiectasias hasta enfermedad del espacio aéreo y formación de cavidades extensas (fig. 300-1).[12] La



FIGURA 300-1. Tomografía computarizada de tórax en un paciente con infección pulmonar grave por *Mycobacterium abscessus*. Las *flechas* indican bronquiectasias. Obsérvense la extensa destrucción del lóbulo superior izquierdo y la reacción pleural difusa. Además, el pulmón izquierdo es más pequeño que el derecho como consecuencia de la extensa pérdida de parénquima pulmonar.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

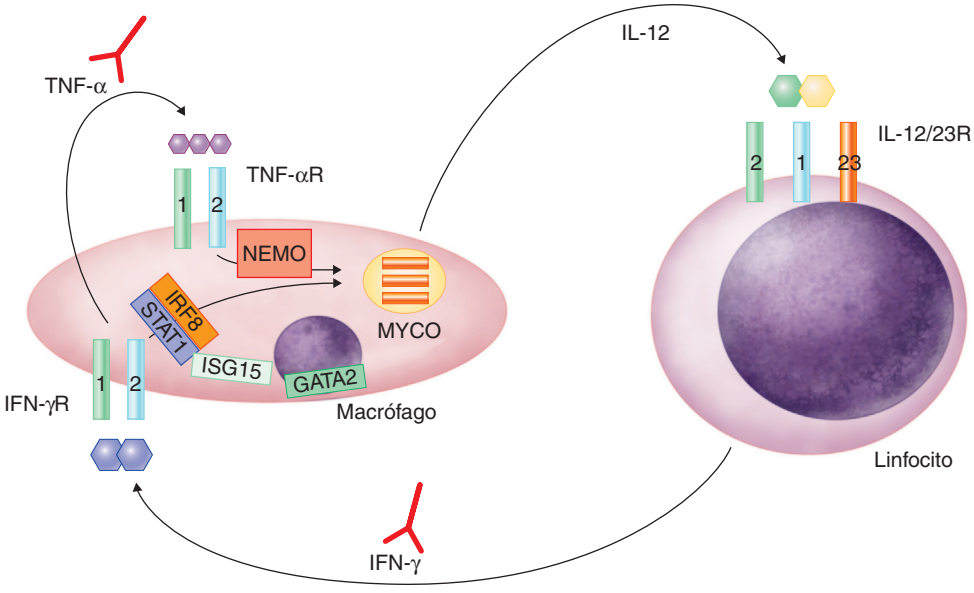

E-FIGURA 300-1. Esquematización de las importantes interacciones de las citocinas entre los macrófagos infectados, y los linfocitos T y citolíticos naturales. Los organismos (MYCO) infectan los macrófagos, que liberan interleucina (IL) 12 heterodimérica. Esta actúa sobre el complejo receptor IL-12/23 y lleva a la producción de interferón (IFN) γ homodimérico. El IFN-γ actúa sobre su receptor para estimular la producción del factor de necrosis tumoral (TNF) α y destruye organismos intracelulares, como micobacterias, salmonelas y algunos hongos. El TNF-α homotrimérico actúa sobre su propio receptor y contribuye también a la destrucción de los organismos infecciosos intracelulares. Tanto el IFN-γ como el TNF-α llevan al aumento por regulación de IL-12. Los inhibidores del TNF-α actúan bloqueando el ligando (infliximab, adalimumab, certolizumab) o proporcionando un receptor soluble (etanercept). Se han identificado mutaciones en ambas cadenas de IFN-γR, IL-12p40, IL-12Rβ1, IL-12Rβ2 y elementos señales para IFN-γR y TNF-αR por su predisposición a las infecciones micobacterianas. IRF8, factor regulador del interferón 8; ISG, gen estimulado por interferón; NEMO, modulador esencial del factor nuclear κB; STAT1, transductor de señal y activador de la transcripción 1.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

presencia de cambios bronquiectásicos o especialmente de cavitación en una tomografía computarizada (TC) torácica puede ayudar a distinguir la infección activa de la colonización.[13]

El aislamiento de micobacterias no tuberculosas a partir de muestras respiratorias presenta problemas especiales en cuanto a sensibilidad y especificidad. *M. gordonae* se aísla con frecuencia de muestras respiratorias y casi nunca se piensa que sea un auténtico patógeno. En muchos pacientes, especialmente los que tienen bronquiectasias, se aíslan en ocasiones micobacterias no tuberculosas a partir del cultivo de esputo sin que se observen tales micobacterias en el frotis.

Criterios diagnósticos

Los criterios para el diagnóstico definitivo de la enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas con el complejo *M. avium, M. abscessus* y *M. kansasii* requieren síntomas característicos y hallazgos radiográficos además de dos de tres muestras de esputo con crecimiento de micobacterias no tuberculosas, independientemente de los hallazgos del frotis; una muestra alveolar broncoscópica positiva, independientemente de los hallazgos del frotis, o una muestra de biopsia de parénquima pulmonar que muestre inflamación granulomatosa o micobacterias y crecimiento de micobacterias no tuberculosas en el cultivo. Es probable que estas directrices también sean útiles para otras micobacterias no tuberculosas.

Evaluación adicional

La afectación diseminada (dos o más órganos) en un niño sin causa yatrógena de base debe suscitar siempre la investigación de la vía IFN-γ/IL-12. Desde la llegada de la terapia antirretroviral eficaz, la infección micobacteriana diseminada es mucho menos frecuente en las personas infectadas por el VIH. Sin embargo, siempre debe considerarse la posibilidad de una infección por el VIH cuando un paciente presenta una infección micobacteriana diseminada y un recuento bajo de CD4 (cap. 358).

TRATAMIENTO

Principios generales

El tratamiento de urgencia rara vez está indicado para las infecciones por micobacterias no tuberculosas, que son infecciones crónicas de progresión relativamente lenta que evolucionan a lo largo de un período de semanas a años, no de horas a días. Algunos pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos que presentan infección respiratoria, pero tienen frotis negativos, no están por debajo de su peso y no tienen cavidades pulmonares, tienen un riesgo menor de progresión y pueden no requerir terapia. En estos casos, la decisión de tratar puede aplazarse a menos que y hasta que el paciente progrese en el seguimiento clínico, como lo demuestra el aumento de los síntomas, los cambios radiográficos o una mayor carga de microorganismos.[14,15] En pacientes asintomáticos en los que un nódulo pulmonar muestra incidentalmente micobacterias no tuberculosas, la resección quirúrgica también puede ser una terapia adecuada.[16,17] Por lo tanto, la terapia médica empírica no suele ser necesaria, y la identificación de la especie es aconsejable antes de iniciar regímenes complejos, a menudo mal tolerados y potencialmente tóxicos.

Una vez aisladas, las micobacterias no tuberculosas deben clasificarse para ayudar a determinar la amplia clase de terapia antimicobacteriana que debe utilizarse.[18] Los aislados iniciales del complejo *M. avium* que no han estado expuestos a los macrólidos son casi siempre susceptibles a ellos. Las pruebas de susceptibilidad a los fármacos tienen un valor limitado y en gran medida no probado. Sin embargo, para la enfermedad pulmonar se recomiendan las pruebas de sensibilidad a la claritromicina y la amikacina para el complejo *M. avium* y *M. abscessus,* y las pruebas de sensibilidad a la rifampicina para *M. kansasii.* Cualquier micobacteria no tuberculosa que haya resistido una tanda de antimicrobianos debe ser probablemente sometida también a pruebas de susceptibilidad antibiótica. Al igual que en el caso de la infección tuberculosa, el tratamiento con un solo fármaco casi siempre se asocia a la aparición de resistencia a los antimicrobianos y se desaconseja totalmente.

Tratamiento antibiótico y quirúrgico

La infección por el complejo *M. avium* requiere con frecuencia una compleja terapia multimedicamentosa, cuya base es un macrólido (claritromicina o azitromicina), etambutol y una rifamicina (rifampicina o rifabutina; tabla 300-2).[19] Se recomienda el tratamiento durante 12 meses después de que el cultivo de esputo pase de positivo a sistemáticamente negativo. En los pacientes que padecen fibrosis quística y que siguen un tratamiento con moduladores del CFTR (cap. 77),[20] el uso de rifamicinas está contraindicado. Para la enfermedad pulmonar por el complejo *M. avium* con enfermedad bronquiectásica nodular es adecuada la administración tres veces por semana, pero se recomienda el tratamiento diario con la adición de estreptomicina o amikacina para la enfermedad bronquiectásica o cavitaria grave. Otros fármacos con actividad contra el complejo *M. avium* bajo la dirección de un experto son la amikacina (intravenosa o inhalada), las fluoroquinolonas y la clofacimina (v. tabla 300-2). La suspensión para inhalación de liposomas de amikacina es útil para las infecciones pulmonares por el complejo *M. avium* refractarias al tratamiento.[A1] La resección pulmonar adyuvante puede realizarse toracoscópicamente en pacientes seleccionados que presenten una enfermedad refractaria a los antibióticos con una tasa de complicaciones relativamente baja y un nivel de éxito relativamente alto.[21]

La enfermedad pulmonar por *M. kansasii* es similar a la tuberculosis en muchos aspectos, incluida su susceptibilidad a la rifampicina, y suele tratarse eficazmente con una combinación de tres fármacos, ya sea isoniacida o un macrólido más rifampicina y etambutol.[22] El tratamiento debe continuar durante una duración fija de 1 año. En los pacientes con cepas resistentes a la rifampicina está indicada una fluoroquinolona, y puede ser necesaria la amikacina para los pacientes que no respondan. Para las úlceras cutáneas causadas por *M. ulcerans,* sensible a temperaturas superiores a 37 °C, la termoterapia local es muy eficaz y segura.

TABLA 300-2 DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD MICOBACTERIANA NO TUBERCULOSA

FÁRMACO	DIARIO	TRES VECES A LA SEMANA	AJUSTE HEPÁTICO	AJUSTE RENAL
Oral				
Azitromicina	250-500 mg al día	500 mg al día	N/A	N/A
Ciprofloxacino	500-750 mg 2 veces al día	N/A	N/A	250-500 mg dosificados a intervalos según CrCl
Claritromicina	500 mg 2 veces al día	500 mg 2 veces al día	N/A	Reduzca la dosis en un 50% si CrCl < 30 ml/min
Clofacimina	100-200 mg al día	N/A	Precaución en caso de insuficiencia hepática grave	N/A
Doxiciclina	100 mg 1 o 2 veces al día	N/A	N/A	N/A
Etambutol	15 mg/kg al día	25 mg/kg al día	N/A	Aumente el intervalo de dosificación (p. ej., 15-25 mg/kg, 3 veces por semana)
Isoniacida	5 mg/kg hasta 300 mg al día	N/A	Precaución	N/A
Linezolid	600 mg 1 o 2 veces al día	N/A	N/A	N/A
Moxifloxacino	400 mg al día	N/A	N/A	N/A
Rifabutina	150-300 mg al día (150 mg al día con claritromicina)	300 mg al día	Precaución	Reduzca la dosis en un 50% si CrCl < 30 ml/min
Rifampicina	10 mg/kg (450 mg o 600 mg) al día	600 mg al día	Precaución	N/A
Parenteral				
Amikacina (i.v.)	10-15 mg/kg al día, ajustado según la monitorización de la concentración de fármaco	15-25 mg/kg al día, ajustado según la monitorización de la concentración de fármaco	N/A	Reduzca la dosis o aumente el intervalo de dosificación (p. ej., 15 mg/kg, 2 o 3 veces por semana)
Cefoxitina (i.v.)	2-4 g, 2 o 3 veces al día (la dosis diaria máxima es de 12 g)	N/A	N/A	Reduzca la dosis o aumente el intervalo de dosificación
Imipenem (i.v.)	500-1.000 mg, 2 o 3 veces al día	N/A	N/A	Reduzca la dosis o aumente el intervalo de dosificación

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Dahl VN, Mølhave M, Fløe A, et al. Global trends of pulmonary infections with nontuberculous mycobacteria: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2022;125:120-31.
2. Busatto C, Vianna JS, da Silva LVJ, et al. Mycobacterium avium: an overview. *Tuberculosis (Edinb)*. 2019;114:127-34.
3. Kumar K, Loebinger MR. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: clinical epidemiologic features, risk factors, and diagnosis: the nontuberculous mycobacterial series. *Chest*. 2022;161:637-46.
4. Zhu YN, Xie JQ, He XW, et al. Prevalence and clinical characteristics of nontuberculous mycobacteria in patients with bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Respiration*. 2021;100:1218-29.
5. Nick JA, Daley CL, Lehnart-Pendergrass PM, et al. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2021;27:586-92.
6. Ricotta EE, Adjemian J, Blakney RA, et al. Extrapulmonary nontuberculous mycobacteria infections in hospitalized patients, United States, 2009-2014. *Emerg Infect Dis*. 2021;27:845-52.
7. Briquet A, Vong R, Roseau JB, et al. Clinical features of Mycobacterium canettii infection: a retrospective study of 20 cases among French soldiers and relatives. *Clin Infect Dis*. 2019;69:2003-10.
8. Franco-Paredes C, Marcos LA, Henao-Martinez AF, et al. Cutaneous mycobacterial infections. *Clin Microbiol Review*. 2018;32:e00069-18.
9. Misch EA, Saddler C, Davis JM. Skin and soft tissue infections due to nontuberculous mycobacteria. *Curr Infect Dis Rep*. 2018;20:1-17.
10. Abubakar I, Gupta RK, Rangaka MX, et al. Update in tuberculosis and nontuberculous mycobacteria 2017. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:1248-53.
11. Kalaiarasan E, Thangavelu K, Krishnapriya K, et al. Diagnostic performance of real time PCR and MALDI-TOF in the detection of nontuberculous mycobacteria from clinical isolates. *Tuberculosis (Edinb)*. 2020;125:101988.
12. Jamal F, Hammer MM. Nontuberculous mycobacterial infections. *Radiol Clin North Am*. 2022;60:399-408.
13. Garcia B, Wilmskoetter J, Grady A, et al. Chest computed tomography features of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease versus asymptomatic colonization: a cross-sectional cohort study. *J Thorac Imaging*. 2022;37:140-5.
14. Tan S, Kasperbauer S. Nontuberculous mycobacteria. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021;42:567-86.
15. Varley CD, Winthrop KL. Nontuberculous mycobacteria: diagnosis and therapy. *Clin Chest Med*. 2022;43:89-98.
16. Huang HL, Liu CJ, Lee MR, et al. Surgical resection is sufficient for incidentally discovered solitary pulmonary nodule caused by nontuberculous mycobacteria in asymptomatic patients. *PLoS One*. 2019;14:e0222425.
17. Philley JV, Griffith DE. Medical management of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Thorac Surg Clin*. 2019;29:65-76.
18. Ustinova VV, Smirnova TG, Sochivko DG, et al. New assay to diagnose and differentiate between Mycobacterium tuberculosis complex and nontuberculous mycobacteria. *Tuberculosis (Edinb)*. 2019;114:17-23.
19. To K, Cao R, Yegiazaryan A, et al. General overview of nontuberculous mycobacteria opportunistic pathogens: *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium abscessus*. *J Clin Med*. 2020;9:2541.
20. Waters V, Ratjen F. Antibiotic treatment for nontuberculous mycobacteria lung infection in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;6:CD010004.
21. Mitchell JD. Surgical treatment of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Thorac Surg Clin*. 2019;29:77-83.
22. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J*. 2020;56:2000535.
23. Lange C, Böttger EC, Cambau E, et al. Consensus management recommendations for less common non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:e178-90.
24. Abate G, Stapleton JT, Rouphael N, et al. Variability in the management of adults with pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Clin Infect Dis*. 2021;72:1127-37.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 300-2 DOSIFICACIÓN DE FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD MICOBACTERIANA NO TUBERCULOSA *(cont.)*

FÁRMACO	DIARIO	TRES VECES A LA SEMANA	AJUSTE HEPÁTICO	AJUSTE RENAL
Estreptomicina (i.v. o i.m.)	10-15 mg/kg al día, ajustado según la monitorización de la concentración de fármaco	15-25 mg/kg al día, ajustado según la monitorización de la concentración de fármaco	N/A	Reduzca la dosis o aumente el intervalo de dosificación (p. ej., 15 mg/kg, 2 o 3 veces por semana)
Tigeciclina (i.v.)	25-50 mg 1 o 2 veces al día	N/A	25 mg 1 o 2 veces al día en caso de insuficiencia hepática grave	N/A
Inhalación				
Amikacina, suspensión para inhalación de liposomas	590 mg al día	N/A	N/A	N/A
Amikacina, formulación parenteral	250-500 mg al día	N/A	N/A	N/A

CrCl, aclaramiento de creatina; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; N/A, no aplicable.
Adaptado de Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J.* 2020;56:2000535.

Las micobacterias de crecimiento rápido, como *M. chelonae* o *M. abscessus,* plantean problemas terapéuticos especiales. La enfermedad extrapulmonar en un huésped inmunocompetente suele deberse a una inoculación (p. ej., cirugía, inyección, traumatismo) o a una infección en un catéter y suele tratarse con éxito con un macrólido, ya sea claritromicina o azitromicina, más otro fármaco, que puede guiarse por la susceptibilidad *in vitro,* junto con la eliminación del foco infeccioso. En comparación, la enfermedad pulmonar, especialmente la infección causada por *M. abscessus,* es extremadamente difícil de erradicar si es resistente a los macrólidos, aunque los cursos repetidos de tratamiento suelen ser eficaces para reducir la carga infecciosa y los síntomas. La terapia suele incluir un macrólido, ya sea claritromicina o azitromicina (si es susceptible), más agentes intravenosos como la amikacina, un carbapenémico, la cefoxitina o la tigeciclina. Otros agentes orales, guiados por las pruebas de susceptibilidad *in vitro* y la tolerancia, incluyen las fluoroquinolonas, la omadaciclina, la clofacimina y el linezolid, junto con la amikacina inhalada.

En pacientes con *Mycobacterium ulcerans,* la rifampicina oral una vez al día (10 mg/kg) más claritromicina oral (15 mg/kg de liberación prolongada) durante 8 semanas es tan eficaz como la rifampicina oral (10 mg/kg) más estreptomicina intramuscular (15 mg/kg una vez al día) durante 8 semanas para el tratamiento de las lesiones tempranas de la úlcera de Buruli, con tasas de curación de alrededor del 95%.[A2] El tratamiento de las demás micobacterias no tuberculosas está menos definido, pero los macrólidos y los aminoglucósidos suelen ser eficaces, y se añaden otros agentes según se indique bajo consulta experta.[23]

Tratamiento en pacientes infectados por el VIH

El tratamiento del complejo *M. avium* en pacientes infectados por el VIH se describe en el capítulo 358 (v. tabla 358-2).

PREVENCIÓN

La profilaxis de la enfermedad por el complejo *M. avium* en pacientes infectados por el VIH se inicia cuando el recuento de linfocitos T $CD4^+$ es inferior a 50 células/µl. Son eficaces la azitromicina, 1.200 mg semanalmente; la claritromicina, 1.000 mg diariamente, o la rifabutina, 300 mg diariamente.

PRONÓSTICO

El efecto de la infección micobacteriana no tuberculosa sobre la longevidad está estrechamente asociado a la afección de base (p. ej., defecto en la vía IFN-γ/IL-12, VIH, fibrosis quística). Con un tratamiento inadecuado, los síntomas pueden ser intrusivos y las infecciones pueden provocar complicaciones mortales, como una infección abrumadora o una grave destrucción pulmonar. Cuando el tratamiento está indicado, no seguir el tratamiento basado en las directrices se asocia a peores resultados.[24]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Griffith DE, Eagle G, Thomson R, et al. Amikacin liposome inhalation suspension for treatment-refractory lung disease caused by *Mycobacterium avium* complex (CONVERT). A prospective, open-label, randomized study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:1559-69.

A2. Phillips RO, Robert J, Abass KM, et al. Rifampicin and clarithromycin (extended release) versus rifampicin and streptomycin for limited Buruli ulcer lesions: a randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395:1259-67.

301 LEPRA (ENFERMEDAD DE HANSEN)

SUNIL DOGRA

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La lepra (enfermedad de Hansen), causada por el *Mycobacterium leprae,* es una infección crónica que se encuentra en todo el mundo, pero con cerca del 75% de los casos registrados en la India, Brasil e Indonesia.[1] La manifestación clínica primaria son lesiones cutáneas hipopigmentadas, hipoestésicas o anestésicas, no pruriginosas. Los daños en los nervios periféricos, que pueden ser consecuencia de la respuesta inmunitaria a la infección, provocan pérdida de sensibilidad y disminución de la función motora. La neuropatía periférica (cap. 388) puede complicarse con lesiones indoloras, infecciones bacterianas secundarias, y atrofia y contracturas musculares. La lepra no es una enfermedad mortal, pero la debilidad asociada a la lepra aumenta el riesgo de muerte por malnutrición u otras infecciones. Aunque la transmisibilidad de *M. leprae* es baja y los medicamentos eficaces pueden curarla, el importante estigma asociado a ella sigue siendo un reto permanente.

Organismo patógeno

M. leprae es una bacteria no móvil, no formadora de esporas, microaerófila, de tinción acidorresistente, de crecimiento lento, con forma de bastoncillo, que mide de 1 a 8 µm de longitud y 0,3 µm de diámetro. *M. leprae* contiene una pared celular rica en ácido micólico y una sola membrana. *M. leprae,* que tiene un tiempo medio de generación de 14 días, probablemente evolucionó a partir del mismo ancestro común que *M. tuberculosis,* pero tiene aproximadamente 2.000 genes menos y carece de los genes necesarios para un crecimiento independiente. *M. leprae* necesita una temperatura óptima de unos 30 °C, por lo que afecta sobre todo a las partes más frías del cuerpo, como las orejas, la nariz y el curso superficial de los nervios periféricos. *M. leprae* no puede cultivarse *in vitro* en ningún medio artificial, pero la propagación de *M. leprae* en almohadillas de pie de ratón proporciona una herramienta para evaluar la viabilidad de una preparación de bacterias y probar la susceptibilidad a los fármacos de los aislados clínicos.

EPIDEMIOLOGÍA

La lepra es una enfermedad tropical desatendida que ha llegado a un punto crucial de control mundial. El objetivo de menos de 10 casos por cada 10.000 habitantes se alcanzó a nivel mundial en 2000 y en la India en 2005. Sin embargo, la lepra sigue existiendo en más de 120 países, con más de 200.000 nuevos casos anuales, de los cuales cerca del 75% proceden de la India, Indonesia y Brasil.[2] Durante la pandemia del coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2019 (SARS-CoV-19), la tasa de detección de casos disminuyó y en 2020 solo había unos 130.000 casos en tratamiento en todo el mundo, lo que supone una tasa de 16,6 por millón de habitantes. Durante 2021 se notificaron 140.594 nuevos casos en todo el mundo, lo que supone una tasa de detección de casos aproximadamente de 18 por millón de habitantes. La tasa de detección de nuevos casos aumentó un 10,2% con respecto a 2020. En EE. UU., la lepra es extremadamente infrecuente, con menos de 250 casos diagnosticados al año, la mayoría en migrantes de la India, Brasil, Filipinas, República Dominicana y México.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

M. leprae puede sobrevivir fuera del cuerpo humano en ambientes tropicales húmedos de 7 a 10 días y en el suelo húmedo durante unas semanas. Se cree que los humanos son el huésped natural de *M. leprae,* pero también crece en los armadillos de nueve bandas que se encuentran en América. Otras fuentes potenciales propuestas para *M. leprae* son las ardillas rojas,[3] los primates no humanos (monos mangabey), las ratas, y vectores como la ameba, las garrapatas, los mosquitos, el suelo y el agua. Sin embargo, existen pocas pruebas establecidas de otras fuentes potenciales de infección por *M. leprae* que no procedan de los seres humanos.

Los individuos con enfermedad multibacilar son la principal fuente de propagación humana, aunque la transmisión también puede producirse a partir de casos paucibacilares. La vía de transmisión habitual son las gotitas respiratorias, pero los organismos también pueden entrar a través de la piel perforada. *M. leprae* no es altamente transmisible. Incluso en las zonas endémicas, la lepra es poco frecuente, salvo en las personas que tienen un contacto prolongado y estrecho con casos infectados,[4,5] por lo que los viajeros no corren un riesgo sustancial.

BIOPATOLOGÍA

Dado que solo entre el 0,1 y el 1% de la población expuesta desarrolla la enfermedad clínica y que el espectro de la enfermedad varía entre los individuos infectados, la susceptibilidad a la infección, la progresión a la enfermedad clínica y la gravedad de la enfermedad están determinadas en su mayor parte por factores del huésped.

Inmunogenética

Mediante exploraciones de todo el genoma, la susceptibilidad a la lepra tuberculoide se ha localizado en la región cromosómica 10p13. Los genes de susceptibilidad asociados a la lepra incluyen los locus del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) (haplotipo HLA-A*1102-B*4006-Cw*1502 y el locus del antígeno leucocítico humano [HLA]-DRB1). Se ha implicado a los genes HLA-DR2 y HLA-DR3, que son genes HLA/MHC de clase II, en la influencia sobre el espectro de la enfermedad que desarrolla un paciente.[6] También se han identificado polimorfismos de nucleótido único en los genes del factor de necrosis tumoral (TNF) α y de la interleucina (IL) 10. Varios genes están implicados en la respuesta del huésped a *M. leprae;* algunos pueden tener un papel en la respuesta inmunitaria adaptativa (p. ej., *HLA, TAP2, VDR, PTPN22*), mientras que otros pueden tener un papel en la inmunidad innata (p. ej., *NRAMP1, TLR2, MICA, TNF-α, MRC1*).[7] Dependiendo de los alelos que posea un individuo, este puede contraer una forma más leve o más grave de la enfermedad, o puede ser capaz de resistir la infección por completo.

Patogenia

Las células dendríticas presentadoras de antígenos del huésped reconocen los bacilos de la lepra a través de su receptor del complemento y regulan al alza los ligandos del CMH de clase II y CD40, lo que da lugar a la producción de IL-12. Posteriormente, las citocinas y las quimiocinas, que se producen localmente, regulan el tipo de infiltrado y, por tanto, el curso de la inmunidad mediada por células a través de una respuesta dominante de linfocitos T auxiliares.[8] La fisiopatología no se conoce con exactitud, pero las características se asemejan a la hipersensibilidad de tipo III, como demuestra la deposición de antígeno, anticuerpo y complemento (complejos inmunitarios) en la dermis. La respuesta de los linfocitos T ayudantes impulsa la inmunidad frente a *M. leprae* y determina si un individuo desarrollará lepra tuberculoide o lepromatosa. Los pacientes con lepra tuberculoide presentan una respuesta *T-helper* 1 (T_H1) asociada a la producción de IL-12, TNF-α e IFN-γ, lo que favorece una reacción de hipersensibilidad retardada. La enfermedad lepromatosa se asocia a una respuesta débil de tipo T_H1 y a un aumento relativo de las citocinas de tipo T_H2. Las citocinas del tipo T_H1 están asociadas a la activación del receptor de tipo *toll* 1 (TLR1) y del receptor de tipo *toll* 2 (TLR2), mientras que las citocinas del tipo T_H2 están asociadas a la inhibición. La expresión de TLR1 y TLR2 es más fuerte en los monocitos y las células dendríticas en la lepra tuberculoide que en las lesiones lepromatosas. Como resultado, las lesiones de la lepra tuberculoide tienen más linfocitos y macrófagos transformados, denominados células epitelioides, debido a la inmunidad mediada por células y a la escasez de bacilos. En comparación, las lesiones linfopénicas de la lepra lepromatosa presentan numerosos bacilos dentro de los macrófagos. Durante el curso de la enfermedad crónica, el eritema nudoso leproso se produce principalmente en pacientes que padecen lepra lepromatosa/fronteriza. Las características histopatológicas clásicas de las lesiones de eritema nudoso leproso activo son el aumento de la vascularidad con capilares dilatados en la dermis superior e inferior, así como una intensa infiltración con neutrófilos y bacilos generalmente fragmentados y granulares. Las reacciones de reversión o de tipo 1 están asociadas a la lepra limítrofe (e-fig. 301-1).

Patogenia del daño nervioso

M. leprae tiene la capacidad única de invadir los nervios periféricos, y su presencia dentro de una fibra nerviosa es un signo patognomónico de la lepra. La neuropatía leprosa es una polineuropatía infecciosa sensitivo-motora lentamente progresiva. La invasión de las células de Schwann y los axones por *M. leprae* provoca desmielinización y degeneración axónica. *M. leprae* se une al dominio G de la cadena α-2 de la laminina que se expresa en la superficie de la unidad axón-célula de Schwann, a través de una proteína similar a la histona de 21 kDa. El trisacárido terminal del glucolípido fenólico 1, que es un antígeno específico de *M. leprae* expuesto en superficie, ayuda a unirse a la laminina 2. Posteriormente, *M. leprae* altera el medio interior de la célula, produciendo así cambios metabólicos y funcionales en los nervios. *M. leprae* prefiere localizarse en las regiones más frías, por lo que predominan los segmentos de los troncos nerviosos superficiales y en estrecho contacto con la piel. La polineuritis es grave durante los episodios agudos de reacciones leprosas y más durante las reacciones de tipo 1. El volumen del granuloma, sus células inflamatorias, y el edema intraneural y perineural provocan efectos de presión y daño axónico. Aunque la polineuritis sigue produciéndose durante el curso de la lepra, estos efectos se acentúan durante las reacciones leprosas agudas. Si no se trata, este proceso progresa hacia la destrucción del nervio, la fibrosis y el daño nervioso irreversible.

El dolor neuropático de la lepra puede deberse a trastornos del sistema nervioso somatosensorial, a la propia infección o a reacciones lepromatosas a la infección. El dolor neuropático, que suele observarse en pacientes que han completado una terapia multimedicamentosa, puede persistir durante meses o años. Generalmente se considera que se trata de una neuropatía sensorial de fibras pequeñas, con parestesias dolorosas como efecto más común.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se calcula que el período de incubación de la lepra oscila entre 2 y 20 años, con una media de 5 años, y es posible que alrededor del 95% de las personas infectadas nunca desarrollen la enfermedad clínica debido a su respuesta inmunitaria innata. En el resto de los individuos, la enfermedad puede autorresolverse o puede progresar a un estadio clínico, que solo se resolverá si se trata.

La lepra suele afectar a la piel y los nervios periféricos, y sus manifestaciones vienen determinadas por la polaridad de la enfermedad: paucibacilar (tuberculoide) o multibacilar (lepromatosa). Los pacientes suelen presentar lesiones cutáneas,[9] debilidad o entumecimiento de las manos o los pies causados por una afectación nerviosa periférica, deformidades, reabsorción de los dedos de las manos y los pies, o una quemadura o úlcera en una mano o un pie anestesiados. Algunos pacientes pueden presentar dolor nervioso agudo, parálisis repentina, nuevas lesiones cutáneas, un ojo rojo doloroso o una enfermedad febril sistémica.

El dolor neuropático relacionado con la lepra incluye un amplio espectro de síntomas, como parestesia, disestesia, hiperestesia (aumento de la sensibilidad a estímulos dolorosos normales) y alodinia (dolor en respuesta a un estímulo que normalmente no es doloroso) a lo largo del nervio y en su área de distribución.[10] La prevalencia notificada de dolor neuropático en la lepra oscila entre el 11 y el 70% en diversos estudios. El dolor neuropático puede ser gravemente debilitante, afectar a la calidad de vida del paciente y provocar una angustia psicológica considerable.

Clasificación de las enfermedades

La lepra también puede clasificarse como paucibacilar o multibacilar, en función del número de lesiones cutáneas, la afectación nerviosa y el estado bacteriológico (tabla 301-1). Otra categorización basada en las características clínicas, bacteriológicas, histológicas e inmunológicas (tabla 301-2) clasifica la lepra como tuberculoide, tuberculoide limítrofe, limítrofe limítrofe, lepromatosa limítrofe y lepromatosa.[11] En general, la enfermedad paucibacilar equivale a la tuberculoide y a la tuberculoide limítrofe, mientras que la multibacilar se equipara a la enfermedad limítrofe, a la lepromatosa limítrofe y a la lepromatosa.

Lepra tuberculoide

La lepra tuberculoide es una forma menos común, benigna y relativamente estable de la enfermedad. El número de lesiones cutáneas suele ser de una a tres, rara vez miden más de 10 cm de diámetro y con poca frecuencia son positivas en el examen bacteriológico. La lesión típica es una placa eritematosa bien definida con bordes elevados y nítidos inclinados hacia el interior. La superficie es seca, sin vello, anestésica y normalmente escamosa. Un tronco nervioso periférico solitario puede estar

TABLA 301-1 CLASIFICACIÓN DE LA LEPRA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

	CRITERIOS
Paucibacilar	De 1 a 5 lesiones cutáneas, sin bacilos en el frotis cutáneo y sin afectación nerviosa
Multibacilar	Cualquiera de: • Más de cinco lesiones cutáneas • Afectación nerviosa (neurítica pura) • Cualquier número de lesiones cutáneas y afectación nerviosa • Presencia demostrada de bacilos en un frotis de piel de hendidura, independientemente del número de lesiones cutáneas

Tomado de World Health Organization. *Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy.* Geneva: World Health Organization; 2018.

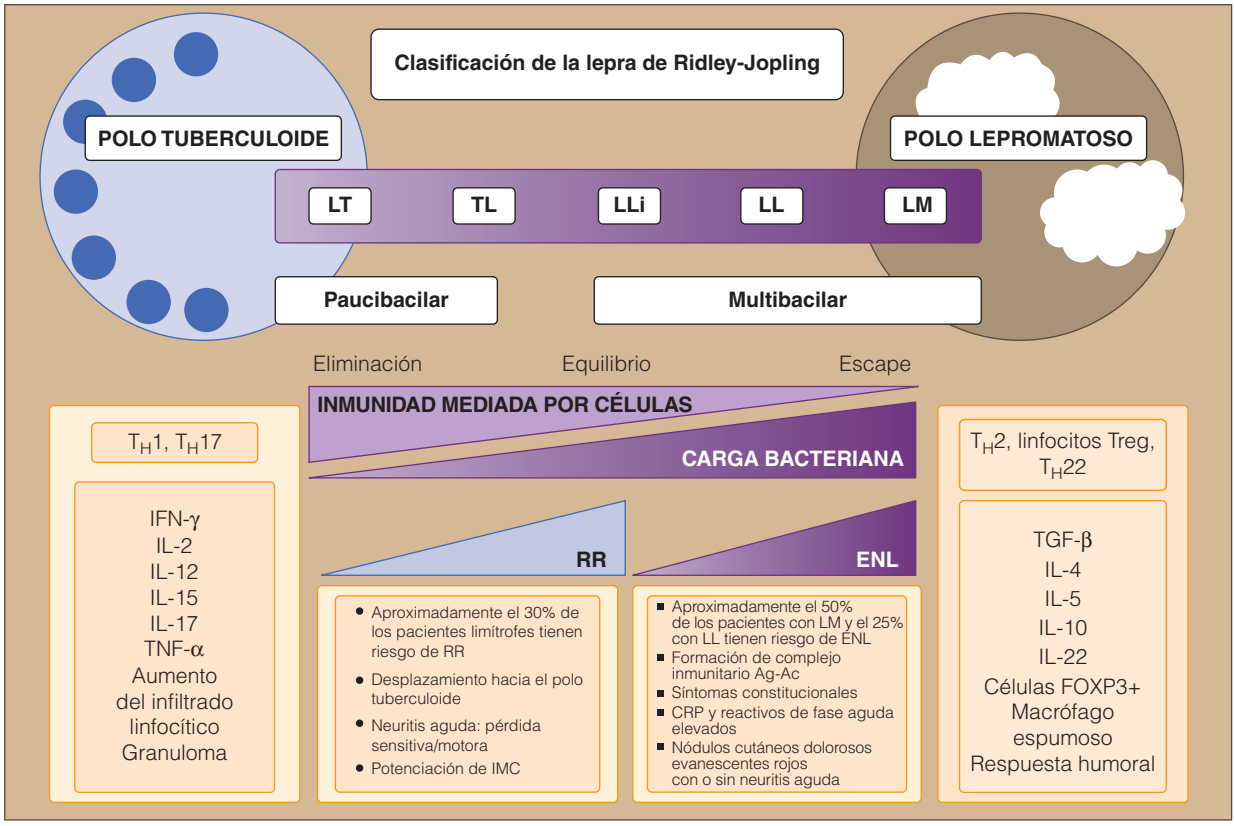

E-FIGURA 301-1. Espectro bacteriológico, inmunológico y clínico de la lepra. Hacia el polo tuberculoide, la inmunidad mediada por células es fuerte, con predominio de una respuesta inmunitaria *T-helper* (T_H) y T_H17. Esta respuesta mantiene la carga bacilar bajo control (paucibacilar), y las muestras de biopsia de las lesiones cutáneas o los frotis de piel de hendidura revelan pocos o ningún bacilo. La lepra lepromatosa (multibacilar) presenta una fuerte respuesta de linfocitos T_H2 y linfocitos T reguladores (Treg), lo que permite que los bacilos se repliquen; los frotis de biopsia y de piel cortada suelen estar repletos de bacilos acidorresistentes. Las formas intermedias pueden parecerse a la lepra tuberculoide o a la lepromatosa, en función de la respuesta inmunitaria prevalente del huésped. CRP, proteína C reactiva; ENL, eritema nudoso leproso; FOXP3, *forkhead box P3;* IFN, interferón; IL, interleucina; IMC, inmunidad mediada por células; LL, lepromatosa limítrofe; LLi, limítrofe limítrofe; LM, lepromatosa; LT, lepra tuberculoide; RR, reacción de reversión; TGF, factor de crecimiento transformante; TL, tuberculoide limítrofe.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 301-2 CARACTERÍSTICAS DE LAS CINCO CLASES CLÍNICAS DE LEPRA CRÓNICA*

OBSERVACIÓN	LEPRA TUBERCULOIDE	TUBERCULOIDE LIMÍTROFE	LIMÍTROFE LIMÍTROFE	LEPROMATOSA LIMÍTROFE	LEPRA LEPROMATOSA
Número de lesiones	Normalmente única (hasta 3)	Pocas (hasta 10)	Varias (10-30)	Muchas (> 30), asimétricas	Innumerables, simétricas
Tamaño de las lesiones	Variable, normalmente grande	Variable, algunas son grandes	Variable	Suelen ser pequeñas, pero algunas pueden ser grandes	Pequeño
Superficie	Muy seca, escamosa, las lesiones parecen turgentes	Seca, escamosa, las lesiones parecen brillantes e infiltradas	Mate/ligeramente brillante	Brillante	Brillante
Sensaciones en las lesiones	Ausentes	Marcadamente disminuidas	Moderadamente disminuidas	Ligeramente disminuidas	Mínimamente disminuidas, no afectadas
Crecimiento del vello en las lesiones	Ausente	Marcadamente disminuido	Moderadamente disminuido	Ligeramente disminuido	No afecta inicialmente, pero se pierde casi todo el vello corporal en la enfermedad de larga duración
AFB en las lesiones	Nulos	Nulos o escasos	Moderados en número	Muchos	Muchos, incluidos los globos
Reactividad de la lepromina	Muy positiva (+++)	Débilmente positiva (+ o ++)	Negativa/débilmente positiva –/+	Negativa	Negativa
Histopatología	Granuloma formado por linfocitos, células epitelioides y gigantes, pequeños nervios completamente borrados por el granuloma caseoso. AFB negativo	El granuloma está formado por células epitelioides y una mezcla de macrófagos y linfocitos. También se observan células gigantes. Nervios sustituidos por granuloma. AFB positivo o negativo	Granuloma formado predominantemente por células epitelioides, macrófagos y linfocitos dispersos. El nervio muestra aspecto de cebolla cortada. AFB+	El granuloma alrededor del nervio, el haz neurovascular está formado principalmente por macrófagos y grupos aislados de células epitelioides. Los nervios muestran una infiltración concéntrica de células perineurales. AFB ++ incluidos pequeños globos	Granuloma expansivo y suelto con abundantes macrófagos cargados de AFB. Los nervios están mínimamente afectados

*Todas las características pueden presentarse en diversas combinaciones a medida que avanza la enfermedad.
AFB, bacilos acidorresistentes.
Tomado de Kumar B, Dogra S. Case definition and clinical types of leprosy. In: *IAL Textbook of Leprosy.* 2nd ed., Jaypee Publishers, India; 2017.

engrosado en las proximidades de una lesión. Las lesiones cutáneas pueden aparecer en cualquier lugar de la piel, pero con predilección por las partes del cuerpo no cubiertas por la ropa.

Lepra tuberculoide limítrofe

La lepra tuberculoide limítrofe abarca el espectro entre los polos tuberculoide y lepromatoso. Es la parte más importante del espectro en cuanto a número de pacientes, frecuencia, gravedad de las reacciones y daños nerviosos. Los pacientes con enfermedad limítrofe sufren la mayoría de las discapacidades y deformidades que se observan en la lepra. Las lesiones cutáneas se parecen a las de la lepra tuberculoide, pero la enfermedad no está totalmente contenida. Las lesiones individuales no muestran los márgenes bien definidos, y sus bordes pueden empezar a inclinarse hacia fuera e incluso desvanecerse imperceptiblemente en la piel normal. Las lesiones pueden presentar pequeñas extensiones en uno de los bordes (seudopodio) o pueden observarse lesiones satélites. El número de lesiones puede variar de 3 a 10, con variaciones de tamaño y contorno. Las lesiones suelen ser grandes y pueden llegar a cubrir toda una extremidad. Las lesiones presentan pérdida de sensibilidad, sequedad y descamación, con eritema o hipopigmentación (fig. 301-1). Es probable que varios nervios periféricos estén agrandados de forma asimétrica. El daño nervioso con anestesia o un déficit motor se encuentra a menudo en el momento de la presentación y puede progresar a daño nervioso, parálisis y deformidad. Algunos pacientes no tratados con reacciones repetidas se deterioran hasta convertirse en pacientes con lepra limítrofe o lepromatosa.

Lepra limítrofe limítrofe

La lepra limítrofe limítrofe es una forma inmunitariamente inestable y de corta duración de la enfermedad que, si no se trata, en la mayoría de los casos progresa hacia la forma lepromatosa. Las lesiones cutáneas características son anulares, con el borde interno bien delimitado (perforado), y el externo mal definido e inclinado hacia la piel normal. La piel clínicamente normal dentro de dichas placas da un aspecto de «queso suizo» (fig. 301-2 y e-fig. 301-2). La cara puede estar infiltrada con nódulos ocasionales sobre las orejas y la barbilla.

Lepra lepromatosa limítrofe

La lepra lepromatosa limítrofe se manifiesta con numerosas lesiones cutáneas, clásicamente distintas, pero no tan bien definidas. Las lesiones se presentan como máculas ligeramente infiltradas, redondas u ovaladas, con un tono cobrizo. Las lesiones tienen de 2 a 3 cm de diámetro, a menudo simétricas, y con zonas de piel aparentemente normal entre ellas (fig. 301-3; v. e-fig. 301-2). A medida que la enfermedad progresa, pueden desarrollarse pápulas, nódulos y placas, con márgenes inclinados que se funden imperceptiblemente con la piel normal. Las cejas no están implicadas o se pierden parcialmente. Los frotis cutáneos muestran un



FIGURA 301-1. Lepra tuberculoide limítrofe. Una gran mancha bien definida, hipopigmentada, infiltrada, con xerosis, arrugamiento de la piel, pérdida de pelos y seudópodos.

número moderado de bacilos en la mayoría de las lesiones. Los troncos nerviosos periféricos se engrosan en los lugares de predilección, con la correspondiente anestesia asimétrica y paresia.

Lepra lepromatosa

Las lesiones tempranas de la lepra lepromatosa son pequeñas máculas innumerables ampliamente diseminadas y distribuidas de forma simétrica. Aunque la infiltración inicialmente puede no ser muy aparente clínicamente, estas máculas se encuentran

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



E-FIGURA 301-2. Reacción de tipo 1 en la lepra tuberculoide limítrofe. La lesión existente en la frente se ha vuelto eritematosa, edematosa y brillante.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 301-2. Lesiones anulares de la lepra limítrofe limítrofe. El borde interno está bien delimitado y «perforado», y el externo está mal definido e inclinado hacia la piel normal.



FIGURA 301-3. Lepra lepromatosa limítrofe. Múltiples máculas infiltradas pequeñas, hipopigmentadas a cobrizas, con tendencia a coalescer, distribuidas simétricamente en la espalda.

ligeramente infiltradas; sus bordes son indistintos y se funden imperceptiblemente en la piel normal. La superficie de la lesión es brillante y eritematosa, en lugar de hipopigmentada. Un inicio insidioso y una progresión constante pueden permitir que la enfermedad avance durante años antes de que se reconozca un aspecto brillante y céreo. La lepra lepromatosa con lesiones infiltradas se presenta como formas difusas, infiltradas o nodulares (figs. 301-4 a 301-6). La pérdida sensorial es simétrica y suele detectarse primero en los antebrazos, las piernas, las manos y los pies. La pérdida sensorial progresa gradualmente en la distribución típica de medias y guantes, y puede producirse una disfunción autónoma (cap. 386).[12] La debilidad suele comenzar pronto en los músculos intrínsecos de manos y pies, posiblemente debido a la invasión bacilar directa, así como a la afectación de los nervios periféricos. La anosmia, las costras o hemorragias nasales y la perforación del tabique nasal se producen hasta en un 40% de los pacientes con enfermedad de larga evolución. La afectación ocular[13] incluye la pérdida parcial o completa de las cejas, a menudo asociada a la anestesia corneal debida a la infiltración bacilar de los nervios corneales y, más tarde, al daño de la división oftálmica del nervio trigémino. Otras manifestaciones oculares en la enfermedad avanzada incluyen lagoftalmía, ulceración corneal, perforación, opacidad corneal, uveítis e incluso ceguera.

Reacciones

Las reacciones leprosas son episodios de inflamación aguda o subaguda mediados inmunitariamente que afectan predominantemente a la piel y los nervios. Las reacciones leprosas son causas importantes de lesiones nerviosas y, a menos que se traten con prontitud, pueden provocar deformidad y discapacidad.

Reacciones de tipo 1

La reacción de tipo 1 es una reacción de hipersensibilidad retardada asociada a una alteración repentina de la inmunidad mediada por células, a veces asociada a un cambio de posición del paciente en el espectro de la enfermedad de la lepra. Las reacciones de tipo 1 se observan sobre todo en el espectro límite de la enfermedad. Algunas o todas las manchas o placas cutáneas preexistentes se vuelven eritematosas y se hinchan, y pueden volverse sensibles e imitar la erisipela. En los casos graves pueden producirse necrosis y ulceración (e-fig. 301-3). Pueden aparecer brotes de lesiones cutáneas inflamadas en forma de placas en zonas en las que antes la piel no estaba clínicamente afectada. Es frecuente el edema de las extremidades o de la cara. La hinchazón rápida, con dolor intenso y sensibilidad de uno o más nervios periféricos, suele producirse cerca de la lesión cutánea inflamada o situada debajo de ella. En las formas graves, pueden formarse abscesos en nervios.

Reacciones de tipo 2

La reacción de tipo 2, conocida popularmente como eritema nudoso leproso, es una reacción inmunomediada multisistémica que se observa en la lepra lepromatosa y en la lepra lepromatosa limítrofe. La reacción se caracteriza por la erupción de lesiones cutáneas sensibles acompañadas de signos y síntomas constitucionales. Las lesiones del eritema nudoso leproso aparecen como brotes de pápulas, nódulos o placas sensibles, evanescentes (que persisten durante pocos días), de color rosado (rosa) y de tamaño variable. Las lesiones tienden a estar calientes, dolorosas y sensibles al tacto, y palidecen con una ligera presión de los dedos. Aparecen nuevas lesiones de eritema nudoso leproso a medida que remiten las antiguas. Una lesión individual suele cambiar de color de rosa/rojo a azulado y parduzco a lo largo de 24 a 48 h y finalmente se oscurece al cabo de 1 semana o 10 días. Las lesiones remiten con descamación o pelado de la piel superficial. Las lesiones de eritema nudoso leproso



FIGURA 301-4. Lepra lepromatosa. Infiltración difusa de la cara con aspecto edematoso y céreo con madarosis parcial y escasas lesiones papulonodulares en el mentón.



E-FIGURA 301-3. Reacción de tipo 1 en la lepra tuberculoide limítrofe en la cara. El eritema y el edema de las lesiones preexistentes son evidentes. La ulceración de las placas, como se ve en este caso, es una característica de la reacción grave de tipo 1.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 301-5. Lepra lepromatosa. Nódulos clásicos en el lóbulo de la oreja junto con infiltración difusa de la cara. Las lesiones son brillantes y de consistencia suculenta. El nervio auricular mayor puede verse como una estructura engrosada en forma de cordón.



FIGURA 301-6. Lepra lepromatosa. Lesiones nodulares en la cara junto con madarosis. Los frotis de piel de hendidura suelen ser muy positivos en estos casos.

también pueden volverse vesiculares, pustulosas, bullosas y necróticas; también pueden romperse y producir una ulceración denominada eritema nudoso necrótico (e-fig. 301-4). La neuritis, que es la manifestación extracutánea más común de la reacción de tipo 2, puede ser aguda, recurrente o crónica. Los rasgos asociados pueden incluir linfoadenopatía, miositis, artritis, dactilitis, sinovitis, laringitis, iridociclitis, orquiepididimitis y nefritis.

Otras variantes clínicas

Fenómeno de Lucio y lepra de Lucio

La lepra de Lucio se ve con frecuencia en México y Costa Rica, no es infrecuente en la costa del Golfo, pero es bastante rara en otras partes del mundo. La enfermedad, que se desarrolla en la forma difusa no tratada de la lepra lepromatosa, se desenmascara a menudo por un estado reaccional grave específico, denominado fenómeno de Lucio, que se produce en pacientes que no tienen evidencia previa de lesiones discretas. La lesión de las células endoteliales es el principal acontecimiento patógeno. El fenómeno de Lucio se presenta como lesiones purpúricas múltiples, bien definidas, angulosas y dentadas, que evolucionan a ulceraciones masivas que se extienden de forma ascendente característica por las extremidades y curan con cicatrices atróficas. La piel tiene un aspecto céreo y brillante (lepra bonita), con una infiltración difusa evidente en los lóbulos de las orejas y la frente, pérdida de cejas y a veces de pestañas, y no pocas veces de todo el vello corporal. La voz puede ser ronca, y el entumecimiento y el edema de manos y pies pueden imitar lo que se observa en el mixedema. A diferencia del eritema nudoso leproso, los pacientes no presentan nódulos, linfoadenopatía ni artritis.

Lepra histioide

La lepra histioide es una entidad raramente notificada. Clínicamente, las lesiones histioides suelen aparecer como nódulos lisos, brillantes, semiesféricos, en forma de cúpula, no sensibles, de blandos a firmes, que pueden ser superficiales, subcutáneos o fijarse profundamente bajo la piel, acompañados de placas o almohadillas que aparecen en una piel de aspecto por lo demás normal (fig. 301-7). El número de lesiones puede variar de unas pocas a un centenar. Las lesiones suelen localizarse en la cara, la espalda, las nalgas, las extremidades y sobre las prominencias óseas, especialmente alrededor de los codos y las rodillas. Histopatológicamente, la característica más llamativa es el predominio de células fusiformes y un número inusualmente elevado de bacilos acidorresistentes. Dado que las lesiones de la lepra histioide pueden simular muchas afecciones dermatológicas, el diagnóstico requiere un alto índice de sospecha. Los pacientes histioides con una carga bacilar elevada pueden servir de reservorio de la infección y seguir transmitiéndola, por lo que es esencial un diagnóstico y un tratamiento precoces.

Lepra neurítica pura

La lepra neurítica pura se caracteriza por la pérdida sensorial a lo largo de la distribución de un tronco nervioso afectado, con o sin déficit motor, en ausencia de lesiones cutáneas. La lepra neurítica se observa con mayor frecuencia en la India y Nepal, donde representa entre el 5 y el 10% de todos los pacientes con lepra. La afectación nerviosa, que puede ser de única a múltiple, suele ser asimétrica. Hasta un tercio de los pacientes pueden desarrollar posteriormente lesiones cutáneas, lo que implica que una fase neurítica suele preceder al desarrollo de lesiones cutáneas.

Implicación sistémica

Los rasgos de afectación sistémica, que suelen aparecer en la enfermedad de larga duración, se observan principalmente en pacientes cercanos al polo lepromatoso del espectro de la enfermedad. La afectación sistémica se debe a los depósitos bacilares y a la infiltración granulomatosa asociada que afecta a diversos órganos, especialmente la mucosa nasal, la laringe, los ojos, los huesos, los testículos, los riñones, los ganglios linfáticos, el hígado y el bazo. Las manifestaciones sistémicas también incluyen síntomas constitucionales, como fiebre, malestar, dolores articulares e inflamación aguda de los ojos, las articulaciones y el sistema reticuloendotelial como parte de un eritema nudoso leproso (reacción de tipo 2). En la era de la disminución de la prevalencia de la lepra y de los conocimientos especializados, algunos pacientes con síntomas sistémicos pueden permanecer sin diagnosticar durante muchos meses hasta que una evaluación clínica astuta levanta sospechas y conduce a la realización de pruebas diagnósticas confirmatorias.

Lepra en huéspedes inmunocomprometidos

A diferencia de otras enfermedades micobacterianas, el curso de la lepra no se ve notablemente modificado por la infección por el VIH. Sin embargo, el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (cap. 358) tras el inicio de la terapia antirretroviral de gran actividad puede desarrollarse en pacientes con coinfección lepra-VIH cuando se restablece la inmunidad. Clínicamente, el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria suele presentarse como una reacción de tipo 1 con el desarrollo de lesiones cutáneas eritematosas y edematosas que pueden ulcerarse, así como neuritis con paresia nerviosa y parálisis.

Se han notificado casos de lepra en receptores de trasplantes de riñón, corazón, pulmón y médula ósea, y debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de las manifestaciones cutáneas en pacientes con trasplante de órganos. Tras el trasplante, predominan las formas multibacilares de lepra. Las consecuencias de la coinfección por lepra y la infección por el SARS-CoV-2 son inciertas.

Lepra y embarazo

En contraste con la frecuente afectación de los testículos en la enfermedad lepromatosa, los órganos reproductores femeninos no están significativamente implicados en la lepra. Debido a la supresión de la inmunidad celular durante el embarazo y su recuperación tras el parto, la lepra se vuelve más activa durante el embarazo y la lactancia. Las mujeres embarazadas pueden experimentar recaídas, reactivación y exacerbación transitoria de la neuropatía, así como reversión a pesar de la terapia multimedicamentosa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



E-FIGURA 301-4. Eritema nudoso leproso. Múltiples nódulos eritematosos sensibles en diversos estadios de evolución sobre el tronco en un caso de lepra lepromatosa. Obsérvense la ginecomastia y las arrugas de la piel en la enfermedad de larga duración.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 301-7. Lepra histioide. Nódulos cutáneos del color de la piel, lisos y céreos, algunos con umbilicación con una piel intermedia de aspecto aparentemente normal. En algunos lugares, los nódulos se unen para formar un patrón anular.

DIAGNÓSTICO

Una anamnesis y un examen clínico minuciosos son esenciales para el diagnóstico. Los detalles morfológicos de las lesiones cutáneas, la extensión de la afectación de los nervios periféricos, las áreas de pérdida sensorial y la afectación sistémica permiten al clínico evaluar el espectro de la enfermedad del paciente, individualizar las decisiones terapéuticas y valorar el riesgo de complicaciones a las que puede enfrentarse el paciente durante el curso de la enfermedad y el tratamiento.[14] La exploración física debe centrarse específicamente en un cuidadoso examen cutáneo y de las mucosas para identificar el tipo y el número de lesiones cutáneas; la evaluación de los nervios periféricos y craneales, y pruebas para detectar alteraciones sensoriales y motoras. Debe determinarse el embarazo en las mujeres en edad fértil, porque algunos medicamentos utilizados para tratar la lepra pueden estar contraindicados en esos casos.

Pruebas de laboratorio

Aunque un médico experto puede identificar a la mayoría de los pacientes únicamente mediante un examen clínico, las pruebas de laboratorio desempeñan un papel importante en el diagnóstico precoz, así como en el seguimiento de la respuesta al tratamiento. El examen de frotis de la piel del borde de la lesión, que es la prueba más sencilla y valiosa,[15] ayuda a confirmar el diagnóstico, clasificar el espectro de la enfermedad y determinar su actividad. Se cuenta el número de bacterias acidorresistentes en cada campo y se clasifica de cero a 6+ como índice bacteriológico.

Debe examinarse cuidadosamente la morfología de los bacilos para determinar el porcentaje de los de *M. leprae* que están vivos o muertos, lo que se denomina índice morfológico. Los bacilos teñidos de sólido están vivos y son viables, mientras que los granulares, rotos y fragmentados están muertos y no son viables.

La biopsia cutánea en un borde activo e infiltrado de la lesión más activa puede confirmar el diagnóstico y el tipo de lepra, así como identificar las reacciones de tipo 1 y 2, pero la lepra suele ser un diagnóstico clínico en los países endémicos. La citología por aspiración con aguja fina puede diagnosticar la lepra neurítica con mayor sensibilidad cuando se combina con la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple. Los ensayos moleculares rápidos para la detección de *M. leprae,* como las técnicas basadas en la PCR, tienen una especificidad del 100% y una sensibilidad que oscila entre el 34 y el 80% en la forma paucibacilar de la lepra, pero una sensibilidad superior al 90% en la forma multibacilar. El análisis del ARN mediante ARNr 16 S y PCR de transcripción inversa tiene la ventaja añadida de medir la viabilidad de *M. leprae.*[16] Las biopsias nerviosas pueden confirmar el diagnóstico de lepra, especialmente en pacientes que presentan una lepra neurítica pura sin lesiones cutáneas;[17] se prefiere para la biopsia un nervio sensitivo engrosado, como el nervio cutáneo radial en la muñeca o el nervio sural en la parte posterior de la pierna.

Criterios diagnósticos

El diagnóstico de la lepra se establece al encontrar al menos uno de los siguientes signos cardinales: 1) pérdida definitiva de sensibilidad en una mancha cutánea pálida (hipopigmentada) o rojiza; 2) nervio periférico engrosado o agrandado, con pérdida de sensibilidad y/o debilidad de los músculos irrigados por ese nervio, y 3) presencia de bacilos acidorresistentes en un frotis de piel. La sensibilidad y la especificidad de cada uno de estos signos son altas, pero la fuente potencial de error más importante es la variación entre observadores en el examen de un paciente individual y la lectura de los frotis cutáneos.

TRATAMIENTO

Quimioterapia multimedicamentosa

La terapia multimedicamentosa, que consiste en rifampicina, dapsona y clofacimina (tabla 301-3),[18-20] tiene mucho éxito para curar todas las formas de lepra.[A1] La duración del tratamiento es de 6 meses para la lepra paucibacilar y de 12 meses para la lepra multibacilar. En general, tanto la lepra como las reacciones de la lepra responden igual de bien incluso en pacientes inmunodeprimidos.

La rifampicina puede teñir de rojo o naranja las secreciones corporales (lágrimas, orina, etc.). Los efectos secundarios gastrointestinales incluyen malestar epigástrico, náuseas, vómitos y diarrea. El efecto adverso más importante es la hepatitis, que no suele ser grave, a menos que se vea agravada por otro fármaco que también afecte al hígado. Entre los efectos secundarios poco frecuentes, pero significativos, se incluyen un síndrome similar a la gripe, insuficiencia renal y trombocitopenia, sobre todo con la terapia intermitente. La rifampicina también induce las enzimas hepáticas, por lo que algunos otros fármacos (p. ej., los anticonceptivos orales) pueden perder eficacia al metabolizarse más rápidamente. La clofacimina provoca una coloración marrón anaranjada y un oscurecimiento de la piel, las mucosas, la córnea y los líquidos corporales, pero la coloración suele ser reversible tras dejar de tomar el fármaco. En dosis elevadas, la clofacimina se acumula en los tejidos y puede precipitarse formando cristales, especialmente en la mucosa intestinal (enteropatía cristalina), los ganglios linfáticos y el tejido adiposo. La formación de cristales en el tracto gastrointestinal puede provocar dolor abdominal, náuseas y diarrea, que, aunque poco frecuentes, pueden ser mortales en casos graves. También se han notificado casos de infarto esplénico, enteritis eosinofílica y arritmias cardíacas. Los efectos adversos de la dapsona incluyen la anemia y la metahemoglobinemia. Un grado insignificante de hemólisis se produce prácticamente en todos los pacientes, pero puede ser motivo de preocupación clínica en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato (cap. 147). El síndrome de hipersensibilidad a la dapsona, que suele manifestarse entre 4 y 6 semanas después de empezar a tomar dapsona, es una complicación rara, pero a veces mortal, que se caracteriza por fiebre, erupciones cutáneas (que van desde una erupción maculopapular a una necrólisis epidérmica tóxica), linfoadenopatía generalizada, hepatitis y hepatoesplenomegalia.

Resistencia a los medicamentos contra la lepra

La resistencia a la triple terapia, aunque inusual, se ha notificado en varios países. Los pacientes cuya infección sea resistente a la rifampicina deben tratarse con al menos dos de los siguientes fármacos de segunda línea: claritromicina (500 mg al día), minociclina (100 mg al día) o una quinolona (p. ej., ofloxacino [400 mg diarios], levofloxacino [500 mg diarios] o moxifloxacino [400 mg diarios]) más clofacimina (50 mg diarios) durante 6 meses, seguidos de clofacimina más uno de los medicamentos de segunda línea a diario durante 18 meses adicionales. Cuando también existe resistencia al ofloxacino, no debe utilizarse una fluoroquinolona como parte del tratamiento de segunda línea. El régimen de elección en estos casos debe ser de 6 meses de claritromicina, minociclina y clofacimina, seguido de clofacimina más claritromicina o minociclina durante 18 meses más.

Inmunoterapia

Mycobacterium indicus pranii, que es una micobacteria cultivable, no patógena y de crecimiento rápido que comparte varios antígenos con *M. leprae,* se administra por vía intradérmica como vacuna muerta (0,1 ml en dos dosis divididas por igual en ambos brazos) y se repite cada 3-6 meses hasta el final del tratamiento). La adición de esta inmunoterapia, sobre todo en pacientes muy infectados, puede dar lugar a una eliminación más rápida de las bacterias, un logro más temprano de la negatividad del frotis y una eliminación más rápida de las lesiones cutáneas en la histopatología en un porcentaje significativamente mayor de pacientes.[21] La insulina tópica puede ser útil para promover la cicatrización de las úlceras cutáneas tróficas,[A2] pero otras terapias locales han resultado decepcionantes.[A3]

Tratamiento de las reacciones

Los objetivos del tratamiento de las reacciones son controlar la inflamación de la piel y los nervios, aliviar el dolor, prevenir nuevos episodios de reacción, reducir la morbilidad y prevenir las deformidades. Para las reacciones leves de tipo 1 deben administrarse dosis estándar de un antiinflamatorio no esteroideo (p. ej., ácido acetilsalicílico, indometacina, ibuprofeno, diclofenaco o paracetamol; v. tabla 26-4) durante varias semanas. Tranquilizar es muy importante tanto para el paciente como para los familiares. Para las reacciones de tipo 1 de moderadas a graves se administra prednisolona (entre 0,5 y 1,0 mg/kg de peso corporal/día, equivalente a 30 o 40 mg diarios para la mayoría de los adultos) por vía oral durante 20 semanas.[A4] En los pacientes que no responden a los esteroides o que experimentan efectos adversos relacionados con ellos, los tratamientos alternativos bajo la atención de expertos han incluido el metotrexato sistémico, la ciclosporina,

TABLA 301-3 TERAPIA ORAL MULTIMEDICAMENTOSA RECOMENDADA

EDAD	FÁRMACO	DOSIS Y FRECUENCIA	DURACIÓN	
			MULTIBACILAR	PAUCIBACILAR
Adulto	Rifampicina Clofacimina Dapsona	600 mg una vez al mes 300 mg una vez al mes y 50 mg al día 100 mg al día	12 meses	6 meses
Niños (10-14 años)	Rifampicina Clofacimina Dapsona	450 mg una vez al mes 150 mg una vez al mes y 50 mg en días alternos 50 mg al día	12 meses	6 meses
Niños (< 10 años o < 40 kg)	Rifampicina Clofacimina Dapsona	10 mg/kg una vez al mes 100 mg una vez al mes y 50 mg dos veces por semana 2 mg/kg/día	12 meses	6 meses

Tomado de World Health Organization. *Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy.* Geneva: World Health Organization; 2018.

la azatioprina, el micofenolato mofetilo y el tacrolimús tópico. En la fase aguda, los nervios inflamados deben mantenerse en posición de reposo; el entablillado y el acolchado adecuados proporcionan alivio. La descompresión quirúrgica del nervio puede estar indicada en ocasiones para aliviar el aumento persistente de la presión intraneural, la sensibilidad y la inflamación aguda si provocan isquemia en el nervio.

Las reacciones leves de tipo 2 pueden tratarse con antiinflamatorios y analgésicos, como en el caso de las reacciones de tipo 1, pero algunos pacientes pueden responder al tramadol (de 50 a 400 mg/día) o a la colchicina (0,5 mg hasta tres veces al día con una pauta decreciente). El ácido acetilsalicílico puede administrarse en una dosis de hasta 600 mg cada 6 h con las comidas (hasta una dosis máxima de 2,8 g/día), reduciendo la dosis lentamente a medida que se controlen los signos y síntomas. Para las reacciones graves de tipo 2, los corticoesteroides orales (prednisolona que no supere 1 mg/kg de peso corporal/día durante una duración total de 12 semanas) controlan rápidamente la inflamación y alivian el dolor; la dosis debe reducirse rápidamente hasta la dosis más baja necesaria para mantener la reacción bajo control. Para los casos dependientes de corticoesteroides, que no responden, crónicos o recurrentes, la clofacimina debe administrarse en forma de 300 mg diarios durante 1 mes, seguidos de 200 mg diarios durante 3-6 meses, seguidos de 100 mg diarios mientras persistan los síntomas del eritema nudoso leproso. Con esta dosis elevada, el fármaco suele empeorar la pigmentación marrón-rojiza de la piel (reversible a los 4 o 6 meses de suspenderlo), y aumenta el riesgo de enteropatía cristalina y cardiotoxicidad inducidas por la clofacimina. La talidomida (iniciada en una dosis de 400 mg diarios; 200 mg dos veces o 100 mg cuatro veces al día) también es eficaz para hombres y mujeres posmenopáusicas con reacciones graves de tipo 2 y eritema nudoso leproso de difícil manejo,[22] pacientes dependientes de esteroides y pacientes en los que los esteroides están contraindicados; sin embargo, la talidomida es una opción de segunda línea debido a su teratogenicidad, coste y disponibilidad limitada. La talidomida suele controlar la reacción en un plazo de 3 a 7 días, momento en el que la dosis debe reducirse a 300 mg (100 mg por la mañana y 200 mg por la noche al día) durante 4 semanas, seguidas de una reducción de la dosis de 100 mg cada mes. Si la talidomida se utiliza en mujeres en edad fértil, es fundamental una anticoncepción eficaz. Las terapias alternativas que se prueban ocasionalmente para las reacciones de tipo 2 bajo el cuidado de expertos incluyen la pentoxifilina, la azatioprina, la ciclosporina, el micofenolato mofetilo, la inmunoterapia, el cinc, la minociclina, los agentes anti-TNF-α (p. ej., infliximab, etanercept, adalimumab), los inhibidores de leucotrienos, y los derivados del apremilast y la talidomida.

Lepra y embarazo

El tratamiento de la lepra debe continuarse sin cambios durante el embarazo y la lactancia, pero la talidomida, el metotrexato, la azatioprina, la ciclosporina y el apremilast están contraindicados durante el embarazo. Se han notificado casos de anemia hemolítica inducida por la dapsona en madres y sus bebés, pero los síntomas se han resuelto tras suspender la dapsona. Los corticoesteroides orales (v. más arriba) son los fármacos antirreactivos preferidos en el embarazo.

PREVENCIÓN

Es probable que la lepra no pueda eliminarse mediante el tratamiento exitoso de los individuos infectados, y actualmente no se dispone de ninguna vacuna. El tratamiento con rifampicina en dosis única (tabla 301-4)[23] de adultos y niños a partir de 2 años que son contactos (definidos como una persona que ha estado viviendo, trabajando o teniendo actividades sociales durante más de 3 meses y 20 h a la semana con un caso de lepra recién detectado en el último año) de pacientes que tienen lepra reduce el riesgo de lepra en un 57% a los 2 años y en un 30% después de 5 a 6 años. Esta intervención debe ser implementada únicamente por programas que puedan garantizar una gestión adecuada de los contactos y el consentimiento del caso índice para revelar su enfermedad. Los contactos en los que se detecte lepra o tuberculosis (cap. 299) requieren un tratamiento completo de la enfermedad activa.

La vacuna con bacilo de Calmette-Guérin (BCG) al nacer es eficaz para reducir el riesgo de lepra,[24] por lo que debería seguir utilizándose en todos los países o entornos con una carga elevada. La vacuna con BCG al nacer también parece potenciar el efecto protector de la dosis única de rifampicina en los contactos del 57 al 80%.[A5] Los datos son insuficientes para recomendar la vacunación con BCG de los contactos.[A6] Pruebas de calidad moderada indican la eficacia de la vacunación con *Mycobacterium indicum pranii* en la prevención de la lepra.[25]

TABLA 301-4 DOSIS ÚNICA DE RIFAMPICINA

EDAD/PESO	DOSIS ÚNICA DE RIFAMPICINA
15 años y más	600 mg
10-14 años	450 mg
Niños de 6 a 9 años (peso ≥ 20 kg)	300 mg
Niños < 20 kg (≥ 2 años)	10-15 mg/kg

Tomado de World Health Organization. *Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy.* Geneva: World Health Organization; 2018.

Estrategias globales

La Global Partnership for Zero Leprosy tiene como objetivo reducir la carga de la enfermedad aproximadamente en un 70% hasta menos de unos 63.000 casos en todo el mundo. Para lograr el objetivo, probablemente habrá que combinar diagnósticos eficaces para la detección precoz, terapias más novedosas y vacunas con programas que aborden los factores sociales y medioambientales.

PRONÓSTICO

La lepra tuberculoide no tratada puede remitir en ocasiones, pero la lepra multibacilar es siempre progresiva con consecuencias devastadoras para los pacientes y el riesgo de propagación de la infección en la comunidad. La quimioterapia multimedicamentosa cura a la mayoría de los pacientes, pero después del tratamiento pueden persistir secuelas, como reacciones al fármaco, dolor neuropático y úlceras tróficas. Según los informes, las tasas de recaída se sitúan en torno al 0,1% anual en la lepra paucibacilar, pero pueden llegar al 5% anual en la lepra multibacilar, sobre todo en pacientes que presentan un índice bacteriológico elevado al inicio.[26]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Penna GO, Bührer-Sékula S, Kerr LRS, et al. Uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazil (U-MDT/CT-BR): results of an open label, randomized and controlled clinical trial, among multibacillary patients. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11:e0005725.

A2. Singh M, Pawar M. Efficacy of topical insulin therapy for chronic trophic ulcers in patients with leprosy: a randomized interventional pilot study. *Adv Skin Wound Care.* 2020;33:1-6.

A3. Reinar LM, Forsetlund L, Lehman LF, et al. Interventions for ulceration and other skin changes caused by nerve damage in leprosy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7:CD012235.

A4. Wagenaar I, Post E, Brandsma W, et al. Effectiveness of 32 versus 20 weeks of prednisolone in leprosy patients with recent nerve function impairment: a randomized controlled trial. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11:e0005952.

A5. Tawfik GM, Biala M, Yousef YM, et al. Efficacy of chemoprophylaxis and immunoprophylaxis in leprosy prevention: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:1754-61.

A6. Richardus R, Alam K, Kundu K, et al. Effectiveness of single-dose rifampicin after BCG vaccination to prevent leprosy in close contacts of patients with newly diagnosed leprosy: a cluster randomized controlled trial. *Int J Infect Dis.* 2019;88:65-72.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. World Health Organization. Global leprosy (Hansen disease) update, 2021: moving towards interruption of transmission. *WHO Weekly Epidem Rec*. 2022;97:429-52.
2. Sarode G, Sarode S, Anand R, et al. Epidemiological aspects of leprosy. *Dis Mon*. 2020;66:100899.
3. Ploemacher T, Faber WR, Menke H, et al. Reservoirs and transmission routes of leprosy: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14:e0008276.
4. Teixeira CSS, Pescarini JM, Alves FJO, et al. Incidence of and factors associated with leprosy among household contacts of patients with leprosy in Brazil. *JAMA Dermatol*. 2020;156:640-8.
5. Niitsuma ENA, Bueno IC, Arantes EO, et al. Factors associated with the development of leprosy in contacts: a systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Epidemiol*. 2021;24:e210039.
6. Randhawa A, Kapila R, Schwartz RA. Leprosy: what is new. *Int J Dermatol*. 2022;61:733-8.
7. Froes Jr LAR, Trindade MAB, Sotto MN. Immunology of leprosy. *Int Rev Immunol*. 2022;41:72-83.
8. Fabel A, Giovanna Brunasso AM, Schettini AP, et al. Pathogenesis of leprosy: an insight into B lymphocytes and plasma cells. *Am J Dermatopathol*. 2019;41:422-7.
9. Franco-Paredes C, Marcos LA, Henao-Martinez AF, et al. Cutaneous mycobacterial infections. *Clin Microbiol Rev*. 2018;32:e00069-18.
10. Khadilkar SV, Patil SB, Shetty VP. Neuropathies of leprosy. *J Neurol Sci*. 2021;420:117288.
11. Mungroo MR, Khan NA, Siddiqui R. *Mycobacterium leprae*: pathogenesis, diagnosis, and treatment options. *Microb Pathog*. 2020;149:104475.
12. Artal FJC. Infectious diseases causing autonomic dysfunction. *Clin Auton Res*. 2018;28:67-81.
13. Murugan SB, Mahendradas P, Majumder PD, et al. Ocular leprosy: from bench to bedside. *Curr Opin Ophthalmol*. 2020;31:514-20.
14. Chen K-H, Lin C-Y, Su S-B, et al. Leprosy: a review of epidemiology, clinical diagnosis, and management. *J Trop Med*. 2022;2022:8652062.
15. Gurung P, Gomes CM, Vernal S, et al. Diagnostic accuracy of tests for leprosy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:1315-27.
16. Gama RS, Leite LA, Colombo LT, et al. Prospects for new leprosy diagnostic tools: a narrative review considering ELISA and PCR assays. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:e20200197.
17. Dos Santos DF, Antunes DE, Dornelas BC, et al. Peripheral nerve biopsy: a tool still needed in the early diagnosis of neural leprosy? *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2020;114:792-7.
18. World Health Organization. *Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy*. Geneva: World Health Organization; 2018.
19. Maymone MBC, Venkatesh S, Laughter M, et al. Leprosy: treatment and management of complications. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:17-30.
20. Lazo-Porras M, Prutsky GJ, Barrioneuvo P, et al. World Health Organization (WHO) antibiotic regimen against other regimens for the treatment of leprosy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2020;20:62.
21. Kumaran MS, Narang T, Chabbra S, et al. *Mycobacterium indicus pranii* vaccine immunoprophylaxis in anti-phenolic glycolipid-1-positive leprosy contacts: a pilot study from a tertiary care center in North India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2021;88:47-50.
22. Bathula S, Sardana K, Mathachan SR, et al. A real-world study of low-dose thalidomide in severe erythema nodosum leprosum highlighting its mechanistic rationale in a resource-constrained target population. *Int J Dermatol*. 2023;62:48-55.
23. Richardus JH, Tiwari A, Barth-Jaeggi T, et al. Leprosy post-exposure prophylaxis with single-dose rifampicin (LPEP): an international feasibility programme. *Lancet Glob Health*. 2021;9:e81-90.
24. Yamazaki-Nakashimada MA, Unzueta A, Gámez-Gonález LB, et al. BCG: a vaccine with multiple faces. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16:1841-50.
25. Muniyandi M, Singh M, Singh M, et al. Cost-effectiveness of incorporating *Mycobacterium indicus pranii* vaccine to multidrug therapy in newly diagnosed leprosy cases for better treatment outcomes & immunoprophylaxis in contacts as leprosy control measures for National Leprosy Eradication Programme in India. *Indian J Med Res*. 2021;154:121-31.
26. Barbosa CC, Bezerra GSN, Xavier AT, et al. Systematic review of survival analysis in leprosy studies-including the following outcomes: relapse, impairment of nerve function, reactions and physical disability. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:12155.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

302 INFECCIONES POR RICKETTSIAS

PIERRE-EDOUARD FOURNIER Y DIDIER RAOULT

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Las rickettsiosis son enfermedades infecciosas emergentes.[1] Debido a la mejora de las herramientas de diagnóstico, el aumento de la concienciación y los cambios en la exposición a las garrapatas, en los últimos años se siguen describiendo nuevas enfermedades rickettsiales. Bajo las rickettsiosis se agrupan tres familias de enfermedades: las erliquiosis y anaplasmosis, y la fiebre Q (tabla 302-1).

Organismos patógenos

Los agentes de las enfermedades rickettsiales son pequeñas bacterias gramnegativas intracelulares que se asocian a células eucariotas. Excepto *Coxiella burnetii,* que es el agente de la fiebre Q, aún no se han cultivado en medios axénicos, sino que requieren huéspedes vivos (p. ej., cultivos celulares, huevos embrionados o animales susceptibles) para su crecimiento. A excepción de *Rickettsia prowazekii,* que es el agente del tifus epidémico y que se asocia específicamente con el piojo del cuerpo humano, estas bacterias infectan a los humanos de forma incidental y son principalmente patógenos animales. La amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del ADN de muestras de sangre, especímenes de biopsias e hisopos de escaras cutáneas ha ayudado a identificar nuevas especies.

RICKETTSIOSIS (ENFERMEDADES CAUSADAS POR ESPECIES DE *RICKETTSIA* Y *ORIENTIA TSUTSUGAMUSHI*)

BIOPATOLOGÍA

Rickettsia spp. son pequeñas bacterias gramnegativas que se multiplican libremente en el citoplasma de sus células hospedadoras. El genoma de *Rickettsia* es pequeño, entre 1,1 y 1,6 Mb; algunas tienen plásmidos y potencial para conjugación. Estas bacterias tienen una familia de proteínas de membrana externa de la familia de antígenos de la superficie celular, que incluyen rOmpA (ausente en el grupo tifus) y rOmpB. Estas proteínas son antígenos principales que ayudan a identificar las especies rickettsiósicas mediante serología, y sus genes codificadores se emplean para la amplificación y secuenciación con fines diagnósticos o taxonómicos. La secuenciación completa del genoma de las especies de *Rickettsia* demuestra que estas bacterias están sufriendo un proceso de reducción genómica como resultado de varios fenómenos, entre ellos la degradación progresiva de genes y reordenamientos genómicos, y también una expansión paradójica de pequeños ARN y elementos palindrómicos cortos.[2] La información taxonómica basada en la secuencia del genoma puede clasificar de forma fiable los aislados de rickettsias a nivel de género y especie.[3]

Las células diana en humanos son las células endoteliales vasculares o los monocitos, y la vasculitis es el resultado más destacado. Estas bacterias invaden las células por fagocitosis y se escapan de la vacuola fagosómica.

RICKETTSIOSIS VEHICULADAS POR GARRAPATAS

FIEBRE MACULOSA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (FMMR), que es la más grave de las rickettsiosis transmitidas por garrapatas, está causada por *Rickettsia rickettsii* (tabla 302-2). La fiebre maculosa de las Montañas Rocosas es la principal rickettsiosis transmitida por garrapatas reconocida en América[4] y prevalece al menos en 44 estados de EE. UU. (fig. 302-1),[5] así como en América Central y del Sur (Argentina, Brasil, Colombia, Costa Rica, México y Panamá).

En las garrapatas, *R. rickettsii* se transmite de forma transovárica de una generación a la siguiente. Las garrapatas infecciosas son principalmente *Dermacentor andersoni* (garrapata campestre) en los estados occidentales de EE. UU.; *Dermacentor variabilis* (la garrapata del perro americana) en los estados del Este, Medio Oeste y del Sur, y *Rhipicephalus sanguineus* en Arizona. En Centroamérica y Sudamérica, *Amblyomma cajennense* es el principal vector. Los humanos se infectan por la saliva infectada después de la picadura de una garrapata. La duración del enganche es crítica en cualquier rickettsiosis transmitida por garrapatas. La transmisión es poco probable cuando la garrapata se alimenta durante menos de 20 h.[6] Como la picadura de garrapata es indolora, suele pasar desapercibida. Rara vez se observa una escara en el lugar de la picadura de la garrapata. La epidemiología de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas varía cada año. Esta repartición temporal viene determinada por la actividad de las garrapatas y del encuentro con los seres humanos. Cada año se producen más de 500 casos, y más del 90% se declaran entre abril y septiembre. La enfermedad es más frecuente en niños menores de 10 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Entre 2 días y 2 semanas después de la picadura de garrapata aparecen fiebre y dolores de cabeza. La fiebre es alta (temperatura > 38,5 °C) y se asocia a síntomas inespecíficos, como malestar general, mialgias, náuseas, vómitos, anorexia y diarrea. Debido a la ausencia de síntomas específicos, la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas no se diagnostica con frecuencia en esta fase, pero los pacientes con fiebre alta que vivan o tengan antecedentes de viaje a una zona endémica durante la «temporada de garrapatas» y, posiblemente, tengan antecedentes de picadura de garrapata deben ser considerados como posibles casos de fiebre maculosa de las Montañas Rocosas.

El rasgo más característico es la erupción. Sin embargo, la tríada clásica de fiebre, cefalea y erupción se halla presente solo en el 44% de los casos confirmados. La erupción se encuentra en el 14% de los casos en el primer día de la enfermedad y en menos del 50% en los primeros 3 días. La erupción es macular; las manchas tienen de 1 a 5 mm de diámetro y pueden evolucionar de rosadas a purpúricas (fig. 302-2). La erupción aparece primero en los tobillos y las muñecas, y luego se generaliza, pero puede aparecer más tarde o incluso no aparecer en absoluto. La afectación de las palmas de las manos y las plantas de los pies diferencia teóricamente las enfermedades tifoideas (en las que está ausente) de las rickettsiosis de la fiebre manchada. La fiebre maculosa de las Montañas Rocosas «sin manchas» representa un tercio de los casos.

Los pacientes no tratados empeoran progresivamente. La enfermedad se asocia en diversos grados a manifestaciones generales relacionadas con la inflamación vascular y el aumento de la permeabilidad vascular, que pueden desembocar en un síndrome de disfunción orgánica múltiple. En las formas graves, los pacientes tienen edema, hipovolemia, hipoalbuminemia e hipotensión, que llevan a shock. En los casos muy graves se producen necrosis y gangrena de las extremidades. En algunos casos se desarrolla edema pulmonar no cardiógeno, afectación pulmonar que lleva a dificultad respiratoria y puede causar la muerte. Puede producirse insuficiencia renal como consecuencia de hipovolemia y de shock, y ser reversible, o por necrosis tubular aguda, y requerir hemodiálisis. Los síntomas neurológicos habituales son confusión, letargo y estupor. En casos graves, se observa *delirium,* coma y convulsiones.[7] En algunas series, el líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra meningitis en un tercio de los casos; generalmente se observan algunas células mononucleares (10-100) junto con un aumento de la concentración de proteínas, pero con una concentración de glucosa normal. Pueden producirse arritmias cardíacas. La afectación del tracto intestinal se manifiesta con dolor abdominal, diarrea, vómitos y hemorragias graves. La hemorragia gastrointestinal alta puede causar la muerte. La afectación ocular puede consistir en conjuntivitis y anomalías retinianas, incluidas hemorragias, papiledema y oclusión arterial.

El recuento de leucocitos suele ser normal, pero es frecuente la presencia de células mieloides inmaduras. Se observa trombocitopenia en el 30-50% de los casos, que puede ser acusada en los casos graves. Se desarrolla anemia en el 30% de los pacientes. La coagulopatía, con disminuciones de los factores de la coagulación (incluido el fibrinógeno) y unos tiempos de coagulación prolongados, puede contribuir a la hemorragia. Puede haber hipoalbuminemia y las proteínas de la respuesta de fase aguda estar aumentadas (proteína C reactiva, ferritina, fibrinógeno). Puede observarse hiponatremia e hipocalcemia, y correlacionarse con la gravedad, al igual que con un aumento en la creatinina. Unos aumentos en las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas y musculares, como aminotransferasas (aspartato [AST] y alanina [ALT] aminotransferasas), lactato deshidrogenasa (LDH) y creatina cinasa suelen reflejar la gravedad de la afectación de órganos como el pulmón, el corazón y el hígado, y rabdomiólisis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas debe basarse en los hallazgos clínicos y epidemiológicos. El indicio más importante es una fiebre inexplicada en un paciente con antecedentes de exposición a garrapatas en un área endémica. Cuando se presenta una erupción, debe sospecharse la presencia de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas y el paciente debe ser tratado en consecuencia, a menos que se demuestre otra causa.

Los diagnósticos diferenciales incluyen otras rickettsiosis (como las causadas por *R. parkeri* en los estados del sur), la meningococemia (cap. 274), las infecciones por enterovirus (cap. 349), la fiebre tifoidea (cap. 284), la leptospirosis (cap. 298), la erliquiosis, la gonococemia (cap. 275), el síndrome de shock tóxico (caps. 267 y 269), la sífilis (cap. 295), la rubéola (cap. 339), el sarampión (cap. 338) y el síndrome de Kawasaki (caps. 254 y 406). La hipersensibilidad a los fármacos (cap. 234), especialmente tras el uso de antimicrobianos para una enfermedad febril, se confunde a veces con la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas.

La detección directa de la bacteria mediante la demostración de antígenos específicos por inmunodetección o la amplificación genómica por PCR proporciona un diagnóstico definitivo de infección.[8] Una muestra de biopsia o un frotis de una lesión cutánea,

TABLA 302-1 CLASIFICACIÓN GENÉTICA DE MICROORGANISMOS RICKETTSIALES

	GÉNERO	GRUPO	ESPECIE	SUBESPECIE
Rickettsiae	*Rickettsia*	Tifus	*R. prowazekii*	
			R. typhi	
		Fiebres maculosas	*R. aeschlimannii*	
			R. africae	
			R. akari	
			R. asemobonensis	
			R. australis	
			R. conorii	*Conorii*
				Israeli
				Caspia
				Indica
			R. felis	
			R. fournieri	
			R. helvetica	
			R. heilongjiangensis	
			R. honei	
			R. japonica	
			R. massiliae	
			R. monacensis	
			R. parkeri	
			«*R. philippii*»	
			R. raoultii	
			R. rickettsii	
			R. sibirica	*Sibirica*
				Mongolitimonae
			R. slovaca	
			R. tillamookensis	
			Candidatus R. xinyangensis	
	Orientia	Tifus de los matorrales	*O. tsutsugamushi*	
Ehrlichiae	*Ehrlichia*		*E. chaffeensis*	
			E. ewingii	
			E. canis	
			Tipo *E. muris*	
			Candidatus Neoehrlichia mikurensis	
	Anaplasma		*A. phagocytophilum*	
	Neorickettsia		*N. sennetsu*	
	Wolbachia		*W. pipientis*	
Coxiellae	*Coxiella*		*C. burnetii*	

TABLA 302-2 ENFERMEDADES RICKETTSIALES EN SERES HUMANOS

ENFERMEDAD	MICROORGANISMO	HUÉSPED ARTRÓPODO	ÁREA GEOGRÁFICA	EXANTEMA	ESCARA DE MANCHA NEGRA	GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES	FIEBRE ALTA	TASA DE MORTALIDAD
FIEBRES MACULOSAS TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS								
Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas	*R. rickettsii*	*Dermacentor andersoni* *Dermacentor variabilis* *Rhipicephalus sanguineus* *Amblyomma cajennense*	América (Norte, Centro y Sur)	Sí, puede ser purpúrico	Muy infrecuente	No	Sí	Alta
Fiebre maculosa mediterránea, fiebre de Astracán, tifus de garrapata india, fiebre maculosa israelí	*R. conorii*	*Rhipicephalus sanguineus*	Mediterráneo, India, Mar Caspio, África	Sí, papular; puede ser purpúrico	Sí	No	Sí	Moderada
Fiebre africana por picadura de garrapatas	*R. africae*	*Amblyomma hebraeum* *Amblyomma variegatum*	África subsahariana, Antillas	Sí, la mitad de los casos pueden ser vesiculares	Sí (frecuentemente múltiple)	Sí	No	Baja
Tifus por garrapatas de Queensland	*R. australis*	*Ixodes holocyclus*	Australia oriental	Sí, puede ser vesicular	Sí	¿?	Sí	Moderada

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 302-2 ENFERMEDADES RICKETTSIALES EN SERES HUMANOS *(cont.)*

ENFERMEDAD	MICROORGANISMO	HUÉSPED ARTRÓPODO	ÁREA GEOGRÁFICA	EXANTEMA	ESCARA DE MANCHA NEGRA	GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES	FIEBRE ALTA	TASA DE MORTALIDAD
Tifus por garrapatas de Siberia	*R. sibirica*	*Dermacentor nuttalli*	Siberia, China, Mongolia	Sí	Sí	No	Sí	Baja
Escara del cuero cabelludo, linfoadenopatía cervical después de una picadura de garrapata (ECCLC)	*R. slovaca* o *R. raoultii*	*Dermacentor marginatus* *Dermacentor reticulatus*	Europa, Paquistán	Muy infrecuente	Sí, puede ser eritematosa	Sí (dolorosa)	No	Baja
Rickettsiosis asociada a linfangitis (RAL)	*R. sibirica mongolitimonae*	*Hyalomma asiaticum*	Mongolia, África, Europa	Sí	Sí	Sí	Sí	Baja
Fiebre maculosa de la isla Flinders	*R. honei*	*Ixodes granulosus*	Isla Flinders, Australia oriental	Sí	Sí	Sí	Sí	Baja
Fiebre maculosa japonesa	*R. japonica*	*Ixodes ricinus*	Japón, Corea (¿China?)	Sí	Sí	No	Sí	Baja
Fiebre por garrapatas de la costa del Pacífico	«*R. philippii*»	*Dermacentor occidentalis*	Norte de California	Sí	Sí	No	Sí	Desconocida
Innominada	*R. aeschlimannii*	*Hyalomma* spp.	Mediterráneo, África	Sí	Sí	Sí	Sí	Desconocida
	R. helvetica	*Ixodes ricinus*	Europa, Asia	No	Sí	No	No	Desconocida
	R. massiliae	*Rhipicephalus sanguineus*	Europa, EE. UU.	Sí	Sí	No	Sí	Desconocida
	R. monacensis	*Ixodes ricinus*	Europa	Sí	Sí	No	Sí	Desconocida
	R. parkeri	*Amblyomma maculatum*	América	Sí	Sí	No	Sí	Desconocida
	Candidatus R. xinyangensis	*Haemaphysalis longicornis*	China	No	Sí	Sí	Sí	Desconocida
ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR PULGAS								
Tifus murino	*R. typhi*	*Xenopsylla cheopis* *Ctenocephalides felis* (mosquitos)	Mundial	Sí	No	No	Sí	Baja
Fiebre maculosa transmitida por pulgas	*R. felis*	*Ctenocephalides felis*, mosquitos *Aedes*	Mundial	A veces	A veces	Desconocido	Sí	Desconocida
Innominada	*R. asemobonensis*	*Ctenocephalides felis*	Perú, Zambia	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Sí	Desconocida
ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR PIOJOS								
Tifus epidémico	*R. prowazekii*	*Pediculus humanus corporis* Garrapatas *Amblyomma* (¿?)	Mundial	Sí	No	No	Sí	Alta
Tifus selvático americano	*R. prowazekii*	Ectoparásitos de ardilla voladora	EE. UU.	Sí	No	No	Sí	Baja
Enfermedad de Brill-Zinsser (recidiva del tifus epidémico)	*R. prowazekii*		Mundial	Sí, podría faltar	No	No	No	Baja
ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR ÁCAROS								
Rickettsiosis pustulosa	*R. akari*	*Liponyssoides sanguineus*	Mundial	Sí, vesicular	Sí	Sí	Sí	Baja
Tifus de los matorrales	*Orientia tsutsugamushi*	*Leptotrombidium* spp. (nigua)	Asia central y oriental, Australia	Sí	Sí	Sí	Sí	Alta, puede recidivar

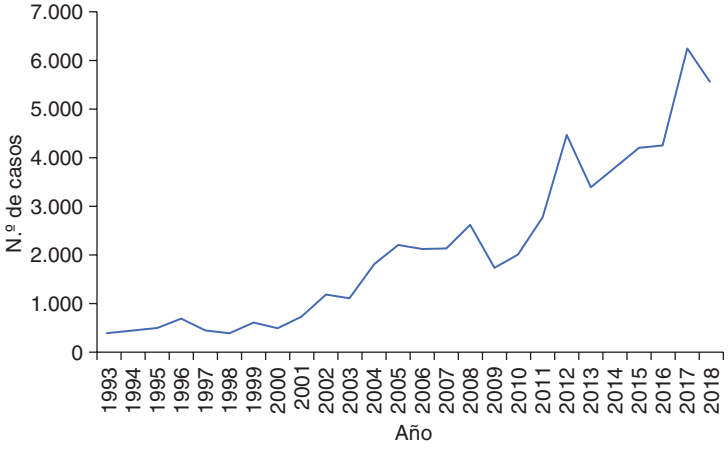

FIGURA 302-1. **Número de casos notificados de fiebre maculosa de las Montañas Rocosas en EE. UU. de 1993 a 2018.**

preferiblemente de una escara de inoculación, es la mejor muestra para este fin. La detección directa en garrapatas extraídas mediante PCR también es muy útil. Por el contrario, la sangre contiene inhibidores y solo unas pocas copias de ADN de rickettsias.

El diagnóstico también puede confirmarse mediante serología, pero nunca debe retrasarse el tratamiento para obtener sus resultados. Los criterios para la confirmación de laboratorio incluyen un cambio de 4 veces o más en el título de anticuerpos determinado por serología (medido por ensayo de anticuerpos por inmunofluorescencia). Se deben analizar dos muestras de suero (temprana y de convalecencia). La muestra sérica temprana suele ser negativa, porque en los pacientes se produce la seroconversión entre los días 7 y 15. Para el diagnóstico se requiere un valor límite de 1:64 para la inmunoglobulina total y de 1:32 para los anticuerpos IgM. El límite con la aglutinación en látex es de 1:64 o 1:128.

Sin embargo, la serología es inespecífica. Se han notificado anticuerpos de reacción cruzada, sobre todo en infecciones causadas por otras rickettsias, pero también en infecciones por *Ehrlichia, Bartonella, Legionella* y *Proteus* spp. Pueden observarse resultados falsos positivos, incluida la IgM, cuando el factor reumatoide está presente en el suero y en pacientes que padecen infecciones virales que generan una proliferación inespecífica de linfocitos B (p. ej., citomegalovirus [cap. 347], virus de Epstein-Barr [cap. 348]).

El cultivo de rickettsias lleva de 3 a 7 días y está restringido a laboratorios especializados. La inmunodetección mediante ensayo de anticuerpos por inmunofluorescencia



FIGURA 302-2. Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas. Erupción maculopapular observada en un paciente con fiebre maculosa de las Montañas Rocosas. (Por cortesía de Gerardo Alvarez, MD, University of Sonora, México.)

o inmunohistoquímica es sensible y específica, pero requiere anticuerpos específicos. Puede llevarse a cabo con material congelado o fijado e incluido en parafina, y permite un diagnóstico retrospectivo.

TRATAMIENTO

La doxiciclina salva la vida de los pacientes con fiebre maculosa de las Montañas Rocosas[9] y el pronóstico depende del momento en que se aplique el tratamiento antimicrobiano. La dosis recomendada es de 100 mg dos veces al día, y debe continuarse el tratamiento durante al menos 3 días después de haberse resuelto la fiebre. El tratamiento oral es eficaz, pero debe utilizarse la vía intravenosa en pacientes con intolerancia gástrica o coma. Las fluoroquinolonas, la rifampicina y algunos macrólidos (azitromicina y claritromicina, pero no la eritromicina) también son eficaces *in vitro,* pero la falta de experiencia clínica impide su uso para la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas. Los antimicrobianos β-lactámicos, los aminoglucósidos y el cotrimoxazol no son eficaces.

Los pacientes gravemente enfermos deben ser tratados en unidades de cuidados intensivos. La administración de líquidos debe controlarse cuidadosamente. La ventilación mecánica se utiliza en caso de dificultad respiratoria (cap. 90), la hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal (cap. 117) y los anticonvulsivos en pacientes con crisis (cap. 372). También se pueden corregir la anemia y las anomalías de la coagulación. En los pacientes con gangrena de las extremidades puede requerirse la amputación. No se ha demostrado que los glucocorticoides sean de utilidad.

PREVENCIÓN

La prevención se basa en el uso de repelentes, prendas protectoras o ambos para evitar las picaduras de garrapatas. Los repelentes que contienen permetrina pueden rociarse sobre las botas y la ropa, y persistirán durante varios días. Los repelentes que contienen *N,N*-dietil-*m*-toluamida (DEET) pueden aplicarse sobre la piel, pero solo duran unas horas antes de que sea necesario volver a aplicarlos. Después de estar al aire libre en zonas de posible exposición a las garrapatas, también se recomienda un examen cuidadoso del cuero cabelludo, la ingle y las axilas. La garrapata puede extraerse con unas pinzas y la piel debe desinfectarse (fig. 302-3).

PRONÓSTICO

El pronóstico de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas depende, en gran medida, del momento del diagnóstico y del tratamiento antimicrobiano. La tasa global de letalidad es del 2,5%, pero es mayor en los pacientes mayores de 70 años (9%). No se han observado diferencias significativas en los resultados entre negros y blancos. Los pacientes con deficiencia en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) fueron más susceptibles a la infección grave. Por lo general, la recuperación es completa, pero puede haber secuelas neurológicas y requerirse la amputación de las extremidades si aparece gangrena.

OTRAS RICKETTSIOSIS VEHICULADAS POR GARRAPATAS

EPIDEMIOLOGÍA

Las rickettsiosis transmitidas por garrapatas tienen una distribución geográfica limitada que viene determinada principalmente por la ecología de la garrapata vector (fig. 302-4). Se ha identificado *R. parkeri* en EE. UU. y Sudamérica. *R. philipii* se ve en EE. UU. En Europa, *R. conorii* se distribuye por el Mediterráneo y el mar Caspio (subespecie *caspia*); *R. slovaca, R. raoultii* y posiblemente *R. helvetica* se observan en Europa occidental y central, y *R. sibirica mongolitimonae* se detecta en Francia y Grecia. En otras partes se han identificado numerosos agentes específicos de rickettsiosis (v. tabla 302-2).

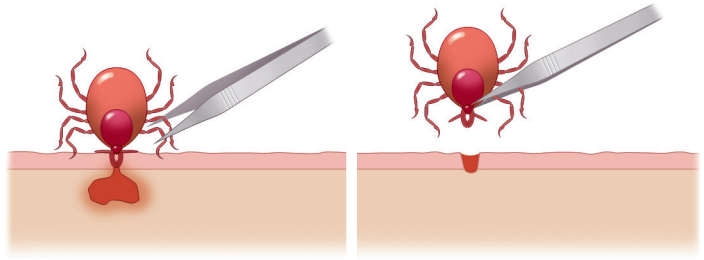

FIGURA 302-3. Técnica de extracción de garrapatas.

R. africae causa la fiebre africana por picadura de garrapata, que puede ser la rickettsiosis más común en todo el mundo. Es extraordinariamente frecuente en viajeros que visitan safaris en el sur de África.[10] La transmiten las garrapatas *Amblyomma hebraeum* y *Amblyomma africanum.* Estas garrapatas se hallan con frecuencia infectadas; hasta el 60% pueden albergar *R. africae.* Suelen alimentarse de ungulados, pero también atacan a los seres humanos en grupo y causan una alta prevalencia de la infección en las zonas rurales de África y en los viajeros. Los ataques de garrapatas suelen generar grupos de casos, así como escaras múltiples en los turistas de safari.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

R. conorii comprende subespecies diferentes, pero estrechamente relacionadas. Se dan muchos nombres a la infección causada por *R. conorii:* principalmente fiebre maculosa mediterránea, pero también fiebre botonosa, fiebre de Marsella y tifus por garrapatas de Kenia para las infecciones causadas por la subespecie *R. conorii conorii;* fiebre de Astracán (causada por *R. conorii caspia*); fiebre maculosa israelí (causada por *R. conorii israelensis*), y tifus por garrapatas de la India (causado por *R. conorii indica*). *R. conorii* está estrechamente relacionada con *R. rickettsii,* con la que comparte muchos antígenos comunes que generan anticuerpos de reacción cruzada.

La fiebre maculosa mediterránea se parece a la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, pero tiene algunos rasgos distintivos. Se ha descrito una forma maligna de la enfermedad, que incluye erupción purpúrica, shock y disfunción orgánica múltiple en pacientes ancianos y debilitados, y en pacientes con enfermedad hepática, diabetes, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o deficiencia de G6PD. La presentación clínica típica es la de un paciente con fiebre, erupción cutánea y una *tache noire* (mancha negra; es decir, una escara de inoculación en el lugar de la picadura de la garrapata). Se encuentra una *tache noire* en el 50-80% de los casos. Las escaras múltiples son infrecuentes, porque el vector de la garrapata del perro, *R. sanguineus,* rara vez pica a los humanos. La erupción es frecuentemente maculopapular, y afecta a las palmas de las manos y las plantas de los pies, pero prescinde de la cabeza.

La fiebre israelí por picadura de garrapata y la fiebre de Astracán parecen ser más leves que la fiebre maculosa mediterránea típica. Suele faltar una *tache noire.*

La fiebre africana por picadura de garrapata se diferencia de la fiebre maculosa mediterránea en que es mucho más leve. La fiebre suele estar ausente. La erupción, que solo se observa en alrededor del 50% de los pacientes, puede ser vesicular (lo que nunca se ha señalado en la fiebre maculosa mediterránea confirmada). Además, se observan con frecuencia varias escaras, a menudo en los miembros inferiores y asociadas a linfoadenopatías drenantes en la ingle.

La fiebre maculosa japonesa (causada por *Rickettsia japonica*) y el tifus de la garrapata siberiana (causado por *R. sibirica*) se parecen a la fiebre maculosa mediterránea. La rickettsiosis asociada a la linfangitis, causada por *R. sibirica mongolitimonae,* también se parece a la fiebre maculosa mediterránea, pero en algunos casos presenta características clínicas distintivas, como una escara, linfoadenopatía inguinal y linfangitis que une estas dos lesiones. *Rickettsia australis* (tifus por garrapatas de Queensland) y *Rickettsia honei* (fiebre maculosa de la isla Flinders) causan enfermedades parecidas a la fiebre maculosa mediterránea, pero su erupción puede ser vesicular.

R. slovaca y *R. raoultii* causan una enfermedad común en Europa denominada escara del cuero cabelludo y linfoadenopatía cervical transmitida por garrapatas (SENLAT, registrada en República Checa, Francia, Hungría, Alemania, Italia, Lituania, Rumanía, España y Turquía). Sus garrapatas vectores, *Dermacentor marginatus* y *Dermacentor reticulatus,* pican preferentemente en los meses fríos y en el cuero cabelludo. En contraste con otras rickettsiosis vehiculadas por garrapatas, la enfermedad es más prevalente en niños y en mujeres. Rara vez es exantemática; el cuadro clínico típico consiste en una escara de inoculación en el lugar de la picadura de la garrapata en el cuero cabelludo y una linfoadenopatía del cuello que drena (que puede ser dolorosa). Rara vez, los pacientes pueden exhibir fiebre y una erupción. Puede observarse una profunda astenia postinfecciosa y alopecia residual en el sitio de la picadura de la garrapata. Otras especies de *Rickettsia* de que raramente han sido identificadas como causantes de SENLAT son *Rickettsia massiliae, Rickettsia sibirica mongolitimonae* y *Candidatus* Rickettsia rioja.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

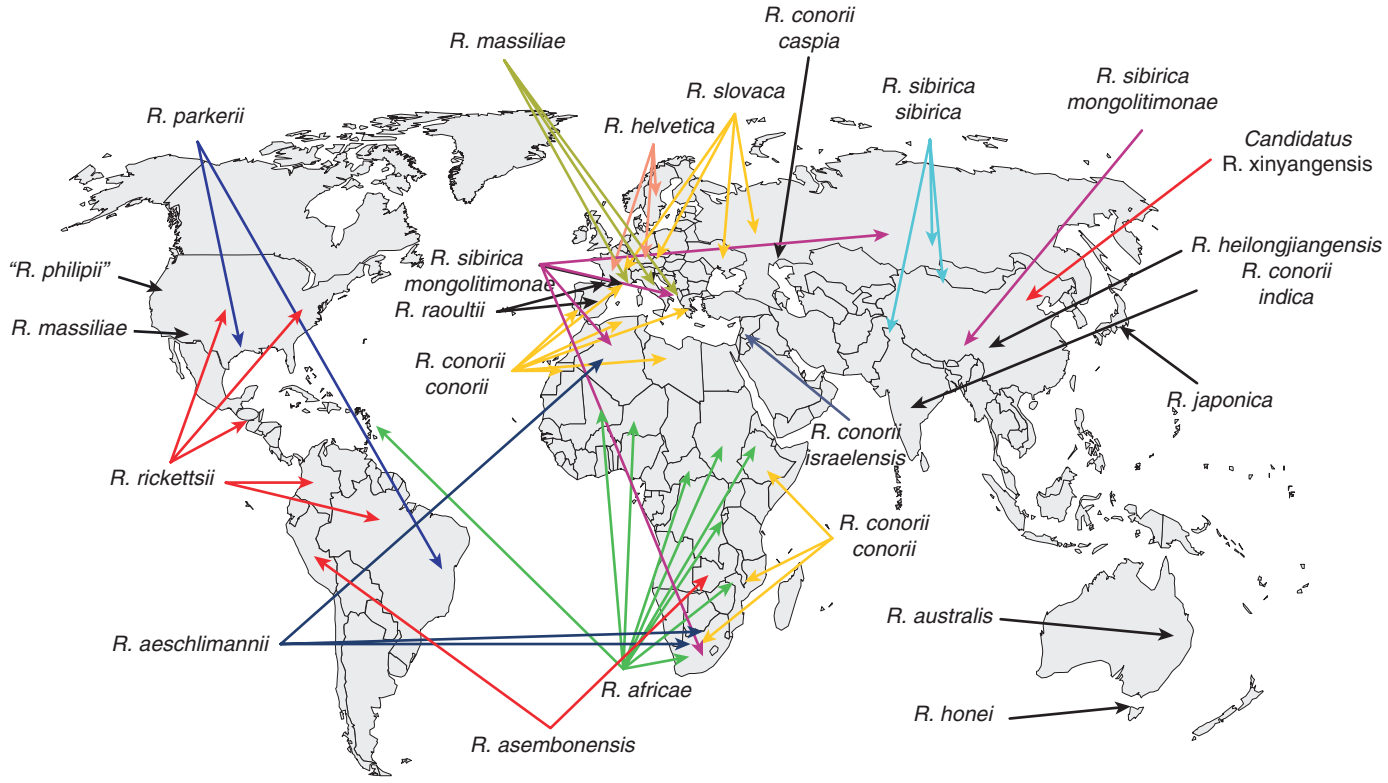

FIGURA 302-4. **Distribución geográfica de las rickettsiosis transmitidas por garrapatas.**

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de otras rickettsiosis transmitidas por garrapatas es similar al de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, principalmente por serología,[11] aunque cada vez se dispone de más pruebas de PCR.[12] Una excepción es la infección por *R. slovaca,* en la que la respuesta serológica es débil, posiblemente por su ausencia de infección general; en este caso, la PCR de una muestra de escara cutánea obtenida por torunda o del aspirado de un ganglio linfático proporciona el mayor rendimiento diagnóstico. En la infección por *R. africae,* la respuesta serológica se produce más tarde que en la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas y la fiebre maculosa mediterránea; por lo tanto, se recomiendan las muestras de suero tardías (es decir, 4 semanas después del inicio de los síntomas).

TRATAMIENTO

La doxiciclina (100 mg dos veces al día para los adultos o 4,4 mg/kg de peso corporal al día en dos dosis divididas para los niños de menos de 45,4 kg) es el fármaco de elección. Un solo día de terapia suele ser suficiente; en adultos con enfermedad más grave, sin embargo, debe administrarse hasta que el paciente esté afebril durante 24 h. Las quinolonas (p. ej., ciprofloxacino 1 g diario) y los macrólidos más recientes (p. ej., azitromicina 500 mg diarios durante 5 días) proporcionan resultados comparables a los de la doxiciclina, pero requieren ciclos de tratamiento más largos. En las mujeres embarazadas, la josamicina, un antimicrobiano macrólido, ha demostrado su eficacia en una dosis de 3 g diarios durante 7 días para la fiebre maculosa mediterránea.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes se recuperan completamente con el tratamiento, pero los pacientes hospitalizados tienen una tasa de mortalidad del 1,5 al 2,5%.

ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR PULGAS

Las pulgas (cap. 98) pueden albergar tres especies de rickettsias: *Rickettsia typhi,* que es el agente del tifus murino; *Rickettsia felis,* que es el agente de la fiebre manchada transmitida por pulgas, y *R. asemobonensis.* Tanto *R. typhi* como *R. felis* pueden transmitirse por vía transovárica en la pulga. Los vectores son *Xenopsylla cheopis* y *Pulex irritans,* pero también *Ctenocephalides felis,* una pulga del gato. Las ratas, gatos, zarigüeyas y perros pueden propagar las pulgas infectadas. Estos reservorios y vectores están distribuidos por todo el mundo, por lo que estas enfermedades tienen una distribución global. Las pulgas pueden ser infectadas por ambas especies al mismo tiempo. *R. asemobonensis,* el agente de una rickettsiosis sin nombre, se ha asociado a pulgas de gato en todo el mundo, pero solo se ha detectado en humanos en Perú y Zambia.

TIFUS MURINO

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

En EE. UU. se declaran anualmente de 50 a 100 casos, principalmente en el sur de California y el sur de Texas.[13] En California se ha demostrado un ciclo de transmisión con implicación de zarigüeyas y pulgas de gato. El tifus murino es extremadamente frecuente en China, el Sudeste Asiático y el norte de África, y también es una causa común de fiebre en los viajeros a esas zonas.

Las pulgas suelen ser infectadas por *R. typhi* cuando se alimentan aparentemente de ratas sanas que tienen infección vehiculada por la sangre. Los seres humanos y otros mamíferos se infectan por autoinoculación al arañarse una picadura de pulga que está contaminada con heces de una pulga infectada. El tifus murino, por su ciclo, es más prevalente en áreas cálidas y húmedas, donde proliferan las ratas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación suele ser de 8 a 16 días. La enfermedad comienza con fiebre abrupta, náuseas, vómitos, mialgias, artralgias y cefalea. La erupción cutánea, que se desarrolla en el 40-50% de los pacientes unos 6 días después del inicio, se detecta con menor frecuencia en los pacientes de piel oscura. La erupción comienza como máculas de color rosa que pueden evolucionar y hacerse maculopapulares. La erupción suele ser discreta, comienza en la axila y se extiende al tronco, pero no suele llegar a la cara, las palmas de las manos o las plantas de los pies. En los casos graves puede volverse purpúrica.

El órgano afectado con mayor frecuencia es el pulmón. Un tercio de los pacientes presentan tos y alrededor del 25% desarrollan una neumonía intersticial inespecífica que a veces se asocia a un derrame pleural. En las formas graves se produce insuficiencia respiratoria. La afectación digestiva puede manifestarse en forma de vómitos, dolor abdominal, ictericia y, en los casos graves, hematemesis. En pacientes con enfermedad grave, los síntomas neurológicos oscilan entre confusión y estupor, y coma y convulsiones. Pueden producirse hemorragias cerebrales.

El recuento leucocítico muestra leucopenia y más adelante leucocitosis. Puede observarse trombocitopenia, así como anemia, específicamente cuando se observa hemólisis (frecuentemente en pacientes con deficiencia en G6PD). Es común un aumento moderado de las enzimas hepáticas. En pacientes con enfermedad grave se observan hiponatremia e hipoalbuminemia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del tifus murino, al igual que el de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, se basa principalmente en el ensayo de anticuerpos por inmunofluorescencia serológica. *R. typhi* presenta reacciones cruzadas con *R. prowazekii,* pero puede diferenciarse mediante pruebas adicionales. Las biopsias cutáneas y las muestras de

sangre para cultivo y PCR pueden ser valiosas, pero actualmente no pueden sustituir a las serologías.

TRATAMIENTO

El tratamiento es el mismo que para la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas.

PRONÓSTICO

El pronóstico suele ser favorable, pero alrededor del 35% de los pacientes requieren ingreso hospitalario urgente y el 1% fallecen.[14] Los pacientes de edad avanzada y los pacientes con deficiencia de G6PD (cap. 147) o con enfermedades debilitantes crónicas corren un riesgo mayor.

FIEBRE MACULOSA VEHICULADA POR PULGAS CAUSADA POR *RICKETTSIA FELIS*

En las pulgas, *R. felis* se transmite principalmente por vía transovárica. Su genoma comprende uno o dos plásmidos, uno de ellos aparentemente conjugativo. La bacteria se encuentra en pulgas de las Américas, Asia, Europa, África y Nueva Zelanda. *R. felis* se ha encontrado con una prevalencia muy alta en la sangre de africanos subsaharianos febriles y se sospecha que se transmite por mosquitos. Se han declarado casos aislados en Texas, México, Brasil, Francia y Alemania. Entre los casos notificados, todos presentaban fiebre; la mayoría, erupción cutánea, y en algunos casos se visualizó una escara de inoculación. El diagnóstico puede basarse en pruebas serológicas mediante ensayo inmunofluorescente o mediante PCR en frotis de sangre o muestras de biopsia de piel. No se ha establecido un tratamiento, pero la bacteria es muy sensible a la doxiciclina (como en el caso de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas) y resistente a la eritromicina.

INFECCIONES POR PIOJOS Y ÁCAROS

TIFUS EPIDÉMICO VEHICULADO POR PIOJOS

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El piojo del cuerpo humano, *Pediculus humanus humanus* (cap. 98), vive en la ropa y se multiplica rápidamente cuando el clima frío y la falta de higiene lo permiten. El piojo del cuerpo transmite tres enfermedades bacterianas: la fiebre de las trincheras (causada por *Bartonella quintana* [cap. 291]), la fiebre recurrente (causada por *Borrelia recurrentis* [cap. 297]) y el tifus exantemático o epidémico (causado por *R. prowazekii*). Las enfermedades transmitidas por piojos causaron la muerte de más personas que las armas durante las guerras del centro y este de Europa en los siglos XIX y XX. El piojo del cuerpo es frecuente en las estaciones frías durante las guerras, en los países pobres y en la población sin hogar de los países ricos, incluidos EE. UU. y Europa. En los últimos 30 años se han registrado casos de tifus epidémico en Burundi, donde se produjo un brote de 100.000 personas en 1997, durante la guerra civil.

La epidemiología de *R. prowazekii* se relaciona principalmente con los humanos como reservorios y los piojos como vectores. En EE. UU., la ardilla voladora oriental *(Glaucomys volans volans)* también es un reservorio, y sus pulgas, piojos y ácaros pueden infectarse y, ocasionalmente, infectar a los humanos.

R. prowazekii también se ha encontrado raramente en garrapatas *Amblyomma,* pero se desconoce su papel en la epidemiología de la bacteria. El piojo se infecta cuando se alimenta de la sangre de un individuo infectado, lo que hace cinco veces al día. *R. prowazekii* se multiplica en el intestino del piojo y se libera en las heces. Al cabo de unos días, destruye el epitelio intestinal del piojo, provocando así la propagación de la sangre desde el intestino. El paciente suele contaminarse por las heces infectadas (en las que *R. prowazekii* sobrevive durante semanas), por aerosoles o por la autoinoculación de la piel después de rascarse.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El tifus epidémico comienza de modo abrupto con fiebre, cefalea y mialgias, que puede dar lugar a la postura en cuclillas denominada *sutama,* como se observó en el mayor brote reciente en Burundi. La tos y los signos neurológicos (estupor, confusión o coma) son frecuentes.[15] La erupción, que se observa en el 20-80% de los pacientes, suele comenzar en la axila y luego se extiende. La erupción suele ser maculosa, pero puede ser papular o purpúrica en los casos graves. En algunos casos se describen diarrea e ictericia. La esplenomegalia se encuentra de modo infrecuente. En casos graves se produce un shock. Pueden observarse leucopenia, trombocitopenia y anemia, así como un aumento en suero de las enzimas hepáticas.

El tifus selvático de EE. UU. está causado por una variante de *R. prowazekii* y es una enfermedad más leve. Los rasgos clínicos más prominentes son de tipo neurológico. Se han descrito algunos casos y casi todos ellos se han producido en áreas en las que se encuentra la ardilla voladora al este del Misisipi.

La enfermedad de Brill-Zinsser, que es una recidiva del tifus bacteriémico, es difícil de diagnosticar, porque la erupción es poco frecuente y puede faltar una exposición reciente a los piojos. Entrevistar al paciente puede revelar una exposición previa a los piojos, asociada o no a una historia de tifus epidémico en años anteriores.

DIAGNÓSTICO

Debe considerarse el diagnóstico de tifus cuando se observen casos agrupados de fiebre elevada con confusión en pacientes expuestos a piojos. El diagnóstico del tifus epidémico debe ser ante todo clínico, porque la tasa de mortalidad es elevada en los pacientes no tratados, mientras que el tratamiento es seguro y eficaz. Cualquier brote de fiebre inexplicable en entornos antihigiénicos puede sugerir la presencia de tifus, incluidos los brotes durante las guerras civiles, durante los colapsos sociales, en las cárceles y en los países crónicamente pobres, sobre todo en la estación fría.

El diagnóstico se basa principalmente en la serología, y el ensayo inmunofluorescente es el método de referencia. Sin embargo, la reacción cruzada con *R. typhi* es frecuente (v. anteriormente). Cuando se efectúa la investigación bajo difíciles condiciones de campo, una gota de sangre aplicada sobre papel de filtro y remitida a un laboratorio de referencia es útil para la prueba serológica. El cultivo y la PCR son útiles y pueden realizarse con una muestra de biopsia cutánea o de sangre, pero la serología sigue siendo la prueba preferida. Los piojos son buenas herramientas diagnósticas, porque pueden ser analizados incluso cuando están secos y pueden ser remitidos en recipientes cerrados sin condiciones específicas de temperatura.

El error diagnóstico más común es atribuir los hallazgos a fiebre tifoidea (cap. 284), que puede tener fatales consecuencias, porque los antimicrobianos prescritos normalmente para esta afección (β-lactámicos, cotrimoxazol y quinolonas) constituyen un tratamiento ineficaz en el tifus. En los países tropicales, el tifus se confunde a menudo con el paludismo (cap. 316), la fiebre hemorrágica viral (cap. 351) y el dengue (cap. 352). En las personas con piojos puede confundirse con la fiebre de las trincheras (cap. 291) y la fiebre recurrente (cap. 297), pero puede prescribirse un tratamiento para ambas.

TRATAMIENTO

El tratamiento del tifus es extraordinariamente sencillo, barato y eficaz: 200 mg de doxiciclina por vía oral en dos dosis divididas salva la vida del paciente. Los pacientes en coma deben ser tratados con doxiciclina intravenosa. En los pacientes alérgicos, el cloranfenicol intravenoso es la única alternativa conocida, prescrito en una dosis de 2 g/día durante 10 días. No hay vacunación en la actualidad y la lucha contra los piojos constituye la principal estrategia de prevención. Dado que los piojos son frágiles, es eficaz cambiar y someter a ebullición las ropas. Cuando no sea posible, deben utilizarse insecticidas (principalmente permetrina) o ivermectina por vía oral.

PRONÓSTICO

La tasa de letalidad del tifus epidémico no tratado es del 20 al 30%. Los pacientes que se recuperan del tifus pueden albergar la bacteria de forma latente y sufrir recaídas en condiciones de estrés años después. En esta forma recidivante, denominada enfermedad de Brill-Zinsser, una bacteriemia puede permitir el inicio de un nuevo brote si los piojos pican al paciente. La enfermedad de Brill-Zinsser en sí es leve y el pronóstico es bueno.

TIFUS DE LOS MATORRALES *(ORIENTIA TSUTSUGAMUSHI)*

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El tifus de los matorrales es una enfermedad tropical olvidada que se transmite por la picadura de larvas de ácaros trombicúlidos infectados por *O. tsutsugamushi* (cap. 98). Estos ácaros, también llamados niguas, se infectan verticalmente por transmisión transovárica. Aunque se han comunicado casos poco frecuentes en Chile, el África subsahariana y los Emiratos Árabes Unidos, la distribución del tifus de los matorrales se limita principalmente al triángulo que se extiende entre el norte de Japón, el este de Australia y el este de Rusia, e incluye el Extremo Oriente, China y el subcontinente indio.[16] En total, 1.000 millones de personas pueden estar expuestas, y el número de casos anuales se estima en 1 millón. Los viajeros que regresan de países endémicos también corren riesgo.

La estacionalidad está determinada por la aparición de larvas de ácaros. El tifus de los matorrales es una de las tres causas más comunes de fiebre prolongada en las zonas rurales de Asia. En las zonas templadas se da principalmente en otoño y en menor medida en primavera. *O. tsutsugamushi* presenta una amplia heterogeneidad genética, que puede permitir la definición de varias especies, pero actualmente se reconoce una única especie con muchos serotipos (los más frecuentes son Kato, Karp, Gilliam y Kawasaki).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad se produce en pacientes expuestos a focos rurales o urbanos de tifus de los matorrales después de un retraso de 10 días o más. El inicio, que suele ser repentino, incluye fiebre, cefalea y mialgias. Un examen atento puede revelar una escara de inoculación en el lugar de la picadura del ácaro, así como ganglios linfáticos drenantes sensibles. La mayoría de los pacientes con tifus de los matorrales presentan bradicardia relativa. Puede observarse linfoadenopatía y erupción generalizadas. Los síntomas varían según

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el órgano afectado. Los síntomas neuromeníngeos son relativamente frecuentes.[17] Las formas graves pueden presentarse como un shock séptico.

Puede producirse leucopenia, trombocitopenia y aumento de los niveles de las enzimas hepáticas. El tifus de los matorrales no es más grave en los pacientes infectados por el VIH y, lo que es una sorpresa, parece que se producen factores supresores del VIH durante la infección.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede ser difícil. Dado que los rasgos clínicos son con frecuencia inespecíficos, los factores epidemiológicos son críticos. La bacteria puede detectarse mediante PCR de sangre, LCR, líquido pleural o muestras de biopsia.[18] Las técnicas serológicas más fiables son el ensayo de anticuerpos por inmunofluorescencia y las pruebas de ensayo inmunoenzimático con los tres o cuatro serotipos principales. Las pruebas en el punto de atención para el tifus de los matorrales aún carecen de una metodología estandarizada y de precisión diagnóstica.

TRATAMIENTO

En las formas graves se recomienda la doxiciclina intravenosa (200 mg diarios) durante 7 días. Por lo demás, el régimen recomendado actualmente es la doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días).[A1] El tratamiento de un solo día con doxiciclina se sigue de recidivas, e incluso un tratamiento repetido durante 2 días a intervalos de 7 días no previene todas las recidivas. Se han descrito casos resistentes a la doxiciclina, por lo que pueden utilizarse rifampicina (600 mg diarios por vía oral) o cloranfenicol (2 g diarios) como terapias alternativas.[A2] Se deben evitar las quinolonas. La profilaxis se basa en el empleo de repelentes.

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad del tifus de los matorrales no tratado es del 6%, aunque puede oscilar entre el 0 y el 30%, pero la mortalidad es del 1% o menos con el tratamiento con doxiciclina. Es común el aborto en las mujeres embarazadas. Pueden producirse recaídas en pacientes que inicialmente responden al tratamiento.

RICKETTSIOSIS PUSTULOSA *(RICKETTSIA AKARI)*

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La rickettsiosis pustulosa fue descrita por vez primera en Nueva York, en donde aún es prevalente. *Rickettsia akari,* el agente causal, se transmite por la picadura de un ácaro de ratón *(Liponyssoides sanguineus).* Su prevalencia está probablemente infravalorada. También se han registrado casos en Arizona, Utah y Ohio. Se notificó una elevada seroprevalencia entre los usuarios de drogas por vía intravenosa en Baltimore. También se han notificado casos en Rusia, Ucrania, Eslovenia, Sudáfrica y Corea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Diez días después de la picadura del ácaro, el inicio de la enfermedad se caracteriza por fiebre, dolor de cabeza y mialgia. Un examen cuidadoso revela una escara de inoculación y una linfoadenopatía drenante, que podrían confundirse con carbunco cutáneo (cap. 272). De 2 a 6 días más tarde aparece una erupción que comprende de 5 a 40 manchas maculosas, luego papulosas y vesiculosas. Este aspecto llevó al nombre de la enfermedad. A menudo se confunde con la varicela (cap. 346).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede realizarse mediante PCR de las lesiones cutáneas o mediante pruebas serológicas de inmunofluorescencia. Los antígenos específicos reaccionan con títulos elevados, pero pueden detectarse reacciones cruzadas con otras *Rickettsias.*

TRATAMIENTO

La doxiciclina oral (200 mg diarios durante 7 días) es muy eficaz en estos pacientes. La prevención se basa en el control de los ratones.

PRONÓSTICO

La enfermedad suele ser leve y se resuelve incluso sin tratamiento.

ERLIQUIOSIS Y ANAPLASMOSIS

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Las erliquiosis pueden adquirirse por picaduras de garrapatas, por ingestión de nematodos al ingerir agua o animales contaminados (pescado, caracoles), o como consecuencia de filariasis. Todas las *Ehrlichia* spp. patógenas para los seres humanos, excepto *E. ewingii,* se pueden cultivar. Las erliquias han sido reclasificadas en cuatro géneros, principalmente atendiendo al análisis filogenético derivado del ARN ribosómico 16S. Dos son los géneros, *Ehrlichia* y *Anaplasma (A. phagocytophilum),* asociados a las garrapatas. Uno es un género asociado a los helmintos, *Neorickettsia,* que incluye *Neorickettsia sennetsu.* El cuarto es *Wolbachia pipientis,* bacteria asociada con artrópodos (insectos, crustáceos y acáridos) y helmintos (principalmente filarias). Estos organismos inducen anticuerpos que reaccionan de modo cruzado.

Las erliquias se multiplican exclusivamente en vacuolas de las células eucariotas del hospedador, en donde forman grupos denominados mórulas. Las vacuolas derivan de los fagosomas y ayudan al organismo a escaparse de la fusión lisosómica bactericida. En los humanos, las erliquias infectan a los monocitos *(E. chaffeensis, E. canis, N. sennetsu)* o a los neutrófilos polimorfonucleares *(A. phagocytophilum, E. ewingii).*

ERLIQUIOSIS MONOCÍTICA HUMANA AMERICANA *(EHRLICHIA CHAFFEENSIS)*

EPIDEMIOLOGÍA

La erliquiosis monocítica humana está causada por *E. chaffeensis.* Este organismo se ha aislado o identificado mediante PCR principalmente en EE. UU., sobre todo en los estados del sudeste, centro-sur y Atlántico medio, y en California (tabla 302-3). En EE. UU., *A. americanum* (garrapata estrella solitaria) es el vector (cap. 98), y el ciervo de cola blanca es el principal mamífero reservorio. Las garrapatas inmaduras se infectan por la sangre al alimentarse de mamíferos persistentemente bacteriémicos. *E. chaffeensis* se transmite transestadialmente en la garrapata e infecta a su siguiente hospedador (ciervo o humano) durante su próxima comida de sangre.

La epidemiología de la enfermedad refleja el hábitat y la actividad de la garrapata, y la mayoría de los casos se contraen en la parte suroriental de EE. UU., en áreas rurales y desde abril a septiembre. En 2019 se notificaron 2.000 casos a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). La gravedad depende de la edad, lo que puede explicar la menor incidencia descrita en los niños. Los hombres se ven afectados con una mayor frecuencia que las mujeres, con un cociente entre sexos de 4:1.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La incubación es de unos 7 a 10 días tras la exposición a una garrapata identificada en el 80% de los casos. Los pacientes presentan fiebre, cefalea, malestar, náuseas y anorexia. Los pacientes no tratados empeoran y pueden requerir cuidados intensivos. Es común la afectación del tubo digestivo, que consta de náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. La infección del sistema nervioso central puede ser polimorfa, y oscila entre la confusión y el coma. Se observa una erupción en un tercio de los casos y linfoadenopatía en una cuarta parte de los casos. En las formas graves puede producirse un síndrome de sepsis y disfunción orgánica múltiple.

El recuento de leucocitos suele mostrar tanto linfopenia como neutropenia. La trombocitopenia también es frecuente y la anemia puede aparecer más tarde. En las formas graves puede observarse coagulopatía. El aumento de los niveles de aminotransferasa indica una afectación hepática, y puede producirse una disfunción renal. El examen del LCR en pacientes con síntomas neurológicos revela pleocitosis (con monocitos o neutrófilos) y aumento de los niveles de proteínas.

TABLA 302-3 ERLIQUIOSIS Y ANAPLASMOSIS

ENFERMEDAD	MICROORGANISMO	VECTOR	REPARTICIÓN GEOGRÁFICA
Erliquiosis monocítica americana	*Ehrlichia chaffeensis*	*Amblyomma americanum*	Estados centrales del sur, sureste y de la costa medio atlántica de EE. UU.
Erliquiosis granulocítica humana	*Anaplasma phagocytophilum*	*Ixodes ricinus* *Ixodes scapularis*	Europa, China Nordeste, Medio Oeste alto, norte de California
Erliquiosis monocítica japonesa	*Neorickettsia sennetsu*	¿Helminto del mújol?	Japón
Innominada	*Ehrlichia canis*	*Rhipicephalus sanguineus*	Venezuela
	Ehrlichia ewingii	*Amblyomma americanum*	Estados centrales del sur, sureste y de la costa medio atlántica de EE. UU.
	Tipo *Ehrlichia muris*	*Ixodes scapularis*	Indiana, Michigan, Minnesota, Dakota del Norte, Wisconsin
	Candidatus Neoehrlichia mikurensis	*Ixodes ricinus*	Europa central y oriental, noreste de China

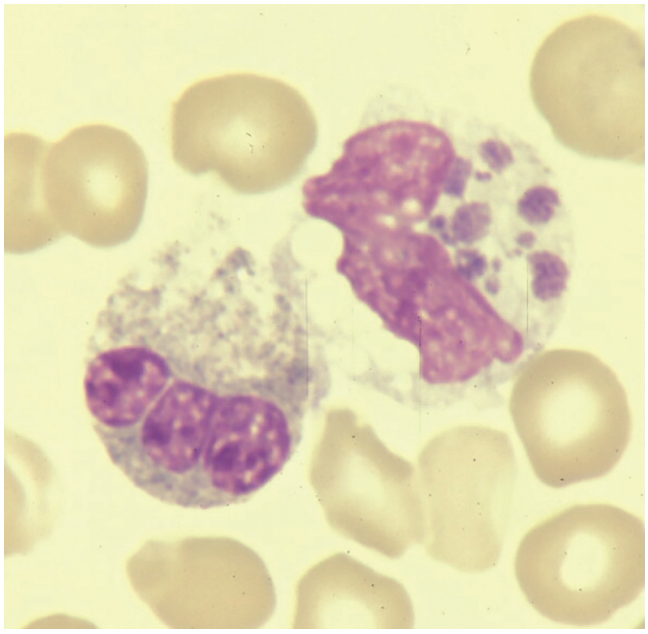

FIGURA 302-5. Frotis sanguíneo en *Ehrlichia*. Obsérvense las mórulas de *Ehrlichia chaffeensis* en un monocito. (Por cortesía de Christopher D. Paddock, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA.)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la erliquiosis monocítica humana debe considerarse en pacientes con antecedentes de exposición a garrapatas y fiebre inexplicable. La enfermedad se parece a la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, pero la erupción es menos frecuente. En un momento más avanzado de la enfermedad, la erliquiosis monocítica humana puede diagnosticarse erróneamente como cualquier otra causa de sepsis grave (cap. 94).

La leucopenia asociada a la trombocitopenia y el aumento de los niveles de enzimas hepáticas pueden sugerir el diagnóstico. El examen cuidadoso de los frotis de sangre y LCR puede ayudar a identificar las mórulas típicas (fig. 302-5).

El diagnóstico puede realizarse mediante PCR de sangre o LCR.[19] Alternativamente, la seroconversión o un aumento de 4 veces o más en el título de anticuerpos mediante un ensayo de inmunofluorescencia también son diagnósticos. Los anticuerpos de reacción cruzada son comunes entre *Ehrlichia* spp. y *A. phagocytophilum.* Puede ser de utilidad la inmunotransferencia de Western para distinguir entre estas bacterias.

TRATAMIENTO

Los casos sospechosos deben tratarse sin demora. La doxiciclina (100 mg dos veces al día para los adultos) es el fármaco de elección para la erliquiosis. No se ha establecido la duración óptima del tratamiento, pero los regímenes actuales recomiendan continuar con el tratamiento durante al menos 3 días después de que haya remitido la fiebre y hasta que haya datos de mejoría clínica, durante un curso total mínimo de 5 a 7 días. Dado que las tetraciclinas están contraindicadas en el embarazo, la rifampicina (10 mg/kg/día durante 10 días) se ha utilizado con éxito en un número limitado de mujeres embarazadas con erliquiosis monocítica humana documentada.

PRONÓSTICO

El pronóstico depende del tratamiento antimicrobiano precoz, pero la tasa de letalidad sigue siendo de alrededor del 2,5% incluso con tratamiento.[20] En las personas coinfectadas por el VIH puede ser grave; en una serie fallecieron 6 de 13 pacientes.

ERLIQUIOSIS GRANULOCÍTICA HUMANA (*ANAPLASMA PHAGOCYTOPHILUM*)

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La infección por *A. phagocytophilum* se distribuye por América, Asia y Europa (fig. 302-6). La transmiten las garrapatas *Ixodes* (*I. scapularis* [este de Norteamérica], *I. pacificus* [oeste de Norteamérica], *I. ricinus* [Europa] e *I. persulcatus* [Asia]), que son los vectores de la enfermedad de Lyme (cap. 296), y su epidemiología es similar.[21] Puede producirse la coinfección de las dos enfermedades. La distribución temporal de la enfermedad va en paralelo con la actividad de garrapatas ninfas, con dos picos en primavera y otoño.

En 2017 se notificó a los CDC un pico de 5.762 casos. Los hombres se infectan con más frecuencia que las mujeres, con una proporción de sexos de 3:1.

Las garrapatas nacen libres de *A. phagocytophilum* y se infectan al alimentarse de pequeños mamíferos bacteriémicos. Los ciervos desempeñan un papel principal como hospedadores de garrapatas adultas y reservorios.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación suele ser entre 7 y 10 días, y el 80% de los pacientes relatan una historia de exposición a garrapatas. Muchas infecciones pueden ser asintomáticas o demasiado leves y no requieren un procedimiento diagnóstico. El inicio de la enfermedad suele ser brusco, con fiebre, cefalea, malestar general y mialgias, que pueden ser especialmente graves. En menos del 10% de los casos aparece una erupción cutánea. La afectación visceral puede incluir síntomas digestivos, como náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas neurológicos pueden incluir confusión, meningitis y meningoencefalitis.

Los hallazgos de laboratorio consisten en la asociación de trombocitopenia y leucopenia. Los niveles séricos de aminotransferasa son frecuentemente elevados.

DIAGNÓSTICO

La PCR de la sangre puede confirmar fácilmente el diagnóstico. Una alternativa son las pruebas serológicas con un ensayo inmunofluorescente, que es comparable al de la erliquiosis monocítica humana (v. anteriormente). El diagnóstico también puede realizarse mediante un examen cuidadoso de los frotis sanguíneos en busca de mórulas dentro de los neutrófilos. También es posible el cultivo a partir de sangre.

TRATAMIENTO

El tratamiento es similar al de la erliquiosis monocítica humana: doxiciclina 100 mg dos veces al día durante al menos 5 a 7 días y al menos 3 días después de que se resuelva la fiebre y mejoren los síntomas.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad es favorable en la mayoría de los casos, incluso sin terapia específica, pero la enfermedad puede progresar a shock séptico en algunos pacientes.[22] Los pacientes con enfermedades subyacentes tienen más riesgo de muerte. Sin embargo, la tasa de letalidad es inferior al 1%. La mayoría de las muertes son consecuencia de la inmunosupresión inducida por *Anaplasma* y los pacientes pueden desarrollar infecciones oportunistas como aspergilosis invasiva, candidiasis, criptococosis y esofagitis herpética.

OTRAS *EHRLICHIA*

La erliquiosis granulocítica canina está causada por *E. ewingii.* El vector de *E. ewingii* es *Amblyomma americanum,* que también transmite *E. chaffeensis.* Hasta la fecha se han notificado a los CDC más de 260 casos de infección por *E. ewingii.* La enfermedad ha sido prevalente en hospedadores inmunodeprimidos coinfectados por el VIH o que recibían fármacos inmunodepresores. Los pacientes que declaran haber estado expuestos a garrapatas presentan fiebre, trombocitopenia, leucopenia y diversos síntomas, incluida la meningitis. Pueden observarse mórulas en los neutrófilos de los frotis sanguíneos. Debe considerarse este diagnóstico cuando se sospeche erliquiosis en pacientes inmunodeprimidos expuestos a garrapatas *A. americanum.*

La erliquiosis monocítica canina está causada por *E. canis* y la transmite la garrapata del perro *R. sanguineus.* Esta garrapata tiene una distribución mundial y es prevalente en áreas templadas y cálidas. Recientemente, se han notificado casos en pacientes de Venezuela y Costa Rica. Los signos y síntomas son similares a los causados por *E. ewingii.*

Más de 60 casos de erliquiosis han sido causados por una *Ehrlichia* estrechamente relacionada con *E. muris.* La bacteria también se ha cultivado a partir de garrapatas *Ixodes scapularis* en Wisconsin y Minnesota. Los pacientes presentan fiebre, cefalea, mialgias, linfopenia, trombocitopenia y niveles elevados de aminotransferasas. *Candidatus* N. mikurensis, transmitido por garrapatas *Ixodes,* se ha notificado en pacientes inmunocomprometidos febriles en Europa y China.

DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Para estas *Ehrlichia,* la PCR de la sangre puede ser diagnóstica. Los pacientes responden de forma espectacular a la doxiciclina, como en el caso de *E. chaffeensis.* El pronóstico en los pacientes tratados es bueno.

ESPECIES DE *WOLBACHIA*

Las bacterias *Wolbachia* son endosimbiontes de artrópodos y nematodos. Estas bacterias manipulan la fertilidad de su hospedador. La erradicación de *Wolbachia* en filarias puede llevar a infertilidad y hacer que se detenga la diseminación de microfilarias. Este efecto quedó demostrado por el tratamiento de campo con doxiciclina en pacientes con oncocercosis (cap. 327). Los pacientes mejoraron cuando fueron tratados con este fármaco, que es eficaz frente a *Wolbachia,* y posteriormente sobre la fertilidad del gusano, pero no sobre el propio gusano. Las reacciones adversas observadas tras el tratamiento de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

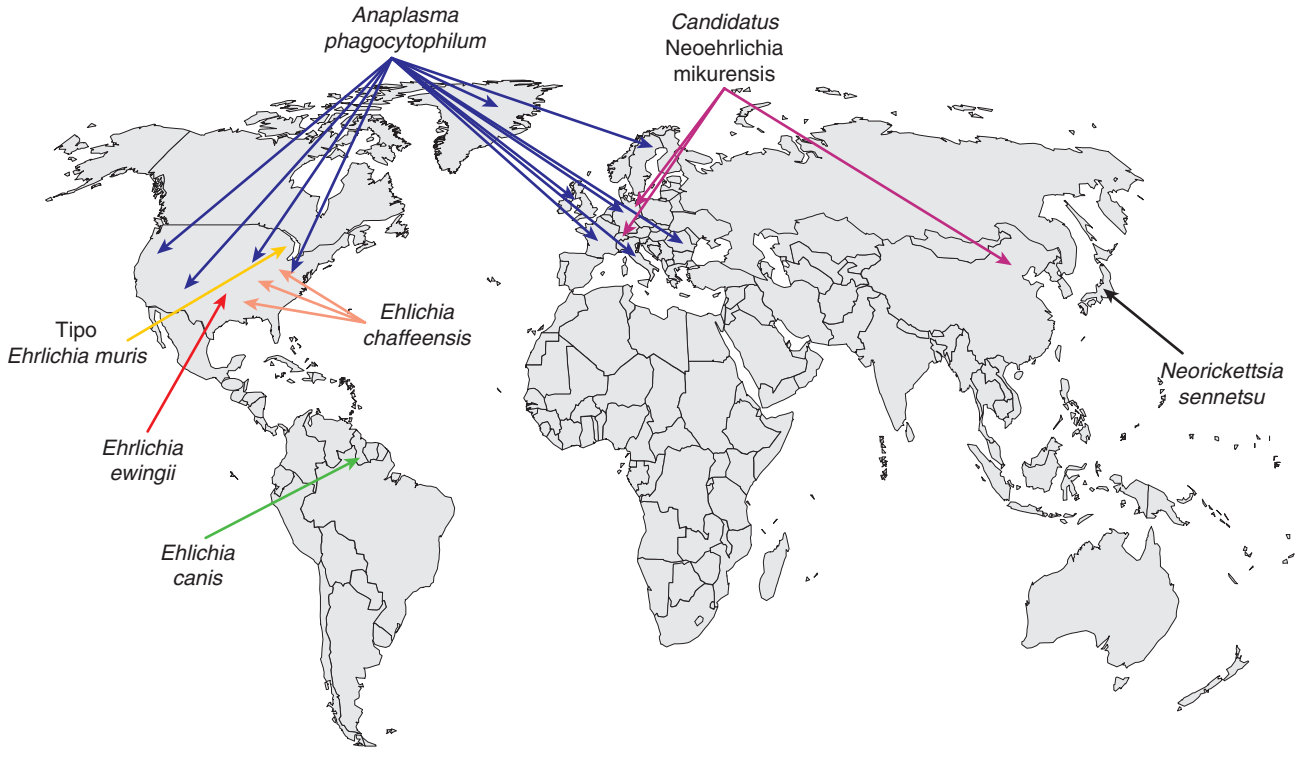

FIGURA 302-6. **Distribución geográfica de las erliquiosis.**

filariasis linfática (cap. 327) pueden deberse a la liberación de *Wolbachia* de los gusanos destruidos. Algunos expertos sugirieron que la erradicación de *Wolbachia* mediante doxiciclina oral (200 mg diarios) antes de la prescripción del antihelmíntico evitaría estas reacciones. *Loa loa* (cap. 327) no alberga *Wolbachia,* y el genoma de *Wolbachia* integrado en el genoma de *Brugia malayi* lo hace inaccesible a la terapia.

FIEBRE Q

EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre Q es una zoonosis de distribución mundial causada por *Coxiella burnetii.* La infección humana varía en su gravedad, expresión clínica y curso natural (es decir, aguda o crónica). Los CDC consideran que *C. burnetii* es un agente potencial de bioterrorismo.

C. burnetii infecta a una amplia gama de animales domésticos y salvajes, incluidos mamíferos, aves y garrapatas. Los ungulados son la fuente más común de la enfermedad. Los mamíferos se infectan por aerosoles y pueden eliminar *Coxiella* por las heces, orina, leche y productos del alumbramiento. Los rumiantes, en particular las ovejas y las cabras, son las principales fuentes de infección humana. La infección puede adquirirse ocasionalmente tras el contacto con animales domésticos.

Los seres humanos se suelen infectar por aerosoles y con menor frecuencia por exposición a productos lácteos. Se han registrado raros casos de infecciones interhumanas a través de las relaciones sexuales, durante el parto o por transfusión de sangre.

Coxiella puede sobrevivir en el medio ambiente y propagarse a gran distancia por el viento. La enfermedad puede provocar brotes tras la exposición a ovejas y cabras infectadas. En los Países Bajos se registró un gran brote (> 4.000 casos) entre 2007 y 2010. La enfermedad es en parte estacional y relacionada con la época de parir de las ovejas. Los hombres tienen una enfermedad más grave, pero no se hallan expuestos con mayor frecuencia a la fiebre Q, y las personas de mediana edad son las afectadas y hospitalizadas con mayor frecuencia.[23] El número de casos declarados recientemente ha aumentado de modo espectacular en Europa y Asia. Muchos soldados norteamericanos resultaron infectados en Irak.

BIOPATOLOGÍA

C. burnetii es una bacteria gramnegativa que infecta de forma natural los monocitos y las células endoteliales de su huésped. En los macrófagos, la bacteria se multiplica en una vacuola ácida, el fagolisosoma. Las cepas son heterogéneas genética y antigénicamente, y causan infecciones agudas de gravedad variable. *In vitro, C. burnetii* genera un mutante deprimido también denominado fase II. Esta mutante exhibe antígenos diagnósticos que son útiles, porque son más reactivos durante la infección aguda.

C. burnetii puede persistir en el cuerpo humano tras una infección aguda. En huéspedes inmunocomprometidos y pacientes con válvulas cardíacas o lesiones arteriales infectadas, *C. burnetii* es capaz de multiplicarse a pesar de los altos niveles de anticuerpos y de causar infecciones crónicas. El control de la enfermedad en la fiebre Q aguda se asocia con la formación de granulomas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Después de la contaminación por *C. burnetii,* se produce seroconversión en el 60% de los pacientes sin enfermedad aparente, el 38% experimentan una enfermedad que cura espontáneamente y solo el 2% requieren evaluación diagnóstica.[24] De meses a años después de la infección primaria se desarrolla en el 0,2-0,5% de los pacientes una infección crónica asociada con un estado de inmunodepresión, una lesión valvular cardíaca o una prótesis vascular o aneurisma.[25]

Los pacientes con infección aguda pueden presentar diversos síntomas y signos (tabla 302-4). Se observó fiebre prolongada aislada en el 15% de los pacientes.

TABLA 302-4 SITUACIONES QUE DEBEN MOTIVAR LA REALIZACIÓN DE PRUEBAS SEROLÓGICAS PARA LA FIEBRE Q

FIEBRE Q AGUDA (ANTÍGENO DE FASE II E IgG ≥ 200 E IgM ≥ 50)
Fiebre en un paciente en contacto con ungulados (mamíferos con pezuñas)
Fiebre prolongada no explicada (> 7 días)
Hepatitis granulomatosa
Fiebre y trombocitopenia
Meningoencefalitis
Miocarditis
Eritema nudoso
Fiebre durante el embarazo
Fiebre en un paciente en contacto con una mascota parturienta
Neumonía atípica no explicada
Fiebre y aumento en las transaminasas (2-5 veces el nivel normal)
Meningitis aséptica
Síndrome de Guillain-Barré
Pericarditis
Aborto espontáneo
FIEBRE Q CRÓNICA (ANTÍGENO DE FASE I E IgG ≥ 800 E IgA ≥ 100)
Endocarditis con hemocultivos negativos
Paciente con valvulopatía y cualquier síntoma o signo de los siguientes sin explicación
Fiebre
Pérdida de peso
Astenia
Aumento de la velocidad de sedimentación
Aumento de las transaminasas
Trombocitopenia
Paciente con una degradación desusadamente rápida de una prótesis valvular
Fiebre en un paciente con aneurisma o prótesis vascular
Osteomielitis aséptica
Pericarditis crónica
Múltiples abortos espontáneos

Ig, inmunoglobulina.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Blanton LS. The rickettsioses: a practical update. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:213-29.
2. Diop A, Raoult D, Fournier PE. Paradoxical evolution of rickettsial genomes. *Ticks Tick Borne Dis*. 2019;10:462-9.
3. Diop A, El Karkouri K, Raoult D, et al. Genome sequence-based criteria for demarcation and definition of species in the genus *Rickettsia*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2020;70:1738-50.
4. McFee RB. Tick borne illness: Rocky Mountain spotted fever. *Dis Mon*. 2018;64:185-94.
5. Kjemtrup AM, Padgett K, Paddock CD, et al. A forty-year review of Rocky Mountain spotted fever cases in California shows clinical and epidemiologic changes. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16:e0010738.
6. Laukaitis HJ, Macaluso KR. Unpacking the intricacies of *Rickettsia*-vector interactions. *Trends Parasitol*. 2021;37:734-46.
7. Bradshaw MJ, Byrge KC, Ivey KS, et al. Meningoencephalitis due to spotted fever Rickettsioses, including Rocky Mountain spotted fever. *Clin Infect Dis*. 2020;71:188-95.
8. Husin NA, AbuBakar S, Khoo JJ. Current tools for the diagnosis and detection of spotted fever group *Rickettsia*. *Acta Trop*. 2021;218:105887.
9. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. The evaluation and management of Rocky Mountain spotted fever in the emergency department: a review of the literature. *J Emerg Med*. 2018;55:42-50.
10. Eldin C, Parola P. Update on tick-borne bacterial diseases in travelers. *Curr Infect Dis Rep*. 2018;20:17.
11. Pace EJ, O'Reilly M. Tickborne diseases: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2020;101:530-40.
12. Stewart AG, Stewart AGA. An update on the laboratory diagnosis of *Rickettsia* spp. infection. *Pathogens*. 2021;10:1319.
13. Blanton LS, Caravedo Martinez MA, Mendell N, et al. Increased seroprevalence of typhus group rickettsiosis, Galveston County, Texas, USA. *Emerg Infect Dis*. 2023;29:212-4.
14. Rodríguez-Alonso B, Almeida H, Alonso-Sardón M, et al. Murine typhus: how does it affect us in the 21st century? The epidemiology of inpatients in Spain (1997-2015). *Int J Infect Dis*. 2020;96:165-71.
15. Rauch J, Eisermann P, Noack B, et al. Typhus group rickettsiosis, Germany, 2010-2017. *Emerg Infect Dis*. 2018;24:1213-20.
16. John R, Varghese GM. Scrub typhus: a reemerging infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33:365-71.
17. Basu S, Chakravarty A. Neurological manifestations of scrub typhus. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2022;22:491-8.
18. Liu X, Zhang Y, Zhang J, et al. The early diagnosis of scrub typhus by metagenomic next-generation sequencing. *Front Public Health*. 2021;9:755228.
19. Chung IH, Austin AL, Kato CY. Development and validation of real-time PCR assays for the detection of *Ehrlichia* species and *E. chaffeensis* in clinical specimens. *J Microbiol. Methods*. 2021;186:106225.
20. Dixon DM, Branda JA, Clark SH, et al. Ehrlichiosis and anaplasmosis subcommittee report to the Tick-borne Disease Working Group. *Ticks Tick Borne Dis*. 2021;12:101823.
21. McFee RB. Tick borne illness: anaplasmosis. *Dis Mon*. 2018;64:181-4.
22. Kuriakose K, Pettit AC, Schmitz J, et al. Assessment of risk factors and outcomes of severe ehrlichiosis infection. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2025577.
23. Cherry CC, Nichols Heitman K, Bestul NC, et al. Acute and chronic Q fever national surveillance—United States, 2008-2017. *Zoonoses Public Health*. 2022;69:73-82.
24. Ullah Q, Jamil T, Saqib M, et al. Q fever - a neglected zoonosis. *Microorganisms*. 2022;10:1530.
25. España PP, Uranga A, Cillóniz C, et al. Q fever (*Coxiella burnetii*). *Semin Resp Crit Care Med*. 2020;41:509-21.
26. Mongardon N, Dubory A, Dorget A, et al. Vascular infection and vertebral destruction in a patient with Q fever. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:226.
27. Jaltotage B, Ali U, Dorai-Raj A, et al. Q fever endocarditis: a review of local and all reported cases in the literature. *Heart Lung Circ*. 2021;30:1509-15.
28. Buijs SB, Bleeker-Rovers CP, van Roeden SE, et al. Still new chronic Q fever cases diagnosed 8 years after a large Q fever outbreak. *Clin Infect Dis*. 2021;73:1476-83.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La neumonía se encuentra en un 35-40% y es el único síntoma en un 15-20%. Algunos casos pueden asociarse a dificultad respiratoria. La hepatitis se encuentra en cerca del 60% de los pacientes y es la única manifestación en cerca del 40%. La asociación de fiebre y un aumento moderado de los niveles de aminotransferasa es una pista importante. Otras manifestaciones poco frecuentes, que solo se dan en un 1-2% de los casos, son la erupción cutánea, las manifestaciones neurológicas (p. ej., meningitis, encefalitis, meningoencefalitis o neuropatía periférica), las manifestaciones cardiovasculares (p. ej., pericarditis o, más raramente, miocarditis o endocarditis aguda) y la infección de las articulaciones protésicas.

Los pacientes con endocarditis crónica por fiebre Q (cap. 61) sufren a menudo fiebre baja, degradación progresiva de la función valvular e insuficiencia cardíaca progresiva. La fiebre es intermitente y las vegetaciones suelen estar ausentes en la ecocardiografía. Por consiguiente, no se considera frecuentemente la endocarditis en el diagnóstico diferencial inicial. Si no se diagnostica, la enfermedad empeora progresivamente y puede complicarse con embolias (principalmente cerebrales), insuficiencia renal, esplenomegalia y hepatomegalia. También pueden observarse acropaquias. Se han descrito osteomielitis crónica, hepatitis e infección de aneurismas y de prótesis vasculares.[26]

La trombocitopenia es frecuente, así como el aumento de las enzimas hepáticas; puede observarse leucopenia. Puede detectarse un anticoagulante lúpico asociado a los anticuerpos antifosfolipídicos (cap. 160), así como anticuerpos antimúsculo liso. Con la endocarditis son frecuentes los anticuerpos antinucleares, la microhematuria y un factor reumatoide positivo.

DIAGNÓSTICO

La principal pista para el diagnóstico en un paciente con una valvulopatía y exposición a ungulados es una enfermedad inexplicable (fatiga, pérdida de peso, fiebre), una anomalía biológica (leucopenia, aumento de la velocidad de sedimentación globular, trombocitopenia, aumento de las enzimas hepáticas) o la rápida degradación de una prótesis valvular. El diagnóstico se basa principalmente en la serología (v. tabla 302-4). La detección directa mediante PCR, cultivo o inmunoquímica en muestras de válvula, hígado o sangre también es útil, pero la evaluación serológica mediante ensayo inmunofluorescente es el método de referencia. Se pueden analizar dos antígenos (fases I y II). La fiebre Q aguda se diagnostica cuando se obtiene una seroconversión o un aumento de 4 veces con el antígeno de fase II. Una prueba en una muestra de suero que exhibe anticuerpos IgG de 200 o más y de IgM de 50 o más frente al antígeno de fase II es también diagnóstica. Durante la fiebre Q crónica, los anticuerpos se hallan en un título mayor, y están dirigidos frente a los antígenos de fase I y de fase II. La IgG frente al antígeno de fase I en títulos de 800 o 1.600 es diagnóstica de infección crónica, como lo es un título de IgA de 100 o mayor. La serología también es útil para el seguimiento de pacientes con fiebre Q aguda y con fiebre Q crónica tratada.

La ecocardiografía de rutina puede estar justificada para diagnosticar o excluir la endocarditis en todos los pacientes con fiebre Q aguda, en los que la prevalencia global de endocarditis es de alrededor del 3%.[27] En pacientes con infección vascular o endocarditis de válvula protésica, la tomografía por emisión de positrones (PET)/tomografía computarizada (TC) con fluorodesoxiglucosa (FDG) ha demostrado su utilidad. En los pacientes con anomalías hepáticas, la biopsia hepática, cuando se realiza, muestra granulomas que pueden tipificarse por una forma de rosquilla, con una vacuola lipídica que está rodeada por un anillo fibrinoide.

TRATAMIENTO

Para la fiebre Q aguda, la doxiciclina oral (200 mg diarios) es el antimicrobiano más eficaz y debe prescribirse durante 2 semanas. Algunos pacientes con hepatitis no responden bien debido a una respuesta inmunitaria excesiva; estos pacientes mejoran rápidamente con un ciclo corto de glucocorticoides (p. ej., prednisolona 10 mg diarios durante 3 días). En las mujeres embarazadas, la doxiciclina está contraindicada, pero el cotrimoxazol oral (320 mg de trimetoprim y 1.600 mg de sulfametoxazol al día) durante todo el embarazo puede disminuir la probabilidad de un resultado desfavorable.

Para la endocarditis y para la fiebre Q crónica, que se da entre el 1 y el 5% de los pacientes,[28] el tratamiento recomendado es una combinación de doxiciclina (200 mg al día) e hidroxicloroquina (600 mg/día, ajustados después para alcanzar una concentración plasmática de 1 mg/ml). Se prescribe este régimen durante 18-36 meses según los resultados serológicos. El principal efecto adverso con este tratamiento es la fotosensibilidad; debe evitarse la exposición solar. Se puede obtener un resultado favorable más rápido con unas concentraciones séricas de doxiciclina superiores a 5 µg/ml.

Un tratamiento alternativo es una combinación de doxiciclina y ofloxacino durante 3 años o más. Algunas cepas pueden ser resistentes a la doxiciclina (200 mg diarios), y los macrólidos pueden ser una alternativa.

PREVENCIÓN

La prevención se basa en el control veterinario de los animales. Actualmente existe una vacuna humana en Australia.

PRONÓSTICO

El pronóstico suele ser favorable incluso sin tratamiento. En las mujeres embarazadas, sintomáticas o no, la fiebre Q puede comprometer el embarazo. Cuando se infecta durante el primer trimestre, la paciente suele abortar de modo espontáneo. Cuando la paciente se infecta más tarde, la enfermedad puede dar lugar a muerte fetal o prematuridad, aunque en muchos casos el desenlace puede ser normal. Puede desarrollarse una infección uterina crónica en el 50% de las pacientes infectadas durante el embarazo, y posteriormente estas mujeres pueden tener múltiples abortos espontáneos. Entre el 30 y el 50% de los pacientes con lesiones valvulares o vasculares cardíacas pueden sufrir una endocarditis crónica o una infección vascular en un plazo de 2 años. Este desarrollo no se previene con el tratamiento inicial. La mortalidad de la endocarditis por fiebre Q es de alrededor del 10%.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Newton PN, Keolouangkhot V, Lee SJ, et al. A prospective, open-label, randomized trial of doxycycline versus azithromycin for the treatment of uncomplicated murine typhus. *Clin Infect Dis*. 2019;68:738-47.

A2. El Sayed I, Liu Q, Wee I, et al. Antibiotics for treating scrub typhus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9:CD002150.

303 ZOONOSIS

MEGAN E. RELLER Y J. STEPHEN DUMLER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Las zoonosis, término derivado del griego *zo̅on* (animal) y *nósos* (enfermedad), son enfermedades infecciosas transmitidas de animales, tanto silvestres como domésticos, a seres humanos, o de seres humanos a animales. Entre las enfermedades infecciosas emergentes o reemergentes, entre el 60 y el 75% son zoonosis. Más recientemente, el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2; caps. 335, 336 y 337) ha mostrado los efectos devastadores de la transmisión zoonótica,[1-3] seguida de la propagación humana relacionada con los viajes.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Los patógenos zoonóticos o sus toxinas pueden transmitirse por diferentes vías: por contacto directo con animales o sus productos (p. ej., tejidos, orina, excrementos); por mordeduras, picaduras y arañazos de animales; por vectores artrópodos, y por consumo de alimentos o aguas contaminados. El virus del Zika (cap. 352), *Borrelia burgdorferi* (cap. 297), *Babesia microti* (cap. 324) y *Plasmodium knowlesi* (cap. 316) son patógenos zoonóticos bien conocidos transmitidos por vectores.[4] Sin embargo, muchos patógenos transmitidos por vectores artrópodos, como *Plasmodium falciparum* (cap. 316) o *Bartonella quintana* (cap. 291), no son zoonóticos, porque se transmiten de humano a humano a través del vector, pero carecen de reservorio animal. Del mismo modo, muchas infecciones adquiridas del medio ambiente tampoco son zoonosis; algunos ejemplos son la melioidosis (*Burkholderia pseudomallei;* cap. 282) y la histoplasmosis (*Histoplasma capsulatum;* cap. 308). El conocimiento de la epidemiología y la transmisión de infecciones zoonóticas y no zoonóticas es esencial para la aplicación de medidas de control a nivel local, regional e internacional.

La transferencia zoonótica se produce cuando las barreras que impiden el acceso de un agente zoonótico a un humano para infectarlo ceden o fallan. Dichas cuestiones incluyen factores relacionados con la interacción entre el huésped reservorio y el patógeno, incluido el lugar donde vive el huésped reservorio; la prevalencia del patógeno dentro del huésped; la probabilidad de que se libere del huésped reservorio infectado; la capacidad del patógeno para sobrevivir y diseminarse tras liberarse del huésped, y las características humanas que afectan a la capacidad del patógeno para entrar y propagarse dentro de los humanos, como las barreras estructurales, la inmunidad a la infección y la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

predisposición genética a la infección. No es de extrañar que las infecciones zoonóticas sean difíciles de prever, ya que las diferentes barreras no son compartidas de modo uniforme por cada combinación patógeno/reservorio, debido a la gran diversidad genómica de animales, humanos y microbios.[5]

En EE. UU., cerca del 60% de las personas tienen un animal de compañía. Los perros y gatos son los más frecuentes. Sin embargo, otras mascotas incluyen peces, pájaros, reptiles, hámsteres, cobayas, conejos y caballos. Además, los animales exóticos, incluidos los grandes felinos, los primates y los osos, son legales con o sin permiso en muchos estados de EE. UU. Las actividades recreativas relacionadas con la vida salvaje exponen a más de 90 millones de residentes en EE. UU. a un mayor riesgo de zoonosis, y 72 millones observan, alimentan o fotografían aves y otros animales salvajes.

El cambio climático (cap. 16) puede tanto aumentar la probabilidad de propagación (el complicado proceso por el que los patógenos desafían las barreras naturales e infectan a nuevas especies animales) como afectar a las cadenas de transmisión.[6] Se prevé que el cambio climático aumente el riesgo de zoonosis en los próximos 50 años debido a las temperaturas extremas que provocan el aumento de las precipitaciones y las tormentas violentas, la subida del nivel del mar y las inundaciones, que podrían aumentar las enfermedades diarreicas zoonóticas, la pérdida de biodiversidad, el colapso de los ecosistemas, el aumento de las plagas, y la propagación y el incremento de los vectores neópteros (insectos que pican) y ácaros (garrapatas y ácaros) de los patógenos zoonóticos.

La mayoría de las zoonosis emergentes se contraen por contacto con la fauna silvestre.[7] Los factores clave que predicen la aparición de zoonosis son el origen en regiones forestales tropicales, el aumento de la biodiversidad de los mamíferos, los cambios en el uso antropogénico de la tierra relacionados con las prácticas agrícolas y el comercio ilegal de animales salvajes[8] (fig. 303-1). El desarrollo residencial y de otros terrenos directamente relacionado con la actividad humana es, con diferencia, el factor de riesgo más importante.

Las zoonosis se transmiten a través de uno o más de varios mecanismos: contacto directo con animales o materiales infectados y/o inhalación relacionada; mordeduras y arañazos de animales; mordeduras o transmisión mecánica por artrópodos vectores, y consumo de alimentos contaminados (tabla 303-1). El contacto directo con animales es un mecanismo bien documentado de adquisición de patógenos zoonóticos virales, bacterianos, protozoarios y fúngicos. El riesgo es especialmente alto para las personas cuyas ocupaciones o actividades recreativas implican el contacto con animales. Por ejemplo, en un estudio de veterinarios realizado en Oregón, la tiña relacionada con contacto fue la zoonosis más frecuente, y la rabia, la más peligrosa. Los gatos fueron el origen más probable de las zoonosis relacionadas con contacto. También existen riesgos significativos para los granjeros, los trabajadores de los mataderos y los manipuladores de animales. La leptospirosis (cap. 298),[9] que probablemente sea una de las zoonosis más desatendidas en todo el mundo, con un millón de casos estimados y cerca de 60.000 muertes anuales, se adquiere comúnmente por contacto directo con orina de roedores contaminada; sin embargo, muchos animales salvajes y domésticos pueden colonizarse y excretar la espiroqueta en su orina. *Coxiella burnetii* (cap. 302) se distribuye por todo el mundo y se adquiere por inhalación de polvo contaminado con excreciones, como leche, orina y heces, y/o productos del parto de animales infectados.[10]

Además de la lesión tisular directa, los arañazos, mordeduras y picaduras de animales son una causa común de infecciones zoonóticas. Se calcula que solo en EE. UU. se producen 4,5 millones de mordeduras de perro al año y que 900.000 acaban en infección; por tanto, aproximadamente 1 de cada 72 personas se ve afectada. Algunos ejemplos de patógenos son *Capnocytophaga canimorsus,* procedente de mordeduras de perro, así como *Pasteurella multocida* (cap. 288) y *Bartonella henselae,* el agente etiológico de la enfermedad por arañazo de gato, procedente de mordeduras de gato. En algunas regiones del mundo, la rabia endémica (cap. 383) está muy extendida.

Quizá las zoonosis más conocidas se transmiten a través de picaduras de artrópodos, como mosquitos, moscas o garrapatas y ácaros. Las infecciones virales zoonóticas transmitidas por vectores incluyen el virus del Nilo Occidental (cap. 352), el virus de la encefalitis equina oriental (cap. 352), el virus de Nipah (cap. 383) y el virus de Hendra (cap. 331). *P. knowlesi* (cap. 316), *Babesia microti* (cap. 324), *Leishmania* spp. (cap. 319) y *Trypanosoma* spp. (caps. 317 y 318) son ejemplos de infecciones protozoarias zoonóticas transmitidas por vectores. *Leishmania,* con 700.000 a 1 millón de nuevos casos al año, está asociada a epidemias en el sur de Asia, el norte de África y Sudamérica.[11] *Trypanosoma brucei rhodesiense* y *T. brucei gambiense,* agentes de la tripanosomiasis africana y de la enfermedad del sueño humana (cap. 317), se transmiten por la picadura de la mosca tse-tsé en África; los casos han ido disminuyendo en los últimos años como resultado de los esfuerzos de control, con menos de 1.000 nuevos casos notificados en 2019 a pesar de que se calcula que hay 65 millones de personas en riesgo.[12]

Las garrapatas y los ácaros son los principales vectores de enfermedades zoonóticas en el mundo desarrollado. En EE. UU., de 2012 a 2016, 217.000 de 242.000 (90%) casos notificados de zoonosis vehiculadas por vectores se atribuyeron a infecciones transmitidas por garrapatas, sobre todo por *B. burgdorferi* (cap. 297; fig. 303-2). Recientes estudios ofrecen evidencias de que el número real de infecciones por *B. burgdorferi* es más de 10 veces el notificado. A nivel mundial, las garrapatas, los piojos y los ácaros son también causas significativas, aunque infraidentificadas, de zoonosis bacterianas vehiculadas por vectores. Algunos ejemplos de enfermedades zoonóticas bacterianas desatendidas transmitidas por vectores son la borreliosis febril recurrente transmitida por garrapatas y piojos (cap. 297); las rickettsiosis del grupo de la fiebre manchada (cap. 302), transmitidas principalmente por garrapatas de cuerpo duro (ixódidos), y las rickettsiosis del grupo del tifus (cap. 302), transmitidas por pulgas y piojos. El tifus de los matorrales (cap. 302), causado por la rickettsia *Orientia tsutsugamushi* y transmitido por el estado larvario (nigua) de un ácaro trombicúlido, se distribuye por gran parte de Asia y Oceanía y, en la actualidad, es emergente en África y Sudamérica. Se estima que causa hasta 1 millón de infecciones al año a nivel global.[13]

Muchas infecciones zoonóticas importantes se contraen por consumo de alimentos o aguas contaminados. La lista de agentes patógenos potenciales es amplia e incluye virus (como los virus de la hepatitis A y E; cap. 134); priones (como la encefalopatía espongiforme bovina; cap. 371); bacterias (p. ej., *Salmonella* [cap. 284], *Campylobacter* [cap. 279], *Listeria* [cap. 272] y *Brucella* [cap. 286]); protozoos (como *Cyclospora* [cap. 324], *Cryptosporidium* [cap. 321], *Toxoplasma* [cap. 320][14] y *Giardia* [cap. 322]), y helmintos (como *Taenia* [cap. 325], *Trichinella* [cap. 327], *Opisthorchis* [cap. 326] y *Clonorchis* [cap. 326]).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de las zoonosis son tan variables como las de las infecciones no zoonóticas. Los síntomas y signos afectan a la piel, el tubo digestivo, el aparato respiratorio, el sistema nervioso central, el sistema musculoesquelético y órganos importantes, como el hígado, los riñones y el corazón. Las infecciones zoonóticas también pueden presentarse en forma de fiebre indiferenciada,[15] sepsis o síndromes de tipo shock tóxico. Para acceder a información sobre las manifestaciones clínicas con agentes o síndromes zoonóticos específicos es necesario consultar los capítulos específicos que los abordan. Aunque la mayoría de las zoonosis se contraen a nivel local, su identificación precoz requiere la obtención de una anamnesis detallada, que incluya posibles exposiciones a animales o viajes nacionales e internacionales.

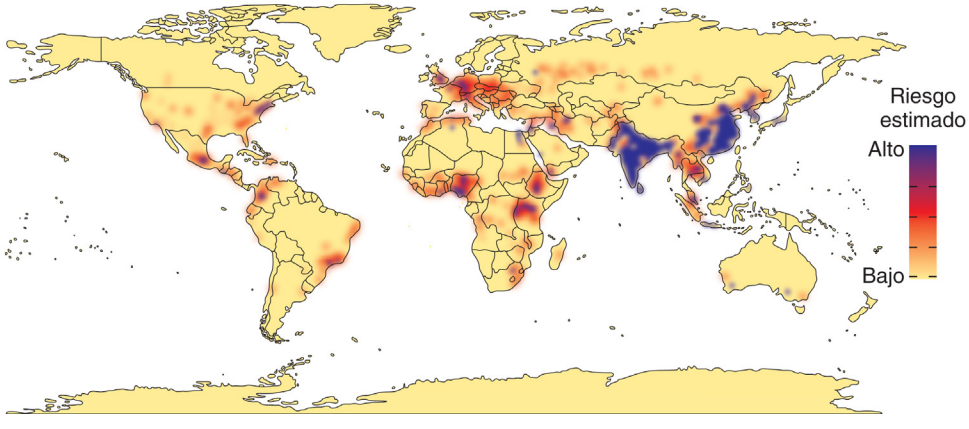

FIGURA 303-1. Mapa de calor de las localizaciones previstas sobre riesgo estimado de enfermedades infecciosas zoonóticas emergentes, una vez excluido el sesgo de información. A la derecha aparece la escala de riesgo: el riesgo mayor se consigna en *azul,* y el menor, en *amarillo.* (Adaptado de Allen T, Murray KA, Zambrana-Torrelio C. Global hotspots and correlates of emerging zoonotic diseases. *Nat Commun.* 2017;8:1124.)

TABLA 303-1 EJEMPLOS DE ZOONOSIS DE RECIENTE APARICIÓN Y REEMERGENTES

ENFERMEDAD/AGENTE ETIOLÓGICO	TRANSMISIÓN	HUÉSPED RESERVORIO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
VIRUS			
Virus de Bourbon	¿Garrapatas?	¿?	Fiebre, fatiga, exantema, cefalea, mialgia, náuseas, vómitos; leucopenia, trombocitopenia
Virus de Heartland	Picadura de garrapata *Amblyomma americanum*	¿Ciervo?	Fiebre, cefalea, fatiga, anorexia, náuseas, mialgia, artralgia; trombocitopenia, leucopenia
Virus del Zika	Picaduras de mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*	Primates no humanos, oveja, murciélagos, roedores	Exantema, fiebre, artralgia, conjuntivitis, mialgia, cefalea, dolor retroorbitario; microcefalia congénita, síndrome de Guillain-Barré
Gripe aviar (H5N1)	Inhalación	Aves de corral, aves acuáticas silvestres y domésticas, otras aves	Enfermedad seudogripal, disnea, dificultad para respirar, neumonía viral con o sin síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia respiratoria, enfermedades multiorgánicas
Virus de Hendra	Contacto directo; caballos	Zorro volador	Fiebre, tos, dolor de garganta, meningitis, encefalitis
Virus de Nipah	Contacto, ingestión	Murciélagos	Fiebre, dolor de cabeza, falta de aliento, dificultad para respirar, encefalitis
BACTERIAS Y RICKETTSIAS			
Fiebre Q *Coxiella burnetii*	Exposición indirecta (aerosol)	Cabras, ovejas, ganado vacuno, fauna en general	Agudas: fiebre, fatiga, fotofobia, cefalea; tos con neumonía; hepatitis Crónicas: endocarditis, inmunodepresión, insuficiencia renal crónica
Rickettsiosis con fiebre maculosa Rickettsiosis *maculatum* *Rickettsia parkeri* Fiebre por garrapatas de la costa del Pacífico *Rickettsia «philippii»* 364D	Garrapatas *Amblyomma maculatum*, garrapatas *Dermacentor occidentalis* Pequeños mamíferos	Pequeños mamíferos, ¿ganado vacuno? Pequeños mamíferos	Fiebre, exantema, escara, mialgia, escalofríos, fatiga, artralgia, cefalea, linfadenopatía Fiebre, cefalea, mialgia, artralgia, malestar general, linfadenopatía (niños), exantema, escara
Peste *Yersinia pestis*	Pulgas	Pequeños mamíferos	Fiebre, escalofríos, cefaleas, carbúnculos, linfadenopatía con bubones, neumonía, sepsis
PROTOZOOS Y HELMINTOS			
Paludismo zoonótico *Plasmodium knowlesi*	Mosquitos del grupo de *Anopheles leucosphyrous*	Macacos y monos	Fiebre, escalofríos, cefalea, temblores, malestar general, mialgia, tos, náuseas, dolor abdominal, vómitos, diarrea
Babesiosis *Babesia microti*	Garrapatas *Ixodes scapularis*	Pequeños mamíferos	Fiebre, anemia, trombocitopenia, lactato deshidrogenasa elevada, hiperbilirrubinemia, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa aumentadas
Enfermedad de Chagas *Trypanosoma cruzi*	Insectos triatominos de los géneros *Triatoma, Rhodnius* y *Panstrongylus*	Roedores, mapaches, mofetas, coyotes	Chagoma (signo de Romaña), fiebre, linfadenopatía, edema, hepatoesplenomegalia, miocarditis, meningoencefalitis; miocardiopatía (arritmia, insuficiencia cardíaca, bloqueos auriculoventriculares/de rama, tromboembolia); manifestaciones gastrointestinales (disperistaltismo, megaesófago, megacolon)
Bailisascariasis *Baylisascaris* spp.	Ingestión de materiales contaminados	Mapaches, mofetas, tejones	Larva migratoria (visceral, neural); neurorretinitis subaguda unilateral difusa
HONGOS			
Talaromicosis *Talaromyces (Penicillium) marneffei*	Contacto directo, ¿contacto indirecto?	Ratas del bambú	Fiebre, lesiones cutáneas o subcutáneas, malestar general, anemia, disnea, pérdida de peso, linfadenopatía, tos no productiva

DIAGNÓSTICO

La diferenciación de las enfermedades zoonóticas y no zoonóticas es compleja y exigente, pero, con frecuencia, comprende los mismos enfoques diagnósticos generales. La clave consiste en obtener en la anamnesis los suficientes detalles como para poder identificar una exposición zoonótica y su tipo. La información referida a la potencial exposición a animales debe ser detallada y debe incluir datos sobre trabajo, viajes, ocio y posesión de mascotas (p. ej. reptiles, aves exóticas). El clínico debe preguntar sobre los viajes a zonas suburbanas y rurales, donde las garrapatas suelen ser más frecuentes, así como sobre los viajes internacionales. Se debe preguntar al paciente sobre el posible contacto directo o indirecto con animales, incluyendo mordeduras y arañazos, y la exposición a vectores asociados con infecciones zoonóticas. Por último, se debe interrogar al paciente sobre la ingestión de tipos de alimentos específicos asociados a zoonosis de transmisión alimentaria, como los productos lácteos no pasteurizados asociados a *Brucella* y *Listeria*.

Es importante una cuidadosa exploración física, que incluya una minuciosa evaluación cutánea de exantemas, escaras, úlceras u otras lesiones. Los estudios de laboratorio y de imagen, según sean necesarios, pueden aportar datos adicionales. Dependiendo del agente específico sospechoso, la confirmación de la etiología podría requerir pruebas de ácido nucleico en el punto de atención,[16] hemocultivo, frotis sanguíneo, serología emparejada aguda y de convalecencia para documentar un aumento cuádruple del título de anticuerpos, y/o pruebas moleculares.[17] La notificación obligatoria de la detección de ciertos agentes es necesaria para proteger la salud pública. Algunos ejemplos de enfermedades zoonóticas incluidas en la lista de las National Notifiable Infectious Diseases para 2022 son el carbunco (cap. 272), la babesiosis (cap. 324), la brucelosis (cap. 286), la campilobacteriosis (cap. 279), la enfermedad por el virus del chikunguña (cap. 352), la criptosporidiosis (cap. 321), la ciclosporiasis (cap. 324), el dengue (cap. 352), la erliquiosis y la anaplasmosis (cap. 302), la infección por hantavirus (cap. 351), la leptospirosis (cap. 298), la listeriosis (cap. 272), el paludismo (cap. 316), la fiebre Q (cap. 302), la triquinosis (cap. 327) y la infección por el virus del Zika (cap. 352).[18] Algunas pruebas solo están disponibles en grandes laboratorios de referencia o en los Centers for Disease Control and Prevention de EE. UU.

TRATAMIENTO

Dada su diversidad, las zoonosis tienen tratamientos específicos basados en la identificación de su agente causal. Esta información se presenta con detalle en los correspondientes capítulos de este texto.

PREVENCIÓN

La prevención de las enfermedades zoonóticas requiere medidas de protección personal (lavado de manos frecuente y uso de guantes y desinfectantes) para evitar el contacto directo con animales infectados, la aplicación de repelentes de insectos para minimizar la exposición a los vectores y a sus picaduras, y la evitación del consumo de carnes poco cocinadas, de productos lácteos no pasteurizados, de pescado crudo y de agua corriente en áreas del mundo en las que las condiciones higiénicas son deficitarias. Para algunas enfermedades se dispone de vacunas, y las personas en situación de riesgo debido a su trabajo (p. ej., agricultores y granjeros, veterinarios, trabajadores forestales o de laboratorios de microbiología), por actividades recreativas o por viajes a zonas endémicas, deben vacunarse. Cuando sea posible, también deben vacunarse las mas-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Ye Z-W, Yuan S, Yuen K-S, et al. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci*. 2020;16:1686-97.
2. Lam T-T, Jia N, Zhang Y-W, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 2020;583:282-5.
3. Fung M, Otani I, Pham M, et al. Zoonotic coronavirus epidemics: severe acute respiratory syndrome, Middle East respiratory syndrome, and coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126:321-37.
4. Bezerra-Santos MA, Dantas-Torres F, Benelli G, et al. Emerging parasites and vectors in a rapidly changing world: from ecology to management. *Acta Trop*. 2023;238:106746.
5. McMahon BJ, Morand S, Gray JS. Ecosystem change and zoonoses in the Anthropocene. *Zoonoses Public Health*. 2018;65:755-65.
6. Rupasinghe R, Chomel BB, Martínez-López B. Climate change and zoonoses: a review of the current status, knowledge gaps, and future trends. *Acta Trop*. 2022;226:106225.
7. Proboste T, James A, Charette-Castonguay A, et al. Research and innovation opportunities to improve epidemiological knowledge and control of environmentally driven zoonoses. *Ann Glob Health*. 2022;88:93.
8. Bezerra-Santos MA, Mendoza-Roldan JA, Thompson RCA, et al. Illegal wildlife trade: a gateway to zoonotic infectious diseases. *Trends Parasitol*. 2021;37:181-4.
9. Karpagam KB, Ganesh B. Leptospirosis: a neglected tropical zoonotic infection of public health importance—an updated review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39:835-46.
10. Trinh P, Zaneveld JR, Safranek S, et al. One Health relationships between human, animal, and environmental microbiomes: a mini-review. *Front Public Health*. 2018;6:1-9.
11. World Health Organization. *Leshmaniasis*. WHO; 2021 https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis. Accessed March 28, 2023.
12. Gao JM, Qian ZY, Hide G, et al. Human African trypanosomiasis: the current situation in endemic regions and the risks for non-endemic regions from imported cases. *Parasitology*. 2020;147:922-31.
13. John R, Varghese GM. Scrub typhus: a reemerging infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33:365-71.
14. Smith NC, Goulart C, Hayward JA, et al. Control of human toxoplasmosis. *Int J Parasitol*. 2021;51:95-121.
15. Haidar G, Singh N. Fever of unknown origin. *N Engl J Med*. 2022;386:463-77.
16. Hobbs EC, Colling A, Gurung RB, et al. The potential of diagnostic point-of-care tests (POCTs) for infectious and zoonotic animal diseases in developing countries: technical, regulatory and sociocultural considerations. *Transbound Emerg Dis*. 2021;68:1835-49.
17. Cargnel M, Bianchini J, Welby S, et al. Improving laboratory diagnostic capacities of emerging diseases using knowledge mapping. *Transbound Emerg Dis*. 2021;68:1175-89.
18. Centers for Disease Control and Prevention. *National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS)*. https://ndc.services.cdc.gov/search-results-year/. Accessed April 24, 2023.
19. Stevenson M, Halpin K. Emerging and endemic zoonotic diseases: surveillance and diagnostics. *Rev Sci Tech*. 2021;40:119-29.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

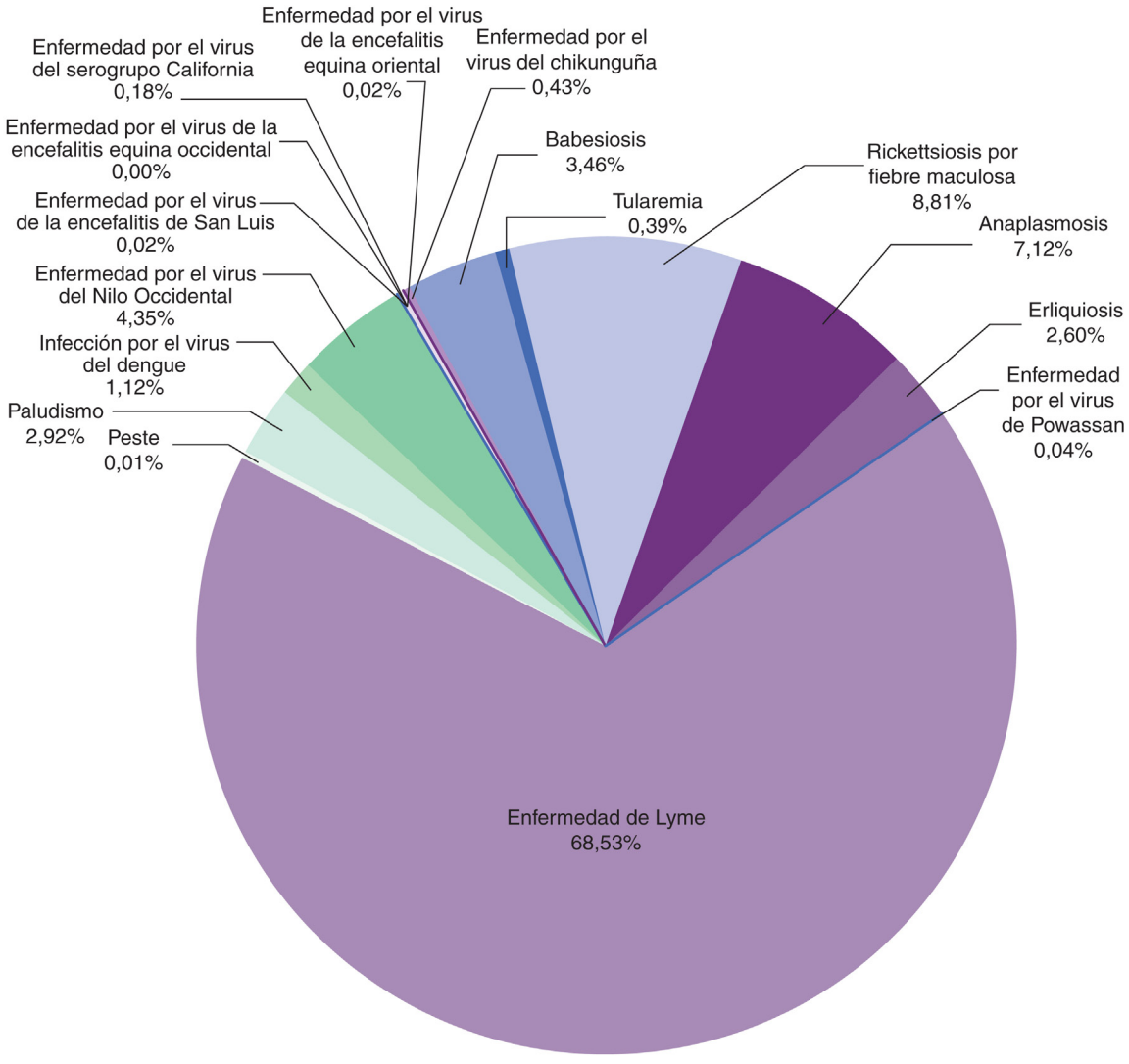

FIGURA 303-2. **Proporción de zoonosis transmitidas por vectores por agente patógeno según los datos notificados a los Centers for Disease Control and Prevention de EE. UU. entre 2011 y 2021, excepto en el caso de la enfermedad de Lyme y la rickettsiosis de la fiebre maculosa, cuyos datos estaban disponibles entre 2011 y 2019; N = 474.131 casos.**

cotas y los animales de granja. Se ha de prestar especial atención en este sentido a las personas inmunodeprimidas que sean potenciales huéspedes.

Por último, ciertos patógenos hacen necesario el aislamiento de los pacientes para impedir su dispersión. Históricamente, esta lista ha incluido los virus de la fiebre hemorrágica (cap. 351), los hantavirus (cap. 351), la rabia (cap. 383), los coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS) y del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) (cap. 334), y el carbunco (cap. 272); sin embargo, la lista ha crecido y cada vez se requieren más unidades de biocontención en los hospitales de referencia de atención terciaria.

Ejemplos de las estrategias globales que se han propuesto para incrementar las pautas de prevención de las infecciones zoonóticas incluyen la puesta en práctica de controles sobre el comercio y el consumo de especies animales silvestres, la identificación de cambios en el uso de la tierra que favorezcan la probable aparición de zoonosis y los programas de vigilancia global, destinados a identificar nuevos patógenos con potencial zoonótico, antes de que lo manifiesten.[19]

PRONÓSTICO

El pronóstico de las zoonosis es muy variable y depende del agente específico y de la enfermedad. Sin embargo, algunas zoonosis tienen elevadas tasas de letalidad.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

304 ACTINOMICOSIS

ITZHAK BROOK

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La actinomicosis es una infección bacteriana subaguda o crónica infrecuente que induce una inflamación supurativa y granulomatosa. Esta enfermedad se caracteriza por tumefacción localizada con supuración, formación de abscesos, fibrosis tisular y fístulas. La infección se propaga de forma contigua y a menudo forma senos drenantes que extruyen unos característicos, aunque no patognomónicos, «gránulos de azufre». Las infecciones de las regiones oral y cervicofacial son las más comunes, pero puede infectarse cualquier lugar del cuerpo, incluidas la región torácica, la región abdominopélvica y el sistema nervioso central (SNC). Es infrecuente la enfermedad osteomuscular, cutánea o diseminada, pero a veces ocurre. La actinomicosis a veces imita otras enfermedades, en particular neoplasias malignas.

Organismo patógeno

Los actinomicetos de los géneros *Actinomyces, Propionibacterium* y *Bifidobacterium* actúan como patógenos principales. Sin embargo, el 98-99% de las actinomicosis están causadas por especies de bacterias anaerobias asporógenas o microaerófilas del género *Actinomyces,* familia Actinomycetaceae, orden Actinomycetales. De las 49 *Actinomyces* spp., 26 pueden causar enfermedades en humanos: las estrictamente anaerobias *A. israelii, A. gerencseriae, A. odontolyticus, A. naeslundii, A. meyeri, A. viscosus, A. pyogenes* y *A. georgiae. A. israelii* es la especie que con más frecuencia produce enfermedad humana. *Pseudopropionibacterium propionicum* (antes conocido como *Arachnia propionica*) y *Bifidobacterium dentium* (antes conocido como *A. eriksonii*) también están asociados a una infección clínicamente indistinguible.[1] Los microorganismos son bacilos anaerobios o microaerófilos filamentosos, ramificados, grampositivos, pleomorfos, asporógenos y no acidorresistentes. Los microorganismos del género *Actinomyces* son bacterias de cultivo difícil que requieren medios de cultivo enriquecidos; una concentración ambiental de dióxido de carbono del 6 al 10% puede facilitar su crecimiento, que tarda hasta 2-3 semanas.

EPIDEMIOLOGÍA

Actinomyces spp. forma parte de la flora endógena de las mucosas de la cavidad oral, el tubo digestivo inferior, los bronquios y el aparato genital femenino. No se ha demostrado que haya un reservorio ambiental externo, como el suelo o la paja, ni tampoco transmisión de persona a persona de especies patógenas de *Actinomyces.* Aunque la infección puede darse en todos los grupos de edad, rara vez se observa en niños y en pacientes mayores de 60 años. La mayoría de los casos se dan en personas en las décadas medias de la vida. En muchas series se ha descrito un cociente hombre:mujer de 3:1. La explicación de este cociente es la mayor prevalencia de una mala higiene oral y de traumatismos orales en los hombres. La incidencia anual declarada en EE. UU. es de menos de 100 casos. Sin embargo, debido a la dificultad para cultivar este microorganismo, muchos casos no se diagnostican, y es probable que la verdadera incidencia sea mucho mayor.

Las enfermedades oral y cervicofacial se asocian comúnmente a caries y extracciones dentales, gingivitis y traumatismo gingival, infección de dientes secundarios en erupción, amigdalitis, otitis o mastoiditis crónicas, diabetes mellitus, inmunodepresión, inmunodeficiencia, malnutrición y enfermedad neoplásica. Las infecciones pulmonares suelen deberse a aspiración de secreciones orofaríngeas o digestivas, y se han referido en pacientes con trastornos pulmonares, como enfisema, bronquitis crónica y bronquiectasia. La infección digestiva se produce frecuentemente por pérdida de la integridad de la mucosa, como sucede en cirugía, traumatismos, presencia de cuerpos extraños, apéndice perforado o diverticulitis, neoplasia o cirugía urgente de colon. El empleo prolongado (> 2 años) de dispositivos anticonceptivos intrauterinos (DIU) aumenta el riesgo de actinomicosis en el aparato genital femenino.

BIOPATOLOGÍA

Actinomyces spp. son agentes de baja capacidad patógena y requieren la desestructuración de la barrera mucosa para causar enfermedad. La actinomicosis suele producirse en personas inmunocompetentes, pero puede afectar a individuos con las defensas del huésped disminuidas. Entre los factores de riesgo se incluyen los corticoesteroides, los bisfosfonatos, la leucemia con quimioterapia, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el alcoholismo, el trasplante de órganos sólidos y el daño tisular local causado por traumatismos, cirugía reciente o radiación.

Otros géneros bacterianos que son con frecuencia copatógenos con *Actinomyces* spp. pueden facilitar la diseminación de la infección al inhibir las defensas del huésped y reducir la presión parcial de oxígeno local. Una vez que el microorganismo se ha establecido localmente, puede extenderse progresivamente a los tejidos circundantes. La infección tiende a diseminarse atravesando las barreras anatómicas, como los planos aponeuróticos y los conductos linfáticos. La consecuencia final es una infección crónica, indurada y supurativa (generalmente con fístulas y fibrosis, especialmente en la infección pélvica y abdominal). Las paredes fibróticas de la masa antes de la supuración son de naturaleza «leñosa» y se pueden confundir con una neoplasia. La diseminación por vía hemática puede ser fulminante, pero es infrecuente.

Actinomyces spp. crecen en agregados microscópicos o macroscópicos de filamentos enmarañados rodeados de neutrófilos. Con frecuencia se observan células plasmáticas y células gigantes multinucleadas en las lesiones, al igual que macrófagos grandes con citoplasma espumoso alrededor de los centros purulentos. Cuando son visibles, estos racimos son de color amarillo pálido y exudan a través de los conductos sinusales; se denominan gránulos de azufre. Estos gránulos (1-2 mm de diámetro) están compuestos de agregados de microorganismos y contienen fosfato cálcico. Una loculación central purulenta rodea a los gránulos. Sus centros presentan una tinción basofílica, con rayos eosinofílicos que terminan en «porras» en forma de pera. Puede haber de uno a seis gránulos por loculación y hasta 50 loculaciones en una lesión. También se pueden observar células gigantes multinucleadas.



FIGURA 304-1. Actinomicosis de la mandíbula, observada en el Letterman General Hospital, San Francisco, California, en un sargento que se había perforado el suelo de la boca al hurgarse los dientes. (Por cortesía de la Office of Medical History, Office of the Surgeon General, U.S. Army.)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los médicos deben conocer las manifestaciones clínicas típicas, como la actinomicosis cervicofacial tras un foco de infección dental, la actinomicosis pélvica en mujeres con un DIU y la actinomicosis pulmonar en fumadores con una higiene dental deficiente.[2,3]

Cervicofaciales

La infección cervicofacial es la manifestación más frecuente de la actinomicosis (fig. 304-1).[4,5] Por lo general, es una infección odontógena y evoluciona en forma crónica o subaguda como un tejido blando indoloro o doloroso caracterizado por una tumefacción o masa no dolorosa de progresión lenta en la región submandibular o paramandibular.[6] Sin embargo, también pueden verse afectados los espacios submentoniano y retromandibular, la articulación temporomandibular, la mejilla, el mentón y la mandíbula superior. La hinchazón puede tener una consistencia leñosa causada por la fibrosis hística.

Dependiendo de la composición de la flora sinérgica concomitante, el comienzo de la actinomicosis puede ser agudo, subagudo o crónico. Cuando están implicados *Staphylococcus aureus* (cap. 267) o estreptococos β-hemolíticos (cap. 269), la manifestación inicial puede ser un absceso doloroso agudo o una celulitis flemonosa. El dolor y el trismo son a veces excesivos para el grado de inflamación aparente.

La forma crónica de la enfermedad es la más frecuente y se caracteriza por infiltración indolora con induración de color azulado o rojizo, que generalmente progresa hasta formar múltiples abscesos y tractos fistulosos que drenan pus que puede contener gránulos de azufre hasta en el 25% de los casos. Puede haber infección periapical, trismo, disnea, disfagia, fiebre, dolor y leucocitosis. La infección puede extenderse a la arteria carótida, la lengua, la cavidad nasal,[7] los senos paranasales, los oídos, la mastoides, la órbita, las glándulas salivales, la faringe, el músculo masetero, la tiroides, la laringe, la tráquea o el tórax. El hueso (más comúnmente la mandíbula) puede ser invadido desde el tejido blando adyacente, dando lugar a periostitis u osteomielitis. La infección de la columna vertebral cervical o de los huesos craneales puede causar empiema subdural e invasión del SNC. El diagnóstico diferencial incluye la tuberculosis (escrófula) (cap. 299), las infecciones fúngicas (cap. 308), la nocardiosis (cap. 306), las infecciones supurativas por otros organismos y las neoplasias.

Torácicas

La actinomicosis torácica es un proceso indolente que progresa lentamente y afecta al parénquima pulmonar y al espacio pleural.[8,9] Esta forma supone el 15-30% de los casos de actinomicosis y está causada por la aspiración de material infeccioso desde la orofaringe, así como algunas veces después de perforación esofágica, por extensión al mediastino desde el cuello, por diseminación desde una infección abdominal o por diseminación hemática hasta el pulmón. La infección se puede extender a partir de un foco neumónico a través de las cisuras pulmonares hasta afectar a la pleura y la pared torácica, finalmente con formación de fístulas y drenaje de un exudado que contiene gránulos de azufre (fig. 304-2). El mediastino, el endocardio y el pericardio también pueden verse afectados algunas veces. Los gránulos rara vez se hallan presentes en el esputo. La incidencia de esta complicación, así como la destrucción de vértebras torácicas y de costillas adyacentes, ha disminuido en la era de los antimicrobianos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

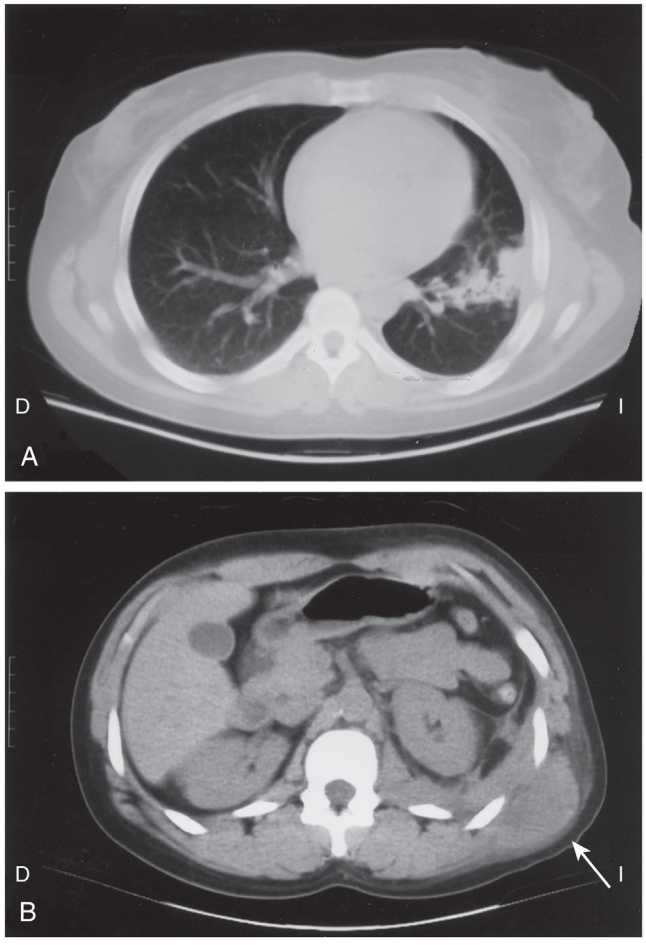

FIGURA 304-2. Tomografía computarizada de tórax de una mujer de 43 años con actinomicosis pulmonar. A. Hay una consolidación pulmonar con engrosamiento pleural adyacente a la enfermedad parenquimatosa. **B.** El absceso se extendía hasta la mama izquierda, y en dirección inferior hasta el surco costofrénico, el retroperitoneo y la pared abdominal lateral *(flecha)*.

Las quejas de los pacientes con actinomicosis torácica son inespecíficas, y las más frecuentes son el dolor torácico, la tos productiva, la disnea, la pérdida de peso y la fiebre. Con relativa frecuencia hay anemia, leucocitosis ligera y aumento de la velocidad de sedimentación globular. Los pacientes suelen tener antecedentes de enfermedad pulmonar subyacente y rara vez se les ve inicialmente en una fase temprana de la infección. La lesión pulmonar es una lesión con aspecto de masa o una neumonitis, y puede asemejarse a una lesión tuberculosa (cap. 299), especialmente cuando se produce cavitación, o a la blastomicosis, que puede destruir costillas en la parte posterior, pero que rara vez forma senos. La nocardiosis (cap. 306), el aspergiloma (cap. 311), el carcinoma broncógeno (cap. 177), la criptococosis (cap. 309), la neumonía por aspiración (cap. 85) y el linfoma (caps. 171 y 172) también pueden simular una actinomicosis torácica. Son frecuentes el engrosamiento pleural, el derrame pleural (cap. 86) y el enfisema.

Abdominales

La actinomicosis abdominal, que comprende aproximadamente el 20% de todos los casos de actinomicosis, es un proceso inflamatorio crónico y localizado que puede producirse semanas, meses o años después de que la integridad de la mucosa gastrointestinal se haya roto por una intervención quirúrgica, un cáncer o un traumatismo. La infección abdominal también puede ser el resultado de una extensión directa desde el tórax o la pelvis o de una diseminación hematógena.[10] La región ileocecal se ve afectada con mayor frecuencia (normalmente tras una perforación del apéndice), a menudo con la formación de una lesión masiva.[11] La infección se extiende lentamente hasta los órganos contiguos, especialmente el hígado, y puede afectar a los tejidos retroperitoneales, la columna vertebral o la pared abdominal. La diseminación hepática, renal o esplénica es una complicación infrecuente. Pueden formarse senos drenantes persistentes, y los senos que afectan a la región perianal[12] pueden simular una enfermedad de Crohn (cap. 127) o una tuberculosis (cap. 299). La fibrosis extensa de las lesiones actinomicóticas, reconocida por el explorador como una masa, sugiere con frecuencia un tumor. Un hallazgo frecuente en la tomografía computarizada (TC) es una masa infiltrante densa y heterogénea con realce con medio de contraste. Los síntomas y signos constitucionales son inespecíficos, y los más frecuentes son fiebre, diarrea o estreñimiento, pérdida de peso, náuseas, vómitos, dolor y percepción de una masa.

Pélvicas

La infección pélvica puede producirse en pacientes con un uso prolongado de DIU y también puede producirse por extensión de la infección intestinal, comúnmente por enfermedad ileocecal indolente.[13] Las manifestaciones pueden ir desde un flujo vaginal crónico hasta la enfermedad inflamatoria pélvica (cap. 264) con abscesos tuboováricos o masas seudomalignas. Las pacientes tienen generalmente hemorragia o secreción vaginal anormal, dolor abdominal o pélvico, menorragia, fiebre y pérdida de peso.

La endometritis es la forma más temprana de infección, seguida por el absceso tuboovárico. También puede producirse extensión al útero, la vejiga, el recto, la pared abdominal, el peritoneo, los huesos de la pelvis, el tórax y la circulación sistémica.

Sistema nervioso central

Las infecciones del SNC son muy infrecuentes y se manifiestan generalmente como uno o varios abscesos cerebrales encapsulados (cap. 382)[14] que aparecen como lesiones con realce anular de pared gruesa, que pueden ser irregulares o nodulares en la TC con contraste. Ninguna característica distingue fácilmente la actinomicosis de otras causas de abscesos cerebrales crónicos. Rara vez se encuentran lesiones nodulares sólidas o con aspecto de masa, denominadas *actinomicetomas* o *granulomas actinomicóticos*.[15] Los hallazgos más frecuentes son cefalea y signos neurológicos focales. La mayoría de las infecciones actinomicóticas del SNC se deben a diseminación hematógena desde un foco primario distante, pero también se produce extensión directa desde la enfermedad cervicofacial. La formación de senos no es una característica de la enfermedad del SNC. La meningitis (cap. 381) causada por *Actinomyces* puede diagnosticarse erróneamente como meningitis tuberculosa, porque es crónica y de localización basilar, y la pleocitosis del líquido cefalorraquídeo suele ser linfocítica. La meningitis de la actinomicosis se caracteriza por una paquimeningitis con engrosamiento de la duramadre. También puede producirse extensión a los espacios epidural o subdural craneales y al espacio epidural raquídeo desde focos adyacentes.

DIAGNÓSTICO

Para llegar al diagnóstico son esenciales estudios microbiológicos y anatomopatológicos apropiados. Debe comunicarse al laboratorio de microbiología un elevado índice de sospecha, junto con material de las fístulas supurativas, de la aspiración profunda con aguja o de muestras de biopsia. Se puede utilizar la aspiración con aguja guiada por TC o ecografía para obtener una muestra de biopsia. Es importante evitar la contaminación de la muestra por la flora normal y la administración de terapia antimicrobiana antes de obtener las muestras. Se recomienda el estudio de múltiples secciones biópsicas de diferentes niveles tisulares para mejorar el diagnóstico histopatológico.

La presencia, en el pus o en muestras de biopsia, de microorganismos grampositivos no acidorresistentes con ramificaciones filamentosas es indicativa del diagnóstico. El análisis directo de las muestras clínicas puede facilitar la identificación mediante el uso de sondas específicas de la reacción en cadena de la polimerasa, la tinción con anticuerpos monoclonales conjugados con fluorescencia y la espectrometría de masas de tiempo de vuelo por ionización de desorción láser asistida por matriz.[16]

También son útiles los rasgos morfológicos característicos de los gránulos de azufre en su interior. En cortes de tejido teñidos con hematoxilina-eosina, los gránulos de azufre son masas basofílicas redondas u ovales con una disposición radiada de las «mazas» eosinofílicas terminales. Sin embargo, *Actinomyces* spp. se ven con poca frecuencia en los cortes teñidos con hematoxilina-eosina; la visualización se ve facilitada por tinciones especiales, como metenamina argéntica de Gomori, ácido *p*-aminosalicílico, tinción de McCallen-Goodpasture y tinción de Brown-Brenn. Hay que distinguir los gránulos de estructuras similares que en ocasiones se producen en infecciones causadas por *Nocardia, Monosporium, Cephalosporium, Staphylococcus* (botriomicosis) y otros microorganismos.

Actinomyces y *Arachnia* pueden diferenciarse generalmente de otros anaerobios grampositivos por su lenta tasa de crecimiento, producción de catalasa y cromatografía gas-líquido. Se requiere un cultivo anaeróbico para cultivar el organismo, y no se dispone de medios selectivos para restringir el crecimiento excesivo de la microflora asociada que interfiera en el crecimiento lento de *Actinomyces*.

La mayoría de las infecciones actinomicóticas son polimicrobianas, y en ellas están implicadas otras bacterias aerobias y anaerobias. Los coaislados más comunes dependen de la localización de la infección, y son *Actinobacillus actinomycetemcomitans, Aggregatibacter aphrophilus, Eikenella corrodens, Bacteroides, Fusobacterium, Capnocytophaga,* estreptococos aerobios y anaerobios, *Staphylococcus* y Enterobacteriaceae.

Los métodos de imagen como la radiografía convencional, la TC y la resonancia magnética no proporcionan un diagnóstico específico.[17] Sin embargo, a menudo son fundamentales para definir con precisión las dimensiones y la extensión de la infección, así como para controlar la eficacia de la terapia.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Gajdács M, Urbán E, Terhes G. Microbiological and clinical aspects of cervicofacial actinomyces infections: an overview. *Dent J (Basel)*. 2019;7:85.
2. Paulo CO, Jordao S, Correia-Pinto J, et al. Actinomycosis, a lurking threat: a report of 11 cases and literature review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018;51:7-13.
3. Skuhala T, Vukelic´ D, Desnica B, et al. Unusual presentations of actinomycosis: a case series and literature review. *J Infect Dev Ctries*. 2021;15:892-6.
4. Matsuda S, Yoshida H, Yoshimura H. Orofacial soft tissues actinomycosis: a retrospective. 10-year single-institution experience. *J Dent Sci*. 2021;16:365-9.
5. Karanfilian KM, Valentin MN, Kapila R, et al. Cervicofacial actinomycosis. *Int J Dermatol*. 2020;59:1185-90.
6. Gandhi K, van der Woerd BD, Graham ME, et al. Cervicofacial actinomycosis in the pediatric population: presentation and management. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2022;131:312-21.
7. Park KS, Lee DH, Lim SC. Actinomycosis of the nasal cavity. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022;88(Suppl 1Suppl 1):S128-32.
8. Martínez-Girón R, Pantanowitz L. Pulmonary actinomycosis: cytomorphological features. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2021;92.
9. Hoca NT, Berktas¸ MB, Söyler Y, et al. Clinical features and treatment outcomes of pulmonary actinomycosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26:8064-72.
10. Manterola C, Grande L, Riffo-Campos ÁL, et al. Clinical aspects of abdominal actinomycosis: a systematic review. *ANZ J Surg*. 2020;90:1465-8.
11. Sung YN, Kim J. Appendiceal actinomycosis mimicking appendiceal tumor, appendicitis or inflammatory bowel disease. *J Pathol Transl Med*. 2021;55:349-54.
12. Dosis A, Khan A, Leslie H, et al. Perianal actinomycosis: a surgeon's perspective and review of literature. *Ann Coloproctol*. 2021;37:269-74.
13. Vasilescu AM, Târcoveanu E, Lupascu C, et al. Abdominopelvic actinomycosis—the diagnostic and therapeutic challenge of the most misdiagnosed disease. *Life (Basel)*. 2022;12:447.
14. Hwang CS, Lee H, Hong MP, et al. Brain abscess caused by chronic invasive actinomycosis in the nasopharynx: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:1-4.
15. Mishra A, Prabhuraj AR, Bhat D, et al. Intracranial actinomycosis manifesting as a parenchymal mass lesion: a case report and review of literature. *World Neurosurg*. 2019;122:190-4.
16. Fong P, Francis MJ, Hamblin JF, et al. Identification and diversity of Actinomyces species in a clinical microbiology laboratory in the MALDI-TOF MS era. *Anaerobe*. 2018;54:151-8.
17. Suzuki K, Kurihara J, Kim M, et al. Image screening for maxillo-mandibular actinomycosis with CT, 18F-FDG-PET/CT, and 18F-α-methyl tyrosine PET/CT. *Oral Radiol*. 2021;37:46-54.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO

El drenaje local adecuado está indicado si hay abscesos. También puede requerirse la extirpación quirúrgica del tejido infectado en algunos casos, especialmente si hay tejido necrótico extenso o fístulas, si no se puede excluir una neoplasia maligna y si no se pueden drenar los abscesos de gran tamaño por aspiración percutánea.

La penicilina G es el fármaco de elección para el tratamiento de la infección causada por cualquiera de las especies de *Actinomyces*. Cabe esperar que la mayoría de las infecciones profundas respondan a la penicilina G intravenosa (3-4 millones de unidades cada 4 h, administradas durante 2-6 semanas) seguida de una fenoxipenicilina oral (2-4 g/día). Unas semanas más de tratamiento con penicilina oral pueden bastar en caso de enfermedad cervicofacial no complicada; los casos complicados y la enfermedad pulmonar o abdominal extensa pueden requerir tratamiento durante 12-18 meses. Hay pocos datos de resistencia adquirida de *Actinomyces* a la penicilina G durante un tratamiento prolongado. La combinación de una penicilina (p. ej., amoxicilina o piperacilina) con un inhibidor de las β-lactamasas (p. ej., clavulanato o tazobactam) ofrece la ventaja de la cobertura frente a copatógenos aerobios y anaerobios resistentes a la penicilina. Por ejemplo, la curación clínica y microbiológica se consigue en > 85% de los casos de actinomicosis cutánea con amoxicilina/ácido clavulánico 875/125 mg por vía oral, dos veces al día durante un máximo de 12 semanas. Los antibióticos alternativos de primera línea incluyen la amoxicilina sola (500 mg por vía oral cuatro veces al día) durante un máximo de 12 semanas, la tetraciclina (500 mg por vía oral cuatro veces al día durante un máximo de 12 semanas), la eritromicina (500-1.000 mg por vía intravenosa o 500 mg por vía oral cuatro veces al día durante un máximo de 12 semanas) y la clindamicina (500 mg por vía intravenosa o 300-450 mg por vía oral cuatro veces al día, durante un máximo de 12 semanas). También se han utilizado con éxito ceftriaxona, imipenem y fluoroquinolonas. El metronidazol, los aminoglucósidos, la oxacilina y la cefalexina no son eficaces. El estudio *in vitro* de la sensibilidad de *Actinomyces* a los antimicrobianos es difícil, y los resultados pueden no ser predictivos del efecto antimicrobiano *in vivo*.

La justificación del tratamiento de los coaislados depende del organismo y del lugar de la infección. El tratamiento de *S. aureus* (cap. 267), *Proteus* (cap. 282) y *Pseudomonas* (cap. 282) coexistentes siempre está justificado, y la cobertura antimicrobiana para otros patógenos conocidos también es apropiada, especialmente para las infecciones invasivas y del bajo vientre.

Cuando unos síntomas bien definidos relacionados con el DIU y los frotis de Papanicolaou demuestran la presencia de *Actinomyces* por anticuerpos específicos marcados con fluoresceína, se debe retirar el DIU. Puede estar indicada la administración de antimicrobianos durante 2 semanas. Las infecciones más graves requieren un tratamiento prolongado.

PRONÓSTICO

La existencia de un tratamiento antimicrobiano ha mejorado mucho el pronóstico de todas las formas de actinomicosis. En la actualidad, las tasas de curación son elevadas, y no son frecuentes las deformidades ni la muerte.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

305 ENFERMEDAD DE WHIPPLE

THOMAS RUDOLF SCHNEIDER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La enfermedad de Whipple es una infección sistémica crónica causada por *Tropheryma whipplei*, y caracterizada por una amplia variedad de síntomas, entre ellos fiebre, diarrea, malabsorción, pérdida de peso, artralgias, artritis, afectación del sistema nervioso central, linfoadenopatía y serositis. *T. whipplei* también provoca infección asintomática, infecciones transitorias agudas y endocarditis o neumonía aisladas.

Organismo patógeno

T. whipplei es una bacteria grampositiva con forma de bacilo, de replicación lenta, de 0,25 × 1,5-2,5 µm de longitud, y rodeada por una membrana plasmática trilaminar y una pared celular de 20 nm de grosor. La replicación de *T. whipplei* es muy lenta, con un tiempo de duplicación del orden de 17 días. El genoma de *T. whipplei* es pequeño (925 kb), con un único cromosoma circular y considerable variación de secuencias. La carencia de vías bioquímicas clave contribuye a la dependencia del huésped para la replicación del microorganismo, filogenéticamente encuadrado en la subdivisión de los actinomicetos y similar a las actinobacterias o los nocardioformes.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Whipple clásica es infrecuente. Su incidencia es menor de 1 por millón, y su prevalencia es del orden de 3 por millón en Europa y 10 por millón en EE. UU.[1] En EE. UU., la enfermedad de Whipple provoca 4-5 ingresos por millón de hospitalizaciones.[2] Es aún más inhabitual en Asia y casi desconocida en África. Los hombres de mediana edad parecen resultar afectados más frecuentemente. En una cohorte alemana, por ejemplo, el 77% de los pacientes eran hombres, y la media de edad en el momento del diagnóstico era de 57 años. Los humanos son los únicos huéspedes identificados de *T. whipplei*. Los reservorios ambientales comprenden el agua y las aguas residuales, y es posible que los humanos se expongan al microorganismo a través de agua potable contaminada. *T. whipplei* se ha identificado en saliva y heces humanas.

BIOPATOLOGÍA

La biopatología oscila entre una colonización asintomática de la orofaringe y las vías digestivas, y la enfermedad diseminada. *T. whipplei* se ha identificado en macrófagos en el intestino delgado, leucocitos polimorfonucleares, mastocitos, células plasmáticas, y células endoteliales y epiteliales. Es probable que las bacterias se repliquen en el sistema digestivo, sean fagocitadas por macrófagos y, a continuación, se repliquen en células mononucleares y macrófagos de la sangre periférica. La infección de la lámina propia del intestino delgado produce diarrea, dolor abdominal, meteorismo, malabsorción y pérdida de peso. La diseminación del microorganismo por la sangre y el sistema linfático induce infección de sistema nervioso central, ganglios linfáticos, válvulas cardíacas, pulmones y otros órganos. En conjunto, entre el 2 y el 4% de la población es portadora asintomática de *T. whipplei*, porcentaje que se minimiza al considerar la baja prevalencia estimada de la enfermedad de Whipple clásica, lo que sugiere que el desarrollo de esta última requiere probablemente predisposición genética o inmunitaria subyacente. La disfunción de las células inmunitarias, entre ellas linfocitos T, macrófagos, células plasmáticas y células dendríticas, se asocia a desarrollo de enfermedad de Whipple. Según se ha indicado, existe una predisposición multifactorial al desarrollo de enfermedad de Whipple relacionada con asociaciones a antígenos leucocíticos humanos (HLA) (p. ej., DRB1*13 y DQB1*6, pero no B27) o a polimorfismos en determinados genes de citocinas. Los pacientes con enfermedad de Whipple clásica presentan respuestas reducidas de los linfocitos T $CD4^+$ frente al microorganismo, con la consiguiente evolución a enfermedad multisistémica.

En la enfermedad de Whipple clásica, la replicación bacteriana descontrolada y la destrucción de las mucosas determinan el paso de las bacterias del tubo digestivo al torrente circulatorio, con posterior desarrollo de infección sistémica. El estudio de anatomía patológica muestra vellosidades edematosas, gruesas, aplanadas y ensanchadas en el duodeno y el yeyuno. En la observación microscópica son visibles depósitos de lípidos amarillos e inclusiones granulares espumosas positivas para el ácido peryódico de Schiff (PAS) en la lámina propia. Macrófagos PAS-positivos y ácidos nucleicos de *T. whipplei* (en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) son detectables en numerosos órganos, líquidos corporales y tejidos, como el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos, la membrana sinovial, la médula ósea, el corazón, el pulmón, el sistema nervioso central (SNC) y el líquido cefalorraquídeo. Otras manifestaciones patológicas son organomegalia, poliserositis y desmielinización del SNC.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico de la enfermedad incluye categorías como las de portador asintomático, infecciones transitorias y agudas, infecciones localizadas, enfermedad de Whipple clásica y sistémica, y enfermedad de Whipple asociada a inmunodepresión.

Infección asintomática

Las personas asintomáticas sanas pueden ser portadoras de *T. whipplei* en la orofaringe y las vías digestivas, y diseminar el microorganismo en la saliva y las heces. La mayor incidencia de portadores asintomáticos se registra en regiones rurales del África subsahariana (alrededor de un 30% en heces y del 3,5% en saliva).[3] En Europa, *T. whipplei* se ha identificado en muestras fecales de entre el 1 y el 11% de los adultos sanos. La condición de portador fecal es más común en trabajadores de aguas residuales (12-26%).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 305-1 PRINCIPALES SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD DE WHIPPLE CLÁSICA

SÍNTOMA	PACIENTES AFECTADOS (%)
Pérdida de peso	85-95
Anemia	80-90
Artropatía	70-85
Diarrea	70-80
Dolor abdominal	55-60
Linfoadenopatía	45-60
Fiebre	40-45
Hiperpigmentación	35-45
Afectación del SNC	10-40
Signos oculares	5-10

SNC, sistema nervioso central.

Infección transitoria y aguda

T. whipplei puede provocar gastroenteritis aguda en niños, más común en África y en Francia, y, en un estudio, se observó que el 15% de los niños de corta edad con diarrea eran portadores de *T. whipplei*. Además de la diarrea, la infección aguda se asocia a bacteriemia y tos. *T. whipplei* se ha identificado en el lavado broncoalveolar del 3% de los pacientes VIH-positivos con neumonía.

La infección localizada se presenta mayoritariamente como endocarditis bacteriana de cultivo negativo (cap. 61), con lesiones valvulares, lentamente degenerativas.[4] En una cohorte alemana con endocarditis de cultivo negativo sin enfermedad de Whipple clásica, *T. whipplei* fue el microorganismo detectado con mayor frecuencia.

Enfermedad de Whipple clásica

El espectro clínico de la enfermedad de Whipple clásica (tabla 305-1) es muy variable en función del estadio de la enfermedad, los órganos afectados y las características subyacentes del huésped. La replicación bacteriana descontrolada y la infección sistémica de la enfermedad de Whipple clásica causan enfermedad diseminada grave.

Las manifestaciones gastrointestinales, como diarrea, dolor abdominal, meteorismo, malabsorción y pérdida de peso asociada, son frecuentes. La diarrea crónica puede progresar a caquexia grave, con los consiguientes hipoproteinemia, ascitis y edema periférico.

Entre las manifestaciones sistémicas comunes se cuentan artralgias, artritis, síntomas neurológicos, fiebre intermitente de bajo grado, sudores nocturnos y linfoadenopatía. También se registran tos crónica no productiva, poliserositis y organomegalia. Se han comunicado casos de hiperpigmentación cutánea.

En alrededor del 70% de los pacientes es posible la presencia durante muchos años de dolores articulares, erróneamente diagnosticados como artritis reumatoide seronegativa.[5] La artralgia y la artritis, seronegativas, migratorias y no destructivas, afectan generalmente a las articulaciones periféricas y, a menudo, se asocian a mialgias.[6]

Las manifestaciones más graves son las relacionadas con el SNC.[7] Aunque infrecuente, la oftalmoplejía supranuclear progresiva, con miorritmia oculomasticatoria u oculofacial esquelética, se considera patognomónica de la enfermedad de Whipple del SNC. Otros síntomas son disfunción cognitiva, ataxia, cefalea, insomnio, convulsiones, meningitis y afectación de los nervios periféricos y la médula espinal. La afectación ocular, con cuadros como uveítis, se produce en un 11% de los casos.

La enfermedad de Whipple asociada a inmunodepresión se registra cuando pacientes con una forma de la patología no diagnosticada reciben tratamiento con un bloqueante del factor de necrosis tumoral, acelerando la evolución de la manifestación de síntomas locales a la forma sistémica. El tratamiento inmunodepresor también agudiza la diarrea o provoca endocarditis o afectación del SNC.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad de Whipple es con frecuencia complejo, por su naturaleza inespecífica y sus manifestaciones multisistémicas. A menudo es tardío y requiere un elevado índice de sospecha. El diagnóstico diferencial de la enfermedad de Whipple es amplio e incluye numerosas enfermedades, como artritis reumatoide seronegativa (cap. 243), sarcoidosis (cap. 83), enfermedad celíaca (cap. 126), esprúe tropical (cap. 126), enfermedad de Crohn (cap. 127) con artritis reactivas y una amplia diversidad de cuadros neurológicos.

La enfermedad de Whipple clásica suele poderse diagnosticar mediante biopsias duodenales. Para ello están indicadas biopsias profundas múltiples. Entre las características endoscópicas duodenales cabe citar una superficie mucosa de color amarillento-verdoso claro, con vellosidades dilatadas desordenadas (fig. 305-1). También puede haber vasos linfáticos ectásicos (fig. 305-2A y C). No obstante, en la mayoría de los casos no hay cambios macroscópicos. El rasgo definitorio de la enfermedad de Whipple clásica es la acumulación de macrófagos espumosos llenos de *T. whipplei* en la mucosa duodenal, detectados por tinción de PAS (fig. 305-2B y D). Las células PAS-positivas pueden persistir durante años en los tejidos, aunque la tinción de PAS se desvanece y el número de macrófagos PAS-positivos disminuye durante el tratamiento.

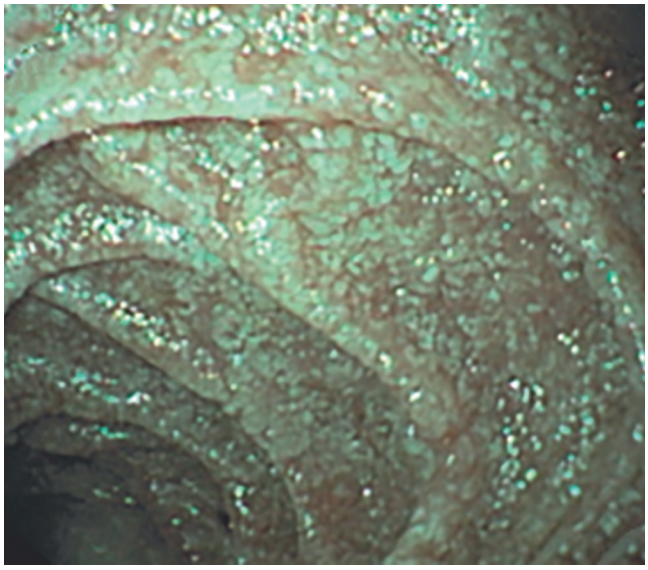

FIGURA 305-1. Aspecto característico de la mucosa duodenal, factor diagnóstico clásico de la enfermedad de Whipple a partir del estudio del duodeno. Imagen macroscópica de una endoscopia de un caso con importante afectación, con vellosidades desordenadas y dilatadas con vasos linfáticos ectásicos. (Tomado de Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, et al. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:179-190.)

La histología duodenal es en ocasiones positiva, incluso en ausencia de síntomas gastrointestinales, si bien una biopsia duodenal negativa no descarta la enfermedad en casos sospechosos, sobre todo cuando no hay diarrea. En tales casos, la infección gastrointestinal se determina mediante biopsia de otros tejidos (p. ej., SNC, ganglios linfáticos, músculos, articulaciones, membrana sinovial, ojos, pulmón o válvulas cardíacas extirpadas) (fig. 305-3).

La prueba de PCR es útil en el diagnóstico y el seguimiento.[8] Se prefiere para la evaluación de líquidos corporales estériles, como líquido cefalorraquídeo (LCR), líquido sinovial, ascitis, o líquido de derrame pleural o biopsias cerebrales. La PCR de LCR ha de realizarse de manera sistemática, porque la infección del SNC asintomática se registra hasta en un 50% de los pacientes y porque la erradicación del microorganismo del SNC es esencial para orientar el tratamiento apropiado. La PCR de alto volumen en heces positiva (más de 32.500 copias/ml) es un potente indicador de enfermedad clínica,[9] aunque, en portadores normales por lo demás sanos, una PCR positiva a partir de muestras orales, gastrointestinales, fecales o bronquiales no asegura el diagnóstico (v. fig. 305-3).

La PCR suele hacerse negativa poco después de la instauración del tratamiento antibiótico adecuado, por lo que una PCR negativa en un paciente con antibioterapia previa no es útil. En pacientes tratados con antibióticos es preferible la inmunohistoquímica específica de *T. whipplei,* que se mantiene positiva y detecta el microorganismo en tejidos después del tratamiento antibiótico.

TRATAMIENTO

Sin un tratamiento apropiado, la enfermedad de Whipple puede ser mortal. Se recomienda inducción intravenosa inicial con ceftriaxona (2 g/día por vía intravenosa [i.v.] durante 2 semanas para el abordaje general, pero 2 g/día i.v. durante 4 semanas para la enfermedad del SNC o la endocarditis), seguida de al menos 1 año de trimetoprim/sulfametoxazol (160/800 mg orales dos veces al día). Igualmente válidas son 4 semanas de meropenem (1 g i.v. dos veces al día), para la infección del SNC, o de penicilina G (10 millones de unidades totales i.v. al día), para la endocarditis.[10]

Algunos datos indican que una pauta de 2 semanas de 2 g de ceftriaxona i.v., seguidas de 3 meses de trimetoprim-sulfametoxazol, son igualmente adecuadas para todos los tipos de infección. En casos de alergia o recidiva, se recomienda una pauta de doxiciclina (100 mg dos veces al día) más hidroxicloroquina (200 mg orales tres veces al día) durante 1 año, seguida de tratamiento con doxiciclina de por vida (200 mg/día). Si estas opciones no se toleran, es posible emplear penicilina, minociclina, cloranfenicol o combinaciones de antibióticos, bajo supervisión de expertos.

En alrededor del 10% de los casos, el tratamiento es complicado por un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria, con inflamación y síntomas

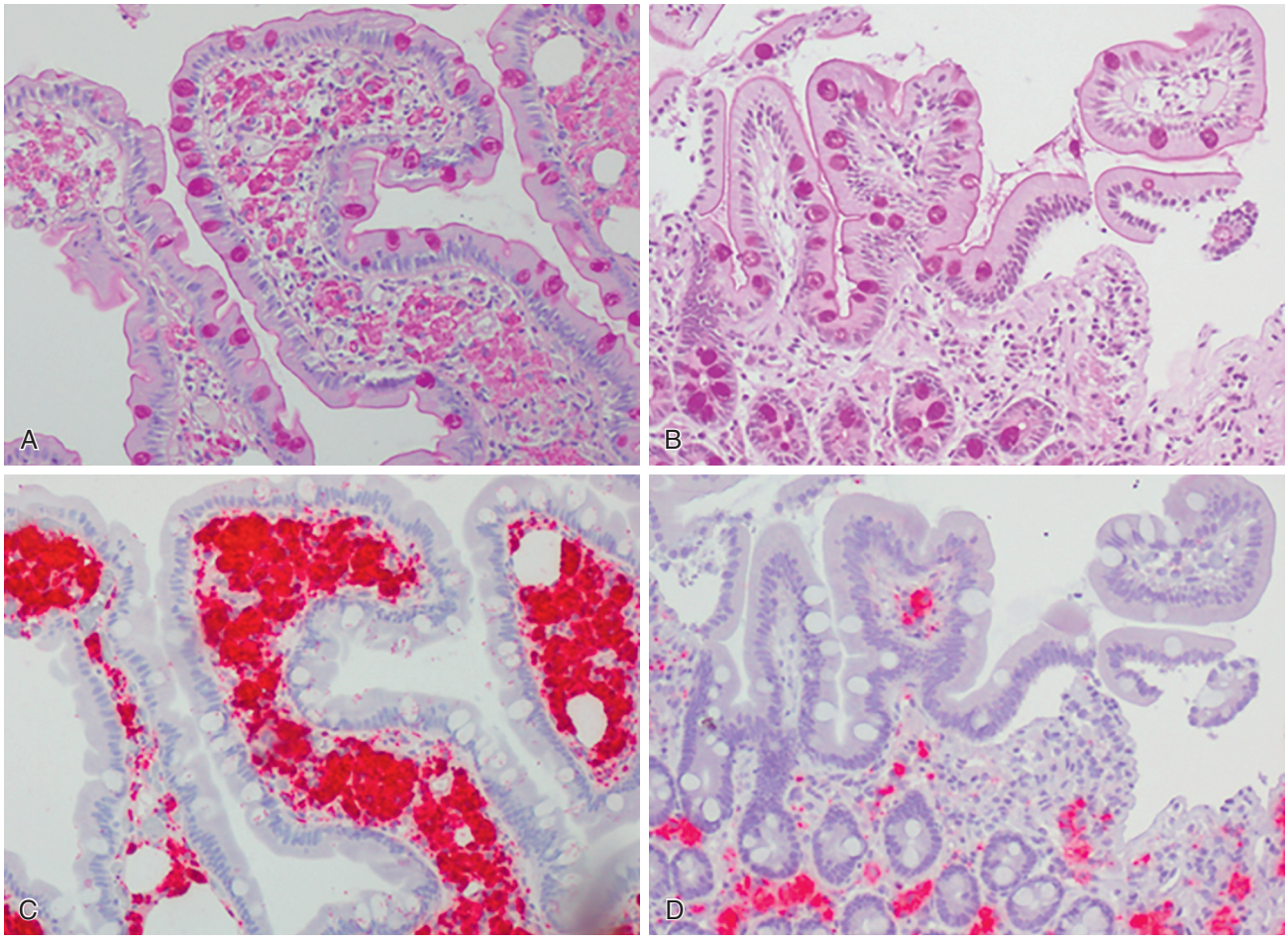

FIGURA 305-2. Tinciones de ácido peryódico de Schiff (PAS) característica (A) y muy débil (B), e inmunohistoquímicas específicas de *T. whipplei* correspondientes (C, D) de biopsias duodenales de dos pacientes con enfermedad de Whipple no tratada. A y C. Mucosa duodenal con aspecto histológico típico, con vellosidades aplanadas y linfangiectasia, células que contienen partículas falciformes y fuerte tinción inmunohistoquímica en las vellosidades. **B y D.** Biopsias de un paciente sin tinción de PAS típica, pero con evidencia de infección por *T. whipplei* por inmunohistoquímica positiva, especialmente en las regiones profundas de la mucosa alrededor de las criptas.

recurrentes, en ausencia de otras causas detectables. El riesgo de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria es mayor en pacientes que están recibiendo tratamiento inmunodepresor antes de que se concrete el diagnóstico de enfermedad de Whipple.[11] Para síntomas graves o de potencial riesgo vital, los corticoesteroides pueden resultar eficaces (p. ej., 1 mg/kg/día hasta que los síntomas agudos mejoran, seguidos por reducciones de 5 a 10 mg cada 2-3 semanas, con posterior disminución gradual de 10 a 0 mg). Algunos pacientes requieren una retirada gradual más lenta o mantenimiento de una dosis de 5 mg/día durante varios meses.

PREVENCIÓN

Actualmente no se recomiendan ninguna estrategia de prevención ni el tratamiento antibiótico de por vida.

PRONÓSTICO

La enfermedad de Whipple clásica con manifestaciones sistémicas siempre es en última instancia mortal si no se trata, aunque, con tratamiento, la mortalidad suele ser inferior al 5%. El tratamiento apropiado mejora los síntomas con rapidez y en la mayoría de los casos se alcanza remisión clínica. La diarrea y la fiebre a menudo se resuelven en pocos días, mientras que la recuperación de la artritis y los síntomas neurológicos llevan semanas. Las manifestaciones asociadas al SNC pueden progresar y, en última instancia, provocar la muerte, aun cuando se esté administrando tratamiento antibiótico.

Las recaídas o la reinfección después de tratamiento adecuado son muy infrecuentes, a pesar de lo cual se recomienda seguimiento clínico de por vida para todos los pacientes. Dada la complejidad del diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento a largo plazo, la atención a estos pacientes ha de contar con profesionales expertos en el abordaje de la enfermedad de Whipple.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Elchert JA, Mansoor E, Abou-Saleh M, et al. Epidemiology of Whipple's disease in the USA between 2012 and 2017: a population-based national study. *Dig Dis Sci*. 2019;64:1305-11.
2. Ahmad AI, Wikholm C, Pothoulakis I, et al. Whipple's disease review, prevalence, mortality, and characteristics in the United States: a cross-sectional national inpatient study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101.
3. Lagier JC, Raoult D. Whipple's disease and *Tropheryma whipplei* infections: when to suspect them and how to diagnose and treat them. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31:463-70.
4. McGee M, Brienesse S, Chong B, et al. *Tropheryma whipplei* endocarditis: case presentation and review of the literature. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6:ofy330.
5. Tison A, Preuss P, Leleu C, et al. Rheumatological features of Whipple disease. *Sci Rep*. 2021;11:12278.
6. Kucharz EJ, Kramza J, Grosicka A, et al. Clinical manifestations of Whipple's disease mimicking rheumatic disorders. *Reumatologia*. 2021;59:104-10.
7. Mecklenburg J, Moos V, Moter A, et al. The spectrum of central nervous system involvement in Whipple's disease. *Eur J Neurol*. 2022. [Epub ahead of print.]
8. Ferrieres L, Laroche M, Bonnet D, et al. Whipple's disease: diagnosis and predictive factors of relapse. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32:325-8.
9. Duss FR, Jaton K, Vollenweider P, et al. Whipple disease: a 15-year retrospective study on 36 patients with positive polymerase chain reaction for *Tropheryma whipplei*. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27 910. e9-910 e13.
10. Boumaza A, Ben Azzouz E, Arrindell J, et al. Whipple's disease and Tropheryma whipplei infections: from bench to bedside. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:e280-91.
11. Schiepatti A, Nicolardi ML, Marone P, et al. Long-term morbidity and mortality in Whipple's disease: a single-center experience over 20 years. *Future Microbiol*. 2020;15:847-54.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

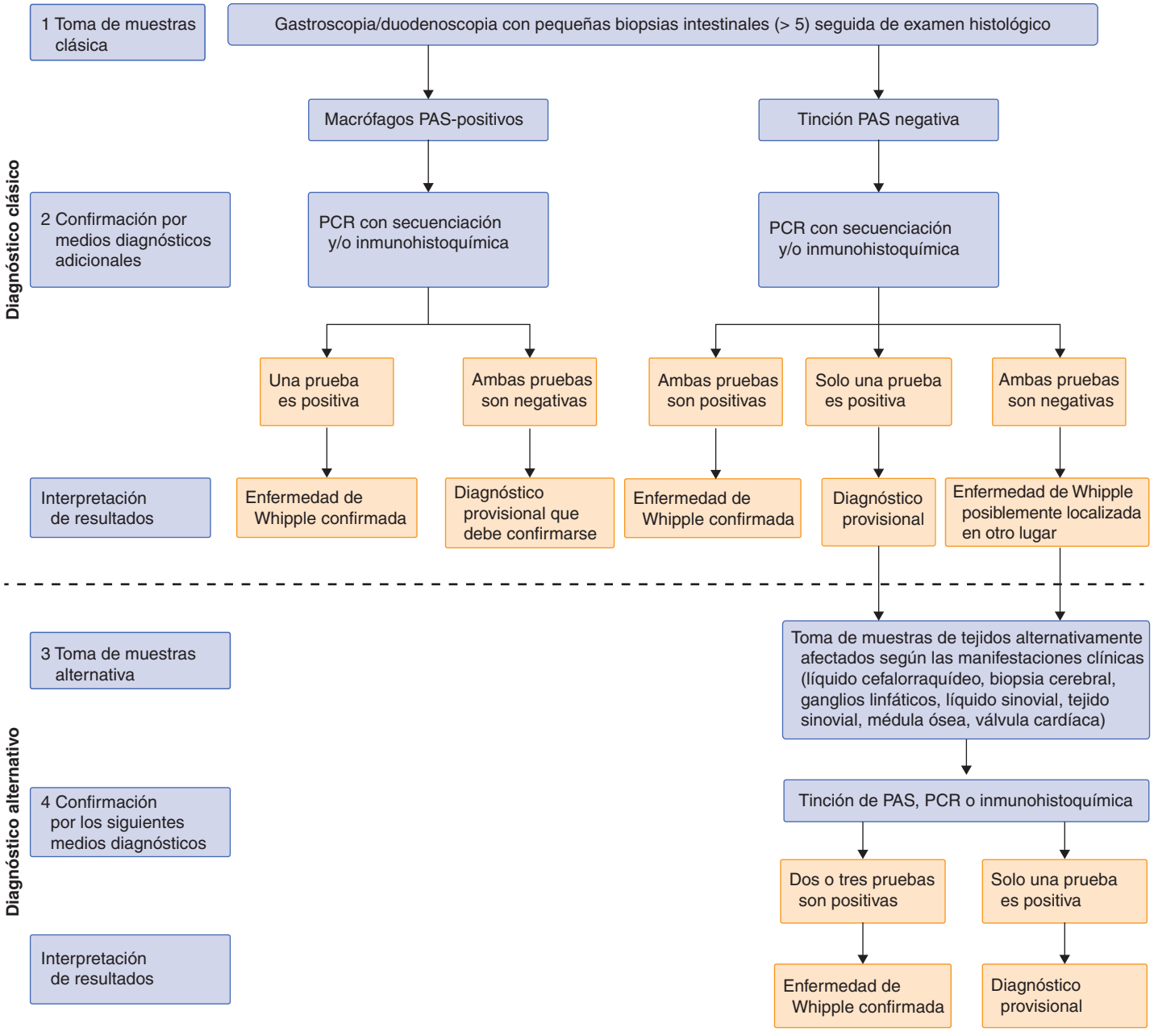

FIGURA 305-3. **Esquema jerárquico del diagnóstico de la enfermedad de Whipple basado en los síntomas clínicos.** PAS, ácido peryódico de Schiff; PCR, reacción en cadena de la polimerasa. (Tomado de Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, et al. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:179-190.)

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

306

NOCARDIOSIS

FREDERICK S. SOUTHWICK

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

El término nocardiosis hace referencia a las infecciones causadas por *Nocardia* spp. Lo más probable es que *Nocardia* cause neumonía, pero puede infectar también el sistema nervioso central (SNC) y la piel. Con menor frecuencia, este microorganismo puede diseminarse por todo el cuerpo. Estas infecciones suelen producirse en pacientes inmunodeprimidos.

Organismo patógeno

Nocardia spp. son bacilos grampositivos aerobios delgados que forman filamentos ramificados.[1] Las bacterias se tiñen de forma irregular y aparecen rebordeadas en la tinción de Gram y positivas en la tinción acidorresistente modificada. Las especies se identifican ahora mediante secuenciación genética e hibridación de ADN-ADN. El número de especies productoras de enfermedad humana es grande e incluye *N. abscessus,* complejo de *N. brevicatena/paucivorans,* complejo de *N. nova,* complejo de *N. transvaalensis, N. farcinica, N. cyriacigeorgica, N. otitidiscaviarum, N. veterana, N. brasiliensis* y *N. pseudobrasiliensis.*

EPIDEMIOLOGÍA

Nocardia spp. son ubicuas y se originan principalmente en el suelo. A pesar de encontrarse en el medioambiente, rara vez causan infección sintomática en los seres humanos. Dado que la nocardiosis no es una enfermedad de declaración obligatoria, se desconoce su frecuencia. Se ha estimado que la incidencia anual es de 0,4-0,5 por cada 100.000.[2] El riesgo de infección sintomática por *Nocardia* aumenta considerablemente (se calcula que es entre 140 y 340 veces mayor) en los individuos inmunodeprimidos, incluidos los pacientes que reciben agentes inmunodepresores tras un trasplante de células madre[3]

o de órganos sólidos,[4] y los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Los corticoesteroides son el inmunodepresor más frecuentemente asociado a la nocardiosis, pero también se han notificado casos en pacientes que reciben agentes anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral α, así como otros inmunodepresores. La profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol, como la que se utiliza para prevenir las infecciones por *Pneumocystis jirovecii,* no siempre protege contra *Nocardia.* Otros grupos de riesgo son los pacientes con cáncer, síndrome de Cushing (cap. 208), enfermedad granulomatosa crónica (cap. 231) e hipogammaglobulinemia (cap. 231). Los pacientes con trastornos pulmonares crónicos, en particular proteinosis alveolar (cap. 79), también son más susceptibles a esta infección.[5] Aproximadamente en un tercio de los pacientes con nocardiosis no se llega a identificar ninguna enfermedad predisponente.

BIOPATOLOGÍA

La mayoría de las especies de *Nocardia* se introducen en el organismo a través del aparato respiratorio o, con menor frecuencia, por inoculación cutánea. Las bacterias invasoras desencadenan una respuesta neutrofílica que inhibe al microorganismo, pero no lo destruye. Las bacterias son fagocitadas por neutrófilos y macrófagos, y quedan encerradas en un fagolisosoma rodeado por una membrana. En este ambiente cerrado, los neutrófilos y los macrófagos pueden destruir muchas especies de bacterias mediante la síntesis de superóxido y peróxido de hidrógeno. Sin embargo, *Nocardia* puede sobrevivir produciendo superóxido dismutasa, una enzima que inactiva estos subproductos tóxicos del oxígeno. Además, *Nocardia* spp. producen un ácido micólico, denominado factor de acordonamiento, que inhibe la fusión de los lisosomas con el compartimento fagolisosómico, e impide que las proteasas tóxicas y otros productos antibacterianos alcancen las bacterias intracelulares. Los lípidos extraíbles de la pared celular alteran la fagocitosis e inhiben la eliminación bacteriana. Además de neutrófilos y macrófagos, la inmunidad celular y humoral también participa en la protección del huésped frente a la invasión por *Nocardia,* lo que explica la amplia variedad de pacientes inmunodeprimidos que tienen mayor riesgo de contraer nocardiosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La nocardiosis no tiene características patognomónicas. La ausencia de respuesta de una infección pulmonar o cutánea al tratamiento antibiótico convencional debe suscitar la posibilidad de infección por *Nocardia* spp. *Nocardia* también puede causar en raras ocasiones bacteriemia[6] e incluso endocarditis.[7] Los síntomas y signos de la nocardiosis son comparables en pacientes inmunodeprimidos y no inmunodeprimidos.

Nocardiosis pulmonar

Aproximadamente dos tercios de los pacientes con nocardiosis tienen infección pulmonar.[8] La enfermedad pulmonar suele ser de inicio subagudo, similar a una infección fúngica (cap. 308) o micobacteriana (caps. 299 y 300). Las quejas más comunes son una tos persistente con esputo purulento, fiebre, anorexia y pérdida de peso. Con menos frecuencia, los pacientes pueden manifestar dolor torácico pleurítico y disnea. La hemoptisis es infrecuente, pero puede producirse en pacientes con grandes lesiones cavitadas. En ocasiones se ha descrito neumonía de comienzo agudo en pacientes inmunodeprimidos.[9]

Infección del sistema nervioso central

Aproximadamente el 5% de los pacientes con una infección por *Nocardia* presentan afectación del SNC, y el absceso cerebral multilocular es la manifestación más común,[10] generalmente consecuencia de una diseminación bacteriana transitoria desde el pulmón. Las lesiones pueden producirse en cualquier región del encéfalo y los síntomas dependen de la localización. La cefalea es la manifestación inicial habitual, y a menudo se localiza en la zona del absceso. Los pacientes pueden tener también deficiencias neurológicas, así como convulsiones. La meningitis es una manifestación menos frecuente del SNC y suele estar asociada a un absceso cerebral.

Infección cutánea

La infección cutánea suele estar causada por *N. brasiliensis* y habitualmente se produce después de la contaminación por el suelo de una rotura de la piel. Se ha descrito enfermedad cutánea asociada a traumatismos, herida postoperatoria, picaduras de insectos, arañazos por espinas de arbustos e incluso arañazos de gato. Inicialmente aparece una pústula o un nódulo moderadamente eritematoso y no fluctuante en el punto de inoculación. El eritema puede extenderse a lo largo del sistema linfático y se asocia a linfoadenopatía dolorosa.[11] Esta forma de infección cutánea se ha denominado enfermedad *linfocutánea* o *esporotricoide.* En un huésped inmunodeprimido, la infección diseminada puede manifestarse en forma de múltiples nódulos elevados eritematosos, lo cual es un hallazgo ominoso. En las regiones tropicales de Sudamérica y Centroamérica, *Nocardia* spp. pueden causar ulceraciones y grandes lesiones seudotumorales denominadas *micetomas,* que se suelen encontrar en las partes inferiores de las piernas.

DIAGNÓSTICO

Los retrasos en el diagnóstico son frecuentes, porque la nocardiosis no tiene manifestaciones clínicas específicas. La enfermedad pulmonar suele diagnosticarse erróneamente como tuberculosis.[12] Los hallazgos combinados de un nódulo pulmonar en una radiografía de tórax y una lesión del SNC con realce en anillo suelen confundirse con un carcinoma metastásico de pulmón. Otros diagnósticos que deben tenerse en cuenta cuando un huésped inmunodeprimido presenta a la vez una lesión pulmonar y del SNC son la aspergilosis diseminada (cap. 311) y la toxoplasmosis (cap. 320). Se observan manifestaciones cutáneas similares a la infección por *Nocardia* con otras etiologías, como la enfermedad por arañazo de gato (cap. 291), la tularemia (cap. 287), *Mycobacterium marinum* (cap. 300) y la esporotricosis (cap. 324).

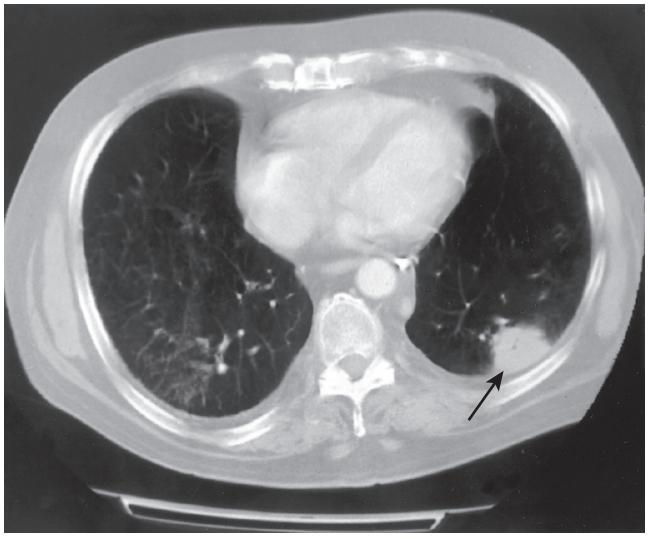

FIGURA 306-1. Tomografía computarizada de tórax que muestra una lesión pulmonar nodular periférica *(flecha)* producida por una infección por *Nocardia.*

Radiología

En la enfermedad pulmonar, los hallazgos radiográficos torácicos son variables, y se observan con mayor frecuencia nódulos pulmonares o lesiones masivas (fig. 306-1). Con menor frecuencia se encuentran consolidación, lesiones cavitadas con niveles hidroaéreos, infiltrados intersticiales y derrames pleurales. Una tomografía computarizada (TC) torácica suele demostrar zonas de baja atenuación dentro de consolidaciones, nódulos múltiples y extensión de la infección a la pared torácica. Los pacientes con sida tienen más probabilidad de tener múltiples nódulos pulmonares, lesiones cavitadas e infiltrados en los lóbulos superiores. En algunos pacientes, el infiltrado puede resolverse, sobre todo en los que tienen una función inmunitaria normal. Sin embargo, el paciente puede presentar un absceso cerebral varios meses después debido a una bacteriemia transitoria. En la infección del SNC, la TC y la resonancia magnética con contraste suelen mostrar una o más lesiones con realce anular (fig. 306-2). El absceso cerebral por *Nocardia* suele ser multiloculado; por lo demás, los hallazgos radiológicos son coherentes con otros abscesos cerebrales bacterianos (cap. 382). La tomografía por emisión de positrones no es útil para diferenciar un absceso cerebral por *Nocardia* de un tumor, porque en ambos hay aumento de la captación.

Procedimiento diagnóstico

Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa han demostrado ser sensibles y específicas para diagnosticar las infecciones por *Nocardia* en estudios de investigación, pero estas pruebas no suelen estar disponibles comercialmente. Como resultado, generalmente se requieren procedimientos invasivos para un diagnóstico específico. En la infección pulmonar se recomienda la broncoscopia con biopsia transbronquial o la biopsia con aguja.

En la meningitis nocardial, el recuento de células del líquido cefalorraquídeo (LCR) suele revelar neutrófilos, y el cultivo del LCR puede ser positivo, sobre todo si se mantiene durante un período prolongado. En el absceso cerebral, la técnica diagnóstica de elección es la aspiración con aguja guiada por TC. El examen histopatológico suele poner de manifiesto una respuesta inflamatoria aguda con predominio de neutrófilos.

Habitualmente se encuentran abscesos micronodulares con una mínima formación capsular. Las tinciones de Gram y de Brown-Brenn muestran formas grampositivas ramificadas y arrosariadas. La morfología es idéntica a la de *Actinomyces* (cap. 304), aunque el alto contenido en lípidos de su pared celular a menudo hace que *Nocardia* sea positiva a la prueba de acidorresistencia modificada.

Bacteriología

El aislamiento del microorganismo en el cultivo de muestras de aspirado por aguja de un absceso cerebral proporciona un diagnóstico definitivo y un diagnóstico de presunción cuando crece en muestras respiratorias y cutáneas. Dado que el organismo necesita de 3 a 5 días para formar colonias en agar sangre, otros organismos pueden sobrecrecer.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Traxler RM, Bell ME, Lasker B, et al. Updated review on Nocardia species: 2006-2021. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35:e0002721.
2. Hashemzadeh M, Dezfuli AAZ, Khosravi AD, et al. Genotypic and phenotypic prevalence of Nocardia species in Iran: first systematic review and meta-analysis of data accumulated over years 1992-2021. *PLoS One*. 2021;16:e0254840.
3. Averbuch D, De Greef J, Duréault A, et al. Nocardia infections in hematopoietic cell transplant recipients: a multicenter international retrospective study of the Infectious Diseases Working Party (IDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Clin Infect Dis*. 2022;75:88-97.
4. Saullo JL, Miller RA. Update on *Nocardia* infections in solid-organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2020;25:383-92.
5. Galar A, Martín-Rabadán P, Marín M, et al. Revisiting nocardiosis at a tertiary care institution: any change in recent years? *Int J Infect Dis*. 2021;102:446-54.
6. Williams E, Jenney AW, Spelman DW. Nocardia bacteremia: a single-center retrospective review and a systematic review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2020;92:197-207.
7. Velidakis A, Degaitis F, Tsorbatzoglou G. Infective endocarditis by Nocardia species: a systematic review. *J Chemother*. 2022;1-8. [Epub ahead of print.]
8. Ott SR, Meier N, Kolditz M, et al. Pulmonary nocardiosis in Western Europe—clinical evaluation of 43 patients and population-based estimates of hospitalization rates. *Int J Infect Dis*. 2019;81:140-8.
9. Lynch 3rd JP, Reid G, Clark NM. *Nocardia spp*: a rare cause of pneumonia globally. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41:538-54.
10. Campioli CC, Almeida NEC, O'Horo JC, et al. Clinical presentation, management, and outcomes of patients with brain abscess due to *Nocardia* species. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8:ofab067.
11. Ramos-E-Silva M, Lopes RS, Trope BM. Cutaneous nocardiosis: a great imitator. *Clin Dermatol*. 2020;38:152-9.
12. Dong G, Chu P, Guo J, et al. Nontuberculous mycobacterial and *Nocardia* infections mimicking pulmonary tuberculosis: a retrospective study of a general hospital patient population in China. *J Med Microbiol*. 2020;69:1145-50.
13. Sood R, Tyagi R, Slehi PK, et al. Role of FNA and special stains in rapid cytopathological diagnosis of pulmonary nocardiosis. *Acta Cytol*. 2018;62:178-82.
14. Mazzaferri F, Cordioli M, Segato E, et al. Nocardia infection over 5 years (2011-2015) in an Italian tertiary care hospital. *New Microbiol*. 2018;41:136-40.
15. Dumitrascu AG, Rojas CA, Stancampiano F, et al. Invasive nocardiosis versus colonization at a tertiary care center: clinical and radiological characteristics. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2022;7:20-30.
16. Wang H, Zhu Y, Cui Q, et al. Epidemiology and antimicrobial resistance profiles of the Nocardia species in China, 2009 to 2021. *Microbiol Spectr*. 2022;10:e0156021.
17. Restrepo A, Clark NM. Nocardia infections in solid organ transplantation: guidelines from the Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. *Clin Transplant*. 2019;33:e13509.
18. Margalit I, Lebeaux D, Tishler O, et al. How do I manage nocardiosis? *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:550-8.
19. Lafont E, Conan PL, Rodriguez-Nava V, et al. Invasive nocardiosis: disease presentation, diagnosis and treatment - old questions, new answers? *Infect Drug Resist*. 2020;13:4601-13.
20. Tashiro H, Takahashi K, Kusaba K, et al. Relationship between the duration of trimethoprim/sulfamethoxazole treatment and the clinical outcome of pulmonary nocardiosis. *Respir Investig*. 2018;56:166-72.
21. Lebeaux D, Coussement J, Bodilsen J, et al. Management dilemmas in Nocardia brain infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2021;34:611-8.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

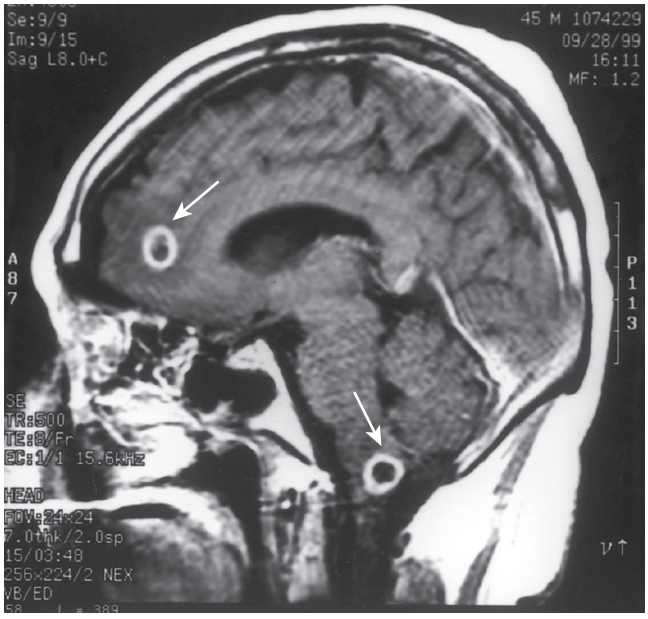

FIGURA 306-2. **Múltiples lesiones cerebrales con realce con gadolinio *(flechas)* producidas por una infección por *Nocardia*.**

Cuando se sospeche *Nocardia,* se debe notificar al laboratorio clínico para asegurarse de que se empleen medios selectivos y una incubación prolongada.[13] La secuenciación del gen ARN permite una rápida especiación de los aislados,[14] pero su papel en el diagnóstico es incierto en las muestras pulmonares, porque no puede diferenciar la verdadera infección de la colonización.[15] Siempre debe obtenerse un antibiograma para seleccionar el tratamiento.[16]

TRATAMIENTO

Ante la infrecuencia de la nocardiosis no se han efectuado ensayos terapéuticos prospectivos, y las recomendaciones se basan en estudios retrospectivos y antibiogramas *in vitro.* Para las infecciones pulmonares y cutáneas, el régimen para adultos más utilizado es el trimetoprim-sulfametoxazol administrado por vía oral en una dosis de 160/800 mg (un comprimido de doble potencia) tres veces al día.

Para los pacientes con infecciones diseminadas y/o del SNC, sin embargo, se recomienda generalmente la terapia combinada,[17] con el régimen exacto guiado por las pruebas de susceptibilidad antibiótica. Un régimen empírico recomendado es trimetoprim-sulfametoxazol (15 mg/kg/día i.v. del componente trimetoprim dividido en dos a cuatro dosis) y amikacina (7,5 mg/kg i.v. cada 12 h), más ceftriaxona (2 g i.v. dos veces al día) o imipenem (500 mg i.v. cuatro veces al día). La terapia prolongada con linezolid (600 mg dos veces al día) se ha utilizado con éxito contra casi todas las cepas de *Nocardia,*[18] y puede utilizarse como monoterapia con enfermedad del SNC o diseminada, o como sustituto del trimetoprim/sulfametoxazol en regímenes multimedicamentosos[19] con menos toxicidad que el trimetoprim-sulfametoxazol. Sin embargo, debido a su toxicidad para la médula ósea, los recuentos de células periféricas deben controlarse semanalmente. El moxifloxacino (400 mg/día por vía oral) tiene actividad contra varias cepas de *Nocardia,* incluidas *N. farcinica* y *N. brasiliensis,* y puede ser útil en pacientes que no toleran las sulfonamidas; sin embargo, se han notificado recaídas. La minociclina (100 mg por vía oral dos veces al día) y la amoxicilina-clavulánico (875/125 mg por vía oral dos veces al día) son otros sustitutos potencialmente eficaces del trimetoprim-sulfametoxazol como monoterapia o terapia combinada para *Nocardia.* Debido a la naturaleza intracelular de *Nocardia* y a su lenta velocidad de crecimiento, suele ser necesario un tratamiento antibiótico durante 6-12 meses para evitar la recaída en el huésped inmunodeprimido y durante 4-6 meses en el huésped normal.[20] Para los pacientes con un absceso cerebral[21] o abscesos subcutáneos, se requiere un drenaje quirúrgico, así como antibióticos para su curación.

PRONÓSTICO

La mortalidad total de la nocardiosis es aproximadamente del 25%. En personas por lo demás sanas, la nocardiosis pulmonar tiene mejor pronóstico (15% de mortalidad). La tasa de supervivencia es menor en los pacientes con bacteriemia, infección aguda (síntomas < 3 semanas), en los que reciben corticoesteroides o fármacos citotóxicos, o en los afectados por enfermedad diseminada en dos o más órganos no contiguos o por meningitis.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

307

ANTIFÚNGICOS SISTÉMICOS

DAVID W. DENNING Y DAVID A. STEVENS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Los métodos para el estudio *in vitro* de la sensibilidad a los antifúngicos están disponibles en forma de procedimientos estandarizados. También se dispone de una variedad de ensayos para la monitorización terapéutica de los niveles de fármacos en el suero y otros líquidos corporales. La creciente prevalencia de la farmacorresistencia exige programas cuidadosos de administración de antifúngicos.[1,2] Las interacciones medicamentosas constituyen un reto particular para la prescripción de antifúngicos triazoles.

ANTIFÚNGICOS AZÓLICOS

Mecanismos de acción

El anillo azólico confiere actividad antifúngica a diversos compuestos orgánicos sintéticos. La sustitución de un átomo de *N* en los imidazoles ha creado una familia de fármacos denominados *triazoles,* que tienen el mismo mecanismo de acción que los imidazoles, un espectro de actividad similar o más amplio y un menor efecto sobre la síntesis de esteroles en el ser humano. Tanto los imidazoles como los triazoles inhiben la C14α desmetilación del lanosterol en los hongos, lo que reduce las concentraciones de ergosterol, que es esencial para que la membrana citoplásmica fúngica sea normal. El principal impulsor farmacodinámico de la respuesta de *Candida* spp. a los antifúngicos triazoles ha sido la relación entre la exposición total al fármaco (área bajo la curva) y la concentración inhibitoria mínima. Para *Aspergillus* spp., el factor crítico ha sido la cantidad de tiempo que el fármaco está por encima de un umbral inhibitorio crítico. Debido a su interacción con el sistema del citocromo P-450 (CYP) y, en algunos casos, con las bombas de glucoproteína P, los azoles como clase presentan un gran número de interacciones medicamentosas, de las que aproximadamente un 10% causan acontecimientos clínicos importantes.[3] Debe prestarse especial atención a estas posibles interacciones siempre que se prescriban azoles (v. https://www.aspergillus.org.uk/antifungal-drug-interactions/).

Los triazoles más nuevos tienen propiedades que hacen que sean preferibles al ketoconazol. Estas propiedades incluyen no solo una menor inhibición hormonal, sino también una mejor distribución en los líquidos corporales, la disponibilidad de formulaciones tanto parenterales como orales, una menor hepatotoxicidad y un espectro más amplio. La resistencia a los azoles está apareciendo en especies anteriormente susceptibles, y nuevas especies resistentes, como *Candida auris,* se han extendido por todo el mundo. Los mecanismos de resistencia incluyen el aumento del eflujo del fármaco, así como la alteración o el aumento de la C-14α desmetilasa. Algunas de las mutaciones comunes de resistencia observadas en aislados de *Aspergillus* de determinadas zonas geográficas pueden haber surgido debido al uso agrícola generalizado de fungicidas azólicos. Todos los agentes de esta clase tienen potencial de embriotoxicidad y teratogenicidad, por lo que generalmente deben evitarse durante el embarazo, en particular durante el primer trimestre.

ITRACONAZOL

Formulaciones y farmacología

El itraconazol se comercializa en forma de cápsula, como una nueva cápsula de itraconazol superbiodisponible (SUBA) con mejor biodisponibilidad, y como suspensión oral e intravenosa en ciclodextrina (un anillo de oligosacáridos). El anillo atrapa el fármaco hidrófobo, insoluble en agua, haciéndolo así soluble. Los alimentos aumentan notablemente la absorción oral de la cápsula, mientras que la solución oral se absorbe mejor con el estómago vacío. En comparación, la absorción del SUBA-itraconazol no varía con los alimentos. Los niveles máximos con preparados orales se alcanzan entre 4 y 6 h después de una dosis. El estado de equilibrio se alcanza al cabo de 13 a 15 días, momento en el que la semivida de β-eliminación es de alrededor de 19 a 22 h. La absorción de la cápsula está notablemente deprimida en pacientes que padecen mucositis de injerto contra huésped y en pacientes con enteritis causada por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), pero este problema puede aliviarse utilizando la solución o SUBA-itraconazol.

Los bioensayos del itraconazol arrojan concentraciones mucho más elevadas que por medición directa debido al metabolito hidroxiitraconazol. El hidroxiitraconazol, que aparece en la sangre en cantidades aproximadamente 2 veces superiores a las del fármaco original, tiene una actividad antifúngica y una farmacocinética similares a las del compuesto original. Las concentraciones de itraconazol en los tejidos, el pus y las secreciones bronquiales son generalmente más altas que en el plasma. Las concentraciones oculares son bajas. Las concentraciones en saliva persisten durante 8 h después de la administración de la solución y pueden ser beneficiosas para el tratamiento de la

TABLA 307-1 VISIÓN GENERAL DE LA DOSIFICACIÓN DE LOS ANTIFÚNGICOS

ANTIFÚNGICO	DOSIS DE CARGA	DOSIS DIARIA ESTÁNDAR EN ADULTOS (INTERVALOS)	DISFUNCIÓN RrenAL	DISFUNCIÓN HEPÁTICA	EDAD > 75 AÑOS	OBESIDAD	OBESIDAD MÓRBIDA
Itraconazol	Sí si está muy enfermo, 200 mg 3 veces al día durante 3 días	200 mg 2 veces al día*,† (300-600 mg)	Sin cambio†	Evite	Sin cambio†	Sin cambio	Sin datos
Fluconazol	Sí para la candidemia, 1.600 mg el primer día	200-800 mg*	Reduzca	Sin cambio	Sin cambio	Utilice PCA	Utilice PCA
Voriconazol	Sí, 400 mg 2 veces al día durante 1 día	200 mg 2 veces al día*,† (150-300 mg 2 veces al día)	Sin cambio†	Reduzca o evite	Dosis más bajas†	Utilice PCA†	Utilice PCA†
Posaconazol	Sí si está muy enfermo, 300 mg 2 veces al día	300 mg	Sin cambio†	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio
Isavuconazol	Sí, 200 mg 2 veces al día durante 1 día	200 mg	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin datos
Anfotericina B liposómica	No	3 mg/kg	Sin cambio§	Sin cambio	Sin cambio	300 mg	300 mg
Caspofungina	Sí (70 mg)	50 mg (70 mg)	Sin cambio	Reduzca	Sin cambio	70 mg	70 mg
Micafungina	No	100-150 mg	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	150 mg	150 mg
Anidulafungina	Sí, 200 mg	100 mg	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	200 mg	200 mg
Flucitosina	No	25 mg/kg 4 veces al día†	Reduzca	Sin cambio	Sin cambio†	Utilice PCA†	Utilice PCA†
Ibrexafungerp	No	200 mg 3 veces al día	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin datos	Sin datos

Para conocer las posibles interacciones medicamentosas, consulte *https://www.aspergillus.org.uk/antifungal-drug-interactions/*.
*Las dosis son para varias enfermedades fúngicas graves; se aconseja consultar a un experto.
†Se recomienda especialmente la monitorización farmacoterapéutica, sobre todo en pacientes complejos y ancianos, neonatos, con enfermedad intestinal, fibrosis quística, disfunción renal o hepática.
‡Para la dosificación intravenosa, tenga en cuenta la acumulación de ciclodextrina portadora.
§La disfunción renal moderada puede deteriorarse, sin impacto conocido en pacientes anúricos.
PCA, peso corporal ajustado.

enfermedad oral o la erradicación de la colonización oral. El fármaco se metaboliza en el hígado (por lo que su semivida se prolonga en pacientes con cirrosis) y se excreta en las heces en forma de metabolitos. No aparece ninguna cantidad útil de itraconazol bioactivo en la orina. Las concentraciones plasmáticas no aumentan en pacientes con insuficiencia renal ni disminuyen con la hemodiálisis.

Indicaciones y posología

El itraconazol es útil para el tratamiento de la aspergilosis invasiva (cap. 311), la aspergilosis broncopulmonar alérgica,[A1] la aspergilosis pulmonar crónica,[4] la blastomicosis (cap. 308), la histoplasmosis (cap. 308), la coccidioidomicosis meníngea y no meníngea (cap. 308), la paracoccidioidomicosis (cap. 308), la esporotricosis (cap. 308), la talaromicosis, la feohifomicosis (cap. 314), la candidiasis de las mucosas (cap. 310), la tiña (incluidas las infecciones resistentes a la terbinafina)[A2] y la tiña versicolor (cap. 405). El itraconazol también es útil para la prevención de recidivas de la histoplasmosis diseminada en pacientes con sida. El itraconazol SUBA o la solución oral pueden utilizarse para la profilaxis antifúngica en pacientes inmunodeprimidos y neutropénicos, y el itraconazol intravenoso puede utilizarse como terapia empírica para los episodios de neutropenia febril (cap. 260).

Para las micosis profundas se recomienda una dosis oral inicial de itraconazol de 200 mg tres veces al día durante los primeros 3 días para alcanzar rápidamente niveles séricos y tisulares elevados (tabla 307-1). El SUBA-itraconazol requiere solo 100 mg dos veces al día. Para uso intravenoso, una dosis de carga de 200 mg cuatro veces al día va seguida de 200 mg dos veces al día.

Interacciones medicamentosas

Los fármacos que disminuyen la acidez gástrica reducen la absorción de las cápsulas, excepto el SUBA-itraconazol. Algunas de las interacciones farmacológicas más notables son con la rifampicina, la rifabutina, la isoniacida, la fenitoína y la carbamacepina, todas las cuales disminuyen los niveles de itraconazol en sangre. El itraconazol disminuye los niveles sanguíneos de rifampicina y aumenta los niveles sanguíneos de algunos antihistamínicos y la ivabradina, por lo que puede provocar taquicardia ventricular. También aumenta los niveles en sangre de la warfarina, las benzodiacepinas, las estatinas, los antagonistas del calcio dihidropiridínicos, la digoxina, la quinidina, la ciclosporina, el tacrolimús, la metilprednisolona, los inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (p. ej., ritonavir, indinavir, elvitegravir/cobicistat) y los alcaloides de la vinca.

Efectos adversos

El efecto adverso más frecuente es el de molestias abdominales y náuseas relacionadas con la dosis, aunque rara vez los síntomas requieren la interrupción del tratamiento. Dividir la dosis y administrar el fármaco dos veces al día mejora la tolerancia y aumenta las concentraciones sanguíneas. Con dosis de 400 mg/día o mayores pueden aparecer hipopotasemia y edema. En ocasiones se observa exantema alérgico. El itraconazol rara vez es hepatotóxico. La diarrea, las náuseas y otras molestias digestivas son más frecuentes cuando se administra en solución oral. Rara vez se observa un efecto inótropo negativo, que se manifiesta como una aparición subaguda de insuficiencia cardíaca. El uso prolongado puede provocar neuropatía periférica. El itraconazol durante el embarazo se asocia a un aumento de la pérdida fetal.

FLUCONAZOL

Formulaciones y farmacología

El fluconazol se encuentra actualmente disponible en forma de comprimidos orales y vaginales, polvo para suspensión oral y formulación intravenosa. El fluconazol se absorbe bien en el tubo digestivo. Entre el 60 y el 75% de la dosis oral aparece sin cambios en la orina. El fluconazol penetra en el cerebro, el líquido cefalorraquídeo (LCR), la saliva, el esputo y la orina.

La semivida del fluconazol aumenta con la disminución de la función renal. Aunque la dosis puede reducirse en tales circunstancias, la toxicidad del fármaco es mínima incluso con altas exposiciones, por lo que la tendencia a reducir la dosis debe sopesarse frente al riesgo de infratratamiento. La dosis debe duplicarse en pacientes que estén recibiendo hemofiltración debido a su rápida eliminación. Los pacientes en hemodiálisis deben recibir solo una dosis diaria después de cada sesión.

Indicaciones y posología

Candidiasis (cap. 310)

Siempre que la infección no esté causada por *Candida* resistente al fluconazol, el fluconazol (v. tabla 307-1) es eficaz para el tratamiento de la candidiasis orofaríngea y esofágica. Una dosis única de 150 mg es igual de eficaz para la candidiasis vulvovaginal. Para la candidemia o la candidiasis de localización profunda en pacientes inmunodeprimidos o en pacientes con enfermedad grave o en rápida progresión, y especialmente como tratamiento inicial antes de conocer las sensibilidades, es preferible una equinocandina o un preparado de anfotericina. El fluconazol puede ser útil para la profilaxis (en algunos pacientes inmunocomprometidos, con cirugía intraabdominal y pancreatitis grave) y como terapia oral de continuación al alta hospitalaria. Sin embargo, el uso de este fármaco como profilaxis puede dar lugar a cambios a especies menos susceptibles en la flora del paciente. En pacientes con endocarditis por *Candida* (cap. 61) se ha utilizado la terapia a largo plazo con fluconazol para prevenir las recaídas.

Meningitis criptocócica (cap. 309)

El fluconazol inicial no es tan bueno como la anfotericina B combinada con flucitosina como terapia para la meningitis criptocócica.[A3] A menudo se administran altas dosis de fluconazol con estos dos agentes en la terapia inicial, y puede combinarse con flucitosina para una terapia dual en pacientes no infectados por el VIH.[5] La terapia de continuación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con fluconazol oral 400 mg/día durante 2 meses se utiliza habitualmente si el paciente está clínicamente estable, seguido de 200 mg/día al menos hasta que la terapia antirretroviral produzca un aumento sustancial del recuento de CD4. La resistencia al fluconazol es una preocupación creciente. El fluconazol es eficaz para la erradicación de focos genitourinarios. Para los pacientes sin sida, el fluconazol es útil para los pacientes que han completado un ciclo de anfotericina B y tienen un alto riesgo de recaída. Es eficaz para la profilaxis primaria, pero rara vez se utiliza con este fin.

Otras micosis

El fluconazol es útil para la coccidioidomicosis, especialmente la meningitis, las infecciones de los tejidos blandos y las infecciones pulmonares (cap. 308), pero suele preferirse el itraconazol para las infecciones esqueléticas debido a su eficacia superior. Para la esporotricosis cutánea, la tiña, la histoplasmosis y la blastomicosis, el itraconazol es superior al fluconazol.

Interacciones medicamentosas

Entre otras interacciones farmacológicas, el fluconazol puede aumentar de forma significativa las concentraciones sanguíneas de fenitoína, glipicida, gliburida, tolbutamida, warfarina, rifabutina, cisaprida, quinidina, bosentán y ciclosporina. La rifampicina disminuye los niveles de fluconazol en sangre aproximadamente en un 25%.

Efectos adversos

Lo efectos adversos son infrecuentes. Incluso con una terapia crónica, que incluya dosis superiores a 400 mg/día, los síntomas más comunes son dolor de cabeza, alopecia normalmente reversible y anorexia; alrededor del 10% de los pacientes desarrollan niveles elevados de aspartato aminotransferasa. Sin embargo, la toxicidad aumenta con dosis superiores a 1.200 mg/día. El uso de fluconazol durante el embarazo multiplica por tres los defectos cardíacos al nacer.

VORICONAZOL

Formulaciones y farmacología

El voriconazol se comercializa en forma de comprimidos, solución oral, colirio tópico y solución en éter sulfobutílico β-ciclodextrina para administración intravenosa. El voriconazol se elimina por metabolismo hepático y menos de un 2% de la dosis se excreta inalterada con la orina. El voriconazol presenta una farmacocinética no lineal en los adultos debido a la saturación de las vías de eliminación con las dosis más altas, pero una cinética lineal en los niños, que suelen eliminar el fármaco rápidamente. Las principales enzimas implicadas en el aclaramiento son la CYP2C19 y la CYP3A4 hepáticas. A pesar de los importantes polimorfismos genéticos que afectan al metabolismo del fármaco, los niveles plasmáticos alcanzados se solapan y no es necesario un ajuste inicial de la dosis basado en el genotipo o el grupo racial. Se recomienda la monitorización terapéutica del fármaco con ajustes de la dosis según sea necesario, porque los resultados favorables se correlacionan con concentraciones séricas superiores a 1 o 2 μg/ml, pero los efectos secundarios neurológicos/psiquiátricos, hepáticos o cardíacos se producen con niveles superiores a 5 μg/ml.

Se recomiendan dosis de carga estándar seguidas de dosis de mantenimiento que sean el 50% de lo normal para pacientes mayores de 75 años o con cirrosis hepática de leve a moderada. No se requieren ajustes de dosis en los casos de disfunción renal, y el voriconazol no se elimina de manera significativa por hemodiálisis.

Indicaciones y posología

La dosis estándar de voriconazol en adultos es de 6 mg/kg por vía intravenosa y de 200 a 300 mg por vía oral, ambas dos veces al día, precedidas de dosis de carga durante 1 día en pacientes gravemente enfermos (v. tabla 307-1). Las dosis deben ajustarse mediante la monitorización terapéutica del fármaco, y se prefieren dosis más bajas, como 150 mg dos veces al día, en pacientes mayores (edad > 75 años) y de bajo peso (< 50 kg). El tratamiento se administra durante semanas o meses.

Aspergilosis (cap. 311)

El voriconazol es superior a la anfotericina B para el tratamiento de la aspergilosis invasiva, en la que aumenta la probabilidad de un resultado satisfactorio de alrededor del 30% a alrededor del 50%. El voriconazol también se recomienda para la aspergilosis pulmonar crónica.

Otras micosis

El voriconazol también es eficaz para el tratamiento de la fusariosis invasiva y la escedosporiosis.[6] Las infecciones por el complejo *Scedosporium apiospermum* en general responden, pero las infecciones por *Lomentospora (Scedosporium) prolificans* suelen ser resistentes. El fármaco es eficaz en la candidiasis esofágica (cap. 124), la candidiasis invasiva (cap. 310), la candidiasis refractaria, la aspergilosis pulmonar crónica (cap. 311) y la aspergilosis broncopulmonar alérgica.[A4] Es útil para la profilaxis (en dosis similares a las utilizadas terapéuticamente) durante los períodos de mayor riesgo en los receptores de trasplantes alógenos de células hematopoyéticas de alto riesgo (cap. 163) y en pacientes con anemia aplásica grave,[A5] pero puede producirse una sobreinfección de mucormicosis.

Interacciones medicamentosas

El voriconazol tiene muchas interacciones medicamentosas. La rifampicina, la carbamacepina, los barbitúricos de acción prolongada, los glucocorticoides y el ritonavir inducen las enzimas hepáticas responsables de la eliminación del voriconazol y, en consecuencia, reducen su concentración. Las concentraciones de sirolimús aumentan de manera llamativa. Es probable que se produzca una sedación prolongada si se coadministra voriconazol con metadona, hidrocodona, alfentanilo, fentanilo u otros opiáceos de acción corta. La reducción del aclaramiento de la pimocida, la quinidina, la ivabradina y algunos antihistamínicos aumenta el riesgo de prolongación del QT. Debe evitarse la coadministración con naloxegol, everolimús, hierba de San Juan y venetoclax. La ciclosporina, el tacrolimús, la warfarina, las estatinas, las benzodiacepinas, los bloqueantes de los canales de calcio, las sulfonilureas y los alcaloides de la vinca pueden coadministrarse, pero puede ser necesario reducir las dosis de estos fármacos y se sugiere una vigilancia clínica o de laboratorio. La coadministración de voriconazol con omeprazol o elvitegravir-cobicistat eleva los niveles de ambos fármacos. El voriconazol con rifabutina, fenitoína o efavirenz da lugar a concentraciones más bajas de voriconazol y a concentraciones elevadas del otro fármaco. Se han documentado muchas otras interacciones, y cualquier inhibidor, bloqueante o inductor del sistema citocromo P-450 puede interactuar con el voriconazol.

Efectos adversos

Son frecuentes las alteraciones visuales transitorias y reversibles que comienzan aproximadamente 30 min después de la dosis. Las alucinaciones, la inestabilidad, la confusión y las anomalías de las enzimas hepáticas también se han asociado a niveles elevados en sangre. La fotosensibilidad puede ser grave y se ha asociado a cáncer de piel en muy raras ocasiones. Se han observado prolongación del intervalo QT y taquiarritmias en pacientes con factores de riesgo proarrítmicos, como anomalías electrolíticas. Después de tratamiento prolongado, se ha descrito periostitis, relacionada aparentemente con los iones fluoruro de la molécula. En muy pocos casos se ha referido leucoencefalopatía.

POSACONAZOL

Formulaciones y farmacología

El posaconazol está disponible en suspensión oral, en comprimidos y en forma intravenosa mezclado con éter sulfobutílico β-ciclodextrina. La absorción del comprimido es superior a la de la suspensión. La semivida es de 20 a 35 h. La eliminación se produce fundamentalmente por excreción fecal y se elimina por vía renal solo un 13%. El metabolismo hepático por glucuronidación por acción del difosfato de uridina tiene solo un papel menor en el aclaramiento y no se produce oxidación mediada por CYP. El fármaco se concentra en los fagocitos.

Indicaciones y posología

El posaconazol tiene un espectro de actividad muy amplio contra los mohos, incluidos muchos Mucorales,[7] y la menor reactividad cruzada entre los azoles frente a las mutaciones causantes de resistencia en la vía de síntesis del ergosterol. Es eficaz para prevenir las micosis oportunistas en pacientes trasplantados con enfermedad del injerto contra el huésped (cap. 163), y en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia.[A6] El posaconazol intravenoso es equivalente al isavuconazol para la aspergilosis invasiva (cap. 311),[A7] y también es eficaz para la aspergilosis pulmonar crónica (cap. 311), la coccidioidomicosis (cap. 308), la mucormicosis (cap. 312)[8] y la candidiasis superficial (cap. 310).

La dosis es de 300 mg/día dos veces al día por vía oral o intravenosa el primer día, después 300 mg/día para el tratamiento de las micosis profundas y para la profilaxis, mientras que para la candidiasis de las mucosas se han utilizado de 100 a 200 mg de solución oral (v. tabla 307-1). La duración de la terapia, que depende de la indicación, puede ser de muchas semanas o meses para las micosis profundamente arraigadas. En estado estacionario, 300 mg/día de comprimido o de preparado intravenoso producen concentraciones de aproximadamente 1,4 μg/ml. Se aconseja la monitorización terapéutica del fármaco en pacientes que estén tomando la solución y en pacientes que estén tomando comprimidos mientras toman también inhibidores de la bomba de protones. Los niveles superiores a 0,7 μg/ml se correlacionan con la eficacia en la profilaxis. No es necesario ajustar la dosis para insuficiencia hepática o renal o para hemodiálisis.

Interacciones medicamentosas

Aunque el posaconazol tiene menos interacciones que el itraconazol y el voriconazol, las interacciones significativas incluyen el aumento de los niveles de los bloqueantes de los canales de calcio, ciclosporina, sirolimús, tacrolimús, quinidina, ivabradina, atazanavir, amiodarona, cisaprida, corticoesteroides, digoxina, benzodiacepinas, metilprednisolona, venetoclax y fármacos utilizados para la disfunción eréctil. Los niveles de posaconazol pueden aumentar con el cobicistat. Las concentraciones de posaconazol disminuyen por efecto de la cimetidina, el efavirenz, la metoclopramida, la rifampicina y, en algunos estudios, en casos de diarrea y con inhibidores de la bomba de protones. El posaconazol con fenitoína, carbamacepina o rifabutina da lugar a concentraciones más bajas de posaconazol y más altas del otro fármaco.

Efectos adversos

Ocasionalmente, se manifiestan síntomas digestivos, cefalea, erupciones acneiformes en la cara y función hepática anómala. Las anomalías electrolíticas deben rectificarse antes de la terapia para evitar efectos electrofisiológicos, que se manifiestan clínicamente como arritmias. Un efecto único hasta en el 25% de los pacientes es el síndrome de seudohiperaldosteronismo, que se presenta con hipopotasemia e hipertensión. El mecanismo parece ser la inhibición de la enzima 11-β-hidroxilasa, lo que provoca una acumulación de precursores de la aldosterona, en particular la 11-desoxicorticosterona, con efectos sobre el receptor mineralocorticoide que dan lugar a la excreción de potasio y a la hipertensión. Un segundo efecto es la inhibición de la 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2, lo que provoca la acumulación de cortisol, que también activa el receptor mineralocorticoide. Este síndrome es más frecuente en pacientes de edad avanzada, pacientes con una presión arterial basal más elevada y pacientes con niveles más altos de fármacos en sangre. En raras ocasiones, se ha observado una deficiencia de glucocorticoides en estos pacientes.

ISAVUCONAZOL

Formulaciones y farmacología

El isavuconazonio es un profármaco hidrosoluble que se descompone casi por completo por la acción de esterasas plasmáticas hasta formar isavuconazol. El isavuconazonio está disponible para uso oral o intravenoso.[9] La farmacocinética es lineal. El fármaco se une en gran medida a proteínas. Tras la administración oral, los niveles máximos se alcanzan en 2 o 3 h, con una semivida muy larga, de 60 a 130 h. Si se administra por vía intravenosa, el vial no debe agitarse para evitar la precipitación. El cambio, en cualquier momento, de la administración intravenosa a la oral se ve facilitado por el hecho de que la farmacocinética no varía. La farmacología no se ve afectada por las comidas, la insuficiencia renal o la edad, raza o sexo del paciente. La insuficiencia hepática da lugar a cambios farmacodinámicos de poco alcance y no se recomienda alterar la dosis.

Indicaciones y posología

El entusiasmo por este fármaco se relaciona directamente con su actividad en pacientes con mucormicosis (cap. 312)[A8] y aspergilosis (cap. 311).[A9] La actividad antifúngica *in vitro* es amplia, y las mayores excepciones son las especies de *Aspergillus niger, Fusarium* y *Wangiella*. La actividad contra las especies de Mucorales es amplia y probablemente menos variable que la del posaconazol. En pequeñas series de pacientes muestra actividad prometedora en la criptococosis, la paracoccidioidomicosis, la coccidioidomicosis, la histoplasmosis y la blastomicosis. Sin embargo, parece ser inferior a la caspofungina para el tratamiento de la candidemia y la candidiasis invasiva (cap. 310). La dosificación recomendada es cargar con 372 mg (equivalentes a 200 mg de isavuconazol) tres veces al día durante 2 días, y después pasar a una vez al día durante semanas o meses, dependiendo de la indicación clínica, el grado de inmunosupresión, la respuesta a la terapia y la tolerancia (v. tabla 307-1).

Interacciones medicamentosas

Aunque existen interacciones con las enzimas CYP3A4 hepáticas, la frecuencia de las interacciones farmacológicas es menor que con otros triazoles. Se observan concentraciones indetectables de isavuconazol con rifampicina y probablemente rifabutina debido a la inducción de CYP3A4. Aumentan los niveles de metotrexato, efavirenz y lopinavir/ritonavir. Puede ser necesario ajustar la dosis de los fármacos y controlar la ciclosporina, el tacrolimús, el sirolimús, el micofenolato, el midazolam, el bupropión, el bosentán, la etravirina y la digoxina.

Efectos adversos

Los intervalos QT se acortan, motivo por el cual el fármaco está contraindicado en pacientes con intervalos QT cortos conocidos. Entre los efectos secundarios más comunes se encuentran las náuseas (26%), los vómitos (25%) y la diarrea (22%), mientras que el dolor de cabeza, la hipopotasemia, la disnea, la tos y el edema se observan entre el 10 y el 20% de los pacientes. La frecuencia global de efectos secundarios graves parece ser menor que en el caso del voriconazol.

PREPARADOS DE ANFOTERICINA

Mecanismo de acción

La anfotericina B es una molécula lipofílica que puede ejercer su efecto antifúngico insertándose en la membrana citoplásmica fúngica y provocando un aumento de la permeabilidad de la membrana, o puede actuar por adsorción del ergosterol en la superficie de la membrana celular fúngica. La pérdida resultante de moléculas intracelulares perjudica la viabilidad del hongo. El inicio de la acción es rápido. La actividad antifúngica de la anfotericina B también puede verse potenciada por sus efectos sobre la oxidación.

Formulaciones y farmacología

La anfotericina B convencional se formula en desoxicolato y como múltiples formulaciones asociadas a lípidos, incluida la anfotericina B liposómica. Aunque las preparaciones asociadas a lípidos suelen conllevar menos toxicidad, se requieren dosis mayores (normalmente unas 3 veces) para el mismo nivel de eficacia. Cada formulación lipídica afecta de una manera determinada a la distribución tisular,[10] a la farmacocinética circulante y al perfil de toxicidad de cada preparado, por lo que no son idénticos ni siquiera equivalentes. Si se comparan en miligramos por kilogramo, las formulaciones asociadas a lípidos producen concentraciones tisulares que oscilan entre un 90% menos y un 500% más que las observadas con la anfotericina B convencional, y la reducción relativa más consistente se observa en el riñón. La anfotericina B liposómica penetra en el tejido cerebral a una concentración mayor que la anfotericina convencional. La anfotericina B liposómica, que tiene la menor toxicidad, se ha utilizado más ampliamente que otros preparados asociados a lípidos.

Todas las formulaciones de anfotericina B deben infundirse en dextrosa al 5% sin añadir electrólitos. Los envases de infusión no requieren protección de la luz. Basándose en años de experiencia, la preparación de desoxicolato de anfotericina B tiende a utilizarse para infecciones tópicas, intravítreas, intratecales y orales.

La anfotericina B liposómica se formula como pequeños liposomas bicapa (< 100 nm) que contienen colesterol, fosfatidilcolina de soja hidrogenada y distearoilfosfatidilglicerol. Estos componentes garantizan que la anfotericina B permanezca asociada al liposoma, con concentraciones elevadas en la sangre, el tejido reticuloendotelial y el cerebro, pero menores en el riñón y el pulmón. Los liposomas se unen a las paredes celulares fúngicas y las atraviesan para permitir que la anfotericina B se intercale con el ergosterol en la membrana celular fúngica. Una vez que los liposomas penetran en los tejidos, la anfotericina puede liberarse a la circulación, donde parece unirse a los lípidos del huésped. La penetración en el endotelio vascular activado en los focos de infección contribuye probablemente a su eficacia. Dada la retención de la anfotericina B en los liposomas circulantes, existe incertidumbre sobre su liberación en las vegetaciones de las válvulas cardíacas. La penetración de la anfotericina B en el ojo, la orina, y el líquido pleural, bronquial, peritoneal, sinovial y cefalorraquídeo es baja y es probable que sea aún menor con la anfotericina B liposómica.

Indicaciones y posología

La anfotericina B es activa frente a la mayoría de los hongos, y la formulación elegida no afecta a su espectro de actividad. La anfotericina B se infunde por vía intravenosa en un intervalo de 2 a 4 h. La infusión más rápida en pacientes con la función renal gravemente afectada puede provocar hiperpotasemia aguda notable y fibrilación ventricular.

Cuando se produce resistencia, suele atribuirse a una disminución de la biosíntesis de ergosterol y de la síntesis de esteroles alternativos, lo que reduce la capacidad de la anfotericina B para interactuar con la membrana del hongo; también pueden generarse depuradores antioxidantes. La resistencia primaria es común para las especies *Aspergillus terreus* y *Aspergillus nidulans, Scedosporium, Lomentospora* y *Trichosporon*. Entre las especies de *Candida*, la resistencia primaria se observa con frecuencia significativa más a menudo entre *Candida lusitaniae* y a veces *Candida auris*. El desarrollo de resistencia en colonias aisladas de especies normalmente sensibles es infrecuente. El principal factor farmacodinámico de la respuesta *in vivo* es probablemente la relación entre la concentración sérica máxima y la concentración inhibitoria mínima.

La anfotericina B liposómica intravenosa a una dosis de 3 mg/kg diarios es adecuada para casi todas las indicaciones, normalmente durante 1-6 semanas (v. tabla 307-1). Es el agente antifúngico de primera elección para la histoplasmosis diseminada, la talaromicosis, la meningitis criptocócica y la mucormicosis. También es eficaz para la candidiasis invasiva, pero se prefieren las equinocandinas. Es una segunda opción para la aspergilosis invasiva, a menos que se demuestre resistencia a los azoles. Las dosis más elevadas provocan una mayor toxicidad sin ningún beneficio terapéutico claro, aunque suele recomendarse una dosis hasta de 5 mg/kg para la mucormicosis (cap. 312). En la leishmaniosis visceral (cap. 319), una dosis única de 40 mg/kg es eficaz, pero 30 mg/kg combinada con miltefosina es mejor. Para la meningitis criptocócica en la enfermedad por el VIH avanzada, una dosis única de 10 mg/kg combinada con flucitosina es eficaz.[A10] Se han utilizado dosis diarias más bajas para la profilaxis en pacientes hematológicos neutropénicos bajo la dirección de consultores expertos.

No suele estar indicada la instilación local de anfotericina B en el líquido cefalorraquídeo (LCR), las articulaciones o la pleura. La endoftalmitis fúngica (cap. 391) suele tratarse con una única dosis intravítrea de 5 a 10 µg de anfotericina convencional. La meningitis coccidioidea (cap. 308) puede tratarse con anfotericina intratecal, porque puede producir resultados superiores a la terapia sistémica con azoles, sobre todo a largo plazo, aunque con una toxicidad mucho mayor.

Interacciones medicamentosas

La azoemia causada por la anfotericina B suele empeorar en pacientes que toman otros fármacos nefrotóxicos, pero no se ve afectada por el uso de material de contraste radiográfico intravenoso. La disfunción renal causada por la anfotericina B puede provocar toxicidad por flucitosina. En pacientes con leishmaniosis (cap. 319) debe evitarse la combinación de anfotericina B y estibogluconato sódico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Efectos adversos

La anfotericina B puede causar anafilaxia en raras ocasiones. En pacientes con antecedentes de reacción a la anfotericina B debe administrarse una dosis de prueba de 1 mg (o 10 mg si se trata de anfotericina B liposómica) durante 15 min con observación posterior.

En algunos pacientes se producen escalofríos, fiebre y taquipnea durante la infusión con anfotericina B liposómica, pero son mucho más frecuentes con la anfotericina convencional. Disminuir la velocidad de infusión ayuda. Tales reacciones no deben confundirse con la anafilaxia ni considerarse una contraindicación para seguir utilizando la anfotericina B. Un paciente con una enfermedad cardíaca o pulmonar subyacente puede desarrollar hipoxemia. Estas reacciones relacionadas con la infusión son menos frecuentes en pacientes que reciben corticoesteroides. Es habitual que se produzcan reacciones más leves con las siguientes dosis diarias. La premedicación con paracetamol es útil. Los pacientes con micosis de rápida progresión deben recibir una dosis terapéutica completa en un plazo de 24 h.

La anfotericina B provoca una disminución dependiente de la dosis de la tasa de filtración glomerular debido a un efecto vasoconstrictor directo sobre las arteriolas renales aferentes que reduce el flujo sanguíneo glomerular y tubular renal. Otros efectos sobre el riñón son la pérdida de potasio, magnesio y bicarbonato, así como la disminución de la producción de eritropoyetina. La pérdida de la función renal se debe a la destrucción de las células tubulares renales, a la alteración de la membrana basal tubular y a la pérdida de unidades nefrona funcionales. Todas estas toxicidades se reducen sustancialmente, pero no se eliminan, con la anfotericina B liposómica. El nivel de creatinina sérica debe medirse diariamente en los primeros días de terapia y después al menos dos veces por semana. La carga salina, como la infusión de 1 l de solución salina antes de la infusión, puede reducir la nefrotoxicidad. La pérdida de potasio y magnesio, que puede mejorarse con amilorida diaria, suele requerir suplementos de estos electrólitos. La interrupción del tratamiento con anfotericina B es adecuada si el aclaramiento de creatinina desciende entre un 40 y un 50%, pero los ciclos más prolongados de anfotericina B liposómica provocan cierta pérdida permanente de la función renal aproximadamente en el 15% de los pacientes.

La administración a través de una cánula periférica en lugar de una vía central es posible con la anfotericina B liposómica, pero no con la anfotericina convencional, debido a la flebitis. Las náuseas, la anorexia y los vómitos son frecuentes, pero mucho más leves con la anfotericina B liposómica que con la anfotericina convencional. El dolor óseo, que es una característica infrecuente, pero particular, de la anfotericina B liposómica, puede ser grave. La anemia normocítica normocrómica se produce gradualmente, pero el hematocrito rara vez desciende por debajo del 20 al 25% a menos que existan otras causas de anemia. En raras ocasiones, puede observarse trombocitopenia, leucopenia moderada, niveles elevados de transaminasas, arritmias, coagulopatía, enteritis hemorrágica, acúfenos, vértigo, encefalopatía, convulsiones, hemólisis, erupción reticular, diabetes insípida nefrógena o disestesia de las plantas de los pies.

La anfotericina B y sus derivados lipídicos parecen ser seguros durante el embarazo.

ANTIFÚNGICOS DE LA CLASE DE LAS EQUINOCANDINAS

Mecanismos de acción

Los antifúngicos de la clase de las equinocandinas actúan inhibiendo la síntesis de 1,3-β-D-glucano en la pared de la célula fúngica. El principal factor farmacodinámico de la respuesta *in vivo* es la relación entre la concentración máxima y la concentración inhibitoria mínima. Las tres equinocandinas autorizadas actualmente son la caspofungina, la micafungina y la anidulafungina; otro agente con una semivida muy larga, que permite, por tanto, la administración una vez a la semana, se encuentra en la última fase de desarrollo clínico. Estos agentes son similares entre sí, con muy pocas interacciones farmacológicas, una tasa de acontecimientos adversos admirablemente baja (salvo que están contraindicados durante el embarazo) y espectros antifúngicos esencialmente idénticos. De los tres fármacos, la caspofungina tiene la serie más amplia de indicaciones aprobadas y es el agente del que se conocen más datos clínicos. Todos estos fármacos son lipopéptidos cíclicos que deben administrarse por vía intravenosa.

Las equinocandinas son fungicidas contra todas las especies de *Candida,* incluidos los aislados resistentes a otros agentes, aunque tienen una actividad reducida contra los aislados de *C. parapsilosis, C. guilliermondii* y *C. famata.* La resistencia, aunque poco común, se ha observado cada vez más, especialmente en *C. auris* y *C. glabrata,* y a veces se desarrolla durante la terapia. Todos los agentes son activos contra las especies de *Aspergillus,* pero la actividad se limita a los elementos hifales en crecimiento y en división, por lo que son fungistáticos, y se han descrito aislados resistentes ocasionales. Su actividad contra otros hongos es limitada.

CASPOFUNGINA

Formulaciones y farmacología

La eliminación de la caspofungina se produce por una combinación de degradación química espontánea, hidrólisis y *N*-acetilación. No son necesarios ajustes de dosis en caso de alteración de la función renal o hemodiálisis. El aclaramiento de la caspofungina se reduce modestamente en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los que se recomienda reducir la dosis. La penetración en los tejidos infectados parece ser buena.

Indicaciones y posología

La caspofungina está indicada para el tratamiento de la candidiasis invasiva (cap. 310), en el que parece ser superior al isavuconazol,[A11] y la candidiasis esofágica (cap. 124). La caspofungina también está indicada para la aspergilosis invasiva (cap. 310) en pacientes refractarios o intolerantes a otras terapias. Debido a su actividad contra estos dos importantes patógenos oportunistas, la caspofungina es útil para la terapia empírica en pacientes neutropénicos, como los que reciben tratamiento para la leucemia aguda.[A12] La dosis habitual es de 50 mg una vez al día (v. tabla 307-1), pero las dosis superiores a 70 mg diarios parecen ser bien toleradas. El tratamiento suele administrarse durante 2-4 semanas, ocasionalmente durante más tiempo.

Interacciones medicamentosas

La caspofungina tiene escasas interacciones medicamentosas destacables. La coadministración de ciclosporina aumenta los niveles de caspofungina en sangre, probablemente debido a una menor captación hepática de la caspofungina, y se ha asociado a un aumento de los niveles de aminotransferasa hepática, por lo que el uso concomitante requiere precaución. La caspofungina reduce los niveles de tacrolimús aproximadamente en un 20%, por lo que puede ser necesario ajustar la dosis. La rifampicina reduce las concentraciones sanguíneas de caspofungina en torno a un 30%, de modo que debería incrementarse la dosis diaria de caspofungina de 50 a 70 mg en caso de administrar conjuntamente estos fármacos. De igual modo, los datos limitados disponibles sobre otros inductores de la eliminación de fármacos (efavirenz, nevirapina, fenitoína, dexametasona y carbamacepina) indican una posible disminución de las concentraciones de caspofungina y sugieren que debería considerarse el incremento de la dosis diaria a 70 mg.

Efectos adversos

Las reacciones adversas con la caspofungina son infrecuentes y de poca importancia. Durante la infusión rápida se han observado flebitis y síntomas que pueden estar relacionados con la liberación de histamina. Se observan episodios ocasionales de confusión.

MICAFUNGINA

La micafungina tiene un espectro *in vitro* y unas propiedades similares a los de la caspofungina.

Formulaciones y farmacología

El fármaco es fotosensible. Después de su infusión intravenosa, la semivida terminal es aproximadamente de 15 h. El metabolismo parece ser principalmente a través de la excreción fecal, con menos del 1% excretado en la orina. El fármaco penetra especialmente bien en los pulmones, el hígado, los riñones y la mucosa gástrica. No es necesario ningún ajuste en caso de insuficiencia hepática o renal.

Indicaciones y posología

La eficacia para la candidiasis invasiva (cap. 310) y la esofagitis por *Candida* (cap. 124) es similar a la de la anfotericina o la caspofungina. La dosis recomendada es de 100 a 150 mg/día durante 10-14 días (v. tabla 307-1). Con una dosis diaria se alcanza el equilibrio en 3 días. Para la profilaxis en pacientes neutropénicos en tratamiento por leucemia aguda o síndrome mielodisplásico o en pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas, 50 mg/día son eficaces.[A13] La experiencia limitada sugiere una actividad comparable a la de la caspofungina contra la aspergilosis invasiva (cap. 311) y una eficacia modesta en la aspergilosis pulmonar crónica.

Interacciones medicamentosas

La micafungina tiene menos interacciones medicamentosas que la caspofungina. No hay interacción con la ciclosporina o la rifampicina, pero se han observado ligeros aumentos de los niveles sanguíneos de sirolimús, nifedipino, itraconazol y anfotericina B.

Efectos adversos

La micafungina tiene un excelente perfil de seguridad. La liberación de histamina, manifestada sobre todo por un eritema corporal total, puede evitarse mediante una infusión lenta. Se ha descrito flebitis.

ANIDULAFUNGINA

Formulaciones y farmacología

La anidulafungina se degrada lentamente por la apertura química de su estructura de anillo. Una dosis de 100 mg produce una concentración máxima alcanzada ($C_{máx}$) de 8,6 μg/ml en un tiempo de concentración máxima ($T_{máx}$) de 6 a 7 h. La semivida es de 30 a 50 h. No se requieren ajustes de dosis en caso de insuficiencia renal o hepática.

Indicaciones y posología

Debe administrarse una dosis única de carga de 200 mg (3 mg/kg) el primer día, seguida de 100 mg (1,5 mg/kg) diarios a partir de entonces durante 10-14 días (v. tabla 307-1),

ocasionalmente más tiempo. La anidulafungina está indicada para el tratamiento de la candidiasis invasiva (cap. 310) y la candidiasis esofágica (cap. 124), en el que es al menos tan eficaz como el fluconazol. Su eficacia contra *Candida parapsilosis* es menos segura.

Interacciones medicamentosas

La anidulafungina no tiene interacciones importantes con enzimas del CYP. Por ello, es la mejor equinocandina para utilizar en presencia de insuficiencia hepática.

Efectos adversos

En ocasiones, se han observado síntomas mediados por la histamina (p. ej., exantema, urticaria, rubefacción, prurito, disnea, hipotensión), así como anafilaxia, pero son infrecuentes cuando la velocidad de infusión no es superior a 1,1 mg/min. Otras reacciones adversas frente a la anidulafungina han sido, en general, poco frecuentes y leves (diarrea, hipopotasemia, valores elevados en pruebas de función hepática, neutropenia, náuseas, cefalea, dermatitis). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben recibir anidulafungina.

FLUCITOSINA

Formulación y farmacología

La flucitosina (5-fluorocitosina) es el análogo fluorado de un constituyente normal de nuestro organismo, la citosina. La flucitosina se comercializa en cápsulas de 250 y 500 mg y, en unos pocos países, como formulación intravenosa. La absorción a partir del tracto gastrointestinal es rápida y completa, y aproximadamente el 90% de la dosis se excreta sin cambios en la orina. Las concentraciones en líquido cefalorraquídeo son aproximadamente el 75% de las concentraciones séricas simultáneas. El fármaco también penetra bien en el humor acuoso, las articulaciones, las secreciones bronquiales, el líquido peritoneal, el cerebro, la bilis y los huesos, y se elimina fácilmente mediante hemodiálisis y diálisis peritoneal.

La semivida del fármaco en el suero de pacientes con función renal normal es de 3 a 5 h. Una función hepática anormal no influye en su semivida, pero una función renal disminuida prolonga la semivida.

Mecanismos de acción

Los aislados de especies de *Candida* suelen ser susceptibles, al igual que la mayoría de los aislados de *Cryptococcus* spp., así como los mohos pigmentados de melanina que causan la cromoblastomicosis. La flucitosina no es activa frente a aislados de especies de *Aspergillus* con pH 7,4. La flucitosina interfiere en la síntesis del ADN mediante su conversión en trifosfato de 5-fluouridina, que, al incorporarse al ARN, provoca una transcripción aberrante. El principal impulsor farmacodinámico de la respuesta es la proporción de tiempo que el nivel sanguíneo supera la concentración inhibitoria mínima. La resistencia puede deberse a pérdida de la citosina permeasa, que permite que la flucitosina atraviese la membrana de la célula fúngica, o a pérdida de cualquiera de las enzimas que llevan a su conversión en formas que interfieren en la síntesis del ADN o del ARN.

Indicaciones y posología

Para la meningitis criptocócica, en la que la flucitosina contribuye a aumentar la supervivencia cuando se administra con anfotericina B o fluconazol, la dosis más estudiada es de 100 mg/kg/día dividida en cuatro dosis, normalmente durante 14 días (v. tabla 307-1). Como aproximación, la dosis total diaria se debe reducir a 75 mg/kg cuando el aclaramiento de creatinina sea de 26 a 50 ml/min y a 37 mg/kg cuando el aclaramiento de creatinina sea de 13 a 25 ml/min. Lo ideal es determinar la concentración sanguínea en los pacientes azoémicos 2 h después de la última dosis e inmediatamente antes de la dosis siguiente. Estos valores deben ser de entre 10 y 100 µg/ml. A los pacientes que requieran hemodiálisis se les puede administrar una dosis única de 37,5 mg/kg después de la diálisis. Las dosis posteriores se ajustan según la concentración sanguínea.

Interacciones medicamentosas

La flucitosina se utiliza en combinación con otros agentes para la candidiasis, como la infección en lugares «santuario» (ojo, cerebro, válvula cardíaca, orina), para organismos multirresistentes y en la cromoblastomicosis con la misma dosis que para la meningitis criptocócica. La monoterapia se utiliza raramente, porque la resistencia primaria a los fármacos no es infrecuente en la infección por *Candida,* y la resistencia secundaria a los fármacos es común en la criptococosis y la cromoblastomicosis.

Efectos adversos

La flucitosina puede causar náuseas, erupciones cutáneas, diarrea y disfunción hepática, pero en general se tolera bien. En presencia de azoemia (como la causada por la administración concomitante de anfotericina B) pueden aparecer leucopenia, trombocitopenia y enterocolitis. Estas complicaciones parecen ser mucho más frecuentes entre los pacientes cuyos niveles de flucitosina en sangre superan los 100-125 µg/ml. A los pacientes cuya función renal esté cambiando mientras reciben flucitosina se les deben determinar las concentraciones séricas de flucitosina dos veces por semana. De modo ocasional se han notificado vómitos, perforación intestinal, confusión, alucinaciones, cefalea, sedación y euforia. La flucitosina está contraindicada en el embarazo.

IBREXAFUNGERP

El ibrexafungerp es el primero de una nueva clase de inhibidores orales de la glucano sintasa.[11] Aunque el modo de acción y el espectro de actividad son similares a los de las equinocandinas, su biodisponibilidad oral lo diferencia. Su primera indicación autorizada es para la candidiasis vulvovaginal (cap. 310), pero es probable que haya indicaciones adicionales.

Mecanismos de acción

El ibrexafungerp es un inhibidor no competitivo del β-(1,3)-D-glucano con sitios de unión diferentes a los de las equinocandinas. Las mutaciones de aminoácidos en cualquiera de las copias de la glucano sintasa en *Candida* spp. conducen a la resistencia al ibrexafungerp.

El ibrexafungerp tiene una biodisponibilidad aproximadamente del 50% tras la administración oral, con cierta variabilidad entre pacientes. Las concentraciones máximas se producen al cabo de 6 a 9 h y la semivida es de 16 a 24 h. Se distribuye ampliamente a la mayoría de los tejidos en concentraciones mucho mayores que en el plasma (de 4 a 50 veces), pero no al cerebro. El metabolismo se produce a través del citocromo P-450 CYP3A4, por lo que más del 90% se excreta por vía hepática y biliar, y menos del 2%, en la orina.

Indicaciones y posología

Para la candidiasis vulvovaginal, la dosis de ibrexafungerp es de 300 mg por vía oral dos veces al día durante un solo día (v. tabla 307-1).[A14] El ibrexafungerp también es fungicida para la mayoría de *Candida* spp., incluidas las cepas resistentes a los azoles y *C. auris,* y es fungistático para *Aspergillus* spp. También tiene una buena actividad contra *Penicillium* spp., la mayoría de los dermatofitos, *Paecilomyces variotii, Scytalidium dimidiatum, Alternaria* spp. y *Cladosporium* spp., con cierta actividad contra la multirresistente *Lomentospora prolificans.* La actividad contra *C. lusitaniae* y *C. krusei* es inferior a la de otras *Candida* spp. El ibrexafungerp tiene una potente actividad contra la mayoría de *C. glabrata* resistentes a las equinocandinas, pero no contra todas.

Interacciones medicamentosas

Los niveles sanguíneos de ibrexafungerp pueden aumentar si se administra en combinación con inhibidores fuertes del CYP3A4, como el diltiacem. Es probable que se produzcan concentraciones más bajas de ibrexafungerp si se administra concomitantemente con rifampicina, carbamacepina, fenitoína, hierba de San Juan, bosentán, efavirenz o etravirina.

Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes durante el tratamiento son diarrea, náuseas, molestias abdominales, vómitos y mareos. Los efectos secundarios inusuales o poco frecuentes incluyen dismenorrea, flatulencia, dolor de espalda, elevación de las transaminasas, hemorragia vaginal o erupción cutánea. El ibrexafungerp es teratógeno en algunos animales de experimentación y está contraindicado en el embarazo.

OTROS FÁRMACOS

Las combinaciones de agentes antifúngicos con diferentes mecanismos de acción se utilizan cada vez más para cubrir posibles patógenos resistentes, superar la frecuencia relativamente alta de concentraciones séricas bajas de voriconazol en determinadas situaciones clínicas (p. ej., en cuidados intensivos) y mejorar las tasas de respuesta muy pobres en algunas enfermedades. Aunque puede ser relativamente fácil demostrar la sinergia *in vitro,* hay pocos ejemplos de sinergia en estudios de modelos animales, y aún menos en pacientes. Aún deben documentarse definitivamente en otras situaciones las ventajas clínicas de la combinación anfotericina-flucitosina que se han observado en la criptococosis.

Los inmunomoduladores, en particular las citocinas, son prometedores, pero no hay suficientes datos clínicos para determinar en qué situaciones y de qué modo podrían utilizarse estos fármacos. El factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos puede mejorar los resultados cuando se administra de forma profiláctica a pacientes con leucemia de alto riesgo durante la terapia de inducción.[A15] El interferón γ puede ayudar a preservar la función del injerto en pacientes de trasplante renal con aspergilosis invasiva y reducir la hospitalización en pacientes que padecen aspergilosis pulmonar crónica y son bajos productores de interferón γ.[12]

La terapia de las diversas formas de tiña y de onicomicosis con agentes sistémicos se trata en el capítulo 405. La terbinafina, que es útil en estos casos, rara vez es eficaz en otras micosis, a menos que la micosis afecte solo a la piel. Aunque *Pneumocystis jirovecii* se clasifica ahora entre los hongos, los fármacos que se utilizan para tratarla no sirven para tratar otras micosis (cap. 313).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Johnson MD, Lewis RE, Dodds Ashley ES, et al. Core recommendations for antifungal stewardship: a statement of the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *J Infect Dis*. 2020;222:S175-98.
2. Denning DW. Antifungal drug resistance: an update. *Eur J Hosp Pharm*. 2022;29:109-12.
3. Niazi-Ali S, Atherton GT, Walczak M, et al. Drug-drug interaction database for safe prescribing of systemic antifungal agents. *Ther Adv Infect Dis*. 2021;8:20499361211010605.
4. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:e1-e38.
5. Zhao H-Z, Cheng J-H, Zhou L-H, et al. Induction therapy with high-dose fluconazole plus flucytosine for human immunodeficiency virus-uninfected cryptococcal meningitis patients: feasible or not? *Mycoses*. 2023;66:59-68.
6. Hoenigl M, Salmanton-García J, Walsh TJ, et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:e246-57.
7. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:e405-21.
8. Salmanton-García J, Seidel D, Koehler P, et al. Matched-paired analysis of patients treated for invasive mucormycosis: standard treatment versus posaconazole new formulations (MoveOn). *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:3315-27.
9. Ledoux MP, Denis J, Nivoix Y, et al. Isavuconazole: a new broad-spectrum azole. Part 2: pharmacokinetics and clinical activity. *J Mycol Med*. 2018;28:15-22.
10. Groll AH, Rijnders BJA, Walsh TJ, et al. Clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and efficacy of liposomal amphotericin B. *Clin Infect Dis*. 2019;68:S260-74.
11. Jallow S, Govender NP. Ibrexafungerp: a first-in-class oral triterpenoid glucan synthase inhibitor. *J Fungi (Basel)*. 2021;7:163.
12. Monk EJM, Harris C, Döffinger R, et al. Interferon gamma replacement as salvage therapy in chronic pulmonary aspergillosis: effects on frequency of acute exacerbation and all-cause hospital admission. *Thorax*. 2020;75:513-6.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Agarwal R, Dhooria S, Singh Sehgal I, et al. A randomized trial of itraconazole vs prednisolone in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Chest*. 2018;153:656-64.
A2. Bhatia A, Kanish B, Badyal DK, et al. Efficacy of oral terbinafine versus itraconazole in treatment of dermatophytic infection of skin—a prospective, randomized comparative study. *Indian J Pharmacol*. 2019;51:116-9.
A3. Molloy SF, Kanyama C, Heyderman RS, et al. Antifungal combinations for treatment of cryptococcal meningitis in Africa. *N Engl J Med*. 2018;378:1004-17.
A4. Agarwal R, Dhooria S, Sehgal IS, et al. A randomised trial of voriconazole and prednisolone monotherapy in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Eur Respir J*. 2018;52:1801159.
A5. Wu Y, Yan L, Wang H, et al. Clinical study on empirical and diagnostic-driven (pre-emptive) therapy of voriconazole in severe aplastic anaemia patients with invasive fungal disease after intensive immunosuppressive therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40:949-54.
A6. Wong TY, Loo YS, Veettil SK, et al. Efficacy and safety of posaconazole for the prevention of invasive fungal infections in immunocompromised patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Sci Rep*. 2020;10:14575.
A7. Maertens JA, Rahav G, Lee DG, et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2021;397:499-509.
A8. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:828-37.
A9. Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387:760-9.
A10. Jarvis JN, Lawrence DS, Meya DB, et al. Single-dose liposomal amphotericin B treatment for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2022;386:1109-20.
A11. Kullberg BJ, Viscoli C, Pappas PG, et al. Isavuconazole versus caspofungin in the treatment of candidemia and other invasive *Candida* infections: the ACTIVE trial. *Clin Infect Dis*. 2019;68:1981-9.
A12. Fisher BT, Zaoutis T, Dvorak CC, et al. Effect of caspofungin vs fluconazole prophylaxis on invasive fungal disease among children and young adults with acute myeloid leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:1673-81.
A13. Epstein DJ, Seo SK, Huang YT, et al. Micafungin versus posaconazole prophylaxis in acute leukemia or myelodysplastic syndrome: a randomized study. *J Infect*. 2018;77:227-34.
A14. Sobel R, Nyirjesy P, Ghannoum MA, et al. Efficacy and safety of oral ibrexafungerp for the treatment of acute vulvovaginal candidiasis: a global phase 3, randomised, placebo-controlled superiority study (VANISH 306). *BJOG*. 2022;129:412-20.
A15. Feng X, Lan H, Ruan Y, et al. Impact on acute myeloid leukemia relapse in granulocyte colony-stimulating factor application: a meta-analysis. *Hematology*. 2018;23:581-9.

308 MICOSIS ENDÉMICAS

GEORGE R. THOMPSON III Y MARISA H. MICELI

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

BLASTOMICOSIS

DEFINICIÓN

La blastomicosis (blastomicosis norteamericana) es una micosis endémica que afecta principalmente a los pulmones y la piel, y, con menor frecuencia, a los sistemas osteoarticular y genitourinario[1] (tabla 308-1).

Organismo patógeno

Blastomyces spp. son hongos térmicamente dimórficos y recientemente se han identificado numerosas especies nuevas.[2] En la fase de moho en el entorno, el microorganismo produce conidios que causan la infección cuando se inhalan en forma de aerosol. A 37 °C en medios de cultivo y en tejidos, el organismo es una levadura de aspecto distintivo que tiene de 5 a 20 µm de diámetro, con una pared celular gruesa y refráctil, y yemas únicas de base ancha (fig. 308-1).

EPIDEMIOLOGÍA

Blastomyces spp. existen en diversas zonas geográficas de todo el mundo, pero la mayoría de los casos de blastomicosis se registran en las regiones centro-sur y centro-norte de EE. UU.[3] y en las provincias canadienses que rodean los Grandes Lagos. La blastomicosis también se da en África y Oriente Medio.[4] Se considera que el suelo y la vegetación en descomposición constituyen el nicho natural de *B. dermatitidis,* especialmente en áreas cercanas a ríos y lagos. Aunque los casos son en su mayor parte esporádicos, se han producido varios brotes, bien descritos, asociados a actividades desarrolladas a lo largo de cursos fluviales y canales navegables. El paciente típico con blastomicosis es un hombre de mediana edad que tiene una ocupación o afición al aire libre. La blastomicosis se desarrolla tanto en los cazadores como en sus perros en las zonas endémicas.

TABLA 308-1 BLASTOMICOSIS: CARACTERÍSTICAS Y TRATAMIENTO

CARACTERÍSTICA	DESCRIPCIÓN
Hongos causales	*Blastomyces dermatitidis* y otras *Blastomyces* spp.
Distribución geográfica principal	Regiones centro-sur y centro-norte de EE. UU. y provincias canadienses que rodean los Grandes Lagos, África y Oriente Medio
Principal vía de contagio	Respiratoria (inhalación de conidios)
Principal localización de la enfermedad	Los pulmones y la piel son las localizaciones más comunes. La enfermedad diseminada a los huesos, el sistema nervioso central, el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos es infrecuente, pero grave. Puede producirse una enfermedad pulmonar con síndrome de dificultad respiratoria aguda
Infección oportunista en huéspedes inmunodeprimidos	Neumonía difusa e infecciones generalizadas comunes en pacientes con defectos de linfocitos T o durante la terapia con dosis altas de corticoesteroides o inhibidores del TNF-α
Fármaco de elección en la mayoría de los pacientes	Todos los pacientes con blastomicosis deben recibir tratamiento antifúngico; itraconazol para la enfermedad pulmonar o diseminada de leve a moderada Los pacientes con enfermedad pulmonar grave o diseminada, afectación del SNC y todos los huéspedes inmunocomprometidos deben ser tratados con anfotericina B de formulación lipídica
Tratamiento alternativo	Voriconazol, posaconazol

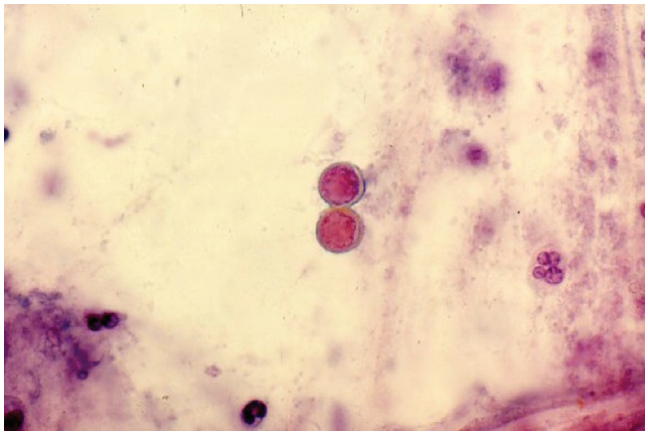

FIGURA 308-1. Tinción de Papanicolaou de esputo que permite observar una levadura de pared gruesa con gemación de base amplia típica de *Blastomyces dermatitidis*.

BIOPATOLOGÍA

Tras la inhalación de los conidios, *B. dermatitidis* se transforma en su fase de levadura y tiene lugar la infección pulmonar. Aunque la mayoría de los pacientes solo muestran síntomas pulmonares, otros tienen lesiones cutáneas en ausencia de afectación de otros órganos o presentan infección diseminada. Es probable que la mayoría de los pacientes presenten una diseminación hematógena asintomática tras la infección pulmonar inicial, por lo que las lesiones cutáneas deben considerarse una manifestación de la diseminación hematógena del organismo. Salvo en casos poco frecuentes, la blastomicosis no se contrae por inoculación. La inmunidad celular, en la que intervienen linfocitos T y macrófagos, es un componente importante de la respuesta del huésped frente a la infección por *B. dermatitidis,* si bien los neutrófilos también intervienen. La mayoría de los pacientes con blastomicosis están sanos. Los pacientes inmunodeprimidos son más propensos a desarrollar enfermedad grave. La infección en un huésped inmunodeprimido puede producirse tras una nueva exposición a *Blastomyces* spp. o, con menor frecuencia, por la reactivación de un foco de infección latente adquirido años antes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Pulmonares

La mayoría de los pacientes con blastomicosis pulmonar aguda son asintomáticos o se considera que tienen neumonía extrahospitalaria. Los pacientes con neumonía aguda

presentan fiebre, malestar general, tos no productiva e infiltrado pulmonar de patrón irregular lobular o multilobular, o bien infiltrados nodulares en radiografías de tórax. El desarrollo de lesiones cutáneas clásicas, verrugosas y drenantes es un indicio fuerte de blastomicosis.

La blastomicosis pulmonar crónica debe diferenciarse de la tuberculosis (cap. 299), de otras infecciones fúngicas y del cáncer de pulmón (cap. 177). Se observan habitualmente fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, fatiga, tos, producción de esputo, hemoptisis y disnea. En las radiografías de tórax, las lesiones son cavitarias, nodulares, fibróticas o con aspecto de masa. No suelen observarse linfoadenopatías hiliares ni mediastínicas, ni derrames pleurales. La enfermedad pulmonar abrumadora con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) ocurre con poca frecuencia.[5]

Infección diseminada

Las lesiones cutáneas constituyen la manifestación más común de la blastomicosis diseminada. Las lesiones, que pueden ser únicas o múltiples, suelen estar bien circunscritas y ser indoloras (fig. 308-2). Suele tratarse de pápulas, placas, nódulos o úlceras, a menudo verrugosos y que desarrollan en el centro múltiples áreas puntiformes drenantes. Las lesiones imitan clínicamente a las asociadas a las micobacterias no tuberculosas, otras infecciones fúngicas o la piodermia gangrenosa (v. tabla 408-5). Una manifestación infrecuente, que se observa en pacientes inmunodeprimidos, es la aparición de lesiones pustulosas, que revelan fácilmente la presencia del microorganismo cuando se aspiran.

Otra manifestación de la blastomicosis diseminada es la afectación osteoarticular. La osteomielitis puede asociarse a lesiones de piel contigua o puede aparecer en sitios distantes de las lesiones cutáneas. La afectación genitourinaria puede ser asintomática o se asocia a signos de prostatismo y a la detección de un nódulo en el tacto rectal. Los hallazgos infrecuentes incluyen nódulos laríngeos y orofaríngeos; lesiones oculares; afectación del sistema nervioso central (SNC) con meningitis o lesiones masivas intracerebrales, y diseminación al hígado, el bazo y los ganglios linfáticos.

DIAGNÓSTICO

La prueba diagnóstica definitiva para la blastomicosis es el crecimiento del microorganismo a partir de un aspirado, de una muestra de biopsia tisular, de esputo o de líquidos corporales.[6] La fase de moho tarda varias semanas en crecer a temperatura ambiente. Una vez que se ha producido el crecimiento, el organismo puede identificarse rápidamente como *Blastomyces* spp. con una sonda de ADN altamente específica y sensible.

En este contexto, la levadura característica, grande y de paredes gruesas, con un único brote de base ancha (v. fig. 308-1), puede identificarse mediante el examen histopatológico de las lesiones cutáneas o pulmonares; el examen citológico del esputo, el líquido de lavado broncoalveolar u otros líquidos tisulares, o la tinción fluorescente con calcoflúor del esputo o el material purulento de las lesiones pustulosas. La identificación de organismos característicos en la histopatología permite un diagnóstico provisional de blastomicosis y el inicio de una terapia antifúngica antes de conocer los resultados del cultivo.

Existe un inmunoensayo enzimático para los antígenos de la pared celular de *B. dermatitidis* que puede utilizarse en suero, orina o líquido de lavado bronquial alveolar. La sensibilidad de la prueba varía según los distintos informes. Dado que *B. dermatitidis* y *H. capsulatum* comparten numerosos antígenos de pared celular, esta prueba resulta a menudo positiva en pacientes con histoplasmosis, así como en los que presentan blastomicosis.

Es útil obtener una gammagrafía ósea en todos los pacientes con blastomicosis diseminada debido a su propensión a infectar el hueso.



FIGURA 308-2. Lesión cutánea: blastomicosis. Úlcera indolora bien circunscrita en un paciente con blastomicosis diseminada.

TRATAMIENTO

Excepto los pacientes con blastomicosis pulmonar aguda que se haya resuelto por completo antes de establecer el diagnóstico, todos los afectados deben tratarse con un antifúngico.[7] Los pacientes con blastomicosis pulmonar o diseminada de leve a moderada deben ser tratados con itraconazol (solución oral o cápsulas de 200 mg tres veces al día durante 3 días y después una o dos veces al día durante 6-12 meses) para lograr la curación micológica y prevenir la recaída. Si no se tolera el itraconazol, puede utilizarse voriconazol o posaconazol bajo la orientación de un experto. Las equinocandinas no son activas frente a *B. dermatitidis* y no deben utilizarse.

Los afectados por blastomicosis pulmonar grave o diseminada, todos los pacientes con infección del SNC y la mayoría de los pacientes inmunodeprimidos deben tratarse inicialmente con una formulación lipídica de anfotericina B. La dosis es de 3 a 5 mg/kg al día i.v., salvo en la infección del SNC, para la que deben usarse 5 mg/kg al día i.v. Después de que se haya producido la mejoría clínica, normalmente en 1-2 semanas, la terapia puede cambiarse a itraconazol (solución oral o cápsulas, 200 mg tres veces al día durante 3 días y después dos veces al día) durante un total de al menos 12 meses de terapia. En todos los pacientes tratados con itraconazol deben determinarse sus concentraciones séricas al alcanzarse el estado de equilibrio después de 2 semanas de tratamiento para garantizar una absorción adecuada. Las concentraciones séricas deben ser superiores a 1 µg/ml.[8]

Los corticoesteroides han sido útiles como terapia complementaria para los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) asociado a blastomicosis (cap. 90), pero esta práctica sigue siendo controvertida. En los pacientes que permanecen gravemente hipóxicos a pesar de la ventilación mecánica, la oxigenación por membrana extracorpórea puede salvarles la vida.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con blastomicosis pulmonar o diseminada es excelente; más del 90% de ellos se curan. La mayor parte de las muertes notificadas se producen en pacientes con neumonía fulminante y SDRA. En los pacientes que requieren ventilación mecánica, la tasa de mortalidad es de alrededor del 40%.[9]

HISTOPLASMOSIS

DEFINICIÓN

La histoplasmosis es la micosis endémica más común en EE. UU. La mayoría de las infecciones son autolimitadas, pero el organismo tiene capacidad para causar infecciones pulmonares agudas y crónicas, así como infecciones diseminadas (tabla 308-2).

TABLA 308-2 HISTOPLASMOSIS: CARACTERÍSTICAS Y TRATAMIENTO

CARACTERÍSTICA	DESCRIPCIÓN
Hongos causales	*Histoplasma capsulatum* var *capsulatum* y otras *Histoplasma* spp.
Distribución geográfica principal	América del Norte y Central. Endémica en los valles de los ríos Misisipi y Ohio, con extensión a la cuenca del San Lorenzo
Principal vía de contagio	Respiratoria (inhalación de microconidios)
Principal localización de la enfermedad	Los pulmones y los ganglios linfáticos mediastínicos son las más frecuentes; la diseminación a la piel, la médula ósea, las meninges y otras vísceras es infrecuente, pero grave
Infección oportunista en huéspedes inmunodeprimidos	Neumonía difusa e infecciones generalizadas comunes en pacientes con defectos de linfocitos T o durante la terapia con dosis altas de corticoesteroides o inhibidores del TNF-α
Fármaco de elección en la mayoría de los pacientes	No se requiere ningún antifúngico para la neumonía no complicada; itraconazol para la histoplasmosis pulmonar de leve a moderada. Formulación lipídica de anfotericina B para la enfermedad moderada a grave/diseminada
Tratamiento alternativo	Fluconazol, posaconazol

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Organismo patógeno

Histoplasma capsulatum, variedad *capsulatum,* es un hongo térmicamente dimorfo. En el medio ambiente, y a temperaturas inferiores a 35 °C, existe como moho que produce conidios. Produce tanto macroconidios con tubérculos, útiles para su identificación en el laboratorio, como microconidios, que son la forma infecciosa. En los tejidos y a 35 a 37 °C, *H. capsulatum* se convierte en levaduras ovales de 2 a 4 µm que se reproducen por gemación y parasitan los macrófagos. La histoplasmosis africana está causada por una subespecie diferente, *H. capsulatum,* variedad *duboisii,* y presenta manifestaciones patológicas distintas, en particular afectación de la piel, los tejidos subcutáneos, los ganglios linfáticos y los huesos, y, solo de forma ocasional, de los pulmones u otros órganos internos.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque presente en todo el mundo, la histoplasmosis es principalmente una enfermedad de Norteamérica y Centroamérica. *H. capsulatum* es endémico en los valles de los ríos Misisipi y Ohio, con extensión a la cuenca del San Lorenzo; existen microfocos en zonas aisladas discretas en varios estados del este y pueden representar especies nuevas. El suelo, las cuevas y los edificios abandonados que contienen altas concentraciones de guano de ave o de murciélago favorecen el crecimiento del organismo. Cada año se infectan miles de personas que viven en áreas endémicas de *H. capsulatum.* La mayoría de los casos son esporádicos y se desconoce el origen exacto de la exposición. Los brotes de fuentes puntuales se producen en asociación con la remoción del suelo; la limpieza de áticos, puentes o graneros; la renovación o derribo de viejas estructuras cargadas de guano, y la espeleología.

BIOPATOLOGÍA

Tras la inhalación de microconidios, que pasan al interior de los alvéolos, se produce una infección pulmonar localizada. Los neutrófilos y los macrófagos fagocitan el organismo, que se encuentra ahora en fase de levadura. El organismo es capaz de sobrevivir y viaja dentro de los macrófagos hasta los ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos, y por todo el sistema reticuloendotelial por diseminación hematógena. Dicha diseminación, que probablemente se produce en la mayoría de las personas infectadas, suele ser asintomática en los huéspedes normales. Tras varias semanas, los linfocitos T sensibilizados específicamente por los antígenos del *Histoplasma* activan los macrófagos, que son entonces capaces de eliminar los hongos intracelulares.

El alcance de la enfermedad está determinado tanto por el número de conidios inhalados como por la respuesta inmunitaria del huésped. Un inóculo pequeño puede causar infección grave en pacientes inmunodeprimidos. Las personas con mayor riesgo son los pacientes que padecen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), linfoma o son receptores de trasplantes de órganos, así como los pacientes que toman corticoesteroides o inhibidores del factor de necrosis tumoral.[10] La reactivación de la infección latente se produce en pacientes que tienen una inmunidad celular deficiente, como demuestra la aparición de histoplasmosis en personas inmunodeprimidas que crecieron en la zona endémica, pero que no han regresado a ella durante años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Histoplasmosis pulmonar aguda

La mayoría de los individuos infectados por *H. capsulatum* son asintomáticos. Los pacientes que desarrollan una infección pulmonar sintomática suelen presentar una enfermedad autolimitada que comienza varias semanas después de la exposición, y se caracteriza por fiebre, escalofríos, fatiga, tos no productiva, molestias torácicas anteriores y mialgias. La radiografía de tórax muestra normalmente un infiltrado lobular parcheado o multilobular y reticulonodular.[11]

La histoplasmosis pulmonar aguda puede ser mortal. En los pacientes que han experimentado una fuerte exposición a *Histoplasma* spp., como podría ocurrir durante la demolición de edificios antiguos o al practicar espeleología en una cueva muy infestada, y en los que están inmunodeprimidos, destacan las fiebres altas en picos, los escalofríos, la postración, la disnea y la tos, y puede producirse un SDRA.

Histoplasmosis pulmonar crónica

La histoplasmosis pulmonar cavitaria crónica es una forma progresiva y a menudo mortal de histoplasmosis que afecta casi exclusivamente a pacientes de edad avanzada con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 76). Los síntomas comprenden fiebre, fatiga, anorexia, pérdida de peso, tos productiva de esputo purulento y hemoptisis. En la radiografía de tórax, los hallazgos habituales son infiltrados unilaterales o bilaterales en los lóbulos superiores con múltiples cavidades y fibrosis extensa en los lóbulos inferiores.

Complicaciones de la histoplasmosis pulmonar

Los ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares con frecuencia se calcifican cuando la infección se resuelve. Años más tarde pueden erosionar el interior de los bronquios, y causar hemoptisis y expectoración de broncolitos. La mediastinitis granulomatosa es un síndrome inhabitual, caracterizado por inflamación y necrosis continuadas de los ganglios linfáticos mediastínicos. Los ganglios hipertrofiados se ven fácilmente en las radiografías de tórax y, en la tomografía computarizada (TC), muestran necrosis central y, en ocasiones, compresión de estructuras adyacentes, como el esófago, las vías respiratorias y los vasos sanguíneos. Aunque los síntomas suelen resolverse sin tratamiento, los síndromes obstructivos pueden ser graves y los ganglios pueden persistir durante años.

La mediastinitis fibrosante es una complicación infrecuente de la histoplasmosis, en la que el huésped reacciona a la infección con una respuesta fibrótica excesiva e inapropiada. Puede producirse obstrucción de las vías respiratorias, la vena cava superior o las arterias y las venas pulmonares, con las consiguientes insuficiencia cardíaca derecha progresiva e insuficiencia respiratoria. La obstrucción bilateral de la vasculatura pulmonar es menos frecuente que la afectación unilateral y se asocia a peor pronóstico. Se observa ensanchamiento mediastínico en las radiografías de tórax, y la TC y la angiografía definen el alcance de la invasión y la obstrucción de las estructuras mediastínicas. La pericarditis (cap. 62) es una manifestación de una reacción inflamatoria local a la histoplasmosis adyacente.

Histoplasmosis diseminada

La histoplasmosis diseminada aguda sintomática se da sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, especialmente en pacientes con sida con recuentos de $CD4^+$ inferiores a 150/µl, así como en pacientes con una neoplasia hematológica, que han recibido un trasplante de órganos o que toman corticoesteroides o inhibidores del factor de necrosis tumoral. Los síntomas y signos comprenden escalofríos, fiebre, anorexia, pérdida de peso, hipotensión, disnea, hepatoesplenomegalia, y lesiones cutáneas y de las membranas mucosas. Pueden observarse pancitopenia, infiltrados pulmonares difusos en la radiografía y la TC de tórax, signos de coagulación intravascular diseminada (cap. 161) e insuficiencia respiratoria aguda.

La histoplasmosis diseminada crónica progresiva es una forma poco común y mortal de histoplasmosis que se da sobre todo en personas de mediana edad a ancianas que no padecen ninguna enfermedad inmunosupresora conocida. La enfermedad se caracteriza por fiebre, sudación nocturna, pérdida de peso, anorexia y fatiga. Los pacientes tienen aspecto de padecer una enfermedad crónica, la hepatoesplenomegalia y las úlceras mucocutáneas son frecuentes, y puede desarrollarse insuficiencia suprarrenal (cap. 208). El aumento de la velocidad de sedimentación y de la concentración de fosfatasa alcalina, la pancitopenia y los infiltrados reticulonodulares difusos en la radiografía y en la TC de tórax son característicos. Los pacientes con esta forma de histoplasmosis suelen tener fiebre de origen desconocido (cap. 259). Deben excluirse la tuberculosis miliar (cap. 299), el linfoma (caps. 171 y 172) y la sarcoidosis (cap. 83).

En la infección diseminada se ha notificado afectación de casi cualquier órgano o sistema. La insuficiencia suprarrenal (cap. 208) debe excluirse en cualquier paciente que presente hipotensión inexplicable, hiponatremia e hiperpotasemia. La TC abdominal muestra glándulas suprarrenales muy aumentadas de tamaño. La afectación del sistema nervioso central se manifiesta en forma de meningitis o de lesiones focales en la resonancia magnética, y es más habitual en pacientes con sida. Las lesiones cutáneas, que también son más frecuentes en pacientes con sida, pueden ser papulares, pustulosas o ulceradas. La endocarditis por *Histoplasma* es una forma infrecuente de infección diseminada.

DIAGNÓSTICO

Identificación del microorganismo

Dado que las manifestaciones clínicas de la histoplasmosis son inespecíficas,[12] el diagnóstico depende de la identificación del microorganismo.[13] La prueba diagnóstica definitiva para la histoplasmosis es el crecimiento del microorganismo en cultivo. Por desgracia, *Histoplasma* spp. puede necesitar hasta 6 semanas para crecer *in vitro.* Para el cultivo son apropiadas muestras de tejido, líquido de lavado broncoalveolar, esputo y sangre. En los pacientes que presentan indicios de diseminación, los hemocultivos se realizan mejor con el sistema de lisis-centrifugación (tubo Isolator); en el material de biopsia de médula ósea y de hígado suele crecer *Histoplasma* en la enfermedad diseminada. Si la histoplasmosis pulmonar es una posible consideración diagnóstica, se debe informar al laboratorio para que utilice un medio especial que reduzca el crecimiento de los hongos comensales en el cultivo de muestras pulmonares. En cuanto se detecta el crecimiento de un moho, las sondas de ADN altamente específicas para *Histoplasma* spp. permiten una rápida identificación del organismo.

Si el paciente presenta enfermedad aguda, debe hacerse una biopsia tisular para detectar las levaduras ovales de 2 a 4 µm con una sola yema características (fig. 308-3), lo que permite establecer un diagnóstico provisional lo antes posible. Las tinciones tisulares habituales no muestran las levaduras; es necesario teñir el material de biopsia con tinciones de metenamina de plata o ácido peryódico de Schiff. En pacientes con enfermedad diseminada, el material de la médula ósea, el hígado, la piel y las lesiones mucocutáneas suele revelar numerosos microorganismos. También se pueden observar los organismos dentro de los neutrófilos en frotis de sangre periférica de pacientes con infección diseminada aguda. En pacientes con histoplasmosis pulmonar crónica

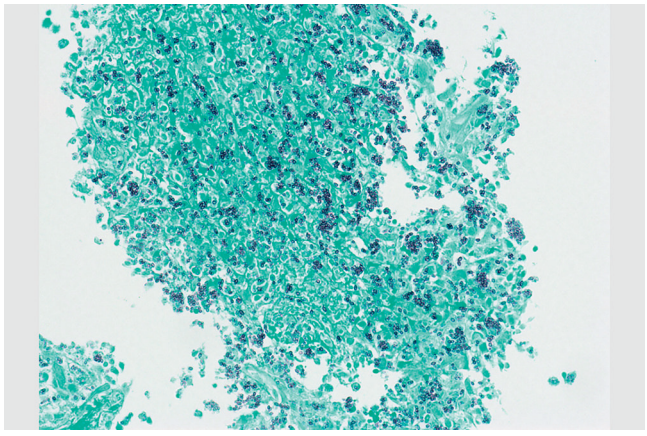

FIGURA 308-3. Biopsia de tejido en un paciente con histoplasmosis. Levadura ovalada distintiva de 2-4 µm, cada una con una sola yema.

o mediastinitis granulomatosa, la biopsia de pulmón o de ganglios linfáticos revela, en ocasiones, la presencia del organismo.

La serología desempeña una función importante en el diagnóstico de las formas tanto agudas como crónicas de la histoplasmosis.[14] Un aumento en 4 veces del título de fijación del complemento o la aparición de una banda M en la prueba de inmunodifusión son altamente indicativos de histoplasmosis. La serología rara vez es útil en pacientes inmunodeprimidos, que muchas veces no generan una respuesta humoral. Dado que las pruebas serológicas no son definitivas en pacientes con linfoadenopatía mediastínica, los resultados siempre deben confirmarse por biopsia de tejidos.

Un inmunoensayo enzimático de *H. capsulatum,* que puede detectar el antígeno polisacárido y detectar el antígeno en orina y suero, es extremadamente útil en pacientes con infección diseminada y/o infección pulmonar aguda. El inmunoensayo en suero es positivo hasta en el 90% de los pacientes con histoplasmosis pulmonar aguda. Casi el 75% de los pacientes que han tenido una exposición intensa y muestran infiltrados pulmonares difusos, y más del 90% de los pacientes con histoplasmosis diseminada presentan una prueba antigénica positiva en la orina. La prueba es menos útil en pacientes con histoplasmosis cavitaria crónica y no es útil en absoluto en casos de mediastinitis granulomatosa o fibrosante. La prueba de PCR puede ser útil si el cultivo y la serología son negativos.

El diagnóstico diferencial de la histoplasmosis pulmonar aguda incluye la neumonía por *Blastomyces* spp., *Mycoplasma pneumoniae* (cap. 293), *Legionella* spp. (cap. 290) y *Chlamydia pneumoniae* (cap. 294). Cuando hay ganglios linfáticos hiliares o mediastínicos hipertrofiados, se debe mantener un alto grado de sospecha de histoplasmosis. El diagnóstico más difícil de diferenciar es el de blastomicosis pulmonar aguda, porque las áreas endémicas se superponen, suele obtenerse una anamnesis comparable de actividades al aire libre y los hallazgos de las radiografías son similares. La presentación clínica y los hallazgos radiológicos de la histoplasmosis pulmonar crónica pueden simular la tuberculosis (cap. 299), otras neumonías fúngicas (especialmente la blastomicosis) y las infecciones por micobacterias no tuberculosas (cap. 300).

La histoplasmosis diseminada es clínicamente indistinguible de la sepsis de cualquier causa bacteriana o viral. En pacientes con sida, el diagnóstico diferencial incluye el citomegalovirus (cap. 347), la infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium* (cap. 300) y la tuberculosis (cap. 299).

TRATAMIENTO

El itraconazol es el fármaco de elección para la histoplasmosis de leve a moderada. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B deben utilizarse como terapia inicial para las infecciones graves y potencialmente mortales. El posaconazol se ha utilizado en menos pacientes, pero parece ser eficaz. El fluconazol es menos activo y debe considerarse como fármaco de segunda línea. Las equinocandinas no son eficaces contra la histoplasmosis.

Histoplasmosis pulmonar

En el caso de la histoplasmosis pulmonar aguda no suele administrarse tratamiento, porque a menudo el diagnóstico no se realiza hasta que los síntomas se han resuelto. Sin embargo, si el paciente permanece sintomático durante al menos 4 semanas, debe administrarse una terapia con itraconazol (solución oral o cápsulas, 200 mg tres veces al día durante 3 días y después una o dos veces al día) durante 6-12 semanas.

Todos los pacientes con histoplasmosis pulmonar grave y todos los pacientes inmunodeprimidos deben tratarse con un antifúngico.[15] Se recomiendan las formulaciones lipídicas de anfotericina B (3-5 mg/kg/día) durante varias semanas hasta que se observe una respuesta, momento en el que puede cambiarse el tratamiento a itraconazol oral (200 mg tres veces al día durante 3 días y, después, 200 mg dos veces al día). Se recomienda un ciclo corto de metilprednisolona bajo orientación experta para los pacientes en los que aparezca dificultad respiratoria asociada a histoplasmosis pulmonar aguda.

Para la histoplasmosis pulmonar crónica debe administrarse terapia antifúngica a todos los pacientes. Se recomienda el itraconazol (200 mg tres veces al día durante 3 días y después dos veces al día durante 12-24 meses). Deben controlarse los niveles de itraconazol en todos los pacientes para garantizar una absorción adecuada y que se alcanzan niveles terapéuticos.

A menudo se administra un ensayo de itraconazol durante 6-12 semanas a los pacientes que tienen mediastinitis granulomatosa sintomática, aunque no hay datos que demuestren que dicha terapia sea eficaz. La resección quirúrgica de los ganglios linfáticos que causan síntomas obstructivos puede ser beneficiosa. La terapia antifúngica no ofrece ningún beneficio para los pacientes que padecen mediastinitis fibrosante. No está indicada la cirugía, que se asocia a mortalidad operatoria elevada. Se han utilizado con éxito endoprótesis intravasculares en pacientes con obstrucción vascular.

Histoplasmosis diseminada

Todos los pacientes con histoplasmosis diseminada sintomática deben recibir tratamiento antifúngico. Los pacientes con enfermedad diseminada aguda que solo tienen síntomas de leves a moderados y muchos pacientes con histoplasmosis diseminada progresiva crónica pueden tratarse con itraconazol (200 mg dos veces al día después de una dosis de carga de 200 mg tres veces al día durante 3 días). Un total de 12 meses de terapia suele ser adecuado, pero los pacientes con enfermedad crónica progresiva pueden necesitar un tratamiento más prolongado.

Los pacientes con histoplasmosis diseminada de moderadamente grave a grave deben tratarse con anfotericina B liposómica (3 mg/kg/día). La terapia puede cambiarse a itraconazol (v. anteriormente) después de que el paciente haya respondido a la anfotericina para completar un total de 12 meses de terapia. Para los pacientes inmunodeprimidos, la terapia con itraconazol (200 mg/día) debe continuar hasta que se resuelva la inmunosupresión. En el caso de los pacientes con sida (cap. 358), la terapia supresora puede interrumpirse con seguridad en pacientes que hayan recibido terapia durante 1 año, estén recibiendo terapia antirretroviral, tengan recuentos de $CD4^+$ superiores a 150 células/µl y presenten una carga viral sanguínea del VIH indetectable durante al menos 6 meses.[16]

Los pacientes con pericarditis (cap. 62) responden rápidamente a los antiinflamatorios sin terapia antifúngica. La afectación hemodinámica, aunque infrecuente, requiere drenaje del líquido pericárdico. Solo ocasionalmente se ha documentado progresión a pericarditis constrictiva.

PREVENCIÓN

La prevención de la histoplasmosis es difícil, porque, en zonas altamente endémicas, la exposición puede producirse sin que la persona lo sepa. Se debe aconsejar a las personas inmunodeprimidas que eviten su presencia en áreas de demolición, la práctica de la espeleología, y la limpieza de edificaciones de granjas y de desvanes. En pacientes con sida, el itraconazol (200 mg/día) es eficaz para prevenir la infección y está indicado para pacientes cuyos recuentos de $CD4^+$ sean inferiores a 150/µl y que vivan en una zona altamente endémica con una tasa de histoplasmosis superior a 10 casos por cada 100 paciente-años. En la actualidad no se recomienda ni la profilaxis primaria ni la secundaria para otros pacientes inmunodeprimidos (p. ej., los receptores de trasplantes de órganos sólidos).

PRONÓSTICO

La histoplasmosis pulmonar aguda suele ser una enfermedad autolimitada. Los pacientes que requieren tratamiento responden, en general, con prontitud a los antifúngicos. Sin embargo, la respuesta de los pacientes con histoplasmosis pulmonar cavitaria crónica suele ser deficiente, en especial a causa de su neumopatía basal grave. La fibrosis mediastínica tiene mal pronóstico, aunque la implantación de endoprótesis intravasculares ha producido mejora en muchos casos.

Los pacientes con histoplasmosis diseminada, incluso los afectados por sida avanzado, suelen responder con rapidez al tratamiento antifúngico. La mayoría de las muertes de pacientes inmunodeprimidos se producen cuando el diagnóstico es tardío. Las personas de edad avanzada con histoplasmosis diseminada progresiva crónica tienen una respuesta terapéutica más lenta, pero generalmente completa.

COCCIDIOIDOMICOSIS

DEFINICIÓN

La coccidioidomicosis es una infección fúngica sistémica provocada por hongos del género *Coccidioides* endémicos de algunas regiones áridas del hemisferio occidental (tabla 308-3).

Organismo patógeno

Coccidioides immitis y *C. posadasii* son hongos dimorfos que se clasifican como Ascomycetes por homología génica ribosómica. En su estado vegetativo, los micelios con tabicaciones verdaderas maduran para producir artroconidios (esporas), que son células individuales de aproximadamente 2-5 µm de diámetro. Después de la infección, un

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 308-3 COCCIDIOIDOMICOSIS: CARACTERÍSTICAS Y TRATAMIENTO

CARACTERÍSTICA	DESCRIPCIÓN
Hongos causales	*Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii*
Distribución geográfica principal	Regiones áridas del hemisferio occidental, que incluyen partes de Arizona, California, Nuevo México y Washington; el oeste de Texas, y partes de América Central y del Sur
Principal vía de contagio	Respiratoria (inhalación de artroconidios)
Principal localización de la enfermedad	Más frecuente en los pulmones; la diseminación a la piel, los huesos, las meninges y otras vísceras es infrecuente, pero grave
Infección oportunista en huéspedes inmunodeprimidos	Neumonía difusa e infecciones generalizadas comunes en pacientes con defectos de linfocitos T o durante la terapia con dosis altas de corticoesteroides o inhibidores del TNF-α
Fármaco de elección en la mayoría de los pacientes	No es necesario ningún antifúngico en la neumonía no complicada; fluconazol o itraconazol en las formas progresivas de infección
Tratamiento alternativo	Anfotericina B (especialmente con neumonía difusa o infecciones rápidamente progresivas), voriconazol, posaconazol, isavuconazol

TNF, factor de necrosis tumoral.

artroconidio aumenta de tamaño para formar una esférula hasta de 75 µm de diámetro, que se somete a una tabicación interna para producir decenas de endosporas. Cuando las esférulas se rompen, se liberan las endosporas y se producen más esférulas en el tejido infectado, o vuelven a convertirse en micelios si se retiran del organismo.

EPIDEMIOLOGÍA

Los microorganismos del género *Coccidioides* pueden recuperarse del suelo en las tierras bajas desérticas de Arizona; el condado de Los Ángeles y el Valle Central de California; partes de otros estados, como Nuevo México, Nevada y Texas,[17,18] y zonas de América Central y del Sur. De forma inesperada, también se han encontrado focos aislados de endemicidad en otros lugares, como en el estado de Washington. La coccidioidomicosis es endémica en las regiones áridas que se caracterizan por precipitaciones modestas, inviernos suaves y baja humedad. No obstante, incluso en las áreas más endémicas, las colonias de hongos están dispersas y ocupan una mínima fracción del total del territorio. Los micelios se multiplican durante los períodos de lluvia y los artroconidios se desarrollan a medida que el suelo se seca. Las tasas de infección son máximas durante los meses secos y, en ocasiones, se acentúan cuando el suelo se ve alterado por tormentas de viento o por equipamientos de construcción. La exposición a balas de algodón contaminado u otros fómites en ocasiones poco frecuentes dan lugar a infección más allá de las regiones endémicas.

En general, el riesgo anual de infección en las áreas más endémicas es del 3%, lo que se traduce en unas 150.000 infecciones nuevas al año. Están aumentando los informes sobre infecciones clínicas en dichas áreas. Por ejemplo, de 1998 a 2016, las infecciones notificadas se multiplicaron por más de 10 en California. Con una exposición inusualmente intensa, como en yacimientos arqueológicos o durante maniobras militares en regiones endémicas, pueden desarrollarse infecciones en la mayoría de los individuos expuestos durante tan solo unos días.

BIOPATOLOGÍA

La inhalación de un solo artroconidio hasta el nivel del bronquíolo terminal puede provocar una infección. La proliferación fúngica engendra una inflamación granulomatosa, que se asocia a esférulas intactas, y una inflamación aguda, que incluye eosinófilos y se asocia a la rotura y la proliferación de esférulas. La neumonía focal se correlaciona a menudo con adenopatía hiliar ipsilateral y, con menor frecuencia, la infección produce aumento de tamaño de los ganglios linfáticos paratraqueales, supraclaviculares y cervicales. Las lesiones que se producen en otras localizaciones son consecuencia de la diseminación hematógena, y la mayoría se hacen evidentes en los 2 años siguientes a la infección inicial.[19] Aunque la diseminación progresiva se produce en menos del 1% de las infecciones, hasta el 8% de las personas con infección autolimitada presentan cicatrices coriorretinianas asintomáticas, lo que indica que la diseminación hematógena subclínica puede ser frecuente. Normalmente, en las semanas siguientes a la infección, la inmunidad duradera mediada por linfocitos T detiene la proliferación del hongo, permite que se resuelva la inflamación y previene la reinfección en el futuro. Sin embargo, la infección se controla sin la esterilización de las lesiones existentes, por lo que la infección latente puede reactivarse, incluso muchos años después, en pacientes con deterioro de la inmunidad celular. Las manifestaciones artríticas y dermatológicas o la infección primaria están mediadas por complejos inmunitarios circulantes u otros fenómenos inmunitarios más que por la diseminación fúngica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Alrededor de dos tercios de las infecciones son asintomáticas[20] y solo se detectan al encontrar hipersensibilidad dérmica a los antígenos coccidioides. Los pacientes que enferman suelen experimentar síndromes pulmonares, que finalmente se autolimitan. Sin embargo, en algunos pacientes se producen complicaciones o formas de infección progresiva, que tienen una amplia variedad de manifestaciones y ocasionan graves problemas terapéuticos.

Infecciones pulmonares primarias

Los síntomas se desarrollan entre los días 5 y 21 después de la exposición. Para los residentes o visitantes recientes del sur de Arizona o del Valle Central de California, la coccidioidomicosis representa aproximadamente el 25% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad. La fiebre, la pérdida de peso, la fatiga, la tos seca y el dolor pleurítico son síntomas frecuentes, pero inespecíficos.[21] La artralgia de múltiples articulaciones sin derrame significativo también es frecuente y se conoce como «reumatismo del desierto». Las manifestaciones cutáneas ocasionales incluyen una erupción maculopapular no pruriginosa de corta duración, eritema multiforme o eritema nudoso. Tanto las lesiones articulares como las cutáneas se resuelven sin destrucción tisular.

Las radiografías de tórax pueden no mostrar anomalías o pueden detectar infiltrados pulmonares, segmentarios o lobulares. La adenopatía hiliar suele ser un hallazgo característico. Pueden producirse derrames pleurales paraneumónicos, que generalmente se resuelven sin intervención. La eosinofilia puede ser un hallazgo destacado en el recuento leucocítico diferencial de la sangre periférica, y la velocidad de sedimentación globular está, en general, elevada. Los síntomas suelen persistir durante muchas semanas antes de que se produzca una clara mejoría, y la enfermedad, especialmente la lasitud, puede durar meses.

Diseminación extrapulmonar

En pacientes con deficiencias en la inmunidad celular, como receptores de trasplantes de órganos sólidos, pacientes que reciben otro tratamiento inmunodepresor, personas con sida o linfoma, y mujeres durante el tercer trimestre de la gestación, la coccidioidomicosis suele diseminarse fuera de los pulmones.[22] Las mutaciones de los genes del interferón γ o del receptor de la interleucina 12 también predisponen a la diseminación. No obstante, la infección diseminada se produce en algunos pacientes sin una enfermedad subyacente evidente y que no manifiestan una mayor sensibilidad a otras infecciones. La infección diseminada es más probable en los hombres que en las mujeres y en personas de determinada ascendencia, como africanos, filipinos o nativos norteamericanos, que en personas de raza blanca. Las localizaciones más comunes de las lesiones diseminadas son la piel (pápulas cutáneas o abscesos subcutáneos); las articulaciones (especialmente la rodilla); los huesos, incluidas las vértebras, y las meninges basales. Estas infecciones pueden producir una o varias lesiones y suelen manifestarse de forma subaguda o crónica. En pacientes con inmunodepresión importante, las infecciones coccidioides pueden ser más fulminantes, con fungemia detectable en hemocultivos y desarrollo de infiltrados pulmonares reticulonodulares difusos. Aunque los riñones y la vejiga urinaria rara vez se ven afectados, puede aislarse *Coccidioides* en muestras de orina concentrada, habitualmente por diseminación focal a la próstata. A diferencia de lo que sucede con la histoplasmosis, el tubo digestivo rara vez se ve afectado en la coccidioidomicosis.

DIAGNÓSTICO

Dado que las manifestaciones clínicas son inespecíficas, el diagnóstico depende de métodos que permitan identificar el organismo. Las pruebas cutáneas de hipersensibilidad de tipo retardado pueden identificar una infección pasada por especies de *Coccidioides,* pero no se puede confiar en ellas para diagnosticar una infección activa en curso.

El diagnóstico se establece de forma definitiva aislando *Coccidioides* spp. en muestras clínicas. En el examen directo de muestras respiratorias o de tejido, las esférulas aparecen como estructuras grandes con paredes refringentes y organización interna; también se observan en las preparaciones histológicas teñidas con hematoxilina-eosina, plata o ácido peryódico de Schiff. La tinción de Gram no detecta las esférulas. En cultivo, el crecimiento micelial suele ser evidente en la primera semana de incubación y la PCR permite una rápida identificación del género. La recuperación de *Coccidioides* spp. a partir de escasas secreciones respiratorias o del líquido cefalorraquídeo de pacientes con meningitis puede resultar difícil. En los pacientes que presentan derrame pleural, los cultivos de las biopsias pleurales suelen dar *Coccidioides* spp.

El diagnóstico presuntivo de la infección coccidioidea suele basarse en la detección de anticuerpos específicos en el suero, que tienen una sensibilidad del 84% y una especificidad del 96%. En las primeras semanas de la infección inicial se detecta un anticuerpo

de tipo precipitina (IgM), generalmente mediante técnicas de inmunodifusión. Más adelante suelen aparecer anticuerpos detectables mediante fijación del complemento (IgG). Sin embargo, estas pruebas pueden ser falsamente negativas hasta en la mitad de los casos durante las primeras semanas de la enfermedad. Cuando se registran en términos cuantitativos, las concentraciones de anticuerpos de fijación del complemento suelen ser más altas en las infecciones más extensas y disminuyen en los pacientes cuyas infecciones están controladas.[23] Las pruebas de PCR pueden ser muy sensibles y específicas cuando están disponibles.[24,25]

Un método importante para diagnosticar la meningitis coccidioide es la detección de antígeno de *Coccidioides* o de anticuerpos fijadores del complemento en el líquido cefalorraquídeo, junto con otras anomalías, como leucocitosis, una concentración elevada de proteínas o una concentración baja de glucosa. La eosinofilia del LCR puede indicar coccidioidomicosis, aunque no siempre está presente.

TRATAMIENTO

El papel de la terapia antifúngica para las infecciones primarias no complicadas es incierto, porque no se sabe si el tratamiento acorta el curso de los síntomas o disminuye la tasa de complicaciones.[26] Sin embargo, el valor del tratamiento está claro para los pacientes con infección progresiva o diseminada.

Puesto que muchas infecciones por coccidioides son crónicas, el tratamiento inicial suele consistir en antifúngicos azólicos orales, como fluconazol o itraconazol.[27] Las respuestas a estos dos medicamentos son similares, pero se prefiere el itraconazol en pacientes con infecciones esqueléticas. Las dosis de estos azoles son de 400 mg/día o mayores, y, por lo general, el tratamiento se suele mantener durante 1 año o más. Se obtienen respuestas satisfactorias en alrededor de dos tercios de los pacientes. El fluconazol es una terapia eficaz para la meningitis coccidioide y ha reducido en gran medida el número de pacientes tratados con anfotericina B intratecal. Desgraciadamente, el cese de la terapia con azoles suele ir seguido de una reaparición de los síntomas, sobre todo en pacientes con meningitis coccidioide. Por ello, los pacientes requieren un tratamiento prolongado, o incluso de por vida, para controlar la actividad de la enfermedad. La escasa evidencia disponible sobre los nuevos antifúngicos azólicos (voriconazol, posaconazol, isavuconazol) indica que también son eficaces en ciertos pacientes y que, a veces, son útiles en infecciones resistentes. La anfotericina B suele preferirse para pacientes con enfermedad rápidamente progresiva o cuando ha fracasado el tratamiento con antifúngicos azólicos. Las dosis diarias oscilan entre 0,4 y 1 mg/kg para la formulación en desoxicolato original, y 5 mg/kg para las nuevas formulaciones lipídicas. Además de los medicamentos antifúngicos, puede ser necesario extirpar quirúrgicamente el tejido necrótico.

Diagnóstico y tratamiento de las complicaciones de la infección pulmonar primaria

El proceso pulmonar primario puede producir diversas secuelas. La más frecuente es la aparición de un nódulo pulmonar (fig. 308-4), que habitualmente mide de 1 a 4 cm y está situado a menos de 5 cm del hilio. A pesar de su naturaleza benigna, los nódulos coccidioides pueden ser motivo de preocupación por su similitud con una masa maligna (caps. 72 y 177). La tomografía por emisión de positrones habitualmente es positiva. El tratamiento suele requerir la aspiración percutánea con aguja o la resección.

Otra consecuencia de la coccidioidomicosis pulmonar es la cavitación del infiltrado, que se produce aproximadamente en el 5% de los casos de neumonía. La mayoría de las cavidades son solitarias y de pared delgada, y están en el lóbulo superior, cerca de la pleura. Ocasionalmente producen dolor, hemoptisis o infiltrados adyacentes. La formación de micetomas o bolas de hongos con *Coccidioides* spp. u otros mohos colonizadores es una complicación de una cavidad coccidioide. Con poca frecuencia, una cavidad se rompe en la cavidad pleural, provocando así un neumotórax, un pioneumotórax o una fístula broncopleural. En muchos casos, esta rotura es el primer síntoma de infección coccidioide, especialmente en hombres jóvenes por lo demás sanos. Un nivel hidroaéreo en el espacio pleural, detectable en la radiografía, a menudo contribuye a diferenciar este problema de un neumotórax espontáneo.

El tratamiento de elección de esta complicación es la pronta resección quirúrgica de la cavidad. La complicación pulmonar menos común es la infección fibrocavitaria persistente que progresa a la afectación de ambos pulmones y requiere largos cursos de terapia antifúngica.

No se ha notificado la transmisión de persona a persona de la infección pulmonar. Las precauciones de aislamiento son innecesarias, incluso en las áreas de cuidados intensivos.

PRONÓSTICO

Después de la resolución de la infección inicial, la mayoría de los pacientes mantienen inmunidad de por vida, y las infecciones después de la reexposición son infrecuentes. Sin embargo, el cese de los síntomas se consigue con frecuencia sin erradicar por completo *Coccidioides*, por lo que la reaparición de la infección original muchos años después del episodio original es un riesgo bien reconocido, especialmente durante cualquier período intercurrente de inmunosupresión profunda. El retratamiento antifúngico de pacientes reumáticos cuyas infecciones por coccidioides se reactivan durante el tratamiento con modificadores de la respuesta biológica y/o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad parece ser seguro en algunos pacientes. En los pacientes en los que no puede resolverse la infección inicial, es típico que la enfermedad tenga una evolución prolongada. Aunque la infección suele ser más debilitante que mortal, puede producirse una insuficiencia respiratoria fulminante. Si no se trata, la meningitis coccidioide es casi siempre mortal en un plazo de 2 años. La meningitis tratada tiene un pronóstico más favorable, pero las complicaciones y las recaídas siguen siendo frecuentes.

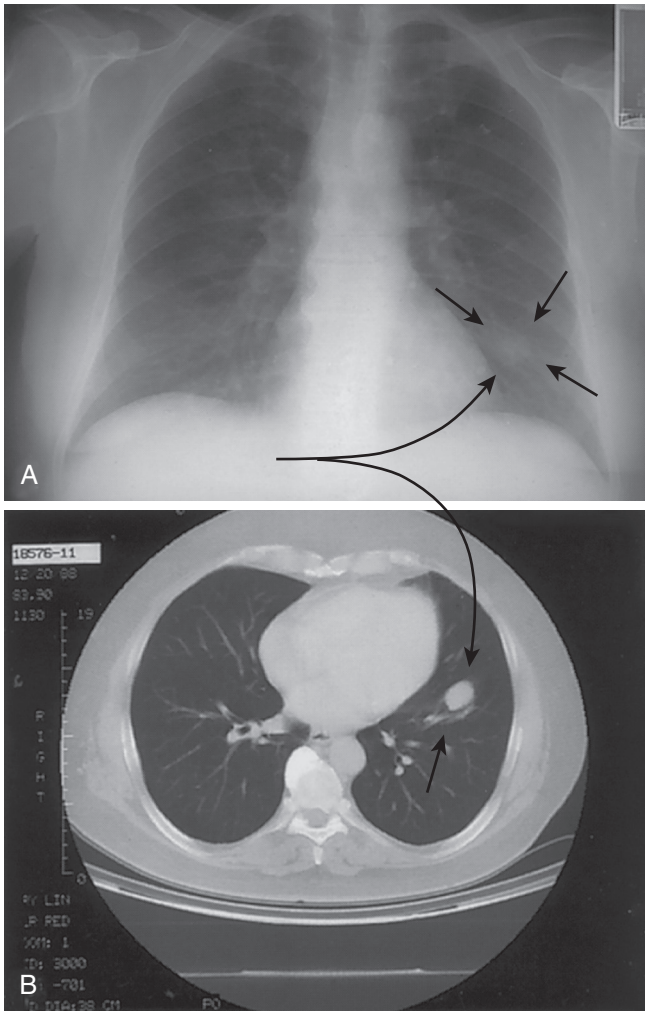

FIGURA 308-4. Coccidioidomicosis. A. Nódulo benigno secundario a coccidioidomicosis *(flechas)*. **B.** Tomografía computarizada del nódulo que se muestra en **A** *(flechas)*.

ESPOROTRICOSIS

DEFINICIÓN

La esporotricosis es una infección subaguda o crónica que suele localizarse en estructuras cutáneas y linfocutáneas, aunque la infección pulmonar, osteoarticular y diseminada se registra en pacientes con estados variables de inmunodeficiencia.

Organismo patógeno

Los hongos del género *Sporothrix* son dimórficos térmicos. En el medio ambiente, a temperaturas que oscilan entre 25 y 35 °C, el organismo existe como moho y produce conidios, que son la forma infecciosa. En los tejidos y con temperaturas de 37 °C, los hongos *Sporothrix* pasan a la fase de levadura.

EPIDEMIOLOGÍA

El género *Sporothrix* se encuentra en todo el mundo en climas de templados a tropicales. El organismo está presente en una amplia variedad de nichos medioambientales, como suelos, musgos esfagnales, heno, madera en descomposición y otros tipos de vegetación. La infección se observa casi exclusivamente en personas cuya vocación, afición o condiciones de vida les ponen en contacto con el organismo en el medio ambiente. La mayoría de los casos de la enfermedad son esporádicos, si bien se han descrito también brotes. Por ejemplo, un extenso brote se extendió durante muchos años en Río de Janeiro, Brasil, principalmente en niños y mujeres que estuvieron expuestos a gatos domésticos infectados.[28]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 308-5. Esporotricosis linfocutánea. La lesión en el punto de inoculación aparece ulcerada. (Tomado de Watanakunakorn C. Photoquiz. *Clin Infect Dis.* 1996;22:765.)

BIOPATOLOGÍA

La infección, que casi siempre se adquiere por inoculación de conidios, permanece localizada en las estructuras cutáneas, subcutáneas y linfáticas inmediatas y contiguas. La inhalación de conidios, que se produce con menos frecuencia, puede provocar esporotricosis pulmonar y, en raras ocasiones, diseminada, normalmente en pacientes inmunodeprimidos. La respuesta típica del huésped a la infección por *Sporothrix* es una reacción mixta neutrofílica y granulomatosa. La inmunidad celular es importante en la contención de la infección. En personas con enfermedades subyacentes, como alcoholismo, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, es más probable que los hongos del género *Sporothrix* afecten a estructuras osteoarticulares y a los pulmones. La diseminación generalizada se desarrolla en personas con sida avanzado, pero es inusual en huéspedes normales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Linfocutáneas

De días a semanas después de la inoculación de los conidios del género *Sporothrix* se desarrolla una lesión papulosa en el sitio de inoculación, que se transforma en nodular y suele ulcerarse (fig. 308-5).[29] El drenaje no es manifiestamente purulento y la lesión no causa dolor intenso. Lesiones similares se producen a lo largo de la distribución linfática proximal a la lesión primaria. Lesiones cutáneas fijas verrugosas o ulcerosas no presentan extensión linfática. El diagnóstico diferencial de la esporotricosis linfocutánea incluye las infecciones por *Nocardia* (cap. 306), las infecciones por micobacterias atípicas (especialmente *Mycobacterium marinum;* cap. 300), las infecciones por *Leishmania braziliensis* (cap. 319) y la tularemia (cap. 287).

Viscerales y osteoarticulares

La esporotricosis pulmonar se da con mayor frecuencia en hombres de mediana edad que padecen una enfermedad pulmonar crónica y un trastorno por consumo de alcohol. Son síntomas habituales fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, fatiga, disnea, tos, esputo purulento y hemoptisis. La radiografía de tórax muestra cavidades en los lóbulos superiores, unilaterales o bilaterales, con cantidad variable de fibrosis y lesiones nodulares. La enfermedad imita a la tuberculosis de reactivación (cap. 299).

La esporotricosis osteoarticular se da más a menudo en hombres de mediana edad y con mayor frecuencia en pacientes con trastorno por consumo de alcohol. Las articulaciones más habitualmente afectadas son la rodilla, el codo, la muñeca y el tobillo. Se han referido casos de bursitis aislada, tenosinovitis y síndrome de compresión nerviosa. La infección osteoarticular puede seguir a una inoculación local o ser secundaria a una diseminación hematógena.

La esporotricosis diseminada, que se manifiesta como lesiones cutáneas ulcerosas generalizadas con o sin afectación visceral, es infrecuente. La mayoría de los casos se han registrado en pacientes con infección avanzada por el VIH.

DIAGNÓSTICO

El crecimiento de hongos del género *Sporothrix* en los cultivos de material aspirado de una lesión, una muestra de biopsia tisular, esputo o líquido corporal es el método más eficaz de establecer el diagnóstico de esporotricosis. El crecimiento de la fase de moho del microorganismo suele ser evidente a los pocos días. El examen histopatológico del material de biopsia revela un proceso mixto granulomatoso y piógeno. Sin embargo, los organismos están presentes a veces en pequeñas cantidades y a menudo no se visualizan. Las pruebas de PCR en un laboratorio fúngico de referencia pueden confirmar el diagnóstico. La serología es menos útil.

TRATAMIENTO

Dado que la esporotricosis suele ser una infección localizada de subaguda a crónica, se prefieren los antifúngicos orales. La anfotericina B se reserva para las infecciones graves.[30] El itraconazol es el fármaco de elección para la forma linfocutánea. La dosis habitual es de 200 mg al día y el tratamiento debe continuar durante varias semanas después de que hayan desaparecido todas las lesiones, generalmente durante entre 3 y 6 meses en total. La solución saturada de yoduro potásico (SSKI) puede utilizarse para tratar la esporotricosis en entornos con pocos recursos, pero actualmente tiene un papel limitado. La dosis inicial es de 5 a 10 gotas tres veces al día en agua o zumo, aumentándola durante varias semanas hasta un máximo de 40 a 50 gotas tres veces al día. La SSKI tiene diversos efectos secundarios, como inflamación de las glándulas salivales, sabor metálico, exantema y fiebre, y su única ventaja es un bajo coste. El fluconazol es menos eficaz que el itraconazol, aunque a veces se administra en dosis de 400 a 800 mg/día. El posaconazol se ha utilizado con éxito bajo la orientación de expertos en unos pocos pacientes con esporotricosis. El isavuconazol parece tener una actividad limitada y el voriconazol no es activo contra *Sporothrix* spp.

La esporotricosis osteoarticular y pulmonar suelen tratarse con itraconazol (200 mg dos veces al día durante 12 meses). Puede ser necesaria una terapia más prolongada en función de la extensión de la enfermedad. Otros azoles son menos eficaces, y la SSKI es ineficaz para estas manifestaciones.

En los pacientes con esporotricosis pulmonar grave debe utilizarse una formulación lipídica de anfotericina B en dosis de 3 a 5 mg/kg/día como tratamiento inicial. Cuando se produce la mejoría, puede pasarse al itraconazol. Una formulación lipídica de anfotericina B (3-5 mg/kg diarios) es el fármaco de elección para la esporotricosis diseminada. Cuando el paciente está estabilizado, el tratamiento puede cambiarse a itraconazol (200 mg dos veces al día). Los pacientes con esporotricosis diseminada e infección por el VIH deben seguir un tratamiento indefinido con itraconazol (200 mg/día).

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con esporotricosis cutánea y linfocutánea es excelente. Casi todos ellos se curan. Las formas extracutáneas de la enfermedad no responden bien al tratamiento, en parte por el retraso en el diagnóstico y en parte por enfermedades subyacentes que a menudo se registran en quienes padecen este tipo de micosis. El pronóstico de la esporotricosis diseminada en pacientes con infección por el VIH es menos favorable, pero ha mejorado en los últimos años gracias a una terapia antirretroviral eficaz.

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

DEFINICIÓN

La paracoccidioidomicosis (blastomicosis sudamericana) es una micosis subaguda o crónica, endémica en Centroamérica y Sudamérica. La enfermedad se caracteriza principalmente por lesiones cutáneas, pulmonares y de las mucosas, aunque también se produce enfermedad diseminada.[31]

Organismo patógeno

Paracoccidioides spp. son hongos dimórficos térmicamente. En el medioambiente, con temperaturas inferiores a 35 °C, el organismo crece en forma de moho. En los tejidos y a 37 °C *in vitro* adopta forma de levadura, con múltiples células hijas de base estrecha unidas a la célula madre.

EPIDEMIOLOGÍA

El género *Paracoccidioides* solo existe en áreas húmedas de América Central y del Sur. Más del 80% de los casos se producen en Brasil. El presunto nicho ecológico se encuentra en los suelos. La enfermedad es más prevalente en hombres de mediana edad y ancianos de áreas rurales. Aunque es característico que la enfermedad se desarrolle en una etapa avanzada de la vida, es probable que la exposición inicial tenga lugar muchos años antes. Los casos observados en regiones fuera de Centroamérica y Sudamérica se han relacionado con residencia previa en el área endémica.

BIOPATOLOGÍA

La paracoccidioidomicosis se desarrolla tras la inhalación de conidios aerosolizados presentes en el medioambiente. Una vez en los alvéolos, la fase de micelio da paso a la fase de levadura. En la mayoría de los pacientes, las manifestaciones de la enfermedad no se desarrollan en el momento de la infección inicial. Parece que el mecanismo de defensa principal del huésped contra *P. brasiliensis* es la inmunidad celular. El cuadro histopatológico incluye respuestas de neutrófilos y granulomas. La paracoccidioidomicosis en pacientes con el VIH avanzado y en otros pacientes inmunodeprimidos se manifiesta como una infección diseminada generalizada. La reactivación de la infección latente adquirida años antes es la presunta patogenia de la mayoría de los casos de paracoccidioidomicosis en su forma adulta crónica y de los casos que aparecen años después de que el paciente haya abandonado la zona endémica.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Schwartz IS, Kauffman CA. Blastomycosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41:31-41.
2. Thompson 3rd GR, Le T, Chindamporn A, et al. Global guideline for the diagnosis and management of the endemic mycoses: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:e364-74.
3. Benedict K, Gibbons-Burgener S, Kocharian A, et al. Blastomycosis surveillance in 5 states, United States, 1987-2018. *Emerg Infect Dis*. 2021;27:999-1006.
4. Schwartz IS, Muñoz JF, Kenyon CR, et al. Blastomycosis in Africa and the Middle East: a comprehensive review of reported cases and reanalysis of historical isolates based on molecular data. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e1560-9.
5. McBride JA, Sterkel AK, Matkovic E, et al. Clinical manifestations and outcomes in immunocompetent and immunocompromised patients with blastomycosis. *Clin Infect Dis*. 2021;72:1594-602.
6. Linder KA, Kauffman CA, Miceli MH. Blastomycosis: a review of mycological and clinical aspects. *J Fungi (Basel)*. 2023;9:117.
7. Mazi PB, Rauseo AM, Spec A. Blastomycosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35:515-30.
8. Wiederhold NP, Schwartz IS, Patterson TF, et al. Variability of hydroxy-itraconazole in relation to itraconazole bloodstream concentrations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65:e02353-20.
9. Rush B, Lother S, Paunovic B, et al. Outcomes with severe blastomycosis and respiratory failure in the United States. *Clin Infect Dis*. 2021;72:1603-7.
10. Tobon AM, Gomez BL. Pulmonary histoplasmosis. *Mycopathologia*. 2021;186:697-705.
11. Staffolani S, Buonfrate D, Angheben A, et al. Acute histoplasmosis in immunocompetent travelers: a systematic review of literature. *BMC Infect Dis*. 2018;18:1-14.
12. Benedict K, Beer KD, Jackson BR. Histoplasmosis-related healthcare use, diagnosis, and treatment in a commercially insured population, United States. *Clin Infect Dis*. 2020;70:1003-10.
13. Toscanini MA, Nusblat AD, Cuestas ML. Diagnosis of histoplasmosis: current status and perspectives. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2021;105:1837-59.
14. Hage CA, Carmona EM, Epelbaum O, et al. Microbiological laboratory testing in the diagnosis of fungal infections in pulmonary and critical care practice. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:535-50.
15. Arauz AB, Papineni P. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35:471-91.
16. Perez F, Caceres DH, Ford N, et al. Summary of guidelines for managing histoplasmosis among people living with HIV. *J Fungi (Basel)*. 2021;7:134.
17. McCotter OZ, Benedict K, Engelthaler DM, et al. Update on the epidemiology of coccidioidomycosis in the United States. *Med Mycol*. 2019;57:S30-40.
18. Boro R, Iyer PC, Walczak MA. Current landscape of coccidioidomycosis. *J Fungi (Basel)*. 2022;8:413.
19. Bays DJ, Thompson GR, Reef S, et al. Natural history of disseminated coccidioidomycosis: examination of the Veterans Affairs-Armed Forces Database. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e3814-9.
20. Carey A, Gorris ME, Chiller T, et al. Epidemiology, clinical features, and outcomes of coccidioidomycosis, Utah, 2006-2015. *Emerg Infect Dis*. 2021;27:2269-77.
21. Johnson RH, Sharma R, Kuran R, et al. Coccidioidomycosis: a review. *J Investig Med*. 2021;69:316-23.
22. Bays DJ, Thompson 3rd GR. Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35:453-69.
23. McHardy IH, Dinh BN, Waldman S, et al. Coccidioidomycosis complement fixation titer trends in the age of antifungals. *J Clin Microbiol*. 2018;56:e01318-18.
24. Kassis C, Durkin M, Holbrook E, et al. Advances in diagnosis of progressive pulmonary and disseminated coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. 2021;72:968-75.
25. Chaturvedi S, Victor TR, Marathe A, et al. Real-time PCR assay for detection and differentiation of Coccidioides immitis and Coccidioides posadasii from culture and clinical specimens. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15:e0009765.
26. Galgiani JN, Blair JE, Ampel NM, et al. Treatment for early, uncomplicated coccidioidomycosis: what is success? *Clin Infect Dis*. 2020;70:2008-12.
27. Crum NF. Coccidioidomycosis: a contemporary review. *Infect Dis Ther*. 2022;11:713-42.
28. Alvarez CM, Oliveira MME, Pires RH. Sporotrichosis: a review of a neglected disease in the last 50 years in Brazil. *Microorganisms*. 2022;10:2152.
29. Pereira MA, Freitas RJ, Nascimento SB, et al. Sporotrichosis: a clinicopathologic study of 89 consecutive cases, literature review, and new insights about their differential diagnosis. *Am J Dermatopathol*. 2020;42:751-5.
30. García Carnero LC, Lozoya Pérez NE, González Hernández SE, et al. Immunity and treatment of sporotrichosis. *J Fungi (Basel)*. 2018;4:1-14.
31. Hahn Jr RC, Hagen F, Mendes RP, et al. Paracoccidioidomycosis: current status and future trends. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35:e0023321.
32. Queiroz-Telles FV, Pecanha Pietrobom PM, Rosa Junior M, et al. New insights on pulmonary paracoccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41:53-68.
33. Peçanha PM, Peçanha-Pietrobom PM, Grão-Velloso TR, et al. Paracoccidioidomycosis: what we know and what is new in epidemiology, diagnosis, and treatment. *J Fungi (Basel)*. 2022;8:1098.
34. do Carmo Silva L, de Oliveira AA, de Souza DR, et al. Overview of antifungal drugs against paracoccidioidomycosis: how do we start, where are we, and where are we going? *J Fungi (Basel)*. 2020;6:300.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Paracoccidioidomicosis aguda-subaguda (juvenil)

La forma aguda-subaguda de la paracoccidioidomicosis, que se da en menos del 10% de los pacientes, es una enfermedad del sistema reticuloendotelial con diseminación generalizada al hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y la médula ósea. Los pacientes menores de 30 años suelen padecer esta forma de paracoccidioidomicosis, pero los adultos mayores, especialmente los pacientes inmunodeprimidos, también pueden manifestar este tipo de enfermedad rápidamente progresiva. En pacientes con infección por el VIH avanzada se produce una rápida progresión con múltiples lesiones cutáneas, linfoadenopatía, hepatoesplenomegalia y afectación pulmonar hipoxémica.

Paracoccidioidomicosis crónica (del adulto)

La paracoccidioidomicosis crónica, que progresa lentamente a lo largo de muchos años, es la forma que se observa en más del 90% de los pacientes. La afectación pulmonar es prominente, y clínicamente imita a la tuberculosis (cap. 299) y a otras neumonías fúngicas crónicas.[32] Radiográficamente, se observan lesiones nodulares, intersticiales o cavitarias, normalmente en los campos pulmonares medio e inferior. Muchos pacientes también presentan lesiones ulcerosas o nodulares de las mucosas, principalmente en los orificios nasales anteriores, la cavidad oral y la laringe; estas lesiones son lentamente destructivas y pueden provocar disfonía y estenosis de las vías respiratorias. Las lesiones cutáneas, sobre todo en la cara, también son frecuentes y pueden ser papulosas, nodulares, ulcerosas o de tipo placa. Las lesiones mucocutáneas deben diferenciarse de la leishmaniosis mucocutánea y del carcinoma espinocelular. La afectación suprarrenal se ha notificado en más del 90% de los casos mortales en la autopsia, pero la insuficiencia suprarrenal (cap. 208) solo se observa clínicamente aproximadamente en la mitad de los casos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de la paracoccidioidomicosis se establece mediante el crecimiento de *Paracoccidioides* en cultivo. El organismo puede necesitar hasta 4 semanas para crecer. En pacientes gravemente enfermos, tanto el examen directo de líquidos corporales, esputo o material purulento, tratados con hidróxido de potasio o tinción fluorescente con calcoflúor, como el examen histopatológico de muestras tisulares para biopsia ofrecen la posibilidad de establecer un diagnóstico provisional. El aspecto característico de *Paracoccidioides* consiste en células de levadura de paredes gruesas que tienen múltiples células hijas de levadura pequeñas, adheridas circunferencialmente y de base estrecha, lo que constituye una imagen morfológica distintiva comparada con el timón de un barco. Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa pueden ser útiles en muestras de tejidos.[33]

En áreas endémicas se dispone de diversas pruebas de inmunodifusión, enzimoinmunoanálisis y de fijación del complemento, aunque su sensibilidad y especificidad varían sensiblemente. La prueba de inmunodifusión parece ser la más útil.

TRATAMIENTO

El fármaco de elección para el tratamiento de la paracoccidioidomicosis es el itraconazol (200 mg/día durante 6-9 meses para la enfermedad leve y durante 12-18 meses para la enfermedad moderada).[34] El voriconazol es tan eficaz como el itraconazol cuando se utiliza bajo orientación experta, y unos pocos estudios informan del uso satisfactorio del posaconazol y el isavuconazol. El fluconazol es menos eficaz y no debe ser utilizado. Las sulfonamidas pueden utilizarse para tratar la paracoccidioidomicosis de forma económica, pero las tasas de recaída son más elevadas que con los azoles. La anfotericina B es eficaz, pero rara vez se utiliza, salvo bajo la orientación de expertos en pacientes inmunodeprimidos que presenten una enfermedad diseminada potencialmente mortal. La mayoría de los pacientes con el VIH avanzado han sido tratados con anfotericina B como terapia inicial, seguida de una terapia supresora de por vida con itraconazol o trimetoprim-sulfametoxazol bajo la orientación de expertos.

PRONÓSTICO

Los pacientes con paracoccidioidomicosis presentan una excelente respuesta al tratamiento antifúngico. Las personas con afectación pulmonar extensa en el momento del diagnóstico están expuestas a alto riesgo de fibrosis progresiva a pesar del tratamiento antifúngico.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

309

CRIPTOCOCOSIS

SHARON C-A CHEN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La criptococosis se da con mayor frecuencia en personas inmunodeprimidas, especialmente en individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH; cap. 358). La meningoencefalitis es la manifestación clínica más común, pero también pueden verse afectados los pulmones y otros órganos.[1]

Organismo patógeno

Cryptococcus neoformans y, con mucha menos frecuencia, *Cryptococcus gattii* son las especies predominantes de *Cryptococcus* que causan infecciones en los seres humanos. En el ambiente, *Cryptococcus* spp. están presentes como levaduras con una cápsula mínima y se transforman fácilmente en aerosoles que se inhalan. En el tejido humano, las levaduras están envueltas por una gran cápsula de polisacáridos, que constituye un importante factor de virulencia. *C. neoformans* se encuentra en el suelo y crece bien en los excrementos aviares que tienen un alto contenido en nitrógeno.

EPIDEMIOLOGÍA

Antes de la disponibilidad generalizada de la terapia antirretroviral, la criptococosis se producía en el 5 al 10% de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida; cap. 357), especialmente en pacientes cuyo recuento de CD4 era inferior a 50 células/μl. La criptococosis es menos frecuente ahora en los países desarrollados, pero sigue siendo muy común en África,[2] donde se calcula que la prevalencia entre los pacientes infectados por el VIH alcanza el 30%.

C. neoformans se observa en todo el mundo. *C. gattii* está más restringido geográficamente,[3] pero su distribución ha ido aumentando más allá de Australia y el Sudeste Asiático, donde su nicho ecológico es el eucalipto, hasta Brasil, el noroeste del Pacífico y otras zonas de Norteamérica. Otras especies de criptococos raramente causan enfermedad humana.[4]

En la población sin sida, la criptococosis es una infección oportunista frecuente en los pacientes que han recibido un trasplante de un órgano sólido, han sido tratados con corticoesteroides u otras terapias inmunodepresoras, o tienen enfermedades subyacentes, como neoplasias malignas, diabetes mellitus, insuficiencia renal, cirrosis o neumopatía crónica. Raramente, la infección se ha transmitido de donantes de órganos sólidos infectados a receptores de órganos.[5] En algunos pacientes, el único factor de riesgo parece ser la edad avanzada, y aproximadamente el 20% de los pacientes sin el VIH infectados por *C. neoformans* no tienen ninguna enfermedad subyacente conocida. En comparación, alrededor del 40 de los casos de *C. gattii* se dan en huéspedes aparentemente normales.[6]

BIOPATOLOGÍA

El organismo se inhala del ambiente y causa inicialmente una infección pulmonar. La principal defensa del huésped en esta fase es la fagocitosis dependiente del complemento, y la muerte por macrófagos y neutrófilos. Los linfocitos citolíticos naturales tienen también la capacidad de destruir el microorganismo. Sin embargo, en último término, la inmunidad mediada por los linfocitos T es el principal determinante del huésped que limita la replicación de *C. neoformans*. En la mayoría de los huéspedes normales, la infección permanece localizada en los pulmones y no causa infección sintomática, pero es probable que existan algunos organismos en forma de granulomas subpleurales amurallados en muchos individuos que han sufrido una infección pulmonar.

Si el huésped desarrolla inmunodepresión, el microorganismo puede entonces reactivarse y diseminarse a otras localizaciones. *C. neoformans* es claramente neurótropo y la principal manifestación es una meningoencefalitis. Sin embargo, la diseminación a muchos órganos es probable, especialmente en pacientes cuya inmunidad de linfocitos T es deficiente.

Los factores de virulencia de *C. neoformans* incluyen la cápsula, que requiere la opsonización para una fagocitosis eficaz, y la producción de melanina, que permite al organismo resistir la muerte intracelular. Estos dos factores pueden ayudar a explicar la virulencia del organismo una vez que ha alcanzado el sistema nervioso central (SNC). Los niveles de anticuerpos y complemento son bajos en el cerebro, por lo que la fagocitosis del organismo es mínima. El tejido cerebral proporciona altas concentraciones de sustratos, como las catecolaminas, para los sistemas enzimáticos fenoloxidasa del organismo que producen melanina, ayudando así a su supervivencia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección del sistema nervioso central

La manifestación más común de la criptococosis es la infección del SNC, que suele ser una meningoencefalitis de subaguda a crónica. Los pacientes suelen tener cefalea[7] cada vez más intensa durante un período de semanas, aunque algunos la tienen durante varios días. Otros síntomas y signos son rigidez de la nuca, letargo, cambios de la personalidad, confusión, anomalías visuales (fotofobia, diplopía, disminución de la agudeza visual, edema papilar, parálisis de nervios motores oculares extrínsecos), náuseas y vómitos.[8] Con menor frecuencia se produce hipoacusia, ataxia y convulsiones. La fiebre solo está presente aproximadamente en el 50% de los pacientes. Los ancianos con meningitis criptocócica pueden presentar deterioro cognitivo sin otros hallazgos neurológicos. Los pacientes con sida presentan a menudo síntomas sutiles en el SNC, pero suelen tener fiebre y otros síntomas constitucionales, así como signos de diseminación sistémica que se desarrollan rápidamente.

Infección pulmonar

En los pacientes no infectados por el VIH, el factor de riesgo subyacente más frecuente de la infección criptocócica pulmonar[9] es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 76), seguida por el uso de corticoesteroides y ser receptor de un trasplante de órgano sólido. En algunos pacientes, *C. neoformans* puede simplemente colonizar las vías respiratorias; en otros, la infección sintomática, que se manifiesta por fiebre, tos y disnea, requiere tratamiento con un antifúngico. La lesión típica observada en la criptococosis pulmonar es un nódulo con base pleural. Sin embargo, en la criptococosis pulmonar también se han observado neumonitis parcheada, lesiones nodulares múltiples, lesiones cavitadas, lesiones con aspecto de masa e infiltrados pulmonares difusos. Es probable que los pacientes con infección por el VIH avanzada presenten infiltrados difusos que pueden evolucionar rápidamente a una insuficiencia respiratoria aguda (cap. 90).

Afectación de otros órganos

C. neoformans puede infectar la mayoría de los órganos en el curso de una infección diseminada, especialmente en pacientes con sida (cap. 358). Las lesiones cutáneas constituyen un indicio prominente de diseminación, aunque la criptococosis cutánea aislada puede ocurrir en receptores de trasplantes de órganos, así como en huéspedes inmunocompetentes. Se han descrito pápulas que se asemejan al molusco contagioso (cap. 406) o a un exantema acneiforme, nódulos, úlceras, placas, fístulas supurantes y celulitis. Puede producirse afectación focal en la próstata y en otros órganos del aparato genitourinario, en estructuras osteoarticulares, la mama, el ojo, la laringe, y otras estructuras de la cabeza y el cuello. Se ha observado que la próstata, en particular, es un «santuario» a partir del cual pueden diseminarse posteriormente los microorganismos.

DIAGNÓSTICO

La prueba de aglutinación de látex para el antígeno polisacárido criptocócico (CrAg) es una prueba diagnóstica muy sensible y específica. El CrAg es positivo en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en casi el 100%[10] y en el suero en cerca del 75% de los pacientes que padecen meningitis.[11] En los pacientes con sida, el CrAg en suero casi siempre es positivo y constituye una herramienta de cribado excelente.[12] En estos pacientes, los títulos en LCR y en suero están muy elevados por la enorme cantidad de microorganismos. En pacientes sin sida que tienen criptococosis pulmonar, la prueba de CrAg es positiva solo en el 25-50% de los casos. Son infrecuentes los resultados falsamente positivos de la prueba de CrAg, que, sin embargo, se han notificado en pacientes con infección por *Trichosporon asahii,* por reacción cruzada de los antígenos compartidos por ambos hongos.

Una opción en el punto de atención es la inmunocromatografia para detectar el antígeno polisacárido criptocócico en un ensayo de tira reactiva que puede realizarse en suero o LCR. Esta técnica es tan sensible y específica como la prueba de CrAg clásica, incluso en la infección pulmonar aislada.

Se realiza el diagnóstico de criptococosis cuando la levadura crece en cultivo. Las muestras apropiadas para el cultivo incluyen LCR, sangre, esputo, material de lesiones cutáneas y otros líquidos o tejidos corporales que parezcan estar infectados. El organismo crece en varios días en la mayoría de los medios estándares con agar. La mayoría de los sistemas automatizados de hemocultivo permiten el crecimiento rápido de *C. neoformans,* así como de *C. gattii*. La visualización de la cápsula y la realización de algunas pruebas sencillas diferencian a los criptococos de otras levaduras. La biopsia tisular muestra la levadura de 5 a 10 µm rodeada por la cápsula. Puede efectuarse el diagnóstico definitivo de criptococosis con tinción de mucicarmín, que tiñe selectivamente la cápsula polisacárida de color rosa oscuro. En el LCR u otros líquidos corporales, la preparación de tinta china resulta útil, porque visualiza las células de levadura en gemación rodeadas de una gran cápsula; sin embargo, un resultado negativo no excluye el diagnóstico de criptococosis (sensibilidad del 50% aproximadamente en la meningoencefalitis criptocócica).

Punción lumbar

En todos los pacientes inmunodeprimidos que tengan criptococosis pulmonar y en todos los pacientes que tengan cualquier síntoma del SNC se debe realizar una punción lumbar para asegurarse de que no haya meningitis. Hay controversia sobre si los huéspedes normales con criptococosis pulmonar aislada y negatividad de las pruebas de antígenos séricos precisan una punción lumbar.

La presión de apertura en la punción lumbar puede ser elevada. El LCR de los pacientes con meningitis criptocócica presenta normalmente un aumento del número de leucocitos (pero rara vez > 500/µl), un predominio de linfocitos (aunque los neutrófilos son a veces prominentes al principio del curso), un nivel elevado de proteínas y un nivel de glucosa disminuido. Los pacientes con sida tienen la mayoría de las veces un estudio normal o alteraciones tan solo ligeras como consecuencia del profundo defecto de su respuesta inmunitaria. Todos los pacientes con sida que padezcan cefalea deben someterse a una prueba de CrAg o de inmunocromatografía, y a un cultivo del LCR, independientemente de que su recuento celular, su nivel de proteínas o su nivel de glucosa en LCR sean normales. Especialmente en los pacientes con sida, la presión de apertura del LCR extremadamente alta (> 350 mmH_2O) se ha asociado a malos resultados y debe reducirse de forma agresiva.

Pruebas de imagen

En todos los pacientes con meningitis criptocócica se debe efectuar una tomografía computarizada o una resonancia magnética craneal para buscar lesiones con efecto de masa y valorar el tamaño ventricular. La cuestión de si los huéspedes sanos con criptococosis pulmonar aislada requieren un estudio cerebral de imagen debe sopesarse en cada caso. La hidrocefalia obstructiva es infrecuente, y cualquier aumento de la presión intracraneal suele asociarse a ventrículos de tamaño normal y se debe a un bloqueo en las vellosidades aracnoideas o a un aumento del edema cerebral (o ambos), quizá relacionado con el efecto osmótico de la cápsula de polisacáridos.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la infección criptocócica requiere una terapia antifúngica adecuada, pero también una cuidadosa atención a las complicaciones locales.[13]

Infección del sistema nervioso central

Tratamiento antifúngico

En la población con sida, las recomendaciones actuales son administrar una terapia de inducción con desoxicolato de anfotericina B intravenoso, de 0,7 a 1 mg/kg diarios, combinado con flucitosina oral, 100 mg/kg diarios administrados en cuatro dosis divididas durante al menos 2 semanas, seguida de una terapia de consolidación con fluconazol oral, 400 mg diarios durante un mínimo de 8 semanas, y después una terapia supresora con fluconazol, 200 mg diarios durante 6-12 meses. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B se utilizan cada vez más, porque son menos nefrotóxicas, aunque a menudo no están disponibles en los países en desarrollo. Por ejemplo, una dosis única de anfotericina B liposómica (10 mg/kg) más 14 días de flucitosina (100 mg/kg/día) y fluconazol (1.200 mg/día) durante 10 días es tan buena como un ciclo más largo de anfotericina.[A1] El tratamiento de inducción con anfotericina B (1 mg/kg/día durante 4 semanas) más flucitosina (100 mg/kg/día durante 2 semanas) también se asocia a una mejora de la supervivencia en los pacientes VIH-positivos con meningitis criptocócica, en comparación con la anfotericina B sola o con el fluconazol (400 mg dos veces al día durante 2 semanas).[A2] A diferencia de lo que ocurre en la meningitis bacteriana, la dexametasona complementaria no es beneficiosa y parece ser perjudicial para los pacientes infectados por el VIH.

En los pacientes sin sida, el curso del tratamiento puede ser más corto. La terapia antifúngica con una combinación de anfotericina B y flucitosina durante 6 semanas es preferible a la anfotericina B sola durante 10 semanas. El fluconazol en dosis altas (800 mg/día) más flucitosina puede ser otra alternativa.[14]

En los pacientes seropositivos, los regímenes más cortos y los que utilizan anfotericina B con fluconazol o flucitosina con fluconazol[A3] son alternativas menos eficaces, pero razonables, cuando no se dispone del régimen preferido de anfotericina B más flucitosina. Por ejemplo, 1 semana de anfotericina B (1 mg por kilogramo y día) más flucitosina (100 mg por kilogramo y día) y 2 semanas de fluconazol (1.200 mg por día) más flucitosina son eficaces como terapia de inducción[A4] y pueden utilizarse para tratar la meningitis criptocócica en entornos con recursos limitados.

Los informes de casos apoyan el uso de voriconazol y posaconazol (cap. 307) para el tratamiento de rescate de la meningitis criptocócica. Si no se pueden emplear otros azoles, estas parecen ser alternativas razonables. Las equinocandinas no son eficaces frente a *C. neoformans* y no deben utilizarse.

Se recomienda la terapia supresora con fluconazol durante 6-12 meses en los receptores de trasplantes. La terapia supresora (p. ej., fluconazol 200 mg al día) puede interrumpirse en pacientes con el VIH que hayan recibido una terapia antifúngica durante 12 meses, que tengan recuentos de $CD4^+$ superiores a 100/µl y cuya carga viral del VIH sea indetectable con la terapia antirretroviral.

Aumento de la presión intracraneal

El aumento de la presión intracraneal, que es una de las causas de muerte prematura por meningitis criptocócica, requiere un diagnóstico y un tratamiento agresivos tanto en los pacientes con sida como en los que no lo tienen. El tratamiento para mejorar las tasas de supervivencia incluye la punción lumbar diaria o la colocación de un drenaje lumbar temporal o una ventriculostomía

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Zavada S, Baddley JW. Cryptococcosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41:69-79.
2. Rajasingham R, Govender NP, Jordan A, et al. The global burden of HIV-associated cryptococcal infection in adults in 2020: a modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:1748-55.
3. Montoya MC, Magwene PM, Perfect JR. Associations between *cryptococcus* genotypes, phenotypes, and clinical parameters of human disease: a review. *J Fungi (Basel)*. 2021;7:260.
4. Cano EJ, Yetmar ZA, Razonable RR. *Cryptococcus* species other than *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*: are they clinically significant? *Open Forum Infect Dis*. 2020;7:ofaa527.
5. Penumarthi LR, La Hoz RM, Wolfe CR, et al. *Cryptococcus* transmission through solid organ transplantation in the United States: a report from the Ad Hoc Disease Transmission Advisory Committee. *Am J Transplant*. 2021;21:1911-23.
6. Baddley JW, Chen SC-A, Huisingh C, et al. MSG07: an international study comparing epidemiology and outcomes of patients with *Cryptococcus neoformans* or *Cryptococcus gattii* infections. *Clin Infect Dis*. 2021;73:1133-41.
7. Fisher KM, Montrief T, Ramzy M, et al. Cryptococcal meningitis: a review for emergency clinicians. *Intern Emerg Med*. 2021;16:1031-42.
8. Cárdenas G, Vargas-García LF, Adames-Espinal H, et al. Cryptococcal meningitis in a Mexican neurological center. *Neurologist*. 2023. [Epub ahead of print.]
9. Setianingrum F, Rautemaa-Richardson R, Denning DW. Pulmonary cryptococcosis: a review of pathobiology and clinical aspects. *Med Mycol*. 2019;57:133-50.
10. Temfack E, Rim JJB, Spijker R, et al. Cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid for detecting cryptococcal meningitis in adults living with human immunodeficiency virus: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Clin Infect Dis*. 2021;72:1268-78.
11. Rajasingham R, Wake RM, Beyene T, et al. Cryptococcal meningitis diagnostics and screening in the era of point-of-care laboratory testing. *J Clin Microbiol*. 2019;57:1-8.
12. Wake RM, Molloy SF, Jarvis JN, et al. Cryptococcal antigenemia in advanced human immunodeficiency virus disease: pathophysiology, epidemiology, and clinical implications. *Clin Infect Dis*. 2023;76:764-70.
13. Iyer KR, Revie NM, Fu C, et al. Treatment strategies for cryptococcal infection: challenges, advances and future outlook. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:454-66.
14. Zhao H-Z, Cheng J-H, Zhou L-H, et al. Induction therapy with high-dose fluconazole plus flucytosine for human immunodeficiency virus-uninfected cryptococcal meningitis patients: feasible or not? *Mycoses*. 2023;66:59-68.
15. Brienze VMS, André JC, Liso E, et al. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome: from blood and cerebrospinal fluid biomarkers to treatment approaches. *Life (Basel)*. 2021;11:95.
16. Kimaro GD, Guinness L, Shiri T, et al. Cryptococcal meningitis screening and community-based early adherence support in people with advanced human immunodeficiency virus infection starting antiretroviral therapy in Tanzania and Zambia: a cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis*. 2020;70:1652-7.
17. Wake RM, Govender NP, Omar T, et al. Cryptococcal-related mortality despite fluconazole preemptive treatment in a cryptococcal antigen screen-and-treat program. *Clin Infect Dis*. 2020;70:1683-90.
18. Pasquier E, Kunda J, De Beaudrap P, et al. Long-term mortality and disability in cryptococcal meningitis: a systematic literature review. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1122-32.
19. Hevey MA, Presti RM, O'Halloran JA, et al. Mortality after cryptococcal infection in the modern antiretroviral therapy era. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019;82:81-7.
20. Marr KA, Sun Y, Spec A, et al. A multicenter, longitudinal cohort study of cryptococcosis in human immunodeficiency virus–negative people in the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;70:252-61.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

hasta que la presión de apertura se mantenga por debajo de 190 mmH_2O. El tratamiento con corticoesteroides, acetazolamida o manitol no ha sido eficaz.

Síndrome de reconstitución inmunitaria

El desarrollo del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI) puede producirse cuando los pacientes con sida reciben una terapia antirretroviral eficaz que aumenta su recuento de CD4 (caps. 357 y 358).[15] Los síntomas de la meningitis reaparecen y se deben a la respuesta inflamatoria, con una afluencia de linfocitos CD4 y monocitos al LCR, y no a una recaída de la enfermedad. En los pacientes seropositivos que padecen meningitis criptocócica y que no han recibido previamente terapia antirretroviral, la terapia antirretroviral diferida (5 semanas después del diagnóstico) se asocia a una mejora significativa de la supervivencia en comparación con la terapia antirretroviral más temprana (1-2 semanas después del diagnóstico),[A5] especialmente entre los pacientes con una escasez de leucocitos en el LCR. También puede producirse SIRI en receptores de un trasplante en los que se reduce rápidamente el tratamiento inmunodepresor. Por lo general, no se necesita una terapia específica para el SIRI leve, pero a veces se necesitan corticoesteroides bajo la orientación de un experto si se produce un aumento de la presión intracraneal y/o si hay indicios de edema cerebral, aunque por lo demás no sean útiles o incluso sean perjudiciales.

Infección pulmonar y otras infecciones no meníngeas

El tratamiento de la criptococosis no meníngea depende de la gravedad de la infección. Muchos pacientes con infecciones pulmonares aisladas u otras infecciones focales no están graves, y en ellos se recomienda fluconazol oral, 400 mg al día durante 6-12 meses. En pacientes graves, el tratamiento es el mismo que se ha señalado antes para la infección del SNC.

PREVENCIÓN

El cribado del antígeno criptocócico entre los pacientes seropositivos con recuentos de CD4 < 200 células/µl puede detectar enfermedades presintomáticas y orientar el tratamiento precoz.[16] En estos pacientes, el fluconazol, 200 mg tres veces por semana, es seguro y eficaz cuando se utiliza como profilaxis primaria, tanto antes como durante el tratamiento antirretroviral precoz,[A6] pero la mortalidad puede llegar al 25% incluso con un tratamiento precoz.[17] En comparación, el tratamiento profiláctico de las personas seropositivas asintomáticas basado en el cribado del antígeno criptocócico no ha demostrado ser beneficioso.[A7]

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con meningitis criptocócica, con o sin sida, ha mejorado mucho en los países desarrollados.[18] En una serie estadounidense de pacientes seropositivos con infección criptocócica (alrededor del 70% con meningitis), la mortalidad precoz fue solo del 17%, pero más del 50% de los pacientes murieron a los 42 meses aproximadamente.[19] Sin embargo, en África, la mortalidad por meningitis criptocócica en pacientes con sida es cercana al 100% en algunas áreas debido a la ausencia de acceso a un tratamiento específico. Entre los pacientes con el VIH, un perfil predominante de citocinas T_H1 en el LCR y la sangre en el momento del diagnóstico parece predecir una mejor supervivencia.

Incluso en pacientes sin sida, en EE. UU., los resultados suelen incluir anomalías neurológicas sustanciales.[20] La demencia, que habitualmente se produce en ancianos, la pérdida auditiva y la pérdida visual pueden no revertirse, aunque se consiga la curación micológica.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Jarvis JN, Lawrence DS, Meya DB, et al. Single-dose liposomal amphotericin B treatment for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2022;386:1109-20.

A2. Tenforde MW, Shapiro AE, Rouse B, et al. Treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7:CD005647.

A3. Jarvis JN, Leeme TB, Molefi M, et al. Short-course high dose liposomal amphotericin B for human immunodeficiency virus-associated cryptococcal meningitis: a phase 2 randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2019;68:393-401.

A4. Molloy SF, Kanyama C, Heyderman RS, et al. Antifungal combinations for treatment of cryptococcal meningitis in Africa. *N Engl J Med*. 2018;378:1004-17.

A5. Eshun-Wilson I, Okwen MP, Richardson M, et al. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV-positive people with cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7:CD009012.

A6. Awotiwon AA, Johnson S, Rutherford GW, et al. Primary antifungal prophylaxis for cryptococcal disease in HIV-positive people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8:CD004773.

A7. Meya DB, Kiragga AN, Nalintya E, et al. Reflexive laboratory-based cryptococcal antigen screening and preemptive fluconazole therapy for cryptococcal antigenemia in HIV-infected individuals with CD4 <100 cells/µL: a stepped-wedge, cluster-randomized trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019;80:182-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

310

CANDIDIASIS

PETER G. PAPPAS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La candidiasis abarca una amplia variedad de síndromes clínicos causados por levaduras del género *Candida*. De las especies que causan infecciones en humanos, *Candida albicans* es la más común; *Candida glabrata, Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis* son responsables de la mayoría de las infecciones restantes, pero *Candida auris* ha surgido como un patógeno importante en algunas partes del mundo.[1] Microorganismos tales como *Candida krusei, Candida lusitaniae* y *Candida guilliermondii* son causas menos comunes de infección.

Organismo patógeno

El género *Candida* está formado por microorganismos levaduriformes de 2 a 6 µm que se reproducen por gemación. La mayoría de las especies, con excepción de *C. glabrata,* forman seudohifas (yemas alargadas que permanecen unidas a la célula progenitora) e hifas en los tejidos.

El género *Candida* causa una amplia variedad de enfermedades cuya gravedad varía desde una infección localizada en las membranas mucosas hasta una enfermedad diseminada potencialmente mortal. El principal determinante de la gravedad de la infección es la respuesta inmunitaria del huésped. Las infecciones locales se relacionan con frecuencia con sobrecrecimiento de *Candida* como consecuencia de cambios de la microbiota normal. Las infecciones invasoras que permanecen en el interior de un órgano o sistema, como las infecciones del aparato urinario, se producen habitualmente por anomalías anatómicas locales. En el huésped inmunodeprimido, especialmente en el paciente con neutropenia, es común la diseminación visceral generalizada.

EPIDEMIOLOGÍA

C. albicans es la especie que coloniza con más frecuencia a los humanos; *C. glabrata* es la segunda especie más común, y *C. tropicalis, C. parapsilosis* y otras se encuentran con menos frecuencia. *C. glabrata,* una especie cada vez más resistente al fluconazol, se ha convertido en un patógeno destacado en muchos hospitales. En muchas partes del mundo, *C. auris,* una especie de *Candida* multirresistente hasta ahora poco común, ha provocado brotes y creado nuevos retos en la comprensión de la epidemiología, el tratamiento y la prevención de este organismo.

Aunque es infrecuente, se ha observado el contagio de *Candida* de orígenes ambientales. La especie de *Candida* que se asocia con más frecuencia a transmisión a partir de líquidos o de dispositivos contaminados, especialmente catéteres intravenosos centrales, es *C. parapsilosis.*

La candidiasis es la infección fúngica oportunista más común como resultado tanto de la ubicuidad de los organismos como del creciente número de pacientes que presentan factores de riesgo de infección por estos organismos.[2] El huésped inmunodeprimido clásico con riesgo de infecciones graves por *Candida* es un paciente neutropénico que tiene una neoplasia hematológica, y que ha recibido agentes citotóxicos y corticoesteroides. La candidiasis se observa cada vez más en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI). Los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones graves por *Candida* en pacientes de la UCI incluyen la diabetes,[3] uso de agentes antimicrobianos de amplio espectro, catéteres venosos centrales permanentes, uso de fármacos intravenosos (cap. 365),[4] procedimientos quirúrgicos previos, insuficiencia renal, nutrición parenteral, pancreatitis, diálisis y una puntuación elevada en la Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE). Ciertas poblaciones de la UCI, especialmente las víctimas de quemaduras (cap. 97), corren un riesgo aún mayor de infección por *Candida* que el paciente típico de la UCI.[5]

La principal manifestación de la infección por *Candida* en pacientes con el VIH/sida (cap. 358) es la infección mucocutánea, principalmente la candidiasis orofaríngea. La aparición de infección de mucosas por *Candida* se relaciona con una deficiencia de la inmunidad de los linfocitos T, que se refleja por un recuento bajo de linfocitos CD4. Con la terapia antirretroviral actual, la candidiasis orofaríngea y esofágica es mucho menos frecuente.

BIOPATOLOGÍA

El mecanismo habitual de la infección por *Candida* es la salida de su nicho normal al torrente circulatorio u otros tejidos; el origen es habitualmente el tubo digestivo, pero la piel y el aparato genitourinario son otros orígenes. La principal defensa del huésped en respuesta a este fenómeno es la fagocitosis y la destrucción por neutrófilos,

monocitos y macrófagos. Los monocitos inflamatorios que expresan receptor de quimiocina C-C 2 (CCR2) y sus derivados residentes en los tejidos desempeñan una función antifúngica esencial, particularmente en las primeras 48 h tras la infección por *Candida*. La fagocitosis está potenciada cuando hay anticuerpos específicos frente a *Candida* y complemento. Dentro de los neutrófilos y macrófagos actúan varios mecanismos diferentes que permiten la destrucción de las levaduras. Así, los pacientes leucopénicos (cap. 153), especialmente los que tienen desestructuración de la mucosa intestinal inducida por quimioterapia, tienen un riesgo elevado de invasión por el género *Candida*. Una vez que *Candida* ha entrado en el torrente circulatorio, habitualmente se produce diseminación hematógena generalizada. La biopsia de los órganos afectados suele mostrar múltiples microabscesos compuestos de neutrófilos (en un huésped que tenga estas células), levaduras en gemación y con frecuencia seudohifas o hifas. Con el tiempo, las lesiones muestran una respuesta neutrofílica y granulomatosa mixta.

La inmunidad por los linfocitos T es un importante mecanismo defensivo del huésped frente a la infección por *Candida* en las superficies mucosas. En contraste con los pacientes que tienen neutropenia, los pacientes con deficiencia de la inmunidad mediada por los linfocitos T tienen riesgo de candidiasis mucocutánea persistente y recidivante, pero rara vez se produce una infección invasora.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Candidiasis mucocutánea

Candidiasis orofaríngea

Las lesiones locales de las mucosas y de la piel son las formas más frecuentes de infección por *Candida*.[6] La candidiasis orofaríngea, o muguet (cap. 393), puede deberse a factores locales o a disfunción de los linfocitos T. Los factores locales incluyen el uso de agentes antimicrobianos de amplio espectro, corticoesteroides inhalados, xerostomía (cap. 393), y radioterapia de la cabeza y el cuello. La estomatitis de la dentadura postiza se da con frecuencia en personas que llevan dentaduras postizas superiores completas, especialmente en individuos que no se quitan la dentadura por la noche.

La candidiasis orofaríngea secundaria a disfunción de los linfocitos T se observa con mayor frecuencia en pacientes con infección por el VIH (cap. 358) y es la infección oportunista más frecuente en los pacientes con sida. La aparición de candidiasis orofaríngea en una persona previamente sana sin factores de riesgo conocidos debe suscitar inmediatamente la sospecha de infección por el VIH.

La candidiasis orofaríngea se manifiesta por la presencia de placas blancas en la mucosa bucal, el paladar, la orofaringe o la lengua (fig. 310-1). El raspado de las lesiones con un depresor lingual pone de manifiesto una mucosa eritematosa no ulcerada debajo de las placas. La estomatitis de la prótesis dental se manifiesta casi siempre por un paladar eritematoso y doloroso sin placas. La queilitis angular, o boqueras, que es la presencia de grietas dolorosas en las comisuras bucales, puede producirse con o sin candidiasis orofaríngea.

Esofagitis

La esofagitis puede acompañar a la candidiasis orofaríngea o producirse independientemente de las lesiones en la orofaringe (cap. 124). La aparición de esofagitis por *Candida* se relaciona casi siempre con disfunción inmunitaria y no simplemente con factores locales.[7] La esofagitis por *Candida* se da en pacientes con sida y recuentos bajos de CD4, pacientes con leucemia y pacientes que toman agentes inmunodepresores. La esofagitis por *Candida* ocurre rara vez en huéspedes por lo demás sanos. El síntoma clásico de esofagitis por *Candida* es la odinofagia localizada en un área subesternal discreta. El diagnóstico diferencial incluye ulceraciones por el virus del herpes simple o el citomegalovirus y, en pacientes con sida, úlceras idiopáticas.



FIGURA 310-1. **Muguet.**

Vulvovaginitis

La vulvovaginitis por *Candida* es una infección común en mujeres en edad fértil y es la manifestación mucocutánea más frecuente de la infección por *Candida*. Los factores de riesgo incluyen enfermedades asociadas a aumento de las concentraciones de estrógenos, como empleo de anticonceptivos orales y embarazo, diabetes mellitus, tratamiento con corticoesteroides o antimicrobianos de amplio espectro, e infección por el VIH. Los síntomas incluyen molestias vaginales, flujo vaginal y prurito vulvar.[8] El flujo suele tener consistencia de requesón, pero puede ser también fluido y acuoso. Los labios se encuentran eritematosos e hinchados, y las paredes vaginales tienen eritema y placas de color blanco. Aunque la mayoría de las mujeres tienen solo unos escasos episodios en toda su vida, algunas tienen recurrencias frecuentes; en la mayoría de estas pacientes no se puede identificar un factor de riesgo concreto, y se supone que la causa es una alteración de la regulación de la inmunidad local.

Candidiasis cutánea

La infección cutánea por *Candida* (cap. 405) se produce sobre todo en las áreas intertriginosas o debajo de un gran panículo adiposo abdominal o de mamas pendulares. Las lesiones son eritematosas, pruriginosas y con frecuencia pustulosas; tienen un borde bien definido y casi siempre se asocian a lesiones satélite más pequeñas que ayudan a distinguir la candidiasis de la tiña crural o corporal. La onicomicosis por *Candida* da lugar a uñas engrosadas, opacas y onicolíticas (cap. 409). *Candida* también puede causar paroniquia, especialmente en pacientes cuya ocupación implique la inmersión frecuente de las manos en agua.

Candidiasis mucocutánea crónica

La candidiasis mucocutánea crónica es un síndrome poco común que suele comenzar en la infancia, y se caracteriza por aftas recalcitrantes y recidivantes, esofagitis, vaginitis, onicomicosis y lesiones cutáneas hiperqueratósicas en la cara, el cuero cabelludo y las manos. La candidiasis mucocutánea crónica autosómica dominante se asocia a mutaciones en el dominio CC de *STAT1*, y genera respuestas de T_H1 y T_H17 defectuosas. Algunos pacientes padecen endocrinopatías autoinmunitarias asociadas, como hipoparatiroidismo, hipotiroidismo e hiposuprarrenalismo (poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica [APECED]), causadas por una mutación de pérdida de función del gen regulador autoinmunitario, *AIRE*, y en ellos se hallan autoanticuerpos contra las interleucinas (IL) 17 y 22 (cap. 212).

Infecciones diseminadas

Candidemia

La manifestación más frecuente de la infección diseminada por *Candida* es la candidemia.[9] Sin embargo, el término candidemia implica sencillamente la presencia de *Candida* en la sangre, no define la extensión de la afectación visceral. Nunca debe considerarse que el aislamiento de *Candida* en un hemocultivo sea un contaminante y debe llevar siempre a investigar el origen probable y la extensión de la infección. Entre los factores de riesgo de candidemia se incluyen la terapia antimicrobiana de amplio espectro, los catéteres intravenosos centrales, la nutrición parenteral (cap. 198), la insuficiencia renal, la pancreatitis (cap. 130), cualquier tipo de diálisis (cap. 117), los procedimientos quirúrgicos que afecten al tracto gastrointestinal, la neutropenia y la terapia con corticoesteroides (cap. 28).[10] La mortalidad atribuible de entre todos los pacientes con candidemia se aproxima al 40%. La mortalidad es mayor en los pacientes de edad avanzada, y entre los pacientes con sepsis grave (cap. 94) y mal control del foco infeccioso.

Aunque la candidemia es la manifestación más evidente de una infección grave por especies de *Candida*, puede producirse un shock séptico (cap. 94) y acompañarse de invasión de múltiples vísceras incluso en ausencia de hemocultivos positivos. El cuadro clínico de la candidiasis invasora es indistinguible del que produce una infección bacteriana. El cuadro histológico característico consta de múltiples microabscesos en muchos órganos. Los ojos, los riñones, el hígado, el bazo y el encéfalo son las localizaciones afectadas con mayor frecuencia, pero se ha observado que prácticamente todos los órganos pueden estar afectados. Los indicios clínicos para el diagnóstico de candidiasis invasora incluyen el aspecto de las lesiones cutáneas y retinianas. Las lesiones cutáneas indoloras y no pruriginosas son papulosas o pustulosas y están rodeadas por un halo de eritema (fig. 310-2). Las lesiones oculares clásicas son exudados blancos bien delimitados en la retina (fig. 310-3); cuando se produce extensión al cuerpo vítreo, la retina se ve borrosa.

Endocarditis

La endocarditis por *Candida* (cap. 61), que es una complicación infrecuente y a menudo mortal de la candidemia, se produce con mayor frecuencia en válvulas nativas entre consumidores de drogas intravenosas y en pacientes que tienen válvulas cardíacas protésicas o dispositivos intravasculares permanentes.[11] Los hemocultivos suelen ser positivos de manera persistente, y la ecocardiografía pone de manifiesto grandes vegetaciones que pueden embolizar fácilmente en los grandes vasos.

Candidiasis diseminada crónica (hepatoesplénica)

La candidiasis hepatoesplénica diseminada se produce casi siempre en pacientes leucémicos que han sufrido un episodio de neutropenia. Después de que el recuento



FIGURA 310-2. Lesiones cutáneas en la candidiasis invasora.

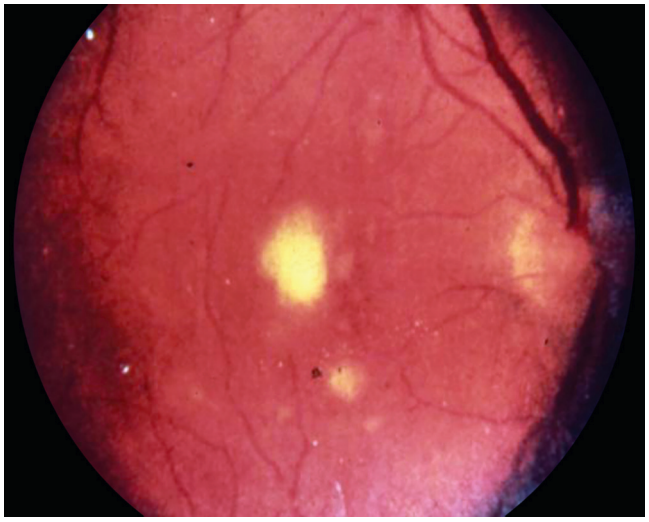

FIGURA 310-3. Afectación de la retina.

de neutrófilos vuelve a la normalidad se produce fiebre, que suele ser bastante elevada, dolor en el cuadrante superior derecho y náuseas. La concentración de fosfatasa alcalina suele estar elevada, y se observan lesiones distintivas en sacabocados en el hígado, en el bazo y, en ocasiones, en los riñones en la tomografía computarizada (fig. 310-4). La biopsia de estas lesiones muestra microabscesos que contienen muchas levaduras en gemación.

Infecciones invasoras focales

Las infecciones focales por candidiasis invasora son el resultado de la inoculación local, la propagación contigua o la propagación hematógena. La diseminación hematógena, que con frecuencia pasa desapercibida, es probablemente el mecanismo patogénico más común.

Infecciones urinarias

La candiduria es un hallazgo frecuente en los pacientes hospitalizados y se relaciona con factores como diabetes mellitus, tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro, dispositivos urinarios permanentes y anomalías estructurales del tracto genitourinario. La mayoría de los pacientes con candiduria tienen solo colonización vesical y no infección verdadera. La infección urinaria por el género *Candida* se puede producir por dos mecanismos. Los pacientes con candidemia pueden tener múltiples microabscesos secundarios a diseminación hematógena hacia los riñones. Otros pacientes, que tienen los factores de riesgo que se han señalado anteriormente, pueden tener cistitis o una infección ascendente con pielonefritis. Los pacientes con cistitis o pielonefritis presentan síntomas indistinguibles de los de las infecciones bacterianas (cap. 263). Puede formarse una bola fúngica compuesta de hifas en cualquier nivel del sistema colector y producir obstrucción, con la consiguiente infección.

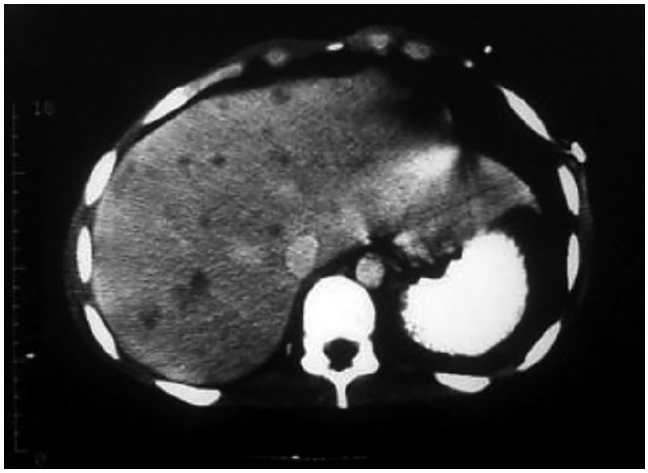

FIGURA 310-4. Tomografía computarizada de un paciente con candidiasis diseminada crónica (candidiasis hepatoesplénica). Obsérvense las lesiones en sacabocados características en el hígado.

Infecciones osteoarticulares

Las infecciones osteoarticulares se originan de modo secundario a la siembra por vía hematógena o por inoculación exógena durante una inyección intraarticular, una intervención quirúrgica o un traumatismo. La osteomielitis vertebral (cap. 251) es la manifestación más frecuente de la candidiasis osteoarticular. Pueden producirse síntomas de dolor lumbar y fiebre muchas semanas después del episodio de fungemia.

Endoftalmitis

La endoftalmitis exógena (cap. 391) se produce de forma secundaria a un traumatismo o a una intervención quirúrgica oftálmica. La mayoría de las veces, la técnica implicada es una extracción de cataratas con o sin implantación de una lente intraocular, y la especie infecciosa más común es *C. parapsilosis*. La infección primaria se produce en la cámara anterior, pero después también afecta a la cámara posterior. La endoftalmitis endógena por *Candida*, que resulta de la siembra hematógena de la coroides y la retina, es una de las complicaciones más graves de la candidemia. En la retina se aprecian lesiones blancas características. Con la progresión de la infección se produce vitritis, y el riesgo de pérdida de visión es bastante alto.

Peritonitis

Puede producirse peritonitis por *Candida* después de la cirugía o la perforación intestinales. Los síntomas son los mismos que los observados en la peritonitis bacteriana (cap. 128). Por lo general, este tipo de infección es polimicrobiana, y es común la formación de abscesos. En pacientes mantenidos en diálisis peritoneal ambulatoria continua (cap. 117) se produce generalmente peritonitis por *Candida* como infección tardía después de episodios previos de peritonitis bacteriana. Habitualmente se observa un dializado turbio, dolor abdominal y fiebre.

Meningitis

La meningitis aguda por *Candida* se produce como parte de una infección diseminada, especialmente en recién nacidos con bajo peso al nacer. La meningitis crónica, manifestación infrecuente de la candidiasis, se asemeja a la meningitis criptocócica o tuberculosa con respecto a los síntomas y los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo. La meningitis asociada a cuerpos extraños (p. ej., una derivación ventriculoperitoneal infectada o un reservorio de Ommaya) se parece clínicamente más a una meningitis bacteriana.

DIAGNÓSTICO
Candidiasis mucocutánea

El diagnóstico de candidiasis mucocutánea se realiza con frecuencia por los datos clínicos. El cultivo rara vez está indicado. Puede buscarse la confirmación raspando las lesiones y efectuando una preparación de hidróxido potásico o una tinción de Gram en busca de levaduras en gemación (cap. 403). Si las lesiones son recurrentes o no responden a la terapia estándar, deben cultivarse para establecer si una especie más resistente, como *C. glabrata* o *C. krusei*, es el agente causante. En caso de sospecha de esofagitis, la endoscopia detecta lesiones en seudoplaca o ulceraciones (v. fig. 124-13), y la biopsia muestra invasión de la mucosa con levaduras en gemación y seudohifas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Candidiasis invasora

El diagnóstico de candidiasis invasora es más difícil. Los hemocultivos no son lo suficientemente sensibles como para que los clínicos confíen en ellos para establecer el diagnóstico de candidiasis invasora en todos los casos o para excluir la candidiasis como posibilidad diagnóstica. Además, se requieren de 1 a 4 días para que se produzca crecimiento; en un paciente muy grave este retraso es problemático. Como resultado, cada vez se utilizan más técnicas no basadas en cultivos para ayudar en el diagnóstico de la candidiasis invasora,[12] incluyendo el β-D-glucano, que es un componente de la pared celular de muchos hongos, incluidas *Candida* spp.[13] La prueba del β-D-glucano no es específica para las infecciones por *Candida*, pero tiene una sensibilidad moderadamente buena en pacientes con alto riesgo de candidiasis invasora. Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) no están estandarizadas, pero algunos estudios demuestran que son más sensibles que el β-D-glucano y los hemocultivos. En Norteamérica y Europa se está generalizando el uso de una técnica rápida de análisis de muestras de sangre total para identificar *Candida* spp. mediante el uso de tecnología de biosensores magnéticos.[14]

Se deben enviar para cultivo las puntas de los catéteres intravenosos que se hayan retirado. Sin embargo, no hay estudios que hayan evaluado el número de levaduras indicativo de infección, y muchos médicos aceptan que el crecimiento de cualquier levadura confirma la existencia de una infección que requiere tratamiento. Muchas formas focales de candidiasis son indistinguibles de la infección bacteriana, y se debe efectuar una biopsia para estudios histopatológicos y cultivo.

En un paciente gravemente enfermo con sospecha de candidiasis puede ser útil la aparición de lesiones cutáneas pustulosas o de las lesiones retinianas típicas. Se deben buscar las levaduras en gemación típicas de *Candida* mediante la extensión del material pustuloso sobre un portaobjetos con tinción de Gram o mediante una biopsia de la lesión analizada con tinción de plata. Todos los pacientes con candidemia o sospechosos de padecer una infección diseminada por *Candida* deben someterse a un examen oftalmológico con dilatación de pupilas realizado por un examinador experimentado o un oftalmólogo para buscar lesiones retinianas típicas.

Los estudios de imagen son muy valiosos en ciertas formas de candidiasis, especialmente candidiasis diseminada crónica, y pueden ser muy útiles para definir la extensión de la infección en otros tipos de infección por *Candida*, como infecciones osteoarticulares y urinarias y endocarditis.

TRATAMIENTO

La enfermedad mucocutánea se trata de forma muy diferente a la infección diseminada y potencialmente mortal. Dado que las pruebas diagnósticas no son sensibles, la terapia empírica está indicada en algunas circunstancias, y la profilaxis antifúngica puede disminuir el riesgo de infección por *Candida* en los pacientes de mayor riesgo (v. más adelante «Prevención»).

Infecciones mucocutáneas

La mayoría de las infecciones mucocutáneas se deben tratar inicialmente con cremas, soluciones, pastillas solubles o suspensiones locales. Para la candidiasis bucal se prefieren las pastillas solubles de clotrimazol (10 mg cuatro o cinco veces al día durante 7-14 días) a la suspensión de nistatina (comúnmente administrada en forma de «enjuagar y tragar» cuatro veces al día). Los pacientes con sida pueden no responder a la terapia local, especialmente cuando sus recuentos de CD4 son bajos; en esta situación, se administra fluconazol oral (100-200 mg diarios durante 7-14 días).[A1] Para la candidiasis vulvovaginal, son eficaces diversas cremas y comprimidos vaginales (miconazol, clotrimazol y otros), pero muchas mujeres prefieren tomar un único comprimido de fluconazol de 150 mg por vía oral.[15] El ibrexafungerp (300 mg dos veces al día durante 1 día) es otra alternativa.[A2] La vaginitis recurrente, que es una cuestión terapéutica más complicada, suele requerir una terapia depresora crónica con fluconazol. La esofagitis se debe tratar siempre con un fármaco que se absorba sistémicamente; el tratamiento habitual es 200 mg de fluconazol/día durante 14 días.[16]

En los pacientes con sida avanzado y recuentos bajos de linfocitos CD4, que están tomando con frecuencia fluconazol para prevenir la candidiasis recurrente, puede producirse enfermedad refractaria al fluconazol. Para estos pacientes debería ser eficaz aumentar la dosis de fluconazol o cambiar a itraconazol en suspensión 200 mg al día, voriconazol 200 mg dos veces al día, o posaconazol en suspensión 400 mg o comprimidos de liberación prolongada 300 mg, cada uno administrado una vez al día. Si los comprimidos y soluciones orales dejan de ser eficaces, las alternativas son la anfotericina B intravenosa (0,3-0,7 mg/kg diarios), la caspofungina (50 mg diarios), la anidulafungina (200 mg diarios) o la micafungina (100 mg diarios) durante 14-21 días. Los pacientes con el síndrome de candidiasis mucocutánea crónica requieren una terapia depresora de por vida con agentes azólicos orales (p. ej., fluconazol 200-400 mg diarios). Las alternativas más recientes, el ibrexafungerp (300 mg dos veces al día) y el oteseconazol (600 mg el primer día, 450 mg el segundo día, y después 150 mg semanalmente durante 2-12 semanas), pueden desempeñar un papel en el tratamiento de las infecciones de las mucosas resistentes a los medicamentos (ibrexafungerp), así como en el tratamiento y la prevención de la candidiasis vulvovaginal recurrente (oteseconazol).[17]

Candidemia y candidiasis invasora

Pacientes con cultivo positivo

Todos los pacientes con candidemia deben ser tratados con un agente antifúngico, incluidos los pacientes que solo tienen un hemocultivo que arroja *Candida*. La justificación de esta recomendación se relaciona con la elevada tasa de focos metastásicos en órganos importantes asociada a la candidiasis diseminada por vía hematógena. Deben retirarse los catéteres vasculares, si es posible, porque se ha demostrado que su retirada ayuda a eliminar *Candida* de la sangre con mayor rapidez.

En estudios aleatorizados y controlados se ha demostrado la eficacia de los siguientes antifúngicos para el tratamiento de la candidemia: fluconazol en dosis de 400-800 mg/día; las tres equinocandinas: caspofungina, 50 mg/día; anidulafungina, 100 mg/día, o micafungina, 100 mg/día;[A3,A4] voriconazol en dosis de 3 mg/kg dos veces al día; anfotericina B a razón de 0,7 mg/kg/día, y una formulación lipídica de anfotericina B, 3-5 mg/kg/día. Las directrices actuales recomiendan una equinocandina (caspofungina, micafungina o anidulafungina; v. anteriormente) como terapia inicial tanto en pacientes neutropénicos como no neutropénicos. El fluconazol es una alternativa aceptable, pero solo para los pacientes que no se encuentren graves y cuyas probabilidades de albergar una especie de *Candida* resistente a los azoles sean bajas. El isavuconazol no es tan eficaz como la caspofungina[A5] y no está aprobado para la candidemia. Los pacientes clínicamente estables y con un aislado, como *C. albicans*, probablemente sensible al fluconazol, pueden empezar a recibir fluconazol después de la equinocandina. El voriconazol se puede emplear para reducir paulatinamente el tratamiento si el microorganismo es sensible, pero ofrece pocas ventajas sobre el fluconazol. Las formulaciones de anfotericina B se usan con poca frecuencia, excepto en pacientes neutropénicos y recién nacidos.

Deben obtenerse hemocultivos repetidos para comprobar que la fungemia se ha resuelto, y el tratamiento debe continuar durante al menos 2 semanas después de la fecha del primer hemocultivo negativo.[18]

Tratamiento empírico

Como las pruebas diagnósticas no son sensibles, a veces es necesario tratar a los pacientes graves que podrían tener candidiasis invasora antes de la confirmación por cultivo. Este enfoque se utiliza con frecuencia en pacientes neutropénicos, en los que la anfotericina B liposómica empírica, la caspofungina y el voriconazol han demostrado su eficacia en ensayos clínicos aleatorizados de tratamiento. En el entorno de la UCI, a menudo se utiliza un tratamiento antifúngico empírico, pero la terapia empírica con fluconazol no ha demostrado un beneficio, y el valor global de este enfoque es menos seguro.[19] Las directrices actuales recomiendan que la terapia empírica se reserve para los pacientes febriles y en estado crítico que presenten factores de riesgo de candidiasis invasora. El tratamiento preferido es una equinocandina (caspofungina, micafungina o anidulafungina). En pacientes no neutropénicos, no trasplantados y en estado crítico que presentan sepsis adquirida en la UCI, colonización por *Candida* y fallo multiorgánico mientras toman antibióticos de amplio espectro, la micafungina empírica (100 mg diarios durante 14 días) puede disminuir la tasa de nueva infección fúngica invasora, pero no aumenta la supervivencia libre de hongos al día 28.[A6]

La endocarditis debe tratarse con una formulación lipídica de anfotericina B (3-5 mg/kg/día durante 6 semanas), con o sin flucitosina (25 mg/kg cuatro veces al día). Una equinocandina (p. ej., caspofungina 70 mg, micafungina 150 mg o anidulafungina 200 mg) administrada diariamente es una alternativa aceptable. Deben sustituirse las válvulas infectadas. En unos pocos pacientes para los que la sustitución valvular no era una opción, la depresión de por vida con fluconazol (400-800 mg diarios) puede ser eficaz.

La candidiasis diseminada crónica requiere generalmente meses de tratamiento para su curación. La mayoría de los pacientes comienzan la terapia con una formulación lipídica de anfotericina B (3-5 mg/kg/día) o una equinocandina (p. ej., caspofungina 50 mg, micafungina 100 mg o caspofungina 50 mg diarios) durante 14 días y después se les cambia a fluconazol (400-800 mg) diario durante varias semanas o meses y se les trata hasta que las lesiones desaparecen en la tomografía computarizada. Este proceso de resolución radiográfica tarda a veces varios meses.

Infecciones invasoras focales

El tratamiento de las infecciones focales depende del sistema orgánico afectado. Quizá las infecciones más sencillas de tratar sean las del aparato urinario. La mayoría de los pacientes con candiduria no están infectados, sino sencillamente colonizados; la eliminación de la presión selectiva que imponen los antimicrobianos y los catéteres permanentes elimina la candiduria en muchos de estos pacientes. Para los infectados, se recomienda fluconazol oral (200 mg/día por vía oral durante 2 semanas). La irrigación de la vejiga con anfotericina B (50 mg/l de solución salina durante 5 días) puede utilizarse para *Candida* spp. resistentes (p. ej., *C. glabrata* o *C. krusei* resistentes al fluconazol), pero este tratamiento solo erradica la colonización de la vejiga, requiere la colocación de un catéter en la vejiga y se asocia a una elevada tasa de recidiva. Ninguno de los nuevos antifúngicos es útil para el tratamiento de las infecciones urinarias.

Las infecciones osteoarticulares requieren meses de terapia; puede administrarse inicialmente una formulación lipídica de anfotericina B (3-5 mg/kg/día) o una equinocandina (p. ej., caspofungina 50 mg, micafungina 100 mg o anidulafungina 100 mg diarios) durante al menos 2 semanas, seguida de una terapia a largo plazo con fluconazol (400 mg diarios) durante al menos 6 meses. La peritonitis asociada a la diálisis peritoneal ambulatoria crónica puede tratarse con anfotericina B (3-5 mg/kg/día), fluconazol (400 mg diarios) o una equinocandina diaria (p. ej., caspofungina 50 mg/día, micafungina 100 mg/día o anidulafungina 100 mg), en función de la especie de *Candida* causante de la infección, durante 7-14 días. La administración intraperitoneal de anfotericina B

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Forsberg K, Woodworth K, Walters M, et al. Candida auris: the recent emergence of a multidrug-resistant fungal pathogen. *Med Mycol*. 2019;57:1-12.
2. Ricotta EE, Lai YL, Babiker A, et al. Invasive candidiasis species distribution and trends, United States, 2009-2017. *J Infect Dis*. 2021;223:1295-302.
3. Rodrigues CF, Rodrigues ME, Henriques M. Candida sp. infections in patients with diabetes mellitus. *J Clin Med*. 2019;8:1-41.
4. Rossow JA, Gharpure R, Brennan J, et al. Injection drug use-associated candidemia: incidence, clinical features, and outcomes, East Tennessee, 2014-2018. *J Infect Dis*. 2020;222:S442-50.
5. Cato LD, Al-Tarrah K, Moiemen N. Changes in burn wound microbiology profile over 14 years of an adult tertiary burn center. *J Burn Care Res*. 2023;44:293-301.
6. Hellstein JW, Marek CL. Candidiasis: red and white manifestations in the oral cavity. *Head Neck Pathol*. 2019;13:25-32.
7. Hoversten P, Otaki F, Katzka DA. Course of esophageal candidiasis and outcomes of patients at a single center. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:200-2.
8. Jafarzadeh L, Ranjbar M, Nazari T, et al. Vulvovaginal candidiasis: an overview of mycological, clinical, and immunological aspects. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022;48:1546-60.
9. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, et al. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18026.
10. Keighley CL, Pope A, Marriott DJE, et al. Risk factors for candidaemia: a prospective multi-centre case-control study. *Mycoses*. 2021;64:257-63.
11. Zhang AY, Shrum S, Williams S, et al. The changing epidemiology of candidemia in the United States: injection drug use as an increasingly common risk factor—active surveillance in selected sites, United States, 2014-2017. *Clin Infect Dis*. 2020;71:1732-7.
12. Clancy CJ, Pappas PG, Vazquez J, et al. Detecting infections rapidly and easily for candidemia trial, part 2 (DIRECT2): a prospective, multicenter study of the T2Candida panel. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1678-86.
13. Clancy CJ, Nguyen MH. Rapid diagnosis of invasive candidiasis: ready for prime-time? *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32:546-52.
14. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Mylonakis E. Use of T2MR in invasive candidiasis with and without candidemia. *Future Microbiol*. 2018;13:1165-73.
15. Nyirjesy P, Brookhart C, Lazenby G, et al. Vulvovaginal candidiasis: a review of the evidence for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention of sexually transmitted infections treatment guidelines. *Clin Infect Dis*. 2022;74(Suppl_2):S162-8.
16 Mohamed AA, Lu X, Mounmin FA. Diagnosis and treatment of esophageal candidiasis: current updates. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019;3585136.
17. Barnes KN, Yancey AM, Forinash AB. Ibrexafungerp in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Ann Pharmacother*. 2023;57:99-106.
18. McCarty TP, White CM, Pappas PG. Candidemia and invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35:389-413.
19. Peçanha-Pietrobom PM, Colombo AL. Mind the gaps: challenges in the clinical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33:441-8.
20. Mazi PB, Olsen MA, Stwalley D, et al. Attributable mortality of Candida bloodstream infections in the modern era: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis*. 2022;75:1031-6.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

puede ser extremadamente irritante y, en general, debe evitarse. Se debe retirar el catéter de diálisis. La meningitis debe tratarse inicialmente con una formulación lipídica de anfotericina B (5 mg/kg/día) y flucitosina (25 mg/kg cuatro veces al día) durante al menos 14 días; los pacientes con una enfermedad más crónica pueden pasar a recibir fluconazol (400-800 mg diarios) durante una terapia más prolongada, normalmente durante varias semanas.

El tratamiento de las infecciones oculares por *Candida* varía con la extensión de la afectación ocular. Las lesiones descubiertas precozmente en la fase de afectación coroidea o retiniana pueden tratarse eficazmente con anfotericina B intravenosa (3-5 mg/kg), una equinocandina (p. ej., caspofungina 50 mg al día, micafungina 100 mg al día o anidulafungina 100 mg al día), fluconazol (400 mg al día) o voriconazol (200 mg dos veces al día) durante al menos 2 semanas tras el primer hemocultivo negativo. Muchos expertos prefieren utilizar un fármaco, como voriconazol o fluconazol, que alcanza concentraciones mayores en el ojo. Las lesiones que se extienden al vítreo requieren un tratamiento más enérgico. Los mejores resultados se han obtenido con vitrectomía *pars plana,* inyección de anfotericina B o voriconazol en el vítreo y un agente antifúngico sistémico, como fluconazol (400 mg diarios) o voriconazol (200 mg dos veces al día) durante varias semanas. El tratamiento debe individualizarse y se debe aplicar junto con un oftalmólogo experimentado en el tratamiento de esta infección. El tratamiento de la endoftalmitis asociada a un implante de una lente intraocular requiere la retirada del implante, una vitrectomía e inyecciones locales de anfotericina B, así como el tratamiento con fluconazol o voriconazol.

PREVENCIÓN

Para los pacientes con mayor riesgo de candidiasis invasora y otras infecciones fúngicas, los antifúngicos profilácticos pueden prevenir la infección. Los grupos de población para los que se recomienda la profilaxis son los receptores de trasplantes de células madre (cap. 163), los pacientes con leucemia aguda sometidos a quimioterapia de inducción (cap. 168), los receptores de trasplantes hepáticos de alto riesgo (cap. 140), y los receptores de trasplantes de páncreas e intestino delgado. En estos grupos, una variedad de fármacos diferentes son eficaces. En la población de la UCI, la profilaxis con fluconazol (400 mg diarios) puede ser eficaz, pero solo se recomienda en las unidades que tienen una alta tasa de candidiasis invasora y solo en los pacientes con mayor riesgo de infección. Por ejemplo, el uso de caspofungina (50 mg diarios) como profilaxis antifúngica en adultos que estuvieron en la UCI durante al menos 3 días, fueron ventilados, recibieron antibióticos, tenían una vía central y presentaban al menos un factor de riesgo adicional fue seguro y redujo la incidencia de candidiasis invasora en un ensayo aleatorizado, pero el beneficio no fue estadísticamente significativo.[A7] Restringir la profilaxis a las personas con más riesgo de candidiasis es esencial para evitar el uso generalizado de los azoles y la consiguiente selección de especies resistentes. Hay una vacuna experimental que parece reducir la candidiasis vulvovaginal sintomática recidivante.[A8]

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con infecciones mucocutáneas es excelente. El pronóstico de las infecciones focales invasoras depende del órgano afecto y del estado inmunitario del paciente. Por ejemplo, aunque la pielonefritis puede responder bien al tratamiento antifúngico, la endocarditis y la meningitis son más difíciles de tratar y tienen una evolución desfavorable.

En el caso de la candidiasis invasora, la mortalidad global es de alrededor del 30 al 40%.[20] Entre los factores predictivos de mortalidad significativos se incluyen la mayor edad, el tratamiento inmunodepresor y la infección por *C. tropicalis.* La mejora de la supervivencia y el éxito clínico se asocian al tratamiento precoz con un agente antifúngico eficaz, al uso de una equinocandina y a la retirada de los catéteres venosos centrales. En los pacientes con candidemia que sufren un shock séptico se observan tasas de mortalidad hasta del 98% en pacientes en los que la terapia antifúngica y el control eficaz de la fuente (es decir, el drenaje de abscesos y la retirada de catéteres venosos centrales) se retrasan más de 24 h tras el inicio del shock.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Fang J, Huang B, Ding Z. Efficacy of antifungal drugs in the treatment of oral candidiasis: a Bayesian network meta-analysis. *J Prosthet Dent.* 2021;125:257-65.

A2. Schwebke JR, Sobel R, Gersten JK, et al. Ibrexafungerp versus placebo for vulvovaginal candidiasis treatment: a phase 3, randomized, controlled superiority trial (VANISH 303). *Clin Infect Dis.* 2022;74:1979-85.

A3. Demir KK, Butler-Laporte G. Del Corpo O et al Comparative effectiveness of amphotericin B, azoles and echinocandins in the treatment of candidemia and invasive candidiasis: a systematic review and network meta-analysis. *Mycoses.* 2021;64:1098-110.

A4. Kullberg BJ, Vasquez J, Mootsikapun P, et al. Efficacy of anidulafungin in 539 patients with invasive candidiasis: a patient-level pooled analysis of six clinical trials. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72:2368-77.

A5. Kullberg BJ, Viscoli C, Pappas PG, et al. Isavuconazole versus caspofungin in the treatment of candidemia and other invasive Candida infections: the ACTIVE trial. *Clin Infect Dis.* 2019;68:1981-9.

A6. Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C, et al. Empirical micafungin treatment and survival without invasive fungal infection in adults with ICU-acquired sepsis, Candida colonization, and multiple organ failure. The EMPIRICUS randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316:1555-64.

A7. Ostrosky-Zeichner L, Shoham S, Vasquez J, et al. MSG-01: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by preemptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1219-26.

A8. Edwards Jr JE, Schwartz MM, Schmidt CS, et al. A fungal immunotherapeutic vaccine (NDV-3A) for treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2018;66:1928-36.

311

ASPERGILOSIS

THOMAS J. WALSH Y THOMAS F. PATTERSON

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La *aspergilosis* es una enfermedad causada por una o más especies del género *Aspergillus.* La forma del microorganismo que crece en el ambiente aerosoliza estructuras similares a esporas denominadas *conidios.* Cuando los conidios llegan a los tejidos, germinan para formar filamentos invasores, denominados *hifas.*

Organismos patógenos

Las especies que con más frecuencia infectan a los seres humanos son *Aspergillus fumigatus, Aspergillus flavus, Aspergillus terreus* y *Aspergillus niger*. *Aspergillus* spp. habitualmente se identifican en cultivo por los datos microscópicos característicos de las hifas y las estructuras que producen conidios. Cuando algunas especies no son fácilmente identificables, pueden ser notificadas por el laboratorio clínico como «especies de *Aspergillus*» o «*Aspergillus* spp.». *A. fumigatus* puede notificarse como «complejo de especies de *A. fumigatus*». *A. terreus* es resistente a la anfotericina B. Los aspergilos dentro del tejido aparecen como hifas septadas dicotómicamente ramificadas (en forma de Y). Los géneros *Scedosporium* y *Fusarium* también pueden producir hifas septadas en los tejidos. La presencia de septos y la ramificación dicotómica diferencian al género *Aspergillus* de los Mucorales, que son los microorganismos causales de la mucormicosis (cap. 312).

EPIDEMIOLOGÍA

Aspergillus spp. son microorganismos omnipresentes en el medio exterior, incluido el suelo, la materia en descomposición y el aire, a temperaturas hasta de 40 a 50 °C. Los aspergilos se aíslan fácilmente en las casas, particularmente los sótanos, los espacios entre plantas para tuberías o cables, la ropa de cama, los humidificadores, los conductos de ventilación, las plantas en tiestos, el polvo, los condimentos (p. ej., pimienta) y muestras de marihuana. Los aspergilos pueden producir aborto en el ganado vacuno y son patógenos importantes de organismos marinos, insectos, y aves domésticas y salvajes. La aflatoxina, que es uno de los carcinógenos más potentes que se conocen, está producida por cepas de *A. flavus* a temperatura ambiente en el grano almacenado, especias y frutos secos de cáscara. La ingestión con los alimentos de aflatoxina preformada puede producir necrosis hepática o carcinoma hepatocelular (cap. 181) en animales y seres humanos.

El género *Aspergillus* se puede contraer a partir de conidios transportados por el aire en centros de atención médica tanto hospitalarios como ambulatorios. La aspergilosis nosocomial se asocia a rehabilitación de edificios, nueva construcción, aire no filtrado, sistemas de ventilación contaminados y materiales de aislamiento contra el fuego. El agua del hospital, que se puede aerosolizar durante actividades como la ducha, también puede ser una posible fuente de aspergilos. Como patógenos humanos, los microorganismos del género *Aspergillus* pueden producir enfermedad invasora, infección crónica o síntomas alérgicos[1] (tabla 311-1).

La aspergilosis invasora aguda se produce en poblaciones de pacientes inmunodeprimidos, particularmente los pacientes que tienen neutropenia aguda (cap. 153), neoplasias malignas hematológicas,[2] trasplante de células madre hematopoyéticas (cap. 163), anemia aplásica grave (cap. 151), inmunodeficiencias primarias (cap. 231) y trasplante de órganos sólidos, especialmente de corazón, pulmón e hígado. La carencia genética del receptor de reconocimiento de patrones soluble llamado PTX3 (pentraxina 3 larga), inducida por un haplotipo homocigoto (h2/h2) en el gen *PTX3* de células donantes, altera la capacidad antifúngica de los neutrófilos y aumenta el riesgo de aspergilosis invasora en receptores de trasplante de células madre. La neutropenia persistente, los corticoesteroides y otros inmunodepresores, la enfermedad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 311-1 CLASIFICACIÓN DE LA ASPERGILOSIS

CATEGORÍA	FORMAS ESPECÍFICAS DE ASPERGILOSIS
Aspergilosis invasora aguda	Aspergilosis pulmonar invasora Infarto pulmonar y necrosis Empiema Infección traqueobronquial Aspergilosis extrapulmonar Sinusitis aguda Rinitis focal Infarto cerebral, cerebeloso o del tronco encefálico Endoftalmitis Osteomielitis Absceso epidural Aspergilosis cardíaca Miocarditis Endocarditis Pericarditis Aspergilosis del tubo digestivo Infección renal Lesiones cutáneas (nódulos, úlceras) Aspergilosis diseminada
Aspergilosis crónica	Aspergiloma Aspergilosis pulmonar necrosante crónica Aspergilosis pulmonar cavitada crónica Otomicosis por *Aspergillus*
Formas alérgicas de aspergilosis	Aspergilosis broncopulmonar alérgica Alveolitis alérgica extrínseca Sinusitis alérgica por *Aspergillus*

del injerto contra el huésped (EICH) y la enfermedad por citomegalovirus son los factores de riesgo clínico que se observan con más frecuencia. Los pacientes que padecen gripe (cap. 332) y los pacientes inmunodeprimidos con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19; cap. 336) también corren el riesgo de padecer aspergilosis pulmonar.[3,4]

La aspergilosis invasora complica la asistencia hasta del 13% de los pacientes inmunodeprimidos. La aspergilosis invasora se asocia a un aumento de la mortalidad hospitalaria y de las tasas de reingreso a los 30 días, así como a un exceso de duración de la hospitalización y de costes.

BIOPATOLOGÍA

Los conidios de *Aspergillus* spp. son los principales propágulos infecciosos que adquiere el ser humano del entorno inanimado a través de microorganismos que crecen en la materia orgánica en descomposición. Estas estructuras asexuales, parecidas a esporas, tienen un diámetro de 3-5 µm y una superficie exterior cubierta de bastoncillos compuestos de proteínas hidrofobinas que les confieren hidrofobicidad y adherencia a las superficies de las células de mamíferos. Las hidrofobinas y las melaninas de dihidroxinaftaleno de los conidios protegen al hongo contra las defensas del hospedador. Los conidios inhalados son eliminados mecánicamente por el transporte mucociliar del epitelio respiratorio columnar seudoestratificado. Los conidios que alcanzan el espacio alveolar se adhieren a los macrófagos alveolares pulmonares a través de sitios de unión similares a las lectinas, como la dectina 1, DC-SIGN y la pentraxina 3. Cuando los (1→3)-β-D-glucanos de los conidios hinchados son reconocidos por la dectina 1, los macrófagos se activan para liberar citocinas y quimiocinas. Normalmente, los conidios son engullidos dentro de los fagosomas y destruidos mediante mecanismos fagolisosómicos no oxidativos. Los conidios que no se destruyen pueden germinar para formar hifas, que luego son dañadas por los neutrófilos.

Estas defensas innatas del hospedador se anulan en los pacientes inmunodeprimidos. Los corticoesteroides suprimen la fagocitosis y la muerte no oxidativa por los macrófagos. El reclutamiento de neutrófilos depende de la liberación de quimiocinas por las células epiteliales pulmonares y de la señalización CARD9. Los defectos en la señalización CARD9 pueden provocar una mayor susceptibilidad del hospedador a *Aspergillus.* Los defectos en los genes que codifican la NADPH oxidasa conducen a la enfermedad granulomatosa crónica, que predispone fuertemente a la aspergilosis invasora. La neutropenia y la disfunción de los neutrófilos permiten que las hifas invadan el epitelio respiratorio y el endotelio vascular, lo que provoca trombosis, infarto y hemorragia. Entre los posibles factores de virulencia de *A. fumigatus,* las proteasas de serina, las elastasas, las fosfolipasas y la gliotoxina contribuyen además a la lesión tisular, la invasión y la diseminación.

Esta capacidad de invadir las paredes de los vasos sanguíneos (angioinvasión) da lugar al infarto hemorrágico. Estos procesos determinan la formación de un centro necrótico rodeado por un anillo de hemorragia y edema, que se correlaciona con el «signo del halo» que rodea a la densidad nodular. El galactomanano, que es un heteropolisacárido de la pared celular de *Aspergillus,* es un biomarcador útil que se libera hacia la circulación y los espacios alveolares durante la aspergilosis pulmonar invasora. El (1→3)-β-D-glucano es otro polisacárido de la pared celular de *Aspergillus* que se detecta en el suero durante la enfermedad invasora.

Un aspergiloma consiste en una bola fúngica compuesta por hifas enmarañadas y desechos en una cavidad preformada por una enfermedad pulmonar previa como tuberculosis, histoplasmosis o sarcoidosis fibroquística. La aspergilosis pulmonar necrosante crónica habitualmente produce destrucción inflamatoria lentamente progresiva del tejido pulmonar superpuesta a la neumopatía crónica. La aspergilosis pulmonar cavitada crónica se define como la presencia de múltiples cavidades relacionadas con *Aspergillus,* que pueden o no contener un aspergiloma. Los pacientes con aspergilosis pulmonar cavitada crónica pueden tener déficits genéticos de las defensas inmunitarias innatas.

La aspergilosis broncopulmonar alérgica es el resultado de una respuesta de hipersensibilidad que se desarrolla en los contextos crónicos del asma (cap. 75) y la fibrosis quística (cap. 77) con una respuesta de hipersensibilidad de tipo I que da lugar a una IgE elevada frente a los antígenos de *Aspergillus,* desgranulación de los mastocitos y broncoconstricción. Las reacciones de hipersensibilidad de tipo III en la aspergilosis broncopulmonar alérgica dan lugar a una elevación de la interleucina (IL) 4 y la IL-5, contribuyendo esta última a la eosinofilia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aspergilosis invasora aguda

Aspergilosis pulmonar invasora

Las manifestaciones clínicas clásicas de la aspergilosis pulmonar invasora en pacientes inmunodeprimidos son fiebre e infiltrados pulmonares focales, nódulos o densidades cuneiformes similares a infartos.[5] Puede haber también tos, dolor pleurítico y hemoptisis. Los infiltrados pulmonares focales pueden avanzar hasta una cavidad cuando se recupere la neutropenia. Los infiltrados pulmonares también se pueden manifestar como bronconeumonía en un paciente inmunodeprimido. Puede producirse también un derrame pleural, que representa un empiema por *Aspergillus.* La aspergilosis traqueobronquial en pacientes inmunodeprimidos se manifiesta como enfermedad ulcerativa, seudomembranosa o en placas de las grandes vías respiratorias, que puede presagiar la invasión del parénquima pulmonar. Esta forma invasora se ha observado en pacientes ventilados mecánicamente,[6,7] incluidos los pacientes con COVID-19 (cap. 336).

Sinusitis aguda

La sinusitis aguda por *Aspergillus* se puede producir simultánea o independientemente de la aspergilosis pulmonar invasora. Aunque los síntomas pueden incluir fiebre, presión localizada y dolor, pueden estar ausentes en pacientes con inmunodepresión grave. En el estudio con espéculo nasal o en la endoscopia se pueden observar escaras en el tabique nasal y los cornetes. La sinusitis aguda por *Aspergillus* de los senos etmoidales y esfenoidal puede progresar hasta trombosis del seno cavernoso con síntomas relativos a los pares craneales III, IV, $V_{1,2}$ y VI. *A. flavus* tiene una elevada propensión a producir infección sinusal aguda.

Aspergilosis extrapulmonar

El tejido afectado con más frecuencia por la aspergilosis extrapulmonar y diseminada es el SNC,[8] en el que son característicos los abscesos y los infartos. Los pacientes con aspergilosis del SNC tienen paresia focal, déficit de los pares craneales y convulsiones. La concentración de glucosa en el líquido cefalorraquídeo (LCR) habitualmente es normal, y los cultivos del LCR son negativos. Otras manifestaciones extrapulmonares son endoftalmitis, infarto de miocardio, enfermedad del tubo digestivo, infarto renal, lesiones cutáneas y síndrome de Budd-Chiari. Las úlceras esofágicas y la trombosis mesentérica pueden producir hemorragia digestiva. El infarto renal puede manifestarse como dolor en el flanco y hematuria.

La endocarditis por *Aspergillus* suele comenzar como una infección aislada en usuarios de fármacos intravenosos o después de una cirugía valvular cardíaca. La endocarditis por *Aspergillus* se presenta más comúnmente como embolias arteriales mayores en el cerebro, el pulmón, el riñón y el hueso. Los hemocultivos, que rara vez son positivos, pueden presentar un retraso en el crecimiento de 14 a 21 días. La pericarditis por *Aspergillus* puede originarse en lesiones pulmonares contiguas o por la infección transmural desde una lesión endocárdica.

La aspergilosis localmente invasora habitualmente se desarrolla en pacientes inmunodeprimidos como úlceras cutáneas, rinitis focal, osteomielitis y artritis séptica. Las úlceras cutáneas se han asociado al uso de cinta adhesiva y soportes para brazo contaminados. Puede producirse queratitis, endoftalmitis e infección de las heridas y quemaduras como consecuencia de la inoculación traumática en pacientes por lo demás inmunocompetentes.

Aspergilosis pulmonar crónica

Aspergiloma

El aspergiloma se manifiesta en la radiografía de tórax como una bola fúngica en una cavidad (fig. 311-1).[9] Los pacientes sintomáticos tienen tos, hemoptisis, disnea, pérdida de peso, astenia, dolor torácico o fiebre. El cultivo de esputo habitualmente es positivo para el género *Aspergillus,* especialmente *A. niger.* La aspergilosis pleural puede aparecer como complicación de la resección quirúrgica de un aspergiloma o puede producirse

espontáneamente como una fístula broncopleural o simultáneamente con una tuberculosis.

Como fase del proceso de reparación del tejido pulmonar infartado en pacientes neutropénicos, pueden formarse uno o más «aspergilomas» aparentes en las lesiones consolidadas durante la recuperación de la neutropenia. Estos aspergilomas aparentes no se producen en cavidades preexistentes y crean un «signo de la semiluna aérea», o signo de Monod, durante su formación.

Aspergilosis pulmonar necrosante crónica

La aspergilosis pulmonar necrosante crónica y la aspergilosis pulmonar cavitada crónica se producen en pacientes con neumopatía crónica previa e inmunodepresión crónica. En la enfermedad necrosante crónica, las manifestaciones clínicas de deterioro del funcionamiento pulmonar, tos y disnea pueden ser indistinguibles de las de la enfermedad respiratoria crónica primaria concomitante.

La enfermedad cavitaria crónica cursa con síntomas de tos, hemoptisis y disnea. Las cavidades de la aspergilosis pulmonar cavitada crónica tienden a confluir y producir pérdida de tejido pulmonar funcional.

La otomicosis por *Aspergillus* es una infección crónica que habitualmente afecta al conducto auditivo externo y produce síntomas como dolor, prurito, hipoacusia y secreción ótica en pacientes que tienen deterioro de la inmunidad mucocutánea, como los que tienen eccema crónico (cap. 405), hipogammaglobulinemia (cap. 231), diabetes mellitus (cap. 210) o infección por el VIH (cap. 358), así como pacientes que son tratados con corticoesteroides. *Aspergillus* puede afectar al oído medio y extenderse hasta las celdas mastoideas si se ha perforado la membrana timpánica.

Formas alérgicas de aspergilosis

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

La aspergilosis broncopulmonar alérgica[10] se produce la mayoría de las veces en pacientes con antecedentes de asma crónica (cap. 75) o fibrosis quística (cap. 77). La aspergilosis broncopulmonar alérgica, que se produce en personas con sensibilidad genética expuestas a antígenos específicos de *Aspergillus,* se caracteriza por obstrucción episódica de las vías respiratorias, fiebre, eosinofilia, positividad de los cultivos de esputo, formación de tapones de moco que contienen hifas, presencia de hebras marrones visibles macroscópicamente en el esputo (hifas), infiltrados transitorios y marcas paralelas «en raíles de tranvía» o anulares en las radiografías de tórax, bronquiectasias proximales, contracción de los lóbulos superiores, y elevación de la concentración de inmunoglobulina G y E (IgG e IgE) total. Puede haber eosinofilia en sangre, esputo y tejido pulmonar. Los tapones de moco contribuyen a la aparición de infiltrados pulmonares, atelectasia e inflamación peribronquial. Las marcas paralelas o anulares están producidas por los bronquios ectásicos y engrosados, mientras que los cambios de los lóbulos superiores se deben a fibrosis apical progresiva. Los infiltrados pulmonares de la aspergilosis broncopulmonar alérgica pueden ser no segmentarios y transitorios asociados a la eosinofilia y el asma; de forma alternativa, pueden ser segmentarios y asociarse a obstrucción bronquial por tapones de moco, en cuyo caso están ausentes el asma y la eosinofilia.

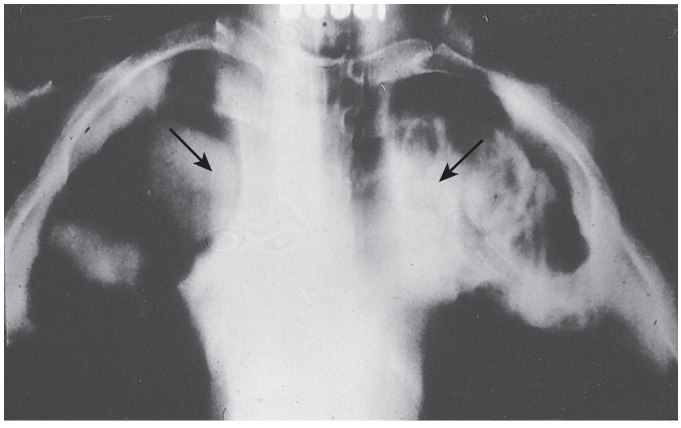

FIGURA 311-1. Tomografía de aspergilomas pulmonares *(flechas).*

Alveolitis alérgica extrínseca

La alveolitis alérgica extrínseca es una forma alérgica poco habitual de neumopatía por *Aspergillus* que se asocia la mayoría de las veces a *Aspergillus clavatus* en trabajadores de la malta. Se produce una neumonitis por hipersensibilidad con disnea y fiebre aproximadamente 4 h después de la exposición. En el momento de los síntomas puede haber infiltrados intersticiales reticulonodulares difusos. Los pacientes tienen precipitinas de tipo IgG y reacciones inmunitarias de mecanismo celular frente a antígenos de *Aspergillus*. Hay granulomas en el tejido pulmonar. Al contrario de lo que sucede en la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la eosinofilia no es una característica de la alveolitis alérgica extrínseca por *Aspergillus.*

Sinusitis alérgica por *Aspergillus*

La sinusitis alérgica por *Aspergillus* es una forma no invasora de enfermedad sinusal que habitualmente se produce en pacientes con asma, pólipos nasales, opacificación sinusal y eosinofilia. La aspiración de los senos permite obtener un material mucinoso que contiene eosinófilos, cristales de Charcot-Leyden (cristales romboidales de galectina 10 derivados de eosinófilos) y elementos de las hifas. En algunos pacientes pueden coexistir la sinusitis alérgica por *Aspergillus* y la aspergilosis broncopulmonar alérgica. Las formas avanzadas de sinusitis alérgica por *Aspergillus* se pueden acompañar de proptosis y neuropatía óptica, por lo que se requiere una intervención quirúrgica rápida.

DIAGNÓSTICO
Aspergilosis invasora

El diagnóstico de aspergilosis pulmonar invasora y de aspergilosis diseminada es difícil,[11] porque ninguna manifestación clínica es patognomónica. No obstante, los rasgos característicos de la tomografía computarizada (TC) incluyen nódulos, signos del halo, infiltrados cuneiformes y signos de la semiluna aérea en pacientes inmunodeprimidos con aspergilosis pulmonar invasora (fig. 311-2). Por ejemplo, las consolidaciones con forma de infarto y el engrosamiento de la pared de los bronquíolos se dan más en la aspergilosis pulmonar invasora, mientras que las consolidaciones en forma de masa y los nódulos centrolobulillares (< 10 mm, agrupados) son más habituales en la tuberculosis (cap. 299). Sin embargo, las infecciones producidas por los géneros *Fusarium* y *Scedosporium,* Mucorales (cap. 312) y *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 282) pueden ser radiológicamente indistinguibles de la aspergilosis pulmonar invasora.

La confirmación microbiológica es importante para diferenciar la aspergilosis de la tuberculosis y de las infecciones por otros hongos filamentosos. Las muestras pueden obtenerse mediante lavado broncoalveolar, aspiración percutánea con aguja, biopsia

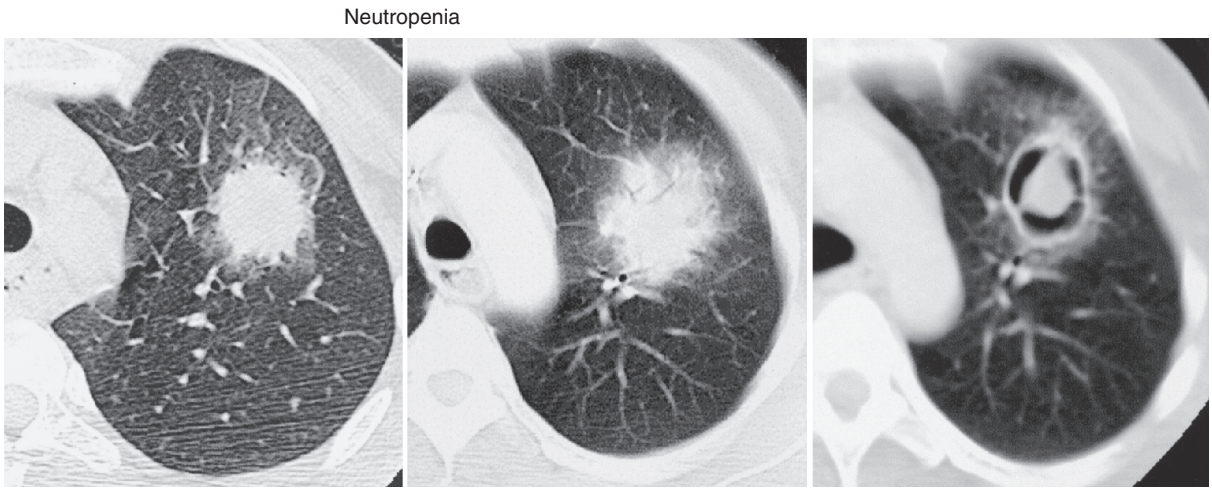

FIGURA 311-2. Evolución radiográfica de la aspergilosis invasora en un paciente inmunodeprimido. D, días después de la detección de la lesión.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

toracoscópica asistida por vídeo (VATS) y, si es necesario, biopsia pulmonar abierta. Pueden observarse hifas septadas dicotómicamente ramificadas mediante microscopia directa, o pueden crecer especies de *Aspergillus* en cultivo. Tanto la microscopia como el cultivo son muy específicos, por lo que un hallazgo positivo conlleva una alta probabilidad de diagnóstico de aspergilosis invasora, pero ninguno de los dos es muy sensible para encontrar el microorganismo.

Las opciones alternativas[12,13] incluyen la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR),[14] la detección de galactomanano mediante inmunoensayo enzimático[15] en suero o el lavado broncoalveolar. El uso combinado de diagnóstico por imagen, microscopia, cultivo, PCR y biomarcadores de la pared celular en pacientes con manifestaciones clínicas compatibles puede acelerar el diagnóstico de la aspergilosis invasora y guiar el inicio precoz de la terapia.[A1] Los criterios de diagnóstico de la aspergilosis pulmonar invasora incluyen características clínicas y radiológicas compatibles en un hospedador susceptible, así como pruebas microbiológicas de *Aspergillus* (es decir, PCR positiva, cultivos positivos, un nivel elevado de galactomanano).

La mejor forma de realizar el diagnóstico de la aspergilosis extrapulmonar localmente invasora que produce lesiones mucocutáneas, osteomielitis y artritis séptica es con biopsia, microscopia directa, PCR y cultivo. El diagnóstico de queratitis por *Aspergillus* se realiza mediante examen directo, cultivo y, en ocasiones, PCR de las lesiones corneales por un oftalmólogo.

Formas alérgicas de aspergilosis

Aspergilosis broncopulmonar

El diagnóstico de aspergilosis broncopulmonar alérgica se basa en la presencia de una combinación de criterios clínicos, biológicos y radiológicos (fig. 311-3). Una respuesta bifásica en la prueba cutánea puede facilitar el diagnóstico. Una prueba de escarificación con antígenos de *Aspergillus* produce un habón y una reacción de enrojecimiento inmediatos que están mediados por la IgE y son bloqueados por los antihistamínicos, pero no por los corticoesteroides. Una prueba intracutánea con antígenos produce una reacción más tardía (6-8 h) mediada por IgG y por complemento, y que se bloquea con corticoesteroides.

En el caso de los pacientes sin fibrosis quística, los criterios de aspergilosis broncopulmonar alérgica incluyen asma, reacción cutánea inmediata al antígeno de *A. fumigatus,* una concentración sérica de IgE total mayor de 1.000 ng/ml, elevación de la concentración sérica de IgE específica de *A. fumigatus,* anticuerpos séricos precipitantes frente a *A. fumigatus,* bronquiectasias centrales, eosinofilia en sangre periférica e infiltrados pulmonares característicos. Se considera que estas dos últimas características (eosinofilia e infiltrados pulmonares) no son esenciales, porque pueden estar presentes solo durante la fase aguda de la aspergilosis broncopulmonar alérgica.

En pacientes con fibrosis quística (cap. 77) es difícil la distinción entre aspergilosis broncopulmonar alérgica y un episodio de deterioro clínico con colonización por el género *Aspergillus.* Los criterios actuales son deterioro clínico (tos, sibilancias, aumento de la expectoración, intolerancia al esfuerzo reducida y disminución del funcionamiento pulmonar), hipersensibilidad inmediata a *A. fumigatus* (prueba cutánea positiva o respuesta de IgE), concentración sérica de IgE total mayor de 1.000 ng/ml, anticuerpos precipitantes frente a *A. fumigatus* y radiografía anormal de tórax (bronquiectasia central, tapones de moco o cambios no explicados en comparación con una radiografías de tórax previas).

Otras formas alérgicas

En el caso de la alveolitis alérgica extrínseca, los antecedentes de exposición laboral son fundamentales para el diagnóstico. Una historia típica de episodios recurrentes que se producen en las 24 h siguientes a la inhalación de antígenos de conidios en un entorno agrícola, junto con una prueba de escarificación negativa, una prueba intradérmica positiva, y granulomas con inmunoglobulinas y complemento en los tejidos es compatible con un diagnóstico de alveolitis alérgica extrínseca por *Aspergillus*. En el caso de sinusitis alérgica por *Aspergillus,* un aspirado del seno que permite obtener un material mucinoso que contiene eosinófilos, cristales de Charcot-Leyden y elementos de hifas establece el diagnóstico.

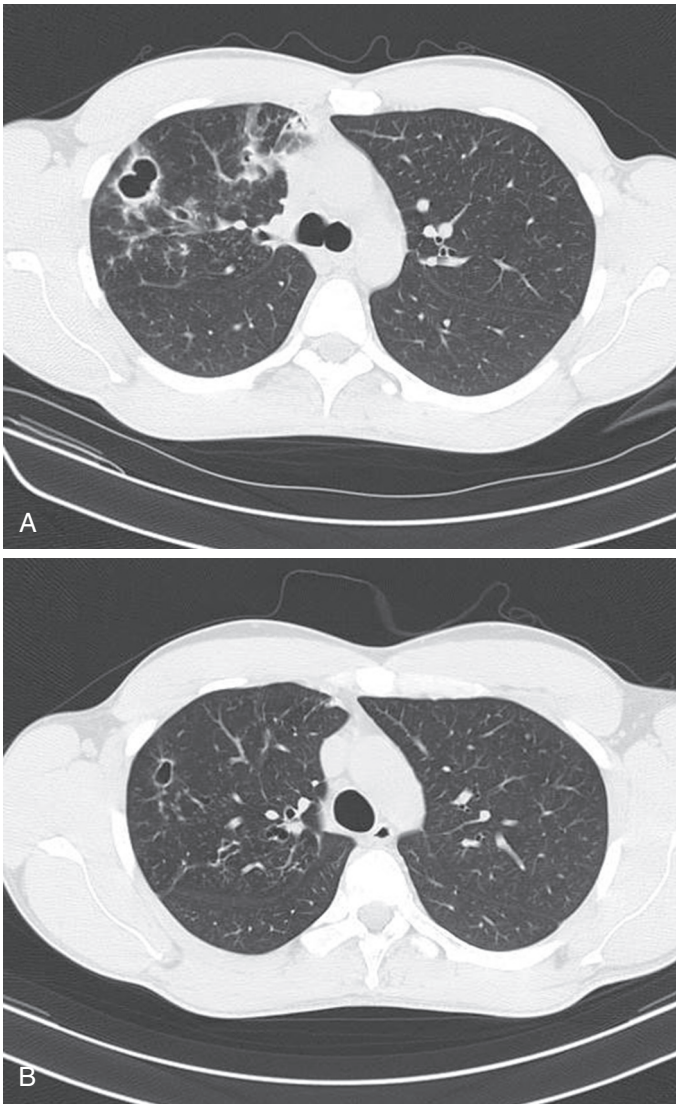

FIGURA 311-3. Aspergilosis broncopulmonar alérgica en un paciente con antecedente prolongado de asma. A. Tomografía computarizada de corte fino que muestra bronquiectasias con cambios quísticos en el lóbulo superior derecho. El paciente presentaba antecedentes de asma, concentraciones pronunciadamente elevadas de inmunoglobulina E y otros hallazgos compatibles con aspergilosis broncopulmonar alérgica. **B.** El mismo paciente tras el tratamiento con esteroides sistémicos; la bronquiectasia quística ha mejorado notablemente. (Por cortesía de Anne E. O'Donnell, MD.)

TRATAMIENTO

Aspergilosis invasora

La base del tratamiento de la aspergilosis invasora consiste en tres intervenciones: tratamiento médico con antifúngicos (tabla 311-2); reversión de la inmunodepresión, y, cuando proceda, resección quirúrgica de las lesiones infectadas.[16-18]

Antifúngicos

Se recomienda el voriconazol o el isavuconazol en la mayoría de los pacientes para el tratamiento primario de la aspergilosis invasora, incluyendo la infección pulmonar, diseminada y extrapulmonar aislada. La recomendación para el voriconazol se basa en un estudio aleatorizado en el que se encontró que el voriconazol era superior al desoxicolato de anfotericina B (D-AnB) como tratamiento primario de la aspergilosis invasora, así como en la amplia experiencia clínica con el fármaco. Sin embargo, el voriconazol no debe utilizarse en pacientes con niveles de aminotransferasa hepática sustancialmente elevados, disfunción hepática, un intervalo QTc prolongado o antecedentes de intolerancia al mismo. Esos pacientes pueden recibir isavuconazol, que posee la misma eficacia, menos efectos adversos relacionados con la medicación y una farmacocinética más previsible; posiblemente se convertirá en el tratamiento de elección. Para los pacientes con aspergilosis invasora, el posaconazol es una alternativa aceptable que no es inferior al voriconazol para todas las causas de mortalidad y es menos tóxico.[A2] Por desgracia, la reciente aparición de resistencias a los antifúngicos triazoles (voriconazol, isavuconazol y posaconazol) puede amenazar la utilidad futura de los triazoles anti-*Aspergillus*. Otra opción es la anfotericina B liposómica (AnB-L) como terapia primaria, basada en un ensayo aleatorizado que constató una eficacia comparable, del orden del 70%, en dosis de 3 y 10 mg/kg/día de AnB-L en pacientes que presentaban predominantemente neoplasias malignas hematológicas.

El tratamiento antifúngico de segunda línea o de rescate está indicado en pacientes que no toleran el tratamiento primario o cuya infección no responde al mismo. Entre los antifúngicos utilizados en esta situación están una formulación lipídica de anfotericina B, posaconazol, o isavuconazol si no se usa como terapia primaria, itraconazol o una equinocandina (la caspofungina es el único fármaco autorizado para esta indicación). En los pacientes que ya reciben voriconazol se puede realizar un cambio de clase a una formulación lipídica o utilizar otro azol. En el caso de la aspergilosis invasora en pacientes que padecen neoplasias hematológicas y/o se han sometido recientemente a un trasplante alógeno de células madre, el tratamiento inicial con una combinación de voriconazol y anidulafungina[A3] puede asociarse a una reducción de la mortalidad por todas las causas a las 6 semanas en comparación con la monoterapia con voriconazol. En pacientes con una infección más extensa o con factores de riesgo para un mal resultado debe considerarse la terapia combinada con voriconazol más una equinocandina bajo la orientación de asesores expertos.

TABLA 311-2 TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO DE LA ASPERGILOSIS INVASORA*

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN ADULTOS†	
Fármaco de elección:	
Voriconazol	Tratamiento i.v.: 6 mg/kg cada 12 h en dos dosis, después 4 mg/kg cada 12 h
o	Tratamiento oral: 300 mg o 4 mg/kg dos veces al día
Isavuconazol	Tratamiento i.v. u oral: 372 mg (profármaco isavuconazonio) cada 8 h hasta completar 6 dosis, luego 372 mg cada 24 h
Alternativa (v. condiciones en el texto):	
Anfotericina B liposómica	3-5 mg/kg i.v. al día
o	
Posaconazol	300 mg p.o. (comprimido de liberación retardada) o i.v. cada 12 h el día 1, luego 300 mg p.o. o i.v. diarios
TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA O DE RESCATE EN ADULTOS†	
Complejo lipídico de anfotericina B	5 mg/kg i.v. al día
o	
Caspofungina	70 mg i.v. al día la primera dosis, después 50 mg i.v. al día
o	
Micafungina	100 mg i.v. al día
o	
Itraconazol	400 mg p.o. (cápsulas) al día (en una o dos tomas) o 2,5 mg/kg p.o. (solución) cada 12 h

*Consulte en la ficha técnica la modificación de la dosis de los antifúngicos en pacientes con hepatopatía o insuficiencia renal.

†La duración del tratamiento antifúngico depende de la respuesta al tratamiento de las lesiones documentadas, la extensión de la enfermedad, la inmunocompetencia del huésped y el tipo de aspergilosis (p. ej., invasora aguda, crónica o alérgica). Las directrices de la Infectious Diseases Society of America recomiendan al menos de 6 a 12 semanas en la aspergilosis pulmonar invasora. Los pacientes inmunodeprimidos deben continuar el tratamiento durante el período de inmunodepresión y hasta la resolución de las lesiones. En pacientes con aspergilosis invasora diagnosticada previamente se debe mantener o reiniciar el tratamiento antifúngico en los períodos posteriores de inmunodepresión (p. ej., quimioterapia, trasplante de células madre, enfermedad del injerto contra el huésped) para prevenir las recurrencias.

i.v., intravenoso; p.o., oral.

Véase Patterson T, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Executive summary: practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;63:433-442, para más detalles.

El tratamiento antifúngico de la aspergilosis invasora debe mantenerse hasta que las lesiones remitan, los cultivos y los biomarcadores sean negativos, y los factores predisponentes reversibles hayan desaparecido. Los datos también respaldan la monitorización de los niveles de galactomanano sérico como marcador de la respuesta terapéutica.[19] La reinstauración del tratamiento en los pacientes que habían respondido previamente a él debe considerarse cuando reaparece la inmunodepresión o si la neutropenia recidiva.

Las infusiones locales de antifúngicos, particularmente el tratamiento intravítreo de la endoftalmitis, aportan concentraciones elevadas en compartimentos a los que puede que no llegue el tratamiento sistémico. La irrigación tópica con voriconazol, anfotericina B o, si está disponible, pimaricina (natamicina) es un complemento importante en el tratamiento de la queratitis por *Aspergillus*.

Reversión de la inmunodepresión

La reversión de la inmunodepresión es un factor fundamental para el éxito del tratamiento de la aspergilosis invasora. La recuperación de la neutropenia y la disminución de la dosis diaria o la interrupción de los corticoesteroides, cuando sea posible, son dos de las formas más importantes para mejorar la respuesta del huésped. Dependiendo del protocolo utilizado, las transfusiones de granulocitos (cap. 162) pueden estabilizar las lesiones por *Aspergillus* hasta la recuperación de la neutropenia. El factor estimulador de las colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) pueden acelerar la recuperación de la neutropenia (cap. 153). Aún se debe definir mejor la utilidad del GM-CSF, el G-CSF y el interferón γ en pacientes inmunodeprimidos no neutropénicos con aspergilosis invasora.[20]

Cirugía

El tratamiento quirúrgico es importante en varias manifestaciones asociadas a aspergilosis pulmonar invasora: hemoptisis recurrente por una lesión cavitada única, invasión de una lesión pulmonar hacia la pared torácica y lesiones pulmonares contiguas a grandes vasos o al pericardio. El empiema por *Aspergillus* precisa drenaje cerrado con un tubo de tórax y posiblemente desbridamiento de la cavidad pleural infectada. El desbridamiento de la aspergilosis sinusal, particularmente cuando están infectados los senos etmoidales y frontales, puede prevenir la extensión hacia la órbita o hacia el seno cavernoso. La resección quirúrgica de algunas lesiones del SNC, dependiendo de su localización y de las manifestaciones clínicas que provoquen, puede estar indicada para hacer el diagnóstico, reducir el aumento de la presión intracraneal y/o proteger centros neurales fundamentales. El tratamiento quirúrgico de las lesiones infectadas también es un componente complementario importante del tratamiento primario de varias formas de aspergilosis invasora no pulmonar: endocarditis, pericarditis, osteomielitis, absceso epidural, infección de catéteres vasculares y dispositivos protésicos, e infecciones de la piel y los tejidos blandos.

Aspergilosis crónica

Antifúngicos

La terapia médica tiene un beneficio limitado en el tratamiento del aspergiloma, pero algunos pacientes pueden beneficiarse del uso prolongado de un triazol antifúngico (voriconazol, posaconazol o isavuconazol en las dosis indicadas para la aspergilosis pulmonar invasora [v. anteriormente]). Por ejemplo, 12 meses de itraconazol oral pueden reducir las recaídas clínicas de cerca del 40% a cerca del 10% en comparación con 6 meses de terapia, pero sin ninguna diferencia en las tasas de mortalidad.[A4] Se debe sopesar el compromiso de recibir un antifúngico triazólico durante toda la vida con la evolución natural de resolución espontánea de los aspergilomas aproximadamente del 10%. Por el contrario, el tratamiento médico con itraconazol o voriconazol es el tratamiento estándar de la aspergilosis pulmonar cavitada crónica. Los pacientes con aspergilosis pulmonar cavitada crónica habitualmente tienen mejoría de los síntomas y estabilización o mejoría de los cambios radiológicos. Los pacientes con aspergilosis pulmonar necrosante crónica también deben recibir un antifúngico triazólico, pero la evaluación de la respuesta es más difícil, debido a la neumopatía crónica subyacente.

Tratamiento intervencionista

La utilidad de la resección quirúrgica en pacientes con un aspergiloma solitario o con aspergilosis pulmonar cavitada crónica es escasa, debido a la aparición de fístula broncopleural, infección por *Aspergillus* del espacio pleural y posiblemente empeoramiento adicional de un funcionamiento pulmonar ya deteriorado. Sin embargo, la resección quirúrgica puede tener una importancia mayor en el tratamiento de pacientes con hemoptisis recurrente y grave, en los que los beneficios de extirpar la cavidad suelen compensar los riesgos conocidos. La embolización de las arterias bronquiales y la instilación intracavitaria directa de antifúngicos por vía transtorácica en el aspergiloma solo tienen efectos beneficiosos limitados,[A5] aunque se asocian a un riesgo elevado.

Otomicosis

Las soluciones de ácido bórico o ácido acético para irrigación tópica o una crema de un antifúngico azólico pueden ser eficaces en el tratamiento de la otomicosis por *Aspergillus*. En los casos refractarios, o en caso de perforación de la membrana timpánica, puede ser necesario el tratamiento con voriconazol, posaconazol o itraconazol.

Formas alérgicas de aspergilosis

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (cap. 75) se trata con una combinación de corticoesteroides e itraconazol (200 mg dos veces al día por vía oral durante 16 semanas). Se desconocen las dosis óptimas de corticoesteroides, pero suelen incluir una dosis inicial de prednisona de 0,5 mg/kg/día durante 2 semanas, seguida de una dosis de 0,5 mg/kg en días alternos, para luego reducirse gradualmente durante un período de 16 semanas. Pueden ser necesarias dosis más altas en pacientes con una crisis asmática concomitante, pero se asocian a más efectos secundarios.[A6] El voriconazol (200 mg dos veces al día) es otra alternativa que puede tolerarse mejor que el itraconazol.[A7] El uso intermitente de corticoesteroides o el aumento importante de la dosis en pacientes que reciben tratamiento crónico pueden producir resolución rápida de los episodios sintomáticos intercurrentes. En este momento no hay evidencia acerca de la eficacia y la seguridad del tratamiento anti-IgE (omalizumab y dupilumab) en pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica y fibrosis quística, y en otros pacientes sin fibrosis quística.[A8]

La alveolitis alérgica extrínseca se trata mejor retirando a los pacientes del entorno alergénico. Para esta intervención es fundamental una historia precisa del entorno laboral y doméstico.

La sinusitis alérgica por *Aspergillus* se trata con drenaje endoscópico para aliviar la obstrucción por el moco tenaz. El itraconazol y los esteroides sistémicos en regímenes como los descritos anteriormente, o los corticoesteroides nasales, solos o combinados, pueden ser útiles en algunos pacientes con sinusitis alérgica por *Aspergillus*. Se debe tener precaución con el uso crónico de corticoesteroides sistémicos o nasales. El itraconazol puede tener un efecto ahorrador de corticoesteroides.

PREVENCIÓN

Pueden utilizarse varias estrategias para la prevención de la aspergilosis invasora en pacientes inmunodeprimidos: profilaxis primaria, tratamiento empírico y profilaxis secundaria. En pacientes sometidos a un trasplante de células madre y en pacientes con leucemia mieloide aguda o síndromes mielodisplásicos, la profilaxis con posaconazol (200 mg por suspensión tres veces al día) puede reducir significativamente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. El-Baba F, Gao Y, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: what the generalist needs to know. *Am J Med*. 2020;133:668-74.
2. Gletsou E, Ioannou M, Liakopoulos V, et al. Aspergillosis in immunocompromised patients with haematological malignancies. *J BUON*. 2018;23:7-10.
3. Lamoth F, Lewis RE, Walsh TJ, et al. Navigating the uncertainties of COVID-19 associated aspergillosis (CAPA): a comparison with influenza associated aspergillosis (IAPA). *J Infect Dis*. 2021; jiab163.
4. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among intubated patients with COVID-19: a prospective study. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e3606-3614.
5. Ledoux M-P, Herbrecht R. Invasive pulmonary aspergillosis. *J Fungi (Basel)*. 2023;9:131.
6. Townsend L, Martin-Loeches I. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12:2712.
7. Chen F, Qasir D, Morris AC. Invasive pulmonary aspergillosis in hospital and ventilator-associated pneumonias. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022;43:234-42.
8. Sung KS, Lim J, Park HH. Intracranial aspergillosis in immunocompetent adult patients without risk factors: a systematic review. *Neurosurg Rev*. 2022;45:2065-75.
9. Nam Y, Moon SM, Shin B, et al. Chronic cavitary pulmonary aspergillosis: serial clinical and CT findings correlated with antifungal treatment and patient response. *Mycoses*. 2023;66:106-17.
10. Patel G, Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40:421-4.
11. Lamoth F, Calandra T. Pulmonary aspergillosis: diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev*. 2022;31:220114.
12. Jenks JD, Salzer HJF, Hoenigl M. Improving the rates of *Aspergillus* detection: an update on current diagnostic strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17:39-50.
13. Hage CA, Carmona EM, Epelbaum O, et al. Microbiological laboratory testing in the diagnosis of fungal infections in pulmonary and critical care practice: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:535-50.
14. White PL, Bretagne S, Caliendo AM, et al. *Aspergillus* polymerase chain reaction: an update on technical recommendations, clinical applications and justification for inclusion in the second revision of the EORTC/MSGERC definitions of invasive fungal disease. *Clin. Infect Dis*. 2021;72:S95-S101.
15. Volpe Chaves CE, do Valle Leone de Oliveira SM, Venturini J, et al. Accuracy of serological tests for diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15:e0222738.
16. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:e1-e38.
17. Tejada S, Campogiani L, Ferreira-Coimbra J, et al. Levels of evidence supporting clinical practice guidelines on invasive aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39:903-13.
18. Cadena J, Thompson 3rd GR, Patterson TF. Aspergillosis: epidemiology, diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35:415-34.
19. McCarthy MW, Walsh TJ. Galactomannan antigenemia as a biomarker for therapeutic response of invasive aspergillosis: implications for clinical trial design and patient care. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018;18:601-4.
20. Bassetti M, Peghin M, Vena A. Challenges and solution of invasive aspergillosis in non-neutropenic patients: a review. *Infect Dis Ther*. 2018;7:17-27.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

las infecciones fúngicas invasoras de forma más eficaz que el fluconazol o el itraconazol y también mejora la supervivencia global.[A9] La suspensión de posaconazol se absorbe mal y no se tolera bien, por lo que su uso se ha sustituido por comprimidos de liberación prolongada de posaconazol a 300 mg por vía oral al día. El tratamiento antifúngico empírico, ya sea rutinario o guiado por la profundidad y la duración de la neutropenia,[A10,A11] aporta abordaje precoz a pacientes inmunodeprimidos con fiebre persistente y profilaxis antifúngica sistémica en dosis como las descritas anteriormente a huéspedes de riesgo elevado, con o sin infiltrados pulmonares. Para esta estrategia se han utilizado AnB-L, caspofungina, micafungina, posaconazol y voriconazol (v. tabla 311-2). La profilaxis secundaria de la aspergilosis invasora con voriconazol en las dosis descritas anteriormente se usa en pacientes que tienen antecedentes de aspergilosis y en los que esté programado un ciclo posterior de inmunodepresión que aumente el riesgo de recidiva.

La reducción de la exposición a los conidios transportados por el aire, como con filtración de alta eficiencia de partículas en el aire (HEPA), evitar las actividades que aumentan los aerosoles de conidios (mantenimiento de habitaciones, exposición al polvo y materiales contaminados [p. ej., plantas en macetas]) y disponer de sistemas para la distribución de agua limpia pueden reducir el contagio de *Aspergillus* a pacientes inmunodeprimidos o neutropénicos.

En los pacientes con las formas alérgicas de la aspergilosis, el uso de corticoesteroides e itraconazol, solos o combinados, puede prevenir las agudizaciones debilitantes. La toxicidad de la administración crónica de prednisona justifica las estrategias de administración intermitente de cortisona o el uso de itraconazol como ahorrador de corticoesteroides. Los antifúngicos en aerosol son una opción prometedora para prevenir las exacerbaciones de la aspergilosis broncopulmonar alérgica.

PRONÓSTICO

La aspergilosis invasora no tratada se asocia a una morbilidad grave y a una mortalidad elevada en pacientes inmunodeprimidos. Por ejemplo, la mortalidad de la aspergilosis invasora aguda en receptores de trasplantes de células madre varía de cerca del 100% con infección del SNC o endocarditis a aproximadamente el 65% con infección pulmonar. El reconocimiento precoz de las manifestaciones clínicas, seguido del inicio rápido de una terapia antifúngica empírica, puede mejorar el ominoso pronóstico de la aspergilosis invasora aguda, especialmente si va acompañado de la reversión de la inmunodepresión y del tratamiento satisfactorio de la enfermedad primaria subyacente. En los pacientes con aspergilosis crónica, incluida la aspergilosis broncopulmonar alérgica, el tratamiento de apoyo especializado y multidisciplinar puede mejorar la evolución y la calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Aguado JM, Vázquez L, Fernández-Ruiz M, et al. Serum galactomannan versus a combination of galactomannan and polymerase chain reaction-based *Aspergillus* DNA detection for early therapy of invasive aspergillosis in high-risk hematological patients: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2015;60:405-14.

A2. Maertens JA, Rahav G, Lee D-G, et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2021;397:499-509.

A3. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162:81-9.

A4. Sehgal IS, Dhooria S, Muthu V, et al. Efficacy of 12-months oral itraconazole versus 6-months oral itraconazole to prevent relapses of chronic pulmonary aspergillosis: an open-label, randomised controlled trial in India. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:1052-61.

A5. Hadda V, Doddamani S, Mittal S, et al. Efficacy of intrabronchial voriconazole instillation for inoperable pulmonary aspergilloma: a pilot randomized controlled trial. *Respiration*. 2022;101:833-40.

A6. Agarwal R, Dhooria S, Sehgal IS, et al. A randomized trial of itraconazole vs prednisolone in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Chest*. 2018;153:656-64.

A7. Agarwal R, Dhooria S, Sehgal IS, et al. A randomised trial of voriconazole and prednisolone monotherapy in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Eur Respir J*. 2018;52:1801159.

A8. Jat KR, Walia DK, Khairwa A. Anti-IgE therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;9:CD010288.

A9. Wang J, Zhou M, Xu J-Y, et al. Comparison of antifungal prophylaxis drugs in patients with hematological disease or undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;13:e2017652.

A10. Kanda Y, Kimura S-I, Iino M, et al. D-index-guided early antifungal therapy versus empiric antifungal therapy for persistent febrile neutropenia: a randomized controlled noninferiority trial. *J Clin Oncol*. 2020;38:815-22.

A11. Wu Y, Yan L, Wang H, et al. Clinical study on empirical and diagnostic-driven (pre-emptive) therapy of voriconazole in severe aplastic anemia patients with invasive fungal disease after intensive immunosuppressive therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40:949-54.

312

MUCORMICOSIS

DIMITRIOS P. KONTOYIANNIS Y LUIS OSTROSKY-ZEICHNER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Mucormicosis es el término unificador utilizado para describir las infecciones producidas por hongos pertenecientes al orden Mucorales. Estos microorganismos habitualmente producen infecciones angioinvasoras agresivas, de inicio agudo y a menudo mortales o desfigurantes, especialmente en pacientes inmunodeprimidos.

EPIDEMIOLOGÍA

Los hongos Mucorales están distribuidos por todo el mundo y se encuentran en sustratos orgánicos en descomposición. Se desconoce la incidencia verdadera de la mucormicosis, y probablemente esté subestimada debido a las dificultades del diagnóstico *ante mortem*. Las especies infectantes más comunes confirmadas microbiológicamente son *Rhizopus* (cerca del 50% de los casos) y *Mucor* (cerca del 20% de los casos), pero otras especies incluyen *Cunninghamella bertholletiae, Apophysomyces elegans, Absidia, Saksenaea* y *Rhizomucor pusillus. Apophysomyces* predomina en Asia y *Lichtheimia* spp. en Europa. El hongo Mucorales termófilo *Saksenaea vasiformis elegans* causó infecciones necrosantes de tejidos blandos en víctimas de heridas adquiridas en combate en Afganistán. *Apophysomyces elegans* estuvo implicado en las víctimas del tornado de Joplin en 2011, y un importante brote de mucormicosis en pacientes de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en la India[1,2] fue atribuible a especies de *Apophysomyces* y *Rhizomucor.* En todo el mundo, la infección por COVID-19 se ha asociado a una mayor incidencia de mucormicosis, principalmente, pero no exclusivamente, en la nasofaringe.[3]

Entre los factores de riesgo clásicos de la mucormicosis están las neoplasias malignas hematológicas, el trasplante de células madre hematopoyéticas o de órganos sólidos, la diabetes mellitus mal controlada, la acidemia crónica, la prematuridad, la debilidad profunda y crónica, los traumatismos, las quemaduras y muy raramente la adicción a drogas por vía intravenosa.[4] Pueden producirse infecciones cutáneas nosocomiales relacionadas con materiales o fómites contaminados en lugares de heridas quirúrgicas o en los puntos de inserción de catéteres intravenosos. La mucormicosis irruptiva también se observa cuando los pacientes con leucemia y los receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas reciben fármacos activos contra *Aspergillus* sin actividad anti-Mucorales (p. ej., voriconazol).

BIOPATOLOGÍA

Los Mucorales son hongos saprófitos de crecimiento rápido. El crecimiento angioinvasor produce infarto y necrosis del tejido circundante, y es el dato fundamental de la mucormicosis. Los principales mecanismos de transmisión son inhalación, ingestión e inoculación directa, y la más frecuente es la inhalación de esporas desde fuentes ambientales. La transmisión cutánea o percutánea por la rotura traumática de las barreras cutáneas es el mecanismo de transmisión más importante en huéspedes inmunocompetentes. El contagio digestivo, aunque menos frecuente, se ha producido en pacientes que ingieren repetidamente esporas en el marco de desnutrición grave; ingestión de sustancias no nutritivas (pica), y de productos de fitoterapia, homeopáticos o medicinales contaminados.

La inmunidad del huésped en las personas sanas impide la germinación de las esporas fúngicas, salvo que el inóculo sea intenso. Para que se produzca una infección invasora, las esporas deben superar las respuestas inmunitarias innata y adaptativa para germinar y transformarse en hifas. Los defectos de la actividad fagocítica (p. ej., neutropenia) o por defectos funcionales (p. ej., debidos a glucocorticoides, hiperglucemia y/o acidosis) permiten la proliferación sin barreras de los hongos debido a la ausencia de respuesta coordinada y eficaz del huésped.[5] *Rhizopus* interactúa con la proteína 78 regulada por glucosa (GRP78) en las células epiteliales nasales a través de la proteína CotH3 de la cubierta de su espora para invadir y dañar las células epiteliales nasales. Tanto GRP78 como CotH3 están reguladas positivamente en el ambiente hiperglucémico acidémico. Los hongos Mucorales también producen una toxina parecida a la ricina, llamada mucorricina, que puede inhibir la síntesis de proteínas y aumentar su virulencia.[6] En pacientes inmunodeprimidos, la mucormicosis a menudo se disemina, con elevadas tasas de mortalidad.

El hierro libre es un componente esencial de la patogenia de la mucormicosis y los pacientes que tienen sobrecarga de hierro están predispuestos a este tipo de infecciones, sobre todo si están siendo tratados con deferoxamina para quelar el hierro. *Rhizopus*

oryzae puede utilizar la deferoxamina como xenosideróforo para formar un complejo de ferrioxamina y obtener más hierro para su uso.

La diabetes mellitus mal controlada, que es un importante factor predisponente, se describe en el 36-88% de todos los casos de mucormicosis. En particular, los pacientes diabéticos con cetoacidosis son susceptibles a la mucormicosis. El suero humano normal no favorece el crecimiento de *R. oryzae,* mientras que el suero de pacientes diabéticos sí lo hace. La acidosis altera la actividad inhibidora normal del suero, porque atenúa la capacidad de la transferrina de capturar hierro del hongo. Además, la disfunción cuantitativa y cualitativa de los neutrófilos y las células fagocíticas en pacientes diabéticos con cetoacidosis puede desempeñar un papel en la patogenia de la mucormicosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la mucormicosis depende de la situación inmunitaria y médica previa del paciente.[7] Los pacientes a menudo tienen presentaciones clínicas indolentes hasta que se ha producido invasión extensa o diseminación.

Los síndromes infecciosos asociados a Mucorales se agrupan según las presentaciones clínicas en una de las seis categorías siguientes: rinocerebral (un 76% de los casos); cutánea (un 8,5% de los casos); pulmonar (un 7,5% de los casos); gastrointestinal; diseminada, y manifestaciones poco habituales.[8]

La mucormicosis rinoorbitaria o rinocerebral es la presentación característica en pacientes con cetoacidosis diabética. La mucormicosis cutánea se observa en pacientes tanto inmunocompetentes como inmunodeprimidos, normalmente después de traumatismos locales o quemaduras que comprometen la integridad cutánea o después de lesiones del tejido subcutáneo. La mucormicosis pulmonar es más frecuente en pacientes neutropénicos o tratados con corticoesteroides (p. ej., receptores de un trasplante de células madre hematopoyéticas o de un órgano sólido).

Mucormicosis rinocerebral

La mucormicosis rinocerebral, que es la manifestación infecciosa más común, se origina en los senos paranasales después de la inhalación de esporas de Mucorales y luego se extiende hasta la órbita (sinoorbitaria) o el encéfalo (rinocerebral), particularmente en pacientes con cetoacidosis diabética o con neutropenia profunda.[9] Los primeros signos y síntomas de invasión sinusal (dolor sinusal, congestión, cefalea, dolor bucal, síntomas otológicos e hiposmia/anosmia) pueden ser indistinguibles de las causas comunes de sinusitis (cap. 394). Los tejidos afectados están enrojecidos, posteriormente violáceos y por último negros, debido a trombosis y necrosis hística. Los signos de infección extensa y rápidamente progresiva son las escaras necróticas de la cavidad nasal y los cornetes, las lesiones faciales y las lesiones exofíticas o necróticas en el paladar duro. Una escara negra dolorosa en el paladar o la mucosa nasal es un signo diagnóstico clásico, pero tardío, y su ausencia no excluye la infección rinocerebral, porque las lesiones necróticas nasales o palatinas solo se observan en el 50% de los pacientes en los 3 días siguientes al inicio de la infección. Entre los síntomas y signos de la afectación periorbitaria y orbitaria, que se pueden observar cuando el paciente se presenta por primera vez, están la tumefacción periorbitaria, la celulitis preseptal y/u orbitaria, la proptosis, la quemosis, la visión borrosa o la oftalmoplejía externa rápidamente progresiva, la diplopía, la gangrena palpebral, el desprendimiento de retina y la endoftalmitis. Además, los pacientes con enfermedad rinoorbitaria o rinocerebral extensa pueden tener parálisis del trigémino o de otros pares craneales, lo cual es compatible con la invasión perineural. La infección puede avanzar rápidamente por los senos cavernosos hasta el sistema nervioso central y producir de este modo trombosis del seno cavernoso y de la arteria carótida interna. La secreción nasal hemorrágica puede ser el único signo de que la infección ha invadido los cornetes nasales y ha avanzado hasta el encéfalo. Los pacientes con infección avanzada también pueden tener alteración del nivel de conciencia, destrucción ósea, necrosis del lóbulo frontal, absceso epidural y subdural, y/o aneurisma de la arteria basilar.

Mucormicosis cutánea y de los tejidos blandos

La mucormicosis cutánea, que suele aparecer en víctimas de lesiones cutáneas o musculares graves o en pacientes postoperados,[10] suele comenzar como eritema e induración cutánea en un lugar de punción y progresa a necrosis con una escara negra. Las infecciones cutáneas se pueden extender rápidamente hacia la fascia profunda y al músculo. Los pacientes neutropénicos, en particular, son susceptibles a la invasión de vasos linfáticos y sanguíneos, el infarto y la necrosis, con la consiguiente diseminación. Las lesiones cutáneas en pacientes con sospecha de mucormicosis han de hacernos considerar una enfermedad diseminada e impulsar una evaluación clínica cuidadosa.

Mucormicosis pulmonar

Las manifestaciones clínicas de la mucormicosis pulmonar son indistinguibles de las de la aspergilosis pulmonar invasora (cap. 311).[11] La fiebre refractaria a los antibióticos de amplio espectro, la tos productiva y la disnea progresiva son los síntomas de presentación más comunes.[12] Con menos frecuencia tienen dolor torácico pleurítico, hemoptisis y derrame pleural. Si los vasos pulmonares principales son invadidos por hifas fúngicas, se puede producir una hemoptisis masiva y potencialmente mortal. Los datos para distinguir la mucormicosis pulmonar de la aspergilosis pulmonar invasora son presencia de pansinusitis, antecedente de profilaxis con antifúngicos activos frente a *Aspergillus,* pero no frente a Mucorales (p. ej., voriconazol o equinocandina), y posiblemente ausencia continua de antígeno *galactomanano de Aspergillus* detectable en el suero. En algunos casos, la mucormicosis pulmonar se puede manifestar como una lesión intrabronquial o traqueal con una evolución menos fulminante, especialmente en diabéticos. La mucormicosis traqueobronquial puede producir obstrucción de las vías respiratorias o erosión de vasos sanguíneos pulmonares grandes y hemoptisis mortal.

En pacientes inmunocompetentes, la mucormicosis pulmonar se puede presentar con manifestaciones más atípicas y lentamente progresivas. Al igual que el género *Aspergillus,* los hongos Mucorales pueden formar micetomas en cavidades pulmonares preexistentes y producir neumonía lentamente necrosante y síndromes de hipersensibilidad.

Mucormicosis gastrointestinal

Los síntomas y signos de la mucormicosis gastrointestinal incluyen fiebre, distensión abdominal, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, melena, hematemesis, hematoquecia, y lesiones apendiculares e ileales con aspecto de masa. La mucormicosis gastrointestinal primaria, poco frecuente, puede presentarse como una enterocolitis necrosante y afectar a cualquier parte del tubo digestivo, principalmente en pacientes desnutridos, pero también en huéspedes inmunocompetentes.[13] También pueden afectarse el hígado, el bazo y el páncreas. Los abscesos hepáticos pueden producirse después de la ingestión de productos herbales contaminados por *Mucor indicus*. Los hongos pueden invadir la pared intestinal y los vasos sanguíneos, y producir de este modo perforación intestinal, peritonitis y hemorragia digestiva masiva. La afectación gastrointestinal secundaria es el resultado de la siembra del tracto gastrointestinal, especialmente en pacientes neutropénicos.

Mucormicosis diseminada

La mucormicosis diseminada raras veces se detecta antes de la muerte. Los pacientes con inmunodepresión grave (p. ej., los pacientes con neutropenia prolongada y significativa, y los receptores de trasplante alógeno de células madre con enfermedad del injerto contra el huésped grave) y los que reciben terapia de quelación de hierro con deferoxamina son los que tienen más riesgo. Los síntomas varían dependiendo de la localización de la diseminación y del grado de infarto vascular de los órganos afectados. La fuente más común de diseminación es el pulmón y la localización más frecuente de la diseminación es el encéfalo.

Presentaciones clínicas infrecuentes de la mucormicosis

La mucormicosis tiene manifestaciones muy variadas que pueden afectar a cualquier órgano. Se dan casos aislados de enfermedad localizada traqueal, mediastínica, ósea, cardíaca, renal, otitis externa y corneal. La mucormicosis cerebral, que se manifiesta como absceso cerebral que afecta a los ganglios basales, se ha observado normalmente junto con la endocarditis infecciosa en consumidores de drogas por vía intravenosa.[14] La peritonitis puede producirse raramente en pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria continua.

DIAGNÓSTICO

Los signos y síntomas clínicos de la mucormicosis local y diseminada son inespecíficos, por lo que un alto nivel de sospecha es de suma importancia en pacientes susceptibles.[15,16] El diagnóstico rápido es fundamental, porque prácticamente todos los pacientes con mucormicosis diseminada mueren sin un diagnóstico y un tratamiento rápidos.

Radiología

En caso de sospecha de mucormicosis rinocerebral, el diagnóstico exacto y la intervención médica y quirúrgica rápida son fundamentales debido a la rápida progresión de la infección. La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) pueden revelar la afectación de los tejidos blandos alrededor de las vainas nerviosas, así como la destrucción ósea. La TC a menudo muestra engrosamiento de la mucosa, niveles hidroaéreos y erosión ósea. El engrosamiento orbitario se detecta más precozmente con la RM. La TC y la RM de las órbitas pueden ser irrelevantes en las fases iniciales de la mucormicosis, lo que subraya de este modo la importancia de las radiografías seriadas. El engrosamiento de los músculos extraoculares, que muchas veces es el primer signo de afectación orbitaria, debe llevar al tratamiento antifúngico empírico, seguido por la exploración quirúrgica o la biopsia.

La mucormicosis pulmonar no suele presentar hallazgos radiográficos específicos que la distingan de otras neumonías, especialmente de otras neumonías fúngicas. Sin embargo, la mucormicosis pulmonar puede avanzar y atravesar planos hísticos, con invasión de órganos adyacentes, como el diafragma, la pared torácica y la pleura (fig. 312-1).

Muestras clínicas

La biopsia y el cultivo de lugares estériles son fundamentales, ya que los frotis de diversos tejidos y los cultivos de esputo, secreciones sinusales y líquido del lavado broncoalveolar habitualmente no son diagnósticos. Las muestras clínicas pueden estar contaminadas, por lo que su crecimiento en cultivo puede no representar una enfermedad invasora clínicamente significativa. Sin embargo, los cultivos positivos para Mucorales y especialmente los positivos repetidos son una indicación importante

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

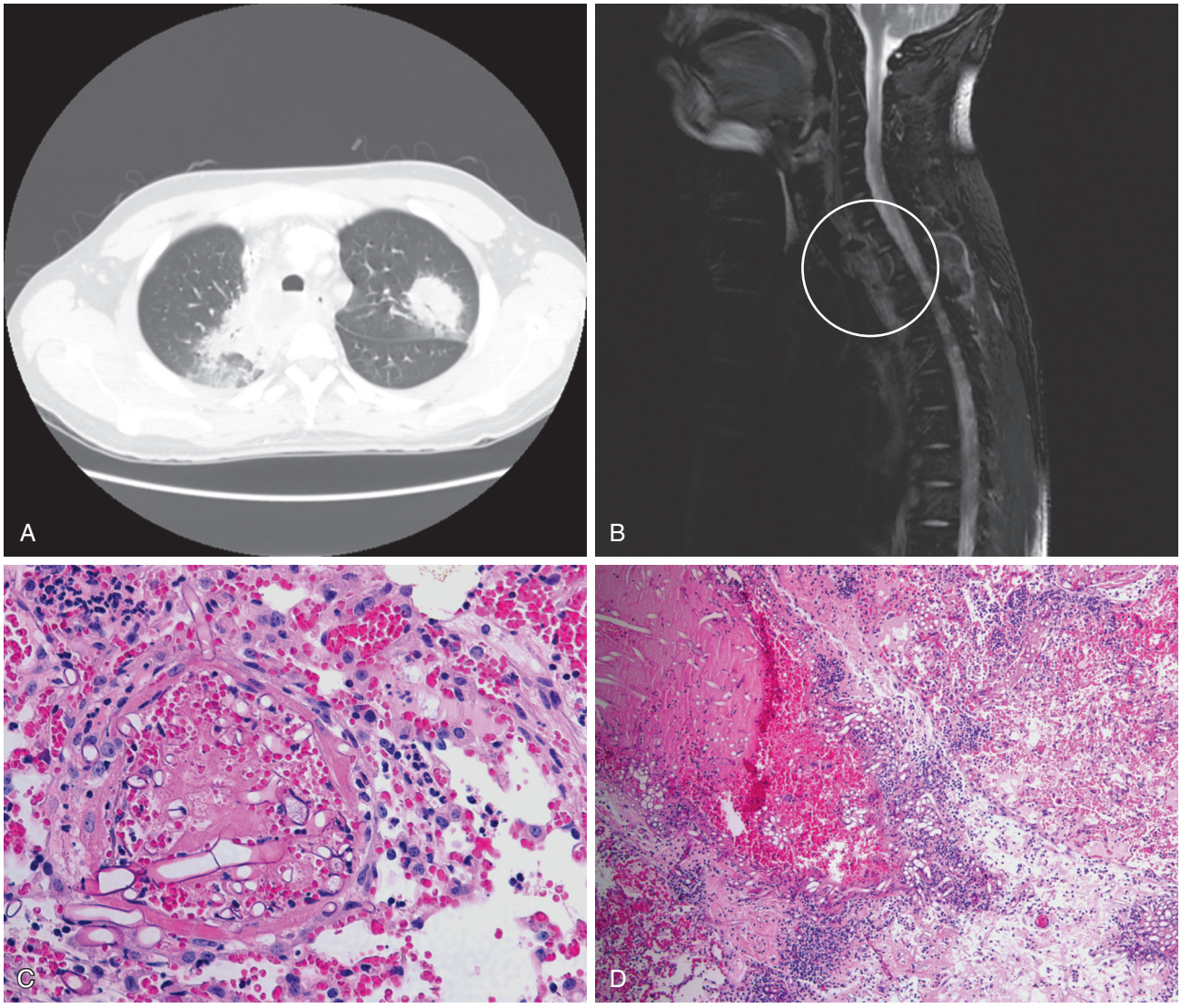

FIGURA 312-1. Mucormicosis pulmonar progresiva extensa en un paciente con leucemia aguda y neutropenia. Se muestran las características extensiones de la infección a través de los planos tisulares hasta la tráquea (lo que produce una fístula) y el mediastino (**A**), y la columna vertebral adyacente (**B**). También se muestran las características histopatológicas de necrosis y hemorragia, y los hongos Mucorales de forma acintada, de base ancha y paucitabicados (**C** y **D**). El cultivo de una muestra de biopsia tisular se mantuvo negativo. El paciente falleció 3 semanas después del diagnóstico, a pesar de recibir tratamiento intensivo con dosis elevadas de una formulación lipídica de anfotericina B (ANB) con inmunoterapia complementaria.

de infección en pacientes inmunodeprimidos. Las técnicas moleculares para detectar Mucorales no están ampliamente disponibles, pero se ha informado de que tienen una sensibilidad del 85% y una especificidad del 90%.[17]

En el caso de la enfermedad rinocerebral, las lesiones necróticas deben biopsiarse y evaluarse histológicamente. En el caso de la enfermedad pulmonar, el diagnóstico suele realizarse mediante biopsia transbronquial. Para las lesiones cutáneas necróticas, especialmente en pacientes neutropénicos, se deben obtener muestras de biopsia del centro de la lesión profundizando hasta la grasa subcutánea. En el caso de una posible enfermedad diseminada, es fundamental la biopsia de los focos sospechosos debido al bajo rendimiento de los hemocultivos y a la recuperación subóptima del hongo en las muestras respiratorias.

Histopatología

El estudio histopatológico del tejido infectado habitualmente muestra hifas características anchas (3-25 µm de diámetro), de pared fina y generalmente sin septos, con dilatación bulbosa focal y ramificación irregular no dicotómica ocasional en ángulo recto, acompañando a la necrosis tisular y la angioinvasión fúngica (v. fig. 312-1). Se encuentra invasión perineural en el 90% de los tejidos que contienen nervios. Las hifas pueden examinarse directamente con una preparación de hidróxido potásico de una muestra de tejido o líquido de lavado alveolar bronquial. Aunque siempre es posible la contaminación, la detección de elementos fúngicos en una muestra de un huésped inmunodeprimido se considera significativa.

Cultivo

Los hongos Mucorales producen típicamente grandes hifas acintadas, de diámetro irregular y, solo ocasionalmente, tabiques, por lo que en origen se clasificaron como hongos no tabicados. La identificación se confirma por observación de estructuras fructíferas saculares (esporangios) que internamente producen esporas amarillas o pardas (esporangiosporas). Las esporas miden de 3 a 11 µm de diámetro y se aerosolizan con facilidad. Los hemocultivos rara vez son positivos, a pesar de su naturaleza angioinvasora. Paradójicamente, incluso cuando se observan hifas en el análisis histopatológico, es posible que los cultivos sean negativos por la friabilidad de las hifas no tabicadas, que pueden dañarse al manipular los tejidos. El cultivo debe realizarse en un laboratorio bien cualificado que conozca los métodos apropiados. Los datos sobre sensibilidad antifúngica de las especies Mucorales son limitados y la prueba de concentración mínima inhibitoria (CMI) rara vez se realiza fuera del entorno de los laboratorios de referencia.

TRATAMIENTO

El diagnóstico precoz es fundamental para el pronóstico y el retraso en la administración del tratamiento antifúngico sistémico aumenta el riesgo de muerte. El éxito del tratamiento de la mucormicosis depende de una estrategia multifactorial (fig. 312-2), que incluye: 1) diagnóstico intensivo e inicio rápido de tratamiento antifúngico eficaz; 2) desbridamiento quirúrgico extenso, y 3) control rápido de las enfermedades médicas subyacentes.[18-20]

Tratamiento antifúngico

Los hongos Mucorales son resistentes a numerosos antifúngicos, como flucitosina, ketoconazol, fluconazol, voriconazol y equinocandinas. Además, tienen una susceptibilidad variable al itraconazol. La anfotericina B, el isavuconazol y el posaconazol son los fármacos más activos *in vitro,* aunque sus actividades varían según las familias de Mucorales.

Las formulaciones lipídicas de anfotericina B (anfotericina B liposómica, complejo lipídico de anfotericina B, dispersión coloidal de anfotericina B), que son menos nefrotóxicas y pueden administrarse en dosis más altas (p. ej., de 5 a 10 mg/kg al día) que la anfotericina estándar, son los fármacos de elección

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Muthu V, Agarwal R, Rudramurthy SM, et al. Multicenter case-control study of COVID-19-associated mucormycosis outbreak, India. *Emerg Infect Dis*. 2023;29:8-19.
2. Rudrabhatla PK, Reghukumar A, Thomas SV. Mucormycosis in COVID-19 patients: predisposing factors, prevention and management. *Acta Neurol Belg*. 2022;122:273-80.
3. SeyedAlinaghi S, Karimi A, Barzegary A, et al. Mucormycosis infection in patients with COVID-19: a systematic review. *Health Sci Rep*. 2022;5:e529.
4. Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *J Fungi (Basel)*. 2019;5:26.
5. Petrikkos G, Tsioutis C. Recent advances in the pathogenesis of mucormycoses. *Clin Ther*. 2018;40:894-902.
6. Soliman SSM, Baldin C, Gu Y, et al. Mucoricin is a ricin-like toxin that is critical for the pathogenesis of mucormycosis. *Nat Microbiol*. 2021;6:313-26.
7. Manesh A, Rupali P, Sullivan MO, et al. Mucormycosis—a clinicoepidemiological review of cases over 10 years. *Mycoses*. 2019;62:391-8.
8. Bonifaz A, Tirado-Sánchez A, Hernández-Medel ML, et al. Mucormycosis at a tertiary-care center in Mexico. A 35-year retrospective study of 214 cases. *Mycoses*. 2021;64:372-80.
9. Nezafati S, Kazemi A, Asgari K, et al. Rhinocerebral mucormycosis, risk factors and the type of oral manifestations in patients referred to a university hospital in Tabriz, Iran. *Mycoses*. 2018;61:764-9.
10. Skiada A, Drogari-Apiranthitou M, Pavleas I, et al. Global cutaneous mucormycosis: a systematic review. *J Fungi (Basel)*. 2022;8:194.
11. Agrawal R, Veldani A, Savas H, et al. Pulmonary mucormycosis: risk factors, radiologic findings, and pathologic correlation. *Radiographics*. 2020;40:656-66.
12. He R, Hu C, Tang Y, et al. Report of 12 cases with tracheobronchial mucormycosis and a review. *Clin Respir J*. 2018;12:1651-60.
13. Kaur H, Ghosh A, Rudramurthy SM, et al. Gastrointestinal mucormycosis in apparently immunocompetent hosts—a review. *Mycoses*. 2018;61:898-908.
14. Kerezoudis P, Watts CR, Bydon M, et al. Diagnosis and treatment of isolated cerebral mucormycosis: patient-level data meta-analysis and Mayo Clinic experience. *World Neurosurg*. 2019;123:425-34.
15. Skiada A, Lass-Floerl C, Klimko N, et al. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol*. 2018;56(suppl 1):93-101.
16. Reid G, Lynch 3rd JP, Fishbein MC, et al. Mucormycosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41:99-114.
17. Millon L, Caillot D, Berceanu A, et al. Evaluation of serum Mucorales polymerase chain reaction (PCR) for the diagnosis of mucormycoses: the MODIMUCOR prospective trial. *Clin Infect Dis*. 2022;75:777-85.
18. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:e405-21.
19. Steinbrink JM, Miceli MH. Mucormycosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35:435-52.
20. Smith C, Lee SC. Current treatments against mucormycosis and future directions. *PLoS Pathog*. 2022;18.
21. Brunet K, Rammaert B. Mucormycosis treatment: recommendations, latest advances, and perspectives. *J Mycol Med*. 2020;30:101007.
22. Muthu V, Agarwal R, Dhooria S, et al. Has the mortality from pulmonary mucormycosis changed over time? A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:538-49.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

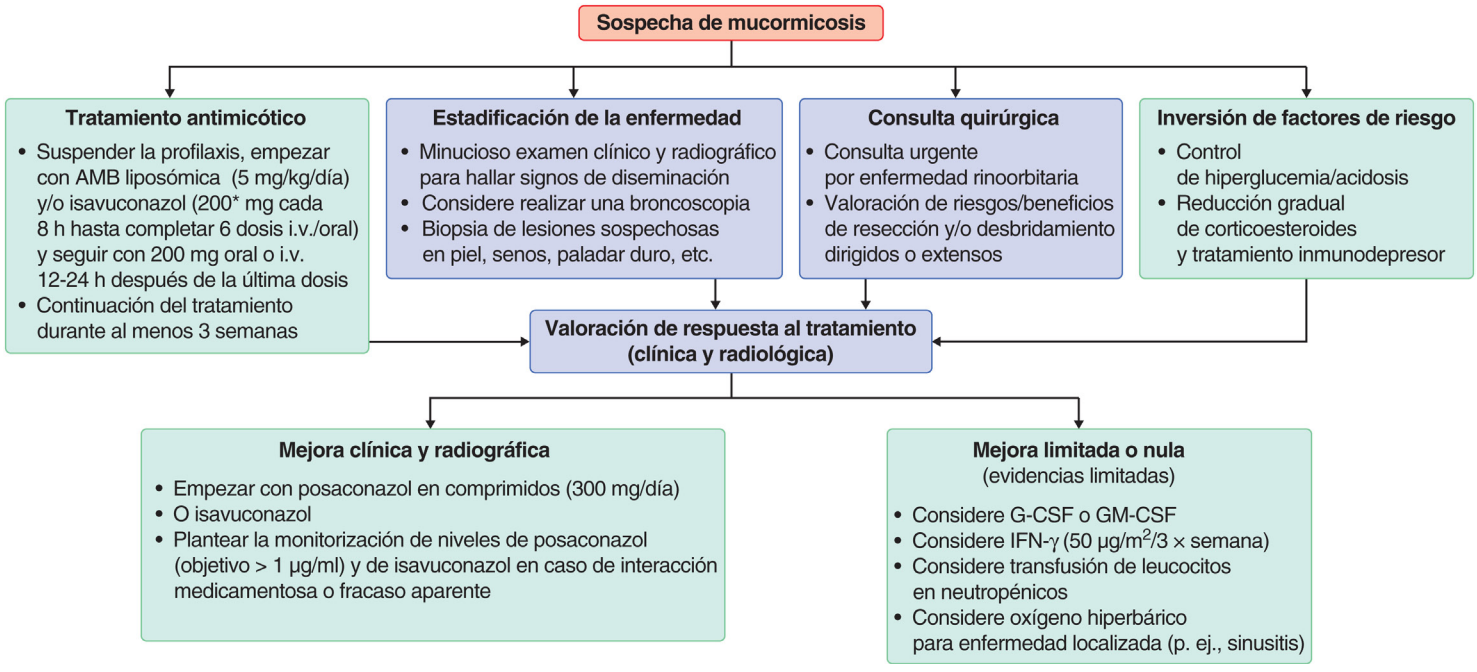

FIGURA 312-2. Diagrama del abordaje terapéutico de los pacientes en los que se sospecha mucormicosis. *200 mg de isavuconazol = 372 mg de sulfato de isavuconazonio. G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; IFN, interferón; i.v., intravenoso.

para la mucormicosis.[21] La anfotericina B mediante inyección transtorácica o aerosol ha tenido éxito, combinada con tratamiento sistémico concomitante, en pacientes seleccionados con mucormicosis pulmonar. La anfotericina B tópica y otros polienos (natamicina) pueden ser eficaces frente a la mucormicosis cutánea primaria y ocular. La combinación de una equinocandina (cap. 307) con anfotericina B liposómica puede ser mejor que la anfotericina B liposómica para los pacientes diabéticos con mucormicosis rinoorbitaria en comparación con la anfotericina B sola, especialmente en pacientes con afectación cerebral, pero no en pacientes con cáncer hematológico subyacente que desarrollan mucormicosis. El isavuconazol (dosis de carga de 372 mg cada 8 h durante seis dosis i.v./oral; seguida de 372 mg por vía oral o i.v. entre 12 y 24 h después de la última dosis) parece ser tan eficaz como la anfotericina B en un análisis emparejado de casos y controles. El posaconazol (suspensión de 800 mg o comprimido de 300 mg diarios por vía oral) puede ser útil como terapia de rescate en pacientes con mucormicosis refractaria, pero no se sabe con certeza si el posaconazol solo o combinado con una formulación lipídica de anfotericina B u otro agente (p. ej., deferasirox) tiene algún otro valor.

La duración del tratamiento antifúngico se debe individualizar. La casi normalización del estudio de imagen radiográfico, la negatividad de las muestras de biopsia durante el seguimiento, los cultivos negativos de la zona afectada y la recuperación de la inmunodepresión son indicadores importantes de que se puede suspender el tratamiento antifúngico.

Cirugía

Debido a la naturaleza agresivamente invasiva de la mucormicosis, el desbridamiento quirúrgico de las lesiones cutáneas es fundamental y se debe realizar sin retraso para mejorar el pronóstico. Las lesiones focales pequeñas se pueden resecar quirúrgicamente antes de que progresen hasta afectar a estructuras fundamentales u órganos distantes. Para la mucormicosis relacionada con dispositivos es esencial la extracción del dispositivo y varias semanas de tratamiento antifúngico sistémico para la resolución de la infección.

Puede ser necesaria la resección repetida de tejido necrótico, u otras medidas quirúrgicas agresivas, como la enucleación ocular, para el control de la infección. La TC o la RM antes de la operación y el análisis intraoperatorio de cortes congelados pueden ayudar a orientar el alcance de la intervención.

Tratamiento de enfermedades concomitantes y complementario

La corrección rápida de las enfermedades subyacentes, como el control de la hiperglucemia, la reversión de la cetoacidosis, la reducción rápida de la dosis de glucocorticoides y la suspensión del tratamiento con deferoxamina, puede mejorar el resultado. El oxígeno hiperbárico puede ser una terapia complementaria beneficiosa, sobre todo en pacientes diabéticos con enfermedad rinocerebral, pero no se ha estudiado con rigor y no puede recomendarse de forma rutinaria. En los pacientes neutropénicos resistentes, la transfusión de granulocitos puede ser beneficiosa hasta la recuperación de los mismos (cap. 153). Instaurar el deferasirox o sustituirlo por otros agentes quelantes del hierro no parece ser beneficioso.

PRONÓSTICO

Dado que el antifúngico de primera línea utilizado habitualmente para la aspergilosis es el voriconazol, que carece de actividad contra los hongos Mucorales, el hecho de no lograr un diagnóstico a tiempo de la mucormicosis pulmonar y retrasar el tratamiento antifúngico se asocia a un empeoramiento rápido de la evolución. Sin embargo, el pronóstico de la mucormicosis parece estar mejorando con un diagnóstico más precoz y un mejor tratamiento. La sinusitis aislada se puede curar con una intervención quirúrgica oportuna y con tratamiento antifúngico sistémico. En una revisión de 929 casos con mucormicosis documentada, la mortalidad fue del 62% en la mucormicosis rinocerebral, el 24% en la afectación sinoorbitaria y el 16% en la enfermedad sinusal aislada. La mortalidad también sigue siendo superior al 50% en la mucormicosis pulmonar.[22] La mucormicosis gastrointestinal primaria se asocia a una tasa de mortalidad del 85%.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

313 NEUMONÍA POR *PNEUMOCYSTIS*

JOSEPH A. KOVACS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Pneumocystis jirovecii es un hongo que produce neumonía casi exclusivamente en pacientes inmunodeprimidos. La neumonía por *Pneumocystis* (NP) ha sido la infección oportunista potencialmente mortal más común en las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), especialmente en las que padecen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Aunque la frecuencia de NP ha disminuido en pacientes infectados por el VIH, primero debido al uso generalizado de profilaxis anti-*Pneumocystis* y después con la introducción de tratamiento antirretroviral combinado eficaz para el VIH/sida, se sigue viendo comúnmente en pacientes infectados por el VIH y en otros pacientes inmunodeprimidos.[1] El riesgo de NP ha ido en aumento entre los receptores de trasplantes renales, especialmente en Europa y Australia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Organismo patógeno

Pneumocystis es un hongo ascomiceto del subfilo Taphrinomycotina, estrechamente emparentado con las especies de hongos *Schizosaccharomyces, Taphrina* y *Saitoella*. Los estudios moleculares, incluida la secuenciación del genoma completo, demuestran que el género *Pneumocystis* forma un grupo íntimamente emparentado de especies microbianas únicas, cada una de las cuales probablemente solo puede infectar a una especie hospedadora. Los microorganismos anteriormente denominados *Pneumocystis carinii* se reservan para una especie que infecta a las ratas, mientras que el microorganismo que infecta a los humanos se denomina *P. jirovecii*. A pesar del cambio de nombre, NP (neumonía por *Pneumocystis*) sigue siendo el acrónimo preferido para la enfermedad humana.

El género *Pneumocystis* tiene una especificidad de huésped bastante estricta: por ejemplo, los intentos de transmitir *Pneumocystis* de rata o seres humanos a ratones no han tenido éxito. Los estudios evolutivos moleculares sugieren que las especies de *Pneumocystis* coevolucionaron con sus hospedadores, y raramente se producen saltos de hospedador. *Pneumocystis* no crece en cultivo durante un período prolongado, por lo que se desconoce su ciclo vital. Las dos formas del microorganismo fácilmente reconocibles son formas tróficas (aproximadamente 2-6 µm de diámetro) y quistes (también llamados ascos; aproximadamente 5-8 µm de diámetro), que contienen hasta ocho cuerpos intraquísticos (ascosporas); también hay formas intermedias adicionales. Se estima que las formas tróficas, que tienen una morfología amorfa, superan en número a los quistes, que son esféricos, aproximadamente en 10:1 en un pulmón infectado.

El genoma de *P. jirovecii,* unos 8,2 millones de pares de bases, está notablemente contraído si se compara con el de otros hongos, y de él han desaparecido múltiples vías metabólicas, incluidas las enzimas necesarias para la síntesis *de novo* de todos los aminoácidos y las enzimas necesarias para la síntesis y degradación de la quitina y la anhidrasa carbónica (enzima importante para la regulación del pH intracelular).[2] Estos datos indican que *Pneumocystis* vive exclusivamente en el huésped mamífero y no sobrevive en el medio externo más que durante los breves períodos de tiempo necesarios para transmitir la infección a otro huésped.

EPIDEMIOLOGÍA

Pneumocystis tiene una distribución mundial basada en estudios serológicos que muestran una alta prevalencia de anticuerpos anti-*Pneumocystis* en todas las poblaciones estudiadas. En EE. UU. y Europa, los estudios serológicos demuestran que la mayoría de los seres humanos generan anticuerpos contra *Pneumocystis* a una edad temprana, lo que indica que es un microorganismo ubicuo.

Pneumocystis se transmite por vía respiratoria y los quistes son necesarios para la transmisión. No hay datos de que el agua o los fómites participen en la transmisión. Los datos también sugieren que la transmisión puede producirse por vía transplacentaria.

Dada su estricta especificidad de hospedador, la fuente de infección humana son presumiblemente otros humanos, como sugieren los brotes ocasionales de un único genotipo, especialmente en receptores de trasplantes renales.[3] Dado que la NP clínicamente aparente es infrecuente y que casi todas las personas sanas se infectan a una edad temprana, es probable que la infección por *Pneumocystis* también se adquiera a partir de seres humanos aparentemente sanos, en los que debe ser bastante frecuente una infección subclínica (asintomática o con síntomas mínimos).

El genotipado molecular ha demostrado que la NP clínica suele estar causada por cepas recién adquiridas; se desconoce si la reactivación de una infección latente que se adquirió a una edad temprana también contribuye al desarrollo de la neumonía. En los pacientes que presentan NP recurrente, sin embargo, esta recurrencia se puede deber a recaída, especialmente en las recurrencias tempranas, o a reinfección por una nueva cepa.

En huéspedes inmunocompetentes, *Pneumocystis* no parece producir una enfermedad significativa. La NP clínicamente significativa se da casi exclusivamente en pacientes con niveles graves de inmunodeficiencia que suelen estar asociados a un alto riesgo de otros patógenos oportunistas: personas que tienen inmunodeficiencias congénitas (cap. 231), especialmente inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), síndrome de hiperinmunoglobulina M (IgM) y, en menor medida, deficiencia del receptor de interleucina 21 (IL-21); pacientes con infección por el VIH (cap. 354) y linfoma asociado al virus linfótropo de células T humano 1 (cap. 171); pacientes que reciben quimioterapia para el tratamiento de neoplasias malignas, especialmente linfoma; pacientes trasplantados que reciben tratamiento inmunodepresor, y pacientes a los que se trata con ciclos prolongados de fármacos inmunodepresores (cap. 28), especialmente corticoesteroides. En pacientes sin el VIH, hasta el 90% pueden estar recibiendo terapia con corticoesteroides, y una dosis más alta y una duración más prolongada aumentan el riesgo. Sin embargo, no todos los pacientes que reciben corticoesteroides tienen riesgo; por ejemplo, los asmáticos que reciben corticoesteroides tienen un riesgo bajo. Biofármacos (cap. 29) como el alemtuzumab, el rituximab y agentes dirigidos contra el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) se asocian a aumento del riesgo absoluto de NP, como el idelalisib, el ibrutinib, la gemcitabina y el iguratimod.[4]

Los factores de riesgo en pacientes no infectados por el VIH son enfermedad subyacente, edad avanzada, uso de fármacos inmunodepresores, radioterapia, enfermedad del injerto contra el huésped, rechazo del injerto e infección simultánea por citomegalovirus (cap. 347). Los pacientes con neoplasias malignas, especialmente neoplasias malignas hematológicas, aunque también cada vez más los que tienen tumores sólidos, tienen riesgo de NP principalmente debido a los tratamientos que reciben; la incidencia puede variar del 1 al 43% sin profilaxis, y depende mucho de la intensidad y la duración de la inmunodepresión. La incidencia de la NP en pacientes que reciben quimioterapia para la leucemia mieloide aguda puede llegar a ser del 6 al 7%.[5] Si no se administró profilaxis, se ha descrito que el riesgo de presentar NP en pacientes trasplantados, ya sea trasplante de células madre hematopoyéticas (cap. 163) o de órganos sólidos (cap. 38), es del 5-15%, aunque los pacientes con trasplante pulmonar o cardiopulmonar parecen tener mayor incidencia (hasta el 43%). En pacientes con enfermedades colagenovasculares, el riesgo descrito es menor del 2% sin profilaxis, aunque se ha señalado que los pacientes con granulomatosis con poliangeítis (cap. 249) tienen un riesgo hasta del 12%. En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127), la incidencia fue de alrededor del 1% anual, con mayor riesgo de enfermedad de Crohn que de colitis ulcerosa. La NP también puede aparecer junto con la infección por coronavirus de la enfermedad 2019 (COVID-19) (cap. 336) o durante la fase de recuperación, en parte probablemente relacionada con el uso de corticoesteroides para tratar la COVID-19.

En los pacientes con infección por el VIH, los pacientes con recuentos de CD4 menores de 200 linfocitos/µl, y especialmente los que tienen recuentos de CD4 menores de 100 linfocitos/µl, son los que más riesgo tienen. Los pacientes con antecedentes de NP y los que tienen hallazgos no explicados, como fiebre, pérdida de peso o candidiasis orofaríngea, tienen también más riesgo. Entre los pacientes sin el VIH, los recuentos de CD4 inferiores a 200 células/µl también parecen aumentar el riesgo.

BIOPATOLOGÍA

La exposición durante un período tan corto como 1 día a un animal infectado por *Pneumocystis* da lugar a la transmisión de la infección. *Pneumocystis* ha desarrollado mecanismos para evitar las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas iniciales del huésped, presumiblemente para facilitar el establecimiento de la infección primaria y la reinfección en huéspedes inmunocompetentes. Los β-glucanos están enmascarados por proteínas de superficie y se han perdido las enzimas necesarias para sintetizar los mananos de cadena externa; ambos pueden ser reconocidos por los receptores de reconocimiento de patrones del huésped. La proteína de superficie más abundante de *Pneumocystis,* la glucoproteína de superficie mayor, se encuentra en los quistes y las formas tróficas, y es codificada por una familia de genes en multicopia, solo uno de los cuales se expresa aparentemente en un microorganismo determinado; esto da a *Pneumocystis* la posibilidad de variabilidad antigénica. Aunque más de una especie de *Pneumocystis* puede infectar a una única especie animal huésped (p. ej., ratas, perros), hasta la fecha solo se ha encontrado una única especie de *Pneumocystis* que infecta a seres humanos; sin embargo, técnicas de tipificación molecular han demostrado un elevado nivel de diversidad en los aislados de *Pneumocystis* humanos.

En modelos animales se produce una respuesta inmunitaria adaptativa, que se desarrolla contra la infección primaria aproximadamente en 5-6 semanas, y controla y elimina la infección antes de que la cantidad de microorganismos produzcan síntomas. Los linfocitos CD4 son fundamentales para este control, aunque también son importantes los linfocitos B y los macrófagos; los linfocitos B parecen tener un papel importante en la presentación del antígeno. Los linfocitos CD8 contribuyen a la inflamación asociada. En modelos de animales inmunodeficientes, la incapacidad de controlar la replicación de *Pneumocystis* da lugar a una neumonía grave en 2-3 meses.

Las respuestas inflamatorias del huésped, en parte atribuible a los β-glucanos derivados del microorganismo, tienen una participación fundamental en la aparición de los síntomas pulmonares. Esta relación puede explicar por qué los síntomas de NP se desarrollan en pacientes en los que se reducen los corticoesteroides, así como por qué la agudización de la hipoxia se puede producir aproximadamente 4 días después del inicio del tratamiento anti-*Pneumocystis* en ausencia de tratamiento concomitante con corticoesteroides.

La patología pulmonar en pacientes con NP muestra un exudado intraalveolar eosinofílico, espumoso y acelular asociado a inflamación intersticial leve (e-fig. 313-1). Este exudado está compuesto casi en su totalidad por microorganismos *Pneumocystis.* Con la progresión de la enfermedad se produce formación de membranas hialinas y fibrosis tanto intersticial como intraluminal. También se pueden ver alteraciones anatomopatológicas atípicas, como granulomas no caseificados y cambios quísticos intrapulmonares.

Además de las inmunodeficiencias congénitas y la inmunodepresión adquirida señaladas anteriormente, las raras variantes alélicas dominantes negativas en el factor de transcripción Ikaros también parecen conferir un riesgo muy elevado de NP. En los infectados por el VIH, los polimorfismos en los genes FcγRIIa e IL-4, y en el del receptor de quimiocinas para CCRL2 también se asociaron a mayor riesgo.

Aunque no se puede cultivar *Pneumocystis,* estudios moleculares han identificado mutaciones de genes que son dianas del tratamiento contra *Pneumocystis,* y estas mutaciones pueden determinar la aparición de resistencia de *Pneumocystis* a estos fármacos. Las mutaciones en el gen DHPS de *Pneumocystis,* que es la diana del sulfametoxazol y la dapsona, se producen con mayor frecuencia en pacientes que reciben trimetoprim-sulfametoxazol o dapsona como profilaxis.

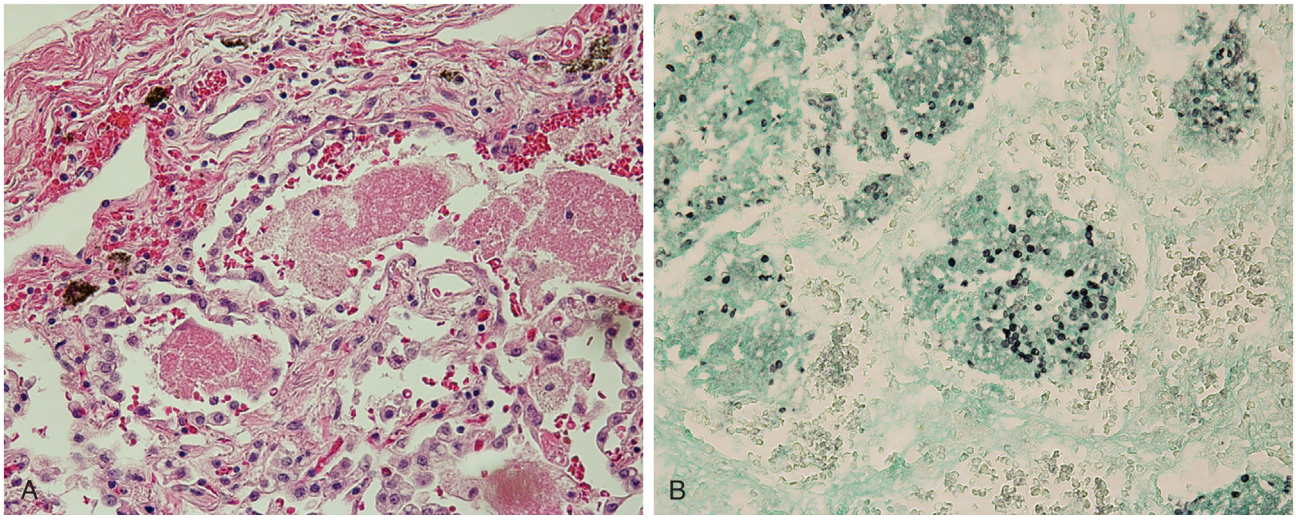

E-FIGURA 313-1. **Histopatología del pulmón de un paciente que murió de neumonía por *Pneumocystis* (NP). A.** El corte teñido con hematoxilina-eosina muestra el exudado intraalveolar acelular y eosinofílico característico típico de la NP. **B.** La tinción con metenamina argéntica del tejido pulmonar del mismo paciente muestra quistes teñidos de negro dispersos en los exudados intraalveolares.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los seres humanos inmunocompetentes no existe ningún síndrome clínico bien definido asociado a la infección por *Pneumocystis,* aunque rara vez se ha notificado una neumonía clínicamente significativa en adultos. *Pneumocystis* también se ha detectado mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC; cap. 76), pero no se ha asociado a un empeoramiento del desarrollo clínico.

En pacientes inmunodeprimidos, la neumonía es la principal manifestación clínica de la infección por *Pneumocystis.* La NP habitualmente se manifiesta con fiebre, tos no productiva y dificultad respiratoria,[6] que inicialmente se produce solo con el esfuerzo, aunque sin tratamiento progresa inevitablemente hasta disnea en reposo. Los síntomas pueden ser insidiosos, y se desarrollan durante varias semanas, como es frecuente en pacientes con infección por el VIH;[7] en pacientes sin sida es más frecuente el desarrollo en tan solo varios días. La expectoración purulenta es poco habitual, y se producen escalofríos y dolor torácico en tan solo una pequeña proporción de pacientes. Los pacientes con infección por el VIH pueden presentar otras manifestaciones de inmunodeficiencia, como adelgazamiento y candidiasis orofaríngea. En los pacientes sin sida, en los que los corticoesteroides (cap. 28) son un factor de riesgo común,[8] las manifestaciones clínicas pueden aparecer cuando se reducen los corticoesteroides, lo que probablemente represente el desenmascaramiento de una respuesta inflamatoria a la infección a medida que se reduce la inmunodepresión.

Raras veces se puede producir enfermedad extrapulmonar, que puede afectar a la piel, los ojos (coroiditis), el sistema nervioso central, la médula ósea, la glándula tiroides, el bazo, el hígado, el tubo digestivo, los ganglios linfáticos o múltiples órganos en la enfermedad diseminada (e-fig. 313-2) con o sin neumonía concurrente. El riesgo es algo mayor, pero sigue siendo extremadamente raro en los pacientes infectados por el VIH que utilizan pentamidina en aerosol como profilaxis. Los síntomas, que se relacionan en concreto con la localización afectada, pueden ser inespecíficos, y el diagnóstico a menudo se realiza en la autopsia.

DIAGNÓSTICO

La NP puede ser la presentación inicial de la infección por el VIH. A la vista de la falta de especificidad de los síntomas, especialmente en fases tempranas de la enfermedad, los médicos deben tener un elevado índice de sospecha de NP incluso en pacientes que no se sabe que estén inmunodeprimidos.[9] El conocimiento del recuento de linfocitos CD4 más reciente es útil para evaluar a los pacientes infectados por el VIH, porque la NP es infrecuente si el recuento de CD4 es mayor de 200 linfocitos/μl.

La exploración física y las pruebas de laboratorio rutinarias son inespecíficas y no suelen ser útiles para establecer el diagnóstico de NP. Aunque los pacientes puedan estar taquipneicos y parezcan tener dificultad respiratoria, pueden tener una exploración pulmonar totalmente normal en fases tempranas de la enfermedad. La linfopenia es frecuente, pero es una manifestación de la enfermedad subyacente y no de la NP. La concentración de lactato deshidrogenasa (LDH) a menudo es elevada, aunque tiene una especificidad baja. En general, las pruebas serológicas tampoco son útiles para diagnosticar NP.

La valoración inicial debe incluir una radiografía de tórax y la evaluación de la oxigenación arterial mediante gasometría arterial o con pulsioximetría. La radiografía de tórax habitualmente muestra infiltrados intersticiales bilaterales perihiliares o difusos que progresan hasta un patrón alveolar difuso (fig. 313-1). Sin embargo, la NP se ha asociado a enfermedad unilateral, enfermedad focal, consolidación, nódulos, cavidades, neumotórax y, raras veces, derrames pleurales. Hasta en el 30% de los pacientes con infección por el VIH, la radiografía de tórax es normal; en esta situación, una tomografía computarizada (TC) de tórax, especialmente una TC de alta resolución, es siempre anormal, y generalmente muestra un patrón en vidrio esmerilado parcheado o difuso (v. fig. 313-1).[10]

La oxigenación arterial en reposo es a menudo anormal, aunque en el 30% o más de los casos está dentro de los límites normales. La prueba de esfuerzo induce desaturación y aumento del gradiente alveoloarterial de oxígeno (A-a O_2) en la mayoría de los pacientes con NP, incluso los que tienen oxigenación normal en reposo o radiografía de tórax normal. También es frecuente una capacidad de difusión anormal en reposo.

Como *Pneumocystis* no se puede cultivar, el diagnóstico definitivo de NP precisa la detección del microorganismo en una muestra respiratoria.[11] Aunque el esputo expectorado espontáneamente tiene un rendimiento diagnóstico bajo, el esputo inducido, combinado con una tinción inmunofluorescente (fig. 313-2)[12] específica para *Pneumocystis,* se puede realizar e interpretar rápidamente, y puede tener una sensibilidad próxima al 90%. Sin embargo, en muchos centros, el rendimiento diagnóstico es mucho menor, probablemente debido en parte a la variabilidad de los métodos utilizados para la inducción y el procesamiento. Lo ideal es que la inducción del esputo sea el primer paso en el diagnóstico, seguido por broncoscopia con lavado broncoalveolar (fig. 313-3). La biopsia pulmonar broncoscópica o abierta es necesaria pocas veces para hacer el diagnóstico.

Los ensayos basados en la PCR son de 10 a 100 veces más sensibles que las tinciones para detectar *Pneumocystis* y pueden detectar el microorganismo en esputo expectorado, aspirados nasofaríngeos, muestras de lavado orofaríngeo, muestras de sangre total y ADN libre de células de suero o plasma,[13] que tienen una carga de microorganismos menor que el esputo inducido o las muestras de lavado broncoalveolar.[14] Sin embargo, este aumento de la sensibilidad se asocia a una disminución de la especificidad, debido a la detección de colonización o infección subclínica que no requiere una terapia anti-*Pneumocystis* específica. Los ensayos cuantitativos de PCR permiten distinguir la colonización de una infección clínica significativa.

El diagnóstico diferencial de los infiltrados pulmonares en pacientes inmunodeprimidos es muy amplio e incluye infecciones como COVID-19 (cap. 336), adenovirus (cap. 333), citomegalovirus (cap. 347), tuberculosis (cap. 299), criptococosis (cap. 309), histoplasmosis (cap. 308), aspergilosis (cap. 311) y toxoplasmosis (cap. 320), así como procesos no infecciosos, como tumores, insuficiencia cardíaca (cap. 45), embolia pulmonar (cap. 68), neumonitis inducida por radioterapia y quimioterapia, y, especialmente en pacientes infectados por el VIH (cap. 359), neumonitis intersticial inespecífica y sarcoma de Kaposi.

TRATAMIENTO

El tratamiento específico contra *Pneumocystis* se debe iniciar rápidamente cuando se sospeche el diagnóstico en un paciente potencialmente vulnerable. El diagnóstico se debe confirmar definitivamente lo antes posible para evitar retrasar la terapia por otro proceso, pero el retraso de dicha confirmación durante varios días después del inicio del tratamiento no reducirá el rendimiento diagnóstico, porque los microorganismos se pueden detectar en muestras clínicas durante más de 3 semanas después del inicio del tratamiento.

El tratamiento de elección para la NP o la enfermedad por *Pneumocystis* extrapulmonar es el trimetoprim-sulfametoxazol (tabla 313-1). Los pacientes infectados por el VIH deben ser tratados durante 21 días y los no infectados durante al menos 14 días.[15] Los datos observacionales sugieren que las dosis más bajas (< 10 mg/kg/día de trimetoprim y < 50 mg/kg/día de sulfametoxazol) pueden ser tan eficaces como las dosis más altas y mejor toleradas.[16]

El tratamiento oral se debe reservar a los pacientes con enfermedad leve a moderada en los que la absorción escasa no sea un problema. El tratamiento ambulatorio se debe reservar a los pacientes con enfermedad leve a moderada que son fiables y volverán al seguimiento.

Los principales efectos tóxicos asociados a trimetoprim-sulfametoxazol son fiebre, exantema, neutropenia, trombocitopenia, náuseas, vómitos y elevación de las transaminasas. También se ha descrito hiperpotasemia y cristaluria, y la hiponatremia se ve principalmente cuando se administra por vía intravenosa. Los efectos tóxicos, que habitualmente aparecen después de la primera semana de tratamiento, son mucho más frecuentes en pacientes infectados por el VIH, en los que se observan aproximadamente en el 50-60% de los casos; en el 15-35% de estos pacientes se ha de suspender el tratamiento por los acontecimientos adversos.

Antimicrobianos alternativos para la NP leve a moderada

Para los pacientes con enfermedad leve a moderada, los regímenes alternativos incluyen trimetoprim-dapsona y clindamicina-primaquina, ambos con tasas de respuesta (alrededor del 90%) y tasas de toxicidad limitante de la dosis (alrededor del 30%) similares a las del trimetoprim-sulfametoxazol.[17] Las reacciones adversas a trimetoprim-dapsona incluyen exantema, fiebre, náuseas y vómitos, elevaciones de las transaminasas, metahemoglobinemia, anemia e hiperpotasemia leve. Aproximadamente el 20-30% de los pacientes con reacciones adversas a trimetoprim-sulfametoxazol tienen reacciones adversas a trimetoprim-dapsona. Los efectos tóxicos asociados a clindamicina-primaquina incluyen fiebre, exantema, diarrea, anemia, neutropenia, elevaciones de los niveles de aminotransferasas hepáticas y metahemoglobinemia (cap. 144). Tanto con dapsona como con primaquina y, en menor medida, sulfametoxazol, la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (cap. 147) puede aumentar el riesgo de anemia hemolítica y de metahemoglobinemia.

Otra alternativa es la suspensión de atovacuona, que se debe tomar con alimentos para aumentar su biodisponibilidad y se debe evitar en pacientes que puedan tener disminución de la absorción digestiva (p. ej., diarrea). El efavirenz puede disminuir las concentraciones plasmáticas de atovacuona. Los efectos tóxicos de la atovacuona incluyen exantema, fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, neutropenia, elevaciones de los niveles de aminotransferasa hepática y anemia.

Antimicrobianos alternativos para la NP grave

Las alternativas terapéuticas al trimetoprim-sulfametoxazol en pacientes con enfermedad que precisa tratamiento parenteral están limitadas a clindamicina-primaquina (aunque solo la clindamicina está disponible para la administración intravenosa) y pentamidina. La caspofungina no debe utilizarse como monoterapia y su beneficio es incierto cuando se añade a otros agentes.[18]

La pentamidina intravenosa, que es tan eficaz como el trimetoprim-sulfametoxazol, debe administrarse en infusión lenta (> 1 h). Sin embargo, se producen toxicidades en alrededor del 50 al 60% de los pacientes tratados con pentamidina que con frecuencia provocan la interrupción del fármaco. Estas toxicidades incluyen hipoglucemia, nefrotoxicidad, hiperglucemia, fiebre, neutropenia, trombocitopenia, hipotensión, hiperpotasemia, elevaciones de las aminotransferasas y pancreatitis. La hipoglucemia puede ser potencialmente mortal y puede preceder a la aparición de hiperglucemia; la hiperglucemia puede ser irreversible. Rara vez se han comunicado casos de *torsades de pointes* (cap. 53).

Tratamiento complementario con corticoesteroides

En pacientes infectados por el VIH con enfermedad de moderada a grave (PaO_2 < 70 mmHg o gradiente A-a O_2 > 35 mmHg) está indicado un régimen

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

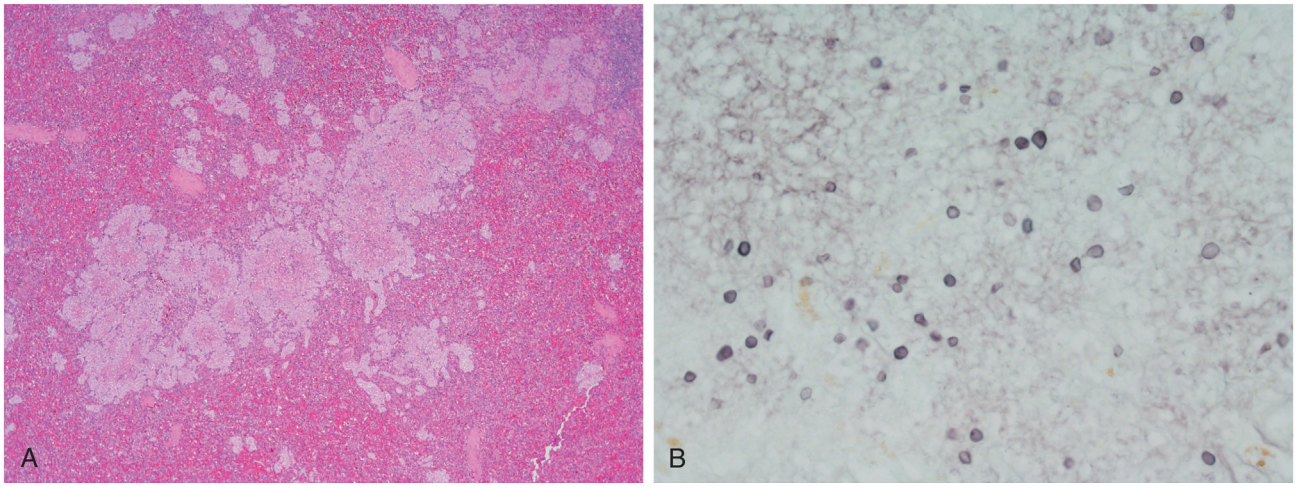

E-FIGURA 313-2. Histopatología del bazo de un paciente que murió de infección diseminada por *Pneumocystis*. A. La sección del bazo teñida con hematoxilina-eosina muestra grandes agregados de microorganismos de *Pneumocystis*. **B.** La tinción de plata con metenamina demuestra la presencia de múltiples quistes en el bazo. Este paciente, que estaba infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana, tuvo múltiples episodios previos de neumonía por *Pneumocystis* y, en la autopsia, presentaba microorganismos de *Pneumocystis* en múltiples órganos, incluidos los pulmones, el endocardio, el hígado, los testículos, el cerebro y los capilares dérmicos. (Por cortesía de David Kleiner, MD, PhD, National Cancer Institute.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

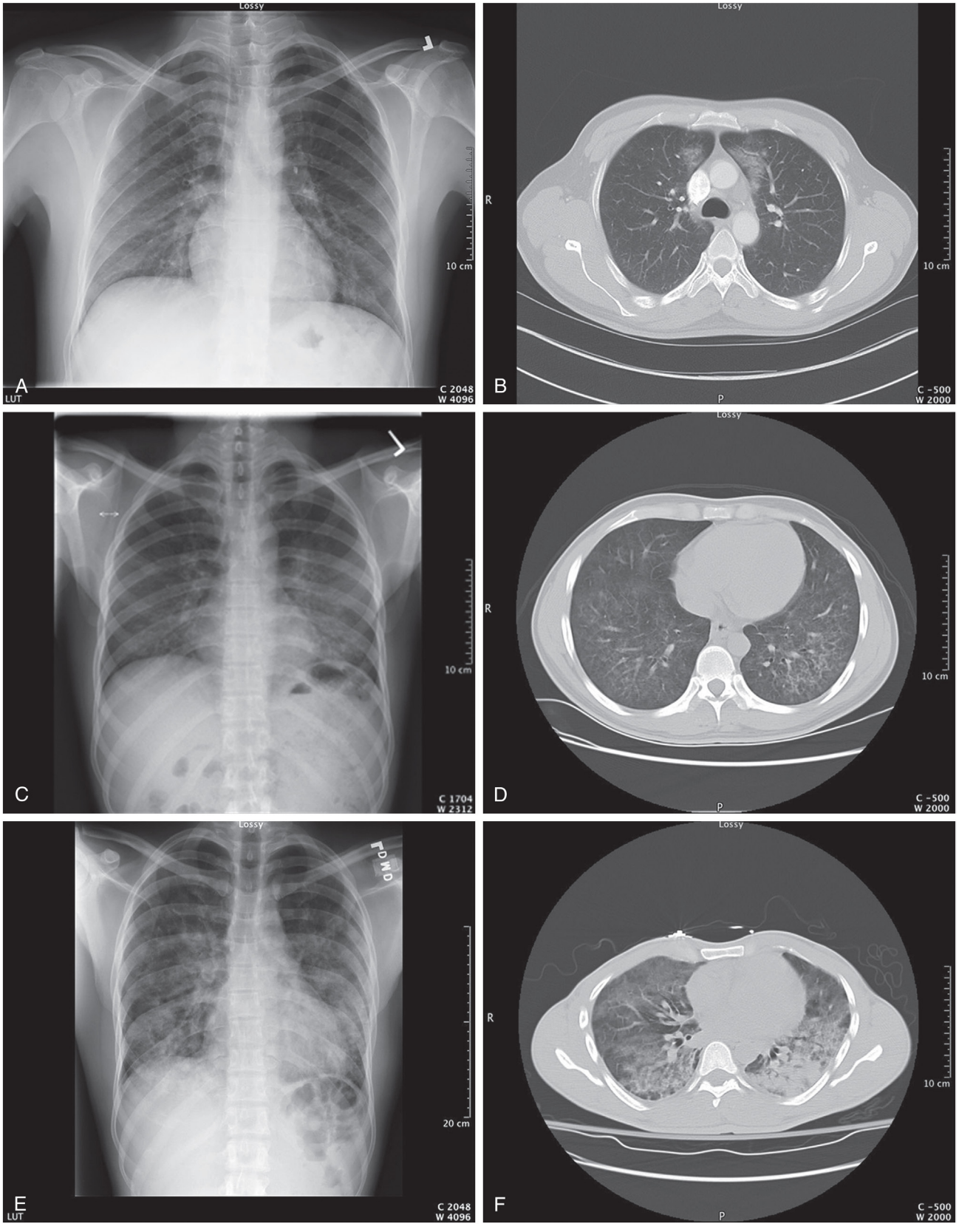

FIGURA 313-1. Radiografías de tórax (A, C y E) y los correspondientes estudios mediante tomografía computarizada (TC) (B, D y F) de tres pacientes infectados por el VIH y diagnosticados de neumonía por *Pneumocystis* confirmada por los estudios de laboratorio. El paciente 1 consultó sin síntomas; tenía alteraciones mínimas en una radiografía de tórax realizada de manera casual **(A)**, indicativas de proceso intersticial, y tenía infiltrados focales en la TC **(B)**. El paciente 2 consultó con fiebre y adelgazamiento, pero sin dificultad respiratoria. La pulsioximetría mostraba una saturación en reposo del 99%, con disminución hasta del 89% con el ejercicio. La radiografía de tórax **(C)** mostraba infiltrados bilaterales en los lóbulos inferiores y la TC **(D)** mostraba infiltrados intersticiales bilaterales en los lóbulos inferiores con parches de atenuación en vidrio esmerilado. El paciente 3 consultó con una historia de 2 semanas de fiebre, sudores nocturnos, dificultad respiratoria y debilidad. La PaO_2 en el momento del diagnóstico era 67 mmHg, y el gradiente A-a O_2 era 53 mmHg. La radiografía de tórax **(E)** mostraba infiltrados en los campos pulmonares medios e inferiores bilaterales, y en la TC **(F)** había infiltrados bilaterales con consolidación en los lóbulos inferiores.

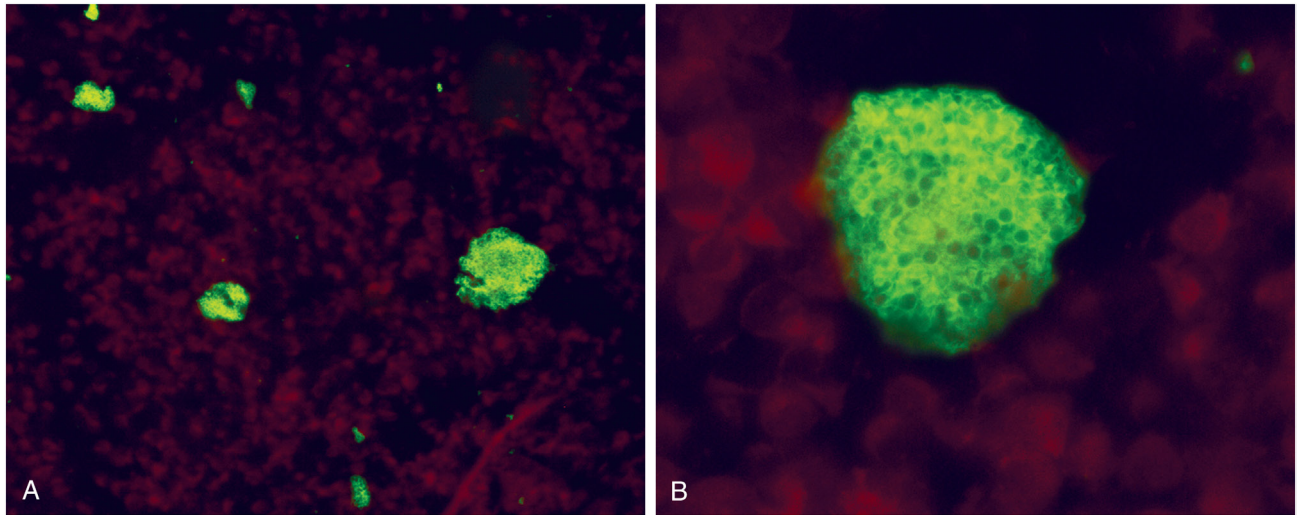

FIGURA 313-2. **Detección por inmunofluorescencia de *Pneumocystis* utilizando una prueba de anticuerpos fluorescentes directos para analizar una muestra de esputo inducido. A.** Con baja potencia (×100) se pueden visualizar múltiples grupos de microorganismos teñidos de verde brillante. **B.** Con alta potencia (×400) pueden verse microorganismos individuales dentro de un solo racimo.

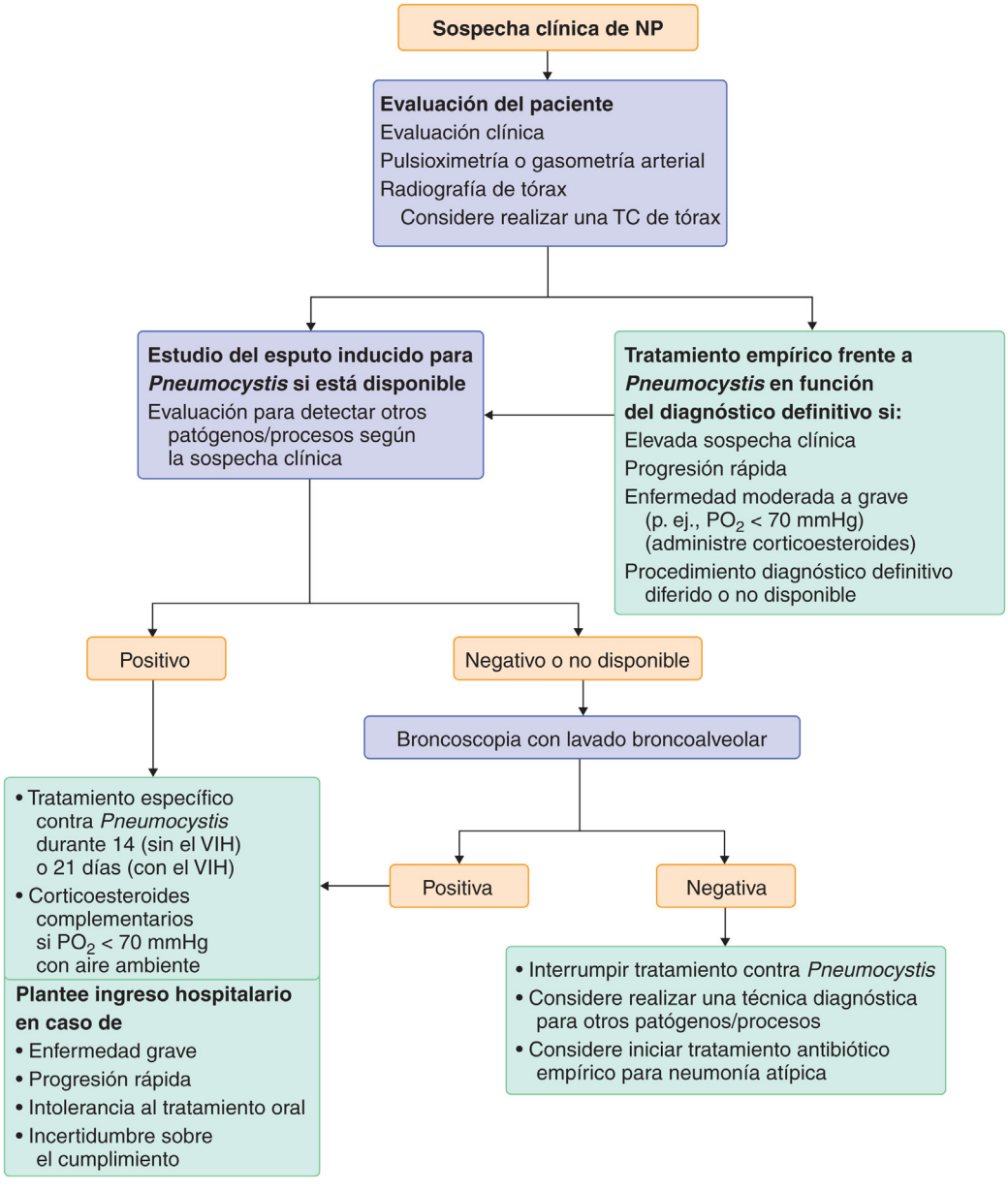

FIGURA 313-3. **Algoritmo para la evaluación de pacientes con sospecha de neumonía por *Pneumocystis* (NP).** TC, tomografía computarizada; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 313-1 REGÍMENES FARMACOLÓGICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA NEUMONÍA POR *PNEUMOCYSTIS* (NP)

INDICACIÓN	PREFERENCIA DEL RÉGIMEN	FÁRMACO	VÍA	DOSIS	COMENTARIOS
NP leve: $PaO_2 \geq 70$ mmHg o gradiente A-a $O_2 < 35$ mmHg	De elección	Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX)	p.o.	2 comprimidos de dosis doble (160 TMP + 800 SMX) 3 veces al día	
	Alternativo	Trimetoprim +	p.o.	5 mg/kg 3 veces al día (15 mg/kg/día)	Si es posible, se estudiará para detectar deficiencia de G6PD antes de su uso
		Dapsona	p.o.	100 mg/día	
	Alternativo	Clindamicina +	p.o.	450 mg 4 veces al día o 600 mg 3 veces al día	Si es posible, se estudiará para detectar deficiencia de G6PD antes de su uso
		Primaquina	p.o.	30 mg/día (base)	
	Alternativo	Atovacuona	p.o.	750 mg 2 veces al día con alimento	
NP moderada a grave: $PaO_2 < 70$ mmHg o gradiente A-a $O_2 > 35$ mmHg; NP moderada (gradiente A-a O_2 de 35-45 mmHg); puede tratarse con régimen oral	De elección	TMP-SMX	i.v.	5 mg/kg de TMP cada 8 h y 25 mg/kg de SMX cada 8 h (15 mg/kg/día de TMP y 75 mg/kg/día de SMX)	Se puede cambiar a tratamiento oral después de la mejoría clínica
	Alternativo	Pentamidina	i.v.	3-4 mg/kg/día	Infunda en > 60 min
	Alternativo	Clindamicina +	i.v.	600 mg cada 6 h o 900 mg cada 8 h	Se puede cambiar a tratamiento oral después de la mejoría clínica
		Primaquina	p.o.	30 mg/día (base)	No se dispone de formulación parenteral
Tratamiento complementario en la NP moderada a grave: $PaO_2 < 70$ mmHg o gradiente A-a $O_2 \geq 35$ mmHg	De elección	Prednisona	p.o.	40 mg 2 veces al día los días 1-5; 40 mg/día los días 6-10; 20 mg/día los días 11-21	Comience lo antes posible y en las primeras 72 h; no se ha demostrado su eficacia si se inicia más tarde
	De elección	Metilprednisolona	i.v.	30 mg 2 veces al día los días 1-5; 30 mg/día los días 6-10; 15 mg/día los días 11-21	Utilice si es necesario tratamiento parenteral

Nota: los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana deben ser tratados durante 21 días; los no infectados, durante al menos 14 días. Estudios no aleatorizados han encontrado una eficacia similar, pero una mejor tolerabilidad, con dosis más bajas de trimetoprim-sulfametoxazol (p. ej., ≤ 10 mg/kg/día de TMP y 50 mg/kg/día de SMX).
G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; i.v., intravenoso; p.o., oral.

decreciente de 21 días de corticoesteroides adyuvantes (v. tabla 313-1) para reducir la probabilidad de insuficiencia respiratoria y mortalidad en un 50%. Los corticoesteroides adyuvantes no se asocian a un aumento significativo de las complicaciones oportunistas distintas de la infección localizada por herpes simple.[A1] Los corticoesteroides no benefician a los pacientes con enfermedad leve. Tampoco se ha demostrado su beneficio si se inician más de 72 h después de comenzar el tratamiento, aunque es razonable añadirlos si los pacientes presentan un deterioro después de este tiempo.

En los pacientes sin el VIH, que a menudo reciben corticoesteroides como parte del régimen de tratamiento de su enfermedad subyacente, la dosis óptima de corticoesteroides es incierta. El tratamiento suele individualizarse con la consulta de expertos para equilibrar los efectos inmunodepresores que posiblemente contribuyeron al desarrollo de la NP frente a los efectos antiinflamatorios que pueden mejorar la disfunción pulmonar potencialmente mortal.[19] Un enfoque actual razonable es administrar corticoesteroides a pacientes no infectados por el VIH con enfermedad moderada a grave si no estaban recibiendo corticoesteroides utilizando el mismo régimen que en los pacientes infectados por el VIH; en pacientes que ya toman corticoesteroides en dosis bajas se podría aumentar la dosis (v. tabla 313-1).

Inicio del tratamiento antirretroviral

Muchos pacientes infectados por el VIH a los que se diagnostica NP aún no reciben terapia antirretroviral. En general, es preferible iniciar la terapia antirretroviral mientras los pacientes reciben tratamiento para la NP, ya que dicha terapia parece estar asociada a un mejor resultado (cap. 358).[A2] Las principales preocupaciones sobre el inicio del tratamiento antirretroviral son el riesgo de reacciones medicamentosas adversas, que se pueden confundir con las reacciones adversas al tratamiento contra la NP; el riesgo de efectos tóxicos superpuestos, que pueden complicar el tratamiento, y el riesgo de reconstitución inmunitaria (caps. 357 y 358), que se ha comunicado en raras ocasiones, pero que puede ser potencialmente mortal. Por tanto, muchos médicos inician el tratamiento antirretroviral durante el tratamiento frente a *Pneumocystis* o inmediatamente después de su finalización, pero después de que el paciente haya tenido mejoría clínica y de que pueda tolerar los medicamentos orales. Una reaparición de los síntomas tras iniciar la terapia antirretroviral puede estar causada por el síndrome de reconstitución inmunitaria (IRIS; cap. 358), que puede requerir terapia con corticoesteroides. Aunque los regímenes de tratamiento óptimos no han sido bien definidos, un régimen inicial razonable para el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria grave es de 1 a 2 mg/kg de prednisona o equivalente, con una disminución posterior basada en la mejora de los síntomas.

Fracaso terapéutico

En los pacientes que presentan un deterioro respiratorio progresivo a pesar de la terapia es fundamental confirmar el diagnóstico de NP, normalmente mediante broncoscopia, para excluir otros procesos concurrentes (p. ej., otras infecciones, insuficiencia cardíaca, émbolos pulmonares). La terapia parenteral debe utilizarse para eliminar las preocupaciones sobre la absorción del fármaco. Dado que los pacientes que finalmente responderán pueden deteriorarse durante 3-4 días, especialmente en ausencia de terapia corticoesteroide concomitante, es razonable esperar 5-8 días antes de considerar un cambio en la terapia farmacológica, aparte de añadir corticoesteroides si no se han prescrito ya.

Cuando esté indicado un cambio en la terapia anti-NP por falta de respuesta o toxicidad, el trimetoprim-sulfametoxazol debe ser la primera opción si el paciente no ha tenido previamente una reacción adversa potencialmente mortal al mismo. Se puede plantear la desensibilización rápida (similar a la desensibilización a la penicilina), de manera ideal previa consulta con un especialista en alergología, en los pacientes con reacciones adversas previas, pero no se debe reintroducir el fármaco en los pacientes que tengan antecedente de síndrome de Stevens-Johnson o de necrólisis epidérmica tóxica. La clindamicina-primaquina es probablemente superior a la pentamidina en pacientes que no han respondido a un régimen de primera línea.

PREVENCIÓN

Aunque *Pneumocystis* es de transmisión aérea, la exposición al microorganismo parece ubicua en humanos, por lo que su evitación puede ser difícil. No es necesario el aislamiento respiratorio de los pacientes con NP activa, aunque los brotes recientes en pacientes con trasplante renal y hepático sugieren firmemente que un paciente susceptible no debe compartir habitación con un paciente con NP.

El trimetoprim-sulfametoxazol es muy eficaz para prevenir la infección por *Pneumocystis* en una amplia gama de poblaciones susceptibles.

Pacientes con el VIH/sida

La profilaxis primaria está indicada en pacientes con el VIH/sida con recuentos de CD4 inferiores a 200 células/μl en ausencia de terapia antirretroviral. Aunque el 10-15% de los pacientes que tendrán NP tienen recuentos de linfocitos CD4 mayores, la incidencia es muy baja en estos pacientes. No obstante, los pacientes cuyos recuentos de linfocitos CD4 mayores de 200 linfocitos/μl, pero con un porcentaje de CD4 menor del 14%, o con antecedentes de una enfermedad definitoria de sida también son candidatos a profilaxis primaria. Los pacientes que sufren NP deben recibir profilaxis secundaria una vez completado con éxito el régimen de tratamiento. Una vez que el recuento de linfocitos CD4 ha estado por encima de 200 linfocitos/μl durante al menos 3 meses (en situación ideal con replicación del VIH controlada), se puede interrumpir con seguridad la profilaxis primaria y secundaria, porque el riesgo de presentar NP no es mayor que en pacientes cuyo recuento de linfocitos CD4 nunca disminuyó por debajo de 200 linfocitos/μl. Estudios observacionales recientes sugieren que la profilaxis también puede interrumpirse con seguridad en pacientes que tienen recuentos de CD4 entre 100 y 200 células/μl y que tienen el VIH virológicamente deprimido;[20] un enfoque razonable es interrumpir la profilaxis en dichos pacientes si la carga viral se mantiene por debajo de los límites de detección durante 3-6 meses. En los pacientes con recuentos de CD4 inferiores a 100 células/μl, la profilaxis debe mantenerse con independencia de la carga viral.

TABLA 313-2 RECOMENDACIONES PARA LA PROFILAXIS ANTI-*PNEUMOCYSTIS* EN PACIENTES SIN INFECCIÓN POR EL VIH

CATEGORÍA	ENFERMEDAD O FÁRMACO	DURACIÓN DE LA PROFILAXIS
Receptores de trasplantes de órganos sólidos	Todos los receptores de trasplantes de órganos sólidos	Al menos 6-12 meses después del trasplante, con una duración mayor en determinados entornos, como se indica más adelante
	Receptores de trasplantes de pulmón e intestino delgado	De por vida
	Receptores de trasplantes de corazón, hígado y riñón	Algunos expertos recomiendan un tratamiento prolongado, posiblemente de por vida, dependiendo en parte del nivel de inmunodepresión
	Mayor inmunodepresión (p. ej., por EICH, rechazo)	Prolongado; mantener durante períodos de mayor inmunodepresión
	Enfermedad por CMV	Prolongada
Neoplasias hematológicas	Leucemia linfoblástica aguda	Desde la iniciación hasta el final del mantenimiento
	Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto	Desde el diagnóstico hasta el final de la terapia
	Trasplante alógeno de células madre	Durante > 6 meses tras el injerto y mientras continúe la inmunodepresión; considere la posibilidad de ampliarlo tras el trasplante de sangre de cordón umbilical o cuando la profilaxis de la EICH haya implicado la depleción de linfocitos T
	Trasplante autólogo de células madre, para receptores con inmunodepresión sustancial relacionada con una enfermedad subyacente o su tratamiento, incluida la terapia con brentuximab vedotina	Durante 3-6 meses después del trasplante, más tiempo si continúa la inmunodepresión
	Tratamiento prolongado con corticoesteroides con > 20 mg diarios de prednisona o su equivalente durante > 4 semanas	Hasta que la dosis de corticoesteroides se reduzca por debajo de los niveles umbral
	Idelalisib	Según el prospecto, durante la terapia; considere la posibilidad de continuar de 2 a 6 meses después de la interrupción
	Terapia con fludarabina + ciclofosfamida + rituximab	> 6 meses después de finalizar el tratamiento
	Alemtuzumab	Según el prospecto, > 2 meses después de finalizar la terapia o hasta que el recuento de $CD4^+$ sea > 200 células/ml, lo que ocurra más tarde; considere continuar durante > 6 meses después de finalizar la terapia
	Temozolomida (en combinación con radioterapia)	Según el prospecto, durante la terapia y hasta que se resuelva la linfopenia; considere la posibilidad de continuar durante > 6 meses tras la finalización de la terapia
	Se puede considerar para:	
	R-CHOP14 o BEACOPP escalado	Duración de la terapia inmunodepresora
	Análogos de las purinas (p. ej., cladribina, fludarabina) u otros fármacos depletores de linfocitos T	Duración de la terapia inmunodepresora; considere continuar hasta que el recuento de linfocitos CD4 sea > 200 células/µl
	Radiación cerebral con altas dosis de corticoesteroides	Duración de la terapia inmunodepresora
	Recuento de linfocitos CD4 < 200 células/µl	Hasta que el recuento de linfocitos CD4 sea > 200 células/µl
Enfermedad inflamatoria intestinal	En terapia inmunodepresora triple, incluyendo corticoesteroides, metotrexato, tiopurinas y agentes biológicos	Duración de la terapia inmunodepresora
	Puede considerar si:	
	En doble terapia inmunodepresora, especialmente si una de ellas es un inhibidor de la calcineurina	Duración de la terapia inmunodepresora
	Para cualquier combinación de dosis altas de corticoesteroides, recuento bajo de linfocitos o inhibidores JAK	Duración de la terapia inmunodepresora
Enfermedades reumatológicas	Corticoesteroides a largo plazo con > 20 mg diarios de prednisona o su equivalente durante > 4 semanas, especialmente cuando se combinan con otro agente inmunodepresor (p. ej., ciclofosfamida)	Duración de la terapia inmunodepresora
	Granulomatosis con polivasculitis y granulomatosis eosinofílica con polivasculitis que reciben rituximab o ciclofosfamida	Duración de la terapia inmunodepresora
Otras indicaciones	Neumonía por *Pneumocystis* previa	Hasta que se resuelva el factor de riesgo subyacente
	Corticoesteroides a largo plazo con > 20 mg diarios de prednisona o su equivalente durante > 4 semanas en el contexto de una enfermedad inflamatoria subyacente o una neoplasia maligna	Hasta que la dosis de corticoesteroides se reduzca por debajo de los niveles umbral

Nota: los criterios para la profilaxis anti-*Pneumocystis* en pacientes sin el VIH y la duración de la profilaxis no suelen estar bien definidos. Las recomendaciones se basan en los prospectos de los productos, las directrices publicadas y la opinión de los expertos.
BEACOPP, bleomicina, etopósido, clorhidrato de doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbacina y prednisona; CHOP14, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona con un intervalo de 14 días; CMV, citomegalovirus; EICH, enfermedad del injerto contra el huésped; JAK, cinasa Janus.

Pacientes sin el VIH

También se recomienda la profilaxis para los pacientes de alto riesgo que no tengan la infección por el VIH (tabla 313-2). En receptores de un trasplante de células madre alógenas (cap. 163) se recomienda la profilaxis desde el momento del injerto hasta al menos 6 meses después del trasplante, y más tiempo en pacientes que siguen recibiendo tratamiento inmunodepresor o que tengan enfermedad del injerto contra el huésped crónica. En receptores de un trasplante de células madre autólogas, que tienen menor riesgo de NP, se debe plantear la profilaxis durante 3-6 meses si el grado de inmunodepresión es importante debido a la enfermedad subyacente o al tratamiento (p. ej., pacientes con leucemia o linfoma que reciben tratamiento acondicionador o inmunodepresor intensivo). Los pacientes con cáncer que cumplan las condiciones siguientes deben recibir la profilaxis: leucemia linfocítica aguda, durante toda la terapia; terapia con alemtuzumab, durante 2 meses después de la finalización y hasta que el número de linfocitos CD4 sea superior a 200/µl; terapia con idelalisib con o sin rituximab, o con corticoesteroides de forma prolongada, o temozolomida combinada con radioterapia, al menos durante la terapia activa; terapia con análogos de purina u otros regímenes reductores de los linfocitos T, sopesar hasta que el número de linfocitos CD4 exceda de 200/µl.[21]

En pacientes con trasplante de un órgano sólido, la profilaxis se ha utilizado principalmente en centros con una incidencia conocida mayor del 3%. Las directrices recomiendan la administración de profilaxis durante 6-12 meses[22] en la mayoría de los pacientes con trasplante de órgano sólido, con profilaxis de por vida en los receptores de trasplantes pulmonares e intestinales, y la consideración de una profilaxis prolongada en los receptores de trasplantes cardíacos, hepáticos y renales. Si no se utiliza una terapia prolongada, se recomienda la profilaxis durante los períodos de mayor riesgo (p. ej., infección reciente o concurrente por citomegalovirus, aumento de la inmunodepresión por rechazo del injerto, terapia con dosis más altas de corticoesteroides y tratamiento con rituximab o belatacept).[23]

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127) parecen correr un mayor riesgo a medida que se utilizan nuevos agentes inmunodepresores. Las directrices basadas en el consenso recomiendan la profilaxis para los pacientes que reciben una terapia inmunomoduladora triple.

Aunque no hay directrices de consenso sobre el uso de profilaxis en pacientes que reciben corticoesteroides, un abordaje razonable es administrar profilaxis a los pacientes con una enfermedad inmunodepresora o inflamatoria subyacente que reciban al menos 20 mg de prednisona o el equivalente de otro fármaco durante más de 1 mes.[24,25] Entre los pacientes no infectados por el VIH, un recuento de CD4 inferior a 200 células/µl también parece aumentar la susceptibilidad. Sin embargo, los recuentos de CD4 no se miden de forma rutinaria y, por lo general, las decisiones clínicas no se basan en ellos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Kanj A, Samhouri B, Abdallah N, et al. Host factors and outcomes in hospitalizations for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in the United States. *Mayo Clin Proc*. 2021;96:400-7.
2. Ma L, Cissé OH, Kovacs JA. A molecular window into the biology and epidemiology of *Pneumocystis* spp. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31:e00009-18.
3. Le Gal S, Toubas D, Totet A, et al. *Pneumocystis* infection outbreaks in organ transplantation units in France: a nation-wide survey. *Clin Infect Dis*. 2020;70:2216-20.
4. Park JW, Curtis JR, Jun KI, et al. Primary prophylaxis for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients receiving rituximab. *Chest*. 2022;161:1201-10.
5. Chang H, Kuo MC, Lin TL, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with acute myeloid leukaemia. *Intern Med J*. 2018;48:81-3.
6. Fishman JA. Pneumocystis jiroveci. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41:141-57.
7. Shibata S, Kikuchi T. *Pneumocystis* pneumonia in HIV-1-infected patients. *Respir Investig*. 2019;57:213-9.
8. Li L, Hsu SH, Gu X, et al. Aetiology and prognostic risk factors of mortality in patients with pneumonia receiving glucocorticoids alone or glucocorticoids and other immunosuppressants: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2020;10:e037419.
9. Azoulay E, Russell L, Van de Louw A, et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. *Intensive Care Med*. 2020;46:298-314.
10. Christe A, Walti L, Charimo J, et al. Imaging patterns of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-positive and renal transplant patients: a multicentre study. *Swiss Med Wkly*. 2019;149:w20130.
11. Lagrou K, Chen S, Masur H, et al. *Pneumocystis jirovecii* disease: basis for the revised EORTC/MSGERC invasive fungal disease definitions in individuals without human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2021;72:S114-120.
12. Senécal J, Smyth E, Del Corpo O, et al. Non-invasive diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;S1198-743X(21):00477-478.
13. Hammarstrom H, Grankvist A, Broman I, et al. Serum-based diagnosis of *Pneumocystis* pneumonia by detection of *Pneumocystis jirovecii* DNA and 1,3-beta-D-glucan in HIV-infected patients: a retrospective case control study. *BMC Infect Dis*. 2019;19:658.
14. Gits-Muselli M, White PL, Mengoli C, et al. The Fungal PCR Initiative's evaluation of in-house and commercial *Pneumocystis jirovecii* qPCR assays: toward a standard for a diagnostics assay. *Med Mycol*. 2020;58:779-88.
15. Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association, and Infectious Diseases Society of America. 2023. https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infections. Accessed March 16, 2023.
16. Butler-Laporte G, Smyth E, Amar-Zifkin A, et al. Low-dose TMP-SMX in the treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7:ofaa112.
17. Weyant RB, Kabbani D, Doucette K, et al. Pneumocystis jirovecii: a review with a focus on prevention and treatment. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22:1579-92.
18. Guo J, Chen Z, Kong C, et al. Meta-analysis of echinocandins combined with trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of Pneumocystis pneumonia. *J Chemother*. 2022;1-7.
19. Inoue N, Fushimi K. Adjunctive corticosteroids decreased the risk of mortality of non-HIV *Pneumocystis* pneumonia. *Int J Infect Dis*. 2019;79:109-15.
20. Atkinson A, Miro JM, Mocroft A, et al. No need for secondary *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in adult people living with HIV from Europe on ART with suppressed viraemia and a CD4 cell count greater than 100 cells/microL. *J Int AIDS Soc*. 2021;24:e25726.
21. Classen AY, Henze L, von Lilienfeld-Toal M, et al. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematologic malignancies and solid tumors: 2020 updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO). *Ann Hematol*. 2021;100:1603-20.
22. Fishman JA, Gans H. AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumocystis jiroveci in solid organ transplantation: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33:e13587.
23. Permpalung N, Kittipibul V, Mekraksakit P, et al. A comprehensive evaluation of risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in adult solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2021;105:2291-306.
24. Park JW, Curtis JR, Moon J, et al. Prophylactic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole for *Pneumocystis* pneumonia in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:644-9.
25. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts. https://www.escmid.org/guidelines_publications/guidelines/published_guidelines/. Accessed March 16, 2023.
26. Wang Y, Zhou X, Saimi M, et al. Risk factors of mortality from *Pneumocystis* pneumonia in non-HIV patients: a meta-analysis. *Front Public Health*. 2021;9:680108.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 313-3 REGÍMENES MEDICAMENTOSOS PARA LA PREVENCIÓN DE LA NEUMONÍA POR *PNEUMOCYSTIS* (NP)

INDICACIÓN	FÁRMACO	VÍA	DOSIS	COMENTARIOS
De elección	Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX)	p.o.	1 comprimido de dosis doble (160 mg TMP + 800 mg SMX) o 1 comprimido de dosis sencilla (80 mg TMP + 400 mg SMX) al día	También activo para la prevención de la toxoplasmosis
Alternativo	TMP-SMX	p.o.	1 comprimido de dosis doble (160 mg TMP + 800 mg SMX) 3 veces a la semana	También activo para la prevención de la toxoplasmosis
Alternativo	Dapsona	p.o.	100 mg al día o 50 mg 2 veces al día	Se estudiará para detectar deficiencia de G6PD antes de su uso
Alternativo	Dapsona +	p.o.	50 mg al día	Pruebe la deficiencia de G6PD antes de su uso; también es activo en la prevención de la toxoplasmosis
	Pirimetamina +	p.o.	50 mg 1 vez a la semana	
	Leucovorina	p.o.	25 mg 1 vez a la semana	Se debe administrar con la pirimetamina para minimizar la toxicidad
Alternativo	Atovacuona	p.o.	1.500 mg diarios con alimentos	Probablemente sea activo en la prevención de la toxoplasmosis; el efavirenz puede disminuir las concentraciones
Alternativo	Pentamidina	Aerosol	300 mg con nebulizador Respirgard II 1 vez al mes	No es activo en la prevención de la toxoplasmosis
Alternativo	Pentamidina	i.v.	4 mg/kg administrados durante > 1 h cada 4 semanas	Datos observacionales limitados principalmente en poblaciones pediátricas, considere su uso si no hay otras opciones; no es activo en la prevención de la toxoplasmosis

Nota: parece que los pacientes que reciben tratamiento con pirimetamina-sulfadiacina y atovacuona para la toxoplasmosis no necesitan profilaxis adicional de la NP; los pacientes que reciben tratamiento con clindamicina-pirimetamina para la toxoplasmosis necesitan profilaxis adicional de la NP.
G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; i.v., por vía intravenosa; p.o., por vía oral.

El trimetoprim-sulfametoxazol, que es el fármaco de primera línea para la profilaxis en todas las poblaciones (tabla 313-3), es altamente eficaz.[A3] Los datos limitados de pequeños estudios sugieren que una dosis de media al día puede ser tan eficaz y menos tóxica en comparación con dosis más altas.[A4,A5] Las alternativas son dapsona sola o combinada con pirimetamina más ácido folínico, atovacuona y pentamidina en aerosol. Los pacientes que reciben pirimetamina, sulfadiacina y ácido folínico para tratar la toxoplasmosis no requieren profilaxis anti-*Pneumocystis*, ya que ese régimen previene la NP.

A menudo se puede reintroducir con seguridad trimetoprim-sulfametoxazol en pacientes infectados por el VIH con antecedentes de alergia leve a las sulfamidas (p. ej., exantema leve, excluyendo los que han tenido previamente síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica). El aumento de la dosis en un período de 6-13 días se asocia a mejor tolerancia que la reintroducción directa de la dosis completa de trimetoprim-sulfametoxazol, y hasta el 75% de los pacientes pueden seguir recibiendo trimetoprim-sulfametoxazol durante al menos 6 meses.

PRONÓSTICO

La mortalidad de la NP no tratada es próxima al 100%. Con tratamiento, la tasa de supervivencia de los pacientes infectados por el VIH con NP confirmada es, en la actualidad, hasta del 95%, pero se ha descrito una supervivencia más baja, aproximadamente del 75%, en pacientes sin infección por el VIH. Los factores de riesgo de muerte en pacientes infectados por el VIH son hipoxia más grave, edad más avanzada, episodios recurrentes de NP, baja concentración de hemoglobina y presencia de comorbilidades. Unos niveles más altos de LDH pueden estar asociados a una mayor mortalidad tanto en pacientes con el VIH como en los que no lo tienen.[26] Aunque la mortalidad de los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) es elevada, la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH en la UCI en la actualidad es próxima al 75%.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Ewald H, Raatz H, Boscacci R, et al. Adjunctive corticosteroids for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015:CD006150.

A2. Schäfer G, Hoffman C, Arasteh K, et al. Immediate versus deferred antiretroviral therapy in HIV-infected patients presenting with acute AIDS-defining events (toxoplasmosis, *Pneumocystis jirovecii*-pneumonia): a prospective, randomized, open-label multicenter study (IDEAL-study). *AIDS Res Ther*. 2019;16:34.

A3. Li R, Tang Z, Liu F, et al. Efficacy and safety of trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis* pneumonia in human immunodeficiency virus-negative immunodeficient patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16:e0248524.

A4. Utsunomiya M, Dobashi H, Odani T, et al. Optimal regimens of sulfamethoxazole-trimethoprim for chemoprophylaxis of *Pneumocystis* pneumonia in patients with systemic rheumatic diseases: results from a non-blinded, randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:7.

A5. Utsunomiya M, Dobashi H, Odani T, et al. An open-label, randomized controlled trial of sulfamethoxazole-trimethoprim for *Pneumocystis* prophylaxis: results of 52-week follow-up. *Rhematol Adv Pract*. 2020;4:rkaa029.

314 MICETOMA E INFECCIONES POR HONGOS DEMATIÁCEOS

PETER G. PAPPAS Y DIMITRIOS P. KONTOYIANNIS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Los hongos dematiáceos representan un gran grupo de organismos fúngicos caracterizados por la presencia de abundante melanina en la pared celular. Esta melanina da lugar a una coloración pardo-negruzca en los medios de cultivo artificial y en los especímenes histopatológicos. El término relacionado *feohifomicosis* hace referencia, en general, a la infección por estos hongos pigmentados. Los dos términos suelen utilizarse de manera indistinta. Las infecciones por hongos dematiáceos suelen clasificarse en tres grandes categorías: micetoma (p. ej., pie de Madura), cromomicosis (también conocida como cromoblastomicosis) y feohifomicosis.[1,2]

Organismos patógenos

Se han identificado más de 100 hongos dematiáceos como causa de enfermedad humana. Los microorganismos más frecuentes y los trastornos relacionados se enumeran en la tabla 314-1. La taxonomía de los hongos dematiáceos se complica porque estos agentes pertenecen a diferentes clases, entre ellas los hifomicetos, ascomicetos, basidiomicetos, celomicetos y cigomicetos. Los agentes más comunes de la feohifomicosis son especies de los géneros siguientes: *Alternaria, Bipolaris, Curvularia, Exophiala, Cladosporium, Cladophialophora, Fonsecaea, Exserohilum, Verruconis, Phialophora, Phaeoacremonium* y *Chaetomium*. Estos agentes son saprofitos ubicuos del suelo y la materia en descomposición, y algunos constituyen importantes patógenos para las plantas. En el tejido, estos organismos existen como células parecidas a levaduras, hifas septadas o una combinación de levadura e hifas. La mayoría de estos organismos muestran el pigmento melanina (coloración pardusca) en las paredes celulares durante el examen microscópico.

EPIDEMIOLOGÍA

Los hongos dematiáceos se encuentran en el ambiente en todo el mundo. La sinusitis fúngica alérgica asociada a los hongos dematiáceos parece más común en el sur de EE. UU. Las infecciones crónicas de las extremidades inferiores se observan más en los hombres y en las zonas tropicales. Las cromomicosis son más frecuentes en las poblaciones rurales de los trópicos y resultan hiperendémicas en ciertas zonas geográficas, como Madagascar, India, Brasil y otros países más pobres de África y América del Sur. Las infecciones cutáneas suelen producirse como consecuencia de un traumatismo cutáneo leve y de la inoculación directa del organismo.

La feohifomicosis es una infección fúngica emergente e importante en regiones médicamente avanzadas, en particular entre pacientes inmunodeprimidos, como los receptores de trasplantes de órganos sólidos[3] y de células madre hematopoyéticas, los

pacientes con neutropenia prolongada y otros sujetos inmunodeprimidos. Los factores de riesgo para la infección extracutánea comprenden el uso de drogas intravenosas, la sinusitis crónica, la inmersión en agua dulce y la inmunodepresión crónica. Se ha notificado la existencia de feohifomicosis en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pero es mucho menos habitual que la infección por otros hongos oportunistas. La enfermedad invasiva extracutánea también se da en pacientes sanos, pero en muchas menos ocasiones. Se han identificado anomalías inmunitarias sutiles del huésped, como mutaciones de *CARD-9* y otros trastornos asociados con la deficiencia de T_H17, en un subconjunto de estos sujetos previamente «sanos».

Después de intervenciones invasivas en los centros de atención sanitaria es posible ver infecciones fúngicas dematiáceas.[4] En EE. UU., un ejemplo muy llamativo fue una epidemia de meningitis, abscesos epidurales, sacroilitis, osteomielitis vertebral, discitis y artritis periférica fúngicas que afectó a más de 750 personas y se debió a *Exserohilum rostratum* a raíz de la inyección de acetato de metilprednisolona contaminado en una única farmacia que preparaba fórmulas magistrales. Las notificaciones anteriores sobre infecciones causadas por la especie *Exophiala* tras inyecciones de esteroides contaminados, implantes mamarios infectados, otros materiales protésicos y, en raras ocasiones, catéteres intravasculares y líquidos intravenosos contaminados, subrayan la importancia de estos microorganismos como posibles patógenos asociados a la atención sanitaria.

El micetoma posee una distribución mundial (e-fig. 314-1), pero ocurre sobre todo en las zonas tropicales. El trastorno es bastante común en la India, América Latina, Oriente Medio y el África subsahariana (el «cinturón del micetoma»).[5] Sudán muestra una carga particularmente alta de micetoma. El micetoma adquirido en el país tiene carácter esporádico en América del Norte y Europa. La frecuencia relativa del actinomicetoma y el eumicetoma difiere entre las distintas regiones geográficas; así, mientras que el eumicetoma es más común en la India y África, el actinomicetoma lo es en América Central y América del Sur. Los agentes causales del micetoma difieren en su distribución geográfica. Así, por ejemplo, *Scedosporium apiospermum* es el agente más común del micetoma en América del Norte, y las especies *Actinomadura* y *Nocardia* predominan en América Central y del Sur. *Leptosphaeria senegalensis* y *Madurella mycetomatis* son dominantes en el África subsahariana y en la India.

La relación hombre:mujer del micetoma es de 5:1. La enfermedad se observa de forma característica en las zonas rurales y en las personas vulnerables a los traumatismos localizados y la contaminación del suelo. Por eso, agricultores, jardineros, leñadores, pastores y personas que trabajan descalzas en el exterior son más vulnerables ante esta infección.

TABLA 314-1 HONGOS DEMATIÁCEOS Y ENFERMEDADES ASOCIADAS

TRASTORNO CLÍNICO	AGENTES ETIOLÓGICOS HABITUALES
Cromomicosis	*Fonsecaea pedrosoi* *Cladophialophora carrionii* *Phialophora verrucosa*
Enfermedad cutánea o subcutánea	*Exophiala jeanselmei* *Exophiala dermatitidis* *Phialophora* spp. *Bipolaris* spp. *Alternaria* spp.
Sinusitis	*Bipolaris* spp. *Curvularia* spp. *Exserohilum* spp. *Alternaria* spp.
Sistema nervioso central	*Cladophialophora bantiana* *Verruconis gallopava* *Rhinocladiella mackenziei* *Chaetomium atrobrunneum* *Exophiala dermatitidis*
Asociados a la atención sanitaria	*Exserohilum rostratum* *Exophiala* spp.
Diseminados	*Exophiala dermatitidis* *Exophiala jeanselmei* *Bipolaris* spp. *Verruconis gallopava* *Phialophora* spp. *Lomentospora prolificans*
Eumicetoma	*Madurella mycetomatis* *Exophiala* spp. *Curvularia* spp. *Leptosphaeria senegalensis*
Hongos no dematiáceos	*Scedosporium apiospermum* *Acremonium* spp. *Fusarium* spp.

BIOPATOLOGÍA

La mayoría de los casos de cromomicosis obedecen a tres especies: *Fonsecaea pedrosoi, Cladosporium carrionii* y *Phialophora verrucosa*. El aspecto histológico distintivo se caracteriza por la presencia de cuerpos de paredes gruesas y color pardo oscuro conocidos como *células escleróticas* o *peniques de cobre,* que representan organismos aislados y aparecen en grupos o de forma individual. Los hongos causantes de la cromomicosis no se distinguen por el examen histológico del tejido.

El micetoma se debe a dos grupos de microorganismos: 1) los actinomicetos aeróbicos filamentosos (actinomicetoma), y 2) una amplia diversidad de hongos saprofitos del suelo y de plantas leñosas (eumicetoma). El eumicetoma representa alrededor de la mitad de los casos de micetoma.[6] Una variedad de especies de *Nocardia* (cap. 306) (p. ej., *Nocardia brasiliensis, Nocardia asteroides*), de *Actinomadura* (p. ej., *Actinomadura pelletieri, Actinomadura madurae*) y de *Streptomyces* (p. ej., *Streptomyces somaliensis*) originan actinomicetoma. La mayoría de los casos de eumicetoma se deben a la especie *Madurella* (p. ej., *Madurella mycetomatis* causa el 70% de todos los eumicetomas en el mundo). Otras causas de eumicetoma son algunos hongos no dematiáceos, como *Fusarium* spp., *Acremonium* spp., *Scedosporium apiospermum* y varios feohifomicetos, como las especies de *Exophiala* y *Curvularia*. El eumicetoma se caracteriza, además, por el color del drenaje granular: los micetomas de grano entre blanco y amarillo (piedra blanca) suelen estar causados por hialohifomicetos (p. ej., *S. apiospermum, Fusarium* spp. y *Acremonium* spp.), y los de grano negro, por especies de *Madurella* y otros hongos menos comunes.

El traumatismo localizado (p. ej., astillas de madera) introduce un organismo causante del micetoma en la piel y los tejidos subcutáneos, e inicia una cadena de acontecimientos que conduce a una inflamación granulomatosa crónica y supurativa, tumefacción, formación de múltiples trayectos fistulosos sinusales, abscesos profundos, fibrosis y formación de cicatrices. La infección puede extenderse al tejido conectivo adyacente a través de las líneas de menor resistencia (fascias) y, en última instancia, a huesos, músculos, nervios y vainas tendinosas, con la consiguiente distorsión anatómica grave del lugar afectado.

La genética y la inmunopatogenia del micetoma no se conocen bien, pero, al parecer, existen diferencias en la susceptibilidad del huésped, ya que algunas personas infectadas manifiestan reacciones de hipersensibilidad anómalas o diferidas o polimorfismos en los genes que codifican las quimiocinas (p. ej., CCL50) y las citocinas (p. ej., interleucina 10). El micetoma no parece más frecuente en los huéspedes inmunodeprimidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cromomicosis

La *cromomicosis* se manifiesta como una lesión cutánea o subcutánea, cuyo tamaño varía desde una pequeña pápula hasta una gran placa confluyente que afecta a la mayor parte de una extremidad (fig. 314-1). Se observan lesiones únicas o múltiples; puede ocurrir ulceración. Las lesiones permanecen con un tamaño y textura idénticos durante meses o años, aunque la mayoría tienden a progresar sin un tratamiento específico. Las lesiones crónicas se acaban por secar para formar una costra con un borde elevado, que puede ser liso o irregular, y que adopta un aspecto verrugoso y céreo. Las lesiones múltiples se unen para formar placas más grandes en las que surgen cicatrices centrales. Las lesiones cutáneas suelen confinarse a un solo sitio anatómico, aunque a veces se produce linfangitis nodular y enfermedad cutánea multifocal por autoinoculación. Las complicaciones habituales comprenden desfiguración local por la cicatrización y la afectación extensa de los tejidos. La enfermedad diseminada que daña los órganos viscerales es rara.



FIGURA 314-1. Receptor de un trasplante renal de 42 años con cromomicosis en la extremidad inferior debida a *Fonsecaea pedrosoi*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

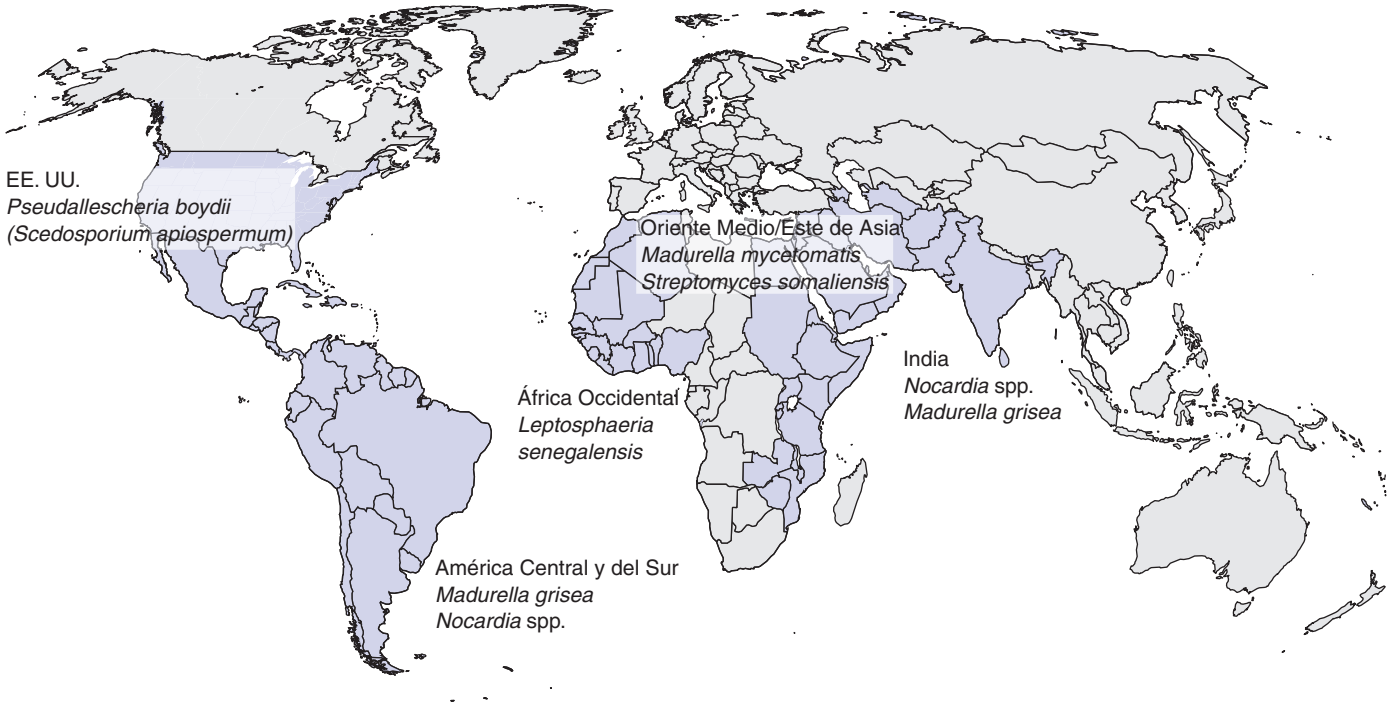

E-FIGURA 314-1. **Agentes predominantes del micetoma según la región.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Feohifomicosis

La *feohifomicosis superficial* se caracteriza por la tiña negra y la piedra negra. La tiña negra es un oscurecimiento de la piel causado por la proliferación de *Phaeoannellomyces werneckii* en el estrato córneo. La piedra negra se asocia a un engrosamiento focal en el tallo del pelo y obedece a la colonización del folículo por *Piedraia hortae*. La *feohifomicosis cutánea* afecta a estructuras cutáneas más profundas y da lugar a dermatomicosis y onicomicosis; a menudo, esta lesión se debe a agentes de las especies *Scytalidium* y *Phyllosticta*.

La feohifomicosis subcutánea se confunde en clínica con la cromomicosis. Los pacientes tienen claros nódulos subcutáneos o quistes como consecuencia de la inoculación directa o de un traumatismo penetrante. Los microorganismos más habituales son *Exophiala jeanselmei, Exophiala dermatitidis, Alternaria alternans* y las especies de *Phialophora*. La queratitis fúngica secundaria a la infección por especies de *Curvularia, Exophiala* y *Exserohilum* sucede después de un traumatismo o cirugía de la córnea.

Se observan infecciones relacionadas con cuerpos extraños en pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria crónica que sufren una peritonitis fúngica, en pacientes con catéteres intravenosos permanentes y otros dispositivos, como implantes mamarios.

La sinusitis fúngica (cap. 394) se asocia de ordinario a hongos dematiáceos y se manifiesta como una sinusitis fúngica alérgica, una bola de hongos en una cavidad sinusal o una sinusitis fúngica invasiva con extensión a huesos, tejidos blandos y sistema nervioso central. Este proceso destructivo no se diferencia del de la cigomicosis rinocerebral (cap. 312) o la sinusitis invasiva por *Aspergillus* (cap. 311). Las especies de *Bipolaris, Curvularia, Exserohilum* y *Alternaria* son los microorganismos que más sinusitis fúngica invasiva causan.

La feohifomicosis sistémica puede obedecer a la extensión directa desde una zona colonizada o a la diseminación desde una fuente remota. La mayoría de los pacientes con enfermedades sistémicas sufren una inmunodepresión subyacente significativa, y los hongos tienden a dañar el cerebro, los pulmones, el endocardio y otros órganos viscerales. Entre los pacientes con enfermedades primarias del sistema nervioso central, *Cladophialophora bantiana, Rhinocladiella mackenziei* y *Chaetomium atrobrunneum* son los agentes etiológicos más comunes, y la mayoría de los casos se encuentran por lo demás sanos con poca o ninguna inmunodeficiencia de base. Entre los pacientes inmunodeprimidos se ven con más frecuencia *Verruconis gallopava,* especies de *Bipolaris* y *Exophiala dermatitidis*.

En los pacientes con inmunodepresión grave, en particular los que tienen neoplasias hematológicas malignas o han recibido trasplantes de células madre con o sin neutropenia prolongada y profunda, la infección por *Lomentospora prolificans* se presenta a veces como una diseminación multiorgánica. La infección por este patógeno multirresistente se asocia a una tasa de mortalidad excepcionalmente alta.

Micetoma

El micetoma es una infección crónica, de progresión lenta, que comienza en el tejido subcutáneo y se extiende a través de los planos tisulares hasta las estructuras contiguas.[7] La lesión suele confinarse a un solo sitio anatómico. Las manifestaciones clínicas y la historia natural del micetoma varían y, en cierta medida, dependen del patógeno en cuestión. Así, por ejemplo, la progresión del eumicetoma tiende a ser más lenta que la del actinomicetoma. Además, las lesiones de eumicetoma tienden a confinarse más y a mostrar menos inflamación y menos granulomas y fístulas, pero más fibrosis que las de actinomicetoma. El pie es el lugar más afectado por el micetoma (fig. 314-2), seguido de las manos, pero se puede dañar cualquier región corporal. La tumefacción nodular y/o papular indolora es una manifestación temprana habitual del micetoma, seguida de una lenta evolución hacia una induración leñosa indolora y fija. Esta infección suele seguir un curso crónico e implacable, a veces durante varias décadas. Se caracteriza por ciclos recurrentes de supuración, fístulas, sobreinfección bacteriana y formación de cicatrices. Las fístulas viejas se cierran y aparecen otras nuevas. Las lesiones satélite son habituales. Los síntomas constitucionales ocurren pocas veces. La presencia de fiebre suele indicar una sobreinfección bacteriana. A veces se observa una afectación sustancial del hueso que imita la osteomielitis crónica con lesiones cavitarias, reacción perióstica o esclerosis (detectadas en radiografías, tomografía computarizada o resonancia magnética [RM]), osteoporosis y formación de hueso perióstico reactivo. No obstante, las fracturas patológicas son raras. Los nervios se encuentran relativamente indemnes, por lo que no suelen verse manifestaciones neuropáticas. La deformación y la alteración inexorables de las extremidades por destrucción de los tejidos más profundos se dan en casos crónicos, refractarios y avanzados. Aunque puede producirse linfoadenitis regional, el micetoma no se propaga por vía hematógena; así pues, no se observa diseminación visceral.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de una infección por hongos dematiáceos se sospecha por el examen directo de una muestra clínica con una preparación de hidróxido de potasio al 10% o con tinciones especiales que revelan la pigmentación de las paredes celulares de estos microorganismos. En los pacientes con cromomicosis, el hallazgo de células esclerótica o peniques de cobre en la biopsia de piel es característico y no suele requerirse ninguna tinción especial. En los pacientes con otras formas de feohifomicosis, la tinción de Fontana-Masson ayuda a distinguir los microorganismos con un contenido significativo de melanina. El cultivo sigue siendo el medio para establecer el diagnóstico etiológico específico, y la identidad del microorganismo se basa en gran medida en las colonias y la morfología microscópica. En un brote de meningitis fúngica se elaboró un método diagnóstico fiable basado en la reacción en cadena de la polimerasa de *Exserohilum rostratum,* aunque en general no se dispone de estudios serológicos y diagnósticos moleculares de los demás microorganismos, especialmente en contextos endémicos.



FIGURA 314-2. Presentación clínica del micetoma. Un agricultor de 40 años de una zona rural de Venezuela con edema y deformidad lentamente progresiva en el pie –desde hace 10 años– tras una lesión causada por el golpe con un martillo acudió con placas costrosas crónicas, múltiples abscesos blandos y confluyentes con fistulización y liberación de granos negros. El arco de movimiento de las articulaciones del tobillo y del pie del paciente era limitado, pero no sufría dolor articular. Se realizó una biopsia profunda de la piel con tinción de hematoxilina-eosina, tinción con ácido peryódico de Schiff, radiografía de pie, frotis de los granos negros y cultivo micológico. La radiografía del pie reveló osteofibrosis, destrucción de las superficies articulares, osteoporosis y anquilosis, y en el cultivo creció *Madurella* spp. (Por cortesía del Dr. M. Mendoza, Instituto De Biomedicina, Laboratorio de Micología, San José Caracas, Venezuela.)

El diagnóstico del micetoma se complica por el hecho de que los microorganismos no fúngicos representan agentes etiológicos frecuentes. El diagnóstico se sospecha por el drenaje granular a partir de una lesión cutánea característica. Sin embargo, los granos tisulares aislados resultan difíciles de cultivar, porque a veces se componen de organismos muertos. Además, los granos podrían estar contaminados por bacterias u hongos de la superficie. Por eso, la biopsia tisular profunda es la ideal para la tinción (hematoxilina-eosina, tinción de Gram, tinción de Ziehl-Neelsen modificada, plata metenamina de Gomori, ácido peryódico de Schiff) y los cultivos selectivos pertinentes de bacterias y hongos. Como alternativa, la aspiración de granos de trayectos sinusales no abiertos proporciona material adecuado para el cultivo. El cultivo debe mantenerse varias semanas, porque algunos de los agentes causales del micetoma (p. ej., especies de *Nocardia* y *Streptomyces*) precisan de 4 a 6 semanas para su detección mediante cultivo.

Diagnóstico diferencial

Las manifestaciones específicas de la cromomicosis, la feohifomicosis cutánea y subcutánea y el micetoma se confunden a menudo con otras entidades.[8] Conviene barajar tumores benignos o malignos de la piel, otras lesiones granulomatosas crónicas (p. ej., granuloma espinoso) y la leishmaniosis verrugosa (cap. 319). Se considerarán las infecciones profundas de la piel y subcutáneas por otros hongos (p. ej., blastomicosis [cap. 308], esporotricosis [cap. 308], criptococosis [cap. 309] y coccidioidomicosis [cap. 308]) y por bacterias de orden superior (p. ej., nocardiosis [cap. 306], micobacteriosis [caps. 299 y 300]). Las lesiones cutáneas no fistulizantes se parecen a veces a formas inusuales de esporotricosis (esporotricosis linfática micetomatosa) e infecciones dermatofíticas granulomatosas. Esta última infección, que suele observarse en africanos y que a veces se denomina seudomicetoma (granuloma de Majocchi), es una induración granulomatosa indolora de la piel y los tejidos subcutáneos causada por dermatofitos que en ocasiones se asocian a granos constituidos por hongos. A diferencia del micetoma, el seudomicetoma se limita a la piel y al tejido subcutáneo y no se extiende a los tejidos más profundos. La botriomicosis crónica grave (causada de manera característica por *Staphylococcus aureus;* cap. 267) con exudados purulentos, granos y trayectos sinusales de drenaje se puede confundir con el micetoma. La actinomicosis (cap. 304), causada por actinomicetos microaerófilos endógenos, también suele dar granos y trayectos sinusales de drenaje, pero se localiza de manera característica en el cuello, el tórax, el abdomen y la pelvis. La diferenciación entre micetomas con afectación ósea y osteomielitis crónica o tumores óseos resulta a veces difícil. La ecografía se ha utilizado para diferenciar de forma fiable el micetoma de un tumor o de una osteomielitis.[9] El signo del «punto dentro de círculos» que se observa en la RM (focos hipodensos diminutos, que representan granos, dentro de lesiones esféricas de alta intensidad, que representan granulomas, dispersos por zonas de fibrosis) proporciona un indicio diagnóstico temprano y específico del micetoma.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Seas C, Legua P, Mycetoma. chromoblastomycosis and other deep fungal infections: diagnostic and treatment approach. *Curr Opin Infect Dis*. 2022;35:379-83.
2. Arcobello JT, Revanker SG. Phaeohyphomycosis. *Semin Resp Crit Care Med*. 2020;41:131-40.
3. Shoham S, Dominguez EA. AST Infectious Diseases Community of Practice. Emerging fungal infections in solid organ transplant recipients: guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33:e13525.
4. Malani AN, Kauffman CA, Latham R, et al. Long-term outcomes of patients with fungal infections associated with contaminated methylprednisolone injections. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7 ofaa164.
5. Hao X, Cognetti M, Burch-Smith R, et al. Mycetoma: development of diagnosis and treatment. *J Fungi (Basel)*. 2022;8:743.
6. Verma P, Jha A. Mycetoma: reviewing a neglected disease. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44:123-9.
7. Fahal AH, Suliman SH, Hay R. Mycetoma: the spectrum of clinical presentation. *Trop Med Infect Dis*. 2018;3:1-11.
8. Tunnage J, Vignali J, Eickhoff C. Eumycetoma: a perspective for military primary care. *Mil Med*. 2022;187:e253-5.
9. Bahar ME, Bakheet OELH, Fahal AH. Mycetoma imaging: the best practice. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2021;115:387-96.
10. Gismalla MDA, Ahmed GMA, MohamedAli MM, et al. Surgical management of eumycetoma: experience from Gezira Mycetoma Center, Sudan. *Trop Med Health*. 2019;47:1-6.
11. Zheng H, Song N, Mei H, et al. In vitro activities of ravuconazole and isavuconazole against dematiaceous fungi. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64:1-6.
12. Cornely O, Mullane K, Ostrosky-Zeichner L, et al. Isavuconazole for treatment of rare invasive fungal diseases. *Mycoses*. 2018;61:518-33.
13. Agarwal P, Jagati A, Rathod SP, et al. Clinical features of mycetoma and the appropriate treatment options. *Res Rep Trop Med*. 2021;12:173-9.
14. Musa EA, Abdoon IH, Bakhiet SM, et al. Mycetoma management and clinical outcomes: the Mycetoma Research Center experience. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2023;117:12-21.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO

Cromomicosis

En la cromomicosis, la escisión quirúrgica de una lesión cutánea o subcutánea resulta de ordinario curativa,[10] aunque junto con la cirugía suele administrarse terapia antifúngica (cap. 307). Los triazoles, incluidos el itraconazol (200 mg por vía oral dos veces al día), el voriconazol (200 mg dos veces al día) y el posaconazol (300 mg al día) muestran la mayor actividad *in vitro,* aunque los estudios clínicos con estos preparados son muy limitados. La terbinafina (500 mg por vía oral dos veces al día) representa una alternativa eficaz para la cromomicosis. La duración del tratamiento, con o sin escisión quirúrgica, suele ser de 3 a 12 meses, dependiendo de la respuesta clínica.

Feohifomicosis

En la feohifomicosis, los triazoles de espectro ampliado disponibles por vía oral, incluidos el itraconazol (200 mg dos veces al día), el voriconazol (200 mg dos veces al día), el posaconazol (300 mg una vez al día) y el isavuconazol (372 mg una vez al día), muestran una excelente actividad *in vitro* contra los hongos dematiáceos patógenos más habituales.[11] Con independencia del fármaco de entre los anteriores que se elija, la duración recomendada del tratamiento es de al menos 6 meses. La anfotericina B ofrece una modesta actividad *in vitro* contra la mayoría de estos hongos y suele reservarse para pacientes con enfermedades mortales o diseminadas. La anfotericina B se administra en dosis diaria de 0,6 a 1,0 mg/kg durante hasta 6 semanas para conseguir controlar la infección antes del cambio al tratamiento oral con un azol, normalmente para completar un curso terapéutico dependiente de 6 meses, aunque en ocasiones como terapia supresora crónica a plazo más largo.

La mayoría de los pacientes con infecciones epidémicas por *Exserohilum rostratum* y una afectación grave del sistema nervioso central han respondido al tratamiento con voriconazol 4 mg/kg dos veces al día (por vía intravenosa y luego por vía oral) durante hasta 6 meses, con o sin una formulación lipídica de anfotericina B (3-5 mg/kg una vez al día). El posaconazol (300 mg por vía oral durante hasta 6 meses) se ha utilizado como terapia de rescate para los pacientes que tienen intolerancia al voriconazol o tras el fracaso de este, y el isavuconazol es también una opción.[12]

No está clara la duración del tratamiento antifúngico de ninguna de las feohifomicosis sistémicas. No obstante, probablemente deba continuarse durante al menos 4-6 meses o hasta 1 mes después de la resolución de todos los signos y síntomas de la enfermedad.

Micetoma

En el micetoma, el tratamiento es individualizado, ya que ningún tratamiento ha demostrado ser el preferido. Dicho tratamiento depende de la distinción entre el actinomicetoma y el eumicetoma, la identificación del patógeno causante y la magnitud de la extensión tisular.[13]

En el actinomicetoma, el tratamiento óptimo consiste en una terapia antimicrobiana (como mínimo, de 5 a 6 semanas) junto con una cirugía de citorreducción limitada en determinados casos. Normalmente, el trimetoprim-sulfametoxazol (dos comprimidos de doble potencia dos veces al día durante 5 semanas) más la amikacina (7,5 mg/kg dos veces al día durante 3 semanas) suele funcionar. Entre las opciones alternativas se incluye una combinación de tetraciclina (100 mg dos veces al día), dapsona (100 mg una vez al día) y/o rifampicina (600 mg una vez al día), en todos ellos con administración por vía oral, junto con estreptomicina intramuscular (0,5-1 g diarios) durante 4-6 semanas. Estos fármacos se han utilizado en diferentes secuencias y combinaciones según el microorganismo (p. ej., trimetoprim-sulfametoxazol con o sin dapsona para las especies de *Nocardia* [cap. 306], estreptomicina o amikacina con dapsona para *A. madurae*). La estreptomicina parenteral suele reservarse para casos refractarios que no responden a la terapia oral. La respuesta terapéutica es lenta (de ordinario, 4 semanas), y las recaídas suceden con frecuencia. La enfermedad crónica recidivante precisa, a veces, varios ciclos de tratamiento.

Los mejores resultados del tratamiento del eumicetoma se han logrado con al menos 9-12 meses de un fármaco como el ketoconazol (200-400 mg al día) o el itraconazol (200-400 mg al día), combinado con la cirugía pertinente. La actividad *in vitro* y la experiencia clínica con los nuevos azoles (voriconazol, desbridamiento e isavuconazol) y la terbinafina resultan prometedoras, pero los datos son muy limitados. Los resultados clínicos con la anfotericina B en casos rebeldes han sido, en general, decepcionantes, y muchos de los agentes causales manifiestan una resistencia *in vitro* a este compuesto.

La cirugía desempeña de ordinario un papel fundamental en el eumicetoma, porque la mayoría de las enfermedades se muestran rebeldes a la terapia antifúngica sola. La necesidad y el alcance de la cirugía dependen del agente específico y del grado de invasión tisular. La cirugía de lesiones localizadas con márgenes amplios suele resultar curativa. La cirugía extensa con desbridamiento y desfiguración se reserva para los casos graves y rebeldes.

PREVENCIÓN

El micetoma es una infección que frecuentemente se ignora pese a la importante carga socioeconómica que provoca en numerosas regiones empobrecidas del mundo. No existen medidas preventivas de eficacia demostrada, si bien parece aconsejable el uso continuo de calzado, dado que los traumatismos menores constituyen una predisposición importante al desarrollo de micetoma en los pies.

PRONÓSTICO

El pronóstico del micetoma depende de la localización anatómica y del grado de afectación tisular.[14] La extensión a las estructuras óseas se asocia a las peores secuelas a largo plazo, con lo que el diagnóstico y la intervención precoces resultan fundamentales para optimizar los resultados.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

315 TERAPIA ANTIPARASITARIA

PHILIP J. BUDGE Y RICHARD D. PEARSON

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

A pesar de los progresos sustanciales para reducir el impacto de las infecciones protozoarias y helmínticas, las enfermedades parasitarias siguen representando una importante causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, en particular en las regiones tropicales empobrecidas. En EE. UU., las enfermedades parasitarias se detectan más entre migrantes y viajeros internacionales a zonas endémicas y entre un número creciente de personas con inmunidad mermada por el virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/sida), trasplantes de órganos, medicamentos inmunodepresores, neoplasias u otras causas. Se dispone de diversos medicamentos (tabla 315-1) para tratar las enfermedades protozoarias y helmínticas, pero es posible que los médicos que ejercen en los países industrializados no estén familiarizados con su uso. El presente capítulo se centra en sus indicaciones terapéuticas, su farmacología y sus principales efectos secundarios. Se comentan algunas generalidades que ayudan a organizar la gama tan amplia de información.

Se puede encontrar información detallada sobre el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades parasitarias específicas en los capítulos que siguen y en los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE. UU. (v. índice A-Z; https://www.cdc.gov/parasites/az/index.html).[1] Muchos antiparasitarios se comercializan en EE. UU., mientras que otros solo se obtienen directamente del fabricante, de farmacias especiales o del Drug Service de los CDC a través de protocolos de investigación de nuevos fármacos. Los mayores retos de los últimos años han obedecido a la escasez de algunos antiparasitarios y, en EE. UU., al aumento masivo del coste de otros. Algunos medicamentos utilizados para tratar los patógenos bacterianos o fúngicos son también eficaces frente a las enfermedades parasitarias (caps. 266 y 307).

ENFERMEDADES PROTOZOARIAS

PALUDISMO (ESPECIES DE *PLASMODIUM*): TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

La mayoría de los fármacos disponibles para el tratamiento y la profilaxis del paludismo actúan sobre *Plasmodium* spp. dentro de los eritrocitos. La elección del antipalúdico depende de la especie infectante y de la probabilidad de resistencia (cap. 316). La resistencia a la cloroquina está muy extendida entre *Plasmodium falciparum* en la mayoría de las regiones del mundo y está bien documentada por parte de *Plasmodium vivax* en algunas zonas. El tratamiento combinado basado en la artemisinina (TCA), incluida la combinación fija de arteméter-lumefantrina, es el preferido frente al paludismo agudo adquirido en zonas con resistencia a la cloroquina. La combinación fija atovacuona-proguanilo o el antibiótico doxiciclina se utilizan a menudo como profilaxis para los viajeros a zonas con especies de *Plasmodium* resistentes a la cloroquina. La cloroquina se emplea para el tratamiento y la profilaxis solo en zonas donde las especies de *Plasmodium* son sensibles. Solo la primaquina y la tafenoquina destruyen los hipnozoítos de *P. vivax* y *Plasmodium ovale* en el hígado. Las recomendaciones específicas para cada país en materia de profilaxis y tratamiento se encuentran en los CDC (www.cdc.gov/travel/) y en «CDC Health Information for International Travel 2020».[2]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 315-1 TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES PARASITARIAS

FÁRMACO	INDICACIONES Y COMENTARIOS	DOSIS HABITUALES EN ADULTOS
1. PALUDISMO (*PLASMODIUM* SPP.): TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN		
Arteméter-lumefantrina	Tratamiento del paludismo no complicado (en combinación con primaquina si es *P. vivax* o *P. ovale*)	4 comprimidos (20 mg de arteméter/120 mg de lumefantrina) p.o. por dosis, 6 dosis
Artesunato	Paludismo grave: la duración depende de la respuesta y de la capacidad de tolerar la terapia p.o.	2,4 mg/kg/dosis i.v. cada 12 h
Atovacuona-proguanilo	Profilaxis contra el paludismo; comience 2 días antes del viaje y continúe hasta 1 semana después del viaje Tratamiento del paludismo (utilícelo en combinación con primaquina si es *P. vivax* o *P. ovale*)	1 comprimido (250 mg de atovacuona/100 mg de proguanilo) p.o. al día 4 comprimidos (250 mg de atovacuona/100 mg de proguanilo) p.o. al día, 3 días
Cloroquina	Profilaxis contra el paludismo (SOLO en zonas de susceptibilidad conocida); comience 2 semanas antes del viaje y continúe hasta 4 semanas después del viaje	500 mg (300 mg base) semanales
Clindamicina	Tratamiento del paludismo (en combinación con sulfato de quinina o primaquina)	20 mg/kg/día p.o. dividido cada 8 h, 7 días
Doxiciclina	Profilaxis contra el paludismo; comience 2 días antes del viaje y continúe hasta 4 semanas después del viaje Tratamiento del paludismo (en combinación con sulfato de quinina o primaquina)	100 mg p.o. al día 100 mg i.v. o p.o. 2 veces al día, 7 días
Hidroxicloroquina	Profilaxis contra el paludismo (SOLO en zonas de susceptibilidad conocida); comience 2 semanas antes del viaje y continúe hasta 4 semanas después del viaje	400 mg p.o. 1 vez a la semana
Mefloquina	Profilaxis contra el paludismo; comience 2 semanas antes del viaje y continúe hasta 4 semanas después del viaje Tratamiento del paludismo (utilícela en combinación con primaquina si es *P. vivax* o *P. ovale*)	250 mg p.o. semanales 750 mg p.o. 1 vez seguido de 500 mg p.o. 6-12 h después
Primaquina	Profilaxis contra el paludismo; comience 2 días antes del viaje y continúe hasta 1 semana después del viaje Tratamiento contra el paludismo (*P. vivax* o *P. ovale*) o terapia presuntiva contra la recaída	30 mg 1 vez al día 30 mg 1 vez al día, 14 días (en combinación con otro agente apropiado)
Tafenoquina	Profilaxis contra el paludismo; comience 3 días antes del viaje y continúe hasta 1 semana después del viaje Tratamiento presuntivo contra la recaída del paludismo (*P. vivax* o *P. ovale*)	200 mg p.o. diarios, 3 dosis; después, 200 mg p.o. semanales 300 mg p.o. 1 vez, tomados después de abandonar la zona de paludismo
Gluconato de quinidina	Tratamiento del paludismo (cambie a terapia oral si parasitemia < 1% y el paciente tolera la p.o.)	324 mg i.v. cada 8-12 h
Sulfato de quinina	Tratamiento del paludismo (en combinación con doxiciclina, tetraciclina o clindamicina)	648 mg p.o. cada 8 h, 3-7 días
2. TOXOPLASMOSIS, BABESIOSIS Y ENCEFALITIS AMEBIANA		
Atovacuona	Babesiosis (en combinación con azitromicina); puede ser necesaria una mayor duración en pacientes con alto riesgo de recaída Profilaxis de la toxoplasmosis (como monoterapia o en combinación con pirimetamina y leucovorina) Tratamiento de la toxoplasmosis (agente alternativo, utilizado en combinación con pirimetamina más ácido folínico, o con sulfadiacina)	750 mg p.o., 2 veces al día, 7-10 días 1,5 g p.o. al día 1,5 g p.o., 2 veces al día
Azitromicina	Babesiosis (en combinación con atovacuona); puede ser necesaria una mayor duración en pacientes con alto riesgo de recaída	500 mg i.v. o p.o., 1 día; después, 250-500 mg i.v. o p.o. diarios, 7-10 días
Clindamicina	Babesiosis (en combinación con quinina); mayor duración si existe un alto riesgo de recaída Encefalitis o neumonitis por toxoplasmosis (en combinación con pirimetamina y leucovorina)	600 mg i.v. cada 6-8 h, 7-10 días 600 mg i.v. cada 6 h, 6 semanas o más
Dapsona	Profilaxis de la toxoplasmosis (en combinación con pirimetamina y leucovorina)	50 mg p.o. diarios o 200 mg p.o. semanales
Miltefosina	Infecciones por amebas de vida libre *(Naegleria, Balamuthia, Acanthamoeba),* incluida la encefalitis amebiana, en combinación con otros medicamentos	50 mg p.o. 2 veces al día (< 45 kg) o 3 veces al día (> 45 kg)
Pirimetamina	Profilaxis de la toxoplasmosis (en combinación con dapsona y ácido folínico) Tratamiento de la encefalitis por toxoplasmosis (en combinación con sulfonamida o clindamicina y leucovorina)	50-75 mg p.o. semanal 25-75 mg p.o. al día
Espiramicina	Toxoplasmosis aguda del embarazo	1 g cada 8 h
Sulfadiacina	Encefalitis por toxoplasmosis (en combinación con pirimetamina y ácido folínico o en combinación con atovacuona)	1-1,5 g p.o. cada 6 h (aguda) o 2-4 g diarios en 2-4 dosis divididas
Trimetoprim-sulfametoxazol	Profilaxis de la toxoplasmosis Tratamiento de la encefalitis por toxoplasmosis (fármaco alternativo)	1 comprimido de doble potencia diario o 1 comprimido de doble potencia 3 veces por semana o 1 comprimido de potencia sencilla diario 10 mg/kg/día (componente TMP) i.v. o p.o. en 2 dosis divididas, ≥ 6 semanas
Sulfato de quinina	Babesiosis (en combinación con clindamicina); mayor duración si existe un alto riesgo de recaída	650 mg p.o. cada 6-8 h, 7-10 días
3. PROTOZOOS INTESTINALES Y VAGINALES		
Cloroquina	Amebiasis extraintestinal	1 g (600 mg base) al día, 2 días, después 500 mg al día, 2-3 semanas
Ciprofloxacino	Cistoisosporiasis en pacientes con el VIH (si son intolerantes a las sulfamidas)	500 mg p.o. 2 veces al día, 7-10 días
Diloxanida furoato	Amebiasis intestinal	500 mg p.o. 3 veces al día, 10 días
Metronidazol	Amebiasis, absceso intestinal o hepático (seguido de un agente intraluminal como la paromomicina) Protozoos intestinales (balantidiasis, *Dientamoeba fragilis,* giardiasis)	500-750 mg p.o. cada 8 h, 7-10 días 500-750 mg p.o. 3 veces al día, 5-10 días

TABLA 315-1 TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES PARASITARIAS *(cont.)*

FÁRMACO	INDICACIONES Y COMENTARIOS	DOSIS HABITUALES EN ADULTOS
Nitazoxanida	Giardiasis Criptosporidiosis (inmunocompetentes) Criptosporidiosis (inmunodeprimidos)	500 mg p.o. cada 12 h, 3 días 500 mg p.o. cada 12 h, 3 días 500 mg-1 g cada 12 h, 14 días
Paromomicina	Amebiasis intestinal (agente luminal) Diarrea asociada a la criptosporidiosis en pacientes con VIH	25-35 mg/kg p.o. al día en 3 dosis divididas, 5-10 días 500 mg p.o. 4 veces al día, 14-21 días
Pirimetamina	Cistoisosporiasis en pacientes con VIH (en combinación con leucovorina)	50-75 mg (tratamiento) o 25 mg (profilaxis secundaria) p.o. al día
Tinidazol	Giardiasis, tricomoniasis (infección inicial) Amebiasis intestinal, absceso hepático amebiano Tricomoniasis (persistente o recurrente)	2 g p.o. dosis única 2 g p.o. diarios, 3-5 días 2 g p.o. diarios, 7 días
4. TRIPANOSOMIASIS Y LEISHMANIOSIS		
Benznidazol	Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas)	5-7 mg/kg/día p.o. en 2 dosis divididas, 60 días
Eflornitina	Monoterapia de la tripanosomiasis africana humana (con afectación del SNC) Tripanosomiasis africana humana (con afectación del SNC) en combinación con nifurtimox	100 mg/kg/dosis cada 6 h, 14 días 200 mg/kg/dosis cada 12 h, 7 días
Fexinidazol	Tripanosomiasis africana humana (reduzca la dosis a 1,2 g seguido de 600 mg si < 35 kg)	1,8 g p.o. diarios, 4 días, después 1,2 g diarios, 6 días
Anfotericina B liposómica	Leishmaniosis; la pauta y la duración varían según el tipo de enfermedad (visceral, mucocutánea o cutánea) y el estado inmunitario	2-4 mg/kg/día i.v.
Melarsoprol	Tripanosomiasis africana humana (con afectación del SNC)	2-3,6 mg/kg i.v. al día
Miltefosina	Leishmaniosis	50 mg p.o. 2 veces al día (< 45 kg) o 3 veces al día (≥ 45 kg); la duración varía según el tipo de enfermedad y el estado inmunitario
Nifurtimox	Tripanosomiasis africana humana (con afectación del SNC) en combinación con eflornitina Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas)	15 mg/kg/día p.o. en 3 dosis divididas, 10 días 8-10 mg/kg/día p.o. en 3-4 dosis divididas, 90 días
Pentamidina	Tripanosomiasis africana humana (sin afectación del SNC)	4 mg/kg i.v. al día, 7 días
Estibogluconato sódico	Leishmaniosis; la duración varía según el tipo de enfermedad (visceral, mucocutánea o cutánea) y el estado inmunitario	20 mg/kg/día i.v./i.m.
Suramina	Tripanosomiasis africana humana (sin afectación del SNC)	4-5 mg/kg i.v. 1 vez (dosis de prueba), después 20 mg/kg (máx. 1 g/dosis) i.v. los días 1, 3, 7, 14 y 21
5. ENFERMEDADES HELMÍNTICAS (ASCÁRIDES, TENIAS Y TREMATODOS)		
Albendazol	Muchas infecciones por nematodos, incluidas la ascariasis y la oxiurosis (para la oxiurosis, repita en 2 semanas) Larva migratoria cutánea Tricurosis (tricocéfalos), a menudo en combinación con ivermectina Toxocariasis (larva migratoria visceral, larva migratoria ocular) Algunas infecciones por cestodos, como la gnatostomiasis, la equinococosis y la neurocisticercosis (en combinación con pracicuantel y corticoesteroides); microsporidiosis Triquinosis	400 mg p.o., dosis única 400 mg p.o. al día, 3 días 400 mg p.o. al día, 3 días 400 mg p.o. 2 veces al día, 5 días a 2 semanas 400 mg p.o. 2 veces al día, 10 días (o más) 200-400 mg p.o. 3 veces al día, 3 días, después 400-500 mg 3 veces al día, 10 días
Dietilcarbamacina (DEC)	Programas de eliminación de la filariasis linfática, en combinación con albendazol y/o ivermectina; NO puede utilizarse cuando la oncocercosis o la loiasis sean coendémicas Filariasis linfática, incluida la eosinofilia pulmonar tropical; contraindicado si concurre oncocercosis o loiasis Loiasis en pacientes con recuentos sanguíneos de microfilarias < 2.500; disponible solo mediante consulta a los CDC	6 mg/kg p.o. dosis única, anualmente 6 mg/kg p.o. al día en 3 dosis divididas, 12-21 días 9 mg/kg p.o. al día en 3 dosis divididas, 21 días; empiece con 1 mg/kg al día y aumente a la dosis completa el 4.° día
Ivermectina	Eliminación de la oncocercosis y/o la filariasis linfática, normalmente en combinación con albendazol Ascariosis Estrongiloidiasis, gnatostomiasis (sin afectación del SNC) Piojos, sarna, ácaros de la piel	150-200 µg/kg p.o., dosis única, anualmente 200 µg/kg p.o., dosis única 200 µg/kg p.o. al día, 2 dosis (infección no complicada) o hasta que los síntomas desaparezcan y las heces/el esputo sean negativos durante al menos 2 semanas (síndrome de hiperinfección) 200-400 µg/kg p.o. semanal, 2-3 dosis
Mebendazol	Oxiuros (repetir en 2 semanas) Ascariasis, anquilostomiasis, tricurosis (tricocéfalo) Toxocariasis (migraña larvaria visceral) Capilariosis	100 mg p.o., dosis única 500 mg p.o., dosis única O 100 mg p.o., 2 veces al día, 3 días 100-200 mg p.o., 2 veces al día, 5 días 200 mg p.o., 2 veces al día, 20 días
Moxidectina	Eliminación de la oncocercosis	8 mg p.o., dosis única, anualmente
Pracicuantel	Tenias intestinales (himenolepiosis, teniasis, difilobotriasis) Clonorquiasis/opistorquiasis Esquistosomiasis Neurocisticercosis (normalmente en combinación con albendazol y corticoesteroides); se aconseja consultar a un experto	5-25 mg/kg, p.o., dosis única 25 mg/kg/dosis p.o., 3 veces al día, 1-2 días 40-60 mg/kg/día p.o. en 2-3 dosis divididas, 1 día 50 mg/kg/día p.o. en 3 dosis divididas, 10-14 días
Pamoato de pirantel	Ascariasis, *Trichostrongylus,* oxiuros (repita en 2 semanas) Anquilostomiasis	11 mg/kg p.o., dosis única 11 mg/kg p.o., al día, 3 días
Triclabendazol	Fascioliasis *(Fasciola hepatica)*	10 mg/kg p.o., cada 12 h, 2 dosis

CDC, Centers for Disease Control and Prevention; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; p.o., oral; SNC, sistema nervioso central; TMP, trimetoprim; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.
Referencia de dosificación: Lexicomp. *Adult Drug Information: A Clinically Relevant Resource for All Healthcare Professionals*, 30th ed. Wolters Kluwer.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Artemisininas y terapia combinada con artemisininas

Las artemisininas son los medicamentos de acción más rápida conocidos para tratar el paludismo.[A1] Derivan de la lactona sesquiterpénica de la planta del ajenjo *Artemisia annua,* de la que se obtiene el *qinghaosu,* la hierba medicinal china para combatir la fiebre. Las artemisininas son compuestos que contienen endoperóxidos. En presencia del hierro intraparasitario se convierten en radicales libres y otros productos intermedios que alquilan proteínas palúdicas específicas y actúan destruyendo con rapidez los parásitos intraeritrocíticos. Las artemisininas se administran con un segundo antipalúdico dotado de un mecanismo de acción diferente y una semivida más larga para prevenir el desarrollo de resistencias. La vía de administración de las artemisininas varía; algunas se absorben bien por vía oral, mientras que otras necesitan administrarse por vía intravenosa, intramuscular o en supositorio. Sus cortas semividas impiden su uso profiláctico. Los efectos secundarios en los seres humanos son habituales, pero rara vez motivan la interrupción del tratamiento.

Arteméter-lumefantrina

Arteméter-lumefantrina, una asociación fija, se utiliza en todo el mundo (incluido EE. UU.) para tratar el paludismo resistente a la cloroquina. Se toma con las comidas, pero debe evitarse el zumo de pomelo. Las reacciones adversas más frecuentes en los adultos son dolor de cabeza, anorexia, mareos, astenia, artralgias y mialgias. Las reacciones adversas más habituales en los niños comprenden fiebre, tos, vómitos, anorexia y cefalea. Estos efectos secundarios no suelen motivar la interrupción del tratamiento. El mayor problema de la lumefantrina es la posible prolongación del intervalo QT, por lo que está contraindicada en personas con QTc anómalo. Asimismo, la lumefantrina inhibe la CYP206 y, por tanto, puede reducir el metabolismo de otros medicamentos, incluidos los que prolongan el QTc. También puede disminuir la eficacia de las píldoras anticonceptivas. Hay que revisar con cuidado la lista de medicamentos del receptor para detectar posibles interacciones.

Artesunato

El artesunato, que es la única terapia disponible recomendada para el paludismo grave en EE. UU.,[3] está disponible comercialmente y también en los CDC en caso de emergencia (para más información, póngase en contacto con la línea de atención telefónica sobre paludismo de los CDC en el 770-488-7788 los días laborables y en el 770-488-7100 las noches y fines de semana, y pregunte por el experto en paludismo de guardia). Los estudios realizados en las regiones con paludismo endémico indican que el artesunato parenteral ofrece una mayor tasa de éxito y una menor tasa de efectos adversos que la quinidina. Además de los efectos secundarios del arteméter, el artesunato se ha asociado a una hemólisis diferida (no relacionada con la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa [G6PD]) hasta 4 semanas después de la terapia.

Quinina y sus derivados

Cloroquina

La resistencia generalizada entre *P. falciparum* y, en algunos lugares (especialmente Papúa Nueva Guinea e Indonesia), entre *P. vivax* limita la utilidad de la cloroquina. Su semivida, variable según las personas, alcanza 4 días por término medio, lo que permite de este modo su administración profiláctica semanal. La cloroquina se concentra en las vesículas digestivas que contienen hemoglobina de los parásitos intraeritrocíticos asexuados. Inhibe la hemopolimerasa del parásito que incorpora complejos de ferriprotoporfirina de tipo IX, potencialmente tóxicos para el parásito, a la hemozoína cristalina insoluble y atóxica. Las cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina transportan activamente la cloroquina fuera del compartimento intraparasitario.

La cloroquina suele tolerarse bien si se utiliza en las dosis recomendadas para la profilaxis y el tratamiento del paludismo. Los efectos secundarios comprenden dolor de cabeza, náuseas, vómitos, visión borrosa, mareos y fatiga. Algunos pacientes de ascendencia africana experimentan prurito, que responde a los antihistamínicos. Entre los efectos secundarios más raros figuran despigmentación del cabello, exacerbación de la psoriasis, discrasias sanguíneas, convulsiones, efectos neuropsiquiátricos y reacciones entre personas con porfiria. Se ha descrito daño en la retina de personas tratadas con cloroquina en dosis altas por trastornos reumatológicos, pero no se ha documentado como problema entre quienes la toman cada semana durante muchos años como profilaxis del paludismo. El colapso cardiorrespiratorio y la muerte se han notificado después de una sobredosis accidental y en adultos con tentativa de suicidio. Tan solo 5 g de cloroquina pueden producir la muerte a menos que se instituya enseguida tratamiento con ventilación mecánica, antiepilépticos y soporte presor.

Hidroxicloroquina

La hidroxicloroquina, utilizada frente a las enfermedades reumatológicas, también surte efecto contra *Plasmodium* spp. sensibles a la cloroquina. Los efectos secundarios son similares a los de la cloroquina.

Mefloquina

La mefloquina, un compuesto de quinolina metanol derivado de la quinina, se utiliza ocasionalmente para el tratamiento del paludismo por *P. falciparum* resistente a la cloroquina, pero la preocupación por las toxicidades neuropsiquiátricas y de otro tipo y la disponibilidad de mejores alternativas limitan ahora su uso. La mefloquina solo se puede administrar por vía oral. Se absorbe de forma lenta e incompleta, y se une en un 99% a las proteínas. Tiene una semivida variable de 6 a 23 días, con una media aproximadamente de 14 días. Se metaboliza y se excreta despacio a través de la bilis y las heces. Se asocia a náuseas, mareos, sueños vívidos, fatiga y lasitud. Los efectos secundarios menos comunes, pero más preocupantes, consisten en ansiedad, depresión, psicosis aguda y convulsiones. La mefloquina está contraindicada en personas con antecedentes de epilepsia o trastornos psiquiátricos. También reduce la conducción auriculoventricular y no debe utilizarse en personas que toman β-bloqueantes por indicaciones cardíacas. La mefloquina tiene ahora un recuadro negro de advertencia de la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. Su uso durante el embarazo o por niños con un peso inferior a 15 kg no está aprobado, pero la mefloquina se ha utilizado en estas situaciones cuando se considera que los posibles beneficios sobrepasan los riesgos. Se ha señalado que no tiene efectos adversos en el desenlace del embarazo (p. ej., mortinatos y abortos) ni en la baja tasa de natalidad o en la prematuridad.[4]

Primaquina

La primaquina, una 8-aminoquinolina, destruye el estadio de hipnozoíto de *P. vivax* y *P. ovale* en el hígado. La primaquina se utiliza en un ciclo de 14 días al final del tratamiento o la profilaxis para prevenir recaídas tardías en las personas que están o pueden haber estado infectadas con estas especies de *Plasmodium.* También representa una alternativa para la profilaxis primaria diaria de *P. vivax*[A2] y otras especies. En ese caso, se inicia 1 o 2 días antes de la exposición y continúa durante y hasta 7 días después de que el viajero abandone la zona de paludismo endémico.

La primaquina se absorbe por vía oral y se convierte enseguida en carboxiprimaquina, cuya semivida se aproxima a 7 días. Por lo general, se tolera bien, aunque algunas personas experimentan retortijones, malestar epigástrico y náuseas. El mayor riesgo de la primaquina es la hemólisis en personas con deficiencia de G6PD (cap. 147). El estado de la G6PD del receptor se debe evaluar antes de su administración. Rara vez, la primaquina causa neutropenia, metahemoglobinemia, hipertensión o arritmias. La primaquina está contraindicada durante el embarazo y en las madres lactantes, porque puede producirse una hemólisis que ponga en peligro la vida si el feto o el bebé presentan deficiencia de G6PD.

Tafenoquina

La tafenoquina, que es un análogo de la primaquina, se administra en una sola dosis de 300 mg después del tratamiento del paludismo agudo por *P. vivax* y *P. ovale* para prevenir las recaídas. Además, se puede utilizar como profilaxis primaria en viajeros: 200 mg al día durante 3 días antes del viaje, luego una vez por semana mientras se encuentre en la región palúdica, luego en la semana siguiente a la salida, y una dosis final 7 días después de la dosis previa en la región palúdica.[5]

La tafenoquina se absorbe mejor que la primaquina, tiene una semivida de 15 días aproximadamente y es menos probable que cause problemas gastrointestinales. La tafenoquina puede causar reacciones psiquiátricas graves y está contraindicada en personas con antecedentes de trastornos psiquiátricos. La tafenoquina también puede causar hemólisis en pacientes con deficiencia de G6PD, y está contraindicada durante el embarazo y la lactancia.

Sulfato de quinina y gluconato de quinidina

El sulfato de quinina, un alcaloide de la quina, es el más antiguo de los antipalúdicos. Se absorbe enseguida después de su administración oral y tiene una semivida de 16 a 18 h en las personas con paludismo. La quinina muestra el índice más bajo entre tratamiento y toxicidad de todos los antipalúdicos. Los efectos secundarios, agrupados de manera colectiva como quininismo, comprenden acúfenos, disminución de la audición, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, disforia y alteraciones visuales. Se relacionan con la dosis y son reversibles. La quinina también se ha asociado a una hipoglucemia grave en personas con infecciones graves por *P. falciparum* como consecuencia de la utilización de la glucosa por *Plasmodium* intraeritrocítico y la liberación de insulina desde el páncreas. La hipoglucemia se puede tratar y prevenir mediante la administración intravenosa de glucosa. Las complicaciones raras de la quinina comprenden hemólisis masiva en pacientes con infección grave por *P. falciparum* que determina hemoglobinuria e insuficiencia renal (fiebre de las aguas negras), reacciones de hipersensibilidad cutánea, agranulocitosis y hepatitis. La quinina puede causar parálisis respiratoria en personas con miastenia grave. Estimula las contracciones uterinas durante el embarazo y puede provocar un aborto, pero ha salvado la vida de muchas mujeres embarazadas aquejadas de paludismo por *P. falciparum*. El diclorhidrato de quinina administrado por vía intravenosa puede causar depresión miocárdica, colapso vascular periférico, depresión respiratoria y, potencialmente, la muerte. El gluconato de quinidina, el estereoisómero de la quinina, administrado por vía intravenosa para el tratamiento del paludismo ya no se comercializa en EE. UU.

Atovacuona-proguanilo

La atovacuona-proguanilo, una asociación fija, se utiliza para el tratamiento del paludismo no complicado, resistente o sensible a la cloroquina, y también para la profilaxis.

La atovacuona es un compuesto muy lipofílico con poca solubilidad acuosa. Su administración con los alimentos duplica su absorción. Las concentraciones plasmáticas no aumentan de manera proporcional a la dosis. La atovacuona se une mucho a las proteínas y su semivida excede de 60 h. Sufre un ciclo enterohepático extenso y termina excretándose de manera intacta en las heces. La atovacuona inhibe de manera selectiva el transporte de electrones en complejo del citocromo bc_1 de las mitocondrias de *Plasmodium* sensibles, lo que causa un colapso del potencial de membrana mitocondrial. Asimismo, afecta a la biosíntesis de pirimidina, que se acopla de forma obligada al transporte de electrones en *Plasmodium.*

La atovacuona se suele tolerar bien, pero puede causar náuseas, vómitos, diarrea, erupción y prurito. Por desgracia, la resistencia se instaura enseguida si se utiliza atovacuona sola para tratar el paludismo.

El proguanilo se absorbe lentamente tras su administración oral. Los niveles séricos bajan hasta cero en 24 h, por lo que se debe administrar a diario. Su metabolito tiacídico, el cicloguanilo, inhibe la dihidrofolato reductasa en las especies sensibles de *Plasmodium.* La resistencia está sobradamente documentada cuando se usa proguanilo solo. Además, el proguanilo actúa sinérgicamente con la atovacuona para colapsar el potencial de membrana mitocondrial en las especies sensibles de *Plasmodium.*

La combinación atovacuona-proguanilo es la mejor tolerada de las opciones para prevenir el paludismo resistente a la cloroquina. Se inicia 1 o 2 días antes de la salida y se continúa durante el período de exposición y hasta 7 días después. Para tratar el paludismo agudo no complicado se utilizan dosis más altas de atovacuona-proguanilo, administradas a lo largo de 3 días. Los posibles efectos secundarios abarcan dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, prurito y erupción. Se han observado elevaciones asintomáticas y transitorias de las enzimas hepáticas con las dosis terapéuticas.

Doxiciclina y tetraciclina

La doxiciclina (100 mg diarios) proporciona una profilaxis eficaz contra todas las especies de *Plasmodium.* Se inicia 1 o 2 días antes de la salida y se continúa durante el período de exposición y hasta 4 semanas después de la salida de la zona endémica. La doxiciclina o la tetraciclina también se pueden administrar con la quinina para tratar el paludismo agudo resistente a la cloroquina, pero ni la doxiciclina ni la tetraciclina actúan con la rapidez suficiente como para justificar su uso terapéutico aislado. La doxiciclina se suele tolerar bien, aunque puede causar síntomas gastrointestinales y esofagitis «por la pastilla». Para evitar esta última, se debe tomar con un vaso lleno de agua y el paciente debe permanecer erguido durante 1 h o más después de la ingestión. Otros posibles efectos secundarios importantes son la dermatitis por fotosensibilidad, la vaginitis por *Candida albicans* y la colitis por *Clostridioides difficile.* Por último, la doxiciclina y la tetraciclina no deben administrarse a niños menores de 8 años ni a mujeres embarazadas o en período de lactancia, a menos que los posibles beneficios superen los riesgos.

TOXOPLASMOSIS, BABESIOSIS Y ENCEFALITIS AMEBIANA

Toxoplasma gondii (cap. 320) y *Babesia* spp. (cap. 324) son otros patógenos importantes del filo Apicomplexa. La pirimetamina y la sulfadiacina, útiles para tratar la toxoplasmosis, inhiben pasos secuenciales en la vía metabólica del ácido fólico. La pirimetamina inhibe de preferencia la dihidrofolato reductasa. Se absorbe bien por vía oral. El principal efecto secundario es la anemia macrocítica, que puede prevenirse mediante la administración simultánea de ácido folínico. Las sulfonamidas reducen la actividad de la dihidropteroato sintetasa y la unión del ácido *p*-aminobenzoico a ella. En la toxoplasmosis ocular con afectación macular, se utilizan corticoides junto con la terapia antitoxoplásmica (cap. 320) para reducir al mínimo la respuesta inflamatoria local. La clindamicina más pirimetamina o la atovacuona más pirimetamina constituyen opciones terapéuticas para los pacientes que no toleran las sulfonamidas. Las personas con sida, recuentos de $CD4^+$ inferiores a 100/μl y pruebas serológicas de infección por *T. gondii* deben recibir profilaxis con uno de los siguientes regímenes: trimetoprim-sulfametoxazol a diario, pirimetamina (con ácido folínico) más dapsona, pirimetamina (con ácido folínico) más atovacuona o atovacuona sola. La espiramicina, un macrólido, se utiliza para tratar la toxoplasmosis durante el embarazo. La pirimetamina escasea en la actualidad. Una posible alternativa si no se dispone de ella es el trimetoprim-sulfametoxazol.

Existen dos regímenes terapéuticos para la babesiosis (cap. 324). La combinación de clindamicina más quinina suele administrarse a personas con babesiosis grave, pero los efectos secundarios son habituales. El tratamiento a largo plazo ($\geq$ 6 semanas) suele ser necesario para los pacientes inmunodeprimidos. La atovacuona más la azitromicina se tolera mejor y se utilizan frente a la babesiosis menos grave (cap. 324). La clofacimina se ha utilizado con éxito para tratar la babesiosis en pacientes gravemente inmunodeprimidos.[6]

La adición de miltefosina, un antileishmaniásico aprobado por la FDA,[7] a los regímenes con múltiples fármacos ha mejorado las probabilidades de supervivencia de las personas con encefalitis granulomatosa amebiana secundaria a *Acanthamoeba* o *Balamuthia.* Hoy se recomienda como parte de los regímenes múltiples para tratar la encefalitis granulomatosa amebiana, así como la meningoencefalitis primaria amebiana secundaria a *Naegleria.*[8]

PROTOZOOS INTESTINALES Y VAGINALES

Varios patógenos luminales importantes, como *Entamoeba histolytica* (cap. 323), *Giardia lamblia* (cap. 322) y *Trichomonas vaginalis* (cap. 324), viven en condiciones anaeróbicas en el intestino o la vagina. Los 5-nitroimidazoles metronidazol y tinidazol representan la terapia de primera línea, pero se han documentado giardiasis y tricomoniasis rebeldes. El tinidazol ofrece una farmacodinámica más favorable y, en general, se tolera mejor. Dado que ni el metronidazol ni el tinidazol erradican de manera fiable los quistes de *E. histolytica* en el colon, también se debe administrar paromomicina, un aminoglucósido que se absorbe mal, o yodoquinol; ambos muestran actividad en la luz del intestino. Uno de estos medicamentos o el furoato de diloxanida se utilizan solo para tratar a las personas con una excreción asintomática de quistes.

La giardiasis también se puede tratar con nitazoxanida. La nitazoxanida, que es el único fármaco eficaz en el tratamiento de la criptosporidiosis (cap. 321), puede curar a las personas inmunocompetentes, pero no a los pacientes inmunodeficientes. La combinación de terapia antirretroviral (cap. 357) más nitazoxanida puede mejorar los síntomas en las personas que tienen VIH y diarrea relacionada con criptosporidios, pero pueden producirse recaídas si se deteriora el estado inmunitario. El trimetoprim-sulfametoxazol, que inhibe los pasos sucesivos en la vía del ácido fólico, es el medicamento preferido frente a *Cystoisospora (Isospora) belli* y *Cyclospora cayetanensis* (cap. 324). El ciprofloxacino es una alternativa de segunda línea para el primero. La tetraciclina, el metronidazol o la nitazoxanida se pueden utilizar para tratar la infección sintomática por *Balantidium coli.*

El metronidazol se absorbe enseguida después de su administración oral y tiene una semivida de 8 h. Más de la mitad de cada dosis se metaboliza en el hígado. Los metabolitos y el resto del fármaco precursor se excretan en la orina. El metronidazol se activa mediante la reducción de su grupo 5-nitro a través de una secuencia de pasos intermedios en los que intervienen proteínas microbianas de transporte de electrones de bajo potencial redox. Se concentra en organismos anaeróbicos susceptibles y actúa como sumidero de electrones. Las náuseas, los vómitos, la diarrea y el sabor metálico se asocian a menudo al uso de metronidazol. Son menos frecuentes, con las dosis más bajas recomendadas para el tratamiento de la giardiasis que con las dosis más altas utilizadas para la amebiasis. Otros efectos adversos comprenden dolor de cabeza, mareos, vértigo y acorchamiento. Los pacientes que ingieren alcohol mientras toman metronidazol pueden sufrir reacciones potencialmente graves de tipo disulfiram.

El tinidazol posee un mecanismo de acción y un espectro de actividad similares a los del metronidazol, pero tiene una farmacodinámica más favorable y, en general, se tolera mejor. Se ha utilizado mucho en todo el mundo para tratar la giardiasis, la amebiasis intestinal y la tricomoniasis, y se prefiere al metronidazol para tratar la giardiasis. Comparado con el metronidazol, su semivida es más larga, y el régimen de dosificación más corto y menos complicado, y produce menos efectos secundarios gastrointestinales. Asimismo, ocasiona a veces reacciones graves de tipo disulfiram tras la ingestión de alcohol.

TRIPANOSOMIASIS Y LEISHMANIOSIS

Los cinetoplastos (*Trypanosoma brucei rhodesiense* y *Trypanosoma brucei gambiense,* causantes de la tripanosomiasis africana humana [enfermedad del sueño; cap. 317]; *Trypanosoma cruzi,* causa de la enfermedad de Chagas [cap. 318], y *Leishmania* spp., responsables de la leishmaniosis cutánea, mucosa y visceral [cap. 319]) suelen plantear grandes retos terapéuticos.

Tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño)

El fexinidazol, la suramina, la pentamidina, la eflornitina y el melarsoprol se utilizan como tratamiento de la tripanosomiasis africana humana (cap. 317). El fexinidazol es el primer tratamiento totalmente oral para la tripanosomiasis africana humana y es la terapia recomendada por la OMS para la *T. brucei gambiense* en pacientes > 6 años y en la primera fase (hemolinfática) o en la segunda fase no grave (afectación del sistema nervioso central [SNC], pero < 100 leucocitos en el líquido cefalorraquídeo [LCR]) de la enfermedad. El fexinidazol debe tomarse siempre con alimentos, porque su absorción es insuficiente con el estómago vacío y no dará lugar a niveles terapéuticos, especialmente en el SNC. Para los pacientes de *T. brucei gambiense* con enfermedad grave en estadio II (> 100 leucocitos en LCR) se prefiere la terapia combinada con nifurtimox-eflornitina.[9] Cuando no se disponga de fexinidazol, la suramina o la pentamidina se recomiendan para el estadio hemolinfático de *T. brucei rhodesiense* y *T. brucei gambiense,* respectivamente. Ambos medicamentos se asocian a efectos secundarios potencialmente graves, y la suramina puede causar reacciones graves en las personas coinfectadas por *Onchocerca volvulus.*

La eflornitina, que se tolera mucho mejor, es eficaz contra los estadios hemolinfático y del SNC de la infección por *T. brucei gambiense*. Carece de actividad frente a *T. brucei rhodesiense.* Por desgracia, la eflornitina es costosa, y su suministro, limitado. Está disponible en EE. UU. a través de los CDC. La eflornitina se puede utilizar sola, pero suele administrarse con el nifurtimox frente a la infección del SNC por *T. brucei gambiense.*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El melarsoprol se utiliza en personas con afectación del SNC debida a *T. brucei rhodesiense* y *T. brucei gambiense* cuando no se dispone de eflornitina o para tratar recaídas. El melarsoprol puede ocasionar una toxicidad grave, incluidas reacciones encefalopáticas que ponen la vida en peligro.

Enfermedad de Chagas

El benznidazol o el nifurtimox por vía oral se utilizan para tratar las infecciones por *T. cruzi* (cap. 318). El benznidazol ha sido el medicamento preferido en las zonas endémicas de América Latina, y el nifurtimox, en EE. UU. Ambos fármacos, que ya están disponibles comercialmente en EE. UU., reducen la mortalidad y acortan la duración de la enfermedad de Chagas aguda. Se recomienda el tratamiento de las personas con infección reciente, así como de los niños y adultos asintomáticos (hasta una edad mediana) con infección por *T. cruzi* en fase indeterminada. Ni el benznidazol ni el nifurtimox revierten las manifestaciones cardíacas o gastrointestinales de la enfermedad de Chagas crónica. Los efectos secundarios son habituales con ambos medicamentos y aumentan en frecuencia y gravedad con la edad. El benznidazol se administra a diario durante 1 mes y se asocia a dermatitis alérgica, neuropatía periférica, insomnio y síntomas gastrointestinales, como anorexia y pérdida de peso. El nifurtimox se administra a diario durante 3 meses y se asocia a anorexia, náuseas, vómitos, pérdida de peso, dolor de cabeza, mareos o vértigos, parestesias, debilidad y polineuropatía.

Leishmaniosis (cutánea, mucosa y visceral)

El tratamiento de la leishmaniosis cutánea (cap. 319) depende del tamaño, el número, la complejidad y la ubicación de las lesiones cutáneas; su impacto estético; la especie infectante de *Leishmania,* y su tendencia a causar enfermedad de la mucosa.[10] Las lesiones no complicadas adquiridas en Europa, África y Asia, donde la afectación mucosa es poco frecuente, pueden vigilarse sin necesidad de tratamiento si parecen curarse de manera espontánea. Las opciones de tratamiento dirigidas a las lesiones comprenden la crioterapia; la terapia de calor, que requiere un sistema especializado de emisión, o la inyección intralesional de estibogluconato sódico, no disponible en EE. UU. La terapia tópica con aplicación directa de paromomicina es otra opción. Se ha utilizado una pomada con un 15% de paromomicina y un 12% de cloruro de metilbencetonio en parafina blanca formulada en Israel. La formulación de paromomicina tópica del ejército de EE. UU. resulta, asimismo, prometedora.

La terapia antileishmaniásica parenteral u oral se aplica a las personas con leishmaniosis cutánea complicada y a las que están o pueden estar infectadas por *Leishmania braziliensis* o especies afines del Nuevo Mundo potencialmente asociadas a leishmaniosis de mucosas.[A3] La miltefosina está aprobada por la FDA para el tratamiento oral de la leishmaniosis cutánea debida a *Leishmania braziliensis.* La eficacia frente a otras especies de *Leishmania* varía. La anfotericina B liposómica y el desoxicolato de anfotericina B constituyen alternativas parenterales eficaces, pero más tóxicas. El estibogluconato sódico y el antimoniato de meglumina raramente se utilizan debido a su toxicidad, la necesidad de administración parenteral y la creciente resistencia. El fluconazol y otros imidazoles antifúngicos muestran actividad frente a algunas *Leishmania* spp.

La leishmaniosis de las mucosas (cap. 319) responde peor al tratamiento que la leishmaniosis cutánea y las recaídas son habituales. Las opciones terapéuticas comprenden la anfotericina B liposómica, la miltefosina, el desoxicolato de anfotericina B, el estibogluconato sódico o el antimoniato de meglumina.

La leishmaniosis visceral (cap. 319) es una enfermedad potencialmente mortal. El fármaco de elección es la anfotericina B liposómica. La miltefosina y el desoxicolato de anfotericina B son alternativas para la leishmaniosis visceral[11] y la leishmaniosis dérmica después de kala-azar.[A4] El estibogluconato de sodio y el antimoniato de meglumina se utilizan en algunas regiones geográficas donde no ha surgido todavía resistencia.

La anfotericina B liposómica fue el primer medicamento aprobado por la FDA para tratar la leishmaniosis visceral (cap. 319) en EE. UU. Los liposomas liberan anfotericina a los macrófagos donde reside *Leishmania.* La anfotericina B liposómica se tolera mejor que el desoxicolato de anfotericina B, una alternativa. Otros preparados de anfotericina B asociados a lípidos parecen eficaces, pero se han estudiado menos y no están aprobados por la FDA para esta indicación.

La miltefosina, un análogo del alquilfosfolípido y la fosfocolina, desarrollado inicialmente como un antineoplásico, está aprobado por la FDA para el tratamiento de la leishmaniosis visceral y la leishmaniosis dérmica después de kala-azar debida a *L. braziliensis.* Una ventaja importante es la administración oral. La farmacocinética se caracteriza por una larga semivida de eliminación y una acumulación extensa del fármaco. El mecanismo de acción se desconoce, pero la miltefosina induce cambios de tipo apoptósico en el parásito. Los efectos secundarios son frecuentes, pero casi siempre leves o moderados. La toxicidad gastrointestinal dependiente de la dosis se caracteriza por náuseas, vómitos y diarrea, que tienden a disminuir con la administración continuada del medicamento. Las elevaciones de las enzimas hepáticas y de la creatinina son habituales, pero, de ordinario, transitorias. La miltefosina es embriotóxica y, por tanto, está contraindicada durante el embarazo. La cobertura anticonceptiva resulta obligatoria para las mujeres en edad fértil durante y hasta 4 meses después de la terapia. Se han comunicado recaídas tras el tratamiento de la leishmaniosis visceral. Son frecuentes entre las personas con sida concomitante.

El estibogluconato sódico (disponible en los CDC) y el antimoniato de meglumina (aún utilizado en algunas zonas de Latinoamérica) son fármacos de antimonio pentavalente que se utilizaron en el pasado para tratar la leishmaniosis visceral, pero la resistencia es ahora común entre los aislados de *Leishmania donovani* en la India, los países adyacentes y algunas otras zonas del mundo. Los compuestos farmacológicos de antimonio pentavalente requieren administración parenteral. Los efectos secundarios aumentan con la edad y abarcan síntomas gastrointestinales, pancreatitis, mialgias, dolor de cabeza, malestar, niveles elevados de enzimas hepáticas y, en ocasiones, mielodepresión. Los cambios inespecíficos del ST-T son habituales. Se han descrito muertes súbitas en personas mayores y en quienes reciben una cantidad superior a la dosis recomendada.

HELMINTIASIS

El tratamiento de las helmintiasis se expone en función de su taxonomía y del lugar de infección. Se dispone de varios antihelmínticos. El albendazol, el mebendazol, la ivermectina y el pamoato de pirantel han reemplazado a antiguos antihelmínticos más tóxicos, como la piperacina y el tiabendazol, o menos eficaces.[A5]

MEDICAMENTOS ANTIHELMÍNTICOS

Albendazol

El albendazol es poco soluble en agua, pero se absorbe bien cuando se administra con una comida grasa. Sufre un rápido metabolismo de primer paso en el hígado hasta convertirse en el sulfóxido de albendazol, que posee una excelente actividad antihelmíntica. La semivida sérica del sulfóxido de albendazol es de 8 a 9 h. La eliminación del sulfóxido de albendazol y otros metabolitos se realiza principalmente a través de los riñones. El albendazol se une a la tubulina de los parásitos sensibles, inhibe el ensamblado de los microtúbulos y disminuye la absorción de glucosa. No afecta a la tubulina humana. También inhibe la fumarato reductasa de los helmintos. La administración simultánea de dexametasona, que se suele administrar para prevenir el edema cerebral de personas con neurocisticercosis, aumenta los niveles séricos en un 50%. La concentración de albendazol en el LCR representa aproximadamente un 40% de la del suero.

El albendazol se suele tolerar bien cuando se administra una dosis única para tratar parasitosis intestinales, aunque puede ocasionar molestias gastrointestinales o una migración de *A. lumbricoides* adultos de la nariz o la boca o su aparición visible en las heces. El albendazol en dosis más altas y durante períodos más largos (p. ej., 15 mg/kg/día en dos dosis divididas durante 10 a 14 días) se utiliza frente a la neurocisticercosis.[12] Los corticoesteroides se administran de forma simultánea para reducir la inflamación intracraneal y el aumento de la presión intracraneal. El albendazol está contraindicado en personas con cisticercos en el ojo o la médula espinal. El tratamiento prolongado con altas dosis con albendazol, como el recomendado para la enfermedad hidatídica, se puede complicar con alopecia, hepatitis o mielodepresión, que no siempre revierte tras la retirada del medicamento. El albendazol es embriotóxico en animales y, por tanto, está contraindicado durante el embarazo.

El albendazol se utiliza frente a la enfermedad inoperable por *E. granulosus* y *Echinococcus multilocularis,* y en personas en las que se prefiera el tratamiento médico por otras razones. El albendazol, administrado en una dosis de 400 mg dos veces al día a los adultos, de ordinario durante 1-6 meses, cura un tercio de los quistes hepáticos no complicados de *Echinococcus granulosus.* La mielodepresión y la hepatitis, potencialmente mortales, constituyen riesgos para quienes reciben una terapia prolongada con altas dosis de albendazol.

El albendazol posee actividad contra *A. lumbricoides,* anquilostomas y *T. trichiura.* Administrado en una dosis única de 400 mg, se ha utilizado mucho en programas de tratamiento masivo en zonas donde prevalecen estos gusanos cilíndricos transmitidos por el suelo.[13] Sin embargo, la reinfección es habitual y el tratamiento se repite a menudo a intervalos de 3 a 4 meses. Los CDC recomiendan el tratamiento de presunción de los migrantes de regiones endémicas con una dosis única de albendazol antes de su llegada a EE. UU. A las personas con una infestación abundante por *T. trichiura* se les recomienda albendazol diario durante 3 días. El albendazol (400 mg dos veces al día durante 7 días) se utiliza como alternativa a la ivermectina para tratar la infección por *Strongyloides stercoralis.* El albendazol posee eficacia contra *Enterobius vermicularis,* el oxiuro, en una sola dosis que se repite a las 2 semanas. Se puede utilizar frente a la larva migratoria cutánea, causada por los estadios migratorios de *Ancylostoma braziliense* y otros gusanos cilíndricos intestinales de los animales. Es el medicamento preferido para la triquinosis y se ha utilizado para tratar *Trichostrongylus* spp. y *Capillaria philippinensis.* El albendazol se ha encarecido muchísimo en EE. UU.

Mebendazol

El mebendazol es poco soluble en agua y se absorbe relativamente mal en el tubo digestivo. Esta característica es una ventaja para el tratamiento de los parásitos intestinales, pero limita su eficacia contra los helmintos que residen en los tejidos. El fármaco absor-

bido se metaboliza en el hígado y se excreta en la orina. El mebendazol se une de manera selectiva a la tubulina helmíntica, bloquea su ensamblado en los microtúbulos e inhibe la absorción de glucosa. Se produce así un agotamiento de las reservas de glucógeno y, en última instancia, la muerte del parásito. El mebendazol se tolera relativamente bien en las dosis utilizadas para tratar los helmintos intestinales. El dolor abdominal y la diarrea pasajeros ocurren en un pequeño número de casos. El mebendazol está contraindicado durante el embarazo.

El mebendazol (100 mg por vía oral dos veces al día durante 3 días) tiene un espectro de actividad similar al del albendazol contra *A. lumbricoides,* anquilostomas y *T. trichiura.* Este régimen resulta más eficaz que una dosis única de albendazol y se considera el tratamiento de elección para las infecciones graves por *T. trichiura.* La dosis única de 500 mg de mebendazol se ha utilizado en programas de tratamiento masivo. El mebendazol es eficaz como tratamiento de los oxiuros si se administra en una dosis de 100 mg por vía oral seguida de una segunda dosis a las 2 semanas. Es una alternativa al albendazol para el tratamiento de la triquinosis. El mebendazol se absorbe mal y se muestra ineficaz contra *S. stercoralis.*

Ivermectina y otras avermectinas

La ivermectina es una lactona macrocíclica producida por *Streptomyces avermitilis.* Posee un amplio espectro de actividad contra helmintos y artrópodos, incluido *Sarcoptes scabiei,* la causa de la sarna. Se absorbe bien tras su administración oral. La ivermectina se une mucho a las proteínas, tiene una semivida sérica de 12 h, y se acumula en el tejido adiposo y el hígado. Está sujeta a recirculación enterohepática y al final se elimina en las heces. La ivermectina activa la apertura de los canales con compuerta de cloruro en helmintos y artrópodos sensibles. El resultado es una entrada de iones de cloruro y la parálisis del mecanismo de bombeo faríngeo de los helmintos. Los seres humanos suelen tolerar bien la ivermectina, aunque a veces experimenten reacciones inflamatorias en respuesta a los antígenos liberados por los parásitos moribundos.

La ivermectina en una dosis diaria oral de 200 µg/kg durante 2 días se considera el tratamiento de elección frente a *S. stercoralis* sin complicaciones. A las personas inmunodeprimidas con hiperinfestación se les administra dosis diarias hasta que las heces y el esputo dejen de contener larvas durante 2 semanas. Asimismo, resulta eficaz frente a las larvas migratorias cutáneas y *A. lumbricoides,* pero no frente a los anquilostomas. Es una alternativa al mebendazol para el tratamiento de *T. trichiura.*

La ivermectina es el tratamiento preferido de la oncocercosis. Se administra como dosis única de 150 µg/kg. No destruye las formas adultas de *Onchocerca volvulus,* pero disminuye la producción de huevos, y reduce las microfilarias en la piel y los ojos. En general, hay que volver a tratar en intervalos de 6 a 12 meses hasta que el paciente se encuentre libre de síntomas. En el caso de *Onchocerca volvulus,* el tratamiento bianual reduce de manera sustancial las tasas comunitarias de infección después de cuatro o cinco rondas terapéuticas. La ivermectina muestra actividad contra las microfilarias de las especies *W. bancrofti* y *Brugia,* los agentes de la filariasis linfática, pero no destruye los gusanos adultos y no se recomienda para el tratamiento definitivo de estos organismos. La ivermectina se utiliza ampliamente en los programas de administración masiva de medicamentos para reducir la transmisión de la filariasis linfática y la oncocercosis, y tiene la ventaja añadida de reducir la transmisión de la sarna.[A6] La ivermectina no debe administrarse a personas que padezcan infecciones simultáneas graves por *Loa loa,* porque destruye rápidamente la microfilaria de *Loa loa* y puede provocar encefalopatía.

La moxidectina, un compuesto de avermectina similar a la ivermectina, se utiliza desde hace tiempo en medicina veterinaria y ahora está aprobada para el tratamiento de la oncocercosis. La moxidectina en dosis única proporciona un aclaramiento más prolongado de las microfilarias cutáneas de *O. volvulus* que la ivermectina en dosis única, un efecto que probablemente esté relacionado con la semivida prolongada (unos 23 días) de la moxidectina.[A7] La moxidectina aún no está aprobada para su uso en niños < 12 años, y los datos son insuficientes en cuanto a su seguridad en mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Pamoato de pirantel y pamoato de oxantel

El pamoato de pirantel es un medicamento bastante seguro, de absorción deficiente y venta libre, con actividad frente a *A. lumbricoides,* anquilostomas y oxiuros, pero no frente a *T. trichiura* o *S. stercoralis.* Cuando se utiliza para la infección por oxiuros, se administra como suspensión oral en una dosis de 11 mg/kg (hasta un máximo de 1 g), que se repite a las 2 semanas. Un análogo estructural, el pamoato de oxantel, tiene una mayor actividad contra *T. trichiura,* pero no está disponible en EE. UU. La terapia de tres fármacos con pamoato de pirantel, pamoato de oxantel y albendazol es superior a las combinaciones de dos fármacos para la anquilostomiasis, y proporciona altas tasas de curación para *T. trichiura* y *A. lumbricoides.*[A8]

Pracicuantel

El pracicuantel se absorbe bien tras su administración oral. Está sujeto a un extenso metabolismo de primer paso, y sus metabolitos, que son inactivos, se excretan en la orina. El pracicuantel se une en un 80% a las proteínas, y su semivida sérica es de 4 a 6 h. Es captado rápidamente por cestodos y trematodos sensibles. En el caso de los esquistosomas, el pracicuantel daña el tegumento, lo que da lugar a una intensa vacuolación y a una mayor permeabilidad al calcio. Los esquistosomas adultos se paralizan y se translocan al hígado a través de la circulación portal. Los antígenos secuestrados se exponen en su superficie y permiten la unión de anticuerpos y fagocitos, con la destrucción inmunitaria consiguiente.

El pracicuantel posee un amplio espectro de actividad contra las tenias (cap. 325) y las duelas. Es el medicamento preferido para las tenias adultas del tracto intestinal humano. Posee eficacia contra *Taenia solium* (tenia del cerdo), *Taenia saginata* (tenia del ganado vacuno), *Taenia asiatica* (tenia asiática), *Diphyllobothrium latum* (pez) e *Hymenolepis nana* (tenia enana) si se administra en una sola dosis. El pracicuantel (50 mg/kg/día durante 10-14 días) se usa en combinación con o como una alternativa al albendazol para el tratamiento de la neurocisticercosis. La administración simultánea de corticoesteroides, necesarios para disminuir la inflamación y el edema cerebral, reduce la concentración sérica de pracicuantel. La concentración en el LCR representa del 15 al 20% la del suero.

El pracicuantel se asocia a menudo a efectos secundarios leves y transitorios, como dolores de cabeza, lasitud, mareos, náuseas, vómitos y molestias abdominales, pero rara vez resultan lo suficientemente graves como para interrumpir el tratamiento. Se han notificado reacciones adversas atribuidas a la liberación de antígenos del parásito en pacientes tratados por esquistosomiasis y paragonimiasis pulmonar. El aumento de la presión intracraneal por la liberación de antígenos cisticercales es una secuela potencialmente mortal para los pacientes con neurocisticercosis que reciben pracicuantel. Se deben administrar de forma simultánea corticoesteroides. El pracicuantel está contraindicado en personas con cisticercos en el ojo o la médula espinal.

El pracicuantel es el medicamento preferido para tratar todas las formas de esquistosomiasis (cap. 326), así como de las duelas intestinales, pulmonares y hepáticas (cap. 326), a excepción de *Fasciola hepática.* En la esquistosomiasis se administran dos o tres dosis de pracicuantel en 1 día, dependiendo de la especie. La oxamniquina es una alternativa más tóxica y menos eficaz frente a *Schistosoma mansoni.*

Dietilcarbamacina

La dietilcarbamacina, un derivado piperacínico, se absorbe enseguida por vía oral y tiene una semivida de 8 h. El fármaco precursor y sus metabolitos se excretan por los riñones. El mecanismo de acción se desconoce, pero la fracción piperacínica puede causar una parálisis de los helmintos sensibles. La dietilcarbamacina también altera las membranas superficiales de las microfilarias susceptibles, con la destrucción consiguiente por el sistema inmunitario del huésped. Los efectos secundarios son los causados por la medicación y los derivados de la liberación de los antígenos del parásito y los lipopolisacáridos de *Wolbachia* endosimbióticas del interior de la filaria. Los efectos adversos comprenden náuseas, vómitos, anorexia, dolor de cabeza, malestar, debilidad, artralgias y, rara vez, reacciones psicóticas agudas. Durante el tratamiento de los pacientes con filariasis linfática pueden aparecer edema o nódulos localizados a lo largo de los linfáticos y surgir un linfedema o hidrocele transitorios.

La dietilcarbamacina es el medicamento preferido para tratar las filariasis linfáticas (cap. 327) causadas por *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi* y *Brugia timori,* así como la eosinofilia pulmonar tropical. Hace que el huésped destruya las microfilarias de estas especies y daña o destruye también los gusanos adultos. Los efectos secundarios inflamatorios son asiduos. Se deben, en parte, a la liberación de lipopolisacáridos de las bacterias endosimbióticas *Wolbachia* desde el interior de la filaria moribunda. La filaria necesita *Wolbachia* para su desarrollo, y esta es una diana farmacológica potencial. El tratamiento a largo plazo con doxiciclina permite su eliminación y se ha utilizado en la práctica. La dietilcarbamacina también se emplea en las infecciones por *Loa loa* de personas con niveles aceptablemente bajos de microfilaremia (< 8.000/ml). La encefalopatía puede ser una consecuencia del tratamiento de los que albergan más. En tal caso, se aplica primero la aféresis o el tratamiento con albendazol para reducir el número de microfilarias. La dietilcarbamacina no debe administrarse en la oncocercosis. Destruye enseguida las microfilarias de *O. volvulus,* y la liberación de antígenos del parásito y de *Wolbachia* puede generar respuestas inflamatorias oculares y sistémicas graves. Esta última, conocida como la reacción de Mazzotti, puede causar la muerte y se caracteriza por fiebre, urticaria, adenopatías, taquicardia, hipotensión, artralgias, edema periférico y dolor abdominal. La dietilcarbamacina también se ha utilizado de manera profiláctica para prevenir la loiasis.

Otros fármacos

La niclosamida, que no se absorbe, es una alternativa eficaz para tratar *T. saginata* y *D. latum.* Destruye, asimismo, la *T. solium* adulta, pero la desintegración del gusano y la liberación de huevos viables en la luz intestinal aumentan la posibilidad teórica de autoinfección. La nitazoxanida también tiene actividad contra *T. saginata* y, en principio, contra otras especies de tenias. En el caso de *H. nana,* una dosis de nitazoxanida 500 mg dos veces al día durante 3 días proporciona una alternativa al pracicuantel.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Centers for Disease Control and Prevention. A-Z Index. https://www.cdc.gov/parasites/az/index.html. Accessed March 16, 2023.
2. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book: health information for international travel. 2020. https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home-2020. Accessed March 16, 2023.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Intravenous artesunate for treatment of severe malaria in the United States. https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/artesunate.html. Accessed March 16, 2023.
4. González R, Pons-Duran C, Piqueras M, et al. Mefloquine for preventing malaria in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018:CD011444.
5. Maier JD, Siegfried S, Gültekin N, et al. Efficacy and safety of tafenoquine for malaria chemoprophylaxis (1998-2020): a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2021;39:101908.
6. Tuvshintulga B, Vannier E, Tayebwa DS, et al. Clofazimine, a promising drug for the treatment of *Babesia microti* infection in severely immunocompromised hosts. *J Infect Dis*. 2020;222:1027-36.
7. Palic´ S, Beijnen JH, Dorlo TPC. An update on the clinical pharmacology of miltefosine in the treatment of leishmaniasis. *Int J Antimicrob Agents*. 2022;59:106459.
8. Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/parasites/naegleria/treatment-hcp.html. Accessed March 16, 2023.
9. Lindner AK, Lejon V, Chappuis F, et al. New WHO: guidelines for treatment of gambiense human African trypanosomiasis including fexinidazole: substantial changes for clinical practice. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:e38-46.
10. Aronson NE, Joya CA. Cutaneous leishmaniasis: updates in diagnosis and management. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:101-11.
11. van Griensven J, Diro E. Visceral leishmaniasis: recent advances in diagnostics and treatment regimens. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:79-99.
12. Coyle CM. Neurocysticerosis: an individualized approach. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:153-68.
13. World Health Organization. Guideline: preventive chemotherapy to control soil-transmitted helminth infections in at-risk population groups. 2017. https://apps.who.int/iris/handle/10665/258983. Accessed March 16, 2023.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. West African Network. for Clinical Trials of Antimalarial Drugs (WANECAM). Pyronaridine-artesunate or dihydroartemisinin-piperaquine versus current first-line therapies for repeated treatment of uncomplicated malaria: a randomised, multicentre, open-label, longitudinal, controlled, phase 3b/4 trial. *Lancet*. 2018;391:1378-90.

A2. Llanos-Cuentas A, Lacerda MVG, Hien TT, et al. Tafenoquine versus primaquine to prevent relapse of *Plasmodium vivax* malaria. *N Engl J Med*. 2019;380:229-41.

A3. Pinart M, Rueda JR, Romero GA, et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8:CD004834.

A4. Pandey K, Pal B, Siddiqui NA, et al. A randomized, open-label study to evaluate the efficacy and safety of liposomal amphotericin B (AmBisome) versus miltefosine in patients with post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2021;87:34-41.

A5. Conterno LO, Turchi MD, Corrêa I, et al. Anthelmintic drugs for treating ascariasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4:CD010599.

A6. Behera P, Munshi H, Kalkonde Y, et al. Control of scabies in a tribal community using mass screening and treatment with oral ivermectin—a cluster randomized controlled trial in Gadchiroli. *India. PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15:e0009330.

A7. Opoku NO, Bakajika DK, Kanza EM, et al. Single dose moxidectin versus ivermectin for *Onchocerca volvulus* infection in Ghana, Liberia, and the Democratic Republic of the Congo: a randomised, controlled, double-blind phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392:1207-16.

A8. Moser W, Sayasone S, Xayavong S, et al. Efficacy and tolerability of triple drug therapy with albendazole, pyrantel pamoate, and oxantel pamoate compared with albendazole plus oxantel pamoate, pyrantel pamoate plus oxantel pamoate, and mebendazole plus pyrantel pamoate and oxantel pamoate against hookworm infections in school-aged children in Laos: a randomised, single-blind trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:729-37.

316 PALUDISMO

PHILIP J. ROSENTHAL Y MOSES R. KAMYA

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

El paludismo se debe a la infección por parásitos protozoarios del género *Plasmodium*, y todos son transmitidos por las picaduras de los mosquitos anofeles infectados.[1] Se caracteriza normalmente por un cuadro febril agudo cuando los parásitos infectan a un gran número de eritrocitos, y clásicamente conlleva la presencia de episodios recurrentes de fiebre y escalofríos. El paludismo provoca cientos de millones de casos cada año, y la mayoría se centran en las regiones tropicales. La afectación puede ser grave, sobre todo en la infección por *Plasmodium falciparum*, con el desarrollo agudo de disfunción orgánica grave. La infección crónica y repetida provoca una anemia grave.

Organismo patógeno

P. falciparum, que es responsable de la mayoría de los episodios de paludismo grave, es endémico en la mayoría de las regiones palúdicas y es, con mucho, la especie predominante en África. *Plasmodium vivax* es casi tan común como *P. falciparum*, salvo en África, pero provoca cuadros graves con mucha menos frecuencia.[2] *Plasmodium ovale* y *Plasmodium malariae* son causas mucho menos frecuentes de enfermedad y, por lo general, no provocan enfermedades graves. *Plasmodium knowlesi*, que es un parásito de los monos macacos, da lugar a una zoonosis bastante frecuente en regiones del Sudeste Asiático y ha sido responsable de casos de paludismo, incluso graves, en individuos expuestos a vectores que han picado a los macacos en regiones forestales. Otros plasmodios zoonóticos, incluidos *Plasmodium cynomolgi* en el Sudeste Asiático, y *Plasmodium simium* y *Plasmodium brasilianum* (que pueden ser formas zoonóticas de *P. vivax* y *P. malariae*, respectivamente, en Brasil), causan ocasionalmente enfermedades humanas.

EPIDEMIOLOGÍA

Paludismo en países endémicos

El paludismo, que es la enfermedad parasitaria más importante en los seres humanos, es endémico en la mayor parte de las regiones tropicales, y abarca muchas áreas de África, Sudamérica y Centroamérica, Oriente Medio, el subcontinente indio, el Sudeste Asiático y Oceanía. La transmisión, la morbilidad y la mortalidad son máximas en África, donde predomina la infección por *P. falciparum*. En la mayor parte de las regiones endémicas es frecuente la enfermedad ocasionada por *P. falciparum* y *P. vivax*. En las regiones con endemicidad alta, el grupo etario expuesto al riesgo más alto lo constituyen los niños pequeños, que son los que sufren la mayoría de los episodios y suponen el grueso de los casos mortales. Un segundo grupo de alto riesgo lo constituyen las mujeres embarazadas, con riesgos altos de morbilidad materna y fetal derivados del paludismo por *P. falciparum*, incluyendo muchos casos de muerte secundarios a bajo peso al nacer. En las regiones sumamente endémicas, además de la elevada tasa de mortalidad, el paludismo se cobra un peaje sumamente alto a través de sus efectos adversos sobre el desarrollo del niño, contribuciones al absentismo escolar y laboral, y, en conjunto, miles de millones de dólares en pérdidas de ingresos entre los ciudadanos más pobres de los países más pobres del mundo. En las regiones de los países en vías de desarrollo con niveles menores de transmisión de paludismo, la enfermedad puede ser epidémica, con incrementos en la transmisión responsables de la morbilidad principal en poblaciones relativamente no inmunes. El aumento de las actividades de control en todo el mundo redujo las muertes por paludismo casi en un 60% entre 2000 y 2015, pero la morbilidad y la mortalidad parecen haberse estabilizado desde 2015.[3] Actualmente, se calcula que el paludismo causa cerca de 250 millones de casos clínicos y más de 600.000 muertes al año en todo el mundo.[4]

Paludismo en viajeros

El paludismo también es frecuente cuando viajeros de cualquier edad se desplazan desde zonas no endémicas a los trópicos, y los síntomas a veces no se manifiestan hasta muchos meses después del viaje (cap. 265). El paludismo es la causa de enfermedad febril documentada con mayor frecuencia en los viajeros que regresan desde países tropicales a países desarrollados. El paludismo también puede transmitirse en países considerados no endémicos, como EE. UU., cuando los parásitos importados son transmitidos por mosquitos anofeles locales, y a través de hemoderivados o mediante la diseminación congénita.

Transmisión del paludismo

El paludismo lo transmiten numerosas especies de mosquitos del género *Anopheles*, cuya distribución geográfica, preferencias ecológicas y sensibilidad a las medidas de control son variables. Los mosquitos anofelinos pican durante la noche, por lo que las medidas de control personales deben centrarse en evitar las picaduras de los mosquitos durante el sueño. Los niveles de transmisión del paludismo en las áreas endémicas son sumamente variables, desde áreas en las que los residentes rara vez sufren picaduras infecciosas, hasta regiones de África donde los individuos pueden recibir cientos de picaduras infecciosas cada año.

BIOPATOLOGÍA

Ciclo vital del parásito

El paludismo es transmitido por la picadura de los mosquitos anofelinos hembra. Al alimentarse, los mosquitos inyectan esporozoítos, que circulan hasta el hígado e infectan los hepatocitos, lo que provoca una infección hepática asintomática (fig. 316-1). Los merozoítos son liberados a continuación desde el hígado e infectan rápidamente los eritrocitos para empezar la fase eritrocítica asexual de la infección, que es la responsable de la enfermedad en los seres humanos. Múltiples ciclos de desarrollo eritrocítico, con la producción de merozoítos que invaden otros eritrocitos, conducen a la aparición de cifras enormes de parásitos circulantes y de manifestaciones clínicas. Cada ciclo eritrocítico dura aproximadamente 24 h para *P. knowlesi*; 48 h para *P. falciparum*, *P. vivax* y *P. ovale*, y 72 h para *P. malariae*. Algunos parásitos eritrocíticos también se desarrollan en gametocitos sexuales, que son captados por los mosquitos. En el interior del mosquito maduran a gametos, y tras la fusión de los gametos macho y hembra para producir el cigoto, los parásitos se transforman en oocinetos, en ovoquistes y posteriormente en esporozoítos en las glándulas salivales, que son infecciosos para los seres humanos, lo que permite que se cierre así el ciclo vital y la infección de otros individuos. *P. vivax* y *P. ovale* también provocan una infección hepática crónica en la que los hipnozoítos persisten en el interior de los hepatocitos en una fase latente que no es erradicada por la mayoría de los tratamientos para la enfermedad aguda y que con el tiempo puede progresar a infección eritrocítica y a una recidiva de las manifestaciones clínicas.

Rasgos patógenos de los parásitos del paludismo

La característica clínica más común del paludismo es la fiebre. La fiebre coincide con la rotura de un gran número de eritrocitos infectados por esquizontes a la conclusión del ciclo eritrocítico y con niveles circulantes altos de factor de necrosis tumoral (TNF). El paludismo grave por *P. falciparum* se asocia a valores sumamente altos de TNF y de otras citocinas inflamatorias, si bien no se conocen con detalle los papeles concretos de las citocinas en la patogenia. *P. falciparum* infecta los eritrocitos de cualquier edad, por lo que es capaz de provocar de forma rutinaria parasitemias altas, con la infección de más del 1% de los eritrocitos y más de 10^5 eritrocitos infectados por microlitro de sangre. Los parásitos diferentes a *P. falciparum* infectan un número menor de eritrocitos, lo que limita la extensión de la infección y la morbilidad. Los parásitos diferentes a *P. falciparum* tienen más probabilidades de causar infecciones sumamente sincrónicas, por lo que los pacientes infectados no tratados pueden tener ciclos regulares de fiebre

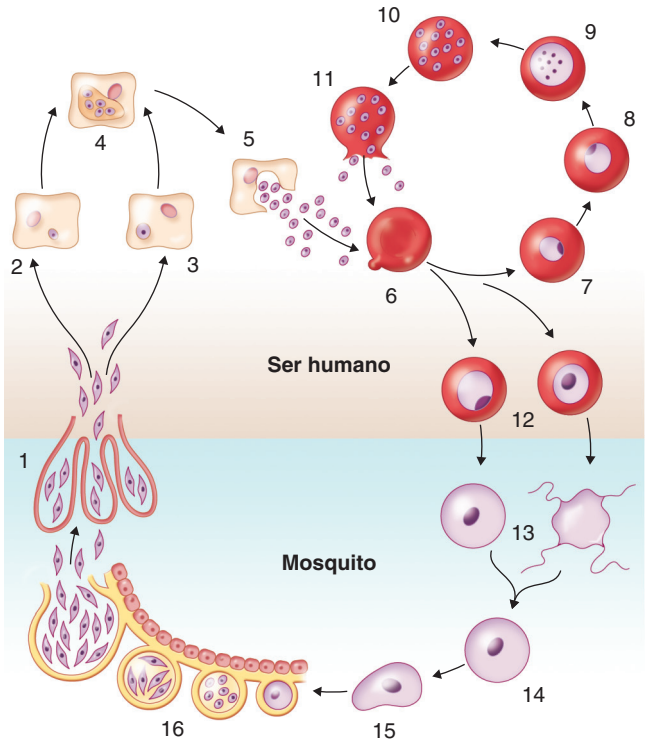

FIGURA 316-1. Ciclo vital del parásito del paludismo. Las *mitades superior* e *inferior* del diagrama representan, respectivamente, las partes del ciclo que se desarrollan en el hombre y en el mosquito anofelino. Los esporozoítos procedentes de la glándula salival de una hembra de mosquito *Anopheles* son inyectados bajo la piel (1). A continuación, se trasladan por el torrente sanguíneo hasta el hígado (2) y maduran dentro de los hepatocitos hasta convertirse en esquizontes tisulares (4). Hasta 30.000 parásitos se liberan entonces a la sangre en forma de merozoítos (5), que producen infección sintomática cuando invaden y destruyen los eritrocitos. Sin embargo, en la infección por *Plasmodium vivax* o *Plasmodium ovale,* algunos parásitos permanecen latentes en el hígado en forma de hipnozoítos (3), que más tarde se transforman en esquizontes y merozoítos tisulares, responsables de las recaídas. Una vez dentro del torrente sanguíneo, los merozoítos (5) invaden los eritrocitos (6) y maduran a las fases asexuales de formas en anillo (7, 8), trofozoíto (9) y esquizonte (10). Los esquizontes maduros lisan los eritrocitos del huésped y liberan entonces la siguiente generación de merozoítos (11), que invaden otros eritrocitos no infectados previamente. Dentro del eritrocito, algunos parásitos se diferencian a formas sexuales (gametocitos masculino y femenino) (12). Cuando son ingeridos por una hembra de mosquito *Anopheles,* los gametocitos maduran a gametos masculino y femenino (13), se fusionan para producir cigotos (14) y a continuación se desarrollan hacia oocinetos que invaden el intestino del mosquito (15) y se desarrollan hasta formar un ovoquiste (16). Los ovoquistes maduros producen esporozoítos, que migran a las glándulas salivales del mosquito (1) para permitir otra infección humana. (Tomado de Krogstad DJ: Blood and tissue protozoa. In: Schaechter M, Medoff G, Eisenstein BI, eds. *Mechanisms of Microbial Diseases.* 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993:600.)

cada 48 h (*P. vivax* y *P. ovale*) o cada 72 h (*P. malariae*) si no se tratan, a menudo con síntomas mínimos entre los episodios febriles.

Se sabe poco acerca de la contribución de los determinantes de la virulencia parasitaria a la gravedad del paludismo. Un rasgo biológico clave de la infección por *P. falciparum* es la capacidad de los parásitos para actuar como intermediarios en la adherencia de los eritrocitos infectados a una serie de ligandos sobre las células endoteliales. Gracias a este mecanismo, los eritrocitos infectados con los estadios más maduros de los parásitos eritrocíticos no circulan, sino que se adhieren en el interior de los vasos sanguíneos de pequeño calibre en el cerebro y otros órganos. Este fenómeno, conocido como citoadherencia, les permite a los parásitos evitar su paso a través del bazo, donde en condiciones normales se eliminarían los eritrocitos. También es probable que la citoadherencia desempeñe un papel clave en la mediación de las manifestaciones graves del paludismo por *P. falciparum,* de manera que los cambios inflamatorios locales están mediados por cifras altas de parásitos adheridos que ocasionan disfunción orgánica. El embarazo selecciona una serie de cepas de *P. falciparum* que se unen específicamente a ligandos en la placenta.

Los parásitos de *P. falciparum* utilizan la variación antigénica para evadir la respuesta inmunitaria del huésped. La proteína más importante que actúa como mediadora de la citoadherencia de los eritrocitos infectados a las células endoteliales, la proteína 1 de la membrana eritrocítica de *P. falciparum* (PfEMP-1), es transportada hasta la superficie del eritrocito y constituye la diana de las respuestas inmunitarias del huésped que limitan la infección. La familia de la PfEMP-1 abarca unas 60 proteínas, pero solo se expresa una variante de la PfEMP-1 sobre la superficie de un eritrocito infectado cada vez. Durante la evolución de la infección es habitual que los parásitos varíen la expresión de la PfEMP-1 para bloquear las respuestas del huésped. Este factor y la elevada variabilidad en la secuencia de muchas moléculas de la PfEMP-1 representan un repertorio amplio de antígenos y probablemente ayuden a explicar la lenta adquisición de la inmunidad antipalúdica protectora. La variación antigénica y otros aspectos de la diversidad inmunitaria no se conocen de forma clara en el caso de las especies distintas a *P. falciparum,* pero parece que cada especie es capaz de desencadenar infecciones repetidas.

Inmunidad del huésped y genética

La naturaleza de las respuestas inmunitarias humanas al paludismo no está bien aclarada, pero parece que las respuestas protectoras requieren infecciones múltiples, y aparentemente respuestas humorales y celulares.[5] En las regiones en las que es frecuente el paludismo por *P. falciparum,* la enfermedad aparece principalmente en los niños. Tras una cierta protección durante los primeros meses de vida, probablemente secundaria a los efectos protectores de los anticuerpos maternos antiplasmódicos y a la hemoglobina fetal, los niños pequeños se infectan con frecuencia, sufren cuadros palúdicos febriles repetidos y están expuestos a un riesgo alto de que la enfermedad evolucione con gravedad. A medida que van repitiéndose los episodios de paludismo, los niños van desarrollando una inmunidad parcial. La inmunidad va desarrollándose gradualmente y se adquiere una cierta protección contra el paludismo grave después de unas pocas infecciones, que aumenta la protección contra los cuadros sintomáticos, y, a la larga, una protección intensa contra la infección. Sin embargo, la inmunidad antipalúdica no es completa; el paludismo puede aparecer en individuos de cualquier edad. Además, la inmunidad necesita el refuerzo que le proporcionan las infecciones repetidas, de manera que los adultos están más expuestos a desarrollar síntomas si regresan a zonas hiperendémicas después de una estancia prolongada en una zona no endémica.

Una serie de polimorfismos genéticos humanos aporta una cierta protección frente al paludismo. La mejor caracterizada es la hemoglobina falciforme (cap. 149). Los heterocigotos con hemoglobina S tienen una protección parcial contra el paludismo grave por *P. falciparum,* que conduce a un polimorfismo equilibrado en el cual la ventaja de la supervivencia del polimorfismo permite que persista la drepanocitosis en los homocigotos. Otros polimorfismos eritrocíticos que probablemente ofrecen una cierta protección frente al paludismo son las hemoglobinas C y E, las talasemias (cap. 148), el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (cap. 147) y la ovalocitosis (cap. 147). El antígeno Duffy, un receptor de quimiocina eritrocítico de función incierta, es el principal receptor en los eritrocitos humanos para el acoplamiento y la invasión posterior de *P. vivax.* La mayoría de los africanos carecen del antígeno Duffy eritrocítico, lo cual explicaría la prevalencia infrecuente de *P. vivax* en África.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En las zonas altamente endémicas, los niños pequeños experimentan frecuentes episodios de paludismo, los niños mayores se infectan con frecuencia, pero son menos sintomáticos, y los adultos rara vez son parasitémicos o sintomáticos; no obstante, sigue existiendo cierto riesgo de paludismo grave en todas las edades. La infección puede ser grave en adultos que proceden de zonas no endémicas o que han vivido lejos de zonas endémicas durante un largo período de tiempo.

Paludismo no complicado

La mayoría de los episodios palúdicos, incluso con infección por *P. falciparum,* no son complicados. El período de incubación después de una picadura infecciosa suele ser de 10 a 14 días para *P. falciparum* y de aproximadamente 2 semanas para el resto, si bien este período puede ser mucho más prolongado, sobre todo en los cuadros por cepas diferentes a *P. falciparum* y en individuos con inmunidad previa. El rasgo que distingue al paludismo es la fiebre, a menudo con pródromos seudogripales inespecíficos que consisten en cefalea y fatiga, seguidos del paroxismo palúdico clásico con escalofríos, fiebre alta y posteriormente sudoración. Los pacientes pueden estar absolutamente asintomáticos entre los episodios febriles. La fiebre es normalmente irregular al comienzo de la enfermedad, pero sin tratamiento puede adquirir un carácter regular, con ciclos de 48 h (*P. vivax* y *P. ovale*) o 72 h (*P. malariae*), especialmente en los casos por plasmodios diferentes a *P. falciparum.* Es frecuente la presencia de cefaleas, malestar, mialgias, artralgias, escalofríos, confusión, tos, dolor torácico, dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. Las convulsiones a menudo son simples convulsiones febriles, especialmente en los niños pequeños, pero también pueden representar signos de un cuadro neurológico grave.

Es posible que no haya signos físicos o que consistan en anemia, ictericia, esplenomegalia y hepatomegalia leve. El exantema y las adenopatías no son típicos del paludismo y, por tanto, su presencia es sugestiva de otra causa de fiebre.

Los resultados analíticos muestran normalmente anemia, trombocitopenia y anomalías de las funciones hepática y renal. La anemia está causada por la destrucción de los eritrocitos infectados y no infectados, la disminución de la hematopoyesis y las hemorragias. En muchas zonas endémicas, la mayoría de los niños pequeños asintomáticos que padecen una infección crónica por *P. falciparum* tienen anemia crónica, a veces agravada por déficits nutricionales e infecciones intestinales por nematodos.

Los plasmodios diferentes de *P. falciparum* no provocan citoadherencia de los eritrocitos infectados, infectan un menor número de eritrocitos y ocasionan con menos frecuencia cuadros graves y complicados. Sin embargo, *P. vivax* puede causar

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

una enfermedad grave, en particular un compromiso respiratorio. *P. vivax* también es particularmente propenso a desencadenar rotura esplénica, aunque esta complicación puede apreciarse con cualquiera de las especies etiológicas del paludismo. *P. malariae* ocasiona sobre todo cuadros febriles leves, aunque la infección crónica o repetida se ha asociado a glomerulonefritis por inmunocomplejos con síndrome nefrótico (cap. 107). *P. knowlesi* puede provocar cuadros graves, que llegan incluso hasta la muerte. El ciclo eritrocítico corto (24 h) de *P. knowlesi* puede explicar en parte la propensión de estos parásitos zoonóticos para causar cuadros graves.

Paludismo grave por *P. falciparum*

El paludismo grave puede presentarse con signos de un cuadro grave o de disfunción orgánica (con postración, deterioro de la conciencia, convulsiones, dificultad respiratoria, shock, acidosis, anemia intensa, sangrado excesivo, hipoglucemia, ictericia, hemoglobinuria y deterioro renal), o una carga de parásitos alta (por lo general, una parasitemia periférica > 5% o > 200.000 parásitos/μl).[6] El paludismo por *P. falciparum* puede evolucionar a paludismo cerebral, con coma; a edema pulmonar no cardiógeno, con compromiso respiratorio grave, y a insuficiencia renal, anemia grave, acidosis, hipoglucemia y otros síndromes de disfunción orgánica.

El paludismo cerebral, la complicación más grave en los niños, se define generalmente por alteración de la conciencia en el contexto de paludismo por *P. falciparum*. Las convulsiones son frecuentes, y puede apreciarse coma profundo, posturas anormales, defectos neurológicos focales y patrones respiratorios anormales.

La anemia intensa es un síntoma de presentación frecuente, sobre todo en los niños pequeños. La insuficiencia respiratoria se debe a edema pulmonar no cardiógeno y es más frecuente en los adultos que en los niños. La insuficiencia renal aguda también es más frecuente en los adultos y, por lo general, se debe a hipoperfusión y a necrosis tubular aguda. La fiebre de las aguas negras o de los pantanos, con hemólisis intravascular y hemoglobinuria, tiene una etiología incierta, pero puede deberse a la quinina; puede observarse disfunción hepática, incluida ictericia. La ictericia también puede estar causada por la hemólisis. La esplenomegalia es frecuente, y en ocasiones se producen casos de roturas esplénicas. La hipoglucemia es habitual debido al consumo de glucosa por parte de los parásitos, al aumento de la demanda, al deterioro de la gluconeogenia y a la secreción de insulina inducida por la quinina. La acidosis metabólica, en particular la acidosis láctica, es frecuente, y pueden observarse alteraciones electrolíticas. La coagulopatía, secundaria al consumo de factores de la coagulación, y una trombocitopenia notable, secundaria al aumento del recambio de las plaquetas, pueden dar lugar a una hemorragia significativa. La infección bacteriana y la sepsis pueden coexistir con el paludismo.

Las mujeres embarazadas de las regiones endémicas, y en concreto las que están en su primera gestación y carecen de anticuerpos específicos contra los parásitos que se unen a la placenta, están expuestas a un riesgo alto de morbilidad, que incluye anemia secundaria a las cargas elevadas de parásitos en la placenta. Son frecuentes la evolución fetal desfavorable en forma de retraso del crecimiento, aborto espontáneo y bajo peso al nacer.

Complicaciones del paludismo por plasmodios diferentes a *P. falciparum*

La gran mayoría de las infecciones por parásitos diferentes a *P. falciparum* no son complicadas, ni en las zonas endémicas ni en los viajeros no inmunizados. No obstante, la infección por *P. vivax* es común en muchas zonas, y es responsable de alrededor de una cuarta parte de los niños hospitalizados por paludismo grave en Asia y Oceanía. Algunas de las características importantes del paludismo por *P. vivax* son la anemia intensa y la dificultad respiratoria. Todos los tipos de paludismo pueden complicarse con rotura esplénica, pero sobre todo el secundario a la infección por *P. vivax*.

Las infecciones palúdicas crónicas pueden complicarse con esplenomegalia palúdica hiperreactiva, con esplenomegalia masiva y signos de hiperesplenismo. Las infecciones crónicas también pueden provocar el síndrome nefrótico (cap. 107), sobre todo con la infección por *P. malariae*.

DIAGNÓSTICO

Características clínicas

En los individuos con cuadros febriles y riesgo de paludismo es esencial establecer el diagnóstico con celeridad y distinguir las diferentes especies que infectan a los seres humanos, ya que el tratamiento de cada una de ellas es distinto en función de la especie etiológica. El paludismo es una causa frecuente de cuadros febriles en numerosas áreas con posibilidades diagnósticas limitadas, por lo que muchas veces se diagnostica basándose solo en la presencia de un cuadro febril. Sin embargo, es preferible establecer un diagnóstico formal. Los antecedentes de viajes pueden facilitar el diagnóstico en las personas que vuelven con fiebre de regiones endémicas (cap. 265). El paludismo es más probable en individuos que no utilizan medidas para prevenir la infección y en viajeros procedentes de áreas hiperendémicas, como las zonas rurales subsaharianas. El paludismo por *P. falciparum* presenta un período de incubación bastante corto en los individuos no inmunes y de este modo los síntomas empiezan a aparecer en los primeros 2 meses después del regreso en más del 90% de los viajeros infectados.[7] La infección con el resto de especies de paludismo puede debutar varios meses después y en contadas ocasiones una vez transcurrido más de 1 año desde la exposición.

Frotis sanguíneos

Los medios convencionales para el diagnóstico en las áreas de paludismo endémico son los frotis sanguíneos gruesos.[8] En este procedimiento se seca una gota de sangre sobre un portaobjetos y se tiñen los parásitos con Giemsa. Los microscopistas experimentados pueden identificar fácilmente los parásitos y calcular la densidad de los mismos basándose en los recuentos con respecto a los leucocitos. No obstante, los frotis sanguíneos de gota gruesa no permiten identificar la morfología del eritrocito, la cual resulta de gran ayuda para diagnosticar la especie, y resultan difíciles para personas con poca formación. Los frotis sanguíneos de gota fina teñidos con Giemsa permiten estudiar mejor la morfología del parásito, pero el proceso requiere más tiempo que con los frotis gruesos. Así pues, los frotis gruesos constituyen los medios convencionales de diagnóstico en las áreas hiperendémicas, mientras que los frotis de gota fina son los de elección en las zonas en las que el paludismo es infrecuente y donde el personal de laboratorio dispone de mucho tiempo para examinar múltiples campos microscópicos.

Es importante distinguir las especies etiológicas del paludismo. En la infección por *P. falciparum* generalmente se aprecian parásitos asexuados con forma anillada. Los trofozoítos de *P. vivax* y *P. ovale* están presentes en el interior de eritrocitos aumentados de tamaño (y ovoides en el caso de *P. ovale*) que contienen inclusiones conocidas como puntos o manchas de Schüffner. Los trofozoítos intraeritrocíticos de *P. malariae* y *P. knowlesi* a menudo tienen una configuración alargada. Los gametocitos de la fase sexual (que tienen una forma oblonga característica en *P. falciparum*) también se observan en los frotis sanguíneos.

Detección de antígenos

En la actualidad existen varias pruebas sencillas de detección de antígenos que incorporan la detección colorimétrica de uno o dos antígenos en un análisis que exige una formación limitada y tarda en realizarse solo unos pocos minutos. Los análisis más usados en África utilizan proteína 2 rica en histidina (HRP2), una proteína abundante y de vida larga, pero únicamente la expresa *P. falciparum*. Otros análisis identifican la lactato deshidrogenasa y la aldolasa del plasmodio, las cuales son producidas por todas las especies palúdicas de los seres humanos. Algunas pruebas emplean por separado dos antígenos para identificar *P. falciparum* y todas las especies de plasmodios infecciosos. Las pruebas diagnósticas rápidas se han convertido en el componente estándar de numerosos programas de control del paludismo. Una de ellas está aprobada en EE. UU. Sin embargo, existe evidencia creciente de que *P. falciparum* carece de HRP2 en algunas áreas, en particular, en parte de Sudamérica y el Cuerno de África, lo que genera preocupación por que las pruebas diagnósticas basadas en HRP2 puedan pasar por alto algunos casos de paludismo por *P. falciparum* y que sea necesario cambiar los enfoques de diagnóstico.[9]

Otras pruebas diagnósticas

Las pruebas serológicas pueden identificar una infección previa de paludismo, pero las respuestas se desarrollan despacio y persisten durante un período prolongado, de modo que estas pruebas tienen valor limitado para el diagnóstico agudo. Los parásitos del paludismo pueden identificarse mediante pruebas de amplificación molecular utilizando cebadores que codifican secuencias específicas de género y de especie. Estas pruebas tienen una elevada sensibilidad y son adecuadas para fines de investigación, ya que pueden realizarse sobre ADN extraído de sangre depositada en papel de filtro en escenarios de campo. Las pruebas cuantitativas de reacción en cadena de la polimerasa son más sensibles, pero la amplificación isotérmica mediada por bucle y las pruebas relacionadas tienen una elevada sensibilidad y son más útiles en muchos escenarios de campo. No obstante, las pruebas moleculares no resultan prácticas para el diagnóstico sistemático, debido al tiempo requerido, al significado incierto de un resultado positivo en áreas endémicas donde la parasitemia de bajo grado puede no ser clínicamente importante, al coste y a los requisitos logísticos.

Coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Parece que la infección por el VIH desorganiza la respuesta inmunitaria adquirida al paludismo, por lo que aumenta la incidencia y la gravedad del cuadro. El paludismo agudo eleva la carga viral del VIH, por lo que puede incrementar el riesgo de transmisión de dicho virus. La infección por el VIH también puede asociarse a una menor eficacia del tratamiento antipalúdico, especialmente en el contexto de una inmunodepresión grave. Los tratamientos para cada infección pueden interactuar entre sí y dar lugar a efectos imprevistos sobre la eficacia farmacológica y su toxicidad. Por ejemplo, la profilaxis diaria con trimetoprim-sulfametoxazol en pacientes infectados por el VIH con recuentos bajos de CD4 ofrece una protección parcial contra el paludismo.

TRATAMIENTO

Un tratamiento rápido es clave para obtener resultados óptimos, especialmente en el caso de *P. falciparum*. En caso de enfermedad grave, el tratamiento debe iniciarse en cuanto se establezca un diagnóstico presuntivo. La mayoría de los tratamientos no erradican los gametocitos, por lo que la persistencia de estas formas durante algunas semanas no es un signo de fracaso del tratamiento.

Tratamiento con fármacos antipalúdicos

El tratamiento del paludismo por *P. falciparum* es un reto debido a la evolución de los patrones de resistencia a los fármacos. El tratamiento combinado basado en artemisininas se recomienda en la práctica totalidad de los países endémicos para paludismo por *P. falciparum* (tabla 316-1).[10] El paludismo debido al resto de plasmodios suele tratarse por lo general con cloroquina, aunque los casos de resistencia de *P. vivax* a este fármaco cada vez son más frecuentes; el paludismo *vivax* resistente puede tratarse con otros fármacos usados para el paludismo *falciparum*.

Artemisininas

La artemisinina, el componente activo de una fitoterapia originaria de China, y una serie de análogos ofrecen una eliminación rápida de los parásitos palúdicos circulantes y actividad contra los gametocitos para limitar la transmisión de la enfermedad. Estos fármacos tienen una acción corta, por lo que es habitual que aparezcan recidivas de la infección tras ciclos breves de monoterapia. Por este motivo, y para limitar la selección de resistencia, las artemisininas se utilizan actualmente en regímenes combinados con fármacos de acción prolongada para tratar el paludismo en regímenes de 3 días. Estas combinaciones medicamentosas se han convertido en las terapias estándar para el paludismo por *P. falciparum* (tabla 316-2). Los regímenes preferidos son las combinaciones de dosis fijas de arteméter-lumefantrina (Coartem; la única terapia combinada a base de artemisinina aprobada en EE. UU.), artesunato-amodiaquina, artesunato-mefloquina, dihidroartemisinina-piperaquina y artesunato-pironaridina. En África, todos estos regímenes han demostrado una excelente eficacia de tratamiento,[A1,A2] incluso en niños[A3] y mujeres embarazadas;[A4] estos distintos regímenes terapéuticos han tenido resultados óptimos en distintas regiones. Las terapias combinadas basadas en la artemisinina también han demostrado una eficacia excelente para el tratamiento del paludismo *vivax*.[A5] Otras terapias de combinación basadas en la artemisinina que no están recomendadas actualmente por la Organización Mundial de la Salud (OMS), pero que, aun así, se encuentran disponibles para el tratamiento del paludismo en algunos países y han demostrado buena eficacia son arterolano-piperaquina,[A6] artemisinina-piperaquina[A7] y artemisinina-naftoquina. La resistencia de *P. falciparum* a las artemisininas, que se manifiesta como un tiempo prolongado hasta la eliminación del parásito tras la terapia, ha surgido en el Sudeste Asiático en asociación con mutaciones en el gen *kelch13*.[11] Preocupa aún más que la eficacia de las terapias de combinación a base de artemisinina haya caído en áreas del Sudeste Asiático, de forma más notable la combinación dihidroartemisinina-piperaquina, con resistencia a ambos componentes del régimen, lo que conduce a altas tasas de fracaso clínico. En África han aparecido recientemente parásitos con polimorfismos genéticos en Ruanda[12] y Uganda[13] que sugieren fenotipos de resistencia similares; estos polimorfismos han ido acompañados de un retraso en la eliminación de los parásitos del paludismo, pero aún no está claro si están asociados a una menor eficacia de las combinaciones de artemisinina.

Las artemisininas también desempeñan un papel importante en el tratamiento del paludismo grave. El artesunato i.v. es superior a la quinina para el tratamiento del paludismo grave y es la terapia de primera línea para el paludismo grave en EE. UU. En lugares con infraestructuras limitadas, la administración de arteméter intramuscular y de artesunato intramuscular o intrarrectal[A8] ha demostrado también una excelente eficacia. En general, las artemisininas son bien toleradas, con mínima toxicidad, aunque puede registrarse hemólisis retardada después del tratamiento, particularmente con artesunato i.v.

Cloroquina y otras aminoquinolinas

La cloroquina, que sigue siendo el tratamiento de elección para el paludismo debido a plasmodios distintos a *P. falciparum* y para el producido por *P. falciparum* en las pocas regiones sin resistencia (Centroamérica y Caribe), es por lo general rápidamente efectiva y se tolera bien. Para las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* también debe administrarse primaquina o tafenoquina para erradicar las formas hepáticas latentes y evitar, por tanto, las recaídas subsiguientes. La cloroquina sigue siendo eficaz como quimioprofilaxis semanal para evitar el paludismo en áreas sin resistencia.

La amodiaquina y la piperaquina probablemente comparten mecanismos de acción con la cloroquina, pero muestran actividad contra los parásitos resistentes a la cloroquina gracias a su mayor potencia, comparada con la cloroquina, y a algunas diferencias en los mecanismos de la resistencia; cada uno de estos fármacos es actualmente uno de los componentes de la terapia de combinación a base de artemisinina (v. tabla 316-2). En cierto modo, la amodiaquina se tolera peor que otras aminoquinolinas. Su administración a corto plazo suele ser segura, aunque puede originar toxicidades hepáticas y de la médula ósea graves, especialmente con el tratamiento crónico, por lo que no se recomienda para la quimioprofilaxis. La terapia combinada a base de artemisinina dihidroartemisinina-piperaquina ha demostrado una eficacia excelente en la mayoría de las regiones, pero en algunas partes del Sudeste Asiático se observan fracasos frecuentes, mediados por la resistencia a ambos componentes del régimen.

Mefloquina, lumefantrina y pironaridina

La mefloquina ofrece una terapia y una quimioprofilaxis eficaz para la mayoría de las cepas de *P. falciparum* resistentes a la cloroquina, así como para otras especies. La resistencia a la mefloquina es poco común, pero se ha observado en algunas partes del Sudeste Asiático, con fracasos de la terapia combinada basada en la artemisinina artesunato-mefloquina. La mefloquina es uno de los tres fármacos recomendados para la quimioprofilaxis contra *P. falciparum*

TABLA 316-1 TRATAMIENTO DEL PALUDISMO*

***PLASMODIUM FALCIPARUM* RESISTENTE A LA CLOROQUINA, *PLASMODIUM VIVAX* RESISTENTE U OTRAS ESPECIES NO IDENTIFICADAS**	
TRATAMIENTO ORAL DE LA ENFERMEDAD NO COMPLICADA	
Arteméter 20 mg, lumefantrina 120 mg	4 comprimidos por vía oral 2 veces al día durante 3 días
o	
Atovacuona 250 mg, proguanilo 100 mg	4 comprimidos al día durante 3 días
o	
Quinina	650 mg de sulfato de quinina 3 veces al día durante 3-7 días
más	
Doxiciclina	100 mg 2 veces al día durante 7 días
o más	
Clindamicina	600 mg 2 veces al día durante 7 días
o	
Mefloquina	750 mg seguidos de 500 mg en 6-8 h; también puede administrarse en una dosis única de 1.250 mg, aunque se tolera peor que la dosis dividida
PALUDISMO POR *P. FALCIPARUM* COMPLICADO O INCAPAZ DE TOLERAR MEDICACIÓN ORAL†	
Artesunato i.v.	2,4 mg/kg cada 12 h el día 1, y a continuación cada 24 h durante otros 2 días
o	
Diclorhidrato de quinina i.v.§,‖	20 mg/kg durante 4 h, y a continuación 10 mg/kg cada 8 h
o	
Arteméter i.m.‖	3,2 mg/kg i.m., y a continuación 1,6 mg/kg/día
***P. FALCIPARUM* Y OTRAS ESPECIES SUSCEPTIBLES A LA CLOROQUINA**	
Fosfato de cloroquina	1 g, seguido de 500 mg a las 6, 24 y 48 h *o* 1 g a las 0 y las 24 h, y a continuación 0,5 g a las 48 h
más (para *P. vivax* y *P. ovale* solamente)	
Primaquina¶	30 mg de base (52,6 mg fosfato de primaquina) diarios durante 14 días
o	
Tafenoquina¶	300 mg en monodosis

*Las dosis son para adultos.
†Los regímenes i.v. deben mantenerse hasta que el paciente pueda tolerar medicación oral, seguida a continuación de un ciclo de tratamiento por vía oral (doxiciclina, clindamicina o ciclos de tratamiento completos de otros fármacos, como los enumerados) cuando los pacientes son capaces de tolerarlo.
§Durante la administración intravenosa de quinina debe haber monitorización cardíaca.
‖No disponible en EE. UU.
¶Use la primaquina o la tafenoquina solamente después de haber confirmado que los valores de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa son normales.
i.m., intramuscular; i.v., intravenoso.

TABLA 316-2 RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DEL PALUDISMO POR *PLASMODIUM FALCIPARUM* EN LOS PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO*

RÉGIMEN	COMENTARIOS
Arteméter-lumefantrina	Tratamiento de primera línea en muchos países; aprobado por la FDA
Artesunato-amodiaquina (ASAQ)	Terapia de primera línea en algunos países africanos
Artesunato-mefloquina	Tratamiento estándar en zonas del Sudeste Asiático
Dihidroartemisinina-piperaquina	Limitado debido a la aparición de resistencias en el Sudeste Asiático, pero muy eficaz en las demás áreas
Artesunato-pironaridina	Régimen nuevo altamente eficaz

*Recomendaciones modificadas por la Organización Mundial de la Salud. Directrices para el paludismo, 2021 (https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/guidelines-for-malaria).
FDA, Food and Drug Administration.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). La tolerancia de las dosis quimioprofilácticas, y en especial de las terapéuticas, suele estar limitada por la toxicidad neurológica y digestiva. La lumefantrina se utiliza siempre en combinación y proporciona tratamiento eficaz junto con el arteméter, integrando la terapia de combinación a base de artemisinina más ampliamente utilizada frente al paludismo por *P. falciparum*. La terapia combinada a base de artemisinina artesunato-pironaridina ofrece otro tratamiento eficaz contra el paludismo *falciparum*. Es importante destacar que no existen pruebas claras de resistencia de *P. falciparum* ni a la lumefantrina ni a la pironaridina.

Quinina

La quinidina posee una acción rápida frente a todas las especies, con pocos casos conocidos de resistencia en el Sudeste Asiático, donde los fracasos contra el paludismo por *P. falciparum* son bastante comunes. La quinina puede utilizarse para tratar el paludismo no complicado, pero las toxicidades digestivas y otras inespecíficas provocan dificultades para tolerar un ciclo de tratamiento completo de 7 días. Este problema puede solventarse combinando un ciclo de 3 días de quinina con otros fármacos. Para la enfermedad grave, la quinina intravenosa (i.v.) es una terapia convencional, pero no es tan eficaz como el artesunato i.v.

Primaquina y tafenoquina

La primaquina (habitualmente 30 mg al día durante 14 días)[A9] y la tafenoquina (una sola dosis de 300 mg)[A10,A11] son aminoquinolinas relacionadas y los únicos fármacos disponibles para erradicar formas hepáticas latentes de *P. vivax* y *P. ovale,* y para prevenir las recaídas que, de lo contrario, se producirán a menudo tras la terapia con cloroquina y otros agentes. La primaquina y la tafenoquina también son agentes alternativos para la quimioprofilaxis contra *P. falciparum* y otras especies. Ambos fármacos pueden causar hemólisis o metahemoglobinemia (cap. 144) en individuos que tiene deficiencia en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) (cap. 147), y los pacientes deben someterse a pruebas para detectar esta deficiencia antes de prescribir estos fármacos. Una única dosis baja de primaquina, junto con una terapia combinada a base de artemisinina, puede reducir la transmisión a los mosquitos.

Inhibidores del metabolismo del folato

Los inhibidores de la dihidrofolato reductasa y la dihidropteroato sintetasa se usan en regímenes combinados de dosis fijas para el tratamiento y la prevención del paludismo, aunque la resistencia de *P. falciparum* a la sulfadoxina-pirimetamina es común en la mayoría de las zonas endémicas. Para la quimioprofilaxis ha dejado de recomendarse la sulfadoxina-pirimetamina debido a la aparición de resistencias farmacológicas y las toxicidades dermatológicas infrecuentes, pero potencialmente mortales. No obstante, una dosificación menos frecuente, con regímenes terapéuticos preventivos intermitentes, ha sido bien tolerada y ha disminuido el paludismo en grupos africanos de alto riesgo y, en particular, en mujeres embarazadas y niños pequeños, aunque la eficacia está limitada por la resistencia a los fármacos. La quimioprevención del paludismo estacional con combinación mensual de sulfadoxina-pirimetamina y amodiaquina durante la época de transmisión se recomienda actualmente para controlar el paludismo en áreas de África con elevada transmisión estacional y resistencia farmacológica limitada, sobre todo en África occidental.

Atovacuona-proguanilo

La combinación en una dosis fija de un profármaco inhibidor de la dihidrofolato reductasa y atovacuona, que posee un mecanismo antipalúdico único, posee una eficacia excelente contra las infecciones por *P. falciparum*. Está aprobada tanto para el tratamiento como para la quimioprofilaxis del paludismo por *P. falciparum* en EE. UU., donde en la actualidad se utiliza ampliamente para ambas indicaciones. Ofrece una eficacia excelente con una toxicidad mínima. Entre los efectos adversos cabe destacar síntomas digestivos, elevaciones de las enzimas hepáticas, cefalea y exantema. Su uso generalizado en los países en desarrollo está limitado por su elevado coste y la preocupación por la resistencia.

Antibióticos

Algunos antibacterianos se comportan como antipalúdicos de acción lenta. Las tetraciclinas y la clindamicina no deberían usarse solas para tratar el paludismo, sino que deben combinarse con quinina para acortar la terapia con cada uno de estos fármacos. Además, la doxiciclina es eficaz para la quimioprofilaxis de la mayor parte de los casos de paludismo por *P. falciparum* y es recomendada con esta finalidad por los CDC, sobre todo en los individuos que viajan a regiones del Sudeste Asiático, en donde los parásitos palúdicos tienen niveles altos de resistencia a otros fármacos.

Tratamiento multimodal del paludismo grave

El paludismo grave constituye una emergencia médica y exige un tratamiento por vía parenteral. Con una terapia y unas medidas de soporte oportunas, lo normal es que el cuadro se recupere rápidamente en los individuos gravemente enfermos. La terapia convencional para el paludismo grave es el artesunato i.v. (v. tabla 316-1). Si se demora la adquisición, el tratamiento a corto plazo con un fármaco oral resulta adecuado hasta que se disponga de artesunato i.v. El abordaje apropiado del paludismo grave consiste en cuidados de enfermería; mantenimiento de líquidos, electrólitos y glucosa; soporte respiratorio y hemodinámico, y consideración de anticonvulsivos para las convulsiones (cap. 372). Los niveles de glucosa en sangre deben observarse de cerca, con reposición de glucosa según sea necesario. Deben evitarse las transfusiones sanguíneas siempre que sea posible, pero pueden desempeñar un papel clave en el tratamiento de pacientes con anemia grave. En caso de insuficiencia respiratoria, la ventilación mecánica puede salvar la vida. Está justificada la administración preventiva de antibióticos cuando se observen signos de sepsis. La hemofiltración o la hemodiálisis pueden salvar la vida en caso de insuficiencia renal aguda (cap. 117). Una fluidoterapia de reanimación intensiva, las transfusiones sanguíneas en anemias moderadas, la exanguinotransfusión y el tratamiento específico de la acidosis son de valor incierto. El ciclo con artesunato i.v. debe ir seguido de fármacos de acción más prolongada, como un ciclo completo de una terapia de combinación a base de artemisinina oral, atovacuona-proguanilo, mefloquina o quinina más doxiciclina o clindamicina.

PREVENCIÓN

Entre las intervenciones más importantes para controlar el paludismo en las regiones endémicas están la protección personal contra las picaduras de mosquito mediante mosquiteras impregnadas de insecticida;[A12] el control de los vectores de mosquito con pulverización residual con insecticidas; la utilización rutinaria preventiva de terapias de combinación a base de artemisinina, que permiten controlar rápidamente las infecciones palúdicas y ofrecen actividad contra los gametocitos para limitar la transmisión a los mosquitos, y la utilización seleccionada de terapias preventivas intermitentes para disminuir la incidencia del paludismo en los grupos de alto riesgo. Una mosquitera con insecticida de larga duración tratada con butóxido de piperonilo y las intervenciones de fumigación residual de interiores han demostrado un mejor control de la transmisión del paludismo en comparación con las mosquiteras insecticidas de larga duración convencionales.[A13-A15] Sin embargo, la eliminación sigue siendo un reto en muchas zonas, en parte porque las personas asintomáticas infectadas con parásitos del paludismo pueden ser los principales impulsores de la transmisión.[14] El control vectorial focal reactivo y la administración masiva de fármacos focal reactiva, tanto si se aplican solos como combinados, pueden reducir la transmisión del paludismo en comparación con el cribado y el tratamiento convencional de las personas que se encuentran en las proximidades de los casos índice.[A16] La ivermectina,[15] que se utiliza para tratar ciertas infecciones helmínticas, es también mosquitocida y puede reducir la transmisión del paludismo cuando se administra además del tratamiento estándar.[A17] El profiláctico diario trimetoprim-sulfametoxazol (normalmente 1 comprimido diario de doble potencia), que se utiliza habitualmente para prevenir las infecciones oportunistas en personas infectadas por el VIH, tiene cierta protección contra el paludismo en África.

La vacuna RTS,S, que se basa en un antígeno inmunógeno del esporozoíto, se recomienda ahora para la prevención del paludismo *falciparum* en niños que viven en regiones con una transmisión de moderada a alta. Esta recomendación se basa en múltiples ensayos clínicos que demostraron una protección frente al paludismo del 25-50% en el año siguiente a la vacunación (aunque con niveles menores en niños de muy corta edad en áreas de alta exposición), pero menos protección durante períodos de tiempo más largos.[A18] La R21, otra vacuna basada en el mismo antígeno, ha demostrado recientemente una eficacia preventiva de cerca del 75%.[A19] En función de estos resultados, una nueva estrategia considerada es la vacunación estacional contra el paludismo, con disponibilidad de vacunas de acción corta, potencialmente junto con fármacos preventivos durante la temporada de alta transmisión.[A20] Otro enfoque en estudio es la inmunización con esporozoítos de *P. falciparum,* con estrategias que incluyen la inoculación de esporozoítos atenuados por radiación, quimioatenuados (con terapia concurrente para eliminar los parásitos del torrente sanguíneo) o atenuados genéticamente.[16] Otras estrategias en fase de estudio son los anticuerpos monoclonales preventivos[A21] y vacunas que contienen antígenos eritrocíticos, en estadio hepático y en estadio sexual.

Medidas preventivas para los individuos que viajan a regiones endémicas de paludismo

Es importante que los individuos no inmunizados que viajen a zonas endémicas (cap. 265) estén protegidos contra el paludismo, una enfermedad potencialmente mortal. Los viajeros deben disminuir su exposición a las picaduras nocturnas de los mosquitos anofeles utilizando repelentes insecticidas y durmiendo en habitaciones protegidas o equipadas con mosquiteras impregnadas de insecticidas. También se aconseja de forma rutinaria a estos viajeros que utilicen dosis bajas de fármacos preventivos elegidos en función del perfil de resistencia de la región en particular. La cloroquina sigue recomendándose para las regiones endémicas de paludismo en Centroamérica y el Caribe. Para la práctica totalidad del resto de regiones, los CDC recomiendan la utilización diaria de atovacuona-proguanilo, mefloquina semanalmente o doxiciclina diaria; los detalles de la dosificación son variables, pero es importante mantener el tratamiento una vez que hayan regresado del viaje para eliminar los parásitos que puedan abandonar el hígado (tabla 316-3). La primaquina y la tafenoquina (administradas en forma de 200 mg/día durante 3 días antes de la salida, luego 200 mg/semana durante el viaje y durante 1 semana después del viaje)[A22] ofrecen regímenes de quimioprevención alternativos. En áreas con riesgo elevado de paludismo por *P. vivax,* algunas autoridades recomiendan un ciclo de tratamiento completo de primaquina después del viaje para eliminar los estadios hepáticos latentes. Ni la quimioprofilaxis ni los métodos de evitación de los mosquitos ofrecen una protección completa, por lo que resulta esencial

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Ashley EA, Pyae, Phyo A, Woodrow CJ. Malaria. *Lancet*. 2018;391:1608-21.
2. Karnad DR, Nor MBM, Richards GA, et al. Intensive care of severe malaria: report from the task force on tropical diseases by the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *J Crit Care*. 2018;43:356-60.
3. World Health Organization. *World Malaria Report 2022*. Geneva, Switzerland: WHO; 2022.
4. Varo R, Chaccour C, Bassat Q. Update on malaria. *Med Clin (Barc)*. 2020;155:395-402.
5. Walker IS, Rogerson SJ. Pathogenicity and virulence of malaria: sticky problems and tricky solutions. *Virulence*. 2023;14:2150456.
6. White NJ. Severe malaria. *Malar J*. 2022;21:284.
7. Daily JP, Minuti A, Khan N. Diagnosis, treatment, and prevention of malaria in the US: a review. *JAMA*. 2022;328:460-71.
8. Varo R, Balanza N, Mayor A, et al. Diagnosis of clinical malaria in endemic settings. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19:79-92.
9. Poti KE, Sullivan DJ, Dundorp AM, et al. HRP2: transforming malaria diagnosis, but with caveats. *Trends Parasitol*. 2020;36:112-26.
10. World Health Organization. *Guidelines for malaria*. Geneva, Switzerland: WHO; 2021. https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/guidelines-for-malaria. Accessed March 30, 2023.
11. Haldar K, Bhattacharjee S, Safeukui I. Drug resistance in *Plasmodium*. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16:156-70.
12. Uwimana A, Umulisa N, Venkatesan M, et al. Association of *Plasmodium falciparum kelch13 R561H* genotypes with delayed parasite clearance in Rwanda: an open-label, single-arm, multicenter, therapeutic efficacy study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:1120-8.
13. Balikagala B, Fukuda N, Ikeda M, et al. Evidence of artemisinin-resistant malaria in Africa. *N Engl J Med*. 2021;385:1163-71.
14. Andolina C, Rek JC, Briggs J, et al. Sources of persistent malaria transmission in a setting with effective malaria control in eastern Uganda: a longitudinal, observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:1568-78.
15. Billingsley P, Binka F, Chaccour C. A roadmap for the development of ivermectin as a complementary malaria vector control tool. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;102:3-24.
16. Roestenberg M, Walk J, van der Boor SC, et al. A double-blind, placebo-controlled phase 1/2a trial of the genetically attenuated malaria vaccine PfSPZ-GA1. *Sci Transl Med*. 2020;12:eeaz5629.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 316-3 QUIMIOPROFILAXIS ORAL PARA EL PALUDISMO*

ÁREAS CON *PLASMODIUM FALCIPARUM* RESISTENTE A LA CLOROQUINA	
Atovacuona-proguanilo	1 comprimido (250 mg artesunato/100 mg proguanilo) diario
Mefloquina	250 mg semanalmente
Doxiciclina	100 mg/día
Primaquina†	30 mg diarios durante la exposición (quimioprofilaxis) o 30 mg al día durante 14 días (profilaxis terminal contra *P. vivax* y *P. ovale*)
Tafenoquina†	200 mg al día durante 3 días antes del viaje, después 200 mg semanales durante el viaje
ÁREAS SIN *PLASMODIUM FALCIPARUM* RESISTENTE A LA CLOROQUINA	
Fosfato de cloroquina	500 mg semanalmente

*Las recomendaciones pueden variar en función de los patrones de resistencia farmacológica. Para otros detalles y dosificación pediátrica, consulte las normas de los Centers for Disease Control and Prevention (http://www.cdc.gov). Se debe empezar 1-2 semanas antes del viaje en el caso de la mefloquina y 2 días antes para la doxiciclina, la atovacuona-proguanilo y la primaquina; y continuar durante 4 semanas una vez abandonada la zona endémica (1 semana para la atovacuona-proguanilo y la tafenoquina; 2 semanas para la primaquina). Todas las dosis se refieren a sales a menos que se indique lo contrario.

†Use la primaquina solamente después de haber confirmado que los valores de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa son normales.

considerar la posibilidad de que el paludismo sea la causa de la fiebre en los viajeros que han regresado desde zonas endémicas (cap. 265).

PRONÓSTICO

Los pacientes con paludismo secundario a *P. vivax, P. ovale* o *P. malariae* responden bien, por lo general, a la cloroquina y se recuperan sin complicaciones. La resistencia a la cloroquina está aumentando en cepas de *P. vivax* de diferentes regiones; los fracasos del tratamiento inicial no suelen ser peligrosos, pero deben seguirse del tratamiento con otro régimen, como una terapia de combinación a base de artemisinina, atovacuona/proguanilo o mefloquina.

Los pacientes con paludismo por *P. falciparum* también responden bien, por lo general, a un tratamiento en el momento oportuno, siempre y cuando la enfermedad no esté manifiestamente avanzada en el momento de presentarse. La tasa de mortalidad en pacientes con paludismo por *P. falciparum* no complicado es aproximadamente del 0,1%. En el paludismo cerebral, la tasa de mortalidad oscila entre el 15 y el 25%, con un desarrollo de secuelas neurológicas persistentes aproximadamente del 10%, aunque numerosos pacientes evolucionan notablemente bien con el tratamiento adecuado.

Una causa común de muerte por paludismo por *P. falciparum,* en particular en niños de zonas endémicas, es la anemia grave. La frecuencia de las infecciones palúdicas y de la anemia crónica condiciona que los niños estén mal preparados para enfrentarse a empeoramientos agudos de la anemia secundarios a nuevas recaídas de la enfermedad. Debido a la limitación del acceso a la asistencia sanitaria, los niños suelen acudir tarde en busca de tratamiento en el transcurso de la enfermedad, si es que lo llegan a hacer, lo cual conlleva una mortalidad alta. Los factores que con mayor importancia contribuyen a la mortalidad son el retraso entre la aparición de los síntomas y la presentación para el tratamiento definitivo, así como la utilización de terapias subóptimas. La presentación con una parasitemia intensa (> 200.000 parásitos/µl o una parasitemia > 5%) o con signos de paludismo grave predicen una evolución desfavorable. A pesar de todo, con un tratamiento intensivo, incluso los individuos con cuadros graves pueden recuperarse por completo.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Pryce J, Hine P. Pyronaridine-artesunate for treating uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:CD006404.

A2. Dabira ED, Hachizovu S, Conteh B, et al. Efficacy, safety and tolerability of pyronaridine-artesunate in asymptomatic malaria-infected individuals: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2022;74:180-8.

A3. Yeka A, Wallender E, Mulebeke R, et al. Comparative efficacy of artemether-lumefantrine and dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated malaria in Ugandan children. *J Infect Dis*. 2019;219:1112-20.

A4. PREGACT Study Group. Four artemisinin-based treatments in African pregnant women with malaria. *N Engl J Med*. 2016;374:913-27.

A5. Daher A, Pereira D, Lacerda MVG, et al. Efficacy and safety of artemisinin-based combination therapy and chloroquine with concomitant primaquine to treat *Plasmodium vivax* malaria in Brazil: an open label randomized clinical trial. *Malar J*. 2018;17:45.

A6. Toure OA, Valechja N, Tshefu AK, et al. A phase 3, double blind, randomized study of arterolane maleate-piperaquine phosphate vs artemether-lumefantrine for falciparum malaria in adolescent and adult patients in Asia and Africa. *Clin Infect Dis*. 2016;62:964-71.

A7. West African Network for Clinical Trials of Antimalarial Drugs (WANECAM). Pyronaridine-artesunate or dihydroartemisinin-piperaquine versus current first-line therapies for repeated treatment of uncomplicated malaria: a randomized, multicenter, open-label, longitudinal, controlled, phase3b/4 trial. *Lancet*. 2018;391:1378-90.

A8. Kremsner PG, Adegnika AA, Hounkpatin AB, et al. Intramuscular artesunate for severe malaria in African children: a multicenter randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2016;13:1-22.

A9. Graves PM, Choi L, Gelband H, et al. Primaquine or other 8-aminoquinolines for reducing Plasmodium falciparum transmission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2:CD008152.

A10. Lacerda MVG, Llanos-Cuentas A, Krudsood S, et al. Single-dose tafenoquine to prevent relapse of Plasmodium vivax malaria. *N Engl J Med*. 2019;380:215-28.

A11. Llanos-Cuentas A, Lacerda MVG, Hien TT, et al. Tafenoquine versus primaquine to prevent relapse of Plasmodium vivax malaria. *N Engl J Med*. 2019;380:229-41.

A12. Furnival-Adams J, Olanga EA, Napier M, et al. House modifications for preventing malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;1:CD013398.

A13. Tiono AB, Ouedraogo A, Ouattara D, et al. Efficacy of Olyset Duo, a bednet containing pyriproxyfen and permethrin, versus a permethrin-only net against clinical malaria in an area with highly pyrethroid-resistant vectors in rural Burkina Faso: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;392:569-80.

A14. Protopopoff N, Mosha JF, Lukole E, et al. Effectiveness of long-lasting piperonyl butoxide-treated insecticidal net and indoor residual spray interventions, separately and together, against malaria transmitted by pyrethroid-resistant mosquitoes: a cluster, randomised controlled, two-by-two factorial design trial. *Lancet*. 2018;391:1577-88.

A15. Staedke SG, Gonahasa S, Dorsey G, et al. Effect of long-lasting insecticidal nets with and without piperonyl butoxide on malaria indicators in Uganda (LLINEUP): a pragmatic, cluster-randomised trial embedded in a national LLIN distribution campaign. *Lancet*. 2020;395:1292-303.

A16. Hsiang MS, Ntuku H, Roberts KW, et al. Effectiveness of reactive focal mass drug administration and reactive focal vector control to reduce malaria transmission in the low malaria-endemic setting of Namibia: a cluster-randomised controlled, open-label, two-by-two factorial design trial. *Lancet*. 2020;395:1361-73.

A17. Ouédraogo AL, Bastiaens GJ, Tiono AB, et al. Efficacy and safety of the mosquitocidal drug ivermectin to prevent malaria transmission after treatment: a double-blind, randomized, clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2015;60:357-65.

A18. Olotu A, Fegan G, Wambua J, et al. Seven-year efficacy of RTS,S/AS01 malaria vaccine among young African children. *N Engl J Med*. 2016;374:2519-29.

A19. Datoo MS, Natama MH, Somé A, et al. Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine. R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2021;397:1809-18.

A20. Chandramohan D, Zongo I, Sagara I, et al. Seasonal malaria vaccination with or without seasonal malaria chemoprevention. *N Engl J Med*. 2021;385:1005-17.

A21. Kayentao K, Ongoiba A, Preston AC, et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody against malaria in Mali. *N Engl J Med*. 2022;387:1833-42.

A22. Maier JD, Siegfried S, Gültekin N, et al. Efficacy and safety of tafenoquine for malaria chemoprophylaxis (1998-2020): a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2021;39:101908.

317 ENFERMEDAD DEL SUEÑO AFRICANA

WILLIAM A. PETRI JR.

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La tripanosomiasis africana humana, conocida vulgarmente como enfermedad del sueño, es una parasitosis que se transmite a los seres humanos y los animales por la picadura del vector, la mosca tsé-tsé (género *Glossina*). La infección está ocasionada por protozoos del género *Trypanosoma* y especies de *Brucei*. La enfermedad en los seres humanos puede manifestarse de dos formas diferentes por la acción de dos subespecies distintas que son morfológicamente idénticas, pero diferentes en su distribución geográfica y en sus manifestaciones clínicas. *Trypanosoma brucei gambiense* habita típicamente en la zona occidental y central de África, mientras que *Trypanosoma brucei rhodesiense* lo hace en la zona oriental. *T. b. gambiense* tiene una evolución más crónica, mientras que el cuadro provocado por *T. b. rhodesiense* es más rápido; ambos cuadros presentan estadios tardíos caracterizados por meningoencefalitis, que provocan coma y muerte si no se tratan. Una tercera subespecie, *Trypanosoma brucei,* provoca una infección crónica conocida como nagana en el ganado vacuno, pero los seres humanos no son sensibles a este organismo. La enfermedad de Chagas, o tripanosomiasis americana, se trata en el capítulo 318.

Organismo patógeno

La superficie del tripanosoma está recubierta de una capa densa y homogénea de glucoproteínas variables de superficie (VSG), que son inmunodominantes. Cada tripanosoma expresa solamente una VSG a la vez, pero posee más de 1.000 copias silentes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

diferentes del gen de la VSG, y el cambio a una VSG nueva se produce a una frecuencia de aproximadamente 1 por millón de parásitos. De este modo, los tripanosomas que expresan una VSG concreta, a la larga, serán eliminados por la respuesta de anticuerpos del huésped, pero cualquier tripanosoma que haya variado a una VSG nueva evitará dicha eliminación por parte del sistema inmunitario, provocando un pico nuevo de parasitemia.[1] La recombinación entre los alelos de las VSG asegura un repertorio prácticamente ilimitado de nuevas VSG, por lo que es imposible la erradicación del parásito mediada por los anticuerpos.

EPIDEMIOLOGÍA

La tripanosomiasis africana humana está perdiendo importancia como consecuencia de los esfuerzos de control en la salud pública. En el pasado, las principales epidemias tuvieron lugar en la cuenca del Congo y en Uganda entre 1896 y 1906, en numerosos países endémicos en la década de los veinte y, después, de nuevo a principios del siglo XX. Sin embargo, en fechas más recientes, el acceso de las poblaciones en riesgo al diagnóstico y el tratamiento ha conducido a una reducción espectacular hasta menos de 2.000 casos en 2017-2018. Desde 2015, más del 90% de los casos comunicados se deben a *T. b. gambiense,* en su mayoría de la República Democrática del Congo, y desde 2015 se han referido menos de 100 casos de *T. b. rhodesiense* al año. Sin embargo, se piensa que son muchas las personas que fallecen por tripanosomiasis africana humana sin un diagnóstico preciso, y se estima que la tripanosomiasis africana se mantiene como una amenaza permanente para 60 millones de personas que viven en áreas habitadas por la mosca tsé-tsé entre 36 países del África subsahariana.[2]

La distribución geográfica abarca zonas donde cohabitan el vector, el parásito, los huéspedes que actúan de reservorios y los huéspedes humanos (e-fig. 317-1). En general, estas áreas abarcan zonas concretas del continente africano situadas entre las latitudes 15° Norte y 15° Sur, con predilección por los espacios rurales boscosos. Los seres humanos expuestos al mayor riesgo de infección son aquellos que, para su sustento, dependen de la ganadería, la agricultura, la pesca y la caza. A menudo, la enfermedad se concentra en focos de áreas rurales, lo que ejerce un gran impacto socioeconómico sobre los pueblos afectados. Con pocas excepciones, esta infección no se detecta nunca en áreas urbanas. Fuera de África se declaran cada año menos de 50 casos, y por lo general suelen deberse a viajes de norteamericanos o europeos a reservas de caza africanas.[3]

T. b. gambiense es transmitido por moscas tsé-tsé del grupo *Glossina palpalis*. Las moscas tsé-tsé suelen hallarse en las orillas de los ríos en zonas boscosas de las regiones tropicales del África central y occidental. *T. b. gambiense* no se considera en general una enfermedad zoonótica. Los huéspedes que actúan como reservorios y el eje de las campañas de salud pública son principalmente los seres humanos. El papel de los reservorios animales para este organismo sigue sin estar aclarado, aunque se han descrito infecciones naturales en animales domésticos como perros, ovejas, ganado vacuno y cerdos.

T. b. rhodesiense se transmite por las moscas tsé-tsé que pertenecen al grupo *Glossina morsitans,* y que habitan normalmente en las zonas boscosas y de la sabana del este y el centro de África. *T. b. rhodesiense* produce una enfermedad zoonótica con numerosas especies salvajes y domésticas que actúan como reservorios y sostienen la transmisión del parásito. Las especies domésticas, en especial el ganado, tienen el potencial de impulsar brotes y, como consecuencia, constituyen el eje de las campañas de prevención eficaces.

BIOPATOLOGÍA

Tras la picadura de la mosca tsé-tsé portadora de tripanomastigotos metacíclicos puede formarse una reacción local (chancro) en el foco de inoculación. Este signo se aprecia en la infección por *T. b. rhodesiense* y sobre todo en los viajeros, pero es más infrecuente en la infección por *T. b. gambiense*. Los parásitos se diseminan a continuación hacia los vasos sanguíneos y el sistema linfático en lo que se considera el estadio I de la enfermedad. La diseminación de los parásitos hacia el sistema nervioso central (SNC) define el estadio II, cuya evolución invariablemente es mortal si no se trata. A lo largo de toda la evolución de la enfermedad, el parásito permanece fuera de la célula. Al ser un microbio extracelular, el parásito debe evitar el sistema inmunitario para poder establecer una infección persistente.

Durante el estadio I se producen picos y ondas de parasitemia que son los responsables de la sintomatología clásica de la fiebre intermitente. Estos brotes de fiebre se corresponden con una respuesta inflamatoria de tipo 1 (cap. 36), en la cual los macrófagos activados por la vía clásica producen valores altos de factor de necrosis tumoral (TNF) y de óxido nítrico. Esta respuesta ayuda a controlar la parasitemia, pero también contribuye a la afectación tisular. Las respuestas inflamatorias de tipo 2 con una producción elevada de interleucina 10 limitan así la producción de TNF y de óxido nítrico una vez que se ha controlado la parasitemia inicial. Las respuestas de anticuerpos van dirigidas hacia la VSG y otros antígenos tripanosómicos (p. ej., antígenos procedentes de los parásitos lisados), pero también se producen autoanticuerpos. Los episodios febriles generalizados se asocian a adenopatías e inflamación miocárdica y pericárdica. Por lo general, la afectación cardíaca es más grave en la infección por *T. b. rhodesiense.*

En el estadio II de la enfermedad, los parásitos atraviesan la barrera hematoencefálica e invaden el SNC. Se desarrolla así una meningoencefalitis aguda y, entre la variedad de células inflamatorias que infiltran el cerebro, se incluyen macrófagos, linfocitos, células plasmáticas, células de Mott (células plasmáticas con inclusiones citoplásmicas esféricas compuestas por inmunoglobulinas) y células morulares (células plasmocitoides con vesículas hialinas transparentes en el citoplasma). Estas células inflamatorias se observan en las meninges, las cuales están engrosadas, así como en los espacios perivasculares y en el neurópilo. A menudo hay edema, hemorragia y lesiones granulomatosas, así como trombosis y degeneración neuronal.

La resistencia genética a la tripanosomiasis africana se debe a un polimorfismo frecuente (en individuos de ascendencia africana) en el gen *APOL$_1$,* que codifica un componente de lipoproteínas de alta densidad. Este producto génico interviene en la resistencia sérica al parásito. Una consecuencia adversa de este polimorfismo es que las personas con dos copias del alelo variante (el 15% de los afroamericanos en EE. UU.) muestran un mayor riesgo de nefropatía crónica (cap. 107).[4]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la tripanosomiasis africana humana son diferentes en función del organismo etiológico. *T. b. gambiense* produce normalmente un cuadro más crónico, con una duración media estimada de 3 años. En comparación, la infección por *T. b. rhodesiense* progresa mucho más rápidamente, dando lugar a coma y muerte en cuestión de semanas o meses. Sin embargo, la infección por *T. b. gambiense* también puede provocar un declive rápido. Otras similitudes incluyen un estadio hemolinfático precoz (estadio I) y un estadio tardío caracterizado por un cuadro sobresaliente del SNC, con meningoencefalitis (estadio II).[5]

Enfermedad del sueño africana occidental

La infección comienza tras la picadura de una mosca infectada por *T. b. gambiense.* En el lugar de la inoculación puede desarrollarse un chancro tripanosómico doloroso, indurado y eritematoso entre 1 y 2 semanas después de la picadura, que se resuelve espontáneamente al cabo de varias semanas. El chancro puede ulcerarse en ocasiones. Sin embargo, estas características rara vez se observan en el momento de la presentación clínica y a veces se desconoce que se hayan producido al realizar la anamnesis; así pues, muchos pacientes desarrollan un cuadro diseminado sin tener conciencia de una infección localizada.

Es posible que el estadio hemolinfático, cuando los parásitos se diseminan a través del cuerpo, no se manifieste clínicamente hasta que hayan transcurrido semanas o meses tras la picadura inicial. Los síntomas típicos consisten en picos febriles intermitentes, acompañados ocasionalmente de cefaleas y malestar general. Estos síntomas pueden persistir durante semanas o meses por la naturaleza cíclica de la parasitemia y por la producción de anticuerpos contra diversos antígenos expresados secuencialmente por el parásito.

Las adenopatías (cap. 154) constituyen un signo frecuente en la enfermedad del sueño africana occidental. Mientras que las adenopatías regionales pueden desarrollarse después de la picadura inicial, las adenopatías generalizadas alrededor de la cabeza y el cuello suelen observarse cuando la enfermedad se cronifica. El aumento de tamaño de los ganglios linfáticos en el triángulo cervical posterior, conocido normalmente como signo de Winterbottom, es el signo clásico; no obstante, también pueden afectarse los ganglios cervicales y supraclaviculares. Los ganglios afectados representan adenopatías discretas, móviles y elásticas que no duelen a la palpación; con el tiempo pueden indurarse más debido a la fibrosis.

Otros síntomas mencionados son prurito, acompañado en ocasiones de exantema, artralgias, tumefacción periarticular, así como edema transitorio de las extremidades y la cara. Otros síntomas menos frecuentes pueden estar en consonancia con la disfunción neuroendocrina como pérdida de la libido e impotencia, amenorrea e infertilidad, alopecia y ginecomastia. Los signos de enfermedad consisten en hepatomegalia y esplenomegalia, disfunción cardíaca con taquicardia, anomalías electroencefalográficas como intervalos QTc prolongados y cambios de la repolarización y, menos frecuentemente, pericarditis o miocarditis. Puede observarse anemia hemolítica y trastornos de los resultados de las pruebas funcionales hepáticas.

Meses o incluso años después de la infección inicial se desarrolla el estadio II, el cual se caracteriza por cefaleas, somnolencia diurna y síntomas neuropsiquiátricos. Entre los primeros signos de afectación del SNC están los cambios conductuales, como irritabilidad, confusión, incapacidad para concentrarse y lasitud; también se ha descrito la aparición de psicosis. Los signos neurológicos son numerosos y abarcan una gran variedad de trastornos motores y sensitivos, como síntomas extrapiramidales, disestesias y deterioro visual. Los síntomas han dado a la infección su denominación común de enfermedad del sueño y se manifiestan con somnolencia diurna e irritabilidad nocturna. Las últimas fases de la enfermedad se caracterizan por edema cerebral y meningoencefalitis. Progresivamente, la pérdida de función neurológica puede conducir a parálisis. Los pacientes pueden fallecer por una neumonía por aspiración o por desnutrición; por lo demás, el coma conduce al fallecimiento del paciente en ausencia de tratamiento.

Enfermedad del sueño africana oriental

Comparada con la enfermedad del sueño gambiana, la enfermedad del sueño africana oriental tiene una progresión más rápida. La picadura infecciosa se asocia con más frecuencia al desarrollo de chancro, aunque en algunos estudios se reduce al 20% de los pacientes. Se necesita un período de incubación de días a semanas antes de que puedan demostrarse los signos o síntomas. Los primeros síntomas consisten en fiebre intensa

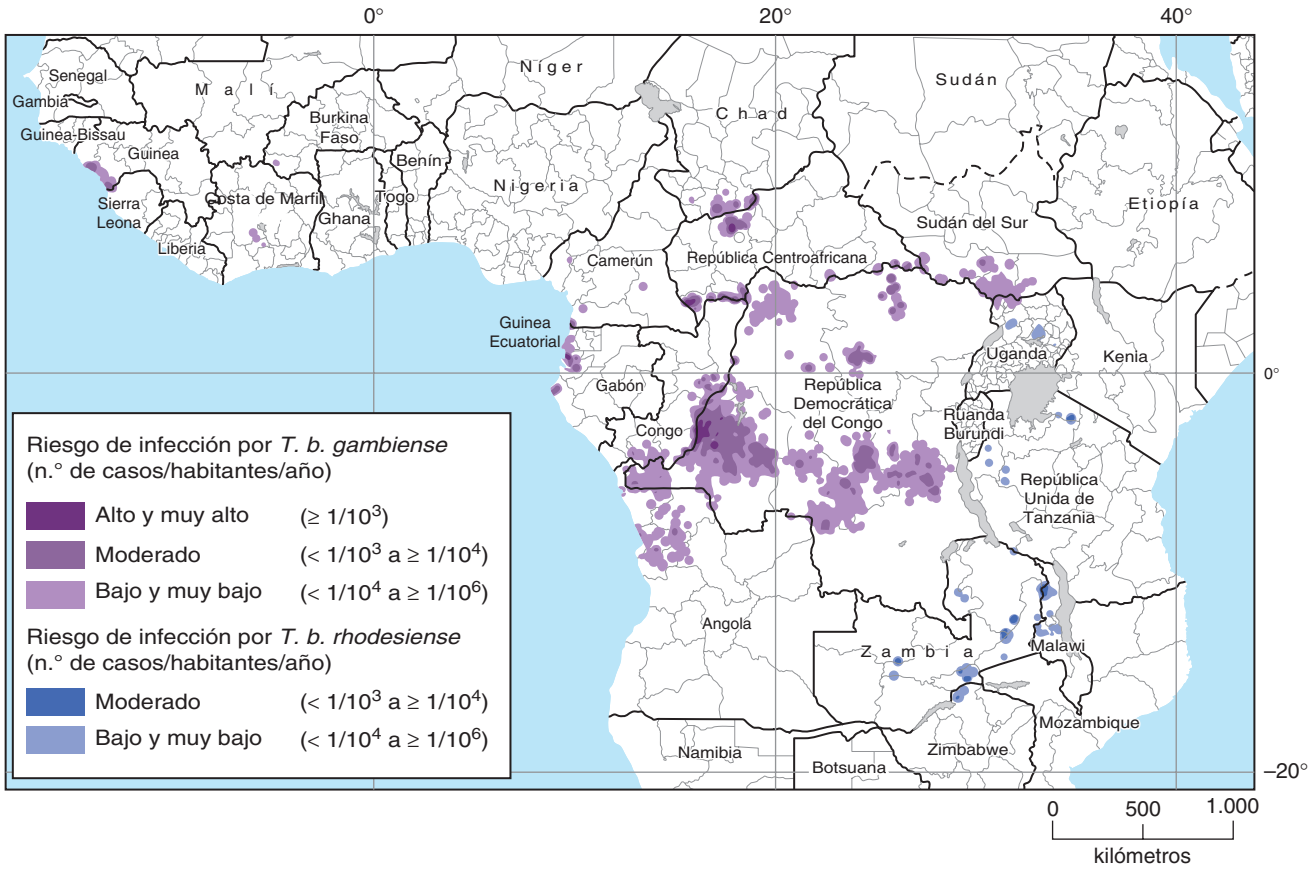

E-FIGURA 317-1. **Mapa de la tripanosomiasis africana humana.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

intermitente que puede parecerse a la observada en el paludismo. La linfoadenopatía cervical posterior no es tan habitual como en *T. b. gambiense.* Los cambios cutáneos son más notables y los exantemas en el estadio inicial son particularmente frecuentes en los expatriados con la infección. Además, las manifestaciones cardíacas son más frecuentes y de relevancia clínica; las taquicardias, las arritmias, las miocarditis y la insuficiencia cardíaca en ocasiones son lo suficientemente graves como para causar la muerte antes de que se desarrolle un cuadro grave del SNC. El cuadro del SNC se parece mucho al de la enfermedad del sueño africana occidental, pero suele comenzar antes y el ritmo del deterioro es más rápido. Las anomalías hematológicas consisten en anemia,[6] trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada. Sin tratamiento, la muerte puede sobrevenir en cuestión de semanas o meses.

DIAGNÓSTICO

Las pistas epidemiológicas y los signos clínicos pueden sugerir conjuntamente el diagnóstico de tripanosomiasis africana humana, pero el diagnóstico definitivo se fundamenta en la demostración del parásito. En las primeras fases de la enfermedad puede emplearse el microscopio óptico y la tinción de Giemsa para visualizar los parásitos sumamente móviles directamente de las muestras de líquido en fresco expresado desde los chancros o los aspirados de los ganglios linfáticos. Los frotis sanguíneos periféricos (fig. 317-1), como los frotis gruesos y finos teñidos con Giemsa, y los aspirados de la médula ósea también pueden mostrar el parásito, pero en especial en sangre durante el estadio I de la enfermedad, cuando la parasitemia es alta. El umbral para la visualización de los parásitos con el frotis grueso es aproximadamente de 5.000 parásitos/ml, con lo que la visualización directa es más común en la infección por *T. b. rhodesiense,* dado que la carga de parásitos es mayor. El análisis de sangre por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), si estuviera disponible, es más sensible que los frotis o el cultivo de sangre y ganglios linfáticos.[7]

También se dispone de pruebas serológicas para diagnosticar una infección por *T. b. gambiense.* La prueba de aglutinación en placa de *T. b. gambiense*, que se utiliza habitualmente en programas de cribado, posee una sensibilidad que está comprendida entre el 87 y el 98%, según cuál sea la población en estudio, con una especificidad que puede ser hasta del 95%. Las pruebas serológicas rápidas de infección con *T. b. gambiense* incluyen la de tripanosomiasis africana humana Sero-Strop (que hace uso de un método de tira reactiva) y la de tripanosomiasis africana humana Sero + K SeT (que utiliza un dispositivo de inmunocromatografía) para analizar la sangre o el plasma, respectivamente. No se dispone de pruebas serológicas para infección por *T. b. rhodesiense.*

También debe analizarse el líquido cefalorraquídeo (LCR) para determinar cuál es el tratamiento más adecuado. Las anomalías en el LCR incluyen una elevación de la presión de apertura, un aumento de los recuentos celulares y una elevación de los valores de proteínas totales, con un incremento de la inmunoglobulina M (IgM) policlonal. El estadio II de la enfermedad se define por la presencia de más de 5 leucocitos/μl, la de tripanosomas o unas proteínas totales elevadas (> 370 mg/l) en el LCR. La PCR o la prueba de aglutinación en látex para la IgM del LCR parecen prometedoras, pero no han demostrado ser superiores a la visualización directa o el cultivo.

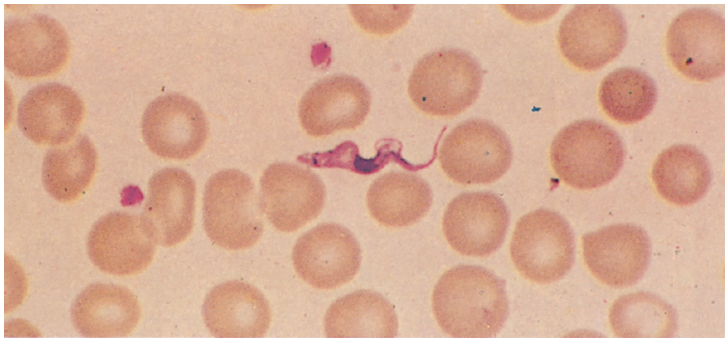

FIGURA 317-1. ***Trypanosoma rhodesiense*** **en sangre periférica. Posee un núcleo, un cinetoplasto posterior, una membrana ondulante y un flagelo (×1.500).**

TRATAMIENTO

Muy pocos han sido los fármacos disponibles para el tratamiento de la tripanosomiasis africana humana, y los utilizados habitualmente son bastante tóxicos (tabla 317-1). El tratamiento depende del microorganismo infeccioso y del estadio de la enfermedad. La distribución de fármacos se realiza a través de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Ginebra.

Para el estadio I de la infección por *T. b. gambiense,* el fármaco de elección es la pentamidina.[A1] El régimen estándar es la administración parenteral diaria durante 1 semana.

Para el estadio I de la infección por *T. b. rhodesiense* se administra suramina[8] mediante una infusión lenta periódica durante 3 semanas. Aunque los casos de anafilaxia son infrecuentes (aproximadamente 1:20.000 pacientes), se recomienda administrar una dosis de prueba antes de iniciar el tratamiento completo. Existen diferentes efectos secundarios, entre ellos la nefrotoxicidad, que obligan a una monitorización estrecha. Se recomienda realizar un análisis de orina antes de administrar cada dosis y la administración del fármaco debería interrumpirse en caso de que persista la proteinuria o se vean cilindros en el sedimento urinario.

Para el estadio II de *T. b. gambiense,* el tratamiento de elección es una combinación de nifurtimox y eflornitina.[A2] El nifurtimox se administra por vía oral, mientras que la eflornitina requiere una administración intravenosa frecuente. Para el estadio II de la infección por *T. b. rhodesiense,* el melarsoprol sigue siendo el único fármaco disponible; tiene una eficacia elevada, pero es impresionantemente tóxico y puede usarse para la enfermedad en estadio II de cualquier microorganismo. Aunque los efectos secundarios son numerosos, el más importante es una encefalopatía potencialmente mortal que puede desarrollarse a partir del arsénico (sumamente fatal) o como una reacción inflamatoria. La administración simultánea de corticoesteroides bajo una orientación experta ayuda a reducir el riesgo de encefalopatía y muerte sin comprometer la eficacia del melarsoprol. Los riesgos de encefalopatía pueden reducirse por medio de un incremento gradual en el primer ciclo de tratamiento entre 2 y 3,6 mg/kg en dosis divididas tres veces al día durante 3 días. Por desgracia, la resistencia al melarsoprol se encuentra extendida.[9]

Pocas opciones terapéuticas están disponibles para tratar la fase tardía de la tripanosomiasis africana. Sin embargo, el fexinidazol oral,[10] administrado una vez al día por vía oral, es eficaz y seguro para el tratamiento de la infección por *T. b. gambiense.*[A3] También es una opción para la enfermedad en los estadios I y II.[11]

TABLA 317-1 FÁRMACOS UTILIZADOS PARA TRATAR LA TRIPANOSOMIASIS AFRICANA HUMANA

FÁRMACO	CLASE	ESTADIO	VÍA	DOSIS DEL ADULTO	EFECTOS SECUNDARIOS
TRYPANOSOMA BRUCEI GAMBIENSE					
Pentamidina	Diamidina aromática	I	i.m. o i.v.	4 mg/kg al día durante 7 días	Dolor, síntomas digestivos, hipoglucemia o hiperglucemia, trastornos electrolíticos, leucopenia, trombocitopenia
Eflornitina	Inhibidor de la ornitina carboxilasa	II	i.v.	100 mg/kg cada 6 h durante 14 días	Síntomas digestivos, toxicidad de la médula ósea, convulsiones
Eflornitina más nifurtimox				Nifurtimox, 15 mg/kg al día por vía oral en 3 dosis × 10 días; eflornitina, 400 mg/kg al día por vía intravenosa en dos infusiones de 2 h (cada dosis diluida en 250 ml de agua para inyección) × 7 días	
TRYPANOSOMA BRUCEI RHODESIENSE					
Suramina	Derivado naftilamínico polisulfonado de la urea	I	i.v.	1 g i.v. los días 1, 3, 7, 14 y 21 (después de una dosis de prueba de 100-200 mg)	Anafilaxia, nefrotoxicidad, fiebre, exantema, prurito, artralgias, neuropatía periférica reversible y toxicidad de la médula ósea
Melarsoprol	Arsénico trivalente	II	i.v.	1,2 mg/kg cada 8 h durante 3 días consecutivos cada semana durante 3 semanas (dosis máxima diaria de 180 mg)	Síndromes encefalopáticos, neuropatía periférica, parálisis, arritmias cardíacas, síntomas digestivos, exantema, prurito, tromboflebitis. La resistencia al melarsoprol es también un problema

i.m., intramuscular; i.v., intravenosa.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Pays E, Nolan DP. Genetic and immunological basis of human African trypanosomiasis. *Curr Opin Immunol*. 2021;72:13-20.
2. Bottieau E, Clerinx J. Human African trypanosomiasis: progress and stagnation. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:61-77.
3. Franco JR, Cecchi G, Priotto G, et al. Human African trypanosomiasis cases diagnosed in non-endemic countries (2011-2020). *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16:e0010885.
4. Friedman DJ, Pollak MR. APOL1 nephropathy: from genetics to clinical applications. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16:294-303.
5. Kennedy PGE. Update on human African trypanosomiasis (sleeping sickness). *J Neurol*. 2019;266:2334-7.
6. Stijlemans B, De Baetselier P, Magez A, et al. African trypanosomias—associated anemia: the contribution of the interplay between parasites and the mononuclear phagocyte system. *Front Immunol*. 2018;9:1-15.
7. Ngay Lukusa I, Van Reet N, Mumba, Ngoyi D, et al. Trypanosome SL-RNA detection in blood and cerebrospinal fluid to demonstrate active gambiense human African trypanosomiasis infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15:e0009739.
8. Wiedemar N, Hauser DA, Mäser P. 100 years of suramin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64:1-14.
9. Fairlamb AH, Horn D. Melarsoprol resistance in African trypanosomiasis. *Trends Parasitol*. 2018;34:481-92.
10. De Rycker M, Wyllie S, Horn D, et al. Anti-trypanosomatid drug discovery: progress and challenges. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21:35-50.
11. Lindner AK, Lejon V, Chappuis F, et al. New WHO guidelines for treatment of gambiense human African trypanosomiasis including fexinidazole: substantial changes for clinical practice. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:e38-46.
12. Hasker E, Hope A, Bottieau E. Gambiense human African trypanosomiasis: the bumpy road to elimination. *Curr Opin Infect Dis*. 2022;35:384-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PREVENCIÓN

No se dispone de ninguna vacuna contra la tripanosomiasis africana humana. Los pilares de la prevención consisten en la detección de los casos activos con un tratamiento precoz y el control del vector.[12] Dada la naturaleza de cada infección, la vigilancia de los casos activos es más idónea para la infección por *T. b. gambiense,* pero el control del vector es más eficaz para la prevención de la infección por *T. b. rhodesiense.* El objetivo de la detección de los casos activos es identificar a los individuos infectados que pueden seguir estando en un estadio asintomático o en estadios iniciales. Este planteamiento, que es más idóneo para la infección por *T. b. gambiense,* consiste típicamente en un cribado de adenopatías seguido de pruebas serológicas. Si los resultados son positivos para ambos, el paciente debería someterse a una evaluación adicional con aspirado de los ganglios linfáticos y pruebas sanguíneas. Si la PCR es positiva o se encuentran tripanosomas, el paciente debería recibir tratamiento.

Entre las medidas para controlar el vector están las trampas para las moscas tsé-tsé y las mosquiteras impregnadas de insecticida; los lugareños pueden mantener fácilmente las trampas, mientras que las mosquiteras requieren nuevas impregnaciones con regularidad, por lo que su mantenimiento y sus costes son más altos. La pulverización en masa no se utiliza de forma sistemática, pero la pulverización aérea o terrestre, junto con la interrupción del hábitat del reservorio animal puede ser el método más eficaz para lograr controlar rápidamente al vector durante una epidemia.

Las personas que viajan a zonas endémicas deben conocer la posibilidad de esta enfermedad y usar las medidas de protección básicas. Se pondrán prendas de vestir protectoras, al menos con un grosor medio; los colores neutros son los más eficaces, ya que las moscas son atraídas por los tonos brillantes y oscuros. Las moscas tsé-tsé también son atraídas por los vehículos en movimiento, pero descansan en la sombra o los arbustos. La utilización de repelentes de insectos es una medida prudente para otras enfermedades transmitidas por vectores que pueden ser endémicas en dichas zonas, pero no se ha demostrado que reduzca el riesgo de picaduras por la mosca tsé-tsé. No existe ninguna quimioprofilaxis recomendada para los viajeros.

PRONÓSTICO

La enfermedad en el estadio I puede tratarse y curarse. En el estadio II es uniformemente fatal si no se trata, si bien el 95%, aproximadamente, de los pacientes tratados pueden curarse en caso de enfermedad en estadio tardío, en general con una resolución de los síntomas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Pohlig G, Bernhard SC, Blum J, et al. Efficacy and safety of pafuramidine versus pentamidine maleate for treatment of first stage sleeping sickness in a randomized, comparator-controlled, international phase 3 clinical trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10:1-17.

A2. Kansiime F, Adibaku S, Wamboga C, et al. A multicentre, randomised, non-inferiority clinical trial comparing a nifurtimox-eflornithine combination to standard eflornithine monotherapy for late stage Trypanosoma brucei gambiense human African trypanosomiasis in Uganda. *Parasit Vectors*. 2018;11:1-11.

A3. Mesu VKBK, Kalonji WM, Bardonneau C, et al. Oral fexinidazole for late-stage African Trypanasoma brucei gambiense trypanasomiasis: a pivotal multicentre, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391:144-54.

318 ENFERMEDAD DE CHAGAS

LOUIS V. KIRCHHOFF

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La enfermedad de Chagas, o tripanosomiasis americana, está causada por el parásito protozoario *Trypanosoma cruzi*. Los términos *enfermedad de Chagas, tripanosomiasis americana* e *infección por T. cruzi* son sinónimos.

Organismo patógeno

Varias docenas de especies están incluidas en el género *Trypanosoma,* pero únicamente el tripanosoma africano *Trypanosoma brucei* (subespecies *T. b. gambiense* [África occidental] y *T. b. rhodesiense* [África oriental]) (cap. 317) y el tripanosoma americano *T. cruzi* provocan enfermedad en los seres humanos.

EPIDEMIOLOGÍA

Epizootiología de *T. cruzi*

Muchas especies de insectos triatominos, llamados también chinches besuconas, actúan como vectores del *T. cruzi,* y numerosas especies de mamíferos salvajes y domésticos, así como los seres humanos, están implicadas en el ciclo vital complejo de este organismo. Los vectores triatominos que transmiten *T. cruzi* se encuentran en el continente americano, desde el sur de Argentina hasta la mitad sur de EE. UU. Se ha aislado el parásito a partir de más de 100 especies de mamíferos domésticos y salvajes, los cuales, en su mayoría, se infectan cuando se alimentan de vectores infectados o por transmisión congénita. Los armadillos, los roedores salvajes, los mapaches y las zarigüeyas suelen ser los mamíferos salvajes que actúan de reservorios con más frecuencia, y tanto estas especies como otras que albergan *T. cruzi,* pueden detectarse en zonas del sur y el sudoeste de EE. UU.

Lo habitual es que los seres humanos adquieran la infección por *T. cruzi,* que dura toda la vida, cuando habitan en casas ubicadas en áreas zoonóticas en las que el ciclo silvestre de la transmisión sea activo. El proceso comienza cuando las especies que actúan de vectores, que son capaces de adaptarse a vivir en lugares de residencia de seres humanos, edifican sus nichos en casas de madera, barro y piedra que son típicas en muchas regiones endémicas. Estos vectores pasan a ser inquilinos habituales y comienzan a alimentarse de sangre, habitualmente por la noche, de los seres humanos que habitan en los lugares que ellos han invadido, así como de los animales domésticos que duermen allí, en particular de los perros.[1] Así pues, la enfermedad de Chagas es, sobre todo, un problema de salud pública entre las personas pobres que viven en áreas rurales.

Enfermedad de Chagas endémica

La enfermedad de Chagas es una zoonosis que es endémica en México y en todos los países de América Central y del Sur, pero no lo es en las islas del Caribe. En el año 2018, la Organización Panamericana de la Salud calculó que, en 21 países endémicos, 6-8 millones de personas están infectadas de forma crónica por *T. cruzi,* con 28.000 casos nuevos cada año, y que anualmente la mortalidad de la enfermedad de Chagas puede llegar hasta los 12.000 casos.[2] Desde el año 1991, un programa de control internacional de vectores en los países del Sur de Sudamérica (Chile, Argentina, Paraguay, Brasil, Bolivia y Uruguay) ha logrado una disminución notable de la transmisión vectorial de *T. cruzi* gracias a una mejoría de la vivienda, de la educación de las personas con riesgo de adquirir la infección y de la pulverización con insecticidas.[3] Las reducciones sustanciales en las tasas de prevalencia en los niños en edad escolar y en los donantes de sangre constituyen una prueba clara del éxito del programa. En los años 1997, 1999 y 2006, respectivamente, se certificó la ausencia de transmisión por vectores en Uruguay, Chile y Brasil. También se ha logrado una reducción notable de la transmisión en Argentina. Se han iniciado programas similares en América Central y en los países andinos. Paralelamente a los programas de control de vectores, se ha implantado el cribado de donantes en casi toda el área endémica.

Enfermedad de Chagas en EE. UU.

El ciclo silvestre de *T. cruzi* existe en gran parte de las regiones del sur y el sudoeste de EE. UU., pero solo se han declarado siete casos de enfermedad de Chagas aguda autóctona (la enfermedad se propagó a partir de un individuo y fue adquirida por otro individuo en el mismo lugar): cuatro en Texas y uno en Tennessee, otro en Luisiana y otro en California. Por otro lado, en los primeros 4 años de cribado de donantes de sangre en EE. UU., que comenzó en enero de 2007, solo se identificaron 16 donantes infectados por *T. cruzi,* todos los cuales aparentemente habían adquirido la infección de forma autóctona, aproximadamente en 29 millones de unidades. Solo se han notificado dos casos de infección aguda por *T. cruzi* en turistas que regresaban a EE. UU., pero se han registrado tres casos de este tipo en Europa, así como uno en Canadá. Por tanto, la enfermedad de Chagas aguda es extremadamente rara en EE. UU. y no hay indicios de que su incidencia esté aumentando.

Un cálculo reciente cifra en 240.000-350.000[4] las personas infectadas por *T. cruzi* que actualmente viven en EE. UU., incluyendo aproximadamente 40.000 mujeres en edad fértil.[5] Desde que comenzó a practicarse el cribado de donantes de sangre en EE. UU. en 2007 se han analizado más de 100 millones de unidades y se han identificado varios miles de donantes infectados por *T. cruzi* a los cuales se les ha impedido seguir donando. La tasa confirmada de infección por *T. cruzi* en los donantes es de aproximadamente 1 por cada 13.300. Con la finalidad de disminuir los ingentes gastos que conlleva un cribado universal (entre 100 y 200 millones de dólares estadounidenses anuales), se ha puesto en práctica un protocolo de cribado selectivo aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. basado en los resultados previamente negativos de la prueba.

En Europa, la infección se observa principalmente en migrantes procedentes de Latinoamérica y que residen en España, Italia, Francia, Reino Unido y Suiza. La

seroprevalencia acumulada entre estos migrantes es de alrededor del 4%, con una seroprevalencia del 18% entre migrantes procedentes de Bolivia. En EE. UU., el trasplante de órganos procedentes de tres personas con infección por *T. cruzi* no diagnosticada provocó la aparición de enfermedad de Chagas en cinco receptores, uno de los cuales falleció como consecuencia de la infección. Hasta la fecha se han notificado dos casos de transmisión congénita de *T. cruzi*. Una estimación razonable del número de niños nacidos en EE. UU. al año con enfermedad de Chagas congénita oscila entre 63 y 315. La mayoría de los bebés con enfermedad de Chagas congénita son asintomáticos, y el conocimiento limitado sobre la enfermedad de Chagas congénita conduce a una infranotificación.

BIOPATOLOGÍA

Los vectores de *T. cruzi* se infectan al ingerir la sangre de los mamíferos portadores de parásitos en su torrente sanguíneo. A continuación, los parásitos se multiplican en el intestino de los insectos y finalmente son eliminados en las heces del vector. La transmisión a un nuevo huésped mamífero se produce cuando las heces del vector cargadas de parásitos entran en contacto con las mucosas de la boca o la nariz, las conjuntivas o grietas de la piel. Los parásitos contaminantes penetran en las células locales y se multiplican intracelularmente; como las células parasitadas se rompen, son liberados hacia los vasos linfáticos y hacia el torrente sanguíneo. Los organismos circulantes penetran en el interior de células nuevas en focos situados a distancia y mantienen un proceso sin fin de multiplicación asincrónica. El ciclo vital se completa cuando los parásitos son chupados en los festines de sangre de los vectores.[6] Además de la transmisión a través de vectores, *T. cruzi* puede transmitirse a través de la sangre o de órganos donados por personas infectadas, mediante la transmisión desde la madre a su hijo,[7] por el consumo de alimentos o bebidas contaminadas[8,9] y por accidentes en el laboratorio.

En la enfermedad de Chagas aguda puede aparecer una lesión inflamatoria, denominada chagoma, en el lugar de entrada de los parásitos. Los cambios histológicos locales consisten en parasitismo intracelular del músculo y de otros tejidos subcutáneos, infiltración linfocítica, edema intersticial e hiperplasia de los ganglios linfáticos que drenan la zona. A medida que los parásitos se diseminan sistémicamente a través de los vasos linfáticos y del torrente sanguíneo, los tejidos que más intensamente se ven invadidos por los parásitos son los músculos, incluido el miocardio, pero los organismos pueden invadir prácticamente cualquier tejido. Puede desarrollarse miocarditis en relación con áreas focales de miocardiocitos infectados, inflamación y necrosis. Los seudoquistes característicos que se observan en los cortes de tejidos infectados por *T. cruzi* en realidad son células del huésped rellenas de formas multiplicadoras del parásito (fig. 318-1). En algunos pacientes pueden observarse parásitos en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

El órgano que más frecuentemente se afecta en la enfermedad de Chagas crónica es el corazón. Los corazones obtenidos en las autopsias de pacientes que fallecieron de miocardiopatía de Chagas suelen mostrar un aspecto global de hipertrofia biventricular y adelgazamiento de las paredes ventriculares (e-fig. 318-1). Suele ser típica la presencia de trombos murales, así como de un aneurisma apical del ventrículo izquierdo en los casos con enfermedad avanzada. A nivel celular, el proceso que subyace en estas anomalías anatomopatológicas macroscópicas es una inflamación crónica con infiltrado de mononucleares, fibrosis intersticial difusa y atrofia de las células miocárdicas. La inflamación crónica afecta también al sistema de conducción y provoca una serie de trastornos del ritmo, como bradiarritmias auriculares y fibrilación auricular; contracciones ventriculares prematuras; bloqueo fascicular anterior izquierdo; bloqueos de rama, sobre todo de la rama derecha; taquicardia ventricular, y bloqueo auriculoventricular de tercer grado. Los parásitos rara vez se observan en los tejidos afectados mediante métodos histológicos convencionales, pero en varios estudios en los que se aplicaba la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se observó una correlación entre la intensidad de la inflamación y la presencia de parásitos. Las pruebas acumuladas hasta la fecha apoyan el hecho de que la base de la patogenia en los pacientes con infección crónica por *T. cruzi* es la persistencia de los parásitos y la inflamación crónica resultante en los tejidos afectados, en lugar de los mecanismos autoinmunitarios.

La enfermedad de Chagas del tubo digestivo puede provocar una dilatación e hipertrofia llamativas del esófago o el colon. En el examen con microscopio óptico de los tejidos afectados se observan lesiones inflamatorias focales con infiltrados linfocíticos. Está disminuido el número de neuronas en el plexo mientérico, aparte de la presencia de fibrosis periganglionar e intraganglionar con proliferación de células de Schwann y linfocitosis. En la mayoría de los pacientes, las consecuencias clínicas de esta desnervación parasimpática se limitan al esófago o al colon (o a ambos), aunque también pueden afectarse los uréteres, el árbol biliar y otras vísceras huecas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Enfermedad de Chagas aguda

La enfermedad de Chagas aguda suele ser una enfermedad de los niños, si bien puede afectar a personas de cualquier edad. Los síntomas suelen ser leves e inespecíficos (tabla 318-1).[10] Puede aparecer un chagoma con linfoadenopatía local cuando el parásito accede al interior del organismo a través de una grieta de la piel o por el foco de punción del vector. El signo de Romaña, que es el hallazgo clásico en la enfermedad de Chagas aguda, consiste en la presencia de edema indoloro de los tejidos palpebrales y perioculares, y puede aparecer cuando la conjuntiva es la puerta de entrada. Estos signos locales iniciales pueden seguirse de fiebre, malestar general, anorexia, y edema de la cara y de las extremidades inferiores. También puede haber linfoadenopatía generalizada y hepatoesplenomegalia. Puede desarrollarse una miocarditis grave e incluso mortal. La meningoencefalitis es una complicación rara. En los pacientes no tratados, el cuadro agudo se resuelve espontáneamente a lo largo de 6-8 semanas mientras el paciente entra en la fase indeterminada de la enfermedad de Chagas, que se caracteriza por parasitemia no evidente, ausencia de signos y síntomas, y anticuerpos específicos contra *T. cruzi* detectables.

Cardiopatía crónica

Solo el 10-30% de las personas infectadas crónicamente por *T. cruzi* presentan síntomas o signos clínicos, que pueden desarrollarse de forma insidiosa durante años y a menudo décadas después de la infección inicial. La cardiopatía chagásica suele manifestarse como alteraciones del ritmo, miocardiopatía con insuficiencia cardíaca y tromboembolia.[11,12] Los mareos, síncopes e incluso convulsiones pueden ser consecuencia de una amplia

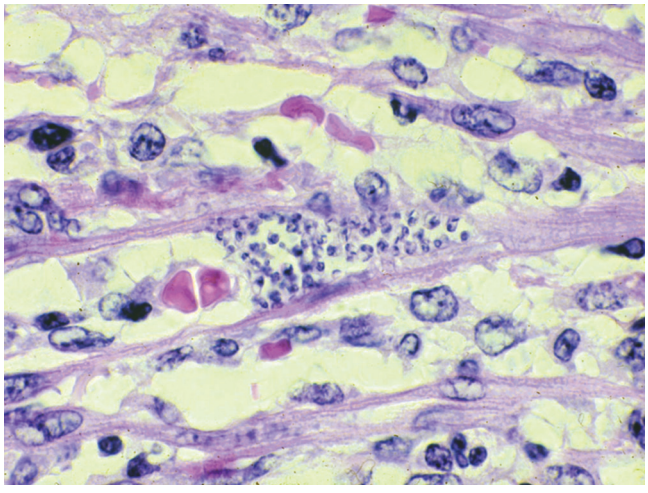

FIGURA 318-1. ***Trypanosoma cruzi*** **en el músculo cardíaco de un niño que falleció de una miocarditis de Chagas aguda.** Miocito infectado con varias docenas de amastigotos de *T. cruzi* en el centro del campo (tinción de hematoxilina-eosina, ×900).

TABLA 318-1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS

FASE O FORMA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	DIAGNÓSTICO	ÉXITO DEL TRATAMIENTO
Infección aguda	Síntomas leves, habitualmente inespecíficos	Preparación sanguínea en fresco o PCR	80-100%
Infección congénita	Asintomática o síntomas leves e inespecíficos	Preparación sanguínea en fresco o PCR	80-100%
Infección crónica	Asintomática, sin cambios en el ECG	Serología positiva	Beneficios no establecidos
Miocardiopatía	Arritmias, síncope, disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca, anomalías de conducción en el ECG	Serología positiva	Beneficios no establecidos
Gastrointestinal	Dilatación de esófago, colon o ambos	Serología positiva	Beneficios no establecidos
Reactivación en huéspedes inmunodeprimidos	Miocarditis aguda; abscesos en el SNC, chagomas cutáneos	Preparación sanguínea en fresco o PCR	Supresión de síntomas agudos y parasitemia, pero beneficios a largo plazo poco claros

ECG, electrocardiograma; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SNC, sistema nervioso central.
Adaptado de Bern C. Chagas disease. *N Engl J Med.* 2015;373:456-466.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



E-FIGURA 318-1. Radiografía de tórax de un paciente originario de Bolivia con infección crónica por *Trypanosoma cruzi*, trastornos del ritmo y miocardiopatía. Pueden apreciarse los cables del marcapasos en la zona del ventrículo izquierdo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

variedad de arritmias. La miocardiopatía da lugar a menudo a insuficiencia biventricular, y en las fases avanzadas de la enfermedad puede predominar una insuficiencia cardíaca de las cavidades derechas. La enfermedad de Chagas crónica es un factor de riesgo independiente de accidente cerebrovascular.[13]

Enfermedad gastrointestinal crónica (megaesófago y megacolon)

En los pacientes con megaesófago, los síntomas son parecidos a los de la acalasia idiopática (cap. 124), y pueden consistir en tos, disfagia, odinofagia y regurgitación. En las fases avanzadas de la disfunción esofágica, algunos pacientes desarrollan hipersalivación y la hipertrofia consiguiente de las glándulas salivales. Los pacientes pueden aspirar, especialmente durante el sueño, y cuando no reciben tratamiento para la enfermedad son frecuentes los episodios repetidos de neumonitis por aspiración. La pérdida de peso e incluso la caquexia pueden producirse con un megaesófago grave.

Los individuos con megacolon chagásico padecen dolores abdominales intermitentes y estreñimiento crónico, a veces con varias semanas entre una deposición y otra. En raras ocasiones, una obstrucción aguda, en ocasiones por un vólvulo, puede provocar perforación intestinal y sepsis.

Inmunodepresión y trasplante

Cuando los portadores crónicos de *T. cruzi* sufren una inmunodepresión, la infección puede reactivarse, a veces con una intensidad que es más grave que la enfermedad de Chagas aguda en las personas inmunocompetentes. La reactivación puede producirse tras un trasplante renal, pero la enfermedad de Chagas no es una contraindicación para el trasplante de riñón. En los pacientes infectados por *T. cruzi* que se someten a trasplante debe monitorizarse la aparición de signos y síntomas de enfermedad de Chagas aguda, incluida una evaluación neurológica detallada, y pruebas parasitológicas.

La reactivación de la infección por *T. cruzi* puede producirse también en personas coinfectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o inmunodeprimidas por otro motivo. Aunque el riesgo es bajo, todos los pacientes de este tipo con riesgo geográfico o materno deben someterse a pruebas de detección de la infección por *T. cruzi*.[14] La carga viral del VIH puede aumentar en el contexto de una enfermedad de Chagas aguda reactivada.[15]

DIAGNÓSTICO

Enfermedad de Chagas aguda

El primer paso para considerar el diagnóstico de enfermedad de Chagas aguda es establecer que una persona está en situación de riesgo para infectarse por *T. cruzi*. Entre los factores de riesgo están la residencia reciente en una zona endémica o el haberse sometido a una transfusión sanguínea, ser hijo de una madre con riesgo geográfico o asociado a transfusión en el caso de los recién nacidos, o un accidente de laboratorio durante la manipulación de estos parásitos.

El diagnóstico definitivo de la enfermedad de Chagas aguda requiere la detección de parásitos. Los ensayos de PCR son el método más sensible,[16] pero a menudo no están fácilmente disponibles. Los parásitos pueden verse a menudo en preparaciones húmedas de sangre anticoagulada, en una capa leucocítica o en frotis de sangre teñidos con Giemsa. Además, en los pacientes inmunodeprimidos, a veces pueden detectarse los parásitos en los aspirados de los ganglios linfáticos, las muestras de biopsia de las lesiones cutáneas, de la médula ósea, del tejido endomiocárdico, del LCR y del líquido pericárdico.

Enfermedad de Chagas crónica

La infección crónica por *T. cruzi* suele diagnosticarse mediante la detección de anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) que se unen específicamente a los antígenos parasitarios al menos en dos pruebas serológicas diferentes (inmunoensayo enzimático, inmunofluorescencia indirecta y quimioluminiscencia),[17] y rara vez es necesario aislar el organismo. En la enfermedad de Chagas crónica, la sensibilidad de los ensayos de PCR ha oscilado entre el 44,7 y el 100%, pero ha sido superior al 90% en la mayoría de los estudios. Por lo general, se acepta que el grado de sensibilidad de estos análisis no es lo suficientemente alto para justificar su uso como prueba de confirmación de las muestras clínicas o de los donantes serológicamente positivas. Por el contrario, los análisis de PCR pueden ser útiles en personas con resultados serológicos limítrofes, en los pacientes en los que se sospecha una enfermedad aguda o congénita, pero en los que no se detectan los parásitos microscópicamente, y en los pacientes infectados que han recibido un tratamiento específico. En todas estas personas, sin embargo, la sensibilidad menos que óptima de la PCR significa que los resultados positivos pueden tomarse como verdaderamente indicativos de infección, pero un resultado negativo no excluye la infección.

TRATAMIENTO

Fármacos antiparasitarios

Los dos fármacos actualmente disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Chagas (benznidazol y nifurtimox) tienen un beneficio limitado (cap. 315). El tratamiento está indicado en todos los pacientes con infecciones agudas o congénitas, así como en los niños hasta de 18 años con una infección crónica. Por extensión, sería razonable tratar a cualquier individuo de 18 años o más que haya adquirido una infección por *T. cruzi* en los 17 años precedentes. La mayoría de los expertos en países endémicos consideran que el benznidazol es el fármaco de elección.

El benznidazol (a razón de 5 mg/kg diarios durante 60 días) es eficaz en adultos y puede curar a más del 90% de los bebés con infección congénita a razón de 5-10 mg/kg diarios durante 60 días.[18] Los posibles efectos secundarios son erupción cutánea, neuropatía periférica y granulocitopenia.

En pacientes con enfermedad de Chagas aguda, el nifurtimox (8-10 mg/kg de peso corporal al día en adultos, 12,5-15 mg/kg/día en adolescentes y 15-20 mg/kg/día en niños) en cuatro dosis divididas durante 90-120 días reduce los síntomas y disminuye las tasas de mortalidad, con una tasa de curación parasitológica aproximadamente del 70%. Por desgracia, las tasas de curación pueden ser inferiores al 10% en adultos con infección crónica de larga duración por *T. cruzi*. Entre las desventajas del nifurtimox están la duración prolongada del tratamiento y la aparición de efectos secundarios frecuentes, como anorexia, náuseas, vómitos, pérdida de peso y dolor abdominal. Los pacientes tratados con este fármaco pueden padecer además síntomas neurológicos, como insomnio, intranquilidad, fasciculaciones, parestesias, polineuritis e incluso convulsiones. En 2020, la FDA aprobó el nifurtimox para el tratamiento de la enfermedad de Chagas en pacientes pediátricos (desde el nacimiento hasta menos de 18 años).

Se ha alcanzado un amplio consenso de que a las personas con una infección sintomática avanzada por *T. cruzi* no se les debería administrar un tratamiento específico. La cuestión permanente es si debería tratarse a los adultos con infecciones en fase indeterminada de larga duración, que constituyen, con mucho, el grupo más amplio de personas infectadas por *T. cruzi*. En dos estudios de pacientes asintomáticos positivos a la PCR, el tratamiento con benznidazol durante 1 año suprimió las parasitemias y dio lugar a una PCR negativa en el 90% de los pacientes tratados.[A1] Se observó una supresión similar en otro estudio en el que adultos con enfermedad de Chagas indeterminada fueron tratados con 300 mg diarios durante 4 semanas, y no se evidenciaron más ventajas con 8 semanas de terapia.[A2] Sin embargo, ni en estos ni en otros estudios anteriores existen pruebas claras de que la supresión de las parasitemias retrase la aparición de los síntomas, ralentice la progresión de la enfermedad o reduzca la mortalidad.[A3]

Basándose en los datos disponibles, las personas que hayan nacido o vivido en zonas endémicas de México, América Central y América del Sur deben someterse a un cribado serológico.[19] Las mujeres que presenten pruebas con resultado positivo, pero que no estén embarazadas, deben recibir tratamiento con un ciclo completo de benznidazol, con objeto de reducir la tasa de transmisión congénita a los bebés que puedan tener, incluso años más tarde.

Tratamiento de la enfermedad de Chagas sintomática

Los pacientes en los que se haya diagnosticado recientemente una infección por *T. cruzi* con enfermedad cardíaca o gastrointestinal sintomática deben ser remitidos a los especialistas adecuados (fig. 318-2). El tratamiento de los síntomas de los pacientes con miocardiopatía (cap. 47), insuficiencia cardíaca (cap. 46) y arritmias (caps. 51 a 53) de la enfermedad de Chagas aguda y crónica (cap. 47) es similar al manejo de estos síntomas en pacientes con otras causas.[20] Algunos datos son indicativos de que el carvedilol (ajuste ascendente de la dosis hasta 25 mg dos veces al día) puede reducir la mortalidad en la miocardiopatía de Chagas.[A4] En pacientes con bradiarritmias resultan útiles los marcapasos. La ablación combinada con catéter endocárdico y epicárdico puede reducir significativamente las arritmias ventriculares,[A5] pero la utilidad de los desfibriladores cardioversores implantables en pacientes con taquicardia ventricular recurrente no se ha establecido claramente.[21]

El trasplante cardíaco (cap. 46) es una alternativa en los pacientes con cardiopatía de Chagas terminal y varios cientos de estos pacientes se han sometido a este procedimiento en Argentina, Brasil y EE. UU. Al igual que en otros pacientes inmunodeprimidos infectados por *T. cruzi*, la reactivación es un riesgo, si bien puede controlarse con protocolos de tratamiento convencional.[22] Se está evaluando la utilidad y los efectos secundarios de la profilaxis para la reactivación con benznidazol en pacientes infectados por *T. cruzi* después del trasplante cardíaco. La supervivencia a largo plazo de los pacientes con enfermedad de Chagas con trasplantes cardíacos parece ser más larga que en los que se someten a un trasplante cardíaco por otros motivos, probablemente porque las lesiones de la enfermedad asociada a *T. cruzi* afectan principalmente al corazón.

El megaesófago de la enfermedad de Chagas debe tratarse de manera similar a la acalasia idiopática (cap. 124), la cual suele responder a dilatación con balón del esfínter esofágico inferior cuando los síntomas son leves. En los pacientes que no responden a dilataciones con balón repetidas puede ser necesaria una miotomía endoscópica peroral.[23]

El megacolon de la enfermedad de Chagas en su fase inicial puede tratarse con dietas ricas en fibra, y en ocasiones con laxantes o enemas. Las impactaciones fecales pueden requerir realizar desimpactaciones manuales, mientras que el megacolon tóxico requiere cirugía. En los pacientes con megacolon avanzado puede desarrollarse un vólvulo (cap. 128) cuando el colon sigmoide hipertrofiado y alargado gira y se pliega sobre sí mismo; el vólvulo da lugar a una miríada de síntomas y en muchas ocasiones obliga a practicar una cirugía urgente. Aunque los síntomas asociados al vólvulo se resuelvan espontáneamente sin cirugía, a la larga suele ser preciso practicar alguna cirugía, porque el vólvulo tiende a recidivar. Varios procedimientos quirúrgicos para tratar el megacolon de Chagas avanzado requieren la resección del sigmoide y la extirpación de parte del recto.

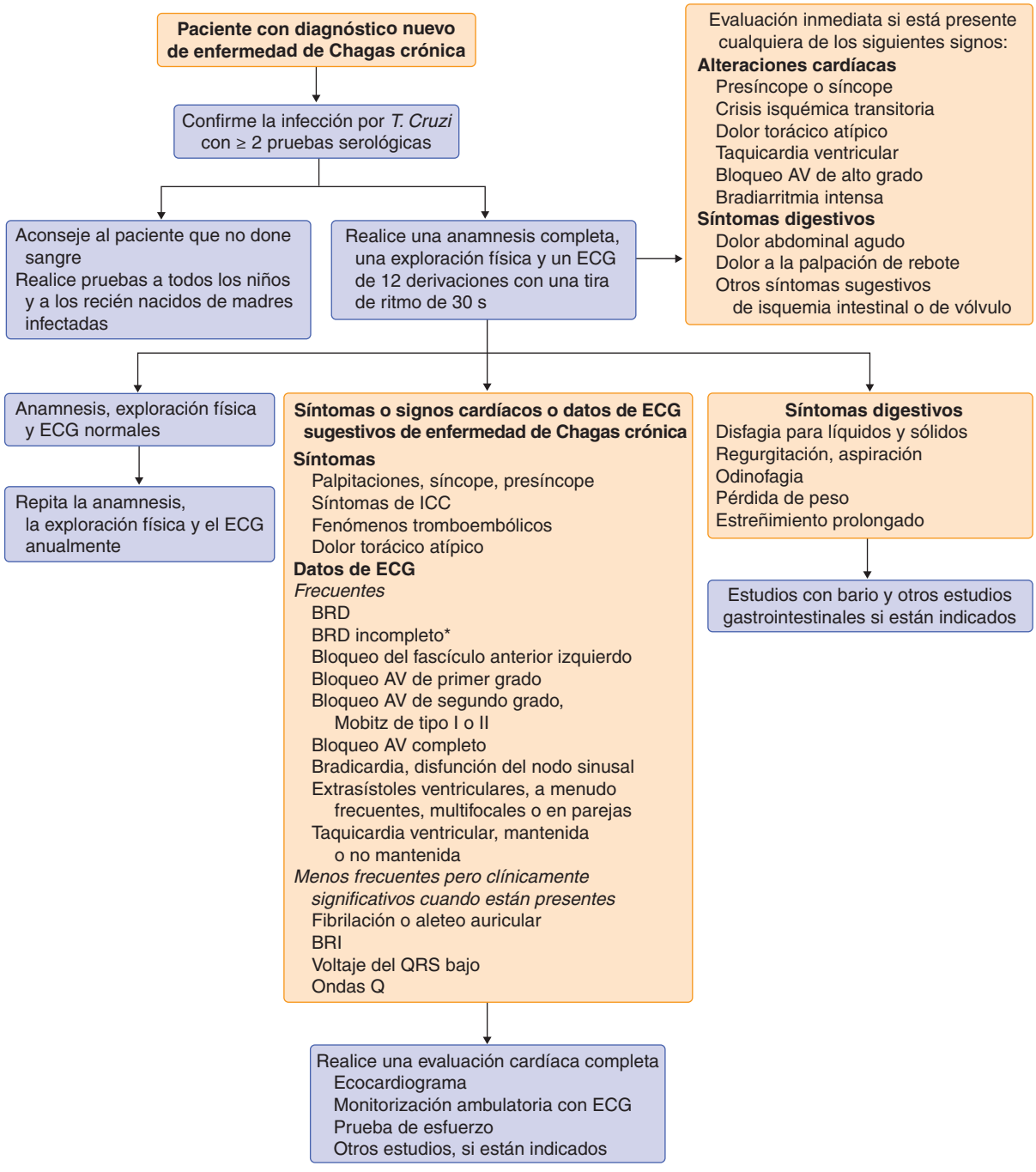

FIGURA 318-2. **Algoritmo para el estudio de base de un paciente con un diagnóstico nuevo de infección crónica por *Trypanosoma cruzi*.** *Intervalo QRS de 0,10 a 0,11 s en adultos. Criterios basados en el *Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings* con modificaciones de Maguire et al. Pueden requerirse criterios diferentes para los ECG en niños. AV, auriculoventricular; BRD, bloqueo de rama derecha; BRI, bloqueo de rama izquierda; ECG, electrocardiograma; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva. (Tomado de Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA*. 2007;298:2171-2181.)

PREVENCIÓN

La reducción del contacto de los seres humanos con los vectores triatominos mediante la educación de las personas de riesgo, las mejoras en los lugares de residencia y la pulverización de insecticidas residuales (que matan a los insectos que se posan o se arrastran sobre las superficies) en los países endémicos ha disminuido o eliminado los vectores de la transmisión de *T. cruzi* en una parte importante del ámbito endémico y es de esperar que sigan produciéndose progresos. El cribado serológico de la sangre de los donantes ha eliminado prácticamente la transmisión del parásito asociada a transfusiones en las zonas más endémicas. Los brotes de enfermedad de Chagas aguda a través de la transmisión oral pueden evitarse poniendo en práctica estándares de seguridad alimentaria mejorados. El tratamiento farmacológico de las mujeres infectadas por *T. cruzi* antes del embarazo disminuye la probabilidad de transmisión congénita. No se han definido ni validado protocolos para prevenir la reactivación de la infección por *T. cruzi* en las personas con infección crónica que están inmunodeprimidas de forma yatrógena o por el VIH. Se necesita un régimen terapéutico que consiga una cura parasitológica fiable para prevenir el inicio o la progresión de la enfermedad de Chagas crónica sintomática.

PRONÓSTICO

Para la enfermedad de Chagas aguda, el pronóstico suele ser excelente, ya que la mayoría de las personas que se infectan con carácter agudo presentan solamente síntomas leves que se resuelven espontáneamente, incluso sin un tratamiento específico. Sin embargo, la tasa de mortalidad notificada para la enfermedad de Chagas aguda transmitida por los alimentos puede llegar al 1%.[24] Los pocos pacientes con miocarditis de Chagas aguda sintomática deberían evolucionar bien si se tratan precozmente.

En el caso de la infección crónica por *T. cruzi*, la mortalidad no aumenta en los individuos seropositivos crónicos sin miocardiopatía,[25] y el riesgo a lo largo de la vida de desarrollar una disfunción cardíaca o digestiva relacionada es solo del 10-30%. Un sistema validado de evaluación mediante puntuación permite estimar el pronóstico en ausencia de trasplante de corazón (tabla 318-2).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Jaimes-Dueñez J, Jiménez-Leaño ÁP, Esteban-Mendoza M, et al. Epidemiological and clinical characteristics of *Trypanosoma cruzi* infection in dogs (Canis lupus familiaris) from a Chagas disease-endemic urban area in Colombia. *Prev Vet Med*. 2020;182:105093.
2. Pan American Health Organization. Chagas disease. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=10&Itemid=40743. Accessed April 4, 2023.
3. Mills RG. Chagas disease: epidemiology and barriers to treatment. *Am J Med*. 2020;133:1262-5.
4. Bern C, Messenger LA, Whitman JD, et al. Chagas disease in the United States: a public health approach. *Clin Microbiol Rev*. 2019;33:e00023-19.
5. Irish A, Whitman JD, Clark EH, et al. Updated estimates and mapping for prevalence of Chagas disease among adults, United States. *Emerg Infect Dis*. 2022;28:1313-20.
6. Busselman RE, Hamer SA. Chagas disease ecology in the United States: recent advances in understanding *Trypanosoma cruzi* transmission among triatomines, wildlife, and domestic animals and a quantitative synthesis of vector-host interactions. *Annu Rev Anim Biosci*. 2022;10:325-48.
7. Klein MD, Proaño A, Noazin S, et al. Risk factors for vertical transmission of Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2021;105:357-73.
8. Sampaio GHF, da Silva ANB, do Nascimento Brito CR, et al. Epidemiological profile of acute Chagas disease in individuals infected by oral transmission in northern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:e20200088.
9. Monsalve-Lara J, Lilioso M, Valença-Barbosa C, et al. The risk of oral transmission in an area of a Chagas disease outbreak in the Brazilian northeast evaluated through entomological, socioeconomic and schooling indicators. *Acta Trop*. 2021;215:105803.
10. Echeverria LE, Morillo CA. American trypanosomiasis (Chagas disease). *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:119-34.
11. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet*. 2018;391:82-94.
12. Cerqueira-Silva T, Gonçalves BM, Pereira CB, et al. Chagas disease is an independent predictor of stroke and death in a cohort of heart failure patients. *Int J Stroke*. 2022;17:180-8.
13. Velasco A, Morillo CA. Chagas heart disease: a contemporary review. *J Nucl Cardiol*. 2020;27:445-51.
14. Clark EH, Marquez C, Whitman JD, et al. Screening for Chagas disease should be included in entry-to-care testing for at-risk people with HIV living in the United States. *Clin Infect Dis*. 2022;75:901-6.
15. Reimer-McAtee MJ, Mejia C, Clark T, et al. HIV and Chagas disease: an evaluation of the use of real-time quantitative polymerase chain reaction to measure levels of *Trypanosoma cruzi* parasitemia in HIV patients in Cochabamba, Bolivia. *Am J Trop Med Hyg*. 2021;105:643-50.
16. Schijman AG. Molecular diagnosis of Trypanosoma cruzi. *Acta Trop*. 2018;184:59-66.
17. Kelly EA, Bulman CA, Gunderson EL, et al. Comparative performance of latest-generation and FDA-cleared serology tests for the diagnosis of Chagas disease. *J Clin Microbiol*. 2021;59:e00158-21.
18. Lascano F, García Bournissen F, Altcheh J. Review of pharmacological options for the treatment of Chagas disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88:383-402.
19. Forsyth CJ, Manne-Goehler J, Bern C, et al. Recommendations for screening and diagnosis of Chagas disease in the United States. *J Infect Dis*. 2022;225:1601-10.
20. Echavarría NG, Echeverría LE, Stewart M, et al. Chagas disease: chronic Chagas cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46:100507.
21. Romero J, Velasco A, Pisani CF, et al. Advanced therapies for ventricular arrhythmias in patients with Chagasic cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1225-42.
22. Benvenuti LA, Roggério A, Nishiya AS, et al. Sequential measurement of *Trypanosoma cruzi* parasitic load in endomyocardial biopsies for early detection and follow-up of Chagas disease reactivation after heart transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2020;22:e13209.
23. França IR, Caldas EAL, Barros MF, et al. Peroral endoscopic myotomy for the treatment of achalasia in the Unified Healthcare System (SUS): results of a short-term. *Rev Col Bras Cir*. 2023;49:e20223244.
24. Bruneto EG, Fernandes-Silva MM, Toledo-Cornell C, et al. Case-fatality from orally-transmitted acute Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2021;72:1084-92.
25. Nunes MCP, Buss LF, Silva JLP, et al. Incidence and predictors of progression to Chagas cardiomyopathy: long-term follow-up of *Trypanosoma cruzi*-seropositive individuals. *Circulation*. 2021;144:1553-66.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 318-2 PRONÓSTICO DE MUERTE EN LA CARDIOPATÍA DE CHAGAS

CARACTERÍSTICA		PUNTOS
Sexo masculino		2
Clase funcional III o IV		5
Voltaje bajo del QRS en el electrocardiograma		3
Miocardiopatía en la radiografía de tórax		5
Disfunción sistólica ventricular izquierda en la ecocardiografía		3
Taquicardia ventricular no mantenida en la monitorización Holter		3
Mortalidad a los 10 años:	0-6 puntos	9%
	7-11 puntos	37%
	12-20 puntos	85%

Adaptado de Rassi A, Jr., Rassi A, Little WC, et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006;355:799-808.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Morillo CA, Waskin H, Sosa-Estani S, et al. Benznidazole and posaconazole in eliminating parasites in asymptomatic T. cruzi carriers: the STOP-CHAGAS Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:939-47.

A2. Torrico F, Gascón J, Barreira F, et al. New regimens of benznidazole monotherapy and in combination with fosravuconazole for treatment of Chagas disease (BENDITA): a phase 2, double-blind, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:1129-40.

A3. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, et al. Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373:1295-306.

A4. Martí-Carvajal AJ, Kwong JS. Pharmacological interventions for treating heart failure in patients with Chagas cardiomyopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD009077.

A5. Pisani CF, Romero J, Lara S, et al. Efficacy and safety of combined endocardial/epicardial catheter ablation for ventricular tachycardia in Chagas disease: a randomized controlled study. *Heart Rhythm.* 2020;17:1510-8.

319 LEISHMANIOSIS

PIERRE A. BUFFET, SIMON L. CROFT Y MITALI CHATTERJEE

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La leishmaniosis, que está causada por parásitos protozoarios del género *Leishmania,* generalmente se transmite entre huéspedes mamíferos por flebótomos hembra de la familia flebotominos. El parásito existe como forma flagelada extracelular, el promastigoto, en el intestino de la hembra del flebótomo, y como forma intracelular, el amastigoto, en el compartimento fagolisosómica de los macrófagos del huésped mamífero. En el ser humano, la enfermedad puede afectar a la piel/mucosas o a los órganos internos, y su gravedad varía desde una lesión cutánea aislada y de curación espontánea hasta una amplia afectación cutánea extendida con múltiples lesiones o una enfermedad visceral potencialmente mortal que afecta al bazo, el hígado y la médula ósea.

Organismo patógeno

La leishmaniosis está causada por 20 especies diferentes de *Leishmania,* que están ampliamente distribuidas en Europa, Asia, África, y América del Sur y América Central, con focos en el Sudeste Asiático.[1] *Leishmania* son protozoos eucariotas unicelulares con un núcleo bien definido y 36 cromosomas. *Leishmania* existen en dos formas. En la forma promastigoto en el tracto alimentario del flebótomo, es un organismo extracelular, móvil, con un largo flagelo. En su forma de amastigoto en los mamíferos, se encuentra en los fagocitos mononucleares, donde es intracelular, no es móvil y carece de flagelo. *Leishmania* tienen de 1 a 3 µm de anchura en los mamíferos, frente a los 15-30 µm de longitud y 5 µm de anchura en el flebótomo. El cinetoplasto y el cuerpo basal se encuentran hacia el extremo anterior.

EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que cada año se producen 1 millón de casos clínicos de leishmaniosis, pero esta cifra es probablemente una subestimación, porque la leishmaniosis no es una enfermedad de declaración obligatoria en muchos de los países y territorios endémicos donde se sabe que se produce.[2]

La infección se establece en el huésped mamífero después de la picadura de un flebótomo hembra perteneciente al género *Phlebotomus* en Europa, Asia y África o del género *Lutzomyia* en América. Diferentes especies de flebótomos se asocian a la transmisión de diferentes especies de *Leishmania.* La mayoría de las leishmaniosis están causadas por 12 especies (tabla 319-1). La mayoría de las especies que provocan leishmaniosis cutánea se adquieren de otro mamífero (ciclo de transmisión zoonótico), con la excepción de *Leishmania tropica,* que con frecuencia se transmite entre seres humanos (ciclo antroponótico). Normalmente, la leishmaniosis visceral puede ser antroponótica (en el caso de *Leishmania donovani*) o zoonótica (en el caso de *Leishmania infantum*). Los huéspedes mamíferos predominantes (los reservorios) se asocian a diferentes especies de *Leishmania* en diversos ecosistemas (fig. 319-1).

La leishmaniosis visceral está causada por *L. donovani* o por *L. infantum* (la cual es idéntica a *Leishmania chagasi* en América del Sur). Estas especies muestran una distribución geográfica diferente, y la incidencia máxima se sitúa en las comunidades más pobres de ocho países (India, Sudán, Sudán del Sur, Etiopía, Eritrea, Somalia, Kenia y Brasil). Se calcula que entre 1 de cada 5 y 1 de cada 50 infecciones son sintomáticas, en función de la especie del parásito y de la inmunidad del huésped. Desde 2005, una iniciativa en el Sudeste Asiático ha reducido la incidencia anual de la enfermedad en más de un 90%, pero la carga económica de la infección sigue siendo enorme.[3]

La leishmaniosis cutánea está ampliamente distribuida, pero su prevalencia es difícil de estimar debido a la infranotificación. La leishmaniosis es más frecuente en niños menores de 16 años y en hombres en edad laboral, pero es poco común en personas mayores de 65 años. Esta prevalencia por edades puede estar relacionada con la adquisición de inmunidad y con factores de riesgo, como la presencia de animales domésticos, roedores u otros huéspedes mamíferos. Se han identificado condiciones ecológicas para los flebótomos, como los hábitats sombríos y húmedos en grietas rocosas y madrigueras de mamíferos. La urbanización, la deforestación y la migración han cambiado los patrones de la enfermedad, de modo que la transmisión se produce en ciclos peridomésticos. Se han comunicado otras formas de transmisión, como el trasplante de órgano, las transfusiones de sangre, las agujas intravenosas compartidas por los drogadictos, el paso transplacentario o perinatal y la exposición en el laboratorio.

BIOPATOLOGÍA

La infección se establece inicialmente en la piel tras la inoculación de promastigotos metacíclicos infecciosos desde el flebótomo. Estas formas infecciosas poseen un revestimiento glucoproteico (un lipofosfoglucano) que les permite resistir el complemento y adherirse a las células huésped e invadirlas. Los péptidos de la saliva de los flebótomos (p. ej., el maxadilán) provocan vasodilatación y eritema, y ayudan a establecer la infección en la capa dérmica de la piel. Las respuestas iniciales a la infección consisten en un infiltrado de neutrófilos y en la invasión de macrófagos del huésped. El progreso de la enfermedad depende de la especie parasitaria y de la respuesta del huésped. Tanto en la leishmaniosis visceral como en la leishmaniosis cutánea, la progresión de la enfermedad depende del mantenimiento del estado de inmunodepresión específico de cada parásito. Durante la enfermedad establecida, los macrófagos de las células huésped se polarizan de un fenotipo clásico (fenotipo M1) a uno no clásico, activado alternativamente (fenotipo M2). Tras un tratamiento exitoso, los macrófagos se activan clásicamente y entonces son capaces de destruir a los parásitos intracelulares, los cuales son sensibles al óxido nítrico y a los radicales libres en el compartimento fagolisosómico. Tras la activación de los macrófagos, la resolución de la enfermedad está reforzada por una respuesta de linfocitos T colaboradores de tipo 1 (T_H1) tras la interacción entre las células que presentan el antígeno (p. ej., células dendríticas) con linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$, y la secreción posterior de citocinas proinflamatorias (p. ej., interleucina 12 [IL-12], interferón γ, factor de necrosis tumoral α). En formas clínicas como la leishmaniosis visceral activa o la leishmaniosis cutánea difusa predomina una respuesta mixta de linfocitos T_H1/T_H2 en la que la regulación negativa de la actividad de los macrófagos sigue a la producción de citocinas, como las IL-4, IL-10 e IL-13, y el factor de crecimiento transformante β.[4]

En los pacientes con leishmaniosis visceral, la ausencia de una respuesta inmunitaria específica de los linfocitos T frente a los antígenos de *Leishmania* se asocia a una progresión descontrolada de la infección. La progresión se relaciona con valores elevados de IL-10 y con una disminución en la producción de interferón γ. La predisposición genética a *L. donovani* en Sudán se ha asociado a una familia transportadora de solutos que regula la activación de los macrófagos y con un polimorfismo en el gen de la IL-4.

En la leishmaniosis cutánea simple localizada, los pacientes muestran una respuesta de tipo T_H1 y una respuesta de hipersensibilidad tardía. La infección crónica muestra una respuesta de tipo T_H2, sobre todo en pacientes con leishmaniosis cutánea difusa,

TABLA 319-1 CARACTERÍSTICAS DE LAS PRINCIPALES ESPECIES DE *LEISHMANIA*

LEISHMANIA SPP.	SUBGÉNEROS *LEISHMANIA*	DISTRIBUCIÓN: VIEJO MUNDO	DISTRIBUCIÓN: NUEVO MUNDO	FORMA PRIMARIA	FORMAS SECUNDARIAS	ANTROPONÓTICA: ÁREAS DE TRANSMISIÓN	ZOONÓTICA: RESERVORIO	DENOMINACIÓN ALTERNATIVA
L. donovani	*Leishmania*	Sudeste Asiático (principalmente India, Bangladés, Nepal, Sri Lanka) Y África oriental		Visceral	Dérmica poskala-azar Cutánea, mucosa LVIO	Sudeste Asiático África oriental		Kala-azar
L. infantum (L. chagasi)	*Leishmania*	Europa, Asia	América Central y América del Sur	Visceral	Cutánea, mucosa Oportunista*		Cánidos	
L. major	*Leishmania*	Asia, norte y este de África, Europa		Cutánea			Roedores	Clavo de Biskra
L. tropica	*Leishmania*	Asia, Europa		Cutánea	Recidivantes	Siria Afganistán	Roedores	Botón de Alepo
L. aethiopica	*Leishmania*	Etiopía		Cutánea	Cutánea difusa		Hiraco	
L. mexicana	*Leishmania*		América Central	Cutánea			Roedores	Úlcera del chiclero
L. amazonensis	*Leishmania*		América Central y América del Sur	Cutánea	Cutánea difusa		Roedores	
L. braziliensis	*Viannia*		América del Sur	Cutánea, mucosa	Cutánea diseminada Linfa		Roedores, marsupiales	LM-espundia
L. panamensis	*Viannia*		América Central y América del Sur	Cutánea	Mucosa Linfangitis nodular		Roedores desdentados	Úlcera de bejuco
L. guyanensis	*Viannia*		América del Sur	Cutánea	Mucosa Linfangitis nodular		Roedores, desdentados	Botón de pian
L. peruviana	*Viannia*		América del Sur	Cutánea			Cánidos	Uta
L. martiniquensis/ siamensis	*Leishmania*	Sudeste Asiático/ Indias Occidentales		Cutánea, visceral	Cutánea difusa			

*Leishmaniosis visceral oportunista en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.
LM, leishmaniosis mucosa; LVIO, leishmaniosis visceral por infección oportunista.

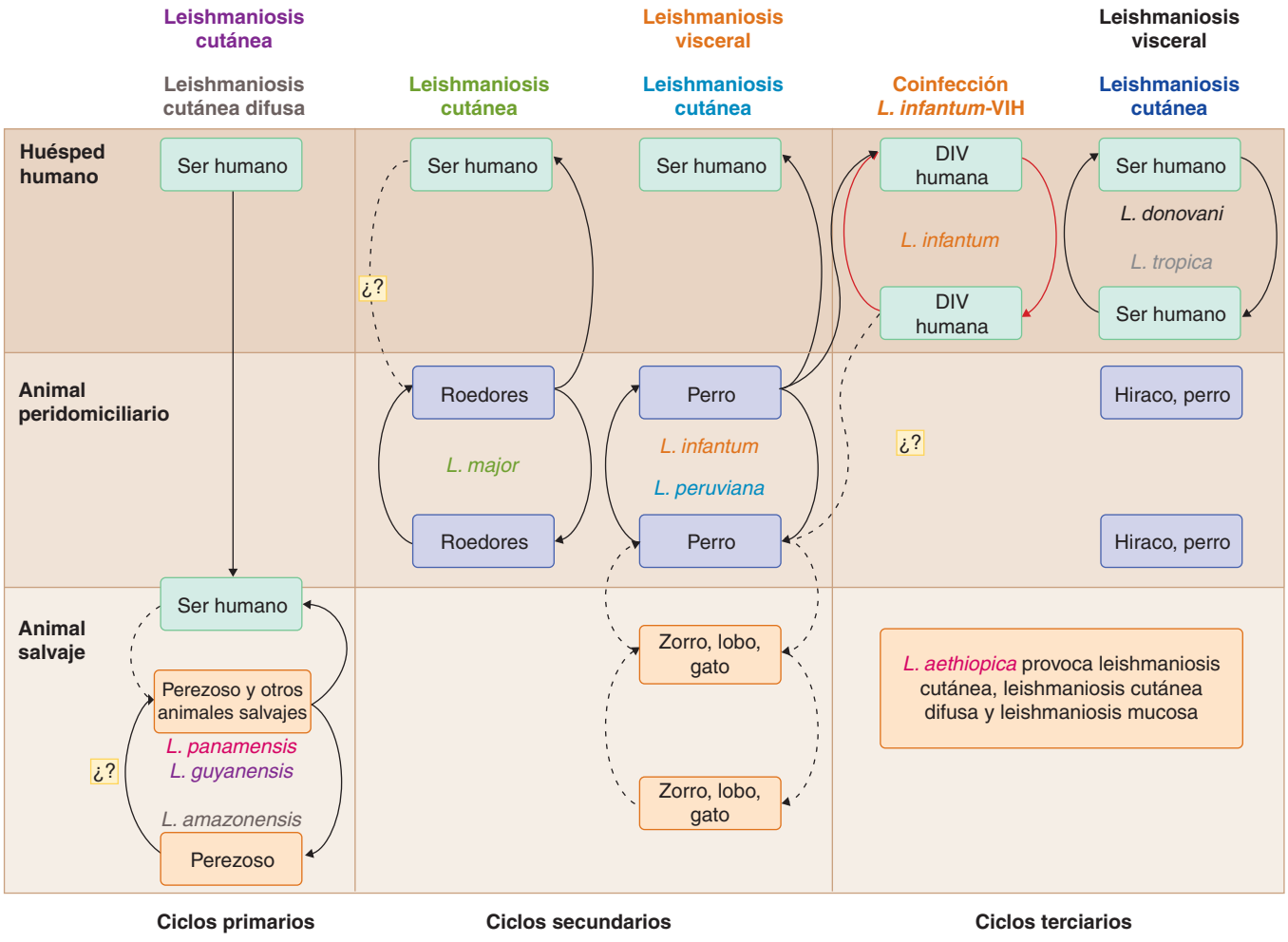

FIGURA 319-1. Ciclos vitales zoonóticos y antroponóticos de las principales especies de *Leishmania* en el Viejo Mundo y en el Nuevo Mundo. La leishmaniosis suele denominarse «complejo nosológico», ya que diferentes formas de la enfermedad pueden estar causadas por las mismas especies de parásitos y formas similares de la enfermedad pueden deberse a especies del parásito distintas. DIV, drogadicción intravenosa; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en los que hay una anergia completa al antígeno de *Leishmania*, y ausencia de respuesta de hipersensibilidad tardía. Los pacientes con leishmaniosis de las mucosas presentan una respuesta de los linfocitos T_H1 o T_H2, o ambas, y también tienen una respuesta de hipersensibilidad tardía fuerte o débil.

La leishmaniosis dérmica poskala-azar, que es una secuela poco frecuente tras la curación de la leishmaniosis visceral, se observa en dos zonas geográficamente distintas, la forma sudanesa/del este de África y la forma del Sudeste Asiático. Las formas sudanesa y del Sudeste Asiático se diferencian en que la primera aparece junto con la leishmaniosis visceral (leishmaniosis dérmica parakala-azar), mientras que la segunda aparece entre 1 y 5 años después (leishmaniosis dérmica poskala-azar). Se ha identificado la presencia de macrófagos M2 activados alternativamente y un medio predominante de linfocitos T CD8 en la forma del Sudeste Asiático, mientras que la inmunopatología sigue estando mal definida en la forma sudanesa.

LEISHMANIOSIS VISCERAL

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por *Leishmania* puede ser asintomática aproximadamente en el 11% de la población de las zonas endémicas, y muchos casos no se diagnostican hasta varios meses después de la aparición de los síntomas.[5] La aparición de la leishmaniosis visceral, anteriormente denominada kala-azar cuando está causada por *L. donovani*, se produce semanas o meses después de la infección inicial. Los signos y síntomas clínicos, como fiebre y hepatoesplenomegalia, no diferencian definitivamente la leishmaniosis visceral de otros cuadros infecciosos o hematológicos. La presencia de anemia de moderada a grave, leucopenia de moderada a grave, trombocitopenia, inflamación sistémica e hipergammaglobulinemia policlonal, por separado o en combinación, sugieren, pero no confirman, el diagnóstico. Por dicho motivo, es imprescindible realizar pruebas parasitológicas antes de adoptar una decisión terapéutica.[6]

DIAGNÓSTICO

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es más sensible que el examen microscópico y es la prueba diagnóstica de primera línea cuando está disponible.[7] La PCR cuantitativa con una diana de ADN de cinetoplasto y umbrales validados permite un diagnóstico preciso con sangre venosa.

La visualización microscópica de los amastigotos en las muestras de ganglios linfáticos, médula ósea, hígado, bazo u otros órganos es una opción si la prueba de PCR no está disponible. La aspiración esplénica solo debe realizarse en centros capacitados y únicamente si no pueden utilizarse otros métodos de menor riesgo. Los parásitos también pueden encontrarse ocasionalmente en la sangre o la orina.

Las pruebas basadas en antígenos tienen una alta especificidad, pero solo una sensibilidad moderada, y no se utilizan de forma generalizada, excepto en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las pruebas serológicas para detectar anticuerpos de *Leishmania* tienen una gran precisión diagnóstica, pero requieren equipos poco adaptados a los entornos de campo. Varios años después de una infección asintomática o de la curación siguen detectándose anticuerpos específicos.

MANIFESTACIONES COMPLEJAS DE LA LEISHMANIOSIS VISCERAL

COINFECCIÓN POR LEISHMANIOSIS VISCERAL Y VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

En los pacientes que padecen leishmaniosis visceral y que están infectados por el VIH, pero que no presentan una inmunodepresión grave, las manifestaciones clínicas suelen ser similares a las de los pacientes inmunocompetentes. Sin embargo, en pacientes con recuentos bajos de linfocitos T $CD4^+$ ($< 200/\mu l$), los signos clásicos (p. ej., esplenomegalia) pueden estar ausentes. Una proporción sustancial de pacientes coinfectados con *Leishmania* y VIH pueden padecer otras infecciones oportunistas que compliquen el diagnóstico clínico. La carga parasitaria suele ser mayor y los parásitos se encuentran en tejidos distintos de los del bazo, el hígado, la médula ósea y los ganglios linfáticos (p. ej., en el intestino o el pulmón), especialmente con inmunodepresión grave. Como resultado, la sensibilidad del examen microscópico, del cultivo o de la PCR en sangre (sangre completa o capa leucocítica) o en aspirados de la médula ósea generalmente es mayor que en los pacientes inmunocompetentes con leishmaniosis visceral. Datos limitados también han demostrado una alta sensibilidad de las pruebas de antígenos basadas en la aglutinación del látex en pacientes coinfectados, pero no de las pruebas de anticuerpos. Puede incrementarse la sensibilidad utilizando una combinación secuencial de diferentes pruebas serológicas.

LEISHMANIOSIS DÉRMICA POSKALA-AZAR

Tras el tratamiento satisfactorio de la enfermedad visceral debida a *L. donovani*, algunos pacientes de Sudán y el Sudeste Asiático evolucionan hacia una enfermedad cutánea generalizada.[8] En Sudán, las lesiones cutáneas aparecen concomitantemente durante la leishmaniosis visceral en el 50% de los casos. Sin embargo, en el Sudeste Asiático, las lesiones cutáneas aparecen en un 5-10% de los casos de leishmaniosis visceral entre 2-10 años después de la curación aparente. Con una vigilancia activa de los casos,[9] estas proporciones de leishmaniosis dérmica poskala-azar han ido en aumento. En una muy pequeña proporción de pacientes con leishmaniosis dérmica poskala-azar se registra uveítis con mal pronóstico para la visión. Las pruebas de PCR son más sensibles que los frotis en los casos maculares. Las pruebas serológicas tienen un valor limitado, porque un hallazgo positivo puede ser el resultado de anticuerpos persistentes tras un episodio pasado de leishmaniosis visceral, pero pueden ser útiles cuando no se tiene certeza de antecedentes previos de leishmaniosis visceral.

TRATAMIENTO

Principios generales

El abordaje terapéutico de pacientes con leishmaniosis requiere renutrición, antibióticos de amplio espectro en casos sospechosos de sobreinfección, transfusión en caso de anemia grave e hidratación apropiada, especialmente cuando se emplea anfotericina B contra la leishmaniosis.

La respuesta clínica a los fármacos contra *Leishmania* depende de la forma clínica, de las especies infectantes, y de las subespecies (cimodemo) y de la geografía. Muchos agentes anti-*Leishmania* son tóxicos, caros o difíciles de administrar en condiciones de campo, pero pueden administrarse de forma ambulatoria en los países desarrollados.[9] No se ha validado ninguna opción satisfactoria para tratar la mayoría de las formas clínicas o especies.

En los países no endémicos y en algunos endémicos, el tratamiento de la leishmaniosis visceral se basa en la anfotericina B liposómica,[10] pero el tratamiento es más complejo en África oriental y en algunos países endémicos en los que la anfotericina B liposómica es menos eficaz.[11] Normalmente se requiere el asesoramiento de expertos para la leishmaniosis visceral recidivante en pacientes inmunodeprimidos, así como para la leishmaniosis cutánea o la leishmaniosis de las mucosas.

Leishmaniosis visceral en pacientes inmunocompetentes

Monoterapias

La anfotericina B liposómica, que es la opción de primera línea en la mayoría de los países no endémicos, cura al 100% de los pacientes a los 30 días y al 96% de los pacientes a los 6 meses en el Sudeste Asiático con una única infusión de 10 mg/kg; se recomienda en el programa nacional para eliminar la leishmaniosis visceral. En África oriental, las dosis de anfotericina B liposómica requeridas para curar la leishmaniosis visceral (30-50 mg/kg en dosis acumulada) son considerablemente más altas que las utilizadas en la India, y el fármaco falla aproximadamente en el 20% de los pacientes, incluso con estas dosis más altas. La anfotericina B liposómica no es suficientemente eficaz para tratar la leishmaniosis dérmica poskala-azar.[12] La anfotericina B (dosis acumulada de 7 a 15 mg/kg) cura a más del 98% de los pacientes en la India, mientras que el tratamiento de la infección visceral por *L. infantum/chagasi* requiere al menos 14 mg/kg (generalmente una dosis acumulada de 21 mg/kg durante 10 días).

Los antimoniales pentavalentes (estibogluconato de sodio, antimoniato de meglumina) siguen prescribiéndose como terapia de primera línea en muchas áreas fuera del Sudeste Asiático, en donde la resistencia es alta. En otros lugares, las tasas de fracaso del tratamiento inicial no superan el 10% si los pacientes se tratan con la dosis correcta (20 mg/kg/día de antimonio pentavalente durante 28 días). En un país endémico, la mortalidad en los pacientes tratados puede superar el 10%, y se observa una correlación entre toxicidad y edad. Los antimoniales pentavalentes están contraindicados en los pacientes con enfermedad cardíaca, renal o hepática, o en personas de edad avanzada o mujeres embarazadas. Los preparados genéricos no han demostrado sistemáticamente una actividad y una tolerancia idénticas a las del estibogluconato sódico.

La miltefosina (una alquilfosfolina oral a 2,5 mg/kg/día durante 28 días) es muy eficaz para la leishmaniosis visceral en el Sudeste Asiático. En pacientes etíopes con leishmaniosis visceral (28% con infección por el VIH), la miltefosina es más eficaz que el estibogluconato sódico genérico (98% de supervivencia frente a 90% de supervivencia). La miltefosina está contraindicada en las mujeres embarazadas o que pueden quedarse embarazadas. Debido a la semivida de eliminación terminal del fármaco de 30 días, deben observarse medidas anticonceptivas durante más de 3 meses después de la terapia. El dolor abdominal, las náuseas y los vómitos son efectos adversos frecuentes, y en raras ocasiones se han notificado trastornos de la córnea (especialmente en la leishmaniosis dérmica poskala-azar). Para la leishmaniosis dérmica poskala-azar, el tratamiento aún está por definir claramente; actualmente, la miltefosina (50 mg diarios por vía oral si < 25 kg, 50 mg dos veces al día si > 25 kg) administrada por vía oral durante 12 semanas es preferible a la anfotericina B liposómica.[A1]

La paromomicina (sulfato de aminosidina) (15 mg/kg en la forma de sulfato equivalen a 11 mg de base por kilogramo intramuscular durante 21 días) es sumamente eficaz en la India; sin embargo, su eficacia es significativamente menor en África oriental y solo se utiliza en combinación con otros fármacos. La *pentamidina* es eficaz para tratar la leishmaniosis visceral únicamente cuando se administra en dosis altas (más de siete inyecciones de 4 mg/kg). Tales dosis son lo suficientemente tóxicas[13] como para que la pentamidina ya no se utilice para el tratamiento inicial de la leishmaniosis visceral. Las dosis menores (menos de cuatro inyecciones de 4 mg/kg cada 2 o 4 semanas) inducen menos efectos secundarios y siguen usándose para la profilaxis secundaria de la leishmaniosis visceral en los pacientes infectados por el VIH.

Combinaciones y administraciones simultáneas

Para limitar la extensión de la farmacorresistencia son potencialmente preferibles ciclos más cortos de dos fármacos a la monoterapia. Por ejemplo, las combinaciones de anfotericina B más miltefosina oral (secuencial) o la paromomicina más miltefosina intramuscular alcanzan tasas de curación del 98%, con ciclos de

7-10 días en África oriental. Una infusión simple de anfotericina B liposómica, seguida de miltefosina por vía oral, ha sido sumamente eficaz en la India.

Leishmaniosis visceral en pacientes inmunodeficientes

Al igual que con las infecciones oportunistas principales durante la infección por el VIH, el tratamiento puede subdividirse en un ciclo inicial y una profilaxis secundaria. El riesgo potencial de aparición generalizada de resistencias a los fármacos anti-*Leishmania* es bastante notable en el caso de *L. donovani,* que (a diferencia de *L. infantum*) puede transmitirse de un ser humano a otro por los flebótomos.

Para el tratamiento inicial, las eficacias de los antimoniales pentavalentes y la anfotericina B son similares, pero la dosis es mayor que en los pacientes inmunocompetentes (40 mg/kg en dosis acumulativa). Los pacientes se benefician de un tratamiento antirretroviral eficaz (cap. 357). Si los pacientes con el VIH siguen inmunodeprimidos, la profilaxis secundaria con complejo lipídico de anfotericina B (1 mg/kg mensual) reduce moderadamente la frecuencia de las recidivas. La miltefosina (50 mg tres veces por semana) es otra opción, sobre todo si la reducción de la carga parasitaria se documenta mediante una prueba de PCR cuantitativa. La administración de pentamidina (infusiones mensuales de 4 mg/kg) una o dos veces al mes constituye otra posible opción, ya que las concentraciones del fármaco se mantienen durante semanas o meses tras una administración simple. La tolerancia pancreática debe monitorizarse de cerca.

La anfotericina B liposómica 30 mg/kg más miltefosina (normalmente 2 dosis diarias de 50 mg durante 28 días) puede lograr una tasa de curación inicial más alta que la anfotericina B liposómica sola (40 mg/kg) para *L. donovani* en África oriental.[A2] Sin embargo, la mejor estrategia para alcanzar una curación prolongada sin recaídas requerirá más investigación.

LEISHMANIOSIS CUTÁNEA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las consecuencias clínicas de la leishmaniosis cutánea son dermatológicas, y el deterioro visceral simultáneo es muy inusual. Aunque los signos y síntomas de la leishmaniosis cutánea pueden ser sumamente variables (fig. 319-2), desde lesiones nodulares puras hasta úlceras en desarrollo, pasando por lesiones con costras duras y placas escamosas, suele haber una serie de rasgos bastante constantes. En primer lugar, casi siempre hay un infiltrado firme (la excepción es la mácula inicial de la leishmaniosis dérmica poskala-azar). En segundo lugar, la evolución es subaguda. Es más probable que una lesión que alcanza su máximo en menos de 1 semana no se deba a una leishmaniosis cutánea. Finalmente, salvo en los pacientes con numerosas lesiones papulopustulosas satélites, la lesión o las lesiones están claramente definidas. La colonización de la úlcera de la leishmaniosis cutánea por bacterias puede dar lugar a una lesión de aspecto purulento, mientras que una verdadera sobreinfección añade un anillo eritematoso que claramente sobrepasa el borde infiltrado de la úlcera y que transforma una lesión habitualmente fría e indolora en dolorosa y caliente.

La intensidad de las molestias, relacionadas con una o varias lesiones antiestéticas o exudativas, y el impacto de las cicatrices atróficas, hipo- o hiperpigmentadas, dependen de la topografía de las lesiones. En el Nuevo Mundo, el deterioro de las mucosas puede afectar hasta el 1-15% de los pacientes en ciertos países, con mayor incidencia en Bolivia. La infección tegumentaria por *Leishmania infantum* también puede extenderse a las mucosas hasta en un 20% de los pacientes.

DIAGNÓSTICO

Varias afecciones dermatológicas, como la infección estafilocócica (cap. 267) o estreptocócica (cap. 269), la úlcera micobacteriana (caps. 299 y 300), la lepra (cap. 301), la infección fúngica, el cáncer, la sarcoidosis (cap. 83) y la úlcera tropical, imitan las lesiones de la leishmaniosis cutánea o de las mucosas (v. fig. 319-2). La confirmación diagnóstica es necesaria, porque el tratamiento es costoso y potencialmente tóxico.

Parasitología

El raspado, la aspiración con aguja fina o la biopsia de las lesiones proporcionan muestras apropiadas en las que pueden identificarse amastigotos, más fácilmente en frotis o improntas (citología) que en secciones de tejido (histología) (fig. 319-3). El raspado debería realizarse bajo anestesia local tanto en el centro como en los bordes de la lesión con una hoja de bisturí curva. El fragmento de piel de 2 a 4 mm de grosor obtenido mediante biopsia con sacabocados proporciona material suficiente, lo que facilita la investigación mediante cultivo en el caso de que el número de parásitos sea escaso y de otros diagnósticos alternativos. La prueba de la PCR, preferible si está disponible, permite identificar la especie de *Leishmania* específica en regiones donde coexisten varias especies de *Leishmania.*

El examen microscópico de material teñido con Giemsa es el método más ampliamente disponible.[14] El diagnóstico serológico es de uso limitado para la leishmaniosis cutánea, debido a su baja sensibilidad.

MANIFESTACIONES COMPLEJAS DE LA LEISHMANIOSIS CUTÁNEA

LEISHMANIOSIS MUCOSA

Un porcentaje de infecciones de la leishmaniosis cutánea (1-10% en América del Sur) causadas por *Leishmania braziliensis* o *Leishmania guyanensis* evoluciona a una infección metastásica de la mucosa de la cavidad oral/nasal, o de la laringe, a menudo entre 1 y 5 años después de que haya cicatrizado la lesión cutánea simple inicial. La infección de las mucosas también se ha notificado en viajeros que regresan de países endémicos[15] en América del Sur o, más recientemente, en el sur y el oeste de Europa, donde esta complicación de la infección por *Leishmania infantum* suele estar asociada a una inmunosupresión subyacente.[16] La inmunopatología muestra una destrucción extensa del tejido local. La rinitis alérgica (cap. 394), la paracoccidioidomicosis (cap. 308) u otras micosis profundas (cap. 312), la lepra (cap. 301), el cáncer y la sarcoidosis (cap. 83) pueden imitar las lesiones de la leishmaniosis de la mucosa. La serología positiva o las pruebas cutáneas con leishmanina indican una posible leishmaniosis de la mucosa. Los parásitos son escasos en las lesiones de la mucosa, por lo que la búsqueda de parásitos mediante microscopia en raspados o biopsia de la mucosa tiene una sensibilidad escasa, pero las pruebas de PCR del material de raspado o de la biopsia tienen una sensibilidad elevada.

LEISHMANIOSIS CUTÁNEA DIFUSA

Los pacientes con leishmaniosis cutánea difusa presentan una respuesta anérgica a los antígenos de *Leishmania.* Esta forma de la enfermedad se observa en América del Sur y en África oriental, asociada a menudo a infección por *L. amazonensis* y *L. aethiopica.* Desde el foco inicial de la lesión, los nódulos no ulcerados cargados de parásitos se diseminan a diferentes lugares cutáneos. La lesión no se cura espontáneamente y su tratamiento es difícil.

TRATAMIENTO

El riesgo de metástasis (que afecta a la nariz o, con menor frecuencia, a otras zonas otorrinolaríngeas) ha influido mucho en las decisiones terapéuticas.[17] Aunque muchos pacientes con leishmaniosis cutánea se curan espontáneamente en un plazo de 3 a 18 meses, la terapia local[A3] con inyecciones intralesionales de antimoniales pentavalentes[18] (preferentemente tras una breve aplicación de nitrógeno líquido),[A4] la terapia fotodinámica[A5] y la termoterapia son opciones atractivas (fig. 319-4). Sin embargo, la aplicación de estos métodos se ve obstaculizada por limitaciones logísticas y requiere profesionales de atención sanitaria cualificados. La pomada de paromomicina es eficaz y bien tolerada para la leishmaniosis cutánea causada por varias especies en el norte África y América Central, y en viajeros.[A6]

También puede probarse el gel de anfotericina B liposómica tópica.[A7] Cuando el tratamiento local no puede administrarse o fracasa, se recurre a la terapia sistémica. El tratamiento por vía oral con medicamentos relativamente no tóxicos (p. ej., fluconazol 200-600 mg/día durante 42 días,[A8] o miltefosina 2-2,5 mg/kg/día durante 28 días[A9]) sería la opción más simple, pero hasta ahora no se ha validado de manera sólida ningún régimen farmacológico óptimo. En la leishmaniosis cutánea causada por *L. guyanensis* o *Leishmania panamensis,* las dosis bajas de pentamidina (de 1 a 3 inyecciones intramusculares de 7 mg/kg cada 72 h o preferiblemente una infusión intravenosa lenta en dextrosa) suelen curar a más del 75% de los pacientes.[A10] La eficacia de la anfotericina B liposómica sistémica en la leishmaniosis cutánea es notablemente inferior a la de la leishmaniosis visceral, y actualmente no se considera una opción adecuada de primera línea. Una escisión quirúrgica inadecuada o dosis excesivas de tratamientos parenterales sistémicos, especialmente sin un seguimiento suficiente, pueden conllevar más riesgos que beneficios para los pacientes con leishmaniosis cutánea.[19]

LEISHMANIOSIS CUTÁNEA RECIDIVANTE

La leishmaniosis cutánea recidivante se caracteriza por el desarrollo de lesiones que contienen tejido granulomatoso. Las lesiones requieren a menudo años para cicatrizar y pueden aparecer años después de la cicatrización de una lesión simple localizada. Pueden formarse úlceras y pápulas nuevas en el borde de la cicatriz antigua. Esta entidad se asocia habitualmente a la infección por *L. tropica* y es difícil de tratar.

LEISHMANIOSIS CUTÁNEA DISEMINADA

La leishmaniosis cutánea diseminada se caracteriza por la presencia de más de 10 lesiones en más de dos lugares distantes. Se ha descrito en Brasil y se asocia a un mayor riesgo de afectación de las mucosas. El mismo término se utiliza para describir la afectación multilesional en pacientes inmunodeprimidos generalmente infectados por *L. infantum.*

PREVENCIÓN

Actualmente no se dispone de vacunas ni de regímenes farmacológicos profilácticos.[20] Los flebótomos son sensibles a la mayoría de los insecticidas, por lo que la transmisión puede reducirse mediante la fumigación residual de las casas. Se está estudiando la utilidad de las mosquiteras impregnadas de insecticida y de los collares para los perros (para prevenir la transmisión de la leishmaniosis cutánea zoonótica). La ropa personal impregnada de permetrina protege contra la leishmaniosis cutánea.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes no tratados con leishmaniosis visceral establecida acaban muriendo, pero la tasa de mortalidad es inferior al 2% en los pacientes tra-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 319-2. Características clínicas de la leishmaniosis cutánea. A. Formas típicas de leishmaniosis cutánea. **A1.** Papular-nodular. **A2.** Escamosa. **A3.** Costrosa. **A4.** Ulcerada. **A5.** Lesiones sobreinfectadas. **B.** Formas atípicas de la leishmaniosis cutánea y de la leishmaniosis mucosa. **B1.** Múltiples pápulas en la cara (*L. infantum,* islas Baleares). **B2.** Linfangitis nodular (*L. braziliensis,* Brasil). **B3.** Múltiples lesiones con numerosas pápulas periféricas (*L. major,* Túnez). **B4.** Diseminación inicial hasta la mucosa nasal (tabique anterior, *L. braziliensis,* Bolivia). **B5.** Infiltración y ulceración de las amígdalas (*L. infantum,* Francia). **C.** Manifestaciones clínicas que no son leishmaniosis cutánea. **C1.** Múltiples pápulas (sífilis secundaria tardía) (cap. 295). **C2.** Linfangitis nodular (esporotricosis) (cap. 308). **C3.** Úlcera costrosa única (infección por *Mycobacterium ulcerans*) (cap. 300). **C4.** Infección aguda y ulcerada por *Staphylococcus aureus* (cap. 267). **C5.** Queratoacantoma nodular ulcerado (cap. 188).

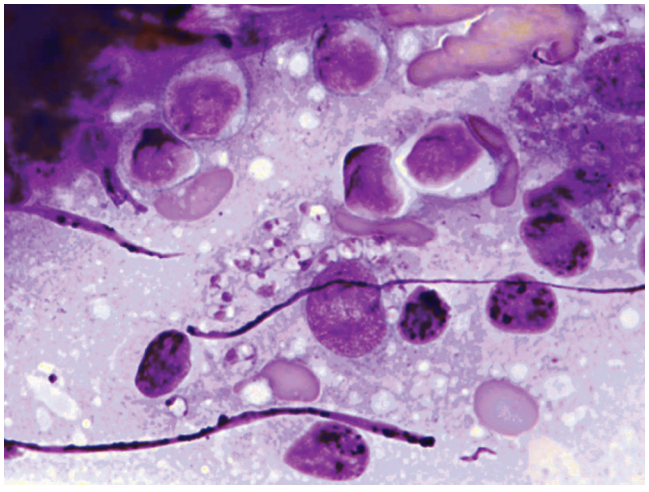

FIGURA 319-3. **Amastigotos de *Leishmania major* en raspados de una úlcera cutánea.**

tados precozmente con anfotericina B liposómica. La mortalidad aumenta cuando se produce una hemorragia (principalmente del tubo digestivo o del pulmón) o una infección bacteriana secundaria, normalmente tras una evolución prolongada sin tratamiento o la falta de respuesta de la leishmaniosis visceral a los agentes de primera línea. La recaída posterapéutica es muy frecuente en pacientes coinfectados por el VIH con recuentos de $CD4^+$ inicial o persistentemente bajos. En pacientes inmunodeprimidos, la leishmaniosis visceral contribuye a la mortalidad. Una proporción de personas con infección con *L. donovani* experimentan leishmaniosis dérmica poskala-azar semanas o años después del episodio inicial, a veces complicado por afectación ocular grave.

La leishmaniosis cutánea se autocura en el 20-90% de los pacientes en un plazo de 3-18 meses, dependiendo de la especie infectante y de la localización geográfica. La leishmaniosis cutánea secundaria a *L. braziliensis, L. guyanensis* y *L. infantum* puede metastatizar a la nariz y otras membranas mucosas con una frecuencia variable en diferentes áreas. La leishmaniosis cutánea causada por *L. tropica* suele recaer (leishmaniosis cutánea recidivante). Un pequeño porcentaje de pacientes infectados por *L. amazonensis* y *L. aethiopica* experimentan leishmaniosis cutánea difusa. Aun con tratamiento, muchas de las lesiones de la leishmaniosis cutánea dejan cicatrices desfigurantes, hipotróficas, hipo- o hiperpigmentadas, que pueden resultar estigmatizantes.

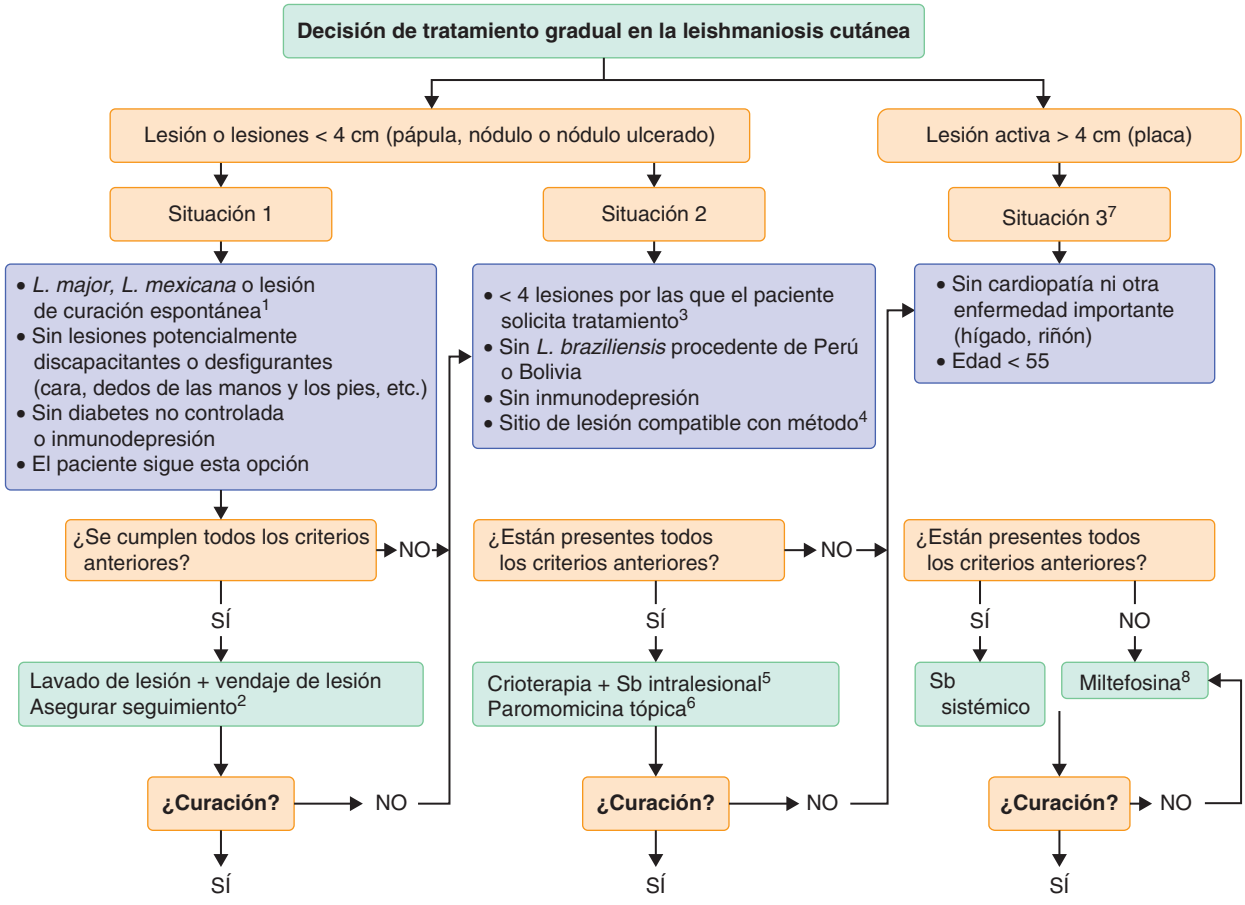

FIGURA 319-4. **Algoritmo de opciones de tratamiento para la leishmaniosis cutánea: un ejemplo de toma de decisiones.** **(1) Las lesiones autocuradas muestran aplanamiento o reducción de la superficie de la ulceración y/o induración. (2) Lavado de la lesión, vendaje de la herida y seguimiento realizado en todas las situaciones. (3) La diseminación linfática en sí misma no influye en las decisiones de tratamiento, excepto cuando aumenta el número de lesiones que requieren terapia. (4) La mayoría de las lesiones de las extremidades, el tronco, la mejilla, la parte superior de la mejilla, el mentón y la cara pueden inyectarse, incluidas las cercanas a grandes articulaciones. La inyección en las orejas, los dedos de las manos y de los pies es muy dolorosa. (5) Cuando/donde no se disponga de crioterapia, pueden adoptarse métodos físicos más sencillos. (6) En 2022, la formulación validada de paromomicina tópica solo está disponible mediante ensayos clínicos o uso compasivo. (7) En caso de embarazo, espere hasta después del parto o utilice anfotericina B liposómica. (8) La miltefosina debe utilizarse con precaución o adaptando la dosis (o ambas cosas) en pacientes con afectación hepática o renal o con síntomas digestivos. Sb, antimonio pentavalente.**

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Pandey K, Pal B, Siddiqui NA, et al. A randomized, open-label study to evaluate the efficacy and safety of liposomal amphotericin B (AmBisome) versus miltefosine in patients with post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2021;87:34-41.

A2. Diro E, Blesson S, Edwards T, et al. A randomized trial of AmBisome monotherapy and AmBisome and miltefosine combination to treat visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in Ethiopia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13:1-19.

A3. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Comparative assessment of interventions for treating cutaneous leishmaniasis: a network meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Trop*. 2021;220:105944.

A4. Saghafipour A, Mozaffari E, Rezaei F. The evaluation of intralesional Glucantime and cryotherapy plus intralesional Glucantime therapeutic efficacy on zoonotic cutaneous leishmaniasis: a randomized clinical trial. *J Clin Pediatr*. 2017;5:6689-97.

A5. Tafazzoli Z, Nahidi Y, Mashayekhi Goyonlo V, et al. Evaluating the efficacy and safety of vascular IPL for treatment of acute cutaneous leishmaniasis: a randomized controlled trial. *Lasers Med Sci*. 2021;36:631-40.

A6. Soto J, Soto P, Ajata A, et al. Topical 15% paromomycin-aquaphilic for Bolivian Leishmania braziliensis cutaneous leishmaniasis: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2019; 68:844-9.

A7. Horev A, Sagi O, Zur E, et al. Topical liposomal amphotericin B gel treatment for cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania major: a double-blind, randomized, placebo-controlled, pilot study. *Int J Dermatol*. 2022;62:40-7.

A8. Galvão EL, Rabello A, Cota GF. Efficacy of azole therapy for tegumentary leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12:1-24.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. *Lancet*. 2018;392:951-70.
2. World Health Organization. *Leishmaniasis*. WHO; 2021 https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis. Accessed May 10, 2023.
3. Sunyoto T, Boelaert M, Meheus F. Understanding the economic impact of leishmaniasis on households in endemic countries: a systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17:57-69.
4. Kaye PM, Cruz I, Picado A, et al. Leishmaniasis immunopathology—impact on design and use of vaccines, diagnostics and drugs. *Semin Immunopathol*. 2020;42:247-64.
5. Mannan SB, Elhadad H, Loc TTH, et al. Prevalence and associated factors of asymptomatic leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis. *Parasitol Int*. 2021;81:102229.
6. van Griensven J, Diro E. Visceral leishmaniasis: recent advances in diagnostics and treatment regimens. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:79-99.
7. Galluzzi L, Ceccarelli M, Diotallevi A, et al. Real-time PCR applications for diagnosis of leishmaniasis. *Parasit Vectors*. 2018;11:273.
8. Zijlstra EE. Biomarkers in post-kala-azar-dermal leishmaniasis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:228.
9. Parkash V, Laundy N, Durojaiye OC. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for leishmaniasis: 13 years' experience at a large UK infectious diseases centre. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2023.[Epub ahead of print.]
10. Kumari S, Kumar V, Tiwari RK, et al. Amphotericin B: A drug of choice for visceral leishmaniasis. *Acta Trop*. 2022;235:106661.
11. Pradhan S, Schwartz RA, Patil A, et al. Treatment options for leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47:516-21.
12. Moulik S, Chaudhuri SJ, Sardar B, et al. Monitoring of parasite kinetics in Indian post kala azar dermal leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2018;66:404-10.
13. Piccica M, Lagi F, Bartoloni A, et al. Efficacy and safety of pentamidine isethionate for tegumentary and visceral human leishmaniasis: a systematic review. *J Travel Med*. 2021;28:taab065.
14. Taxy JB, Goldin HM, Dickie S, et al. Cutaneous leishmaniasis: contribution of routine histopathology in unexpected encounters. *Am J Surg Pathol*. 2019;43:195-200.
15. Solomon M, Sahar N, Pavlotzky F, et al. Mucosal leishmaniasis in travelers with *Leishmania braziliensis* complex returning to Israel. *Emerg Infect Dis*. 2019;25:642-8.
16. Guery R, Walker SL, Harms G, et al. Clinical diversity and treatment results in tegumentary leishmaniasis: a European clinical report in 459 patients. *PloS Neglected Tropical Diseases*. 2021;15:e0009863.
17. de Vries HJC, Schallig HD. Cutaneous leishmaniasis: a 2022 updated narrative review into diagnosis and management developments. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23:823-40.
18. Berbert TRN, de Mello TFP, Wolf Nassif P, et al. Pentavalent antimonials combined with other therapeutic alternatives for the treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: a systematic review. *Dermatol Res Pract*. 2018;2018:1-21.
19. Aronson NE, Joya CA. Cutaneous leishmaniasis: updates in diagnosis and management. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:101-17.
20. Kaye PM, Mohan S, Mantel C, et al. Overcoming roadblocks in the development of vaccines for leishmaniasis. *Expert Rev Vaccines*. 2021;2:1-12.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A9. Machado PRL, Prates FVO, Boaventura V, et al. A double-blind, randomized trial to evaluate miltefosine and topical granulocyte macrophage colony-stimulating factor in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e2465-9.
A10. Gadelha EPN, Ramasawmy R, da Costa Oliveira B, et al. An open label randomized clinical trial comparing the safety and effectiveness of one, two or three weekly pentamidine isethionate doses (seven milligrams per kilogram) in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the Amazon Region. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12:1-13.

320

TOXOPLASMOSIS

ANITA A. KOSHY

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La toxoplasmosis se refiere a la enfermedad sintomática, mientras que la infección por *T. gondii* se refiere a la enfermedad latente y asintomática. *Toxoplasma gondii* es un parásito protozoario ubicuo. Aunque los félidos son el único hospedador definitivo de *T. gondii* (es decir, donde ocurre la reproducción sexual parasitaria), los huéspedes intermediarios del parásito incluyen a la mayoría de los animales de sangre caliente, desde las aves hasta los humanos. Tanto en los huéspedes definitivos como en los intermediarios, *T. gondii* provoca una infección aguda seguida del establecimiento de una infección persistente o latente a largo plazo. La infección aguda inicial puede ser sintomática, pero *T. gondii* es conocido sobre todo por causar enfermedades congénitas en hijos de madres con una infección primaria durante el embarazo y encefalitis en personas con inmunodeficiencias adquiridas graves.

Organismo patógeno

T. gondii tiene un ciclo de vida sexual y asexual. Durante el ciclo de vida sexual, que se produce en los enterocitos de los félidos, el parásito se diferencia en gametocitos masculinos y femeninos, que se fusionan para formar un cigoto diploide. Esta forma diploide está rodeada por una pared protectora, que en conjunto forma el ovoquiste no esporulado que se expulsa al medio ambiente a través de las heces de los félidos (fig. 320-1A). Tras ser expulsados, los ovoquistes esporulan para formar esporozoítos haploides, que son infecciosos si se ingieren.[1] Estos ovoquistes, que son extremadamente resistentes, pueden sobrevivir potencialmente durante años en el medio ambiente. Los félidos son aparentemente el único huésped definitivo, porque solo sus enterocitos tienen los niveles excesivos de ácido linoleico que se requieren para la reproducción sexual, y esto debido a la falta de la enzima δ-6-desaturasa, que ayuda a convertir el ácido linoleico en ácido araquidónico.[2]

En el ciclo de vida asexual, que se subdivide en fases lítica y latente, *T. gondii* replica su genoma haploide y se divide en dos células hijas mediante un proceso denominado endodiogenia, por el que las dos células hijas se forman dentro de la madre y esta se disuelve. Durante el ciclo lítico, los parásitos se encuentran en una forma de rápida replicación denominada taquizoíto (fig. 320-1B). A medida que los taquizoítos se expanden rápidamente en número y se diseminan por todo el organismo, generan una fuerte respuesta inmunitaria. A medida que la respuesta inmunitaria elimina los taquizoítos, estos se convierten en bradizoítos, que son una forma de *T. gondii* de replicación lenta que forma quistes tisulares en determinados órganos y tipos de células, especialmente neuronas y músculo estriado (fig. 320-1C). Estos quistes tisulares, que pueden contener cientos o incluso miles de bradizoítos, caracterizan la fase latente del ciclo vital. En esta fase, el organismo puede evadir el sistema inmunitario del huésped, lo que permite una infección a largo plazo. Esta infección latente a largo plazo es esencial para el paso de *T. gondii* entre huéspedes intermediarios,[3] un proceso que se cree que subyace al éxito de *T. gondii* como parásito (geográficamente ubicuo y con una amplia gama de hospedadores intermediarios).

EPIDEMIOLOGÍA

Los humanos se infectan con *T. gondii* a través de la ingestión de carne (tanto comercial como de caza) poco cocinada que contenga quistes tisulares, o de agua o alimentos contaminados con ovoquistes;[4,5] por transmisión vertical de madre a hijo; raramente por trasplante de órganos sólidos, y potencialmente por transfusiones. La infección procedente de un gato se produce cuando los ovoquistes o las heces del gato contaminan los alimentos o el agua, o cuando los cuidadores utilizan una higiene de manos deficiente al exponerse a las heces del gato (p. ej., al limpiar la arena del gato). Así, el riesgo de infección depende de una serie de parámetros, como los hábitos culturales (p. ej., tener gatos como mascotas, beber leche de cabra no pasteurizada), y el acceso al agua potable y la higiene, que a menudo se correlacionan con la geografía y el estatus socioeconómico.

Según las estimaciones de las encuestas de seropositividad, las tasas de infección por *T. gondii* varían en los distintos países y dentro de un mismo país. Por ejemplo, aunque se calcula que la tasa general de seropositividad en EE. UU. es de alrededor del 11%,[6] la seropositividad entre los amish de la vieja orden en el condado de Lancaster, Pensilvania, es superior al 50%.[7] Del mismo modo, las personas que viven en la antigua Alemania Oriental tienen una seroprevalencia de *T. gondii* más alta que las que viven en la antigua Alemania Occidental, una distinción que se postula que surge de la tradición de Alemania Oriental de comer carne picada cruda de vacuno y cerdo. En las naciones desarrolladas, la seroprevalencia de *T. gondii* es mayor en las poblaciones rurales que en las urbanas; pero en Brasil, las poblaciones urbanas tienen una seroprevalencia más alta. Aunque la seropositividad suele aumentar con la edad, presumiblemente debido a una mayor exposición a lo largo de la vida, se observan altos niveles de seropositividad incluso a una edad temprana en zonas urbanas de Brasil.[8]

En la época anterior a la terapia antirretroviral de gran actividad, aproximadamente entre el 30 y el 50% de los pacientes seropositivos al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) desarrollaban encefalitis toxoplásmica, pero ese riesgo es ahora muy bajo en los pacientes que siguen una terapia eficaz. Se ha observado tanto enfermedad primaria como de reactivación en pacientes que toman fármacos inmunodepresores (p. ej., terapia anti-TNF, rituximab y micofenolato mofetilo), pero estos riesgos son relativamente raros en comparación con los pacientes con el VIH/sida con recuentos bajos de CD4.[9]

Los pacientes sometidos a trasplantes de células madre hematopoyéticas (cap. 163) o a trasplantes de órganos sólidos corren el riesgo de contraer toxoplasmosis. El riesgo de toxoplasmosis es mayor en los trasplantes alógenos de células madre hematopoyéticas cuando el receptor es seropositivo para la toxoplasmosis y el donante es seronegativo; en esta situación, el receptor tiene una alta probabilidad de infección latente por *T. gondii,* y el sistema inmunitario del donante carece de inmunidad adaptativa preexistente frente a *T. gondii.*[10] En el caso de los receptores de trasplantes de órganos sólidos, el riesgo de toxoplasmosis sintomática es justo el contrario: es mayor cuando el receptor es seronegativo, pero el donante es seropositivo. El riesgo es mayor en los receptores de trasplantes de corazón, presumiblemente porque se sabe que el tejido cardíaco alberga parásitos persistentes enquistados. En el caso de otros trasplantes de órganos sólidos,[11] la infección puede observarse clínicamente meses o años después del trasplante, cuando es difícil determinar si el parásito procedía del órgano trasplantado o si el receptor desarrolló una infección primaria sintomática o de reactivación debido a la inmunodepresión a largo plazo.

La toxoplasmosis congénita se produce con mayor frecuencia cuando una mujer embarazada seronegativa desarrolla una infección primaria. La probabilidad de transmitir la infección al feto aumenta con la edad gestacional, con un riesgo del 6% o menos cuando la seroconversión materna ocurre antes de las 13 semanas de gestación y por encima del 70% de riesgo cuando la seroconversión acontece a las 36 semanas o más. Las infecciones al principio de la gestación tienen una mayor probabilidad de infección grave en comparación con las infecciones tardías. La infección de madre a hijo es inusual en pacientes con el VIH que tienen un recuento de CD4 superior a 200 células/μl.

El genotipo de la cepa de *T. gondii* infectante también puede influir en la gravedad de la infección primaria en un huésped inmunocompetente, así como en la transmisión vertical de la enfermedad congénita y la infección ocular en pacientes inmunocomprometidos. Los datos limitados de bebés infectados congénitamente y de sus padres también sugieren que los polimorfismos humanos en *nalp1/nlrp1* y *alox12* pueden desempeñar un papel en la susceptibilidad a la toxoplasmosis congénita. Se desconocen los mecanismos por los que estos polimorfismos contribuyen a esta susceptibilidad, pero las diferencias en la piroptosis desencadenada por el NLRP1 determinan la probabilidad de infección por *T. gondii* en distintas cepas de ratas.

BIOPATOLOGÍA

En la infección adquirida posnatalmente, la mayoría de los individuos se infectan con *T. gondii* al ingerir quistes de tejido u ovoquistes. Una vez ingeridos, los bradizoítos o esporozoítos se liberan a través de las enzimas digestivas, a lo que sigue la infección de las células epiteliales. Durante esta fase enteral, los parásitos se convierten a la fase taquizoítica, que se disemina por todo el cuerpo. La respuesta inmunitaria innata y adaptativa se dirige contra los taquizoítos, controlando así la infección de una forma que depende en gran medida de la producción de interferón (IFN-γ) por parte de las células inmunitarias, especialmente los linfocitos T efectores $CD8^+$, y de las subsiguientes respuestas de IFN-γ en las células hematopoyéticas y no hematopoyéticas.[12] Entre las células inmunitarias innatas clave se encuentran las células dendríticas presentadoras de antígenos, los linfocitos citolíticos naturales, los neutrófilos, los monocitos infiltradores de tejidos y los macrófagos tisulares, como la microglía.[13]

Ante este estrés, los taquizoítos pasan a bradizoítos enquistadores, que no se eliminan completamente de órganos específicos (p. ej., ojo, cerebro), lo que provoca su persistencia a largo plazo. En huéspedes que se vuelven inmunocomprometidos y, ocasionalmente, incluso en individuos inmunocompetentes, estos parásitos persistentes se reactivan para causar una enfermedad sintomática. Se cree que la conversión al estadio bradizoíto/enquistado, que incluye cambios en los antígenos de superficie del parásito,

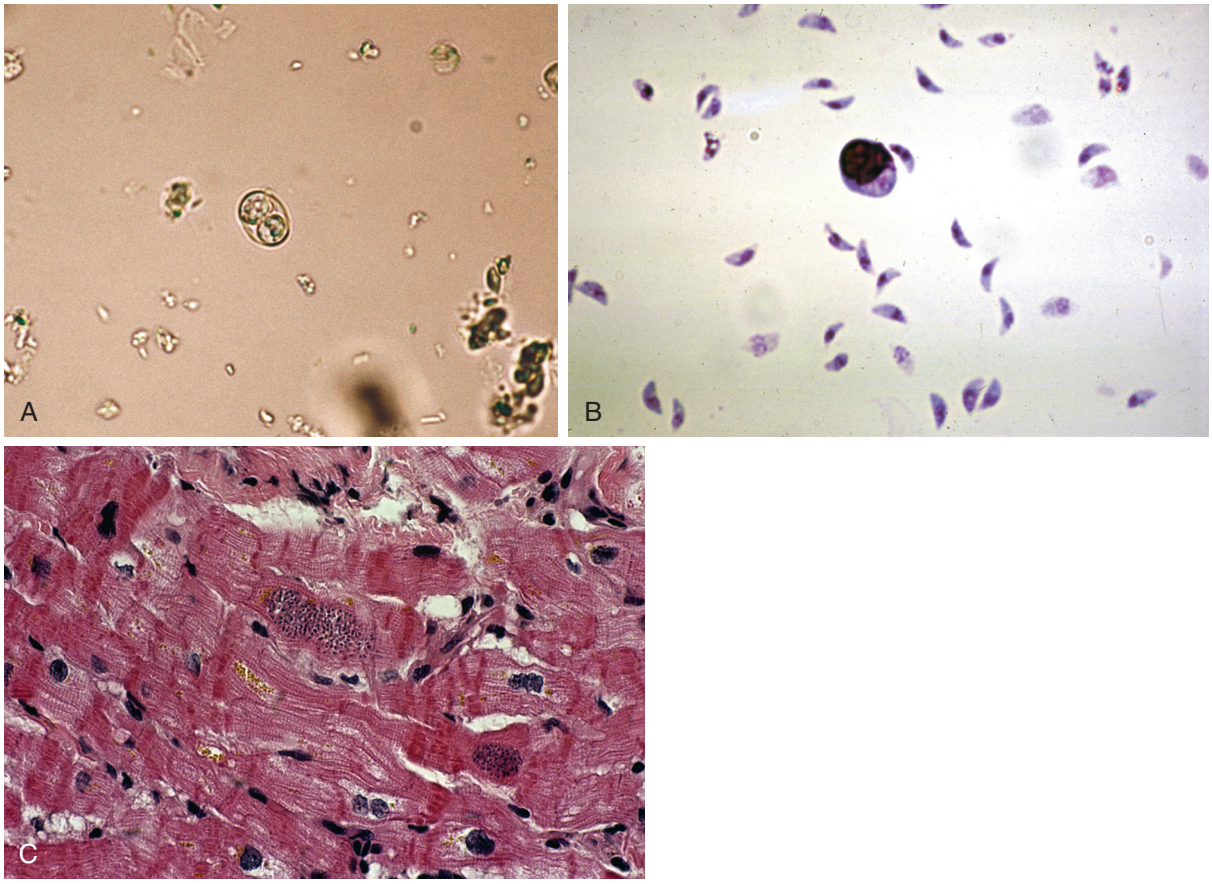

FIGURA 320-1. ***Toxoplasma gondii*** **existe en la naturaleza principalmente en tres formas. A. Los ovoquistes aislados de las heces del gato tienen una forma casi esférica o esférica y miden 10 × 12 µm de diámetro. B. Los taquizoítos tienen forma de arco, miden de 2 a 3 µm de ancho y de 5 a 7 µm de largo, y pueden teñirse con tinción de Wright-Giemsa. C. Quiste tisular observado en el tejido miocárdico humano, y teñido con hematoxilina-eosina. Los quistes tisulares tienen una forma y un tamaño variables, y pueden llegar a alcanzar más de 100 µm. (Por cortesía de José Montoya, MD.)**

ayuda a los parásitos a eludir la respuesta inmunitaria dirigida por el taquizoíto. Aunque la respuesta inmunitaria humana a los bradizoítos/quistes puede ser inaparente, es probable que se produzca cierto grado de respuesta inmunitaria dirigida a los bradizoítos.[14]

Hallazgos patológicos humanos

Las biopsias de los ganglios linfáticos infectados por *T. gondii* muestran linfoadenitis no supurativa con hiperplasia folicular reactiva, grupos irregulares de histiocitos/células epitelioides que difuminan los márgenes del centro germinal y linfocitos B monocitoides en senos focalmente distendidos. La encefalitis toxoplásmica suele causar múltiples abscesos necrosantes focales (no tratados) u organizados (tratados), pero también puede observarse una forma necrosante más difusa. La toxoplasmosis pulmonar puede causar neumonitis intersticial, consolidación, empiema o una combinación de estas patologías. La toxoplasmosis ocular se presenta comúnmente como una coriorretinitis focal de espesor total, con o sin cicatrices, y también puede ser fulminante con panoftalmitis e incluso celulitis orbitaria en huéspedes inmunocomprometidos. Los raros informes de miocarditis y miositis también muestran necrosis focal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones por *T. gondii* provocan una amplia gama de síntomas, que varían de la infección aguda a la crónica y son diferentes en las personas inmunocompetentes en comparación con los pacientes inmunocomprometidos o los pacientes con infección congénita (tabla 320-1).

Infección en pacientes inmunocompetentes (incluidas las embarazadas)

Los pacientes que se infectan de forma aguda con *T. gondii* suelen experimentar una enfermedad febril leve, que es similar a la mononucleosis infecciosa (cap. 348) y suele ir asociada a linfoadenopatías (cap. 154), astenia, cefaleas y mialgias.[15] En el entorno sin brotes, la mayoría de las personas inmunocompetentes no saben cuándo se infectaron con *T. gondii*.

En Latinoamérica (Brasil, Guayana Francesa, Surinam), un pequeño número de pacientes inmunocompetentes han experimentado infecciones agudas anormalmente graves, incluyendo insuficiencia multiorgánica, neumonía y muerte. La mayoría de estos pacientes han sido varones que comieron carne de caza cruda o poco cocinada, o bebieron agua potencialmente contaminada, y a menudo estaban infectados por cepas de *T. gondii* que parecen ser más virulentas que las cepas comunes observadas en EE. UU. y Europa.

La frecuencia de la toxoplasmosis ocular aguda en pacientes inmunocompetentes varía según el entorno (brote frente a no brote) y el país. En EE. UU. se calcula que unos 21.000 pacientes desarrollarán la enfermedad ocular, pero solo unos 5.000 de estos casos son sintomáticos. Los síntomas oculares incluyen visión borrosa, pérdida de visión (escotoma o visión central si está afectada la mácula), dolor y lagrimeo. Algunos pacientes que presentan lo que parece ser una infección aguda ya tienen cicatrices retinianas en zonas que no afectan a la visión, lo que sugiere que se trata de un episodio de reactivación y no de una nueva infección aguda.

Se han notificado casos raros de encefalitis aguda en pacientes aparentemente inmunocompetentes. Aunque informes retrospectivos han sugerido una asociación entre la seropositividad a *T. gondii* y una amplia gama de enfermedades mentales y neurológicas, no existen pruebas sustanciales o convincentes que relacionen la infección por *T. gondii* con estas afecciones psiquiátricas o neurológicas no infecciosas.

Infección en pacientes inmunodeprimidos

Pacientes con el VIH/sida o bajo medicación inmunodepresora

La encefalitis es la manifestación más común de la toxoplasmosis en pacientes con el VIH/sida cuyo recuento de CD4 desciende por debajo de 100 células/µl. Estos pacientes pueden presentar síntomas inespecíficos, como letargo y alteración del estado mental, así como anomalías focales, como hemiparesia, signos cerebelosos o convulsiones.[16,17] El desarrollo suele ser subagudo a lo largo de días a semanas, pero pueden producirse presentaciones agudas.

Los pacientes también pueden presentar síntomas y signos de coriorretinitis, neumonía y, en raras ocasiones, síntomas digestivos o musculoesqueléticos. Rara vez se han descrito síndromes de reconstitución inmunitaria y encefalitis por *T. gondii* cuando los pacientes con el VIH/sida reciben tratamiento y sus recuentos de CD4 se elevan por encima de 200 células/µl. En el número limitado de casos de toxoplasmosis en pacientes que han recibido fármacos inmunodepresores, la encefalitis con lesiones múltiples y anulares ha sido la presentación más común.

Trasplante de órganos

Tanto la toxoplasmosis primaria como la de reactivación pueden observarse en pacientes tras un trasplante de órganos; distinguir entre ambas puede ser difícil y no cambiará el tratamiento. La gama de signos y síntomas incluye fiebre, erupción cutánea, linfoadenopatía, coriorretinitis, neumonía, miocarditis, hepatoesplenomegalia, sarpullido, encefalitis toxoplásmica e incluso sepsis.[18,19] Aunque la encefalitis toxoplásmica en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 320-1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA TOXOPLASMOSIS EN LOS SERES HUMANOS

CATEGORÍAS CLÍNICAS	MANIFESTACIONES Y SÍNDROMES CLÍNICOS
INFECCIÓN PRIMARIA	
Personas inmunocompetentes	La mayoría de los pacientes son asintomáticos o presentan una enfermedad febril inespecífica parecida a la gripe, a menudo con linfoadenitis. La coriorretinitis aguda puede presentarse con visión borrosa, pérdida de visión, dolor y lagrimeo. A menudo, el examen de fondo de ojo mostrará una coriorretinitis blanca esponjosa y necrosante cerca de una cicatriz coriorretiniana pigmentada. Se han notificado casos raros de insuficiencia multiorgánica aguda, neumonía, hepatitis, miocarditis, miositis y muerte, principalmente en Latinoamérica
Huésped inmunodeprimido (p. ej., receptor de un trasplante de órgano sólido)	Encefalitis/absceso cerebral focal, neumonía/neumonitis, coriorretinitis, afectación multiorgánica, hepatitis, insuficiencia renal
INFECCIÓN CRÓNICA	
Personas inmunocompetentes	La mayoría de las personas con toxoplasmosis crónica son asintomáticas. La reactivación de la coriorretinitis puede producirse en la enfermedad congénita o adquirida posnatalmente
Reactivación en pacientes inmunodeprimidos, incluidos los receptores seropositivos de un trasplante de células madre de un huésped seronegativo	Múltiples abscesos cerebrales, encefalitis difusa, convulsiones, coriorretinitis, fiebre de origen desconocido, neumonía, miocarditis, hepatoesplenomegalia, adenopatía, exantema
TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA	
Feto	El estudio ecográfico puede ser normal o revelar hidrocefalia, calcificaciones cerebrales o hepáticas, esplenomegalia, ascitis, pericarditis. La infección también puede provocar un aborto espontáneo
Recién nacido	El recién nacido puede ser normal o presentar signos, síntomas o hallazgos inespecíficos, como calcificaciones del SNC, microftalmía, coriorretinitis, convulsiones, perímetro cefálico anómalo (microcefalia o hidrocefalia), hepatomegalia, esplenomegalia, erupción petequial, trombocitopenia o anemia
Niños y adultos	Los niños pueden seguir sufriendo secuelas crónicas, como retraso psicomotor, convulsiones y pérdida de visión. Los bebés asintomáticos pueden volverse sintomáticos durante la infancia, la adolescencia o la edad adulta, y la manifestación más común es la coriorretinitis

SNC, sistema nervioso central.
Modificado de Montoya JG. Toxoplasmosis. In: Goldman L, Schafer A, eds. *Goldman-Cecil Medicine.* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

TABLA 320-2 MÉTODOS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR *TOXOPLASMA GONDII* Y TOXOPLASMOSIS* EN SERES HUMANOS

MÉTODO	INTERPRETACIÓN CLÍNICA
Pruebas serológicas	
IgG	Un resultado de la prueba positivo establece que el paciente ha sido infectado por *T. gondii.* Sin embargo, puede observarse un resultado negativo en pacientes infectados en las 4 semanas previas a la obtención de las muestras de suero o en pacientes incapaces de producir IgG (p. ej., huéspedes inmunodeprimidos)
IgM	Un resultado de la prueba positivo sugiere, aunque no es necesariamente diagnóstico, una infección aguda Los sueros con prueba de IgM positiva deber remitirse a laboratorios de referencia para realizar pruebas confirmatorias, como un análisis de IgM más específico, y adicionales, como las de avidez, aglutinación diferencial en taquizoítos fijados en acetona (AC) o formol (HS) (AC/HS), e IgA e IgE.† Pueden observarse resultados positivos en la prueba IgM en pacientes con infección crónica debido a la persistencia de la respuesta IgM o a los resultados falsos positivos observados en determinados kits comerciales
Prueba de confirmación para los resultados positivos de la prueba de IgM	Prueba de avidez de IgG; aglutinación diferencial (AC/HS); IgA, IgE realizada en un laboratorio de referencia.† Un resultado elevado de la prueba de avidez de IgG‡ o un resultado no agudo de la prueba AC/HS indican que el paciente ha estado infectado durante más de 4 meses (avidez) o 12 meses (AC/HS)
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	El gen B1 y el elemento repetitivo de 529 pb son los objetivos génicos más comunes para la amplificación La prueba de PCR puede realizarse en cualquier líquido corporal, como el líquido amniótico, la sangre periférica, el líquido cefalorraquídeo, el líquido del lavado broncoalveolar, el líquido vítreo, el humor acuoso, el líquido peritoneal, el líquido pleural, el líquido ascítico y la orina. La PCR puede realizarse también en cualquier tejido Un resultado positivo en cualquier líquido corporal establece que el paciente padece una toxoplasmosis aguda o reactivada. Sin embargo, una PCR positiva en el tejido es más difícil de interpretar, ya que no distingue entre una toxoplasmosis sintomática y una infección latente Aunque la extracción de ADN es más engorrosa, puede realizarse en tejido incluido en parafina
Visualización directa del parásito	La identificación de los taquizoítos en cualquier líquido o tejido es diagnóstica de toxoplasmosis debida a una infección aguda o a la reactivación de una infección crónica. Los taquizoítos pueden identificarse mediante estudios con hematoxilina-eosina o citológicos, pero se visualizan mejor con tinciones de Wright-Giemsa y de inmunoperoxidasa La identificación de los quistes mediante tinciones de hematoxilina-eosina o con inmunoperoxidasa confirma la presencia de *T. gondii* en el huésped, pero no establece necesariamente que el paciente padezca toxoplasmosis
Intentos para aislar el parásito	Un estudio de aislamiento positivo en cualquier líquido corporal establece el diagnóstico de toxoplasmosis El aislamiento de *T. gondii* en cultivos celulares o en la cavidad peritoneal de ratones puede intentarse en laboratorios de referencia. Estos estudios pueden ser importantes para intentar establecer una correlación entre la genética del parásito y sus manifestaciones clínicas
Histología del ganglio linfático	La tríada histológica clásica se considera diagnóstica: linfoadenitis no supurativa con hiperplasia folicular reactiva, grupos irregulares de histiocitos epitelioides que difuminan los márgenes del centro germinal y linfocitos B monocitoides en senos focalmente distendidos
Examen de fondo de ojo	La infección focal unilateral que muestra una coriorretinitis blanca esponjosa y necrosante con vitritis (a veces con una cicatriz coriorretiniana pigmentada) puede asociarse a uveítis anterior, vasculitis y neuritis óptica (aunque la afectación del nervio óptico es relativamente rara)

*Infección por *T. gondii* = presencia asintomática del parásito. Toxoplasmosis = presencia de síntomas y signos activos.
†Por ejemplo, https://www.sutterhealth.org/services/lab-pathology/toxoplasma-serology-laboratory;remingtonlab@sutterhealth.org o (650) 853-4828.
‡La ventana de exclusión para la infección aguda varía para cada kit de avidez (habitualmente entre 3 y 5 meses).
Ig, inmunoglobulina; pb, pares de bases; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.
Modificado de Montoya JG. Toxoplasmosis. In: Goldman L, Schafer A, eds. *Goldman-Cecil Medicine.* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

receptores de trasplantes de órganos puede presentarse como la típica lesión con realce en anillo (es decir, parecida a un absceso), también se han descrito casos de infiltración difusa. En estos pacientes, la sospecha de toxoplasmosis debe basarse en serologías discordantes en el donante en comparación con el receptor, ausencia de profilaxis adecuada para un historial de *T. gondii* y otros factores de riesgo de exposición a *T. gondii.*

Infección congénita

Los signos y síntomas de la infección congénita varían mucho, desde el aborto espontáneo hasta la enfermedad leve o grave. La infección congénita grave puede presentarse con una serie de síntomas inespecíficos, como erupción petequial, esplenomegalia, hepatomegalia, calcificaciones cerebrales, coriorretinitis, microftalmía, microcefalia, hidrocefalia y prematuridad. Dada la naturaleza inespecífica de estos signos y síntomas, deben excluirse otras causas comunes de infección congénita (p. ej., sífilis [cap. 295], rubéola [cap. 339], citomegalovirus [cap. 347], herpes simple [cap. 345], virus del Zika [cap. 352]), aunque la constelación de coriorretinitis, hidrocefalia y calcificaciones cerebrales debe hacer sospechar toxoplasmosis. En ausencia de tratamiento, incluso los bebés que parecen asintomáticos al nacer pueden desarrollar síntomas como la coriorretinitis a medida que crecen.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas más comunes utilizadas para diagnosticar *T. gondii* incluyen la serología, la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la histopatología (tabla 320-2). En la mayoría de los casos, especialmente en pacientes inmunocompetentes, el primer paso es la serología, ya que las pruebas serológicas negativas (tanto de inmunoglobulina

[Ig] M como de IgG) hacen que *T. gondii* sea altamente improbable. La PCR es muy específica, pero su sensibilidad, especialmente en pacientes inmunocompetentes, puede ser baja.[20] Excepto en el caso de la linfoadenitis, para la que la histopatología es muy específica, la mayoría de los pacientes requieren una prueba específica positiva, como la tinción inmunohistoquímica o fluorescente específica para *T. gondii*. Dado que muchas personas sanas tienen una infección latente por *T. gondii,* debe tenerse precaución para asegurarse de que *T. gondii* es el agente causal y no un hallazgo incidental, especialmente en escenarios clínicos atípicos.[21] Las pruebas de una infección activa incluyen una prueba de PCR positiva en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) o líquido acuoso; la identificación de taquizoítos en la histopatología, o una fuerte inflamación alrededor de un quiste.

Pacientes inmunocompetentes

El diagnóstico de la toxoplasmosis aguda o activa en el individuo inmunocompetente es esencial, pero complicado por varias razones: la frecuencia de las infecciones latentes por *T. gondii;* el hecho de que la IgM de *T. gondii* puede ser positiva entre 1 y 2 años después de la infección; la tendencia de los laboratorios que no son de referencia a tener una mayor tasa de falsos positivos en las pruebas de IgM, y los síntomas inespecíficos de la toxoplasmosis aguda. Distinguir entre infección aguda y crónica es extremadamente importante en situaciones en las que es difícil obtener un diagnóstico tisular o en mujeres embarazadas, en las que la probabilidad de infección fetal y la necesidad de tratamiento prenatal suelen estar determinadas por la gravedad de la infección. En estos casos debe obtenerse la consulta de un experto y pruebas avanzadas, como la avidez de IgG,[22] de un laboratorio de referencia.

Pacientes inmunodeprimidos

En los pacientes inmunodeprimidos, el diagnóstico de toxoplasmosis se basa en una prueba de PCR positiva en líquidos (p. ej., LCR, lavado bronquial alveolar, sangre periférica) o tejidos, o en la identificación de una infección activa por *T. gondii* mediante un estudio histopatológico. En los pacientes sometidos a un trasplante de células madre o de corazón, que son los de mayor riesgo, el control rutinario de la sangre periférica mediante PCR para detectar la parasitemia por *T. gondii* puede permitir el diagnóstico antes de que los pacientes enfermen.

Toxoplasmosis ocular

El diagnóstico de toxoplasmosis ocular suele hacerse inicialmente cuando el examen oftalmoscópico de un oftalmólogo muestra una coriorretinitis necrosante blanca y esponjosa cerca de una cicatriz coriorretiniana pigmentada (fig. 320-2; v. tabla 320-2).[23] Se sospecha infección primaria cuando no se identifican cicatrices antiguas en ninguno de los dos ojos, mientras que la presencia de dichas cicatrices sugeriría una enfermedad de reactivación. La confirmación serológica mediante IgG más IgM en la sangre de los pacientes que presentan una infección aguda o crónica por *T. gondii* es importante, porque una serología negativa excluye esencialmente la toxoplasmosis ocular, excepto en raros pacientes gravemente inmunodeprimidos. Si el examen oftalmoscópico es atípico, pero la preocupación es elevada, puede analizarse la cámara anterior o el líquido vítreo en busca de ADN parasitario mediante PCR o pueden compararse los niveles de anticuerpos IgM e IgG en el líquido ocular con los niveles de anticuerpos en suero. Estas pruebas deben realizarse en consulta con médicos expertos en el diagnóstico de la toxoplasmosis ocular.

Encefalitis toxoplásmica en pacientes con el VIH/sida

Las imágenes cerebrales con contraste mostrarán a menudo múltiples lesiones que realzan en anillo (fig. 320-3), y la resonancia magnética (RM) es más sensible que la tomografía computarizada (TC). En los pacientes con el VIH/sida que tienen recuentos de CD4 inferiores a 200 células/μl y una IgG de *T. gondii* positiva, la presencia de múltiples lesiones que realzan en anillo en la TC o la RM establece un diagnóstico presuntivo de encefalitis toxoplásmica y requiere tratamiento empírico. Se presume que los pacientes que mejoran clínicamente en un plazo de 7 días padecen encefalitis toxoplásmica, aunque debe tenerse precaución en los pacientes a los que también se prescriben corticoesteroides (para el edema cerebral), porque la reducción del edema y/o la respuesta del linfoma del SNC a los corticoesteroides pueden provocar una mejoría clínica en ausencia de toxoplasmosis.

Sin embargo, si el paciente muestra una progresión clínica en un plazo de 3 días, no mejora en un plazo de 10 a 14 días o presenta pruebas de progresión/nuevas lesiones en las imágenes cerebrales, se requiere una evaluación adicional. Del mismo modo, los pacientes que presentan una única lesión con realce en la RM o la TC o cuya IgG de *T. gondii* es negativa también requieren una evaluación adicional. Esta evaluación puede proseguirse mediante citología del LCR y PCR (para detectar *T. gondii,* virus de Epstein-Barr, virus JC [cap. 341], micobacterias [caps. 299 y 300] y criptococos [cap. 309]). La biopsia cerebral estereotáctica es una alternativa, que está indicada si el paciente se deteriora o no mejora adecuadamente en un plazo de 10 a 14 días. Para los pacientes con el VIH/sida en los que se cree que *T. gondii* está causando neumonía o miositis, el enfoque diagnóstico consiste en obtener una PCR o una biopsia de un tejido o líquido apropiado.

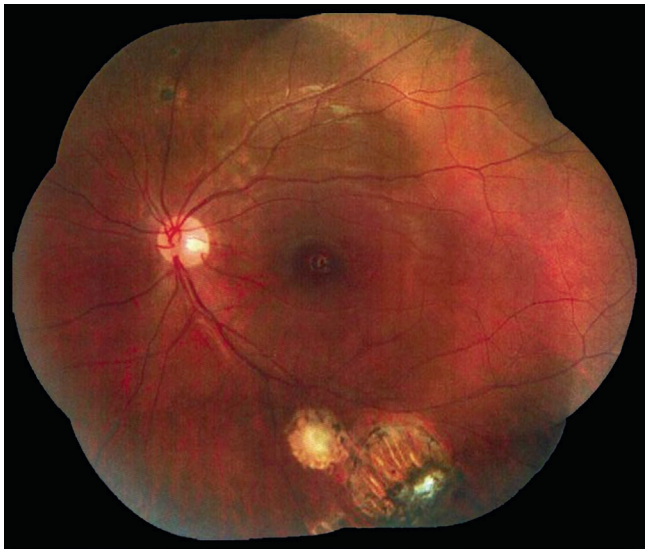

FIGURA 320-2. Morfología de las lesiones retinianas en el examen del fondo de ojo que parecen ser características de coriorretinitis toxoplásmica. Un infiltrado blanquecino activo suele ir adherido al borde pigmentado oscuro de una cicatriz antigua. (Por cortesía de José Montoya, MD.)

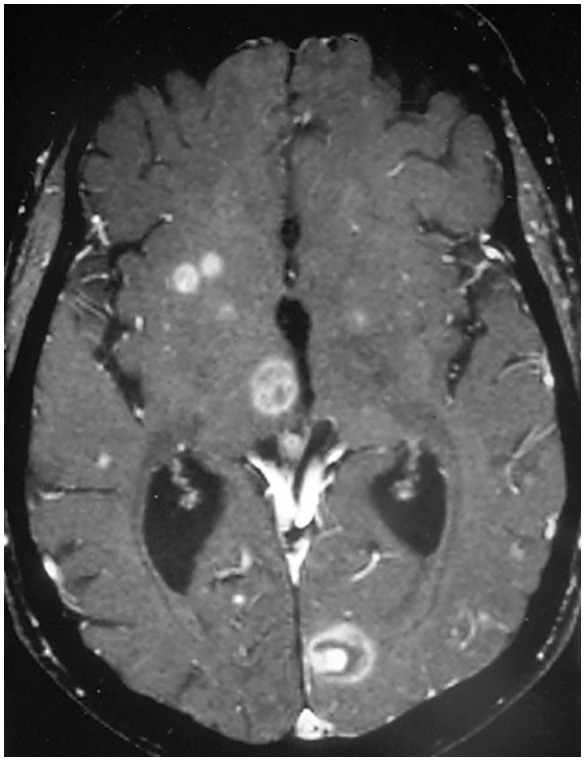

FIGURA 320-3. Manifestaciones radiológicas de la toxoplasmosis del sistema nervioso central. La imagen por resonancia magnética del cerebro de un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida revela múltiples lesiones cerebrales con realce en anillo. (Por cortesía de José Montoya, MD.)

Toxoplasmosis congénita: diagnóstico prenatal y posnatal

Si se documenta una infección aguda o existe una alta sospecha de ella en una mujer embarazada, la ecografía fetal y la PCR en el líquido amniótico pueden determinar si el feto se ha infectado. Encontrar calcificaciones cerebrales o hidrocefalia en una ecografía fetal puede sugerir una infección fetal aguda, pero en general no es diagnóstico. Una PCR positiva en el líquido amniótico es esencialmente específica al 100% para confirmar la infección fetal, pero su sensibilidad oscila entre el 60 y el 90%, y es mayor cuando se realiza entre las semanas 17-21 de edad gestacional.

La toxoplasmosis congénita se confirma en caso de una IgG positiva persistente, una IgM tomada a los 5 días de edad o después y/o una IgA positiva tomada a los 10 días de edad o después. Las imágenes cerebrales que muestran calcificaciones e hidrocefalia también pueden confirmar el diagnóstico. Dada la complejidad del diagnóstico de la toxoplasmosis congénita y sus implicaciones para el tratamiento, se recomienda encarecidamente la consulta a un experto en estas situaciones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO

Pacientes inmunocompetentes

La mayoría de los pacientes con toxoplasmosis aguda son asintomáticos o presentan síntomas transitorios inespecíficos que se resuelven sin tratamiento. En los pacientes con linfoadenopatía o linfoadenitis (cap. 154), la mayoría de los casos se resolverán sin ninguna intervención, aunque los ganglios linfáticos agrandados pueden persistir durante más de 6 meses. Un mes de trimetoprim-sulfametoxazol conduce a una resolución más rápida de los síntomas y las serologías en comparación con el placebo. Para los pacientes que presenten síntomas más preocupantes que sugieran una afectación de órganos viscerales, puede ser apropiado un tratamiento (tabla 320-3) durante 2-4 semanas, seguido de una nueva evaluación.

Pacientes inmunodeprimidos

El régimen primario preferido para los pacientes inmunodeprimidos es el de pirimetamina, sulfadiacina y ácido folínico (v. tabla 320-3). El trimetoprim-sulfametoxazol es una alternativa más fácil, especialmente en las regiones del mundo con recursos limitados, aunque los datos agregados sugieren que puede ser ligeramente menos eficaz.[A1] En los pacientes con el VIH/sida que aún no están en tratamiento antirretroviral, el inicio inmediato tanto de la terapia antirretroviral como de la terapia antitoxoplasma no tiene más probabilidades de desencadenar el síndrome de reconstitución inmunitaria que el retraso en el tratamiento de la toxoplasmosis.[A2]

Toxoplasmosis ocular

Para la toxoplasmosis ocular se requiere tratamiento sistémico, como para la infección aguda (v. tabla 320-3) en función de si el paciente es inmunocompetente o inmunodeprimido, debido a la posible pérdida de visión.[A3,A4] Sin embargo, el tratamiento también incluye tratamientos subconjuntivales, tópicos o intravítreos bajo la dirección de un oftalmólogo. Una lesión ocular unilateral recurrente activa en un paciente inmunocompetente debe tratarse con trimetoprim-sulfametoxazol de doble potencia (una dosis dos veces al día durante 45 días, seguida de una dosis en días alternos durante 1 año).[A5]

Mujeres embarazadas con infección aguda

Para reducir la probabilidad de transmisión de madre a hijo, el enfoque habitualmente recomendado ha sido iniciar el tratamiento lo antes posible, e idealmente en un plazo no superior a 3 semanas tras la infección materna, con espiramicina (que no es teratógena) para las infecciones maternas que se produzcan antes de las 14 semanas de gestación (tabla 320-4).[24] La combinación de pirimetamina más sulfadiacina más ácido folínico es ligeramente más eficaz y, al menos en un ensayo, fue equivalentemente segura,[A6] por lo que probablemente se prefiera esta combinación. Por desgracia, la espiramicina no atraviesa la placenta. Si la infección fetal está confirmada (por PCR en líquido amniótico) o es altamente sospechosa por ecografía fetal, el tratamiento debe ser pirimetamina, sulfadiacina y ácido folínico (v. tabla 320-4) después de las 14-18 semanas de edad gestacional.[25] La conveniencia de utilizar antes este régimen es controvertida, y las recomendaciones varían entre los expertos. El tratamiento posnatal debe ser proporcionado a los bebés con toxoplasmosis por sus pediatras.

TABLA 320-3 REGÍMENES DE TRATAMIENTO PARA LOS PACIENTES CON TOXOPLASMOSIS PRIMARIA O AGUDA Y PARA LOS PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS CON TOXOPLASMOSIS SECUNDARIA A REACTIVACIÓN*

	PACIENTES INMUNOCOMPETENTES CON INFECCIÓN AGUDA†	PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS
A. Pirimetamina y ácido folínico‡ (p.o.)	100 mg diarios durante 1-2 días, seguidos de 25-50 mg diarios	Dosis de carga de 200 mg, seguida de entre 50 mg/día (< 60 kg) y 75 mg/día (> 60 kg)
	10-20 mg al día (durante el tratamiento con pirimetamina y 1 semana después)	10-25 mg al día (hasta 50 mg al día o 2 veces al día; durante y 1 semana después de la terapia con pirimetamina)
	Más sulfadiacina, clindamicina o atovacuona, como se indica a continuación:	*Más sulfadiacina (preferido), o clindamicina (preferido para alérgicos a las sulfamidas o mala respuesta a la pirimetamina/sulfadiacina), o atovacuona*
MÁS		
Sulfadiacina (p.o.)	1.000 mg cada 6 h	Entre 1.000 (≤ 60 kg) y 1.500 mg (> 60 kg) cada 6 h
o		
Clindamicina (p.o. o i.v.)	300 mg cada 6 h	600 mg cada 6 h
o		
Atovacuona** (p.o.)	1.500 mg por vía oral 2 veces al día	1.500 mg por vía oral 2 veces al día
o		
B. Trimetoprim-sulfametoxazol (p.o. o i.v.)	5-10 mg/kg/día (componente trimetoprim) en dos dosis	TMP 5 mg/kg/día y SMX 25 mg/kg/día 2 veces al día
o		
C. Pirimetamina y ácido folínico *más* azitromicina (p.o.)	Las dosis indicadas arriba 250-500 mg/día (en caso de enfermedad sistémica grave, considere 1.000 mg/día)	

En pacientes inmunodeprimidos, el régimen combinado para la fase aguda o de terapia primaria es de 6 semanas, y la extensión del tratamiento primario depende de la extensión clínica y radiológica de la enfermedad y de la respuesta. Los regímenes de dosis de mantenimiento crónico pueden encontrarse en: https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/toxoplasma-gondii-encephalitis.

*Regímenes de elección: pirimetamina, sulfadiacina y ácido folínico.

†Particularmente en el contexto de miocarditis, miositis, hepatitis, neumonía, lesiones cerebrales o cutáneas y linfoadenopatía acompañada de síntomas graves o persistentes. Indicado también en los que tienen enfermedad ocular activa secundaria a infección primaria o a reactivación.

‡Ácido folínico = leucovorina; el ácido fólico no es sustituto adecuado del ácido folínico.

**Atovacuona 1.500 dos veces al día también puede utilizarse sola o con sulfadiacina.

i.v., intravenoso; p.o., por vía oral.

Modificado de Montoya JG. Toxoplasmosis. In: Goldman L, Schafer A, eds. *Goldman-Cecil Medicine.* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. Dunay IR, Gajurel K, Dhakal R, et al. Treatment of toxoplasmosis: historical perspective, animal models, and current clinical practice. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31:e00057-17.

PREVENCIÓN

Infección primaria

Dado que la mayoría de las personas se infectarán con *T. gondii* al ingerir alimentos, agua o leche no pasteurizada contaminada con ovoquistes, o al ingerir carne poco cocinada que contenga quistes tisulares, las intervenciones para detener la infección por *T. gondii* deben dirigirse a estas exposiciones. Las mujeres en edad fértil deben asegurarse de la higiene de las manos y evitar cualquier exposición a las heces de gato.[26] Para las mujeres

TABLA 320-4 REGÍMENES DE TRATAMIENTO EN GESTANTES QUE PROBABLEMENTE HAYAN ADQUIRIDO LA INFECCIÓN POR *TOXOPLASMA GONDII* DURANTE LA GESTACIÓN

	DURANTE EL EMBARAZO
Espiramicina (oral)	Recomendada para mujeres embarazadas con sospecha o confirmación de infección adquirida durante la gestación y antes de las 14 semanas de gestación. La espiramicina debería administrarse hasta el alumbramiento en quienes tienen resultados negativos de la PCR en el líquido amniótico y estudios ecográficos de seguimiento normales o con sospecha baja de infección fetal La espiramicina no es teratógena y está disponible en EE. UU. solamente a través del proceso del Investigational New Drug (IND) de la Food and Drug Administration (301-796-1400) Dosis: 1 g (3 millones de unidades) cada 8 h (para un total de 3 g o 9 millones de unidades al día)
Pirimetamina (oral) más sulfadiacina (oral) más ácido folínico† (oral)	Recomendada para mujeres con > 14 semanas de gestación en las que se sospecha o se confirma que la infección aguda se ha adquirido en la semana 14 de gestación o después, o con un resultado de la PCR positivo en el líquido amniótico o un estudio ecográfico anómalo sugestivo de toxoplasmosis congénita La pirimetamina es teratógena y no debería usarse durante el embarazo antes de las 14 semanas de gestación (en algunos centros europeos se usa hasta en la semana 14) La sulfadiacina no debería usarse sola Dosificación: Pirimetamina: 100 mg diarios durante 2 días seguidos de 50 mg diarios Sulfadiacina: 1.000 mg cada 8 h (< 80 kg) o 1.000 mg cada 6 h (≥ 80 kg) Ácido folínico† (leucovorina): 10-20 mg al día (durante el tratamiento con pirimetamina y 1 semana después)

†El ácido folínico no es sustituto adecuado del ácido fólico.

PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

Modificado de Montoya JG. Toxoplasmosis. In: Goldman L, Schafer A, eds. *Goldman-Cecil Medicine.* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Martorelli Di Genova B, Knoll LJ. Comparisons of the sexual cycles for the coccidian parasites *Eimeria* and *Toxoplasma*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:604897.
2. Martorelli Di Genova B, Wilson SK, et al. Intestinal delta-6-desaturase activity determines host range for *Toxoplasma* sexual reproduction. *PLoS Biol*. 2019;17:e3000364.
3. Tu V, Yakubu R, Weiss LM. Observations on bradyzoite biology. *Microbes Infect*. 2018;20:466-76.
4. Pinto-Ferreira F, Caldart ET, Pasquali AKS, et al. Patterns of transmission and sources of infection in outbreaks of human toxoplasmosis. *Emerg Infect Dis*. 2019;25:2177-82.
5. Schumacher AC, Elbadawi LI, DeSalvo T, et al. Toxoplasmosis outbreak associated with *Toxoplasma gondii*-contaminated venison-high attack rate, unusual clinical presentation, and atypical genotype. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021;72:1557-65.
6. Jones JL, Kruszon-Moran D, Elder S, et al. Toxoplasma gondii infection in the United States, 2011-2014. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;98:551-7.
7. Markon AO, Ryan KA, Wadhawan A, et al. Risk factors for *Toxoplasma gondii* seropositivity in the Old Order Amish. *Epidemiol Infect*. 2020;149:e89.
8. Morais RDAPB, do Carmo EL, Costa WS, et al. *T. gondii* infection in urban and rural areas in the Amazon: where is the risk for toxoplasmosis? *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:8664.
9. Durieux MF, Lopez JG, Banjari M, et al. Toxoplasmosis in patients with an autoimmune disease and immunosuppressive agents: a multicenter study and literature review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16:e0010691.
10. Adekunle RO, Sherman A, Spicer JO, et al. Clinical characteristics and outcomes of toxoplasmosis among transplant recipients at two US academic medical centers. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2021;23:e13636.
11. Ramanan P, Scherger S, Benamu E, et al. Toxoplasmosis in non-cardiac solid organ transplant recipients: a case series and review of literature. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2020;22:e13218.
12. Fisch D, Clough B, Frickel E-M. Human immunity to *Toxoplasma gondii*. *PloS Pathog*. 2019;15:e1008097.
13. Cowan MN, Kovacs MA, Sethi I, et al. Microglial STAT1-sufficiency is required for resistance to toxoplasmic encephalitis. *PLoS Pathog*. 2022;18:e1010637.
14. Cerutti A, Blanchard N, Besteiro S. The bradyzoite: a key developmental stage for the persistence and pathogenesis of toxoplasmosis. *Pathog Basel Switz*. 2020;9:E234.
15. Dubey JP. Outbreaks of clinical toxoplasmosis in humans: five decades of personal experience, perspectives and lessons learned. *Parasit Vectors*. 2021;14:263.
16. Elsheikha HM, Marra CM, Zhu XQ. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management of cerebral toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. 2020;34:e00115-19.
17. Graham AK, Fong C, Naqvi A, et al. Toxoplasmosis of the central nervous system: manifestations vary with immune responses. *J Neurol Sci*. 2021;420:117223.
18. Rauwolf KK, Floeth M, Kerl K, et al. Toxoplasmosis after allogeneic haematopoietic cell transplantation-disease burden and approaches to diagnosis, prevention and management in adults and children. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;27:378-88.
19. Zhou Z, Ortiz Lopez HIA, Pérez GE, et al. Toxoplasmosis and the heart. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46:100741.
20. Neves ES, Espíndola OM, Curi A, et al. PCR-based diagnosis is not always useful in the acute acquired toxoplasmosis in immunocompetent individuals. *Parasitol Res*. 2021;120:763-7.
21. Wesołowski R, Pawłowska M, Smoguła M, et al. Advances and challenges in diagnostics of toxoplasmosis in HIV-infected patients. *Pathogens*. 2023;12:110.
22. Garnaud C, Fricker-Hidalgo H, Evengård B, et al. *Toxoplasma gondii*-specific IgG avidity testing in pregnant women. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;26:1155-60.
23. Patel NS, Vavvas DG. Ocular toxoplasmosis: a review of current literature. *Int Ophthalmol Clin*. 2022;62:231-50.
24. Bollani L, Auriti C, Achille C, et al. Congenital toxoplasmosis: the state of the art. *Front Pediatr*. 2022;10:894573.
25. Peyron F, L'ollivier C, Mandelbrot L, et al. Maternal and congenital toxoplasmosis: diagnosis and treatment recommendations of a French multidisciplinary working group. *Pathog Basel Switz*. 2019;8:E24.
26. Smith NC, Goulart C, Hayward JA, et al. Control of human toxoplasmosis. *Int J Parasitol*. 2021;51:95-121.
27. Milne GC, Webster JP, Walker M. Is the incidence of congenital toxoplasmosis declining? *Trends Parasitol*. 2023;39:26-37.
28. La Hoz RM, Morris MI. Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. Tissue and blood protozoa including toxoplasmosis, Chagas disease, leishmaniasis, *Babesia*, *Acanthamoeba*, *Balamuthia*, and *Naegleria* in solid organ transplant recipients—guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33:e13546.
29. Robert-Gangneux F, Meroni V, Dupont D, et al. Toxoplasmosis in transplant recipients, Europe, 2010-2014. *Emerg Infect Dis*. 2018;24:1497-504.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

embarazadas seronegativas, la atención prenatal debe incluir una educación centrada en la prevención de la exposición a *T. gondii* y un cribado serológico periódico que comience a las 11 semanas de gestación y continúe durante todo el embarazo, con un tratamiento rápido (en un plazo de 3 semanas) de las presuntas nuevas infecciones (v. tabla 320-4). Los datos globales sugieren que estas intervenciones han conducido a un descenso de la toxoplasmosis congénita.[27]

Prevención de la reactivación

Trasplante

Todos los donantes y receptores de células madre y de todos los trasplantes de órganos sólidos deben someterse a pruebas de detección de *T. gondii* mediante serología. En los pacientes con trasplante de corazón donante positivo/receptor negativo se recomienda encarecidamente la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol, un comprimido de doble potencia tres veces por semana durante el resto de sus vidas. Para otros receptores de trasplantes de órganos sólidos, las pruebas de la profilaxis son menos claras, pero la mayoría de los pacientes reciben trimetoprim-sulfametoxazol durante 6-12 meses.[28] En los trasplantes de células madre hematopoyéticas donante negativo/receptor positivo, la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (un comprimido de doble potencia tres veces por semana) suele iniciarse tras la incorporación del injerto debido a los efectos depresores de la médula ósea del fármaco. Para otros receptores de células madre, el tratamiento suele basarse en la prevención de la neumonía por *Pneumocystis* (v. tabla 313-2). Los pacientes muy inmunodeprimidos con riesgo de toxoplasmosis aguda también deben ser educados sobre cómo evitar la exposición a *T. gondii*.

Pacientes con el VIH/sida y otros pacientes inmunodeprimidos

Reactivación de la enfermedad en pacientes inmunodeprimidos

Debido al desarrollo relativamente frecuente de encefalitis toxoplásmica en pacientes con el VIH/sida con recuentos de linfocitos CD4 disminuidos, los pacientes con el VIH/sida con recuentos de CD4 inferiores a 100 linfocitos/µl deben recibir profilaxis diaria con trimetoprim-sulfametoxazol de doble potencia (160 mg/800 mg diarios), que también es una profilaxis eficaz para *Pneumocystis jirovecii* (cap. 313). La dapsona diaria (50 mg) más pirimetamina semanal (50 mg) y ácido folínico (25 mg) o la dapsona semanal (200 mg), pirimetamina (75 mg) y ácido folínico (25 mg) son las opciones preferidas para los intolerantes al trimetoprim-sulfametoxazol, aunque la atovacuona (1.500 mg) diaria con o sin pirimetamina diaria (25 mg) y ácido folínico (10 mg) también es una alternativa aceptada. La profilaxis debe interrumpirse si el recuento de CD4 se eleva por encima de 200 linfocitos/µl durante 3 meses o más. A los pacientes que siguen un tratamiento inmunodepresor prolongado, como los corticoesteroides, se les debe prescribir el mismo régimen o un comprimido de trimetoprim-sulfametoxazol de doble potencia tres veces por semana.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la infección por *T. gondii* depende de muchos factores, pero especialmente del estado inmunitario del paciente y, potencialmente, del genotipo de la cepa de *T. gondii* infectante. La mayoría de los pacientes inmunocompetentes que adquieren *T. gondii* posnatalmente serán asintomáticos, y esencialmente en todos los demás se resolverán los síntomas, incluso sin tratamiento. Sin embargo, pueden producirse complicaciones graves, como una disminución permanente de la agudeza visual o, muy raramente, la muerte cuando los pacientes desarrollan una toxoplasmosis ocular sintomática o una infección orgánica profunda (observada principalmente en Latinoamérica). Tanto en la infección congénita como en los pacientes inmunodeprimidos, el pronóstico varía en función de la extensión de la infección, y de la rapidez del diagnóstico y el tratamiento. Para todos los pacientes trasplantados, el desarrollo de toxoplasmosis sintomática conlleva un riesgo significativo de morbilidad y mortalidad.[29] En pacientes gravemente inmunodeprimidos, la toxoplasmosis diseminada puede provocar con frecuencia secuelas neurológicas permanentes o la muerte, incluso con los cuidados adecuados.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Hernandez AV, Thota P, Pellegrino D, et al. A systematic review and meta-analysis of the relative efficacy and safety of treatment regimens for HIV-associated cerebral toxoplasmosis: is trimethoprim-sulfamethoxazole a real option? *HIV Med*. 2017;18:115-24.

A2. Schäfer G, Hoffmann C, Arasteh K, et al. Immediate versus deferred antiretroviral therapy in HIV-infected patients presenting with acute AIDS-defining events (toxoplasmosis, Pneumocystis jirovecii-pneumonia): a prospective, randomized, open-label multicenter study (IDEAL-study). *AIDS Res Ther*. 2019;16:34.

A3. Zhang Y, Lin X, Lu F. Current treatment of ocular toxoplasmosis in immunocompetent patients: a network meta-analysis. *Acta Trop*. 2018;185:52-62.

A4. Feliciano-Alfonso JE, Muñoz-Ortiz J, Marín-Noriega MA, et al. Safety and efficacy of different antibiotic regimens in patients with ocular toxoplasmosis: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2021;10:206.

A5. Fernandes Felix JP, Cavalcanti Lira RP, Grupenmacher AT, et al. Long-term results of trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo to reduce the risk of recurrent Toxoplasma gondii retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol*. 2020;213:195-202.

A6. Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, et al. Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219:386.e1-386e9.

321 CRIPTOSPORIDIOSIS

CIRLE A. WARREN Y ALDO A. M. LIMA

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La criptosporidiosis en una enfermedad de humanos y animales causada por parásitos protozoarios del género *Cryptosporidium* (filo Apicomplexa). *Cryptosporidium* spp. son los principales parásitos de distribución mundial transmitidos por agua, y existen más de 20 especies documentadas que infectan a humanos.[1]

Organismo patógeno

La familia Cryptosporidiidae tiene un esporoquiste oculto y su ciclo se completa como monoxeno en un huésped donde provoca predominantemente infecciones intestinales, cloacales y gástricas. El ciclo vital comienza con la ingestión de ovoquistes de *Cryptosporidium* (2-5 µm) por parte del huésped vertebrado, con el desenquistamiento consiguiente en el interior de la luz del intestino delgado para liberar cuatro esporozoítos (fig. 321-1). Las células polarizadas de los esporozoítos albergan los orgánulos secretores apicales típicos de *Apicomplexa* spp., incluidos micronemas, gránulos densos y un único roptrio. Los esporozoítos se desplazan probablemente utilizando el glideosoma canónico, que depende de la actina y la miosina, se adhieren a las células epiteliales del huésped y penetran en su interior para formar vacuolas parasitóforas extracitoplásmicas, pero intracelulares, donde se desarrollan como trofozoítos y posteriormente como merontes de tipo 1 (esquizontes).[2] Esta interfaz sugiere que *Cryptosporidium* depende del metabolismo del huésped. El parásito utiliza la fermentación por glucólisis como única fuente de energía. Mediante división nuclear asexuada, los esquizontes se multiplican y liberan de seis a ocho merozoítos de tipo 1 que invaden las células vecinas y evolucionan hacia merontes de tipo 2, o trofozoítos, para completar el ciclo reproductivo asexual. Los merontes de tipo 2 sufren dos divisiones nucleares y liberan cuatro merozoítos de tipo 2 que pueden infectar a las células del huésped y evolucionan a continuación hacia formas masculinas (microgamonte) o femeninas (macrogameto). Los microgametos liberados desde el microgamonte pueden penetrar en el interior de los macrogametos para formar cigotos. Aproximadamente el 20% de los cigotos evolucionan hacia ovoquistes autoinfecciosos de paredes delgadas; cerca del 80% se transforman en ovoquistes de paredes gruesas que se excretan en las heces.

EPIDEMIOLOGÍA

La criptosporidiosis es estacional, y está relacionada con las fluctuaciones pluviales y de temperatura en todo el mundo. El desenquistamiento de *C. parvum* aumenta en aguas con una temperatura hasta de 46 °C (luz solar natural durante 12 h). *Cryptosporidium* spp. puede encontrarse en aguas residuales, aguas superficiales, agua potable, agua de embalses, aguas subterráneas y agua de piscinas.[3] En EE. UU., entre 2015 y 2019, *Cryptosporidium* spp. representaron alrededor del 85% de casi 3.000 casos en 155 brotes de diarrea asociados a aguas recreativas tratadas.[4] Además de la exposición a aguas recreativas tratadas, otras exposiciones significativas al brote incluyen el contacto con ganado y el contacto con personas infectadas en entornos de cuidado infantil.[5] También se han comunicado brotes transmitidos por alimentos como la sidra, la leche no pasteurizada, las ensaladas de pollo, las verduras, los productos crudos y los mariscos contaminados.

C. hominis y *C. parvum* son responsables de más del 90% de las infecciones humanas. *C. hominis* es la especie dominante en los países en vías de desarrollo, mientras que tanto *C. hominis* como *C. parvum* lo son en las naciones industrializadas. *C. hominis* se asocia más comúnmente con la enfermedad clínica. Las especies menos comunes de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

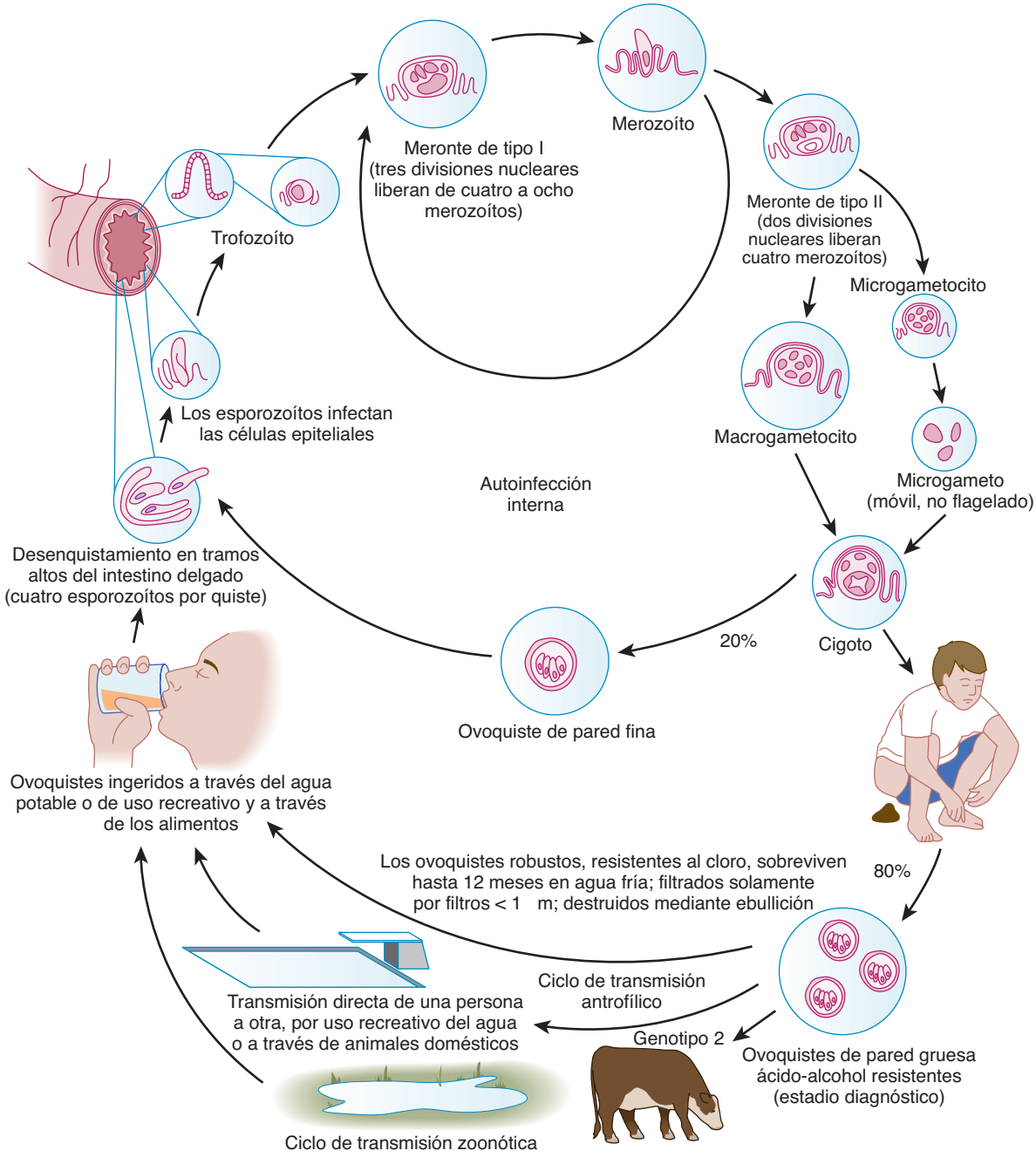

FIGURA 321-1. Ciclo vital de las cepas de *Cryptosporidium*. (Reproducido con autorización a partir de Kosek M, Alcantara C, Lima AAM, et al. Cryptosporidiosis: an update. *Lancet Infect Dis.* 2001;1:262-269.)

Cryptosporidium spp., como *C. meleagridis, C. felis, C. canis, C. viatorum* y *C. muris,* se observan sobre todo en los países en vías de desarrollo, y *C. ubiquitum, C. cuniculus* y *C. chipmunk* genotipo I se observan principalmente en las naciones industrializadas. La infección por *C. parvum* está asociada a la exposición a animales, especialmente ganado y perros, así como a la residencia en entornos rurales, mientras que la infección por *C. hominis* es más frecuente en guarderías o centros de cuidado infantil y la residencia en entornos urbanos.[6]

La prevalencia de la criptosporidiosis varía según la región geográfica,[7] y las tasas más elevadas se observan en los niños de los países en desarrollo, donde es uno de los cinco patógenos (incluidos norovirus, rotavirus, *Campylobacter* spp. y astrovirus) con mayor carga atribuible de diarrea en el primer año de vida.[8] La criptosporidiosis causa más de 48.000 muertes anuales en todo el mundo en niños menores de 5 años.[9]

La criptosporidiosis sigue siendo una causa importante de infección intestinal en personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) que no siguen una eficaz terapia antirretroviral (cap. 358).[10] En entornos con recursos suficientes, la criptosporidiosis ha cobrado importancia como causa de diarrea entre individuos VIH-negativos receptores de trasplante de órgano sólido o de células madre hematopoyéticas. La incidencia de la criptosporidiosis también es elevada entre los viajeros internacionales recientes (cap. 265) y los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres.[11]

BIOPATOLOGÍA

Los ovoquistes y esporozoítos de *Cryptosporidium* interactúan con las células en procesos como excitación por deslizamiento, fijación, invasión, formación de vacuolas parasitóforas, mantenimiento intracelular y lesión de la célula huésped. Los ovoquistes de *Cryptosporidium* utilizan proteasas de cisteína y serina, y aminopeptidasa para realizar la exquistación en la parte superior del intestino delgado y liberar esporozoítos, que invaden el epitelio mucoso y, ocasionalmente, las células M de las placas de Peyer, y pueden extenderse hasta el íleon terminal y el colon. Los esporozoítos secretan proteínas por sus orgánulos apicales de locomoción y fijación. En inmunodeprimidos, los microorganismos se encuentran en el intestino, las vías biliares, el páncreas y las vías respiratorias. Los esporozoítos y los merozoítos se internalizan mediante una maquinaria de invasión similar y por reorganización de actina. Dos clases de proteínas, las glucoproteínas similares a mucina y las proteínas adhesivas relacionadas con trombospondina, median la adhesión del parásito. Este utiliza proteasas para el procesado proteolítico de las proteínas de superficie y del complejo apical, para invadir las células huésped y salir de ellas. La entrada a las células del huésped se produce en unos 30 s y depende del citoesqueleto de actomiosina del parásito para poder entrar en las vacuolas parasitóforas de doble membrana derivadas del huésped en un nicho extracitoplásmico, pero intracelular, exclusivo. Una banda densa de actina polimerizada se forma en la zona basal de fusión entre las membranas dobles del parásito y el huésped. La invasión

de las células del huésped provoca el desplazamiento del borde de microvellosidades, la atrofia de vellosidades, la obliteración y la hiperplasia de células de las criptas, y un infiltrado notable por linfocitos, células plasmáticas y algunos neutrófilos en la lámina propia, con apoptosis de las células infectadas. La función de barrera epitelial intestinal se ve alterada por los efectos de *Cryptosporidium* sobre las proteínas de la unión estrecha.[12] La regulación al alza del factor nuclear κB y de la cascada proinflamatoria provoca una diarrea secretora y levemente inflamatoria. Las citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α, las interleucinas 1β y 8, y la lactoferrina, aumentan significativamente y regulan al alza la ciclooxigenasa 2, lo que da lugar a la síntesis de prostaglandina en las células epiteliales y a la producción de sustancia P por las células inflamatorias. Estos procesos disminuyen la absorción neta de sodio y aumentan la secreción neta de cloruro, provocando así la diarrea secretora y la deshidratación clínica que se observa a menudo con esta infección.

Los ovoquistes de *Cryptosporidium* poseen, al menos, cinco características que convierten al organismo en un problema frecuente y que ayudan a definir el riesgo potencial para la diseminación entre personas y para la aparición de brotes de enfermedad de transmisión alimentaria y acuática. En primer lugar, los ovoquistes de *Cryptosporidium* son resistentes a numerosos desinfectantes químicos, como el cloro. En segundo lugar, el organismo es sumamente infeccioso, de tal forma que la dosis media infecciosa de *C. parvum* es de 132 quistes o menos. En tercer lugar, el tamaño de los ovoquistes, de 2 a 5 µm, les permite pasar a través de muchos de los filtros convencionales. En cuarto lugar, el ciclo vital monoxeno permite que se excrete una gran cantidad de ovoquistes infecciosos por las heces, desde donde se diseminan con suma facilidad. En quinto lugar, el organismo se asocia a diferencias geográficas, estacionales y socioeconómicas en su distribución.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los huéspedes inmunocompetentes, la criptosporidiosis es una infección autolimitada que afecta a todos los grupos de edad y a ambos sexos. En los países en vías de desarrollo, la enfermedad aparece con mayor frecuencia en niños menores de 5 años, debido a la elevada incidencia de exposición fecal-oral y al desarrollo de inmunidad parcial en los niños mayores y en los adultos. En los países desarrollados, la enfermedad puede aparecer a cualquier edad y la mayoría de los casos se asocian a brotes pequeños transmitidos por el agua, con frecuencia por la contaminación de acumulaciones de agua recreativa.

Tras un período de incubación de aproximadamente 1 semana (que varía de 1 a 30 días), la diarrea puede ser de inicio súbito, frecuentemente con deposiciones acuosas copiosas, dolor abdominal, náuseas o vómitos, distensión abdominal, malestar, fatiga, deshidratación, pérdida de peso y, en ocasiones, fiebre. La infección respiratoria y la tos son raras. En los huéspedes normales, el cuadro suele persistir entre 1 y 3 semanas, pero a veces se prolonga durante más de 1 mes. La eliminación de ovoquistes normalmente sigue durante 1-2 semanas, pero puede durar incluso hasta 2 meses. Los pacientes con inmunodeficiencia de linfocitos T (p. ej., pacientes con neoplasias hematológicas malignas, deficiencias primarias de linfocitos T, trasplantes de órganos sólidos y VIH/sida) corren un alto riesgo de padecer una enfermedad más grave y de morir.

Huéspedes inmunocompetentes

La mayoría de los pacientes que se infectan durante los brotes o los viajes son adultos, que suelen tener diarrea acuosa con una duración media de 14 días (rango de 1 a 100 días), independientemente de si la infección es por *C. parvum* o *C. hominis*. La recurrencia de la diarrea es frecuente y se produce en el 30-40% de los pacientes. El dolor abdominal (alrededor del 85-95%), los vómitos (alrededor del 50-65%), la fiebre (alrededor del 55-60%) y la diarrea sanguinolenta (alrededor del 10%) son síntomas acompañantes comunes. Los pacientes a veces continúan diseminando ovoquistes durante 7 meses, aun manteniéndose asintomáticos.

Huéspedes inmunodeprimidos

Los recuentos bajos de linfocitos $CD4^+$ en los pacientes infectados por el VIH se asocian a diarrea grave por criptosporidios. Por ejemplo, los individuos con recuentos de $CD4^+$ mayores de 180/µl suelen tener cuadros transitorios y autolimitados, mientras que, cuando el recuento es menor de 50/µl, el cuadro suele ser grave, con más de 2 l de deposiciones al día. No es sorprendente que la introducción del tratamiento antirretroviral haya determinado una disminución de las tasas de criptosporidiosis en los pacientes con el VIH/sida (cap. 357). En entornos con recursos limitados, la portación asintomática del parásito es común en individuos con el VIH/sida.

Los pacientes que tienen otros trastornos inmunitarios o neoplasias malignas hematológicas están expuestos a un riesgo más alto de cuadros más graves, prolongados y extensos, en los que la infección se extiende en ocasiones a la vesícula biliar, al conducto pancreático e incluso al árbol bronquial. Las complicaciones pueden incluir pancreatitis, colecistitis, colangitis esclerosante, papilitis y estenosis del conducto biliar terminal, con la cirrosis biliar consiguiente.

La infección por *Cryptosporidium* spp. también puede causar diarrea en receptores de trasplantes de órganos sólidos, ya sea como infección esporádica o asociada a brotes relacionados con la exposición a aguas recreativas.[13] La infección concomitante por otros patógenos, la afectación extraintestinal (vías biliares y pulmones) y la recidiva también pueden darse en estos pacientes.

Criptosporidiosis infantil en los países en vías de desarrollo

En los países en vías de desarrollo, la criptosporidiosis se asocia a diarrea prolongada (7-13 días) o persistente (≥ 14 días), aumento de la carga global de diarrea, riesgo de malnutrición, retraso del crecimiento, deterioro de la función cognitiva y mortalidad.[14] Los huéspedes inmunocompetentes en entornos endémicos adquieren inmunidad y son menos susceptibles a la infección en comparación con los viajeros procedentes de entornos no endémicos. Los huéspedes inmunodeprimidos son propensos a las infecciones sintomáticas y a la excreción/transmisión asintomática prolongada, independientemente de su zona de residencia.

DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas y los datos de la exploración física en los pacientes con criptosporidiosis no son específicos. El diagnóstico diferencial debe incluir otras causas de gastroenteritis infecciosa, como *Giardia* (cap. 322), *Cyclospora* (cap. 324), *Isospora* (cap. 324), *Microsporidia* (cap. 324), *Escherichia coli* (cap. 280), *Campylobacter* (cap. 284), *Salmonella* (cap. 279), *Shigella* (cap. 285), rotavirus (cap. 350), norovirus (cap. 350) y otros (cap. 262).

El diagnóstico definitivo de la infección entérica por *Cryptosporidium* se realiza mediante un examen de las heces. Los inmunoensayos enzimáticos disponibles en el mercado tienen una sensibilidad y especificidad cercanas al 100% para *Cryptosporidium*.[15] La prueba de la reacción en cadena de la polimerasa puede detectar cifras tan bajas como 50-500 ovoquistes por mililitro de heces líquidas, y se puede usar para diferenciar o incluso cuantificar las especies y genotipos de *Cryptosporidium*.[16] Los métodos microscópicos tradicionales, que requieren la tinción de los ovoquistes, son menos sensibles y ahora se utilizan raramente en los países desarrollados.

TRATAMIENTO

La terapia de rehidratación oral, o la fluidoterapia intravenosa en los cuadros graves, es la clave para prevenir la deshidratación y el riesgo de muerte inmediata. En adultos inmunocompetentes, la nitazoxanida (500 mg dos veces al día durante 3 días) puede aumentar la tasa de resolución de los síntomas en 4 días, de alrededor del 30% a más del 90%, y acelerar la eliminación de los ovoquistes.[A1]

En pacientes inmunodeprimidos, sin embargo, no se ha demostrado que la nitazoxanida sea beneficiosa.[17] En pacientes con el VIH/sida, el tratamiento antirretroviral de gran actividad ha cobrado importancia como la mejor terapia para prevenir y reducir la gravedad y la frecuencia de criptosporidiosis. En receptores de trasplante, los ciclos prolongados de tratamiento antiparasitario (p. ej., nitazoxanida 500-1.000 mg dos veces al día durante al menos 2 semanas) y/o la reducción de la inmunodepresión consiguen solo un éxito anecdótico.

PREVENCIÓN

La prevención de la transmisión de una persona a otra depende de la higiene personal, como un lavado frecuente de las manos después de usar y de limpiar el cuarto de baño, los cambios de pañales y los cuidados de personas con diarrea.[18] Las personas infectadas con criptosporidiosis deben ser excluidas de su puesto de trabajo hasta que hayan transcurrido 48 h después del último episodio diarreico. Las granjas deben contar con instalaciones para lavarse las manos para facilitar la higiene personal.

Dado que la mayoría de los brotes de criptosporidiosis están relacionados con la presencia de ovoquistes en abastecimientos de agua, una de las claves para prevenir una diseminación importante de la enfermedad es el análisis de la presencia de este parásito en las aguas tratadas. La optimización de los métodos de barrera múltiple, como el tratamiento químico y la filtración del agua, es sumamente recomendable. La radiación ultravioleta y el ozono son métodos eficaces para inactivar los quistes de *Cryptosporidium* en el agua y han demostrado su utilidad en el control de la transmisión de los protozoos transportados por el agua.

PRONÓSTICO

En los adultos, la criptosporidiosis suele ser una enfermedad de curación espontánea. No obstante, los síntomas sistémicos (astenia), gastrointestinales y articulares pueden persistir durante varios meses después de la infección inicial. En las epidemias, la tasa de mortalidad puede alcanzar el 3 por 10.000 en personas sintomáticas en la población general. En pacientes de sida con grave inmunodepresión, la criptosporidiosis puede resultar difícil de erradicar y se asocia a mal pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Hashan MR, Elhusseiny KM, Huu-Hoai Le, et al. Effect of nitazoxanide on diarrhea: a systemic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Trop*. 2020;210:105603.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Feng Y, Ryan UM, Xiao L. Genetic diversity and population structure of Cryptosporidium. *Trends Parasitol*. 2018;34:997-1011.
2. Guérin A, Striepen B. The biology of the intestinal intracellular parasite Cryptosporidium. *Cell Host Microbe*. 2020;28:509-15.
3. Costa D, Razakandrainibe R, Basmaciyan L, et al. A summary of cryptosporidiosis outbreaks reported in France and overseas departments, 2017-2020. *Food Waterborne Parasitol*. 2022;27:e00160.
4. Hlavsa MC, Aluko SK, Miller AD, et al. Outbreaks associated with treated recreational water: United States, 2015-2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:733-8.
5. Gharpure R, Perez A, Miller AD, et al. Cryptosporidiosis outbreaks: United States, 2009-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68:568-72.
6. Loeck BK, Pedati C, Iwen PC, et al. Genotyping and subtyping Cryptosporidium to identify risk factors and transmission patterns—Nebraska, 2015-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:335-8.
7. Dong S, Yang Y, Wang Y, et al. Prevalence of Cryptosporidium infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Acta Parasitol*. 2020;65:882-9.
8. Korpe PS, Valencia C, Haque R, et al. Epidemiology and risk factors for cryptosporidiosis in children from 8 low-income sites: results from the MAL-ED study. *Clin Infect Dis*. 2018;67:1660-9.
9. GBD 2016 Diarrhoeal Diseases Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:1211-28.
10. Ahmadpour E, Safarpour H, Xiao L, et al. Cryptosporidiosis in HIV-positive patients and related risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Parasite*. 2020;27:27.
11. Alleyne L, Fitzhenry R, Mergen KA, et al. Epidemiology of cryptosporidiosis, New York City, New York, USA, 1995-2018. *Emerg Infect Dis*. 2020;26:409-19.
12. Kumar A, Chatterjee I, Anbazhagan AN, et al. Cryptosporidium parvum disrupts intestinal epithelial barrier function via altering expression of key tight junction and adherens junction proteins. *Cell Microbiol*. 2018;20:e12830.
13. McAteer J, Jernigan S, Mao C, et al. Cryptosporidiosis among solid organ transplant recipient attendees at a summer camp. *Pediatr Transplant*. 2020;24:e13649.
14. Khalil IA, Troeger C, Rao PC, et al. Morbidity, mortality, and long-term consequences associated with diarrhoea from Cryptosporidium infection in children younger than 5 years: a meta-analyses study. *Lancet Glob Health*. 2018;6:e758-68.
15. Johansen ØH, Abdissa A, Zangenberg M, et al. Performance and operational feasibility of two diagnostic tests for cryptosporidiosis in children (CRYPTO-POC): a clinical, prospective, diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:722-30.
16. Hijjawi N, Zahedi A, Ryan U. Point of care diagnostics for Cryptosporidium: new and emerging technologies. *Curr Opin Gastroenterol*. 2023;39:3-8.
17. Schneider A, Wendt S, Lübbert C, et al. Current pharmacotherapy of cryptosporidiosis: an update of the state-of-the-art. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22:2337-42.
18. Helmy YA, Hafez HM. Cryptosporidiosis: from prevention to treatment, a narrative review. *Microorganisms*. 2022;10:2456.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

322

GIARDIASIS

DAVID R. HILL

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Giardia lamblia (Giardia duodenalis, Giardia intestinalis) es un parásito protozoario ubicuo del intestino delgado de los seres humanos y otros mamíferos. Es la infección parasitaria más frecuente del aparato digestivo en EE. UU. y en todo el mundo, y es responsable de brotes de diarrea y de cuadros esporádicos en áreas endémicas.[1,2]

Organismo patógeno

Giardia tiene un ciclo vital simple. El trofozoíto, de 9 a 21 µm de largo, de 5 a 15 µm de ancho y de 2 a 4 µm de grosor (fig. 322-1), reside en el intestino delgado y es el responsable de las manifestaciones de la enfermedad. Posee cuatro pares de flagelos, dos núcleos y un disco de succión ventral mediante el cual se adhiere a las células epiteliales intestinales. La superficie dorsal tiene forma de pera y muestra simetría bilateral, de manera que los dos núcleos sumamente característicos se visualizan mejor después de la tinción. En la porción baja del intestino delgado, el trofozoíto se transforma en un quiste resistente al entorno (fig. 322-2). La detección de proteínas solubles de la pared del quiste en las heces constituye la base de muchos de los análisis de antígenos en las heces.

Los quistes excretados, que son maduros e infecciosos, son ovales y tienen de 8 a 12 µm de longitud y de 7 a 10 µm de anchura (v. fig. 322-2). Tras la ingestión y la exposición al ácido y a las proteasas en el estómago y el intestino, se desenquistan en el intestino delgado, donde cada quiste forma dos trofozoítos, que se dividen rápidamente. El número de trofozoítos *in vitro* se duplica cada 6 h en las cepas de crecimiento más rápido.

Diversas *Giardia,* morfológicamente idénticas, pero genéticamente diferentes, infectan a seres humanos y presentan ocho ensamblajes distintos. Los humanos, así como algunos animales, suelen infectarse con el ensamblaje A o B; otros ensamblajes infectan ocasionalmente a los humanos.[3,4] Los ensamblajes A y B son genética y biológicamente diversos, y parecen ser dos especies distintas.[5]

Giardia está bien adaptada a su existencia como parásito. Tiene dos núcleos con la misma funcionalidad, y carece de mitocondrias y peroxisomas. Su metabolismo está simplificado y depende del huésped para obtener nutrientes como purinas, pirimidinas, cisteína, fosfolípidos y la mayoría de los aminoácidos, excepto la alanina. La cepa WB, el genotipo A, tiene un genoma compacto (11,7 Mb) con promotores inusualmente cortos. El citoesqueleto rígido del parásito está compuesto de familias exclusivas de proteínas e hidratos de carbono estructurales.[6]

Giardia es el único parásito que reside en el intestino que sufre variación antigénica. Solamente una familia de las aproximadamente 250 proteínas variantes específicas de superficie (VSP) se expresa sobre la superficie del trofozoíto cada vez. En los seres humanos y los animales afectados de giardiasis aparecen trofozoítos, seleccionados desde el punto de vista inmunitario y biológico, que expresan VSP específicas. Las VSP deben ser compatibles con el ambiente intestinal del huésped; los anticuerpos frente a las VSP son inhibidores o citotóxicos. Todas las VSP se transcriben, pero todos salvo uno de los transcriptos se eliminan mediante mecanismos basados en la interferencia del ARN, dando lugar a la expresión de una única proteína de superficie VSP. No se sabe con exactitud cómo se produce la selección y la permuta.

EPIDEMIOLOGÍA

Giardia es una de las infecciones parasitarias más comunes de los seres humanos. Es sumamente infecciosa, y los quistes se excretan con frecuencia en grandes cantidades (hasta 10^7 quistes por cada gramo de heces), especialmente en los niños pequeños. Los quistes pueden sobrevivir durante meses en agua fría, son relativamente resistentes a la cloración, pero toleran peor la desecación y el calor que los huevos de criptosporidios (cap. 321) y helmintos. Experimentalmente, entre 10 y 100 quistes bastan para producir infección. En consecuencia, la ingestión de agua o alimentos que contengan bajos niveles de contaminación puede provocar una infección.

La tasa de incidencia global es de unos 6 casos por cada 100.000 habitantes en EE. UU., y cada año se registran aproximadamente 20.000 casos.[7] Sin embargo, las infecciones reales pueden superar el millón al año, debido a la infranotificación.

Las infecciones son más comunes en los niños pequeños y son más frecuentes en los meses de verano y otoño, posiblemente debido al aumento de los viajes y la exposición al agua ambiental durante los meses más cálidos. En las regiones sumamente endémicas con escasos recursos económicos, casi todos los niños se infectan entre los 2 y los 3 años de vida, aproximadamente el 20% de ellos de forma persistente. En estos entornos es frecuente la infección simultánea con otros patógenos entéricos.

La giardiasis se adquiere tras la ingestión de agua o alimentos contaminados, o a través del contacto entre personas. Antes de la llegada de los métodos modernos de tratamiento del agua, se produjeron brotes a gran escala en países desarrollados como EE. UU. tras el consumo de agua potable contaminada procedente de abastecimientos superficiales, como pantanos, lagos y arroyos de montaña. En la actualidad, sin embargo, la ingestión de agua contaminada de lugares de ocio como piscinas y lagos constituye la fuente más frecuente de los brotes.[8] Están bien descritos los brotes por alimentos contaminados o por manipuladores de alimentos infectados. En la actualidad, solo el 1-2% de los casos de giardiasis están asociados a brotes identificados. Los mochileros que ingieren aguas superficiales no tratadas corren riesgo.

En todo el mundo, la transmisión de persona a persona es la fuente más común de infección, especialmente en las guarderías, entre familiares con niños infectados y tras prácticas sexuales que dan lugar a un contacto fecal-oral.[9] Los adultos previamente expuestos pueden desarrollar inmunidad parcial, pero la reinfección de los niños tras el tratamiento es frecuente en las áreas con una endemicidad alta. Los viajes prolongados, y en concreto al sur de Asia, aumentan el riesgo de giardiasis. En todo viajero de regreso (cap. 265) con una diarrea persistente debería descartarse una giardiasis. Las infecciones por *Giardia* tienden a ser graves en pacientes que padecen inmunodeficiencia común variable, pero no son más frecuentes en personas con deficiencia selectiva de inmunoglobulina (Ig) A.



FIGURA 322-1. ***Giardia lamblia.*** **Esta microfotografía electrónica de barrido pone de relieve algunos de los detalles ultraestructurales externos del parásito protozoario flagelado *G. lamblia*.**

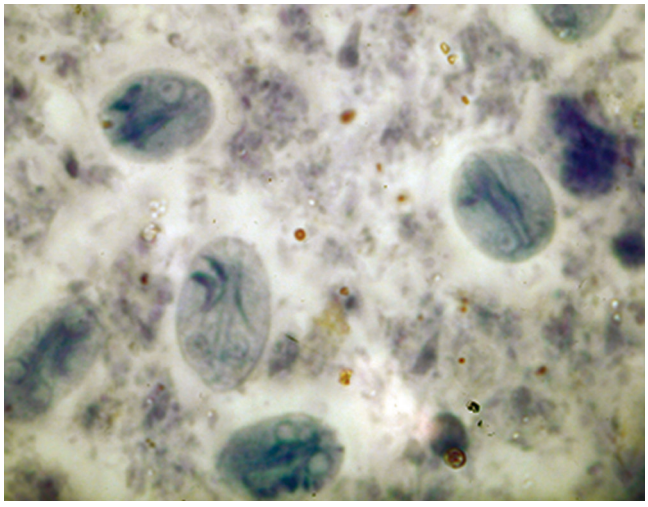

FIGURA 322-2. Tinción de hematoxilina férrica de los quistes de *Giardia lamblia* procedentes de las heces.

BIOPATOLOGÍA

Las infecciones por *Giardia* implican la existencia de interacciones complejas entre el huésped y el parásito. Los dos genotipos (A y B) que normalmente infectan a los seres humanos están compuestos por cepas genéticamente diferentes, con grados variables de infectividad, antigenicidad y virulencia.[10] Además, los huéspedes humanos tienen una sensibilidad variable a la infección y a la enfermedad, y una respuesta o tolerancia variables a la infección. Los mecanismos patogénicos probablemente explican la amplia gama de manifestaciones clínicas, aparte de la situación discrepante en la cual se observan las tasas altas de infección y de enfermedad en los brotes de giardiasis transmitidos por el agua en regiones donde las infecciones son esporádicas, como en EE. UU., en comparación con la mayoría de las infecciones asintomáticas en niños de regiones altamente endémicas con escasos recursos económicos. Además, la infección por *Giardia* puede dar lugar a malabsorción, pérdida de peso y carencias nutricionales en algunos contextos, y poco efecto sobre los parámetros nutricionales en otros.[11]

Giardia es estrictamente un parásito intraluminal que se adhiere probablemente al epitelio mediante un disco adhesivo o de succión. No invade el epitelio o, si lo hace, es sumamente infrecuente. Un gran número de parásitos puede cubrir la superficie epitelial intestinal, interfiriendo así potencialmente en la actividad de la disacaridasa del borde en cepillo. *Giardia* produce proteasas de cisteína, incluidas proteasas similares a la catepsina B, que experimentalmente pueden alterar las uniones estrechas de las células epiteliales, provocar la apoptosis de las células epiteliales, descomponer la mucosa intestinal y degradar los factores inmunitarios del huésped. No hay pruebas de producción de una enterotoxina secretora clásica. De los pacientes con giardiasis persistente después del tratamiento, cerca de la mitad muestran inflamación en muestras procedentes del intestino delgado, respaldando así la visión de que las respuestas inflamatorias crónicas contribuyen al desarrollo de la enfermedad, al menos en este subgrupo.

El microbioma intestinal, el estado nutricional del huésped y los nutrientes disponibles también pueden afectar a la patogenia.[12,13] Experimentalmente, la glucosa elevada puede contrarrestar la apoptosis dependiente de la caspasa 3 y el consumo de arginina por los parásitos puede aumentar la colonización intestinal. La coinfección secuencial de ratones con *Giardia* y después con *Escherichia coli* enteroagregante puede aumentar la pérdida de peso. La alteración del microbioma intestinal en la giardiasis puede contribuir tanto a la susceptibilidad como a la resistencia a la infección, lo que quizá explique algunas de las diferencias clínicas de la infección por *Giardia* entre los niños de regiones altamente endémicas frente a los de baja incidencia.

En exposiciones experimentales en seres humanos, en las que estaba bien caracterizado el parásito infeccioso y se conocía el inóculo, una reexposición con la misma cepa después del tratamiento daba lugar a infecciones breves asintomáticas, lo que sugería de este modo inmunidad parcial. Basándose en estudios con animales, los anticuerpos intestinales (IgA), los linfocitos T (en particular los linfocitos T $CD4^+$ colaboradores) y la interleucina 17 parecen ser importantes para la respuesta inmunitaria a la infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas, la evolución y la duración de las infecciones por *Giardia* son variables. Las infecciones pueden ser autolimitadas o persistentes, sintomáticas o asintomáticas.[14] Alrededor del 50% de las personas recién infectadas pueden desarrollar síntomas.

En un brote de giardiasis bien documentado transmitido por alimentos, el período de incubación fue de 2 a 19 días, con síntomas máximos a los 5 o 6 días. Los síntomas en este brote se mantuvieron durante una media de 18 días.

Las manifestaciones agudas del cuadro se caracterizan por diarrea, náuseas, anorexia, deshidratación, flatulencias, eructos, deposiciones malolientes, distensión, retortijones y pérdida de peso. La malabsorción suele verse con frecuencia en las infecciones crónicas. La fiebre y los vómitos son inusuales. La presencia en las heces de sangre, moco y células polimorfonucleares, que no suelen ser características habituales en las infecciones del intestino delgado, deberían sugerir un diagnóstico alternativo o adicional. Por lo general, los pacientes no están tan enfermos como los que padecen diarreas bacterianas, pero la deshidratación, aunque infrecuente, puede ser grave y requerir hospitalización. En ocasiones predominan las náuseas y los vómitos, lo cual sugerirá otra etiología.

Los síntomas agudos pueden resolverse, aumentar de intensidad o desvanecerse, o arraigarse y cronificarse, con una persistencia de semanas a meses. La presencia de estos síntomas de larga duración debería impulsar la búsqueda de *Giardia*. El déficit de lactosa (cap. 126), que es frecuente y puede persistir semanas después del tratamiento, debe distinguirse de la recidiva o la reinfección. En los casos extremos, la malabsorción y la pérdida de peso son graves y simulan una celiaquía (cap. 126).

Un escenario clínico típico sería el de una persona con un cuadro leve o moderado que se queja de un aumento en el número y la urgencia de deposiciones sueltas, con flato, retortijones, anorexia y pérdida de peso. Puede haber períodos en los que la persona se siente mejor, pero después vuelve a recaer y su estado empeora notablemente. Al cabo de unos días o semanas, el individuo solicitará asistencia médica. Al igual que en otras causas de diarreas infecciosas, los síntomas pueden mantenerse después de un tratamiento satisfactorio. Algunos pacientes desarrollarán el síndrome del intestino irritable persistente (cap. 123) y/o el síndrome de fatiga crónica (cap. 253).[15] En pocas ocasiones se observa la presencia de *Giardia* en los conductos biliar y pancreático, que puede provocar colecistitis y pancreatitis. Las manifestaciones extraintestinales que comprenden exantema, artritis reactiva,[16] síntomas oculares y trastornos cognitivos son infrecuentes.

En las regiones altamente endémicas, *Giardia* es una causa poco frecuente de diarrea aguda, moderadamente grave o grave en comparación con agentes como el rotavirus (cap. 350), *E. coli* enterotoxígena (cap. 280), *Shigella* (cap. 285), *Campylobacter* (cap. 279) y *Cryptosporidium* (cap. 321). No obstante, *Giardia* endémica puede asociarse a una diarrea de larga duración ($\geq$ 14 días), y la infección crónica puede provocar malnutrición y retraso del crecimiento. En entornos de infección repetida, es posible que *Giardia* proteja contra otros patógenos entéricos.

DIAGNÓSTICO

Muchos pacientes que acuden a la consulta por síntomas digestivos compatibles con la giardiasis no son diagnosticados hasta que no han pasado por varias visitas. El profesional clínico debe considerar el diagnóstico reuniendo los factores de riesgo y los síntomas, y realizar una prueba para *Giardia*.

El diagnóstico de la giardiasis se basa en la detección de antígenos del parásito, ADN, quistes o trofozoítos en muestras fecales. Las pruebas de antígenos en heces son más sensibles que la microscopia y no requieren un microscopista formado. Los métodos de detección molecular, a menudo como parte de un conjunto de otros patógenos entéricos, son el enfoque más sensible.[17] Dado que la excreción de quistes puede ser variable o producirse en concentraciones bajas, una única observación microscópica de heces para huevos y parásitos solo tiene una sensibilidad de entre el 50 y el 80%, por lo que pueden ser necesarios tres análisis de heces. Los quistes aparecen en las heces entre 6 y 15 días (media, 9 días) después de la infección; el antígeno de *Giardia* puede detectarse antes de que se excreten los quistes.

El examen de muestras de biopsia del intestino delgado o del contenido intestinal en busca de trofozoítos rara vez es necesario para establecer o confirmar el diagnóstico, debido a la alta sensibilidad y especificidad de los ensayos de antígenos fecales o moleculares. Sin embargo, puede realizarse una biopsia cuando se buscan otras causas de un síndrome entérico.

Otros hallazgos de laboratorio son inespecíficos. El recuento de leucocitos y enzimas hepáticas suele ser normal. Puede haber trastornos electrolíticos si la diarrea y los vómitos son intensos. En las deposiciones no se detectan leucocitos, sangre ni moco. Los valores de inmunoglobulinas serán valores anormalmente bajos o ausentes en individuos hipogammaglobulinémicos susceptibles.

TRATAMIENTO

Una dosis única de tinidazol, que es un fármaco nitroimidazólico similar al metronidazol, es el tratamiento de elección para la giardiasis.[A1] La dosis de los adultos es de 2 g por vía oral; en los niños, la dosis es de 50 mg/kg, con un máximo de 2 g. También son eficaces otros nitroimidazoles (p. ej., el ornidazol y el secnidazol) que no están aprobados en EE. UU. El metronidazol, que es menos eficaz y tiene más efectos secundarios, se ha usado para tratar la giardiasis durante decenios, pero nunca ha contado con la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. para esta indicación; requiere una dosificación múltiple a razón de 250 mg por vía oral tres veces al día durante 5-7 días en el caso de los adultos y de 15 mg/kg/día en tres dosis fraccionadas durante 5-7 días en los niños. No debe tomarse alcohol concomitantemente con ninguno de los nitroimidazoles debido a la posibilidad de una reacción similar a la del disulfiram con estos fármacos.

El albendazol (400 mg/día durante 5 días), no aprobado actualmente por la FDA para tratar la giardiasis, puede ser una alternativa aceptable a los nitroimidazoles, con menos efectos secundarios. Sin embargo, la experiencia con este fármaco es limitada.

La nitazoxanida tiene una actividad amplia frente a protozoos, helmintos y bacterias, y está aprobada por la FDA para el tratamiento de la giardiasis, con una eficacia del 65 al 85%.[A2] Se administra en una dosis de 100 mg por vía oral cada 12 h durante 3 días en niños de 12 meses a 3 años, de 200 mg por vía oral cada 12 h durante 3 días en niños de 4 a 11 años y de 500 mg por vía oral cada 12 h durante 3 días en personas mayores de 12 años. Gracias a su disponibilidad en formulación líquida, así como en comprimidos de 500 mg, puede ser más fácil de administrar a los niños más pequeños. Debe administrarse junto con alimentos. La mayoría de los efectos secundarios son síntomas gastrointestinales y cefalea.

La paromomicina, un aminoglucósido no absorbible, se ha usado en mujeres embarazadas para evitar los efectos secundarios fetales teóricos de los nitroimidazoles, especialmente durante el primer trimestre. En los adultos se administra en una dosis de 500 mg tres veces al día durante 5-10 días, y en los niños, en una dosis de 25 a 35 mg/kg/día por vía oral, fraccionada en tres dosis durante 5-10 días. La quinacrina (100 mg por vía oral tres veces al día durante 5 días)[18] y la furazolidona (100 mg por vía oral cuatro veces al día durante 7-10 días bajo la supervisión de un experto) también son activas contra *Giardia*, pero en general deben reservarse para su uso en situaciones particulares, como la resistencia al nitroimidazol.[19]

Los pacientes que no responden al tratamiento presentan con frecuencia una reaparición de los síntomas días o semanas después del cese de la terapia y requieren un nuevo tratamiento con una clase alternativa de fármaco o una terapia combinada. Las infecciones resistentes a los nitroimidazoles son cada vez más frecuentes, en especial en viajeros que regresan del sur de Asia. Estos pacientes suelen responder al tratamiento combinado (p. ej., metronidazol más albendazol; metronidazol más quinacrina) o a la monoterapia con quinacrina.[20]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Conners EE, Miller AD, Balachandran N, et al. Giardiasis outbreaks—United States, 2012-2017. *Morbid Mortal Wkly Rep*. 2021;70:304-7.
2. Ryan U, Hijjawi N, Feng Y, et al. *Giardia*: an under-reported foodborne parasite. *Int J Parasitol*. 2019;49:1-11.
3. Caccio SM, Lalle M, Svard SG. Host specificity in the *Giardia duodenalis* species complex. *Infect Genet Evol*. 2018;66:335-45.
4. Cai W, Ryan U, Xiao L, et al. Zoonotic giardiasis: an update. *Parasitol Res*. 2021;120:4199-218.
5. Horton R, Bridle H, Alexander CL, Katzer F. *Giardia duodenalis* in the UK: current knowledge of risk factors and public health implications. *Parasitol*. 2018;146:413-24.
6. Cernikova L, Faso C, Hehl AB. Five facts about *Giardia lamblia*. *PLoS Pathogens*. 2018;14:e1007250.
7. Coffey CM, Collier SA, Gleason ME, et al. Evolving epidemiology of reported giardiasis cases in the United States, 1995-2016. *Clin Infect Dis*. 2021;72:764-70.
8. Ma J-Y, Li M-Y, Qi Z-Z, et al. Waterborne protozoan outbreaks: an update on the global, regional, and national prevalence from 2017 to 2020 and sources of contamination. *Sci Total Environ*. 2022;806:150562.
9. Reses HE, Gargano JW, Liang JL, et al. Risk factors for sporadic *Giardia* infection in the USA: a case-control study in Colorado and Minnesota. *Epidemiol Infect*. 2018;146:1071-8.
10. Capewell P, Krumrie S, Katzer F, et al. Molecular epidemiology of *Giardia* infections in the genomic era. *Trends Parasitol*. 2021;37:142-53.
11. Adam RD. *Giardia duodenalis*: biology and pathogenesis. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34:e0002419.
12. Singer SM, Angelova VV, DeLeon H, et al. What's eating you? An update on *Giardia*, the microbiome and the immune response. *Cur Opin Microbiol*. 2020;58:87-92.
13. Fekete E, Allain T, Siddiq A, et al. *Giardia* spp. and the gut microbiota: dangerous liaisons. *Frontiers Microbiol*. 2021;11:618106.
14. Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, et al. Giardiasis: an overview. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2019;13:134-43.
15. Litleskare S, Rortveit G, Eide GE, et al. Prevalence of irritable bowel syndrome and chronic fatigue 10 years after *Giardia* infection. *Clin Gastro Hepatol*. 2018;16:1064-72.
16. Mahdavi J, Motavallihaghi S, Ghasemikhah R. Evaluation of clinical and paraclinical findings in patients with reactive arthritis caused by giardiasis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;57:152094.
17. Yang Y, Rajendran V, Jayaraman V, et al. Evaluation of the Vibrant DNA microarray for the high-throughput multiplex detection of enteric pathogens in clinical samples. *Gut Pathog*. 2019;11:51.
18. Ydsten KA, Hellgren U, Asgeirsson H. Quinacrine treatment of nitroimidazole-refractory giardiasis. *J Infect Dis*. 2022;225:1773-6.
19. Bourque DL, Neumayr A, Libman M, et al. Treatment strategies for nitroimidazole-refractory giardiasis: a systematic review. *J Travel Med*. 2022;29:taab120.
20. Neumayr A, Schunk M, Theunissen C, et al. Efficacy and tolerability of quinacrine monotherapy and albendazole plus chloroquine combination therapy in nitroimidazole-refractory giardiasis: a TropNet study. *Clin Infect Dis*. 2021;73:1517-23.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PREVENCIÓN

La infección se previene mediante higiene personal y eliminación adecuada de aguas residuales, o erradicando los quistes de la red de abastecimiento de agua y previniendo la contaminación de alimentos y agua. Los quistes son sensibles al calor y la filtración con filtros de pequeños volúmenes de agua, de 0,2 a 1 µm. Calentar el agua (llevarla a ebullición) inactiva *Giardia,* así como otros patógenos entéricos comunes. Los quistes no son lo bastante sensibles a la cloración, ya que las concentraciones de cloro, y la temperatura del agua, la turbidez y el pH cuando se trata el agua de la red comercial de abastecimiento son subóptimos. Cuatro gotas de lejía al 5,25% en 1 l de agua durante 1 h a temperatura ambiente bastan para matar los microorganismos. A temperaturas inferiores es posible que la inactivación sea incompleta.

PRONÓSTICO

La mayoría de las personas diagnosticadas y tratadas se recuperan sin consecuencias a largo plazo, pero un subconjunto desarrolla el síndrome del intestino irritable a largo plazo. Los pacientes que padecen inmunodeficiencia común variable (cap. 231) tienen una enfermedad más grave y difícil de tratar. Aunque la mayoría de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana responden al tratamiento habitual, un subgrupo desarrolla infecciones recurrentes o repetidas que son difíciles de tratar.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Ordóñez-Mena JM, McCarthy ND, Fanshawe TR. Comparative efficacy of drugs for treating giardiasis: a systematic update of the literature and network meta-analysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:596-606.

A2. Hashan MR, Elhusseiny KM, Huu-Hoai L, et al. Effect of nitazoxanide on diarrhea: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Trop*. 2020;210:105603.

323 AMEBIASIS

WILLIAM A. PETRI JR.

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La amebiasis se debe a una infección por el parásito protozoario entérico *Entamoeba histolytica.* La amebiasis puede causar colonización asintomática, diarrea, disentería y colitis. También puede diseminarse extraintestinalmente, y causar abscesos hepáticos y raramente cerebrales (fig. 323-1).

Organismo patógeno

E. histolytica tiene una dosis infecciosa baja (< 100 microorganismos), es resistente al cloro y estable desde el punto de vista ambiental. Ciertos genotipos de *E. histolytica* parecen estar asociados a la propensión a la colonización, mientras que otros están asociados a la invasión. Sus propiedades destructoras de tejidos («histolíticas») son el motivo de que se haya denominado *histolytica.*

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de las infecciones por *E. histolytica* se producen en países en vías de desarrollo, como el subcontinente indio, el Sudeste Asiático, el África subsahariana, y América Central y del Sur, como resultado de una transmisión fecal-oral. En un estudio serológico a nivel nacional realizado en México se puso de manifiesto la presencia de anticuerpos frente a *E. histolytica* en el 8,4% de la población. En una barriada urbana de Fortaleza, Brasil, el 25% de la población sometida a estudio era portadora de anticuerpos frente a *E. histolytica,* y la prevalencia en los niños de 6 a 14 años era del 40%. En Dhaka, Bangladés, donde las enfermedades diarreicas son la principal causa de muerte infantil, las incidencias anuales de infección amebiana, diarrea y disentería son de alrededor del 45, el 9 y el 3%, respectivamente. La incidencia anual de abscesos hepáticos amebianos era de 21 casos por cada 100.000 habitantes en Hue, Vietnam. La mejor estimación actual de la Organización Mundial de la Salud es que la infección por *E. histolytica* provoca cerca de 50 millones de casos sintomáticos al año en todo el mundo y hasta 100.000 muertes anuales.

En EE. UU., la amebiasis es la tercera infección parasitaria en frecuencia, tras la giardiasis y la criptosporidiosis (1,2 casos/100.000 estadounidenses). La mayoría de los casos en los países industrializados se producen en viajeros procedentes de regiones endémicas o que viajan a ellas, así como en individuos ingresados en centros asistenciales. En los viajeros que regresan (cap. 265), la diarrea es el motivo principal para que el paciente acuda al médico, y la amebiasis es la segunda causa de diarrea en esas personas. Las altas tasas de infección por *E. histolytica* comunicadas anteriormente en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres en EE. UU.[1] reflejan en realidad una alta prevalencia de la infección por *Entamoeba dispar* en esta población. Por el contrario, en Asia, la amebiasis es con más frecuencia un síntoma inicial de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), debido al riesgo común de adquisición de la infección por el VIH y de la amebiasis mediante las prácticas sexuales entre hombres. El paciente típico con un absceso hepático amebiano en EE. UU. es un hombre migrante de origen hispano de entre 20 y 40 años. Varios grupos tienen más riesgo de padecer amebiasis grave, como los muy jóvenes o los de edades avanzadas, las personas malnutridas, las mujeres embarazadas y los pacientes tratados con corticoesteroides.

BIOPATOLOGÍA

El parásito necesita destruir las células del huésped[2] para invadir el intestino. El proceso de destrucción de la célula huésped incluye pasos secuenciales de adhesión, un proceso similar al mordisqueo denominado *trogocitosis amebiana,* citotoxicidad dependiente del contacto y, finalmente, fagocitosis del cadáver de la célula huésped. El contacto inicial del parásito con el huésped está mediado por la galactosa y por la lectina específica de la *N*-acetil-D-galactosamina (Gal/GalNAc), la cual se une a los determinantes de los hidratos de carbono en el epitelio intestinal del huésped.[3] Las células humanas mueren por la apoptosis inducida por *E. histolytica* en un proceso que requiere la unión de la lectina Gal/GalNAc al receptor de la célula del huésped, así como vesículas intracelulares ácidas del parásito, que pueden servir de vehículos para la secreción de una proteína amebiana formadora de poros.[4] *E. histolytica* inicia la apoptosis en las células del huésped activando directamente la maquinaria apoptósica distal de la célula: la caspasa 3 es activada a los pocos minutos de la adhesión de *E. histolytica,* un inhibidor de la caspasa 3 bloquea la destrucción de *E. histolytica* y los ratones con déficit de caspasa 3 o con sobreexpresión de bcl-2 son resistentes a la infección amebiana. Para que el colon se infecte por el parásito se necesita el reconocimiento y la ingestión del cadáver apoptósico del huésped, con la implicación de numerosos ligandos y receptores, como la lectina Gal/GalNAc, un receptor de fosfatidilserina, una proteína de *E. histolytica* rica en serina y colectinas. Tras la ingestión del cadáver de la célula del huésped, otra serie de factores parasitarios participan en la invasión hacia el interior de la mucosa intestinal. Por ejemplo, *E. histolytica* codifica al menos 44 genes de cisteína proteinasa que se han implicado en la degradación de glucoproteínas de mucina colónica, la digestión de la matriz extracelular, la hemoglobina y la villina, y la inactivación de la interleucina 18 (IL-18).

La respuesta inmunitaria innata a la infección amebiana está coordinada por las células linfoides de tipo 2, que producen una respuesta inmunitaria protectora de tipo 2 en respuesta a la infección amebiana. En el modelo murino de amebiasis intestinal, la resistencia innata viene conferida por células no hematopoyéticas, lo cual sugiere la importancia de la producción epitelial de citocinas, como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), las interleucinas IL-1α, IL-6, IL-8, el oncogén α relacionado con el crecimiento (GRO-α), y el factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos. Los granulocitos son las primeras células de la respuesta inmunitaria innata (en los primeros 1-2 días), tanto en la amebiasis intestinal como en la hepática. El consumo de neutrófilos o eosinófilos en un modelo murino desencadena la exacerbación de los cuadros amebianos hepático e intestinal. Los macrófagos y los linfocitos T también son reclutados a los 3 días de la infección. Los macrófagos adquieren actividad amebicida tras la estimulación *in vitro* con interferón γ (IFN-γ), TNF-α o factor 1 estimulador de las colonias.

La respuesta inmunitaria adquirida refleja los papeles opuestos de la IL-4 y el IFN-γ en la persistencia y la eliminación de la infección amebiana, respectivamente. Los ratones endogámicos de la cepa CBA son sensibles a la amebiasis intestinal y desarrollan una respuesta inmunitaria fenotípica T_H2 rápida nociva, en la medida en que la inhibición de la IL-4 puede convertir la respuesta en una curativa mediada por el IFN-γ. La vía IL-33-ILC2 también parece ser un importante mecanismo de defensa del huésped.[5] La inmunidad adquirida eficaz en humanos está asociada tanto a un IFN-γ sistémico como a una respuesta de inmunoglobulina (Ig) A mucosa dirigida a la lectina Gal/GalNAc. Los niños con IgA mucosa contra la lectina Gal/GalNAc tienen un 86% menos de nuevas infecciones por *E. histolytica* en el año siguiente. Del mismo modo, parece que el riesgo de amebiasis era un 50% menor en los niños que están en el percentil 50 de producción de IFN-γ por parte de las células mononucleares en sangre periférica estimuladas con el antígeno amebiano soluble o por encima de dicho percentil. Los niños con un polimorfismo de aminoácidos en el receptor de la leptina están protegidos de la infección sintomática por amebiasis, lo que refleja la importancia de la leptina para la inmunidad innata de la mucosa intestinal. La composición del microbioma intestinal

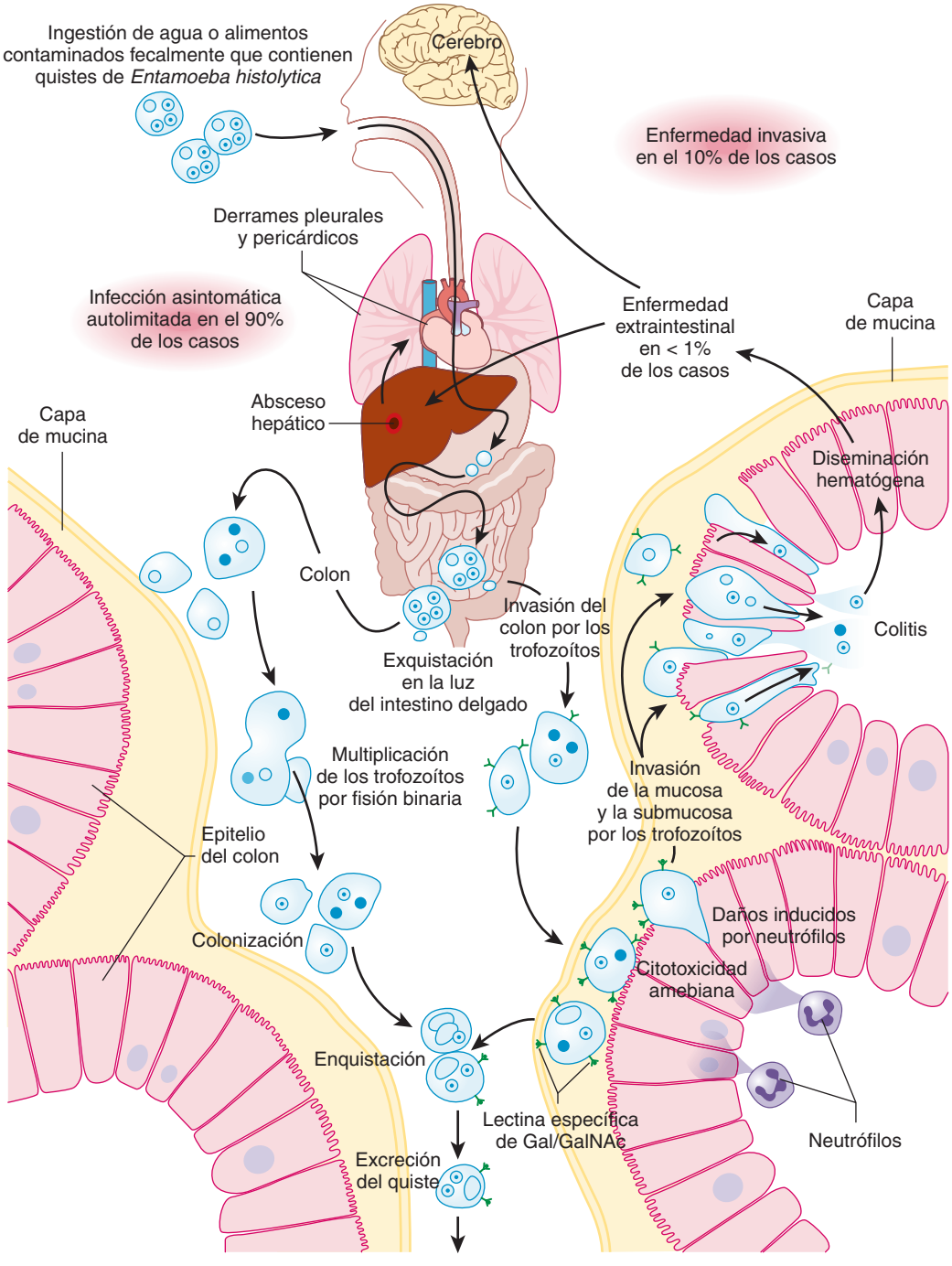

FIGURA 323-1. Ciclo vital de *Entamoeba histolytica*. La infección se inicia normalmente por la ingestión de agua o alimentos contaminados con heces que contienen quistes de *E. histolytica*. El quiste infeccioso del parásito sobrevive a su paso por el estómago y el intestino delgado. La exquistación se produce en la luz intestinal, donde se forman los trofozoítos móviles y potencialmente invasivos. En la mayoría de las infecciones, los trofozoítos se agregan en la capa de mucina intestinal y forman nuevos quistes, lo cual da origen a una infección asintomática y autolimitada. No obstante, en algunos casos, la adherencia y la lisis del epitelio del colon, mediada por la galactosa y la lectina específica de *N*-acetil-D-galactosamina (Gal/GalNAc), inicia la invasión del colon por los trofozoítos. Los neutrófilos que responden a la invasión contribuyen a la protección celular en el foco de invasión. Una vez que se ha invadido el epitelio intestinal, se produce la diseminación extraintestinal hacia el peritoneo, el hígado y otros focos. Los factores que controlan la invasión, a diferencia de la exquistación, probablemente consisten en una «percepción de quórum» parasitaria señalizada por la lectina específica de Gal/GalNAc, interacciones de las amebas con la flora bacteriana del intestino, y respuestas inmunitarias innatas y adquiridas del huésped. (Reproducido con autorización a partir de Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med.* 2003;348:1565-1573.)

también está asociada a la amebiasis sintomática, probablemente por la inducción de una respuesta inmunitaria inflamatoria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Amebiasis intraluminal asintomática

El estado de portador y eliminador de quistes asintomático es el tipo de infección amebiana más frecuente. Todas las infecciones por *Entamoeba moshkovskii* y *E. dispar,* y hasta el 80% de las infecciones por *E. histolytica* son asintomáticas.[6] Los individuos infectados asintomáticamente representan un riesgo para la comunidad, ya que son una fuente de infecciones nuevas, aparte de un riesgo para ellos mismos, ya que 1 de cada 10-20 individuos colonizados evoluciona hacia una infección sintomática.

Diarrea amebiana

La diarrea amebiana sin disentería, que se define como la diarrea en un individuo infectado por *E. histolytica,* es la enfermedad amebiana más común.[7] La duración media de la diarrea amebiana es de unos 3 días, y aproximadamente el 2% de los casos de diarrea son lo suficientemente graves como para justificar una evaluación hospitalaria en los países en vías de desarrollo.

Disentería o colitis amebiana

La disentería o colitis amebiana se define por la presencia de diarrea con moco o sangre macroscópica o microscópica en un paciente con infección por *E. histolytica.*[8] Aproximadamente el 15-33% de los pacientes con diarrea por *E. histolytica* tienen además

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

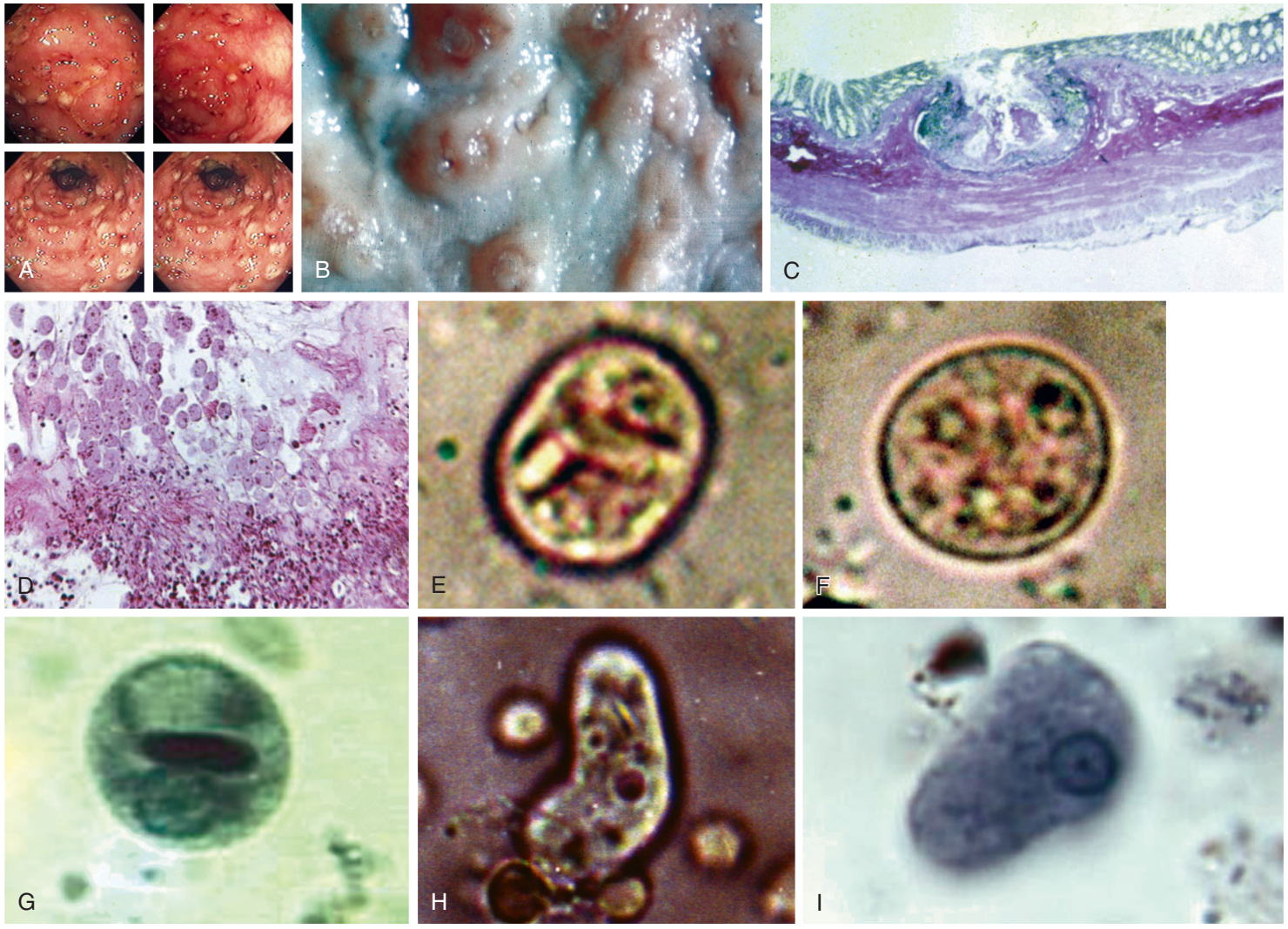

FIGURA 323-2. Características endoscópicas y patológicas de la amebiasis intestinal. A. Aspecto colonoscópico de la amebiasis intestinal. **B.** Úlceras del colon de 1-2 mm de diámetro en el examen anatomopatológico macroscópico. **C.** Corte transversal de una úlcera del colon con forma de matraz (tinción de hematoxilina-eosina, ×20). **D.** Respuesta inflamatoria a la invasión intestinal por *Entamoeba histolytica* (tinción de hematoxilina-eosina, ×100). **E y F.** Quistes de *E. histolytica* en una preparación salina (×1.000). **G.** Quiste procedente de las heces teñido con yodo (×1.000). **H.** Trofozoíto de *E. histolytica* con un eritrocito ingerido en una preparación salina procedente de las heces (×1.000). **I.** Trofozoíto de heces teñido con tricrómico (×1.000). (**B-D,** tomado de la colección de diapositivas del difunto Dr. Harrison Juniper.) (Tomado de Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med.* 2003;348:1565-1573.)

disentería amebiana. El inicio de los síntomas suele ser gradual a lo largo de las 3-4 semanas siguientes a la infección, y el dolor en la palpación abdominal y la diarrea de intensidad creciente son las manifestaciones principales. En comparación, los pacientes con causas bacterianas de disentería suelen tener solo 1 o 2 días de síntomas (cap. 262). Sorprendentemente, la fiebre solo está presente en una minoría de pacientes con colitis amebiana. En los niños pequeños puede desarrollarse con rapidez invaginación intestinal, perforación, peritonitis o enterocolitis necrosante (fig. 323-2). Entre las manifestaciones inusuales de colitis amebiana están el megacolon tóxico (0,5% de los casos, que por lo general requieren intervención quirúrgica) y el ameboma (tejido de granulación en la luz del colon que imita en su aspecto al cáncer de colon).

Absceso hepático amebiano

El absceso hepático amebiano (cap. 137) es 10 veces más frecuente en hombres que en mujeres y es inusual en niños. El paciente típico con un absceso hepático amebiano en EE. UU. es un varón migrante de una zona endémica, de 20 a 40 años, con fiebre, dolor en el cuadrante superior derecho, leucocitosis, niveles anormales de aminotransferasa hepática y fosfatasa alcalina, y un defecto observado en los estudios de imagen hepática.[9] Entre los viajeros, el promedio de intervalo entre la exposición y la presentación clínica puede ser hasta de 18 meses.[10] La mayoría de los pacientes presentan un período de 2-4 semanas de fiebre, tos y dolor en el hipocondrio derecho o en el epigastrio. La afectación de la superficie diafragmática del hígado puede provocar dolor pleural en el lado derecho o dolor referido al hombro y una elevación del hemidiafragma derecho en la radiografía de tórax (fig. 323-3). Un signo típico es la hepatomegalia con dolor a punta de dedo sobre el hígado, por debajo de las costillas o en los espacios intercostales.

Otras infecciones extraintestinales

La amebiasis torácica, que es el tipo más común de amebiasis extraabdominal, se da en cerca del 10% de los pacientes con absceso hepático amebiano. Se desarrolla por extensión directa a la cavidad pleural desde el hígado. La amebiasis pericárdica, que es la siguiente forma más frecuente, puede ser el resultado de la rotura de un absceso hepático en el lóbulo izquierdo del hígado hacia el pericardio o de la extensión de una amebiasis pleural derecha. Se han observado abscesos amebianos cerebrales en el 0,5-5% de los pacientes con abscesos hepáticos amebianos. Otros focos de infección son raros, si bien se han descrito fístulas rectovesicales amebianas y afectación de la faringe, el corazón, la aorta y la escápula. La salida de los trofozoítos desde el recto puede dar lugar a infecciones cutáneas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la amebiasis se realiza mejor mediante la combinación de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la detección del antígeno del parásito en las heces o en los lugares extraintestinales de invasión (p. ej., el pus obtenido por aspiración con aguja fina de un absceso hepático), a menudo combinada con la serología.[11] El enfoque diagnóstico más sensible es el uso combinado de la detección del antígeno específico de *E. histolytica* o la PCR más la serología (tabla 323-1). La detección de IgA salival tiene una sensibilidad y una especificidad de alrededor del 90%.[12] El examen de las heces en busca de óvulos y parásitos no debe utilizarse para diagnosticar la amebiasis. La colitis amebiana también puede diagnosticarse por colonoscopia, que, en ocasiones, muestra características úlceras aisladas o erosiones con exudado blanco o amarillento, en especial en el ciego, y que identifica trofozoítos en alrededor del 90% de los pacientes.

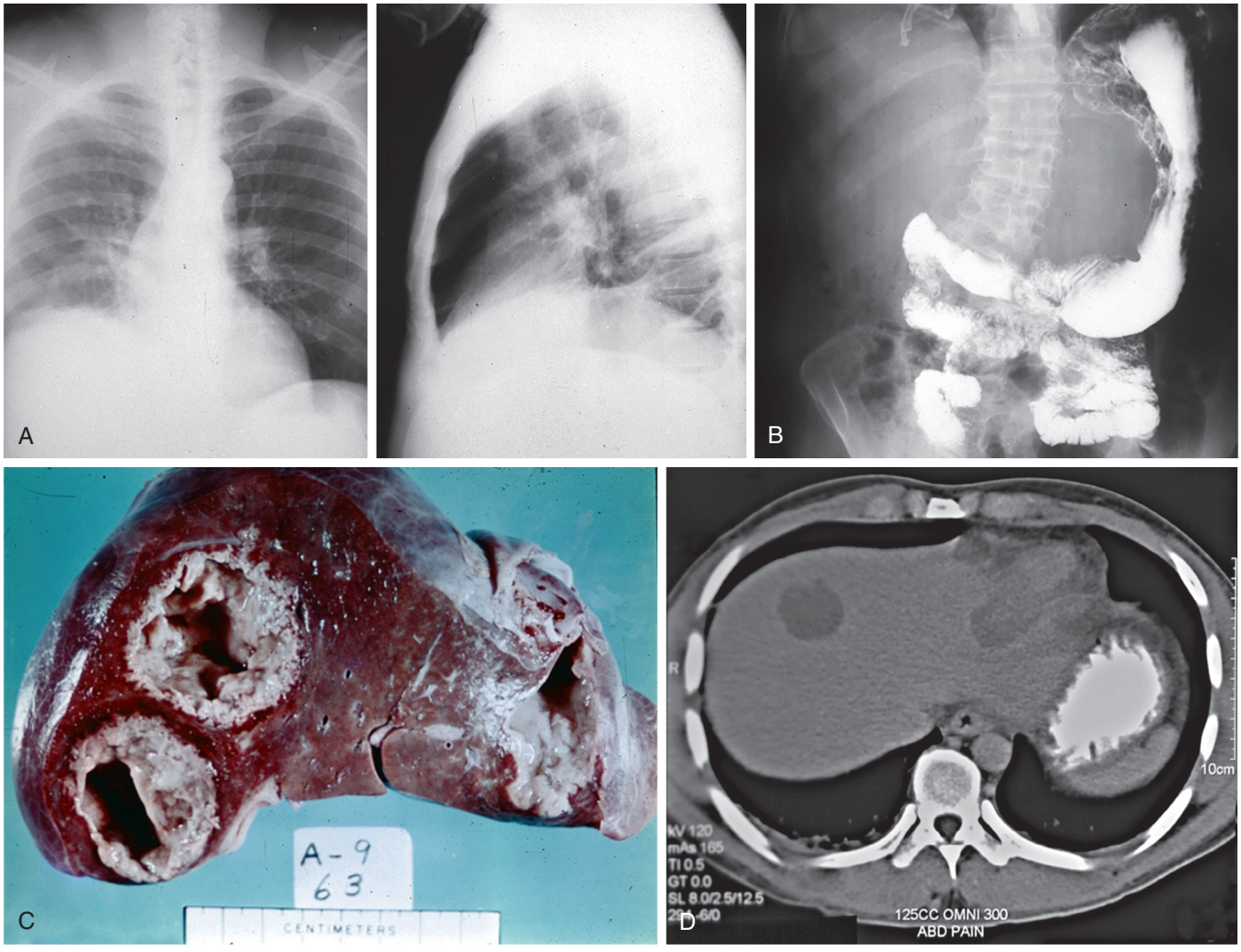

FIGURA 323-3. Características radiográficas y patológicas de la amebiasis extraintestinal. A. Radiografías de tórax posteroanterior *(izquierda)* y lateral *(derecha)* en un paciente con absceso hepático amebiano. Los hallazgos incluyen un hemidiafragma derecho elevado y evidencia de atelectasia. **B.** Estrechamiento luminal revelado por el examen con enema de bario en un paciente con un ameboma. **C.** Dos abscesos en el lóbulo derecho y un absceso en el lóbulo izquierdo de un paciente con absceso hepático amebiano. **D.** Tomografía computarizada abdominal que muestra un absceso en el lóbulo derecho y otro en el lóbulo izquierdo en un paciente con absceso hepático amebiano. (Tomado de Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med.* 2003;348:1565-1573.)

TABLA 323-1 SENSIBILIDAD DE LAS PRUEBAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA AMEBIASIS

PRUEBA	COLITIS	ABSCESO HEPÁTICO
PCR en tiempo real	> 95%	> 95%
Detección de antígeno en las heces	80%	≈40%
Microscopia: heces	25-60%	10-40%
Detección de antígenos en el suero	65%	> 95%
Pruebas serológicas (hemaglutinación indirecta)		
Aguda	70%	70-80%
Fase de convalecencia	> 90%	> 90%
Microscopia: líquido del absceso	N/D	≤ 20%

N/D, no disponible; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.
Modificado de Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med.* 2003;348:1565-1573.

El diagnóstico diferencial de una lesión ocupante de espacio en el hígado abarca: 1) la amebiasis (más frecuente en hombres con antecedentes de un viaje o de residencia en un país en vías de desarrollo); 2) el absceso piógeno o bacteriano (sobre todo sospechado en mujeres, pacientes con colecistitis, ancianos, diabéticos y pacientes con ictericia) (cap. 137); 3) el absceso equinocócico (que podría ser un hallazgo casual, ya que el absceso equinocócico no debería provocar dolor ni fiebre) (cap. 325), y 4) el cáncer. En la mayoría de los pacientes con absceso hepático amebiano se detectará antígeno circulante en el suero, además de anticuerpos antiamebianos séricos.[13]

TRATAMIENTO (CAP. 315)

La infección no invasiva puede tratarse con paromomicina (tabla 323-2), pero las infecciones invasivas requieren tratamiento con nitroimidazoles, en particular tinidazol,[A1] metronidazol, secnidazol (dosis única de 2 g) u ornidazol (500 mg tres veces al día durante 5 días). Para la colitis amebiana y el absceso hepático,[A2] el tinidazol reduce las tasas de fracaso del tratamiento y los efectos adversos en comparación con el metronidazol. La nitazoxanida (500 mg por vía oral dos veces al día durante 10 días) también parece ser superior al metronidazol para el absceso hepático amebiano no complicado.[A3] En los raros casos de colitis amebiana fulminante, lo más prudente sería añadir antibióticos de amplio espectro para tratar las bacterias intestinales que pueden acceder al peritoneo. Los parásitos persisten hasta en el 50% de los pacientes tratados con un nitroimidazol, de modo que el tratamiento debe seguirse de paromomicina o con el fármaco de segunda línea, diloxanida furoato, para curar la infección intraluminal.

En el caso de los abscesos hepáticos, debe considerarse el drenaje en los pacientes que no muestren una respuesta clínica con retracción del absceso en un plazo de 5 a 7 días de tratamiento farmacológico, pero no suele ser necesario de forma rutinaria ni siquiera en los abscesos grandes. La aspiración percutánea con aguja o el drenaje con catéter son los procedimientos de elección para drenar el absceso hepático. En ocasiones es preciso intervenir quirúrgicamente para drenar el absceso hepático, y en caso de abdomen agudo, de hemorragia digestiva o de megacolon tóxico.

PREVENCIÓN

Las vacunas[14] se encuentran en las últimas fases de desarrollo preclínico para la prevención de la amebiasis en el mundo en desarrollo. La provisión de agua potable y el desarrollo de alcantarillados, así como la seguridad en las relaciones sexuales para prevenir la transmisión fecal-oral, son de gran importancia, si bien su eficacia no es universal, dada la baja dosis infecciosa y la resistencia al cloro de los quistes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 323-2 FARMACOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE LA AMEBIASIS

FÁRMACO	DOSIS EN ADULTOS	EFECTOS SECUNDARIOS
ABSCESO HEPÁTICO AMEBIANO		
Tinidazol *o*	2 g p.o. 1 vez al día × 5 días	Fundamentalmente efectos secundarios digestivos y una reacción a las bebidas alcohólicas similar al disulfiram, parecida al metronidazol
Metronidazol *o*	750 mg p.o. 3 veces al día × 10 días	Principalmente efectos secundarios gastrointestinales: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, molestias abdominales o sabor metálico desagradable
Secnidazol *u*	2 g p.o. dosis única	Reacción de intolerancia a las bebidas alcohólicas similar al disulfiram
Ornidazol *o*	500 mg 3 veces al día × 5 días	Neurotoxicidad, incluyendo convulsiones, neuropatía periférica, mareos, confusión, irritabilidad
Nitazoxanida	500 p.o. 2 veces al día × 10 días	Dolor de cabeza, dolor de estómago, náuseas, orina descolorida
Seguido de un fármaco activo en la luz intestinal		
Paromomicina *o*	30 mg/kg/día p.o. divididos en tres dosis al día × 5-10 días	Fundamentalmente efectos secundarios digestivos: diarrea, molestias gastrointestinales
Diloxanida furoato	500 mg p.o. 3 veces al día × 10 días	Fundamentalmente efectos secundarios digestivos: flatulencia, náuseas, vómitos Prurito, urticaria
COLITIS AMEBIANA		
Metronidazol *Más un fármaco luminal* ([p. ej., paromomicina o furoato de diloxanida] igual que para el absceso hepático amebiano)	750 mg p.o. 3 veces al día × 5-10 días	Los mismos que en los abscesos hepáticos amebianos
COLONIZACIÓN INTESTINAL ASINTOMÁTICA		
Tratamiento con un fármaco luminal (p. ej., paromomicina o furoato de diloxanida)		

p.o., por vía oral.
Modificado de Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Current concepts: amebiasis. *N Engl J Med.* 2003;348:1565-1573.

TABLA 323-3 AMEBAS DE VIDA LIBRE

MICROORGANISMO	ENFERMEDAD	EPIDEMIOLOGÍA	DIAGNÓSTICO	EVOLUCIÓN CLÍNICA	TRATAMIENTO
Naegleria fowleri	Encefalitis amebiana primaria	Exposición a aguas dulces cálidas	Preparación microscópica de LCR para amebas, PCR	Muerte a las 1-2 semanas del comienzo	Terapia de combinación con anfotericina B, miltefosina, rifampicina, fluconazol y azitromicina
Género *Acanthamoeba*	Queratitis	Traumatismos corneales, habitualmente por lentes de contacto	Raspado corneal en busca de amebas y quistes	Subaguda	Polihexametileno biguanida, clorhexidina, propamidina, hexamidina
Género *Acanthamoeba*	Encefalitis amebiana granulomatosa	Inmunodeficiencia (trasplante de órganos, VIH/sida)	Biopsia cerebral o de absceso cutáneo; IFA o PCR	Subaguda	Tratamiento combinado con miltefosina, pentamidina, un azol (fluconazol o itraconazol) y/o sulfadiacina
Balamuthia mandrillaris	Encefalitis amebiana granulomatosa	Inmunodeficiencia, pero también en individuos inmunocompetentes	Biopsia cerebral	Subaguda	Tratamiento combinado con miltefosina, pentamidina, fluconazol y sulfadiacina más azitromicina o claritromicina
Sappinia	Encefalitis amebiana	Un solo paciente que no era inmunodeficiente			Azitromicina, pentamidina, itraconazol, flucitosina

IFA, inmunofluorescencia indirecta; LCR, líquido cefalorraquídeo; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.
Modificado de Visvesvara GS, Moura H, Schuster FL. Pathogenic and opportunistic free-living amoebae: *Acanthamoeba* spp, *Balamuthia mandrillaris, Naegleria fowleri,* and *Sappinia diploidea. FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007;50:1-26.

PRONÓSTICO

El tratamiento de la amebiasis es sumamente eficaz. No se han mencionado resistencias farmacológicas. Incluso en caso de absceso hepático, la mortalidad es inferior al 1% si se diagnostica y trata a tiempo. La muerte suele ser consecuencia de la rotura del absceso hepático en el peritoneo, el tórax o el pericardio, pero también puede deberse a una lesión hepática extensa o a insuficiencia hepática.

AMEBAS DE VIDA LIBRE

Pueden observarse infecciones raras del sistema nervioso central por la infección con amebas de vida libre del género *Naegleria, Balamuthia, Acanthamoeba* y *Sappinia.*[15,16]

Naegleria fowleri es la causa principal de la meningoencefalitis amebiana primaria,[17] que aparece en niños y adultos jóvenes sanos que han nadado en agua dulce entre 2 y 5 días antes del comienzo de la meningoencefalitis. El líquido cefalorraquídeo muestra predominancia de polimorfonucleares y pueden observarse amebas móviles en los preparados en fresco de líquido cefalorraquídeo. La enfermedad es implacablemente progresiva hasta la muerte en más del 95% de los pacientes,[18] pero se ha informado de un tratamiento exitoso con una combinación de anfotericina B intratecal e intravenosa más miconazol y rifampicina oral.

Acanthamoeba puede causar queratitis en individuos con lesiones corneales (normalmente por el uso de lentes de contacto[19]), así como encefalitis amebiana granulomatosa en pacientes inmunocomprometidos. El diagnóstico puede realizarse mejor mediante una combinación de PCR y cultivo.[20]

La encefalitis amebiana granulomatosa se debe a *Acanthamoeba, Balamuthia* y *Sappinia;* suele asociarse a signos neurológicos focales y tiene una evolución subaguda. La miltefosina debe formar parte de la terapia combinada (tabla 323-3).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Gonzales MLM, Dans LF, Sio-Aguilar J. Antiamoebic drugs for treating amoebic colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1:CD006085.
A2. Pandey S, Gupta GK, Wanjari SJ, et al. Comparative study of tinidazole versus metronidazole in treatment of amebic liver abscess: a randomized control trial. *Indian J Gastroenterol.* 2018;37:196-201.
A3. Goel V, Jain A, Sharma G, et al. Evaluating the efficacy of nitazoxanide in uncomplicated amebic liver abscess. *Indian J Gastroenterol.* 2021;40:272-80.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Shirley DAT, Farr L, Watanabe K, et al. A review of the global burden, new diagnostics, and current therapeutics for amebiasis. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5:ofy161.
2. Uddin MJ, Leslie JL, Petri Jr WA. Host protective mechanisms to intestinal amebiasis. *Trends Parasitol*. 2021;37:165-75.
3. Uribe-Querol E, Rosales C. Immune response to the enteric parasite *Entamoeba histolytica*. *Physiology*. 2020;35:244-60.
4. Guillén N. Pathogenicity and virulence of *Entamoeba histolytica*, the agent of amoebiasis. *Virulence*. 2023;14:2158656.
5. Uddin MJ, Leslie JL, Burgess SL, et al. The IL-33-ILC2 pathway protects from amebic colitis. *Mucosal Immunol*. 2022;15:165-75.
6. Yanagawa Y, Nagata N, Yagita K, et al. Clinical features and gut microbiome of asymptomatic *Entamoeba histolytica* infection. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e3163-71.
7. Kantor M, Abrantes A, Estevez A, et al. *Entamoeba histolytica*: updates in clinical manifestation, pathogenesis, and vaccine development. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:4601420.
8. Yue B, Meng Y, Zhou Y, et al. Characteristics of endoscopic and pathological findings of amebic colitis. *BMC Gastroenterol*. 2021;21:367.
9. Roediger R, Lisker-Melman M. Pyogenic and amebic infections of the liver. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49:361-77.
10. Mohidin B, Green SF, Duggineni S. Amoebic liver abscess. *QJM*. 2018;111:821-2.
11. Guevara Á, Vicuna Y, Costales D, et al. Use of real-time polymerase chain reaction to differentiate between pathogenic *Entamoeba histolytica* and the nonpathogenic *Entamoeba dispar* in Ecuador. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;100:81-2.
12. Adao DEV, Li AOC, Dy AES, et al. Development of a salivary IgA detection method for accurate diagnosis of amebiasis. *J Parasit Dis*. 2022;46:714-21.
13. Peters L, Burkert S, Grüner B. Parasites of the liver—epidemiology, diagnosis and clinical management in the European context. *J Hepatol*. 2021;75:202-18.
14. Abhyankar MM, Mann BJ, Sturek JM, et al. Development of COVID-19 vaccine using a dual Toll-like receptor ligand liposome adjuvant. *NPJ Vaccines*. 2021;6:137.
15. Mungroo MR, Khan NA, Maciver S, et al. Opportunistic free-living amoebal pathogens. *Pathog Glob Health*. 2022;116:70-84.
16. Kofman A, Guarner J. Free living amoebic infections: review. *J Clin Microbiol*. 2022;60:e0022821.
17. Gharpure R, Bliton J, Goodman A, et al. Epidemiology and clinical characteristics of primary amebic meningoencephalitis caused by *Naegleria fowleri*: a global review. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e19-27.
18. Güémez A, García E. Primary amoebic meningoencephalitis by *Naegleria fowleri:* pathogenesis and treatments. *Biomolecules*. 2021;11:1320.
19. Carnt N, Minassian DC, Dart JKG. *Acanthamoeba* keratitis risk factors for daily wear contact lens users: a case-control study. *Ophthalmology*. 2023;130:48-55.
20. Yera H, Ok V, Lee Koy Kuet F, et al. PCR and culture for diagnosis of *Acanthamoeba* keratitis. *Br J Ophthalmol*. 2021;105:1302-6.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

324 BABESIOSIS Y OTRAS ENFERMEDADES PROTOZOARIAS

SAM R. TELFORD III Y PETER J. KRAUSE

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

BABESIOSIS

La babesiosis es una enfermedad seudopalúdica transmitida por una garrapata y provocada por parásitos protozoarios del género *Babesia* que infectan a los eritrocitos.

EPIDEMIOLOGÍA

Con pocas excepciones, *Babesia* spp. se transmite por garrapatas ixódidas. Por tanto, allí donde ocurre una exposición intensa de los humanos a garrapatas de caparazón duro, la babesiosis debería formar parte del diagnóstico diferencial de todo paciente que presente fiebre y anomalías hematológicas.

Existen tres patrones epidemiológicos aparentes a escala mundial. En el primero está implicada *Babesia microti,* que comprende un complejo de especies distribuidas por la región holártica, mantenido por roedores. Cada año se refieren unos 2.000 casos de babesiosis por *B. microti,* principalmente en los estados del nordeste y el norte del Medio Oeste de EE. UU.,[1] comparados con una media de 26.000 casos, aproximadamente, de enfermedad de Lyme (cap. 296), si bien se piensa que el número real de casos de babesiosis es mayor. El vector tanto de *B. microti* como de la enfermedad de Lyme (cap. 296) es la garrapata del ciervo, *Ixodes dammini,* también conocida como población septentrional de *I. scapularis.*[2] Como resultado, es frecuente la coincidencia de babesiosis y enfermedad de Lyme. Se encuentran expuestas a riesgo tanto las personas inmunocompetentes como las inmunodeprimidas. En EE. UU., en la última década se ha observado una distribución cada vez más extendida de *B. microti* desde sus focos originales en la costa de Nueva Inglaterra y en el norte del Medio Oeste, y es posible que finalmente se encuentren casos de babesiosis en áreas en las que la enfermedad de Lyme es intensamente zoonótica. Además, se han notificado casos de babesiosis por *B. microti* o por una especie afín en Australia, Canadá, China, Alemania, Japón, México, Polonia, España, Sudáfrica y Taiwán, aunque los vectores no han sido identificados de manera definitiva.

El segundo patrón es representado por casos de babesiosis inducidos por *Babesia divergens* o por especies estrechamente relacionadas (p. ej., *Babesia venatorum*), comunicados en Asia y Europa. Casi todos los casos clínicos en Europa se han dado en pacientes esplenectomizados que residen en áreas donde abundan la garrapata común *(Ixodes ricinus)* y los ciervos. Hace poco se ha descubierto que *Babesia crassa* y *B. venatorum* son endémicas en el noreste de China, y la babesiosis por *B. microti* lo es en el sur de China en la frontera con Myanmar. En EE. UU. se han descrito algunos casos de infecciones similares a las de *Babesia divergens* (conocidas como MO-1).

El tercer patrón corresponde a casos esporádicos debidos a distintas especies de *Babesia,* entre las que se cuentan *Babesia duncani* (WA-1) y parásitos de tipo CA del oeste de EE. UU., por una especie similar a *Babesia motasi* (KO-1) en Corea del Sur, y por especies no identificadas o escasamente diferenciadas de *Babesia* en China, Colombia, Egipto, India, México, Mozambique y Sudáfrica. Los métodos filogenéticos moleculares aportan evidencias de que la babesiosis humana puede estar causada por muchas de las especies de *Babesia* conocidas, así como por piroplasmas no *Babesia,* como el parásito relacionado *Anthemosoma garnhami.*

Las garrapatas conocidas *(I. dammini, I. ricinus)* como vectores zoonóticos poseen períodos de actividad marcadamente estacionales (de mayo a agosto), y la mayoría de los casos se registran en esta época, no obstante lo cual es posible diagnosticar casos de babesiosis durante todo el año.

Se han notificado más de 250 casos de enfermedad adquirida por transfusión por *B. microti* y 3 provocados por *B. duncani,* aunque se cree que el número real de casos debe ser mucho mayor. En la actualidad, la babesiosis es una de las enfermedades transmitidas por transfusión (cap. 162) que se notifican con mayor frecuencia en EE. UU., y el número de este tipo de casos, incluidos los que terminan en muerte, va en aumento. Se producen casos durante todo el año, y en torno al 10% se registran en áreas no endémicas, por exportación de sangre infectada por *Babesia* a áreas no endémicas o porque las personas se infectan en áreas endémicas y posteriormente donan sangre en zonas no endémicas.[3] También se han dado ocasionales cuadros de babesiosis de transmisión transplacentaria.

BIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la infección por *Babesia* está directamente relacionada con el desarrollo de la parasitemia. Se han referido parasitemias en sangre periférica del 70% o superiores, aunque en la mayoría de los casos son del orden del 0,5 al 5%.

La producción excesiva de citocinas proinflamatorias parece explicar mejor las manifestaciones clínicas más frecuentes, como fiebre, fatiga, sudoración, escalofríos, cefaleas, anorexia, mialgias, náuseas, vómitos y palidez. Dichos hallazgos no se observan cuando la lisis eritrocítica se debe a causas no infecciosas, lo que sugiere que la liberación de merozoítos actúa como desencadenante de la cascada proinflamatoria. La elevación de las concentraciones séricas de TNF, así como de interferón γ, interleucinas 2 y 6, E-selectina, la molécula 1 de adhesión a la célula vascular y la molécula 1 intracelular de adhesión celular se detecta durante la fase aguda de la infección humana por *B. microti* y vuelve a sus valores normales de base 3 meses después de la resolución de la infección.

Los cuadros graves causados por *Babesia* abarcan una serie compleja de anomalías metabólicas y de disfunción orgánica. Las enfermedades cardíaca y pulmonar son las complicaciones más frecuentes en los pacientes que presentan infección grave por *Babesia,* de las cuales hasta el 20% padecen edema pulmonar no cardiógeno. Las citocinas proinflamatorias contribuyen a las complicaciones pulmonares de la infección por *Babesia.* La coagulación intravascular diseminada y la insuficiencia cardíaca se observan todavía con mayor frecuencia. También es posible que la enfermedad pulmonar y de otros órganos esté mediada, al menos en parte, por estasis vascular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cerca del 25% de las infecciones por *B. microti* en los adultos y el 50% de las que afectan a los niños son subclínicas. La mayor parte de la gente experimenta un cuadro leve o moderado que persiste durante aproximadamente 1 semana. Entre las manifestaciones se incluyen aparición gradual de malestar, anorexia, fatiga, fiebre (temperatura de hasta 40 °C), sudoración y mialgias. También pueden producirse cefaleas, vómitos, náuseas, escalofríos, labilidad emocional, depresión, hemoglobinuria e hiperestesia. Los signos de la exploración física pueden consistir en fiebre, palidez, esplenomegalia y hepatomegalia. Las anomalías analíticas consisten en anemia, trombocitopenia y leucopenia. La parasitemia oscila normalmente entre una parasitemia apenas detectable en el frotis sanguíneo, hasta el 5% en personas previamente sanas, si bien puede alcanzar el 85% en pacientes asplénicos e inmunodeprimidos. Los valores séricos de lactato deshidrogenasa, bilirrubina y aminotransferasas suelen estar elevados en los casos más graves. Los pacientes sumamente inmunodeprimidos pueden presentar recaídas persistentes de la enfermedad, sin que se consiga erradicar la infección durante meses o más de 1 año a pesar de numerosos ciclos de antibióticos.

La babesiosis grave suele manifestarse con un cuadro que comienza de forma aguda con hemoglobinuria, fiebre alta no periódica persistente (temperatura, 40-41 °C), escalofríos, sudoración intensa, cefaleas y mialgias, así como dolor lumbar y abdominal. Pueden producirse vómitos y diarrea. Puede desarrollarse con rapidez insuficiencia pulmonar, renal o hepática. En los casos mortales, los pacientes entran en coma con fracaso multiorgánico. La enfermedad grave aparece solo en personas con asplenia, neoplasias malignas, VIH, trasplantes de órganos, tratamiento inmunodepresor o edad menor de 2 meses de vida o superior a 50 años. Aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con babesiosis asplénica sin antecedentes de enfermedad autoinmunitaria pueden sufrir anemia hemolítica por autoanticuerpos calientes (cap. 146), que requerirá un tratamiento inmunodepresor.

Los casos de babesiosis causados por *B. divergens* suelen ser graves, debido, al menos en parte, a que se notifican principalmente en pacientes inmunodeprimidos. Casi todos los europeos que han padecido infección por *B. divergens* se habían sometido a esplenectomía y aproximadamente un tercio de los mismos fallecieron. Las infecciones por *B. duncani, B. venatorum* y *B. divergens* también han sido descritas a menudo en pacientes inmunodeprimidos con la misma evolución grave del cuadro. En cambio, la evolución clínica de la infección por *B. venatorum* de 48 pacientes inmunocompetentes en el noreste de China se asemejó a la infección por *B. microti;* todos los pacientes, incluidos los siete ingresados en el hospital, se recuperaron íntegramente.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la babesiosis se basa en los hallazgos epidemiológicos y clínicos y se confirma con las pruebas de laboratorio. Debe considerarse en pacientes que viven o viajan a regiones endémicas de *Babesia* o que han recibido una transfusión de sangre en los 6 meses anteriores y cuyos hallazgos clínicos sean compatibles con una babesiosis.

Las dos principales pruebas de laboratorio para confirmar una infección por babesiosis son la visualización con el microscopio de parásitos en una extensión fina de sangre teñida con Giemsa y la detección de ADN de *Babesia* en un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La microscopia puede realizarse con mayor rapidez que la PCR, por lo que resulta especialmente útil en pacientes gravemente enfermos con un valor de parasitemia superior al 1%, y que necesitan un diagnóstico y un tratamiento inmediatos. La PCR presenta mayor sensibilidad y es útil sobre todo en casos con grados menores de parasitemia. En la babesiosis por *B. microti* (fig. 324-1), es posible que sea necesario realizar el examen de la extensión durante 10 min o de tantos campos como sean necesarios para contabilizar 200 leucocitos (que no están infectados, pero que sirven de marcadores de la exhaustividad del procedimiento), y repetir los frotis dos veces al día. Las tinciones de Romanovski convencionales (Giemsa, Wright) utilizando protocolos para el paludismo son óptimas. Las inclusiones de artefactos se limitan principalmente a los precipitados del colorante (los cuales pueden ser reconocidos por su presencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

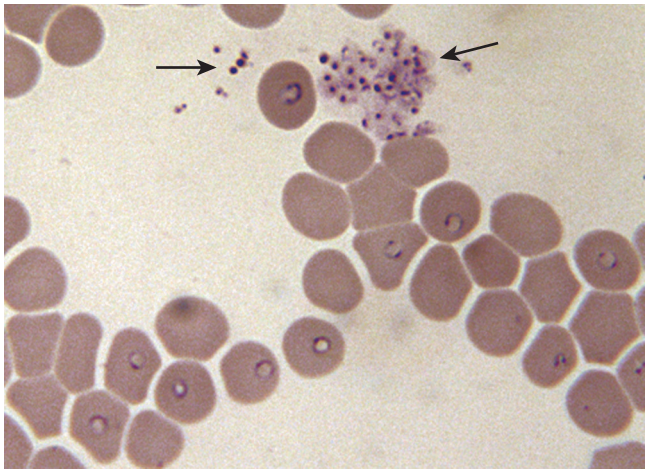

FIGURA 324-1. ***Babesia microti.*** **Infección humana, isla de Nantucket. Se observa una predominancia de formas en anillo con un grupo de parásitos extraeritrocíticos** ***(flechas)*** **libre en el plasma.**

en los espacios de plasma entre las células), a los cuerpos de Howell-Jolly o de Heinz (cap. 143) o a las plaquetas superpuestas sobre los eritrocitos, que tienen siempre un halo de color claro cuando se visualizan de este modo. Las especies de *Babesia* tienen una cromatina claramente definida con un citoplasma de un color más claro (fig. 324-2A) y pueden confundirse con trofozoítos palúdicos jóvenes. Ni los anillos palúdicos ni los babesianos tienen hemozoína (pigmento palúdico), por lo que esta característica no permite hacer una distinción entre ambos. Las parejas de parásitos piriformes, dispuestas en *v,* son sugestivas de infección por *B. divergens* o seudo-*B. divergens* (fig. 324-2B). Pueden verse anillos de todos los tamaños en todas las especies. También pueden verse con frecuencia múltiples parásitos en un solo eritrocito, así como aglomeraciones de parásitos extracelulares. Las tétradas (fig. 324-2C) y las formas en cruz de Malta (fig. 324-2D), que son diagnósticas, pero rara vez se ven en la infección por *B. microti,* parecen más frecuentes en las infecciones por *B. duncani* o de tipo CA.

Las pruebas serológicas son útiles para ayudar a confirmar la infección por *B. microti,* pero, en los pacientes con una prueba de anticuerpos positiva, el diagnóstico debe confirmarse con una extensión fina de sangre o PCR para diagnosticar una infección aguda.[4] La prueba de inmunofluorescencia indirecta empleando el antígeno de eritrocitos de hámster infectado es sensible y específica, y constituye en la actualidad el método de elección. Un ascenso de 4 veces en la titulación de anticuerpos de *B. microti* en pares de muestras de suero de fase aguda y de la fase de convalecencia resulta de mucha utilidad para corroborar la infección por *B. microti.* La presencia de IgM específica del parásito puede apuntar a que el paciente padece una infección aguda, aun en ausencia de una parasitemia fácilmente demostrable. La serología no suele usarse para la babesiosis por *B. divergens* (aunque la prueba de inmunofluorescencia suele ser sensible y específica), dada su evolución natural fulminante.

La serología para *B. duncani* se complica por la alta tasa de falsos positivos, y la especificidad depende de un umbral diagnóstico de dilución elegido con cuidado. No se dispone de antígenos de las otras especies de *Babesia* que infectan a los humanos. Como la parasitemia aparece antes de la respuesta de los anticuerpos y el tiempo de duplicación de *B. divergens* puede ser de apenas 8 h, las serologías no sirven de ayuda para inspirar la toma de decisiones.

Los vectores conocidos de la babesiosis humana son las garrapatas, que también transmiten los organismos de la enfermedad de Lyme (cap. 296), la anaplasmosis granulocítica humana (cap. 302), la infección por *Borrelia miyamotoi* (cap. 297), la infección relacionada con *Ehrlichia muris* (cap. 302) y el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (cap. 352). Así pues, en todos los pacientes con babesiosis debe considerarse la posibilidad de estas coinfecciones. Los cuadros agudos en los pacientes coinfectados con enfermedad de Lyme y babesiosis son de mayor gravedad y más persistentes que en los pacientes que únicamente experimentan enfermedad de Lyme.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe iniciarse de inmediato basándose en la sospecha clínica y en los resultados iniciales en las pruebas de PCR o la microscopia. Sin embargo, el hallazgo casual de parásitos (p. ej., durante un examen manual del hemograma o en un centro de donación de sangre que realice cribados proactivos) en una persona, por otra parte, sana podría requerir seguimiento, pero no tratamiento.

El tratamiento de la infección por *B. microti* leve o moderada, que normalmente ocurre en personas inmunocompetentes, debe consistir en una combinación de atovacuona (750 mg por vía oral dos veces al día durante 7-10 días) y azitromicina (dosis inicial de 500 a 1.000 mg seguida por 250 mg por diarios vía oral durante 7-10 días) (tabla 324-1),[5,6] que resuelve la parasitemia con la misma eficacia que la combinación de clindamicina (600 mg por vía oral cada 8 h durante 7-10 días) más quinina (650 mg por vía oral cada 8 h durante 7-10 días) con escasos efectos secundarios. En los huéspedes inmunodeprimidos, la dosis de azitromicina debe aumentarse a 600-1.000 mg por vía oral al día durante 7-10 días. En la babesiosis grave (que suele aparecer en pacientes inmunodeprimidos o de más de 50 años) se recomienda un ciclo de 7 a 10 días de la combinación de atovacuona (750 mg por vía oral dos veces al día) y azitromicina (500 mg por vía intravenosa una vez al día). Una combinación alternativa es la formada por clindamicina (600 mg cada 6 h por vía intravenosa) y quinina (650 mg por vía oral cada 8 h).

El tratamiento falla a veces en pacientes de alto riesgo o en los que se debe interrumpir la quinina por los efectos secundarios, como acúfenos graves y molestias gastrointestinales, o por la resistencia a la atovacuona y la azitromicina. A veces se precisa un ciclo de tratamiento prolongado para eliminar la parasitemia de ciertos pacientes inmunodeprimidos, incluidos los que padecen linfoma de linfocitos B (cap. 171) u otras afecciones tratadas con rituximab, los pacientes con cáncer que también muestran asplenia (cap. 154), los sometidos a trasplante de órganos o de células madre y los pacientes con infección por el VIH/sida. En esos casos se recomienda una consulta experta para diseñar la terapia combinada en pacientes inmunodeprimidos con uno o más de los regímenes siguientes: atovacuona, azitromicina y clindamicina; atovacuona más clinda-

TABLA 324-1 REGÍMENES TERAPÉUTICOS PARA PACIENTES ADULTOS CON BABESIOSIS

CATEGORÍA DE PACIENTE	RÉGIMEN TERAPÉUTICO
Pacientes ambulatorios: enfermedad leve o moderada	Preferido: Atovacuona (750 mg por vía oral con una comida grasa cada 12 h) más azitromicina 500 mg por vía oral en el día 1, después 250 mg diarios durante 7-10 días Alternativa: Clindamicina (600 mg por vía oral cada 8 h) más sulfato de quinina (650 mg por vía oral cada 8 h) durante 7-10 días*
Pacientes hospitalizados: enfermedad grave aguda†	Preferido: Atovacuona (750 mg por vía oral cada 12 h) más azitromicina (500 mg i.v. cada 24 h) hasta que remitan los síntomas, y después pasar a tratamiento oral (v. terapia de desescalada) Alternativa: Clindamicina (600 mg i.v. cada 6 h) más sulfato de quinina (650 mg por vía oral cada 8 h) hasta que remitan los síntomas, y después pasar a tratamiento oral (v. terapia de desescalada)* Si la infección se reactiva, se considerará un régimen experimental (con combinaciones que incluyen doxiciclina, proguanilo, pentamidina o trimetoprim-sulfametoxazol) con orientación experta
Pacientes hospitalizados: terapia de desescalada (transición a tratamiento oral)	Preferido: Atovacuona (750 mg por vía oral con una comida grasa cada 12 h) más azitromicina (250-500 mg por vía oral cada 24 h). El tratamiento de la enfermedad aguda más la terapia de desescalada debe extenderse normalmente a 7-10 días en total. En pacientes inmunodeprimidos debe considerarse una dosis elevada de azitromicina (500-1.000 mg por vía oral) Alternativa: Clindamicina (600 mg por vía oral cada 8 h) más sulfato de quinina (650 mg por vía oral cada 8 h).* El tratamiento de la enfermedad aguda más la terapia de desescalada requieren normalmente un total de 7 a 10 días
Pacientes muy inmunodeprimidos	Empezar con uno de los regímenes recomendados para pacientes hospitalizados con enfermedad aguda grave y seguir con uno de los regímenes de desescalada, pero tratar durante al menos 6 semanas consecutivas, incluidas 2 semanas finales durante las cuales ya no se detectan parásitos en el frotis de sangre periférica. Cuando se utiliza azitromicina oral, debe considerarse una dosis diaria de 500 a 1.000 mg. Si la infección se reactiva, se considerará un régimen experimental con combinaciones que incluyen doxiciclina, proguanilo, pentamidina o trimetoprim-sulfametoxazol con orientación experta

*Se prefiere clindamicina más quinina cuando la parasitemia y los síntomas no han respondido a atovacuona más azitromicina.

†Debe considerarse una exanguinotransfusión en pacientes que presentan una parasitemia de grado alto (> 10%) o de grado moderado o alto más: anemia hemolítica grave o compromiso pulmonar, renal o hepático grave.

i.v., intravenoso.

Adaptado de Krause PJ, Auwaerter PG, Bannuru RR, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA): 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Babesiosis. *Clin Infect Dis.* 2021;72:e49-e64.

micina; atovacuona/proguanilo más azitromicina, o atovacuona, azitromicina, clindamicina y quinina. La dosificación de estas combinaciones antimicrobianas debe basarse en dosis recomendadas para otras infecciones (con información de antecedentes alérgicos, función renal y otras consideraciones relevantes para el paciente en cuestión) y/o en los pocos informes de casos para los cuales se han utilizado. Una vez que una combinación eficaz demuestra aportar una mejoría clínica y una reducción de la parasitemia, debería mantenerse durante al menos 6 semanas, y 2 semanas más allá del momento en que deje de visualizarse *Babesia* en el frotis o las muestras de sangre sean PCR negativas. En modelos de laboratorio se ha demostrado la eficacia de otros medicamentos contra *B. microti* (p. ej., robenidina, primaquina, artesunato, clofacimina, tafenoquina[7] y quinolonas similares a la endoquina), pero se aguardan los ensayos clínicos.

La exanguinotransfusión de eritrocitos parcial o completa (de 1 a 3 volúmenes de sangre) debería considerarse además de la antibioterapia en los pacientes con cuadros graves con parasitemias superiores al 10%, datos de hemólisis grave o afectación orgánica. La aféresis reduce la parasitemia y puede ayudar a disminuir los factores patógenos inflamatorios circulantes del huésped o los productos liberados por el parásito, si bien su efecto en la evolución del paciente resulta incierto.[8]

PREVENCIÓN

La prevención depende de la reducción del riesgo de picaduras de las garrapatas. Los individuos inmunodeprimidos deben ser especialmente cuidadosos en el uso de protección personal, e incluso deberían plantearse evitar viajar a zonas de alta endemicidad, como las zonas costeras de Nueva Inglaterra y Long Island de EE. UU. durante los meses de mayo a agosto, cuando el riesgo es máximo. El uso de repelentes, como *N,N*-dietil-3-metilbenzamida [DEET], o la aplicación de permetrina a las ropas, reducirá notablemente la adhesión de las garrapatas. Dichos productos deben aplicarse al calzado, los calcetines y los dobladillos de los pantalones. También ayudará a evitar que las garrapatas accedan a los lugares de adhesión llevar pantalones largos de colores claros y meter los dobladillos de los pantalones por dentro de los calcetines. Como sucede con el agente de la enfermedad de Lyme, las garrapatas deben estar adheridas al menos 36-48 h antes de que se suministre un inóculo suficiente de esporozoítos de *Babesia*. Debe descartarse a diario que no se han adherido garrapatas; la mejor manera de hacerlo es palpando la presencia de protuberancias nuevas con el cuerpo enjabonado en la ducha. Cualquier garrapata adherida debe retirarse simplemente tirando de ella, lo cual se consigue mejor utilizando unas pinzas (v. fig. 302-3).

La prevención extrahospitalaria debe centrarse en la información sobre los riesgos de transmisión de la infección por garrapatas, la reducción de su hábitat (eliminación de maleza y acondicionamiento de campos y jardines) o la de huéspedes en los que se reproduce el parásito. La regulación de la población de ciervos repercute asimismo en la abundancia de la garrapata del ciervo, vector de la babesiosis por *B. microti*. El cribado de las donaciones de sangre para detectar anticuerpos contra *B. microti* y ADN de *B. microti* (mediante PCR) podría disminuir el riesgo de babesiosis asociada a la transfusión.[9]

PRONÓSTICO

Se ha estimado que la tasa de mortalidad para la babesiosis por *B. microti* es del 6 al 9% en los pacientes hospitalizados, aunque puede alcanzar hasta el 20% en huéspedes inmunodeprimidos, incluidos los pacientes que adquieren la infección a través de una transfusión sanguínea. Según los datos de Medicare, en torno al 1% de los pacientes de más de 65 años mueren en los 30 días posteriores al diagnóstico.

Entre los supervivientes no se han comunicado secuelas a largo plazo en casos debidamente tratados. En la mayoría de los pacientes que concluyen un régimen terapéutico completo, a los 3 meses el ADN de *B. microti* es indetectable con PCR. Sin embargo, la infección no implica inmunidad protectora, aunque las infecciones ulteriores son de duración e intensidad limitadas. Se han referido infecciones recidivantes, sobre todo en inmunodeprimidos.

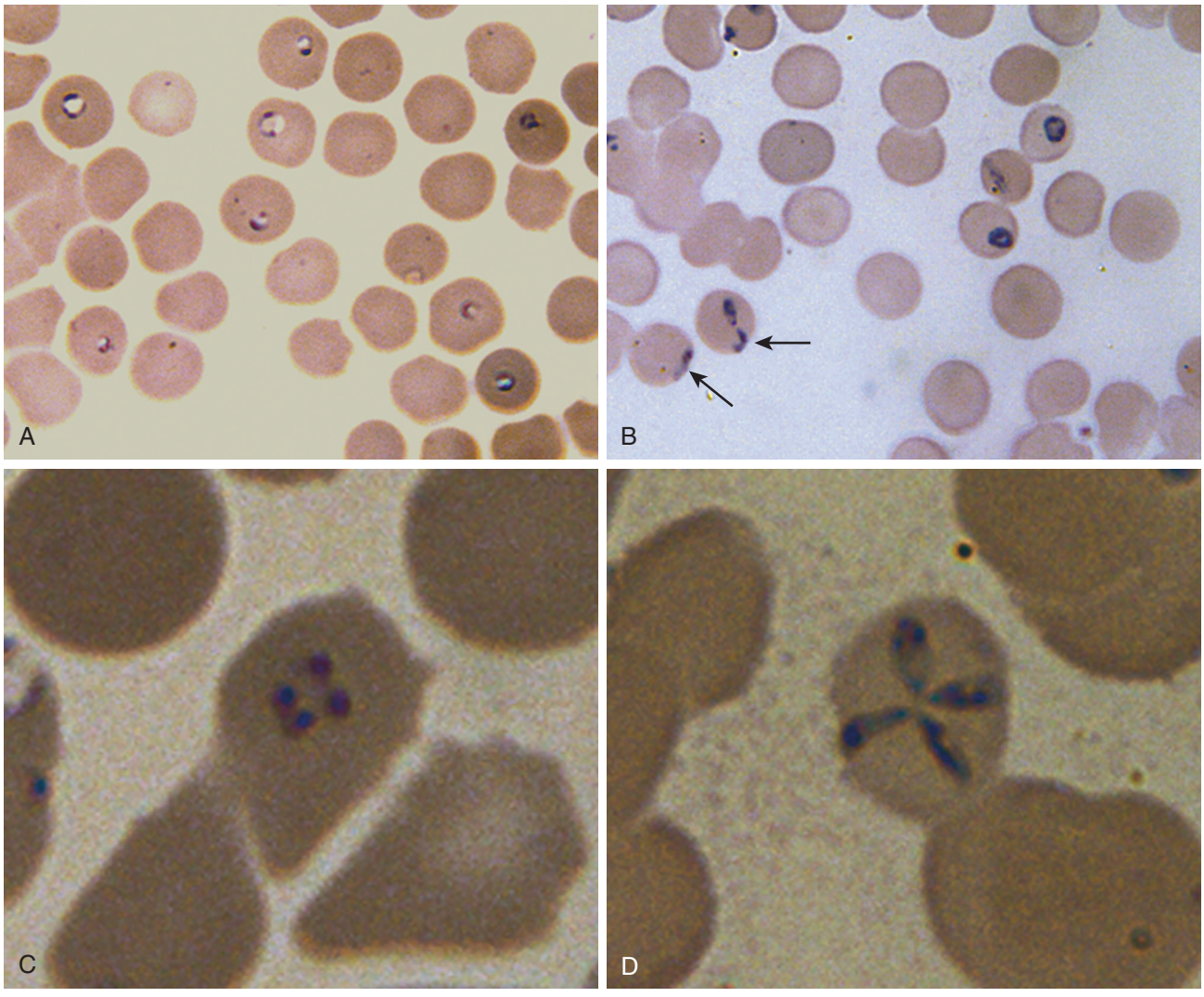

FIGURA 324-2. Diagnóstico de la infección por *Babesia*. A. Campo de extensión fina típico en el que se aprecian las formas en anillo de *B. microti* con una vacuola o citoplasma «blanquecino» delimitado por una cromatina definida, teñida de oscuro. **B.** Tipo *divergens* (MO-1) con anillos robustos; la forma aplicada o *accolé* y los parásitos piriformes en parejas están señalados por *flechas*. **C.** Formas en tétrada de *B. microti*. **D.** MO-1, clásica cruz de Malta. (Portaobjetos de microscopia óptica de un caso humano de MO-1 proporcionado amablemente por el Dr. J. F. Beattie, Department of Pathology, The Medical Center, Bowling Green, Ky.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PROTOZOOS ENTÉRICOS

Los sistemas gastrointestinal y urogenital pueden contener representantes de cuatro grupos principales de protozoos (amebas, esporozoos, flagelados y ciliados). La diarrea y otros síntomas gastrointestinales inferiores se asocian a distintos protozoos. Es difícil establecer un diagnóstico clínico específico ya que se necesita el apoyo de un experto en parasitología clínica para poder determinar si el organismo que se ha detectado en la muestra de heces es una especie patógena. Sin embargo, las nuevas pruebas de detección de antígenos en el lugar asistencial o las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) son sensibles y específicas cuando se pueden utilizar. La identificación es un paso imprescindible, ya que las opciones terapéuticas dependen de la clase de organismo. Con la excepción de la infección por *Trichomonas vaginalis* (transmitida sexualmente), todos los protozoos entéricos se adquieren por la ingestión de alimentos o materiales contaminados por heces humanas; un pequeño subgrupo experimenta manifestaciones extraintestinales. Dado un modo de transmisión compartido (fecal-oral), la demostración de la presencia de cualquiera de estos protozoos en una muestra de heces procedente de un paciente justifica una investigación más minuciosa de patógenos de relevancia clínica (*Entamoeba histolítica* [cap. 323], *Giardia lamblia/intestinalis* [cap. 322], *Cyclospora cayetanensis, Cystoisospora belli* y *Cryptosporidium parvum/hominis* [cap. 321]). Según se piensa, los protistas intestinales luminales comunes que se detectan frecuentemente durante el análisis de heces en busca de huevos y parásitos (p. ej., *Blastocystis hominis, Dientamoeba fragilis, Iodamoeba bütschlii, Entamoeba coli* y *Endolimax nana*) son microbios que interaccionan con el microbioma (cap. 257) y cualquier impacto en la salud se debe, probablemente, a su tendencia a inducir o servir como marcadores de la disbiosis, no porque provoquen directamente, de por sí, manifestaciones clínicas.[10]

La criptosporidiosis (cap. 321), la giardiasis (cap. 322) y la amebiasis (cap. 323) se comentan en otros capítulos. La tricomoniasis y la enteritis coccidiana se describen aquí, ya que son infecciones relativamente frecuentes.

TRICOMONIASIS

EPIDEMIOLOGÍA

Trichomonas vaginalis es uno de los protozoos patógenos más prevalentes y una de las infecciones de transmisión sexual más común (cap. 264) en EE. UU. y, probablemente, en todo el mundo. La Organización Mundial de la Salud estima que, actualmente, cada año se producen en todo el planeta más de 150 millones de casos incidentes de tricomoniasis, lo que hace que esta afección sea más común que la clamidia (unos 130 millones de casos anuales; cap. 294) o la gonorrea (aproximadamente 90 millones de casos; cap. 275).[11] En EE. UU., los Centers for Disease Control and Prevention estiman 6,9 millones de casos incidentes al año,[12] con tasas de infección por tricomoniasis 7 veces mayores en las mujeres negras que en las blancas no hispanas. *T. vaginalis* también puede transmitirse desde las madres infectadas a sus hijas recién nacidas, pero rara vez origina síntomas en las niñas antes de la menarquia. El parásito es capaz de sobrevivir durante algún tiempo en ambientes húmedos, y también puede producirse, aunque infrecuentemente, una transmisión no venérea. La tricomoniasis, al igual que otras enfermedades de transmisión sexual, puede aumentar la probabilidad de transmisión del VIH (cap. 353).

BIOPATOLOGÍA

T. vaginalis, conocida coloquialmente como flagelado, se encuadra en el filo Metamonada y la clase Parabasalia, junto con otro patógeno de los seres humanos, *Dientamoeba fragilis* (que antiguamente se creía que era una ameba). Los trofozoítos de 10 a 15 µm de largo, se multiplican por fisión binaria longitudinal sobre la superficie epitelial de la vagina o la uretra, así como en las secreciones vaginales y uretrales, y, por tanto, se transmite durante las relaciones sexuales. No se conocen formas quísticas, y los trofozoítos se destruyen fácilmente al secarse.

Los parabasálidos, grupo filogenético afín de la clase *Eopharingia,* que incluye *Giardia* spp., carecen de mitocondrias y son anaerobios; todos ellos presentan un singular orgánulo celular, el hidrogenosoma, vestigio mitocondrial sede del metabolismo anaeróbico del piruvato y en el que se produce una hemolisina, potencial causante de daño epitelial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hasta el 50% de las infecciones por *T. vaginalis* en mujeres y la mayoría de las infecciones en hombres son asintomáticas. No obstante, la tricomoniasis es una de las tres causas más frecuentes de vaginitis o vaginosis, junto con la vaginosis bacteriana y la candidiasis vulvovaginal (cap. 264).[13]

Después de un período de incubación de 5 a 28 días, la tricomoniasis se caracteriza por un exudado poco denso y espumoso de coloración gris o verde amarillenta, eritema vulvovaginal, eritema ectocervical o «cuello uterino con aspecto de fresa» observable principalmente mediante colposcopia, un pH mayor de 4,5, presencia aumentada de leucocitos polimorfonucleares y una prueba de olor (aminas) positiva, en la cual se intensifica un olor pestilente a pescado cuando se añade hidróxido potásico. Aparte del exudado espumoso, la vaginitis puede acompañarse de irritación vulvovaginal, dispareunia, dolor abdominal y disuria. Los síntomas pueden agravarse durante la menstruación. Con frecuencia, puede aislarse *T. vaginalis* en los compañeros del sexo masculino de las mujeres infectadas, en los cuales puede provocar uretritis sintomática, en general con un exudado uretral escaso. En raras ocasiones, *T. vaginalis* se asocia a epididimitis, úlceras penianas superficiales que suelen localizarse bajo el prepucio o prostatitis. También puede producirse faringitis.[14] La infección por *T. vaginalis* no se asocia a un mayor riesgo de cáncer de próstata.

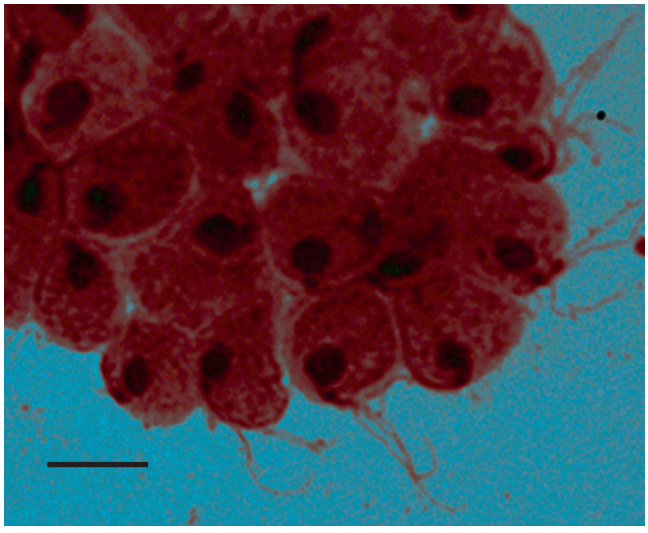

FIGURA 324-3. ***Trichomonas vaginalis.*** **Frotis teñido con Giemsa de trofozoítos cultivados. (Microscopia de campo claro, ×630. Barra de escala, 15 µm.)**

DIAGNÓSTICO

Todas las mujeres que acudan a un centro sanitario por una secreción vaginal deben someterse a pruebas específicas que evidencien una infección por *T. vaginalis.* Las pruebas rápidas de ácidos nucleicos en el punto de atención en las secreciones vaginales o un raspado uretral tienen una sensibilidad y una especificidad excelentes,[15,16] y se han convertido en la prueba de elección para el diagnóstico.

T. vaginalis se detecta en los preparados en fresco de las secreciones vaginales en aproximadamente el 60% de las mujeres infectadas, confirmando de este modo el diagnóstico. Las *T. vaginalis* vivas tienen un movimiento espasmódico o en volteretas en los preparados en fresco, y suele haber leucocitos polimorfonucleares. En los hombres, el preparado en fresco de material procedente de un raspado con asa de platino de la uretra anterior pone de manifiesto el organismo en aproximadamente el 50% de los casos. *T. vaginalis* se identifica en ocasiones en frotis teñidos con Papanicolaou; también se puede usar la tinción de Giemsa (fig. 324-3). Otra opción es la tinción directa con anticuerpos inmunofluorescentes de las secreciones vaginales. El cultivo es sensible y útil cuando no se dispone de NAAT. *T. vaginalis* no se encuentra en el aparato digestivo y la presencia de *Trichomonas* en los preparados fecales en fresco o en frotis fecales fijados y teñidos (hematoxilina férrica o tinción tricrómica) probablemente representan al comensal *Pentatrichomonas* (denominado antiguamente *Trichomonas*) *hominis.*

Cribado

El cribado debe considerarse en las mujeres con alto riesgo de infección (p. ej., trabajadoras sexuales) o en aquellas en las que se esté valorando una enfermedad de transmisión sexual. Las mujeres con VIH positivo han de someterse a detección selectiva al menos una vez al año, debido al riesgo asociado a *T. vaginalis* de presentar enfermedad inflamatoria pélvica (cap. 264).

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección consiste en tinidazol (una dosis oral única de 2 g en los adultos) o metronidazol (preferiblemente, hasta 500 mg dos veces al día durante 7 días en lugar de una dosis oral única de 2 g)[A1] (cap. 315). Entre los dos, el tinidazol se tolera mejor y resulta más eficaz como tratamiento monodosis, lo que garantiza el cumplimiento. Tanto el tinidazol como el metronidazol tienen un efecto similar al disulfiram, y los pacientes que consumen alcohol en el intervalo de 24 h después de haber tomado metronidazol, o de 72 h tras haber tomado tinidazol, pueden experimentar náuseas intensas, vómitos y rubefacción.

Como la infección se asocia con partos pretérmino y bajo peso al nacer, las mujeres gestantes deben recibir tratamiento contra la tricomoniasis sintomática. El metronidazol se asocia a un riesgo bajo durante el embarazo, y no existen informes de teratogenia ni mutagenia, aunque el tinidazol no está recomendado.

Los fracasos terapéuticos con metronidazol y tinidazol son infrecuentes, pero están bien documentados. Las mujeres VIH-positivas deben recibir tratamiento durante 7 días con 500 mg/día de metronidazol, debido al frecuente recrudecimiento que se registra con el tratamiento en monodosis. Ciertos casos de fracaso terapéutico en mujeres con inmunidad intacta son consecuencia de una nueva infección, y otros lo son del mal cumplimiento

del tratamiento, aunque algunos se deben a parásitos resistentes.[17] Puede intentarse una pauta de administración repetida de metronidazol o tinidazol (2 g/día por vía oral durante 7 días). Si continúa habiendo resistencia debe añadirse tinidazol oral (2 g diarios durante 14 días) al tinidazol intravaginal (500 mg dos veces al día durante 14 días). También se ha documentado mejoría clínica con ácido bórico intravaginal (600 mg en cápsulas de gelatina, dos veces al día durante 1 mes).

PREVENCIÓN

Los condones (masculinos o femeninos) disminuyen el riesgo de adquisición de la tricomoniasis. Los compañeros sexuales deben tratarse simultáneamente para evitar la reinfección, ya que casi el 20% de los compañeros del sexo masculino también están infectados.

PRONÓSTICO

Entre las complicaciones infrecuentes está la enfermedad inflamatoria pélvica (cap. 264). La infección durante la gestación puede dar lugar a retraso del crecimiento fetal. No hay inmunidad natural ni adquirida, por lo que la reinfección es frecuente.

ENTERITIS COCCIDIANA

EPIDEMIOLOGÍA

Los coccidios, con 43 géneros y más de 1.700 especies identificadas, son patógenos bien conocidos en veterinaria. *Cyclospora cayetanensis, Cystoisospora belli* y *Sarcocystis* spp. inducen enteritis en el ser humano. A pesar de su ubicuidad (se han descrito casi 200 especies), *Sarcocystis* spp. ha sido causa poco frecuente de casos de enteritis humana.

Cyclospora cayetanensis puede tener reservorios animales y humanos, pero parece que *Cystoisospora belli* es una antroponosia. La ciclosporiasis es una causa de gastroenteritis en regiones tropicales y subtropicales, y la mayoría de los casos declarados se sitúan en Perú, México, Haití, países del Caribe y Nepal. Los brotes son frecuentes y siempre se relacionan con productos frescos contaminados, como frambuesas, albahaca, cilantro, guisantes de invierno y ensaladas de hortalizas de hojas. Esos brotes tienen una marcada estacionalidad y la mayoría de los casos se dan durante junio y julio. La ciclosporiasis se diagnostica casi siempre a viajeros internacionales, y se han notificado grandes brotes en cruceros. La cistoisosporiasis se ha referido principalmente en pacientes que presentan el síndrome de inmunodeficiencia adquirida humana (sida)[18] u otra forma de inmunodepresión. La fuente de la infección son alimentos o agua contaminados con heces humanas.

Sarcocystis spp. son parásitos frecuentes en mamíferos, aves y reptiles.[19] Los seres humanos se infectan con la ingesta de carne o alimento insuficientemente cocinados o de agua contaminada con heces de animales, por lo común durante viajes a países tropicales. Los seres humanos actúan como huéspedes definitivos de *S. suihominis* y *S. hominis,* aunque, cuando los cerdos o el ganado (huéspedes intermedios para las dos especies antroponóticas, respectivamente) ingieren alimento contaminado con heces humanas, se forman quistes en sus músculos que actúan como fuente de nuevas infecciones humanas.

BIOPATOLOGÍA

Los ovoquistes se eliminan por las heces y deben esporular al menos durante 1 día *(Cystoisospora belli)* o entre 5 y 11 días *(Cyclospora cayetanensis)* antes de adquirir capacidad infecciosa. Los ovoquistes esporulados pueden persistir en el entorno durante meses y conservar su infectividad. Se estima que la dosis infecciosa de *Cyclospora cayetanensis* es inferior a los 100 ovoquistes.

Los esporozoítos se liberan en el intestino delgado, donde penetran en los enterocitos (para *Cyclospora cayetanensis,* principalmente en el yeyuno, mientras que los esporozoítos de *Cystoisospora belli* pueden invadir también los conductos biliares y la vesícula biliar). Tanto *Cyclospora belli* como *Cyclospora cayetanensis* tienen un ciclo de desarrollo complicado compuesto por estadios asexuales y sexuales. Los gametos se fusionan dentro de los enterocitos o las células epiteliales, y alrededor del cigoto se deposita la pared del ovoquiste. Este ciclo sexual comienza aproximadamente 1 semana después de la infección, de modo que los ovoquistes se descaman en la luz intestinal y posteriormente salen del cuerpo a través de las heces. En las muestras de biopsia de los pacientes infectados hay infiltrados de mononucleares y eosinófilos en la lámina propia, así como alteraciones en la morfología de las vellosidades.

Los seres humanos parecen ser huéspedes intermedios de ciertas especies de *Sarcocystis,* después de la ingestión de carne mal cocinada que contiene esporoquistes (sarcoquistes). Los esporozoítos se liberan de los esporoquistes en el intestino delgado, entran en la vasculatura y forman quistes en los músculos. Los sarcoquistes pueden provocar de forma aguda intensos infiltrados inflamatorios, con lo que se desarrolla una miositis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras un período de incubación de aproximadamente 1 semana, *Cystoisospora belli* y *Cyclospora cayetanensis* producen normalmente diarrea acuosa, náuseas, vómitos, dolor abdominal, mialgias, anorexia y fatiga. Las infecciones pueden ser asintomáticas, e incluso la enfermedad sintomática suele ser autolimitada. Sin embargo, los síntomas pueden ser prolongados (10-12 semanas) y asociarse a esteatorrea, flatulencia y una pérdida sustancial de peso en las personas inmunodeprimidas, en especial en aquellas con sida (cap. 358).[20] *Cystoisospora belli* se ha detectado en la vesícula biliar y provoca aparentemente una infección subclínica en personas inmunocompetentes, aunque se asocia con colecistitis litiásica en pacientes inmunodeprimidos.

En la sarcocistosis zoonótica, los parásitos migran a los músculos con asociación a cefalea, fiebre, mialgias, debilidad y edema. Con *S. nesbitti,* la fiebre y las mialgias conforman la presentación dominante. Las especies de *Sarcocystis* que parecen ser antroponóticas suelen colonizar el epitelio intestinal, si bien normalmente no se asocian a enfermedad. En raras ocasiones puede producirse una enfermedad diarreica con febrícula, escalofríos y vómitos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se confirma identificando los coccidios en las muestras de heces teñidas con preparaciones acidorresistentes o de safranina modificada, o mediante microscopia de contraste de fase o microscopia de campo brillante (usando yodo como medio de contraste) de los preparados en fresco (fig. 324-4). *C. cayetanensis* y *C. belli* pueden detectarse con sensibilidad mediante microscopia fluorescente de los preparados en fresco. Los CDC ayudan a confirmar la identificación de estos protozoos entéricos por telediagnós-

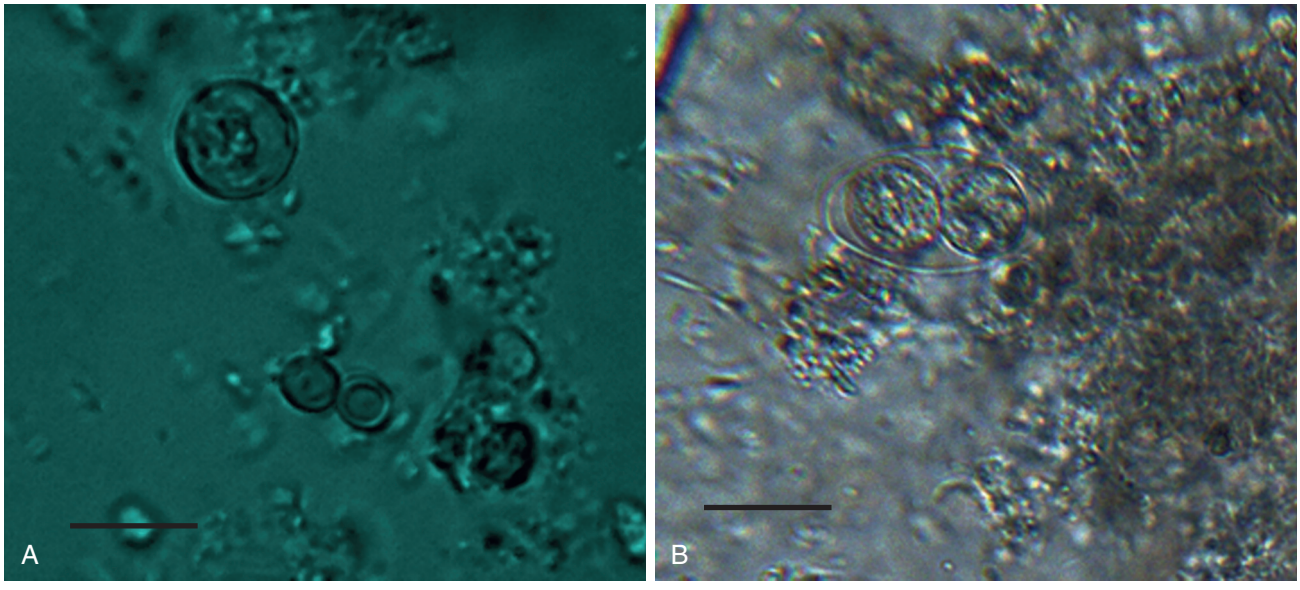

FIGURA 324-4. Diagnóstico de enteritis coccidiana. A. *Cyclospora cayetanensis* no esporulada, en heces humanas fijadas con formol. (Microscopia de campo claro, ×1.000 con filtro de contraste verde. Barra de escala, 10 µm.) Obsérvense un par de células de levadura en la parte inferior derecha de la microfotografía. **B.** *Cystoisospora belli,* parcialmente esporulada, en heces humanas fijadas con formol. (Microscopia de campo claro, ×400. Barra de escala, 15 µm.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tico (enviando una imagen digital de los datos microscópicos sospechosos). La PCR es específica y puede ser sensible, según la modalidad de extracción de ADN. El uso de PCR ha de solicitarse a los CDC a través de los departamentos estatales de salud pública. *S. nesbitti* y probablemente otras especies zoonóticas de *Sarcocystis* parecen experimentar un ciclo asexual aberrante en humanos y, en ocasiones, no liberan ovoquistes al intestino delgado; como consecuencia, su diagnóstico ha requerido biopsia muscular o detección de miositis eosinofílica, en ocasiones sin visualización del sarcoquiste.

TRATAMIENTO

La rehidratación es importante, como en cualquier diarrea grave. Las enfermedades por *Cystoisospora belli* y *Cyclospora cayetanensis* pueden responder al tratamiento con 160 mg de trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol dos veces al día durante 7-10 días. Los pacientes infectados por el VIH precisan a veces ciclos terapéuticos más largos.

Aunque no se ha establecido ningún tratamiento específico para la sarcocistosis, se ha utilizado albendazol (400 mg por vía oral dos veces al día durante 1 mes). El alivio sintomático puede promoverse con corticoesteroides (p. ej., prednisolona oral 100 mg diarios durante 5 días o hidrocortisona intravenosa 100 mg tres veces al día durante 5 días).

PREVENCIÓN

A escala comunitaria, la prevención de la contaminación del agua y los alimentos (principalmente verduras y frutas) por heces humanas o animales disminuye el riesgo de transmisión. El lavado de las verduras y las frutas con agua disminuirá el inóculo potencial, pero no elimina todo el riesgo. *Cyclospora cayetanensis* puede resistir un tratamiento con cloro a 10 ppm. El uso extendido de profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol para *Pneumocystis* (cap. 313) ha reducido la incidencia de diarrea por coccidios en pacientes con infección por el VIH. La sarcocistosis se previene asegurando la correcta cocción de la carne y congelándola a –20 °C durante al menos 2 días.

PRONÓSTICO

Entre las complicaciones de cualquier enteritis coccidiana están la artritis reactiva (cap. 254), el síndrome de Guillain-Barré (cap. 388), la colecistitis y la colangitis (cap. 141), sobre todo en pacientes con sida. Por lo demás, parece que el tratamiento erradica el organismo. Se desconoce si puede producirse reinfección. El desarrollo extraintestinal de *Cystoisospora belli* y *Cyclospora cayetanensis* sugiere la posibilidad de reinvasión del intestino con la consiguiente recrudescencia de los signos y síntomas, sobre todo en personas inmunodeprimidas.

OTROS PROTOZOOS ENTÉRICOS

Existen otros protozoos (también llamados protistas) que se transmiten por contaminación fecal-oral y se han asociado con enfermedades entéricas (v. tabla 324-1). Estos protozoos entéricos deben tenerse en consideración en el diagnóstico diferencial de pacientes con diarrea persistente y síntomas abdominales, sobre todo en aquellos con antecedentes de un viaje reciente al extranjero (cap. 265).

MICROSPORIDIOS

Los microsporidios, que se han considerado de forma clásica como protozoos pero hoy se sabe que son hongos intracelulares obligados *(Cryptomycota)*, se exponen aquí porque los laboratorios de diagnóstico parasitológico siguen confirmando diagnósticos por estos agentes. Los microsporidios conforman un grupo diverso de más de 300 especies en 160 géneros, aunque solo para 10 de estos géneros se ha confirmado la acción causal en enfermedades humanas. Algunos de estos microsporidios residen en la luz del intestino, y otros invaden los enterocitos y se multiplican en ellos.

La diarrea crónica por microsporidios en pacientes con el VIH puede contribuir a la emaciación y a la caquexia. Los microsporidios pueden diseminarse al sistema biliar y provocar colangitis; la dispersión de estos organismos en personas inmunodeprimidas puede causar también sinusitis o enfermedad pulmonar. Algunos de los microsporidios originan conjuntivitis u otras enfermedades oculares.

OTROS PROTISTAS INTESTINALES

Enterocytozoon bieneusi es la segunda causa más común de diarrea por «protozoos» en los pacientes con VIH (después de *Cryptosporidium* spp.). Las esporas de *Enterocytozoon bieneusi* se desprenden en las heces y son resistentes en el ambiente. Según se cree, los seres humanos son el principal huésped, aunque pueden infectarse distintos animales.

Balantidium (Balantioides) coli es el único ciliado conocido que infecta al ser humano.[21] Los riesgos parecen asociarse a los cerdos, que se infectan de forma habitual. La transmisión sigue la vía fecal-oral (alimento o agua contaminados). En las heces diarreicas se liberan tanto trofozoítos como quistes, aunque solo estos últimos son infecciosos. Los quistes se liberan en el intestino delgado, y los trofozoítos colonizan la luz del colon. Algunos trofozoítos son invasivos y pueden multiplicarse en el epitelio del colon, donde provocan úlceras, inflamación y malabsorción. Aunque la mayor parte de las infecciones son asintomáticas, la diarrea persistente y el dolor abdominal constituyen los síntomas principales de la enfermedad.

Dientamoeba fragilis y *Blastocystis hominis* se han asociado con diarrea, si bien existen controversias acerca de su carácter causal; de hecho, durante los trasplantes fecales se ha transmitido inadvertidamente a los pacientes el microorganismo *Blastocystis hominis*, sin que haya sido origen de signos ni de síntomas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico rara vez es posible, debido a que la presentación es inespecífica. Las pruebas de laboratorio, principalmente de huevos y parásitos en las heces, establecen el diagnóstico. Aunque las pruebas de ácidos nucleicos son más sensibles y específicas, no se utilizan de forma sistemática, debido a que todavía no se dispone de cebadores y sondas para la mayor parte de las infecciones entéricas por protozoos menos frecuentes.[22] En la actualidad se requiere la intervención de microscopistas expertos, dado que todos los protozoos entéricos pueden confundirse con residuos fecales. La identificación en el laboratorio se complica aún más porque los ovoquistes de coccidios de animales pueden encontrarse en forma de seudoparásitos, presentes porque se ingirieron con el alimento o el agua y no pudieron digerirse. También es preciso diferenciar los protozoos patógenos de comensales como *Entamoeba coli, Endolimax nana, Iodamoeba bütschlii, Pentatrichomonas hominis* y *Chilomastix mesnili*.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la microsporidiosis, la balantidiasis, y los signos y síntomas asociados con *B. hominis* y *D. fragilis,* si estuviera indicado, incluye la administración de los fármacos antiprotozoos apropiados (tabla 324-2) (p. ej., fumagilina para microsporidios)[23] y rehidratación.

TABLA 324-2 TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES POR PROTOZOOS DISTINTAS DE LA BABESIOSIS

ORGANISMO	EPIDEMIOLOGÍA	MANIFESTACIONES	TRATAMIENTO*
Microsporidios† (*Enterocytozoon bieneusi, Encephalitozoon intestinalis, Anncaliia* spp., *Tubulinosema* spp., *Nosema* spp., *Pleistophora* spp., *Vittaforma* spp.)	Distribución aparentemente mundial	Pacientes con sida con diarrea persistente y caquexia; casos autolimitados en personas inmunocompetentes	La fumagilina oral (20 mg 3 veces al día durante 2-4 semanas) ha sido eficaz para *E. bieneusi,* pero se ha asociado a trombocitopenia. El albendazol (400 mg p.o. 2 veces al día durante 2 semanas) ha sido eficaz para *E. intestinalis.* El tratamiento con TARGA puede lograr una respuesta clínica en los pacientes infectados por el VIH con diarrea por microsporidios
Balantidium coli	Principalmente una infección de animales, especialmente de los cerdos, pero también afecta a los humanos	Asintomática o leve y de resolución espontánea; en ocasiones es más grave, con dolor abdominal, sangre y moco en las heces	Tetraciclina (500 mg p.o. 4 veces al día durante 10 días) Alternativa: metronidazol (750 mg p.o. 3 veces al día durante 5 días) o yodoquinol (650 mg p.o. 3 veces al día durante 20 días)
Blastocystis hominis	Probablemente en todo el mundo, incluida América del Norte; a menudo se observa junto con *Giardia lamblia*	Patogenicidad discutible; se ha referido diarrea acuosa, aunque *B. hominis* es frecuente en personas asintomáticas	Se discute la necesidad de tratamiento, pero se ha mencionado una mejoría sintomática con metronidazol (750 mg p.o. 3 veces al día durante 10 días); trimetoprim-sulfametoxazol (160 mg de TMP/800 mg de SMX p.o. 2 veces al día durante 7 días), o nitazoxanida (500 mg p.o. 2 veces al día durante 7 días)
Cyclospora cayetanensis	Aunque «tropical», puede importarse y desarrollarse en estos lugares; los animales pueden actuar como reservorios	Agudo: diarrea acuosa, náuseas, vómitos, dolor abdominal, mialgias, anorexia, y fatiga. En pacientes inmunodeprimidos, los signos y síntomas pueden ser prolongados y evolucionar a esteatorrea, flatulencia y pérdida sustancial de peso	Rehidratación; 160 mg trimetoprim y 800 mg sulfametoxazol p.o. 2 veces al día durante 7 a 10 días; en los pacientes inmunodeprimidos puede necesitarse un tratamiento prolongado. Una alternativa es ciprofloxacino, 500 mg p.o. × 7 días

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Bishop A, Wang HH, Grant WE. Using data surveillance to understand the rising incidence of babesiosis in the United States, 2011-2018. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2021;21:391-5.
2. Gray JS, Estrada-Peña A, Zintl A. Vectors of babesiosis. *Annu Rev Entomol*. 2019;64:149-65.
3. Tonnetti L, Dodd RY, Foster G, et al. Babesia blood testing: the first-year experience. *Transfusion*. 2022;62:135-42.
4. Waked R, Krause PJ. Human babesiosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2022;36:655-70.
5. Krause PJ, Aurwaeter PG, Bannuru RR, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Disease Society of America (IDSA): 2020 guidelines on diagnosis and management of babesiosis. *Clin Infect Dis*. 2021;72:185-9.
6. Smith RP, Hunfeld KP, Krause PJ. Management strategies for babesiosis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;18:625-36.
7. Rogers R, Krause PJ, Norris AM, et al. Broad antimicrobial resistance in a case of relapsing babesiosis successfully treated with tafenoquine. *Clin Infect Dis*. 2023;76:741-4.
8. Tannous T, Cheves TA, Sweeney JD. Red cell exchange as adjunctive therapy for babesiosis: is it really effective? *Transfus Med Rev*. 2021;35:16-21.
9. Bloch EM, Krause PJ, Tonnetti L. Preventing transfusion-transmitted babesiosis. *Pathogens*. 2021;10:1176.
10. Stensvold CR. Pinning down the role of common luminal intestinal parasitic protists in human health and disease—status and challenges. *Parasitology*. 2019;146:695-701.
11. Lewis FMT, Spicknall IH, Flagg EW, et al. Incidence and prevalence of Trichomonas vaginalis infection among persons aged 15 to 59 years: United States, 2018. *Sex Transm Dis*. 2021;48:232-7.
12. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ*. 2019;97:548-62.
13. Neal CM, Kus LH, Eckert LO, et al. Noncandidal vaginitis: a comprehensive approach to diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222:114-22.
14. Van Gerwen OT, Camino AF, Sharma J, et al. Epidemiology, natural history, diagnosis, and treatment of *Trichomonas vaginalis* in men. *Clin Infect Dis*. 2021;73:1119-24.
15. Morris SR, Bristow CC, Wierzbicki MR, et al. Performance of a single-use, rapid, point-of-care PCR device for the detection of *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, and *Trichomonas vaginalis*: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:668-76.
16. Kissinger PJ, Gaydos CA, Seña AC, et al. Diagnosis and management of *Trichomonas vaginalis*: summary of evidence reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections treatment guidelines. *Clin Infect Dis*. 2022;74:S152-61.
17. Ngobese B, Singh R, Han KSS, et al. Detection of metronidazole resistance in *Trichomonas vaginalis* using uncultured vaginal swabs. *Parasitol Res*. 2022;121:2421-32.
18. Ramezanzadeh S, Beloukas A, Pagheh AS, et al. Global burden of *Cyclospora cayetanensis* infection and associated risk factors in people living with HIV and/or AIDS. *Viruses*. 2022;14:1279.
19. Rosenthal BM. Zoonotic sarcocystosis. *Res Vet Sci*. 2021;136:151-7.
20. Rial-Crestelo D, Otero B, Pérez-Ayala A, et al. Severe diarrhea by *Cystoisospora belli* in a well controlled HIV-infected patient. *AIDS*. 2022;36:485-6.
21. Ponce-Gordo F, García-Rodríguez JJ. Balantioides coli. *Res Vet Sci*. 2021;135:424-31.
22. Han B, Pan G, Weiss LM. Microsporidiosis in humans. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34:e0001020.
23. Wei J, Fei Z, Pan G, et al. Current therapy and therapeutic targets for microsporidiosis. *Front Microbiol*. 2022;13:835390.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 324-2 TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES POR PROTOZOOS DISTINTAS DE LA BABESIOSIS *(cont.)*

ORGANISMO	EPIDEMIOLOGÍA	MANIFESTACIONES	TRATAMIENTO*
Cystoisospora belli	Global, pero muy comúnmente en lugares tropicales; no se conoce ningún reservorio animal	Similar a *C. cayetanensis*	Rehidratación; 160 mg trimetoprim y 800 mg sulfametoxazol por vía oral 2 veces al día durante 7-10 días; en pacientes inmunodeprimidos puede ser necesario un tratamiento prolongado. La pirimetamina, 50-75 mg por vía oral cada día durante 7-10 días, es una alternativa para las personas con intolerancia al sulfametoxazol/trimetoprim; debe considerarse leucovorina, 10-25 mg por vía oral cada día, junto con la pirimetamina para prevenir depresión de la médula ósea
Dientamoeba fragilis	Distribución mundial; con frecuencia se observa asociada al oxiuro *Enterobius*	A menudo asintomática; se ha comunicado diarrea	Paromomicina (25-35 mg/kg de peso corporal al día en 3 dosis durante 7 días), metronidazol (500-750 mg 3 veces al día durante 10 días) o yodoquinol (650 mg 3 veces al día durante 20 días)

*Basado en las recomendaciones de los CDC, www.cdc.gov/parasites/az/index.html. Acceso 2 de julio de 2021. Las dosis y las duraciones son para adultos.
†Asociados a diarrea grave y persistente en pacientes con sida.
p.o., vía oral; TARGA, tratamiento antirretroviral de gran actividad; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

PRONÓSTICO

En las diversas presentaciones de enfermedades por microsporidios (complicaciones oculares, respiratorias, digestivas, biliares, respiratorias) influye el estado inmunitario. En pacientes inmunodeprimidos, normalmente los síntomas mejoran con el tratamiento, pero pueden recidivar si se interrumpe. En personas inmunocompetentes, el tratamiento suele conducir a la curación.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Kissinger P, Muzny CA, Mena LA, et al. Single-dose versus 7-day-dose metronidazole for the treatment of trichomoniasis in women: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:1251-9.

325 CESTODOS

A. CLINTON WHITE JR. Y ENRICO BRUNETTI

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Organismos patógenos

Los cestodos son miembros del reino animal del subfilo Cestoda. Se caracterizan por varios estadios de ciclo vital, que normalmente se desarrollan en huéspedes diferentes. La fase adulta es la tenia, que se adquiere por ingestión de tejidos crudos que albergan formas larvarias. Tras la ingestión, las larvas se desenquistan y los escólex se unen al intestino. Los segmentos, denominados *proglótides,* se desarrollan en la base del escólex y son desplazados desde este por nuevas proglótides para formar una cadena o tenia. El huésped en el que se desarrolla la tenia se denomina *huésped definitivo.* Las proglótides, que contienen órganos sexuales masculinos y femeninos, producen un gran número de óvulos. Las proglótides, o sus huevos, se eliminan por las heces. Los humanos son los huéspedes definitivos de una serie de tenias diferentes, incluidas las especies *Taenia, Dibothriocephalus* e *Hymenolepis nana*. Los seres humanos también pueden ser huéspedes accidentales de las tenias de perros y gatos del género *Dipylidium* (tabla 325-1).

Los huéspedes intermedios albergan la forma larvaria del parásito. La ingestión de los huevos desencadena la infección. Bajo la influencia de los fluidos gástricos e intestinales, los óvulos eclosionan y liberan las larvas invasoras (oncosferas), que migran a los tejidos, formando formas tisulares. Las formas en el tejido varían entre los organismos y pueden incluir el cisticerco (una vesícula que contiene un único escólex invaginado), el cenuro (una vesícula con múltiples escólex), la hidátide (una estructura quística con una capa germinal, que forma numerosos protoescólex) o el plerocercoide (una forma sólida que se observa en las especies de *Spirometra*). Los seres humanos pueden hospedar las formas intermedias de *Taenia solium* (cisticercosis), el grupo de *Echinococcus granulosus* (hidatidosis quística), *Echinococcus multilocularis* (hidatidosis alveolar) y en raras ocasiones otros microorganismos (tabla 325-2). Los seres humanos pueden servir de huéspedes definitivos e intermediarios para dos especies, *T. solium* y *H. nana.* En el caso de *T. solium,* los seres humanos son los huéspedes obligados para el estadio de tenia (tenia del cerdo), pero también pueden albergar la forma quística (cisticercosis). En el caso de *H. nana,* ambos estadios se desarrollan normalmente en una misma persona, con la forma cisticercoide en la pared intestinal y la tenia en la luz.

INFECCIONES POR TENIAS INTESTINALES *DIBOTHRIOCEPHALUS* SPP. (TENIAS DE LOS PECES)

Las tenias difilobotríidas son grandes parásitos segmentados que se adquieren por la ingestión de platos de pescado poco cocinados o en escabeche (*sushi, sashimi,* ceviche, carpacho, pescado relleno o «albóndigas de pescado»). Las tenias se desarrollan en pocas semanas y pueden vivir durante más de 10 años. Estos organismos se denominaban anteriormente *Diphyllobothrium* spp., pero los cambios recientes en la taxonomía han reclasificado ahora a los organismos en varios géneros y múltiples especies,[1] incluyendo *Dibothriocephalus latus* (anteriormente *Diphyllobothrium latum*), *Dibothriocephalus nihonkaiensis* y *Adenocephalus pacificum.*

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Diphyllobothrium spp. se encuentran en todo el mundo y se cree que unos 20 millones de personas están infectadas. Los focos principales se sitúan en Rusia, Japón y Sudamérica. La enfermedad era antiguamente endémica en Escandinavia, donde en la actualidad rara vez se diagnostica.

En la mayoría de los casos, la infección tiene poco impacto sobre el huésped. Sin embargo, una especie, *D. latus,* contiene receptores de vitamina B_{12} en la superficie de la tenia y puede competir con y superar al huésped, lo que provoca una carencia de vitamina B_{12} (cap. 150). Esta manifestación se ha descrito únicamente en Escandinavia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En la mayoría de las personas infectadas, *Diphyllobothrium* spp. producen pocos o ningún síntoma. Algunas personas pueden quejarse de síntomas gastrointestinales (molestias abdominales, náuseas, pérdida de peso). La manifestación clínica principal es la observación de proglótides en las heces. La anemia perniciosa (cap. 150) con síntomas de anemia o neuropatía periférica puede desarrollarse con la infección por *D. latus.* El diagnóstico depende de la observación de los huevos operculados característicos en las heces.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Una sola dosis de pracicuantel (5-10 mg/kg) suele ser adecuada para el tratamiento (tabla 325-3). La niclosamida puede usarse como alternativa (2 g [adultos] o 50 mg/kg [niños] en una dosis única masticada y tragada), pero no está disponible en EE. UU. Los parásitos en los peces pueden destruirse con calor (> 56 °C, > 5 min) o congelación (−20 °C, 24 h). Los peces infectados también pueden identificarse mediante inspección.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 325-1 INFECCIONES FRECUENTES POR TENIAS HUMANAS

ORGANISMO	HUÉSPED INTERMEDIO	NOMBRE COMÚN	PRESENTACIÓN CLÍNICA	TRATAMIENTO
Dibothriocephalus spp.	Peces	Tenia de los peces	Elimina segmentos, anemia perniciosa	Pracicuantel, niclosamida
Hymenolepis nana	Seres humanos	Tenia enana	Asintomática, diarrea	Pracicuantel, niclosamida
Taenia saginata	Ganado vacuno	Tenia de la vaca	Asintomática, elimina segmentos	Pracicuantel, niclosamida
Taenia asiatica	Cerdos	Tenia asiática	Asintomática, elimina gusanos	Pracicuantel, niclosamida
Taenia solium	Cerdos	Tenia del cerdo	Asintomática, elimina segmentos	Pracicuantel, niclosamida
Dipylidium caninum	Pulgas	Tenia del perro	Elimina segmentos	Pracicuantel, niclosamida

TABLA 325-2 INFECCIONES HUMANAS POR CESTODOS LARVARIOS

ORGANISMO	NOMBRE COMÚN	ÓRGANOS IMPLICADOS
Taenia solium	Cisticercosis	Cerebro, líquido cefalorraquídeo, ojo, músculo
Grupo de *Echinococcus granulosus*	Hidatidosis quística	Hígado, pulmón, otros
Echinococcus multilocularis	Hidatidosis alveolar	Hígado
Taenia multiceps, Taenia spp.	Cenurosis	Cerebro, ojos
Spirometra spp.	Esparganosis	Tejido subcutáneo, vísceras

TABLA 325-3 TRATAMIENTO ORAL DE LAS INFECCIONES INTESTINALES POR TENIA

	PRACICUANTEL	NICLOSAMIDA	NITAZOXANIDA
Dosis			
Adultos	5-10 mg/kg para todos los grupos de edad (15-25 mg/kg para *Hymenolepis nana*)	2 g (4 comprimidos)	500 mg
Niños > 34 kg		1,5 g (3 comprimidos)	200 mg
Niños 11-34 kg		1 g (2 comprimidos)	100 mg
Administración	En dosis única	En dosis única; los comprimidos deben masticarse y tragarse	Dos veces al día durante 3 días
Efectos secundarios	Leves, pero frecuentes, con mareos, mialgias, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal	Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, mareos, cefaleas, prurito	
Embarazo		Sin efectos mutágenos conocidos; se considera segura si está indicada	

HYMENOLEPIS NANA

Hymenolepis nana es la tenia enana humana. *Hymenolepis diminuta,* una tenia de las ratas, también puede causar infección humana.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

H. nana tiene prevalencia en todo el mundo, y las personas infectadas se cifran al menos en 50-75 millones. La infección sigue a la ingestión de los huevos. Las larvas son liberadas e invaden las vellosidades intestinales, y se desarrollan hacia formas cisticercoides en ellas. Al cabo de unos pocos días, los cisticercoides maduran, invaden la luz intestinal, se transforman en escólex y forman tenias pequeñas (de hasta 5 cm de largo), que empiezan a producir huevos en cuestión de 2-3 semanas. La autoinfección, en el intestino o por vía fecal-oral, puede dar lugar a una infección intensa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de las infecciones son asintomáticas. Sin embargo, algunos niños pueden infectarse por cientos o miles de gusanos, lo que puede originar dolor abdominal, heces sueltas, diarrea y malabsorción. El diagnóstico depende de la observación de los huevos característicos en las heces. Puede requerirse más de una muestra.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El pracicuantel (15-25 mg/kg en una dosis única oral) suele ser eficaz para tratar la infección por *H. nana,* aunque en ocasiones es preciso repetirla cuando la infección es intensa (v. tabla 325-3). La nitazoxanida (100 mg oral dos veces al día durante 3 días en niños de 1 a 3 años, o 200 mg oral dos veces al día durante 3 días en niños de 4 a 11 años y 500 mg oral dos veces al día durante 3 días en niños mayores y adultos) es una alternativa razonable; su eficacia ronda el 75-82%. La niclosamida también puede usarse como alternativa, pero se debe mantener durante 7 días. La transmisión se produce por vía fecal-oral y puede prevenirse mejorando la higiene. La quimioterapia en masa se ha usado para controlar la infección en algunas poblaciones.

DIPYLIDIUM CANINUM

Dipylidium caninum es una tenia común de los perros y los gatos. Los perros se infectan al ingerir pulgas que transportan a los cisticercos en sus cavidades corporales. Los gusanos también pueden desarrollarse en los niños que han ingerido las pulgas. Tiene una distribución mundial, pero las infecciones en seres humanos son inusuales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La infección puede ser asintomática. En algunos casos pueden observarse proglótides móviles en las heces. Las proglótides tienen un tamaño y una forma similar a los granos de arroz. El diagnóstico depende de la identificación de los huevos en las heces o de la identificación de las proglótides.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

No se han realizado estudios controlados sobre el tratamiento de la infección por *Dipylidium,* pero es probable que la infección responda a regímenes empleados para otras tenias (v. tabla 325-3). La principal medida preventiva es el tratamiento de las mascotas contra las pulgas y las tenias intestinales.

TAENIA SAGINATA

La teniasis es la infección por tenia de una de las tres especies de *Taenia*. *T. solium* y *Taenia asiatica* se adquieren por la ingestión de carne de cerdo poco cocinada. *Taenia saginata,* llamada tenia del ganado vacuno, es una infección intestinal común en todo el mundo; el ganado vacuno, que es el huésped intermediario, alberga los cisticercos tisulares en su músculo. Los humanos, que son el huésped definitivo obligado, albergan la forma de tenia.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

T. saginata es frecuente en todo el mundo en áreas en las que se cría ganado vacuno y el material fecal humano contamina los pastos. Se cree que están infectadas entre 45 y 60 millones de personas. Las infecciones se encuentran en la mayoría de los continentes. Se han observado tasas muy elevadas (> 20% de la población) en África oriental, Bali y el Tíbet, pero la infección también es endémica en Oriente Medio, el continente americano y Europa. *T. saginata* también es común en otras partes de Asia.

Los gusanos de *T. saginata* se adquieren al ingerir carne de vaca cruda. Los escólex se unen a la pared intestinal y las proglótides se forman en la base del escólex. Las proglótides aumentan gradualmente de tamaño a medida que son desplazadas por proglótides nuevas. La cadena de proglótides puede alcanzar una longitud de hasta 10 m. Las proglótides terminales son liberadas periódicamente en las heces. Las proglótides terminales tienen normalmente un color blanco cremoso, de 2 a 3 cm de largo, de 0,5 a 1 cm de ancho y de 1 a 2 mm de grosor.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Pueden observarse síntomas leves (p. ej., náuseas, molestias abdominales, anorexia y prurito). Las proglótides móviles pueden generar molestias al salir por el ano o bien pueden identificarse en las heces.

Los óvulos, que pueden observarse en las heces, tienen 40 µm de diámetro y están rodeados de estrías radiales marrones; los embriones tienen seis ganchos. Sin embargo, los huevos de las tres especies de *Taenia* son indistinguibles desde el punto de vista morfológico. Las proglótides pueden distinguirse de las de *T. solium* mediante el recuento del número de ramas uterinas (≥ 14 ramas sugieren *T. saginata*). Sin embargo, las proglótides de *T. saginata* no pueden distinguirse fácilmente de las de *T. asiatica*.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

La teniasis puede tratarse con pracicuantel en dosis única (v. tabla 325-3).[2] Las dosis únicas de niclosamida son eficaces, y también se ha utilizado la nitazoxanida para *T. saginata.* La teniasis puede prevenirse inspeccionando la carne de vaca. Las larvas infecciosas se destruyen con calor hasta 56 °C durante 5 min, o con frío hasta −20 °C durante 7-10 días. Los síntomas son autolimitados y se resuelven con o sin tratamiento.

TAENIA ASIATICA

T. asiatica es una causa de teniasis en Asia, donde recibe el nombre de *teniasis asiática.* La infección se adquiere por ingestión de vísceras de cerdo poco cocinadas. Los cerdos se infectan al ingerir huevos de portadores de gusanos. *T. asiatica* se ha descrito ampliamente en China, Taiwán, Corea, Indonesia y el Sudeste Asiático. Las manifestaciones clínicas, el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la infección por *T. asiatica* son similares a los descritos para la infección por *T. saginata*.

TAENIA SOLIUM

T. solium, también conocida como tenia del cerdo, puede causar tanto una infección por tenia como una infección larvaria denominada *cisticercosis.* Las infecciones por *T. solium* se producen por la ingestión de carne de cerdo infectada poco cocinada.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

T. solium es frecuente en todo el mundo en áreas donde se crían cerdos y donde estos tienen acceso a material fecal humano. Se cree que solo unos pocos millones de personas albergan la forma de gusano. La infestación por la tenia del cerdo es altamente endémica en América Latina, el África subsahariana, y en el sur, el este y el sudeste de Asia.

Los gusanos de *T. solium* se adquieren al ingerir carne de cerdo cruda. El escólex evagina y se adhiere a la pared intestinal, y se forman proglótides en la base del escólex. Las proglótides aumentan gradualmente de tamaño a medida que son desplazadas por proglótides nuevas. Los gusanos adultos suelen tener entre 3 y 7 m de largo. Dentro de cada proglótide madura se desarrollan miles de óvulos microscópicos. Las proglótides terminales son liberadas periódicamente en las heces. Los huevos son excretados en las heces o con las proglótides. Por el contrario, la ingestión de los huevos da lugar a infección larvaria, conocida como cisticercosis (v. más adelante). Así pues, el portador de los gusanos está expuesto al riesgo de autoinfección o bien puede infectar a otras personas. Las proglótides terminales tienen normalmente un color blanco cremoso, de 2 cm de largo, de 0,5 a 1 cm de ancho y de 1 a 2 mm de grosor.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Pueden observarse síntomas leves (p. ej., náuseas, molestias abdominales, anorexia y prurito). Las proglótides pueden verse en las heces. El diagnóstico se establece mediante la identificación de los huevos en las heces. Estos tienen un tamaño de 40 µm de diámetro, rodeados de estrías radiales marrones, y los embriones tienen seis ganchos, pero son indistinguibles de otras especies de *Taenia* desde el punto de vista morfológico.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

La teniasis puede tratarse con pracicuantel en una dosis única (de 5 a 10 mg/kg). Sin embargo, el pracicuantel debe utilizarse con precaución en zonas donde la cisticercosis sea prevalente y evitarse en pacientes que presenten síntomas sugestivos de neurocisticercosis, porque puede precipitar síntomas como las convulsiones. Una dosis única de niclosamida (v. tabla 325-3) también es eficaz y segura en los casos de cisticercosis oculta.

La teniasis puede prevenirse mediante la inspección de la carne de cerdo. Las larvas infecciosas se destruyen con calor hasta 56 °C durante 5 min, o con frío hasta −20 °C durante 7-10 días. Las medidas de control actuales incluyen la quimioterapia masiva para poblaciones enteras, así como la quimioterapia y la vacunación de los cerdos (v. cisticercosis, a continuación).

INFECCIÓN POR CESTODOS TISULARES (QUISTES)

TAENIA SOLIUM (CISTICERCOSIS)

DEFINICIÓN

T. solium es la causa de la infección larvaria humana denominada cisticercosis.[3] Los huéspedes normales de las formas larvarias (cisticercos) son los cerdos. Cuando son ingeridos por los cerdos, los huevos eclosionan, liberando las larvas invasivas (denominadas *oncosferas*), las cuales invaden los intestinos, migran hasta los tejidos (especialmente el músculo) y maduran hacia cisticercos en su interior. Los cisticercos consisten en una vesícula translúcida fina que contiene un escólex invaginado, el cual está dispuesto para formar un gusano después de haber sido ingerido por el huésped humano. Los huevos también son infecciosos para los seres humanos, incluido el portador del gusano. Los huevos pegajosos se adhieren a las manos del portador del gusano y se transmiten por vía oral a este o a sus contactos íntimos. Tras la ingestión, los huevos pueden migrar a los tejidos y formar quistes (cisticercosis). La presencia de cisticercos en el sistema nervioso central se denomina *neurocisticercosis.* La neurocisticercosis consiste en la presencia de cisticercos en el parénquima cerebral (neurocisticercosis parenquimatosa), y en los ventrículos, el espacio subaracnoideo, la columna y el ojo (neurocisticercosis extraparenquimatosa).

EPIDEMIOLOGÍA

La cisticercosis se observa en todas las regiones del mundo donde se crían cerdos con acceso a material fecal humano. La cisticercosis está muy extendida en las zonas rurales de Latinoamérica, donde más del 10% de la población de los pueblos endémicos puede presentar anomalías en las neuroimágenes compatibles con neurocisticercosis. La cisticercosis también está muy extendida en el África subsahariana, India, Nepal, el Sudeste Asiático y regiones de China. En la India, la manifestación más habitual de la neurocisticercosis son las convulsiones y una lesión solitaria con realce. En EE. UU. se diagnostican más de 2.000 casos al año, la mayoría de ellos en migrantes procedentes de pueblos de México y Latinoamérica dedicados a la cría de cerdos. Sin embargo, también hay casos importados de Asia y unas pocas infecciones adquiridas localmente.

BIOPATOLOGÍA

La patogenia y la fisiopatología de la cisticercosis varían según la localización de los cisticercos y de la respuesta inflamatoria del huésped. Los cisticercos en el parénquima cerebral suprimen inicialmente la respuesta inflamatoria del huésped. Tras el período silente, estimado en varios años, los cisticercos pierden la capacidad para suprimir la respuesta inflamatoria del huésped, con lo que se produce inflamación parenquimatosa, que se manifiesta normalmente por convulsiones. Los cisticercos inducen una respuesta granulomatosa, la cual degrada gradualmente los parásitos. En algunos casos se resuelven las lesiones. En otros casos, sin embargo, la degradación conduce a la formación de granulomas calcificados. Estas lesiones calcificadas se pueden inflamar intermitentemente (como se pone de manifiesto por el edema o el refuerzo de contraste en la resonancia magnética [RM]) y pueden provocar convulsiones recurrentes durante un período de años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas varían con la localización de los cisticercos y la respuesta del huésped asociada (fig. 325-1).[4,5] En algunas ocasiones, los cisticercos se desarrollan en el interior de los ventrículos del cerebro y pueden ocasionar una hidrocefalia obstructiva. Los quistes en el espacio subaracnoideo pueden causar una aracnoiditis crónica, o efecto de masa. Los cisticercos también pueden desarrollarse en la columna (manifestándose en forma de radiculitis), el ojo, el tejido subcutáneo y el músculo.

Todas las formas de la enfermedad pueden asociarse a cefaleas. En general, los cisticercos parenquimatosos se asocian a convulsiones, mientras que la cisticercosis ventricular y subaracnoidea se asocia a hidrocefalia.

Lesión única con refuerzo

Una lesión única con refuerzo de contraste es la manifestación más frecuente de la cisticercosis en la India y EE. UU. Los pacientes suelen presentar dolor de cabeza o convulsiones, que pueden ser focales o focales con generalización secundaria. Muchos tendrán una sola convulsión o unas pocas durante el período de degeneración del cisticerco, pero, a la larga, la duración de las convulsiones se autolimita en la mayoría de los casos. Sin embargo, algunos casos progresan hasta desarrollar lesiones calcificadas, que son un factor de riesgo de convulsiones recurrentes.

Cisticercos múltiples parenquimatosos

En los pacientes que tienen lesiones múltiples, la presentación principal es con convulsiones, asociadas a la inflamación del parénquima. A diferencia de los pacientes que solo tienen una lesión, las convulsiones son más propensas a reaparecer.

Lesiones calcificadas

Muchos pacientes no manifiestan síntomas hasta que tienen lesiones calcificadas. Pueden presentar convulsiones recurrentes durante varios años. Algunos casos se asocian al desarrollo de esclerosis mesotemporal y epilepsia refractaria (cap. 372).[6]

Cisticercos ventriculares

Los cisticercos se manifiestan normalmente en forma de hidrocefalia obstructiva.[7] El paciente puede debutar con cefalea, náuseas y vómitos, mareos, trastornos del estado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

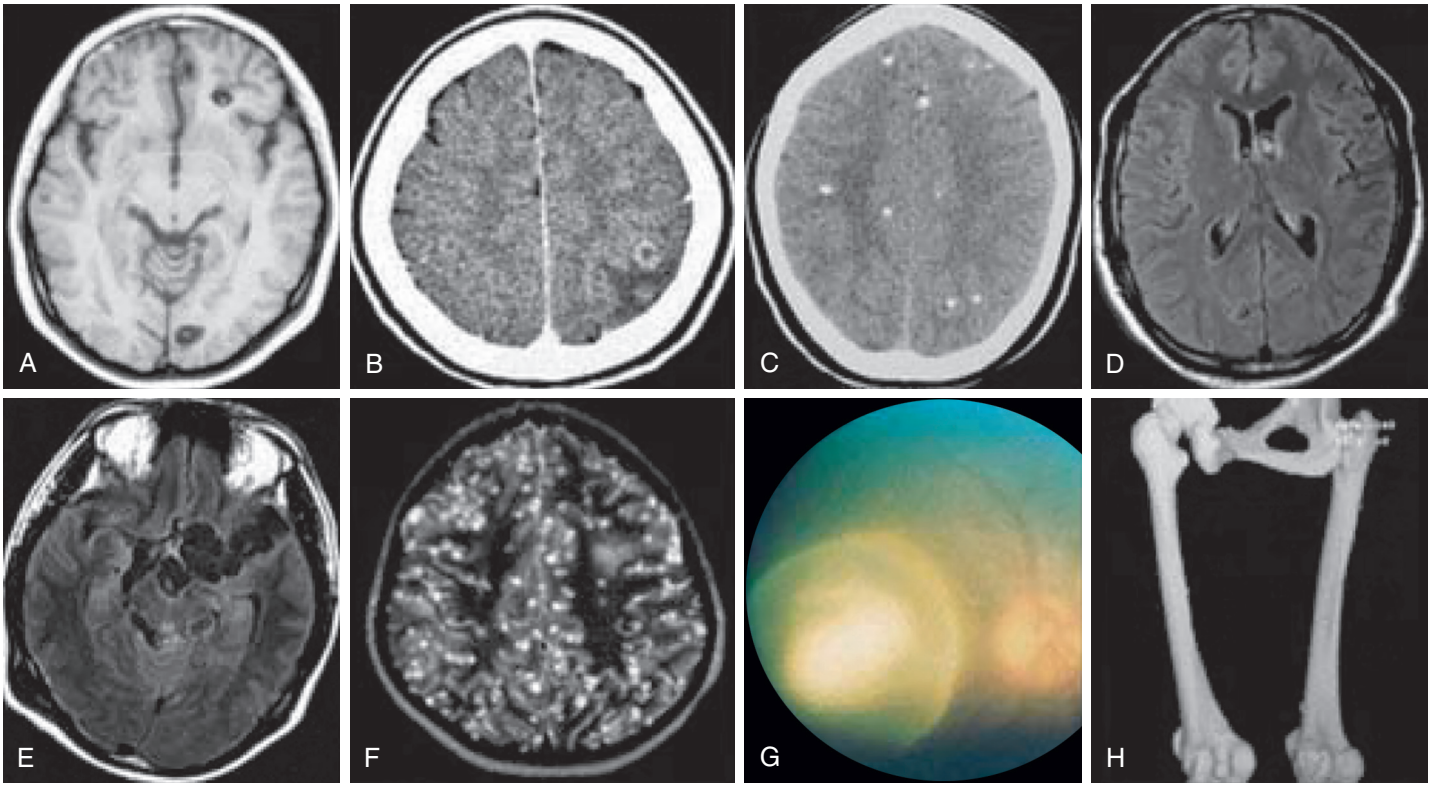

FIGURA 325-1. **La neurocisticercosis en los seres humanos puede clasificarse basándose en estudios de neuroimagen. A.** Múltiples lesiones quísticas. **B.** Lesión única con realce. **C.** Múltiples calcificaciones. **D.** Cisticercos intraventriculares. **E.** Cisticercos subaracnoideos. **F.** Infección difusa con edema cerebral, denominada encefalitis cisticercosa. **G.** Cisticercos oculares. **H.** Calcificaciones musculares difusas. (Reproducido a partir de Garcia HH, Del Brutto OH. Neurocysticercosis: updated concepts about an old disease. *Lancet Neurol.* 2005;4:653-661.)

mental o papiledema con trastornos visuales. Esta presentación es una emergencia médica y puede ser mortal si no se trata.

Cisticercos subaracnoideos

Los cisticercos en las cisternas basilares suelen acompañarse de cisticercos en otras localizaciones, como los cisticercos o las calcificaciones parenquimatosas, los cisticercos ventriculares y los cisticercos medulares u oculares; los pacientes pueden acudir con un cuadro achacable a los cisticercos en dichos focos. Los quistes de las cisternas basilares son especialmente propensos a causar aracnoiditis. Las manifestaciones de la aracnoiditis pueden incluir afectación vascular (derrames de grandes o pequeños vasos), signos meníngeos o hidrocefalia comunicante (cefaleas, náuseas, vómitos, mareos y alteración del estado mental).[8] Esta forma de neurocisticercosis está asociada a una elevada tasa de mortalidad.[9]

DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas principales de la neurocisticercosis (p. ej., convulsiones e hidrocefalia) son inespecíficas y resulta difícil identificar los parásitos. Los principales instrumentos para diagnosticar la neurocisticercosis son los estudios de neuroimagen. La tomografía computarizada (TC) es sensible para identificar las calcificaciones parenquimatosas, que aparecen como nódulos de 2 a 5 mm. La TC también puede poner de manifiesto cisticercos parenquimatosos o hidrocefalia obstructiva. Las exploraciones por resonancia magnética son más sensibles para la identificación de los cisticercos, especialmente en el espacio subaracnoideo y los ventrículos. Las secuencias tridimensionales, como las imágenes rápidas que emplean la adquisición en estado estacionario, son especialmente eficaces para identificar los cisticercos ventriculares y subaracnoideos. Los cisticercos son normalmente redondos, con un diámetro de 1-2 cm. El líquido del quiste suele ser isodenso con el líquido cefalorraquídeo. En los cisticercos no inflamados puede que no se vean las paredes. Sin embargo, la mayoría de los casos demuestran un refuerzo de la pared de los quistes o de los tejidos circundantes y edema asociado. En algunos casos puede visualizarse el escólex como un nódulo sólido de 1-2 mm, cilíndrico o espiral, en un lado de las lesiones quísticas.

Los ensayos de detección de antígenos por reacción en cadena de la polimerasa son sensibles y específicos.[10] Un ensayo de inmunotransferencia con glucoproteínas de membrana semipurificadas es muy específico, pero tiene poca sensibilidad en pacientes que presentan lesiones únicas que realzan o solo calcificaciones.

TRATAMIENTO

El tratamiento varía con las manifestaciones clínicas y la forma de la infección. Las convulsiones deben tratarse con antiepilépticos (cap. 372). Normalmente se usan fenitoína y carbamacepina para controlar las convulsiones. En los pacientes que presentan hidrocefalia, la cirugía para restablecer el flujo de líquido cefalorraquídeo es el paso inicial crítico en el tratamiento.

El papel de los antiparasitarios (cap. 315) varía con la forma de la infección. Las lesiones quísticas parenquimatosas se resuelven más rápidamente con menos convulsiones generalizadas cuando se trata a los pacientes tanto con corticoesteroides (p. ej., dexametasona 0,1 mg/kg/día en tres dosis diarias) como con albendazol (15 mg/kg/día en dos dosis diarias) durante 7-10 días en comparación con placebo.[11] Puede usarse pracicuantel (50-100 mg/kg/día en tres dosis diarias) como alternativa. Los datos también sugieren utilizar los dos fármacos en combinación (pracicuantel 50 mg/kg/día más albendazol 15 mg/kg/día) en pacientes que tengan más de dos cisticercos parenquimatosos. En el caso de una única lesión con realce, la resolución radiológica es ligeramente más rápida y con menos convulsiones cuando los pacientes son tratados con corticoesteroides más albendazol en las dosis indicadas.[A1] Los corticoesteroides en dosis más altas (p. ej., dexametasona 8 mg/día en dosis divididas durante 28 días seguidas de una disminución progresiva) pueden disminuir las convulsiones cerca del momento del tratamiento antiparasitario, pero las diferencias no son drásticas. Los pacientes que solo tienen lesiones calcificadas no albergan parásitos viables, por lo que el objetivo principal es controlar los síntomas (p. ej., fármacos antiepilépticos para los que tienen convulsiones; cap. 372).

Para los pacientes con cisticercos en los ventrículos, el tratamiento suele implicar la extirpación mediante neuroendoscopia para los cisticercos laterales y del tercer ventrículo, y mediante disección microquirúrgica o neuroendoscopia para los cisticercos del cuarto ventrículo. Un enfoque alternativo para los cisticercos ventriculares es la colocación de una derivación ventriculoperitoneal. Los corticoesteroides y antiparasitarios crónicos pueden disminuir la tasa de fallo de las derivaciones (v. las dosis y duraciones para la enfermedad subaracnoidea), que suele deberse a la obstrucción de las derivaciones por los cisticercos o los restos proteináceos. A falta de ensayos controlados, la opinión de los expertos apoya el tratamiento de la cisticercosis subaracnoidea con ciclos prolongados de antiparasitarios (p. ej., albendazol 15 mg/kg en dos dosis divididas durante meses), dosis más altas de albendazol (hasta 30 mg/kg/día en pulsos de 28 días) o combinaciones de albendazol (15 mg/kg/día en dos dosis diarias) más

pracicuantel (50 mg/kg/día en tres dosis diarias). Los antiinflamatorios crónicos (p. ej., prednisona 1 mg/kg/día durante al menos el primer mes) también son de vital importancia.[12] Los pacientes que vayan a ser tratados con corticoesteroides crónicos deben someterse a pruebas de detección de infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* (cap. 299) y *Strongyloides* (cap. 327) antes de iniciar la terapia. El metotrexato (comenzando con 7,5 mg/semana, puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg/semana) se recomienda cada vez más como agente ahorrador de esteroides. Los pacientes con hidrocefalia deberían tratarse con derivación del líquido cefalorraquídeo (p. ej., derivación ventriculoperitoneal). Antes del tratamiento con antiparasitarios, los pacientes deben someterse a un examen del fondo de ojo. Los parásitos intraoculares pueden dar lugar a respuestas inflamatorias activas tras el tratamiento con antiparasitarios. Como esta inflamación podría dar lugar a ceguera, la mayoría de las autoridades recomiendan extraer los parásitos antes de comenzar el tratamiento antiparasitario. No obstante, hay casos publicados de tratamiento de los parásitos intraoculares con antiparasitarios.

PREVENCIÓN

Aunque la transmisión de *T. solium* en principio se puede prevenir, las medidas de erradicación en toda la población han resultado muy difíciles. No obstante, la transmisión de la infección por *T. solium* puede interrumpirse en las regiones altamente endémicas mediante un programa que haga hincapié en el tratamiento antiparasitario masivo de la población humana con niclosamida (2 g en una sola dosis) o pracicuantel (5-10 mg/kg en una sola dosis), el tratamiento de los cerdos con oxfendazol y la vacunación de los lechones.[A2,13] Alternativamente, la prevención puede dirigirse a los anillos alrededor de los cerdos infectados.[A3]

PRONÓSTICO

El pronóstico varía significativamente entre las distintas formas de neurocisticercosis. Las lesiones parenquimatosas que realzan y las lesiones quísticas parenquimatosas acabarán resolviéndose en el transcurso de meses o años. Los pacientes que tienen o que han desarrollado calcificaciones presentan riesgo de padecer convulsiones a lo largo de toda su vida. Los pacientes con enfermedad ventricular o subaracnoidea corren un alto riesgo de morbilidad y mortalidad, pero pueden evolucionar bien con un tratamiento óptimo.

HIDATIDOSIS QUÍSTICA (GRUPO DE *ECHINOCOCCUS GRANULOSUS*)

DEFINICIÓN

La equinococosis quística, también llamada hidatidosis quística, está causada por la fase larvaria de cestodos de varias especies diferentes *(Echinococcus granulosus, Echinococcus canadensis)* y 10 genotipos distintos del complejo *E. granulosus.*[14] Las manifestaciones clínicas en los seres humanos varían desde una infección asintomática hasta un cuadro grave y potencialmente mortal.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

E. granulosus spp. aparecen en todos los continentes y en regiones circumpolares, templadas, subtropicales y tropicales. La prevalencia más alta del parásito se sitúa en zonas de Eurasia, África,[15] Australia y Sudamérica. Dentro de las zonas endémicas, la prevalencia de los parásitos varía de esporádica a alta, pero solo unos pocos países pueden considerarse libres de *E. granulosus.*

Resulta complicado establecer la incidencia verdadera de la equinococosis quística, dada la tasa de crecimiento lenta y la variabilidad de la presentación clínica. Sin embargo, las encuestas comunitarias masivas realizadas con ecógrafos portátiles sugieren tasas de infección hasta del 6,6% en zonas endémicas.[16] La inmensa mayoría de las cepas de *E. granulosus* aisladas de seres humanos hasta ahora han sido del genotipo ovino (G1).

Los quistes equinocócicos constan de tejido del huésped periparasitario (periquiste o adventicia), que comprende el endoquiste larvario, y el endoquiste propiamente dicho. El endoquiste tiene una capa externa laminada y acelular, y una capa interna o germinativa, que da origen a una progenie de cápsulas y protoescólex. El quiste está lleno de líquido claro, numerosas cápsulas hijas y protoescólex. Algunos quistes pueden albergar, además, quistes hijos de un tamaño variable. Los protoescólex se convierten en gusanos en los huéspedes caninos definitivos, pero también pueden formar quistes nuevos cuando son liberados en los tejidos de los mamíferos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación de la equinococosis quística humana es proteica.[17,18] Los pacientes pueden buscar atención médica cuando un quiste grande tiene un efecto mecánico sobre un órgano adyacente o la rotura de un quiste provoca una reacción de hipersensibilidad aguda. No obstante, el quiste suele diagnosticarse fortuitamente durante un examen ecográfico, una radiografía de tórax o una tomografía corporal por otros motivos clínicos. El hígado, que es la localización más frecuente de los quistes equinocócicos, representa aproximadamente el 70% de los casos (cap. 137).[19] Los pulmones son la segunda localización en frecuencia. Sin embargo, la equinococosis quística puede aparecer en ocasiones en prácticamente cualquier órgano.

Entre los síntomas más frecuentes están las molestias y el dolor en la parte alta del abdomen, un apetito escaso y la presencia de una masa en el abdomen. Los signos físicos consisten en hepatomegalia, una masa palpable sobre la superficie del hígado y otros órganos, y distensión abdominal. Otras manifestaciones son ictericia, dolores seudocólicos, hipertensión portal, ascitis y compresión de la vena cava inferior. Si los quistes pulmonares se rompen en el interior de los bronquios, los síntomas pueden consistir en tos intensa, sabor salado en la boca o vómitos de material de la hidátide o de las membranas quísticas. Los pacientes pueden acudir con una masa en el tórax, dolor torácico, tos crónica, neumotórax, neumonitis eosinofílica, derrame pleural, embolia pulmonar parasitaria, hemoptisis o biliptisis. Los quistes en el corazón pueden ocasionar una masa cardíaca, derrame pericárdico y embolia. Los quistes en la mama deben diferenciarse de las neoplasias. Los quistes localizados en la columna y en el cerebro pueden desencadenar síntomas neurológicos graves, como parálisis y convulsiones.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la equinococosis quística se basa en métodos de imagen y en serología, pero esta última solo desempeña un papel de confirmación. Los análisis de laboratorio de rutina son inespecíficos. La rotura del quiste en el árbol biliar puede provocar elevación de la fosfatasa alcalina, asociada a veces a hiperamilasemia y eosinofilia (hasta el 60%). A menos que el quiste se rompa, la eosinofilia es de bajo grado o nula.

Pruebas de imagen

Los instrumentos de imagen modernos (ecografía, TC y, en menor medida, RM) constituyen los ejes del diagnóstico y del tratamiento clínico de la equinococosis quística. La ecografía es el procedimiento de elección para diagnosticar la equinococosis quística asintomática.[20] La ecografía también es útil para estudios longitudinales, como el seguimiento de la respuesta de los quistes al tratamiento y el registro de la tasa de crecimiento del quiste, con un sistema de clasificación que define seis estadios del quiste que se asignan a tres grupos clínicos (fig. 325-2). El grupo activo abarca los quistes en desarrollo, que pueden ser uniloculares (CE1) o multivesiculares con quistes hijos (clase CE2), y por lo general son viables. El grupo de transición (clase CE3), que contiene quistes que normalmente están empezando a degenerar, incluye el «signo del nenúfar» para membranas flotantes (subclase CE3a) y quistes predominantemente sólidos con quistes hijos (subclase CE3b). El grupo inactivo (clases CE4 y CE5), que presenta involución y signos de solidificación del contenido quístico con grados crecientes de calcificación, casi siempre resulta inviable.

La TC tiene la ventaja de que se puede inspeccionar cualquier órgano, detectar quistes más pequeños localizados fuera del hígado, localizar quistes con mayor precisión y en ocasiones diferenciar los quistes parasitarios de los no parasitarios. La RM puede ofrecer algunas ventajas sobre la TC para la evaluación de lesiones residuales posquirúrgicas, recurrencias y determinadas infecciones extrahepáticas, como las infecciones cardíacas. Además, la RM reproduce mejor que la TC las características ecográficamente definidas de la equinococosis quística. Si no se puede realizar una ecografía debido a la localización de un quiste o por razones específicas del paciente, la RM con series muy ponderadas en T2 es preferible a la TC. Las radiografías simples se utilizan para los quistes pulmonares, óseos y musculares, así como para detectar quistes calcificados.

Serología

Las pruebas serológicas son útiles para confirmar los diagnósticos presuntivos por imagen, pero su sensibilidad varía en función de la localización de los quistes. Los quistes hepáticos tienen más probabilidades de desencadenar una respuesta inmunitaria que los pulmonares, cerebrales o esplénicos. Los resultados de las pruebas serológicas suelen ser positivos cuando el endoquiste está desprendido (CE3a) o en fase activa (CE1, CE2) o de transición (CE3b). Los resultados de las pruebas serológicas suelen ser negativos en los pacientes con quistes inactivos (CE4 y CE5). Los títulos tienden a disminuir lentamente a medida que el quiste se vuelve inactivo (CE4, CE5) y tras una intervención quirúrgica radical. Los títulos siguen siendo positivos después de la cirugía conservadora, en la cual no se elimina por completo el origen del antígeno (la capa germinal). Los títulos de anticuerpos suelen aumentar inmediatamente después de los tratamientos médicos o percutáneos, debido a la movilización del antígeno tras la rotura de la integridad del quiste.

Otros procedimientos diagnósticos

Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de las muestras de biopsia pueden proporcionar un diagnóstico rápido y preciso.[21] La aspiración transhepática con aguja fina del quiste bajo guía ecográfica y la cobertura antihelmíntica con albendazol (normalmente de 10 a 15 mg/kg/día en dos dosis diarias) es útil para diferenciar la equinococosis quística, las neoplasias malignas, los abscesos y los quistes no parasitarios. El procedimiento debe llevarse a cabo en presencia de un anestesiólogo preparado para tratar cualquier reacción anafiláctica, infrecuente pero posible.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

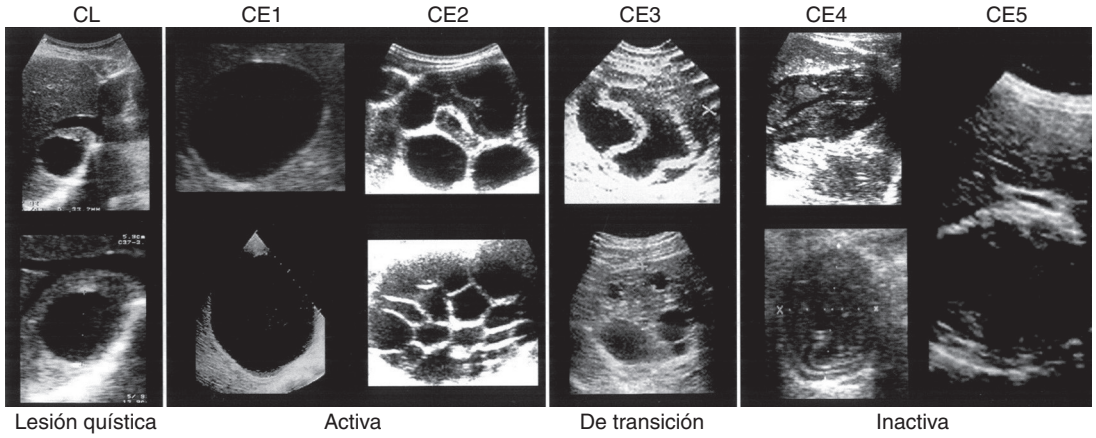

FIGURA 325-2. Informal Working Group de la Organización Mundial de la Salud sobre la clasificación ecográfica estandarizada de la equinococosis quística. Las lesiones CL son lesiones quísticas que carecen de una pared definida y que pueden tener otros diagnósticos. Las lesiones CE1 son lesiones quísticas con una pared visible que puede mostrar protoescólex («arena hidatídica»). Las lesiones CE2 tienen tabicación interna. Las lesiones CE3 pueden estar desprendidas de la pared (CE3a, *fila superior*) o tener quistes hijos con engrosamiento interno (CE3b, *fila inferior*). Las lesiones CE4 son lesiones heterogéneas con degeneración. Las lesiones CE5 muestran una calcificación gruesa.

TRATAMIENTO

El tratamiento apropiado depende de factores de cada paciente, de las características del quiste, de los recursos terapéuticos disponibles y de las preferencias del médico. El tratamiento médico, los procedimientos percutáneos y un enfoque de «observar y esperar» han sustituido a la cirugía como tratamiento de elección en casos seleccionados.[22]

Vigilar y esperar

Los quistes hepáticos inactivos (CE4 y CE5) que no presentan complicaciones, como la compresión de órganos vecinos, se controlan cada vez más sin ser tratados.

Quimioterapia para quistes CE1 y CE3a

El albendazol (cap. 315), que es el fármaco antiparasitario de elección para la equinococosis quística, se administra por vía oral en una dosis de 10 a 15 mg/kg/día; la administración debe ser continua sin interrupciones del tratamiento durante al menos 30 días y continuarse hasta la resolución.[23] El albendazol induce la solidificación en los quistes CE1 y CE3a pequeños y medianos, mientras que en general tiene poco efecto en los quistes CE1 y CE3a gigantes (diámetro > 10 cm) y es ineficaz cuando se utiliza solo en los quistes CE2 y CE3b.

Los efectos secundarios de los bencimidazoles (cap. 315) consisten en hepatotoxicidad, leucopenia, trombocitopenia y alopecia. Las elevaciones de las aminotransferasas pueden deberse a la eficacia relacionada con el fármaco o a una toxicidad real del mismo. Los riesgos teratógenos son teóricos, pero, no obstante, es una buena práctica evitar su administración durante el embarazo siempre que sea posible y demorar el tratamiento hasta el parto, a menos que sea absolutamente necesario.

Tratamientos percutáneos para quistes CE1 y CE3a

Las técnicas percutáneas destruyen la capa germinal con agentes escolicidas o evacuan todo el endoquiste. El método más eficaz para destruir la capa germinal es PAIR (punción, aspiración, inyección de un agente escolicida y reaspiración).[A4] Se pueden utilizar muchas técnicas de cateterismo modificadas para los quistes difíciles de drenar, como los quistes multivesiculados o los quistes con contenido predominantemente sólido y los quistes hijos. El riesgo de anafilaxia letal es del 0,03%, mientras que las reacciones alérgicas reversibles complican el 1,7% de los procedimientos. La administración profiláctica de albendazol (10-15 mg/kg/día) durante al menos 30 días después de la punción debe acompañar siempre a la PAIR. Por lo general, la PAIR consigue inducir una solidificación permanente en los quistes CE1 y CE3a, pero los quistes multivesiculares (es decir, CE2 y CE3b) tienden a recaer repetidamente tras la PAIR.

Cirugía de quistes complicados, y quistes CE2 y CE3b

La cirugía sigue siendo la terapia principal en los quistes complicados (esto es, quistes rotos, fístula biliar, compresión de estructuras vitales, sobreinfección, hemorragia), los quistes con riesgo alto de rotura o los quistes grandes con muchas vesículas hijas que no pueden tratarse por medios percutáneos.[24] La cirugía puede realizarse como procedimiento abierto, con técnicas radicales o conservadoras, o por vía laparoscópica. En todos los casos hepáticos se recomienda la profilaxis perioperatoria con albendazol (10-15 mg/kg/día), desde 1 semana antes de la intervención hasta 4 semanas después de la misma, como medida de precaución para minimizar el riesgo de que el derrame de líquidos provoque una equinococosis secundaria por siembra de protocolices en la cavidad abdominal. Algunas autoridades tratan también con pracicuantel (50 mg/kg/día o por semana en dosis divididas). La mayoría de los expertos recomiendan evitar los antiparasitarios preoperatorios para la enfermedad pulmonar e intracraneal debido al mayor riesgo de derrame.

PRONÓSTICO

El seguimiento es crucial para evaluar la eficacia del tratamiento. Se necesita un seguimiento a largo plazo, generalmente durante más de 5 años, para evaluar las recurrencias locales, ya que se han observado recurrencias incluso 10 años después de un tratamiento aparentemente satisfactorio. Cuando la combinación de un estudio de imagen y de los resultados de la serología no es concluyente, debe realizarse una aspiración con aguja fina para asegurar la viabilidad del contenido del quiste.

HIDATIDOSIS ALVEOLAR (*ECHINOCOCCUS MULTILOCULARIS*)

La hidatidosis alveolar está causada por las formas tisulares de *Echinococcus multilocularis.*

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

E. multilocularis es endémico en regiones árticas y alpinas del hemisferio norte.[25] Su endemicidad es alta en la zona occidental de China, Tíbet y Asia central. *E. multilocularis* también es un problema importante en las zonas alpinas y las zonas boscosas adyacentes de Europa central. La hidatidosis alveolar debida a *E. multilocularis* de linaje europeo ha aparecido recientemente en el oeste de Canadá.[26]

En los tejidos, y normalmente en el hígado, *E. multilocularis* crece como una masa expansiva en lugar de hacerlo como una lesión quística grande. Los tejidos se parecen a los pulmonares, de ahí el nombre de «alveolar». Los hospedadores definitivos normales son los caninos, incluidos los lobos y los zorros. Los huéspedes intermediarios normales son los roedores. Los seres humanos se infectan de manera accidental al contactar con suelos que contienen huevos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La infección por *E. multilocularis* en los seres humanos afecta casi invariablemente al hígado, en el cual se manifiesta como una masa seudotumoral que se expande gradualmente durante décadas. Los síntomas principales son molestias y tumefacción hepática. El diagnóstico se realiza mediante la demostración de una masa característica en los estudios de imagen (p. ej., ecografía, TC o RM), y la etiología se confirma mediante pruebas serológicas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La cirugía es el pilar del tratamiento de *E. multilocularis.* Deben resecarse todos los tejidos infectados, siempre que sea posible. La terapia aparentemente curativa debe ir seguida de un ciclo de 2 años de albendazol (10-15 mg/kg/día) para disminuir el riesgo de recaída. En algunos casos, la resección solo es factible cuando se acompaña de trasplante hepático. En los casos que no son susceptibles de resección quirúrgica, los cursos prolongados de albendazol continuados indefinidamente pueden suprimir el crecimiento de la lesión. Tras tratamiento con bencimidazoles, la mortalidad es similar a la de la población general equiparada por edad y sexo.

OTRAS INFECCIONES POR LARVAS DE CESTODOS

La esparganosis se debe a la infección por el estadio larvario (plerocercoide) de *Spirometra mansonoides.* La infección se adquiere por ingestión o exposición de la piel a carne infectada (p. ej., ranas, aves, peces). Tras la infección, los plerocercoides se desarrollan

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Cong W, Elsheikha HM. Biology, epidemiology, clinical features, diagnosis, and treatment of selected fish-borne parasitic zoonoses. *Yale J Biol Med*. 2021;94:297-309.
2. Lightowlers MW, Gasser RB, Hemphill A, et al. Advances in the treatment, diagnosis, control and scientific understanding of taeniid cestode parasite infections over the past 50 years. *Int J Parasitol*. 2021;51:1167-92.
3. Dixon MA, Winskill P, Harrison WE, Basáñez MG. Taenia solium taeniasis/cysticercosis: from parasite biology and immunology to diagnosis and control. *Adv Parasitol*. 2021;112:133-217.
4. Del Brutto OH. Human neurocysticercosis: an overview. *Pathogens*. 2022;11:1212.
5. White Jr AC, Coyle CE, Rajshekhar V, et al. Diagnosis and treatment of neurocysticercosis: practice guidelines by the Infectious Diseases Society (IDSA) of America and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis*. 2018;66:1159-63.
6. Sánchez SS, Bustos JA, Del Brutto OH, et al. Hippocampal atrophy/sclerosis is associated with old, calcified parenchymal brain neurocysticercosis, but not with more recent, viable infections. *Am J Trop Med Hyg*. 2021;106:215-8.
7. Nash TE, Ware JM, Mahanty S. Intraventricular neurocysticercosis: experience and long-term outcome from a tertiary referral center in the United States. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;98:1755-62.
8. Nash TE, O'Connell EM, Hammoud DA, et al. Natural history of treated subarachnoid neurocysticercosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;102:78-89.
9. Abanto J, Blanco D, Saavedra H, et al. Mortality in parenchymal and subarachnoid neurocysticercosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2021;105:176-80.
10. O'Connell EM, Harrison S, Dahlstrom E, et al. A novel, highly sensitive quantitative polymerase chain reaction assay for the diagnosis of subarachnoid and ventricular neurocysticercosis and for assessing responses to treatment. *Clin Infect Dis*. 2020;70:1875-81.
11. *WHO Guidelines on Management of* Taenia solium *Neurocysticercosis*. Geneva: World Health Organization; 2021.
12. Abraham A, Bustos JA, Carabin H, et al. The effectiveness of anti-inflammatory and anti-seizure medication for individuals with single enhancing lesion neurocysticercosis: a meta-analysis and expert group-based consensus recommendations. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15:e0009193.
13. Gabriël S, Mwape KE, Hobbs EC, et al. Evidence for potential elimination of active Taenia solium transmission in Africa? *N Engl J Med*. 2020;383:396-7.
14. Vuitton DA, McManus DP, Rogan MT, et al. International consensus on terminology to be used in the field of echinococcoses. *Parasite*. 2020;27:41.
15. Karshima SN, Ahmed MI, Adamu NB, et al. Africa-wide meta-analysis on the prevalence and distribution of human cystic echinococcosis and canine Echinococcus granulosus infections. *Parasit Vectors*. 2022;15:357.
16. Tamarozzi F, Akhan O, Cretu CM, et al. Prevalence of abdominal cystic echinococcosis in rural Bulgaria, Romania, and Turkey: a cross-sectional, ultrasound-based, population study from the HERACLES project. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:769-78.
17. Vola A, Mariconti M, Lissandrin R, et al. Prospective collection of clinical data on cystic echinococcosis: experience with the European Registry of Cystic Echinococcosis in Pavia, Italy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2022;116:157-62.
18. Peters L, Burkert S, Grüner B. Parasites of the liver—epidemiology, diagnosis and clinical management in the European context. *J Hepatol*. 2021;75:202-18.
19. Joanny G, Cappai MG, Nonnis F, et al. Human cystic echinococcosis in Lebanon: a retrospective study and molecular epidemiology. *Acta Parasitol*. 2022;67:186-95.
20. Durmaz F, Ozgokce M, Turkoglu S, et al. Ultrasound elastography in the differentiation of simple cyst and type I hydatid cyst of the liver. *Ultrasound Q*. 2021;37:129-32.
21. Knapp J, Lallemand S, Monnien F, et al. Real-time multiplex PCR for human echinococcosis and differential diagnosis. *Parasite*. 2023;30:3.
22. Lissandrin R, Tamarozzi F, Mariconti M, et al. Watch and wait approach for inactive echinococcal cyst of the liver: an update. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;99:375-9.
23. Tamarozzi F, Horton J, Muhtarov M, et al. Case for adoption of continuous albendazole treatment regimen for human echinococcal infections. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14:e0008566.
24. Pineda-Reyes R, White Jr AC. Neurocysticercosis: an update on diagnosis, treatment, and prevention. *Curr Opin Infect Dis*. 2022;35:246-54.
25. Baumann S, Shi R, Liu W, et al. Worldwide literature on epidemiology of human alveolar echinococcosis: a systematic review of research published in the twenty-first century. *Infection*. 2019;47:703-27.
26. Houston S, Belga S, Buttenschoen K, et al. Epidemiological and clinical characteristics of alveolar echinococcosis: an emerging infectious disease in Alberta, Canada. *Am J Trop Med Hyg*. 2021;104:1863-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en los tejidos, y se manifiestan normalmente como nódulos subcutáneos o en el sistema nervioso central y en ocasiones con síntomas de larva migratoria. El tratamiento suele consistir en la resección del nódulo.

La cenurosis es una infección por larvas de cestodos infrecuente secundaria a la infección humana por el estadio larvario de las tenias de perros *Taenia multiceps* y *Taenia serialis*. En el tejido, la larva forma una lesión quística que contiene múltiples escólices (el cenuro). La lesión quística suele ser única y con frecuencia se identifica en el cerebro, el ojo o los tejidos blandos. El tratamiento suele consistir en la resección.

Echinococcus oligarthrus y *Echinococcus vogeli* se han asociado a la hidatidosis poliquística en el norte de Sudamérica. Se ha identificado *Taenia crassiceps* en el ojo y en tejidos de huéspedes comprometidos. También se han identificado organismos similares a *Hymenolepis* en tejidos de pacientes con sida.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Zhao BC, Jiang HY, Ma WY, et al. Albendazole and corticosteroids for the treatment of solitary cysticercal granuloma: a network meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10:1-15.

A2. Garcia HH, Gonzalez AE, Tsang VC, et al. Elimination of Taenia solium transmission in northern Peru. *N Engl J Med*. 2016;374:2335-44.

A3. O'Neal SE, Pray IW, Vilchez P, et al. Geographically targeted interventions versus mass drug administration to control Taenia solium cysticercosis. *Peru. Emerg Infect Dis*. 2021;27:2389-98.

A4. Akhan O, Erdog˘an E, Ciftci TT, et al. Comparison of the long-term results of puncture, aspiration, injection and re-aspiration (PAIR) and catheterization techniques for the percutaneous treatment of CE1 and CE3a liver hydatid cysts: a prospective randomized trial. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020;43:1034-40.

326 INFECCIONES POR TREMATODOS

LUIS A. MARCOS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

ESQUISTOSOMIASIS

DEFINICIÓN

La esquistosomiasis, clasificada como enfermedad tropical desatendida, es una infección parasitaria causada por los gusanos trematodos (trematodos de la sangre) del género *Schistosoma*. Se ha notificado en 78 países de todo el mundo, con 290 millones de personas infectadas y casi 800 millones en alto riesgo de infección. Se estima que la mortalidad por esquistosomiasis es de 13.000 muertes al año y que la carga de enfermedad es de 3,3 millones de años de vida ajustados por discapacidad perdidos cada año.

Organismo patógeno

Seis especies principales de *Schistosoma* afectan al ser humano y causan dos formas principales de esquistosomiasis: intestinal (*S. mansoni, S. japonicum, S. intercalatum, S. mekongi* y *S. guineensis*) y urogenital (*S. haematobium*). Los esquistosomas son gusanos largos y cilíndricos. El macho grande (6-11 mm × 2-4 mm) tiene un canal ginecóforo ventral en el que se sujeta la hembra (7-28 mm × 1-2 mm) durante la cópula.

EPIDEMIOLOGÍA

La esquistosomiasis se da principalmente en zonas rurales, periurbanas y urbanas con un saneamiento deficiente en países endémicos.[1] La Organización Mundial de la Salud se ha fijado el objetivo de eliminar la esquistosomiasis para 2030, pero la esquistosomiasis sigue siendo endémica en 78 países. *S. mansoni* se encuentra en la península arábiga, Egipto, Libia, Sudán, la mayoría de los países del África subsahariana, Brasil, Surinam y Venezuela. *S. mansoni* se encuentra en África, América de Sur (Brasil, Venezuela y Surinam) y el Caribe. *S. haematobium* se encuentra en África y Oriente Próximo, *S. japonicum* en China y Filipinas, *S. intercalatum* en África occidental y central, *S. mekongi* en el Sudeste Asiático y *S. guineensis* en Camerún, Guinea Ecuatorial, Gabón y Santo Tomé.

La endemicidad de la esquistosomiasis se debe a la eliminación urbana de la orina (*S. haematobium*) y las heces (*S. mansoni, S. japonicum, S. intercalatum, S. mekongi, S. guineensis*), la presencia de caracoles huéspedes adecuados y la exposición humana a las cercarias. Los caracoles de agua dulce (huéspedes intermedios) son *Biomphalaria* spp. en África y *Biomphalaria glabrata (Australorbis)* y *Tropicarbis* en América del Sur y las Antillas. En algunos casos, la endemicidad de la esquistosomiasis se mantiene gracias a reservorios animales. Tal es el caso de *S. japonicum*, que infesta a perros y vacas.[2]

Etiología y ciclo vital

Los gusanos adultos viven en las venas mesentéricas (*S. mansoni, S. japonicum, S. mekongi, S. intercalatum* y *S. guineensis*) o en el plexo venoso alrededor de los extremos inferiores de los uréteres y la vejiga urinaria (*S. haematobium*) (fig. 326-1). En estos sitios, comienzan su reproducción sexual liberando huevos. Una vez depositados en el huésped, los huevos permanecen en la vena mesentérica, se quedan atrapados en el intestino, salen a la luz intestinal y migran por la sangre portal hacia el hígado (*S. mansoni, S. japonicum*; fig. 326-2). Los huevos de *S. haematobium*, que pueden quedar atrapados en los intestinos y la vejiga, pueden escapar a la luz intestinal o vesical. Tras ser excretados con las heces o la orina en agua dulce, los huevos eclosionan y liberan miracidios móviles ciliados que penetran en los caracoles, que son los huéspedes intermediarios. Tras la multiplicación asexual en el caracol, el desarrollo de las

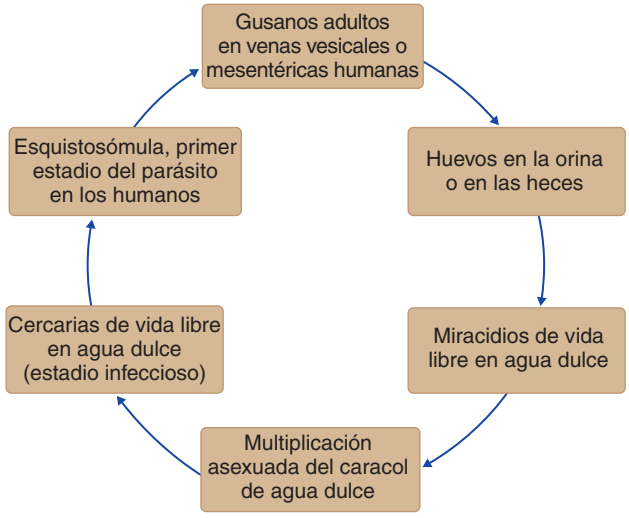

FIGURA 326-1. **Ciclo vital del esquistosoma.**



FIGURA 326-2. **Huevo de *S. mansoni* (120 µm de largo × 50 µm de ancho).**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cercarias, que son las formas infecciosas para el ser humano, requiere de 4 a 7 semanas. Después de abandonar los caracoles, las cercarias sobreviven durante casi 72 h en agua dulce. Cuando penetran la piel del huésped humano, las cercarias pierden su cola y se transforman en esquistosómulos. El esquistosómulo migra a los pulmones y, en unas 6 semanas, madura hasta convertirse en el gusano adulto, que desciende a su hábitat final. Los huevos viables se ven en los excrementos (es decir, en las heces o la orina) entre 5 y 9 semanas después de la penetración de la cercaria. La vida de estos gusanos oscila entre 5 y 10 años.

BIOPATOLOGÍA

Se han propuesto cuatro mecanismos fisiopatológicos principales en la infección aguda por esquistosomiasis humana: una reacción de hipersensibilidad similar a la enfermedad del suero (cap. 230), desencadenada por la deposición de huevos; una reacción de hipersensibilidad sistémica contra el esquistosómulo migratorio y los huevos; una reacción toxémica y alérgica a las larvas migratorias y maduras de *Schistosoma,* pero no a los huevos, y una reacción sistémica más generalizada, mediada inmunitariamente, similar a la de Loeffler, no relacionada específicamente ni con las larvas, ni con los gusanos adultos ni con los huevos.

En la esquistosomiasis crónica, la lesión de los tejidos está mediada por granulomas inducidos por los huevos y la subsiguiente aparición de fibrosis. En *S. haematobium,* los huevos infectados inducen la formación de granulomas en las vías urinarias. Como el hábitat de los gusanos *S. mansoni, S. japonicum, S. mekongi, S. guineensis* y *S. intercalatum* son los vasos sanguíneos mesentéricos, el intestino interviene de manera decisiva y la embolia de huevos da lugar a una afectación secundaria del hígado. La genética del huésped, la respuesta inmunitaria y la carga de parásitos medida por el recuento de huevos en las heces se asocian a una mayor probabilidad de daño hepatoesplénico. La interleucina (IL) 4, la IL-13 y la IL-17 se han asociado a la formación de granulomas y a la fibrosis hepática. Las enzimas y los antígenos liberados por los huevos sensibilizan a los linfocitos del huésped, que migran a las zonas donde se depositan los huevos y reclutan otros tipos de células, como macrófagos, eosinófilos y fibroblastos. El tamaño de estos granulomas y la fibrosis resultante explican la mayoría de las lesiones fibroobstructivas crónicas características de la esquistosomiasis. En el hígado, los granulomas provocan una obstrucción perisinusoidal del flujo sanguíneo portal, hipertensión portal, esplenomegalia, varices esofágicas y circulación colateral portosistémica. La perfusión de las células hepáticas no se reduce; en consecuencia, los resultados de las pruebas de la función hepática permanecen normales durante mucho tiempo.

En las poblaciones infestadas por la esquistosomiasis, la intensidad de la infestación aumenta durante los dos primeros decenios de vida a medida que los niños acumulan gusanos, y luego disminuye. Aunque la exposición disminuye con la edad, las menores intensidades de infección en los individuos de más edad se deben en parte a la resistencia adquirida. En la población infestada por *S. haematobium,* la inmunoglobulina (Ig) E aumenta de forma progresiva con la edad, y los anticuerpos IgE dirigidos contra antígenos de gusanos adultos se asocian a una baja intensidad de reinfestación. Se han descubierto asociaciones similares entre los niveles altos de IgE o un cociente IgE/IgG4 elevado, y la resistencia a la reinfestación entre sujetos brasileños y kenianos expuestos a *S. mansoni*. Por el contrario, la susceptibilidad a la reinfección se ha asociado a la IgG4, que puede servir como anticuerpo bloqueante que inhibe la acción de la IgE. Un importante gen codominante, llamado *SM1* en el genoma del huésped humano, controla la intensidad de la infestación por *S. mansoni.*

La modulación de la respuesta inmunitaria es una característica de la esquistosomiasis crónica, y los antígenos de *S. mansoni* inframodulan esta respuesta aumentando la producción de citocinas reguladoras, como IL-10 y la frecuencia de linfocitos T reguladores. La infestación por *S. mansoni* atenúa las manifestaciones clínicas de la diabetes de tipo 1 y de la encefalitis autoinmunitaria experimental en ratones. En los seres humanos, *S. mansoni* atenúa las manifestaciones clínicas del asma y muestra una asociación inversa con el desarrollo de la mielopatía relacionada con la infección por el virus de la leucemia de linfocitos T humanos de tipo 1 (HTLV-1) (cap. 360). La infestación por *S. mansoni* puede alterar la respuesta inmunitaria a las vacunas y cambiar las manifestaciones de otras enfermedades infecciosas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la esquistosomiasis se dividen en dermatitis esquistosómica, esquistosomiasis aguda y esquistosomiasis crónica. La dermatitis esquistosómica, o picor del nadador, se observa principalmente cuando las cercarias aviares penetran en la piel y son destruidas. La dermatitis por esquistosoma es un fenómeno de sensibilización que se produce en personas previamente expuestas. Las cercarias generan una respuesta inflamatoria aguda con edema, infiltración temprana por neutrófilos y linfocitos, y posterior invasión de eosinófilos. La erupción papular pruriginosa aparece dentro de las 24 h siguientes a la penetración de las cercarias y alcanza su máxima intensidad en 2 o 3 días.[3]

La esquistosomiasis aguda se produce generalmente entre 20 y 50 días después de la exposición primaria. A pesar de su carácter asintomático en las zonas endémicas, la esquistosomiasis aguda se está convirtiendo en un problema clínico frecuente e importante cuando los sujetos no inmunizados de las regiones urbanas se exponen por primera vez a una fuerte infestación en una zona endémica. El síndrome clínico (es decir, fiebre, escalofríos, aumento de tamaño del hígado y el bazo, y eosinofilia marcada) descrito originalmente para la infestación por *S. japonicum,* y que sigue siendo común para esta especie, se está diagnosticando cada vez más en Brasil y en África en personas infestadas por *S. mansoni.* En esta fase también se documentan malestar, diarrea, pérdida de peso, tos, disnea, dolor torácico, insuficiencia respiratoria restrictiva y pericarditis. La enfermedad aguda no se observa en los individuos que viven en zonas endémicas de esquistosomiasis.

S. mansoni y *S. japonicum*

En la esquistosomiasis crónica, la afectación intestinal se manifiesta comúnmente con dolor abdominal, deposiciones irregulares y sangre en las heces. La afectación hepatoesplénica es la causa más importante de morbilidad con *S. mansoni* y *S. japonicum.*[4] Los pacientes pueden permanecer asintomáticos hasta que aparecen la fibrosis hepática y la hipertensión portal. Las varices esofágicas o gástricas sangrantes pueden causar hematemesis. Se observan anemia y disminución de los niveles séricos de albúmina. Algunos pacientes desarrollan una enfermedad hepatoesplénica grave, con ictericia, ascitis e insuficiencia hepática.

La infección por *Salmonella* spp. (cap. 284) y, en menor medida, otras bacterias gramnegativas al mismo tiempo que *S. mansoni* o *S. haematobium* produce un cuadro de fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia y leucocitosis leve con eosinofilia. La coinfección por *S. mansoni* y el virus de la hepatitis B o C (caps. 134 y 135) agrava la patología hepática.

La glomerulonefritis (cap. 107) y el hiperesplenismo (cap. 154) son otras complicaciones asociadas a la esquistosomiasis hepatoesplénica. La hipertensión pulmonar (cap. 69),[5] cada vez más reconocida con el uso de tecnología diagnóstica más avanzada, se detecta aproximadamente en el 10% de los pacientes con fibrosis hepática. En los países con endemia por *S. mansoni,* hasta el 30% de todas las hipertensiones pulmonares se deben a esquistosomiasis.

La esquistosomiasis cerebral, que se observa en pacientes con infección por *S. japonicum,* puede aparecer tan pronto como 6 semanas después de la infección, y su manifestación más común son las convulsiones focales. Pueden aparecer signos y síntomas de encefalitis generalizada. En la infestación por *S. mansoni,* la afectación neurológica se caracteriza principalmente por una mielitis transversa.

Se ha documentado una asociación entre *S. mansoni* o *S. haematobium* y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en zonas donde están presentes ambas infecciones. Por más que la respuesta inmunitaria de los pacientes con esquistosomiasis se altere por el VIH, no se ha notificado ningún cambio claro en el grado de infestación o en la gravedad de las manifestaciones de la esquistosomiasis.

S. haematobium

En la infestación por *S. haematobium,* el principal órgano involucrado es el tracto urinario.[6] La respuesta granulomatosa aguda a los huevos del parásito en las primeras etapas causa enfermedad del tracto urinario, por ejemplo, ulceración uretral y poliposis de la vejiga. En la enfermedad crónica, de ordinario en personas mayores, los granulomas en los extremos inferiores de los uréteres obstruyen el flujo urinario y pueden causar hidrouréter e hidronefrosis. La fibrosis y la calcificación de la vejiga se ven también en esta fase. Hasta el 70% de las personas infestadas sufren hematuria, disuria o frecuencia urinaria. Los hallazgos radiológicos comprenden hidronefrosis, hidrouréter, estenosis ureteral, dilatación o distorsión, calcificaciones ureterales, ureterolitiasis, vejiga calcificada, pólipos, reducción de la capacidad de la vejiga, contracción irregular de la pared de la vejiga o dilatación de la vejiga debida a la fibrosis del cuello vesical. En las zonas endémicas de infección por *S. haematobium* se observa una mayor incidencia de carcinoma urotelial de células escamosas de la vejiga (cap. 182). La esquistosomiasis genital femenina puede provocar infertilidad y un mayor riesgo de transmisión del VIH. En ocasiones se han detectado huevos de *S. haematobium* en los pulmones, con la consiguiente arteritis pulmonar focal e hipertensión pulmonar.

DIAGNÓSTICO

Los factores de riesgo epidemiológicos, como los antecedentes de contacto con agua contaminada y las manifestaciones clínicas apropiadas, son clave para levantar la sospecha de esquistosomiasis. Alrededor del 50% de los pacientes infectados presentan eosinofilia. Las enzimas hepáticas y el nivel de bilirrubina sérica suelen ser normales o ligeramente elevados. En la esquistosomiasis crónica grave pueden producirse anemia y trombocitopenia. La hematuria es frecuente en *S. haematobium.*

Las técnicas moleculares para detectar el ADN del esquistosoma en muestras de heces, orina y sangre tienen una alta sensibilidad para diagnosticar la infección aguda y son muy útiles en viajeros que regresan y en individuos que pueden tener una infección leve.[7] La cuantificación del antígeno catódico circulante (ACC) en orina también tiene una alta sensibilidad y puede monitorizar la eficacia de la quimioterapia antiesquistosómica. Se observa una disminución significativa de los niveles de antígeno ya a los 10 días de la terapia. Los ensayos serológicos pueden

TABLA 326-1 DIAGNÓSTICO DE LA ESQUISTOSOMIASIS

ESQUISTOSOMA	HUEVOS	DIAGNÓSTICO
S. haematobium	Se encuentra principalmente en la orina, pero puede hallarse en las heces o en muestras de biopsia rectal Huevos: 143 × 50 µm; en forma de huso: anterior redondeado, posterior cónico, estrechándose hasta una espina terminal delicada	PCR en suero: el 90% de los pacientes con infección aguda son positivos Obtenga una muestra de orina al mediodía (cuando se excretan los huevos); a veces se necesita más de una muestra La PCR en orina es más sensible que la microscopia y es altamente específica Examine la orina directamente o filtre 10 ml de orina a través de una membrana Nucleopore Prueba del antígeno circulante en la orina para el diagnóstico de una infección leve y prueba serológica para el diagnóstico de una infestación temprana o leve Biopsia rectal en casos sospechosos con ausencia de huevos y de antígeno catódico circulante en la orina
S. mansoni	Presente en los huevos de las heces: 155 × 66 µm; ovalado con espina lateral, larga	PCR en suero: el 90% de los pacientes con infección aguda son positivos Examine las heces en busca de huevos La PCR de las heces es más sensible que la microscopia y es altamente específica Use el método de frotis grueso de Kato-Katz para la cuantificación Prueba de antígeno catódico circulante en la orina, prueba serológica o biopsia rectal para diagnosticar casos con heces negativas, sobre todo en pacientes con infestación leve
S. japonicum	Presente en las heces Huevos: 89 × 67 µm; ovalados o redondeados con una espina lateral, corta y a veces curva	Examine las heces en busca de huevos Frotis grueso de Kato-Katz (para evaluación cuantitativa) Prueba de antígeno catódico circulante en la orina, prueba serológica o biopsia rectal para los que tienen manifestaciones leves, especialmente con manifestaciones menos habituales (p. ej., esquistosomiasis cerebral) La PCR anidada es prometedora para el diagnóstico en zonas endémicas
S. mekongi	Presente en las heces Huevos: 60 × 32 µm; más pequeños que los huevos de *S. japonicum*	Examine las heces en busca de huevos
S. intercalatum	Presente en las heces Huevos: 180 × 65 µm; espina terminal	Examine las heces en busca de huevos

PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

detectar anticuerpos contra los antígenos de *S. mansoni,* pero no pueden distinguir entre la exposición activa y la pasada. En consecuencia, pueden ser muy útiles para el diagnóstico en viajeros con sospecha de infección aguda,[8] pero no para los residentes en zonas endémicas.

A pesar del atractivo de estas pruebas moleculares e inmunitarias, el examen de las heces en busca de huevos es una parte esencial de la evaluación, y un diagnóstico definitivo sigue requiriendo a menudo encontrar huevos de esquistosoma en las heces, la orina o una muestra de biopsia, normalmente del recto (tabla 326-1).[9,10] Como los huevos de esquistosoma pueden ser escasos, se debe proceder a su concentración por sedimentación. Todos los huevos de las heces, la orina o los tejidos se examinarán con gran aumento para determinar su viabilidad; se visualizará la actividad de los cilios de las células flamígeras excretoras del miracidio cerrado. Los huevos muertos pueden persistir mucho tiempo después de un tratamiento satisfactorio o la muerte natural de los gusanos. La presencia exclusiva de huevos muertos no requiere necesariamente tratamiento. La intensidad de la infestación se asocia a la morbilidad, por lo que se recomiendan técnicas cuantitativas. Para *S. mansoni* y *S. japonicum* se utiliza el método de frotis grueso de Kato-Katz. El diagnóstico de pacientes con infestación crónica por *S. mansoni* y *S. japonicum* y enfermedad hepática se establece a veces documentando los huevos en muestras de hígado. La ecografía permite determinar el grado de fibrosis hepática. Las infecciones por *S. mekongi* y *S. intercalatum* se diagnostican examinando las heces en busca de huevos.

El examen de la orina para detectar huevos de *S. haematobium* se lleva a cabo mediante métodos directos o de concentración. Las muestras se obtendrán al mediodía, porque la excreción de huevos es máxima. La evaluación de la patología del tracto urinario mediante ecografía se recomienda tras la confirmación del diagnóstico debido a la mayor incidencia de carcinoma de vejiga (cap. 182).

TRATAMIENTO

El pracicuantel, que es un derivado de la pirazinoisoquinolina, es el fármaco de elección para el tratamiento de la esquistosomiasis. El tratamiento estándar recomendado es una dosis única de pracicuantel, 40 mg/kg, para la infección por *S. mansoni, S. haematobium* y *S. intercalatum.* En la infestación por *S. japonicum* se recomienda una dosis total de 60 mg/kg, repartida en dos o tres dosis en un solo día. En el caso de *S. haematobium,* las tasas globales de curación son similares con dosis única (40 mg/kg) y con doble tratamiento (40 mg/kg con intervalo de 2 semanas) de pracicuantel, pero el doble tratamiento reduce significativamente la intensidad de la infección y la microhematuria, por lo que puede reducir la morbilidad. *S. mekongi* podría requerir dos tratamientos con 60 mg/kg de peso corporal.

La oxamniquina (40 mg/kg) también es eficaz como alternativa al pracicuantel. Las terapias combinadas, como la dosis única de pracicuantel más dihidroartemisinina piperaquina (40 mg/320 mg), pueden ser aún más eficaces para el tratamiento de la esquistosomiasis intestinal.[A1]

Los acontecimientos adversos más frecuentes observados con el pracicuantel o la oxamniquina guardan relación con el tracto gastrointestinal: dolor o molestias abdominales, náuseas, vómitos, anorexia y diarrea. Estos síntomas se observan hasta en el 50% de los pacientes, pero normalmente se toleran bien.

PREVENCIÓN

La administración masiva de fármacos con pracicuantel[11] se ha utilizado como pilar de los programas de control y prevención de la morbilidad de la esquistosomiasis,[A2] y los programas escolares son los que muestran los resultados más prometedores.[A3,A4] Sin embargo, este enfoque por sí solo no basta para eliminar o interrumpir la transmisión de esta enfermedad. Hay que desarrollar vacunas contra el esquistosoma. Para controlar la enfermedad también deben aplicarse medidas adicionales, como el abastecimiento de agua potable, el uso de molusquicidas, un saneamiento adecuado y la mejora de las condiciones socioeconómicas.[12]

PRONÓSTICO

Con las dosis recomendadas de pracicuantel, las tasas de curación registradas son del 75 al 85% para *S. haematobium,* del 63 al 85% para *S. mansoni,* del 80 al 90% para *S. japonicum,* del 89% para *S. intercalatum* y del 60 al 80% para las infecciones dobles por *S. mansoni* y *S. haematobium.*[13] Se ha observado una disminución de la eficacia del pracicuantel en pacientes coinfectados por el HTLV-1 (cap. 360). Los grupos de alto riesgo para el desarrollo de fibrosis hepática a pesar del tratamiento incluyen a los hombres, las personas mayores y los pescadores.[14]

DUELAS HEPÁTICAS, INTESTINALES Y PULMONARES

DUELAS HEPÁTICAS

La distribución geográfica, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de las infestaciones por duelas hepáticas, intestinal y pulmonar se resumen en la tabla 326-2.[15]

FASCIOLOSIS

La fasciolosis es una zoonosis causada por *Fasciola hepática* (adulto: 30 × 13 mm) o *F. gigantica* (adulto: 75 × 20 mm). Los huéspedes naturales más habituales son el ganado vacuno, las ovejas y las cabras.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 326-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS INFESTACIONES HUMANAS POR DUELAS HEPÁTICAS, INTESTINALES Y PULMONARES

DUELA, NÚMERO DE PERSONAS INFECTADAS Y DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS FASES AGUDA Y CRÓNICA	DIAGNÓSTICO*	TRATAMIENTO†
DUELAS HEPÁTICAS			
Fasciola spp. 17 millones Cosmopolita	Aguda ‡Hepatomegalia, eosinofilia, fiebre, dolor abdominal, lesiones similares a metástasis en la TC del hígado Crónica §Obstrucción biliar, cálculos biliares, fibrosis, colangitis	Heces negativas Serología (ELISA Fas2) Huevos en las heces ELISA Fas2	TCZ
Opisthorchis spp. 11,2 millones Asia	‡Fiebre, malestar, artralgias, adenopatías y erupción §Ictericia, colangitis, colangiocarcinoma	Serología Huevos en las heces	PZQ
Clonorchis spp. 35 millones Asia, Europa oriental	‡Fiebre, erupción, malestar y molestias abdominales CSD §Coledocolitiasis, colangitis, colecistitis, absceso hepático y posible colangiocarcinoma	Serología Huevos en las heces	PZQ
DUELAS INTESTINALES			
Fasciolopsis buski y otros¶ 50 millones Asia y norte de África	Inflamación del intestino delgado, ulceración, secreción de moco, enteropatía por pérdida de proteínas, malabsorción	Huevos en las heces	PZQ
DUELA PULMONAR			
Paragonimus spp. 23 millones Asia, América, África	‡Dolor abdominal, dolor pleurítico, tos, eosinofilia §Hemoptisis, tos, derrames pleurales crónicos, quistes pulmonares	Serología del absceso Huevos en el esputo o en las heces	PZQ o TCZ

*Para la morfología y el tamaño de los huevos, consulte el texto en el apartado «Diagnóstico».
†Para los regímenes farmacológicos, consulte el texto en el apartado «Tratamiento».
‡Aguda.
§Crónica. Para la infección crónica se prefiere una técnica de sedimentación (técnica sugerida: técnica de sedimentación rápida o técnica de Kato-Katz).
¶El diagnóstico y el tratamiento también se aplican a otras duelas intestinales.
CSD, cuadrante superior derecho; ELISA, análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas; PZQ, pracicuantel; TC, tomografía computarizada; TCZ, triclabendazol.

EPIDEMIOLOGÍA

La infestación está distribuida por todo el mundo. Se estima que 2,6 millones de personas sufren una infestación por este parásito, principalmente en América del Sur, África y Asia. Las tasas más altas de prevalencia (> 60%) se han notificado en Perú y Bolivia.

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El ciclo vital comienza cuando los huevos del parásito presentes en las heces se depositan en el agua; aparecen miracidios, que se desarrollan y eclosionan al cabo de 9 a 14 días, e invaden muchas especies de caracoles de agua dulce (especies de *Lymnaea*), en las que se multiplican como esporozoítos, redias y cercarias durante un período de 4 a 7 semanas. El parásito sale entonces en forma de cercaria de nado libre que posteriormente se adhiere al berro, la lechuga de agua, la alfalfa, la menta, el perejil o el qat. La principal fuente de infestación es el consumo de vegetales crudos o de agua contaminada con metacercarias. Las mujeres tienen una mayor incidencia de la enfermedad, con infestaciones y complicaciones más graves que los hombres.

Tras el consumo de vegetales contaminados, los quistes con larvas se abren en el duodeno y migran luego a través de la pared intestinal hacia el hígado por la cavidad peritoneal. En 4 semanas llegan al hígado, penetran en la cápsula, y provocan inflamación y dolor. Antes de la invasión hepática puede ocurrir una diarrea aguda de 2 a 5 días de duración. Durante su migración a través del hígado, el proceso inflamatorio en curso se acompaña de fiebre, dolor y eosinofilia. En unos pocos casos, la hemorragia intensa puede manifestarse como un hematoma hepático subcapsular. La tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética o la ecografía detectan estas lesiones iniciales. La migración del parásito deja una huella que puede observarse en secciones histológicas o por imagen (TC). A veces, los trematodos mueren y dejan cavidades llenas de restos necróticos, que acaban siendo sustituidos por tejido cicatricial que se calcifica. Tras 3-5 meses de migración en el hígado, las larvas juveniles alcanzan los conductos biliares.

Durante esta fase invasiva, migratoria o aguda, las manifestaciones clínicas consisten en fiebre prolongada, hepatomegalia, dolor abdominal y eosinofilia. En la TC se observan múltiples lesiones hipodensas, similares a las metástasis, pero que cambian de posición, atenuación y forma con el tiempo, porque los parásitos continúan migrando. La fascioliasis aguda es clínicamente similar a la colecistitis aguda (cap. 141), pero con el añadido de una eosinofilia importante. La hiperbilirrubinemia falta de manera característica en esta fase. Otras manifestaciones comprenden anorexia, pérdida de peso, náuseas, vómitos, tos, diarrea, urticaria, adenopatías y artralgias. Ocasionalmente, las larvas juveniles alcanzan otras localizaciones ectópicas o extrahepáticas, como el tejido subcutáneo, el páncreas, el ojo, el cerebro y la pared del estómago. En las zonas endémicas, las manifestaciones de la fase aguda se superponen a la infestación crónica.

La llegada del parásito a los conductos biliares marca el comienzo de la fase crónica. Las duelas maduras consumen hepatocitos y epitelio de los conductos, y residen durante años en los conductos biliares hepáticos y en el colédoco, y a veces en la vesícula biliar. En esta fase crónica, el hígado contiene grandes conductos biliares dilatados, de paredes gruesas y calcáreos con una bilis de color pardo amarillento. Los conductos biliares tienen una pared hiperplásica engrosada con una marcada fibrosis. Los síntomas suelen reflejar una obstrucción biliar con dolor cólico en el cuadrante superior derecho y en la zona epigástrica. La eosinofilia falta en la mitad de los casos crónicos. Puede ocurrir una sobreinfección bacteriana de estos quistes y la colangitis consiguiente. Otras complicaciones son la hemobilia, el absceso hepático[16] y la fibrosis hepática. El nivel sérico de fosfatasa alcalina suele estar elevado debido a una obstrucción biliar, que a veces requiere una intervención quirúrgica. En las pruebas de imagen, las lesiones iniciales se confunden a menudo con metástasis hepáticas. Otros signos de la TC son hepatomegalia, lesiones hipodensas «en raíl» en ubicaciones subcapsulares, múltiples áreas nodulares hipodensas (como abscesos) o lesiones de 2 a 10 mm, de baja densidad, serpiginosas, tortuosas y ramificadas en forma de túnel. La TC también muestra a veces hematoma subcapsular, realce de la cápsula de Glisson, granuloma necrótico y calcificaciones quísticas.

Después de la maduración, las duelas adultas empiezan a poner huevos, que desde el esfínter de Oddi pasan al intestino y se evacuan al medio junto con las heces. Los parásitos adultos pueden vivir en los conductos biliares hasta 13 años, donde pueden causar obstrucción biliar, y los parásitos adultos son visibles en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).

CLONORQUIASIS Y OPISTORQUIASIS

La clonorquiasis está causada por *Clonorchis sinensis*, también llamado trematodo hepático chino u oriental (adulto: 10-25 mm × 3-5 mm). La opistorquiasis está causada por *Opisthorchis viverrini* (adulto: 5-10 mm × 1-2 mm) y *Opisthorchis felineus* (adulto: 7-12 mm × 2-3 mm). Los huéspedes naturales más frecuentes son los perros, gatos, cerdos y algunos pequeños mamíferos salvajes.

EPIDEMIOLOGÍA

La estimación global del número de personas infectadas con ambas infecciones es de 46,2 millones, 35 millones para *C. sinensis* (15 millones en China), 10 millones para *O. viverrini* (8 millones en Tailandia y 2 millones en Laos) y 1,2 para *O. felineus*. Alrededor de 600 y 80 millones de personas corren el riesgo de infectarse con *Clonorchis* y *Opis-*

thorchis, respectivamente. Ambas infestaciones tienen carácter endémico en el Lejano Oriente, el Sudeste Asiático y Europa oriental. *C. sinensis* es endémico en el noreste de China, el sur de Corea, Japón, Taiwán, el norte de Vietnam y el extremo oriental de Rusia, y *O. viverrini* lo es en Laos, Tailandia, Vietnam y Camboya. La infestación por *O. felineus* es frecuente en Rusia, Ucrania y Kazajistán.

BIOPATOLOGÍA

El ciclo vital comienza cuando el gusano adulto deposita huevos completamente desarrollados, que luego pasan al medio a través de las heces. Los huevos eclosionan en el agua y los miracidios infectan a su primer huésped intermediario, que es un caracol de agua dulce (*Bithynia* spp. o *Parafossarulus* spp.), donde se transforman en esporoquistes, redias y cercarias. Las cercarias son liberadas por el caracol y penetran luego en los peces de agua dulce, el segundo huésped intermedio (especies de *Cyclocheilichthys* o *Puntius* y *Hampala dispar*); las cercarias se enquistan como metacercarias en los músculos o bajo las escamas. En general, la infestación se adquiere por el consumo de productos de pescado ciprínido crudos o sin cocer en las zonas rurales o de platos como el *koi-pla,* que es una ensalada hecha con pescado crudo. Las metacercarias pasan por el estómago y llegan intactas al intestino delgado. Después, atraviesan la ampolla de Vater, alcanzan los conductos biliares, donde maduran hasta convertirse en gusanos adultos en 4 semanas, y depositan huevos amarillos y operculados. Los parásitos pueden vivir hasta 45 años en un huésped humano.

Las consecuencias patológicas y clínicas de estas duelas se relacionan con la intensidad y la duración de las infestaciones acumuladas. En general, causan una inflamación alrededor del árbol biliar, hiperplasia grave de las células epiteliales, metaplasia de las células productoras de mucina en la mucosa y fibrosis periductal progresiva. Se observan asociaciones claras entre la infestación por *O. viverrini* y el colangiocarcinoma. Varios compuestos *N*-nitrosos y sus precursores están presentes en pequeña cantidad en los alimentos fermentados, como la pasta de pescado fermentado *(plara),* un condimento omnipresente en la cocina del noreste de Tailandia y Laos. Incluso después del tratamiento, la fibrosis periductal avanzada que puede predisponer al colangiocarcinoma puede persistir en un tercio de los pacientes.[17]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección aguda por clonorquiasis causada por *C. sinensis* suele ser asintomática, pero algunos pacientes pueden presentar fiebre, erupción cutánea, malestar general y molestias abdominales en el cuadrante superior derecho. Las infestaciones crónicas se manifiestan como colangitis piógena recidivante, colecistitis, ictericia obstructiva, hepatomegalia, colecistitis, tumores hepáticos múltiples, colelitiasis o pancreatitis.[18] Algunos portadores crónicos con una gran carga de parásitos sufren un colangiocarcinoma, sobre todo en Tailandia.

La infestación aguda por opistorquiasis causada por *O. viverrini* puede causar dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, flatulencia, fatiga y una sensación de calor sobre el abdomen. En la fase crónica se observa una leve hepatomegalia, principalmente en los pacientes más infestados (recuento de huevos > 10.000/g). No se advierten ictericia ni esplenomegalia. Los cálculos del conducto intrahepático y la colangitis supurativa recurrente son frecuentes. Siempre que se detecte ictericia y colangitis ascendente, se sospechará un colangiocarcinoma relacionado con la duela.

En la opistorquiasis causada por *O. felineus,* la infestación suele seguir al consumo de pescado crudo, ligeramente salado y congelado («stroganina»). Los síntomas agudos aparecen entre 2 y 4 semanas después, e incluyen fiebre alta, náuseas, vómitos, dolor abdominal, malestar general, artralgias, linfoadenopatías y erupción cutánea. La eosinofilia periférica es un hallazgo habitual, en particular durante las 2-6 semanas iniciales de la infección, junto con la elevación de las enzimas hepáticas. En la infección crónica, la eosinofilia suele ser más leve. Los pacientes pueden tener colangitis supurativa y abscesos hepáticos por la obstrucción biliar. La ecografía o la TC muestran las alteraciones patológicas del hígado, incluida la dilatación del conducto intrahepático y los cambios periductales.

DUELAS INTESTINALES

El trematodo intestinal humano más común es *Fasciolopsis buski* (adulto: 20-75 mm × 8-20 mm), que se encuentra principalmente en el centro y sudeste de Asia. *F. buski* es un parásito frecuente en cerdos. Otros parásitos intestinales son *Heterophyes* (adulto: 1-2 mm de longitud), *Metagonimus yokogawai* (adulto: 1-2,5 mm × 0,4-0,75 mm) y especies de *Echinostoma* (adulto: 6,5 × 1-2 mm).

EPIDEMIOLOGÍA

Se ha señalado que más de 50 especies de trematodos intestinales del Lejano Oriente, Oriente Medio y el norte de África causan infestación a los seres humanos. *H. heterophyes* también se encuentra en el delta del Nilo en Egipto. Se estima que entre 40 y 50 millones de personas están infestadas por una o varias especies de duela intestinal. Sus ciclos vitales se parecen. El gusano adulto se adhiere a la pared intestinal de los humanos y produce huevos que se eliminan con las heces. Los huevos llegan al agua, donde los miracidios se desarrollan y penetran en el primer huésped intermediario, que es el caracol. En el transcurso de 6 a 7 semanas los huevos se desarrollan hacia esporocistos, redias y cercarias dentro del caracol huésped. Las cercarias abandonan los caracoles para enquistarse en el segundo huésped intermedio (caracoles de agua dulce, peces, renacuajos o vegetales). Los humanos se infestan por la ingestión de tallos, hojas (en particular, brotes de bambú), berros o castañas de agua con metacercarias enquistadas. En el duodeno humano, las metacercarias se unen a las paredes y se transforman en gusanos adultos en unos 3 meses.

BIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la mayoría de las infecciones intestinales por trematodos son asintomáticas, pueden causar inflamación, ulceración y secreción de mucosidad en el lugar de fijación, sobre todo en el duodeno y el yeyuno. Se han observado hemorragias gastrointestinales, perforaciones y abscesos. Los diagnósticos diferenciales incluyen la fiebre tifoidea (cap. 284), la tuberculosis intestinal (cap. 299) y la amebiasis (cap. 323). En estos casos endémicos, la colitis ulcerosa y otras enfermedades inflamatorias del intestino son poco habituales. En caso de infección grave puede producirse obstrucción intestinal, enteropatía perdedora de proteínas, malabsorción, alteración de la absorción de vitamina B_{12}, hipoalbuminemia y anasarca.[19] El gusano adulto causa daños traumáticos, tóxicos y obstructivos en la mucosa intestinal. Algunos casos se han diagnosticado mediante la visualización directa del parásito adulto por esofagogastroduodenoscopia.

DUELAS PULMONARES

La paragonimiasis es una zoonosis causada por especies de *Paragonimus* (tamaño adulto: 10 × 5 mm). Los huéspedes (reservorios) son félidos, cánidos, vivíparos, mustélidos, algunos roedores y cerdos. Se sabe que al menos 10 especies de *Paragonimus* causan enfermedades humanas; de ellas, *Paragonimus westermani* es la más frecuente.

EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que unos 25 millones de personas están infectadas en todo el mundo por la especie *Paragonimus,* y unos 300 millones corren peligro de contraerla. La paragonimiasis humana se distribuye principalmente en el Sudeste Asiático, Japón, Corea, China y Filipinas, donde *P. westermani* es la especie principal. En zonas de baja endemicidad, otras especies de las que se tiene constancia son *Paragonimus mexicanus* en Latinoamérica, *Paragonimus kellicotti* en Norteamérica, *Paragonimus heterotremus* en la India y *Paragonimus africanus* y *Paragonimus uterobilateralis* en África occidental.

La paragonimiasis suele obedecer al consumo de crustáceos crudos o mal cocidos, en particular cangrejos. Recientemente, en EE. UU. se han notificado algunos casos autóctonos en el Medio Oeste en personas que consumieron cangrejos de río crudos mientras acampaban.

BIOPATOLOGÍA

El ciclo vital comienza cuando se excretan los huevos no embrionados en el esputo o, alternativamente, se degluten y eliminan con las heces. En el medio exterior, los huevos se embrionan y eclosionan los miracidios. Los huevos buscan el primer huésped intermediario, un caracol (familias Pleuroceridae y Thiaridae), y penetran en sus tejidos blandos. Dentro del caracol, la reproducción asexual se produce durante varias semanas, con transformación en esporoquistes, redias y cercarias. Las cercarias emergen del caracol e invaden el segundo huésped intermediario, que es un crustáceo como un cangrejo o una cigala, donde se enquistan y se convierten en metacercarias, que es la fase infectiva para el huésped mamífero. La infestación humana se produce tras comer cangrejos o langostas mal cocidos o escabechados que albergan metacercarias del parásito. Las metacercarias salen de los quistes en el duodeno, penetran en la pared intestinal y migran a través de la cavidad peritoneal hacia los pulmones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los individuos infectados son asintomáticos y presentan una enfermedad subclínica. Durante el primer mes de la infestación, el dolor abdominal podría deberse a la migración de las larvas juveniles a través de la cavidad abdominal antes de alcanzar los pulmones. La irritación del diafragma o de la pleura causa tos seca. Puede haber fiebre, dolor torácico, fatiga y urticaria, así como eosinofilia. En esta etapa se observan derrames pleurales, y el análisis del líquido pleural revela una importante eosinofilia, que puede constituir el primer indicio diagnóstico. De hecho, las manifestaciones pleurales predominan al principio de la enfermedad, mientras que las lesiones del parénquima pulmonar lo hacen más tarde. Más aún, el neumotórax y la eosinofilia leve pueden aparecer solo 1 mes después de que comience la infestación. Los gusanos migrantes pueden causar bronquiectasias, neumonitis intersticial, hemorragia transitoria o bronconeumonía. La tos y la hemoptisis recidivante son datos clínicos habituales en esta fase.[20]

La etapa crónica ocurre cuando los gusanos se emparejan dentro de un quiste en el parénquima pulmonar. Los huevos se producen 6 semanas después de la infestación y, si existe comunicación con el árbol bronquial, los huevos pueden verse en una muestra de esputo bajo el microscopio o ingerirse y evacuarse con las heces. El color

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

herrumbroso del esputo está causado por la presencia de los huevos de *Paragonimus* pigmentados de marrón a tostado; los esputos de estos pacientes se han descrito clásicamente como parecidos a «limaduras de hierro». Pueden verse cristales de Charcot-Leyden.

La eosinofilia en la sangre periférica y los niveles séricos elevados de IgE se dan en el 80% de los pacientes. Los signos más frecuentes en la TC de tórax comprenden derrame pleural, hidroneumotórax, nódulos pulmonares, consolidación de los espacios aéreos y quistes. La forma ectópica más común es la paragonimiasis cerebral, que se manifiesta como meningitis o meningoencefalitis eosinofílica, o como calcificaciones residuales de una infección pasada. Las infestaciones pueden persistir 20 años en los seres humanos.

ABORDAJE DE LAS DUELAS HEPÁTICAS, INTESTINALES Y PULMONARES

DIAGNÓSTICO

En general, la transmisión de las trematodiasis transmitidas por los alimentos muestra una restricción geográfica, y la distribución es uno de los factores más importantes para sospechar este diagnóstico. En el entorno clínico apropiado, los datos de laboratorio y del estudio de imagen aportan información para acotar el diagnóstico diferencial. Las infecciones agudas por duelas exigen un índice elevado de sospecha.

Las pruebas serológicas, la visualización directa de las larvas migratorias o la terapia empírica con una respuesta clínica importante (incluida la reducción de la eosinofilia) son los criterios principales para confirmar el diagnóstico. Dado que estos parásitos no viven en los vasos sanguíneos, la PCR del suero tiene un papel limitado, pero puede ser útil para el tejido, las heces o el esputo cuando el parásito adulto libera los huevos. Las características morfológicas y el tamaño de los huevos bajo el microscopio óptico permiten reconocer la duela concreta. En la fase crónica, el diagnóstico suele realizarse mediante la visualización de los huevos en las heces o, en el caso de *Paragonimus,* en el esputo. Se necesita una técnica de sedimentación en una serie de al menos tres muestras de heces de días o incluso semanas alternas. El inmunodiagnóstico es una herramienta excelente, en especial para los pacientes que no presentan huevos en las muestras clínicas.

Fasciolosis

Si existe una fuerte sospecha de fascioliasis hepática aguda, la prueba inmunoenzimática (ELISA) con anticuerpos contra la catepsina L1 tiene una sensibilidad del 92% y una especificidad del 84%. Si es negativo, el diagnóstico resulta poco probable. Si no se dispone de la serología, la TC del hígado permite visualizar las lesiones características «parecidas a un raíl». No obstante, como las lesiones parasitarias se parecen mucho a las metástasis, a veces se precisa una biopsia de hígado. Si no se dispone de serología o de TC, el criterio diagnóstico principal consiste en un ensayo de triclabendazol con remisión clínica (incluida la eosinofilia).

En la fascioliasis crónica, las técnicas de sedimentación rápida de Lumbreras y de Kato-Katz son las pruebas de elección para detectar los huevos en las heces. Se prefieren al menos tres exámenes de heces. Si son negativos, la serología ayudará. La ecografía y la TC tienen una sensibilidad baja en esta fase. La CPRE suele encontrar los parásitos adultos en el conducto biliar cuando se realiza por otros motivos y puede ser útil para eliminar los parásitos adultos causantes de la obstrucción biliar.

Opistorquiasis

En la opistorquiasis, el ELISA basado en Ov-CP-1 tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 96%. En el caso de *C. sinensis,* el ELISA muestra una sensibilidad del 81 al 96% y una especificidad del 92,6 al 96,2%. Para detectar los huevos y medir la intensidad de la infección, se prefiere la técnica de Kato-Katz. Los huevos de la duela intestinal se reconocen mediante una técnica de sedimentación de heces, preferiblemente en muestras consecutivas.

Paragonimiasis

Para la paragonimiasis, un ensayo de inmunotransferencia realizado con un extracto crudo de antígeno de *P. westermani* es el primer paso ideal para confirmar el diagnóstico, con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 99%. En la fase aguda se desconoce la ubicación exacta de la larva migratoria y es posible que la biopsia no incluya necesariamente el parásito. Cuando los resultados serológicos son negativos (o no se dispone de ellos), el ensayo con pracicuantel o triclabendazol con una respuesta clínica positiva al cabo de 48 a 72 h representa un criterio valioso para el diagnóstico.

En la fase crónica deben examinarse varias muestras de esputo mediante una técnica de sedimentación para aumentar la sensibilidad. Los exámenes de las heces se consideran complementarios, porque el huésped podría ingerir los huevos y evacuarlos después a través de las heces. Si un quiste pulmonar contiene parásitos adultos con huevos, pero sin comunicación con los bronquios principales, está indicado un examen serológico para confirmar el diagnóstico. Si no se dispusiera de él, se precisa una biopsia.

TRATAMIENTO

Para la fascioliasis, 10 mg/kg de triclabendazol oral en 2 días consecutivos es el tratamiento de elección. La tasa de curación es superior al 90%, pero se han registrado fracasos. La curación se logra si los exámenes de heces permanecen negativos durante al menos 3 meses. La serología suele tardar más de 1 año en desaparecer. En la fase crónica, los parásitos muertos pueden causar ocasionalmente una obstrucción biliar, que puede requerir una intervención quirúrgica. En caso de fracaso farmacológico, algunos expertos recomiendan varias rondas de triclabendazol, pero algunas infecciones son resistentes.[21,22] Para los parásitos intestinales (es decir, *Fasciolopsis, Heterophyes,* etc.), se recomienda el pracicuantel, 25 mg/kg por vía oral tres veces al día durante 1 día, que tiene una tasa de curación del 90% o superior.

Para *Opisthorchis viverrini,* una dosis oral única de pracicuantel (40-50 mg/kg) tiene una tasa de curación del 91 al 97%. Para la clonorquiasis, el tratamiento recomendado es el pracicuantel (tres dosis de 25 mg/kg cada una en 1 día, para una dosis total de 75 mg/kg), que tiene una tasa de curación del 83 al 85%. Para *Clonorchis sinensis,* la tribendimidina es tan eficaz como el pracicuantel con menos efectos adversos. La tribendimidina (de 100 a 600 mg por vía oral) también es una alternativa eficaz al pracicuantel para tratar *Opisthorchis viverrini,*[A5] pero puede ser o no ser tan eficaz.[A6]

Para la paragonimiasis, el pracicuantel (25 mg/kg por vía oral tres veces al día durante 3 días) o el triclabendazol (10 mg/kg por vía oral una o dos veces) son muy eficaces. En los casos ectópicos se precisa a veces cirugía. Durante el seguimiento, los exámenes negativos de heces en las semanas siguientes permiten confirmar la curación. Sin embargo, dado que la tasa de reinfección es elevada en las personas procedentes de zonas endémicas, un examen de heces repentinamente positivo hace sospechar una nueva infección y no una falta de respuesta al tratamiento.

PREVENCIÓN

La prevención de la infestación por estas duelas depende de varios factores, entre ellos su distribución geográfica y evitar el consumo de verduras crudas, pescado, cangrejos o agua contaminada en las zonas endémicas. Se debe dar un consejo médico adecuado a las personas que viajen o planeen residir en zonas endémicas para prevenir no solo la infestación por la duela, sino también el riesgo de coinfestación por otros parásitos.

Para las poblaciones locales de las zonas endémicas, los retos son mayores. El control de estos parásitos en los animales es poco práctico debido a los reservorios de animales salvajes. Los hábitos culturales, dietéticos y sanitarios establecidos desde hace mucho tiempo son difíciles de cambiar. Sin embargo, la identificación de focos «calientes» de infección[23] puede guiar la administración de quimioterapia masiva a poblaciones altamente endémicas, y puede reducir la infección en humanos y en animales seleccionados.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Mnkugwe RH, Minzi O, Kinung'hi S, et al. Efficacy and safety of praziquantel and dihydroartemisinin piperaquine combination for treatment and control of intestinal schistosomiasis: a randomized, non-inferiority clinical trial. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14:e0008619.

A2. Ouattara M, Bassa FK, Diakité NR, et al. Effectiveness of four different interventions against *Schistosoma haematobium* in a seasonal transmission setting of Côte d'Ivoire: a cluster randomized trial. *Clin Infect Dis.* 2022;74:2181-90.

A3. Ouattara M, Diakité NR, Yao PK, et al. Effectiveness of school-based preventive chemotherapy strategies for sustaining the control of schistosomiasis in Côte d'Ivoire: results of a 5-year cluster randomized trial. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15:e0008845.

A4. Secor WE, Wiegand RE, Montgomery SP, et al. Comparison of school-based and community-wide mass drug administration for schistosomiasis control in an area of western Kenya with high initial *Schistosoma mansoni* infection prevalence: a cluster randomized trial. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;102:318-27.

A5. Sayasone S, Odermatt P, Vonghachack Y, et al. Efficacy and safety of tribendimidine against Opisthorchis viverrini: two randomised, parallel-group, single-blind, dose-ranging, phase 2 trials. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:1145-53.

A6. Sayasone S, Keiser J, Meister I, et al. Efficacy and safety of tribendimidine versus praziquantel against Opisthorchis viverrini in Laos: an open-label, randomised, non-inferiority, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:155-61.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Klohe K, Koudou BG, Fenwick A, et al. A systematic literature review of schistosomiasis in urban and peri-urban settings. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15:e0008995.
2. Deol AK, Fleming FM, Calvo-Urbano B, et al. Schistosomiasis—assessing progress toward the 2020 and 2025 global goals. *N Engl J Med*. 2019;381:2519-28.
3. Iriarte C, Marks DH. Cutaneous schistosomiasis: epidemiological and clinical characteristics in returning travelers. *Int J Dermatol*. 2023;62:376-86.
4. Peters L, Burkert S, Grüner B. Parasites of the liver—epidemiology, diagnosis and clinical management in the European context. *J Hepatol*. 2021;75:202-18.
5. Parente YDM, Fernandes da Silva N, Souza R. Unusual forms of pulmonary hypertension. *Heart Fail Clin*. 2023;19:25-33.
6. Santos LL, Santos J, Gouveia MJ, et al. Urogenital schistosomiasis-history, pathogenesis, and bladder cancer. *J Clin Med*. 2021;10:205.
7. Cnops L, Huyse T, Maniewski U, Soentjens P, et al. Acute schistosomiasis with a Schistosoma mattheei × Schistosoma haematobium hybrid species in a cluster of 34 travelers infected in South Africa. *Clin Infect Dis*. 2021;72:1693-8.
8. Rahman MO, Sassa M, Parvin N, et al. Diagnostic test accuracy for detecting Schistosoma japonicum and S. mekongi in humans: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15:e0009244.
9. Ogongo P, Kariuki TM, Wilson RA. Diagnosis of schistosomiasis mansoni: an evaluation of existing methods and research towards single worm pair detection. *Parasitology*. 2018;6:1-12.
10. Wu Y, Liu J, Lin Y, et al. Diagnosis, monitoring, and control of schistosomiasis—an update. *J Biomed Nanotechnol*. 2018;14:430-55.
11. Lo NC, Bezerra FSM, Colley DG, et al. Review of 2022 WHO guidelines on the control and elimination of schistosomiasis. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:e327-35.
12. Manjang B, Ochola EA, Elliott SJ. The use of non-pharmaceutical interventions for the prevention and control of schistosomiasis in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Glob Public Health*. 2022;17:469-82.
13. Fukushige M, Chase-Topping M, Woolhouse MEJ, et al. Efficacy of praziquantel has been maintained over four decades (from 1977 to 2018): a systematic review and meta-analysis of factors influence its efficacy. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15:e0009189.
14. Hu F, Xie SY, Yuan M, et al. The dynamics of hepatic fibrosis related to schistosomiasis and its risk factors in a cohort of China. *Pathogens*. 2021;10:1532.
15. Chai J-Y, Jung B-K. General overview of the current status of human foodborne trematodiasis. *Parasitology*. 2022;149:1262-85.
16. Leerapun A, Puasripun S, Kijdamrongthum P, et al. Human fascioliasis presenting as liver abscess: clinical characteristics and management. *Hepatol Int*. 2021;15:804-11.
17. Mairiang E, Laha T, Kaewkes S, et al. Hepatobiliary morbidities detected by ultrasonography in Opisthorchis viverrini-infected patients before and after praziquantel treatment: a five-year follow up study. *Acta Trop*. 2021;217:105853.
18. Na BK, Pak JH, Hong SJ. Clonorchis sinensis and clonorchiasis. *Acta Trop*. 2020;203:105309.
19. Caravedo MA, Cabada MM. Human fascioliasis: current epidemiological status and strategies for diagnosis, treatment, and control. *Res Rep Trop Med*. 2020;11:149-58.
20. Yoshida A, Doanh PN, Maruyama H. Paragonimus and paragonimiasis in Asia: an update. *Acta Trop*. 2019;199:105074.
21. Terashima A, Canales M, Maco V, Marcos LA. Observational study on the effectiveness and safety of multiple regimens of triclabendazole in human fascioliasis after failure to standard-of-care regimens. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;25:264-7.
22. Morales ML, Tanabe MB, White Jr AC, et al. Triclabendazole treatment failure for Fasciola hepatica infection among preschool and school-age children, Cusco, *Peru. Emerg Infect Dis*. 2021;27:1850-7.
23. Shen Y, Sung M-H, King CH, et al. Modeling approaches to predicting persistent hotspots in SCORE studies for gaining control of Schistosomiasis mansoni in Kenya and Tanzania. *J Infect Dis*. 2020;221:796-803.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

327 INFECCIONES POR NEMATODOS

DAVID J. DIEMERT

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Las infecciones por nematodos son muy frecuentes y afectan a millones de personas en todo el mundo. Se trata de gusanos redondos complejos, no segmentados y con órganos especializados, como un recubrimiento externo protector o cutícula, un tubo digestivo completo y funcional, y sistemas muscular, nervioso y reproductor. La mayoría de las especies son de vida libre en suelos o en el agua, aunque algunas parasitan al ser humano.

Organismos patógenos

Los nematodos de importancia médica pueden clasificarse en nematodos que afectan principalmente al tubo digestivo, donde los gusanos adultos se establecen y causan enfermedad, y nematodos que afectan a otros tejidos y sistemas orgánicos. Pertenecen al primero el gusano redondo de la especie *Ascaris lumbricoides,* los anquilostomas (uncinarias) *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus,* el oxiuro o lombriz intestinal *Enterobius vermicularis,* el tricocéfalo *Trichuris trichiura* y el gusano filiforme de la especie *Strongyloides stercoralis.* Los nematodos intestinales zoonóticos, como *Trichostrongylus* y *Anisakis,* también pueden infectar incidentalmente y causar enfermedades en los humanos. Los nematodos que invaden y causan enfermedad principalmente fuera del tubo digestivo son los causantes de filariasis linfática (*Wuchereria bancrofti, Brugia malayi* y *Brugia timori*), *Onchocerca volvulus, Loa loa,* el gusano de Guinea *Dracunculus medinensis,* y los géneros *Trichinella* y *Angiostrongylus.*

Los nematodos que infectan a los humanos miden desde varios milímetros hasta más de 1 m de longitud, y a menudo sobreviven desde meses hasta años dentro de su huésped. Excepto en el caso de *S. stercoralis* y *Capillaria philippinensis,* los gusanos adultos no pueden completar su ciclo vital dentro de un hospedador humano. En lugar de ello, los gusanos adultos sexualmente maduros se aparean y ponen huevos o generan larvas que deben cumplir al menos una etapa de su desarrollo fuera del huésped, bien en el medioambiente, bien en un huésped intermediario.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por nematodos pocas veces resultan mortales; lo más habitual es que den lugar a morbilidad crónica, como anemia por deficiencia de hierro causada por anquilostomas o ceguera debida a oncocercosis. Para la mayoría de los nematodos, la gravedad de las manifestaciones clínicas de la infección es proporcional al número de gusanos que alberga un hospedador determinado; aunque las infecciones leves con solo unos pocos gusanos suelen ser asintomáticas, las cargas más pesadas de gusanos suelen causar síntomas y secuelas clínicas.

Las infecciones por nematodos son frecuentes en las regiones templadas y tropicales de África, Asia y América Latina. Se transmiten por ingestión oral de huevos embrionados o por penetración de larvas infecciosas a través de la piel, bien por contacto directo con suelos contaminados, bien por picadura de un vector artrópodo. Las infecciones por nematodos presentan su frecuencia más alta en áreas con malas condiciones higiénicas, en las que el ambiente está contaminado con heces humanas, y en climas que favorecen la supervivencia del insecto vector, cuando este interviene en el ciclo vital.

INFECCIONES POR NEMATODOS INTESTINALES

ASCARIOSIS

Organismo patógeno

A. lumbricoides, comúnmente conocido como ascáride, se adquiere por ingestión oral de huevos embrionados que han sido expulsados en las heces de los humanos, que son el único huésped. Los gusanos adultos (fig. 327-1) tienen una longitud comprendida entre 15 y 50 cm, y sobreviven en el huésped durante alrededor de 18 meses.

EPIDEMIOLOGÍA

A. lumbricoides es el nematodo que causa infecciones con mayor frecuencia en todo el mundo, y afecta a cerca de 730 millones de personas en el África subsahariana, en el sur y el sudeste de Asia y en Latinoamérica, principalmente en áreas rurales muy densamente pobladas que carecen de las adecuadas condiciones higiénicas o de tratamiento de aguas residuales o donde se utilizan como fertilizante las heces humanas sin tratar.[1] El clima es un determinante importante de la enfermedad, ya que se necesitan temperaturas cálidas y una humedad adecuada para la embrionación de los huevos en el suelo. En las zonas endémicas, la prevalencia y la intensidad de la infección aumentan significativamente durante los primeros 2 o 3 años de vida, se mantienen elevadas entre los 4 y los 15 años, y luego disminuyen durante la edad adulta.

BIOPATOLOGÍA

En el estómago, la cáscara exterior del huevo es disuelta por el ácido gástrico, liberando así las larvas en el intestino delgado, donde penetran en la pared intestinal y entran en la circulación portal. Las larvas migran a los vasos pulmonares, desde donde penetran en los alvéolos, ascienden por el árbol bronquial, y son deglutidas de nuevo y pasan al intestino, donde desarrollan formas adultas de 9 a 11 semanas después de la ingestión del huevo.[2] Cada día, una hembra adulta de gusano *Ascaris* libera más de 200.000 huevos, que son expulsados en las heces. Los huevos fecundados (fig. 327-2) se tornan infecciosos cuando se desarrolla en su interior el embrión en condiciones de suelo cálido, húmedo y sombreado. Los huevos son resistentes a las temperaturas extremas y a la desecación, y pueden sobrevivir hasta 15 años en el medio ambiente.

Las manifestaciones clínicas se asocian a importantes cargas de gusanos y se deben a la migración de las larvas a través de los pulmones y a la parasitación del tubo digestivo por parte de gusanos adultos. Durante la fase pulmonar del ciclo biológico, las larvas de *A. lumbricoides* pueden inducir una reacción intensa, que se debe tanto a una alteración física como a una respuesta de hipersensibilidad a los antígenos secretados. Este fenómeno es más frecuente en áreas en las que la transmisión es estacional, como en la península arábiga, donde suelen registrarse brotes de neumonitis después de la estación de lluvias por una reanudación de la transmisión.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones por *A. lumbricoides* de baja intensidad suelen ser asintomáticas, pero las cargas elevadas de gusanos provocan síntomas como la aparición repentina de sibilancias, disnea, tos paroxística no productiva y fiebre alta. Los síntomas pueden persistir de 2 a 3 semanas antes de resolverse espontáneamente. Los síntomas respiratorios pueden coincidir o presentarse precedidos de erupción urticarial, angioedema, dolor abdominal y vómito.



FIGURA 327-1. Masa de gusanos adultos de *Ascaris lumbricoides* recuperados de un niño tras la administración de mebendazol. (Reproducido con autorización de Dickson Despommier.)

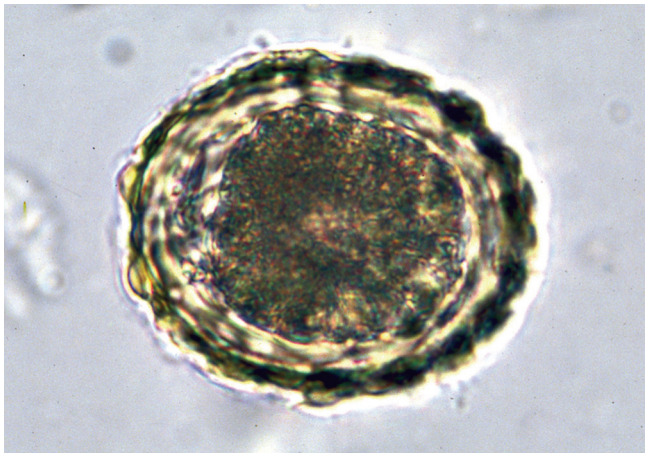

FIGURA 327-2. Huevo fecundado y no embrionado de *Ascaris lumbricoides.* (Reproducido con autorización de Dickson Despommier.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En las infecciones moderadas o intensas, una masa de gusanos puede causar una obstrucción en el intestino delgado o en migración de gusanos al árbol biliar, al conducto pancreático o al apéndice. La obstrucción intestinal, más frecuente en los niños pequeños por el menor tamaño de su luz, se caracteriza por dolor abdominal de tipo cólico y vómitos, que pueden evolucionar a signos de perforación intestinal y confundirse con una apendicitis aguda (cap. 128). Las ascariosis hepatobiliar y pancreática son más frecuentes en adultos. La infección intestinal crónica puede manifestarse como dolor y distensión abdominal, diarrea y náuseas. Efectos más graduales, especialmente en niños, son disminución de la absorción de grasa y proteínas, desarrollo de deficiencias de vitaminas A y C, e intolerancia a la lactosa, que, juntos, dan lugar a astenia, falta de crecimiento y trastornos del desarrollo cognitivo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la ascariasis suele realizarse mediante el examen microscópico de una muestra de heces en busca de los característicos huevos de cáscara gruesa. Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), aunque actualmente solo están disponibles en laboratorios especializados como herramienta de investigación, también son muy sensibles y específicas.[3] No obstante, durante la fase pulmonar de la infección, los huevos no son detectables en las heces, porque los gusanos adultos todavía no han madurado y comenzado a producir huevos. En cambio, es posible visualizar las larvas, así como eosinófilos o cristales de Charcot-Leyden (que se forman por descomposición de los eosinófilos), en el examen microscópico de una muestra de esputo. La enfermedad pulmonar suele caracterizarse también por eosinofilia periférica e infiltrados transitorios en las radiografías de tórax. El diagnóstico de obstrucción intestinal o biliar causado por *A. lumbricoides* suele realizarse mediante ecografía o colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).

TRATAMIENTO

La ascariasis intestinal suele curarse con una única dosis oral de albendazol (tabla 327-1).[A1] Las alternativas incluyen mebendazol, ivermectina,[A2] moxidectina, tribendimidina o pamoato de pirantel. No se recomienda ningún tratamiento específico para los síntomas de la ascariasis pulmonar, ya que la enfermedad es autolimitada. En casos graves de obstrucción biliar, incluida colangitis, una CPRE con o sin resección de la ampolla de Vater permite alcanzar un elevado índice de éxito y, en ocasiones, evita la necesidad de intervención quirúrgica.

PREVENCIÓN

La manera definitiva de prevenir la infección por *Ascaris* es la mejora de la higiene, complementada con una adecuada gestión de residuos humanos.[4] En comunidades endémicas donde ello no es factible, el control de la morbilidad consiste en la administración regular (generalmente anual) y masiva de un fármaco antihelmíntico, como albendazol o mebendazol, a los niños en edad preescolar y escolar.

TABLA 327-1 TRATAMIENTO ORAL DE LOS NEMATODOS INTESTINALES

NEMATODO	TRATAMIENTO
Ascaris lumbricoides	Albendazol, 400 mg 1 vez. Alternativas: mebendazol, 500 mg 1 vez o 100 mg 2 veces al día durante 3 días, ivermectina, 150-200 µg/kg 1 vez, moxidectina, 8 mg 1 vez, o pamoato de pirantel, 11 mg/kg 1 vez con una dosis máxima que no supere 1 g
Anquilostomiasis (*Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale*)	Albendazol, 400 mg/día durante 3 días. Alternativas: tribendimidina, 400 mg 1 vez, mebendazol, 500 mg diarios o 100 mg 2 veces al día durante 3 días, o pamoato de pirantel, 11 mg/kg durante 3 días sin que la dosis máxima diaria supere 1 g
Larva migratoria cutánea (*Ancylostoma caninum* y *Ancylostoma braziliensis*)	Ivermectina, 200 µg/kg al día durante 1-2 días. Alternativa: albendazol, 400 mg al día durante 3 días
Trichuris trichiura	Albendazol, 400 mg/día durante 3 días. Alternativa: mebendazol, 100 mg 2 veces al día durante 3 días. La adición de ivermectina, 200 µg/kg, o moxidectina, 8 mg diarios durante 3 días, mejora la eficacia
Enterobius vermicularis	Pamoato de pirantel, 11 mg/kg 1 vez, con una segunda dosis 2 semanas más tarde; dosis máxima de 1 g. Alternativas: mebendazol, 100 mg 1 vez, o albendazol, 400 mg 1 vez, repetido en 2 semanas
Strongyloides stercoralis	Infección no complicada: ivermectina, 200 µg/kg/día durante 2 días.* Alternativa: albendazol, 400 mg 2 veces al día durante 7 días
Trichostrongylus spp.	Pamoato de pirantel, 11 mg/kg 1 vez; dosis máxima de 1 g. Alternativas: albendazol, 400 mg/día durante 10 días, o mebendazol, 500 mg/día durante 10 días
Capillaria philippinensis	Albendazol, 400 mg 2 veces al día durante 10 días. Alternativa: mebendazol, 500 mg/día durante 20 días

*Es posible que sea necesario ampliar el tratamiento en pacientes inmunodeprimidos con enfermedad diseminada.

PRONÓSTICO

Sin tratamiento, la ascariasis puede provocar una infección crónica que persiste durante años y puede dar lugar a complicaciones clínicas, que van desde la obstrucción intestinal o biliar, raramente mortal, a secuelas más insidiosas, como la malnutrición. Aunque el tratamiento con albendazol es muy eficaz, los niños que viven en comunidades endémicas suelen reinfectarse al cabo de unos meses debido a la exposición continuada por el ambiente contaminado.

ANQUILOSTOMIASIS

Organismo patógeno

La infección por anquilostomas, también llamados uncinarias, en el ser humano se debe casi exclusivamente a dos especies: *N. americanus* y *A. duodenale.* No obstante, la infección accidental por los anquilostomas zoonóticos *Ancylostoma caninum, Ancylostoma braziliensis, Bunostomum phlebotomum* y *Uncinaria stenocephala* puede causar lesiones dermatológicas autolimitadas, que se conocen como larva migratoria cutánea (fig. 327-3). Además, se ha informado de que *Ancylostoma ceylanicum,* normalmente un anquilostoma que infecta a los gatos, causa enfermedades intestinales en humanos, especialmente en Asia, mientras que *A. caninum* ha sido implicado como causa de enteritis eosinofílica.

EPIDEMIOLOGÍA

Más de 400 millones de personas están infectadas por anquilostomas en todo el mundo. *N. americanus* está muy extendido, mientras que la infección por *A. duodenale* muestra una mayor restricción geográfica. La mayor prevalencia de la infección se produce en áreas rurales de países tropicales y menos desarrollados, donde las condiciones medioambientales y socioeconómicas desfavorables facilitan la transmisión. Al igual que *A. lumbricoides,* los huevos de anquilostoma necesitan un suelo con la humedad y la temperatura cálidas adecuadas para incubarse y convertirse en larvas. Determinantes de infección de importancia equivalente son la pobreza y la falta de acceso a adecuadas condiciones higiénicas y agua potable. La prevalencia de la infección aumenta con la edad en los niños que viven en zonas endémicas hasta que se estabiliza en torno a los 10 años. En comparación, la intensidad de la infección aumenta a un ritmo más lento durante la infancia, alcanzando una meseta alrededor de los 20 años y volviendo a aumentar en la tercera edad.

Aunque la larva migratoria cutánea se encuentra en todos los trópicos, en EE. UU. se diagnostica sobre todo en viajeros que acaban de regresar de unas vacaciones tropicales en la playa, especialmente en el Caribe, Sudamérica y Centroamérica, y el Sudeste Asiático. Ocasionalmente, se han notificado casos autóctonos (originarios del lugar donde se encuentran) en EE. UU., normalmente de estados costeros del sureste como Florida y Texas. La larva migratoria cutánea se produce cuando las larvas de los anquilos-



FIGURA 327-3. Lesión típica de larva migratoria cutánea. Trayecto eritematoso y serpiginoso provocado por migración intradérmica de una larva de anquilostoma del perro *(Ancylostoma caninum)* o del gato *(Ancylostoma braziliense).* (Reproducido con autorización de Gregory L. Zalar.)

tomas del perro o el gato (*A. caninum* o *A. braziliense,* respectivamente) son expulsadas en sus heces, contaminan la tierra húmeda o la arena y entran en contacto con la piel expuesta. Otros anquilostomas animales, como *U. stenocephala* y *B. phlebotomum,* son causa menos frecuente.

BIOPATOLOGÍA

La infección tiene lugar cuando la piel expuesta entra en contacto con larvas filariformes infecciosas presentes en hierba o suelo contaminado con heces. Las larvas penetran en la piel y entran en la circulación venosa. Tras alcanzar la vasculatura pulmonar, las larvas penetran en los alvéolos, ascienden por el árbol bronquial hasta la laringe y son deglutidas al tracto gastrointestinal. Las larvas se convierten en gusanos adultos sexualmente maduros entre 5 y 9 semanas después de la penetración en la piel. Los anquilostomas adultos residen en la luz del intestino delgado, donde se fijan a la mucosa mediante dientes cortantes *(A. duodenale)* o una placa cortante redondeada *(N. americanus).* Tras el apareamiento, los gusanos hembra producen huevos que son expulsados del cuerpo en las heces; las hembras de *A. duodenale* ponen aproximadamente 28.000 huevos al día, mientras que la producción de los gusanos *N. americanus* ronda los 10.000 al día. Los huevos de anquilostoma eclosionan en suelos cálidos, húmedos y arenosos, y liberan larvas que pueden infectar a otro huésped. Los humanos son los únicos hospedadores definitivos naturales de estos dos parásitos y no existen hospedadores intermedios o reservorios. Los gusanos *A. duodenale* sobreviven una media de 1 año en el intestino humano, mientras que *N. americanus* vive de 3 a 5 años.

La principal patología de la infección por anquilostoma es la pérdida de sangre gastrointestinal y la anemia ferropénica resultante. Los anquilostomas se fijan a la mucosa intestinal y secretan enzimas que les permiten invadir los tejidos submucosos, e ingerir sangre y tejido velloso. Las hemoglobinasas del interior del tubo digestivo del anquilostoma degradan la hemoglobina del huésped para usarla como fuente de nutrientes esenciales. La magnitud de la hemorragia está relacionada directamente con la carga total de gusanos. *A. duodenale* causa una mayor hemorragia que *N. americanus:* cada gusano de *N. americanus* origina una pérdida diaria de sangre de 0,03 a 0,1 ml, mientras que el valor correspondiente para *A. duodenale* está comprendido entre 0,15 y 0,26 ml.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características clínicas de la infección por anquilostoma están relacionadas con la migración larvaria inicial a través de la piel y otros tejidos, y las manifestaciones agudas y crónicas resultantes del parasitismo del tracto gastrointestinal por los gusanos adultos. La exposición repetida de la piel a larvas de anquilostomas puede dar lugar a una reacción de hipersensibilidad consistente en una erupción eritematosa, papular y pruriginosa que aparece sobre todo en las manos y los pies. Por el contrario, cuando las larvas de anquilostoma zoonótico penetran en la piel para producir la larva migratoria cutánea, más comúnmente en los pies, las piernas y las nalgas, son incapaces de completar su ciclo vital en el huésped humano y finalmente mueren tras causar una erupción típica consistente en huellas serpiginosas eritematosas intensamente pruriginosas (v. fig. 327-3). Los trayectos aparecen después de un período de incubación de unos pocos días, pueden ser simples o múltiples y avanzar desde unos milímetros hasta varios centímetros al día. Pueden desarrollarse lesiones vesiculobullosas o papulares a lo largo de las vías, así como una infección bacteriana secundaria a causa del rascado. Las lesiones no tratadas suelen curar de manera espontánea en unas semanas o en meses tras la muerte de las larvas en la piel.

La migración de larvas de anquilostoma a través de los pulmones puede inducir síntomas pulmonares leves y transitorios, consistentes en tos seca, dolor de garganta, sibilancias y fiebre baja. Menos a menudo, después de la ingestión de larvas de *A. duodenale* puede manifestarse una enfermedad aguda sintomática, conocida como síndrome de Wakana, caracterizado por irritación faríngea, tos, disnea, ronquera, náuseas y vómitos.

Los síntomas y signos gastrointestinales causados por la infección por anquilostomas son poco frecuentes. En cambio, aparecen manifestaciones cuando la pérdida intestinal de sangre supera las reservas nutricionales del huésped y produce anemia por deficiencia de hierro. Las anquilostomiasis de intensidad moderada o elevada (≥ 2.000 huevos por gramo de heces) dan lugar a enfermedad clínica, que se asemeja a la anemia por deficiencia de hierro secundaria a otras causas (cap. 145). Por otro lado, las pérdidas de proteínas asociadas a una infección intensa por anquilostomas pueden dar lugar a hipoproteinemia y anasarca. Las manifestaciones clínicas de la anemia ferropénica incluyen debilidad, palpitaciones, desmayos, mareos, disnea, lasitud y dolor de cabeza. Con poca frecuencia, los pacientes pueden presentar estreñimiento o diarrea con sangre oculta en las heces o incluso melena franca, sobre todo en los niños; también puede haber urgencia por comer tierra (pica). La infección abrumadora por anquilostoma puede causar apatía, coma e incluso muerte, especialmente en bebés. Dado que los niños y las mujeres en edad reproductiva tienen menores reservas de hierro, corren un mayor riesgo de padecer la enfermedad sintomática.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de anquilostomiasis se realiza mediante identificación en el microscopio de los característicos huevos en las heces. No es posible distinguir los huevos de *N. americanus* y *A. duodenale,* ya que ambos tipos son incoloros y tienen una cubierta hialina, simple y delgada, con los extremos achatados; su tamaño oscila entre 55 y 75 µm por 36-40 µm. Pueden utilizarse técnicas de concentración de huevos, como el método de sedimentación con formol-acetato de etilo, para detectar infecciones incluso leves, aunque un examen directo de preparación en fresco permite detectar infecciones entre moderadas y graves. Al igual que en el caso de *A. lumbricoides,* la prueba de PCR que, según se ha informado, es altamente sensible y específica, es realizada por unos pocos laboratorios especializados, pero no está disponible comercialmente ni aprobada como prueba de diagnóstico. Por otro lado, en las infecciones crónicas y durante la migración larvaria a través de los pulmones, la eosinofilia es un hallazgo frecuente.

TRATAMIENTO

Para la infección intestinal por anquilostomas, el tratamiento recomendado consiste en tres dosis orales diarias de 400 mg de albendazol (v. tabla 327-1). La tribendimidina, que no está aprobada por la FDA y no está disponible ni aprobada en la mayoría de los países, tiene un perfil de eficacia similar al del albendazol como dosis oral única de 400 mg, sola o en combinación con otros antihelmínticos, como la ivermectina en dosis única o el pamoato de oxantel.[A3] Alternativas menos eficaces son el mebendazol, el pamoato de pirantel y el albendazol en una sola dosis. Se recomienda la administración de suplementos de hierro en pacientes con anemia significativa o sintomática.

En el caso de la larva migratoria cutánea, aunque la enfermedad es autolimitada y se resuelve espontáneamente en semanas o unos meses, el tratamiento con una o dos dosis diarias de ivermectina (200 µg/kg) conduce a una resolución más rápida de los síntomas y las manifestaciones cutáneas. El albendazol es un tratamiento alternativo de la larva migratoria cutánea.

PREVENCIÓN

El método ideal de prevención de la anquilostomiasis es la mejora de las condiciones higiénicas, de saneamiento y de gestión de residuos humanos. En las comunidades endémicas donde no se han logrado estas medidas de salud pública, el control de la enfermedad consiste en la administración masiva regular (al menos anual) de dosis únicas de un medicamento antihelmíntico como el albendazol o el mebendazol. En el caso de la larva migratoria cutánea, se debe aconsejar a los turistas que lleven zapatos o sandalias cuando caminen por las playas y que eviten las zonas frecuentadas por perros y gatos callejeros.

PRONÓSTICO

La anemia ferropénica grave causada por la anquilostomiasis durante el embarazo puede tener consecuencias adversas para la madre, el feto (aborto espontáneo, retraso del crecimiento intrauterino) y el neonato (anemia, retraso del crecimiento). En los niños, la anemia y la malnutrición proteica (cap. 197) asociadas a la infección crónica provocan déficits a largo plazo en el desarrollo físico y cognitivo.

TRICUROSIS

Organismo patógeno

Los nematodos *T. trichiura,* o gusanos látigo, que llegan a medir hasta 50 mm, pasan todo su ciclo vital en el tracto gastrointestinal del huésped.

EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que la prevalencia mundial de la tricurosis es de 465 millones, la mayoría de las veces en zonas rurales pobres de los trópicos y subtrópicos, donde la eliminación y el tratamiento de los desechos humanos son inadecuados. Los niños resultan infectados con mayor frecuencia que los adultos, y es más probable que presenten cargas más altas de gusanos. El ser humano es el único huésped.

BIOPATOLOGÍA

T. trichiura no tiene una fase migratoria tisular como *A. lumbricoides* y el anquilostoma. Tras la ingestión oral de huevos embrionados, estos eclosionan y liberan larvas en el intestino grueso proximal, donde sufren una serie de mudas antes de ser transportadas pasivamente al colon transverso y descendente. El estrecho extremo anterior del gusano adulto se incrusta en el epitelio columnar, mientras que la porción posterior sobresale en la luz. Tras el apareamiento, los gusanos hembra expulsan los huevos no embrionados a las heces, que pasan al medio ambiente, donde deben embrionar en el suelo cálido y húmedo para completar el ciclo vital. Los gusanos adultos pueden sobrevivir en el huésped entre 1,5 y 2 años aproximadamente. El período entre la ingestión y la detección de los huevos es de alrededor de 90 días.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de las infecciones por *T. trichiura* son asintomáticas. La enfermedad sintomática se da principalmente en niños, porque la mayoría de las infecciones graves (> 10.000 huevos por gramo de heces) se producen en este grupo de edad. Las infecciones graves pueden manifestarse como una disentería aguda o como una colitis crónica parecida a la enfermedad inflamatoria intestinal, con dolor abdominal recurrente y diarrea.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

DIAGNÓSTICO

La infección se diagnostica por identificación microscópica de los característicos huevos en forma de barril, con tapones bipolares, en extensiones directas o concentradas de muestras fecales. Algunos laboratorios especializados han informado de que la prueba de PCR es muy sensible y específica, pero no está disponible comercialmente ni aprobada como prueba diagnóstica.

TRATAMIENTO

T. trichiura responde con menos eficacia que *A. lumbricoides* o la anquilostomiasis al tratamiento con una dosis única de albendazol o mebendazol, por lo que se recomienda un ciclo de 3 días de cualquiera de los dos fármacos benzimidazólicos (v. tabla 327-1). La adición de ivermectina (200 µg/kg) a cualquiera de los dos fármacos puede aumentar significativamente la tasa de respuesta.[A4] Algunos datos también indican que la combinación de moxidectina (8 mg) más albendazol puede ser más eficaz que el albendazol solo.[A5]

PREVENCIÓN

Al igual que en el caso de *A. lumbricoides* y la anquilostomiasis, el control de la tricurosis en las zonas endémicas consiste en la administración masiva y regular de fármacos antihelmínticos, principalmente a los niños en edad preescolar y escolar. Aunque las dosis únicas de albendazol o mebendazol que se utilizan en la mayoría de los programas de administración masiva de fármacos en todo el mundo son poco eficaces para este nematodo intestinal, la Organización Mundial de la Salud sigue recomendando su uso.

PRONÓSTICO

La inflamación crónica de la mucosa, y el edema de colon y recto pueden conducir a tenesmo prolongado, que puede dar lugar a prolapso rectal. La colitis crónica por *Trichuris* puede también conducir a desnutrición, retraso de crecimiento y anemia.

ENTEROBIOSIS

Organismo patógeno

E. vermicularis, o lombriz intestinal, se transmite por vía fecal-oral. Los gusanos adultos miden de 2 a 5 mm.

EPIDEMIOLOGÍA

E. vermicularis está presente en todo el mundo y da lugar a la infección por nematodos de mayor prevalencia en climas templados. La transmisión es frecuente en las escuelas primarias y las guarderías.

BIOPATOLOGÍA

Tras la ingestión, los huevos embrionados eclosionan en el intestino delgado, donde las larvas se convierten en gusanos adultos que migran al intestino grueso, donde se aparean. Las hembras grávidas del gusano emergen del ano por la noche y depositan un elevado número de huevos (11.000 por gusano) en la piel perianal y perineal, donde en apenas 6 h desarrollan el embrión. Si permanecen en la piel, se liberan larvas infecciosas que pueden volver a migrar a través del ano hasta el recto (retroinfección). Alternativamente, la autoinfección se produce cuando los huevos se transfieren a la boca a través del rascado de la piel en la que se han depositado los huevos. Las larvas también pueden migrar al tracto genital femenino y establecer una infección ectópica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque las infecciones por oxiuros pueden ser asintomáticas, el prurito perianal es el síntoma más frecuente y se debe a una respuesta alérgica a las proteínas de los gusanos. El prurito puede ser intenso y provocar una privación crónica del sueño en los niños. Muy pocas veces, el adulto de *E. vermicularis* precipita una apendicitis. Cuando las larvas que han salido de los huevos migran al aparato genital femenino, pueden desarrollarse vulvovaginitis, salpingitis o peritonitis.

DIAGNÓSTICO

La infección por oxiuros se diagnostica identificando los huevos característicos mediante el examen microscópico de un trozo de cinta de celofán aplicado a la región perianal inmediatamente después de despertarse por la mañana. Los huevos de *E. vermicularis* son ovalados y ligeramente aplanados por un lado. Los huevos no suelen encontrarse en las muestras fecales. Puede ser necesario repetir el examen.

TRATAMIENTO

La infección por lombrices intestinales se trata con una sola dosis de pamoato de pirantel, mebendazol o albendazol, que debe repetirse 2 semanas después, porque los fármacos no destruyen los huevos ni las larvas en desarrollo (v. tabla 327-1). Dada la elevada tasa de transmisión, todos los miembros del hogar e individuos en contacto estrecho con el paciente (p. ej., otros niños que acuden a la misma guardería) deben recibir también tratamiento. La ropa de cama y la ropa interior deben lavarse bien en agua caliente y secarse luego en caliente en secadora para matar los huevos residuales.

PRONÓSTICO

La enterobiasis no suele provocar manifestaciones graves, sobre todo en los niños, y responde rápidamente a un tratamiento adecuado.

ESTRONGILOIDOSIS

Organismo patógeno

S. stercoralis, conocido comúnmente como gusano del hilo, es endémico en climas cálidos de todo el mundo, incluidas partes de EE. UU. Los machos adultos miden alrededor de 0,75 mm de longitud, y las hembras adultas, alrededor de 1,0 mm.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *S. stercoralis* es endémica en regiones tropicales y subtropicales del África subsahariana, de Asia, de América Latina, y de áreas del este y del sur de Europa, con una prevalencia mundial de hasta 100 millones. En EE. UU., las hospitalizaciones relacionadas con el estrongiloide son raras,[5] y la infección se diagnostica con mayor frecuencia en migrantes; sin embargo, la estrongiloidiasis sigue siendo endémica en algunas zonas de los Apalaches rurales. *S. stercoralis* también puede transmitirse por vía sexual a través del contacto oral-anal, con mayor frecuencia entre los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, o a través del trasplante de órganos sólidos.

BIOPATOLOGÍA

La infección se produce cuando la piel expuesta entra en contacto con larvas filariformes de vida libre en suelos contaminados con heces humanas. Al igual que los anquilostomas, las larvas penetran en la piel, entran en los vasos y migran a los capilares pulmonares, desde donde penetran en los alvéolos, ascienden por el árbol bronquial hasta la faringe, son deglutidos y llegan al tubo digestivo. El posterior desarrollo hasta las formas adultas se produce en el intestino delgado superior, donde los parásitos viven encajados en la mucosa. A diferencia de la mayoría de los nematodos, *S. stercoralis* se reproduce por partenogenia, sin que exista aparentemente un gusano parasitario macho en el huésped humano. Entre 25 y 30 días después de la infección, los gusanos hembra empiezan a poner huevos, que eclosionan rápidamente en la luz intestinal y liberan larvas rabditiformes no infecciosas que migran al colon y se excretan en las heces. Alternativamente, las larvas pueden penetrar en la mucosa colónica o en la piel perianal tras migrar fuera del ano y entrar directamente en la circulación, un mecanismo conocido como autoinfección, que puede conducir al mantenimiento del parasitismo en el huésped durante décadas.

En el suelo, las larvas filariformes infecciosas pueden producirse directamente por transformación a partir de larvas rabditiformes o indirectamente a partir de huevos liberados por gusanos adultos de vida libre que se han desarrollado a partir de larvas rabditiformes en suelos cálidos, húmedos y arenosos.

En individuos inmunitariamente competentes, la infección no suele dar lugar a enfermedad sintomática. Sin embargo, pueden producirse complicaciones graves en individuos con inmunodeficiencia mediada por células, como los pacientes que toman corticoesteroides de forma crónica, los receptores de trasplantes de órganos sólidos, los pacientes con neoplasias hematológicas o los pacientes infectados por el virus linfótropo de células T humano de tipo 1. En estos pacientes, el ciclo de autoinfección de *S. stercoralis* puede amplificarse y dar lugar a un síndrome de hiperinfección con un gran aumento de la carga total de gusanos en la persona infectada. La hiperinfección puede dar lugar a una diseminación mortal de larvas y gusanos adultos a sitios atípicos, como el cerebro, el páncreas y los riñones. Por razones que desconocemos, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) no se ha asociado a síndrome de hiperinfección ni a estrongiloidosis diseminada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones por *S. stercoralis,* especialmente en huéspedes inmunocompetentes, son asintomáticas o se asocian únicamente a síntomas gastrointestinales leves, como dolor abdominal, distensión abdominal y diarrea acuosa. La hemorragia gastrointestinal, que se manifiesta como hematoquecia o melena, se produce en menos del 20% de los infectados. Son causas infrecuentes de morbilidad la obstrucción del intestino delgado, el íleo paralítico y el síndrome de malabsorción (especialmente en niños).

Durante la fase migratoria de las larvas a través de los pulmones, los síntomas son poco frecuentes en los pacientes inmunocompetentes, si bien puede existir eosinofilia periférica. No obstante, en personas inmunodeprimidas con síndrome de hiperinfección, los signos y síntomas pulmonares pueden ser graves y similares a los del síndrome de dificultad respiratoria del adulto (cap. 90) de inicio agudo, con disnea, tos productiva y hemoptisis, acompañadas de fiebre, taquipnea e hipoxemia. Esta última entidad se produce a menudo acompañada de sepsis bacteriana, debido a translocación de microorganismos entéricos transportados por las larvas migratorias.

La migración de larvas filariformes desde el ano puede dar lugar a una manifestación dermatológica conocida como larva *currens,* que se caracteriza por la aparición de trayectos migratorios maculopapulares, eritematosos y serpiginosos, fundamentalmente en la piel de los glúteos, la ingle y el abdomen inferior.

En personas con una deficiente inmunidad celular puede producirse una autoinfección, que conduce a cargas de gusanos excepcionalmente altas (es decir, hiperinfección) y a estrongiloidosis diseminada. Dado que la infección asintomática por *S. stercoralis* puede persistir durante décadas tras la infección inicial, un cambio en el estado inmunitario asociado a condiciones como la administración de fármacos inmunodepresores tras un trasplante de órgano sólido puede dar lugar a un síndrome de hiperinfección, aunque la infección fuera asintomática previamente. Los incrementos masivos del número de larvas de *Strongyloides* debidos a hiperinfección pueden presentarse en forma de enteritis aguda con diarrea grave y enfermedad ulcerosa del intestino delgado y grueso. Durante la infección diseminada, las larvas y, en ocasiones, los gusanos adultos penetran en la mucosa intestinal, migran a localizaciones atípicas, incluido el sistema nervioso central, y dan lugar a abscesos metastásicos y meningitis gramnegativa debida a bacterias entéricas que son transportadas por los parásitos migratorios. Complicaciones menos frecuentes de la enfermedad diseminada son glomerulonefritis y síndrome nefrótico con cambios mínimos, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y hemorragia alveolar.[6] El síndrome del vientre hinchado, un tipo menos frecuente de estrongiloidosis que se observa en lactantes que viven en África central y Papúa Nueva Guinea, ha sido atribuido a infección por *Strongyloides fuelleborni,* que habitualmente es una zoonosis de primates no humanos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de infección por *S. stercoralis* se realiza por identificación en el microscopio de larvas en las heces u otros líquidos (como esputo) o los tejidos.[7] La estrongiloidiasis intestinal puede diagnosticarse mediante la observación de larvas en frotis directos de heces recién evacuadas. La sensibilidad de la microscopia en el examen de una sola muestra fecal es tan baja como del 30%, pero puede aumentarse examinando varias muestras fecales, utilizando técnicas de concentración y sembrando las heces en una placa de agar, e inspeccionando en busca de huellas de colonias creadas por bacterias arrastradas por larvas migratorias. Diversos laboratorios de investigación han desarrollado varias técnicas de amplificación molecular, pero ninguna ha sido aprobada para su uso clínico.

El síndrome de hiperinfección y la estrongiloidosis diseminada pueden diagnosticarse mediante detección de larvas filariformes en líquido duodenal obtenido por endoscopia, en esputo o en muestras de lavado broncoalveolar. También se han recuperado larvas a partir de líquido cefalorraquídeo, orina, lavado peritoneal, piel y tejido encefálico de personas inmunodeprimidas.

En la estrongiloidosis intestinal no complicada es frecuente una eosinofilia fluctuante, sobre todo en la fase de migración pulmonar de la infección inicial. No obstante, puede no existir eosinofilia en pacientes con hiperinfección y diseminación. De hecho, los pacientes con hiperinfección y eosinofilia tienen mejor pronóstico que los que no presentan eosinofilia.

El diagnóstico serológico mediante análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA), que detecta los anticuerpos frente a larvas filariformes, es muy sensible, incluso en huéspedes inmunodeficientes con estrongiloidosis diseminada. No obstante, pueden producirse algunos resultados falsos positivos en casos de coinfección con otros nematodos, especialmente con filaria. La especificidad mejora cuando se utilizan los más recientes sistemas de inmunoprecipitación con luciferasa (LIPS), que incorpora antígenos recombinantes específicos de *Strongyloides.* Los ensayos de LIPS tienen la ventaja adicional de revertir rápidamente y hacerse seronegativos tras un tratamiento exitoso.

TRATAMIENTO

La estrongiloidiasis intestinal no complicada puede tratarse eficazmente con ivermectina (200 µg/kg de peso corporal al día durante 2 días), con tasas de curación superiores al 90%.[A6] El albendazol es un tratamiento alternativo (v. tabla 327-1)[A7] y la moxidectina (8 mg) también ha mostrado resultados prometedores.[8] La disminución del título de anticuerpos y del recuento de eosinófilos indica una respuesta al tratamiento en ausencia de reexposición. Al cabo de 6 meses, los títulos de ELISA deben disminuir considerablemente, mientras que las pruebas de LIPS deben invertirse a valores negativos.

En pacientes inmunocomprometidos con hiperinfección o enfermedad diseminada, la ivermectina debe administrarse diariamente. Algunos expertos recomiendan continuar el tratamiento hasta 2 semanas después de que los exámenes de heces hayan dado resultado negativo (es decir, para un ciclo de autoinfección). Para los pacientes gravemente enfermos que no toleran la terapia oral se han utilizado enemas de ivermectina. La terapia combinada con ivermectina y albendazol también puede utilizarse para tratar la estrongiloidiasis diseminada, pero se desconoce si esta combinación mejora el pronóstico con respecto a la monoterapia.

PREVENCIÓN

En áreas endémicas es posible disminuir el riesgo de infección reduciendo al mínimo el contacto cutáneo con suelos contaminados, aunque la erradicación de esta infección se producirá solo con la mejora de las condiciones de saneamiento y de tratamiento de residuos humanos. Para prevenir la hiperinfección en individuos que tienen una infección crónica no reconocida, el diagnóstico debe intentarse antes del inicio de la inmunodepresión si es posible, como antes del trasplante de órganos o de la quimioterapia contra el cáncer. Cualquiera que haya residido en un área endémica o viajado a ella debe someterse a cribado para la detección de infección asintomática, preferiblemente mediante pruebas serológicas o, si esto no fuera posible, mediante examen con el microscopio de al menos tres muestras fecales para la detección de presencia de larvas. Los pacientes con resultado positivo en las pruebas de cribado deben recibir tratamiento empírico con ivermectina. Los sujetos con resultados negativos en las pruebas de cribado, pero con eosinofilia sin explicación y antecedentes de exposición, han de ser considerados también para un posible tratamiento empírico. En pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas se recomienda la documentación de la curación con al menos tres exámenes fecales negativos consecutivos o un ensayo de LIPS negativo antes de proceder al trasplante.

PRONÓSTICO

La estrongiloidiasis no complicada rara vez es mortal y responde rápidamente a un tratamiento eficaz sin dejar secuelas permanentes. Aunque la hiperinfección y la enfermedad diseminada solo se producen en una minoría de casos, las tasas de mortalidad pueden superar el 85%, sobre todo debido a la sepsis bacteriana que la acompaña. Sin embargo, el diagnóstico precoz y el inicio rápido del tratamiento de esta forma grave de la infección se asocian a una mejora de los resultados.

NEMATODIASIS INTESTINALES INFRECUENTES

Los seres humanos pueden actuar como huéspedes accidentales para ciertos nematodos que habitualmente parasitan los intestinos de otros mamíferos.

TRICHOSTRONGYLUS

Se han descrito infecciones humanas por diversas especies del género *Trichostrongylus* en Irán, Extremo Oriente y Australia. Las personas se infectan al ingerir las larvas presentes en verduras de hoja contaminadas con suelos que contienen heces de animales herbívoros. Los gusanos *Trichostrongylus* son similares a los anquilostomas por su morfología, por el aspecto de los huevos en el examen de heces y por la patología que desencadenan. Las infecciones intensas pueden cursar acompañadas de diarrea y anemia. Los fármacos recomendados para el tratamiento son el pamoato de pirantel, el albendazol y el mebendazol (v. tabla 327-1).

ANISAQUIASIS

La anisaquiasis es el resultado de la ingestión de larvas de nematodos que habitualmente infectan a mamíferos marinos, como delfines, ballenas y focas. Las larvas de los géneros *Anisakis, Phocanema* y *Pseudoterranova* infectan la carne de varias especies de peces de agua salada como huéspedes intermediarios. El consumo de pescado crudo o poco cocinado, por ejemplo, en forma de *sushi* o *sashimi,* da lugar a la liberación de las larvas infecciosas en el estómago y a la posterior invasión de la pared gástrica o duodenal, lo cual causa dolor abdominal de localización alta, que puede ser intenso. Los gusanos Anisakidae no pueden continuar su desarrollo en el ser humano y mueren a los pocos días; puede producirse una reacción granulomatosa eosinofílica que se asemeja a un tumor gástrico. El diagnóstico y el tratamiento se realizan por eliminación endoscópica del parásito. La infección se previene cocinando o congelando el pescado de origen marino antes de su consumo. Cabe destacar que los procedimientos de salazón, ahumado y marinado del pescado no destruyen las larvas de *Anisakis.*

CAPILLARIA PHILIPPINENSIS

C. philippinensis puede causar una grave infección intestinal, que se ha descrito fundamentalmente en Filipinas y Tailandia, aunque también se han comunicado casos en Japón, Taiwán, Corea y Egipto. Los gusanos adultos se asemejan a los de *Trichinella spiralis,* si bien, desde el punto de vista biológico, se parecen a *S. stercoralis,* ya que tienen un ciclo autoinfeccioso de reproducción en el que las larvas se desarrollan y dan lugar a formas adultas sin salir del huésped. Aun cuando no se ha esclarecido por completo su ciclo vital, este nematodo parasita probablemente a aves acuáticas que se alimentan de peces y crustáceos, que actúan como huéspedes intermediarios. El ser humano se infecta al comer gambas o pescado infectado, crudo o poco cocinado. Los gusanos adultos migran a las criptas mucosas del intestino delgado, donde depositan las larvas, lo que a veces provoca una infección abrumadora. La enfermedad clínica consiste en diarrea intensa asociada a anorexia, vómitos y pérdida de peso. El diagnóstico se realiza por visualización de huevos o larvas en las heces. El tratamiento de elección es el albendazol o el mebendazol (v. tabla 327-1). Se han referido tasas de mortalidad del 10%, y la muerte es el resultado de una grave enteropatía con malabsorción y pérdida de proteínas.

INFECCIONES POR NEMATODOS TISULARES

Los nematodos tisulares pueden dividirse en organismos para los que el ser humano es el huésped principal (las filarias) y organismos zoonóticos que suelen infectar a los animales, pero pueden infectar incidentalmente al ser humano. Varios nematodos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

causantes de zoonosis, como *Toxocara, Trichinella* y *Angiostrongylus,* infectan al ser humano después de la ingestión accidental de huevos o larvas, pero no pueden completar su ciclo vital en este huésped. Las manifestaciones clínicas se deben, principalmente, a la migración atípica de larvas a través de diversos tejidos.

TOXOCARIASIS

DEFINICIÓN

La ingestión accidental de huevos embrionados del ascárido del perro *Toxocara canis* o, con menor frecuencia, del gato *Toxocara cati* puede causar los síndromes clínicos de larva migratoria visceral y larva migratoria ocular. Los síntomas, causados por la migración de las larvas a través de los órganos del cuerpo, pueden provocar enfermedades graves e incluso la muerte.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por *Toxocara* en animales están presentes en todo el mundo. En los humanos, los niños se infectan con mayor frecuencia, probablemente debido a la ingestión de tierra contaminada con heces de perro o gato cuando juegan al aire libre. La larva migratoria visceral se da con mayor frecuencia en niños menores de 5 años, mientras que la larva migratoria ocular suele manifestarse en niños mayores, entre los 5 y los 10 años.

BIOPATOLOGÍA

El ciclo vital de *Toxocara* en el huésped animal se asemeja al de *A. lumbricoides* en el ser humano; las larvas atraviesan la pared intestinal tras ser liberadas de los huevos ingeridos, migran por vía vascular hasta los pulmones, entran en el espacio alveolar y ascienden por el árbol bronquial, para ser luego de nuevo deglutidas y pasar al tubo digestivo, donde se desarrollan y dan lugar a gusanos adultos productores de huevos. No obstante, cuando los huevos embrionados de *Toxocara* son ingeridos por el ser humano, las larvas liberadas migran a todo el cuerpo (con mayor frecuencia a los pulmones, el hígado, el sistema nervioso central [SNC] y a veces los ojos), pero no pueden desarrollarse hasta gusanos adultos. Cuando las larvas acaban muriendo, inducen importantes reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato y retardado que dan lugar a la formación de granulomas eosinofílicos. La larva migratoria visceral y la larva migratoria ocular parecen excluirse mutuamente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de las infecciones por *Toxocara* en el ser humano son asintomáticas. La larva migratoria visceral se caracteriza por fiebre baja, síntomas pulmonares (como tos y sibilancias) y, con menor frecuencia, hepatoesplenomegalia, que a veces provoca dolor en el cuadrante superior derecho. Los síntomas aparecen gradualmente y se resuelven lentamente a lo largo de 4 a 8 semanas. Son menos frecuentes la miocarditis, la nefritis y las enfermedades del SNC. La afectación del SNC puede dar lugar a convulsiones, encefalopatía, síntomas neuropsiquiátricos o meningoencefalitis eosinofílica.[9]

La larva migratoria ocular se presenta de manera característica como trastorno visual unilateral, acompañada a veces de estrabismo. La larva migratoria ocular que afecta a la retina resulta difícil de distinguir, en algunos casos, de otras causas de lesiones intrarretinianas focales, como retinoblastoma o tuberculosis.

DIAGNÓSTICO

La toxocariasis puede presumirse basándose en una presentación clínica compatible y en los antecedentes de exposición a perros o gatos. A menudo existen eosinofilia e hipergammaglobulinemia. Las pruebas serológicas que utilizan un ELISA en combinación con una inmunotransferencia para detectar anticuerpos contra los antígenos del estadio larvario de *Toxocara* pueden ser informativas, pero no distinguen entre la infección activa y la exposición pasada. Los ELISA que incorporan antígenos larvarios recombinantes han mejorado la sensibilidad y la especificidad, pero aún no están ampliamente disponibles.[10] Actualmente no se dispone de pruebas de PCR, y tampoco se recomienda la biopsia de tejido para documentar la presencia de larvas debido a su baja sensibilidad.

La tomografía computarizada y la angiografía con fluoresceína pueden ser de utilidad en el diagnóstico de larva migratoria ocular, especialmente para diferenciarla de un retinoblastoma u otras causas de lesiones que ocupan espacio intraocular. Niveles altos de anticuerpos frente a *Toxocara* en el humor acuoso y en el humor vítreo en comparación con el suero también son indicativos de este diagnóstico.

TRATAMIENTO

Se recomienda el albendazol (400 mg administrados dos veces al día durante 5 días) para la toxocariasis aguda (tabla 327-2). En pacientes con afectación pulmonar, cardíaca o neurológica grave, los corticoesteroides (p. ej., prednisona 60 mg diarios durante 5 días) pueden reducir la gravedad y la duración de los síntomas. La larva migratoria ocular se trata mediante vitrectomía, corticoesteroides (p. ej., prednisona 30-60 mg diarios durante 2 semanas), albendazol o una combinación de estos con la supervisión de un experto.

TABLA 327-2 TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR NEMATODOS TISULARES

INFECCIÓN POR NEMATODOS	TRATAMIENTO
Toxocariasis	Albendazol, 400 mg 2 veces al día durante 5 días
Triquinosis	Albendazol, 400 mg 2 veces al día durante 8-14 días*
Angiostrongilosis	El tratamiento con albendazol, 15 mg/kg/día, o mebendazol, 10 mg/kg/día durante 14 días, es controvertido, pero puede aliviar los síntomas
Gnatostomiasis	Albendazol, 400 mg 2 veces al día durante 3 semanas Alternativa: ivermectina, 200 µg/kg/día durante 2 días +/– extirpación quirúrgica
Filariasis linfática	Dietilcarbamacina, 6 mg/kg/día divididos en tres dosis durante 1 o 12† días, más doxiciclina, 200 mg/día durante 6 semanas
Oncocercosis	Doxiciclina, 200 mg/día durante 6 semanas, precedida y seguida de una dosis única de ivermectina, 150 µg/kg, o moxidectina, 8 mg (edad > 12 años), que se repite cada 3-6 meses hasta la resolución de los síntomas y después anualmente durante al menos 3 años
Loiasis	Dietilcarbamacina, 8-10 mg/kg/día dividida en tres dosis durante 21 días†,‡
Mansonella perstans	Doxiciclina, 200 mg/día durante 6 semanas
Mansonella ozzardi	Ivermectina, 200 µg/kg 1 vez
Mansonella streptocerca	Dietilcarbamacina, 6 mg/kg/día divididos en tres dosis durante 12 días Alternativa: ivermectina, 150 µg/kg 1 vez
Dracunculosis	Extracción del gusano adulto

*El tratamiento es eficaz solo si se instaura durante la fase intestinal de la infección.
†Comience con una dosis de 50 mg el primer día, 50 mg 3 veces al día el segundo, 100 mg 3 veces al día el tercero y, a continuación, 8-10 mg/kg/día el cuarto día y los siguientes.
‡A menudo es necesario repetir el tratamiento a los 6 meses si persisten los síntomas y la eosinofilia.

PREVENCIÓN

La larva migratoria visceral y ocular puede prevenirse mediante el tratamiento antihelmíntico periódico de perros y gatos, la eliminación adecuada de las heces de las mascotas, la cobertura de los areneros, el lavado de manos después de jugar con perros o gatos y evitando que los niños jueguen en zonas donde los animales hayan defecado.

PRONÓSTICO

Los síntomas de la larva migratoria visceral se resuelven gradualmente a lo largo de 4 a 8 semanas, incluso en ausencia de tratamiento. En la larva migratoria ocular, el grado de pérdida de visión depende de la estructura ocular implicada, y puede producirse ceguera permanente.

BAILISASCARIASIS

La bailisascariasis es una zoonosis poco frecuente causada por infección por *Baylisascaris procyonis,* un áscaris parásito de mapaches y otros pequeños carnívoros. En Norteamérica, la infección se asocia al contacto con mapaches o ambientes contaminados con sus heces, y afecta sobre todo a lactantes y niños pequeños que ingieren huevos embrionados al jugar con la tierra. Desde el punto de vista clínico, la enfermedad se manifiesta como larva migratoria cerebral debido a la invasión larvaria del SNC después de la liberación en el tubo digestivo a partir de huevos ingeridos. Los síntomas característicos son fiebre, alteración del estado mental, déficits neurológicos focales y convulsiones. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) revela una meningitis eosinofílica. Una vez que la larva migratoria neural está presente, la respuesta al tratamiento con antihelmínticos es escasa, aunque los corticoesteroides pueden ser útiles bajo supervisión experta. *B. procyonis* también se ha asociado a la larva migratoria ocular, para la que se ha informado del uso con éxito de la fotocoagulación con láser. El uso profiláctico de albendazol (25 mg/kg/día durante 20 días) de inicio en los días siguientes a la exposición puede prevenir la enfermedad clínica. La infección puede ser mortal o dar lugar a trastorno visual o neurológico permanente.

TRIQUINOSIS

DEFINICIÓN

Trichinella infecta a diversos mamíferos que actúan como huéspedes, y el cerdo doméstico es el reservorio más importante en todo el mundo. El ser humano se infecta al

comer carne de cerdo cruda o poco cocinada u otras carnes de animales domésticos o salvajes contaminadas con larvas enquistadas en el tejido muscular. Aunque las larvas se desarrollan y dan lugar a formas adultas en el intestino del ser humano, se aparean y producen una descendencia de nuevas larvas, el cuadro clínico se caracteriza no tanto por la infección intestinal, sino por el hecho de que las nuevas larvas penetran en la pared intestinal y se diseminan por todo el cuerpo.

EPIDEMIOLOGÍA

Diversas especies de *Trichinella* causan enfermedad en el ser humano, si bien *Trichinella spiralis* es la más frecuente. Esta especie es enzoótica en todo el mundo en animales salvajes carnívoros y omnívoros, entre ellos osos, jabalíes y ratas. *Trichinella nativa* afecta sobre todo a carnívoros (p. ej. morsas, osos polares y focas) que viven en las regiones árticas y subárticas de América del Norte, Europa y Asia. *Trichinella* se introduce en las poblaciones de animales domésticos, normalmente cerdos o caballos, al alimentarlos con restos de carne sin procesar procedentes de animales infectados, más comúnmente ratas. Dado que en EE. UU., Canadá y la Unión Europea está prohibida dicha práctica, la infección en el ser humano por consumo de productos de cerdo ahumados o poco cocinados o de carne contaminada con las larvas enquistadas prácticamente ha desaparecido, aunque sigue registrándose en el resto del mundo. En cambio, la ingestión de caza silvestre mal cocinada, especialmente carne de oso o jabalí, es ahora la fuente más frecuente de infección en estos lugares. Además, una fuente importante de infección por *T. nativa* en las poblaciones nativas de Alaska y el Ártico canadiense es el consumo de carne de morsa sin cocinar.

BIOPATOLOGÍA

La triquinosis resulta de la ingestión de músculo estriado que contiene larvas infectantes enquistadas. Las larvas son liberadas del tejido muscular por las enzimas gástricas y luego migran a la parte superior del intestino delgado, donde se convierten rápidamente en gusanos adultos sexualmente maduros al cabo de solo 2 días. Los adultos viven incluidos en el epitelio cilíndrico, donde crecen hasta alcanzar una longitud de 3 mm (hembras) o 1,5 mm (machos). Las hembras comienzan a producir larvas 5 días después del apareamiento. Los gusanos adultos permanecen viables entre 3 y 5 semanas más, tras las cuales la inmunidad adquirida provoca su expulsión del huésped.

La cavidad oral de las larvas recién nacidas posee un estilete en forma de espada que les permite penetrar en la lámina propia, introducirse en los vasos linfáticos y sanguíneos del huésped, y migrar por todo el organismo. Las larvas, que pueden penetrar en todo tipo de células, suelen morir excepto en las células musculares estriadas esqueléticas y cardíacas. Únicas entre los nematodos, las larvas maduras de *Trichinella* tienen una fase intracelular, durante la cual transforman las células musculares en «células nodrizas» que sustentan el crecimiento y la supervivencia de las larvas durante décadas (fig. 327-4). Aunque las células nodrizas no provocan ninguna enfermedad en la mayoría de los mamíferos, en los seres humanos pueden inducir una reacción granulomatosa eosinofílica que puede dar lugar a importantes daños tisulares y síntomas.

Como en la mayoría de las infecciones por nematodos, la gravedad de los síntomas está relacionada con la carga de gusanos. Dado que las larvas recién nacidas son incapaces de convertirse en gusanos adultos en el huésped humano, el número de larvas enquistadas ingeridas es el factor determinante más importante del número de larvas que invaden los músculos y otros tejidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad clínica en humanos progresa de una fase intestinal inicial a una fase sistémica o muscular. La fase inicial de la infección tiene lugar unos días después de la ingestión de las larvas, y se asocia a diarrea leve, dolor abdominal y vómitos. Esta fase es autolimitada y suele resolverse de manera espontánea en 10 días.

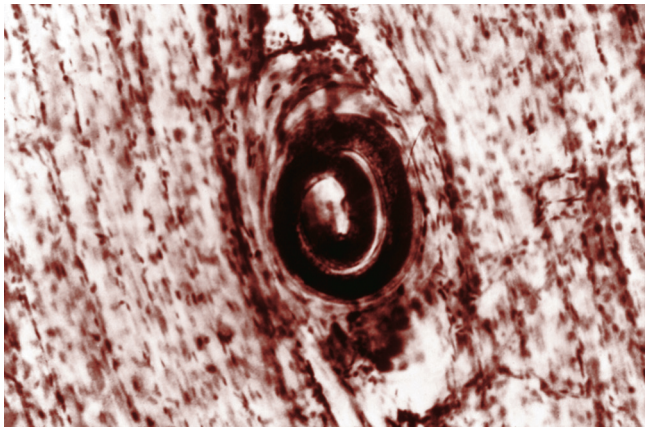

FIGURA 327-4. Célula nodriza en tejido muscular que contiene una larva de *Trichinella spiralis*. (Por cortesía de I. Kagan, MD, Centers for Disease Control and Prevention.)

La diseminación sistémica de las larvas de *Trichinella* puede dar lugar a manifestaciones miocárdicas, pulmonares y neurológicas focales, aunque esto suele ocurrir solo en personas con una gran carga infecciosa. Esta fase sistémica de la infección suele comenzar entre 2 y 3 semanas después de la ingestión de larvas infecciosas y persiste varias semanas. Las manifestaciones clínicas incluyen de manera característica fiebre, edema periorbitario o facial, miositis inflamatoria difusa (cap. 248), que se caracteriza por mialgias, dolor muscular en la palpación y hemorragias petequiales, que se observan sobre todo en la piel subungueal y en la conjuntiva. La invasión larvaria del miocardio puede dar lugar a una miocarditis (cap. 47), que puede provocar insuficiencia cardíaca o arritmias.

DIAGNÓSTICO

Se debe pensar en un diagnóstico de triquinosis en individuos con sintomatología compatible, antecedentes de haber consumido carne cruda o poco cocinada, eosinofilia y aumento de enzimas musculares, como creatinina cinasa y lactato deshidrogenasa. El diagnóstico definitivo depende de la visualización de células nodrizas en una muestra de biopsia muscular o de la detección de ADN específico de *Trichinella* mediante la prueba de PCR. Los hallazgos de la biopsia muscular pueden ser normales, aunque el paciente presente una elevada carga infecciosa, debido a un error de la muestra. La detección de anticuerpos anti-*Trichinella* puede ser muy útil para hacer un diagnóstico, y los anticuerpos pueden detectarse tan pronto como 12 días después de la infección inicial.

TRATAMIENTO

Durante la fase intestinal de la infección, se recomienda albendazol en dosis de 400 mg dos veces al día durante 8-14 días para eliminar los gusanos adultos y prevenir la liberación de larvas (v. tabla 327-2). La administración de albendazol durante la fase sistémica de la infección podría empeorar los síntomas al exacerbar la respuesta inflamatoria del huésped a las larvas moribundas, por lo que el tratamiento de la enfermedad sistémica grave, incluida la miocarditis y la enfermedad neurológica, debe combinar corticoesteroides (p. ej., prednisona 40-60 mg diarios durante 8-14 días) con albendazol. También debe considerarse el tratamiento sintomático con antipiréticos y analgésicos.

PREVENCIÓN

La infección por *Trichinella* puede prevenirse cocinando bien la carne para destruir las larvas enquistadas. La congelación de la carne a –20 °C durante al menos 3 días destruye *T. spiralis,* pero no las demás especies de *Trichinella.* Cabe destacar que las técnicas de curado y ahumado no eliminan de manera fiable este nematodo.

PRONÓSTICO

Aunque la mortalidad debida a la triquinosis es rara, la incrustación de larvas en las vísceras puede provocar la muerte por complicaciones cardíacas, renales, hepáticas o cerebrales. En la mayoría de los casos, sin embargo, la fiebre y el dolor muscular suelen desaparecer entre 1 y 6 semanas después de que todas las larvas migratorias se hayan enquistado en el tejido.

ANGIOSTRONGILOSIS

DEFINICIÓN

Angiostrongylus cantonensis y *Angiostrongylus costaricensis* son nematodos que infectan normalmente a roedores, fundamentalmente ratas.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones humanas por *A. cantonensis* se producen principalmente en el Sudeste Asiático y el Pacífico Sur, y con menor frecuencia en Sudamérica, el Caribe y Luisiana. La angiostrongilosis abdominal por *A. costaricensis* ha sido descrita principalmente en Latinoamérica, sobre todo en niños pequeños.

BIOPATOLOGÍA

Los gusanos adultos de *A. cantonensis,* o gusano pulmonar de la rata, habitan en las arterias pulmonares de los roedores. Se producen larvas que migran a la faringe, donde se tragan, y luego se eliminan con las heces. Ciertos moluscos y crustáceos, como caracoles, babosas y gambas, actúan como huéspedes intermediarios hasta que son ingeridos por los huéspedes definitivos. Las larvas liberadas migran al cerebro, donde se desarrollan, dando lugar a gusanos adultos inmaduros, antes de viajar a los vasos pulmonares para convertirse en adultos sexualmente maduros. Los seres humanos resultan infectados de manera accidental después de comer moluscos y crustáceos crudos o poco cocinados, o verduras frescas contaminadas con fragmentos de moluscos infectados; las larvas pueden migrar al SNC, pero no siguen desarrollándose. A diferencia de *A. cantonensis,* las larvas de *A. costaricensis* se desarrollan y dan lugar a gusanos adultos sexualmente maduros en vasos linfáticos locales y arteriolas mesentéricas del ser humano, y liberan huevos y larvas en el tejido intestinal, causando intensa reacción granulomatosa eosinofílica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras la ingestión, las larvas de *A. cantonensis* atraviesan la pared intestinal y migran al cerebro, las meninges y, menos a menudo, la médula espinal y los ojos. Pueden desarrollarse fiebre, intensa cefalea, meningismo, náuseas, vómitos, convulsiones y déficits neurológicos focales. La infección por *A. costaricensis* puede parecer una apendicitis, con dolor abdominal derecho, vómitos y fiebre. Con menor frecuencia se produce hemorragia gastrointestinal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección por *A. cantonensis* se basa en los antecedentes de ingestión de alimentos potencialmente contaminados, la presencia de eosinofilia, la observación microscópica de eosinófilos y, en raras ocasiones, de larvas en el LCR, y la detección del parásito mediante PCR en el LCR.[11] En los pacientes que padecen angiostrongilosis del SNC y/o intestinal, no se encuentran ni larvas ni huevos en las heces, aunque ambos pueden observarse en muestras de tejido. No existen pruebas serológicas comerciales disponibles.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El beneficio de los antihelmínticos (cap. 315) no está claro, aunque el albendazol o el mebendazol (v. tabla 327-2), generalmente administrados en combinación con analgésicos y corticoesteroides (p. ej., prednisona 60 mg diarios durante 14 días), parecen aliviar los síntomas. Las punciones lumbares seriadas para extraer LCR pueden aliviar los síntomas de la elevada presión intracraneal causada por infección por *A. cantonensis*. Un adecuado cocinado de los alimentos y el lavado de las verduras pueden prevenir la infección.

PRONÓSTICO

La mayor parte de los pacientes infectados por cualquier especie de *Angiostrongylus* se recuperan completamente al cabo de aproximadamente 2 semanas.

GNATOSTOMIASIS

Gnathostoma spinigerum es un nematodo intestinal de perros y gatos. Entre los hospedadores intermediarios se encuentran crustáceos diminutos (copépodos), anfibios, peces de agua dulce y aves. La infección humana se produce en todo Extremo Oriente, Tailandia y América Latina tras comer huéspedes invertebrados crudos o poco cocinados que contienen larvas infecciosas. Las larvas se liberan posteriormente en el intestino y migran a través del organismo sin alcanzar la madurez sexual. La presentación clínica más frecuente consiste en tumefacciones cutáneas migratorias, subcutáneas, pruriginosas y dolorosas. También pueden producirse meningitis eosinofílica y larva migratoria ocular. Suele haber eosinofilia periférica; con la meningitis, los eosinófilos también están presentes en el LCR. Aunque en EE. UU. no están disponibles pruebas serológicas, laboratorios de Tailandia y Japón se encuentran ya en condiciones de producirlas. Se recomienda el tratamiento de la enfermedad cutánea con un ciclo de 3 semanas de albendazol o un ciclo de 2 días de ivermectina (v. tabla 327-2); para la afectación neurológica u ocular, el tratamiento es de apoyo y no se aconsejan los antihelmínticos, porque pueden empeorar las manifestaciones. La gnatostomiasis se previene cocinando bien el pescado. Esta infección puede progresar a resultados potencialmente devastadores, incluyendo parálisis, hemorragia subaracnoidea y pérdida visual permanente.

FILARIASIS

DEFINICIÓN

Las filariasis son infecciones por nematodos transmitidas por artrópodos en las que los gusanos adultos maduros viven en los linfáticos o en el tejido conectivo.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Ocho especies de filarias infectan al ser humano, sobre todo en las zonas tropicales del mundo (tabla 327-3): *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Onchocerca volvulus, Brugia timori, Loa loa, Mansonella streptocerca, Mansonella perstans* y *Mansonella ozzardi*. Las tres primeras son las filarias más frecuentes en todo el mundo.

Para todos los nematodos filariales, la transmisión a los humanos se produce a través de la picadura de un artrópodo vector infectado que deposita larvas infecciosas llamadas microfilarias en la piel o la sangre. Tras varios meses, las microfilarias maduran y se convierten en gusanos adultos capaces de aparearse para producir nuevas microfilarias que pueden ser ingeridas por otro artrópodo vector para completar el ciclo vital. Sin tratamiento, los gusanos adultos sobreviven entre 5 y 17 años en el huésped humano; las microfilarias viven entre 5 meses y 5 años. Para la mayoría de las filarias, excepto *B. malayi* y *M. perstans,* el ser humano es el único huésped definitivo. La mayoría de las filariasis requieren exposición prolongada para que la enfermedad se manifieste y, por consiguiente, son infrecuentes en viajeros que han pasado estancias cortas en áreas endémicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la infección son proporcionales a la carga de gusanos que albergue un individuo, y son comúnmente asintomáticas las infecciones relativamente leves. En el caso de varias de las filariasis, la respuesta inflamatoria del huésped a la infección solo se hace evidente cuando la muerte de los gusanos adultos o de las microfilarias desencadena la exposición a antígenos de la filaria que antes estaban ocultos al sistema inmunitario o la liberación de endosimbiontes bacterianos del género *Wolbachia* que viven en el interior de varias de las filariasis. Las bacterias *Wolbachia* pertenecen al antiguo orden Rickettsiales y se encuentran en la hipodermis de gusanos adultos, y en ovoquistes, embriones y microfilarias; tienen un papel crucial en la viabilidad del gusano y en su fertilidad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las infecciones por filarias suele basarse en el examen microscópico de muestras de sangre o piel para detectar microfilarias características (v. tabla 327-3). Los ensayos de PCR desarrollados por varios laboratorios de investigación son más sensibles que las técnicas tradicionales, pero todavía no hay ninguno disponible comercialmente. Las microfilarias de las diferentes especies miden entre 170 y 320 µm de longitud, y se diferencian por la fuente del tejido de muestra, la presencia o ausencia de cubierta y la disposición de núcleos en la cola. La serología no resulta de utilidad en áreas endémicas, porque un resultado positivo no distingue entre infección pasada o en curso, y porque existe una considerable reactividad antigénica cruzada entre las filarias y otros nematodos. Sin embargo, la detección de anticuerpos frente a filaria puede ser útil en viajeros que regresan de largos viajes o expatriados que no proceden en origen de áreas endémicas.

TRATAMIENTO

La dietilcarbamacina, la ivermectina y el albendazol son los principales fármacos antifilariásicos, aunque tienen distinta eficacia frente a las diferentes especies de filaria (v. tabla 327-2). La dietilcarbamacina es macrofilaricida (activa contra el gusano adulto) para *W. bancrofti,* especies de *Brugia* y *L. loa,* aunque se requieren cursos prolongados o repetidos para este efecto. Más comúnmente, el objetivo es suprimir la producción de microfilarias por parte de las hembras de gusanos adultos utilizando dosis únicas de fármacos antifilarias administrados solos o en combinación anual o bianualmente. En algunos casos, la reducción de microfilarias en la sangre o la piel mejora la sintomatología o previene la progresión de la enfermedad e interrumpe la transmisión. Además, dirigirse a los endosimbiontes *Wolbachia* de algunas especies de filarias con ciclos prolongados de doxiciclina puede ser macrofilaricida y se ha incorporado a las recomendaciones de tratamiento de primera línea.

TABLA 327-3 PARÁSITOS FILARIALES DEL SER HUMANO

			MICROFILARIAS		
ESPECIE	**DISTRIBUCIÓN**	**VECTOR**	**LOCALIZACIÓN PRIMARIA**	**PERIODICIDAD**	**PRESENCIA DE VAINA**
Wuchereria bancrofti	Trópicos en todo el mundo	Mosquitos	Sangre	Nocturna, subperiódica	+
Brugia malayi	India, Sudeste Asiático	Mosquitos	Sangre	Nocturna, subperiódica	+
Brugia timori	Indonesia	Mosquitos	Sangre	Nocturna	+
Onchocerca volvulus	África, América del Sur	Moscas negras del género *Simulium*	Piel, ojo	Ninguna o mínima	–
Loa loa	África occidental y central	Moscas del género *Chrysops*	Sangre	Diurna	+
Mansonella perstans	África, América del Sur, Caribe	Mosquitos pequeños (jejenes)	Sangre	Ninguna	–
Mansonella ozzardi	América Central y del Sur, Caribe	Mosquitos pequeños (jejenes), moscas negras del género *Simulium*	Sangre	Ninguna	–
Mansonella streptocerca	África occidental y central	Mosquitos pequeños (jejenes)	Piel	Ninguna	–

PRONÓSTICO

Aunque no suele ser mortal, la infección puede provocar discapacidades y desfiguraciones considerables, como linfedema irreversible de las extremidades (*W. bancrofti* y *B. malayi*) o ceguera (*O. volvulus*).

FILARIASIS LINFÁTICA

DEFINICIÓN

Los tres agentes etiológicos de la filariasis linfática, *W. bancrofti, B. malayi* y *B. timori,* se transmiten al ser humano por la picadura de un mosquito infectado.

EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que 50 millones de personas están afectadas por la filariasis linfática en todo el mundo; más del 90% de los casos están causados por *W. bancrofti,* mientras que menos de 4 millones se deben a *B. malayi.*[12] La filaria *B. timori* reviste menor importancia, ya que se encuentra limitada al sudeste de Indonesia. La distribución de *W. bancrofti* es amplia en las regiones tropicales, especialmente en el Sudeste Asiático, el subcontinente indio, África, Sudamérica, el Caribe y el Pacífico Sur. En Europa y Norteamérica se observan casos en viajeros de larga duración que regresan y en migrantes.[13] Los principales vectores de filariasis bancroftiana son los mosquitos *Culex* de áreas urbanas, los mosquitos anófeles de áreas rurales de África y especies del género *Aedes* en el Pacífico.

El ser humano es el único huésped definitivo de *W. bancrofti.* En cambio, *B. malayi* puede ser zoonótica, de tal modo que monos y felinos actúan como huéspedes reservorio. La filariasis brugiánica se identifica fundamentalmente en la India, en Malasia y en otras áreas del Sudeste Asiático.

BIOPATOLOGÍA

Las microfilarias depositadas en la herida de la picadura migran posteriormente a través del tejido subcutáneo hasta el sistema linfático, donde se desarrollan los gusanos adultos en 4-12 meses. Los gusanos se alojan enroscados en los ganglios linfáticos, pero pueden extenderse a los vasos linfáticos aferentes y al tejido subcutáneo circundante. Los vasos linfáticos de las extremidades superiores e inferiores, y los genitales masculinos son las partes más afectadas. Tras el apareamiento, los gusanos hembra, que miden entre 4 y 10 cm y son el doble de largos que los machos, liberan más de 10.000 microfilarias al día que migran al torrente sanguíneo, donde pueden ser ingeridas por los mosquitos que pican. En la mayoría de las especies de filarias linfáticas, las microfilarias aparecen en la sangre periférica solo por la noche, cuando es más probable que piquen los mosquitos vectores. Las filarias adultas viven entre 5 y 8 años dentro del huésped, aunque se han descrito infecciones que han durado décadas.

La patología de las infecciones por filarias se debe principalmente a la obstrucción de la circulación linfática resultante del daño inducido por los gusanos adultos, concretamente una linfangitis inflamatoria localizada. Esta respuesta inflamatoria se desencadena por la liberación de antígenos de gusanos muertos o moribundos, aunque las pruebas sugieren que también puede ser inducida por gusanos vivos y por antígenos de *Wolbachia* excretados o secretados. El daño inflamatorio suele verse exacerbado por infecciones bacterianas y fúngicas secundarias.

La respuesta inflamatoria inicial conduce a proliferación de tejido endotelial y conectivo, y a dilatación vascular, que impide la normal función linfática y da lugar a linfedema, inicialmente reversible. Sin embargo, la muerte del gusano provoca una reacción granulomatosa frente a los antígenos liberados de gusano y de *Wolbachia.* El infiltrado de células gigantes, así como de células plasmáticas, eosinófilos y neutrófilos, puede ocluir completamente la luz del vaso linfático. Con el tiempo, la fibrosis progresiva y la obstrucción de la circulación linfática provocan un edema irreversible. Aunque pueden producirse recanalización y colateralización de vasos linfáticos, la función linfática sigue estando afectada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la filariasis linfática van desde la infección asintomática hasta la obstrucción linfática crónica grave acompañada de linfedema y agrandamiento de la extremidad o parte del cuerpo afectada (denominada elefantiasis). Otros resultados clínicos comunes son la linfoadenitis episódica aguda (también llamada fiebre filarial) y la eosinofilia pulmonar tropical, normalmente en individuos jóvenes. La mayoría de los individuos infectados que viven en regiones endémicas son clínicamente asintomáticos, aunque se observen microfilarias en su sangre. A pesar de la ausencia de una respuesta inflamatoria significativa, el examen ecográfico puede revelar una dilatación linfática que precede a la aparición de la enfermedad clínicamente aparente.

Por razones que se desconocen, los individuos expuestos por primera vez pueden desarrollar reacciones inflamatorias agudas que es posible que progresen rápidamente hacia cambios crónicos o irreversibles, en comparación con los sujetos nacidos en áreas endémicas. Los episodios graves de linfoadenitis, a menudo con afectación genital, pueden provocar el desarrollo relativamente rápido de linfedema y elefantiasis al año de su llegada. Los resultados suelen resolverse rápidamente si el individuo abandona sin demora la zona endémica. En estos pacientes no suelen detectarse microfilarias.

Linfoadenitis aguda

Los episodios agudos de linfoadenitis retrógrada se producen, en su mayor parte, en adolescentes de áreas endémicas, a menudo en respuesta a gusanos adultos en proceso de muerte. El agrandamiento doloroso de un ganglio linfático afectado, más comúnmente inguinal, con eritema acompañante de la piel suprayacente, precede a la aparición de la linfangitis y se acompaña de fiebre y escalofríos. Los episodios suelen persistir alrededor de 1 semana, se repiten con frecuencia y pueden ser incapacitantes. La defervescencia es brusca y se asocia a descamación de la piel del área. En los hombres, la linfoadenitis inguinal se complica en ocasiones con epididimitis y orquitis. Los pacientes con fiebres filariásicas pueden presentar microfilarias en la sangre, pero a menudo no es así.



FIGURA 327-5. Elefantiasis o linfedema crónico debido a infección por *Wuchereria bancrofti*. (Por cortesía de los Centers for Disease Control and Prevention.)

Elefantiasis

Los episodios repetidos de linfoadenitis acaban provocando la dilatación de los vasos linfáticos, lo que da lugar a un linfedema crónico en el transcurso de meses a años (fig. 327-5). Las extremidades, los senos y los genitales son los más comúnmente afectados, aunque la infección por *B. malayi* suele afectar solo a las partes inferiores de las piernas. El edema es inicialmente con fóvea, si bien el tejido subcutáneo pierde su elasticidad con el tiempo, dando lugar a un edema leñoso con engrosamiento del tejido subcutáneo e hiperqueratosis. La infección bacteriana o fúngica secundaria es frecuente.

En la filariasis bancroftiana, el hidrocele es una manifestación común de la filariasis crónica en los hombres, y en ocasiones puede llegar a ser masivo y debilitante. El linfedema de la vulva se observa a veces, pero con poca frecuencia, en las mujeres. La afectación de los vasos linfáticos retroperitoneales induce en ocasiones su rotura, con quiluria o quilocele intermitentes.

Eosinofilia pulmonar tropical

La eosinofilia pulmonar tropical (cap. 156) se desarrolla en una pequeña minoría de personas con infecciones filariásicas. El síndrome es más frecuente en hombres jóvenes en el sur de la India, aunque también se registra en Pakistán, Sri Lanka y el Sudeste Asiático. Los hallazgos clínicos incluyen tos paroxística nocturna, sibilancias y fiebre baja que se acompaña de eosinofilia. Los niveles de IgE total y de anticuerpos antifilarias suelen ser elevados. Las radiografías de tórax muestran en ocasiones infiltrados intersticiales difusos u opacidades moteadas. Sin tratamiento, puede desarrollarse enfermedad pulmonar restrictiva crónica.

DIAGNÓSTICO

La PCR es muy sensible para detectar antígenos de la filaria en la sangre, pero estas pruebas solo están disponibles actualmente como herramientas de investigación y no para el diagnóstico clínico rutinario. Por ello, el diagnóstico suele basarse en el examen microscópico de un frotis sanguíneo teñido con Giemsa en busca de microfilarias. Aunque los frotis sanguíneos gruesos son relativamente insensibles, salvo en casos de microfilaremia elevada, las técnicas de concentración o de filtrado pueden aumentar el rendimiento diagnóstico. Las microfilarias características tienen una longitud de 250 a 320 µm. La extracción de sangre debe programarse de acuerdo con la periodicidad conocida de las microfilarias.

Hay disponible una prueba rápida inmunocromatográfica para *W. bancrofti* circulante (sin que haya una prueba equivalente para infecciones por *Brugia*). Dicha prueba tiene la ventaja de que no requiere recogida de sangre nocturna, ya que detecta el antígeno del gusano adulto, pero no las microfilarias. La detección serológica de anticuerpos antifilariásicos tiene un valor limitado, debido a la importante reactividad cruzada antigénica con otros nematodos. Además, los individuos activamente infectados no pueden distinguirse de los previamente infectados o de los meramente expuestos, pero no infectados. Es posible proceder a la exploración ecográfica de los vasos linfáticos del cordón espermático de los hombres para visualizar el llamado «signo de la danza de las filarias», patognomónico de la presencia de un nido de parásitos filariásicos.

Los afectados de elefantiasis son en ocasiones amicrofilarémicos. El diagnóstico depende, en consecuencia, de una anamnesis y una exploración física compatibles, en el contexto de una epidemiología apropiada, y puede verse avalado por un resultado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

positivo de la prueba antigénica, o PCR (si está disponible), o, en varones, por una ecografía escrotal que presente signos indicativos. Debe distinguirse de la podoconiosis, que es un linfedema tropical debido a exposición prolongada con los pies descalzos a suelos de arcilla roja derivados de rocas volcánicas. Esta forma de linfedema puede corresponder a una enfermedad inflamatoria mediada por linfocitos T.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la filariasis linfática difiere en función de si el objetivo es controlar o curar la enfermedad en un paciente concreto. En las zonas endémicas, la administración anual masiva de fármacos con una combinación de dos o tres[A8,A9] antifilarias puede reducir la transmisión al disminuir el número de microfilarias que se encuentran en la sangre y a disposición de los mosquitos que pican. Estos programas utilizan diferentes combinaciones de dosis únicas de dietilcarbamacina (6 mg/kg), ivermectina (200 µg/kg) y albendazol (400 mg), administradas al menos una vez al año. La Organización Mundial de la Salud recomienda la administración conjunta de los tres fármacos en las regiones donde la oncocercosis y *L. loa* no son endémicas, ivermectina más albendazol en las zonas donde la oncocercosis también es endémica y albendazol solo en las regiones con loiasis.

Todas las personas con infección activa por un parásito filariásico linfático, sintomáticas o no, deben ser tratadas con medicación antifilarias (v. tabla 327-2). El tratamiento de elección es la dietilcarbamacina (6 mg/kg administrados una vez). En EE. UU., la dietilcarbamacina solo está disponible a través del servicio de medicamentos de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (http://www.cdc.gov/laboratory/drugservice/formulary.html).

La dietilcarbamacina es tanto microfilaricida como parcialmente macrofilaricida. En los individuos que no van a regresar a zonas endémicas, a menudo se intentan tratamientos repetidos con dietilcarbamacina cada 6-12 meses para matar a los gusanos adultos en lugar de limitarse a reducir los niveles de microfilarias en la sangre. Aunque la carga de gusanos adultos se reduce en la mayoría de los individuos tratados, todos los parásitos se eliminan en menos del 25%. En hombres con gusanos adultos vivos visibles en la ecografía de los vasos linfáticos escrotales pueden realizarse estudios seriados para controlar los efectos del tratamiento.

Por desgracia, el linfedema debido a la filariasis linfática no suele ser reversible con el tratamiento con dietilcarbamacina, salvo en las fases muy tempranas. No obstante, las secuelas crónicas de la filariasis linfática pueden limitarse mediante prevención de las infecciones bacterianas y fúngicas secundarias, con una higiene meticulosa y mediante tratamiento sin demora con antimicrobianos de las infecciones sospechosas. La elevación de la extremidad, la fisioterapia y el uso de medias elásticas ralentizan en ocasiones el agravamiento del linfedema. La cirugía no suele estar indicada, salvo en casos de hidrocele.

Curiosamente, el tratamiento dirigido contra el endosimbionte *Wolbachia* es eficaz para matar gusanos adultos de *W. bancrofti* y *Brugia*. La doxiciclina 200 mg al día durante 6 semanas reduce la fertilidad de los gusanos hembra, con la consiguiente supresión de la microfilaremia durante 1 año, y reduce el número de gusanos adultos vivos. Este curso de tratamiento también puede prevenir la progresión del linfedema en fase inicial.[14] Dada la duración del tratamiento, estos regímenes no son los más apropiados para los programas de control de la enfermedad en países endémicos.

La dietilcarbamacina es muy eficaz en el tratamiento de la eosinofilia pulmonar tropical. El tratamiento con una dosis de 6 mg/kg/día durante 14-21 días da lugar a la resolución de los síntomas en el plazo de 1 semana, aunque pueden producirse recidivas, incluso después de un intervalo de años.

Véase también el capítulo 315.

PREVENCIÓN

El tratamiento masivo anual con dosis únicas de uno a tres fármacos antifilarias (v. «Tratamiento») puede reducir significativamente la prevalencia de la infección en una comunidad. En algunas zonas se ha utilizado sal de mesa enriquecida con dietilcarbamacina para reducir los niveles de microfilaremia en las comunidades afectadas e interrumpir así la transmisión. El control de vectores mediante mosquiteras tratadas con insecticida y la pulverización residual en interiores con insecticida parecen tener cierta eficacia.

PRONÓSTICO

Incluso cuando son clínicamente asintomáticos, la mayoría de los individuos con microfilaremia presentan indicios de enfermedad subclínica, cuyo tratamiento precoz puede prevenir daños linfáticos adicionales. Por desgracia, una vez establecido el linfedema crónico no suele ser reversible con el tratamiento con dietilcarbamacina, aunque la progresión puede limitarse con medidas de apoyo como la higiene y el tratamiento rápido de las infecciones bacterianas o fúngicas secundarias. El drenaje del hidrocele proporciona un alivio temporal, pero la acumulación de líquido suele reaparecer en ausencia de cirugía o tratamiento farmacológico.

ONCOCERCOSIS

DEFINICIÓN

La oncocercosis, o ceguera de los ríos, causada por el nematodo *Onchocerca volvulus,* es transmitida a los humanos por las moscas negras *Simulium.* Las microfilarias infecciosas se desarrollan en gusanos adultos macho y hembra durante varios meses, y viven de 9 a 14 años, enrolladas en el interior de nódulos fibrosos subcutáneos (oncocercomas). Las hembras adultas miden entre 20 y 70 cm de largo y permanecen confinadas en los nódulos. Los machos miden apenas de 3 a 5 cm de largo y migran libremente a través de los tejidos subcutáneos entre los nódulos para inseminar a las hembras. Cada día, los gusanos hembra maduros producen hasta 1.500 microfilarias, que abandonan el nódulo para migrar principalmente a través de la piel y los tejidos oculares. Las microfilarias viven en el huésped durante entre 12 y 18 meses.

EPIDEMIOLOGÍA

La oncocercosis es endémica en el África Ecuatorial, con pequeños focos en Yemen y en un área de la frontera entre Brasil y Venezuela. Se calcula que aproximadamente 20 millones de personas están infectadas y que un millón sufren pérdida de visión debido a este parásito. Más del 99% de los casos se registran en el África subsahariana, y Nigeria es el país más altamente endémico. Dado que las moscas negras del género *Simulium* necesitan agua bien oxigenada y de flujo rápido para el depósito de los huevos y para su reproducción, los casos se concentran en torno a torrentes y ríos, con frecuencia en las áreas agrícolas más fértiles.

BIOPATOLOGÍA

Los cambios anatomopatológicos de la oncocercosis se deben principalmente a una reacción inflamatoria a las microfilarias, mayoritariamente en la piel, los ojos y los ganglios linfáticos. Los gusanos adultos contenidos en los nódulos quedan relativamente aislados de la respuesta inmunitaria del huésped. El daño tisular se produce cuando las microfilarias moribundas precipitan una respuesta inmunitaria mediada por células, que se acentúa a medida que persiste la infección. El grado de afectación tisular está directamente relacionado con la intensidad de la infección, así como con la magnitud de la respuesta del huésped. La queratitis esclerosante, que es la principal causa de pérdida de visión, es el resultado de una reacción inflamatoria impulsada por los linfocitos T colaboradores de tipo 2 (T_H2) frente a microfilarias intraoculares moribundas. Con el tiempo, la neovascularización y la cicatrización de la córnea producen opacificación corneal y, en última instancia, ceguera. En la piel, respuestas inmunitarias similares provocan prurito y angioedema. Una inflamación continuada de bajo grado en la piel da lugar en último término a pérdida de elasticidad y atrofia. También se observan cambios inflamatorios crónicos y fibrosis en los ganglios linfáticos.

Al igual que los nematodos responsables de la filariasis linfática, los gusanos adultos de *O. volvulus* contienen bacterias endosimbióticas de *Wolbachia* que son necesarias para el desarrollo, la supervivencia y la fertilidad de estos gusanos. Las proteínas proinflamatorias de *Wolbachia* liberadas a partir de las microfilarias que van muriendo regulan una parte significativa de la inmunopatología propia de la oncocercosis. Por ejemplo, los antígenos de *Wolbachia* interactúan con el sistema inmunitario innato a través de un mecanismo mediado por el receptor tipo de *toll* 2.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Oncodermatitis

La oncocercosis se manifiesta habitualmente con una dermatitis papulosa difusa, intensamente pruriginosa. En individuos muy infectados, el prurito puede ser intratable, y llevar al rascado y la excoriación hasta el punto de provocar hemorragias e incluso el suicidio. En el diagnóstico diferencial de la dermatitis papulosa aguda de la oncocercosis deben considerarse las reacciones de hipersensibilidad, la sarna, las picaduras de insectos y la dermatitis, atópica o de contacto. La piel de las zonas afectadas se torna edematosa y engrosada, pierde su elasticidad y adquiere una textura de piel de naranja. Puede aparecer una dermatitis liquenizada (llamada *sowdah*). El proceso consiste en una erupción intensamente pruriginosa limitada a una extremidad, habitualmente una pierna, con pápulas y placas hiperpigmentadas, acompañadas de edema de toda la extremidad. Con el tiempo, la piel se atrofia y aparecen arrugas finas, sobre todo en las nalgas. Llegados a este punto, el prurito es infrecuente. Puede haber áreas de despigmentación, sobre todo en las espinillas, lo que da lugar a un fenómeno llamado piel de leopardo.

Nódulos subcutáneos

Los oncocercomas subcutáneos que contienen gusanos adultos son con frecuencia palpables sobre las prominencias óseas. En África, los nódulos suelen encontrarse sobre las caderas y las extremidades inferiores; en Sudamérica, suelen localizarse en la cabeza y la parte superior del cuerpo. Los nódulos miden entre 0,5 y 3 cm de diámetro y se desplazan libremente. En los individuos poco infectados, como los expatriados, no suele haber nódulos palpables.

Lesiones oculares

La afectación ocular inicial se caracteriza por conjuntivitis, lagrimeo excesivo y fotofobia, en respuesta a las microfilarias que van muriendo. En esa etapa de la evolución de la enfermedad, la afectación corneal consiste en una queratitis punteada o en opacidades corneales semejantes a copos de nieve. A lo largo de 20 a 30 años de infección crónica, la enfermedad progresa a queratitis esclerosante, neovascularización y opacificación corneal. La cámara anterior del ojo también puede verse afectada, con iritis, iridociclitis y glaucoma secundario. La enfermedad ocular posterior puede manifestarse como coriorretinitis, neuritis óptica y atrofia óptica.

Manifestaciones neurológicas

La oncocercosis se ha relacionado epidemiológicamente con la epilepsia, la discapacidad intelectual y el retraso del crecimiento. Este vínculo ha sido sugerido por la evidencia de que estos síndromes han disminuido notablemente tras la eliminación de la oncocercosis en zonas hiperendémicas, como el oeste de Uganda.[15]

Linfoadenopatía

La linfoadenopatía se encuentra con frecuencia en la zona inguinal en África, y en la cabeza y el cuello en Sudamérica. La linfoadenopatía inguinal avanzada puede dar lugar a la denominada ingle colgante, con piel atrófica alargada que contiene ganglios linfáticos no sensibles y fibróticos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo se ha venido estableciendo tradicionalmente por observación de microfilarias móviles sin vaina, que miden de 200 a 300 µm de largo y que son liberadas a partir de «pellizcos cutáneos» superficiales. Para obtener uno de estos pellizcos se recorta con una hoja de bisturí un fragmento fino de la piel que recubre una prominencia ósea, previamente elevado con ayuda de una aguja, o bien se usa un instrumento en sacabocados corneoescleral para obtener un pequeño trozo de piel. Es esencial evitar que el fragmento se contamine con sangre, a fin de evitar la confusión con las microfilarias transportadas por la sangre en pacientes coinfectados por otras filarias. Normalmente, se toman seis trocitos, uno de cada escápula, cresta ilíaca y cara lateral de cada pantorrilla, y luego se incuban durante un máximo de 24 h en solución salina fisiológica caliente y se examinan con el microscopio en busca de microfilarias móviles. La amplificación mediante PCR del ADN de las microfilarias directamente de los fragmentos cutáneos es más sensible que la visualización directa, aunque su disponibilidad es limitada. En la enfermedad ocular pueden visualizarse mediante examen con lámpara de hendidura microfilarias libres en la cámara anterior o en el humor acuoso.

Es posible obtener muestras de los nódulos subcutáneos, o bien estos pueden examinarse mediante ecografía, para detectar la presencia de gusanos adultos. Las pruebas serológicas suelen ser positivas para anticuerpos antifilariásicos, aunque no son específicas, por la considerable reactividad cruzada antigénica con otros nematodos. La eosinofilia es frecuente, pero no es un signo constante.

TRATAMIENTO

Las lactonas macrocíticas ivermectina o moxidectina, en combinación con la doxiciclina, son los tratamientos de elección para la oncocercosis (v. tabla 327-2). La administración de una sola dosis de ivermectina (150 µg/kg) o moxidectina (8 mg [edad > 12 años]) es eficaz para mejorar la enfermedad ocular y dermatológica, mediante destrucción de las microfilarias e inhibición de su liberación por parte de los gusanos hembra.[10] Sin embargo, dado que las lactonas macrocíclicas no son activas contra los gusanos adultos, la monoterapia con ellas debe repetirse cada 6-12 meses, probablemente durante al menos 10 años en pacientes sin exposición posterior. Por razones que se desconocen, el prurito en personas que proceden de otros países con infecciones leves puede obligar a instaurar un tratamiento más agresivo y frecuente durante los primeros 2 años. En las primeras 24 h de tratamiento pueden producirse fiebre y prurito, como reacción a las microfilarias que mueren o a los antígenos de *Wolbachia* liberados, en especial en pacientes con concentraciones elevadas de microfilarias previas al tratamiento.

La doxiciclina, 200 mg/día administrados durante 6 semanas, precedida y seguida de una dosis única de ivermectina o moxidectina, agota los endosimbiontes de *Wolbachia* de los gusanos adultos, lo que provoca un efecto macrofilaricida significativo y la supresión de la embriogenia y la producción de microfilarias durante hasta 18 meses en los gusanos adultos restantes.[A11] Este régimen se recomienda si los pacientes con oncocercosis han salido de una zona endémica y no van a volver a exponerse. Tras el tratamiento inicial, la ivermectina o la moxidectina deben administrarse cada 3-6 meses hasta que los pacientes estén asintomáticos y luego repetirse anualmente durante al menos 3 años.

La ivermectina y la moxidectina deben utilizarse con precaución en las zonas donde *L. loa* (v. más adelante) es coendémica, porque puede precipitar reacciones graves, incluida la encefalopatía en pacientes con niveles elevados de microfilaremia. La dietilcarbamacina no debe utilizarse nunca para tratar la oncocercosis, debido a las frecuentes reacciones graves a las microfilarias moribundas, que van desde la urticaria y el angioedema hasta la hipotensión y la muerte. Aunque el fármaco suramina (disponible en el servicio de medicamentos de los CDC) es activo contra los gusanos adultos de *O. volvulus,* solo se utiliza en raras situaciones, debido a su toxicidad. La nodulectomía ha resuelto con éxito la infección en ciertos casos.

Véase también el capítulo 315.

PREVENCIÓN

La administración masiva regular de ivermectina (150 µg/kg como dosis única) a comunidades enteras en regiones endémicas constituye el núcleo de la estrategia mundial de erradicación de la oncocercosis. La puesta en práctica de este programa se ha visto facilitada porque el fármaco ha sido donado para este fin por el fabricante. Además de beneficiar a los individuos infectados, la administración masiva de fármacos reduce el número de microfilarias disponibles para los vectores e interrumpe así la transmisión. Para los viajeros a zonas endémicas, el uso de repelente de insectos es beneficioso.

PRONÓSTICO

La pérdida de visión causada por *O. volvulus* provoca una morbilidad significativa, discapacidad a largo plazo y una reducción de la productividad económica. Cuando no se trata, la oncocercosis se ha asociado a una reducción de la esperanza de vida de al menos 10 años en comparación con los individuos no infectados de la misma zona, un efecto que parece ser independiente de la ceguera que se desarrolla. El tratamiento con dosis repetidas de una lactona macrocítica reduce significativamente la probabilidad de estos resultados.

LOIASIS

DEFINICIÓN

La loiasis está causada por la infección con el nematodo filarial *Loa loa,* también conocido como gusano ocular africano. Se transmite por moscas del género *Chrysops* cuando estas se alimentan de sangre. Los gusanos adultos se desarrollan durante un período de 1 a 4 años y pueden vivir hasta 17 años. Migran libremente en el tejido subcutáneo, incluyendo la subconjuntiva o la esclerótica del ojo. Las hembras adultas miden entre 40 y 70 mm de largo, mientras que los machos son más pequeños, y miden entre 25 y 35 mm. Tras aparearse, las hembras liberan microfilarias a la sangre. Las microfilarias de *L. loa* muestran periodicidad diurna, que coincide con los hábitos alimentarios de las moscas *Chrysops,* por lo que la microfilaremia alcanza su máximo grado alrededor del mediodía.

EPIDEMIOLOGÍA

La loiasis es endémica en las selvas tropicales del África central y occidental, y las mayores tasas de prevalencia se registran en Gabón, Camerún, República Democrática del Congo, Nigeria y la República Centroafricana.[16] La loiasis sintomática puede desarrollarse tras un período de exposición más corto en comparación con otras infecciones por filarias, por lo que puede observarse en viajeros que regresan o expatriados que han pasado períodos prolongados en África.

BIOPATOLOGÍA

Ni los gusanos adultos ni las microfilarias de *L. loa* tienen efectos anatomopatológicos directos. En un subgrupo de individuos infectados se desarrolla una respuesta de hipersensibilidad, denominada *tumor de Calabar,* a las secreciones de los gusanos adultos o a las microfilarias liberadas, que da lugar a angioedema localizado recurrente, que a menudo precede a la migración de los gusanos. Estos pacientes presentan elevadas concentraciones séricas de anticuerpos IgE y eosinofilia. A diferencia de otras filarias, *L. loa* no contiene endosimbiontes de *Wolbachia.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las personas con loiasis son asintomáticas, a pesar de la microfilaremia. Las hinchazones de Calabar recurrentes y los gusanos oculares son los hallazgos más frecuentes.[17] El tumor de Calabar mide de 5 a 20 cm de diámetro, suelen aparecer en las extremidades y la cara y persisten durante unos días. El inicio suele ir precedido de prurito y dolor. En ocasiones, los gusanos adultos pueden migrar a través de la subconjuntiva o la esclerótica del ojo, provocando así dolor e inflamación graves (fig. 327-6). Entre las complicaciones poco frecuentes de la infección se encuentran la nefropatía y la encefalitis, que suelen desarrollarse en pacientes con niveles elevados de microfilarias tras recibir tratamiento con dietilcarbamacina o ivermectina para otras infecciones por filarias. Se han notificado casos de fibrosis endomiocárdica asociada a loiasis, debida a infiltración de eosinófilos en el miocardio.

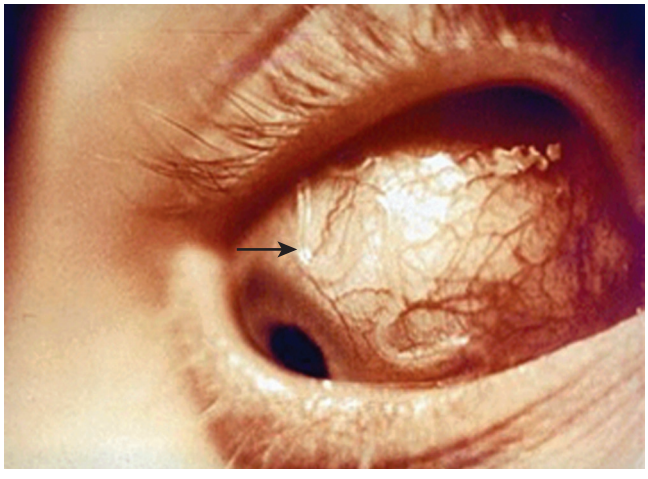

FIGURA 327-6. Gusano *Loa loa* adulto migrando a través del ojo *(flecha).*

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico depende del examen microscópico de una extensión de sangre teñida con Giemsa para detectar las características microfilarias con vaina. Las pruebas PCR se realizan en laboratorios de investigación, pero no están generalmente disponibles ni aprobadas por la FDA. La sangre debe extraerse entre las 10:00 y las 14:00 h debido a la periodicidad diurna de las microfilarias; si alguien ha viajado desde una zona endémica, la extracción debe realizarse en relación con la zona horaria en la que se produjo la picadura infecciosa. Dado que las personas no nativas de áreas endémicas no suelen ser microfilarémicas, el diagnóstico se basa en una anamnesis compatible, los hallazgos clínicos, la eosinofilia periférica y los títulos elevados de anticuerpos antifilariásicos. A veces es posible extraer quirúrgicamente los gusanos adultos durante su migración a través del ojo o de los tejidos subcutáneos. El edema de Calabar debe diferenciarse de los oncocercomas y de otras causas de angioedema.

TRATAMIENTO

La dietilcarbamacina (8-10 mg/kg/día durante 21 días) es activa tanto contra los gusanos adultos de *L. loa* como contra las microfilarias (v. tabla 327-2). El tratamiento suele aumentarse desde una dosis de 50 mg/día el primer día hasta la dosis completa al cuarto día, con objeto de minimizar la probabilidad de complicaciones asociadas al tratamiento, las más importantes de la cuales son la glomerulonefritis y una encefalopatía, potencialmente mortal. Las complicaciones asociadas al tratamiento, que son más frecuentes con niveles elevados de microfilarias antes del tratamiento (> 2.500 microfilarias/ml), son el resultado de reacciones alérgicas del huésped a las microfilarias moribundas. Los corticoesteroides (p. ej., prednisona 40 mg diarios o su equivalente durante 4 o 5 días) pueden prevenir los efectos secundarios alérgicos. Como alternativa, puede utilizarse la aféresis para eliminar las microfilarias circulantes antes de iniciar el tratamiento con dietilcarbamacina. El albendazol (200 mg por vía oral dos veces al día durante 3 semanas), que es microfilaricida, pero no tiene actividad contra los gusanos adultos, puede utilizarse para reducir la microfilaremia de alto nivel antes del tratamiento con dietilcarbamacina. El mismo régimen de albendazol ha mostrado cierto éxito en pacientes en los que han fracasado dos rondas de dietilcarbamacina. Pueden ser necesarios ciclos repetidos de dietilcarbamacina aproximadamente en el 50% de los pacientes antes de que las manifestaciones clínicas se resuelvan por completo. La eosinofilia persistente o creciente, o las concentraciones de anticuerpos antifilariásicos medidas 6 meses después del tratamiento, deben también dar lugar a una pronta revaluación de la necesidad de repetir el tratamiento. Los gusanos adultos en el ojo pueden extirparse quirúrgicamente.

La ivermectina es microfilaricida, pero no tiene efecto macrofilaricida, y puede causar una encefalopatía tóxica en individuos con un alto nivel de microfilarias. En las zonas donde la oncocercosis es coendémica, esta infección debe excluirse o tratarse antes de iniciar el tratamiento con dietilcarbamacina para evitar la toxicidad de las microfilarias moribundas de *O. volvulus.*

Véase también el capítulo 315.

PREVENCIÓN

La quimioprofilaxis semanal con dietilcarbamacina administrada en dosis de 300 mg es eficaz para prevenir la loiasis en residentes de larga duración de zonas endémicas.

PRONÓSTICO

Aunque se requieren ciclos repetidos de dietilcarbamacina aproximadamente en el 50% de los pacientes antes de la resolución completa de las manifestaciones clínicas, las perturbaciones inmunitarias (p. ej., eosinofilia, niveles de anticuerpos antifilarias) casi siempre se resuelven en el plazo de 1 año tras el tratamiento definitivo.[18]

INFECCIONES FILARIÁSICAS MENOS FRECUENTES

Mansonella perstans

La infección por *M. perstans* se produce en África occidental y central, en el noreste de Sudamérica y en determinadas partes del Caribe. Las microfilarias se transmiten por mosquitos pequeños (jejenes) del género *Culicoides* y evolucionan a gusanos adultos, que viven en cavidades corporales serosas, como los espacios pleural, pericárdico y peritoneal, así como en tejidos mesentéricos y retroperitoneales. La mayoría de las infecciones son asintomáticas, aunque se han comunicado casos de nódulos conjuntivales indoloros con edema palpebral. La infección también se manifiesta con angioedema transitorio y tumefacciones similares al tumor de Calabar, fiebre, cefaleas, artralgias y manifestaciones neurológicas. Las microfilarias no muestran periodicidad y pueden observarse en extensiones de sangre teñidas. Es frecuente la eosinofilia. *M. perstans* alberga endosimbiontes de *Wolbachia,* y el tratamiento con doxiciclina 200 mg/día durante 6 semanas es muy eficaz para suprimir la microfilaremia hasta 3 años, lo que sugiere que el tratamiento es macrofilaricida.

Mansonella ozzardi

Las infecciones por *M. ozzardi* se producen en América Central y del Sur, y en partes del Caribe, en especial en Haití. Los vectores comprenden las moscas negras del género *Simulium* y los mosquitos pequeños (jejenes). Los gusanos adultos se localizan en las cavidades peritoneal y torácica o en los vasos linfáticos. Las microfilarias circulan en la sangre sin periodicidad. La infección suele provocar una eosinofilia asintomática, aunque se han descrito lesiones corneales y artritis. Pueden aparecer síntomas alérgicos, como urticaria y linfoadenopatía, en respuesta a los gusanos moribundos. Las microfilarias de *M. ozzardi* son muy susceptibles a la ivermectina, y la administración de una dosis única de 200 µg/kg puede proporcionar una supresión a largo plazo de la microfilaremia y una mejora de los síntomas.[19] Ni la dietilcarbamacina ni los benzimidazoles son eficaces.

Mansonella streptocerca

M. streptocerca es endémica en las selvas tropicales del África occidental y central, y se transmite por picadura de mosquitos pequeños (jejenes). De forma similar a *O. volvulus,* tanto los gusanos adultos como las microfilarias residen en los tejidos subcutáneos. Sin embargo, al contrario que en la oncocercosis, las microfilarias no invaden el ojo. La infección suele ser asintomática, aunque una dermatitis pruriginosa con despigmentación, semejante a la oncodermatitis, puede afectar al tronco y las extremidades superiores. Las adenopatías axilares o inguinales asociadas son frecuentes. Las microfilarias tienen características colas en forma de gancho y pueden visualizarse en fragmentos de piel. En áreas en las que la oncocercosis es coendémica, deben teñirse muestras de piel para diferenciar *M. streptocerca* de *O. volvulus.* La dietilcarbamacina, que es microfilaricida y macrofilaricida, se administra en forma de 6 mg/kg/día durante 12 días. La ivermectina no es macrofilaricida, pero es muy eficaz para eliminar las microfilarias de la piel. Es probable que los programas de administración masiva de fármacos con ivermectina dirigidos contra la filariasis linfática y la oncocercosis en África hayan reducido significativamente la transmisión de este parásito.

FILARIASIS ZOONÓTICAS

En todo el mundo se producen raras infecciones accidentales de seres humanos por el gusano del corazón del perro *Dirofilaria immitis.* Transmitidas por mosquitos, las microfilarias de *D. immitis* no pueden alcanzar la madurez en humanos, sino que embolizan al pulmón después de morir en el ventrículo derecho del corazón. La mayoría de las infecciones son asintomáticas, aunque algunas personas experimentan un cuadro de tos, dolor torácico y hemoptisis, compatible con infarto pulmonar. Las radiografías de tórax muestran lesiones típicas en forma de moneda, que pueden confundirse con un carcinoma. Otras filarias que parasitan animales, como *Dirofilaria repens,* de los perros, y *Dirofilaria tenuis,* de los mapaches, pueden infectar a humanos y provocar la aparición de nódulos subcutáneos, en ocasiones migratorios. La eosinofilia y los anticuerpos antifilariásicos no suelen estar presentes en las filariasis zoonóticas. La extirpación quirúrgica de las lesiones es tanto diagnóstica como curativa.

DRACUNCULOSIS

La dracunculosis es una enfermedad desfigurante provocada por el nematodo *Dracunculus medinensis,* también llamado gusano de Guinea. Aunque anteriormente se encontraba en el subcontinente indio y América Latina, ahora solo es endémica en seis países del África subsahariana (Chad, Etiopía, Sudán del Sur, Angola, Malí y Camerún) debido a los esfuerzos concertados de erradicación. En 2020 se identificaron menos de 30 casos. La transmisión a humanos se produce por ingestión de copépodos, diminutos crustáceos que actúan como huéspedes intermediarios y que albergan las larvas infecciosas. Las larvas liberadas atraviesan la pared intestinal y migran a los tejidos subcutáneos, donde se desarrollan hasta formar gusanos adultos. Al cabo de aproximadamente 1 año, los gusanos hembra inducen lesiones cutáneas vesiculares, habitualmente en las extremidades inferiores, que, con el tiempo, se ulceran. En contacto directo con agua dulce, el gusano hembra libera miles de larvas móviles, que completan a continuación el ciclo de transmisión al infectar a los copépodos en el agua. Los gusanos adultos miden hasta 1 m de largo. Fiebre y síntomas alérgicos, como sibilancias y urticaria, pueden preceder a la rotura de la ampolla o manifestarse al intentar extraer el gusano. Es frecuente la infección bacteriana secundaria de las lesiones cutáneas. Aunque no suele ser mortal, la dracunculosis provoca, en ocasiones, una discapacidad importante.

Tradicionalmente, los gusanos que emergen de la lesión se extraen enrollando lentamente unos pocos centímetros del parásito cada día sobre un bastoncillo, prestando atención a no romperlo. Puede probarse la extracción quirúrgica, pero en ocasiones agudiza los síntomas alérgicos. No hay una quimioterapia eficaz para esta infección. Los intentos de lograr la prevención han tenido un considerable éxito en la interrupción del ciclo de transmisión y han dado lugar a la erradicación del parásito en muchos países. Las estrategias preventivas comprenden la filtración del agua potable a través de tamices de tejido de trama fina, la indicación a los infectados de que no se bañen en aguas dulces, el tratamiento de las fuentes de suministro de agua con larvicidas y el abastecimiento seguro de agua potable extraída de pozos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Holland C, Sepidarkish M, Deslyper G, et al. Global prevalence of Ascaris infection in humans (2010-2021): a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2022;11:113.
2. Else KJ, Keiser J, Holland CV, et al. Whipworm and roundworm infections. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:44.
3. Wong SSY, Poon RWS, To KKW, et al. Improving the specific diagnosis of trematode, cestode and nematode infections by a multiplex single-tube real-time PCR assay. *J Clin Pathol*. 2019;72:487-92.
4. Garn JV, Wilkers JL, Meehan AA, et al. Interventions to improve water, sanitation, and hygiene for preventing soil-transmitted helminth infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;6:CD012199.
5. Inagaki K, Bradbury RS, Hobbs CV. Hospitalizations associated with strongyloidiasis in the United States, 2003-2018. *Clin Infect Dis*. 2022;75:1548-55.
6. Martinez-Perez A, Roure Díez S, Belhassen-Garcia M, et al. Management of severe strongyloidiasis attended at reference centers in Spain. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12:e0006272.
7. Costa IN, Bosqui LR, Corral MA, et al. Diagnosis of human strongyloidiasis: application in clinical practice. *Acta Trop*. 2021;223:106081.
8. Hofmann D, Sayasone S, Sengngam K, et al. Efficacy and safety of ascending doses of moxidectin against *Strongyloides stercoralis* infections in adults: a randomised, parallel-group, single-blinded, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2a trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:1151-60.
9. Nicoletti A. Neurotoxocariasis. *Adv Parasitol*. 2020;109:219-31.
10. Noordin R, Yunus MH, Tan Farrizam SN, et al. Serodiagnostic methods for diagnosing larval toxocariasis. *Adv Parasitol*. 2020;109:131-52.
11. Ansdell V, Kramer KJ, McMillan JK, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroangiostrongyliasis: updated recommendations. *Parasitology*. 2021;148:227-33.
12. Local Burden of Disease 2019 Neglected Tropical Diseases Collaborators. The global distribution of lymphatic filariasis, 2000-18: a geospatial analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e1186-94.
13. Bottieau E, Huits R, Van Den Broucke S, et al. Human filariasis in travelers and migrants: a retrospective 25-year analysis at the Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium. *Clin Infect Dis*. 2022;74:1972-8.
14. Horton J, Klarmann-Schulz U, Stephens M, et al. The design and development of a multicentric protocol to investigate the impact of adjunctive doxycycline on the management of peripheral lymphoedema caused by lymphatic filariasis and podoconiosis. *Parasit Vectors*. 2020;13:155.
15. Hadermann A, Amaral LJ, Van C, et al. Onchocerciasis-associated epilepsy: an update and future perspectives. *Trends Parasitol*. 2023;39:126-38.
16. Whittaker C, Walker M, Pion SDS, et al. The population biology and transmission dynamics of *Loa loa*. *Trends Parasitol*. 2018;34:335-50.
17. Bouchaud O, Matheron S, Loarec A, et al. Imported loiasis in France: a retrospective analysis of 167 cases with comparison between sub-Saharan and non sub-Saharan African patients. *BMC Infect Dis*. 2020;20:63.
18. Herrick JA, Makiya MA, Holland-Thomas N, et al. Infection-associated immune perturbations resolve 1 year following treatment for *Loa loa*. *Clin Infect Dis*. 2021;72:789-96.
19. Ta-Tang TH, Luz SLB, Crainey JL, et al. An overview of the management of mansonellosis. *Res Rep Trop Med*. 2021;12:93-105.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía de grado A

A1. Moser W, Schindler C, Keiser J. Efficacy of recommended drugs against soil transmitted helminths: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2017;358:j4307.
A2. Conterno LO, Turchi MD, Corrêa I, et al. Anthelmintic drugs for treating ascariasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4:CD010599.
A3. Moser W, Coulibaly JT, Ali SM, et al. Efficacy and safety of tribendimidine, tribendimidine plus ivermectin, tribendimidine plus oxantel, pamoate, and albendazole plus oxantel pamoate against hookworm and concomitant soil-transmitted helminth infection in Tanzania and Cote d'Ivoire: a randomised, controlled, single-blinded, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:1162-71.
A4. Welsche S, Mrimi EC, Hattendorf J, et al. Efficacy and safety of moxidectin and albendazole compared with ivermectin and albendazole coadministration in adolescents infected with *Trichuris trichiura* in Tanzania: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2023;23:331-40.
A5. Keller L, Palmeirim MS, Ame SM, et al. Efficacy and safety of ascending dosages of moxidectin and moxidectin-albendazole against *Trichuris trichiura* in adolescents: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2020;70:1193-201.
A6. Buonfrate D, Salas-Coronas J, Muñoz J, et al. Multiple-dose versus single-dose ivermectin for *Strongyloides stercoralis* infection (Strong Treat 1 to 4): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled superiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:1181-90.
A7. Henriquez-Camacho C, Gotuzzo E, Echevarria J, et al. Ivermectin versus albendazole or thiabendazole for *Strongyloides stercoralis* infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016:CD007745.
A8. King CL, Suamani J, Sanuku N, et al. A Trial of a triple-drug treatment for lymphatic filariasis. *N Engl J Med*. 2018;379:1801-10.
A9. Laman M, Tavul L, Karl S, et al. Mass drug administration of ivermectin, diethylcarbamazine, plus albendazole compared with diethylcarbamazine plus albendazole for reduction of lymphatic filariasis endemicity in Papua New Guinea: a cluster-randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:1200-9.
A10. Opoku NO, Bakajika DK, Kanza EM, et al. Single dose moxidectin versus ivermectin for *Onchocerca volvulus* infection in Ghana, Liberia, and the Democratic Republic of the Congo: a randomised, controlled, double-blind phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392:1207-16.
A11. Abegunde AT, Ahuja RM, Okafor NJ. Doxycycline plus ivermectin versus ivermectin alone for treatment of patients with onchocerciasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016:CD011146.

328 TRATAMIENTO ANTIVIRAL (EXCLUIDO EL DEL VIH)

JOHN H. BEIGEL Y SHYAMASUNDARAN KOTTILIL

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Aunque ciertas infecciones virales remiten espontáneamente, otras generan morbimortalidad significativa. Para muchas se dispone de tratamientos eficaces. En el presente capítulo se revisan los fármacos antivirales disponibles para tratar infecciones causadas por virus distintos del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). No todos los fármacos analizados están autorizados en todos los países.

Los agentes actualmente disponibles pueden clasificarse en los que inhiben la replicación viral a nivel celular o se unen al virus (antivirales), los que modifican la respuesta antiviral del huésped a la infección (inmunomoduladores) y los que inactivan directamente las partículas virales (microbicidas/viricidas). Los antivirales pueden clasificarse según su mecanismo de acción.[1] Por ejemplo, los análogos de los ácidos nucleicos inhiben la síntesis del ADN o ARN virales por competencia con ácidos nucleicos endógenos, y bloquean la polimerasa del ADN y las transcriptasas del ARN viral. En comparación, los inhibidores de la proteasa impiden la replicación viral uniéndose a enzimas que descomponen los precursores de las proteínas virales para formar proteínas activas.

Entre las estrategias que no se analizan en el presente capítulo se cuentan medidas que destruyen a nivel local simultáneamente los tejidos del huésped y los virus, como crioterapia, láser o tratamiento de verrugas con podofilina. Aunque eficaces, estas estrategias solo resultan útiles para infecciones mucocutáneas aisladas o localizadas.

ANTIVIRALES PARA INFECCIONES POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) aguda (cap. 134) no suele requerir tratamiento antiviral. Los antivirales aprobados actualmente para la hepatitis B crónica (cap. 135) incluyen seis análogos del ácido nucleico (adefovir, entecavir, lamivudina, telbivudina, tenofovir disoproxil fumarato y tenofovir alafenamida), así como dos inmunomoduladores (interferón α-2b e interferón α-2a pegilado [PEG]) (tablas 328-1 a 328-3).[2] El tratamiento puede iniciarse con cualquier medicamento antiviral aprobado, pero el tenofovir, el tenofovir alafenamida, el entecavir y el interferón α-2a PEG son generalmente los agentes preferidos. El tenofovir y el entecavir son los recomendados para pacientes con cirrosis compensada (cap. 139). El objetivo del tratamiento antiviral es suprimir la replicación del VHB, y reducir la progresión de la enfermedad hepática y sus complicaciones.

Los pacientes con hepatitis B crónica (antígeno de superficie de la hepatitis B [HBsAg] positivo durante > 6 meses, ADN del VHB detectable en suero [> 2000 UI/ml para pacientes negativos al antígeno e de la hepatitis B (HBeAg), > 20.000 UI/ml para pacientes positivos al HBeAg y > 200.000 UI/ml para mujeres embarazadas] y un nivel de alanina aminotransferasa superior al doble del nivel normal) deben ser evaluados para recibir tratamiento. Los casos de hepatitis B clínicamente descompensada (p. ej., con ictericia u otros signos) requieren, en general, tratamiento antiviral. El tratamiento de pacientes con hepatitis B crónica con HBeAg positivo debe mantenerse hasta la seroconversión del HBeAg y hasta que el ADN del VHB sérico sea indetectable, con al menos 6 meses de tratamiento adicional tras la aparición de anti-HBe. En la hepatitis B crónica negativa para HBeAg, el abordaje continúa al menos durante 1 año. Los pacientes con cirrosis descompensada o hepatitis B recurrente tras trasplante hepático son tratados de por vida.

TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO

El tenofovir, análogo del nucleótido del monofosfato de adenosina, fue inicialmente aprobado para tratar la infección por el VIH. El tenofovir disoproxil fumarato es un profármaco éster del tenofovir, con una biodisponibilidad efectiva del tenofovir del 25%. La administración tras una comida con alto contenido graso incrementa la biodisponibilidad oral.

Usos clínicos

El tenofovir está autorizado para tratar la hepatitis B crónica en adultos con evidencia de replicación viral activa y elevaciones persistentes de las concentraciones séricas de aminotransferasas o enfermedad histológicamente activa. Es más eficaz que el adefovir o el entecavir para lograr la mejoría histológica y la supresión viral en pacientes con hepatitis B crónica HBeAg-negativos o HBeAg-positivos.[A1] El tenofovir también ha demostrado su eficacia en pacientes con hepatitis B resistente a la lamivudina.

Toxicidad

El tenofovir suele ser seguro y bien tolerado durante hasta 5 años. Los efectos secundarios más habituales son náuseas, diarrea, vómitos y anorexia. Se han notificado casos de

TABLA 328-1 ANTIVIRALES PARA LAS INFECCIONES POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS

INFECCIÓN VIRAL	FÁRMACO	VÍA	DOSIS USUAL PARA ADULTOS
Hepatitis B crónica	Tenofovir disoproxil fumarato	p.o.	300 mg/día
	Tenofovir alafenamida	p.o.	25 mg/día
	Entecavir		
	Virus sin tratamiento previo	p.o.	0,5 mg/día; duración óptima del tratamiento desconocida
	Virus resistente a la lamivudina	p.o.	1 mg/día; duración óptima del tratamiento desconocida
	Interferón α-2b	s.c.	6 MU/m² (hasta 10 MU) 3 veces/semana durante 16-24 semanas
	Interferón α-2a PEG	s.c.	180 µg/semana durante 48 semanas
	Adefovir	p.o.	10 mg/día
	Lamivudina	p.o.	100 mg/día
	Telbivudina	p.o.	600 mg/día
Hepatitis C crónica	Ledipasvir/sofosbuvir	p.o.	90 mg/400 mg 1 vez al día durante 8-24 semanas
	Sofosbuvir/velpatasvir	p.o.	400 mg/100 mg/día durante 12 semanas
	Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	p.o.	400 mg/100 mg/100 mg/día durante 12-24 semanas
	Sofosbuvir/glecaprevir/pibrentasvir	p.o.	400 mg/100 mg/40 mg 1 vez al día durante 12-24 semanas
	Daclatasvir/sofosbuvir	p.o.	60 mg/400 mg/día durante 12-24 semanas
	Grazoprevir/elbasvir	p.o.	100 mg/50 mg/día durante 12-16 semanas
	Glecaprevir/pibrentasvir	p.o.	300 mg/120 mg/día durante 8-16 semanas
	Daclatasvir/asunaprevir	p.o.	60 mg/400 mg/día durante 24 semanas
	Sofosbuvir	p.o.	400 mg 1 vez al día durante 12-24 semanas
	Interferón α-2a PEG	s.c.	180 µg/semana durante 48 semanas
	o interferón α-2b PEG	s.c.	1,5 µg/kg/semana durante 48 semanas
	más ribavirina	p.o.	800-1.200 mg/día, dependiendo del peso

p.o, vía oral; s.c., vía subcutánea.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 328-2 MECANISMOS DE EXCRECIÓN Y UMBRALES PARA EL AJUSTE DE LA DOSIS

	PRINCIPAL VÍA DE ELIMINACIÓN	UMBRAL PARA AJUSTE EN INSUFICIENCIA RENAL	AJUSTE EN INSUFICIENCIA HEPÁTICA	AJUSTE ESPECIAL EN ANCIANOS
Adefovir	Renal	CrCl < 50 ml/min	Sin ajuste	
Entecavir	Renal	CrCl < 50 ml/min	Sin ajuste	
Lamivudina	Renal	CrCl < 50 ml/min	Sin ajuste	
Ledipasvir/sofosbuvir	Renal	CrCl < 30 ml/min/1,73 m^2	Sin ajuste	
Sofosbuvir/velpatasvir	Renal	CrCl < 30 ml/min/1,73 m^2	Sin ajuste	
Voxilaprevir	Hepática	CrCl < 30 ml/min	Sin ajuste	
Ribavirina	Renal	CrCl < 50 ml/min	Sin ajuste	
Interferón α-2a PEG	Renal	CrCl < 50 ml/min	Elevación progresiva de la alanina transaminasa	> 60 años, considere una reducción
Telbivudina	Renal	CrCl < 50 ml/min	Sin ajuste	
Sofosbuvir	Renal	CrCl < 50 ml/min	Sin ajuste	
Boceprevir	Hepática	Sin ajuste	Sin ajuste	
Daclatasvir	Hepática	Sin ajuste	Sin ajuste	
Asunaprevir	Hepática	Sin ajuste	Contraindicado	
Glecaprevir/pibrentasvir	Hepática	Sin ajuste	Contraindicado	
Grazoprevir/elbasvir	Hepática	Sin ajuste	Contraindicado	

CrCl, aclaramiento de creatinina.

TABLA 328-3 EFECTOS ADVERSOS SIGNIFICATIVOS (RECUADRO NEGRO DE ADVERTENCIA DE LA FDA DE EE. UU.)

FÁRMACO	SINOPSIS DEL RECUADRO NEGRO DE ADVERTENCIA
Adefovir	Con el cese del tratamiento se pueden producir reagudizaciones graves de la hepatitis B Puede producirse nefrotoxicidad en pacientes con riesgo de disfunción renal o con disfunción renal en curso Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis
Entecavir	Pueden producirse exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B al interrumpir el tratamiento Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis
Grazoprevir/elbasvir	Reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes con el VHC y el VHB
Interferón α	Puede causar o agravar trastornos neuropsiquiátricos, autoinmunitarios, isquémicos e infecciosos
Lamivudina	Con el cese del tratamiento se pueden producir reagudizaciones graves de la hepatitis B Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis
Ledipasvir/sofosbuvir	Reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes con el VHC y el VHB
Voxilaprevir	Insuficiencia hepática en pacientes con cirrosis hepática descompensada
Glecaprevir/pibrentasvir	Insuficiencia hepática en pacientes con cirrosis hepática descompensada
Ribavirina	La monoterapia es ineficaz Anemia hemolítica Teratógena y embriocida
Sofosbuvir	Bradicardia potencialmente mortal si se administra con amiodarona Insuficiencia hepática en pacientes con cirrosis hepática descompensada
Telbivudina	Pueden producirse exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B al interrumpir el tratamiento Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis
Tenofovir o tenofovir alafenamida	Con el cese del tratamiento se pueden producir reagudizaciones graves de la hepatitis B

VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C.

acidosis láctica con esteatosis hepática, sobre todo cuando el fármaco se combina con otros análogos nucleosídicos. Se han notificado exacerbaciones agudas de la hepatitis B tras la interrupción del tenofovir en pacientes coinfectados por el VIH y la hepatitis B.

Resistencia a antivirales

Durante el uso prolongado (> 12 meses) se producen mutaciones en la polimerasa de la hepatitis B que confieren una susceptibilidad reducida al tenofovir. Estudios *in vitro* han demostrado que las mutaciones de la hepatitis B resistentes a adefovir se asocian a disminuciones de entre 3 y 5 veces en la respuesta al tenofovir, sin que se conozcan las implicaciones clínicas de este hecho.

TENOFOVIR ALAFENAMIDA

El tenofovir alafenamida, que es un profármaco del tenofovir, es un sucesor del tenofovir disoproxil fumarato. El tenofovir alafenamida se convierte intracelularmente en tenofovir. Su metabolito difosfato activo se dirige a la ADN polimerasa dependiente de ARN de la hepatitis B o del VIH. El tenofovir alafenamida también está autorizado para tratar la infección por hepatitis B. El tenofovir alafenamida se acumula en el tejido linfático y en el hígado, y penetra en las células de forma más eficaz que el tenofovir disoproxil fumarato. Por estas razones, el tenofovir alafenamida puede administrarse en una dosis más baja, con lo que se obtienen niveles plasmáticos de tenofovir más bajos y un riesgo mucho menor de toxicidad renal o de alteraciones de la densidad ósea.

Usos clínicos

En los ensayos clínicos, el tenofovir alafenamida no fue inferior al tenofovir disoproxil fumarato a la hora de conseguir niveles de ADN del VHB inferiores a 29 UI/ml.[A2] Los pacientes tratados con tenofovir alafenamida presentaron disminuciones significativamente menores de la densidad mineral ósea en la cadera y la columna vertebral, tanto en los pacientes HBeAg-positivos como en los HBeAg-negativos, y los pacientes HBeAg-positivos también presentaron menores aumentos medios de los niveles séricos de creatinina. Los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato durante 96 semanas y luego cambiados a tenofovir alafenamida presentaron mejoras en la función renal y la densidad mineral ósea 24 semanas después del cambio.

Toxicidad

En comparación con el tenofovir disoproxil fumarato, el tenofovir alafenamida tiene menos efectos adversos sobre la función renal (glomerular y tubular) y la densidad mineral ósea (columna vertebral, cadera).

Resistencia a antivirales

El tenofovir alafenamida provoca una aparición escasa o insignificante de farmacorresistencia (al tenofovir). Las observaciones clínicas muestran una incidencia muy baja de resistencia genotípica de la hepatitis B en pacientes sin tratamiento tratados con tenofovir alafenamida o tenofovir disoproxil fumarato. En los pacientes tratados con elvitegravir, cobicistat y emtricitabina combinados con tenofovir alafenamida o tenofovir disoproxil fumarato, la aparición de farmacorresistencia no superó el 1% ni para el VIH ni para la hepatitis B.

ENTECAVIR

El entecavir, análogo de nucleósido de la desoxiguanosina con actividad antiviral específica contra hepadnavirus, es más potente que la lamivudina y mantiene cierta actividad contra las variantes de hepatitis B resistentes. Se absorbe bien tras administración oral y su semivida prolongada (128-149 h) permite una única dosis diaria.

Usos clínicos

El entecavir está aprobado para tratar la hepatitis B crónica en adultos con evidencia de replicación viral activa y elevaciones persistentes de las concentraciones séricas de aminotransferasas o enfermedad histológicamente activa. En comparación con la lamivudina o la telbivudina, el entecavir es más eficaz en la reducción de las concentraciones de ADN de la hepatitis B y la normalización de las aminotransferasas séricas, así como en la mejora de las anomalías histológicas. Al igual que el tenofovir, el entecavir se aplica a infecciones por el VHB resistentes a la lamivudina, aun siendo necesarias dosis y duraciones de los tratamientos mayores.

Toxicidad

Entre los efectos secundarios referidos durante el tratamiento con entecavir se cuentan cefalea, cansancio, mareo, náuseas, dolor abdominal, rinitis, fiebre, diarrea, tos y mialgia. Se han notificado acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis. Tras la suspensión del tratamiento se han registrado agravamientos importantes de la hepatitis B.

Resistencia a antivirales

Los rebrotes virológicos se producen hasta en el 4% de los casos, aunque ello no implica presencia de virus resistentes. La verdadera resistencia al entecavir, causada por mutaciones específicas en la polimerasa de la hepatitis B, es poco frecuente (1,2% tras 5 años de tratamiento). Los estudios *in vitro* muestran que las mutaciones resistentes al entecavir son susceptibles al adefovir y al tenofovir, pero existen muy pocos datos clínicos de apoyo.

INTERFERONES

Los interferones son citocinas (glucoproteínas) con una compleja diversidad de propiedades antivirales, inmunomoduladoras y antineoplásicas. En la actualidad se diferencian en interferones α, β o γ. Sus fuentes originales son en general leucocitos, fibroblastos y linfocitos, aunque modernamente se producen, asimismo, mediante tecnología de ADN recombinante. Aunque el mecanismo completo de la acción de los interferones no se ha definido, en general inducen síntesis de ARN y proteínas celulares nuevas que median los efectos antivirales a través de numerosos procesos.

Habitualmente, los interferones se administran a diario o varias veces por semana. Sin embargo, la combinación de interferón y polietilenglicol para formar un interferón PEG prolonga de modo significativo la absorción, aportando concentraciones superiores y más sostenidas que favorecen la administración una vez por semana.

Usos clínicos

En la hepatitis B activa crónica, el tratamiento con interferón α induce pérdida de ADN del VHB y mejora bioquímica e histológica en el 25-40% de los pacientes. La administración de interferón α-2a o α-2b PEG durante 48 semanas hace que alrededor del 30% de los pacientes pasen a estado seronegativo tras 6 meses de tratamiento. No se sabe si el abordaje combinado con interferones y antivirales de la hepatitis B crónica reporta algún beneficio adicional en comparación con la monoterapia.

ADEFOVIR

El adefovir, análogo acíclico del monofosfato de adenosina, se administra por vía oral en forma de profármaco, el adefovir dipivoxil, rápidamente convertido enzimáticamente en adefovir en el epitelio intestinal.

Usos clínicos

En la hepatitis B crónica, la administración prolongada de adefovir es eficaz para mejorar las anomalías histológicas del hígado, disminuir los niveles de ADN del VHB y normalizar los marcadores bioquímicos (p. ej., alanina aminotransferasa) en pacientes con hepatitis B crónica HBeAg-positiva y HBeAg-negativa. El adefovir es un antiviral ligeramente más débil y, por lo tanto, no se considera terapia de primera línea, pero es útil para los virus resistentes (eficaz contra la hepatitis B crónica resistente a la lamivudina) y la coinfección por el VIH/VHB (v. más adelante).

Toxicidad

El principal efecto adverso es la nefrotoxicidad, manifestada por incremento de las concentraciones séricas de creatinina y, en ocasiones, por hipofosfatemia, ambos generalmente reversibles al suspender la administración del fármaco. Efectos secundarios frecuentes son, por otra parte, astenia, cefalea, náuseas, vómitos y diarrea. La interrupción del uso del medicamento ha dado lugar a agravamientos importantes de la hepatitis B.

Resistencia a antivirales

La resistencia a adefovir por mutaciones puntuales en la polimerasa del VHB se desarrolla en alrededor del 6% de los casos tras 3 años de tratamiento. La lamivudina habitualmente mantiene su actividad contra las variantes resistentes al adefovir.

LAMIVUDINA

La lamivudina es un análogo del nucleósido desoxicitidina activo contra retrovirus y hepadnavirus. El trifosfato inhibe la polimerasa del VHB, y su incorporación al ADN induce terminación de la cadena de ADN.

Usos clínicos

La lamivudina inhibe la replicación del VHB, mejora las anomalías histológicas hepáticas, reduce la progresión de la fibrosis y atenúa el riesgo de complicaciones tardías. La monoterapia con lamivudina parece ser peor que los nuevos antivirales o que la monoterapia con interferón, en lo que respecta al control sostenido de la replicación del VHB. El tratamiento de combinación con lamivudina e interferón no ha exhibido beneficios uniformes comparados con los de ambos fármacos por separado. La dosis para el VHB es menor que para el VIH.

Toxicidad

Los efectos adversos de la lamivudina incluyen diarrea, cefalea y elevación de las enzimas hepáticas. Los agravamientos intensos de la hepatitis B, incluyendo casos de muerte, se han registrado tras la suspensión del fármaco, particularmente en pacientes coinfectados por el VHB y el VIH.

Resistencia a antivirales

La resistencia a la lamivudina por mutaciones en la polimerasa del VHB es frecuente en tratamientos prolongados de la hepatitis B y se desarrolla en alrededor del 20% de los tratamientos aplicados al año. Se asocia a aumentos de la replicación viral y las aminotransferasas.

TELBIVUDINA

La telbivudina es un análogo sintético del nucleósido timidina con actividad frente al VHB, incluyendo ciertas variantes resistentes a la lamivudina. Su forma de trifosfato inhibe competitivamente la polimerasa del ADN del VHB (transcriptasa inversa).

Usos clínicos

En ensayos comparativos frente a la lamivudina o al adefovir, la telbivudina registró mayor respuesta virológica en la semana 52 (el 60 frente al 40% de sujetos eran negativos para el ADN del VHB en el análisis de reacción en cadena de la polimerasa). El desarrollo de resistencia con telbivudina es hasta del 5% después de 1 año y del 25% después de 2 años. Los virus resistentes a la telbivudina presentan resistencia cruzada con la lamivudina. Como consecuencia de los elevados índices de resistencia y resistencia cruzada, la telbivudina no se considera como tratamiento de primera línea en la hepatitis B.

Toxicidad

Efectos secundarios comunes son cefalea, náuseas y vómitos. Se han notificado exacerbaciones graves de la hepatitis B en pacientes que han interrumpido el tratamiento. Asimismo, se han registrado ocasionales informes de miopatía, manifestada con dolores o debilidad musculares y elevación de las concentraciones séricas de creatina cinasa.

Consideraciones especiales: coinfección por el VIH/VHB

La lamivudina, el entecavir, el tenofovir y la tenofovir alafenamida tienen actividad tanto contra el VIH como contra el VHB. La monoterapia contra el VHB con estos fármacos no debe aplicarse en pacientes coinfectados por el VIH ante el eventual desarrollo de resistencias. La emtricitabina está autorizada solo para el tratamiento del VIH, aun siendo débilmente activa frente al VHB. La retirada de este medicamento, como la del tenofovir o la lamivudina, produce agravamientos agudos, en ocasiones fulminantes de la hepatitis B en casos de coinfección por el VIH/VHB.

Si se justifica el tratamiento simultáneo de la hepatitis B y el VIH, debe considerarse el tenofovir más emtricitabina, el tenofovir más lamivudina o el tenofovir alafenamida más emtricitabina como la columna vertebral nucleósida de un régimen antirretroviral totalmente depresor. Si no se puede utilizar tenofovir o tenofovir alafenamida, el entecavir es una alternativa como parte de un régimen antirretroviral. En los pacientes coinfectados que requieran tratamiento del VHB, pero no del VIH, o que ya estén bien controlados con la terapia anti-VIH y precisen en ese momento tratamiento de la hepatitis B, se sopesará la monoterapia con interferón α-2a pegilado. Cuando el régimen antirretroviral debe modificarse por fracaso virológico frente al VIH, mientras que el VHB es inhibido adecuadamente, los antivirales activos contra el VHB deben mantenerse para atacar a este último.

ANTIVIRALES PARA INFECCIONES POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

El tratamiento de la hepatitis C aguda sigue siendo sintomático, y, en general, el tratamiento antiviral no está indicado. Sin embargo, en la hepatitis C crónica (cap. 135), el objetivo terapéutico es una respuesta virológica sostenida (ausencia de ARN del virus de la hepatitis C [VHC] durante al menos 12 semanas después de terminar la terapia) para prevenir la morbilidad y la mortalidad asociadas a la hepatopatía y las complicaciones a largo plazo, como el hepatocarcinoma, la insuficiencia hepática, el trasplante y la muerte. Se ha constatado que el tratamiento reduce la inflamación hepática y la cirrosis, además del riesgo de carcinoma hepatocelular.

Aunque algunos fármacos específicos son más eficaces para genotipos concretos del VHC, la terapia actual se basa en combinaciones orales pangenotípicas (v. tabla 135-5), guiadas por si los pacientes tienen o no cirrosis.[A3] Se prefieren los regímenes sin interfe-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

rón a los basados en interferón (v. tabla 135-5 y tablas 328-1 a 328-3).[3] Los antivirales de acción directa son medicamentos orales muy activos disponibles para tratar todos los genotipos del VHC. Sofosbuvir/velpatasvir glecaprevir/pibrentasvir con o sin sofosbuvir, y sofosbuvir/daclatasvir se consideran regímenes primarios para el VHC independientemente del genotipo. La repetición del tratamiento tras el fracaso del régimen inicial suele exigir una consulta al especialista.

LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR

El ledipasvir es un inhibidor de la NS5A del VHC. El sofosbuvir es un profármaco nucleotídico que, al fosforilarse, inhibe la NS5B del VHC, una ARN polimerasa dependiente de ARN. Tanto NS5A como NS5B son importantes para la replicación viral del VHC. Ledipasvir/sofosbuvir está disponible como combinación de dosis fijas en comprimidos de administración oral diaria.

Usos clínicos

La combinación ledipasvir/sofosbuvir está autorizada para el tratamiento de los genotipos 1, 4, 5 y 6 del VHC crónico sin cirrosis descompensada, y los genotipos 1 y 4 con cirrosis descompensada. Para los pacientes sin tratamiento, con o sin cirrosis, el tratamiento debe continuar durante 12 semanas. Este régimen se ha asociado a una respuesta virológica sostenida del 99% a las 12 semanas, y la duración del tratamiento puede reducirse con seguridad a tan solo 8 semanas en pacientes seleccionados con niveles basales de ARN del VHC < 6 millones de UI/ml.

Toxicidad

Los efectos secundarios más habituales son cefaleas y cansancio. Pueden producirse interacciones farmacológicas significativas con medicamentos inductores de la glucoproteína P, como la rifampicina o la hierba de San Juan. Ledipasvir/sofosbuvir no debe administrarse a pacientes que estén tomando amiodarona debido al riesgo de bradicardia.

Resistencia

La resistencia a los componentes individuales del combinado puede producirse, aunque es poco frecuente. El ledipasvir es activo ante virus resistentes al sofosbuvir, mientras que este mantiene su actividad contra los resistentes al ledipasvir, por lo que se desconoce el significado clínico de las mutaciones de resistencia.

SOFOSBUVIR/VELPATASVIR

El velpatasvir es un potente inhibidor pangenotípico de la NS5A del VHC autorizado para tratar la hepatitis C en combinación con el sofosbuvir, un inhibidor de NS5B. Sofosbuvir/velpatasvir está disponible como combinación en un comprimido oral de dosis fija, una vez al día.

Usos clínicos

El sofosbuvir/velpatasvir se encuentra actualmente autorizado para tratar a pacientes adultos con hepatitis C crónica por los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 con cualquier grado de daño hepático, incluida la cirrosis descompensada. Se recomienda la adición de ribavirina cuando se trate a pacientes con cirrosis descompensada. La duración del tratamiento es de 12 semanas, lo que se asocia a una respuesta virológica sostenida en más del 99% de los pacientes en situaciones reales.[A4]

Toxicidad

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas al tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas son cansancio y dolores de cabeza. Pueden producirse interacciones farmacológicas significativas con medicamentos inductores de la glucoproteína P (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan) y medicamentos inductores del citocromo P-450 (p. ej., rifampicina, fenitoína). El uso concomitante de sofosbuvir/velpatasvir con amiodarona está contraindicado, debido al riesgo de bradicardia.

Resistencia a antivirales

Los mutantes preexistentes de NS5A no parecen influir en el resultado del tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir. Las variantes resistentes de NS5A que confieren resistencia *in vitro* al velpatasvir se han aislado en la sangre de los pocos pacientes que recidivan. El significado de estos mutantes no se entiende del todo.

SOFOSBUVIR/VELPATASVIR/VOXILAPREVIR

El velpatasvir es un potente inhibidor pangenotípico de la NS5A del VHC para tratar la hepatitis C en combinación con el sofosbuvir, un inhibidor de NS5B. El voxilaprevir es un inhibidor de segunda generación de la proteasa de serina del VHC. La Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. ha aprobado el uso de un comprimido de una asociación en dosis fija de sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir para combatir la hepatitis C ya tratada con otros antivirales de acción directa.

Usos clínicos

El sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir está actualmente autorizado para tratar a pacientes adultos que tienen hepatitis C crónica por los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 con cualquier grado de daño hepático sin cirrosis o con cirrosis compensada y que hayan sido tratados previamente con un régimen de antivirales de acción directa frente al VHC. La duración del tratamiento es de 12 semanas, y se asocia a una respuesta virológica sostenida en más del 99% de los pacientes.[A5]

Toxicidad

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas al tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 12 semanas son cansancio, dolores de cabeza, náuseas y diarrea. Pueden producirse interacciones farmacológicas significativas con medicamentos inductores de la glucoproteína P (p. ej., rifampicina o hierba de San Juan) y medicamentos inductores del citocromo P-450 (p. ej., fenitoína, rifampicina). Puede producirse una bradicardia importante con el uso concomitante de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y amiodarona, que está contraindicado.

Resistencia a antivirales

Los mutantes preexistentes de NS5A o NS3 no parecen influir en el resultado del tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Se han aislado variantes resistentes de NS5A que confieren resistencia *in vitro* al velpatasvir en la sangre de los pocos pacientes que recidivan. El significado de estos mutantes no se entiende del todo.

GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR

La asociación en un comprimido de dosis fija de glecaprevir, un inhibidor de la proteasa NS3/4A, y pibrentasvir, un inhibidor de NS5A, está aprobada para tratar a pacientes con hepatitis C crónica por los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sin cirrosis y con cirrosis compensada (Child-Pugh A).

Usos clínicos

El glecaprevir/pibrentasvir se encuentra actualmente autorizado para tratar a pacientes adultos con hepatitis C crónica por los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 con cualquier grado de daño hepático sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A). La duración del tratamiento, que es de 8 semanas para los que no sufren cirrosis y de 12 semanas en caso contrario, se asocia a una respuesta virológica sostenida en más del 99% de los pacientes.[A6] El comprimido de la asociación también está indicado para tratar a pacientes adultos que tienen hepatitis C por el genotipo 1, y que previamente hayan recibido un régimen que contenga un inhibidor de la NS5A del VHC o un inhibidor de la proteasa NS3/4A, pero no a los que tienen un fracaso de ambos. A los pacientes con el genotipo 1 ya tratados que hubieran fracasado antes con un régimen para la hepatitis C que contuviera un inhibidor de NS5A (pero no de NS3), se les recomienda tratamiento durante 16 semanas. A los pacientes con el genotipo 1 ya tratados que hubieran fracasado antes con un régimen para la hepatitis C que contuviera un inhibidor de NS3 (pero no de NS5A), se les recomienda tratamiento durante 12 semanas. A los pacientes con los genotipos 1, 2, 4, 5 o 6 del VHC que hubieran fracasado antes con regímenes que no incluían un inhibidor de NS3 o de NS5A, se les recomienda tratamiento durante 8 (si no tienen cirrosis) o 12 semanas (si hay cirrosis). A los pacientes con el genotipo 3 del VHC que hubieran fracasado antes con regímenes que no incluían un inhibidor de NS3 o de NS5A, se les recomienda tratamiento durante 16 semanas. Glecaprevir/pibrentasvir es el régimen preferido sin interferón que ha demostrado su eficacia en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 4 o 5 y todos los genotipos del VHC.[A7]

Toxicidad

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas al tratamiento con sofosbuvir/pibrentasvir durante 12 semanas son cansancio y dolores de cabeza en el 10% de los casos. La carbamacepina, el efavirenz y la hierba de San Juan pueden disminuir las concentraciones de glecaprevir y pibrentasvir, por lo que no se recomienda la coadministración de estos medicamentos.

Resistencia a antivirales

Los mutantes preexistentes de NS5A o de NS3 no parecen influir en el resultado del tratamiento con glecaprevir/pibrentasvir. Las variantes resistentes de NS5A y NS3 que confieren resistencia *in vitro* a ambos medicamentos se han aislado en la sangre de los pocos pacientes que recidivan. El significado de estos mutantes no se entiende del todo.

DACLATASVIR

El daclatasvir es un inhibidor de NS5A que se puede combinar con sofosbuvir o asunaprevir para tratar la hepatitis C.

Usos clínicos

El daclatasvir está aprobado por la FDA para tratar a pacientes adultos con infección por el VHC de los genotipos 1 o 3 en combinación con sofosbuvir con o sin ribavirina. La duración del tratamiento es de 12 semanas. El tratamiento está aprobado para pacientes con o sin cirrosis, pero la tasa de respuesta se reduce en pacientes con el genotipo 3 y cirrosis. El daclatasvir se metaboliza a través del CYP3A, por lo que la dosis debe reducirse con inhibidores fuertes del CYP3 (p. ej., ritonavir o itraconazol) y aumentarse con inductores del CYP3A (p. ej., rifampicina y fenitoína).

Toxicidad

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas al tratamiento con sofosbuvir/daclatasvir durante 12 semanas son dolores de cabeza, cansancio y náuseas. Las reacciones adversas más comunes con el uso concomitante de ribavirina son dolor de cabeza, anemia, cansancio y náuseas. Debido al riesgo de bradicardia significativa, el uso concomitante de sofosbuvir y amiodarona está contraindicado.

Resistencia a antivirales

En el caso de los pacientes con genotipo 1 y cirrosis, la resistencia de NS5A reduce la eficacia del sofosbuvir/daclatasvir, por lo que deben realizarse pruebas de resistencia en esta situación. Para los demás genotipos, los mutantes NS5A preexistentes no parecen influir en el resultado del tratamiento con sofosbuvir/daclatasvir. Las variantes resistentes de NS5A que confieren resistencia *in vitro* al daclatasvir se han aislado en la sangre de los pocos pacientes que recidivan, pero el significado de estos mutantes no se entiende del todo.

DACLATASVIR/ASUNAPREVIR

El asunaprevir es un inhibidor de NS3 (proteasa de serina) del VHC y el daclatasvir es un potente inhibidor de la NS5A del VHC. La combinación está autorizada para tratar a pacientes con hepatitis C en Europa y Japón.

Usos clínicos

La combinación está aprobada para el tratamiento de adultos con hepatitis C por el genotipo 1 y cirrosis compensada que no sean aptos o intolerantes a la terapia basada en el interferón y que no hayan respondido a la terapia basada en interferón. La combinación, administrada durante 24 semanas, ha inducido altas tasas de respuesta en los pacientes con los genotipos 1a y 1b.[A8]

Toxicidad

La nasofaringitis, los niveles elevados de aminotransferasa, los dolores de cabeza y el cansancio son los efectos adversos más frecuentes.

Resistencia a antivirales

Los polimorfismos preexistentes de NS5A y NS3 pueden generar tasas reducidas de respuesta con la combinación daclatasvir/asunaprevir, por lo que estos pacientes reciben tratamiento durante un período prolongado (24 semanas). En los pacientes con el genotipo 1b, la adición de ribavirina da lugar a una elevada respuesta virológica sostenida con solo 12 semanas de tratamiento.

GRAZOPREVIR/ELBASVIR

El grazoprevir es un inhibidor de segunda generación de NS3/4A (proteasa de serina) del VHC, y el elbasvir, un potente inhibidor de la NS5A del VHC. La combinación está disponible en comprimidos individuales de dosis fija y está autorizada para tratar a pacientes con hepatitis C de los genotipos 1 y 4.

Usos clínicos

La combinación grazoprevir/elbasvir está indicada con o sin ribavirina para tratar la hepatitis C crónica del adulto por los genotipos 1 o 4. En los pacientes con el genotipo 1a está indicada la realización de pruebas de los polimorfismos asociados a la resistencia a los inhibidores de NS5A antes del tratamiento. A los pacientes adultos con hepatitis C por los genotipos 1a (sin polimorfismos), 1b y 4 que no hayan recibido tratamiento previo se les recomienda una duración total de 12 semanas. A los pacientes con el genotipo 1 de la hepatitis ya tratados se les recomienda la adición de ribavirina y 12 semanas de tratamiento. En los pacientes con hepatitis C por el genotipo 1a y en caso de polimorfismos de NS5A, se recomienda la adición de ribavirina durante un total de 16 semanas. Una ventaja importante de esta combinación sobre la basada en el sofosbuvir es su uso por pacientes con un deterioro renal significativo, incluidos los que están en hemodiálisis,[A9] pues ambos medicamentos se metabolizan en el hígado. Por el contrario, esta combinación está contraindicada en pacientes con hepatopatía descompensada. El grazoprevir/elbasvir lo pueden usar pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 4 o 5 y con genotipos 1 o 4 del VHC.

Toxicidad

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas al tratamiento con grazoprevir/elbasvir durante 12 semanas consisten en dolores de cabeza, cansancio, náuseas y diarrea. La anemia también se asocia al uso concomitante de ribavirina. Dado que el grazoprevir/elbasvir se metaboliza en el hígado, los inductores (p. ej., fenitoína, rifampicina) y los inhibidores (p. ej., ritonavir, itraconazol) del sistema citocromo oxidasa CYP3A disminuirán o aumentarán los niveles, respectivamente, y deben evitarse.

Resistencia a antivirales

La presencia de cinco polimorfismos preexistentes asociados a resistencia a los inhibidores de NS5A (M28A/G/T, Q30H/K/R/Y, L31F/M/V, H58D, Y93H/N/S) en la hepatitis C por el genotipo 1a se asocia a tasas de respuesta más bajas cuando solo se administra grazoprevir/elbasvir, pero a tasas de respuesta elevadas cuando se añade ribavirina y el tratamiento se prolonga hasta 16 semanas. Por tanto, a los pacientes con el genotipo 1a del VHC se les recomienda la prueba del polimorfismo asociado a la resistencia.

SOFOSBUVIR

Usos clínicos

El sofosbuvir está autorizado actualmente como componente de un régimen de tratamiento antiviral combinado con otros medicamentos antivirales de acción directa para todos los genotipos del VHC. El sofosbuvir y la ribavirina durante 24 semanas sin interferón también son eficaces para tratar el genotipo 1 del VHC. En los genotipos 2 y 3, el sofosbuvir en combinación con ribavirina durante 12 o 24 semanas también se ha asociado a una tasa aproximadamente del 90% de virus indetectables 3 semanas después de la terapia. En caso de intolerancia de un régimen basado en interferones (trastornos autoinmunitarios, hepatopatía descompensada, leucopenia, trombocitopenia, anemia o cardiopatía preexistente), el sofosbuvir se puede administrar con ribavirina durante 24 semanas.

Toxicidad

Efectos secundarios comunes son cefalea, cansancio, anemia y diarrea. También se han notificado pancitopenias graves, insomnio y depresión, especialmente cuando el sofosbuvir se utiliza en combinación con interferón α pegilado. El sofosbuvir es un sustrato del transportador P-gp, por lo que los fármacos que son potentes inductores de este (p. ej., rifampicina y hierba de San Juan) aminoran en ocasiones la concentración plasmática del medicamento. Puede producirse una bradicardia significativa cuando el sofosbuvir se coadministra con amiodarona.

Resistencia

El desarrollo de resistencias durante el tratamiento con sofosbuvir es extremadamente raro.

BOCEPREVIR

El boceprevir es un inhibidor de la proteasa que se une a la proteasa NS3/4A de la hepatitis C.

Usos clínicos

En la actualidad, el fármaco solo está autorizado para tratar el genotipo 1 en pacientes con hepatopatía compensada. Se aplica combinado con interferón PEG y ribavirina en pacientes no tratados previamente y en los que no responden de manera idónea al interferón PEG y la ribavirina solos. El boceprevir no debe emplearse en monoterapia. Se empieza a administrar 4 semanas después del comienzo del régimen de interferón PEG y ribavirina, y el tratamiento de combinación se continúa entre 24 y 44 semanas más, según la respuesta virológica. En personas con concentraciones de ARN del VHC indetectables en las semanas 8 y 24 puede considerarse un tratamiento más breve (28 semanas en total). En caso de evidencia de fracaso virológico (concentración de ARN del VHC > 100 UI/ml en la semana 12 o detectable en la semana 24), el tratamiento con los tres fármacos debe interrumpirse. Por su menor eficacia, el boceprevir no se considera una opción de primera línea en la hepatitis C.

Toxicidad

Efectos secundarios comunes son cansancio, náuseas, escalofríos, alopecia y disgeusia. Han de controlarse posibles efectos secundarios graves, como anemia y neutropenia, que en ocasiones limitan la dosis. En pacientes que desarrollan anemia con tratamiento combinado que incluya boceprevir es aconsejable disminuir la dosis de ribavirina. El boceprevir es un potente inhibidor del citocromo P-450 3A4/5, por lo que cabe considerar eventuales interacciones fármaco-fármaco (con medicamentos sin receta o anticonceptivos orales).

Resistencia

La resistencia al boceprevir puede aparecer durante el tratamiento. Dada la semejanza estructural entre el boceprevir y el telaprevir, es posible el desarrollo de mutaciones de resistencia cruzada, por lo que no se debe aplicar retratamiento con otro inhibidor de la proteasa.

INTERFERÓN 2b PEGILADO Y RIBAVIRINA

Usos clínicos

Ni la ribavirina ni el interferón deben utilizarse como monoterapia para la hepatitis C. En el genotipo 1, la combinación de interferón PEG y ribavirina puede considerarse en pacientes sin tratamiento a los que no se les puede administrar regímenes sin interferón, aunque las tasas de respuesta virológica sostenida son significativamente inferiores. Los abordajes más prolongados, hasta de 72 semanas, mejoran la respuesta virológica. El interferón PEG y la ribavirina se administran durante 24 semanas para los genotipos 2 y 3 del VHC, y durante 48 semanas para los genotipos 4, 5 y 6.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Toxicidad

Entre los efectos secundarios habituales de la administración de interferones se cuentan síntomas seudogripales (fiebre, escalofríos, cefalea, malestar general), que, sin embargo, suelen ser cada vez más leves al repetir los tratamientos. Las reacciones adversas importantes comprenden mielodepresión, especialmente granulocitopenia y trombocitopenia, en general reversibles al suspender el tratamiento. Entre las manifestaciones neuropsiquiátricas cabe citar depresión, ansiedad, somnolencia, confusión y cambios conductuales. Otros efectos secundarios son cansancio y anorexia intensas, pérdida de peso, hipotiroidismo o hipertiroidismo, alopecia y cardiotoxicidad, con arritmias y miocardiopatía reversible. Ciertos efectos (p. ej., el hipotiroidismo) se presentan a veces 1 año o más después de la conclusión del tratamiento.

La ribavirina sistémica se asocia a menudo a anemia hemolítica (hasta en el 60% en algunos estudios) y, a veces, a alteraciones electrolíticas, como hipocalcemia e hipomagnesemia. Se han notificado arritmias, prurito, exantema, náuseas y mialgia, junto con efectos neurológicos, como insomnio e irritabilidad. La ribavirina puede ser gonadotóxica y teratógena en seres humanos.

Consideraciones especiales: coinfección por el VIH/VHC

Los regímenes de tratamiento inicial para los pacientes coinfectados por el VHC y el VIH son los mismos que se recomiendan a las personas no infectadas por el VIH. No obstante, cuando se combaten el VHC y el VIH, se deben tener en cuenta las interacciones medicamentosas y la toxicidad de los aditivos. Grazoprevir/elbasvir, glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir no deben coadministrarse con inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH ni con inhibidores de la proteasa. El ledipasvir y el velpatasvir pueden aumentar los niveles de tenofovir, por lo que deben considerarse los regímenes anti-VIH sin tenofovir o tenofovir alafenamida.

Los antivirales del VIH didanosina, estavudina y zidovudina (cap. 357) no deben utilizarse con ribavirina. Las concentraciones de didanosina y su metabolito activo se elevan al administrarse con ribavirina, y pueden causar insuficiencia hepática, neuropatía periférica grave, pancreatitis y acidosis láctica. La zidovudina administrada con ribavirina puede provocar anemia y neutropenia grave, por lo que no debe utilizarse esta combinación. Si la ribavirina es la terapia preferida, debe considerarse la interrupción de la didanosina y la zidovudina antes de iniciar la ribavirina.

ANTIVIRALES PARA INFECCIONES POR VIRUS DEL HERPES

ACICLOVIR Y VALACICLOVIR

El aciclovir, un análogo acíclico del nucleósido guanosina, se convierte en su forma activa mediante una monofosforilación inicial por una timidina cinasa codificada por el virus. Aunque las células humanas normales poseen timidina cinasa, la afinidad del aciclovir por la timidina cinasa viral es aproximadamente 200 veces mayor que por la timidina cinasa humana. A continuación, el monofosfato experimenta dos fosforilaciones adicionales mediadas por enzimas de la célula huésped, para formar trifosfato de aciclovir (trifosfato de acicloguanosina), que inhibe preferencialmente la ADN-polimerasa viral. Las mayores concentraciones de la forma activada en células infectadas y su afinidad por las polimerasas virales generan baja toxicidad para las células huésped normales.

El valaciclovir es el profármaco L-valil éster del aciclovir. La adición del L-valil éster facilita una mayor absorción oral, tras lo cual el valaciclovir se transforma en aciclovir; el profármaco proporciona una biodisponibilidad de 3 a 5 veces mayor que el aciclovir oral.

Usos clínicos

El aciclovir y el valaciclovir (tablas 328-4 a 328-6) se utilizan principalmente para tratar las infecciones causadas por el virus del herpes simple (cap. 345) y el virus de la varicela-zóster (cap. 346). Según los países, el aciclovir está disponible en pomada y crema tópicas, cápsulas orales y formulaciones intravenosas y oftálmicas. El valaciclovir solo está disponible en cápsulas orales.

El aciclovir o el valaciclovir orales reducen la duración de los síntomas en alrededor de un 50% y la de la excreción viral el torno a un 90% en los episodios iniciales de herpes genital. Un tratamiento de 2 o 3 días parece suficiente para el herpes genital recurrente. La supresión crónica es muy eficaz en la disminución de las recidivas clínicas y virales, y el valaciclovir aminora el riesgo de transmisión del herpes simple genital entre parejas heterosexuales en un 48%. Para el herpes labial (calenturas), 1 día de tratamiento oral con valaciclovir mejora el tiempo de curación y disminuye el dolor, mientras que la pomada de aciclovir no muestra beneficio clínico sistemático.

El aciclovir parenteral está indicado para el tratamiento inicial de la infección mucosa o cutánea por herpes simple en pacientes inmunocomprometidos, infecciones neonatales e infecciones diseminadas o invasivas de órganos en pacientes inmunocompetentes. En determinadas circunstancias, es posible un ulterior cambio a valaciclovir. El aciclovir parenteral en dosis altas es la terapia de elección para el tratamiento de la encefalitis por herpes simple. Tanto la quimioprofilaxis con aciclovir como la quimioprofilaxis con valaciclovir reducen la incidencia del herpes simple recurrente en receptores de trasplantes de células madre y órganos sólidos, pero el valaciclovir es superior para la prevención de la enfermedad por citomegalovirus.

El aciclovir y el valaciclovir están indicados para la infección aguda por varicela en adultos. El aciclovir parenteral debe utilizarse en caso de infección aguda grave por varicela, como neumonía, encefalitis, trombocitopenia y hepatitis grave, o en huéspedes inmunodeprimidos. El aciclovir también está indicado en la reactivación de la varicela (zóster). En adultos tratados en las primeras 24 h desde el desarrollo de un exantema de varicela, el aciclovir atenúa la gravedad de la afección y el número de lesiones, si bien valaciclovir oral es generalmente más eficaz que el aciclovir oral. El uso de este último por vía intravenosa está justificado en el zóster en inmunodeprimidos.

Toxicidad

El aciclovir y el valaciclovir presentan excelentes perfiles de seguridad y son bien tolerados en general. Efectos secundarios comunes son náuseas, vómitos y cefaleas. Entre las reacciones adversas importantes cabe reseñar disfunción renal y toxicidad en el sistema nervioso central (SNC). La deshidratación y la disfunción renal preexistente predisponen al desarrollo de deterioro renal. Los efectos secundarios neurológicos comprenden temblor, mioclonía, confusión, letargo, agitación y alucinaciones. La disfunción renal favorece, asimismo, la neurotoxicidad. En contadas ocasiones se han referido neutropenia y otros signos de toxicidad en la médula ósea.

Resistencia a antivirales

A pesar del uso generalizado del aciclovir, el desarrollo de resistencia al virus del herpes simple en pacientes inmunocompetentes es infrecuente (prevalencia < 1%). En cambio, la resistencia a los antivirales es mayor en inmunodeprimidos, como los infectados por el VIH (prevalencia del 5%) o los receptores de trasplante de médula ósea (prevalencia de hasta el 30%). Las infecciones por el virus de la varicela-zóster resistentes a los fármacos pueden darse en pacientes muy inmunodeprimidos. El foscarnet o el cidofovir por vía intravenosa son en ocasiones eficaces en infecciones virales resistentes al aciclovir.

PENCICLOVIR Y FAMCICLOVIR

El penciclovir es un análogo acíclico de la guanina, que, a diferencia del aciclovir, no es terminador de cadena obligado y puede incorporarse al ADN. El penciclovir es fosforilado por la timidina cinasa viral a monofosfato de penciclovir, que se convierte en trifosfato de penciclovir. El penciclovir demuestra una actividad *in vitro* contra el virus de la varicela-zóster y el virus del herpes simple comparable a la del aciclovir. La biodisponibilidad del penciclovir tras la administración oral es inferior al 2%, por lo que solo es útil como tratamiento tópico. Por su parte, el famciclovir es un profármaco oral, desacetilado y oxidado en el hígado para formar penciclovir; la biodisponibilidad media de este último tras la administración de famciclovir es de un 77%.

Usos clínicos

El penciclovir y el famciclovir se utilizan para tratar las infecciones por herpes simple y varicela-zóster. El penciclovir está disponible como crema tópica y, en algunos países, en formulación intravenosa. El famciclovir solo se prepara en cápsulas.

El penciclovir tópico, que está aprobado para el tratamiento del herpes simple labial recidivante, reduce el dolor y las lesiones aproximadamente en 1 día. El famciclovir está aprobado para el tratamiento del herpes simple labial recurrente y las infecciones genitales, así como para el herpes zóster, y su eficacia es similar a la del valaciclovir o el aciclovir. El famciclovir también puede utilizarse como terapia depresora. El famciclovir y el aciclovir proporcionan tiempos de resolución y tasas de curación similares.

Toxicidad

El penciclovir tópico es bien tolerado; la mayoría de sus reacciones adversas son irritaciones locales y eritemas leves. Entre los efectos secundarios del famciclovir se cuentan cefalea, mareo, náuseas y diarrea.

Resistencia a antivirales

La resistencia al penciclovir en el herpes simple ha sido poco común en pacientes inmunocompetentes, pero, al igual que la resistencia al aciclovir, más frecuente en huéspedes inmunocomprometidos (2,1%). La mayoría de los aislados de herpes simple resistentes al aciclovir muestran resistencia cruzada al penciclovir.

GANCICLOVIR Y VALGANCICLOVIR

El ganciclovir es un análogo acíclico de la desoxiguanosina con actividad antiviral contra múltiples virus del herpes, incluidos el herpes simple, el de la varicela-zóster, el citomegalovirus (cap. 347), el virus de Epstein-Barr (cap. 348) y el virus del herpes humano 8. El ganciclovir tiene actividad contra el herpes simple y la varicela-zóster, pero presenta más reacciones adversas en comparación con el aciclovir. Es mucho más activo que el aciclovir contra el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr. La biodisponibilidad del ganciclovir es inferior al 10%. El valganciclovir, el profármaco L-valil de ganciclovir, eleva la biodisponibilidad de este hasta alrededor del 60% tras su administración oral.

Usos clínicos

El ganciclovir se encuentra disponible en forma de cápsula oral, inyección parenteral e implante ocular, mientras que valganciclovir solo se presenta en comprimidos. El

TABLA 328-4 ANTIVIRALES PARA INFECCIONES POR VIRUS DEL HERPES

INFECCIÓN VIRAL	FÁRMACO	VÍA	DOSIS USUAL PARA ADULTOS
VIRUS DEL HERPES SIMPLE			
Herpes genital			
Primer episodio	Aciclovir	p.o.	400 mg 3 veces al día o 200 mg 5 veces al día durante 7-10 días
	Famciclovir	p.o.	250 mg 3 veces al día durante 7-10 días
	Valaciclovir	p.o.	1 g 2 veces al día durante 7-10 días
Recurrente	Aciclovir	p.o.	800 mg 3 veces al día durante 2 días, o 400 mg 3 veces al día o 200 mg 5 veces al día durante 5 días
	Famciclovir	p.o.	1.000 mg 2 veces al día durante 2 dosis (si está infectado por el VIH: 500 mg 2 veces al día durante 7 días)
	Valaciclovir	p.o.	500 mg 2 veces al día durante 3 días o 1 g/día durante 5 días
Supresión	Aciclovir	p.o.	400 mg 2 veces al día
	Famciclovir	p.o.	250 mg 2 veces al día
	Valaciclovir	p.o.	500 mg/día o 1 g/día (10 o más episodios/año)
Herpes orolabial	Penciclovir al 1%	Tópica	Aplicación de crema cada 2 h mientras se está despierto, durante 4 días
	Aciclovir al 5%	Tópica	Aplicación de crema 5 veces al día durante 4 días
	Docosanol al 10%	Tópica	Aplicación de crema 5 veces al día hasta la curación
	Valaciclovir	p.o.	2 g cada 12 h × 2 dosis
	Aciclovir	p.o.	400 mg 5 veces al día durante 5 días
	Famciclovir	p.o.	1.500 mg en una sola toma
Enfermedad mucocutánea	Aciclovir	i.v.	5 mg/kg/8 h durante 7-14 días
	Aciclovir	p.o.	400 mg 5 veces al día durante 7-14 días
	Valaciclovir	p.o.	500 mg o 1 g 2 veces al día durante 7-10 días
Encefalitis	Aciclovir	i.v.	10 mg/kg/8 h durante 10 días
Neonatal	Aciclovir	i.v.	10-20 mg/kg/8 h durante 14-21 días
Queratoconjuntivitis	Trifluridina	Tópica	1 gota de solución al 1% cada 2 h hasta 9 gotas/día
	Vidarabina	Tópica	Cinta de 1,25 cm de pomada al 3% 5 veces al día
Herpes simple resistente al aciclovir	Foscarnet	i.v.	40 mg/kg cada 8-12 h durante 2-3 semanas o hasta la curación
CITOMEGALOVIRUS			
Retinitis por citomegalovirus	Ganciclovir	i.v.	5 mg/kg/12 h durante 14-21 días (mantenimiento: 5 mg/kg/día)
	Valganciclovir	p.o.	900 mg 2 veces al día durante 21 días (mantenimiento: 900 mg/día)
	Cidofovir	i.v.	5 mg/kg 1 vez/semana × 2 semanas (mantenimiento: 5 mg/kg cada 2 semanas)
	Foscarnet	i.v.	60 mg/kg/8 h o 90 mg/kg/12 h durante 14-21 días (mantenimiento: 90-120 mg/kg/día)
	Fomivirsén	Intravítrea	330 µg cada 2 semanas × 2 semanas (mantenimiento: 330 µg/mes)
Infección por el VIH, colitis o esofagitis por citomegalovirus	Ganciclovir	i.v.	5 mg/kg/12 h durante 14-28 días (hasta la resolución de los síntomas)
Profilaxis (trasplante)	Valganciclovir	p.o.	900 mg/día
	Ganciclovir	i.v.	5 mg/kg/12 h durante 7-14 días y a continuación 5 mg/kg i.v. 1 vez al día
Profilaxis (trasplante de células madre)	Letermovir	p.o. o i.v.	480 mg/día 100 días después del trasplante
Profilaxis (infección por el VIH avanzada)	Ganciclovir	i.v.	5 mg/kg/día
VIRUS DE LA VARICELA-ZÓSTER			
Varicela	Aciclovir	p.o.	800 mg 4 veces al día durante 5 días
Varicela en inmunodeprimidos	Aciclovir	i.v.	10 mg/kg/8 h durante 7-10 días
Zóster (culebrilla) en huéspedes inmunocomprometidos	Aciclovir	i.v.	10 mg/kg/8 h durante 7-10 días
Zóster (herpes zóster) en huéspedes normales	Aciclovir	p.o.	800 mg 5 veces al día durante 7-10 días
	Valaciclovir	p.o.	1 g 3 veces al día durante 7 días
	Famciclovir	p.o.	500 mg 3 veces al día durante 7 días

i.v., vía intravenosa; p.o., vía oral; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 328-5 MECANISMOS DE EXCRECIÓN Y UMBRALES PARA EL AJUSTE DE LA DOSIS

	PRINCIPAL VÍA DE ELIMINACIÓN	UMBRAL PARA AJUSTE EN INSUFICIENCIA RENAL	AJUSTE EN INSUFICIENCIA HEPÁTICA	AJUSTE EN CASO DE OBESIDAD
Aciclovir i.v.	Renal	CrCl < 50 ml/min	Sin ajuste	Dosis según el peso ideal
Aciclovir p.o.	Renal	CrCl < 25 ml/min/1,73 m^2	Sin ajuste	Dosis según el peso ideal
Valaciclovir	Renal	CrCl < 50 ml/min	Sin ajuste	Desconocido
Famciclovir	Renal	CrCl ≤ 60 ml/min	Sin ajuste	Desconocido
Foscarnet	Renal	CrCl < 1,4 ml/min/kg	Sin ajuste	Desconocido
Ganciclovir i.v.	Renal	CrCl < 70 ml/min	Sin ajuste	Desconocido
Valganciclovir	Renal	CrCl ≤ 60 ml/min	Sin ajuste	Desconocido
Letermovir	Hepática	Evitar i.v. si CrCl < 50 ml/min	Sin ajuste con deterioro leve o moderado	Desconocido
Cidofovir	Renal	CrCl < 55 ml/min	Sin ajuste	Desconocido

CrCl, aclaramiento de creatinina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 328-6 EFECTOS ADVERSOS SIGNIFICATIVOS (RECUADRO NEGRO DE ADVERTENCIA DE LA FDA DE EE. UU.)

FÁRMACO	SINOPSIS DEL RECUADRO NEGRO DE ADVERTENCIA
Cidofovir	Deterioro renal, incluida insuficiencia renal; prehidratación y uso de probenecid Neutropenia Puede ser carcinógeno y teratógeno, y causar hipospermia o aspermia
Foscarnet	Nefrotoxicidad; prehidratación Convulsiones relacionadas con alteraciones de minerales y electrólitos
Ganciclovir	Neutropenia, anemia, trombocitopenia Puede ser carcinógeno y teratógeno, y causar hipospermia o aspermia
Valganciclovir	Neutropenia, anemia, trombocitopenia Puede ser carcinógeno y teratógeno, y causar hipospermia o aspermia

ganciclovir y el valganciclovir son eficaces para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus, para la que son comparativamente activos. En ausencia de reconstitución inmunitaria, es necesario un tratamiento depresor a largo plazo. También se utilizan para enfermedades por citomegalovirus potencialmente mortales en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y otros estados de inmunocompromiso, y para la prevención de la enfermedad por citomegalovirus en pacientes trasplantados. Para los pacientes inmunocomprometidos con infecciones por citomegalovirus invasivas de órganos, el ganciclovir intravenoso proporciona tasas de respuesta clínica del 70 al 90%, aunque las tasas de respuesta son inferiores en el caso de la neumonitis por citomegalovirus tras un trasplante de células madre o de la encefalitis en pacientes con sida. El valganciclovir oral proporciona resultados a largo plazo similares a los del ganciclovir intravenoso para el tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus.

La profilaxis a largo plazo con ganciclovir o valganciclovir reduce la incidencia de la enfermedad por citomegalovirus tras el trasplante de órgano sólido o de células madre, aunque presenta sustanciales efectos secundarios, incluida la mielodepresión. Estos fármacos también pueden utilizarse como terapia preventiva en pacientes que presenten viremia o antigenemia por citomegalovirus. En la prevención de la enfermedad por citomegalovirus, la terapia preventiva con valganciclovir puede ser igual de eficaz que la profilaxis crónica con valaciclovir.

Toxicidad

El efecto adverso más habitual de ganciclovir y valganciclovir es la depresión de médula ósea, particularmente con neutropenia y trombocitopenia, presente hasta en el 50% de los pacientes tratados con ganciclovir intravenoso. En el tratamiento con este fármaco se han referido, asimismo, fiebre, edema, flebitis, cefalea, neuropatía, desorientación, náuseas, anorexia, exantema y mialgias. Los implantes de ganciclovir intravítreos pueden producir hemorragia vítrea y desprendimiento de retina.

Resistencia a antivirales

La resistencia al ganciclovir secundaria a mutaciones en la citomegalovirus cinasa y a veces en la ADN polimerasa está relacionada con la duración de la exposición al ganciclovir y el grado de inmunodepresión. La resistencia puede asociarse a progresión de la enfermedad durante el uso continuado de ganciclovir; el foscarnet y el cidofovir son posibles alternativas.

LETERMOVIR

El letermovir es el primer agente de la clase de antivirales no nucleósidos 3,4-dihidroquinazolina que inhibe el complejo de la ADN terminasa del citomegalovirus. Esta enzima se necesita para procesar el ADN viral.

Usos clínicos

El uso de letermovir está indicado para una población específica: profilaxis contra la infección activa por citomegalovirus y la enfermedad en receptores citomegalovirus-seropositivos de un trasplante alógeno de células madre hematopoyéticas. Aunque el ganciclovir y el valganciclovir son eficaces para prevenir la infección por citomegalovirus, su uso está limitado por la mielodepresión. La profilaxis con letermovir previene un número significativamente mayor de infecciones por citomegalovirus en comparación con el placebo. El uso de letermovir para el tratamiento de la enfermedad activa por citomegalovirus o en otras indicaciones no ha sido evaluado y, por tanto, no puede recomendarse hasta que se disponga de datos adicionales.

Toxicidad

Los efectos secundarios más habituales consisten en náuseas, vómitos y diarrea, pero su frecuencia se parece a la del placebo. La tasa de acontecimientos cardíacos adversos (sobre todo, taquicardia y fibrilación auricular) es mayor en los pacientes que reciben letermovir que en los tratados con placebo (13 frente a 6%). El letermovir es un inhibidor del citocromo P-450 3A (CYP3A) y de los transportadores del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 y 1B3, y tiene numerosas interacciones medicamentosas, incluso con inmunodepresores y agentes antimicrobianos. Se recomienda encarecidamente consultar a un farmacólogo clínico experimentado. En pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min y que reciben letermovir intravenoso, podría producirse una acumulación del vehículo intravenoso, hidroxipropil betadex.

Resistencia a antivirales

La aparición de resistencia durante el tratamiento con letermovir es rara. El letermovir es totalmente activo contra los citomegalovirus resistentes al cidofovir, al foscarnet o al ganciclovir.

FOSCARNET

El foscarnet es un análogo de pirofosfato que actúa como inhibidor no competitivo de diversas ARN y ADN polimerasas. Cuando un nucleótido se incorpora a una cadena de ADN o ARN por una polimerasa, se libera pirofosfato. El foscarnet inhibe directamente las polimerasas virales sin fosforilación, por lo que los virus del herpes simple y de la varicela-zóster deficientes en timidina cinasa y resistentes al aciclovir son susceptibles a este agente.

Usos clínicos

Para la enfermedad extrarretiniana por citomegalovirus, el foscarnet ha demostrado una eficacia similar a la del ganciclovir. El foscarnet es tan eficaz como el ganciclovir en la retinitis por citomegalovirus en pacientes con sida, y el tratamiento de combinación con ganciclovir es a veces superior a la monoterapia con cualquiera de ambos fármacos en la retinitis resistente. La elección depende del perfil de efectos secundarios en cada caso. El foscarnet también es eficaz para el tratamiento de las infecciones por herpes simple y varicela-zóster resistentes al aciclovir.

Toxicidad

La nefrotoxicidad con azoemia y proteinuria es limitante de la dosis y afecta a más de un tercio de los pacientes. Una velocidad de infusión lenta y la hidratación salina reducen el riesgo. Otros efectos secundarios son anemia (30-50% de los casos), granulocitopenia, diarrea, náuseas, vómitos, fiebre, convulsiones, parestesias, cefalea y úlceras genitales. En ocasiones se registran notables trastornos electrolíticos, con hipofosfatemia, hipocalcemia, hipopotasemia e hipomagnesemia. El foscarnet prolonga el intervalo QT y se asocia ocasionalmente a arritmias cardíacas, como taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y *torsades de pointes*.

Resistencia a antivirales

El desarrollo de resistencia del citomegalovirus al foscarnet como resultado de mutaciones en la ADN polimerasa viral es infrecuente, salvo tras una administración prolongada. En pacientes de sida con retinitis, la resistencia al foscarnet se detecta en un 13% de los casos a los 6 meses y en un 37% a los 12 meses.

CIDOFOVIR

El cidofovir, fosfonato acíclico derivado de la citosina, es fosforilado a su forma activa de difosfato por enzimas celulares del huésped. El difosfato de cidofovir inhibe competitivamente la ADN polimerasa viral y la síntesis de ADN viral. A pesar de su breve semivida sérica, sus efectos antivirales son duraderos por las prolongadas concentraciones intracelulares de su metabolito fosforilado.

Usos clínicos

El cidofovir se comercializa como infusión intravenosa, y existen también formulaciones en investigación, entre las que se cuentan un gel tópico y preparaciones para inyección intravítrea e intralesional. El cidofovir intravenoso está autorizado para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus. Debido a sus reacciones adversas, suele reservarse para casos en los que fracasan los tratamientos con ganciclovir o foscarnet. Datos limitados sugieren que el cidofovir intravenoso puede ser eficaz en otras infecciones por citomegalovirus (neumonitis, gastroenteritis), infecciones por herpes simple resistentes al aciclovir o al foscarnet, ciertas formas de enfermedad por papilomavirus humano, infecciones adenovirales invasivas en receptores de trasplantes y, posiblemente, la infección por el virus BK en pacientes con trasplante renal. Datos *in vivo* y de estudios en animales apuntan cierta eficacia de cidofovir contra infecciones por viruela, vacuna de la viruela o viruela de los monos.

Toxicidad

La nefrotoxicidad relacionada con la dosis, caracterizada por elevación de la creatinina sérica, proteinuria y disfunción tubular, es el principal efecto secundario del cidofovir intravenoso. La hidratación adecuada y el probenecid oral reducen el riesgo de padecerla. Otros efectos secundarios comunes son diarrea, astenia, náuseas, vómitos, neutropenia, fiebre y exantema. Con el cidofovir intravenoso se han referido casos de iritis, cambios de presión intraocular, pérdida de agudeza visual y uveítis. El cidofovir intravítreo es eficaz, pero localmente tóxico.

Resistencia a antivirales

La exposición sostenida al cidofovir no induce fácilmente la resistencia, aunque esta se ha descrito con poca frecuencia en el virus del herpes simple y el citomegalovirus.

FOMIVIRSÉN

El fomivirsén, que es un oligonucleótido antisentido que inhibe la replicación del citomegalovirus, está disponible actualmente como inyección intravítrea, que es eficaz tanto para la retinitis por citomegalovirus recién diagnosticada como para la retinitis por citomegalovirus en la que fracasan las terapias habituales, aunque faltan comparaciones directas con otros agentes. La administración intravítrea de fomivirsén provoca presión intraocular aumentada, iritis, vitreítis y cataratas en el 10-20% de los pacientes. Los corticoesteroides tópicos se emplean para tratar alteraciones inflamatorias.

DOCOSANOL

El docosanol, alcohol graso saturado de 22 carbonos que inhibe la penetración intracelular de virus con envoltura lipídica, está aprobado en forma de crema de venta libre para tratar el herpes labial. Las aplicaciones tópicas frecuentes han inducido reducción del tiempo de cesación del dolor y la curación, aun en ausencia de comparación con otros medicamentos. Efectos secundarios comunes son la reacción local, el exantema y el prurito.

ANTIVIRALES PARA INFECCIONES POR EL VIRUS DE LA GRIPE

Los antivirales actualmente aprobados para tratar la gripe comprenden tres inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir, zanamivir y peramivir), un inhibidor de la endonucleasa (baloxavir marboxil) y dos adamantanos (amantadina y rimantadina) (tablas 328-7 y 328-8). La elección del tratamiento está determinada por las cepas circulantes, su resistencia a antivirales y los perfiles de efectos secundarios.[4]

OSELTAMIVIR, ZANAMIVIR Y PERAMIVIR (INHIBIDORES DE LA NEURAMINIDASA)

El oseltamivir, el zanamivir y el peramivir son análogos del ácido siálico que inhiben los virus de la gripe por interacción competitiva con las neuraminidasas virales A y B. La neuraminidasa de la gripe descompone los residuos de ácido siálico terminales y destruye los receptores reconocidos por la hemaglutinina viral. Mediante este mecanismo, los fármacos inhiben la liberación de virus por parte de las células infectadas, evitando la agregación de virus y su diseminación en las vías respiratorias.

TABLA 328-7 ANTIVIRALES PARA LAS INFECCIONES POR VIRUS DE LA GRIPE

VIRUS	FÁRMACO	VÍA	DOSIS HABITUAL PARA ADULTOS
Virus de la gripe A y B	Oseltamivir	p.o.	75 mg 2 veces al día durante 5 días
	Peramivir	i.v.	600 mg en una sola dosis i.v.
	Zanamivir	Inhalación	10 mg 2 veces al día por inhalador durante 5 días
	Baloxavir marboxil	p.o.	40 a ≤ 80 kg: 40 mg en una sola dosis > 80 kg: 80 mg en una sola dosis
Virus de la gripe A	Amantadina	p.o.	100 mg 2 veces al día o 200 mg/día durante 5 días
	Rimantadina	p.o.	100 mg 2 veces al día durante 5 días

i.v., vía intravenosa; p.o., oral.

El oseltamivir se administra por vía oral como profármaco fosfato, rápidamente absorbido e hidrolizado a la forma carboxilato de oseltamivir. Su biodisponibilidad supera el 75%. En cambio, la biodisponibilidad oral del zanamivir es escasa, por lo que se administra como polvo inhalado por vía oral. El peramivir solo está disponible en solución infundida parenteralmente.

Usos clínicos

El oseltamivir y el zanamivir se aplican al tratamiento y profilaxis de las infecciones por gripe A y B agudas. El tratamiento precoz en adultos reduce la duración y gravedad de la enfermedad, las complicaciones en las vías respiratorias inferiores, el uso de antibióticos y, con oseltamivir, las hospitalizaciones. En pacientes ambulatorios de bajo riesgo, el oseltamivir alivia los síntomas más rápidamente que el placebo y también disminuye el riesgo de complicaciones respiratorias bajas. En estudios de cohortes de pacientes hospitalizados, el tratamiento con oseltamivir se ha asociado a una reducción significativa de la mortalidad. El zanamivir también alivia los síntomas y aminora el riesgo de complicaciones de las vías respiratorias inferiores. Tanto el zanamivir como el oseltamivir son, asimismo, muy eficaces en la prevención de la gripe. El peramivir está autorizado para uso en una sola dosis en infusión intravenosa para gripe no complicada. Sin embargo, la infusión una o dos veces al día en pacientes hospitalizados con gripe tiene una eficacia similar a la del oseltamivir. La combinación del oseltamivir con otros antivirales (amantadina y ribavirina) no mejora la eficacia con respecto al oseltamivir solo.[A10]

Toxicidad

Los efectos secundarios más frecuentes del oseltamivir son las náuseas y los vómitos. También pueden asociarse a dolor de cabeza, erupción cutánea y, posiblemente, niveles anormales de aminotransferasas. El zanamivir suele ser bien tolerado, aunque se han referido casos de broncoespasmo, especialmente en pacientes con afectación respiratoria subyacente. Los principales efectos secundarios del peramivir son náuseas, diarrea y neutropenia leve.

Resistencia a antivirales

La resistencia al oseltamivir puede ser preexistente (generalizada o local) o desarrollarse durante el tratamiento. En inmunodeprimidos o, tal vez, en afectados por cepas H5N1 o H1N1 de gripe, la aparición de resistencia se asocia a fracaso terapéutico. La resistencia al zanamivir es inusual y el fármaco conserva su eficacia contra las variantes resistentes al oseltamivir más comunes.

BALOXAVIR MARBOXIL

El baloxavir marboxil es un profármaco que por hidrólisis se convierte en baloxavir. El baloxavir pertenece a una nueva clase de antivirales para la gripe, inhibe la actividad endonucleasa de la proteína polimerasa ácida, una enzima específica de la gripe en el complejo ARN polimerasa viral, y es responsable de la replicación de los genes virales.

Usos clínicos

El baloxavir marboxil está indicado para tratar gripes agudas A y B en adultos y niños mayores de 12 años. La eficacia clínica se parece a la del oseltamivir, pero el baloxavir marboxil resulta único, porque se administra en una sola dosis.[A11] Cuando se administra como profilaxis postexposición, puede reducir las infecciones domésticas en un 60% aproximadamente y la infección sintomática en un 85%.[A12]

Toxicidad

El baloxavir marboxil se tolera bien y surte pocos efectos secundarios. Los efectos secundarios más habituales consisten en diarrea y bronquitis, y su frecuencia se asemeja a la del placebo.

Resistencia a antivirales

La resistencia circulante al baloxavir es poco frecuente en la actualidad, si bien la resistencia surgida durante el tratamiento resulta ser del 20-23% en los pacientes de 1 a 11 años y del 3-11% en los de 12 a 64 años.

TABLA 328-8 MECANISMOS DE EXCRECIÓN Y UMBRALES PARA AJUSTES DE DOSIS

	PRINCIPAL VÍA DE ELIMINACIÓN	UMBRAL PARA AJUSTE EN INSUFICIENCIA RENAL	AJUSTE EN INSUFICIENCIA HEPÁTICA	AJUSTES ESPECIALES EN ANCIANOS
Amantadina	Renal	CrCl < 50 ml/min/1,73 m^2	Sin ajuste	> 65 años: 100 mg/día
Rimantadina	Hepática y renal	CrCl < 10 ml/min/1,73 m^2	100 mg/día	100 mg/día
Oseltamivir	Renal	CrCl ≤ 60 ml/min	Sin ajuste	
Peramivir	Renal	CrCl < 50 ml/min	Sin ajuste	
Zanamivir	Renal	Sin ajuste	Sin ajuste	
Baloxavir marboxil	Hepática	No evaluado con CrCl < 50 ml/min	Sin ajuste con deterioro leve o moderado	No evaluado en pacientes > 65 años

CrCl, aclaramiento de creatinina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

AMANTADINA Y RIMANTADINA (ADAMANTANOS)

Los virus H1N1 y H3N2 que circulan hoy son muy resistentes a los adamantanos. A menos que se documente la sensibilidad de las cepas circulantes, no deben utilizarse estos compuestos. La amantadina y la rimantadina son aminas tricíclicas simétricas con actividad contra numerosos virus de la gripe (cap. 332). Inhibiendo la función del canal iónico de la proteína M2 de la gripe A, interfieren en el desprendimiento de la envoltura y la liberación del genoma del virus.

Usos clínicos

La amantadina y la rimantadina reducen la duración y la gravedad de la gripe A no complicada por cepas sensibles si se aplican en los primeros 2 días desde el comienzo de los síntomas, aunque no hay certeza sobre su implicación en la reducción de complicaciones. Ambas presentan formulaciones para administración oral y la amantadina también se formula en jarabe pediátrico. En los últimos años, los significativos aumentos de las resistencias en aislamientos extrahospitalarios han limitado la utilidad de estos medicamentos.

Para virus sensibles a la amantadina circulantes, tanto la rimantadina como la amantadina resultan eficaces como profilaxis (promedio global del 66% para la rimantadina y del 74% para la amantadina). Aun con profilaxis, son posibles infecciones subclínicas generadoras de respuestas inmunitarias protectoras frente a virus antigénicamente relacionados.

Toxicidad

La amantadina causa efectos secundarios en el sistema nervioso central en el 10-30% de los adultos jóvenes por lo demás sanos que toman dosis estándar para adultos; su frecuencia es significativamente menor con la rimantadina. Los efectos secundarios neuropsiquiátricos comprenden ansiedad, nerviosismo, insomnio y, particularmente en ancianos o personas con insuficiencia renal, alucinaciones, confusión, desorientación y psicosis o coma. La amantadina, o con menor frecuencia la rimantadina, se correlacionan con mayor riesgo de convulsiones. Ambos fármacos producen efectos secundarios gastrointestinales. La hipotensión ortostática se registra en el 1-5% de los casos. En receptores de amantadina se producen efectos secundarios anticolinérgicos, como sequedad de la boca.

Resistencia a antivirales

Las mutaciones puntuales en M2 confieren resistencia de alto nivel a estos fármacos, que los hace ineficaces. Estas variantes resistentes suelen desarrollarse durante el tratamiento y son transmisibles.

ANTIVIRALES PARA LAS INFECCIONES POR CORONAVIRUS

REMDESIVIR

El remdesivir es un profármaco análogo de la adenosina que inhibe las ARN polimerasas virales y tiene actividad contra varios virus, incluidos el virus del Ébola (cap. 351), el virus de Marburgo (cap. 351), el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (cap. 334), y el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2; cap. 337) y la enfermedad que causa (enfermedad por coronavirus 2019 [COVID-19]).

Usos clínicos

Cuando se utiliza en pacientes ambulatorios con COVID-19, el remdesivir (dosis de carga intravenosa de 200 mg seguida de 100 mg los días 2 y 3) puede reducir el riesgo de hospitalización o muerte en un 87%[A13] y reduce el tiempo hasta el alivio de los síntomas. Cuando se utiliza en pacientes hospitalizados con evidencia de infección del tracto respiratorio inferior, un tratamiento de 5 días parece ser tan bueno como uno de 10 días.[A14] A pesar de la heterogeneidad de los resultados de varios ensayos aleatorizados, el metaanálisis de todos los estudios sugiere un beneficio neto para reducir el tiempo de recuperación, la progresión a ventilación y la mortalidad.[A15,A16] El remdesivir está aprobado en EE. UU. y en decenas de otros países para pacientes hospitalizados con COVID-19 y está recomendado por las National Institute of Health COVID-19 Treatment Guidelines,[5] pero no por la Organización Mundial de la Salud,[6] para pacientes hospitalizados que requieren oxigenoterapia.

Toxicidad

El remdesivir puede provocar un aumento de los niveles de aminotransferasa hepática, así como síntomas gastrointestinales. También se han notificado casos de dificultad respiratoria, hipotensión, fibrilación auricular y lesión renal aguda.

Resistencia a antivirales

Aunque la resistencia al remdesivir puede producirse *in vitro,* la resistencia al remdesivir no se produce fácilmente en el tratamiento.

NIRMATRELVIR POTENCIADO CON RITONAVIR

El nirmatrelvir es un inhibidor oral de la proteasa que es activo contra la M^{PRO}, una proteasa viral que desempeña un papel en la replicación viral al escindir las dos poliproteínas virales. El nirmatrelvir se administra con ritonavir, un inhibidor del citocromo P-450 (CYP) 3A4, para mejorar su farmacocinética. Por sí solo, el ritonavir no tiene actividad contra los coronavirus.

Usos clínicos

En adultos no hospitalizados con COVID-19 de leve a moderada, el nirmatrelvir potenciado con ritonavir administrado en los 5 días siguientes a la aparición de los síntomas reduce el riesgo de hospitalización o muerte hasta el día 28 en un 90% en comparación con el placebo.[A17] El nirmatrelvir potenciado con ritonavir (dos veces al día durante 5 días) se recomienda para el tratamiento de pacientes no hospitalizados ≥ 12 años y con un peso ≥ 40 kg con alto riesgo de enfermedad grave en los 5 días siguientes a la aparición de los síntomas. No se recomienda en pacientes que estén tomando inductores potentes del citocromo P-450 (CYP) 3A4.

Toxicidad

Los efectos adversos más comunes del nirmatrelvir potenciado con ritonavir son disgeusia, diarrea, hipertensión y mialgia. La dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal moderada y este compuesto no se recomienda en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada < 30 ml/min. Tampoco se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave y debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes, anomalías de las enzimas hepáticas o hepatitis.

Resistencia a antivirales

La mutación *missense* de la proteasa viral puede producirse en cepas circulantes, pero actualmente ninguna mutación circulante confiere resistencia al nirmatrelvir. En individuos con infección por el VIH-1 no controlada o no diagnosticada, el uso de nirmatrelvir también puede provocar un aumento del riesgo de resistencia viral del VIH-1 a los inhibidores de la proteasa.

MOLNUPIRAVIR

El molnupiravir es el profármaco oral de la β-D-N4-hidroxicitidina, que es un ribonucleósido con actividad contra varios virus de ARN. La captación de β-D-N4-hidroxicitidina por las ARN polimerasas dependientes de ARN virales provoca mutaciones virales y mutagenia letales.

Usos clínicos

En adultos no hospitalizados y no vacunados, el molnupiravir reduce la tasa de hospitalización o muerte en un 30% en comparación con el placebo cuando se inicia en los 5 días siguientes a la aparición de signos o síntomas de COVID-19[A18] leves a moderados. Aunque las distintas opciones de tratamiento no se han comparado directamente en ensayos clínicos, el molnupiravir suele recomendarse solo cuando no se dispone de otras terapias o no pueden administrarse, ya que el molnupiravir tiene una eficacia menor que las otras opciones. El molnupiravir no se recomienda en niños ni en mujeres embarazadas o lactantes.

Toxicidad

Los efectos adversos más frecuentes del molnupiravir son diarrea, náuseas y mareos.

Resistencia a antivirales

Aunque puede producirse resistencia *in vitro,* la resistencia al molnupiravir no se produce fácilmente durante el tratamiento.

ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA EL SARS-CoV-2

Bamlanivimab/etesevimab

Usos clínicos

El bamlanivimab (LY-CoV555) fue el primer anticuerpo monoclonal que recibió la autorización de uso de emergencia de la FDA estadounidense. Durante el desarrollo, el tratamiento se modificó posteriormente para añadir un segundo etesevimab monoclonal (LY-CoV016). El tratamiento con bamlanivimab/etesevimab de pacientes ambulatorios con infección sintomática por el SARS-CoV-2 se asoció a una disminución del 3-4% de las hospitalizaciones o visitas a urgencias relacionadas con la COVID-19.[A19]

La combinación de bamlanivimab/etesevimab está indicada para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos no hospitalizados con COVID-19 leve o moderada y con mayor riesgo de progresión a enfermedad grave (generalmente definida como edad ≥ 65 años, IMC > 25, embarazo o una enfermedad subyacente asociada a malos resultados). Se administra en forma de 700 mg de bamlanivimab y 1.400 mg de etesevimab conjuntamente lo antes posible tras la prueba viral positiva para el SARS-CoV-2 y en los 10 días siguientes a la aparición de los síntomas. El bamlanivimab/etesevimab no debe utilizarse en pacientes ya hospitalizados con COVID-19.

Resistencia a antivirales

Algunas variantes circulantes, a saber, B.1.351 (beta), P.1 (gamma) y ómicron, tienen una susceptibilidad disminuida al bamlanivimab/etesevimab, y su uso debe guiarse por la susceptibilidad de las cepas circulantes.

Bebtelovimab

Usos clínicos

El bebtelovimab puede mejorar los síntomas y reducir la carga viral en pacientes con COVID-19 de leve a moderada. En pacientes de alto riesgo, combinarlo con bamlanivimab/etesevimab no aporta beneficios adicionales. Las orientaciones actuales recomiendan que solo se utilice cuando el nirmatrelvir potenciado con ritonavir o el remdesivir no estén disponibles, no sea factible utilizarlos o no sean clínicamente apropiados.

Resistencia a antivirales

El bebtelovimab conserva su actividad *in vitro* contra las subvariantes BA.1 y BA.2 de ómicron. El uso con futuras variantes debe guiarse por la susceptibilidad de las cepas circulantes.

Casirivimab/imdevimab

Usos clínicos

En pacientes ambulatorios con infección sintomática por el SARS-CoV-2, la combinación monoclonal casirivimab/imdevimab puede reducir a la mitad la hospitalización o la muerte por todas las causas (el 6% en los pacientes tratados frente al 3% en los controles).[A20] Cuando se administra a familiares expuestos después de que a un miembro de la familia se le diagnostique la infección por el SARS-CoV-2, el casirivimab/imdevimab se asocia con una protección del 72% frente a infecciones sintomáticas en la primera semana y del 93% en las semanas posteriores.

El casirivimab/imdevimab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos no hospitalizados con COVID-19 de leves a moderados con mayor riesgo de progresión a enfermedad grave. La dosis de casirivimab e imdevimab debe ser de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab administrados conjuntamente en una única infusión intravenosa o mediante inyección subcutánea, lo antes posible tras los resultados positivos de las pruebas virales directas del SARS-CoV-2 y en los 10 días siguientes a la aparición de los síntomas. Para la profilaxis en poblaciones en entornos de alto riesgo, como los centros de enfermería especializada y de vida asistida, se utiliza la misma dosis. El casirivimab/imdevimab no debe utilizarse en pacientes ya hospitalizados con COVID-19.

Resistencia a antivirales

El casirivimab/imdevimab no debe utilizarse para la variante ómicron, dada su menor susceptibilidad a estos anticuerpos. El uso debe guiarse por la susceptibilidad de las cepas circulantes.

Sotrovimab

Usos clínicos

El sotrovimab reduce el riesgo de progresión de la COVID-19 a hospitalización o muerte en un 85%.[A21] El sotrovimab (VIR-7831) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos no hospitalizados con COVID-19 de leve a moderada con mayor riesgo de progresión a enfermedad grave. El sotrovimab no debe utilizarse en pacientes ya hospitalizados con COVID-19.

Resistencia a antivirales

Este anticuerpo mantuvo la eficacia contra la variante ómicron BA.1, pero no la tiene contra la variante ómicron BA.2.[7] El uso debe guiarse por la susceptibilidad de las cepas circulantes.

OTROS ANTIVIRALES

RIBAVIRINA

La ribavirina es un nucleósido de purina con actividad antiviral contra algunos virus de ADN y muchos virus de ARN, como los de la gripe A y B, el paragripal, los coronavirus como el del síndrome respiratorio de Oriente Medio (cap. 334), el sarampión (cap. 338), el virus sincitial respiratorio (cap. 330), los retrovirus (cap. 360), los arenavirus como el virus de Lassa (cap. 351) y algunos hantavirus (cap. 351), y el virus de la hepatitis C (cap. 135).

Usos clínicos

La administración de ribavirina en aerosol se ha utilizado para tratar la bronquiolitis y la neumonía por el virus respiratorio sincitial en niños y para tratar las infecciones por gripe A y B. En la gripe no complicada, sus efectos beneficiosos por vía oral son escasos. La ribavirina en aerosol combinada con inmunoglobulina intravenosa, en particular con el anticuerpo monoclonal contra el virus respiratorio sincitial palivizumab, parece reducir la mortalidad de la infección por el virus respiratorio sincitial en el trasplante de médula ósea y otros pacientes muy inmunodeprimidos.

La ribavirina sistémica reduce la mortalidad asociada a la fiebre de Lassa y la fiebre hemorrágica asiática (coreana) con síndrome renal (cap. 351), aunque no en pacientes con síndrome cardiopulmonar asociado a hantavirus. Parece ser activa en la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y en las infecciones por el virus de Nipah. La ribavirina se recomienda a menudo como tratamiento de las fiebres hemorrágicas de etiología desconocida o secundarias a arenavirus o bunyavirus (cap. 351).

Dada la magnitud de la actividad de ribavirina contra numerosos virus, a menudo se emplea en enfermedades infecciosas emergentes (p. ej., síndrome respiratorio agudo grave [SARS] y síndrome respiratorio de Oriente Medio). No obstante, las concentraciones necesarias para mostrar eficacia en cultivos celulares y modelos animales pueden ser significativamente superiores a las obtenidas en seres humanos. En el tratamiento de estas enfermedades, el uso de ribavirina ha de ser, pues, cauto.

La ribavirina puede mejorar la respuesta virológica sostenida para la hepatitis C crónica si se utiliza con interferones pegilados, pero los nuevos antivirales de acción directa se utilizan sin ribavirina. Sin embargo, la ribavirina se sigue utilizando en pacientes con resistencia viral a grazoprevir/elbasvir y en pacientes con cirrosis (combinada con sofosbuvir más ledipasvir para pacientes con experiencia en el tratamiento).

IMIQUIMOD

El imiquimod y su afín, el resiquimod, son modificadores tópicos de la respuesta inmunitaria carentes de efectos antivirales directos. Sin embargo, inducen la activación de células inmunitarias (monocitos, fagocitos y linfocitos citolíticos naturales) para producir citocinas antivirales, particularmente interferón α y factor de necrosis tumoral α.

El imiquimod tópico en crema está aprobado para tratar el condiloma acuminado (cap. 344). En pacientes inmunocompetentes, el imiquimod induce revisión completa de las verrugas en el 37-52% de los casos. Se administra tópicamente tres veces por semana durante un máximo de 16 semanas, y se lava de 6 a 10 h después de cada aplicación.

Sus principales efectos secundarios son locales, como eritema, irritación, dolor en la palpación y (ocasionalmente) erosión. Suelen remitir al interrumpir el uso del fármaco.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Han Y, Zeng A, Liao H, et al. The efficacy and safety comparison between tenofovir and entecavir in treatment of chronic hepatitis B and HBV related cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2017;42:168-75.

A2. Pilkington V, Hughes SL, Pepperell T, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate: an updated meta-analysis of 14 894 patients across 14 trials. *AIDS*. 2020;34:2259-68.

A3. Brown Jr RS, Buti M, Rodrigues L, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: the EXPEDITION-8 trial. *J Hepatol*. 2020;72:441-9.

A4. Chiu WN, Hung CH, Lu SN, et al. Real-world effectiveness of glecaprevir/pibrentasvir and ledipasvir/sofosbuvir for mixed genotype hepatitis C infection: a multicenter pooled analysis in Taiwan. *J Viral Hepat*. 2020;27:866-72.

A5. Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med*. 2017;376:2134-46.

A6. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J Hepatol*. 2017;67:263-71.

A7. Wang X, Fan X, Deng H, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotypes 1-6 infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54:780-9.

A8. Tamori A, Hai H, Uchida-Kobayashi S, et al. Outcomes for cirrhotic patients with hepatitis C virus 1b treated with asunaprevir and daclatasvir combination. *Ann Hepatol*. 2017;16:734-41.

A9. Bruchfeld A, Roth D, Martin P, et al. Elbasvir plus grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and stage 4-5 chronic kidney disease: clinical, virological, and health-related quality-of-life outcomes from a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:585-94.

A10. Beigel JH, Bao Y, Beeler J, et al. Oseltamivir, amantadine, and ribavirin combination antiviral therapy versus oseltamivir monotherapy for the treatment of influenza: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:1255-65.

A11. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *N Engl J Med*. 2018;379:913-23.

A12. Ikematsu H, Hayden FG, Kawaguchi K, et al. Baloxavir marboxil for prophylaxis against influenza in household contacts. *N Engl J Med*. 2020;383:309-20.

A13. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *N Engl J Med*. 2022;386:305-15.

A14. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:1827-37.

A15. WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet*. 2022;399:1941-53.

A16. Kaka AS, MacDonald R, Linskens EJ, et al. Major update 2: remdesivir for adults with COVID-19: a living systematic review and meta-analysis for the American College of Physicians Practice Points. *Ann Intern Med*. 2022;175:701-9.

A17. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386:1397-408.

A18. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med*. 2022;386:509-20.

A19. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:632-44.

A20. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:238-51.

A21. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early Covid-19 treatment with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Engl J Med*. 2021;385:1941-50.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Gonçalves BC, Lopes Barbosa MG, Silva Olak AP, et al. Antiviral therapies: advances and perspectives. *Fundam Clin Pharmacol*. 2021;35:305-20.
2. Lee HM, Banini BA. Updates on chronic HBV: current challenges and future goals. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2019;17:271-91.
3. AASLD, IDSA, IAS-USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. http://www.hcvguidelines.org/. Accessed April 10, 2023.
4. Antiviral drugs for influenza for 2022-2023. . *Med Lett Drugs Ther*. 2022;64:185-90.
5. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/. Accessed April 10, 2023.
6. Pan H, Peto R, World Health Organization Solidarity Trial Consortium. et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19—interim WHO Solidarity trial results. *N Engl J Med*. 2021;384:497-511.
7. Coronavirus (COVID-19) update: FDA limits use of certain monoclonal antibodies to treat COVID-19 due to the omicron variant. January 24, 2022. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-limits-use-certain-monoclonal-antibodies-treat-covid-19-due-omicron. Accessed April 10, 2023.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

329 RESFRIADO COMÚN

BRUCE BARRETT

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

El resfriado común es un síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas de las vías respiratorias superiores (p. ej., rinorrea, estornudos, obstrucción nasal), que suelen ir acompañados de dolor de garganta, tos y malestar general. El resfriado común es uno de los síndromes de enfermedad más frecuentes y resulta muy costoso en conjunto, sobre todo si se tiene en cuenta el absentismo escolar y laboral resultante. El resfriado común es una construcción tanto clínica como cultural, y es el resultado de una variedad de agentes etiológicos.

Organismos patógenos

Los rinovirus humanos son virus de ARN que infectan el epitelio respiratorio superior. Los rinovirus son los virus más frecuentes que provocan síntomas respiratorios superiores en los niños y sus familiares.[1] Los más de 150 genotipos de rinovirus se clasifican como especies A, B o C basándose en la homología de su secuencia. Los rinovirus son causas importantes de exacerbaciones de la bronquitis crónica (cap. 76) y del asma (cap. 75). La infección por rinovirus puede causar bronquiolitis en lactantes y niños pequeños, y es la causa predominante de reagudización del asma infantil. Entre los pacientes ancianos, especialmente los que padecen enfermedades pulmonares, la infección por rinovirus y otros virus del resfriado es una causa importante de hospitalización, neumonía y muerte.[2,3]

El síndrome y la enfermedad del resfriado común también pueden estar causados por el virus paragripal (cap. 331), el virus respiratorio sincitial (cap. 330), los metaneumovirus (cap. 330), los adenovirus (cap. 333), los bocavirus (cap. 342) y los virus de la gripe (cap. 332; tabla 329-1).[4] Los coronavirus (caps. 334 y 336), incluido el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), responsable de la pandemia del coronavirus 19 (COVID-19), también son causas comunes del resfriado común. Los patógenos bacterianos, como *Mycoplasma pneumoniae* (cap. 293), *Bordetella pertussis* (cap. 389), estreptococos del grupo A (cap. 269), *Streptococcus pneumoniae* (cap. 268) y *Haemophilus influenzae* (cap. 277), son a veces el único patógeno que se aísla en una persona con resfriado común, pero no está claro el papel de estos microorganismos que colonizan las vías respiratorias superiores de personas sanas. La codetección de más de un virus o de un virus más un patógeno bacteriano es bastante frecuente.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del resfriado común disminuye con la edad, desde unos seis episodios sintomáticos al año en los niños pequeños hasta dos episodios al año en los adultos. Las infecciones asintomáticas también son habituales. La incidencia de la enfermedad es mayor en los adultos con exposición ocupacional o domiciliaria a niños y en los niños pequeños que acuden a guarderías. El resfriado común se produce durante todo el año en los climas templados, pero su incidencia aumenta de manera considerable entre principios del otoño y finales de la primavera. Las razones de la estacionalidad de los virus respiratorios[5] son poco conocidas. En los climas tropicales, los resfriados pueden ocurrir durante todo el año sin una estacionalidad definida.

TABLA 329-1 VIRUS ASOCIADOS AL RESFRIADO COMÚN

GRUPO DE VIRUS	TIPOS ANTIGÉNICOS	PORCENTAJE DE CASOS
Rinovirus	> 150	30-60
Coronavirus	5	10-15
Virus paragripal	5	5
Virus sincitial respiratorio	2	5-10
Virus de la gripe	3	5-15
Adenovirus	47	5
Metaneumovirus	2	5
Bocavirus	2	5-20

Basado en los datos de Byington CL, Ampofo K, Stockmann C, et al. Community surveillance of respiratory viruses among families in the Utah Better Identification of Germs-Longitudinal Viral Epidemiology (BIG-LoVE) study. *Clin Infect Dis.* 2015;61:1217-1224; Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med.* 2002;112(Suppl 6A):4s-12s; y Szilagyi PG, Blumkin A, Treanor JJ, et al. Incidence and viral aetiologies of acute respiratory illnesses (ARIs) in the United States: a population-based study. *Epidemiol Infect.* 2016;144:2077-2086.

BIOPATOLOGÍA

Los patógenos respiratorios se transmiten de una persona a otra por contacto directo con personas infectadas o con objetos contaminados del medio, por aerosoles de partículas grandes o por aerosoles de partículas pequeñas. Los modos de transmisión varían según el agente y están influidos por diversos factores, como el distanciamiento, el uso de mascarillas y el lavado de manos. Por ejemplo, el virus respiratorio sincitial (cap. 330) puede propagarse por contacto directo o por aerosoles de partículas grandes; la gripe (cap. 332) se disemina más por aerosoles de partículas pequeñas. El SARS-CoV-2 parece propagarse más por gotitas respiratorias y aerosoles que por contacto directo.[6]

El resfriado común se inicia con una infección viral de las células epiteliales de los conductos nasales o de la parte superior de la faringe. La gripe y el adenovirus producen un daño evidente en el epitelio respiratorio. En cambio, el rinovirus y el virus sincitial respiratorio surten poco o ningún impacto detectable en el epitelio. Las consecuencias patológicas de la infección por el SARS-CoV-2 son muy variables, desde la infección asintomática con inflamación mínima hasta la enfermedad altamente invasiva con diversas manifestaciones patológicas y secuelas. Al margen de los hallazgos histopatológicos, todos estos virus estimulan una respuesta inflamatoria inespecífica del huésped, la supuesta responsable de muchos de los síntomas asociados al resfriado común.

La obstrucción nasal es el resultado de un aumento del flujo sanguíneo nasal y de la acumulación de sangre en los vasos de capacitancia del conducto nasal. También contribuyen las vías simpáticas y parasimpáticas. El aumento de la secreción nasal asociado al resfriado común también podría contribuir a la obstrucción nasal. La rinorrea es principalmente el resultado de un aumento de la permeabilidad vascular, con filtración de suero a las secreciones nasales, que se componen tanto de trasudados como de exudados. El aumento de la producción de moco tiende a contribuir más a las secreciones durante las últimas fases de la enfermedad.

La tos (cap. 71) sucede en la mayoría de los resfriados y tiende a durar más que otros síntomas. La tos durante los resfriados se produce por varios mecanismos diferentes, como la inflamación de las vías respiratorias inducida por la infección y la irritación por la secreción de moco o el goteo posnasal. Los pacientes que fuman o que padecen asma, enfermedad reactiva de las vías respiratorias o enfermedad pulmonar obstructiva crónica corren un mayor riesgo de padecer tos.

El riesgo de infección tras la exposición a los virus respiratorios depende principalmente de los mecanismos inmunitarios adaptativos, como indica la presencia de anticuerpos neutralizantes específicos. Las respuestas de los anticuerpos a los rinovirus, adenovirus, coronavirus y virus de la gripe tienden a ser protectoras frente a infecciones posteriores. La frecuencia de la infección por estos virus se explica por el elevado número de serotipos distintos de rinovirus y adenovirus, y por la capacidad de los virus de la gripe para comportarse como si hubiera múltiples serotipos virales gracias a la rápida mutación de los antígenos de superficie. Los virus paragripal, sincitial respiratorio y metaneumovirus producen muy poca inmunidad protectora, por lo que la reinfección es frecuente. Como se ha visto con el SARS-CoV-2, cambios genéticos relativamente pequeños pueden dar lugar a variantes que tienen diferente virulencia, infectividad y resistencia a los mecanismos inmunitarios.

La susceptibilidad y la patogenia del resfriado común son procesos multifactoriales, con mecanismos inmunitarios innatos y adaptativos influidos por la predisposición genética, por la exposición previa a antígenos y por la salud general. Los polimorfismos de la lectina de unión a la manosa y de diversos receptores de tipo *toll* podrían conferir susceptibilidad o protección parcial. Las citocinas inflamatorias asociadas a la gravedad de la enfermedad comprenden varios interferones, interleucinas y otros factores, que aumentan de manera notable en las secreciones nasales, pero que de ordinario no cambian mucho en el suero. Según investigaciones recientes, el microbioma respiratorio podría estar involucrado. Los genes específicos y las influencias epigenéticas en la expresión de esos genes quizá predispongan a una mayor elevación de las citocinas inflamatorias y a enfermedades respiratorias más graves.

Aunque no se conocen bien los mecanismos específicos, la susceptibilidad al resfriado común está influida por la salud mental, de acuerdo con la investigación realizada durante varios decenios. Los factores de riesgo abarcan el estrés percibido, el aislamiento social, el estilo emocional negativo y los acontecimientos vitales estresantes previos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La incubación del resfriado común suele ser corta, de 2 a 8 días, aunque la de algunos adenovirus puede durar hasta 13 días. El síndrome del resfriado común suele persistir de 5 a 10 días, pero una proporción considerable de individuos tienen resfriados que persisten durante períodos más o menos largos. El primer síntoma suele consistir en dolor o irritación de garganta. Los estornudos también son un síntoma precoz habitual. La obstrucción nasal y la rinorrea se desarrollan rápidamente, y suelen ser los síntomas

TABLA 329-2 TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS PARA EL RESFRIADO COMÚN

FÁRMACO	DOSIS Y DURACIÓN	EFECTOS SECUNDARIOS
Adrenérgico tópico: oximetazolina	2-3 pulverizaciones de una solución al 0,05% cada 12 h según sea necesario hasta 3 días	Rebote de la congestión nasal con el uso prolongado Picor o ardor nasales
Adrenérgico oral: seudoefedrina	60 mg cada 4-6 h hasta 240 mg/día según sea necesario para la congestión nasal	Insomnio Agitación
Antihistamínico: clorfeniramina	4 mg por vía oral cada 4-6 h hasta 24 mg/día según sea necesario para aliviar la rinorrea o los estornudos	Sedación
Anticolinérgico: bromuro de ipratropio	Dos pulverizaciones en cada fosa nasal de una solución al 0,06% cada 6-8 h según sea necesario para aliviar la rinorrea	Sequedad nasal

más molestos. Por lo general, la tos se desarrolla más tarde en la enfermedad, suele ser el síntoma más molesto durante las últimas fases del resfriado común y puede persistir durante varias semanas después de que se hayan resuelto todos los demás síntomas. Cuando se pide a las personas que califiquen el aspecto más molesto del resfriado, tienden a señalar el malestar general o la interferencia en las actividades diarias como un elemento más relevante que la presencia o gravedad de los síntomas concretos.

Los signos de la exploración se limitan de ordinario a las vías respiratorias superiores. La tumefacción de los epitelios nasales y el aumento de la secreción nasal pueden resultar evidentes para el examinador. El cambio en el color o la consistencia de las secreciones nasales es habitual en el transcurso de la enfermedad y no indica sinusitis o sobreinfección bacteriana. La pared posterior de la faringe presenta, en ocasiones, signos de inflamación similares a los de la faringitis estreptocócica. Pueden aparecer tos paroxística o sibilancias.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial del resfriado común comprende trastornos no infecciosos, así como otras infecciones del tracto respiratorio superior. La rinitis alérgica (cap. 394) se caracteriza por un complejo sintomático similar al del resfriado común, si bien la presencia de picor nasal o conjuntival apunta a una enfermedad alérgica. La mayoría de los pacientes diferencian estas enfermedades de manera fiable.

La afectación de los senos paranasales suele estar presente en las enfermedades catarrales no complicadas. La sinusitis bacteriana superpuesta (cap. 394) puede ser difícil de diferenciar de un resfriado sin complicaciones. Los síntomas sinonasales que persisten sin mejoría durante más de 10 días y que van acompañados de dolor unilateral en el seno maxilar y secreción purulenta pueden sugerir la presencia de una sinusitis bacteriana, que en realidad es una complicación relativamente rara que puede responder a los antibióticos.

Cuando los síntomas son más graves –de inicio rápido, con fiebre y dolor de cabeza o dolores musculares, acompañados de dolor de garganta o tos–, se diagnostica una «enfermedad seudogripal». Aunque es más probable que la enfermedad similar a la gripe sea producida por la gripe, el virus paragripal o el SARS-CoV-2, cualquiera de los virus del resfriado común puede producir esta variante más grave del resfriado común.

En general, los estudios de laboratorio rutinarios no son útiles para el diagnóstico o el tratamiento del resfriado común. Durante epidemias como la de COVID-19, o quizás durante la epidemia anual de gripe invernal, la identificación del patógeno específico puede ser útil con fines epidemiológicos, pero raramente influirá en el tratamiento a menos que se desarrollen síntomas respiratorios inferiores.[7] Cuando los signos y síntomas son más graves, un recuento de leucocitos y marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva pueden ser útiles para evaluar la probabilidad de neumonía (cap. 85). Para los pacientes que presenten exudados faríngeos, ganglios linfáticos cervicales inflamados y febrícula, puede ser útil una prueba rápida de faringitis estreptocócica (cap. 269). En condiciones epidémicas deben tenerse en cuenta los consejos de las autoridades de salud pública.

TRATAMIENTO

No se ha demostrado científicamente que ningún tratamiento reduzca de forma significativa la gravedad o la duración de la enfermedad del resfriado común,[8] pero a muchos pacientes se les recetan antibióticos de forma inadecuada.[9] No obstante, varios tratamientos podrían conferir un beneficio sintomático limitado, que se debe equilibrar frente a la posibilidad de efectos secundarios.

Antivirales y antibióticos

La terapia antiviral específica no suele resultar útil frente al resfriado común. Para la gripe probada, el oseltamivir, el zanamivir, el peramivir y el baloxavir (cap. 328) tienen un modesto efecto mejorador, pero la dificultad de distinguir la gripe del resfriado común y la necesidad de iniciar el tratamiento muy pronto en la enfermedad son limitaciones prácticas para el uso de estos agentes. La terapia antibacteriana carece de utilidad. A pesar de décadas de esfuerzos por reducir la prescripción de antibióticos en el resfriado común, por desgracia, esta práctica sigue resultando perturbadoramente habitual.

Congestión nasal

Tanto los preparados adrenérgicos tópicos como los orales (tabla 329-2) tienen una eficacia limitada como descongestionantes nasales.[A1] Aunque no se haya efectuado una comparación directa, se admite, en general, que los preparados tópicos de venta libre, como la xilometazolina intranasal o la oximetazolina, resultan más eficaces que los medicamentos orales frente a la congestión nasal. Debe evitarse el uso prolongado de los adrenérgicos tópicos para impedir la aparición de un efecto rebote cuando se suspende el medicamento (rinitis medicamentosa). La absorción sistémica de la oximetazolina y la xilometazolina rara vez se ha asociado a bradicardia, hipotensión y coma.

Los efectos secundarios sistémicos de los preparados adrenérgicos orales, como la seudoefedrina, consisten en una estimulación del sistema nervioso central que podría provocar insomnio, temblores o palpitaciones. Por ello, probablemente deban evitarse los descongestionantes adrenérgicos, especialmente en pacientes con hipertensión o cardiopatías. La solución salina nasal supone un tratamiento económico y seguro de la congestión nasal, pero las investigaciones realizadas hasta la fecha no han revelado beneficios sustanciales en el resfriado común.

Rinorrea

La rinorrea (secreción nasal, moqueo) es un síntoma característico del resfriado común. Los descongestionantes adrenérgicos pueden proporcionar un alivio limitado, pero tienen importantes efectos secundarios.[10] El bloqueo de la estimulación colinérgica de la secreción glandular mediante bromuro de ipratropio intranasal parece reducir la rinorrea en los resfriados en un 25% aproximadamente. El efecto secundario más común del ipratropio intranasal es un aumento del doble de la irritación y la hemorragia nasal. Los antihistamínicos de primera generación (sedantes), debido a sus propiedades anticolinérgicas, pueden tener efectos beneficiosos leves sobre la rinorrea,[A2] pero también pueden provocar sequedad de ojos, boca y nariz.

Tos

El tratamiento dirigido a una enfermedad subyacente (p. ej., el asma) podría ser útil (caps. 71 y 397). Por ejemplo, si la tos está causada por una irritación directa debida al goteo posnasal, puede responder al tratamiento con un antihistamínico de primera generación o ipratropio. Si una tos más persistente es el resultado de una enfermedad reactiva de las vías respiratorias inducida por virus, los pacientes podrían beneficiarse de una terapia broncodilatadora inhalada (cap. 75). Las pruebas para la supresión inespecífica de la tos con codeína, dextrometorfano, guaifenesina o moguisteína son bastante limitadas, con datos insuficientes para apoyar o refutar la eficacia clínica. Las fórmulas herbales para la tos que incluyen *Andrographis paniculata, Pelargonium sidoides* o una combinación de hiedra, prímula y tomillo pueden tener una eficacia limitada, pero las pruebas son limitadas y controvertidas. Debido al importante efecto placebo para la tos, la elección de un agente antitusígeno seguro puede estar guiada por el sistema de creencias del paciente y su experiencia previa.

Síntomas relacionados con el dolor

Para el dolor de garganta, dolor de oído, dolor de cabeza y dolores corporales (mialgias), el paracetamol (p. ej., 650-1.000 mg cada 4-6 h) es el tratamiento inicial preferido. Los agentes antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., ibuprofeno 200-400 mg cada 4-6 h o naproxeno 275-550 mg cada 6-8 h) son igualmente eficaces para el dolor, pero pueden causar malestar estomacal y aumentar el riesgo de hemorragia intestinal y daño renal.

Tratamiento combinado

Las terapias combinadas contra el resfriado disponibles sin receta médica (que contienen, por ejemplo, analgésicos, descongestionantes, antihistamínicos y/o antitusígenos) pueden tener beneficios modestos sobre el placebo, pero cualquier beneficio sintomático debe sopesarse frente a los posibles efectos secundarios. Se prefieren las terapias específicas dirigidas a los síntomas individuales de obstrucción nasal, rinorrea o dolor de garganta, para evitar el coste y los efectos secundarios de medicamentos innecesarios.

Otros remedios

Las pastillas de cinc (p. ej., acetato de cinc o gluconato de cinc, dosificadas a ≥ 75 mg/día de cinc elemental) pueden mejorar las tasas de recuperación del resfriado común en un 20% o más.[A3] Sin embargo, las pastillas de cinc se asocian a mal sabor, dolor de boca y náuseas ocasionales; el cinc intranasal puede causar irritación nasal o hemorragias nasales. Ni la vitamina C ni las fórmulas de equinácea tienen beneficios probados para el tratamiento del resfriado común.[11]

PREVENCIÓN

No suele disponerse de quimioprofilaxis o inmunoprofilaxis para el resfriado común.[A4] La inmunización o la quimioprofilaxis contra la gripe (cap. 332) y el SARS-CoV-2 (cap. 336) son útiles para prevenir los resfriados causados por estos patógenos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Matienzo N, Youssef MM, Comito D, et al. Respiratory viruses in pediatric emergency department patients and their family members. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021;15:91-8.
2. Shi T, Arnott A, Semogas I, et al. The etiological role of common respiratory viruses in acute respiratory infections in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*. 2020;222:S563-9.
3. Galindo-Fraga A, Guerra-de-Blas PDC, Ortega-Villa AM. Different clinical presentations of human rhinovirus species infection in children and adults in Mexico. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9:ofac303.
4. Boschiero MN, Duarte A, Palamin CVC, et al. Frequency of respiratory pathogens other than SARS-CoV-2 detected during COVID-19 testing. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2022;102.
5. Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of respiratory viral infections. *Annu Rev Virol*. 2020;7:83-101.
6. Zhou L, Ayeh SK, Chidambaram V, et al. Modes of transmission of SARS-CoV-2 and evidence for preventive behavioral interventions. *BMC Infect Dis*. 2021;21:1-9.
7. Vos LM, Bruyndonckx R, Zuithoff NPA, et al. Lower respiratory tract infection in the community: associations between viral aetiology and illness course. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:96-104.
8. Van Driel ML, Scheire S, Deckx L, et al. What treatments are effective for common cold in adults and children? *BMJ*. 2018;363:k3786.
9. Yang Z, Bou-Antoun S, Gerver S, et al. Sustained increases in antibiotic prescriptions per primary care consultation for upper respiratory tract infections in England during the COVID-19 pandemic. *JAC Antimicrob Resist*. 2023;5:dlad012.
10. Jaume F, Valls-Mateus M, Mullol J. Common cold and acute rhinosinusitis: up-to-date management in 2020. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20:28.
11. DeGeorge KC, Ring CJ, Darlymple SN. Treatment of the common cold. *Am Fam Physician*. 2019;100:281-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Lavarse las manos tiene beneficios innegables y puede prevenir la propagación del resfriado común.[A5] El distanciamiento físico y el uso de mascarillas también se han establecido ahora como formas eficaces de prevenir las infecciones respiratorias agudas, incluido el resfriado común. No se ha demostrado que la vitamina C (ácido ascórbico) prevenga el resfriado común,[A6] aunque la ingesta regular de 400 a 1.000 UI diarias de vitamina D puede reducir su incidencia.[A7] La equinácea y la ingestión regular de probióticos tienen como mucho un beneficio modesto como terapias preventivas.[A8] Tanto el ejercicio regular como la meditación pueden ayudar a prevenir o reducir la gravedad de los síntomas de la enfermedad del resfriado común.[A9,A10]

PRONÓSTICO

El resfriado común suele tener poca importancia médica y normalmente se puede esperar una recuperación completa. Sin embargo, el resfriado común es costoso, está muy extendido y puede ser temporalmente debilitante. El resfriado común también puede complicarse con otitis media (cap. 394), sinusitis (cap. 394) o neumonía (cap. 85), que pueden ser consecuencia directa de la infección viral o deberse a una sobreinfección bacteriana. Las exacerbaciones del asma (cap. 75) y la bronquitis crónica (cap. 76) también son complicaciones importantes del resfriado común. En las personas mayores frágiles o con una enfermedad pulmonar avanzada, el resfriado común motiva, a veces, el ingreso o la muerte. La infección por rinovirus en el entorno familiar parece facilitar, asimismo, la transmisión intrafamiliar de *S. pneumoniae,* que puede ocasionar una neumonía.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Deckx L, De Sutter AI, Guo L, et al. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD009612.
A2. De Sutter AIM, Ericksson L, van Driel ML. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;1:CD004976.
A3. Hemilä H, Fitzgerald JT, Petrus EJ, et al. Zinc acetate lozenges may improve the recovery rate of common cold patients: an individual patient data meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4:ofx059.
A4. Montesinos-Guevara C, Buitrago-Garcia D, Felix ML, et al. Vaccines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;12:CD002190.
A5. Little P, Stuart B, Hobbs FD, et al. An internet-delivered handwashing intervention to modify influenza-like illness and respiratory infection transmission (PRIMIT): a primary care randomised trial. *Lancet*. 2015;386:1631-9.
A6. Gómez E, Quidel S, Bravo-Soto G, et al. Does vitamin C prevent the common cold? *Medwave*. 2018;18:e7235.
A7. Jolliffe DA, Camargo Jr CA, Sluyter JD, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:276-92.
A8. Li L, Hong K, Sun Q, et al. Probiotics for preventing upper respiratory tract infections in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:8734140.
A9. Grande AJ, Keogh J, Hoffmann TC, et al. Exercise versus no exercise for the occurrence, severity and duration of acute respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4:CD010596.
A10. Barrett B, Hayney MS, Muller D, et al. Meditation or exercise for preventing acute respiratory infection (MEPARI-2): a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2018;13:e0197778.

330 VIRUS RESPIRATORIO SINCITIAL Y METANEUMOVIRUS HUMANO

H. KEIPP TALBOT Y EDWARD E. WALSH

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

VIRUS RESPIRATORIO SINCITIAL

DEFINICIÓN

El virus respiratorio sincitial (VRS), agente causal de brotes todos los inviernos en los climas templados, es la causa más importante de bronquiolitis y neumonía en lactantes de corta edad, es causa frecuente de enfermedad en niños mayores y adultos jóvenes, y da lugar a afectación grave en ancianos y adultos con enfermedad cardiopulmonar subyacente o inmunodepresión importante.

Organismo patógeno

El VRS es un virus ARN monocatenario y con envoltura, perteneciente a la familia Paramyxoviridae, género *Pneumovirus;* está relacionado con el metaneumovirus humano. Posee dos glucoproteínas transmembrana (G, proteína de fijación; F, proteína de fusión) que transportan epítopos neutralizantes y dos proteínas no estructurales (NS1 y NS2) que bloquean la actividad antiviral de los interferones de tipo I, mientras que una forma secretada de G que contiene un motivo de quimiocina CX3C modula las respuestas inmunitarias. Se distinguen dos grupos principales de virus (A y B), cada uno de ellos con múltiples genotipos.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., las epidemias comienzan en el sur a finales de otoño, avanzan gradualmente hacia el norte y alcanzan su máximo en febrero y marzo en los climas más fríos.[1] En zonas tropicales, el VRS afecta a la población durante todo el año, con máximos en la estación húmeda. El virus provoca anualmente alrededor de 100.000 hospitalizaciones y es responsable del 60% de las bronquiolitis y del 25% de los casos de neumonía en lactantes. La mortalidad es rara en EE. UU. (< 400 muertes anuales), pero las muertes son sustancialmente mayores en los países en desarrollo. Aproximadamente la mitad de los lactantes se infectan en su primer invierno y todos a la edad de 2 años. El VRS se transmite principalmente por contacto directo con fómites de partículas grandes de secreciones respiratorias más que por aerosolización de partículas pequeñas.

Entre el 1 y el 3% de las infecciones primarias dan lugar a hospitalización; factores como bajo nivel socioeconómico, hacinamiento, prematuridad, anomalías cardíacas congénitas, displasia broncopulmonar e inmunodepresión se asocian a mayor riesgo de enfermedad importante. La enfermedad grave también está asociada a polimorfismos específicos en regiones promotoras de genes de citocinas. La hospitalización es más frecuente en la franja de edad comprendida entre 1 y 6 meses, y alcanza el máximo a los 2 meses, con una tasa de 25,9 por cada 1.000 niños. Sin embargo, la mayoría de los lactantes hospitalizados son bebés normales y sanos, sin factores de riesgo identificables. La carga global de VRS en lactantes de 0 a 6 meses es de 132 visitas a consulta, 55 visitas a urgencias y 17 hospitalizaciones por cada 1.000. La reinfección se produce con frecuencia a lo largo de la vida. La enfermedad posterior es menos grave y la hospitalización infrecuente en las personas de 2 a 49 años, pero la gravedad aumenta con el incremento de la edad[2] y las comorbilidades, como la diabetes, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la enfermedad renal terminal.[3]

Aunque a menudo no se tiene en cuenta en los adultos, la infección por el VRS es frecuente y puede ser grave en los ancianos. El VRS es responsable del 15 al 20% de las enfermedades respiratorias ambulatorias atendidas médicamente en personas mayores de 45 años, y la mortalidad asociada al VRS entre las personas de 65 años o más es aproximadamente un 90% más alta que la de la gripe A y más del doble que la de la gripe B. La infección por el VRS está implicada en el 6-15% de las hospitalizaciones por síntomas pulmonares agudos en invierno entre las personas mayores que viven en la comunidad, cifras que son similares a las de la gripe.[4]

Se ha documentado la infección por el VRS hasta del 10% de los receptores de trasplantes de médula ósea (cap. 163), los pacientes con leucemia aguda (cap. 168) y los receptores de trasplantes de corazón y pulmón (caps. 46 y 87) durante los meses de invierno. En este contexto, los brotes intrahospitalarios pueden establecerse con rapidez si no se aísla a los pacientes de manera adecuada.

BIOPATOLOGÍA

En general, el virus penetra por la nariz o los ojos y después se propaga de las vías respiratorias superiores a las inferiores. Los signos patológicos son infiltración linfocítica peribronquial con edema, obstrucción y necrosis. En los pacientes infectados se desarrolla bronquiolitis con múltiples áreas de atelectasia y neumonía con infiltrado intersticial de células mononucleares, así como alvéolos llenos por edema y necrosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los lactantes experimentan síntomas en las vías respiratorias superiores consistentes en hiperemia conjuntival, secreción nasal mucopurulenta, tos y febrícula tras un período de incubación de 2 a 8 días. A menudo se observa otitis media (cap. 394), asociada a infección bacteriana secundaria. Al cabo de unos días, en el 25-50% de los niños aparecen los síntomas en las vías respiratorias inferiores, con tos, sibilancias, taquipnea y uso de los músculos accesorios según avanza la enfermedad. Sibilancias espiratorias, roncus y estertores finos son los hallazgos más frecuentes en la exploración pulmonar. En los niños más pequeños puede desarrollarse apnea súbita. El tórax en tonel y la neumonía intersticial difusa son los signos radiológicos más frecuentes. La excreción de concentraciones elevadas del virus dura entre 7 y 10 días, si bien los niños inmunodeprimidos pueden excretar el virus durante 1 mes o más, aun sin tener síntomas. La coinfección con otros virus respiratorios se produce hasta en el 30% de los pacientes, pero, por lo general, no es clínicamente identificable ni se asocia de forma definitiva a enfermedad más grave.

Los adultos con VRS suelen comenzar con síntomas respiratorios superiores, pero muchos pacientes presentan síntomas respiratorios inferiores, como disnea y sibilancias. A menudo, la excreción de concentraciones bajas de virus persiste durante 10 días o más. En las personas de edad avanzada, las tasas de infección por el VRS son del 3 al 5%

anual; las sibilancias son más frecuentes que en la gripe (cap. 332), mientras que la fiebre es menos frecuente. Los síntomas pueden progresar a insuficiencia respiratoria,[5] especialmente en ancianos frágiles, residentes en residencias de ancianos o pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica subyacente o insuficiencia cardíaca.[6] Las tasas de enfermedad en los brotes en residencias de ancianos son del 10 a alrededor del 90%, con crepitantes y sibilancias en un tercio de los pacientes y neumonía confirmada mediante radiografía en alrededor del 10%. La incidencia de sobreinfección bacteriana en adultos hospitalizados con el VRS se aproxima al 30%, cifra similar a la de otros virus respiratorios comunes, incluido el de la gripe.

Entre los receptores de trasplantes de médula ósea, el VRS suele debutar con síntomas respiratorios superiores. El 30% de los pacientes continúan con una enfermedad del tracto respiratorio inferior, a menudo con síntomas graves.

DIAGNÓSTICO

En los lactantes, un diagnóstico presuntivo es sugerido por los síntomas típicos durante la estación epidémica, pero el diagnóstico a menudo no se tiene en cuenta y, por lo tanto, se retrasa en los adultos.[7] El diagnóstico puede realizarse mediante métodos de detección molecular sensibles,[8] incluyendo la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), la amplificación mediada por transcripción (TMA) o la aplicación isotérmica mediada por bucle (LAMP).[9,10] El cultivo del virus, que puede requerir hasta 10 días, alcanza una sensibilidad apenas de un 30%. Ni la detección del antígeno por inmunofluorescencia ni el inmunoensayo enzimático son útiles en adultos.

En pacientes inmunodeprimidos, las radiografías de tórax muestran infiltrados alveolares e intersticiales difusos. Una pista clínica útil sobre la presencia de VRS es la existencia de sinusitis demostrada en la radiografía. Los síntomas de las vías respiratorias superiores diferencian esta enfermedad de la neumonía por citomegalovirus (cap. 347).

TRATAMIENTO

La terapia suele limitarse a la hidratación y al oxígeno suplementario. Ni los broncodilatadores ni los glucocorticoides han mostrado beneficios en la mayoría de los estudios. La ribavirina inhalada (2 g administrados en aerosol tres veces al día durante unos 5 días) puede ser beneficiosa para los lactantes gravemente enfermos y los adultos inmunodeprimidos con neumonía por el VRS, sobre todo si se inicia antes de que aparezcan los síntomas respiratorios inferiores.[11] Un inhibidor oral experimental de la entrada del VRS y un análogo oral de los nucleósidos se han mostrado prometedores para reducir la carga viral en modelos experimentales de exposición humana a la infección del VRS, y en estos momentos se realizan ensayos clínicos con ellos.[12]

Puede producirse sobreinfección bacteriana, y los microorganismos más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae* (cap. 268) y *Haemophilus influenzae* (cap. 277). Para estos pacientes, es obligado el tratamiento antimicrobiano pertinente (cap. 85).

PREVENCIÓN

El cumplimiento de los principios estándares de control de infecciones (guantes, batas, frecuente lavado de manos) reduce sustancialmente la propagación hospitalaria. Las vacunas pueden reducir las enfermedades respiratorias asociadas al VRS entre un 70 y un 80%, y las enfermedades graves hasta un 90%,[A1-A3] y la Food and Drug Administration de EE. UU. ha aprobado una vacuna para adultos de 60 años o más. El anticuerpo monoclonal humanizado parenteral contra el VRS (palivizumab, 15 mg/kg mensuales durante la estación del VRS) ha demostrado ser beneficioso cuando se administra profilácticamente a grupos específicos de lactantes de alto riesgo,[13] pero los anticuerpos inhalados contra el VRS no han demostrado mejorar los resultados clínicos a pesar de un descenso algo más rápido de la carga viral.[A4]

PRONÓSTICO

La infección por el VRS en adultos con inmunodepresión intensa, como los receptores de trasplante de médula ósea (cap. 163) y los afectados por leucemia aguda (cap. 168) sometidos a quimioterapia citotóxica, alcanza tasas de mortalidad del 60% cuando se desarrolla neumonía. La linfopenia ($< 100/\mu l$) y la radiación corporal en dosis altas se asocian a enfermedad más grave, aunque la progresión de la neumonía es muy infrecuente en pacientes con un valor absoluto de linfocitos superior a $1.000/\mu l$. En receptores de trasplante de pulmón, en el 10-50% de los pacientes se registra síndrome de bronquiolitis como secuela tardía de la infección por el VRS.

La mortalidad es baja en lactantes por lo demás sanos, pero llega al 37% en bebés con trastornos cardíacos. En niños, sigue sin esclarecerse la relación entre bronquiolitis y el subsiguiente desarrollo de asma grave. En lactantes normales y adultos sanos, el pronóstico es en general favorable, pero el riesgo de mortalidad en los adultos es mayor con el VRS que con la gripe.[14,15] Las personas mayores ingresadas presentan tasas de mortalidad próximas al 10%.

METANEUMOVIRUS HUMANO

El metaneumovirus humano, que es un virus de ARN monocatenario de sentido negativo de la familia Pneumoviridae, se identificó por primera vez en 2001 en niños con bronquiolitis. Se reconoce principalmente como causa de enfermedades de las vías respiratorias superiores e inferiores en lactantes y niños pequeños, con una edad máxima de hospitalización entre los 6 y los 12 meses.

EPIDEMIOLOGÍA

El virus circula generalmente a finales del invierno y principios de la primavera en el hemisferio norte, al mismo tiempo que suele disminuir la incidencia del VRS. Al igual que el VRS, el metaneumovirus humano se transmite principalmente por contacto directo con las secreciones respiratorias. Algunos datos sugieren que casi todos los niños estarán infectados, pero la inmunidad es incompleta. La reinfección es frecuente a lo largo de la vida y suele ser leve, aunque los adultos mayores, las personas inmunodeprimidas y los pacientes con enfermedades cardiopulmonares crónicas son los que corren mayor riesgo de sufrir una enfermedad grave.[16] En un estudio, el metaneumovirus humano sintomático se desarrolló en el 1-6% de los adultos anualmente. Durante el mismo período, el metaneumovirus humano se identificó en el 8,5% de los adultos hospitalizados por neumonía y en el 13% de las neumonías de adultos que requirieron cuidados intensivos. Las enfermedades cardíacas y pulmonares crónicas estaban presentes en más del 50% de los pacientes hospitalizados.

BIOPATOLOGÍA

El metaneumovirus humano es difícil de aislar en cultivo celular. En respuesta a la infección, la inmunidad innata a través de los interferones es clave para evitar la replicación viral. Sin embargo, en los individuos sintomáticos, el metaneumovirus humano induce una respuesta inmunitaria innata deficiente, porque interfiere en el reconocimiento de patrones y las vías de señalización celular desencadenadas por los genes asociados al interferón.[17]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección puede ir desde la colonización asintomática hasta la enfermedad mortal. Los síntomas son similares a los del VRS y la gripe,[18,19] y las sibilancias son un hallazgo destacado en las personas hospitalizadas. Las anomalías radiográficas están presentes en dos tercios de los casos hospitalizados, y los nódulos centrilobulillares, las opacidades en vidrio esmerilado y la consolidación son los más comunes.[20] En los adultos hospitalizados, la coinfección bacteriana puede identificarse en alrededor del 25 al 40% de los casos.El metaneumovirus humano puede ser especialmente grave en niños y adultos inmunodeprimidos, sobre todo en receptores de trasplantes de células hematopoyéticas (cap. 163). Aproximadamente el 50% de los receptores de células madre que presentan síntomas respiratorios superiores desarrollarán una enfermedad del tracto inferior, y la exposición previa a antibióticos se asocia a un mayor riesgo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la RT-PCR, pero la discordancia entre los resultados de la RT-PCR de las muestras de las vías respiratorias superiores e inferiores puede dificultar el diagnóstico.[21]

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes se recuperan completamente sin secuelas. Sin embargo, la mortalidad a los 30 días es de alrededor del 7% entre los pacientes que requieren hospitalización y puede ser de alrededor del 40% en los receptores de trasplantes de células madre hospitalizados.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Los cuidados son principalmente de apoyo, y actualmente no hay terapias que hayan demostrado su eficacia, ni siquiera en pacientes inmunocomprometidos. No hay vacunas en fase de ensayo clínico.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Falsey AR, Williams K, Gymnopoulou E, et al. Efficacy and safety of an Ad26.RSV. preF-RSV preF protein vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023;388:609-20.

A2. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, et al. Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023;388:1465-77.

A3. Papi A, Ison MG, Langley JM, et al. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023;388:595-608.

A4. Cunningham S, Piedra PA, Martinon-Torres F, et al. Nebulised ALX-0171 for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in hospitalised children: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9:21-32.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Obando-Pacheco P, Justicia-Grande AJ, Rivero-Calle I, et al. Respiratory syncytial virus seasonality: a global overview. *J Infect Dis*. 2018;217:1356-64.
2. Branche AR, Saiman L, Walsh EE, et al. Incidence of respiratory syncytial virus infection among hospitalized adults, 2017-2020. *Clin Infect Dis*. 2022;74:1004-11.
3. Shi T, Vennard S, Jasiewicz F, et al. Disease burden estimates of respiratory syncytial virus related acute respiratory infections in adults with comorbidity: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*. 2022;226(Suppl 1):S17-21.
4. Kestler M, Muñoz P, Mateos M, et al. Respiratory syncytial virus burden among adults during flu season: an underestimated pathology. *J Hosp Infect*. 2018;100:463-8.
5. Zhou JA, Schweinle JE, Lichenstein R, et al. Severe illnesses associated with outbreaks of respiratory syncytial virus and influenza in adults. *Clin Infect Dis*. 2020;70:773-9.
6. Tseng HF, Sy LS, Ackerson B, et al. Severe morbidity and short- and mid- to long-term mortality in older adults hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *J Infect Dis*. 2020;222:1298-310.
7. Lee N, Walsh EE, Sander I, et al. Delayed diagnosis of respiratory syncytial virus infections in hospitalized adults: individual patient data, record review analysis and physician survey in the United States. *J Infect Dis*. 2019;220:969-79.
8. Vos LM, Bruning AHL, Reitsma JB, et al. Rapid molecular tests for influenza, respiratory syncytial virus, and other respiratory viruses: a systematic review of diagnostic accuracy and clinical impact studies. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1243-53.
9. Boerger AC, Binnicker MJ. Comparison of the Panther Fusion respiratory panels to routine methods for detection of viruses in upper and lower respiratory tract specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;97:115014.
10. Takayama I, Semba S, Yokono K, et al. Clinical evaluation of fully automated molecular diagnostic system "Simprova" for influenza virus, respiratory syncytial virus, and human metapneumovirus. *Sci Rep*. 2020;10:13496.
11. Tejada S, Martinez-Reviejo R, Karakoc HN, et al. Ribavirin for treatment of subjects with respiratory syncytial virus-related infection: a systematic review and meta-analysis. *Adv Ther*. 2022;39:4037-51.
12. Elawar F, Oraby AK, Kieser Q, et al. Pharmacological targets and emerging treatments for respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pharmacol Ther*. 2021;220:107712.
13. Mazur NI, Terstappen J, Baral R, et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis*. 2023;23:e2-e21.
14. Ackerson B, Tseng HF, Sy LS, et al. Severe morbidity and mortality associated with respiratory syncytial virus versus influenza infection in hospitalized older adults. *Clin Infect Dis*. 2019;69:197-203.
15. Atamna A, Babich T, Froimovici D, et al. Morbidity and mortality of respiratory syncytial virus infection in hospitalized adults: comparison with seasonal influenza. *Int J Infect Dis*. 2021;103:489-93.
16. Loubet P, Mathieu P, Lenzi N, et al. Characteristics of human metapneumovirus infection in adults hospitalized for community-acquired influenza-like illness in France, 2012-2018: a retrospective observational study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:127.e1-6.
17. Soto JA, Gálvez NMS, Benavente FM, et al. Human metapneumovirus: mechanisms and molecular targets used by the virus to avoid the immune system. *Front Immunol*. 2018;9:2466.
18. Howard LM, Edwards KM, Zhu Y, et al. Clinical features of human metapneumovirus-associated community-acquired pneumonia hospitalizations. *Clin Infect Dis*. 2021;72:108-17.
19. Chen L, Han X, Bai L, et al. Clinical characteristics and outcomes in adult patients hospitalized with influenza, respiratory syncytial virus and human metapneumovirus infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19:787-96.
20. Koo HJ, Lee HN, Choi S-H, et al. Clinical and radiologic characteristics of human metapneumovirus infections in adults, South Korea. *Emerg Infect Dis*. 2019;25:15-24.
21. Boonyaratanakornkit J, Vivek M, Xie H, et al. Predictive value of respiratory virus detection in the upper respiratory tract for infection of the lower respiratory tract with hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Dis*. 2020;221:379-88.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

331 ENFERMEDAD POR EL VIRUS DE LA PARAINFLUENZA

GEOFFREY A. WEINBERG Y KATHRYN M. EDWARDS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

EPIDEMIOLOGÍA

Los virus de la parainfluenza humanos son ubicuos, con una distribución geográfica mundial.[1,2] Su transmisión se produce principalmente por contacto directo de persona a persona y por grandes partículas a través de fómites. La actividad del virus de la parainfluenza muestra patrones tanto endémicos como epidémicos, en los que cada serotipo prefiere diferentes grupos de edad y desencadena síndromes clínicos distintos, pero con el suficiente solapamiento como para impedir un diagnóstico específico basado únicamente en motivos clínicos y epidemiológicos. En EE. UU., cerca del 55% de los casos confirmados son del tipo 3; cerca del 18%, del tipo 1; cerca del 14%, del tipo 2, y cerca del 13%, del tipo 4.[3]

La infección primaria por el virus de la parainfluenza humano se produce en los primeros años de la infancia. De todos los virus de la parainfluenza, el tipo 3 (VPIh-3) infecta generalmente a lactantes en primer lugar, de manera que entre el 50 y el 67% de ellos muestran al año de edad signos serológicos de infección. Los tipos 1 y 2 del virus de la parainfluenza infectan con mayor frecuencia a los niños de entre 2 y 5 años. El virus de la parainfluenza de tipo 4 causa con menos frecuencia infecciones respiratorias sintomáticas, pero puede encontrarse con frecuencia como coinfección viral con otros patógenos.

Hasta principios de la década de los sesenta, el virus de la parainfluenza humano de tipo 1 causaba una enfermedad anual endémica en EE. UU. Sin embargo, durante las últimas décadas, el virus de la parainfluenza humano de tipo 1 se ha asociado a brotes bienales en otoño de los años impares. Las infecciones por el virus de la parainfluenza humano de tipo 2 siguen en gran medida este mismo curioso patrón, pero se producen con mucha menos frecuencia que las infecciones por el virus de la parainfluenza humano de tipo 1. Las infecciones por el virus de la parainfluenza humano de tipo 3 han permanecido endémicas durante todo el año, con picos a finales de la primavera. En Australia también se producen brotes bienales del virus de la parainfluenza humano de tipo 1 en los años pares. Durante la pandemia del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) de 2020-2021, los patrones de circulación estacional típicos del virus de la parainfluenza humano cambiaron, pero aún no se sabe con certeza si surgirán nuevos patrones estacionales.[4,5] El período de incubación de todos los serotipos del virus de la parainfluenza humano es de entre 3 y 6 días en adultos infectados experimentalmente, pero las infecciones naturales en niños tienen períodos de incubación de 2 a 4 días.

Los virus de la parainfluenza humanos ocupan el segundo lugar, después del virus respiratorio sincitial, como causa de infecciones agudas de las vías respiratorias superiores e inferiores en niños pequeños en EE. UU. En un estudio basado en la población de niños menores de 5 años hospitalizados con fiebre o infección aguda de las vías respiratorias, el 7% de los niños tenían una infección por el virus de la parainfluenza humano confirmada en laboratorio (mediante técnicas de cultivo celular y amplificación molecular), en comparación con el 19% con el virus sincitial respiratorio y el 6% con infecciones por los virus de la gripe A o B. La tasa de hospitalización por infección por el virus de la parainfluenza humano en niños menores de 5 años fue de 1,02 por cada 1.000 niños al año. Extrapolando a toda la población estadounidense, estos datos sugieren que anualmente se producen aproximadamente 23.000 hospitalizaciones por el virus de la parainfluenza humano en niños menores de 5 años. Las tasas de visitas al servicio de urgencias y de asistencia sanitaria ambulatoria atribuibles a infecciones por el virus de la parainfluenza humano en niños pequeños son entre 10 y 50 veces superiores a las tasas de hospitalización. Además, la inmunidad a la infección por el virus de la parainfluenza humano no es completa ni duradera, por lo que los niños mayores y los adultos pueden presentar una infección sintomática, que a veces provoca visitas a la consulta y hospitalización.

BIOPATOLOGÍA

El genoma del virus de la parainfluenza humano codifica seis proteínas estructurales. Las proteínas hemaglutinina-neuraminidasa (HN) y de fusión (F), que se encuentran expuestas en la envoltura bicapa lipídica que rodea el complejo nucleocápside-ARN helicoidal, median tanto la fijación de las glucoproteínas del huésped que contienen ácido siálico como la penetración del virus en las células de mamíferos sensibles. Estas proteínas han conservado su estabilidad antigénica durante muchos años, a diferencia de las variaciones antigénicas mayores y menores de hemaglutinina y neuraminidasa de los virus de la gripe. Los cuatro serotipos del virus de la parainfluenza humano se denominan tipos 1 a 4, incluidos dos subgrupos (A y B) del virus de tipo 4.

Los virus de la parainfluenza humanos se replican en las células epiteliales ciliadas que recubren las vías respiratorias en su superficie luminal.[6] Este tropismo selectivo es coherente con la ausencia de enfermedad invasiva o viremia en el huésped inmunocompetente, aunque se han descrito casos raros de meningitis aséptica por virus de la parainfluenza humano 3. La formación de sincitio, observada en cultivos de células infectadas por virus y en los pulmones de inmunodeprimidos con neumonía grave, no se considera importante en la clásica infección de personas antes sanas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección primaria

La enfermedad asociada a la infección primaria por el virus de la parainfluenza humano varía según la edad y el serotipo viral. Enfermedades subyacentes, como afectación cardiopulmonar y trastornos inmunitarios, aumentan la gravedad de la enfermedad. Grandes estudios familiares longitudinales y de cohortes han demostrado que las infecciones por el virus de la parainfluenza humano son responsables de alrededor del 65% del crup, del 20 al 40% de las infecciones de las vías respiratorias inferiores y del 20% de las infecciones de las vías respiratorias superiores en niños pequeños. La mayoría de los niños han experimentado una infección primaria por el virus de la parainfluenza humano cuando entran en la escuela primaria. Así, aunque el virus de la parainfluenza humano también causa infecciones de las vías respiratorias altas en adultos, se trata de reinfecciones y no de infecciones primarias (v. más adelante). En general, las infecciones de tipo 1 y 2 se asocian con mayor frecuencia al crup, mientras que la infección de tipo 3 suele presentarse como una enfermedad febril indiferenciada, bronquiolitis o neumonía.

La infección suele comenzar con signos y síntomas de vías respiratorias superiores, con resfriado nasal, rinorrea, faringitis sin adenopatía cervical y febrícula. Los síntomas normalmente persisten de 3 a 5 días. Alrededor del 15 al 25% de los niños infectados desarrollan signos de crup o evolucionan a una enfermedad de las vías respiratorias bajas (p. ej., bronquiolitis, neumonía) indistinguible de la infección por el virus respiratorio sincitial. Algunos datos sugieren que el virus de la parainfluenza humano puede afectar ocasionalmente al miocardio y al sistema nervioso central.[7]

La laringotraqueobronquitis (crup) se caracteriza por tos perruna áspera, acompañada de notable estridor inspiratorio, disnea y dificultad respiratoria. Estos síntomas, que suelen ser espasmódicos, generan inflamación subglótica y edema. En ocasiones se desarrolla intenso estridor, lo cual hace difícil diferenciar esta afección de la epiglotitis causada por *Haemophilus influenzae* de tipo B (cap. 277), si bien la epiglotitis es mucho menos frecuente en EE. UU. desde que se implantó en 1990 la vacunación universal contra *Haemophilus influenzae* de tipo B.

El crup es muy poco frecuente en adultos, pero se ha asociado al virus de la parainfluenza humano en casos aislados. En adultos es más frecuente la epiglotitis, pero sobre todo asociada a infección estafilocócica o estreptocócica. La epiglotitis es una urgencia médica en pacientes de todas las edades y debe distinguirse de la laringotraqueobronquitis (crup) para poder instaurar el tratamiento adecuado, incluida intubación urgente de vía respiratoria. En los pacientes con vía respiratoria estable en quienes se considera viable la radiografía de urgencia en lugar de una traqueostomía urgente, las diferencias entre ambas entidades se muestran claras en radiografías laterales del cuello, en las cuales, si se trata de laringotraqueobronquitis, se observan edema subglótico y estrechamiento, mientras que, si se trata de epiglotitis, se observa tumefacción de la epiglotis (figs. 331-1 y 331-2). Los niños con bronquiolitis o neumonía causada por el virus de la parainfluenza humano presentan tos, estertores y sibilancias asociadas a la hipoxia, y sus radiografías de tórax suelen mostrar atrapamiento de aire.

Reinfección

La reinfección por el virus de la parainfluenza humano es menos grave y suele causar rinorrea en niños y adultos normales. Se calcula que la reinfección por el virus de la parainfluenza humano representa entre el 1 y el 15% de todas las enfermedades respiratorias agudas en adultos, y que la mayoría de las infecciones se presentan como simples infecciones de las vías respiratorias superiores. Sin embargo, al igual que ocurre con el virus respiratorio sincitial, algunos adultos pueden desarrollar una enfermedad más grave que requiera hospitalización e incluso asistencia respiratoria.[8] En estos pacientes son frecuentes síntomas como fiebre, tos, disnea y sibilancias. Los cambios radiográficos, principalmente infiltrados lobulares o intersticiales, se observan en más del 50% de los adultos hospitalizados con infección por el virus de la parainfluenza humano.

Pacientes ancianos e inmunodeprimidos

Las infecciones por el virus de la parainfluenza suelen causar neumonía grave en individuos inmunodeprimidos. Se han notificado brotes de infección por el virus de la parainfluenza humano en residencias de ancianos con una elevada incidencia de neumonía. Entre los ancianos sanos residentes en centros de cuidados de larga duración, las infecciones por el virus de la parainfluenza humano son tan frecuentes como las infecciones causadas por el virus de la gripe A, el virus de la gripe B o el virus sincitial respiratorio. El 10% de los niños, y entre el 2 y el 7% de los adultos con leucemia o receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas o de órganos sólidos desa-

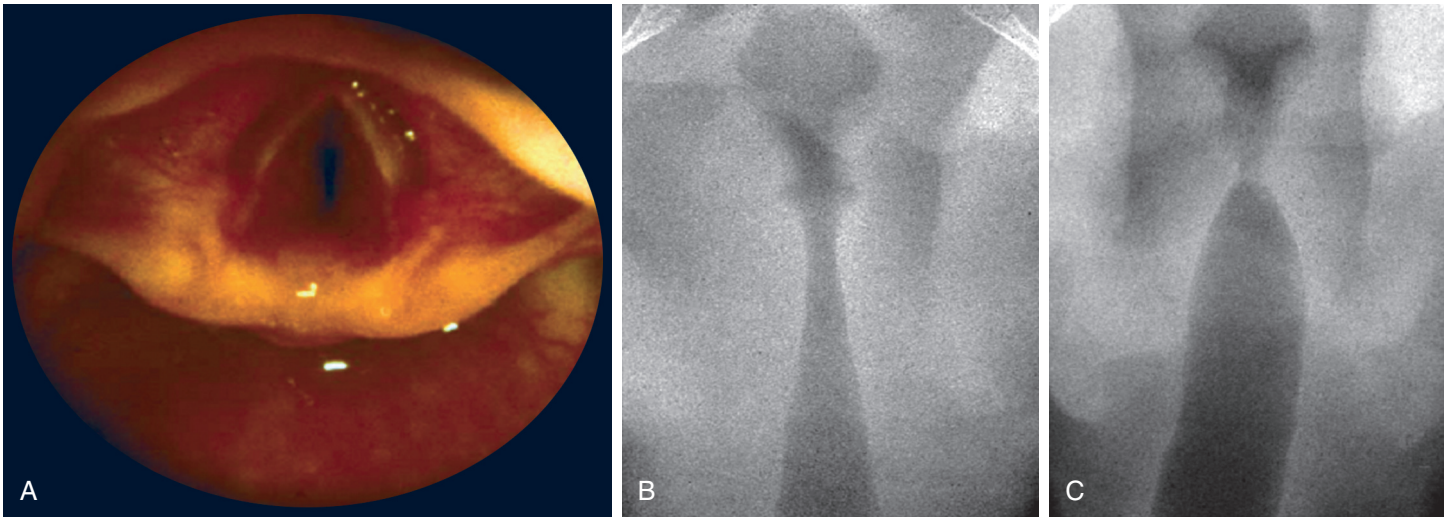

FIGURA 331-1. Edema subglótico. A. Imagen endoscópica de edema subglótico en la laringotraqueobronquitis viral. **B.** Imagen radiológica de edema subglótico en la laringotraqueobronquitis viral, causante de estrechamiento («signo del campanario») de la sombra de aire traqueal, en comparación con **(C)** una sombra de aire traqueal normal. (Tomado de Hammer J. Acquired upper airway obstruction. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5:25-33.)

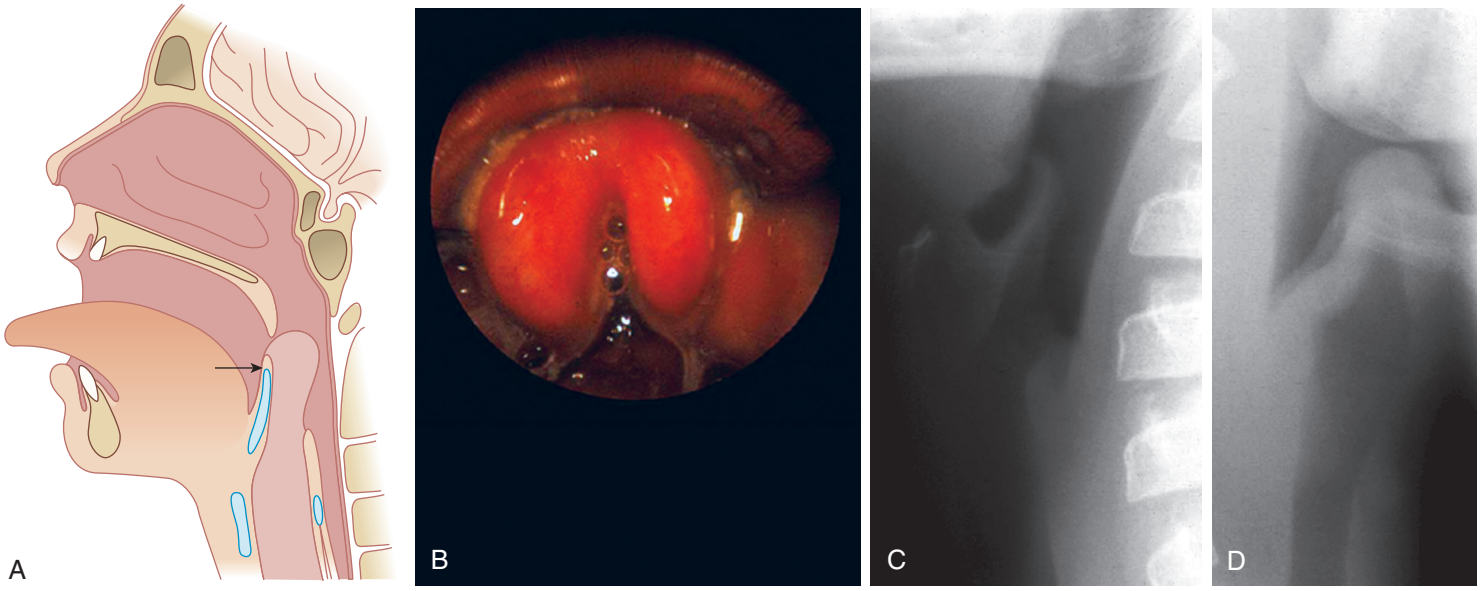

FIGURA 331-2. Epiglotitis. Imágenes esquemática **(A)** y endoscópica **(B)** de una epiglotitis. Se aprecian las imágenes radiográficas laterales características del cuello de un niño normal **(C)** y **(D)** de otro con epiglotitis («signo del pulgar» de epiglotis tumefacta). (Tomado de Hammer J. Acquired upper airway obstruction. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5:25-33.)

rrollan infecciones por el virus de la parainfluenza humano, y alrededor del 90% de ellas se deben al virus de la parainfluenza humano de tipo 3.[9] Aunque entre el 80 y el 90% de las infecciones por el virus de la parainfluenza humano en pacientes con neoplasias se adquieren en la comunidad, y se han producido brotes nosocomiales en unidades de trasplante de células madre.

Aproximadamente el 25% de los receptores de trasplantes de células madre infectados por el virus de la parainfluenza humano desarrollan una enfermedad del aparato respiratorio inferior, sobre todo en los primeros 100 días tras el trasplante, cuando la linfopenia y la neutropenia son más pronunciadas. Los factores de riesgo mejor identificados para la infección por el virus de la parainfluenza humano en estas personas son la neutropenia, la linfopenia, una enfermedad más grave y el uso de corticoesteroides, especialmente en dosis altas.[10] Fiebre, tos, disnea y expectoración son los síntomas más frecuentes. También se han notificado coinfecciones por *Aspergillus* (cap. 311) y otros patógenos en receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas con neumonía.

DIAGNÓSTICO

Aunque el virus de la parainfluenza humano puede sospecharse por motivos clínicos y epidemiológicos, el diagnóstico específico requiere el aislamiento del virus o la detección de antígeno o ARN viral en las secreciones respiratorias. Los ensayos de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) son muy sensibles y específicos para el diagnóstico. Como alternativa, se pueden utilizar cultivos de células de riñón de mono o de riñón embrionario humano para cultivar el virus, con efectos citopáticos detectados en 5-10 días (excepto para el virus de la parainfluenza humano de tipo 4, que requiere hasta 3 semanas). Las pruebas de inmunofluorescencia rápida directa o indirecta son menos sensibles y específicas que el cultivo o la PCR, aunque siguen utilizándose en algunos laboratorios clínicos.

En adultos, el diagnóstico definitivo de la infección por el virus de la parainfluenza resulta más difícil que en los niños, incluso mediante RT-PCR, presumiblemente porque los adultos, parcialmente inmunizados, eliminan menos virus. No obstante, en los receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas con neumonía suele ser posible aislar el virus a partir de secreciones nasofaríngeas o líquido de lavado broncoalveolar.

TRATAMIENTO

Actualmente no se dispone de un tratamiento antiviral específico para la infección por el virus de la parainfluenza humano. La ribavirina en aerosol tiene actividad *in vitro* contra el virus de la parainfluenza humano y está aprobada para su uso en la infección por el virus respiratorio sincitial. Aunque ha mostrado pocos beneficios en niños y adultos inmunocomprometidos con neumonía grave por virus de la parainfluenza humano, incluso cuando se administra con inmunoglobulina intravenosa concomitante, algunos expertos ofrecerán ribavirina aerosolizada o intravenosa, con o sin inmunoglobulina intravenosa, a pacientes inmunocomprometidos con enfermedad grave.[11]

En niños con laringotraqueobronquitis y anteriormente sanos se recomienda favorecer la comodidad general, lo cual suele suponer que el pequeño se siente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Wang X, Li Y, Deloria-Knoll M, et al. Global burden of acute lower respiratory infection associated with human parainfluenza virus in children younger than 5 years for 2018: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2021;9:e1077-87.
2. Greiff DRL, Patterson-Robert A, Blyth CC, et al. Epidemiology and seasonality of human parainfluenza serotypes 1-3 in Australian children. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021;15:661-9.
3. DeGroote NP, Haynes AK, Taylor C, et al. Human parainfluenza virus circulation, United States, 2011-2019. *J Clin Virol*. 2020;124:1-5.
4. Olsen SJ, Winn AK, Budd AP, et al. Changes in influenza and other respiratory virus activity during the COVID-19 pandemic—United States, 2020-2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:1013-9.
5. Perez A, Lively JY, Curns A, et al. Respiratory virus surveillance among children with acute respiratory illnesses—New Vaccine Surveillance Network, United States, 2016-2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:1253-9.
6. Marcink TC, Porotto M, Moscona A. Parainfluenza virus entry at the onset of infection. *Adv Virus Res*. 2021;111:1-29.
7. Farahmand M, Malekshahi SS, Jabbari MR, et al. The landscape of extrapulmonary manifestations of human parainfluenza viruses: a systematic narrative review. *Microbiol Immunol*. 2021;65:1-9.
8. Russell E, Yang A, Tardrew S, et al. Parainfluenza virus in hospitalized adults: a 7-year retrospective study. *Clin Infect Dis*. 2019;68:298-305.
9. Tabatabai J, Schnitzler P, Prifert C, et al. Parainfluenza virus infections in patients with hematological malignancies or stem cell transplantation: analysis of clinical characteristics, nosocomial transmission and viral shedding. *PLoS One*. 2022;17:e0271756.
10. Seo S, Xie H, Leisenring WM, et al. Risk factors for parainfluenza virus lower respiratory tract disease after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:163-71.
11. de Zwart AES, Riezebos-Brilman A, Alffenaar JC, et al. Evaluation of 10 years of parainfluenza virus, human metapneumovirus, and respiratory syncytial virus infections in lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2020;20:3529-37.
12. Chemaly RF, Marty FM, Wolfe CR, et al. DAS181 treatment of severe lower respiratory tract parainfluenza virus infection in immunocompromised patients: a phase 2 randomized, placebo-controlled study. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e773-81.
13. Karron RA, Herbert K, Wanionek K, et al. Evaluation of a live-attenuated human parainfluenza virus type 2 vaccine in adults and children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2023;18:173-6.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en el regazo de su progenitor o cuidador. Se ha observado que la humidificación del aire (nebulización) de manera repetida no tiene efectos beneficiosos y, de hecho, se asocia a efectos adversos, como ansiedad, dificultad para la monitorización cardiorrespiratoria y contaminación bacteriana y fúngica de humidificadores de vapor tanto caliente como frío. El oxígeno puede administrarse sosteniendo el extremo de la cánula junto a la nariz y la boca (oxígeno adicional mediante cánula).

A los niños con laringotraqueobronquitis entre leve y moderada (es decir, sin estridor ni importante tiraje de la pared torácica en reposo o con estridor y tiraje, pero sin agitación) se les puede administrar dexametasona oral, 0,6 mg/kg de peso corporal, y observarlos; si mejoran, pueden ser dados de alta y regresar a casa.[A1] A los niños con laringotraqueobronquitis grave (estridor, tiraje de pared torácica y agitación) puede resultarles beneficiosa la administración de un flujo de oxígeno cerca de la nariz o la boca, la adrenalina racémica inhalada (0,05 ml/kg de peso corporal de una solución de adrenalina racémica al 2,25% para nebulización, hasta una dosis máxima de 0,5 ml) o la L-adrenalina nebulizada (0,5 ml/kg de L-adrenalina 1:1.000, hasta una dosis máxima de 5 ml) y dexametasona concomitante. Los niños deben ser hospitalizados si no se produce una mejora clínica significativa tras varias horas de observación y tratamiento.

La dexametasona oral es tan eficaz como la intramuscular o la budesonida nebulizada, y es más fácil de administrar. Los corticoesteroides reducen la necesidad de hospitalización y de nuevas consultas médicas, la duración de la estancia tanto en los servicios de urgencias como después del ingreso y la necesidad de intubación. En general, no hay razones para instaurar antibioterapia o un tratamiento con un broncodilatador de acción corta en niños con laringotraqueobronquitis.

Las terapias en investigación para la infección por el virus de la parainfluenza humano incluyen medidas tanto inespecíficas como específicas. La inhalación de heliox (mezcla de helio y oxígeno) disminuye el esfuerzo respiratorio y mejora el intercambio de gases en los niños con laringotraqueobronquitis moderada a grave, si bien no se dispone aún de datos de ensayos clínicos debidamente controlados.[A2] El nuevo agente antiviral DAS181, una proteína de fusión de sialidasa con actividad contra los virus de la gripe y la parainfluenza, ha mostrado efectos beneficiosos en un pequeño número de adultos y niños con infección grave por el virus de la parainfluenza humano y está siendo sometido a más ensayos clínicos.[12]

PREVENCIÓN

Se están realizando ensayos clínicos de vacunas vivas atenuadas contra el virus de la parainfluenza humano.[13] Se han adoptado dos enfoques para producir vacunas intranasales vivas atenuadas contra el virus de la parainfluenza humano de tipo 3. Un enfoque ha consistido en atenuar un aislado viral mediante pases repetidos a temperatura fría y su manipulación mediante tecnología recombinante. Una segunda ha consistido en utilizar un virus de parainfluenza bovino relacionado, pero no virulento, como columna vertebral en la que insertar genes del virus de la parainfluenza humano de tipo 3 para producir un virus vacunal quimérico atenuado. Otro candidato a vacuna en estudio utiliza el virus quimérico de la parainfluenza bovino-humano de tipo 3, pero con un gen adicional del virus respiratorio sincitial insertado en el genoma del virus vacunal en un intento de prevenir estas dos infecciones habituales en niños pequeños. También se están desarrollando vacunas contra la infección por el virus de la parainfluenza humano de tipo 1 (con o sin componentes del virus respiratorio sincitial).

PRONÓSTICO

En niños por lo demás sanos, la mortalidad tras la infección por el virus de la parainfluenza humano es inferior al 0,1%. En comparación, la mortalidad tras una neumonía por el virus de la parainfluenza humano en pacientes sometidos a un trasplante de células madre llega a ser del 10 al 30%.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Gates A, Gates M, Vandermeer B, et al. Glucocorticoids for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8:CD001955.

A2. Moraa I, Sturman N, McGuire TM, et al. Heliox for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8:CD006822.

332 GRIPE

MICHAEL G. ISON Y NELSON LEE

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La gripe es una enfermedad viral respiratoria febril aguda que suele producirse en brotes anuales de gravedad variable y que, ocasionalmente, genera epidemias mundiales (pandemias). Cada vez se notifican más infecciones zoonóticas esporádicas, a veces asociadas a una transmisión limitada de persona a persona. Los virus gripales infectan las vías respiratorias, son altamente contagiosos y de forma clásica provocan síntomas sistémicos notables al principio de la enfermedad. La infección gripal causa diversos síndromes clínicos en adultos, como resfriados comunes no febriles (cap. 329), faringitis (caps. 269 y 397), traqueobronquitis (cap. 84), neumonía (cap. 85) y una serie de complicaciones no respiratorias. Ciertas infecciones por otros virus respiratorios, como el virus respiratorio sincitial (VRS [cap. 330]) o los adenovirus (cap. 333), provocan enfermedades seudogripales. Los virus de la gripe A han causado cinco pandemias de gravedad variable en los últimos 120 años (e-tabla 332-1). La pandemia de 1918-1919 provocó al menos 500.000 muertes en EE. UU. y más de 40 millones en todo el mundo,[1] mientras que la producida en 2009 por la cepa H1N1 se asoció a una mortalidad sustancialmente menor. Las epidemias estacionales pueden causar una enorme morbilidad, pérdidas económicas y, a menudo, una importante mortalidad. Cada año, en EE. UU., las epidemias de gripe estacional se asocian a una cifra estimada de 4,3 a 16,7 millones de consultas médicas, de 140.000 a 710.000 ingresos y de 12.000 a 56.000 muertes de causa respiratoria y circulatoria. Durante la pandemia del coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2) (cap. 336), el enmascaramiento y el aislamiento social provocaron un descenso de los casos diagnosticados de gripe.[2]

Organismo patógeno

El virus de la gripe pertenece a la familia Orthomyxoviridae y se diferencia en cuatro tipos (A, B, C y D), según su composición proteica y otras propiedades (e-tabla 332-2). El virión (e-fig. 332-1) es una partícula pleomorfa con envoltura, de tamaño medio, cubierta con dos tipos de espículas de glucoproteínas de superficie: la hemaglutinina (H o HA), trímera, y la neuraminidasa (N o NA), tetrámera y con forma de seta. La envoltura está compuesta por una bicapa lipídica dispuesta sobre la proteína de matriz (M1), que rodea el genoma viral, constituido por ocho segmentos de ARN no codificante monocatenario en los virus de la gripe A y B. Los de la gripe C presentan siete segmentos y un solo tipo de glucoproteína superficial. La replicación genómica se produce en el núcleo de las células infectadas, y son múltiples las proteínas y vías celulares implicadas durante la infección de las células huésped.

Mientras que los virus gripales B y C son patógenos principalmente humanos, el de la gripe A afecta, además, a aves acuáticas y, en ocasiones, se establecen linajes transmitidos a otros huéspedes animales, como otras aves, cerdos, caballos, mamíferos marinos y perros. La gripe D parece patógena para el ganado y tal vez para otros animales domésticos. Los virus de la gripe A se diferencian en subtipos según sus glucoproteínas HA y NA. Actualmente se distinguen 16 subtipos de HA y 9 de NA, además de otros 2 en murciélagos. Hasta la fecha solo se han documentado 3 HA (H1, H2 y H3) y 2 NA (N1 y N2) en virus de la gripe A humana epidémica o pandémica, si bien otras HA (p. ej., H5, H6, H7, H9, H10) y NA (p. ej., N4, N7, N8, N9) se han hallado en infecciones zoonóticas. Cada cepa se identifica por tipo, subtipo si es gripe A, localización del aislado, número de muestra y año de aislamiento (p. ej., A/California/04/2009 [H1N1]).

EPIDEMIOLOGÍA

Variación antigénica y genética

Los virus de la gripe son singulares en relación con los otros virus respiratorios, por el alcance de su variación genética y antigénica, su comportamiento epidémico y su frecuente asociación a elevada mortalidad durante los brotes, características y patogenicidad que ilustran la eficiente transmisibilidad del virus de la gripe humana de un huésped a otro. La antigenicidad cambiante de las glucoproteínas de superficie es en buena medida responsable de las repetidas epidemias de gripe. Los anticuerpos contra las HA neutralizan la infectividad viral, por lo que son el principal determinante de la inmunidad. Las actuales vacunas se basan esencialmente en la inducción de inhibición de la hemaglutinación (IHA) o la neutralización con anticuerpos de las HA. Los anticuerpos anti-NA limitan la replicación viral y probablemente reducen la gravedad de la infección. La variabilidad viene determinada por cambios menores o mayores de la antigenicidad. La variación antigénica significativa es mucho menos frecuente en las gripes B y C que en la A.

E-TABLA 332-1 SUBTIPOS ANTIGÉNICOS DEL VIRUS DE LA GRIPE A ASOCIADOS A GRIPE PANDÉMICA Y SEUDOPANDÉMICA

AÑO DE INICIO	INTERVALO (AÑOS)	DESIGNACIÓN DE SUBTIPO	ALCANCE DEL CAMBIO ANTIGÉNICO EN LA PROTEÍNA DE SUPERFICIE INDICADA[†]	GRAVEDAD DE LA PANDEMIA (MORTALIDAD)*
1889	42-59	¿H3N?	¿H+++N?	Grave
1918	29	H1N1[‡]	H+++N+++	Muy grave
1957	39	H2N2	H+++N+++	Grave
1968	11	H3N2	H+++N–	Moderada[§]
1977	9	H1N1	H+++N+++	Insignificante[‖]
2009	32	H1N1	H++N++	Leve-moderada[‖]

*La gravedad se define como el impacto global sobre la mortalidad.
[†]En comparación con el virus antecedente o cocirculante.
[‡]Antes designado como H0N1 (prototipo de virus porcino) o Hsw1N1.
[§]La población presentaba cierto grado de inmunidad a la neuraminidasa N2.
[‖]La población de edad avanzada estaba parcialmente inmunizada por infecciones previas con virus antes circulantes, antigénicamente idénticos (1977) o relacionados (2009); los nacidos después de 1957 fueron los principales afectados. El efecto del virus pandémico de 2009 en EE. UU., según la estimación de años de vida perdidos, fue comparable al de la pandemia de 1968.
+, cambio menor; ++, cambio moderado; +++, cambio importante; –, sin cambio.

E-TABLA 332-2 PROTEÍNAS DEL VIRUS DE LA GRIPE A

DESIGNACIÓN	LOCALIZACIÓN (TAMAÑO APROXIMADO)	FUNCIÓN	OTROS ASPECTOS
Hemaglutinina (HA)	Superficie, transmembrana (566 aa)	Unión a la célula mediante receptores portadores de ácido siálico y penetración en ella; fusión de célula huésped y membranas virales	Antígenos específicos de tipo, subtipo o cepa; antígenos fundamentales en vacunas inactivadas
Neuraminidasa (NA)	Superficie, transmembrana (454 aa)	Liberación y diseminación de virus; la actividad enzimática causa retirada de residuos de ácido siálico de los receptores	Antígenos específicos de tipo, subtipo o cepa; actividad vinculada a riesgo de neumonía; sitio de acción de inhibidores de la neuraminidasa
M1 o matriz	Interna (252 aa)	Principal proteína estructural de la envoltura; ensamblaje viral	Antígeno específico de tipo; epítopos de linfocitos T conservados
M2	Superficie, transmembrana (97 aa)	Canal iónico; desencapsidación y gemación virales	Solo en la gripe A; sitio de acción de amantadina/rimantadina; ectodominio como posible candidato vacunal
Nucleoproteína (NP)	Interna (498 aa)	Principal componente del complejo de ribonucleoproteínas; asociada a proteínas de ARN y polimerasa	Antígeno específico de tipo; epítopos de linfocitos T conservados
Proteínas de polimerasa (PB1, PB2, PA)	Interna (PB1-757 aa, PB2-759 aa, PA-716 aa)	Replicación de ARN viral y transcripción de ARNm (ARN polimerasa dependiente de ARN, unión a caperuza, endonucleasa)	Determinantes de la eficacia de la replicación; mutaciones PB2 específicas asociadas a mamíferos; sitio de acción de los inhibidores de la polimerasa
NS1	No estructural (230 aa)	Multifuncional; regulación de síntesis de ARN viral y proteínas; interacciones con proteínas del huésped	Antagonista de interferones; inhibición de señalización inmunitaria innata
NEP (NS2)	Interna (121 aa)	Factor de exportación nuclear	Por empalme de ARNm de NS1
PB1-F2	No estructural (87 aa)	Factor proapoptósico; efectos proinflamatorios; antagonista de interferones	Expresada por marco de lectura 1+ de PB1 de ciertos virus
PA-X	No estructural (41-61 aa)	Actividad de endonucleasa; inhibición de la síntesis de proteínas del huésped	Modulación de la respuesta del huésped a la infección; expresada por cambio del marco de lectura ribosómico 1+

NOTA: la gripe B también presenta ocho segmentos génicos, uno de los cuales codifica las proteínas tanto NA como NB, y esta última es de función incierta, mientras que los otros codifican las proteínas M1 (de matriz) y BM2, actuando esta última como canal iónico, pero sin ser inhibida por los adamantanos. Las proteínas no estructurales solo están presentes en las células infectadas. Otras pequeñas proteínas no estructurales (PB1-N40), descritas en la gripe A, se están estudiando.
ARNm, ARN mensajero.
Modificado de Krug RA, Fodor E. Chapter 4, The virus genome and its replication. In: Webster RG, Monto AS, Braciale TJ, Lamb RA, eds. *Textbook of Influenza.* 2nd ed. Oxford: John Wiley and Sons; 2013:57-66.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

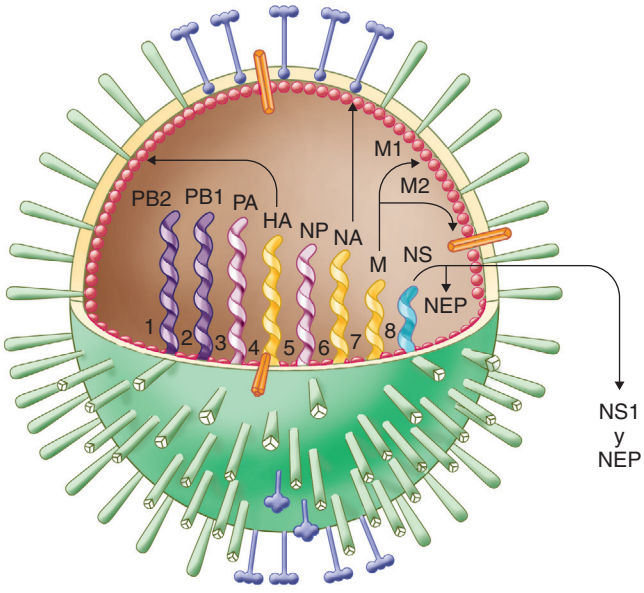

E-FIGURA 332-1. Diagrama de la estructura del virus de la gripe. Ocho segmentos de ARN viral están contenidos dentro de la cubierta lipídica y la cubierta de matriz (M1). Cada uno codifica una o más proteínas que forman el virus o regulan su replicación intracelular. Las presuntas funciones de cada uno de ellos se enumeran en la e-tabla 332-2. HA, hemaglutinina; NA, neuraminidasa; NEP, proteína de exportación nuclear; NP, proteína nuclear; PA, PB1, PB2, proteínas polimerasas. (Por cortesía del Dr. Robert G. Webster.)

Las variaciones antigénicas menores derivan de mutaciones puntuales en el segmento génico de la HA que generan sustituciones de aminoácidos al en menos uno de los sitios antigénicos clave en la HA. Estas variaciones menores también se registran en la NA y en los epítopos de los linfocitos T en las proteínas internas. Con frecuencia variable (anual o cada pocos años) surgen variantes antigénicas en virus de la gripe A y B. Por ejemplo, la variante de la cepa original H3N2, A/Aichi/68, ha experimentado sucesivas variaciones menores que han favorecido la reciente entrada en circulación de virus epidémicos, incluyendo virus similares a la variedad A/Kansas/14/2017 (H3N2). La selección inmunitaria favorece la transmisión de nuevas variantes por encima de las antiguas, por la menor presencia de anticuerpos contra los nuevos virus en la población.

Los cambios antigénicos mayores determinan la aparición de un nuevo virus de la gripe A con glucoproteínas HA, NA o ambas, que resulta nuevo para los humanos o reaparece tras permanecer ausente durante décadas. Ante la falta de inmunidad en la población, una nueva cepa que se transmite de forma eficiente de persona a persona puede provocar una pandemia. Los orígenes de las nuevas cepas pandémicas y la base de su posterior circulación estacional siguen sin comprenderse del todo. El virus de la gripe aviaria (o aviar) ha actuado con más frecuencia como reservorio de nuevos genes para virus pandémicos. El reordenamiento de segmentos génicos puede producirse cuando dos virus de la gripe infectan simultáneamente una misma célula y en reordenamientos en los que virus humanos adquirieron genes aviarios, generando sendos virus pandémicos en 1957 y 1968. Dado que los cerdos sirven como reservorio para la replicación de virus tanto humanos como aviarios, se ha planteado la hipótesis de que actúen como huéspedes para la generación de nuevas cepas o en los que los virus aviarios se adapten a los mamíferos. El virus H1N1, causante de una pandemia en 2009, surgió de un cuádruple reordenamiento de segmentos génicos de linajes virales porcinos procedentes de Asia y Norteamérica que albergaban genes de virus porcinos, aviarios y humanos.

Durante años antes de que surja un virus pandémico pueden ocurrir múltiples episodios de reordenamiento. Por ejemplo, el virus pandémico de 1918 parece que se compuso, sobre todo, de genes aviares que se adaptaron a un huésped mamífero antes de causar la pandemia. El frecuente reordenamiento intrasubtípico también tiene lugar entre los virus estacionales de la gripe A humana y a veces genera nuevas variantes antigénicas o un cambio en la virulencia.

Gripe epidémica o interpandémica

Una epidemia es un brote de gripe confinado a una localización geográfica determinada. En climas templados, las epidemias por infección gripal de tipo A presentan un patrón característico, alcanzan habitualmente un máximo en 2 o 3 semanas tras el reconocimiento inicial del proceso, y persisten entre 6 y 10 semanas. El aumento del número de escolares con enfermedad respiratoria febril es a menudo la primera indicación de brote epidémico en una comunidad, seguida por extensión inmediata de la enfermedad a los adultos y, 1 o 2 semanas después, con incremento del número de hospitalizaciones de pacientes con complicaciones relacionadas con la gripe. Las tasas de hospitalización de personas de alto riesgo aumentan de 2 a 5 veces en epidemias importantes. El absentismo escolar y laboral crece, al igual que los índices de mortalidad por neumonía y alteraciones subyacentes, especialmente en personas de edad avanzada en epidemias de gripe A/H3N2. Estas epidemias se producen casi de manera exclusiva al final del otoño y en los meses invernales en zonas templadas, pero se pueden prolongar hasta la primavera. Debido a las diferencias estacionales entre los hemisferios norte y sur, los ciclos epidémicos pasan de un hemisferio a otro. En áreas tropicales se distribuyen a lo largo del año o presentan otros patrones. Los motivos de la estacionalidad diferenciada en regiones de clima templado son inciertos, aunque es posible que en ella influyan el calendario escolar, el mayor contacto en ambientes cerrados y el nivel bajo de humedad absoluta, que afecta a la transmisibilidad aérea. Las vacaciones de invierno retrasan los picos de las epidemias estacionales y desplazan el riesgo de infección hacia los adultos. En ocasiones, los brotes se producen entre grupos de turistas que viajan juntos, por tierra o por mar, y en centros de atención a pacientes crónicos, en particular tras la aparición de variantes antigénicas menores. Son habituales diferencias regionales en el momento de presentación, la magnitud y los virus causantes de los brotes. En el curso de las epidemias, las tasas de ataque globales suelen oscilar entre el 5 y el 20% en adultos. En poblaciones semirrecluidas, como las plantas de los hospitales y centros de atención crónica, y en grupos especialmente sensibles, como los niños, dichas tasas llegan al 40 o el 50%. Los virus de la gripe A y B, dos subtipos distintos de gripe A, dos linajes diferentes de gripe B o dos cepas diferenciadas de un mismo subtipo pueden cocircular y sobrevenir simultáneamente en un mismo período estacional en una localización determinada. En ocasiones se registran brotes simultáneos de virus de gripe A y VRS u otros virus respiratorios. Las cepas circulantes al final de una epidemia estacional son a veces responsables del brote de la temporada siguiente (en el llamado fenómeno de ola de contagio).

Las muertes relacionadas con neumonía y gripe fluctúan anualmente, con máximos en los meses invernales en regiones templadas. Cuando dichas muertes superan el umbral previsto, la causa suele ser la gripe A, aunque en ocasiones el motivo se asocia a virus de la gripe B o al VRS. Las temporadas en las que predomina la gripe A/H3N2 se asocian a tasas de mortalidad entre dos y tres veces superiores a las de las temporadas no pandémicas en las que predomina la gripe H1N1 y B. Aunque la mortalidad suele ser mayor durante las pandemias, en las epidemias también se registran niveles importantes. Durante la gripe estacional, más del 85% de las muertes relacionadas con neumonía y gripe se registran en personas de 65 años o más. El riesgo de mortalidad es especialmente elevado en personas de 85 años o más. Los acontecimientos cardiovasculares (p. ej., infarto de miocardio) y el empeoramiento de otras enfermedades crónicas (p. ej., asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) contribuyen sustancialmente al aumento de la mortalidad durante las epidemias de gripe.

Gripe pandémica

Las pandemias de gripe A se deben a la aparición de un nuevo virus con capacidad sostenida de transmisión de persona a persona y afectan a poblaciones con inmunidad nula o limitada. En este caso, el virus se expande a nivel mundial, y a menudo la circulación excede dentro de los patrones habituales de la gripe estacional y suele infectar a personas de cualquier edad. La inmunidad preexistente por infección previa por virus relacionados antigénicamente puede aportar protección parcial, como sucedió en personas de edad avanzada en la pandemia de H1N1 de 2009. Las pandemias se asocian a altas tasas de morbilidad, sobre todo en niños, y en ocasiones se dan índices de mortalidad notablemente elevados en embarazadas y adultos jóvenes o de mediana edad. Por ejemplo, más del 90% de las muertes de las pandemias de 1918 y 2009 se registraron en personas de menos de 65 años. En la de 2009, los adultos hospitalizados con la cepa H1N1 presentaban mayor probabilidad de padecer neumonía grave, shock, sepsis e insuficiencia multiorgánica, y de requerir atención en unidades de cuidados intensivos (UCI) que los afectados por gripe estacional.

El intervalo entre pandemias es variable (10-40 años) e impredecible. Las pandemias más graves se han asociado a alteraciones antigénicas mayores en ambas glucoproteínas de superficie. Dependiendo de la sensibilidad de la población y de los cambios en los virus, una o más oleadas, a veces de gravedad creciente, suceden a la inicial. A medida que el grado de inmunidad de la población aumenta, las variaciones antigénicas menores del subtipo correspondiente pueden desencadenar epidemias repetidas en años sucesivos, y el exceso de mortalidad en menores de 65 años se mantiene en ese período. Por ejemplo, la pandemia por el virus H1N1 de 2009 continuó originando infecciones mortales al menos 10 años después del brote inicial.

Gripe zoonótica

Las infecciones zoonóticas se contraen a partir de contacto con ganado porcino, aves de corral o, más ocasionalmente, otros animales. Aunque la mayoría de los virus de la gripe aviar no causan infecciones directamente en los seres humanos, las infecciones zoonóticas debidas a los subtipos aviares H5, H7, H9 y, en raras ocasiones, otros subtipos siguen causando brotes en regiones en las que los seres humanos y las aves de corral viven en estrecha proximidad (p. ej., granjas avícolas, mercados húmedos), por lo que representan amenazas pandémicas potenciales. Inicialmente identificado en un grupo de casos humanos en Hong Kong en 1997, un brote epizoótico de infecciones por virus aviarios H5N1 afectó a aves de corral de numerosas áreas de Asia, Oriente Medio, Europa y África, y continúa generando casos esporádicos en humanos, con mortalidad elevada, y algunos casos no continuados de transmisión de persona a persona. De 2013 a 2017 se han producido repetidas oleadas de infecciones zoonóticas aviares por H7N9 durante el invierno y principios de la primavera en China, con tasas de letalidad aproximadamente del 35% entre los pacientes hospitalizados. Este virus sigue evolucionando genéticamente, dando lugar a variantes con antigenicidad alterada y mayor virulencia para las aves y posiblemente para los humanos.

En EE. UU. se han registrado durante décadas ocasionales infecciones zoonóticas en personas expuestas a ganado porcino. Desde 2012, virus H3N2 porcinos reordenados que adquirieron el gen M y, en ocasiones, otros genes procedentes del virus pandémico H1N1 de 2009 (designados como variantes H3N2 o H3N2v) han provocado cientos de infecciones esporádicas, particularmente en el ámbito de ferias agrícolas, a veces seguidas de transmisión limitada de persona a persona y de infecciones graves. Otras variantes de virus de origen porcino (H1N1v, H1N2v) también han inducido infecciones zoonóticas.

BIOPATOLOGÍA

La infección por el virus de la gripe se transmite de persona a persona a través de secreciones respiratorias que contienen virus. Los aerosoles de gotas grandes y partículas pequeñas que viajan a corta distancia (generalmente a menos de 2 m) parecen ser la vía de transmisión predominante; la transmisión aérea a mayor distancia también puede producirse raramente en condiciones únicas (p. ej., procedimientos médicos que generan aerosoles). También pueden contribuir otras vías, como la contaminación de las manos por fómites cargados de secreciones seguida de la autoinoculación en el ojo o la nariz. La infección por virus aviarios se produce por contacto directo con aves infectadas o sus secreciones, exposición a entornos contaminados y aerosoles infecciosos, ingestión de alimentos inadecuadamente cocinados y, a veces, inoculación en la conjuntiva.

Los patrones de unión a receptores celulares y el tropismo tisular de los virus son determinantes para su transmisibilidad y patogenia. La transmisión eficaz de virus entre personas depende principalmente de su adhesión y de su replicación en células que cuentan con sialosacáridos en posición α-2,6 en las vías respiratorias superiores y el árbol traqueobronquial. En comparación, los sialosacáridos ligados a α-2,3, que son receptores de unión de mayor afinidad para los virus aviares, se distribuyen sobre todo

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en los bronquíolos distales, los alvéolos y la conjuntiva. Una vez que el virus inicia la infección del epitelio respiratorio, ciclos sucesivos de replicación viral infectan a cada vez más células, con la consiguiente destrucción de dicho epitelio y, a veces de neumocitos, por efecto citopático directo o apoptosis.

El promedio del período de incubación es de 2 días y oscila entre 1 y 4 días para la gripe estacional y 1 semana o más en las infecciones por virus aviarios. La cantidad y la duración de la replicación del virus en las vías respiratorias generalmente se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y con los niveles de respuesta a citocinas-quimiocinas proinflamatorias. Las respuestas celulares innatas rápidas son inducidas por receptores de tipo *toll* y el gen inducible por ácido retinoico I *(RIG-1),* que detectan el ARN viral y generan producción de citocinas e interferones (IFN). Los niveles elevados de mediadores (p. ej., IFN-α, interleucina [IL] 6, IL-8, proteína quimioatrayente de monocitos 1 [MCP-1], proteína inflamatoria de macrófagos [MIP] 1β y factor de necrosis tumoral [TNF] α), que se detectan con frecuencia en la sangre y las secreciones respiratorias, contribuyen a los síntomas sistémicos, incluida la fiebre, y a las lesiones tisulares.[3] Las respuestas deficientes de IFN se han asociado a la enfermedad gripal grave.

La duración de la replicación viral depende de la edad, el estado inmunitario, las afecciones subyacentes y la cepa viral. En la gripe estacional, el ARN viral generalmente puede detectarse en el tracto respiratorio superior durante 3-5 días en adultos, pero durante más tiempo (7-10 días) en ancianos y pacientes hospitalizados, y el ARN viral puede persistir durante semanas o meses en huéspedes inmunocomprometidos. En comparación, la detección viral por cultivo, que puede reflejar mejor la infectividad, es más corta. Los pacientes que sufren neumonía gripal parecen tener niveles virales más altos y una replicación viral más prolongada en sus vías respiratorias inferiores. Puede producirse viremia o diseminación extrapulmonar (p. ej., SNC, GI) en infecciones graves por virus aviares o pandémicos. La detección de ARN viral en la sangre se asocia a un peor pronóstico en pacientes inmunodeprimidos.

Las muestras de biopsia nasal y bronquial de personas con gripe no complicada revelan descamación del epitelio cilíndrico ciliado y pérdida de cilios. En casos mortales de gripe, los pulmones muestran bronquitis necrosante, lesión alveolar difusa con necrosis epitelial, edema alveolar y hemorragia o formación de membrana hialina, seguidos más tarde de metaplasia escamosa y fibrosis. Las infecciones bacterianas secundarias (p. ej., *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae* [cap. 268], *Streptococcus pyogenes* [cap. 269]) se desarrollan como resultado de la alteración de la flora bacteriana, el daño al epitelio bronquial con una eliminación mucociliar deprimida, la disminución de las funciones de los macrófagos polimorfonucleares y alveolares, la acumulación de líquido alveolar y la supresión de otras respuestas inmunitarias del huésped.

Las respuestas adaptativas humorales y mediadas por células son importantes para la inmunidad frente a la gripe. La inmunidad humoral frente a las infecciones naturales por el virus de la gripe parece ser específica de la cepa y depender en gran medida del subtipo. La primera infección por gripe A de un niño da lugar a una memoria inmunitaria para esa cepa viral y sus subtipos de HA relacionados dentro del mismo grupo («impronta inmunitaria»); las infecciones o inmunizaciones posteriores refuerzan las respuestas de los anticuerpos, lo que podría contribuir a la protección frente a subtipos relacionados (p. ej., la infección inicial por H3N2 reduce el riesgo de enfermedad por H7N9, que también es un virus del grupo 2). La inmunidad inducida por la vacuna es muy específica de la cepa y suele durar poco (unos 6 meses), lo que explica la necesidad de actualizarla y administrarla anualmente. La inmunidad protectora está mediada por anticuerpos neutralizantes; los correlatos generalmente aceptados son títulos de anticuerpos neutralizantes séricos de 1:8 o superiores, títulos de anticuerpos neutralizantes nasales de 1:4 o superiores, o un aumento asociado de los títulos séricos de HAI de 1:40 o superiores. Sin embargo, puede observarse una variabilidad considerable con la cepa viral, en parte basada en la edad del paciente,[4] y su estado inmunitario.[5] La inmunidad mediada por células de tipo específico, que implica respuestas linfocíticas T $CD4^+$ y $CD8^+$, es importante para la interrupción de la replicación viral y la limitación de la infección. Cada vez hay más pruebas que sugieren que los factores genéticos humanos, como el polimorfismo de los genes que regulan las respuestas inmunitarias, desempeñan un papel en la determinación de la gravedad de la infección gripal, especialmente en los huéspedes inmunitariamente vírgenes. Algunos ejemplos son los polimorfismos en los genes de la proteína transmembrana 3 inducida por IFN *(IFITM3),* la proteasa TMPRSS2, la vía del complemento CD55 y C1QBP, y la proteína surfactante SFTPA2.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síndrome gripal

La aparición repentina de febrícula, escalofríos, rigidez muscular, cefalea, mialgia y malestar general es característica de la gripe, aunque se registra en menos de dos tercios de los casos. Inicialmente predominan los síntomas sistémicos y, en los cuadros más graves, se produce estado de postración. Los síntomas iniciales más molestos son mialgia, artralgias, malestar general y cefalea, y su intensidad suele relacionarse con el grado de fiebre.[6] A veces se presentan síntomas oculares, como fotofobia, lagrimeo, escozor y dolor al mover los ojos. La conjuntivitis es característica de ciertas infecciones por virus aviarios H7, pero no de los casos zoonóticos recientes por H7N9. Síntomas respiratorios, como tos seca y secreción nasal, son propios del comienzo de la enfermedad, aunque pueden ser eclipsados por los síntomas sistémicos. Otros signos usuales son obstrucción nasal, ronquera y dolor de garganta. Las gripes pandémica por H1N1 de 2009 y aviaria se han asociado a náuseas, vómitos y diarrea en algunos adultos. A medida que la afectación sistémica remite, los síntomas y hallazgos respiratorios se hacen más patentes. La tos, que es el síntoma más frecuente y molesto, puede ir acompañada de molestias o ardor subesternal. La tos, la debilidad y el malestar general persisten a menudo varias semanas hasta la completa recuperación.

La fiebre, un síntoma clásico de la gripe, suele aumentar rápidamente hasta alcanzar un pico de 38° a 40° C en las 12 h siguientes al inicio, al mismo tiempo que los síntomas sistémicos. En los adultos, la fiebre suele persistir unos 3 días, pero puede persistir solo 1 día o 5 o más. A menudo hay pequeños ganglios cervicales sensibles en la palpación. En más del 20% de los casos se detectan roncus diseminados o áreas localizadas con estertores.

Los síntomas son más frecuentes y graves en los fumadores. Entre los pacientes ancianos e inmunodeprimidos, en particular los receptores de trasplantes de células madre y órganos sólidos, la fiebre y los síntomas clínicos iniciales pueden resultar mínimos o nulos. No obstante, pese a la escasez de síntomas, esos pacientes pueden llegar a padecer una enfermedad grave de las vías respiratorias inferiores. Los adultos mayores pueden tener fiebre con menos frecuencia, pero es más habitual que presenten alteraciones del estado mental y complicaciones pulmonares. En las zoonosis debidas a los virus aviares H5N1 o H7N9, las manifestaciones de las vías respiratorias superiores son menos habituales, las gastrointestinales resultan más frecuentes y es mucho más probable que se produzca una neumonía viral progresiva con una elevada mortalidad. El virus de la gripe C generalmente provoca afectación esporádica de las vías respiratorias superiores o bronquitis febril.

Entre las personas que corren más riesgo de sufrir complicaciones gripales y de ingreso (tabla 332-1) figuran las mujeres embarazadas (sobre todo durante el segundo y el tercer trimestre o la primera fase posparto), los pacientes con obesidad mórbida, las personas inmunodeprimidas y los pacientes con comorbilidad variada. La mayoría de los adultos hospitalizados con gripe estacional sufren agravamientos de trastornos subyacentes cardiopulmonares (p. ej., isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o metabólicos (p. ej., diabetes), y en torno a un tercio padecen neumonía.

Complicaciones respiratorias

Se han descrito tres síndromes neumónicos: neumonía viral primaria por gripe, neumonía bacteriana secundaria, y neumonía mixta viral y bacteriana (cap. 85), aunque sus presentaciones y evoluciones clínicas se solapan considerablemente. Otras complicaciones frecuentes de las vías respiratorias son las exacerbaciones de la bronquitis crónica, el asma o la fibrosis quística; el crup y la bronquiolitis en niños pequeños, y la otitis media y la sinusitis. Puede producirse una traqueítis bacteriana, pero por lo demás la traqueobronquitis gripal sin complicaciones y la hiperactividad de las vías respiratorias pueden persistir durante semanas.

La neumonía primaria grave por virus de la gripe y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA [cap. 90]) asociado son poco frecuentes durante las epidemias estacionales, pero representan entre el 20 y el 50% de las neumonías en pacientes hospitalizados durante las pandemias. El SDRA ha sido la principal manifestación de las infecciones graves por el virus pandémico H1N1 de 2009 o los virus aviares H5N1 y H7N9. La neumonía viral grave se produce predominantemente en personas con trastornos pulmonares y cardíacos subyacentes, embarazo o estados de inmunodeficiencia,[7] aunque hasta un 25-40% de los casos de gripe pandémica H1N1 y la mayoría de los casos de gripe H5N1 no presentan ninguna enfermedad subyacente reconocida. Tras un inicio típico de gripe, los pacientes desarrollan tos progresiva, disnea, a veces hemoptisis e incluso cianosis en un plazo de 3 a 7 días. Los infiltrados pulmonares bilaterales y la hipoxemia pueden evolucionar rápidamente.

En pacientes con sobreinfección bacteriana clásica, la mejora clínica durante entre 1 y 4 días puede ir seguida de un recrudecimiento de la fiebre, aumento de la tos, producción de esputo, dolor torácico pleural y área localizada de consolidación. Las neumonías secundarias causadas por una serie de patógenos bacterianos nosocomiales son habituales en los pacientes ingresados con gripe, en particular si requieren ventilación mecánica. Las infecciones estafilocócicas pueden ser especialmente virulentas y causar lesiones pulmonares necrosantes. El uso de dosis altas de corticoesteroides parece ser un factor de riesgo de suprainfección bacteriana, aspergilosis invasiva (cap. 311) y aumento de la mortalidad.

Complicaciones no respiratorias

La gripe grave, incluidas las formas pandémica de 2009 por H1N1 y aviaria por H5N1 o H7N9, puede asociarse a síndrome séptico (cap. 94), insuficiencia renal aguda (cap. 106) e insuficiencia multiorgánica. La linfopenia y la trombocitopenia son habituales en la gripe grave, en la que también son posibles el síndrome hemofagocítico y la coagulación intravascular diseminada (cap. 161). La miositis con músculos de las piernas dolorosos en la palpación y concentraciones elevadas de creatina cinasa es muy poco frecuente en adultos, mientras que la rabdomiólisis (cap. 99) grave con mioglobinuria ocurre rara vez. Las embarazadas presentan mayor riesgo de parto prematuro o aborto espontáneo. Puede producirse un síndrome de shock tóxico (cap. 267) causado por una infección de las vías respiratorias por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes* portadores de toxinas, y se han asociado brotes de infección meningocócica (cap. 274) con infecciones por los virus de la gripe A y B. La miocarditis (cap. 47) o la pericarditis (cap. 62) son

poco frecuentes, pero pueden ser graves.[8] Entre las complicaciones neurológicas se cuentan meningitis aséptica (cap. 381), mielitis (cap. 380), encefalopatía (cap. 383), encefalitis necrosante, síndrome de Guillain-Barré posgripal (cap. 388) o encefalitis o cerebelitis inmunomediadas. El síndrome de Reye (cap. 136), que es una complicación hepática y del sistema nervioso central bien reconocida de las infecciones por los virus de la gripe A y B que se observa en niños, pero raramente en adultos, está asociado al consumo de salicilatos.

DIAGNÓSTICO

Clínica

En un caso individual, la gripe a menudo no puede distinguirse de la infección por otros virus respiratorios o patógenos bacterianos que producen manifestaciones clínicas similares (caps. 84 y 397). Por el contrario, cuando las autoridades de salud pública informan de una epidemia de gripe en una comunidad determinada y se atiende a un paciente adulto ambulatorio con una enfermedad respiratoria febril típica, es probable que estos síntomas estén causados por una infección por los virus de la gripe A o B. En tales circunstancias, la presencia de fiebre y tos tiene un valor predictivo positivo hasta del 80% para la gripe probada en laboratorio. Sin embargo, el valor predictivo de la enfermedad seudogripal en pacientes hospitalizados es mucho menor. Durante la evaluación, también se debe preguntar a los pacientes sobre viajes recientes y exposiciones a personas enfermas, aves de corral, cerdos y sus entornos. Los antecedentes de viaje obligan a revisar la posible presencia de virus respiratorios nuevos o emergentes en la región. Si se detectan factores de riesgo para una gripe zoonótica, la mayoría de los departamentos de salud disponen de pruebas específicas de laboratorio. Cuando también circulan otros virus respiratorios, en particular el SARS-CoV-2 (cap. 336), se recomienda realizar pruebas diagnósticas para optimizar el tratamiento.

Laboratorio

A menudo, la tinción de Gram muestra abundantes leucocitos polimorfonucleares, aunque con escasa flora bacteriana. El esputo y los aspirados endotraqueales suelen producir títulos elevados del virus de la gripe detectables mediante pruebas rápidas (menos de 60 min) de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) con una sensibilidad del 92 al 95% y una especificidad > 98%.[9,10] Los ensayos de NAAT multivirus que pueden detectar simultáneamente los virus de la gripe A y B, H1, virus sincitial respiratorio, rinovirus, virus de la parainfluenza, coronavirus[11] y otros virus están ya disponibles para facilitar el diagnóstico de patógenos comunes cuando circulan múltiples virus.[12] El cultivo viral, que es menos sensible que la NAAT, y los estudios serológicos rara vez son útiles para la atención clínica.

En los pacientes que presentan infecciones bacterianas secundarias, la tinción de Gram y el cultivo del esputo o los hemocultivos revelan con mayor frecuencia la presencia de *Streptococcus pneumoniae* (cap. 268), *Staphylococcus aureus* (cap. 267), incluido *S. aureus* resistente a la meticilina adquirido en la comunidad, *Haemophilus influenzae* (cap. 277) o *Streptococcus pyogenes*. La NAAT puede ayudar a determinar rápidamente el patógeno bacteriano específico (cap. 85). En pacientes hospitalizados, la baja concentración sérica de calcitonina ayuda a discriminar la neumonía viral de la viral-bacteriana mixta y a reducir el uso de antibióticos (cap. 85).[A1]

PREVENCIÓN

Vacunación

En EE. UU., la vacunación anual contra la gripe se recomienda para todas las personas de más de 6 meses (cap. 15).[13] Las personas con alto riesgo de complicaciones relacionadas con gripe y las que las cuidan o conviven con ellas son prioritarias en las campañas de vacunación (v. tabla 332-1), especialmente con retrasos o limitaciones en la disponibilidad de vacunas. Las políticas de vacunación antigripal varían según los países. Dado que la inmunización contra la gripe beneficia tanto a la madre como al bebé, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado a las mujeres embarazadas como la prioridad más alta, seguidas (sin ningún orden en particular) por los trabajadores sanitarios, los niños de 6 a 59 meses de edad, los ancianos y las personas con afecciones de alto riesgo.

La vacuna estacional debe administrarse en otoño, lo antes posible, preferiblemente en octubre, en áreas de clima templado del hemisferio norte. Las vacunas tetravalentes

TABLA 332-1 USO DE LA VACUNA ANTIGRIPAL EN POBLACIONES Y SITUACIONES ESPECIALES

Cuando el suministro de vacunas es limitado, los esfuerzos de vacunación deben centrarse en administrar la vacuna a las personas con mayor riesgo de sufrir las complicaciones relacionadas con la gripe que se enumeran a continuación, así como a estas personas:

POBLACIONES CON MAYOR RIESGO DE COMPLICACIONES MÉDICAS ATRIBUIBLES A LA GRIPE GRAVE

- Todos los niños de 6 a 59 meses
- Todas las personas ≥ 50 años
- Adultos y niños con trastornos pulmonares crónicos (asma incluida) o cardiovasculares (excepto hipertensión solitaria), renales, hepáticos, neurológicos, hematológicos o metabólicos (diabetes mellitus incluida)
- Personas inmunodeprimidas por cualquier causa (incluida la inmunodepresión causada por medicamentos o por la infección por el VIH)
- Mujeres embarazadas en el presente o el futuro durante la temporada de gripe
- Niños y adolescentes (de 6 meses a 18 años) que reciben medicamentos que contienen ácido acetilsalicílico o salicilato y que podrían correr riesgo de sufrir el síndrome de Reye después de una gripe
- Personas mayores que viven en residencias y otros centros de atención de larga estancia
- Indios norteamericanos/nativos de Alaska
- Personas extremadamente obesas (IMC ≥ 40)

PERSONAS QUE VIVEN CON O CUIDAN A PERSONAS CON MAYOR RIESGO DE COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA GRIPE

- Personal sanitario, incluidos médicos, personal de enfermería y otros trabajadores de centros hospitalarios y ambulatorios, personal de emergencias médicas (p. ej., paramédicos y técnicos en medicina de emergencias), y empleados de residencias para mayores y de cuidados a largo plazo que mantengan contacto con pacientes o residentes, así como estudiantes de estas profesiones en contacto con pacientes
- Contactos familiares (incluidos niños) y cuidadores de niños ≤ 59 meses (es decir, < 5 años) y adultos ≥ 50 años, en particular contactos de niños < 6 meses
- Contactos domiciliarios (incluidos niños) y cuidadores de personas con enfermedades con alto riesgo de complicación grave por la gripe

PERSONAS INMUNODEPRIMIDAS

- Las VGVA deben evitarse en pacientes inmunodeprimidos
- Los estudios revelan que la inmunogenicidad mejora con la vacuna de la gripe de dosis altas

PERSONAS CON ANTECEDENTES DE SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ DESPUÉS DE LA VACUNACIÓN DE LA GRIPE

Se extremará la cautela antes de vacunar a una persona con antecedentes de síndrome de Guillain-Barré surgido en las 6 semanas siguientes a la administración de una dosis de cualquier tipo de vacuna de la gripe. En principio, no se debe vacunar a personas que no corran un riesgo elevado de complicaciones gripales graves y que hayan experimentado un síndrome de Guillain-Barré en las 6 semanas siguientes a la administración de una vacunación antigripal previa. La quimioprofilaxis estacional supone una opción para estas personas. No obstante, los beneficios de la vacunación frente a la gripe podrían superar los riesgos para ciertas personas con antecedentes de síndrome de Guillain-Barré, que corren, asimismo, un alto riesgo de complicaciones gripales graves

PERSONAS CON ANTECEDENTES DE ALERGIA AL HUEVO

Personas que refieren antecedentes de alergia al huevo:

- Las personas con antecedentes de alergia al huevo que solo han experimentado urticaria (habones) después de la exposición al huevo deben recibir la vacuna de la gripe. Se puede utilizar cualquier vacuna autorizada, recomendada y apropiada para la edad (es decir, cualquier VGI, VGR4 o VGVA4) que se considere idónea para la salud del receptor
- Las personas que refieren reacciones previas al huevo con síntomas distintos a la urticaria (habones), como angioedema, dificultad respiratoria, mareos o vómitos de repetición, o que hayan requerido adrenalina u otra intervención médica urgente, también pueden recibir cualquier vacuna de la gripe autorizada, recomendada y apropiada para la edad (es decir, cualquier VGI, VGR4 o VGVA4) que se considere idónea para su salud. Si se utiliza una vacuna distinta de la ccIIV4 o la VGR4, la administración debe realizarse en un entorno médico hospitalario o ambulatorio (incluidos, entre otros, hospitales, clínicas, departamentos de salud y consultas médicas). La administración de l vacuna será supervisada por un profesional sanitario capacitado para reconocer y combatir las reacciones alérgicas graves
- Cualquier reacción alérgica grave previa a la vacuna de la gripe, con independencia del componente sospechoso de la reacción, supone una contraindicación para la vacunación futura

Siempre que sea posible, el receptor de la vacuna debe ser observado durante 15 min tras la administración de cualquier vacuna

IMC, índice de masa corporal; VGI, vacuna de la gripe inactivada; VGR, vacuna de la gripe recombinante; VGVA, vacuna de la gripe viva atenuada; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Modificado de Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2020-2021 influenza season. *MMWR Recomm Rep.* 2020;69:1-24.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con dos antígenos de la estirpe A (H1N1, H3N2) y dos de la estirpe B (Yamagata, Victoria) se prefieren a las trivalentes por la mayor amplitud de su cobertura.

En la actualidad, en EE. UU. están autorizadas las vacunas antigripales inactivadas con crecimiento en huevo y de administración intramuscular para personas de 6 meses o más, las vacunas inactivadas de dosis alta y una vacuna inactivada adyuvada con MF-59 para personas de 65 años o más y vacunas intranasales vivas atenuadas para personas por lo demás sanas de entre 2 y 49 años (e-tabla 332-3). También están aprobadas para uso estacional una vacuna inactivada cultivada en células de mamífero y una vacuna de HA producida con ADN recombinante, especialmente útil en personas que padecen alergia grave al huevo.

Las disparidades raciales y étnicas en cuanto a tasas de vacunación aún persisten,[14] y las registradas en grupos clave de población, como las embarazadas y los trabajadores sanitarios, son subóptimas. La vacunación de profesionales sanitarios, importante para la seguridad de los pacientes, debe potenciarse mediante estrategias que faciliten el acceso a las vacunas y, sobre todo, por imposición de los empleadores o los estamentos responsables.

Las vacunas inactivadas (cap. 15) administradas mediante inyección intramuscular proporcionan aproximadamente entre un 50 y un 70% de protección contra la enfermedad gripal estacional en adultos sanos,[15] aunque con variaciones sustanciales de eficacia de un año a otro,[A2] y a menudo una eficacia mucho menor en las temporadas de H3N2. La inmunización reduce el absentismo laboral, el uso de recursos sanitarios y los antibióticos cuando la vacuna se ajusta bien a la cepa epidémica. En conjunto, la efectividad de la vacunación parece disminuir en un 7% cada mes durante al menos 6 meses después de la vacunación.

La inmunogenicidad y, por tanto, las tasas de protección con vacunas estacionales inactivadas son menores en las personas mayores, en particular en los residentes de residencias de ancianos, en los pacientes inmunodeprimidos y durante la circulación de los virus H3N2. Se estima que la eficacia de la vacuna antigripal en la prevención de enfermedad respiratoria aguda en ancianos ingresados en residencias es de promedio de entre el 20 y el 40%. En pacientes de alto riesgo ambulatorios, la vacunación reduce las hospitalizaciones por neumonía, gripe y episodios cardiovasculares importantes, así como la mortalidad por cualquier causa durante la temporada de gripe. Tanto las vacunas inactivadas con dosis más altas (3 o 4 veces más HA por cepa) como la vacuna inactivada adyuvada resultan más inmunógenas y protectoras que la vacuna habitual de la gripe estacional en las personas mayores ambulatorias y se prefieren en esta población.[A3] La vacuna de dosis alta también confiere una mejor protección a los pacientes con un riñón trasplantado.[A4] La vacunación infantil parece disminuir la incidencia de enfermedad respiratoria en personas que conviven con los niños o mantienen contactos en su entorno.[A5] La vacunación de profesionales sanitarios atenúa tanto el riesgo de transmisión a los pacientes como su propio riesgo de infección.

Las vacunas experimentales están utilizando enfoques novedosos de administración de vacunas (es decir, ARNm) u objetivos alternativos (tallo de hemaglutinina, neuraminidasa, proteína de matriz 2 o nucleoproteína) con el objetivo de aumentar la producción y mejorar la eficacia.[16] El santo grial de este esfuerzo es desarrollar una vacuna universal contra la gripe que pueda proporcionar cobertura contra una serie de virus durante más de 1 año.[A6,A7]

Con vacunas inactivadas, la fiebre y los síntomas sistémicos son comparables a los de adultos a los que se les administra placebo, mientras que son más comunes en niños de corta edad. En adultos, el 25% o más experimentan reacciones locales leves en el punto de inyección. La vacuna intranasal causa rinitis y dolor de garganta en adultos.

Las reacciones de hipersensibilidad a las proteínas residuales del huevo o a otros componentes de la vacuna ocurren raramente, y se puede administrar al paciente cualquier vacuna autorizada. Sin embargo, el uso de vacunas distintas de la ccIIV4 o la VGR4 debe administrarse en un entorno clínico supervisado. La vacuna inactivada no produce agravamiento del asma, pero, en contadas ocasiones, se puede asociar a síndrome de Guillain-Barré en adultos de edad avanzada.

Medicamentos para la quimioprofilaxis

El oseltamivir oral, el baloxavir en dosis única (40 mg si pesa < 80 kg, 80 mg si pesa > 80 kg)[A8] y el zanamivir inhalado son eficaces para la quimioprofilaxis de las infecciones por los virus de la gripe A y B, incluida la profilaxis postexposición en los hogares (tabla 332-2), y cada uno de ellos reduce el riesgo de infecciones sintomáticas por gripe aproximadamente en un 60-85%.[17] Cuando se produce un brote, a las personas de alto riesgo no vacunadas se les puede administrar esta quimioprofilaxis y una vacuna inactivada simultáneamente, interrumpiendo la primera a los 14 días. Como alternativa, si no se dispone de vacuna o está contraindicada o mal adaptada al virus correspondiente, o en caso de inmunodepresión significativa, la quimioprofilaxis puede mantenerse mientras dure el brote en la comunidad. Cuando se administran tanto a los pacientes como al personal, estos fármacos también son útiles para controlar los brotes nosocomiales.

Las dosis terapéuticas (es decir, dos veces al día) deben considerarse para la profilaxis postexposición en huéspedes inmunocomprometidos. Sin embargo, a pesar de la eficacia demostrable, la mayoría de las autoridades de salud pública no aconsejan el uso rutinario de la quimioprofilaxis antiviral, en gran parte debido a las preocupaciones sobre la promoción de la resistencia antiviral y la disponibilidad de los fármacos. En un entorno comunitario, el seguimiento estrecho y el inicio precoz de los tratamientos antivirales constituyen una alternativa ante la sospecha de exposiciones gripales. La quimioprofilaxis no se suele aconsejar si han pasado más de 2 o 3 días desde el contacto con un afectado por gripe estacional.

Precauciones

Al ingresar en un centro sanitario, los pacientes sintomáticos deben ser instruidos sobre control de posibles contagios (p. ej., uso de mascarillas faciales), higiene respiratoria y forma de cubrirse la boca al toser. A los pacientes hospitalizados con gripe sospechada o confirmada se les aplican precauciones estándares y de dispersión de gotículas, manteniéndolos, si es posible, en habitaciones individuales. Las mascarillas faciales parecen proporcionar una protección equivalente en comparación con los respiradores de tipo N95 en el ámbito ambulatorio,[A9] pero el uso de un respirador de tipo N95 correctamente ajustado debería proporcionar una mejor protección en el ámbito hospitalario. El respirador de tipo N-95 debe combinarse con otras precauciones (uso de guantes, bata y protección de ocular, con pantallas faciales o gafas, habitaciones con sistema de aislamiento frente a infecciones transmitidas por aire o aplicación de técnicas generadoras de aerosolización).

La aplicación temprana de tales medidas, y el correcto uso de mascarillas y pautas de higiene de manos parecen reducir en cierta medida el riesgo de infecciones secundarias en quienes conviven o están en contacto con infectados. El distanciamiento físico, el enmascaramiento y otras intervenciones no farmacéuticas adoptadas para el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2; caps. 335 a 337) han permitido reducir notablemente la circulación y el impacto del virus de la gripe en muchos países.

El riesgo de infecciones zoonóticas se reduce evitando exposiciones a aves de corral o ganado porcino potencialmente infeccioso y su entorno. Quienes viajen a los países afectados no deben visitar los mercados de aves vivas ni comer productos avícolas mal cocinados, y se lavarán con frecuencia las manos. El cierre de los mercados de aves vivas y la inmunización masiva de las aves de corral mediante vacunas bivalentes (contra H7 y H5) se han asociado a un marcado descenso de los casos humanos desde 2018.

TRATAMIENTO

Pacientes hospitalizados

El tratamiento antiviral (v. tabla 332-2) lo más temprano posible se recomienda en pacientes con gripe sospechada o confirmada, con afectación grave, complicada o progresiva, hospitalizados o que presentan alteraciones subyacentes que elevan el riesgo de complicaciones (v. tabla 332-1), incluidos adultos mayores de 64 años y niños menores de 5.[18] En pacientes con enfermedad grave o alteraciones de alto riesgo, las decisiones sobre el inicio del tratamiento antiviral no deben esperar a la confirmación analítica de la gripe. Los adultos ingresados con neumonía adquirida en la comunidad (cap. 85) durante la temporada de gripe deben recibir inicialmente tanto terapia antiviral temprana[19] como antibióticos, y la terapia posterior debe guiarse por la NAAT y las pruebas microbiológicas. Aunque el inicio de la terapia es más eficaz si se inicia en los 2 días siguientes a la aparición de los síntomas, el inicio en las 6 h siguientes al ingreso hospitalario se asocia a una reducción de la duración de la estancia y de la muerte.[20]

El baloxavir oral[A10] y las formulaciones intravenosas de peramivir y zanamivir suponen una administración fiable con altos niveles de fármaco en personas gravemente enfermas.[A11] Una dosis única de peramivir[A12] parece ser tan eficaz como un régimen de 5 días de oseltamivir en el tratamiento de la gripe no complicada, pero se aconseja una dosis diaria en pacientes hospitalizados. El zanamivir intravenoso está aprobado para su uso en Europa y está disponible para uso compasivo en un número muy limitado de países, pero no es más eficaz que el oseltamivir oral en pacientes hospitalizados con gripe.[A13]

Las dosis dobles de oseltamivir y/o las combinaciones de fármacos antigripales[21] no parecen ser más eficaces clínicamente que las dosis estándar, aunque pueden eliminar los virus de la gripe más rápidamente[A14,A15] y reducir el riesgo de resistencia durante el curso de la terapia. Los ciclos más largos (p. ej., 10 días) y quizá las dosis más altas están justificados en los pacientes críticos y en los huéspedes inmunodeprimidos, que precisan una vigilancia de la erradicación virológica.

Durante la terapia, la aparición de resistencia al oseltamivir es infrecuente, pero pone de relieve la necesidad de un seguimiento continuo de la susceptibilidad en pacientes de alto riesgo con excreción viral sintomática persistente tras 5-7 días de tratamiento. La resistencia durante el curso de la terapia con baloxavir es más común, se produce aproximadamente en el 10% de los adultos.[22] El zanamivir es inhibidor de la mayoría de las variantes resistentes al oseltamivir y, si está disponible, el zanamivir intravenoso, especialmente si se combina con baloxavir, suele ser preferible para tratar infecciones graves de las que se sospeche o se haya demostrado que son resistentes al oseltamivir.

La neumonía gripal fulminante, en particular tras la pandemia de gripe H1N1 de 2009 o la gripe aviar, requiere cuidados intensivos que abarcan soporte ventilatorio (cap. 91), a menudo terapia de reemplazo renal y a veces oxigenación mediante membrana extracorpórea. La adición de corticoesteroides sistémicos para la neumonía asociada a la gripe o el SDRA se ha asociado a una replicación viral prolongada, efectos adversos que incluyen infecciones bacterianas secundarias y un aumento de la mortalidad, por lo que debe evitarse su uso rutinario.

Pacientes ambulatorios

El tratamiento con oseltamivir o baloxavir en dosis única en los 2 días siguientes al inicio de los síntomas también puede considerarse en pacientes ambulatorios de bajo riesgo con enfermedad febril no complicada, en los que la terapia reduce la duración de los síntomas en 1 o 2 días, el tiempo hasta la recuperación funcional, el riesgo de neumonía y hospitalización,[A16] y el riesgo de complicaciones

E-TABLA 332-3 VACUNAS ANTIGRIPALES APROBADAS ACTUALMENTE EN EE. UU. (TEMPORADA 2020-2021)*

TIPO DE VACUNA	SUSTRATO PARA LA PRODUCCIÓN	N.° DE EMPRESAS	INTERVALO ETARIO APROBADO POR LA FDA (AÑOS)	VÍA	DOSIS PARA ADULTOS
Vacuna de la gripe inactivada, tetravalente, dosis estándar (VGI4)	Huevos	Varias	≥ 0,5†	i.m.	0,5 ml contienen 15 µg por antígeno HA
Vacuna de la gripe inactivada, tetravalente, adyuvada (VGI4a)	Huevos	1	≥ 65	i.m.	0,5 ml contienen 15 µg por antígeno HA
Vacuna de la gripe inactivada, tetravalente, dosis alta (VGI4-DA)	Huevos	1	≥ 65	i.m.	0,7 ml que contienen 60 µg por antígeno HA
Vacuna de la gripe inactivada, trivalente, mediante cultivo celular (VccGI3)	Células MDCK	1	≥ 18	i.m.	0,5 ml contienen 15 µg por antígeno HA
Vacuna de la gripe inactivada, tetravalente, mediante cultivo celular (VccGI4)	Células MDCK	1	≥ 18	i.m.	0,5 ml contienen 15 µg por antígeno HA
Vacuna de la gripe inactivada recombinante, tetravalente (VGIr4)	Células de insectos	1	≥ 18	i.m.	0,5 ml contienen 45 µg por antígeno HA
Vacuna de la gripe viva atenuada, tetravalente (VGVa4)‡	Huevos	1	2-49‡	Intranasal	0,2 ml por pulverizador intranasal precargado de un solo uso

*Los prospectos de las vacunas autorizadas en EE. UU. se encuentran disponibles en http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm093833.htm.

†El límite etario más bajo para la aprobación depende del producto vacunal concreto.

‡La VGVa4 se encuentra aprobada solo para personas sanas no embarazadas. Debe evitarse en los contactos cercanos y en los cuidadores de personas gravemente inmunodeprimidas que requieren un entorno protegido, y en los niños y adolescentes que reciben terapia concomitante con ácido acetilsalicílico.

HA, hemaglutinina; i.m., intramuscular; MDCK, células de riñón canino Madin-Darby.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 332-2 RECOMENDACIONES DE DOSIS ANTIVIRALES EN ADULTOS

FÁRMACO	VÍA	TRATAMIENTO	PROFILAXIS	REDUCCIONES DE DOSIS	COMENTARIO
Baloxavir	Oral	80 o 40 mg en dosis única si no hay complicaciones	80 o 40 mg en dosis única para profilaxis postexposición	Dosificación basada en el peso	Inhibidor de los virus resistentes al NAI y al adamantano
Oseltamivir	Oral	75 mg 2 veces al día	75 mg 1 vez al día†	CrCl ≤ 60 ml/min	Efectos digestivos y (muy infrecuentemente) del SNC
Zanamivir	Inhalada	10 mg 2 veces al día	10 mg 1 vez al día†	Se debe evitar en quienes tienen enfermedad subyacente de las vías respiratorias	Es importante la instrucción en el uso del dispositivo inhalador
Peramivir*	Intravenosa	600 mg en una dosis i.v. en enfermedad no complicada	No estudiado	CrCl < 50 ml/min	Monodosis autorizada para gripe no complicada en adultos en EE. UU.
Laninamivir*	Inhalada	40 mg 1 vez en enfermedad no complicada (Japón)	20 mg 1 vez al día durante 2 días (Japón)	Se debe evitar en quienes tienen enfermedad subyacente de las vías respiratorias	En fase de investigación en EE. UU., aprobado en Japón
Zanamivir*	Intravenosa	600 mg cada 12 h	No estudiado	CrCl < 80 ml/min	En fase de investigación en EE. UU.
Favipiravir*	Oral	1.600 mg 2 veces el día 1; 1.600 mg 2 veces al día (Japón) los días 2-5	No estudiado	Teratógeno; se debe evitar en el embarazo	Aprobado en el Japón, pero en fase de investigación en EE. UU.; inhibidor de los virus resistentes al NAI y a los adamantanos; teratógeno
Amantadina	Oral	100 mg 2 veces al día	100 mg 2 veces al día	Edad > 64 años, CrCl < 50-80 ml/min	Efectos secundarios digestivos y del SNC Las cepas circulantes en la actualidad son resistentes
Rimantadina	Oral	100 mg 2 veces al día	100 mg 2 veces al día	Edad > 64 años, CrCl < 10 ml/min, o disfunción hepática grave	Menor riesgo de efectos de secundarios del SNC que con amantadina Las cepas circulantes en la actualidad son resistentes

La duración estándar del tratamiento sin complicaciones es de 5 días, excepto para el baloxavir o el peramivir i.v., con los que basta una dosis. Puede considerarse su prolongación (p. ej., 10 días) en enfermos graves, inmunodeprimidos o infecciones por nuevos virus. Dosis superiores de oseltamivir (p. ej., 150 o 225 mg dos veces al día) se han aplicado en caso de enfermedades de las vías respiratorias inferiores graves, inmunodepresión o infección por nuevos virus. La duración de la profilaxis depende del contexto epidemiológico; son apropiadas 2 semanas tras la vacunación o 7-10 días tras la exposición. La profilaxis antiviral puede interferir en la respuesta a la vacuna viva atenuada intranasal, pero no a la inactivada intramuscular.

*El favipiravir oral está aprobado en Japón, aunque solo para el tratamiento de infecciones gripales nuevas o reemergentes, cuando otros fármacos son ineficaces o insuficientes; los regímenes de dosis más altas están estudiándose, asimismo, en EE. UU.

†Las dosis terapéuticas completas para profilaxis postexposición (p. ej., dos dosis/día) son apropiadas para infecciones por nuevos virus de la gripe y en huéspedes inmunodeprimidos.

CrCl, aclaramiento de creatinina; i.v., intravenoso; NAI, inhibidor de la neuraminidasa; SNC, sistema nervioso central.

respiratorias que conllevan el uso de antibióticos.[A17] El baloxavir parece ser la opción más eficaz para los pacientes con gripe B.[A18,A19]

En ocasiones poco frecuentes, el zanamivir inhalado se asocia a broncoespasmo, a veces grave, y la nebulización de la formulación comercial que contiene lactosa está contraindicada en pacientes intubados. El oseltamivir se relaciona con náuseas, vómitos, exantema y ocasionales síntomas neuropsiquiátricos.

Entre los recursos sintomáticos se cuentan antitérmicos y antitusígenos. Los salicilatos no han de emplearse, especialmente en menores de 16 años, por su correlación con el síndrome de Reye.

PRONÓSTICO

La mayoría de los enfermos con gripe se recuperan completamente, aunque a veces precisan varias semanas para recuperar su estado funcional anterior a la enfermedad. Si la enfermedad progresa a pesar de 5 a 7 días de terapia antiviral, los ensayos genotípicos pueden identificar la resistencia a los fármacos. El riesgo de infarto agudo de miocardio se multiplica por más de seis en los primeros 7 días tras el diagnóstico.[23] En ancianos, la enfermedad provoca disfuncionalidad y afectación de las actividades de la vida diaria prolongadas.

Aproximadamente el 90% de las muertes relacionadas con la gripe estacional se producen en personas mayores de 65 años o con alto riesgo debido a afecciones comórbidas. La mortalidad afecta a entre el 5 y el 10% de los adultos hospitalizados por gripe estacional, mientras que llega al 40-60% en infecciones por H5N1 H7N9 zoonóticas. Las infecciones bacterianas (cap. 85) están asociadas a entre el 20 y el 40% de las muertes. La detección de ARN viral en sangre es un mal factor pronóstico, potencial reflejo de carga viral en vías respiratorias inferiores. Si la neumonía viral evoluciona a insuficiencia respiratoria, la mortalidad alcanza o supera el 50%, si bien el riesgo disminuye con tratamiento antiviral temprano y cuidados intensivos de alta calidad.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:95-107.

A2. Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, et al. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2:CD001269.

A3. Dunkle LM, Izikson R, Patriarca P, et al. Efficacy of recombinant influenza vaccine in adults 50 years of age or older. *N Engl J Med*. 2017;376:2427-36.

A4. Natori Y, Shiotsuka M, Slomvic J, et al. A double-blind randomized trial of high-dose vs standard-dose influenza vaccine in adult solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1698-704.

A5. Yin JK, Heywood AE, Georgousakis M, et al. Systematic review and meta-analysis of indirect protection afforded by vaccinating children against seasonal influenza: implications for policy. *Clin Infect Dis*. 2017;65:719-28.

A6. Nachbagauer R, Feser J, Naficy A, et al. A chimeric hemagglutinin-based universal influenza virus vaccine approach induces broad and long-lasting immunity in a randomized, placebo-controlled phase I trial. *Nat Med*. 2021;27:106-14.

A7. Pleguezuelos O, Dille J, de Groen S, et al. Immunogenicity, safety, and efficacy of a standalone universal influenza vaccine, FLU-v, in healthy adults: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2020;172:453-62.

A8. Ikematsu H, Hayden FG, Kawaguchi K, et al. Baloxavir marboxil for prophylaxis against influenza in household contacts. *N Engl J Med*. 2020;383:309-20.

A9. Radonovich Jr LJ, Simberkoff MS, Bessesen MT, et al. N95 respirators vs medical masks for preventing influenza among health care personnel: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:824-33.

A10. Kuo YC, Lai CC, Wang YH, et al. Clinical efficacy and safety of baloxavir marboxil in the treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54:865-75.

A11. Liu JW, Lin SH, Wang LC, et al. Comparison of antiviral agents for seasonal influenza outcomes in healthy adults and children: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2119151.

A12. Whitley R, Laughlin A, Carson S, et al. Single dose peramivir for the treatment of acute seasonal influenza: integrated analysis of efficacy and safety from two placebo-controlled trials. *Antivir Ther*. 2015;20:709-19.

A13. Marty FM, Vidal-Puigserver J, Clark C, et al. Intravenous zanamivir or oral oseltamivir for hospitalised patients with influenza: an international, randomised, double-blind, double-dummy, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5:135-46.

A14. Beigel JH, Bao Y, Beeler J, et al. Oseltamivir, amantadine, and ribavirin combination antiviral therapy versus oseltamivir monotherapy for the treatment of influenza: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:1255-65.

A15. Kumar D, Ison MG, Mira JP, et al. Combining baloxavir marboxil with standard-of-care neuraminidase inhibitor in patients hospitalized with severe influenza (FLAGSTONE): a randomised, parallel group, double-blind, placebo-controlled, superiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:718-30.

A16. Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, et al. Impact of outpatient neuraminidase inhibitor treatment in patients infected with influenza A(H1N1)pdm09 at high risk of hospitalization: an individual participant data meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2017;64:1328-34.

A17. Butler CC, van der Velden AW, Bongard E, et al. Oseltamivir plus usual care versus usual care for influenza-like illness in primary care: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395:42-52.

A18. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *N Engl J Med*. 2018;379:913-23.

A19. Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, et al. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:1204-14.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Monto AS, Fukuda K. Lessons from influenza pandemics of the last 100 years. *Clin Infect Dis*. 2020;70:951-7.
2. Bonacina F, Boëlle PY, Colizza V, et al. Global patterns and drivers of influenza decline during the COVID-19 pandemic. *Int J Infect Dis*. 2023;128:132-9.
3. Clementi N, Ghosh S, De Santis M, et al. Viral respiratory pathogens and lung injury. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34:e00103-20.
4. Wæhre T, Tunheim G, Bodin JE, et al. Clinical characteristics and outcomes in hospitalized adult influenza patients: an observational study from Norway 2014-2018. *Infect Dis (Lond)*. 2022;54:367-77.
5. Krammer F. The human antibody response to influenza A virus infection and vaccination. *Nat Rev Immunol*. 2019;19:383-97.
6. Uyeki TM, Hui DS, Zambon M, et al. Influenza. *Lancet*. 2022;400:693-706.
7. Walker TA, Waite B, Thompson MG, et al. Risk of severe influenza among adults with chronic medical conditions. *J Infect Dis*. 2020;221:183-90.
8. Macias AE, McElhaney JE, Chaves SS, et al. The disease burden of influenza beyond respiratory illness. *Vaccine*. 2021;39(Suppl 1):A6-A14.
9. Sukhdeo S, Lee N. Influenza: clinical aspects, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Pulm Med*. 2022;28:199-204.
10. Peaper DR, Branson B, Parwani V, et al. Clinical impact of rapid influenza PCR in the adult emergency department on patient management, ED length of stay, and nosocomial infection rate. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021;15:254-61.
11. Ni M, Xu H, Luo J, et al. Simultaneous detection and differentiation of SARS-CoV-2, influenza A virus and influenza B virus by one-step quadruplex real-time RT-PCR in patients with clinical manifestations. *Int J Infect Dis*. 2021;103:517-24.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Table 3. Nucleic Acid Detection Based Tests. CDC; 2020. https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/table-nucleic-acid-detection.html. Accessed April 4, 2023.
13. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the advisory committee on immunization practices—United States, 2020-21 influenza season. *MMWR Recomm Rep*. 2020;69:1-24.
14. Gaskin CM, Woods DR, Ghosh S, et al. The effect of income disparities on influenza vaccination coverage in the United States. *Public Health Rep*. 2023;138:85-90.
15. Ferdinands JM, Gaglani M, Ghamande S, et al. Vaccine effectiveness against influenza-associated hospitalizations among adults, 2018-2019, US hospitalized adult influenza vaccine effectiveness network. *J Infect Dis*. 2021;224:151-63.
16. Wei CJ, Crank MC, Shiver J, et al. Next-generation influenza vaccines: opportunities and challenges. *Nat Rev Drug Discovery*. 2020;19:239-52.
17. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis*. 2019;68:895-902.
18. Lytras T, Mouratidou E, Andreopoulou A, et al. Effect of early oseltamivir treatment on mortality in critically ill patients with different types of influenza: a multiseason cohort study. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1896-902.
19. Dandachi D, Rodriguez-Barradas MC. Viral pneumonia: etiologies and treatment. *J Investig Med*. 2018;66:957-65.
20. Katzen J, Kohn R, Houk JL, et al. Early oseltamivir after hospital admission is associated with shortened hospitalization: a 5 year analysis of oseltamivir timing and clinical outcomes. *Clin Infect Dis*. 2019;69:62-158.
21. Koszalka P, Subbarao K, Baz M. Preclinical and clinical developments for combination treatment of influenza. *PLoS Pathog*. 2022;18.
22. Ison MG, Hirsch HH. Community-acquired respiratory viruses in transplant patients: diversity, impact, unmet needs. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32:e00042-19.
23. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med*. 2018;378:345-53.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

333 ENFERMEDADES POR ADENOVIRUS

MICHAEL G. ISON

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Los adenovirus humanos, miembros de la familia Adenoviridae y el género *Mastadenovirus,* se dividen siete especies (A, B, C, D, E, F y G; tabla 333-1). Los modernos diagnósticos de secuenciación y moleculares han identificado más de 80 serotipos. Los adenovirus son virus de ADN bicatenario sin envoltura que codifican 20 proteínas tempranas y 15 tardías. La fibra nudosa sobresale de la base de la fibra (fig. 333-1).

EPIDEMIOLOGÍA

Los adenovirus producen diversas infecciones, de leves infecciones respiratorias virales de remisión espontánea, conjuntivitis y diarrea a enfermedad diseminada grave.[1] Son de distribución mundial y causan infecciones a lo largo del año sin variabilidad estacional significativa. La mayoría de los casos son esporádicos, aunque se han descrito epidemias locales o regionales. La infección respiratoria asintomática es común y se asocia a estado de portador prolongado, sobre todo en heces y tejido amigdalino. La mayor parte de los infectados por adenovirus son niños, generalmente menores de 5 años, y la mayoría presentan evidencias serológicas de exposición al virus hacia los 10 años. Solo alrededor del 25% de los casos sintomáticos se dan en adultos.[2] Los adenovirus 1, 2 y 5 son más habituales en niños, mientras que los adenovirus 3, 4 y 7 son más propios de adultos.

Los brotes graves en EE. UU., incluso en campus universitarios, han dado lugar a casos que han requerido hospitalización, y la transmisión nosocomial puede causar infecciones graves en los trabajadores sanitarios. Los adenovirus son la principal causa de infecciones virales respiratorias en reclutas.[3] En este grupo, a diferencia de la distribución a lo largo del año propia de civiles, se registran picos en las primeras 4 semanas del período de instrucción. Las tasas de adenovirus en personal militar se redujeron de manera significativa a raíz de la administración generalizada de una vacuna viva atenuada oral en 1971, y se registró un nuevo aumento cuando en 1999 se agotaron sus existencias, con una ulterior reducción tras la aprobación en 2011 de otra vacuna viva atenuada oral con adenovirus 4 y 7 (e-fig. 333-1).

BIOPATOLOGÍA

Los adenovirus penetran en huéspedes susceptibles por la boca, la nasofaringe o la conjuntiva ocular. La proteína de fibra del virus se une a un receptor celular, variable según el serotipo. Tras la infección inicial, la replicación local induce en ocasiones un importante daño celular por infección invasiva de tejidos. Durante las infecciones pulmonares, en los alvéolos se observan bronquitis necrosante, bronquiolitis, neumonía intersticial, y membranas de fibrina y hialinas. En las infecciones oculares se desarrollan infiltrados exudativos y mononucleares bajo el epitelio. La replicación provoca células epiteliales descamadas, que a su vez inducen hipertrofia del tejido linfático regional y centros germinales proliferativos activos. Esta reacción causa a veces adenoides inflamadas o invaginación intestinal (cap. 128), debidas a hipertrofia de ganglios linfáticos mesentéricos, sobre todo en niños.

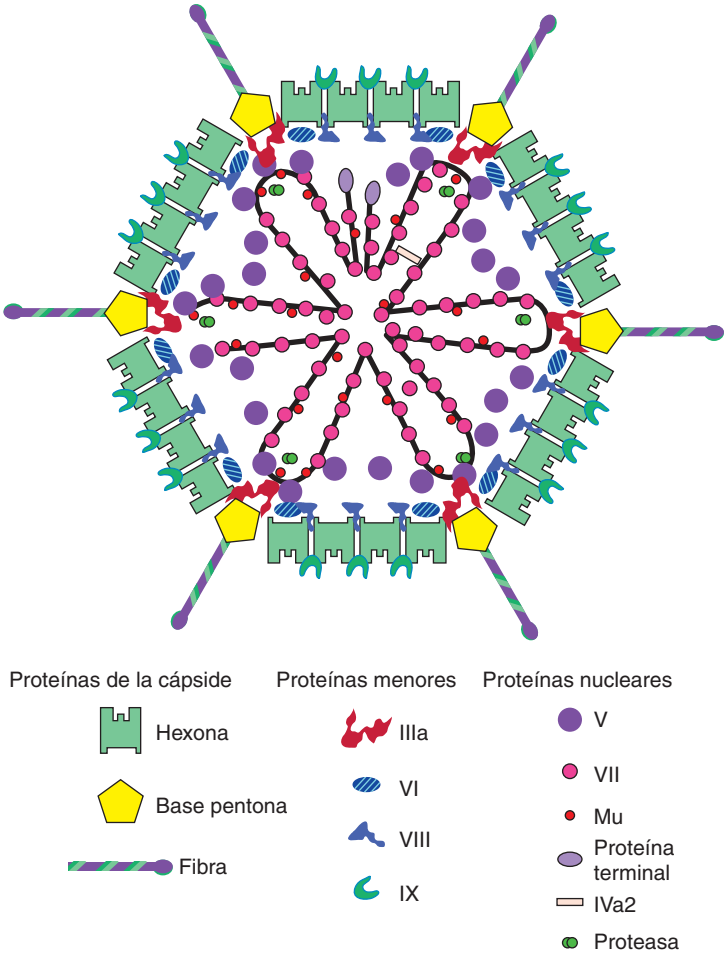

FIGURA 333-1. Adenovirus.

TABLA 333-1 CORRELACIÓN DE SUBGRUPOS Y SEROTIPOS DE ADENOVIRUS Y PRINCIPALES SITIOS DE INFECCIÓN

SUBGRUPO	SEROTIPO	SITIO DE INFECCIÓN PRINCIPAL
A	12, 18, 31,* 61	Respiratorio, urinario, digestivo
B1	3, 7, 16, 21, 50, 68, 66, 68	Respiratorio, ojo (incluida fiebre faringoconjuntival), digestivo
B2	11,† 14,† 34,† 35,† 55,‡ 66	Urinario, respiratorio
C	1, 2, 5, 6, 57	Respiratorio, urinario, digestivo (especialmente, hepatitis)
D	8§-10, 13, 15, 17, 19,§ 20, 22-30, 32-33, 36, 37§-39, 42-49, 51, 53-54, 56, 58-60, 62, 63-65, 67, 69-75	Ojo, digestivo
E	4	Infección de las vías respiratorias superiores, neumonía
F	40,* 41*	Digestivo
G	52	Digestivo

*Asociado a gastroenteritis del lactante.
†Asociado a cistitis hemorrágica y nefritis intersticial.
‡Asociado a neumonía epidémica con mortalidad elevada.
§Asociado a epidemias.

Los componentes de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas son importantes para controlar la replicación de los adenovirus. Los macrófagos alveolares y las células de Kupffer ayudan a eliminar los adenovirus de pulmón e hígado, e inducen secreción de citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), el interferón (IFN) γ y las interleucinas (IL) 1β, IL-6, IL-8 e IL-12. Los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ desempeñan un papel particularmente relevante en el control y eliminación de adenovirus en humanos, y las concentraciones absolutas de linfocitos y linfocitos T $CD4^+$ guardan correlación inversa con la infección por adenovirus y el riesgo de infecciones adenovirales diseminadas en pacientes trasplantados inmunodeprimidos.

En respuesta a la infección, y para limitarla, se producen anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes específicos de grupo y tipo. Los anticuerpos específicos de grupo no neutralizan el virus, pero permiten limitar la infección. Los neutralizantes protegen frente a las manifestaciones de la enfermedad en huéspedes previamente infectados o contra la reinfección con el mismo serotipo, si bien no eliminan el estado portador.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones por adenovirus presentan manifestaciones clínicas muy diversas, asociadas a tipo de virus (v. tabla 333-1), edad e inmunocompetencia del huésped. Entre los síndromes comunes se cuentan las infecciones respiratorias, oculares, digestivas, genitourinarias y del sistema nervioso central (SNC). También se produce infección diseminada, especialmente en inmunodeprimidos. También se han propuesto asociaciones de adenovirus y obesidad.

Infecciones de las vías respiratorias

Alrededor del 10% de las neumonías en la infancia y hasta el 5% de las neumonías adquiridas en la comunidad en algunas series de adultos pueden ser atribuibles al adenovirus, y probablemente es el adenovirus 7 el que conlleva el mayor riesgo de neumonía.[4] Síntomas característicos son congestión nasal, rinitis y tos, a veces similar a la de la tos ferina (cap. 289). Malestar general, fiebre, escalofríos, mialgia, cefalea y dolor abdominal son síntomas generales comunes.[5] Se registran, asimismo, amigdalitis exudativa y adenopatía cervical. Cuando la conjuntivitis acompaña a estos signos y

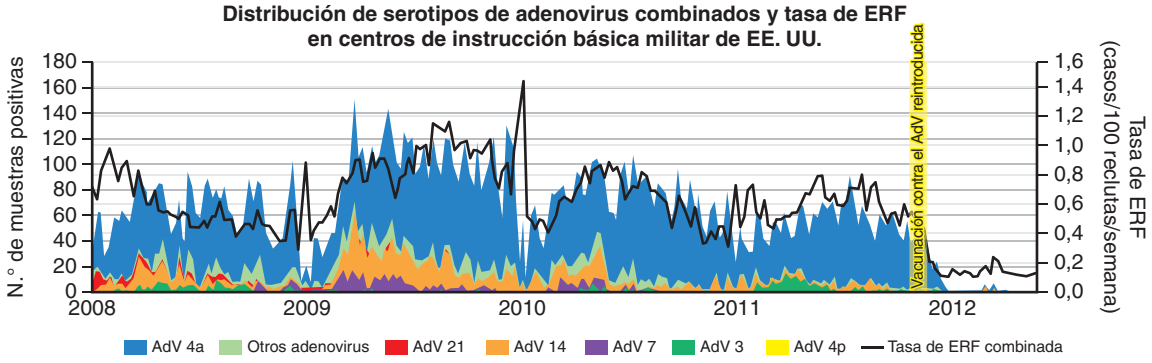

E-FIGURA 333-1. Distribución de serotipos del adenovirus en centros de instrucción militar básica de EE. UU. antes y después de la reintroducción de la vacunación contra el adenovirus. ERF, enfermedad respiratoria febril. (Tomado de Hoke CH Jr, Snyder CE Jr. History of the restoration of adenovirus type 4 and type 7 vaccine, live oral [Adenovirus Vaccine] in the context of the Department of Defense acquisition system. *Vaccine*. 2013;31:1623-1632.)

síntomas, la patología se designa como fiebre faringoconjuntival. La otitis media es frecuente, particularmente en lactantes de menos de 1 año. Los casos tanto infantiles como de adultos, especialmente los que afectan a personal militar, son indistinguibles de otras infecciones respiratorias virales, como la gripe (cap. 332), la parainfluenza (cap. 331) y el virus respiratorio sincitial (cap. 330). Se han descrito brotes recientes de neumonía por adenovirus, a veces graves y en ocasiones mortales,[6] que han de considerarse en el diagnóstico diferencial de los pacientes con neumonía grave.

Infecciones oculares

Las dos manifestaciones más usuales de infección ocular por adenovirus son la fiebre faringoconjuntival y la queratoconjuntivitis epidémica. La fiebre faringoconjuntival suele ser una forma leve de conjuntivitis folicular aguda que acompaña a la faringitis febril o a la adenitis cervical tras un período de incubación de 6 a 9 días y puede afectar a ambos ojos. Puede haber afectación tanto de la conjuntiva bulbar como de la palpebral. Piscinas y lagos son fuente habitual de la infección. Los síntomas suelen remitir sin tratamiento ni secuelas.

La queratoconjuntivitis epidémica es más grave, con edema palpebral, dolor, lagrimeo y fotofobia.[7] Se registran opacidades corneales dolorosas, que suelen remitir con el tiempo. Normalmente es monocular y remite espontáneamente. No obstante, en ocasiones poco frecuentes puede dar lugar a daño corneal permanente, y es posible también que se produzca un gran desprendimiento de toda la capa epitelial de la córnea. La recuperación puede llevar hasta 4 semanas. La enfermedad es muy contagiosa, incluyendo la transmisión nosocomial a los miembros del equipo sanitario. En consecuencia, es necesario un minucioso control de las infecciones, incluso en casos solo sospechosos.

Infección del tubo digestivo

Los adenovirus pueden infectar cualquier parte del tubo digestivo, causando fiebre, náuseas, vómitos y diarrea. Hasta el 10% de los casos pediátricos de diarrea se deben a adenovirus, a menudo con síntomas persistentes durante 8-12 días. Ciertos adenovirus provocan también adenitis mesentérica, que clínicamente puede asemejarse a la apendicitis y, en contadas ocasiones, produce invaginación (cap. 128). Se observan inclusiones adenovirales en un tercio o la mitad de los apéndices extirpados quirúrgicamente.

Infecciones genitourinarias

La cistitis hemorrágica, que suele manifestarse con presencia micro- o macroscópica de sangre en la orina y dolor y calambres vesicales, se ha referido en infecciones infantiles por adenovirus 11 y 21. Los adultos presentan uretritis, con o sin cistitis, por adenovirus 19 y 37. Ambos cuadros suelen remitir con el tiempo sin intervención.

Otras manifestaciones de los adenovirus

Se han descrito ocasionalmente hepatitis viral aguda (cap. 134),[8] meningitis (cap. 381) y encefalitis (cap. 383) en asociación con la infección por adenovirus. La infección por adenovirus también puede causar miocarditis y miocardiopatía dilatada (cap. 47).

Varios estudios han constatado vínculos entre detección de adenovirus en el líquido amniótico y fetos anómalos. En particular, las lesiones hepáticas ecógenas con o sin hidropesía y defectos neurales en los fetos fueron más comunes en pacientes con adenovirus detectados en el líquido amniótico.

Enfermedades por adenovirus en pacientes inmunodeprimidos

La infección primaria o la reinfección por adenovirus generan diversos síndromes infecciosos en niños y adultos inmunodeprimidos. En la población trasplantada de células madre hematopoyéticas (cap. 163), la incidencia de la enfermedad oscila entre el 3 y el 47%.[9] Los factores de riesgo comprenden trasplante alógeno, injertos con linfocitos T agotados, uso de alemtuzumab y enfermedad del injerto contra el huésped aguda. Son asimismo posibles enfermedad respiratoria grave, hepatitis, colitis, cistitis hemorrágica y queratoconjuntivitis adenoviral. La linfopenia grave (< 300 células/μl) se asocia a enfermedad diseminada. Aunque esta solo afecta al 1-7% de los receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas, conlleva un riesgo de mortalidad significativo (8-26%).

La viremia por adenovirus asintomática es frecuente en receptores de trasplantes de distintos órganos sólidos.[10] No obstante, la progresión a enfermedad sintomática es más usual en receptores de trasplantes de intestino delgado e hígado, y receptores de trasplantes pediátricos, en tratados con anticuerpos antilinfocíticos y en pacientes con estado de adenovirus donante positivo/receptor negativo.[11] La hepatitis adenoviral, causada característicamente por los adenovirus 1, 2, o 5, es más habitual en receptores de trasplante hepático y se diagnostica por detección de viremia o visualización de inclusiones intranucleares en la biopsia. La enterocolitis por adenovirus afecta a trasplantados de intestino delgado y puede asemejarse al rechazo. La neumonía adenoviral se relaciona con pérdida del injerto, muerte o progresión a bronquiolitis obliterante en receptores de trasplante pulmonar. En trasplantados de riñón, los adenovirus inducen cistitis hemorrágica, con o sin nefritis intersticial. Habitualmente, estos pacientes presentan fiebre, hematuria y disfunción renal de nuevo desarrollo. La detección de ADN adenoviral en biopsias comporta peor pronóstico en niños con trasplante cardíaco.

Las infecciones adenovirales primarias causan frecuentemente enfermedades graves, a menudo mortales, en niños con síndromes de inmunodeficiencia primaria, incluida la inmunodeficiencia combinada grave (cap. 231). Se han notificado casos mortales en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), aunque la mayoría de ellos remiten de modo espontáneo, particularmente en quienes reciben tratamiento antirretroviral altamente activo o sin linfopenia de CD4 significativa.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección por adenovirus depende del aislamiento del virus en tejido infectado y de la evidencia histopatológica de replicación viral o síntomas clínicos compatibles con infección. La detección del virus por sí sola no es diagnóstica de enfermedad por adenovirus, ya que el virus puede estar latente en ciertos tejidos y diseminarse intermitentemente desde la garganta o en las heces durante meses o años tras la infección primaria. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) presenta mayor rendimiento diagnóstico que el cultivo o la detección directa de antígenos fluorescentes. Los análisis de PCR cuantitativos son, asimismo, útiles para predecir la progresión a enfermedad diseminada en niños y, en menor medida, en adultos, receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas y para determinar la respuesta a las intervenciones terapéuticas.[12] Es esencial tener en cuenta que, en especial en pacientes inmunodeprimidos y en pacientes con enfermedad no pulmonar, el uso de hisopos nasales para la detección de adenovirus, usando una de las numerosas pruebas virales respiratorias disponibles comercialmente, puede no detectar la infección por adenovirus. Para la detección precisa de los adenovirus son necesarias pruebas de muestras concretas (p. ej., heces para la enfermedad gastrointestinal, orina para la enfermedad de las vías urinarias, sangre para la enfermedad sistémica o diseminada y frotis o líquido ocular para la enfermedad ocular).

TRATAMIENTO

No hay antivirales aprobados específicamente para tratar adenovirus. La ribavirina es activa *in vitro,* pero no ha sido útil clínicamente. Se ha empleado cidofovir, potente inhibidor de adenovirus en cultivo celular (preferiblemente, 1 mg/kg tres veces a la semana), aunque los datos indican que la relación eficacia/toxicidad (predominantemente nefrotoxicidad) es demasiado estrecha para que resulte de utilidad clínica, excepto en las infecciones graves.[13]

El brincidofovir oral, que también está aprobado para el tratamiento de la viruela (cap. 343) y no es nefrotóxico, suele tolerarse bien y puede suprimir el adenovirus.[A1,A2] No se ha definido la dosis óptima de la terapia, y las dosis más altas se asocian a diarrea, que puede confundirse patológicamente con la enfermedad del injerto contra el huésped (cap. 163). También se está estudiando en ensayos prospectivos un enfoque más novedoso que utiliza linfocitos T específicos de adenovirus y multivirus.

PREVENCIÓN

El control de los contactos y de la transmisión por gotículas permite evitar brotes de infección por adenovirus asociados a atención sanitaria en hospitales y centros asistenciales, incluidos los de queratoconjuntivitis epidémica. Una vacuna oral de adenovirus 4 y 7 vivos atenuados es bien tolerada, con una eficacia vacunal del 99%. En la actualidad solo está indicada y disponible en EE. UU. para personal militar de entre 17 y 50 años.

PRONÓSTICO

El pronóstico está estrechamente vinculado a la inmunocompetencia. Los pacientes inmunocompetentes habitualmente presentan afecciones autolimitadas que, en general, solo requieren tratamiento sintomático, aunque algunos brotes epidémicos, incluidos dos por los adenovirus 7 y 14, generaron elevados índices de letalidad. En adultos inmunodeprimidos, la viremia persistente o creciente por adenovirus predice una infección progresiva. En tales casos, la reducción de la inmunodepresión y la instauración de tratamiento antiviral se asocian a mejores resultados. En comparación, los pacientes con recuperación, en curso o prevista, de sus recuentos de linfocitos pueden experimentar remisión de la viremia sin una intervención específica. La monitorización seriada de la carga de adenovirus puede ayudar a determinar la respuesta a la terapia, que se observa en la mayoría de los pacientes, pero no en todos. El fracaso en la reducción de la carga viral tras 2 semanas de terapia augura un mal pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Hiwarkar P, Amrolia P, Sivaprakasam P, et al. Brincidofovir is highly efficacious in controlling adenoviremia in pediatric recipients of hematopoietic cell transplant. *Blood*. 2017;129:2033-7.

A2. Grimley MS, Chemaly RF, Englund JA, et al. Brincidofovir for asymptomatic adenovirus viremia in pediatric and adult allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: a randomized placebo-controlled phase II trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:512-21.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. MacNeil KM, Dodge MJ, Evans AM, et al. Adenoviruses in medicine: innocuous pathogen, predator, or partner. *Trends Mol Med*. 2023;29:4-19.
2. Kajon AE, Lamson DM, Bair CR, et al. Adenovirus type 4 respiratory infections among civilian adults, northeastern United States, 2011-2015. *Emerg Infect Dis*. 2018;24:201-9.
3. Chu VT, Simon E, Lu X, et al. Outbreak of acute respiratory illness associated with human adenovirus type 4 at the United States Coast Guard Academy, 2019. *J Infect Dis*. 2022;225:55-64.
4. Chen Q, Liu J, Liang W, et al. Clinical features, replication competence, and innate immune responses of human adenovirus type 7 infection. *J Infect Dis*. 2021;223:1390-9.
5. Zhang P, Liu M, Zhang L, et al. Clinical and CT findings of adenovirus pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Respir J*. 2021;15:1343-51.
6. Kujawaski SA, Lu X, Schneider E, et al. Outbreaks of adenovirus-associated respiratory illness on 5 college campuses in the United States, 2018-2019. *Clin Infect Dis*. 2021;72:1992-9.
7. Toovey OTR, Kulkarni P, David J, et al. An outbreak of adenovirus D8 keratoconjunctivitis in Leicester, United Kingdom, from March to August 2019. *J Med Virol*. 2021;93:3969-73.
8. Gutierrez Sanchez LH, Shiau H, Baker JM, et al. A case series of children with acute hepatitis and human adenovirus infection. *N Engl J Med*. 2022;387:620-30.
9. Lee YJ, Prockop SE, Papanicolaou GA. Approach to adenovirus infections in the setting of hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;30:377-87.
10. Ison MG, Hirsch HH. Community-acquired respiratory viruses in transplant patients: diversity, impact, unmet needs. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32:e00042-19.
11. Gu J, Su QQ, Zuo TT, et al. Adenovirus diseases: a systematic review and meta-analysis of 228 case reports. *Infection*. 2021;49:1-13.
12. Florescu DF, Schaenman JM. Adenovirus in solid organ transplant recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33:e13527.
13. Hiwarkar P, Kosulin K, Cesaro S, et al. Management of adenovirus infection in patients after haematopoietic stem cell transplantation: state-of-the-art and real-life current approach—a position statement on behalf of the Infectious Diseases Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Rev Med Virol*. 2018;28:1-7.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

334 CORONAVIRUS ANTES DE 2019

FIONA P. HAVERS, HANNAH KIRKING E IAN D. PLUMB

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Los coronavirus humanos son una causa frecuente de enfermedades respiratorias. Los coronavirus (CoV) humanos estacionales 229E, OC43, NL63 y HKU1 suelen causar infecciones leves y autolimitadas de las vías respiratorias superiores (cap. 329). Sin embargo, tres coronavirus más nuevos y altamente patógenos han causado importantes problemas de salud pública: el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV), que se identificó por primera vez en 2003; el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), que se identificó en 2012, y el SARS-CoV-2, que se identificó en 2020 y que ha causado la pandemia mundial de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19; caps. 335 a 337).

Organismo patógeno

La familia Coronaviridae se divide actualmente en cuatro géneros: coronavirus α, β, γ y δ (fig. 334-1). Los coronavirus humanos (HCoV) pertenecen actualmente a dos de estos géneros: los coronavirus α (229E y NL63) y los coronavirus β (HKU1 y OC43). El MERS-CoV, el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 también son coronavirus β, pero pertenecen a linajes diferentes a los coronavirus humanos comunes.[1]

Los coronavirus son virus de ARN monocatenario de sentido positivo que contienen genomas grandes (de 27 a 32 kb) que pueden replicarse completamente o pueden replicarse parcialmente a través de ARN subgenómicos. El genoma del coronavirus codifica cuatro proteínas estructurales principales: espiga, membrana, nucleocápside y envoltura; los genomas HKU1 y OC43 también codifican una proteína hemaglutinina esterasa. Intercaladas entre las principales proteínas estructurales hay varias proteínas accesorias que varían entre los coronavirus humanos e interactúan con la respuesta inmunitaria del huésped. Los genomas de los coronavirus también codifican una variedad de proteínas no estructurales que contribuyen a la replicación viral, la corrección de pruebas y la modulación o evasión de la respuesta del huésped.[2]

CORONAVIRUS ESTACIONAL

EPIDEMIOLOGÍA

Los coronavirus estacionales 229E, NL63, HKU1 y OC43 se encuentran en todo el mundo. Los estudios de seroprevalencia indican que la exposición es común en la primera infancia y que la mayoría de los adultos son seropositivos para al menos un coronavirus estacional. Aunque se sabe que estos virus causan infecciones en cualquier época del año, en la mayoría de las regiones templadas del hemisferio norte, las infecciones se producen principalmente de diciembre a marzo, con picos en enero y febrero.[3] En un gran estudio prospectivo realizado en Noruega sobre todos los niños hospitalizados de 16 años o menos con infecciones de las vías respiratorias, los coronavirus estacionales estaban presentes en el 9% de los pacientes. Entre los pacientes con un coronavirus estacional, aproximadamente dos tercios tenían codetección de otro virus respiratorio. En consonancia con otros estudios, OC43 y NL63 se detectaron con mayor frecuencia, mientras que HKU1 y 229E se detectaron con mucha menor frecuencia en los pacientes hospitalizados. Las infecciones por OC43 y NL63 tuvieron picos bienales claros y se alternaron con el HKU1, que circuló cada 2 años cuando las tasas de detección de OC43 y NL63 eran bajas.[4] En comparación, el coronavirus 229E parece ser esporádico. En consonancia con estos hallazgos, otro estudio doméstico reciente demostró que la proporción de infecciones respiratorias agudas asociadas a coronavirus variaba del 8 al 16% durante la temporada anual de virus respiratorios, que generalmente se produce de octubre a abril en el hemisferio norte templado.[5]

La incidencia de la infección sintomática es mayor en los niños menores de 5 años para todos los coronavirus estacionales excepto el 229E, para el que la incidencia es relativamente constante en todos los grupos de edad. Sin embargo, múltiples estudios indican que todos los coronavirus estacionales pueden infectar a individuos de todas las edades y que la reinfección es frecuente.[6]

Es probable que los coronavirus estacionales se propaguen a través del contacto directo con gotitas respiratorias, aerosoles o secreciones (tabla 334-1). La excreción viral puede producirse con frecuencia más allá de 1 semana tanto en adultos como en niños sintomáticos y asintomáticos, y la detección viral suele persistir durante más tiempo en niños menores de 5 años. Los coronavirus estacionales tienen una alta tasa de ataque dentro de los hogares; la proporción que se infecta tras la exposición a un miembro infectado del hogar oscila entre el 7,2% para el 229E y el 12,6% para el NL63. Como resultado, es probable que aproximadamente el 25% de todas las infecciones se adquieran a través de un contacto doméstico infectado. Los niños son el caso índice identificado con más frecuencia, excepto en el 229E, mientras que los adultos de 18 a 49 años constituyen casi la mitad de los contactos domésticos infectados secundariamente. Se han descrito brotes estacionales de coronavirus asociados a una morbilidad significativa en bebés ingresados en unidades de cuidados intensivos neonatales y en adultos ingresados en centros de cuidados de larga duración.

BIOPATOLOGÍA

Al igual que otros coronavirus humanos, se cree que los coronavirus estacionales tienen un origen zoonótico (v. tabla 334-1)[7] y que se adhieren a las células humanas a través del dominio de unión al receptor de la proteína espiga del coronavirus. El NL63 se une a la enzima conversora de la angiotensina 2 (ECA-2), el mismo receptor que el SARS-CoV y el SARS-CoV-2. En comparación, el 229E se une a la aminopeptidasa N, mientras que el OC43 y el HKU-1 se unen al ácido siálico 9-O-acetilado. Aunque tanto la ECA-2 como la aminopeptidasa N están presentes en una serie de tejidos humanos, el tropismo del huésped de los coronavirus humanos también está determinado por la presencia de proteasas del huésped que escinden los componentes S1 y S2 de la proteína de la espiga, permitiendo así la fusión celular y la entrada del ARN viral.

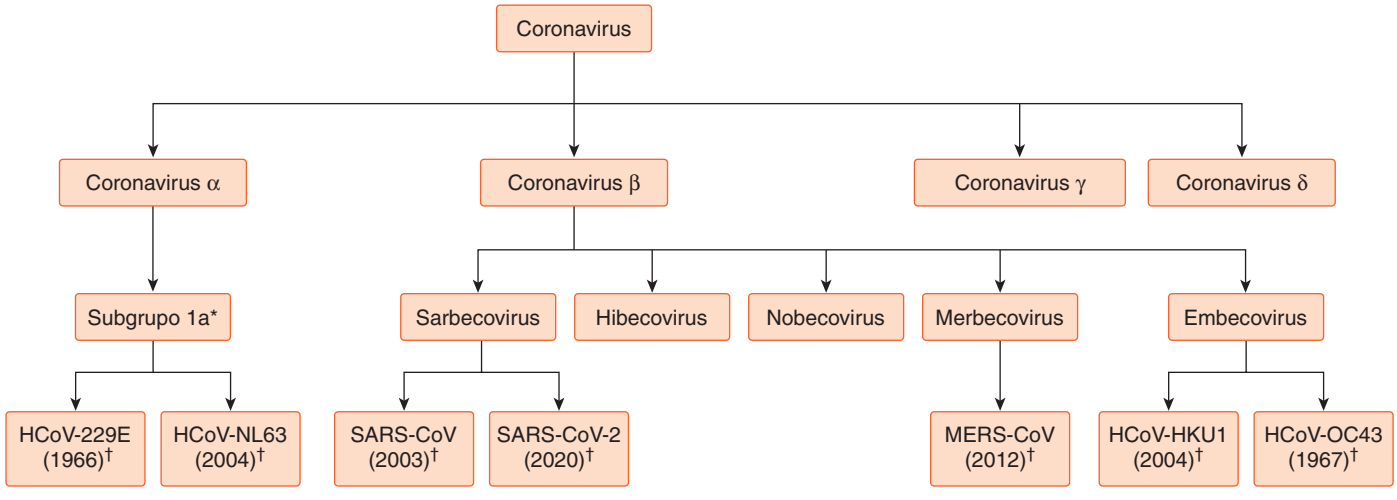

FIGURA 334-1. Los cuatro géneros de coronavirus. *Título no oficial. †Las fechas entre paréntesis corresponden a cuándo se informó por primera vez de cada coronavirus humano. HCoV, coronavirus humano; HKU1, Universidad de Hong Kong 1; MERS, síndrome respiratorio de Oriente Medio; SARS-CoV, coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave. (Adaptado de Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565-574; y Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17:181-192.)

TABLA 334-1 ORÍGENES, TRANSMISIÓN, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E INFECCIOSIDAD DE LOS CORONAVIRUS HUMANOS IDENTIFICADOS ANTES DE 2019

	CORONAVIRUS HUMANOS		
	229E, NL63, OC43, HKU1	**SARS**	**MERS**
Reservorio animal original postulado	Murciélagos (229E, NL63) Roedores (OC43, HKU1)	Murciélagos	Murciélagos
Huésped intermedio	Dromedarios (229E) Desconocido (NL63) Ganado (OC43) Desconocido (HKU1)	Civeta palmera	Dromedarios
Fecha estimada de las primeras infecciones humanas	1700 (229E) 1200-1500 (NL63) 1890 (OC43) Años cincuenta (HKU1)	2003	Década de los ochenta (primer caso descrito en 2012)
Fuente de transmisión	Infecciones humanas, especialmente en entornos comunitarios	Infecciones humanas, especialmente en entornos sanitarios (no se han registrado casos desde 2004)	Infecciones humanas, especialmente en entornos sanitarios Contacto con dromedarios
Vía de transmisión probablemente predominante	Gotitas o aerosoles respiratorios	Gotitas o aerosoles respiratorios	Gotitas o aerosoles respiratorios
Mediana del período de incubación	3,2 días (IC del 95%, 2,8-3,7 días)	4,0 días (IC del 95%, 3,6-4,4 días); máximo 14 días	5,2 días (IC del 95%, 1,9-14,7 días)
Presentación típica	Infección del tracto respiratorio superior; ocasionalmente infecciones del tracto respiratorio inferior, especialmente si está inmunodeprimido; crup o bronquiolitis en niños	Infección del tracto respiratorio superior, que progresa a afectación del tracto respiratorio en casos graves con afectación multisistémica	Desde una infección leve de las vías respiratorias superiores a una infección de las vías respiratorias inferiores con afectación multisistémica
Período infeccioso	Normalmente 1-2 semanas, más tiempo si está inmunocomprometido; información limitada sobre la eliminación de virus vivos	Inicio de los síntomas a los 21 días Transmisión generalmente 4-5 días después del inicio	Normalmente entre 1 y 11 días después del inicio de los síntomas (mediana de 7 días)

MERS, síndrome respiratorio de Oriente Medio; SARS, síndrome respiratorio agudo grave.

Los coronavirus estacionales infectan predominantemente las células del tracto respiratorio superior. NL63, OC43 y HKU1 infectan las células ciliares, mientras que 229E infecta preferentemente las células no ciliares, pero, aun así, puede deprimir la función ciliar. El efecto citopático de los coronavirus estacionales parece limitarse generalmente al tracto respiratorio superior, aunque también se han notificado bronquiolitis, neumonía y lesiones pulmonares agudas. La asociación infrecuente de la enfermedad pulmonar grave con el inmunocompromiso indica la importancia de la respuesta inmunitaria del huésped. Fuera del tracto respiratorio, el OC43 puede infectar a las neuronas, y el virus tiene una mutación que probablemente permite la escisión por las células huésped en el sistema nervioso. La infección por OC43 se ha relacionado con síndromes neurológicos, como la encefalitis.[8]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones asintomáticas son frecuentes. En estudios de provocación en seres humanos, el 72% de los adultos infectados con 229E desarrollan síntomas de resfriado, con un período de incubación de 2 a 5 días (mediana de 3 días). El período de incubación de los cuatro coronavirus estacionales es similar al de otros coronavirus humanos (v. tabla 334-1) y se ha estimado en 3,2 días. Las manifestaciones clínicas de 229E, OC43, NL63 y HKU1 suelen ser leves y similares a las de otras causas virales del resfriado común (cap. 329). La rinorrea, el dolor de garganta, la tos, las sibilancias y la fiebre son síntomas de presentación comunes. En un estudio prospectivo domiciliario plurianual, alrededor del 10% de las infecciones en adultos y el 20% de las infecciones en niños se asociaron a una consulta médica, y alrededor del 30% de las detecciones de coronavirus se asociaron a una enfermedad moderada y el 10% a una enfermedad relativamente grave, que se definió como sibilancias, disnea o búsqueda de atención médica para la enfermedad. Estas infecciones son más probables en niños menores de 5 años y en adultos de 50 años o más, y es más probable que estén causadas por la infección del virus 229E en comparación con los otros tres coronavirus estacionales. En general, alrededor del 5% de todos los adultos hospitalizados con enfermedades respiratorias agudas están asociados a estos coronavirus en la era pre-COVID.[9] La otitis media, la gastroenteritis, la exacerbación de un asma previo y la neumonía[10] ocurren con mayor frecuencia en individuos inmunodeprimidos o con afecciones médicas subyacentes. Se han observado raras manifestaciones neurológicas, como meningoencefalitis y convulsiones, en niños con infecciones estacionales por coronavirus, incluida una encefalitis mortal en bebés inmunodeprimidos infectados por OC43.

DIAGNÓSTICO

Dada la falta de tratamiento específico, el diagnóstico confirmatorio de estos patógenos suele tener una utilidad clínica limitada. Sin embargo, el análisis de muestras nasofaríngeas con paneles virales respiratorios multipatógenos mediante ensayos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), a menudo para excluir otros patógenos como el SARS-CoV-2, es el mejor método para confirmar el diagnóstico.

TRATAMIENTO

Actualmente no se recomienda ningún tratamiento antiviral específico para las infecciones estacionales por coronavirus. Ocasionalmente se justifican los cuidados de apoyo o el tratamiento de las complicaciones derivadas de la infección. El remdesivir, un antiviral activo contra el SARS-CoV-2, tiene actividad *in vitro* contra el 229E, y otros compuestos examinados por su actividad contra el SARS-CoV-2 son potencialmente prometedores contra los coronavirus estacionales, pero ninguno ha sido evaluado en ensayos clínicos rigurosos.

PREVENCIÓN

Durante los meses de circulación activa, la transmisión puede prevenirse con precauciones no farmacéuticas como lavarse las manos con regularidad y evitar el contacto estrecho con una persona que tenga una infección de las vías respiratorias superiores. El descenso de las infecciones por coronavirus estacionales durante la pandemia de COVID-19 demostró que el cierre de escuelas u otras precauciones relacionadas con la pandemia probablemente impidieron la transmisión de coronavirus estacionales, así como del SARS-CoV-2.[11] En los entornos sanitarios deben mantenerse las prácticas generales de control de infecciones para evitar la transmisión a través de las gotitas respiratorias, especialmente en el caso de pacientes con edades extremas o con un estado de inmunocompromiso conocido. Las vacunas contra la COVID-19 provocan respuestas inmunitarias cruzadas frente a los coronavirus estacionales, aunque todavía no se sabe si se produce una verdadera protección cruzada. La infección previa por un coronavirus estacional parece proporcionar una protección cruzada limitada contra la infección por el SARS-CoV-2.

PRONÓSTICO

Aunque la mayoría de los casos son leves, se ha documentado una enfermedad grave en algunos pacientes, sobre todo en los inmunodeprimidos, con afecciones comórbidas subyacentes o en los extremos de edad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

SÍNDROME RESPIRATORIO DE ORIENTE MEDIO Y SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE

EPIDEMIOLOGÍA

Síndrome respiratorio agudo grave

El síndrome respiratorio agudo grave (SARS) es una enfermedad respiratoria viral causada por un coronavirus denominado coronavirus asociado al SARS (SARS-CoV o SARS-CoV-1). Tras los informes de una neumonía atípica en Cantón, China, en noviembre de 2002, el SARS-CoV se extendió a más de dos docenas de países de Norteamérica, Sudamérica, Europa y Asia, donde dio lugar a un brote internacional de gran envergadura.[12] Antes de que se contuviera el brote mundial de SARS de 2003, se notificaron 8.098 infecciones y 774 muertes. Desde mediados de 2004, no se ha registrado ningún caso de SARS.[13]

Se calcula que el período medio de incubación del SARS es de 4 días, aunque se han notificado períodos de incubación de hasta 14 días (v. tabla 334-1). El SARS se propagó principalmente por contacto estrecho de persona a persona, a través de gotitas respiratorias o aerosoles, o menos comúnmente a través de fómites. También se informó de una probable transmisión por contaminación fecal.

La transmisión del SARS-CoV se produjo normalmente 4 o 5 días después de la aparición de los síntomas y fue impulsada predominantemente por los pacientes hospitalizados más gravemente enfermos. La carga viral fue máxima hacia el día 10 de la enfermedad, sin que se aislara ningún virus más allá de los 21 días. Las infecciones asintomáticas y leves fueron raras, y no se informó de ninguna transmisión a partir de individuos asintomáticos o de casos sintomáticos antes de la aparición de los síntomas.

Síndrome respiratorio de Oriente Medio

El síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), la enfermedad causada por la infección por el MERS-CoV-2, se declaró por primera vez en Arabia Saudí en septiembre de 2012. La mayoría de los individuos infectados con MERS han vivido en la península arábiga o han viajado recientemente desde la península arábiga antes de enfermar, pero algunos individuos han contraído el MERS tras haber estado en estrecho contacto con una persona infectada que había viajado recientemente desde la península arábiga. Al menos 27 países han notificado casos desde 2012, lo que ha provocado más de 900 muertes conocidas a causa de la infección y las complicaciones relacionadas.

La transmisión del MERS-CoV que conduce a la enfermedad humana tiene probablemente su origen en las infecciones de las vías respiratorias superiores entre los camellos, concretamente los dromedarios (*Camelus dromedarius*).[14] El contacto directo con los dromedarios es un factor de riesgo de infección humana primaria por el MERS-CoV (v. tabla 334-1).

Se estima que más del 80% de las infecciones por el MERS-CoV se producen por transmisión entre humanos a través de un contacto estrecho, muy probablemente a través de gotitas respiratorias. La transmisión de persona a persona se produce con frecuencia en entornos sanitarios. La transmisión también puede producirse en entornos domésticos, pero los estudios epidemiológicos no han encontrado una transmisión comunitaria sostenida del MERS-CoV.

La mayor parte de la transmisión entre seres humanos parece tener su origen en casos sintomáticos. Las pruebas de transmisión a partir de individuos asintomáticos son limitadas, pero la importancia de las infecciones asintomáticas podría estar infravalorada, ya que una proporción sustancial de los casos de MERS no declaran tener un factor de riesgo conocido (es decir, contacto con otro caso o con un dromedario).[15]

La mediana del período de incubación del MERS es de aproximadamente 5 días (intervalo de confianza al 95%, de 1,9 a 14,7 días). La duración de la excreción del MERS-CoV en las vías respiratorias suele ser mayor en los pacientes gravemente enfermos en comparación con los pacientes levemente enfermos. Se ha detectado la excreción de virus cultivables hasta 25 días después de la aparición de los síntomas.

BIOPATOLOGÍA

Tras la infección de las células epiteliales del tracto respiratorio superior, el SARS-CoV y el MERS-CoV pueden infectar los neumocitos y las células de otros sistemas orgánicos. El tropismo tisular está determinado por el receptor del huésped que se une a la proteína de la espiga del coronavirus y por otros factores, como las proteasas de la célula huésped.

Al igual que el SARS-CoV-2, la proteína pico del SARS-CoV se une al receptor ECA-2, que abunda en las células epiteliales, endoteliales y musculares lisas. Las investigaciones de autopsias de pacientes con SARS han mostrado la presencia del SARS-CoV en los neumocitos, los infiltrados pulmonares, el sistema reticuloendotelial, los riñones, el tracto gastrointestinal y el cerebro.

La proteína de la espiga del MERS se une al receptor de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP4), que está presente en diversos tipos de células, como las células epiteliales, los neumocitos, las células endoteliales, las neuronas y los linfocitos T. Las autopsias tras una infección mortal por MERS han indicado neumonía necrosante con daño alveolar difuso, lesión renal aguda y afectación de otros órganos, como hepatitis y miositis.

Es probable que el daño patológico de las infecciones por coronavirus del SARS y el MERS esté causado por una combinación de efectos citopáticos y la respuesta inmunitaria del huésped. La importancia de la inmunopatología viene indicada por el momento típico de la enfermedad grave tras el pico de carga viral y por la asociación de una respuesta retardada del interferón de tipo I con resultados graves. Por el contrario, una respuesta temprana del interferón de tipo I y un anticuerpo neutralizante parecen ser protectores.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síndrome respiratorio agudo grave

Las manifestaciones clínicas de la infección por el virus del SARS-CoV van desde una enfermedad leve hasta una enfermedad grave y rápidamente progresiva. La infección por el SARS-CoV suele comenzar con fiebre, que a veces se asocia a otros síntomas inespecíficos, como escalofríos, dolor de cabeza o mialgias. Estos síntomas sistémicos inespecíficos progresan de 2 a 7 días después a enfermedad pulmonar y a un síndrome clínico indistinguible de otras causas de neumonía adquirida en la comunidad (cap. 85). Los síntomas respiratorios incluyen tos no productiva y disnea, pero no suelen incluir síntomas de las vías respiratorias superiores, como rinorrea y dolor de garganta. Casi todos los pacientes con pruebas de laboratorio de infección por el SARS-CoV desarrollan pruebas radiográficas de neumonía y la mayoría (del 70 al 90%) desarrollan linfopenia. En un 10-20% de los casos, los pacientes evolucionan hasta desarrollar un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA; cap. 90) y acaban necesitando ventilación mecánica. La diarrea, que se observa en aproximadamente el 10-20% de los pacientes, suele aparecer más tarde en la enfermedad.

Síndrome respiratorio de Oriente Medio

Las características clínicas de la infección por el MERS-CoV van desde la enfermedad asintomática o leve (con fiebre baja, secreción nasal, dolor de garganta o dolores musculares) hasta la enfermedad grave. En los pacientes en los que se confirma la infección por el MERS-CoV, la enfermedad puede evolucionar a una enfermedad respiratoria grave con síntomas como fiebre, tos y dificultad para respirar; algunos pacientes también presentan diarrea y náuseas/vómitos. Las radiografías de tórax y/o las tomografías computarizadas (TC) suelen ser normales en pacientes con enfermedad leve, pero la enfermedad grave puede incluir SDRA con afectación multiorgánica variable. Las anomalías de laboratorio suelen incluir leucopenia y linfopenia; algunos pacientes también desarrollan trombocitopenia, anemia y niveles elevados de aminotransferasas. El MERS grave puede evolucionar rápidamente a insuficiencia respiratoria, lesión renal aguda y muerte.

DIAGNÓSTICO

Síndrome respiratorio agudo grave

Las pruebas más utilizadas para diagnosticar la infección por el virus del SARS-CoV fueron las pruebas de PCR para el ARN viral y las pruebas serológicas para los anticuerpos específicos del virus. Dada la ausencia de casos conocidos de SARS en el mundo desde 2004, cualquier decisión de realizar pruebas de detección del SARS debe tomarse junto con las autoridades de salud pública.

Síndrome respiratorio de Oriente Medio

Se puede sospechar que una persona tiene MERS si presenta tanto un síndrome clínico compatible con el MERS (p. ej., fiebre y síntomas respiratorios) como un vínculo epidemiológico con la península arábiga, antecedentes de viaje a la península arábiga, contacto estrecho con un viajero enfermo procedente de la península arábiga o contacto estrecho con un caso confirmado de MERS.[16] Dado que las características clínicas del MERS no suelen diferir de las de otras enfermedades respiratorias febriles agudas, deben considerarse otras causas de neumonía adquirida en la comunidad con las pruebas y/o el tratamiento adecuados (cap. 85).

La prueba de PCR de las secreciones respiratorias, realizada en consulta con las autoridades locales de salud pública, es el pilar para el diagnóstico. Las muestras del tracto respiratorio inferior (recogidas en los 7 días siguientes al inicio de los síntomas) tienen la mayor sensibilidad entre los pacientes graves, pero deben analizarse varias muestras (p. ej., esputo, hisopos nasofaríngeos, hisopos orofaríngeos, lavados broncoalveolares y aspirados traqueales) para optimizar la probabilidad de obtener una prueba positiva.

TRATAMIENTO

Actualmente no se recomiendan tratamientos antivirales específicos para el SARS o el MERS. El lopinavir puede limitar la replicación del SARS-CoV y el MERS-CoV *in vitro,* y el tratamiento del SARS con la combinación de lopinavir más ritonavir dio lugar a una menor mortalidad en comparación con un grupo de control histórico no tratado, que lo fue únicamente con ribavirina. El interferón es de eficacia incierta.

Para el MERS, un ensayo aleatorizado descubrió que hasta 14 días de tratamiento con interferón β-1b (0,25 mg en días alternos) más lopinavir-ritonavir (400 mg de lopinavir y 100 mg de ritonavir cada 12 h) reducían significativamente la mortalidad por todas las causas a los 90 días del 44 al 28% en comparación con el placebo, con el mayor efecto cuando el tratamiento se inicia durante los 7 días posteriores al inicio de los síntomas.[A1] El remdesivir inhibe la replicación

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Domachowske J. A primer on the eight coronaviruses known to infect humans. *Pediatr Ann*. 2022;51:e186-90.
2. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:155-70.
3. Shah MM, Winn A, Dahl RM, et al. Seasonality of common human coronaviruses, United States, 2014-2021. *Emerg Infect Dis*. 2022;28:1970-6.
4. Heimdal I, Moe N, Krokstad S, et al. Human coronavirus in hospitalized children with respiratory tract infections: a 9-year population-based study from Norway. *J Infect Dis*. 2019;219:1198-206.
5. Monto AS, DeJonge PM, Callear AP, et al. Coronavirus occurrence and transmission over 8 years in the HIVE cohort of households in Michigan. *J Infect Dis*. 2020;222:9-16.
6. Galanti M, Shaman J. Direct observation of repeated infections with endemic coronaviruses. *J Infect Dis*. 2021;223:409-15.
7. Otieno JR, Cherry JL, Spiro DJ, et al. Origins and evolution of seasonal human coronaviruses. *Viruses*. 2022;14:1551.
8. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, et al. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019. *JAMA Neurology*. 2020;77:1018-27.
9. Gilca R, Carazo S, Amini R, et al. Relative severity of common human coronaviruses and influenza in patients hospitalized with acute respiratory infection: results from 8-year hospital-based surveillance in Quebec, Canada. *J Infect Dis*. 2021;223:1078-87.
10. Da Veiga ABG, Martins LG, Riediger I, et al. More than just a common cold: endemic coronaviruses OC43, HKU1, NL63, and 229E associated with severe acute respiratory infection and fatality cases among healthy adults. *J Med Virol*. 2021;93:1002-7.
11. Olsen SJ, Winn AK, Budd AP, et al. Changes in influenza and other respiratory virus activity during the COVID-19 pandemic—United States, 2020-2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:1013-9.
12. Hui DSC, Zumla A. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:869-89.
13. World Health Organization. Severe acute respiratory syndrome (SARS). www.who.int/csr/sars/en/. Accessed April 10, 2023.
14. Killerby ME, Biggs HM, Midgley CM, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus transmission. *Emerg Infect Dis*. 2020;26:191-8.
15. Memish ZA, Perlman S, Van Kerkhove MD, et al. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2020;395:1063-77.
16. U.S. Department of Health & Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Middle East respiratory syndrome (MERS), interim guidance for health professionals. https://www.cdc.gov/coronavirus/mers/interim-guidance.html. Accessed April 10, 2023.
17. Alhabbab RY, Algaissi A, Mahmoud AB, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection elicits long-lasting specific antibody, T and B cell immune responses in recovered individuals. *Clin Infect Dis*. 2023;76:e308-18.
18. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: a systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2020;52:jrm00063.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

del SARS-CoV y del MERS-CoV *in vitro* y en modelos animales. Ni los anticuerpos monoclonales ni el plasma convaleciente se han probado en ensayos clínicos rigurosos.

Los pacientes graves requieren cuidados de apoyo progresivamente más intensos, como se recomienda para la neumonía (cap. 85) y la insuficiencia respiratoria aguda (cap. 90). No se recomiendan los glucocorticoides para las infecciones por el MERS-CoV.

PREVENCIÓN

Durante 2003, los niveles de transmisión del SARS dependieron de eventos de superdifusión que se originaron a partir de infecciones sintomáticas. La transmisión del SARS se eliminó eficazmente en pocos meses mediante una combinación de detección de casos, rastreo de contactos, aislamiento, cuarentena, prácticas de control de la infección durante la atención sanitaria y restricciones temporales de los viajes.

La prevención del MERS requiere estrategias continuas, porque los dromedarios de la península arábiga siguen siendo una fuente importante de infecciones humanas primarias. La transmisión entre seres humanos también se produce, pero las cadenas de transmisión entre ellos no se mantienen. La infección por el MERS-CoV puede provocar una inmunidad humoral y celular persistente.[17] No obstante, la identificación y el triaje precoces son fundamentales para evitar la transmisión ulterior. La aplicación coherente de los protocolos de control de infecciones puede prevenir los brotes asociados a la atención sanitaria. Se recomienda lavarse las manos y tomar otras precauciones cuando se esté en contacto con dromedarios para evitar la transmisión zoonótica.

Se han evaluado vacunas para los dromedarios. También se están llevando a cabo los primeros estudios de vacunas humanas contra el MERS, utilizando diferentes enfoques para provocar respuestas inmunitarias contra la proteína de la espiga.

PRONÓSTICO

Para los pacientes con SARS, la tasa global de letalidad se estimó en un 15%, con una mortalidad más elevada entre los grupos de mayor edad. La tasa de letalidad del MERS se sitúa entre el 20 y el 40%, aunque el número de casos asintomáticos y/o leves puede estar infradeclarado. La mayoría de las personas que mueren de MERS son mayores y/o tienen afecciones médicas preexistentes, como diabetes, hipertensión, enfermedad cardíaca, obesidad, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad renal terminal, cáncer o terapia inmunosupresora. Las infecciones concomitantes, una baja concentración de albúmina, el ingreso en una unidad de cuidados intensivos y la necesidad de ventilación mecánica son factores predictivos de muerte.

De forma similar a lo observado tras la COVID-19 (cap. 337), algunos supervivientes del SARS y el MERS presentan importantes problemas clínicos a largo plazo, como deterioro de la función pulmonar y disminución de la capacidad de ejercicio. La prevalencia de secuelas psicológicas, como el trastorno de estrés postraumático, la depresión y la ansiedad, es del 30% o más después de más de 6 meses.[18]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, et al. Interferon beta-1b and lopinavir-ritonavir for Middle East respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2020;383:1645-56.

335 COVID-19: VIROLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

VINCENT RACANIELLO

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

En diciembre de 2019, un grupo de pacientes con neumonía de etiología desconocida fue identificado en Wuhan, una ciudad de 11 millones de habitantes en la China centromeridional.[1] El ARN extraído del líquido broncoalveolar de estos pacientes proporcionó el genoma completo de un nuevo betacoronavirus, designado como SARS-CoV-2 (coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave). La enfermedad causada por este virus se llamó COVID-19 (acrónimo inglés de enfermedad infecciosa por coronavirus).

SARS-CoV-2: EL VIRUS Y EL GENOMA

El SARS-CoV-2 se encuadra en la familia Coronaviridae, un diversificado grupo de virus con genoma de ARN de cadena (+) (tabla 335-1). Los coronavirus, que no solo infectan a humanos, sino también a otras especies de mamíferos y aves, pueden causar enfermedades respiratorias o intestinales. El SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus del que se sabe que infecta a humanos. Cuatro de estos coronavirus humanos (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1) producen principalmente infecciones leves de las vías respiratorias altas (cap. 334). En términos comparativos, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV), identificado en 2002, desencadenó una epidemia que infectó a unos 8.000 humanos antes de que su circulación cesara. El coronavirus del síndrome de Oriente Medio (MERS-CoV) fue identificado por primera vez en 2012 y en la actualidad continúa infectando a humanos, aunque sus cadenas de infección son muy cortas, por lo que solo se han comunicado 2.500 casos confirmados.

Los coronavirus, que presentan un aspecto de corona solar al microscopio electrónico (fig. 335-1), tienen envoltura y son irregularmente esféricos y pleomorfos, con un tamaño de partícula que oscila entre 118 y 136 nm de diámetro. Incrustadas en la membrana viral están las proteínas de espiga o espícula (S), de membrana (M) y de envoltura o cubierta (E) (fig. 335-2). La proteína S transmembrana forma trímeros, que se unen a los receptores de las células huésped e inducen fusión de las membranas viral y celular. El monómero de la proteína M, que aporta su forma a las partículas virales, está incrustado en la membrana del virus a través de tres dominios transmembrana. La proteína E es una proteína pequeña (8-12 kDa), esencial para la infectividad, pero cuya función resulta enigmática. La proteína de la nucleocápside (N), la proteína más abundante en la célula infectada, es necesaria para la replicación del genoma, reviste todo el genoma del ARN viral e interactúa con la proteína M.

TABLA 335-1 CLASIFICACIÓN DE LOS CORONAVIRUS HUMANOS*

FAMILIA: CORONAVIRIDAE	
Género: *Alfacoronavirus*	Virus: Coronavirus humano 229E (HCoV-229E) Coronavirus humano NL63 (HCoV-NL63)
Género: *Betacoronavirus*	Virus: Coronavirus humano HKU1 (HCoV-HKU1) Coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2)

*La familia Coronaviridae incluye cinco géneros, dos de los cuales, *Alfacoronavirus* y *Betacoronavirus*, comprenden los seis coronavirus humanos conocidos.

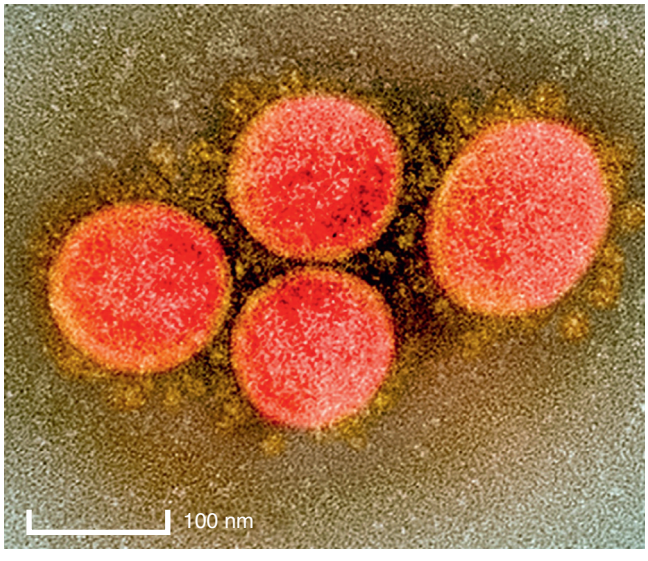

FIGURA 335-1. Micrografía electrónica de transmisión de partículas virales del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) aislada de un paciente. Imagen obtenida en el NIAID Integrated Research Facility (IRF) en Fort Detrick, Maryland. (*Copyright* de créditos: NIAID. Tomado de https://www.cell.com/trends/genetics/fulltext/S0168-9525(20)30228-6#fx2.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los genomas de los coronavirus son los más largos de todos los virus de ARN, y el del SARS-CoV-2 consta de casi 30.000 bases de longitud (fig. 335-3). El ARN del virión tiene una tapa en el extremo 5' y está poliadenilado en el extremo 3', y aloja las regiones no traducidas 5' y 3'. La porción de dos tercios izquierdos del ARN viral codifica dos marcos de lectura abiertos solapados, que especifican las proteínas implicadas en la síntesis del ARNm y la replicación del genoma. Ningún otro polipéptido es traducido a partir del ARN del genoma viral. El resto del genoma, que codifica proteínas estructurales y accesorias, es expresado por un grupo anidado de ARN subgenómicos.

ORIGEN DEL SARS-CoV-2

El genoma más próximo al del SARS-CoV-2 es el de un virus de nombre RaTG13, obtenido de un murciélago de la especie *Rhinolophus affinis* en 2013, en la provincia china de Yunan.[2] El genoma de este virus de murciélagos es en conjunto idéntico en un 96,2% al del SARS-CoV-2, lo que supone un nivel de divergencia del orden de 20 años en la evolución de la secuencia. En consecuencia, el RaTG13 no puede ser el antecedente directo del SARS-CoV-2, aunque forma claramente parte del pasado de su evolución.

Son varios los virus similares al SARS-CoV-2 que se han aislado a partir de murciélagos en China, Tailandia, Camboya y Japón, pero ninguno de ellos tiene una proteína de espiga que pueda unirse a la enzima conversora de la angiotensina 2 (ACE2) y permita la entrada en las células humanas.[3] Sin embargo, en cuevas de roca caliza del norte de Laos, muestras obtenidas de murciélagos han revelado la presencia de tres genomas de *Sarbecovirus* (designados como BANAL-52, BANAL-103 y BANAL-236), con una alta similitud de secuencia con el SARS-CoV-2 y el RaTG13.[4] De los 17 aminoácidos que interactúan con el dominio de unión al receptor ACE2, 16 están conservados en el SARS-CoV-2 en comparación con el BANAL-52 o el BANAL-103, y 15 de 17 están conservados con respecto al BANAL-236. En cambio, solo 11 de los 17 aminoácidos del dominio de unión al receptor están conservados entre SARS-CoV-2 y RaTG13. Análisis de recombinación demuestran que el genoma del SARS-CoV-2 es un mosaico de al menos cinco genomas diferentes, entre ellos BANAL-52, BANAL-103 y BANAL-236, y otros anteriormente reconocidos, a saber, RmYN02, RpYN06 y RaTG13, los tres descubiertos en China. La deducción de tales observaciones es que el SARS-CoV-2 probablemente surgió de una recombinación de virus circulantes en diferentes especies de murciélagos del género *Rhinolophus* que habitan en cuevas de roca caliza del sur de China y el Sudeste Asiático.

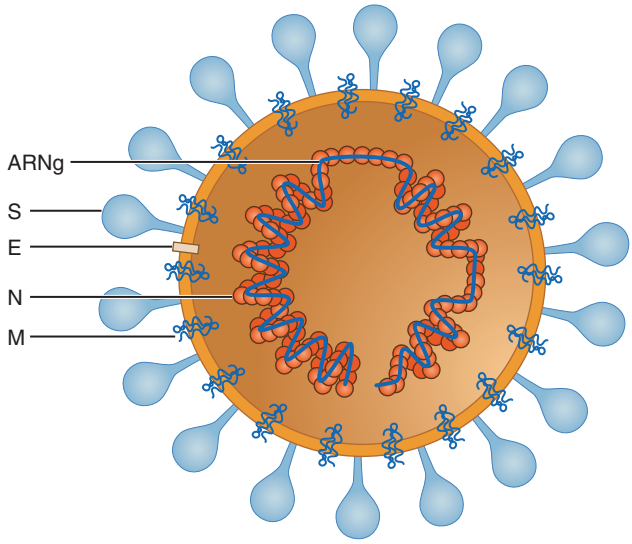

FIGURA 335-2. Dibujo esquemático de una partícula viral de coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). Las proteínas virales de espiga (S), de membrana (M) y de envoltura (E) se muestran incrustadas en la membrana del virus. El genoma del ARN viral se muestra como una línea azul sobre la proteína de la nucleocápside (N), en color naranja. (Modificado de https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)30406-2#gr1.)

INFECCIÓN DE CÉLULAS POR EL SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 inicia la infección de las células cuando la proteína S se une al receptor ACE2. Esta misma proteína celular sirve también como receptor para el SARS-CoV y el HCoV-NL63. La proteína S se divide funcionalmente en dos partes, S1 y S2, separadas por un sitio de escisión de proteasas (v. fig. 335-3). Una característica de la proteína S del SARS-CoV-2 S es la presencia de un sitio de escisión polibásico (PRRAR) cerca del límite S1-S2 (fig. 335-4). Este sitio de escisión permite el procesado a cargo de las furinas y potencia la infectividad. En los betacoronavirus no se ha identificado un sitio de escisión de furinas, que sí está presente, en cambio, en otros coronavirus humanos, como HCoV-HKU1, HCoV-OC43 y MERS-CoV. El dominio de unión al receptor se localiza en S1, mientras que el péptido de fusión, que regula la fusión de las membranas viral y celular, se localiza en S2. En las células de las vías respiratorias, la proteasa de la membrana plasmática TMPRSS2 escinde la unidad S en sus subunidades S1 y S2. Tras la división proteolítica de S, la subunidad S1 se reduce. Cuando se produce la unión del dominio de unión al receptor ACE2, la conformación de S2 cambia para impulsar la fusión del péptido a la membrana celular. A continuación, la fusión de las membranas viral y celular se produce en la superficie de las células.

En células que carecen de TMPRSS2, la fusión no tiene lugar en la membrana plasmática, sino en el interior de los endosomas, donde la escisión de la proteína S es llevada a cabo por las catepsinas endosómicas. Estas proteasas son activadas por el bajo pH del interior de los endosomas, lo que explica por qué la hidroxicloroquina, que previene la acidificación de los endosomas, permite bloquear la replicación del SARS-CoV-2 en las células renales. No obstante, la hidroxicloroquina no ejerce efecto alguno sobre la reproducción del virus en las vías respiratorias, porque la penetración en estas células se produce a nivel de la membrana plasmática.

Una vez que el genoma del SARS-CoV-2 es liberado al citoplasma, es captado por los ribosomas, y los marcos de lectura abiertos ORF1a y ORF1b son traducidos para formar dos poliproteínas (v. fig. 335-3). Estas poliproteínas son procesadas cotraduccionalmente por dos proteasas codificadas por virus, PL^{pro} y M^{pro}, para producir las proteínas necesarias para la síntesis del ARN viral, entre ellas la ARN polimerasa dependiente del ARN (RdRp). La síntesis del ARN viral se produce tanto en la superficie como en el interior de las vesículas de doble membrana, inducidas por las proteínas virales. El genoma del ARN viral es copiado para formar un ARN (–) de longitud completa, que puede servir como plantilla para producir ARN (+) de longitud completa o para la síntesis de ARNm de los ARN subgenómicos, que codifican las proteínas estructurales y varias proteínas accesorias, de las que se piensa que modulan la patogenia viral. Este último proceso tiene lugar mediante síntesis discontinua y determina la formación de múltiples ARNm subgenómicos, cada uno de los cuales codifica un polipéptido específico (v. fig. 335-3). La síntesis del ARN de los coronavirus es singular en el conjunto de los virus de ARN, porque su genoma codifica una endonucleasa correctora de errores, la nsp14 (ExoN), cuya presencia permite la corrección de los errores introducidos por la ARN polimerasa dependiente del ARN y es posible que haya facilitado la evolución de genomas de ARN largo.

Dos enzimas virales, la ARN polimerasa dependiente del ARN y la proteasa M^{pro}, se cuentan entre las numerosas proteínas virales que son dianas de compuestos antivirales

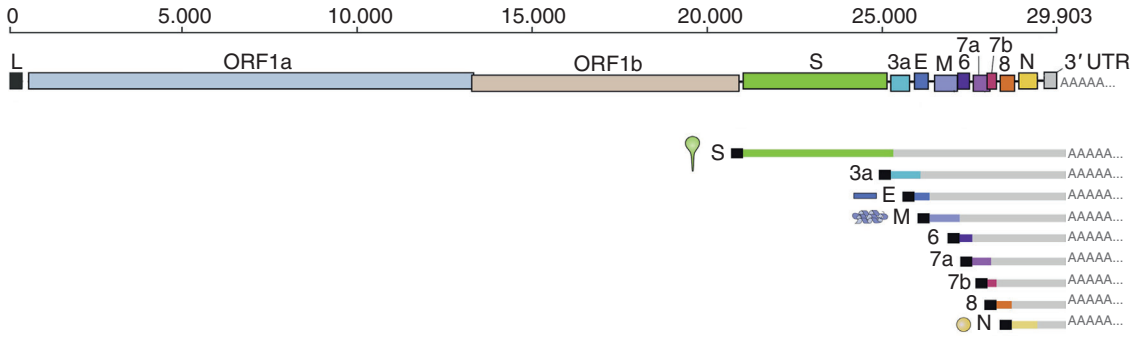

FIGURA 335-3. Marcos de lectura abiertos en el genoma del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). El ARN de cadena (+), de 29.903 nt, es traducido para producir las poliproteínas ORF1a y ORF1b, ulteriormente procesadas por dos proteasas codificadas por el virus, para formar la ARN polimerasa dependiente del ARN y las proteínas accesorias de dicho virus. El resto de las proteínas virales son traducidas a partir de nueve ARN subgenómicos que codifican las proteínas S, E, M y N, y otras accesorias. ORF, marco de lectura abierto. (Adaptado de https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)30406-2#gr1.)

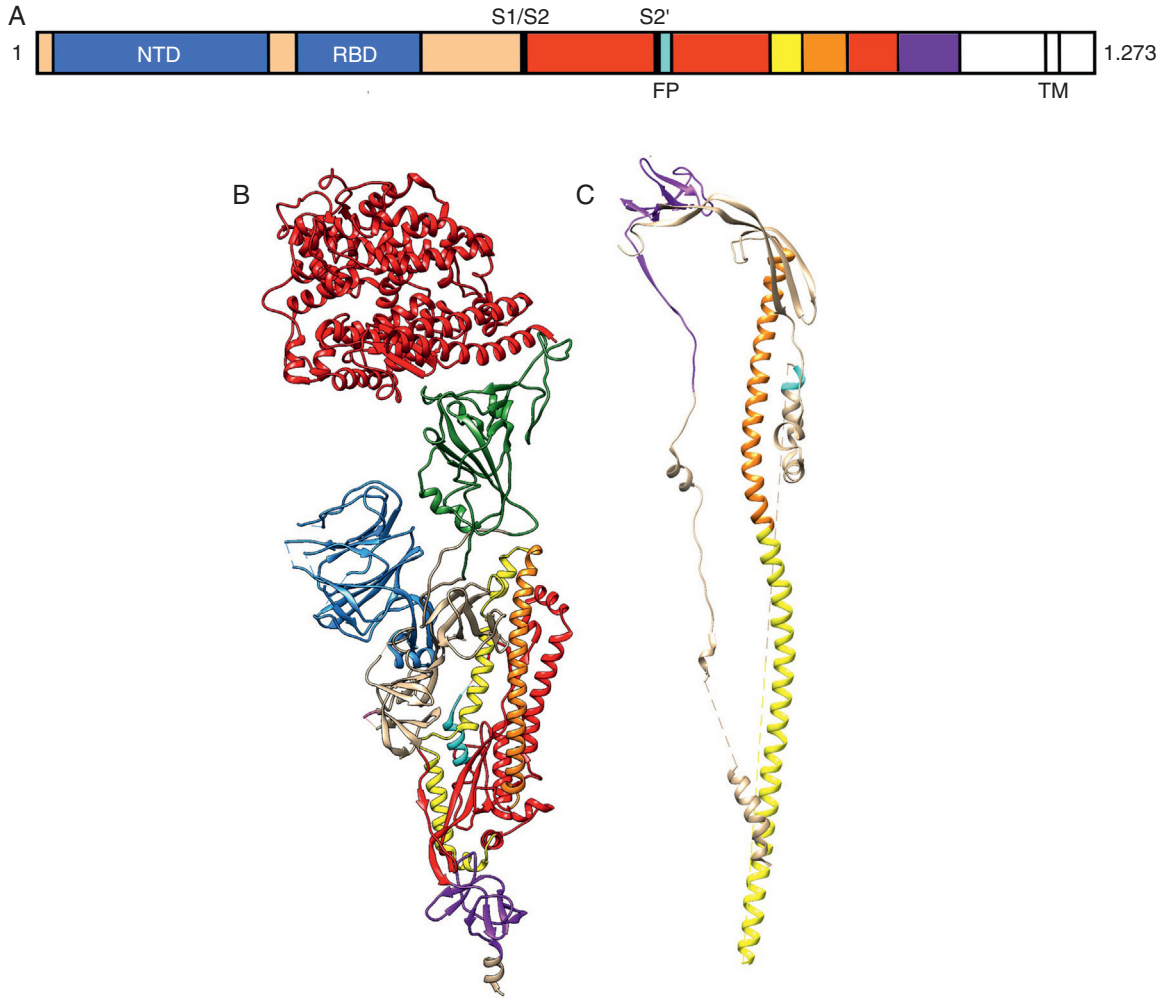

FIGURA 335-4. Dominios funcionales de la proteína de espiga del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). La banda superior muestra un esquema de la proteína S, de 1.273 aminoácidos de longitud. Están marcados el dominio N-terminal (NTD), el dominio de unión al receptor (RBD), el péptido de fusión (FP) y los sitios de escisión S1/S2 y S2′. Bajo el esquema se muestran modelos estructurales del monómero de la proteína S en estado de prefusión unido al ACE2 (B) y en estado de posfusión (C). Los dominios de la proteína S en (B) y (C) están coloreados según los dominios consignados en (A). (Tomado de Protein Data Bank, archivos 7KMS y 6XRA.)

experimentales. Por ejemplo, el nirmatrelvir (un inhibidor de la proteasa) y el molnupiravir (que actúa sobre la ARN polimerasa dependiente del ARN) se dirigen a tales enzimas.

El ensamblaje de nuevos virus infecciosos comienza cuando las proteínas M, S y E son insertadas cotraduccionalmente en el retículo endoplásmico. A continuación, estas proteínas pasan al sitio de ensamblaje viral, que es el compartimento intermedio retículo endoplásmico-Golgi. Las nucleocápsides formadas por la asociación de la proteína N con el ARN viral (+) surgen en el compartimento intermedio retículo endoplásmico-Golgi, y se constituyen así las partículas virales. Estas se desplazan a la membrana plasmática, en el interior de vesículas de pared lisa, y son liberadas por la célula por exocitosis.

COVID-19

El SARS-CoV-2 se transmite entre humanos mediante gotículas, producidas al hablar, estornudar o toser. Aunque la transmisión se correlaciona mayoritariamente con pequeñas gotículas infecciosas, que caen al suelo en un espacio de 1 o 1,5 m, la infección también se disemina, aunque más rara vez, por medio de núcleos de gotículas infecciosas, que pueden permanecer suspendidos en el aire y desplazarse hasta más de 30 m.[5] No se ha demostrado que los fómites estén implicados en la transmisión de humano a humano.

Las gotículas cargadas de virus son inhaladas y se alojan en las vías respiratorias altas, en las que el virus se fija a las células epiteliales ciliadas y penetra en ellas. El período de incubación, definido como el tiempo que transcurre antes del inicio de los síntomas, oscila entre 1 y 14 días (promedio de 5 días). Grandes cantidades de ARN viral pueden detectarse en las secreciones nasofaríngeas, y la expulsión de gotículas que contienen virus de nueva síntesis es responsable de la transmisión subsiguiente. La producción máxima de virus en las vías respiratorias altas se produce al iniciarse los síntomas o poco antes.[6] Esta cinética, junto con la observación de que en torno al 20% de las infecciones son asintomáticas, contribuye a la transmisión generalizada del virus en la comunidad. Esta situación contrasta con la infección por el SARS-CoV, en la que la que la diseminación del virus alcanza su máximo después del comienzo de los síntomas, cuando más del 50% de los pacientes han sido ya hospitalizados.

Tras su reproducción inicial en las vías respiratorias altas, el virus migra, descendiendo por el árbol respiratorio, hasta poder infectar las células epiteliales alveolares de los pulmones.[7] Durante esta fase viral sintomática, las cargas de ARN viral en las vías respiratorias altas disminuyen con rapidez y, en un plazo de 7 días habitualmente, se sitúan por debajo de las concentraciones asociadas a transmisión. En los pulmones, la lesión alveolar difusa, los exudados y las membranas hialinas van acompañados de lesión endotelial con microangiopatía, microtrombosis y angiogenia vascular. También se registran miocarditis y pericarditis linfocíticas. Estos hallazgos vasculares generalmente distinguen a los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 de los pacientes con un nivel equiparable de afectación por gripe (cap. 332).

En algunos casos, la reproducción viral desencadena fuertes respuestas inmunitarias no reguladas (tormenta de citocinas), asociadas a lesión pulmonar aguda mediada por inflamación, aumentos de la permeabilidad vascular, trombosis, coagulación intravascular diseminada (cap. 161), síndrome de dificultad respiratoria aguda (cap. 90) e insuficiencia orgánica generalizada. Muchos pacientes experimentan anosmia o ageusia, que parecen ser consecuencias de la reproducción viral en las células sustentaculares de la mucosa olfativa.[8] Aunque la infección por el SARS-CoV-2 puede provocar signos y síntomas en diferentes sistemas orgánicos (p. ej., sistema nervioso central, sistema circulatorio, riñones y aparato digestivo), no hay evidencia convincente de que estos síntomas sean consecuencia de la replicación viral. Parece, más bien, que los responsables de la patogenia fuera de las vías respiratorias son el desequilibrio de las citocinas y la hipoxia asociados a la infección.

RESPUESTA INMUNITARIA

La evolución clínica de la COVID-19 oscila entre la infección silente (en el 40% de los casos) y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (en alrededor del 3% de los casos) y la muerte, aproximadamente en un 1% de los casos; cap. 336). La COVID-19 grave se caracteriza por infección pulmonar persistente y producción de citocinas inflamatorias.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 335-2 VARIANTES DEL CORONAVIRUS 2 DEL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE

VARIANTES CLAVE	PRIMERA IDENTIFICACIÓN	CAMBIOS DE AMINOÁCIDOS CLAVE	EFECTO DE LA VACUNACIÓN	NEUTRALIZACIÓN POR ANTICUERPOS
Alfa (B.1.1.7)	Reino Unido, septiembre de 2020	N501Y, D614G, P681H	Dos dosis de vacuna de ARNm protegen de la enfermedad grave y la muerte	Sin cambios
Beta (B.1.351)	Sudáfrica, mayo de 2020	K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V	Dos dosis de vacuna de ARNm protegen de la enfermedad grave y la muerte	Sensibilidad *in vitro* reducida al bamlanivimab y el etesevimab. La combinación de casirivimab e imdevimab retiene la actividad contra la variante, al igual que sotrovimab
Delta (B.1.617.2)	India, octubre de 2020	L452R, T478K, D614G, P681R	Dos dosis de vacuna de ARNm protegen de la enfermedad grave y la muerte	6 veces menos sensible a los anticuerpos neutralizantes en suero de personas recuperadas y 8 veces menos sensible a anticuerpos inducidos por la vacuna. Resistente a la neutralización con bamlanivimab
Ómicron (BA.1, BA.2, BA.4, BA.5)	Sudáfrica, noviembre de 2021		Tres dosis de vacuna de ARNm protegen de la enfermedad grave y la muerte	El bebtelovimab y el tixagevimab/cilgavimab retienen la actividad contra todas las variantes ómicron circulantes

ARNm, ácido ribonucleico mensajero.
Datos sobre anticuerpos monoclonales tomados de https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/tables/variants-and-susceptibility-to-mabs/ y https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.05.03.490409v1.

El mayor factor epidemiológico predictivo de muerte es la edad (cap. 337), con una duplicación del riesgo cada 5 años.[9] El interferón (IFN) de tipo I es esencial para la inmunidad protectora, y es probable que una respuesta temprana del interferón se produzca en la mayoría de los pacientes que eliminan rápidamente la infección.[10] Los pacientes con errores congénitos en los genes que conforman el sistema de los interferones desarrollan enfermedad mortal. Además, numerosas líneas de evidencia indican que los autoanticuerpos contra el interferón de tipo 1 son importantes determinantes de la muerte por COVID-19.[11] Otra causa de enfermedad grave es la replicación del SARS-CoV-2 en macrófagos residentes en los pulmones.[12] En respuesta a la infección, estas células activan los inflamasomas, liberan citocinas proinflamatorias IL-1 e IL-18, y experimentan piroptosis, lo que contribuye al estado hiperinflamatorio del pulmón.[13]

VARIANTES CAUSA DE PREOCUPACIÓN

Las variantes causa de preocupación del SARS-CoV-2 tienen mayor capacidad de replicación que las variantes que circulan en la población.[14] Dicha capacidad puede verse influida por numerosos factores, entre ellos la transmisibilidad intrínseca del virus, su resistencia a los anticuerpos, su velocidad de replicación, la producción de virus infecciosos por cada célula y su estabilidad en aerosoles. La determinación de cuáles de estas propiedades son responsables del surgimiento de variantes inquietantes en una población no puede establecerse a partir de observaciones epidemiológicas, si bien los estudios de cultivos celulares y modelos animales pueden proporcionar cierta información sobre qué es lo que hace que una variante en particular tenga más capacidad de replicación que otras. Un importante factor es la constatación de si las nuevas variantes pueden ser controladas con las vacunas preexistentes o con anticuerpos monoclonales.

A principios de 2020 surgió y, en última instancia se detectó en aislamientos virales en todas las partes del mundo, una variante del SARS-CoV-2 con un único cambio de aminoácidos, de ácido aspártico a glicina (D614), en la posición 614 de la proteína S del SARS-CoV-2. Los datos de laboratorio y epidemiológicos indicaban que esta nueva variante era intrínsecamente más transmisible que el aislamiento ancestral, aunque no es posible, por otra parte, descartar un potencial efecto originador (es decir, que el virus estaba, simplemente, en el lugar adecuado en el momento adecuado).[15]

Más tarde, ese mismo año 2020, otras variantes del SARS-CoV-2 surgieron en diferentes localizaciones en distintas partes del mundo y, a menudo, se convirtieron en el virus dominante a nivel local (tabla 335-2). Por ejemplo, la variante B.1.1.7 (α) fue observada en el Reino Unido en septiembre de 2020 y pronto se convirtió en variante dominante. Posteriormente esta fue desplazada por la variante B.1.617.2 (δ), detectada por primera vez en la India. Esta y otras muchas variantes tenían cambios de aminoácidos en la proteína S y en otras proteínas virales. Parte de los cambios en la proteína S repercuten en la neutralización mediada por anticuerpos y en la unión a receptores. Sin embargo, el desplazamiento de una variante por otra es consecuencia de diferentes alteraciones en otras proteínas virales, además de en la proteína S.[16]

Más recientemente, la variante ómicron se convirtió en la causa dominante de la infección clínica a nivel mundial, esta variante causa de preocupación era inusual, puesto que su genoma tenía más mutaciones que ninguna otra. Muchas de tales mutaciones están en el gen de la proteína de espiga, e inducen 30 cambios de aminoácidos, 3 deleciones y 1 inserción. Estos cambios son responsables de los aumentos de la capacidad de replicación de esta variante y de su disposición a desplazar a la variante δ. Los cambios de aminoácidos en la proteína de espiga también determinan una menor sensibilidad para la neutralización por anticuerpos. En consecuencia, la variante ómicron también es capaz de eludir la inmunidad humoral, propiedad que probablemente sea responsable en parte del incremento de su capacidad de replicación.[17] Aún está por determinar si otros cambios en las proteínas de ómicron, como el del sitio de escisión de la furina, determinan alguna participación en su mayor capacidad replicativa. Informes iniciales procedentes de Sudáfrica, donde se detectó la variante ómicron por primera vez, apuntaban que esta variante era menos letal de la variante δ.[18] No obstante, con posterioridad se reconoció que, aunque la infección por ómicron puede ser más leve en personas inmunizadas, es tan letal como otras formas del SARS-CoV-2 en pacientes no vacunados o inmunodeprimidos.[19] La variante ómicron evolucionó posteriormente a otras subvariantes, de las que la BA.4 y, después, la BA.5, desplazaron a la BA.1, por su mayor capacidad de replicación y su menor sensibilidad a la neutralización de anticuerpos.

Dos dosis de vacuna contra la COVID-19 proporcionaron una sólida protección frente a la enfermedad grave y la muerte, tras la infección por el SARS-CoV-2 ancestral y por todas las variantes causa de preocupación hasta la aparición de la variante ómicron, a raíz de la cual comenzaron a repuntar las tasas de hospitalización y muerte. Se observó que una tercera dosis de vacuna ampliaba la respuesta de los anticuerpos a la variante ómicron y proporcionaba una mayor protección frente a la afectación grave y la muerte (cap. 337).[20] En cualquier caso, ciertas personas, como los ancianos y los aquejados de enfermedades concomitantes, continúan manteniéndose más expuestas al riesgo de enfermedad grave y muerte después de la infección. Aún hay incertidumbre sobre el hecho de si las dosis de refuerzo de la vacuna, que incluyan las subvariantes BA.4 y BA.5, potencian la protección frente a la enfermedad grave y la muerte, después de que las concentraciones de anticuerpos y linfocitos T hayan recuperado los niveles homeostáticos.

INFECCIONES POR SALTO DE ESPECIE EN ANIMALES SILVESTRES

La infección por el SARS-CoV-2 se ha documentado en muchos huéspedes no humanos, como perros, gatos, ciervos, animales de zoológico (tigres, leones, gorilas) y visones de granja.[21] Estas infecciones son potencialmente peligrosas para las humanos, en la medida en que los animales pueden convertirse en reservorios de nuevas infecciones humanas. El ciclo de transmisión humano-animal-humano se ha podido documentar en trabajadores de granjas de visones, aunque el sacrificio de los animales infectados ha limitado satisfactoriamente la expansión de la infección en estas especies estabuladas. No obstante, en EE. UU. se ha constatado que el ciervo de cola blanca se ha infectado extensamente con el SARS-CoV-2 asintomático, por lo que esta especie ha sido considerada el primer reservorio animal silvestre del virus.[22]

Es probable que otros animales silvestres, como los ratones,[23] puedan infectarse también con el SARS-CoV-2. Considerando que los ratones constituyen cuantitativamente el 40% del total de mamíferos y los murciélagos suponen un 20%, un ingente reservorio del SARS-CoV-2 puede mantenerse en el medio silvestre, lo que supone que, debido a la existencia de tales reservorios de vida salvaje, el virus nunca podrá ser erradicado.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-33.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270-3.
3. Zhou H, Ji J, Chen X, et al. Identification of novel bat coronaviruses sheds light on the evolutionary origins of SARS-CoV-2 and related viruses. *Cell*. 2021;184 380-4391. e14.
4. Temmam S, Vongphayloth K, Baquero E, et al. Bat coronaviruses related to SARS-CoV-2 and infectious for human cells. *Nature*. 2022;604:330-6.
5. Jarvis MC. Aerosol transmission of SARS-CoV-2: physical principles and implications. *Front Public Health*. 2020;8:590041.
6. Griffin DO, Brennan-Rieder D, Ngo B, et al. The importance of understanding the stages of COVID-19 in treatment and trials. *AIDS Rev*. 2021;23:40-7.
7. Hu B, Guo H, Zhou P, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:141-54.
8. Khan M, Yoo S-J, Clijsters M, et al. Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb. *Cell*. 2021;184 5932-5949. e15.
9. O'Driscoll M, Ribeiro Dos Santos G, Wang L, et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature*. 2021;590:140-5.
10. Casanova JL, Su HC. COVID Human Genetic Effort. A global effort to define the human genetics of protective immunity to SARS-CoV-2 infection. *Cell*. 2020;181:1194-9.
11. Manry J, Bastard P, Gervais A, et al. The risk of COVID-19 death is much greater and age-dependent with type I IFN autoantibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119:e2200413119.
12. Sefik E, Qu R, Junqueira C, et al. Inflammasome activation in infected macrophages drives COVID-19 pathology. *Nature*. 2022;606:585-93.
13. Merad M, Blish CA, Salluston F, et al. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science*. 2022;375:1122-7.
14. Centers for Disease Control and Prevention. *What You Need to Know About Variants*. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/about-variants.html. Accessed on March 24, 2023.
15. Volz E, Hill V, McCrone JT, et al. Evaluating the effects of SARS-CoV-2 spike mutation D614G on transmissibility and pathogenicity. *Cell*. 2021;184:64-75.11.
16. Haibo W, Na X, Kaiwen M, et al. Nucleocapsid mutations R203K/G204R increase the infectivity, fitness and virulence of SARS-CoV-2. *Cell Host Microbe*. 2021;29:1788-801 e6.
17. Lyngse FP, Mortensen LH, Denwood MJ, et al. Household transmission of the SARS-CoV-2 omicron variant in Denmark. *Nat Commun*. 2022;13:5573.
18. Jassat W, Abdool Karim SS, Mudara C, et al. Clinical severity of COVID-19 in patients admitted to hospital during the omicron wave in South Africa: a retrospective observational study. *Lancet Glob Health*. 2022;10:e961-9.
19. Bhattacharyya RP, Hanage WP. Challenges in inferring intrinsic severity of the SARS-CoV-2 omicron variant. *N Engl J Med*. 2022;386:e14.
20. Schmidt F, Muecksch F, Weisblum Y, et al. Plasma neutralization of the SARS-CoV-2 omicron variant. *N Engl J Med*. 2022;386:599-601.
21. Meekins DA, Gaudreault NN, Richt JA. Natural and experimental SARS-CoV-2 infection in domestic and wild animals. *Viruses*. 2021;13:1993.
22. Kuchipudi SV, Surendran-Nair M, Ruden RM, et al. Multiple spillovers and onward transmission of SARS-CoV-2 in white-tailed deer. *Proc Natl Acad U S A*. 2022;119:e2121644119.
23. Fagre A, Lewis J, Eckley M, et al. SARS-CoV-2 infection, neuropathogenesis and transmission among deer mice: implications for spillback to New World rodents. *PLoS Pathog*. 2021;17:e1009585.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

336

COVID-19: EPIDEMIOLOGÍA, MANIFESTACIONES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO, PREVENCIÓN COMUNITARIA Y PRONÓSTICO

CARLOS DEL RIO, MONICA GANDHI Y MYRON S. COHEN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

EPIDEMIOLOGÍA

El 31 de diciembre de 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue informada de un grupo de casos de neumonía de causa desconocida en la ciudad china de Wuhan, en la provincia de Hubei. El 9 de enero de 2020, un nuevo coronavirus (denominado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave [SARS-CoV-2]) fue identificado en muestras obtenidas de estos pacientes,[1] cuya afección se conoce en la actualidad como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Aunque el origen preciso de la pandemia de COVID-19 es incierto, los datos apuntan a una recombinación de varias especies de murciélagos del sur de China (cap. 335). Probablemente, el SARS-CoV-2 pasó de un murciélago a otro animal desconocido, que pudiera venderse en mercados al aire libre de Wuhan, China, para su consumo humano.[2]

A pesar de las agresivas estrategias de mitigación, la infección se expandió con rapidez y, en marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la COVID-19 como pandemia global. Se han registrado casos en todos los países.

Hasta marzo de 2023, los 1,1 millones de muertes por la COVID-19 registradas en EE. UU. suponían la segunda cifra más alta de fallecimientos *per capita* en el mundo, solo precedida por la de Brasil. Las tasas de mortalidad totales en EE. UU. durante la epidemia de COVID se situaron un 20% por encima de lo previsto, con un exceso de muertes más significativo en personas de raza negra no hispanas que en otros grupos étnicos.[3] En conjunto, en torno a un tercio del exceso de muertes por todas las causas constatado en EE. UU. durante la pandemia fue atribuible a un aumento de las muertes por causas distintas de la COVID-19, como enfermedad cardiovascular, cáncer, enfermedad de Alzheimer y diabetes.

El número notificado de casos tiende a estimar a la baja la carga global de la COVID-19. Las encuestas sobre seroprevalencia indican que las infecciones superan el número de casos notificados en un factor aproximado de 10 veces o más.[4] Hacia marzo de 2023 se habían comunicado alrededor de 6,9 millones de muertes por COVID-19 en todo el mundo, si bien en algunos países las cifras declaradas son probablemente inferiores a las reales. Por otra parte, a nivel mundial se registraron 12 millones de muertes más relacionadas con otros problemas médicos (p. ej., enfermedad cardiovascular, cáncer, accidentes cerebrovasculares y otras enfermedades infecciosas) no adecuadamente tratados durante la pandemia, así como con otras consecuencias indirectas de esta. A nivel mundial, este exceso de 18 millones de muertes representa en torno al 15% del aumento de las muertes globales.[5]

El SARS-CoV-2 no presenta las características de los virus potencialmente erradicables, por la presencia de reservorios animales, por su transmisión por parte de personas asintomáticas o presintomáticas y porque sus síntomas se asemejan a los de otros patógenos respiratorios. Cabe prever, por tanto, que la infección se haga endémica, dando lugar a una sostenida necesidad de vacunación y tratamiento.

EE. UU. tiene la mayor cifra absoluta de muertes por COVID-19 documentadas de todos los países del mundo,[6] por múltiples razones, entre ellas un uso relativamente bajo de las vacunas disponibles, en comparación con otros países de nivel económico similar.[7] Además, en su territorio, la COVID-19 afectó de manera desproporcionadamente mayoritaria a minorías raciales y étnicas, correspondiendo a las personas de raza negra, hispanos y nativos norteamericanos las mayores tasas de infección y muerte. Como en otros países, las poblaciones indígenas (en su caso, indios nativos de Norteamérica y nativos de Alaska), registran el mayor número *per capita* de muertes por COVID. Entre los factores que explican estas disparidades cabe citar la mayor presencia de enfermedades concomitantes, la desconfianza en el sistema sanitario y determinantes socioeconómicos de la salud global, como pobreza y desigualdades en cuanto a educación y vivienda, uso del transporte público, tipos de trabajo y acceso a la atención de salud (cap. 4).[8]

Transmisión

El SARS-CoV-2 se transmite principalmente de persona a persona de forma directa mediante partículas respiratorias (gotículas y, en ocasiones, aerosoles). La transmisión tiene lugar sobre todo si las partículas respiratorias que contienen el virus son liberadas cuando las personas infectadas tosen, estornudan o hablan en contacto próximo con personas no infectadas (a una distancia aproximada de hasta 2 m). El SARS-CoV-2 se transmite también a través del aire en espacios cerrados mal ventilados.[9] En términos comparativos, no se cree que la adquisición de la COVID-19 por contacto con superficies contaminadas sea una vía importante de infección.[10,11] El virus se disemina por las heces, aunque el papel de la transmisión fecal-oral es mínimo, si bien la vigilancia de las aguas residuales permite rastrear la prevalencia de la COVID.

El riesgo de transmisión es mayor para contactos con los que se convive en la misma vivienda (por encima del 50%) que para contactos en el trabajo o sociales (del orden del 1,3%). Para los contactos en general, las conversaciones prolongadas (> 30 min) o los contactos estrechos (p. ej., al compartir el dormitorio o el automóvil) aumentan significativamente la transmisión. Se piensa que la transmisión asintomática es responsable de en torno al 20% del total de contagios. La transmisión en exteriores es mucho menos frecuente que la de interiores, debido a la ventilación. Por ejemplo, un estudio realizado en Wuhan, China, reveló que apenas 1 de cada 7.000 infecciones se relacionaba con transmisión en exteriores. De hecho, la ventilación se ha constituido en una de las estrategias no farmacológicas de mitigación de la COVID-19 más importantes. Por último, las tasas globales de infección humana son en cierta medida menores cuando la temperatura ambiente máxima supera los 12 °C y cuando el índice de luz ultravioleta es alto.

Es asimismo posible que los humanos transmitan el SARS-CoV-2 a otros mamíferos, y se ha documentado esta vía en unas 30 especies animales, como perros, gatos, gorilas, visones de granja, hurones, hámsteres, nutrias, ratones, leones, tigres, ciervos y otros mamíferos (cap. 335). Sin embargo, el riesgo que estos animales suponen para los humanos en este contexto está siendo aún investigado.

Tras la exposición, el período de incubación de la COVID-19 oscila entre 2 y 14 días, con un 98% de casos en los que los síntomas comienzan hacia el día 12, y con una mediana relativamente constante de 5 días entre personas sin inmunidad o vacunación previa.[12] La diseminación viral parece comenzar de 2 a 3 días antes del inicio de los síntomas, y es máxima en la primera semana de infección, infrecuente más de 5 días después de empezar los síntomas, muy inusual hacia los 10 días desde los primeros síntomas en la enfermedad de leve a moderada, 15 días en pacientes gravemente enfermos o inmunodeprimidos o 2 días después de la resolución clínica.[13] La vacunación reduce el tiempo de infectividad después de una infección intercurrente subsiguiente, con consecuencias en cuanto a la disminución del período de aislamiento cuando las personas vacunadas se infectan.[14]

A medida que el SARS-CoV-2 ha evolucionado, han ido surgiendo variantes (cap. 335). La mayoría de los cambios debidos a ellas tienen escasa o nula repercusión, si bien algunas mutaciones pueden cambiar la transmisibilidad, la gravedad de la enfermedad, el rendimiento de las pruebas diagnósticas, la eficacia de recursos terapéuticos, como los anticuerpos monoclonales, o la eficacia de las medidas de mitigación de salud pública y sociales. Cuando se demuestra que una variante incrementa la transmisibilidad, la virulencia o la evasión inmunitaria, se clasifica como «variante causa de preocupación». Las variantes alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), gamma (P.1), delta (B.1.617.2) y ómicron (B.1.1.529) se han designado como variantes causa de preocupación, y esta última presenta varias subvariantes (BA.1, BA.2 [incluida su ramificación BA.2.12.1], BA.3, BA.4 y BA.5). Por ejemplo, la variante delta resultó más transmisible que la alfa, pero igualmente virulenta.[15] La variante ómicron es más transmisible que la delta, pero menos virulenta.[16]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Antes de que se dispusiera de vacunación, los pacientes con infección por el SARS-CoV-2 presentaban una amplia gama de síntomas clínicos, desde infección asintomática a enfermedad crítica con insuficiencia respiratoria y disfunción multiorgánica. Hasta el 40% de los pacientes infectados pueden ser asintomáticos,[17] y la proporción de infecciones asintomáticas parece haber aumentado desde la introducción de las vacunas. Es importante señalar que algunas personas que se mantienen asintomáticas en el momento de la detección del SARS-CoV-2 pueden desarrollar síntomas más tarde, en cuyo caso serán reclasificadas como sintomáticas. Las personas con infecciones asintomáticas y presintomáticas son contagiosas, aunque no en la misma medida que las que padecen enfermedad sintomática.[18] El potencial máximo de transmisión es probable que se registre al inicio de los síntomas.

La fiebre, la tos, la anosmia y la ageusia son los síntomas más comunes de la COVID-19 (tabla 336-1).[19] Otros frecuentes son fatiga, mialgias, dolor de garganta, cefalea, tos seca, congestión nasal y disnea, mientras que la producción de esputo es inhabitual en las etapas iniciales. Algunos pacientes también presentan náuseas, vómitos y diarreas. Con el advenimiento de las variantes ómicron, los síntomas de las vías respiratorias bajas se han hecho menos habituales, mientras que los gastrointestinales se han incrementado en cierta medida.[20]

Los pacientes que desarrollan síntomas se clasifican en cuatro categorías, en virtud de la gravedad de su enfermedad (fig. 336-1): leves, moderados, graves y críticos. Entre los adultos no vacunados, en torno al 40% presentan infección asintomática o un cuadro leve, definido por la presencia de síntomas, pero también por la ausencia de hipoxia (saturación de oxígeno > 94%) o neumonía; otro 40% experimentan afectación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

moderada, definida por ausencia de hipoxia, aunque con evidencia de enfermedad de las vías respiratorias bajas, en función de los hallazgos clínicos o de imagen; el 15% padecen enfermedad grave, determinada por criterios clínicos o radiográficos, y el 5% sufren una afectación crítica, definida por insuficiencia respiratoria, shock y/o disfunción multiorgánica.

La variedad, la magnitud y la duración de los síntomas se ven influidas por factores como la edad, las enfermedades concomitantes, la infección previa y el estado de vacunación. La edad es el factor de riesgo más significativo de progresión a enfermedad, y dicho riesgo es más alto en pacientes mayores de 65 años. Entre las enfermedades concomitantes importantes, que son más frecuentes con el envejecimiento y que predisponen a enfermedad grave y mortalidad, cabe citar la diabetes, la obesidad, la enfermedad cardiovascular, la enfermedad renal, la enfermedad pulmonar crónica y la drepanocitosis. Los pacientes receptores de trasplantes, los que padecen cáncer o infección por el VIH, o los que están recibiendo tratamiento inmunodepresor presentan defectos en el mecanismo de defensa del huésped, que elevan el riesgo de sufrir COVID-19 grave. Por otra parte, las mujeres embarazadas están expuestas a mayor riesgo de progresión de la infección y desenlace fetal adverso. El hecho de no estar vacunado es asimismo un importante factor de riesgo de afectación grave (cap. 337),[21] por lo que los miembros de grupos de riesgo han de considerarse prioritarios en cuanto a vacunaciones de refuerzo, estrecho seguimiento y tratamiento temprano preferente.

Las manifestaciones extrapulmonares afectan prácticamente a cualquier órgano.[22] Las complicaciones cardíacas incluyen trombosis, infarto de miocardio, miocarditis de leve a grave[23] (en alrededor del 2% de los pacientes jóvenes sanos) y arritmias. Las neurológicas comprenden mioclonía, convulsiones, *delirium* y encefalitis. La pérdida del gusto y el olfato parece ser mediada localmente en las vías respiratorias altas, y no tanto ser reflejo de afectación cerebral. El daño renal es frecuente, y aproximadamente un tercio de los pacientes que precisan ventilación mecánica requieren también diálisis renal. Entre las posibles lesiones cutáneas se cuentan erupciones maculopapulares, lesiones urticariales y vesículas. Del total de pacientes hospitalizados, en torno al 15% requieren cuidados intensivos, aproximadamente un 12% exigen ventilación mecánica y el 3-4% precisan diálisis renal. La gravedad de las infecciones ha disminuido significativamente a raíz de la introducción de las vacunaciones y los tratamientos tanto hospitalarios como ambulatorios (que incluyen uso de remdesivir, antiinflamatorios, anticuerpos monoclonales y fármacos antivirales).

TABLA 336-1 SÍNTOMAS DE LA COVID-19 EN CASOS SINTOMÁTICOS

	% APROXIMADO DE PACIENTES
Fiebre	70-90
Tos seca	60-85
Disnea	50-80
Cambios en el gusto o el olfato	40-80
Fatiga	40-60
Síntomas gastrointestinales*	15-60
Mialgias	15-45
Escalofríos	15-30
Cefalea	10-20
Dolor de garganta	10-20
Rinorrea	5-10

*Incluidos náuseas, vómitos y diarrea.
COVID-19, enfermedad por coronavirus 19.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección por el SARS-CoV-2 se establece por detección de los elementos virales mediante pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, o PAAN; también conocidas como pruebas de reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) o de detección de antígenos.[24,25] Las muestras para estas pruebas pueden obtenerse de la nasofaringe, los orificios nasales anteriores o los cornetes nasales medios, la orofaringe o la saliva. Las estimaciones de sensibilidad de estas pruebas oscilan entre el 80 y más del 95%, y los resultados falsos negativos son más frecuentes antes del inicio de los síntomas. La especificidad de las pruebas es del orden del 99%. La prueba de antígenos es menos sensible que la NAAT. Por ejemplo, la tasa de pruebas de antígenos rápidos de resultado falso positivo en un estudio realizado en trabajadores asintomáticos, en un programa de cribado masivo, fue elevada (del 62%), aunque la repetición de la prueba aumentó sensiblemente tanto la sensibilidad como la especificidad.[26,27] Se dispone de equipos para pruebas de detección de antígenos de uso domiciliario, aunque para efectuarlos es necesario seguir atentamente las instrucciones a fin de aumentar su precisión. Por último, cabe indicar que los pacientes que se han recuperado de la COVID-19 pueden seguir diseminando partículas virales inactivas hasta 90 días. Aunque estas partículas no son infecciosas, en EE. UU., los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomiendan un período de 5 días de aislamiento tras el inicio de los síntomas, que, sin embargo, no requiere repetición de las pruebas de antígenos o de PCR si los síntomas se resuelven.

La sensibilidad y la especificidad de estas pruebas pueden variar de forma drástica en el curso de la infección por la diferente concentración de material viral en la muestra (fig. 336-2). La PCR detecta el ARN del SARS-CoV-2 durante bastantes días, o incluso semanas, después de que la persona se haya recuperado y no sea ya infecciosa. Por ello, la PCR no debe repetirse en personas asintomáticas en un plazo de 90 días cuando haya habido infección por el SARS-CoV-2 confirmada. Considerando que estas pruebas detectan los virus con capacidad de replicación (viables) requeridos para la transmisión, una prueba rápida de antígeno positiva se correlaciona con positividad en el cultivo solo en alrededor de un 50% de los casos, en tanto que un número alto de copias por PCR, reflejado en un número bajo de ciclos de detección (< 30), es más probable que se correlacione con una prueba de antígenos positiva y con potencial de transmisión del SARS-CoV-2. No obstante, dado que el número de ciclos de PCR no suele especificarse en las pruebas de PCR de rutina, los CDC recomiendan que el aislamiento se oriente en función del período de máxima transmisión (p. ej., 5 días tras el inicio de los síntomas).

Las pruebas serológicas, que permiten determinar infecciones anteriores y el estado de vacunación, son de dos tipos; las pruebas que detectan anticuerpos de unión y las que detectan anticuerpos neutralizantes. En cualquier caso, las pruebas serológicas no están aún disponibles comercialmente para proceder a la determinación de los anticuerpos neutralizantes. Además, estas pruebas permiten detectar IgM, IgG, IgA o anticuerpos totales, así como las subclases de IgG. Las IgG de la proteína de espiga pueden indicar las infecciones pasadas o la vacunación, mientras que la positividad de las IgG de la nucleocápside es indicativa solo de infección pasada, ya que las actuales vacunas de proteína de espiga no dan lugar a la producción de este anticuerpo. Las pruebas de anticuerpos no se recomiendan para el diagnóstico de la infección aguda, aunque pueden ser útiles para confirmar infecciones previas, cuando se detectan anticuerpos antinucleocápside y antiespiga. Por ejemplo, en una extensa encuesta estadounidense sobre seroprevalencia se constató que casi el 60% de los adultos y el 75% de los niños y jóvenes de menos de 18 años habían estado expuestos al virus

	Fase	Características
	Infección asintomática/ presintomática	• Prueba positiva para el SARS-CoV-2, pero sin síntomas
~80%	Enfermedad leve	• Síntomas varios (p. ej., fiebre, tos, dolor de garganta, alteración del gusto/olfato), pero sin disnea ni pruebas de imagen anómalas
~80%	Enfermedad moderada	• $SpO_2 \geq 94\%$ y enfermedad de las vías respiratorias bajas (hallazgos clínicos o de imagen)
~15%	Enfermedad grave	• $SpO_2 < 94\%$, $PaO_2/FiO_2 < 300$, frecuencia respiratoria > 30/min o infiltrados pulmonares > 50%
~5%	Enfermedad crítica	• Insuficiencia respiratoria, shock y/o disfunción multiorgánica

FIGURA 336-1. Espectro clínico de la COVID-19. SARS-CoV-2, coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave. (Fuentes: Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 [COVID-19] outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239-1242; y National Institutes of Health. NIH COVID-19 treatment guidelines. Clinical spectrum of SARS-CoV-2 infection. www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/. Acceso el 25 de abril de 2022.)

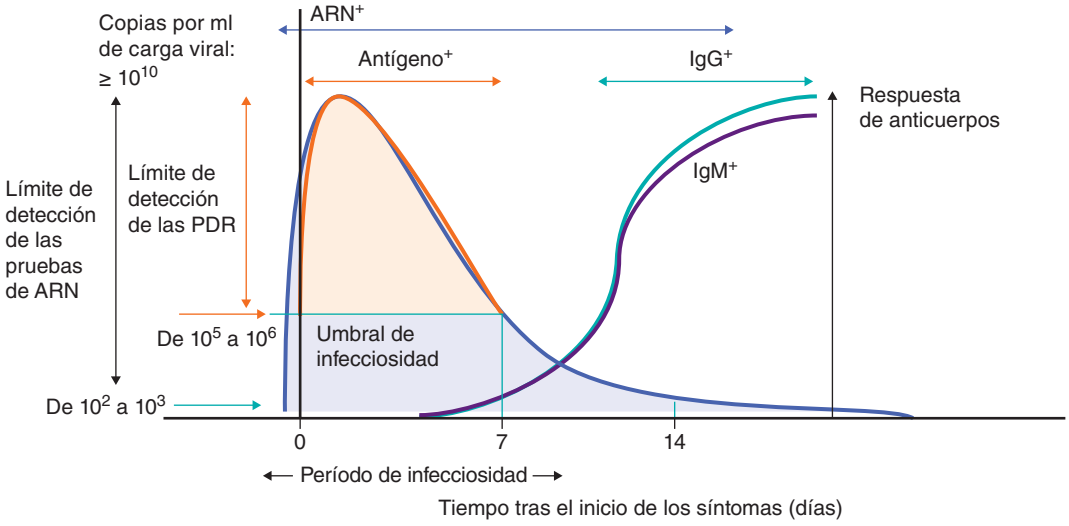

FIGURA 336-2. Líneas de tiempo para el uso óptimo de diferentes pruebas de detección de la COVID-19 y determinación de la respuesta del huésped. Las concentraciones de antígenos alcanzan un máximo antes del día 4 y, habitualmente, son indetectables hacia el día 7, mientras que las concentraciones de anticuerpos pueden no ser detectables hasta alrededor del día 10. El ARN, detectable por prueba de reacción en cadena de la polimerasa, es más sensible y de mayor duración que la detección de antígeno. Ig, inmunoglobulina; PDR, prueba de detección rápida de antígeno. (Tomado de Peeling RW, Heymann DL, Teo Y-Y, et al. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet*. 2022;399:757-768.)

en febrero de 2022.[28] No obstante, las pruebas serológicas no se recomiendan para determinar si una persona es inmune al SARS-CoV-2, ya sea por infección o por vacunación, ya que los títulos de anticuerpos pueden ir decreciendo, por diferentes motivos, y no reflejan otras respuestas inmunitarias potenciales e importantes, en especial en lo que respecta a la inmunidad mediada por linfocitos T. Por otro lado, una prueba positiva no asegura la inmunidad frente a la reinfección, por lo que puede inducir una falsa sensación de seguridad.

La evaluación inicial de pacientes sintomáticos con infección por el SARS-CoV-2 e hipoxemia debe incluir una radiografía o una tomografía computarizada (TC) para valorar el alcance de los infiltrados pulmonares. Es posible que las radiografías de tórax sean normales en la enfermedad inicial o leve. Entre las anomalías frecuentes cabe citar las opacidades en vidrio esmerilado y la consolidación acorde con neumonía viral (v. e-figs. 72-1 a 72-6). Aunque la TC de tórax es a veces más sensible que la radiografía torácica simple, no se recomienda para el cribado o el diagnóstico, ya que sus hallazgos se asemejan, en ocasiones, a los de otros patógenos respiratorios.[29]

El estudio analítico debe incluir un hemograma completo, con fórmula leucocítica y perfil metabólico. La medición de concentraciones séricas de marcadores inflamatorios (p. ej., proteína C reactiva, dímero D y ferritina) puede tener valor pronóstico y terapéutico y, a menudo, es útil para los pacientes hospitalizados con riesgo alto de progresión.[30] Entre los datos de laboratorio frecuentes se cuentan linfopenia, y valores de transaminasas y lactato deshidrogenasa elevados. Pruebas diagnósticas, como la determinación de dímero D, se usan en ocasiones para descartar la trombosis venosa profunda o los émbolos pulmonares, ya que los coágulos son una importante consecuencia de la infección por el SARS-CoV-2 grave.[31]

PRONÓSTICO

En la primera oleada de COVID-19, causada por la cepa ancestral (de Wuhan), en la época previa a las vacunas contra la enfermedad, la tasa de letalidad por la infección era inferior al 1% para personas de menos de 65 años, pero ascendía hasta el 15% para personas de 85 años o más.[32] La gravedad de la infección ha evolucionado a medida que han ido apareciendo variantes del virus y que se ha dispuesto de las correspondientes vacunas. Con la vacunación, el riesgo de hospitalización, enfermedad crítica y muerte por COVID-19 disminuyó significativamente. Por ejemplo, las personas no vacunadas de más de 65 años tienen una probabilidad 3,4 veces superior de ser hospitalizadas por COVID-19 y 4,4 veces mayor de morir por la enfermedad que las vacunadas de la misma edad. También se ha demostrado que el riesgo de hospitalización y mortalidad es inferior con las recientes variantes ómicron que con las variantes anteriores, debido a su virulencia, intrínsecamente menor.[33]

Tras recuperarse de la COVID-19, la mayoría de las personas cuentan con varios meses de protección ante una eventual infección repetida. No obstante, la reinfección por el SARS-CoV-2 se ha notificado de forma creciente,[34] por disminución de anticuerpos o por aparición de nuevas variantes contra las cuales los anticuerpos resultan menos eficaces. Las infecciones que ocurren a pesar de la vacunación se designan como recaídas o episodios intercurrentes. La reinfección y estas infecciones intercurrentes tienen una probabilidad mucho menor de progresar a hospitalización o muerte que la infección primaria o la infección en personas que continúan sin vacunarse.[35] Por ejemplo, en un extenso análisis efectuado sobre 1,2 millones de adultos que habían completado el ciclo de vacunación en octubre de 2021, la tasa de recaída de la COVID-19 grave fue del 0,015% y la de muerte por COVID-19 tras una recaída fue del 0,0033%. Los factores de riesgo de desenlace negativo importante incluían edad superior a 65 años, inmunodepresión y el hecho de padecer cuatro o más enfermedades concomitantes subyacentes. Tales datos han llevado a los responsables de salud pública a actuar sobre personas expuestas a riesgo de recaída grave en cuanto a la vacunación de recuerdo y, en caso de infección, a la aplicación de profilaxis para el SARS-CoV-2 (p. ej., con anticuerpos monoclonales) y de tratamiento antiviral.

La mayoría de los pacientes que han sufrido COVID-19 se recuperan por completo,[36] pero algunos experimentan síntomas prolongados o desarrollan efectos a largo plazo.[37,38] Este cuadro, que se llamó COVID persistente o de larga duración, en la actualidad se define formalmente como secuelas postagudas del SARS-CoV-2 (PASC). La OMS define las PASC como síntomas que persisten al menos 2 meses tras la resolución de una infección aguda probable o confirmada por el SARS-CoV-2 (es decir, habitualmente 3 meses después del comienzo de la COVID-19) y que no pueden ser explicados por un diagnóstico alternativo. Los CDC, por su parte, definen las PASC como problemas de salud, nuevos, recurrentes o continuos, que ocurren 4 semanas o más después de haberse infectado con el SARS-CoV-2. Aunque las PASC pueden ser más frecuentes en pacientes que han sufrido una COVID-19 grave, incluso la afectación leve puede provocarlas. Entre los factores de riesgo de desarrollo de secuelas postagudas del SARS-CoV-2 se comprenden la diabetes de tipo 2, la ARNemia de SARS-CoV-2 e infecciones concomitantes, como la viremia por el virus de Epstein-Barr,[39] pero no los marcadores inflamatorios o los autoanticuerpos.[40] Los síntomas más frecuentes incluyen fatiga, cefaleas, trastornos de la atención, anosmia, ageusia, alopecia, tos persistente, dolor torácico y pérdida de memoria.[41-43] Los datos indican que la vacunación reduce el riesgo de COVID de larga duración.

PREVENCIÓN DEL SARS-CoV-2 EN LA COMUNIDAD

Como para otras enfermedades infecciosas, la prevención de la infección por el SARS-CoV-2 se logra mejor mediante vacunación (cap. 337) e intervenciones no farmacológicas. Antes de que se dispusiera de vacunas y de anticuerpos monoclonales (para los que no respondían a la vacunación), las pautas de actuación más seguras eran el distanciamiento físico, el uso de mascarillas bien ajustadas, la ventilación y la evitación de reuniones en interiores.[44-47] Los datos observacionales señalan que el mantenimiento de la distancia entre personas a 1 m reduce el riesgo de infección aproximadamente en un 80%, y la protección se incrementa a medida que esa distancia aumenta. Las mascarillas quirúrgicas desechables reducen la infección en mayor medida que las de tela, y la disminución es superior con las mascarillas de tipo N95, KN95, FFP2 o KF94, sirviendo el uso unidireccional de la mascarilla como forma de autoprotección.[48] La ventilación apropiada del aire en interiores es también un importante recurso de mitigación para el SARS-CoV-2 y para otros patógenos respiratorios.[49]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-33.
2. Zhou H, Ji J, Chen X, et al. Identification of novel bat coronaviruses sheds light on the evolutionary origins of SARS-CoV-2 and related viruses. *Cell*. 2021;184:4380-4391.e14.
3. Mackey K, Ayers CK, Kondo KK, et al. Racial and ethnic disparities in COVID-19–related infections, hospitalizations, and deaths: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2021;174:362-73.
4. Clarke KEN, Jones JM, Deng Y, et al. Seroprevalence of infection-induced SARS-CoV-2 antibodies—United States, September 2021-February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:606-8.
5. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic; a systematic analysis of COVID-19-related mortaltiy, 2020-21. *Lancet*. 2022;399:1513-36.
6. Statistia. Number of novel coronavirus (COVID-19) deaths worldwide as of January 31, 2022, by country. https://www.statista.com/statistics/1093256/novel-coronavirus-2019ncov-deaths-worldwide-by-country/. Accessed March 21, 2023.
7. Ritchie H, Mathieu E, Rodes-Guirao L et al Coronavirus pandemic. https://ourworldindata.org/coronavirus. Accessed March 21, 2023.
8. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, et al. Hospitalization and mortality among black patients and white patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2534-43.
9. Duval D, Palmer JC, Tudge I, et al. Long distance airborne transmission of SARS-CoV-2: rapid systematic review. *BMJ*. 2022;377:e068743.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Scientific brief: SARS-CoV-2 transmission. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/sars-cov-2-transmission.html. Accessed on March 21, 2023.
11. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, et al. Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors. *Ann Intern Med*. 2021;174:69-79.
12. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020;172:577-82.
13. Jones TC, Biele G, Mühlemann B, et al. Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course. *Science*. 2021;373:eabi5273.
14. Bouton TC, Atarere J, Turcinovic J, et al. Viral dynamics of omicron and delta severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) variants with implications for timing of release from isolation: a longitudinal cohort study. *Clin Infect Dis*. 2023;76:e227-33.
15. Taylor CA, Patel K, Pham H, et al. Severity of disease among adults hospitalized with laboratory-confirmed COVID-19 before and during the period of SARS-CoV-2 B.1.617.2 (delta) predominance: COVID-NET, 14 states, January–August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:1513-9.
16. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B. 1. 617. 2) variants in England: a cohort study. *Lancet*. 2022;399:1303-12.
17. Oran DP, Topol EJ. The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2021;174:655-62.
18. Madewell ZJ, Yang Y, Longini Jr IM, et al. Factors associated with household transmission of SARS-CoV-2: an updated systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2122240.
19. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239-42.
20. Menni C, Valdes AM, Polidori L, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet*. 2022;399:1618-24.
21. Tenforde MW, Self WH, Adams K, et al. Association between mRNA vaccination and COVID-19 hospitalization and disease severity. *JAMA*. 2021;326:2043-54.
22. Gupta A, Madhaven MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26:1017-32.
23. Ammirati E, Lupi L, Palazzini M, et al. Prevalence, characteristics, and outcomes of COVID-19-associated acute myocarditis. *Circulation*. 2022;145:1123-39.
24. Peeling RW, Heymann DL, Teo YY, et al. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet*. 2022;399:757-68.
25. U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) and medical devices. https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/coronavirus-covid-19-and-medical-devices#ivd. Accessed March 21, 2023.
26. Drain PK. Rapid diagnostic testing for SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2022;386:264-72.
27. Connor BA, Rogova M, Garcia J, et al. Comparative effectiveness of single vs repeated rapid SARS-CoV-2 antigen testing among asymptomatic individuals in a workplace setting. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e223073.
28. Clarke K, Jones JM, Deng Y, et al. Seroprevalence of infection-induced SARS-CoV-2 antibodies—United States, September 2021—February 2022. *MMWR*. 2022;71:605-8.
29. American College of Radiology. ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected COVID-19 infection. https://www.acr.org/advocacy-and-economics/acr-position-statements/recommendations-for-chest-radiography-and-ct-for-suspected-covid19-infection. Accessed March 21, 2023.
30. Varikasuvu SR, Varshney S, Dutt N, et al. D-dimer, disease severity, and deaths (3D-study) in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 100 studies. *Sci Rep*. 2021;11:21888.
31. Logothetis CN, Weppelmann TA, Jordan A, et al. D-dimer testing for the exclusion of pulmonary embolism among hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2128802.
32. COVID-19 Forecasting Team. Variation in the COVID-19 infection-fatality ratio by age, time, and geography during the pre-vaccine era: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399:1469-88.
33. Iuliano AD, Brunkard JM, Boehmer TK, et al. Trends in disease severity and health care utilization during the early omicron variant period compared with previous SARS-CoV-2 high transmission periods: United States, December 2020-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:146-52.
34. Quereshi AI, Baskett WI, Huang W, et al. Reinfections with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in patients undergoing serial laboratory testing. *Clin Infect Dis*. 2022;74:294-300.
35. León TM, Dorabawila V, Nelson L, et al. COVID-19 cases and hospitalizations by COVID-19 vaccination status and previous COVID-19 diagnosis: California and New York, May–November 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:125-31.
36. Huang L, Yao Q, Gu X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021;398:747-58.
37. del Rio C, Collins LF, Malani P. Long-term health consequences of COVID-19. *JAMA*. 2020;324:1723-4.
38. Nehme M, Braillard O, Chappuis F, et al. Prevalence of symptoms more than seven months after diagnosis of symptomatic COVID-19 in an outpatient setting. *Ann Intern Med*. 2021;174:1252-60.
39. Su Y, Yuan D, Chen DG, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequalae. *Cell*. 2022;185:881-895.e20.
40. Sneller MC, Liang CJ, Marques AR, et al. Longitudinal study of COVID-19 sequelae and immunity: baseline findings. *Ann Intern Med*. 2022;175:969-79.
41. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, et al. Short-term and long-term rates of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2128568.
42. Xie Y, Xu E, Bowe B, et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28:583-90.
43. Venkataramani V, Winkler F. Cognitive deficits in long Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;387:1813-5.
44. Landry SA, Subedi D, Barr JJ, et al. Fit-tested N95 masks combined with portable high-efficiency particulate air filtration can protect against high aerosolized viral loads over prolonged periods at close range. *J Infect Dis*. 2022;226:199-207.
45. Gandhi M, Beyrer C, Goosby E. Masks do more than protect others during COVID-19: reducing the inoculum of SARS-CoV-2 to protect the wearer. *J Gen Intern Med*. 2020;35:3063-6.
46. Gandhi M, Marr LC. Uniting infectious disease and physical science principles on the importance of face masks for COVID-19. *Med (NY)*. 2021;2:29-32.
47. Talic S, Shah S, Wild H, et al. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of COVID-19, SARS-CoV-2 transmission, and COVID-19 mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2021;375:e068302.
48. Andrejko KL, Pry JM, Myers JF, et al. Effectivness of face mask or repirator use in indoor public settings for prevention of SARS-CoV-2 infection—California, February–December 2021. *MMWR*. 2022;71:212-6.
49. Haigh KZ, Gandhi M. COVID-19 Mitigation with appropriate safety meassures is an essential workplace: lessons for opening work settings in the United States during COVID-19. *Open Form Infect Dis*. 2021;8:ofab086.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

337

TRATAMIENTO Y VACUNACIÓN PARA LA COVID-19

RAJESH T. GANDHI Y KATHLEEN M. NEUZIL

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

TRATAMIENTO DE PERSONAS INFECTADAS

PRINCIPIOS GENERALES

El enfoque del tratamiento de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) debe considerar, en primer lugar, la gravedad de la enfermedad del paciente, que varía desde síntomas respiratorios o sistémicos entre leves y moderados hasta enfermedad grave (con disnea, taquipnea e hipoxia) y enfermedad crítica (con insuficiencia respiratoria, shock y/o insuficiencia multiorgánica; v. fig. 336-1). El segundo aspecto que hay que considerar es la fase de la enfermedad. En tercer lugar, se debe considerar el tipo de intervención: tratamiento antiviral, medicamentos inmunomoduladores, terapia combinada y tratamientos dirigidos a prevenir o tratar las complicaciones, como la trombosis.

Perspectiva general del tratamiento

La patogenia que dicta las distintas fases de la enfermedad también guía las decisiones de tratamiento (fig. 337-1).[1] La replicación viral es más activa en la fase temprana de la enfermedad, mientras que, más tarde en su evolución, se produce un exceso de inflamación. Independientemente de la fase de la enfermedad, es seguro continuar con inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina 2 (ECA-2), antagonistas del receptor de angiotensina y tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos.

PACIENTES AMBULATORIOS CON COVID-19 DE LEVE A MODERADA

La mayoría de los pacientes con COVID-19 entre leve y moderada se recuperan con tratamiento de apoyo o sintomático, como hidratación, antipiréticos y analgésicos.[2] Sin embargo, es obligada una vigilancia estrecha por si se produjera empeoramiento clínico, especialmente en pacientes que corren mayor riesgo de progresión de la enfermedad, como ancianos, pacientes con ciertas enfermedades crónicas (p. ej., enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica, obesidad, enfermedades que cursan con inmunodepresión) o que estén tomando fármacos inmunodepresores. El empeoramiento de la disnea, que suele producirse en torno a 1 semana después del inicio de los síntomas, u otros síntomas graves o progresivos debe determinar la pronta evaluación de la persona. Los pacientes con COVID-19 pueden sufrir un rápido deterioro y está indicada su hospitalización, para seguimiento y tratamiento si desarrollan disnea progresiva, debilidad, letargo o confusión, si han desarrollado taquipnea o hipoxia o si presentan una radiografía de tórax claramente anómala.

Anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2 e inmunidad pasiva

Los anticuerpos monoclonales, que se unen a la proteína de espiga (o espícula) del SARS-CoV-2, bloquean la entrada del virus en las células y reducen así la replicación, y pueden inducir inmunidad pasiva. Estos anticuerpos monoclonales dan lugar a una eliminación más rápida del virus y reducen las tasas de hospitalización o de muerte en un 70-85%, cuando se administran en el plazo de pocos días desde el inicio de los síntomas[A1-A3] a pacientes ambulatorios con COVID-19 de leve a moderada y con alto riesgo de progresión (v. fig. 337-1), siempre y cuando estén infectados por variantes virales sensibles. No obstante, los anticuerpos que tuvieron éxito contra las primeras variantes del SARS-CoV-2 tienen menos actividad contra las variantes más recientes; debido a la aparición de nuevas variantes, los anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2 no están actualmente aprobados para el tratamiento o la profilaxis en EE. UU. La decisión de utilizar anticuerpos y la dosis de los mismos deben basarse en los datos sobre las variantes actuales y su sensibilidad.

El plasma de convalecientes, que se obtiene de pacientes que previamente se han infectado, ha mostrado resultados mixtos. En un estudio redujo el riesgo de hospitalización en pacientes ambulatorios no vacunados y tratados en los primeros 8 días desde el inicio de los síntomas,[A4] aunque otros estudios no mostraron beneficio alguno.[A5] En la actualidad se ha autorizado su uso en inmunodeprimidos, si bien debe considerarse únicamente si existe probabilidad de que el plasma sea activo frente a la variante en circulación.

Fármacos antivirales

Los antivirales resultan de utilidad en pacientes de alto riesgo que se encuentran en fase temprana del curso de su enfermedad (fig. 337-2). No obstante, ninguno de los fármacos disponibles cuenta actualmente con la aprobación para su uso en pacientes de riesgo más bajo.

El molnupiravir, inhibidor oral de la replicación del SARS-CoV-2, induce mutaciones que afectan a la viabilidad del virus. En adultos no hospitalizados que han experimentado 5 días o menos de síntomas leves o moderados de COVID-19 y, además, presentan al menos un factor de riesgo de desarrollo de COVID-19 grave, el molnupiravir (800 mg, dos veces al día durante 5 días) reduce el riesgo de hospitalización o muerte en alrededor de un 30%.[A6] Hasta la fecha, parece que el fármaco es activo frente a todas las variantes del virus, al menos hasta la variante ómicron.

El nirmatrelvir es un inhibidor oral de la proteasa que se coadministra con ritonavir para aumentar sus concentraciones sanguíneas, al inhibir su metabolismo por acción del sistema citocromo P-450. En pacientes con COVID-19 no vacunados y no hospitalizados, con alto riesgo de progresión clínica y que son tratados en los primeros 5 días desde el inicio de los síntomas, la combinación nirmatrelvir/ritonavir reduce el riesgo de hospitalización o muerte en alrededor de un 90%.[A7]

El remdesivir, que es un profármaco de nucleótido, se une a la ARN polimerasa del SARS-CoV-2, actúa como un grupo terminal de cadena y, en consecuencia, inhibe la síntesis de ARN y la replicación del virus. En pacientes hospitalizados de alto riesgo tratados en los 7 días siguientes al inicio de los síntomas, el remdesivir (200 mg el día 1

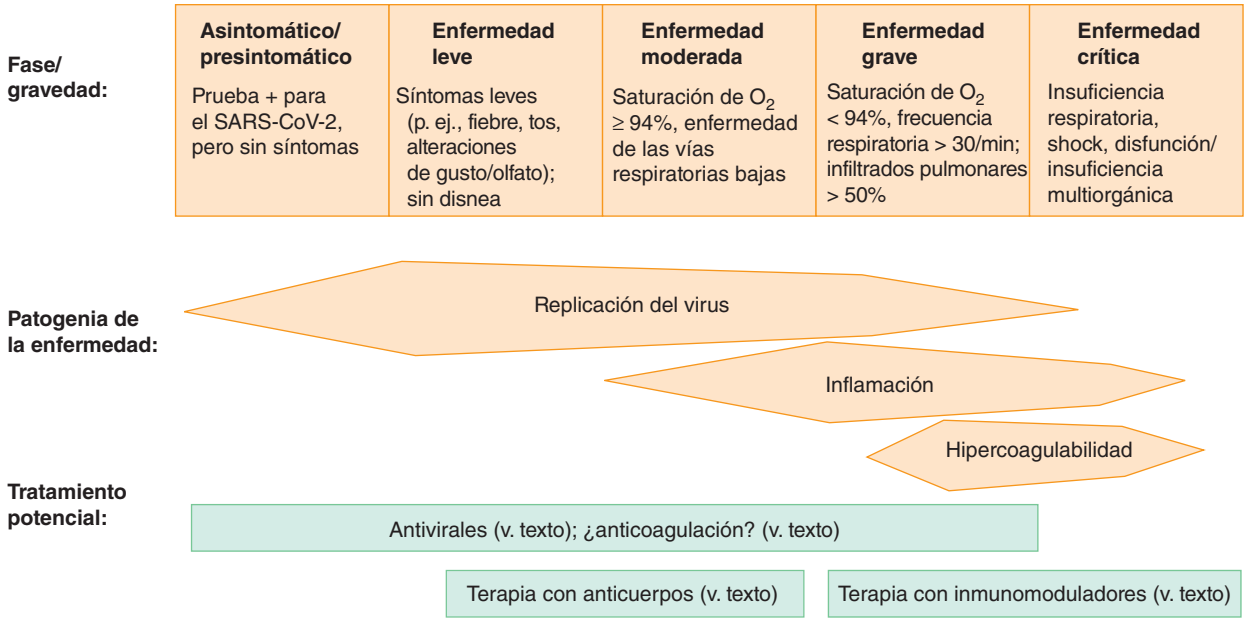

FIGURA 337-1. Patogenia y tratamiento de la COVID-19 en todo el espectro de la enfermedad. O_2, oxígeno; SARS-CoV-2, coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave. (Adaptado de Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:1757-1766.)

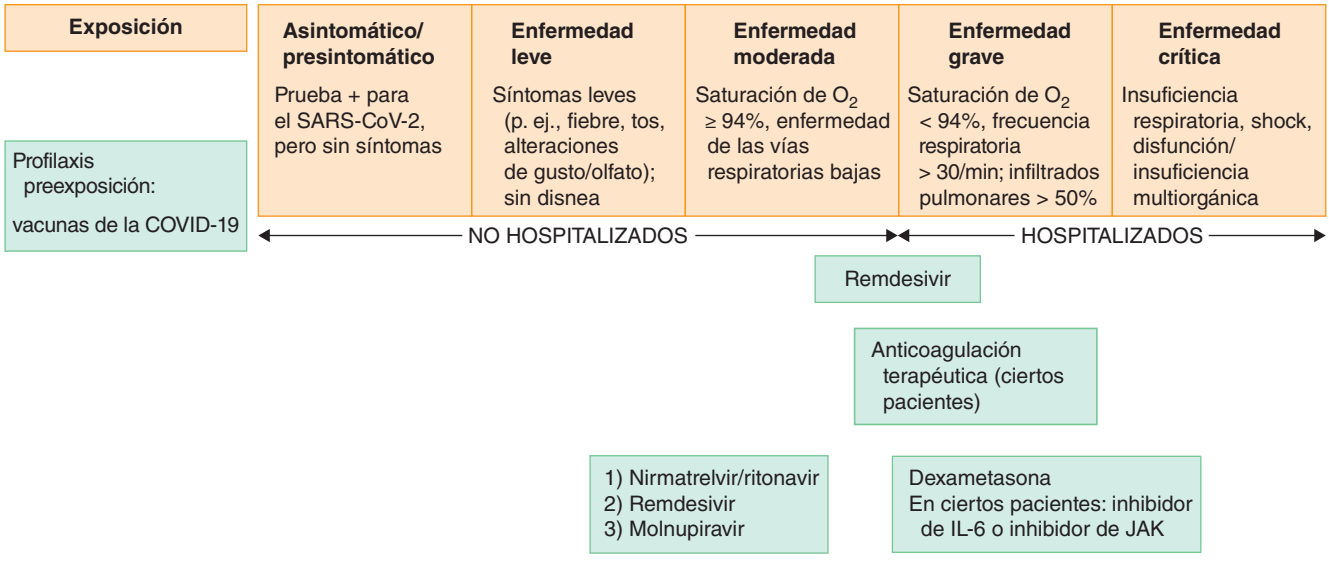

FIGURA 337-2. Enfoque del tratamiento basado en la gravedad de la enfermedad. COVID-19, enfermedad por coronavirus de 2019; IL-6, interleucina 6; JAK, cinasa Janus; SARS-CoV-2, coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave. (Adaptado de Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:1757-1766.)

y 100 mg los días 2 y 3) durante 3 días reduce la hospitalización en un 87%, aun sin que disminuyan los niveles nasofaríngeos del SARS-CoV-2.[A8]

En la actualidad, la combinación nirmatrelvir/ritonavir suele ser el tratamiento de elección en pacientes de más alto riesgo. En un paciente que no puede recibir nirmatrelvir/ritonavir por interacciones farmacológicas, el remdesivir suele ser la segunda opción. Cuando este no es factible o no resulta apropiado, debe considerarse el molnupiravir.

Otros fármacos para pacientes ambulatorios

El papel de otros medicamentos, como la budesonida inhalada (800 µg, dos veces al día durante 14 días)[A9] y la fluvoxamina, es incierto. No se ha demostrado que la ivermectina sea beneficiosa. No se recomiendan el tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetilsalicílico ni el tratamiento anticoagulante con apixabán para pacientes ambulatorios sin otras indicaciones para el uso de estos fármacos.

TRATAMIENTO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS CON COVID-19 GRAVE O CRÍTICA

Los pacientes con COVID-19 hospitalizados reciben determinados medicamentos y una atenta oxigenoterapia, cuidados intensivos y tratamiento conservador de órganos, todo lo cual repercute en su beneficio.[3] Los médicos deben seguir las directrices más recientes (v. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/about-the-guidelines/whats-new/ y https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/).

Medicamentos

Antivirales

El remdesivir (infusión de 200 mg el día 1, seguida de infusión de 100 mg/día) parece acortar el tiempo de recuperación y mejorar los resultados, al menos cuando se administra en los primeros 10 días tras el inicio de los síntomas a pacientes que requieren oxigenoterapia, pero que todavía no han sido intubados.[A10] Un ciclo de 5 días de tratamiento es equiparable a uno de 10 días. Sin embargo, los estudios indican que, en términos de mortalidad, el beneficio del remdesivir en pacientes hospitalizados con COVID-19 es reducido y se limita a los pacientes que no reciben inicialmente ventilación mecánica.[A11] En la actualidad, las directrices de algunos países, como EE. UU.,[4] recomiendan el uso de remdesivir en pacientes con COVID-19 grave, porque puede acelerar la recuperación. Las directrices de la Organización Mundial de la Salud también recomiendan el uso de remdesivir.[5]

Corticoesteroides

La dexametasona (6 mg/día, por vía oral o intravenosa, durante un máximo de 10 días o hasta el alta hospitalaria, lo que antes suceda) reduce la mortalidad en cerca de un 20% en pacientes hospitalizados que requieren oxigenoterapia, pero no ventilación mecánica, y en alrededor de un 35% en pacientes que requieren ventilación mecánica.[A12] No obstante, no resulta beneficioso, y puede incluso causar daño, en pacientes que no requieren oxígeno. En consecuencia, se recomienda para todos los pacientes que requieran oxigenoterapia, pero no para el resto. Si no se dispone de dexametasona, pueden utilizarse prednisona (40 mg/día), metilprednisolona (32 mg/día) o hidrocortisona (160 mg/día).[A13]

Otros antiinflamatorios

Valores elevados de interleucina 6 (IL-6) se asocian a peores resultados en pacientes con COVID-19. El bloqueo de la IL-6 con tocilizumab (8 mg/kg, hasta 800 mg, en infusión intravenosa administrada una o dos veces en adultos) reduce la mortalidad hospitalaria aproximadamente en un 15% en pacientes con deterioro rápido, con inflamación excesiva y que están recibiendo corticoesteroides.[A14] En consecuencia, se recomienda la administración de tocilizumab en combinación con corticoesteroides para pacientes recientemente hospitalizados con COVID-19 progresiva, hipoxia en rápido empeoramiento y evidencia de inflamación excesiva, o que acaban de ser trasladados a la unidad de cuidados intensivos. El sarilumab, otro antagonista de la IL-6, también parece tener efectos beneficiosos, si bien los datos al respecto son muy limitados.[A15] Los antagonistas de la IL-6 deben utilizarse con precaución, o evitarse, en pacientes con inmunodepresión importante, debido al alto riesgo de perforación gastrointestinal, y en los que sufren infecciones graves y no controladas distintas de la COVID-19.

Los inhibidores de la cinasa Janus reducen la inflamación, al disminuir la producción de citocinas. Los inhibidores de la cinasa Janus baricitinib (4 mg/día por vía oral durante un máximo de 14 días o hasta el alta hospitalaria)[A16] y tofacitinib (10 mg por vía oral, dos veces al día durante un máximo de 14 días o hasta el alta hospitalaria)[A17] mejoran los resultados en pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19 cuando se añaden a los corticoesteroides. En un estudio, por ejemplo, el baricitinib había reducido la mortalidad en cerca del 40% el día 28 en pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19 y elevación de uno o más marcadores inflamatorios (p. ej., proteína C reactiva, dímero D, lactato deshidrogenasa o ferritina).

Directrices para terapias combinadas antivirales y antiinflamatorias

Las actuales directrices recomiendan remdesivir más dexametasona en pacientes con COVID-19 hospitalizados que requieren oxigenoterapia, pero no ventilación mecánica. En un paciente que requiere cantidades mínimas de oxígeno puede utilizarse remdesivir solamente.

En pacientes hospitalizados con COVID-19 progresiva, necesidad creciente de oxígeno, rápido agravamiento de la hipoxia y evidencia de exceso de inflamación, o en pacientes que acaban de ser trasladados a una unidad de cuidados intensivos, la inmunomodulación reforzada debe combinar dexametasona con algún antagonista de la IL-6 (p. ej., tocilizumab o, si no está disponible, sarilumab) o un inhibidor de la cinasa Janus (baricitinib o, si no está disponible, tofacitinib). No se han comparado los antagonistas de la IL-6 con los inhibidores de la cinasa Janus.

Inmunidad pasiva

Los anticuerpos monoclonales han tenido resultados desiguales en pacientes hospitalizados con COVID-19, aunque fueran eficaces contra la variante del virus. En un estudio se asoció el uso de anticuerpos monoclonales con beneficio clínico en pacientes hospitalizados que no habían desarrollado una respuesta de anticuerpos endógenos, tal como evidenciaba su seronegatividad para anticuerpos antiproteína de espiga.[A18] No obstante, no es de esperar que las actuales variantes sean sensibles a anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2, de modo que en el momento actual no se están utilizando anticuerpos. Ni el suero de convaleciente ni la globulina hiperinmunitaria resultan beneficiosos en pacientes hospitalizados no seleccionados.

Anticoagulación

Por la alta tasa de trombosis arterial y venosa, microvascular y de grandes vasos, en pacientes hospitalizados con COVID-19,[6] se recomienda la anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular (v. tabla 70-2),[7] salvo que esté contraindicada por hemorragia en curso o trombocitopenia grave. La anticoagulación con dosis terapéuticas de heparina se considera solo en el subgrupo de pacientes que están hospitalizados con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 337-1 CARACTERÍSTICAS DE LAS VACUNAS DE LA COVID-19 AUTORIZADAS PARA SU USO EN EE. UU. Y RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS DE VACUNACIÓN, JULIO DE 2022

	PFIZER-BIONTECH, ARNm	MODERNA, ARNm	JANSSEN, VECTOR Ad26	NOVAVAX, PROTEÍNA
Tipo de vacuna	ARNm	ARNm	Vector adenovirus	Subunidad de proteína adyuvante
Proteína de interés	Glucoproteína S de longitud completa estabilizada en prefusión	Glucoproteína S de longitud completa estabilizada en prefusión	Glucoproteína S de longitud completa estabilizada en prefusión	Glucoproteína S de longitud completa estabilizada en prefusión
Indicaciones de edad	≥ 6 meses	≥ 6 meses	≥ 18 años	≥ 12 años
Dosis	30 µg para ≥ 12 años (pauta inicial y refuerzo) 10 µg para edades de 5 a 11 años (pauta inicial y refuerzo) 3 µg para edades de 6 meses a 4 años (pauta inicial de tres dosis)	Pauta inicial de 100 µg para ≥ 12 años Dosis de refuerzo de 50 µg para ≥ 18 años Pauta inicial de 50 µg para edades de 6 a 11 años Pauta inicial de 25 µg para edades de 6 meses a 5 años (pauta inicial de dos dosis)	5×10^{10} partículas virales (0,5 ml)	5 µg de antígeno + 50 µg de adyuvante Matrix-M
Dosificación	0,3 ml	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
Número de dosis, intervalo, pauta inicial	A partir de 5 años de edad: dos dosis, con un intervalo de 3-8 semanas Desde los 6 meses hasta los 4 años: tres dosis, con un intervalo de 3-8 semanas entre las dosis 1 y 2, y de al menos 8 semanas entre las dosis 2 y 3	A partir de los 6 meses de edad: dos dosis, con un intervalo de 4-8 semanas	Una dosis	Dos dosis, con un intervalo de 3-8 semanas
Adultos con inmunodepresión moderada o grave	Pauta inicial de tres dosis y dosis de refuerzo de ARNm	Pauta inicial de tres dosis y dosis de refuerzo de ARNm	Pauta inicial de dos dosis y dosis de refuerzo de ARNm	Dos dosis, con un intervalo de 3 semanas y dosis de refuerzo de ARNm
Intervalo entre dosis de la pauta inicial y las dosis de refuerzo, en adultos	Al menos 5 meses después de completar la pauta inicial		Al menos 8 semanas después de la primera dosis	No aprobada para dosis de refuerzo
Se debe administrar dosis de refuerzo bivalente a:	Todas las personas a partir de los 5 años		n/d	n/d
Intervalo entre dosis de refuerzo monovalente y bivalente	Al menos 2 meses desde la pauta inicial o desde la dosis de refuerzo monovalente		n/d	n/d
Coadministración con otras vacunas	La vacuna de la COVID-19 y otras vacunas pueden administrarse el mismo día o con cualquier intervalo de tiempo			
Persona con COVID-19 actual o previo	Las vacunas contra la COVID-19 pueden administrarse con seguridad a personas con infección previa por el SARS-CoV-2. Se debe posponer la vacunación hasta que la persona se haya recuperado de la enfermedad aguda y reúna los criterios para abandonar las medidas de aislamiento			
Personas que han recibido anticuerpos monoclonales o plasma de convaleciente para el tratamiento de la COVID-19	Se puede administrar la vacuna de la COVID-19 con cualquier intervalo a una persona que ha recibido terapia de inmunización pasiva con anticuerpos Las personas deben esperar 2 semanas tras la vacunación contra la COVID-19 antes de recibir tixagevimab/cilgavimab para la profilaxis preexposición			
Intercambiabilidad de la pauta inicial	Debe utilizarse el mismo producto vacunal para todas las dosis de la pauta inicial de vacunación Si se administra una pauta mixta de forma no intencionada, la pauta se considera completada y no es necesario repetir dosis Las vacunas de ARNm (Moderna, Pfizer-BioNTech) son las preferidas en la mayoría de las situaciones, por delante de la vacuna de Janssen para la COVID-19 La pauta inicial y las dosis adicionales a esta pauta inicial (para personas afectadas de forma moderada o grave) deben ser del mismo producto vacunal de ARNm. En situaciones excepcionales, como cuando existe contraindicación para una segunda dosis de vacuna de ARNm o cuando el producto de la dosis anterior no se puede determinar o no está disponible, puede utilizarse otra vacuna contra la COVID-19 aprobada o autorizada por la FDA			

ARNm, ARN mensajero; COVID, enfermedad por coronavirus; FDA, Food and Drug Administration; SARS-CoV-2, coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.
Adaptado de Summary Document for Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Authorized or Approved in the United States–FactSheet (cdc.gov).

neumonía por COVID-19, requieren oxigenoterapia convencional, presentan concentraciones altas de dímero D y no están expuestos a riesgo aumentado de hemorragia.

Otros medicamentos

La hidroxicloroquina, la azitromicina, la colchicina, el interferón β y el lopinavir/ritonavir no son eficaces en pacientes hospitalizados. Tampoco se ha demostrado que la ivermectina ofrezca beneficios. El interferón λ pegilado reduce el riesgo de acudir a un servicio de urgencias o de hospitalización en pacientes ambulatorios vacunados y tratados dentro de los primeros 7 días desde el inicio de los síntomas,[A19] pero se encuentra actualmente en fase experimental. Dado que están en curso ensayos clínicos para conocer las últimas recomendaciones y evidencias, deben consultarse las directrices en (https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/about-the-guidelines/whats-new/ y https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/).[8]

Atención general

Tratamiento conservador de órganos durante la enfermedad crítica

La COVID-19 se asocia a una amplia variedad de complicaciones (cap. 336), aparte de la neumonía, como son insuficiencia respiratoria (cap. 90), shock (cap. 92), insuficiencia cardíaca (caps. 45 y 46), lesión renal aguda (cap. 106) e insuficiencia hepática (cap. 140). El tratamiento coincide en gran medida con las estrategias desarrolladas para otros pacientes críticos. Por ejemplo, el tratamiento del shock, de la insuficiencia respiratoria hipoxémica y de otras complicaciones se orienta en función de los principios generales de la atención a enfermos críticos. La oxigenoterapia de alto flujo mediante cánula nasal puede reducir considerablemente la necesidad de ventilación mecánica.[A20] A veces, la posición de decúbito prono estando despierto resulta de ayuda (https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/about-the-guidelines/whats-new/).

Otras complicaciones

La coinfección con patógenos bacterianos, fúngicos u otros patógenos virales es relativamente infrecuente en la infección inicial de COVID-19,[9] de modo que, en general, no están justificados los tratamientos provisionales para otras infecciones. No obstante, un súbito deterioro respiratorio o hemodinámico, especialmente en un paciente que ha estado conectado a un ventilador mecánico durante un prolongado período de tiempo (cap. 85), debe despertar preocupación por una posible infección bacteriana o una neumonía por sobreinfección fúngica (especialmente aspergilosis [cap. 311] o mucormicosis [cap. 312]), una insuficiencia cardíaca aguda o una embolia pulmonar.

Síndrome inflamatorio multisistémico

El síndrome inflamatorio multisistémico es un trastorno postinflamatorio que se observa sobre todo en una pequeña proporción de niños que presentan fiebre, valores elevados de marcadores de inflamación en laboratorio y afectación orgánica multisistémica (p. ej., disfunción cardíaca, signos o síntomas gastrointestinales, erupción cutánea y anomalías conjuntivales). Los adultos pueden desarrollar un síndrome similar. El tratamiento para adultos no ha sido bien estudiado, de manera que las recomendaciones se extrapolan en general a partir de las aplicadas a niños (https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/hospitalized-pediatric-patients--therapeutic-management-of-mis-c/).

PREVENCIÓN

TRATAMIENTO DE LOS CONTACTOS DE LA PERSONA INFECTADA

Los anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2 pueden prevenir la COVID-19 sintomática en personas expuestas a variantes frente a las cuales son eficaces los anticuerpos. No obstante, en la actualidad, los anticuerpos existentes para la profilaxis postexposición no son eficaces frente a las últimas variantes virales en circulación. La profilaxis preexposición con la combinación de dos anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2, tixagevimab y cilgavimab, redujo la incidencia de COVID-19 sintomática en alrededor de un 80% en no vacunados.[A21] Esta combinación ha sido autorizada para la profilaxis preexposición en personas inmunodeprimidas que es posible que no muestren una respuesta inmunitaria adecuada a la vacuna de la COVID-19 o en algunas personas que no pueden recibir una vacuna para la COVID-19 debido a un grave episodio adverso. Sin embargo, no se espera que las actuales variantes del virus sean sensibles y se ha retirado la autorización para estos anticuerpos.

VACUNACIÓN

Las vacunas contra el SARS-CoV-1 actúan sobre la proteína S, que es una proteína trimérica de fusión con una conformación de prefusión metastable (tabla 337-1). En la actualidad, están autorizadas en EE. UU. cuatro vacunas seguras y eficaces contra la COVID-19, si bien no han sido objeto de comparación directa entre ellas.

Una pauta de dos dosis de vacuna de ARNm fabricada por Pfizer-BioNTech (con un intervalo de 3 semanas) o Moderna (con un intervalo de 4 semanas) mostró una eficacia del 95% a corto plazo frente a la cepa original del SARS-CoV-2, para prevenir la COVID-19 sintomática y confirmada en laboratorio en personas sin evidencia previa de infección por el SARS-CoV-2.[10,A22,A23] Las vacunas también han sido eficaces frente a resultados graves de la COVID-19 causados por variantes del virus, si bien su eficacia ha decaído para las nuevas variantes.[A24,A25] Las vacunas tienen una eficacia similar, independientemente de la edad, el sexo, el grupo étnico o las posibles enfermedades concomitantes, si bien no han sido extensamente evaluadas en pacientes inmunodeprimidos.

Dos vacunas con vector de adenovirus (Astra-Zeneca, según una pauta de dos dosis con intervalo de 1 mes, o Janssen, en una sola dosis) ofrecieron una protección de alrededor del 70% frente a la infección clínica debida a las cepas originales de la vacuna, independientemente de la edad, el sexo, el grupo étnico o las enfermedades médicas subyacentes. Mostraron además una eficacia del 90% o superior en la prevención de hospitalizaciones y muertes, aunque esta eficacia ha disminuido para las nuevas variantes.[A26] En EE. UU., la vacuna de Janssen es la única vacuna con vector de adenovirus autorizada, aunque, para la pauta inicial de vacunación y las dosis de refuerzo, se prefieren las vacunas de ARNm a la vacuna contra la COVID-19 de Janssen.

Existe una vacuna de proteína S recombinante en dos dosis con adyuvante a base de saponina (Novavax) que es bien tolerada y que tiene una eficacia superior al 90% para la COVID-19 sintomática y cercana al 100% para la enfermedad grave.[A27] La vacuna ha sido aprobada en EE. UU. para personas a partir de los 12 años, con una pauta inicial de dos dosis. Una vacuna con base de proteína S recombinante y ASO3 como adyuvante (Sanofi Pasteur) proporciona una contundente respuesta de anticuerpos neutralizantes en adultos, y el producto en dos dosis se encuentra en las fases finales de los ensayos clínicos.

En EE. UU., la vacunas para la COVID-19 de Pfizer-BioNTech y Moderna han sido aprobadas para niños y adolescentes a partir de los 6 meses de edad. En niños y adolescentes de 5 a 15 años,[A28,A29] estas vacunas tienen una eficacia aproximada del 90% para prevenir a corto plazo la COVID-19 sintomática y confirmada en laboratorio. En niños más pequeños, para los que las vacunas de ARNm contra la COVID-19 se probaron predominantemente durante la circulación de cepas variantes, los niveles de anticuerpos y la eficacia son semejantes a los observados para variantes similares en grupos de mayor edad.[A30] Las recomendaciones pediátricas de dosificación difieren según la edad y el fabricante (v. tabla 337-1).

Con el paso del tiempo y la aparición de nuevas variantes del virus, la eficacia de las vacunas disminuye, más aún en ancianos e individuos inmunodeprimidos, en términos de pérdida de protección frente a cualquier infección, más que frente a la infección grave que requiere hospitalización.[11] En consecuencia, se recomiendan dosis de refuerzo adicionales de vacunas de ARNm para proporcionar protección adicional, incluso en personas que han padecido COVID-19.[A31,12-17] Dada la continua evolución de las cepas virales, se han formulado vacunas que incluyen las variantes del virus. Las primeras formulaciones bivalentes aprobadas fueron vacunas de ARNm que contenían la cepa ancestral y la cepa variante de ómicron BA4/5. En 2022, se recomendaron dosis de refuerzo de la vacuna bivalente de ARNm contra la COVID-19 a partir de los 5 años, administradas 2 o más meses después de completar la pauta inicial o después de recibir una dosis de refuerzo monovalente. Posteriormente, estas vacunas han demostrado que aumentan la protección frente a la enfermedad clínica. En EE. UU., las vacunas contra la COVID-19 continuarán actualizándose de forma periódica, siguiendo las directrices de la Food and Drug Administration.[18,19]

Efectos adversos de la vacunación

Después de la vacunación contra la COVID-19, entre 2 y 5 personas por millón presentan anafilaxia. La mayoría de los efectos secundarios son autolimitados, y el dolor en el sitio de infección es la reacción local más intensa y frecuente. Las reacciones suelen ser más comunes en personas jóvenes que en ancianos, y para la segunda dosis en comparación con la primera.

Alrededor de 4 de cada millón de personas vacunadas con la vacuna Janssen contra la COVID-19 desarrollan trombosis con síndrome de trombocitopenia entre 1 y 2 semanas después de la vacunación, y la trombosis aparece en sitios inusuales, como el sistema venoso central y los vasos intestinales.[20,21] También es infrecuente que se registre síndrome de Guillain-Barré, que se observa sobre todo con la vacuna Janssen para la COVID-19,[22] y el riesgo más alto es para los hombres de 50 a 64 años, con 16 casos por 1 millón de dosis. Pueden desarrollarse asimismo miocarditis y pericarditis, principalmente en adolescentes y adultos jóvenes después de la administración de cualquiera de las dos vacunas de ARNm para la COVID-19 o después de la administración de la vacuna de proteína de Novavax;[23] el curso clínico suele ser entre leve y moderado, y responde a tratamiento conservador.[24]

Política de vacunación

Dadas las apremiantes necesidades globales, todos los esfuerzos siguen orientados a desarrollar, perfeccionar y fabricar vacunas contra la COVID-19 a mayor escala. Las vacunas de segunda generación que aumentan la amplitud y durabilidad de la inmunidad son de alta prioridad, incluidas las vacunas contra cepas variantes y con objetivos distintos de la proteína S. En junio de 2022, cuando alrededor del 80% de los adultos estadounidenses susceptibles de ser tenidos en consideración habían recibido al menos una dosis de una vacuna para la COVID-19, solo alrededor del 16% de los residentes en países de renta *per capita* baja habían recibido una dosis. Incluso en EE. UU., la escasa aceptación en ciertos segmentos de la población ha frenado los esfuerzos de control de la pandemia. Serán necesarias inversiones adicionales en ciencia y salud pública para superar la reticencia a la vacunación, aumentar la confianza en las vacunas y mejorar la comunicación en materia de salud pública.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Dougan M, Nirula A, Azizad M, et al. Bamlanivimab plus etesevimab in mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385:1382-92.
A2. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N Engl J Med*. 2021;385:1941-50.
A3. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGEN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385:e81.
A4. Sullivan DJ, Gebo KA, Shoham S, et al. Early outpatient treatment for Covid-19 with convalescent plasma. *N Engl J Med*. 2022;386:1700-11.
A5. Korley FK, Durkalski-Mauldin V, Yeatts SD, et al. Early convalescent plasma for high-risk outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385:1951-60.
A6. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med*. 2022;386:509-20.
A7. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386:1397-408.
A8. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *N Engl J Med*. 2022;386:305-15.
A9. Yu L-M, Bafadhel M, Dorward J, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomized, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*. 2021;398:843-55.
A10. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19: final report. *N Engl J Med*. 2020;383:1813-26.
A11. WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet*. 2022;399:1941-53.
A12. Horby P, Lim WS, The RECOVERY Collaborative Group. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;384:693-704.
A13. Sterne JAC, Murthy S, WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020;324:1330-41.
A14. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397:1637-45.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines 2020. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/. Accessed February 17, 2023.
2. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:1757-66.
3. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:2451-60.
4. Infectious Diseases Society of America. IDSA guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/. Accessed March 21, 2023.
5. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: living guideline. https://www.who.int/teams/health-care-readiness/covid-19. Accessed February 17, 2023.
6. Connors JM, Iba T, Gandhi RT. Thrombosis and coronavirus disease 2019: controversies and (tentative) conclusions. *Clin Infect Dis*. 2021;73:2294-7.
7. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv*. 2021;5:872-88.
8. National Institutes of Health. What's new in the guidelines. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/about-the-guidelines/whats-new/. Accessed February 17, 2023.
9. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, et al. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81:266-75.
10. Oliver SE, Gargano JW, Marin M, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' interim recommendation for use of Moderna COVID-19 Vaccine: United States, December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;69:1653-6.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Science brief: COVID-19 vaccines and vaccination. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/fully-vaccinated-people.html. Accessed March 21, 2023.
12. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection of BNT162b2 vaccine booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med*. 2021;385:1393-400.
13. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection by a fourth dose of BNT162b2 against omicron in Israel. *N Engl J Med*. 2022;386:1712-20.
14. Magen O, Waxman JG, Makov-Assif M, et al. Fourth dose of BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine in a nationwide setting. *N Engl J Med*. 2022;386:1603-14.
15. Hammerman A, Sergienko R, Friger M, et al. Effectiveness of the BNT162b2 vaccine after recovery from Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386:1221-8.
16. Hall V, Foulkes S, Insalata F, et al. Protection against SARS-CoV-2 after Covid-19 vaccination and previous infection. *N Engl J Med*. 2022;386:1207-20.
17. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 vaccine interim COVID-19 immunization schedule for 6 months of age and older. 2022. https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/downloads/COVID-19-immunization-schedule-ages-6months-older.pdf. Accessed March 21, 2023.
18. Rosenblum HG, Wallace M, Godfrey M, et al. Interim recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for the use of bivalent booster doses of COVID-19 vaccines—United States, October 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:1436-41.
19. Link-Gelles R, Ciesla AA, Roper LE, et al. Early estimates of bivalent mRNA booster dose vaccine effectiveness in preventing symptomatic SARS-CoV-2 infection attributable to omicron BA.5- and XBB/XBB.1.5-related sublineages among immunocompetent adults—increasing community access to testing program, United States, December 2022-January 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72:119-24.
20. Pavord S, Scully M, Hunt BJ, et al. Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med*. 2021;385:1680-9.
21. Perry RJ, Tamborska A, Singh B, et al. Cerebral venous thrombosis after vaccination against COVID-19 in the UK: a multicentre cohort study. *Lancet*. 2021;398:1147-56.
22. Woo EJ, Mba-Jonas A, Dimova RB, et al. Association of receipt of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine with presumptive Guillain-Barré syndrome, February–July 2021. *JAMA*. 2021;326:1606-13.
23. Witberg G, Barda N, Hoss S, et al. Myocarditis after Covid-19 vaccination in a large health care organization. *N Engl J Med*. 2021;385:2132-9.
24. Rosenblum HG, Hadler SC, Moulia D, et al. Use of COVID-19 vaccines after reports of adverse events among adult recipients of Janssen (Johnson & Johnson) and mRNA COVID-19 vaccines (Pfizer-BioNTech and Moderna): update from the Advisory Committee on Immunization Practices: United States, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:1094-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A15. Shankar-Hari M, Vale CL, WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. et al. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2021;326:499-518.
A16. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9:1407-18.
A17. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, et al. Tofacitinib in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;385:406-15.
A18. RECOVERY Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2022;399:665-76.
A19. Reis G, Moreira Silva EAS, Medeiros Silva DC, et al. Early treatment with pegylated interferon lambda for Covid-19. *N Engl J Med*. 2023;388:518-28.
A20. Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE, García AF, et al. Effect of high-flow oxygen therapy vs conventional oxygen therapy on invasive mechanical ventilation and clinical recovery in patients with severe COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326:2161-71.
A21. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. Intramuscular AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) for prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386:2188-200.
A22. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, et al. Prevention and attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines. *N Engl J Med*. 2021;385:320-9.
A23. El Sahly HM, Baden LR, Essink B, et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine at completion of blinded phase. *N Engl J Med*. 2021;385:1774-85.
A24. Andrews N, Stowe J, Kirseborn F, et al. Covid-19 vaccine effectiveness against the omicron (B.1.1.529) variant. *N Engl J Med*. 2022;386:1532-46.
A25. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of Covid-19 vaccines against the B.1.617.2 (delta) variant. *N Engl J Med*. 2021;385:585-94.
A26. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2. S vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:2187-201.
A27. Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, et al. Efficacy and safety of NVX-CoV2373 in adults in the United States and Mexico. *N Engl J Med*. 2022;386:531-43.
A28. Frenck Jr RW, Klein NP, Kitchin N, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents. *N Engl J Med*. 2021;385:239-50.
A29. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in children 5 to 11 years of age. *N Engl J Med*. 2022;386:35-46.
A30. Creech CB, Anderson E, Berthaud V, et al. Evaluation of mRNA-1273 Covid-19 vaccine in children 6 to 11 years of age. *N Engl J Med*. 2022;386:2011-23.
A31. Munro APS, Janani L, Cornelius V, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomized, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;398:2258-76.

338

SARAMPIÓN

MARTIN G. OTTOLINI

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

El término *sarampión* (también conocido como «*morbilli*»), que se aplica también a la rubéola (sarampión alemán), es una enfermedad viral respiratoria y sistémica prolongada, sumamente contagiosa, caracterizada por fiebre alta, un exantema maculopapular eritematoso, tos, rinitis y conjuntivitis. Integrante de la familia Paramyxoviridae y encuadrado en el género *Morbillivirus,* el virus del sarampión presenta al menos 24 genotipos distintos, aunque se comporta como un serotipo único, ya que la infección natural o la vacunación adecuada confieren una amplia protección frente a todos los tipos.[1,2]

EPIDEMIOLOGÍA

El virus del sarampión puede ser el patógeno conocido más contagioso para los humanos y no tiene ningún otro reservorio. Su número básico de reproducción, R_0, que representa el número de contactos potencialmente infectados por exposición a una persona contagiosa, se estima comprendido entre 12 y 18,[3] valor muy superior al R_0 de valor 2 o 3 para los virus del Ébola (cap. 351) y la gripe (cap. 332). Entre los retos clave para el control de la propagación del sarampión se encuentran el estado de inmunización de una población, su densidad, y la influencia de las migraciones y los viajes.

En los años cincuenta y principios de los sesenta, el sarampión era ubicuo en EE. UU., con más de 500.000 casos comunicados al año, y casi todo el mundo se había infectado al llegar a la edad adulta. En torno al año 2000, una vacuna atenuada viva en dos dosis hizo que el sarampión endémico fuera declarado «eliminado» de EE. UU. De 2001 a 2016 se notificaron una media de 28 casos importados de sarampión al año en EE. UU. Más recientemente, los casos de sarampión en EE. UU. aumentaron drásticamente, alcanzando un máximo en 2019, con 1.282 casos confirmados, la mayoría en brotes regionales en comunidades muy unidas y poco inmunizadas expuestas al sarampión traído por viajeros internacionales.[4,5] Sin embargo, el número de casos confirmados se redujo drásticamente a solo 13 en 2020, un beneficio inesperado de la restricción de las interacciones sociales y el uso de mascarillas en respuesta a la pandemia de 2019 por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) (COVID-19) (caps. 335, 336 y 337). Este beneficio puede ser efímero, porque las perturbaciones de la pandemia también provocaron una reducción de las vacunaciones sistemáticas en un 22% en los niños de 12 a 23 meses y en un 63% en los niños de 2 a 8 años. Aunque las tasas aumentaron rápidamente tras el levantamiento de las restricciones más severas del SARS-CoV-2, los datos hasta ahora no han mostrado una «recuperación» efectiva de los déficits encontrados.[6]

La incidencia mundial del sarampión disminuyó de una estimación de 145 casos por millón de población en 2000 a solo 18 por millón en 2016, posteriormente aumentó a 120 por millón en 2019, para volver a descender a 17 por millón en 2021 durante el apogeo de la pandemia de COVID-19.[7] Las muertes anuales por sarampión en el mundo disminuyeron de más de 500.000 en 2000 a 109.000 en 2017, aumentaron a más de 200.000 en 2019 y se situaron en 128.000 en 2021. Las Américas ya no están libres de la transmisión endémica del sarampión, y el ambicioso objetivo de eliminar el sarampión en cinco de las seis regiones del mundo para 2020 no se ha alcanzado.

La protección global mediante al menos una inmunización contra el sarampión se aplanó después de 2010, con una tasa de alrededor del 86%, hasta caer al 81% en 2021, aunque el número de personas que recibieron las dos inmunizaciones requeridas aumentó del 48% en 2012 al 71% en 2019. En 2021, el 47% de todos los países miembros de la OMS alcanzaron el objetivo de una cobertura de primera dosis superior al 90%, pero se calcula que 24,7 millones de niños no recibieron ni siquiera una vacuna inicial contra el sarampión. Cerca del 60% de las dosis iniciales omitidas se produjeron en solo 10 países: Nigeria, India, República Democrática del Congo, Etiopía, Indonesia, Pakistán, Filipinas, Angola, Brasil y Tanzania.

El sarampión también puede asociarse a complicaciones a largo plazo. Por ejemplo, Georgia ha padecido sarampión endémico durante años, con brotes generalizados en 2004-2005 y 2013-2015. Entre 2008 y 2017, 16 supervivientes confirmados desarrollaron una panencefalitis esclerosante subaguda devastadora,[8] el 92% de los cuales eran niños infectados antes de los 2 años de edad, en un intervalo medio de 6 años tras la infección. Aparte de la COVID-19, el sarampión es la cuarta causa mundial de muerte por enfermedad infecciosa, solo por detrás de la tuberculosis (cap. 299), el VIH/sida (cap. 353) y el paludismo (cap. 316).

BIOPATOLOGÍA

El virus del sarampión se disemina de forma muy eficaz por contacto con gotículas grandes o inhalación de gotículas pequeñas aerosolizadas, que pueden permanecer en suspensión en el ambiente durante horas después de que una persona infectada se haya marchado. A diferencia de otros paramixovirus, que infectan e inflaman principalmente los epitelios respiratorios, el virus del sarampión actúa contra el sistema inmunitario. Inicialmente, el virus del sarampión infecta las células en el aparato respiratorio o la conjuntiva, migrando a continuación a los ganglios linfáticos regionales, donde infecta a los linfocitos T y B que expresan CD150/SLAM1.[9] Las células mononucleares infectadas se desplazan después a otros tejidos linfáticos, como los del bazo, las amígdalas y otros ganglios linfáticos, para propagar la infección. El virus puede pasar al sistema nervioso central (SNC) por medio de los linfocitos infectados, aunque el mecanismo exacto sigue sin estar claro. La infección sistémica del tubo digestivo, el riñón, el hígado y la piel se produce por circulación de células inmunitarias infectadas. Con posterioridad, el virus del sarampión infecta el epitelio respiratorio a través del receptor nectina 4, se disemina de célula a célula, causando lesión y esfacelación, y, a continuación, es expulsado en gotículas infecciosas por la tos, para repetir el ciclo.

El virus del sarampión inicialmente elude el reconocimiento inmunitario mediante inhibición de los interferones de tipo 1, de modo que una replicación viral y una diseminación sistémica extensas anteceden a la enfermedad clínica. Las lesiones de la mucosa bucal (manchas de Koplik) y el clásico exantema se deben a la infección del endotelio capilar por el virus, con formación de células sincitiales y producción local de óxido nítrico y factor de necrosis tumoral α. Las respuestas inmunitarias del huésped con producción de linfocitos T específicos del virus del sarampión dan lugar, en última instancia, a necrosis de las células infectadas, con eliminación viral. Respuestas inmunitarias deficientes de este tipo se observan en personas con malnutrición o inmunodepresión pronunciadas, con disminución de la necrosis celular y retraso de la eliminación viral, lo que explica sus alteraciones cutáneas, menos evidentes, pero prolongadas.

El aspecto más sorprendente de la infección del sarampión puede ser su transitoria, pero intensa, inhibición del sistema inmunitario, posiblemente actuando sobre células que expresan CD150 (SLAM). Aunque induce una respuesta de linfocitos T citotóxica que elimina las células infectadas y la formación de linfocitos B de memoria específicos del sarampión, el virus reduce simultáneamente los subgrupos de linfocitos T y B regionales y circulantes, con pérdida de memoria inmunitaria. La reducción de los linfocitos en el intestino y el epitelio respiratorio genera aumento de la morbilidad y la mortalidad por otras infecciones, y explica la mayor mortalidad por cualquier causa después de la infección por sarampión.

La afectación del SNC incluye varios síndromes anatomoclínicos. El mecanismo de entrada viral en el SNC no se conoce bien, porque las neuronas humanas no suelen expresar los receptores más comunes del virus del sarampión (SLAM o nectina 4), aunque la entrada puede verse facilitada por la unión viral a las células epiteliales nasales

o meníngeas positivas para nectina 4 adyacentes al tejido neuronal.[10] La infección puede causar una encefalitis aguda por cuerpos de inclusión del sarampión, que se cree que está causada por la replicación viral persistente en el tejido cerebral de pacientes que son incapaces de montar una respuesta inmunitaria adecuada debido a una inmunidad celular deficiente.[11] El nombre deriva de la evidencia histológica de la persistencia viral, que se manifiesta con inclusiones intracitoplásmicas e intranucleares de las nucleocápsides.

Las infecciones del SNC también pueden desencadenar una respuesta inmunitaria. En la encefalitis desmielinizante aguda, se cree que una respuesta anómala del huésped a la proteína básica de la mielina provoca inflamación cerebral y desmielinización perivenosa. En la panencefalitis esclerosante subaguda, los pacientes se infectan con formas mutadas del virus del sarampión. Las mutaciones en el gen M (matriz) pueden permitir escapar a largo plazo de los anticuerpos neutralizantes del huésped, y un gen F (fusión) alterado conduce a la expresión de una proteína F con «hiperfusogenicidad», que, a su vez, permite una propagación de célula a célula altamente eficaz en los tejidos neuronales. Se observan cuerpos de inclusión intranucleares en las neuronas y células gliales de la sustancia blanca y en las neuronas del tronco encefálico. Se produce una respuesta inflamatoria mononuclear exagerada del huésped, con una inflamación perivascular leptomeníngea y parenquimatosa vigorosa, que puede verse agravada por un cierto grado de autoinmunidad debido a la reactividad cruzada entre los antígenos virales y los de la mielina. A la desmielinización temprana le sigue una atrofia cortical en fase tardía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El sarampión debe sospecharse en presencia de fiebre y un exantema maculopapular (no vesicular). La enfermedad tiene un período de incubación de 7 a 21 días, y se inicia con fiebre y malestar general (pródromo), seguidos de una combinación más específica de tos «perruna o metálica», rinitis, conjuntivitis y fotofobia, que se presentan unos 10 días después de la exposición (fig. 338-1). Las manchas de Koplik (fig. 338-2),[12] que son pápulas azulado-blanquecinas en la parte interna de ambas mejillas, pueden aparecer en esta fase. Aunque patognomónicas, a menudo se pasan por alto o son diagnosticadas erróneamente como candidiasis bucal, y remiten a medida que el exantema se manifiesta. El clásico exantema maculopapular eritematoso, que se blanquea con la presión, comienza en la cara, se extiende hacia abajo por el cuerpo, y se hace confluente y de color más oscuro a medida que pasan los días (fig. 338-3A). En pacientes de piel oscura, el exantema es más sutil (fig. 338-3B), por lo que en ellos el diagnóstico puede retrasarse. En personas malnutridas e inmunodeprimidas a menudo se observa una dermatitis descamativa prolongada (fig. 338-3C). La temperatura corporal es alta, de 39-40,5 °C, y la fiebre se inicia en el pródromo y continúa al menos 4 días desde el brote del exantema. Los pacientes son contagiosos desde 4 días antes hasta 4 días después de dicho brote. A medida que el exantema se oscurece y desaparece, a menudo la piel se descama y se desprende. En las personas con una protección posvacunal incompleta, los síntomas clínicos pueden ser más leves, con menos fiebre y catarro, una aparición más tardía (de 12 a 16 días) y una infecciosidad notablemente reducida.[13]

Complicaciones

Aproximadamente una cuarta parte de los casos de sarampión notificados e identificados en EE. UU. entre 2002 y 2016 acabaron en hospitalización. De estos 1.018 pacientes, las complicaciones notificadas incluyeron deshidratación (16%), hiponatremia (14%), diarrea (10%), trombocitopenia (10%), pancitopenia (3%), conjuntivitis (9%), septicemia (8%), neumonía bacteriana (8%), bronquitis (4%), pleuritis (4%) y neumonía viral (1%). Una de las complicaciones más específicas, aunque poco frecuente, fue la encefalitis (2%).[14] En comparación, las complicaciones observadas en 307 niños ingresados en un hospital infantil de Islamabad (Pakistán) entre 2013 y 2017 incluyeron neumonía (63%) y encefalitis (9%).[15]

Afectación del sistema nervioso central

La afectación del SNC da lugar a varias de las complicaciones más graves de la infección por sarampión, con altas tasas de morbilidad y mortalidad.

Encefalitis aguda y subaguda

Puede producirse una encefalitis aguda en medio de la enfermedad clínica en el 2-3% de las infecciones, que puede explicar por qué del 5 al 10% de los supervivientes tienen una hipoacusia neurosensorial de moderada a grave. Una encefalomielitis temprana, postinfecciosa y desmielinizante, mucho más rara (0,1%), se produce días después de la aparente resolución de una infección primaria. Este síndrome, que se manifiesta por convulsiones y estado mental alterado, es mortal en el 20% de los casos, y más de un tercio de los supervivientes tienen secuelas neurológicas permanentes.

Encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión

Puede producirse una encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión en personas inmunodeprimidas, normalmente entre 1 y 6 meses después de la infección. Los pacientes suelen presentar convulsiones focales refractarias y un deterioro neurológico rápidamente progresivo.[16]

Panencefalitis esclerosante subaguda

La panencefalitis esclerosante subaguda es un trastorno cerebral degenerativo implacablemente progresivo y uniformemente mortal que se desarrolla entre 7 y 10 años después de la infección por sarampión. Se produce en 4-11 de cada 100.000 supervivientes de una infección por sarampión, pero las tasas son varias veces superiores en los países con recursos limitados, así como cuando la infección por sarampión se produce a una edad temprana.[17,18] Los pacientes suelen presentar cambios cognitivos y conductuales. Una coriorretinitis puede preceder a la afectación más evidente del SNC. El resultado es un declive cognitivo inicial, seguido de pérdida de habilidades motoras, pérdida visual y dificultades verbales, que finalmente conducen a un estado vegetativo persistente y, en última instancia, a la muerte.

DIAGNÓSTICO

Muchas enfermedades en niños y adultos presentan erupciones morbiliformes y hallazgos sistémicos, incluidos los síndromes inflamatorios sistémicos multiorgánicos



FIGURA 338-2. **Típicas manchas de Koplik.**

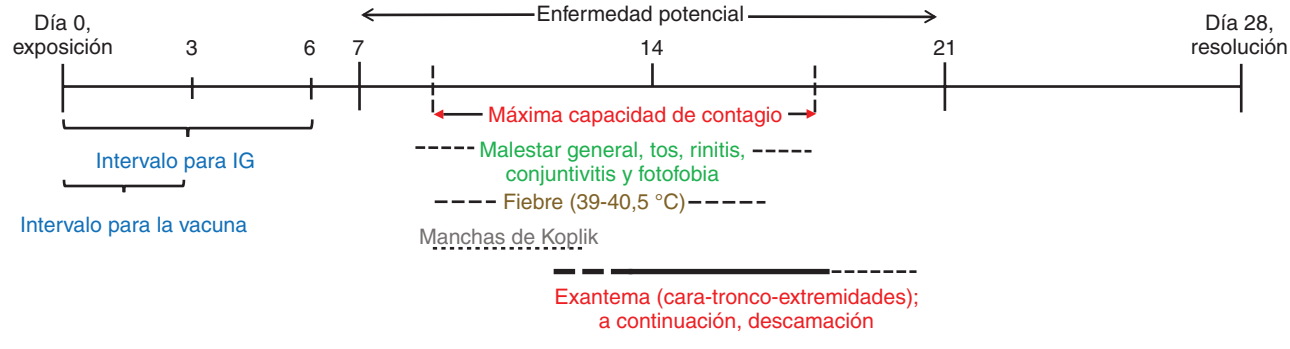

FIGURA 338-1. **Progresión clínica del sarampión.** IG, inmunoglobulina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 338-3. **Exantema variable del sarampión. A.** Exantema eritematoso clásico, conjuntivitis y rinitis. **B.** El exantema es difícil de percibir en la piel oscura, pero el paciente presenta conjuntivitis y rinitis características. **C.** Dermatitis descamativa prolongada en un niño malnutrido con sarampión.

asociados a la pandemia del SARS-CoV-2 (cap. 336), que se manifiestan frecuentemente con erupciones maculopapulares o morbiliformes inespecíficas durante la enfermedad aguda en adultos mayores. Sin embargo, el reconocimiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico único en los niños (MIS-C) complica aún más los retos de diagnóstico que presentan las erupciones morbiliformes en el niño pequeño, en el que se manifiesta una amplia variedad de patrones de erupciones eritematosas aproximadamente en el 50% de los pacientes hasta 1 mes o más después de la infección por la COVID-19. Los profesionales clínicos deben utilizar la experiencia y el juicio para decidir si existe un riesgo sustancial de que la enfermedad de un paciente pueda ser sarampión y represente el caso índice de un posible brote (tabla 338-1), que puede requerir una intervención inmediata.

La sospecha de infección por sarampión ha de confirmarse mediante prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) de muestras obtenidas en sitios de diseminación del virus, como la nasofaringe, la orofaringe, la conjuntiva e incluso la orina, o mediante serología confirmatoria. Las personas infectadas no vacunadas pueden desarrollar elevados títulos de anticuerpos de inmunoglobulina M (IgM) específicos del sarampión ya el primer día del brote del exantema, mientras que las pruebas serológicas de pacientes agudos y convalecientes permiten detectar elevaciones del orden de 4 veces o más en los anticuerpos específicos del sarampión. Los pacientes pueden presentar leucopenia y linfopenia marcadas.

La obtención de virus por PCR o cultivo también permite a los epidemiólogos determinar el genotipo del aislado y contribuir a controlar los brotes. Los profesionales clínicos han de consultar a expertos en salud pública de nivel regional o nacional ante la eventualidad de que se confirme un caso de sarampión.

Síndromes neurológicos

La encefalitis aguda por sarampión se asocia a una leve pleocitosis linfocítica en el líquido cefalorraquídeo. La encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión suele diagnosticarse mediante biopsia cerebral. El diagnóstico de panencefalitis esclerosante subaguda puede confirmarse por un patrón clásico de descargas periódicas estereotípicas de ondas agudas-lentas en la electroencefalografía, además del hallazgo de títulos elevados de IgM e IgG de sarampión en el líquido cefalorraquídeo y el suero.

TRATAMIENTO

El tratamiento es de soporte, con control de la fiebre, la hidratación y la nutrición, y con observación para detectar posibles complicaciones importantes, como neumonía y encefalitis (v. «Pronóstico»). Los profesionales que rara vez atienden casos de sarampión pueden mostrarse alarmados por la fiebre alta y el malestar general prolongados. La hospitalización para abordar la hidratación y otros problemas debe sopesarse frente al riesgo que supone en lo referido al control de infecciones.

Los suplementos de vitamina A se recomiendan para aminorar la mortalidad global y, potencialmente, el riesgo de xeroftalmía, cicatrización cornal y ceguera, así como de diarrea prolongada debilitante causada por el sarampión, en especial en pacientes con deficiencia de vitamina A o malnutrición.[A1] Las dosis son de 50.000 unidades para lactantes de menos de 6 meses, de 100.000 unidades para niños de edad comprendida entre 6 y 11 meses, y de 200.000 unidades para los de más de 12 meses, administrándolas los días 1 y 2 de la presentación. Una segunda dosis se administra de 2 a 6 semanas más tarde a pacientes con signos oftálmicos de deficiencia de vitamina A.

No existen terapias probadas para ninguna de las complicaciones del SNC de la infección por el virus del sarampión. Se han probado la isoprinosina, la ribavirina y el interferón α, con pruebas observacionales limitadas de que pueden ralentizar estas enfermedades progresivas. Las terapias experimentales incluyen antagonistas competitivos y anticuerpos neutralizantes, que pueden bloquear las propiedades fusógenas de la proteína F viral mutada en la encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión y la panencefalitis esclerosante subaguda.

PREVENCIÓN

Vacunación con vacunas de virus vivos

La inmunización con la vacuna del virus del sarampión vivo atenuado, a menudo como SRP y a veces incluyendo la varicela (SPVR), estimula la producción de anticuerpos de acción prolongada y la inmunidad celular.[A2] Las estrategias de vacunación están diseñadas para proteger a la persona vacunada y asegurar que al menos entre el 89 y el 94% de una población queda protegida, lo que determina el nivel requerido para disminuir la propagación del sarampión a nivel poblacional, en lo que se designa como «inmunidad colectiva o de grupo».

Debe procederse a dos vacunaciones, con al menos 1 mes de separación, cuando los efectos protectores de la vacuna, pero también inhibidores de los anticuerpos maternos transferidos pasivamente, disminuyen (cap. 15). La primera dosis se suele administrar a los 9-12 meses de edad, aunque es posible adelantarla a los 6 meses si el lactante ha nacido durante un brote o en una situación de alto riesgo, o va a viajar a una región de riesgo. Cuando las dos primeras dosis se administran antes de los 9 meses, es necesaria una tercera dosis a fin de asegurar que las dos primeras se han administrado después de la pérdida de los anticuerpos maternos. La segunda dosis puede administrarse de 1 mes a varios años más tarde, a menudo al principio de la escolarización formal.

A medida que la población mundial tiende a depender en mayor medida de la inmunidad vacunal, es posible que sean necesarias otras dosis durante la edad adulta, ya que la disminución estimada de la inmunidad es aproximadamente de un 0,9%/año.[19] Por ejemplo, solo el 82% del personal militar de EE. UU. reclutado recientemente presentaba títulos de sarampión detectables, inferiores al nivel deseado para la instauración de inmunidad de grupo, y los soldados de más de 30 años presentaban tasas incluso inferiores, lo que posiblemente indica existencia de títulos en regresión. Una revisión sistemática reciente encontró pruebas de altas tasas de seroconversión (del 96 al 100%) y ninguna preocupación adicional de seguridad en receptores mayores de 7 años.[20]

Ha crecido el entusiasmo por una combinación de vacunas del virus vivo secas contra el sarampión y la rubéola que puede administrarse mediante un sistema intradérmico de microagujas en parche cutáneo.[21] Este enfoque podría superar los actuales retos logísticos que suponen los requisitos de las vacunas actuales en cuanto a almacenamiento a temperatura estricta y necesidad de inyección.

TABLA 338-1 DIAGNÓSTICO DEL SARAMPIÓN

PRINCIPIO CLÍNICO	PREGUNTAS QUE HAY QUE PLANTEARSE
El sarampión se contrae solo de una persona con la enfermedad	Viaje a áreas endémicas o regiones con brotes Advertencias de los departamentos de salud/CDC de casos de sarampión locales Contactos sospechosos de enfermedad con factores de riesgo
La persona debe tener predisposición	Inmunidad natural (nacidos antes de 1957, antecedentes de infección) Está el paciente inadecuadamente vacunado o inmunodeprimido
La mayoría de los pacientes tienen aspecto enfermo	Está el paciente lo suficientemente enfermo como para considerar la hospitalización (un exantema en una persona que por lo demás se encuentra bien rara vez corresponde a un caso de sarampión)
Hay una evolución predecible de los signos sistémicos	Tos perruna, rinitis y conjuntivitis Fiebre alta persistente durante varios días Las manchas de Koplik precedieron al exantema (dato a menudo no reconocido)
El exantema es manifiesto, con pocas excepciones	Para pacientes previamente sanos con piel de color claro, hay exantema diferenciado (v. fig. 338-3A) El exantema es difícil de distinguir por la piel oscura de este paciente previamente sano (v. fig. 338-3B) Progresión «cabeza-tronco-extremidades», confluencia creciente El paciente está malnutrido/inmunodeprimido (el exantema puede estar ausente/ser atípico; v. fig. 338-3C)
Otros diagnósticos son mucho más frecuentes	Enterovirus (cap. 349), parvovirus (cap. 342), roséola (cap. 406), rubéola (cap. 339), VEB (cap. 348), toxina estreptocócica/estafilocócica (caps. 267 y 268), COVID-19 primaria o MIS-C tras COVID-19 (caps. 335, 336 y 337), toxina Riesgo de enfermedades por rickettsias (cap. 302) en exposición regional, al aire libre Enfermedad de Kawasaki (cap. 249), otras vasculitis o enfermedad inmunitaria Riesgos de toxicidad farmacológica de nuevos fármacos (cap. 234)
La experiencia de los médicos que realizan el examen es esencial	Médicos activos entre los años sesenta y los ochenta, o con experiencia global Consenso del equipo. ¡Es una urgencia de salud pública! Puede confirmarse rápidamente el diagnóstico por serología aguda de IgM o PCR

CDC, Centers for Disease Control and Prevention; COVID-19, enfermedad por coronavirus de 2019; IgM, inmunoglobulina M; MIS-C, síndrome inflamatorio multisistémico de la infancia; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; VEB, virus de Epstein-Barr.

Seguridad de la vacuna

La vacuna contra el sarampión es altamente segura, con mínimos efectos secundarios. Entre las reacciones frecuentes cabe citar fiebre, entre 6 y 12 días después de la vacunación, en menos del 15% de los casos, y exantemas o linfoadenopatía en menos del 5% de los niños y del 20% de los adultos. El componente de rubéola de la triple viral puede desencadenar artralgias o artritis transitorias en niñas pospúberes. Se producen convulsiones febriles en 1 de cada 1.100-1.400 lactantes entre 5 y 12 días después de la inmunización, y puede producirse trombocitopenia transitoria en 1 de cada 22.000-40.000 personas entre 2 y 3 semanas después de la inmunización. Las reacciones alérgicas y la anafilaxia son raras. No hay evidencia que avale la relación causal alguna entre la recepción de la vacuna del sarampión y los trastornos del espectro autista o autoinmunitarios, como el síndrome de Guillain-Barré, la enfermedad inflamatoria intestinal y la diabetes de tipo 1.

La vacunación se recomienda para personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en fase temprana que responden satisfactoriamente al tratamiento antiviral, y la revacunación debe considerarse para niños que puedan padecer síndrome de reconstitución inmunitaria en fases posteriores de su vida. Las vacunas SRP han de evitarse en mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas en los siguientes 28 días, sobre todo para evitar la exposición al componente de la rubéola, aunque los problemas asociados a la vacuna por cualquiera de sus componentes son sumamente inusuales. Las vacunas SPR o SPVR han de evitarse, asimismo, en pacientes con inmunodeficiencia primaria o adquirida (caps. 231 y 353), incluyendo la infección por el VIH en fase tardía o el tratamiento inmunodepresor sistémico en curso, y en pacientes que han recibido recientemente hemoderivados con contenido de anticuerpos (inmunoglobulina o sangre entera), que pueden inhibir las vacunas. Las vacunas contra el sarampión y otras deben ser planificadas en lo que respecta al tiempo de inducción y la recuperación de la inmunodepresión, para el creciente número de pacientes que reciben inmunoterapias dirigidas.

Aislamiento de personas con sospecha de infección y profilaxis postexposición

El aislamiento inmediato de los casos sospechosos y la cuarentena de cualquier posible contacto sin presunta inmunidad son prácticas estandarizadas. Lo más adecuado es manejar a los pacientes hospitalizados en habitaciones de aislamiento con presión de aire negativa, utilizando precauciones para evitar el contagio por aire.

Si se ha identificado precozmente un riesgo de exposición, es necesario someter a los contactos a detección de la posible inmunidad natural o a la vacunación adecuada. Si está indicada, puede administrarse una dosis de vacuna en un plazo de 72 h desde la exposición. La inmunoprofilaxis pasiva con preparaciones de inmunoglobulina humana permite alcanzar concentraciones protectoras de anticuerpos antisarampión en pacientes que estuvieron expuestos entre 3 y 6 días antes, en embarazadas o en pacientes con infección por el VIH en fase tardía o que presentan otras contraindicaciones a la vacuna.

Reticencia a la vacuna

Evitar o retrasar voluntariamente la inmunización contra el sarampión, lo que se denomina reticencia a la vacuna, es un problema creciente. En el resurgimiento del sarampión en EE. UU. en 2019, el 75% de los casos se produjeron en pequeñas comunidades con altas densidades de niños subinmunizados, que estuvieron expuestos a viajeros internacionales que regresaron infectados de sarampión sin saberlo. En EE. UU., la tasa de vacunación ronda el 95%, pero varía según la localidad. Los condados con tasas de vacunación más bajas tienen tasas más altas de sarampión, y solo 17 condados representan más del 50% de los casos confirmados en EE. UU.[22] Los padres menores de 30 años y los que tienen un solo hijo son más propensos a evitar la vacunación. Tanto Internet como las fuentes de información de los medios sociales se asocian significativamente con la reticencia a la vacuna y negativamente con el conocimiento correcto sobre la infección por sarampión y la vacunación.[23] El desafío a nivel global continúa siendo la eliminación de las barreras para la oportuna vacunación contra el sarampión en todas las poblaciones.

Estrategias globales

En vista de que no se han alcanzado los objetivos para 2020 de eliminar el sarampión en cinco de las seis regiones del mundo, el actual plan estratégico mundial se aleja de los objetivos numéricos específicos e identifica varios de los mayores retos actuales, entre los que se incluyen las deficiencias del sistema sanitario que provocan lagunas de inmunidad en los lactantes pequeños y en los grupos de mayor edad, los mecanismos inadecuados «de recuperación», la vigilancia inadecuada, la falta de recursos para el control de brotes, el aumento de las reticencias a las vacunas y la reciente reducción de las actividades de inmunización suplementaria debido a la pandemia de COVID-19.[24] La planificación estratégica incluye la adaptación de los programas a los retos locales, la aplicación de estrategias de inmunización integrales y sostenibles a lo largo de toda la vida con programas de vacunación «de recuperación», el uso del intercambio transfronterizo de información y la colaboración para la vigilancia, y la búsqueda de tecnologías innovadoras que puedan simplificar las pruebas de diagnóstico y las vacunas.

PRONÓSTICO

Las tasas de mortalidad son de 2-3 por cada 1.000, sobre todo en bebés o adultos mayores de 30 años. Entre los 1.018 pacientes ingresados en hospitales de EE. UU. entre 2002 y 2016, se observó un total de 34 muertes (3,4% de mortalidad). Las tasas de mortalidad aumentan del 1 al 15% en las poblaciones con malnutrición y déficit de vitamina A. En el informe de complicaciones en niños hospitalizados en Islamabad, la mortalidad global fue del 17%, y se asoció significativamente a un estado de bajo peso con signos de retraso del crecimiento relacionado con la nutrición.

Los pacientes que desarrollan complicaciones neurológicas tienen un mal pronóstico. La encefalitis aguda por sarampión se asocia a una hipoacusia neurosensorial permanente. La encefalitis desmielinizante subaguda es mortal en el 20% de los casos, y más de un tercio de los supervivientes tienen secuelas neurológicas permanentes. La encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión es rápidamente progresiva y normalmente mortal. La panencefalitis esclerosante subaguda conduce invariablemente a un estado vegetativo y a la muerte.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Imdad A, Mayo-Wilson E, Herzer K, et al. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from six months to five years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD008524.

A2. Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, et al. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4:CD004407.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Hübschen JM, Gouandjika-Vasilache I, Dina J. Measles. *Lancet*. 2022;399:678-90.
2. Strebel PM, Orenstein WA. Measles. *N Engl J Med*. 2019;381:349-57.
3. Kaufmann F, Heffernan C, Meurice F, et al. Measles, mumps, rubella prevention: how can we do better? *Expert Rev Vaccines*. 2021;20:811-26.
4. Zucker JR, Rosen JB, Iwamoto M, et al. Consequences of undervaccination: measles outbreak, New York City, 2018-2019. *N Engl J Med*. 2020;382:1009-17.
5. Mathis AD, Clemmons NS, Redd SB, et al. Maintenance of measles elimination status in the United States for 20 years despite increasing challenges. *Clin Infect Dis*. 2022;75:416-24.
6. Murthy BP, Zell E, Star M, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on administration of selected routine childhood and adolescent vaccinations: 10 U.S. jurisdictions, March-September 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:840-5.
7. Minta M, Ferrari M, Antoni S, et al. Progress towards regional measles elimination: worldwide, 2000-2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:1489-95.
8. Khetsuriani N, Sanadze K, Abuladze M, et al. High risk of subacute sclerosing panencephalitis following measles outbreaks in Georgia. *Clin Micro Infect*. 2020;26:737-42.
9. Griffin DE. Measles immunity and immunosuppression. *Curr Opin Virol*. 2021;46:9-14.
10. Ferren M, Horvat B, Mathieu C. Measles encephalitis: towards new therapeutics. *Viruses*. 2019;11:1017.
11. Watanabe S, Shirogane Y, Sato Y, et al. New insights into measles virus brain infections. *Trends Microbiol*. 2019;27:164-74.
12. Famularo G. Koplik's spots and measles. *Am J Med*. 2018;131:e249-50.
13. Kobayashi A, Shimada T, Tanaka-Taya K, et al. Epidemiology of a workplace measles outbreak dominated by modified measles cases at Kansai International Airport, Japan, during August-September 2016. *Vaccine*. 2020;38:4996-5001.
14. Chovatiya R, Silverberg JI. Inpatient morbidity and mortality of measles in the United States. *PLoS One*. 2020;15:e0231329.
15. Aurangzeb B, Fatmee A, Waris R, et al. Risk factors for mortality among admitted children with complications of measles in Pakistan: an observational study. *J Pak Med Assoc*. 2021;71:497-501.
16. Rodriguez C, Meriadeg AG, Weiss N, et al. Fatal measles inclusion-body encephalitis in adult with untreated AIDS: France. *Emerg Infect Dis*. 2020;26:2231-4.
17. Garg RK, Mahadevan A, Malhotra HS, et al. Subacute sclerosing panencephalitis. *Rev Med Virol*. 2019;29:e2058.
18. Campbell H, Lopez Bernal J, Bukasa A, et al. A re-emergence of subacute sclerosing panencephalitis in the United Kingdom. *Pediatr Infect Dis J*. 2023;42:82-4.
19. Schenk J, Abrams S, Theeten H, et al. Immunogenicity and the persistence of trivalent measles, mumps, and rubella vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:286-95.
20. Pawaskar M, Schmidt E, Marshall GS, et al. Use of M-M-R II outside of the routinely recommended age range: a systematic literature review. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18:1-7.
21. Goodson JL, Rota PA. Innovations in vaccine delivery: increasing access, coverage, and equity and lessons learnt from measles and rubella elimination. *Drug Deliv Transl Res*. 2022;12:959-67.
22. Gardner L, Dong E, Khan K, et al. Persistence of US measles risk due to vaccine hesitancy and outbreaks abroad. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:1114-5.
23. Ashkenazi S, Livni G, Klein A, et al. The relationship between parental source of information and knowledge about measles/measles vaccine and vaccine hesitancy. *Vaccine*. 2020;38:7292-8.
24. World Health Organization. *Measles and Rubella Strategic Framework 2021-2030*. Geneva: World Health Organization; 2020.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

339 RUBÉOLA

GREGORY A. POLAND, INNA G. OVSYANNIKOVA Y RICHARD B. KENNEDY

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Aunque la mayoría de los casos de infección por rubéola dan lugar a una enfermedad viral leve, se produce una morbilidad importante cuando el virus de la rubéola infecta al feto, sobre todo durante el primer trimestre del embarazo, cuando provoca un aborto espontáneo y el síndrome de rubéola congénita hasta en el 90% de los casos.[1] El ser humano es el único huésped conocido, por lo que esta enfermedad es erradicable.

Organismo patógeno

La rubéola es un virus de ARN monocatenario de sentido positivo que pertenece a la familia Togaviridae, del género *Rubivirus*. El virus tiene un diámetro de unos 60 nm e incluye una proteína del núcleo y dos proteínas de la envoltura.

EPIDEMIOLOGÍA

El virus de la rubéola se transmite de persona a persona por vía respiratoria, con inmunidad de por vida tras la infección. Antes de la disponibilidad de la vacuna con virus vivos atenuados contra la rubéola, la infección por rubéola era casi omnipresente entre los niños, se producía en la estación primaveral y en grandes epidemias cada 3-8 años. En la era prevacunal, hasta 4 bebés de cada 1.000 nacidos vivos en todo el mundo nacían con síndrome de rubéola congénita, y la incidencia de este síndrome oscilaba entre 0,1 y 0,2 por cada 1.000 nacidos vivos durante las fases endémicas y entre 0,8 y 4,0 durante las epidémicas. Con el uso generalizado de la vacuna, el número de casos se ha reducido drásticamente.[2] La rubéola se erradicó en EE. UU. en 2004 y en el continente americano desde 2015. En EE. UU. se producen menos de 10 casos al año entre personas infectadas fuera del país. Desgraciadamente, los planes globales para eliminar la rubéola en cinco de las seis regiones de la Organización Mundial de la Salud para 2020 fracasaron,[3] y cerca del 50% de los bebés de todo el mundo no tienen acceso a vacunas que contengan rubéola. Se han seguido produciendo brotes de rubéola relacionados con las estrategias de vacunación parcial, la falta de compromiso político, las perturbaciones debidas a guerras y conflictos, y los costes de los programas de erradicación. Los umbrales de inmunidad de grupo, que han variado según la región geográfica, han oscilado generalmente entre el 70 y el 90%, dada una tasa reproductiva básica que se estima entre el 3 y el 8 en los entornos occidentales, pero tan alta como del 12 en los entornos masificados en desarrollo.

BIOPATOLOGÍA

El virus de la rubéola es un patógeno respiratorio que penetra a través de la mucosa oral y/o nasal, donde infecta inicialmente las células epiteliales nasofaríngeas y se propaga a los ganglios linfáticos regionales. A continuación, el virus penetra en el torrente sanguíneo, provocando así la viremia aproximadamente 1 semana después del período de incubación. En niños y adultos sanos, la infección puede afectar a múltiples sistemas orgánicos, probablemente debido a la amplia gama de células permisivas con replicación viral de bajo título y poco o ningún efecto citopático.[4] En las mujeres embarazadas, la infección placentaria puede facilitar el acceso a los tejidos fetales, donde puede producirse una infección generalizada y persistente. La infección fetal provoca la muerte celular generalizada, la interrupción de la división celular y una organogenia dañada, retrasada y/o interrumpida, lo que provoca anomalías en el desarrollo hasta del 90% de los fetos infectados. Los recién nacidos infectados pueden excretar el virus hasta 1 año después del nacimiento, y esta excreción representa un riesgo de infección para los contactos sin exposición inmunitaria previa.

El virus de la rubéola está presente en la piel, donde la infección directa o la respuesta inmunitaria antiviral resultante pueden contribuir al desarrollo de la erupción. La enfermedad articular crónica está relacionada con una infección viral persistente y la presencia de inmunocomplejos en el líquido sinovial. En el páncreas y la tiroides, la infección por rubéola y la respuesta autoinmunitaria pueden causar disfunciones endocrinas. Se cree que la infección viral del cerebro en el síndrome de rubéola congénita es la causa de las secuelas neurológicas de la encefalitis, la panencefalitis progresiva y otras secuelas neurológicas de la infección congénita.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La rubéola adquirida suele ser una enfermedad viral leve, autolimitada y benigna. Tras un período de incubación de 14 a 21 días, la fiebre suele ir seguida de una erupción maculopapular eritematosa (fig. 339-1) en un plazo de 2 días.[5,6] El virus puede transmitirse a otras personas hasta 7 días después de la aparición de la erupción. Durante este tiempo, los pacientes suelen experimentar síntomas relativamente leves, como febrícula, malestar general, conjuntivitis leve, faringitis, infección de oído y síntomas respiratorios superiores. La linfoadenopatía auricular posterior es muy frecuente.[7] La rubéola adquirida suele ser autolimitada y la gran mayoría de los pacientes se recuperan totalmente. Sin embargo, se notifican artritis transitoria, artralgia y dolor articular hasta en el 70% de los adultos tras la infección por rubéola. Las complicaciones poco frecuentes pueden incluir trombocitopenia (aproximadamente en 1 de cada 300 casos) y encefalitis (aproximadamente en 1 de cada 6.000 casos).



FIGURA 339-1. Exantema de la rubéola en la piel de la espalda de un niño. La distribución es similar a la del sarampión, pero las lesiones tienen un color rojo menos intenso. (Tomado de Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, ID #: 712.)

La principal preocupación de salud pública que plantea la rubéola es su teratogenia. La infección durante las primeras etapas del embarazo (de 8 a 10 semanas de gestación) puede tener consecuencias devastadoras (p. ej., muerte fetal, aborto espontáneo y anomalías fetales), descritas como síndrome de rubéola congénita. Los defectos asociados al síndrome de rubéola congénita en lactantes suelen provocar graves enfermedades oculares (p. ej., glaucoma, cataratas, retinitis, microftalmía, coriorretinitis), auditivas (p. ej., sordera coclear), cerebrales (p. ej., microcefalia, encefalitis) o cardíacas (p. ej., estenosis de la arteria pulmonar periférica, conducto arterioso persistente) (tabla 339-1).[8]

DIAGNÓSTICO

Las muestras clínicas para el diagnóstico de la infección por rubéola en humanos incluyen sangre, fluidos orales, frotis faríngeos, secreciones nasofaríngeas, saliva y orina. La amplificación del ARN del virus de la rubéola a partir de muestras clínicas mediante el método de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 90%,[9] y es el método preferido para distinguir rápidamente la rubéola del sarampión (cap. 338). La alternativa, mucho más engorrosa, consiste en cultivar el virus en células de riñón de mono verde africano.

Para el diagnóstico serológico, una combinación de métodos de laboratorio puede confirmar la infección reciente por rubéola, la infección congénita por rubéola y el síndrome de rubéola congénita. Un aumento de 4 veces en el nivel de títulos de anticuerpos IgG específicos de la rubéola entre la fase aguda y convaleciente de la enfermedad también se utiliza para el diagnóstico serológico de la infección posnatal por rubéola. La detección de anticuerpos IgM específicos del virus de la rubéola puede diagnosticar una infección materna y posnatal reciente, y es útil para los programas de vigilancia de la rubéola y del síndrome de rubéola congénita. En poblaciones altamente inmunizadas, sin embargo, es más probable que los resultados positivos a los anticuerpos reflejen una inmunización previa que una infección primaria reciente.[10] Los niveles de anticuerpos séricos entre 10 y 15 UI/ml indican inmunidad a la rubéola; un nivel de anticuerpos de 15 UI/ml probablemente se correlaciona con la protección inmunitaria.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Winter AK, Moss WJ. Rubella. *Lancet*. 2022;399:1336-46.
2. Patel MK, Antoni S, Danovaro-Holliday MC, et al. The epidemiology of rubella, 2007-18: an ecological analysis of surveillance data. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e1399-407.
3. Zimmerman LA, Knapp JK, Antoni S, et al. Progress toward rubella and congenital rubella syndrome control and elimination—Worldwide, 2012-2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:196-201.
4. Das PK, Kielian M. Molecular and structural insights into the life cycle of rubella virus. *J Virol*. 2021;95:e02349-e2420.
5. Muzumdar S, Rothe MJ, Grant-Kels JM. The rash with maculopapules and fever in children. *Clin Dermatol*. 2019;37:119-28.
6. Ogata T, Murooka M, Akashi M, et al. The period from prodromal fever onset to rash onset in laboratory-confirmed rubella cases: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2021;21:442.
7. Ide S, Ishikane M, Ohmagari N. Posterior auricular lymphadenopathy in adult rubella. *IDCases*. 2021;24:e01093.
8. Toizumi M, Vo HM, Dang DA, et al. Clinical manifestations of congenital rubella syndrome: a review of our experience in Vietnam. *Vaccine*. 2019;37:202-9.
9. Yoshioka N, Hagiya H, Deguchi M, et al. Simultaneous and rapid detection method for measles and rubella using single-tube multiplex real-time quantitative RT-PCR. *J Infect Chemother*. 2019;25:829-31.
10. Bouthry E, Perillaud-Dubois C, Lebraud P, et al. Positive predictive value of seroconversion or positive rubella IgM in diagnosis of maternal rubella infection: seven-years review of French National Reference Laboratory for Rubella. *J Clin Virol*. 2021;134:104708.
11. Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, et al. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4:CD004407.
12. Geier DA, Geier MR. Childhood MMR vaccination effectiveness against rubella: a longitudinal cohort study. *Glob Pediatr Health*. 2022;9:2333794X221094266.
13. Crooke SN, Riggenbach MM, Ovsyannikova IG, et al. Durability of humoral immune responses to rubella following MMR vaccination. *Vaccine*. 2020;38:8185-93.
14. Schenk J, Abrams S, Theeten H, et al. Immunogenicity and persistence of trivalent measles, mumps, and rubella vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:286-95.
15. Leong WY. Rubella vaccination: the updated WHO position paper from 2020. *J Travel Med*. 2020;27:taaa151.
16. Moss WJ, Shendale S, Lindstrand A, et al. Feasibility assessment of measles and rubella eradication. *Vaccine*. 2021;39:3544-59.
17. Kauffmann F, Heffernan C, Meurice F, et al. Measles, mumps, rubella prevention: how can we do better? *Expert Rev Vaccines*. 2021;20:811-26.
18. European Centre for Disease Control and Prevention. *Disease factsheet about rubella*. ECDC; 2021 https://www.ecdc.europa.eu/en/rubella/factsheet. Accessed March 21, 2023.
19. Mayo Clinic. *Rubella*. 2021. https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/rubella/diagnosis-treatment/drc-20377315. Accessed March 21, 2023.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 339-1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE RUBÉOLA CONGÉNITO

CARACTERÍSTICA	INCIDENCIA
Cataratas y microftalmía	Permanente/común
Retinopatía	Permanente/común
Glaucoma	Permanente/no común
Sordera coclear	Permanente/común
Impercepción auditiva central	Permanente/desarrollo/común
Conducto arterioso persistente	Permanente/común
Estenosis de la arteria pulmonar periférica	Permanente/común
Encefalitis	Transitoria
Microcefalia	Permanente
Discapacidad mental	Permanente/desarrollo/común
Autismo	Permanente
Retraso del crecimiento intrauterino (bajo peso al nacer)	Transitoria/común
Rarefacciones metafisarias	Transitoria
Hepatoesplenomegalia	Transitoria/común
Púrpura trombocitopénica	Transitoria
Neumonitis intersticial	Transitoria
Diabetes e hipotiroidismo	Permanente/desarrollo/común

Modificado de Cooper LZ, Preblud SR, Alford CA. Rubella. In: Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995:288. Cooper LZ, Buimovici-Klein E. Rubella. In: Fields BN, et al., ed. *Virology*. New York: Raven Press; 1985:1005-1020.

TRATAMIENTO

Desgraciadamente, ningún tratamiento específico contra la rubéola es útil con fines profilácticos, terapéuticos o curativos. El tratamiento es sintomático y puede incluir líquidos, reposo y antipiréticos para la fiebre. Para las mujeres embarazadas que han estado expuestas a la rubéola se ha utilizado la gammaglobulina hiperinmunitaria, pero solo con modestas pruebas definitivas de beneficio.[A1]

PREVENCIÓN

La inmunización activa mediante la vacuna con virus vivos atenuados de la rubéola[11] tiene una eficacia del 97% (intervalo del 94 al 100%) en la prevención de la infección,[A2] incluido el síndrome de rubéola congénita. La vacuna se administra actualmente como una serie de dos dosis en EE. UU. como parte de la vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola (SPR-II). La vacuna contra la rubéola también está autorizada para su uso en niños de entre 12 meses y 12 años en combinación con las vacunas contra el sarampión, la parotiditis y la varicela como vacuna triple viral. Las vacunas triple virales son muy eficaces en la prevención de la enfermedad, aunque algunos estudios han demostrado una inmunidad subóptima a largo plazo[12] y, en raras ocasiones, seronegatividad (título de anticuerpos < 10 UI/ml) en personas inmunizadas.[13]

En los recién nacidos, los anticuerpos maternos pasivos contra la rubéola desaparecen rápidamente 2 meses después del nacimiento, por lo que los Centers for Disease Control and Prevention de EE. UU. recomiendan que los niños reciban la primera dosis de la vacuna triple viral entre los 12 y los 15 meses de edad, y la segunda dosis más adelante en la infancia, entre los 4 y los 6 años. Se recomienda la vacunación a los grupos de alto riesgo, incluidas las mujeres no embarazadas en edad fértil, los reclutas militares, los estudiantes universitarios y los trabajadores sanitarios. En EE. UU., las autoridades sanitarias estatales o locales pueden recomendar una tercera dosis de la vacuna triple viral durante los brotes de sarampión o parotiditis.

La tasa estimada de pérdida de inmunogenicidad es aproximadamente de un 1,2% al año.[14] Se recomienda repetir la vacunación en los pacientes que resulten seronegativos. En los casos de inmunidad en regresión, una repetición de la vacunación aumentará la respuesta de anticuerpos, pero esta suele volver a su nivel inicial. Aunque la mayoría de los efectos secundarios relacionados con la vacuna son leves (p. ej., exantema, fiebre, faringitis, linfoadenopatía y cefalea), pueden aparecer artritis y artralgia, especialmente en mujeres adolescentes seronegativas a la rubéola, pero se resuelven con el tiempo. En raras ocasiones, la vacuna de virus vivos atenuados puede producir rubéola relacionada con la vacuna en pacientes inmunodeficientes o incluso aparentemente inmunocompetentes.[15]

Una tercera vacunación de refuerzo en niños seronegativos y/o inmunocomprometidos (p. ej., tras quimioterapia o trasplante de médula ósea, o con inmunodeficiencia congénita) puede inducir inmunidad, pero no se recomienda una vacunación de refuerzo con virus vivos en niños con inmunodeficiencia o en niños que hayan experimentado púrpura trombocitopénica tras la vacunación triple viral, debido a los mayores riesgos de acontecimientos adversos tras la vacunación. La vacuna contra la rubéola tampoco debe administrarse a personas que hayan tenido una reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) tras una dosis previa de la vacuna ni a pacientes con una inmunodeficiencia grave conocida.

Debe evitarse el embarazo durante 1 mes después de la vacunación triple viral, y la vacuna debe administrarse después del parto. La vacuna triple viral puede administrarse a las madres lactantes sin ningún peligro para su hijo.

Los esfuerzos de erradicación en todo el mundo continúan.[16] Sin embargo, los problemas de accesibilidad, la infraestructura sanitaria pública y la indecisión han obstaculizado estos esfuerzos.[17]

PRONÓSTICO

La rubéola suele ser leve y transitoria en niños y adultos sanos, y casi todos se recuperan completamente. La encefalitis y la panencefalitis postinfección por rubéola, que se asemejan a la panencefalitis esclerosante subaguda que puede seguir a la infección por sarampión (cap. 338), se producen en una tasa de aproximadamente 1 de cada 5.000 infecciones y se asocian a tasas de mortalidad tan bajas como el 0% y tan altas como el 50%. Los problemas articulares (p. ej., poliartralgia, poliartritis), que son frecuentes en adultos, pero no en niños, suelen ser transitorios.[18] El tratamiento se limita al reposo en cama, una hidratación adecuada y analgésicos suaves (p. ej., paracetamol o ibuprofeno) para los dolores y la fiebre.[19] El pronóstico del síndrome de rubéola congénita suele ser malo; aunque algunos síntomas específicos pueden tratarse, no existe cura.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Young MK, Cripps AW, Nimmo GR, et al. Post-exposure passive immunisation for preventing rubella and congenital rubella syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015:CD010586.

A2. Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, et al. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4:CD004407.

340 PAROTIDITIS

JENNIFER B. ROSEN Y JANE R. ZUCKER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La parotiditis es una infección aguda caracterizada por la inflamación de las parótidas y otras glándulas salivales. Antes de la introducción de la vacunación en EE. UU., la parotiditis era una enfermedad común en la infancia. La incidencia de la parotiditis disminuyó drásticamente tras la introducción de la vacuna, pero la parotiditis sigue siendo endémica. Pueden producirse casos e incluso brotes en niños y adultos previamente vacunados.

Organismo patógeno

El virus de la parotiditis es un virus de ARN de cadena negativa, con envoltura, perteneciente a la familia Paramyxoviridae, género *Rubulavirus*. Existen 12 genotipos de parotiditis, denotados por las letras A a N. La diversidad de genotipos en circulación en EE. UU. es baja, y la mayoría es el genotipo G.[1]

EPIDEMIOLOGÍA

El ser humano es el único huésped natural del virus de la parotiditis. La parotiditis es muy contagiosa y se propaga por contacto estrecho de persona a persona a través de las gotitas respiratorias. Raramente se ha documentado la transmisión transplacentaria. El período de incubación entre la exposición y la aparición de la enfermedad oscila entre 12 y 25 días. Las personas infectadas tienen más probabilidades de ser contagiosas desde 2 días antes y 5 días después de la aparición de los síntomas, pero las que tienen infecciones asintomáticas también pueden transmitir la enfermedad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La introducción de la vacuna contra la parotiditis en el calendario rutinario de vacunación infantil para niños a partir de los 12 meses de edad en 1977 provocó un descenso espectacular de la enfermedad en EE. UU., pasando de más de 150.000 casos de parotiditis en 1968 a unos 3.000 casos en 1985. En 1989 se añadió al calendario rutinario de vacunación infantil una segunda dosis de la vacuna contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola (triple viral, SPR) para niños de 4 a 6 años, lo que condujo a una mayor reducción, con una media de menos de 300 casos declarados anualmente hasta principios de la primera década del siglo XXI.[2,3]

Sin embargo, la parotiditis sigue siendo endémica en EE. UU. y continúan produciéndose múltiples brotes grandes de parotiditis, que afectan principalmente a adolescentes y adultos jóvenes totalmente vacunados en entornos densamente poblados. Por ejemplo, un brote multiestatal de parotiditis en 2006 afectó a más de 6.500 personas en varios campus universitarios del medio oeste. Entre 2009 y 2010 se produjeron grandes brotes en Guam y en la ciudad de Nueva York, donde se infectaron más de 3.500 personas en una comunidad religiosa muy unida. Entre 2015 y 2019, múltiples brotes de gran magnitud afectaron a escuelas, universidades, equipos deportivos y grupos religiosos. En un gran brote en una comunidad muy unida de Arkansas entre 2016 y 2017 se infectaron aproximadamente 3.000 personas.[4] Se identificaron aproximadamente 900 casos de parotiditis en 57 centros de detención de 19 estados entre 2018 y 2019.[5]

Los casos y brotes de parotiditis entre personas totalmente vacunadas se deben probablemente a una combinación de factores.[6] Un conjunto de factores está relacionado con las limitaciones de la vacunación. La primera es la posibilidad de un desajuste entre la vacuna triple viral y las cepas de parotiditis en circulación. Por ejemplo, los sueros de las personas vacunadas contra la cepa del genotipo A utilizada en las vacunas en EE. UU. neutralizan totalmente la cepa del genotipo G, que es el genotipo principal que circula en EE. UU. desde 2006, pero los títulos medios geométricos de anticuerpos son inferiores en relación con los títulos contra la cepa de la vacuna. Además, el componente contra las parotiditis de la vacuna triple viral es menos eficaz que los componentes contra el sarampión y la rubéola, con una tasa media de seroconversión inicial del 91% y una eficacia media de dos dosis del 88%. Además, la inmunidad tras la vacuna contra la parotiditis disminuye con el tiempo.[7,8] Un segundo conjunto de cuestiones está relacionado con la infectividad. Las personas pueden ser contagiosas antes de la aparición de los síntomas o pueden ser asintomáticas durante toda la infección. Los problemas con las pruebas de diagnóstico, especialmente en personas vacunadas, pueden dar lugar a diagnósticos retrasados o fallidos, lo que permite que las personas infectadas propaguen la enfermedad. Por último, los entornos con exposiciones intensas (p. ej., colegios y universidades, comunidades muy unidas con grandes reuniones congregadas) son propicios a los brotes.

BIOPATOLOGÍA

Se supone que el virus de la parotiditis se replica inicialmente en el tracto respiratorio superior, seguido de la propagación a los ganglios linfáticos y la viremia. A continuación, el virus se propaga con mayor frecuencia a los tejidos glandulares (p. ej., glándulas parótidas, testículos, mamas, páncreas) y al sistema nervioso central. La orquitis parotidítica está causada por la replicación del virus en los túbulos seminíferos. El virus de la parotiditis penetra en el sistema nervioso central a través de la red venosa de las células epiteliales coroideas y ependimarias, donde se replica y puede entrar en el parénquima cerebral. La pérdida de audición se debe probablemente a la infección de la cóclea resultante de la propagación desde los ganglios linfáticos cervicales al líquido perilinfático, aunque los daños inmunomediados también pueden desempeñar un papel.

Al principio del desarrollo de la infección, los pacientes desarrollan una respuesta inicial de inmunoglobulina M (IgM) (v. «Diagnóstico»), a la que sigue la inmunoglobulina G (IgG). Los niveles elevados de IgG alcanzan su punto máximo entre 3 y 4 semanas después de la infección y pueden persistir durante décadas.



FIGURA 340-1. Parotiditis. Niño con inflamación submandibular por parotiditis epidémica. (Tomado de Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, ID #: 4491.)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por el virus de la parotiditis provoca clásicamente la inflamación de las glándulas salivales (fig. 340-1). La glándula parótida es la más comúnmente afectada (parotiditis), pero también puede producirse inflamación de las glándulas submaxilar y sublingual. La parotiditis puede ser unilateral o bilateral y suele resolverse en 10 días. Un pródromo de síntomas inespecíficos, como febrícula, cefalea, malestar general, mialgia y anorexia, puede preceder a la parotiditis. Los síntomas inespecíficos de las vías respiratorias superiores pueden ser el único síntoma, y aproximadamente entre el 20 y el 40% de las infecciones son asintomáticas.

Las complicaciones de la parotiditis incluyen orquitis en varones pospúberes, mastitis y ovaritis en mujeres pospúberes, pancreatitis, hipoacusia neurosensorial, artropatía, miocarditis, nefritis, meningitis, encefalitis y anemia hemolítica autoinmunitaria. Las complicaciones son menos frecuentes en personas vacunadas previamente contra la parotiditis (tabla 340-1).

La orquitis se registra en el 15-35% de los varones pospúberes, pero rara vez en los más jóvenes. La mayoría de los casos son unilaterales, pero aproximadamente el 25% pueden ser bilaterales. Suele aparecer aproximadamente 1 semana después de la parotiditis, pero también puede darse antes o sin parotiditis. Los síntomas pueden ser prominentes, con inflamación y dolor testicular; estos síntomas suelen desaparecer aproximadamente en 1 semana, pero la sensibilidad puede persistir durante varias semanas. La orquitis parotidítica puede causar atrofia testicular, con un riesgo poco frecuente de infertilidad posterior.

Hasta en un 10% de las personas no vacunadas de parotiditis puede producirse una meningitis aséptica sintomática, que se manifiesta como cefalea, rigidez de nuca, vómitos y letargo, normalmente unos 4-5 días después de la aparición de la parotiditis. Alrededor del 50% de los casos de meningitis «urliana» documentados pueden presentarse sin parotiditis. Puede producirse una hipoacusia unilateral y, en ocasiones, bilateral. En raras ocasiones, los pacientes pueden desarrollar una encefalitis con obnubilación y convulsiones, afasia y paresia.

DIAGNÓSTICO

Cuando se sospecha una parotiditis viral, los antecedentes de vacunación contra la parotiditis o la detección de IgG antiparotidítica no excluyen la posibilidad de una infección por parotiditis en personas con síntomas clínicamente compatibles. Las pruebas de diagnóstico específicas de la parotiditis incluyen la recogida tanto de un hisopo bucal para detectar el virus de la parotiditis mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real como la serología para la detección de IgM de la parotiditis. Es muy probable que la IgM de la parotiditis sea detectable unos días después de la aparición de los síntomas, pero puede ser transitoria o estar ausente, y a menudo permanece indetectable en personas previamente vacunadas, lo que pone de manifiesto la importancia de las pruebas de PCR. La PCR tiene más probabilidades de detectar el virus de la parotiditis cuando se recoge poco después de la aparición de la parotiditis, pero puede dar positivo entre 8 y 10 días después de la aparición de los síntomas. El rendimiento de la prueba de PCR puede aumentarse masajeando la glándula parótida durante 30 s antes de obtener el hisopo. La parotiditis es una enfermedad de declaración obligatoria a nivel nacional en EE. UU., y todos los casos deben notificarse a los departamentos de salud estatales o locales cuando se considere inicialmente el diagnóstico.

El diagnóstico diferencial de la parotiditis (cap. 393) es amplio, dadas las diversas causas infecciosas (p. ej., bacterianas, virales) y no infecciosas (p. ej., sialolitiasis, estenosis ductales, inflamación postradiación) de la parotiditis. Entre las causas de parotiditis viral distintas de la parotiditis epidémica se incluyen el virus de la gripe (cap. 332), los

TABLA 340-1 FRECUENCIA DE COMPLICACIONES ENTRE PACIENTES CON PAROTIDITIS NO VACUNADOS Y VACUNADOS

COMPLICACIÓN	FRECUENCIA ESTIMADA ENTRE LOS PACIENTES NO VACUNADOS CONTRA LA PAROTIDITIS (%)	FRECUENCIA ESTIMADA ENTRE LOS PACIENTES VACUNADOS CONTRA LA PAROTIDITIS (%)
Orquitis	30	6
Ovaritis	7	≤ 1
Mastitis	30	≤ 1
Pancreatitis	4	< 1
Hipoacusia	4	< 1
Meningitis	< 1-10	≤ 1
Encefalitis	≤ 1%	≤ 1

Adaptado de Marlow M, Leung J, Marin M, et al. Mumps. In: Roush SW, Baldy LM, Kirkconnell Hall MA, eds. *Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases.* National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention. Última revisión el 30 de junio de 2021. https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt09-mumps.html. Acceso el 4 de enero de 2022.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. McNall RJ, Wharton AK, Anderson R, et al. Genetic characterization of mumps viruses associated with the resurgence of mumps in the United States: 2015-2017. *Virus Res*. 2020;281:197935.
2. Marlow M, Leung J, Marin M et al Mumps. In Roush SW, Baldy LM, Kirkconnell Hall MA, eds. *Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases*. Last reviewed December 15, 2021. National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt09-mumps.html. Accessed March 31, 2023.
3. Lam E, Rosen JB, Zucker JR. Mumps: an update on outbreaks, vaccine efficacy, and genomic diversity. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33:e00151-19.
4. Fields VS, Safi H, Waters C, et al. Mumps in a highly vaccinated Marshallese community in Arkansas, USA: an outbreak report. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:185-92.
5. Leung J, Elson D, Sanders K, et al. Notes from the field: mumps in detention facilities that house detained migrants—United States, September 2018-August 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68:749-50.
6. Gokhale DV, Brett TS, He B, et al. Disentangling the causes of mumps reemergence in the United States. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023;120:e2207595120.
7. Schenk J, Abrams S, Theeten H, et al. Immunogenicity and persistence of trivalent measles, mumps, and rubella vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:286-95.
8. Bassal R, Shohat T, Levin T, et al. The concordance between mumps and rubella sero-positivity among the Israeli population in 2015. *Vaccines (Basel)*. 2022;10:996.
9. Elbadawi LI, Talley P, Rolfes MA, et al. Non-mumps viral parotitis during the 2014-2015 influenza season in the United States. *Clin Infect Dis*. 2018;67:493-501.
10. Murthy N, Wodi AP, McNally V, et al. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72:141-4.
11. Wodi AP, Murthy N, McNally V, et al. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72:137-40.
12. State Immunization Laws for Healthcare Workers and Patients. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Updated November 19, 2014. https://www2a.cdc.gov/vaccines/statevaccsApp/AdministrationbyVaccine.asp?Vaccinetmp=MMR. Accessed March 30, 2023.
13. State information: MMR vaccine mandates for child care and K-12. Immunization Action Coalition. Updated December 20, 2019. https://immunize.org/laws/mmr.asp. Accessed March 30, 2023.
14. Kroger A, Bahta L, Hunter P. General best practice guidelines for immunization. Best practices guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention. Updated February 10, 2023. https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html. Accessed March 30, 2023.
15. Kaaijk P, Wijmenga-Monsuur AJ, van Houten MA, et al. A third dose of measles-mumps-rubella vaccine to improve immunity against mumps in young adults. *J Infect Dis*. 2020;221:902-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

virus paragripales humanos (cap. 331), los adenovirus (cap. 333), el virus de Epstein-Barr (cap. 348), los virus del herpes simple (cap. 345), los enterovirus (cap. 349), los parvovirus (cap. 342) y los citomegalovirus (cap. 347), entre otros.[9] Sin embargo, el virus de la parotiditis *sensu stricto* es la única causa conocida de parotiditis epidémica, por lo que el diagnóstico de parotiditis es más probable durante un brote.

En caso de sospecha de meningitis o encefalitis por parotiditis, el examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) suele mostrar unas 400-500 células/µl, generalmente células monocelulares, pero a veces células polimorfonucleares, al principio del desarrollo de la enfermedad. La proteína del LCR puede estar ligeramente elevada, y el nivel de glucosa suele ser normal pero puede ser bajo. Las pruebas de PCR pueden documentar el virus de la parotiditis.

TRATAMIENTO

No se dispone de ningún tratamiento específico. La infección suele ser autolimitada y el tratamiento es de apoyo en función de los síntomas (p. ej., analgésicos, compresas frías, soporte escrotal para la orquitis).

PREVENCIÓN

La vacunación es la forma más importante de prevenir la infección de las parótidas. La recomendación (cap. 15) es de dos dosis de vacuna triple viral para los niños, una entre los 12 y los 15 meses, y otra entre los 4 y los 6 años. Los adultos de 18 años o más que no hayan sido vacunados previamente y que corran un alto riesgo de exposición a la parotiditis, incluidos los estudiantes de centros de enseñanza postsecundaria, el personal sanitario y los viajeros internacionales, deben recibir dos dosis de la triple viral; se recomienda una dosis para el resto de los adultos no vacunados.[10,11]

Las pruebas presuntivas de inmunidad a la parotiditis incluyen cualquiera de los cuatro criterios siguientes: documentación de la inmunización, con el número de dosis en función de la edad y el entorno; pruebas de laboratorio de la inmunidad (es decir, detección de IgG de la parotiditis); confirmación de laboratorio de la enfermedad (p. ej., detección del virus de la parotiditis mediante PCR o IgM de la parotiditis mediante serología), o nacimiento antes de 1957. Las personas que tienen pruebas presuntivas de inmunidad a la parotiditis tienen menos probabilidades de infectarse con el virus de la parotiditis en relación con las personas que no las tienen; sin embargo, dichas pruebas no deben utilizarse para excluir un diagnóstico de parotiditis. Los requisitos para la documentación de la vacuna contra la parotiditis o las pruebas de laboratorio de inmunidad a la parotiditis se exigen a los trabajadores sanitarios en varios estados, y a los niños que asisten a guarderías y a los grados de preescolar hasta 12 años en casi todos los estados.[12,13]

Las contraindicaciones de la vacuna triple viral incluyen antecedentes de reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) a una dosis previa de triple viral o a cualquiera de sus componentes, embarazo, inmunosupresión e inmunodeficiencia congénita o hereditaria en un familiar de primer grado, a menos que se haya verificado la inmunocompetencia del receptor de la vacuna.[14] Las precauciones de la vacuna triple viral incluyen la recepción reciente (≤ 11 meses) de un hemoderivado que contenga anticuerpos, enfermedad moderada o grave con o sin fiebre y antecedentes de trombocitopenia o púrpura trombocitopénica. Si es necesario realizar la prueba de la tuberculosis, debe hacerse en cualquier momento antes, simultáneamente o al menos entre 4 y 6 semanas después de la administración de la vacuna triple viral. Los antecedentes personales o familiares de convulsiones de cualquier etiología son una precaución para la vacuna triple viral-varicela (SPRV), debido a un mayor riesgo de convulsiones febriles observado en niños de 12 a 23 meses; sin embargo, pueden administrarse la triple viral y la vacuna contra la varicela de antígeno único, preferentemente en la misma visita. Si no es así, las dos vacunas de virus vivos, la triple viral y la varicela de antígeno único, deben administrarse con un intervalo de al menos 4 semanas.

Las personas que han estado expuestas al virus de la parotiditis y que carecen de pruebas presuntivas de inmunidad a la parotiditis deben ponerse al día con la vacunación triple viral para protegerse de futuras exposiciones. Sin embargo, la vacunación después de la exposición no prevendrá la infección de una exposición que ya se ha producido, y no existe profilaxis postexposición para las personas expuestas al virus de la parotiditis. Las personas que han estado expuestas, especialmente las que carecen de pruebas presuntivas de inmunidad a la parotiditis antes de la exposición, corren el riesgo de desarrollar la infección a lo largo del período de incubación de 12-25 días y deben vigilar la aparición de síntomas. Se recomienda consultar con el departamento de salud pública local para determinar la necesidad de cuarentena durante este período.

Dados los repetidos brotes entre personas que han recibido dos dosis de la vacuna triple viral en entornos con un contacto estrecho intenso y prolongado (p. ej., colegios, universidades), se recomienda una tercera dosis de la vacuna contra la parotiditis para las personas que las autoridades de salud pública identifiquen como parte de un grupo con mayor riesgo de parotiditis durante un brote.[15] Una tercera dosis en este contexto no sirve como profilaxis postexposición para prevenir la infección tras una exposición que ya se ha producido, sino que tiene como objetivo reducir la infección y las complicaciones entre las personas que corren el riesgo de sufrir exposiciones continuas. Los datos sobre la duración de la protección tras una tercera dosis de vacuna que contenga parotiditis son limitados y, por el momento, no se recomienda el uso de una tercera dosis de forma rutinaria en la población general.

Los pacientes que tienen parotiditis requieren al menos 5 días tanto de precauciones estándar como de precauciones contra las gotitas tras la aparición de la parotiditis. Los pacientes ambulatorios deben llevar mascarilla y estar aislados de otras personas potencialmente susceptibles. Los pacientes hospitalizados requieren una habitación privada, uso de mascarilla si son transportados a otro lugar del hospital y uso de mascarilla para todos los cuidadores.

PRONÓSTICO

La mayoría de las personas con infección por parotiditis se recuperan totalmente. La orquitis bilateral parotidítica puede provocar una reducción temporal de la fertilidad o incluso esterilidad transitoria, pero el riesgo de infertilidad permanente, aunque incierto, parece ser poco frecuente. La meningitis «urliana» suele ser autolimitada. La hipoacusia suele ser transitoria, pero en raras ocasiones puede ser permanente. La muerte por parotiditis es extremadamente rara, y la mayoría de los fallecimientos se deben a la encefalitis parotidítica.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

341

POLIOMAVIRUS

HANS H. HIRSCH

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

POLIOMAVIRUS HUMANO

DEFINICIÓN

Los poliomavirus humanos comprenden al menos 14 especies, que se designan con los números del 1 al 14;[1] cinco de estas especies se asocian a enfermedades en el ser humano (tabla 341-1). De todos los tipos de poliomavirus que infectan al ser humano, los principales patógenos causales de enfermedades en las personas son los poliomavirus BK y JC, el poliomavirus de células de Merkel, el poliomavirus 7 y el poliomavirus asociado a *tricodisplasia espinulosa*.

Organismo patógeno

Los poliomavirus son viriones sin envoltura, infecciosos en el medio ambiente durante períodos prolongados de tiempo y resistentes, en parte, a los desinfectantes alcohólicos. Tienen un genoma de ADN bicatenario, circular y pequeño, de aproximadamente 5.000 pares de bases, que codifica entre cinco y seis proteínas virales principales, sobre las que no tiene efecto ningún fármaco antiviral existente. El genoma de poliomavirus persiste en el núcleo de la célula huésped como ADN extracromosómico y tiene una alta dependencia de proteínas de la célula huésped, como histonas, factores de transcripción, y ARN y ADN polimerasas.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios de seroprevalencia de anticuerpos contra las diferentes proteínas Vp1 de la cápside del poliomavirus humano indican distintas tasas de exposición, que van del 10% para el poliomavirus humano 9 hasta más del 90% para el poliomavirus BK (poliomavirus humano 1) y el poliomavirus humano 10. Las infecciones primarias suelen producirse de manera independiente, en la niñez y en la adolescencia, con incrementos menores en la seroconversión hasta la séptima década de vida. Es probable que en la vía de transmisión intervengan el sistema respiratorio, la orofaringe y el tubo digestivo, después de contacto directo o de exposición ambiental. Existe escasa o nula inmunidad cruzada de neutralización entre especies de poliomavirus humano. En última instancia, un adulto promedio resultará infectado por 6-8 poliomavirus humanos distintos.

BIOPATOLOGÍA

La región inicial del gen del virus codifica proteínas reguladoras denominadas antígenos tumorales grandes y pequeños, que interfieren en las funciones de la proteína del retinoblastoma pRb y de la proteína p53, rompen el control de la división celular y desvían el estado de las células huésped a la fase S, para proporcionar abundantes enzimas y elementos estructurales necesarios para una eficaz replicación del poliomavirus. El

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 341-1 POLIOMAVIRUS HUMANOS, ENFERMEDADES QUE PRODUCEN Y POBLACIONES DE RIESGO

NOMBRE COMÚN	NOMBRE TAXONÓMICO	TROPISMO GENERAL	SEROPREVALENCIA	ENFERMEDADES DISTINTIVAS (ÓRGANO)	PRINCIPIO PATÓGENO	POBLACIÓN DE ALTO RIESGO
Poliomavirus BK (BKPyV)	HPyV1	Riñón, vías urinarias	80-95%	Nefropatía (riñón)	Replicativo-necrosis citopática, inflamatorio	Trasplante renal
				Cistitis hemorrágica (vejiga, uréteres, pelvis renal)	Replicativo-citopático, SIRI	Trasplante alógeno de células hematopoyéticas
				Cáncer urotelial (uréteres, pelvis renal, metástasis)	Transformante no replicativo	Trasplante renal (rara vez trasplante de otro órgano sólido o de células hematopoyéticas)
Poliomavirus JC (JCPyV)	HPyV2	Vías urinarias, riñón, SNC	60-90%	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (cerebro, cerebelo)	Replicativo-citopático Replicativo-citopático-inflamatorio (leucoencefalopatía multifocal progresiva, SIRI)	VIH/sida Esclerosis múltiple (tratamiento con natalizumab)
				Nefropatía (riñón)	Replicativo-citopático inflamatorio	Trasplante renal
Poliomavirus de células de Merkel (MCPyV)	HPyV5	Piel	50-80%	Carcinoma de células de Merkel (piel, metástasis)		Pacientes inmunodeprimidos, ancianos, exposición al sol, neoplasia maligna hematológica crónica, trasplante de órgano sólido
Poliomavirus humano	HPyV7	Piel	30-70%	Queratinopatía hiperproliferativa pruriginosa (piel)		Pacientes inmunodeprimidos (trasplante de órgano sólido)
Poliomavirus de la tricodisplasia espinulosa (TSPyV)	HPyV8	Piel	70-90%	Tricodisplasia espinulosa (piel)		Pacientes inmunodeprimidos (leucemia linfocítica crónica), trasplante de órgano sólido)

SIRI, síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria; SNC, sistema nervioso central; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

fenotipo transformado hiperproliferativo resultante inactiva la apoptosis y la reparación del ADN. La inmunidad específica frente al poliomavirus humano depende de anticuerpos neutralizantes u opsonizantes dirigidos contra la unión al receptor y otros dominios en la cápside viral Vp1, interfiriendo, en consecuencia, con nuevas rondas de infección, y eliminando descendencia y restos virales circulantes. Los linfocitos T CD8 citotóxicos y los linfocitos T CD4 colaboradores específicos del virus contribuyen a la eliminación de las células que replican el virus. En personas inmunocompetentes, estas respuestas son suficientes para minimizar la replicación local y prevenir las enfermedades por poliomavirus.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

No se han vinculado signos ni síntomas específicos a la infección por poliomavirus humano en la población general, presumiblemente por sus manifestaciones subclínicas o inespecíficas. No obstante, en pacientes inmunodeprimidos, los poliomavirus humanos causan enfermedades importantes del sistema urinario, el sistema nervioso central y la piel.

POLIOMAVIRUS BK

El poliomavirus BK representa la principal causa de nefropatía después de un trasplante renal, así como de cistitis hemorrágica después de un trasplante alógeno de células hematopoyéticas, y de carcinoma urotelial (v. tabla 341-1). Son muy infrecuentes otras manifestaciones, como nefropatía de riñones nativos, ureteritis-pielitis, neumonitis, meningoencefalitis, encefalopatía e insuficiencia multiorgánica. Los cuatro serotipos de poliomavirus BK (I, II, III, IV) se subdividen, a su vez, en 12 subtipos sobre la base de sus secuencias genómicas.[2] La evidencia seroepidemiológica indica que el poliomavirus BK infecta al 95% de la población general durante la infancia, pero los niveles de anticuerpos tienden a declinar durante la vida adulta. Tras la viremia primaria, el poliomavirus BK establece una infección persistente en el sistema urinario y alrededor del 10% de las personas sanas seropositivas tienen una viruria de bajo grado (media de 5.000 copias/ml), asintomática, pero una viremia indetectable.[3] Un debilitamiento importante del control inmunitario por inmunodepresores, quimioterapia, corticoesteroides o fármacos que disminuyen el número de linfocitos suele dar lugar a viruria de alto grado (> 10 millones de copias/ml), que, sin embargo, se mantiene clínicamente silente, salvo en un subgrupo de receptores de trasplante renal (cap. 117) y de trasplante alógeno de células madre hematopoyéticas (cap. 163).

Nefropatía asociada a poliomavirus BK

DEFINICIÓN

En la nefropatía asociada al poliomavirus BK, la estructura y la función de las nefronas resultan dañadas por la progresiva replicación viral, dando lugar a denudación de las membranas basales tubulares, inflamación intersticial, tubulitis, fibrosis intersticial y atrofia tubular, que causa pérdida funcional progresiva e insuficiencia renal terminal.

EPIDEMIOLOGÍA

La nefropatía por poliomavirus BK afecta casi exclusivamente a receptores de trasplante renal y rara vez se diagnostica en otras poblaciones inmunodeprimidas, aunque el grado de inmunodepresión sea similar o mayor. En alrededor del 8% (intervalo 1-15%) de los pacientes sometidos a trasplante renal se desarrolla enfermedad, demostrada mediante biopsia en los primeros 2 años después de la intervención,[4,5] aunque las tasas reales son más elevadas, porque la biopsia con aguja no detecta la afectación focal en estadio temprano, especialmente de la médula renal. Dado que en Norteamérica y Europa se realizan aproximadamente 75.000 trasplantes de riñón al año, alrededor de 7.500 pacientes renales al año se encuentran en riesgo de fracaso prematuro de aloinjerto renal y necesidad de reanudar la diálisis.

Los valores sanguíneos de ADN (ADNemia) de poliomavirus BK se relacionan con el inicio, la extensión y la resolución de la nefropatía asociada al virus,[6] y después caen hasta niveles indetectables, con semivida inferior a 2 h tras la nefrectomía del aloinjerto. El riesgo de ADNemia de poliomavirus BK y de nefropatía es más alto con tacrolimús que con inmunodepresión con ciclosporina, es más bajo con combinaciones inhibidoras de mTOR y aumenta después del tratamiento con altas dosis de corticoesteroides para el rechazo agudo (cap. 117).

Los factores de riesgo del receptor son sexo masculino, edad avanzada y niveles bajos o indetectables de anticuerpos específicos frente al poliomavirus BK, así como ausencia de ciertos tipos de antígeno leucocítico humano (HLA), como B51, B7, B8 y A24. Los factores de riesgo del donante son eliminación urinaria pretrasplante de poliomavirus BK, exposición a un subtipo de poliomavirus BK frente al que el receptor no tiene anticuerpos detectables y número creciente de incompatibilidades de HLA.

BIOPATOLOGÍA

Los receptores de trasplante renal están expuestos al poliomavirus BK latente o en replicación presente en el órgano del donante. La ausencia de una inmunidad suficiente y específica contra el poliomavirus BK permite una replicación viral incontrolada, con los correspondientes cambios citopáticos de las células epiteliales de los túbulos renales. Con menor frecuencia, el propio virus del receptor consigue acceder al aloinjerto renal por reflujo desde la vejiga. La liberación lítica de viriones intranucleares permite la propagación célula a célula en el interior de los túbulos y hasta las células uroteliales y transicionales, amplificando, en consecuencia, la replicación viral y conduciendo a una viruria media de 100 millones de copias/ml. El creciente daño citopático y la necrosis inducen inflamación intersticial y tubulitis, seguidas de fibrosis intersticial irreversible y atrofia tubular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Inicialmente, la nefropatía por poliomavirus BK es asintomática y no afecta a la función del aloinjerto. Sin embargo, a medida que avanza el daño de este, la concentración sérica de creatinina aumenta. En el 20-40% de los receptores de trasplantes renales se desarrolla viruria de alto grado y aproximadamente el 50% de estos pacientes desarrollan ADNemia de poliomavirus BK al cabo de 0,5-2 meses, signo de replicación viral en el aloinjerto. En ausencia de intervenciones eficaces, la duración y los niveles crecientes de ADNemia de poliomavirus BK se asocian a deterioro de la función del aloinjerto renal.

DIAGNÓSTICO

Es importante diferenciar el rechazo agudo de la nefritis viral, ya que los tratamientos son opuestos entre sí (aumento o disminución de la inmunodepresión). En pacientes de trasplante renal con disminución de la función renal, habitualmente está indicada una biopsia del aloinjerto renal en busca de un posible rechazo mediado por anticuerpos o por linfocitos T, toxicidad farmacológica o nefropatía por poliomavirus BK (cap. 117). Los cambios citopáticos e inmunohistoquímicos de la nefropatía por poliomavirus BK son característicos (e-fig. 341-1).[7] En casos poco claros deben excluirse otras enfermedades virales que se presentan con inclusiones intranucleares (p. ej., adenovirus, herpes simple y citomegalovirus).

En pacientes de trasplante renal con función renal inicial y ADNemia de poliomavirus BK sostenida o en aumento no está indicada la biopsia del aloinjerto, ya que no puede excluir una nefropatía por poliomavirus BK. Los criterios para un diagnóstico clínico son: diagnóstico probable de nefropatía por poliomavirus BK, definido por cargas plasmáticas sostenidas de poliomavirus BK superiores a 1.000 copias/ml durante más de 2 semanas, y diagnóstico de presunción de nefropatía por poliomavirus BK, definido por cargas plasmáticas de poliomavirus BK por encima de 10.000 copias/ml o el correspondiente equivalente genómico.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Ante un diagnóstico probable de nefropatía por poliomavirus BK, provisional o probado mediante biopsia, el tratamiento consiste en reducir la inmunodepresión.[8] Los protocolos específicos para reducirla varían y deben ser supervisados por expertos. En general, las opciones consisten en reducir la dosis de tacrolimús o ciclosporina en uno o dos pasos, teniendo como objetivo valores inferiores a 6 ng/ml y 125 ng/ml, respectivamente. La dosis del fármaco antiproliferativo (p. ej., ácido micofenólico o micofenolato mofetilo) se reduce en un 50%, y se suspende en uno o dos pasos. La dosis de prednisona oral suele disminuirse gradualmente hasta 10 mg o menos al día. Los pacientes deben someterse a mediciones de la concentración de creatinina sérica al menos una vez a la semana y de la carga viral plasmática al menos cada 2 semanas. Se han administrado de forma adicional cidofovir, leflunomida, fluoroquinolonas e inmunoglobulina intravenosa, aunque su uso no está respaldado por ensayos aleatorizados.[9]

Actualmente no se recomienda el cribado sistemático previo al trasplante de donantes y receptores para la determinación de viruria por poliomavirus BK o de concentraciones de anticuerpos específicas, ya que los estudios clínicos no han evaluado los riesgos y beneficios de integrar esta información en la atención posterior al trasplante. No obstante, después del trasplante, todos los receptores de trasplante renal deben someterse a la determinación de ADNemia de poliomavirus BK con periodicidad mensual hasta 9 meses después del trasplante, y luego a pruebas trimestrales hasta que se cumplan 24 meses desde el trasplante, con el fin de identificar a los pacientes que responden a los criterios de diagnóstico clínico de nefropatía por poliomavirus BK. No se dispone de vacunas y no ha quedado probado que los fármacos con supuesta actividad antiviral sean eficaces en la prevención.

PRONÓSTICO

Una vez reducida la inmunodepresión, las cargas virales plasmáticas disminuyen un 90% en los pacientes receptores de riñón en un plazo de 6 a 12 meses, aunque en el 10% de los pacientes es posible el rechazo del aloinjerto. Los resultados a más largo plazo pueden verse afectados de manera adversa por replicación viral latente, rechazo mediado por anticuerpos y/o linfocitos T, fibrosis intersticial y atrofia tubular, todo lo cual favorece el fracaso prematuro del aloinjerto antes de cumplirse los 10 años (cap. 117). El retrasplante ha resultado tener éxito después de varios meses de reducción o suspensión de la inmunodepresión y de eliminación de ADNemia de poliomavirus BK en plasma, si bien puede producirse enfermedad recurrente.

Cistitis hemorrágica asociada a poliomavirus BK

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La cistitis hemorrágica asociada a poliomavirus BK queda definida por la tríada integrada por macrohematuria dolorosa, replicación viral de alto nivel, y denudación e inflamación de la pared de la vejiga.[10] La enfermedad afecta al 5-25% de los pacientes con trasplante alógeno de células hematopoyéticas, pero rara vez se registra en pacientes receptores de un trasplante autólogo o en otros pacientes inmunodeprimidos. Los factores de riesgo son preparación mieloablativa, exposición a ciclofosfamida o busulfano, donante de células hematopoyéticas no emparentado, no compatible o haploidéntico, o trasplante de sangre de cordón umbilical. El inicio de la enfermedad suele producirse entre 2 y 8 semanas (intervalo de 1 semana a 6 meses) después del trasplante del aloinjerto.[11] En Norteamérica y Europa, la incidencia anual es aproximadamente de 1.000 casos al año.

BIOPATOLOGÍA

Los tratamientos de acondicionamiento para el trasplante de células hematopoyéticas anulan el control inmunitario específico para el poliomavirus BK y originan viruria por poliomavirus BK por encima de 10 millones de copias/ml. Cabe destacar que tan altos niveles no dan lugar a síntomas en otros marcos clínicos, como el trasplante renal. Cuando la radiación o los fármacos urotóxicos (p. ej., ciclofosfamida e ifosfamida) causan daño subclínico de la vejiga, el poliomavirus BK produce daño citopático adicional, lo que determina una agudización de la inflamación que recuerda al síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI) después de injerto.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La cistitis hemorrágica asociada a poliomavirus BK presenta los signos clínicos de la cistitis (p. ej., disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, dolor abdominal bajo; cap. 263) y macrohematuria, de manera característica en el período en torno al injerto, después del trasplante alógeno de células hematopoyéticas. La macrohematuria puede progresar hacia la formación de coágulos, obstrucción de la vejiga e insuficiencia posrenal.

El diagnóstico clínico de cistitis hemorrágica asociada a poliomavirus BK requiere la tríada de signos clínicos de cistitis, macrohematuria y viruria de alto nivel (> 10 millones de copias/ml). Una ecografía o una resonancia magnética (RM) pueden detectar coágulos grandes, retención urinaria, hidronefrosis y afectación de la pared ureteral o vesical. El diagnóstico diferencial se establece en relación con la cistitis hemorrágica de inicio temprano debida a ciclofosfamida en los días del 1 al 7 de acondicionamiento urotóxico, así como en relación con infecciones por bacterias, otros virus (p. ej., citomegalovirus, herpes simple, adenovirus) o parásitos, y causas no infecciosas, como enfermedad del injerto contra el huésped, trastornos hemorrágicos, irritación por catéteres o endoprótesis y neoplasias malignas primarias o metastásicas.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento de la cistitis hemorrágica asociada a poliomavirus BK consiste en la administración de analgésicos (v. tabla 26-4) para el alivio de los síntomas y en abordaje conservador, hiperhidratación, irrigación de la vejiga, transfusiones de eritrocitos y plaquetas, e intervenciones urológicas para la obstrucción posrenal o la hemorragia potencialmente mortal. No se recomienda reducir la inmunodepresión, ya que podría precipitar o agravar la enfermedad del injerto contra el huésped. En estudios no controlados se han probado fluoroquinolonas, leflunomida, brincidofovir, cidofovir sistémico o intravesical y oxigenoterapia hiperbárica, aunque no se pueden recomendar, por sus efectos secundarios, su toxicidad, y la ausencia de respuesta constante y regular.

La hiperhidratación combinada con diuresis forzada para evitar la sobrecarga de volumen reduce la cistitis hemorrágica de inicio temprano y disminuye el daño urotóxico sobre epitelio vesical. No existe evidencia de eficacia ni de seguridad de ningún otro enfoque preventivo.

PRONÓSTICO

En torno al 50% de los casos se resuelven en 3 semanas, y el 75%, en 6 semanas. A las 9 semanas, alrededor del 10% de los pacientes tienen enfermedad persistente y otro 10% fallecen con la enfermedad en curso.

Cáncer urotelial asociado a poliomavirus BK

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Las neoplasias malignas asociadas a poliomavirus BK son el carcinoma *in situ*, el carcinoma localmente invasivo, el carcinoma metastásico del urotelio (carcinoma de células de transición) o, con menor frecuencia, los tumores del túbulo colector. Las neoplasias malignas uroteliales asociadas a poliomavirus BK afectan aproximadamente al 0,1% de los pacientes receptores de trasplante renal y aparecen entre 5 y 10 años después del trasplante. Unos antecedentes de replicación prolongada e inmunitariamente descontrolada de poliomavirus BK de alto nivel, o de nefropatía por poliomavirus BK, aumentan de manera considerable el riesgo, multiplicándolo aproximadamente por 10.

BIOPATOLOGÍA

En el cáncer urotelial asociado a poliomavirus BK, los antígenos virales tumorales parecen inducir un fenotipo similar al observado en los carcinomas uroteliales de alto grado negativos para poliomavirus BK (cap. 182), con mutaciones en el factor de crecimiento fibroblástico 3 y señalización de la tirosina cinasa relacionada, así como inactivación de la función de pRB y p53. Los subsiguientes cambios genéticos y la inestabilidad cromosómica pueden eliminar la dependencia de los antígenos virales tumorales, permitiendo, en consecuencia, que el cáncer avance sin expresión de estos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

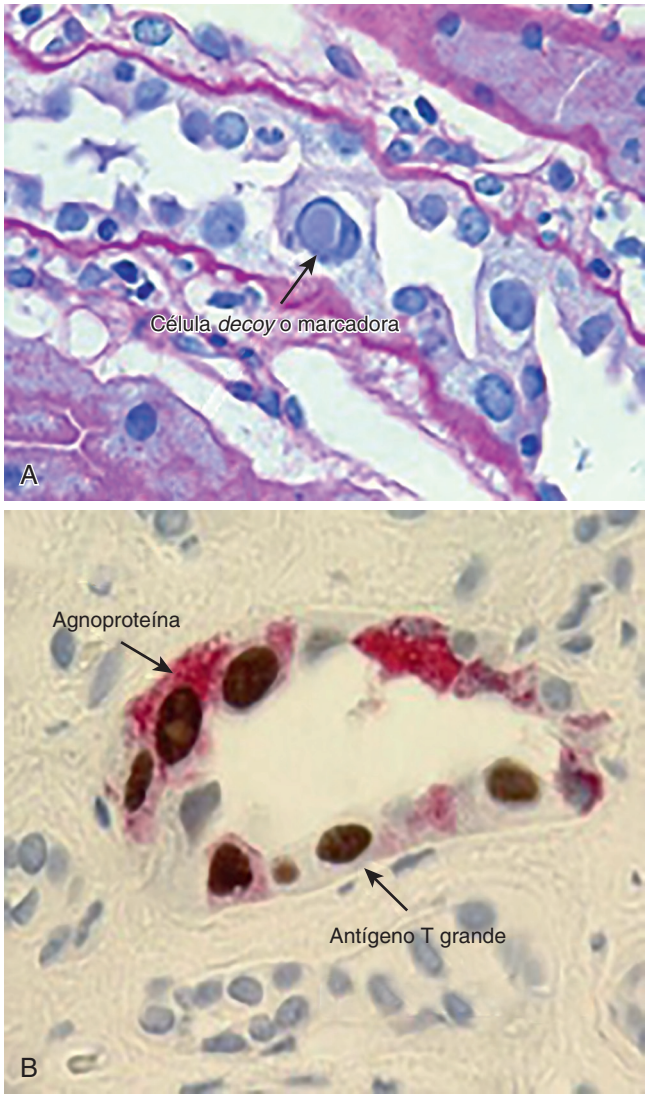

E-FIGURA 341-1. Nefropatía por poliomavirus BK evidenciada en una biopsia de aloinjerto renal. A. Corte tangencial de túbulo renal que muestra células tubulares redondeadas y ensanchadas, con núcleo prominente e inclusiones intranucleares con aspecto de vidrio esmerilado. Se observan infiltrados inflamatorios en el intersticio y en el revestimiento epitelial tubular, con células mononucleares y granulocitos. (Tinción de hematoxilina-eosina, ×1.000.) **B.** Corte transversal de túbulo renal que muestra replicación de poliomavirus BK en fases temprana y tardía mediante técnicas inmunohistoquímicas para la agnoproteína citoplásmica *(rojo)* y el antígeno tumoral nuclear grande *(marrón)*, desplazado en parte por inclusiones intranucleares *(marrón claro)* (×1.000). (Tomado de Leuenberger D, Andresen PA, Gosert R, et al. Human polyomavirus type 1 [BK virus] agnoprotein is abundantly expressed but immunologically ignored. *Clin Vaccine Immunol.* 2007;14:959-968.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas de las neoplasias malignas uroteliales asociadas a poliomavirus BK son similares a las de otros tipos de cáncer urotelial (cap. 182). Dependiendo de la localización y del estadio del tumor, la micro- o la macrohematuria van acompañadas con frecuencia de sensación de micción anómala, obstrucción intermitente, hidronefrosis y linfoadenopatía.

Las neoplasias malignas asociadas a poliomavirus BK se diagnostican mediante biopsia, que revela la expresión del antígeno viral tumoral grande. En pacientes receptores de trasplante renal, las células del cáncer asociado a poliomavirus BK suelen proceder del donante, presumiblemente porque células transformadas derivadas de la nefropatía del aloinjerto renal colonizan la vejiga.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Además de aplicar el tratamiento estándar para los tumores (cap. 182), el abordaje debe centrar la atención en reducir la inmunodepresión, incluso si se hace necesario desistir del aloinjerto, con el fin de garantizar la supervivencia del paciente.[12] Los pacientes inmunodeprimidos y, particularmente, los trasplantados renales deben evitar la exposición por ocio o trabajo a sustancias urotóxicas (cap. 106) y deben abandonar el consumo de tabaco. Hay que tratar de evitar la nefropatía y la replicación prolongada del poliomavirus BK de alto nivel, mediante la detección sistemática de ADNemia de poliomavirus BK en los receptores de trasplante renal y mediante la pronta reducción de la inmunodepresión, a fin de restablecer el control inmunitario sobre las neoplasias uroteliales inducidas por virus.

PRONÓSTICO

El pronóstico de las neoplasias malignas uroteliales asociadas a poliomavirus BK en pacientes trasplantados renales depende del estadio, la localización y la invasividad del tumor. Son frecuentes las recidivas, sobre todo durante los primeros 12 meses, a menudo vinculadas a la imposibilidad de reducir la inmunodepresión.

POLIOMAVIRUS JC

El poliomavirus JC causa leucoencefalopatía multifocal progresiva, que es una enfermedad desmielinizante y a menudo mortal del encéfalo, observada en pacientes inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]/síndrome de inmunodeficiencia adquirida [sida]) o neoplasias malignas hematológicas, y en pacientes tratados con potentes biofármacos e inhibidores de molécula pequeña. El poliomavirus JC se ha relacionado también con casos inusuales de nefropatía, encefalopatía, meningoencefalitis y cistitis hemorrágica. Se asocia, asimismo, a neoplasias malignas de colon, diversas neoplasias malignas del encéfalo y cáncer urotelial.

En la población adulta general, la seroprevalencia de poliomavirus JC es del 50 al 60%, aunque se observan tasas superiores al 90% en personas que viven con el VIH. La excreción urinaria asintomática de poliomavirus JC es detectable aproximadamente en un tercio de las personas seropositivas sanas, con niveles ligeramente más altos que los del poliomavirus BK (alrededor de 50.0000 copias/ml). Las cargas de poliomavirus JC en orina no aumentan en pacientes inmunodeprimidos en la misma medida que se observa para el poliomavirus BK, salvo en receptores de trasplante renal que desarrollan nefropatía por poliomavirus JC. A pesar de existir una homología genómica del 70% con el poliomavirus BK, hay escasa reactividad cruzada de los anticuerpos de la cápside para ambos virus, mientras que la reactividad cruzada en cuanto a linfocitos T es considerable y se ha utilizado para inmunoterapias adoptivas experimentales con linfocitos T.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada a poliomavirus JC

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, causada por la replicación lítica del poliomavirus JC en los oligodendrocitos que producen la vaina de mielina en las capas subcorticales y, con frecuencia mucho menor, en las neuronas de la sustancia gris. Casi todos los pacientes con leucoencefalopatía multifocal progresiva son seropositivos para el poliomavirus JC en el momento del diagnóstico, lo que indica que la enfermedad surge a pesar de la presencia de anticuerpos específicos frente al virus. El trastorno del control inmunitario celular en el sistema nervioso central parece desempeñar una función importante en la enfermedad.

En Norteamérica y Europa, la incidencia de la leucoencefalopatía multifocal progresiva en la población general es aproximadamente de 0,3 por 100.000 persona-años, si bien es entre 10 y 1.000 veces más alta en pacientes que tienen enfermedades o siguen tratamientos que interfieren profundamente en la inmunidad de los linfocitos T y B, como las enfermedades linfoproliferativas.[13] La incidencia de la leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con VIH-sida en la era anterior a la terapia antirretroviral eficaz era de alrededor de 2,4 por 1.000 paciente-años, alcanzando una prevalencia del 1 al 7%. La incidencia en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recidivante que reciben tratamiento con natalizumab es aproximadamente de 2,13 por 1.000 paciente-años en general, y aumenta a 11,1 por 1.000 paciente-años entre individuos seropositivos para poliomavirus JC que reciben tratamiento durante más de 24 meses.[14] Los nuevos y potentes fármacos biológicos, y los inhibidores de molécula pequeña que interfieren en la función de los linfocitos T y B también se han asociado a leucoencefalopatía multifocal progresiva.[15] Son muy poco frecuentes los casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva en personas sin inmunodeficiencias conocidas, aunque en ocasiones surgen relacionados con linfocitopenia CD4 idiopática o anomalías hematológicas hasta ahora no diagnosticadas.

BIOPATOLOGÍA

La replicación del poliomavirus JC en los oligodendrocitos conduce a lisis celular y pérdida de las vainas de mielina, necesarias para la función de los axones neuronales. Los oligodendrocitos afectados pierden su característico halo y aumentan de tamaño, y presentan núcleos marcadamente agrandados e inclusiones intranucleares eosinofílicas. En las imágenes de microscopia electrónica se observan viriones intranucleares de 45 nm de diámetro. Los genomas de poliomavirus JC presentes en el tejido cerebral y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se caracterizan por reordenamientos de la región de control no codificante que aumentan la replicación viral. A medida que las zonas de replicación viral y de desmielinización se expanden, las lesiones con centros fibróticos acelulares y atrofia creciente llegan a medir desde menos de 1 mm hasta varios centímetros. Se produce la confluencia de múltiples zonas de replicación, que se expanden rápidamente a lo largo de las estructuras lineales de mielina de los axones en las regiones subcorticales ipsilateral y contralateral. Las lesiones suelen comenzar en la sustancia blanca subcortical y, con menor frecuencia, en el cerebelo o los ganglios basales. La infección de las neuronas define una entidad cerebelosa distinta denominada neuronopatía de células granulares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos de la leucoencefalopatía multifocal progresiva dependen de la localización y de la extensión de las lesiones en el cerebro.[16] Los déficits sensitivos o motores de las manos y las deficiencias visuales, que reflejan la afectación de las regiones parietal y posterior del cerebro, respectivamente, pueden detectarse en fase muy temprana. La mayoría de los pacientes desarrollan debilidad motora progresiva, seguida de anomalías del habla, déficits cognitivos, cefalea, ataxia, afasia y déficits de nervios (pares) craneales.[17] Los síntomas oftalmológicos son agnosia óptica, anomalías oculomotoras y ceguera cortical. Se han referido convulsiones de frecuencias variables, a menudo asociadas a lesiones corticales relacionadas con la inflamación y detectadas mediante realce con gadolinio.

DIAGNÓSTICO

Ante cualquier paciente inmunodeprimido con convulsiones o déficits neurológicos focales de nueva aparición, la leucoencefalopatía multifocal progresiva es un posible diagnóstico importante. La RM es la técnica diagnóstica no invasiva de elección para identificar lesiones cerebrales, que pueden realzarse mediante técnicas de recuperación de inversión atenuada de fluido (FLAIR) y/o con ponderación en T2, que revelan señales inflamatorias mediante RM con gadolinio en T1 después de reconstitución inmunitaria (fig. 341-1). En ocasiones, los pacientes con el VIH/sida y los tratados con rituximab muestran solo un ligero, a veces nulo, realce con gadolinio. El cribado en pacientes con esclerosis múltiple permite identificar la leucoencefalopatía multifocal progresiva en fase temprana o incluso presintomática.

La detección del genoma de ADN de poliomavirus JC en el LCR es suficiente para confirmar en laboratorio el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva, aunque entre un 10 y un 30% de los casos finalmente comprobados de leucoencefalopatía multifocal progresiva siguen dando resultado negativo para ADN de poliomavirus JC, aun tomando repetidas muestras de LCR para su análisis. Otros estudios del LCR proporcionan poca información. No existe pleocitosis y, de existir, es ligera, con menos de 50 células/μl, y los valores de glucosa, lactato y proteínas no suelen ser diagnósticos. A veces, en pruebas realizadas en entornos especializados, se detectan anticuerpos intratecales y bandas oligoclonales. Las biopsias cerebrales estereotácticas, que rara vez están indicadas, excepto cuando sea probable un diagnóstico alternativo (como esclerosis múltiple recurrente, linfoma cerebral primario, encefalitis por toxoplasma u otras enfermedades bacterianas, fúngicas o parasitarias), pueden establecer el diagnóstico definitivo, al mostrar la tríada de desmielinización en la sustancia blanca, alteraciones citopáticas compatibles y afectación por poliomavirus JC mediante técnicas inmunohistoquímicas específicas o hibridación *in situ*.

TRATAMIENTO

No ha quedado demostrada la eficacia clínica de ningún antiviral contra la leucoencefalopatía multifocal progresiva, aunque ciertos fármacos (p. ej., cidofovir, brincidofovir, citarabina, topotecán, mefloquina y mirtazapina) inhiben la replicación del poliomavirus JC *in vitro*. En la práctica clínica, se prescribe con frecuencia mirtazapina después de considerar las interacciones entre fármacos, aumentando progresivamente la dosis de 15 mg/día hasta la dosis más alta tolerada de 45 mg/día, para tratar la depresión asociada al diagnóstico y posiblemente para interferir en la entrada del poliomavirus JC en las células gliales.

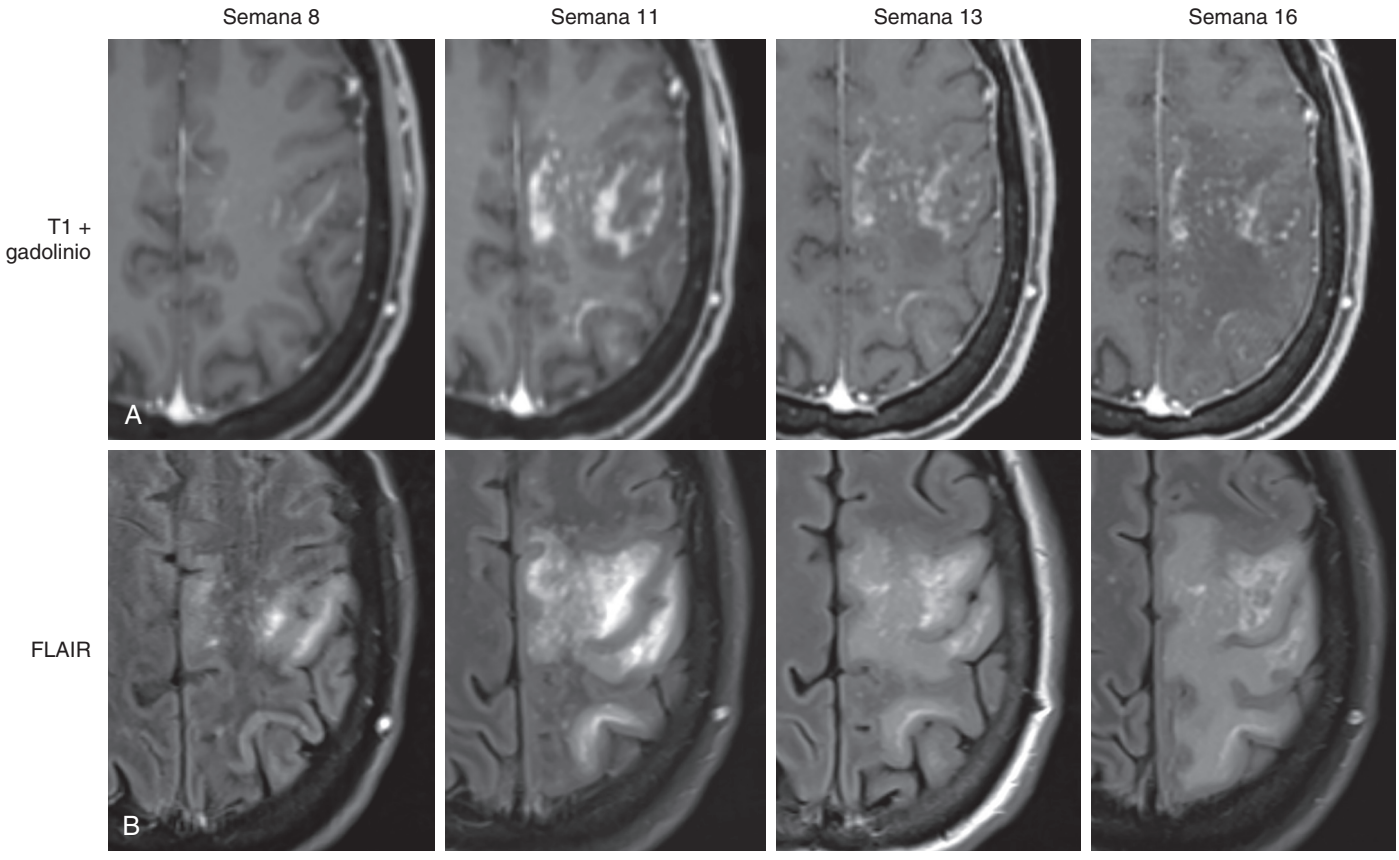

FIGURA 341-1. Imágenes de resonancia magnética craneal de encefalopatía multifocal progresiva desenmascarada por el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (EMP-SIRI) en un paciente con el VIH/sida. Tras 8 semanas de una combinación de terapia supresora antiviral, con recuperación de linfocitos CD4 de 20 a 365/µl, las lesiones empeoraron y después mejoraron. **A.** Imagen ponderada en T1 con realce de gadolinio. **B.** Recuperación de inversión atenuada de fluido (FLAIR).

El principal enfoque del tratamiento consiste en recuperar el control inmunitario específico del poliomavirus JC en el cerebro, revirtiendo la causa subyacente de inmunodeficiencia por supresión de la replicación del VIH mediante la administración de una combinación de terapia antirretroviral (cap. 357), suspensión de natalizumab en pacientes con esclerosis múltiple (cap. 380) o reducción de la inmunodepresión en receptores de trasplante de órgano sólido, siempre que sea posible.[18] Cuando no se pueda alcanzar fácilmente la reconstitución inmunitaria, enfoques experimentales para mejorar la inmunidad específica contra el poliomavirus JC incluyen citosinas (p. ej., interleucina 2, filgrastim, interleucina 7 sola o en combinación con vacuna de péptido o de cápside Vp1), infusiones intravenosas de anticuerpos monoclonales neutralizadores, inhibidores de puntos de control inmunitarios y transferencia adoptiva de linfocitos T derivados de donantes terceros o emparentados, activos contra el poliomavirus JC.[19,20]

Tras la rápida recuperación de las funciones de los linfocitos T CD4 y CD8, y su alojamiento en los sitios de replicación del poliomavirus JC en el cerebro, puede producirse empeoramiento clínico paradójico debido al síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI). En el 30% de los pacientes con el VIH/sida, el SIRI se observa desde 1 o 2 semanas después de la introducción del tratamiento antirretroviral hasta varios meses más tarde, aunque aparece en casi todos los pacientes con esclerosis múltiple tras suspender la administración de natalizumab. El SIRI puede inducir inflamación cerebral con efecto de masa, hernia e incluso muerte. La administración de metilprednisolona intravenosa (1 g/kg durante 5-7 días) o de dexametasona (6-8 mg, cuatro veces al día durante 7-10 días), seguida de retirada oral gradual, puede estabilizar o mejorar los síntomas clínicos y las anomalías radiológicas, aunque a expensas de la replicación del poliomavirus JC recurrente. Cierta evidencia anecdótica respalda la administración, en dosis altas, de inmunoglobulina intravenosa ahorradora de esteroides (0,5-2,0 g/kg, tres veces a la semana durante 3 semanas, seguido de retirada gradual).

PREVENCIÓN

La prevención de la leucoencefalopatía multifocal progresiva resulta difícil, dada su presentación aparentemente esporádica en pacientes inmunodeprimidos. En pacientes con el VIH/sida, la terapia antirretroviral (cap. 357) para suprimir la replicación del VIH hasta niveles indetectables ha reducido la incidencia de la enfermedad a casos muy infrecuentes y de presentación tardía. En pacientes con esclerosis múltiple (cap. 380) y candidatos a terapia con natalizumab, el uso del fármaco requiere un minucioso asesoramiento del paciente y control mediante RM. Por ejemplo, en pacientes con esclerosis múltiple que han seguido tratamiento inmunodepresor previo y tienen serología positiva para poliomavirus JC indicativa de infección persistente, el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva tras 24 meses de tratamiento con natalizumab es de 4 a 10 por cada 1.000 pacientes, de modo que deben realizarse de manera sistemática RM cada 3-4 meses. En pacientes que no se han sometido previamente a tratamiento inmunodepresor y que no tienen anticuerpos detectables contra el poliomavirus JC, el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva es inferior a 0,1 por cada 1.000 pacientes, de modo que se recomienda realizar pruebas de seroconversión para poliomavirus JC con el fin de identificar a los candidatos a RM cada 3 o 4 meses, con el objetivo de detectar una posible leucoencefalopatía multifocal progresiva.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la leucoencefalopatía multifocal progresiva está estrechamente ligado a la extensión y la localización de la afectación en el momento del diagnóstico, a la causa subyacente de la inmunodeficiencia y a la capacidad para invertir, modificar o compensar la pérdida del control inmunitario específico para el poliomavirus JC. Alrededor de un tercio de los pacientes se recuperan con una incapacidad leve, o incluso sin ella, mientras que un tercio sufren importantes discapacidades y otro tercio mueren en un plazo de 12 meses. Resultados algo mejores se observan en pacientes con esclerosis múltiple, especialmente si son asintomáticos o presentan mínima afectación en el momento del diagnóstico. Los peores resultados, con mortalidad en más del 90% de los casos, se observan en pacientes con neoplasias malignas hematológicas o en receptores de trasplante de corazón o pulmón, por la imposibilidad de inducir a tiempo la recuperación inmunitaria. En el otro extremo, el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria complica considerablemente el curso y empeora los resultados, debido a la necesidad del tratamiento con corticoesteroides, que favorece la replicación del virus. Posteriormente, las áreas afectadas del cerebro se convierten en zonas fibróticas, con progresiva atrofia visible por RM, si bien es posible cierta compensación funcional por entrenamiento de otros dominios, especialmente en pacientes más jóvenes.

Nefropatía asociada a poliomavirus JC

La nefropatía asociada a poliomavirus JC es la enfermedad debida al daño que sufren las nefronas cuando la replicación del poliomavirus JC en las células epiteliales de los túbulos renales conduce a deterioro funcional progresivo e insuficiencia renal terminal irreversible. La nefropatía por poliomavirus JC se produce en menos del 1% de los pacientes receptores de trasplante renal. Los pacientes afectados presentan alto grado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de viruria por poliomavirus JC, con cargas virales en orina por encima de 10 millones de copias/ml.

La nefropatía por poliomavirus JC es asintomática, a pesar de los signos de deterioro de la función renal. Puede sospecharse la enfermedad cuando no se detecta en sangre ni orina el ADN del poliomavirus BK, más frecuente. Se hace necesaria una biopsia renal para establecer el diagnóstico.

El tratamiento consiste en reducir la inmunodepresión, pero con el riesgo de precipitar un rechazo agudo. No se dispone de antivirales ni de vacunas para la prevención. Cabe destacar que el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva no parece aumentar en los pacientes con nefropatía por poliomavirus JC.

POLIOMAVIRUS DE CÉLULAS DE MERKEL

El poliomavirus de células de Merkel forma parte del microbioma general de la piel del ser humano, con una prevalencia del 30 al 80%. Tasas más altas en adultos mayores de 60 años son indicativas de exposición continuada durante toda la vida.

Carcinoma asociado a poliomavirus de células de Merkel

El carcinoma de células de Merkel es una neoplasia maligna de la piel, con características neuroendocrinas y propioceptivas, que crece rápidamente y metastatiza. En el 80-90% de los casos, los tumores contienen genoma de poliomavirus de células de Merkel integrado en los cromosomas. La incidencia en EE. UU. ha aumentado hasta alrededor de 0,7 casos por 100.000 persona-años. Los factores de riesgo clave son piel clara, exposición crónica al sol, edad avanzada e inmunodeficiencia. Más del 95% de los carcinomas de células de Merkel se desarrollan en personas de raza blanca, mostrando una incidencia que se multiplica aproximadamente por tres por cada década de vida. Los hombres resultan afectados en torno a 2 veces más que las mujeres. Otros factores de riesgo son inmunodeficiencia por el VIH/sida, neoplasias malignas hematológicas y trasplante. Por ejemplo, las tasas de carcinoma de células de Merkel son aproximadamente 20 veces más altas entre receptores de trasplante de órganos sólidos.

Se considera que en la patogenia del carcinoma de células de Merkel interviene la infección de la epidermis por el poliomavirus de células de Merkel, posiblemente a través de sitios de integridad reducida o daño. La extensa replicación del virus en huéspedes sistemáticamente inmunodeprimidos actúa de manera sinérgica con los efectos locales de la luz ultravioleta, debilitando la inmunidad local e induciendo la integración cromosómica.[21]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El carcinoma de células de Merkel se presenta en forma de nódulos asintomáticos, de color rosa azulado y superficie lisa y brillante, que crecen rápidamente y se localizan de manera característica en áreas de la cabeza, el cuello y las extremidades superiores sometidas a exposición crónica al sol (fig. 341-2A),[22] y, con menor frecuencia, en el tronco y las extremidades inferiores. Puede haber aumento de tamaño de los ganglios linfáticos regionales.

El diagnóstico se basa en la demostración histopatológica de la presencia de pequeñas células densas, redondas y uniformes, con núcleos basofílicos y mínimo citoplasma, organizadas en estructuras denominadas trabeculares, intermedias, de células pequeñas y de tipo mixto (fig. 341-2B).[23] Para el diagnóstico, a menudo se utiliza la técnica de tinción para antígeno tumoral grande de poliomavirus de células de Merkel y expresión de citoqueratina 20. Por su alta prevalencia en la población general, la detección de genoma de poliomavirus de células de Merkel en una biopsia de la piel no es patognomónica de carcinoma de células de Merkel, salvo que se documenten integración cromosómica o mutaciones inductoras de replicación.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El tratamiento se orienta en función de la estadificación en el momento del diagnóstico.[24] El estadio 1 queda definido por un tamaño del tumor inferior a 2 cm, sin metástasis ganglionar o a distancia. En el estadio IIA el tumor es más grande, pero no existe invasión local, mientras que el estadio IIB se define como un tumor de cualquier tamaño que invade estructuras locales, pero no se acompaña de afectación ganglionar ni metástasis a distancia. El estadio III queda definido por afectación ganglionar, independientemente del tamaño del tumor, pero sin metástasis a distancia. El estadio IV queda definido por la presencia de metástasis a distancia, independientemente del tamaño del tumor o de la afectación ganglionar.

Para el tratamiento inicial y la estadificación se recomienda la extirpación quirúrgica del tumor y de los ganglios linfáticos centinela. Si no es posible extirpar completamente el tumor primario, o si los ganglios linfáticos centinela son positivos, se recomienda la resección de los ganglios linfáticos regionales y radioterapia. En pacientes inmunodeprimidos, si es posible, se debe reducir la inmunodepresión de acuerdo con la enfermedad subyacente. La inmunoterapia con inhibición del punto de control inmunitario (p. ej., los inhibidores de PD-1 nivolumab o pembrolizumab y el bloqueo del ligando de PD-1 mediante avelumab o el inhibidor de CTLA-4 ipilimumab), bajo experta supervisión, ha mejorado significativamente los resultados y se está convirtiendo en el tratamiento de referencia. Se recomienda la quimioterapia cuando la inmunoterapia fracasa y para enfermedad metastásica o recurrente, bien sola o en combinación con radioterapia local. En ensayos clínicos se están estudiando abordajes experimentales con linfocitos T adoptivos específicos de MCPyV (poliomavirus de células de Merkel) o dirigidas a los receptores del factor de crecimiento o a la vía de señalización de la tirosina cinasa.

Se recomienda evitar de manera estricta la exposición al sol en pacientes ancianos, inmunosenescentes e inmunodeprimidos. La corrección de la inmunodeficiencia subyacente puede prevenir el carcinoma de células de Merkel en pacientes con el VIH/sida, si bien no siempre es factible en otros pacientes.

PRONÓSTICO

La capacidad de invasión y el rápido crecimiento son determinantes clave en lo que respecta al resultado. La supervivencia a los 5 años oscila aproximadamente entre un 80% para la enfermedad en estadio I y menos de un 20% para la enfermedad es estadio IV. Las lesiones en el cuero cabelludo suelen tener una extensión mayor de 5 cm y están expuestas a mayor riesgo de metástasis a distancia, mientras que los tumores en los labios es más probable que invadan estructuras locales. Los pacientes con resultado positivo para poliomavirus de células de Merkel tienen mejor pronóstico, presumiblemente porque la expresión del antígeno viral tumoral aumenta el reconocimiento y la destrucción por parte de los linfocitos T CD8. Los pacientes con carcinoma de células de Merkel también corren mayor riesgo de otras neoplasias malignas.

OTRAS ENFERMEDADES CUTÁNEAS ASOCIADAS A POLIOMAVIRUS HUMANO

Queratinopatía hiperproliferativa pruriginosa asociada a los poliomavirus humanos 6 y 7

La seroprevalencia del poliomavirus humano 7 en la población general aumenta considerablemente con la edad, desde un 40% a los 20 años hasta más del 70% después de los 70 años, mientras que la seroprevalencia del poliomavirus humano 6 es ya del 80% en la adolescencia temprana. En pacientes con inmunodepresión profunda, por ejemplo, después de trasplante de corazón o pulmón, se ha descrito una extensa erupción maculopapulosa, predominantemente en el tronco y las extremidades, pero que no afecta a las superficies palmoplantares ni a las áreas facial, axilar e inguinal. La biopsia cutánea muestra células disqueratósicas en la epidermis y capas de queratinocitos nucleados en el estrato córneo. Las técnicas inmunohistoquímicas ponen de manifiesto la replicación de poliomavirus humano 7 o de poliomavirus humano 6.

No ha quedado demostrada la eficacia de ningún tratamiento. Para el tratamiento sintomático del prurito pueden emplearse antihistamínicos orales, pramoxina tópica y emolientes (v. tabla 403-10). La acitretina sistémica (25 mg, una o dos veces al día) ha mostrado ocasionales resultados satisfactorios, mientras que los corticoesteroides tópicos son ineficaces o incluso nocivos. Puede resultar de ayuda reducir la inmunodepresión. Deben evitarse las terapias con luz ultravioleta. A pesar del tratamiento, el picor que perturba el sueño y las extensas manifestaciones merman gravemente la calidad de vida del paciente.

Tricodisplasia espinulosa asociada a poliomavirus

En la población general, la seroprevalencia de poliomavirus de tricodisplasia espinulosa (poliomavirus humano 8) aumenta de un 20% en niños menores de 10 años a más de un 80% en adultos mayores de 50 años. La prevalencia del poliomavirus de la tricodisplasia espinulosa en muestras de piel tomadas con hisopo o en muestras de sangre de donantes de sangre sanos es baja, y oscila entre un 0,3 y un 3,0%. La enfermedad se considera rara, con menos de 100 casos descritos, en su mayor parte en pacientes con neoplasias malignas hematológicas o que siguen medicación inmunodepresora crónica y que desarrollan infección viral primaria.

Los queratinocitos foliculares afectados se caracterizan por hiperproliferación con gránulos tricohialinos eosinofílicos de tamaño aumentado y núcleos celulares agrandados, con inclusiones intranucleares de partículas de poliomavirus. Las pruebas moleculares revelan altas cargas de ADN del poliomavirus de la tricodisplasia espinulosa.

Las características clave de la tricodisplasia espinulosa son erupciones papulares foliculocéntricas indoloras en la cara, formación de espículas con distensión de los poros de la piel, pérdida de formación de pelo, evidente sobre todo por la desaparición de cejas y pestañas, y engrosamiento progresivo de la piel. El diagnóstico clínico se confirma mediante biopsia cutánea, que revela folículos dilatados, tapones de queratina, diferenciación anómala de la vaina radicular interna del pelo, ausencia de bulbos pilosos y detección de proteínas virales mediante técnicas inmunohistoquímicas.

El cidofovir tópico (al 1-3%) ofrece respuesta parcial, mientras que los esteroides tópicos son ineficaces. La reducción de la inmunodepresión puede ser útil, aunque la enfermedad persiste o progresa hasta que el control inmunitario se torna eficaz. La extracción física de las espículas proporciona cierto alivio estético, pero el riesgo de desarrollo de cicatrices frente al beneficio de estimular la inmunidad es incierto. La enfermedad no es potencialmente mortal, pero las manifestaciones cutáneas desfigurantes causan estrés importante.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Torres C. Evolution and molecular epidemiology of polyomaviruses. *Infect Genet Evol*. 2020;79:104150.
2. Leuzinger K, Kaur A, Wilhelm M, et al. Variations in BK polyomavirus immunodominant large tumor antigen-specific 9mer CD8 T-cell epitopes predict altered HLA-presentation and immune failure. *Viruses*. 2020;12:1476.
3. Kaur A, Wilhelm M, Wilk S, et al. BK polyomavirus-specific antibody and T-cell responses in kidney transplantation: update. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32:575-83.
4. Hirsch HH, Randhawa PS. BK polyomavirus in solid organ transplantation-guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33:e13528.
5. Kant S, Dasgupta A, Bagnasco S, et al. BK virus nephropathy in kidney transplantation: a state-of-the-art review. *Viruses*. 2022;14:1616.
6. Solis M, Velay A, Porcher R, et al. Neutralizing antibody-mediated response and risk of BK virus-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:326-34.
7. Nickeleit V, Singh HK, Dadhania D, et al. The 2018 Banff Working Group classification of definitive polyomavirus nephropathy: a multicenter validation study in the modern era. *Am J Transplant*. 2020;21:669-80.
8. Bischof N, Hirsch HH, Wehmeier C, et al. Reducing calcineurin inhibitor first for treating BK polyomavirus replication after kidney transplantation: long-term outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:1240-50.
9. Wu Z, Graf FE, Hirsch HH. Antivirals against human polyomaviruses: leaving no stone unturned. *Rev Med Virol*. 2021;31:e2220.
10. Cesaro S, Dalianis T, Hanssen Rinaldo C, et al. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:12-21.
11. Leuzinger K, Kaur A, Wilhelm M, et al. Molecular characterization of BK polyomavirus replication in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Infect Dis*. 2023;227:888-900.
12. Meier RPH, Muller YD, Dietrich PY, et al. Immunologic clearance of a BK virus-associated metastatic renal allograft carcinoma. *Transplantation*. 2021;105:423-9.
13. Joly M, Conte C, Cazanave C, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: epidemiology and spectrum of predisposing conditions. *Brain*. 2023;146:349-58.
14. Major EO, Yousry TA, Clifford DB. Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy and risks associated with treatments for multiple sclerosis: a decade of lessons learned. *Lancet Neurol*. 2018;17:467-80.
15. Redelman-Sidi G, Michielin O, Cervera C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors). *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(Suppl 2):S95-S107.
16. Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol*. 2020;17:37-51.
17. Anand P, Hotan GC, Vogel A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a 25-year retrospective cohort study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;6:e618.
18. Dunham SR, Schmidt R, Clifford DB. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy using immune restoration. *Neurotherapeutics*. 2020;17:955-65.
19. Cortese I, Beck ES, Al-Louzi O, et al. BK virus-specific T-cells for immunotherapy of progressive multifocal leukoencephalopathy: an open-label, single-cohort pilot study. *Lancet Neurol*. 2021;20:639-52.
20. Bernard-Valnet R, Koralnik IJ, Du Pasquier R. Advances in treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2021;90:865-73.
21. Nguyen KD, Chamseddin BH, Cockerell CJ, et al. The biology and clinical features of cutaneous polyomaviruses. *J Invest Dermatol*. 2019;139:285-92.
22. Lewis DJ, Sobanko JF, Etzkorn JR, et al. Merkel cell carcinoma. *Dermatol Clin*. 2023;41:101-15.
23. Hernandez LE, Mohsin N, Yaghi M, et al. Merkel cell carcinoma: an updated review of pathogenesis, diagnosis, and treatment options. *Dermatol Ther*. 2022;35:e15292.
24. Gauci ML, Aristei C, Becker JC, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline—update 2022. *Eur J Cancer*. 2022;171:203-31.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

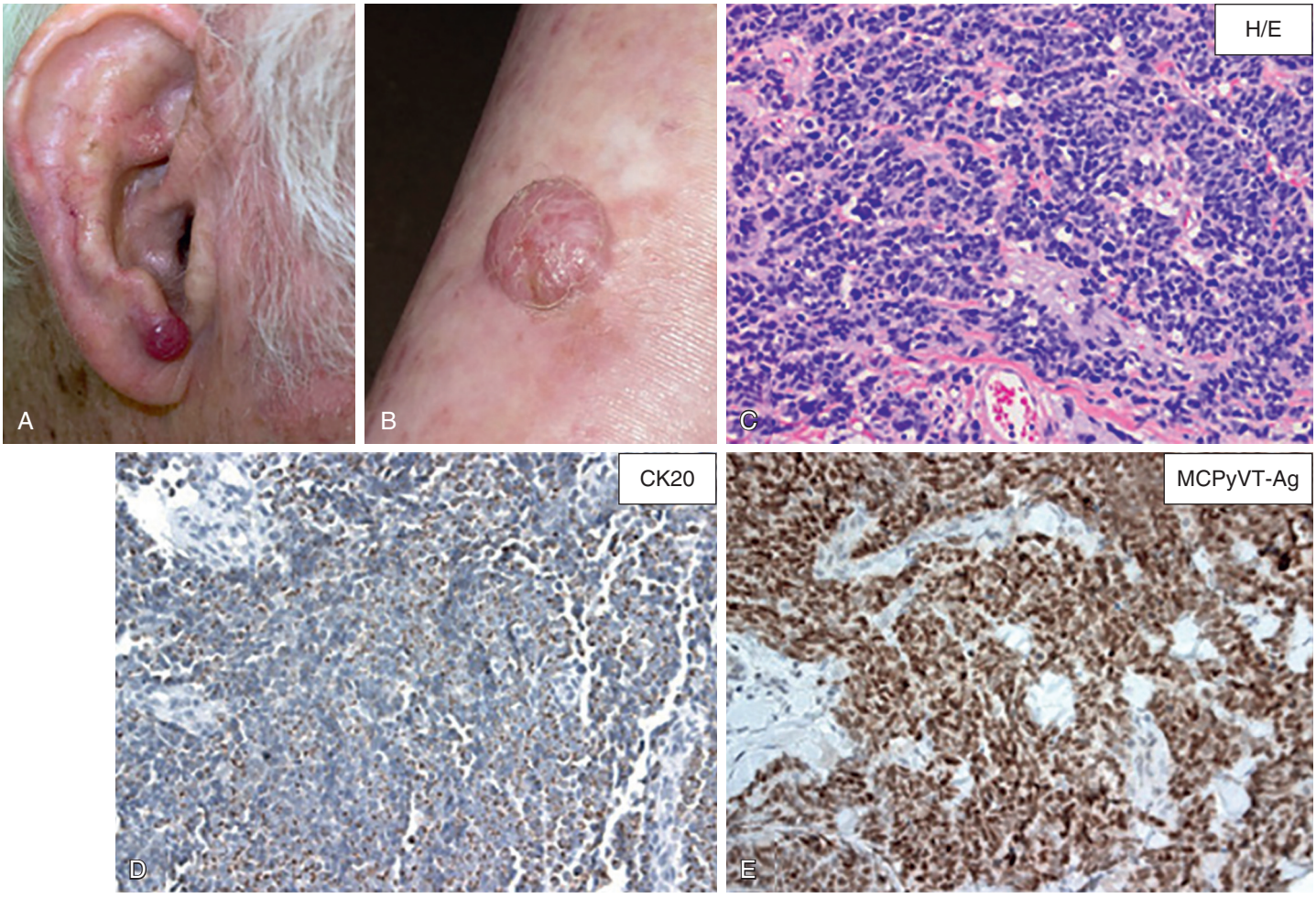

FIGURA 341-2. Carcinoma por poliomavirus de células de Merkel. Características clínicas. **A.** Hombre de 92 años con un nódulo rojo de crecimiento rápido en el lóbulo de la oreja derecha. **B.** Mujer de 77 años con una lesión elevada de 2,0 × 1,6 cm en la cara anterior de la extremidad inferior. **C.** Numerosas células basofílicas redondas, con aumento de la relación núcleo:citoplasma y moldeado nuclear, desplazan el estroma dérmico (tinción de hematoxilina-eosina). **D.** Tinción inmunohistoquímica que muestra el clásico patrón de expresión perinuclear de CK20 de disposición moteada. **E.** Anticuerpo antiantígeno T del poliomavirus de células de Merkel (CM2B4 clonal) que muestra expresión nuclear de la oncoproteína del poliomavirus de células de Merkel en un carcinoma de células de Merkel positivo para el virus. (Tomado de Akaike T, Nghiem P. Scientific and clinical developments in Merkel cell carcinoma: a polyomavirus-driven, often-lethal skin cancer. *J Dermatol Sci.* 2022;105:2-10.)

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

342 PARVOVIRUS

NEAL S. YOUNG

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

El parvovirus B19 fue descubierto a mediados de la década de los setenta mediante microscopia electrónica de una reacción anómala de precipitinas en un suero de donante (que ocupaba el pocillo 19 de la placa B). Este virus se asoció por primera vez a una enfermedad humana cuando se observó su presencia y la de anticuerpos inmunoglobulina (Ig) M específicos en sueros de personas con drepanocitosis que sufrían una crisis aplásica transitoria (cap. 149). La enfermedad común causada por el virus se identificó más tarde durante brotes de eritema infeccioso (quinta enfermedad), una enfermedad exantemática de la infancia muy contagiosa, de la que se sospechaba una etiología viral desde hacía tiempo. La capacidad del parvovirus de causar infecciones persistentes y manifestarse como un síndrome hematológico aislado se demostró por la presencia del virus en muestras hepáticas de autopsias de recién nacidos hidrópicos y en pacientes inmunodeprimidos con aplasia eritrocítica pura crónica (cap. 151).[1]

Organismo patógeno

Los parvovirus, que son pequeñas cápsides icosaédricas de unos 25 nm, contienen un genoma limitado de ADN monocatenario. Los alrededor de 5.600 nucleótidos del genoma del parvovirus B19 muestran una escasa variación de secuencia entre las cepas; la relevancia clínica de las dos variantes V9 y A6 es dudosa.

La familia Parvoviridae comprende muchos virus animales patógenos: el virus de la panleucopenia felina, que causa una agranulocitosis mortal en gatos; el parvovirus canino, que probablemente surgió en la década de los setenta del parvovirus del gato por salto entre especies y causó una pandemia global, y que puede producir miocarditis mortal en cachorros; el virus de la enfermedad del visón aleutiano, que constituye un modelo de enfermedad por inmunocomplejos, y el parvovirus porcino, responsable de la pérdida masiva de las camadas de lechones. En seres humanos sanos se encuentran anticuerpos contra virus adenoasociados, que son dependoparvovirus usados en la actualidad como vectores en terapia génica, pero el B19 es el único parvovirus conocido que es patógeno para el ser humano.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por parvovirus B19 se producen en todo el mundo; las tasas de infección, evaluada por la presencia de anticuerpos IgG antiparvovirus en suero, son similares en todo el mundo. Tan solo en poblaciones aisladas, como algunas tribus amazónicas o poblaciones de islas remotas alejadas de la costa africana, no se detecta la presencia del virus. La infección por parvovirus B19 es frecuente en la infancia, y la mitad de los adolescentes de 15 años tienen anticuerpos específicos contra este virus. La infección se prolonga a lo largo de la vida y la mayoría de los ancianos son seropositivos. En los climas templados, las infecciones ocurren en primavera en pequeñas ondas epidémicas que son típicas cada pocos años. El virus se contagia por vía respiratoria mediante pequeñas gotas, y la tasa de infecciones secundarias en los contactos domiciliarios es

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

elevada. También puede producirse la transmisión nosocomial del parvovirus B19 por hemoderivados, sobre todo con hemoderivados de múltiples donantes, como los concentrados de factores VIII y IX. En la actualidad, los productores de derivados de plasma realizan un cribado voluntario del ADN del parvovirus B19 para reducir el riesgo de transmisión yatrógena. La falta de envoltura lipídica y la estabilidad de su genoma de ADN hacen que los parvovirus sean muy resistentes a la inactivación por calor y por detergentes-disolventes.

BIOPATOLOGÍA

La biología de los Parvoviridae los hace dependientes de las funciones de las células huésped o de otros virus. Los parvovirus autónomos se replican en células que están en multiplicación activa. La familia Parvoviridae incluye muchos virus animales patógenos. Los parvovirus asociados a adenovirus crecen en cultivos tisulares infectados por adenovirus o virus del herpes, y son vectores muy empleados en la transducción y terapia génicas. El B19 es el miembro tipo del género *Erythrovirus,* que incluye virus de simios parecidos, los cuales se propagan mejor en células madre eritroides, que son responsables de la producción de los eritrocitos en la médula ósea. Se puede detectar la replicación activa del virus por la presencia de formas intermedias bicatenarias mediante métodos sencillos de hibridación de ADN. El mapa de transcripción del genoma de los eritrovirus se distingue claramente del resto de los Parvoviridae. Solo unos pocos genes producen proteínas con una función conocida. Muchos determinantes antigénicos reconocidos por el sistema inmunitario del huésped están situados en bucles helicoidales que forman la superficie de cada capsómero. La mayor parte de la cápside del virus está formada por la proteína estructural mayoritaria VP2, y el 5%, por la proteína minoritaria VP1, que difiere de la VP2 por la presencia de 226 aminoácidos adicionales en su extremo aminoterminal; esta región específica de la VP1 está situada en la superficie externa de la cápside del virus y contiene epítopos lineales reconocidos por los anticuerpos neutralizantes. La VP1, que no solo es inmunodominante, sino también crítica para la entrada viral en células permisivas, también tiene actividad fosfolipasa A2 que promueve la liberación de viriones de las células infectadas.

La única célula natural del huésped conocida para el parvovirus B19 es el precursor eritroide humano. El tropismo del virus por una célula eritroide se debe a su receptor celular, el globósido, un glucolípido neutro, también denominado antígeno P de eritrocitos. Muy pocas personas con el fenotipo p, que carecen de forma congénita de globósidos en sus eritrocitos, son resistentes genéticamente a la infección por parvovirus B19; no muestran ninguna evidencia serológica de infección previa por el virus, y sus precursores eritroides de la médula ósea proliferan con normalidad en presencia de altas concentraciones del virus. El parvovirus destruye los precursores eritroides por expresión de su proteína no estructural, y es posible que algunas células, como los megacariocitos, sean lisadas por la expresión restringida de las proteínas del virus en ausencia de propagación viral. El parvovirus B19 puede propagarse con eficacia en cultivo tisular o en células hematopoyéticas primarias humanas, en las que la diferenciación eritropoyética se estimula por eritropoyetina. Hay indicios de que el ADN del parvovirus se puede integrar en el genoma de las células eritrocíticas precursoras en los cultivos tisulares.

La respuesta inmunitaria humoral es mayoritaria en la infección por parvovirus B19. Los niveles de la quimiocina CXCL-10 se elevan con la viremia aguda. La producción natural de anticuerpos se correlaciona con la desaparición del virus en la sangre, y la presencia de IgG parece conferir una protección duradera frente a infecciones secundarias por el virus. El parvovirus puede provocar infecciones persistentes cuando la producción de inmunoglobulina es defectiva, de forma que los anticuerpos no pueden neutralizar el virus; la reactividad de los anticuerpos frente a la región aminoterminal específica de la proteína VP1 del virus es fundamental.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones por parvovirus B19 son asintomáticas. Sin embargo, las infecciones pueden precipitar síndromes clínicos específicos, como las infecciones exantemáticas y la aplasia pura de la serie roja, así como una variedad de signos y síntomas que pueden ser difíciles de distinguir de otras infecciones virales.[2,3,4]

Quinta enfermedad

La manifestación clínica más frecuente de la infección primaria es el eritema infeccioso (quinta enfermedad), una afección exantemática de la infancia que se caracteriza por un aspecto de «mejillas abofeteadas» (fig. 342-1).[5] En voluntarios adultos inoculados por vía intranasal con B19, las molestias inespecíficas de tipo gripal aparecen pronto junto con la viremia, y tales síntomas también se observan con la infección natural.[6] La erupción cutánea 1 semana después se corresponde con la aparición de anticuerpos antivirales. Estos síntomas más específicos de la infección por parvovirus B19 se deben a la formación y el depósito de inmunocomplejos. El exantema de la quinta enfermedad es normalmente evanescente, y las recidivas del mismo pueden deberse a la luz solar, calor, emociones o ejercicio físico. La quinta enfermedad puede confundirse fácilmente con la rubéola (cap. 339). En adultos, el exantema es menos característico, puede presentarse como púrpura palpable, se asocia a prurito hasta en el 50% de los pacientes y es difícil de visualizar en las personas de piel oscura.

Artropatía por parvovirus B19

A diferencia del curso leve de la infección en niños con eritema infeccioso, la infección aguda en adultos, sobre todo en mujeres inmunocompetentes de mediana edad, puede causar artropatías significativas.[7] La infección puede producir no solo artralgias, sino una auténtica artritis inflamatoria en los pacientes de mayor edad. La afectación simétrica de las articulaciones de las manos, tobillos, rodillas y muñecas puede simular una artritis reumatoide (cap. 243), y la prueba del factor reumatoide puede ser positiva. Normalmente, las artropatías por parvovirus B19 se resuelven en unas pocas semanas; no se produce destrucción articular. El parvovirus no es la causa de la artritis reumatoide, pero hay estudios que sugieren que la infección por parvovirus B19 puede simular, precipitar o exacerbar diversas enfermedades reumáticas, como artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico y fibromialgia. Los autoanticuerpos que aparecen durante la infección podrían constituir el vínculo entre el virus y sus manifestaciones mediadas por el sistema inmunitario.

Crisis aplásica transitoria

En los pacientes con neoplasias hematológicas malignas, trasplante reciente de células madre hematopoyéticas, hemólisis crónica o una gran demanda de eritrocitos, la infección aguda por parvovirus B19 causa crisis aplásicas transitorias, que es una interrupción abrupta de la producción de eritrocitos que exacerba o, en estados previamente compensados, provoca anemia grave.[8] La eritropoyesis se suprime temporalmente en todas las infecciones por parvovirus B19, aunque los niveles de hemoglobina permanecen estables debido a la larga vida media de los eritrocitos. Las crisis anémicas con reticulocitos bajos o ausentes en la esferocitosis hereditaria y la drepanocitosis se deben casi siempre a una infección por parvovirus B19.

La parvoviremia está presente en las crisis aplásicas transitorias, y la producción de eritrocitos se reanuda una vez que se producen los anticuerpos anti-B19 y la infección se resuelve. La crisis aplásica transitoria suele ser un episodio aislado en la vida del paciente, lo que sugiere que se induce una inmunidad protectora de larga duración. Aunque la crisis aplásica es autolimitada, a menudo requiere transfusión y puede provocar una anemia grave, incluso mortal, que puede precipitar una insuficiencia cardíaca y accidentes cerebrovasculares. La crisis aplásica transitoria se asocia a morfología de médula ósea estereotípica, ausencia de precursores eritroides en maduración y presencia de «pronormoblastos gigantes» (fig. 342-2), que se deben al efecto citopático de la infección por el parvovirus.



FIGURA 342-1. Eritema infeccioso. Infección por B19 en un niño que manifiesta un eritema prominente típico en las mejillas, conocido como «mejillas abofeteadas» **(A)**, seguido de un eritema «en encaje» en las extremidades **(B)** y las nalgas. Históricamente denominada quinta enfermedad, se denomina más apropiadamente infección aguda por parvovirus.

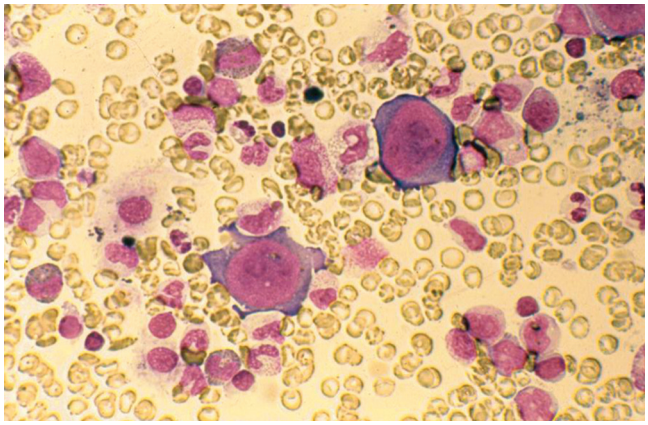

FIGURA 342-2. Aspirado de médula ósea de un paciente con aplasia pura de la serie roja crónica secundaria a una infección persistente por parvovirus B19. Se observan la ausencia de precursores eritroides maduros y la presencia de pronormoblastos gigantes prominentes típicos de la infección por parvovirus B19.

Los recuentos de leucocitos y plaquetas pueden disminuir durante las crisis aplásicas transitorias, sobre todo en pacientes con bazo funcional. Es posible que algunos casos de agranulocitosis se deban a una infección por parvovirus B19; se han comunicado casos de trombopenia y pancitopenia, y el B19 puede desencadenar un síndrome hemofagocítico asociado al virus. En una gran serie de pacientes egipcios con hemoglobinopatías hereditarias, la infección por B19 documentada por seroconversión se asoció con insuficiencia reversible de la médula ósea, lesión renal aguda e hiperbilirrubinemia extrema.[9]

Infección persistente

En los pacientes que no despliegan una respuesta apropiada de anticuerpos, el parvovirus B19 persiste en la circulación, a menudo con concentraciones muy altas ($> 10^{12}$ copias de genoma por mililitro). Los pacientes no presentan rasgos clínicos de quinta enfermedad, sino síndrome de aplasia eritrocítica pura. La anemia es grave y requiere transfusión; no hay reticulocitos en la sangre y los precursores eritroides están ausentes en la médula ósea. La observación de pronormoblastos gigantes en la médula ósea permite establecer el diagnóstico. La falta de producción de anticuerpos neutralizantes contra el parvovirus B19 afecta a pacientes con inmunodeficiencia congénita (síndrome de Nezelof), inmunodeficiencia yatrógena (de quimioterapia o fármacos inmunodepresores) o inmunodeficiencia adquirida. La aplasia eritrocítica pura causada por el parvovirus ha sido la primera manifestación del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), aunque esta presentación es ahora menos habitual tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad.

Hidropesía fetal

La infección por parvovirus B19 de una embarazada, seguida de la transmisión transplacentaria al feto, puede causar un desenlace adverso, bien aborto espontáneo o bien hidropesía fetal.[10] El parvovirus infecta el hígado fetal, lugar de la producción de eritrocitos en las etapas tempranas del desarrollo. La hidropesía se debe a la anemia grave, y quizás a la miocarditis, que contribuye a la insuficiencia cardíaca congestiva. Varios estudios prospectivos han estimado en el 30% el riesgo de infección transplacentaria y en el 9% el riesgo de pérdida del feto en mujeres infectadas por el parvovirus B19 durante el embarazo. Las infecciones en el segundo trimestre conllevan el riesgo más alto de recién nacidos con hidropesía fetal; el parvovirus B19 causa el 10-20% de todos los casos de hidropesía fetal de origen no inmunitario. El riesgo de aborto espontáneo debido a infección en el primer trimestre del embarazo ha sido más difícil de evaluar. La probabilidad de infección por el virus aumenta en los años epidémicos y se correlaciona con el grado de contacto de las embarazadas con niños. Aunque la mayoría de las infecciones por parvovirus B19 durante el embarazo no causen la pérdida del feto ni anomalías congénitas, la infección por este virus es una causa de muerte fetal. No se han asociado malformaciones congénitas con infección intrauterina por parvovirus. Sin embargo, sí ha habido casos de anemia grave en el nacimiento con histología de la médula ósea compatible con aplasia eritrocítica pura (anemia de Diamond-Blackfan) o anemia diseritropoyética congénita en lactantes salvados mediante transfusión sanguínea intrauterina o exanguinotransfusión al nacer.

Otros síndromes

Puede producirse una elevación de las aminotransferasas hepáticas en el eritema infeccioso, y la infección por parvovirus se ha asociado con hepatitis grave, pero normalmente autolimitada, en algunos niños. La presencia de secuencias genéticas de parvovirus B19 en el tejido cardíaco ha sugerido una posible miocarditis por parvovirus.[11] La evidencia serológica y de ADN viral de infección por B19 ha implicado al parvovirus en algunos pacientes con vasculitis necrosante, enfermedad de Kawasaki, púrpura de Henoch-Schönlein y arteritis de células gigantes. El denominado síndrome de «guante y calcetín», un exantema localizado en manos y pies que incluye edema, eritema, parestesias y prurito, se ha asociado también a la infección por B19. El síndrome de fatiga crónica podría ser una secuela de la infección por este parvovirus. La meningitis, la encefalitis y diferentes complicaciones neurológicas pueden asociarse al eritema infeccioso y a otras infecciones por parvovirus.[12,13]

TABLA 342-1 DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL PARVOVIRUS B19

ENFERMEDAD	IgM	IgG	TRANSFERENCIA PUNTUAL DE B19*	PCR DE B19
Quinta enfermedad	+++	++	–	+
Síndrome de poliartropatía	++	+	–	+
Crisis aplásica transitoria	+/–	+/–	++	++
Anemia persistente	+/–	+/–	++	++
Hidropesía/infección congénita	+/–	+	+/–	++
Infección previa	–	++	–	+/–

*Sensibilidad de alrededor de 106 copias de genoma por mililitro.
Ig, inmunoglobulina; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

Entre los efectos tardíos sutiles de la infección viral no relacionados con la infección persistente figura un empeoramiento de las manifestaciones del paludismo (cap. 316), en particular de la gravedad de la anemia. Las infecciones virales anteriores también se han vinculado a infartos cerebrales en pacientes con anemia drepanocítica[14] y a accidentes cerebrovasculares isquémicos arteriales en poblaciones pediátricas.Sin embargo, se observan resultados positivos falsos cuando la infección se diagnostica mediante detección del genoma de B19 amplificado por reacciones en cadena de la polimerasa. Además, el parvovirus B19 puede persistir en cantidades bajas en diversos tejidos de personas sanas durante muchos meses después de la infección. Así, por ejemplo, gracias a la secuenciación del genoma completo, se ha detectado B19 en el 0,12% de las personas sin una enfermedad infecciosa aparente, por lo general, pero no siempre, con una carga viral relativamente baja.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de laboratorio se basa en pruebas de ADN y serológicas (tabla 342-1). Aunque los anticuerpos IgM específicos del virus son positivos en casi todos los casos de eritema infeccioso en la evaluación inicial y aparecen unos días después del inicio de la crisis aplásica transitoria, la IgM puede persistir meses tras una infección aguda. Las IgG circulan más tarde que las IgM, generalmente al final de la primera semana de la enfermedad. Aunque los títulos de IgG suelen ser máximos en el año posterior a la infección aguda, las considerables variaciones interindividuales y la presencia de IgG en una proporción elevada de la población hacen que la determinación de la IgG sea menos útil que otras pruebas para el diagnóstico de la infección por parvovirus.

Son necesarios análisis de ADN para diagnosticar las infecciones persistentes por B19, en las que la producción de anticuerpos es nula o mínima. El parvovirus se puede detectar también en el suero al principio de una crisis aplásica transitoria. Los métodos de hibridación directa son fiables y pueden detectar títulos virales clínicamente útiles de más de 10^6 unidades internacionales (órdenes de magnitud inferiores a los niveles que se pueden encontrar en infecciones agudas y persistentes). Los métodos de amplificación genética son más sensibles, pero los resultados positivos bajos deben interpretarse con cautela. También se puede detectar el virus en el líquido amniótico, y tanto el virus como los anticuerpos IgM contra él se pueden detectar en la sangre del cordón umbilical; el suero materno mostrará seroconversión durante el embarazo, pero la IgM materna puede ser negativa en el inicio de la hidropesía fetal.

TRATAMIENTO

Las infecciones por parvovirus en niños y adultos sanos no requieren ningún tratamiento específico. El aislamiento de las personas infectadas no es práctico, con la excepción de los casos hospitalizados. Se puede acabar drásticamente con la aplasia eritrocítica pura y la infección persistente por parvovirus B19 con la interrupción de la terapia inmunodepresora o la instauración de una terapia antirretroviral eficaz en los casos de pacientes con sida. Las inmunoglobulinas comerciales son una buena fuente de anticuerpos frente al parvovirus, y las infecciones persistentes por parvovirus B19 responden a un ciclo de 2-10 días de IgG en dosis de 0,4 g/kg,[15] con una rápida reducción del nivel de ADN viral en suero, medido por métodos de hibridación, acompañada de reticulocitosis y aumento de la hemoglobina. Este régimen ha sido curativo en inmunodeficiencias congénitas, pero, en personas con sida, el parvovirus puede persistir a niveles menores.

La terapia con inmunoglobulinas puede desencadenar el exantema del eritema infeccioso y artralgias. Las artropatías crónicas se deben tratar sintomáticamente con antiinflamatorios (v. tabla 26-4), y no hay establecida una indicación para usar inmunoglobulinas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Balasubramanian SK, Sadaps M, Thota S, et al. Rational management approach to pure red cell aplasia. *Haematologica*. 2018;103:221-30.
2. Guo J, Wang Y, Zhang M, et al. Human parvovirus B19 infection in hospitalized patients suspected of infection with pathogenic microorganism. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:1083839.
3. de Cnc Garcia R, Leon LA. Human parvovirus B19: a review of clinical and epidemiological aspects in Brazil. *Future Microbiol*. 2021;16:37-50.
4. Sim JY, Chang LY, Chen JM, et al. Human parvovirus B19 infection in patients with or without underlying diseases. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52:534-41.
5. Young TK, Oza VS. Exanthematous eruptions in children. *Pediatr Ann*. 2020;49:e116-23.
6. Prakash S, Shukla S, Bhagat AK, et al. Human parvovirus 4: an emerging etiological agent in cases presenting with influenza like illness. *J Med Virol*. 2021;93:5158-62.
7. Tomás-Velázquez A, Escribano A, Rodríguez-Garijo N, et al. Acute parvovirus B19 infection: analysis of 46 patients. *Med Clin*. 2020;155:26-9.
8. Zhong Q, Zeng J, Lin T. The detection, treatment of parvovirus B19 infection induced anemia in solid organ transplants: a case series and literature review of 194 patients. *Transfus Clin Biol*. 2022;29:168-74.
9. Elbadry MI, Khaled SAA, Ahmed NM, et al. Acute human parvovirus B19 infection triggers immune-mediated transient bone marrow failure syndrome, extreme direct hyperbilirubinaemia and acute hepatitis in patients with hereditary haemolytic anaemias: multicentre prospective pathophysiological study. *Br J Haematol*. 2021;193:827-40.
10. Attwood LO, Holmes NE, Hui L. Identification and management of congenital parvovirus B19 infection. *Prenat Diagn*. 2020;40:1722-31.
11. Esmel-Vilomara R, Dolader P, Izquierdo-Blasco J, et al. Parvovirus B19 myocarditis in children: a diagnostic and therapeutic approach. *Eur J Pediatr*. 2022;181:2045-53.
12. Cao J, Zhu XQ. Acute viral encephalitis associated with human parvovirus B19 infection: unexpectedly diagnosed by metagenomic next-generation sequencing. *J Neurovirol*. 2020;26:980-3.
13. Monteiro VS, Baía-da-Silva DC, Silva VA, et al. Neurological manifestations associated with parvovirus B19 infection in immunocompetent children: case series and systematic review. *J Trop Pediatr*. 2021;67:fmab078.
14. Ogunsile FJ, Currie KL, Rodeghier M, et al. History of parvovirus B19 infection is associated with silent cerebral infarcts. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65:1-4.
15. Eid AJ, Ardura MI. AST Infectious Diseases Community of Practice. Human parvovirus B19 in solid organ transplantation: guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant*. 2019;33:e13535.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PREVENCIÓN

Se han desarrollado vacunas eficaces para parvovirus animales, y la infección humana por parvovirus B19 también se podría prevenir. Un inmunógeno recombinante para el virus humano carece de ADN viral y, por tanto, no es infectivo; las cápsides vacías se han diseñado por ingeniería genética para sobreexpresar la proteína VP1 estructural minoritaria y altamente inmunógena, y una única dosis de 2,5 µg de cápsides vacías indujo una excelente respuesta de anticuerpos neutralizantes en voluntarios sanos. La vacunación evitaría la crisis aplásica transitoria en pacientes con hemoglobinopatías, aplasia pura de la serie roja en algunas personas inmunodeficientes e hidropesía fetal en casos de madres seronegativas que hubieran sido inoculadas al principio del embarazo. Desgraciadamente, en la actualidad no hay ninguna vacuna en fase de desarrollo comercial.

PRONÓSTICO

La mayoría de las infecciones se resuelven sin tratamiento. En los pacientes con aplasia pura de eritrocitos, las recaídas de la anemia pueden requerir la administración repetida de IgG. La hidropesía fetal también puede resolverse de manera espontánea, aunque se han usado transfusiones de sangre intrauterinas con aparente éxito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

343 VIRUELA, VIRUELA DEL MONO Y OTRAS INFECCIONES POR POXVIRUS

BRETT W. PETERSEN E INGER K. DAMON

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La enfermedad humana causada por poxvirus se caracteriza por manifestaciones cutáneas; la enfermedad puede ser localizada o sistémica, dependiendo del tipo de poxvirus concreto y de la vía de infección. Los métodos más precisos para la identificación y diferenciación de los géneros, las especies, las cepas y las variantes de poxvirus son los análisis basados en ADN, entre ellos la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la secuenciación de ADN. El contenido de guanosina más citosina de los ortopoxvirus, los yatapoxvirus, el molusco contagioso y parapoxvirus es de alrededor del 33, 32, 60 y 63%, respectivamente.

Organismos patógenos

Todos los poxvirus descritos en este capítulo (tabla 343-1) pertenecen a la familia Poxviridae y a la subfamilia Chordopoxvirinae.

EPIDEMIOLOGÍA

Resulta útil reconocer las características epidemiológicas de las enfermedades causadas por poxvirus para poder determinar cuál es el posible agente etiológico de una lesión sospechosa de ser causada por un determinado poxvirus. Para poder hacer una evaluación clínica y adoptar las medidas de control adecuadas es fundamental conocer los reservorios zoonóticos, las localizaciones geográficas y la capacidad de transmisión epidémica. Todas las infecciones humanas por poxvirus son de naturaleza zoonótica, a excepción del molusco contagioso y de la viruela, que son únicamente patógenos humanos. La transmisión a humanos y a animales se produce por contacto directo con las lesiones, fómites o por inhalación de gotitas respiratorias.

Las infecciones por parapoxvirus y molluscipoxvirus son endémicas en todo el mundo; las infecciones por ortopoxvirus y yatapoxvirus tienen limitaciones geográficas, probablemente debido a la distribución de los huéspedes reservorios competentes. El virus variola (agente causal de la viruela, enfermedad que se declaró erradicada en 1980)[1] es el único poxvirus que debe notificarse a los sistemas de salud pública con arreglo al Reglamento Sanitario Internacional. Además del virus de la viruela, el Gobierno de EE. UU. también considera agentes selectos a los virus de la viruela del mono de la estirpe de la cuenca del Congo; por tanto, en caso de detectarlos, hay que notificarlos y manejarlos de manera apropiada, y comunicar si hay muestras de los mismos. Más aún, como la disponibilidad de pruebas diagnósticas de laboratorio es limitada en muchas regiones del mundo, se desconocen la incidencia y la prevalencia verdaderas de las infecciones por poxvirus.

TABLA 343-1 TAXONOMÍA DE LOS POXVIRUS QUE SE SABE QUE INFECTAN AL SER HUMANO

GÉNERO	ESPECIE
Ortopoxvirus	Virus de la viruela, virus de la *vaccinia*, virus de la viruela bovina, virus de la viruela del mono, virus Akhmeta y virus Alaskapox
Parapoxvirus	Virus del ectima contagioso, virus de los nódulos de los ordeñadores, virus de la estomatitis papular bovina, poxvirus de la foca
Yatapoxvirus	Virus tanapox (virus de la enfermedad semejante a yaba), virus tumoral de mono yaba
Molluscipoxvirus	Virus del molusco contagioso

Ortopoxvirus

Viruela

Se ha dilucidado la epidemiología de la viruela, causada por el ortopoxvirus de la viruela, gracias a los estudios detallados que se realizaron durante la etapa final de la campaña para su erradicación. La transmisión del virus entre seres humanos ocurría generalmente por la inhalación de gotitas grandes de secreciones respiratorias suspendidas en el aire. La transmisión requería por lo general contacto de proximidad cara a cara prolongado u otro tipo de contacto próximo, pero también se han comunicado casos de transmisión a través del aire y distancias mayores.[2] También se ha informado de casos de contagio por fómites o por contacto con material infectivo del exantema. El conjunto de datos recogidos durante la campaña de erradicación de la viruela indica una tasa de ataque secundaria aproximadamente del 60% entre los contactos próximos o domésticos de personas que no han sido vacunadas y una tasa de ataque secundaria aproximadamente del 4% en contactos próximos o en el hogar de personas que sí han sido vacunadas. La gravedad de la enfermedad se correlacionaba con la intensidad del exantema, y era más grave en niños y mujeres embarazadas. La viruela menor, o alastrim, una variante de la viruela, tenía unas características similares de transmisión entre los seres humanos.

Vaccinia

El virus de la *vaccinia* es el virus vivo de las vacunas usadas para erradicar la viruela. En EE. UU., la vacuna se recomienda al personal de laboratorio que maneja ortopoxvirus con capacidad de replicación y a cierto personal militar. Los contactos de las personas vacunadas en ocasiones desarrollan infecciones por *vaccinia*. Los virus de la *vaccinia* pueden haber descendido del virus de la viruela del caballo. Las variantes del virus de la *vaccinia* incluyen la de la viruela de los búfalos, adquirida por contacto con animales infectados en la India, y la de los virus de la *vaccinia* en trabajadores del sector lechero de Brasil y Colombia.[3]

Viruela del mono

La viruela del mono tiene una epidemiología más compleja. El virus es zoonótico y se han descrito dos clados virales genéticamente diferenciados, con parámetros clínicos y epidemiológicos claramente distintos. En África central y occidental, la seroprevalencia de anticuerpos antiortopoxvirus en personas no vacunadas es de alrededor del 20-25%.[4]

En el brote original de la República Democrática del Congo se calculó que la tasa de ataque secundario en contactos no vacunados de casos de viruela símica era de alrededor del 9%. La vacunación previa contra la viruela (administrada entre 3 y 19 años antes) pareció proteger en un 85% contra la adquisición de la enfermedad entre los contactos y también mejoró la gravedad de la enfermedad. En general, la mayoría de los casos que se identificaron adquieren la enfermedad a través de una supuesta exposición animal, y aproximadamente el 30% de los casos se atribuyeron a transmisiones entre seres humanos. Sin embargo, en brotes más recientes, los datos sugieren que entre el 50 y el 90% de las infecciones pueden transmitirse entre humanos, y se cree que estas tasas más elevadas están relacionadas con el cese de los programas de vacunación contra la viruela tras la erradicación de esta enfermedad.

Entre los casos primarios se identificó que había habido un contacto zoonótico cercano reciente (a través de la caza, el despellejado de animales, la matanza, el cocinado o el juego con cuerpos de animales muertos) con las siguientes especies de animales: *Cercopithecus, Colobus* y *Cercocebus* (primates), *Cricetomys* (roedor terrestre) y *Funisciurus* y *Heliosciurus* (ardillas). La hipótesis predominante es que una o más especies de ardillas o roedores constituyen el probable reservorio de la enfermedad.

El virus de la viruela del mono se introdujo en EE. UU. en 2003 a través de una remesa de animales provenientes de Ghana, país del África occidental. Los casos de EE. UU. tenían un exantema menos pronunciado y una enfermedad menos grave, sin mortalidad ni transmisión interpersonal. Estos datos clínicos más los datos genómicos sugieren al menos dos poblaciones o clados del virus de la viruela del mono. La aparente reducción de la patogenicidad y de la transmisibilidad de la estirpe del África occidental condujo a su desclasificación como agente seleccionado en EE. UU. en 2013. En 2017 se identificó un número creciente de casos de viruela del mono humana en África occidental, y posteriormente se identificaron casos de viruela del mono en humanos

en EE. UU., el Reino Unido, Israel y Singapur entre viajeros que regresaban de Nigeria.[5] Más recientemente, la viruela del mono se propagó ampliamente en EE. UU.[6] y en todo el mundo, inicialmente en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres,[7] pero posteriormente en contactos heterosexuales, contactos no sexuales y niños. En EE. UU., los casos alcanzaron su punto máximo en agosto de 2022 y llegaron a superar los 30.000 casos, con cerca de 40 muertes. En todo el mundo se han registrado unos 90.000 casos.

Viruela bovina

El poxvirus vacuno es una zoonosis que se encuentra en Europa y Asia, y se mantiene en un reservorio de roedores; en el Reino Unido, los reservorios son los campañoles y ratones leonados. El gato doméstico es una fuente común de infección en humanos. La mayoría de los casos ocurren entre julio y octubre, y se produce algún caso ocasional entre enero y junio. Los brotes registrados en Europa en ratas como mascotas o las destinadas a alimentar reptiles son posibles fuentes de transmisión a humanos. El poxvirus vacuno también es prevalente en zoológicos europeos, donde los guepardos, leones, osos hormigueros, rinocerontes, elefantes y okapis han transmitido la infección de forma ocasional a sus cuidadores. No se ha detectado ningún caso de viruela bovina desde 1976, pero en 2013 se notificaron dos casos de una nueva infección por ortopoxvirus, el virus Akhmeta, en Georgia en hombres expuestos a vacas enfermas. El virus Alaskapox, que es una nueva infección por ortopoxvirus con una presentación clínica similar a la viruela bovina, se ha identificado en cuatro pacientes de Alaska, y la fuente probable son los pequeños mamíferos salvajes que viven en zonas peridomésticas.

Parapoxvirus

La infección humana con parapoxvirus, como el ectima contagioso,[8] es un riesgo ocupacional de los granjeros, trabajadores de mataderos, cirujanos veterinarios, estudiantes y personas que participan en el sacrificio de animales asociado a ritos religiosos. Es más habitual en las temporadas de parto y de cría, y entre los que trabajan con ovejas. Se describió un nuevo poxvirus con un 88% de semejanza con los virus *Parapoxvirus* en un paciente de Tennessee y en otro de Misuri, ambos en contacto regular con caballos.

Los factores responsables de la transmisión continuada se han atribuido tanto a la estabilidad ambiental del virus orf en las costras como a las infecciones crónicas en algunos animales. Un nuevo parapoxvirus se ha identificado en cazadores de ciervos que sufren heridas al cazar o desollar animales.

Molluscipoxvirus

El virus del molusco contagioso está presente en todo el mundo, y ha ido en paralelo a los casos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). La enfermedad se transmite sexualmente y las lesiones genitales son más comunes que en otras partes del cuerpo. Los modos de transmisión se asocian con traumatismos cutáneos leves, como abrasiones, contacto directo con una lesión y fómites (p. ej., compartir toallas). Sin embargo, los niños que asisten a guarderías o escuelas pueden transmitir la enfermedad a otros niños. La diseminación secundaria se puede producir por autoinoculación (excoriación de lesiones primarias y extensión a zonas de piel sana), así como por el afeitado. No se conoce la existencia de ningún reservorio animal de este virus.

Yatapoxvirus

El virus tanapox, que solo se encuentra en África, principalmente en Kenia y República Democrática del Congo, probablemente tiene un reservorio en simios. Se han descrito casos de una transmisión directa desde primates hacia humanos a través de heridas en la piel en cuidadores de animales, aunque estos casos parecen ser muy raros y puede que un insecto o un artrópodo intermediario participen en la transmisión del virus tanapox a los seres humanos. No se han descrito casos de contagio entre personas. El virus tumoral de monos Yaba causa infecciones localizadas tras el contacto con lesiones de primates infectados. No se sabe mucho acerca de la epidemiología de este virus.

BIOPATOLOGÍA

Viruela

La mayoría de las infecciones de la viruela se iniciaron por la inhalación de gotas respiratorias y la implantación del virus en la mucosa orofaríngea y respiratoria. No había ningún sitio claro de infección primaria si la vía de exposición había sido por inhalación. La enfermedad también podría introducirse a través de suspensiones de virus obtenidas de costras de pacientes infectados. La transmisión por fómites, como la ropa sucia o la ropa de cama, se ha notificado con muy poca frecuencia.

Después de la entrada, el virus se traslada a los ganglios linfáticos locales, tras lo que se disemina al sistema reticuloendotelial para seguir replicándose. Hasta este momento, la persona es asintomática. En unos 10-14 días, se produce una viremia secundaria que anuncia el pródromo de la enfermedad sintomática. Durante este tiempo, el virus infecta la orofaringe y la epidermis. La ausencia de una estructura queratinizada en la mucosa de la orofaringe causa ulceración y la liberación del virus en la saliva; el virus se replica en la epidermis, y causa las erupciones maculares, papulares, vesiculares y pustulosas características de la viruela.

En los seres humanos, la lesión viral característica de la enfermedad se desarrolla principalmente en la epidermis, donde las células de la capa de Malpighi se hinchan y vacuolizan para sufrir una degeneración balonizante. El citoplasma sigue agrandándose, se pierde el material nuclear y la coalescencia de las vacuolas por rotura de las células produce la degeneración reticular de las capas media y superior del estrato espinoso. En las siguientes etapas, se completa la formación de las vesículas. En el interior de las lesiones se encuentran títulos altos de virus. En la superficie de las mucosas, la ausencia de una capa córnea permite que la necrosis causada por la proliferación de virus en el epitelio cree úlceras y lleve a la liberación en la orofaringe de grandes cantidades de virus. Se observan cambios patológicos leves en los pulmones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Ortopoxvirus

Viruela

La viruela se puede subdividir en cuatro tipos clínicos principales como: *viruela común* (aproximadamente el 90% de los casos), que producía viremia, fiebre, decaimiento y erupción cutánea; *viruela modificada (vacuna)* (5% de los casos), que producía un leve pródromo con pocas lesiones en la piel en personas que habían sido vacunadas, con una mortalidad muy inferior al 10%; *viruela plana* (5% de los casos hospitalizados), que producía lesiones que se desarrollaban lentamente y que eran difíciles de distinguir, porque en la etapa vesicular no sobresalían sobre el nivel de la piel edematosa, y era casi siempre mortal, y *viruela hemorrágica* (< 1% de los casos), que provocaba hemorragias cutáneas y de las mucosas, y era siempre mortal.

La infección natural por el virus de la viruela se caracteriza por fiebre y un exantema típico, con varias presentaciones clínicas diferentes (tabla 343-2). Un período de incubación asintomático de 10-14 días (rango de 7-17 días) se seguía de una fiebre que rápidamente ascendía a 38-40 °C, en ocasiones con petequias dérmicas. Los síntomas constitucionales asociados incluían dolor de espalda, cefalea, vómitos y postración. Un día o dos después de la incubación aparecía una erupción cutánea sistémica con una distribución centrífuga típica (es decir, había mayor cantidad de lesiones en la mucosa oral, la cara y las extremidades que en el tronco). La fiebre solía remitir coincidiendo con el desarrollo de la erupción cutánea. Las lesiones solían aparecer a nivel palmoplantar. Las lesiones del exantema eran maculares en su fase inicial y, luego, evolucionaban a la fase papular, momento en el que crecían y progresaban a vesícula, en el día 4 o 5, y a una pústula, en el día 7. Cuando las lesiones se convertían en pústulas, a menudo volvía a rebrotar la fiebre. En el día 14, las lesiones se endurecían en su superficie y formaban costras que más tarde se desprendían. Las lesiones cutáneas en las etapas vesicular y pustulosa eran profundas y estaban en la misma fase de desarrollo en cualquier parte del cuerpo (fig. 343-1). La enfermedad común se subdividió en tres categorías basándose en la extensión del exantema en la cara y el cuerpo: confluente, semiconfluente y discreta. En la *enfermedad confluente común* no se podía ver ningún área de piel entre las lesiones eruptivas vesiculopustulosas en el tronco o en la cara. En la *enfermedad semiconfluente* y *discreta común* se podían ver zonas de piel normal entre las lesiones ocasionadas por la erupción cutánea del tronco y la cara, respectivamente. Se producían manifestaciones menos graves (viruela modificada o *variola sine eruptione*) tanto en personas no vacunadas como, la mayoría de las veces, vacunadas.

En la viruela plana, la enfermedad se anunciaba por la aparición brusca de una fiebre de 38,3-38,9 °C y la aparición de la erupción cutánea después de 3-4 días. El enantema oral era a menudo confluente; las membranas mucosas rectales también podían desprenderse. En la fase papulovesicular de la enfermedad, las lesiones aparecían como pequeñas hendiduras (día 6) con hemorragias en su base y estaban rodeadas de un anillo eritematoso. Las lesiones eran planas a los 7-8 días de la enfermedad. Se comunicaron casos de lesiones ampollosas que podían desprenderse. La fiebre persistía a lo largo de todo el curso de la enfermedad y se observaban complicaciones respiratorias

TABLA 343-2 TIPOS DE VIRUELA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

TIPO DE VIRUELA DE LA OMS	DEFINICIÓN CLÍNICA
Sin erupción	Fiebre, sin exantema
Modificada	Como la común, con un curso acelerado
Común discreta	Fiebre, exantema, zonas de piel normal entre las pústulas, incluso en la cara
Común semiconfluente	Fiebre, exantema, pústulas confluentes en la cara, separadas en el resto
Común confluente	Fiebre, exantema, pústulas confluentes en la cara y los antebrazos
Plana	Fiebre, eritema y edema en la piel; vesículas blandas, planas y ampollosas
Hemorrágica temprana	Fiebre (persistente), hemorragias y petequias, exantema purpúrico al inicio de la enfermedad
Hemorrágica tardía	Fiebre (persistente), exantema, hemorragias en la base de las vesículas en fases tardías de la enfermedad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 343-1. Lesiones pustulosas de la viruela e inicio de la formación de cicatrices en la cara y en la parte superior del torso. (Tomado de Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, ID #: 7055. Fotografía de Stan Foster.)

frecuentes al cabo de 7-8 días. Se comunicaron casos de trombocitopenia, neutropenia y linfocitosis.

En las formas hemorrágicas de la viruela, la enfermedad comenzaba con fiebre y síntomas prodrómicos típicos, pero la fiebre nunca disminuía. Poco después de la aparición de la fiebre se observaban petequias y púrpura, así como hemorragias subconjuntivales, hematuria y colporragia. Por lo general, los pacientes morían al sexto día de enfermedad, mucho antes de que se manifestara cualquier erupción vesiculopustular clásica, pero algunos pacientes desarrollaban lesiones maculopapulares típicas con base hemorrágica, hemorragias en las mucosas y trombocitopenia profunda antes de morir entre los días 8 y 10 de enfermedad.

La infección por el virus de alastrim o viruela menor da lugar a un tipo moderado de la forma común, con un pródromo febril típico y erupción cutánea. Las personas con esta forma de la enfermedad no están tan enfermas como los que padecen la infección por viruela mayor. La vacunación previa no siempre protegía contras las formas hemorrágicas de la enfermedad; sin embargo, parecía ser protectora contra la viruela plana.

Vaccinia

Vaccinia *posvacunación*

Para el personal de laboratorio que trabaja con ortopoxvirus, el personal sanitario y el personal militar en EE. UU., el régimen de vacunación contra la viruela (con *vaccinia* o una viruela competente en replicación) provoca una infección intencionada. La mayoría de las veces, la infección progresa a través de una sucesión estándar de eventos desde vesícula hasta pústula. Entre las principales complicaciones se pueden citar *vaccinia* progresiva, *eccema vaccinatum, vaccinia* generalizada, encefalitis posvaccinia, infección accidental y miopericarditis.

La *vaccinia progresiva* es una complicación rara y a menudo mortal de la vacuna en personas con graves deficiencias de inmunidad celular. Se produce en alrededor de una de cada millón de vacunas. La *vaccinia* progresiva se caracteriza por el crecimiento y la propagación del virus de la vacuna de una manera a menudo indolora, más allá del sitio de la inoculación, lo que muchas veces causa necrosis y, en ocasiones, metástasis en otros sitios del cuerpo. Se debería sospechar la posibilidad de *vaccinia* progresiva si, 15 días después de la vacunación, la infección sigue avanzando y expandiéndose sin curación aparente.

El *eccema vaccinatum* puede ocurrir en personas con antecedentes de dermatitis atópica (eccema), independientemente de la gravedad o actividad de la enfermedad, debido a la propagación o diseminación local desde el sitio de la vacunación primaria o por contacto con el sitio de vacunación no cicatrizado de otra persona. Puede aparecer un exantema papular, vesicular o pustuloso, localizado o generalizado, en cualquier parte del cuerpo o localizado en lesiones eccematosas previas. Puede desarrollarse una enfermedad sistémica con fiebre, malestar general y linfoadenopatía. En el estudio de vigilancia nacional de EE. UU. de la vacuna antivariólica que se realizó en 1968, hubo 66 casos (sin fallecimientos) de *eccema vaccinatum* entre 14,5 millones de personas vacunadas (4,6 casos/millón) y 60 casos (con un fallecimiento) entre sus varios millones de contactos.



FIGURA 343-2. Autoinoculación ocular del virus de la *vaccinia*. (Tomado de Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, ID #: 3322.)

Se estima que la *vaccinia generalizada,* que describe el exantema vesicular que se desarrolla tras la vacuna, ocurre en unos 242 casos por cada millón de vacunaciones primarias. Se cree que la *vaccinia* generalizada representa el producto final de la diseminación virémica del virus, y no se han identificado factores predisponentes.

La *encefalomielitis posvacunación* es una complicación rara, pero grave, que normalmente se produce solo en los vacunados primarios. Los pacientes han presentado de forma variable características clínicas y diagnósticas que sugieren una encefalomielitis desmielinizante postinmunización o una invasión viral directa del sistema nervioso. Esta reacción posvacunación se suele producir 11-15 días después de la vacunación. Los síntomas consisten en fiebre, cefalea, vómitos, confusión, *delirium,* desorientación, agitación, somnolencia o letargo, crisis comiciales y coma. El líquido cefalorraquídeo puede tener una presión elevada, pero en general tiene un recuento celular y un perfil químico normales. El diagnóstico es de exclusión y no se dispone de pruebas específicas para confirmarlo.

Se producen *infecciones accidentales* cuando los virus localizados en el sitio de vacunación se transfieren a otra parte del cuerpo o a otra persona a través del contacto cutáneo íntimo. Esto suele ocurrir más en personas que reciben la vacuna por primera vez que tras la revacunación. La autoinoculación accidental, que se produce con mayor frecuencia en la cara, la boca, los labios o los genitales, no suele ser grave y no requiere tratamientos específicos. La inoculación del ojo o de los párpados es más grave y puede comprometer la vista si no es evaluada y tratada de forma correcta (fig. 343-2). Entre 1963 y 1968 se notificaron 343 casos de *vaccinia* ocular; 22 tenían afectada la córnea y 11 sufrieron defectos permanentes.

Vaccinia *asociada a bovinos*

En las infecciones por virus de la *vaccinia* asociadas a bovinos (p. ej., virus buffalopox en la India y virus de la *vaccinia* en Brasil y Colombia) se han descrito hasta 10 lesiones en las manos o los brazos de los trabajadores agrícolas expuestos. La fiebre, las linfoadenopatías, el dolor de espalda y la astenia también son síntomas asociados. Se cree que la transmisión tiene lugar por el contacto sin protección con lesiones activas presentes en las tetillas y ubres de los animales. Se ha notificado que la transmisión entre humanos, de una persona a otros miembros de la familia, del virus de la *vaccinia* asociado a los bóvidos se produce por contacto con exudados de lesiones.

Viruela del mono

Después de un período de incubación de 7-17 días (media: 12 días), comienza un pródromo de fiebre, cefalea, dolor de espalda y fatiga.[9] Las lesiones similares a las de la viruela evolucionan con simultaneidad en la misma fase en cualquier parte del cuerpo a partir de máculas, pápulas y vesículas a pústulas, y luego a costras y cicatrización (fig. 343-3).[10] Después de la resolución de la erupción cutánea, la hipopigmentación se sigue de una hiperpigmentación de las lesiones cicatrizadas. Una notable linfoadenopatía (cervical, retroauricular, submandibular e inguinal) distingue clínicamente la viruela del mono de la viruela humana. Puede producirse una infección subclínica en el 25-30% de los contactos cercanos de los pacientes con viruela del mono. Las complicaciones sistémicas pueden incluir faringitis grave que limita la ingesta oral, sobreinfección de tejidos blandos y dolor anorrectal intenso.[11] Las manifestaciones neurológicas pueden incluir cefalea, alteraciones del humor e incluso encefalitis.[12]

Viruela bovina

La lesión de la viruela bovina suele limitarse a las manos y la cara, y la mayoría de los pacientes (aproximadamente el 70%) tienen solo una lesión. Las lesiones múltiples pueden deberse a inoculaciones primarias reiteradas, por autoinoculación, y muy pocas veces a diseminación linfática o virémica. La lesión de la viruela bovina pasa



FIGURA 343-3. Erupción de viruela del mono de la cabeza (A) y las extremidades (B) en una niña de 7 años en la zona central de Zaire. (Tomado de Peters W, Pasvol G. *Tropical Medicine and Parasitology.* 5th ed. New York: Mosby; 2002:238.)

por las fases macular, papular, vesicular y pustulosa antes de formar una costra negra dura. La lesión suele ser muy dolorosa, y el eritema y el edema son frecuentes en la etapa vesicular y pustulosa tardía. Los pacientes suelen tener linfoadenitis, fiebre y malestar general. Alrededor del 30% de los pacientes han de ser hospitalizados. La mayor parte de los pacientes precisan entre 6 y 8 semanas de recuperación, pero en algunos casos este período se alarga hasta las 12 semanas. Las cicatrices son permanentes.

Parapoxvirus

Las lesiones, como las del virus orf, empiezan como pápulas eritematosas y progresan en 1-2 semanas a lesiones en diana, con un centro rojo rodeado por un halo blanco y un halo exterior inflamado. Las lesiones progresan a una etapa nodular y, a continuación, a una etapa papilomatosa, que a menudo tiene una superficie «supurante». En algunos pacientes, las lesiones pueden hacerse más grandes y persistir durante varias semanas antes de resolverse, pasando por una fase de costras, que también puede durar algunas semanas. De vez en cuando, se producen grandes lesiones granulomatosas que pueden requerir desbridamiento o resección quirúrgica.

La mayoría de los pacientes solo tienen una lesión, pero pueden aparecer múltiples lesiones primarias. La reacción sistémica es relativamente infrecuente y la lesión no suele ser especialmente dolorosa. Algunos pacientes desarrollan una linfoadenopatía, pero la linfangitis es relativamente infrecuente. Hasta un tercio de los pacientes desarrollan eritema multiforme (cap. 407).

Virus del molusco contagioso

La lesión característica comienza como una pequeña pápula que, cuando madura, es un nódulo discreto, de 2-5-mm de diámetro, liso, en forma de cúpula, nacarado o de color carne y a menudo umbilicado (v. fig. 407-9).[13] Si se presionan las lesiones, puede salir con facilidad un material caseoso, blanquecino o amarillento. La mayoría de los pacientes tienen entre 1 y 20 lesiones, pero en alguna ocasión pueden presentarse hasta cientos. Como consecuencia de múltiples infecciones simultáneas o de una propagación mecánica, las lesiones pueden llegar a ser confluentes a lo largo de la línea de un arañazo, y a veces se ven lesiones satélite.

En los adultos, las lesiones suelen aparecer en el tronco, el pubis y los muslos, pero la infección puede transmitirse a otras zonas por autoinoculación. En los hombres infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las lesiones de molusco aparecen a lo largo de la línea de la barba y pueden causar afectación ocular.

Las lesiones individuales duran unos 2 meses, pero la enfermedad suele durar de 6 a 9 meses. Una infección más grave y prolongada tiende a desarrollarse en personas con problemas de inmunidad celular, como aquellas con infección por el VIH.

Yatapoxvirus

La infección por el virus tanapox comienza con una breve enfermedad febril (38-39 °C) de 2-4 días, que a veces se acompaña de cefalea, dolor de espalda o postración. El prurito localizado puede anunciar la aparición de las lesiones. Estas aparecen como una mácula hiperpigmentada, a menudo con elevación central, que evoluciona a una pápula con induración palpable. Alrededor del 80% de los pacientes tienen un nódulo solitario, pero pueden aparecer hasta 10 lesiones. La mayoría de estas (aproximadamente el 70%) se localizan en las extremidades inferiores, y una pequeña parte se sitúa en la cara y en áreas normalmente cubiertas por la ropa.

La fiebre y los síntomas sistémicos desaparecen cuando se produce la erupción de la lesión. Después, la pápula se hace más «acneiforme», pero no contiene líquido; en esta etapa se suele producir la umbilicación o la formación de una seudocostra. Normalmente, la pápula se transforma en un nódulo firme, de asentamiento profundo y elevado. Al final de la primera semana, la lesión está rodeada por eritema y piel indurada. La linfangitis regional es común en esta etapa. Durante la siguiente fase, las lesiones se convierten en úlceras o en nódulos más grandes (hasta 2 cm de diámetro) en 2 semanas, y luego disminuye la respuesta inflamatoria local y la lesión comienza a granular. La resolución de las lesiones se produce en un período de 6 semanas. La infección parece conferir inmunidad de por vida.

DIAGNÓSTICO

Viruela y otros ortopoxvirus

Si se sospecha viruela, los clínicos deben seguir un protocolo estandarizado (https://www.cdc.gov/smallpox/clinicians/algorithm-protocol.html) debido a la posibilidad de bioterrorismo (cap. 19), así como al riesgo para el personal de laboratorio (https://www.cdc.gov/smallpox/lab-personnel/laboratory-procedures/rash-testing.html). A diferencia de la viruela, la varicela (cap. 346) produce una erupción distribuida de forma centrípeta y rara vez aparece a nivel palmoplantar; las lesiones tienen una naturaleza superficial y puede haber lesiones en diferentes etapas de desarrollo en la misma zona del cuerpo. Otras enfermedades y cuadros que podrían confundirse con la viruela en una etapa vesicular son la viruela del mono, la *vaccinia* generalizada, el herpes zóster diseminado o la infección diseminada por el virus herpes simple (caps. 345 y 346), las reacciones a fármacos (erupciones), el eritema multiforme (cap. 407), las infecciones enterovirales (cap. 349), la sarna (cap. 98), las picaduras de insectos, el impétigo (cap. 408) y el molusco contagioso.[14] Entre las enfermedades que se pueden confundir con la viruela hemorrágica se incluyen la leucemia aguda (cap. 168), la meningococemia (cap. 274) y la púrpura trombocitopénica idiopática (cap. 158).

Las pruebas de ácidos nucleicos y los ensayos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) representan el primer método diagnóstico de las infecciones por ortopoxvirus. Si se sospecha un diagnóstico de viruela, se debe hacer el cultivo del virus de la viruela únicamente en laboratorios de virología con un nivel 4 de bioseguridad (BSL-4) y con la aprobación para el manejo del virus de la viruela.

Parapoxvirus

El diagnóstico diferencial de las lesiones por parapoxvirus puede incluir el ectima gangrenoso como resultado de una infección por *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 282), una infección por *vaccinia* o poxvirus vacuno, carbunco cutáneo (cap. 272), celulitis erisipeloide (cap. 272), tularemia (cap. 287) o un tumor. Los trabajadores de las granjas reconocen la infección y, en los casos normales, tienden a no pedir atención médica, por lo que alrededor del 45% de los casos notificados pueden no tener un contacto conocido con animales infectados y el diagnóstico clínico de estos casos puede ser difícil. En extractos de lesiones se pueden ver a menudo los viriones con la morfología característica de los parapoxvirus mediante microscopia electrónica, lo que proporciona un diagnóstico rápido y certero del género.

Virus del molusco contagioso

El aspecto clínico de las lesiones producidas por el virus del molusco suele ser lo bastante típico para realizar un diagnóstico clínico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Meyer H, Ehmann R, Smith GL. Smallpox in the post-eradication era. *Viruses*. 2020;12:1-11.
2. Costantino V, Kunasekaran MP, Chughtai AA, et al. How valid are assumptions about re-emerging smallpox? A systematic review of parameters used in smallpox mathematical models. *Mil Med*. 2018;183:e200-7.
3. Diaz JH. The disease ecology, epidemiology, clinical manifestations, management, prevention, and control of increasing human infections with animal orthopoxviruses. *Wilderness Environ Med*. 2021;32:528-36.
4. Nguyen PY, Ajisegiri WS, Costantino V, et al. Reemergence of human monkeypox and declining population immunity in the context of urbanization, Nigeria, 2017-2020. *Emerg Infect Dis*. 2021;27:1007-14.
5. Mauldin MR, McCollum AM, Nakazawa YJ, et al. Exportation of monkeypox virus from the African continent. *J Infect Dis*. 2022;225:1367-76.
6. Minhaj FS, Ogale YP, Whitehill F, et al. Monkeypox outbreak—nine states, May 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:764-9.
7. Angelo KM, Smith T, Camprubí-Ferrer D, et al. Epidemiological and clinical characteristics of patients with monkeypox in the GeoSentinel Network: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2023;23:196-206.
8. Kassa T. A review on human orf: a neglected viral zoonosis. *Res Rep Trop Med*. 2021;12:153-72.
9. Mitjà O, Ogoina D, Titanji BK, et al. Monkeypox. *Lancet*. 2023;401:60-74.
10. Dogra S, Mehta H, Gupta S, et al. Monkeypox: a new global health emergency with predominant dermatological manifestations. *Int J Dermatol*. 2023;62:3-11.
11. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, et al. Monkeypox virus infection in humans across 16 countries—April-June 2022. *N Engl J Med*. 2022;387:679-91.
12. Billioux BJ, Mbaya OT, Sejvar J, et al. Neurologic complications of smallpox and monkeypox: a review. *JAMA Neurol*. 2022;79:1180-6.
13. Meza-Romero R, Navarrete-Dechent C, Downey C. Molluscum contagiosum: an update and review of new perspectives in etiology, diagnosis, and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:373-81.
14. Hussain A, Kaler J, Lau G, et al. Clinical conundrums: differentiating monkeypox from similarly presenting infections. *Cureus*. 2022;14:e29929.
15. Pittman PR, Hahn M, Lee HS, et al. Phase 3 efficacy trial of modified vaccinia Ankara as a vaccine against smallpox. *N Engl J Med*. 2019;381:1897-908.
16. Rao AK, Petersen BW, Whitehill F, et al. Use of JYNNEOS (smallpox and monkeypox vaccine, live, nonreplicating) for preexposure vaccination of persons at risk for occupational exposure to orthopoxviruses: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:734-42.
17. Russo AT, Grosenbach DW, Chinsangaram J, et al. An overview of tecovirimat for smallpox treatment and expanded anti-orthopoxvirus applications. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19:331-44.
18. Chan-Tack K, Harrington P, Bensman T, et al. Benefit-risk assessment for brincidofovir for the treatment of smallpox: U.S. Food and Drug Administration's evaluation. *Antiviral Res*. 2021;195:105182.
19. Rizk JG, Lippi G, Henry BM, et al. Prevention and treatment of monkeypox. *Drugs*. 2022;82:957-63.
20. Hebert AA, Siegfried EC, Durham T, et al. Efficacy and tolerability of an investigational nitric oxide-releasing topical gel in patients with molluscum contagiosum: a randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:887-94.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Yatapoxvirus

En el diagnóstico de la infección por tanapox, la distribución geográfica limitada de este virus y los antecedentes de viajes del paciente sirven de ayuda. Las características clínicas únicas que permiten diferenciar el tanapox de otras infecciones por ortopoxvirus son la naturaleza nodular de la lesión eruptiva, el escaso número de lesiones, el curso benigno de la enfermedad y la prolongada resolución del exantema. Las pruebas de ácido nucleico del material de las lesiones son diagnósticas.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Ortopoxvirus

La vacunación con la vacuna contra la viruela es el pilar para prevenir la infección por ortopoxvirus y fue la principal herramienta utilizada en la erradicación de la viruela. Se dispone de reservas de vacunas por si reapareciera la viruela, y existen guías para su uso en caso de emergencia (https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6402a1.htm). Una vacuna contra la viruela de replicación deficiente, que tiene una excelente inmunogenicidad con menos efectos adversos que las vacunas anteriores, está autorizada para prevenir la viruela y la viruela del mono.[15] En EE. UU. se está recomendando a las personas con riesgo de exposición a ortopoxvirus, incluida la viruela del mono.[16]

La administración precoz de la inmunoglobulina antivaccinia (IGV) puede reducir la mortalidad del *eccema vaccinatum* del 30-40 al 7%, y la IGV también puede ser útil para otras complicaciones (p. ej., *vaccinia* progresiva, *vaccinia* generalizada grave o infección de contactos) de la administración de la vacuna contra *vaccinia* (viruela), así como para otras infecciones por ortopoxvirus. Sin embargo, la IGV por sí sola no ha demostrado tener un beneficio claro en el tratamiento de la viruela.

El tecovirimat es un antiviral de molécula pequeña eficaz en modelos animales de infección sistémica por orthopoxvirus.[17] Forma parte de la Strategic National Stockpile de EE. UU. y fue autorizado por la FDA para tratar la viruela humana. El brincidofovir también está autorizado por la FDA de EE. UU. para el tratamiento de la viruela basándose en datos en animales.[18] El tecovirimat y el brincidofovir también se han utilizado con éxito para tratar casos humanos graves de otras infecciones por ortopoxvirus, incluida la viruela del mono,[19] bajo la supervisión de expertos.

Los antivirales (cap. 328) con actividad *in vitro* e *in vivo* contra los poxvirus son, de forma específica, la 5-yodo-2′-desoxiuridina, el arabinósido de adenina y la trifluorotimidina. Debido a su toxicidad sistémica, estos compuestos se han utilizado de forma tópica para el tratamiento de infecciones oculares por ortopoxvirus. *In vitro,* el cidofovir es activo contra la viruela bovina, la *vaccinia,* la viruela del mono y la viruela. El cidofovir tiene una toxicidad renal demostrada, y se administra con hidratación y probenecid.

Parapoxvirus

Las opciones de tratamiento son limitadas. Algunos informes anecdóticos han descrito el uso del cidofovir tópico e intralesional, y otras opciones podrían ser formulaciones tópicas de compuestos moduladores del interferón, como el imiquimod.

Virus del molusco contagioso

La infección por molusco contagioso es benigna, la recuperación suele ser espontánea y ninguna terapia médica ha resultado eficaz de forma sistemática.[A1] Sin embargo, puede buscarse tratamiento por razones estéticas, en particular en el caso de lesiones faciales o múltiples. La crioterapia y el curetaje mecánico son las opciones más exitosas.[A2] Los tratamientos químicos típicos, como la podofilina o el podofilox, el ácido salicílico con ácido láctico gel liberador de óxido nítrico[20] y la crema o suspensión antiviral de cidofovir al 3% pueden ser útiles. La irritación ha sido un efecto secundario de muchos de los tratamientos químicos. Cubrir las lesiones y un hábito de higiene apropiada de las manos después del contacto con ellas debería prevenir la transmisión en la mayoría de las situaciones. Para las personas con sida y molusco contagioso, la administración de una terapia antirretroviral de gran actividad, con el aumento subsiguiente de los linfocitos $CD4^+$, parece ser eficaz.

PRONÓSTICO

La viruela común tiene una tasa de mortalidad variable que oscila entre el 10 y el 40%, que se correlaciona con la extensión y la gravedad de las lesiones cutáneas. La viruela plana y la viruela hemorrágica son casi universalmente mortales, mientras que la viruela modificada en pacientes previamente vacunados tiene una tasa de mortalidad muy inferior al 10%. Las variantes de la viruela menor tienen tasas de mortalidad inferiores al 1%. Las infecciones por *vaccinia* tras la vacunación contra la viruela suelen ser autolimitadas, pero la *vaccinia* progresiva en pacientes inmunocomprometidos tiene una tasa de letalidad de alrededor del 35%. La viruela del mono tiene una tasa de letalidad aproximada del 1 al 10% en personas que no han sido vacunadas contra la viruela, y la mayoría de las víctimas mortales son niños menores de 5 años. Las infecciones por el virus de la viruela bovina suelen causar una enfermedad autolimitada, pero pueden resultar graves y mortales en personas con inmunodepresión o ciertas afecciones de la piel, como la dermatitis atópica. Las infecciones por parapoxvirus se manifiestan principalmente por síntomas localizados, y en huéspedes no inmunodeprimidos las lesiones se resuelven en alrededor de 1 mes. La infección por el virus del molusco contagioso es benigna y la recuperación suele ser espontánea, pero puede durar meses. Las infecciones por yatapoxvirus son autolimitadas y la enfermedad se resuelve en unas pocas semanas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. van der Wouden JC, van der Sande R, Kruithof EJ, et al. Interventions for cutaneous molluscum contagiosum. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5:CD004767.

A2. Phan S, Wyant C, Huynh C, et al. Efficacy of topical treatments for molluscum contagiosum in randomized controlled trials. *Clin Dermatol.* 2021;39:1005-13.

344

VIRUS DEL PAPILOMA

SEAN T. O'LEARY Y JOHN M. DOUGLAS JR.

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Los virus del papiloma humano (VPH) constituyen un grupo de pequeños virus de ADN que causan una amplia variedad de lesiones benignas y malignas en la piel y las membranas mucosas. Las enfermedades más habitualmente reconocidas asociadas al VPH comprenden las verrugas (cap. 407) en localizaciones anogenitales (condiloma acuminado), en otras superficies cutáneas (verruga común o vulgar y verruga plana) y en la superficie plantar del pie (verruga plantar). La infección por el VPH provoca, además, lesiones intraepiteliales escamosas o cánceres incipientes en el cuello uterino, también conocidas como neoplasias intraepiteliales cervicales (o cervicouterinas), y en otras localizaciones anogenitales. Se considera el agente etiológico de varios cánceres, entre ellos, en especial, el de cuello uterino (cap. 184), el anal (cap. 131) y el orofaríngeo (cap. 176).

Organismo patógeno

El VPH es un miembro de la familia Papillomaviridae. Como todos los virus del papiloma, el VPH carece de envoltura, mide 55 nm de diámetro y tiene un genoma de ADN circular bicatenario, constituido por unos 7.900 pares de bases contenidos en una cápside icosaédrica. El genoma del VPH comprende tres regiones funcionales: una de genes tempranos (seis en total: E1, E2, E4, E5, E6 y E7), que se expresan poco después de la infección y que controlan la replicación, la transcripción y la proliferación celular; una de genes tardíos (dos en total: L1 y L2), expresados en fases posteriores de la infección y que codifican las proteínas estructurales de la cápside, y la región de control larga, que contiene secuencias reguladoras encargadas de coordinar la replicación y la transcripción de los genes tempranos y tardíos. Los virus del papiloma completan su ciclo vital solo en células epiteliales diferenciadas terminalmente y, en consecuencia, no pueden crecer en cultivo celular en monocapa. La taxonomía de los virus del papiloma se basa en un sistema de genotipificación que implica uso de la correlación de la secuencia de ADN del gen codificante de L1, la principal proteína de la cápside, con los diferentes tipos definidos como poseedores de menos de un 90% de homología.

Los virus del papiloma se clasifican taxonómicamente por género (letras griegas) y especie (numerada), y cada uno de ellos contiene uno o varios tipos. La mayor parte de los tipos del VPH se incluyen en tres grandes géneros: α (tipos principalmente mucosos o genitales), β y γ (ambos causantes de lesiones cutáneas). En la actualidad se han identificado más de 200 tipos de VPH, más de 40 de los cuales infectan la piel y la mucosa genital (http://pave.niaid.nih.gov/#explore/reference_genomes/human_genomes). De los tipos genitales, unos 15 se consideran de alto riesgo, por asociarse a lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado y a cánceres de cuello uterino, ano, pene, vulva, vagina y orofaringe, mientras que otros se consideran de bajo riesgo, ya que se relacionan mayoritariamente con verrugas genitales y lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por el VPH se transmiten principalmente por contacto directo de la piel o las membranas mucosas con una lesión infectada. La infección genital por el VPH se contrae habitualmente durante el coito, aunque también son posibles otras vías de transmisión, como contacto sexual sin penetración o contacto oral-genital o manual-

genital. Además, la infección genital por el VPH puede transmitirse a la boca y las vías respiratorias superiores, perinatalmente, de madres infectadas a recién nacidos. En la infección por el VPH no genital también desempeña un papel relevante el contacto personal de piel a piel, mientras que la transmisión por fómites a partir de superficies húmedas es una importante fuente de infección en el caso de las verrugas plantares. Las infecciones, tanto genitales como no genitales, se transmiten a nuevas localizaciones por autoinoculación.

Según estimaciones recientes, 43 millones de hombres y mujeres de entre 15 y 59 años en EE. UU. están infectados por el VPH genital, y cada año se producen unos 13 millones de nuevas infecciones, lo que convierte al VPH genital en la infección de transmisión sexual más común.[1] La adquisición de la infección comienza poco después del inicio de las relaciones sexuales, con factores de riesgo relacionados con probable exposición (p. ej., edad joven del comienzo de las relaciones sexuales, mayor número de parejas sexuales recientes o a lo largo de la vida y número de parejas de las parejas sexuales), predisposición (p. ej., ausencia de circuncisión en hombres) y ausencia de una prevención eficaz (p. ej., falta de uso sistemático de preservativos o de vacunación). La mayoría de las infecciones son asintomáticas y se resuelven sin tratamiento. Se estima que solo el 10% persisten durante más de 2 años. La incidencia y la prevalencia de la infección genital por el VPH y de las verrugas genitales han disminuido considerablemente en los países con programas de inmunización exitosos. Por ejemplo, entre 2003 y 2018, la prevalencia de la infección por los cuatro tipos virales incluidos en la vacuna tetravalente original se redujo en más de un 80% en las mujeres vacunadas menores de 25 años. También se han observado reducciones de más del 65% en mujeres no vacunadas, lo que indica algún elemento de protección indirecta o de grupo.[2]

La infección oral por el VPH suele ser asintomática, aunque, cuando es sintomática, asume un aspecto de verrugas o papilomas. En EE. UU., su prevalencia en adultos es inferior a la de la infección genital, del orden del 3-7% en las mujeres y el 10-12% en los hombres,[3] y casi la mitad de los casos corresponden a tipos de alto riesgo. Los factores de riesgo de infección prevalente incluyen el número de parejas sexuales, la edad y el tabaquismo. Las infecciones por VPH oncógenos de nueva adquisición son infrecuentes en hombres sanos, y la mayoría de ellas se resuelven en el plazo de 1 año. Al igual que ocurre con la infección genital por el VPH, la infección oral por el VPH ha disminuido en la era de las vacunas, especialmente entre los hombres.[4] La infección cutánea por el VPH suele reconocerse en forma de verrugas comunes y plantares, sobre todo en niños, en los que se han comunicado tasas de incidencia anual hasta del 30%.

Todos los tipos y manifestaciones de infección por el VPH son más comunes en personas con deterioro de la inmunidad celular, como los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o los sometidos a tratamiento inmunodepresor. Las personas infectadas por el VIH presentan tasas más elevadas de neoplasia intraepitelial en diversas localizaciones genitales y anales, así como tasas más elevadas de cáncer cervical y anal, aunque ambas han disminuido en EE. UU. en los últimos años, probablemente como consecuencia de la generalización de la terapia antirretroviral contra el VIH.[5] Las pruebas también sugieren que la infección genital por el VPH aumenta la susceptibilidad a la infección por el VIH.

El cáncer de cuello uterino (cap. 184) ha disminuido en los países desarrollados desde el inicio de los programas de cribado citológico, si bien en EE. UU. aún se registran unos 14.000 casos y 4.300 muertes anuales.[6] El cáncer de cuello de útero es el cuarto cáncer más frecuente y letal entre las mujeres de todo el mundo, y casi el 90% de las 311.000 muertes anuales se producen en países de ingresos bajos y medios. Considerando todas las localizaciones anatómicas, casi 36.000 cánceres asociados al VPH se registran en EE. UU. cada año, alrededor del 60% de ellos en mujeres.[7] El cáncer orofaríngeo (cap. 176) ha aumentado considerablemente en los últimos 20 años, sobre todo entre los hombres, y es ahora el cáncer asociado al VPH más frecuente en EE. UU.

BIOPATOLOGÍA

Las infecciones por el VPH causan enfermedad induciendo proliferación del epitelio de la piel y las membranas mucosas. En las lesiones benignas, como las verrugas y los condilomas, están implicadas todas las capas epiteliales, excepto la capa basal de los queratinocitos en replicación. La proliferación del estrato espinoso se denomina acantosis; la del estrato granuloso, paraqueratosis, y la del estrato córneo, hiperqueratosis. El crecimiento global se designa como papilomatosis, ya que suele producirse principalmente por encima de la superficie tisular, aunque también se asocia a una profundización de las crestas interpapilares de la membrana basal. Está también acompañado por grandes células, con núcleo(s) contraído(s) hipercromático(s) rodeado(s) por un halo, los llamados coilocitos, en el estrato espinoso. Para el citopatólogo, la coilocitosis es el rasgo identificativo de la infección por el VPH.

La epidermodisplasia verruciforme es una infrecuente enfermedad autosómica recesiva con verrugas difusas, que es consecuencia de la mutación de uno de dos genes adyacentes, *EVER1/TMC6* y *EVER2/TMC8,* cada uno de los cuales codifica proteínas implicadas en el factor de transcripción NF-κB, que participa en el control de la inmunidad celular.

En las lesiones precancerosas o cancerosas, la discariosis está causada por proliferación de células de la capa basal, que también presentan mitosis anómalas. Esta discariosis progresa, reemplazando las capas superiores del epitelio estratificado, y causa neoplasia intraepitelial de grado creciente, de 1 a 3, dependiendo de cuántos tercios del epitelio se vean implicados. La afectación de espesor total define el carcinoma *in situ*. La rotura de la membrana basal indica cáncer invasivo. Las neoplasias intraepiteliales (NI) de cuello uterino, vagina, vulva, pene y ano también se consignan mediante las siglas NIC, NIVa, NIV, NIP y NIA, respectivamente. En el cuello uterino, la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG) es el equivalente al condiloma plano y la NIC1, mientras que la lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG) agrupa las NIC2 y 3. Paralelamente a estos cambios, neoplasia intraepitelial cervical de bajo y alto grado (LCIN y HCIN, respectivamente) son ahora términos utilizados también en histología. Cuanto más alto sea el grado citológico o histológico de la neoplasia, mayor será la prevalencia relativa intralesional de los tipos de VPH de alto riesgo.

A nivel celular, la infección comienza en la capa inferior y menos diferenciada del epitelio, la de las células basales, cuando estas se exponen a microtraumatismos.[8] La transcripción y la expresión de proteínas están altamente coordinadas con el nivel de diferenciación celular. En la capa basal, el genoma viral queda establecido en el núcleo, como episoma que se replica en tándem con la replicación celular, manteniendo así un número de copias estable de los genomas virales. A medida que las células basales migran a las capas superficiales del epitelio y se diferencian en ellas, se producen una replicación vegetativa completa del ADN viral y una expresión de proteínas estructurales, con ensamblaje de viriones infecciosos en la capa más superficial del epitelio. Los viriones son liberados, con esfacelación de células muertas durante el intercambio celular normal.

La infección persistente por varios tipos de VPH genital de alto riesgo está sólidamente establecida como causa del carcinoma escamoso (epidermoide) y del adenocarcinoma de cuello uterino, y el VPH 16, en particular, desempeña un papel etiológico en otros cánceres escamosos anogenitales y orofaríngeos. Existen otras asociaciones de VPH de tipos β con el cáncer de piel espinocelular. El ADN del VPH puede detectarse en más del 99% de los casos de cáncer de cuello uterino, y el 70% de ellos corresponden a los provocados por los dos tipos de alto riesgo más frecuentes, los VPH 16 y 18. La patogenia del cáncer causado por el VPH implica integración viral en el genoma del huésped, con la consiguiente alteración del gen regulador de la transcripción de la proteína E2 y expresión aumentada de las proteínas E6 y E7. Estas proteínas tienen actividad oncógena y afectan al crecimiento celular, por unión a las proteínas supresoras tumorales, de E6 con la p53 y de E7 con la proteína de supresión tumoral del retinoblastoma, con la consiguiente alteración de la apoptosis y de la regulación del ciclo celular.

El riesgo oncógeno de los VPH varía no solo en función del tipo, con el VPH 16 como el de mayor oncogenicidad, sino también según las variantes (es decir, compartiendo entre un 95 y un 98% de homología del ADN) de un tipo determinado. Una alta carga viral también puede contribuir al mayor riesgo. Aunque una infección persistente con un tipo de alto riesgo es «necesaria» para el desarrollo de cáncer de cuello uterino, no se considera «suficiente», ya que el cáncer no se presenta en la mayoría de las mujeres infectadas de manera persistente. Los posibles cofactores comprenden consumo de cigarrillos, uso prolongado de anticonceptivos hormonales, multiparidad, deficiencia de micronutrientes, inmunodeficiencia (p. ej., por infección por el VIH) y otras infecciones (p. ej., por *Chlamydia trachomatis* y virus del herpes simple de tipo 2). Por otra parte, los datos que avalan el riesgo familiar de cáncer de cuello uterino apuntan a posibles factores genéticos, como los relacionados con los genes reguladores de la respuesta inmunitaria (p. ej., antígeno leucocítico humano y factor de necrosis tumoral) y del ciclo celular (p. ej., p53).

El epitelio escamoso (pavimentoso) del ectocérvix y el epitelio cilíndrico del endocérvix forman una unión escamoso-cilíndrica que, desde el nacimiento y a lo largo de la vida, retrocede hacia el endocérvix, desplazándose hacia un área llamada zona de transformación, en la que se forman los cánceres de cuello uterino (cap. 184). Las uniones escamoso-cilíndricas, aunque en este caso sin zona de transformación, también existen en el ano y la laringe, y las lesiones por el VPH, benignas o malignas, a menudo aparecen en el epitelio que se encuentra en estrecha proximidad (v. cáncer anal en cap. 131).

La respuesta inmunitaria a la infección por el VPH es menos intensa que la que se manifiesta en la mayor parte de las demás infecciones virales. Las proteínas virales y los viriones infecciosos se desarrollan en células superficiales, con un contacto limitado con el sistema inmunitario, y no hay lisis celular o viremia que desencadenen una respuesta inflamatoria. Además, el VPH inhibe diversos componentes de la respuesta inmunitaria, como la vía de los interferones, y la expresión de citocinas inflamatorias y del complejo principal de histocompatibilidad I. Los anticuerpos contra el VPH se desarrollan solo en un porcentaje estimado del 60% de los infectados, a menudo incluso entre 6 y 12 meses después de la infección. En cambio, la dinámica de la respuesta inmunitaria es bastante diferente tras la vacunación, con niveles de seroconversión de casi el 100% en varios meses, y con concentraciones de anticuerpos varias veces mayores que las de la infección natural. La alta eficacia profiláctica de las vacunas contra el virus del papiloma se debe a la inmunidad humoral y a la intensa producción de anticuerpos neutralizantes. Una vez que la infección se establece, para su remisión parece esencial la inmunidad celular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la infección por el VPH varían en función de la localización anatómica y el tipo viral. Alrededor del 2% de los pacientes pueden tener tanto infecciones orales como genitales en la presentación inicial.[9]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las verrugas comunes son pápulas exofíticas hiperqueratósicas, que suelen aparecer en las manos, aunque se desarrollan en cualquier superficie cutánea, incluyendo ocasionalmente la piel genital. Son causadas con mayor frecuencia por los tipos del VPH 1, 2, 4, 27 y 57. Las verrugas plantares, producidas por tipos del VPH similares, son pápulas hiperqueratósicas. Pueden presentarse como verrugas plantares profundas, que a menudo son muy dolorosas y de crecimiento endofítico. Habitualmente, se asocian a los tipos del VPH 1 o 63. Las verrugas en mosaico, más superficiales e indoloras, están causadas de manera característica por los tipos del VPH 2 o 4. En cambio, las verrugas planas, que son pequeñas pápulas de superficie plana más habituales en la cara, las manos y las piernas, se deben a un grupo diferente de tipos del VPH no genitales (p. ej., los tipos 3, 10, 28, 38, 42, 49, 75 y 76).

La epidermodisplasia verruciforme suele manifestarse en la infancia, en forma de verrugas difusas que responden mal al tratamiento. Las verrugas difusas de esta forma de epidermodisplasia pueden asociarse a dos tipos de lesiones: las verrugas planas causadas por los mismos tipos del VPH que en los huéspedes normales, y las lesiones de tipo tiña versicolor escamosa, provocadas por tipos asociados a la epidermodisplasia verruciforme. Estas últimas se asocian a desarrollo de cánceres espinocelulares en zonas expuestas al sol en el 30-70% de las personas de 30 años o más. Lesiones cutáneas similares y, en ocasiones poco frecuentes, cánceres cutáneos asociados afectan a otros pacientes con defectos adquiridos de la inmunidad celular o con inmunodepresión.

La papulosis bowenoide se define por la combinación de hiperpigmentación, histología neoplásica intraepitelial y la citoarquitectura de un condiloma. Puede transformarse en la enfermedad de Bowen (cap. 188), que es un carcinoma epidermoide *in situ* que se produce con mayor frecuencia en zonas de lesiones cutáneas previas.

Las verrugas anogenitales son proliferaciones papilomatosas que se forman en la piel y la mucosa anogenitales, habitualmente en áreas de fricción genital. Los VPH de los tipos 6 y 11 están presentes en el 85% de los casos, y aproximadamente la mitad de los infectados desarrollan verrugas. Las verrugas perianales (cap. 131) son más comunes en personas con antecedentes de coito anal y, a menudo, se asocian a verrugas intraanales, aunque también pueden formarse sin ese tipo de contactos, por autoinoculación al limpiarse. Las verrugas anogenitales varían entre las lesiones planas o papulares y el clásico condiloma acuminado, pedunculado y con forma de coliflor. Las verrugas suelen ser asintomáticas, y el paciente las nota como un «bulto» o las detecta de manera accidental en una exploración, si bien a veces provocan picor, ardor, dolor y, en ocasiones infrecuentes, hemorragia. En embarazadas se han referido casos de obstrucción mecánica del canal del parto.

Las manifestaciones clínicas más comunes de la infección oral por el VPH comprenden los papilomas escamosos orales y los condilomas acuminados, que son causados por los tipos 6 y 11 del VPH. Los precánceres y cánceres orofaríngeos pueden presentarse con úlceras dolorosas, disfagia, hemorragias y/o linfadenopatías. Menos frecuentes, y diferenciadas por su histología, son las verrugas cutáneas comunes causadas por el VPH cutáneo. La hiperplasia epitelial focal es un trastorno infrecuente que afecta preferentemente a indios nativos de Norteamérica y sudafricanos. Se presenta con pápulas redondeadas planas, que pueden ser confluentes y se asocian, sobre todo, a los tipos 13 y 32 del VPH. Las verrugas provocadas por los tipos genitales aparecen, asimismo, aunque muy rara vez, en las vías respiratorias superiores, donde producen un trastorno grave denominado papilomatosis respiratoria recurrente, que causa ronquera e incluso deterioro de las vías respiratorias.

Las lesiones o neoplasias intraepiteliales escamosas se hallan habitualmente en el cuello uterino durante el cribado del cáncer cervicouterino en la citología (prueba de Papanicolaou) o en pruebas moleculares del VPH, con confirmación mediante colposcopia y biopsia. En fases avanzadas, el cáncer de cuello uterino puede presentarse con hemorragias vaginales anómalas, dolor pélvico y dispareunia. Las potenciales precursoras del cáncer, y los cánceres consiguientes, también están presentes en otras localizaciones anogenitales (vulva, vagina, ano[10] y pene[11]). La mayoría de las lesiones intraepiteliales escamosas no son visibles en superficies mucosas sin aplicación de ácido acético al 3-5% y aumento. En los genitales externos pueden aparecer como pápulas hiperpigmentadas planas.

DIAGNÓSTICO

Tanto las verrugas cutáneas (fig. 344-1) como las genitales (fig. 344-2), en general, presentan un cuadro clínico fácilmente reconocible, y pueden diagnosticarse mediante anamnesis y exploración física, sin pruebas de laboratorio. Las lesiones orales también se suelen reconocer mediante anamnesis y exploración física.

El diagnóstico diferencial de las verrugas cutáneas incluye queratosis seborreica y solar, nevos, acrocordones irritados, callos (también llamados clavos) y carcinoma espinocelular (caps. 188 y 407), mientras que las verrugas plantares pueden ser imitadas por el liquen plano (cap. 405) y los callos del pie. El diagnóstico diferencial de las verrugas genitales incluye lesiones papulares benignas (p. ej., queratosis seborreica, acrocordones y pápulas perladas del pene) o afecciones inflamatorias (p. ej., liquen plano, liquen nítido). Las verrugas genitales deben distinguirse de otras infecciones de transmisión sexual: las lesiones condilomatosas de la sífilis secundaria (cap. 295), que son lesiones típicamente planas, húmedas y en superficies cutáneas contrapuestas *(kissing lesions)*, y el molusco contagioso, que se presenta como pápulas lisas en forma de cúpula, normalmente con un hoyuelo central (cap. 407). La biopsia para examen histopatológico puede ser útil en lesiones en cualquier localización anatómica atípica o que no responden al tratamiento, en las indicativas de posible lesión intraepitelial escamosa de alto grado o cáncer (p. ej., pigmentadas, induradas, fijas, hemorrágicas o ulceradas) o en las lesiones de pacientes inmunodeprimidos. La prueba del VPH no se recomienda para el diagnóstico, porque no puede confirmarlo y no es útil para orientar el tratamiento.

Las lesiones intraepiteliales escamosas del cuello uterino se han detectado tradicionalmente en la citología mediante pruebas de Papanicolaou, con valoración de resultados anómalos por colposcopia y biopsia para examen histopatológico. Sin embargo, las pruebas del VPH son más sensibles que las pruebas de Papanicolaou para detectar la neoplasia intraepitelial cervical 2/3,[AT] y, utilizadas solas o en combinación con la citología (pruebas conjuntas) en mujeres mayores de 30 años, pueden permitir aumentar el intervalo entre los cribados de cada 3 a cada 5 años.[12] Las pruebas del VPH se recomiendan igualmente para el triaje de mujeres cuyas pruebas de Papanicolaou muestran células escamosas atípicas de significación indeterminada, lo que constituye un resultado equívoco. Las pruebas del VPH no



FIGURA 344-1. Verruga plantar. Es característica una pápula o placa verrugosa hiperqueratósica bajo un punto de presión en la planta del pie. Los tipos del VPH 1 (mirmecia), 2 (mosaico) y 4 son los más comunes. Como profundizan cada vez más en la piel debido a la presión al caminar o estar de pie, las verrugas plantares son, generalmente, las más resistentes al tratamiento.

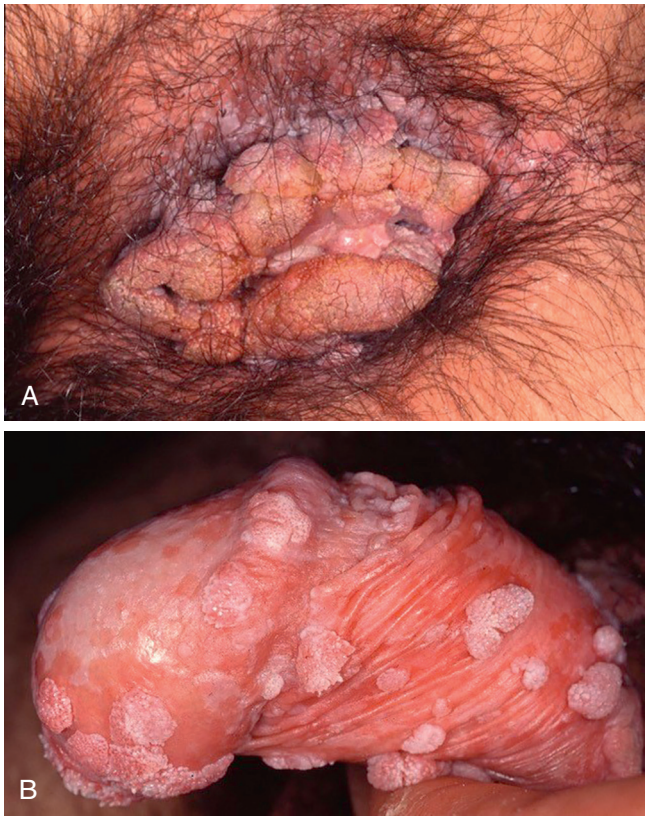

FIGURA 344-2. Infección por el virus del papiloma humano (VPH) genital. A. Infección perianal por el VPH. **B.** Infección peniana por el VPH. (Por cortesía de C. A. Rietmeijer.)

han sido convalidadas y no se recomiendan para la detección de infección en otras localizaciones (p. ej., ano, orofaringe), aunque pueden ayudar en la estadificación y el pronóstico del cáncer de orofaringe.

TRATAMIENTO

El abordaje de la infección por el VPH se dirige a la consecución del diagnóstico y al tratamiento de las propias lesiones, ya que no hay enfoques terapéuticos específicos contra el virus. Muchas lesiones se resuelven de manera espontánea, por lo que el objetivo del tratamiento se centra en la mejora o la prevención de los síntomas o, en el caso de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, en la prevención de la progresión a cáncer. El tratamiento implica la destrucción de las lesiones mediante técnicas físicas o con aplicación de fármacos citotóxicos, tópica o por inyección. Dado que el tratamiento no erradica la infección en los tejidos adyacentes, las lesiones recurrentes son comunes.

El tratamiento de las verrugas depende de su localización y de su tamaño, las preferencias del paciente y la experiencia del profesional sanitario. El tratamiento de primera línea recomendado para las verrugas comunes y plantares es la aplicación tópica de ácido salicílico. El tratamiento de segunda línea para lesiones resistentes comprende crioterapia, (que también puede usarse para las verrugas planas),[A2] bleomicina intralesional, láser de colorante pulsado y escisión quirúrgica. Los tratamientos recomendados para las verrugas genitales (tabla 344-1) comprenden podofilotoxina aplicada por el paciente (solución o gel al 0,5% aplicados dos veces al día durante 3 días, con repetición semanal durante cuatro ciclos), imiquimod o sinecatequinas, así como crioterapia o ácido tricloroacético aplicados por el profesional sanitario, o escisión quirúrgica. Otras alternativas son cirugía láser, coagulación por infrarrojos y electrocirugía.[A3] Las lesiones orales pueden tratarse mediante técnicas físicas destructivas a nivel local (escisión con bisturí frío, crioterapia o cirugía láser), mientras que las opciones para los papilomas laríngeos incluyen microdesbridamiento, cirugía láser o tratamiento con láser fotodinámico.

En las lesiones del cuello uterino, el tratamiento depende de la estadificación histológica tras colposcopia y biopsia, y del contexto clínico.[13] Los principios generales son los siguientes. Dado que la neoplasia intraepitelial cervical de grado 1 suele remitir espontáneamente, se recomienda seguimiento (por citología, prueba del VPH o colposcopia) sin tratamiento. Dicho tratamiento se suele recomendar, en cambio, para todas las todas las lesiones de neoplasia intraepitelial cervical de grado 2/3, excepto en embarazadas, que registran mayores tasas de regresión espontánea y están expuestas a mayor riesgo de complicaciones del aparato reproductor tras el tratamiento, y en mujeres jóvenes con neoplasia intraepitelial cervical de grado 2. Las opciones de tratamiento incluyen diversas técnicas ablativas y de escisión, como la criocirugía, el procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa y la cirugía láser. El tratamiento es eficaz en un 90-95% en lo que respecta a la prevención de la recidiva de las lesiones, y varios ensayos clínicos comparativos han puesto de manifiesto una eficacia similar con las diferentes modalidades terapéuticas.

TABLA 344-1 TRATAMIENTO RECOMENDADO DE LAS VERRUGAS GENITALES

APLICADO POR EL PACIENTE
Podofilotoxina (podofilox) en solución o gel al 0,5%; aplicada durante hasta cuatro ciclos semanales (2 veces al día durante 3 días, seguidos de 4 días sin tratamiento)
Imiquimod, crema al 3,75% (aplicada 1 vez al día al acostarse) o crema al 5% (aplicada 1 vez al día al acostarse, 3 veces a la semana) durante 6-10 h y durante hasta 16 semanas
Sinecatequinas, pomada al 15%; aplicada 3 veces al día durante hasta 16 semanas
ADMINISTRADO POR EL PROFESIONAL SANITARIO
Crioterapia con nitrógeno líquido o criosonda; aplicada 1 vez cada 1-2 semanas*
Ácido tricloroacético o dicloroacético en solución al 80-90%; aplicado 1 vez a la semana*
Cirugía en consulta* (escisión, electrocauterización, legrado)

*Uso seguro durante el embarazo.
Modificado de Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015;64:1-137.

PREVENCIÓN

Prevención primaria

La prevención primaria de la infección por el VPH se basa en evitar el contacto con lesiones infecciosas y en aminorar la predisposición por medio de la vacunación. Así, por ejemplo, el uso de calzado en vestuarios puede prevenir las verrugas plantares. Para la infección genital por el VPH, el uso correcto y sistemático de preservativos disminuye el riesgo tanto de infección por el VPH como de desarrollo enfermedades asociadas al VPH, como verrugas genitales, lesiones intraepiteliales escamosas y cáncer de cuello uterino. El uso de preservativos contribuye, asimismo, a la remisión de lesiones cervicouterinas por el VPH ya existentes. La circuncisión masculina puede reducir la prevalencia de la infección genital por el VPH en los hombres, si bien no está claro que afecte a la transmisión o la remisión de estas infecciones.[A4]

TABLA 344-2 RECOMENDACIONES DEL ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES DE EE. UU. SOBRE LA VACUNACIÓN CONTRA EL VPH*

A QUIÉN VACUNAR
Población inmunocompetente
• A los 11-12 años (aunque puede iniciarse ya a los 9 años; debe iniciarse a los 9 años en niños con antecedentes de abuso o agresión sexual)
• Se recomienda la vacunación de puesta al día contra el VPH a todas las personas hasta de 26 años que no estén adecuadamente vacunadas
• Se recomienda la toma de decisiones clínicas compartidas en relación con la vacunación contra el VPH para los adultos de 27 a 45 años que no estén adecuadamente vacunados
Personas inmunodeprimidas
• Se recomiendan tres dosis de la vacuna contra el VPH (0, 1-2, 6 meses) para las personas de 9 a 26 años con afecciones inmunodepresoras que puedan reducir la inmunidad celular o humoral (p. ej., deficiencias de anticuerpos de linfocitos B, defectos de linfocitos T, VIH, neoplasia maligna, trasplante, enfermedad autoinmunitaria o terapia inmunodepresora); la recomendación de tres dosis no se aplica a niños < 15 años con asplenia, asma, enfermedad granulomatosa crónica, enfermedad hepática crónica, enfermedad pulmonar crónica, nefropatía crónica, defectos de la barrera anatómica del sistema nervioso central (p. ej., implante coclear), deficiencia de complemento, diabetes, cardiopatía o anemia falciforme
CÓMO VACUNAR
Dosis y pautas recomendadas: 0,5 ml por vía intramuscular
• Si la vacunación se inicia antes de los 15 años, se administra una pauta de dos dosis: 0 y 6-12 meses
• Si la vacunación se inicia a los 15 años o más, se administra una pauta de tres dosis: 0, 1-2 meses y 6 meses
CONSIDERACIONES ESPECIALES
Modificaciones del calendario: si se interrumpe el calendario de vacunación, no es necesario reiniciar la serie, pero debe completarse lo antes posible
Cribado del cáncer de cuello uterino: sin cambio en el intervalo recomendado
Situaciones especiales: es improbable que las mujeres con verrugas genitales, resultados de la prueba de Papanicolaou anómalos o resultado positivo de la prueba del VPH estén infectadas por todos los tipos del virus incluidos en la vacuna, y deben vacunarse para otras recomendaciones; los hombres con verrugas genitales han de vacunarse también para otras recomendaciones
Mujeres embarazadas y lactantes: no se recomienda el uso de la vacuna durante el embarazo, debido a la falta de datos; puede emplearse en mujeres lactantes
No recomendada para mujeres u hombres < 9 y > 45 años

*Estas recomendaciones se han adaptado para reflejar que Gardasil-9 es la única vacuna contra el VPH disponible en EE. UU.
Modificado de Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination—updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:1405-1408; y Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019 Aug 16;68(32):698-702.

El elemento más importante en cuanto a la prevención son las vacunas contra el VPH (cap. 15), compuestas por partículas seudovirales ensambladas a partir de la proteína de la cápside principal, L1 (tabla 344-2). Gardasil-9 es una vacuna nonavalente que incluye los tipos 6, 11, 16 y 18, 31, 33, 45, 52 y 58. Además de proteger frente a la neoplasia intraepitelial cervical, el adenoma cervical *in situ* y el cáncer, también protege frente a la neoplasia intraepitelial vulvar, la neoplasia intraepitelial vaginal o los cánceres de vulva o vagina en las mujeres, así como frente a la neoplasia intraepitelial anal[A5,A6] y el cáncer anal en los hombres. Además, la vacunación protege tanto a hombres como a mujeres frente a las verrugas genitales,[A7] y reduce las infecciones orales persistentes por el VPH.[14] Cervarix, que es una vacuna bivalente (para los tipos 16 y 18), está aprobada para la prevención de la neoplasia intraepitelial cervical, el adenoma cervical *in situ* y el cáncer de cuello uterino asociado a estos dos tipos del VPH. En la actualidad, Gardasil-9 es la única vacuna disponible en EE. UU. para estas infecciones. La vacunación contra el VPH carece de efectos terapéuticos contra infecciones o lesiones ya existentes, aunque puede reducir la tasa de recidiva después de un tratamiento satisfactorio. Es importante administrar la vacuna antes del inicio de la actividad sexual para obtener el máximo beneficio.

Con la excepción de efectos secundarios transitorios locales y en el sitio de la inyección intramuscular, en su mayor parte relacionados con el adyuvante, las vacunas contra el VPH se han demostrado muy seguras.[15] La duración de la protección no se ha establecido todavía, aunque ha llegado a los 14 años con el régimen de triple dosis.[16] Los regímenes de dos dosis parecen ser tan buenos como los de tres dosis,[17] y ambos regímenes proporcionan una respuesta de anticuerpos excelente y duradera.[A8,A9] La

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Kreisel KM, Spicknall IH, Gargano JW, et al. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2018. *Sex Transm Dis*. 2021;48:208-14.
2. Rosenblum HG, Lewis RM, Gargano JW, et al. Declines in prevalence of human papillomavirus vaccine-type infection among females after introduction of vaccine. *MMWR*. 2021;70:415-20.
3. Berenson AB, Hirth JM, Chang M. Prevalence of oral human papillomavirus infection: impact of sex, race/ethnicity, and vaccination status. *Clin Infect Dis*. 2022;74:1230-6.
4. Mehanna H, Bryant TS, Babrah J, et al. Human papillomavirus (HPV) vaccine effectiveness and potential herd immunity for reducing oncogenic oropharyngeal HPV-16 prevalence in the United Kingdom: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1296-302.
5. Colon-Loez V, Shiels MS, Machin M, et al. Anal cancer risk among people with HIV infection in the United States. *J Clin Oncol*. 2018;36:68-75.
6. Siegal RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:17-33.
7. Centers for Disease Control and Prevention. *HPV-Associated Cancer Statistics*. CDC; 2020 http://www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics..
8. McBride AA. Human papillomaviruses: diversity, infection and host interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2022;20:95-108.
9. Custer J, Patel R, Delclos GL, DeSantis SM. Concurrent and concordant oral and genital high-risk human papillomavirus in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Infect Dis*. 2021;223:1400-9.
10. Krzowska-Firych J, Lucas G, Lucas C, et al. An overview of human papillomavirus (HPV) as an etiological factor of the anal cancer. *J Infect Public Health*. 2019;12:1-6.
11. Douglawi A, Masterson TA. Penile cancer epidemiology and risk factors: a contemporary review. *Curr Opin Urol*. 2019;29:145-9.
12. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;320:674-86.
13. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24:102-31.
14. Gheit T, Muwonge R, Lucas E. Impact of HPV vaccination on HPV-related oral infections. *Oral Oncol*. 2023;136:106244.
15. Phillips A, Patel C, Pillsbury A, et al. Safety of human papillomavirus vaccines: an updated review. *Drug Saf*. 2018;41:329-46.
16. Kjaer SK, Nygård M, Sundström K, et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. *EClinicalMedicine*. 2020;23:100401.
17. Markowitz LE, Naleway AL, Klein NP, et al. Human papillomavirus vaccine effectiveness against HPV infection: evaluation of one, two, and three doses. *J Infect Dis*. 2020;221:910-8.
18. Loopik DL, IntHout J, Ebisch RMF. The risk of cervical cancer after cervical intraepithelial neoplasia grade 3: a population-based cohort study with 80,442 women. *Gynecol Oncol*. 2020;157:195-201.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

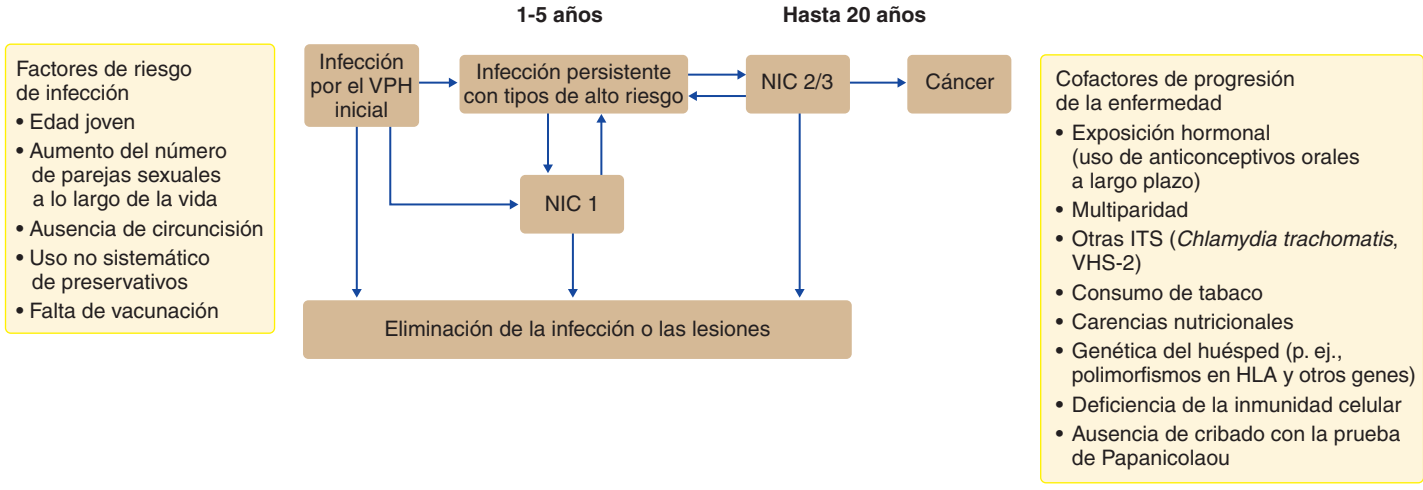

FIGURA 344-3. Evolución natural de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) genital y del cáncer de cuello uterino. ITS, infecciones de transmisión sexual; NIC, neoplasia intraepitelial cervical; VHS, virus del herpes simple.

vacuna contra el VPH no contiene virus vivos y puede administrarse en condiciones seguras a personas inmunodeprimidas.

Prevención secundaria

El cribado y el tratamiento de las lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de alto grado es una de las estrategias de protección anticancerosa de resultado más satisfactorio (cap. 184). El estado de vacunación contra el VPH actualmente no altera las recomendaciones relativas al cribado del cáncer de cuello uterino. No obstante, tales recomendaciones podrían cambiar en el futuro, en caso de que la alta cobertura vacunal siga reduciendo las tasas de las infecciones cervicouterinas por el VPH. El valor del cribado citológico de lesiones intraepiteliales anales (cap. 131) en hombres con relaciones homosexuales VIH-positivos es controvertido, aunque en la actualidad no se recomienda, debido a los escasos datos sobre la evolución natural de estas lesiones precursoras, la fiabilidad de los métodos de cribado, y la seguridad y la eficacia del tratamiento.

PRONÓSTICO

La gran mayoría de las infecciones por el VPH y las lesiones premalignas relacionadas se resuelven espontáneamente en la mayoría de los pacientes inmunocompetentes gracias a su inmunidad mediada por células. Se calcula que la regresión espontánea en el plazo de 1 año se produce en el 25% de las verrugas genitales y en más del 50% de las verrugas comunes en niños. No está claro si las infecciones que ya no son detectables han sido eliminadas por el sistema inmunitario o permanecen latentes en la capa basal del epitelio con capacidad de reactivación, aunque la más elevada prevalencia de infección detectable en las personas con infección por el VIH avanzada que en la infección temprana, así como en personas inmunodeprimidas, avala la posibilidad de reactivación de la infección a largo plazo.

En el caso de la neoplasia intraepitelial cervical, las tasas de regresión son mayores a edades más tempranas y con lesiones de menor grado. La mayoría de las lesiones de neoplasia intraepitelial cervical de grado 1 y 2 remiten espontáneamente, mientras que más del 30% de las mujeres con grado 3 evolucionarán a cáncer invasivo sin tratamiento. Los grados de la neoplasia intraepitelial cervical pueden representar un continuo del mismo proceso o procesos distintos, en los que la neoplasia intraepitelial cervical de grado 1 representa una infección normalmente transitoria caracterizada por la producción de proteína de la cápside (y probablemente viriones infecciosos) y solo anomalías celulares menores, mientras que los grados 2 y 3 representan la proliferación de células inmaduras como resultado de la actividad de proteínas oncógenas de tipos de alto riesgo (fig. 344-3). La infección inicial a menudo origina una lesión intraepitelial escamosa de bajo grado transitoria, con infección persistente en menos del 10% de los casos. La infección persistente puede, no obstante, evolucionar directamente a lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado durante varios años, progresando a cáncer invasivo después de varias décadas, con la probabilidad de cáncer aumentada por cofactores como la edad avanzada y la inmunodepresión.[18] La evolución natural de las lesiones intraepiteliales escamosas en otras localizaciones anogenitales está peor definida, aunque puede tener mayores tasas de regresión espontánea.

La mayoría de los pacientes con infección por el VPH presentan un excelente pronóstico y son infrecuentes los casos de cáncer entre el gran número de personas infectadas. El tratamiento puede acelerar la resolución de las verrugas cutáneas y genitales, y es muy eficaz en las lesiones del cuello uterino. En mujeres con neoplasia intraepitelial cervical de grado 3, los estudios a largo plazo indican que el riesgo de cáncer, del 30% en los casos no tratados, se reduce a menos del 1% con el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, et al. Screening for cervical cancer with high-risk human papillomavirus testing: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320:687-705.
A2. Bertolotti A, Dupin N, Bouscarat F, et al. Cryotherapy to treat anogenital warts in nonimmunocompromised adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:518-26.
A3. Park IU, Introcaso C, Dunne EF. Human papillomavirus and genital warts: a review of the evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2015;61:S849-55.
A4. Zhu YP, Jia ZW, Dai B, et al. Relationship between circumcision and human papillomavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2017;19:125-31.
A5. Arbyn M, Xu L, Simoens C, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD009069.
A6. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;390:2143-59.
A7. Drolet M, Bénard É, Pérez N, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019;394:497-509.
A8. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women. *JAMA*. 2016;316:2411-21.
A9. D'Addario M, Redmond S, Scott P, et al. Two-dose schedules for human papillomavirus vaccine: systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017;35:2892-901.

345

INFECCIONES POR EL VIRUS DEL HERPES SIMPLE

RICHARD J. WHITLEY Y JOHN W. GNANN JR.

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Organismo patógeno

Entre los virus del herpes, el VHS-1 y el VHS-2 son los que están más relacionados entre sí, con una homología genómica de alrededor del 60%. Desde un punto de vista histórico, el VHS-1 se asociaba más con la enfermedad no genital (especialmente orolabial) y el VHS-2 con la enfermedad genital, aunque esa distinción se ha vuelto borrosa con

el reconocimiento de que el VHS-1 causa más de la mitad de las infecciones iniciales de herpes genital en ciertas poblaciones. Estos dos virus se pueden diferenciar con fiabilidad por análisis de ADN, aunque su distinta expresión antigénica y las propiedades biológicas también sirven como métodos de diferenciación.

La inclusión en la familia Herpesviridae se basa en la estructura del virión (e-fig. 345-1). El VHS contiene ADN bicatenario en su núcleo central, tiene un peso molecular de unos 100 millones y su genoma de 152 kb codifica al menos 80 polipéptidos. El núcleo de ADN está rodeado por una cápside que consta de 162 capsómeros dispuestos en simetría icosaédrica. El diámetro de la cápside es de 100-110 nm. El tegumento, que consiste en material amorfo, está estrechamente adherido a la cápside. Una envoltura lipídica derivada de la membrana de la célula huésped rodea holgadamente la cápside y el tegumento. La envoltura consta de poliaminas, lípidos y glucoproteínas. Estas glucoproteínas confieren propiedades características a los virus y son dianas antigénicas para las respuestas inmunitarias del huésped. En especial, la glucoproteína G (gG) confiere una especificidad antigénica al VHS, que da lugar a una respuesta que permite establecer la distinción serológica entre el VHS-1 (gG-1) y el VHS-2 (gG-2).

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por el VHS son muy frecuentes en todo el mundo, en los países desarrollados y en vías de desarrollo, sin variaciones estacionales. El VHS se transmite desde personas infectadas a personas susceptibles por contacto personal estrecho; el virus debe contactar con la superficie mucosa o lesiones cutáneas para que se inicie la infección. Dado que más de la mitad de la población del mundo tiene infecciones herpéticas y que dichas infecciones pocas veces son mortales, existe un gran reservorio de VHS en la población para perpetuar la transmisión de persona a persona. No se han identificado vectores animales.

Los estudios de seroprevalencia han demostrado que la infección por el VHS-1 se relaciona con factores socioeconómicos y conductuales. Se detectan anticuerpos, que indican infección pasada, en edades tempranas entre personas de grupos de menor nivel económico, probablemente como consecuencia de las condiciones de vida de hacinamiento, que suponen una mayor oportunidad de contacto directo con personas infectadas. En poblaciones de menor nivel económico, hasta el 75-90% de los niños en la primera década de la vida ya han desarrollado anticuerpos para el VHS. En cambio, solo el 30-40% de los jóvenes en la segunda década de la vida de clase socioeconómica media y alta son seropositivos.

Dado que las infecciones por el VHS-2 suelen adquirirse por contacto sexual, rara vez se encuentran anticuerpos contra este virus antes del inicio de la actividad sexual, pero la incidencia del VHS-2 aumenta progresivamente en todas las poblaciones a partir de la adolescencia.[1] En conjunto, entre el 15 y el 20% de los estadounidenses presentan infección por el VHS-2 genital. Las tasas de infección por el VHS-2 son mayores en las mujeres, los afroamericanos no hispanos, los hombres con relaciones homosexuales y las personas inmunodeprimidas, incluidas las personas seropositivas al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH; cap. 358). La infección por herpes genital es un importante factor de riesgo para la transmisión del VIH (cap. 355). Los costes de por vida de la infección por herpes genital se estiman en unos 1.000 dólares por caso tratado.[2]

La enfermedad por el VHS genital que se produce durante la gestación puede causar transmisión del VHS al feto, la mayoría de las veces como resultado de la diseminación del virus en secreciones genitales en el momento del parto. Las mujeres con infección primaria sintomática o asintomática durante el tercer trimestre de gestación corren un riesgo del 30-50% de transmitirla a su hijo. La incidencia de excreción del virus por el cuello uterino en mujeres embarazadas con infección crónica asintomática por el VHS-2 es de alrededor del 1%. La mayoría de los recién nacidos en quienes se desarrolla la enfermedad neonatal nacen de madres completamente asintomáticas en el momento del parto, que no tienen ni antecedentes conocidos de herpes genital anterior ni pareja sexual con erupción genital conocida.

BIOPATOLOGÍA

La replicación del VHS es un proceso de múltiples pasos (e-fig. 345-2). Tras la unión del virión a la célula huésped y la liberación de la nucleocápside al citoplasma, el ADN queda sin recubrimiento y es transportado al núcleo. Esta liberación se sigue de la transcripción de genes inmediatos-precoces, que codifican las proteínas reguladoras, y va seguida secuencialmente de la expresión de proteínas codificadas por genes precoces y después tardíos. Estas proteínas incluyen las proteínas estructurales y las enzimas necesarias para la replicación viral.

El ensamblaje del núcleo viral y de la cápside tiene lugar en el núcleo celular. La envoltura en la membrana nuclear y el transporte fuera del núcleo se producen a través del retículo endoplásmico y del aparato de Golgi. La glucosilación de la membrana viral se produce en el aparato de Golgi. Los viriones maduros son transportados a la membrana externa de la célula huésped dentro de vesículas. La liberación de la progenie del virus se acompaña de la muerte celular.

Un factor crucial para la transmisión del VHS es el contacto íntimo entre una persona que excreta el virus y un huésped susceptible. Al ser inoculado en la piel o las mucosas, el VHS se replica en las células epiteliales; el período de incubación es de 4-6 días (e-fig. 345-3). Es importante destacar que la mayoría de las infecciones primarias son asintomáticas. En pacientes sintomáticos, se producen lisis celular e inflamación local a medida que la replicación continúa, lo que induce formación de vesículas características sobre bases eritematosas. Durante la infección primaria, los ganglios linfáticos presentes en el área de replicación pueden aumentar de tamaño. La viremia produce, en ocasiones, diseminación visceral en pacientes inmunodeprimidos. En todos los huéspedes, el virus asciende generalmente por los nervios sensitivos periféricos para llegar a los ganglios de la raíz dorsal. La replicación del VHS dentro del tejido neuronal se sigue de su propagación hacia otras mucosas y hacia la superficie de la piel por medio de los nervios sensitivos periféricos. El VHS continúa replicándose en las células epiteliales y reproduce las lesiones de la infección inicial hasta que la inmunidad del huésped contiene la infección.

Los cambios histopatológicos inducidos por la replicación del VHS son similares, tanto en la primoinfección como en la infección recidivante, consisten en el balonamiento de las células infectadas y la aparición de cromatina condensada en los núcleos celulares, seguidas de una degeneración de dichos núcleos. Las células pierden las membranas plasmáticas intactas y se forman células gigantes multinucleadas. También pueden mostrar inclusiones intranucleares, denominadas cuerpos de Cowdry de tipo A, y que son sugestivas, pero no diagnósticas, de una infección por el VHS. Con la lisis celular, se forma entre las capas de la epidermis y la dermis un líquido claro vesicular que contiene gran cantidad de virus. La dermis muestra una intensa respuesta inflamatoria, en mayor medida con la infección primaria que con la enfermedad recidivante. A medida que la curación avanza, la acumulación de células inflamatorias hace que el líquido vesicular claro se convierta en purulento. La pústula se rompe, generando una úlcera, que a continuación se descama y cicatriza; la formación de cicatriz es infrecuente.

Los cambios vasculares en el área de la infección consisten en manguitos perivasculares y necrosis hemorrágica. Estos cambios son especialmente prominentes cuando se afectan otros órganos aparte de la piel, como es el caso de la encefalitis herpética o de la infección diseminada neonatal por el VHS. A medida que aumentan las defensas del huésped, se observa una afluencia de células mononucleares en los tejidos infectados.

Una característica específica de todos los virus del herpes es su capacidad para crear infecciones latentes persistiendo en un estado aparentemente inactivo durante diferentes períodos de tiempo y, luego, reactivándose (e-fig. 345-4).[3] Dependiendo del tipo de herpesvirus, el genoma viral latente puede ser extracromosómico o estar integrado en el ADN de la célula huésped.

La latencia se establece cuando el VHS llega a los ganglios de la raíz dorsal después de la transmisión retrógrada a través de las vías nerviosas sensitivas. El virus latente puede reactivarse y entrar en un ciclo replicativo en cualquier momento. La reactivación del virus latente es un fenómeno clínico bien reconocido, pero los mecanismos moleculares siguen sin comprenderse del todo. Entre los estímulos asociados con la reactivación del VHS latente se incluyen el estrés, la fiebre, la menstruación y la exposición a la luz ultravioleta. Sigue sin definirse con precisión cómo interactúan estos factores con el virus latente a nivel de los ganglios. La reactivación a menudo es clínicamente asintomática, pero ocasionalmente puede que se produzca una enfermedad potencialmente mortal.

Se ha utilizado el VHS para la terapia génica experimental. Al eliminar el gen $\gamma_1$34.5, se eliminan tanto la neurovirulencia como la propensión a establecer latencia. Se están probando de forma experimental estos virus modificados por ingeniería genética en pacientes con glioblastoma multiforme (cap. 175) y cáncer colorrectal metastásico (cap. 179).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Gingivoestomatitis

La gingivoestomatitis (causada generalmente por el VHS-1) es más habitual en niños menores de 5 años. La enfermedad se caracteriza por fiebre asociada a dolor, edema y eritema faríngeos, así como por el desarrollo de lesiones vesiculares o ulcerativas en la mucosa oral y faríngea. Las infecciones recidivantes por el VHS-1 de la orofaringe, que tienen un importante efecto adverso sobre la calidad de vida,[4] se manifiestan con más frecuencia como herpes simple labial (calenturas o ampollas febriles) y suelen aparecer en el borde rojo del labio (fig. 345-1). Las recidivas se desencadenan por la fiebre, el estrés, las lesiones físicas, la inmunodepresión, la menstruación y la exposición a la luz ultravioleta. Las úlceras intraorales como una manifestación de enfermedad recidivante por el VHS son poco frecuentes.

Herpes genital

Solo entre el 10 y el 25% de las personas con el VHS-2 confirmado serológicamente saben que padecen herpes genital. Las investigaciones con muestras sometidas a prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) seriada han revelado que entre el 80 y el 90% de las personas infectadas por el VHS-2 experimentan episodios transitorios de diseminación viral asintomática desde el aparato genital el 10-20% de los días. La diseminación viral asintomática por pacientes no diagnosticados es la principal fuente de nuevas transmisiones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

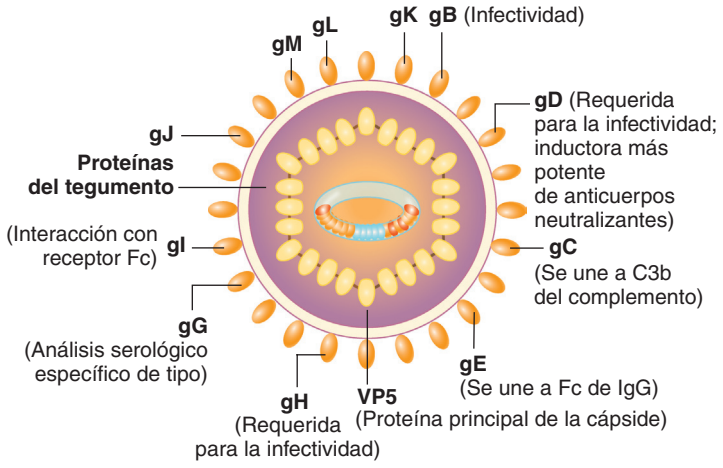

E-FIGURA 345-1. **Esquema del virión del herpes simple.** IgG, inmunoglobulina G.

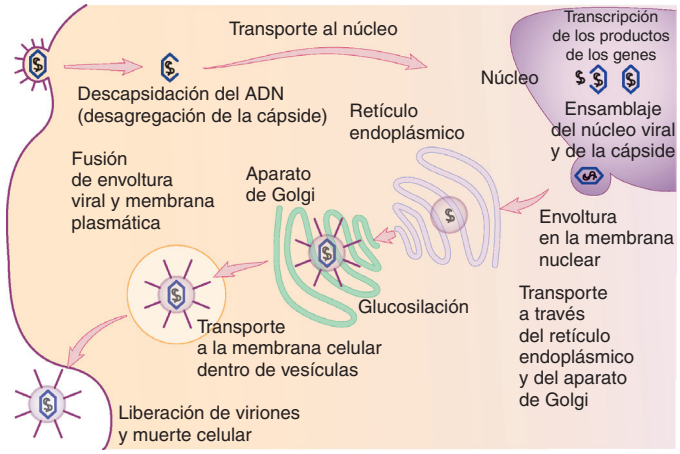

E-FIGURA 345-2. **Esquema de la replicación del virus del herpes simple.**

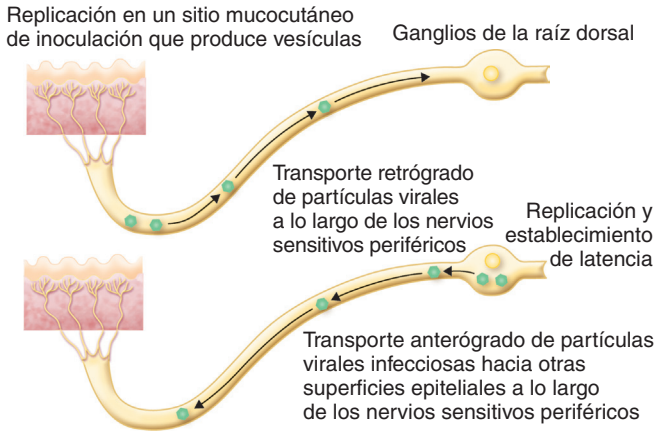

E-FIGURA 345-3. **Esquema de primoinfección por el virus del herpes simple.**

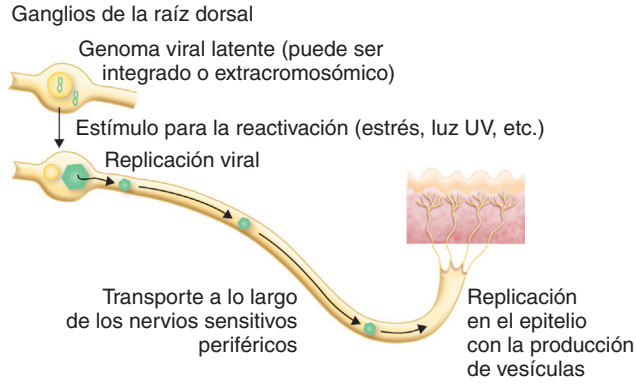

E-FIGURA 345-4. **Esquema de latencia y reactivación del virus del herpes simple.** UV, ultravioleta.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 345-1. Herpes labial con vesículas clásicas agrupadas.

La infección inicial sintomática en las mujeres suele implicar lesiones en la vulva, la vagina y el cuello uterino, mientras que los hombres sintomáticos experimentan lesiones en el glande, el prepucio o el cuerpo del pene. En EE. UU., el herpes simple es la causa más frecuente de úlceras genitales (cap. 264).[5] Aunque históricamente el herpes genital se atribuía al VHS-2, más del 50% de todos los casos iniciales en algunas poblaciones (especialmente mujeres jóvenes, blancos no hispanos y hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres) están causados por el VHS-1.

En personas de ambos sexos, la enfermedad primaria se puede asociar a fiebre, malestar general, anorexia y adenopatía inguinal bilateral. Tras la infección inicial, la curación completa de las lesiones puede tardar de 2 a 3 semanas. Las mujeres suelen tener disuria y retención urinaria debido a la implicación de la uretra. Se desarrolla meningitis aséptica (cap. 381) hasta en el 10% de las personas con primoinfección. La radiculomielitis sacra, que puede ocurrir en hombres y mujeres, produce neuralgias, retención urinaria o estreñimiento.

El episodio inicial de infección genital es menos grave en personas que anteriormente han tenido infecciones por el VHS-1 en otras localizaciones. Los anticuerpos contra el VHS-1 parecen mejorar la gravedad clínica de la infección por el VHS-2 inicial.

Las infecciones genitales recidivantes, en hombres o mujeres, pueden ser especialmente alarmantes. La frecuencia de las recidivas varía significativamente de una persona a otra, pero es siempre menor en la enfermedad genital por el VHS-1 que en la causada por el VHS-2. En el primer año siguiente al herpes genital inicial causado por el VHS-2, la mediana de número de recidivas sintomáticas es de cuatro.

Queratitis herpética

La queratitis por herpes simple (v. fig. 391-17), que suele estar causada por el VHS-1 y suele ir acompañada de conjuntivitis, se considera la causa infecciosa más común de ceguera en EE. UU. Las lesiones características de la queratoconjuntivitis por el VHS son úlceras dendríticas detectables por tinción con fluoresceína de la córnea.[6] La afectación estromal profunda también puede provocar alteraciones visuales.

Otras manifestaciones cutáneas

Las infecciones por el VHS pueden ocurrir en cualquier localización cutánea. Entre los trabajadores sanitarios son comunes las lesiones en los dedos de la mano, que se denominan panadizo herpético. Del mismo modo, los luchadores pueden desarrollar lesiones cutáneas, conocidas como herpes de los gladiadores, como consecuencia del contacto físico.

Meningitis herpética

La reactivación del VHS-2, que se asocia a herpes genital sintomático o asintomático, induce episodios de meningitis linfocítica recurrentes (cap. 381).[7] Sus síntomas, en ocasiones graves, comprenden fiebre, meningismo y cefalea. La meningitis por el VHS suele ser autolimitada y no progresa a encefalitis herpética.

Hepatopatía

Se ha descrito un síndrome infrecuente, pero potencialmente letal, de necrosis hepática aguda[8] causado por el VHS tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunodeprimidos. Se da con mayor frecuencia en mujeres embarazadas.

INFECCIONES POR EL VIRUS DEL HERPES SIMPLE EN HUÉSPEDES INMUNODEPRIMIDOS

Las infecciones por el VHS en huéspedes inmunodeprimidos, incluidos los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, se deben, por lo general, a la reactivación de la infección latente y son clínicamente más graves, pueden ser progresivas y requieren un tiempo más prolongado para su curación. Las manifestaciones de las infecciones por el VHS en esta población consisten en neumonitis,[9] esofagitis, hepatitis, colitis, enfermedad cutánea diseminada e infecciones del sistema nervioso central (SNC). Las personas con infección por el VIH pueden tener ulceraciones orofaciales o perianales extensas. Las infecciones por el VHS también pueden ser graves en personas con quemaduras extensas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de infección por el VHS requiere detección de ADN viral por PCR o aislamiento del virus. La amplificación de ADN se ha convertido en el método diagnóstico de elección para evaluar muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) con objeto de detectar infección por el VHS del sistema nervioso central.[10] La PCR se emplea ampliamente en la actualidad para confirmar que el VHS es la causa de infecciones mucocutáneas u oculares. El cultivo viral ya no se utiliza con frecuencia, aunque es esencial cuando se requiere un aislado de VHS para valorar la posible resistencia a los fármacos antivirales.

En ausencia de PCR o de instalaciones de virología diagnóstica, el examen citológico del raspado de células de una lesión clínica puede ser útil para establecer el diagnóstico de una presunta infección por el VHS (preparación de Tzanck), aunque la sensibilidad es baja. La tinción de la preparación con anticuerpos monoclonales específicos del VHS mejora la sensibilidad de la técnica.

Se dispone de análisis serológicos comerciales específicos de tipo, que establecen de manera fiable si una persona está infectada por el VHS-1 o el VHS-2 (o ambos). Estas pruebas se basan en las diferencias antigénicas en la glucoproteína G del VHS-1 y la del VHS-2.

TRATAMIENTO

Pacientes inmunodeprimidos

En pacientes inmunodeprimidos con enfermedad por el VHS cutánea extensa o con enfermedad orgánica visceral, el tratamiento de elección es el aciclovir intravenoso (5-10 mg/kg cada 8 h, ajustando la dosis a la función renal). La terapia con aciclovir se asocia a muy pocos acontecimientos adversos. Sin embargo, debe tenerse precaución cuando se administra aciclovir por vía intravenosa, ya que el fármaco puede cristalizar en los túbulos renales cuando se infunde demasiado rápido, especialmente en pacientes con depleción de volumen o con disfunción renal preexistente. El valaciclovir (500-1.000 mg dos o tres veces al día) y el famciclovir (250-500 mg dos o tres veces al día) son fármacos antivirales administrados por vía oral que han mejorado los perfiles farmacocinéticos en comparación con el aciclovir oral. Estos fármacos son alternativas eficaces en las infecciones por el VHS que no implican riesgo vital.

Los pacientes inmunodeprimidos corren el riesgo de desarrollar una infección por el VHS resistente al aciclovir. La resistencia suele deberse a una mutación que causa expresión alterada o deficiente de la enzima timidina cinasa, una enzima esencial para la activación del aciclovir. Estos pacientes se pueden tratar con foscarnet o cidofovir intravenosos, aunque cada uno de estos fármacos puede causar efectos adversos significativos (v. tablas 328-4 y 328-5).

Pacientes inmunocompetentes

En huéspedes inmunocompetentes con infecciones genitales o labiales molestas recurrentes,[11] el aciclovir oral (800 mg dos veces al día durante 5 días) acelera la curación de la lesión.[A1] El valaciclovir oral (1 g una vez al día durante 5 días o 500 mg dos veces/día durante 3 días) y el famciclovir oral (1 g una vez al día durante 1 día) son igual de eficaces[A2] y de uso más práctico. El aciclovir tópico es mínimamente eficaz y no se recomienda,[A3] aunque la combinación de terapia tópica y terapia fotodinámica (aplicación local de azul de metileno como fotosensibilizador seguido de luz láser a una longitud de onda de 660 nm) puede reducir el dolor.[A4] La queratitis por herpes simple suele resolverse con gel oftálmico de ganciclovir al 0,15% cinco veces al día durante al menos 1 semana o aciclovir oral 800 mg cinco veces al día durante 7-10 días, pero puede reaparecer (cap. 391).

Los pacientes inmunocompetentes con meningitis por el VHS habitualmente mejoran con o sin tratamiento antiviral específico. Su abordaje puede centrarse en la rehidratación y la analgesia, más que en la administración de aciclovir intravenoso.

PREVENCIÓN

Prevención secundaria

Todos los pacientes con recidivas del VHS genital sintomático deben considerarse candidatos a tratamiento antiviral supresor a largo plazo. Las pautas recomendadas comprenden aciclovir oral, 400 mg dos veces al día, valaciclovir oral, 500 mg o 1 g una vez al día, y famciclovir oral, 250 mg dos veces al día. La terapia supresora, que es muy eficaz para prevenir tanto las recidivas sintomáticas como la excreción viral asintomática, es mucho más eficiente para el herpes genital que la terapia antiviral episódica de las recidivas sintomáticas.

El tratamiento supresor no se recomienda para el herpes labial, para el que el beneficio de la supresión viral es pequeño. El tratamiento supresor antiviral no previene de forma fiable la meningitis por el VHS-2 recurrente. El aciclovir, el valaciclovir y el famciclovir se administran a receptores de trasplantes de órganos sólidos y de médula ósea en el período postrasplante inmediato, para prevenir la reactivación de la infección latente (v. tablas 328-4 y 328-5).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Spicknall IH, Flagg EW, Torrone EA. Estimates of the prevalence and incidence of genital herpes, United States, 2018. *Sex Transm Dis*. 2021;48:260-5.
2. Eppink ST, Kumar S, Miele K, Chesson HW. Lifetime medical costs of genital herpes in the United States: estimates from insurance claims. *Sex Transm Dis*. 2021;48:266-72.
3. Banerjee A, Kulkarni S, Mukherjee A. Herpes simplex virus: the hostile guest that takes over your home. *Front Microbiol*. 2020;11:1-18.
4. Crimi S, Fiorillo L, Bianchi A, et al. Herpes virus, oral clinical signs and QoL: systematic review of recent data. *Viruses*. 2019;11:463.
5. Roett MA. Genital ulcers: differential diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2020;101: 355-61.
6. Poon SHL, Wong WHL, Lo ACY, et al. A systematic review on advances in diagnostics for herpes simplex keratitis. *Surv Ophthalmol*. 2021;66:514-30.
7. Jakobsen A, Skov MT, Larsen L, et al. Herpes simplex virus 2 meningitis in adults: a prospective, nationwide, population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2022;75:753-60.
8. Noor A, Panwala A, Forouhar F, et al. Hepatitis caused by herpes viruses: a review. *J Dig Dis*. 2018;19:446-55.
9. Jellinge ME, Hansen F, Coia JE, et al. Herpes simplex virus type 1 pneumonia—a review. *J Intensive Care Med*. 2021;36:1398-402.
10. Nath P, Kabir MA, Doust SK, et al. Diagnosis of herpes simplex virus: laboratory and point-of-care techniques. *Infect Dis Rep*. 2021;13:518-39.
11. Johnston C. Diagnosis and management of genital herpes: key questions and review of the evidence for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted infections treatment guidelines. *Clin Infect Dis*. 2022;74:S134-43.
12. Egan K, Hook LM, LaTourette P, et al. Vaccines to prevent genital herpes. *Transl Res*. 2020;220:138-52.
13. Ramli NM, Bae YJ. Structured imaging approach for viral encephalitis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2023;33:43-56.
14. Aksamit Jr AJ. Treatment of viral encephalitis. *Neurol Clin*. 2021;39:197-207.
15. Hansen MA, Hasbun R. US hospitalizations and 60-day readmission rates associated with herpes simplex virus encephalitis: analysis of all cause readmissions and encephalopathy associated readmissions. *Clin Infect Dis*. 2022;74:1174-82.
16. Sénat MV, Anselem O, Picone O, et al. Prevention and management of genital herpes simplex infection during pregnancy and delivery: guidelines from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;224:93-101.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

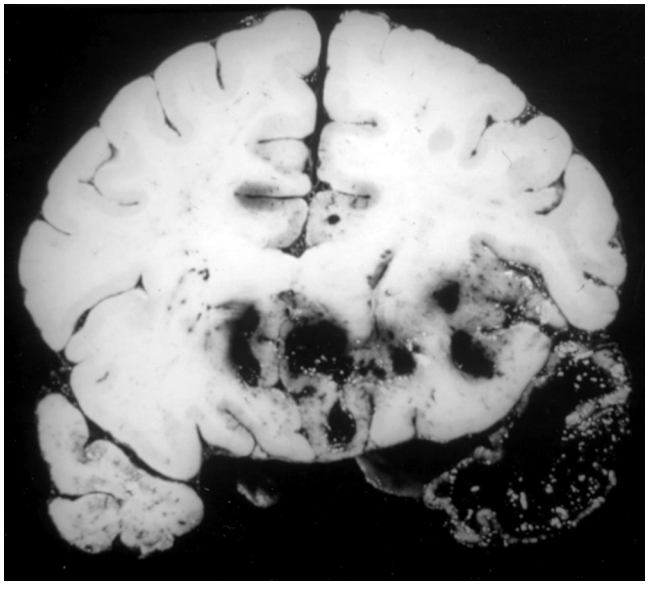

FIGURA 345-2. Necrosis hemorrágica del lóbulo temporal en la encefalitis por herpes simple.

Prevención primaria

El cribado de la infección genital por el VHS en pacientes asintomáticos no se recomienda. Las vacunas contra el VHS-1 y el VHS-2 siguen en fase de investigación.[12] En un ensayo aleatorizado, el uso pericoital de gel de tenofovir, un microbicida antiviral, redujo el contagio del VHS-2 en alrededor del 50%.[A5] El uso de preservativos también disminuye la transmisión. El valaciclovir (500 mg/día) reduce la transmisión de persona a persona del VHS-2 cuando lo toma el miembro infectado de una pareja discordante. El tratamiento supresor de una persona infectada por el VHS-2, pero VIH-seronegativa, no previene el contagio a partir de parejas VIH-seropositivas.

ENCEFALITIS POR HERPES SIMPLE

La encefalitis por herpes simple se caracteriza por la necrosis hemorrágica del lóbulo temporal (cap. 383). La enfermedad comienza de manera unilateral y se puede extender al lóbulo temporal contralateral (fig. 345-2). Es la causa más común de encefalitis mortal esporádica (cap. 383) en EE. UU. y ocurre en alrededor de 1-2 casos de cada 500.000 personas al año. Más del 90% de los casos en adultos se deben al VHS-1. La encefalitis por herpes simple, que puede seguir a una infección primaria o reactivada, puede alcanzar el lóbulo temporal por vías neurales ascendentes, como las vías de los nervios trigémino u olfativos. Los defectos en los genes de la vía del receptor de tipo *toll* 3 aumentan el riesgo de encefalitis por el VHS.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas de la encefalitis por herpes simple reflejan afectación del lóbulo temporal, e incluyen cefalea, fiebre, alteración de la conciencia, cambios conductuales, afasia y otras anomalías neurológicas. Las convulsiones son también frecuentes. Los hallazgos en el LCR de estos pacientes son variables, pero suelen incluir pleocitosis linfocítica (25-75 leucocitos/µl, con un 75-90% de células mononucleares). La concentración de proteínas está levemente elevada (65-85 mg/dl) y la concentración de glucosa suele ser normal. La resonancia magnética (más sensible que la tomografía computarizada) indica el diagnóstico al mostrar anomalías en el lóbulo temporal, unilaterales en las fases tempranas de la enfermedad.[13] El diagnóstico se confirma mediante detección con PCR del ADN del VHS en el LCR.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Sin un tratamiento antiviral eficaz, la mortalidad es superior al 70%, y menos del 10% de los pacientes recuperan su función neurológica basal. Con un tratamiento apropiado mediante aciclovir intravenoso (10 mg/kg cada 8 h durante entre 14 y 21 días), la tasa de mortalidad puede reducirse al 10-25%, con un 40-55% de los pacientes capaces de reanudar sus actividades de la vida diaria.[14] La administración de valaciclovir oral a largo plazo después del tratamiento con aciclovir no reporta beneficio alguno.[A6]

Se han comunicado ejemplos de encefalitis recurrente por el VHS, aunque actualmente se cree que muchos casos de síntomas neurológicos recidivantes se deben a fenómenos autoinmunitarios postinfecciosos, en especial por encefalitis asociada a anticuerpos contra receptores de *N*-metil-D-aspartato (cap. 383).[15]

INFECCIÓN NEONATAL POR EL VIRUS DEL HERPES SIMPLE

En EE. UU., se estima que la infección neonatal por el VHS se produce en alrededor de 1 de cada 2.000-3.500 partos al año. En alrededor del 70% de los casos, la infección está causada por el VHS-2 y suele deberse al contacto del feto con secreciones genitales maternas infectadas en el momento del parto. Las manifestaciones de la infección neonatal por el VHS se pueden dividir en tres categorías: enfermedad de la piel, los ojos y la boca; encefalitis, e infección diseminada. Como el propio nombre implica, la enfermedad de la piel, los ojos y la boca se caracteriza por lesiones cutáneas en las que no están implicados otros órganos y sistemas. En la encefalitis y en la infección diseminada puede afectarse el SNC, y generalmente acaba en una encefalitis difusa. La infección diseminada afecta a múltiples órganos y sistemas, y puede causar coagulación intravascular diseminada, neumonitis hemorrágica, encefalitis y lesiones cutáneas.

El diagnóstico es difícil si no hay lesiones en la piel, lo que ocurre hasta en el 36% de los casos. El análisis del LCR muestra una hiperproteinorraquia característica y pleocitosis mononuclear.

El tratamiento antiviral es aciclovir intravenoso, 20 mg/kg cada 8 h durante 14 días para las infecciones de la piel, los ojos y la boca, y 21 días para la enfermedad del sistema nervioso central o diseminada.[16] Seis meses de tratamiento supresor con aciclovir (300 mg tres veces al día) pueden mejorar significativamente el pronóstico neurológico.

Incluso con tratamiento antiviral adecuado, la mortalidad para cada grupo de enfermedades varía desde cero, para la enfermedad de la piel, los ojos y la boca, hasta el 5% en la encefalitis y hasta el 25% para recién nacidos con infección diseminada. Además de esta elevada tasa de mortalidad, los niños con encefalitis o enfermedad diseminada solo evolucionan normalmente en el 40% de los casos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Hollier LM, Eppes C. Genital herpes: oral antiviral treatments. *BMJ Clin Evid*. 2015;2015:1-17.
A2. Chen F, Xu H, Liu J, et al. Efficacy and safety of nucleoside antiviral drugs for treatment of recurrent herpes labialis: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2017;46:561-8.
A3. Chi CC, Wang SH, Delamere FM, et al. Interventions for prevention of herpes simplex labialis (cold sores on the lips). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;8:CD010095.
A4. Ajmal M. Effectiveness of photodynamic therapy as an adjunct to topical antiviral therapy in the treatment of herpes labialis: a randomized controlled clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021;34:102302.
A5. Abdool Karim SS, Abdool Karim Q, Kharsany AB, et al. Tenofovir gel for the prevention of herpes simplex virus type 2 infection. *N Engl J Med*. 2015;373:530-9.
A6. Gnann Jr JW, Skoldenberg B, Hart J, et al. Herpes simplex encephalitis: lack of clinical benefit of long-term valacyclovir therapy. *Clin Infect Dis*. 2015;61:683-91.

346

VIRUS DE LA VARICELA-ZÓSTER (VARICELA, HERPES ZÓSTER)

JEFFREY COHEN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La primoinfección por el virus de la varicela-zóster provoca la enfermedad exantemática denominada varicela. El virus establece una infección latente en el sistema nervioso y su reactivación en una etapa posterior de la vida provoca el herpes zóster.

Organismo patógeno

El virus de la varicela-zóster pertenece a la familia Alphaherpesvirus y tiene un núcleo de ADN rodeado por una nucleocápside, que está recubierta a su vez por una envoltura viral compuesta por glucoproteínas. Los anticuerpos contra las glucoproteínas virales tienen un papel relevante para neutralizar la infectividad del virus y para proteger contra la primoinfección. El virus codifica una timidina cinasa, que fosforila aciclovir, que a

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

su vez bloquea la replicación del ADN viral por inhibición de la ADN polimerasa del virus de la varicela-zóster.

EPIDEMIOLOGÍA

Antes de la aparición de una vacuna eficaz, más del 95% de los niños de países de climas templados se infectaban con el virus de la varicela-zóster. En comparación, la infección suele retrasarse hasta la edad adulta en los climas tropicales. La varicela suele afectar a niños menores de 5 años. El zóster es menos frecuente en las zonas tropicales, probablemente debido a un retraso de la adquisición de la varicela. La varicela es más frecuente en invierno y primavera, mientras que el zóster no tiene predilección estacional.

La primoinfección por varicela puede ocurrir después de la exposición a la varicela o al zóster. El virus se transmite por las gotitas o los aerosoles de los pacientes o por contacto con lesiones vesiculares. Las personas son infecciosas desde unos 2 días antes de que aparezca la erupción y siguen siéndolo hasta que las lesiones hayan formado costras. Aunque el 60-90% de los contactos domésticos susceptibles desarrollan varicela, solo el 20-30% de las personas susceptibles expuestas al zóster se infectan. Más del 95% de las primoinfecciones provocan síntomas de varicela, mientras que los episodios secundarios de la varicela son infrecuentes. La varicela es más grave en personas con la inmunidad celular alterada, incluidos los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los lactantes cuyas madres presentan varicela entre 5 días antes y 2 días después del parto.

En los adultos inmunocompetentes no vacunados mayores de 50 años, el riesgo de herpes zóster es aproximadamente de un 0,9% por cada 100 persona-años.[1] Antes de la introducción de una vacuna eficaz contra el zóster, alrededor del 50% de las personas que tenían varicela y vivían hasta los 85 años desarrollaban zóster. El riesgo de padecer herpes zóster aumenta con la edad (sobre todo a partir de los 50 años) y con el deterioro progresivo de la inmunidad celular.[2,3] Quizás debido a la atención médica avanzada y al reconocimiento por parte de los médicos, la incidencia notificada de zóster se ha multiplicado por cuatro en las últimas seis décadas y sigue aumentando,4 aunque las hospitalizaciones por zóster han disminuido en adultos desde 2008, aparentemente relacionado con la vacuna contra el herpes zóster.[5,6] Los hombres infectados por el VIH que no toman terapias antirretrovirales tienen un riesgo 15 veces mayor de desarrollar zóster que los controles emparejados por edad. Menos del 5% de las personas tienen un segundo episodio de herpes zóster, pero el zóster recidivante es más frecuente en personas con alteración de la inmunidad celular.

BIOPATOLOGÍA

La varicela se transmite por vía respiratoria. Se cree que el virus infecta las células epiteliales y los linfocitos en la orofaringe y el tracto respiratorio superior o en la conjuntiva, tras lo que los linfocitos infectados diseminan el virus por todo el cuerpo. Después, el virus entra en la piel atravesando las células endoteliales de los vasos sanguíneos y se extiende a las células epiteliales, donde provoca el exantema vesicular de la varicela. Las lesiones son inicialmente vesiculares, pero se vuelven pustulosas por la infiltración de células inflamatorias. Más tarde, las lesiones se abren y se secan para formar costras que suelen curar sin dejar cicatriz. Durante la primoinfección, las neuronas de los ganglios de los pares craneales y los ganglios de la raíz dorsal desarrollan una infección latente con el virus.[7]

Si la inmunidad celular específica frente al virus de la varicela-zóster disminuye, el virus puede reactivarse a partir de un ganglio, recorrer el axón en sentido distal y replicarse en las células epiteliales para causar zóster en el dermatoma correspondiente. En personas muy inmunodeprimidas, una viremia de alto grado durante la reactivación causa un cuadro de zóster diseminado.

Los anticuerpos, que suelen estar presentes cuando aparecen los síntomas clínicos de varicela, persisten de por vida. Los anticuerpos son relevantes para la protección contra la varicela, como se evidencia por la capacidad de la inmunoglobulina contra la varicela para atenuar la enfermedad. Los linfocitos T citotóxicos aparecen 2-3 días después del inicio de la varicela y limitan su gravedad. La varicela y el zóster son más graves en personas con una inmunidad celular alterada (p. ej., infección por VIH o variantes genéticas, en particular variantes que afectan a la función del interferón),[8] pero no en pacientes con hipogammaglobulinemia. La inmunidad celular es necesaria para prevenir la reactivación del virus y el zóster.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Varicela

La varicela comienza con fiebre y malestar, seguidos 1-2 días después por una erupción vesicular, pruriginosa y diseminada (fig. 346-1).[9] El período de incubación habitual de la varicela es de 2 semanas (rango, 10-21 días) después de la exposición a una persona infectada. Las lesiones comienzan como pápulas que se convierten en vesículas, seguidas por pústulas y luego costras. Las lesiones aparecen en la cabeza y después se extienden al tronco y a las extremidades; las mucosas también pueden afectarse. Suele haber 200-500 lesiones cutáneas en diferentes estadios. Las nuevas lesiones siguen apareciendo durante un máximo de 5 días en huéspedes inmunocompetentes, y la formación de costras se completa en 2 semanas.

La complicación más frecuente de la varicela es la sobreinfección bacteriana de las lesiones cutáneas. Las infecciones por estreptococos del grupo A (cap. 269) o *Staphylococcus aureus* (cap. 267) pueden causar celulitis, bacteriemia y fascitis necrosante. Otras complicaciones son la ataxia cerebelosa, la neumonitis viral, la hepatitis y la trombocitopenia. Las complicaciones menos frecuentes son la meningitis viral, la encefalitis, la vasculopatía (que se presenta como accidente cerebrovascular),[10] la coagulopatía intravascular diseminada (cap. 161) y el síndrome de Reye (más habitual en niños que toman ácido acetilsalicílico; cap. 136). Las complicaciones que afectan a los pulmones y el hígado son más frecuentes en niños con alteración de la inmunidad celular, incluidos los que reciben esteroides sistémicos, los que tienen enfermedad pulmonar o cutánea crónica, los adultos y las mujeres embarazadas durante el tercer trimestre. El síndrome de varicela fetal, que ocurre en los fetos infectados durante el primer trimestre, se caracteriza por atrofia de las extremidades con formación de cicatrices cutáneas, coriorretinitis o cataratas y anomalías del sistema nervioso central. Los pacientes infectados por el VIH que tienen recuentos de linfocitos CD4 moderadamente reducidos pueden desarrollar lesiones recurrentes de varicela en ausencia de nuevas exposiciones, y los pacientes que tienen recuentos de linfocitos CD4 por debajo de 200/µl pueden desarrollar varicela progresiva con nuevas lesiones durante al menos 1 mes o lesiones verrugosas crónicas.



FIGURA 346-1. Niño con varicela. (Por cortesía de los Centers for Disease Control and Prevention.)

Zóster

En personas sanas, los síntomas iniciales del zóster consisten en dolor localizado e hipersensibilidad, que aparecen 1-3 días antes del desarrollo de una erupción vesicular que sigue una distribución dermatomérica, sin cruzar la línea media (fig. 346-2).[11] El zóster se presenta con mayor frecuencia en los dermatomas inervados por los ganglios del trigémino o torácicos. El exantema suele asociarse a prurito, parestesias o dolor. Las lesiones evolucionan a partir de las vesículas hasta pústulas, y la formación de costras suele completarse en 10 días. En huéspedes inmunocompetentes pueden aparecer algunas lesiones fuera del dermatoma, debido a una viremia de bajo grado. Algunos pacientes con zóster sin herpes nunca desarrollan exantema.

En las personas con una alteración muy marcada de la inmunidad celular, la reactivación suele asociarse con una viremia de alto grado, con diseminación a grandes áreas de la piel y afectación de múltiples órganos. Como consecuencia de ello, los pacientes con neoplasias malignas subyacentes tienen mayor probabilidad de complicaciones graves de las infecciones por zóster, y en ocasiones el zóster se asocia a una neoplasia maligna hematológica oculta.

Una complicación temida del herpes zóster es la neuralgia postherpética (cap. 26) con dolor que persiste durante al menos 1 mes después de la resolución del exantema. Los factores de riesgo son edad avanzada e inmunodepresión grave. Los pacientes pueden tener alodinia (sensación de dolor después de estímulos no dolorosos), parestesias, disestesias o dolor neuropático intenso. Otras complicaciones del zóster son la sobreinfección bacteriana; la enfermedad ocular, que afecta a cualquiera de las estructuras del ojo, debida a la reactivación en la rama oftálmica de los ganglios del trigémino; la parálisis facial (de Bell) (cap. 388) causada por la reactivación en el VII par craneal; síndrome de



FIGURA 346-2. Zóster con distribución dermatomérica. (Por cortesía de los Centers for Disease Control and Prevention.)

Ramsay Hunt, con dolor y vesículas en el oído, entumecimiento de la parte anterior de la lengua y parálisis facial ipsilateral debida a una reactivación en el ganglio geniculado del VII par craneal; neuropatía motora, y meningitis. La vasculopatía por zóster, que puede aparecer a la vez que el zóster o unos meses más tarde, puede causar un accidente cerebrovascular debido a la inflamación de las arterias cerebrales.

Se produce una necrosis retiniana externa progresiva, con pocas células inflamatorias oculares, cuando el virus de la varicela-zóster se reactiva en el ojo de personas con una inmunodepresión intensa, incluidos los pacientes que tienen sida y recuentos bajos de linfocitos CD4. Por el contrario, la necrosis retiniana aguda, con una marcada respuesta inflamatoria, se produce cuando el virus se reactiva en personas por lo demás sanas. Los pacientes con sida o receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas pueden tener pancreatitis, hepatitis y neumonitis sin erupción o antes de esta. Aunque se informó de la presencia de antígeno del virus de la varicela-zóster en biopsias de la arteria temporal de algunos pacientes con arteritis de células gigantes, estudios más recientes no han logrado confirmar esta asociación.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de los casos de varicela y de zóster se diagnostican basándose en su presentación clínica. Una erupción vesicular diseminada con lesiones en diversas etapas evolutivas suele ser suficiente para diagnosticar la varicela. El diagnóstico diferencial incluye el impétigo (cap. 408), las infecciones por enterovirus (cap. 349), el herpes simple (cap. 345), el síndrome de Stevens-Johnson (cap. 407) y la psoriasis en gotas (cap. 405). Una erupción vesicular con un patrón de dermatoma que no cruza la línea media en un paciente con antecedentes de dolor en la zona suele ser diagnóstica de herpes zóster. El herpes simple es la enfermedad más frecuente similar al zóster.

Cuando se requiere una confirmación definitiva del diagnóstico de varicela o zóster, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el virus de la varicela-zóster en el líquido vesicular es la prueba más sensible y específica.[12] La PCR para el virus de la varicela-zóster en la sangre puede ser útil para el diagnóstico de herpes zóster visceral en personas muy inmunodeprimidas antes de la aparición del exantema. La PCR para el virus de la varicela-zóster en el líquido cefalorraquídeo y la síntesis intratecal de anticuerpos específicos frente al virus de la varicela-zóster son útiles para el diagnóstico de enfermedades neurológicas causadas por el virus de la varicela-zóster. El cultivo es menos sensible que la PCR, ya que el virus es muy lábil. La prueba de anticuerpos fluorescentes directos en el líquido de la vesícula es rápida, pero menos sensible que la PCR. La detección de células gigantes multinucleadas (frotis de Tzanck) es menos específica, porque las lesiones del virus del herpes simple tienen un aspecto similar. En las muestras de biopsia se observan cuerpos de inclusión intranucleares eosinofílicos y células gigantes multinucleadas.

La serología para el virus de la varicela-zóster es útil para determinar la necesidad de profilaxis postexposición en personas con alto riesgo de desarrollar la enfermedad después de la exposición a la varicela o al zóster. La prueba de ELISA es menos sensible que los análisis de aglutinación con látex y puede no detectar los anticuerpos en personas vacunadas.

TRATAMIENTO

Varicela

El tratamiento sintomático consiste en paracetamol para la fiebre y lociones o baños para el prurito. Aunque el aciclovir está autorizado para el tratamiento de la varicela, este fármaco no se recomienda en niños por lo demás sanos, ya que solo disminuye los síntomas en alrededor de 1 día.

En personas inmunocomprometidas, el aciclovir intravenoso (500 mg/m^2 cada 8 h en niños, 10 mg/kg cada 8 h en adultos) reduce la diseminación visceral y se recomienda durante 7-10 días o hasta que todas las lesiones hayan formado costra. El aciclovir oral (20 mg/kg cuatro veces al día en niños, 800 mg cinco veces al día en adultos) administrado en las primeras 24 h tras la aparición del exantema reduce la duración de los síntomas y se recomienda para el tratamiento de adolescentes, adultos, recién nacidos cuyas madres desarrollan la varicela cerca del momento del parto, personas inmunodeprimidas leves, niños con enfermedades pulmonares o cutáneas crónicas y personas con complicaciones de la varicela. El aciclovir también debe plantearse para los contactos domésticos de personas con varicela o para mujeres embarazadas en el tercer trimestre; estos pacientes suelen tener una enfermedad más grave. El valaciclovir oral también está aprobado para niños y jóvenes de 2 a < 18 años con varicela (20 mg/kg tres veces al día, con una dosis diaria máxima de 1 g). El valaciclovir oral (1 g tres veces al día) o el famciclovir (500 mg tres veces al día) producen niveles más altos de fármaco antiviral que el aciclovir oral y se prefiere en adultos no embarazados.

Zóster

El aciclovir, el valaciclovir y el famciclovir (durante 7 días en las mismas dosis que para la varicela) están autorizados para el tratamiento del herpes zóster.[13] El valaciclovir y el famciclovir orales dan lugar a mayores niveles de actividad antiviral que el aciclovir oral. Aunque el tratamiento debe iniciarse en los primeros 3 días del exantema, aún puede ser beneficioso si continúan apareciendo nuevas lesiones después de ese período. Dado que los pacientes menores de 50 años suelen tener poco dolor asociado al zóster, a menudo la terapia antiviral no se utiliza en estos pacientes a menos que tengan dolor moderado o grave, enfermedad ocular, otras complicaciones o sean pacientes inmunodeprimidos. Los fármacos antivirales (v. anteriormente) reducen la duración de las lesiones y el dolor asociado a zóster, pero no la incidencia de neuralgia postherpética. En las personas con inmunodeficiencia grave, el aciclovir intravenoso (7-10 días o hasta que las lesiones hayan formado costras) reduce el riesgo de diseminación visceral. El valaciclovir o el famciclovir oral pueden utilizarse en personas que tienen una inmunodepresión menos intensa.

Los corticoesteroides (p. ej., prednisona, 60 mg/día, disminuidos gradualmente durante 21 días) añadidos al aciclovir reducen el dolor agudo y mejoran la calidad de vida en personas mayores de 50 años, pero no reducen el riesgo de neuralgia postherpética. Los pacientes con dolor intenso suelen necesitar narcóticos (v. tabla 26-6).

El tratamiento de la neuralgia postherpética es todo un reto. La gabapentina (dosis inicial de 300 mg al acostarse, hasta un máximo de 1.200 mg tres veces al día) o la pregabalina (dosis inicial de 75 mg al acostarse, hasta un máximo de 300 mg dos veces al día) puede reducir el dolor.[A1] Otros fármacos son nortriptilina (comenzando con 25 mg al acostarse y ajustando hasta un máximo de 150 mg/día), parches de lidocaína y capsaicina tópica (que por sí misma produce dolor, no tolerado hasta en un tercio de los pacientes). Los analgésicos opiáceos (v. tabla 26-6) pueden ser necesarios, pero deben utilizarse con precaución debido a las dudas sobre su eficacia y seguridad a largo plazo.

Tratamiento de las complicaciones del virus de la varicela-zóster y de los virus con resistencia al aciclovir

El aciclovir intravenoso se recomienda para las personas con necrosis retiniana aguda. Los corticoesteroides (p. ej., prednisona, 1 mg/kg/día durante 3-5 días) y el aciclovir intravenoso (10-15 mg/kg cada 8 h durante 14 días) se recomiendan para las personas no inmunodeprimidas con vasculopatía por el virus de la varicela-zóster. El zóster ocular debe evaluarlo un oftalmólogo para determinar la posible utilidad del tratamiento tópico o intraocular, como la necesidad de reducir la presión intraocular para tratar el glaucoma o el uso de midriáticos para prevenir sinequias.

Las infecciones por el virus de la varicela-zóster resistentes al aciclovir son raras y se limitan casi exclusivamente a los pacientes que tienen sida o son receptores de trasplantes. El foscarnet (40 mg/kg cada 8 h) durante 2 semanas o hasta que las lesiones hayan formado costras es el tratamiento de elección para los virus de la varicela-zóster resistentes al aciclovir.

PREVENCIÓN

Varicela

Los pacientes con varicela o zóster se consideran infecciosos hasta que todas las lesiones hayan pasado a la fase de costras por completo. Se recomienda el aislamiento respiratorio y de contacto para la varicela, mientras que para las personas inmunocompetentes con zóster localizado solo se requiere aislamiento de contacto.

La vacuna viva atenuada contra la varicela (cap. 15) se recomienda a los niños de 1 a 12 años[A2] y a las personas de 13 años o más sin inmunidad al virus. La vacuna tiene una eficacia del 92% contra la varicela sintomática y superior al 95% contra la enfermedad grave. Se administran dos dosis de la vacuna por vía subcutánea. La vacuna contra la varicela también se administra como parte de una vacuna combinada contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola (SPRV) en niños de 1-12 años en EE. UU. La morbilidad debida a la varicela se redujo en un 90% en EE. UU. durante los primeros 13 años después de la autorización de la vacuna.

Las complicaciones más frecuentes de la vacunación contra la varicela son el dolor en el sitio de inyección, fiebre y una erupción cutánea leve en las 2 semanas posteriores a la vacunación. La erupción se suele localizar en las áreas de vacunación y a menudo es papular; en algunas personas sanas, la erupción puede ser diseminada, aunque hay menos lesiones y los síntomas son mucho menos intensos que con virus de tipo natural.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Tseng HF, Bruxvoort K, Ackerson B, et al. The epidemiology of herpes zoster in immunocompetent, unvaccinated adults ≥50 years old: incidence, complications, hospitalization, mortality, and recurrence. *J Infect Dis*. 2020;222:798-806.
2. McKay SL, Guo A, Pergam SA, et al. Herpes zoster risk in immunocompromised adults in the United States: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2020;71:e125-34.
3. Buchan SA, Daneman N, Wang J, et al. Incidence of hospitalizations and emergency department visits for herpes zoster in immunocompromised and immunocompetent adults in Ontario, Canada, 2002-2016. *Clin Infect Dis*. 2020;71:22-9.
4. Wolfson LJ, Daniels VJ, Altland A, et al. The impact of varicella vaccination on the incidence of varicella and herpes zoster in the United States: updated evidence from observational databases, 1991-2016. *Clin Infect Dis*. 2020;70:995-1002.
5. Pham MA, Bednarczyk RA, Becker ER, et al. Trends in U.S. community hospitalizations due to herpes zoster: 2001-2015. *Vaccine*. 2019;37:882-8.
6. Harpaz R, Leung JW. The epidemiology of herpes zoster in the United States during the era of varicella and herpes zoster vaccines: changing patterns among older adults. *Clin Infect Dis*. 2019;69:341-4.
7. Depledge DP, Sadaoka T, Ouwendijk WJD. Molecular aspects of varicella-zoster virus latency. *Viruses*. 2018;10:349.
8. Ansari R, Rosen LB, Lisco A, et al. Primary and acquired immunodeficiencies associated with severe varicella-zoster infections. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e2705-12.
9. Kennedy PGE, Gershon AA. Clinical features of varicella-zoster virus infection. *Viruses*. 2018;10:609.
10. Nagel MA, Niemeyer CS, Bubak AN. Central nervous system infections produced by varicella zoster virus. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33:273-8.
11. Schmader K. Herpes zoster. *Ann Intern Med*. 2018;169:ITC19-31.
12. Dollard S, Chen M-H, Lindstrom S, et al. Diagnostic and immunologic testing for varicella in the era of high-impact varicella vaccination: an evolving problem. *J Infect Dis*. 2022;226(Suppl 4):S450-5.
13. Andrei G, Snoeck R. Advances and perspectives in the management of varicella-zoster virus infections. *Molecules*. 2021;26:1132.
14. Boutry C, Hastie A, Diez-Domingo J, et al. The adjuvanted recombinant zoster vaccine confers long-term protection against herpes zoster: interim results of an extension study of the pivotal phase 3 clinical trials ZOE-50 and ZOE-70. *Clin Infect Dis*. 2022;74:1459-67.
15. Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of herpes zoster vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:103-8.
16. Curran D, Matthews S, Boutry C, et al. Natural history of herpes zoster in the placebo groups of three randomized phase III clinical trials. *Infect Dis Ther*. 2022;11:2265-77.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En las personas con una alteración grave de la inmunidad celular, el exantema es más habitual, puede ser extenso y se puede acompañar de disfunción orgánica. La vacuna contra la varicela establece la latencia y puede causar zóster, aunque esta complicación se produce con menos frecuencia con el virus de la vacuna que con el virus de tipo natural. La cepa de la vacuna de la varicela se ha transmitido a terceras personas solo por pacientes vacunados que desarrollaron exantema. La vacuna contra la varicela está contraindicada en mujeres embarazadas y en personas que reciben dosis altas de terapia inmunodepresora (p. ej., ≥ 2 mg/kg/día de prednisona) o que tienen tumores malignos hematológicos. Debe considerarse la vacunación de los niños infectados por el VIH con recuentos de linfocitos T $CD4^+$ específicos de la edad del 15% o superiores, y de los adolescentes y adultos con recuentos de linfocitos T $CD4^+$ de 200 células/µl o superiores. Las pruebas serológicas para verificar la inmunidad no se recomiendan para los trabajadores sanitarios que hayan recibido dos dosis de la vacuna, debido a que los análisis de anticuerpos comerciales disponibles en la actualidad no son lo bastante sensibles para detectar los niveles protectores de anticuerpos.

Zóster

Dos dosis intramusculares de una vacuna de subunidades que contiene la glucoproteína E del virus de la varicela-zóster y el sistema adyuvante $AS01_B$ (denominada HZ/su) tienen una eficacia aproximadamente del 85% contra el herpes zóster en todos los grupos de edad,[14] con una eficacia del 80% en personas de 80 años o más en ensayos clínicos[A3] y en la experiencia en el mundo real. Esta vacuna está aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. y recomendada por el Advisory Committee for Immunization Practices (cap. 15) para la prevención del zóster y sus complicaciones en personas de 50 años o más, y la vacunación es segura y eficaz incluso en ancianos debilitados.[A4] La vacuna de la subunidad zóster es segura e inmunógena en pacientes con neoplasias hematológicas,[A5] en receptores de trasplantes renales[A6] y en pacientes reumatológicos que padecen enfermedades autoinmunitarias, pero no reciben terapias inmunodepresoras.[A7]

En EE. UU. ya no se dispone de una vacuna viva atenuada contra el zóster. La vacuna de subunidades contra el zóster se recomienda a las personas inmunocompetentes que hayan recibido previamente la vacuna viva atenuada contra el zóster[15] debido a su mayor eficacia a pesar de tener más efectos secundarios locales y a veces sistémicos que la vacuna viva atenuada.

Profilaxis postexposición

En las personas expuestas a la varicela, pero sin antecedentes de varicela o de vacunación, existen tres opciones. La vacuna contra la varicela se prefiere si la exposición se produjo en los 3 días previos y el paciente no está inmunodeprimido. Se estima que la vacuna tiene una eficacia del 70-90% en personas sanas. VariZIG (disponible previamente como inmunoglobulina antivaricela) previene o atenúa la varicela en el 90% de las personas susceptibles si se administra en los primeros 4 días tras la exposición. La FDA ha aprobado VariZIG, para uso en los primeros 10 días tras la exposición, aunque debe administrarse lo antes posible. VariZIG (por vía intramuscular en dosis de 125 unidades/10 kg de peso corporal, hasta un máximo de 625 unidades) está indicada para las personas susceptibles con riesgo de desarrollar una varicela grave (p. ej., mujeres embarazadas, lactantes prematuros, recién nacidos de madres con varicela entre 5 días antes y 2 días después del parto, personas inmunodeprimidas), que están en contacto estrecho con pacientes que tengan varicela o zóster. VariZIG no tiene ningún efecto en el tratamiento del herpes zóster.

El aciclovir oral (40-80 mg/kg/día divididos en cuatro dosis durante 1 semana comenzando 7-9 días después de la exposición) tiene una eficacia estimada del 80-85% en la profilaxis postexposición. Se suele utilizar cuando ha pasado demasiado tiempo desde la exposición para poder usar la vacunación o VariZIG.

PRONÓSTICO

Antes de la vacunación, unos 200 niños morían de varicela cada año en EE. UU. Actualmente, la varicela es la causa subyacente de una media de tres muertes anuales en menores de 20 años. De los pacientes adultos que desarrollan zóster, el riesgo de neuralgia postherpética (cap. 388) es de alrededor del 15 al 20%.[16]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Wang SL, Wang H, Nie HY, et al. The efficacy of pregabalin for acute pain control in herpetic neuralgia patients: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:1-9.

A2. Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, et al. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4:CD004407.

A3. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med*. 2016;375:1019-32.

A4 Curran D, Kim JH, Matthews S, et al. Recombinant zoster vaccine is efficacious and safe in frail individuals. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69:744-52.

A5. Dagnew AF, Ilhan O, Lee WS, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:988-1000.

A6. Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in chronically immunosuppressed adults following renal transplant: a phase 3, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2020;70:181-90.

A7. Dagnew AF, Rausch D, Hervé C, et al. Efficacy and serious adverse events profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with pre-existing potential immune-mediated diseases: a pooled post hoc analysis on two parallel randomized trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:1226-33.

347 CITOMEGALOVIRUS

GUY BOIVIN Y AJIT P. LIMAYE

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

El citomegalovirus (CMV) pertenece a la familia de los virus del herpes y comparte con los demás miembros de dicha familia la capacidad de causar infección latente de larga duración. La mayoría de las enfermedades clínicas causadas por este virus son el resultado de la reactivación del virus latente en pacientes inmunodeprimidos, aunque la infección primaria en estos pacientes también puede provocar una enfermedad importante.

Organismo patógeno

El CMV tiene un genoma de ADN lineal de doble cadena con unos 236.000 pares de bases que codifican unas 167 proteínas. En el examen microscópico, el sello distintivo de la infección tisular es una célula grande (citomegálica), de 25 a 35 µm, que contiene una gran inclusión central intranuclear basofílica (fig. 347-1), denominada ojo de búho.

EPIDEMIOLOGÍA

Son múltiples los mecanismos implicados en la propagación del virus, incluidos el contacto vertical (en el útero, durante el parto vaginal y por la leche materna) y horizontal (genital o por saliva, orina y sangre). Estas vías de transmisión inducen, en conjunto, una seroprevalencia del 15 al 20% a los 15 años en los países desarrollados, y tal seroprevalencia es mayor en entornos socioeconómicos más desfavorecidos. A partir de dicha edad, se observa una tendencia al alza constante de un 1 a un 2% anual, debida en parte a la transmisión sexual. Como resultado de todo ello, aproximadamente el 50% de la población general de EE. UU. es positiva para anticuerpos frente a este virus a los 35 años, y a partir de ese momento se produce un incremento de la tasa del 1% por año. En los países subdesarrollados, hasta el 90% de las personas son seropositivas a los 2 años de edad.[1] Cabe suponer que las condiciones de hacinamiento favorecen la propagación del virus por contacto con líquidos corporales. En un estudio se puso de manifiesto que el CMV era viable en el metal y la madera hasta 1 h, en el vidrio y el plástico hasta 3 h, y en

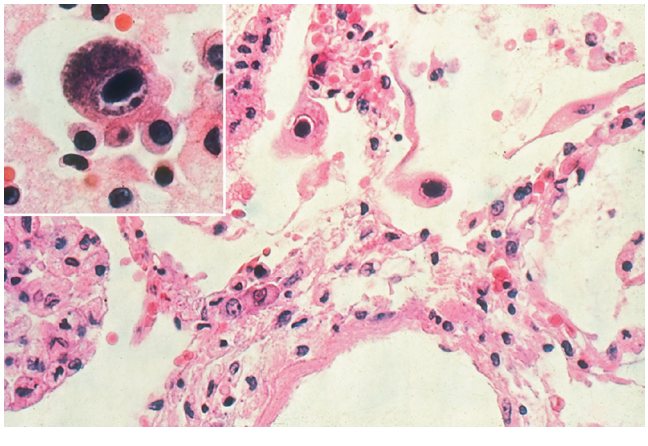

FIGURA 347-1. Neumonía por citomegalovirus (CMV). Muestra de biopsia de pulmón teñida con hematoxilina-eosina y observada a 250 aumentos. El *detalle* ilustra una inclusión de CMV en «ojo de búho».

la goma, tejidos y galletas hasta 6 h. Era más probable aislar CMV a partir de superficies húmedas y muy absorbentes. Estos aspectos se consideran especialmente importantes, porque los niños pueden eliminar de manera activa CMV a través de la saliva y la orina durante meses o años, y el contacto con los líquidos corporales de niños pequeños supone un riesgo considerable de exposición al CMV para mujeres en edad reproductiva. Otros dos mecanismos de transmisión son las transfusiones de sangre y el trasplante de órganos. Un último hecho epidemiológico importante es que la reinfección con una cepa diferente de CMV puede producirse en personas seropositivas al CMV, especialmente las inmunodeprimidas o embarazadas, o las que tienen múltiples parejas sexuales.

BIOPATOLOGÍA

En individuos inmunocompetentes, el CMV pocas veces causa enfermedad clínica evidente de órgano diana. Cuando los mecanismos inmunitarios son deficientes, especialmente los mecanismos mediados por los linfocitos $CD4^+$ y $CD8^+$, el virus latente se replica y causa efectos directos e indirectos. Ejemplos de enfermedades mediadas directamente por el virus son la esofagitis y la retinitis necrosante por CMV. En cambio, la neumonía por CMV se manifiesta con frecuencia con sutiles alteraciones histológicas, acompañadas de limitada replicación del virus, lo cual sugiere que la lesión mediada por la inmunidad podría ser el mecanismo patológico primario.[2] Dicha lesión puede ser el resultado de la regulación al alza y la liberación de citocinas, entre las que se incluyen el factor de necrosis tumoral α, el interferón γ y la interleucina 2. La lesión tisular mediada por la inmunidad también puede producirse por efecto de los linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ dirigidos contra células diana infectadas por CMV. Las manifestaciones clínicas de la infección por CMV, como meningoencefalitis, retinitis, enteritis, vasculitis, neumonía, miocarditis, linfoadenitis, hepatitis, inflamación de suprarrenales y pancreatitis, reflejan la variedad de tipos celulares que el CMV es capaz de infectar. Los efectos indirectos del CMV comprenden riesgo aumentado de ciertas infecciones bacterianas e infecciones fúngicas invasivas, reactivación de otros virus del herpes, inmunosenescencia, rechazo de trasplante, pérdida del injerto y muerte.

La respuesta inmunitaria a la infección por CMV implica tanto la rama humoral como la mediada por células, y las respuestas de los linfocitos T parecen ser las más importantes para controlar la infección reactivada. Las glucoproteínas de la envoltura del CMV que participan en la entrada viral son gB, gH/gL y gCII, como componentes del complejo pentamérico. La respuesta inmunitaria humoral dirigida contra gB ha sido detectada en sueros en la fase de convalecencia y se ha demostrado que bloquea la entrada del virus, la transmisión de célula a célula y la formación de sincitios en células infectadas por CMV. No es sorprendente que los componentes del complejo pentamérico sean el objetivo principal de las vacunas experimentales.

En la patogenia del CMV es fundamental la latencia o persistencia del genoma viral en las células huésped sin evidencia de replicación productiva. Se piensa que los monocitos y las células madre de la médula ósea son sitios de latencia del CMV humano. La reactivación desde la latencia se ha asociado clásicamente a la inmunodepresión. La exposición a un medio rico en citocinas y factores de crecimiento da como resultado la activación de vías de transducción de señales, el aumento de los niveles de factores de transcripción intracelulares y la producción de virus viable.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección congénita y neonatal

En el mundo desarrollado, la infección congénita se presenta en el 0,2-0,7% de los recién nacidos. En EE. UU. nacen cada año aproximadamente 40.000 niños que excretan CMV, y alrededor de 4.000 (~10%) de estos recién nacidos muestran evidencia clínica de enfermedad congénita, como microcefalia, calcificación intracerebral, hepatoesplenomegalia y erupción cutánea.[3] Alrededor del 90% de estos recién nacidos clínicamente infectados sobrevivirán, pero la mitad de los supervivientes tendrán una pérdida de audición unilateral o bilateral, retraso en el desarrollo o ambas cosas. Las madres de la mayoría de los bebés con infección sintomática por CMV tuvieron una infección primaria durante el embarazo, aunque ahora es bien sabido que la infección congénita clínicamente evidente también se produce en bebés nacidos de madres con infección por CMV en el pasado. En madres con primoinfección, una amniocentesis negativa reduce significativamente la probabilidad de pérdida de audición y hace que secuelas más importantes sean improbables. En los recién nacidos de mujeres con infección primaria por el CMV, pero inicialmente asintomáticos, una mayor carga viral puede aumentar el riesgo de secuelas posteriores relacionadas con CMV. Hasta el 14% de los niños con infección y asintomáticos al nacer desarrollan más tarde problemas de aprendizaje o hipoacusia.

Infección en personas inmunocompetentes

Prácticamente todas las infecciones por CMV que se producen en personas inmunocompetentes son asintomáticas. En algunos pacientes se desarrolla una enfermedad clínica similar a la mononucleosis infecciosa (cap. 348), pero con faringitis y linfoadenopatía mínimas. En estos pacientes se produce linfocitosis atípica, similar a la de la infección por el virus de Epstein-Barr, aunque con resultado negativo de la prueba de anticuerpos heterófilos. La trombocitopenia es una complicación ocasional.[4] La reactivación del CMV es más frecuente en ancianos y personas frágiles, y especialmente frecuente (33%) en pacientes inmunocompetentes en estado crítico, en los cuales se asocia a hospitalización prolongada y mortalidad, si bien no se sabe cómo causa tales efectos.[5]

Infección en receptores de trasplantes

Cuando un receptor seronegativo al CMV recibe un órgano sólido de un donante seropositivo al CMV, las enfermedades resultantes incluyen el «síndrome de CMV», caracterizado por fiebre, neutropenia, linfocitos atípicos y, a veces, hepatoesplenomegalia.[6] La enfermedad por CMV puede también desarrollarse en el órgano trasplantado. Por ejemplo, la hepatitis por CMV en receptores de trasplantes de hígado se asocia a fiebre, hiperbilirrubinemia y elevación de enzimas hepáticas; puede sobrevenir insuficiencia hepática y ser necesario un retrasplante. Los receptores de trasplantes de órganos sólidos pueden desarrollar enfermedad por CMV por reactivación de una infección latente, por reinfección a partir de una cepa exógena o por transmisión del CMV de un donante seropositivo a una persona seronegativa (primoinfección).[7] Por fortuna, la enfermedad en los receptores CMV-seropositivos es menos grave que la resultante de una primoinfección. La infección por CMV es más frecuente en los receptores de trasplantes de pulmón o hígado que en los receptores de trasplantes renales.

Tras un trasplante de órgano sólido puede producirse neumonía por CMV, que, sin embargo, es más frecuente después de un trasplante de células madre.[8] Fiebre, tos no productiva y disnea aparecen rápidamente. La presencia en las radiografías de tórax de infiltrados entre intersticiales y nodulares, en lugar de densidades alveolares, apunta al diagnóstico. La enfermedad por CMV después de trasplante de células madre, a diferencia de cuando ocurre tras el trasplante de un órgano sólido, suele deberse a reactivación del CMV latente en un receptor seropositivo, más que a nueva primoinfección.

El CMV puede causar enfermedad en todo el tubo digestivo. La colitis, síndrome común en receptores de trasplantes, se manifiesta con diarrea, pérdida de peso y fiebre. Se caracteriza por hemorragias submucosas difusas y úlceras.

Infección en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Antes de la introducción de las terapias antirretrovirales de gran actividad, se observaba retinitis por CMV aproximadamente en un tercio de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), sobre todo en los que tenían recuentos de CD4 por debajo de 50/μl. Por lo general, comienza con visión borrosa unilateral, moscas volantes, pérdida de agudeza visual y disminución de campo visual, y, si no se trata, evoluciona a ceguera. El examen de la retina es anómalo y el hallazgo de hemorragias y exudados evidentes es la mejor prueba diagnóstica (fig. 347-2). La colitis por CMV es similar a la observada en los receptores de trasplante, aunque la esofagitis también es frecuente y se caracteriza por ulceración distal, que puede ser única pero extensa.

La enfermedad neurológica por CMV se presenta bajo múltiples formas, entre ellas encefalitis y síndrome de polirradiculopatía/mielitis. La encefalitis, que suele producirse solo en pacientes profundamente inmunodeprimidos, se presenta normalmente como una encefalopatía subaguda con cefalea, deterioro de la cognición, apatía y retraimiento social. La mielitis transversa por CMV es indistinguible neurológicamente de otras formas de mielitis transversa (caps. 369 y 380). En pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la polirradiculomielitis por CMV se presenta de forma subaguda durante días o semanas con parestesias o disestesias que progresan rápidamente a paraparesia con hipotonía.

Con la eficacia de la terapia antirretroviral combinada, la incidencia de todos estos síndromes de CMV ha disminuido drásticamente, pero aún se observan antes del tratamiento del VIH o cuando dicho tratamiento se interrumpe o es ineficaz.

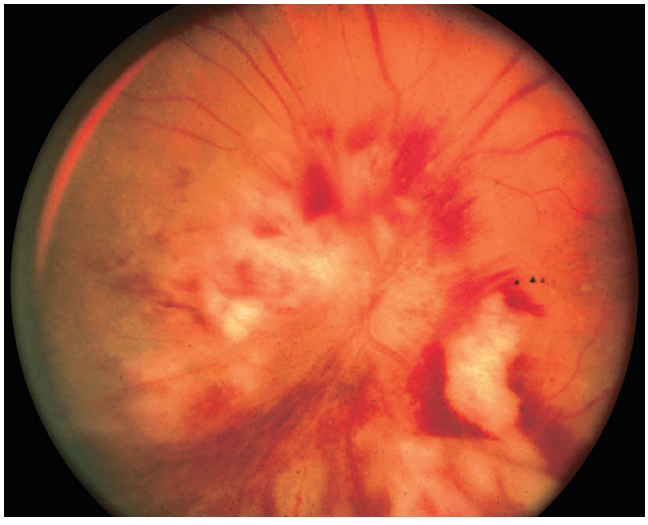

FIGURA 347-2. **Retinitis por citomegalovirus vista mediante examen oftalmoscópico directo.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Incluso en la presente época de tratamiento del VIH, la demostración de infección por CMV por inmunoglobulina G positiva se asocia a mayor riesgo de episodios graves no definitorios de sida, en especial cardiovasculares y cerebrovasculares, y muerte no relacionada con el sida, lo que indica una posible implicación de la coinfección por CMV en trastornos orgánicos vasculares/degenerativos de pacientes infectados por el VIH.[9]

DIAGNÓSTICO

La prueba de ADN viral de reacción en cadena de la polimerasa es más sensible que el cultivo del virus y es la mejor valoración para la detección temprana de la enfermedad por CMV. Esta prueba, realizada sobre todo en sangre entera o plasma, aporta una cuantificación que es especialmente útil para dar apoyo al diagnóstico de enfermedad por CMV, instaurar una intervención antiviral preventiva o controlar el tratamiento. La detección por PCR del CMV en el líquido cefalorraquídeo es el enfoque diagnóstico preferido para los pacientes con sospecha de enfermedad neurológica por CMV. Los anticuerpos monoclonales pueden cuantificar la viremia contando las células positivas al antígeno del CMV directamente en los leucocitos de sangre periférica (antigenemia). El cultivo viral rara vez se utiliza clínicamente, y la positividad del cultivo no prueba la causalidad, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Las anomalías citológicas e histológicas no son medidas sensibles de la infección por CMV, pero son indicadores específicos de la enfermedad por CMV.

TRATAMIENTO

Medicamentos

El valganciclovir oral, el ganciclovir intravenoso, el ganciclovir intravenoso seguido de valganciclovir oral, el maribavir oral, el foscarnet intravenoso, el cidofovir intravenoso y la inyección intraocular de ganciclovir junto con valganciclovir son todos tratamientos eficaces en las enfermedades por CMV establecidas (tabla 347-1).[10] Estos fármacos (en especial el ganciclovir/valganciclovir) también se pueden usar preventivamente (p. ej., cuando la carga viral alcanza un nivel predeterminado antes de que se desarrolle una enfermedad clínica).[A1]

El ganciclovir es un análogo de nucleósido que se administra por vía intravenosa, 5 mg/kg dos veces al día durante la inducción inicial (de 2 a 3 semanas); la terapia de mantenimiento consiste en 5 mg/kg una vez al día (cap. 328). Puede aparecer resistencia al ganciclovir como resultado de mutaciones en el gen de la proteína cinasa *(UL97)* y/o en el gen de la ADN polimerasa *(UL54)*. A veces, para compensar la neutropenia, se hace necesario el factor estimulante de colonias de granulocitos. El valganciclovir (un profármaco oral del ganciclovir) alcanza niveles comparables a los del ganciclovir intravenoso a 5 mg/kg cuando se administra por vía oral en una dosis de 900 mg, dos veces al día, y se sigue con 900 mg una vez al día como dosis de mantenimiento.

El foscarnet bloquea el sitio de unión al pirofosfato de la ADN polimerasa viral, impidiendo así la escisión del pirofosfato a partir del trifosfato de desoxinucleótido. El tratamiento inicial recomendado con foscarnet es de 60 mg/kg por vía intravenosa cada 8 h o de 90 mg/kg cada 12 h. La dosis de mantenimiento varía de 90 a 120 mg/kg/día. Los efectos adversos incluyen insuficiencia renal, anemia, hipocalcemia (calcio ionizado en especial), hipomagnesemia e hipofosfatemia. Se puede desarrollar resistencia al foscarnet por mutaciones en el gen de la ADN polimerasa. Aunque es eficaz para el tratamiento de la retinitis por CMV, su toxicidad y la ausencia de una formulación oral convierten el foscarnet en un agente de segunda elección para el tratamiento de la enfermedad por CMV.

El cidofovir es un análogo de nucleótido que es activo contra las cepas de CMV resistentes al ganciclovir con mutaciones de resistencia solo en *UL97*. La vida media extremadamente larga del fármaco permite la administración intravenosa con una frecuencia tan escasa como cada 2 semanas durante el tratamiento de mantenimiento. Sin embargo, el cidofovir es nefrotóxico, especialmente para el túbulo renal proximal, y sus toxicidades lo convierten en un agente de segunda o tercera línea para el tratamiento del CMV. El maribavir (400 mg dos veces al día), que inhibe la proteína cinasa UL97 del CMV, es eficaz[A2] y está aprobado para receptores de trasplantes hematopoyéticos o de órganos sólidos que no respondan a otros agentes.[11] El letermovir solo es útil para la prevención, pero no para el tratamiento, de la infección por CMV establecida.

Retinitis

En el caso de la retinitis por CMV, aproximadamente el 75% de los pacientes tratados con ganciclovir o valganciclovir responden con una mejora o estabilización de la visión o del aspecto oftalmoscópico. La retinitis por CMV también se trata localmente mediante inyección intraocular de ganciclovir, pero este enfoque debe ir acompañado de valganciclovir oral para tratar y/o prevenir la enfermedad de órganos diana extraoculares.

Enfermedad neurológica

Para la enfermedad neurológica se suele recomendar ganciclovir (5 mg/kg por vía intravenosa cada 12 h) más foscarnet (60 mg/kg por vía intravenosa cada 8 h o 90 mg/kg por vía intravenosa cada 12 h hasta la mejoría sintomática), seguido de una terapia de mantenimiento con valganciclovir oral (900 mg al día) y foscarnet intravenoso (90-120 mg/kg por vía intravenosa durante 2 h, cada 24 h). El cidofovir es un agente de segunda línea (5 mg/kg por infusión intravenosa durante 1 h una vez a la semana durante 2 semanas consecutivas, con hidratación salina y probenecid, 2 g por vía oral 3 h antes de la dosis y 1 g por vía oral a las 2 y 8 h después de la dosis). Se recomienda una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg cada 2 semanas a menos que se produzca una reconstitución inmunitaria y hasta que esta ocurra. Además, debe administrarse una terapia antiviral específica del VIH para facilitar el control inmunitario del CMV. Sin embargo, puede producirse un deterioro clínico debido al síndrome de reconstitución inmunitaria inflamatoria (cap. 357), lo que debe vigilarse estrechamente.

CMV postrasplante

El ganciclovir, junto con la globulina hiperinmunitaria para el CMV, reduce la mortalidad de la neumonía por CMV después de trasplante de células madre de un 85 a un 40%, aunque el efecto beneficioso del anticuerpo no ha sido probado.

TABLA 347-1 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD POR CITOMEGALOVIRUS

	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	TRATAMIENTO ALTERNATIVO
Retinitis por citomegalovirus (CMV)*		
Lesiones que amenazan la visión	Valganciclovir, 900 mg 2 veces al día p.o., ± inyección intraocular de ganciclovir	Ganciclovir i.v.; foscarnet i.v.; más inyección intraocular de ganciclovir
Lesiones periféricas	Valganciclovir, 900 mg 2 veces al día p.o.	Ganciclovir i.v. o foscarnet i.v.
Tratamiento de mantenimiento	Valganciclovir, 900 mg 1 vez al día p.o.	Ganciclovir i.v. o foscarnet i.v.
Enfermedad gastrointestinal por CMV	Ganciclovir i.v. durante 3-6 semanas o valganciclovir, 900 mg 2 veces al día p.o. durante 3-6 semanas	Foscarnet i.v. durante 3-6 semanas
Enfermedad neurológica por CMV	Ganciclovir i.v. + foscarnet i.v.	
Síndrome por viremia de CMV	Valganciclovir, 900 mg 2 veces al día p.o. o ganciclovir i.v. hasta la desaparición de la viremia	Foscarnet i.v.
Resistente al ganciclovir	Foscarnet i.v. ± ganciclovir i.v., e inyección intraocular	Maribavir o cidofovir (si solo hay mutación en *UL97*)

*Si no se ha iniciado, el tratamiento antirretroviral debe instaurarse al tiempo que el tratamiento anti-CMV, salvo posiblemente cuando exista enfermedad del sistema nervioso central. Para la retinitis, debe continuarse el tratamiento anti-CMV hasta que el recuento de CD4 supere las 100-150 células/µl durante ≥ 6 meses y la retinitis esté inactiva. Si se interrumpe el tratamiento anti-CMV, se deben mantener las exploraciones oculares mensuales habituales. Los primeros brotes de retinitis por CMV en pacientes sometidos a tratamiento sistémico se deben, en general, a una inadecuada penetración del fármaco, y la reinducción con el mismo fármaco a menudo resulta eficaz. En pacientes tratados durante ≥ 3 meses puede producirse farmacorresistencia. Para el tratamiento de estos pacientes puede considerarse como guía el genotipado.

i.v., por vía intravenosa; p.o., por vía oral.

Adaptado de Drew WL, Erlich KS. Management of herpesvirus infections (cytomegalovirus, herpes simplex virus, and varicella-zoster virus). In: Volberding PA, Greene WC, Lange J, et al., eds. *HIV/AIDS Medicine Medical Management of AIDS 2012*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012:433.

PREVENCIÓN

Se están investigando múltiples enfoques vacunales para prevenir o mitigar las complicaciones asociadas al CMV.[12] Además, también se está estudiando la inmunidad pasiva (anticuerpos monoclonales) frente al complejo pentamérico en entornos de trasplante de alto riesgo.

Dado que el CMV se transmite por intercambio de secreciones, la infección puede disminuirse reduciendo la exposición a los líquidos corporales. Por ejemplo, la transmisión por vía vaginal y anal, que plantea riesgos bidireccionales, puede disminuirse mediante el uso de preservativos. Del mismo modo, la limitación del contacto de mujeres embarazadas seronegativas con las secreciones y excreciones de los niños, especialmente en edad preescolar en guarderías, reduce la primoinfección y, a su vez, la enfermedad congénita. El riesgo de contraer la enfermedad por CMV puede reducirse en los pacientes seronegativos e inmunodeprimidos utilizando productos sanguíneos o injertos de órganos procedentes únicamente de donantes seronegativos al CMV o productos sanguíneos de aféresis.

El valganciclovir y el ganciclovir, en las mismas dosis utilizadas para el tratamiento, proporcionan una profilaxis eficaz en el trasplante de órganos sólidos,[13] y cualquiera de ellos se administra habitualmente durante un período de 3 a 6 meses después del trasplante.[A3] No obstante, la enfermedad de órgano diana por CMV de aparición tardía puede producirse al interrumpirse más adelante la administración del antiviral.

La profilaxis ha sido infrecuente para receptores de trasplante de células madre,[14] y estos pacientes han sido normalmente sometidos a controles semanales (desde el día 10 hasta el día 100 tras el trasplante) para valoración de ADN del CMV o de antigenemia, con introducción preventiva de tratamiento antiviral si se produce viremia.[A4] Con esta estrategia no se previene la infección, pero sí se evita la enfermedad en órganos diana.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Fowler K, Mucha J, Neumann M, et al. A systematic literature review of the global seroprevalence of cytomegalovirus: possible implications for treatment, screening, and vaccine development. *BMC Public Health*. 2022;22:1659.
2. Fulkerson HL, Nogalski MT, Collins-McMillen D, et al. Overview of human cytomegalovirus pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2021;2244:1-18.
3. Navti OB, Al-Belushi M, Konje JC, et al. Cytomegalovirus infection in pregnancy—an update. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;258:216-22.
4. Shragai T, Lebel E, Deshet D, et al. Characteristics and outcomes of adults with cytomegalovirus-associated thrombocytopenia: a case series and literature review. *Br J Haematol*. 2020;191:863-7.
5. Imlay H, Limaye AP. Current understanding of cytomegalovirus reactivation in critical illness. *J Infect Dis*. 2020;221:S94-S102.
6. Limaye AP, Babu TM, Boeckh M. Progress and challenges in the prevention, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in transplantation. *Clin Microbiol Rev*. 2020;34:e00043-19.
7. Haidar G, Boeckh M, Singh N. Cytomegalovirus infection in solid organ and hematopoietic cell transplantation: state of the evidence. *J Infect Dis*. 2020;221:S23-31.
8. Jerry Teng CL, Wang PN, Chen YC, et al. Cytomegalovirus management after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a mini-review. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54:341-8.
9. Ramendra R, Isnard S, Mehraj V, et al. Cytomegalovirus seropositivity is associated with increased microbial translocation in people living with human immunodeficiency virus and uninfected controls. *Clin Infect Dis*. 2020;71:1438-46.
10. Franck B, Autmizguine J, Marquet P, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and therapeutic drug monitoring of valganciclovir and ganciclovir in transplantation. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;112:233-76.
11. Khawaja F, Spallone A, Kotton CN, et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients: newly approved additions to our armamentarium. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29:44-50.
12. Scarpini S, Morigi F, Betti L, et al. Development of a vaccine against human CMV: advances, barriers, and implications for the clinical practice. *Vaccines (Basel)*. 2021;9:551.
13. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2018;102:900-31.
14. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019;19:e260-72.
15. Su Y, Stern A, Karantoni E, et al. Impact of letermovir primary cytomegalovirus prophylaxis on 1-year mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a retrospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2022;75:795-804.
16. Mori Y, Jinnouchi F, Takenaka K, et al. Efficacy of prophylactic letermovir for cytomegalovirus reactivation in hematopoietic cell transplantation: a multicenter real-world data. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56:853-62.
17. Chen S, Pawelec G, Trompet S, et al. Associations of cytomegalovirus infection with all-cause and cardiovascular mortality in multiple observational cohort studies of older adults. *J Infect Dis*. 2021;223:238-46.
18. Drutman SB, Mansouri D, Mahdaviani SA, et al. Fatal cytomegalovirus infection in an adult with inherited NOS2 deficiency. *N Engl J Med*. 2020;382:437-45.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

El letermovir (un inhibidor de la terminasa del CMV de 240 o 480 mg diarios) puede reducir la incidencia de la infección por CMV en dichos pacientes,[A5,A6] y está sustituyendo al valganciclovir para la prevención de la infección y la enfermedad por CMV.[15,16] La globulina hiperinmunitaria contra el CMV puede utilizarse de forma profiláctica en los receptores de trasplantes de órganos seronegativos de alto riesgo, en los que reduce la enfermedad y la mortalidad por CMV. Sin embargo, su coste es elevado y los antivirales constituyen, por ello, la alternativa más empleada.

Para la prevención de la transmisión vertical del CMV tras la infección primaria materna durante el primer trimestre del embarazo, el valaciclovir (8 g al día) puede ser eficaz para reducir la tasa de infección fetal por CMV aproximadamente en un 70%.[A7] En comparación, la globulina hiperinmunitaria específica contra el CMV no es eficaz en este contexto.[A8]

PRONÓSTICO

En los pacientes inmunocompetentes, el síndrome de CMV similar a la mononucleosis se resuelve espontáneamente, y la infección previa no se asocia con la mortalidad por todas las causas.[17] Las infecciones en pacientes inmunocomprometidos son mucho más graves, y los pacientes con deficiencia homocigota de óxido nítrico sintasa 2 pueden sufrir una infección primaria mortal.[18] La infección por CMV también puede provocar el fracaso de un órgano sólido trasplantado y/o la enfermedad sistémica por CMV. En la neumonía por CMV a menudo sobreviene la muerte incluso si se instaura tratamiento antiviral, especialmente después de un trasplante de células madre. En los pacientes con sida, la infección por CMV se resuelve generalmente cuando los recuentos de CD4 superan el valor de 100/µl, pero el pronóstico es grave cuando los valores no se recuperan hasta esas concentraciones.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Singh N, Winston DJ, Razonable RR, et al. Effect of preemptive therapy vs antiviral prophylaxis on cytomegalovirus disease in seronegative liver transplant recipients with seropositive donors: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:1378-87.

A2. Avery RK, Alain S, Alexander BD, et al. Maribavir for refractory cytomegalovirus infections with or without resistance post-transplant: results from a phase 3 randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2022;75:690-701.

A3. Raval AD, Kistler KD, Tang Y, et al. Antiviral treatment approaches for CMV prevention in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Transpl Infect Dis*. 2021;23:e13483.

A4. Boeckh M, Nichols WG, Chemaly RF, et al. Valganciclovir for the prevention of complications of late cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162:1-10.

A5. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2017;377:2433-44.

A6. Ljungman P, Schmitt M, Marty FM, et al. A mortality analysis of letermovir prophylaxis for cytomegalovirus (CMV) in CMV-seropositive recipients of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2020;70:1525-33.

A7. Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;396:779-85.

A8. Hughes BL, Clifton RG, Rouse DJ, et al. A trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 2021;385:436-44.

348

INFECCIÓN POR EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR

ROBERT T. SCHOOLEY Y UPTON D. ALLEN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

El virus de Epstein-Barr (VEB), miembro de la familia de los herpesvirus humanos γ, es el agente etiológico de la mononucleosis infecciosa, y de un variado surtido de síndromes neoplásicos y linfoproliferativos.

EPIDEMIOLOGÍA

El VEB es ubicuo en las poblaciones humanas y se encuentra en el 90-95% de los adultos de todo el mundo. Como ocurre con otros herpesvirus, la infección por el VEB es de por vida. El virus reside en los linfocitos B, y se excreta de manera intermitente y asintomática en las secreciones orofaríngeas, lo que supone la forma mayoritaria de transmisión del virus en las poblaciones humanas. El virus suele adquirirse durante la primera infancia al compartir fómites salivados o durante la adolescencia al besarse, aunque puede adquirirse en cualquier década de la vida. Además del contagio orofaríngeo, el virus puede transmitirse por transfusión de sangre o por donación de órganos y tejidos.

La mayor parte de las infecciones por el VEB en la infancia son asintomáticas, pero en adolescentes y adultos produce entre el 25 y el 50% de las veces el síndrome de la mononucleosis infecciosa, dependiendo del ámbito. La incidencia de la mononucleosis infecciosa en el grupo de edades de 15-24 años es la más alta. La incidencia entre hombres y mujeres es la misma, aunque el pico de incidencia es 2 años más temprano en las mujeres. Las tasas de incidencia son más bajas en las poblaciones socioeconómicas más bajas, debido a la probabilidad de adquisición del VEB durante la primera infancia y no durante la adolescencia.

BIOPATOLOGÍA

El VEB infecta preferentemente a los linfocitos B, pero también infecta a las células epiteliales. Para los linfocitos B, el receptor es el CD21, mientras que para las células epiteliales, la entrada celular está menos definida. La infección de los linfocitos B suele dar lugar a dos vías: la destrucción lítica de los linfocitos B debido a la replicación viral y la latencia dentro de los linfocitos. Una vez que el virus ha penetrado en la célula, expresa varias proteínas nucleares (denominadas *antígenos nucleares de Epstein-Barr* [EBNA]), que activan las proteínas de la membrana de latencia codificadas por el VEB y otros productos génicos que regulan la multiplicación de los linfocitos B. Estos episodios se asocian a transformación o inmortalización de linfocitos B, rasgo característico de su infección.[1] Los linfocitos B transformados por el VEB tienen el potencial de proliferar vigorosamente, pero la vigilancia de los linfocitos T les impide hacerlo en el huésped normal.

El huésped reacciona a la infección aguda por el VEB con una respuesta inmunitaria celular y humoral enérgica y coordinada. La respuesta inmunitaria humoral incluye anticuerpos IgM e IgG dirigidos a los antígenos de la cápside viral (VCA) y nucleares (EBNA), así como anticuerpos «heterófilos» que reconocen los antígenos de superficie de eritrocitos de carnero. Los anticuerpos heterófilos son útiles para el diagnóstico y están presentes en algún momento hasta en el 90% de los casos de adolescentes y adultos, pero no suelen detectarse en niños menores de 4 años. Estos anticuerpos son un epifenómeno de las defensas del huésped y no tienen reactividad cruzada con ningún antígeno viral conocido.

La respuesta inmunitaria celular comprende linfocitos citolíticos naturales (NK) y linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ específicos del VEB. La expansión de los linfocitos T $CD8^+$ durante la infección aguda incluye un subgrupo de células grandes activadas que se pueden observar en el frotis de sangre periférica y que se denominan linfocitos «atípicos». Esta intensa respuesta inmunitaria celular se asocia a una profusión de citocinas, como el factor de necrosis tumoral, la interleucina 1 y la interleucina 6, que son responsables de muchos de los síntomas y signos de la mononucleosis infecciosa. En la mayoría de los pacientes, los mecanismos inmunitarios adaptativos consiguen controlar la proliferación de linfocitos B inducida por el VEB en un período de 4-6 semanas después de la evaluación inicial, y se alcanza una simbiosis con el huésped que puede durar de por vida. El virus se excreta de forma asintomática en las secreciones orofaríngeas por adolescentes y adultos VIH-1-seronegativos y se excreta aún más a menudo en personas con defectos de linfocitos T, como en la infección por el VIH-1 o en la inmunodepresión asociada a trasplante de órganos. La excreción aumenta entre las personas sanas durante los períodos de desregulación inmunitaria transitoria.

INFECCIÓN AGUDA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones agudas por el VEB son asintomáticas. El síndrome de la mononucleosis infecciosa consiste en la tríada clínica de fiebre, dolor de garganta (cap. 397)[2] y linfoadenopatía, en asociación con una linfocitosis atípica[3] (fig. 348-1) y la aparición transitoria de anticuerpos heterófilos.

El período de incubación entre la infección y el inicio de los síntomas suele ser de 30-50 días. El inicio de los síntomas puede ser abrupto o puede ir precedido por pródromos inespecíficos de malestar general y febrícula de varios días de duración. Aunque el síndrome clásico comprende fiebre, faringitis y adenopatías, los hallazgos pueden consistir en un único síntoma dominante o en cualquier combinación de ellos. Otras manifestaciones clínicas frecuentes son la cefalea, el malestar general y la anorexia. Por lo general, en la exploración física, los pacientes tienen fiebre. Suelen presentarse eritema faríngeo, agrandamiento amigdalar (v. fig. 397-4) y adenopatías cervicales. También puede observarse un leve edema periorbital. Los hallazgos de la exploración abdominal pueden incluir esplenomegalia y/o hepatomegalia. La esplenomegalia se identifica por exploración ecográfica en casi todos los pacientes con mononucleosis infecciosa, aunque la esplenomegalia palpable solo afecta al 20% de ellos. La hipertrofia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

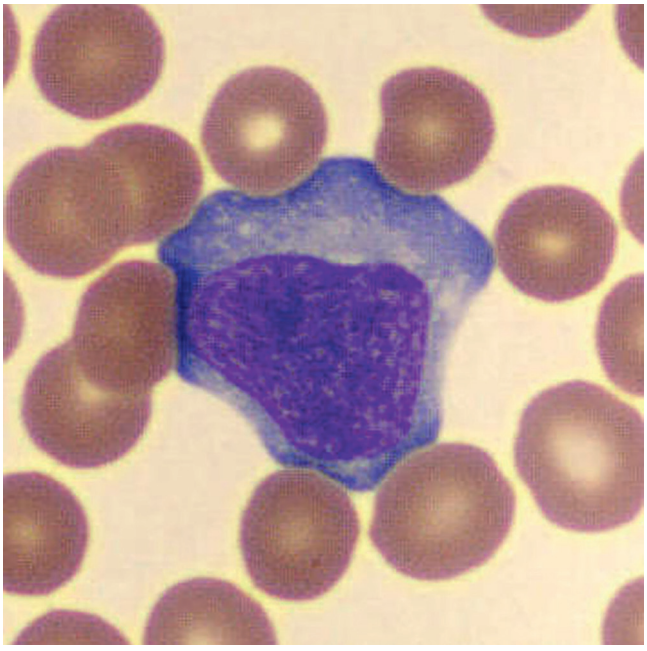

FIGURA 348-1. Linfocito atípico. (Por cortesía del Dr. Mohamed Abdelhaleem, Hospital for Sick Children, University of Toronto.)

esplénica suele ser máxima entre la segunda y la tercera semana, y a veces no se detecta en la evaluación inicial. Las adenopatías pueden aparecer en regiones no cervicales, pero de una forma mucho menos prominente que en el cuello.

Las infecciones primarias más graves pueden producirse en personas de más de 30 años. En torno al 5% de los pacientes presentan un exantema de naturaleza macular, escarlatiniforme o urticariforme. La ampicilina o sus derivados producen una erupción maculopapular pruriginosa en el 15-30% de los pacientes con infección por el VEB aguda, según series recientes, mientras que en informes previos ese porcentaje alcanzaba el 80-100%. Los pacientes con exantema inducido por ampicilina en la fase aguda de una infección por el VEB suelen tolerar el fármaco y otros derivados de la penicilina cuando se administran después de que se haya resuelto la infección.

Complicaciones

La mayoría de los pacientes tienen una enfermedad autolimitada por el VEB, pero pueden surgir una serie de complicaciones. En algunos casos, estas complicaciones dominan los hallazgos clínicos, y la seroconversión puede ser la única evidencia de la infección aguda.

Hay que advertir de manera específica a los pacientes de que se puede producir la rotura del bazo, una complicación atribuible a la esplenomegalia (cap. 154) y la consecuente distensión de la cápsula esplénica, que ocurre con mayor frecuencia en la segunda o tercera semana de la enfermedad, cuando los síntomas de esta remiten. En ocasiones acompaña a traumatismos, aunque también se da sin episodios previos manifiestos. Un dolor en el hipocondrio izquierdo, sobre todo el que irradia a la región subescapular, alertaría de este posible diagnóstico. Al igual que con otras complicaciones de la infección aguda por el VEB, la rotura del bazo puede ocurrir de manera ocasional en pacientes sin ninguna manifestación clínica prominente de infección aguda por el VEB. Otras complicaciones hematológicas, que suelen surgir de una combinación de anticuerpos autorreactivos e hiperesplenismo, son la anemia hemolítica autoinmunitaria (cap. 146), la trombocitopenia (cap. 158) y la neutropenia (cap. 153).

También se pueden producir complicaciones neurológicas durante la infección aguda por el VEB. Se ha detectado ADN del VEB en el tejido cerebral de un reducido número de pacientes con manifestaciones clínicas compatibles con encefalitis por herpes simple (cap. 383). Otras complicaciones neurológicas son la meningitis aséptica (cap. 381), la cerebelitis, la mononeuritis múltiple (cap. 388), la parálisis de Bell (cap. 388), el síndrome de Guillain-Barré (cap. 388), la mielitis transversa (caps. 369 y 380) y un mayor riesgo de esclerosis múltiple.[4]

La hepatomegalia leve es frecuente en la mononucleosis infecciosa aguda, y en casi todos los casos cabe esperar evidencia bioquímica de hepatitis (cap. 134). Sin embargo, las complicaciones hepáticas más graves son infrecuentes. Las complicaciones renales, cardíacas, pulmonares y del músculo esquelético son raras.

Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X

La complicación más grave se da en personas con el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X. Este síndrome ocurre en hombres con mutaciones en la proteína asociada a la molécula activadora de la transmisión de señales en linfocitos (SLAM) que regula los linfocitos T y NK. Estos individuos previamente sanos que se desregulan inmunitariamente al encontrarse con el VEB presentan síntomas clínicos graves, una linfocitosis pronunciada formada por linfocitos T y B, y hepatitis grave. En el caso de que los pacientes sobrevivan a la infección aguda por el VEB, el síndrome puede evolucionar en los meses siguientes hacia una agammaglobulinemia progresiva o hacia un linfoma. El defecto genético asociado a este síndrome puede diagnosticarse intrauterinamente, y se recomienda trasplante de médula ósea precoz para prevenir el asolador síndrome clínico asociado a infección por el VEB.

DIAGNÓSTICO

Dado que las manifestaciones clínicas de la infección aguda por el VEB son variables y que otros agentes pueden causar síntomas similares, se precisan pruebas de laboratorio para establecer el diagnóstico etiológico. Desde hace décadas se utiliza la detección de anticuerpos heterófilos reactivos con eritrocitos de carnero para el diagnóstico de la mononucleosis por el VEB. Aunque finalmente se demuestra su presencia en alrededor del 90% de las infecciones agudas sintomáticas por el VEB, estos anticuerpos solo aparecen en dos terceras partes de los pacientes en la primera visita. Si los anticuerpos heterófilos son negativos al comienzo y la sospecha clínica es alta, está justificada la repetición de la prueba a la segunda o tercera semana de la enfermedad. La determinación de anticuerpos específicos del VEB sigue siendo el método de referencia para el diagnóstico de la infección aguda por el VEB, pero, si se demuestran anticuerpos heterófilos en un caso claro de mononucleosis infecciosa, no sería necesario solicitar estudios serológicos específicos del VEB. La prueba de anticuerpos IgM contra el antígeno de la cápside del VEB (VCA) es el estudio serológico más útil en el diagnóstico de la infección aguda por el VEB. Unos títulos relativamente altos de anticuerpos IgG anti-VCA persisten de por vida después de la infección inicial y no sirven para establecer el diagnóstico de una infección aguda por el VEB. Los anticuerpos anti-EBNA tardan más en aparecer que los anticuerpos de la cápside y la infección aguda por el VEB puede diagnosticarse demostrando que ha habido una seroconversión al EBNA.

Entre los patógenos que causan síntomas clínicos que se pueden interpretar de manera equivocada como una infección aguda por el VEB, el citomegalovirus (cap. 347) es el más frecuente. Es menos probable que los pacientes con infección por el CMV presenten un comienzo abrupto de síntomas, y la faringitis es con menos frecuencia una manifestación prominente de la mononucleosis. La infección por *Toxoplasma gondii* (cap. 320) puede presentarse también como un cuadro febril inespecífico que puede confundirse con la mononucleosis infecciosa. La faringitis estreptocócica (cap. 269), la estomatitis herpética primaria (cap. 345) y la infección por adenovirus (cap. 333) pueden causar ocasionalmente síntomas que se confunden con una infección aguda por el VEB. Ninguno de estos síndromes se asocia a la producción de anticuerpos heterófilos ni con pruebas serológicas específicas para el diagnóstico del VEB. Por lo general, el diagnóstico diferencial se realiza mediante pruebas serológicas o cultivo de estos agentes. Sin embargo, hay que tener en cuenta que microorganismos como el estreptococo A β-hemolítico (cap. 269) y el virus del herpes simple también son frecuentes en la población humana y se puede demostrar su presencia en personas cuyos síntomas se deben a la infección aguda por el VEB.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

El cuadro clínico suele ser autolimitado y normalmente no es necesaria ninguna terapia específica más allá del uso de ácido acetilsalicílico o paracetamol, como antipiréticos y analgésicos ligeros, salvo en presencia de determinadas complicaciones, como cuando las adenopatías amenazan la vía respiratoria o en determinados casos de anemia hemolítica autoinmunitaria (cap. 146) o trombocitopenia (cap. 158). Para reducir el riesgo de rotura esplénica, se debe aconsejar a los pacientes que no realicen actividades que puedan provocar un traumatismo abdominal durante 6-8 semanas tras el inicio de los síntomas.

Se han empleado ciclos cortos de corticoesteroides para acelerar la recuperación en los casos en los que los síntomas son graves o refractarios.[A1] Por ejemplo, los corticoesteroides pueden ser beneficiosos en los casos más graves de anemia hemolítica autoinmunitaria (cap. 146) o trombocitopenia (cap. 158). Sin embargo, los corticoesteroides no deben utilizarse de forma rutinaria y no deben consistir en más de un ciclo de disminución gradual de 10 a 14 días que comience con una dosis equivalente a 0,5-1 mg/kg de prednisona. Aunque la replicación del VEB puede inhibirse *in vitro* o *in vivo* con aciclovir y antivirales relacionados, los síntomas de la mononucleosis infecciosa se deben, sobre todo, a la respuesta inmunitaria contra el virus y aparecen tras el nivel de máxima replicación. No se ha demostrado que los antivirales aceleren significativamente la resolución de los síntomas o prevengan complicaciones de la enfermedad.[A2] Sin embargo, los pacientes con encefalitis pueden ser tratados con ganciclovir parenteral (10 mg/kg/día por vía intravenosa durante 3 semanas seguido de valganciclovir 900 mg/día por vía oral durante otras 3 semanas hasta que se elimine el virus; cap. 328).

Dado que el VEB se transmite por lo general por personas asintomáticas que lo excretan oralmente, y como es tan frecuente en la población humana, las intervenciones epidemiológicas dirigidas a pacientes con infección aguda no están justificadas para prevenir la diseminación. Todavía no se ha desarrollado ninguna vacuna para uso clínico.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes se recuperan sin incidencias de los síntomas y signos agudos de la mononucleosis infecciosa en un período de 2-3 semanas, aunque muchos pueden tener malestar general y fatiga durante un período variable, que puede llegar a 3-4 semanas. Algunos pacientes tardan más tiempo en recuperarse del todo, y experimentan fatiga y dificultad de concentración hasta 6 meses después del diagnóstico. A menudo, la intensidad de los síntomas aumenta y disminuye, y pueden ser muy molestos. Por lo general, la mejor ayuda para estos pacientes es restablecer la confianza en la curación. Los corticoesteroides no son útiles en este contexto.

La recuperación puede ser menos sencilla en pacientes con ciertas complicaciones específicas de la infección aguda por el VEB. Las complicaciones hematológicas son generalmente autolimitadas y se resuelven con la resolución de la enfermedad. Las complicaciones neurológicas pueden ser clínicamente dramáticas, pero suelen ser autolimitadas y se asocian a una recuperación completa en el 85% de los pacientes sin terapia antiviral específica.

La muerte por mononucleosis infecciosa es poco frecuente. Cuando se produce, se asocia con mayor frecuencia a complicaciones neurológicas, rotura esplénica o el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X.

OTROS SÍNDROMES CLÍNICOS

Además de la mononucleosis infecciosa, el VEB se asocia a neoplasia y trastornos linfoproliferativos, que, si bien se ven con mayor frecuencia en pacientes con defectos de la inmunidad celular, no se limitan a los mismos.

TRASTORNO LINFOPROLIFERATIVO POSTRASPLANTE

La proliferación de linfocitos B transformadas por el VEB que no está suficientemente contenida por la actividad de los linfocitos T es inicialmente similar a lo que se observa en la mononucleosis infecciosa aguda, pero luego progresa a un trastorno linfoproliferativo.

EPIDEMIOLOGÍA

Este síndrome se produce con mayor frecuencia en el contexto de un trasplante de órganos sólidos, especialmente cuando los pacientes adquieren una infección primaria por el VEB y/o han sido inmunodeprimidos con agentes dirigidos específicamente a los linfocitos T. Este trastorno linfoproliferativo también puede observarse en otras afecciones con niveles y duraciones similares de inmunodeficiencia, como la infección avanzada por el VIH-1 (cap. 359).

El trastorno linfoproliferativo postrasplante (a menudo denominado simplemente TLPT)[5,6] suele estar impulsado por el VEB, aunque no invariablemente. El trastorno linfoproliferativo postrasplante asociado al VEB se observa antes en el curso postrasplante que los casos no asociados al VEB, y se ve con más frecuencia cuando el donante es seropositivo al VEB y el receptor es seronegativo. Entre los receptores de trasplantes de órganos sólidos, el trastorno linfoproliferativo postrasplante es más frecuente en el contexto de una inmunodepresión más grave (cap. 38), incluidos los trasplantes de órganos múltiples, pero puede darse en cualquier receptor (cap. 38). Entre los receptores de trasplantes de células madre (cap. 163), el factor de riesgo más importante es el nivel de depleción de linfocitos T de las células del donante. Sin embargo, otros factores de riesgo son el uso de células madre de donantes con HLA incompatible, la inmunodepresión intensiva y la inmunodeficiencia primaria.

BIOPATOLOGÍA

La mayoría de las lesiones de TLPT están asociadas a la infección por el VEB y consisten en proliferaciones de linfocitos B monoclonales o policlonales inducidos por el VEB. La proliferación de linfocitos T monoclonales se produce con menos frecuencia. Entre los receptores de trasplantes de órganos sólidos, las lesiones son con mayor frecuencia de origen celular del huésped. Por el contrario, las lesiones de TLPT que se producen entre los receptores de aloinjertos de células madre suelen ser de origen celular del donante. Histopatológicamente, las cuatro categorías principales de TLPT son las lesiones no destructivas, las de TLPT polimórficas, las de TLPT monomórficas y las de TLPT clásicas del linfoma de Hodgkin. Excepto en el caso de las lesiones de TLPT polimórficas, estas categorías se subcategorizan aún más. Por ejemplo, las lesiones de linfoma de Burkitt representan una subcategorización de las lesiones de TLPT monomórficas de linfocitos B, mientras que la hiperplasia plasmocítica, las lesiones similares a la mononucleosis infecciosa y la hiperplasia folicular florida representan subcategorías de lesiones de TLPT no destructivas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con trastorno linfoproliferativo postrasplante pueden presentar la enfermedad de inicio precoz (antes de 2 años) o tardío (más de 2 años después del trasplante). Los síntomas constitucionales suelen ser comunes en el síndrome de aparición tardía. Hay predilección por la afectación del sistema reticuloendotelial y de los órganos trasplantados (excepto el corazón). Las manifestaciones clínicas pueden incluir fiebre, pérdida de peso, linfoadenopatía, hepatoesplenomegalia, nódulos subcutáneos, agrandamiento amigdalar, inflamación amigdalar, signos de perforación intestinal, ulceración mucocutánea, lesiones intracraneales y signos neurológicos focales, dependiendo de la localización de las lesiones.[7,8]

DIAGNÓSTICO

Los niveles elevados de ADN del VEB en sangre total, linfocitos de sangre periférica o plasma se asocian a una mayor probabilidad de trastorno linfoproliferativo postrasplante, pero la ausencia de niveles elevados no excluye el diagnóstico. El diagnóstico del trastorno linfoproliferativo postrasplante suele requerir confirmación histopatológica. Además de confirmar el diagnóstico, el examen de los tejidos permite una mayor caracterización de la lesión, en términos de su inmunofenotipo, clonalidad, positividad del CD20, estado del VEB y presencia o ausencia de marcadores genéticos/citogenéticos tumorales.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Aunque muchos centros utilizan estrategias universales de profilaxis antiviral similar al CMV (ganciclovir o valganciclovir) (cap. 347) para los receptores de trasplantes de alto riesgo no compatibles con el VEB, esta estrategia sigue siendo controvertida. Los agentes antivirales son menos útiles una vez que se desarrolla el trastorno linfoproliferativo postrasplante. En respuesta a las cargas elevadas del VEB antes de la aparición del trastorno linfoproliferativo postrasplante, el agente anti-CD20 rituximab bajo supervisión experta parece ser beneficioso para los receptores de trasplantes de células madre. Para los pacientes de trasplante de órganos sólidos, la estrategia preventiva más aceptada es reducir la inmunodepresión siempre que sea factible.

El éxito del tratamiento del trastorno linfoproliferativo postrasplante depende del grado en que pueda reducirse o incluso revertirse la inmunodepresión antes y después del desarrollo de un trastorno linfoproliferativo postrasplante franco. Además de la inmunodepresión reducida, la terapia con rituximab, con o sin quimioterapia, es el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes (cap. 171). También se utilizan la escisión quirúrgica (p. ej., de las adenoides o del intestino), la radiación y las terapias de linfocitos T adoptivos, en función de la histopatología de las lesiones.

LINFOMA DE BURKITT

El VEB es la causa del linfoma de Burkitt. Este tumor está compuesto de linfocitos B pequeños y no hendidos y, si no se trata de forma enérgica, es rápidamente mortal. Este linfoma agresivo de linfocitos B con predilección por la cabeza y el cuello[9] es endémico en África Ecuatorial y está vinculado geográficamente al paludismo por *Plasmodium falciparum,* que se cree que desempeña un papel en la génesis de este linfoma. El ADN del VEB se detecta con facilidad en biopsias del tumor y en el plasma se encuentran títulos altos de anticuerpos contra antígenos estructurales del VEB. Se han observado también casos esporádicos de linfomas B abdominales con una histología similar al linfoma de Burkitt, pero solo un 25% de los casos se asocian con el virus.

El tumor también se observa en pacientes con infección por el VIH (cap. 359). Aunque el riesgo de linfoma de Burkitt asociado al VIH aumenta al progresar la inmunodeficiencia, también existe en pacientes con recuentos de linfocitos CD4 relativamente preservados. El tratamiento antirretroviral reduce, aunque no elimina, el riesgo de linfoma de Burkitt en infectados por el VIH-1. Con independencia de la evolución de alto grado del tumor, este ha de tratarse agresivamente, ya que suele responder a la quimioterapia, con o sin radioterapia (cap. 171).[10]

LINFOMA DE HODGKIN

El VEB también está asociado a un subconjunto de linfomas de Hodgkin (cap. 172),[11] especialmente a los subtipos histológicos de depleción linfocítica o de celularidad mixta. Se detectan ADN y proteínas del VEB en las células de Reed-Sternberg, características del linfoma de Hodgkin. El tratamiento de los linfomas de Hodgkin asociados al VEB está dirigido al tumor. El abordaje específico utilizado se basa en la histología y el alcance de la enfermedad (cap. 172), y no está determinado en un paciente dado por su relación con el VEB.

LINFOMA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El VEB también está asociado al linfoma del sistema nervioso central (SNC) (cap. 171).[12] Este tumor se observa en el contexto postrasplante, pero también es actualmente la neoplasia del SNC más frecuente en los individuos infectados por el VIH. La principal dificultad de su diagnóstico diferencial es la infección por *T. gondii* (cap. 320). Aunque el estudio de una biopsia es definitivo, las estrategias no invasivas de neurodiagnóstico combinadas con la demostración de ADN del VEB en el líquido cefalorraquídeo por reacción en cadena de la polimerasa apoyan con fuerza el diagnóstico del linfoma frente al de infección por *T. gondii.* Además de la quimioterapia, se ha utilizado la radioterapia, pero sus efectos son generalmente paliativos.

CARCINOMA NASOFARÍNGEO

El VEB también se ha asociado a ciertos casos de carcinoma nasofaríngeo (cap. 176).[13] Este tumor es raro en los países occidentales, pero es mucho más frecuente en el sur de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Damania B, Kenney SC, Raab-Traub N. Epstein-Barr virus: biology and clinical disease. *Cell*. 2022;185:3652-70.
2. Naughton P, Healy M, Enright F, et al. Infectious mononucleosis: diagnosis and clinical interpretation. *Br J Biomed Sci*. 2021;78:107-16.
3. Fedyanina OS, Filippova AE, Demina OI, et al. The nature and clinical significance of atypical mononuclear cells in infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus in children. *J Infect Dis*. 2021;223:1699-706.
4. Soldan SS, Lieberman PM. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21:51-64.
5. Allen UD, Preiksaitis JK. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*. 2019;33:e13652.
6. Dierickx D, Pociupany M, Natkunam Y. Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disorders: new insights in pathogenesis, classification and treatment. *Curr Opin Oncol*. 2022;34:413-21.
7. Ambinder RF. Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disease. *Recent Results Cancer Res*. 2021;217:197-207.
8. Lindsay J, Othman J, Heldman MR, et al. Epstein-Barr virus posttransplant lymphoproliferative disorder: update on management and outcomes. *Curr Opin Infect Dis*. 2021;34:635-45.
9. Atallah-Yunes SA, Murphy DJ, Noy A. HIV-associated Burkitt lymphoma. *Lancet Haematol*. 2020;7:e594-600.
10. Crombie J, LaCasce A. The treatment of Burkitt lymphoma in adults. *Blood*. 2021;137:743-50.
11. Farrell PJ. Epstein-Barr virus and cancer. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:29-53.
12. Lukas RV, Gondi V, Stupp R, et al. Primary central nervous system lymphoma—part 2: modern therapeutic management and future directions. *Oncology (Williston Park)*. 2018;32:e11-9.
13. Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*. 2019;394:64-80.
14. Zhao A, Yang J, Li M, et al. Epstein-Barr virus-positive lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: a retrospective, single-center study of 51 patients. *Front Immunol*. 2022;13:882589.
15. Melani C, Jaffe ES, Wilson WH. Pathobiology and treatment of lymphomatoid granulomatosis, a rare EBV-driven disorder. *Blood*. 2020;135:1344-52.
16. Liu P, Pan X, Chen C, et al. Nivolumab treatment of relapsed/refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2020;135:826-33.
17. Iizasa H, Kartika AV, Fekadu S, et al. Development of Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: infection, inflammation, and oncogenesis. *World J Gastroenterol*. 2022;28:6249-57.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

China y en la población inuit de Alaska. Los casos asociados al VEB suelen tener una histología menos diferenciada que los casos esporádicos de carcinoma nasofaríngeo. El ADN del VEB se detecta en el tejido tumoral, y en el plasma se encuentran títulos altos de anticuerpos IgA e IgG contra los antígenos de la cápside del virus. El pronóstico para este tumor es malo, aunque a menudo se trata con radioterapia (cap. 176).

HISTIOCITOSIS Y GRANULOMATOSIS LINFOMATOIDE

El ADN del VEB puede encontrarse en tumores angiocéntricos faciales destructivos de la línea media, de moderada a lentamente progresivos, de fenotipos de linfocitos T y NK. Esta neoplasia se presenta clínicamente como un síndrome que antes se conocía como granuloma letal de la línea media (cap. 155). El VEB también interviene de forma clave en la patogenia de un tumor angiocéntrico de linfocitos B asociados al VEB que se manifiesta clínicamente como granulomatosis linfomatoide y linfohistiocitosis hemofagocítica (cap. 155).[14]

La granulomatosis linfomatoide es una enfermedad linfoproliferativa muy rara que probablemente es el resultado de una vigilancia inmunitaria defectuosa en ausencia de una inmunodeficiencia primaria.[15] Afecta universalmente a los pulmones, pero también suele afectar a la piel, el hígado, los riñones y el sistema nervioso central.

TRATAMIENTO

El tratamiento guiado por expertos intenta aumentar la respuesta inmunitaria al VEB y puede incluir interferón α2b para la enfermedad de bajo grado e inmunoquimioterapia (p. ej., etopósido, corticoesteroides, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y rituximab) para la enfermedad de alto grado. El trasplante de células madre puede considerarse para la enfermedad primaria refractaria o las recaídas múltiples. En el caso de la linfohistiocitosis hemofagocítica, que es un síndrome hiperinflamatorio potencialmente mortal, el tratamiento debe ser guiado por expertos de la especialidad. El etopósido y la dexametasona pueden inducir una remisión temporal, pero el nivolumab puede ser preferible para la enfermedad recidivante o refractaria, porque puede restaurar una respuesta anti-VEB defectuosa y puede evitar la necesidad de trasplantes alógenos de células madre.[16]

OTRAS NEOPLASIAS ASOCIADAS AL VIRUS DE EPSTEIN-BARR

El VEB está reconocido como causa del carcinoma gástrico (cap. 178),[17] en el que se le considera responsable de entre el 2 y el 20% de los casos. El VEB también colabora con otro herpesvirus humano γ, el herpesvirus humano de tipo 8, para causar un linfoma con derrame primario en pacientes infectados por el VIH (cap. 171). Estos tumores agresivos se producen en las cavidades del cuerpo, como los espacios pleural, peritoneal y pericárdico. El VEB también está implicado en una variedad de otros tumores, incluidos los leiomiosarcomas y los tumores de músculo liso (cap. 187), en huéspedes inmunocomprometidos.

LEUCOPLASIA ORAL VELLOSA

La leucoplasia vellosa oral se caracteriza por una lesión ondulada o en forma de placa que se extiende alrededor de los aspectos laterales de la lengua (v. fig. 393-5). La leucoplasia vellosa oral se observa con mayor frecuencia en individuos con formas crónicas de inmunodeficiencia celular, especialmente en pacientes con infección por el VIH y recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 200/μl. La mayoría de las veces se confunde clínicamente con la candidiasis mucocutánea (cap. 310), pero puede diferenciarse, porque su distribución se limita a la superficie lateral de la lengua. A diferencia de la candidiasis bucal, no afecta a la mucosa bucal, el paladar o la faringe y no se elimina fácilmente mediante raspado superficial. La biopsia muestra un patrón histopatológico característico, junto con la presencia de ADN y antígenos del VEB dentro de las células epiteliales escamosas. Aunque las lesiones pueden resultar problemáticas desde un punto de vista estético, no suelen ser dolorosas. En la leucoplasia vellosa oral asociada al VIH, las lesiones se resuelven con una quimioterapia antirretroviral satisfactoria (cap. 357).

INFECCIÓN CRÓNICA ACTIVA POR EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR

Con poca frecuencia, se han descrito pacientes sin defecto aparente en la inmunidad celular que presentan una infección crónica por el VEB, que se ha asociado a una infección persistente o intermitente clínicamente significativa de más de 6 meses de duración. En EE. UU., los pacientes presentan con mayor frecuencia una enfermedad que afecta a los linfocitos B o T, mientras que, en Asia, la enfermedad suele afectar a los linfocitos T o NK. Los pacientes pueden presentar fiebre, linfoadenopatía, esplenomegalia, hepatitis o pancitopenia. Puede desarrollarse una inmunodeficiencia progresiva y los pacientes no tratados sucumben a infecciones oportunistas, hemofagocitosis, fallo multiorgánico o linfomas VEB-positivos. El trasplante de células madre hematopoyéticas es la única terapia probada.

Los pacientes con esta infección crónica grave no deben confundirse con las personas que padecen el síndrome de fatiga crónica o fibromialgia reumática (cap. 253). Este síndrome clínico inespecífico, que se observa con mayor frecuencia en mujeres jóvenes y de mediana edad, se caracteriza por malestar general y dificultad de concentración, sin signos físicos objetivos. No existen pruebas de que el VEB desempeñe un papel en esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Rezk E, Nofal YH, Hamzeh A, et al. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11:CD004402.

A2. De Paor M, O'Brien K, Fahey T, et al. Antiviral agents for infectious mononucleosis (glandular fever). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD011487.

349 ENTEROVIRUS

JOSÉ R. ROMERO

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Los enterovirus pertenecen al género *Enterovirus* de la familia Picornaviridae. Gracias a los avances en virología molecular ha sido posible clasificar las más de 110 cepas reconocidas sobre la base de análisis filogenéticos de las secuencias de ácidos nucleicos de VP1, que es la principal proteína de la cápside del enterovirus (tabla 349-1).

Organismos patógenos

Los enterovirus son virus de pequeño tamaño (30 nm de diámetro) y forma icosaédrica, sin envoltura. La cápside del virus se compone de cuatro proteínas virales (VP1 a VP4). Los enterovirus tienen un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo y de 7,4 kb. El extremo 5′ del genoma está unido covalentemente a una proteína pequeña, VPg. El genoma está organizado en una región 5′ no traducida de gran longitud (en torno a 740 nucleótidos), que precede a un único marco abierto de lectura continuo de 6,63 kb. El marco abierto de lectura, seguido de una corta región 3′ no traducida y una cola de poliadenilato terminal, produce una única poliproteína de gran tamaño, que después de la traducción es modificada para producir cuatro proteínas de cápside, siete proteínas no estructurales y varios productos intermedios proteicos funcionales. Las regiones 5′ y 3′ no traducidas participan en la replicación del genoma viral. La región 5′ no traducida del enterovirus es esencial para la traducción y contiene determinantes de la neurovirulencia en los poliovirus.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que se producen anualmente en todo el mundo 1.000 millones de infecciones o más por enterovirus. En EE. UU. entre 30 y 50 millones de infecciones anuales generan de 10 a 15 millones de casos sintomáticos; el enterovirus D68, el ecovirus 30, el virus de

TABLA 349-1 CLASIFICACIÓN DE LOS ENTEROVIRUS

ESPECIE	SEROTIPOS
Enterovirus A 25 (sero)tipos	CV- A2-A8, A10, A12, A14, A16 EV- A71, A76, A89-A92, A114, A119-125
Enterovirus B 63 (sero)tipos	CV- A9 CV- B1-B6 E- 1-7, 9, 11-21, 24-27, 29-33 EV- B69, B73-B75, B79-B88, B93, B97, B98, B100, B101, B106, B107, B110-114
Enterovirus C 23 (sero)tipos	PV- 1-3 CV- A1, A11, A13, A17, A19-A22, A24 EV- C95, C96, C99, C102, C104, C105, C109, C113, C116-C118
Enterovirus D 5 (sero)tipos	EV- D68, D70, D94, D111, D120

Coxsackie A6, el ecovirus 18, el virus de Coxsackie B3, el ecovirus 9 y el enterovirus 11 son responsables de aproximadamente el 80% de las infecciones enterovirales.[1]

Los seres humanos constituyen el único reservorio conocido para el enterovirus. Las infecciones por enterovirus son estacionales y la mayoría se producen en verano y a principios de otoño en las regiones templadas. Por ejemplo, en EE. UU. más del 80% de las infecciones se producen entre junio y octubre. Sin embargo, los brotes invernales ponen de manifiesto su posible presentación en cualquier estación del año. En las regiones tropicales y subtropicales, las infecciones se registran durante todo el año, con mayor incidencia en la temporada de lluvias.

En todo el mundo, los serotipos dominantes de enterovirus en circulación varían anualmente según la región geográfica. En EE. UU., 7 serotipos han sido responsables de cerca del 80% de todos los casos registrados (tabla 349-2).

La pandemia del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) ha influido en la vigilancia de los enterovirus. A escala global, las notificaciones de parálisis flácida aguda han disminuido un 33%.[2] Este descenso se debe muy probablemente a múltiples factores, entre ellos la visita a los servicios médicos por el miedo al contagio y la menor vigilancia activa durante este período.

Más del 80% de las infecciones afectan a menores de 20 años, con mayor incidencia en lactantes y niños de 4 años o menos. Casi el 45% de todas las infecciones sobrevienen en niños menores de 1 año. Entre las personas que conviven con los niños infectados, se observa evidencia clínica o serológica de infección secundaria en más del 50% de los individuos sensibles. En menores de 20 años se observa preponderancia masculina (relación hombre:mujer 1,4:1), aunque no en personas mayores.

Se han referido brotes infecciosos por enterovirus en unidades neonatales, guarderías, escuelas infantiles, campamentos, equipos deportivos e instalaciones militares. Son frecuentes los brotes que afectan ampliamente a una colectividad. En la región de Asia-Pacífico se han producido extensos brotes regionales de EV-A71. También se han registrado de manera ocasional pandemias, como una de conjuntivitis hemorrágica aguda causada por EV-D70 y CV-A24.

Los programas eficaces de vacunación antipolio han erradicado dos de los tres serotipos del poliovirus de tipo salvaje (serotipos 2 y 3) en todo el mundo. Los casos por serotipo 1 parecen restringirse actualmente a Afganistán y Pakistán, donde sigue teniendo un carácter endémico.[3]

El uso de vacunas de poliovirus vivos atenuados dio lugar al problema de los poliovirus derivados de la vacuna como resultado de la excreción de cepas de la vacuna (Sabin) con mutantes potenciales de neurovirulencia por parte de individuos con inmunodeficiencias humorales primarias, pero no con inmunodeficiencias humorales secundarias u otras inmunodeficiencias, o como resultado de la recombinación natural entre cepas Sabin y miembros de las especie de Enterovirus C.[4] Los poliovirus derivados de la vacuna que pueden circular en el medio con evidencia de transmisión de persona a persona han sido bautizados como *poliovirus derivados de la vacuna circulantes*. Un tercer grupo, denominado poliovirus ambiguos derivados de la vacuna, consta de cepas clínicas aisladas a partir de personas sin inmunodeficiencia conocida o a partir de aguas residuales cuyo origen primario se desconoce. De modo similar al poliovirus salvaje, los poliovirus derivados de la vacuna circulantes pueden causar parálisis flácida aguda en individuos no inmunizados o inmunizados de forma incompleta y ha sido causa de múltiples brotes en todo el mundo.

TABLA 349-2 LOS 13 SEROTIPOS DE ENTEROVIRUS MÁS FRECUENTES NOTIFICADOS POR LOS LABORATORIOS DEL NATIONAL ENTEROVIRAL SURVEILLANCE SYSTEM A LOS CDC, 2009-2013

SEROTIPO DE ENTEROVIRUS	PORCENTAJE
Enterovirus D68	55,9
Ecovirus 30	5,8
Virus de Coxsackie A6	5,5
Ecovirus 18	4,2
Virus de Coxsackie B3	4,0
Ecovirus 9	2,4
Ecovirus 11	2,3
Parecovirus A3	2,3
Virus de Coxsackie B4	2,0
Virus de Coxsackie B5	1,9
Virus de Coxsackie B2	1,8
Virus de Coxsackie A9	1,5
Ecovirus 6	1,5
Total	90,9

Tomado de Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Enterovirus and parechovirus surveillance—United States, 20014-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67:515-518.

Para reducir el riesgo de poliomielitis debida a poliovirus derivados de la vacuna, en abril de 2016 se eliminó a escala global todo uso de la vacuna oral trivalente de la polio, que fue sustituida por una vacuna oral bivalente que contiene solo los tipos 1 y 3 de poliovirus atenuados. Existe también una vacuna oral monovalente de tipo 2 contra la polio para la inmunización en respuesta a los brotes de la enfermedad. En un intento por reducir el número de brotes de poliovirus derivados de la vacuna circulantes debido a la vacuna del tipo 2, la Organización Mundial de la Salud ha aprobado el uso de una nueva vacuna oral contra la polio de tipo 2 con un riesgo sustancialmente menor de reversión de la neurovirulencia.

BIOPATOLOGÍA

Los poliovirus y la mayoría de los enterovirus no poliomielíticos se transmiten por vía fecal-oral. Son excepciones notables CV-A21 y EV-D68, que se transmiten por vía respiratoria, y EV-D70, que puede contagiarse por fómites contaminados o por secreciones respiratorias u oculares. Los datos disponibles son, asimismo, indicativos de transmisión transplacentaria de los enterovirus.

La ingestión de enterovirus produce infección de células de la faringe y del tubo digestivo inferior, dado que el virus es resistente a los ácidos. La replicación inicial del virus, que se cree que se produce en los tejidos mucosos de la nasofaringe y del tubo intestinal (es decir, amígdalas y placas de Peyer), da lugar a la diseminación a ganglios linfáticos mesentéricos y cervicales profundos. La posterior replicación en estos sitios conduce a una viremia menor, con diseminación a múltiples órganos, como hígado, pulmones y corazón, y al sistema nervioso central (SNC). La replicación del virus en estas localizaciones induce muchas de las manifestaciones clínicas de la infección y se produce seguida de una viremia importante que puede infectar el SNC, si es que se salvó durante la viremia inicial. El virus es eliminado por acción de anticuerpos neutralizantes específicos para ese tipo y dirigidos a las proteínas de la cápside entre 7 y 10 semanas después de la infección. Los anticuerpos inmunoglobulina (Ig) A aparecen en las vías respiratorias y gastrointestinales entre 2 y 4 semanas después de la infección.

La respuesta inmunitaria humoral del huésped es fundamental en la prevención y erradicación de las infecciones enterovirales. Las inmunodeficiencias de linfocitos B, congénitas o adquiridas, provocan infección crónica o prolongada. Los datos experimentales indican que los interferones son importantes a la hora de limitar la propagación de poliovirus una vez que se ha producido la infección. Es posible que los linfocitos citolíticos naturales y los linfocitos T γ o δ intervengan en la regulación de la respuesta de linfocitos T del huésped.

Los hallazgos histopatológicos en pacientes fallecidos por poliomielitis revelan necrosis neuronal en asociación a infiltrados mononucleares y polimorfonucleares que son inicialmente de distribución perivascular, pero que más tarde muestran una localización difusa en la materia gris de las astas anteriores de la médula espinal, la formación reticular del cerebro posterior, los núcleos vestibulares y los núcleos del techo del cerebelo. En las infecciones del SNC por enterovirus no poliomielíticos en huéspedes inmunocompetentes, los hallazgos son edema de meninges y parénquima cerebral, con infiltración linfocítica perivascular microscópica, aumento del número de oligodendrocitos y áreas focales de necrosis y hemorragia. En los casos de miocarditis por enterovirus (cap. 47), la inflamación de células mononucleares se asocia a extensa necrosis miocárdica seguida de fibrosis, que puede ser focal, pero que induce lesión miocárdica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación de las infecciones por enterovirus es, en general, de 3 a 6 días, con un intervalo de 2 días a 2 semanas. Dependiendo del serotipo y la edad del paciente, hasta el 90% de las personas infectadas presentan infección subclínica.[5] Los enterovirus son responsables de numerosos síndromes clínicos que afectan a casi todos los sistemas orgánicos, y ningún serotipo de enterovirus se asocia exclusivamente a una sola enfermedad o a un solo síndrome clínico (tabla 349-3).

El síndrome más frecuente por enterovirus, que se observa en el 50-80% de los casos, es una enfermedad febril inespecífica, más frecuente en lactantes, bebés y niños pequeños. El inicio de la enfermedad es brusco, con fiebre, falta de apetito, letargo, irritabilidad, vómitos, diarrea[6] y síntomas de vías respiratorias superiores. Los hallazgos en la exploración física son mínimos y consisten en ligera congestión faríngea y conjuntival y linfoadenopatía. En alrededor del 25% de los casos se producen exantemas.

DIAGNÓSTICO

Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (p. ej., la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa [RT-PCR] y la amplificación de secuencias con base en ácidos nucleicos) son los métodos preferidos para la detección y la identificación de todos los enterovirus. La RT-PCR puede detectar enterovirus en el líquido cefalorraquídeo (LCR), la sangre, los tejidos, las heces y otros líquidos corporales en cuestión de horas y los rápidos resultados pueden servir para acortar hospitalizaciones, reducir el uso de antibióticos y limitar los costes de la atención sanitaria.

Las pruebas serológicas son de uso limitado, aunque la multiplicación por cuatro de los títulos de anticuerpos frente a un serotipo específico de enterovirus en pares

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 349-3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS INFECCIONES POR ENTEROVIRUS NO POLIOMIELÍTICOS*

SÍNDROME CLÍNICO	VIRUS DE COXSACKIE DEL GRUPO A†	VIRUS DE COXSACKIE DEL GRUPO B	ECOVIRUS	ENTEROVIRUS
Infección asintomática	Todos los serotipos	Todos los serotipos	Todos los serotipos	Todos los serotipos
Enfermedad febril indiferenciada («catarro de verano») con o sin síntomas respiratorios	Todos los serotipos	Todos los serotipos	Todos los serotipos	D68, D70, A71
Meningitis aséptica (asociada a menudo a exantema)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 16, 17, 18, 22, 24	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 25, 30, 31, 33	D70, A71
Encefalitis	2, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 16	1, 2, 3, 4, 5	2, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 14, 17, 18, 19, 25, 30, 33	D70, A71
Parálisis flácida aguda (similar a poliomielitis)	4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 16, 21, 24	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 2, 4, 6, 7, 9, 11, 14, 16, 17, 18, 19, 30	¿D68?, D70, A71
Miopericarditis	1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 14, 16	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 14, 16, 17, 19, 25, 30	
Pleurodinia	1, 2, 4, 6, 9, 10, 16	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 16, 19, 25, 30	
Herpangina	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 16, 22	1, 2, 3, 4, 5	6, 9, 11, 16, 17, ¿22?, 25	A71
Exantema viral de manos, pies y boca	4, 5, 6, 7, 9, 10, 16	2, 5	7	A71
Exantemas	2, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 16	1, 2, 3, 4, 5	2, 4, 5, 6, 9, 11, 16, 18, 25	A71
Catarro común	2, 10, 21, 24	1, 2, 3, 4, 5	2, 4, 8, 9, 11, 20, 25	
Infecciones de vías respiratorias inferiores (bronquiolitis, neumonía)	7, 9, 16	1, 2, 3, 4, 5	4, 8, 9, 11, 12, 14, 19, 20, 21, 25, 30	D68, A71, C104
Conjuntivitis hemorrágica aguda‡	24			D70
Enfermedad generalizada del recién nacido	3, 9, 16	1, 2, 3, 4, 5	3, 4, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 30	

*Se han relacionado numerosos serotipos de enterovirus con la mayoría de estos síndromes, al menos en casos esporádicos. Los serotipos aquí reflejados son los que han sido identificados como implicados de forma clara o frecuente. Los serotipos con una asociación fuerte figuran subrayados.

†Dado que la detección de muchos de los virus de Coxsackie del grupo A requería originariamente la inoculación en un ratón lactante, es probable que fueran notificados a la baja como causa de enfermedad.

‡La conjuntivitis sin hemorragia se observa con frecuencia asociada a otras manifestaciones en pacientes infectados por numerosos virus de Coxsackie y ecovirus de los grupos A y B, especialmente los virus de Coxsackie A9, A16 y B1-B5, y los ecovirus 2, 7, 9, 11, 16 y 30.

Tomado de Modlin JR. Enterovirus. *Cecil Textbook of Medicine.* 23rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008, con cambios menores.

de muestras de suero de pacientes agudos y convalecientes puede ayudar a establecer el diagnóstico en pacientes en los que la infección ha dejado de estar activa. No se recomiendan los cultivos celulares.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Las infecciones febriles e inespecíficas por enterovirus suelen resolverse en menos de 5 días sin secuelas. No obstante, la posible infección bacteriana oculta hace que un número significativo de lactantes y niños sean hospitalizados para su evaluación y tratamiento empírico. Después de la infección, el virus puede propagarse a la nasofaringe durante entre 2 y 6 semanas y estar presente en las heces durante varios meses.

SÍNDROMES CLÍNICOS ESPECÍFICOS

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

PARÁLISIS/MIELITIS FLÁCIDA AGUDA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En las epidemias de poliovirus, el 90-95% de las infecciones son subclínicas. En otro 4-8% de los pacientes la infección determina fiebre, fatiga, cefalea, anorexia, mialgias y dolor de garganta, que se resuelven en 2 y 3 días. Se desarrolla poliomielitis paralítica en menos del 1% de los individuos infectados.

La mielitis flácida aguda puede verse con otros enterovirus (especialmente, CV-A7, EV-A71) y EV-D68, con casos esporádicos o en brotes comunicados en todo el mundo.[7,8] Se han detectado casos de EV-A71 asociados con paresia en la región de Asia-Pacífico, aunque también se han notificado en EE. UU. y en Europa. La romboencefalitis puede provocar disfunción autónoma, mioclonía y ataxia. Según se cree, en EE. UU., EV-D68 es la causa principal de los brotes bienales de mielitis flácida aguda que se han producido desde 2014, con la excepción de 2020, el primer año de la pandemia del SARS-CoV-2.[9] La mielitis flácida aguda afecta predominantemente a los niños, la mayor parte de los cuales presentan un pródromo de fiebre y síntomas respiratorios. La aparición de los síntomas neurológicos tiene lugar en un plazo de 10 días desde el inicio de la fase prodrómica. Entre los hallazgos neurológicos tempranos pueden incluirse cefalea, rigidez nucal y meningismo. La debilidad se ve precedida del dolor en los músculos afectados. Dicha debilidad y la parálisis son de carácter flácido y asimétrico. Los reflejos tendinosos profundos en las extremidades afectadas están disminuidos o ausentes. Las extremidades superiores y los grupos de músculos proximales son los afectados con mayor frecuencia, aunque también pueden estarlo los músculos respiratorios, el diafragma, el tronco y el cuello. Es posible que exista afectación de los núcleos motores del tronco del encéfalo. También puede producirse un fallo respiratorio secundario a la afectación de los músculos de la respiración o el tronco encefálico. Es frecuente la disfunción del intestino y la vejiga. Las vías sensitivas permanecen intactas, así como el estado mental.

El LCR puede revelar recuento celular normal o leve pleocitosis linfocítica (< 100 células/μl), asociada a un ligero aumento de proteínas y a concentraciones normales de glucosa. Las resonancias magnéticas de la médula espinal revelan hiperintensidad con ponderación en T2 de la materia gris (regiones del asta anterior) expansiva en sentido longitudinal. También puede apreciarse hiperintensidad en T2 en el tronco del encéfalo.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

No existe tratamiento específico. Los esfuerzos deben centrarse en el seguimiento del paciente por posible desarrollo de insuficiencia respiratoria o afectación de las vías respiratorias, así como en el control del dolor asociado a los espasmos musculares.

La mortalidad asociada a la poliomielitis espinal es aproximadamente del 5%. No se conocen las tasas de mortalidad por enterovirus asociados a parálisis flácida aguda por enterovirus no poliomielíticos. Antes de la introducción de los modernos métodos de asistencia respiratoria y cardiovascular, en los pacientes con poliomielitis medular o bulbar eran habituales tasas de mortalidad superiores al 50%. El resultado final de la parálisis es muy variable y abarca desde la completa resolución a la persistencia durante toda la vida del individuo. Los mejores resultados en cuanto a recuperación de la fuerza se producen durante los primeros 6 meses de convalecencia. Las extremidades paralizadas sufren atrofia, lo cual conduce a deformidades esqueléticas. En el brote reciente por EV-D68 en Colorado, el 75% de los pacientes experimentaron una mejora limitada o ninguna mejora de su parálisis flácida a los 30 días, y el 25% restante solo manifestó una recuperación parcial en ese momento. Como comparación, el 93% de los niños con enfermedades neurológicas por EV-A71 en Colorado se recuperaron completamente en un plazo de 2 meses.[10]

El síndrome de atrofia muscular pospoliomielítico, que se observa en un 25 a un 85% de los individuos entre dos y tres décadas después de la recuperación de la enfermedad paralítica, se caracteriza por el desarrollo gradual de debilidad, dolor y atrofia. Los posibles mecanismos en virtud de los cuales se produce esta atrofia son el envejecimiento y el fracaso neuronal en las conexiones neuromusculares afectadas o, menos probablemente, a reactivación/infección por poliovirus.

MENINGITIS

A escala mundial, los enterovirus, en particular los de la especie B, son la causa dominante de meningitis viral (cap. 381) en todas las edades. Aproximadamente el 50% de todos los casos de meningitis y encefalitis en EE. UU. obedecen a infecciones enterovirales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico varía con la edad. En lactantes y niños, la aparición repentina de fiebre es el síntoma inicial más frecuente. La fiebre puede persistir durante 1-5 días y mostrar un patrón bifásico. Es frecuente la irritabilidad o bien el letargo. Otros síntomas inespecíficos son la falta de apetito, vómitos, diarrea y exantema. La cefalea está presente en casi todos los niños con edad suficiente para comunicarlo. Es frecuente la aparición de exantema, malestar general, dolor de garganta, dolor abdominal y mialgias[11] y a veces se refiere también fotofobia. Se registran convulsiones en menos del 5% de los casos. La exploración puede revelar una fontanela abombada. Los signos de irritación meníngea (es decir, rigidez de nuca, signos de Brudzinski y Kernig) aparecen en menos del 10% de los niños menores de 3 meses y aumentan con la edad.

En adolescentes y adultos existe casi siempre una cefalea[12] lo suficientemente grave como para que su control requiera analgésicos narcóticos. Algunos pacientes refieren alivio temporal de la cefalea después de punción lumbar. La fiebre no es universal, pero en más de dos tercios de los pacientes se produce fotofobia, signos de irritación meníngea, náuseas, vómitos y rigidez de cuello. Se registra mialgia en el 20-90% de los pacientes. Los síntomas más frecuentes son exantema y dolor abdominal.

El análisis del LCR revela generalmente pleocitosis linfocítica (< 500 células/μl) leve o moderada. No obstante, algunos pacientes presentan recuentos linfocíticos superiores a 1.000 o pleocitosis neutrofílica en una etapa temprana de la enfermedad, con progresión hacia un predominio de linfocitos horas o días más tarde. En un reducido porcentaje de pacientes, en particular lactantes, no existe pleocitosis a pesar de que es posible detectar enterovirus. La concentración de proteínas es a veces alta. Aunque la concentración de glucosa es generalmente normal, puede producirse hipoglucorraquia, particularmente en asociación con meningitis por el virus de Coxsackie del grupo B. Los estudios neurológicos por imagen en los casos de meningitis resultan en general poco reveladores. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos detectan enterovirus en LCR. Los serotipos identificados con mayor frecuencia a partir de muestras de LCR son de la especie enterovirus B.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento es sintomático, con control de fiebre y dolor. Actualmente los agentes antivirales disponibles no son útiles. La hospitalización puede no ser necesaria en los adolescentes y adultos que parecen encontrarse bien, si es posible excluir de forma fiable una causa bacteriana. Cuando no es posible excluir de manera fiable la infección bacteriana, se aconsejan la hospitalización y el tratamiento antimicrobiano empírico inicial (cap. 381) mientras se esperan los resultados de los cultivos bacterianos de sangre y LCR. Los líquidos intravenosos son necesarios en ciertos casos para prevenir la deshidratación. El control de la cefalea puede requerir analgésicos narcóticos. Son complicaciones poco frecuentes a cualquier edad el coma, el aumento de la presión intracraneal y la secreción inadecuada de hormona antidiurética.

La gran mayoría de los pacientes se recuperan completamente. La duración de la enfermedad en lactantes y niños es generalmente inferior a 1 semana. En los adultos, la recuperación completa puede llevar hasta 3 semanas.

ENCEFALITIS

Los enterovirus son responsables de hasta el 20% de las causas identificables de encefalitis viral (cap. 383). En el informe más extenso realizado sobre encefalitis relacionada con enterovirus, el 75% de los casos confirmados se registraron en personas menores de 20 años, produciéndose el 40% de los casos entre menores de 10 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La aparición de síntomas neurológicos puede ser brusca o ir precedida de fiebre, cefalea, malestar general, mialgias, síntomas de vías respiratorias superiores, exantema, náuseas, vómitos o diarrea. Son frecuentes la somnolencia, el letargo y la alteración de la conciencia. Los pacientes pueden mostrar irritabilidad, cambios en la personalidad o alucinaciones. Se registran convulsiones generalizadas o focales hasta en el 30% de los pacientes y en una minoría se produce progresión de la enfermedad hasta el coma. La rigidez de cuello y la ataxia son síntomas físicos frecuentes. Hallazgos neurológicos focales, tales como hemiplejía, hemicorea y parestesias, aparecen en casi el 30% de los pacientes. La naturaleza focal de las convulsiones y de los signos neurológicos anómalos puede ser una reminiscencia de la encefalitis por el virus del herpes simple (cap. 345).

Entre las encefalitis por enterovirus, la debida a EV-A71 se asocia de forma especial a encefalitis grave del tronco del encéfalo (romboencefalitis), principalmente en niños. La manifestación inicial puede ser un pródromo del exantema viral de manos, pies y boca o de la herpangina, seguida de mioclonías asociadas a veces a temblores, ataxia o alteraciones de los pares craneales y a un rápido inicio de edema pulmonar neurógeno, shock, coma y apnea.

La evaluación del LCR puede revelar pleocitosis linfocítica entre leve y moderada (< 500 células/μl), pero el recuento de leucocitos en LCR puede ser normal. Es posible que la concentración de proteína se encuentre aumentada y que esta sea la única anomalía. La concentración de glucosa es generalmente normal. A menudo los enterovirus se detectan mediante las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos a partir de LCR.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento es sintomático, con seguimiento por si se produjera insuficiencia respiratoria o afectación de las vías respiratorias. Casi el 50% de los pacientes requieren cuidados intensivos. En los pacientes con signos neurológicos focales, el aciclovir empírico (10-15 mg/kg cada 8 h) halla justificación hasta descartar el virus del herpes simple.

La duración media de la hospitalización es inferior a 1 semana y la mortalidad es inferior al 10%. Sin embargo, para la romboencefalitis grave por EV-A71, la mortalidad puede acercarse al 70%. Las secuelas a largo plazo de la romboencefalitis son mioclonías, parálisis del nervio motor ocular externo, diplejía facial, ataxia, disartria, oftalmoplejía internuclear y apnea central.

MIOPERICARDITIS

Antes de la pandemia del SARS-CoV-2 (cap. 336), los miembros de la especie *Enterovirus B* y sobre todo los virus de Coxsackie del grupo B eran responsables de aproximadamente un tercio de los casos de miocarditis aguda (cap. 47), la mayoría en adultos jóvenes. Ahora que el SARS-CoV-2 (cap. 336) es una causa mayor de miocarditis aguda,[13] aún está pendiente de determinar la contribución actual de los enterovirus a la carga de miocarditis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Una infección de las vías respiratorias superiores puede preceder a la aparición de síntomas cardíacos en entre 1 y 2 semanas. Es posible que exista fiebre, y los síntomas iniciales habituales son disnea, dolor torácico y fatiga. La exploración física revela en ocasiones ritmo de galope o roce pericárdico.

En la radiografía de tórax se observa cardiomegalia. Los signos electrocardiográficos varían e incluyen complejos QRS de bajo voltaje, depresión del segmento ST, inversión de la onda T, ondas Q patológicas, arritmias ventriculares y bloqueo cardíaco. Los signos ecocardiográficos son disminución de la fracción de eyección, dilatación ventricular y derrame pericárdico. Con frecuencia, los niveles de troponina en sangre se muestran elevados. La resonancia magnética cardíaca ayuda a localizar las áreas de miocarditis. En ciertos pacientes con insuficiencia cardíaca resistente o posible miocarditis de células gigantes (cap. 47) se recomienda biopsia del miocardio; es posible detectar los enterovirus mediante ensayos de amplificación de ácidos nucleicos.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento sintomático consiste en reposo en cama y abordaje de la insuficiencia cardíaca (cap. 46), las arritmias (caps. 52 y 53) y la pericarditis con o sin derrame pericárdico (cap. 62). En términos generales, no se recomienda el tratamiento inmunodepresor (cap. 47). En aproximadamente un tercio de los pacientes con miocarditis aguda se desarrolla miocardiopatía dilatada crónica. Los pacientes con pericarditis pueden desarrollar en el futuro derrames pericárdicos recurrentes o pericarditis constrictiva crónica.

EXANTEMAS Y ENANTEMAS

Las infecciones por enterovirus pueden dar lugar a un amplio espectro de exantemas y enantemas febriles, de tipo macular, papuloso, maculopapular, morbiliforme, rubeliforme, vesicular, urticarial, papulopustuloso y escarlatiniforme. Los exantemas son más frecuentes en niños hasta los 15 años. Un serotipo puede causar varios exantemas diferentes. Con la excepción de CV-A16, ningún serotipo se asocia a una sola erupción cutánea. El ecovirus 9 y el CV-A9 pueden causar erupciones cutáneas de tipo petequial o de tipo púrpura que recuerdan a la meningococemia (cap. 274).

EXANTEMA VIRAL DE MANOS, PIES Y BOCA, Y HERPANGINA

El exantema viral de manos, pies y boca suele asociarse a la especie de enterovirus A y en particular a CV-A16, CV-A6 y EV-A71.[14] La herpangina también tiene usualmente su causa en virus de Coxsackie del grupo A, dentro de la especie de enterovirus A, aunque también se ha asociado a virus de Coxsackie del grupo B, ecovirus y enterovirus B.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El exantema viral de manos, pies y boca comienza con febrícula, malestar general, anorexia y dolor bucal. Pasados 1 o 2 días aparecen máculas orales, que después rápidamente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

se convierten en vesículas y se ulceran. Las lesiones orales se distribuyen normalmente por la mucosa bucal y la lengua, aunque también pueden aparecer en el paladar, la úvula, los pilares anteriores y las encías. En aproximadamente dos tercios de los pacientes, el enantema se acompaña de un exantema, con vesículas dolorosas a la palpación de 3 a 7 mm en el dorso de manos y pies y con frecuencia también en palmas y plantas. Pueden aparecer lesiones en las nalgas, pero no suelen ser vesiculares. El exantema viral de manos, pies y boca asociado a CV-A6 tiene una distribución más amplia de las lesiones cutáneas, que se extienden y se tornan vesiculares. Entre 1 y 2 meses después de la infección puede producirse onicomadesis (pérdida de las uñas).

La herpangina comienza con fiebre alta, sobre todo en pacientes jóvenes. Otros signos son dolor de garganta, leve linfoadenopatía cervical, sialorrea, anorexia, disfagia, dolor abdominal y vómitos. El examen de boca y garganta revela lesiones papulovesiculares de un color blanco grisáceo de 1 a 2 mm, con un halo de eritema, que se localizan fundamentalmente en los pilares anteriores de las fauces. También pueden resultar afectados el paladar blando, la úvula y las amígdalas. En raras ocasiones se hallan implicadas las superficies bucales posteriores y la punta dorsal de la lengua. Durante un período de 2 a 3 días, las lesiones aumentan entre 3 y 4 mm de tamaño. Suelen estar presente una media de cinco lesiones.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El exantema viral de manos, pies y boca suele resolverse en menos de 1 semana y la herpangina en 10 días, en ambos casos generalmente sin mayores complicaciones, y sin necesidad de hospitalización ni secuelas. Los lactantes y niños pequeños pueden requerir hospitalización para la administración de líquidos parenterales. La enfermedad asociada a CV-A6 tiene una mayor tasa de hospitalización. El exantema viral de manos, pies y boca por EV-A71 puede preceder al desarrollo de romboencefalitis, potencialmente mortal (v. apartado «Encefalitis»).

CONJUNTIVITIS HEMORRÁGICA AGUDA

La conjuntivitis hemorrágica aguda (cap. 391) se asocia a EV-D70 y CV-A24. Las enfermedades causadas por estos dos serotipos son indiferenciables entre sí. No obstante, la conjuntivitis hemorrágica aguda causada por CV-A24 suele cursar acompañada de síntomas sistémicos y de vías respiratorias superiores y puede ir asociada a hemorragia conjuntival menos grave. Es habitual que existan elevadas tasas de ataque secundario entre las personas que conviven con el afectado. Otros enterovirus pueden causar también conjuntivitis aguda o queratoconjuntivitis, pero generalmente sin manifestaciones hemorrágicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Un período de incubación de 1-2 días precede a la rápida aparición de hinchazón palpebral asociada a lagrimeo, fotofobia, visión borrosa y dolor ocular grave. Las características hemorragias subconjuntivales varían en tamaño desde petequias hasta manchas extensas. Aunque con frecuencia se produce queratitis transitoria, esta pocas veces da lugar a opacidades subepiteliales. Es frecuente la adenopatía preauricular, pero no la fiebre. En ocasiones se observa una secreción mucopurulenta ocular.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento es sintomático. La enfermedad suele persistir durante 1-2 semanas, aunque generalmente se produce la recuperación completa. En algunos pacientes puede desarrollarse mielorradiculopatía lumbar transitoria y enfermedad similar a parálisis flácida aguda.

SÍNDROMES DE VÍAS RESPIRATORIAS

Los enterovirus pueden causar síndromes de vías respiratorias superiores e inferiores, en solitario o junto con otros síndromes. Según los resultados de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, los enterovirus son responsables de hasta el 15% de los síndromes de las vías respiratorias superiores. También causan el 18% de los síndromes de vías respiratorias inferiores en niños hospitalizados y el 25% de las hospitalizaciones en pacientes con sibilancias agudas. Los enterovirus EV-D68 y EV-C104 son identificados cada vez con mayor frecuencia como causa de enfermedad de las vías respiratorias. Durante el primer año de la pandemia del SARS-CoV-2, la incidencia de enfermedad respiratoria enteroviral disminuyó,[15] muy probablemente como consecuencia del descenso en la transmisión por las medidas de separación física (p. ej., uso de mascarillas, lavado de manos, distancia social) y el cierre de los colegios.[16]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El «catarro de verano» por enterovirus (cap. 329) consiste en congestión nasal, rinorrea y estornudos. Pueden aparecer malestar y tos. Es característico que no existan fiebre ni dolor de garganta o que sean mínimos.

La faringitis, la amigdalitis o la faringoamigdalitis comienzan bruscamente, con fiebre y dolor de garganta. La nasofaringe, las amígdalas, la úvula y el paladar blando presentan eritema e inflamación. Pueden existir petequias y la linfoadenitis cervical es habitual. Otros síndromes asociados a los enterovirus son bronquitis (cap. 84) y bronquiolitis.

Las neumonías por enterovirus comienzan gradualmente con coriza, anorexia y febrícula. Suele producirse tos no productiva, taquipnea, tiraje intercostal, aleteo nasal y sibilancias. En los casos graves, se desarrolla cianosis. Las radiografías de tórax pueden mostrar infiltrados perihiliares, consolidación irregular, atrapamiento aéreo y atelectasia.

El enterovirus EV-D68 se ha convertido en causa importante de enfermedad respiratoria, sobre todo en niños pequeños y lactantes, pero también en adolescentes y adultos. Hasta en el 70-80% de los casos se ha referido un trastorno pulmonar subyacente, como asma o sibilancias. Los síndromes respiratorios asociados al enterovirus EV-D68 son neumonía, bronquiolitis, bronquitis asmática, exacerbación del asma y sibilancias. Los signos y síntomas son congestión nasal, rinorrea, tos, sibilancias, disnea, taquicardia y tiraje intercostal y subcostal. La parálisis flácida aguda es una complicación poco frecuente. Puede no existir fiebre, pero la hipoxia es habitual. La radiografía de tórax revela en ocasiones la existencia de infiltrados y atelectasias.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento es sintomático y consiste en control de la fiebre y del dolor. En niños mayores y adultos no suele ser necesaria hospitalización. La resolución se produce en 7 días o menos. En la infección por EV-D68 se requiere en ocasiones hospitalización e ingreso en una unidad de cuidados intensivos para prestar la debida asistencia respiratoria. Es inhabitual que se produzca la muerte, pero puede ocurrir.

MIOSITIS

PLEURODINIA

Los virus de Coxsackie del grupo B son la principal causa de pleurodinia esporádica y epidémica, aunque el síndrome también se asocia a ciertos ecovirus y virus de Coxsackie del grupo A dentro de las especies enterovirus A y enterovirus B.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El inicio de la enfermedad es brusco en aproximadamente el 75% de los pacientes. En el resto, la aparición de dolor torácico pleurítico va precedida por pródromo de cefalea, malestar general, anorexia y vagas mialgias que duran hasta 10 días. El dolor puede percibirse en las costillas inferiores o en el esternón e irradia a hombros, cuello o escápula. Se agrava con la respiración profunda, la tos, los estornudos o el movimiento. En las crisis, los pacientes tienden a presentar taquipnea y respiración superficial. Otros signos pueden ser dolor abdominal, cefalea, tos, anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. La fiebre puede ser bifásica.

La exploración física no suele revelar sensibilidad muscular, miositis manifiesta ni inflamación muscular. En el 25% de los pacientes existe roce pleural. La radiografía de tórax suele ser normal.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento es sintomático, con especial énfasis en analgésicos no esteroideos (p. ej., ibuprofeno, 200-400 mg cada 4-6 h) o hidrocodona (5 a 10 mg cuatro veces al día) por separado o en combinación con paracetamol para controlar el dolor. Los síntomas pueden persistir durante 1 a 14 días (media, 3,5 días) y resolverse sin secuelas, aunque en el 25% de los pacientes reaparecen los síntomas.

MIOSITIS INFLAMATORIA

Son múltiples los serotipos de enterovirus asociados a miositis focal o generalizada. En los pacientes con inmunodeficiencias de linfocitos B puede desarrollarse un síndrome similar a la dermatomiositis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Entre los síntomas inespecíficos se incluyen fiebre y escalofríos. Los músculos implicados pueden mostrarse débiles, dolorosos a la palpación y edematosos. La demostración química de miositis reside en los elevados valores séricos de creatina cinasa, en la mioglobinemia y la mioglobinuria.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento es sintomático. Salvo en los pacientes con inmunodeficiencia de linfocitos B, la recuperación es completa y rápida.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Abedi GR, Watson JT, Nix WA, et al. Enterovirus and human parechovirus surveillance—United States, 2014-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:515-8.
2. Zomahoun DJ, Burman AL, Snider CJ, et al. Impact of COVID-19 pandemic on global poliovirus surveillance. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;69:1648-52.
3. Bigouette JP, Wilkinson AL, Tallis G, et al. Progress toward polio eradication-worldwide, January 2019-June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:1129-35.
4. Kew O, Pallansch M. Breaking the last chains of poliovirus transmission: progress and challenges in global polio eradication. *Annu Rev Virol*. 2018;5:427-51.
5. Noor A, Krilov LR. Enterovirus infections. *Pediatr Rev*. 2016;37:505-15.
6. Rao CD. Enteroviruses in gastrointestinal diseases. *Rev Med Virol*. 2021;31:1-12.
7. Kozlowski J, Linzey JR, Muhlestein WE, et al. Acute flaccid myelitis: review of clinical features, diagnosis, and management with nerve transfers. *Plast Reconstr Surg*. 2023;151:85e-98e.
8. Murphy OC, Messacar K, Benson L, et al. Acute flaccid myelitis: cause, diagnosis, and management. *Lancet*. 2021;397:334-46.
9. Centers for Disease Control and Prevention. AFM cases and outbreaks. https://www.cdc.gov/acute-flaccid-myelitis/cases-in-us.html. Accessed February 12, 2023.
10. Messacar K, Spence-Davizon E, Osborne C, et al. Clinical characteristics of enterovirus A71 neurological disease during an outbreak in children in Colorado, USA, in 2018: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:230-9.
11. Fourgeaud J, Mirand A, Demortier J, et al. Enterovirus meningitis in Mayotte French Comoros Island, March–June 2019. *J Clin Virol*. 2022;150-1:105154.
12. Bodilsen J, Mens H, Midgley S, et al. Enterovirus meningitis in adults: a prospective nationwide population-based cohort study. *Neurology*. 2021;97:e454-63.
13. Boehmer TK, Kompaniyets L, Lavery AM, et al. Association between COVID-19 and myocarditis using hospital-based administrative data: United States, March 2020-January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:1228-32.
14. Kinobe R, Wiyatno A, Artika IM, et al. Insight into the enterovirus A71: a review. *Rev Med Virol*. 2022;32:e2361.
15. Olsen SJ, Winn AK, Budd AP, et al. Changes in influenza and other respiratory virus activity during the COVID-19 pandemic: United States, 2020-2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:1013-9.
16. Shah MM, Perez A, Lively JY, et al. Enterovirus D68-associated acute respiratory illness: new vaccine surveillance network, United States, July-November 2018-2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:1623-8.
17. Li M-L, Shih S-R, Tolbert BS, et al. Enterovirus A71 vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2021;9:199.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

INFECCIONES POR ENTEROVIRUS EN POBLACIONES ESPECIALES

PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIAS DE LINFOCITOS B

Los enterovirus no poliomielíticos y los poliovirus pueden dar lugar a infecciones crónicas o prolongadas en pacientes con inmunodeficiencias de linfocitos B congénitas o adquiridas (cap. 231), como son los pacientes que tienen inmunodeficiencias intrínsecas (p. ej., agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, síndrome de hiper-IgM, síndrome de inmunodeficiencia combinada grave o inmunodeficiencia variable común) o inmunodeficiencias adquiridas (p. ej., por quimioterapia o tratamientos inmunomoduladores, especialmente con rituximab y obinutuzumab, o por trasplante de células madre o de órganos sólidos).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Pueden producirse meningoencefalitis, infecciones pulmonares y gastroenteritis grave. En ocasiones, los síntomas iniciales son solamente cefaleas persistentes y letargo. A medida que la enfermedad progresa, se desarrollan síntomas neurológicos adicionales y puede producirse ataxia, pérdida de habilidades cognitivas y de memoria, demencia, labilidad emocional, parestesias, debilidad, disartria y convulsiones. Son manifestaciones ajenas al SNC un síndrome similar a la dermatomiositis, edema, exantemas y hepatitis. El LCR presenta una concentración elevada persistente de proteínas, así como pleocitosis. Es posible detectar el enterovirus en LCR mediante RT-PCR.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los niños con inmunodeficiencia humoral (cap. 231) deben recibir tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas de por vida, en un intento por prevenir la infección crónica. No obstante, en algunos pacientes se desarrolla meningoencefalitis crónica que, en última instancia, suele ser mortal. Se han referido infecciones graves o mortales por enterovirus en individuos tratados con rituximab.

PREVENCIÓN

El lavado de manos es el método esencial de prevención de las infecciones por enterovirus. Las infecciones por poliovirus pueden prevenirse actualmente mediante la vacunación. Tres vacunas de EV-A71 con licencia en China tienen una eficacia de al menos el 90% contra el exantema viral de manos, pies y boca relacionado con EV-A71,[A1] y parecen tener una eficacia del 100% frente a las complicaciones neurológicas asociadas con EV-A71,[17] aunque por el momento no han obtenido la licencia en EE. UU.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Nguyen TT, Chiu C-H, Lin C-Y, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an inactivated, adjuvanted enterovirus 71 vaccine in infants and children: a multiregion, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;399:1708-17.

350 ROTAVIRUS, NOROVIRUS Y OTROS VIRUS GASTROINTESTINALES

MANUEL A. FRANCO Y HARRY B. GREENBERG

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Los virus son la principal causa de la gastroenteritis infecciosa aguda, un síndrome de vómitos, diarrea acuosa o ambos que comienza súbitamente en personas por lo demás sanas. Dos virus concretos provocan muchos de los casos. Antes de que se difundieran las vacunas contra el rotavirus en los últimos 15 años, los rotavirus causaban más de 400.000 muertes cada año. Los rotavirus siguen siendo la causa más frecuente de gastroenteritis esporádica y grave en niños pequeños en todo el mundo, y provocan alrededor de 130.000 muertes anuales en niños menores de 5 años,[1] principalmente en los países en desarrollo que aún no han implantado la vacunación generalizada contra los rotavirus. Los norovirus son la principal causa de gastroenteritis infecciosa epidémica, tanto en niños como en adultos en los países desarrollados. Por ejemplo, los brotes de gastroenteritis en entornos cerrados, como cruceros y residencias de ancianos, son una manifestación típica de las infecciones epidémicas por norovirus. Sin embargo, los norovirus también son una causa cada vez más frecuente de gastroenteritis esporádica de leve a moderadamente grave, especialmente en niños pequeños y adolescentes,[2] y son la principal causa de diarrea aguda en familias con niños en los Países Bajos, a pesar de que este país no cuenta con un programa de vacunación contra el rotavirus.[3] En comparación, en un estudio de cohortes de nacimientos de ocho lugares de Sudamérica, África y Asia, el rotavirus presentó las cargas atribuibles más elevadas para los lugares sin vacunación contra el rotavirus.

Organismos patógenos

Norovirus

Los norovirus, que son uno de los cinco géneros de la familia Caliciviridae, son virus icosaédricos sin envoltura, con un genoma de ARN monocatenario relativamente pequeño, de sentido positivo. El género norovirus se clasifica además en 10 genogrupos. Los virus de cada genogrupo se dividen a su vez en genotipos (se han descrito más de 48) y se ha propuesto una nomenclatura de doble tipificación (genotipo y tipo P, en función de la serología). El virus Norwalk es un virus del genogrupo I genotipo 1 (GI.1) prototípico. El genoma del norovirus tiene alrededor de 7,7 kb de tamaño y consta de tres marcos de lectura abiertos, el primero de los cuales codifica proteínas no estructurales que son esenciales para la replicación del virus. El segundo marco de lectura abierto codifica la proteína principal de la cápside, o proteína viral 1 (VP1). Cuando la VP1 se expresa como proteína recombinante, 180 moléculas pueden autoensamblarse en partículas similares a virus (VLP) que se asemejan mucho a los viriones auténticos. Estas VLP han demostrado ser fundamentales para el estudio de la epidemiología y la inmunidad noroviral. Desde hace bien poco, los norovirus humanos se cultivan de forma reproducible *in vitro* en enteroides humanos,[4] así que el diagnóstico depende casi siempre de la amplificación de los genes virales mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR; v. más adelante) o el uso de las VLP como antígenos recombinantes para el análisis serológico.

Rotavirus

Los rotavirus, que pertenecen a la familia Reoviridae, son virus grandes icosaédricos sin envoltura, con un genoma de ARN bicatenario segmentado y una cubierta proteica de tres capas. Los rotavirus se clasifican en nueve especies, de la A a la I, en función de la presencia de epítopos antigénicos de reactividad cruzada y de su parentesco genético general. Los rotavirus de la especie A son los patógenos entéricos virales más frecuentes de los humanos jóvenes y de muchas otras especies de mamíferos. Los virus del género B se han identificado de forma esporádica en brotes de enfermedades diarreicas en adultos en China, y más recientemente en estudios de niños con gastroenteritis esporádica, sobre todo en la India. Los rotavirus de la especie C son principalmente patógenos veterinarios y se asocian con poca frecuencia a enfermedades diarreicas en humanos y animales de todo el mundo en comparación con los de la especie A. Los rotavirus de las especies D a G solo se han aislado de animales, principalmente de especies aviares. Los rotavirus son partículas de 100 nm que tienen tres capas concéntricas de proteínas: el núcleo está compuesto de VP1, VP2 y VP3, y de un genoma de ARN bicatenario segmentado; la capa intermedia está formada por VP6, que es la proteína viral más abundante y antigénica, mientras que la capa externa está compuesta por VP7 y VP4. El genoma está compuesto de 11 segmentos de ARN bicatenario que, en conjunto, suman alrededor de 18 kb, y codifican seis proteínas estructurales y seis no estructurales. Como sucede con casi todos los otros virus de ARN, la ARN polimerasa del rotavirus es propensa a errores y, junto con la presión selectiva, como la evolución de la inmunidad, dirige la diversidad viral. En los rotavirus, la reorganización génica (que es la mezcla de segmentos de genes de virus de diferentes cepas parentales en células coinfectadas por dos o más cepas) y el reordenamiento del genoma viral también contribuyen a la diversidad genética. La reorganización de segmentos de genes entre las cepas de rotavirus animales y humanos también se produce en contextos naturales, sobre todo en los países menos desarrollados. Hace poco se desarrolló un método eficiente y práctico sin virus auxiliares para recuperar los rotavirus recombinantes, y este método permitirá, sin duda, conocer mejor la biología de los rotavirus y facilitará el desarrollo de vacunas mejoradas.[5]

Otros patógenos

Otros agentes virales que causan una gastroenteritis infecciosa aguda en el ser humano difícil de distinguir de la enfermedad debida a rotavirus y norovirus son los sapovirus (un miembro de la familia Caliciviridae, al igual que los norovirus), adenovirus entéricos (cap. 333) pertenecientes a los tipos 40 y 41, y los astrovirus (tabla 350-1). La frecuencia de detección (mediante análisis de PCR) de estos virus en las personas con gastroenteritis aguda depende del contexto, pero casi siempre se detectan con mucha menos frecuencia que los rotavirus o los norovirus. Los coronavirus (cap. 334), torovirus,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 350-1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LOS NOROVIRUS Y LOS ROTAVIRUS

	NOROVIRUS	ROTAVIRUS	ASTROVIRUS
Epidemias	Se producen durante todo el año; los brotes tienden a alcanzar un máximo en climas fríos	Se producen durante todo el año en países ecuatoriales; pico invernal en otros países	Epidemias invernales en niños y endemia durante todo el año
Estímulo clave de las epidemias	Cepas con variaciones antigénicas menores estimuladas por la presión inmunológica ejercida por la población	Tamaño de la cohorte de nacimiento susceptible	Desconocido
Transmisión	Fecal-oral, agua y brotes transmitidos por alimentos	Fecal-oral	Fecal-oral
Gravedad de la diarrea en niños	De leve a moderada, pero puede ser grave	De moderada a grave	Más leve que los rotavirus o norovirus
Reservorio	El ser humano es el único reservorio conocido de los norovirus que infectan a personas	Principalmente humanos, pero los rotavirus de animales de granja y mascotas (especialmente en los países en desarrollo) raramente pueden infectar a los humanos y muy raramente se propagan	El ser humano es el único reservorio conocido de los astrovirus que infectan a personas
Prevención	Se está desarrollando una vacuna basada en la proteína viral 1	Se dispone de varias vacunas atenuadas vivas	No se está desarrollando ninguna vacuna
Predisposición por edad	Todas las edades	Principalmente niños < 5 años; la transmisión de la enfermedad a contactos familiares mayores es relativamente baja (< 25%)	Por lo general en niños, pero los adultos también pueden enfermar

picobirnavirus, picornavirus (cap. 349), bocavirus, parecovirus y pestivirus también se han aislado ocasionalmente en personas con gastroenteritis aguda, pero su papel como agentes causales de enfermedades entéricas siguen sin probarse. Entre los pacientes con gastroenteritis aguda, ningún agente etiológico causa alrededor del 25-50% de los casos.

EPIDEMIOLOGÍA

Norovirus

Con el tiempo, los norovirus parecen sufrir una deriva antigénica como consecuencia de la adquisición de inmunidad en la población general. En la actualidad, los casos de gastroenteritis en todo el mundo están causados con mayor frecuencia por cepas de norovirus GII.4, y suelen aparecer nuevas cepas GII.4 pandémicas cada 2 o 4 años.[6] Sin embargo, las cepas pandémicas parecen circular durante años antes de su distribución mundial y no se desarrollan a partir de cepas pandémicas anteriores, lo que sugiere que estas pandemias están impulsadas por una interacción entre la diversidad antigénica precirculante y los cambios temporales en la inmunidad del huésped. Los brotes de gastroenteritis se producen con frecuencia en entornos de estrecho contacto humano, como establecimientos militares, cruceros, residencias de ancianos y escuelas, especialmente en climas fríos y secos (v. tabla 350-1). La propagación viral se ve reforzada por el alto grado de infectividad de los norovirus, pues los datos sugieren que la dosis infecciosa es de 1-10 partículas virales.

Los norovirus de los genotipos GII.4 y GII.3 también causan alrededor del 12-20% de las gastroenteritis esporádicas en los niños menores de 5 años, en países tanto desarrollados como en vía de desarrollo.[7] En EE. UU., donde ahora la vacunación contra el rotavirus es generalizada, los norovirus han superado a los rotavirus como causa principal de visitas médicas por gastroenteritis en los niños menores de 5 años. Entre los adultos estadounidenses, el norovirus puede ser el segundo causante de diarrea aguda grave, después de *Clostridioides difficile* (cap. 271),[8] con hospitalizaciones especialmente en individuos mayores de 80 años. Cabe destacar que la prevalencia de la portación asintomática del norovirus en adultos es de alrededor del 2 al 3%.[9]

Rotavirus

La incidencia de la enfermedad por rotavirus es similar en los niños tanto en los países desarrollados como en vías de desarrollo, lo que sugiere que las medidas de higiene pública, como el acceso a agua limpia, no reemplazan la necesidad de una vacuna eficaz. En los países desarrollados, antes de la implantación de vacunas altamente eficaces, el rotavirus suponía una importante carga económica, pero rara vez era la causa de una enfermedad mortal; tras la implantación de las vacunas, la epidemiología de la enfermedad por rotavirus cambió sustancialmente. Por ejemplo, en EE. UU., la temporada invernal anual de rotavirus fue sustituida por una tendencia bienal, con tasas bajas alternadas en los años pares y tasas más altas en los años impares. Ahora también se observan infecciones iniciales en niños mayores y adolescentes.[10]

En las zonas templadas del mundo, la enfermedad por rotavirus se produce sobre todo durante los picos epidémicos en los meses más fríos del año (v. tabla 350-1). Sin embargo, este patrón no se observa en los países situados entre los 10° de latitud norte y 10° de latitud sur, donde la enfermedad es endémica todo el año.

Los anticuerpos contra las dos proteínas externas de la cápside son la base de la clasificación serotípica de rotavirus grupo A en los serotipos G (glucoproteína, VP7) y P (sensible a proteasa, VP4). Por razones técnicas, no suele disponerse de reactivos para la serotipificación P y la clasificación se basa en el genotipo P (siempre entre corchetes). En todo el mundo, la mayoría de las infecciones en el ser humano están causadas solo por cinco tipos de rotavirus del grupo A; P[8]G1 es el más común con gran diferencia (alrededor del 53% de las cepas), seguido de P[8]G3, P[4]G2, P[8]G9 y P[8]G4. En algunas zonas en vías de desarrollo, como la India, Brasil y África, los rotavirus P[6]G9, G5 y G8, respectivamente, también se encuentran con frecuencia. Algunas cepas de rotavirus humano pueden haber surgido tras un reordenamiento con cepas de rotavirus bovino o porcino durante una infección mixta en niños susceptibles. Recientemente, se ha observado una prevalencia elevada de los virus G12 en varios países, lo que sugiere que este serotipo puede ser una cepa de rotavirus emergente. En el África subsahariana y el sur de Asia, donde se producen la mayoría de las muertes por gastroenteritis en niños menores de 5 años, el rotavirus es el agente etiológico más común de la diarrea grave y causa una importante carga nutricional en los niños.

BIOPATOLOGÍA

Norovirus

Los antígenos del grupo histosanguíneo (HBGA) son los receptores de las células intestinales para los norovirus y determinan la susceptibilidad a la enfermedad de forma específica para cada cepa. Los HBGA son oligosacáridos de hidratos de carbono complejos unidos a proteínas o lípidos que se expresan en los epitelios de la mucosa del aparato digestivo. Las tres familias principales de HBGA (ABO, Lewis y secretora) están involucradas en la unión a los norovirus. El estado secretor de un individuo está controlado por el gen de la fucosiltransferasa 2 (*FUT2*). Las personas secretoras-negativas son especialmente resistentes a la infección con el virus Norwalk (GI.1) y algunos virus GII.

Aunque el ARN de norovirus se ha detectado en el torrente sanguíneo hasta del 20% de los pacientes con gastroenteritis por norovirus, el sitio de la replicación viral primaria es más probablemente el aparato digestivo. Hace poco se han cultivado con éxito norovirus humanos y se han pasado *in vitro* a cultivos de organoides de células diferenciadas epiteliales intestinales derivadas de células madre humanas. En consonancia con la frecuente presencia de vómitos en la enfermedad por norovirus, el vaciamiento gástrico está retrasado. Las biopsias del yeyuno proximal muestran aplanamiento de las vellosidades con hiperplasia de las células de las criptas y vacuolización del citoplasma, a veces con un aumento de la apoptosis de las células epiteliales. Es probable que se produzca una alteración funcional de la barrera epitelial. En la actualidad se desconoce la eficacia y la persistencia de la inmunidad de larga duración en el contexto de la infección natural, en la que la dosis infecciosa suele ser bastante baja. Sin embargo, tanto la infección natural como la vacunación inducen respuestas de anticuerpos ampliamente neutralizantes, tanto homotípicas como heterotípicas, y estas últimas son las que disminuyen más rápidamente.[11]

Rotavirus

Para los rotavirus, los HBGA se han propuesto recientemente como receptores que determinan la sensibilidad a la enfermedad a partir de la especificidad de las cepas. Los rotavirus se replican en las células de la punta de las vellosidades del intestino delgado, donde el proceso patológico determina acortamiento y atrofia de las vellosidades, vacuolización de los enterocitos, infiltración mononuclear en la lámina propia y distensión de las cisternas del retículo endoplásmico. Sin embargo, la gravedad de la enfermedad clínica no se ha relacionado directamente con la extensión de la patología intestinal, sino más bien con los niveles de ARN viral en las heces.

Durante las fases iniciales de la enfermedad, la alteración de la secreción intestinal, la motilidad y la permeabilidad contribuyen al mecanismo fisiopatológico de

la diarrea. En una fase posterior de la enfermedad puede producirse malabsorción. La proteína NSP4 de rotavirus, codificada por el gen 10 del rotavirus, es una enterotoxina viral que media, al menos en parte, los componentes secretores tempranos de la diarrea. También se ha sugerido que la infección viral aumenta la motilidad intestinal mediante la estimulación del sistema nervioso entérico, posiblemente a través de NSP4. Aún está por determinar con detalle si el efecto de la enterotoxina NSP4 es clínicamente relevante (y en qué grado) en los niños o en otras especies animales. Las células infectadas por rotavirus liberan 5'-difosfato de adenosina (ADP) extracelular que activa los receptores purinérgicos P2Y1 de las células vecinas, que a su vez inducen ondas de calcio intercelular implicadas en la liberación de serotonina y el desarrollo de la diarrea.[12] Las personas infectadas tienen un período corto de viremia, pero sus consecuencias clínicas no están claras, salvo su correlación con el nivel de la fiebre. Sin embargo, la mayoría de los niños infectados presentan elevaciones leves de las enzimas hepáticas, lo que indica que la hepatitis de bajo nivel puede ser frecuente.

Las concentraciones séricas de inmunoglobulina (Ig) A contra el rotavirus medidas poco después de la infección natural en los niños se suelen correlacionar con los niveles de IgA intestinal y parece ser que también con la protección. Una explicación para las infecciones recidivantes por rotavirus y norovirus es que la protección de la reinfección está mediada por IgA intestinal, que no es de larga duración en el ser humano. Otra explicación es que la protección es dependiente de anticuerpos neutralizantes frente a una o ambas de las proteínas externas de la cápside altamente variables de rotavirus. Sin embargo, una vacuna monovalente P[8]G1 ampliamente disponible induce una protección significativa contra múltiples cepas con serotipos diferentes, lo que apoya la conclusión de que la inmunidad protectora frente a la infección por rotavirus es, en gran parte, heterotípica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Norovirus

Las manifestaciones clínicas de la infección por norovirus son variables y dependen en parte de la edad del paciente. Alrededor de un tercio de las infecciones son asintomáticas, pero los síntomas consisten en diarrea, náuseas, vómitos, calambres abdominales, fiebre y malestar general, que suelen persistir durante 1-3 días. En los niños menores de 11 años, la enfermedad suele comenzar con la aparición súbita de vómitos y puede durar 4-6 días. Las personas por lo demás sanas pueden excretar el virus en títulos bajos durante un máximo de 8 semanas, y los pacientes con síndromes de inmunodeficiencia grave, durante más de 1 año. En los recién nacidos y lactantes prematuros a menudo no hay vómitos y la infección se ha asociado a enterocolitis necrosante. Para apoyar el diagnóstico de los brotes de norovirus se han propuesto los siguientes cuatro criterios: 1) vómitos en más de la mitad de las personas afectadas; 2) media (o mediana) del período de incubación de 24-48 h; 3) media (o mediana) de la duración de la enfermedad de 12-60 h, y 4) ausencia de patógenos bacterianos en el coprocultivo.

Rotavirus

La diarrea y la deshidratación por rotavirus tienden a ser más graves que la enfermedad causada por otros patógenos entéricos infantiles. La diarrea por rotavirus es acuosa, dura unos 5 días, suele estar precedida por la aparición brusca de vómitos, y a menudo se acompaña de fiebre y deshidratación. Se estima que el período de incubación del rotavirus es menor de 48 h. La excreción viral persiste en las heces durante 10 días en la mayoría de los niños y puede mantenerse hasta 57 días. A los 5 años en un entorno de no vacunación, casi todos los niños han adquirido de forma natural inmunidad al rotavirus y la enfermedad muy grave después de esta edad es poco frecuente.

DIAGNÓSTICO

Norovirus

La PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR) es en la actualidad el procedimiento de elección para la detección de norovirus en muestras clínicas, los alimentos y el agua. El ARN del norovirus se detecta mediante RT-PCR en las muestras de heces hasta del 16% de los individuos sanos, un hallazgo que puede complicar sustancialmente el diagnóstico de la gastroenteritis por norovirus y la determinación de la verdadera carga de la enfermedad. Aunque la relación entre los síntomas de la enfermedad y la carga viral no se ha establecido completamente, un umbral relativo de positividad en una RT-PCR cuantitativa en tiempo real es probablemente mejor para atribuir la enfermedad al norovirus.

Rotavirus

Numerosos ensayos inmunoenzimáticos (ELISA) para la detección del rotavirus suelen ser sensibles, específicos y fáciles de utilizar en la mayoría de las condiciones. La PCR tiene la mejor sensibilidad para detectar el rotavirus y ha permitido tipificar fácilmente los virus, pero casi el 30% de los niños sanos menores de 1 año pueden ser positivos al rotavirus, por lo que es difícil asociar la gastroenteritis con la detección del ARN viral. Por tanto, es preferible usar ELISA o RT-PCR cuantitativa (con un nivel de umbral para el norovirus) para el diagnóstico de gastroenteritis por rotavirus.

PREVENCIÓN

Norovirus

El desarrollo de una vacuna contra los norovirus humanos es complejo, debido a la gran heterogeneidad antigénica entre cepas circulantes, la propensión de los norovirus a desarrollar variaciones antigénicas menores y la falta de correlaciones conocidas de protección. No obstante, un candidato a vacuna intramuscular bivalente contra el norovirus GI.1/GII.4VLP ha mostrado recientemente una eficacia prometedora en adultos.[A1] Además, una vacuna oral bivalente, que utiliza un vector adenoviral no replicativo,[A2] y dos vacunas parenterales tetravalentes y bivalentes están siendo sometidas a ensayos clínicos de fase I.

El alcohol de alto grado (etanol al 99,5%) y las soluciones de povidona iodada al 10% son más eficaces que otras soluciones alcohólicas desinfectantes para reducir la contaminación por norovirus. El simple lavado de las manos en casa con jabón y agua del grifo también disminuye la contaminación viral.

Rotavirus

Dos vacunas de segunda generación contra el rotavirus son seguras, eficaces y rentables en los países desarrollados y en desarrollo. La primera (RV5, RotaTeq) utiliza una vacuna pentavalente modificada que consiste en una mezcla de un rotavirus bovino que expresa una variedad de genes codificadores del rotavirus humano VP4 o VP7. La segunda (RV1, Rotarix) es una vacuna monovalente atenuada contra el rotavirus humano. Más recientemente también se han autorizado ROTAVAC[A3] (un virus G9P[11] atenuado aislado de un neonato humano) y RotaSiil (una vacuna pentavalente humana-bovina reagrupante).

Aunque ninguna de estas vacunas previene totalmente la infección posterior por rotavirus o la enfermedad leve, todos los tipos reducen eficazmente la cantidad de enfermedades graves, especialmente en los países desarrollados. Las tasas de protección en los países desarrollados y de ingresos medios para las vacunas autorizadas contra el rotavirus son similares, y oscilan entre el 70 y el 80% contra cualquier enfermedad por rotavirus, y entre el 90 y el 100% contra la gastroenteritis grave, pero todavía se observan infecciones en niños mayores de 5 años.[13,14] En los entornos de recursos escasos, la vacunación de los recién nacidos se puede efectuar de manera segura y satisfactoria.[A4]

Las vacunas autorizadas pueden aumentar ligeramente el riesgo de invaginación intestinal, aunque no se encontró un aumento de casos en un amplio estudio realizado en la India.[15] Además, los beneficios sustanciales de las vacunas[16] superan con creces este riesgo de bajo nivel. Incluso en EE. UU., donde la carga de enfermedad grave por rotavirus es baja, las vacunas han reducido sensiblemente el uso de servicios sanitarios y el gasto asociados a diarrea infantil.[17]

En EE. UU., la vacunación ha tenido, asimismo, repercusiones inesperadas reduciendo la diarrea por rotavirus en personas no vacunadas, lo que apunta a una posible inmunidad de grupo. El Advisory Committee on Immunization Practices de EE. UU. (cap. 15) y la Organización Mundial de la Salud recomiendan actualmente el uso sistemático de estas vacunas.

Actualmente se están desarrollando otras formulaciones de vacunas contra el rotavirus,[18] sobre todo para reducir costes, pero, al igual que las vacunas actuales, solo son eficaces en un 50% contra las enfermedades graves en los países en desarrollo más pobres.[A5,A6] No obstante, incluso con esta reducida efectividad, las vacunas autorizadas siguen mostrándose coste-efectivas en los países menos desarrollados.

TRATAMIENTO

Debido a que la enfermedad causada tanto por norovirus como por rotavirus se resuelve en pocos días sin tratamiento, el objetivo terapéutico fundamental es prevenir la deshidratación aguda. La solución salina de rehidratación oral recomendada, que ahora tiene una osmolaridad de 331 mmol/l, es tan eficaz como las soluciones de osmolaridad más elevada. Después de la rehidratación se recomienda una realimentación rápida apropiada para la edad. La enfermedad por rotavirus induce una deficiencia autolimitada de lactasa intestinal, pero no deben suspenderse los productos que contienen lactosa, sobre todo la leche materna.

La inmunoterapia pasiva oral con diversas preparaciones de inmunoglobulinas puede acortar la duración de la infección por rotavirus, pero es probable que solo sea viable desde el punto de vista económico para los pacientes inmunodeficientes o lactantes de bajo peso al nacer en los países desarrollados. En Bangladés se demostró recientemente que fragmentos de anticuerpos de cadena pesada derivados de camélidos, específicos de rotavirus, fueron eficaces reduciendo la producción de heces en lactantes del sexo masculino con diarrea grave asociada a rotavirus. *Lactobacillus,* una bacteria presente en el yogur, es segura y, en algunos estudios, aunque no en todos,[A7] ha resultado moderadamente eficaz para el tratamiento de la gastroenteritis aguda por rotavirus. Sin embargo, las diferentes preparaciones de lactobacilos varían en gran medida en cuanto a la dosis de bacterias, y no se ha publicado una recomendación general sobre su uso. Varios estudios realizados en países en vías de desarrollo han demostrado que la suplementación con cinc (10 mg/día para lactantes menores de 6 meses y 20 mg/día para niños mayores) es útil para el tratamiento y la prevención de la diarrea, pero se necesitan estudios adicionales para determinar si el tratamiento será útil en todos los países en vías de desarrollo y desarrollados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Sun ZW, Fu Y, Lu HL, et al. Association of rotavirus vaccines with reduction in rotavirus gastroenteritis in children younger than 5 years: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. *JAMA Pediatr*. 2021;175:e210347.
2. Cates JE, Vinjé J, Parashar U, et al. Recent advances in human norovirus research and implications for candidate vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2020;19:539-48.
3. Quee FA, de Hoog MLA, Schuurman R, et al. Community burden and transmission of acute gastroenteritis caused by norovirus and rotavirus in the Netherlands (RotaFam): a prospective household-based cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:598-606.
4. Ettayebi K, Tenge VR, Cortes-Penfield NW, et al. New insights and enhanced human norovirus cultivation in human intestinal enteroids. *mSphere*. 2021;6:e01136-20.
5. Sanchez-Tacuba L, Feng N, Meade NJ, et al. An optimized reverse genetics system suitable for efficient recovery of simian, human, and murine-like rotaviruses. *J Virol*. 2020;94:e01294-e1320.
6. Ruis C, Lindesmith LC, Mallory ML, et al. Preadaptation of pandemic GII.4 noroviruses in unsampled virus reservoirs years before emergence. *Virus Evol*. 2020;6:veaa067.
7. Bartsch SM, O'Shea KJ, Lee BY. The clinical and economic burden of norovirus gastroenteritis in the United States. *J Infect Dis*. 2020;222:1910-9.
8. Cardemil CV, Balachandran N, Kambhampati A, et al. Incidence, etiology, and severity of acute gastroenteritis among prospectively enrolled patients in 4 Veterans Affairs hospitals and outpatient centers, 2016-2018. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e2729-38.
9. Kobayashi D, Yokota K, Yamagata-Uyama S, et al. Factors associated with the detection of norovirus among asymptomatic adults. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28:299 e1-299.e8.
10. Staat MA, Payne DC, Halasa N, et al. Continued evidence of the impact of rotavirus vaccine in children less than 3 years of age from the United States New Vaccine Surveillance Network: a multisite active surveillance program, 2006-2016. *Clin Infect Dis*. 2020;71:e421-9.
11. Lindesmith LC, McDaniel JR, Changela A, et al. Sera antibody repertoire analyses reveal mechanisms of broad and pandemic strain neutralizing responses after human norovirus vaccination. *Immunity*. 2019;50:1530-41 e8.
12. Chang-Graham AL, Perry JL, Engevik MA, et al. Rotavirus induces intercellular calcium waves through ADP signaling. *Science*. 2020;370:eabc3621.
13. Kyo K, Takano C, Kasuga Y, et al. Severe rotavirus gastroenteritis in children older than 5 years after vaccine introduction. *J Infect Chemother*. 2021;27:598-603.
14. Bencina G, Costantino C, Mameli C, et al. Real-world impact of rotavirus vaccination in European healthcare settings: a systematic literature review. *Expert Rev Vaccines*. 2022;21:1121-36.
15. Reddy SN, Nair NP, Tate JE, et al. Intussusception after rotavirus vaccine introduction in India. *N Engl J Med*. 2020;383:1932-40.
16. Tate JE, Mwenda JM, Armah G, et al. Evaluation of intussusception after monovalent rotavirus vaccination in Africa. *N Engl J Med*. 2018;378:1521-8.
17. Newall AT, Leong RN, Reyes JF, et al. Rotavirus vaccination likely to be cost saving to society in the United States. *Clin Infect Dis*. 2021;73:1424-30.
18. Kawagishi T, Sánchez-Tacuba L, Feng N, et al. Mucosal and systemic neutralizing antibodies to norovirus induced in infant mice orally inoculated with recombinant rotaviruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023;120:e2214421120.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En la actualidad no se recomienda el tratamiento farmacológico de la diarrea por rotavirus o norovirus. El racecadotrilo (4,5 mg/kg/día), un inhibidor de la encefalinasa que actúa sobre el sistema nervioso entérico, ha demostrado ser útil como complemento para el tratamiento de la diarrea por rotavirus en algunos estudios, pero no en todos. El ondansetrón (0,15 mg/kg/día), un antagonista de la serotonina, es eficaz para reducir los vómitos de la gastroenteritis durante la fase de rehidratación oral.[A8] En varios estudios a pequeña escala, la nitazoxanida (15 mg/kg/día) ha sido útil en el tratamiento de la gastroenteritis por rotavirus.[A9] Se necesitan más estudios antes de que cualquiera de estas preparaciones pueda recomendarse de forma general para el tratamiento de la diarrea por rotavirus.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Sherwood J, Mendelman PM, Lloyd E, et al. Efficacy of an intramuscular bivalent norovirus GI.1/GII. 4 virus-like particle vaccine candidate in healthy US adults. *Vaccine*. 2020;38:6442-9.

A2. Kim L, Liebowitz D, Lin K, et al. Safety and immunogenicity of an oral tablet norovirus vaccine, a phase I randomized, placebo-controlled trial. *JCI Insight*. 2018;3:e121077.

A3. Chilengi R, Mwila-Kazimbaya K, Chirwa M, et al. Immunogenicity and safety of two monovalent rotavirus vaccines, ROTAVAC® and ROTAVAC 5D® in Zambian infants. *Vaccine*. 2021;39:3633-40.

A4. Witte D, Handley A, Jere KC, et al. Neonatal rotavirus vaccine (RV3-BB) immunogenicity and safety in a neonatal and infant administration schedule in Malawi: a randomised, double-blind, four-arm parallel group dose-ranging study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:668-78.

A5. Xia S, Du J, Su J, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of a trivalent live human-lamb reassortant rotavirus vaccine (LLR3) in healthy Chinese infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Vaccine*. 2020;38:7393-400.

A6. Groome MJ, Fairlie L, Morrison J, et al. Safety and immunogenicity of a parenteral trivalent P2-VP8 subunit rotavirus vaccine: a multisite, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:851-63.

A7. Hong Chau TT, Minh Chau NN, Hoang Le NT, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus acidophilus for the treatment of acute watery diarrhea in Vietnamese children. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37:35-42.

A8. Freedman SB, Soofi SB, Willan AR, et al. Oral ondansetron administration to dehydrated children in Pakistan: a randomized clinical trial. *Pediatrics*. 2019;144:e20192161.

A9. Mahapatro S, Mahilary N, Satapathy AK, et al. Nitazoxanide in acute rotavirus diarrhea: a randomized control trial from a developing country. *J Trop Med*. 2017;2017:1-5.

351 FIEBRES HEMORRÁGICAS VIRALES

DANIEL G. BAUSCH Y LAURENT KAISER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La fiebre hemorrágica viral es una enfermedad sistémica aguda que suele cursar con fiebre, una constelación de signos y síntomas inicialmente inespecíficos, y propensión a hemorragia y shock.

Organismos patógenos

La fiebre hemorrágica viral puede estar causada por más de 30 virus diferentes de cuatro familias taxonómicas, Filoviridae, Arenaviridae, Bunyaviridae y Flaviviridae (tabla 351-1), pero no todos los virus de estas familias causan el síndrome. Los virus descubiertos recientemente, como el virus de la fiebre grave con trombocitopenia y el virus Heartland, nombre derivado de un hospital en Misuri donde se aisló en 2009 (familia Phenuiviridae)[1] han sido considerados de forma variable como virus de la fiebre hemorrágica, lo que pone de manifiesto la extrema heterogeneidad y quizá la creciente ambigüedad de esta categorización. Todos los virus implicados son virus ARN monocatenarios envueltos en lípidos con genomas pequeños (de 10 a 19 kb) que pueden inactivarse con relativa facilidad en el medio ambiente.

EPIDEMIOLOGÍA

Mantenimiento en el medio natural y transmisión a seres humanos

A excepción del virus del dengue, cuyo reservorio puede considerarse ahora el ser humano, todos los virus de la fiebre hemorrágica son zoonóticos, mantenidos en la naturaleza en reservorios mamíferos que tienden a ser específicos para cada virus (v. tabla 351-1). Aunque las fiebres hemorrágicas virales colectivamente son de distribución mundial, el área endémica de cada virus específico es menor que la de su reservorio natural o su vector artrópodo. A excepción del dengue, la fiebre amarilla y algunos hantavirus, la infección humana suele ser infrecuente y los seres humanos suelen ser huéspedes finales.

Dependiendo del virus, la transmisión primaria a los seres humanos puede ser por contacto con excrementos de animales infectados u otros líquidos corporales o por la picadura de un artrópodo vector. La infección puede producirse por la exposición directa de las mucosas o la piel rota a la sangre o los excrementos infectados de un animal reservorio, lo que suele ocurrir de forma inadvertida o, en el caso de los flavivirus y la mayoría de los bunyavirus, por la picadura de un artrópodo vector. La transmisibilidad entre los seres humanos y la patogenicidad varían con el virus concreto y a veces incluso entre las cepas del mismo virus. La dosis infecciosa de la mayor parte de los virus de la fiebre hemorrágica parece baja, a veces de solo pocos viriones. La transmisión aérea no es un modo predominante de propagación, si es que ocurre; sin embargo, los estudios en primates no humanos muestran que la transmisión de muchos virus de la fiebre hemorrágica es posible a través de aerosoles creados artificialmente, lo que plantea la posibilidad de su uso potencial como armas biológicas (cap. 19).

Virus transmitidos por murciélagos

Los filovirus (del latín *filus,* «hilo», en referencia a su forma filamentosa), como los de Marburgo y del Ébola, son probablemente los virus de la fiebre hemorrágica más temidos.[2,3] Los murciélagos frugívoros parecen ser el reservorio del filovirus, aunque se necesitan pruebas más concluyentes para el virus del Ébola, y es probable que la transmisión a los seres humanos se produzca por la exposición a excrementos o saliva de murciélagos infectados. Los primates no humanos, sobre todo gorilas y chimpancés, y otros animales salvajes pueden infectarse, presumiblemente por exposición similar, y transmitir los filovirus a los seres humanos por contacto con sangre o líquidos corporales de esos animales, habitualmente en relación con la caza. Los primates no humanos, que también son huéspedes terminales que desarrollan enfermedades graves, muchas veces mortales y similares a las humanas, son presas más fáciles para los cazadores cuando están enfermos. Dado que los virus de la fiebre hemorrágica son rápidamente inactivados por el calor, es probable que la exposición se produzca durante el despiece y preparación de las carnes y no por el consumo de carne cocinada. El brote de 2013 a 2016 de la enfermedad por el virus del Ébola en África occidental eclipsó todos los brotes anteriores combinados, con un total de 28.616 casos y 11.310 muertes. Siguen produciéndose brotes esporádicos en la República Democrática del Congo, África occidental y Uganda, ya sea por infección primaria a partir de animales salvajes o por infección secundaria renovada a partir de seres humanos persistentemente infectados (v. más adelante).

Virus transmitidos por roedores

Los arenavirus (del latín *arena,* «arena») se dividen en complejos del Viejo Mundo (o coriomeningitis linfocítica/Lassa) y del Nuevo Mundo (o Tacaribe). Los virus de Lassa y Lujo están presentes en África, mientras que los de Junín, Machupo, Guanarito, Sabiá y Chapare se hallan en Sudamérica. Aunque hay sutiles diferencias entre los síndromes causados por los arenavirus del Nuevo Mundo, suelen agruparse conjuntamente como generadores de fiebres hemorrágicas sudamericanas.

El género *Hantavirus* de la familia Bunyaviridae se divide también en complejos del Viejo y el Nuevo Mundo. Los hantavirus del Viejo Mundo, como los de Hantaan, Seúl y Puumala, entre muchos otros, han causado clásicamente casos de fiebre hemorrágica con significativa afectación renal en Europa y Asia. Los hantavirus del Nuevo Mundo, como Sin Nombre y Andes, entre muchos otros, causan el síndrome pulmonar por hantavirus, a veces también llamado síndrome cardiopulmonar por hantavirus para destacar el importante componente cardiógeno de esta enfermedad.

Los arenavirus y hantavirus patógenos se mantienen en la naturaleza a través de la infección crónica subclínica en roedores de la familia Muridae, con un emparejamiento estricto entre el virus específico y las especies de roedores. La transmisión entre roedores puede ser vertical, horizontal o de ambos tipos, según el virus específico. La transmisión a seres humanos se produce por exposición directa a excreciones de roedor, bien por aerosoles generados a partir de la orina de roedor o por inoculación directa en mucosas, aunque aún no se conocen las vías precisas de transmisión. La generación de aerosoles secundaria es sensiblemente ineficaz, por lo que la diseminación de orina es un mecanismo de contagio improbable. En África occidental, el virus de Lassa se contrae cuando los roedores son cazados con trampas para consumir su carne o, en casos menos frecuentes, por mordedura de roedor. Los datos experimentales indican que los seres humanos también pueden infectarse con arenavirus por vía oral.

Los roedores transmisores de los virus de Lassa, Machupo y la mayoría de los hantavirus del Viejo Mundo invaden con frecuencia entornos peridomésticos, por lo que mujeres encargadas de las labores del hogar, niños y personas que pasan mucho tiempo

TABLA 351-1 PRINCIPALES VIRUS CAUSANTES DE LA FIEBRE HEMORRÁGICA

FAMILIA Y VIRUS	ENFERMEDAD	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA ENFERMEDAD	PRINCIPAL RESERVORIO/VECTOR	CASOS ANUALES ESTIMADOS	PROPORCIÓN ENTRE INFECCIONES Y CASOS	TRANSMISIBILIDAD DE HUMANO A HUMANO
FILOVIRIDAE						
Virus del Ébola	Enfermedad por el virus del Ébola	África central y occidental	¿Murciélago de la fruta?	—[*]	1:1	Alta
Virus de Marburgo	Enfermedad por el virus de Marburgo	África subsahariana	Murciélago frugívoro egipcio (*Rousettus aegyptiacus*)	—[*]	1:1	Alta
ARENAVIRIDAE[†,‡]						
Grupo del Viejo Mundo						
Lassa	Fiebre de Lassa	África occidental	Roedores: ratón de Benín (*Mastomys natalensis*)	50.000-100.000	1:5-10	Moderada
Lujo[§]	FH de Lujo	Zambia	Desconocido, presumiblemente roedor	Desconocido	Desconocida	Moderada o alta
Grupo del Nuevo Mundo						
Junín	FH argentina	Pampas argentinas	Roedores: ratón maicero (*Calomys musculinus*)	≈100	1:1,5	Baja
Machupo	FH boliviana	Departamento de Beni, Bolivia	Roedores: laucha campestre (*Calomys callosus*)	≤ 50	1:1,5	Baja
Guanarito	FH venezolana	Estado de Portuguesa, Venezuela	Roedores: rata cañera (*Zygodontomys brevicauda*)	≤ 50	1:1,5	Baja
Sabiá[‖]	FH brasileña	Estados de São Paulo y Para, Brasil	Desconocido, presumiblemente roedor	Desconocido	1:1,5	¿Baja?
Chapare[¶]	FH de Chapare	Departamentos de Cochabamba y La Paz, Bolivia	Desconocido, presumiblemente roedor	Desconocido	Desconocida	Desconocida
BUNYAVIRIDAE[†]						
Complejo del Viejo Mundo						
Hantaan, Seúl, Puumala, Dobrava-Belgrado, otros	FH con síndrome renal	Hantaan: nordeste de Asia Seúl: áreas urbanas de todo el mundo Puumala y Dobrava-Belgrado: Europa	Roedores Hantaan: ratón listado (*Apodemus agrarius*) Seúl: rata parda o de alcantarilla (*Rattus norvegicus*) Puumala: topillo rojo (*Clethrionomys glareolus*) Dobrava-Belgrado: ratón leonado (*Apodemus flavicollis*)	50.000-150.000	Hantaan: 1:1,5 Otros: 1:20	Ninguna
Complejo del Nuevo Mundo						
Sin Nombre, Andes, Laguna Negra, otros	Síndrome pulmonar por hantavirus	América	Roedores Sin Nombre: ratón ciervo (*Peromyscus maniculatus*) Andes: ratón de cola larga (*Oligoryzomys longicaudatus*) Laguna Negra: laucha chica o de campo (*Calomys laucha*)	50.000-150.000	Sin Nombre: 1:1 Otros: hasta 1:20	Ninguna, salvo para el virus de los Andes
Fiebre del valle del Rift	Fiebre del valle del Rift	África subsahariana, Madagascar, Arabia Saudí, Yemen	Ganado doméstico/mosquitos (*Aedes* selváticos y otros)	100-100.000[*,**]	1:100	Ninguna
FH de Crimea-Congo	FH de Crimea-Congo	África, Balcanes, Rusia meridional, Oriente Medio, India, Pakistán, Afganistán, China occidental	Vertebrados silvestres y domésticos/garrapatas (principalmente del género *Hyalomma*)	≈500	1:1-2	Alta
FLAVIVIRIDAE						
Fiebre amarilla	Fiebre amarilla	África subsahariana, Sudamérica y Panamá	Monos/mosquitos (*Aedes aegypti*, otras especies de *Aedes* y *Haemagogus*)	5.000-200.000[††]	1:2-20	Ninguna
Dengue	FH del dengue	Zonas tropicales y subtropicales de todo el mundo	Ser humano/mosquito (*A. aegypti* y *albopictus*)	100.000-200.000[††]	1:10-100, en función de factores como edad, infección previa, dotación genética y serotipo infectante	Ninguna
FH de Omsk	FH de Omsk	Siberia occidental	Roedores/garrapatas (sobre todo géneros *Dermacentor* e *Ixodes*)	100-200	Desconocida	No notificada

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 351-1 PRINCIPALES VIRUS CAUSANTES DE LA FIEBRE HEMORRÁGICA *(cont.)*

FAMILIA Y VIRUS	ENFERMEDAD	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA ENFERMEDAD	PRINCIPAL RESERVORIO/VECTOR	CASOS ANUALES ESTIMADOS	PROPORCIÓN ENTRE INFECCIONES Y CASOS	TRANSMISIBILIDAD DE HUMANO A HUMANO
Enfermedad del bosque de Kyasanur	Enfermedad del bosque de Kyasanur	Estado de Karnataka, India; provincia de Yunán, China; Arabia Saudí	Vertebrados (roedores, murciélagos, aves, monos, otros)/garrapatas (género *Haemaphysalis* y otros)	≈500	Desconocida	No notificada, aunque se han registrado infecciones en laboratorios
FH de Alkhumra[‡‡]	Nombre propuesto: FH de Alkhumra	Arabia Saudí, Egipto	¿Garrapatas?	≤ 50	Desconocida	No notificada

*Aunque se han registrado ocasionales transmisiones endémicas entre filovirus (virus del Ébola > virus de Marburgo) y virus de la fiebre del valle del Rift, estos virus suelen asociarse a brotes.
[†]Las familias de virus Arenaviridae y Bunyaviridae se dividen serológica, filogenética y geográficamente en complejos del Viejo Mundo (es decir, África y Asia) y del Nuevo Mundo (América).
[‡]Además de los arenavirus citados en la tabla, los virus *Flexal* y *Tacaribe* han generado enfermedades humanas por accidentes en laboratorio. Otros arenavirus, como Whitewater Arroyo, se han detectado en personas enfermas en California, aunque su función patógena no se ha determinado con claridad.
[§]Solo se han registrado cinco casos (cuatro mortales) en un pequeño brote en 2008. El caso inicial llegó a Sudáfrica desde Zambia.
[‖]Solo se han observado cinco casos (tres mortales), dos de ellos por accidentes de laboratorio.
[¶]Descubierto a partir de un pequeño brote en 2003 del que se obtuvo sangre de un caso mortal y se aisló el virus Chapare. Se han referido pocos detalles sobre el caso. En 2019 se produjo un conglomerado de cinco casos, tres de ellos mortales, en las afueras de La Paz, Bolivia.
**Aunque el virus de la fiebre del valle del Rift puede hallarse en toda el África subsahariana, los grandes brotes son propios de la región africana oriental del valle del Rift.
[††]Basado en estimaciones de la Organización Mundial de la Salud. Es significativa la tendencia a notificar menos casos de los reales. La incidencia fluctúa ampliamente según tiempo y lugar.
[‡‡]El virus de Alkhumra es considerado en ocasiones una variante del de la enfermedad del bosque de Kyasanur. Hay controversia sobre su grafía; así, en ciertas publicaciones se designa como virus de Alkhurma.
FH, fiebre hemorrágica.

dentro de las viviendas están expuestas a mayor riesgo. Por el contrario, los reservorios de los virus Junín y Guanarito, así como de la mayoría de los hantavirus del Nuevo Mundo, suelen habitar en campos agrícolas, lotes de leña u otros hábitats rurales, lo que pone en peligro a los trabajadores al aire libre, los campistas y los excursionistas.

Virus transmitidos por mosquitos

El virus de la fiebre del valle del Rift se mantiene en reservorios de ganado doméstico, como vacas, búfalos, ovejas, cabras y camellos, provocando en ocasiones abortos espontáneos. El virus es transmisible a seres humanos por exposición directa a estos animales, sobre todo en los partos, o por mosquitos. Granjeros, trabajadores de mataderos y veterinarios están expuestos a especial riesgo.[4]

El virus de la fiebre amarilla presenta un ciclo que comprende monos y mosquitos que habitan en los bosques. Se producen casos esporádicos cuando estos mosquitos pican a los seres humanos, lo que se conoce como ciclo selvático o de la jungla. Los brotes más grandes se producen cuando los seres humanos llevan el virus a entornos más asentados, donde el mosquito urbano *Aedes aegypti* puede propagar el virus directamente entre los seres humanos (ciclo urbano). *Aedes aegypti,* que suele poner sus huevos en contenedores de basura y que pica durante el día, se convierte en infeccioso pocas semanas después de haber picado a un mono o un ser humano virémico. Se calcula que el 90% de las infecciones se producen en el continente africano,[5] pero en los últimos años también se han observado grandes brotes en Sudamérica, lo que ha provocado campañas de vacunación masiva de millones de personas y, en ocasiones, ha dado lugar a casos exportados. Aunque los mosquitos *Aedes aegypti* son comunes en Asia, el Pacífico y Australia, nunca se ha registrado la transmisión endógena del virus de la fiebre amarilla en estos lugares, por razones desconocidas.

Aunque los primates no humanos son también reservorios de cepas selváticas del dengue, en la actualidad el virus está adaptado y se mantiene en seres humanos, con un ciclo de transmisión habitual similar al de la fiebre amarilla urbana. El virus del dengue se encuentra en los trópicos y subtrópicos de casi todo el mundo. La incidencia de la infección ha crecido de forma espectacular en las últimas décadas, especialmente en Asia y América Latina. Menos del 10% de las personas infectadas desarrollan fiebre hemorrágica, principalmente niños de entre 4 y 12 años.

Virus transmitidos por garrapatas

Los virus causantes de fiebre hemorrágica de Crimea-Congo,[6] fiebre hemorrágica de Omsk, enfermedad del bosque de Kyasanur y fiebre hemorrágica de Alkhumra se mantienen en pequeños mamíferos, como roedores, liebres y erizos, en los que los virus son diseminados por garrapatas. Los seres humanos se infectan por picadura de garrapata, o por exposición a sangre o excreciones contaminadas de los reservorios. Las garrapatas también diseminan el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo a mamíferos grandes, como ganado vacuno y otros animales domésticos de granja, en los que la viremia, transitoria y asintomática, expone a riesgo de contagio a granjeros, trabajadores de mataderos y veterinarios.

Transmisión de humano a humano

La transmisión secundaria entre seres humanos se produce con muchos de los virus de la fiebre hemorrágica (v. tabla 351-1), pero las tasas de ataque son generalmente bajas (menos del 15% para el virus del Ébola Zaire), porque la transmisión entre seres humanos requiere el contacto directo con sangre o líquidos corporales contaminados. No obstante, como puso de manifiesto el brote masivo de enfermedad por el virus del Ébola de 2013 a 2016 en África occidental, el riesgo de transmisión puede aumentar significativamente cuando muchos pacientes enfermos desbordan los frágiles sistemas sanitarios, y las medidas de prevención y control de la infección no funcionan, especialmente cuando los trabajadores sanitarios no están suficientemente formados y equipados. La transmisión de humano a humano es posible que se produzca por exposición a través de las mucosas orales y otras, predominantemente en un contexto de atención sanitaria a un miembro enfermo de una familia (en una vivienda) o a un paciente (transmisión intrahospitalaria). Los rituales funerarios que implican tocar el cadáver han sido una fuente importante de infección en algunos brotes. No se puede descartar la infección por fómites. En algunos casos se ha sospechado de «supercontagiadores» altamente infecciosos, pero no hay evidencia de transmisión humana natural a través de aerosoles. A pesar de los viajes contemporáneos, los casos importados de fiebre hemorrágica viral siguen siendo escasos y, por lo general, no originan una transmisión secundaria debido a las medidas de prevención y control de infecciones que mantienen por sistema los países con recursos abundantes.

A excepción de los hantavirus y algunos de los flavivirus, la infecciosidad es paralela al estado clínico; las personas son más infecciosas al final del curso de la enfermedad grave, cuando las cargas virales son elevadas y los pacientes eliminan virus al medio ambiente a través de los vómitos, la diarrea y las hemorragias. El riesgo de transmisión durante el período de incubación o a partir de personas asintomáticas es insignificante, aunque se produjo un caso de fiebre hemorrágica argentina tras la transfusión de sangre de un donante que era asintomático en el momento de la extracción.

BIOPATOLOGÍA

La inestabilidad microvascular y el deterioro de la hemostasia son los rasgos biopatológicos característicos de la fiebre hemorrágica viral. Sin embargo, no todas las infecciones conducen a estas afecciones, que solo se observan en un subconjunto de pacientes en el extremo grave del espectro de la enfermedad.[7]

A excepción de la enfermedad causada por los hantavirus y algunos de los flavivirus, la patogenia de la fiebre hemorrágica viral parece estar relacionada con una viremia descontrolada, ya que en la mayoría de los casos mortales no se consigue montar una respuesta inmunitaria eficaz. En estas enfermedades, el virus infeccioso se elimina rápidamente de la sangre en los supervivientes. En comparación, en las infecciones por dengue, fiebre amarilla y hantavirus, la replicación viral suele estar controlada y el virus se elimina de la sangre antes de la fase más grave de la enfermedad. El proceso singular de refuerzo inmunitario mediado por anticuerpos, en el que la infección secundaria por un serotipo diferente de virus del dengue resulta más grave que la primaria, podría contribuir a la patogenia de la fiebre hemorrágica por el dengue. Los datos de modelos animales indican que el inotropismo cardíaco puede ser inhibido de forma directa o indirecta en ciertas fiebres hemorrágicas virales, especialmente la de Lassa.

Tras la inoculación, el virus se replica en primer lugar en células dendríticas y otros tejidos locales, migrando a continuación a ganglios linfáticos regionales y diseminándose a través de la linfa y los monocitos sanguíneos hacia una amplia variedad de tejidos y órganos, como el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos, las glándulas suprarrenales, los pulmones y el endotelio. La migración de los macrófagos a los tejidos origina una infección secundaria de células parenquimatosas permisivas. Durante la enfermedad aguda, los virus son detectables en diversos líquidos corporales, como sangre, saliva, heces y leche materna.

La interacción de los virus con los inmunocitos, especialmente macrófagos y células endoteliales, induce activación celular directa o indirecta (a través de mediadores solubles), y un proceso inflamatorio y vasoactivo acorde con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. La síntesis de factor tisular superficial celular pone en funcionamiento la vía de coagulación extrínseca. Por su parte, la alteración de la hemostasia implica disfunción de células endoteliales, plaquetas o factor de coagulación. La coagulopatía intravascular diseminada (CID; cap. 161) se observa con frecuencia, especialmente con los virus del Ébola y de Marburgo, y la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo.

Los infiltrados de células inflamatorias, habitualmente leves, se componen de una mezcla de células mononucleares y neutrófilos. En algunas fiebres hemorrágicas virales, como en la enfermedad del Ébola, la replicación y la diseminación del virus se facilitan por la supresión de la respuesta inmunitaria adaptativa del huésped inducida por el virus. La falta de una respuesta inmunitaria adecuada parece un determinante importante de la gravedad de la fiebre de Lassa.

El daño tisular está mediado por necrosis directa de las células infectadas o, indirectamente, por apoptosis de inmunocitos, como en otras formas de shock séptico. Una respuesta inmunitaria del huésped desregulada e incontrolada provoca daños en los órganos finales, y los órganos más afectados varían según el virus (tabla 351-2). Por ejemplo, la necrosis tubular renal y el edema retroperitoneal se registran en la fiebre hemorrágica con síndrome renal, mientras que la neumonitis intersticial y la depresión miocárdica son características del síndrome pulmonar por hantavirus. El hígado resulta particularmente afectado en la fiebre amarilla, con degeneración grasa, necrosis mediozonal coagulativa de hepatocitos y presencia de cuerpos de Councilman. El cerebro y las meninges se ven particularmente afectados en la enfermedad del bosque de Kyasanur y la fiebre hemorrágica de Omsk, y, en ocasiones, también en fiebres hemorrágicas sudamericanas. La proliferación reticuloendotelial es propia de la enfermedad del bosque de Kyasanur, con eritrofagocitosis esplénica pronunciada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fiebre hemorrágica viral afecta a ambos sexos y a todos los grupos de edad, con manifestaciones que oscilan entre un cuadro relativamente leve, o incluso asintomático, y uno de permeabilidad vascular grave, causante de shock, fracaso multiorgánico y muerte. Aunque la presentación clínica puede diferir para cada fiebre hemorrágica viral a medida que avanza la enfermedad, las manifestaciones clínicas no permiten distinciones claras en la mayoría de los casos, especialmente en las fases iniciales de la enfermedad. Los virus del dengue y de la fiebre del valle del Rift provocan diversos síndromes, como erupciones cutáneas y afectación del sistema nervioso central (cap. 352). La fiebre hemorrágica se produce en una minoría de las infecciones por estos virus.

Tras un período de incubación que oscila entre días y semanas, la mayoría de los pacientes presentan signos y síntomas inespecíficos difíciles de distinguir de muchas otras enfermedades febriles (v. tabla 351-2), como fiebre, malestar general, anorexia, cefalea, dolor torácico o retroesternal, dolor de garganta, mialgia, artralgia y dolor lumbosacro.[8] La inyección o hemorragia conjuntival es frecuente, pero no se acompaña de prurito, secreción o rinitis, lo que ayuda a distinguirla de la conjuntivitis viral (fig. 351-1). La bradicardia relativa (signo de Faget) y la hipotensión ortostática son a veces significativas, especialmente en infecciones como la fiebre amarilla y el dengue. La faringe puede estar eritematosa o, con menor frecuencia, exudativa, sobre todo en la fiebre de Lassa, y a veces lleva a un diagnóstico incorrecto de faringitis estreptocócica o mononucleosis. El hipo se observa a menudo en la enfermedad por el virus del Ébola, aunque la patogenia de esta manifestación no está clara.

Tras los primeros días se suceden signos y síntomas digestivos, como náuseas, vómitos, dolor epigástrico y abdominal, dolor en la palpación abdominal y diarrea no hemorrágica o estreñimiento. En ocasiones, un diagnóstico erróneo de apendicitis u otra urgencia abdominal aguda (cap. 128) conduce precipitadamente a intervenciones quirúrgicas de riesgo.

El dolor y la rigidez cervicales, el dolor retroorbitario, la fotofobia y otros signos meníngeos son comunes en la fiebre del valle del Rift, la enfermedad del bosque de Kyasanur y la fiebre hemorrágica de Omsk. Es habitual igualmente la tos seca, a veces acompañada de estertores difusos en la auscultación, mientras que los síntomas pulmonares significativos son inusuales en fases tempranas, excepto en el síndrome pulmonar por hantavirus. Salvo en la fiebre amarilla, la ictericia no es característica, aunque se presenta en pacientes con síndrome de Gilbert subyacente, reacciones farmacológicas o coinfección. La hepatoesplenomegalia es frecuente, aunque no se sabe si es específica de la fiebre hemorrágica viral o simplemente es debida a la alta prevalencia de hepatoesplenomegalia en poblaciones del África subsahariana.

Se observan diversas formas de exantemas morbiliforme, maculopapular, petequial y equimótico (v. tabla 351-2). Un exantema maculopapular en el tronco o la cara puede ser indicador precoz y relativamente específico, aunque apenas sensible, de enfermedad por el virus del Ébola o el de Marburgo. El exantema casi siempre aparece en personas de piel clara con fiebre de Lassa y fiebre hemorrágica de Lujo, pero, por razones poco claras, raramente en personas de raza negra.

La hemorragia casi nunca está presente en los primeros días de la enfermedad. Sin embargo, en casos graves, tras 7-10 días de enfermedad, los pacientes evolucionan a un cuadro de inestabilidad vascular, manifestado con hiperemia y hemorragia conjuntival, rubor facial, edema, hemorragia, hipotensión, shock y proteinuria. La inflamación facial y de cuello son signos clásicos y relativamente específicos de la fiebre de Lassa y la fiebre hemorrágica de Lujo.

Los sofisticados métodos de vigilancia y detección demuestran que la hemorragia clínicamente perceptible se produce en una minoría de los casos, y la probabilidad de hemorragia varía en función del virus infectante (v. tabla 351-2). La hemorragia puede manifestarse como hematemesis, melena, hematoquecia, metrorragia, petequias, púrpura, epistaxis y sangrado de las encías y de los puntos de venopunción (fig. 351-2). La hemoptisis y la hematuria son infrecuentes. Las equimosis extensas son propias de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo.

En fases terminales son posibles manifestaciones del sistema nervioso central, como *delirium*, temblor, anomalías de la marcha, convulsiones y ataques de hipo, especialmente en la enfermedad del bosque de Kyasanur, la fiebre hemorrágica de Omsk y las fiebres hemorrágicas sudamericanas, sobre todo la argentina. En cambio, los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo suelen ser normales, salvo en la meningoencefalitis por enfermedad del bosque de Kyasanur o fiebre hemorrágica de Omsk, en las que son habituales las concentraciones altas de proteínas.

La pancreatitis se observa a menudo en la fiebre amarilla grave. La insuficiencia o el fracaso renal, frecuente sobre todo en la fiebre hemorrágica con síndrome renal, la fiebre de Lassa y la enfermedad por el virus del Ébola, se asocia a un mal pronóstico.

La evolución bifásica es clásica de las fiebres hemorrágicas por flavivirus, en las que un período de latencia de días (fiebre amarilla, fiebre hemorrágica por dengue y fiebre del valle del Rift) o semanas (enfermedad del bosque de Kyasanur y fiebre hemorrágica de Omsk) precede a manifestaciones más graves, como hemorragia, shock, insuficiencia renal y meningoencefalitis. Es típica, aunque no aplicable a todos los casos, la descripción de diversas fases de progresión en la fiebre hemorrágica con síndrome renal (pródromo, hipotensión, oliguria/insuficiencia renal, diuresis y convalecencia) y fiebre amarilla (infección, intoxicación y recuperación). Las manifestaciones iniciales del síndrome pulmonar por hantavirus pueden ser leves e inespecíficas, pero la enfermedad puede progresar hasta requerir ventilación mecánica y apoyo presor en 24 h. Puede producirse bradicardia sinusal y taquicardia o fibrilación ventricular. En la fiebre del valle del Rift en ocasiones se desarrollan encefalitis y retinitis, con independencia de la presencia o ausencia de fiebre hemorrágica viral.

El edema pulmonar intersticial no cardiógeno bilateral, compatible con síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), es el rasgo característico del síndrome pulmonar por hantavirus, aunque las radiografías de tórax pueden ser normales al principio de la enfermedad, incluso si los pacientes refieren disnea. Solo alrededor del 30% de los pacientes con este síndrome presentan evidencia radiográfica de edema pulmonar en la evaluación inicial, si bien este se desarrolla en casi todos los casos en 48 h.

Las mujeres embarazadas con fiebre hemorrágica viral suelen acudir con una enfermedad grave, que incluye abortos espontáneos y hemorragia vaginal. No obstante, se han observado síntomas inicialmente leves, que, aun así, progresan hacia una enfermedad grave e incluso mortal, tal vez porque la tolerancia inmunitaria del embarazo amortigua las manifestaciones clínicas inflamatorias iniciales.

DIAGNÓSTICO

Ante la gravedad asociada, el riesgo de diseminación secundaria, el alto grado de potencial alarma social y la escasa familiaridad de la mayoría de los médicos con este tipo de cuadros, la consulta con un especialista con experiencia en fiebres hemorrágicas virales ha de plantearse tan pronto como se sospeche el diagnóstico. El momento de «dar la alarma» sobre la fiebre hemorrágica viral es una decisión individualizada caso a caso, que corresponde al facultativo, asesorado por especialistas en el tema. En general, las fiebres hemorrágicas virales son infrecuentes, y las prácticas universales aplicadas de rutina aportan protección en la mayoría de las situaciones, al menos en las fases tempranas de la enfermedad.

La presentación inicial inespecífica de estas fiebres hace que sean muy difíciles de diagnosticar clínicamente, en especial si no hay un brote reconocido, que suele detectarse cuando se identifican grupos concentrados de casos, sobre todo en personal sanitario. El diagnóstico diferencial comprende un amplio espectro de afecciones febriles, variables según la región geográfica (tabla 351-3). Resultan esenciales una completa anamnesis epidemiológica (con detalles sobre viajes, posibles exposiciones y riesgos laborales), los detalles de la evolución de los síntomas, la exploración física y la obtención de resultados analíticos preliminares (tabla 351-4).

Debe considerarse el diagnóstico de fiebre hemorrágica viral en pacientes con un síndrome clínicamente compatible que, dentro del período de incubación de la fiebre hemorrágica viral concreta en cuestión: 1) residan o hayan viajado a una zona endémica (v. tabla 351-1); 2) hayan tenido un posible contacto directo con sangre o líquidos corporales de alguien que estuviera enfermo con una fiebre hemorrágica viral aguda, como trabajadores sanitarios, personas que cuiden a familiares en casa o que preparen cadáveres para enterrarlos y personal de laboratorio; 3) hayan estado en contacto con animales salvajes vivos o recién sacrificados (especialmente primates no humanos) en una zona donde la fiebre hemorrágica viral es endémica o procedentes de ella (aunque el contacto directo con el reservorio animal no suele notificarse ni siquiera en los casos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 351-2 ASPECTOS BIOPATOLÓGICOS Y CLÍNICOS DE LAS FIEBRES HEMORRÁGICAS VIRALES

ENFERMEDAD	PERÍODO DE INCUBACIÓN (DÍAS)	INICIO	HEMORRAGIA	EXANTEMA	ICTERICIA	CORAZÓN	PULMÓN	RIÑÓN	SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	OJO	RATIO CASOS-MORTALIDAD	ABORDAJE CLÍNICO
FILOVIRIDAE												
Enfermedad por el virus del Ébola	3-21	Variable	++	+	+	+	+	+	+	++*	40-85%†	Anticuerpos monoclonales
Enfermedad por el virus de Marburgo	3-21	Repentino	++	+	+	+	+	+	+	++	22-85%‡	Sintomático
ARENAVIRIDAE												
Fiebre de Lassa	5-16	Gradual	+	+§	0	++	+	++	+	0	20%	Ribavirina
FH de Lujo	9-13	Repentino	++	+	0	¿?	+	+	+	0	80%	Ribavirina
FH sudamericanas‖	4-14	Gradual	+++	+	0	++	+	0	+++	0	15-40%	Ribavirina, plasma de convalecencia
BUNYAVIRIDAE												
FH con síndrome renal	9-35	Repentino	+++	0	0	++	+	+++	+	0	< 1-50%, en función del virus específico	Ribavirina
Síndrome pulmonar por hantavirus	7-35	Gradual	0 (salvo infección por el virus de los Andes)	0	0	+++	+++	+	+	0	< 1-50%, en función del virus específico	Apoyo, considerar hemofiltración de alto volumen y OMEC
Fiebre del valle del Rift¶	2-5	Repentino	++	+	++	¿ + ?	0	+	++	++	Hasta el 50% en formas graves	¿Ribavirina?
FH de Crimea-Congo	1-12**	Repentino	+++	0	++	¿ + ?	+	0	+	0	15-30%	¿Ribavirina?
FLAVIVIRIDAE												
Fiebre amarilla	3-6	Repentino	+++	0	+++	++	+	++	++	0	20-50%	Sintomático
FH del dengue	3-15	Repentino	++	+++	+	++	+	0	+	0	Sin tratamiento: 10-15% Con tratamiento: ≤ 1%	Sintomático
FH de Omsk	3-8	Repentino	++	0	0	+	++	0	+++	+	1-3%	Sintomático
Enfermedad del bosque de Kyasanur	3-8	Repentino	++	0	0	+	++	0	+++	+	3-5%	Sintomático
FH de Alkhumra††	3-8	Repentino	++	+	+	+	+	0	++	+	20-25%	Sintomático

*Hasta un tercio de los supervivientes padecen uveítis, cataratas precoces y otras secuelas oculares potencialmente peligrosas para la vista.

†Se conocen cuatro especies del virus del Ébola que causan la enfermedad en seres humanos, con diferentes ratios de letalidad asociadas durante los brotes: Zaire, 85%; Sudán, 55%; Bundibugyo, 40%, y Selva Tai (antigua Costa de Marfil), 0% (solo un caso reconocido, que sobrevivió).

‡El índice de letalidad fue del 22% en el primer brote reconocido de enfermedad por el virus de Marburgo en Alemania y Yugoslavia en 1967, pero ha sido sistemáticamente superior al 80% en otros brotes en África central, donde el virus es endémico. Las posibles causas de las diferencias son la distinta calidad de la asistencia, la patogenicidad de las cepas, la vía y las dosis de la infección, la prevalencia subyacente de inmunodeficiencia y enfermedades concomitantes, y la predisposición genética.

§Un exantema morbiliforme o maculopapular casi siempre aparece en personas de piel clara (generalmente extranjeros), aunque, por razones dudosas, rara vez se da en africanos de piel oscura de áreas endémicas.

‖Los datos son insuficientes para diferenciar los síndromes producidos por los distintos arenavirus hallados en América. A menudo se unifican como fiebres hemorrágicas sudamericanas.

¶En la fiebre del valle del Rift pueden observarse, de forma independiente, fiebre hemorrágica, encefalitis y retinitis.

**El período de incubación de la FH de Crimea-Congo varía según la modalidad de transmisión: de 1 a 3 días tras la picadura de garrapata y de 5 a 6 tras el contacto con sangre o tejidos de un animal infectado.

††Basado en observaciones preliminares. Se han notificado menos de 100 casos.

0, signo no percibido/órgano no afectado a habitualmente; +, signo percibido/órgano afectado ocasionalmente; ++, signo percibido/órgano afectado habitualmente; ++ +, signo característico/afectación de órgano grave; FH, fiebre hemorrágica; OMEC, oxigenación por membrana extracorpórea.

TABLA 351-3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS FIEBRES HEMORRÁGICAS VIRALES

ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS DIFERENCIADORAS Y COMENTARIOS
PARÁSITOS	
Paludismo	Paroxismos de fiebre y escalofríos habituales; manifestaciones hemorrágicas poco frecuentes; el frotis o la prueba rápida de paludismo suelen ser positivos; coinfección (o parasitemia asintomática basal) común; respuesta a antipalúdicos
Amebiasis	No suele haber más manifestaciones hemorrágicas que las diarreicas; trofozoítos amebianos identificados en heces en el microscopio o en pruebas antigénicas; respuesta a antiparasitarios
Giardiasis	Prueba antigénica en heces positiva o identificación de trofozoítos o quistes en heces; respuesta a antiparasitarios
Tripanosomiasis africana (fases agudas)	Especialmente la forma africana oriental; el examen de frotis sanguíneo/capa leucocítica puede mostrar tripanosomas
BACTERIAS (INCLUIDAS ESPIROQUETAS, RICKETTSIAS, *EHRLICHIA* Y *COXIELLA*)	
Fiebre tifoidea	No suele haber más manifestaciones hemorrágicas que las diarreicas; respuesta a antibióticos
Disentería bacilar (por shigelosis, campilobacteriosis, salmonelosis, *Escherichia coli* enterohemorrágica y otras)	No suele haber más manifestaciones hemorrágicas que las diarreicas; respuesta a antibióticos
Capnocytophaga canimorsus	Asociada a mordeduras de perro y gato, en general en inmunodeprimidos y, en especial, en asplénicos; respuesta a antibióticos
Meningococemia	La CID inducida por bacterias puede asemejarse a la diátesis hemorrágica de las FHV; hemorragia en las primeras 24-48 h desde el inicio de la enfermedad y progresión rápida de la enfermedad característica; las grandes equimosis propias de la meningococemia son inhabituales en las FHV, salvo en la de Crimea-Congo; las pruebas de aglutinación de látex séricas detectan el antígeno bacteriano en la septicemia meningocócica; puede responder a antibióticos (esencial la administración precoz)
Estafilococemia	La CID inducida por bacterias puede asemejarse a la diátesis hemorrágica de las FHV; puede responder a antibióticos
Aborto séptico	Antecedentes de embarazo o pruebas de embarazo positivas
Peste septicémica o neumónica	La CID inducida por bacterias puede asemejarse a la diátesis hemorrágica de las FHV; las grandes equimosis propias de la peste son inhabituales en las FHV, salvo en la de Crimea-Congo; la peste neumónica puede asemejarse al síndrome pulmonar por hantavirus; puede responder a antibióticos
Faringitis estreptocócica o por el virus de Epstein-Barr	Puede parecerse a la faringitis exudativa observada a veces en la fiebre de Lassa
Tuberculosis	La hemoptisis de la tuberculosis pulmonar avanzada puede sugerir FHV, aunque la progresión de la tuberculosis suele ser mucho más lenta
Tularemia	Son más frecuentes las formas ulceroglandular y neumónica; respuesta a antibióticos
Urgencias abdominales agudas	Apendicitis, peritonitis y úlcera gastrointestinal superior sangrante
Pielonefritis y glomerulonefritis postestreptocócica	Puede asemejarse a la FH con síndrome renal
Carbunco (por inhalación o gastrointestinal)	Manifestaciones pulmonares patentes y mediastino ensanchado en la radiografía de tórax en la forma inhalatoria; respuesta a antibióticos
Neumonía bacteriana atípica (*Legionella, Mycoplasma, Chlamydophila pneumoniae, C. psittaci,* otros)	Puede simular un síndrome pulmonar por hantavirus; exposición a aves; síntomas a menudo ausentes hasta fases avanzadas en la psitacosis; respuesta a antibióticos
Fiebre recurrente	Fiebre recurrente y síndromes seudogripales, con afectación neurológica directa y esplenomegalia; espiroquetas visibles en sangre con estado febril; respuesta a antibióticos
Leptospirosis	Ictericia, insuficiencia renal y miocarditis en casos graves; respuesta a antibióticos
Infecciones por rickettsias del grupo de las fiebres exantemáticas (fiebre por picadura de garrapata africana, fiebre botonosa y fiebre exantemática de las Montañas Rocosas)	Incubación de 7-10 días tras la picadura de garrapata frente a los 1-3 días de la FH de Crimea-Congo; lesiones necróticas (escaras) típicas en el punto de mordedura de la garrapata en algunas rickettsiosis, diferenciada de la ligera equimosis de la FH de Crimea-Congo; el exantema (si existe) en las rickettsiosis suele afectar a las palmas de las manos y las plantas de los pies
Fiebre Q *(Coxiella burnetii)*	Amplio espectro patológico, que incluye hepatitis, neumonitis, encefalitis y afectación multisistémica con hemorragia; respuesta a antibióticos
Erliquiosis	Diagnóstico por serología y PCR; puede ser útil el frotis de sangre periférica; respuesta a antibióticos
Melioidosis *(Burkholderia pseudomallei)*	Mayor incidencia en el Sudeste Asiático y el norte de Australia; enfermedad febril sistémica o síndrome pulmonar, a veces con afectación del sistema nervioso central; responde a los antibióticos
VIRUS	
Gripe	Presentación con componente clínico respiratorio importante, sin manifestaciones hemorrágicas; la prueba rápida de gripe puede ser positiva; puede responder a antigripales
Infección por arbovirus (dengue y fiebre del Nilo Occidental)	Encefalitis infrecuente, aunque cuando se presenta puede asemejarse a las FHV con afectación neurológica significativa (enfermedad del bosque de Kyasanur, FH de Omsk); menos grave que las FHV; hemorragia no notificada
Hepatitis virales (hepatitis A, B y E, por el virus de Epstein-Barr o citomegalovirus)	Ictericia atípica en las FH, salvo en la fiebre amarilla; pruebas antigénicas de hepatitis positivas; puede haber infección fulminante similar a una FHV en personas con alteraciones inmunitarias subyacentes
Herpes simple o varicela-zóster	Infección fulminante con hepatitis (con o sin exantema vesicular); características elevación de transaminasas y leucopenia; posible enfermedad diseminada en personas por lo demás sanas; mala respuesta al aciclovir, salvo en la fase temprana
VIH/sida	Síndrome de seroconversión o VIH/sida o con infecciones secundarias, especialmente septicemia
Sarampión	El exantema se puede asemejar al de las fases iniciales de las FHV y a veces es hemorrágico; la intensidad de la rinitis y de los síntomas de las vías respiratorias superiores contribuye a diferenciarlo; es prevenible con vacuna
Rubéola	El exantema se puede asemejar al de las fases iniciales de ciertas FHV; generalmente es una enfermedad leve, prevenible con vacuna
Viruela hemorrágica o plana	Lesiones difusas hemorrágicas o maculares; a diferencia de las FHV, el exantema puede afectar a la mucosa oral, las palmas de las manos y las plantas de los pies; la viruela en el entorno natural se ha erradicado
Infección por α-virus (chikunguña y o'nyong-nyong)	Dolor articular como rasgo predominante
HONGOS	
Histoplasmosis	Enfermedad pulmonar que puede asemejarse al síndrome pulmonar por hantavirus; entrada reciente en cuevas o minas

TABLA 351-3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS FIEBRES HEMORRÁGICAS VIRALES *(cont.)*

ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS DIFERENCIADORAS Y COMENTARIOS
ETIOLOGÍAS NO INFECCIOSAS	
Golpe de calor	Antecedentes de exposición a calor extremo; ausencia de sudoración; hemorragia inhabitual, aunque puede haber CID
Púrpura trombocitopénica idiopática y trombótica (PTI/PTT)	Presentación menos aguda que la de las FHV; puede haber síntomas neurológicos destacados en la PTT; factores de coagulación normales y ausencia de CID; respuesta frecuente a corticoesteroides (PTI) o intercambio de plasma (PTT)
Glaucoma agudo	Puede evocar manifestaciones oculares propias de la fiebre del valle del Rift
Neoplasias malignas hematológicas (leucemia, linfoma)	Pueden simular reacciones leucemoides a veces presentes en la FH con síndrome renal
Hipersensibilidad a fármacos o sobredosis	Síndrome de Stevens-Johnson y sobredosis de anticoagulantes (warfarina)
Intoxicación química por productos industriales o agrícolas	Especialmente anticoagulantes; ausencia de otros síntomas de FHV
Envenenamiento por mordedura de serpiente hemotóxica	Antecedentes de mordedura de serpiente

CID, coagulopatía intravascular diseminada; FH, fiebre hemorrágica; FHV, fiebre hemorrágica viral; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 351-4 PRUEBAS CLÍNICAS DE LABORATORIO INDICADAS Y HALLAZGOS CARACTERÍSTICOS EN PACIENTES CON FIEBRE HEMORRÁGICA VIRAL

PRUEBA	HALLAZGOS CARACTERÍSTICOS Y COMENTARIOS
Recuento de leucocitos	Iniciales: leucopenia moderada (salvo con infección por hantavirus, en la que es característica la leucocitosis temprana con inmunoblastos) Tardíos: leucocitosis con derivación izquierda; granulocitosis más indicativa de infección bacteriana
Hemoglobina y hematocrito	Hemoconcentración (especialmente en fiebre hemorrágica con síndrome renal y síndrome pulmonar por hantavirus)
Recuento plaquetario	Trombocitopenia leve o moderada
Electrólitos	Alteraciones de sodio, potasio y acidobásicas dependientes del equilibro de líquidos y del estadio de la enfermedad
BUN/creatinina	Posible en la insuficiencia renal en fase tardía
Bioquímica sérica (AST, ALT, amilasa, γ-glutamiltransferasa, fosfatasa alcalina, creatinina cinasa, lactato deshidrogenasa y lactato)	Valores habitualmente elevados, especialmente en casos graves; AST > ALT. La concentración de lactato > 4 mmol/l (36 mg/dl) puede ser indicativa de hipoperfusión persistente o sepsis. Característica elevación de la lactato deshidrogenasa en el síndrome pulmonar por hantavirus
Velocidad de sedimentación	Normal o aumentada
Gasometría	La acidosis metabólica puede indicar shock e hipoperfusión
Pruebas de coagulación (TP, TTP, fibrinógeno, plaquetas y dímero D)	La CID es frecuente en infecciones por los virus del Ébola, de Marburgo y de Lujo, en la FH de Crimea-Congo y en infecciones por arenavirus del Nuevo Mundo
Análisis de orina	Proteinuria frecuente; ocasional hematuria. En ocasiones los sedimentos muestran cilindros hialinos-granulares y células redondeadas con inclusiones citoplásmicas
Hemocultivo	Útil para descartar la FHV y, a continuación, para evaluar la eventual infección bacteriana secundaria. La muestra de sangre ha de obtenerse antes del inicio de la antibioterapia
Coprocultivo	Útil para descartar la FHV (en favor de la disentería bacilar hemorrágica)
Frotis sanguíneos de gota gruesa y gota fina	Contribuyen al diagnóstico de parásitos hemáticos (paludismo y tripanosomiasis), sepsis bacteriana (meningococos, *Capnocytophaga* y carbunco) y erliquiosis. Todos negativos en las FHV, salvo en la coinfección
Prueba rápida, PCR y otras pruebas para el paludismo	Negativas en las FHV, salvo en la coinfección por paludismo

ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; CID, coagulación intravascular diseminada; FH, fiebre hemorrágica; FHV, fiebre hemorrágica viral; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; TP, tiempo de protrombina; TTP, tiempo de tromboplastina parcial.

de plasma fresco congelado (PFC) (15-20 ml/kg) se considera en presencia de hemorragia y concentraciones de fibrinógeno inferiores a 100 mg/dl. El concentrado (dosis total de 2-3 g) o crioprecipitado (1 U/10 kg) de fibrinógeno puede administrarse en vez del PFC, aunque este tiene la ventaja teórica de contener todos los factores de la coagulación. Puede administrarse vitamina K (10 mg i.v. u orales 3 días consecutivos), especialmente si se sospechan malnutrición o hepatopatía subyacentes. En ocasiones se ha añadido ácido fólico para prevenir el efecto nocivo de la carencia aguda de folato sobre la producción de plaquetas, sobre todo en pacientes malnutridos, si bien la eficacia de este recurso no se conoce.

Oxigenación y ventilación

En las primeras fases de la enfermedad, y en ausencia de edema pulmonar yatrógeno, la mayoría de los pacientes pueden recibir aporte complementario de oxígeno por cánula nasal o mascarilla facial. La excepción a este planteamiento es el síndrome pulmonar por hantavirus, en el que la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica (cap. 91) salvan a menudo la vida del enfermo. En pacientes neurológicamente intactos con hipoxemia, la ventilación con presión positiva no invasiva es a veces útil como complemento de la oxigenación pasiva. Cuando se requiere ventilación mecánica, pueden emplearse volúmenes corrientes de protección pulmonar de 6 ml/kg de peso corporal ideal. La hemofiltración de alto volumen[14] y la oxigenación por membrana extracorpórea se han utilizado con aparente beneficio en el síndrome pulmonar por hantavirus.

Antibióticos e infección secundaria

Hasta que se pueda confirmar el diagnóstico de fiebre hemorrágica viral, los pacientes deben ser cubiertos inmediatamente con una terapia antibacteriana o antiparasitaria adecuada, teniendo en cuenta específicamente el paludismo (cap. 316), las enfermedades rickettsiales transmitidas por garrapatas (cap. 302) y la sepsis por gramnegativos (cap. 94), según corresponda en función de los factores de riesgo epidemiológicos. Dado que la translocación de las bacterias intestinales al torrente sanguíneo es motivo de preocupación, los regímenes antimicrobianos deben cubrir los organismos entéricos. Estos fármacos deben suspenderse cuando se confirme la infección por un virus de fiebre hemorrágica, a menos que existan pruebas de coinfección. Debe sospecharse una infección bacteriana secundaria cuando los síntomas persisten o aparece nueva fiebre después de unas 2 semanas de enfermedad, un tiempo en el que la mayoría de las fiebres hemorrágicas virales han provocado la muerte o se están resolviendo.

Tratamiento antiviral

El anticuerpo monoclonal único MAb114 y el cóctel de anticuerpos monoclonales triples REGN-E83 disminuyen significativamente la mortalidad de las infecciones hemorrágicas agudas por ébola.[A1] Sin embargo, solo se dispone de datos para la especie virus del Zaire.

La ribavirina se recomienda para la fiebre de Lassa, otras infecciones por arenavirus y la fiebre hemorrágica con síndrome renal, pero los datos que apoyan su uso son limitados y este uso fuera de etiqueta no está aprobado por la Food and Drug Administration de EE. UU. (tabla 351-5).[15] Los resultados son contradictorios y falta consenso sobre la ribavirina para la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo. Los datos *in vitro* muestran actividad contra los virus del dengue, la fiebre amarilla, la fiebre del valle del Rift y la fiebre hemorrágica de Omsk, pero no se han realizado estudios clínicos. Los efectos secundarios principales de la ribavirina intravenosa son anemia hemolítica leve o moderada, que rara vez requiere transfusión y desaparece al suspender el tratamiento, y escalofríos si se infunde la medicación demasiado deprisa.

El favipiravir, autorizado en muchos países para tratar la gripe, ha demostrado su eficacia en modelos de primates no humanos de la fiebre de Lassa, pero aún no se ha estudiado en seres humanos.[16] Se ha informado de que el fármaco chino *chongcao shenkang* es beneficioso para la fiebre hemorrágica con síndrome renal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 351-1. **Hemorragia subconjuntival e inflamación facial en un niño con fiebre de Lassa en Sierra Leona.**



FIGURA 351-2. **Hemorragia en un paciente con enfermedad por el virus del Ébola.** (Tomado de Bausch DG. Viral hemorrhagic fevers. In: Schlossberg D, ed. *Clinical Infectious Disease.* New York: Cambridge University Press; 2008.)

confirmados); 4) hayan trabajado en un laboratorio o instalación para animales donde se manipulan virus de la fiebre hemorrágica, o 5) hayan mantenido relaciones sexuales sin protección con un varón que se haya recuperado de una fiebre hemorrágica viral en los 18 meses anteriores, a menos que su semen haya sido analizado mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y se haya confirmado que es negativo.

El índice de sospecha debe ser especialmente alto para las personas en ocupaciones específicas de alto riesgo, incluidos los trabajadores sanitarios, trabajadores de mataderos, veterinarios, trabajadores agrícolas, cazadores, taxidermistas y viajeros que hayan regresado recientemente de zonas endémicas, especialmente si se ha informado de un brote en curso o reciente.[9] En el SDRA (cap. 90) u otras afecciones respiratorias en una persona que habita en un área endémica de hantavirus del Nuevo Mundo se ha de considerar de inmediato un posible diagnóstico de síndrome pulmonar por hantavirus. En caso de sospecha de fiebre hemorrágica viral transmitida por garrapatas, se ha de valorar el riesgo de infección, procediendo a la exploración física para detectar una escara. Sin embargo, la mayoría de las fiebres hemorrágicas virales son raras incluso en personas que poseen uno de los factores de riesgo, por lo que siempre deben buscarse agresivamente diagnósticos alternativos, especialmente el paludismo endémico y la fiebre tifoidea, pero también otras enfermedades bacterianas, incluida la sepsis por gramnegativos (cap. 94). Eventuales ataques bioterroristas (cap. 19) han de considerarse cuando existe sospecha fundada de fiebre hemorrágica viral en una persona sin ninguno de los factores de riesgo mencionados, especialmente si se registran casos agrupados. Este tipo de situaciones han de notificarse de inmediato a las autoridades sanitarias locales y nacionales.

Pruebas de laboratorio

Es imprescindible una pronta confirmación de laboratorio, preferiblemente mediante ensayos de PCR en muestras de sangre.[10] Los ensayos de PCR suelen tener sensibilidades y especificidades superiores al 90%, aunque muy pocos han sido sometidos a una validación formal del producto. Los robustos ensayos semiautomatizados basados en cartuchos pueden ser útiles para algunas fiebres hemorrágicas virales durante los brotes, pero su coste suele ser prohibitivo para la vigilancia rutinaria. Algunos virus de la fiebre hemorrágica, como el de Lassa, tienen una considerable heterogeneidad de secuencia, por lo que pueden producirse resultados falsos negativos de la PCR debido a la falta de coincidencia cebador-destinatario. También pueden producirse resultados falsos negativos si se realiza la prueba a un paciente en una fase muy temprana del curso de la enfermedad, cuando los niveles del virus pueden estar aún por debajo del umbral de detección. Si se sigue sospechando una fiebre hemorrágica viral a pesar de una prueba negativa, se vigilará al paciente, se aplicará tratamiento empírico según sea necesario y, si continúa enfermo, se repetirá la prueba unos días más tarde cuando la carga viral habrá aumentado en principio hasta un nivel detectable, salvo en las infecciones por flavivirus. La secuenciación imparcial de alto rendimiento puede ser útil si la PCR es repetidamente negativa.

Los enzimoinmunoanálisis de antígenos virales y anticuerpos (inmunoglobulina M), el cultivo de virus y la inmunohistoquímica *post mortem* de tejidos también suelen ofrecer una sensibilidad y una especificidad superiores al 90%, si bien el diagnóstico serológico de la infección por flavivirus suele complicarse con reacciones cruzadas. Las pruebas rápidas de detección del antígeno de la enfermedad por el virus del Ébola se han utilizado eficazmente para la vigilancia comunitaria de cadáveres.[11] En EE. UU., las pruebas diagnósticas de fiebre hemorrágica viral se pueden canalizar a través de los Centers for Disease Control and Prevention (teléfono 470-312-0094; correo electrónico spather@cdc.gov).

TRATAMIENTO

La infrecuencia de las fiebres hemorrágicas virales y su característica localización en entornos remotos hacen que los estudios controlados resulten difíciles. Las directrices terapéuticas suelen seguir las pautas establecidas para el shock séptico (cap. 94). Las directrices de consenso para los cuidados de apoyo de la enfermedad por el virus del Ébola incluyen el aislamiento en una unidad de cuidados intensivos donde se pueda proporcionar una estrecha vigilancia y cuidados de apoyo críticos.[12,13]

Guías de manejo clínico

Control de líquidos y electrólitos

La inestabilidad microvascular grave, a menudo complicada por vómitos, diarrea y disminución de la ingesta de líquidos, suele requerir una reposición agresiva de líquidos y/o apoyo vasopresor para evitar el shock y los peligrosos desequilibrios electrolíticos (cap. 94). En algunos casos, la diarrea voluminosa puede ser similar a la observada en el cólera (cap. 278). La mayoría de los pacientes requieren la administración de líquidos intravasculares, con una monitorización cuidadosa para evitar el tercer espacio y el edema pulmonar, especialmente en el síndrome pulmonar por hantavirus.

Hemoderivados y tratamiento de la coagulación intravascular diseminada

Los hemoderivados no deben administrarse de forma empírica, sino solo para cumplir parámetros clínicos y de laboratorio definidos ante una hemorragia clínicamente significativa. Las transfusiones, preferiblemente con concentrado de eritrocitos, se emplean para mantener la concentración de hemoglobina por encima de 7,0 g/dl, evitando la hipervolemia y teniendo en cuenta que la anemia crónica por paludismo y malnutrición suele ser frecuente en ciertas áreas geográficas. Si no se dispone de concentrado de eritrocitos, puede utilizarse sangre total.

La posibilidad de CID (cap. 161) debe evaluarse según los parámetros analíticos pertinentes (v. tabla 351-4), como las concentraciones de dímero D. Las transfusiones de plaquetas no suelen aplicarse a pacientes con CID, a menos que exista una hemorragia grave. Tras su administración, el recuento plaquetario debería aumentar en general en al menos 5-10 $\times$ 10^3/µl por unidad de plaquetas transfundidas, si bien la respuesta podría resultar menor si se perpetúan la CID y el consumo de plaquetas. El deterioro de la agregación plaquetaria favorece la hemorragia en ciertas fiebres hemorrágicas virales, sobre todo en la de Lassa, aunque los recuentos plaquetarios no sean drásticamente bajos. La transfusión

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 351-5 TERAPIA CON RIBAVIRINA PARA LA FIEBRE HEMORRÁGICA VIRAL

INDICACIÓN	VÍA	DOSIS*	INTERVALO
Tratamiento	i.v.†	30 mg/kg (máximo 2 g)	Dosis de carga, y después:
	i.v.†	15 mg/kg (máximo 1 g)	cada 6 h durante 4 días, y luego:
	i.v.†	7,5 mg/kg (máximo 500 mg)	cada 8 h durante 6 días
Profilaxis	p.o.	35 mg/kg (máximo 2,5 g)	Dosis de carga, y después:
	p.o.	15 mg/kg (máximo 1 g)	cada 8 h durante 10 días

*Las pruebas farmacocinéticas y de sensibilidad para ribavirina no se han aplicado genéricamente en cada fiebre hemorrágica viral. La dosis intravenosa utilizada deriva de la que se demostró eficaz en la fiebre de Lassa. También se ha referido que la ribavirina oral es eficaz para diversas fiebres hemorrágicas virales, especialmente para la de Crimea-Congo, aunque se dispone de pocos datos controlados. Siempre que sea posible, se recomienda la vía intravenosa. La dosis debe reducirse en personas con un aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min.

†El fármaco debe diluirse en 150 ml de solución salina al 0,9% e infundirse lentamente.

i.v., intravenoso; p.o., por vía oral.

La transfusión de plasma de convalecientes, ajustando la dosis adecuadamente, en los primeros 8 días de enfermedad reduce el índice de letalidad de la fiebre hemorrágica argentina del 15-30% a menos del 1%. Sin embargo, este tratamiento se asocia a un síndrome neurológico en la fase de convalecencia, caracterizado por fiebre, signos cerebelosos y parálisis de pares craneales en el 10% de los tratados. En estudios animales se ha constatado que el plasma de convalecencia es también eficaz en la fiebre de Lassa, aunque solo si contiene títulos elevados de anticuerpos neutralizantes y si existe estrecha coincidencia entre los virus infectantes de donante y receptor. El plasma convaleciente también parece ser eficaz para la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y la fiebre del valle del Rift, pero no existen datos controlados. Un ensayo clínico con plasma convaleciente para tratar la enfermedad por el virus del Ébola no demostró su eficacia.

Diversos inmunomoduladores, como ibuprofeno, corticoesteroides, anti-TNF-α, inhibidores del óxido nítrico, estatinas e interleucinas, no han demostrado efectos positivos concluyentes en el tratamiento de la sepsis. En un reducido estudio, la interleucina 2 recombinante atenuó el grado de insuficiencia renal aguda en la fiebre hemorrágica con síndrome renal, aunque se precisan nuevos estudios antes de incorporarla al tratamiento habitual. Los corticoesteroides (p. ej., 200 mg/día de hidrocortisona divididos en 2 o 4 dosis/día o administrados en infusión continua) se recomiendan en la fiebre hemorrágica viral solo cuando hay un alto grado de sospecha de insuficiencia suprarrenal, falta de mantenimiento de la presión arterial a pesar de una correcta reposición de líquidos y administración de vasopresores o sospecha de edema cerebral.

Abordaje del embarazo

El legrado uterino en embarazadas afectadas parece reducir la mortalidad materna y debe tomarse en consideración, dadas las tasas extremadamente altas de mortalidad tanto materna como fetal asociadas a fiebre hemorrágica viral.[17] Sin embargo, la intervención ha de efectuarse con la máxima precaución, por su elevado riesgo de potencial transmisión hospitalaria. Aunque está técnicamente contraindicado durante el embarazo (categoría X de la Food and Drug Administration), considerando la altísima mortalidad materna y fetal, el uso de la ribavirina puede contemplarse, ya que puede salvar la vida de madres con fiebre hemorrágica viral en las que el medicamento resulta eficaz (v. tablas 351-2 y 351-5). La experiencia reciente siguiendo este enfoque en el tratamiento de pacientes con fiebre de Lassa en Nigeria arrojó resultados favorables.[18]

Tratamiento del dolor y otras consideraciones

El paracetamol oral o parenteral, el tramadol, otros analgésicos no esteroideos no opiáceos (v. tabla 26-4) o los opiáceos (v. tabla 26-6) deben utilizarse según sea necesario para el control del dolor, ajustando según sea necesario si hay insuficiencia hepática. El uso de salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos ha de evitarse ante el riesgo de hemorragia. Se recomienda tratamiento profiláctico de úlceras gastroduodenales agudas con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores H_2 de la histamina (v. tabla 124-1). A menudo está justificado el uso de antieméticos, como las fenotiacinas. Las convulsiones suelen abordarse con el tratamiento habitual (cap. 372).

Alta y seguimiento

Como el estado clínico y la infecciosidad del paciente se suelen correlacionar con el grado de viremia, cabe suponer sin miedo que los pacientes recuperados de una enfermedad aguda han eliminado la viremia y pueden recibir el alta sin preocuparse por una transmisión posterior, con excepción del riesgo de transmisión sexual (v. más adelante) y la posible transmisión a los lactantes a través de la leche materna por mujeres infectadas durante el embarazo. La prueba de PCR puede detectar ARN no significativo durante días o incluso semanas después de la recuperación clínica, por lo que el alta no debe depender de una prueba de PCR negativa.

PREVENCIÓN

Prevención y control de la infección

El paciente debe colocarse en una habitación aislada con una antecámara, si es posible, para que se vista el personal sanitario. Es prudente ubicar al paciente en una habitación con presión negativa, aunque no se necesitan cámaras de aislamiento hermético. En entornos al aire libre se han de disponer en las camas mosquiteras, y entre ellas biombos de separación, ambos tratados con insecticida para prevenir el contagio de virus transmitidos por artrópodos. El acceso al paciente debe limitarse a un pequeño número de personal designado con formación específica en materia de prevención y control de infecciones por fiebres hemorrágicas virales. Aunque las precauciones habituales de barrera para evitar la exposición parenteral, y a gotas de sangre y líquidos corporales suelen resultar adecuadas para que el personal de enfermería no se contagie, si se sospecha el diagnóstico de fiebre hemorrágica viral, se justifica el refuerzo de las medidas específicas de protección, incluido el equipo de protección personal.[19] Otros componentes esenciales de la prevención y el control de las infecciones son una proporción adecuada entre personal y pacientes, la eliminación de los desechos y los procedimientos de desinfección. Se tomarán precauciones respecto a los aerosoles de partículas pequeñas cuando se puedan generar estos aerosoles durante procedimientos como la intubación endotraqueal.[20]

Seguimiento de contactos

La presentación temprana inespecífica de fiebres hemorrágicas virales plantea un importante problema desde el punto de vista de la vigilancia epidemiológica. Por fortuna, la reducida tasa de ataques secundarios favorece la aplicación de medidas de apoyo, incluso cuando los casos no se reconocen antes de la pertinente aplicación de medidas de aislamiento. Por otra parte, dado que los casos leves, que son más difíciles de reconocer, no suelen ser muy infecciosos, es improbable que el diagnóstico erróneo o retardado plantee problemas desde el punto de vista del control de la infección.

Las personas que mantienen contacto directo sin protección con un paciente durante la fase sintomática de una fiebre hemorrágica viral transmisible de humano a humano deben ser controladas a diario ante eventuales evidencias de enfermedad durante la máxima duración del período de incubación, comenzando a partir del último de los contactos (v. tabla 351-2). Ante la tasa de ataque secundario generalmente baja, no están indicados el seguimiento, las pruebas de laboratorio y la profilaxis postexposición sistemáticos en los contactos ocasionales, exceptuando al personal sanitario. Los contactos íntimos deben comprobar su temperatura diariamente y registrar los resultados. Aun en ausencia de falta de indicios de contagio durante el período de incubación, suele recomendarse que las personas expuestas eviten contactos íntimos con las personas con las que conviven para evitar la exposición a líquidos corporales, por ejemplo, mantenimiento de relaciones sexuales, besos o uso compartido de utensilios durante dicho período de incubación. El confinamiento de personas asintomáticas no está justificado, aunque quienes desarrollan fiebre u otros signos y síntomas indicativos de fiebre hemorrágica viral han de ser aislados de inmediato hasta descartar el diagnóstico.

Vacunas

Las vacunas contra las fiebres hemorrágicas virales se encuentran en diversas fases de desarrollo. La vacuna viva atenuada 17D contra la fiebre amarilla ofrece, en general, excelentes protección y perfil de seguridad, a pesar de la reciente identificación de ocasionales episodios adversos graves en ancianos. En entornos con recursos limitados, una quinta parte de la dosis estándar parece ser igual de eficaz.[A2] La vacunación previa confirmada con 17D debe descartar en esencia el diagnóstico de fiebre amarilla, a no ser que el paciente sufriera inmunodepresión en el momento de la vacunación.

Dos vacunas han recibido recientemente la aprobación reglamentaria para la infección por el virus del Ébola del Zaire. La vacuna recombinante de dosis única contra el virus de la estomatitis vesicular y el virus del Ébola del Zaire (rVSV-ZEBOV) tiene una gran eficacia protectora y se ha utilizado ampliamente en brotes recientes para vacunar a los trabajadores sanitarios expuestos, a los contactos íntimos de los pacientes y a los contactos íntimos de los propios contactos íntimos.[A3] Los efectos adversos son frecuentes, pero en su mayoría leves, pero se ha informado de artritis, dermatitis y vasculitis inducidas por la vacuna.[A4] Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo, que es una vacuna heteróloga de dos dosis administradas con 56 días de intervalo y con efectos adversos mínimos, está diseñada principalmente para la prevención primaria.[21] Las estrategias sobre cómo deben utilizarse ambas vacunas para conseguir un efecto óptimo siguen siendo objeto de debate.[22] Aún se desconoce la duración de la protección, los riesgos de infecciones puntuales, y la posible necesidad de refuerzos.[23] Se están investigando vacunas que confieran protección contra otros virus del Ébola.[24]

La vacuna viva atenuada Candid 1 es altamente protectora contra la fiebre hemorrágica argentina, pero solo está autorizada en Argentina. Candid 1 también puede ser eficaz en la fiebre hemorrágica boliviana, pero no parece proteger contra otras infecciones por arenavirus.

Lamentablemente, una vacuna tetravalente contra la infección por el virus del dengue aumenta el riesgo de enfermedad grave en pacientes que no han sido infectados previamente.[A5] En la actualidad, la vacuna solo se recomienda para los niños que hayan padecido dengue previamente o para las poblaciones en las que la mayoría

de las personas hayan sido infectadas con anterioridad.[25] Las vacunas experimentales contra el hantavirus,[26] la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo,[27] la fiebre de Lassa,[28] la enfermedad por el virus de Marburgo,[29] la fiebre del valle del Rift, la fiebre hemorrágica de Omsk y la enfermedad del bosque de Kyasanur pueden ser eficaces, pero la mayoría no han sido ampliamente probadas y no están ampliamente aprobadas ni disponibles.

Profilaxis postexposición

La profilaxis posterior a la exposición solo debe considerarse en personas con una exposición clara de alto riesgo, definida de la siguiente manera: 1) penetración de la piel por un instrumento afilado contaminado (p. ej., lesión por pinchazo de aguja); 2) exposición de las mucosas o la piel dañada a sangre o secreciones corporales (p. ej., salpicaduras de sangre en los ojos o la boca); 3) participación en procedimientos de emergencia sin el equipo de protección personal adecuado (p. ej., reanimación tras una parada cardíaca, intubación o succión); 4) contacto prolongado (es decir, durante horas) y continuo en un espacio cerrado sin el equipo de protección personal adecuado, y 5) relaciones sexuales sin protección con un varón que se haya recuperado de una fiebre hemorrágica viral en los 18 meses anteriores, a menos que se haya analizado su semen y se haya confirmado que es negativo. Los pacientes más infecciosos son los que presentan afectación grave, habitualmente en la fase tardía de la enfermedad. No es necesaria la profilaxis cuando la única exposición se produce durante la incubación o cuando ha remitido la enfermedad aguda.

Aunque no existen datos, es razonable utilizar los tratamientos con anticuerpos monoclonales recientemente aprobados contra la enfermedad por el virus del Ébola como profilaxis postexposición cuando se produzca una exposición de alto riesgo en una persona no vacunada.[30] La profilaxis postexposición con ribavirina oral se ha recomendado para la fiebre de Lassa, otras infecciones por arenavirus y la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, aunque no se dispone de datos sistemáticos sobre su eficacia y es posible que ciertos efectos secundarios menores se confundan con signos iniciales de la enfermedad. Cuando se usa, la administración de ribavirina oral ha de comenzar inmediatamente después de la exposición, pero no antes de una decisión al respecto acordada entre paciente y médico. El medicamento debe tomarse con alimentos. Deben determinarse los niveles basales de hemoglobina, hematocrito, bilirrubina y creatinina, y el tratamiento debe ajustarse o reconsiderarse si se desarrolla una anemia significativa o insuficiencia renal.

El plasma de convalecientes se administra como profilaxis postexposición para la fiebre hemorrágica argentina. Numerosas vacunas experimentales, anticuerpos monoclonales y otros compuestos han demostrado su eficacia como profilaxis postexposición en modelos animales, pero no se dispone de datos fiables sobre su eficacia en seres humanos.

Control de reservorios y vectores

La evitación del contacto con murciélagos, sobre todo al entrar en cuevas o minas en áreas endémicas, es una medida preventiva esencial del contagio por los virus del Ébola y de Marburgo. Para mineros y personas que trabajan en entornos similares está indicado el uso de equipo de protección personal. Se ha de eludir, asimismo, la exposición a sangre, líquidos corporales o carne de animales salvajes, especialmente primates no humanos.

Para virus transmitidos por roedores cuyos reservorios suelen colonizar los asentamientos humanos, se recomienda la mejora de la «higiene del entorno de las aldeas», eliminando acumulaciones de residuos o alimentos a la intemperie o los orificios que permitan la entrada de los roedores en las viviendas. La prevención frente a virus de la fiebre hemorrágica transmitidos por mosquitos se basa en buena medida en el control de los del género *Aedes* en las viviendas y en su entorno, fundamentalmente por erradicación de contenedores de agua potable estancada, que sirvan como hábitat para las larvas, y mediante uso de redes protectoras en ventanas y puertas, mosquiteras tratadas con insecticida, indumentaria protectora y uso de repelentes de insectos e insecticidas en aerosol en espacios cerrados. Medidas análogas protegen de las picaduras de garrapata.

PRONÓSTICO

Los casos leves y asintomáticos incluso de las fiebres hemorrágicas virales más virulentas tienen un desenlace benigno. Las fiebres hemorrágicas virales más graves suelen evolucionar rápidamente. En los casos mortales, la muerte suele producirse entre 7 y 10 días después del inicio de los síntomas en la infección por filovirus y en unas 2 semanas con los arenavirus y algunos de los otros virus. La muerte no suele producirse por desangramiento, sino más bien por un proceso similar al shock séptico (cap. 94), cuando un volumen intravascular circulante efectivo insuficiente provoca hipotensión, disfunción celular, lesión renal y hepática aguda, insuficiencia respiratoria, y trastornos metabólicos y electrolíticos, a menudo en un contexto de inflamación sistémica y anomalías de las citocinas. Con menor frecuencia, la meningoencefalitis, la pancreatitis, la rabdomiólisis y las arritmias cardíacas conducen a un desenlace fatal. Se han documentado episodios de trombosis coronaria o accidentes cerebrovasculares relacionados con la trombocitosis y el estado hipercoagulable durante la recuperación temprana de la enfermedad por el virus del Ébola.

Entre los indicadores comunes de un mal pronóstico se incluyen la edad muy temprana o avanzada, la inestabilidad hemodinámica y el shock, las hemorragias, las manifestaciones neurológicas, los niveles elevados de viremia (o mediciones sustitutas de antígeno o copias del genoma), la neutrofilia, los niveles elevados de enzimas hepáticas y creatinina sérica[31] y el embarazo, especialmente durante el tercer trimestre, durante el cual la mortalidad materna y fetal puede ser superior al 90%. Los niveles elevados de los biomarcadores inhibidor 1 del activador del plasminógeno y trombomodulina soluble presagian un peor pronóstico en la fiebre de Lassa.[32]

Los modernos cuidados críticos de apoyo se han asociado a una reducción sustancial de la tasa de mortalidad de la enfermedad por los virus de Marburgo y del Ébola. Se desconoce si esos beneficios están relacionados con el uso incontrolado de terapias experimentales, mejores cuidados intensivos, predisposición genética o menos afecciones comórbidas.

Secuelas

En el caso de la enfermedad por el virus del Ébola, la convalecencia puede ser prolongada, a menudo con 1 año o más de artralgia persistente, complicaciones oculares (incluida una uveítis potencialmente mortal para la vista que puede dar lugar a la formación precoz de cataratas), síndromes neurológicos,[33] dolor abdominal, fatiga extrema, anorexia y secuelas de salud mental.[34] El virus del Ébola puede persistir durante meses o incluso años en compartimentos tisulares inmunitariamente protegidos, cámaras del ojo, sistema nervioso central, y en el feto, la placenta y el saco/líquido amniótico de las mujeres infectadas durante el embarazo. El ARN del virus del Ébola también se ha detectado en el semen más de 1 año después de la enfermedad aguda, con pruebas de una rara transmisión sexual de hombre a mujer hasta 15 meses después de la recuperación. El remdesivir puede reducir la presencia del ARN del virus del Ébola en el semen de los supervivientes,[35] pero se recomienda la abstinencia o el sexo seguro con preservativos durante al menos 1 año después de la recuperación o hasta que pueda confirmarse la eliminación del virus del semen mediante pruebas de laboratorio. Se ha detectado ARN del virus del Ébola en la leche materna de supervivientes tanto durante la enfermedad aguda como durante la convalecencia, incluso en un caso 500 días después de la recuperación. Además, se ha encontrado ARN del virus del Ébola en la leche materna de algunas mujeres lactantes en las que nunca se reconoció la enfermedad aguda.

El virus del Ébola puede persistir y, en raras ocasiones, asociarse a síndromes inflamatorios específicos de órganos y a recrudecimiento de la enfermedad. En un ejemplo, el ARN detectable del virus del Ébola en la sangre de un superviviente previamente vacunado a los 6 meses de su recuperación dio lugar a 91 casos secundarios. En raras ocasiones se ha aislado el virus del Ébola del líquido de la cámara anterior del ojo (asociado a panuveítis) y del líquido cefalorraquídeo (asociado a meningoencefalitis) meses después del inicio de la enfermedad; estos pacientes acabaron eliminando el virus y se recuperaron, pero puede producirse una transmisión secundaria.

El virus de Lassa puede persistir en el semen de los supervivientes.[36] La pérdida de audición, que puede ser permanente, es una secuela común en los supervivientes de la fiebre de Lassa[37] y también se ha descrito tras la fiebre hemorrágica venezolana. Aparece por primera vez durante la convalecencia, es unilateral o bilateral, y no se asocia a la gravedad de la enfermedad aguda ni al tratamiento con ribavirina. Se ha descrito retinopatía con afectación del nervio óptico con pérdida de visión en los supervivientes de la fiebre del valle del Rift.

El tratamiento de las secuelas de la fiebre hemorrágica viral suele ser de soporte, con excepción de la uveítis, en la que el tratamiento tópico urgente con esteroides y atropina salva en ocasiones la vista. Durante la convalecencia se evitará la lactancia materna, a menos que no haya otra forma de alimentar al bebé. Se tomarán las precauciones adecuadas de prevención y control de infecciones cuando se atiendan los partos de mujeres infectadas por filovirus durante el embarazo.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Mulangu S, Dodd LE, Davey Jr RT, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med*. 2019;381:2293-303.

A2. Juan-Giner A, Kimathi D, Grantz KH, et al. Immunogenicity and safety of fractional doses of yellow fever vaccines: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2021;397:119-27.

A3. Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet*. 2017;389:505-18.

A4. Regules JA, Beigel JH, Paolino KM, et al. A recombinant vesicular stomatitis virus Ebola vaccine. *N Engl J Med*. 2017;376:330-41.

A5. Rivera L, Biswal S, Sáez-Llorens X, et al. Three-year efficacy and safety of Takeda's dengue vaccine candidate (TAK-003). *Clin Infect Dis*. 2022;75:107-17.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Li J, Li S, Yang L, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus: a highly lethal bunyavirus. *Crit Rev Microbiol*. 2021;47:112-25.
2. Emanuel J, Marzi A, Feldmann H. Filoviruses: ecology, molecular biology, and evolution. *Adv Virus Res*. 2018;100:189-221.
3. Feldmann H, Sprecher A, Geisbert TW. Ebola. *N Engl J Med*. 2020;382:1832-42.
4. Kenawy MA, Abdel-Hamid YM, Beier JC. Rift Valley fever in Egypt and other African countries: historical review, recent outbreaks and possibility of disease occurrence in Egypt. *Acta Trop*. 2018;181:40-9.
5. Hamer DH, Angelo K, Caumes E, et al. Fatal yellow fever in travelers to Brazil, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:340-1.
6. Spengler JR, Bente DA, Bray M, et al. Second international conference on Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res*. 2018;150:137-47.
7. Rugarabamu S, Mwanyika GO, Rumisha SF, et al. Seroprevalence and associated risk factors of selected zoonotic viral hemorrhagic fevers in Tanzania. *Int J Infect Dis*. 2021;109:174-81.
8. Nsio J, Ardiet DL, Coulborn RM, et al. Differential symptomology of possible and confirmed Ebola virus disease infection in the Democratic Republic of the Congo: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2023;23:91-102.
9. Scaggs Huang FA, Schlaudecker E. Fever in the returning traveler. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32:163-88.
10. Piantadosi A, Kanjilal S. Diagnostic approach for arboviral infections in the United States. *J Clin Microbiol*. 2020;58:e01926-19.
11. Mukadi-Bamuleka D, Bulabula-Penge J, De Weggheleire A, et al. Field performance of three Ebola rapid diagnostic tests used during the 2018-20 outbreak in the eastern Democratic Republic of the Congo: a retrospective, multicentre observational study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:891-900.
12. Lamontagne F, Fowler RA, Adhikari NK, et al. Evidence-based guidelines for supportive care of patients with Ebola virus disease. *Lancet*. 2018;391:700-8.
13. Clément C, Adhikari NKJ, Lamontagne F. Evidence-based clinical management of Ebola virus disease and epidemic viral hemorrhagic fevers. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:247-64.
14. López R, Pérez-Araos R, Salazar Á, et al. Targeted high volume hemofiltration could avoid extracorporeal membrane oxygenation in some patients with severe Hantavirus cardiopulmonary syndrome. *J Med Virol*. 2021;93:4738-47.
15. Salam AP, Duvignaud A, Jaspard M, et al. Ribavirin for treating Lassa fever: a systematic review of pre-clinical studies and implications for human dosing. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16:e0010289.
16. Lingas G, Rosenke K, Safronetz D, et al. Lassa viral dynamics in non-human primates treated with favipiravir or ribavirin. *PLoS Comput Biol*. 2021;17:e1008535.
17. Foeller ME, Ribeiro do Valle CC, Foeller TM, et al. Pregnancy and breastfeeding in the context of Ebola: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:e149-58.
18. Duvignaud A, Jaspard M, Etafo IC, et al. Lassa fever outcomes and prognostic factors in Nigeria (LASCOPE): a prospective cohort study. *Lancet Glob Health*. 2021;9:e469-78.
19. Nicastri E, Kobinger G, Vairo F, et al. Ebola virus disease: epidemiology, clinical features, management, and prevention. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:953-76.
20. Judson SD, Munster VJ. Nosocomial transmission of emerging viruses via aerosol-generating medical procedures. *Viruses*. 2019;11:940.
21. Venkatraman N, Silman D, Folegatti PM, et al. Vaccines against Ebola virus. *Vaccine*. 2018;36:5454-9.
22. Bausch DG. The need for a new strategy for Ebola vaccination. *Nat Med*. 2021;27:580-1.
23. Mbala-Kingebeni P, Pratt C, Mutafali-Ruffin M, et al. Ebola virus transmission initiated by relapse of systemic Ebola virus disease. *N Engl J Med*. 2021;384:1240-7.
24. Bockstal V, Shukarev G, McLean C, et al. First-in-human study to evaluate safety, tolerability, and immunogenicity of heterologous regimens using the multivalent filovirus vaccines Ad26.Filo and MVA-BN-Filo administered in different sequences and schedules: a randomized, controlled study. *PLoS ONE*. 2022;17:e0274906.
25. Park J, Kim J, Jang Y-S. Current status and perspectives on vaccine development against dengue virus infection. *J Microbiol*. 2022;60:247-54.
26. Song YS, Jeong HW, Yun JW, et al. Immunogenicity and safety of a modified three-dose priming and booster schedule for the Hantaan virus vaccine (Hantavax): a multi-center phase III clinical trial in healthy adults. *Vaccine*. 2020;38:8016-23.
27. Hawman DW, Ahlén G, Appelberg KS, et al. A DNA-based vaccine protects against Crimean-Congo haemorrhagic fever virus disease in a Cynomolgus macaque model. *Nat Microbiol*. 2021;6:187-95.
28. Mateo M, Reynard S, Journeaux A, et al. A single-shot Lassa vaccine induces long-term immunity and protects cynomolgus monkeys against heterologous strains. *Sci Transl Med*. 2021;13:eabf6348.
29. Marzi A, Jankeel A, Menicucci AR, et al. Single dose of a VSV-based vaccine rapidly protects Macaques from Marburg virus disease. *Front Immunol*. 2021;12:774026.
30. Jaspard M, Juchet S, Serra B, et al. Post-exposure prophylaxis following high-risk contact with Ebola virus, using immunotherapies with monoclonal antibodies, in the eastern Democratic Republic of the Congo: an emergency use program. *Int J Infect Dis*. 2021;113:166-7.
31. Kallas EG, D'Elia Zanella L, Moreira CHV, et al. Predictors of mortality in patients with yellow fever: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:750-8.
32. Strampe J, Asogun DA, Speranza E, et al. Factors associated with progression to death in patients with Lassa fever in Nigeria: an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:876-86.
33. Acharibasam JW, Chireh B, Menegesha HG. Assessing anxiety, depression and insomnia symptoms among Ebola survivors in Africa: a meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16:e0246515.
34. Diallo MSK, Toure A, Sow MS, et al. Understanding long-term evolution and predictors of sequelae of Ebola virus disease survivors in Guinea: a 48-month prospective, longitudinal cohort study (PostEboGui). *Clin Infect Dis*. 2021;73:2166-74.
35. Higgs ES, Gayedyu-Dennis D, Fischer WA, et al. PREVAIL IV: a randomized, double-blind, 2-phase, phase 2 trial of remdesivir vs placebo for reduction of Ebola virus RNA in the semen of male survivors. *Clin Infect Dis*. 2021;73:1849-56.
36. Thielebein A, Ighodalo Y, Taju A, et al. Virus persistence after recovery from acute Lassa fever in Nigeria: a 2-year interim analysis of a prospective longitudinal cohort study. *Lancet Microb*. 2022;3:E32-4.
37. Mateer EJ, Huang C, Shehu NY, et al. Lassa fever-induced sensorineural hearing loss: a neglected public health and social burden. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12:1-11.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

352 ARBOVIRUS CAUSANTES DE FIEBRE, EXANTEMA Y SÍNDROMES NEUROLÓGICOS

J. DAVID BECKHAM

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

CARACTERÍSTICAS COMUNES DE LOS ARBOVIRUS

DEFINICIÓN

Los virus zoonóticos (cap. 303) de poblaciones animales infectan a los humanos. Un enorme reservorio de virus conocidos y desconocidos incluye algunos de los causantes de importantes enfermedades infecciosas humanas, tanto conocidas como emergentes. Los modos de transmisión incluyen el contacto humano con líquidos corporales o excrementos de animales, las heridas por mordedura y la exposición directa a animales muertos. Sin embargo, muchos artrópodos han evolucionado en la línea de utilizar la sangre de animales como fuente de alimento, y los virus han explotado esta adaptación como método eficaz de transmisión. Los virus infecciosos que se propagan por vectores artrópodos se denominan virus transmitidos por artrópodos (arbovirus).

BIOPATOLOGÍA

Ciclos de transmisión por vectores

Los arbovirus son transmitidos habitualmente a los humanos por picaduras de diferentes especies de mosquitos o garrapatas. No obstante, otros posibles vectores son los mosquitos flebotominos (género *Phlebotomus*) y los jejenes o «chinches chupadoras» (género *Culicoides*). Los arbovirus infectan mayoritariamente a nuevos vectores al nutrirse en huéspedes intermedios, entre ellos pequeños roedores, diversas especies de aves o primates no humanos. El huésped animal actúa como huésped amplificador para el virus y permite que este se transmita a vectores no infectados. La transmisión transovárica de una hembra a los huevos y la conutrición entre insectos vectores infectados y no infectados contribuyen a aumentar la población de vectores infecciosos. Muchos arbovirus también provocan infección persistente en el vector, favoreciendo la supervivencia de los virus en los meses fríos y la transmisión a lo largo de varias estaciones. En general, los arbovirus experimentan un ciclo de transmisión enzoótico (en animales) o selváticos (en un entorno de jungla) entre el vector y un huésped animal. En ocasiones, los vectores se nutren a partir de poblaciones de animales sensibles, como ciertos animales domésticos (ciclo epizoótico), o se alimentan parasitando a humanos, dando lugar a un ciclo urbano o epidémico. Cuando la cantidad de virus en la sangre de los animales domésticos o los humanos no basta, o no se mantiene durante el tiempo suficiente para dar lugar a su transmisión a vectores no infectados, el huésped actúa como huésped final (hospedador definitivo) o accidental del virus. El ciclo endémico de un arbovirus entre huéspedes invertebrados y vertebrados determina la distribución geográfica y la epidemiología de la exposición de los humanos. A medida que las poblaciones humanas se expanden a nuevas regiones, arbovirus selváticos que aún no han sido identificados tienen la oportunidad de desarrollar nuevos ciclos epidémicos en poblaciones humanas. Por ello, los arbovirus constituyen una importante fuente de origen de futuras enfermedades infecciosas emergentes en poblaciones humanas.

Filogenia de los arbovirus

Los arbovirus son virus de ARN que, a grandes rasgos, se agrupan en tres familias (Flaviviridae, Togaviridae y Reoviridae) y un orden (Bunyavirales) de virus.

Flaviviridae

Flaviviridae son virus icosaédricos con envoltura, de unos 50 nm de diámetro, con 180 proteínas de membrana y 180 de envoltura, dispuestas en dímeros antiparalelos en la superficie de la partícula viral. La proteína de la cápside engloba un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo (de unos 11 kb), con un único marco de lectura abierto que presenta una región no traducida en dirección 5', una estructura cap (de caperuza) m7GpppRNA en dirección 5' y una región no traducida en dirección 3', con estructura del ARN conservada y cola de poli-A. En la familia Flaviviridae, el género *Flavivirus* se divide en grupos transmitidos por mosquitos, transmitidos por garrapatas, transmitidos por artrópodos concretos y de vector desconocido. Los flavivirus circulan entre especies de mosquitos y garrapatas y huéspedes específicos, entre ellos ciertas especies de aves, pequeños mamíferos, primates no humanos y humanos.

Togaviridae

Togaviridae son virus con envuelta lipídica, de unos 60-70 nm de diámetro, con un genoma de ARN de sentido positivo con caperuza 5', de 11 a 12 kb de longitud con una cola de poli-A. Las proteínas no estructurales son expresadas desde el primer marco de lectura abierto, y un promotor subgenómico impulsa la expresión de los genes estructurales. Las partículas de virus con envuelta están constituidas por glucoproteínas E1 y E2, como heterodímeros que a continuación forman trímeros para conformar 80 espigas (espículas). El género *Alphavirus* engloba varios de los arbovirus de importancia médica. Todos los Togaviridae son transmitidos por mosquitos y, en términos generales, se diferencian en alfavirus del Nuevo y del Viejo Mundo.

Reoviridae

Reoviridae, que incluyen el virus de la fiebre por garrapatas de Colorado, son virus de ARN bicatenarios sin envoltura, con genoma segmentado. El genoma del virus de la fiebre por garrapatas de Colorado es relativamente grande (~29 kb) en comparación con los de otros arbovirus y presenta una estructura de cápside icosaédrica de unos 80 nm de diámetro.

Bunyavirales

El orden Bunyavirales consta de 9 familias y 13 géneros de virus. Los arbovirus de significación humana están en buena medida representados por los géneros *Orthobunyavirus, Phlebovirus* y *Orthonairovirus.* En general, los bunyavirus se caracterizan por una partícula viral esférica, con envoltura, de entre unos 80 y 120 nm de diámetro, con dos glucoproteínas de superficie (Gc y Gn). El genoma de ARN, de sentido negativo o doble (ambisentido), se divide en tres segmentos (L, M y S). El segmento L codifica la ARN polimerasa dependiente de ARN, el M los precursores de las glucoproteínas virales y el S las proteínas de la nucleocápside.

Proceso infeccioso

Los arbovirus suelen hallarse en las glándulas salivales de su vector asociado, a las que llegan después de haberse replicado en el intestino delgado, tras haber ingerido sangre de un huésped amplificador infectado. En ciertos casos, un vector invertebrado también puede ser infectado por transmisión transovárica, en la cual el vector femenino transmite el virus a los huevos, o por conutrición, cuando un vector infectado se alimenta de un huésped no previamente infectado al mismo tiempo que un vector no infectado. Una vez que un vector infectado pica a un huésped, mamífero o aviario, la excreción de las glándulas salivales, que precede a la nutrición, permite que los arbovirus se distribuyan por el tejido subcutáneo del huésped. El virus se replica localmente en tejido dérmico, células epiteliales, células endoteliales o inmunocitos residentes en los tejidos locales, como las células dendríticas. La replicación local da lugar a diseminación del virus a los ganglios linfáticos regionales, que son la principal localización de replicación viral, y a posterior viremia, que propaga el virus hasta los órganos diana, entre ellos el bazo y el hígado. La extensión a estos órganos permite iniciar una segunda viremia, que puede infectar el sistema nervioso central, la placenta o los tejidos articulares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los arbovirus varían en cuanto a la rapidez con la que provocan enfermedad en humanos, en función de numerosos factores, como edad, estado inmunitario, trastornos concomitantes y antecedentes de exposición previa. La exposición a un arbovirus determina una amplia variedad de cuadros clínicos, desde la infección asintomática a la enfermedad grave. Los arbovirus causan síndromes característicos, definidos en líneas generales como síndrome de fiebre/exantema/mialgia o síndrome de meningoencefalitis. La fiebre y el exantema en una persona que regresa de un viaje (cap. 265) a un área endémica deben levantar sospechas de infección arboviral.[1] Algunos arbovirus causantes de fiebre y mialgia también provocan síndromes de fiebre hemorrágica (tabla 352-1; cap. 351). Otros ocasionan predominantemente infecciones del sistema nervioso central (tabla 352-2), aunque también pueden originar exantemas.

En las personas sintomáticas, estos son a menudo variables, e incluyen fiebre, escalofríos, mialgias, artralgias y manifestaciones neurológicas. Los únicos rasgos diferenciadores son a veces el entorno geográfico y la epidemiología asociada a la exposición. No obstante, es posible que, incluso en una región específica, las presentaciones clínicas puedan solaparse. Por ejemplo, los virus del chikunguña, del dengue y del Zika pueden cocircular utilizando el mismo vector, dando lugar a coinfecciones por mosquitos de la especie *Aedes aegypti* infectados por más de un patógeno.

DIAGNÓSTICO

La reacción en cadena de la polimerasa con transcripción/transcriptasa inversa (RT-PCR) es la prueba diagnóstica preferida cuando los pacientes presentan viremia o virus activos en el líquido cefalorraquídeo (LCR). No obstante, dado que, en la mayor parte de los pacientes, los síntomas suceden a la remisión de la viremia activa, en ellos son necesarias pruebas serológicas específicas de cada virus para detectar la presencia de anticuerpos IgM o IgG, a menudo con valores de la fase aguda y de la convalecencia a fin de distinguir las nuevas infecciones de las previas.[2] Muchas de las pruebas serológicas usadas para diagnosticar infecciones por arbovirus presentan reacción cruzada con arbovirus cocirculantes, lo que hace que el diagnóstico definitivo resulte clínicamente complejo en algunas regiones. Para establecer un diagnóstico definitivo, los análisis de títulos de anticuerpos neutralizantes específicos de cada

TABLA 352-1 INFECCIONES POR ARBOVIRUS CAUSANTES DE SÍNDROMES DE ARTRALGIA Y MIALGIA

VIRUS	CICLO DE TRANSMISIÓN	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA	SÍNDROME CLÍNICO	TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN
DISTRIBUCIÓN GLOBAL TROPICAL/SUBTROPICAL				
Dengue (Flaviviridae)	Vector: *Aedes aegypti* Huésped: primates/humanos	Distribución global tropical	Fiebre, cefalea, fatiga, mialgia, artralgia, debilidad	Vacuna
Chikunguña (Togaviridae)	Vector: *Aedes aegypti* Huésped: primates/humanos	Distribución global tropical	Fiebre, mialgias, exantema, artralgias, artritis, tenosinovitis	Ninguno
Zika (Flaviviridae)	Vector: *Aedes aegypti* Huésped: primates/humanos	Distribución global tropical	Fiebre, escalofríos, mialgias, exantema, conjuntivitis	Ninguno
Fiebre amarilla (Flaviviridae)	Vector: género *Aedes* Huésped: primates/humanos	Sudamérica/África	Fiebre, escalofríos, cefalea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, ictericia	Vacuna
NORTEAMÉRICA				
Heartland (Bunyavirales)	Vector: *Amblyomma americanum* Huésped: reservorio desconocido	Medio Oeste y sur de EE. UU.	Fiebre, cefalea, fatiga, mialgia, artralgia, debilidad	Ninguno
CENTROAMÉRICA Y SUDAMÉRICA				
Mayaro (Togaviridae)	Vector: género *Haemagogus* Huésped: primates no humanos	Centroamérica y Sudamérica	Fiebre, escalofríos, cefalea, artralgias, miocarditis	Ninguno
Fiebre tropical (virus de Oropouche, Bunyavirales)	Vector: chinche chupadora *Culicoides paranensis* Huésped: perezosos, primates no humanos	Centroamérica y Sudamérica	Proceso febril leve, mialgias, malestar general; enfermedad hemorrágica infrecuente	Ninguno
Bussuquara (Flaviviridae)	Vector: mosquito *Culex melanoconion* Huésped: pequeños roedores	Centroamérica y Sudamérica	Fiebre, artralgias	Ninguno
ÁFRICA				
O'nyong-nyong (Togaviridae)	Vector: género *Anopheles* Huésped: desconocido	África subsahariana	Fiebre, cefalea, exantema, conjuntivitis, artralgia en articulaciones grandes, artritis	Ninguno
Fiebre del valle del Rift (Bunyavirales)	Vector: géneros *Aedes* y *Culex* Huésped: ungulados salvajes y ganado domesticado	África subsahariana	Fiebre, cefalea, mialgias, y enfermedad grave con hepatitis e ictericia, hemorragia	Vacunas para el ganado, a fin de prevenir brotes epizoóticos
EUROPA				
Sinbis (Togaviridae)	Vector: mosquitos de los géneros *Aedes, Culex* y *Culiseta* Huésped: varias especies de aves	Europa septentrional, también Rusia, África central, Australia	Fiebre, exantema macular, artralgia de manos y pequeñas articulaciones	Ninguno
Fiebre por flebótomos (Bunyavirales)	Vector: flebótomos (jejenes) del género *Phlebotomus* Huésped: desconocido	Área mediterránea, Europa occidental, Turquía, Oriente Medio, India occidental, Pakistán	Fiebre, exantema, cefalea, fotofobia, mialgia, artralgia	Ninguno
ASIA				
Virus del síndrome de fiebre grave con trombocitopenia (Bunyavirales)	Vector: garrapata *Haemaphysalis longicornis* Huésped: diversas especies de aves y mamíferos pequeños	Asia central y oriental	Fiebre, mialgias, cefalea, artralgia; puede progresar a diátesis hemorrágica	Ninguno
Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (Bunyavirales)	Vector: garrapatas del género *Hyalomma* Huésped: aves, pequeños y grandes mamíferos	Asia, África, Oriente Medio	Proceso febril, mialgia, vómitos y diarrea; algunos casos progresan a enfermedad hemorrágica grave	Ninguno
Fiebre hemorrágica de Omsk (Flaviviridae)	Vector: garrapatas del género *Dermacentor* Huésped: pequeños mamíferos	Omsk, Kurgán y regiones de Siberia occidental	Fiebre, cefalea, escalofríos, vómitos, mialgia, fotofobia, sufusión conjuntival; tasa de letalidad < 3%	La vacuna de la encefalitis transmitida por garrapatas puede proporcionar protección cruzada
AUSTRALIA				
Río Ross (Togaviridae)	Vector: mosquitos del género *Aedes* y otros muchos mosquitos vectores Huésped: marsupiales	Australia	Fiebre, exantema, artralgias, artritis, mialgias	Ninguno
Edge Hill (Flaviviridae)	Vector: géneros *Aedes* y *Culex* Huésped: marsupiales	Australia	Fiebre y artritis de las articulaciones proximales	Ninguno

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 352-2 INFECCIONES POR ARBOVIRUS CAUSANTES DE SÍNDROMES NEUROLÓGICOS

VIRUS	TRANSMISIÓN	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA	SÍNDROME CLÍNICO	TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN
NORTEAMÉRICA				
Nilo Occidental (Flaviviridae)	Vector: mosquitos del género *Culex* Huésped: Aves paseriformes	Norteamérica, Sudamérica, África, Europa, Oriente Medio, Asia, Australia	Fiebre, mialgias, exantema, náuseas, vómitos, diarrea, meningitis, parálisis, encefalitis	Ninguno
Powassan (Flaviviridae)	Vector: garrapatas del género *Ixodes* Huésped: pequeños mamíferos y ciervo de cola blanca	Norteamérica	Fiebre, malestar general, mialgia, náuseas, exantema, meningitis, encefalitis	Ninguno
Encefalitis equina oriental (Togaviridae)	Vector: mosquito *Culiseta melanura* Huésped: varias especies de aves	Costa este y norte del Medio Oeste de EE. UU.	Fiebre, escalofríos, malestar general, mialgias, artralgias, meningitis, encefalitis	Ninguno
Encefalitis de San Luis (Flaviviridae)	Vector: género *Culex* Huésped: varias especies de aves	Territorio continental de EE. UU.	Fiebre y mialgias, meningitis, encefalitis	Ninguno
Encefalitis equina occidental (Togaviridae)	Vector: mosquitos *Culex tarsalis* Huésped: varias especies de aves	Norteamérica, casos infrecuentes	Fiebre, mialgias, meningitis, encefalitis	Ninguno
Grupo de encefalitis de California (Bunyavirales)	Vector: mosquitos del género *Aedes* Huésped: pequeños mamíferos	Norteamérica	Fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, mialgias, convulsiones, encefalitis	Ninguno
Fiebre por garrapatas de Colorado (Reoviridae)	Vector: garrapata *Dermacentor andersoni* Huésped: pequeños mamíferos y roedores	Norteamérica, montañas occidentales	Fiebre bifásica, escalofríos, cefalea, mialgias, dolor abdominal, exantema, meningitis	Ninguno
CENTROAMÉRICA Y SUDAMÉRICA				
Encefalitis equina venezolana (Togaviridae)	Vector: mosquitos de los géneros *Aedes, Mansonia, Psorophora* Huésped: roedores/pequeños mamíferos	Centroamérica y Sudamérica	Fiebre, malestar general, escalofríos, mialgia, cefalea, encefalitis ataxia, convulsiones, parálisis	Ninguna vacuna autorizada
Rocío (Flaviviridae)	Vector: mosquitos del género *Psorophora* Huésped: aves	Brasil y resto de Sudamérica	Fiebre, cefalea, malestar general, conjuntivitis; el 30% de los casos desarrolla meningitis, encefalitis; mortalidad del 10%	Ninguno
ÁFRICA				
Usutu (Flaviviridae)	Vector: mosquitos *Culex pipiens* Huésped: varias especies de aves	África y Europa	Fiebre y mialgias, meningitis, encefalitis	Ninguno
EUROPA				
Encefalitis transmitida por garrapatas (Flaviviridae)	Vector: garrapatas del género *Ixodes* Huésped: mamíferos, ganado	Europa del Este y norte de Asia	Fiebre, mialgias, meningitis, encefalitis, poliomielitis	Cuatro vacunas disponibles en regiones endémicas
Encefalomielitis ovina (Flaviviridae)	Vector: garrapatas del género *Ixodes* Huésped: pequeños roedores	Europa y Asia	Fiebre, mialgias, fatiga, meningitis, encefalitis	Ninguno
Toscana (Bunyavirales)	Vector: flebótomo (jején) del género *Phlebotomus* Huésped: reservorio desconocido	Europa mediterránea	Fiebre, cefalea, mialgias, meningitis, encefalitis	Ninguno
ASIA				
Encefalitis japonesa (Flaviviridae)	Vector: *Culex tritaeniorhychnus* Huésped: aves acuáticas y cerdos	Sudeste Asiático, India, islas del Pacífico occidental, norte de Australia	Fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, meningitis, encefalitis	Vacuna atenuada viva
AUSTRALIA				
Encefalitis del valle de Murray (Flaviviridae)	Vector: mosquitos del género *Culex* Huésped: pequeños mamíferos y marsupiales	Norte de Australia, Nueva Guinea	Fiebre, escalofríos, mialgias, exantema, meningitis, encefalitis	Ninguno

virus, a menudo proporcionados por laboratorios estatales, permiten distinguir los arbovirus individualmente.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Las opciones terapéuticas antivirales específicas rara vez se encuentran disponibles para pacientes con enfermedad aguda. En general, la prevención se basa en la limitación de la exposición a vectores. Existen vacunas contra la fiebre amarilla, el dengue, el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas y los virus de la encefalitis japonesa. En regiones endémicas, las medidas de prevención individual comprenden uso de repelentes de insectos con DEET, ropa impregnada en permetrina, pantalones largos y prendas de manga larga, y mosquiteras en la cama. Los métodos de control de vectores comprenden el drenaje o la erradicación de los entornos de aguas estancadas, en los que los vectores se reproducen.

SÍNDROME DE FIEBRE Y MIALGIA

FLAVIVIRIDAE

FIEBRE AMARILLA

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El virus de la fiebre amarilla es un integrante de la familia Flaviviridae transmitido por mosquitos, constituido de partículas características, pequeñas, esféricas, con envoltura y con tres proteínas estructurales que contienen un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo. El género *Flavivirus* (*flavi* = amarillo) toma su nombre de la característica ictericia asociada a la infección de la fiebre amarilla.

El virus de la fiebre amarilla continúa provocando importantes epidemias en regiones tropicales y subtropicales de África y Sudamérica, a pesar de que se dispone de una vacuna segura y eficaz. Estimaciones recientes refieren entre 63.000 y 158.000 infecciones anuales graves en África, causantes de entre 29.000 y 75.000 muertes al

año.[3] En Sudamérica, se estiman entre 4.000 y 15.000 infecciones, y entre 2.000 y 7.000 muertes anuales. El virus de la fiebre amarilla muestra un ciclo de transmisión selvática y urbana entre primates no humanos y humanos, respectivamente, con mosquitos del género *Haemagogus* y la especie *Aedes aegypti* como vectores. Los grandes brotes que se producen en áreas urbanas densamente pobladas corresponden, probablemente, a infecciones por salto de barrera de especie, originadas a partir de brotes selváticos, en los que extensas poblaciones de mosquitos *A. aegypti* se alimentan en entornos urbanos. La magnitud y la duración de la viremia por fiebre amarilla son suficientes para infectar a mosquitos *A. aegypti* no infectados sin exposición previa al virus, lo que determina una amplificación de la fiebre amarilla en los ciclos de transmisión urbana.

BIOPATOLOGÍA

Después de la picadura de un mosquito infectado por el virus de la fiebre amarilla, el virus se replica en células epiteliales del tejido dérmico y en células dendríticas residentes, antes de diseminarse a un ganglio linfático regional. Tras la replicación viral en células inmunitarias innatas, el virus de la fiebre amarilla se propaga al hígado, el bazo, el corazón y los riñones. La infección de las células de Kupffer y los hepatocitos en el hígado produce inflamación y lesión hepáticas y, con frecuencia, determina una significativa disfunción del hígado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las personas infectadas por el virus de la fiebre amarilla permanecen asintomáticas o con síntomas leves. En otras, sin embargo, un período de incubación de 3 a 6 días precede a la fiebre amarilla aguda, caracterizada por inicio súbito de fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, fatiga, debilidad, náuseas y vómitos. Los síntomas suelen resolverse en 1 semana, aunque la fatiga y la debilidad persisten en ocasiones. Generalmente, el virus es detectable en suero durante la primera semana de síntomas y desaparece al mismo tiempo que estos. Tras una breve remisión, alrededor del 12% de los pacientes infectados desarrollan enfermedad grave, definida por regreso de la fiebre, dolor abdominal, náuseas, vómitos, ictericia y oliguria. La enfermedad hepática provoca concentraciones elevadas de bilirrubina y aminotransferasas, con disminución de la síntesis hepática de factores de coagulación. Algunos pacientes desarrollan manifestaciones hemorrágicas de coagulación intravascular diseminada (cap. 161), caracterizada por equimosis y sangrado de las superficies mucosas y los sitios de punción con aguja. Son posibles la insuficiencia renal aguda y el shock hemorrágico (cap. 92) asociados.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial es amplio y comprende hepatitis viral aguda (cap. 134), infecciones por otros arbovirus (cap. 351) y paludismo (cap. 316). Dado que el virus es detectable en suero humano durante los primeros 7-10 días siguientes al inicio de los síntomas, una prueba de ácidos nucleicos de la fiebre amarilla, mediante RT-PCR, proporciona un diagnóstico antes que la serología. Teniendo en cuenta que los pacientes suelen presentarse para recibir atención en una fase avanzada del curso de la enfermedad, el diagnóstico de laboratorio de la fiebre amarilla generalmente se establece por detección en suero de anticuerpos IgM y autoanticuerpos neutralizantes específicos del virus. Una concentración alta de anticuerpos es diagnóstica en pacientes no vacunados, aunque una prueba de anticuerpos aislada no permite diferenciar la vacuna de la infección natural, por lo que, en personas vacunadas, el diagnóstico precisa una serología seriada que revele un aumento de más de 4 veces en los valores de IgM o IgG contra el virus de la fiebre amarilla, entre las muestras de fase aguda y las de fase convaleciente.[4] Los anticuerpos contra un flavivirus pueden dar una reacción cruzada con otros flavivirus circulantes, como el del dengue, por lo que es posible que sean necesarias pruebas confirmatorias de detección de anticuerpos neutralizantes, utilizando valores de neutralización por reducción de placas.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

Las opciones terapéuticas incluyen cuidados de apoyo con reposición de líquidos, atención crítica y terapia renal sustitutiva, cuando proceda (cap. 351). Una vacuna viva atenuada produce sólidas respuestas de anticuerpos neutralizantes y de inmunidad celular, de larga duración,[A1] con una dosis, administrada una sola vez en la vida a personas que viajan a regiones endémicas. Los acontecimientos adversos graves asociados a la vacuna se producen con una frecuencia < 1 caso por cada 100.000 dosis. Para la fiebre amarilla grave, la tasa de letalidad en personas no vacunadas es del orden del 50%.

VIRUS DEL DENGUE

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El virus del dengue, de la familia Flaviviridae (género *Flavivirus*), causa infección por uno de cuatro serotipos diferentes. Como en otros flavivirus, en la envoltura lipídica están presentes proteínas estructurales, si bien las proteínas de envoltura pueden variar hasta el 30-40% entre los diferentes serotipos. Esta importante divergencia es la base de las reacciones de anticuerpos con reactividad cruzada que no son neutralizantes, pero que pueden aumentar la gravedad de las manifestaciones clínicas.

Los virus del dengue causan, según estimaciones, unos 390 millones de casos al año, y continúan su expansión en las áreas tropicales y subtropicales de todo el mundo (e-fig. 352-1), en las que en torno al 40% de la población local está expuesta a riesgo. El virus del dengue circula en ciclos urbanos, en buena medida debido a la capacidad de *A. aegypti*, su principal vector, para propagarse y reproducirse en asentamientos humanos, en las pequeñas cantidades de agua que pueden acumularse en neumáticos de desecho, contenedores, frascos y otros envases. *Aedes albopictus* también actúa como vector.

BIOPATOLOGÍA

Los cuatro serotipos de virus del dengue causan fiebre dengue, y los casos más graves están habitualmente asociados a infección por el serotipo 2. El riesgo de dengue grave aumenta significativamente en personas con inmunidad preexistente a un serotipo del virus que posteriormente desarrollan una infección aguda por otro serotipo diferente.[5] El mecanismo, denominado potenciación mediada por anticuerpos, se instaura cuando anticuerpos con reacción cruzada escasamente neutralizantes o con títulos bajos del primer virus del dengue son potenciados por una segunda infección por un serotipo diferente del virus del dengue o tras una infección por el virus del Zika, estrechamente relacionado con el del dengue. Estudios de necropsia en humanos fallecidos después de una infección grave por virus del dengue revelaron la presencia de antígenos y ácidos nucleicos en células de la piel, el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos, el riñón, el pulmón, el timo y el cerebro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras un período de incubación de 2 a 7 días, los pacientes pueden presentar infección asintomática (40-80%) o fiebre dengue,[6] caracterizada por comienzo súbito de fiebre alta (40 °C), acompañada, durante la fase febril, de cefalea intensa, dolor retroorbitario, mialgias/artralgias, náuseas, vómitos, adenopatía y exantema macular. También puede haber petequias y epistaxis. El cuadro inicial dura 7 días, mientras que la viremia persiste durante unos 4-5 días, lo que permite la transmisión de humanos a mosquitos en el curso del período febril característico de la enfermedad. Tras la fase febril inicial, la mayor parte de los pacientes dejan de tener fiebre y comienzan a recuperarse, pero entre el 1 y el 5% de los afectados desarrollan dengue grave, caracterizado por extravasación plasmática, shock, alteración de la coagulación y enfermedad de órganos terminales, con hepatitis, encefalopatía, miocarditis o hemorragia grave (cap. 351). Entre los signos de alarma de dengue grave se cuentan dolor abdominal, vómitos persistentes, acumulación de líquidos, hemorragia mucosa, letargo y aumento de tamaño del hígado > 2 cm.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas de laboratorio pueden revelar trombocitopenia, leucopenia y concentraciones de aminotransferasas hepáticas levemente elevadas. A medida que los pacientes dejan de tener fiebre, el aumento del hematocrito, en parte debido a extravasación plasmática, y un rápido descenso del número de plaquetas pueden indicar riesgo de desarrollo de dengue grave.

El diagnóstico durante la fase aguda de la infección se establece preferentemente por RT-PCR de ácidos nucleicos del virus del dengue en suero, sola o en combinación con pruebas de antígenos para detección de la proteína no estructural del dengue 1, mediante inmunoanálisis. Después de unos 4 días desde el inicio de la fiebre, la prueba más útil es el enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) de IgM, en la que una sola muestra sérica es fuertemente indicativa de infección reciente por el virus del dengue, en regiones en las que no es probable la presencia de flavivirus con reactividad cruzada (e-fig. 352-2). La prueba de neutralización por reducción de placas sirve para verificar el resultado positivo de una prueba de anticuerpos IgM contra el dengue. La presencia de IgG es indicativa de infección pasada, pero no necesariamente de infección en curso. Por otra parte, la reactividad cruzada entre anticuerpos contra los serotipos individuales del virus del dengue, otras infecciones por flavivirus circulantes o vacunas como la del virus de la fiebre amarilla, dan lugar a resultados serológicos falsos positivos.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

No hay un tratamiento específico eficaz para el virus del dengue. La ivermectina puede acelerar la erradicación de la proteína viral, pero no se ha demostrado que reporte beneficio clínico.[A2] La atención complementaria comprende reducción de la fiebre con paracetamol, evitando el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como el ibuprofeno y el ácido acetilsalicílico, que pueden potenciar el riesgo de hemorragia. Para pacientes diagnosticados de dengue con signos de alarma o dengue grave, son a veces necesarios hospitalización y seguimiento estrecho con cuidados de soporte, que incluyan reposición de líquidos con infusión de soluciones cristaloides y administración de oxígeno.

La vacunación contra el dengue ha arrojado resultados prometedores.[7,8] Una vacuna tetravalente contra el virus del dengue tiene una eficacia del 80% frente a la infección, en niños de edades comprendidas entre 4 y 16 años, y proporciona una protección del 90% frente a la hospitalización.[A3,A4] La infección de mosquitos de la especie *A. aegypti* con la bacteria *Wolbachia pipientis* hace que sean menos susceptibles al virus del dengue y da lugar a una reducción del 75% de la infección por dengue en áreas endémicas.[A5]

El dengue grave registra una tasa de letalidad que oscila entre < 1 y el 5%. Los cuidados de soporte en un centro con experiencia en el tratamiento del dengue grave reducen la mortalidad global hasta cerca del 1%.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

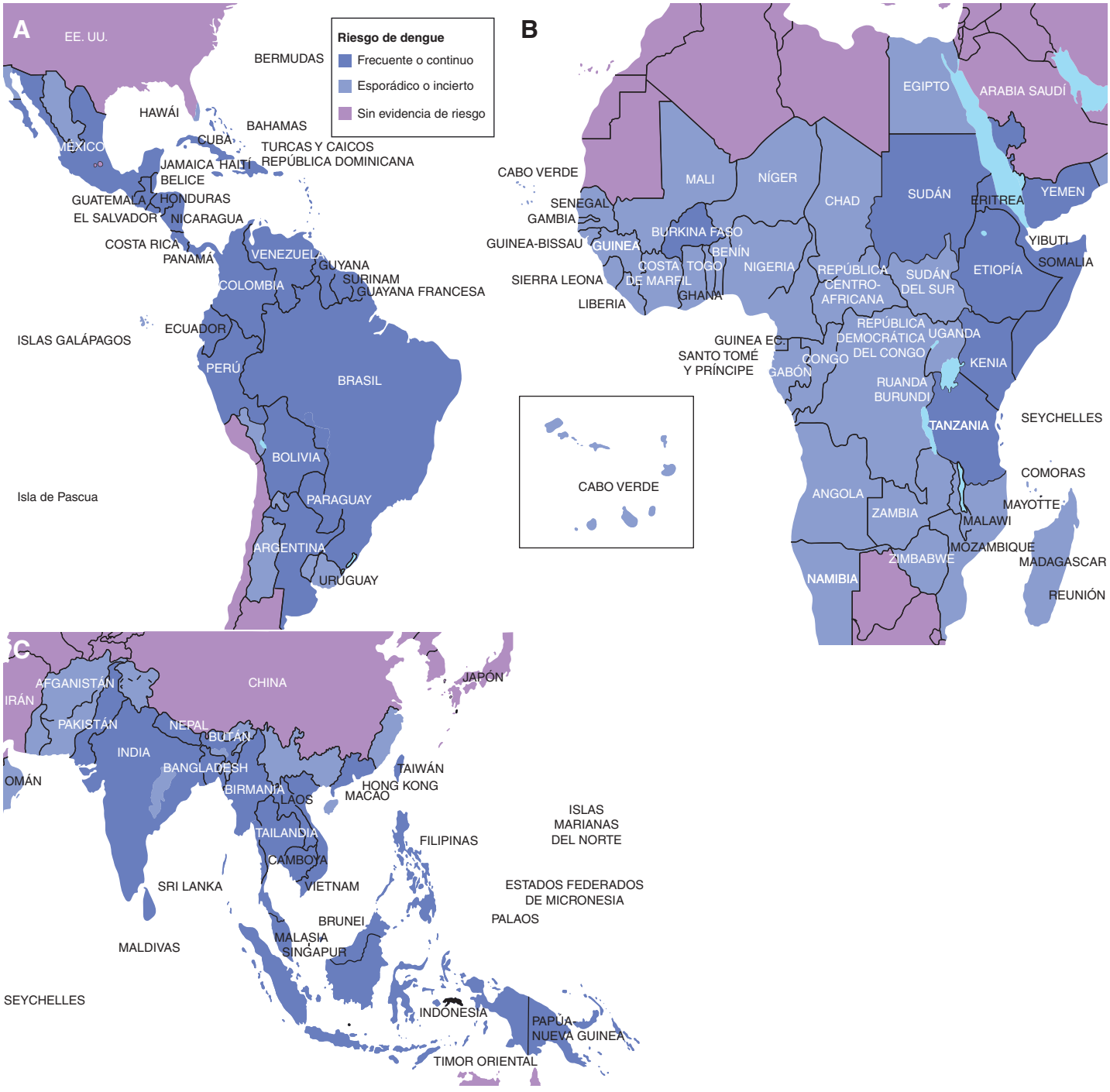

E-FIGURA 352-1. Distribución actual del riesgo de transmisión del dengue. A. América continental e islas del Caribe, África y Oriente Medio (B), y Sudeste Asiático y Oceanía (C). (Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book 2020: *Health Information for International Travel.* New York: Oxford University Press; 2017.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

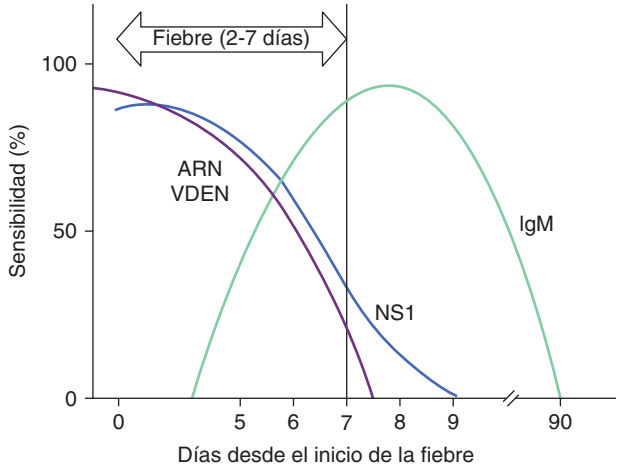

E-FIGURA 352-2. Sensibilidad a lo largo del tiempo de las pruebas diagnósticas del dengue. ARN VDEN, ARN del virus del dengue viral; IgM, inmunoglobulina M; NS1, antígeno de la proteína no estructural 1. (Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention. *CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel.* New York: Oxford University Press; 2017.)

VIRUS DEL ZIKA

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El virus del Zika es un flavivirus transmitido por mosquitos, estrechamente relacionado con el virus del dengue. Antes confinado a África y el Sudeste Asiático, el virus del Zika afloró en 2008, al provocar grandes brotes de una enfermedad febril con mialgias en adultos de regiones tropicales y subtropicales de todo el mundo. Durante su brote global, se describieron una serie de complicaciones previamente no conocidas del virus del Zika, que incluían síndrome de Guillain-Barré postinfeccioso, transmisión sexual y transmisión vertical del virus del Zika en mujeres embarazadas, por lo que el síndrome del Zika congénito pasó a ser objeto de atención.

El virus del Zika, identificado por primera vez en un macaco febril y en mosquitos de la especie *Aedes africanus* en las inmediaciones del bosque de Zika, en Uganda, es en la actualidad una importante causa de enfermedad humana en todo el mundo.[9] Se han diferenciado dos linajes distintos en África y Asia. En 2007, un importante brote registrado en la isla de Yap fue seguido de nuevos brotes en otras islas del Pacífico y, posteriormente, en Brasil y otros países de Sudamérica y Centroamérica. Hasta 2019, 87 países habían comunicado casos de zika. La infección por zika provoca síndrome de Guillain-Barré (cap. 388) y en mujeres embarazadas determina un significativo incremento del riesgo de anomalías fetales, entre ellas la microcefalia (que define el llamado síndrome del zika congénito). El mayor brote registrado se produjo en Brasil, entre 2015 y 2016, con 2.751 casos notificados, aunque es probable que esta cifra sea inferior a la real.[10]

BIOPATOLOGÍA

El virus del Zika es propagado principalmente por mosquitos de la especie *A. aegypti,* aunque *A. albopictus* puede ser otro vector potencial. El virus se replica en el tejido dérmico y, a continuación, se expande a ganglios linfáticos regionales y al sistema reticuloendotelial, desde donde precipita una viremia prolongada, que puede persistir hasta 7-10 días y conducir a la infección de los órganos terminales. Es posible que la viremia dé lugar a transmisión del virus a un mosquito no infectado que se alimenta de una persona virémica, en regiones en las que mosquitos vectores y personas sensibles al virus coexisten. Viriones infecciosos y ARN viral pueden hallarse en las secreciones genitales, y la transmisión sexual es posible, en especial en regiones no endémicas. En mujeres embarazadas, el virus tiene capacidad para infectar la placenta y el feto, induciendo inflamación, daño e insuficiencia placentaria, con anomalías fetales de gravedad creciente asociadas a la infección en etapas tempranas del embarazo. Durante la infección fetal, el virus del Zika puede infectar las células epiteliales, provocando malformaciones congénitas difusas, pero también infecta astrocitos y células neuroprogenitoras en el tejido cerebral fetal, lo que determina defectos del desarrollo del sistema nervioso central y microcefalia. En un significativo número de lactantes también se desarrolla enfermedad ocular, caracterizada por afectación retiniana y coroidea, causante de trastornos visuales a largo plazo y ceguera.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En adultos, el virus del Zika es asintomático en el 80% de los casos. En la infección sintomática, que tiene un período de incubación de unos 7 días, los pacientes desarrollan un leve síndrome febril, que cursa con fiebre, mialgias, artralgias, exantema maculopapular y conjuntivitis. En mujeres embarazadas, el 20% de los fetos presentan las anomalías neurológicas graves propias del síndrome congénito por zika.[11]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se plantea a partir de los síntomas clínicos agudos y se establece mediante una prueba positiva de amplificación de ácidos nucleicos de virus del Zika, en suero u orina. Generalmente, a los pacientes también se les realizan pruebas de detección de anticuerpos IgM contra el virus del dengue, por el solapamiento de los síntomas y de la epidemiología de ambas infecciones.[12] Cuando a una mujer embarazada sintomática se le diagnostica una infección aguda por el virus del Zika, a menudo se recomienda una ecografía prenatal.[13] Si como parte de la atención clínica se realiza una amniocentesis, es preciso analizar el líquido amniótico para proceder en él a una prueba de amplificación de ácidos nucleicos del virus del Zika.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

En la actualidad no hay vacunas ni tratamientos específicos aprobados para la infección por virus del Zika, aunque una vacuna candidata se ha demostrado segura y generadora de respuestas inmunitarias duraderas.[A6] En adultos inmunocompetentes, los síntomas se resuelven casi siempre en unos 7-10 días, sin complicaciones a largo plazo significativas. Menos del 1% de los casos desarrollan síndrome de Guillain-Barré (cap. 388), generalmente de 7 a 10 días después del inicio de los síntomas y tras la resolución de la fiebre. Los niños con exposición intrauterina al virus del Zika están expuestos a riesgo de una amplia diversidad de trastornos, que incluyen discapacidades del aprendizaje a largo plazo, déficits neurocognitivos y anomalías de las funciones visual y auditiva, causantes todas ellas de discapacidad a largo plazo.

TOGAVIRIDAE

VIRUS DEL CHIKUNGUÑA

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El virus del chikunguña, perteneciente al género *Alphavirus,* es una importante causa de extensas epidemias de fiebre, artralgia y artritis en regiones tropicales y subtropicales de todo el mundo. Semejante a otros alfavirus, el virus del chikunguña es un virus de ARN pluricatenario, con envoltura y simetría icosaédrica. Los viriones miden de 60 a 70 nm de diámetro, y la envoltura lipídica está cubierta por glucoproteínas, constitutivas de heterodímeros agrupados en trímeros, que forman 80 proyecciones sobre la superficie del virión.

El virus del chikunguña, transmitido por mosquito, fue identificado por primera vez en Tanzania, aunque en la actualidad se transmite en todo el mundo, especialmente allí donde el vector principal, *A. aegypti,* es activo. Además de ocasionales brotes aislados en África y Asia, en 2005 se produjo un importante brote en la isla de Reunión, que afectó al 25% de la población. Desde entonces se han registrado epidemias del virus, causantes de fiebre, artralgia y enfermedad artrítica en 114 países y territorios de India, el Sudeste Asiático, África, Oceanía/islas del Pacífico, Sudamérica y Centroamérica (e-fig. 352-3).

BIOPATOLOGÍA

La transmisión del virus del chikunguña se mantiene en un ciclo selvático entre primates no humanos y mosquitos del género *Aedes.* El virus también origina importantes epidemias urbanas, que implican principalmente a mosquitos de las especies *A. aegypti* o *A. albopictus* y a humanos. Tras la picadura de un mosquito infectado, el virus del chikunguña se replica en el tejido dérmico y se disemina a los ganglios linfáticos regionales y el bazo, causando una viremia que puede preceder al inicio de los síntomas en 2 o 3 días. Durante la viremia aguda, se registra infección directa de tejido articular, músculos, piel y sistema nervioso central, habitualmente entre 6 y 8 días después de la infección. La duración y la magnitud de la viremia son suficientes para que el virus del chikunguña se transmita de humanos a mosquitos *A. aegypti* no infectados, dando lugar a grandes brotes urbanos en regiones tropicales y subtropicales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Entre el 3 y el 28% de las personas infectadas se mantienen asintomáticas, pero el resto desarrollan enfermedad sintomática caracterizada por fiebre (> 39 °C) y artralgias. Un exantema maculopapular, desarrollado de 4 a 8 días después del comienzo de la fiebre, afecta al tronco, las extremidades, las plantas de los pies y la cara. Otros posibles síntomas son cefalea, mialgias, artritis, conjuntivitis, náuseas y vómitos. Los síntomas articulares, a veces debilitantes, se suelen manifestar en forma de poliartritis que afecta manos, muñecas y tobillos, si bien a veces también se ven afectadas articulaciones más proximales. Los pacientes también padecen miocarditis, hepatitis, retinitis, enfermedad renal aguda y meningoencefalitis.[14]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial del virus del chikunguña comprende otros arbovirus circulantes, como los virus del dengue o del Zika, así como otras causas de fiebre y artralgias, como paludismo (cap. 316), sarampión (cap. 338), enterovirus (cap. 349), leptospirosis (cap. 298) y otras infecciones endémicas. El diagnóstico preliminar se basa en un síndrome compatible asociado con la exposición en una región geográfica en la que haya transmisión del virus del chikunguña. Durante la infección aguda, el diagnóstico puede establecerse mediante pruebas en suero de amplificación de ácidos nucleicos del virus del chikunguña. La detección de IgM-VCHIK en la fase temprana de la enfermedad o un incremento del orden de cuatro veces en el valor de IgG-VCHIK avalan el diagnóstico de infección por aguda por virus del chikunguña.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

De modo similar a lo que sucede con otros arbovirus, el tratamiento es de soporte (sintomático), con líquidos orales o intravenosos y paracetamol para reducir la fiebre y el dolor. Los AINE (v. tabla 26-4) pueden usarse para tratar los síntomas, una vez descartado el dengue. Una vacuna segura e inmunógena está en fase de ensayos clínicos.[15] Los síntomas agudos se resuelven en 7-10 días, y las muertes son infrecuentes. Una parte de los pacientes (entre el 5 y el 80%) presentan síntomas reumatológicos crónicos (p. ej., poliartritis, tenosinovitis, artralgias crónicas, síndrome de Raynaud), y fatiga persistente y prolongada durante varios meses después de la infección aguda. En algunos casos, la artritis, el dolor y la inflamación se hacen crónicos.

O'NYONG-NYONG

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El virus del o'nyong-nyong es un alfavirus que causa un síndrome de fiebre-mialgia similar al del chikunguña, endémico del África subsahariana e identificado por primera vez a raíz de un brote de síndrome de fiebre y artralgia registrado en Uganda en 1959. El virus del o'nyong-nyong se ha propagado rápidamente por toda el África oriental y occidental, provocando brotes de la enfermedad con tasas de infección que oscilan entre

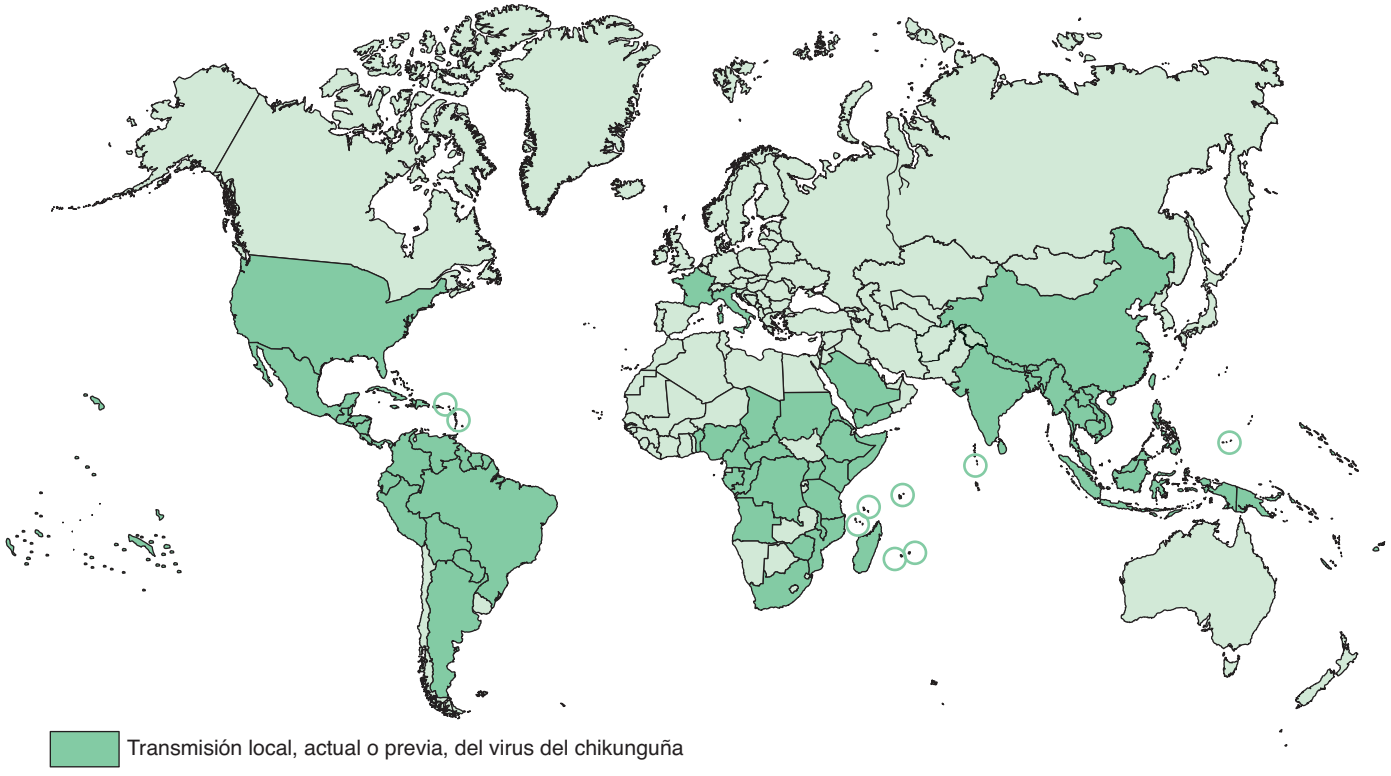

E-FIGURA 352-3. Distribución del chikunguña en epidemias pasadas y actuales. (Adaptado de https://www.cdc.gov/chikungunya/geo/index.html.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en los que diversas especies de mosquitos pueden extender la infección a los humanos. En un brote registrado en Egipto, más de 200.000 personas resultaron infectadas y más de 600 murieron. La seroprevalencia en el ganado en regiones endémicas oscila entre el 0,5 y el 93%, dependiendo de las epidemias recientes, las especies animales afectadas y las pautas de vacunación. En períodos interepidémicos, la seroprevalencia en animales cae hasta el 2-3%.

BIOPATOLOGÍA

El virus de la fiebre del valle del Rift se transmite a los humanos por picadura de mosquitos infectados de los géneros *Aedes* y *Culex,* si bien la infección también se contrae por consumo de leche no pasteurizada, por exposición a la sangre de un animal infectado o, incluso, por aerosolización, a partir de material abortado por ganado infectado.[21] Tras la exposición al virus, este infecta a células presentadoras de antígenos, dando lugar a inhibición de la respuesta del interferón de tipo 1, muerte de macrófagos y células dendríticas infectados, y extensa diseminación del virus al riñón, el hígado, las glándulas suprarrenales y las células endoteliales. Las consecuencias de ello son respuesta excesiva de las citocinas y quimiocinas inflamatorias, disfunción microcirculatoria y alteración del sistema de coagulación, a veces causantes de edema, hemorragia y coagulación intravascular diseminada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El virus de la fiebre del valle del Rift causa infección asintomática o un proceso febril autolimitado, si bien en un 1-2% de las infecciones se produce enfermedad grave. Tras un período de incubación de 2 a 6 días, los síntomas clínicos incluyen fiebre, cefalea, mialgias, dolor de espalda, vértigo, anorexia y fotofobia. La fiebre persiste entre 5 y 7 días, con un período de convalecencia que se prolonga de varios días a 1 mes. Entre 1 y 3 días después de la resolución de los síntomas primarios, algunos pacientes desarrollan una afectación grave, caracterizada por linfopenia, hepatitis con elevación de las aminotransferasas, ictericia, trombocitopenia y hemorragia (cap. 351). Otras manifestaciones de la enfermedad grave son edema macular, aborto espontáneo y encefalitis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo requiere detección de ARN del virus por RT-PCR en suero o plasma, de anticuerpos IgM y IgG o de antígeno del virus de la fiebre del valle del Rift en tejido infectado. Debido a que los períodos de viremia y antigenemia son breves, los análisis de suero de pacientes agudos y de convalecientes para detectar IgM y IgG resultan a menudo útiles. Dado que la mayoría de las infecciones humanas son asintomáticas o con síntomas de tipo gripal, el índice de sospecha ha de mantenerse elevado en regiones endémicas con tasas altas de abortos en el ganado ovino o vacuno.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

No se dispone de ningún tratamiento específico distinto del meramente sintomático. Las vacunas para el ganado pueden proporcionar una protección prolongada, tras la administración de una única dosis, y limitan la propagación epizoótica a los humanos, pero actualmente no está autorizada ninguna vacuna de uso humano. La tasa de mortalidad asociada a enfermedad grave oscila entre el 5 y el 70%.

FIEBRE POR FLEBÓTOMOS

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre por flebótomos o fiebre por jejenes (moscas de la arena), que es un proceso febril agudo y autolimitado, está causada por virus de ARN monocatenarios de la familia Bunyaviridae. El virus mide de 80 a 120 nm de diámetro, con una envoltura lipídica y tres segmentos genómicos. El virus se transmite por picadura de mosquitos (flebótomos o jejenes) del género *Phlebotomus* en el Mediterráneo septentrional, Europa occidental, Turquía, Oriente Medio, India occidental y Pakistán. El género *Lutzomyia* puede transmitir el virus en Centroamérica. Los flebótomos muestran un comportamiento saltatorio al alimentarse, a pesar de lo cual pueden dispersarse por área amplias, con distancias de desplazamiento de hasta 1 o 2 km.

BIOPATOLOGÍA

La patogenia de la fiebre por flebótomos no está bien definida. Tras la picadura de un flebótomo infectado, el virus se replica, probablemente en células dendríticas derivadas de monocitos residentes en los tejidos, originando una viremia que se expande a hepatocitos, células suprarrenales y células epiteliales tubulares renales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Tras un período de incubación de 2 a 6 días, aparece un cuadro febril agudo asociado a síntomas inespecíficos, exantema macular o urticarial, cefalea, gusto alterado, fotofobia, mialgia, artralgia, e incluso pleurodinia. La fiebre persiste generalmente de 2 a 4 días, aunque alrededor del 15% de los pacientes experimentan recrudecimiento febril de 2 a 12 semanas más tarde. En las pruebas de laboratorio son a menudo destacables la trombocitopenia, la leucopenia y el aumento de las concentraciones de creatina cinasa, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa. Algunos pacientes desarrollan meningitis aséptica con pleocitosis leve en el LCR. El diagnóstico puede establecerse por serología, mediante determinación en suero de anticuerpos IgG e IgM específicos del virus. La RT-PCR permite detectar el genoma viral, aunque es poco sensible, por la breve duración de la viremia.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

Tras el tratamiento sintomático se produce una recuperación completa. Los flebótomos, que se alimentan al caer la tarde, son lo bastante pequeños como para atravesar las mosquiteras. El uso local de espráis contra insectos es eficaz para aminorar el riesgo.

SÍNDROME DE MENINGITIS Y ENCEFALITIS

FLAVIVIRIDAE

ENCEFALITIS JAPONESA

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El virus de la encefalitis japonesa, de la familia Flaviviridae y el género *Flavivirus,* es un virus transmitido por mosquitos causante de grandes brotes de encefalitis viral, predominantemente en niños y adultos jóvenes.[22] En el Sudeste Asiático, la India, las islas del Pacífico occidental y el norte de Australia se estiman un total de 60.000 casos anuales. En regiones endémicas, la mayoría de los casos se dan en niños, y el riesgo de enfermedad grave disminuye al aumentar la edad.

BIOPATOLOGÍA

El virus de la encefalitis japonesa es transmitido por *Culex tritaeniorhynchus* y otros mosquitos con hábitat a nivel del suelo, principalmente en campos de arroz inundados, y los cerdos y las aves acuáticas son los principales huéspedes amplificadores. Tras la picadura de un mosquito infectado, el virus se replica en la piel, con posterior propagación a los ganglios linfáticos regionales y el bazo. La viremia secundaria determina la infección de órganos terminales de destino, entre ellos la médula espinal y el tejido cerebral, en los que la infección por el virus de la encefalitis japonesa induce muerte celular apoptósica, acompañada de respuestas inmunitarias inflamatorias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las personas infectadas permanecen asintomáticas, aunque los pacientes pueden desarrollar fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, síntomas abdominales, meningitis aséptica o encefalitis, tras un período de incubación de 6 a 16 días. Cerca del 0,5% de las infecciones progresan a encefalitis o meningoencefalitis, caracterizadas por excitabilidad, *delirium,* convulsiones, temblores en las extremidades y movimientos involuntarios, como mioclonías. En ocasiones hay afectación cerebelosa o de la médula espinal, con ataxia o paresia de las extremidades, incluyendo debilidad de tipo neurona motora inferior.

DIAGNÓSTICO

La viremia se ha resuelto generalmente cuando un paciente inmunocompetente presenta signos de la enfermedad, por lo que el diagnóstico se establece mediante pruebas de anticuerpos IgM específicos del virus de la encefalitis japonesa en suero. Se recomienda punción lumbar, que habitualmente muestra pleocitosis en el LCR, con entre 10 y 500 leucocitos/µl (a menudo con predominio de polimorfonucleares al inicio de la enfermedad, pero con predominio de linfocitos más tarde), proteínas elevadas (50-100 mg/dl) y glucosa normal. Los anticuerpos IgM específicos contra el virus de la encefalitis japonesa en el LCR tienen una sensibilidad del 65 al 70% y una especificidad del 90 al 100%. Una alternativa consiste en registrar un incremento del orden de 4 veces en los títulos de anticuerpos IgG contra el virus en muestras de suero de la convalecencia en comparación con la fase aguda. En la RM, el virus de la encefalitis japonesa causa de manera característica una encefalitis subcortical, con señal hiperintensa en T2, generalmente en el tálamo y, en ocasiones, en el mesencéfalo, los ganglios basales y el cerebelo.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

No se dispone de un tratamiento específico para los pacientes. En regiones endémicas, una vacuna viva atenuada es altamente eficaz,[A7] incluso tras la primera dosis de una pauta de dosis doble. Considerando que el riesgo para personas que viajan a áreas endémicas es de entre 1 sobre 5.000 y 1 sobre 20.000 por semana de viaje, se recomienda la vacunación con dosis los días 0 y 28. El virus de la encefalitis japonesa presenta una tasa de letalidad del 20%, y del 30 al 50% de complicaciones neurológicas y neuropsiquiátricas a largo plazo, entre ellas parkinsonismo, trastornos convulsivos, paresia, deterioro cognitivo y trastornos neuropsiquiátricos.

VIRUS DEL NILO OCCIDENTAL

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El virus del Nilo pertenece al género *Flavivirus* y forma parte del complejo de virus de la encefalitis japonesa, junto con el virus de la encefalitis de San Luis y el virus Usutu. El virus del Nilo Occidental está ampliamente distribuido por numerosas partes de África, Asia occidental, Oriente Medio, Europa del Este, Australia y América. Actualmente es endémico en el territorio continental de EE. UU. y Canadá, donde es la principal causa de encefalitis viral transmitida por mosquitos (cap. 383), manifestada en brotes anuales, hacia finales del verano y principios del otoño.

El virus del Nilo Occidental mantiene un ciclo de transmisión entre mosquitos del género *Culex* y aves con patas prensiles (paseriformes), que deriva en un salto de barrera de especie a los huéspedes finales, principalmente humanos y caballos. En EE. UU., desde 1999 se han notificado más de 50.000 casos de enfermedad por virus del Nilo Occidental, con 2.390 muertes.[23] Alrededor del 80% de las personas infectadas se mantienen asintomáticas, y el riesgo de desarrollar síntomas y complicaciones graves aumenta con la edad.

BIOPATOLOGÍA

En EE. UU., la mayoría de las infecciones se producen tras la picadura de un mosquito *Culex,* aunque la transmisión también tiene lugar por transfusión sanguínea o trasplante de órganos de donantes virémicos. Después de la infección por picadura, el virus se replica en tejido cutáneo local y en células dendríticas y, a continuación, drena a los ganglios linfáticos regionales, en los que el virus infecta a macrófagos y monocitos adicionales, provocando una viremia primaria. Tras ella, el bazo se infecta, y se origina una viremia secundaria, con fiebre y diseminación del virus al cerebro, las neuronas gastrointestinales y los riñones. Los humanos no alcanzan el grado de viremia suficiente para transmitir el virus del Nilo Occidental a los mosquitos no infectados que se alimentan de su sangre.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En torno al 80% de las personas infectadas se mantienen asintomáticas. Alrededor del 90% de las personas sintomáticas desarrollan solamente un proceso febril autolimitado, llamado fiebre por virus del Nilo Occidental y caracterizado por fiebre, mialgias, dolor retrobulbar, cefalea y un exantema maculopapular difuso en el tórax y las extremidades.[24] Solo 1 de cada 150 personas infectadas desarrolla meningitis o encefalitis. La meningitis se caracteriza por fiebre, fotofobia, cefalea y dolor de cuello sin anomalías neurológicas focales. Por su parte, rasgos propios de la encefalitis son estado mental alterado, ataxia, temblor, mioclonía, parkinsonismo y/o parálisis flácida de grados variables.

DIAGNÓSTICO

La detección de ARN del virus del Nilo Occidental en suero y LCR por RT-PCR es altamente específica, aunque inhabitual, excepto en pacientes inmunodeprimidos (fig. 352-1). Las pruebas de anticuerpos específicos contra el virus del Nilo Occidental detectan las IgM e IgG específicas en suero y LCR. Los valores de IgG pueden ser positivos por una exposición previa o por reactividad cruzada con otros flavivirus (p. ej., el virus de la encefalitis de San Luis), y las IgM específicas del virus del Nilo Occidental en ocasiones persisten hasta 12 meses. En consecuencia, las pruebas de anticuerpos en suero y LCR deben interpretarse en el marco del síndrome y el contexto adecuados.

El LCR muestra pleocitosis linfocítica, si bien el 30-45% de los pacientes presentan pleocitosis en el LCR con predominio de neutrófilos, en especial al comienzo de la enfermedad. Las proteínas en LCR están normalmente elevadas y la concentración de glucosa es normal. La RM, positiva en el 40-50% de los pacientes, muestra mayoritariamente una señal hiperintensa aumentada en T2 en el tálamo, los ganglios basales, el mesencéfalo y, en ocasiones, los lóbulos temporales mediales (v. fig. 352-1).

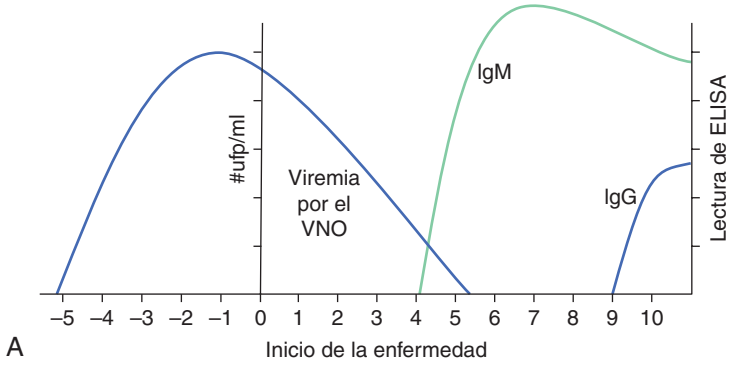

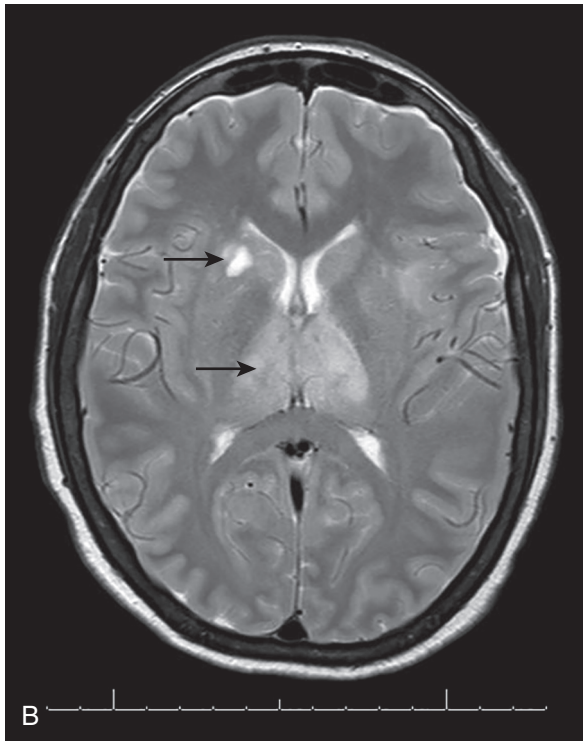

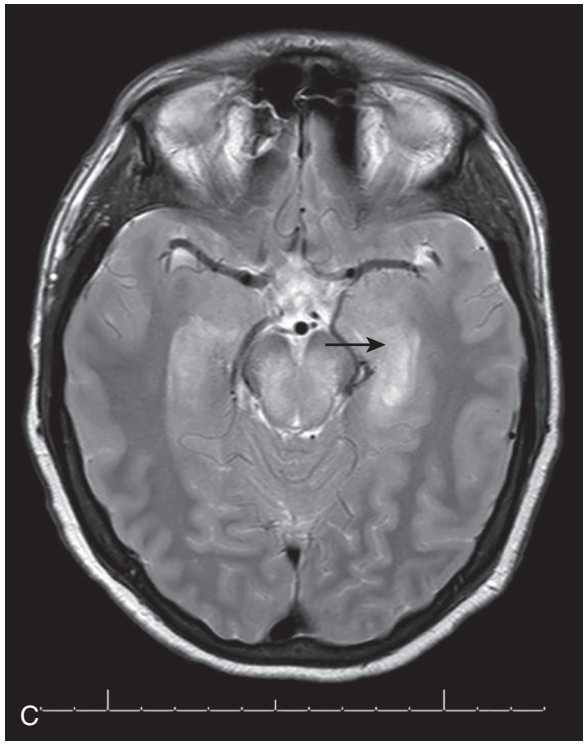

FIGURA 352-1. Diagnóstico y pruebas de imagen de la enfermedad por el virus del Nilo Occidental (VNO). A. Representación gráfica de la evolución temporal de la detección del ARN y de la serología del VNO. Resultados de resonancia magnética (RM) de un paciente con encefalitis por el VNO que muestra señal hiperintensa en T2 en **(B)** el tálamo y el lóbulo caudado, y **(C)** el lóbulo temporal medial y el mesencéfalo. Las *flechas* indican regiones de señal aumentada. ELISA, enzimoinmunoanálisis de adsorción; Ig, inmunoglobulina; ufp, unidades formadoras de placas. **(A,** adaptado de www.cdc.gov/westnile/healthcareproviders/healthCareProviders-TreatmentPrevention.html.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

No hay un tratamiento de eficacia contrastada. En EE. UU., el cribado de sangre y de órganos de donantes mediante pruebas de amplificación de ácidos nucleicos ha reducido de manera significativa el riesgo de transmisión. Después de padecer encefalitis o parálisis flácida por virus del Nilo Occidental, la recuperación puede ser prolongada y asociarse a déficits neurológicos a largo plazo en el 30-40% de los supervivientes.[25] Síntomas y discapacidades a largo plazo frecuentes son fatiga, mialgias, parálisis, déficits cognitivos y de memoria, y parkinsonismo.

VIRUS DE POWASSAN

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El virus de Powassan pertenece al género *Flavivirus* y es una causa emergente de encefalitis viral transmitida por garrapatas en regiones medioatlánticas, nororientales y del norte del Medio Oeste de EE. UU.,[26] así como en Canadá y en el extremo oriental de Rusia. Desde 2010, en EE. UU. se han notificado más de 180 casos de enfermedad por virus de Powassan, más del 20% de los cuales se han comunicado en los años más recientes. El virus de Powassan se mantiene en ciclos enzoóticos entre garrapatas del género *Ixodes* (*I. scapularis* e *I. cookie*), y pequeños mamíferos y ciervos de cola blanca. Dos linajes, el del virus de Powassan y el del virus de la garrapata del ciervo, presentan una divergencia del 14% en las secuencias de nucleótidos de sus glucoproteínas de envoltura. Es probable que el aparente aumento del número de casos se deba al aumento de la vigilancia y la detección, la mayor densidad y expansión de las poblaciones de garrapatas, y el mayor número de contactos humanos-garrapatas. El virus de Powassan también puede transmitirse por transfusión sanguínea y, probablemente, por trasplante de órganos de donantes virémicos.

BIOPATOLOGÍA

Las garrapatas del género *Ixodes* se infectan al alimentarse de un huésped virémico o por coalimentación con una garrapata infectada. Cuando las garrapatas infectadas pican y secretan saliva a los humanos, que son huéspedes definitivos del ciclo durante los meses de verano, el virus es inoculado en la piel, y puede replicarse en la epidermis y las células dérmicas, así como en células dendríticas y macrófagos locales y regionales. Tras la replicación viral, el virus se propaga a ganglios linfáticos locales y al bazo, antes de alcanzar los órganos de destino, como el SNC.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Después de la infección por picadura de una garrapata infectada por el virus de Powassan, el período de incubación oscila entre 8 y 34 días, tras los cuales se produce un pródromo de 1-3 días, caracterizado por fiebre (> 40 °C), malestar general, mialgias, náuseas y, a veces, un exantema maculopapular. Las tasas de infección asintomática o leve se desconocen, pero en torno al 90% de los casos notificados presentan enfermedad neuroinvasiva, con síntomas meningíticos, como meningismo y fotofobia, o con signos y síntomas de encefalitis, entre ellos estado mental alterado, dificultad respiratoria, ataxia, temblor y afectación ocular.

DIAGNÓSTICO

I. scapularis puede transmitir el virus de Powassan en un plazo de 15 min desde la fijación de la garrapata, por lo que los antecedentes de extracción de una garrapata en una región endémica es indicio de potencial infección. El hemograma completo de rutina puede revelar leucopenia (número de leucocitos < 4.000/μl) y trombocitopenia (< 150.000/μl). Cuando un paciente es atendido en la fase temprana de la enfermedad, la PCR de sangre y LCR permite en ocasiones establecer el diagnóstico, particularmente en pacientes inmunodeprimidos. No obstante, dado que la viremia se ha resuelto habitualmente cuando el paciente con síntomas es atendido, el principal abordaje diagnóstico es la serología (ELISA de captura de IgM específica del virus de Powassan y ELISA indirecta de IgG) para detectar anticuerpos en suero y anticuerpos IgM en LCR. Como sucede con otros arbovirus neuroinvasivos, el LCR habitualmente muestra pleocitosis de neutrófilos o linfocitos, concentración de proteínas elevada y glucosa normal.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

No hay opciones terapéuticas ni vacunas específicas para la infección por virus de Powassan. En Europa del Este y Rusia se dispone de vacunas para la infección por el virus de la encefalitis de la garrapata del ciervo, estrechamente relacionada, si bien no existen evidencias de que estas vacunas proporcionen una protección cruzada significativa contra el virus de Powassan. Una vacuna candidata de ARNm para los flavivirus de la garrapata del ciervo demostró protección en un modelo murino de virus de Powassan. La tasa de letalidad notificada es del orden del 10%, y alrededor del 50% de los supervivientes presentan déficits neurológicos de larga duración, que incluyen cefaleas, debilidad muscular, parálisis focal o alteraciones neurocognitivas.

OTROS FLAVIVIRUS TRANSMITIDOS POR GARRAPATAS

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Los virus de la encefalomielitis ovina (o mal del brinco), el virus de Alongshan y el de la encefalitis transmitida por garrapatas son virus, todos ellos inoculados por garrapatas, causantes de fiebre hemorrágica (cap. 351), pero que también provocan meningoencefalitis.[27] El virus de la encefalomielitis ovina se halla en Gran Bretaña y el de Alongshan en la China nororiental.[28] La encefalitis transmitida por garrapatas se registra en Europa del Este y en la parte más oriental de Rusia, con más de 2.000 casos referidos al año. La encefalomielitis ovina provoca casos esporádicos de encefalitis en Escocia, el norte de Inglaterra e Irlanda. Tanto la encefalomielitis ovina como la encefalitis transmitida por garrapatas son similares a las infecciones por virus de Powassan y otros flavivirus, con un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo en un virión consistente en una envoltura lipídica derivada del huésped, recubierta de proteínas de envoltura y de membranas. El virus de Alongshan deriva de un nuevo grupo de Flaviviridae emergentes y se caracteriza por presentar cuatro segmentos de ARN de cadena de sentido positivo con colas de poli-A, englobados en un virión recubierto de proteína estructural VP3.

BIOPATOLOGÍA

El virus de la encefalitis transmitida por garrapatas y otros virus con los mismos vectores se transmiten tras la picadura de una garrapata infectada, generalmente del género *Ixodes*. Las garrapatas se infectan tras alimentarse de un huésped vertebrado, por ejemplo, un pequeño roedor, o los virus pueden transmitirse transestadialmente (a lo largo del desarrollo de la garrapata de larva a ninfa y a adulto) o transováricamente (de una hembra adulta a los huevos). Asimismo, la infección se contrae por consumo de leche no pasteurizada o de quesos de leche de cabra, oveja o vaca. Durante una succión de sangre, el virus es excretado de las glándulas salivales de la garrapata infectada, dando lugar a una infección localizada en células mononucleares y macrófagos residentes en el tejido cutáneo. El virus se replica y se disemina a los ganglios linfáticos regionales y al bazo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La encefalitis transmitida por garrapatas, que es con mucho la más común de estas enfermedades, puede ser asintomática o comenzar con un proceso de tipo gripal, después de un período de incubación de 1 a 2 semanas. La fase inicial de la afectación sintomática se caracteriza por fiebre, mialgias, fatiga y síntomas similares a los de la gripe durante la primera semana. Después de 1 semana de síntomas generalmente leves, entre el 65 y 70% de los pacientes erradican la infección. Sin embargo, el 30% restante experimentan una segunda fase de viremia determinada por presencia de meningitis o meningoencefalitis. La enfermedad neurológica suele ser relativamente leve, aunque también es posible que se manifieste con conciencia alterada, parálisis bulbar, convulsiones y parálisis. Los virus de la encefalomielitis ovina y de Alongshan tienen una evolución clínica similar.

La RT-PCR de sangre facilita el diagnóstico en la primera fase de la afectación, aunque, cuando se desarrollan síntomas neurológicos, es necesario un diagnóstico serológico.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

El tratamiento es sintomático. Se dispone de una vacuna contra la encefalitis transmitida por garrapatas, que se emplea en la población general en Austria y Europa del Este y en trabajadores de alto riesgo en Rusia,[29] con excelentes resultados. El pronóstico suele ser benigno, con una tasa de mortalidad en Europa del orden del 1-2%, pero que alcanza hasta alrededor del 20% en Rusia oriental.

ENCEFALITIS DE SAN LUIS

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El virus de la encefalitis de San Luis está relacionado estrechamente con el virus de la encefalitis japonesa, el de la encefalitis del valle de Murray y el del Nilo Occidental. Ha sido la causa de epidemias periódicas de hasta 2.000 casos en Norteamérica (fundamentalmente en la cuenca de los ríos Ohio-Misisipi, centro y este de Florida y Texas, y estados del oeste de EE. UU., generalmente entre julio y septiembre), así como en el Caribe y en Argentina.[30]

BIOPATOLOGÍA

Los vectores son los mosquitos *Culex pipiens, Culex nigripalpus* y *Culex tarsalis,* que se reproducen en aguas estancadas, y los huéspedes intermediarios son aves silvestres. Al igual que en otras infecciones por flavivirus transmitidas por mosquitos, el virus de la encefalitis de San Luis se transmite al ser humano como huésped final por la picadura de un mosquito del género *Culex* infectado. El virus se replica en macrófagos y células dendríticas residentes en tejidos y, a continuación, se produce su propagación a ganglios linfáticos regionales y al bazo. La viremia secundaria que sigue a la replicación en el tejido esplénico da lugar a infección del sistema nervioso central, con afectación predominante de las neuronas de los ganglios basales, el tálamo y otras regiones de la sustancia gris subcortical.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Más del 99% de las infecciones son asintomáticas. No obstante, un período de incubación de 4 a 21 días puede preceder a síntomas febriles inespecíficos, seguidos de cefalea, somnolencia y alteración del estado de conciencia, así como de signos meníngeos o encefalíticos. En el 10% de los pacientes se observan convulsiones, que son signo de mal pronóstico. Durante la convalecencia o de forma aguda puede aparecer un síndrome similar al de Guillain-Barré (cap. 388). Es posible que haya secreción inadecuada de hormona antidiurética (cap. 206). El virus presente en las vías genitourinarias causa incontinencia, retención, hematuria microscópica, piuria, proteinuria e insuficiencia renal aguda.

El LCR muestra pleocitosis, inicialmente neutrofílica y después linfocítica, con más de 500 células/μl, proteínas elevadas y glucosa normal. El electroencefalograma (EEG) suele mostrar actividad δ polimorfa frontal y temporal, a menudo con convulsiones.

El diagnóstico rápido se establece mediante RT-PCR o mediante detección de anticuerpos IgM en suero y LCR. El posterior diagnóstico serológico se realiza mediante determinación de las concentraciones de anticuerpos en la fase aguda y en la convalecencia.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

El tratamiento es sintomático y no se dispone de vacunas. La tasa de letalidad es despreciable en personas menores de 20 años, pero aumenta hasta un 30% en mayores de 65 años. Del 30 al 50% de los adultos que sobreviven presentan síntomas psiquiátricos persistentes durante 3 años o más.

ENCEFALITIS DEL VALLE DE MURRAY Y ENCEFALITIS DE ROCÍO

La encefalitis del valle de Murray y la encefalitis de Rocío tienen su causa en flavivirus y dan lugar a síndromes clínicos muy similares entre sí y al de la encefalitis japonesa. La encefalitis del valle de Murray, endémica en el norte de Australia y en Nueva Guinea, ha causado epidemias limitadas en los valles de los ríos Murray y Darling, en Victoria y Nueva Gales del Sur, Australia. La encefalitis de Rocío ha sido causa de epidemias de 1.000 o más casos en São Paulo, Brasil.

TOGAVIRIDAE

VIRUS DE LA ENCEFALITIS EQUINA ORIENTAL

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El virus de la encefalitis equina oriental es un virus transmitido por mosquitos, pertenece al género *Alphavirus* y está estrechamente relacionado con el virus de la encefalitis equina occidental y con el de la encefalitis equina venezolana. Ha causado pequeños brotes limitados (de 5 a 10 casos) al año en EE. UU., pero es posible que su incidencia esté aumentando hasta alrededor de 40 casos al año, al extenderse hacia otras regiones desde las áreas en las que es endémica, a lo largo de las regiones de la costa atlántica, la costa del Golfo y los Grandes Lagos. De sus cuatro linajes, el grupo I causa la mayor parte de los casos de enfermedad en EE. UU., mientras que los grupos del II al IV provocan enfermedad principalmente en caballos en Centroamérica y Sudamérica. El virus sigue un ciclo enzoótico entre el vector primario, *Culiseta melanura*, y las aves. Múltiples vectores mosquitos que se alimentan de sangre de aves infectadas propagan el virus, transmitiéndolo a una amplia variedad de huéspedes finales, como equinos, humanos, otras aves y ganado.[31]

BIOPATOLOGÍA

De forma similar a otros arbovirus, el virus de la encefalitis equina oriental es introducido mediante la picadura de un moquito en el tejido subcutáneo, con posterior infección de células epiteliales y macrófagos, y células dendríticas locales. Después, el virus circula hacia los ganglios linfáticos locales, dando lugar a viremia y propagación a órganos de destino, como el SNC. Una vez que la viremia ha alcanzado su máximo, entre los días 2 y 4 posteriores a la infección, es posible detectar en suero anticuerpos IgM e IgG.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación es de 4 a 10 días y los síntomas iniciales son fiebre, escalofríos, malestar, mialgias y artralgias. La enfermedad sistémica inicial persiste durante 1 o 2 semanas, seguida de recuperación en la mayoría de los pacientes. La evidencia clínica de enfermedad neuroinvasiva, que suele desarrollarse en los primeros 3-5 días, incluye cefalea, náuseas, vómitos, debilidad y meningismo. La enfermedad neuroinvasiva es grave y un 25% de los pacientes desarrollan convulsiones, mientras que un 90% presentan una considerable alteración del estado mental.

DIAGNÓSTICO

Como en otros arbovirus neuroinvasivos, el LCR muestra pleocitosis linfocítica, concentraciones altas de proteínas y glucosa normal. No obstante, la encefalitis puede producir pleocitosis neutrofílica en el LCR y alrededor del 75% de los pacientes también presentan eritrocitos en el LCR. Las pruebas de RT-PCR a partir de suero y LCR tienen baja sensibilidad, pero alta especificidad. El diagnóstico suele confirmarse mediante determinación de IgG e IgM en suero y LCR en laboratorios especializados.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

El tratamiento es sintomático. No existen tratamientos ni vacunas aprobados. La tasa de mortalidad general es del 30 al 40% y la mayor parte de los supervivientes presentan secuelas neurológicas a largo plazo[32] que requieren rehabilitación y cuidados prolongados tras la infección. Recientemente una nueva vacuna trivalente de partículas similares al virus ha completado la fase 1 de ensayos[33] y podría probarse su utilidad en el futuro.

ENCEFALITIS EQUINA OCCIDENTAL

DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La encefalitis equina occidental es una enfermedad poco frecuente, con alrededor de 40 casos al año en las llanuras rurales y en áreas de las Montañas Rocosas de EE. UU. Los casos son más frecuentes después de deshielos e inundaciones, y el diagnóstico de la enfermedad equina suele preceder a la aparición de casos entre personas. También se ha referido la enfermedad en Argentina. El mosquito *Culex tarsalis* es el vector y las aves silvestres actúan como reservorio. La enfermedad afecta sobre todo a los ganglios basales y a los tálamos, donde causa necrosis focal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Después de un síndrome de tipo gripal, con fiebre, cefalea y mialgia durante 1-4 días, los pacientes desarrollan somnolencia y letargo, que pueden progresar a estupor, convulsiones y coma, con muerte poco después de desarrollarse el coma. Es característico que el LCR presente menos de 500 leucocitos polimorfonucleares y, después, mononucleares/μl, y valores altos de proteínas. El diagnóstico suele establecerse mediante determinación de anticuerpos IgM en suero o LCR, aunque en laboratorios especializados de referencia está disponible la prueba de RT-PCR a partir de suero y LCR.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

No existe un abordaje específico para la encefalitis equina occidental, de modo que el tratamiento es sintomático. La tasa de letalidad es del 3 al 5%. Los adultos suelen recuperarse lentamente, pero por completo, mientras que, en los niños, la probabilidad de deterioro neurológico crónico es mayor.

ENCEFALITIS EQUINA VENEZOLANA

DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La encefalitis equina venezolana aparece en forma de brotes periódicos, que han llegado a alcanzar los 85.000 casos notificados en personas en Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú y la zona de las costas del Golfo de México. Los mosquitos *Aedes, Psorophora* y *Mansonia* actúan como vectores, mientras que los équidos son los principales huéspedes. Las infecciones de laboratorio suelen afectar a personas no vacunadas que trabajan con animales infectados o con el virus, que, por otro lado, es un potencial agente de guerra biológica. En teoría, puede producirse la transmisión entre personas, aunque parece poco probable. Se han referido casos esporádicos de enfermedad humana en Florida, donde el mosquito *Culex* es el vector y los principales huéspedes son pequeños roedores. Los cambios que se producen en el SNC son inflamación meníngea y perivascular, vasculitis, degeneración neuronal y hemorragia intracerebral. También pueden producirse hepatitis y neumonía intersticial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Después de un período de incubación de 2 a 5 días, los pacientes muestran una enfermedad autolimitada similar a la gripe, que remite en 4-6 días. No obstante, en alrededor del 4% de las personas infectadas, especialmente niños, se desarrolla encefalitis, caracterizada por convulsiones, estupor, parálisis espástica, coma e insuficiencia respiratoria. En casos graves se produce daño neurológico residual. El LCR tiene más de 500 células/μl, en su mayoría linfocitos. Es posible detectar el virus mediante RT-PCR a partir de sangre o de muestras tomadas de la garganta mediante hisopo. También se puede confirmar el diagnóstico mediante inmunoanálisis de IgM.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

El tratamiento es sintomático. Se dispone de una vacuna viva atenuada experimental que proporciona inmunidad parcial al personal adulto de laboratorio. Asimismo, se encuentra en fase de investigación una vacuna de ADN para la encefalitis equina venezolana. Se pueden prevenir epidemias y epizootias mediante la vacunación de los équidos. La tasa de letalidad es menor del 10% en adultos, pero los pacientes con encefalitis grave pueden presentar déficits neurológicos persistentes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el 3 y el 45%. Las tasas de seroprevalencia actuales oscilan entre el 0,8% en el interior de Kenia y el 56% hallado en comunidades costeras del mismo país.

BIOPATOLOGÍA

El virus del o'nyong-nyong es singular entre los alfavirus por el hecho de que es transmitido principalmente por mosquitos *Anopheles* que se alimentan de noche, que incluyen las especies *A. funestus* y *A. gambiae,* vectores también del paludismo. El virus del o'nyong-nyong causa importantes brotes de enfermedad febril y a continuación se retira, circulando probablemente en un ciclo enzoótico entre vectores y huéspedes reservorios naturales, en la actualidad desconocidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El período de incubación de unos 8 días tras la infección inicial, y en torno al 25% de los casos confirmados por laboratorio desarrollan síntomas. El virus del o'nyong-nyong comparte muchas de las características clínicas del virus del chikunguña, incluyendo fiebre alta, dolores articulares, principalmente en las articulaciones grandes,[16] cefalea, exantema maculopapular difuso en el tórax y las extremidades, y conjuntivitis.

La viremia puede detectarse en suero en los primeros 7 días de la enfermedad mediante RT-PCR. Las concentraciones detectables de anticuerpos IgM aparecen durante la segunda semana de la infección y llegan a persistir varios meses.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

No hay un abordaje terapéutico específico de la enfermedad por virus del o'nyong-nyong ni una vacuna disponible que prevenga la infección. La enfermedad aguda es autolimitada, aunque los pacientes experimentan en ocasiones artritis prolongada de las articulaciones grandes, causante de una significativa morbilidad.

VIRUS DE LA FIEBRE DEL RÍO ROSS (POLIARTRITIS FEBRIL EPIDÉMICA)

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El virus de la fiebre del río Ross, integrante de la familia de virus Togaviridae, provoca un proceso febril de inicio agudo, caracterizado por exantema y artralgia. El virus está presente en regiones de clima tropical y templado de Australia (en especial en Queensland y Nueva Gales del Sur), Papúa-Nueva Guinea, Nueva Guinea Occidental e islas del Pacífico del área geográfica australiana.

La mayoría de los casos se registran entre la primavera y el otoño, después de lluvias intensas.[17] Los mosquitos del género *Aedes* son el principal vector en entornos próximos a aguas saladas, mientras que *Culex annulirostris* lo es en entornos de agua dulce. Los huéspedes intermediarios incluyen animales domésticos, roedores y marsupiales. El virus del bosque de Barmah, también asociado a la poliartritis febril epidémica en Australia, presenta un patrón similar.

BIOPATOLOGÍA

Tras la picadura de un mosquito infectado y la replicación del virus en macrófagos y células dendríticas residentes en tejidos locales, sobrevienen la viremia y la distribución a otros tejidos, incluyendo el bazo, los músculos y las articulaciones. El antígeno viral puede detectarse en monocitos y macrófagos al principio de la infección, si bien no es posible identificar el virus intacto mediante microcopia electrónica ni cultivo celular. Los vasos dérmicos muestran pequeños infiltrados celulares mononucleares perivasculares, mayoritariamente de linfocitos T, en áreas eritematosas y purpúricas. En estas últimas, los casos también exhiben extravasación de eritrocitos. El antígeno se detecta en la piel afectada y el ARN viral puede hallarse en el líquido articular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La artralgia de inicio brusco puede anteceder o seguir a un exantema, normalmente maculopapular, sobre todo en el tronco y las extremidades, y a veces pruriginoso. La artralgia suele ser asimétrica, migratoria y grave, con preferencia por las manos.[18] Tiende a ser más intensa en la mañana y en torno al 30% de los pacientes tienen sinovitis. Puede producirse un síndrome del túnel carpiano clásico. La fiebre, generalmente baja o moderada y persistente durante varios días, también va acompañada en ocasiones de cefalea, mialgia, náuseas, síntomas respiratorios, fotofobia y linfoadenopatía.

Dado que la mayoría de los pacientes presentan viremia hasta 7 días tras el inicio de los síntomas, en gran parte de ellos se detecta el ARN viral por RT-PCR. El líquido sinovial muestra predominio de células monocíticas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los AINE se recomiendan para el alivio sintomático. Los síntomas suelen resolverse en semanas o meses, aunque en ocasiones persisten hasta 3 años.

SINDBIS

El virus de Sindbis, causante de un proceso febril con artralgia y exantema, se ha notificado principalmente en Escandinavia y en regiones próximas de Rusia, aunque también en África meridional y central, y en Australia. En torno al 3% de la población del norte de Suecia es seropositiva. Los mosquitos vectores pertenecen a los géneros *Aedes, Culex* y *Culiseta,* y los huéspedes intermediarios son aves.

El virus puede aislarse en lesiones cutáneas. La IgM contra el virus es de larga duración, lo que apunta a una infección persistente o un proceso autoinmunitario.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes presentan exantema macular y artralgia en las manos, los pies, las muñecas, los codos, los tobillos y las rodillas. La tendinitis puede afectar a los tendones extensores de las manos y plantares de los pies. La fiebre y los síntomas inespecíficos, cuando están presentes, rara vez son graves. Las máculas en el tronco, las extremidades e incluso en las palmas pueden transformarse en papulares y vesiculosas.

Los títulos de IgM positivos avalan el diagnóstico, aunque a veces se mantienen elevados hasta 3 y 4 años tras la infección. Actualmente no se dispone de técnicas de diagnóstico molecular (RT-PCR) para su aplicación sistemática.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los AINE pueden ayudar a aliviar los síntomas. La artropatía crónica no erosiva persiste aproximadamente en el 50% de los pacientes durante 2,5 años, llegando a hacerlo en ciertos casos hasta 6 años.[19]

FIEBRE DE MAYARO

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El virus de Mayaro es un alfavirus de ARN monocatenario envuelto, de sentido positivo. Es el agente de la fiebre de Mayaro, patología emergente en Centro y Sudamérica. La fiebre de Mayaro es un proceso febril agudo, observado en Trinidad, Bolivia, Brasil y Perú. Mosquitos del género *Haemagogus* de los bosques tropicales son los vectores y los monos sirven como reservorios. Sin embargo, el virus de Mayaro ha infectado también a diversas especies de mosquitos *Aedes* y *Culex,* y a una amplia gama de mamíferos distintos, aumentando así la probabilidad de futura expansión geográfica. Se han documentado casos importados en EE. UU. y en Europa en personas que habían viajado a regiones endémicas, por lo que cabe esperar más casos de enfermedad relacionada con viajes en EE. UU. y Europa y, también, la expansión de la patología en las islas del Caribe y Centroamérica.

BIOPATOLOGÍA

La mayor parte de los casos humanos se registran en estrecha asociación con las selvas tropicales. El reservorio específico del virus de Mayaro no se conoce, si bien en primates no humanos se han registrado altas tasas de viremia. Después de la picadura de un mosquito, es probable que la replicación local del virus de Mayaro en tejido cutáneo produzca viremia y diseminación a localizaciones distantes. Tras la diseminación, el virus provoca infección de órganos terminales de destino y lesión en tejido articular, músculos y bazo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Tras un período de incubación de 1 a 12 días, el inicio clínico es súbito, con fiebre, escalofríos, cefalea, artralgias y, a veces, inflamación articular en las manos y los pies.[20] También se han descrito manifestaciones neurológicas y miocarditis. Una vez que se resuelve la fiebre, en 3-7 días, alrededor de dos tercios de los pacientes desarrollan un exantema maculopapular en el tronco y las extremidades. La RT-PCR en sangre tiene elevadas sensibilidad y especificidad para el diagnóstico.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La recuperación suele completarse con tratamiento sintomático, que incluye AINE, aunque las artralgias pueden persistir hasta 6 meses o más.

BUNYAVIRALES

FIEBRE DEL VALLE DEL RIFT

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El virus de la fiebre del valle del Rift pertenece al orden Bunyavirales y al género *Phlebovirus,* y su virión se caracteriza por una envoltura lipídica que contiene un genoma de ARN monocatenario tripartito, de sentido negativo o de doble sentido. La envoltura lipídica está recubierta de glucoproteínas virales, que actúan como proteína de fijación viral.

Identificado por primera vez en ovejas en la provincia keniana de valle del Rift en 1931, el virus de la fiebre del valle del Rift es endémico en el África subsahariana, donde origina brotes animales epizoóticos, causantes de gran número de abortos en vacas, ovejas y otros tipos de ganado, en especial durante los períodos de lluvias intensas,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BUNYAVIRALES

VIRUS DE LA ENCEFALITIS DE CALIFORNIA/VIRUS DE LA CROSSE/VIRUS DEL CAÑÓN DE JAMESTOWN

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El virus de la encefalitis de California, el virus de La Crosse y el virus del cañón de Jamestown son virus de ARN transmitidos por mosquitos y pertenecen al grupo de los virus de la encefalitis de California. Todos ellos comparten características con otros miembros del orden Bunyavirales, incluido el virión con envoltura lipídica que contiene el genoma de ARN monocatenario, tripartito, de sentido negativo o doble sentido.

El virus de La Crosse causa fundamentalmente una enfermedad neuroinvasiva en niños y es la principal causa de encefalitis viral pediátrica en EE. UU., donde da lugar a 50-100 casos al año.[34] Por el contrario, el virus del cañón de Jamestown causa preferentemente enfermedades neuroinvasivas en adultos, con varios casos cada año en EE. UU. y Canadá. El virus del cañón de Jamestown muestra amplia distribución en todo EE. UU., mientras que los casos del virus de La Crosse son más frecuentes en las regiones de la costa del Golfo y del Medio Oeste de EE. UU. El virus de la encefalitis de California, presente en el oeste de EE. UU., es una infección muy poco frecuente en humanos. Los tres virus se mantienen a través de ciclos enzoóticos, fundamentalmente entre mosquitos de los géneros *Aedes* u *Ochlerotatus* y diversos mamíferos, como ardillas terrestres, ardillas listadas y ciervos de cola blanca.

BIOPATOLOGÍA

En los meses de verano, el virus de la encefalitis de California, el virus de La Crosse y el virus del cañón de Jamestown pueden transmitirse al ser humano, que actúa como huésped final después de la picadura de una hembra de mosquito infectada y portadora del virus en sus glándulas salivales. Tras la picadura del mosquito, estos virus se replican en el tejido cutáneo local y se distribuyen por viremia a tejidos de los órganos finales, como el SNC.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de las infecciones son asintomáticas, aunque algunos pacientes desarrollan fiebre, escalofríos, mialgias, náuseas y vómitos, tras un período de incubación de 3 a 7 días. En algunos casos, los síntomas progresan a letargo, afasia, ataxia, debilidad focal y convulsiones. A menudo, las técnicas de neuroimagen arrojan resultados negativos, y el LCR se caracteriza por pleocitosis linfocítica, proteínas normales o altas y glucosa normal. El EEG es anómalo en dos tercios de los pacientes, con hallazgos focales.

Los análisis de RT-PCR pueden servir para detectar el virus, especialmente en pacientes inmunodeprimidos, si bien el diagnóstico suele basarse en la determinación en fase aguda de IgM específicas frente al virus, en suero y LCR. A menudo, las pruebas de neuroimagen son negativas, pero la realización de un EEG es importante para evaluar la posible actividad convulsiva subyacente.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

No se dispone de ninguna terapia antiviral ni de vacunas frente a los virus de la encefalitis de California. La tasa de mortalidad es inferior al 1%. La mayoría de los pacientes se recuperan sin secuelas, si bien algunos pacientes sufren complicaciones a largo plazo, como, por ejemplo, convulsiones.[35]

REOVIRIDAE

VIRUS DE LA FIEBRE POR GARRAPATAS DE COLORADO

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El virus de la fiebre por garrapatas de Colorado forma parte de la familia Reoviridae, un grupo de virus de ARN bicatenario sin envoltura. Los viriones son relativamente estables, debido a un núcleo interno icosaédrico rodeado por un estrato de cápside externa, que consiste en cuatro proteínas virales.

En el oeste de EE. UU. y en el oeste de Canadá, en áreas por encima de los 1.200 m sobre el nivel del mar, la fiebre por garrapatas de Colorado es transmitida al ser humano por la garrapata *Dermacentor andersoni.*[36] Se notifican anualmente en torno a cinco casos, sobre todo en los estados de Colorado, Utah, Wyoming, Montana, Idaho, Oregón, Arizona y California. El virus mantiene un ciclo enzoótico entre la garrapata *D. andersoni,* y pequeños roedores y mamíferos. El ser humano entra en contacto con el ciclo enzoótico en el desarrollo de actividades de ocio o de otro tipo en regiones boscosas en las que circula el virus.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Tras un período de incubación de 1 a 14 días, los síntomas son fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, náuseas, vómitos, dolor abdominal, y un exantema maculopapular en el tronco y los brazos. En torno al 50% de los pacientes desarrollan fiebre bifásica después de una mejora inicial. Alrededor del 1% de los pacientes progresan a infección neuroinvasiva, caracterizada generalmente por síntomas meníngeos, entre ellos fotofobia y meningismo.

La exposición reciente al aire libre en una región endémica y las picaduras de garrapatas apuntan a una posible infección. La mayoría de los pacientes con enfermedad bifásica presentan leucopenia (recuento de leucocitos $< 4.000/\mu l$) y trombocitopenia ($< 150.000/\mu l$). La RT-PCR en sangre es sensible en la fase aguda de la infección.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

No existen opciones terapéuticas o vacunas específicas. La mayoría de los pacientes se recuperan completamente, aunque muchos refieren fatiga, que se prolonga en el tiempo, y mialgias, que pueden llegar a persistir durante varias semanas. Incluso en los casos de enfermedad neuroinvasiva, la mortalidad es inferior al 1% y la mayoría de los pacientes se recuperan por completo, sin secuelas neurológicas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Roukens AHE, van Halem K, de Visser AW, et al. Long-term protection after fractional-dose yellow fever vaccination: follow-up study of a randomized, controlled, noninferiority trial. *Ann Intern Med.* 2018;169:761-5.

A2. Suputtamongkol Y, Avirutnan P, Mairiang D, et al. Ivermectin accelerates circulating nonstructural protein 1 (NS1) clearance in adult dengue patients: a combined phase 2/3 randomized double-blinded placebo controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2021;72:e586-93.

A3. Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395:1423-33.

A4. Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children and adolescents. *N Engl J Med.* 2019;381:2009-19.

A5. Utarini A, Indriani C, Ahmad RA, et al. Efficacy of Wolbachia-infected mosquito deployments for the control of dengue. *N Engl J Med.* 2021;384:2177-86.

A6. Tebas P, Roberts CC, Muthumani K, et al. Safety and immunogenicity of an anti-Zika virus DNA vaccine. *N Engl J Med.* 2021;385:e35.

A7. Dubischar KL, Kadlecek V, Sablan Jr B, et al. Safety of the inactivated Japanese encephalitis virus vaccine IXIARO in children: an open-label, randomized, active-controlled, phase 3 study. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36:889-97.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Wong E, Suárez JA, Naranjo L, et al. Arbovirus rash in the febrile returning traveler as a diagnostic clue. *Curr Trop Med Rep*. 2021;1-8.
2. Piantadosi A, Kanjilal S. Diagnostic approach for arboviral infections in the United States. *J Clin Microbiol*. 2020;58:e01926-e2019.
3. Gaythorpe KA, Hamlet A, Jean K, et al. The global burden of yellow fever. *Elife*. 2021;10:e64670.
4. Waggoner JJ, Rojas A, Pinsky BA. Yellow fever virus: diagnostics for a persistent arboviral threat. *J Clin Microbiol*. 2018;56:e00827-18.
5. Bhatt P, Sabeena SP, Varma M, et al. Current understanding of the pathogenesis of dengue virus infection. *Curr Microbiol*. 2021;78:17-32.
6. Wilder-Smith A, Ooi EE, Horstick O, et al. Dengue. *Lancet*. 2019;393:350-63.
7. Huang CH, Tsai YT, Wang SF, et al. Dengue vaccine: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19:1495-502.
8. Torres-Flores JM, Reyes-Sandoval A, Salazar MI. Dengue vaccines: an update. *BioDrugs*. 2022;36:325-36.
9. Nikookar SH, Fazeli-Dinan M, Enayati A, et al. Zika; a continuous global threat to public health. *Environ Res*. 2020;188:109868.
10. Brady OJ, Osgood-Zimmerman A, Kassebaum NJ, et al. The association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil 2015-2017: an observational analysis of over 4 million births. *PLoS Med*. 2019;16:e1002755.
11. Freitas DA, Souza-Santos R, Carvalho LMA, et al. Congenital Zika syndrome: a systematic review. *PLoS One*. 2020;15:e0242367.
12. Masmejan S, Musso D, Vouga M, et al. Zika virus. *Pathogens*. 2020;9:898.
13. Ospina ML, Tong VT, Gonzalez M, et al. Zika virus disease and pregnancy outcomes in Colombia. *N Engl J Med*. 2020;383:537-45.
14. Vairo F, Haider N, Kock R, et al. Chikungunya: epidemiology, pathogenesis, clinical features, management, and prevention. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:1003-25.
15. Chen GL, Coates EE, Plummer SH, et al. Effect of a chikungunya virus-like particle vaccine on safety and tolerability outcomes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:1369-77.
16. Lopes Marques CD, Ranzolin A, Cavalcanti NG, et al. Arboviruses related with chronic musculoskeletal symptoms. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34:101502.
17. Jansen CC, Shivas MA, May FJ, et al. Epidemiologic, entomologic, and virologic factors of the 2014-15 Ross River virus outbreak, Queensland, Australia. *Emerg Infect Dis*. 2019;25:2243-52.
18. Mejía CR, López-Vélez R. Tropical arthritogenic alphaviruses. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2018;14:97-105.
19. Suchowiecki K, Reid SP, Simon GL, et al. Persistent joint pain following arthropod virus infections. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23:26.
20. Mutricy R, Matheus S, Mosnier É, et al. Mayaro virus infection in French Guiana, a cross sectional study 2003-2019. *Infect Genet Evol*. 2022;99:105243.
21. Métras R, Edmunds WJ, Youssouffi C, et al. Estimation of Rift Valley fever virus spillover to humans during the Mayotte 2018-2019 epidemic. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:24567-74.
22. Yakob L, Hu W, Frentiu FD, et al. Japanese encephalitis emergence in Australia: the potential population at risk. *Clin Infect Dis*. 2023;76:335-7.
23. Centers for Disease Control and Prevention. West Nile virus. https://www.cdc.gov/westnile/. Accessed April 9, 2023.
24. Bampali Jr M, Konstantinidis K, Kellis EE, et al. West Nile disease symptoms and comorbidities: a systematic review and analysis of cases. *Trop Med Infect Dis*. 2022;7:236.
25. Snyder RE, Cooksey GS, Kramer V, et al. West Nile virus-associated hospitalizations, California, 2004-2017. *Clin Infect Dis*. 2021;73:441-7.
26. Piantadosi A, Solomon IH. Powassan virus encephalitis. *Infect Dis Clin North Am*. 2022;36:671-88.
27. Madison-Antenucci S, Kramer LD, Gebhardt LL, et al. Emerging tick-borne diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33:e00083-18.
28. Wang Z-D, Wang B, Wei F, et al. A new segmented virus associated with human febrile illness in China. *N Engl J Med*. 2019;380:2116-25.
29. Beran J, Lattanzi M, Xie F, et al. Second five-year follow-up after a booster vaccination against tick-borne encephalitis following different primary vaccination schedules demonstrates at least 10 years antibody persistence. *Vaccine*. 2019;37:4623-9.
30. Danforth ME, Snyder RE, Feiszli T, et al. Epidemiologic and environmental characterization of the re-emergence of St. Louis encephalitis virus in California, 2015-2020. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16:e0010664.
31. Corrin T, Ackford R, Mascarenhas M, et al. Eastern equine encephalitis virus: a scoping review of the global evidence. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2021;21:305-20.
32. Starolis MW, Perez O, Powell EA. Clinical features and laboratory diagnosis of emerging arthropod-transmitted viruses: a report from the Pan American Society for Clinical Virology Clinical Practice Committee. *J Clin Virol*. 2020;132:104651.
33. Coates EE, Edupuganti S, Chen GL, et al. Safety and immunogenicity of a trivalent virus-like particle vaccine against western, eastern, and Venezuelan equine encephalitis viruses: a phase 1, open-label, dose-escalation, randomised clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:1210-20.
34. Matthews E, Chauhan L, Piquet AL, et al. An overview of La Crosse virus disease. *Neurohospitalist*. 2022;12:587-8.
35. Boutzoukas AE, Freedman DA, Koterba C, et al. La Crosse virus neuroinvasive disease in children: a contemporary analysis of clinical/neurobehavioral outcomes and predictors of disease severity. *Clin Infect Dis*. 2023;76:e1114-22.
36. Centers for Disease Control and Prevention. Colorado Tick Fever (CTF) Statistics & Maps. https://www.cdc.gov/coloradotickfever/statistics.html. Accessed April 9, 2023.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

353

EPIDEMIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

LARRY W. CHANG Y THOMAS C. QUINN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Cuatro décadas después del reconocimiento inicial del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) en 1980 y la posterior identificación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH; que existe en dos tipos: VIH-1, que es el tipo circulante predominante, y VIH-2), la pandemia del VIH sigue siendo una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Los primeros esfuerzos de prevención y tratamiento con medicamentos antirretrovirales atemperaron la propagación y redujeron la tasa de mortalidad en algunos países. Sin embargo, en los países de renta baja, donde el impacto social, demográfico, cultural y económico de la epidemia de sida había sido mayor, estos avances fueron en un principio demasiado limitados y demasiado lentos para invertir la tendencia creciente de la epidemia. En las dos últimas décadas, con la mayor disponibilidad de medicamentos antirretrovirales y otras intervenciones de prevención, incluida la circuncisión médica masculina voluntaria, la tasa de nuevas infecciones por el VIH ha disminuido y la mortalidad se ha reducido en la mayoría de los entornos.

ESTADÍSTICAS GLOBALES

Desde que la epidemia comenzó en la primera mitad del siglo XX, más de 79 millones de personas se han infectado por el VIH y más de 36 millones han muerto como consecuencia de él.[1] A finales de 2020, según las estimaciones del Joint United Nations Program on VIH/AIDS (UNAIDS), 37,7 millones de personas vivían con el VIH (tabla 353-1 y e-fig. 353-1A). Los adultos constituían la mayoría de los infectados. En niños (personas menores de 15 años) se registraban 1,7 millones de infectados. A nivel global, las personas con el VIH presentaban una distribución por sexos uniforme, aunque con una sustancial variación regional. El África subsahariana sigue agrupando a la mayoría de las personas que viven con el VIH y registra las tasas más altas de prevalencia del virus, aunque extensas epidemias están presentes en todo el mundo (fig. 353-1; v. tabla 353-1). El continuo aumento de la población de personas que viven con infección por el VIH es reflejo de los efectos combinados de la continuada transmisión del virus y del efecto beneficioso del tratamiento antirretroviral, que reduce el número de muertes.[2]

En 2020, 1,5 millones de personas con nuevas infecciones por el VIH a nivel mundial representaron una disminución del 31% desde 2010 y una pronunciada reducción en relación con los más de 3 millones de infecciones anuales registrados durante la fase más activa de la epidemia, en los años noventa (e-fig. 353-1B; v. tabla 353-1). Esta disminución ha sido mayor en niños, en los que las nuevas infecciones se han aminorado en un 53% desde 2010. La reducción en adultos ha sido más lenta. A pesar de este progreso, los descensos siguieron estando muy por debajo de los objetivos de Naciones Unidas para 2020, cifrados en 500.000 infecciones al año. Los avances también han sido dispares en las distintas regiones, y las reducciones más pronunciadas en el número de nuevas infecciones por el VIH se registran en África oriental y meridional (43%), mientras que se ha producido un preocupante aumento del 43% de dicho número en Europa del Este y Asia central. Los países de rentas bajas y medias concentran más del 90% de las nuevas infecciones, y solo en el África subsahariana se producen el 58% del total de las nuevas infecciones por el VIH a nivel global.

La principal forma de transmisión del VIH en todo el mundo en 2020 fue la transmisión heterosexual, aunque las infecciones continúan creciendo con tasas elevadas en poblaciones especiales, como los hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres y los usuarios de drogas por vía parenteral. Estas y otras poblaciones continúan desempeñando un importante papel en todas las epidemias regionales de alcance (e-fig. 353-2). Fuera del África subsahariana, los integrantes de poblaciones especiales y sus parejas registraron el 93% de las nuevas infecciones por el VIH en 2020. En el África subsahariana representaron el 39% de las nuevas infecciones por el VIH. En conjunto, las mujeres contraen nuevas infecciones por el VIH aproximadamente al mismo ritmo que los hombres. No obstante, las nuevas infecciones en mujeres jóvenes, de entre 15 y 24 años, fueron un 80% más frecuentes que en los hombres, una cifra que resulta particularmente preocupante, ya que este grupo de edad fue responsable del 28% de nuevas infecciones por el VIH en 2020 y queda encuadrado en la actual corriente demográfica de aumento de la población joven.

El VIH continúa siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad a nivel global, si bien se han realizado significativos progresos en cuanto a expansión del tratamiento que salva vidas. Las muertes por el VIH descendieron desde un máximo de 1,9 millones de fallecimientos en 2005 a 680.000 en 2020 (v. fig. 353-1C), probablemente debido al mayor acceso al tratamiento del VIH y al menor número de nuevas infecciones por el virus. Las desigualdades por sexo en cuanto a mortalidad son sustanciales, con descensos de muertes en hombres un 25% menores que las registradas en mujeres, seguramente por el mayor uso de tratamiento en estas últimas. Asimismo, se han producido descensos aún más pronunciados en la mortalidad infantil por el VIH, con menos de 90.000 muertes en 2020 frente a las 210.000 de 2010, lo que supone una disminución del 60%. De manera similar a lo sucedido en la reducción de las nuevas infecciones por el VIH, el descenso en el número de muertes por enfermedades relacionadas con el sida ha sido mayor en África oriental y meridional. En cambio, se han producido preocupantes aumentos de la mortalidad relacionada con el sida en algunos países en Oriente Medio y el norte de África, y en Europa del Este y Asia central.

IMPACTO Y RESPUESTA GLOBALES

Durante las dos primeras décadas de la epidemia, las tasas de letalidad debidas al sida fueron aumentando de manera uniforme y, en algunos países del África subsahariana, la esperanza de vida media se redujo de 62 a 47 años. Asimismo, en Haití, la esperanza de vida llegó a ser casi 6 años menor que la que hubiese habido en ausencia del sida. En Camboya, la disminución de la esperanza de vida fue de más de 4 años. En 1995, en EE. UU., el sida fue la principal causa de muerte en personas de entre 25 y 44 años. A nivel mundial, en la actualidad se estima que el VIH se ha cobrado 36 millones de vidas.

Iniciada en 1996 en países de renta alta, la introducción del tratamiento antirretroviral combinado para la infección por el VIH determinó una drástica disminución de la mortalidad asociada al VIH. En los países de renta baja y en la mayoría de los de renta media, el Global Fund for AIDS, Tuberculosis, and Malaria, así como el United States President's Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR), siguen proporcionando tratamiento y atención a las personas que viven con el VIH en todo el mundo, así como recursos para mejorar los esfuerzos de prevención con el fin de detener nuevas transmisiones. Las directrices de tratamiento de la OMS recomiendan la terapia antirretroviral a todas las personas que viven con el VIH, independientemente del recuento de CD4, y fomentan el acceso universal a las pruebas y la atención del VIH como parte de un marco en cascada de prevención y atención (e-fig. 353-3).

TABLA 353-1 ESTADÍSTICAS Y CARACTERÍSTICAS REGIONALES DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA A FINALES DE 2020*

REGIÓN	ADULTOS Y NIÑOS CON EL VIH/SIDA	ADULTOS Y NIÑOS CON NUEVA INFECCIÓN POR EL VIH	MUERTES DE ADULTOS Y NIÑOS A CAUSA DEL SIDA	PERSONAS QUE ACCEDEN AL TRATAMIENTO
África oriental y meridional	20.600.000	670.000	310.000	16.000.000
África occidental y central	4.700.000	200.000	150.000	3.500.000
Norte de África y Oriente Medio	230.000	16.000	7.900	96.000
Asia y Pacífico	5.800.000	240.000	130.000	3.700.000
Latinoamérica	2.100.000	100.000	31.000	1.400.000
Caribe	330.000	13.000	6.000	220.000
Europa del Este y Asia central	1.600.000	140.000	35.000	870.000
Europa occidental y central, y Norteamérica	2.200.000	67.000	13.000	1.900.000
GLOBAL	37.700.000	1.500.000	680.000	27.500.000

*Las cifras son estimaciones redondeadas del Joint United Nations Programme sobre el VIH/sida.
VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

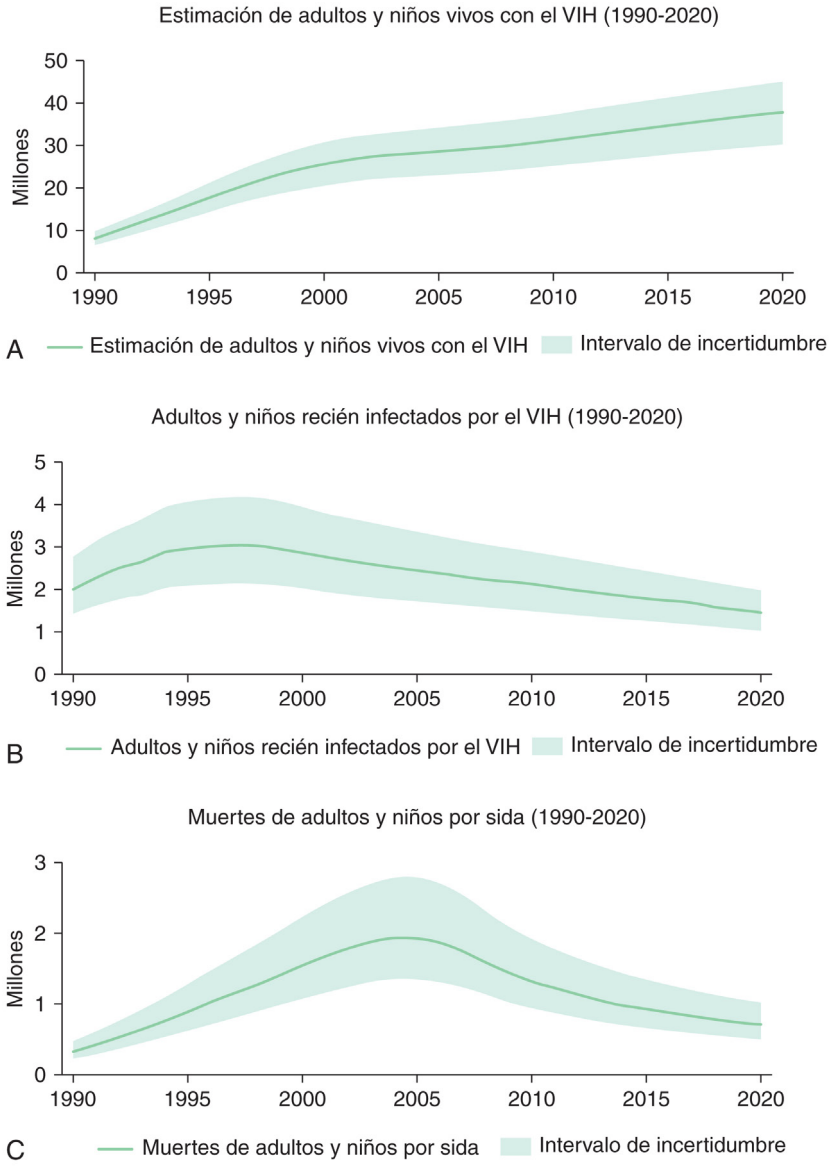

E-FIGURA 353-1. Un total de 37,7 millones de personas presentaban infección por el VIH a finales de 2020. Tendencias globales en número de personas con el VIH (A), nuevas infecciones (B) y mortalidad (C), de 1990 a 2020. VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. (Datos de UNAIDS 2021.)

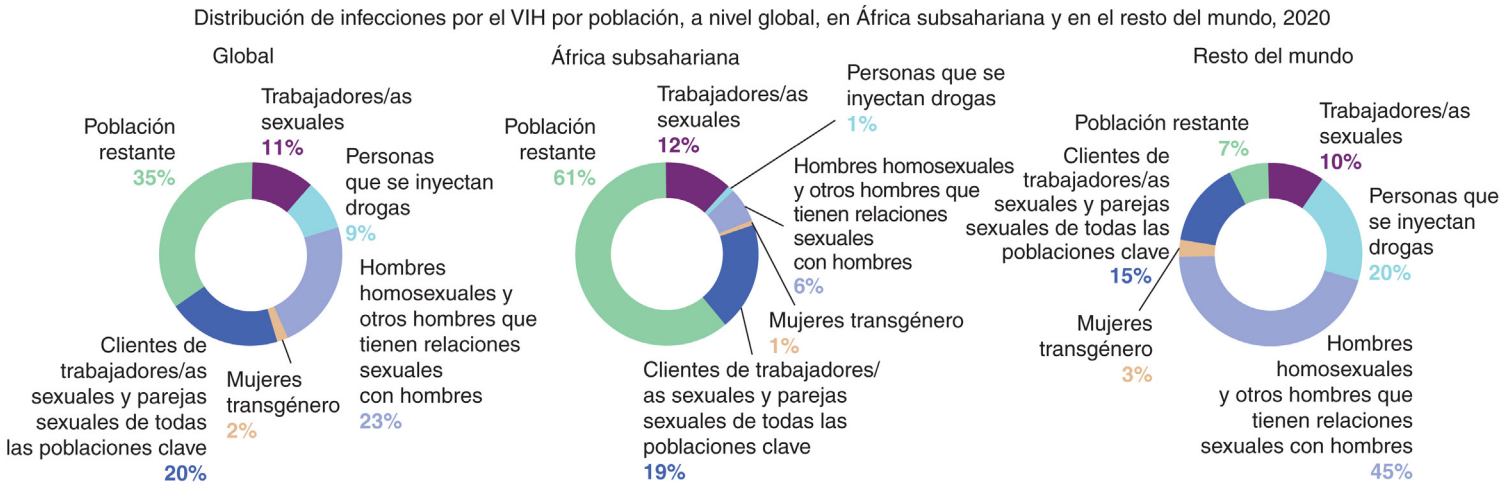

E-FIGURA 353-2. Distribución de las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), incluidas las poblaciones clave, 2020. (Datos tomados de UNAIDS. UNAIDS Data 2021. Geneva: UNAIDS; 2021.)

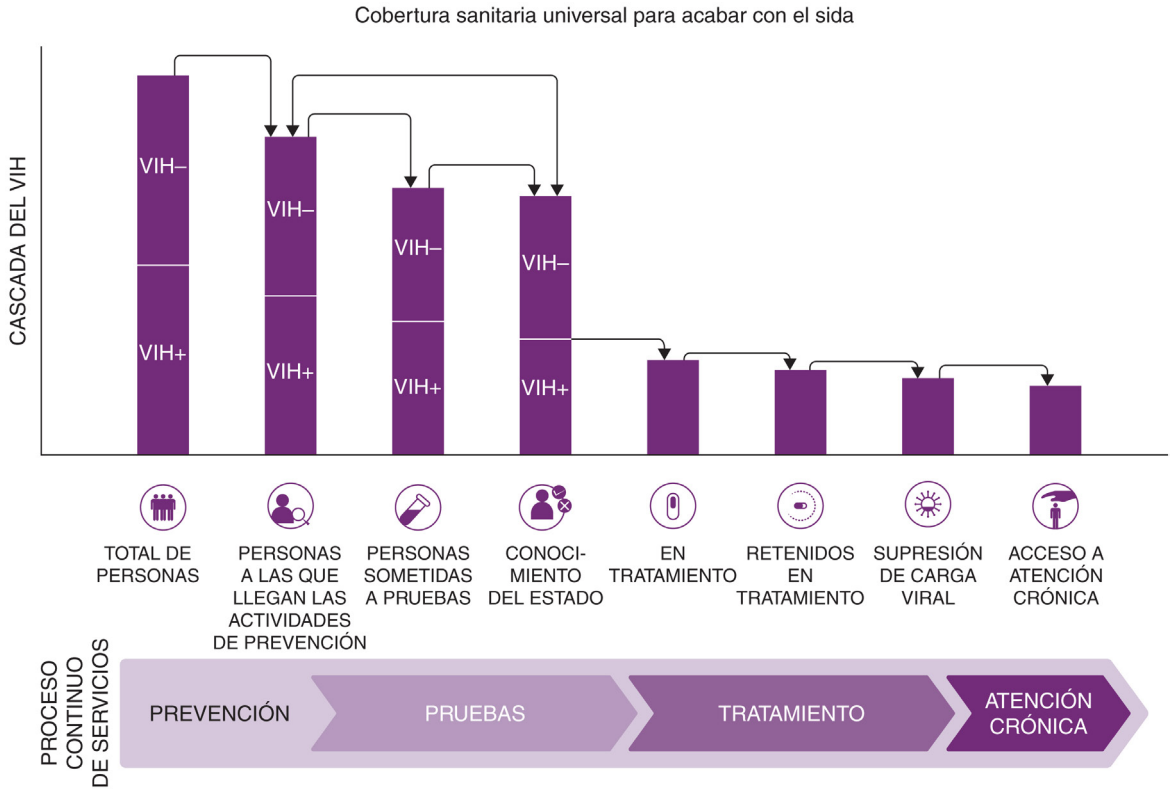

E-FIGURA 353-3. **La cascada de prevención y asistencia describe el proceso continuo de servicios destinados a la prevención y el tratamiento de la infección por el VIH.** VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. (Datos tomados de WHO Global Health Sector Strategy on HIV, 2016-2021. Geneva: WHO; 2016.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

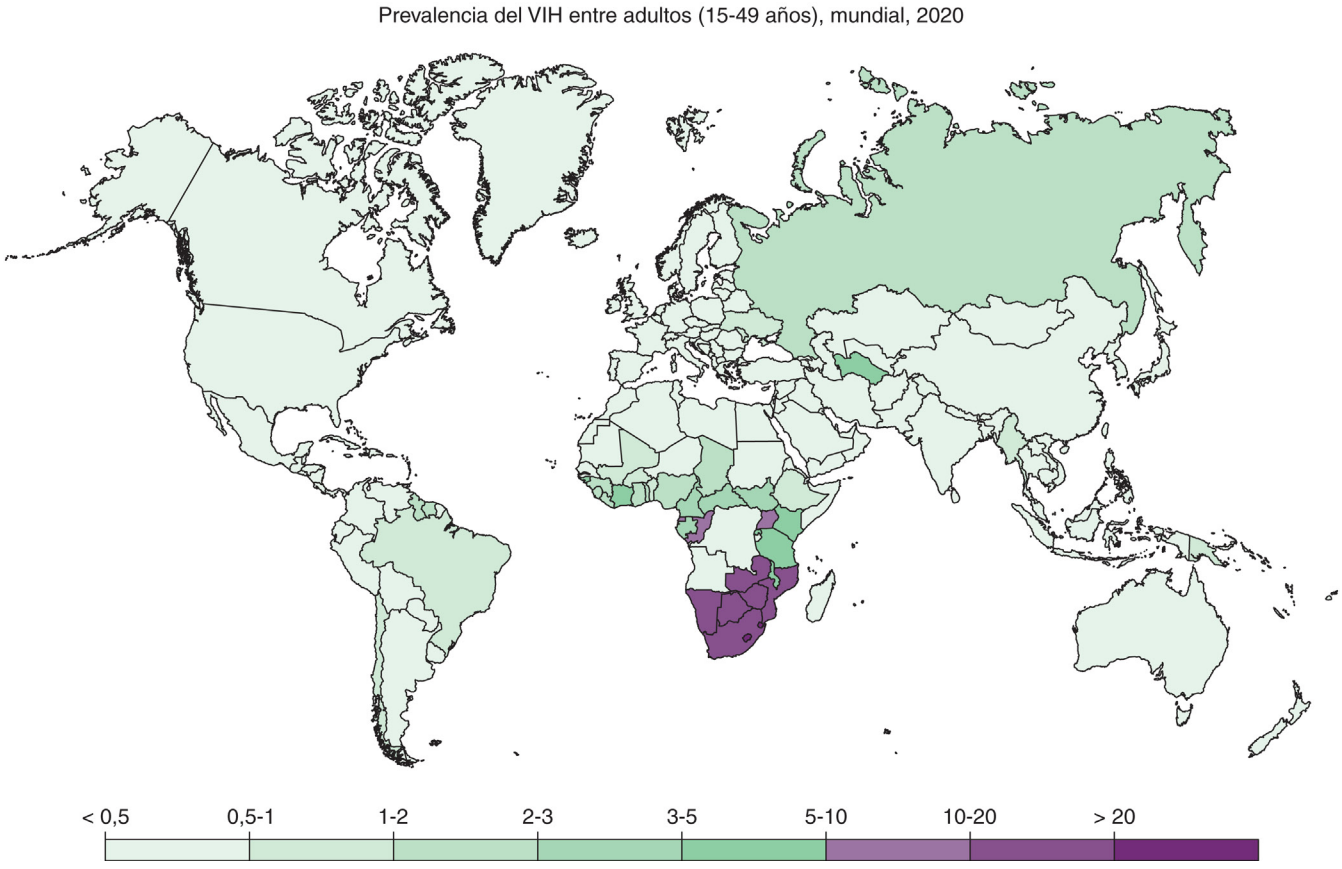

FIGURA 353-1. Prevalencia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) entre adultos de 15 a 49 años, 2020. (Datos de UNAIDS 2021.)

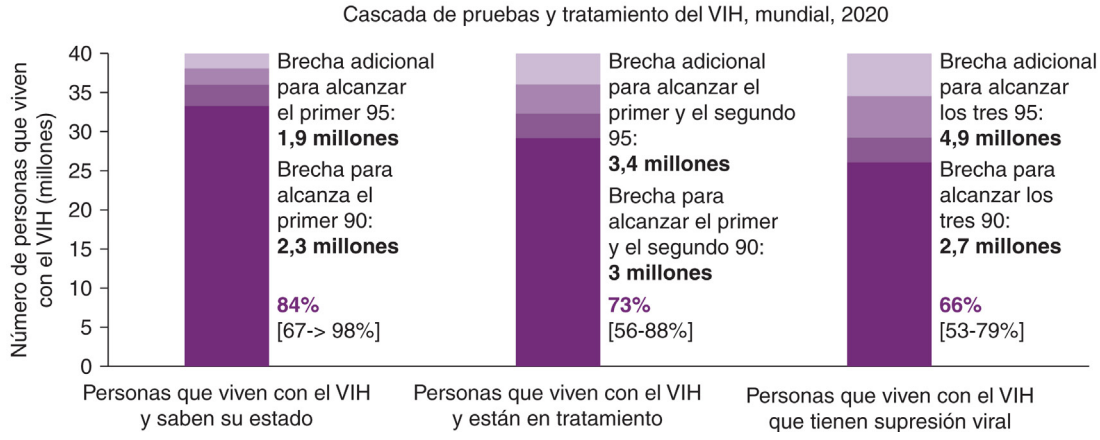

FIGURA 353-2. Cascada mundial de pruebas y tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). (Datos tomados de UNAIDS. UNAIDS Data 2021. Geneva: UNAIDS; 2021.)

A partir de 2020, la estimación a nivel global de las personas portadoras del VIH que conocían su estado se situó en torno al 84%. Entre los que conocían su estado, se estimaba que un 87% estaban recibiendo tratamiento, lo que significaba que, del total de personas infectadas, aproximadamente un 73% estaban en tratamiento (fig. 353-2). De las personas en tratamiento, aproximadamente el 90% presentaban supresión viral. Así pues, en 2020, alrededor del 66% del total de personas con el VIH registran supresión de la carga viral. Aunque estas cifras representan un sustancial progreso en relación con los inicios en la primera década del siglo XXI, aún perduran significativas diferencias en cuanto a pruebas y asistencia. Existe también una considerable variación regional, ya que los objetivos se cumplen en algunos países de Europa occidental y central, y de África subsahariana, pero no así en Europa del Este y Asia central, y en Oriente Medio y el norte de África. Entre los principales casos de éxito se encuentran Botsuana, el primer país de África que ha alcanzado los objetivos 90-90-90 de ONUSIDA (el 90% de todas las personas que viven con el VIH conocerán su estado serológico, el 90% de los diagnosticados recibirán terapia antirretroviral y el 90% de los que reciben tratamiento tendrán supresión viral), y Esuatini, que ha logrado un notable 97% de supresión viral notificada entre todas las personas que viven con el VIH.

En cuanto al acceso al tratamiento contra el VIH, se calcula que en 2020 habrá 27,4 millones de personas en tratamiento, un aumento espectacular respecto a 2010, cuando solo 7,8 millones de personas tenían acceso al tratamiento (fig. 353-3). La trayectoria del acceso al tratamiento ha sido constantemente ascendente durante las dos últimas décadas, lo que hace que los objetivos de ONUSIDA para 2025 de que el 95% de las personas que viven con el VIH reciban terapia antirretroviral sean una posibilidad real. Las personas seropositivas también parecen estar accediendo antes a la terapia antirretroviral tras la infección inicial por el VIH. Debido a los rápidos incrementos en las tasas de tratamiento, las reducciones de la esperanza de vida han sido en buena medida revertidas en muchos países (v. e-fig. 353-5). Entre los adultos asegurados en EE. UU., se calcula que la esperanza de vida a los 21 años es de otros 57 años entre los pacientes tratados por el VIH, frente a los 64 años de las personas no infectadas.[3] Se calcula que en todo el mundo se han evitado 16,6 millones de muertes relacionadas con el sida gracias a la terapia antirretroviral. La ampliación del acceso al tratamiento de las mujeres embarazadas infectadas por el VIH ya ha dado lugar a importantes descensos en la transmisión del VIH de madre a hijo.

Aunque los avances en el acceso a los servicios de prevención y tratamiento del VIH han sido impresionantes, los retos pendientes incluyen una disparidad de género significativa, ya que los hombres a nivel mundial tienen un menor conocimiento del estado serológico respecto al VIH (82%) en comparación con las mujeres (88%), una menor cobertura de la terapia antirretroviral (68%) en comparación con las mujeres (79%) y una menor supresión viral del VIH (62%) en comparación con las mujeres (72%). En comparación con las personas jóvenes portadoras del VIH, los grupos de más edad tienen una menor probabilidad de que conozcan su situación, de que reciban tratamiento y de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

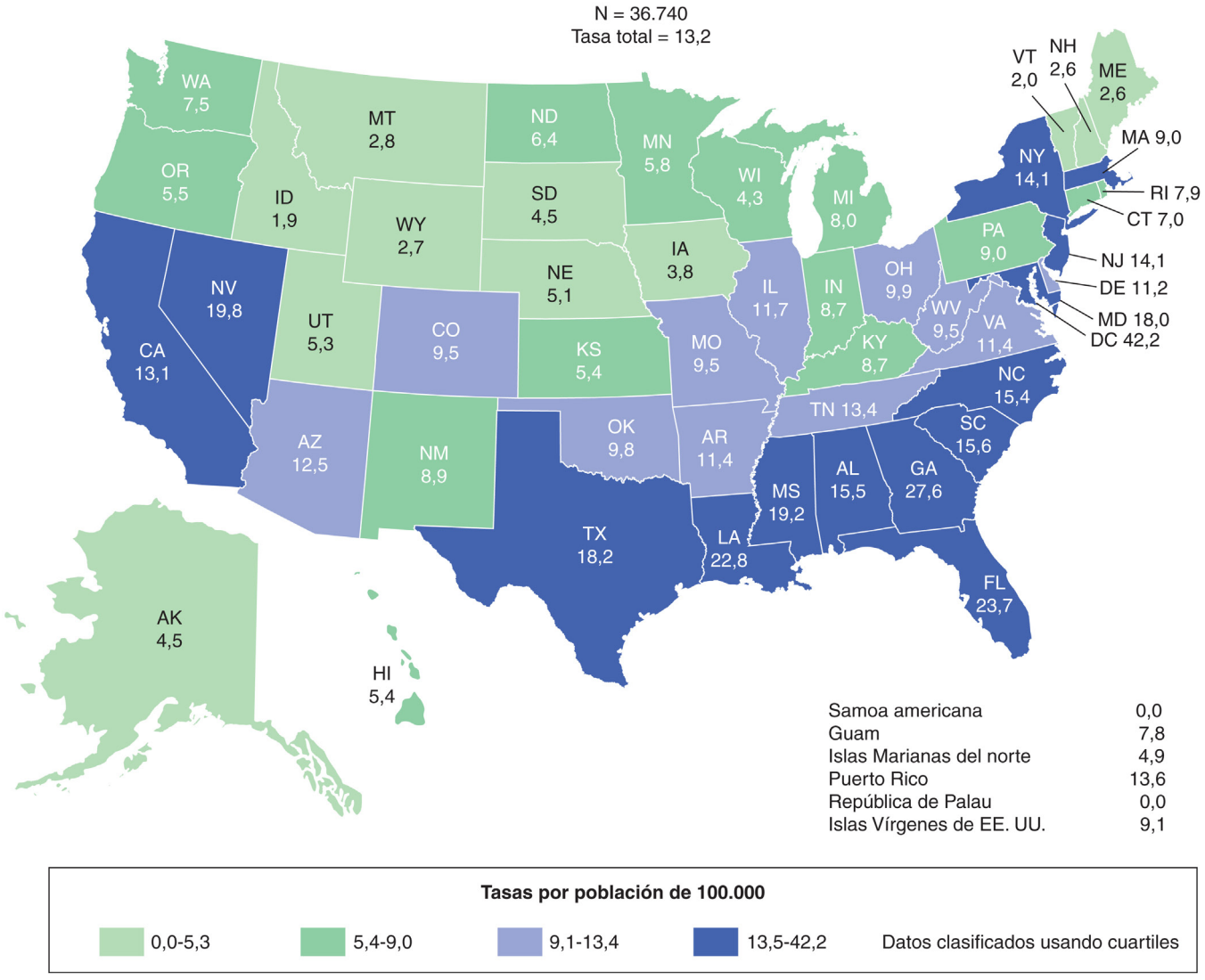

FIGURA 353-3. **Tasas de nuevos diagnósticos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana entre adultos y adolescentes, EE. UU. y seis áreas dependientes, 2019. (Datos tomados de Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report, 2019.)**

que alcancen la supresión de la carga viral. Los miembros de poblaciones especiales, que incluyen trabajadores/as sexuales, hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres, usuarios de drogas por vía parenteral, personas transgénero y población reclusa, tienen barreras adicionales para la realización de pruebas y la recepción de asistencia, con las consiguientes lagunas en la prevención y la cascada de atención del VIH. El acceso a las pruebas de carga viral del VIH ha aumentado rápidamente, pero más de la mitad de las personas en tratamiento siguen sin someterse a pruebas periódicas de carga viral. En casi todos los países estudiados, la aceptación global de la circuncisión masculina médica voluntaria, que reduce el riesgo del contagio del VIH en alrededor de un 55% en hombres heterosexuales y en un 20% en hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres,[A1] continúa estando por debajo de los objetivos de la Organización Mundial de la Salud, situados en el 90%. Los preservativos, un eficaz medio de prevención, siguen, asimismo, infrautilizándose. A nivel global, los programas de reducción de daños generales para los usuarios de drogas por vía parenteral, como los programas de intercambio de agujas y jeringuillas o los tratamientos de sustitución de opioides, también se aplican con escasa frecuencia. Por último, la estigmatización, la discriminación, la violencia de género y las leyes de criminalización asociada al VIH dificultan la aceptación o el uso continuado de los servicios relacionados con el VIH, en particular en poblaciones especiales.[4]

Diversas estrategias pueden ayudar a que la respuesta global continuada destinada a superar los desafíos existentes en la prevención y asistencia general en este ámbito tenga éxito. Estas estrategias incluyen la difusión gradual de profilaxis preexposición (PPrE; cap. 356),[5] a demanda[A2] o diaria,[A3] entre personas VIH-negativas (e-fig. 353-4),[6] así como las autopruebas y pruebas de base comunitaria destinadas a aumentar el conocimiento del estado serológico relacionado con el VIH. La atención diferenciada, un enfoque centrado en el paciente de la prestación de servicios relacionados con el VIH, es otro abordaje que se está poniendo en práctica, y que intenta simplificar y adaptar los servicios asociados al VIH a las circunstancias individuales de cada paciente (p. ej., las personas estables que viven con el VIH y reciben tratamiento antirretroviral con cargas virales indetectables pueden requerir menos visitas a los profesionales sanitarios o, en el marco de un conjunto de personas que viven con el VIH, se pueden constituir grupos de tratamiento de base comunitaria y grupos de apoyo). En muchos entornos mundiales, la terapia antirretroviral nueva, menos costosa y mejorada, como los regímenes basados en la integrasa, ha mejorado el acceso y los resultados. En los próximos años serán necesarios más recursos para llegar a los millones de nuevas personas infectadas por el VIH que requieran tratamiento, retener a las que están en tratamiento, y llegar a los millones de personas VIH-negativas que se beneficien de los servicios de prevención del VIH.

EPIDEMIAS Y RESPUESTAS REGIONALES

ÁFRICA ORIENTAL Y MERIDIONAL

Los 21 países que conforman el área de África oriental y meridional constituyen el epicentro de la pandemia global del VIH/sida (v. tabla 353-1).[7] Más de la mitad de las personas que viven con el VIH residen en África oriental y meridional. La prevalencia del VIH varía mucho de un país a otro. Los mayores índices de prevalencia mundiales se dan en Esuatini (27%). Sudáfrica, el país más poblado de esta región, registra una prevalencia del VIH del 19%. La principal forma de transmisión en esta región son las relaciones heterosexuales. El número de nuevas infecciones por el VIH en África oriental y meridional ha disminuido en un 43%, de 1,1 millones en 2010 a 670.000 en 2020 (e-fig. 353-5). Este descenso ha sido aún más pronunciado en los niños, con una reducción del 64% de 2010 a 2020.

El conocimiento del estado de portador del VIH y la cobertura del tratamiento del VIH en África oriental y meridional aumentaron sensiblemente en la última década. En 2020, alrededor del 90% de todas las personas que vivían con el VIH en esta región conocían su estado serológico (e-fig. 353-6), el 78% estaban en tratamiento y se estimaba que el 72% tenían supresión viral. También se han realizado significativos progresos con el tratamiento del VIH, y se estima que, en 2020, en África oriental y meridional estaban recibiendo tratamiento unos 16 millones de personas, el cuádruple que en 2010. Como consecuencia de ello, la mortalidad por causas relacionadas con el sida en esta región ha disminuido en un 50% desde 2010, hasta una cifra, en cualquier caso aún sustancial, de 310.000 muertes en 2020 (v. e-fig. 353-6). Para mantener y consolidar los pasados

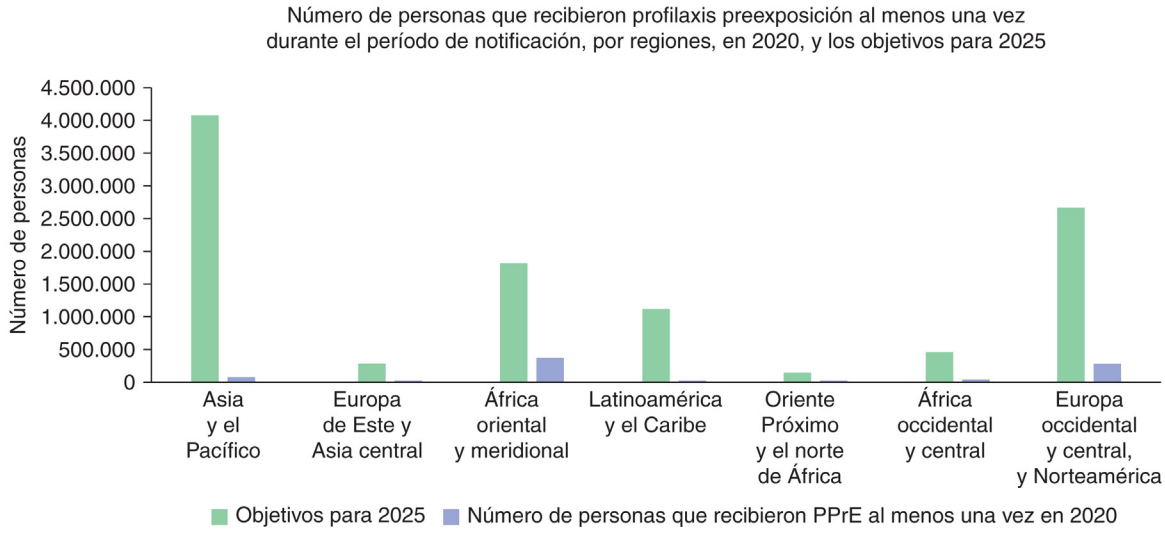

E-FIGURA 353-4. Cobertura de profilaxis preexposición (PPrE) por regiones de la Organización Mundial de la Salud, 2020. (Datos tomados de UNAIDS. UNAIDS Data 2021. Geneva: UNAIDS; 2021.)

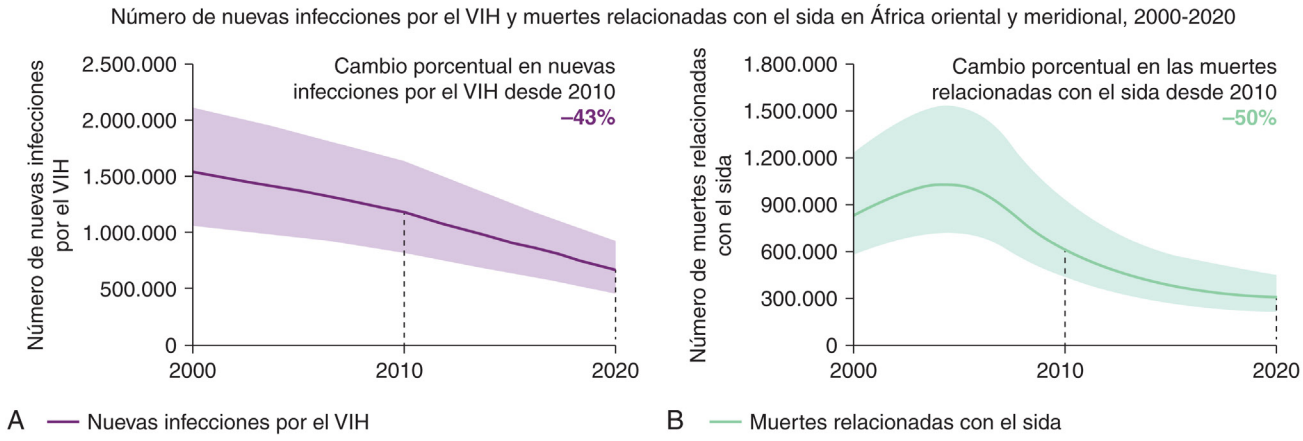

E-FIGURA 353-5. Tendencias de las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (A) y de las muertes relacionadas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) (B), 2000-2020, África oriental y meridional. (Datos tomados de UNAIDS. UNAIDS Data 2021. Geneva: UNAIDS; 2021.)

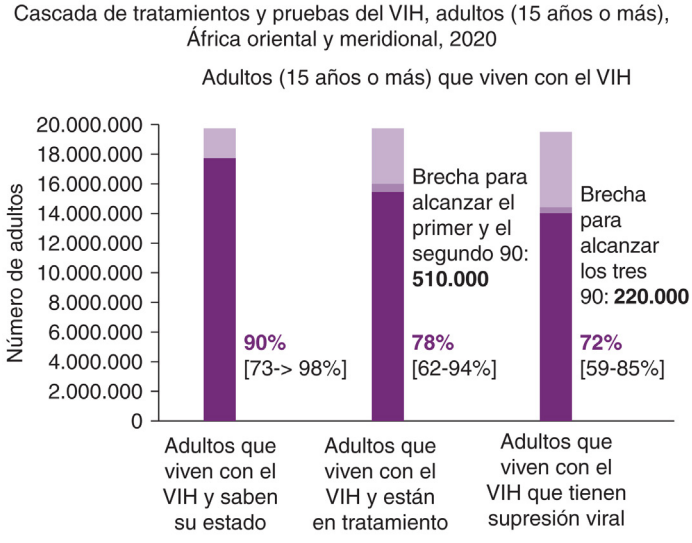

E-FIGURA 353-6. Cascada de pruebas y tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), África oriental y meridional, en 2020. (Datos tomados de UNAIDS. UNAIDS Data 2021. Geneva: UNAIDS; 2021.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

avances en esta región, será necesario un sostenido apoyo a los servicios de tratamiento y prevención del VIH.

ÁFRICA OCCIDENTAL Y CENTRAL

Esta región comprende 25 países y acoge al 12% de las personas que viven con el VIH en todo el mundo. En ella, la prevalencia global era de aproximadamente el 2,0%, con tasas que oscilaban entre el 7,3% en Guinea Ecuatorial y el 0,2% en Níger. La principal forma de transmisión son las relaciones heterosexuales. El número de nuevas infecciones por el VIH en esta región se redujo sustancialmente entre 2010 y 2020, pasando de 400.000 a 200.000 (e-fig. 353-7). Es destacable el hecho de que el 43% de las nuevas infecciones por el VIH en esta región en 2020 se produjeron en Nigeria, debido a su gran población, pero el número de nuevas infecciones disminuyó en el país en un 22% de 2010 a 2020.

A pesar de los significativos avances recientes, el conocimiento de la situación serológica con respecto al VIH continúa siendo subóptimo en esta región, con un 81% de las personas con el VIH conscientes de su estado, un 77% que reciben tratamiento y una estimación del 62% de personas con supresión viral (e-fig. 353-8), porcentajes todos ellos muy inferiores a los objetivos de UNAIDS para 2020 de un 73% de supresión viral. La mortalidad relacionada con el sida sigue siendo importante en esta región, con 150.000 muertes en 2020 (v. e-fig. 353-7). Los programas de pruebas, prevención y tratamiento del VIH deben continuar en esta región para el abordaje de la epidemia en curso.

NORTE DE ÁFRICA Y ORIENTE MEDIO

Esta región está conformada por 20 países, en los que habitan 230.000 personas con el VIH. En ella, la prevalencia del virus promedia menos de un 0,1%. El número de nuevos casos en Oriente Medio y el norte de África ha aumentado un 7% entre 2010 y 2020, con alrededor de 16.000 casos anuales (e-fig. 353-9). En esta región, la epidemia es impulsada por una combinación de uso de drogas por inyección y transmisión heterosexual. Las poblaciones clave y sus parejas contribuyeron a casi todas (95%) las nuevas infecciones en 2020. Tres países (Irán, Egipto y Somalia) representaron el 60% de todas las nuevas infecciones por el VIH en esta región.

A pesar de algunos avances recientes, el conocimiento del estado serológico respecto al VIH en esta región en 2020 era solo del 61% (e-fig. 353-10). El acceso a los medicamentos antirretrovirales entre el total de personas con el VIH era del 43%, porcentaje muy alejado de los objetivos globales. La supresión de la carga viral en el conjunto de las personas con el VIH fue solo del 37%, valor alarmantemente alejado del objetivo de UNAIDS del 73% en 2020. En contraste con la mayoría de las demás regiones, las muertes relacionadas con el sida en el norte de África y Oriente Medio solo han disminuido modestamente, un 17%, de 2010 a 2020 (v. e-fig. 353-9). Esta región precisa sustanciales esfuerzos adicionales para reducir las principales diferencias en las cascadas de tratamiento y prevención.

ASIA Y EL PACÍFICO

Después del África subsahariana, la región de Asia y el Pacífico, que engloba 38 países y el 60% de la población mundial, es la segunda del mundo con mayor número de personas VIH-positivas, estimado en 5,8 millones, lo que corresponde al 15% del total global.[8] A excepción de Tailandia, donde la prevalencia es del 1,0%, los niveles de prevalencia nacionales del VIH se mantienen comparativamente bajos, inferiores al 1%, en la mayor parte de los países de Asia y el Pacífico. No obstante, las bajas prevalencias en bases poblacionales de gran tamaño pueden generar sustanciales cargas del VIH. Por ejemplo, una tasa estimada de prevalencia del VIH en adultos del 0,2% en la India se traduce en 2,1 millones de personas que viven con el VIH, una de las cifras totales más altas del mundo después de Sudáfrica. En 2020 se produjeron 240.000 nuevas infecciones en esta región, lo que supone un descenso del 21% con respecto a 2010 (e-fig. 353-11). Las poblaciones clave y sus parejas contribuyeron a casi todas (94%) las nuevas infecciones en 2020.

El conocimiento de la situación serológica con respecto al VIH en Asia y el Pacífico ha aumentado de manera sostenida y, en 2020 era del 76% (e-fig. 353-12). Entre países hubo una variabilidad significativa, con un conocimiento especialmente alto en países como Tailandia (94%) en comparación con países como Indonesia (66%). Unos 3,7 millones de personas que viven con el VIH en esta región estaban recibiendo tratamiento antirretroviral, lo que representa un 64% de la población, con un notable aumento en relación con la cobertura del 19% registrada en 2010, aunque aún lejos de los objetivos 90-90-90 de UNAIDS para 2020. Las tasas de supresión viral se estiman en el 61% de todas las personas que viven con el VIH, lo que supone una diferencia sustancial con respecto al objetivo del 73% para 2020. Con un mayor acceso al tratamiento, la mortalidad ha descendido hasta 130.000 muertes en 2020, un 56% menos que en 2010 (v. e-fig. 353-11). Aunque en esta región se han realizado progresos, es necesario tomar medidas adicionales para llegar a las poblaciones especiales, abordar las desigualdades en el acceso al servicio y el tratamiento, y alcanzar los objetivos.[9]

EUROPA DEL ESTE Y ASIA CENTRAL

En los 16 países que configuran esta región hay 1,6 millones de personas con el VIH. La prevalencia del virus promedia en ella aproximadamente el 1%, pero, a diferencia de lo que sucede en otras regiones, la epidemia del VIH en muchos países de Europa del Este y Asia central está en expansión. Se calcula que en 2020 se producirán 140.000 nuevos casos de VIH, lo que supone un preocupante aumento del 43% con respecto a 2010 (e-fig. 353-13). La epidemia del VIH en esta región está fuertemente impulsada por las personas que se inyectan drogas, que representaron el 43% de todas las nuevas infecciones en 2020. El aumento está dominado por la Federación Rusa, que representó alrededor del 85% de todas las nuevas infecciones por el VIH en esta región en 2020. Ucrania representó otro 7%. En esta región, las poblaciones clave y sus parejas contribuyeron a casi todas (91%) las nuevas infecciones en 2020.

El conocimiento del estado relacionado con el VIH en esta región ha mejorado lentamente, con una constatación de dicho estado del 70% en 2020 (e-fig. 353-14). El acceso al tratamiento antirretroviral mejoró desde 2010, año en el que solo el 12% del total de las personas con el VIH estaban siendo tratadas, mientras que el actual acceso a los antirretrovirales es hasta del 53%. Sin embargo, las tasas de cobertura siguen estando muy por debajo de los objetivos mundiales. Entre los pacientes en tratamiento, la supresión de la carga viral es buena; aunque, debido a las bajas tasas de acceso a ese tratamiento, solo el 50% del total de personas que viven con el VIH en esta región alcanzan la supresión de la carga viral. Los usuarios de drogas por vía parenteral, que representan la población de mayor riesgo del VIH en Europa del Este y Asia central, a menudo es menos probable que reciban tratamiento cuando son médicamente elegibles. No sorprende que las muertes relacionadas con el sida en esta región hayan continuado aumentando. En 2020 hubo 35.000 muertes relacionadas con el sida, con un incremento del 32% en relación con 2010 (v. e-fig. 353-13). Si no se aplican más recursos y no se ponen en práctica intervenciones eficaces en los países de esta región más afectados, es probable que la epidemia continúe empeorando durante la próxima década.

LATINOAMÉRICA

Se estima que 2,1 millones de adultos y niños viven con el VIH en los 17 países que conforman la región de Latinoamérica. La prevalencia global del VIH es del 0,5% en esta región. Brasil, con su gran población total, engloba 930.000 personas con el VIH. En 2020, el número de nuevas infecciones por el VIH fue de 100.000, un cambio inapreciable desde 2010 y en contraste con la mayoría de las demás regiones del mundo, que han experimentado descensos (e-fig. 353-15). Por su gran población, Brasil concentra alrededor de la mitad del total de las nuevas infecciones por el VIH en esta región. La transmisión del virus en Latinoamérica se produce predominantemente por relaciones heterosexuales u homosexuales. En esta región, las poblaciones clave y sus parejas contribuyeron a casi todas (92%) las nuevas infecciones en 2020.

En general, en Latinoamérica se ha actuado discretamente bien en lo que respecta a la mejora del acceso al servicio de pruebas del VIH, con un 81% de las personas con el VIH que conocen su estado en relación con el virus (e-fig. 353-16). En 2020, en esta región había 1,4 millón de personas con el VIH que recibían tratamiento antirretroviral, casi duplicando la cifra de 2010; sin embargo, esta cifra suponía solo el 65% del total de personas con el VIH. Se estimaba que la supresión de la carga viral se situaba en el 60% del total de personas con el VIH en 2020, aún ciertamente lejos de los objetivos 90-90-90. La mortalidad por sida ha disminuido moderadamente en Latinoamérica (v. e-fig. 353-15). De 2010 a 2020, el número de muertes anuales se redujo un 21%, hasta 31.000. El aumento de los recursos, un mayor acceso al tratamiento antirretroviral y otras estrategias serán necesarios para que esta región pueda encauzarse hacia la consecución de los objetivos de control de la epidemia de UNAIDS.

CARIBE

En los 16 países de la región del Caribe había 330.000 personas con el VIH en 2020. La prevalencia global del VIH en ella era de aproximadamente el 1%. En varios países caribeños, las tasas de prevalencia del VIH en adultos solo son superadas por las del África subsahariana, lo que hace de esta región la segunda más afectada del mundo. Haití sigue siendo el país más afectado, con una prevalencia nacional estimada del 1,9%. El número de nuevos casos en 2020 fue de 13.000, una reducción del 28% desde 2010 (e-fig. 353-17). La transmisión homosexual y heterosexual sigue siendo el principal modo de transmisión en toda la región. Las poblaciones clave y sus parejas contribuyeron a la mayoría (68%) de las nuevas infecciones en 2020.

Se estima que el 83% de la población infectada conoce su estatus serológico. Del total de personas con el VIH, solo el 67% están recibiendo tratamiento antirretroviral y el 60% presentan supresión de la carga viral, lo que aún queda lejos de los objetivos de UNAIDS para 2020 (e-fig. 353-18). Con el creciente acceso al tratamiento, las muertes relacionadas con el sida han disminuido. Se estima que, en 2020, se produjeron 6.000 muertes relacionadas con el sida, lo que implica una reducción del 51% con respecto al 2010 (v. e-fig. 353-17). Los recursos para el tratamiento y la prevención del VIH siguen siendo limitados en esta región, por lo que serán necesarias medidas y apoyo adicionales para alcanzar los objetivos 90-90-90.

EUROPA OCCIDENTAL Y CENTRAL, Y NORTEAMÉRICA

Un total de 39 países conforman esta región de renta alta, que cubre dos continentes y en la que habitan 2,2 millones de personas con el VIH. La prevalencia global del virus en ella es del 0,3%, sin que ninguno de sus países supere el 0,8%. El número de nuevas infecciones por el VIH ha experimentado un moderado descenso (11%) de 2010 a 2020, con una estimación de 67.000 nuevas infecciones en 2020 (e-fig. 353-19). EE. UU. (v. más adelante) concentraba aproximadamente la mitad de esas nuevas infecciones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

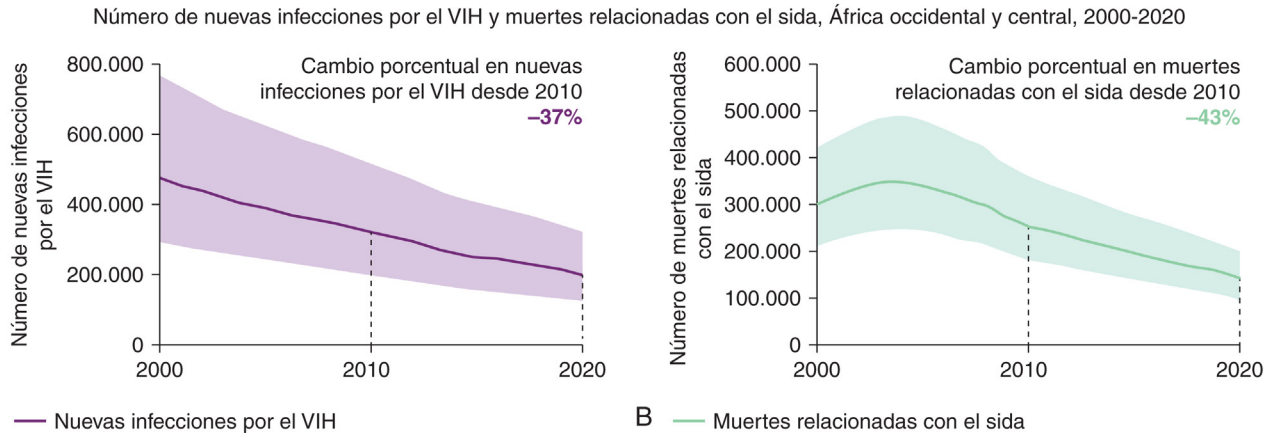

E-FIGURA 353-7. **Tendencias de las infecciones por el VIH (A) y de las muertes relacionadas con el sida (B), 2000-2020, África occidental y central.** VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. (Datos tomados de UNAIDS. UNAIDS Data 2021. Geneva: UNAIDS; 2021.)

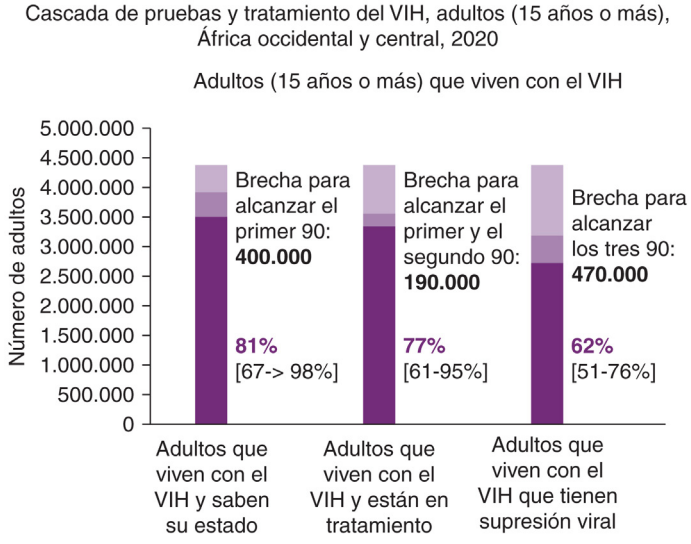

E-FIGURA 353-8. **Cascada de pruebas y tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), África occidental y central, en 2020.** (Datos tomados de UNAIDS. UNAIDS Data 2021. Geneva: UNAIDS; 2021.)

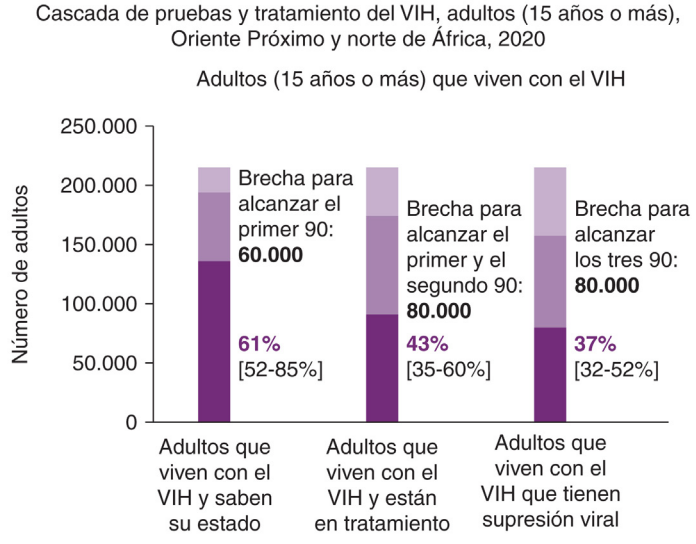

E-FIGURA 353-10. **Cascada de pruebas y tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), Oriente Próximo y norte de África, en 2020.** (Datos tomados de UNAIDS. UNAIDS Data 2021. Geneva: UNAIDS; 2021.)

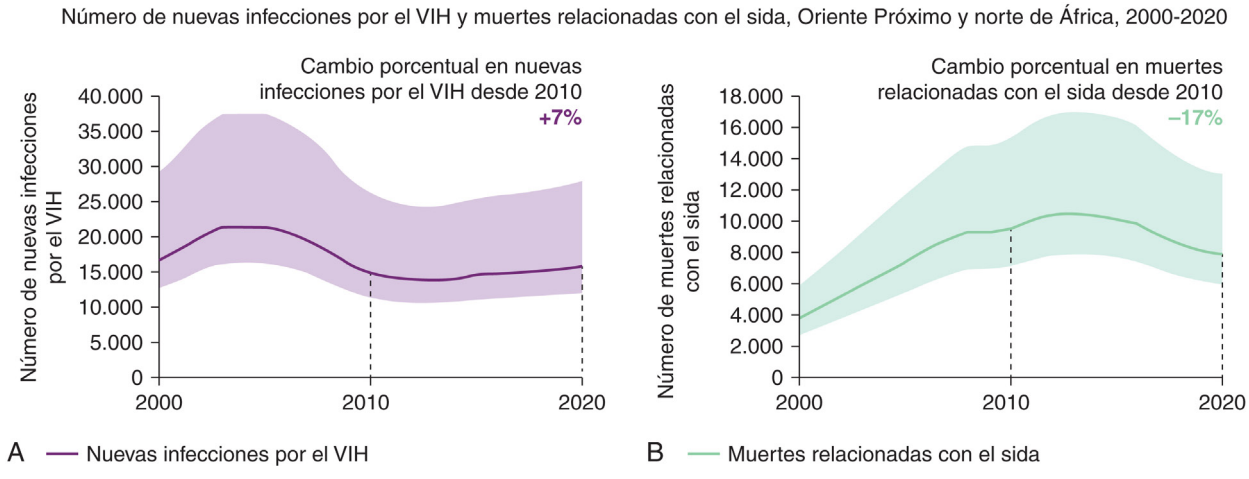

E-FIGURA 353-9. **Tendencias de las infecciones por el VIH (A) y de las muertes relacionadas con el sida (B), 2000-2020, Oriente Próximo y norte de África.** VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. (Datos tomados de UNAIDS. UNAIDS Data 2021. Geneva: UNAIDS; 2021.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

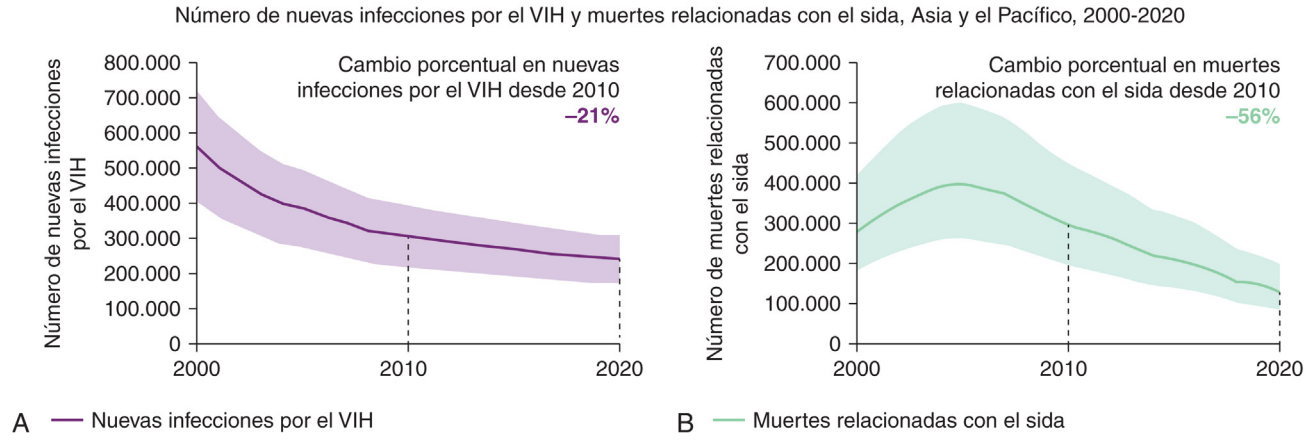

E-FIGURA 353-11. Tendencias de las infecciones por el VIH (A) y de las muertes relacionadas con el sida (B), 2000-2020, Asia y el Pacífico. VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. (Datos tomados de UNAIDS. UNAIDS Data 2021. Geneva: UNAIDS; 2021.)

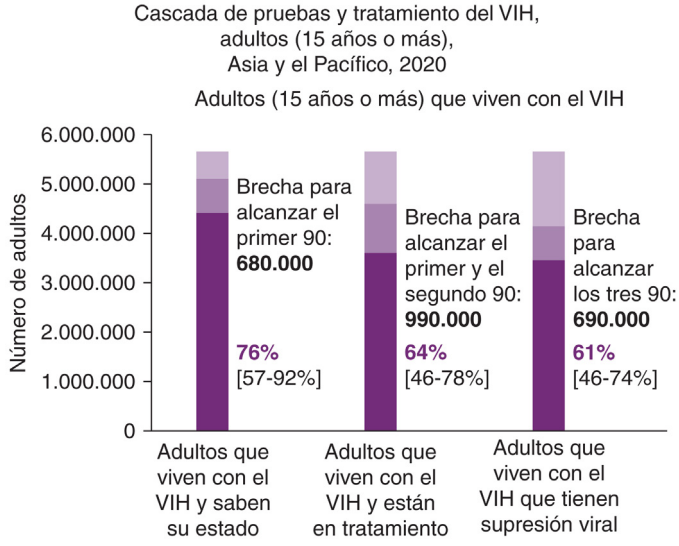

E-FIGURA 353-12. Cascada de pruebas y tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), Asia y el Pacífico, en 2020. (Datos tomados de UNAIDS. UNAIDS Data 2021. Geneva: UNAIDS; 2021.)

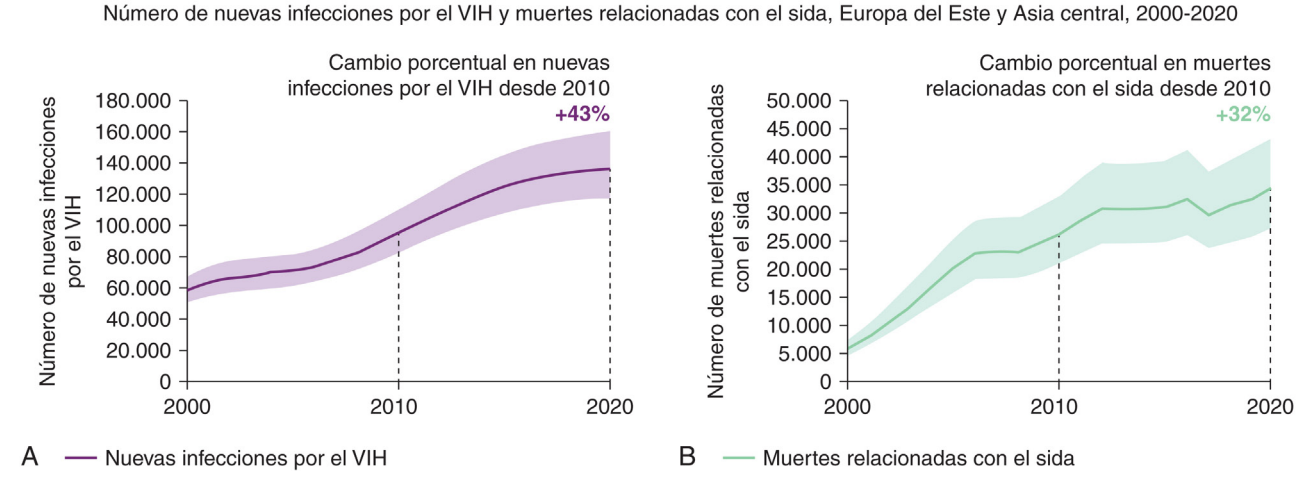

E-FIGURA 353-13. Tendencias de las infecciones por el VIH (A) y de las muertes relacionadas con el sida (B), 2000-2020, Europa del Este y Asia central. VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. (Datos tomados de UNAIDS. UNAIDS Data 2021. Geneva: UNAIDS; 2021.)

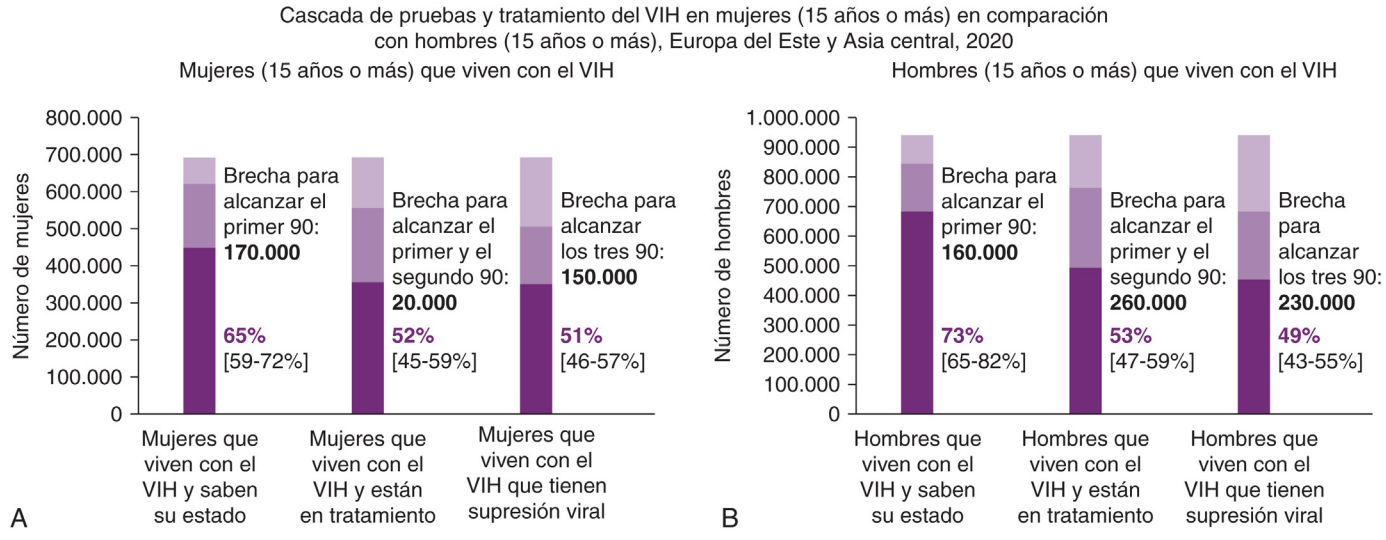

E-FIGURA 353-14. **Cascada de pruebas y tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), para mujeres (A) y hombres (B), Europa del Este y Asia central, en 2020.** (Datos tomados de UNAIDS. UNAIDS Data 2021. Geneva: UNAIDS; 2021.)

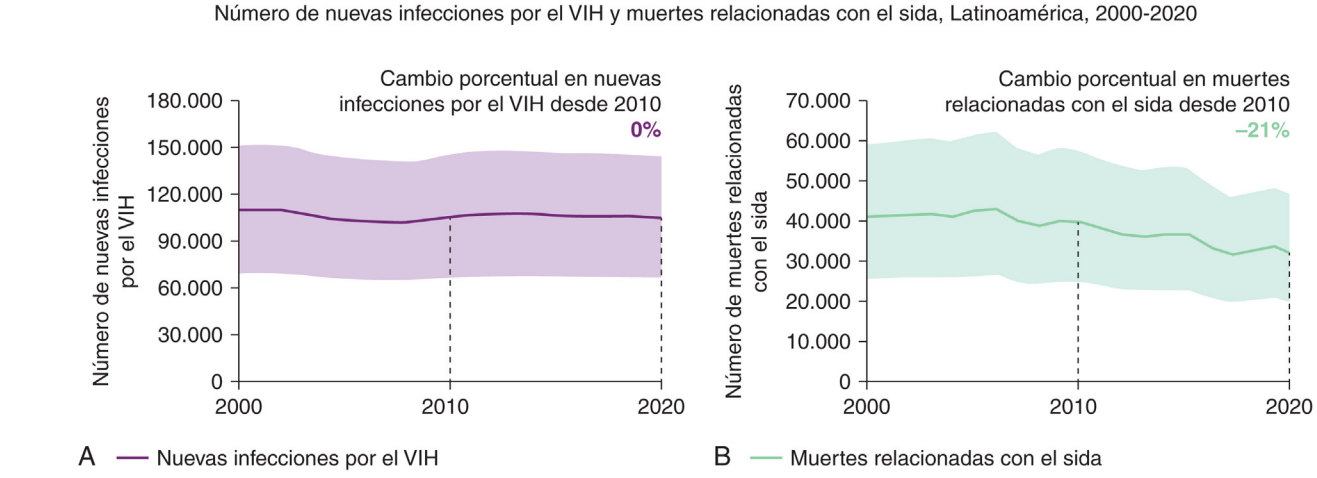

E-FIGURA 353-15. **Tendencias de las infecciones por el VIH (A) y de las muertes relacionadas con el sida (B), 2000-2020, Latinoamérica.** VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. (Datos tomados de UNAIDS. UNAIDS Data 2021. Geneva: UNAIDS; 2021.)

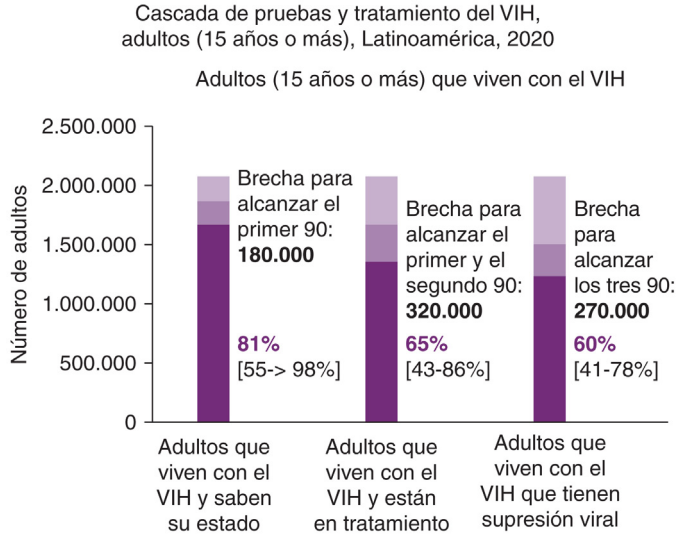

E-FIGURA 353-16. **Cascada de pruebas y tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), Latinoamérica, en 2020.** (Datos tomados de UNAIDS. UNAIDS Data 2021. Geneva: UNAIDS; 2021.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

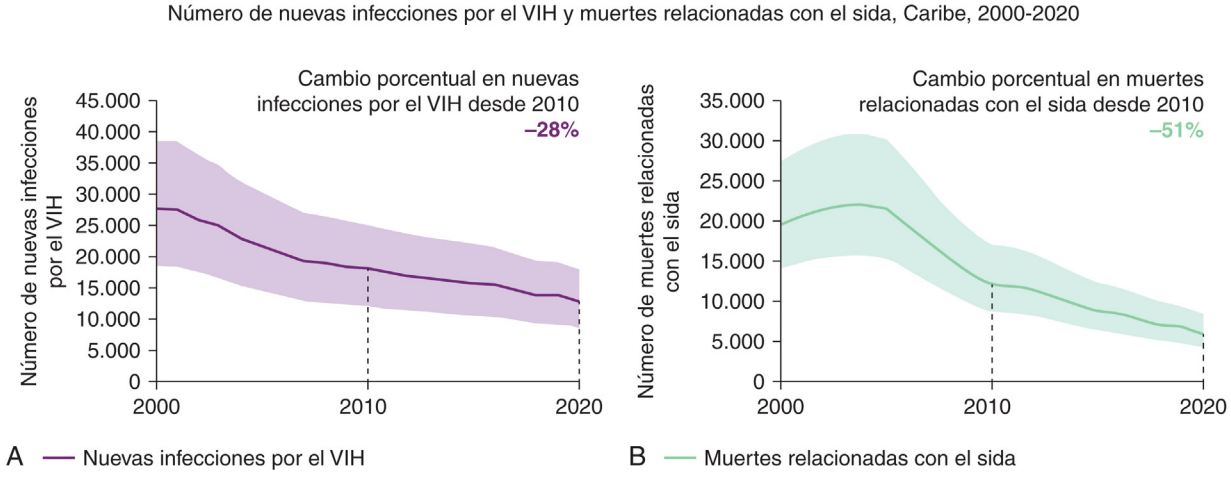

E-FIGURA 353-17. Tendencias de las infecciones por el VIH (A) y de las muertes relacionadas con el sida (B), 2000-2020, Caribe. VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. (Datos tomados de UNAIDS. UNAIDS Data 2021. Geneva: UNAIDS; 2021.)

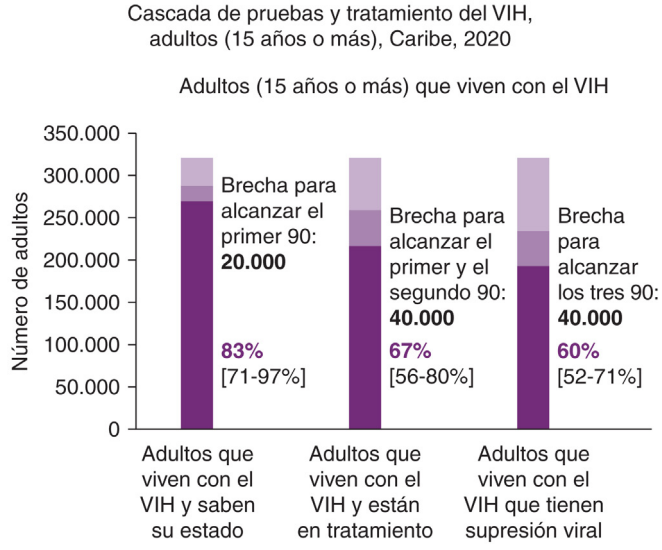

E-FIGURA 353-18. Cascada de pruebas y tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), Caribe, en 2020. (Datos tomados de UNAIDS. UNAIDS Data 2021. Geneva: UNAIDS; 2021.)

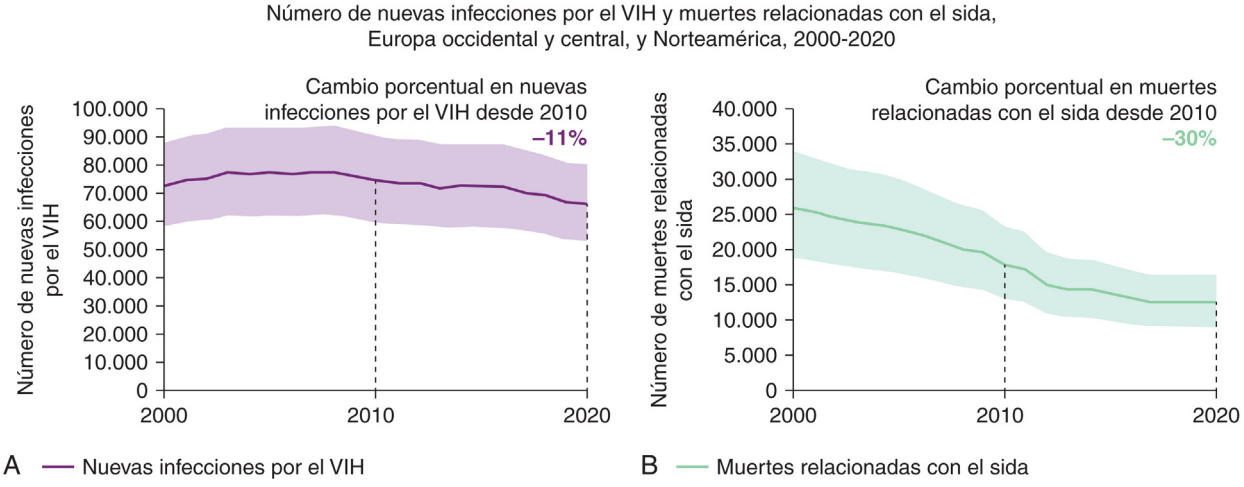

E-FIGURA 353-19. Tendencias de las infecciones por el VIH (A) y de las muertes relacionadas con el sida (B), 2000-2020, Europa occidental y central, y Norteamérica. VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. (Datos tomados de UNAIDS. UNAIDS Data 2021. Geneva: UNAIDS; 2021.)

Algunos países, como Dinamarca, los Países Bajos y Portugal, han experimentado descensos de las nuevas infecciones por el VIH superiores al 20% durante el mismo período de tiempo. Sin embargo, muchos países, como Serbia, Eslovaquia, Chequia y otros, registran un aumento de las nuevas infecciones por el VIH. En esta región, las poblaciones clave y sus parejas contribuyeron a casi todas (96%) las nuevas infecciones en 2020.

En Europa occidental, la epidemia del VIH es consecuencia de diferentes procesos epidémicos, que difieren en su evolución temporal, su alcance y sus efectos sobre la población. El sexo sin protección entre hombres continúa siendo el factor de diseminación más importante en Norteamérica y la mayoría de los países de Europa occidental. Una amplia proporción de los nuevos diagnósticos del VIH en esta región también se deben a relaciones heterosexuales. El uso de drogas por vía parenteral se mantiene asimismo como importante modalidad de transmisión, en particular en los países bálticos (Estonia, Letonia y Lituania). La mayoría de los datos de los países de renta alta muestran que, en ellos, la epidemia se ha concentrado en los sectores más empobrecidos y marginales de la sociedad. Es probable que la reciente introducción de la profilaxis preexposición (cap. 356) haya conseguido disminuir la transmisión del VIH entre los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, al menos en algunos entornos.

En 2020, en esta región, bien dotada de recursos, el 90% de las personas con el VIH conocían su estado serológico en relación con el virus (e-fig. 353-20). En 2020, el 83% de todas las personas que vivían con el VIH recibían tratamiento. Del total de personas con el VIH, según las estimaciones, un 75% presentaban supresión de la carga viral, lo que cumplía los objetivos de UNAIDS para 2020 de supresión viral del 73%. Debido a la expansión de las pruebas y el tratamiento, las muertes relacionadas con el sida disminuyeron en un 30% de 2010 a 2020, y su tasa anual actual es de 13.000 (v. e-fig. 353-19). A pesar de los significativos éxitos, las poblaciones marginales continúan siendo de manera muy mayoritaria las que soportan una mayor carga de nuevas infecciones y mortalidad. Se necesitarán esfuerzos continuados y nuevas estrategias para alcanzar objetivos aún más ambiciosos de UNAIDS de 95-95-95 para 2030 como región.[10]

EE. UU.

Para finales de 2019, se estimaba que 1,2 millones de personas vivían con el VIH en el país.[11] A nivel nacional, la prevalencia del VIH en adultos era del orden del 0,5%. Este incremento de las personas con el VIH refleja que las medidas adoptadas en EE. UU. para combatir la epidemia han generado resultados desiguales. Hay más personas infectadas por el VIH que viven más tiempo gracias al tratamiento antirretroviral; pero, por desgracia, no se han conseguido grandes avances en materia de prevención. De las personas que viven con el VIH, aproximadamente el 13% aún no estaban diagnosticadas ni eran conscientes de que estaban infectadas en 2019. De los 1,06 millones que habían sido diagnosticados, cerca del 75% eran hombres. De estos hombres, aproximadamente el 35% eran negros, el 32% blancos y el 26% hispanos/latinos. De las mujeres, el 57% eran negras, el 16% eran blancas y el 21% eras hispanas/latinas. Entre los hombres, la mayoría (un 73%) contrajeron una infección atribuible a contacto sexual entre hombres,[12] con un 10% debido a contacto heterosexual y un 9% debido al uso de drogas por vía parenteral. En cambio, entre las mujeres, el 77% de las infecciones prevalentes fueron atribuibles a contacto heterosexual y el 20% al uso de drogas por vía parenteral. Son destacables las ingentes diferencias regionales e interestatales en cuanto a la prevalencia del VIH (v. fig. 353-3). Las mayores tasas de adultos y adolescentes que viven con infección por el VIH diagnosticada se encuentran en los estados del sur, el Atlántico medio y California.

El número de nuevos casos registrados en EE. UU. solo ha variado ligeramente desde finales de la década de los noventa, aunque en época reciente se ha registrado una leve tendencia a la baja. Se calcula que en 2019 se produjeron 34.800 nuevas infecciones por el VIH, lo que supone un descenso del 8% respecto a 2015. Alrededor del 70% de estas nuevas infecciones en 2019 se produjeron por contacto sexual entre hombres; el 23% se atribuyó al contacto heterosexual, y el 7%, al consumo de drogas inyectables. Desde 2015 no ha habido grandes cambios en la proporción de nuevas infecciones por el VIH atribuidas a los heterosexuales (23%). Por el contrario, se produjo un aumento del 9% entre las personas que se inyectan drogas. Los hombres concentraron el 79% de todos los nuevos diagnósticos. Los negros representaron el 42% de todos los nuevos diagnósticos del VIH; los hispanos/latinos, el 29%. En consecuencia, dos de las subpoblaciones más afectadas son los hombres gais y bisexuales negros, que representaron el 26% de todas las nuevas infecciones por el VIH en 2019, y los hombres gais y bisexuales latinos, que representaron otro 23%. En cuanto a la edad, en 2019, las tasas más elevadas de nuevas infecciones por el VIH se dieron en personas de 25 a 29 años (31 diagnósticos por cada 100.000 habitantes), seguidas de las de 20 a 24 años (27,3). De modo similar a lo que sucede con las tasas de prevalencia del VIH, también hay grandes variaciones geográficas en los índices de nuevos diagnósticos, mayores en el sur (p. ej., Georgia, Florida), el Atlántico medio (p. ej., Maryland, Nueva York), California, Texas y Nevada.

En EE. UU. han muerto más de 760.000 personas con sida desde el inicio de la epidemia. La mortalidad alcanzó su máximo en 1995 y ha ido aminorándose de manera constante desde entonces, con el uso de tratamientos antirretrovirales de eficacia creciente, si bien la pendiente de disminución ha sido poco pronunciada o plana desde hace una década (fig. 353-4). En 2019 se produjeron unas 15.800 muertes de cualquier causa de personas diagnosticadas de infección por el VIH, lo que corresponde a una tasa de 5,7 por cada 100.000. Las marcadas disparidades raciales/étnicas fueron evidentes, con tasas de mortalidad entre los afroamericanos (16,1/100.000) mucho más altas en comparación con los hispanos/latinos (4,5/100.000) y los blancos (2,5/100.000). Los afroamericanos representaron alrededor del 42% de todas las muertes de personas con infección por el VIH diagnosticada; los hispanos/latinos, el 17%, y los blancos, el 31%. Las tasas de mortalidad fueron más elevadas en los hombres (8,9/100.000) que en las mujeres (2,6/100.000), y más altas en el noreste y el sur que en el medio oeste y el oeste.

Se estima que el 13% de las personas con el VIH en EE. UU. desconocen cuál es su situación con respecto al virus. Además, en 2019, el 34% de ellas no habían accedido a los servicios de salud y solo el 57% presentaban supresión viral (fig. 353-5). La supresión de la carga viral era especialmente baja en personas de entre 13 y 24 años, en comparación con los porcentajes registrados en mayores de 45 años. Los afroamericanos presentaban también tasas de supresión más bajas que otras razas. Para reducir las desigualdades y diferencias en el espectro asistencial del VIH en EE. UU. serán necesarios nuevos recursos y estrategias.[13]

En un marco epidémico de tan larga duración, la complacencia ha ido en aumento, y algunas iniciativas preventivas han disminuido su alcance, debido a la morbilidad y la mortalidad decrecientes. La creciente tasa de supresión viral eficaz para reducir la infecciosidad,[A4] así como la adopción de la profilaxis preexposición por parte de la mayoría de los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, ofrecen esperanzas, pero se ven atenuadas por el aumento de las tasas de infecciones de transmisión sexual y el acceso desigual a la profilaxis preexposición para otros grupos de alto riesgo.[14] Los objetivos de EE. UU. para acabar con la epidemia del VIH son, para 2025, reducir el número de

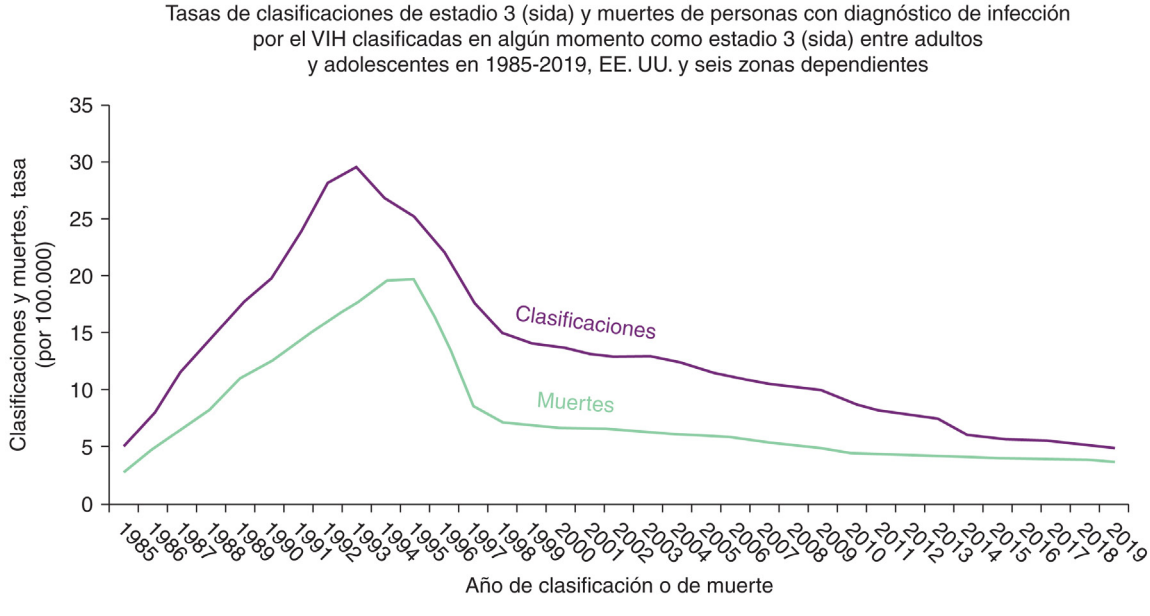

FIGURA 353-4. Tendencias en las clasificaciones y muertes por sida en adultos y adolescentes en EE. UU. y áreas dependientes, 1985-2019. VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. (Datos tomados de Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report, 2019.)

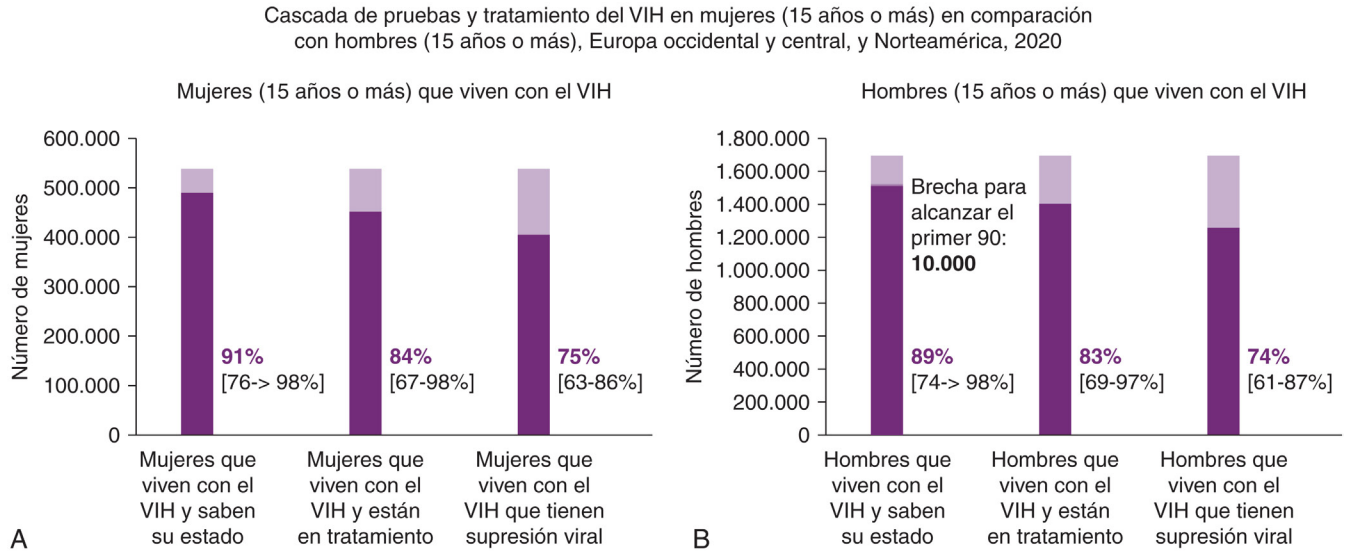

E-FIGURA 353-20. Cascada de pruebas y tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), para mujeres (A) y hombres (B), Europa occidental y central, y Norteamérica en 2020. (Datos tomados de UNAIDS. UNAIDS Data 2021. Geneva: UNAIDS; 2021.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Bekker LG, Alleyne G, Baral S, et al. Advancing global health and strengthening the HIV response in the era of the Sustainable Development Goals: the International AIDS Society-Lancet Commission. *Lancet*. 2018;392:312-58.
2. Shrivastava R, Fonjungo PN, Kebede Y, et al. Role of public-private partnerships in achieving UNAIDS HIV treatment targets. *BMC Health Serv Res*. 2019;19:1-10.
3. 3 Marcus JL, Leyden WA, Alexeeff SE, et al. Comparison of overall and comorbidity-free life expectancy between insured adults with and without HIV infection, 2000-2016. *JAMA Netw Open*. 2020;3:1-12.
4. Lyons CE, Twahirwa Rwema JO, Makofane K, et al. Associations between punitive policies and legal barriers to consensual same-sex sexual acts and HIV among gay men and other men who have sex with men in sub-Saharan Africa: a multicountry, respondent-driven sampling survey. *Lancet HIV*. 2023;10:e186-94.
5. Smith DK, Sullivan PS, Cadwell B, et al. Evidence of an association of increases in pre-exposure prophylaxis coverage with decreases in human immunodeficiency virus diagnosis rates in the United States, 2012-2016. *Clin Infect Dis*. 2020;71:3144-51.
6. Riddell 4th J, Amico KR, Mayer KH. HIV preexposure prophylaxis: a review. *JAMA*. 2018;319:1261-8.
7. UNAIDS Global AIDS Monitoring. Number of people who received pre-exposure prophylaxis at least once during the reporting period, by region, 2020, and the 2025 targets. UNAIDS; 2021. http://aidsinfo.UNAIDS.org. Accessed March 16, 2023.
8. Jung IY, Rupasinghe D, Woolley I, et al. Trends in mortality among ART-treated HIV-infected adults in the Asia-Pacific region between 1999 and 2017: results from the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD) and Australian HIV Observational Database (AHOD) of IeDEA Asia-Pacific. *J Int AIDS Soc*. 2019;22:1-13.
9. Clipman SJ, Mehta SH, Mohapatra S, et al. Deep learning and social network analysis elucidate drivers of HIV transmission in a high-incidence cohort of people who inject drugs. *Sci Adv*. 2022;8 eabf0158.
10. Frescura L, Godfrey-Faussett P, Feizzadeh AA, et al. Achieving the 95 95 95 targets for all: a pathway to ending AIDS. *PLoS One*. 2022;17:e0272405.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Monitoring selected national HIV prevention and care objectives by using HIV surveillance data—United States and 6 dependent areas, 2019. HIV Surveillance Supplemental Report 2021; 26(No.2). http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html. CDC; 2021. Accessed March 16, 2023.
12. Singh S, Song R, Johnson AS, et al. HIV incidence, prevalence, and undiagnosed infections in U.S. men who have sex with men. *Ann Intern Med*. 2018;168:685-94.
13. Sullivan PS, Satcher Johnson A, Pembleton ES, et al. Epidemiology of HIV in the USA: epidemic burden, inequities, contexts, and responses. *Lancet*. 2021;397:1095-106.
14. Saag MS. HIV infection—screening, diagnosis, and treatment. *N Engl J Med*. 2021;384:2131-43.
15. Thoueille P, Choong E, Cavassini M, et al. Long-acting antiretrovirals: a new era for the management and prevention of HIV infection. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77:290-302.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

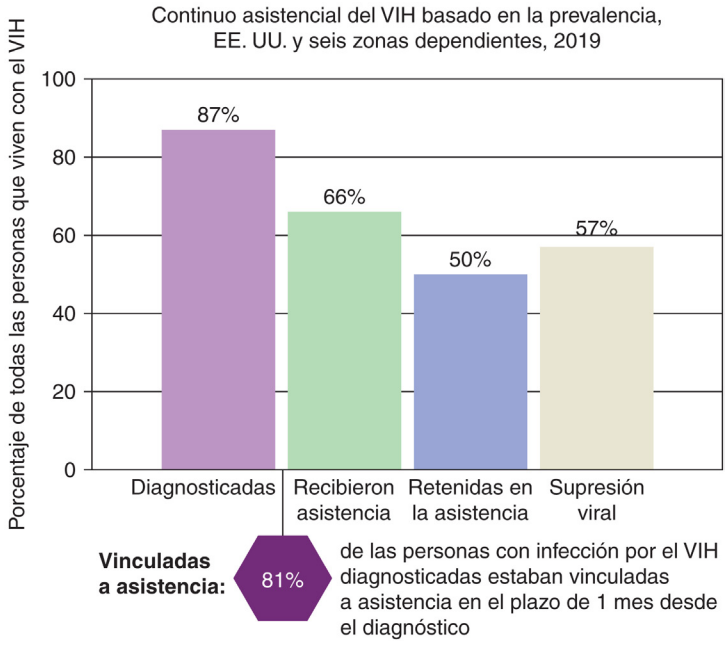

FIGURA 353-5. Continuidad asistencial del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en EE. UU. en 2019. (Datos tomados de Centers for Disease Control and Prevention and HIV.gov. Monitoring selected national HIV prevention and care objectives by using HIV surveillance data—United States and 6 dependent areas, 2019. HIV Surveillance Supplemental Report 2021; 26[No. 2]. Publicado en mayo de 2021.)

nuevos diagnósticos de VIH a unos 9.500 casos anuales, aumentar el porcentaje de personas conscientes de su diagnóstico de VIH al 95% y aumentar la supresión viral al 95%. Serán necesarios esfuerzos renovados y novedosos para mejorar el tratamiento y la prevención con el fin de alcanzar estos ambiciosos objetivos y reducir las tasas de nuevas infecciones por el VIH y la morbilidad y la mortalidad asociadas al VIH en EE. UU.[15]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Sharma SC, Raison N, Khan S, et al. Male circumcision for the prevention of human immunodeficiency virus (HIV) acquisition: a meta-analysis. *BJU Int*. 2018;121:515-26.

A2. Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2237-46.

A3. Chou R, Evans C, Hoverman A, et al. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019;321:2214-30.

A4. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med*. 2016;375:830-9.

354 BIOPATOLOGÍA DE LOS VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

JOEL N. BLANKSON, ROBERT F. SILICIANO Y FRANK MALDARELLI

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1, VIH-2) causan deficiencia inmunitaria progresiva y muerte por infecciones oportunistas o enfermedades neoplásicas. El creciente conocimiento de la biopatología del VIH ha dado lugar a importantes avances en el diagnóstico (cap. 355), la prevención (cap. 356) y el tratamiento (cap. 357), que han reducido la morbilidad y la mortalidad e inclinado la balanza hacia el control de la epidemia en todo el mundo.

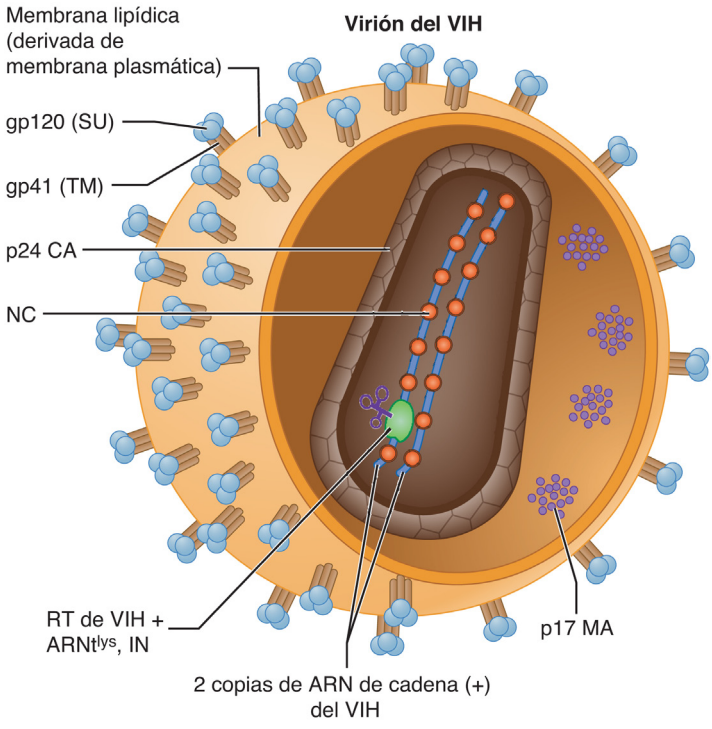

FIGURA 354-1. Virión del VIH. El virión del VIH contiene productos génicos virales y componentes celulares esenciales para transmitir la infección y establecer el estado proviral. Los viriones del VIH son partículas más o menos esféricas, con un diámetro de 80 a 120 nm, y están compuestos por un centro o núcleo viral envuelto por una membrana lipídica. El núcleo central del virión maduro es una estructura a modo de cono, compuesta por la cápside p24 del VIH (CA), que rodea los componentes necesarios para la replicación: dos copias de una plantilla de ARN genómico del VIH que forman complejo con la nucleocápside (NC) p6 del VIH; ARNt^{lys}, que actúa como cebador; las enzimas del VIH transcriptasa inversa, proteasa e integrasa, y el Vif del VIH. La envoltura viral, que deriva de la membrana plasmática de la célula huésped cuando se produce la gemación del VIH, contiene las proteínas virales gp120 (SU) y gp41 (TM), así como una proteína de la matriz estructural, MA. ARNt, ARN de transferencia; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Organismo patógeno

El VIH es un miembro del género *Lentivirus*, subfamilia Orthoretrovirinae de la familia Retroviridae, dentro de la clase Revtraviricetes. Todos los retrovirus contienen transcriptasa inversa, que cataliza la síntesis de ADN a partir de una plantilla de ARN. Los retrovirus muestran amplia distribución entre los vertebrados. Los lentivirus causan enfermedades crónicas, recurrentes o progresivas, entre ellas inmunodeficiencias, en distintas especies de mamíferos. Varias transmisiones de especies cruzadas de lentivirus de chimpancés a humanos fueron la fuente de los virus de la inmunodeficiencia humana (cap. 353).

Los viriones del VIH son partículas con envoltura y un diámetro aproximado de 100 nm (fig. 354-1) y contienen: dos copias de ARN monocatenario (+), que codifican genes del VIH (e-fig. 354-1); el cebador de ARNt, dentro del núcleo proteico del virión integrado por proteínas estructurales; enzimas virales; la integrasa y la transcriptasa inversa, esenciales para la replicación, y factores virales (Vpr y Vif) que son necesarios para evadir la restricción intracelular. La envoltura del virus, que deriva de la membrana plasmática del huésped durante la gemación, contiene las proteínas virales gp120 (SU) y gp41 (TM), así como una proteína estructural de la matriz, MA.

CICLO DE REPLICACIÓN

La replicación viral (e-fig. 354-2) comienza por contacto directo de viriones o células infectadas con células sensibles del huésped (v. e-fig. 354-2A),[1] proceso en el que intervienen trímeros de la glucoproteína de superficie Env del VIH, que consiste en la proteína de superficie (SU) sp120 unida de forma no covalente a la proteína transmembrana (TM) gp41 del VIH. La fijación se produce mediada por SU, que utiliza dos proteínas distintas de la superficie celular, un receptor y un correceptor. El VIH se une inicialmente al receptor CD4, dando lugar a un cambio conformacional en Env y facilitando la unión a un correceptor, que de manera característica es el receptor de quimiocinas humano CCR5[2] o CXCR4 (aunque también circulan virus duales trópicos por CCR5/CXCR4). La unión al receptor y al correceptor da lugar a un cambio conformacional en la TM, que conduce a la fusión de membrana. Los inhibidores de las interacciones SU-CD4, SU-CCR5 y de la fusión mediada por la TM son tratamientos eficaces para la infección por el VIH.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

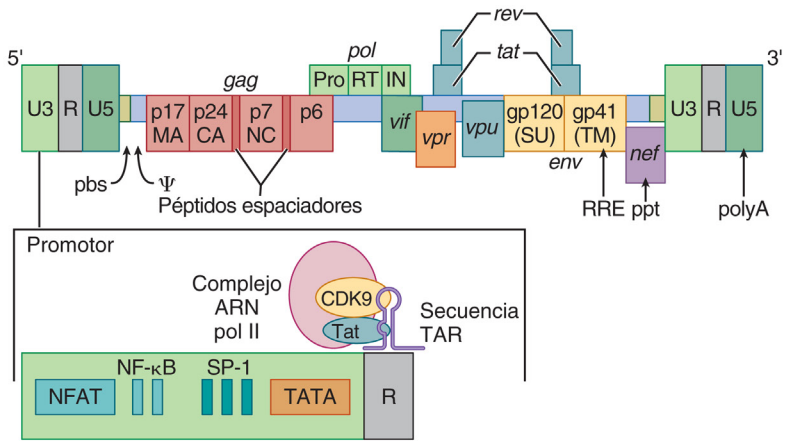

A **ADN proviral**

B

Gen de VIH	Rev-dependiente	Elemento/molécula de unión	Resultado de la interacción	Inhibidor aprobado por la FDA
gag **(«antígeno de grupo»)**	SÍ			
p17 matriz MA		Membrana del huésped	Promueve la morfogenia del virión	
p24 cápside CA		gag	Estructura del virión	Desarrollo de último estadio
p1 + p2			Estructura del virión	
p7 NC		ARN de VIH	Favorece la transcripción inversa	
p6		TSG101	Fija el precursor de gag/pol a la balsa lipídica similar a la de las membranas	
pol **(«polimerasa»)**	SÍ			
Proteasa			Procesa la poliproteína gag/pol	SÍ
RT		ARN y ADN de VIH	Transcripción inversa del ARN viral	SÍ
ARNasa H		ARN-ADN de VIH intermediario de transcripción inversa	Degrada el ARN a partir de híbrido ARN:ADN	
Integrasa		LEDGF/p75	Actividad nodriza para integrar ADN del VIH lineal en áreas de transcripción activa en el genoma del huésped	SÍ
vpr **(«proteína viral R»)**	SÍ	CCDC137*	Parada del ciclo celular	
vif **(«factor de infectividad viral»)**	SÍ	Familia APOBEC de proteínas*	Evasión inmunitaria innata	
tat **(«transactivador de transcripción»)**	NO	Factores de transcripción	Activación transcripcional	
rev **(«regulador de expresión de proteínas virales»)**	NO	CRM	Transporte de ARN sin corte y empalme o con un solo corte y empalme	
vpu/env ***(ARNm bicistrónico)***	SÍ			
vpu («proteína viral U»)		CD4*	Evasión inmunitaria adaptativa	
		Teterina*	Evasión inmunitaria innata	
		Tim-3*	Aumento de producción de viriones	
env («envoltura»)				
gp120 (SU)				SÍ
$gp41^{TM}$				SÍ
nef **(«factor regulador negativo»)**	NO	SERINC3/5*	Infectividad del virión aumentada	
		MHC1*	Evasión inmunitaria innata	
		CD4*	Evasión inmunitaria innata	

E-FIGURA 354-1. Principales genes del VIH. A. ADN proviral del VIH con repetición terminal larga (RTL) completa. El VIH contiene nueve genes, cuyos productos son necesarios para las funciones estructurales, enzimáticas, reguladoras y de neutralización de la inmunidad innata. Por convención, los genes del VIH (representados por color, no a escala) se indican en letra cursiva minúscula (*gag, pol,* etc.) mediante nombres que buscan reflejar su función o su localización en el virión o que son un recuerdo histórico de una clasificación anterior del virus (p. ej., *gag,* «antígeno de grupo»). Otros genes, que intervienen en la regulación, la replicación *(tat, rev, vpr)* o el bloqueo de respuestas inmunitarias frente al VIH *(vif, vpu, nef),* son también esenciales para la infección por el VIH *in vivo*. **B.** Función de los productos génicos virales del VIH. Se muestran los componentes del huésped que interactúan con cada producto génico, y aparecen indicados los productos génicos para los que se dispone de fármacos terapéuticos aprobados por la Food and Drug Administration. *Descenso regulado por la proteína de unión 1β. ADN, ácido desoxirribonucleico; ARN, ácido ribonucleico; FDA, Food and Drug Administration; TAR, respuesta de transactivación; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

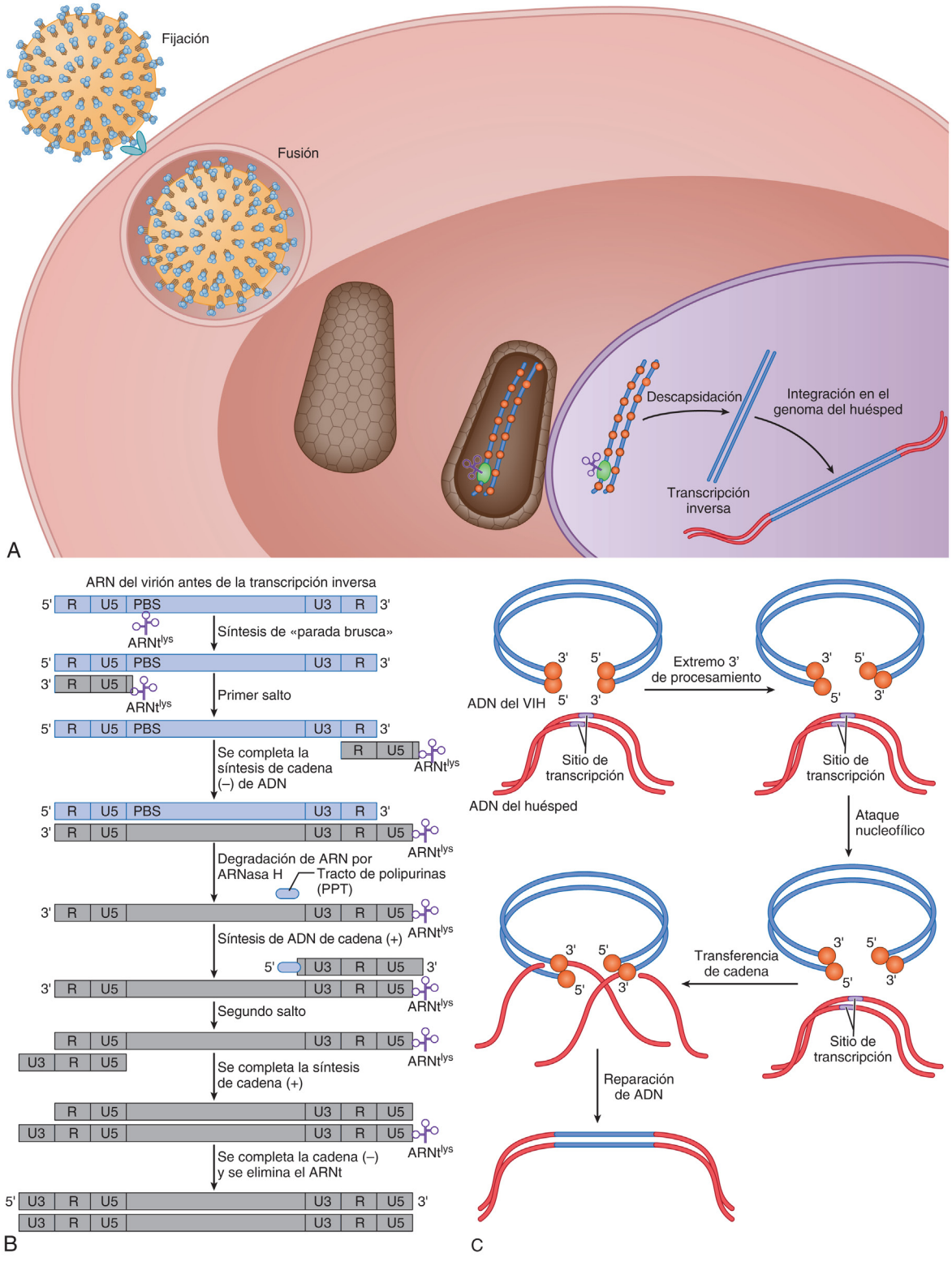

E-FIGURA 354-2. Fases de la replicación viral. A. Pasos iniciales de la replicación. La replicación viral comienza con el contacto directo de viriones o células infectadas con células huésped sensibles, y es mediada por complejos triméricos de la glucoproteína Env de superficie, que consisten en la proteína SU sp120 del VIH unida de forma no covalente a la proteína TM gp41 del VIH. La fase de fijación es mediada exclusivamente por la proteína SU, que utiliza dos proteínas distintas de la superficie celular para la unión: un receptor y un correceptor. El VIH inicialmente se une a CD4, lo que da lugar a un cambio conformacional en Env que facilita la unión al correceptor. De manera característica, las proteínas SU utilizan el receptor de quimiocina humano 5 (CCR5) o el receptor de quimiocina humano 4 (CXCR4) para infectar los linfocitos T $CD4^+$, aunque también circulan virus trópicos duales CCR5/CXCR4. Se ha conseguido la inhibición farmacológica de las interacciones SU-CD4 y SU-correceptor (cap. 357). La fijación da lugar a cambios conformacionales en la proteína TM, que se reorganiza en seis haces de hélice α que impulsan la reacción de fusión; se han desarrollado péptidos que se unen a estas hélices α como inhibidores de fusión (cap. 357). Una vez que se produce la fusión de membrana, el centro viral es liberado al citoplasma y viaja hasta el núcleo. **B.** Transcripción inversa. Las cadenas (+) de la plantilla de ARN del VIH forman complejo con la transcriptasa inversa y un $ARNt^{lys}$ específico que actúa como cebador, localizado en un sitio de unión específico del cebador (v. e-fig. 354-1), cerca del extremo 5′ de la plantilla de ARN del VIH. La transcripción inversa es un proceso de múltiples pasos (v. e-fig. 354-3) en el que, en primer lugar, se sintetiza una copia de ADN a partir del genoma de ARN y después se escinde el ARN del híbrido ARN-ADN utilizando la función ARNasa H de la transcriptasa inversa; la eliminación del ARN es incompleta y el ARN residual, en una región denominada tracto de polipurina, actúa luego como cebador del siguiente ciclo de síntesis de ADN. Durante la transcripción inversa, varios episodios de transferencia de cadena ofrecen oportunidades de recombinación frecuente. La transcripción inversa fue el primer objetivo de la terapia antirretroviral y se han desarrollado varios inhibidores directos y alostéricos de la transcripción inversa (cap. 357). Todos ellos inhiben la síntesis de ADN dependiente de ARN o la síntesis de ADN dependiente de ADN. Los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos y nucleotídicos, que son análogos didesoxi de desoxinucleótidos, se incorporan cuando se copia la plantilla y actúan como terminadores de cadena que bloquean la síntesis adicional de ácido nucleico. Los inhibidores no nucleosídicos de la transcripción inversa se unen a la transcriptasa inversa en un dominio hidrófobo proximal al sitio activo, deformando, en consecuencia, la estructura de la enzima e interrumpiendo la síntesis de ácido nucleico. **C.** El ADN del VIH recién sintetizado es transportado hasta el núcleo celular para su integración en el genoma del huésped. El complejo integrado por la proteína integrasa del VIH, el ADN del VIH recién sintetizado y proteínas asociadas se ha denominado *intasoma*. Estudios estructurales han revelado que un tetrámero de moléculas de integrasa se une a los extremos del ADN retroviral y acerca los extremos de ADN, que queda preparado para su integración en el genoma en un proceso de varios pasos. La integración es un objetivo muy rentable para la terapia antirretroviral, y los inhibidores que bloquean la transferencia de la cadena de ADN del VIH al genoma del huésped son actualmente opciones antirretrovirales preferentes en la práctica clínica (cap. 357). ARNt, ácido ribonucleico de transferencia; SU, superficie; TM, transmembrana; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

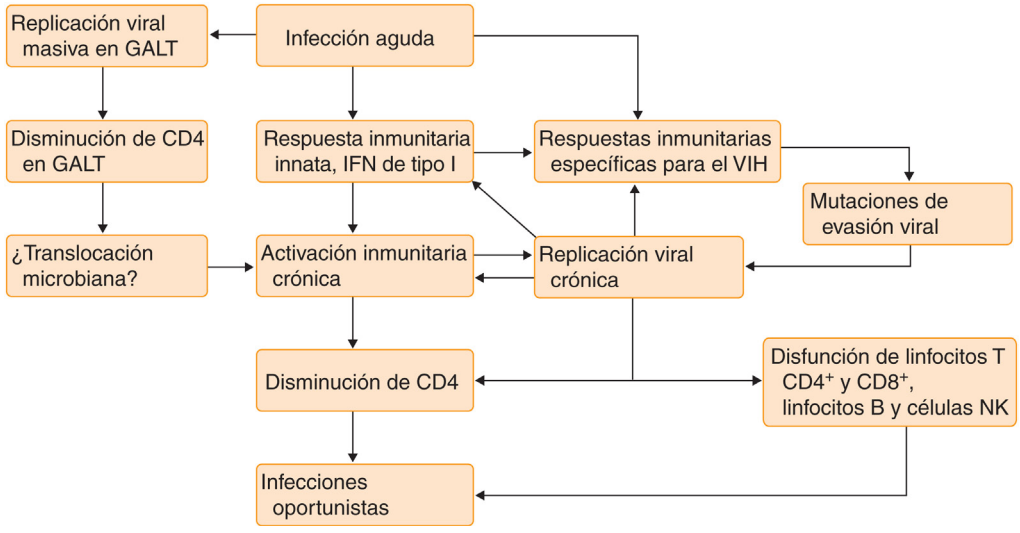

FIGURA 354-2. **Parámetros implicados en la activación inmunitaria crónica y la disminución de linfocitos T CD4⁺. GALT, tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal; IFN, interferón; NK, citolíticos naturales; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.**

Un episodio clave en la replicación del VIH es la conversión del ARN del virión en ADN bicatenario, por acción de la transcriptasa inversa. En el núcleo tienen lugar la transcripción inversa y la descapsidación, seguidas directamente de la integración en el genoma del huésped[3] (v. e-fig. 354-2B y 2C); potentes inhibidores de la transcriptasa inversa, de la integrasa y de la descapsidación cuentan actualmente con la aprobación de la FDA estadounidense (cap. 357).

La transcriptasa inversa es una enzima con una función de edición solo rudimentaria y con una elevada tendencia al error; en cada ciclo de replicación tiene lugar aproximadamente una mutación por virión. Se estima que el tiempo de formación del VIH es relativamente corto (1-2 días) y el tamaño de la población replicante es considerable. Esta combinación de replicación rápida y propensión al error da lugar a una población genéticamente diversa, que puede responder rápidamente a la presión selectiva farmacológica o inmunitaria. Así pues, la rápida replicación propensa al error representa un determinante patógeno crítico del VIH. Las estimaciones indican que, en pacientes infectados por el VIH, existen variantes con mutaciones asociadas a una resistencia ya antes de comenzar la terapia antirretroviral. Como consecuencia de ello, la terapia antirretroviral requiere combinaciones de fármacos con distintos perfiles de resistencia, precisamente para prevenir la aparición de resistencias. Las combinaciones que inhiben desde uno hasta tres pasos de la replicación pueden ser eficaces (cap. 357).

Una vez establecido el estado proviral, el VIH produce ARN viral y proteínas utilizando factores virales en colaboración con mecanismos celulares de transcripción y traducción.[4] El VIH se replica no desmantelando la funciones celulares, sino más bien utilizando interacciones específicas entre factores del huésped y productos génicos virales específicos que promueven altos niveles de transcripción del ARN del VIH (Tat), facilitan el transporte equilibrado de ARN (Rev) y contribuyen al transporte de proteínas del VIH hasta la membrana celular para la gemación de los viriones (Gag) (e-fig. 354-3). Tras la gemación, las proteínas precursoras de Gag del VIH requieren la acción proteolítica de la enzima viral proteasa para la formación de un núcleo central maduro, que es necesario para la infectividad viral. Potentes inhibidores de la proteasa, que bloquean este paso, son importantes componentes de la terapia antirretroviral combinada (cap. 357). La maduración de los viriones del VIH representa un nuevo objetivo de la inhibición en terapia, y se encuentran en fase de investigación activa varios agentes.[5]

La infección por el VIH desencadena en el paciente diversas respuestas intracelulares innatas que, de no ser moduladas por el virus, detendrían la replicación del VIH. Varios genes inducidos por el interferón inhiben la replicación del VIH, entre ellos la familia ABOBEC de enzimas editoras de ácidos nucleicos, la proteína de superficie celular BST-2 (teterina), que bloquea la liberación de viriones a partir de la superficie celular, y SERINC 3/5, que se incorpora a las membranas de los viriones y reduce la infectividad de los viriones producidos. En cada caso, un factor viral (Vif para APOBEC, Vpu para BST-2 y Nef para SERINC 3/5) bloquea estos mecanismos innatos, uniéndose a las correspondientes proteínas del huésped y redirigiéndolas hacia la degradación inducida por la ubicuitina. Varias proteínas del VIH (Vpiu, Nef) también modulan en sentido negativo las moléculas MHC y las proteínas CD4 de superficie de las células inmunitarias, impidiendo, en consecuencia, las respuestas inmunitarias adaptativas.

FISIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

INFECCIÓN NO TRATADA

DESTINO DE LAS CÉLULAS INFECTADAS

Una vez que se ha completado el ciclo infeccioso, el VIH ha producido una progenie para el siguiente ciclo de infección, ha obstaculizado las respuestas inmunitarias innata y adaptativa, y ha establecido un estado proviral en la célula infectada. A pesar de los múltiples mecanismos de evasión inmunitaria, la mayoría de las células infectadas (> 99%) mueren en 1 o 2 días desde la infección. Así pues, el virus cuenta con un período extraordinariamente breve para utilizar las vías celulares esenciales para completar su replicación, mientras la mayoría de las células están siendo destruidas. Una minoría de células infectadas sobreviven a la infección y persisten durante períodos prolongados.

El huésped arma una enérgica respuesta inmunitaria tras la infección por el VIH-1. Se considera que el virus activa las células dendríticas plasmocitoides a través de receptores de tipo *toll*, lo que da lugar a la secreción de interferones de tipo I y otras citocinas inflamatorias. Los interferones de tipo I tienen propiedades antivirales directas y refuerzan la respuesta inmunitaria específica para el VIH-1, pero la secreción excesiva podría tener un papel clave en la activación inmunitaria patógena de los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ (fig. 354-2). Las células NK o linfocitos citolíticos naturales, que son células efectoras de gran importancia en la respuesta inmunitaria innata, se activan cuando la infección de las células diana por el VIH-1 u otros virus da lugar a regulación a la baja de las moléculas de HLA. Los pacientes que expresan ciertos alelos del receptor de células NK son más propensos a que la infección no progrese a la larga, lo que indicaría que es posible que estas células tengan un papel protector, posiblemente a través del control de la replicación temprana del VIH-1, lo que conduciría al desarrollo de una eficaz respuesta inmunitaria adaptativa. Las células dendríticas mieloides, que tienen un papel clave en la presentación de antígenos del VIH-1 a linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ específicos del VIH-1, inician la respuesta inmunitaria adaptativa. Las células dendríticas expresan moléculas de CD4 y se unen al VIH-1. En el proceso de presentación del antígeno, estas células pueden transmitir inesperadamente el VIH-1 a grupos de linfocitos T CD4⁺ activados.

En la infección por el VIH-1 no está claro el papel de la respuesta humoral. Los anticuerpos específicos frente al VIH-1, que se utilizan en el diagnóstico de la infección por el VIH, no se desarrollan hasta que se produce la máxima viremia. Un subgrupo de los anticuerpos que finalmente aparecen es capaz de prevenir la infección, al bloquear la interacción de la proteína gp120 de la envoltura del VIH-1 con CD4 y con las proteínas del correceptor en la superficie de las células diana. Estos anticuerpos, denominados neutralizantes, están presentes en cantidades relativamente bajas y tienen acceso limitado a las regiones críticas de gp120. Aunque los anticuerpos neutralizantes ejercen una importante presión selectiva sobre el virus, es frecuente la evasión inmunitaria, y el grueso de la evidencia indica que estos anticuerpos no tienen un papel destacado en el control de la replicación viral en la mayoría de los pacientes sin progresión a largo plazo.[7]

La disminución selectiva de linfocitos T CD4⁺, que desempeñan un papel importante en la respuesta inmunitaria adaptativa, es la principal razón por la que la infección por el VIH-1 provoca una inmunodepresión tan pronunciada. La capacidad de los linfocitos T CD4⁺ específicos del VIH-1 para proliferar y secretar citocinas esenciales, como la interleucina 2, se pierde enseguida después de la infección primaria, preparando, en consecuencia, el terreno para el fracaso de toda la respuesta específica frente al VIH-1. Los linfocitos T CD8⁺ contribuyen al control de la infección por el VIH-1, por lisis directa de las células infectadas y por secreción de factores solubles, como la proteína inflamatoria de los macrófagos 1β, que se une a los receptores de quimiocinas, lo que impide que el VIH-1 entre en las células diana. Sin embargo, la respuesta de los linfocitos T CD8⁺ específica para el VIH-1, que controla parcialmente la replicación del virus después de la viremia máxima en la infección primaria, no alcanza la «inmunidad esterilizante», en parte debido a un reservorio de virus latente que se desarrolla poco después de la infección en los linfocitos T CD4⁺ de memoria en estado de reposo celular. Es probable que estos reservorios latentes no fabriquen proteínas del VIH-1 y, por consiguiente, no sean reconocidos por los linfocitos T citolíticos. Por otro lado,

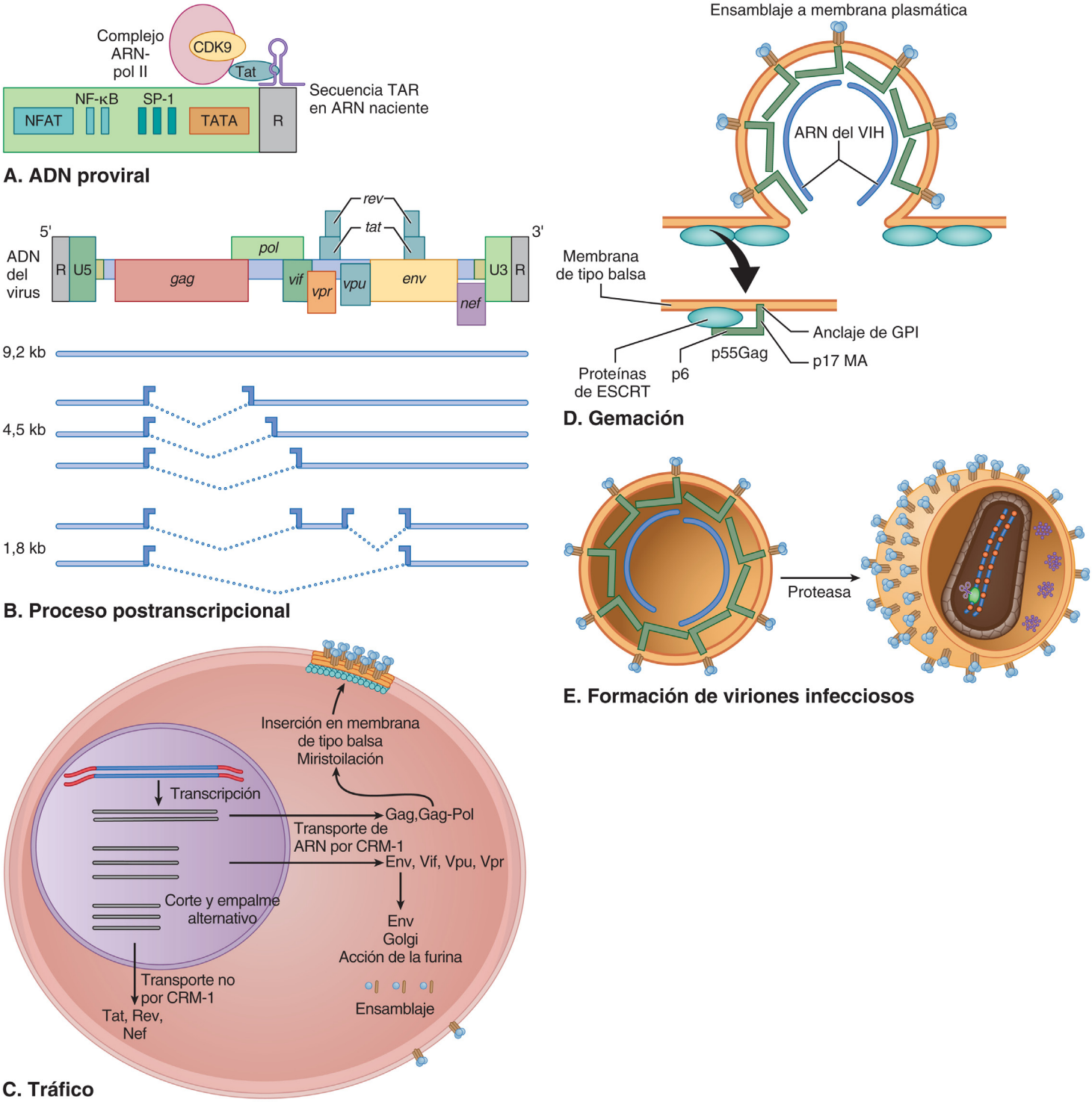

E-FIGURA 354-3. **Formación de viriones infecciosos: episodios de transcripción y postranscripción. A.** Transcripción. El provirus integrado se expresa en el contexto de la cromatina del huésped. Los retrovirus transcriben todos sus genes a partir de un único promotor. La porción U3 de la repetición terminal larga del VIH contiene sitios de unión para factores de transcripción, comunes a linfocitos y linajes de monocitos/macrófagos, incluidas la proteína activadora 1 (AP-1), la proteína de especificidad 1 (SP-1), el factor nuclear kappa B (NF-κB) y los sitios de unión del factor nuclear de linfocitos T activados (NFAT). La presencia del factor de transcripción viral (Tat) estimula intensamente la transcripción a través de la unión a un potenciador específico de ARN, que se denomina región de transactivación (TAR), y a través del reclutamiento de otros factores de transcripción. **B.** Postranscripción. El ARN del VIH de longitud completa es procesado para la expresión de los nueve productos génicos y encapsulado como genoma viral en viriones. Para proporcionar especies de ARNm suficientes para expresar todas las proteínas del VIH, el procesamiento del ARN está regulado, en gran medida, por empalme alternativo y transporte diferencial de ARN. El ARN de longitud completa consiste en un ARNm primario, cubierto por una cápside de aproximadamente 9,2 kb, que, por corte y empalme alternativo, da lugar a tres extensas clases de especies de ARN: ARN de 9,2 kb sin corte y empalme, responsable de la traducción de *gag/pol;* distintas especies de ARN de 4,5 kb con un solo sitio de corte y empalme, responsables de la traducción de *vif, vpr* y *vpu/env;* y especies de 1,8 kb con múltiples sitios de corte y empalme, responsables de *tat, rev* y *nef*. **C.** Transporte. Los ARN de 1,8 kb con múltiples sitios de corte y empalme muestran expresión constitutiva, pero los ARNm del VIH sin corte y empalme o con un solo sitio de corte y empalme requieren transporte específico fuera del núcleo. Para exportar los ARN del VIH sin corte y empalme o con un solo sitio de corte y empalme, la proteína viral Rev se une a una región específica en la porción *env* del ARN sin corte y empalme o con un solo sitio de corte y empalme, denominada elemento sensible a Rev (RRE): la RRE es una secuencia de unos 240 nt, que se pliega en una estructura específica, a la que se une Rev. El complejo Rev-ARN se acopla entonces al aparato de transporte nuclear CRM-1 del huésped, que transporta el ARN fuera del núcleo. Por tanto, la utilización de los elementos adecuados del huésped da lugar a un equilibrio de especies de ARNm de 9,2, 4,5 y 1,8 kb. **D.** Gemación. Las proteínas del virión del VIH y las especies de ARN del virión son transportadas hasta la membrana plasmática, donde tiene lugar el ensamblaje del virión. Gag tiene propiedades de autoensamblaje, pero el correcto ensamblaje inicial del centro del virión en una retícula hexagonal supone la incorporación del ARN del virión y factores adicionales. El ARN del virión presenta amplia dimerización por interacciones ARN-ARN directas que requieren secuencias de ARN especializadas, denominadas secuencias psi, en la región 5′ del genoma, favoreciendo la incorporación solo de especies de ARN del VIH sin corte y empalme. Gag se acumula en microdominios de membrana especializados cargados de colesterol y fosfolípidos saturados de esfingomielina (característicos de las balsas lipídicas) y se une a componentes de los complejos de clasificación endosómica necesarios para el transporte (ESCRT). Mediante el reclutamiento de ESCRT en los sitios de ensamblaje del VIH en la membrana plasmática, el VIH entra en una vía altamente especializada para ejecutar la gemación. Durante el proceso, la retícula central comienza a curvarse mediante la introducción de pentámeros de CA en puntos críticos de esa red hexagonal, doblando, efectivamente, la estructura en un cono similar a la forma de una molécula de fullereno, que encapsula el ARN-ARNt^{lys} dimérico del VIH y las enzimas del VIH. **E.** Formación de viriones infecciosos. Para volverse infecciosos, los viriones en formación requieren el procesamiento proteolítico de las proteínas precursoras Gag y GagPol por acción de la proteasa del VIH. La proteasa es incorporada como parte del precursor GagPol, se autoescinde del precursor y después escinde Gag y GagPol en sus componentes proteicos. El procesamiento es esencial para la infectividad del virión y los inhibidores de la proteasa son agentes muy eficaces en la terapia contra el VIH (cap. 357). ARNt, ARN de transferencia; ESCRT, complejo de clasificación endosómico necesario para el transporte; GPI, glucosilfosfatidilinositol; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

	Transmisión	Síndrome retroviral agudo	Infección crónica	Enfermedad terminal/sida
	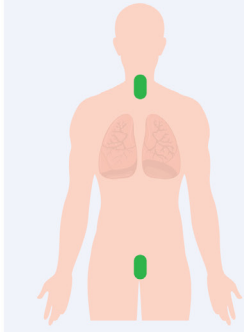	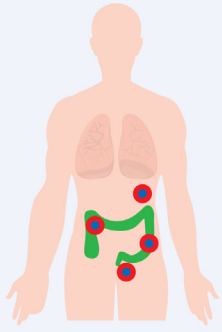	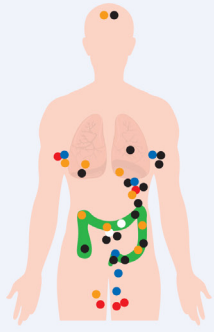	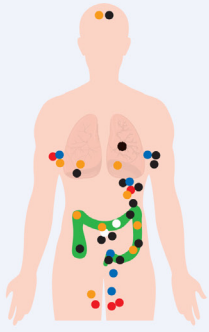
Clínicas	Exposición al VIH Membranas mucosas Inyección en sangre o piel	Fiebre Erupción cutánea Fatiga Diarrea Cefalea	Linfoadenopatía Leves deficiencias cognitivas	Infecciones oportunistas Enfermedades neoplásicas Demencia
Anatómicas	Extensión local en el sitio de transmisión Recto Genitales Orofaringe	Amplia extensión en GALT Destrucción de la función de barrera intestinal Depósitos antígeno-anticuerpo en la piel	Reservorios establecidos en tejido linfoide y no linfoide Elevada activación inmunitaria	Profunda deficiencia inmunitaria Ganglios linfáticos reducidos y hialinizados Pérdida de vigilancia inmunitaria para neoplasias Elevada activación inmunitaria
Inmunitarias	Ausentes	Baja avidez de anticuerpos Depósitos antígeno-anticuerpo en la piel	Anticuerpos (incluidos neutralizadores); respuesta de citocinas, interferón CD y LTC, NK, amplia activación inmunitaria Linfopenia progresiva de CD4 Agotamiento de linfocitos T	Fuerte respuesta de anticuerpos Disminución de la respuesta de CD4
Virales	Transmisión de limitadas variantes genéticas	Ciclos continuos de replicación del VIH La limitada diversidad genética incluye mutaciones de evasión de LTC Correceptor CCR5 que utiliza Env Variantes sensibles al interferón Alta carga viral en sangre Pequeño reservorio de células de larga vida	Ciclos continuos de replicación del VIH Alta diversidad genética Correceptor CCR5 que utiliza Env Variantes sensibles al interferón Carga viral estable en sangre Expansión clonal de células de larga vida persistentemente infectadas	Ciclos continuos de replicación del VIH Alta diversidad genética Correceptores CCR5 y CXCR4 que utilizan Env Variantes sensibles al interferón Aumento de la carga viral en sangre Expansión clonal de células de larga vida persistentemente infectadas

FIGURA 354-3. Fisiopatología de la infección por el VIH no tratada. Principales características virales, inmunitarias, anatómicas y clínicas de la infección por el VIH. GALT, tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal; LTC, linfocitos T citotóxicos; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

la respuesta de los linfocitos T citolíticos en pacientes con enfermedad progresiva es de escasa calidad, con deficiente capacidad proliferativa. Lo más importante es que la escasa precisión de la transcriptasa inversa del VIH-1 da lugar al desarrollo de mutaciones en cada ciclo de replicación. Las mutaciones que conducen a la evasión respecto de la respuesta de los linfocitos T citolíticos suponen una ventaja y, por consiguiente, se hacen predominantes con rapidez.

EFECTO DE LA REPLICACIÓN DEL VIH-1 SOBRE EL SISTEMA INMUNITARIO

La respuesta inmunitaria específica para el VIH-1 ayuda a limitar la tasa de replicación viral, si bien nunca se llega a alcanzar la inmunidad esterilizante y el virus tiene un impacto negativo sobre el sistema inmunitario. La continua replicación viral induce activación inmunitaria crónica (fig. 354-3), aunque no se conoce el mecanismo exacto por el que tiene lugar. La respuesta inmunitaria crónica frente al virus puede dar lugar a inflamación inespecífica, y también es importante la translocación microbiana resultante de la disminución de linfocitos T $CD4^+$ en el tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal. Sea cual sea el mecanismo, la activación inmunitaria parece conducir a una caída de los linfocitos T $CD4^+$. En pacientes no tratados, el nivel de marcadores de activación inmunitaria en los linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$ refleja mejor la tasa de disminución de CD4 que la magnitud de la carga viral. Se observa aumento de los marcadores de activación en células NK, linfocitos B y linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$.[8] La activación va acompañada de un aumento de la tasa de recambio de estas células. La afectación de la función de las células NK predispone a un escaso control de otros virus. Los defectos de los linfocitos B dan lugar a hipergammaglobulinemia y a la producción de autoanticuerpos. También se observa pobre respuesta de anticuerpos frente a vacunas, al disminuir los linfocitos T $CD4^+$.

La pérdida de linfocitos T $CD4^+$ infectados contribuye a la disminución de estas células, a pesar de que tan solo un 1% de ellas se ven afectadas en algún momento durante la infección crónica. Así pues, actualmente se considera que la activación inmunitaria crónica que conduce a la muerte de los linfocitos T $CD4^+$ no infectados es el principal mecanismo por el que se produce la disminución de CD4. Además de la pérdida cuantitativa de linfocitos T $CD4^+$, en la infección por el VIH-1 se observa un marcado sesgo del repertorio de tales células y existe una disminución de la respuesta de memoria cualitativa para recordar a los antígenos mucho tiempo antes de que el recuento de linfocitos T $CD4^+$ caiga a 200 células/μl. La activación crónica y la alta tasa de recambio de estas células conducen finalmente a la disminución progresiva de CD4, que es característica de la infección por el VIH-1.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

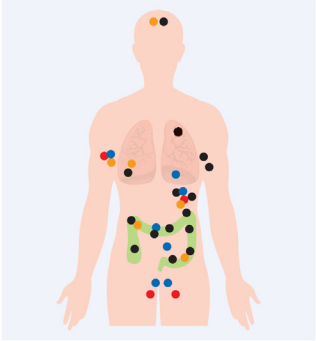

Clínicas	En gran medida asintomáticas Aumento de enfermedades cardiovasculares Complicaciones de activación inmunitaria
Anatómicas	Restablecimiento limitado de arquitectura linfoide; restablecimiento incompleto de la función de barrera intestinal Mejora cognitiva
Inmunitarias	Respuesta de anticuerpos reducida Activación inmunitaria reducida, pero persistente Disminución de linfocitos T limitada, pero persistente
Virales	Viremia de bajo nivel (1-2 copias de ARN de VIH/ml de plasma) Ausencia de ciclos de replicación viral Sin evolución molecular Persistencia de células infectadas en subgrupos de memoria en reposo Expansión clonal de células de larga vida

FIGURA 354-4. Características de las personas infectadas por el VIH que reciben terapia antirretroviral. VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Existe evidencia del agotamiento inmunitario de linfocitos T $CD4^+$ y $CD8^+$, así como de la disminución de las características cualitativas de la respuesta de los linfocitos T $CD8^+$ frente a otras infecciones virales crónicas, como la infección por citomegalovirus (cap. 347) o por el virus de Epstein-Barr (cap. 348). Este descenso puede deberse a anergia o pérdida de los linfocitos T $CD4^+$ necesarios para mantener las respuestas de los linfocitos T $CD8^+$ funcionales.

CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

La notable pérdida de linfocitos T $CD4^+$ se asocia a inmunodeficiencia clínica y a un marcado aumento de la sensibilidad a una amplia diversidad de infecciones oportunistas (cap. 358) en los estadios finales de la infección por el VIH. No obstante, también puede existir cierto grado de inmunodeficiencia poco tiempo después de la infección, por cambios cualitativos en la respuesta inmunitaria, relacionados con la replicación viral en curso. Como consecuencia de ello, los pacientes son más propensos a infecciones, por ejemplo por *Mycobacterium tuberculosis* (cap. 299), antes de que las cifras de CD4 hayan alcanzado el umbral de 200 células/μl que define el sida. Los pacientes son también mucho más propensos a neoplasias malignas, como el linfoma no hodgkiniano (cap. 171), independientemente del recuento de linfocitos T $CD4^+$. Otras infecciones oportunistas se desarrollan con recuentos de linfocitos T $CD4^+$ bastante predecibles. Por ejemplo, con recuentos de CD4 por debajo de 200 células/μl se producen infecciones por *Pneumocystis jirovecii* (cap. 313), con recuentos inferiores a 100 células/μl se dan infecciones por *Cryptococcus neoformans* (cap. 309) o por *Toxoplasma gondii* (cap. 320) y con recuentos de CD4 por debajo de 50 células/μl aparecen infecciones por bacterias del complejo *Mycobacterium avium* (cap. 300) y por citomegalovirus (cap. 347). Estas infecciones son consecuencia de la caída de la inmunidad celular, pero en los pacientes con infección por el VIH-1 existe también un marcado incremento de infecciones neumocócicas invasivas (cap. 268), posiblemente debido a deficiencias en la inmunidad humoral.

CONTROLADORES DE ÉLITE

Los controladores de élite, que son menos del 1% de las personas infectadas por el VIH, muestran inhibición espontánea de la viremia por el VIH, pero también muestran inflamación crónica, lo que incrementa el riesgo de enfermedades concomitantes. En estas personas, los linfocitos residentes T $CD8^+$ de memoria, específicos para el VIH, abundan en los tejidos linfoides y muestran propiedades funcionales características.[9] Uno de los hallazgos más frecuentes en los controladores de élite es la presencia de alelos del antígeno leucocítico humano (HLA)-B*27 y/o de HLA-B*57.[10] En total, los controladores de élite son hospitalizados con una frecuencia casi 2 veces mayor que las personas con el VIH médicamente controlado, posiblemente por la activación inmunitaria residual, y las hospitalizaciones cardiovasculares contribuyen considerablemente.

INFECCIÓN POR EL VIH TRATADA

El tratamiento con determinadas combinaciones de antirretrovirales (cap. 357) inhibe la replicación viral hasta niveles inferiores a los límites de detección de las actuales pruebas comerciales (20 copias de ARN del VIH-1 por mililitro de plasma). La evidencia actual indica que la terapia antirretroviral produce una detención completa o casi completa de la replicación viral en pacientes que la siguen, si bien persisten valores mínimos de viremia debido a reservorios virales estables, como el reservorio latente existente en los linfocitos T $CD4^+$ en estado de reposo. Esta inhibición de la replicación viral suele producirse acompañada de un importante aumento de los recuentos de linfocitos T $CD4^+$. El aumento inicial de los recuentos de linfocitos T $CD4^+$ se produce, sobre todo, como consecuencia de la migración de células desde los ganglios linfáticos (donde residen el 98% de los linfocitos T CD4) hasta la sangre periférica, a medida que disminuye la inflamación en el tejido linfoide. Posteriormente, en la mayoría de las personas aumenta la producción de linfocitos T $CD4^+$ de memoria. En niveles más bajos, también se observa en ocasiones producción de linfocitos T vírgenes *(naive)*. Estudios clínicos muestran que los pacientes que presentan importante reconstitución inmunitaria pueden suspender con seguridad la terapia profiláctica para infecciones oportunistas.

De forma similar a lo que sucede en la disminución de la respuesta de linfocitos T $CD4^+$ funcionales poco después de la infección primaria, la función de los linfocitos T $CD4^+$ mejora cualitativamente poco después del inicio de tratamiento antirretroviral. En algunos casos, una respuesta inmunitaria exagerada frente a infecciones oportunistas provoca el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (cap. 358), particularmente en personas con infección por el VIH avanzada (CD4 < 100 células/μl) y cuando la replicación viral queda rápidamente controlada después del inicio de la terapia antirretroviral.

No se conocen con exactitud los mecanismos subyacentes a la morbilidad en curso durante la terapia antirretroviral, pero una característica clave parece ser la elevada activación inmunitaria, que se asocia a mortalidad por cualquier causa, incluso durante una terapia antirretroviral con éxito. Por ejemplo, aunque la incidencia de algunas neoplasias disminuye, la frecuencia de ciertos tipos de cáncer definitorios de sida (cap. 359) se mantiene elevada durante la terapia antirretroviral.

ERRADICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

Las células infectadas por el VIH persisten durante el tratamiento antirretroviral y representan el principal obstáculo para la erradicación del VIH. No se conocen aún con certeza los mecanismos que conducen a la persistencia y la expansión de las poblaciones de células infectadas por el VIH. La proliferación homeostática, la proliferación celular inducida por el antígeno y la expansión clonal impulsada por provirus son potenciales mecanismos que rigen la persistencia a largo plazo (fig. 354-4).[11] El VIH se ha erradicado en varias personas en un contexto de trasplantes de médula ósea, utilizando células de donantes con una mutación de CCR5 homocigota, que confiere resistencia a aislamientos del VIH que utilizan CCR5 como correceptor. Actualmente se encuentran en curso estudios para caracterizar los mecanismos de persistencia e identificar estrategias ampliables de control o erradicación del VIH.[12]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Han M, Woottum M, Mascarau R, et al. Mechanisms of HIV-1 cell-to-cell transfer to myeloid cells. *J Leukoc Biol*. 2022;112:1261-71.
2. Kou J, Kuang YG. Mutations in chemokine receptors and AIDS. *Prog Moi Biol Transl Sci*. 2019;161:113-24.
3. Burdick RC, Li C, Munshi M, et al. HIV-1 uncoats in the nucleus near sites of integration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:5486-93.
4. Veenhuis RT, Abreu CM, Shirk EN, et al. HIV replication and latency in monocytes and macrophages. *Semin Immunol*. 2021;51:101472.
5. Kleinpeter AB, Freed EO. HIV-1 maturation: lessons learned from inhibitors. *Viruses*. 2020;12:940.
6. Sauter D, Kirchhoff F. Multilayered and versatile inhibition of cellular antiviral factors by HIV and SIV accessory proteins. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018;40:3-12.
7. Woldemeskel BA, Kwaa AK, Blankson JN. Viral reservoirs in elite controllers of HIV-1 infection: implications for HIV cure strategies. *EBioMedicine*. 2020;62:103118.
8. Collins DR, Gaiha GD, Walker BD. CD8+ T cells in HIV control, cure and prevention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:471-82.
9. Mastrangelo A, Banga R, Perreau M. Elite and posttreatment controllers, two facets of HIV control. *Curr Opin HIV AIDS*. 2022;17:325-32.
10. Lee SY, Park YK, Yoon CH, et al. Meta-analysis of gene expression profiles in long-term non-progressors infected with HIV-1. *BMC Med Genomics*. 2019;12:3.
11. Anderson EM, Maldarelli F. The role of integration and clonal expansion in HIV infection: live long and prosper. *Retrovirology*. 2018;15:71.
12. Clark IC, Mudvari P, Thaploo S, et al. HIV silencing and cell survival signatures in infected T cell reservoirs. *Nature*. 2023;614:318-25.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

355 MANIFESTACIONES CLÍNICAS AGUDAS Y DIAGNÓSTICO DEL VIH

THOMAS C. QUINN Y LARRY W. CHANG

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas y signos de infección aguda por el VIH

Para referirse a la exposición y a la infección inicial por el VIH se han utilizado diferentes términos, como infección aguda, reciente, primaria o temprana. Independientemente de cómo se denomine, la infección aguda por el VIH es el período que va desde el momento de la infección inicial por el VIH hasta la estabilización del «punto de equilibrio» de la carga viral, entre 1 y 3 meses más tarde.

El tiempo habitual desde la exposición al VIH por cualquier vía hasta el desarrollo de síntomas es de 2 a 4 semanas, aunque se han observado períodos de incubación hasta de 10 meses. Generalmente, la infección aguda por el VIH se presenta con un síndrome retroviral agudo, que es una constelación de síntomas inespecíficos similares a los de la mononucleosis (cap. 348) o la gripe (cap. 331). La mayor parte de los síntomas asociados a la infección aguda por el VIH son breves, aunque la gravedad y la duración varían ampliamente. Pueden aparecer fiebre, linfoadenopatía, faringitis, exantema, mialgia/artralgia, diarrea, anorexia y pérdida de peso (tabla 355-1).[1] Con frecuencia se refiere cefalea, descrita a menudo como dolor retroorbitario, agudizado por el movimiento de los ojos.

No existe ningún aspecto de la exploración física que sea específico de infección aguda por el VIH. La linfoadenopatía no dolorosa en la palpación, que afecta principalmente a los ganglios axilares, cervicales y occipitales, es frecuente y a menudo se desarrolla en la segunda semana de enfermedad. Los ganglios suelen disminuir de tamaño tras la presentación aguda, si bien persiste cierto grado de adenopatía. Es frecuente la faringitis, con edema faríngeo e hiperemia, generalmente sin aumento de tamaño de las amígdalas ni exudado. Una úlcera mucocutánea dolorosa es una de las manifestaciones más distintivas de la infección aguda por el VIH. Estas lesiones pueden obedecer a la enfermedad mucocutánea asociada a infecciones de transmisión sexual concomitantes, como enfermedad por herpes simple (cap. 345), sífilis (cap. 295) o chancroide (cap. 276). Una leve erupción generalizada, también frecuente, se produce de manera característica entre 48 y 72 h tras el inicio de la fiebre y persiste durante 5-8 días. Estas lesiones son habitualmente máculas o maculopápulas pequeñas (5-10 mm), bien circunscritas, ovaladas o redondas, de color de rosa a rojo intenso.

El síndrome retroviral agudo puede pasar desapercibido o ser erróneamente diagnosticado, salvo que el grado de sospecha sea alto. El diagnóstico diferencial de infección aguda por el VIH se establece con respecto a la mononucleosis (cap. 348), la toxoplasmosis (cap. 320), la rubéola (cap. 339), la sífilis (cap. 295), la infección gonocócica diseminada (cap. 275), la hepatitis viral (cap. 134) y otras infecciones virales.

La gravedad del síndrome agudo se asocia a mayor carga viral y a una respuesta inmunitaria innata más intensa.[2,3] Se estima que entre un 10 y un 40% de las infecciones agudas por el VIH son asintomáticas y solo se diagnostican más adelante, con pruebas sistemáticas de detección o cuando se desarrollan síntomas o signos de inmunodepresión.

Durante la infección aguda por el VIH, en algunas personas se producen infecciones oportunistas y manifestaciones del sistema nervioso central. La candidiasis oral y esofágica (cap. 124; v. figs. 310-1 y 397-5) es la infección oportunista más frecuente. Otras infecciones notificadas, con escasa frecuencia, son las causadas por citomegalovirus (proctitis, colitis y hepatitis; cap. 347), la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (cap. 313) y la criptosporidiosis (cap. 321). Las manifestaciones neurológicas más graves de la infección aguda por el VIH son inusuales, pero en ocasiones se observan meningitis aséptica, con intensa cefalea, meningismo, fotofobia y pleocitosis linfocítica en el líquido cefalorraquídeo (LCR). La presencia de enfermedades graves durante la infección aguda predice una progresión clínica más rápida hacia el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

Los síntomas asociados a infección aguda por el VIH pueden aparecer también cuando pacientes con una infección por el VIH establecida, aunque controlada, interrumpen la terapia antirretroviral de acción inhibidora. En estos casos, los niveles del VIH aumentan rápidamente, desde valores indetectables hasta índices del orden de 1.000.000 copias/ml, los recuentos de CD4 caen considerablemente y se desarrollan síntomas (como fiebre, linfoadenopatía y exantema) entre 10 días y 4 semanas después de la suspensión del tratamiento con antirretrovirales.

Carga viral e infectividad

En la infección aguda por el VIH, el nivel de ARN del virus se mantiene muy alto (de 10^5 a 10^7 copias/ml) durante las 2 semanas siguientes a la infección y el recuento de linfocitos CD4 puede caer rápidamente. Los pacientes con infección aguda por el VIH son muy contagiosos para otros, dada su elevada carga viral de VIH, que se relaciona con el riesgo de transmisión del virus. En hombres con infección aguda por el VIH, la carga viral en esperma parece seguir un patrón similar al observado en sangre, y los niveles más altos se registran aproximadamente 20 días después de la infección o 6 días después del inicio de los síntomas retrovirales agudos.

En las semanas siguientes, a medida que se produce la evolución de la inmunidad específica para el VIH, aparecen linfocitos T citotóxicos $CD8^+$ específicos del virus, se produce seroconversión de anticuerpos, los valores plasmáticos de ARN del VIH caen bruscamente, con reducciones de 2 o 3 en escala logarítmica, y los síntomas de infección aguda por el VIH se resuelven. En ausencia de tratamiento antirretroviral, los valores plasmáticos de ARN del VIH se estabilizarán en esa persona en un «punto de equilibrio», aproximadamente entre 1 y 3 meses después de la infección. Generalmente, el recuento de linfocitos CD4 cae, en relación con el incremento inicial de la carga viral, y los recuentos de linfocitos CD8 aumentan. Tras el pico de máxima viremia, los recuentos de linfocitos CD4 comienzan a recuperarse y el número de linfocitos CD8 a disminuir, aunque no suelen recuperar los niveles iniciales, lo que determina una inversión persistente de la relación normal CD4:CD8 hasta valores inferiores a 1. Por otro lado, durante la infección aguda por el VIH pueden producirse elevaciones de enzimas hepáticas, anemia leve y trombocitopenia.

Algunas personas infectadas con el VIH, aunque muy pocas, mantienen recuentos normales de CD4 y viremia baja o indetectable, incluso en ausencia de terapia antirretroviral. Las personas con inhibición persistente del virus, conocidos como «controladores de élite», se diferencian de los pacientes con el VIH que desarrollan enfermedad progresiva en que muestran continuidad de las respuestas proliferativas de linfocitos T colaboradores específicos del VIH. No obstante, no está claro si estas respuestas inmunitarias frente al VIH causan directamente el control del virus o son consecuencia de él. Algunos datos indican que el inicio de la terapia antirretroviral durante la infección

TABLA 355-1 FRECUENCIA DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME RETROVIRAL AGUDO POR CATEGORÍAS DE EXPOSICIÓN AL VIH

MANIFESTACIÓN (%)	RELACIONES SEXUALES HOMOSEXUALES (*n* = 280)	RELACIONES SEXUALES HETEROSEXUALES (*n* = 44)	CONSUMO DE DROGAS INTRAVENOSAS (*n* = 34)	OTRAS O DESCONOCIDA (*n* = 20)
Fiebre	76	79	50	80
Fatiga	71	71	50	55
Mialgia	56	23	29	30
Exantema	51	52	21	45
Cefalea	49	34	30	50
Faringitis	45	27	18	35
Adenopatía cervical	41	39	27	35
Artralgia	30	18	26	25
Sudores nocturnos	30	27	27	25
Diarrea	30	14	23	10
Adenopatía inguinal	21	16	18	15

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.
Tomado de Vanhems P, Routy JP, Hirschel B, et al. Clinical features of acute retroviral syndrome differ by route of infection but not by gender and age. *J Acqu Immune Defic Syndr*. 2002;31:318-321.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

aguda protege a los linfocitos T colaboradores activados específicos del VIH frente a la infección, lo que preserva la respuesta de los linfocitos T citotóxicos específicos del VIH frente a las células infectadas por el virus.[4] Por ejemplo, los pacientes infectados a pesar de la profilaxis preexposición (cap. 356) suelen presentar síntomas agudos más leves y cargas virales inferiores.[5] La conservación de la respuesta inmunitaria frente al VIH también acorta la duración de los síntomas asociados a la infección aguda, previene la diseminación del virus a otros órganos y establece un «punto de equilibrio» virológico más bajo. Por desgracia, la probabilidad de erradicación del virus es actualmente escasa, ya que es posible recuperar VIH competentes para la replicación a partir de pacientes con cargas virales suprimidas. Además, siguen existiendo pacientes con inhibición prolongada del virus que presentan un «rebote» virológico al interrumpir el tratamiento.

DIAGNÓSTICO

Dada la diversidad de síntomas asociados a la infección aguda por el VIH, los médicos deben mantener un alto umbral de sospecha. Hay que preguntar a todos los pacientes si mantienen conductas de riesgo de VIH, lo que incluye actividad sexual y consumo de drogas intravenosas, aunque es posible que se muestren reacios a facilitar esta información o no perciban su conducta como de alto riesgo. Así, por ejemplo, se debe tener en cuenta la posibilidad de infección aguda por el VIH en pacientes que han estado expuestos a situaciones de alto riesgo o que han tenido una infección de transmisión sexual hace poco tiempo, independientemente de la presencia de signos o síntomas. Los pacientes sometidos a exposición muy reciente de alto riesgo (en las 72 h previas) son candidatos a profilaxis postexposición (cap. 356) para el VIH. Con el aumento de la sensibilidad de las pruebas diagnósticas, el intervalo («período ventana») durante el cual es posible que no se detecten anticuerpos por infección aguda se ha ido acortando gradualmente hasta menos de 3 semanas. El diagnóstico de infección por el VIH aguda o temprana se establece por detección de viremia del VIH (ARN o antígeno) o de anticuerpos frente al VIH.[6,7]

Estrategias de diagnóstico

El enfoque estándar actual (fig. 355-1)[8] comienza con pruebas serológicas de inmunoanálisis de cuarta generación para el VIH-1/VIH-2, aprobadas por la FDA. En estas pruebas, las muestras reactivas deben analizarse de nuevo para confirmar el resultado mediante una prueba de anticuerpos de segunda generación aprobada por la FDA, que diferencia distintos anticuerpos frente al VIH-1 de otros anticuerpos del VIH, proporcionando un diagnóstico definitivo del VIH-1 o VIH-2. Las muestras que resultan positivas en la prueba de cuarta generación, pero negativas en la prueba de diferenciación de anticuerpos frente al VIH-1/VIH-2, deben ser analizadas de nuevo mediante una prueba de ácido nucleico aprobada por la FDA para ARN del VIH-1. En tales circunstancias, una prueba de ácido nucleico reactiva indica presencia de infección aguda por el VIH, aunque valores de ARN inferiores a 1.000 copias/ml pueden ser indicativos de un falso positivo, muy poco frecuente. Un resultado negativo es indicativo de ausencia del VIH-1, o bien de un falso positivo en la prueba inicial de cuarta generación o de una infección reciente por el VIH-2, lo que ocurre en muy pocos casos. Si hay posibilidad de que se trate de una infección por el VIH-2, puede considerarse la realización de una prueba de anticuerpos específicos para el VIH-2 o de una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real para la determinación de ADN/ARN del VIH-2.

El algoritmo de pruebas más utilizado en EE. UU. contempla un inmunoanálisis de cuarta generación combinado para el VIH-1/VIH-2, que detecta el antígeno p24 del VIH y anticuerpos frente al VIH, seguido de una prueba confirmatoria consistente en un inmunoanálisis de diferenciación de anticuerpos frente al VIH-1/VIH-2 y pruebas de ARN del VIH según necesidad para casos sin determinar. Las pruebas combinadas son muy precisas, con una especificidad y una sensibilidad superiores al 99,5%. Los resultados suelen estar disponibles en 1 o 2 días en la mayoría de los laboratorios comerciales. En entornos de recursos limitados, se recomiendan algoritmos diferentes, que contemplan de manera característica una combinación de dos pruebas rápidas distintas de anticuerpos.

En las semanas siguientes a la exposición, muchas personas se muestran ya plenamente reactivas en los inmunoanálisis (p. ej., tanto en el inmunoanálisis combinado de antígeno/anticuerpos como en el inmunoanálisis solo de anticuerpos), además de tener viremia detectable. En tales casos, el momento de la infección, y por consiguiente el diagnóstico de infección aguda o temprana frente a infección establecida, debe deducirse a partir de la presentación clínica (p. ej., síntomas compatibles con síndrome retroviral agudo o valor de ARN viral muy alto, indicativo de infección establecida), de antecedentes de exposición y de los resultados de cualquier prueba serológica anterior. Cuando se está considerando la posibilidad de infección por el VIH aguda o temprana, suele realizarse el inmunoanálisis más sensible disponible (idealmente, un inmunoanálisis combinado de antígeno/anticuerpos), además de una prueba virológica para el VIH (carga viral). Las actuales pruebas rápidas en consulta o en el punto de atención, basadas en la presencia o ausencia de anticuerpos de alta afinidad, y que tardan entre 6 y 12 meses en desarrollarse en los pacientes infectados,[9] sirven para diferenciar la infección temprana (dentro de los primeros 6 meses) de la infección establecida o crónica por el VIH.

Estadios de infección temprana

La dinámica viral e inmunitaria que sigue a la transmisión del VIH se considera dividida en seis estadios (tabla 355-2). La detección de infección temprana por el VIH es posible gracias a las pruebas que detectan el antígeno p24 del VIH antes de la seroconversión (es decir, antes del estadio 3). Por otro lado, las pruebas confirmatorias que utilizan un segundo inmunoanálisis, en lugar de la prueba de inmunotransferencia de Western, también aumentan la probabilidad de diagnosticar el VIH en estadios tempranos. En pacientes con síntomas y signos de infección aguda por el VIH o potencial exposición reciente al VIH tienen justificación las pruebas directas de determinación de ARN del VIH.

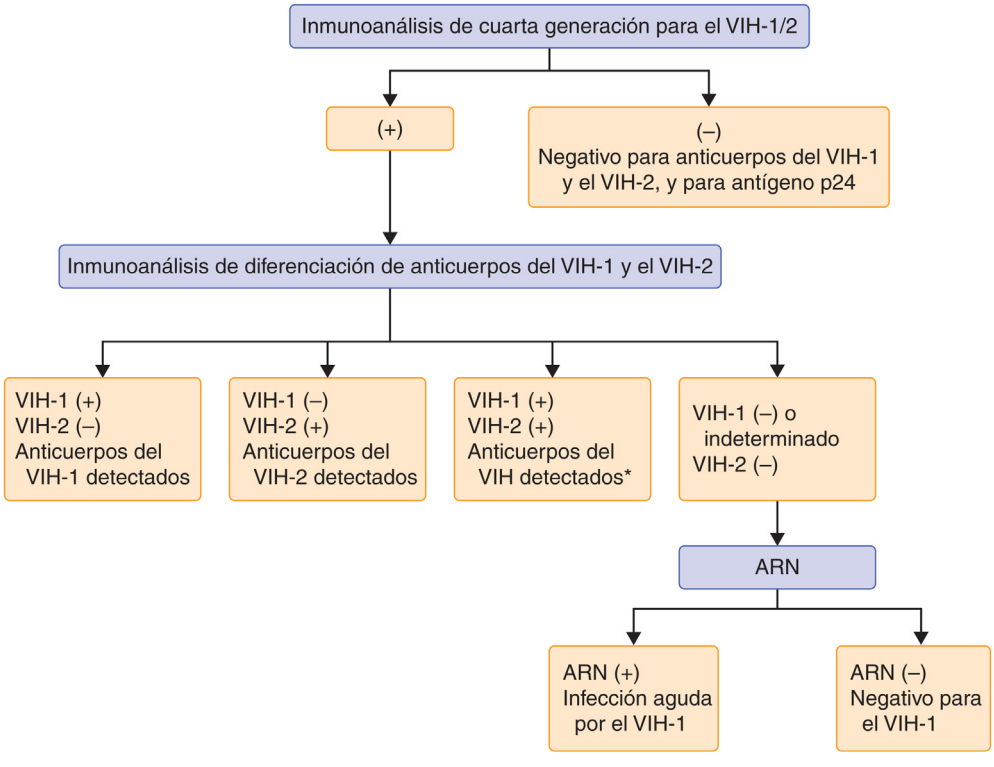

FIGURA 355-1. Algoritmo de pruebas diagnósticas del VIH utilizado en EE. UU. *Se requieren pruebas adicionales para descartar una doble infección por el VIH-1 y el VIH-2. VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. (Modificado de Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated Recommendations. Publicado el 27 de junio de 2014. 2018 Quick reference guide: Recommended laboratory HIV testing algorithm for serum or plasma specimens. Actualizado en enero de 2018. https://stacks.cdc.gov/view/cdc/50872.)

TABLA 355-2 ESTADIOS DE INFECCIÓN TEMPRANA POR EL VIH Y ANÁLISIS DE LABORATORIO

ESTADIO	DURACIÓN ACUMULADA (DÍAS)	ARN DEL VIH	ANTÍGENO p24	INMUNOANÁLISIS	INMUNOTRANSFERENCIA DE WESTERN
1	5	+	–	–	–
2	10	+	+	–	–
3	14	+	+	+	–
4	19	+	+/–	+	Indeterminado
5	88	+	+/–	+	+ (negativo para la banda p31)
6	Sin duración definida	+	+/–	+	+ (positivo para la banda p31)

Tomado de Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS*. 2003;17:1871-1879.

Pruebas rápidas y opciones de análisis en el propio domicilio

Las pruebas rápidas del VIH, para las que se utilizan muestras de sangre o de fluido oral,[10] ofrecen resultados en apenas 5 min, con una sensibilidad y una especificidad superiores al 99,5%. Por ejemplo, las pruebas tempranas de autodiagnóstico realizadas por las parejas masculinas de mujeres a las que se presta atención prenatal incrementan considerablemente la identificación y el tratamiento precoces de parejas infectadas por el VIH.[A1] Sin embargo, los resultados inicialmente positivos requieren confirmación mediante métodos convencionales (v. fig. 355-1). Se ofrecen pruebas rápidas en diversos entornos, como clínicas, unidades móviles, certámenes de salud y centros de distintos tipos. Las pruebas rápidas son particularmente importantes en la toma de decisiones ante una posible exposición ocupacional o no ocupacional, cuando es poco probable que los pacientes regresen para conocer los resultados y las tasas de seroprevalencia son altas, por ejemplo, en clínicas donde se tratan infecciones de transmisión sexual y servicios de urgencias, y ante pacientes con una enfermedad aguda que posiblemente sea una complicación relacionada con el VIH, aunque no se conozca el estado serológico.

Las pruebas para el VIH aplicables en el propio domicilio detectan anticuerpos frente al VIH-1 y el VIH-2 y están disponibles en farmacias, o pueden comprarse en línea. Estas pruebas ofrecen resultados unos minutos después de la recogida de una muestra de fluido oral. Como ocurre con todas las pruebas rápidas, los resultados positivos son solo preliminares y deben confirmarse mediante una prueba estándar de anticuerpos frente al VIH. Otra prueba que puede realizarse en el domicilio consiste en un equipo que permite tomar una muestra de sangre mediante punción en el dedo y enviarla después al laboratorio para su análisis y confirmación.

Para establecer la infección por el VIH se dispone también de métodos como el aislamiento del virus o la detección cualitativa o cuantitativa del ácido nucleico del VIH mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), las pruebas de detección de ADN de cadena ramificada o la amplificación basada en secuencias de ácido nucleico. Las limitaciones de estos análisis se deben a su coste, a la necesidad de venopunción, a la tecnología adicional requerida en el laboratorio y al intervalo de tiempo entre la toma de la muestra y los resultados de la prueba. Ninguna de estas pruebas se considera superior a las pruebas serológicas sistemáticas. La detección del virus resulta útil en situaciones concretas, como en el diagnóstico de infección neonatal por el VIH, cuando los anticuerpos de la madre pasan de forma pasiva al feto, lo que puede generar un resultado serológico falso positivo en un bebé no infectado. También es útil en pacientes con resultados serológicos inciertos o en pacientes que es posible que se encuentren en el período de intervalo, antes de la seroconversión por el VIH.

Pruebas de detección del VIH

Cuándo se realizan las pruebas

En torno al 15% de las personas infectadas por el VIH en EE. UU. no son conocedoras de su infección. La U.S. Preventive Services Task Force sobre pruebas de detección del VIH recomienda que los médicos realicen pruebas sistemáticas de detección de infección por el VIH a todos los adolescentes y adultos de edades comprendidas entre los 15 y los 65 años,[11-13] porque el diagnóstico precoz favorece un tratamiento antirretroviral más temprano, mejores resultados y menor transmisión a otras personas (cap. 357). A todas las mujeres embarazadas, incluidas las que están de parto, deben realizárseles pruebas de detección del virus si no se conoce su estado en cuanto al VIH. Los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y las personas consumidoras de drogas intravenosas corren un riesgo muy alto de nueva infección por el VIH y son candidatos preferentes a pruebas de detección del VIH. Otros factores de riesgo de infección por el VIH son: haber mantenido relaciones sexuales sin protección, por vía vaginal o anal; tener parejas sexuales con infección por el VIH, bisexuales o que consumen drogas intravenosas; mantener relaciones sexuales a cambio de drogas o dinero, o solicitar pruebas para otras enfermedades de transmisión sexual (cap. 264). Los adolescentes más jóvenes y los adultos mayores pueden mostrarse reacios a comunicar que tienen algún factor de riesgo de VIH, pero, si es así, deben también someterse a las pruebas.

Frecuencia de las pruebas de detección

No se dispone de evidencia suficiente que permita determinar los intervalos óptimos entre pruebas de detección del VIH. Un enfoque razonable consiste en realizar una prueba única a adolescentes y adultos para identificar a las personas que ya son VIH-positivas, repitiendo las pruebas en pacientes con conductas activas de alto riesgo o que viven o reciben atención médica en un entorno de alta prevalencia (seroprevalencia del VIH > 1%), como consultas de enfermedades de transmisión sexual, centros penitenciarios, refugios de personas sin hogar o centros de tuberculosis que ofrecen atención de manera específica a pacientes con infecciones de transmisión sexual. El enfoque recomendado por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE. UU. es el de repetir las pruebas de detección al menos una vez al año en personas expuestas a riesgo *muy alto* de nueva infección por el VIH y realizarlas cada 3-5 años en personas sujetas a riesgo *aumentado*. Las mujeres a las que se les realizaron las pruebas de detección del VIH en embarazos anteriores deben someterse de nuevo a ellas en todos los embarazos posteriores.

TRATAMIENTO

La terapia antirretroviral (cap. 357) ha de iniciarse tan pronto como sea posible tras el diagnóstico de infección por el VIH en un paciente sintomático o en alguno de los cada vez más numerosos pacientes a los que se diagnostica infección temprana por el VIH en pruebas de cribado sistemático. Lo ideal es derivar a los pacientes a un especialista con experiencia en tratamiento de la infección por el VIH, preferiblemente el mismo día del diagnóstico, incluso en el marco de una infección temprana por el VIH.[14,15]

Seguimiento

Tras el inicio de la terapia antirretroviral deben controlarse con regularidad los valores de ARN viral para documentar y confirmar la supresión del virus. Si el paciente opta por posponer el tratamiento antirretroviral o no está preparado de algún modo para comprometerse a seguir el tratamiento de por vida, se debe iniciar un estrecho seguimiento (es decir, cada 3 meses) de los datos clínicos y de laboratorio (p. ej., recuento de linfocitos T CD4 y pruebas de carga viral) para detectar cualquier evidencia de rápido deterioro inmunitario. El asesoramiento en cuanto a conductas de riesgo es de vital importancia, especialmente cuando los niveles de ARN viral son muy altos y, en consecuencia, también es elevado el riesgo de transmisión.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Korte JE, Kisa R, Vrana-Diaz CJ, et al. HIV oral self-testing for male partners of women attending antenatal care in central Uganda: uptake of testing and linkage to care in a randomized trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;84:271-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Letizia AG, Eller LA, Bryant C, et al. Clinical signs and symptoms associated with acute HIV infection from an intensely monitored cohort on 2 continents. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101:e28686.
2. Hassan AS, Hare J, Gounder K, et al. A stronger innate immune response during hyperacute human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection is associated with acute retroviral syndrome. *Clin Infect Dis*. 2021;73:832-41.
3. Crowell TA, Colby DJ, Pinyakorn S, et al. Acute retroviral syndrome is associated with high viral burden CD4 depletion, and immune activation in systemic and tissue compartments. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1540-9.
4. Cohen J, How. 'elite controllers' tame HIV without drugs. *Science*. 2020;369:1045.
5. Ambrosioni J, Petit E, Liegeon G, et al. Primary HIV-1 infection in users of pre-exposure prophylaxis. *Lancet HIV*. 2021;8:e166-74.
6. Parekh BS, Ou CY, Fonjungo PN, et al. Diagnosis of human immunodeficiency virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32:1-55.
7. Saag MS. HIV infection—screening, diagnosis, and treatment. *N Engl J Med*. 2021;384:2131-43.
8. Peruski AH, Dong X, Selik RM. Trends in testing algorithms used to diagnose HIV infection, 2011-2015, United States and 6 dependent areas. *J Clin Virol*. 2018;103:19-24.
9. Voetsch AC, Duong YT, Stupii P, et al. HIV-1 recent infection testing algorithm with antiretroviral drug detection to improve accuracy of incidence estimates. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2021;87:573-80.
10. Korte JE, Kisa R, Vrana-Diaz CJ, et al. HIV oral self-testing for male partners of women attending antenatal care in central Uganda: uptake of testing and linkage to care in a randomized trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;84:271-9.
11. Chou R, Dana T, Grusing S, et al. Screening for HIV infection in asymptomatic, nonpregnant adolescents and adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019;321:2337-48.
12. Owens DK, Davidson KW, US Preventive Services Task Force. et al. Screening for HIV infection: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2019;321:2326-36.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2018 Quick Reference Guide: Recommended Laboratory HIV Testing Algorithm for Serum or Plasma Specimens. CDC website. https://stacks.cdc.gov/view/cdc/50872. Updated January 2018. Accessed May 10, 2023.
14. Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2022 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2023;329:63-84.
15. De Clercq J, Rutsaert S, De Scheerder MA, et al. Benefits of antiretroviral therapy initiation during acute HIV infection. *Acta Clin Belg*. 2022;77:168-76.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

356

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

RAPHAEL J. LANDOVITZ, CARLOS DEL RIO Y MYRON S. COHEN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

A finales de 2020, aproximadamente 37,6 millones de personas en todo el mundo vivían con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y más de 35 millones han muerto como consecuencia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Las oportunidades para prevenir una nueva infección por el VIH incluyen la modificación del comportamiento, la profilaxis preexposición y postexposición, la supresión de la carga viral en personas ya infectadas y la esperanza de una vacuna eficaz (fig. 356-1).[1]

MODOS DE TRANSMISIÓN Y PREVENCIÓN

TRANSMISIÓN SEXUAL

La principal vía de transmisión del VIH en el mundo son las relaciones sexuales. Sin embargo, la distribución geográfica de los casos atribuibles a transmisión homosexual y heterosexual presenta una destacable variabilidad. En EE. UU., la mayoría de los casos de transmisión sexual del VIH afectan a hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres (HRSH), mientras que la transmisión heterosexual es causa de un número más pequeño de nuevas infecciones, excepto entre las mujeres. No obstante, las relaciones heterosexuales son la principal causa de transmisión a nivel mundial y son la vía más importante de contagio de la enfermedad en África. La transmisión sexual del VIH es relativamente ineficaz, pero hay factores biológicos y conductuales de los que depende en gran medida que la transmisión se produzca o no en una determinada relación sexual. En concreto, la coexistencia de las clásicas enfermedades de transmisión sexual (ETS; especialmente las que producen úlceras genitales, como la causada por el virus herpes simple) aumenta enormemente la capacidad infectiva del virus y la susceptibilidad del individuo. Las enfermedades de transmisión sexual aumentan la concentración del VIH en las secreciones genitales y, como resultado, aumenta a su vez la probabilidad de transmisión.

Se ha estimado que el riesgo de adquirir la infección por el VIH en cada coito vaginal sin protección es del 5 por 10.000, frente a un 50 por 10.000 en los receptores en el coito anal sin protección. No obstante, el riesgo no es fijo y depende del estadio en que se encuentre la infección y de otros cofactores amplificadores. El riesgo de transmisión del VIH es máximo en las personas infectadas recientemente y en las infecciones avanzadas (fig. 356-2), lo que demuestra que la concentración viral en las secreciones genitales es el factor predictor más importante en lo relativo al riesgo de transmisión.

Estrategias preventivas

Las estrategias tradicionales para la prevención de la transmisión sexual del VIH se han centrado en promover la abstinencia, reducir los comportamientos sexuales peligrosos (especialmente las relaciones anales sin preservativo y la promiscuidad), fomentar la utilización adecuada de preservativos y tratar las enfermedades de transmisión sexual. Estas intervenciones van dirigidas especialmente a las personas no infectadas por el VIH.

En situaciones en que se decida entablar una relación sexual con una pareja infectada o cuyo estado serológico con respecto al VIH no se conozca, las prácticas sexuales que se lleven a cabo deben ser seguras («sexo seguro»). El uso sistemático y adecuado de preservativos de látex, pero no de otros tipos, reduce en gran medida la transmisión del VIH tanto a nivel individual como poblacional. En particular, los preservativos de piel natural no se deben utilizar, ya que no previenen la transmisión del VIH. Los lubricantes derivados del petróleo facilitan la rotura de los preservativos de látex, por lo que su uso se debe evitar. En caso de ser necesario, se deben utilizar lubricantes de naturaleza acuosa. Se ha estimado que la eficacia de los preservativos para la prevención de la transmisión heterosexual del VIH es del 87%, pero puede que sea solamente del 60% o que alcance hasta el 96%. La menor eficacia de los preservativos en las relaciones anales se debe probablemente a que la frecuencia de rotura o deslizamiento de los mismos es considerablemente mayor que en el caso de las relaciones vaginales. La FDA ha aprobado recientemente un preservativo específico para el sexo anal.

La circuncisión constituye una medida adicional para proteger a los hombres de la infección por el VIH. Estudios clínicos aleatorizados han puesto de manifiesto el efecto protector de la circuncisión en los hombres, y se ha observado una reducción de la transmisión a través de relaciones heterosexuales aproximadamente de un 60%, con una mayor disminución de la infección por el VIH a lo largo del tiempo. Sin embargo, este efecto beneficioso no se ha podido constatar en el caso de HRSH.

Terapia antirretroviral para prevenir la transmisión sexual

Para las personas con el VIH, el tratamiento antirretroviral es una poderosa herramienta para reducir la replicación del VIH y, en consecuencia, de su infectividad, y del consiguiente riesgo de transmisión por contacto sexual.[2] Por ejemplo, la instauración precoz del tratamiento antirretroviral de personas con el VIH con recuentos de células CD4 comprendidos entre 350 y 550/μl redujo en un 96% la transmisión heterosexual del VIH-1.[A1] Los datos observacionales confirman una reducción similar de la infecciosidad por transmisión sexual del VIH-1 cuando se suprime la carga viral entre los HRSH.[3] El concepto de que el VIH es intransmisible si es indetectable es una poderosa justificación para lograr una carga viral indetectable en la terapia antirretroviral.

Profilaxis preexposición

Los antirretrovirales también son eficaces para prevenir el VIH cuando se administran profilácticamente como profilaxis preexposición (PPrE) a personas en riesgo no infectadas por el VIH (tabla 356-1).[4-6] Por ejemplo, la administración diaria de tenofovir disoproxil fumarato coformulado con emtricitabina como profilaxis previa a la exposición puede disminuir el riesgo de infección por el VIH entre los HRSH entre un 45 y un 85% aproximadamente, con beneficios que varían según los estudios en función de la adherencia.[A2,A3] Los análisis de subconjuntos y *post hoc* de los estudios aleatorizados para tener en cuenta la adherencia a la medicación sugieren una eficacia superior al 99% contra la adquisición rectal y superior al 94% contra la transmisión vaginal cuando se toma según lo prescrito. Para los HRSH y las mujeres transexuales, el tenofovir alafenamida

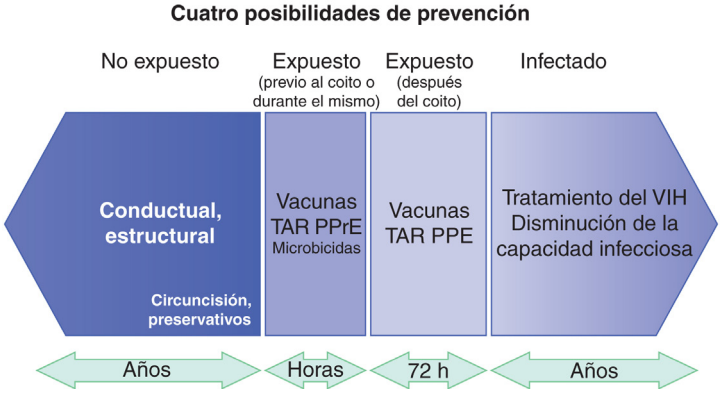

FIGURA 356-1. Posibilidades para prevenir el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). PPE, profilaxis postexposición; PPrE, profilaxis preexposición; TAR, tratamiento antirretroviral. (Modificado de Cohen MS. Recent developments in HIV prevention. *AIDS.* 2008, Abstract TUPL0102.)

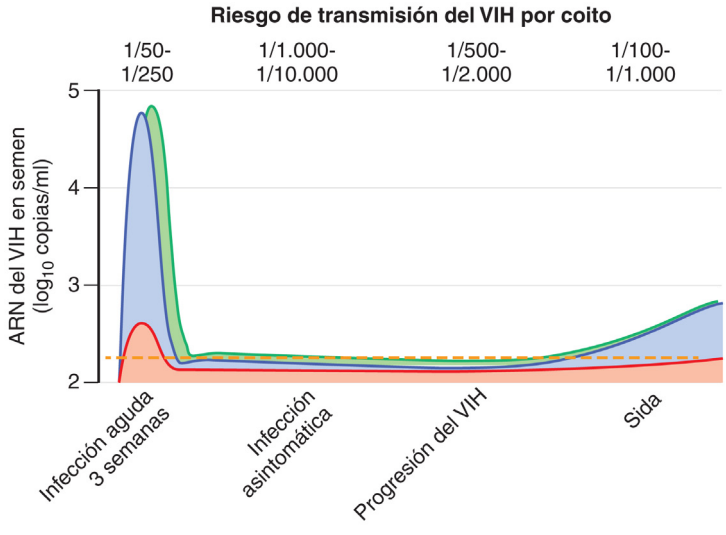

FIGURA 356-2. Predicción de la eficacia de la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) según la concentración del virus en el tracto genital. Probabilidad de la transmisión del VIH de hombre a mujer en cada coito en función del estadio de la enfermedad en que se encuentre el caso índice. La línea de trazos indica el posible umbral para la transmisión del VIH; la roja, el efecto teórico de una intervención biológica diseñada para reducir la excreción de virus; la azul, la distribución prevista de la concentración del virus en semen en hombres a lo largo del tiempo. (Modificado de Cohen MS, Pilcher CD. Amplified HIV transmission and new approaches to HIV prevention. *J Infect Dis.* 2005;191:1391-1393.)

TABLA 356-1 PAUTAS DE PROFILAXIS PREEXPOSICIÓN

La PPrE debe considerarse en las siguientes personas VIH-negativas:
- HRSH y mujeres que no utilizan preservativo
- Personas transgénero
- Personas procedentes o cuyas parejas procedan de cualquier lugar en el que la incidencia del VIH sea del 3% o superior
- Personas que han intercambiado sexo por dinero, bienes o servicios
- Personas que tienen múltiples parejas
- Personas que han tenido ETS
- Personas que han estado encarceladas o cuyas parejas han estado encarceladas
- Personas que comparten agujas, jeringuillas u otros equipos para inyectarse drogas

Los regímenes preferidos son el tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina oral diario o el tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina «a demanda»/pericoital para hombres con relaciones sexuales planificadas y sin infección activa por el VHB

El cabotegravir también se recomienda como PPrE de primera línea para todas las poblaciones de riesgo sexual

ETS, infecciones de transmisión sexual; HRSH, hombres que tienen relaciones sexuales con hombres; PPrE, profilaxis preexposición; VHB, hepatitis B; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.
Datos tomados de *Pre-Exposure Prophylaxis* (PrEP) FOR THE PREVENTION OF HIV INFECTION IN THE UNITED STATES - 2021 UPDATE: A Clinical Practice Guide. https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2021.pdf. Acceso el 5 de abril de 2023.

TABLA 356-2 PAUTAS DE PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN

NÚMERO DE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES
Se recomienda una pauta de tres fármacos durante 28 días de tratamiento
PAUTA ANTIRRETROVIRAL PREFERIDA
Tenofovir disoproxil fumarato (300 mg al día) más emtricitabina (200 mg 1 vez al día) o lamivudina (300 mg al día) como los dos primeros fármacos
Se prefiere el raltegravir (400 mg 2 veces al día) o el dolutegravir (50 mg 1 vez al día) como tercer fármaco, pero el darunavir (800 mg al día) potenciado con ritonavir (100 mg al día) o cobicistat (150 mg al día) es una alternativa

Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services, Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis after Sexual, Injection Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV—United States, 2016. Disponible en: https://stacks.cdc.gov/view/cdc/38856. Acceso el 19 de junio de 2021.

diario en combinación con emtricitabina no es inferior al tenofovir disoproxil fumarato diario más emtricitabina, con un perfil de seguridad clínica comparable.[A4] En el caso de los hombres, el uso pericoital «a demanda» de tenofovir disoproxil fumarato más emtricitabina (una dosis doble de tenofovir disoproxil fumarato más emtricitabina de 2 a 24 h antes del coito planeado, una dosis única 24 h después y una dosis única final 24 h después[7] también es de eficacia probada. Las personas con exposiciones continuas después de la primera dosis deben prolongar la dosis única diaria hasta 48 h después de su última actividad sexual. Los ensayos clínicos aleatorizados también han demostrado la superioridad del cabotegravir inyectable cada 2 meses en comparación con el tenofovir disoproxil fumarato oral diario más emtricitabina como profilaxis preexposición en HRSH, mujeres transexuales que tienen relaciones sexuales con hombres y mujeres cisgénero.[A5,A6] Los resultados apoyan firmemente el beneficio de la adherencia de una inyección en lugar de la profilaxis preexposición oral.[8] El estado serológico respecto al VIH de las personas que utilizan cabotegravir inyectable para la profilaxis preexposición debe controlarse mediante el ensayo más sensible disponible, idealmente una prueba de ARN del VIH, debido a las alteraciones en la biología y los perfiles de las pruebas de laboratorio del VIH recién adquirido en personas que utilizan un producto de acción prolongada para la profilaxis preexposición.

El uso de un anillo vaginal mensual que contenga dapivirina puede reducir la infección por el VIH en aproximadamente un 30%. El anillo ha sido aprobado por la Agencia Europea del Medicamento y por el Gobierno sudafricano, y cuenta con el respaldo de la Organización Mundial de la Salud (OMS); sin embargo, ha sido retirado de la consideración de la FDA de EE. UU.

Profilaxis postexposición

Los medicamentos antirretrovirales también pueden administrarse después de la exposición para prevenir la adquisición del VIH (profilaxis postexposición [PPE]) tras mantener relaciones sexuales sin protección, después de una agresión sexual, del consumo de drogas inyectables o de otras exposiciones no laborales al VIH.[9] A las personas que busquen atención médica 72 h o antes después de una exposición no ocupacional a la sangre, secreciones genitales u otros fluidos corporales potencialmente infectados de una persona de la que se sabe o se sospecha que tiene la infección por el VIH, se les debe ofrecer un tratamiento antirretroviral totalmente supresor de 28 días (tabla 356-2).[10]

TRANSMISIÓN EN USUARIOS DE DROGAS POR VÍA PARENTERAL

La causa principal de transmisión del VIH en usuarios de drogas por vía parenteral (cap. 365) es la utilización compartida de agujas y jeringas. El rito de compartir el material de inyección es una costumbre muy extendida entre estos consumidores de drogas, y se ve reforzado por las circunstancias culturales, económicas y legales propias de esta comunidad. El riesgo de transmisión del VIH es máximo en individuos que comparten agujas y utilizan drogas que se inyectan con más frecuencia, como la cocaína o las metanfetaminas.

Estrategias preventivas

La mejor manera de prevenir la transmisión del VIH entre los usuarios de drogas por vía parenteral es que estos dejen de inyectarse drogas. Los programas educativos que más posibilidades tienen de reducir el consumo de drogas son los que están bien enfocados culturalmente y dirigidos a personas jóvenes. Para las personas con trastorno por consumo de opiáceos, el acceso a la terapia de sustitución de opiáceos con medicamentos como la metadona, la buprenorfina y la naltrexona de liberación prolongada es el mejor enfoque. No obstante, en EE. UU., aproximadamente el 80% de las personas que se inyectan drogas de forma activa no se encuentran inmersos en programas de desintoxicación, ya sea por su propia voluntad o porque no dispongan de centros de tratamiento adecuados a los que acudir. Para estos consumidores de drogas que rechazan la asistencia médica o que no disponen de ella, la mejor estrategia para prevenir la infección por el VIH es evitar el uso compartido de jeringas y, en general, de toda la parafernalia asociada a la administración de drogas. En algunas comunidades se han llevado a cabo programas para proporcionar agujas y jeringas de forma gratuita a los usuarios de drogas por vía parenteral, y existen datos que indican claramente que estos programas, cuando se implementan correctamente, reducen la transmisión del VIH sin provocar al mismo tiempo un aumento en el consumo de drogas por parte de los participantes. En lugares en que no se disponga de agujas y jeringas, estas se deben limpiar después de cada inyección, preferiblemente con sustancias con capacidad para destruir virus que se puedan conseguir con facilidad, como lejía diluida al 1:10.

Al igual que en el caso de la transmisión sexual, los datos sugieren que la profilaxis antirretroviral para las personas que se inyectan drogas disminuye la infección por el VIH. Por ejemplo, un ensayo aleatorizado realizado en Tailandia demostró una reducción del 50% en la adquisición del VIH cuando se administraba diariamente tenofovir disoproxil fumarato oral (como único fármaco) como profilaxis preexposición. Los Centers for Disease Control and Prevention de EE. UU. recomiendan el uso de tenofovir disoproxil fumarato coformulado (300 mg al día) con emtricitabina (200 mg al día) en lugar de tenofovir disoproxil fumarato solo como régimen de profilaxis preexposición preferido entre los usuarios de drogas inyectables.

TRANSMISIÓN A TRAVÉS DE DERIVADOS SANGUÍNEOS Y OTROS TEJIDOS

El VIH se puede transmitir mediante la transfusión de sangre y derivados sanguíneos (sangre entera, plasma fresco congelado, concentrados de eritrocitos, crioprecipitados, factores de coagulación y plaquetas) procedentes de un donante único (cap. 162). La exclusión confidencial de donantes, el cribado de la sangre para detectar cualquier anticuerpo del VIH y las pruebas de ácido nucleico han reducido el riesgo de infección por el VIH a través de la transfusión de sangre o hemoderivados a menos de 1 entre 2 millones. También se han descrito casos de transmisión del VIH tras trasplantes de hígado, corazón, riñón, páncreas, hueso y, tal vez, piel. Por el contrario, no se han asociado a la transmisión del VIH los trasplantes de tejidos relativamente poco vascularizados, como córneas y tejidos procesados.

Estrategias preventivas

En la actualidad, el suministro de sangre en la mayoría de los países está prácticamente libre del VIH. En el caso del crioprecipitado y los concentrados de factor de coagulación, los procesos de inactivación térmica han eliminado la transmisión del VIH. Los donantes de órganos y tejidos deben ser estudiados y sometidos a un cribado serológico de forma análoga a la que se aplica en el caso de donantes de sangre. Además, las donaciones de semen y de hueso por parte de personas vivas se pueden mantener en cuarentena hasta que las pruebas de laboratorio hayan excluido definitivamente la posibilidad de seroconversión tardía del donante.

TRANSMISIÓN A PROFESIONALES DE LA SALUD

En los trabajadores sanitarios, las exposiciones ocupacionales conllevan un bajo riesgo de adquisición del VIH. En grandes encuestas realizadas a trabajadores sanitarios, el riesgo total de seroconversión tras una punción percutánea accidental con material que había estado en contacto con una fuente infectada con el VIH resultó ser del 0,3% por exposición. El riesgo de transmisión del VIH al personal sanitario aumenta cuando el dispositivo que origina la lesión está visiblemente contaminado con sangre, cuando se ha insertado previamente en una vena o arteria, cuando la herida es profunda o cuando el paciente infectado originalmente fallece antes de que transcurran 2 meses tras la exposición. La exposición de membranas mucosas a sangre infectada con el VIH ha dado lugar a seroconversiones solo en raras ocasiones, y se estima que el riesgo de transmisión en este caso es del 0,09% por exposición.

Estrategias preventivas

Las precauciones universales se han implementado en todos los ámbitos sanitarios para evitar dentro de lo posible el contacto de los profesionales sanitarios con sangre y líquidos corporales que pudieran estar contaminados con patógenos sanguíneos como

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Phanuphak N, Gulick RM. HIV treatment and prevention 2019: current standards of care. *Curr Opin HIV AIDS*. 2020;15:4-12.
2. Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2022 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2023;329:63-84.
3. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet*. 2019;393:2428-38.
4. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2019;321:2203-13.
5. Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2020 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2020;324:1651-69.
6. Ambrosioni J, Petit E, Liegeon G, et al. Primary HIV-1 infection in users of pre-exposure prophylaxis. *Lancet HIV*. 2021;8:e166-74.
7. Saberi P, Scott HM. On-demand oral pre-exposure prophylaxis with tenofovir/emtricitabine: what every clinician needs to know. *J Gen Intern Med*. 2020;35:1285-8.
8. Thoueille P, Choong E, Cavassini M, et al. Long-acting antiretrovirals: a new era for the management and prevention of HIV infection. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77:290-302.
9. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the International Antiviral Society—USA Panel. *JAMA*. 2018;320:379-96.
10. Ghosn J, Taiwo B, Seedat S, et al. HIV. *Lancet*. 2018;392:685-97.
11. Coelho LE, Torres TS, Veloso VG, et al. Pre-exposure prophylaxis 2.0: new drugs and technologies in the pipeline. *Lancet HIV*. 2019;6:e788-99.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el VIH. Las precauciones universales se basan en el principio de que cualquier paciente puede ser portador sanguíneo de agentes infecciosos y en que puede ser difícil, si no imposible, distinguir a los pacientes que están infectados de los que no lo están. Todas las muestras que contengan sangre o líquidos sanguinolentos procedentes de *cualquier* paciente deben ser consideradas peligrosas y manejadas como tal. Las precauciones universales previenen la transmisión de muchas enfermedades infecciosas, además de la del VIH.

La utilización de batas, protección ocular y mascarillas no suele ser necesaria, excepto en circunstancias en que se prevea que se pueden producir salpicaduras de líquidos que contengan sangre. Los profesionales sanitarios con erosiones cutáneas, heridas abiertas o dermatitis activa deben evitar entrar en contacto directo con el paciente y no deben manejar equipos ni materiales contaminados. El manejo de instrumentos cortantes o «punzantes» contaminados constituye el principal riesgo de transmisión del VIH a los profesionales sanitarios. Aunque las lesiones por instrumental cortopunzante no pueden eliminarse por completo, el número de exposiciones puede reducirse sustancialmente si se observan las precauciones universales. Antes de utilizar un instrumento cortante o punzante se debe tener decidido dónde se desechará después de usarlo. En todos los lugares en que se atienda a pacientes debe haber disponibles recipientes resistentes a la perforación, cuya ubicación debe ser comprobada por el profesional sanitario *antes* de utilizar el instrumento peligroso. Estos contenedores deben ser revisados con frecuencia, sin permitir que se llenen en exceso. Las agujas usadas nunca se deben manipular, doblar, romper o volver a encapsular. La reencapsulación de agujas es la maniobra que da lugar a mayor número de punciones accidentales. Los avances tecnológicos que no dependen de la adherencia individual, como las agujas autoenfundables, también han sido importantes para disminuir el riesgo de lesiones por pinchazo de aguja.

Los elementos esenciales tras la exposición de un trabajador por punción accidental o a través de mucosas son una evaluación adecuada del donante (paciente) y del receptor (profesional sanitario) en el momento de la exposición, el asesoramiento al trabajador y el seguimiento mediante la realización de pruebas de detección del VIH. Se recomienda un régimen de fármacos postexposición que contenga tres o más fármacos, con tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina coformulados más raltegravir o dolutegravir como régimen de profilaxis postexposición preferido (v. tabla 356-2). Sin embargo, los regímenes para exposiciones ocupacionales son intercambiables con los regímenes de profilaxis postexposición preferidos y alternativos utilizados para situaciones no ocupacionales. La profilaxis postexposición antirretroviral debe iniciarse lo antes posible, pero desde luego en las 72 h siguientes a la exposición, y debe continuarse durante 4 semanas. El Public Health Service de EE. UU. dispone de la línea telefónica National Clinicians' Post-Exposure Prophylaxis Hotline (1-888-448-4911 o http://nccc.ucsf.edu/clinician-consultation/pep-post-exposure-prophylaxis/), en donde se puede obtener asesoramiento por parte de expertos acerca de las medidas que se deben adoptar en casos de exposición al VIH de profesionales sanitarios.

INTERVENCIONES PREVENTIVAS EN INDIVIDUOS INFECTADOS

La administración de tratamiento antirretroviral a individuos infectados por el VIH reduce el riesgo de transmisión en más de un 96%, por lo que la supresión de la replicación del VIH hasta niveles indetectables es la intervención más eficaz para reducir el riesgo de transmisión del virus por parte de una persona infectada (indetectable = intransmisible).[A7] Las directrices de EE. UU. recomiendan iniciar el tratamiento antirretroviral independientemente del resultado del recuento de células CD4, con la monitorización de la carga viral para constatar la supresión viral. La realización a gran escala de pruebas universales y el posterior tratamiento de las personas infectadas es una estrategia atractiva en países con una elevada prevalencia del VIH, pero su eficacia en comparación con la atención estándar actual ha sido desigual.[A8,A9]

Además, los Centers for Disease Control and Prevention de EE. UU., los National Institutes of Health y la Infectious Diseases Society of America dan prioridad a cuatro aspectos: 1) la detección sistemática de comportamientos de riesgo y de ETS; 2) proporcionar información general y personalizada acerca de la forma de reducir el riesgo al mínimo; 3) cuando esté indicado, derivar a los pacientes a servicios en que el riesgo pueda ser reducido (p. ej., centros de desintoxicación), y 4) garantizar que los pacientes sean bien asesorados y dispongan de servicios de referencia a los que acudir. Todos los pacientes diagnosticados por primera vez de infección por el VIH serán estudiados para comprobar si padecen gonorrea, infección por clamidias, hepatitis B o C, y sífilis. Este cribado de enfermedades de transmisión sexual curables (gonorrea, infección por clamidias, sífilis) se debe llevar a cabo anualmente en los pacientes sexualmente activos. La realización de pruebas de detección de enfermedades de transmisión sexual puede hacerse con más frecuencia en función de los comportamientos de riesgo individuales, la epidemiología local y si las ETS incidentes se detectan mediante pruebas de detección o por la presencia de síntomas. Los datos sugieren que, en el caso de los HRSH, el cribado trimestral de infecciones de transmisión sexual curables con un tratamiento rápido en caso de resultados positivos o síntomas podría interrumpir eficazmente la transmisión secundaria de estas infecciones y reducir el riesgo de VIH al interrumpir la infecciosidad.

ESTRATEGIAS PREVENTIVAS EN DESARROLLO

Las estrategias de prevención se centran cada vez más en la generación de diferentes tipos de anticuerpos. Los anticuerpos neutralizantes de amplio espectro confieren a los macacos una protección casi total frente a la infección durante varios meses. En un estudio de prueba de concepto en humanos, los anticuerpos neutralizantes mostraron un beneficio global limitado, pero una tasa de protección de alrededor del 75% frente a los aislados del VIH sensibles a los anticuerpos infundidos.[A10] Entre los agentes de profilaxis preexposición en desarrollo clínico se incluyen agentes novedosos (p. ej., MK-8527, lenacapavir), nuevos sistemas de administración y dispositivos transdérmicos,[11] así como vacunas,[A11] pero todavía no se ha demostrado que ninguna vacuna sea segura y eficaz para reducir la infección.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373:808-22.
A2. Molina JM, Capitant C, Spire B, et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2237-46.
A3. Chou R, Evans C, Hoverman A, et al. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019;321:2214-30.
A4. Mayer KH, Molina JM, Thompson MA, et al. Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;396:239-54.
A5. Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME, et al. Cabotegravir for HIV prevention in cisgender men and transgender women. *N Engl J Med*. 2021;385:595-608.
A6. Delany-Moretlwe S, Hughes JP, Bock P, et al. Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial. *Lancet*. 2022;399:1779-89.
A7. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med*. 2016;375:830-9.
A8. Hayes RJ, Donnell D, Floyd S, et al. Effect of universal testing and treatment on HIV incidence—HPTN 071 (PopART). *N Engl J Med*. 2019;381:207-18.
A9. Havlir DV, Balzer LB, Charlebois ED, et al. HIV testing and treatment with the use of a community health approach in rural Africa. *N Engl J Med*. 2019;381:219-29.
A10. Corey L, Gilbert PB, Juraska M, et al. Two randomized trials of neutralizing antibodies to prevent HIV-1 acquisition. *N Engl J Med*. 2021;384:1003-14.
A11. Gray GE, Bekker LG, Laher F, et al. Vaccine efficacy of ALVAC-HIV and bivalent subtype C gp120-MF59 in adults. *N Engl J Med*. 2021;384:1089-100.

357

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

ROY M. GULICK

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

El desarrollo de un tratamiento antirretroviral eficaz para la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es uno de los logros más notables en la medicina moderna.

El tratamiento antirretroviral debe ser administrado y supervisado por un profesional clínico con experiencia y conocimientos siempre que sea posible. Bajo esta supervisión, la esperanza de vida de una persona infectada por el VIH tratada adecuadamente con tratamiento antirretroviral se aproxima actualmente a la de la población general, tanto en los países desarrollados[1,2] como en los países en vías de desarrollo.[3] Los beneficios del tratamiento antirretroviral se han hecho extensivos a los países en desarrollo y, en la actualidad, hay 28 millones de personas que reciben tratamiento antirretroviral en el mundo.

MEDICAMENTOS DISPONIBLES

Cada uno de los más de 30 fármacos antirretrovirales aprobados por la Food and Drug Administration de EE. UU. (FDA; tabla 357-1) está diseñado para bloquear un paso específico (fig. 357-1) del ciclo vital del VIH (v. también e-figs. 354-2 y 354-3). Los

TABLA 357-1 FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

CLASE DE MECANISMO FARMACOLÓGICO	FÁRMACO	ABREVIATURAS
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA DEL VIH		
Análogos de los nucleósidos (ITIAN)	Abacavir	ABC
	Emtricitabina	FTC
	Lamivudina	3TC
	Tenofovir	
	Alafenamida	TAF
	Disoproxil fumarato	TDF
	Zidovudina	ZDV, AZT
Análogos no nucleósidos (ITINAN)	Doravirina	DOR
	Efavirenz	EFV
	Etravirina	ETR
	Nevirapina	NVP
	Rilpivirina	RPV
INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP) DEL VIH		
	Atazanavir	ATV
	Darunavir	DRV
	Fosamprenavir	FPV
	Indinavir	IDV
	Lopinavir/ritonavir	LPV/r
	Nelfinavir	NFV
	Ritonavir	RTV
	Saquinavir	SQV
	Tipranavir	TPV
INHIBIDORES DE LA PENETRACIÓN (IP) DEL VIH		
	Enfuvirtida	ENF, T-20
	Fostemsavir	FTR
	Ibalizumab	IBA
	Maraviroc	MVC
INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (ITCI) DEL VIH		
	Bictegravir	BIC
	Cabotegravir	CAB
	Dolutegravir	DTG
	Elvitegravir	EVG
	Raltegravir	RAL
INHIBIDORES DE LA CÁPSIDE (IC) DEL VIH		
	Lenacapavir	LEN

Entre los medicamentos aprobados anteriormente, pero que ya no se comercializan en EE. UU., se encuentran el amprenavir, la delavirdina, la didanosina, la estavudina y la zalcitabina.
VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

fármacos deben utilizarse en combinaciones que bloqueen diferentes pasos para reducir la aparición de farmacorresistencia, y los regímenes combinados de dos o tres fármacos una vez al día son el tratamiento de referencia.

Cuatro tipos de fármacos contra el VIH se dirigen al primer paso del ciclo vital del VIH, que es la entrada viral, mediante: 1) la unión de la gp120 y la inhibición de su unión al receptor CD4 (inhibidores de la unión al CD4); 2) la inhibición de los cambios conformacionales tras la unión de la gp120 (inhibidores de la postunión al CD4); 3) la inhibición de la unión al receptor de quimioquinas CCR5 (antagonistas del CCR5), o 4) la inhibición de la fusión de membranas (inhibidores de la fusión). Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) se dirigen contra la enzima específica del virus *transcriptasa inversa del VIH*. Una segunda clase de inhibidores de la transcriptasa inversa del virus la constituyen los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN), que se unen a una parte diferente de la misma enzima. Los inhibidores de la cápside (IC) interrumpen la formación de la cápside del VIH que protege el material genético y las enzimas del VIH. Los inhibidores de la transferencia de cadenas de la integrasa (ITCI) inhiben la enzima específica del virus *integrasa del VIH*, actuando directamente sobre la transferencia del ADN viral al genoma de la célula huésped. Los inhibidores de la proteasa (IP) se unen al sitio activo de la enzima *proteasa del VIH* e impiden la escisión de los precursores proteicos, y, por tanto, la maduración viral y la adquisición de infectividad.

¿CUÁNDO INICIAR EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL?

Los objetivos del tratamiento antirretroviral son suprimir la replicación viral, evitar la aparición de cepas virales resistentes a fármacos, estimular las respuestas inmunitarias, reducir el número de episodios clínicos y prolongar la vida con buen estado de salud.[4-7] El tratamiento antirretroviral debe iniciarse lo antes posible tras el diagnóstico de la infección por el VIH (cap. 355), ya que reduce los síntomas y signos y mejora los resultados de los pacientes en comparación con el tratamiento tardío.[A1-A2] Además, el tratamiento antirretroviral suprime la viremia y reduce así el riesgo de transmisión a otras personas en más de un 90%.[A3]

Las múltiples combinaciones de dosis fijas aprobadas por la FDA incluyen más de 10 regímenes completos de una pastilla una vez al día. Estos regímenes sencillos son populares entre los médicos y los pacientes, porque son fáciles de usar, promueven la adherencia y pueden lograr tasas de supresión virológica de más del 90% (tabla 357-2).[A4-A8] Potencia, comodidad de uso y tolerabilidad son cualidades esenciales de los actuales tratamientos antirretrovirales, responsables de sus duraderos beneficios clínicos.

¿CON QUÉ EMPEZAR?

Dado el riesgo de que el VIH adquirido sea resistente a fármacos, estimado en EE. UU. en torno al 17%, el tratamiento antirretroviral se debe iniciar mientras se esperan los resultados del genotipo del virus. Las directrices recomiendan iniciar una pauta

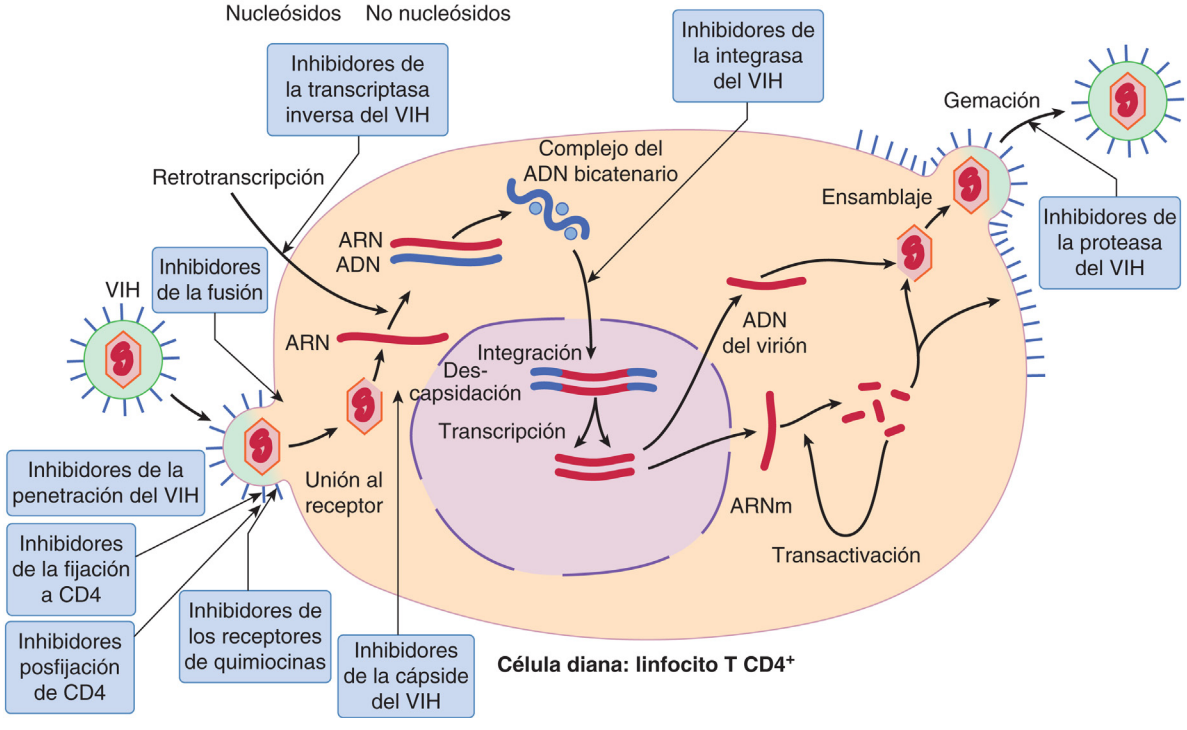

FIGURA 357-1. Ciclo vital del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y mecanismos de las ocho clases de fármacos antirretrovirales. Véase el texto (apartado «¿Con qué empezar?») para más detalles.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 357-2 COMBINACIONES ANTIRRETROVIRALES DE DOSIS FIJA SELECCIONADAS (ENUMERADAS POR ORDEN DE APROBACIÓN DE LA FDA DE EE. UU.)

CLASES DE FÁRMACOS	FÁRMACO	ABREVIATURA(S)	DOSIFICACIÓN
2 ITIAN + ITINAN	Tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + efavirenz*	TDF/FTC/EFV*	Una vez al día
2 ITIAN + ITINAN	Tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + rilpivirina*	TDF/FTC/RPV*	Una vez al día
2 ITIAN + ITCI reforzado	Tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + elvitegravir + cobicistat*	TDF/FTC/EVG/c*	Una vez al día
2 ITIAN + ITCI	Abacavir + lamivudina + dolutegravir*	ABC/3TC/DTG*	Una vez al día
2 ITIAN + ITCI reforzado	Tenofovir alafenamida + emtricitabina + elvitegravir + cobicistat*	TAF/FTC/EVG/c*	Una vez al día
2 ITIAN + ITINAN	Tenofovir alafenamida + emtricitabina + rilpivirina*	TAF/FTC/RPV*	Una vez al día
ITINAN + ITCI	Rilpivirina + dolutegravir†	RPV/DTG†	Una vez al día
2 ITIAN + ITCI	Tenofovir alafenamida + emtricitabina + bictegravir*	TAF/FTC/BIC*	Una vez al día
2 ITIAN + IP reforzado	Tenofovir alafenamida + emtricitabina + darunavir + cobicistat*	TAF/FTC/DRV/c*	Una vez al día
2 ITIAN + ITINAN	Tenofovir disoproxil fumarato + lamivudina + doravirina*	TDF/3TC/DOR*	Una vez al día
ITIAN + ITCI	Lamivudina + dolutegravir†	3TC/DTG†	Una vez al día
2 ITIAN + ITINAN	Tenofovir disoproxil fumarato + lamivudina + efavirenz 600 mg*	TDF/3TC/EFV*	Una vez al día
2 ITIAN + ITINAN	Tenofovir disoproxil fumarato + lamivudina + efavirenz 400 mg*	TDF/3TC/EFV*	Una vez al día

*Un régimen de terapia antirretroviral de tres fármacos una vez al día.
†Un régimen de terapia antirretroviral de dos fármacos una vez al día.
FDA, Food and Drug Administration; IP, inhibidor de la proteasa; ITCI, inhibidor de la transferencia de cadenas de la integrasa (inhibidor de la integrasa); ITIAN, inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos; ITINAN, inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos.

TABLA 357-3 REGÍMENES INICIALES RECOMENDADOS DE MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES

PAUTA*	FÁRMACOS
Basada en inhibidores de la transferencia de cadenas de la integrasa (ITCI)	Bictegravir/tenofovir alafenamida/emtricitabina (formulación combinada) Dolutegravir/abacavir†/lamivudina (formulación combinada) Dolutegravir + tenofovir (alafenamida o disoproxil fumarato) + (emtricitabina o lamivudina) Dolutegravir + lamivudina (coformulado)‡

*Tomado de Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv. 22 de septiembre de 2022. Véase también International Antiviral Society—USA (IAS-USA) Guidelines (Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2022 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2023;329:63-84), European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines (European AIDS Clinical Society [EACS]. European Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe. Octubre de 2022, versión 11.1. https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf. Acceso el 8 de abril de 2022.), y World Health Organization Consolidated Guidelines (World Health Organization. Policy brief: update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. Julio de 2019. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1. Acceso el 8 de abril de 2022.)
†Para pacientes HLA-B*5701-negativos.
‡Excepto para los pacientes que tengan un ARN del VIH > 500.000 copias/ml, sean positivos al antígeno de superficie de la hepatitis B o no tengan resultados de las pruebas de resistencia del VIH a los fármacos.

que contenga bictegravir o dolutegravir, y ajustarla después cuando se disponga de los resultados del estudio genotípico.

Los regímenes iniciales recomendados actualmente en EE. UU. (tabla 357-3) son combinaciones de uno o dos análogos de nucleósido junto con un tercer fármaco (inhibidor de la integrasa). A nivel mundial, el régimen antirretroviral preferido es el tenofovir disoproxil fumarato/lamivudina/dolutegravir coformulados.[8] Sin embargo, algunos regímenes antirretrovirales de dos fármacos (p. ej., la combinación de dolutegravir con lamivudina), administrados como terapia inicial o de mantenimiento son equivalentes a los regímenes de tres fármacos.[A9,A10] El primer régimen antirretroviral de acción prolongada es la combinación de dos fármacos, cabotegravir inyectable y rilpivirina, que se administra cada 2 meses.[A11-A13] La monoterapia, en comparación, no parece ser adecuada para la supresión crónica del VIH.[A14]

¿QUÉ VIGILAR?

En un paciente estable que recibe tratamiento antirretroviral, el ARN del VIH se debe controlar cada 3-6 meses. En general, un nivel de adherencia del 80-85% puede lograr una supresión viral eficaz.[9] Es improbable que las concentraciones de ARN del VIH inferiores al nivel umbral de detección de la prueba causen desarrollo de cepas resistentes a los fármacos. Aunque las tasas de supresión viral inicial superan el 90%, sin embargo, algunos pacientes experimentan fracaso virológico cuando la carga viral, antes indetectable, supera repetidamente el límite de detección de la prueba de ARN del VIH (20, 40 o 50 copias/ml).

Cuando se inicia la terapia antirretroviral, debe medirse la tasa de filtración glomerular al inicio, después de iniciar la terapia antirretroviral y siempre que se modifique. Incluso en las personas que viven con el VIH y que por lo demás están estables, debe controlarse al menos dos veces al año. Debe analizarse la orina al principio, cuando se inicia o se modifica el TAR, y al menos una vez al año en pacientes estables. Los pacientes deben ser remitidos a un nefrólogo si la tasa de filtración glomerular disminuye en más de un 25% y a menos de 60 ml/min, o si la proteinuria supera los 300 mg/día o se asocia a hematuria (v. fig. 359-1).

¿CUÁNDO CAMBIAR EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL?

FRACASO VIROLÓGICO

El fracaso virológico se define como la detección repetida de ARN del VIH en un paciente que cumple la pauta de tratamiento. Los casos en los que la concentración de ARN del VIH queda comprendida reiteradamente entre el umbral de detección y las 200 copias/ml (viremia de bajo nivel) probablemente representan un nivel de estabilización virológica mayor de lo normal, y no replicación viral en curso, por lo que tal vez es innecesaria la modificación del tratamiento. En comparación, las concentraciones confirmadas superiores a 200 copias/ml (y, ciertamente, > 500 copias/ml) dan lugar a selección de cepas del virus resistentes a fármacos y al consiguiente fracaso del tratamiento.

Cuando se diagnostica un fracaso, el primer objetivo es intentar determinar la causa del mismo, para que el siguiente régimen seleccionado pueda abordar y superar la razón del fracaso. Las razones del fracaso pueden incluir una adherencia subóptima, resistencia basal a los fármacos o resistencia cruzada, uso previo de terapia antirretroviral, uso de regímenes de fármacos antirretrovirales menos potentes, niveles insuficientes de fármacos, interacciones entre fármacos y, al menos teóricamente, una penetración deficiente en los reservorios tisulares (p. ej., tracto genital, sistema nervioso central [SNC]). En un paciente concreto puede influir más de un factor, y también es importante la experiencia del profesional clínico que lo prescribe.

Las directrices sobre terapia antirretroviral de EE. UU. recomiendan abordar el fracaso virológico cambiando sin demora la pauta de tratamiento cuando este fracaso se confirma. El VIH es propenso a los errores en la replicación génica, por lo que una persona está infectada no por un solo virus, sino por un «enjambre» de cepas virales relacionadas con diferentes patrones de mutación genética (cap. 354). La resistencia a los fármacos es generada por cepas con sustituciones aminoacídicas específicas en las proteínas virales (p. ej., gp120 del VIH, gp41 del VIH, transcriptasa inversa del VIH, proteasa del VIH, integrasa del VIH), que persisten y se replican en presencia de un fármaco antirretroviral que inhibe el crecimiento de cepas susceptibles. Por ejemplo, con replicación viral en curso en presencia de los análogos de nucleósidos emtricitabina o lamivudina, es posible seleccionar una cepa del virus en la que se haya producido una sustitución de metionina por valina en la posición aminoacídica 184 de la transcriptasa inversa del VIH (consignada como M184V), que generará resistencia completa a esos fármacos. Se considera que los fármacos contra los que una única sustitución confiere resistencia tienen una barrera de resistencia baja; entre ellos se incluyen los análogos de nucleósidos emtricitabina y lamivudina, los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos efavirenz y nevirapina, y los inhibidores de la integrasa elvitegravir y raltegravir. Se considera que los fármacos que requieren sustituciones múltiples tienen una mayor barrera a la resistencia; dichos fármacos incluyen el análogo de nucleósido zidovudina, la mayoría de los inhibidores de la proteasa del VIH, y los inhibidores de la integrasa bictegravir y dolutegravir. En los fármacos con los mismos patrones de resistencia se registra resistencia cruzada. Por ejemplo, un paciente que desarrolla resistencia a la emtricitabina con la sustitución M184V tendrá resistencia cruzada total a la lamivudina, aunque no la haya tomado nunca. La resistencia a los fármacos se puede valorar mediante un genotipado del VIH que identifique las sustituciones de aminoácidos que deben correlacionarse con la resistencia o mediante un fenotipado del VIH que evalúa el crecimiento viral *in vitro* en presencia de cada uno de los fármacos antirretrovirales.[10]

FRACASO INMUNITARIO

Otro problema clínico es el fracaso inmunitario, que se produce cuando un paciente consigue la supresión viral con terapia antirretroviral, pero no aumenta su recuento de linfocitos CD4. La causa del fracaso inmunitario no está clara, pero se han notificado asociaciones a varios factores, como recuentos de CD4 inferiores a 200 células/μl al comienzo del tratamiento antirretroviral, edad avanzada, coinfecciones, enfermedades concomitantes, medicamentos antiguos (p. ej., zidovudina o la combinación de didanosina y tenofovir), activación inmunitaria persistente y pérdida de potencial regenerativo. No existe ningún tratamiento aceptado para el fracaso inmunitario, y ni cambiando los fármacos ni añadiendo otros nuevos se consigue mejorar la respuesta de los linfocitos CD4. Se han estudiado abordajes de tipo inmunológico que, sin embargo, tampoco han resultado eficaces. El abordaje actual consiste en continuar con el tratamiento antirretroviral, optimizar la profilaxis de las infecciones oportunistas y someter al paciente a seguimiento estrecho.

¿A QUÉ TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL SE DEBE CAMBIAR?

Los cambios en la terapia antirretroviral deben estar guiados por expertos. El actual objetivo para todos los pacientes infectados por el VIH que reciben terapia antirretroviral, con independencia de que hayan sido tratados previamente o no, es suprimir la carga viral por debajo del límite de detección de las pruebas. En un paciente previamente tratado, la elección entre los agentes se basa en una revisión del historial del tratamiento antirretroviral, con especial atención al cumplimiento, la tolerabilidad y las posibles interacciones entre fármacos; las pruebas de resistencia a los fármacos (genotipo del VIH en caso de primer o segundo fracaso; genotipo y fenotipo del VIH en caso de fracaso más avanzado); la identificación de los fármacos y las clases de fármacos susceptibles, y, en última instancia, el diseño de un régimen posterior con dos agentes antirretrovirales totalmente activos (al menos uno con una alta barrera a la resistencia, por ejemplo, darunavir o dolutegravir).

Una serie de medicamentos antirretrovirales hacen posible este objetivo. Los ejemplos incluyen fármacos con el mismo mecanismo de acción (p. ej., el inhibidor de la proteasa del VIH darunavir, los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos del VIH doravirina y etravirina, y los inhibidores de la integrasa del VIH bictegravir y dolutegravir) y fármacos con mecanismos de acción novedosos (p. ej., el inhibidor de la fijación de CD4 fostemsavir,[A15] el inhibidor de la fijación posterior de CD4 ibalizumab,[A16] el antagonista de CCR5 maraviroc, el inhibidor de la fusión del VIH enfuvirtida y el inhibidor de la cápside lenacapavir).[A17] Algunos estudios demuestran que los nuevos regímenes antirretrovirales activos consiguen la supresión viral en una mayoría de pacientes experimentados con tratamiento durante períodos prolongados.[A18] Incluir un análogo de nucleósido en los regímenes posteriores puede no ser necesario si el régimen contiene más de dos fármacos antirretrovirales activos.[A19]

EFECTOS SECUNDARIOS Y TOXICIDAD

Los antirretrovirales, como todos los fármacos, se asocian a efectos secundarios y toxicidad. Los efectos secundarios agudos pueden resultar problemáticos para el paciente y dar lugar a cumplimiento insuficiente. El personal sanitario debe estar en estrecho contacto con los que estén iniciando un nuevo tratamiento antirretroviral, manteniendo un bajo umbral para reemplazar cualquier fármaco que provoque efectos secundarios o reacciones adversas. Los clínicos también deben ser conscientes de las posibles interacciones medicamentosas con fármacos antirretrovirales específicos (tabla 357-4).

Probablemente, el efecto secundario más común de la terapia antirretroviral como grupo es el gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea), aunque algunos fármacos (p. ej., la zidovudina, el ritonavir) están más asociados que otros. Este efecto secundario puede controlarse tomando la terapia antirretroviral con alimentos.

Otras reacciones adversas se pueden clasificar según su gravedad y las clases de fármacos que las inducen. Entre las toxicidades potencialmente mortales se incluye la hepatitis relacionada con fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos e inhibidores de la proteasa. De estos fármacos, el inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos nevirapina es el único que causa hepatitis relacionada con el fármaco con mayor frecuencia en pacientes que tienen recuentos de CD4 más elevados (> 250 células/μl en mujeres y > 400 células/μl en hombres), probablemente debido a un mecanismo inmunitario. Una reacción de hipersensibilidad, caracterizada por exantema y síntomas inespecíficos y de potencial riesgo vital, se asocia al análogo de nucleósidos abacavir y, con menor frecuencia, a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos etravirina y nevirapina. En el caso del abacavir, la hipersensibilidad se asocia con un locus genético (HLA-B*5701) que se detecta por cribado: si el fármaco se evita en pacientes portadores de este marcador genético, el riesgo de reacción de hipersensibilidad se minimiza.

Todos los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos, aunque estructuralmente no estén relacionados, están asociados a la erupción cutánea. El síndrome de Stevens-Johnson (v. fig. 403-8) se describe raramente con etravirina o nevirapina. Aunque el efavirenz está etiquetado como categoría D de embarazo por la FDA, las recomendaciones actuales permiten utilizar o continuar[11] con el fármaco en una mujer embarazada. El efavirenz se ha correlacionado con riesgo pequeño, pero aumentado, de las tendencias suicidas. Los defectos del tubo neural ocurren raramente en bebés nacidos de madres que toman dolutegravir en el momento de la concepción.

La zidovudina provoca anemia, neutropenia y fatiga. El efavirenz genera efectos secundarios relacionados con el SNC (p. ej., sueños vívidos, somnolencia) hasta en un 50% de los pacientes y debe administrarse en ayunas al acostarse. El atazanavir incrementa la concentración de bilirrubina indirecta, inhibiendo la uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasa, lo que a veces se asocia a ictericia manifiesta, pero sin asociación a otras anomalías en pruebas hepáticas.

Ante la perspectiva actual de administrar el tratamiento antirretroviral durante toda la vida, resultan especialmente importantes los efectos adversos crónicos y acumulativos. Un incremento de los episodios cardiovasculares se correlaciona con algunos, aunque no todos, los inhibidores de la proteasa[12] y con el abacavir, si bien este último punto es objeto de controversia. El indinavir y el atazanavir inducen cálculos renales. Cambios metabólicos, como hiperglucemia y diabetes manifiesta, e hiperlactatemia y/o hiperlipidemia, se asocian a algunos inhibidores de la proteasa. En ocasiones se producen alteraciones morfológicas muy molestas para los pacientes, como la lipoatrofia (pérdida de grasa en la cara y las extremidades), asociada a la estavudina y la zidovudina, y la lipoacumulación (aumento de grasa en las mamas, el abdomen y/o la almohadilla grasa dorsocervical [joroba de búfalo]), vinculada al uso de ciertos inhibidores de la proteasa. Algunos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, como la didanosina y la estavudina, provocan una neuropatía periférica tóxica progresiva. El tenofovir disoproxil fumarato se asocia a disfunción tubular renal proximal (síndrome de Fanconi), caracterizada por hipofosfatemia, proteinuria, glucosuria y, en última instancia, creatinina elevada. El tenofovir disoproxil fumarato también se ha correlacionado con pérdida de densidad mineral ósea durante el primer año de tratamiento, si bien parece que se estabiliza a continuación. La nueva formulación del tenofovir, la tenofovir alafenamida, se asocia a menor toxicidad renal y ósea. El tenofovir alafenamida y los inhibidores de la integrasa se asocian a un aumento de peso.[13] Los nuevos fármacos antirretrovirales y los que se encuentran en fase de investigación a menudo se desarrollan y seleccionan por su mejor tolerabilidad y su menor toxicidad.

POBLACIONES ESPECIALES

INFECCIÓN OPORTUNISTA AGUDA

Un paciente infectado por el VIH no tratado que presente una infección oportunista aguda tratable debe iniciar normalmente una terapia antirretroviral en un plazo de 48 h a 2 semanas a pesar del riesgo de desencadenar el síndrome de reconstitución inmunitaria (cap. 358), sobre todo en pacientes con recuentos de CD4 inferiores a 50 células/μl.[14] Este síndrome, que puede ser el empeoramiento de una infección clínica en curso o el desenmascaramiento de una infección subclínica latente (v. tabla 358-2), no es una indicación para interrumpir la terapia antirretroviral. Sin embargo, debería considerarse un retraso de 2 a 10 semanas antes de iniciar el trata-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 357-4 FÁRMACOS QUE NO DEBEN COADMINISTRARSE CON ANTIRRETROVIRALES ESPECÍFICOS POR INTERACCIONES FÁRMACO-FÁRMACO SOSPECHADAS O DEMOSTRADAS

ANTIRRETROVIRAL	FÁRMACOS CARDÍACOS	FÁRMACOS HIPOLIPIDEMIANTES	FÁRMACOS PARA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR	FÁRMACOS PARA EPOC/ASMA	FÁRMACOS ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS/ ANTICOAGULANTES
TODOS LOS INHIBIDORES DE LA PROTEASA	Dronedarona Eplerenona Ivabradina Ranolacina	Lovastatina Simvastatina	Sildenafilo	Budesonida inhalada,* fluticasona,* mometasona* Prednisona* Salmeterol	Apixabán Dabigatrán si CrCl < 50 ml/min Edoxabán Rivaroxabán Ticagrelor Vorapaxar
Fosamprenavir ± ritonavir	Sobre todo: Flecainida Propafenona				
Saquinavir/ritonavir	Sobre todo: Amiodarona Disopiramida Dofetilida Flecainida Lidocaína Propafenona Quinidina				
Tipranavir/ritonavir	Sobre todo: Amiodarona Flecainida Propafenona Quinidina				
INHIBIDOR NO NUCLEÓSIDO DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA					
Etravirina					Clopidogrel
INHIBIDORES DE LA TRANSFERENCIA DE LA CADENA INTEGRASA					
Dolutegravir	Dofetilida				
Elvitegravir/cobicistat	Eplerenona Ivabradina Ranolacina	Lovastatina Simvastatina	Sildenafilo	Salmeterol	Apixabán Dabigatrán si CrCl < 50 ml/min Edoxabán Rivaroxabán Ticagrelor Vorapaxar

Nota: esta tabla se centra en las contraindicaciones. Es posible que otros fármacos deban utilizarse con precaución o en dosis menores en función de sus interacciones fármaco-fármaco.
*No administrar en combinación salvo que los potenciales beneficios superen a los riesgos de efectos adversos de los corticoesteroides sistémicos.
CrCl, aclaramiento de creatinina; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
Adaptado de las tablas del Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Disponible en: https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv. Acceso el 21 de abril de 2022. Por cortesía de los Dres. Samuel Merrick, Sian Jones y Marshall Glesby.

miento antirretroviral en pacientes con ciertas infecciones oportunistas del SNC (p. ej., meningitis criptocócica o tuberculosa), ya que algunos estudios realizados en países en desarrollo han constatado aumento de la mortalidad en pacientes que iniciaron el tratamiento antirretroviral antes.

PROFILAXIS CONTRA LAS INFECCIONES OPORTUNISTAS

En los pacientes con un recuento de linfocitos CD4 disminuido, ya sea porque aún no se ha iniciado la terapia antirretroviral, porque aún no ha sido eficaz o porque ha fracasado, aumenta el riesgo de infecciones oportunistas, como la neumonía por *Pneumocystis,* la toxoplasmosis, las micobacterias y los hongos (cap. 358). La profilaxis suele estar justificada como prevención primaria o secundaria (v. tabla 358-3).

COINFECCIÓN CON HEPATITIS B

Si se inicia el tratamiento para cualquiera de las dos infecciones, ambas deben tratarse de forma óptima, es decir, utilizando dos fármacos activos contra el virus de la hepatitis B y un tercer fármaco activo contra el VIH. Los antirretrovirales emtricitabina, lamivudina y tenofovir presentan actividad contra ambos virus. Así pues, una pauta adecuada para tratar las dos infecciones puede consistir en tenofovir, emtricitabina (o lamivudina) y un tercer antirretroviral. La interrupción de la administración de fármacos con actividad contra la hepatitis B puede dar lugar a una importante agudización de la hepatitis.

COINFECCIÓN CON HEPATITIS C

El momento óptimo para tratar una infección de hepatitis C en una persona con infección por el VIH no se conoce. Los actuales inhibidores de la proteasa de la hepatitis C no guardan relación con los inhibidores de la proteasa del VIH y no son, por tanto, activos contra este último. Es posible que se registren interacciones farmacológicas importantes entre los antirretrovirales y los fármacos usados para la hepatitis, por lo que, en este contexto, es necesario consultar con un experto.

EMBARAZO

Las directrices sobre tratamiento perinatal de EE. UU. recomiendan administrar tratamiento antirretroviral a todas las mujeres embarazadas infectadas para prevenir la transmisión del VIH de madre a hijo, independientemente del recuento de linfocitos CD4 o de la concentración de ARN viral.[15] En función de su eficacia, tolerabilidad, comodidad de uso y seguridad, los fármacos preferidos durante el embarazo son dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, abacavir/lamivudina o tenofovir (cualquier formulación)/emtricitabina (o lamivudina), combinados con un tercer fármaco: los inhibidores de la proteasa reforzados con ritonavir, atazanavir y darunavir, o los inhibidores de la integrasa dolutegravir[A20] o raltegravir. Hay otros fármacos que se consideran alternativos, y se dispone de insuficientes datos sobre otras opciones nuevas (p. ej., el inhibidor de la integrasa bictegravir). Las directrices de EE. UU. también recomiendan mantener el tratamiento antirretroviral actual en embarazadas si la supresión viral es máxima.

CURA

Aunque el tratamiento antirretroviral actual es altamente eficaz, no es curativo. Poco tiempo después de la infección, el VIH establece un reservorio celular de linfocitos T $CD4^+$ latente que puede persistir durante décadas. Incluso tras una supresión viral prolongada inducida por el tratamiento antirretroviral, este reservorio celular latente

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Marcus JL, Leyden WA, Alexeeff SE, et al. Comparison of overall and comorbidity-free life expectancy between insured adults with and without HIV infection, 2000-2016. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e207954.
2. Edwards JK, Cole SR, Breger TL, et al. Mortality among persons entering HIV care compared with the general U.S. population: an observational study. *Ann Intern Med*. 2021;174:1197-206.
3. Smiley CL, Rebeiro PF, Cesar C, et al. Estimated life expectancy gains with antiretroviral therapy among adults with HIV in Latin America and the Caribbean: a multisite retrospective cohort study. *Lancet HIV*. 2021;8:e266-73.
4. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. September 22, 2022. https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv. Accessed March 29, 2023.
5. Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2022 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2023;329:63-84.
6. European AIDS Clinical Society (EACS). European Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe. October 2022, version 11.1. https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf. Accessed March 29, 2023.
7. Saag MS. HIV infection—screening, diagnosis, and treatment. *N Engl J Med*. 2021;384:2131-43.
8. World Health Organization. Policy brief: update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. July 2019. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1. Accessed March 23, 2023.
9. Byrd KK, Hou JG, Hazen R, et al. Antiretroviral adherence level necessary for HIV viral suppression using real-world data. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019;82:245-51.
10. Wensing AM, Calvez V, Ceccherini-Silberstein F, et al. 2022 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med*. 2022;30:559-74.
11. Panel on Treatment of HIV During Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Department of Health and Human Services. https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/. Accessed March 23, 2023.
12. Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W, et al. Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study. *Lancet HIV*. 2018;5:e291-300.
13. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, et al. Weight gain following initiation of antiretroviral therapy: risk factors in randomized comparative clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2020;71:1379-89.
14. Meintjes G, Brust JCM, Nuttall J, et al. Management of active tuberculosis in adults with HIV. *Lancet HIV*. 2019;6:e463-74.
15. Bernstein HB, Wegman AD. HIV infection: antepartum treatment and management. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61:122-36.
16. Ndung'u T, McCune JM, Deeks SG. Why and where an HIV cure is needed and how it might be achieved. *Nature*. 2019;576:397-405.
17. Xu L, Wang J, Liu Y, et al. CRISPR-edited stem cells in a patient with HIV and acute lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2019;381:1240-7.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

no disminuye significativamente. Las estrategias de intensificación del tratamiento antirretroviral, cambiando o añadiendo fármacos antirretrovirales, no han tenido éxito en la reducción del reservorio viral. La cura del VIH es una aspiración, que puede plantearse a partir de pautas de esterilización (eliminación completa del VIH) o funcionales (supresión del VIH sin tratamiento antirretroviral).[16] La cura esterilizante mejor documentada es un hombre que desarrolló leucemia mieloide aguda, fue sometido a radioterapia y quimioterapia citotóxica, y, en última instancia, recibió un trasplante de médula ósea de un donante con una deleción en el gen que codifica el receptor CCR5, necesario para que su cepa de VIH entre en las células. Tras más de 10 años sin tratamiento antirretroviral y sin VIH detectable, se le consideró curado del VIH, aunque más tarde murió de leucemia. Posteriormente se ha informado de otros tres casos. En comparación, el tratamiento de un paciente con el VIH y leucemia linfocítica aguda con células madre editadas con la proteína 9 asociada a repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas (CRISPR-Cas9) no tuvo éxito, presumiblemente porque también se injertaron demasiados linfocitos residuales.[17] Un ejemplo de curación funcional son 14 personas infectadas por el VIH que fueron tratadas con antirretrovirales durante la infección aguda, que posteriormente interrumpieron la terapia antirretroviral y cuya viremia permaneció suprimida.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015;373:795-807.
A2. Danel C, Moh R, TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373:808-22.
A3. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med*. 2016;375:830-9.
A4. Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV*. 2015;2:e127-36.
A5. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390:2063-72.
A6. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390:2073-82.
A7. Venter WDF, Sokhela S, Simmons B, et al. Dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection (ADVANCE): week 96 results from a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2020;7:e666-76.
A8. Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, Omgba Bassega P, et al. Dolutegravir-based or low-dose efavirenz-based regimen for the treatment of HIV-1. *N Engl J Med*. 2019;381:816-26.
A9. Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet*. 2018;391:839-49.
A10. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Durable efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral treatment-naive adults with HIV-1 infection: 96-week results from the GEMINI-1 and GEMINI-2 randomized clinical trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;83:310-8.
A11. Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine after oral induction for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2020;382:1124-35.
A12. Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine for maintenance of HIV-1 suppression. *N Engl J Med*. 2020;382:1112-23.
A13. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet*. 2021;396:1994-2005.
A14. Hocqueloux L, Raffi F, Prazuck T, et al. Dolutegravir monotherapy versus dolutegravir/abacavir/lamivudine for virologically suppressed people living with chronic human immunodeficiency virus infection: the randomized noninferiority MONotherapy of TiviCAY trial. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1498-505.
A15. Kozal M, Aberg J, Pialoux G, et al. Fostemsavir in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2020;382:1232-43.
A16. Emu B, Fessel J, Schrader S, et al. Phase 3 study of ibalizumab for multidrug-resistant HIV-1. *N Engl J Med*. 2018;379:645-54.
A17. Segal-Maurer S, DeJesus E, Stellbrink H-J, et al. Capsid inhibition with lenacapavir in multidrug-resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2022;386:1793-803.
A18. Lataillade M, Lalezari JP, Kozal M, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in heavily treatment-experienced individuals: week 96 results of the phase 3 BRIGHTE study. *Lancet HIV*. 2020;7:e740-51.
A19. Tashima KT, Smeaton LM, Fichtenbaum CJ, et al. HIV salvage therapy does not require nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2015;163:908-17.
A20. Paton NI, Musaazi J, Kityo C, et al. Dolutegravir or darunavir in combination with zidovudine or tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med*. 2021;385:330-41.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

358

COMPLICACIONES MICROBIANAS DEL VIH/SIDA

HENRY MASUR

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

COMPLICACIONES MICROBIANAS

EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de la generalizada disponibilidad en EE. UU. de tratamientos antirretrovirales eficaces, las infecciones oportunistas relacionadas con el sida continúan siendo frecuentes en muchos centros sanitarios, especialmente en los que se atiende a poblaciones con acceso deficiente a la atención sanitaria.

La incidencia anual de nuevos diagnósticos del VIH en EE. UU. fue de unos 34.000 casos en 2019, lo que representa aproximadamente un descenso del 17% desde 2016. Entre los 1,2 millones de personas que se calcula que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en EE. UU., casi el 87% saben que están infectadas, cerca del 75% han recibido algún tipo de atención médica para el VIH y aproximadamente dos tercios están viralmente suprimidos.

Alrededor del 20% de las personas diagnosticadas del VIH en EE. UU. tienen un recuento de linfocitos CD4 inferior a 200 células/μl en el momento del diagnóstico. Como consecuencia, un número considerable de personas seropositivas en EE. UU. siguen siendo susceptibles de contraer una amplia gama de infecciones oportunistas, porque o no saben que están infectadas por el VIH y/o no reciben una atención eficaz.

A nivel mundial, la prevalencia del VIH es de unos 38 millones de adultos, con una incidencia anual de 1,5 millones de nuevos infectados. De todas las personas que viven con el VIH en el mundo, cerca del 85% conocen su estado serológico, cerca del 75% acceden al tratamiento y cerca del 65% tienen supresión viral.[1]

Incluso en el caso de los pacientes que inician la terapia antirretroviral y se adhieren cuidadosamente a sus regímenes, pueden producirse infecciones oportunistas en las primeras semanas o meses antes de que mejore sustancialmente la inmunidad, medida por el recuento de CD4 circulantes y la carga viral del VIH. La inmunidad mejora sustancialmente en cuanto la carga viral se suprime por debajo del nivel de detección del ensayo.[2] Aunque el nivel de riesgo de infecciones se reduce sustancialmente una vez que se consigue la supresión viral del VIH, el riesgo absoluto sigue siendo elevado para la mayoría de las infecciones oportunistas hasta que el recuento de CD4 se eleva por encima de 50 a 200 células/μl, dependiendo de la infección oportunista específica. Además, algunas infecciones oportunistas (especialmente la tuberculosis [cap. 299], la bacteriemia neumocócica [cap. 268] y el herpes zóster dermatomérico [cap. 346]) se producen a pesar de la supresión viral del VIH y de recuentos de CD4 superiores a 200 células/μl.

A medida que los pacientes con el VIH viven más tiempo, desarrollan una morbilidad y una mortalidad crónicas cada vez mayores, debidas, en parte, a virus latentes, como el virus del papiloma humano (cap. 344),[3] el virus de la hepatitis C (cap. 135),[4] el virus de la hepatitis B (cap. 135),[5] el virus JC (cap. 341) y el virus del herpes humano 8 (VHH-8) (cap. 359).[6] La progresión de la enfermedad hepática por los virus de la hepatitis C y la hepatitis B se acelera en los pacientes infectados por el VIH en comparación con los no infectados, lo que conduce a un desarrollo más temprano de cirrosis, insuficiencia hepática y hepatoma. El virus del papiloma humano se asocia a altas tasas de carcinomas de cuello uterino y anal, así como a cánceres orales. En las personas que viven con el VIH, el virus JC se asocia a una enfermedad neurológica progresiva. El virus del herpes humano 8 está asociado al sarcoma de Kaposi (cap. 359), a la enfermedad de Castleman multicéntrica (cap. 171) y al linfoma primario de cavidades (cap. 171). Las consecuencias de la inflamación crónica relacionada con los reservorios virales activos o latentes del VIH también parecen ser un factor causante de complicaciones no infecciosas, como la aceleración de las enfermedades ateroescleróticas, cerebrovasculares, renales y hepáticas.

BIOPATOLOGÍA

El número de linfocitos CD4 circulantes es un marcador pronóstico sensible y específico, y un buen indicador de la predisposición de las personas con el VIH/sida a las infecciones oportunistas específicas[7] (fig. 358-1). Aunque los linfocitos CD4 son cruciales para las defensas del huésped en todos los pacientes, el recuento de CD4 circulantes es mucho más útil en la predicción de la predisposición a la infección en los infectados por el VIH que en cualquier otra población de pacientes. La carga viral del VIH en sangre es también un factor predictivo independiente de la propensión del huésped a las

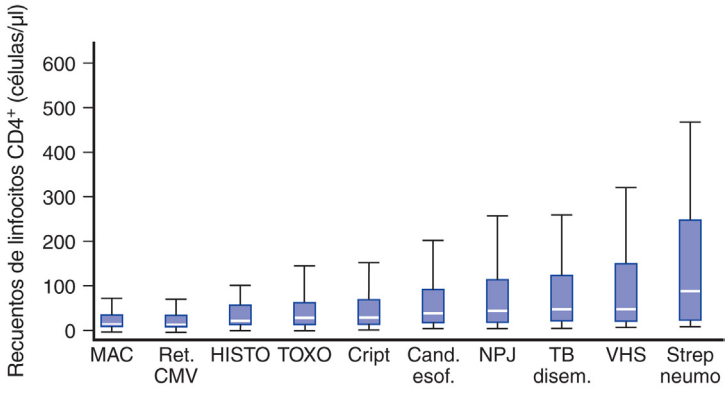

FIGURA 358-1. Distribución de los recuentos de linfocitos CD4⁺ en el diagnóstico de la infección oportunista. Cand. esof., candidiasis esofágica; Cript, criptococo; HISTO, histoplasmosis; MAC, complejo *Mycobacterium avium;* NPJ, neumonía por *Pneumocystis;* Ret. CMV, retinitis por citomegalovirus; Strep neumo, neumonía neumocócica; TB disem., tuberculosis diseminada; TOXO, toxoplasmosis; VHS, virus del herpes simple.

infecciones oportunistas, si bien no es tan sensible y específica como los recuentos de CD4 al estimar la supervivencia o valorar la predisposición a las infecciones oportunistas.

Las infecciones oportunistas específicas que desarrolla una persona infectada por el VIH están influidas no solo por los defectos inmunitarios individuales de la persona, sino también por las exposiciones ambientales. Por ejemplo, en regiones del mundo en las que la exposición a *Mycobacterium tuberculosis* es frecuente, la tuberculosis es una causa infecciosa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con infección por el VIH, independientemente del recuento de CD4, aunque la incidencia de la enfermedad aumenta al ir disminuyendo el recuento. En cambio, en las zonas del mundo como EE. UU., en las que la exposición a la tuberculosis es infrecuente, la enfermedad se registra en contadas ocasiones, salvo en migrantes y cuando las personas que viven con el VIH se ven expuestas a poblaciones de alto riesgo, como las recluidas en cárceles o las de los albergues para personas sin hogar. Las graves manifestaciones de los hongos endémicos (p. ej., criptococosis, histoplasmosis y coccidioidomicosis) varían en las distintas regiones geográficas. Del mismo modo, en muchas zonas del mundo en desarrollo, las personas seropositivas están expuestas a salmonela, toxoplasma, *Cryptococcus, Trypanosoma cruzi* y *Talaromyces* con más frecuencia que en EE. UU., por lo que estas enfermedades son más comunes en las personas infectadas por el VIH en esas zonas que en EE. UU.

Estudios sobre el microbioma humano proporcionan una interesante perspectiva de los factores que pueden influir en el espectro de patógenos causantes de enfermedades en personas con infección por el VIH.[8] Por ejemplo, los infectados por el VIH con menores recuentos de CD4 presentan cambios demostrables en su microbioma respiratorio, en comparación con otras poblaciones de pacientes, cambios que tienden a revertirse con un tratamiento eficaz del virus.

Los factores conductuales también son importantes determinantes de qué infecciones oportunistas se producen. Las personas que se inyectan drogas (cap. 365) tienen más probabilidades de infectarse con el virus de la hepatitis C y el virus de la hepatitis B que los pacientes sin antecedentes de consumo de drogas inyectables; también tienen más probabilidades de desarrollar ciertos procesos no oportunistas, como infecciones de tejidos blandos por *Staphylococcus aureus* (cap. 267), bacteriemia y endocarditis. Los hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres que desarrollan proctitis o colitis tienen más probabilidad de padecer enfermedad rectal por *Neisseria gonorrhoeae* (cap. 275), *Chlamydia trachomatis* (cap. 294; en especial las cepas del linfogranuloma venéreo), viruela del mono (cap. 343) o *Shigella* (cap. 285) que las personas que no pertenecen a ese grupo.

Los patógenos que producen enfermedad activa en personas infectadas con el VIH (tabla 358-1) pueden ser organismos de adquisición reciente y originarse por reactivación de organismos latentes adquiridos meses o años antes. *Mycobacterium tuberculosis* (cap. 299), *Pneumocystis jirovecii* (cap. 313), *Trypanosoma cruzi* (cap. 318), *Leishmania donovani* (cap. 319), *Histoplasma capsulatum* (cap. 308), *Coccidioides immitis* (cap. 308), y los virus del herpes simple (cap. 345), el herpes zóster (cap. 346) y el citomegalovirus (cap. 347) son todos ellos ejemplos de patógenos que pueden producir enfermedad aguda poco tiempo después de la exposición o tras muchos meses o años de latencia, como se ha demostrado en estudios de tipificación molecular o epidemiología clínica. En consecuencia, deben considerarse posibles agentes etiológicos, aquellos patógenos cuya exposición pueda haberse producido en un pasado lejano.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las enfermedades infecciosas oportunistas en personas con el VIH y sida suelen tener manifestaciones clínicas y una evolución natural diferentes a las de otros pacientes inmunodeprimidos. En los pacientes con sida, por ejemplo, es mucho más probable que la neumonía por *Pneumocystis* (cap. 313) se manifieste con síntomas subagudos a lo largo de muchos días o semanas, en comparación con la presentación más aguda a lo largo de unos pocos días en pacientes con cáncer no infectados por el VIH que reciben quimioterapia, pacientes que reciben altas dosis de corticoesteroides o receptores de trasplantes. Entre los pacientes diagnosticados de neumonía por *Pneumocystis,* los que padecen sida en la presentación inicial suelen presentar menos hipoxemia e infiltrados radiográficos menos manifiestos, a pesar de la larga duración de los síntomas antes del diagnóstico. El número de organismos que se detecta en muestras de esputo o lavado broncoalveolar también es mayor en pacientes con sida que en otros pacientes inmunodeprimidos, aun con menor gravedad de los síntomas. Los pacientes con sida también son más propensos a desarrollar toxicidad limitante del tratamiento asociada al trimetoprim-sulfametoxazol y a tener múltiples recaídas si no se les administra quimioprofilaxis o tratamiento supresor crónico.

En el caso de las infecciones debidas a *Toxoplasma gondii* (cap. 320), los pacientes con el VIH/sida desarrollan característicamente una encefalitis por toxoplasma, mientras que otras poblaciones inmunodeprimidas desarrollan más a menudo una enfermedad visceral diseminada que afecta al hígado, el bazo o los riñones. Del mismo modo, el citomegalovirus en pacientes con el VIH/sida causa con mayor frecuencia retinitis y colitis, mientras que la retinitis por citomegalovirus es relativamente infrecuente, pero la neumonía es frecuente en pacientes sometidos a un trasplante de células madre hematopoyéticas o de órganos sólidos.

TABLA 358-1 INFECCIONES OPORTUNISTAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

PATÓGENO OPORTUNISTA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS COMUNES
Bacterias entéricas (p. ej., salmonella), infección (cap. 270)	Diarrea, colitis, sepsis (salmonella)
Bartonelosis (cap. 291)	Angiomatosis bacilar, peliosis hepática
Candidiasis (mucocutánea; cap. 310)	Candidiasis mucosa (oral, esofágica, vaginal, rectal)
Cistoisosporiasis (cap. 324)	Diarrea, colitis
Citomegalovirus (cap. 347)	Retinitis, colitis, esofagitis
Coccidioidomicosis (cap. 308)	Neumonía, sepsis
Complejo *Mycobacterium avium* (cap. 300)	Linfoadenopatía, enfermedad diseminada
Criptococosis (cap. 309)	Meningitis, sepsis, neumonía
Criptosporidiosis (cap. 321)	Diarrea, colitis
Enfermedad de Chagas (cap. 318)	Encefalitis, absceso cerebral
Histoplasmosis (cap. 308)	Sepsis, neumonía, meningitis
Leishmaniosis (cap. 319)	Enfermedad cutánea, mucocutánea y diseminada
Microsporidiosis (cap. 324)	Diarrea
Mycobacterium tuberculosis (cap. 299)	Neumonía, meningitis, pericarditis, linfoadenitis, enfermedad diseminada
Neumonía adquirida en la comunidad (cap. 85)	Neumonía, bacteriemia
Plasmodium spp. (cap. 316)	Paludismo
Pneumocystis jirovecii (cap. 313)	Neumonía
Sífilis (cap. 295)	Úlcera genital, uveítis, otitis, enfermedad neurológica
Talaromicosis (cap. 308)	Enfermedad pulmonar, cutánea, diseminada
Toxoplasma gondii (cap. 320)	Absceso cerebral, enfermedad diseminada
Virus de la hepatitis B (cap. 135)	Hepatitis, carcinoma hepatocelular
Virus de la hepatitis C (cap. 135)	Hepatitis, carcinoma hepatocelular
Virus del herpes humano 8 (cap. 359)	Enfermedad de Castleman multicéntrica, derrame linfomatoso primario, sarcoma de Kaposi
Virus del herpes simple (cap. 345)	Mucositis oral, úlceras cutáneas y perirrectales
Virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva; cap. 341)	Encefalitis
Virus del papiloma humano (cap. 344)	Carcinoma cervical, anal y oral
Virus de la varicela-zóster (cap. 346)	Zóster dermatomérico, vasculitis carotídea, apoplejía

TABLA 358-2 SÍNDROMES INFECCIOSOS, SUS CAUSAS OPORTUNISTAS Y NO OPORTUNISTAS, Y POSIBLES TRATAMIENTOS EMPÍRICOS EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH CON RECUENTOS DE CD4 INFERIORES A 50 CÉLULAS/µl

SÍNDROME INFECCIOSO	CAUSA OPORTUNISTA O NO OPORTUNISTA	TRATAMIENTO EMPÍRICO
Diarrea/colitis	*Clostridium difficile,* especies de *Salmonella,* especies de *Shigella, Cryptosporidia, Microsporidia*	Ninguno a menos que sea persistente o grave o con sangre; entonces considere una fluoroquinolona
Neumonía	Neumococo, virus adquiridos en la comunidad, bacterias atípicas, *Pneumocystis, Mycobacterium tuberculosis,* criptococo, histoplasmosis	Azitromicina más ceftriaxona más trimetoprim-sulfametoxazol
Meningitis	Neumococo, criptococo, meningococo	Ceftriaxona más anfotericina B liposómica
Retinitis	Citomegalovirus	Ganciclovir i.v., valaciclovir oral o famciclovir oral
Lesión masiva del SNC	Toxoplasma, linfoma, criptococos, bacterias aerobias y anaerobias, *Mycobacterium tuberculosis*	Trimetoprim-sulfametoxazol

SNC, sistema nervioso central; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Algunos patógenos que con frecuencia causan enfermedades entre los pacientes con el VIH/sida rara vez habían sido reconocidos como causa de enfermedad humana potencialmente mortal antes de la epidemia del VIH/sida. Algunos ejemplos son el complejo *Mycobacterium avium* (cap. 300), *Cryptosporidium* (cap. 321), *Microsporidium* (cap. 324) y *Bartonella* (cap. 291). Por el contrario, algunos patógenos que se asocian a la enfermedad en otros pacientes inmunodeprimidos, incluidos los pacientes con una inmunidad celular comprometida, rara vez se observan en pacientes con el VIH/sida. Algunos ejemplos son *Listeria monocytogenes* (cap. 272), el herpes simple diseminado (cap. 345), el herpes zóster diseminado (cap. 346) y *Strongyloides stercoralis* diseminado (cap. 327). Las razones por las que algunos organismos patógenos son inesperadamente frecuentes o inesperadamente inhabituales a pesar de estar presentes en entornos ambientales similares no se han definido por completo.

Con la mejora del tratamiento antirretroviral y la profilaxis contra las infecciones oportunistas, el espectro de estas infecciones oportunistas ha evolucionado. Por ejemplo, el complejo *Mycobacterium avium* diseminado, la retinitis por citomegalovirus, la criptosporidiosis y la microsporidiosis se dan ahora con mucha menos frecuencia que antes en EE. UU. y Europa occidental. Gran parte del cambio se debe, sin duda, a un diagnóstico más precoz del VIH antes de que se produzca una inmunodepresión grave, así como a un mejor acceso a una terapia antirretroviral eficaz y duradera. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo, donde los pacientes siguen presentando con mayor frecuencia un sida completo, la tuberculosis, la meningitis criptocócica, la enfermedad neumocócica y la enteritis bacteriana y protozoaria siguen siendo las principales complicaciones oportunistas relacionadas con el sida.

DIAGNÓSTICO

Para una infección que afecte a cualquier población de pacientes, es probable que el abordaje sea más eficaz y se asocie a menos complicaciones si se identifica de manera concluyente la causa microbiana específica, se instaura el tratamiento específico adecuado con rapidez y se evitan los fármacos innecesarios. Para pacientes con infección por el VIH, este planteamiento es especialmente apropiado, dado el amplio espectro de infecciones, oportunistas y no oportunistas, que pueden originar un determinado síndrome (tabla 358-2), y también para las causas no infecciosas, incluidas las reacciones farmacológicas adversas, que pueden simular procesos infecciosos.

Las pruebas diagnósticas para identificar infecciones oportunistas específicas no suelen ser diferentes en los pacientes con infección por el VIH o sida que en otros pacientes. Para la evaluación de un paciente febril con infección por el VIH y un recuento de linfocitos CD4 inferior a 200 células/µl, los hemocultivos rutinarios para bacterias y hongos, una prueba de antígeno criptocócico en suero, una prueba de IgG de *Toxoplasma* y una prueba serológica de sífilis proporciona una evaluación inicial útil. Si el paciente presenta disfunción pulmonar, la tinción de Gram y el cultivo rutinario de una muestra de esputo expectorado o inducido suelen ser útiles. Si hay antecedentes de exposición geográfica concreta, las determinaciones de antígeno de *Histoplasma* en el suero y la orina, y de anticuerpos contra *Coccidioides* también pueden ser informativas.

Por el contrario, algunas pruebas microbiológicas clínicas que son útiles en otras poblaciones de pacientes inmunodeprimidos no lo son necesariamente para diagnosticar infecciones oportunistas en pacientes con infección por el VIH. Por ejemplo, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el citomegalovirus es muy útil en el caso de los pacientes que han sido sometidos a un trasplante de células madre hematopoyéticas, ya que sus valores predictivos positivo y negativo son elevados. Sin embargo, en los pacientes con infección por el VIH, el resultado positivo de la PCR para el citomegalovirus se correlaciona, sobre todo, con el grado de inmunodepresión y no tiene suficiente precisión como para poder ser utilizada con objeto de establecer la causa de la enfermedad orgánica. Por razones similares, las PCR en la sangre para el virus de Epstein-Barr, el virus de la varicela-zóster o el virus del herpes simple tampoco son útiles en la mayoría de los casos.

Cada vez más laboratorios ofrecen pruebas moleculares para detectar patógenos oportunistas, pero hay que tener cuidado para estar seguros de que estas pruebas no están detectando una colonización en lugar de una verdadera infección. Las personas que viven con el VIH pueden estar colonizadas por más patógenos y durante períodos de tiempo más largos que los pacientes sin infección por el VIH. Por ejemplo, la PCR para *Pneumocystis* en el lavado broncoalveolar puede tener un valor predictivo negativo excelente, pero su valor predictivo positivo es bajo, porque algunos pacientes inmunodeprimidos están colonizados asintomáticamente por *Pneumocystis.*

Las pruebas de imagen constituyen un aspecto importante en la evaluación de los pacientes.[9] Las personas con infección por el VIH pueden presentar procesos patológicos, aun con escasez de síntomas o incluso con signos normales en las radiografías de tórax de rutina, por ejemplo. La tomografía computarizada (TC) de los pulmones puede poner de manifiesto hallazgos patológicos inesperados, como infiltrados intersticiales difusos indicativos de neumonía por *Pneumocystis,* en ausencia de tos, disnea o baja saturación de oxígeno. Este hallazgo puede dar lugar a solicitar un esputo inducido o lavado broncoalveolar y establecer el diagnóstico de una infección cuando la enfermedad es todavía de carácter leve y la probabilidad de que el tratamiento tenga éxito es alta. La TC abdominal también se debe considerar en pacientes con fiebre prolongada o deterioro progresivo y recuentos bajos de CD4, incluso en ausencia de síntomas abdominales, ya que una prueba de esas características en ocasiones revela adenopatías o infiltración de órganos inesperadas, que pueden biopsiarse con facilidad. La tomografía por emisión de positrones y la gammagrafía también se utilizan para identificar una causa infecciosa de los síndromes clínicos, pero el uso de estos escáneres no está bien estandarizado y los resultados no son específicos de un organismo.

TRATAMIENTO

Una terapia eficaz contra las infecciones oportunistas en las personas seropositivas puede requerir tratamientos más prolongados que en los pacientes inmunocompetentes, sobre todo si la inmunidad no se reconstituye con el tratamiento antirretroviral. Además, la neumonía por *Pneumocystis,* la retinitis por citomegalovirus, la bacteriemia por complejo *Mycobacterium avium* y la meningitis criptocócica suelen recaer o reaparecer si los pacientes con el VIH/sida no se reconstituyen inmunitariamente con terapia antirretroviral o se tratan con terapia supresora crónica para su infección oportunista específica.

Tratamiento empírico de las infecciones oportunistas

Dada la amplia variedad de procesos que pueden ser causa de enfermedad en los pacientes infectados con el VIH o con sida, el enfoque más apropiado es determinar la etiología antes del inicio del tratamiento, si dichas pruebas pueden realizarse de forma expeditiva. Sin embargo, el tratamiento empírico inicial de un presunto proceso infeccioso antes de que se identifique definitivamente el patógeno causante es apropiado si el paciente está demasiado enfermo o se deteriora con demasiada rapidez como para permitir retrasar la terapia hasta que se establezca un diagnóstico específico (v. tabla 358-2).

Al evaluar a un paciente infectado con el VIH con cualquier tipo de síndrome clínico, pero especialmente si se asocia a fiebre, siempre debe considerarse la posibilidad de una infección oportunista. La probabilidad de una infección oportunista depende del recuento actual de CD4 y de la carga viral del VIH actual. Si el recuento actual del paciente es mayor de 100 o 200 células/µl, la probabilidad de presencia de la mayoría de las infecciones oportunistas (con excepción de la tuberculosis y la enfermedad neumocócica) es baja, aunque no nula. Para cualquier paciente, con independencia del recuento de CD4, se deben considerar también las infecciones no oportunistas más frecuentes adquiridas en la comunidad y en el hospital, a las que estos pacientes son igual de sensibles que sus equivalentes no infectados por el VIH. Además, han de considerarse también los síndromes no infecciosos, tanto los relacionados con el VIH como los no relacionados (cap. 359), en especial a medida que la población de pacientes envejece, y la insuficiencia cardíaca,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la embolia pulmonar, las enfermedades cerebrovasculares o la nefropatía crónica se desarrollan, potencialmente aceleradas por el estado inflamatorio relacionado con el VIH.

Los pacientes también pueden presentar simultáneamente más de un proceso. Un escenario familiar, por ejemplo, es cuando un paciente que está siendo tratado adecuadamente por una neumonía por *Pneumocystis* documentada presenta un deterioro respiratorio debido a una insuficiencia cardíaca sobreañadida, hipertensión pulmonar, embolia pulmonar, neumonía adquirida en el hospital o neumonía asociada al ventilador en lugar de una neumonía por *Pneumocystis* progresiva. Además, la hipoxemia progresiva puede ser el resultado de una metahemoglobinemia más que de una NPC progresiva en un paciente que esté siendo tratado con dapsona o con un régimen que contenga primaquina.

Para algunos síndromes, la respuesta a la terapia empírica (v. tabla 358-2) puede sugerir de forma plausible un diagnóstico presuntivo. Por ejemplo, un tratamiento empírico de 2 semanas de pirimetamina más sulfadiacina (o trimetoprim-sulfametoxazol) en lugar de una biopsia cerebral inmediata sería adecuado para un paciente infectado por el VIH que presente una lesión masiva en el SNC, un recuento de CD4 inferior a 100 células/μl y una inmunoglobulina G (IgG) sérica antitoxoplasma positiva, porque la toxoplasmosis cerebral, que es el diagnóstico más probable, suele mejorar en 14 días de tratamiento. Un paciente que no respondiera sería un candidato apropiado para una biopsia cerebral en busca de otras causas. Del mismo modo, si la coriorretinitis aguda en una persona con el VIH y un recuento de CD4 inferior a 50 células/μl mejora tras 2 o 3 semanas de ganciclovir, es probable que la coriorretinitis se deba a un virus del herpes, con mayor frecuencia citomegalovirus, y no es necesaria una punción diagnóstica acuosa o vítrea.

Terapia definitiva de las infecciones oportunistas

En general, los pacientes infectados por el VIH son tratados con los mismos medicamentos que los demás pacientes inmunodeprimidos. Sin embargo, algunos aspectos de la gestión terapéutica son diferentes para los pacientes con sida.[10] Para la neumonía por *Pneumocystis,* por ejemplo, la duración del tratamiento es más larga y el beneficio de los corticoesteroides adyuvantes está mejor establecido (cap. 313).

A menudo, las personas que viven con el VIH presentan disfunciones orgánicas que alteran la absorción o la excreción de fármacos. Además, estos pacientes suelen estar siendo sometidos a múltiples regímenes farmacológicos (relacionados o no con el VIH), que pueden interaccionar farmacocinéticamente, dando lugar a importantes consecuencias clínicas relativas a su eficacia y su toxicidad. Así pues, la prescripción de estos tratamientos requiere una considerable experiencia, y la consulta a expertos y las últimas referencias a modo de orientación.

Terapia antirretroviral concomitante

Cuando los pacientes que ya están recibiendo tratamiento antirretroviral desarrollan una infección oportunista, debe continuarse el tratamiento, pero es necesario revisar la pauta para comprobar que es la más apropiada en términos de actividad antiviral, tolerabilidad, posible toxicidad e interacciones medicamentosas, y disposición del paciente para alcanzar concentraciones séricas eficaces en función de su capacidad para absorber fármacos por vía oral. Cuando una persona que no ha estado recibiendo tratamiento antirretroviral para el VIH/sida desarrolla una infección oportunista, el paciente tendrá una mayor supervivencia y menos complicaciones relacionadas con el VIH si se le pone rápidamente en tratamiento antirretroviral.[A1] El principio general es iniciar el tratamiento antirretroviral en las 2 semanas siguientes al diagnóstico de una infección oportunista.

Sin embargo, el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (SIRI)[11] puede ser una complicación grave del inicio del tratamiento antirretroviral, especialmente cuando los pacientes padecen enfermedades micobacterianas o fúngicas endémicas. En estos casos, el tratamiento antirretroviral suele retrasarse varias semanas.[A2,A3] En el caso de la tuberculosis, el inicio del tratamiento antirretroviral suele iniciarse en las 2 semanas siguientes al inicio del tratamiento antituberculoso en pacientes con un recuento de CD4 inferior a 50 células/mm^3. Sin embargo, la terapia puede retrasarse e iniciarse en las 8 semanas siguientes al inicio de la terapia antituberculosis en pacientes que tengan recuentos de linfocitos CD4 más elevados.[A4,A5] En el caso de la meningitis criptocócica, el tratamiento antirretroviral debe iniciarse entre 4 y 6 semanas después del inicio del tratamiento antifúngico, y el momento preciso de inicio se basará en las condiciones individuales y la experiencia local.[A6] A medida que los médicos adquieren más experiencia en el tratamiento del SIRI, algunos expertos no esperan varias semanas para iniciar el tratamiento antirretroviral, incluso ante una enfermedad fúngica o micobacteriana, pero las pruebas que respaldan la seguridad de este enfoque siguen evolucionando.

PREVENCIÓN

La reconstitución inmunitaria con tratamiento antirretroviral es el método más eficaz para prevenir las infecciones oportunistas. Sin embargo, las personas infectadas por el VIH que son inmunitariamente vulnerables según su recuento de CD4 y su carga viral se benefician de la quimioprofilaxis primaria (prevención de un primer episodio), la terapia supresora crónica (prevención de una recaída) o la profilaxis secundaria (prevención de un segundo episodio o posteriores) para una serie de infecciones oportunistas (tabla 358-3). Los pacientes que no toman su tratamiento antirretroviral de forma fiable se beneficiarían teóricamente de la profilaxis contra las infecciones oportunistas si sus recuentos de CD4 siguen siendo bajos, pero pocos pacientes, si es que alguno, tomarán realmente la profilaxis contra las infecciones oportunistas si no toman el tratamiento antirretroviral. La terapia supresora crónica de las infecciones oportunistas (prevención de la recaída) y/o la profilaxis secundaria (prevención de la reinfección) pueden interrumpirse cuando los pacientes cumplen los criterios de reducción de la carga viral y aumento del recuento de CD4 inducidos por el tratamiento antirretroviral (https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/whats-new-guidelines?view=full).

A medida que el abordaje de la infección por el VIH evoluciona, los criterios para instaurar y suspender la profilaxis también evolucionan. Por ejemplo, la enfermedad del complejo *Mycobacterium avium* es cada vez menos común en EE. UU., por lo que ya no se recomienda la profilaxis para los pacientes que inician rápidamente el tratamiento antirretroviral.

Las estrategias preventivas óptimas no solo se centran en la quimioprofilaxis, sino también en la vacunación (e-fig. 358-1) y en la reducción de la exposición a los patógenos oportunistas. Ejemplos de intervenciones potencialmente eficaces destinadas a reducir la exposición a estos patógenos son la vacunación de los familiares que conviven con pacientes infectados por el VIH contra el neumococo, minimizando la exposición a cachorros de gatos y perros para prevenir la criptosporidiosis; la disminución de la probabilidad de toxoplasmosis, evitando la exposición a heces y cajas de arena de los gatos que se alimentan al aire libre, y limitando la exposición a pacientes que puedan presentar una tuberculosis en el caso de trabajadores sanitarios infectados por el VIH.

Vacunaciones como las vacunas contra el VPH y contra la hepatitis B también pueden ser importantes para prevenir el desarrollo de procesos neoplásicos. Las vacunas de virus vivos deben evitarse en pacientes con recuentos bajos de CD4, y algunos expertos las evitan en todas las personas que viven con el VIH.

SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNITARIA (SIRI)

El inicio del tratamiento antirretroviral conduce a la supresión viral y al restablecimiento de la función inmunitaria. En el contexto de una enfermedad por el VIH avanzada, el inicio del tratamiento antirretroviral puede dar lugar a una reconstitución robusta de la respuesta inmunitaria frente al patógeno o patógenos oportunistas latentes o causantes de un síndrome infeccioso agudo. Esta reconstitución inmunitaria puede dar lugar a una respuesta inmunitaria inflamatoria localizada (comúnmente etiquetada como síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria o SIRI) de los órganos infectados y/o a manifestaciones sistémicas similares a la sepsis.

EPIDEMIOLOGÍA

En general, aproximadamente el 13% de las personas desarrollan SIRI tras instaurar el tratamiento antirretroviral, y el mayor factor de riesgo independiente es el recuento de CD4 inferior a 50 células/ml.[12] El tratamiento de primera línea contra el VIH recomendado actualmente incluye regímenes con inhibidores de la integrasa-transferasa que llevan la carga viral a niveles indetectables rápidamente.[A7,A8] El uso de estos regímenes ha aumentado la incidencia de SIRI.

No obstante, la incidencia global de SIRI ha ido disminuyendo, sobre todo a medida que el tratamiento antirretroviral se inicia con mayor frecuencia con recuentos de linfocitos CD4 más elevados para que los pacientes no desarrollen una inmunodepresión profunda antes de iniciarla. Sin embargo, en EE. UU. y en todo el mundo, muchos pacientes siguen sin iniciar el tratamiento antirretroviral hasta que tienen recuentos de CD4 muy bajos (p. ej., por debajo de 50-100 células/ml) por diversas razones relacionadas con el acceso a la atención médica y con cuestiones psicosociales.

BIOPATOLOGÍA

En el contexto de la enfermedad por el VIH avanzada, la inmunodeficiencia se manifiesta por una incapacidad del sistema inmunitario para montar respuestas eficaces contra los patógenos oportunistas. Durante las primeras semanas tras el inicio del tratamiento antirretroviral, muchos pacientes experimentan un rápido aumento de sus recuentos de linfocitos CD4. La función de los linfocitos T aumenta y también lo hacen las respuestas de hipersensibilidad retardada a patógenos como *M. tuberculosis* o *Candida.* Con un control rápido de la viremia del VIH, la función inmunitaria mejora y puede aparecer un síndrome clínico hiperinflamatorio localizado o sistémico.[13]

En el caso de las infecciones virales asociadas al SIRI, parece que las fuertes respuestas citotóxicas de los CD8 destinadas a controlar la infección viral promueven la respuesta hiperinflamatoria y provocan la patología tisular. Este mecanismo está bien caracterizado con el virus JC, para el que las biopsias cerebrales muestran una acumulación de linfocitos T CD8 y una disminución concomitante de células con el virus JC. Sin embargo, la respuesta inflamatoria antiviral conduce a la desmielinización y a las manifestaciones clínicas posteriores. Los factores genéticos del huésped también parecen predisponer a las personas a las enfermedades de restauración inmunitaria.

Vacuna	Todas las personas	Variación por edad	Variación por recuento de linfocitos CD4 (células/μl)	
			< 200	≥ 200
Hepatitis A	2-3 dosis (varía según la formulación)			
Hepatitis B	2-4 dosis (varía según la formulación y la indicación)			
Virus del papiloma humano (VPH)		3 dosis en edades de 18-26*		
Gripe	1 dosis anual			
Sarampión, parotiditis, rubéola (MMR)			Contraindicada	2 dosis si nació después de 1956 sin antecedentes de vacuna o título de anticuerpos positivos
Meningocócica conjugada A, C, W, Y (MenACWY)	2 dosis, refuerzo cada 5 años			
Meningocócica B (MenB)	2-3 dosis (varía según la formulación)			
Neumocócica conjugada (PCV15 o PCV20)	1 dosis			
Polisacárido neumocócico (PPSV23)	1 dosis (si la vacuna conjugada era PCV15)			
COVID-19	Para las recomendaciones actuales de vacunación del COVID-19, por favor, consulte *CDC.gov*		Las recomendaciones difieren con infección por el VIH avanzada o no tratada	
Tétanos, difteria, tos ferina (Tdap/Td)	Tdap una vez, después un refuerzo de Td o Tdap cada 10 años			
Varicela (VAR)			Contraindicada	2 dosis
Zóster recombinante (RZV)		2 dosis para la edad de 18 años o más		

Recomendada para todos los adultos y adolescentes con el VIH que cumplen el requisito de la edad o no tienen cartilla de vacunación o evidencia de infección pasada

Recomendada para adultos y adolescentes con el VIH con otro factor de riesgo (médico, ocupacional u otra indicación) o en determinadas circunstancias

Contraindicada

E-FIGURA 358-1. Directrices para la prevención de infecciones oportunistas en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). *La vacunación contra el VPH no se recomienda de forma rutinaria para las personas de 27 a 45 años con infección por el VIH; sin embargo, algunas personas que no están adecuadamente vacunadas en este rango de edad podrían beneficiarse de la vacunación, y en estas situaciones se recomienda la toma de decisiones clínicas compartidas. COVID-19, enfermedad por coronavirus 2019. (Tomado de Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/whats-new-guidelines. Acceso el 15 de agosto de 2022.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 358-3 PROFILAXIS PARA PREVENIR EL PRIMER EPISODIO DE ENFERMEDAD OPORTUNISTA

INFECCIONES OPORTUNISTAS	INDICACIÓN	PREFERENCIA*	ALTERNATIVA*
Coccidioidomicosis	Una nueva prueba serológica IgM o IgG positiva, ningún signo de coccidioidomicosis activa y un recuento de CD4 < 250 células/µl	Fluconazol 400 mg/día p.o.	
Gripe A y B, virus, infección	Todas las personas con el VIH	• Vacuna de la gripe anual inactivada (según recomendación estacional) • La vacuna contra la gripe inactivada de dosis alta puede administrarse a personas de edad ≥ 65 años • La vacuna contra la gripe viva atenuada está contraindicada en pacientes con el VIH	N/D
Hepatitis A, virus (VHA), infección	Pacientes con predisposición al VHA con hepatopatía crónica, usuarios de drogas por vía parenteral o HSH	Serie de dos dosis de cualquiera de las vacunas de antígeno único: • Havrix: 1,0 ml i.m. (0, 6-12 meses) *o* • Vaqta: 1,0 ml i.m. (0, 6-18 meses) La respuesta a anticuerpos IgG debe valorarse 1 mes después de la vacunación; los pacientes que no responden deben ser revacunados con recuento de CD4 > 200 células/µl	Alternativa para personas susceptibles tanto al VHA como al VHB: • Twinrix: 1,0 ml i.m. Serie de tres dosis (0, 1, 6 meses) Serie de cuatro dosis (0, 7, 21-30 días, 12 meses)
Hepatitis B, virus (VHB), infección	• Pacientes sin el VHB crónico o sin inmunidad al VHB (es decir, anti-HB negativo) • Se recomienda la vacunación antes de que el recuento de CD4 descienda por debajo de 350 células/µl • En pacientes con recuentos de CD4 < 350 células/µl, la vacunación no debe aplazarse hasta que el recuento de CD4 alcance > 350 células/µl, ya que algunos pacientes, incluso con recuentos de CD4 < 200 células/µl, responden a la vacunación	• Dosis doble de Engerix-B (40 µg) o Recombivax (20 µg) en una serie de tres dosis (0, 1, 6 meses) *o* • Heplisav: serie de dos dosis (0, 1 mes), 20 µg en 0,5 ml i.m. • Vacuna combinada contra el VHA y el VHB (Twinrix), 1 ml i.m. como serie de tres dosis (0, 1 y 6 meses) o de cuatro dosis (días 0, 7, 21 a 30 y 12 meses) Los anti-HB deben obtenerse 1 mes después de completar una serie de vacunas. Los pacientes con anti-HB < 10 unidades internacionales/ml a los 1-2 meses se consideran no respondedores **Para los pacientes con anti-HBc aislado** • Vacunar a las personas con anti-HBc aislado con una dosis estándar de HepB y comprobar los títulos anti-HB 1-2 meses después. Si anti-HB ≥100 UI/ml, no es necesaria otra vacunación, pero si el título es < 100 UI/ml, entonces vacune con una serie completa de HepB (dosis doble) seguida de una prueba anti-HB. Si no se dispone de títulos, entonces administre una serie completa de vacunas seguida de una prueba anti-HB	
	No respondedores a la vacuna: • Revacunar con cualquiera de los dos: Segunda dosis doble, serie de tres dosis de Engerix-B (40 µg) o Recombivax (20 µg) *o* Serie de dos dosis de Heplisav-B • Retrasar la repetición de la vacunación hasta después de que el recuento de CD4 sea ≥ 200 células/µl		
Histoplasmosis	Recuento de CD4 ≤ 150 células/µl y alto riesgo por exposición ocupacional o residencia en una comunidad con una tasa hiperendémica de histoplasmosis (> 10 casos/100 paciente-años)	Itraconazol 200 mg/día p.o.	
Malaria (paludismo)	Viaje a una zona endémica	Las recomendaciones son las mismas para los pacientes infectados y no infectados por el VIH en función de la región a la que viajen, los riesgos de paludismo y la susceptibilidad a los medicamentos en la región; consulte http://www.cdc.gov/malaria/	
***Mycobacterium avium*, complejo (MAC), enfermedad**	No en tratamiento antirretroviral totalmente supresor *y* Recuento de CD4 < 50 células/ml tras excluir la enfermedad por MAC diseminada	Ninguna	• Azitromicina 1.200 mg p.o. 1 vez a la semana *o* • Claritromicina 500 mg p.o. 2 veces al día *o* • Azitromicina 600 mg p.o. 2 veces por semana *o* • Rifabutina 300 mg p.o. al día (puede ser necesario ajustar la dosis en función de las interacciones medicamentosas)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 358-3 PROFILAXIS PARA PREVENIR EL PRIMER EPISODIO DE ENFERMEDAD OPORTUNISTA *(cont.)*

INFECCIONES OPORTUNISTAS	INDICACIÓN	PREFERENCIA*	ALTERNATIVA*
***Mycobacterium tuberculosis* (TB), infección (p. ej., tratamiento de la infección por TB latente [ITBL])**	Prueba de cribado positiva para ITBL, sin evidencia de TB activa y sin tratamiento previo para TB activa o ITBL *o* Estrecho contacto con una persona con TB infecciosa, sin evidencia de TB activa, con independencia de los resultados de las pruebas de cribado	• Rifapentina (dosificación basada en el peso) más INH (900 mg) más piridoxina (50 mg) p.o. 1 vez a la semana durante 12 semanas **Nota:** la rifapentina se recomienda solo para las personas que reciben EFV, RAL o un régimen antirretroviral basado en DTG 1 vez al día • Dosis de rifapentina en función del peso: • Peso de 32,1-49,9 kg: 750 mg p.o. 1 vez a la semana • Peso > 50 kg: 900 mg p.o. 1 vez a la semana *o* INH (300 mg) más rifampicina (600 mg) más piridoxina (25-50 mg) p.o. diaria durante 3 meses	• INH (300 mg) más piridoxina (25-50 mg) p.o. diaria durante 9 meses *o* • Rifampicina 600 mg p.o. al día durante 4 meses *o* • Rifapentina (v. dosis más abajo) más INH (300 mg) más piridoxina (25-50 mg) p.o. 1 vez al día durante 4 semanas • Dosis de rifapentina en función del peso: • Peso < 35 kg: 300 mg p.o. 1 vez al día • Peso 35-45 kg: 450 mg p.o. 1 vez al día • Peso > 45 kg: 600 mg p.o. 1 vez al día
Papiloma humano, virus (VPH), infección	Mujeres y hombres de 11-26 años	Vacuna recombinante VPH 9-valente (tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58), 0,5 ml i.m. a los 0, 1-2 y 6 meses	Para los pacientes que han completado una serie de vacunación con la vacuna recombinante bivalente o tetravalente, muchos expertos administrarían una serie completa adicional de vacuna recombinante 9-valente, pero no hay datos para definir quién podría beneficiarse o cómo de rentable podría ser este enfoque
***Pneumocystis*, neumonía (NPJ)**	• Recuento de CD4 < 200 células/mm^3 *o* • CD4 < 14%, *o* • Si debe retrasarse el inicio del TAR, recuento de CD4 ≥ 200, pero < 250 células/mm^3 y si no es posible el seguimiento del recuento de células CD4 cada 3 meses **Nota:** los pacientes que están tomando pirimetamina/sulfadiacina como tratamiento o para la supresión de la toxoplasmosis no requieren profilaxis adicional para la NPJ	• TMP-SMX 1 comprimido de potencia doble p.o. al día *o* • TMP-SMX 1 comprimido de potencia simple al día	• TMP-SMX 1 de potencia doble p.o. 3 veces por semana *o* • Dapsona 100 mg p.o. al día o 50 mg p.o. 2 veces al día *o* • Dapsona 50 mg p.o. diaria con (pirimetamina 50 mg más leucovorina 25 mg) p.o. semanal *o* • Dapsona (200 mg) más pirimetamina (75 mg) más leucovorina (25 mg) p.o. semanal *o* • Pentamidina en aerosol 300 mg con nebulizador Respirgard II™ cada mes *o* • Atovacuona 1.500 mg p.o. al día *o* • Atovacuona (1.500 mg) más pirimetamina (25 mg) más leucovorina (10 mg) p.o. diaria
Sífilis	• Para las personas expuestas a una pareja sexual con un diagnóstico de sífilis primaria, secundaria o latente temprana en los últimos 90 días, *o* • Para las personas expuestas a una pareja sexual > 90 días antes del diagnóstico de sífilis en la pareja, si los resultados de las pruebas serológicas no están disponibles inmediatamente, y la oportunidad de seguimiento es incierta	Penicilina G benzatina 2,4 millones de unidades i.m. por una dosis	*Para pacientes alérgicos a la penicilina:* • Doxiciclina 100 mg p.o. 2 veces al día durante 14 días *o* • Ceftriaxona 1 g i.m. o i.v. al día durante 8-10 días *o* • Azitromicina 2 g p.o. para una dosis (no recomendada para HSH o mujeres embarazadas)
***Streptococcus pneumoniae*, infección**	Para las personas que nunca han recibido ninguna vacuna neumocócica, independientemente del recuento de CD4	• Administrar la vacuna antineumocócica conjugada 15-valente (PCV15) o la vacuna antineumocócica conjugada 20-valente (PCV20) • Si se utiliza la PCV15, debe administrarse una dosis de vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente (PPSV23) al menos 8 semanas después. No se recomiendan dosis adicionales de vacuna antineumocócica	En el caso de las personas con el VIH que hayan iniciado o completado previamente una serie de vacunación antineumocócica, no es necesario reiniciarla • Las personas con el VIH que anteriormente solo recibieron la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (PCV13) deben recibir la PPSV23 al menos 8 semanas después • Las personas con el VIH que hayan recibido la PCV13 y la PPSV23 deben recibir un refuerzo de la PPSV23 al menos 5 años después de la primera dosis. Si eran < 65 en el momento de la segunda dosis, deben recibir una tercera y última dosis a los 65 años o después, al menos 5 años después de la segunda dosis de PPSV23 • Las personas con el VIH que solo hayan recibido la PPSV23 pueden recibir una PCV (ya sea PCV20 o PCV15) ≥ 1 año después de su última dosis de PPSV23. Cuando se utiliza la PCV15 en quienes tienen antecedentes de haber recibido la PPSV23, no es necesario que vaya seguida de otra dosis de PPSV23

TABLA 358-3 PROFILAXIS PARA PREVENIR EL PRIMER EPISODIO DE ENFERMEDAD OPORTUNISTA *(cont.)*

INFECCIONES OPORTUNISTAS	INDICACIÓN	PREFERENCIA*	ALTERNATIVA*
Talaromicosis (peniciliosis)	Personas con el VIH y recuentos de linfocitos CD4 < 100 células/ml, que no pueden someterse a un tratamiento antirretroviral o tienen un fracaso terapéutico sin acceso a opciones eficaces de tratamiento antirretroviral y Que residan en las regiones altamente endémicas (especialmente en las regiones montañosas durante los meses lluviosos y húmedos) del norte de Tailandia, el norte o el sur de Vietnam o el sur de China *o* Que proceden de países no pertenecientes a la región endémica pero deben viajar a la región	Para las personas que residen en zonas endémicas, itraconazol 200 mg p.o. 1 vez al día Para los que viajen a las regiones altamente endémicas, comience con itraconazol 200 mg p.o. 1 vez al día 3 días antes del viaje y continúe durante 1 semana después de abandonar la zona endémica	Para las personas que residen en zonas endémicas, fluconazol 400 mg p.o. 1 vez por semana Para los que viajen a las regiones altamente endémicas, tomar la primera dosis de 400 mg de fluconazol 3 días antes del viaje, continuar con 400 mg 1 vez por semana y tomar la dosis final después de abandonar la zona endémica
Toxoplasma gondii	• Pacientes positivos para IgG contra toxoplasma con recuento de CD4 < 100 células/µl **Nota:** todas las pautas recomendadas para la profilaxis primaria contra la toxoplasmosis son también eficaces para la profilaxis contra la NPJ	TMP-SMX 1 comprimido de potencia doble al día p.o.	• TMP-SMX 1 de potencia doble p.o. 3 veces por semana *o* • TMP-SMX 1 de potencia simple p.o. diario *o* • Dapsona 50 mg/día p.o. + (pirimetamina 50 mg + leucovorina 25 mg)/semana p.o. *o* • Dapsona (200 mg) + pirimetamina (75 mg) + leucovorina (25 mg)/semana p.o. *o* • Atovacuona 1.500 mg p.o. al día *o* • Atovacuona 1.500 mg + pirimetamina 25 mg + leucovorina 10 mg/día p.o.
Varicela	Recuento de CD4 ≥ 200 células/µl sin evidencia de inmunidad a la varicela	• Series de dos dosis de VAR con un intervalo de 3 meses • VAR está contraindicado si el recuento de CD4 es < 200 células/mm^3	
Zóster	Edad ≥18 años, independientemente del episodio anterior de herpes zóster o de haber recibido ZVL atenuado (Zostavax) e independientemente del recuento de CD4	RZV i.m. dos dosis en los meses 0 y 2-6	• Considere la posibilidad de retrasar la vacunación hasta que el paciente esté virológicamente suprimido o hasta que el recuento de CD4 sea > 200 células/µl para garantizar una respuesta sólida a la vacuna

*A menudo depende de las interacciones entre medicamentos.
Anti-HB, anticuerpo de superficie de la hepatitis B; anti-HBc, anticuerpo central de la hepatitis B; DTG, dolutegravir; EFV, efavirenz; HSH, hombres que tienen relaciones sexuales con hombres; Ig, inmunoglobulina; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; INH, isoniacida; p.o., oral; RAL, raltegravir; RZV, vacuna zóster recombinante; TAR, tratamiento antirretroviral; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; ZVL, vacuna zóster viva.
Tomado de Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/whats-new-guidelines. Acceso el 24 de febrero de 2022.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El SIRI puede presentarse de dos formas. El SIRI paradójico se caracteriza por un empeoramiento de una infección oportunista para la que se está siguiendo un tratamiento específico en el momento en que se inicia el tratamiento antirretroviral. El desenmascaramiento del SIRI se produce cuando se identifica una infección oportunista no reconocida previamente al producirse el rebote de la función inmunitaria tras el inicio del tratamiento antirretroviral. Los patógenos más comunes asociados al SIRI (tabla 358-4) incluyen *Mycobacterium tuberculosis,* complejo *Mycobacterium avium, Cryptococcus neoformans, Pneumocystis jirovecii,* virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster, citomegalovirus, hepatitis B, virus del herpes humano 8 (VHH-8) y virus JC. Sin embargo, muchos otros patógenos son también posibles causantes de SIRI (v. tabla 358-2).

El SIRI tiene presentaciones variadas y no existen criterios diagnósticos definitivos, pero entre las características comunes se incluyen:

- Recuento de CD4 previo al tratamiento inferior a 50 células/ml.
- Fuerte descenso reciente de la carga viral del VIH.
- Relación temporal entre el inicio del tratamiento antirretroviral y la aparición de los síntomas, normalmente entre 4 y 8 semanas después del inicio del tratamiento.
- Ausencia de un diagnóstico alternativo.

TRATAMIENTO

Para los pacientes que desarrollan SIRI, es imperativo continuar con el tratamiento antirretroviral y mantener la supresión viral del VIH para prevenir la enfermedad progresiva del VIH. Dado que las manifestaciones clínicas del SIRI son similares a las presentaciones de los propios patógenos oportunistas, a menudo no existe un método concluyente para distinguir el SIRI de una infección activa. Para cualquier forma de presunto SIRI es prudente iniciar una búsqueda exhaustiva de una causa infecciosa o neoplásica, para tratar cualquier patógeno oportunista que se detecte, aunque no se sepa con certeza si dicho tratamiento dirigido al patógeno mejora la recuperación en comparación con la continuación del tratamiento antirretroviral sin añadir un tratamiento específico para el patógeno. El tratamiento antiinflamatorio adyuvante, incluidos los corticoesteroides (p. ej., prednisona 1-2 mg/kg durante 1-2 semanas), puede considerarse en función del patógeno específico y la gravedad de los síntomas.

PREVENCIÓN

El SIRI asociado a la tuberculosis puede prevenirse en pacientes de alto riesgo con corticoesteroides profilácticos.[A9] Las dosis típicas son de prednisona 40 mg diarios durante 14 días y después 20 mg diarios durante otros 14 días.

PRONÓSTICO

En la mayoría de las presentaciones, el SIRI es autolimitado y se resuelve sin ningún tratamiento específico más que para el patógeno plausible que se haya detectado. Sin embargo, la morbilidad y la mortalidad están relacionadas con el patógeno implicado y la localización anatómica del SIRI. En el caso de ciertas patologías, en particular las que afectan al SNC (p. ej., la meningitis criptocócica o la meningitis tuberculosa), las consecuencias pueden ser graves y provocar un aumento de la mortalidad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics—fact sheet. Available at: https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet. Accessed February 5, 2023.
2. Melliez H, Mary-Krause M, Guiguet M, et al. Risk of severe bacterial infection in people living human immunodeficiency virus infection in the combined antiretroviral therapy era. *J Infect Dis*. 2020;222:765-76.
3. Stelzle D, Tanaka LF, Lee KK, et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *Lancet Glob Health*. 2021;9:e161-9.
4. Jin F, Dore GJ, Matthews G, et al. Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:39-56.
5. Farid Y, Martin C, Delforge M, et al. Epidemiology and clinical management of HIV-HBV coinfected patients in a large AIDS Reference Center in Belgium. *Acta Clin Belg*. 2019;74:424-9.
6. Palich R, Makinson A, Veyri M, et al. Kaposi's sarcoma in virally suppressed people living with HIV: an emerging condition. *Cancers (Basel)*. 2021;13:5702.
7. Prabhu S, Harwell JI, Kumarasamy N. Advanced HIV: diagnosis, treatment, and prevention. *Lancet HIV*. 2019;6:e540-51.
8. Tuddenham S, Koay WL, Sears C. HIV, Sexual orientation, and gut microbiome interactions. *Dig Dis Sci*. 2020;65:800-17.
9. Siripurapu R, Ota Y. Human immunodeficiency virus: opportunistic infections and beyond. *Neuroimaging Clin N Am*. 2023;33:147-65.
10. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at: https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/. Accessed February 5, 2023.
11. Sereti I, Sheikh V, Shaffer D, et al. Prospective international study of incidence and predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome and death in people living with human immunodeficiency virus and severe lymphopenia. *Clin Infect Dis*. 2020;71:652-60.
12. Soy M, Keser G, Atagündüz P, et al. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol*. 2020;39:2085-94.
13. Seddiki N, French M. COVID-19 and HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of pathogen-specific immune responses adding fuel to the fire. *Front Immunol*. 2021;12:649567.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 358-4 MANIFESTACIONES TÍPICAS DEL SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNITARIA (SIRI) RELACIONADO CON EL VIH ASOCIADO A MICROBIOS ESPECÍFICOS

PATÓGENO	NOMENCLATURA	TÍPICO/CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD
Mycobacterium tuberculosis (cap. 299)	TB-SIRI	Exacerbación paradójica de infección pulmonar, ganglionar o meníngea
Micobacterias no tuberculosas (MNT) (cap. 300)	MNT-SIRI	Principalmente linfoadenitis, también enfermedades pulmonares y abdominales
Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) (cap. 299)	BCG-SIRI	Linfoadenitis necrosante regional
Mycobacterium leprae (cap. 301)	SIRI asociado a la lepra	Estado reactivo límite y tipo 1
Cryptococcus neoformans (cap. 309)	C-SIRI	Principalmente meningitis, también linfoadenitis
Pneumocystis jirovecii (cap. 313)	SIRI asociado a neumocistosis	Exacerbación paradójica de la neumonitis
Citomegalovirus (CMV) (cap. 347)	Retinitis por CMV o uveítis de recuperación inmunitaria	Retinitis aguda o uveítis
Poliomavirus JC (cap. 341)	LMP-SIRI	Leucoencefalopatía multifocal
Virus del herpes humano 8 (cap. 359)	SK-SIRI	Rápida progresión de las lesiones de SK existentes y/o nuevas
Virus de la hepatitis B o C (cap. 135)	SIRI asociado a los virus de la hepatitis B o C (que puede imitar la LHIF)	Reagudización de la hepatitis y/o aumento de las enzimas hepáticas
Virus de la varicela zóster (cap. 346)		Zóster dermatomatoso o multidermatomatoso y raramente mielitis después del TAR
Virus del herpes simple (cap. 345)		Lesiones herpéticas con inflamación exagerada y raramente mielitis o encefalitis
Virus del molusco contagioso (cap. 343)	Molusco contagioso inflamatorio	Lesiones inflamadas de molusco
Malassezia spp. (cap. 405)	Dermatitis seborreica inflamatoria	Dermatitis seborreica anormalmente inflamada

C, criptococosis; LHIF, lesión hepática inducida por fármacos; LMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva; SIRI, síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria; SK, sarcoma de Kaposi; TAR, tratamiento antirretroviral; TB, tuberculosis.

Tomado de French M, Meintjes G. Microbial complications of HIV/AIDS. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, et al. Optimal timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163:32-9.

A2. Eshun-Wilson I, Okwen MP, Richardson M, et al. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV-positive people with cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7:CD009012.

A3. Blanc F-X, Badje AD, Bonnet M, et al. Systematic or test-guided treatment for tuberculosis in HIV-infected adults. *N Engl J Med*. 2020;382:2397-410.

A4. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, et al. One month of rifapentine plus isoniazid to prevent HIV-related tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019;380:1001-11.

A5. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med*. 2018;379:440-53.

A6. Molloy SF, Kanyama C, Heyderman RS, et al. Antifungal combinations for treatment of cryptococcal meningitis in Africa. *N Engl J Med*. 2018;378:1004-17.

A7. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med*. 2019;381:803-15.

A8. Kityo C, Szubert AJ, Siika A, et al. Raltegravir-intensified initial antiretroviral therapy in advanced HIV disease in Africa: a randomised controlled trial. *PLoS Med*. 2018;15:e1002706.

A9. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, et al. Prednisone for the prevention of paradoxical tuberculosis-associated IRIS. *N Engl J Med*. 2018;379:1915.

359 MANIFESTACIONES SISTÉMICAS DEL VIH/SIDA

SAMUEL T. MERRICK Y MARSHALL J. GLESBY

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Con la llegada del tratamiento antirretroviral (TAR) precoz, mejor tolerado y menos tóxico, incluidas las combinaciones de dosis fijas y los regímenes de un solo comprimido, la esperanza de vida entre las personas con el VIH se ha acercado a la de la población no infectada. Sin embargo, pueden surgir numerosas complicaciones, bien específicas de la infección por el VIH o bien que se producen a una edad más joven o con mayor frecuencia que en personas VIH-negativas.[1] En cierta medida, estas complicaciones pueden estar relacionadas con la elevada prevalencia en las personas con el VIH de factores de riesgo tradicionales de enfermedades sistémicas, por ejemplo, el consumo de sustancias, los malos hábitos alimentarios o el tabaquismo. El estado inflamatorio crónico y la activación inmunitaria causada por la infección por el VIH, incluso cuando está suprimida por completo, también pueden desempeñar un importante papel en las complicaciones sistémicas no infecciosas observadas en personas que viven con el VIH.

En los países más ricos en recursos, incluido EE. UU., más del 50% de las personas que viven con el VIH tienen en la actualidad 50 años o más. Muchas enfermedades concomitantes son más comunes en la población con el VIH a cualquier edad, y los síndromes relacionados con el envejecimiento, como la fragilidad y las caídas, también pueden producirse en ella antes que en la población general (cap. 24).

La multimorbilidad (el padecimiento de dos o más alteraciones clínicas) es común en los pacientes con el VIH de más edad. La mayor prevalencia de factores de potencial confusión, como tabaquismo, consumo de alcohol y otras drogas, depresión, infección por el virus de la hepatitis C, pobreza y condiciones de vivienda inestables, complica la atribución de la multimorbilidad y los síndromes relacionados con el envejecimiento a la infección por el VIH en sí misma.

MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS DEL VIH

El VIH entra en el sistema nervioso central (SNC) en una fase temprana de la infección y la meningitis aséptica puede ser un signo de presentación de la infección primaria (cap. 355). La presencia del VIH en el líquido cefalorraquídeo (LCR) provoca un estado proinflamatorio que mejora, pero no se resuelve del todo con el tratamiento antirretroviral combinado. Las personas que viven con el VIH pueden desarrollar complicaciones en cualquier parte del eje neurológico, y la incidencia de algunas de estas manifestaciones puede estar aumentando en función de la mayor supervivencia y envejecimiento de las personas con el VIH.

TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS

Los cambios difusos en la sustancia blanca son más frecuentes en las personas que viven con el VIH, se hacen más extensos cuanto mayor es la duración de la infección por el VIH y se asocian a déficits neurocognitivos. En ausencia de tratamiento antirretroviral, hasta un 20-30% de los pacientes desarrollan demencia asociada al VIH, que se caracteriza por déficits de memoria, enlentecimiento psicomotor y cambios de personalidad. Con un tratamiento antirretroviral eficaz, la incidencia es inferior al 5%, pero una forma más leve de disfunción cognitiva, denominada *trastorno neurocognitivo asociado al VIH*,[2] afecta a cerca del 40% de las personas que viven con el VIH.[3] No existe ningún tratamiento eficaz.

El efavirenz, un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINAN), se ha asociado habitualmente a efectos adversos neuropsiquiátricos, como trastornos del sueño, depresión y crisis epilépticas. El síndrome inflamatorio de recons-

titución inmunitaria (SIRI; cap. 358) se ha descrito en una amplia variedad de infecciones oportunistas poco después del inicio del tratamiento antirretroviral. El SIRI del trastorno neurocognitivo asociado al VIH puede presentarse como un agravamiento de un trastorno neurocognitivo preexistente o puede ser la causa de una disfunción cognitiva de nueva aparición.

NEUROPATÍAS

NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

La neuropatía periférica (cap. 388) es el trastorno neurológico que con mayor frecuencia afecta a las personas que viven con el VIH. La polineuropatía periférica simétrica distal se observa en alrededor del 30-70% de las personas que viven con el VIH. La neuropatía periférica puede ser un efecto indirecto de la infección por el VIH o un efecto secundario del tratamiento antirretroviral. Los pacientes suelen presentar entumecimiento, dolor urente y parestesias, con distribución en guante y calcetín. El diagnóstico suele establecerse en función de criterios clínicos, basándose en los síntomas y en una ausencia de reflejos aquíleos, y una menor sensibilidad vibratoria y a los pinchazos en los pies. Los estudios de conducción nerviosa y la electromiografía (EMG) se reservan para casos con presentaciones atípicas.

Con menor frecuencia, los pacientes pueden desarrollar mononeuritis múltiple (cap. 388). En las fases iniciales de la infección por el VIH, la mononeuritis múltiple se debe de manera característica a inflamación relacionada con el VIH, mientras que, en la inmunodepresión más avanzada, es importante descartar las infecciones oportunistas, sobre todo por citomegalovirus.

Los pacientes con infección aguda por el VIH pueden presentar parálisis del nervio facial unilateral o bilateral facial (parálisis de Bell; cap. 388). Otras manifestaciones comprenden hipoacusia neurosensorial y pie o muñeca caídos.

Otra complicación poco frecuente es una polineuropatía desmielinizante inflamatoria, que puede presentarse como una parálisis flácida simétrica, ascendente y de progresión rápida, similar al síndrome de Guillain-Barré. Los pacientes presentan arreflexia y debilidad, pero no pérdida sensitiva. También pueden padecer disfunción autónoma e incluso desarrollar insuficiencia respiratoria. Los síntomas alcanzan un máximo hacia las 4 semanas, con recuperación poco después.

La polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda habitualmente se desarrolla durante la infección por el VIH temprana y puede producirse en el momento de la seroconversión. El LCR puede presentar una leve pleocitosis linfocítica (10-50 células/μl) y un nivel de proteínas ligeramente elevado, a diferencia del síndrome de Guillain-Barré, en el que el análisis del LCR mostrará normalmente una proteína elevada, pero sin pleocitosis. La polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica evoluciona con recidivas y remisiones a lo largo de más de 8 semanas.

TRATAMIENTO

En los casos de neuropatía tóxica antirretroviral, la eliminación del agente causante puede producir una mejoría. Por lo demás, el tratamiento es el enfoque estándar de la neuropatía periférica (cap. 388).

NEUROPATÍA AUTÓNOMA

La neuropatía autónoma es característica del sida avanzado y puede ser asintomática o provocar hipotensión ortostática, impotencia y anomalías de la sudoración. En personas asintomáticas se registra en ocasiones taquicardia en reposo. Tras eliminar otras afecciones tratables, como la miocardiopatía y la insuficiencia suprarrenal, el tratamiento es similar al del paciente sin el VIH (cap. 386).

MIELOPATÍA Y MIOPATÍA

La mielopatía vacuolar puede producirse en cualquier fase de la infección por el VIH, pero es más frecuente en la enfermedad avanzada, cuando puede presentarse como una paraparesia espástica lentamente progresiva (a lo largo de semanas o meses) con pérdida del sentido de la vibración y la posición, similar a la que se observa con la deficiencia de B_{12} (cap. 150). La patogenia de la mielopatía asociada al VIH es desconocida. En el examen anatomopatológico se observa desmielinización de las columnas dorsal y dorsolateral, con destacadas vacuolas en las vainas de mielina. No se piensa que el virus invada directamente la médula espinal, por lo que se considera que las alteraciones se relacionan con citocinas inflamatorias producidas por macrófagos. La mielopatía asociada al VIH es un diagnóstico de exclusión, por lo que es importante identificar otras causas potencialmente tratables.

El ITIAN zidovudina (AZT) se ha asociado a miopatía tóxica en el 0,4% de los pacientes que reciben el fármaco. La polimiositis asociada al VIH es una enfermedad rara, con una incidencia inferior al 1%, que puede observarse en cualquier fase de la infección por el VIH. Se presenta con una debilidad muscular proximal simétrica, lentamente progresiva, similar a la polimiositis autoinmunitaria (cap. 248).

TRATAMIENTO

Aparte de la interrupción de cualquier fármaco agresor, el tratamiento es el mismo que en los pacientes no infectados por el VIH (caps. 369 y 389).

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

A pesar del tratamiento antirretroviral, se calcula que el riesgo de accidente cerebrovascular aumenta entre un 20 y un 80% en las personas que viven con el VIH, incluso después de ajustar los factores de riesgo tradicionales, como la diabetes, la hiperlipidemia, el tabaquismo y la hipertensión. Los incrementos de la activación inmunitaria y la inflamación crónica son probables causas.

MANIFESTACIONES RENALES

Tanto la lesión renal aguda (LRA) como la enfermedad renal crónica (ERC) se producen con mayor frecuencia en las personas que viven con el VIH (fig. 359-1). La LRA es habitualmente consecuencia de infección sistémica, sepsis o efectos adversos relacionados con la medicación. La ERC, que es más común en pacientes negros, puede estar relacionada con la propia infección por el VIH, con los fármacos usados para tratarla o con enfermedades concomitantes, como diabetes mellitus, hepatitis B, hepatitis C e hipertensión.

NEFROPATÍA ASOCIADA AL VIH

La nefropatía asociada al VIH (cap. 107) se presenta normalmente con proteinuria de rango nefrótico.[4] Antes de que se dispusiera de tratamiento antirretroviral, casi siempre progresaba con rapidez a enfermedad renal crónica terminal. A diferencia de la proteinuria de rango nefrótico por otras causas, los pacientes no suelen presentar edema periférico, probablemente debido a un componente concomitante de pérdida de sal. Ocurre predominantemente en personas de origen africano, está relacionada con una mutación del gen *APOL1*, que es protector contra la tripanosomiasis africana (cap. 317), y se observa con más frecuencia con el sida avanzado. El riesgo de nefropatía asociada al VIH ha disminuido en un 60% en la era del tratamiento antirretroviral. Además del tratamiento antirretroviral, son útiles los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina o los bloqueantes de los receptores de angiotensina, y los corticoesteroides pueden ser útiles en caso de enfermedad persistente (cap. 107).

El término enfermedad renal por inmunocomplejos asociada al VIH hace referencia a un heterogéneo grupo de trastornos caracterizados por depósitos de inmunoglobulina G (IgG) o inmunocomplejos.[5] Las glomerulonefropatías por inmunocomplejos, la nefropatía por IgA y la glomerulonefritis similar al lupus quedan todas encuadradas en el marco de la enfermedad renal por inmunocomplejos asociada al VIH. Las manifestaciones renales dependen de la localización y el alcance de los depósitos glomerulares. La proteinuria puede encontrarse dentro del intervalo nefrótico. También son frecuentes la hematuria, la disminución de la filtración glomerular y las bajas concentraciones séricas de complemento.

El VIH también se asocia a la nefropatía intersticial tubular, que suele estar relacionada con el uso de tenofovir disoproxil fumarato (el profármaco del tenofovir) y con un VIH mal controlado (cap. 108). El diagnóstico de nefrotoxicidad por tenofovir se basa en la presentación clínica y requiere biopsia renal solo si dicha presentación es atípica. Si se sospecha nefrotoxicidad, es fundamental suspender rápidamente el fármaco para evitar daños potencialmente irreversibles. Otro profármaco del tenofovir, el tenofovir alafenamida, es menos nefrotóxico.

Las microangiopatías trombóticas, que incluyen la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico atípico, se producen con mayor frecuencia en las personas que viven con el VIH, pero se presentan de forma similar a las personas no infectadas por el VIH. El indinavir y el atazanavir se asocian a cristaluria y nefrolitiasis franca (cap. 111), y la probabilidad aumenta con duraciones más largas de la terapia.

La rilpivirina, el dolutegravir, el bictegravir y el potenciador farmacocinético cobicistat pueden elevar de forma artefactual las concentraciones de creatinina, interfiriendo en la secreción tubular de creatinina. El cambio es del orden de 0,14 mg/dl. Sin embargo, la filtración glomerular no está disminuida, y la medición del nivel de cistatina C puede aclarar si se ha producido realmente un daño renal.

ENFERMEDAD RENAL TERMINAL

Las personas que viven con el VIH y desarrollan una enfermedad renal terminal son candidatas a la diálisis peritoneal o a la hemodiálisis.

Los ITIAN, salvo el abacavir, no están fuertemente ligados a las proteínas y pueden eliminarse mediante diálisis, por lo que se administran después de la diálisis. Los inhibidores de la integrasa, los ITIAN y los inhibidores de la proteasa no suelen eliminarse mediante diálisis.

Las personas que viven con el VIH también deben ser tenidas en cuenta y evaluadas para trasplante, porque tanto la supervivencia del injerto como la mortalidad se comparan favorablemente con las de las personas no infectadas por el VIH. El trasplante de riñones de donantes infectados por el VIH a receptores con el VIH es seguro y eficaz.

HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

CITOPENIA

Cualquier línea celular hematopoyética puede verse disminuida en el contexto de una infección por el VIH.[6] El VIH puede infectar directamente células progenitoras hematopoyéticas. Además, el medio de la médula ósea se ve afectado por las citocinas inflamatorias engendradas por la desregulación inmunitaria. Las citopenias también

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

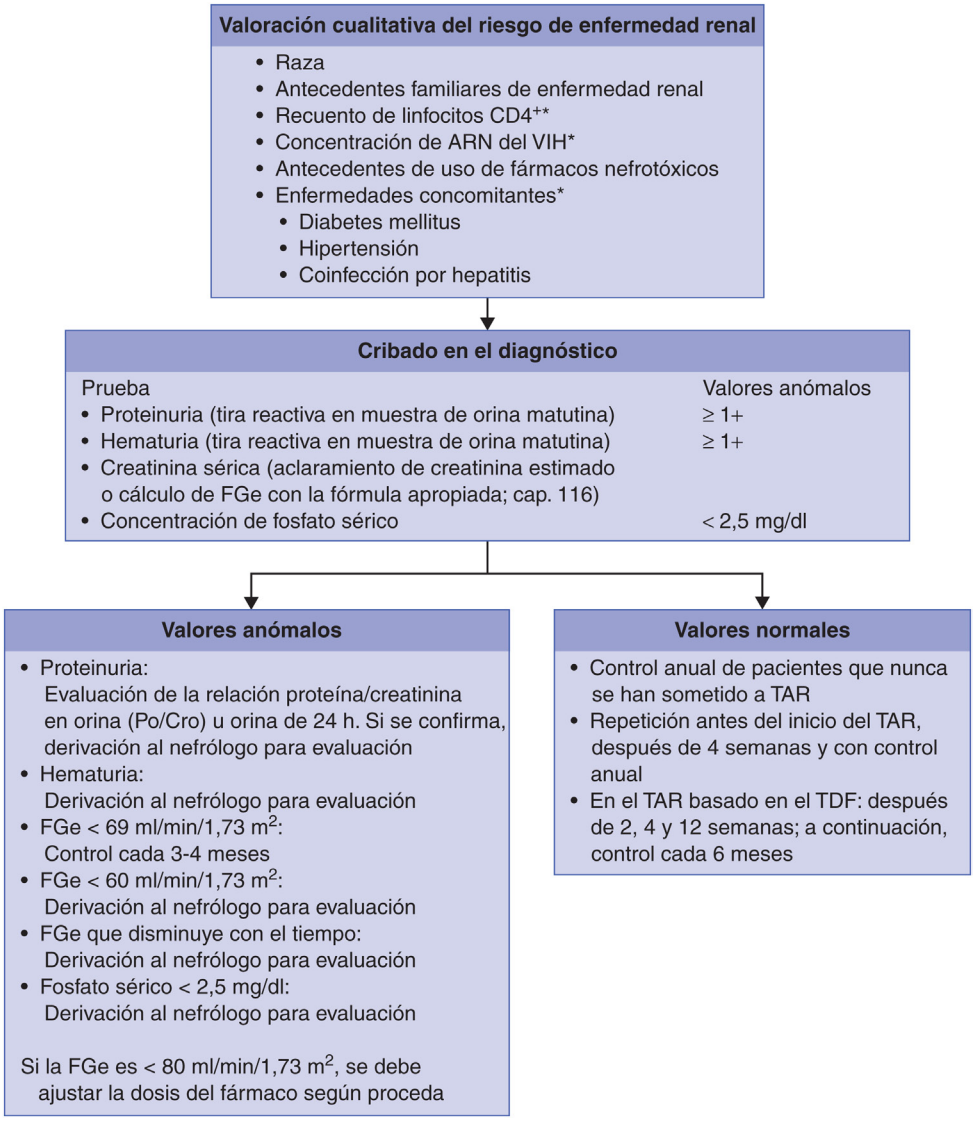

FIGURA 359-1. Directrices para el cribado y el tratamiento de la enfermedad renal en pacientes infectados por el VIH. *Revaluación periódica. FGe, filtración glomerular estimada; TAR, tratamiento antirretroviral; TDF, tenofovir. (Adaptado de HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Tomado de Maggi P, Bartolozzi D, Bonfanti P, et al. Renal complications in HIV disease: between present and future. *AIDS Rev.* 2012;14:37-53.)

pueden deberse a infiltración de la médula ósea por neoplasia maligna o por infección oportunista en un contexto de sida avanzado. La enfermedad de Castleman multicéntrica (v. más adelante) se asocia a citopenias profundas, fiebres elevadas y linfoadenopatía. Las deficiencias nutricionales, en particular de B_{12}, folato y hierro, son más comunes en la enfermedad avanzada, especialmente en entornos con pocos recursos. No es sorprendente que las citopenias tienden a aumentar su incidencia con una inmunodepresión más avanzada y mejoran después de la institución de tratamiento antirretroviral.

La zidovudina provocó con frecuencia una anemia macrocítica, así como neutropenia. Sin embargo, no se asocia a trombocitopenia y, en cambio, es beneficiosa en el tratamiento de la trombocitopenia asociada al VIH.

ANEMIA

La mayor incidencia de anemia se da en personas que aún no siguen un tratamiento antirretroviral o tienen sida sintomático. La prevalencia de la anemia ha disminuido de un 20 a un 25% en la era anterior al tratamiento antirretroviral a un 4% en los pacientes en tratamiento antirretroviral. La anemia aislada puede ser el resultado de una hemólisis mediada por anticuerpos o relacionada con fármacos, infecciones e infiltración de la médula ósea (tabla 359-1).

Aunque alrededor del 15% de las personas que viven con el VIH pueden tener una prueba de Coombs directa positiva, la anemia hemolítica autoinmunitaria clínicamente significativa (cap. 146) es poco frecuente. Las personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) (cap. 147) están expuestas a riesgo de hemólisis con medicamentos como la dapsona y la primaquina que se utilizan en personas seropositivas.

El *paludismo* (cap. 316) es una importante causa de anemia en pacientes coinfectados en el África subsahariana. La infección por parvovirus B19 (cap. 342) puede provocar anemia grave, que incluya crisis aplásica o aplasia de eritrocitos pura, pero es fácilmente tratable con IgIV.

LEUCOPENIA

La infección por el VIH se ha asociado a reducción del factor estimulador de colonias granulocíticas (G-CSF) endógeno, con la consiguiente disminución de células progenitoras granulocíticas y de macrófagos. El riesgo de infección bacteriana aumenta con un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 1.000 células/μl y, en particular, si es inferior a 500 células/μl. Es razonable el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos (cap. 153) en pacientes con neutropenia profunda (< 200 células/μl), a pesar de la retirada del agente causal.

TROMBOCITOPENIA

La trombocitopenia era común antes de la disponibilidad de un tratamiento antirretroviral eficaz, probablemente causado por las reacciones cruzadas entre la glucoproteína de la envoltura del VIH gp160/120 y la glucoproteína plaquetaria IIb/IIIa. Durante las últimas fases del sida, los megacariocitos pueden infectarse directamente.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la trombocitopenia asociada al VIH es la supresión viral con tratamiento antirretroviral. Para los pacientes que no responden, los corticoesteroides, la IgIV o la inmunoglobulina anti-D (si el paciente no está esplenectomizado y es Rh-positivo) han demostrado su eficacia (cap. 158). Los corticoesteroides aumentan el recuento de plaquetas en un 40-80% de los casos, pero solo entre un 10 y un 20% presentan una remisión a largo plazo. La IgIV tiene un beneficio solo a corto plazo, por lo que suele reservarse para su uso antes de la aplicación de técnicas invasivas o en un contexto de hemorragia aguda. Los análogos de los receptores de la trombopoyetina, como el eltrombopag y el romiplostim (cap. 158), se han empleado con cierto éxito en la trombocitopenia relacionada con el VIH resistente. Ante los posibles problemas por el potencial riesgo aumentado de trombosis, es importante utilizar la dosis mínima de estos fármacos para obtener un recuento plaquetario aceptable. La esplenectomía quirúrgica y la radiación esplénica se han empleado en casos particularmente resistentes.

TABLA 359-1 EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN PERSONAS CON EL VIH

ETIOLOGÍA	EVALUACIÓN	TRATAMIENTO
Infección por el VIH no controlada	Carga viral del VIH	Tratamiento antirretroviral
Inflamación crónica	Exclusión de otras etiologías	Fármacos estimulantes de la eritropoyesis para la anemia resistente
Nutricional	Estudios de B_{12}, folato, hierro Endoscopia como la indicada para el hierro bajo	Suplementos Tratamiento del trastorno subyacente
Relacionada con la medicación	Revisión de la lista de medicamentos: Mielodepresión: AZT, TMP-SMX, quimioterapia Hemólisis (v. más adelante): Dapsona, primaquina, ribavirina	Cambio de la medicación cuando sea posible, soporte con fármacos estimulantes de la eritropoyesis
Microangiopatía trombótica	Frotis de sangre periférica para detección de esquistocitos, concentración de ADAMTS13	Plasmaféresis para la PTT (cap. 158) Eculizumab para el SUH atípico (cap. 158)
Anemia hemolítica 1. Autoinmunitaria 2. Relacionada con la medicación	LDH, recuento de reticulocitos, haptoglobina, bilirrubina indirecta Prueba de Coombs Dapsona, primaquina (deficiencia de G6PD)	 Corticoesteroides Suspensión de la dapsona, primaquina Reducción de la dosis de ribavirina
Parvovirus B19	PCR del parvovirus B19 Biopsia de médula ósea (pronormoblastos)	Inmunoglobulina intravenosa (cap. 342)
Infiltración de médula ósea	Antígeno de histoplasma en la orina/sangre Hemocultivo para MAC LDH para linfoma Biopsia de médula ósea si las pruebas no invasivas no resultan reveladoras	Tratamiento de la etiología subyacente

AZT, zidovudina; LDH, lactato deshidrogenasa; MAC, complejo *Mycobacterium avium;* PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PTT, púrpura trombocitopénica trombótica; SUH, síndrome urémico hemolítico; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD

Las personas seropositivas tienen una tendencia protrombótica, probablemente relacionada con su estado proinflamatorio y su activación inmunitaria. Otros factores implicados son los anticuerpos antifosfolipídicos, como el anticoagulante lúpico, y la deficiencia adquirida de proteínas S y C (cap. 67). Hasta un 60% de las personas seropositivas tienen anticuerpos anticardiolipina.

NEOPLASIAS MALIGNAS DEFINITORIAS DE SIDA

El linfoma no hodgkiniano sistémico, el sarcoma de Kaposi y el cáncer de cuello uterino invasivo presentan tasas sustancialmente más elevadas en las personas que viven con el VIH que en la población general, y conforman lo que históricamente se ha dado en llamar neoplasias malignas definitorias de sida.[7] Antes de la llegada del tratamiento antirretroviral, el riesgo de sarcoma de Kaposi era 2.800 veces mayor en las personas seropositivas que en la población general, y los riesgos de linfoma no hodgkiniano y cáncer de cuello de útero eran 10 veces y 3-4 veces mayores, respectivamente.

Todos estos tumores malignos están asociados a infecciones virales oncógenas específicas: el sarcoma de Kaposi con el virus del herpes humano 8 (también conocido como virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi), el linfoma no hodgkiniano con el virus de Epstein-Barr y el cáncer de cuello de útero con el virus del papiloma humano (VPH). El grado de inmunodepresión y la consiguiente falta de control inmunitario de los respectivos virus oncógenos es la principal explicación del aumento de la incidencia de estas neoplasias. Aparte del cáncer de cuello uterino, la incidencia de las demás neoplasias malignas definitorias de sida ha disminuido significativamente desde la introducción del tratamiento antirretroviral.

La mayoría de las personas que viven con el virus toleran las pautas de quimioterapia estándar. No obstante, es importante tener en cuenta las potenciales interacciones farmacológicas en pacientes que están siendo tratados con inhibidores de la proteasa del VIH o con una pauta que contenga el potenciador farmacocinético cobicistat.

LINFOMA NO HODGKINIANO

El linfoma no hodgkiniano es la neoplasia maligna definitoria del sida más frecuente. Los linfomas no hodgkinianos definitorios de sida son todos ellos linfomas de células B maduras (cap. 171), y comprenden el linfoma difuso de células B grandes, el linfoma primario del SNC, el linfoma de Burkitt, el linfoma de cavidades con derrame primario y el linfoma plasmablástico. El linfoma difuso de linfocitos B grandes, que es el más frecuente, y el linfoma primario del sistema nervioso central, que se limita al cerebro y se observa en pacientes cuyo recuento de linfocitos CD4 es inferior a 50 células/μl, están estrechamente asociados a la infección por el virus de Epstein-Barr (cap. 348) y a una inmunodepresión avanzada. El linfoma de Burkitt, que también se asocia al virus de Epstein-Barr en el 25-40% de los casos, puede aparecer más tempranamente en la evolución de la infección por el VIH y se considera altamente curable. El linfoma plasmablástico es un linfoma CD20-negativo asociado al virus de Epstein-Barr que suele afectar a la orofaringe.

El linfoma de cavidades con efusión primaria (cap. 171), que es un linfoma no hodgkiniano de linfocitos B poco frecuente, comprende del 2 al 4% de los linfomas asociados al VIH y también puede estar asociado a la infección por el virus de Epstein-Barr y/o el virus del herpes humano 8. Se presenta como un derrame maligno que afecta a los espacios peritoneal, pleural o pericárdico, sin evidencia de masa tumoral primaria. Suele aparecer con el sida avanzado y se ha asociado a un sarcoma de Kaposi previo en alrededor del 25 al 70% de los pacientes.

SARCOMA DE KAPOSI

En un contexto de infección por el VIH, el sarcoma de Kaposi se registra principalmente en hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres (HRSH) y, de modo ocasional, en mujeres y en personas que tienen el uso de drogas por vía parenteral como factor de riesgo de infección por el VIH. El sarcoma de Kaposi suele aparecer con recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 200 células/μl, aunque puede aparecer con recuentos de linfocitos CD4 superiores. Sus manifestaciones más comunes son las lesiones moradas en la piel, que aparecen como nódulos o placas (fig. 359-2). El sarcoma de Kaposi afecta también a las superficies mucosas y, en las lesiones orofaríngeas, sus signos aparecen sobre todo en la encía y en el paladar duro. En personas de piel oscura, estas lesiones son más difíciles de identificar y a veces se confunden con dermatofibromas. La angiomatosis bacilar (cap. 291) también puede tener un aspecto similar y requiere una biopsia para distinguirla.

La mayoría de los pacientes con afectación visceral presentan evidencia de enfermedad cutánea, aunque es posible la enfermedad visceral aislada. Las localizaciones más frecuentes son los pulmones y el tracto gastrointestinal. En los pulmones, el sarcoma de Kaposi se presenta con enfermedad parenquimatosa, con o sin derrames asociados. Los derrames pleurales son característicamente sanguinolentos, conllevan mal pronóstico y requieren pleurodesis para controlar los síntomas respiratorios. En la broncoscopia pueden observarse lesiones similares a las de la piel, pero no se recomienda la biopsia debido a su naturaleza altamente vascular. La endoscopia del tracto gastrointestinal superior o inferior también puede revelar las lesiones clásicas del sarcoma de Kaposi.

TRATAMIENTO

El tratamiento antirretroviral es el pilar del tratamiento, y se ha documentado una disminución de la carga viral sérica del virus del herpes humano 8 tras el inicio del tratamiento antirretroviral.[8] Los pacientes que presentan una enfermedad difusa o diseminada o que no responden al tratamiento antirretroviral pueden requerir quimioterapia con agentes como la doxorubicina pegilada, la daunorubicina liposómica y el paclitaxel[A1] bajo cuidados expertos.

Cuando como consecuencia de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria se manifiesta un sarcoma de Kaposi no reconocido previamente o un empeoramiento de la enfermedad diagnosticada con anterioridad poco después de iniciar el tratamiento antirretroviral (cap. 358), deben evitarse los corticoesteroides, porque aumentan la replicación del virus del herpes humano 8 y pueden empeorar el sarcoma de Kaposi.

ENFERMEDAD DE CASTLEMAN MULTICÉNTRICA

La enfermedad de Castleman multicéntrica (cap. 171), que es un trastorno linfoproliferativo con un alto riesgo de progresión a linfoma,[9] también está asociada a la infección por el virus del herpes humano 8,[10] y hasta el 70% de los pacientes pueden

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 359-2. Sarcoma de Kaposi cutáneo.

tener un sarcoma de Kaposi concomitante. Los pacientes suelen presentar fiebre, pérdida de peso, linfoadenopatía difusa y hepatoesplenomegalia. La anemia y la hipergammaglobulinemia se detectan a menudo en las pruebas de laboratorio. La infección por el virus del herpes humano 8 es universal en la enfermedad de Castleman multicéntrica asociada al VIH. La base subyacente de los síntomas se relaciona con la alta producción de la citocina inflamatoria IL-6, regulada positivamente por los productos virales. El síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, componente M y cambios cutáneos) y el síndrome TAFRO (trombocitopenia, anasarca, fiebre, fibrosis reticulínica y organomegalia) también se han descrito junto con la enfermedad de Castleman multicéntrica.

TRATAMIENTO

Se cree que la enfermedad de Castleman multicéntrica en personas que viven con el VIH está asociada a unas tasas elevadas de replicación del virus del herpes 8 humano lítico, y estas tasas se correlacionan con la gravedad de la enfermedad clínica (a diferencia de la infección latente en el sarcoma de Kaposi). El tratamiento es con rituximab bajo supervisión de un experto (cap. 171), con ganciclovir añadido si los pacientes tienen recuentos bajos de CD4 o sarcoma de Kaposi concomitante. El etopósido se añade a veces para pacientes con enfermedad más agresiva. Los agentes biológicos que se dirigen directamente a la producción de IL-6 son a veces eficaces en pacientes seronegativos, pero no se recomiendan en personas con el VIH.

CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Las mujeres con infección por el VIH tienen menos capacidad de eliminación de la infección por el virus del papiloma humano (cap. 344) y están expuestas a un riesgo 3-4 veces mayor de cáncer de cuello uterino que las no infectadas por el VIH. Este riesgo no ha disminuido a pesar de la introducción del tratamiento antirretroviral. El cáncer de cuello uterino (cap. 184) constituye un problema especialmente vigente en países de recursos limitados, en los que las mujeres no tienen acceso fácil al cribado y el tratamiento temprano, y es una importante causa de mortalidad asociada al cáncer en esos países.

Las recomendaciones de cribado para las mujeres infectadas por el VIH son ligeramente diferentes a las de las mujeres seronegativas.[11] En particular, se recomienda que las mujeres seropositivas sigan sometiéndose a pruebas de detección después de los 65 años.

TRATAMIENTO

El tratamiento para la displasia cervical es el mismo que para las mujeres no infectadas por el VIH, aunque las mujeres con el VIH tienen más probabilidades de presentar displasia persistente o recurrente después del tratamiento. Las mujeres con displasia cervicouterina han de someterse, asimismo, a pruebas de Papanicolaou anales para el cribado del cáncer anal (v. más adelante).

CÁNCERES NO DEFINITORIOS DEL SIDA

Varias neoplasias malignas, que no se ajustan a la definición de neoplasias malignas definitorias de sida, se registran en cualquier caso con una mayor prevalencia en personas que viven con el VIH.[12] En ellas, el riesgo de desarrollo de tumores sólidos y linfomas no definitorios de sida es 2-3 veces mayor que en la población general. Considerando que el promedio de edad de las personas que viven con el VIH está aumentando, la prevalencia de estos cánceres no definitorios de sida es también cada vez mayor. Algunos están asociados a infecciones virales subyacentes, mientras que otros pueden atribuirse a factores de riesgo conductuales, como el tabaquismo y el consumo de alcohol. La potencial función de la inmunodepresión o la inflamación crónica relacionada con la activación inmunitaria crónica no está bien documentada, aunque se cree que está implicada en el proceso.

El linfoma de Hodgkin (cap. 172) tiene una tasa entre 5 y 20 veces superior en las personas que viven con el VIH, y su incidencia no ha disminuido a pesar de la introducción del tratamiento antirretroviral. El linfoma de Hodgkin puede ser más avanzado y agresivo en este contexto. El cáncer anal (cap. 131), que se asocia a la infección por el virus del papiloma humano con mayor frecuencia en los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, tiene una incidencia 30 veces mayor en las personas que viven con el VIH que en las no infectadas. El cáncer de pulmón (cap. 177), que es el cáncer no relacionado con el sida más frecuente, tiene una incidencia entre 2 y 3 veces mayor, independientemente del tabaquismo, en las personas que viven con el VIH en comparación con la población general. El cáncer colorrectal (cap. 179) se desarrolla antes y presenta una enfermedad más avanzada en las personas que viven con el VIH. El carcinoma hepatocelular (cap. 181) tiene un riesgo entre 3 y 6 veces mayor en las personas que viven con el VIH, probablemente relacionado con las altas tasas de coinfección con las hepatitis B y C. El cáncer de cabeza y cuello (cap. 176) tiene una incidencia 4 veces mayor y también está asociado con la infección por el virus del papiloma humano, así como con el tabaquismo y el consumo de alcohol. Cabe destacar que el cáncer de mama y el de próstata no aumentan en las personas que viven con el VIH.

TRATAMIENTO

El abordaje de los cánceres no definitorios del sida no difiere sustancialmente del de los pacientes sin infección por el VIH.

CRIBADO Y PREVENCIÓN

Además de las pruebas de Papanicolaou cervicouterinas para mujeres con infección por el VIH, todas las personas que viven con el VIH que sean HRSH y tengan antecedentes de verrugas anogenitales deben someterse a pruebas de Papanicolaou anales para el cribado del cáncer anal (cap. 131). Las mamografías, la colonoscopia y las tomografías computarizadas torácicas de cribado deben realizarse según las directrices para la población general. Las personas con el VIH e infección crónica por hepatitis B y que padecen cirrosis o tienen un alto riesgo de carcinoma hepatocelular deben someterse a un cribado con un nivel de α-fetoproteína y una ecografía hepática cada 6 meses. Los afectados por infección por hepatitis C crónica se someten a un cribado similar si presentan evidencia de cirrosis, incluso si han conseguido una respuesta virológica sostenida tras el tratamiento.

No se puede exagerar la importancia del asesoramiento para dejar de fumar. Asimismo, se debe indicar a los pacientes que usen productos de protección solar de factor alto y se sometan a una prueba de detección anual de cáncer cutáneo.

La vacuna contra el virus del papiloma humano es segura y eficaz en las personas que viven con el virus, y debe ser administrada entre los 9 y los 26 años para prevenir los cánceres de cuello uterino y anal (caps. 15 y 358). Del mismo modo, la vacuna contra la hepatitis B debe administrarse a todas las personas seropositivas que no tengan pruebas serológicas de una infección previa por el VHB, preferiblemente cuando su recuento de CD4 sea superior a 200 células/μl.

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES DEL VIH

CARDIOPATÍA CORONARIA

Las personas que viven con el VIH presentan tasas de infarto de miocardio (cap. 58) más elevadas que la población general, incluso después de ajustar los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Este riesgo aumentado también está presente en el subgrupo de personas sin factores de riesgo cardiovascular importantes y en pacientes asintomáticos con infección por el VIH controlada. Aunque los datos son limitados, el riesgo de muerte súbita cardíaca también puede ser mayor en la población infectada por el VIH.[13]

Entre los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, el tabaquismo representa una proporción considerable del riesgo entre las personas que viven con el VIH. En ellas, la prevalencia de tabaquismo es mayor que en la población general y sus efectos adversos pueden verse potenciados por el VIH. Como en algunas enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico, se piensa que la inflamación y la activación inmunitaria contribuyen a la ateroesclerosis y a la aparición de episodios cardiovas-

culares en la infección por el VIH, incluso en un contexto de supresión virológica con tratamiento antirretroviral.[14]

La dislipidemia (cap. 190) es otro importante factor de riesgo cardiovascular modificable. La enfermedad por el VIH avanzada se asocia a valores bajos de colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), así como niveles elevados de triglicéridos. El inicio del tratamiento antirretroviral en la enfermedad por el VIH avanzada a menudo eleva el colesterol total y el LDL hasta niveles que podrían esperarse sin infección por el VIH, en lo que en ocasiones se designa como fenómeno del «retorno a la salud». No obstante, los incrementos del colesterol HDL son variables y sus concentraciones pueden mantenerse persistentemente bajas en algunos casos, a pesar del control virológico. La hipertrigliceridemia es la anomalía lipídica más común en las personas con el VIH, especialmente en los pacientes que toman inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir.

TRATAMIENTO

Aunque el tratamiento de la hipertensión (cap. 64) no es fundamentalmente diferente en un contexto de infección por el VIH, los inhibidores de la proteasa pueden elevar las concentraciones de antagonistas del calcio coadministrados. Además, ciertos inhibidores de la proteasa (atazanavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir) pueden prolongar el intervalo PR, por lo que requieren un uso precavido cuando se coadministran antagonistas del calcio y β-bloqueantes. Los datos observacionales sugieren que el uso actual o reciente de ciertos fármacos antirretrovirales, como el abacavir y los inhibidores de la proteasa darunavir y lopinavir/ritonavir, se asocia a un mayor riesgo de infarto de miocardio.

Las directrices apoyan que se considere el VIH como un factor de riesgo cardiovascular importante a la hora de decidir sobre la prevención primaria mediante un tratamiento hipolipidemiante. Los profesionales clínicos deben tener en cuenta que los inhibidores de la proteasa, los reforzadores farmacológicos y el cobicistat inhiben el metabolismo de la mayoría de las estatinas; algunas (p. ej., la simvastatina) están contraindicadas y otras (p. ej., la fluvastatina) son más seguras, pero requieren una dosis inicial más baja y un seguimiento cuidadoso (v. tabla 357-4). Por lo demás, el enfoque de la prevención de las enfermedades cardiovasculares refleja el de la población general (cap. 39).

MIOCARDIOPATÍA E INSUFICIENCIA CARDÍACA

Antes de disponer de un tratamiento antirretroviral eficaz, la miocardiopatía dilatada (atribuida a afectación cardíaca directa por el VIH, infecciones oportunistas, deficiencias de micronutrientes o autoinmunidad) era una complicación común de la enfermedad por el VIH avanzada. La ecocardiografía muestra que la disfunción diastólica es ahora mucho más frecuente que la disfunción sistólica en las personas que viven con el VIH,[15] y la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada es, en consecuencia, más frecuente que la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (cap. 45). La esteatosis y la fibrosis cardíacas también son más prevalentes en las personas que viven con el VIH.

TRATAMIENTO

El abordaje de la función ventricular alterada y de la insuficiencia cardíaca no difiere del de la población general (cap. 46).

ENFERMEDAD PERICÁRDICA

Antes de disponer de tratamiento antirretroviral eficaz, la enfermedad pericárdica, incluyendo la pericarditis sintomática y el taponamiento cardíaco (cap. 62), era un importante problema cardiovascular en personas que viven con el VIH, en especial los pacientes que presentaban inmunodeficiencia avanzada. La prevalencia del derrame pericárdico entre las personas que viven con el virus en aquella época era del orden del 20%. En la actualidad, el derrame pericárdico asintomático es infrecuente.

Las causas de la pericarditis aguda en personas con el VIH sin inmunodepresión grave son similares a las de la población general, y alrededor del 80% de los casos se consideran idiopáticos (en su mayoría, de etiología presuntamente viral). En ámbitos en los que el acceso al tratamiento antirretroviral es reducido y en pacientes con enfermedad por el VIH avanzada predominan las causas infecciosas (sobre todo micobacterianas) y la neoplasia maligna relacionada con el sida.

TRATAMIENTO

La evaluación y el tratamiento de la enfermedad pericárdica son los mismos que en la población general.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

La prevalencia de la hipertensión arterial pulmonar en las personas que viven con el VIH es alrededor de 10 veces mayor que la de la hipertensión arterial pulmonar idiopática en la población general (cap. 69). Los efectos adversos directos de las proteínas virales del VIH-1 *nef, vpr* y *tat* sobre la vasculatura pulmonar y los efectos indirectos del VIH por generación de procitocinas inflamatorias pueden desempeñar funciones importantes.

Los profesionales clínicos deben considerar la hipertensión arterial pulmonar en el diagnóstico diferencial de la disnea de esfuerzo en personas con el VIH. Las causas secundarias de hipertensión arterial pulmonar en esta población comprenden la enfermedad tromboembólica venosa crónica, la apnea obstructiva del sueño y la hipertensión portopulmonar por hepatitis viral crónica u otras causas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Para el tratamiento médico, el sildenafilo no debe coadministrarse con inhibidores de la proteasa o cobicistat, y el tadalafilo y el bosentán deben utilizarse con precaución. Por lo demás, el tratamiento es el mismo que para otras causas de hipertensión pulmonar (cap. 69). El pronóstico de la hipertensión pulmonar asociada al VIH en el marco de un tratamiento antirretroviral eficaz parece ser similar al de la hipertensión pulmonar en la población sin el VIH.

MANIFESTACIONES ENDOCRINAS DEL VIH

FUNCIÓN SUPRARRENAL

La insuficiencia suprarrenal primaria (cap. 208) era una complicación frecuente del sida antes de que se dispusiera de un tratamiento antirretroviral eficaz. La suprarrenalitis por citomegalovirus era la causa identificable más común en los estudios de autopsia, aunque también se describieron otras infecciones oportunistas y neoplasias malignas capaces de infiltrar las glándulas suprarrenales o, en ciertos casos, el hipotálamo o la hipófisis.

Las interacciones fármaco-fármaco entre los corticoesteroides administrados exógenamente y los antirretrovirales son en la actualidad las principales causas de problemas relacionados con el cortisol en personas que viven con el virus. Los inhibidores de la proteasa y el potenciador farmacocinético cobicistat inhiben el metabolismo de corticoesteroides de uso común (como fluticasona, budesonida y triamcinolona) y pueden dar lugar a exposición sistémica a corticoesteroides que se administran por inhalación, por vía tópica o por inyección en espacios articulares. La beclometasona es el corticoesteroide inhalado de elección para pacientes que toman inhibidores de la proteasa y, por extensión, cobicistat.

TRASTORNOS TIROIDEOS

La disfunción de la glándula tiroides clínicamente aparente (cap. 207) no parece ser más prevalente en las personas que viven con el VIH, pero el síndrome de enfermedad eutiroidea subclínica puede ser más común, especialmente en la enfermedad por el VIH avanzada. En la enfermedad por el VIH avanzada, diversos patógenos y neoplasias malignas pueden infiltrar la glándula tiroides, entre ellos *Pneumocystis jirovecii,* patógenos causantes de tuberculosis, *Cryptococcus, Coccidioides,* sarcoma de Kaposi y linfoma.

La enfermedad de Graves (cap. 207) puede producirse en el contexto del inicio del tratamiento antirretroviral como manifestación del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria. A diferencia de la mayoría de las manifestaciones infecciosas, que se producen en los meses iniciales, la enfermedad de Graves puede desarrollarse, sin embargo, hasta 3 años después del inicio del tratamiento antirretroviral.

DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA ALTERADA

La alteración de la distribución de la grasa, que se asocia a la dislipidemia y a la resistencia a la insulina, se denomina comúnmente síndrome de lipodistrofia asociada al VIH. Algunas personas con el VIH presentan acumulación de grasa; otras, lipoatrofia, y algunas, una combinación de ambas.

Las personas que viven con el VIH pueden presentar una acumulación anormal de grasa, normalmente grasa abdominal visceral, pero a veces agrandamiento de las almohadillas de grasa dorsocervical, acumulación de grasa en el tronco y la pared torácica superior, y aumento de las mamas. La patogenia de la acumulación de grasa es desconocida. Ninguna clase o fármaco antirretroviral específico está claramente asociado a la acumulación de grasa, y el cambio entre varios tipos de regímenes, como los basados en proteasas en regímenes alternativos, no ha resultado eficaz.

La lipoatrofia tiende a ser difusa, si bien es más visible en la cara, las extremidades y las nalgas. Generalmente se atribuye a toxicidad mitocondrial por exposición a un ITIAN análogo de la timidina (estavudina o zidovudina) que tiene el efecto no deseado de inhibir la ADN polimerasa mitocondrial del huésped. Algunas personas con el VIH que fueron tratadas previamente con análogos de la timidina presentan lipoatrofia residual. Con los regímenes actuales de fármacos antirretrovirales, los nuevos casos incidentes son infrecuentes.

En la exploración física, el aumento de la grasa abdominal visceral es en ocasiones difícil de distinguir de la obesidad generalizada, si bien la ganancia excesiva de grasa en el compartimento visceral puede generar un abdomen más firme, con relativamente poca grasa subcutánea «pellizcable». Los médicos pueden medir en serie la circunferencia de la cintura y la cadera.

Es importante controlar los niveles de glucosa en ayunas, los valores lipídicos y las enzimas hepáticas en pacientes con acumulación de grasa, porque alteraciones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

metabólicas, como dislipidemia, prediabetes/diabetes y hepatopatía grasa no alcohólica (cap. 138), son frecuentes.

TRATAMIENTO

Las opciones de tratamiento para la acumulación de grasa son limitadas, y el cambio entre agentes antirretrovirales no suele tener ningún efecto.[16] Los médicos deben aconsejar a los pacientes sobre la dieta y el ejercicio. La liposucción de las bolsas de grasa dorsocervicales puede ser temporalmente eficaz, aunque la grasa puede volver a acumularse. La naturaleza visceral de la acumulación de grasa impide la liposucción abdominal. Algunas mujeres se benefician de la mamoplastia de reducción si la hipertrofia mamaria genera síntomas como dolor lumbar.

La tesamorelina, que es un análogo liberador de la hormona del crecimiento, estimula la hipófisis para que libere hormona del crecimiento, lo que aumenta las concentraciones circulantes de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), con el consiguiente aumento de la lipólisis. Una inyección subcutánea diaria de tesamorelina (1,4 mg diarios) puede reducir la grasa abdominal en alrededor del 15% a lo largo de 26 semanas, si bien la grasa se reacumula con rapidez después de cesar el tratamiento.[A2] Con tesamorelina, los perfiles lipídicos tienden a mejorar y la grasa hepática disminuye. No se dispone de datos de seguridad a largo plazo, y se sabe que los niveles elevados de IGF-1 se asocian a un mayor riesgo de malignidad. Para la lipoatrofia, la FDA ha aprobado dos rellenos faciales inyectables temporales (ácido poli-L-láctico e hidroxiapatita cálcica), que pueden inyectarse en la dermis profunda a intervalos regulares para inducir el crecimiento del colágeno.

DIABETES MELLITUS

La incidencia de la diabetes mellitus (cap. 210) puede ser mayor en personas que viven con el VIH, aunque los datos epidemiológicos son controvertidos. Datos limitados indican que el propio VIH puede por sí mismo causar resistencia a la insulina y diabetes de forma directa, posiblemente por los efectos de proteínas del virus como la *vpr* o por sensibilidad a glucocorticoides. Datos más convincentes avalan un papel indirecto del virus por generación de citocinas proinflamatorias que pueden afectar directamente a la señalización de la insulina. La adiposidad visceral aumentada (lipohipertrofia) en algunas personas que viven con el VIH también contribuye, en ocasiones, al riesgo de resistencia a la insulina y diabetes.

Las directrices recomiendan examinar anualmente a las personas con el VIH para detectar la diabetes, utilizando un nivel de glucosa en ayunas si el nivel de glucosa aleatorio es elevado, ya que algunos fármacos anti-VIH, especialmente el abacavir, pueden reducir falsamente los niveles de hemoglobina glucosilada.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la diabetes (cap. 210) no difiere en las personas que viven con el VIH, aunque debe prestarse atención a las interacciones entre medicamentos. Por ejemplo, los niveles de metformina aumentan con el dolutegravir.

DEFICIENCIA DE VITAMINA D

Los datos son contradictorios en cuanto a si la deficiencia de vitamina D es más común en personas con el VIH, pero la insuficiencia o deficiencia de vitamina D es común en la infección por el VIH. La activación inmunitaria y la inflamación pueden desempeñar un papel. El efavirenz, un ITINAN, reduce las concentraciones circulantes de la forma activa de la vitamina D, induciendo enzimas del citocromo P-450 que aumentan el catabolismo de la vitamina, transformándola en una forma inactiva. Los inhibidores de la proteasa pueden inhibir la conversión de vitamina D en sus metabolitos activos. Deben medirse las concentraciones de 25-hidroxivitamina D en pacientes con baja densidad mineral ósea o antecedentes de fractura.

TRASTORNOS ÓSEOS

La infección por el VIH se asocia a una prevalencia de osteoporosis aproximadamente 3 veces mayor (cap. 225), con tasas más elevadas entre los pacientes que toman fármacos antirretrovirales y, en concreto, inhibidores de la proteasa.[17] La instauración del tratamiento antirretroviral produce una pérdida media de densidad mineral ósea del 2 al 6%, similar a la observada en mujeres que pasan por la menopausia. Los factores de riesgo específicos del VIH de reducción de la densidad mineral ósea identificados comprenden bajo recuento mínimo de CD4, viremia por el VIH, y uso de inhibidores de la proteasa y fumarato de disoproxil de tenofovir. Otro profármaco del tenofovir, la tenofovir alafenamida, tiene menos efectos adversos sobre la densidad mineral ósea.

Las directrices de EE. UU. recomiendan el cribado de la osteoporosis mediante absorciometría de doble energía en hombres de 50 años o más y en mujeres posmenopáusicas portadores del VIH. Algunos expertos son partidarios, además, de calcular el riesgo de fractura a 10 años por medio de la herramienta de evaluación del riesgo de fractura (FRAX; e-fig. 225-4) en hombres de 40 a 49 años y en mujeres mayores de 40 años, continuando con una absorciometría dual de rayos X si el riesgo de fractura osteoporótica importante es superior al 10%. Los datos apuntan a considerar el VIH como una causa secundaria de osteoporosis cuando se utiliza este sistema de cálculo del riesgo. Los pacientes que han sufrido fracturas por fragilidad, tienen alto riesgo de caídas o han usado glucocorticoides de forma crónica (el equivalente a 5 mg o más al día de prednisona durante más de 3 meses) deben someterse a cribado por absorciometría dual de rayos X. Los médicos han de evaluar a los pacientes con osteoporosis por causas secundarias, como en la población general. Como parte de la asistencia de rutina, se debe medir cada 1 o 2 años la estatura de los pacientes de 50 años o más para identificar la pérdida de altura por fracturas vertebrales.

Los criterios para el inicio del tratamiento de la osteoporosis (cap. 225) en personas con el VIH no son distintos de los aplicados a la población general.[18] Los pacientes que toman fumarato de disoproxil de tenofovir deben pasarse a tenofovir alafenamida o a un fármaco alternativo, en función de los antecedentes terapéuticos. Los inhibidores de la proteasa también se deben reemplazar por fármacos alternativos cuando sea posible.

HIPOGONADISMO MASCULINO

Desde la implantación del tratamiento antirretroviral, el hipogonadismo (cap. 216) es menos prevalente, aunque hay estimaciones que indican que entre el 15 y el 20% de los hombres con el VIH lo padecen. Los pacientes presentan síntomas y signos clásicos, entre ellos fatiga, baja energía, estado de ánimo deprimido, disminución de la libido, disfunción eréctil, pérdida de peso, atrofia testicular y ginecomastia. La densidad mineral ósea también puede estar disminuida.

Aunque la mayoría de los casos de hipogonadismo en hombres infectados por el VIH son secundarios a disfunción hipofisaria o hipotalámica (cap. 205), también se dan casos de hipogonadismo primario. En pacientes con recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 100 células/μl, varios patógenos oportunistas y neoplasias malignas pueden infiltrar la hipófisis, el hipotálamo o los testículos. Las elevaciones de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), también contribuyen al hipogonadismo en todos los estadios de la enfermedad por el VIH.

Las concentraciones de las globulinas unidas a las hormonas sexuales están a menudo aumentadas en la infección por el VIH, lo que puede dar lugar a concentraciones de testosterona total normales, estando en realidad las concentraciones de testosterona libre por debajo de los valores normales (cap. 216). En consecuencia, en hombres sintomáticos es necesario realizar determinaciones de testosterona libre matutina. La reposición de testosterona con inyecciones intramusculares o preparaciones tópicas induce en ocasiones mejora de los síntomas y la calidad de vida. Es importante descartar el cáncer de próstata oculto (cap. 186) con una prueba de detección de antígeno prostático específico antes de iniciar el tratamiento con testosterona.

FUNCIÓN OVÁRICA

Las irregularidades menstruales son frecuentes en las mujeres con el VIH, y un recuento bajo de linfocitos CD4 se ha asociado a una menopausia precoz en algunos estudios. Parece que las mujeres con el VIH refieren un mayor número de síntomas menopáusicos (cap. 222). La prevalencia de la infertilidad está aumentada en mujeres infectadas por el VIH, mientras que las tasas de respuesta a la fecundación *in vitro* están reducidas.

MANIFESTACIONES PULMONARES

Tras la introducción del tratamiento antirretroviral potente, la epidemiología de las manifestaciones pulmonares asociadas al VIH ha pasado de ser predominantemente infecciosa a caracterizarse por complicaciones no infecciosas. La incidencia de la neumonía bacteriana, habitualmente causada por *Streptococcus pneumoniae* (cap. 268), y de la neumonía producida por el hongo *P. jirovecii* (cap. 313), ha disminuido de forma drástica, aunque esta última continúa siendo un cuadro problemático en pacientes con recuentos de linfocitos CD4 bajos. La tuberculosis pulmonar sigue siendo prevalente en numerosos entornos de recursos limitados, aunque su incidencia también ha disminuido a raíz de la instauración del tratamiento antirretroviral eficaz y el uso del tratamiento preventivo con isoniacida. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la hipertensión arterial pulmonar y el cáncer de pulmón se han constituido en las principales complicaciones no infecciosas.

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Diversos estudios han constatado mayores tasas de EPOC (cap. 76) en personas que viven con el VIH que en controles no infectados, incluso después del ajuste por exposición al consumo de cigarrillos. El VIH es un factor de riesgo de enfisema, y se asocia a mayor gravedad y extensión del enfisema, mayor grado de destrucción pulmonar en curso y aceleración del deterioro de la función pulmonar.

El tratamiento de la EPOC en las personas que viven con el VIH no difiere fundamentalmente del de la población general, salvo en que la beclometasona es el agente preferido (v. «Manifestaciones endocrinas del VIH»). Dado el potencial riesgo aumentado de episodios adversos cardiovasculares, el salmeterol no debe coadministrarse con inhibidores de la proteasa y cobicistat.

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

La incidencia de la tromboembolia venosa (cap. 68) es mayor en las personas que viven con el VIH que en la población general. Los factores de riesgo comprenden recuento de CD4 bajo, presencia de infecciones oportunistas y uso de los inhibidores de la proteasa más antiguos (indinavir, nelfinavir, ritonavir o saquinavir). Además, la infección por el VIH predispone a la hipercoagulabilidad, que puede estar en parte relacionada con la inflamación crónica.

TRATAMIENTO

El abordaje de la enfermedad tromboembólica venosa en la infección por el VIH se ve complicado por las interacciones fármaco-fármaco. Entre los fármacos anticoagulantes orales de acción directa, el edoxabán y el rivaroxabán no deben coadministrarse con inhibidores de la proteasa o cobicistat, mientras que el dabigatrán es probablemente seguro si el aclaramiento de creatinina es de al menos 50 ml/min. El apixabán puede utilizarse con inhibidores de la proteasa o cobicistat con una dosis reducida en un 50% asumiendo una función renal normal (v. tabla 357-4). La sensibilidad a la warfarina puede incrementarse con coadministración de inhibidores de la proteasa o cobicistat, lo que requiere un cuidadoso control del índice normalizado internacional.

NEUMONITIS

La neumonitis intersticial linfocítica afecta habitualmente a lactantes infectados por el VIH, aunque también se dan casos en adultos, incluso con recuentos de linfocitos CD4 superiores a 350 células/μl. La neumonitis intersticial inespecífica (cap. 80) es, en general, asintomática, aunque algunos afectados presentan fiebre, disnea y tos, habitualmente en personas con recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 200 células/μl, por lo que puede asemejarse a la neumonía por *Pneumocystis*. El síndrome de linfocitosis infiltrante difusa (por CD8) es un trastorno sistémico crónico que cursa con afectación pulmonar aproximadamente en el 50% de los pacientes. Comparte características clínicas con la neumonitis intersticial linfocítica, y con adición de otros rasgos similares a los del síndrome de Sjögren, como síndrome seco, linfoadenopatía, hipertrofia de las glándulas parótidas (a veces muy manifiesta) y hepatoesplenomegalia. El tratamiento consiste en un tratamiento antirretroviral eficaz (cap. 357), aunque en raras ocasiones pueden ser necesarios los corticoesteroides.

OTROS TRASTORNOS PULMONARES

Las personas seropositivas no corren un mayor riesgo de padecer asma (cap. 75). Las bronquiectasias (cap. 78) pueden complicar la neumonía recurrente en las personas que viven con el VIH y es característico su diagnóstico mediante TC de alta resolución. La sarcoidosis (cap. 83) puede manifestarse como un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria en un contexto de tratamiento antirretroviral de instauración reciente.

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES DEL VIH

Los síntomas y enfermedades gastrointestinales continúan siendo importantes factores contribuyentes a la morbilidad en las personas que viven con el VIH, en particular en pacientes que no son capaces de mantener la supresión viral, por incumplimiento terapéutico o por falta de acceso al tratamiento antirretroviral, o que presentan enfermedad avanzada en el diagnóstico inicial. La translocación microbiana debida a la barrera epitelial intestinal dañada puede ser un contribuyente central al estado de activación inmunitaria crónica que se observa especialmente durante la infección aguda y temprana por el VIH. El tratamiento antirretroviral precoz puede disminuir, pero no interrumpir, este proceso patógeno.[19] La mayoría de las complicaciones infecciosas gastrointestinales se observan con cada vez mayor incidencia a medida que la inmunodepresión progresa, en especial con recuentos de CD4 inferiores a 100 células/μl, en tanto que las complicaciones no infecciosas pueden producirse con cualquier recuento de CD4.

Aunque los nuevos medicamentos antirretrovirales de primera línea tienen muy escasos efectos secundarios gastrointestinales, algunos pacientes pueden continuar recibiendo tratamientos más antiguos o estar tomando fármacos de segunda o tercera línea por haber adquirido resistencia al tratamiento. Los fármacos antirretrovirales más antiguos también se utilizan frecuentemente en contextos de recursos limitados.

EFECTOS SECUNDARIOS GASTROINTESTINALES DE LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA

El abacavir puede causar un síndrome de hipersensibilidad sutil con febrícula, molestias abdominales, náuseas y vómitos y, a veces, una erupción leve, poco después del inicio del tratamiento. La interrupción con nueva provocación posterior en pacientes que han manifestado signos y síntomas de hipersensibilidad puede conducir a reacciones anafilactoides no mediadas por IgE rápidas y graves, y a la muerte. La prueba de determinación de positividad para el alelo del antígeno leucocítico humano (HLA)-B-5701 antes de iniciar el tratamiento ha eliminado en gran medida este riesgo. Los pacientes pueden volver a ser tratados con abacavir de forma segura si son HLA-B-5701-negativos. La nevirapina, que aún se utiliza en entornos con pocos recursos, puede causar niveles elevados de aminotransferasas y, en raras ocasiones, insuficiencia hepática, sobre todo en hombres con un recuento de CD4 superior a 400 células/μl y en mujeres con un recuento de CD4 superior a 250 células/μl en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral.

INHIBIDORES DE LA PROTEASA

Los inhibidores de la proteasa de primera generación saquinavir, indinavir, nelfinavir y ritonavir a menudo causaban problemas gastrointestinales importantes. El atazanavir se ha asociado a colelitiasis y casi siempre causa una hiperbilirrubinemia indirecta leve benigna, similar a la enfermedad de Gilbert, debida la inhibición de la UDP-glucuronil-transferasa y reversible al suspender el fármaco. Los inhibidores de la proteasa, sobre todo el ritonavir y el ritonavir-lopinavir, tienen mayor probabilidad de causar hipertrigliceridemia, que puede contribuir al riesgo de pancreatitis y hepatopatía grasa.

INHIBIDORES DE LA TRANSFERENCIA DE CADENAS DE LA INTEGRASA

Los inhibidores de la integrasa como clase están asociados al aumento de peso. Puede producirse una reacción dermatológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS; cap. 407) con elevaciones concomitantes de los niveles de aminotransferasa e insuficiencia hepática en pacientes que toman raltegravir.

OTROS

La pentamidina, incluso en la forma aerosolizada usada para prevenir la neumonía por *Pneumocystis*, puede provocar pancreatitis. El trimetoprim-sulfametoxazol en dosis altas empleado para el tratamiento y la prevención de la neumonía por *Pneumocystis* o de las infecciones estafilocócicas resistentes a la meticilina causa en ocasiones hepatitis significativa.

MANIFESTACIONES ORALES

Los pacientes con el VIH pueden padecer diversas complicaciones no infecciosas en la cavidad oral y las glándulas salivales (cap. 393), a menudo como referencia inicial de una infección por el VIH no diagnosticada o de progresión de la enfermedad existente. La prevalencia de complicaciones orales relacionadas con la inmunodepresión ha disminuido con una terapia antirretroviral más extendida, pero han aumentado otras afecciones relacionadas con la sequedad bucal (xerostomía), el tabaquismo y el escaso acceso a la atención odontológica. La prevalencia de la enfermedad relacionada con el VPH y la enfermedad ulcerosa, como la producida por el virus del herpes simple o las úlceras aftosas idiopáticas, se ha mantenido estable en relación con los primeros años de la epidemia.

Las lesiones de la leucoplasia vellosa oral (fig. 359-3) no pueden rasparse, a diferencia del revestimiento blanquecino propio de la candidiasis oral (fig. 359-4). El eritema gingival lineal se presenta como una línea gingival vivamente inflamada bien delimitada. Puede relacionarse con microorganismos gramnegativos e intestinales, así como con *Candida*. La gingivitis o la periodontitis ulcerosa necrosante pueden manifestarse como destrucción rápida y dolorosa de hueso y tejidos blandos con la misma flora microbiológica que la del eritema gingival lineal. El sarcoma de Kaposi suele afectar al paladar duro o la encía (fig. 359-5) y puede producir enfermedad ulcerosa.

La ulceración aftosa oral idiopática (fig. 359-6), que puede ser un problema grave y refractario en el VIH avanzado, pone a los pacientes en riesgo nutricional y a veces requiere tratamiento. Los esteroides tópicos (p. ej., acetónido de triamcinolona 0,1%)



FIGURA 359-3. Lesiones de leucoplasia vellosa oral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

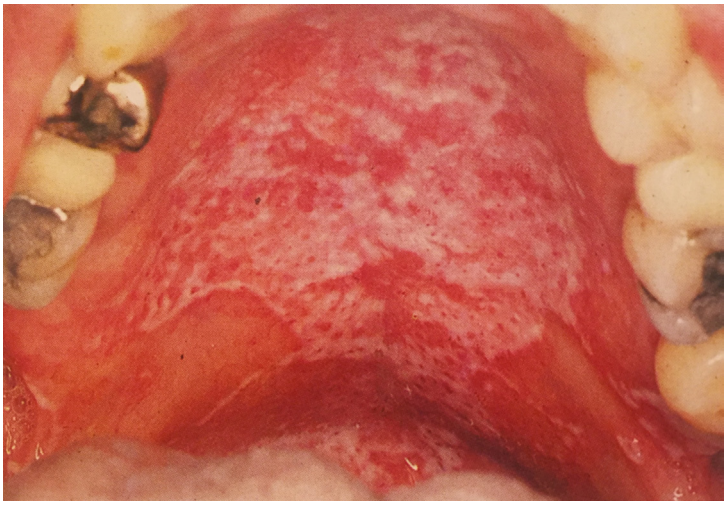

FIGURA 359-4. Candidiasis oral o muguet.



FIGURA 359-5. Sarcoma de Kaposi gingival.



FIGURA 359-6. Úlcera aftosa oral.

durante varios días son útiles, pero una enfermedad más extensa puede requerir corticoesteroides sistémicos (p. ej., prednisona 20-40 mg) durante 4-7 días o talidomida (50-100 mg) hasta 1 mes o hasta su resolución. Las úlceras premalignas o malignas son a menudo indoloras, a diferencia de otras lesiones ulcerosas.

La xerostomía puede deberse a efectos adversos farmacológicos o a infiltración linfocítica de las glándulas salivales, manifestada por hipertrofia parotídea indolora y ulterior hipofunción salival, a veces como parte de un síndrome de linfocitosis infiltrante difusa. El síndrome de linfocitosis infiltrante difusa es más común en la enfermedad avanzada, aunque puede darse en cualquier fase de la infección por el VIH. La hipertrofia parotídea bilateral por infiltración linfocítica o grasa tiene un aspecto radiográfico característico, y las biopsias no suelen ser necesarias para establecer el diagnóstico. La xerostomía (cap. 393) tiene una importante repercusión sobre la calidad de vida y la salud dental y gingival, y puede ser difícil de tratar.

TRATAMIENTO

El uso de agentes lubricantes en forma de geles, pastillas para chupar o colutorios, dispensados sin receta, puede proporcionar cierto alivio. También se emplea saliva artificial bajo prescripción.

MANIFESTACIONES ESOFÁGICAS

La disfagia y la odinofagia, que son síntomas comunes en pacientes con el VIH, suelen relacionarse con las complicaciones infecciosas habituales del VIH avanzado, como candidiasis o infección por el VHS (CD4 < 200 células/μl) o citomegalovirus (CD4 < 50 células/μl) y, de manera infrecuente, con la histoplasmosis (habitualmente con CD4 < 150 células/μl con mediana de CD4 < 50 células/μl). No obstante, también pueden ser causadas por úlceras aftosas idiopáticas, como las de la cavidad oral, que pueden aparecer con cualquier recuento de CD4, pero que son más graves en la enfermedad avanzada. La esofagitis eosinofílica (cap. 124) es una entidad identificada con frecuencia creciente que puede causar disfagia y molestia retroesternal al tragar.

TRATAMIENTO

En el caso de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, que es una dolencia frecuente, los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores de histamina 2 están contraindicados o deben utilizarse con precaución con los fármacos antirretrovirales de uso común, como el atazanavir y la rilpivirina, que requieren un entorno ácido para una absorción óptima. El uso concomitante de ácidos que contengan calcio o magnesio está contraindicado con el raltegravir y pueden reducir las concentraciones séricas de los inhibidores de la integrasa dolutegravir, bictegravir y elvitegravir. En ocasiones están indicados el tratamiento provisional con fluconazol, para los síntomas típicos de la esofagitis candidiásica, que a veces cursa sin candidiasis oral, o una prueba con un inhibidor de la bomba de protones (v. tabla 124-1) para la ERGE o para síntomas compatibles con esofagitis eosinofílica. Los síntomas persistentes relacionados con el esófago requieren evaluación endoscópica con obtención de biopsias para plantear el tratamiento dirigido a la causa subyacente.

MANIFESTACIONES DEL INTESTINO DELGADO

Las condiciones propias de la enteropatía por el VIH pueden establecerse en una fase temprana de la enfermedad, cuando el VIH altera la mucosa y, en última instancia, causan atrofia vellosa y reducen la superficie efectiva del intestino delgado. Aunque esta complicación es más típica en pacientes con recuentos bajos de linfocitos CD4, los pacientes pueden experimentar síntomas debidos a la enteropatía por el VIH con cualquier recuento de linfocitos CD4. La enteropatía por el VIH, que puede causar síntomas típicos de la enfermedad del intestino delgado, como meteorismo, gases, dolor abdominal y diarrea líquida, es un diagnóstico de exclusión una vez descartadas las causas infecciosas. La mayoría de las causas infecciosas de diarrea (cap. 262) en pacientes con el VIH tratados tienden a ser similares en su presentación y curso a las observadas en otros pacientes inmunocompetentes.

MANIFESTACIONES DEL INTESTINO GRUESO

No hay causas no infecciosas importantes de enfermedad del intestino grueso que sean específicas de la infección por el VIH. El diagnóstico de diarrea infecciosa distinta de la debida a citomegalovirus depende de las pruebas fecales (cultivo bacteriano y tinciones para parásitos, pruebas antigénicas o, si están disponibles, pruebas de PCR múltiple, incluidas las virales), y pruebas de detección de *Clostridioides difficile*. Las causas infecciosas más frecuentes de la colitis relacionada con el VIH, como la debida a citomegalovirus, solo se manifiestan con recuentos de CD4 del orden de menos de 50 células/μl y deben diagnosticarse por biopsia durante el examen directo del colon. Con el tratamiento antirretroviral, rara vez se observan enfermedades diarreicas devastadoras, como la criptosporidiosis, la microsporidiosis, *Cyclospora* y *Cystoisospora belli*.

TRATAMIENTO

El riesgo de bacteriemia por *Salmonella* es mayor en las personas que viven con el VIH, por lo que todos los pacientes infectados han de recibir tratamiento basado en patrones de susceptibilidad a los antibióticos (cap. 284); la recidiva es común en los pacientes con los recuentos de linfocitos CD4 más bajos y puede requerir tratamiento antibiótico supresor. Para la infección por *Shigella*, especialmente en los HRSH, los antibióticos (cap. 285) están indicados tanto para acortar la duración de los síntomas como para prevenir potencialmente el contagio a otras personas. Los pacientes asintomáticos con *Entamoeba his-*

tolytica hallada en la microscopia fecal o por PCR deben recibir un fármaco luminal, como la paromomicina, para eliminar los quistes (cap. 323).

Si no se determina ninguna causa, pero la diarrea persiste, en especial si el recuento de CD4 es inferior a 50 células/µl, ha de realizarse una colonoscopia para la visualización directa y la biopsia de cualquier lesión observada. La infección por citomegalovirus se trata habitualmente con un ciclo de inducción de 2 a 3 semanas de ganciclovir (5 mg/kg dos veces al día por vía i.v.), seguido de valganciclovir (900 mg al día por vía oral), hasta que se consigue la reconstitución inmunitaria y el tratamiento ya no es necesario.

MANIFESTACIONES HEPÁTICAS

La enfermedad hepática continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con el VIH, en parte debido a la alta prevalencia de la coinfección crónica con virus de la hepatitis B y hepatitis C como consecuencia de vías de transmisión compartidas. Se han dado casos de insuficiencia hepática aguda fulminante en pacientes con hepatitis B crónica activa (cap. 135) en el contexto del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria, incluso mientras seguían un tratamiento antirretroviral que también es activo contra la hepatitis B. Las personas con el VIH y hepatitis B deben seguir regímenes de medicación antirretroviral que incluyan fármacos activos contra ambos virus. La hepatitis autoinmunitaria (cap. 135) es infrecuente en la infección por el VIH, aunque se han notificado casos.

La prevalencia de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (cap. 138) es aproximadamente del 35% en pacientes que viven con el VIH y no tienen coinfección por hepatitis C.[20] La progresión a esteatohepatitis no alcohólica con inflamación y fibrosis manifiestas o cirrosis parece ser más rápida que en la población no infectada por el VIH.

MANIFESTACIONES BILIARES

El atazanavir se ha asociado a colelitiasis y bilirrubinemia indirecta primaria. La colangiopatía por el VIH, cuadro debido a estenosis biliares por patógenos oportunistas, como microsporidios o citomegalovirus, rara vez se registra en la era actual del tratamiento antirretroviral eficaz.

MANIFESTACIONES ANORRECTALES

La proctitis o la proctocolitis debida a patógenos de transmisión sexual habituales (cap. 264), como *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis,* virus del herpes simple y sífilis, pueden presentarse de la misma manera que en la población general. Sin embargo, el linfogranuloma venéreo (cap. 294), que antes se veía principalmente en las regiones templadas del mundo como una proctitis ulcerosa con linfoadenopatía inguinal dolorosa posterior, y rotura y drenaje ocasionales, se observa en la población de hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HRSH) de todo el mundo, predominantemente en HRSH con el VIH. La enfermedad ulcerosa por virus del herpes simple es frecuente. La infección por citomegalovirus y las úlceras aftosas múltiples recurrentes se registran con menor frecuencia fuera del contexto de la enfermedad por el VIH avanzada, pero son importantes causas de morbilidad en pacientes con recuentos de CD4 de menos de 50 células/µl. El condiloma y la displasia anal relacionados con el VPH pueden producirse en cualquier fase de la enfermedad y desembocar en un cáncer anal (v. «Cánceres no definitorios del sida»). Las fisuras (v. fig. 131-4) y las fístulas anales (v. fig. 131-3), y los abscesos perirrectales son también más frecuentes en HRSH (tabla 359-2).

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS DEL VIH

Las afecciones cutáneas pueden ser el primer signo de presentación de la infección por el VIH, y hasta el 90% de los pacientes con el VIH desarrollan una complicación cutánea durante el desarrollo de su enfermedad.[21] A grandes rasgos, las manifestaciones cutáneas (tabla 359-3) pueden diferenciarse en infecciosas, no infecciosas e inflamatorias, con presentaciones que en general son similares a las observadas en personas inmunocompetentes, que, sin embargo, en ocasiones son más graves, prolongadas y pueden precisar un tratamiento más intensivo (caps. 403-409). Algunas manifestaciones cutáneas, como la candidiasis oral y la sífilis secundaria, deben hacer considerar siempre la realización de la prueba del VIH (tabla 359-4).

PRURITO CON O SIN SIGNOS FÍSICOS

El prurito, que es el síntoma dermatológico más frecuente en la época de los modernos tratamientos antirretrovirales, a menudo tiene una significativa repercusión en la calidad de vida. Trastornos frecuentes, como la xerosis, la dermatitis seborreica, las infecciones fúngicas y el eccema, pueden presentarse de una forma más persistente en pacientes con el VIH, incluso con elevados recuentos de linfocitos CD4, y pueden constituir la manifestación de presentación en personas con el VIH no diagnosticado. El prurito puede aparecer sin otros hallazgos en la exploración física, por lo que es necesario proceder a una investigación minuciosa de la enfermedad subyacente (cap. 403).

NEOPLASIAS MALIGNAS DE LA PIEL

Las personas con el VIH comparten los factores de riesgo característicos de los carcinomas espinocelulares y basocelulares (cap. 188) con las personas no infectadas por el VIH, pero padecen estos cánceres con una frecuencia de 2 a 3 veces mayor, a edad más joven, en múltiples localizaciones y, en ocasiones, en áreas de la piel no expuestas al sol.[22] La enfermedad de Bowen (cap. 188) y la papulosis bowenoide, que pueden producirse en el área genital de hombres y mujeres jóvenes sexualmente activos, presentan placas eritematosas elevadas y asociadas a infección por el VPH. El melanoma maligno se registra con mayor frecuencia y suele ser más avanzado y agresivo en pacientes que viven con el VIH. El tumor de células de Merkel puede manifestarse a una edad más joven que la habitual en personas inmunocompetentes, más mayores y de piel clara. Asociado al poliomavirus de Merkel, se presenta como una lesión nodular, de color rojo brillante o azulado, indolora y que se expande con rapidez, y requiere un alto índice de sospecha y biopsia para el diagnóstico. El tratamiento de los cánceres de piel de tipo melanoma y no melanoma en personas con el VIH es similar al de las personas no infectadas (cap. 188).

El sarcoma de Kaposi (v. fig. 359-2) se trata anteriormente en este capítulo.

TRASTORNOS INFLAMATORIOS

La foliculitis pustulosa eosinofílica (fig. 359-7), que puede ser intensamente pruriginosa, se presenta con múltiples lesiones papulares o pustulosas, surgidas de los folículos pilosos, habitualmente en la cara, el cuello, el tronco y las extremidades superiores, aunque es posible que se localice en cualquier otra parte del cuerpo. La erupción pruriginosa papular del VIH es más habitual en el África subsahariana y se cree que está causada por una respuesta excesivamente intensa a las picaduras de artrópodos.

La dermatitis psoriasiforme y la psoriasis manifiesta (cap. 405; v. figs. 405-13 a 405-15), con o sin artritis, pueden producirse en la infección por el VIH, que en ocasiones es bastante grave, en particular en caso de inmunodepresión avanzada. Se cree que la incidencia es muy superior en el VIH, con afectación de las articulaciones en un mayor porcentaje de pacientes que entre los pacientes no infectados. A veces es el trastorno de presentación del VIH no diagnosticado. El tratamiento ideal es el tratamiento antirretroviral, ya que la enfermedad a menudo mejora o entra en remisión con la reconstitución del sistema inmunitario.

La dermatitis seborreica (v. fig. 405-7), que se presenta con placas rojizas anaranjadas y escamas, suele afectar al cuero cabelludo, la frente, las cejas, la nariz y las mejillas, y tiene una incidencia mucho mayor en pacientes con el VIH que en la población general. La dermatitis atópica también tiene una mayor incidencia en pacientes con el VIH. La fotodermatitis que se presenta con placas pruriginosas en áreas expuestas al sol es especialmente frecuente en pacientes que toman fármacos fotosensibilizantes, como trimetoprim-sulfametoxazol o dapsona, para la profilaxis de *Pneumocystis.*

El prurigo nodular, que se observa casi exclusivamente en la enfermedad por el VIH muy avanzada, se distingue por lesiones nodulares hiperpigmentadas y prurito intenso en las zonas expuestas de la piel. El prurito y las lesiones cutáneas del prurigo nodular pueden responder al dupilumab (600 mg por vía subcutánea y luego 300 mg cada 2 semanas)[A3] o al nemolizumab (0,5 mg/kg por vía subcutánea al inicio, en la semana 4 y en la 8),[A4] pero solo el primero está aprobado por la Food and Drug Administration de EE. UU. para este fin.[23] La porfiria cutánea tardía (cap. 194) está estrechamente relacionada con la infección crónica por el VHC.

OTRAS

La alopecia difusa y la alopecia *areata* (cap. 409) pueden afectar a las personas que viven con el VIH y se han hallado en asociación a ciertos inhibidores de la proteasa; pueden ser transitorias o persistentes. La discromía de los lechos ungueales puede presentarse con el uso de zidovudina. Áreas hiperpigmentadas, habitualmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies, y casi de manera exclusiva en pacientes de raza negra, se desarrollan en contadas ocasiones cuando se aplica tratamiento con emtricitabina.

MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS DEL VIH

Los pacientes con infección aguda por el VIH a menudo presentan mialgias y artralgias como parte de sus síntomas de presentación, si bien estos síntomas suelen ser inespecíficos y autolimitados. La artritis por el VIH es una artritis estéril autolimitada seronegativa de articulaciones grandes. En África, la incidencia de la artritis seronegativa asimétrica, a veces denominada síndrome articular doloroso, parece haber aumentado, principalmente en pacientes que no han recibido tratamiento antirretroviral.

Otra entidad clínica, que se observa con más frecuencia en la enfermedad avanzada, es la piomiositis, que suele estar causada por *S. aureus,* pero ocasionalmente por otros microorganismos. La piomiositis suele comenzar como dolor muscular localizado, que progresa a inflamación, fiebre e induración, y, a continuación, da paso al desarrollo de uno o más abscesos en músculos estriados grandes. Se cree que las bacterias siembran el músculo traumatizado.

El síndrome de linfocitosis infiltrante difusa parece ser específico de las personas con el VIH. El síndrome, similar al de Sjögren, se cree que está causado por una expansión oligoclonal de los linfocitos $CD8^+$ circulantes. Da lugar a una enfermedad infiltrativa que afecta más comúnmente a las parótidas y al pulmón, pero muchos casos presentan

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 359-2 MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

ORALES	PRESENTACIÓN/DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Candidiasis	Aspecto clínico (v. fig. 359-4) Cultivo y antibiograma de manera ocasional por sospecha de resistencia	Suspensión de nistatina o troches de clotrimazol; véase el capítulo 310: fluconazol oral para la enfermedad extensa; suspender cuando se resuelva para evitar resistencias
Leucoplasia vellosa oral	Aspecto clínico (v. fig. 359-3)	Véase el capítulo 393: ningún tratamiento específico aparte del tratamiento antirretroviral
Sarcoma de Kaposi	Aspecto clínico (v. fig. 359-5) Biopsia indicada si el diagnóstico no se ha establecido previamente Puede haber enfermedad en otras localizaciones	TAR, inyección intralesional Quimioterapia o radioterapia indicadas en ocasiones para enfermedad cutánea extensa o enfermedad visceral concomitante
Úlceras aftosas	Aspecto clínico (v. fig. 359-6) Biopsia	Esteroides tópicos; esteroides orales o talidomida para úlceras extensas o resistentes (cap. 345)
VHS	Aspecto clínico Cultivo	Antivirales orales
Hipertrofia parotídea	Aspecto clínico Las pruebas de imagen pueden ser útiles	TAR
ESOFÁGICAS	**PRESENTACIÓN/DIAGNÓSTICO**	**TRATAMIENTO**
Candidiasis	Disfagia, odinofagia Aspecto clínico y cepillados en la EGD	Véanse los capítulos 124 y 310: azoles orales
VHS	Odinofagia Biopsia en la EGD	Véanse los capítulos 124 y 345: antivirales orales
CMV	Odinofagia Biopsia en la EGD	Véase el capítulo 124: ganciclovir, valganciclovir
Úlceras aftosas	Odinofagia Biopsia en la EGD	Esteroides y/o talidomida orales
GÁSTRICAS	**PRESENTACIÓN/DIAGNÓSTICO**	**TRATAMIENTO**
Infecciosas (CMV, MAC, *Candida*)	Enfermedad avanzada; náuseas, dispepsia Endoscopia	TAR Tratar el organismo subyacente (caps. 347, 300 y 310)
ERGE, gastritis, úlcera péptica	Dispepsia, dolor abdominal, hemorragia Endoscopia	IBP (v. tabla 124-1) o ARH2 (prestando atención a las interacciones farmacológicas con el TAR) (caps. 124 y 125)
INTESTINO DELGADO	**PRESENTACIÓN/DIAGNÓSTICO**	**TRATAMIENTO**
Infecciosas (*Cryptosporidium, Microsporidium, Cyclospora, Giardia*)	Enfermedad avanzada Diarrea líquida de gran volumen, meteorismo Estudios de heces	Principalmente reconstitución inmunitaria con TAR (caps. 321 y 324)
Enteropatía	Pérdida de peso, meteorismo, diarrea Exclusión de otras causas	Principalmente reconstitución inmunitaria con TAR Agentes antimotilidad (v. tabla 123-3), apoyo nutricional
INTESTINO GRUESO	**PRESENTACIÓN/DIAGNÓSTICO**	**TRATAMIENTO**
CMV	Calambres abdominales dolorosos, diarrea de pequeño volumen Enfermedad avanzada Colonoscopia con biopsia	Véase el capítulo 347: ganciclovir, valganciclovir, TAR
Clostridioides difficile	Calambres abdominales dolorosos, diarrea, fiebre Estudios de heces	Véase el capítulo 271: vancomicina oral
HÍGADO	**PRESENTACIÓN/DIAGNÓSTICO**	**TRATAMIENTO**
Hepatitis crónica B y C	Transaminitis Serología y PCR para detectar viremia	Véase el capítulo 135
HGNA, EHNA	Niveles elevados de aminotransferasa Pruebas de imagen, biopsia hepática	Véase el capítulo 138
Toxicidad farmacológica	Niveles elevados de aminotransferasa	Retirada o cambio de agente infractor (cap. 136)
PÁNCREAS	**PRESENTACIÓN/DIAGNÓSTICO**	**TRATAMIENTO**
Pancreatitis	Dolor mesoepigástrico, náuseas, vómitos, alteraciones metabólicas	Véase el capítulo 130
VÍAS BILIARES	**PRESENTACIÓN/DIAGNÓSTICO**	**TRATAMIENTO**
Fármaco (atazanavir)	Hiperbilirrubinemia indirecta	Benigno, puede cambiarse el TAR en función de los síntomas del paciente
Colangiopatía (infecciosa)	Enfermedad avanzada Fosfatasa alcaliza elevada, molestias en el CSD CPRE	TAR
ANORRECTALES	**PRESENTACIÓN/DIAGNÓSTICO**	**TRATAMIENTO**
Proctitis (por clamidiosis, sífilis, gonorrea)	Dolor, secreción, puede ser asintomática Serología, pruebas de ácidos nucleicos	Véase el capítulo 264
Enfermedad ulcerosa	VHS; cultivo En enfermedad avanzada, CMV, úlceras aftosas; biopsia	Véanse los capítulos 345 y 347
Displasia anal	Asintomática; prueba de Papanicolaou, AAR con tinción de ácido acético y biopsia	Véase el capítulo 131
Condiloma	Aspecto clínico Biopsia	Véanse los capítulos 131 y 344
Fisura, fístula, absceso	Dolor, drenaje	Véase el capítulo 131

AAR, anoscopia de alta resolución; ARH2, antagonistas del receptor de H_2; CMV, citomegalovirus; CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; CSD, cuadrante superior derecho; EGD, esofagogastroduodenoscopia; EHNA, esteatohepatitis no alcohólica; ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; HGNA, hepatopatía grasa no alcohólica; IBP, inhibidor de la bomba de protones; MAC, complejo *Mycobacterium avium;* PCR, reacción en cadena de la polimerasa; TAR, tratamiento antirretroviral; VHS, virus del herpes simple.

TABLA 359-3 ABORDAJE DE LAS LESIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

LOCALIZADAS FRENTE A GENERALIZADAS	DESCRIPCIÓN DE LA LESIÓN	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	HALLAZGOS CLÍNICOS
Hallazgos cutáneos localizados *Pueden ser generalizados en pacientes inmunodeprimidos	Pápulas y nódulos	Molusco contagioso	Pápulas umbilicadas del color de la piel de 2-3 mm
		Ectima	Pápulas ulceradas erosionadas con costra que las cubre
		Forúnculo/carbúnculo	Pápulas inflamatorias dolorosas en la palpación
		Angiomatosis bacilar	Pápulas y nódulos friables rojos o morados brillantes
		Verruga vulgar	Pápulas hiperqueratósicas verruciformes
		Condilomas	Pápulas verruciformes del color de la piel, a menudo pedunculadas
		Prurigo nodular	Pápulas y nódulos excoriados, a menudo hiperqueratósicos
		Carcinoma epidermoide	Pápulas eritematosas con hiperqueratosis, costra y ulceración variables
		Carcinoma basocelular	Pápulas perladas con telangiectasias sobre ellas
		Sarcoma de Kaposi	Máculas, pápulas y placas pardo-rojizas
	Placas	Celulitis	Placas eritematosas, calor en la piel, dolor en la palpación
		Intertrigo	Pápulas y placas delgadas eritematosas con erosiones superficiales y descamación finas; pliegues cutáneos
		Candidiasis oral	Placa blanquecina de la mucosa oral; puede eliminarse por raspado
		Leucoplasia vellosa oral	Placa blanquecina no dolorosa a lo largo del lateral de la lengua
		Otras infecciones fúngicas o bacterianas	Presentación cutánea variable
		Dermatitis seborreica	Placas eritematosas con descamación grasa y distribución seborreica
		Psoriasis	Placas eritematosas bien delimitadas con descamación planteada, a menudo en las superficies extensoras
	Vesículas y ampollas	Impétigo ampolloso	Vesículas superficiales, erosiones, costra de color miel
		Foliculitis	Pústulas y pápulas foliculares
		Herpes simple	Vesículas agrupadas sobre base eritematosa
		Herpes zóster	Vesículas agrupadas con distribución en dermatoma
		Tiña o candidiasis ampollosas	Erosiones predominantes y pocas vesículas superficiales sobre fondo eritematoso
	Exantema ± enantema	Enfermedades virales, exantema por el VIH agudo	Erupciones maculares morbiliformes, a menudo asociadas a síntomas sistémicos
Hallazgos cutáneos generalizados	Exantema ± enantema Eritema con descamación Pápulas, placas Eritema con costra	Reacción farmacológica	A menudo, erupciones maculares morbiliformes generalizadas
		Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica	Máculas y parches eritematosos u oscuros; se debe verificar la posible afectación mucosa
		Erupción papular pruriginosa	Pápulas del color de la piel o eritematosas extensas con signos de excoriación
		Sarna	Pápulas e eritematosas costrosas extensas; prurito intenso
		Eccema/dermatitis, xerosis	Pápulas y placas eritematosas costrosas; con frecuencia se agravan en invierno

Tomado de Altman K, Vanness E, Westergaard RP. Cutaneous manifestations of human immunodeficiency virus: a clinical update. *Curr Infect Dis Rep.* 2015;17:464.

TABLA 359-4 MANIFESTACIONES CUTÁNEAS QUE INDICAN LA REALIZACIÓN PRECOZ DE PRUEBAS DE DETECCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Candidiasis oral
Sífilis secundaria
Psoriasis
Dermatitis seborreica
Exantema viral con o sin enantema
Herpes zóster (diseminado)

también infiltración visceral. La enfermedad ha disminuido significativamente con la introducción de un tratamiento antirretroviral eficaz. La rabdomiólisis (cap. 99) en personas con el VIH se ha observado con el uso de raltegravir y ciertos inhibidores de la proteasa, con aumento del riesgo cuando estos fármacos se usaban junto con estatinas, debido a la inhibición de la vía del citocromo por los antirretrovirales y el consiguiente aumento de las concentraciones de estatina circulante.

La osteonecrosis (cap. 229), o necrosis avascular, afecta más comúnmente a la cadera, con una incidencia mayor en las personas con el VIH que en la población general. Los pacientes pueden presentar dolor en la cadera, que irradia a la ingle, y los síntomas suelen ser progresivos. La osteonecrosis puede estar presente radiográficamente antes de la aparición de los síntomas.[24] El tratamiento definitivo es la artroplastia total de cadera.



FIGURA 359-7. **Foliculitis pustulosa eosinofílica.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Collins LF, Sheth AN, Mehta CC, et al. The prevalence and burden of non-AIDS comorbidities among women living with or at risk for human immunodeficiency virus infection in the United States. *Clin Infect Dis*. 2021;72:1301-11.
2. Force G, Ghout I, Ropers J, et al. Improvement of HIV-associated neurocognitive disorders after antiretroviral therapy intensification: the Neuro + 3 study. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76:743-52.
3. Keng LD, Winston A, Sabin CA. The global burden of cognitive impairment in people with HIV. *AIDS*. 2023;37:61-70.
4. Lucas A, Wyatt CM. HIV at 40: kidney disease in HIV treatment, prevention, and cure. *Kidney Int*. 2022;102:740-9.
5. Heron JE, Bagnis CI, Gracey DM. Contemporary issues and new challenges in chronic kidney disease amongst people living with HIV. *AIDS Res Ther*. 2020;17:11.
6. Durandt C, Potgieter JC, Mellet J, et al. HIV and haematopoiesis. *S Afr Med J*. 2019;109:40-5.
7. Vangipuram R, Tyring SK. AIDS-associated malignancies. *Cancer Treat Res*. 2019;177:1-21.
8. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Kaposi sarcoma treatment (PDQ®): health professional version. In: *PDQ Cancer Information Summaries*. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2022.
9. Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease. *Blood*. 2020;135:1353-64.
10. Cesarman E, Chadburn A, Rubinstein PG. KSHV/HHV8-mediated hematologic diseases. *Blood*. 2022;139:1013-25.
11. Fontham ETH, Wolf AMD, Church TR, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2020;70:321-46.
12. Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-associated cancers and related diseases. *N Engl J Med*. 2018;378:1029-41.
13. Zian H, Tseng MD, Moffatt E, et al. Sudden cardiac death and myocardial fibrosis, determined by autopsy, in persons with HIV. *N Engl J Med*. 2021;384:2306-16.
14. Ntsekhe M, Baker JV. Cardiovascular disease among persons living with HIV: new insights into pathogenesis and clinical manifestations in a global context. *Circulation*. 2023;147:83-100.
15. Erqou S, Lodebo BT, Masri A, et al. Cardiac dysfunction among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2019;7:98-108.
16. Koethe JR, Lagathu C, Lake JE, et al. HIV and antiretroviral therapy-related fat alterations. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:48.
17. Biver E. Osteoporosis and HIV infection. *Calcif Tissue Int*. 2022;110:624-40.
18. Starup-Linde J, Rosendahl SB, Storgaard M, et al. Management of osteoporosis in patients living with HIV-a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;83:1-8.
19. Chatzidimitriou D, Tsotridou E, Grigoropoulos P, et al. HIV-1: towards understanding the nature and quantifying the latent reservoir. *Acta Virol*. 2020;64:3-9.
20. Lake JE, Overton T, Naggie S, et al. Expert panel review on nonalcoholic fatty liver disease in persons with human immunodeficiency virus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:256-68.
21. Karadag AS, Elmas ÖF, Altunay İK. Cutaneous manifestations associated with HIV infections: a great imitator. *Clin Dermatol*. 2020;38:160-75.
22. Omland SH, Ahlström MG, Gerstoft J, et al. Risk of skin cancer in patients with HIV: a Danish nationwide cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:689-95.
23. Husein-ElAhmed H, Steinhoff M. Dupilumab in prurigo nodularis: a systematic review of current evidence and analysis of predictive factors to response. *J Dermatolog Treat*. 2022;33:1547-53.
24. Pietrzak JRT, Maharaj Z, Mokete L, et al. Human immunodeficiency virus in total hip arthroplasty. *EFORT Open Rev*. 2020;5:164-71.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Krown SE, Moser CB, MacPhail P, et al. Treatment of advanced AIDS-associated Kaposi sarcoma in resource-limited settings: a three-arm, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;395:1195-207.

A2. Mangili A, Falutz J, Mamputu JC, et al. Predictors of treatment response to tesamorelin, a growth hormone-releasing factor analog, in HIV-Infected patients with excess abdominal fat. *PLoS ONE*. 2015;10:1-14.

A3. Cao P, Xu W, Jiang S, et al. Dupilumab for the treatment of prurigo nodularis: a systematic review. *Front Immunol*. 2023;14:1092685.

A4. Ständer S, Yosipovitch G, Legat FJ, et al. Trial of nemolizumab in moderate-to-severe prurigo nodularis. *N Engl J Med*. 2020;382:706-16.

360

OTROS RETROVIRUS DISTINTOS AL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

CHARLES R. M. BANGHAM Y LUCY B. M. COOK

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La familia del virus linfótropo de células T humano (HTLV) tiene cuatro miembros: HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 y HTLV-4. El HTLV-1 causa dos tipos distintos de enfermedad: la leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto y varias afecciones inflamatorias crónicas, entre las que destaca la mielopatía/paraparesia espástica tropical asociada al HTLV-1 (MAH/PET).[1] El HTLV-2 rara vez provoca síntomas neurológicos y no causa neoplasia. No se han establecido asociaciones de enfermedad con el HTLV-3 o el HTLV-4.

Organismos patógenos

Dentro de los taxones de los virus que retrotranscriben ARN, los HTLV se agrupan junto con el virus de la leucemia bovina en la subfamilia Retroviridae, género *Deltaretrovirus* (antes denominados *Oncovirus*). La estructura molecular de estos virus los diferencia del otro grupo de retrovirus humanos complejos, los retrovirus de la inmunodeficiencia humana VIH-1 y VIH-2 (cap. 354), que forman parte del género *Lentivirus*. Tanto los δ-retrovirus como los lentivirus pueden establecer infecciones asintomáticas prolongadas. Sin embargo, *in vitro*, el VIH-1 y el VIH-2 causan un efecto citopático en los linfocitos T humanos, mientras que el HTLV-1 y el HTLV-2 no son citolíticos y son capaces de transformar los linfocitos T humanos en líneas celulares inmortalizadas. Los HTLV poseen un genoma diploide de ARN monocatenario que se replica a través de un ADNc, que es un intermediario proviral, mediante la transcriptasa inversa, que es una polimerasa viral.

EPIDEMIOLOGÍA

El HTLV-1 presenta una amplia distribución a escala mundial y se estima que infecta a 5-10 millones de personas, de las que un 2-6% desarrollan a lo largo de su vida la agresiva neoplasia maligna leucemia/linfoma T del adulto, y otro 1-5%, una enfermedad inflamatoria crónica, principalmente la MAH/PET.[2] De forma similar al VIH, la epidemiología molecular sugiere que los cuatro subtipos principales de HTLV identificados en humanos surgieron por saltos independientes entre especies, de simios a humanos.

El HTLV-1 tiene cuatro subtipos geográficos principales: subtipo A cosmopolita, subtipo B centroafricano, subtipo C australomelanesio (Papúa-Nueva Guinea, Melanesia y aborígenes australianos) y subtipo D centroafricano/pigmeos. África central también es portadora de algunos subtipos raros (E, F, G). Dentro de la estirpe cosmopolita se distinguen cuatro subgrupos: transcontinental, japonés, africano occidental y norteafricano. El virus procedente de Australia-Melanesia difiere en la secuencia de su genoma de las estirpes de Japón y África en un 5-10% debido a la evolución independiente en esas poblaciones separadas entre sí por decenas de miles de años. La mayor estabilidad genética del HTLV-1 en comparación con el VIH-1 refleja que el HTLV persiste en el huésped principalmente a través de la proliferación de células que contienen el provirus HTLV-1 más que por la infección de nuevas células. Los subtipos de HTLV presentan diferencias filogenéticas de alrededor del 30-40% entre sí.

El HTLV-1 no está presente en todas las poblaciones humanas, sino que se confina geográficamente en el sur de Japón, Melanesia, Australia (en sus poblaciones aborígenes), África occidental, central y meridional, y, a través del comercio de esclavos desde África, en el Caribe y en los afroamericanos de EE. UU., Centroamérica, Sudamérica y la región de Mashhad en Irán. La infección por el HTLV-1 en Europa occidental está vinculada sobre todo a los patrones migratorios, pero la alta prevalencia de la infección por el HTLV-1 en Rumanía sigue sin tener explicación. El HTLV-1 está presente en algunas poblaciones indígenas de América del Norte, así como en personas que migran de las regiones endémicas. Existen pruebas de infección por el HTLV-1 en el subcontinente indio y en la costa sureste de China, pero su alcance es incierto. El HTLV-2 se encuentra en pueblos nativos de Norteamérica, Centroamérica y Suramérica, así como en África occidental. Las infecciones por el HTLV-2 en EE. UU. y Europa también se producen en drogadictos por vía parenteral, en quienes el virus se disemina por compartir agujas y otras prácticas de inyección, así como por contacto sexual.

El HTLV-3 y el HTLV-4 son virus estrechamente relacionados que se detectaron originalmente en Camerún en humanos que cazaban carne de animales silvestres. Se han detectado solo en unas pocas personas, y su extensión en África occidental aún no se conoce.

Vías de transmisión

El HTLV-1 se transmite por vía sexual, por lactancia, por transfusión, por consumo de drogas inyectables y por trasplante de órganos sólidos (tabla 360-1).

Transmisión sexual

Se ha documentado la transmisión sexual del HTLV-1 de hombre a mujer, de mujer a hombre y de hombre a hombre. El HTLV-1 se asocia casi exclusivamente a las células: la transmisión entre personas requiere la transferencia de linfocitos infectados, y los hemoderivados acelulares no son infecciosos. La infección coincidente con otras infecciones de transmisión sexual, sobre todo las asociadas a lesiones genitales ulcerativas e inflamatorias, amplifica el riesgo de transmisión. En la infección por el HTLV-1, la carga viral elevada se asocia a una mayor transmisión del virus. En las regiones en las que el HTLV-1 es endémico se observa una elevación característica de la seroprevalencia frente al virus en función de la edad. Este incremento es evidente en la adolescencia, es más pronunciado en mujeres que en hombres y continúa en mujeres pasados los 40 años, mientras que en los hombres alcanza una meseta alrededor de los 40 años. Este patrón refleja una mayor transmisibilidad de hombre a mujer. Para el HTLV-2, las tasas del aumento de la seroprevalencia son similares en ambos sexos, lo que sugiere que la cinética de transmisión difiere entre ambos virus.

Transmisión por lactancia

La transmisión del HTLV-1 por la lactancia es mayor que la intrauterina o la perinatal. Entre los principales factores de riesgo que incrementan la eficacia de la transmisión se cuentan cargas de provirus elevadas y lactancia materna prolongada (> 6 meses). Como

TABLA 360-1 TRANSMISIÓN DEL HTLV-1 Y EL HTLV-2

MODO DE TRANSMISIÓN	HTLV-1	HTLV-2
VERTICAL		
Transplacentaria	Sí	Desconocida
Lactancia materna	Sí	Probable
SEXUAL		
De hombre a mujer	Sí	Sí
De mujer a hombre	Sí	Sí
De hombre a hombre	Sí	Desconocida
PARENTERAL		
Transfusión de sangre	Sí	Sí
Consumo de drogas inyectables	Sí	Sí
COFACTORES		
Lesiones genitales ulcerativas	Sí	Desconocida
Productos de transfusión celulares	Sí	Sí
Compartir instrumentos de inyección de drogas*	Sí	Sí
CARGA VIRAL ELEVADA		
Transmisión vertical	Sí	Desconocida
Heterosexual	Sí	Desconocida

*Parafernalia intravenosa, como agujas.
HTLV, virus linfótropo de células T humano.

media, el 20% de los lactantes de madres infectadas por el HTLV-1 seroconvierten al HTLV-1, mientras que solo lo hace el 1-2% de los alimentados con leche artificial. En cambio, para el VIH-1, la transmisión intrauterina y perinatal es responsable de casi todas las transmisiones del virus de madre a hijo en los países occidentales, y la lactancia lo es del 15-20% adicional de la transmisión de madre a hijo en África. Se detecta el HTLV-2 en la leche materna de mujeres infectadas, y, al igual que ocurre con el HTLV-1, es causa de muchas infecciones infantiles.

Transfusiones, trasplante de órganos sólidos e inyección de drogas

La transmisión parenteral, a través de transfusiones no cribadas, trasplantes de órganos sólidos o uso de drogas inyectables, es una fuente importante de infección por el HTLV. Entre los donantes de sangre de EE. UU. con positividad confirmada para el HTLV, los principales factores de riesgo comprenden el uso de drogas intravenosas, el nacimiento en regiones del Caribe o Japón donde el virus es endémico y el contacto sexual con una persona de este perfil.

En EE. UU., más del 50% de las infecciones por el HTLV entre los posibles donantes de sangre examinados se deben al HTLV-2; el cribado eficaz permite eliminar la infección relacionada con la transfusión. En cambio, el HTLV-1 predomina en otros países donde hay infecciones por el HTLV. Entre los usuarios de drogas inyectables, la mayoría de las infecciones por el HTLV también se deben al HTLV-2.

Tanto el HTLV-1 como el HTLV-2 se transmiten solo por contacto directo de una célula a otra, a través de una estructura especializada llamada sinapsis virológica, mientras que el VIH-1 se transmite a través de una sinapsis virológica o por virus libre de células en plasma o productos de plasma. Aproximadamente el 50% de los receptores de productos celulares de sangre seropositiva al HTLV-1 o HTLV-2 se seroconvierten, en comparación con más del 95% en el caso del VIH-1.

La única enfermedad demostrada relacionada con la transmisión por transfusión del HTLV-1 o el HTLV-2 es el síndrome neurológico desmielinizante MAH/PET asociado al HTLV. La leucemia no se ha asociado con la transfusión de sangre positiva para el HTLV. El trasplante de órganos sólidos de donantes infectados por el HTLV-1 se asocia a una alta tasa de transmisión y a un rápido inicio y progresión de la MAH/PET.

Otras vías de infección

El contacto casual, sin contacto sexual o exposición al contenido celular de la sangre, no constituye una fuente de infección. Existen datos limitados sobre los trabajadores de la salud y de los laboratorios que se exponen a pinchazos con aguja o a piel o mucosas contaminadas. Sin embargo, el riesgo de infección se evaluará a partir de la historia clínica, en particular de los contactos sexuales y las transfusiones de sangre; debe vigilarse la posible seroconversión.

Coinfección por el VIH

La coinfección por el HTLV-1 y el VIH-1 parece aumentar la progresión hacia el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) a través de mecanismos inexplicables, posiblemente relacionados con los efectos proliferativos celulares del HTLV-1 sobre los linfocitos T infectados por el VIH-1 y/o la expresión de correceptores que modulan la permisividad de las células CD4. Los elevados recuentos de CD4 debidos al HTLV-1 en pacientes coinfectados por el VIH/HTLV-1 podrían subestimar el grado de supresión inmunitaria. La MAH/PET y la leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto pueden ocurrir en pacientes coinfectados, pero las manifestaciones clínicas de la coinfección por el VIH/HTLV en la era de la terapia antirretroviral temprana y totalmente supresora no se conocen bien.

BIOPATOLOGÍA

Virología

Los HTLV, que poseen un genoma diploide de ARN monocatenario, se replican a través de un ADN intermediario que se integra como un provirus en el genoma del linfocito T diana, causando así una infección que persiste de por vida. La partícula del HTLV-1 observada con el microscopio electrónico tiene alrededor de 100 nm de diámetro y presenta una envoltura exterior delgada electrodensa, y una nucleoproteína interior también electrodensa y casi esférica. El genoma proviral completo contiene 9.032 nucleótidos con dos secuencias en sus extremos 5' y 3' idénticas entre sí, denominadas *repeticiones terminales largas* (LTR), que contienen elementos reguladores que controlan la expresión de los genes y la producción de viriones. Los genes retrovirales estructurales (*gag* y *pol*) codifican largas proteínas solapantes, que después se procesan en productos péptidos funcionales mediante proteasas codificadas por el virus y proteasas celulares. Los genes virales son *gag* (antígenos específicos de grupo), *pol* (polimerasa/integrasa/proteasa) y *env* (envoltura). Además, el HTLV-1 tiene una serie de genes reguladores, *tax* y *rex*, junto con otros genes más pequeños que regulan la infección y expresión del virus. Un gen viral único (el gen del factor de cremallera de leucina básica *[HBZ]*) es codificado por la hebra negativa del provirus HTLV-1 y transcrito a partir de la LTR 3'. La proteína Tax tiene un papel clave en la estimulación de la transcripción de productos génicos del virus y celulares que promueven la replicación del virus y la transformación de los linfocitos T humanos. Al unirse a complejos de factores de transcripción, la proteína Tax estimula la activación de la transcripción del genoma del virus y, al unirse con proteínas reguladoras clave de la vía de señalización NF-κB, promueve la activación celular y la patogenia de la enfermedad. Con su unión a secuencias estimuladoras de la célula, y mediante la inhibición de genes supresores clave, Tax fomenta la inmortalización de los linfocitos T infectados. No obstante, el gen *tax* es susceptible de experimentar mutaciones y se expresa solamente en alrededor del 60% de los casos de leucemia/linfoma T del adulto. La proteína viral Rex estabiliza el ARNm del virus y es fundamental para la exportación del ARNm de longitud completa de Gag/Pol y del ARNm con corte y empalme único de Env desde el núcleo celular hasta el citoplasma. El gen *HBZ*, el único gen viral expresado de modo uniforme en todos los pacientes con leucemia/linfoma T del adulto, parece esencial para la infección persistente por el HTLV-1. La proteína HBZ inhibe la activación mediada por Tax de la transcripción de genes virales mediante la LTR 5', que, en última instancia, reprime la expresión de las proteínas virales, al tiempo que favorece la proliferación y supervivencia de las células infectadas. Una persona tipo infectada por el HTLV-1 porta entre 10.000 y 100.000 clones de linfocitos T infectados, que parecen sobrevivir durante toda la vida del huésped. La mayoría (95%) de las células infectadas son linfocitos T auxiliares ($CD4^+$); el 5% de la carga es transportada en linfocitos T citotóxicos ($CD8^+$). La carga proviral (porcentaje de leucocitos mononucleares infectados en la sangre) con frecuencia supera el 5% y se limita por la respuesta citotóxica de los linfocitos T del huésped. La mayoría de los linfocitos T citotóxicos específicos del HTLV-1 reconocen la proteína Tax, pero solo el reconocimiento de la proteína HBZ se asocia a un control eficiente del virus. Una persona con una respuesta eficiente de los linfocitos T citotóxicos a HBZ tiene una menor carga proviral y, por consiguiente, un menor riesgo de enfermedad inflamatoria y maligna causada por el HTLV-1.

Ciclo replicativo viral

El estadio inicial de la infección por el HTLV presupone la transmisión desde un linfocito infectado –en contacto con una célula no infectada– a través de una estructura especializada llamada sinapsis virológica. Tras la infección, el ciclo vital viral implica fusión con la membrana, seguida de transcripción inversa de una plantilla de ARN a un provirus de ADN circular, que es transportado al núcleo celular e integrado en el genoma del huésped. Durante la larga fase crónica de la infección, la replicación viral se consigue fundamentalmente por proliferación de células portadoras del ADN proviral, más que por ciclos repetidos de infección de célula a célula. Sin embargo, el virus se reactiva fácilmente en los linfocitos infectados cuando la célula experimenta estrés, y entonces puede transmitirse a otras células. Para la penetración del virus, el HTLV-1 utiliza tres moléculas distintas en la infección de los linfocitos T: proteoglucanos de sulfato de heparano, neuropilina 1 y transportador de glucosa 1. El HTLV-2, que infecta casi exclusivamente a los linfocitos T $CD8^+$, también utiliza la neuropilina 1 y el transportador de glucosa 1 para su entrada en la célula. Tras la internalización y la descapsidación, el ARN viral se transcribe a ADN bicatenario por la transcriptasa inversa, una ADN polimerasa dependiente de ARN unida al ARN viral dentro de la nucleocápside de la partícula viral. Este ADN bicatenario se integra en el genoma celular por medio de la enzima viral integrasa, lo que causa la infección celular de por vida. Los elementos LTR del virus son esenciales para la integración y la regulación de la expresión del genoma del virus, la cual es controlada principalmente por Tax, Rex y HBZ.

Patogenia de la leucemia T del adulto

El HTLV-1 causa una leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto a través de varias etapas.[3] El patrón clonal de integración del HTLV-1 en el genoma del huésped en la leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto indica que la enfermedad deriva de una sola célula tumoral transformada que evolucionó a partir de una infección viral antes de la transformación y no después (como si fuera un virus pasajero). El genoma integrado del HTLV-1 está incompleto en algunos casos de leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto, pero siempre incluye un gen *HBZ* intacto. La proteína Tax es una oncoproteína que interacciona con numerosas proteínas celulares para reprogramar procesos celulares con el fin de alterar la transcripción, la regulación del ciclo celular, la reparación del ADN y la apoptosis, lo que permite que células con mutaciones potencialmente carcinógenas sobrevivan y escapen a la muerte celular. La HBZ también es una proteína oncógena clave implicada en la modulación de las vías relacionadas con el crecimiento y la supervivencia celular, la respuesta inmunitaria y la diferenciación de linfocitos T.

De las decenas de miles de clones de linfocitos T infectados por el HTLV-1 de vida larga en cada persona infectada, un pequeño número suele alcanzar una gran abundancia. Esta proliferación oligoclonal no presagia necesariamente la enfermedad. En algunos portadores sanos puede detectarse un grado anómalo de proliferación de linfocitos T oligoclonales antes de que progrese a una transformación maligna, pero los clones anormalmente expandidos también pueden desaparecer espontáneamente. En los frotis de sangre periférica de portadores asintomáticos pueden observarse células con morfología anómala que son linfocitos T con núcleo grande polilobulado en forma de pétalo («células en flor») (fig. 360-1) y que recuerdan a las células leucémicas presentes en la leucemia/linfoma T del adulto. Se detecta un mayor número en personas con cargas virales del HTLV elevadas, pero dichas células no implican necesariamente que se vaya a desarrollar una neoplasia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

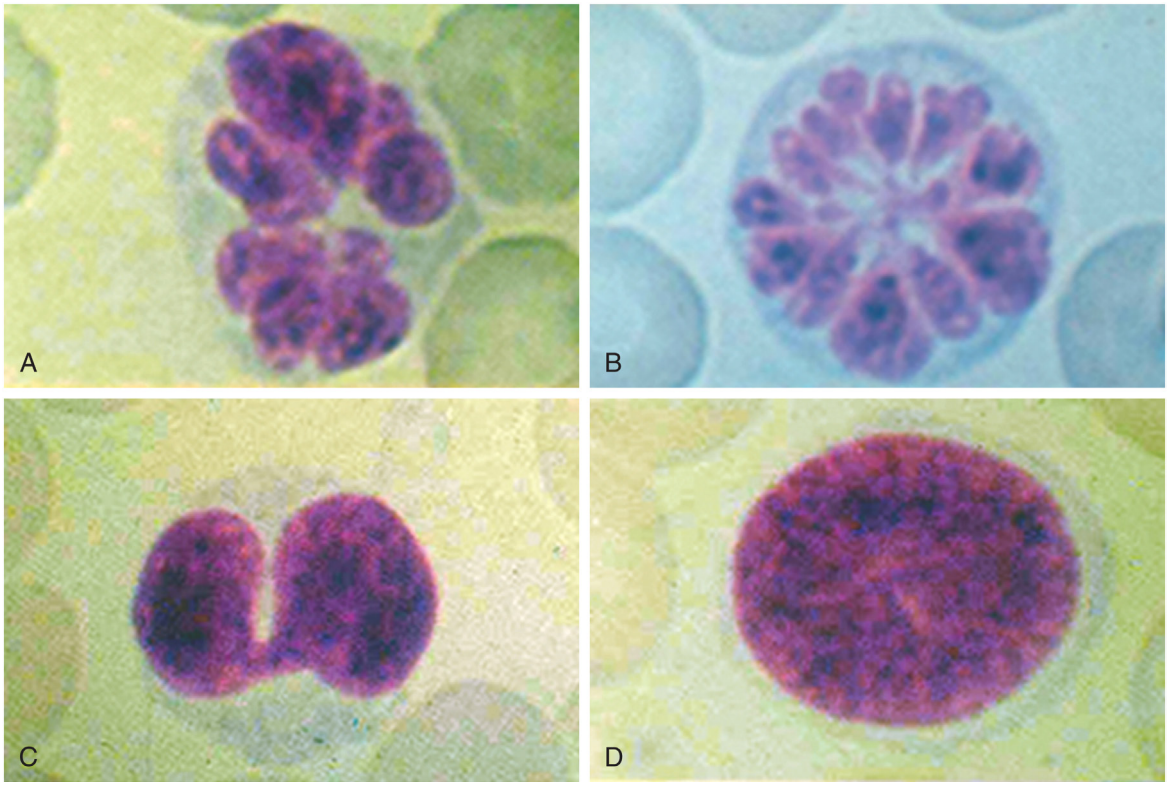

FIGURA 360-1. **Microfotografías que muestran las características morfológicas de las células leucémicas en los diferentes tipos de la leucemia/linfoma T del adulto (LTA). A y B. Morfología polilobulada de tipo agudo, con una «célula en flor» muy característica en B. C. Típica célula de núcleo hendido observada en el tipo crónico de la LTA. D. Morfología típica de la LTA tipo latente. (Por cortesía de K. Yamaguchi y K. Takatsuki.)**

Patogenia de la mielopatía/paraparesia espástica

La mielopatía asociada al HTLV-1 se asocia a una elevada carga proviral que resulta de respuestas inmunitarias defectuosas del huésped. Se cree que los cambios anatomopatológicos locales del tejido neuronal obedecen a los efectos tóxicos de las citocinas liberadas por las células infectadas por el HTLV-1 y por los linfocitos T antivirales locales. Los infiltrados mononucleares intensos (principalmente de linfocitos T) se asocian a una destrucción neuronal progresiva. Las lesiones se dispersan por todo el sistema nervioso central (SNC), pero de manera especial por la médula espinal, donde causan la mayoría de los signos y síntomas de la MAH/PET.

LEUCEMIA/LINFOMA T DEL ADULTO

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La incidencia acumulada de por vida de la leucemia/linfoma T del adulto en personas infectadas por el HTLV-1 es de alrededor del 2-6%, por lo que se producen unos 2.500-5.000 casos anuales en los 5-10 millones de personas infectadas en el mundo. Casi todos los pacientes con esta enfermedad se infectan en la lactancia, porque la enfermedad muestra una latencia prolongada.[4]

La enfermedad se suele presentar en la quinta a séptima décadas de la vida;[5] el riesgo aumenta ligeramente en los hombres infectados por el HTLV-1. La tasa de incidencia ajustada por edad de la leucemia/linfoma T del adulto en EE. UU. es de 0,05 casos para los hombres y de 0,03 para las mujeres por cada 100.000 personas. En zonas endémicas para el HTLV-1, como el sur de Japón y las islas del Caribe, la leucemia/linfoma T del adulto supone la mitad o más de las neoplasias malignas linfoides en adultos. La leucemia/linfoma T del adulto es poco frecuente en los niños, pero, en una serie de casos pediátricos, cuatro de los ocho pacientes mostraban una deleción homocigota en el locus del gen *p16*, y otro niño mostraba deleciones de los exones 7 y 8 del gen *p53*, lo que sugiere que existe una predisposición genética que interactúa con la infección viral para acelerar la progresión de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad del HTLV-1 con mayor incidencia es la leucemia/linfoma T del adulto (tabla 360-2), que es un linfoma de alto grado (cap. 171), generalmente con morfología de células grandes, medianas o pleótropas y estadio clínico avanzado.[6] La forma aguda de la leucemia/linfoma T del adulto, que supone el 55% de los casos, se caracteriza por una leucemia agresiva de linfocitos T maduros, cuya evolución clínica se asocia a menudo con leucocitosis, hipercalcemia y lesiones cutáneas frecuentes. El tipo linfomatoso (alrededor del 20% de los casos) comparte todas las características, salvo la afectación de la sangre periférica. Otros casos se asemejan a la leucemia prolinfocítica T y se denominan *leucemia/linfoma T del adulto crónica* (alrededor del 20% de los casos). Un subgrupo de casos crónicos con altos niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) y nitrógeno ureico en la sangre (BUN) y bajos niveles de albúmina comparte las características de supervivencia de los tipos agudos más agresivos de leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto, incluida una respuesta deficiente al tratamiento. La leucemia/linfoma T del adulto latente (alrededor del 5%) se asemeja a la micosis fungoide/síndrome de Sézary (cap. 171), con lesiones cutáneas, como eritema, placas infiltrantes o tumores (fig. 360-2).[7] En algunas ocasiones se observa un largo pródromo de signos (como exantemas cutáneos) y síntomas (como fiebre) en la leucemia/linfoma T del adulto crónica y latente antes de la transformación en un tipo agudo o linfomatoso, que es rápidamente mortal.

DIAGNÓSTICO

Se debe considerar el diagnóstico en cualquier adulto con linfoma de linfocitos T maduros e hipercalcemia o lesiones cutáneas, o ambas, con las «células en flor» características (v. fig. 360-1). El diagnóstico se establece mediante la determinación en suero de anticuerpos para el HTLV-1. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede detectar la infección, identificar el tipo de virus y cuantificar la carga proviral. La característica célula en flor (elemento imprescindible de la leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto) también se observa en portadores aparentemente sanos. El receptor 4 de la quimiocina C-C (CCR4) lo expresan las células de la leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto en más del 90% de los casos.

TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en el tipo de leucemia/linfoma T del adulto y en su evolución natural, aunque también se ve influido por la edad del paciente y la presencia de determinados biomarcadores.[8]

Leucemia/linfoma T del adulto latente y crónico

Aproximadamente el 50% de los pacientes con leucemia/linfoma de linfocitos T en el adulto sintomático o crónico se transformará en una enfermedad agresiva en una mediana de 18 meses tras el diagnóstico, y los datos observacionales sugieren que la supervivencia a 5 años mejora con el agente antiviral zidovudina (500-1.000 mg/día en dosis divididas) en combinación con interferón α (6-9 millones de unidades). A falta de ensayos controlados, la zidovudina y el interferón se mantienen de manera indefinida o mientras exista tolerancia.

TABLA 360-2 ENFERMEDADES ASOCIADAS AL VIRUS LINFÓTROPO DE CÉLULAS T HUMANO (HTLV)

DIAGNÓSTICO	NATURALEZA DEL SÍNDROME	FUERZA DE ASOCIACIÓN
ENFERMEDADES ASOCIADAS AL HTLV-1		
Leucemia/linfoma T del adulto	Enfermedad maligna linfoproliferativa agresiva de linfocitos T maduros	Fuerte
Mielopatía asociada al HTLV/paraparesia espástica tropical (MAH/PET)	Síndrome desmielinizante crónico progresivo de los tractos motores largos de la médula espinal	Fuerte
Polimiositis (cap. 248)	Síndrome inflamatorio degenerativo del músculo esquelético	Probable
Miositis esporádica de cuerpos de inclusión (cap. 248)	Miopatía inflamatoria asociada al HTLV de reciente descripción	Posible
Dermatitis infecciosa	Eccema generalizado crónico en niños con riesgo potencial de preleucemia e inmunodeficiencia	Fuerte
Uveítis (cap. 391)	Infiltración inflamatoria de la úvea ocular	Fuerte
Síndrome de Sjögren/queratoconjuntivitis seca (cap. 247)	Pérdida de producción lagrimal, con sequedad ocular y bucal	Probable
Alveolitis linfocítica pulmonar/alveolitis fibrosante criptógena	Infiltrado pulmonar que incluye linfocitosis T en los pulmones de los pacientes con MAH/PET y uveítis por el HTLV	Posible
Bronquiectasia (cap. 78)	Asociada a infecciones pulmonares de repetición o crónicas	Probable
Artritis asociada al HTLV	Poliartropatía de las grandes articulaciones; factor reumatoide positivo, con células HTLV-1-positivas que infiltran la sinovial	Probable
Inmunodeficiencia (cap. 231)	Subclínica (p. ej., disminución de la respuesta al PPD) o clínica (p. ej., asociación con tuberculosis clínica y mala respuesta a la terapia para la estrongiloidosis sintomática; asociación del HTLV-1 a infestación diseminada por estrongiloides [estrongiloidosis]); esquistosomiasis	Probable
Diversas afecciones clínicas	Casos aislados de cáncer de pulmón microcítico con integración monoclonal del HTLV-1 y cáncer invasivo del cuello uterino	Dudosa
ENFERMEDADES ASOCIADAS AL HTLV-2		
Mielopatía asociada al HTLV	Mayor número de casos entre los donantes de sangre	Segura, pero infrecuente

MAH, mielopatía asociada al HTLV-1; PET, paraparesia espástica tropical asociada al HTLV-1; PPD, derivado de proteína purificada.

Linfoma agudo y leucemia/linfoma crónico agresivo de linfocitos T del adulto

Un régimen de tres combinaciones farmacológicas sucesivas (vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona [VCAP]; doxorubicina, ranimustina y prednisona [AMP], y vindesina, etopósido, carboplatino y prednisona [VECP] [cap. 171]) proporciona una tasa de supervivencia libre de progresión del 28% al cabo de 1 año, una mediana de supervivencia de 13 meses y una tasa de supervivencia general del 24% a los 3 años, pero se asocia a complicaciones hematológicas e infecciosas en comparación con protocolos menos intensivos. Se recomienda entonces el trasplante alógeno de células madre cuando sea factible. Un estudio de casos retrospectivos refirió una supervivencia a largo plazo del 20-40% tras el trasplante de células madre hematopoyéticas alógeno (cap. 163), aunque con significativa mortalidad relacionada con el tratamiento.

El mogamulizumab (un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CCR4) ha demostrado un modesto beneficio para aumentar las tasas de remisión cuando se utiliza inicialmente o cuando se utiliza en combinación con quimioterapia de inducción en pacientes que no responden o recaen tras la terapia convencional, pero no ha aumentado la supervivencia libre de progresión o global.[A1] Otras terapias, como la lenalidomida y los inhibidores de la histona desacetilasa, han demostrado ser prometedoras. Aún se desconoce si la terapia de linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos (CART) será útil.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la leucemia/linfoma T del adulto ha cambiado poco en los últimos 35 años. En Japón, la leucemia/linfoma T del adulto tiene un mejor pronóstico, con una tasa de supervivencia a los 4 años aproximadamente del 50%,[9] aunque la presencia de lesiones cutáneas nodulotumorales conlleva un mal pronóstico. En el subconjunto crónico favorable de pacientes con niveles normales de lactato deshidrogenasa (LDH), nitrógeno ureico en sangre (BUN) y albúmina, la supervivencia global a 4 años es del 60%, frente al 30% en pacientes con una o más de estas anomalías. En las formas agresivas de la enfermedad aguda y de tipo linfoma, la supervivencia media sin enfermedad es de 0,6 años, con una supervivencia media de solo 0,8 años, debido a que la mortalidad se asocia a rápido crecimiento tumoral y complicaciones infecciosas y metabólicas, especialmente hipercalcemia. Entre los factores significativos de mal pronóstico se incluyen mal estado general en el momento del diagnóstico, edad o estadio avanzados y concentraciones séricas elevadas de LDH, así como perfiles genéticos tumorales adversos.[10] Normalmente, el fallecimiento se debe a una recaída precoz con crecimiento rápido de células tumorales, hipercalcemia, sepsis bacteriana y complicaciones por infecciones oportunistas o de otro tipo.



FIGURA 360-2. Afectación cutánea en la leucemia/linfoma T del adulto. (Tomado de Tomita H, Fumihide O, Kuwatsuka S, et al. Attenuation of an adult T-cell leukemia lesión after treatment of a concomitant simplex infection: a case study. *Virol J.* 2012;9:224. http://www.virologyj.com/content/9/1/224. Creative Commons Attribution License.)

MIELOPATÍA ASOCIADA AL HTLV/ PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El HTLV-1 causa un síndrome neurológico inflamatorio crónico denominado MAH/PET. La incidencia a lo largo de la vida es aproximadamente la mitad de la de los casos de leucemia/linfoma T del adulto, con en torno al 1-2% de los portadores afectados. Las mujeres son unas 2 veces más propensas a desarrollar MAH/PET que

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los hombres. La mayoría de los casos se presentan entre los 30 y los 50 años, aunque también existen casos en niños de tan solo 3 años. La latencia media antes del inicio de la MAH/PET es más corta que la de la leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto. Tanto la exposición en las primeras etapas de la vida como en la edad adulta puede causar MAH/PET, incluida la infección por el HTLV-1 por transfusión de sangre o trasplante de órganos sólidos. Se han descrito más de 12 casos de mielopatía asociados al HTLV-2, pero su incidencia es muy infrecuente en comparación con los portadores del HTLV-1.

La patogenia se debe al tráfico de linfocitos T infectados en las áreas perivasculares y el parénquima de la médula espinal, donde provocan astrocitosis. La inflamación crónica de las sustancias gris y blanca de la médula espinal provoca una degeneración de las columnas laterales y posteriores, seguida por la pérdida de mielina y axones en las columnas anteriores.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas consisten en marcha agarrotada, espasticidad, pérdida de fuerza de las extremidades inferiores, dolor de espalda, incontinencia urinaria, impotencia y, en raras ocasiones, ataxia. Los pacientes suelen presentar una marcha rígida que progresa (de ordinario lentamente) hacia una espasticidad y paresia crecientes, y más tarde experimentan incontinencia e impotencia, aunque los síntomas vesicales y el dolor en la parte baja de la espalda quizá los lleven notando meses o años. A diferencia de la esclerosis múltiple clásica (cap. 380), en la que se pueden observar remisiones, la MAH/PET se caracteriza por una evolución implacablemente progresiva. Si bien pueden suceder lesiones en cualquier parte del SNC en la MAH/PET, la degeneración de las neuronas motoras largas de la médula espinal explica la gran mayoría de los signos y síntomas. La enfermedad suele progresar despacio, pero algunos casos lo hacen de manera aguda, en particular los relacionados con una transfusión de sangre HTLV-1-positiva o una infección asociada al trasplante. A veces, coincidiendo con el síndrome neurológico, se observan otras manifestaciones de enfermedad «autoinmunitaria» asociada al HTLV-1.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se sospecha en pacientes con pérdida de funciones del tracto piramidal sin causa aparente, y se confirma mediante análisis sérico en busca de anticuerpos del HTLV-1. Las bandas de inmunoglobulinas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con MAH/PET reaccionan contra los antígenos del HTLV-1 y la proporción LCR/suero de anticuerpos contra el HTLV-1 es mayor de 1. La cuantificación por PCR de provirus asociados a células del HTLV-1 en el LCR también es diagnóstica. Las lesiones de la médula espinal suelen tener un aspecto hiperintenso en la resonancia magnética ponderada en T2.[11]

TRATAMIENTO

Se han realizado pocos ensayos controlados y aleatorizados sobre la terapia de la MAH/PET. La mayor evidencia de beneficio se da para los corticoides: 1 g/día de metilprednisolona en pulsos intravenosos durante 3-5 días, seguido de una dosis baja de prednisolona oral de mantenimiento a largo plazo (p. ej., 5 mg al día).[12] Es posible que se requieran dosis más altas de esteroides por vía oral. Se han utilizado diversos tratamientos ahorradores de esteroides, en particular ciclosporina (2,5 mg/kg/día en dosis divididas), azatioprina (25-100 mg al día), sulfasalacina (1.000-1.500 mg al día) y metotrexato (7,5-12,5 mg semanales con recuperación de ácido folínico), pero se necesitan más estudios para determinar su eficacia a largo plazo. Hasta ahora, no hay evidencia a favor de la terapia antirretroviral exclusiva, si bien las enzimas transcriptasa inversa e integrasa del HTLV se pueden inhibir *in vitro*. Tampoco hay pruebas suficientes que respalden el uso de otras terapias, aunque el mogamulizumab ha mostrado resultados prometedores a corto plazo.[13]

PRONÓSTICO

El pronóstico de la MAH/PET es malo, con una progresión inexorable del deterioro neurológico. A los 20 años, aproximadamente el 50% de los pacientes están confinados a una silla de ruedas.

OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS AL VIRUS LINFÓTROPO DE CÉLULAS T HUMANO

MAH/PET es el arquetipo de una serie de síndromes inflamatorios inducidos por el HTLV-1 caracterizados por una alta carga viral y una infiltración de células mononucleares en los tejidos. La polimiositis del músculo esquelético, la miositis esporádica de cuerpos de inclusión, la uveítis (30-40% de los casos en áreas endémicas del HTLV), la afectación pulmonar (alveolitis linfocítica pulmonar, alveolitis fibrosante criptógena, bronquiectasias), el síndrome de Sjögren/queratoconjuntivitis seca y la dermatitis infecciosa, que es un síndrome pediátrico caracterizado por la incapacidad de eliminar las infecciones cutáneas bacterianas, son algunos ejemplos. Los portadores del HTLV-1 también presentan altas tasas de cáncer de cuello uterino invasivo, tuberculosis, infestaciones parasitarias (en especial estrongiloidosis), sarna y eccema generalizado resistente al tratamiento asociado con dermatitis infecciosa.[14] La infección por el HTLV-1 se asocia a un aumento de 1,6 veces en el riesgo ajustado por edad de muerte por cualquier causa.[15] Un estudio prospectivo realizado con consumidores de drogas positivos para el HTLV-2 mostró la existencia de un exceso de fallecimientos relacionados con asma y un aumento de la frecuencia de infecciones cutáneas y de los tejidos blandos.

PREVENCIÓN

Los pacientes suelen solicitar asistencia médica cuando presentan un resultado positivo para el HTLV en el cribado de banco de sangre. En tal caso, se requiere la confirmación mediante un análisis de inmunotransferencia de Western o con PCR. Deben explicarse al paciente tres puntos clave. En primer lugar, cuando se confirme el resultado positivo, hay que decirles que las complicaciones relacionadas con la infección por el HTLV-1 son infrecuentes y que el HTLV-2 en contadas ocasiones causa enfermedad. En segundo lugar, se debe aconsejar al paciente sobre la distinción entre el HTLV y el VIH, porque el mayor temor que pueden experimentar los pacientes es tener el «virus del sida». En tercer lugar, debe hacerse hincapié en que estos virus no se transmiten fácilmente, pero debe aconsejarse al paciente cómo puede evitarse la transmisión. Las directrices para la prevención incluyen:

- Hay que usar preservativos con parejas serodiscordantes. Sin embargo, dada la baja frecuencia de transmisión sexual a través de las relaciones sexuales, las parejas que deseen un embarazo podrían dejar de usar el preservativo en las fechas de máxima fertilidad. Estas decisiones requieren una conversación cuidadosa entre médico y paciente.
- Hay que desaconsejar a las madres positivas por el HTLV-1 o el HTLV-2 que den lactancia materna para prevenir la transmisión de la madre al lactante, excepto en entornos donde las enfermedades diarreicas en niños no alimentados con lactancia materna tienen un alto grado de morbilidad y mortalidad.
- La sangre para la donación se analizará antes de la transfusión, y los donantes positivos serán excluidos. Todos los donantes de trasplantes de órganos sólidos se someterán a cribado de la infección por el HTLV-1, y el uso de tales órganos se comentará con cuidado al posible receptor, dada la alta tasa de MAH/PET.

Aunque la profilaxis postexposición puede ser beneficiosa en teoría, no se recomienda de forma rutinaria, porque no se ha establecido la eficacia de dicha profilaxis para la infección por el HTLV en humanos. Las vacunas que contienen el virus completo y antígenos recombinantes de la envoltura han evitado la infección por el HTLV-1 en monos y en un modelo experimental en conejos. Sin embargo, es poco probable que una vacuna para el ser humano tenga una prioridad alta, dado que la incidencia de la enfermedad clínica es relativamente baja.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Phillips AA, Fields P, Hermine O, et al. Mogamulizumab versus investigator's choice of chemotherapy regimen in relapsed/refractory adult T-cell leukemia/lymphoma. *Haematologica*. 2019;104:993-1003.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Legrand N, McGregor S, Bull R, et al. Clinical and public health implications of human T-lymphotropic virus type 1 infection. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35:e0007821.
2. Bangham CRM. Human T cell leukemia virus type 1: persistence and pathogenesis. *Annu Rev Immunol*. 2018;36:43-71.
3. Rowan AG, Dillon R, Witkover A, et al. Evolution of retrovirus-infected premalignant T-cell clones prior to adult T-cell leukemia/lymphoma diagnosis. *Blood*. 2020;135:2023-32.
4. Malpica L, Pimentel A, Reis IM, et al. Epidemiology, clinical features, and outcome of HTLV-1-related ATLL in an area of prevalence in the United States. *Blood Adv*. 2018;2:607-20.
5. Iwanaga M. Epidemiology of HTLV-1 infection and ATL in Japan: an update. *Front Microbiol*. 2020;11:1124.
6. Khanlari M, Ramos JC, Sanchez SP, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma can be indistinguishable from other more common T-cell lymphomas. The University of Miami experience with a large cohort of cases. *Mod Pathol*. 2018;31:1046-63.
7. Bravo FG. Infective dermatitis: a purely cutaneous manifestation of HTLV-1 infection. *Semin Diagn Pathol*. 2020;37:92-7.
8. Cook LB, Fuji S, Hermine O, et al. Revised Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma International Consensus Meeting report. *J Clin Oncol*. 2019;37:677-87.
9. Nosaka K, Crawford B, Yi J, et al. Systematic review of survival outcomes for relapsed or refractory adult T-cell leukemia-lymphoma. *Eur J Haematol*. 2022;108:212-22.
10. Kataoka K, Iwanaga M, Yasunaga JI, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 2018;131:215-25.
11. Bastos Ferreira AP, do Nascimento ADFS, Sampaio Rocha-Filho PA. Cerebral and spinal cord changes observed through magnetic resonance imaging in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: a systematic review. *J Neurovirol*. 2022;28:1-16.
12. Araujo A, Bangham CRM, Casseb J, et al. Management of HAM/TSP: systematic review and consensus-based recommendations 2019. *Neurol Clin Pract*. 2021;11:49-56.
13. Sato T, Coler-Reilly ALG, Yagishita N, et al. Mogamulizumab (anti-CCR4) in HTLV-1-associated myelopathy. *N Engl J Med*. 2018;378:529-38.
14. Rosadas C, Taylor GP. HTLV-1 and co-infections. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:812016.
15. Schierhout G, McGregor S, Gessain A, et al. Association between HTLV-1 infection and adverse health outcomes: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:133-43.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

361 *DELIRIUM* Y ALTERACIONES DEL ESTADO MENTAL

SHARON K. INOUYE

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

EVALUACIÓN DE LA ALTERACIÓN DEL ESTADO MENTAL

La evaluación de la alteración del estado mental requiere iniciativas simultáneas dirigidas a: 1) establecer un diagnóstico; 2) identificar posibles etiologías y abordar los factores contribuyentes potencialmente mortales, y 3) controlar los síntomas para garantizar la seguridad del paciente. Debe obtenerse una anamnesis minuciosa no solo del paciente, sino también de informadores fiables que conozcan el estado funcional basal del paciente y puedan describir la evolución temporal de la alteración. Muchas características sirven para diferenciar entre las distintas causas potenciales de la alteración del estado mental (tabla 361-1). Por ejemplo, el *delirium* comienza repentinamente con síntomas de inatención y confusión que fluctúan a lo largo del día. Por el contrario, la demencia y la enfermedad de Alzheimer (cap. 371) se caracterizan por un deterioro insidioso del funcionamiento cognitivo, a menudo de la memoria, con síntomas crónicos que suelen progresar lentamente con el tiempo. La reagudización de un trastorno psiquiátrico, como depresión o esquizofrenia (cap. 362), suele estar precedida por días o semanas de empeoramiento de los síntomas. Una amplia gama de infecciones, lesiones traumáticas, metabólicas, tóxicas, vasculares y ocupantes del espacio pueden causar estupor (v. tabla 373-2).

El examen minucioso del estado mental, que incluya la evaluación del estado de ánimo, el afecto y la cognición, ayuda a establecer un diagnóstico.[1] Otras evaluaciones adicionales específicas (tabla 361-2) ayudan a identificar las causas potenciales del deterioro agudo del estado mental y orientan las intervenciones diagnósticas y terapéuticas posteriores.

Lo ideal sería que las pruebas cognitivas evaluaran al menos los dominios generales de atención, orientación, lenguaje, memoria, capacidad visoespacial y conceptualización. La atención debe evaluarse en primer lugar, pidiendo al paciente que realice una tarea, como repetir números (intervalo normal: más de cinco en orden directo o más de tres en orden inverso) o recitar los meses del año en orden inverso (se permite un error como máximo); el resto de las pruebas cognitivas no serían útiles en un paciente inatento o con *delirium*. Si se sospecha la existencia de *delirium* (tabla 361-3), pueden utilizarse instrumentos específicos para confirmar el diagnóstico (fig. 361-1). En caso de descartar *delirium*, existen muchos instrumentos de cribado breves y prácticos para realizar pruebas cognitivas adicionales. Clásicamente, el instrumento más usado ha sido el Miniexamen del estado mental, una escala de 19 cuestiones y 30 puntos que se completa en 10 min. Este instrumento protegido por derechos de autor exige ahora el pago de una tasa por uso si se utiliza la versión oficial. Otros instrumentos útiles y breves son la prueba Mini-Cog (tabla 361-4), que se completa en menos de 5 min, o la Evaluación cognitiva de Montreal (fig. 361-2), que contiene pruebas más detalladas, pero requiere de 15 a 20 min para completarse; las puntuaciones inferiores a 26 indican deterioro cognitivo. Si se sospecha demencia, es necesaria una evaluación adicional (cap. 371). La versión corta de la escala de depresión geriátrica, de 15 preguntas (tabla 361-5), identifica síntomas depresivos que requieren una evaluación más exhaustiva (cap. 362).

DELIRIUM

El delirium, que puede aparecer en cualquier edad, es uno de los síntomas de presentación más frecuentes en ancianos gravemente enfermos, en los que se calcula que representa el 30% de las evaluaciones de urgencias. La alteración del estado mental sirve con frecuencia de barómetro de salud en un paciente anciano y a menudo es el único síntoma de una enfermedad grave subyacente. Una amplia gama de trastornos médicos, neurológicos y psiquiátricos pueden provocar *delirium* (caps. 362 y 371). El enfoque sistemático es útil en la evaluación de la sospecha de *delirium* en todas las edades (fig. 361-3).

TABLA 361-2 EVALUACIÓN DE LAS ALTERACIONES AGUDAS DEL ESTADO MENTAL

Realice pruebas cognitivas y determine el funcionamiento cognitivo basal
Obtenga una anamnesis exhaustiva y realice la exploración física, incluidas una exploración neurológica detallada en busca de déficits focales y la búsqueda de posibles infecciones ocultas
Revise la lista de fármacos del paciente: compruebe los efectos secundarios de todos ellos
Realice pruebas de laboratorio (adaptadas a cada caso): hemograma, electrólitos, nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina, glucosa, calcio, fosfato, enzimas hepáticas, saturación de oxígeno
Busque infecciones ocultas: exploración física, análisis de orina, radiografía de tórax, cultivos seleccionados (si están indicados)
Si no aparece una causa obvia tras estos pasos, se plantean más evaluaciones dirigidas en ciertos pacientes, como sigue: Pruebas de laboratorio: magnesio, función tiroidea, concentración de vitamina B_{12}, fármacos, panel de tóxicos Gasometría arterial: indicada en pacientes con disnea, taquipnea, procesos pulmonares agudos o antecedentes de enfermedades respiratorias importantes (cap. 71) Electrocardiograma: indicado en pacientes con molestias torácicas o abdominales, disnea o antecedentes cardíacos Examen del líquido cefalorraquídeo: indicado si se sospecha meningitis (cap. 381) o encefalitis (cap. 383) Pruebas de imagen encefálica: indicadas en pacientes con nuevos signos neurológicos focales o con antecedentes o signos de traumatismo craneal (cap. 368) Electroencefalograma: útil en el diagnóstico de un trastorno epiléptico oculto (cap. 372) y para diferenciar el *delirium* de los trastornos psiquiátricos no orgánicos (cap. 362)

TABLA 361-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN PACIENTES QUE PRESENTAN ALTERACIONES AGUDAS DEL ESTADO MENTAL

CARACTERÍSTICA	*DELIRIUM*	ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	DEPRESIÓN	TRASTORNOS PSICÓTICOS
Inicio	Agudo, de días a horas	Insidioso, de meses a años	Lento	Agudo o lento
Evolución	Fluctuante; puede empeorar por la noche	Crónica y progresiva	Episódica; puede producirse de forma aislada, repetida o crónica	Crónica, con reagudizaciones
Duración	De horas a meses	De meses a años	De semanas a meses	De meses a años
Características descriptivas	Confusión y falta de atención	Pérdida de memoria	Tristeza, anhedonia	Pérdida de contacto con la realidad
Nivel de conciencia	Alterado	Normal	Normal	Normal
Atención	Deficiente	Normal, excepto en fases avanzadas	Puede ser deficiente	Puede ser deficiente
Orientación	Fluctuante	Mala	Normal	Normal
Discurso	Incoherente	Errores leves	Normal, lento	Normal, rápido
Proceso del pensamiento	Desorganizado	Empobrecido	Normal	Desorganizado
Ilusiones y alucinaciones	Frecuentes (a menudo visuales)	Infrecuentes, excepto en fases avanzadas	Normalmente no	Frecuentes
Percepción	Alterada	Alterada o normal	Normal	Alterada
Alteraciones de la psicomotricidad	Sí	No	Sí	Sí
Reversibilidad	Normalmente	Rara vez	Posiblemente	Rara vez
Electroencefalograma	Ralentización de fondo de moderada a grave	Normal o ralentización difusa leve	Normal	Normal

Modificado de Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2009;5:210-220.

DEFINICIÓN

El *delirium* es un síndrome clínico (v. tabla 361-3) caracterizado por el trastorno agudo de la atención y el funcionamiento cognitivo. El *delirium* es la complicación más frecuente de la hospitalización de ancianos, constituye un problema potencialmente devastador en cualquier edad y a menudo se queda sin detectar a pesar de los métodos sensibles para su detección. El método de valoración de la confusión y sus versiones cortas (v. fig. 361-1) aportan enfoques diagnósticos rápidos, sencillos y operativos para el *delirium*. El algoritmo del método de valoración de la confusión tiene una sensibilidad del 94%, una especificidad superior al 85% y una alta fiabilidad interobservador. Las complicaciones del *delirium* pueden prevenirse,[2] por lo que es fundamental un diagnóstico rápido y preciso.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia del *delirium* varía mucho según el entorno y la edad. Se calcula que la prevalencia del *delirium* en ancianos en medicina general es del 23%, con tasas más elevadas cuando se realiza una vigilancia frecuente en poblaciones de edad avanzada, quirúrgicas y de cuidados intensivos. Por ejemplo, el *delirium* se da en el 8-58% de los pacientes postoperatorios, el 50-70% de aquellos objeto de ventilación mecánica y hasta en el 82% de los pacientes de las unidades de cuidados intensivos médicos. El *delirium* también se observa hasta en el 38% de los pacientes de residencias de ancianos y el 88% de los pacientes al final de la vida.

El problema del *delirium* en ancianos ingresados ha adquirido especial notoriedad, porque los pacientes de 65 años o más representan actualmente más del 50% de todos los días de ingreso en atención hospitalaria. Según las estadísticas de salud vitales de EE. UU., el *delirium* complica las estancias hospitalarias de al menos 2,6 millones de ancianos de 65 y más años, y supone más de 164.000 millones de dólares anuales en gastos sanitarios. Para el *delirium* postoperatorio, los costes estimados son de 33.000 millones de dólares al año en EE. UU.[3] Así pues, el *delirium* tiene grandes implicaciones económicas y de política sanitaria.

BIOPATOLOGÍA

Al igual que otros síndromes geriátricos frecuentes (cap. 24), el *delirium* suele tener múltiples causas. La búsqueda de los muchos factores contribuyentes subyacentes posibles requiera perspicacia clínica y una evaluación médica minuciosa, especialmente porque muchos de esos factores son tratables, pero pueden provocar una morbimortalidad sustancial si no se tratan. El proceso resulta aún más complejo por las características a menudo inespecíficas, atípicas o amortiguadas de la enfermedad subyacente en los ancianos. El *delirium* es con frecuencia el único signo inicial de una enfermedad

TABLA 361-3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL *DELIRIUM*

CRITERIOS DEL DSM-5

- Una alteración de la atención (p. ej., capacidad reducida para dirigir, centrar, mantener o desviar la atención) y la conciencia (orientación reducida al entorno) que aparece en poco tiempo (habitualmente unas horas o pocos días), constituye un cambio respecto a la atención y conciencia iniciales y su gravedad tiende a fluctuar a lo largo del día
- Una alteración cognitiva adicional (p. ej., déficit de memoria, de orientación, de lenguaje, de la capacidad visoespacial o de la percepción)
- En la anamnesis, la exploración física o los análisis clínicos se obtienen evidencias de que la alteración es una consecuencia fisiológica directa de otra afección médica, una intoxicación o una abstinencia por una sustancia, una exposición a una toxina o se debe a múltiples etiologías
- Sin indicios de otro trastorno neurocognitivo previo, establecido o en evolución que explique la inatención y la alteración cognitiva
- Sin evidencia de un menor nivel de alerta, como sucede en el coma

DSM-5, *Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales*, 5.ª ed.
Modificado con autorización de American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,* 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

TABLA 361-4 PRUEBA MINI-COG

1. Indique al paciente que escuche atentamente y recuerde tres palabras no relacionadas y que después las repita: plátano, amanecer, silla
2. Indique al paciente que dibuje la esfera de un reloj, en una hoja de papel en blanco o bien con un círculo grande ya dibujado. Después de que el paciente coloque los números en la esfera del reloj, pídale que dibuje las manecillas para que indiquen una hora concreta, como las 11:10 h. Estas instrucciones pueden repetirse, pero no hay que dar más instrucciones. Deje hasta 3 min para completar el dibujo del reloj
3. Pida al paciente que repita las tres palabras presentadas anteriormente
4. Asigne 1 punto por cada palabra correcta y 2 puntos por un reloj correctamente dibujado. Las puntuaciones < 3 indican deterioro cognitivo

Modificado de Borson S, Scanlan J, Watanabe J, et al. Improving identification of cognitive impairment in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006;21:349-355. Reproducido con autorización del titular del copyright (S. Borson).

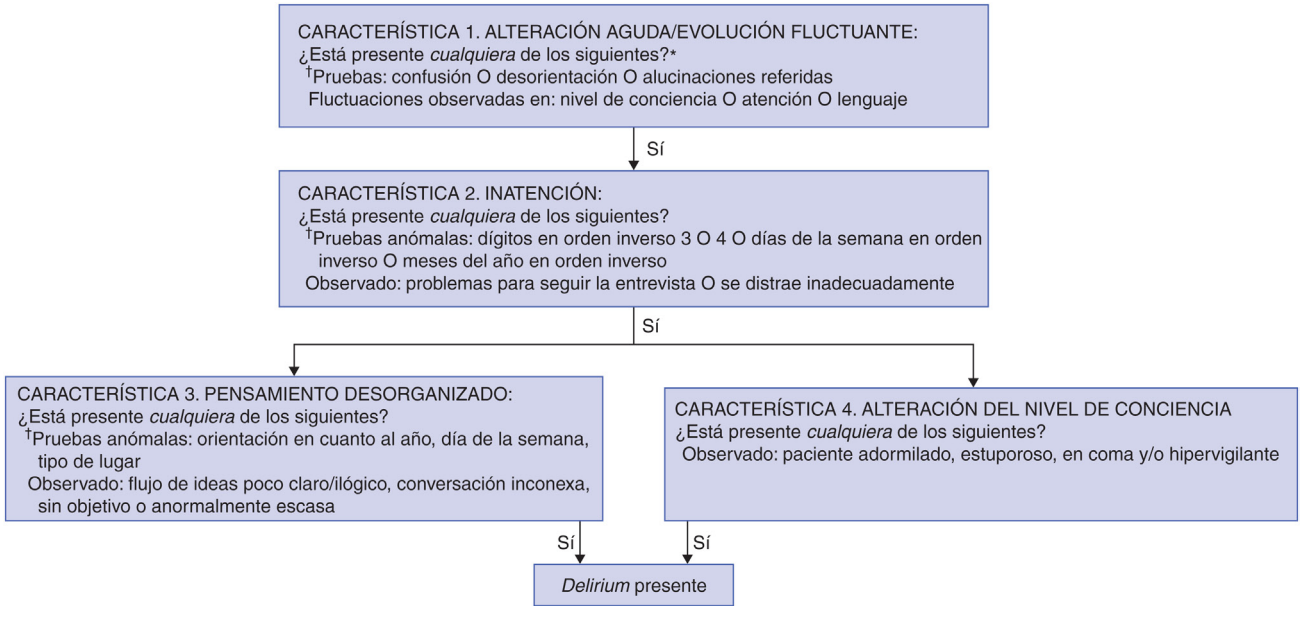

FIGURA 361-1. Resumen del método de valoración de la confusión de 3 minutos (3D-CAM). Esta figura representa el algoritmo diagnóstico del CAM, con las cuestiones del 3D-CAM y la puntuación resumidas bajo cada característica diagnóstica del CAM. *Característica 1. Pregunta complementaria: solo debe formularse si está presente la característica 2, y la característica 3 o bien la 4 está presente, pero la 1 es incierta: póngase en contacto con un familiar, amigo o profesional sanitario que conozca bien al paciente y pregúntele: «¿Hay muestras de un cambio agudo (repentino) en el estado mental (memoria o pensamiento) con respecto al estado basal del paciente?» †Se recomienda administrar todas las cuestiones de la prueba para las características 1, 2 y 3. Los patrones con omisiones no han sido validados. (Tomado de Marcantonio ER, Ngo LH, O'Connor M, et al. 3D-CAM: derivation and validation of a 3-minute diagnostic interview for CAM-defined delirium: a cross-sectional diagnostic test study. *Ann Intern Med.* 2014;161[8]:554-561.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

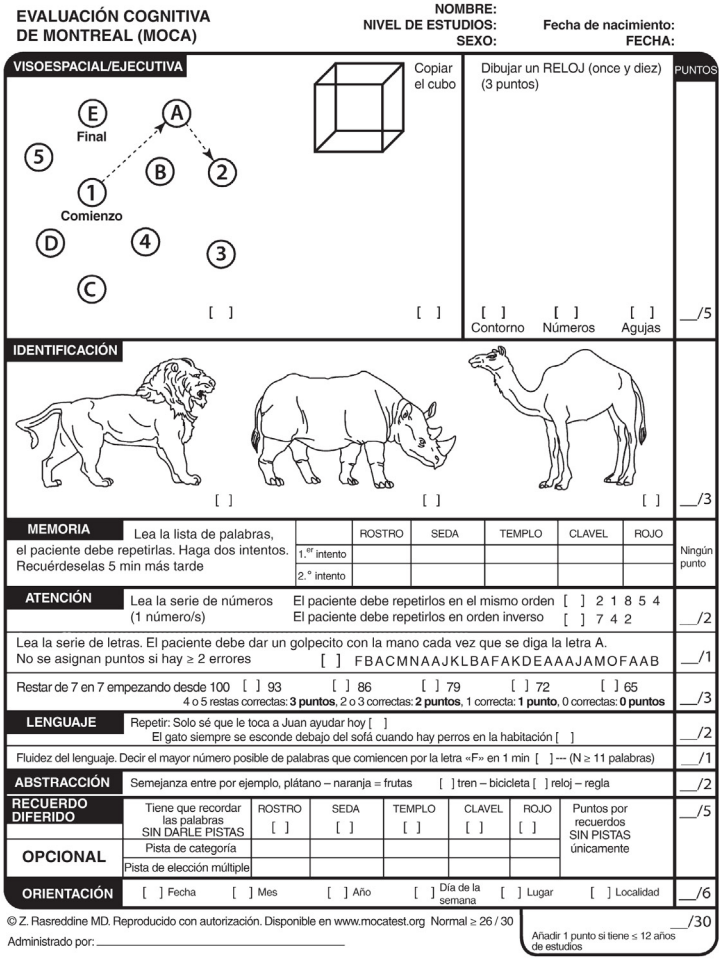

FIGURA 361-2. Evaluación cognitiva de Montreal. (Reproducido con autorización a partir de Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:695-699.)

TABLA 361-5 ESCALA DE DEPRESIÓN GERIÁTRICA, FORMA BREVE

1.	¿Está básicamente satisfecho con su vida?	sí/**NO**
2.	¿Ha abandonado muchas de sus actividades e intereses?	**SÍ**/no
3.	¿Siente que su vida está vacía?	**SÍ**/no
4.	¿Se aburre a menudo?	**SÍ**/no
5.	¿Está de buen humor la mayor parte del tiempo?	sí/**NO**
6.	¿Tiene miedo de que le ocurra algo malo?	**SÍ**/no
7.	¿Se siente feliz la mayor parte del tiempo?	sí/**NO**
8.	¿Se siente impotente?	**SÍ**/no
9.	¿Prefiere quedarse en casa en lugar de salir y hacer cosas nuevas?	**SÍ**/no
10.	¿Cree que tiene más problemas de memoria que la mayoría?	**SÍ**/no
11.	¿Cree que es maravilloso estar vivo ahora?	sí/**NO**
12.	¿Se siente bastante inútil tal y como está ahora?	**SÍ**/no
13.	¿Se siente lleno de energía?	sí/**NO**
14.	¿Siente que su situación es desesperada?	**SÍ**/no
15.	¿Cree que a la mayoría de la gente le va mejor que a usted?	**SÍ**/no

Puntuación: las respuestas que indican depresión están en mayúsculas; seis o más respuestas en mayúsculas indican síntomas depresivos.

Modificado con autorización de Yesavage J, Brink T, Rowe T, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1983;17:37-49.

subyacente potencialmente mortal, como neumonía (cap. 85), sepsis de origen urinario (cap. 263) o infarto de miocardio (cap. 58) en la población anciana.

La patogenia básica del *delirium* sigue sin estar clara. Indicios recientes apuntan a que factores biológicos interactuantes provocan la alteración de redes neuronales a gran escala en el encéfalo, y se producen así alteraciones cognitivas agudas y *delirium*. Algunos de los mecanismos principales propuestos son alteración de los sistemas de neurotransmisores, inflamación sistémica, inflamación neuronal, lesión neuronal, estresores fisiológicos, desajustes metabólicos y factores genéticos.[4] Muchos sistemas de neurotransmisores están implicados potencialmente, aunque los más habituales son la deficiencia colinérgica y el exceso de dopamina relativos. La inflamación quizás ocupe un lugar importante, ya que la inflamación periférica estimula la neuroinflamación y la activación de la microglía. Se desconoce si los factores subyacentes, como la demencia preclínica, confieren vulnerabilidad para que el cerebro «pierda» la capacidad de protegerse ante infecciones o traumatismos, con el resultado final de un episodio de *delirium,* o si el *delirium* causa por sí mismo daño y muerte neuronal, pero están surgiendo datos que respaldan ambas relaciones.

El desarrollo del *delirium* supone habitualmente una compleja interrelación entre un paciente vulnerable con los factores predisponentes pertinentes y la exposición a desencadenantes nocivos o factores precipitantes. El *delirium* puede aparecer en pacientes vulnerables, como aquellos con alteraciones cognitivas o enfermedades graves, tras un desencadenante relativamente benigno, por ejemplo, una sola dosis de un somnífero. Por el contrario, en pacientes no vulnerables, es posible que el *delirium* solo se produzca con la exposición a múltiples desencadenantes nocivos. Los efectos de estos factores de riesgo quizás sean acumulativos. El reconocimiento de esta causación multifactorial es importante para el clínico, porque la retirada o el tratamiento de un factor aislado no son suficientes, por lo general, para resolver el cuadro. Hay que abordar todo el conjunto de vulnerabilidad y factores precipitantes.

Entre los factores que predisponen a los pacientes al *delirium* están el deterioro cognitivo preexistente o la demencia (cap. 371), antecedentes de *delirium,* deterioro funcional, déficit visual (cap. 391) o auditivo (cap. 396), trastornos concomitantes múltiples, enfermedad subyacente grave, depresión (cap. 362), antecedentes de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio (cap. 376), trastorno por consumo de alcohol (cap. 364) y edad avanzada.[5] La demencia también es un factor de riesgo importante y constante para el *delirium:* las personas con demencia tienen un riesgo 2-5 veces mayor de *delirium,* y el 30-50% de los pacientes con *delirium* padecen una demencia subyacente.

Los medicamentos, que son las causas remediables más frecuentes de *delirium,*[6] contribuyen a este en el 40% de los casos (cap. 361). La insuficiencia en cualquier grado de todos los sistemas principales, especialmente insuficiencia renal o hepática, tiene el potencial de precipitar el *delirium.* Las intervenciones quirúrgicas son factores de riesgo clave. Hipoxemia e hipercapnia se han asociado con *delirium.* Los clínicos tienen que estar alerta ante una posible insuficiencia respiratoria oculta, que en los ancianos a menudo carece de los signos y síntomas habituales de disnea y taquipnea, y puede pasarse por alto con la determinación exclusiva de la saturación de oxígeno. El infarto agudo de miocardio (cap. 58) o la insuficiencia cardíaca (cap. 45) se manifiestan como *delirium* en pacientes ancianos sin los síntomas habituales de dolor torácico o disnea. Las infecciones ocultas son una causa especialmente notable de *delirium.* Los pacientes de edad avanzada no suelen presentar la respuesta febril o de leucocitosis a la infección, por lo que los médicos deben evaluarlos minuciosamente para detectar signos de neumonía (cap. 85), infección urinaria (cap. 263), endocarditis (cap. 61), absceso abdominal (caps. 128 y 137) o articulaciones infectadas (cap. 251). Los estudios realizados en ancianos que acuden al servicio de urgencias con infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) (cap. 336) revelaron que el *delirium* es un síntoma de presentación frecuente, en algunos casos sin los síntomas o signos típicos del SARS-CoV-2, como fiebre o disnea.[7] Diversos trastornos metabólicos pueden contribuir al *delirium,* como hipernatremia e hiponatremia (cap. 102), hipercalcemia (cap. 227), trastornos del equilibrio acidobásico (cap. 104), hipoglucemia (cap. 211) e hiperglucemia (cap. 210), y trastornos tiroideos (cap. 207) o suprarrenales (cap. 209). La inmovilización y los dispositivos inmovilizadores (p. ej., sondas de orina permanentes, contenciones físicas, alarmas de cama) son factores importantes que predisponen al *delirium.* La deshidratación y reducción de volumen y el deterioro nutricional durante el ingreso (p. ej., pérdida de peso, descenso de la concentración sérica de albúmina) son factores bien documentados que contribuyen a este síndrome. La abstinencia de drogas y alcohol son causas importantes, a menudo no sospechadas, de *delirium* en ancianos. Los factores ambientales, como entornos no familiares, privación de sueño, alteraciones de horarios, cambios frecuentes de habitación, sobrecarga y privación sensorial, pueden agravar el *delirium* en el hospital. Los factores psicosociales, por ejemplo, depresión, estrés psicológico, dolor y falta de apoyo social, también son posibles precipitantes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características fundamentales del *delirium* son inicio agudo e inatención.[8] Para determinar si el inicio es agudo hay que conocer con precisión el funcionamiento cognitivo basal del paciente. Los pacientes con *delirium* están inatentos, es decir, tienen dificultades para centrar, mantener y cambiar el objeto de la atención. Se distraen con facilidad y tienen problemas para seguir una conversación o llevar a cabo instrucciones.

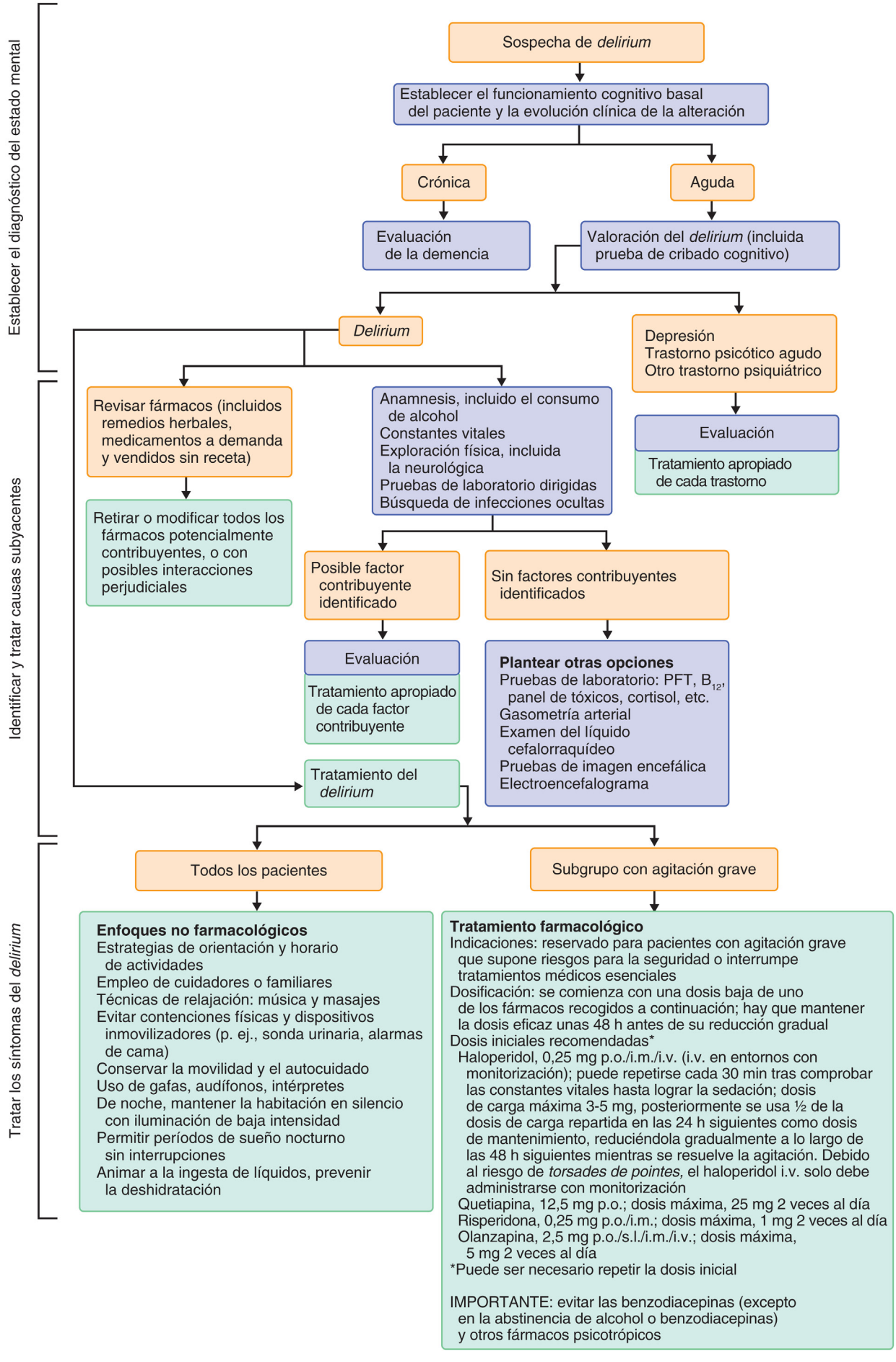

FIGURA 361-3. **Algoritmo para la evaluación de la sospecha de *delirium*.** i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; PFT, pruebas de función tiroidea; p.o., oral; s.l., sublingual.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Objetivamente, los pacientes pueden fallar al realizar tareas repetitivas sencillas, repetir series de dígitos y decir los meses en sentido inverso. Otras características clave son: desorganización del proceso de pensamiento, por lo general una manifestación de alteraciones cognitivas o perceptivas subyacentes; alteración del nivel de conciencia, consistente normalmente en letargo con menor conocimiento del entorno, y fluctuaciones de los síntomas cognitivos. Aunque no sean elementos cardinales, otras características frecuentes en el *delirium* son desorientación, déficits cognitivos, agitación o ralentización psicomotriz, alteraciones perceptivas, como ilusiones y alucinaciones, delirios paranoicos e inversión del ritmo sueño-vigilia.

DIAGNÓSTICO

La piedra angular de la evaluación del *delirium* es una anamnesis y una exploración física exhaustivas (v. fig. 361-3). La anamnesis, que debe obtenerse de informadores fiables, está dirigida a determinar el funcionamiento cognitivo basal del paciente y la evolución temporal de posibles alteraciones del estado mental, y a obtener detalles de posibles factores precipitantes, como modificaciones recientes de la medicación, infección intercurrente o enfermedades médicas.

El primer paso consiste en establecer el diagnóstico de *delirium* mediante la valoración cognitiva y determinar si el estado actual representa un cambio agudo respecto al funcionamiento cognitivo basal del paciente, por ejemplo, mediante un familiar. Dado que el deterioro cognitivo quizás no sea evidente durante la entrevista, hay que utilizar pruebas breves de cribado cognitivo, como la prueba Mini-Cog (v. tabla 361-4) o un breve cuestionario del estado mental (tabla 361-6). Es necesario evaluar más a fondo la atención con otras pruebas sencillas, como repetición de números en orden directo (la inatención se pone de manifiesto por la incapacidad de repetir cinco números en orden directo) o enumeración de los meses en sentido inverso (se permite un error como máximo). Deben utilizarse instrumentos específicos para el diagnóstico del *delirium,* como el método de valoración de la confusión (v. fig. 361-1) u otra herramienta validada para el *delirium* (vídeo 361-1). Una combinación del método de valoración de la confusión Ultra-Brief 2 de dos cuestiones, que descarta *delirium* si es negativo, seguido, de ser positivo, por el 3D-CAM (https://deliriumnetwork.org/wp-content/uploads/2020/08/UB-CAM.pdf), establece el diagnóstico en 1 min y resulta especialmente útil para evaluar a pacientes con demencia subyacente.[9]

La revisión de la lista de fármacos del paciente, incluidos los vendidos sin receta y remedios herbales, es esencial, y el uso de medicamentos psicotrópicos debe suspenderse o minimizarse siempre que sea posible. En los ancianos, estos medicamentos pueden causar efectos psicoactivos incluso con dosis y niveles de fármaco medidos dentro del «rango terapéutico». También debe tenerse en cuenta la posibilidad de que la abstinencia de alcohol o de otros compuestos contribuya al *delirium.* La exploración física debe incluir una exploración neurológica detallada en busca de déficits focales y una búsqueda minuciosa de signos de deterioro hemodinámico, infección oculta o un proceso abdominal agudo.

Pruebas de laboratorio

La evaluación de laboratorio debe adaptarse a la situación individual (v. tabla 361-2). En pacientes con enfermedades cardíacas o respiratorias previas, o con síntomas relacionados, pueden estar indicados el electrocardiograma y la gasometría arterial. No hay consenso sobre si es necesario el análisis de líquido cefalorraquídeo, excepto en la indicación clara del paciente confuso y febril con sospecha de meningitis o encefalitis. La realización de pruebas de imagen encefálica debe reservarse para pacientes con nuevos signos neurológicos focales, aquellos con antecedentes o signos de traumatismo craneal (p. ej., hematomas en la parte superior del cuerpo) y pacientes sin otra causa identificable del *delirium.*[10] El electroencefalograma (EEG), con una tasa de falsos negativos del 17% y de falsos positivos del 22% en la distinción entre pacientes con *delirium* y sin este cuadro apenas tiene cabida, y su mayor utilidad es la detección de un trastorno epiléptico oculto y diferenciar el *delirium* de los trastornos psiquiátricos.

Diagnóstico diferencial

Un problema crucial es diferenciar un estado confusional crónico (demencia) del *delirium* en exclusiva o este superpuesto a una demencia (v. fig. 361-3). El diagnóstico diferencial también abarca la depresión (v. tabla 361-5) y los trastornos psicóticos no orgánicos (v. tabla 361-1). Aunque en el *delirium* pueden aparecer paranoias, alucinaciones y alteraciones afectivas, las características esenciales de inicio agudo, inatención, alteración del nivel de conciencia y deterioro cognitivo global ayudan a detectar el *delirium.* A veces, el diagnóstico diferencial es difícil, especialmente si el paciente no coopera o no podemos contar con una anamnesis precisa. Por la naturaleza potencialmente mortal del *delirium,* lo prudente es tratar al paciente como si lo tuviera, y buscar y tratar los precipitantes subyacentes (p. ej., enfermedad intercurrente, alteraciones metabólicas, toxicidad de fármacos) hasta que sea posible obtener más información.

TABLA 361-6 CUESTIONARIO BREVE PORTÁTIL DEL ESTADO MENTAL

PREGUNTA	RESPUESTA	¿ERROR?
¿Qué día es hoy, mes y año?*	Día Mes Año	
¿Cuál es el día de la semana?		
¿Cómo se llama este lugar?		
¿Cuál es su número de teléfono?		
¿Cuántos años tiene?		
¿Cuándo nació?		
¿Quién es el presidente actual?		
¿Quién fue el presidente anterior?		
¿Cuál era el apellido de soltera de su madre?		
¿Puede contar hacia atrás desde 20 de 3 en 3?		

Total de errores posibles: 10; más de tres errores indican deterioro cognitivo.
*Un error en cualquier parte de esta pregunta se puntuará como error.
Tomado de Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1975;23:433-441. Copyright © E. Pfeiffer 1994. Reproducido con autorización del autor.

TRATAMIENTO

A menudo, las estrategias no farmacológicas y la implicación de la familia son útiles para tratar los síntomas.[A1] Los fármacos deben reservarse a pacientes cuyos síntomas podrían provocar la interrupción de tratamientos médicos necesarios (p. ej., intubación, vías intravenosas) o poner en riesgo la seguridad del paciente y otras personas.

Tratamiento médico

Ningún fármaco es el ideal para tratar el *delirium* y todos tienen el potencial de enturbiar aún más el estado mental y empañar el control de la evolución de la alteración del estado mental. De hecho, los medicamentos antipsicóticos pueden ser ineficaces o perjudiciales al prolongar el *delirium* y aumentar los resultados adversos.[A2,A3]

Hay que emplear los fármacos con la dosis mínima y el menor tiempo posible. Los neurolépticos son los compuestos de elección. El haloperidol, el fármaco más usado, causa menos hipotensión ortostática y efectos secundarios anticolinérgicos que la tioridacina y está disponible en una formulación parenteral; sin embargo, tiene una tasa mayor de efectos extrapiramidales y distonía aguda. Los antipsicóticos de segunda generación no han demostrado ser superiores al haloperidol. En caso de ser necesaria la administración parenteral, el haloperidol intravenoso debe administrarse con vigilancia, porque su uso se sigue de un inicio rápido de la acción, escasa duración del efecto, y riesgo de hipotensión y *torsades de pointes;* la administración oral o intramuscular tiene una duración de la acción más apropiada, y estas son las vías preferidas. La dosis inicial recomendada es 0,25-0,5 mg de haloperidol oral o intramuscular, repetida cada 30 min una vez comprobadas de nuevo las constantes vitales, hasta lograr la sedación. El resultado final debería ser un paciente despierto, pero manejable. El anciano promedio que nunca haya sido tratado con neurolépticos no debería recibir más de 3-5 mg de haloperidol en 24 h. Posteriormente, hay que administrar una dosis de mantenimiento consistente en la mitad de la dosis de carga, en dosis fraccionadas a lo largo de las 24 h siguientes, suspendiendo gradualmente el fármaco durante los 2 días siguientes a medida que se resuelva la agitación.

Las benzodiacepinas no se recomiendan como tratamiento de primera línea por su tendencia a causar sedación excesiva y empeorar el estado confusional. No obstante, siguen siendo el fármaco de elección para el tratamiento de los síndromes de abstinencia de alcohol y compuestos sedantes (caps. 364 y 365).

Tratamiento no farmacológico

Las intervenciones geriátricas con múltiples componentes pueden ser eficaces para mejorar la calidad de vida con el potencial de notables ahorros de costes. Entre las técnicas terapéuticas no farmacológicas recomendadas para todos los pacientes con *delirium* están aconsejar encarecidamente la presencia de familiares, utilizar «canguros» como asistentes a la orientación y trasladar al paciente perturbador a una habitación individual o más cercana al control de enfermería para aumentar la supervisión. El contacto interpersonal y la comunicación, con estrategias de reorientación verbal, instrucciones y explicaciones sencillas, y el contacto ocular frecuente son esenciales. Los pacientes deben implicarse en su propia asistencia y hay que permitir que participen en la toma de decisiones

lo máximo posible. Gafas y audífonos reducen los déficits sensoriales. Hay que fomentar la movilidad, el autocuidado y la independencia. Las sujeciones físicas y las alarmas de cama deben evitarse, si es posible, por su tendencia a aumentar la agitación, su falta de eficacia y el potencial para causar lesiones. La atención debe centrarse en minimizar las influencias perniciosas del entorno hospitalario. Se facilitarán relojes y calendarios para ayudar a la orientación. Los cambios de habitación y personal deben ser mínimos. Un entorno tranquilo con iluminación de baja intensidad es el óptimo para los pacientes con *delirium,* y el uso de tapones de oídos tal vez sea útil en el tratamiento. Quizás la intervención más importante es programar la toma de constantes vitales, administración de medicamentos y realización de técnicas para permitir un período de sueño sin interrupciones por la noche. Otras estrategias de relajación no farmacológicas, como música, grabaciones de audio relajantes y masajes, son muy eficaces para la agitación.

Tratamiento al final de la vida

El *delirium* se produce al menos en el 80% de los pacientes al final de la vida, y muchos profesionales de cuidados paliativos lo consideran parte de la agonía (cap. 3). Es esencial establecer previamente los objetivos de la asistencia con el paciente y su familia para dirigir el tratamiento idóneo. Por ejemplo, algunos pacientes priorizan la preservación del nivel de alerta y la capacidad de comunicarse con sus seres queridos el máximo tiempo posible; es posible que otros pongan el acento en el bienestar por encima de todo lo demás. Los médicos deben ser conocedores de que, incluso en pacientes terminales, muchas causas de *delirium* son potencialmente reversibles con intervenciones simples tales como ajuste de fármacos, oxígeno o tratamiento de la deshidratación; no obstante, una evaluación diagnóstica intensiva no suele ser apropiada en esta población. Deben instaurarse medidas no farmacológicas para tratar la agitación y el *delirium* en todos los pacientes (como masajes, música y terapias de relajación), pero el *delirium* hipoactivo quizás no se beneficie de la farmacoterapia.[11] El haloperidol sigue siendo el tratamiento de primera línea para el *delirium* agitado en pacientes terminales. Cuando está indicada más sedación, se recomienda una benzodiacepina de acción corta, como loracepam (dosis inicial de 0,5-1,0 mg p.o., i.m. o s.l.), fácilmente ajustable. La adición de loracepam (3 mg i.v.) al haloperidol ha demostrado ser más eficaz que el haloperidol solo para reducir la agitación en pacientes con cáncer avanzado y *delirium* agitado grave.[A5] Como la sedación tiene el potencial de conducir a menos interacción y comunicación, aumento de la confusión y depresión respiratoria, esta elección debería hacerse junto con la familia, respetando siempre las preferencias del paciente.

Problemas del cuidador

Cuidar a una persona con *delirium* es una experiencia estresante. Los síntomas y los resultados tras el *delirium* obligan en ocasiones al cuidador a realizar cambios significativos en su propio estilo de vida y el entorno doméstico, abordar los problemas de seguridad y proporcionar cuidados de apoyo adicionales. Los cuidadores suelen sentirse angustiados por los comportamientos y síntomas del *delirium,* y a menudo no saben qué decir o cómo responder o comportarse.[12] Hay que proporcionar educación a los cuidadores según sea necesario para corregir cualquier concepto erróneo y disminuir la ansiedad y el estrés. La atención multicomponente del *delirium,* con la participación de la familia, es eficaz para la prevención del *delirium.*

PREVENCIÓN

La estrategia más eficaz para reducir el *delirium* y sus complicaciones asociadas es la prevención primaria, antes de que se produzca el síndrome. Las estrategias preventivas deben abordar los factores de riesgo importantes y dirigirse a los pacientes con riesgo basal moderado y alto. Hay estudios clínicos que documentan que las intervenciones no farmacológicas multicomponentes dirigidas a los factores de riesgo de *delirium* reducen dicha incidencia en un 30-40%.[A6-A8] Estos componentes son habitualmente estrategias diseñadas para mejorar la orientación, facilitar actividades terapéuticas, aumentar la movilización y el ejercicio, facilitar el sueño con medidas no farmacológicas, optimizar la vista y el oído, y tratar la deshidratación. La consulta geriátrica preoperatoria, la participación adaptada de la familia[A9] y una anestesia más ligera también reducen el *delirium* postoperatorio, pero las visitas de familiares más flexibles[A10] o el control de la profundidad de la anestesia no parecen ser útiles.

Los pacientes podrían beneficiarse de la suspensión o reducción gradual de uno o más de sus medicamentos y, especialmente, de disminuir la carga de fármacos anticolinérgicos[13,14] (tabla 361-7). Sin embargo, este enfoque no parece reducir el *delirium* en los pacientes de UCI.[A11]

Los estudios que utilizan melatonina[A12] o ramelteón[A13] (agonista de los receptores de melatonina, 8 mg por noche) para prevenir el *delirium* no han mostrado ningún beneficio o han sido inconstantes. Un metaanálisis mostró una reducción del *delirium* del 50% en pacientes quirúrgicos y del 34% en pacientes de UCI, pero ninguna reducción en pacientes médicos. Sin embargo, estos medicamentos no disminuyeron la duración del ingreso hospitalario, la duración del ingreso en la UCI ni la mortalidad.[A14] La dexmedetomidina intravenosa profiláctica (p. ej., 0,1 µg/kg/h desde el ingreso en la unidad de cuidados intensivos el día de la cirugía hasta las 8 de la mañana del día 1 postoperatorio) reduce de forma significativa y segura el riesgo de *delirium* tras la cirugía no cardíaca y en pacientes de UCI,[A15] pero no ha tenido éxito tras la cirugía cardíaca.[A16] En comparación, el paracetamol intravenoso (15 mg/kg/6 h, sin superar los 750 mg/dosis o 3.750 mg/día, durante 48 h) combinado con propofol (20-100 µg/kg/min) o dexmedetomidina (bolo de 0,5-1 µg/kg i.v. durante el cierre del tórax, seguido de una perfusión de mantenimiento de 0,1-1,4 µg/kg/h) disminuye el *delirium* tras la cirugía cardíaca.[A17] Ningún otro tratamiento farmacológico, como antipsicóticos (p. ej., haloperidol) o inhibidores de la colinesterasa (p. ej., donepecilo), ha demostrado ser eficaz de forma sistemática para prevenir el *delirium.*[A18-A20]

Las iniciativas preventivas requieren cambios en todo el sistema para educar a médicos y profesionales de enfermería, mejorar su reconocimiento del *delirium* y aumentar la concienciación acerca de sus implicaciones clínicas, proporcionar incentivos para cambiar los patrones de práctica que conducen al *delirium* (p. ej., inmovilización,

TABLA 361-7 FÁRMACOS CON PROPIEDADES ANTICOLINÉRGICAS FUERTES

Antiarrítmicos	Antimuscarínicos (incontinencia urinaria)
Disopiramida	Darifenacina
	Fesoterodina
Antidepresivos	Flavoxato
Amitriptilina	Oxibutinina
Amoxapina	Solifenacina
Clomipramina	Tolterodina
Desipramina	Trospio
Doxepina (> 6 mg)	
Imipramina	Antiparkinsonianos
Nortriptilina	Benzatropina
Paroxetina	Trihexifenidilo
Protriptilina	
Trimipramina	Antipsicóticos
	Clorpromacina
Antieméticos	Clozapina
Proclorperacina	Loxapina
Prometacina	Olanzapina
	Perfenacina
Antihistamínicos (primera generación)	Tioridacina
Bromfeniramina	Trifluoperacina
Carbinoxamina	
Clorfeniramina	Espasmolíticos
Clemastina	Atropina (excepto la oftálmica)
Ciproheptadina	Alcaloides de la belladona
Dexbromfeniramina	Escopolamina (excepto la oftálmica)
Dexclorfeniramina	
Dimenhidrinato	Relajantes del músculo esquelético
Difenhidramina (oral)	Ciclobenzaprina
Doxilamina	Orfenadrina
Hidroxicina	
Meclicina	
Clidinio-clordiacepóxido	
Diciclomina	
Homatropina (excepto la oftálmica)	
Hiosciamina	
Metescopolamina	
Propantelina	

Adaptado del 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67:674-694.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Patnode CD, Perdue LA, Rossom RC, et al. Screening for cognitive impairment in older adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2020;323:764-85.
2. Mattison MLP. Delirium. *Ann Intern Med*. 2020;173:ITC49-64.
3. Gou RY, Hshieh TT, Marcantonio ER, et al. One-year medicare costs associated with delirium in older patients undergoing major elective surgery. *JAMA Surg*. 2021;156:430-42.
4. Yang T, Velagapudi R, Terrando N. Neuroinflammation after surgery: from mechanisms to therapeutic targets. *Nat Immunol*. 2020;21:1319-26.
5. Ormseth CH, LaHue SC, Oldham MA, et al. Predisposing and precipitating factors associated with delirium: a systematic review. *JAMA Netw Open*. 2023;6:e2249950.
6. Reisinger M, Reininghaus EZ, Biasi J, et al. Delirium-associated medication in people at risk: a systematic update review, meta-analyses, and GRADE-profiles. *Acta Psychiatr Scand*. 2023;147:16-42.
7. Kennedy M, Helfand BKI, Gou RY, et al. Delirium in older patients with COVID-19 presenting to the emergency department. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2029540.
8. Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, et al. Delirium. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:90.
9. Motyl CM, Ngo L, Zhou W, et al. Comparative accuracy and efficiency of four delirium screening protocols. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68:2572-8.
10. Acharya R, Kafle S, Shrestha DB, et al. Use of computed tomography of the head in patients with acute atraumatic altered mental status. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2242805.
11. Okuyama T, Yoshiuchi K, Ogawa A, et al. Current pharmacotherapy does not improve severity of hypoactive delirium in patients with advanced cancer: pharmacological audit study of safety and efficacy in real world (Phase-R). *Oncologist*. 2019;24:e574-82.
12. Soroka JT, Fling KJ, Heibel JM, et al. Terminal delirium in hospice: the experiences and perspectives of caregivers providing care to terminally ill patients in home settings. *Am J Hosp Palliat Care*. 2022;39:27-33.
13. The 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67:674-94.
14. Hoel RW, Giddings Connolly RM, Takahashi PY. Polypharmacy management in older patients. *Mayo Clin Proc*. 2021;96:242-56.
15. Kunicki ZJ, Ngo LH, Marcantonio ER et al Six-year cognitive trajectory in older adults following major surgery and delirium. *JAMA Intern Med*. 2023. in press.
16. Fiest KM, Soo A, Hee Lee C, et al. Long-term outcomes in ICU patients with delirium: a population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204:412-20.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

medicación para dormir, sondas vesicales, restricciones físicas) y crear sistemas que mejoren la atención geriátrica de alta calidad (p. ej., experiencia geriátrica, gestión de casos, vías clínicas, control de calidad, movilidad diaria y sistemas hospitalarios adaptados a la edad).

PRONÓSTICO

El *delirium* aproximadamente duplica el riesgo de fallecimiento, multiplica por 2,5 el de institucionalización y multiplica por 12 o más el riesgo de demencia, incluso realizando los ajustes según edad, sexo, gravedad de la enfermedad, trastornos concomitantes y demencia basal. Las tasas de mortalidad hospitalaria de los pacientes con *delirium* son del 25-33%, de la misma cuantía que las identificadas en la sepsis. El *delirium* también se asocia a ingreso prolongado, aumento del ingreso en residencias y reingreso a 30 días.

Anteriormente, el *delirium* se consideraba un estado transitorio reversible, aunque solo el 20% de los pacientes experimentan una resolución completa en 6 meses, y el 15% presentan deterioro cognitivo a largo plazo a los 3 años. El deterioro cognitivo acelerado que sigue al *delirium* aún se observa 6 años después de un episodio índice de *delirium*.[15] El *delirium* tiene efectos incluso más notables en pacientes con demencia subyacente. La tasa de deterioro cognitivo en pacientes con demencia se duplica con creces tras un episodio de *delirium*, y aproximadamente uno de cada ocho pacientes ingresados con demencia que desarrollan *delirium* tendrá al menos un resultado adverso grave, incluido un riesgo notablemente mayor de muerte[16] y de institucionalización. Los efectos perjudiciales a largo plazo probablemente estén más relacionados con la duración, la gravedad y la causa última del *delirium*, y la vulnerabilidad de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Deemer K, Zjadewicz K, Fiest K, et al. Effect of early cognitive interventions on delirium in critically ill patients: a systematic review. *Can J Anaesth*. 2020;67:1016-34.
A2. Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, et al. Efficacy of oral risperidone, haloperidol, or placebo for symptoms of delirium among patients in palliative care: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177:34-42.
A3. Nikooie R, Neufeld KJ, Oh ES, et al. Antipsychotics for treating delirium in hospitalized adults: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2019;171:485-95.
A4. Andersen-Ranberg NC, Poulsen LM, Perner A, et al. Haloperidol for the treatment of delirium in ICU patients. *N Engl J Med*. 2022;387:2425-35.
A5. Hui D, Frisbee-Hume S, Wilson A, et al. Effect of lorazepam with haloperidol vs haloperidol alone on agitated delirium in patients with advanced cancer receiving palliative care: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:1047-56.
A6. Deeken F, Sánchez A, Rapp MA, et al. Outcomes of a delirium prevention program in older persons after elective surgery: a stepped-wedge cluster randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2022;157:e216370.
A7. Chen CC, Li HC, Liang JT, et al. Effect of a modified hospital elder life program on delirium and length of hospital stay in patients undergoing abdominal surgery: a cluster randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2017;152:827-34.
A8. Humeidan ML, Reyes JC, Mavarez-Martinez A, et al. Effect of cognitive prehabilitation on the incidence of postoperative delirium among older adults undergoing major noncardiac surgery: the neurobics randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2021;156:148-56.
A9. Wang YY, Yue JR, Xie DM, et al. Effect of the tailored, family-involved hospital elder life program on postoperative delirium and function in older adults: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2020;180:17-25.
A10. Rosa RG, Falavigna M, da Silva DB, et al. Effect of flexible family visitation on delirium among patients in the intensive care unit: the ICU visits randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:216-28.
A11. Campbell NL, Perkins AJ, Khan BA, et al. Deprescribing in the pharmacologic management of delirium: a randomized trial in the intensive care unit. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67:695-702.
A12. Wibrow B, Martinez FE, Myers E, et al. Prophylactic melatonin for delirium in intensive care (Pro-MEDIC): a randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2022;48:414-25.
A13. Perkisas SM, Vandewoude MF. Ramelteon for prevention of delirium in hospitalized older patients. *JAMA*. 2015;313:1745-6.
A14. Khaing K, Nair BR. Melatonin for delirium prevention in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2021;133:181-90.
A15. Lin C, Tu H, Jie Z, et al. Effect of dexmedetomidine on delirium in elderly surgical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Pharmacother*. 2021;55:624-36.
A16. Turan A, Duncan A, Leung S, et al. Dexmedetomidine for reduction of atrial fibrillation and delirium after cardiac surgery (DECADE): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;396:177-85.
A17. Subramaniam B, Shankar P, Shaefi S, et al. Effect of intravenous acetaminophen vs placebo combined with propofol or dexmedetomidine on postoperative delirium among older patients following cardiac surgery: the DEXACET randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:686-96.
A18. van den Boogaard M, Slooter AJC, Brüggemann RJM, et al. Effect of haloperidol on survival among critically ill adults with a high risk of delirium: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:680-90.
A19. Thanapluetiwong S, Ruangritchankul S, Sriwannopas O, et al. Efficacy of quetiapine for delirium prevention in hospitalized older medical patients: a randomized double-blind controlled trial. *BMC Geriatr*. 2021;21:215.
A20. Oh ES, Needham DM, Nikooie R, et al. Antipsychotics for preventing delirium in hospitalized adults: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2019;171:474-84.

362

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS EN LA PRÁCTICA MÉDICA

JEFFREY M. LYNESS Y HOCHANG B. LEE

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

PERSPECTIVA GENERAL

TRASTORNOS EN PSIQUIATRÍA

Los trastornos psiquiátricos, también conocidos como enfermedades mentales, son extraordinariamente frecuentes y tienen un gran impacto sobre el bienestar y el estado funcional. En conjunto, los trastornos psiquiátricos son responsables de más discapacidad agregada que los que afectan a cualquier otro órgano o sistema, y la depresión individualmente ocupa el segundo lugar, tan solo detrás de los trastornos cardiovasculares.

Los trastornos psiquiátricos se definen como trastornos psíquicos, es decir, enfermedades que afectan a los pensamientos, sentimientos o comportamientos. Por definición, estas alteraciones mentales deben ser lo suficientemente intensas como para producir malestar importante al paciente o deterioro del rol o del funcionamiento en otras áreas. Puesto que no conocemos en su totalidad la patogenia de la mayoría de los trastornos psiquiátricos, la clasificación se basa en síndromes clínicos definidos por criterios diagnósticos con una alta fiabilidad interobservador. Para lograr esa fiabilidad, los criterios hacen hincapié en síntomas y signos concretos descriptibles u observables. Curiosamente, sin embargo, muchos mecanismos fisiopatológicos subyacentes probablemente trascienden estas categorías diagnósticas descriptivas, aunque el conocimiento actual de tales mecanismos rara vez esclarece directamente las predicciones de la evolución o la toma de decisiones clínicas.[1]

SÍNDROMES ESPECÍFICOS

Puesto que muchos trastornos psiquiátricos derivan de la influencia directa de trastornos neurológicos, enfermedades sistémicas o sustancias que actúan sobre el funcionamiento encefálico, la valoración de cualquier enfermedad psiquiátrica nueva o un empeoramiento debe incluir la evaluación de sus contribuyentes potenciales (tabla 362-1). El *delirium* (cap. 361) y la demencia (cap. 371), trastornos neurocognitivos que se definen por el deterioro funciones intelectuales como atención, memoria o lenguaje, siempre son consecuencia de anomalías neurológicas, enfermedades sistémicas o sustancias. Aunque la afectación intelectual es la marca distintiva de los trastornos neurocognitivos, estas enfermedades también pueden manifestarse por alteraciones en otros aspectos del estado mental, como el ánimo, el contenido del pensamiento, los procesos del pensamiento y el comportamiento.

Si un síndrome psiquiátrico no cognitivo está producido por una enfermedad subyacente identificable, se denomina trastorno psiquiátrico secundario (p. ej., «depresión mayor debida a hipotiroidismo»).

TABLA 362-1 CAUSAS IMPORTANTES DE SÍNDROMES PSIQUIÁTRICOS

ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Traumatismos
Tumores
Tóxicos
Crisis epilépticas
Vasculares
Infecciones
Malformaciones genéticas/congénitas
Enfermedades desmielinizantes
Enfermedades neurodegenerativas
Hidrocefalia
ENFERMEDADES SISTÉMICAS
Cardiovasculares
Pulmonares
Endocrinas
Metabólicas
Nutricionales
Infecciones
Cáncer
FÁRMACOS Y DROGAS (p. ej., drogas recreativas, fármacos con receta o de venta libre)
Intoxicación
Abstinencia

TABLA 362-2 SÍNDROMES PSIQUIÁTRICOS IMPORTANTES Y CATEGORÍAS DE TRASTORNOS

SÍNDROMES	SÍNTOMAS Y SIGNOS PRINCIPALES	PUEDEN FORMAR PARTE DE ESTAS CATEGORÍAS DE TRASTORNOS
Neurocognitivos/cognitivos	Déficits de funciones intelectuales (p. ej., nivel de conciencia, orientación, atención, memoria, lenguaje, praxias, función visoespacial, funciones ejecutivas)	Trastornos neurocognitivos (*delirium*, demencia, amnesia, afasia) Discapacidad intelectual (si comienza en la infancia)
Depresivos	Estado de ánimo decaído, anhedonia, pensamientos negativos, síntomas y signos neurovegetativos	Trastornos neurocognitivos Trastornos depresivos (primarios o secundarios) Trastornos bipolares (primarios o secundarios) Trastornos psicóticos (trastorno esquizoafectivo)
Maníacos	Estado de ánimo elevado o irritable, grandiosidad, hiperactividad dirigida a objetivos con aumento de energía, habla acelerada, menor necesidad de sueño	Trastornos neurocognitivos Trastorno bipolar (primario o secundario) Trastornos psicóticos (trastorno esquizoafectivo)
Ansiedad	Todos incluyen ánimo ansioso y síntomas fisiológicos asociados (p. ej., palpitaciones, temblores, diaforesis); puede presentar varios tipos de pensamientos (p. ej., temores catastróficos, obsesiones, *flashbacks*) y conductas disfuncionales (p. ej., compulsiones, evitación)	Trastornos neurocognitivos Trastornos del ánimo (bipolar o depresivo) (primario o secundario) Trastornos psicóticos (primarios o secundarios) Trastornos relacionados con traumas y factores de estrés Trastornos de ansiedad (primarios o secundarios) Trastornos obsesivo-compulsivo y relacionados
Psicóticos	Alteraciones en la comprobación de la realidad: delirios, alucinaciones, descarrilamiento del proceso de pensamiento	Trastornos neurocognitivos Trastornos depresivos (primarios o secundarios) Trastornos bipolares (primarios o secundarios) Trastornos psicóticos (esquizofrenia y afines)
Síndromes de síntomas somáticos	Síntomas somáticos con pensamientos, sentimientos o comportamientos asociados que generan malestar	Trastornos depresivos (primarios o secundarios) Trastornos bipolares (primarios o secundarios) Trastornos de ansiedad (primarios o secundarios) Trastornos obsesivo-compulsivo y relacionados Trastornos relacionados con traumas y factores de estrés Trastornos de síntomas somáticos
Alteraciones de la personalidad	Patrones persistentes de regulación disfuncional emocional, de patrones de pensamiento, comportamiento interpersonal, regulación de los impulsos	Trastornos neurocognitivos (demencia) Cambio de personalidad debidos a otra enfermedad médica Trastornos de la personalidad

Resumen del autor basado en las categorías y criterios de la American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th ed. Text Revision (DSM-5-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2022.

Los principales síndromes psiquiátricos no secundarios no cognitivos (tabla 362-2) pueden coexistir con múltiples síndromes. Los trastornos afectivos se clasifican en depresivos (también denominados *unipolares*, caracterizados por episodios depresivos exclusivamente) o bipolares (caracterizados por episodios maníacos o hipomaníacos, característicamente también con episodios depresivos). Por ejemplo, un paciente que sufra depresión mayor con características psicóticas por definición tendrá síndromes depresivos y psicóticos simultáneamente, y el mismo paciente puede manifestar asimismo ansiedad u otros síndromes. Los trastornos adictivos se tratan en los capítulos 364 y 365.

TRASTORNOS CONCOMITANTES EN PSIQUIATRÍA

Es habitual que las personas que sufren trastornos mentales cumplan los criterios diagnósticos de más de uno de ellos. Esta comorbilidad podría reflejar las limitaciones de los actuales enfoques diagnósticos basados en signos y síntomas más que en la patogenia. A nivel individual, las manifestaciones comportamentales de los trastornos psiquiátricos son variables y es posible que cumplan múltiples criterios diagnósticos con síntomas solapados. Además, también es frecuente la coexistencia de trastornos psiquiátricos superpuestos a otros problemas médicos, lo que probablemente refleja las complejas relaciones causales bidireccionales entre enfermedades físicas y mentales. Esta comorbilidad suele empeorar el pronóstico de ambos trastornos.

Los trastornos concomitantes psiquiátricos encontrados con más frecuencia en medicina general son el consumo de sustancias (caps. 364 y 365) y los trastornos depresivos. Más del 50% de los pacientes que solicitan tratamiento para los trastornos por consumo de sustancias tienen diagnósticos anteriores o actuales de depresión o un trastorno de ansiedad. El consumo de sustancias también es frecuente entre los pacientes con trastorno bipolar. Estos trastornos neurobiológicos que se solapan podrían estar causados por un nexo entre el comportamiento adictivo y los trastornos afectivos, o bien es posible que los pacientes con trastornos afectivos consuman drogas y alcohol en un intento de automedicar su malestar emocional. Por lo general, el consumo de sustancias agravará un trastorno afectivo, y las manifestaciones clínicas solapadas y la evolución clínica mutuamente reforzante a menudo hacen que la evaluación y el tratamiento de los pacientes con consumo de sustancias y trastornos afectivos concomitantes sean muy complejos. Por lo general, el plan de tratamiento debe abordar tanto el trastorno afectivo como los comportamientos adictivos.

El consumo de sustancias también es frecuente en pacientes con trastornos psicóticos (p. ej., esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo). Las sustancias psicoactivas, como los alucinógenos y los estimulantes, a menudo imitan o agravan síntomas psicóticos que son difíciles de diferenciar de los trastornos psicóticos subyacentes. Independientemente de la causa, el tratamiento agudo de la psicosis y la agitación acompañante exige el uso cauteloso de fármacos antipsicóticos. También es crucial garantizar el fin del consumo activo de sustancias mientras se trata la psicosis aguda y mantener la abstinencia, en parte fomentando el cumplimiento de los tratamientos farmacológicos y psicosociales para el trastorno psicótico.

TRATAMIENTOS EN PSIQUIATRÍA

Los tratamientos agudos en psiquiatría pretenden reducir o eliminar los síntomas, disminuyendo así el malestar y la disfunción del paciente, y, para muchos pacientes, evitando comportamientos suicidas. Los tratamientos de mantenimiento reducen la frecuencia o la gravedad de los episodios recidivantes. La farmacoterapia es un pilar basado en la evidencia del tratamiento de muchos trastornos psiquiátricos. Los datos científicos a favor de diversos tipos de psicoterapia, individual, grupal o familiar, también respaldan sólidamente su uso como tratamiento principal o cotratamiento de bastantes trastornos. Con frecuencia también son componentes importantes del tratamiento otras intervenciones psicosociales, que van desde los grupos de autoayuda a la utilización de programas de tratamiento estructurados o residenciales. Los tratamientos somáticos no farmacológicos basados en la evidencia son el tratamiento electroconvulsivo, la luminoterapia (fototerapia) y la estimulación del nervio vagal para formas particulares de depresión mayor. Otros métodos de tratamiento neuromodulador que se están estudiando para ciertos pacientes con trastornos depresivos o trastorno obsesivo-compulsivo graves son la estimulación magnética transcraneal repetitiva, la estimulación transcraneal con corriente continua y la estimulación cerebral profunda.

TRASTORNO DE DEPRESIÓN MAYOR

DEFINICIÓN

El trastorno de depresión mayor se caracteriza por uno o más episodios de un síndrome de depresión mayor idiopática (tabla 362-3). Este trastorno debe distinguirse de los trastornos distímico, ciclotímico y de duelo, por lo general más leves (v. más adelante).

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., la depresión mayor tiene una prevalencia en 12 meses aproximadamente del 7%, y es al menos 1,5 veces más frecuente en mujeres que en hombres, lo que se explica en parte, aunque no totalmente, por la prevalencia del 6-13% de la depresión posparto.[2] La prevalencia de la depresión a lo largo de la vida es hasta del 10% en los hombres y el 20-25% en las mujeres. Los episodios depresivos nuevos presentan una incidencia anual aproximada del 3%. La depresión se asocia con más del doble de discapacidad en la mediana edad que cualquier otra enfermedad médica, y su carga acumulada global es mayor

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 362-3 SÍNTOMAS/SIGNOS DE UN EPISODIO DE DEPRESIÓN MAYOR

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS ***(un mínimo de cinco síntomas deben estar presentes un mínimo de 2 semanas consecutivas)***
Estado de ánimo deprimido (en niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable) la mayor parte del día, casi todos los días, *O*
Disminución importante del interés o el placer la mayor parte del día, casi todos los días *Y*
Pérdida o aumento de peso, o alteraciones del apetito (aumento o disminución) casi todos los días
Cambios del sueño (insomnio o hipersomnia) casi todos los días
Agitación o retraso psicomotor casi todos los días
Fatiga o pérdida de la energía casi todos los días
Sentimiento de inutilidad o culpabilidad casi todos los días
Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o de tomar decisiones, casi todos los días
Pensamientos de muerte recurrentes, o ideas suicidas recurrentes, o un intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo
REGLA MNEMOTÉCNICA PARA AYUDAR A RECORDAR LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS: «*SIC: E CAPS*» *(es decir, energía en cápsulas)* junto con estado de ánimo depresivo
Cambio del **S**ueño
Disminución de los **I**ntereses
Culpabilidad
Disminución de la **E**nergía
Disminución de la **C**oncentración
Alteración del **A**petito/peso
Cambios **P**sicomotores
Pensamientos **S**uicidas
SÍNTOMAS/SIGNOS DEPRESIVOS AGRUPADOS CONCEPTUALMENTE, CON FENÓMENOS FRECUENTES ADICIONALES
Emocionales
Estado de ánimo deprimido, tristeza, llanto
Irritabilidad (observado en todas las edades, quizás con más frecuencia en niños/adolescentes y ancianos)
Ansiedad
Pérdida de intereses o del placer (anhedonia)
Ideas
Inutilidad/autoestima disminuida
Culpabilidad
Desesperanza/nihilismo
Impotencia
Pensamientos de muerte, de morir, de suicidio
Somáticos/neurovegetativos
Cambio en el apetito/peso
Cambio en el sueño
Falta de energía
Disminución de la libido
Problemas de concentración
Variación circadiana de los síntomas (lo más característico es peor por las mañanas)
Otros
Pensamiento rumiante (tendencia a insistir sobre un tema [negativo])
Síntomas somatomorfos o preocupaciones somáticas
Síntomas psicóticos (los más característicos son los delirios negativistas): definen el subtipo «Depresión mayor con características psicóticas»

Basado en parte en los criterios de la American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th ed. Text Revision (DSM-5-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2022.

que la de todos los trastornos, excepto los cardiovasculares. El impacto económico también es enorme; en EE. UU., los costes anuales estimados para la depresión exceden los 12.000 millones de dólares para tratamiento, 8.000 millones de dólares por la morbilidad asociada y 33.000 millones de dólares por la pérdida de salarios y de productividad laboral.

BIOPATOLOGÍA

La depresión mayor no es una entidad única, sino más bien un grupo de entidades heterogéneas con mecanismos patógenos múltiples. Es tanto multifactorial como poligénica: los factores genéticos son responsables de cerca del 40% del riesgo de depresión, aunque probablemente están implicados múltiples locus genéticos, en su mayoría desconocidos hoy en día, que interaccionan de un modo muy complejo con influencias del desarrollo y ambientales. Las alteraciones en los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico del encéfalo están probablemente relacionadas con la eficacia de los antidepresivos actuales. El eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal está hiperactivo en la depresión, como pone de manifiesto la respuesta no suprimida a la prueba de supresión con dexametasona, aunque esta prueba es demasiado insensible e inespecífica como para servir de herramienta diagnóstica. Los estudios de neuroimagen en personas con depresión muestran diversos hallazgos, como menor volumen del hipocampo, que podría ser el resultado de la exposición crónica a concentraciones elevadas de cortisol, y una actividad metabólica cerebral alterada en ciertas regiones, por ejemplo, los circuitos frontoestriados y la corteza cingulada anterior. Los estudios de psicología cognitiva han demostrado patrones disfuncionales de pensamiento negativo, con pensamientos distorsionados acerca de uno mismo, el futuro y el entorno. Estas distorsiones cognitivas son a la vez marcadores de riesgo para la aparición de la depresión y se manifiestan de forma agravada durante los episodios depresivos. El deterioro de la calidad o el número de relaciones sociales y los acontecimientos vitales estresantes, especialmente las pérdidas como muertes, separaciones o deterioro funcional, también están fuertemente asociados a la depresión.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la depresión (v. tabla 362-3) pueden agruparse conceptualmente en alteraciones de las emociones, la ideación (es decir, el contenido del pensamiento) y el funcionamiento somático/neurovegetativo. Curiosamente, en ocasiones se observan pacientes con enfermedad depresiva sin un estado de ánimo deprimido, aunque, por definición, tienen que sentir falta de interés o placer por las actividades que habitualmente les gustan. Además de los síntomas centrales que definen el síndrome depresivo, los pacientes deprimidos también pueden presentar ansiedad prominente, irritabilidad o somatizaciones. Aunque es posible que las formas más leves de depresión mayor en la comunidad remitan espontáneamente en unos meses sin tratamiento médico, los pacientes pueden tener síntomas persistentes durante meses o años, con mucha frecuencia sin buscar tratamiento.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza clínicamente mediante la obtención de hallazgos a partir de la anamnesis y la exploración del estado mental para determinar la presencia de un síndrome de depresión mayor. El diagnóstico diferencial comprende otros trastornos idiopáticos con episodios de depresión mayor, como el trastorno bipolar (que se distingue por los antecedentes de episodios maníacos) y el trastorno esquizoafectivo (diferenciados por antecedentes de episodios psicóticos en ausencia de depresión). La depresión mayor puede manifestarse formando parte de un *delirium* o demencia, y la depresión secundaria también acompaña con frecuencia a enfermedades médicas graves; estos trastornos concomitantes requieren un tratamiento minucioso y bien coordinado. Los instrumentos de detección (v. tabla 361-3) ayudan a identificar los casos de depresión. Por ejemplo, usando la versión de dos puntos del Cuestionario de salud del paciente, el entrevistador pregunta al paciente: en las últimas 2 semanas, con qué frecuencia: 1) ¿ha sentido poco interés o placer por hacer cosas?, o 2) ¿se ha sentido decaído, deprimido o desesperanzado? Las respuestas a cada pregunta se puntúan como: 0 = nada en absoluto, 1 = varios días, 2 = más de la mitad de los días, 3 = casi todos los días. Una puntuación de 3 o más en el cuestionario de dos puntos se asocia con una probabilidad del 75% de tener un trastorno depresivo.

TRATAMIENTO

La aproximación al tratamiento comienza con una valoración de la gravedad de la depresión, basada en el número y la intensidad de los síntomas, así como en el grado de deterioro funcional. Aunque hay varios enfoques para distinguir entre depresión mayor grave y leve o moderada, la depresión grave produce por lo general una disfunción sustancial en todos los aspectos de la vida del paciente y a menudo incluye las denominadas características melancólicas, por ejemplo, estado de ánimo no reactivo y síntomas somáticos/neurovegetativos intensos (fig. 362-1).

El tratamiento se divide en tres fases: 1) aguda, en la cual se administra tratamiento para resolver el episodio de depresión mayor; 2) continuación: se mantiene el tratamiento agudo durante 6-12 meses para prevenir recaídas, y 3) mantenimiento, para pacientes con dos, tres o más episodios de depresión recidivantes, en los que el tratamiento se mantiene indefinidamente con el fin de reducir la frecuencia y la gravedad de recaídas futuras.[3]

Los medicamentos antidepresivos son eficaces para el tratamiento agudo, de continuación y de mantenimiento. Algunos pacientes presentan episodios de hipomanía (p. ej., síntomas maníacos de bajo grado sin deterioro funcional sustancial ni psicosis) acompañados de episodios de depresión mayor. Sin embargo, estos pacientes suelen acudir a consulta durante los episodios depresivos, no así en la hipomanía.

Sobre la base de la preferencia del paciente, la psicoterapia puede ser el tratamiento inicial en vez de los fármacos en la depresión mayor leve o moderada, quizás especialmente en personas con factores psicosociales estresantes prominentes. Las psicoterapias focalizadas (tabla 362-4) son más eficaces que el tratamiento habitual y equivalentes a los medicamentos cuando se utilizan con pacientes en entornos de atención primaria.[A1] La participación de los familiares para educación y apoyo, y algunas veces la terapia familiar formal pueden ser un enfoque terapéutico complementario o principal importante.

Los metaanálisis demuestran que los antidepresivos (tabla 362-5) son eficaces para tratar la depresión.[A2] Además, es posible que la combinación de fármacos más psicoterapia sea más eficaz que la medicación sola para la depresión mayor resistente al tratamiento.[A3] Como los antidepresivos no suelen empezar a mejorar los síntomas hasta al menos 1-2 semanas después del inicio, con un beneficio máximo que tarda como mínimo 6-8 semanas, es crucial ver a los pacientes regularmente (al principio cada 1-2 semanas) con el fin de controlar su estado clínico, dar apoyo y educación, y fomentar el cumplimiento.

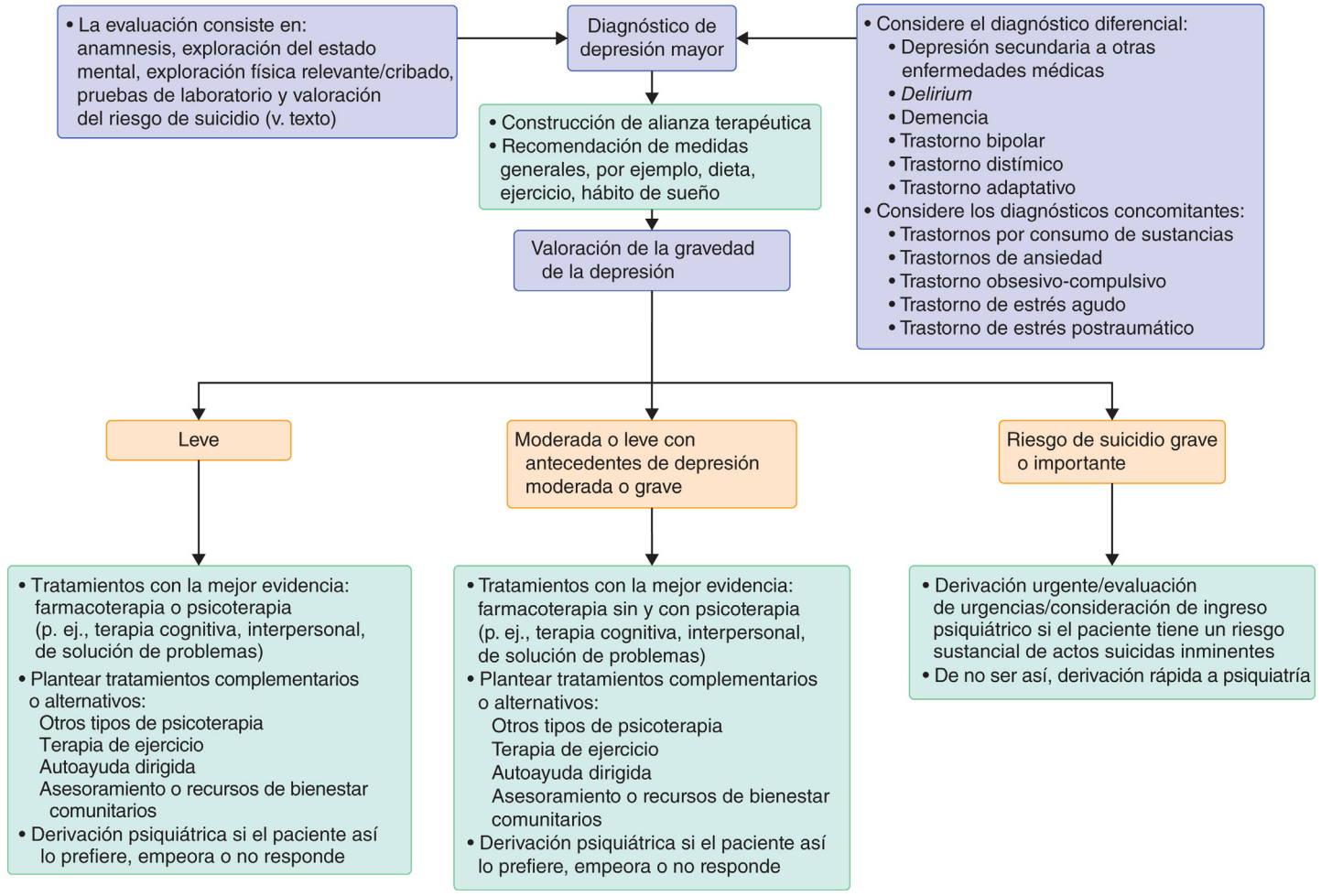

FIGURA 362-1. Abordaje de los trastornos depresivos en el ámbito de la atención primaria. (Adaptado de Ng CW, How CH, Ng YP. Managing depression in primary care. *Singapore Med J.* 2017;58:459-466.)

TABLA 362-4 TRATAMIENTOS PARA LA DEPRESIÓN

NOMBRE DE LA PSICOTERAPIA	ABORDAJE
Psicoterapia cognitiva	Identificar y corregir patrones de pensamiento negativos
Psicoterapia interpersonal	Identificar y trabajar sobre las transiciones de rol o las pérdidas, conflictos o déficits interpersonales
Terapia de solución de problemas	Identificar y priorizar los problemas situacionales; planear y aplicar estrategias para tratar los problemas con la mejor combinación de alta prioridad y alta abordabilidad
Psicoterapia psicodinámica	Usar la relación terapéutica para maximizar el uso de los mecanismos de defensa y las estrategias de adaptación más saludables

En la mayoría de los entornos de medicina general es una práctica habitual y razonable comenzar el tratamiento farmacológico con un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (ISRS), debido a su tolerabilidad y su dosificación sencilla.[4] La elección del ISRS inicial puede estar dirigida por los perfiles de efectos secundarios relativos, en particular si es preferible la sedación o debe evitarse, aunque estos efectos varían según el paciente. Los inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina (IRSN) son opciones razonables para los pacientes que no alcanzan la remisión tras un ciclo adecuado de un ISRS y como opciones de primera línea en los pacientes con episodios más graves. El inicio del tratamiento con antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la monoaminooxidasa se reserva, por lo general, para los pacientes con trastornos más graves, complejos o resistentes al tratamiento que habitualmente requieren interconsulta con psiquiatría.

Los fármacos antidepresivos parecen aumentar el riesgo relativo de comportamiento suicida en adolescentes y adultos jóvenes, por lo que estos pacientes requieren una valoración cuidadosa del cociente beneficio/riesgo y un control estrecho. En comparación, el riesgo relativo de comportamiento suicida no aumenta con el tratamiento farmacológico en los mayores de 25 años y se reduce sustancialmente en ancianos.

Para la depresión mayor grave, como aquella con posibilidad de suicidio importante, síntomas melancólicos y discapacidad funcional sustancial, se requiere consulta con psiquiatría y a veces está indicado el ingreso. Las psicoterapias por sí solas son insuficientes para las formas más graves de depresión, incluida la depresión mayor con características psicóticas, por lo que deben utilizarse medicamentos como tratamiento inicial en la mayoría de los pacientes con las formas más graves de depresión mayor.[5] Sin embargo, los datos indican de forma global que ningún fármaco de segunda generación es *a priori* mejor que el resto,[A4] aunque los dirigidos al sistema noradrenérgico además del serotoninérgico quizás sean más eficaces en la depresión más grave. Para los pacientes con depresión psicótica, la adición de un fármaco antipsicótico (v. tabla 362-12) a un antidepresivo es más eficaz que cualquiera de los dos por sí solos.[A5]

La terapia electroconvulsiva es el tratamiento más eficaz disponible y constituye la estrategia preferida para las formas más graves de depresión mayor, incluida la depresión mayor con características psicóticas, así como la depresión resistente a otras formas de tratamiento.[6]

Una única dosis intravenosa de ketamina podría reducir rápidamente los síntomas depresivos graves en 24 h,[A6] y el espray nasal de esketamina es eficaz para la depresión resistente al tratamiento. Sin embargo, la ketamina quizás no sea tan eficaz como la terapia electroconvulsiva[A7] y conduce a un aumento significativo de los síntomas de psicosis en voluntarios normales y personas con esquizofrenia. Queda por determinar las estrategias óptimas de tratamiento tras la mejoría inicial con ketamina o esketamina.

La estimulación cerebral profunda es un tratamiento en investigación para la depresión resistente a otras formas. Los datos científicos globales hasta la fecha ofrecen un apoyo discreto para la eficacia de la estimulación magnética transcraneal repetitiva para la depresión. Las drogas alucinógenas, como la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), la psilocibina[A8] y la 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), son enfoques experimentales que solo deben considerarse bajo condiciones supervisadas.[7]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 362-5 FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS ORALES DE USO HABITUAL*

NOMBRE DEL GRUPO/ FÁRMACO ESPECÍFICO	MECANISMO DE ACCIÓN INMEDIATO	DOSIS INICIAL DE ADULTOS	INTERVALO OBJETIVO DE LA DOSIS EN ADULTOS†	EFECTOS SECUNDARIOS	OBSERVACIONES
Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)	Inhiben la recaptación presináptica de la serotonina			Náuseas, diarrea disfunción sexual, síndrome serotoninérgico	Como grupo, fármacos de primera línea frecuentes y razonables
Citalopram		20 mg/día	20-40 mg/día (máximo 20 mg/día en pacientes > 60 años)	Riesgo de prolongación del QTc/*torsades de pointes* en pacientes de riesgo	Pocas interacciones con otros fármacos. Puede ser activador
Escitalopram		10 mg/día	10-20 mg/día		Enantiómero del citalopram. Puede ser activador
Fluoxetina		20 mg/día	20-40 mg/día (depresión), hasta 80 mg/día (TOC)		Semivida larga; tiende a ser activador
Paroxetina		20 mg/día	20-50 mg/día	Efectos anticolinérgicos	Tiende a ser sedante
Sertralina		25-50 mg/día	50-200 mg/día		Pocas interacciones con otros fármacos. Puede ser activador
Inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina (IRSN)	Inhiben la recaptación presináptica de serotonina y noradrenalina			Náuseas, diarrea, síndrome serotoninérgico, taquicardia sinusal, ligero aumento de la presión sanguínea, temblor	
Duloxetina		30-60 mg/día	30-60 mg/día fraccionados en 2 dosis, máximo 120 mg/día		
Venlafaxina		37,5 mg 2 veces al día	150-375 mg/día fraccionados en 2 dosis		La forma LP permite su administración 1 vez al día
Desvenlafaxina		50 mg/día	50 mg/día, máximo de 100 mg LP/día		Metabolito de la venlafaxina
Antidepresivos tricíclicos (ATC)	Inhiben la recaptación presináptica de serotonina y noradrenalina (en proporciones variables según el ATC específico)			Efectos anticolinérgicos, sedación, hipotensión ortostática, temblor, retrasos de la conducción cardíaca, arritmias ventriculares	
Amitriptilina		25-75 mg al acostarse	150-300 mg al acostarse		Anticolinérgico intenso y sedante; objetivo de concentración sanguínea de amitriptilina/ nortriptilina combinadas de 120-250 ng/ml
Desipramina		25-75 mg/día	150-300 mg/día		Objetivo de concentración sanguínea de 115-250 ng/ml
Doxepina		25-75 mg al acostarse	150-300 mg al acostarse		Intensamente sedante
Imipramina		25-75 mg/día	150-300 mg/día		Anticolinérgico intenso; objetivo de concentración sanguínea de imipramina/desipramina combinadas de 180-350 ng/ml
Nortriptilina		25-50 mg al acostarse	50-150 mg al acostarse		Objetivo de concentración sanguínea de 50-150 ng/ml; el menos anticolinérgico de los ATC
Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)	Inhiben la monoaminooxidasa, enzima que cataliza el metabolismo oxidativo de los neurotransmisores monoaminérgicos			Necesidad de una dieta sin tiramina para evitar crisis simpaticomiméticas (hipertensivas); sedación, efectos anticolinérgicos, temblor, hipotensión ortostática	La instauración de un IMAO para una indicación psiquiátrica por lo general debería estar recomendada y bajo la supervisión de un psiquiatra
Isocarboxacida		10 mg 2 veces al día	20-60 mg/día en 1-2 dosis		
Fenelcina		15 mg 3 veces al día	45-90 mg/día en 3-4 dosis		
Selegilina	(Inhibidor selectivo de la MAO-B)	5 mg 2 veces al día	5 mg 2 veces al día	No es necesaria la dieta sin tiramina	Se toma con alimentos
Tranilcipromina		10 mg 3 veces al día	30-60 mg/día en 3 dosis		
Otros					
Bupropión	Desconocido, aunque es un inhibidor débil de la recaptación presináptica de la noradrenalina y la dopamina	75-150 mg/día	300-450 mg/día	Activador; el riesgo de crisis epilépticas disminuye fraccionando la dosis y con un aumento cauteloso	Es necesario fraccionar la dosis salvo que se usen formas de LM o LP. Alternativa razonable a los ISRS como primera línea
Mirtazapina	Antagonista de los receptores α_2 y 5-HT_2	15 mg al acostarse	30-45 mg al acostarse; máximo de 45 mg al acostarse	Sedación, hiperfagia	Se vuelve menos sedante con dosis más altas. A menudo se utiliza para la depresión más grave o resistente al tratamiento
Trazodona	Inhibe la recaptación presináptica de la serotonina; antagonista de los receptores 5-HT_2 y 5-HT_3	25-50 mg al acostarse	300-600 mg al acostarse para la depresión; 25-100 mg al acostarse para el insomnio	Sedación, priapismo	Pocos efectos adversos sexuales
Vilazodona	Inhibe la recaptación presináptica de serotonina; agonista de los receptores 5-HT_{1A}	10 mg/día	40 mg/día	Náuseas, diarrea, efectos secundarios sexuales	La dosis debe aumentarse lentamente Fármaco de segunda línea razonable
Vortioxetina	Inhibe la recaptación presináptica de serotonina; agonista de los receptores 5-HT_{1A}, antagonista de los receptores 5-HT_3	10 mg/día	20 mg/día	Náuseas, diarrea, efectos secundarios sexuales	Fármaco de segunda línea razonable

*En los pacientes que tomen cualquiera de estos fármacos hay que vigilar la aparición de pensamientos suicidas.
†Los objetivos de dosis en ancianos podrían ser menores.
5-HT_2, 5-hidroxitriptamina; LM, liberación mantenida; LP, liberación prolongada; TOC, trastorno obsesivo-compulsivo.

Tratamiento de continuación y mantenimiento

Después de que un paciente logre la remisión con el tratamiento inicial, debe continuar el mismo tratamiento al menos 6 meses para reducir el riesgo de recaída. Los pacientes que hayan tenido tres o más episodios a lo largo de su vida, o que desarrollen episodios rápidamente recidivantes o graves que incapaciten funcionalmente deben recibir tratamiento de mantenimiento. La terapia cognitiva basada en *mindfulness*, la activación conductual y el tratamiento antidepresivo de mantenimiento reducen la tasa de recaídas o de síntomas depresivos recidivantes, y podrían tener una eficacia aproximadamente igual en amplias poblaciones de pacientes ambulatorios.[A9] En la depresión muy recidivante, sin embargo, la farmacoterapia de mantenimiento tal vez obtenga los mejores resultados. La asistencia óptima a la depresión en la atención primaria y otros entornos terapéuticos podría mejorarse mediante el uso de modelos de asistencia colaborativa que incluyan especialistas en salud mental en el mismo dispositivo,[A10] aunque la ausencia de mecanismos de reembolso limita con frecuencia su aplicación.

PRONÓSTICO

El tratamiento óptimo de la depresión mayor basado en directrices consigue la remisión completa hasta en el 80% de los pacientes, y la expectativa es que los pacientes con depresión mayor retornen a su funcionamiento basal tras la resolución de los episodios depresivos. Sin embargo, al menos el 50-70% de los pacientes sufrirán episodios repetidos, hasta un 20% sufren depresión mayor crónica y muchos más lograrán tan solo una remisión parcial con síntomas persistentes de un grado menor debido a diversos factores, como acceso limitado a la atención sanitaria, reticencia a buscar o cumplir el tratamiento, o estrategias terapéuticas insuficientemente asertivas por parte del clínico tratante. En todo el mundo, menos del 25% de las personas con depresión reciben un tratamiento adecuado, y corren un mayor riesgo de sufrir episodios depresivos repetidos y de suicidio. El riesgo de suicidio a lo largo de la vida entre los pacientes con depresión no tratada se acerca al 20%.

TRASTORNO BIPOLAR

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El trastorno bipolar, también conocido como trastorno bipolar I, se caracteriza por episodios repetidos de manía idiopática. La mayoría de las personas con trastorno bipolar también presentan episodios repetidos de depresión mayor.

La prevalencia en 12 meses del trastorno bipolar es aproximadamente del 0,6%, con una prevalencia ligeramente mayor en los hombres que en las mujeres. La edad media de inicio es el final de la adolescencia tardía o el comienzo de la etapa adulta. Es posible el inicio en la infancia, aunque el diagnóstico puede ser difícil debido al solapamiento sintomático con otras entidades infantiles, como el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. También es posible que aparezca por primera vez entre la mediana edad y la senectud, aunque la manía de aparición tardía suele ser secundaria a otras enfermedades médicas o a fármacos/sustancias más que al trastorno bipolar idiopático.[8]

BIOPATOLOGÍA

Aunque la patogenia del trastorno bipolar sigue sin estar clara, los factores genéticos son más importantes que en los trastornos depresivos unipolares. Se ha determinado la heredabilidad asociada a varios locus específicos en unas pocas familias, aunque el cribado genético todavía no es útil clínicamente y, hasta la fecha, las asociaciones génicas no han revelado aspectos fisiopatológicos unificadores. La mayoría de los casos de trastorno bipolar son poligénicos y multifactoriales; los factores genéticos representan aproximadamente el 50% del riesgo para el desarrollo del trastorno. En las manifestaciones de la enfermedad probablemente está implicada la desregulación de los sistemas frontoestriados. Aunque no son específicos para el diagnóstico, los estudios de neuroimagen estructural muestran cocientes entre ventrículos y encéfalo indicativos de atrofia parenquimatosa. El adelanto de fase de los ritmos circadianos centrales tiene el potencial de precipitar episodios de manía en las personas con trastorno bipolar, de modo que la menor necesidad de sueño de aquellos con manía incipiente podría producir un círculo vicioso en el que los ciclos circadianos con adelanto de fase provoquen una mayor reducción de la necesidad de sueño, dando lugar así a un mayor adelanto de fase. Con frecuencia, los factores estresantes psicosociales también contribuyen a la aparición de episodios de manía y depresión.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas de la manía consisten en un período distintivo de un estado de ánimo elevado de forma anómala y persistente (eufórico) o irritable; hiperactividad dirigida a objetivos, con frecuencia hacia actividades placenteras con escasa capacidad de juicio que conduce a consecuencias económicas, psicosociales o médicas adversas a largo plazo (p. ej., compras compulsivas, actividad sexual o apuestas); aumento de la energía; menor necesidad de sueño; lenguaje acelerado, y fácilmente distraíble.

Como en la depresión mayor, el diagnóstico se basa en los hallazgos de la anamnesis y la exploración, que muestran un patrón de episodios maníacos repetidos (tabla 362-6), habitualmente intercalados con episodios de depresión mayor que no se explican por otras enfermedades médicas, fármacos u otras sustancias. Aunque las personas con trastorno bipolar pueden llegar a estar psicóticas durante los estados de manía o depresión, los síntomas psicóticos en ausencia de manía o depresión apuntan a un diagnóstico diferente del trastorno bipolar. También se observan episodios maníacos y depresivos en la evolución del *delirium* (cap. 361) y la demencia (cap. 371), en cuyo caso los síntomas psiquiátricos van acompañados de los déficits cognitivos que caracterizan a estos trastornos neurocognitivos.

TABLA 362-6 SÍNTOMAS/SIGNOS DE UN EPISODIO DE MANÍA

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS
Un período diferenciado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y actividad dirigida a objetivos o energía anómalas y persistentemente aumentadas que duran ≥ 1 semana y están presentes la mayor parte del día casi todos los días, *Y*
Tres o más de los siguientes síntomas/signos (cuatro o más si la anomalía del estado de ánimo es solo irritabilidad):
Autoestima exagerada/grandiosidad
Menor necesidad de sueño
Más hablador o presiona para seguir hablando
Experiencia subjetiva de pensamientos acelerados o fuga de ideas observada en la exploración
Distracción fácil
Aumento en la actividad dirigida a objetivos o agitación psicomotriz
Participación excesiva en actividades con alto potencial de consecuencias perjudiciales
SÍNTOMAS/SIGNOS MANÍACOS AGRUPADOS CONCEPTUALMENTE, JUNTO CON FENÓMENOS FRECUENTES ADICIONALES
Emocionales
Euforia
Irritabilidad
Estado de ánimo lábil
Ideas
Grandiosidad
Somáticos/neurovegetativos
Mayor energía
Agitación psicomotriz
Menor necesidad de sueño
Distracción fácil
Otros
Hiperactividad dirigida a objetivos
Habla acelerada
Capacidad de juicio alterada
Fuga de ideas
Síntomas psicóticos (como delirios, alucinaciones o descarrilamiento de los procesos del pensamiento, p. ej., asociaciones laxas); definen el subtipo «manía con características psicóticas»

Tomado de la American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th ed. Text Revision (DSM-5-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2022 con autorización.

TRATAMIENTO

El inicio y las modificaciones sustanciales de los tratamientos para el trastorno bipolar deben ser supervisados por un psiquiatra. La base fundamental del tratamiento del trastorno bipolar son los estabilizadores del ánimo para reducir la frecuencia y la gravedad de los episodios maníacos y depresivos.[9,10] Los estabilizadores del ánimo con la base de datos científicos suficiente como para respaldar su uso son el litio (dosis habituales de 600-1.500 mg/día o superiores fraccionadas en 2-3 dosis según sea necesario para mantener una concentración plasmática de 0,6-1,2 mEq/l [hasta 1,4 mEq/l en la manía aguda]), ácido valproico (dosis habituales de 500-1.500 mg/día o superiores según tolerancia hasta lograr concentraciones plasmáticas de 50-100 µg/ml) y carbamacepina (dosis habituales de 400-1.200 mg/día según tolerancia hasta lograr concentraciones plasmáticas de 4-12 µg/ml). La combinación de litio y valproato es superior al valproato solo para la prevención de recaídas. Sin embargo, el tratamiento con litio se asocia con deterioro de la función renal, hipotiroidismo e hipercalcemia, especialmente en los pacientes con las concentraciones más altas de litio. Se han probado diversos epilépticos con menor respaldo empírico para su uso, aunque es posible usar lamotrigina como profilaxis de episodios depresivos (comenzando por 25 mg/día, en dosis máxima de 200 mg/día, con subida lenta para reducir al mínimo el riesgo de síndrome de Stevens-Johnson). Varios fármacos antipsicóticos de segunda generación (p. ej., olanzapina, quetiapina y aripiprazol) están aprobados para el mantenimiento del trastorno bipolar I por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense gracias a sus propiedades estabilizadoras del ánimo, aunque su potencial para provocar síndrome metabólico (y, en menor medida, discinesia tardía) debería limitar su uso como tratamiento de mantenimiento a pacientes en los que otros estabilizadores han resultado ineficaces o mal tolerados.[11]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En los episodios agudos de manía (con o sin síntomas psicóticos coexistentes), los antipsicóticos de segunda o primera generación son más rápidamente eficaces que los estabilizadores del ánimo, con dosis similares a las empleadas en la psicosis aguda (v. tabla 362-12). En el tratamiento agudo de la depresión bipolar resultan útiles las psicoterapias basadas en la evidencia beneficiosas para la depresión unipolar, pero los antidepresivos pueden precipitar una manía. Por lo tanto, los pacientes en la fase depresiva de la enfermedad deben recibir primero dosis terapéuticas de un estabilizador, y los antidepresivos se emplean con la dosis mínima durante el mínimo tiempo necesario. La psicoterapia de apoyo favorece el cumplimiento de los tratamientos de mantenimiento y ayuda a los pacientes a gestionar los factores psicosociales estresantes, minimizando así su influencia respecto a precipitar episodios de manía o depresión.[A11] La terapia electroconvulsiva es útil en la manía[A12] y la depresión resistentes, y en pacientes con contraindicaciones relativas a los fármacos, como la gestación.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes con trastorno bipolar retornan a su funcionamiento basal previo entre los episodios. Algunos pacientes experimentan episodios incapacitantes frecuentes (es lo que se conoce como «cicladores rápidos»: cuatro o más episodios al año) y otros experimentan un deterioro en su funcionamiento global a lo largo del tiempo.

OTROS TRASTORNOS DEPRESIVOS Y BIPOLARES

Aunque el diagnóstico de depresión mayor crónica debe hacerse en pacientes con episodios de depresión mayor de larga evolución, otras personas tienen síntomas depresivos crónicos (≥ 2 años) de menor intensidad, conocidos como trastorno depresivo persistente (distimia),[12] que se trata con una combinación de fármacos antidepresivos (v. tabla 362-5) y psicoterapia.

Otros pacientes tienen episodios «menos que una depresión mayor», de menor duración, a menudo denominada depresión subsindrómica o subumbral. En estos pacientes, las intervenciones psicosociales extensas podrían prevenir la progresión a la depresión mayor completamente desarrollada. El trastorno disfórico premenstrual se manifiesta por síntomas cíclicos, depresivos y de ansiedad, que se resuelven en la semana posterior a la menstruación y reaparecen la semana anterior al inicio de la misma; este es el único trastorno afectivo con la posibilidad de responder a la administración cíclica breve de antidepresivos; lo más frecuente es utilizar un ISRS en las dosis habituales (v. tabla 362-5) la semana anterior a la menstruación.

Los trastornos bipolares menos graves incluyen el trastorno bipolar II, que se caracteriza por episodios de hipomanía (es decir, síntomas maníacos de bajo grado sin deterioro funcional sustancial y sin psicosis) y episodios de depresión mayor. Este tipo de pacientes suelen acudir a consulta de forma característica durante los episodios depresivos más que en las fases de hipomanía, aunque los fármacos antidepresivos tienen el potencial de empeorar los síntomas maníacos. El clínico preguntará por antecedentes de síntomas maníacos o hipomaníacos al evaluar a todos los pacientes con depresión; dichos antecedentes probablemente cambien el diagnóstico y obliguen a evitar el uso de antidepresivos a menos que el paciente esté tomando también un estabilizador del ánimo.

El trastorno ciclotímico consiste en episodios de hipomanía y depresión de bajo grado. Puede ser difícil diferenciarlo de la inestabilidad del estado de ánimo observada en los trastornos de la personalidad del grupo B (v. más adelante).

TRASTORNOS DE ANSIEDAD

DEFINICIÓN

Los trastornos de ansiedad (tabla 362-7) son un grupo de entidades cuya marca distintiva es la ansiedad idiopática, acompañada característicamente de síntomas psicológicos (contenido del pensamiento) y somáticos.[13] La ansiedad es un síntoma acompañante habitual de muchos otros trastornos psiquiátricos, pero los trastornos de ansiedad primarios carecen de los déficits neurocognitivos, los síntomas depresivos o maníacos y los síntomas psicóticos que se observan en otros trastornos. El trauma, los trastornos relacionados con estresantes y los trastornos obsesivo-compulsivos también se manifiestan con ansiedad prominente, pero se clasifican por separado de los trastornos de ansiedad.

EPIDEMIOLOGÍA

Los trastornos de ansiedad son un problema de salud pública en todo el mundo. El trastorno de pánico tiene una prevalencia en 12 meses del 2-3%. El trastorno de ansiedad generalizada tiene una prevalencia aproximada en 12 meses del 3%, y las fobias en su conjunto, del 10-15% en la población adulta. Globalmente, los trastornos de ansiedad podrían presentar la prevalencia más alta de todos los trastornos psiquiátricos primarios en atención primaria. No se dispone de datos claros sobre las tasas de incidencia.

Las fobias específicas suelen comenzar en la infancia, aunque es posible que los pacientes no soliciten ayuda clínica hasta la adolescencia o la etapa adulta. La mayoría de los trastornos de ansiedad primarios comienzan de la adolescencia hasta mediados de los 30 años.

Los síntomas de ansiedad de inicio en etapas tardías de la vida se deben habitualmente a trastornos afectivos o neurocognitivos, o son secundarios a enfermedades médicas o fármacos; los trastornos de ansiedad primarios de comienzo tardío genuinos están desencadenados con frecuencia por traumas u otros acontecimientos vitales estresantes.

BIOPATOLOGÍA

La ansiedad puede conceptualizarse en parte como una activación inapropiada del sistema de respuesta al estrés, denominada habitualmente respuesta de «lucha o huida». Sin embargo, es importante reconocer que las respuestas implican a una gran variedad de sistemas: cognitivo, motor, neuroendocrino y autónomo, y, por tanto, no se limitan a las manifestaciones de la actividad del sistema nervioso simpático. Se cree que la «red de saliencia» resulta crucial en la coordinación neurobiológica de la ansiedad. La amígdala recibe aferencias excitatorias glutamatérgicas de varias áreas corticales y el tálamo, lo que le permite responder a una amplia gama de estímulos, incluidas aferencias sensoriales del mundo exterior, así como estresantes que son procesados y reconocidos por las áreas de asociación corticales. La amígdala emite proyecciones a muchas regiones cerebrales de las que dependen las manifestaciones clínicas de la respuesta de ansiedad, en parte a través de sus proyecciones directas a centros importantes de los sistemas monoaminérgicos: neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral mesencefálica, neuronas noradrenérgicas del locus cerúleo y neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe.

Desde la perspectiva de la psicología cognitiva, la patogenia de muchos trastornos de ansiedad, especialmente el trastorno de pánico, podría entenderse como interpretaciones erróneas catastróficas de sensaciones somáticas normales. Una persona vulnerable toma conciencia de una sensación somática normal o mínimamente anómala, que se interpreta como algo preocupante, y conduce, por tanto, a una activación del simpático y de otros sistemas autónomos, lo que a su vez provoca más sensaciones somáticas (p. ej., taquicardia, diaforesis), en lo que llega a ser un círculo vicioso de pensamientos y síntomas somáticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las personas experimentan uno o más síntomas somáticos (tabla 362-8) que acompañan a la ansiedad psíquica, independientemente de si la ansiedad es normal o forma parte de un proceso patológico. Estos síntomas somáticos son a veces similares a los síntomas asociados a verdaderas anomalías fisiopatológicas en muchos otros sistemas orgánicos.

Muchos trastornos de ansiedad incluyen fases agudas y aisladas de síntomas conocidas como ataques de pánico. En un ataque de pánico, el paciente experimenta un aumento brusco de la ansiedad, pensamientos relacionados con temores y síntomas somáticos en el transcurso de escasos minutos («inicio *in crescendo*»). Los síntomas agudos se resuelven rápidamente, normalmente en 1 h o menos.

TABLA 362-7 TRASTORNOS DE ANSIEDAD FRECUENTES

TRASTORNO DE ANSIEDAD	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PRINCIPALES
Trastorno de pánico	Ataques de pánico repetidos inesperados, normalmente con ansiedad anticipatoria y comportamientos de evitación
Trastorno de ansiedad generalizada	Ansiedad y preocupación excesiva que no reúne criterios de otros trastornos de ansiedad, duración ≥ 6 meses
Agorafobia	Ansiedad o evitación de lugares o situaciones de los cuales escapar puede ser difícil o embarazoso o en los que quizás no se encuentre ayuda disponible en caso de síntomas de pánico
Fobia social (trastorno de ansiedad social)	Ansiedad provocada por la exposición a situaciones sociales, de forma característica con comportamientos evitativos subsiguientes; puede ser generalizada (en respuesta a múltiples situaciones interpersonales) o específica en respuesta a una situación social concreta (p. ej., usar aseos públicos, hablar en público)
Fobia específica	Ansiedad provocada por la exposición a un objeto o situación específicos temidos (no social), de forma característica con comportamientos evitativos subsiguientes

Resumen del autor basado en las categorías y criterios de la American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Text Revision (DSM-5-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2022.

TABLA 362-8 MANIFESTACIONES SOMÁTICAS FRECUENTES DE LA ANSIEDAD

CARDIORRESPIRATORIAS
Palpitaciones
Dolor torácico
Disnea o sensación de asfixia
DIGESTIVAS
Sensación de atragantamiento
Dispepsia
Náuseas
Diarrea
Distensión o dolor abdominal
GENITOURINARIAS
Polaquiuria o micción imperiosa
NEUROLÓGICAS/AUTÓNOMAS
Diaforesis
Sofocos o escalofríos
Mareo o presíncope
Parestesias
Temblor
Cefalea

Trastorno de pánico

El trastorno de pánico consiste en *ataques de pánico repetidos.* Aunque algunos ataques de pánico se precipitan por situaciones que el paciente sabe que desencadenan ataques, por definición al menos algunos ataques deben ser *inesperados* («de la nada»). Ante los ataques de pánico inesperados y repetidos, los pacientes desarrollan *ansiedad anticipatoria,* de modo que experimentan un malestar psíquico continuo al preocuparse por su próximo ataque de pánico o sus efectos (p. ej., humillación si el ataque tuviera lugar en público). Además, los pacientes manifiestan *comportamientos evitativos* alejándose de desencadenantes conocidos o de situaciones en las que un ataque de pánico podría ser peligroso (p. ej., conducir) o resultar especialmente incómodo (p. ej., espacios públicos). En muchos pacientes, la ansiedad anticipatoria y los comportamientos evitativos son más discapacitantes que los propios ataques de pánico.

Trastorno de ansiedad generalizada

Esta enfermedad más heterogénea se define por la presencia de ansiedad clínicamente importante y síntomas somáticos asociados durante 6 meses o más. En algunos pacientes, los síntomas son episódicos, pero no se trata de los ataques de pánico propiamente dichos observados en el trastorno de pánico, mientras que en otros los síntomas son omnipresentes, aunque a menudo de intensidad creciente y decreciente. Con frecuencia, otras enfermedades que producen ansiedad se anteponen en la jerarquía diagnóstica al trastorno de ansiedad generalizada.

Ansiedad social y fobias

Las fobias son un grupo de enfermedades definidas por la capacidad constante de un estímulo ambiental específico de desencadenar una respuesta de ansiedad patológica. La exposición a un estímulo de este tipo casi siempre produce esa respuesta, por lo que el paciente evita el estímulo siempre que sea posible (es decir, comportamientos de evitación) o soporta el estímulo con un malestar considerable. Las fobias se clasifican, a su vez, según el tipo de estímulo que provoca la respuesta fóbica.

La *agorafobia* se define como un miedo incapacitante y con malestar intenso a lugares o situaciones de los que podría resultar difícil o embarazoso escapar o en los que no sería posible obtener ayuda en caso de síntomas similares a los del pánico. Las situaciones habituales causantes de agorafobia son estar solo fuera del domicilio, puentes o túneles, viajar en coche o las aglomeraciones y colas. Un tercio o más de los pacientes con trastorno de pánico tienen agorafobia concomitante, pero muchos pacientes sufren agorafobia sin trastorno de pánico. Además de la agorafobia, los otros tipos principales de fobias son la fobia social (trastorno de ansiedad social) y otras fobias específicas (v. tabla 362-7).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los trastornos de ansiedad debe basarse en la consideración tanto de los aspectos sindrómicos como de los etiológicos. Desde una perspectiva sindrómica, se requiere una anamnesis cuidadosa y una exploración del estado mental con el fin de determinar el patrón de ansiedad y los síntomas asociados, y si la fenomenología se ajusta al patrón de alguno de los trastornos de ansiedad descritos anteriormente. La anamnesis y la exploración del estado mental también deben evaluar la presencia de otros trastornos psiquiátricos, algunos de los cuales son realmente concomitantes con el trastorno de ansiedad, pero otros podrían superarlo en la jerarquía diagnóstica. Por ejemplo, la ansiedad generalizada puede manifestarse como parte de trastornos neurocognitivos (*delirium* o demencia), trastornos depresivos o bipolares y trastornos psicóticos (esquizofrenia y relacionados).

Desde una perspectiva etiológica, es importante determinar si el trastorno de ansiedad es primario (idiopático) o secundario a una enfermedad sistémica o neurológica (v. tabla 362-1), intoxicación por drogas o estado de abstinencia. La evaluación debe incluir una exploración física y pruebas de laboratorio (p. ej., panel de tóxicos y drogas) según el diagnóstico diferencial generado a partir de la anamnesis y la exploración del estado mental.

TRATAMIENTO

Existen pruebas empíricas derivadas de los estudios clínicos controlados que demuestran la eficacia de las psicoterapias cognitivo-conductuales para la mayoría de los trastornos de ansiedad. El componente conductual de estas terapias utiliza los principios de la teoría del aprendizaje para extinguir los comportamientos poco útiles y reforzar positivamente los más funcionales. El componente cognitivo de la terapia ayuda al paciente a aprender a identificar y corregir los patrones disfuncionales de pensamiento («pensamientos automáticos») que subyacen o desencadenan la cascada cognitivo-fisiológica de respuestas patológicas de ansiedad. La terapia cognitivo-conductual puede utilizarse como única terapia, especialmente para las fobias específicas, o bien combinarse con la farmacoterapia para el trastorno de pánico y la fobia social. Aunque la terapia cognitivo-conductual se aplica en terapia individual con el paciente, también es posible utilizarla como parte de la terapia familiar (p. ej., para ayudar a los familiares a evitar comportamientos que refuercen inadvertidamente los síntomas del paciente) o en terapias de grupo. Cuando está disponible, la terapia cognitivo-conductual debería ser, por lo general, una estrategia de primera línea para la mayor parte de los pacientes ambulatorios con la mayoría de los trastornos de ansiedad.

La farmacoterapia debe combinarse con terapias cognitivo-conductuales en los trastornos de ansiedad más graves o resistentes al tratamiento.[14] Aunque los fármacos ansiolíticos, como las benzodiacepinas (tabla 362-9), mejoran por lo general los síntomas agudos de ansiedad, para la mayoría de los pacientes no deben ser el pilar del tratamiento crónico debido a las dudas sobre su eficacia a largo plazo y sus efectos secundarios (p. ej., riesgo de abuso, deterioro neurocognitivo o caídas). Los antidepresivos (v. tabla 362-5) son los mejores fármacos en la mayoría de los trastornos de ansiedad.[A13] En entornos de medicina general, los ISRS, como la sertralina y la paroxetina, suelen ser las opciones de primera línea para el trastorno de pánico, el trastorno de ansiedad generalizada y la fobia social, aunque la mayoría de los antidepresivos, con la probable excepción del bupropión, son útiles.[A14] Los bloqueantes β-adrenérgicos se han utilizado para los síntomas simpáticos de la ansiedad en situaciones agudas para las que las benzodiacepinas podrían perjudicar inaceptablemente el rendimiento (p. ej., hablar en público, actuar en escenarios), pero no tratan otros síntomas ni están recomendadas para el uso a largo plazo en el trastorno de pánico o las fobias.

PRONÓSTICO

Por lo general, la mayoría de las personas con trastornos de ansiedad continuados tienden a presentar una evolución crónica con síntomas que empeoran y mejoran. A menudo hay que usar tratamientos de mantenimiento en los pacientes con trastornos de ansiedad más crónicos, aunque la base científica a favor de tratamientos específicos a largo plazo no es tan sólida como para los trastornos depresivos, bipolares y psicóticos.

TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

Aunque la ansiedad suele ser prominente en el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), la patogenia de este es distinta, probablemente más relacionada con otras entidades, como trastorno dismórfico corporal, trastorno por acumulación, tricotilomanía (arrancarse el pelo) y trastorno de excoriación (rascarse la piel).

Los pacientes con TOC tienen obsesiones o compulsiones repetidas (tabla 362-10), y la mayoría de los enfermos presentan ambas. El TOC no debe confundirse con los rasgos o el trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad, descritos más adelante en «Trastornos de la personalidad». Las obsesiones tampoco deben confundirse con obsesionarse con (rumiar) un asunto. Más bien, las obsesiones son pensamientos repetidos, persistentes y normalmente generadores de malestar que en algún momento de la evolución del trastorno se experimentan como intrusivos y sin sentido. Esta última cualidad se describe con lenguaje tal como «no sé de dónde viene este pensamiento» o «no sé por qué tengo este pensamiento, ¡en realidad nunca haría tal cosa!» Las compulsiones son comportamientos o actos mentales repetitivos que la persona se siente impulsada a realizar en respuesta a una obsesión o de acuerdo con reglas rígidas, aunque a menudo se experimenten como sin sentido y excesivos. Por ejemplo, el lavado de manos compulsivo se relaciona posiblemente con pensamientos obsesivos acerca de los gérmenes o el contagio. Característicamente, los pacientes con TOC intentan ignorar, suprimir o neutralizar sus obsesiones, pero hacerlo les causa un gran malestar psíquico. Los pacientes con TOC llegan a pasar muchas horas del día en sus obsesiones y compulsiones. Muchos pacientes con obsesiones o compulsiones crónicas ya no las encuentran «sin sentido» y racionalizan sus pensamientos y comportamientos.

La prevalencia en 12 meses del TOC está en torno al 1% y se inicia característicamente en la infancia, la adolescencia o los adultos jóvenes. En la patogenia probablemente participe el funcionamiento alterado de los sistemas frontoestriados, así como una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 362-9 ALGUNOS FÁRMACOS ANSIOLÍTICOS Y SOMNÍFEROS ORALES*

FÁRMACO	DOSIS INICIAL	INTERVALO DE DOSIS OBJETIVO†	EFECTOS SECUNDARIOS	OBSERVACIONES
Benzodiacepinas			Sedación, ataxia, riesgo de caídas	Potencial de abuso/dependencia
Loracepam	0,5 mg 2-4 veces al día	2-6 mg/día, en 3-4 tomas		Absorción i.m. fiable; uso frecuente
Diacepam	2-5 mg 2-3 veces al día	10-40 mg/día, en 2-3 tomas		La larga semivida del fármaco y los metabolitos activos limitan su uso, aunque la lipofilia produce un inicio rápido y duración de acción bastante corta para una sola dosis
Triazolam	0,125 mg al acostarse	0,125-0,25 mg al acostarse	Insomnio de rebote	Utilizado anteriormente como somnífero
Clordiacepóxido	5 mg 2-3 veces al día	10-40 mg/día, en 2-3 tomas		Larga semivida del fármaco y de metabolitos activos que limitan su uso
Temacepam	7,5 mg al acostarse	7,5-30 mg al acostarse		Utilizado anteriormente como somnífero
Alprazolam	0,25 mg 3-4 veces al día	2-8 mg/día, en 3-4 tomas	Posiblemente el de mayor potencial adictivo	Recomendar un uso limitado
Cloracepato	7,5-15 mg 2-3 veces al día	15-60 mg/día, en 2-3 tomas		
Fluracepam	15-30 mg al acostarse	15-30 mg al acostarse	Somnolencia diurna	Usado como somnífero
Oxacepam	10-15 mg 3-4 veces al día	10-30 mg, en 3-4 tomas		Perfil similar al loracepam
Clonacepam	0,5 mg 2-3 veces al día	0,5-5 mg, en 2-3 tomas		Larga duración de acción; útil para el control de las crisis epilépticas en algunos pacientes
Somníferos «no benzodiacepinas»				Mecanismo de acción, efectos y efectos secundarios por lo general similares a los de las benzodiacepinas
Zaleplón	5-10 mg al acostarse	5-20 mg al acostarse		
Zolpidem	5-10 mg al acostarse	5-10 mg al acostarse		
Eszopiclona	1-2 mg al acostarse	1-3 mg al acostarse		
β-bloqueantes				
Propranolol	20 mg 2 veces al día	Individualizada, 40-120 mg/día	Bradicardia, hipotensión, posible ralentización mental	Solo es útil para los síntomas somáticos de ansiedad mediados por el simpático; por lo tanto, su uso principal es como tratamiento sintomático a corto plazo en situaciones en las que los efectos sedantes de las benzodiacepinas son problemáticos (p. ej., «miedo escénico»)

*Los antidepresivos (v. tabla 362-5) son habitualmente los fármacos de primera elección para los trastornos de ansiedad primarios.
†Los objetivos de dosis en ancianos podrían ser menores.
i.m., intramuscular.

TABLA 362-10 TIPOS FRECUENTES DE OBSESIONES Y COMPULSIONES EN EL TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

OBSESIONES

Agresivas (miedo de autolesionarse o hacer daño a los demás, de decir obscenidades o de realizar otros actos agresivos no deseados; imágenes violentas o terroríficas no deseadas)
Contagio (preocupaciones acerca de la suciedad, gérmenes, desechos o secreciones corporales, contaminantes ambientales o animales/insectos)
Sexuales (preocupaciones por imágenes o impulsos sexuales no deseados)
Acumulación/ahorro
Religiosas (escrúpulos) (preocupaciones excesivas acerca de sacrilegios, blasfemias, el bien/el mal, moralidad)
Necesidad de simetría/exactitud
Somáticas (preocupación excesiva por enfermedades, partes del cuerpo o el aspecto físico)

COMPULSIONES

Limpieza/lavado (lavado de manos, ducha u otro tipo de aseo excesivos o rituales)
Comprobación (comprobar cerraduras, fogón, dispositivos; comprobaciones corporales relacionadas con obsesiones somáticas; comprobar que no se hirió o se hizo daño a uno mismo o a los demás)
Rituales repetitivos (relectura o reescritura; actividades habituales, como pasar por una puerta o levantarse de la silla)
Recuentos
Orden/colocación
Acumulación/ahorro

Adaptado de Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry.* 1989;46:1006-1011.

implicación fundamental de los sistemas serotoninérgicos centrales. Las obsesiones y compulsiones podrían representar la activación inadecuada de «guiones» (secuencias de órdenes) neuronales referentes a pensamientos y comportamientos, que se han comparado con los guiones implicados en el aseo y otras conductas complejas, aunque estereotipadas, de los animales.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Las terapias cognitivo-conductuales son eficaces como tratamientos de primera línea, pero también es posible combinarlas con farmacoterapia. Los únicos antidepresivos eficaces en el TOC son aquellos con gran actividad sobre los sistemas serotoninérgicos. Los ISRS (p. ej., fluoxetina, sertralina; v. dosificación en tabla 362-5) son compuestos de primera línea, pero el tricíclico clomipramina también es eficaz. Para la enfermedad resistente al tratamiento, los antipsicóticos atípicos (v. tabla 362-12) son una opción. La estimulación cerebral profunda dirigida a la cápsula ventral/cuerpo estriado ventral está aprobada por la FDA (como exención humanitaria de dispositivo) para el TOC grave resistente al tratamiento, aunque aún no se ha determinado el lugar exacto que ocupa. La estimulación magnética transcraneal regional también podría ser útil.

Las tasas de remisión son bajas en los adultos, y la mayor parte de las personas presentan una evolución con remisiones y empeoramientos.

TRASTORNO DE ESTRÉS AGUDO Y TRASTORNO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO

El trastorno de estrés agudo y el trastorno de estrés postraumático (TEPT) son manifestaciones específicas de síntomas relacionados con un episodio extraordinariamente traumático.[15] Por definición, el episodio tiene que implicar la exposición a una muerte real o amenaza de muerte, lesión grave o violencia sexual, referida directamente por el paciente o por su familia o amigos. El paciente tiene que haber sido objeto del suceso, presenciarlo, serle comunicado a algún familiar o amigo cercano, o tener una exposición repetida o extraordinaria a detalles aversivos del suceso, como el personal de servicios de emergencia que recoge restos humanos. Es importante reconocer que el trastorno de estrés agudo y el TEPT no se desarrollan en todas las personas expuestas a un acontecimiento traumático. Algunas personan desarrollan, en cambio, un trastorno de ansiedad, depresión mayor, manía o psicosis, y muchos nunca llegan a presentar psicopatología

diagnosticable. La prevalencia en 12 meses del TEPT en EE. UU. es aproximadamente del 3%, con un riesgo previsto a lo largo de la vida que se aproxima al 9%.

Por definición, los síntomas de TEPT persisten más de 1 mes después del episodio traumático y consisten en los siguientes tipos de fenómenos clínicos: 1) intrusión, en forma de recuerdos, sueños y *flashbacks* intrusivos, o respuestas psicológicas o fisiológicas que generan un malestar intenso a recordatorios del trauma; 2) evitación de los recuerdos generadores de malestar o de recordatorios externos del trauma; 3) cogniciones y ánimo negativos, como amnesia para algunos aspectos del acontecimiento, pensamientos negativos acerca de uno mismo globalmente o culpa en relación con el acontecimiento, emociones negativas persistentes, reducción de los intereses o actividades, o sentimientos de indiferencia, y 4) alteraciones del estado de alerta y la reactividad. El trastorno de estrés agudo, por definición, se resuelve en menos de 1 mes, con síntomas de intrusión, evitación o alerta, así como ánimo negativo o síntomas disociativos (p. ej., «estar en las nubes»).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La psicoterapia centrada en el trauma con un componente de exposición es el tratamiento de primera línea tanto para el trastorno de estrés agudo como para el TEPT. A pesar de su uso generalizado, no se ha demostrado que la intervención psicológica inmediata (p. ej., intervención inmediata de estrés ante incidentes críticos) sea eficaz.[A15]

Los medicamentos apenas tienen cabida en el tratamiento del trastorno por estrés agudo, aparte de la reducción a corto plazo de la ansiedad, el insomnio o el dolor. Los antidepresivos (v. tabla 362-5) han demostrado su eficacia en el TEPT: los ISRS se consideran los fármacos de primera línea. Otros compuestos utilizados en el TEPT son prazosina (1 mg al acostarse; puede aumentarse en 1-2 mg/día cada 3-4 días hasta 15 mg/día), principalmente para las pesadillas y el insomnio, y los antipsicóticos de segunda generación, como risperidona y quetiapina. Los datos científicos iniciales indican que la ketamina también podría ser útil en casos graves.[A16]

Aproximadamente la mitad de los adultos con TEPT se recuperan por completo en 3 meses. Sin embargo, el TEPT tiene el potencial de persistir durante muchos meses o años a pesar del tratamiento.

ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNOS PSICÓTICOS RELACIONADOS

Los trastornos psicóticos quedan definidos por la pérdida de comprobación de la realidad, y comprenden delirios (creencias fijas y falsas), alucinaciones (falsas percepciones sensoriales) y alteraciones importantes en los procesos de pensamiento (p. ej., asociaciones laxas). Es posible observar síntomas psicóticos en la evolución de trastornos neurocognitivos, secundarios y afectivos. Los trastornos psicóticos se definen por la presencia de síntomas psicóticos en ausencia de alteraciones afectivas prominentes o déficits neurocognitivos concordantes con *delirium* o demencia. Por lo general, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con trastornos psicóticos deberían llevarse a cabo en entornos especializados en salud mental, aunque el área de atención primaria es el punto de entrada habitual a la asistencia.

ESQUIZOFRENIA

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La esquizofrenia, el trastorno psicótico prototípico, incluye necesariamente síntomas de psicosis (síntomas «positivos») y a menudo también presenta «síntomas negativos», como aplanamiento afectivo, abulia, apatía y retracción social.[16] El nivel de funcionamiento está alterado en uno o más campos (p. ej., laboral, interpersonal o autocuidado). La prevalencia de esquizofrenia a lo largo de la vida es ligeramente inferior al 1%, y su evolución incapacitante y crónica cobra un peaje considerable a los pacientes, sus familias y la sociedad. La edad máxima de inicio es desde el final de la adolescencia hasta el inicio de la etapa adulta, ligeramente menor en los hombres que las mujeres. La incidencia anual es aproximadamente de 15 por cada 100.000, pero con una variabilidad considerable entre muestras y poblaciones de estudio. La enfermedad es ligeramente más frecuente en los hombres que en las mujeres.

BIOPATOLOGÍA

La patogenia de la esquizofrenia continúa siendo desconocida. Los estudios en gemelos muestran que la enfermedad es multifactorial. Los factores genéticos son responsables hasta del 50% del riesgo y parecen estar implicados múltiples genes. Genéticamente, la esquizofrenia es muy heterogénea, con un gran número de mutaciones ultrarraras graves relacionadas con la plasticidad sináptica.[17] Los estudios de encéfalos en necropsias revelan un proceso neuropatológico sin gliosis que produce alteraciones sutiles de la citoarquitectura cortical. Numerosas pruebas de neuroimagen y neuropsicológicas apoyan la idea de disfunción cerebral. Las vías dopaminérgicas mesocorticales y mesolímbicas, así como los sistemas glutamatérgicos, son importantes en la producción de síntomas psicóticos. Es probable que los factores psicosociales y del neurodesarrollo interaccionen con una lesión cerebral no localizable que está presente al nacer o bien se adquiere en edades tempranas de la vida. Los estresantes psicosociales también son capaces de precipitar reagudizaciones y agravar la evolución global de la esquizofrenia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la esquizofrenia se basa en la presencia de delirios, alucinaciones y desorganización del discurso y del comportamiento, a menudo acompañados de apatía y retracción social, que dan lugar a una alteración fundamental del funcionamiento durante al menos 6 meses (tabla 362-11). Los pacientes que presentan un único episodio psicótico similar a la esquizofrenia de duración más breve, con retorno posterior al funcionamiento basal asintomático, se definen como con trastorno psicótico breve (< 1 mes) o trastorno esquizofreniforme (de 1 a 6 meses). Como ocurre con todos los síndromes psiquiátricos, la psicosis puede deberse a otras enfermedades médicas que afectan al sistema nervioso central. Por ejemplo, un primer episodio psicótico agudo es el resultado posible de una encefalitis autoinmunitaria.[18]

TRATAMIENTO

Los pacientes con psicosis requieren atención psiquiátrica especializada. Los fármacos antipsicóticos (tabla 362-12) se usan para tratar los episodios psicóticos agudos, a menudo junto con benzodiacepinas complementarias, habitualmente en régimen de ingreso para pacientes agudos, de modo que el paciente sea tratado de forma segura hasta que se resuelvan los síntomas agudos.[19] Los antipsicóticos de mantenimiento ayudan a reducir la gravedad y la frecuencia de los episodios psicóticos agudos. Los programas integrales de rehabilitación psicosocial también son importantes para mejorar los resultados funcionales; el uso asertivo de dichos programas con prontitud al inicio de los síntomas psicóticos podría mejorar la evolución a más largo plazo de la enfermedad.

Los fármacos antipsicóticos de segunda generación («atípicos») han sustituido a los antipsicóticos de primera generación en la práctica habitual de EE. UU. por sus tasas menores de efectos secundarios extrapiramidales, como discinesia tardía, aunque su eficacia no es, por lo general, mayor que la de los fármacos de primera generación. Una excepción es la clozapina, que sí tiene más eficacia, pero está limitada por la necesidad de controlar estrechamente una posible agranulocitosis. Un estudio de gran tamaño descubrió que la clozapina y los antipsicóticos inyectables de acción prolongada se asociaban con la mayor reducción de las tasas de recaída.[A17] Los fármacos de segunda generación contribuyen al aumento de la obesidad y el síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia crónica (cap. 402). La caripracina, un antipsicótico de nueva generación, podría ser superior a la risperidona en pacientes con síntomas predominantemente negativos (retracción, apatía, etc.).[A18] Sin embargo, una revisión sistemática concluyó que no existen diferencias claras entre los antipsicóticos para el tratamiento de mantenimiento y la prevención de recaídas.[A19]

PRONÓSTICO

El pronóstico de las personas con esquizofrenia a menudo es malo, con episodios repetidos de reagudizaciones psicóticas superpuestos a un deterioro progresivo del funcionamiento basal. Sin embargo, los fármacos antipsicóticos reducen significativamente la tasa de recaídas. Algunos pacientes tienen una evolución más favorable, y una pequeña proporción de ellos llegan a recuperarse por completo. Sexo masculino,

TABLA 362-11 SÍNTOMAS Y SIGNOS DE LOS PRINCIPALES TRASTORNOS PSICÓTICOS

ESQUIZOFRENIA
Delirios
Alucinaciones
Discurso desorganizado (p. ej., alteraciones del proceso del pensamiento)
Comportamiento enormemente desorganizado o catatónico
Síntomas negativos: aplanamiento afectivo, alogia, avolición
Alteración importante del funcionamiento social o laboral
Duración de al menos 6 meses
TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO
Durante la evolución de la enfermedad, al menos un episodio de síntomas psicóticos similares a la esquizofrenia *con* un síndrome afectivo (ya sea depresión mayor o manía) *Y*
Durante la evolución de la enfermedad, al menos 2 semanas de síntomas psicóticos similares a la esquizofrenia *en ausencia de* un síndrome afectivo
TRASTORNO DELIRANTE
Uno o más delirios durante al menos 1 mes, con mayor frecuencia no bizarros (es decir, potencialmente plausibles: ser perseguido, envenenado, infectado, amado a distancia, engañado por el cónyuge o amante, o padecer una enfermedad)
No cumple todos los criterios de un episodio agudo de esquizofrenia
Funcionamiento *no* deteriorado sustancialmente, salvo en lo relacionado con el impacto del delirio (o delirios) y sus ramificaciones

Basado en los criterios de la American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th ed. Text Revision (DSM-5-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2022.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

síntomas negativos prominentes, edad de inicio más temprana, y factores estresantes psicosociales duraderos y desavenencias familiares son rasgos que predicen peores resultados. La expectativa media de vida está acortada entre 10 y 15 años debido a malos comportamientos relacionados con la salud, tasas más elevadas de otros trastornos médicos (como el síndrome metabólico) y un riesgo de suicidio a lo largo de la vida del 5-6%, aproximadamente.

TRASTORNO ESQUIZOAFECTIVO

El trastorno esquizoafectivo es una enfermedad crónica recidivante cuya prevalencia a lo largo de la vida es del 0,3%, aproximadamente. Se caracteriza por episodios de psicosis en ausencia de manía o depresión, y también por episodios afectivos (maníacos o depresivos) con características psicóticas. En consecuencia, el diagnóstico del trastorno esquizoafectivo exige conocer la evolución del paciente a lo largo de al menos dos episodios y no puede basarse únicamente en los hallazgos clínicos en un momento dado. El tratamiento es sintomático y consiste en el uso de fármacos antipsicóticos (v. tabla 362-12), estabilizadores del ánimo y antidepresivos (v. tabla 362-5) dirigidos a síntomas psicóticos y afectivos específicos. Los resultados del trastorno esquizoafectivo son heterogéneos, pero, por término medio, intermedios entre los de la esquizofrenia y los correspondientes a los trastornos depresivos y bipolares.

TRASTORNO DELIRANTE

Los trastornos delirantes se caracterizan por uno o más delirios en ausencia de trastornos del proceso del pensamiento, alucinaciones destacadas o los síntomas negativos que se observan en la esquizofrenia. Los tipos de delirio más característicos son potencialmente verosímiles («no bizarros»), como la creencia infundada de infidelidad de la pareja. El trastorno delirante tiene una prevalencia a lo largo de la vida aproximadamente del 0,2%. La patogenia del trastorno delirante sigue siendo desconocida en gran medida. A menudo solo responde parcialmente a la medicación antipsicótica (v. tabla 362-12), pero es posible que el funcionamiento de los pacientes se mantenga en gran medida intacto si son capaces de no actuar según sus delirios, con la ayuda de los antipsicóticos y la psicoterapia.

TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA

Los trastornos de la conducta alimentaria, que son bastante frecuentes (hasta un 5% de la población), se caracterizan por alteraciones graves y persistentes de los comportamientos relacionados con la alimentación asociadas a pensamientos y emociones angustiosos. Los trastornos de la conducta alimentaria que se observan en adultos son anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno de atracones y trastorno de evitación/restricción de la ingesta de alimentos (cap. 200).

TRASTORNOS DE SÍNTOMAS SOMÁTICOS Y TRASTORNOS RELACIONADOS

Anteriormente denominados *somatomorfos,* los *trastornos de síntomas somáticos y trastornos relacionados* incluyen síntomas somáticos y pensamientos, sentimientos o comportamientos asociados que generan más incapacidad y malestar de lo esperado sin apenas explicación médica (tabla 362-13). En el caso de tres entidades de este grupo (trastorno de síntomas somáticos, trastorno de ansiedad por enfermedad y trastorno de conversión), los pacientes no fingen estar enfermos, sino que experimentan realmente síntomas que les generan malestar y creen que están enfermos. Los tres trastornos se diferencian entre sí por la naturaleza del malestar primario, así como por los pensamientos, sentimientos o comportamientos asociados. En el caso del trastorno por síntomas somáticos, uno o más síntomas somáticos por sí mismos son los que más malestar generan y provocan una alteración significativa de la vida cotidiana. En el trastorno de ansiedad por enfermedad (anteriormente denominado hipocondría), la preocupación

TABLA 362-12 FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS DE USO HABITUAL*

NOMBRE DEL FÁRMACO	DOSIS INICIAL PARA LA PSICOSIS EN LA ESQUIZOFRENIA†	OBJETIVO DE DOSIS PARA LA PSICOSIS EN LA ESQUIZOFRENIA‡	EFECTOS SECUNDARIOS	DOSIS EQUIVALENTE DE CLORPROMACINA (SOLO FÁRMACOS DE PRIMERA GENERACIÓN)/OTRAS OBSERVACIONES
Fármacos de primera generación			Fármacos de potencia baja: efectos anticolinérgicos, hipotensión ortostática, prolongación del intervalo QT, ictericia colestásica Fármacos de potencia alta: efectos secundarios extrapiramidales (distonías, acatisia, parkinsonismo, síndrome neuroléptico maligno), hiperprolactinemia con galactorrea	Los de alta potencia son fármacos de primera línea razonables, pero a menudo los sustituyen los fármacos de segunda generación
Clorpromacina	100 mg 1 vez al día	Dosis de 300-1.000 mg/día en 1-2 tomas		100 mg
Tioridacina	50-100 mg 1 vez al día	Dosis de 300-800 mg/día en 1-2 tomas	Retinopatía pigmentaria con las dosis más altas	100 mg
Tiotixeno	2-5 mg 1 vez al día	Dosis de 5-60 mg/día, en 1-2 tomas		5 mg
Trifluoperacina	2-5 mg 1 vez al día	Dosis de 5-40 mg/día en 1-2 tomas		5 mg
Perfenacina	4-8 mg 1 vez al día	Dosis de 8-64 mg/día en 1-3 tomas		8 mg
Haloperidol	0,5-2 mg 1 vez al día	Dosis de 2-10 mg/día (hasta 40 mg/día o más en casos resistentes) en 1-2 tomas		2 mg; disponible en formulación *depot* i.m.
Flufenacina	1-2,5 mg 1 vez al día	Dosis de 2,5-10 mg/día (hasta 40 mg/día en casos resistentes) en 1-2 tomas		2 mg; disponible en formulación *depot* i.m.
Fármacos de segunda generación («antipsicóticos atípicos»)			Síndrome metabólico, riesgo de accidente cerebrovascular y de mortalidad en pacientes de más edad con demencia, prolongación del intervalo QT	La mayoría se han convertido en fármacos de primera línea razonables
Risperidona	0,5-1 mg 1-2 veces al día	Dosis de 2-4 mg/día en 1-2 tomas	Efectos secundarios extrapiramidales con las dosis más altas	Disponible en formulación *depot* i.m.
Olanzapina	5 mg 1 vez al día	5-10 mg 1 vez al día (hasta 20 mg/día en casos resistentes)		
Ciprasidona	20 mg 2 veces al día	20-80 mg 2 veces al día		
Quetiapina	25-50 mg 2-3 veces al día	Dosis de 300-800 mg/día en 2-3 tomas		Sublingual
Asenapina	5 mg 2 veces al día	5-10 mg 2 veces al día		Formulación de liberación prolongada para una sola dosis diaria
Paliperidona	3-6 mg 1 vez al día	6-12 mg 1 vez al día		
Iloperidona	1 mg 2 veces al día	2-12 mg 2 veces al día		
Lurasidona	40 mg 1 vez al día	40-160 mg 1 vez al día		
Aripiprazol	10-15 mg 1 vez al día	10-30 mg 1 vez al día		Agonista/antagonista parcial de los receptores D_2
Clozapina	12,5 mg 1-2 veces al día	300-900 mg/día en 1-2 tomas (subida lenta de 25-50 mg/día cada 3-7 días)	Riesgo de agranulocitosis; requiere control mantenido del hemograma	Eficacia superior a la de otros antipsicóticos, aunque los riesgos hematológicos y la necesidad de control limitan su uso

*Oral salvo que se indique lo contrario.
†Las dosis para otras indicaciones, como la agitación en el *delirium* o la demencia, pueden ser mucho menores.
‡Los objetivos de dosis en ancianos podrían ser menores.
i.m., intramuscular.

TABLA 362-13 TRASTORNO DE SÍNTOMAS SOMÁTICOS Y TRASTORNOS RELACIONADOS

TIPO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS PRINCIPALES
Trastorno de síntomas somáticos	Uno o más síntomas somáticos que generan malestar, junto con pensamientos, sentimientos o comportamientos excesivos relacionados con estos síntomas; incluye la mayor parte de los términos anteriores de trastorno de somatización, trastorno de dolor, trastorno somatoforme no diferenciado, y muchos con el diagnóstico previo de hipocondría
Trastorno de ansiedad por enfermedad	Preocupación por la enfermedad y conductas excesivas relacionadas con la salud, en ausencia de síntomas somáticos, o desproporcionadas para estos; incluye algunos pacientes con el diagnóstico previo de hipocondría
Trastorno de conversión (trastorno con síntomas neurológicos funcionales)	Síntomas somatoformes neurológicos (excepto dolor) con evidencia clínica incompatible con enfermedades médicas generales o neurológicas detectadas (p. ej., parálisis, ceguera, descoordinación, fenómenos seudoconvulsivos, alteraciones de memoria o neurocognitivas de otro tipo)
Factores psicológicos que influyen en otras enfermedades médicas	Factores psicológicos que influyen negativamente en un síntoma o enfermedad médica (no un trastorno mental) empeorando su evolución, interfiriendo en el tratamiento, añadiendo riesgos de salud a los ya conocidos o afectando a la fisiopatología subyacente
Trastorno facticio (habitualmente denominado síndrome de Münchausen)	Falsificación de signos o síntomas físicos o psicológicos, con conductas de búsqueda de ayuda o atención sanitaria, en ausencia de recompensas externas claras

Resumen del autor basado en los criterios de la American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th ed. Text Revision (DSM-5-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2022.

por padecer o contraer una enfermedad grave es la fuente principal de malestar. El trastorno de conversión (también llamado trastorno de síntomas neurológicos funcionales) está relacionado más estrechamente con el trastorno de síntomas somáticos, porque los déficits motores o sensoriales son fundamentales en el malestar del paciente. En todos los casos, la enfermedad física identificable es insuficiente para explicar la presentación del paciente; su malestar y disfunción *no* son producidos conscientemente, y los síntomas generan tanto malestar y son tan desconcertantes para los pacientes como lo serían los síntomas similares producidos por una enfermedad física.

Por el contrario, la simulación consiste en fingir conscientemente una enfermedad para obtener un beneficio consciente (p. ej., vivienda, compensación económica, etc.) y no se considera en absoluto un trastorno mental. El *trastorno facticio* (a menudo denominado síndrome de Münchausen) implica de forma similar la falsificación intencionada de signos o síntomas físicos o psicológicos o incluso la autolesión. Lo que separa el trastorno facticio de la simulación es la ausencia de recompensas externas evidentes o de ganancia secundaria aparte de adopción del rol de enfermo y la atención de los profesionales sanitarios por este engaño.

El diagnóstico de *factores psicológicos que influyen en otras afecciones médicas* se establece cuando un factor psicológico tiene efectos clínicamente significativos sobre la evolución o el resultado de una enfermedad médica. Por ejemplo, los síntomas psiquiátricos (p. ej., ansiedad) que interfieren en la evaluación o el cumplimiento del tratamiento de una enfermedad médica potencialmente grave serían una manifestación frecuente de este trastorno.

TRATAMIENTO

El tratamiento global de los pacientes con trastornos con síntomas somáticos suele ser difícil, porque los facultativos tienen que mantener a la vez el nivel de vigilancia apropiado para una enfermedad física no diagnosticada y evitar intervenciones innecesarias. Las claves para la asistencia continuada se basan en la alianza terapéutica mantenida, establecer consultas regulares, transmitir empatía por el malestar absolutamente real del paciente sin alimentar su creencia acerca de un trastorno físico identificable, y el tratamiento de la depresión, la ansiedad y otra psicopatología asociada. A menudo resulta útil que un médico de cabecera coordine toda la atención especializada y prescriba todos los tratamientos. Los fármacos antidepresivos son útiles para pacientes seleccionados (p. ej., algunos síndromes de dolor crónico), incluso en ausencia de otros trastornos psiquiátricos concomitantes.

TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

La personalidad se define como la gama de patrones perdurables de experiencia mental interna y comportamiento, incluidos el afecto y la regulación de los impulsos, los mecanismos de defensa y afrontamiento, y la capacidad de relación interpersonal. Probablemente, los modelos dimensionales de personalidad (es decir, el uso de múltiples medidas continuas de constructos como neuroticismo, extraversión y apertura a la experiencia) constituyan una representación más exacta del conjunto de la personalidad humana, pero los grupos diagnósticos categóricos (es decir, trastornos de la personalidad) resultan más útiles a los clínicos para determinar el pronóstico y el tratamiento. La personalidad y los trastornos de la personalidad son el resultado de complejas interacciones entre factores genéticos, ambientales y del desarrollo. La prevalencia acumulada puntual de todos los trastornos de la personalidad en la población adulta general es aproximadamente del 10-15%, con tasas de incluso un 50% en pacientes tratados en entornos psiquiátricos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Se diagnostica trastorno de personalidad cuando los rasgos de personalidad duraderos conducen a un malestar o disfunción generalizada (si es variable) en diversas situaciones (tabla 362-14).[20] Los trastornos de la personalidad del grupo C tienen la mayor prevalencia combinada en la población general, pero es más probable que los trastornos del grupo B lleguen a consulta. Para el diagnóstico de los trastornos de la personalidad hay que distinguir entre *rasgos* de la personalidad, que por definición son duraderos, y *estados* limitados en el tiempo. La mayoría de las personas tienen el potencial de retroceder a estilos de personalidad menos adaptativos que no son característicos de sus rasgos de personalidad basales ante factores psicosociales estresantes importantes.

TRATAMIENTO

En muchas personas afectadas, tratar de modificar la estructura fundamental de la personalidad no es un objetivo realista. En su lugar, un objetivo normalmente más realista es utilizar psicoterapia de apoyo para ayudar a los pacientes a maximizar el uso de los puntos fuertes de su personalidad al tiempo que se minimizan los efectos perjudiciales de la desregulación emocional, las defensas disfuncionales y el comportamiento destructivo. La terapia dialéctica conductual es una psicoterapia específica y basada en la evidencia fundamentada en técnicas cognitivo-conductuales concretas que reduce el comportamiento autolesivo y suicida en pacientes con un trastorno límite de la personalidad.

Aunque la farmacoterapia no es el pilar fundamental del tratamiento de la mayoría de los trastornos de la personalidad, los fármacos resultan útiles en pacientes seleccionados. Los antipsicóticos pueden utilizarse para tratar la paranoia creciente en el trastorno paranoide de la personalidad o la reducción a corto plazo de la regulación emocional y de los impulsos en una amplia gama de trastornos de la personalidad (a menudo del grupo B; v. tabla 362-14) en momentos de crisis (v. tabla 362-12; por lo general se utilizan dosis menores con este fin). Para el tratamiento a más largo plazo de la desregulación emocional en el trastorno límite y otros trastornos de la personalidad del grupo B puede emplearse un estabilizador del estado de ánimo, como en el trastorno bipolar, o un antidepresivo (v. tabla 362-5), junto con la psicoterapia.

SUICIDIO Y EVALUACIÓN DE LA POSIBILIDAD DE SUICIDIO

El suicidio es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Las tasas de suicidio en EE. UU. son, de media, 11 por cada 100.000 habitantes al año aproximadamente, con una variabilidad geográfica y demográfica considerable. El suicidio es la tercera causa de muerte en adolescentes y adultos jóvenes, y la décima en la población en general. De todos los grupos demográficos en función de la edad, el sexo y la raza, las tasas de suicidio más elevadas de EE. UU. se dan en ancianos blancos.

Los intentos de suicidio, más de 10 veces más frecuentes que la muerte por suicidio, provocan una morbilidad y una utilización considerables de los recursos sanitarios. Las tasas de suicidio son más elevadas en pacientes con muchos tipos de enfermedades médicas, incluidos los trastornos neurológicos,[21] y también en familias que poseen armas de fuego.[22]

El suicidio es una causa de muerte potencialmente evitable, aunque, a pesar de la investigación tan sustancial acerca de los riesgos del comportamiento suicida, no es posible establecer con certeza predicciones específicas sobre el comportamiento de una persona. El eje de la evaluación clínica es una valoración sistemática de los riesgos de suicidio (tabla 362-15),[23-25] junto con preguntas directas al paciente acerca de sus ideas en torno a la muerte, el hecho de morir y el suicidio, los planes específicos (en pensamiento o actos) para el suicidio y los detalles de todos los intentos. Aunque la mayoría de las personas que intentan suicidarse no mueren, los antecedentes de intento de suicidio suponen un gran riesgo de muerte posterior por suicidio. Los intentos de suicidio y las amenazas verbales siempre deben ser evaluados minuciosamente y nunca desestimados como «gestos» o comportamientos de «llamada de atención». Los pacientes con alto riesgo de suicidio deberían ser remitidos a una evaluación psiquiátrica, con derivación urgente si el riesgo se considera inminente o en aumento.[26]

CUÁNDO DERIVAR A UN PACIENTE A UNA VALORACIÓN PSIQUIÁTRICA

El consumo de sustancias, los trastornos de síntomas somáticos, y los trastornos depresivos y de ansiedad son muy frecuentes en todos los entornos médicos, y una proporción significativa de los contactos en busca de asistencia sanitaria en atención primaria están relacionados con la salud mental. Aunque los síntomas leves y moderados de estos trastornos psiquiátricos se tratan adecuadamente en medicina general, los síntomas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 362-14 TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

TIPO DE TRASTORNO DE LA PERSONALIDAD	CARACTERÍSTICAS IDENTIFICADORAS PRINCIPALES
GRUPO A: RAROS/EXCÉNTRICOS	
Trastorno esquizoide de la personalidad	Indiferencia hacia las relaciones sociales, restricción de la expresión emocional
Trastorno esquizotípico de la personalidad	Incomodidad en las relaciones cercanas, distorsiones cognitivas o perceptivas, comportamiento excéntrico
Trastorno paranoide de la personalidad	Desconfianza y suspicacia dominante de los motivos de los otros, interpretados como malévolos
GRUPO B: DRAMÁTICOS/EMOCIONALES/ERRÁTICOS	
Trastorno límite de la personalidad	Inestabilidad de las relaciones interpersonales, la autoimagen y los afectos, e impulsividad considerable
Trastorno narcisista de la personalidad	Grandiosidad, necesidad de admiración y falta de empatía
Trastorno antisocial de la personalidad	Indiferencia generalizada y vulneración de los derechos de los demás, ausencia de remordimiento genuino («conciencia»)
Trastorno histriónico de la personalidad	Emotividad excesiva generalizada (teatralidad) y búsqueda de atención
GRUPO C: ANSIOSOS/TEMEROSOS	
Trastorno evitativo de la personalidad	Inhibición social, sentimientos de deficiencias y sensibilidad hacia las opiniones negativas de otros
Trastorno dependiente de la personalidad	Necesidad excesiva y generalizada de ser atendido, dando lugar a comportamientos de sumisión y apego excesivo y a miedo a la separación
Trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad	Preocupación generalizada por el orden, perfeccionismo y control mental e interpersonal

Resumen del autor basado en los criterios de la American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Text Revision (DSM-5-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2022.

TABLA 362-15 ALGUNOS RIESGOS IMPORTANTES DE SUICIDIO Y DE INTENTOS DE SUICIDIO

- Trastorno mental, especialmente depresión, bipolar, consumo de sustancias, trastornos psicóticos y de la personalidad
- Otros síntomas de malestar psíquico agudo, en especial la desesperanza y los ataques de pánico
- Antecedentes de intentos de suicidio
- Antecedentes familiares de suicidio o intentos de suicidio (y, en menor medida, de cualquier tipo de trastorno mental)
- Violencia familiar, como maltrato físico o abuso sexual
- Acceso a armas de fuego o a otros métodos letales
- Encarcelamiento
- Exposición al comportamiento suicida de otros (familia, compañeros, figuras públicas)
- Aislamiento social
- Desavenencias interpersonales y otros factores estresantes psicosociales
- Factores demográficos, como sexo masculino, blanco no hispano o amerindio/nativo de Alaska, edad avanzada

más graves, los trastornos concomitantes y otros problemas complejos, o la resistencia al tratamiento deben llevar a la derivación a un psiquiatra. Las decisiones clínicas para derivar a un paciente a una evaluación psiquiátrica especializada deben tomarse de forma individualizada, teniendo en cuenta tanto los hallazgos clínicos del paciente, incluidos todos los antecedentes, y las necesidades inmediatas, como la propia experiencia del clínico en la valoración y el tratamiento del trastorno (tabla 362-16).

Sin embargo, a diferencia de estos trastornos más leves, los pacientes que padecen una enfermedad mental grave, definida por el National Institute of Mental Health como «un trastorno mental, comportamental o emocional que provoca deterioro funcional grave, interfiere sustancialmente en una o más actividades vitales importantes o las limita», es mejor que sean remitidos a atención especializada inmediata. Esta definición engloba entidades tales como la depresión mayor grave, depresión que no responde a los tratamientos habituales, trastorno bipolar, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, y las formas más graves o crónicas de TEPT y TOC.

La derivación psiquiátrica urgente es esencial para los pacientes con síntomas psiquiátricos agudos que ponen en riesgo su propia vida (p. ej., ideas, planes o intento de suicidio) o la vida de otros (p. ej., pensamientos homicidas). Los pacientes que supongan un riesgo inmediato para sí mismos o los demás, o que sean incapaces de atender sus propias necesidades básicas, deben ser atendidos por una clínica psiquiátrica de crisis o un servicio de urgencias psiquiátricas, que a menudo forma parte del servicio de urgencias local. Para garantizar una vinculación estrecha con los servicios de salud mental, los pacientes con enfermedades mentales graves deben ser derivados lo antes posible. Por ejemplo, la derivación a un psiquiatra es importante en la primera presentación de cualquier trastorno psicótico (p. ej., esquizofrenia prodrómica) para instituir y supervisar una evaluación minuciosa, tratamientos precoces incisivos, y apoyo mantenido a los pacientes y sus familias. La primera presentación de muchos otros trastornos, como la depresión moderada y grave, el trastorno bipolar, el trastorno de estrés postraumático y el trastorno obsesivo-compulsivo, también requiere maestría psiquiátrica rápida para llevar a cabo una evaluación exhaustiva y un plan de tratamiento.

Un paciente que sufre crónicamente una enfermedad mental grave requiere por lo general un equipo de profesionales de la salud mental, dirigido por un psiquiatra o psicólogo. Este equipo supervisa las intervenciones farmacológicas, proporciona apoyo continuo, aplica la terapia cognitivo-conductual y otras psicoterapias específicas, y aborda las cuestiones psicosociales concomitantes, a menudo complicadas.

TABLA 362-16 CONSIDERACIONES GENERALES PARA DECIDIR LA DERIVACIÓN DE UN PACIENTE A LA ASISTENCIA PSIQUIÁTRICA ESPECIALIZADA

- Diagnóstico y atención continuada de trastornos mentales graves/crónicos, como trastorno bipolar, trastornos psicóticos (p. ej., esquizofrenia) y síntomas psicóticos de otros trastornos
- Tratamiento global de las formas más graves de otros trastornos mentales y los resistentes al tratamiento, como depresión, trastornos de ansiedad y trastornos por consumo de sustancias
- Necesidad de evaluación de seguridad o tratamiento, incluidos posibilidad de suicidio, homicidio y otros actos agresivos, o incapacidad para el autocuidado
- Evaluación de la capacidad de toma de decisiones
- Incertidumbre diagnóstica
- Trastornos psiquiátricos concomitantes que complican el diagnóstico o el tratamiento, como trastornos de la personalidad y por consumo de sustancias que coexisten con otros trastornos psiquiátricos
- Trastornos concomitantes psiquiátricos-médicos que complican el diagnóstico o el tratamiento, como el tratamiento de trastornos psiquiátricos durante la gestación
- Necesidad de expertos en el tratamiento psicofarmacológico
- Necesidad de expertos en otros tratamientos somáticos (p. ej., terapia electroconvulsiva, luminoterapia)
- Necesidad de expertos en psicoterapia o en otras intervenciones psicosociales

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Gartlehner G, Gaynes BN, Amick HR, et al. Comparative benefits and harms of antidepressant, psychological, complementary, and exercise treatments for major depression: an evidence report for a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016;164:331-41.

A2. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;391:1357-66.

A3. Ijaz S, Davies P, Williams CJ, et al. Psychological therapies for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD010558.

A4. Amick HR, Gartlehner G, Gaynes BN, et al. Comparative benefits and harms of second generation antidepressants and cognitive behavioral therapies in initial treatment of major depressive disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;351:1-10.

A5. Flint AJ, Meyers BS, Rothschild AJ, et al. Effect of continuing olanzapine vs placebo on relapse among patients with psychotic depression in remission: the STOP-PD II randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:622-31.

A6. Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, et al. The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2018;175:150-8.

A7. Rhee TG, Shim SR, Forester BP, et al. Efficacy and safety of ketamine vs electroconvulsive therapy among patients with major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2022;79:1162-72.

A8. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, et al. Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *N Engl J Med*. 2021;384:1402-11.

A9. Richards DA, Ekers D, McMillan D, et al. Cost and outcome of behavioural activation versus cognitive behavioural therapy for depression (COBRA): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;388:871-80.

A10. Grochtdreis T, Brettschneider C, Wegener A, et al. Cost-effectiveness of collaborative care for the treatment of depressive disorders in primary care: a systematic review. *PLoS ONE*. 2015;10:1-19.

A11. Miklowitz DJ, Efhimiou O, Furukawa T, et al. Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: a systematic review and component network meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78:141-50.

A12. Zhang J, Wang G, Yang X, et al. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy plus medication versus mediation alone in acute mania: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res*. 2021;302:114019.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Gandal MJ, Haney JR, Parikshak NN, et al. Shared molecular neuropathology across major psychiatric disorders parallels polygenic overlap. *Science*. 2018;359:693-7.
2. Kroska EB, Stowe ZN. Postpartum depression: identification and treatment in the clinic setting. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020;47:409-19.
3. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392:2299-312.
4. Park LT, Zarate Jr CA. Depression in the primary care setting. *N Engl J Med*. 2019;380:559-68.
5. McQuaid JR, Buelt A, Capaldi V, et al. The management of major depressive disorder: synopsis of the 2022 U.S. Department of Veterans Affairs and U. S. Department of Defense clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2022;175:1440-51.
6. Espinoza RT, Kellner CH. Electroconvulsive therapy. *N Engl J Med*. 2022;386:667-72.
7. Marwaha S, Palmer E, Suppes T, et al. Novel and emerging treatments for major depression. *Lancet*. 2023;401:141-53.
8. Shobassy A. Elderly bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2021;23:5.
9. Bauer MS. Bipolar disorder. *Ann Intern Med*. 2022;175:ITC97-ITC112.
10. McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, et al. Bipolar disorders. *Lancet*. 2020;396:1841-56.
11. Verdolini N, Hidalgo-Mazzei D, Del Matto L, et al. Long-term treatment of bipolar disorder type I: a systematic and critical review of clinical guidelines with derived practice algorithms. *Bipolar Disord*. 2021;23:324-40.
12. Schramm E, Klein DN, Elsaesser M, et al. Review of dysthymia and persistent depressive disorder: history, correlates, and clinical implications. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:801-12.
13. Szuhany KL, Simon NM. Anxiety disorders: a review. *JAMA*. 2022;328:2431-45.
14. Garakani A, Murrough JW, Freire RC, et al. Pharmacotherapy of anxiety disorders: current and emerging treatment options. *Front Psychiatry*. 2020;11:595584.
15. Meneses E, Kinslow K, McKenney M, et al. Post-traumatic stress disorder in adult and pediatric trauma populations: a literature review. *J Surg Res*. 2021;259:357-62.
16. Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. *Lancet*. 2022;399:473-86.
17. Gulsuner S, Stein DJ, Susser ES, et al. Genetics of schizophrenia in the South African Xhosa. *Science*. 2020;367:569-73.
18. Guasp M, Giné-Servén E, Maudes E, et al. Clinical, neuroimmunologic, and CSF investigations in first episode psychosis. *Neurology*. 2021;97:e61-75.
19. Lieberman JA, First MB. Psychotic disorders. *N Engl J Med*. 2018;379:270-80.
20. Sharp C. Personality disorders. *N Engl J Med*. 2022;387:916-23.
21. Erlangsen A, Stenager E, Conwell Y, et al. Association between neurological disorders and death by suicide in Denmark. *JAMA*. 2020;323:444-54.
22. Studdert DM, Zhang Y, Swanson SA, et al. Handgun ownership and suicide in California. *N Engl J Med*. 2020;382:2220-9.
23. Knipe D, Padmanathan P, Newton-Howes G, et al. Suicide and self-harm. *Lancet*. 2022;399:1903-16.
24. Fazel S, Runeson B. Suicide. *N Engl J Med*. 2020;382:266-74.
25. Sall J, Brenner L, Millikan Bell AM, et al. Assessment and management of patients at risk for suicide: synopsis of the 2019 U.S. Department of Veterans Affairs and U. S. Department of Defense Clinical practice guidelines. *Ann Intern Med*. 2019;171:343-53.
26. D'Anci KE, Uhl S, Giradi G, et al. Treatments for the prevention and management of suicide: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2019;171:334-42.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A13. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, et al. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;393:768-77.
A14. Williams T, McCaul M, Schwarzer G, et al. Pharmacological treatments for social anxiety disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Acta Neuropsychiatr*. 2020;32:169-76.
A15. Reiter K, Andersen SB, Carlsson J. Neurofeedback treatment and posttraumatic stress disorder: effectiveness of neurofeedback on posttraumatic stress disorder and the optimal choice of protocol. *J Nerv Ment Dis*. 2016;204:69-77.
A16. Feder A, Costi S, Rutter SB, et al. A randomized controlled trial of repeated ketamine administration for chronic posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 2021;178:193-202.
A17. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:686-93.
A18. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2017;389:1103-13.
A19. Schneider-Thoma J, Chalkou K, Dörries C, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2022;399:824-36.

363

NICOTINA Y TABACO

TONY P. GEORGE

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIONES

Fumar cigarrillos es el método más frecuente de consumo de tabaco (> 90%), aunque también son habituales otras formas, como tabaco para pipa, puros y tabaco sin humo. La nicotina, que es el principio activo del tabaco, actúa como reforzador del consumo de todas las formas de tabaco. Sin embargo, en los últimos años, el vapeo de nicotina a través de sistemas de administración de nicotina electrónicos (SANE; e-cigarrillos sin tabaco) constituye ya más del 30% del consumo de nicotina en EE. UU.[1]

EPIDEMIOLOGÍA

Fumar cigarrillos es la primera causa de morbimortalidad en los países occidentales. En EE. UU., cerca del 14% de la población general (aproximadamente 65 millones de adultos) es consumidora de tabaco en 2022, frente al 47% en 1965. A medida que los riesgos para la salud del humo ambiental del tabaco se hicieron cada vez más evidentes, se ha prohibido fumar en muchos lugares públicos. Sin embargo, el ritmo de descenso se ha ralentizado en los últimos años, probablemente porque los fumadores que quedan son resistentes. Aproximadamente 500.000 personas mueren cada año en EE. UU. a consecuencia de enfermedades médicas atribuibles al tabaquismo, como cáncer de pulmón (cap. 177), cáncer de cabeza y cuello (cap. 176), cáncer de vejiga (cap. 182), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 76), enfermedades cardiovasculares (cap. 40) y accidentes cerebrovasculares (cap. 376). Los costes económicos y sanitarios del consumo de tabaco superan los 400.000 millones de dólares anuales. El consumo de tabaco sin combustión (p. ej., tabaco de mascar) también ha aumentado y ha contribuido a elevar las tasas de enfermedades orales, como lesiones orales precancerosas (cap. 393), y cánceres de boca y nasofaringe (cap. 176).

En todo el mundo, se calcula que 1.100 millones de personas consumen tabaco de forma habitual. El consumo de tabaco está aumentando rápidamente en los países en desarrollo, y fumar cigarrillos causa alrededor de 7,7 millones de muertes al año en todo el mundo.[2] En concreto, el inicio del tabaquismo se produce ahora a edades más tempranas, las tasas de tabaquismo en mujeres están aumentando y un número mayor de fumadores son de nivel socioeconómico más bajo. Reducir la prevalencia del tabaquismo en un 50% podría evitar unos 150 millones de muertes prematuras de 2025 a 2050. Para la mayoría de los fumadores, dejarlo es el cambio de comportamiento individual más importante dirigido a mejorar su salud general. Dado que la relación entre el tabaquismo y el riesgo de enfermedades relacionadas con el tabaco está presente incluso en niveles de consumo diario muy discretos, las reducciones sostenidas (> 25-75%) en el consumo diario de tabaco son poco o nada beneficiosas, lo que corrobora las ventajas de dejar de fumar frente a la reducción del consumo de tabaco.

BIOPATOLOGÍA

La nicotina es el principal refuerzo del tabaco, pero más de 400 componentes contribuyen a los aspectos sensoriales (distintos de la nicotina) de fumar cigarrillos. El sitio principal de acción de la nicotina es el receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) α4β2 en el que la acetilcolina es el neurotransmisor endógeno. Los nAChR en el sistema nervioso central (SNC) son complejos pentaméricos de canales iónicos que comprenden dos subunidades α y tres subunidades β; las siete subunidades α se denominan de α2 a α9, y las tres subunidades β, de β2 a β4. Estos receptores múltiples producen una diversidad considerable en las combinaciones de subunidades, lo que podría explicar la selectividad regional y funcional de los efectos de la nicotina en el SNC. La activación de los nAChR conduce a flujos de canales de iones Na^{+}/Ca^{2+} y despolarización de la membrana neuronal. Los nAChR se localizan presinápticamente en varios tipos de neuronas del SNC secretoras de neurotransmisores, incluidas las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas que discurren desde el área tegmental ventral hasta el núcleo *accumbens,* causando así secreción de dopamina, que contribuye a los efectos de refuerzo del tabaquismo. El tabaquismo prolongado provoca la hipometilación del gen represor del receptor de hidrocarburos de arilo, pero este cambio epigenético es reversible tras dejar de fumar.[3]

Con concentraciones de nicotina bajas predomina la estimulación α4β2 nAChR de las proyecciones aferentes de ácido γ-aminobutírico (GABA) –gabaérgicas– sobre las neuronas dopaminérgicas del *mesoaccumbens,* lo que conduce a una menor activación de las neuronas mesolímbicas y liberación de dopamina reducida. Con mayores concentraciones de nicotina, los α4β2 nAChR se desensibilizan y la activación predominante de los α7 nAChR en las proyecciones glutamatérgicas conduce a un aumento de la activación de las neuronas mesolímbicas y de la liberación de dopamina. Tras milisegundos de unión a la nicotina, los nAChR se desensibilizan. Después de una noche de abstinencia, los nAChR se resensibilizan, lo que probablemente explica por qué la mayoría de los fumadores afirman que el primer cigarrillo de la mañana es el más satisfactorio. Curiosamente, los estudios de neuroimagen con tomografía por emisión de positrones (PET) muestran que fumar de dos a tres caladas de un cigarrillo satura los nAChR en el sistema de recompensa cerebral, lo que indica que, si bien la unión a los nAChR centrales es un primer paso importante de los efectos de la nicotina, no conforma una explicación completa de los comportamientos persistentes de fumar.

Además, los efectos no nicotínicos del tabaco parecen reforzar el hábito. En conjunto, los efectos moleculares y transinápticos de la nicotina y el efecto bioconductual de los componentes no nicotínicos parecen contribuir a las elevadas tasas de inicio, mantenimiento y recaída del tabaquismo tanto en fumadores de tabaco como en usuarios de cigarrillos electrónicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque un subgrupo de fumadores de cigarrillos no fuma todos los días (p. ej., «ocasionales»), la mayoría de los fumadores de cigarrillos son consumidores diarios y tienen dependencia fisiológica de la nicotina. La nicotina tiene efectos tanto estimulantes como ansiolíticos en función del nivel basal de excitación (es decir, es estimulante ante el aburrimiento, pero reduce la ansiedad durante el estrés). Los fumadores suelen describir un «subidón» y sensaciones de alerta, relajación y «satisfacción» cuando fuman.

La estimulación de las vías respiratorias es un aspecto importante del fumar, y los efectos positivos de fumar cigarrillos (p. ej., sabor, satisfacción) parecen estar mediados por componentes no nicotínicos del tabaco, como alquitrán, mentol y otros aditivos, que mejoran la experiencia al reducir la aspereza de la nicotina y otros componentes del tabaco.

Además de los atributos positivos de la nicotina y otros aditivos, el tabaquismo se ve estimulado por el ansia y la abstinencia secundarias a las propiedades adictivas de la nicotina. Los efectos secundarios que pueden contribuir al mantenimiento del tabaquismo y a las recaídas son modulación del estado de ánimo (p. ej., reducción del afecto negativo), reducción del estrés y control del peso. Además, las claves condicionadas (p. ej., personas, lugares, cosas, emociones asociadas al consumo de nicotina y tabaco) provocan la necesidad imperiosa de fumar incluso después de períodos prolongados de abstinencia.

La nicotina podría ser útil para los fumadores que desean perder peso, y sus acciones farmacológicas mejoran el estado de ánimo y la cognición, a la vez que reducen el estrés. Estos efectos secundarios podrían constituir dianas adicionales para la intervención farmacológica en subgrupos de fumadores (p. ej., fumadores ansiosos, deprimidos o preocupados por su peso). Aunque la nicotina es el principal reforzador asociado a los comportamientos de fumar tabaco, los componentes no nicotínicos (p. ej., alquitranes) que dan al tabaco su sabor y satisfacción son hidrocarburos aromáticos policíclicos responsables de su alto riesgo de cáncer (p. ej., pulmón, colon, encéfalo), y de enfermedades cardiovasculares y pulmonares.

DIAGNÓSTICO

El trastorno por consumo de tabaco se establece clínicamente constatando en la anamnesis 2 de los 11 criterios siguientes:

1. Se consume tabaco con frecuencia en cantidades superiores o durante un tiempo mayor del previsto.
2. Deseo persistente o intentos fracasados de reducir o controlar el consumo de tabaco.
3. Mucho tiempo invertido en las actividades necesarias para conseguir tabaco o consumirlo.
4. Ansia, deseo o necesidad intensos de consumir tabaco.
5. Consumo repetido de tabaco que lleva al incumplimiento de obligaciones esenciales laborales, académicas o domésticas.
6. Consumo continuado de tabaco a pesar de sufrir problemas sociales o interpersonales persistentes o recidivantes causados o agravados por los efectos del tabaco.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

7. El consumo de tabaco provoca abandono o reducción de importantes actividades sociales, laborales o de ocio.
8. Consumo repetido de tabaco en situaciones en las que fumar genera riesgos físicos (p. ej., fumar en la cama).
9. Consumo continuado de tabaco aun sabiendo que se sufre un problema físico o psicológico persistente o recidivante causado o agravado por el tabaco.
10. Tolerancia, definida por la necesidad de consumir cantidades mayores para conseguir el efecto deseado, o efecto notablemente reducido tras el consumo continuado de la misma cantidad de tabaco.
11. Abstinencia, manifestada por el síndrome de abstinencia característico del tabaco (p. ej., cuatro de los siguientes: irritabilidad, ansiedad, problemas de concentración, aumento del apetito, inquietud, ánimo disfórico, insomnio) o consumo de tabaco (o nicotina) para aliviar o evitar los síntomas del síndrome.

La gravedad actual del trastorno por consumo de tabaco se codifica como leve (2-3 síntomas), moderada (4-5) o grave (6 síntomas o más). Para fumadores en abstinencia, la remisión se clasifica en precoz (3-12 meses de abstinencia) o mantenida (> 12 meses de abstinencia).

La mayoría de los fumadores de tabaco fisiológicamente dependientes afirman que fuman su primer cigarrillo del día en los primeros 5 min tras despertarse. Las preguntas de seguimiento cronológico retrospectivas sobre el consumo previo y los diarios prospectivos de tabaquismo se han utilizado con éxito para vigilar el consumo de tabaco.

TRATAMIENTO

Tratamientos psicosociales

Las terapias conductuales se basan en la teoría de que los procesos de aprendizaje operan en la iniciación, el mantenimiento y el abandono del hábito tabáquico (tabla 363-1).[4] Los tratamientos conductuales facilitan el abandono del hábito al aumentar la motivación y hacer hincapié en los aspectos sociales y contextuales del tabaquismo.[5] Los objetivos fundamentales de las terapias conductuales en el tratamiento de la dependencia del tabaco son proporcionar a los fumadores las habilidades necesarias para ayudarles a dejar de fumar y enseñarles técnicas dirigidas a evitar que fumen en situaciones de alto riesgo. Las terapias conductuales se asocian con tasas de abandono del tabaco a los 6 meses del 20-25% y suelen aumentar las tasas de abandono hasta 2 veces más que las recomendaciones médicas habituales.[A1]

Intervenciones breves

Incluso un breve consejo aumenta las tasas de abandono.[6] Los médicos deben utilizar las «5 A» con todos los pacientes (Averiguar si fuman preguntándoselo, Aconsejar a los pacientes que dejen de fumar, Averiguar el nivel de motivación para dejar de fumar, Ayudar en los intentos de dejar de fumar y Acomodar citas de seguimiento). Proporcionar material de autoayuda es otra intervención breve que facilita la motivación y proporciona habilidades para dejar de fumar. Las intervenciones conductuales mínimas, como grupos de apoyo comunitarios, asesoramiento telefónico y materiales de autoayuda informáticos, aumentan las tasas de abandono del tabaquismo.

Intervenciones motivacionales

La meta de las intervenciones motivacionales (IM) es provocar un cambio abordando la ambivalencia, aumentando la motivación intrínseca del paciente para el cambio, y creando una atmósfera de aceptación en la que los pacientes asumen la responsabilidad y la iniciativa para cambiar. Las intervenciones motivacionales breves aumentan las tasas de abandono del tabaco.

TABLA 363-1 TERAPIAS CONDUCTUALES PARA LA DEPENDENCIA DEL TABACO

TERAPIA CONDUCTUAL	MECANISMO DE ACCIÓN	
Intervenciones breves	Aumentar la motivación para dejar de fumar y procurar habilidades dirigidas al abandono del tabaquismo (p. ej., apoyo comunitario, asesoramiento telefónico)	2
Terapias cognitivo-conductuales y de prevención de recaídas	Usar estrategias conductuales para controlar los factores desencadenantes; desarrollar estrategias cognitivas de afrontamiento dirigidas a los pensamientos desadaptativos y a la prevención de recaídas	1
Entrevistas motivacionales	El terapeuta fomenta las declaraciones de automotivación del paciente y, a su vez, este se conciencia más sobre los problemas relacionados con el tabaquismo y reitera su intención de dejar de fumar	2

Clasificación de la eficacia: 1 = pruebas sólidas que respaldan la eficacia; 2 = pruebas moderadas que respaldan la eficacia.

Terapias cognitivo-conductuales

En la terapia cognitivo-conductual, los pacientes aprenden a identificar situaciones en las que es muy probable que fumen y a planear cómo afrontarlas usando técnicas conductuales (p. ej., cambio de comportamiento) y cognitivas (p. ej., cuestionando los pensamientos). La terapia cognitivo-conductual tiene una eficacia discreta para dejar de fumar tanto en formato de asesoramiento individual como grupal.

Intervenciones en línea

Los datos indican que las intervenciones de telemedicina en línea logran tasas de abandono del tabaquismo similares a las intervenciones conductuales en persona.[A2] Dada la escalabilidad y viabilidad de las intervenciones en línea, es probable que su uso aumente significativamente.

Tratamientos de prevención de las recaídas (habilidades de afrontamiento)

Un gran número de fumadores vuelven a fumar en los 6 meses siguientes a dejarlo. Es posible incluir el reconocimiento de las situaciones de alto riesgo y el afrontamiento de dichas recaídas en el tratamiento inicial de abandono del tabaquismo o tras un intento de dejarlo. En las personas que sean grandes bebedoras o tengan un trastorno por consumo de alcohol coexistente (cap. 364), debe realizarse un abordaje integrado para dejar o reducir sustancialmente la ingesta de alcohol antes o durante los intentos de dejar de fumar.[7]

Tratamientos farmacológicos

La FDA estadounidense ha aprobado tres clases de farmacoterapias para dejar de fumar: sustitución de la nicotina, bupropión de liberación sostenida y vareniclina (tabla 363-2).[8,9]

Tratamientos sustitutivos de la nicotina

El objetivo del tratamiento de sustitución de la nicotina es aliviar la abstinencia del tabaco, permitiendo así a los fumadores centrarse en el hábito y en los factores condicionantes cuando intentan dejar de fumar. Dado que las terapias de sustitución de nicotina dependen de la absorción venosa sistémica y no producen las concentraciones altas y rápidas de nicotina arterial que se producen al inhalar el humo del cigarrillo, es poco probable que las personas lleguen a ser adictas. Estos compuestos pueden iniciarse de forma segura incluso mientras las personas siguen fumando, y ese uso precoz tal vez facilite el abandono del tabaquismo, comparado con su instauración en el momento de intentar dejar de fumar. Las formas del tratamiento de sustitución de la nicotina disponibles en el mercado (parche transdérmico, chicle y pastilla son de venta libre sin receta, mientras que el aerosol nasal y el inhalador requieren receta médica) aumentan las tasas de abandono del hábito aproximadamente en 1,5-2,5 veces comparado con el placebo, y los resultados con los distintos sistemas de administración muestran una eficacia comparable.

Chicles de nicotina

La nicotina ingerida por vía oral es metabolizada ampliamente por el hígado en su primer paso por la circulación portal. El chicle de nicotina evita la degradación hepática de primer paso, porque se liberan 2 o 4 mg de nicotina de su resina en la absorción oral inmediata, y las concentraciones en sangre alcanzan su punto máximo 30 min después del uso inicial. Los chicles de nicotina deben administrarse mediante una pauta programadas (p. ej., 1 chicle de 2 mg/h) durante 3 meses o más.

Las concentraciones venosas de nicotina de los chicles de 2 y 4 mg son aproximadamente un tercio y dos tercios, respectivamente, de las concentraciones de nicotina en el estado de equilibrio (p. ej., entre un cigarrillo y otro) que se alcanzan fumando cigarrillos, pero la nicotina suministrada por los cigarrillos logra concentraciones arteriales 5-10 veces mayores que las producidas por los chicles de nicotina, porque la nicotina se absorbe directamente en la circulación arterial pulmonar. La absorción de nicotina en la mucosa oral disminuye en un medio ácido, por lo que los pacientes no deben tomar bebidas (p. ej., café, refrescos, zumo) inmediatamente antes, durante o después de usar estos chicles.

El chicle de nicotina es seguro y eficaz para dejar de fumar, con datos que respaldan el uso de las dosis más altas (piezas de 4 mg) en los fumadores más dependientes (≥ 25 cigarrillos al día). Los efectos secundarios, poco frecuentes, son mecánicos (p. ej., problemas para masticar, dolor de mandíbula) o farmacológicos locales (p. ej., ardor en la boca, irritación de garganta). La tolerancia a la mayoría de los efectos secundarios se produce la primera semana, y la educación sobre un uso adecuado (p. ej., no mascar demasiado enérgicamente) disminuye los efectos secundarios.

Comprimidos para chupar de nicotina

Los comprimidos de nicotina también suministran nicotina (preparados de 2 y 4 mg) por absorción oral, pero logran una mayor absorción de nicotina que los chicles. Los comprimidos de nicotina reducen significativamente el ansia por consumir nicotina y el síndrome de abstinencia, y podrían ser especialmente preferibles a los chicles en los fumadores más dependientes cuando la dosis de los comprimidos se ajusta al nivel de dependencia. Los únicos efectos secundarios son irritación leve de garganta y boca. Curiosamente, la combinación de comprimidos de nicotina con parches tal vez consiga mayores tasas de abandono del tabaquismo a largo plazo que las monoterapias de sustitución de nicotina o el bupropión.

TABLA 363-2 TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS Y NEUROMODULADORES PARA LA DEPENDENCIA DEL TABACO

TRATAMIENTOS SUSTITUTIVOS DE LA NICOTINA*		
Chicles (VSR)	La absorción lenta de la nicotina reduce gradualmente el ansia y la abstinencia de nicotina	1
Parche de nicotina transdérmico (VSR)	La absorción lenta de la nicotina reduce gradualmente el ansia y la abstinencia de nicotina	1
Comprimidos para chupar (VSR)	La absorción lenta de la nicotina reduce gradualmente el ansia y la abstinencia de nicotina	1
Inhalador de vapor (con receta)	La absorción rápida de la nicotina produce estimulación de los nAChR, lo que reduce rápidamente el ansia y la abstinencia de nicotina	1
Aerosol nasal (con receta)	La absorción rápida de la nicotina produce estimulación de los nAChR, lo que reduce el ansia y la abstinencia de nicotina	1
FARMACOTERAPIAS NO NICOTÍNICAS		
Bupropión (liberación prolongada)*	Bloquea la recaptación de dopamina y noradrenalina; el antagonismo no competitivo de los nAChR de alta afinidad reduce el refuerzo de la nicotina, el síndrome de abstinencia y el ansia por consumir	1
Vareniclina*	Actúa como agonista parcial de los $\alpha_4\beta_2$ nAChR	1
Nortriptilina	Bloquea la recaptación de noradrenalina y 5-hidroxitriptamina; probablemente reduce los síntomas de abstinencia y los síntomas depresivos concomitantes; los efectos secundarios limitan su utilidad	1-2
Clonidina	Agonista de los receptores α_2-adrenérgicos, reduce los síntomas de la abstinencia de nicotina	2
Mecamilamina	Antagonista de nAChR no competitivo y de alta afinidad; combinado con un parche transdérmico de nicotina, reduce el refuerzo, el ansia y la abstinencia de nicotina, y podría aumentar las tasas de abandono del tabaquismo comparado con el parche transdérmico de nicotina solo	2-3
Naltrexona	Indicios mínimos de que este antagonista de los receptores opioides μ mejore los resultados para dejar de fumar solo o combinado con el parche transdérmico de nicotina; podría reducir el consumo de alcohol y evitar el aumento de peso inducido por el abandono del tabaco	3
Citisina	Agonista nicotínico parcial que parece ser seguro y eficaz para dejar de fumar	2
Vacuna contra la nicotina	Indicios limitados acerca de su eficacia para el abandono del tabaquismo en los estudios preliminares en humanos; los estudios recientes de fase III han resultado negativos	3
TÉCNICAS DE NEUROMODULACIÓN*		
Estimulación magnética transcraneal profunda	Indicios discretos; podría mejorar las tasas de éxito de dejar de fumar	2

Índices de efectividad: 1 = pruebas sólidas que respaldan la eficacia; 2 = pruebas moderadas que respaldan la eficacia; 3 = apenas hay indicios que respalden la eficacia.
*Aprobado por la Food and Drug Administration de EE. UU.
nAChR, receptores nicotínicos de acetilcolina; VSR, vendido sin receta.

Parches de nicotina transdérmicos

Los parches de nicotina transdérmicos, que se aplican diariamente por las mañanas, permiten la absorción directa de la nicotina a través de la piel. Tres de sus formulaciones son para usar durante 24 h, y una, durante 16 h. Las dosis iniciales son un parche de 21-22 mg/24 h y un parche de 15 mg/16 h. La nicotina se absorbe lentamente, de forma que, el primer día, se alcanzan las concentraciones venosas máximas de nicotina 6-10 h después de la administración. A partir de entonces, los valores permanecen bastante estables, con disminución desde la concentración máxima hasta un valle del 25-40% con los parches de 24 h. Las concentraciones de nicotina obtenidas con parches son, por regla general, la mitad de las alcanzadas fumando. Los pacientes deben recibir esta dosis alta durante 4-6 semanas, una dosis intermedia (p. ej., 14 mg/24 h o 10 mg/16 h) en las 2-4 semanas siguientes, y la dosis más baja después (7 mg/24 h o 5 mg/16 h) durante 2-4 semanas antes de poner fin a los parches sin reducirlos más.

Los beneficios de los parches de nicotina para dejar de fumar[A3] son independientes del tipo de parche, la duración del tratamiento, el tipo de reducción progresiva y el formato o intensidad de la terapia conductual, pero el tratamiento conductual mejora los resultados de los parches de nicotina en comparación con los parches de nicotina solos. Los efectos secundarios menores son reacciones cutáneas (50%), insomnio y aumento de los sueños o sueños vívidos (15% con parches de 24 h) y náuseas (5-10%). La tolerancia a estos efectos secundarios aparece normalmente en 1 semana. La rotación de los sitios de colocación de los parches disminuye la irritación cutánea. El insomnio descrito 1 semana después del abandono del hábito parece deberse sobre todo a la abstinencia de nicotina, más que al propio parche, y se retirará el parche de 24 h antes de acostarse para determinar si el insomnio está inducido por el parche de nicotina. Sin tratamiento, el insomnio habitualmente cede tras 4-7 días. Solo el 2% de los usuarios del parche continúan utilizándolo un período prolongado tras dejar de fumar.

Aerosol nasal de nicotina

El aerosol nasal de nicotina (10 mg/ml) suministra aproximadamente 1 mg de nicotina por administración, y el paciente se administra el aerosol en cada fosa nasal cada 4-6 h. Las concentraciones máximas de nicotina se logran en 10 min, un aumento de la nicotina intermedio entre las concentraciones producidas por los chicles y los cigarrillos. Las concentraciones venosas de nicotina son aproximadamente dos tercios de las medidas entre cigarrillos. Los fumadores pueden usar el aerosol nasal según lo necesiten, hasta 30 veces al día durante 12 semanas.

El aerosol nasal es seguro y eficaz para dejar de fumar. Las tasas de abandono se duplican aproximadamente durante su uso activo, pero disminuyen tras su cese, lo que apunta a la necesidad de un uso continuado. Sus efectos secundarios son irritación nasal y de garganta, rinitis, estornudos, tos y lagrimeo. Alrededor del 10% de los fumadores utilizan el aerosol durante un tiempo prolongado, por lo que se recomienda el seguimiento de los usuarios.

Inhaladores de nicotina

Los inhaladores de nicotina son cartuchos (relleno) de nicotina (≈1 mg de nicotina cada uno) que se colocan dentro de unos cilindros de plástico huecos similares a los cigarrillos. Los cartuchos producen un vapor de nicotina cuando se hace pasar aire caliente a su través. La absorción de la nicotina de un inhalador es fundamentalmente oral, más que respiratoria. Por lo general, los inhaladores aumentan las concentraciones venosas de nicotina más rápido que los chicles, pero menos que el aerosol nasal, con unas concentraciones de nicotina en sangre aproximadamente de un tercio de las obtenidas entre cigarrillos. Se indica a los fumadores que aspiren continuamente del inhalador (0,013 mg/inhalación) durante el día, y la dosis recomendada es de 6 a 16 cartuchos diarios. El inhalador se usa cuando sea necesario durante unas 12 semanas. No se han comunicado efectos secundarios médicos graves con los inhaladores de nicotina, aunque el 50% de las personas refieren irritación de garganta o tos. Los inhaladores de nicotina aumentan las tasas de abandono del tabaco 2-3 veces a corto plazo, pero menos en el seguimiento de 1 año o más.

Bupropión de liberación prolongada

El bupropión, un antidepresivo atípico, es un tratamiento farmacológico no nicotínico de primera línea utilizado en su formulación de liberación prolongada (LP) en fumadores dependientes de nicotina que deseen dejar de fumar. En su mecanismo de acción probablemente esté implicado el bloqueo de la recaptación de dopamina y noradrenalina, así como el antagonismo de los nAChR de alta afinidad, pero su mecanismo exacto es incierto. Los objetivos del tratamiento con bupropión son dejar de fumar, reducir el ansia de nicotina y los síntomas de abstinencia, y prevenir el aumento de peso inducido por el abandono del tabaco.

La dosis objetivo de este fármaco es de 300 mg/día (150 mg 2 veces al día), pero normalmente se empieza 7 días antes de la fecha objetivo de abandono con 150 mg/día y luego se aumenta a 150 mg 2 veces al día al cabo de 3 o 4 días. A diferencia de los tratamientos sustitutivos de nicotina, no existe un requisito absoluto de que los fumadores dejen de fumar por completo en la fecha objetivo, aunque muchos fumadores refieren una reducción significativa de las ganas de fumar y del ansia cuando se alcanzan las concentraciones plasmáticas del estado de equilibrio. Algunos fumadores reducen gradualmente la cantidad de cigarrillos que fuman a lo largo de varias semanas antes de dejarlo.

El bupropión de liberación prolongada es un tratamiento seguro y eficaz para la dependencia de nicotina.[A4] En combinación con asesoramiento individual semanal, las tasas de abandono del tabaquismo se sitúan entre el 20 y el 30%, y el bupropión también reduce el aumento de peso asociado al abandono del tabaquismo.

Tras dejar de fumar, el bupropión de liberación prolongada retrasa la recaída en el tabaquismo. Los efectos secundarios del bupropión, la mayoría de los cuales aparecen la primera semana de tratamiento, son cefalea, náuseas, vómitos,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sequedad de boca, insomnio y activación. La contraindicación principal para el uso de bupropión son los antecedentes de crisis epilépticas, pero las convulsiones *de novo* son infrecuentes (< 0,1%) con la dosis recomendada de 300 mg/día o menos.

Vareniclina

El tartrato de vareniclina es un agonista parcial del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha_4\beta_2$. En una dosis óptima de 2,0 mg/día, las tasas de abandono podrían ser superiores a las del bupropión de liberación prolongada (300 mg/día).[A5] La vareniclina también es eficaz para prevenir las recaídas en el tabaquismo.

Por lo general, la vareniclina se tolera bien y es segura, incluso en pacientes con enfermedades cardiovasculares previas.[A6] Los efectos adversos más frecuentes son las náuseas y el insomnio. Aunque tiene el potencial de precipitar problemas neuropsiquiátricos (como agitación, ideación suicida y homicida, manía y psicosis) la vareniclina parece ser tan segura y eficaz en fumadores con trastornos psiquiátricos concomitantes como el bupropión de liberación prolongada y los parches de nicotina.[A7] No obstante, se recomienda encarecidamente una vigilancia estrecha de los fumadores, especialmente de los que tienen antecedentes de enfermedad psiquiátrica.

Tratamientos combinados

La utilidad de los tratamientos combinados es variable Las combinaciones de tratamientos de sustitución de nicotina mejoran el abandono del tabaco en comparación con las monoterapias. Sin embargo, la combinación de bupropión de liberación prolongada con el parche de nicotina o con vareniclina no parece ser mejor que el bupropión (o la vareniclina) solo para dejar de fumar,[A8] aunque la combinación quizás sea mejor para prevenir el aumento de peso.

Medicamentos sin esa indicación en la ficha técnica

Otros medicamentos (v. tabla 363-2) han demostrado ciertos indicios de eficacia para dejar de fumar, aunque no han sido aprobados por la FDA para esta indicación. Solo deben ser considerados por expertos especializados en el abandono del hábito tabáquico.

Neuromodulación

Existen indicios discretos que indican que la estimulación magnética transcraneal repetitiva profunda dirigida a la ínsula bilateralmente podría promover la reducción y el abandono del hábito de fumar. Esta estrategia autorizada por la FDA para dejar de fumar es muy prometedora, pero son necesarios más estudios.

PREVENCIÓN

El consumo de tabaco sigue siendo una de las principales causas evitables de morbilidad y mortalidad en el mundo occidental, y los tratamientos para dejar de fumar son algunos de los más rentables y demostrados en la medicina. Sin embargo, a pesar de las recomendaciones de hablar con todos los fumadores para que lo dejen, la mayoría de los profesionales sanitarios no identifica el consumo de tabaco en sus pacientes. Los impuestos y las leyes que prohíben fumar en lugares públicos han tenido un impacto sustancial en la reducción de las tasas de tabaquismo.

PRONÓSTICO

El pronóstico para fumadores de tabaco que abandonan el hábito es excelente en términos de años y calidad de vida ganados, y el abandono temprano del mismo parece asociarse a aumento de la esperanza y la calidad de vida. A los 5 años de dejar de fumar, el riesgo de enfermedades cardiovasculares disminuye alrededor de un 60%, y a los 10 o 15 años, el riesgo cae hasta ser similar al de los que nunca han fumado,[10] a pesar de un aumento medio de peso de 2-3 kg.[11] Por otro lado, aunque está documentada la eficacia de los fármacos y las terapias conductuales para tratar el trastorno por consumo de tabaco, es importante que estos abordajes se apliquen combinados para conseguir los mejores resultados globales y asegurar la adquisición de habilidades adecuadas y el cumplimiento del tratamiento. Nuevos y prometedores tratamientos e intervenciones preventivas, como la vacuna contra la nicotina y el uso de la medicina personalizada, que ajusta las medicaciones correctas a los fumadores con respuestas preferenciales usando estrategias farmacogenéticas (p. ej., polimorfismos de los genes que codifican la catecolamina-*O*-metiltransferasa, subunidades de receptores nicotínicos CHRNA3 y CHRNA4, enzima metabólica de la nicotina CYP 2A6) y biomarcadores de neuroimagen (p. ej., PET y RMf), están despertando un interés considerable en el tratamiento del tabaco. Además, dadas las tasas tan altas de consumo de tabaco y las menores tasas de abandono en pacientes con trastornos psiquiátricos, la adaptación específica de los tratamientos del tabaquismo a esta población es un reto que debe abordarse.

SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE NICOTINA ELECTRÓNICOS

Los sistemas de administración de nicotina electrónicos (SANE; es decir, los cigarrillos electrónicos) constan estructuralmente de un cartucho de e-líquido, un elemento calefactor y una batería. La solución de e-líquido, consistente en propilenglicol solo o mezclado con glicerina, nicotina (0-26 mg/ml) y saborizantes, se calienta y se vaporiza en aerosol, que se inhala por una boquilla. Los sistemas de administración de nicotina electrónicos conformaban un mercado mundial de unos 20.000 millones de dólares en 2022, con un 55% del mercado mundial basado en EE. UU. En EE. UU., alrededor del 13% de la población adulta ha utilizado cigarrillos electrónicos, y cerca del 4% los usa con regularidad.

Según estimaciones recientes, cerca de 6 millones de adultos estadounidenses refieren vapear en ese momento, de los cuales cerca del 40% son fumadores, 40% exfumadores y el 20% nunca han fumado. Los cigarrillos electrónicos son los más utilizados entre los adolescentes, con cerca de 3 millones de alumnos de secundaria y bachillerato declarados como usuarios actuales. En adolescentes, la principal motivación son los «sabores» y, a diferencia de los adultos, los usuarios no suelen ser fumadores de tabaco al mismo tiempo.[12] La prevalencia es mayor en adolescentes y adultos jóvenes, hombres blancos y personas de nivel académico medio-alto.

El riesgo de dependencia de la nicotina por e-cigarrillos depende del modelo del dispositivo, la concentración de nicotina y la técnica de inhalación, pero es en cualquier caso menor que el de los cigarrillos convencionales.[13] Estos dispositivos también evitan los demás contenidos nocivos del humo del tabaco. Los sistemas de administración de nicotina electrónicos pueden ayudar potencialmente a dejar de fumar,[A9-A11] pero es posible que el abandono sea efímero,[A12] y la adicción a la nicotina en no fumadores anteriores dará lugar a un número considerable de nuevos fumadores.

Efectos secundarios de los sistemas de administración de nicotina electrónicos

Las concentraciones de tóxicos son, por lo general, menores que los del humo de cigarrillos, aparte de las trazas de metales que se encuentran en cantidades similares o superiores en los cigarrillos electrónicos. Los posibles problemas fisiológicos son irritación de la boca y la garganta, náuseas, cefalea, mareos y tos seca. También se ha descrito fibrosis de las vías respiratorias pequeñas y bronquiolitis constrictiva.[14] Las lesiones tópicas provocadas por los e-líquidos, la ingestión e inhalación de nicotina demasiado concentrada, así como el sobrecalentamiento, los incendios y las explosiones son otros riesgos para los usuarios.

E-VALI

Los sistemas de administración de nicotina electrónicos o el vapeo se han complicado con la enfermedad pulmonar asociada al vapeo (E-VALI),[15] que se caracteriza por una lesión pulmonar aguda, a veces grave, y normalmente asociada a síntomas constitucionales y digestivos,[16] especialmente en los casos más graves. El acetato de vitamina E, un aditivo frecuente en los productos de vapeo que contenían tetrahidrocannabinol, se encontró en el lavado bronquial de más del 90% de los pacientes con E-VALI.[17] La tos y la fiebre son los síntomas de presentación habituales. Las radiografías de tórax suelen mostrar infiltrados bilaterales.[18]

Entre los primeros 2.600 pacientes hospitalizados descritos, la tasa de mortalidad fue del 2,3%.[19] Una proporción considerable de los pacientes presenta anomalías residuales en sus radiografías de tórax o pruebas de función pulmonar. Desde la eliminación del acetato de vitamina E de los productos para vapear, la E-VALI se ha vuelto muy infrecuente. No obstante, resalta los peligros potenciales del vapeo y los cigarrillos electrónicos.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Odróñez-Mena JM, et al. Behavioural interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;1:CD013229.

A2. Webb J, Peerbux S, Smittenaar P, et al. Preliminary outcomes of a digital therapeutic intervention for smoking cessation in adult smokers: randomized controlled trial. *JMIR Ment Health*. 2020;7:e22833.

A3. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, et al. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD000146.

A4. Patnode CD, Henderson JT, Thompson JH, et al. Behavioral counseling and pharmacotherapy interventions for tobacco cessation in adults, including pregnant women: a review of reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015;163:608-21.

A5. Sterling LH, Windle SB, Filion KB, et al. Varenicline and adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e002849.

A6. Benowitz NL, Pipe A, West R, et al. Cardiovascular safety of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178:622-31.

A7. Anthenelli R, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016;387:2507-20.

A8. Cinciripini PM, Minnix JA, Green CE, et al. An RCT with the combination of varenicline and bupropion for smoking cessation: clinical implications for front line use. *Addiction*. 2018;113:1673-82.

A9. Halpern SD, Harhay MO, Saulsgiver K, et al. A pragmatic trial of e-cigarettes, incentives, and drugs for smoking cessation. *N Engl J Med*. 2018;378:2302-10.

A10. Masiero M, Lucchiari C, Mazzocco K, et al. E-cigarettes may support smokers with high smoking-related risk awareness to stop smoking in the short run: preliminary results by randomized controlled trial. *Nicotine Tob Res*. 2019;21:119-26.

A11. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, et al. A randomized trial of e-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N Engl J Med*. 2019;380:629-37.

A12. Eisenberg MJ, Hébert-Losier A, Windle SB, et al. Effect of e-cigarettes plus counseling vs counseling alone on smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:1844-54.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Mayer M, Reyes-Guzman C, Grana R, et al. Demographic characteristics, cigarette smoking, and e-cigarette use among US adults. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2020694.
2. GBD 2019 Tobacco Collaborators. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2021;397:2337-60.
3. Skov-Jeppesen SM, Kobylecki CJ, Jacobsen KK, et al. Changing smoking behavior and epigenetics: a longitudinal study of 4,432 individuals from the general population. *Chest*. 2023. [Epub ahead of print.]
4. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Interventions for tobacco smoking cessation in adults, including pregnant persons: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2021;325:265-79.
5. Patnode CD, Henderson JT, Coppola EL, et al. Interventions for tobacco cessation in adults, including pregnant persons: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325:280-98.
6. Rigotti NA, Kruse GR, Livingstone-Banks J, et al. Treatment of tobacco smoking: a review. *JAMA*. 2022;327:566-77.
7. van Amsterdam J, van den Brink W. The effect of alcohol use on smoking cessation: a systematic review. *Alcohol*. 2023;109:13-22.
8. Selby P, Zawertailo L. Tobacco addiction. *N Engl J Med*. 2022;387:345-54.
9. Leone FT, Zhang Y, Evers-Casey S, et al. Initiating pharmacologic treatment in tobacco-dependent adults. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:e5-e31.
10. Duncan MS, Freiberg MS, Greevy Jr RA, et al. Association of smoking cessation with subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA*. 2019;322:642-50.
11. Sable BW, Chen W, Rawal LB, et al. Weight gain after smoking cessation and risk of major chronic diseases and mortality. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e217044.
12. Cullen KA, Gentzke AS, Sawdey MD, et al. E-cigarette use among youth in the United States, 2019. *JAMA*. 2019;322:2095-103.
13. Livingston CJ, Freeman RJ, Costales VC, et al. Electronic nicotine delivery systems or e-cigarettes: American College of Preventive Medicine's practice statement. *Am J Prev Med*. 2019;56:167-78.
14. Hariri LP, Flashner BM, Kanarek DJ, et al. E-cigarette use, small airway fibrosis, and constrictive bronchiolitis. *NEJM Evid*. 2022;1.
15. Winnicka L, Shenoy MA. EVALI and the pulmonary toxicity of electronic cigarettes: a review. *J Gen Intern Med*. 2020;35:2130-5.
16. Blagev DP, Harris D, Dunn AC, et al. Clinical presentation, treatment, and short-term outcomes of lung injury associated with e-cigarettes or vaping: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2019;394:2073-83.
17. Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, et al. Vitamin E acetate in bronchoalveolar-lavage fluid associated with EVALI. *N Engl J Med*. 2020;382:697-705.
18. Layden JE, Ghinai I, Pray I, et al. Pulmonary illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin—final report. *N Engl J Med*. 2020;382:903-16.
19. Werner AK, Koumans EH, Chatham-Stephens K, et al. Hospitalizations and deaths associated with EVALI. *N Engl J Med*. 2020;382:1589-98.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

364 TRASTORNOS POR CONSUMO DE ALCOHOL

PATRICK G. O'CONNOR

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Se han usado múltiples términos para describir el conjunto de problemas médicos, psicológicos, comportamentales y sociales relacionados con el consumo excesivo de alcohol *(problemas con el alcohol)*. El *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, 5.ª edición (DSM-5), sustituyó la terminología de *abuso de alcohol* y *dependencia del alcohol* por el término *trastorno por consumo de alcohol* (tabla 364-1) para describir con mayor claridad el conjunto de síntomas que experimentan los pacientes. Se considera que los que cumplen 2 o 3 criterios de los 11 para el trastorno por consumo de alcohol presentan un trastorno *leve;* si cumplen 4 o 5, tendrán un trastorno *moderado,* y si cumplen de 6 a 11, un trastorno *grave.* Datos epidemiológicos recientes indican que el consumo de alcohol en cualquier cuantía aumenta los riesgos para la salud.[1]

El *alcoholismo,* quizás el término más utilizado para describir a los pacientes con problemas con el alcohol, es una enfermedad crónica a menudo progresiva y en ocasiones mortal que está relacionada con influencias genéticas, psicosociales y ambientales, y que se caracteriza por la obsesión acerca del alcohol, menor capacidad para controlar su ingesta a pesar de las consecuencias, y pensamientos distorsionados, especialmente negación. Sin embargo, como el término *alcoholismo* es tan amplio, también resulta impreciso a la hora de definir todo el conjunto de problemas relacionados con el alcohol y, por lo general, debería evitarse.

El *consumo de riesgo* es un grado de consumo de alcohol que conlleva riesgos para la salud (v. tabla 364-1). Esta categoría de comportamientos de consumo se ha identificado sobre la base de datos epidemiológicos que muestran que ciertos grados umbral de consumo de alcohol están relacionados con un mayor riesgo de problemas específicos para la salud. El consumo de riesgo se define de forma diferente en hombres menores de 65 años que en mujeres de todas las edades debido a su peso corporal habitualmente más bajo y las tasas menores de metabolismo del alcohol en la mujer. La definición en hombres mayores de 65 años es la misma que en mujeres debido al aumento del riesgo de problemas con el alcohol relacionados con la edad, en parte debido a los cambios en el metabolismo del alcohol en los ancianos El *consumo compulsivo* o *gran consumo* es el consumo episódico de grandes cantidades de alcohol, normalmente cinco o más bebidas en una sola ocasión en el hombre y cuatro o más en la mujer. Una bebida estándar contiene 12 g de alcohol puro, cantidad equivalente a la contenida en 150 ml de vino, 350 ml de cerveza o 45 ml de una bebida alcohólica de 80°.

Los *abstemios* son personas que no consumen alcohol. El National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism de EE. UU. define el *consumo moderado de alcohol* como el número medio de bebidas consumidas diariamente que sitúa a un adulto en una situación de bajo riesgo de sufrir problemas con el alcohol.

TABLA 364-1 TÉRMINOS Y CRITERIOS PARA LOS PATRONES DE CONSUMO DE ALCOHOL

CONSUMO DE RIESGO
Hombres: > 14 bebidas/semana o > 4 bebidas/día Mujeres: > 7 bebidas/semana o > 3 bebidas/día
CRITERIOS DEL TRASTORNO POR CONSUMO DE ALCOHOL*
Tolerancia
Abstinencia
Más consumo del previsto
Ansia por consumir
Intentos infructuosos de reducir la ingesta
Tiempo excesivo dedicado a la adquisición de bebidas alcohólicas
Renuncia a actividades debido al consumo
Consumo a pesar de sus efectos negativos
Incumplimiento de obligaciones de rol importantes
Consumo repetido en situaciones peligrosas
Consumo continuado a pesar de la existencia de problemas sociales o intrapersonales

*Leve, 2-3 criterios; moderado, 4-5 criterios; grave, 6 criterios o más.
Tomado de la American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.

EPIDEMIOLOGÍA

En encuestas nacionales, el 50% de los adultos estadounidenses declararon consumir bebidas alcohólicas (licor, vino o cerveza). La National Survey on Drug Use and Health de 2020 puso de manifiesto que, de los 138,5 millones de estadounidenses que eran consumidores de alcohol en ese momento, 61,6 millones de personas (o 44,4%) se clasificaban como bebedores compulsivos, y 17,7 millones de personas (13%), grandes bebedores.[2] Estos datos ponen de relieve que los trastornos por consumo de alcohol se encuentran entre los trastornos médicos, comportamentales o psiquiátricos más prevalentes en la población general.

Muchas de las personas que toman alcohol tienen problemas por la bebida. Se calcula que la sociedad estadounidense gasta cada año casi 250.000 millones de dólares para tratar los trastornos por consumo de alcohol y recuperar los costes de las pérdidas económicas relacionadas con el alcohol.[3] En EE. UU. se atribuyen a trastornos por consumo de alcohol casi 90.000 muertes al año,[4] y el consumo excesivo de alcohol se sitúa como la tercera causa evitable de muerte después del tabaquismo y la obesidad.

A pesar del elevado número de personas con trastorno por consumo de alcohol que, por definición, necesitan tratamiento, solo una minoría (aproximadamente el 20%) lo ha recibido alguna vez. Además, las personas con trastorno por consumo de alcohol tienen más probabilidades de sufrir otros trastornos por consumo de sustancias (cap. 365), así como trastornos psiquiátricos concomitantes (cap. 362), especialmente depresión, trastorno bipolar, trastorno antisocial y trastorno límite de la personalidad. El trastorno por consumo de alcohol es prevalente en todos los grupos sociodemográficos. El estereotipo de paciente alcohólico de los «barrios bajos» es mucho más la excepción que la norma.

La frecuencia de trastornos por consumo de alcohol es mayor en la mayoría de los ámbitos sanitarios que en la población general, puesto que los problemas con el alcohol suelen motivar comportamientos de búsqueda de tratamiento. Se calcula que la frecuencia de consumo problemático en entornos médicos generales, ambulatorios y de ingreso oscila entre el 15 y el 40%. Estos datos respaldan firmemente la necesidad de que los médicos realicen un cribado de todos los pacientes para detectar el TCA.

BIOPATOLOGÍA

El alcohol de las bebidas alcohólicas contiene etanol, que actúa como sedante-hipnótico. El alcohol se absorbe rápidamente al torrente sanguíneo desde el tubo digestivo. Como las mujeres tienen menos cantidad de alcohol deshidrogenasa gástrica, enzima responsable principal del metabolismo del alcohol, presentan mayores concentraciones de alcohol en sangre que los hombres que consumen cantidades similares de etanol por kilogramo de peso corporal. En la absorción del alcohol influyen otros factores, como presencia de alimentos en el estómago y velocidad del consumo de alcohol. Mediante el metabolismo hepático, el alcohol se convierte en acetaldehído y acetato (fig. 364-1). El metabolismo es proporcional al peso corporal de la persona, pero otros muchos factores influyen en el metabolismo del alcohol. Una variación genética en una proporción significativa de la población asiática altera la estructura de una isoenzima de la aldehído deshidrogenasa, provocando la aparición de una reacción de crisis vasomotora por el alcohol, con rubor facial, sofoco, taquicardia e hipotensión.

Efectos neurológicos

En el encéfalo, el alcohol afecta a diversos de receptores, como los de ácido γ-aminobutírico (GABA), *N*-metil-D-aspartato y opioides. Se cree que los receptores glicinúricos y serotoninérgicos también participan en la interacción entre alcohol y encéfalo. Los fenómenos de refuerzo y adaptación celular influyen al menos en parte en las conductas de dependencia del alcohol, según se cree. Sabemos que el alcohol constituye un

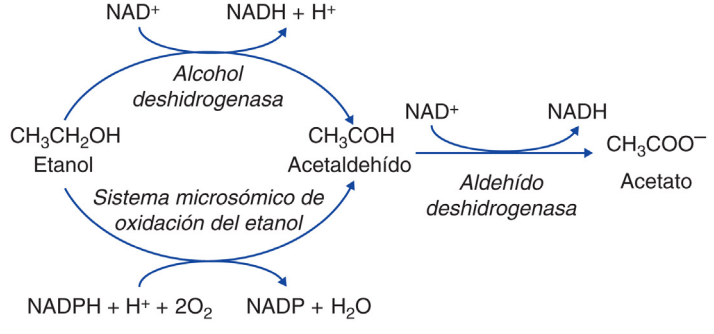

FIGURA 364-1. Metabolismo del etanol. La alcohol deshidrogenasa predomina con dosis de etanol bajas y moderadas. El sistema microsómico de oxidación del etanol es inducido por la exposición crónica a cantidades elevadas de etanol y por ciertos fármacos. La inhibición de la aldehído deshidrogenasa (genética o farmacológica) conduce a la acumulación de acetaldehído, sobre todo en el último caso.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

refuerzo, porque la abstinencia del etanol y la ingesta del propio etanol fomentan el consumo posterior de alcohol. Tras la exposición crónica al alcohol, algunas neuronas encefálicas parecen adaptarse a esta exposición ajustando su respuesta a los estímulos normales. Se cree que esta adaptación es responsable del fenómeno de tolerancia, por lo que se necesitan cantidades de alcohol cada vez mayores con el tiempo para lograr los mismos efectos deseados. Aunque hemos aprendido mucho acerca de los diversos efectos que el alcohol tiene sobre distintos receptores encefálicos, no se ha detectado ningún lugar exclusivo. Se observan diversos trastornos neuropsicológicos asociados al consumo crónico de etanol, como deterioro de la memoria a corto plazo, disfunción cognitiva y problemas perceptivos.

Puesto que el etanol es un depresor del sistema nervioso central, la respuesta natural del organismo a la retirada de la sustancia es un estado neurológico hiperexcitable. Se cree que este estado es consecuencia de los mecanismos neurológicos de adaptación no constreñidos por el alcohol, con la liberación consiguiente de diversas sustancias neurohumorales, como noradrenalina. Además, la exposición crónica al alcohol provoca una reducción del número de receptores de GABA y altera su función.

Además de las manifestaciones neurológicas agudas de intoxicación y abstinencia, el alcohol tiene importantes efectos neurológicos crónicos. Aproximadamente 10 millones de estadounidenses presentan una alteración identificable del sistema nervioso por el consumo crónico de alcohol. La predisposición individual a estos trastornos es muy variable y está relacionada con la genética, el ambiente, las características sociodemográficas y el sexo; la contribución relativa de estos factores no está clara.

Hígado y páncreas

La toxicidad hepática directa es quizás una de las consecuencias más importantes del consumo agudo y crónico de alcohol (cap. 138). Están descritas diversas anomalías histológicas, desde inflamación hasta cicatrización y cirrosis. Se cree que el mecanismo fisiopatológico de estos efectos incluye la liberación directa de toxinas y la formación de radicales libres, que interaccionan perjudicialmente con proteínas hepáticas, lípidos y ADN. El riesgo de pancreatitis en personas con dependencia del alcohol es unas 4 veces mayor que en la población general. La cantidad y la duración de la exposición al alcohol y los antecedentes de pancreatitis predicen futuros episodios.

Otros sistemas orgánicos

El alcohol también tiene efectos negativos considerables en el corazón y el sistema cardiovascular. La toxicidad directa de las células miocárdicas tiene el potencial de provocar insuficiencia cardíaca (cap. 45), y se considera que el consumo excesivo y crónico de alcohol contribuye, en gran medida, a la fibrilación auricular y a la hipertensión (caps. 52 y 64). Otros sistemas orgánicos que experimentan una toxicidad directa significativa por el alcohol son el tubo digestivo (esófago, estómago), el sistema inmunitario (médula ósea, función inmunitaria celular) y el sistema endocrino (páncreas, gónadas).

Carcinogenia

La magnitud de la exposición al alcohol que aumenta el riesgo de cáncer varía sensiblemente y no siempre se correlaciona con los que podrían considerarse niveles «seguros» de consumo de alcohol. En el caso de los carcinomas de células epidermoides del esófago (cap. 178) y de cabeza y cuello (cap. 176), la concurrencia de abuso de alcohol y tabaco parece ser sinérgica. El consumo abundante de alcohol o el tabaquismo por separado aumentan la tasa de cáncer de orofaringe, que es 6-7 veces mayor que en la población general, mientras que la tasa en las personas con ambos factores de riesgo es alrededor de 40 veces la de la población general. Los pacientes con hepatopatía alcohólica que también tengan antecedentes de hepatitis B o C presentan un riesgo especialmente mayor de carcinoma hepatocelular (cap. 181).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El alcohol tiene múltiples efectos agudos y crónicos específicos. Los efectos agudos más frecuentes son la intoxicación alcohólica y la abstinencia del alcohol. Los efectos clínicos crónicos afectan a casi todos los sistemas orgánicos.

Efectos agudos

Intoxicación alcohólica

Tras llegar al torrente sanguíneo, el alcohol atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica. Las manifestaciones clínicas de la intoxicación alcohólica están directamente relacionadas con la concentración de alcohol en sangre.[5] Debido a la tolerancia, las personas expuestas crónicamente al alcohol experimentan, por lo general, menos efectos graves con una alcoholemia determinada que las personas no expuestas crónicamente al alcohol.

Los síntomas de la intoxicación alcohólica leve en personas sin tolerancia suelen producirse con concentraciones de alcohol en sangre de 20 a 100 mg/dl, y consisten en euforia, ligera descoordinación muscular y problemas cognitivos leves. En EE. UU., una concentración de alcohol en sangre de 80 mg/dl se considera intoxicación legal, aunque los estados suelen aplicar leyes de conducción en estado de embriaguez con cifras más bajas para los conductores menores de 21 años. Con concentraciones de alcohol mayores (100-200 mg/dl) se producen alteraciones neurológicas más importantes, como deterioro mental más grave, ataxia y prolongación del tiempo de reacción. Las personas con concentraciones de alcohol en sangre en esos intervalos están obviamente intoxicadas, con disartria y descoordinación. Estos efectos avanzan a medida que las concentraciones de alcohol en sangre se elevan, hasta el punto en que es posible la aparición de estupor, coma y muerte con concentraciones iguales o mayores de 300-400 mg/dl, especialmente en personas sin tolerancia a los efectos del alcohol. La causa habitual de muerte en personas con concentraciones de alcohol en sangre muy elevadas es depresión respiratoria e hipotensión.

Síndrome de abstinencia de alcohol

La abstinencia de alcohol se produce cuando la persona reduce su consumo de alcohol o deja de consumirlo por completo. La gravedad de los síntomas es muy variable. Muchas personas sufren la abstinencia sin acudir al médico, mientras que otras precisan ser ingresadas por enfermedad grave.

Las manifestaciones clínicas de la abstinencia alcohólica incluyen hiperactividad adrenérgica con taquicardia y diaforesis. Los pacientes también sufren temblores, ansiedad e insomnio. En ocasiones se produce un síndrome de abstinencia más grave, con náuseas y vómitos que empeoran los trastornos metabólicos. Las alteraciones de la percepción, como alucinaciones visuales y auditivas, y la agitación psicomotriz son manifestaciones frecuentes de la abstinencia del alcohol más moderada o grave. Son posibles las crisis epilépticas generalizadas (cap. 372) durante la abstinencia alcohólica.

La evolución del síndrome de abstinencia del alcohol varía según la persona y el complejo de síntomas, y la duración global de los síntomas oscila de unos pocos a algunos días (fig. 364-2). El temblor, que suele ser uno de los primeros síntomas, aparece ya en las 8 h siguientes a la última bebida. Los síntomas de temblores e hiperactividad motora suelen alcanzar su punto álgido en 24-48 h. Aunque el temblor leve suele afectar a las manos, los temblores más graves se dan en todo el cuerpo y deterioran considerablemente diversas funciones motoras básicas.[6] Las alteraciones de la percepción comienzan habitualmente entre 24 y 36 h después de la última bebida y se resuelven en unos pocos días. Cuando se producen crisis epilépticas por abstinencia, suelen ser tónico-clónicas generalizadas, que casi siempre aparecen entre 12 y 24 h después de la reducción de la ingesta de alcohol. Sin embargo, las crisis epilépticas también pueden aparecer en momentos posteriores.

La manifestación más grave del síndrome de abstinencia de alcohol es el *delirium tremens*. Este complejo de síntomas consiste en desorientación, confusión, alucinaciones, diaforesis, fiebre y taquicardia. El *delirium tremens* suele comenzar a los 2-4 días de la última ingesta de alcohol y su forma más grave es potencialmente mortal.

El síndrome de abstinencia alcohólica agrava problemas médicos previos, como hipertensión y trastornos epilépticos. Además, complica y afecta negativamente a los ingresos hospitalarios por trastornos como traumatismos, que a menudo se asocian al trastorno por consumo de alcohol.

Efectos crónicos

A diferencia de las manifestaciones agudas, como la intoxicación y el síndrome de abstinencia, que suelen ser estereotipadas en su aparición y evolución temporal, las manifestaciones crónicas del trastorno por consumo de alcohol tienden a ser más variadas. Muchos pacientes con dependencia del alcohol no presentan ninguna manifes-

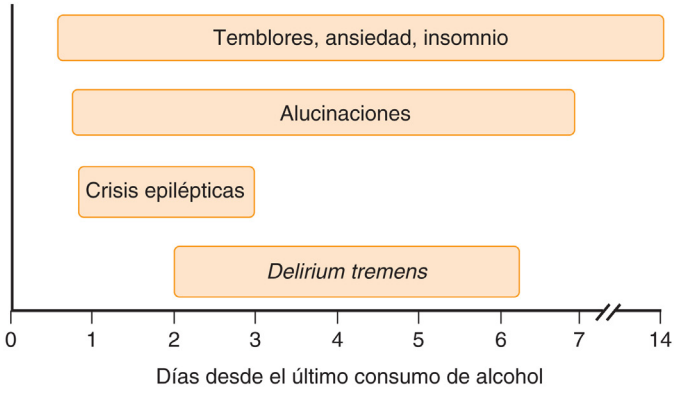

FIGURA 364-2. Evolución temporal de la abstinencia alcohólica.

tación médica crónica durante muchos años. Con el tiempo, sin embargo, todos los sistemas orgánicos principales resultan afectados, especialmente el sistema nervioso, cardiovascular, hígado, sistema digestivo, páncreas, sistema hematopoyético y sistema endocrino (tabla 364-2). Los pacientes que beben corren el riesgo de padecer diversas neoplasias malignas, como cáncer de cabeza y cuello (cap. 176), esófago (cap. 178), colorrectal (cap. 179), mama (cap. 183) e hígado (cap. 181). El consumo excesivo de alcohol provoca con frecuencia morbilidad psiquiátrica y social importante que llega a ser más frecuente y grave que los efectos médicos directos, sobre todo al comienzo del consumo problemático.

Sistema nervioso

En el sistema nervioso central, el principal efecto es el deterioro cognitivo. Los pacientes pueden presentarse con problemas de memoria a corto o largo plazo leves o moderados o una demencia grave semejante a la enfermedad de Alzheimer (cap. 371). No sabemos bien hasta qué punto el efecto tóxico directo del alcohol es responsable de estos problemas o la repercusión de las carencias nutricionales relacionadas con el alcohol (cap. 384). La carencia de vitaminas como la tiamina podría ser muy importante en la aparición de la demencia alcohólica y la disfunción cognitiva grave, como se observa en la encefalopatía de Wernicke y en el síndrome de Korsakoff (cap. 384). El alcohol también es causa de polineuropatía, que se manifiesta por parestesias, hipoestesia, debilidad y dolor crónico (caps. 384 y 388). Al igual que en el sistema nervioso central, se cree que los efectos en el sistema nervioso periférico son provocados por una combinación de toxicidad directa del alcohol y carencias nutricionales. Una pequeña proporción (< 1%) de pacientes con dependencia del alcohol desarrollan degeneración cerebelosa en la línea media, que se manifiesta por marcha inestable.

Sistema cardiovascular

Las complicaciones cardiovasculares más frecuentes del consumo crónico de alcohol son la miocardiopatía (caps. 45 y 47), la hipertensión (cap. 64) y las arritmias supraventriculares (cap. 52). Los datos demuestran que el consumo excesivo de alcohol aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca crónica, infarto de miocardio y fibrilación auricular en un grado similar al de otros factores de riesgo «clásicos» establecidos, y también aumenta el riesgo de descompensación cardíaca aguda.[7]

TABLA 364-2 COMPLICACIONES RELACIONADAS CON EL ALCOHOL

SISTEMA/ÁMBITO DEL PROBLEMA	COMPLICACIONES
Sistema nervioso	Intoxicación Abstinencia Deterioro cognitivo Degeneración cerebelosa Neuropatía periférica
Sistema cardiovascular	Arritmias cardíacas Miocardiopatía crónica Hipertensión
Hígado	Esteatosis hepática Hepatitis alcohólica Cirrosis
Tubo digestivo, esófago	Inflamación crónica Neoplasias malignas Desgarros de Mallory-Weiss Varices esofágicas
Estómago	Gastritis Úlcera péptica
Páncreas	Pancreatitis aguda Pancreatitis crónica
Otros problemas médicos	Cánceres: boca, orofaringe, esófago, colorrectal, mama, carcinoma hepatocelular Neumonía Tuberculosis
Psiquiátrico	Depresión Ansiedad Suicidio
Comportamiento y psicosocial	Lesiones Violencia Delincuencia Malos tratos de hijos o pareja Tabaquismo, consumo de otras drogas Desempleo Problemas legales

La miocardiopatía alcohólica, que se presenta clínicamente de forma similar a otras causas de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (cap. 45), es la causa más frecuente de miocardiopatía no isquémica en los países occidentales: representa cerca del 45% de los casos. Como sucede con otras causas, la miocardiopatía alcohólica también responde a los tratamientos convencionales de la insuficiencia cardíaca (cap. 46). Las cifras de hipertensión sistólica y diastólica son directamente proporcionales a la cuantía del consumo de alcohol (cap. 64). La miocardiopatía alcohólica también está relacionada con la arritmia, especialmente arritmias ventriculares (cap. 53).

Las arritmias más frecuentes asociadas al consumo crónico de alcohol son la fibrilación auricular y la taquicardia supraventricular, especialmente en la intoxicación aguda y la abstinencia, pero también con ingestas incluso moderadas[8] (cap. 52). El consumo excesivo de alcohol es asimismo un factor de riesgo del intervalo QTc prolongado.

Hígado

El consumo de alcohol es la principal causa de morbilidad y mortalidad por hepatopatía en EE. UU.,[9] donde se calcula que 2 millones o más de personas con hepatopatía alcohólica conocida (cap. 138) padecen cirrosis hepática (cap. 139). Los factores que predisponen a la hepatopatía temprana son la cantidad y duración de la exposición al alcohol, el sexo femenino y la desnutrición. El abanico de manifestaciones clínicas comprende esteatosis hepática aguda y hepatitis alcohólica (cap. 138), así como cirrosis (cap. 139). La esteatosis hepática asociada a la ingesta de alcohol puede ser asintomática o asociarse a molestias abdominales inespecíficas. La hepatitis alcohólica se presenta como trastorno asintomático detectado por alteraciones en las enzimas hepáticas o bien por un episodio agudo con dolor abdominal, náuseas, vómitos y fiebre.

La cirrosis relacionada con el alcohol es una importante causa de muerte en EE. UU. (cap. 140). Aunque los pacientes con frecuencia están asintomáticos, los que tienen cirrosis más avanzada se presentan con diversos síntomas y signos, como ictericia, ascitis y coagulopatía, que se beneficiarán de los abordajes terapéuticos adaptados a esta población de pacientes. La cirrosis también está relacionada con hemorragia digestiva por varices esofágicas (cap. 124).

Enfermedad digestiva

El consumo crónico de alcohol se asocia con diversos problemas esofágicos, como varices esofágicas, desgarros de Mallory-Weiss y carcinoma epidermoide de esófago (cap. 178). El riesgo de carcinoma epidermoide es mayor en los pacientes que fuman y beben alcohol (cap. 178). Los pacientes con estos problemas se presentan con problemas de deglución, dolor torácico, hemorragia digestiva y pérdida de peso. La gastritis alcohólica aguda suele presentarse con molestias abdominales, náuseas y vómitos (cap. 118).

Páncreas

La pancreatitis alcohólica aguda, que puede presentarse con dolor abdominal intenso, náuseas, vómitos, hipotensión y fiebre, es potencialmente mortal (cap. 130). Las personas con pancreatitis aguda recidivante pueden desarrollar pancreatitis crónica, que suele presentarse con dolor abdominal crónico, malabsorción, pérdida de peso y desnutrición.

Sistema hematopoyético

La anemia, presente en el 10-60% de los pacientes ingresados con dependencia del alcohol, es multifactorial (p. ej., hemorragia, deficiencia de nutrientes, secundaria a hepatopatía e hiperesplenismo). La hemorragia digestiva secundaria a desgarros de Mallory-Weiss (cap. 121), gastritis alcohólica (cap. 118) o varices esofágicas (caps. 121 y 139) puede ser un factor clave y muchos pacientes desarrollan ferropenia posterior. La carencia de folato en la alimentación se asocia con anemia megaloblástica (cap. 150). El efecto tóxico directo del alcohol sobre la médula ósea tiene el potencial de causar anemia sideroblástica, que se resuelve tras la abstinencia. El alcohol es capaz de suprimir la producción de megacariocitos y provocar trombocitopenia, que se manifiesta por equimosis o hemorragias (cap. 158); la trombocitopenia es especialmente sensible a la abstinencia, y el recuento de plaquetas normalmente rebota o retorna a la normalidad a los 5-7 días de poner fin a la ingesta de alcohol.[10] También parece ser que el alcohol interfiere directamente en la función plaquetaria. La alteración de la función inmunitaria relacionada con el alcohol, como muestra la reducción de la producción y función de los leucocitos y el trastorno de la inmunidad humoral y mediada por células, explica en parte por qué las personas dependientes del alcohol tienen un riesgo mayor de enfermedades infecciosas, como neumonía y tuberculosis.

Neoplasias malignas

El consumo crónico de alcohol se asocia a neoplasias malignas[11] de cabeza y cuello (cap. 176), esófago (cap. 178), mama (cap. 183), próstata (cap. 186), páncreas (cap. 180), cuello del útero (cap. 184), pulmón (cap. 177) y colon (cap. 179). Las mujeres que toman más de una o dos bebidas alcohólicas al día podrían aumentar 1,5

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

veces o más el riesgo de padecer cáncer de mama. Se han propuesto mecanismos hormonales y efectos cancerígenos directos del alcohol como las causas de esta relación. La relación del cáncer de cuello uterino con la dependencia del alcohol quizás se deba a comportamientos sexuales de alto riesgo relacionados con el alcohol que creemos que incrementan el riesgo de cáncer de cuello uterino.

Otros problemas médicos

Se ha relacionado la gota con el abuso de alcohol, y los ataques pueden producirse con concentraciones séricas de urato menores que en pacientes no alcohólicos (cap. 252). La cetoacidosis alcohólica (cap. 104), que normalmente sigue a un consumo de grandes cantidades de alcohol, se presenta con náuseas, vómitos, dolor abdominal y reducción del volumen. Normalmente, la cetoacidosis se observa con cifras bajas o normales de glucosa. Las alteraciones leves o inespecíficas de la función tiroidea (cap. 207), sobre todo en pacientes con hepatopatía de base, quizás reflejen alteraciones en la eliminación de la hormona estimulante de la tiroides o la repercusión de los estrógenos circulantes elevados. La esterilidad y las irregularidades menstruales se han relacionado con el consumo crónico de alcohol, supuestamente debido a una alteración de la función hipotalámico-hipofisaria, toxicidad gonadal y alteración del metabolismo hepático de las hormonas circulantes provocadas por el alcohol. El hipogonadismo es muy frecuente en los hombres alcohólicos con cirrosis. La dependencia del alcohol también está relacionada con tasas más altas de enfermedad dental y periodontal (cap. 393) y con diversos problemas dermatológicos, como arañas vasculares y, en pacientes con mala higiene, infestaciones de la piel. Tanto el consumo de riesgo como la dependencia del alcohol han demostrado su asociación con un aumento en el riesgo de infecciones, sepsis y mortalidad intrahospitalarias, especialmente en pacientes en cuidados intensivos. Se ha observado un aumento del consumo de alcohol durante la pandemia de COVID-19, y los niveles más altos de consumo se asocian con un grado mayor de malestar mental relacionado con la pandemia.[12]

Problemas psiquiátricos

Los síntomas y enfermedades psiquiátricos son sumamente frecuentes en las personas con problemas con el alcohol. La prevalencia de trastornos de ansiedad está en torno al 40%, y la de trastornos afectivos, al 30%. El trastorno antisocial de la personalidad también es más frecuente en personas con problemas con el alcohol que en la población general. Estos problemas psiquiátricos son más prevalentes en los períodos de consumo abundante y de abstinencia. Todos los pacientes con trastornos por el consumo de alcohol precisan una evaluación minuciosa en busca de enfermedades psiquiátricas. Aunque la dependencia del alcohol tal vez conlleve un pronóstico peor en pacientes con problemas psiquiátricos frecuentes, como depresión y ansiedad, el tratamiento eficaz de los trastornos psiquiátricos de base tiene el potencial de mejorar los problemas con el alcohol.

Otros problemas comportamentales y psicosociales

El alcohol suele ser la causa de base de malos tratos domésticos, lesiones, traumatismos, accidentes de tráfico y quemaduras. Por ejemplo, de todas las drogas, el alcohol y el cannabis tienen aparentemente la relación más sólida con la violencia de pareja. Hay que preguntar con cuidado por su consumo de alcohol a los pacientes que se presenten con lesiones. El consumo de tabaco (cap. 363) y el de otras drogas (cap. 365) son más frecuentes en las personas con problemas de alcohol que en la población general.

DIAGNÓSTICO

Los datos de la anamnesis, exploración física y laboratorio suelen ser necesarios para obtener el cuadro completo del grado de problemas con el alcohol en los pacientes afectados (tabla 364-3).

Anamnesis

El cribado del consumo de alcohol en combinación con el asesoramiento conductual reduce la ingesta de alcohol no saludable.[A1] Este proceso comienza por una anamnesis y evaluación del paciente minuciosas. El enfoque en cuatro pasos de la anamnesis sobre el consumo de alcohol contiene preguntas exhaustivas sobre el consumo de alcohol y una evaluación completa de los problemas relacionados con el alcohol.[13,14]

Paso 1. Pregunte a todos los pacientes sobre su consumo actual y pasado de alcohol

Una sola pregunta –«¿Bebe actualmente o ha bebido alguna vez alcohol?»– detecta rápidamente a los pacientes no abstemios y que requieren proseguir la evaluación. Los pacientes que contesten afirmativamente a esta pregunta pasarán por los tres pasos siguientes. Los pacientes que contesten que no se clasifican como abstemios de siempre y no precisan más preguntas, salvo que su respuesta cambie con el tiempo. Es fundamental preguntar sobre el consumo actual y pasado de alcohol, ya que muchos pacientes que cumplen los criterios de trastorno por consumo de alcohol a lo largo de la vida, pero que actualmente están en recuperación, contestan negativamente a la pregunta sobre el consumo actual; salvo que se les pregunte específicamente, es posible pasar por alto información importante sobre el consumo previo.

TABLA 364-3 DIAGNÓSTICO DE PROBLEMAS CON EL ALCOHOL

ANAMNESIS
Paso 1. Pregunte a todos los pacientes sobre su consumo actual y previo
¿Ha bebido alcohol alguna vez o lo hace actualmente?
¿Tiene antecedentes familiares de problemas con el alcohol?
Paso 2. Obtenga una anamnesis detallada sobre la cantidad y la frecuencia de consumo de alcohol
¿Qué tipos de alcohol consume?
¿Con qué frecuencia bebe?
¿Cuánto suele beber?
¿Bebe más alguna vez? Y, si es así, ¿cuánto?
Paso 3. Cuestionario estandarizado
Preguntas del CAGE:
• ¿Ha pensado alguna vez que debería beber menos?
• ¿Le ha molestado que la gente le critique por beber?
• ¿Alguna vez se ha sentido mal o culpable por beber?
• ¿Ha bebido alguna vez nada más levantarse por la mañana (para matar el gusanillo) para calmar los nervios o librarse de la resaca?
Paso 4. Evalúe aspectos específicos en bebedores con problemas presuntos o comprobados
Criterios para el abuso y la dependencia del alcohol
Muestras de problemas médicos y psiquiátricos
Muestras de problemas comportamentales o sociales
Consumo de otras sustancias:
• Tabaco
• Medicamentos psicótropos con receta
• Drogas (p. ej., heroína, cocaína)
• Tratamiento previo por abuso de alcohol o de sustancias
EXPLORACIÓN FÍSICA
Exploración minuciosa y completa importante en todos los pacientes
Dedique su atención al sistema con problemas identificados
En todos los pacientes, explore detenidamente:
Sistemas nerviosos central y periférico
Sistema cardiovascular
Hígado
Tubo digestivo
PRUEBAS DE LABORATORIO (EN PACIENTES SELECCIONADOS)
Enzimas hepáticas
Pruebas de coagulación
Hemograma completo
Transferrina deficiente en hidratos de carbono

Paso 2. Obtenga los antecedentes detallados sobre la cantidad y frecuencia de consumo de alcohol

Una pregunta que se formulará sistemáticamente es la siguiente: «¿Qué tipo o tipos de bebidas alcohólicas (cerveza, vino, licores) consume?». Muchos pacientes no consideran que consumir cerveza o vino sea «beber». La cantidad debe determinarse para el consumo habitual –«¿Cuánto suele beber en un día habitual de consumo?»– y para el intervalo de uso –«¿Bebe alguna vez más de su cantidad habitual y, si es así, cuánto?»–. Esta segunda pregunta resulta especialmente importante para detectar a los bebedores compulsivos. Las preguntas sobre la cantidad identifican fácilmente el consumo de riesgo. Preguntar sobre la frecuencia de consumo de alcohol –«¿Con qué frecuencia bebe?»– ayuda a distinguir a los consumidores a diario y no a diario de alcohol. Los bebedores compulsivos que beben solo los fines de semana suelen presentar problemas importantes con el alcohol, aunque no sean bebedores a diario. Un objetivo fundamental del paso 2 es lograr la descripción completa de los comportamientos de consumo actual de alcohol y el patrón de cantidad y frecuencia de consumo de alcohol a lo largo de la vida del paciente.

Paso 3. Use instrumentos de cribado estandarizados

Se han desarrollado muchos cuestionarios estandarizados para detectar el consumo y la dependencia del alcohol. Los dos cuestionarios evaluados más exhaustivamente en ámbitos médicos son el CAGE (*Cut down, Annoyed, Guilty, and Eye opener,* «reducción del consumo, consecuencias sociales, sentimiento de culpa y beber por la mañana para matar el gusanillo») (v. tabla 364-3) y la prueba de identificación de los trastornos por consumo de alcohol (AUDIT). El cuestionario CAGE consta de cuatro preguntas y se puntúa asignando 1 punto a cada respuesta positiva. Como las preguntas del CAGE usan la palabra «alguna vez», por definición este instrumento se ha diseñado para detectar los problemas con el alcohol a lo largo de toda la vida y no distingue entre problemas en algún momento de la vida y problemas actuales. En el cribado de los criterios del DSM-IV de abuso y dependencia del alcohol, el CAGE presenta una sensibilidad del 43-94% y una especificidad del 70-97%, y un valor de corte de 2 indica un resultado «positivo». Se está investigando la relación entre este y otros instrumentos con los nuevos criterios del DSM-5 para el trastorno por consumo de alcohol.

Las 10 preguntas del AUDIT abarcan la cantidad y frecuencia de consumo de alcohol, comportamientos de ingesta, síntomas psicológicos negativos y problemas relacionados

con el alcohol. El AUDIT fue desarrollado por la Organización Mundial de la Salud para detectar el consumo peligroso (p. ej., de riesgo) y perjudicial (p. ej., consumo de alcohol que provoque daños físicos o psicológicos). A diferencia del cuestionario CAGE, el AUDIT se centra en los comportamientos de ingesta recientes (en el último año). Cada pregunta se puntúa de 0 a 4 (intervalo de puntuación total de 0 a 40) y se considera que una puntuación total de 8 es un resultado positivo.

Paso 4. Valore aspectos específicos de personas con problemas con el alcohol sospechados o comprobados

Las preguntas formuladas en el paso 4 se basan en los resultados de las preguntas formuladas en los pasos 2 y 3 para obtener información más detallada en pacientes con posibles problemas con el alcohol. Incluso en los pacientes que no den un resultado positivo en el cuestionario CAGE pueden estar justificadas preguntas detalladas sobre el abuso y la dependencia del alcohol (v. tabla 364-1), especialmente si están bebiendo en grados de riesgo o mayores o hay otros indicios de posibles problemas con el alcohol. Se hará una revisión detallada de los signos de problemas médicos y psiquiátricos relacionados con el alcohol, y se determinará la necesidad de proseguir la evaluación médica y psiquiátrica. El médico buscará muestras de los problemas de comportamiento y sociales habitualmente relacionados con el consumo de alcohol y evaluará la alteración de la vida familiar y laboral y otros problemas, como violencia doméstica. Se preguntará a los pacientes sobre el consumo de tabaco, medicamentos psicótropos y drogas como la heroína y la cocaína.

Por último, muchos pacientes con problemas con el alcohol han recibido tratamientos previos que deben detallarse. La investigación incluirá preguntas no solo sobre tratamientos formales para el alcohol (como número de veces, duración del tratamiento y tratamiento en régimen ambulatorio o de ingreso), sino también acerca de tratamientos más informales, como asistencia a grupos de autoayuda, por ejemplo, Alcohólicos Anónimos (AA). En pacientes que precisen ser derivados para tratamiento, el conocimiento de su tratamiento anterior es determinante de cara a las recomendaciones futuras de derivaciones.

The Healthcare Professional's Core Resource on Alcohol. Knowledge. Impacts. Strategies (https://www.niaaa.nih.gov/health-professionals-communities/core-resource-on-alcohol), del National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), proporciona estrategias útiles basadas en la evidencia para la prevención y el tratamiento de los problemas relacionados con el alcohol, incluidas recomendaciones específicas para el cribado, intervención breve, tratamiento y derivación. Un método de cribado recomendado es el uso del Cuestionario de cribado del alcohol de una sola pregunta (SASQ) del NIAAA: «¿Cuántas veces en el último año ha tomado 4 (para las mujeres) o 5 (para los hombres) o más bebidas al día?». Si la respuesta es «una (o más) veces», se considera que el paciente ha dado positivo en el cribado y, a continuación, se le hacen preguntas adicionales diseñadas para evaluar los trastornos por consumo de alcohol.

Exploración física

Los pacientes con posibles trastornos por el consumo de alcohol requieren una exploración física detallada para completar la anamnesis. Además, se prestará atención a la detección de los problemas relacionados con el alcohol habituales: sistema nervioso, sistema cardiovascular, hígado y aparato digestivo (v. tabla 364-2).

Pruebas de laboratorio

Se han propuesto diversas pruebas analíticas que colaboren en el cribado del abuso y dependencia del alcohol. Las concentraciones de aminotransferasas, volumen corpuscular medio (VCM) de los eritrocitos y transferrina deficiente en hidratos de carbono, solos o en combinación, son menos eficaces que los cuestionarios de cribado, como CAGE y AUDIT.

Las pruebas analíticas sí tienen algo que decir en el diagnóstico y la evaluación de los pacientes con posibles problemas con el alcohol. Se deberían realizar periódicamente en todos los pacientes con problemas con el alcohol pruebas analíticas sistemáticas que incluyan enzimas hepáticas (cap. 133), bilirrubina, hemograma y tiempo de protrombina, con el fin de obtener un cuadro adecuado y completo de los efectos del alcohol en cada persona. Los pacientes con hepatitis alcohólica tienen concentraciones especialmente elevadas de aspartato aminotransferasa en sangre y cifras altas de γ-glutamiltransferasa.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Está bien establecida la relación entre cambio en el consumo de alcohol con prevención de problemas posteriores. Por ejemplo, la abstinencia de alcohol a menudo da lugar a una mejora significativa de la miocardiopatía. La abstinencia de alcohol también reduce la arritmia recidivante en bebedores habituales con fibrilación auricular paroxística.[A2] Esteatosis y hepatitis alcohólica suelen mejorar con la abstinencia de alcohol. Entre las anomalías hematológicas, la anemia sideroblástica y la trombocitopenia responden rápidamente al fin del consumo de alcohol.

El tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol debe basarse en la gravedad de los problemas con el alcohol, potenciales o presentes, y adaptarse para satisfacer las necesidades de cada paciente.[14] Se indican enfoques de recomendaciones y tratamiento para los bebedores de riesgo o con problemas con el alcohol sin dependencia distintos de los correspondientes a personas dependientes del alcohol (tabla 364-4).

TABLA 364-4 RECOMENDACIONES PARA PACIENTES CON PROBLEMAS DE ALCOHOL

Especifique el problema médico:
Sea específico respecto a los patrones de consumo de su paciente y los riesgos relacionados con su salud
Pregunte: «¿Cómo se siente acerca de la bebida?»

Acuerde un plan de acción:
Pregunte: «¿Está listo para intentar reducir o dejar de beber?»
Hable de un plan de acción específico con los pacientes que estén preparados para hacer cambios en su consumo

Para pacientes no dependientes del alcohol:
Aconseje al paciente que reduzca su consumo si está tomando cantidades de riesgo o por encima de ellas (v. tabla 364-1) y no existen signos de dependencia del alcohol
Pida al paciente que fije un objetivo de consumo específico: «¿Está listo para fijar un objetivo de consumo?». Algunos pacientes deciden la abstinencia durante un tiempo o para siempre; otros prefieren limitar la cantidad que beben. «¿Qué cree que le irá mejor?»
Entregue al paciente materiales educativos y dígale: «Resulta útil pensar en sus motivos para querer reducir el consumo y determinar qué situaciones desencadenan patrones de consumo perjudiciales. Estos materiales le proporcionarán algunas pistas útiles para mantener su objetivo de consumo»

Para pacientes con signos de dependencia del alcohol:
Aconseje la abstinencia si:
- Hay indicios de dependencia del alcohol
- Hay antecedentes de intentos repetidos fallidos de reducir el consumo
- Paciente embarazada o que intente concebir
- Enfermedad o medicación contraindicada

Derive para evaluación diagnóstica o tratamiento adicionales
Procedimientos para el paciente en la toma de decisiones sobre derivaciones:
Implique a su paciente en la toma de decisiones sobre derivaciones
Comente los servicios de tratamiento del alcohol disponibles
Programe una cita de derivación mientras el paciente está en la consulta

Intervenciones conductuales

Abordaje del diagnóstico con los pacientes

Al hablar de los problemas con el alcohol, es fundamental que el médico sea sensible al estigma y la vergüenza que pueden sentir los pacientes con problemas con el alcohol y sus familias. Los diagnósticos o problemas relacionados con el alcohol deben abordarse sin juzgar, forjando así una relación y apuntando al compromiso de ayudar en los problemas que pueda tener el paciente. Para fijar la pauta de las conversaciones se educará a los pacientes sobre los distintos grados de problemas con el alcohol (p. ej., consumo de riesgo, trastorno por consumo de alcohol), de forma que los pacientes conozcan el conjunto de los problemas relacionados con el alcohol. Muchos pacientes tienen una perspectiva sesgada de lo que constituye un problema con la bebida y creen que solo las personas con problemas graves con el alcohol tienen un problema real con este. Los antecedentes, exploración física y pruebas analíticas se presentarán como «prueba» de que puede existir, o de hecho existe, un problema.

Tratamiento de los bebedores de riesgo

Las datos científicos confirman que los médicos generalistas y profesionales afines ayudan de forma rentable a los pacientes a reducir su ingesta de alcohol y prevenir problemas posteriores relacionados con el alcohol utilizando técnicas breves de asesoramiento específicas (intervenciones breves) que se adaptan bien a la atención primaria y otros ámbitos médicos.[A3,A4] Los datos también respaldan el uso de intervenciones breves en los entornos de hospitalización médica general y los servicios de urgencias. Entre los nuevos enfoques para reducir el consumo en bebedores de cantidades abundantes se cuentan las recomendaciones personalizadas por medios electrónicos y el uso de mensajes de texto y redes sociales.

La estrategia de asesoramiento breve comprende cuatro elementos principales: técnicas de motivación, información sobre problemas por el consumo de alcohol, exposición de los efectos adversos del alcohol y fijación de los límites recomendados de consumo. Las técnicas de motivación se han diseñado para motivar a los pacientes a modificar su conducta de consumo de alcohol, detectando problemas potenciales o presentes con los que esté relacionado ese consumo. La información sobre estos problemas dejará claro al paciente que el problema existe. Para los bebedores de riesgo y con problemas que no cumplan los criterios de dependencia del alcohol, un objetivo realista y adecuado es establecer los límites recomendados de consumo en un grado por debajo de los niveles de riesgo (p. ej., menos de 1 bebida al día en mujeres y menos de 2 bebidas al día en hombres). Los datos epidemiológicos indican que beber por debajo de estos límites es menos probable que se asocie a problemas. Varios estudios clínicos aleatorizados confirman que los pacientes en los que se realizan intervenciones breves reducen significativamente su ingesta de alcohol, con frecuencia a niveles «seguros», y también disminuyen el uso de asistencia sanitaria.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Medicamentos

Tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol

Los pacientes que cumplen los criterios de un trastorno por consumo de alcohol, especialmente los que tienen dependencia, precisan por lo general una asistencia más intensiva que los pacientes que no cumplen los criterios de consumo de riesgo. La mayoría de los pacientes pueden tratarse en régimen ambulatorio, mientras que los que presentan trastorno por consumo de alcohol más grave o problemas concomitantes es probable que requieran inicialmente tratamiento en régimen de ingreso, programas de asesoramiento específicos y tratamiento farmacológico. Antes de comenzar un programa formal para mantener la remisión, muchos pacientes primero necesitan tratamiento médico de la abstinencia de alcohol. Las organizaciones profesionales han publicado directrices de práctica que ofrecen recomendaciones útiles para seleccionar las alternativas terapéuticas en los pacientes con dependencia del alcohol.

Como ocurre en muchas otras enfermedades médicas, existen desigualdades sanitarias en el tratamiento de las adicciones, incluido el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol.[15] Entre los enfoques importantes para abordar y eliminar estas desigualdades sanitarias están la educación de los médicos, la creación de asociaciones comunitarias y la promoción de una mano de obra diversa.

Tratamiento de la abstinencia del alcohol

Muchos pacientes quizás no acudan para recibir tratamiento médico de la abstinencia del alcohol, intentando tratarla por su cuenta. Sin embargo, un subgrupo considerable sí acude a consulta para el tratamiento de la abstinencia del alcohol. Los pacientes con abstinencia leve o moderada se tratan con seguridad en régimen ambulatorio con seguimiento estrecho.[16] Los pacientes con abstinencia moderada o grave, manifestada por hipertensión, temblores y cualquier alteración de su estado mental, sobre todo los que tienen enfermedades médicas o psiquiátricas concomitantes importantes, por lo general se tratan mejor en régimen de ingreso.[17] Los pacientes con antecedentes de abstinencia grave (p. ej., *delirium tremens*) o que tengan antecedentes de crisis epilépticas por abstinencia del alcohol también deben tratarse habitualmente ingresados. Los tres objetivos principales del tratamiento médico de la abstinencia de alcohol son reducir al mínimo la gravedad de los síntomas relacionados con la abstinencia; prevenir las complicaciones específicas de la abstinencia, como crisis epilépticas y *delirium tremens,* y derivar para el tratamiento de prevención de las recaídas.

Se ha evaluado la eficacia de una amplia variedad de fármacos para el tratamiento del síndrome de abstinencia del alcohol (tabla 364-5). Se prefieren las benzodiacepinas de acción más prolongada, porque su abstinencia es más leve. Las benzodiacepinas de acción más corta, como el oxacepam, estarían indicadas en personas con hepatopatía grave. El enfoque más habitual consiste en administrar una benzodiacepina en dosis fijas y medicación adicional «a demanda» según la gravedad de los síntomas de abstinencia. La benzodiacepina específica y la dosis suelen depender de la experiencia del médico que la prescribe y de las características del paciente, como gravedad de la abstinencia (se utilizan dosis mayores si la abstinencia es más grave), presencia de hepatopatía (los pacientes con hepatopatía grave deben recibir dosis menores o fármacos de acción más corta) y respuesta a dosis previas del medicamento (se administran dosis mayores si el control de los síntomas es insuficiente; dosis menores si se han producido efectos adversos, como sedación excesiva). Por lo general, la cantidad de fármaco por período de administración se reduce progresivamente a medida que remite el síndrome de abstinencia. Un enfoque individualizado de dosificación «precipitada por los síntomas», en el que las benzodiacepinas se administran dosis a dosis en función de los síntomas de abstinencia, es seguro y eficaz en ciertos pacientes y reduce las dosis totales de benzodiacepinas necesarias para tratar la abstinencia. β-bloqueantes (atenolol y propranolol), α-agonistas (clonidina), gabapentina (hasta 1.200 mg/día por vía oral)[A5] y antiepilépticos (carbamacepina) mejoran los signos y síntomas de la abstinencia alcohólica, pero lo óptimo sería considerarlos fármacos complementarios que deben utilizarse además de las benzodiacepinas. El baclofeno en dosis altas (agonista de los receptores GABA-β con 50-150 mg/día) reduce los acontecimientos relacionados con la agitación en pacientes con consumo de alcohol no saludable tratados con ventilación mecánica, pero la utilidad clínica de tal enfoque requiere más estudios.[A6] La administración de suplementos de tiamina (250-500 mg por vía parenteral durante 3-5 días seguidos de 100-250 mg diarios por vía oral) se recomienda sistemáticamente para prevenir la encefalopatía de Wernicke (cap. 384).[18]

Prevención de recaídas

Estrategias de asesoramiento utilizadas en los programas de tratamiento de los problemas con el alcohol

Tres técnicas de psicoterapia utilizadas habitualmente son la terapia de mejora de la motivación, la facilitación en 12 pasos y técnicas de afrontamiento cognitivo-conductuales. Dos de estas técnicas se han diseñado para ofrecer a los pacientes herramientas específicas que les ayuden a no recaer en el consumo de alcohol. En la terapia de mejora de la motivación, los pacientes identifican los motivos para no acercarse al alcohol. La terapia de facilitación en 12 pasos emplea los principios de Alcohólicos Anónimos para ayudar a los pacientes a centrar su atención en la abstinencia. En la terapia cognitivo-conductual de habilidades de afrontamiento, el paciente identifica los factores que desencadenan el consumo de alcohol y desarrolla estrategias que le ayuden a afrontar estos factores cuando se presenten. En un estudio controlado, las tres estrategias de asesoramiento (terapia cognitivo-conductual de habilidades de afrontamiento, terapia de mejora de la motivación y terapia de facilitación en 12 pasos) para tratar la dependencia del alcohol mostraron beneficios equivalentes, y la mayoría de los pacientes permanecieron abstinentes o disminuyeron significativamente su consumo de alcohol al año.

TABLA 364-5 MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA DEL ALCOHOL*

FÁRMACO	DOSIS Y VÍA	FRECUENCIA	EFECTOS	EFECTOS ADVERSOS FRECUENTES IMPORTANTES
ABSTINENCIA				
Benzodiacepinas‡				
Clordiacepóxido*	25-100 mg, p.o./i.v./i.m.‡	Cada 4-6 h	Disminución de la gravedad de la abstinencia; estabilización de las constantes vitales; prevención de crisis epilépticas y *delirium tremens*	Confusión, sedación excesiva, depresión respiratoria
Diacepam†	5-10 mg, p.o./i.v./i.m.‡	Cada 6-8 h		
Oxacepam†	15-30 mg, p.o.‡	Cada 6-8 h		
Loracepam†	1-4 mg, p.o./i.v./i.m.‡	Cada 4-8 h		
β-bloqueantes				
Atenolol	25-50 mg, p.o.	1 vez al día	Mejora de las constantes vitales	Bradicardia, hipotensión
Propranolol	10-40 mg, p.o.	Cada 6-8 h	Reducción del ansia por consumir	
α-agonistas				
Clonidina	0,1-0,2 mg, p.o.	Cada 6 h	Reducción de los síntomas de abstinencia	Hipotensión, cansancio
Antiepilépticos				
Carbamacepina	200 mg, p.o.	Cada 6-8 h	Reducción de la gravedad de la abstinencia; prevención de crisis epilépticas	Mareo, cansancio, alteraciones de los eritrocitos
PREVENCIÓN DE RECAÍDAS				
Disulfiram†	125-500 mg, p.o.	Diariamente	Reducción del consumo de alcohol en los que tienen recaídas	Reacción disulfiram-alcohol, exantema, somnolencia, neuropatía periférica
Naltrexona†	50 mg, p.o. 380 mg, i.m.	Diariamente Cada 4 semanas	Aumento de la abstinencia, disminución de los días de consumo	Náuseas, dolor abdominal, mialgias-artralgias
Acamprosato†	666 mg, p.o.	3 veces al día	Aumento de la abstinencia	Diarrea

*Están recogidos los fármacos más usados.
†Aprobado actualmente por la Food and Drug Administration de EE. UU. para las indicaciones señaladas.
‡Dosis y vías para regímenes de dosis fijas estándar, que incluyen reducciones graduales de la dosis en el tiempo.
i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; p.o., oral.

Grupos de autoayuda

Los grupos de autoayuda, como Alcohólicos Anónimos, son una fuente importante de apoyo y tratamiento para muchos pacientes con dependencia del alcohol.[19] Alcohólicos Anónimos tiene la ventaja de su gran disponibilidad por todo EE. UU. y de ser gratuito, y pruebas sustanciales respaldan su utilidad para mejorar los comportamientos de consumo de alcohol. El enfoque terapéutico global se basa en los 12 pasos para mantener la abstinencia y afrontar los diversos efectos del alcohol. Las reuniones de Alcohólicos Anónimos son «abiertas» a cualquier persona de la comunidad o bien «cerradas» solo para miembros activos. Las reuniones varían en formato, tamaño, localización y composición demográfica. A la hora de asesorar a los pacientes acerca de AA, es importante que los médicos les informen de las variaciones en la naturaleza de cada reunión, sobre todo la localización y composición demográfica de los participantes, y los pacientes deben estar dispuestos a acudir a más de un centro de reunión a modo de prueba hasta encontrar uno donde se sientan cómodos.

Farmacoterapia para prevenir las recaídas en el consumo de alcohol

Se han aprobado tres fármacos –disulfiram, naltrexona y acamprosato– para el tratamiento de la dependencia del alcohol en EE. UU. (v. tabla 364-5).[20]

Disulfiram

El disulfiram está diseñado para evitar el consumo de alcohol provocando una reacción adversa grave cuando los pacientes toman alcohol. La reacción al disulfiram, que consiste en sofocos, náuseas, vómitos y diarrea, está mediada por la inhibición de la enzima alcohol deshidrogenasa y el aumento resultante en las concentraciones séricas de acetaldehído y acetato tras la ingesta de alcohol (v. fig. 364-1). El disulfiram también afecta al metabolismo de las monoaminas, y la reacción alcohol-disulfiram podría estar relacionada con cambios en la función monoaminérgica central. Aunque el disulfiram ofrece pocos beneficios a la mayoría de los pacientes, es eficaz para reducir el consumo de alcohol en pacientes muy motivados y supervisados en un programa de tratamiento de los problemas relacionados con el alcohol.

Naltrexona

Se cree que la naltrexona reduce el consumo de alcohol al disminuir sus efectos euforizantes y reducir el ansia en los pacientes con dependencia del alcohol. Por lo general, los estudios aleatorizados y controlados con placebo han demostrado que los pacientes dependientes del alcohol tratados con naltrexona (50 mg/día) tienen más probabilidades de disminuir su consumo de alcohol o mantenerse abstinentes que los pacientes que reciben placebo, y los efectos persisten tras el fin del tratamiento. La naltrexona es eficaz en pacientes ambulatorios y de atención primaria, así como en ingresados. Los efectos secundarios de la naltrexona son infrecuentes, principalmente náuseas autolimitadas en alrededor del 10% de los pacientes. Se ha comunicado hepatotoxicidad relacionada con la dosis en los pacientes tratados por obesidad con dosis elevadas de naltrexona (300 mg/día). Las alteraciones leves en las enzimas hepáticas no son una contraindicación a la naltrexona, pero debe vigilarse a los pacientes con análisis repetidos de las enzimas hepáticas. Los pacientes con hepatitis aguda o insuficiencia hepática no deben tomar naltrexona.

Además de la naltrexona oral, la naltrexona inyectable, administrada habitualmente en una dosis de 380 mg por vía intramuscular cada 4 semanas, también es eficaz. Antes de comenzar el tratamiento con naltrexona es importante asegurarse de que el paciente no es dependiente de opiáceos para evitar una reacción potencialmente grave de abstinencia de opiáceos. Se recomienda una retirada completa de los mismos durante al menos 7-10 días. Las reacciones adversas observadas más frecuentemente en pacientes que reciben naltrexona inyectable son reacciones en el punto de inyección (p. ej., induración, prurito), y síntomas tales como náuseas y cefaleas, que por lo general remiten espontáneamente. Esta formulación de naltrexona podría ser especialmente eficaz en las personas con trastornos por consumo de alcohol más graves.

Acamprosato

El acamprosato (666 mg dos veces al día, 333 mg tres veces al día si el aclaramiento de creatinina es 30-50 ml/min, no se utiliza cuando el aclaramiento de creatinina es < 30 ml/min) también resulta eficaz en el tratamiento de la dependencia del alcohol. Desconocemos el mecanismo de acción exacto del acamprosato, pero podría estar relacionado con sus efectos sobre los aminoácidos neuroexcitadores y el sistema inhibidor de GABA. Los efectos secundarios son mínimos y suelen consistir en diarrea. Igual que la naltrexona, el acamprosato se administra como complemento a los tratamientos psicológicos para la dependencia del alcohol. El acamprosato parece ser eficaz tanto en hombres como en mujeres.

Otras estrategias farmacológicas

La combinación de naltrexona y acamprosato podría ser más eficaz que cualquiera de los dos por separado, y la combinación o naltrexona con intervenciones conductuales es mejor que cualquiera de los dos individualmente. La gabapentina es eficaz en monoterapia para tratar la dependencia del alcohol y los síntomas relacionados con la recaída, como insomnio, y su adición a la naltrexona mejora los resultados de consumo de alcohol en pacientes con dependencia. La gabapentina podría ser especialmente eficaz en personas con antecedentes de síntomas de abstinencia alcohólica.[A7]

El topiramato, un derivado de la fructopiranosa, es un tratamiento eficaz para la dependencia del alcohol en dosis de hasta 300 mg/día y resulta especialmente eficaz en pacientes con un polimorfismo de *GRIK1*. La fluoxetina es útil en pacientes que tienen depresión concomitante (v. tabla 362-5), y la buspirona, en los que tienen ansiedad (v. tabla 362-9). Otros medicamentos posiblemente prometedores son el ondansetrón, la bromocriptina y el valproato sódico.

TABLA 364-6 RESUMEN DE ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN PACIENTES CON PROBLEMAS CON EL ALCOHOL

Evaluar a todos los pacientes
Para patrones de consumo problemático de alcohol (v. tabla 364-1)
Para complicaciones relacionadas con el alcohol, si está indicado (v. tabla 364-2)
Mediante el uso de datos recogidos de la anamnesis, exploración física y pruebas analíticas (v. tabla 364-3)
Para bebedores en riesgo y con problemas no dependientes del alcohol
Aconsejar disminuir el consumo de alcohol por debajo de los niveles de riesgo (tabla 364-4)
Recomendar la abstinencia a los pacientes incapaces de reducir el consumo por debajo de los valores de riesgo
Para pacientes dependientes del alcohol
Evaluar la necesidad de medicación para el control de la abstinencia (v. tabla 364-5)
Derivar a un programa de tratamiento del alcoholismo
Considerar fármacos para prevenir recaídas (v. tabla 364-5)

Hepatopatía terminal

A pesar de cierta controversia sobre el uso del trasplante de hígado para tratar a pacientes con cirrosis alcohólica terminal, los pacientes en recuperación establecida son buenos candidatos al trasplante de hígado (cap. 140). En los pacientes que se someten a un trasplante, los factores predictivos de recaída son recaídas previas, consumo continuado de alcohol y falta de compromiso con el tratamiento.[21]

PRONÓSTICO

El consumo y la dependencia del alcohol son trastornos crónicos que se caracterizan por empeoramientos y remisiones. El pronóstico es mejor en los pacientes que buscan tratamiento y lo reciben de forma sistemática (tabla 364-6), pero resulta infausto en los que tienen hepatopatía avanzada y consumo de alcohol mantenido. En algunos estudios, hasta el 85% de los pacientes con trastorno por consumo de alcohol han sido capaces de lograr reducciones sostenidas y clínicamente importantes del consumo de alcohol, aunque no lleguen a la abstinencia total.[22]

Más de 25 bebidas a la semana podrían acortar la esperanza de vida entre 4 y 5 años, y el ingreso médico por un trastorno por consumo de alcohol se asocia a una reducción de más de 20 años en la expectativa de vida. Las causas de muerte comprenden los efectos tóxicos crónicos del alcohol, además de lesiones, suicidio y sobredosis de alcohol o de otras drogas. Los abordajes basados en nuevas tecnologías, como aplicaciones de móvil para facilitar la recuperación en pacientes con trastornos por consumo de alcohol, se muestran prometedores en cuanto a mejora de resultados terapéuticos en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. O'Connor EA, Perdue LA, Senger CA, et al. Screening and behavioral counseling interventions to reduce unhealthy alcohol use in adolescents and adults. Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;320:1910-28.

A2. Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, et al. Alcohol abstinence in drinkers with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;382:20-8.

A3. Joseph J, Basu D. Efficacy of brief interventions in reducing hazardous or harmful alcohol use in middle-income countries: systematic review of randomized controlled trials. *Alcohol Alcohol*. 2017;52:56-64.

A4. Karno MP, Rawson R, Rogers B, et al. Effect of screening, brief intervention and referral to treatment for unhealthy alcohol and other drug use in mental health treatment settings: a randomized controlled trial. *Addiction*. 2021;116:159-69.

A5. Anton RF, Latham P, Voronin K, et al. Efficacy of gabapentin for the treatment of alcohol use disorder in patients with alcohol withdrawal symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2020;180:728-36.

A6. Vourc'h M, Garret C, Gacouin A, et al. Effect of high-dose baclofen on agitation-related events among patients with unhealthy alcohol use receiving mechanical ventilation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:732-41.

A7. Anton RF, Latham P, Voronin K, et al. Efficacy of gabapentin for the treatment of alcohol use disorder in patients with alcohol withdrawal symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2020;180:728-36.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. GBD 2020 Alcohol Collaborators. Population-level risks of alcohol consumption by amount, geography, age, sex, and year: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2020. *Lancet*. 2022;400:185-235.
2. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Highlights for the 2020 National Survey on Drug Use and Health. https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/2021-10/2020_NSDUH_Highlights.pdf. Accessed April 20, 2023.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Deaths from excessive alcohol use in the United States. https://www.cdc.gov/alcohol/features/excessive-alcohol-deaths.html. Accessed April 20, 2023.
4. Esser MB, Leung G, Sherk A, et al. Estimated deaths attributable to excessive alcohol use among US adults aged 20 to 64 years, 2015 to 2019. *JAMA Netw Open*. 2022;5.
5. Cohen SM, Alexander RS, Holt SR. The spectrum of alcohol use: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Clin North Am*. 2022;106:43-60.
6. Wood E, Albarqouni L, Tkachuk S, et al. Will this hospitalized patient develop severe alcohol withdrawal syndrome? The rational clinical examination systematic review. *JAMA*. 2018;320:825-33.
7. Nishimura M, Bhatia H, Ma J, et al. The impact of substance abuse on heart failure hospitalizations. *Am J Med*. 2020;133:207-13.
8. Marcus GM, Vittinghoff E, Whitman IR, et al. Acute consumption of alcohol and discrete atrial fibrillation events. *Ann Intern Med*. 2021;174:1503-9.
9. Singal AK, Mathurin P. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver disease: a review. *JAMA*. 2021;326:165-76.
10. Silczuk A, Habrat B. Alcohol-induced thrombocytopenia: current review. *Alcohol*. 2020;86:9-16.
11. Rehm J, Shield KD, Weiderpass E. Alcohol consumption. A leading risk factor for cancer. *Chem Biol Interact*. 2020;331:109280.
12. Holingue C, Kalb LG, Riehm KE, et al. Mental distress in the United States at the beginning of the COVID-19 pandemic. *Am J Public Health*. 2020;110:1628-34.
13. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening and behavioral counseling interventions to reduce unhealthy alcohol use in adolescents and adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2018;320:1899-909.
14. Donroe JH, Edelman EJ. Alcohol use. *Ann Intern Med*. 2022;175:ITC145-60.
15. Jackson DS, Nguemeni Tiako MJ, Jordan A. Disparities in addiction treatment: learning from the past to forge an equitable future. *Med Clin North Am*. 2022;106:29-41.
16. Tiglao SM, Meisenheimer ES, Oh RC. Alcohol withdrawal syndrome: outpatient management. *American Family Physician*. 2021;104:253-62.
17. The ASAM Clinical Practice Guideline on Alcohol Withdrawal Management. . *J Addict Med*. 2020;14:1-72.
18. Pawar RD, Balaji L, Grossestreuer AV, et al. Thiamine supplementation in patients with alcohol use disorder presenting with acute critical illness: a nationwide retrospective observational study. *Ann Intern Med*. 2022;175:191-7.
19. Kelly JF, Humphreys K, Ferri M. Alcoholics Anonymous and other 12-step programs for alcohol use disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3:CD012880.
20. Kranzler HR, Soyka M. Diagnosis and pharmacotherapy of alcohol use disorder: a review. *JAMA*. 2018;320:815-24.
21. Deutsch-Link S, Weinrieb RM, Jones LS, et al. Prior relapse, ongoing alcohol consumption, and failure to engage in treatment predict alcohol relapse after liver transplantation. *Dig Dis Sci*. 2020;65:2089-103.
22. Witkiewitz K, Kranzler HR, Hallgren KA, et al. Stability of drinking reductions and long-term functioning among patients with alcohol use disorder. *J Gen Intern Med*. 2021;36:404-12.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

365

TRASTORNOS POR CONSUMO DE DROGAS

ROGER D. WEISS Y JANE M. LIEBSCHUTZ

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

El término *trastorno por consumo de sustancias* ha sustituido a *abuso* y *dependencia de sustancias* en el léxico diagnóstico. Según la definición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* de la American Psychiatric Association, «la característica esencial de un trastorno por consumo de sustancias es un conjunto de síntomas cognitivos, comportamentales y fisiológicos que indican que la persona sigue consumiendo la sustancia a pesar de tener problemas importantes relacionados con ella». Ningún síntoma patognomónico por sí solo es diagnóstico de un trastorno por consumo de sustancias. Más bien, el síndrome es una serie de 11 síntomas, de los cuales el individuo debe reunir 2 o más en el mismo período de 12 meses para justificar el diagnóstico de un trastorno por consumo de sustancias (tabla 365-1). Estos 11 síntomas se agrupan en cuatro categorías generales:

Deterioro del control: consumo de una droga en mayor cantidad o durante más tiempo del previsto; deseo persistente o intentos infructuosos de suspender o reducir el consumo; mucho tiempo invertido en el consumo o la recuperación de los efectos de la droga; deseo ansioso de la droga.

Deterioro social: incumplimiento de obligaciones domésticas, educativas o laborales del rol por consumo repetido; consumo continuado a pesar de que este genera problemas interpersonales; reducción o abandono de actividades importantes, sociales, laborales o de ocio.

Consumo de riesgo: consumo repetido en situaciones de riesgo (p. ej., conducción de vehículos), o a sabiendas de que la sustancia causa o agrava problemas físicos o psicológicos.

Criterios farmacológicos: tolerancia y dependencia física, si procede; no todas las drogas las producen.

Para personas a las que se les recetan medicamentos con potencial de causar tolerancia y dependencia física, el término diagnóstico *trastorno por consumo de sustancias* solo se aplica si el uso de la medicación resulta problemático: la tolerancia y la dependencia física no se consideran criterios diagnósticos de este trastorno en pacientes que toman fármacos como opiáceos o hipnóticos-sedantes en el marco de un tratamiento médico apropiado. Si un paciente está tomando medicamentos recetados legítimamente según lo previsto (p. ej., opiáceos para el dolor crónico o benzodiacepinas en el trastorno de pánico) y esos fármacos ayudan al paciente a funcionar mejor, el paciente no cumplirá los criterios para un trastorno por consumo de sustancias, aunque tenga tolerancia y/o dependencia física de la medicación.

TABLA 365-1 CRITERIOS DEL DSM-5 PARA LOS TRASTORNOS POR CONSUMO DE SUSTANCIAS

CONTROL ALTERADO
1. Consumo de una droga en más cantidad/durante un tiempo mayor al previsto
2. Deseo persistente o intentos infructuosos de suspender o reducir el consumo
3. Mucho tiempo invertido en el consumo o en la recuperación de los efectos de la sustancia
4. Ansia por consumir
DETERIORO SOCIAL
5. Incumplimiento de obligaciones domésticas, educativas o laborales por consumos repetidos
6. Consumo continuado a pesar de que este genera problemas interpersonales
7. Reducción/abandono de actividades importantes sociales, laborales o de ocio
CONSUMO DE RIESGO
8. Consumo repetido en situaciones peligrosas
9. Problemas físicos/psicológicos relacionados con el consumo
CRITERIOS FARMACOLÓGICOS
10. Tolerancia, si procede*
11. Dependencia física, si procede*

El trastorno por consumo de sustancias se diagnostica si se cumplen 2 o más de estos 11 criterios en un período de 12 meses. Un trastorno por consumo de sustancias se clasifica como «leve» si la persona cumple 2 o 3 criterios, «moderado» si cumple 4 o 5 criterios y «grave» si cumple 6 o más.
*«Si procede» hace referencia a que estos criterios no son tenidos en cuenta cuando, a pesar de estar presentes, una persona consume fármacos legítimamente recetados como esté previsto y le ayudan a funcionar mejor.
Datos tomados de Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, et al. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry.* 2013;170:834-851.

EPIDEMIOLOGÍA

El consumo de drogas y el uso no médico de fármacos con receta es bastante habitual. Unos 36 millones de estadounidenses, que representan aproximadamente el 13% de la población, refieren haber consumido alguna droga el mes anterior. Cuando se les preguntó sobre su consumo de sustancias en el último mes, cerca de 32 millones de estadounidenses declararon haber consumido marihuana (legal actualmente con fines médicos y/o recreativos en muchos estados), 6,4 millones indicaron el consumo de medicamentos con receta potencialmente psicotrópicos sin un uso médico (2,8 millones de los cuales consumieron analgésicos con receta sin uso médico), 2,0 millones de personas consumieron cocaína, y 1,9 millones, alucinógenos. De los jóvenes de 12-17 años, cerca del 9% refirió haber consumido una droga en el último mes. La prevalencia global estimada del consumo de drogas intravenosas en EE. UU. oscila entre el 0,24 y el 0,39%.[1] Las muertes por sobredosis de opiáceos, cocaína y psicoestimulantes siguen en ascenso en EE. UU., superando ya las 100.000 al año.[2]

BIOPATOLOGÍA

Los trastornos por consumo de drogas suponen interacciones complejas entre la farmacología de una sustancia específica (cap. 27), la dotación genética de la persona, y los puntos fuertes y débiles psicológicos, así como las circunstancias ambientales y las influencias sociales (como disponibilidad física y percibida de la droga, situación legal y coste de la droga, costumbres religiosas y culturales, y presencia de actividades alternativas gratificantes). Así, la etiología de los trastornos por consumo de drogas puede conceptualizarse empleando el modelo de salud pública citado con frecuencia en el estudio de las enfermedades infecciosas (es decir, como interacción entre el huésped [que en este caso es el consumidor potencial de drogas], el compuesto [una droga específica] y el ambiente [la vida familiar y el grupo de iguales de la persona, así como las actitudes sociales, culturales y religiosas hacia el consumo de esa sustancia]).

Huésped

Los antecedentes familiares de trastornos por consumo de sustancias aumentan la probabilidad de trastornos por consumo de alcohol (cap. 364) y de drogas. Los estudios de gemelos y de adopción demuestran que tanto los factores genéticos como los ambientales contribuyen a esta vulnerabilidad, aunque aún se desconoce su naturaleza exacta.[3]

Las enfermedades psiquiátricas (cap. 362) influyen en la probabilidad de desarrollar problemas de consumo de drogas. Por ejemplo, el trastorno de conducta en la infancia y la adolescencia, así como el trastorno antisocial de la personalidad en la edad adulta, predisponen a problemas de consumo de drogas posteriores. Con frecuencia se encuentran trastornos psiquiátricos, como los afectivos, en personas con trastorno por consumo de drogas. Sin embargo, la presencia de estos dos trastornos en la misma persona no implica necesariamente causalidad, ni siquiera si uno de los trastornos se manifestó primero.

Por el contrario, los factores protectores individuales podrían reducir la probabilidad de padecer un trastorno por consumo de sustancias. Las personas que tienen relaciones familiares positivas, éxito académico y afiliación religiosa importante presentan menos probabilidad de desarrollar problemas con las drogas. El hecho de que muchas personas presenten una mezcla de factores de riesgo y protectores da testimonio de la compleja etiología de los de trastornos por consumo de drogas.

Compuesto

La mayoría de las drogas son intrínsecamente reforzantes; los animales suelen autoadministrarse la mayoría de las drogas habituales. Sin embargo, no todas las drogas son igual de reforzantes. A algunas personas les gustan los efectos estimulantes de drogas como la cocaína y la anfetamina, mientras que otras perciben ese grado de estimulación como molesto. A algunos individuos les gusta la relajación inducida por drogas como la marihuana y los hipnóticos-sedantes, mientras que otros se sienten excesivamente ralentizados por estas sustancias. Aunque ciertas personas se inclinan hacia drogas concretas debido a sus propiedades farmacológicas específicas, otras consumen diversas drogas indiscriminadamente, según su disponibilidad; algunas de estas buscan sobre todo modificar su estado emocional, independientemente de la dirección en la que se cambie. Las propiedades reforzantes de muchas drogas parecen estar mediadas por vías dopaminérgicas, aunque otros neurotransmisores, como el ácido γ-aminobutírico, la serotonina y la noradrenalina, también están implicados en la mediación del refuerzo inducido por las drogas (cap. 27).

Ambiente

El tercer factor crítico en el desarrollo, el mantenimiento y quizás en el abandono del consumo de drogas es el ambiente en el que tiene lugar el consumo. El consumo de drogas no se produce en un entorno aislado. Mejor dicho, muchos factores sociales, como situación legal, disponibilidad, precio, percepción de peligrosidad, atractivo social, grupo de amigos y creencias religiosas, influyen en el comportamiento relacionado con el consumo de sustancias. Se sabe que la disponibilidad de las drogas afecta a la probabilidad de su consumo. Por ejemplo, el consumo de alcohol (cap. 364) aumenta

cuando se amplían las horas en las que se puede vender. La restricción en la disponibilidad de alcohol mediante la reducción del número de horas de venta o el aumento de su coste por impuestos disminuye a su vez el consumo. Las drogas están obviamente, por definición, menos disponibles que el alcohol (cap. 365) o el tabaco (cap. 363). Un factor muy importante que influye en el consumo de estas sustancias es la percepción de los consumidores potenciales sobre la seguridad de la droga, su caché social (o su falta), la probabilidad de incurrir en consecuencias legales y el comportamiento del grupo de amigos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Complicaciones médicas relacionadas con los trastornos por consumo de drogas

Las complicaciones médicas de los trastornos por consumo de drogas suelen estar directamente relacionadas con la farmacología de la droga consumida (p. ej., propiedades vasoconstrictoras de la cocaína). Sin embargo, además de estas consecuencias específicas de las drogas, múltiples complicaciones médicas se producen como resultado de tres factores que afectan a muchas de las sustancias: la parafernalia, especialmente agujas no esterilizadas; los adulterantes y los problemas relacionados con el estilo de vida.

Parafernalia

Algunos de los problemas médicos más graves que se producen en personas con trastornos por consumo de drogas se deben a la vía de administración más que a la droga que se está consumiendo por sí misma. El uso de agujas no estériles, especialmente si se comparten con otros consumidores de drogas, provoca diversas infecciones localizadas y sistémicas, algunas de las cuales son potencialmente mortales. Las infecciones cutáneas y la celulitis son relativamente frecuentes en los consumidores de drogas inyectables. Las infecciones sistémicas relacionadas con el uso de agujas suelen ser graves; las personas que se inyectan drogas pueden sufrir endocarditis infecciosa (cap. 61) u osteomielitis (cap. 251). Por ejemplo, entre 2016 y 2018, un estudio reveló que las complicaciones relacionadas con las infecciones por el consumo de opiáceos inyectables aumentaron más de un 20%.[4] Otras infecciones graves en los consumidores de drogas inyectables son la hepatitis B y C (cap. 134), y la infección por el VIH (cap. 353).

Adulterantes

Las drogas que se adquieren y se venden ilegalmente están con frecuencia adulteradas o «cortadas» con otros productos de aspecto similar, con la intención de aumentar el margen de beneficios del traficante. Por ejemplo, normalmente se añaden otras sustancias blancas en polvo a la cocaína y la heroína durante el proceso de distribución, para reducir su pureza. Algunos de estos adulterantes provocan, a su vez, problemas médicos. En ocasiones, estas complicaciones se producen debido a la toxicidad combinada del adulterante y la vía de administración. Por ejemplo, el talco, que se añade a la heroína de la calle o bien es inyectado por personas que trituran comprimidos farmacéuticos con talco, como opiáceos, es causa de granulomas en el pulmón y el hígado. Otros adulterantes frecuentes de las drogas son la quinina (usada a menudo con la heroína) y la lidocaína o el levamisol (a menudo añadidos a la cocaína), pero materiales tan tóxicos como la estricnina y el vidrio molido en las drogas de la calle provocan complicaciones médicas graves. Se calcula que el potentísimo opiáceo sintético fentanilo y sus análogos, vendidos como adulterantes (p. ej., añadidos a la heroína) o sustitutos de otros opiáceos, fueron responsables de casi el 75% de las muertes por sobredosis de opiáceos en 2019.

Problemas del estilo de vida

Muchos pacientes que padecen trastornos por consumo de drogas se exponen a múltiples riesgos debido a la intoxicación, la participación en actividades ilegales peligrosas y la asociación con personas potencialmente violentas. Debido a ello, estas personas sufren una elevada tasa de lesiones traumáticas y presentan un riesgo mayor de ser víctimas de agresiones, homicidio o suicidio. El suicidio (cap. 362) es mucho más frecuente en las personas con trastornos por consumo de sustancias que en la población general, probablemente relacionado con una combinación de los efectos de la intoxicación aguda, la alta prevalencia de depresión en estos individuos y la mayor tasa de trastorno antisocial de la personalidad, que se asocia con tendencia a la impulsividad, asunción de riesgos y violencia. La intoxicación, que puede provocar accidentes de tráfico, también es un factor en cerca de un tercio de los peatones que mueren atropellados por vehículos.

DIAGNÓSTICO

Con frecuencia es útil conseguir la ayuda de un miembro de la familia u otras personas significativas (con el permiso del paciente) para obtener información sobre los antecedentes. En algunas situaciones médicas agudas (cap. 96), el cribado de drogas es fundamental para el diagnóstico y el tratamiento de urgencias. En otros casos, es posible retrasar el cribado hasta después del episodio o bien realizarlo periódicamente por problemas de desempeño. La U.S. Preventive Services Task Force[5] recomienda preguntar sistemáticamente sobre un posible consumo de drogas, aunque no existen pruebas confirmadas de su utilidad.[A1]

TRATAMIENTO

Principios generales del tratamiento

Como los trastornos por consumo de drogas representan un grupo heterogéneo de trastornos, el tratamiento requiere una cuidadosa evaluación médica, social y psiquiátrica, que incluya un historial detallado del consumo de sustancias y pruebas de laboratorio. Es necesario que los síndromes de intoxicación y de abstinencia se traten en el momento; el tratamiento a largo plazo implica ayudar al paciente a reducir o (idealmente) abstenerse de las sustancias y mejorar así su funcionamiento global.

De los trastornos por consumo de drogas ilegales, solo hay medicamentos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. para los trastornos por consumo de opiáceos. Como resultado, los tratamientos conductuales son de vital importancia. Los tratamientos conductuales de probado beneficio son la terapia cognitivo-conductual, la terapia de mejora motivacional, la terapia de manejo de contingencias (también denominada de incentivo motivacional), la terapia de facilitación en 12 pasos y la terapia conductual de pareja. Por ejemplo, ofrecer una recompensa positiva alternativa (p. ej., vale que se canjea por objetos y servicios deseados, como entradas de cine o ropa) en respuesta a la abstinencia de drogas podría ayudar a las personas con trastornos por consumo de drogas a superar su ansia y reducir el consumo de sustancias. De hecho, este tipo de enfoque terapéutico, basado en el uso de incentivos motivacionales para la abstinencia, es una de las intervenciones terapéuticas más potentes disponibles para el tratamiento de los trastornos por consumo de drogas. Además del tratamiento profesional, los grupos de apoyo entre iguales, como los grupos de orientación en 12 pasos de Alcohólicos o Narcóticos Anónimos y los grupos alternativos a los de 12 pasos como SMART Recovery, son también sumamente útiles para facilitar la recuperación de los problemas de consumo de drogas.

FÁRMACOS PRINCIPALES
OPIÁCEOS

Los opiáceos constituyen una parte esencial de la farmacopea médica, principalmente por su capacidad para tratar el dolor, pero también por sus propiedades antitusivas y antidiarreicas. Desgraciadamente, los opiáceos son también euforizantes potentes con importante posibilidad de abuso. Los opiáceos se dividen en cuatro grupos: alcaloides naturales del opio, como opio, morfina y codeína; derivados semisintéticos de la morfina, por ejemplo, heroína y oxicodona; opiáceos sintéticos no derivados de la morfina, como metadona y fentanilo, y preparados que contienen opiáceos (elixir de hidrato de terpina).

EPIDEMIOLOGÍA

En EE. UU., las sobredosis de opiáceos causan actualmente unas 75.000 muertes al año, lo que representa alrededor del 75% de todas las muertes por sobredosis: la cifra se ha multiplicado por 9 desde 1999. De 1999 a 2010, los opiáceos con receta fueron los responsables del aumento de las sobredosis de opiáceos, momento en el que las muertes por sobredosis de heroína aumentaron rápidamente. A partir de 2014, el fentanilo sintético producido ilegalmente y sus análogos fueron los responsables del rápido aumento de las muertes por sobredosis y ahora representan casi el 75% de los fallecimientos por sobredosis de opiáceos.

Los opiáceos son hoy en día las sustancias vendidas con receta que con más frecuencia se consumen incorrectamente. La mayoría de las personas que abusan de los analgésicos opiáceos afirman que los obtuvieron inicialmente por prescripción médica o de un amigo o familiar al que se los habían recetado. Otros factores que han provocado el aumento del consumo de heroína y después de fentanilo son la menor disponibilidad de analgésicos opiáceos con receta, así como la mayor disponibilidad y el coste relativamente bajo de la heroína y el fentanilo.

BIOPATOLOGÍA

Los opiáceos se absorben rápidamente por vía oral, intranasal, fumados o en inyección. La heroína y el fentanilo se inyectan con más frecuencia, pero pueden fumarse o consumirse por vía intranasal. Ambos se metabolizan en el hígado (la heroína a morfina y el fentanilo a norfentanilo). El fentanilo se metaboliza, además, en el duodeno.

La mayoría de los opiáceos habitualmente consumidos se unen como agonistas al receptor μ y producen los efectos asociados con más frecuencia a los opiáceos: miosis, depresión respiratoria, analgesia, euforia y somnolencia. Los opiáceos que se unen al receptor κ, a diferencia de los agonistas del receptor μ, suelen producir disforia en vez de euforia. Los otros dos receptores, δ y N/OFQ, no parecen ser importantes, hasta donde sabemos, en los trastornos por consumo de opiáceos.

Los analgésicos opiáceos se toman normalmente por vía oral, pero es posible su modificación para ser utilizados por diferentes vías. Esto resulta especialmente frecuente con los preparados de liberación prolongada, algunos de los cuales se modifican masticando el comprimido (facilitando una rápida liberación del opiáceo) o machacándolo, disolviéndolo en agua y después inyectándoselo o bien usándolo por vía intranasal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La respuesta inicial a la administración de heroína, especialmente cuando se usa por vía intravenosa, es un «subidón», descrito con frecuencia como orgásmico, que dura de 30 a 60 s. Esta sensación suele ir seguida de una profunda sensación de relajación que a veces se denomina «estar envuelto en algodón caliente». Durante este período, el usuario por lo general se siente somnoliento y se le puede ver «cabecear», con obnubilación mental y una sensación de calma. Los efectos asociados consisten en reducción de la frecuencia respiratoria, con miosis; disminución de la contractilidad del músculo liso, y reducción de las secreciones del estómago, el páncreas y la vía biliar. Como consecuencia, puede producirse estreñimiento y dificultad para iniciar la micción Es frecuente sentir picor en la intoxicación por opiáceos. Muchas personas experimentan náuseas y vómitos cuando consumen opiáceos por primera vez, pero, con el tiempo, tienden a desarrollar tolerancia a este efecto. También se produce tolerancia a otros efectos bastante rápido, en concreto el analgésico, la depresión respiratoria y las propiedades euforizantes de los opioides. Por el contrario, la tolerancia al estreñimiento o la constricción pupilar es relativamente escasa; la miosis constituye una manifestación del uso de opiáceos, pero no es diagnóstica de consumo excesivo ni de intoxicación por opiáceos.

Dependencia física

La dependencia física de los opiáceos provoca un síndrome de abstinencia característico, cuyos síntomas fundamentales son elevación de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, midriasis, retortijones abdominales, sudoración, piloerección, rinorrea, lagrimeo y molestias digestivas, especialmente diarrea, náuseas y vómitos. El insomnio, especialmente la dificultad para conciliar el sueño, es frecuente y a menudo la queja más duradera en las personas que experimentan la abstinencia de opiáceos. También son frecuentes los bostezos, las contracciones musculares y la dificultad para regular la temperatura corporal. La gravedad de la abstinencia es sumamente variable, según la dosis de opiáceos consumidos, la duración del período de consumo y factores individuales. En el caso de los opiáceos de acción corta, como la heroína y la hidrocodona, las primeras fases del síndrome de abstinencia suelen producirse aproximadamente entre 6 y 12 h después del último consumo; los síntomas máximos suelen aparecer 48-72 h después de la última dosis, y la mayoría de los síntomas clínicos se resuelven habitualmente en 7-10 días. Cada uno de estos períodos asociados con la abstinencia de los opiáceos de acción breve se debe doblar o triplicar, aproximadamente, para los opiáceos de acción más prolongada, como la metadona.

Otras complicaciones médicas

Las complicaciones médicas graves más frecuentes que se producen con el consumo de opiáceos (aparte de la sobredosis y el propio trastorno por consumo de opiáceos) suelen estar relacionadas con factores distintos a los compuestos en sí, especialmente el uso de agujas y los adulterantes (v. anteriormente). Los problemas médicos frecuentes en los consumidores de heroína son la hepatitis B, la hepatitis C (cap. 134), la endocarditis infecciosa (cap. 61), la granulomatosis por talco, la infección por el VIH (cap. 353), la celulitis (cap. 408) y abscesos, todos ellos relacionados característicamente con el uso de agujas.[6]

Una complicación no infecciosa importante es la alteración del sistema de conducción cardíaco, con prolongación del intervalo QT. Esta complicación, que da lugar a arritmias potencialmente graves, incluida la *torsades de pointes* (cap. 53), se ha observado especialmente con la metadona, sobre todo en dosis elevadas.

Habitualmente se detecta dolor crónico en las personas con trastornos por consumo de opiáceos, no solo en los que han recibido estos fármacos para el tratamiento del dolor. El dolor aparece en estas personas por numerosas razones, como tendencia a sufrir accidentes, violencia y otros tipos de traumatismos físicos capaces de producir dolor crónico. El consumo crónico de opiáceos también puede provocar hiperalgesia.

Como ocurre con todos los trastornos por consumo de sustancias, las enfermedades psiquiátricas (especialmente los trastornos afectivos) son más frecuentes que en la población general. El consumo de varias drogas es más la norma que la excepción en los pacientes con trastornos por consumo de opiáceos, sobre todo en los que consumen heroína y fentanilo. El uso de benzodiacepinas más opiáceos se ha relacionado con mayor riesgo de sobredosis.

TRATAMIENTO

Sobredosis de opiáceos

El enfoque de la sobredosis de opiáceos, posible o confirmada, que constituye una urgencia potencialmente mortal, se detalla en la tabla 96-3.

Abstinencia de opiáceos

La desintoxicación de opiáceos se consigue cambiando a los pacientes su sustancia (p. ej., heroína, hidrocodona) por metadona o buprenorfina y reduciendo después progresivamente esta medicación.[7-9] Aunque los regímenes de desintoxicación varían, un método usado a menudo en entornos hospitalarios consiste en administrar metadona 10 mg por vía oral siempre que el paciente experimente signos objetivos de abstinencia de opiáceos (p. ej., midriasis, taquicardia, hipertensión y sudoración). Este proceso se repite cada 2-4 h durante 24 h después de la dosis inicial; la cantidad total de metadona administrada en dicho período de 24 h es la «dosis de estabilización», que no debe superar normalmente los 40 mg. La dosis de estabilización se reduce entonces en 5 mg al día hasta completar la desintoxicación.

La buprenorfina también se utiliza eficazmente en la desintoxicación de opiáceos.[A2] Los pacientes que muestran signos objetivos de abstinencia de opiáceos (a menudo medidos con una escala estandarizada de gravedad de la abstinencia, como la escala clínica de abstinencia de opiáceos, https://nida.nih.gov/sites/default/files/ClinicalOpiateWithdrawalScale.pdf) pueden ser estabilizados con buprenorfina durante un período de 1 a 2 días; la disminución posterior de la buprenorfina se realiza de inmediato o bien tras un período de estabilización con buprenorfina. La dosis dependerá de si la medicación se va a usar durante una desintoxicación breve o de varios días, para la estabilización a largo plazo o como tratamiento de mantenimiento.

Tratamiento a largo plazo

La FDA ha aprobado tres medicamentos para el tratamiento del trastorno por consumo de opiáceos: metadona (agonista opiáceo pleno), buprenorfina (agonista parcial) y naltrexona (antagonista opiáceo). El tratamiento con metadona y buprenorfina se asocia a una disminución de la sobredosis de opiáceos y de la mortalidad por todas las causas.[10,11] A diferencia de la buprenorfina y la naltrexona, que los médicos pueden recetar en sus consultas, la metadona solo está disponible para el tratamiento del trastorno por consumo de opiáceos en programas terapéuticos especialmente autorizados.

Mantenimiento con metadona

La metadona es un agonista de los receptores μ de acción prolongada, con un inicio lento de los efectos máximos (normalmente unas 2-6 h) y desaparición lenta de la acción, lo que permite su administración una vez al día. La metadona reduce el ansia de consumir opiáceos y provoca tolerancia cruzada, bloqueando o atenuando así los efectos de otros opiáceos.[A3] Aunque la dosis terapéutica de metadona para una persona concreta es variable, las dosis de 60 mg o superiores han sido habitualmente más eficaces que las dosis menores, y algunos indicios indican que dosis aún más altas (p. ej., 80 mg/día o más) serían más eficaces que 60 mg. El tratamiento con metadona reduce la mortalidad por todas las causas y el consumo de opiáceos, aumenta el empleo, y disminuye los comportamientos delictivos y la tasa de contagio del VIH.

Cuando un paciente incluido en un programa terapéutico con metadona sufre dolor agudo (p. ej., postoperatorio) que precisa analgesia con opiáceos, este paciente debe seguir con su tratamiento de mantenimiento basal con metadona para la adicción y tendrá que recibir otro opiáceo diferente para el tratamiento del dolor (cap. 26) o, si el analgésico de elección es metadona adicional, se administrará cada 6-8 h añadida a la dosis diaria habitual para tratar el trastorno por consumo de opiáceos. El hecho de que el paciente esté recibiendo metadona todos los días no elimina la necesidad de la analgesia con opiáceos. De hecho, muchos pacientes tratados con metadona para el trastorno por consumo de opiáceos requerirán una dosis de estos relativamente alta debido a la tolerancia cruzada a otros opiáceos. Sin embargo, antes de administrar la metadona, hay que confirmar la dosis de mantenimiento de esta con el programa terapéutico del paciente.

Buprenorfina

La buprenorfina es un agonista opioide parcial que puede administrarse en las consultas de los médicos y no exclusivamente en programas especializados de tratamiento de opiáceos. Para recetar buprenorfina, los médicos deben solicitar a la Substance Abuse and Mental Health Services Administration una exención que les permita recetar buprenorfina a un máximo de 30 pacientes. Para recetar a 100 o 275 pacientes, los prescriptores tienen que completar además una formación de 8 h (médicos) o de 24 h (profesionales de enfermería o asistentes médicos) antes de ser elegibles.

La buprenorfina, agonista μ parcial y antagonista κ, tiene un perfil de seguridad más favorable que la metadona debido a sus propiedades de agonista parcial. La depresión respiratoria, que puede ser provocada por los agonistas plenos y es responsable de algunas de las muertes por sobredosis, resulta mucho menos probable con la buprenorfina, debido a que sus propiedades de agonista parcial causan una meseta en los efectos de los opiáceos al aumentar la dosis. La buprenorfina está formulada en forma sublingual, en comprimidos o película para uso oral, como inyección *depot* que dura 1 mes,[A4] o en forma de implante para 6 meses. Las fórmulas de acción más prolongada consiguen concentraciones sanguíneas estables. Pronto estarán disponibles nuevas formulaciones inyectables con efectos que duran 1-4 semanas. Las formulaciones sublinguales suelen administrarse en combinación con naloxona para disuadir del abuso por inyección, que precipitaría la abstinencia. La buprenorfina también parece ser segura y eficaz durante la gestión.[12]

Las dosis típicas de 12-16 mg de buprenorfina sublingual al día son tan eficaces como la metadona en dosis de hasta 60 mg al día, aproximadamente. Sin embargo, las personas que requieren dosis mucho más altas de metadona podrían responder mejor a ese fármaco que a la buprenorfina.

El tratamiento prolongado con buprenorfina-naloxona logra resultados mucho mejores que la desintoxicación a corto plazo en jóvenes de 15 a 21 años adictos a los opiáceos.[A5] La instauración de esta combinación en pacientes dependientes de opiáceos atendidos en un servicio de urgencias es también mejor que la derivación a tratamiento o una intervención breve seguida de derivación a tratamiento facilitado para reducir el uso posterior de centros de tratamiento de adicciones en régimen de ingreso.[A6] El tratamiento de mante-

nimiento con buprenorfina ha demostrado claramente ser más eficaz que la desintoxicación por sí sola.

Naltrexona

La naltrexona, un antagonista opiáceo puro, bloquea los efectos de los opiáceos (euforia incluida). Debido a ello, las personas que toman naltrexona deberían notar una reducción del deseo de consumir opiáceos, ya que estos no tendrán el efecto deseado. Cuando se utiliza por vía oral (50 mg/día) o en su forma de acción prolongada (380 mg por vía intramuscular cada 4 semanas), la naltrexona es muy eficaz para suprimir el consumo ilícito de opiáceos, y el mantenimiento con naltrexona resulta eficaz después de la suspensión gradual de la buprenorfina. En los pacientes que están tomando cualquiera de los dos fármacos, la naltrexona es tan segura y eficaz como la buprenorfina.[A7] Sin embargo, muchos pacientes tienen menos interés por el tratamiento con naltrexona oral, porque requiere no consumir opiáceos durante 7 días o hasta que el paciente deje de estar en abstinencia. No obstante, la naltrexona es un fármaco útil en los pacientes dispuestos a utilizarla (debido a presiones externas o por motivación interna), como los implicados en el sistema judicial penal.

Tratamiento conductual

Ni la metadona, ni la buprenorfina ni la naltrexona están pensadas para ser suministradas solas, sino que deben administrarse junto con un tratamiento conductual para ser eficaces. El asesoramiento impartido en la consulta médica es eficaz junto con el tratamiento con buprenorfina, lo que indica que los médicos generales formados en el uso de la buprenorfina pueden tratar eficazmente a los pacientes con trastorno por consumo de opiáceos en sus consultas con una combinación de buprenorfina y asesoramiento.

ESTIMULANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: COCAÍNA Y ANFETAMINAS

Los dos estimulantes más importantes del sistema nervioso central, la cocaína y la anfetamina (incluida la metanfetamina), proceden de fuentes diferentes. La cocaína se extrae de las hojas de coca, mientras que la anfetamina es un compuesto sintético. Sin embargo, ambas inducen una actividad psicoactiva similar cuando se toman de forma ilícita y ambas tienen consecuencias adversas similares. Las anfetaminas se han utilizado para tratar el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (cap. 362), la narcolepsia (cap. 374) y la depresión (cap. 362). La cocaína se utiliza a veces como anestésico tópico en cirugía otorrinolaringológica, donde su acción vasoconstrictora disminuye el flujo sanguíneo en el campo operatorio.

EPIDEMIOLOGÍA

En 2019, aproximadamente 2,0 millones de personas, o el 0,7% de la población estadounidense, declararon haber consumido cocaína en el último mes. De estos consumidores de cocaína durante el último mes, el 19% (378.000) consumieron *crack* (v. más adelante). La cocaína y la metanfetamina ocuparon ambas el tercer lugar en las tasas de trastornos por consumo de drogas en ese año (detrás de los opiáceos y el cannabis).

La cocaína se consume por vía intranasal, inyección intravenosa o fumada. El clorhidrato de cocaína, la forma de la sustancia usada en los tratamientos médicos, es un compuesto hidrosoluble que se puede usar por vía intranasal («esnifado») o inyectado. La adición de un compuesto alcalino como bicarbonato de sodio a una disolución acuosa de clorhidrato de cocaína produce un compuesto de aspecto parecido a una piedra conocido como *crack*, que se fuma.

La metanfetamina también se puede consumir por múltiples vías: oral, fumada o intravenosa. En EE. UU., el consumo de metanfetamina ha sido especialmente prevalente y preocupante, sobre todo en los estados del Medio Oeste, Suroeste y Oeste, incluido Hawái.

BIOPATOLOGÍA

Tanto la cocaína como la anfetamina aumentan la acumulación y la actividad de neurotransmisores específicos en las hendiduras sinápticas, como la dopamina, la noradrenalina y la serotonina. Se cree que la cocaína ejerce este efecto uniéndose al transportador de la dopamina. El responsable de los efectos reforzantes de la cocaína sería presuntamente un aumento en la actividad dopaminérgica, sobre todo en el núcleo *accumbens*. Parece ser que las anfetaminas aumentan la cantidad de dopamina en las hendiduras sinápticas, estimulando principalmente la liberación presináptica de dopamina en vez de bloquear la recaptación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Tanto la cocaína como las anfetaminas producen de forma constante euforia, insomnio, sensación de iniciativa, aumento de la confianza en uno mismo (a veces hasta el punto de la grandiosidad) y, en algunos casos, estimulación sexual. Con dosis más elevadas, los consumidores pueden sentirse «rayados», un síndrome caracterizado por ansiedad, irritabilidad y posiblemente paranoia. Fumar cocaína produce el inicio de intoxicación más rápido (6-10 s) y el período más breve de efecto de la droga (10-15 min). Los efectos de la metanfetamina duran mucho más que los producidos por la cocaína; los síntomas psiquiátricos como la paranoia, que por regla general duran solo unas horas en los consumidores de cocaína, llegan a persistir días o semanas después de consumir metanfetamina, y en ocasiones producen un estado psicótico crónico. La abstinencia de cualquiera de estas sustancias provoca los efectos contrarios a los de la intoxicación: aumento del apetito, hipersomnia y depresión, en ocasiones grave.

Las complicaciones médicas relacionadas con el consumo de cocaína reflejan la combinación de la actividad estimulante de la cocaína (aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial) y sus propiedades vasoconstrictoras. Las complicaciones locales que se producen debido a la actividad vasoconstrictora de la droga incluyen úlceras en la mucosa nasal, perforación del tabique nasal y disminución de la capacidad de difusión pulmonar. Las complicaciones sistémicas consisten en infarto de miocardio (cap. 58), hemorragia intracraneal (cap. 377), crisis epilépticas de gran mal (cap. 372; secundarias a la intoxicación, no a la abstinencia) y taquiarritmias ventriculares (cap. 53), que podrían causar muerte súbita. Los médicos que atiendan a pacientes en el servicio de urgencias por crisis epilépticas inexplicables (cap. 372) deben tener en cuenta el consumo de drogas como causa potencial (v. tabla 96-2). La determinación de tóxicos en suero o en orina constituye una herramienta diagnóstica importante en esa situación.

TRATAMIENTO

El tratamiento agudo de la toxicidad por cocaína o anfetaminas, que es una urgencia médica, está recogido en la tabla 96-3.

El tratamiento crónico de los trastornos por consumo de estimulantes consiste principalmente en terapias conductuales, incluyendo terapia individual y de grupo, así como grupos de ayuda mutua. Ciertos tratamientos específicos, como la terapia cognitivo-conductual, el asesoramiento individual sobre drogas mediante un modelo de enfermedad orientado a los 12 pasos y un programa terapéutico conductual llamado manejo de contingencias, en el que se refuerza a los pacientes por resultados positivos (p. ej., análisis de orina sin drogas),[A8] tienen bastante éxito.

Ningún medicamento está aprobado actualmente por la FDA para el tratamiento del consumo de cocaína o anfetaminas.[13] Sin embargo, dos regímenes farmacológicos han mostrado cierta utilidad para el tratamiento del trastorno por consumo de metanfetamina. La combinación de naltrexona inyectable de liberación prolongada (380 mg cada 3 semanas) más bupropión oral de liberación prolongada (450 mg/día) logra una mejoría absoluta aproximadamente del 11% en la tasa de abstinencia a las 12 semanas.[A9] La mirtazapina (30 mg/día) también ha mostrado utilidad.[A10]

HIPNÓTICOS-SEDANTES Y ANSIOLÍTICOS

Las benzodiacepinas y otros medicamentos hipnóticos-sedantes y ansiolíticos, como el zolpidem, se prescriben con frecuencia en el tratamiento de la ansiedad (cap. 362) y problemas para dormir (cap. 374). Aunque estos fármacos tienen estructuras químicas muy distintas, se agrupan juntos de acuerdo con sus aplicaciones terapéuticas. La mayoría de estos fármacos actúan en el receptor de tipo A del ácido γ-aminobutírico y tienen el potencial de provocar dependencia física y tolerancia, tanto disposicional como farmacodinámica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Como las benzodiacepinas son, sin lugar a duda, los hipnóticos-sedantes más recetados, son también de los que más se abusa. Muchas personas que al final acaban abusando de estos fármacos recibieron inicialmente benzodiacepinas como prescripción válida para el tratamiento de la ansiedad o el insomnio. Sin embargo, una combinación de tolerancia, disminución de la eficacia y dependencia física a lo largo del tiempo puede llevar a algunas personas a aumentar la dosis por su cuenta. En tales circunstancias, los intentos del médico de retirar gradualmente la medicación llegan a ser muy complicados.

Un segundo patrón de consumo abusivo de benzodiacepinas se da en personas que están consumiendo otras sustancias, con más frecuencia opiáceos o estimulantes. Por ejemplo, muchas personas que consumen heroína y otros opiáceos utilizan las benzodiacepinas como un medio de potenciar el efecto del opiáceo o atenuar los síntomas de la abstinencia. Estas personas suelen utilizar dosis relativamente altas de benzodiacepinas de forma intermitente, por lo que muchos de ellos no desarrollan dependencia física de las benzodiacepinas.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las personas que abusan de las benzodiacepinas depende hasta cierto punto de su patrón de consumo. En el caso de las personas que padecen un trastorno de ansiedad y han estado abusando de una medicación recetada adecuadamente, un enfoque habitual consiste en reducir gradualmente la benzodiacepina e instaurar un tipo de tratamiento diferente, por ejemplo, un antidepresivo, combinado con terapia cognitivo-conductual (cap. 362). Puesto que el síndrome de abstinencia de las benzodiacepinas en consumidores de larga duración puede desencadenar crisis epilépticas, la reducción de la dosis suele ser un proceso lento que requiere el control minucioso de los síntomas de abstinencia (ansiedad, agitación, insomnio, taquicardia, palpitaciones). La mayoría de los pacientes toleran inicialmente una reducción de la dosis de benzodiacepinas con relativamente poca dificultad, pero experimentan su mayor malestar hacia el final de la disminución progresiva, quizá porque el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

porcentaje de reducción de la dosis es mayor en el extremo inferior del régimen de disminución progresiva.

Para pacientes que abusan de benzodiacepinas como parte de un patrón de consumo de múltiples sustancias, la desintoxicación médica de la propia benzodiacepina no suele ser necesaria; en esta población son preferibles los enfoques psicosociales que abogan por la abstinencia de todas las sustancias, junto con la farmacoterapia apropiada si es preciso (p. ej., en el caso de trastorno por consumo de opiáceos). Sin embargo, la combinación parenteral de buprenorfina y benzodiacepinas es peligrosa, de modo que los médicos encargados de pacientes que abusan de opiáceos y benzodiacepinas deben tener en cuenta esta cuestión cuando consideren el uso de la buprenorfina.

MARIHUANA

La marihuana, que hace referencia a las hojas y flores secas de la planta *Cannabis sativa*, es actualmente legal en algunas circunstancias y estados, pero sigue siendo ilegal en otros casos. La sustancia psicoactiva responsable del «subidón» de la marihuana es el Δ^9-tetrahidrocannabinol (THC). La concentración de THC en la materia vegetal de cannabis disponible aumentó desde el 1-3% en la década de los setenta al 4% en 1995 y a casi el 14% en 2019. Algunas formas de consumo de cannabis (p. ej., «dabear») suponen concentraciones mucho más elevadas de THC.

EPIDEMIOLOGÍA

La marihuana es la droga más consumida en EE. UU., con casi 130 millones de estadounidenses que declaran haber consumido marihuana alguna vez en su vida y unos 30 millones en el último mes. En 2021, 37 estados habían legalizado la marihuana medicinal, y 18 estados, la marihuana recreativa. Otros estados están considerando legislar a favor de la legalización. Esta legalización se ha asociado a un aumento del consumo de marihuana, incluido un mayor porcentaje de jóvenes que consumen productos derivados de la marihuana.[14]

La asociación del consumo de marihuana en la adolescencia con el consumo de otras sustancias se explica por un modelo de riesgo compartido, en el que el entorno común y los factores genéticos predisponen al consumo de sustancias, en vez de que la marihuana sirva de puerta de entrada a drogas duras como la heroína y la cocaína. Aproximadamente el 9% de los consumidores de marihuana durante el último año y el 20% de los consumidores diarios cumplen los criterios del trastorno por consumo de cannabis.[15]

BIOPATOLOGÍA

La marihuana y otros cannabinoides, como el hachís (resina seca de cannabis), ejercen sus efectos uniéndose a los receptores de cannabinoides, de los que actualmente conocemos dos. La unión al receptor CB1, situado principalmente en el encéfalo, parece ser responsable de los efectos psicoactivos del THC, mientras que el receptor CB2 estaría asociado con las respuestas del sistema inmunitario.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Cuando se fuma marihuana, sus efectos psicoactivos se producen casi al instante, con una intensidad máxima aproximadamente 30 min después; los efectos tienden a desaparecer en las 3 h siguientes. La administración oral de marihuana se sigue de un retraso en el inicio de la acción, pero los efectos de la droga persisten más tiempo. Los efectos fisiológicos de la intoxicación por marihuana consisten en aumento en la frecuencia cardíaca e hiperemia conjuntival. Los efectos psicológicos comprenden sensación de euforia y bienestar, cordialidad, aumento del apetito, distorsión en el sentido del tiempo, deterioro de la memoria a corto plazo y, algunas veces, el sentimiento de haber alcanzado conocimientos especiales.

El aumento reciente de la potencia del cannabis ha incrementado la probabilidad de reacciones adversas. El acontecimiento adverso agudo más frecuente que se produce con el consumo de marihuana es una sensación de pánico agudo, sobre todo en consumidores inexpertos, cuando el grado de intoxicación es mayor de lo esperado y la persona se siente fuera de control. El síndrome de hiperemesis por cannabis, una causa del síndrome de vómitos cíclicos, puede diagnosticarse erróneamente si no se conoce el consumo excesivo de cannabis, realizándose una evaluación diagnóstica innecesaria. El consumo de cannabis, sobre todo durante la adolescencia, tal vez aumente la probabilidad de desarrollar déficits neuropsicológicos y, en algunos casos, un trastorno psicótico como la esquizofrenia en etapas posteriores de la vida.

El cannabis tiene la capacidad de provocar tolerancia en los consumidores habituales, y algunos de los consumidores más intensivos sufren síntomas de abstinencia, como irritabilidad, problemas para dormir y ansiedad cuando dejan de consumir. Como el THC es muy liposoluble, se almacena en los depósitos de grasa de los consumidores habituales durante varias semanas, a veces más, con los consiguientes resultados positivos de las determinaciones de THC en orina.

TRATAMIENTO

El abandono del cannabis curará el síndrome de hiperemesis. El tratamiento óptimo del pánico agudo inducido por la marihuana consiste en tranquilizar en el sentido de que los efectos se resolverán a medida que pase el efecto de la droga.

En comparación con el alcohol, los opiáceos y los estimulantes, los consumidores de cannabis no suelen buscar tratamiento para el trastorno por consumo de cannabis en sí, pero el aumento de las tasas de consumo probablemente significará que un mayor número de personas solicitarán ayuda por la dificultad de dejar de consumir marihuana. La FDA no ha aprobado ningún medicamento para el tratamiento del trastorno por consumo de cannabis. Las estrategias psicosociales similares a las utilizadas en los trastornos por consumo de otras sustancias son actualmente el tratamiento de elección.

ALUCINÓGENOS

Los alucinógenos son un grupo de drogas de origen vegetal y sintético que provocan alteraciones perceptivas principalmente visuales, como ilusiones y alucinaciones. Los estímulos externos normales también se experimentan a menudo de forma inusual, y los acontecimientos ordinarios llegan a parecer profundos a las personas mientras están bajo la influencia de estos compuestos. Los alucinógenos más habituales son la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), la mescalina y la psilocibina. La metilendioximetanfetamina (MDMA), también conocida como éxtasis, tiene propiedades de estimulante ligero y potencialmente alucinógeno, y por ello a veces se clasifica como alucinógena, y en otras, como estimulante.

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente 1,9 millones de personas en EE. UU. afirman haber consumido un alucinógeno el mes anterior; el LSD y la MDMA son los alucinógenos más consumidos. Aunque son ilegales en todo EE. UU., estas drogas se estudian actualmente por sus efectos potencialmente terapéuticos en diversos trastornos de salud mental y adictivos.

BIOPATOLOGÍA

Se cree que el LSD ejerce su acción gracias a la actividad agonista de la serotonina, especialmente en el receptor 5-HT_{2A}. Es posible que otros neurotransmisores también estén implicados en la actividad alucinógena. Los alucinógenos producen tolerancia en cuestión de días, pero no causan dependencia física.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Además de sus efectos sobre la percepción y el comportamiento, los alucinógenos producen efectos simpaticomiméticos, como taquicardia, aumento de la presión arterial y la temperatura corporal, y dilatación pupilar. También se observa hiperreflexia y debilidad muscular. La consecuencia médica del consumo de alucinógenos observada con más frecuencia es la hipertermia, que se produce sobre todo en los consumidores de MDMA.

El acontecimiento adverso psicológico agudo más frecuente, similar al de la marihuana, es un sentimiento de pánico por la sensación de pérdida de control que la persona siente como consecuencia de la intoxicación. Como en el caso de la marihuana, es más probable que esto se produzca en consumidores inexpertos. Algunos consumidores de alucinógenos desarrollan síntomas psicóticos que no remiten una vez que la droga se ha eliminado del organismo. El consumo de algunos alucinógenos también produce problemas de percepción a más largo plazo. Cuando esto ocurre, el retorno espontáneo de síntomas inducidos por los alucinógenos muy breves, que aparece mucho después de que la droga se haya eliminado del organismo, se conoce como *flashback*. Podríamos decir que las personas que sufren problemas mucho más generalizados de la percepción presentan un *trastorno perceptivo persistente por alucinógenos*, que en ocasiones es bastante incapacitante.

TRATAMIENTO

El tratamiento sintomático se centra en las consecuencias médicas y psiquiátricas adversas específicas. Si un episodio psicótico que se produce tras el consumo de un alucinógeno persiste en el tiempo, se trata como cualquier otro trastorno psicótico (cap. 362). No existe un tratamiento específico para el trastorno por consumo de alucinógenos, y es poco frecuente que las personas busquen tratamiento específicamente porque quieran dejar de consumirlos.

FENCICLIDINA

Aproximadamente 120.000 estadounidenses declaran haber consumido fenciclidina (PCP). Las dosis bajas de PCP provocan síntomas parecidos a los de la intoxicación etílica, con disartria, ataxia y una sensación subjetiva descrita a veces como «sentirse muerto». La intoxicación por PCP suele ir acompañada de aumento del tono muscular, hiperreflexia, nistagmo y ataxia.

Cuando se consume en dosis altas, la PCP llega a tener graves consecuencias médicas y psiquiátricas. Los consumidores de dosis altas pueden experimentar psicosis, catatonía

y comportamiento extraordinariamente violento. Las consecuencias médicas posibles de la intoxicación por PCP son rigidez muscular, convulsiones, hipertermia, coma y, en ocasiones, la muerte.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con trastorno por consumo de sustancias relacionadas con la PCP consiste en los enfoques conductuales habituales utilizados para otros trastornos por consumo de sustancias. No existen medicamentos específicos aprobados por la FDA para este trastorno.

ESTEROIDES ANABÓLICO-ANDROGÉNICOS

Los esteroides anabólico-androgénicos, como la testosterona y sus análogos sintéticos, se utilizan normalmente por sus efectos físicos más que por los comportamentales. Los esteroides anabólico-androgénicos tienen un fin médico válido para tratar la deficiencia de testosterona (cap. 216). Tradicionalmente, el uso indebido de esteroides anabólico-androgénicos ha sido principalmente para mejorar la fuerza y el rendimiento atlético, aunque cada vez más personas utilizan estas sustancias con el objetivo fundamental de mejorar su aspecto físico.

El abuso de los esteroides anabólico-androgénicos tiene el potencial de causar varios problemas médicos y psiquiátricos, como hipertensión, aumento del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, miocardiopatía, hepatotoxicidad, acné, feminización (ginecomastia y menor tamaño testicular) en los hombres y masculinización (hirsutismo, reducción del tejido mamario, voz más grave) en las mujeres. Los efectos comportamentales consisten en agresividad (que conduce a veces a violencia) y una prevalencia más alta de trastornos afectivos.

No existe ningún tratamiento específico para ayudar a las personas a dejar de abusar de los esteroides anabolizantes. En esta población hay que emplear los enfoques terapéuticos conductuales utilizados habitualmente para tratar otros trastornos por consumo de sustancias.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Patnode CD, Perdue LA, Rushkin M, et al. Screening for unhealthy drug use: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2020;323:2310-28.

A2. Gowing L, Ali R, White JM, et al. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD002025.

A3. Nielsen S, Larance B, Degenhardt L, et al. Opioid agonist treatment for pharmaceutical opioid dependent people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;5:CD011117.

A4. Haight BR, Learned SM, Laffont CM, et al. Efficacy and safety of a monthly buprenorphine depot injection for opioid use disorder: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:778-90.

A5. Lee JD, Friedmann PD, Kinlock TW, et al. Extended-release naltrexone to prevent opioid relapse in criminal justice offenders. *N Engl J Med*. 2016;374:1232-42.

A6. D'Onofrio G, O'Connor PG, Pantalon MV, et al. Emergency department-initiated buprenorphine/naloxone treatment for opioid dependence: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:1636-44.

A7. Lee JD, Nunes Jr EV, Novo P, et al. Comparative effectiveness of extended-release naltrexone versus buprenorphine-naloxone for opioid relapse prevention (X:BOT): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:309-18.

A8. Bentzley BS, Han SS, Neuner S, et al. Comparison of treatments for cocaine use disorder among adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e218049.

A9. Trivedi MH, Walker R, Ling W, et al. Bupropion and naltrexone in methamphetamine use disorder. *N Engl J Med*. 2021;384:140-53.

A10. Coffin PO, Santos GM, Hern J, Vittinghoff E, et al. Effects of mirtazapine for methamphetamine use disorder among cisgender men and transgender women who have sex with men: a placebo-controlled randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2020;77:246-55.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Bradley H, Rosenthal EM, Barranco MA, et al. Use of population-based surveys for estimating the population size of persons who inject drugs in the United States. *J Infect Dis*. 2020;222:S218-29.
2. Mattson CL, Tanz LJ, Quinn K, et al. Trends and geographic patterns in drug and synthetic opioid overdose deaths—United States, 2013-2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:202-7.
3. Egervari G, Ciccocioppo R, Jentsch JD, et al. Shaping vulnerability to addiction—the contribution of behavior, neural circuits and molecular mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;85:117-25.
4. Coyle JR, Freeland M, Eckel ST, et al. Trends in morbidity, mortality, and cost of hospitalizations associated with infectious disease sequelae of the opioid epidemic. *J Infect Dis*. 2020;222:S451-7.
5. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for unhealthy drug use: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2020;323:2301-9.
6. Rich KM, Solomon DA. Medical complications of injection drug use—part I. *NEJM Evid*. 2023;2.
7. Wakeman SE. Diagnosis and treatment of opioid use disorder in 2020. *JAMA*. 2020;323:2082-3.
8. Taylor JL, Samet JH. Opioid use disorder. *Ann Intern Med*. 2022;175:ITC1-ITC16.
9. Perry C, Liberto J, Milliken C, et al. The management of substance use disorders: synopsis of the 2021 U.S. Department of Veterans Affairs and U. S. Department of Defense clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2022;175:720-31.
10. Larochelle MR, Bernson D, Land T, et al. Medication for opioid use disorder after nonfatal opioid overdose and association with mortality: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2018;169:137-45.
11. Santo Jr T, Clark B, Hickman M, et al. Association of opioid agonist treatment with all-cause mortality and specific causes of death among people with opioid dependence: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78:979-93.
12. Link HM, Jones H, Miller L, et al. Buprenorphine-naloxone use in pregnancy: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2:100179.
13. Siefried KJ, Acheson LS, Lintzeris N, et al. Pharmacological treatment of methamphetamine/amphetamine dependence: a systematic review. *CNS Drugs*. 2020;34:337-65.
14. Hasin DS. US epidemiology of cannabis use and associated problems. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43:195-212.
15. Compton WM, Han B, Jones CM, et al. Cannabis use disorders among adults in the United States during a time of increasing use of cannabis. *Drug Alcohol Depend*. 2019;204:107468.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

366 ABORDAJE DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD NEUROLÓGICA

GABRIELE C. DE LUCA, ROBERT C. GRIGGS Y S. CLAIBORNE JOHNSTON

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

INTRODUCCIÓN

Los síntomas y las enfermedades neurológicas se encuentran en todos los ámbitos de la práctica clínica. Muchos síntomas de enfermedades del sistema nervioso forman parte de la experiencia diaria de las personas sanas, por ejemplo, en forma de lapsus o actos fallidos, dolor de cabeza, entumecimiento, espasmos musculares, temblores o cambios de humor con sentimientos de euforia y depresión. El problema es descifrar si los síntomas se encuentran dentro del espectro normal de la salud o justifican un estudio más a fondo. La neurología exige un método pragmático y hábil integrado en los principios básicos de la medicina clínica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El conocimiento de la estructura y la función del sistema nervioso es esencial para el método diagnóstico en neurología. Mediante la obtención de una anamnesis y la realización de una exploración neurológica cuidadosas, que pueden ser de tipo virtual,[1] el profesional clínico puede obtener los síntomas y signos clave que permitan para formular los problemas dentro de un marco anatómico y fisiopatológico idóneo, orientando así la evaluación adecuada. El médico experimentado puede llegar rápidamente al diagnóstico neurológico, analizando los detalles más importantes de la anamnesis y generando una hipótesis que pueda ser probada y perfeccionada mediante una exploración neurológica fiable. Al evaluar los síntomas y signos de un paciente, resulta conveniente llegar a un diagnóstico clínico sin hacer referencia a los datos del laboratorio de neurodiagnóstico, que a menudo pueden ser normales cuando aparecen los síntomas por primera vez. Además, la amplia disponibilidad de pruebas neurodiagnósticas de imagen y electrofisiológicas, bioquímicas y genéticas puede conducir a la detección de «anomalías» fortuitas que a menudo causan preocupaciones innecesarias, evaluaciones superfluas inútiles y tratamientos potencialmente perjudiciales. En general, hay que tener presente la pauta de que «es difícil mejorar a un paciente asintomático».

Un método práctico para comprender el fundamento de los síntomas neurológicos de un paciente implica abordar tres preguntas clave:

1. *¿Son los síntomas neurológicos?*
   Un paciente puede presentar un conjunto de síntomas potencialmente neurológicos (como «mareos» en un paciente con una enfermedad cardiovascular u hormigueo peribucal en un paciente con ataques de pánico) o distintos de los neurológicos (como hipo rebelde en un paciente con una lesión en el área postrema de la médula o malestar abdominal ocasionado por una mielopatía torácica). Es importante permitir que los pacientes describan los síntomas con sus propias palabras, pero a menudo son necesarias preguntas directas para caracterizar el problema por completo. Términos como debilidad, entumecimiento, pesadez, calambres y cansancio pueden significar dolor, debilidad o alteración de la sensibilidad en algunos pacientes. La aclaración de los síntomas descritos proporciona pistas críticas para determinar si existe un fundamento neurológico subyacente a su manifestación.
   El contexto también es importante, porque un antecedente de problemas médicos y psiquiátricos generales puede llevar a uno a tener en cuenta una causa distinta de la neurológica. Los antecedentes de malos tratos físicos (cap. 223) o de consumo de alcohol (cap. 364) y de drogas (cap. 365) incorporan un factor de complejidad adicional a la interpretación de los síntomas.
2. *¿Dónde se encuentra la lesión?*
   La organización del sistema nervioso es tal que las enfermedades que afectan a una estructura neuroanatómica suelen dar lugar a conjuntos específicos de síntomas y signos neurológicos, de acuerdo con la alteración de la función de esa estructura. Por esta razón, el médico debe plantear una opinión diagnóstica en términos anatómicos. La anamnesis y la exploración clínica neurológicas se ven mejor como una búsqueda para detectar un patrón de disfunción donde los síntomas hacen pensar en una lesión de unidades neuroanatómicas en concreto. El profesional clínico debe tratar de discernir qué nivel del sistema nervioso está implicado: el sistema nervioso central (supratentorial [vídeos 366-1 a 366-4], la fosa posterior [vídeos 366-5 y 366-6], la médula espinal/columna [vídeo 366-7]) o el sistema nervioso periférico (asta anterior [vídeo 366-8], la raíz nerviosa, el plexo [vídeo 366-9 y e-fig. 366-1], el nervio periférico [vídeo 366-10 y e-fig. 366-2], la unión neuromuscular [vídeo 366-11], el músculo [vídeos 366-12 y 366-13 y e-figs. 366-3 a 366-6]), o bien si el proceso es focal (línea media o lateralizada) o difuso. Una pregunta pertinente en este contexto es: ¿puede una enfermedad explicar todos los síntomas y signos? Un segundo problema es si la anamnesis es indicativa de un solo foco (p. ej., accidente cerebrovascular o tumor) o de múltiples sitios de afectación del sistema nervioso (p. ej., esclerosis múltiple), o bien parte de una enfermedad generalizada (p. ej., deficiencia de vitamina B_{12}, miopatía o polineuropatía).
3. *¿Cuál es la lesión?*
   En el diagnóstico neurológico, la anamnesis suele indicar la naturaleza de la enfermedad o el diagnóstico, mientras que la exploración neurológica la localiza y cuantifica su gravedad. Para llegar a un diagnóstico, los siguientes puntos resultan útiles: tenga en cuenta los antecedentes médicos completos del paciente; considere el ritmo y la duración de los síntomas; determine si los síntomas han sido progresivos sin remisión, o si ha habido fases de meseta o períodos de regreso a la normalidad. Los síntomas de inicio agudo hacen pensar en una causa vascular (cap. 375) o una convulsión (cap. 372); los síntomas que son de inicio subagudo indican una lesión expansiva o compresiva, como un tumor (cap. 175) o un absceso (cap. 382); los síntomas que presentan una evolución fluctuante con agudizaciones y remisiones indican una causa desmielinizante central (cap. 380), y los síntomas crónicos y progresivos hacen pensar en un trastorno degenerativo. Los síndromes tóxicos y metabólicos (cap. 384) suelen ser difusos y pueden manifestarse de forma aguda o crónica.

DIAGNÓSTICO

Anamnesis

La anamnesis neurológica es el componente más importante del diagnóstico neurológico. Para muchas enfermedades, la anamnesis es casi la única vía que se puede explorar. Algunos ejemplos de estos trastornos son las cefaleas (cap. 367), las convulsiones (cap. 372), los trastornos del desarrollo (cap. 385), los trastornos de la memoria (cap. 371) y las enfermedades conductuales (cap. 362). Con frecuencia, una anamnesis cuidadosa determina la causa. Cuando se sospecha un problema neurológico, el médico debe intentar localizar la lesión, proceso que ayuda a establecer si la enfermedad es difusa o focal.

A menudo, la anamnesis es la única forma de diagnosticar enfermedades neurológicas que, por lo general, presentan hallazgos normales o distintos de los focales en la exploración neurológica. Tales enfermedades son, entre otras, los trastornos paroxísticos (como muchos trastornos convulsivos [cap. 372], la narcolepsia [cap. 374], la jaqueca y la mayoría de los otros síndromes de cefalea [cap. 367], así como las diversas causas de mareos) y la mayoría de los tipos de demencia. La anamnesis neurológica suele proporcionar los primeros indicios de que un síntoma es de origen psicológico (cap. 362).

Para orientar al médico en la obtención de una anamnesis neurológica útil, han de seguirse las siguientes pautas:

- *Identifique detenidamente el motivo o problema principal de consulta.* El motivo principal de consulta no solo es importante a la hora de proporcionar la primera pista al médico sobre el diagnóstico diferencial, sino que también es la razón por la que el paciente busca consejo médico y tratamiento. Si el motivo principal no se identifica y aborda de forma adecuada, es posible que se pase por alto el diagnóstico correcto y se lleve a cabo una evaluación diagnóstica inadecuada. El establecimiento de un diagnóstico que no incorpora el motivo principal de consulta con frecuencia se centra en algún proceso simultáneo que no se corresponde con los problemas por los que el paciente solicita atención médica.
- *Empiece con preguntas abiertas y escuche atentamente al paciente todo el tiempo que sea necesario.* A menudo, el paciente ofrece voluntariamente la información más importante al comienzo de la anamnesis. Una buena regla general es escuchar inicialmente durante al menos 5 min sin interrumpir al paciente. Durante este tiempo, se puede obtener información sobre el estado mental del paciente (nivel de atención, función cognitiva y comportamiento), la función de los pares craneales (p. ej., movimientos oculares [v. vídeo 366-5], asimetría facial [v. vídeo 366-13], trastornos del habla [v. vídeo 366-11]) y la función motora (p. ej., aumento o escasez de movimientos espontáneos, como los observados en los trastornos del movimiento [v. vídeo 366-4]). Este período de observación y escucha atenta permite al médico hacer un seguimiento, con preguntas específicas y pertinentes, y maniobras de exploración clínica para plantear una opinión diagnóstica exacta.
- *Precise el momento en que aparecen los síntomas.* Además de la naturaleza del inicio del síntoma (es decir, agudo, subagudo, crónico), el momento en que aparecen los síntomas también puede proporcionar pistas. Por ejemplo, los síntomas pueden estar relacionados con la hora del día. Las cefaleas matutinas tempranas pueden sugerir un trastorno subyacente del sueño, como la apnea obstructiva del sueño, una afección psiquiátrica como la ansiedad o la depresión, o una lesión masiva intracraneal. Los movimientos anormales durante la noche pueden apuntar a un síndrome de piernas inquietas, un trastorno del sueño en fase de movimientos oculares rápidos (REM) o una epilepsia del lóbulo frontal. El momento de la medicación es importante a la hora de evaluar los períodos *on/off* con agentes dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson, o la relación de la quimioterapia con la neuropatía periférica sensitivo-motora dependiente de la longitud (axónica). Los síntomas también pueden seguir a

RESUMEN

Las enfermedades neurológicas se encuentran en todas las esferas de la práctica clínica. Aunque su amplia gama de síntomas, la complejidad de su anatomía y la diversidad de sus fisiopatologías hacen que las afecciones neurológicas sean difíciles de diagnosticar y tratar, un enfoque sistemático puede resultar útil. Al realizar una anamnesis y una exploración neurológica cuidadosas, el médico puede obtener los síntomas y signos clave que permitan plantear los problemas dentro de un marco anatómico y fisiopatológico que facilite el estudio adecuado. Este capítulo revisa los aspectos centrales de la anamnesis y la exploración neurológicas. Se presentan síntomas frecuentes de posible origen neurológico. Se comentan las indicaciones, puntos fuertes y dificultades de las pruebas complementarias utilizadas con frecuencia en neurología clínica, con ejemplos ilustrativos. A lo largo de todo el libro se incluyen claves clínicas para ayudar al clínico a utilizar el proceso de formulación diagnóstica que es fundamental en la neurología clínica.

PALABRAS CLAVE

neurología
anamnesis
exploración
investigaciones
síntomas
diagnóstico

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



E-FIGURA 366-1. Plexopatía braquial izquierda. Mujer de 52 años con una plexopatía braquial izquierda idiopática. Se muestran la atrofia del abductor del meñique (ADM) *(flecha continua)* y los músculos interóseos dorsales *(asterisco)* (**A,** vista dorsal), y el acusado desgaste de la eminencia tenar *(flecha discontinua)* de la mano izquierda (**B,** vista palmar). A la derecha, se muestran las escápulas aladas *(flecha continua),* con flexión del hombro debido a debilidad del músculo serrato anterior (**C**). La afectación de múltiples raíces nerviosas y territorios de nervios periféricos de la extremidad superior izquierda es compatible con una lesión del plexo braquial del lado izquierdo (v. más adelante la inervación de los músculos mencionados) (v. vídeo 366-9). *Inervación de los músculos mencionados:*
DM: C8 y T1, tronco inferior, rama profunda del nervio cubital
Interóseos dorsales: C8 y T1, porción inferior del tronco, nervio cubital
Eminencia tenar: C8 y T1, porción inferior del tronco, nervio mediano
Serrato anterior: C5, C6, C7, nervio o largo

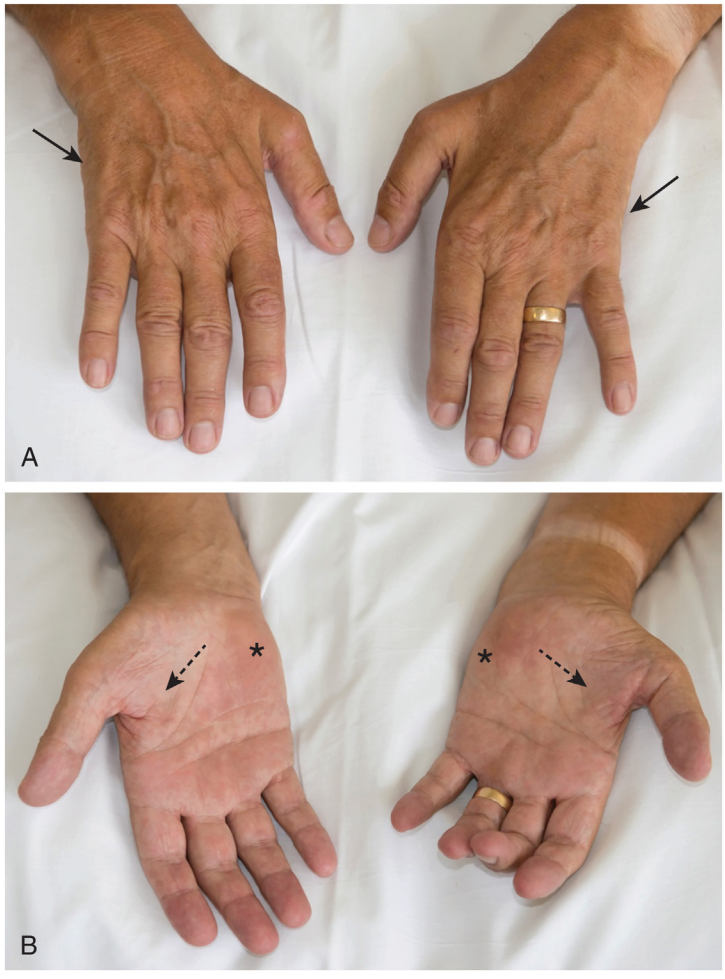

E-FIGURA 366-2. Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Hombre de 69 años con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Se muestran la atrofia del abductor del meñique (ADM) *(flecha continua)* de ambas manos **(A,** vista dorsal), y la eminencia tenar *(flecha discontinua)* y la eminencia hipotenar *(asterisco)* de ambas manos **(B).** Estos signos en las extremidades superiores, junto con las deformidades del pie, como dedos en martillo y pie cavo, y los cambios en el aspecto de las extremidades inferiores (de «botella de champán invertida») (no se muestra) y la marcha equina (estepaje) (v. vídeo 366-10), son todos ellos manifestaciones clásicas de una neuropatía periférica simétrica dependiente de la longitud, como la que se observa en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.



E-FIGURA 366-4. Distrofia facioescapulohumeral. Hombre de 80 años con distrofia facioescapulohumeral. La debilidad facial asimétrica, la atrofia de los músculos pectorales con pliegues axilares prominentes y la atrofia de la parte superior del brazo (con conservación del antebrazo, no se muestra) **(A),** acompañadas de escápulas aladas **(B),** son características patognomónicas de la distrofia facioescapulohumeral. Un abdomen protuberante y la presencia del signo de Beevor también son manifestaciones clásicas de este diagnóstico (v. vídeo 366-13).



E-FIGURA 366-3. Distrofia miotónica. Hombre de 58 años con distrofia miotónica de tipo 1. Las manifestaciones faciales, como calvicie frontal, ptosis y atrofia del músculo temporal **(A),** y debilidad del orbicular de los párpados (mostrada por la incapacidad de enterrar las pestañas con el cierre forzado del ojo) **(B),** son típicas de la distrofia miotónica. Estas características faciales, junto con la presencia de una miotonía clínica, son patognomónicas del diagnóstico (v. vídeo 366-12).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



E-FIGURA 366-5. Miositis por cuerpos de inclusión. Hombre de 66 años con miositis por cuerpos de inclusión. La miositis por cuerpos de inclusión es una miopatía inflamatoria que, normalmente, es resistente a los fármacos inmunodepresores. Atrofia de los músculos ventromediales del antebrazo (**A**, vista anterior; **B**, vista lateral). Conservación de la flexión en las articulaciones metacarpofalángicas con parálisis completa de la flexión en las articulaciones interfalángicas proximales y distales (**C**). Estos signos (**A-C**), junto con la atrofia del cuádriceps (especialmente de los vastos medial y lateral) (**D**) y la debilidad del dorsiflexor del tobillo (no se muestra), son manifestaciones muy características de la miositis por cuerpos de inclusión. Otros músculos con frecuencia afectados son el bíceps braquial, el tríceps y los flexores de la muñeca.

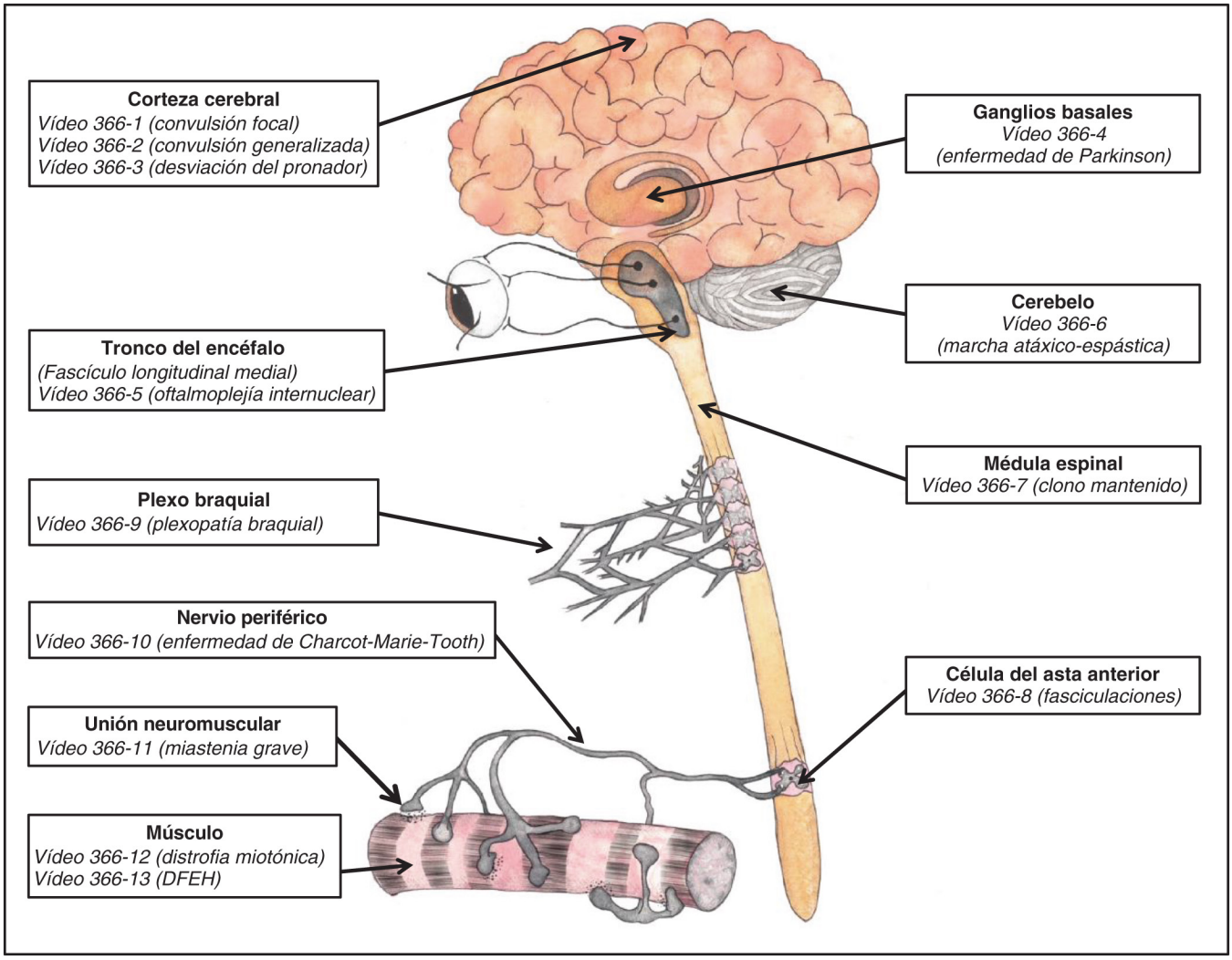

E-FIGURA 366-6. Vídeos que ilustran los hallazgos neurológicos. DFEH, distrofia muscular facioescapulohumeral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

un precipitante específico, como la pérdida de tono muscular con desencadenantes emocionales en la cataplejía, una sensación de descarga eléctrica con la flexión del cuello en la desmielinización cervical, el entumecimiento y la debilidad cuando la presión focal prolongada en una extremidad provoca una neuropatía por compresión, o las convulsiones de nueva aparición tras el consumo de alcohol o drogas. La debilidad muscular de la parálisis periódica hipopotasémica suele agudizarse tras una comida rica en hidratos de carbono.

- *Obtenga una anamnesis paralela de otras personas que puedan aportar nuevos datos.* Los familiares o acompañantes suelen proporcionar información clave, o pendiente, sobre el inicio y la evolución de trastornos neurológicos que alteran el estado mental, ya sean episódicos (p. ej., la pérdida de conciencia en el síncope [cap. 49] o la epilepsia [cap. 372; v. vídeos 366-1 y 366-2]) o progresivos (p. ej., la demencia degenerativa [cap. 371] o el tumor cerebral [cap. 175]), o bien que influyen en la conciencia de enfermedad del paciente (p. ej., la anosognosia en lesiones del hemisferio no dominante). Es importante destacar que estos testimonios de otras personas pueden proporcionar un contexto de la vida real que arroje luz sobre la gravedad y el efecto de los síntomas del paciente sobre su estado funcional.
- *Recopile los antecedentes médicos, farmacológicos, psiquiátricos, familiares, sociales y laborales completos.* Muchas enfermedades neurológicas son complicaciones de trastornos médicos subyacentes o se deben a efectos adversos de fármacos. Por ejemplo, el síndrome de encefalopatía reversible posterior puede ser una complicación de la enfermedad renal (cap. 100), y la encefalopatía tras la cirugía bariátrica puede ser secundaria a la deficiencia de tiamina (cap. 384). El parkinsonismo (cap. 378) es una complicación frecuente del uso de fármacos antieméticos (p. ej., metoclopramida o proclorperacina) y de numerosos neurolépticos (cap. 402). Una gran cantidad de trastornos neurológicos tienen un componente hereditario, por lo que a menudo un antecedente familiar positivo ayuda a establecer el diagnóstico. Las exposiciones laborales desempeñan un papel importante en diferentes trastornos neurológicos, como el síndrome del túnel carpiano (p. ej., lesiones repetidas en operarios de máquinas o personas que usan teclados), la neuropatía periférica (p. ej., exposición al plomo u otras toxinas) y el parkinsonismo (p. ej., exposición a metales pesados).
- *Resuma la anamnesis del paciente.* Un resumen de la anamnesis es una forma eficaz de garantizar que todos los detalles fueron tratados en la medida suficiente como para emitir un diagnóstico provisional. Este resumen ofrece una oportunidad para que el médico llene las lagunas de la anamnesis que no eran evidentes cuando fue obtenida inicialmente, así como para que el paciente o su representante corrijan cualquier información errónea.
- *Termine preguntando si el paciente había considerado o estaba preocupado por un diagnóstico en concreto y cuáles son sus expectativas ante la visita.* Estas preguntas le permiten al médico evaluar las preocupaciones del paciente sobre sus síntomas y afecciones, y sus conocimientos sobre ellos. Algunos pacientes tienen un diagnóstico específico en mente que los impulsa a buscar atención médica. La esclerosis múltiple (cap. 380; v. vídeos 366-5 y 366-6), la esclerosis lateral amiotrófica (cap. 387; v. vídeo 366-8), la enfermedad de Alzheimer (cap. 371) y los tumores cerebrales (cap. 175) son enfermedades que los pacientes suelen tener en mente como posibles causas de sus síntomas neurológicos. La conversación también ayuda a orientar cómo analizar el pronóstico, especialmente en pacientes con enfermedad neurológica avanzada.
- *Evite el sesgo de derivación y mantenga un planteamiento abierto.* A menudo, los pacientes acuden a una consulta con un diagnóstico neurológico ya en mente, ya sea autogenerado o proporcionado por el médico que los deriva. En estas situaciones, es importante hacer que el paciente intente aislarse de los eventuales resultados de pruebas diagnósticas previas y de las opiniones de los profesionales sanitarios anteriores. En ocasiones, los médicos pueden verse influidos por la opinión de sus colegas y, en consecuencia, pasar por alto elementos clave de la anamnesis, fundamentales para el diagnóstico.
- *No se deje confundir por eventuales hallazgos accidentales en los estudios neurodiagnósticos.* Lesiones como las anomalías congénitas del cerebro o la médula espinal, los pequeños meningiomas, los quistes subaracnoideos, las pequeñas cavidades de la médula espinal, los cambios degenerativos de la columna vertebral y los pequeños aneurismas cerebrales detectados mediante TC o RM son, a menudo, hallazgos casuales o incluso variantes normales, y no las causas de los síntomas actuales. Una buena regla que se debe considerar es «nunca pida (o examine) una prueba hasta que haya decidido lo que busca».

Consideraciones importantes: malos tratos físicos y drogadicción

Las lesiones traumáticas (cap. 368) y el abuso de sustancias psicoactivas (caps. 364 y 365) suelen ser difíciles de detectar mediante la anamnesis y la exploración. Las personas que han recibido malos tratos físicos, sexuales y/o emocionales no pueden o no quieren denunciar el abuso, a pesar de que tal daño puede producir o contribuir a los síntomas. Las personas que abusan del alcohol (cap. 364) o de las drogas (cap. 365) no suelen dar cuenta exacta de su consumo de estos agentes, que por sí mismos pueden causar multitud de trastornos neurológicos. Por lo tanto, es importante realizar un análisis sistemático y sensible de la posibilidad de estas causas frecuentes de síntomas neurológicos en cada paciente. Es de suma importancia la concienciación y la atención a los signos, a menudo sutiles, que indican un traumatismo físico (cap. 223).

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS AGUDOS QUE REQUIEREN UN DIAGNÓSTICO Y UN TRATAMIENTO INMEDIATOS

La mayoría de los diagnósticos neurológicos se realizan mediante una anamnesis cuidadosa y exhaustiva, y una exploración completa y adecuada. Sin embargo, la eventual aceleración de la enfermedad y la disponibilidad de un tratamiento que salve la vida, y que solo sea eficaz si se administra a los pocos minutos de evaluar a un paciente, determinan una acción rápida en varias circunstancias específicas. El coma (cap. 373), las convulsiones repetitivas (cap. 372), el accidente cerebrovascular agudo (caps. 376 y 377), la sospecha de meningitis y encefalitis (caps. 381 y 383), los traumatismos craneoencefálicos (cap. 368) y la compresión aguda de la médula espinal se diagnostican mediante una evaluación clínica y de laboratorio, y debe instaurarse un tratamiento urgente en cuanto se estabilicen la ventilación y el estado cardíaco.

En caso de compresión aguda de la médula espinal, el diagnóstico diferencial incluye la mielopatía transversa (cap. 380), el shock medular (cap. 368), el síndrome de la médula central (cap. 368), el síndrome de hemisección medular (Brown-Séquard) (cap. 368), el síndrome del cono medular (cap. 369) y el síndrome de la cauda equina (cap. 369). La causa puede ser un traumatismo espinal agudo (cap. 368), un absceso epidural espinal (cap. 382) o un hematoma epidural espinal (cap. 369). El diagnóstico por imagen urgente está indicado y debe ir seguido, si es posible, de un abordaje quirúrgico específico.

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

La exploración neurológica es una extensión de la anamnesis, que puede confirmar la presencia de enfermedad; detectar manifestaciones insospechadas o asintomáticas; localizar el proceso, cuando existe una lesión fija, y proporcionar indicios de la etiología. Por ello, muchas pruebas de función neurológica están indicadas de forma sistemática en todos los pacientes. Sin embargo, a efectos prácticos, no existe una exploración neurológica «completa»; el médico experto lleva a cabo una exploración básica y añade o resta elementos, según esté indicado desde el punto de vista clínico.

La exploración neurológica debe adaptarse al entorno clínico del paciente. El abordaje de un paciente ambulatorio en consultorio es considerablemente diferente del abordaje de un paciente en estado crítico. La exploración de un paciente con síntomas específicos se centra en los hallazgos específicos de ese paciente. Así, en pacientes con trastornos del comportamiento o de la memoria están indicadas pruebas detalladas de las funciones intelectuales, y en pacientes con síntomas de dolor, entumecimiento o debilidad deberían realizarse pruebas más detalladas de la sensibilidad. Es importante realizar todas las pruebas habituales en pacientes con anomalías en un determinado ámbito de la disfunción neurológica; de lo contrario, puede producirse una localización errónea de una lesión o un proceso patológico. Para que las desviaciones de la normalidad sean reconocidas y cuantificadas, un médico debe tener una amplia experiencia en la evaluación sistemática de personas sanas.

EXPLORACIÓN GENERAL

Los signos o síntomas neurológicos específicos deben dar pie a una exploración física general dirigida a las afecciones que pueden tener trascendencia neurológica. La exploración del cuero cabelludo y el cráneo debe centrarse en cualquier anomalía del contorno o la simetría. El engrosamiento localizado del cráneo o un grupo de vasos sanguíneos anómalos podría indicar un meningioma (cap. 175) o una malformación arteriovenosa (cap. 377) subyacente; los hundimientos del cráneo pueden representar la consecuencia de una fractura (cap. 368). En ocasiones, un aumento de tamaño del perímetro cefálico en un adulto (mayor de 55 a 60 cm) es una variante normal, a menudo hereditaria, pero podría indicar una anomalía de larga duración del cerebro o la médula espinal en un paciente con una enfermedad subyacente del sistema nervioso central. Se deben evaluar la amplitud de movimiento del cuello, la elevación de la pierna estirada y la curvatura de la columna (escoliosis; cap. 86). Las deformidades de la columna vertebral o de las extremidades pueden indicar la causa de los signos neurológicos de presentación o proporcionar una explicación adecuada no neurológica del síntoma principal.

Se debe inspeccionar la piel en busca de neurofibromas y manchas café con leche (p. ej., neurofibromatosis de tipo I; cap. 385), adenoma sebáceo (p. ej., esclerosis tuberosa; cap. 385), lipomas (p. ej., lipomatosis), nevos vasculares (p. ej., síndrome de Sturge-Weber [cap. 385], si se encuentra en la distribución del nervio trigémino) y nevos/almohadilla de grasa u hoyuelo cutáneo con pelos oscuros (p. ej., espina bífida o mielodisplasia, cuando se encuentran sobre la región sacra). Las lesiones de los nervios periféricos pueden asociarse a cambios vasomotores o tróficos en la piel suprayacente o crecimiento irregular del cabello o las uñas.

La evaluación de la presión arterial y la frecuencia cardíaca (con mediciones ortostáticas, cuando esté indicado) ha de realizarse de forma sistemática. La auscultación carotídea en busca de soplos está indicada en personas de edad avanzada, especialmente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en presencia de síntomas o signos neurológicos focales. La evaluación de los pulsos periféricos puede proporcionar pistas importantes relacionadas con los síntomas sensitivos o motores.

En pacientes con síntomas vesicales, intestinales o de las piernas suele estar indicada la evaluación del tono del esfínter rectal. La limitación de la amplitud de movimiento articular o la hinchazón indolora de las articulaciones pueden ser un signo de una lesión neurológica no sospechada. La presencia de adenopatías debe hacer sospechar una infección subyacente o una neoplasia maligna que afecte no solo a esos ganglios, sino también a partes del sistema nervioso.

COMPONENTES DE LA EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

La exploración neurológica comienza con el primer examen visual del paciente y continúa durante toda la consulta. Las formas de dar la mano caminar y sentarse, la vestimenta y el comportamiento general pueden proporcionar pistas útiles que ayudan a orientar la anamnesis y la exploración. Los rasgos faciales orientan a los médicos sobre líneas específicas de investigación y exploración. Se cuentan entre ellos crestas supraorbitarias y mandíbula prominentes (acromegalia; cap. 205), globos oculares salientes y retracción de los párpados con expresión de mirada fija (bocio exoftálmico; cap. 207), calvicie frontal, ptosis y boca caída (distrofia miotónica; cap. 389; v. vídeo 366-12 y e-fig. 366-3), ptosis fatigable y expresión gruñona (miastenia grave; cap. 390; v. vídeo 366-11), y facies inexpresiva con frecuencia de parpadeo reducida (enfermedad de Parkinson; cap. 378; v. vídeo 366-4).

Los diversos aspectos de la exploración neurológica detallada se analizan en apartados específicos de síntomas y enfermedades que se describen más adelante. Los principales componentes objeto de la exploración son el estado mental, los pares craneales, la coordinación motora (incluida la de los reflejos), sensitiva y cerebelosa, y la marcha, y deben formar parte de la exploración «básica» y evaluarse en todos los pacientes.

Una anamnesis cuidadosa suele proporcionar una evaluación adecuada del estado mental: nivel de conciencia, orientación, memoria, función del lenguaje, estado de afecto y capacidad de comprensión. Las anomalías en cualquiera de estas funciones exigen pruebas más detalladas. Las pruebas detalladas del estado de conciencia también están indicadas cuando los síntomas principales hacen pensar en un problema cognitivo.

La función de los pares craneales, que debe evaluarse en todos los pacientes, se determina a partir de la agudeza visual (con y sin corrección); el fondo de ojo; los campos visuales; las pupilas (tamaño y reactividad directa y consensual a la luz); la motilidad ocular (v. vídeo 366-5); el movimiento mandibular, facial, palatino, cervical y lingual (p. ej., fasciculaciones linguales; v. vídeo 366-8), y la audición.

La exploración de la función motora (cap. 389) es fundamental en todos los pacientes. Debe observarse al paciente para detectar temblores (cap. 379; v. vídeos 366-4 y 366-10) y otros movimientos anormales, e inspeccionar los músculos para detectar fasciculaciones (v. vídeo 366-8). El volumen muscular (atrofia o hipertrofia), el tono (flácido, espástico o rígido) y la fuerza pueden evaluarse fácilmente. La distribución de la debilidad a menudo arroja luz sobre la localización basada en el patrón (p. ej., neurona motora superior, miotómica, periférica [v. vídeos 366-9 a 366-11 y 366-13]). Las pruebas de fuerza deben incluir la evaluación de actividades funcionales específicas, como la capacidad de sentarse desde el decúbito supino, levantarse desde una flexión profunda de rodillas o una silla baja, caminar sobre los talones y los dedos de los pies, levantar los brazos por encima de la cabeza y apretar el puño.

Los reflejos miotáticos son el componente más objetivo de la exploración motora y son útiles a la hora de confirmar la localización (es decir, central frente a periférica) de la disfunción motora. Los reflejos y las respuestas plantares han de tener en cuenta la simetría derecha-izquierda y la disparidad entre los reflejos proximales y distales en una extremidad o entre los reflejos de los brazos y las piernas. Los reflejos del bíceps, tríceps, braquiorradial, cuádriceps y tobillo deben cuantificarse con puntuaciones de 0 a 4 (0 = ausente; 1 = hipoactivo; 2 = normal; 3 = enérgico; 4 = clono).

La exploración de la sensibilidad no tiene por qué ser detallada (cap. 388), a menos que existan síntomas sensitivos. Sin embargo, se debe llevar a cabo la evaluación al menos de una fibra grande (p. ej., sensibilidad vibratoria y postural con el uso de un diapasón o moviendo una articulación distal, respectivamente) y una fibra pequeña (p. ej., dolor o temperatura con el uso respectivo de una aguja de un solo uso o un diapasón calentado). Si los cambios sensitivos no siguen una distribución periférica, se debe evaluar la función sensitiva cortical (discriminación de dos puntos, grafestesia o estereognosia).

Es preciso evaluar la función apendicular (dedo-nariz-dedo, talón-espinilla) y troncal (equilibrio estático) (v. vídeo 366-6). Los movimientos rápidos y alternantes de la lengua, las manos, los dedos y los pies pueden apuntar a una lesión piramidal, extrapiramidal o cerebelosa, si la frecuencia, la amplitud (v. vídeo 366-4) o el ritmo, respectivamente, están afectados. Se debe observar la asimetría de movimientos. La deriva del pronador es un signo sensible de debilidad de la neurona motora superior.

La evaluación de la capacidad de un paciente para permanecer de pie y caminar proporciona pistas importantes sobre las funciones motora, sensitiva y cerebelosa. Debe indicarse al paciente que camine por la habitación con normalidad, luego sobre los talones, después sobre las puntas de los pies y, por último, en tándem (de talón a punta de pie) (v. vídeos 366-4, 366-6 y 366-10). Si un paciente ambulatorio puede levantarse desde una flexión profunda de la rodilla y caminar sobre los talones y los dedos de los pies, es probable que la fuerza de las extremidades inferiores sea normal, y ello puede excluir la necesidad de una prueba muscular individual. Debe evaluarse la inestabilidad postural (v. vídeos 366-4 y 366-6).

PACIENTE COMATOSO

En los pacientes con disminución del nivel de conciencia, se han de tener en cuenta las lesiones en el sistema de activación reticular ascendente, el tálamo o la lesión difusa de los hemisferios cerebrales. Para evaluar estas posibilidades, es necesaria una exploración rápida, que difiere considerablemente de la de una persona alerta y consciente (cap. 373). En los pacientes con nivel de conciencia disminuido no se pueden probar muchos aspectos de la exploración neurológica, aunque se puede obtener una cantidad importante de información. En la inspección, la atención debe centrarse en la exploración del nivel de conciencia, el patrón respiratorio, la posición de los párpados y los ojos en la mirada primaria, el tamaño de las pupilas, y los movimientos espontáneos de los ojos y las extremidades. Se deben buscar signos de lesión relacionados con convulsiones, como los producidos al morderse la lengua. La evaluación del fondo de ojo debe buscar hemorragias (v. fig. 391-28) o papiledema (v. fig. 391-25),[2] y el examen de los reflejos de los nervios craneales, incluidos los reflejos pupilar, corneal, vestibuloocular y nauseoso, puede proporcionar información valiosa sobre posibles procesos intracraneales contribuyentes y la función del tronco encefálico. La naturaleza y la distribución de las respuestas motoras a los estímulos (dolorosos) ayudan a la localización. Cuando son claramente asimétricos, los reflejos miotáticos indican una disfunción de la unidad motora. Sin embargo, las asimetrías leves son mucho menos importantes que en un paciente despierto, especialmente porque es probable que los reflejos fluctúen de un momento a otro. Los elementos concretos de la exploración general también deben ser evaluados con prontitud. Entre ellos se cuentan signos de traumatismo craneal y vertebral, dolor del cráneo en la percusión, rigidez de la nuca (no en pacientes con un traumatismo craneal o cervical) y signos de malos tratos físicos.

SÍNTOMAS FRECUENTES DE POSIBLE ORIGEN NEUROLÓGICO

MOVIMIENTOS ESPONTÁNEOS

Los temblores, las sacudidas, las fasciculaciones, los calambres y los espasmos musculares (cap. 379) son síntomas frecuentes. La causa de los movimientos espontáneos puede encontrarse en cualquier nivel del sistema nervioso. En general, los movimientos que aparecen en toda una extremidad o en más de un grupo muscular al mismo tiempo son provocados por una enfermedad del sistema nervioso central. Es probable que los movimientos limitados a un solo músculo sean reflejo de enfermedad de la unidad motora (incluidas las motoneuronas del tronco encefálico y la médula espinal; v. vídeo 366-8). Cuando los movimientos espontáneos de un músculo se asocian a dolor intenso, los pacientes suelen utilizar el término «calambre». El calambre es un trastorno, definido médicamente, que refleja la contracción intensa de un gran grupo de unidades motoras. Los calambres en las piernas son ocasionalmente signo de una enfermedad subyacente de la célula del asta anterior, las raíces nerviosas o el nervio periférico; sin embargo, los calambres son frecuentes en personas normales, sobre todo en los ancianos, y suelen ser benignos. Cuando son graves, provocan una contracción muscular tan intensa que se produce una lesión muscular, y las concentraciones de las enzimas musculares (p. ej., creatina cinasa) se encuentran elevadas en la sangre.

Las infrecuentes enfermedades musculares en las que una deficiencia enzimática interfiere en el uso del sustrato energético para el ejercicio (p. ej., enfermedad de McArdle; cap. 389) a menudo se asocian a contracturas musculares graves, provocadas por el ejercicio. Estas contracturas son eléctricamente silentes en la electromiografía, a diferencia de la intensa actividad de la unidad motora que se observa con los calambres. Tales contracturas no deben confundirse con la limitación de la amplitud del movimiento articular resultante de una enfermedad articular antigua o de una debilidad de larga duración, aunque también se denominan *contracturas.*

Con frecuencia, las intensas contracciones musculares de la tetania son dolorosas. Aunque suele ser reflejo de la hipocalcemia (cap. 227), en ocasiones la tetania se observa sin alteraciones electrolíticas demostrables. Se produce por la hiperexcitabilidad de los nervios periféricos. De modo parecido, en el síndrome del tétanos producido por una toxina clostrídica (cap. 271), las contracciones musculares, intensamente dolorosas y potencialmente mortales, surgen de nervios periféricos hiperexcitables. Varios trastornos tóxicos, como la intoxicación por estricnina y el envenenamiento por picadura de la araña viuda negra, producen espasmos neurógenos similares.

MIALGIAS

En ausencia de contracciones musculares anómalas, los dolores musculares (mialgias) agudos son un síntoma sumamente frecuente. Cuando ese dolor aparece tras un ejercicio intenso o en el contexto de una enfermedad viral aguda (p. ej., la gripe), probablemente refleje una lesión muscular. En tales pacientes, la concentración sérica de creatina cinasa a menudo se encuentra elevada. Es poco habitual que este signo, frecuente y básicamente normal, de lesión muscular se asocie con debilidad o enfermedad muscular continua demostrable. Las mialgias crónicas son un síntoma habitual, pero rara vez se relacionan

con una enfermedad muscular definible. En presencia de debilidad muscular proximal progresiva, las mialgias indican una miopatía inflamatoria o inmunitaria subyacente (caps. 248 y 389).

DEBILIDAD

Los pacientes suelen presentar signos motores antes que síntomas motores y, a la inversa, síntomas sensitivos antes que signos sensitivos. Por lo tanto, es posible que los pacientes con debilidad, incluso grave,[3] no comuniquen síntomas de debilidad. De manera algo paradójica, los pacientes que refieren «debilidad» a menudo no presentan datos confirmatorios en la exploración que documenten la presencia de debilidad.

Cuando se confirma que la debilidad es síntoma de una enfermedad neurológica subyacente, una lesión del sistema nervioso periférico (es decir, de la unidad motora) es con frecuencia la culpable (caps. 387, 389 y 390).[4] El patrón de debilidad (neurona motora superior frente a neurona motora inferior), y los signos y síntomas neurológicos asociados ayudan a localizar la lesión responsable (v. vídeos 366-3 y 366-6 a 366-13, y e-figs. 366-1 a 366-6). En ausencia de debilidad objetiva en la exploración neurológica, es más probable que el síntoma de debilidad sea síntoma de una enfermedad completamente ajena al sistema nervioso (tabla 366-1), más que de una enfermedad neuromuscular.

DEBILIDAD EPISÓDICA E INTERMITENTE

El síntoma de crisis de debilidad o parálisis intensas en un paciente con fuerza basal normal es poco habitual e indica una canalopatía iónica subyacente (p. ej., parálisis periódica; cap. 389) o un trastorno de la unión neuromuscular (p. ej., miastenia grave [v. vídeo 366-11] o síndrome miasténico; cap. 390). En ocasiones, los pacientes con narcolepsia también refieren parálisis intermitente, como reflejo de la parálisis del sueño (cap. 374). La exposición al calor en un paciente con una enfermedad desmielinizante, como la esclerosis múltiple (cap. 380), también puede provocar una debilidad intermitente, pero normalmente se observan otras manifestaciones de una lesión subyacente de la motoneurona superior (v. vídeos 366-6 y 366-7).

MAREO

Mareo es un término vago que puede obedecer a diversas causas (fig. 366-1), como vértigo (percepción ilusoria de que el entorno gira; cap. 396), inestabilidad (desequilibrio sin sensación interna anómala en la cabeza), presíncope (impresión de desmayo inminente; cap. 49) o aturdimiento (sensación de flotación difícil de describir; cap. 49).[5] El vértigo (v. fig. 396-3) sugiere como causa probable una enfermedad del laberinto, el nervio vestibular, el tronco encefálico o el cerebelo. Cuando la inestabilidad y la pérdida del equilibrio no se asocian con el vértigo, especialmente si la inestabilidad parece ser desproporcionada con respecto a otros síntomas del paciente, es probable que exista un trastorno generalizado de la función sensitiva o motora (p. ej., esclerosis múltiple [v. vídeo 366-6] o enfermedad de Charcot-Marie-Tooth [v. vídeo 366-10]). En el paciente inestable también se deben tener en cuenta los trastornos extrapiramidales (v. vídeo 366-4) (p. ej., enfermedad de Parkinson), cerebelosos y endocrinos (p. ej., hipotiroidismo). Normalmente, el presíncope no se debe a un trastorno neurológico focal y ha de llevar al médico a estudiar posibles arritmias cardíacas, síncope de origen neurológico (p. ej., vasovagal), causas endocrinas o neurovegetativas (cap. 49).

ALTERACIONES DE LA MARCHA Y LA POSTURA

La capacidad para ponerse de pie y caminar de manera coordinada y sin esfuerzo exige la integridad de todo el sistema nervioso.[6] Los déficits relativamente sutiles localizados en una parte del sistema nervioso producen anomalías características (tabla 366-2; v. vídeos 366-4, 366-6 y 366-10).

TABLA 366-1 TRASTORNOS ACOMPAÑADOS HABITUALMENTE DE DEBILIDAD

CAUSAS NEUROLÓGICAS

Sistema nervioso central

- Lesiones de la motoneurona superior: espasticidad (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple o accidente cerebrovascular)
- Trastornos de los ganglios basales: rigidez (p. ej., enfermedad de Parkinson)

Sistema nervioso periférico

- Trastornos de la unidad motora (p. ej., neuropatía periférica o miopatía)

CAUSAS NO NEUROLÓGICAS

- Insuficiencia cardíaca
- Insuficiencia respiratoria
- Nefropatía, hepatopatía y otras enfermedades metabólicas
- Alcoholismo y otras enfermedades relacionadas con toxinas
- Trastornos funcionales
- Trastornos psiquiátricos (p. ej., depresión, trastornos facticios o simulación)

SÍNTOMAS SENSITIVOS Y DOLOR

Los síntomas sensitivos, que pueden ser negativos o positivos, y el dolor se encuentran entre los cuadros neurológicos más frecuentes. Los síntomas negativos se refieren a una pérdida de sensibilidad, por ejemplo, con entumecimiento, mientras que los síntomas positivos, que pueden aparecer de forma espontánea o provocados por la estimulación de los receptores sensitivos, consisten en parestesias y disestesias. Las parestesias consisten en una sensación de hormigueo, cosquilleo, prurito, compresión, opresión, frío o calor. Las disestesias se refieren a sensaciones anómalas y desagradables, a menudo de hormigueo, malestar o dolor. Las disestesias comprenden la hiperalgesia (mayor dolor por un estímulo que, en condiciones normales, provoca un dolor limitado) y la alodinia (dolor provocado por estímulos inocuos). Por el contrario, la hipoestesia indica una disminución de la sensibilidad a la estimulación (p. ej., pérdida o alteración del tacto), mientras que la hipoalgesia se refiere específicamente a una disminución de la respuesta al dolor frente a un estímulo doloroso en condiciones normales.

Por lo que respecta al dolor (cap. 26), el objetivo inicial es determinar si es secundario a una lesión en el sistema nervioso (dolor neuropático), si se debe a una enfermedad de las estructuras viscerales o somáticas (dolor nociceptivo) o si no tiene una causa orgánica identificable (dolor idiopático). El dolor neuropático se origina con más frecuencia a partir de lesiones de los nervios periféricos y las raíces raquídeas, pero la interrupción de las fibras sensitivas en el sistema nervioso central también es una causa importante.

Las neuropatías periféricas provocan alteraciones sensitivas que dependen del grupo de nervios afectados (cap. 388). En las neuropatías con predominio de fibras grandes, las parestesias son frecuentes. En la exploración, la sensibilidad vibratoria y la postural articular se encuentran alteradas. Por el contrario, la percepción del dolor y la temperatura se encuentra relativamente conservada. El movimiento puede volverse torpe y atáxico, y los reflejos tendinosos se pierden pronto. Con una pérdida grave de la propiocepción, los pacientes pueden presentar movimientos seudoatetósicos de las manos extendidas, ataxia sensitiva o temblores posturales y de acción (v. vídeo 366-10). Por el contrario, las neuropatías con predominio de fibras pequeñas con frecuencia producen dolor espontáneo, que puede ser de calidad urente, lancinante, o sorda o imprecisa. La percepción del dolor y la temperatura se ve afectada de manera desproporcionada en estas neuropatías, y la disfunción neurovegetativa puede ser una manifestación de ellas. Algunos ejemplos de neuropatías de fibra pequeña son la diabetes y el alcoholismo. La mayoría de las neuropatías sensitivas presentan una pérdida sensitiva, que comienza a nivel distal y depende de la distancia de la terminación nerviosa desde la médula espinal. En comparación, las lesiones que afectan a los ganglios de las raíces dorsales, que dan lugar a neuronopatías sensitivas, también pueden afectar al tronco y la cara. En una radiculopatía, los cambios sensitivos debidos a una lesión de la raíz nerviosa (cap. 369) afectan a un dermatoma. Normalmente, el dolor radicular es agravado o intensificado por maniobras que estiran la raíz nerviosa afectada, como la prueba de elevación de la pierna estirada, o al inclinarse hacia adelante mediante tracción sobre el nervio ciático. Con la afectación de la raíz nerviosa distal, como en el síndrome de la cola de caballo,[7] las deficiencias sensitivas implican a múltiples raíces y pueden conducir a anestesia en silla de montar y reducción de la sensibilidad asociada con la salida de la orina o las heces.

Las lesiones de la médula espinal pueden ocasionar síntomas sensitivos, cuya naturaleza depende de la parte de la médula afectada. En la afectación de las columnas dorsales, como la que ocurre en la esclerosis múltiple (cap. 380), la deficiencia de vitamina B_{12} (cap. 384) y la espondilosis cervical (cap. 369), los pacientes suelen comunicar una sensación de compresión o tirantez en banda en la región afectada. También pueden presentar el signo de Lhermitte (parestesia que irradia hacia abajo por la espalda y/o las extremidades con la flexión del cuello). La exploración muestra una alteración ipsilateral de las sensibilidades vibratoria y postural articular, con relativa conservación de la sensibilidad dolorosa y térmica. Por el contrario, con la afectación de los haces espinotalámicos en las columnas anterolaterales (como en la cordotomía) o de la porción central de la médula donde se cruzan las fibras espinotalámicas (como en la siringomielia; cap. 385), los pacientes presentarán alteración de la sensibilidad dolorosa y térmica, con conservación relativa de la sensibilidad vibratoria y postural articular, y táctil superficial. Las lesiones talámicas provocan pérdida sensitiva hemicorporal profunda (en la cara, el brazo, el tronco y la pierna), que puede asociarse con un síndrome de dolor talámico. Las lesiones corticales somatosensitivas provocan pérdida sensitiva contralateral de distribución variable. La afectación cortical lateral provoca una alteración sensitiva en la cara y el brazo en comparación con la afectación cortical medial, que ocasiona síntomas predominantes en las piernas. La disfunción de las modalidades sensitivas corticales, que incluyen problemas con la discriminación de dos puntos, grafestesia y estereognosia, es una manifestación típica. Tanto para las lesiones centrales como para las periféricas, también pueden existir deficiencias motoras que ayuden a localizar la lesión.

DOLOR DE CABEZA

El dolor de cabeza suele ser primario (benigno), aunque puede ser debilitante (cap. 367). Una anamnesis exhaustiva combinada con exploraciones generales y neurológicas suelen revelar indicios importantes. Las causas secundarias siempre deben tenerse en cuenta, identificarse y tratarse a tiempo, ya que pueden poner en peligro la vida del

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

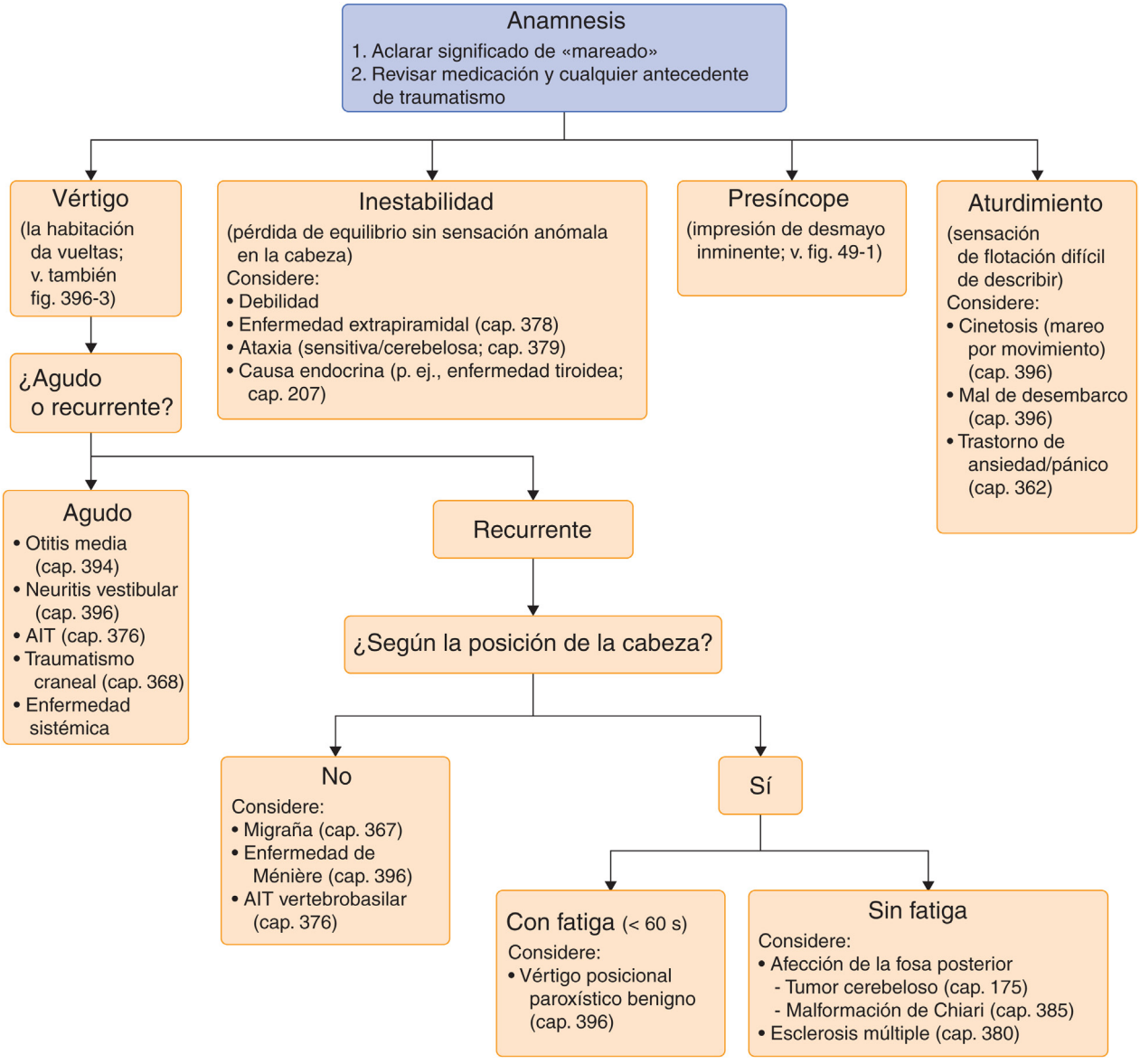

FIGURA 366-1. **Abordaje del paciente que refiere mareo.** AIT, ataque isquémico transitorio.

paciente. Entre las características de la cefalea que deben hacer sospechar una causa secundaria se incluyen el inicio «en trueno» (p. ej., en la hemorragia subaracnoidea); precipitación por maniobra de Valsalva o tos (p. ej., malformación de Chiari de tipo I) o cambio postural/posicional (hipotensión del LCR); cambio en el patrón o empeoramiento progresivo de cefaleas anteriores (p. ej., tumor cerebral), y embarazo (p. ej., vasculopatía). Una edad de inicio relativamente avanzada (> 50 años), la presencia de rasgos sistémicos (p. ej., fiebre, malestar, pérdida de peso involuntaria) y los síntomas neurológicos acompañantes (especialmente si son unilaterales) deben considerarse señales de alarma, que requieren una evaluación adicional urgente (p. ej., marcadores inflamatorios, neuroimagen, punción lumbar). Los medicamentos, las exposiciones a sustancias psicoactivas (p. ej., el alcohol, la cafeína y las drogas ilícitas) y las alteraciones del sueño (p. ej., la apnea obstructiva del sueño) son factores causantes de cefalea que suelen pasarse por alto.

FATIGA

Los síntomas de agotamiento físico, cansancio y astenia suelen ser síntomas de enfermedades distintas de las del sistema nervioso. Las enfermedades asociadas con un síntoma de «debilidad» (p. ej., anemia, disfunción endocrina o enfermedad inflamatoria), y los trastornos psiquiátricos y del comportamiento (cap. 362) son todas causas frecuentes de cansancio. El síndrome de fatiga crónica y muchos casos de fibromialgia (cap. 253) presentan el cansancio como síntoma predominante e incapacitante. Estos trastornos vienen definidos en parte por la ausencia de signos neurológicos compatibles y la ausencia de enfermedad demostrable en el sistema nervioso.

Entre los trastornos neurológicos asociados a fatiga por mecanismos que se desconocen se encuentran la esclerosis múltiple (cap. 380; v. vídeos 366-6 y 366-7), la enfermedad de Parkinson (cap. 378; v. vídeo 366-4) y la enfermedad de la neurona motora (cap. 387; v. vídeo 366-8). Los trastornos del sueño (cap. 374) también pueden incluir el cansancio como síntoma destacado. Tras la recuperación de muchas infecciones bacterianas o virales agudas, es posible que el nivel de energía del paciente solo vuelva lentamente a la normalidad. Las infecciones por mononucleosis infecciosa (cap. 348) y coronavirus 2019 (cap. 337) son especialmente propensas a este tipo de fatiga crónica.

DETERIORO COGNITIVO Y PÉRDIDA DE MEMORIA

Los problemas de cognición y memoria justifican un enfoque sistemático para llegar al diagnóstico adecuado (cap. 371). La distinción entre factores contribuyentes no neurológicos y enfermedad neurodegenerativa es esencial, y se ve favorecida por la obtención de una anamnesis y una evaluación funcional cuidadosas. Deben excluirse el *delirium*, la depresión y las causas reversibles. El *delirium* (cap. 361) se caracteriza por un inicio agudo, un curso fluctuante, un manifiesto déficit de atención y la presencia de trastornos del pensamiento y/o alteración del nivel de conciencia. Los pacientes requieren una rápida evaluación y corrección de cualquier causa subyacente (p. ej., medicamentos, alteraciones metabólicas, infección o fallo orgánico oculto). La depresión (cap. 362) imita o agudiza la demencia. La anamnesis y/o la exploración física pueden identificar causas reversibles, como una deficiencia nutricional o una alteración endocrina (cap. 207), y la presencia de síntomas o signos neurológicos focales debe hacer sospechar una enfermedad cerebral estructural, por tumores (cap. 175) o encefalopatía traumática (cap. 368).

El envejecimiento es el mayor factor de riesgo de las dificultades de memoria, que se encuadran en un espectro continuo que va desde el envejecimiento cognitivo «normal» y el deterioro cognitivo leve hasta la demencia con deterioro funcional (cap. 371). Los tipos más frecuentes de demencia son la enfermedad de Alzheimer (aparición gradual,

TABLA 366-2 TRASTORNOS CARACTERÍSTICOS DE LA MARCHA

TRASTORNO ESPECÍFICO	SITUACIÓN DE LA LESIÓN	CARACTERÍSTICAS
Marcha espástica	Vías corticoespinales bilaterales dentro de la médula dorsal o cervical, o en el cerebro	Rigidez de las piernas, pies girados hacia adentro, marcha «en tijeras»
Marcha hemiparética	Sistema nervioso central unilateral, médula cervical o cerebro	La pierna afectada presenta circunducción, pie extendido, brazo flexionado
Ataxia sensitiva	Columnas posteriores de la médula espinal o nervio periférico	Pasos altos y amplios; signo de Romberg presente
Ataxia cerebelosa	Tronco del encéfalo o cerebelo	Pasos amplios; signo de Romberg ausente
Marcha parkinsoniana	Ganglios basales	Arrastrada, pasos pequeños
Marcha distónica	Ganglios basales; también las vías corticoespinales	Postura anómala de brazos, cabeza y cuello
Trastorno de la marcha en ancianos	Multifactorial: enfermedad de ambos hemisferios, enfermedad de la médula espinal, alteración de la propiocepción y debilidad muscular	Postura encorvada, pasos amplios; a menudo, retropulsión
Marcha equina	Debilidad de los músculos distales	Pasos altos («estepaje»)
Marcha de pato	Debilidad de los músculos proximales	Ambas piernas presentan circunducción para permitir el bloqueo de las rodillas
Marcha antiálgica	No neurológica; refleja una enfermedad de las articulaciones, los huesos o los tejidos blandos	Reduce al mínimo el dolor en la cadera, la columna, la pierna
Marcha histérica	Trastorno psiquiátrico o del comportamiento	Tambaleo de lado a lado (marcha vacilante), astasia-abasia asociada, movimientos extraños del brazo y del tronco

pérdida precoz de la memoria episódica), la demencia vascular (declive escalonado, disfunción ejecutiva precoz, presencia de factores de riesgo vascular y/o antecedentes de accidente cerebrovascular) y la demencia mixta (Alzheimer más patología vascular). Deben considerarse formas más raras de demencia cuando el deterioro cognitivo es rápido (p. ej., paraneoplásica/inmunomediada, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob) o se acompaña de rasgos atípicos, como parkinsonismo pronunciado temprano y alucinaciones visuales (p. ej., demencia por cuerpos de Lewy) o alteraciones del comportamiento y/o del lenguaje (p. ej., demencia frontotemporal).

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS NEUROLÓGICAS

PRUEBAS DE IMAGEN

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son técnicas complementarias, cada una con sus puntos fuertes y débiles. La TC es mucho más rápida y menos costosa que la RM, menos propensa a los artefactos de movimiento y suficiente para excluir muchos trastornos neurológicos, por lo que es el estudio de elección en traumatismos y otras urgencias neurológicas agudas. La TC proporciona una evaluación detallada del hueso cortical, permite detectar con precisión la calcificación y los cuerpos extraños, y puede realizarse sin riesgo para pacientes con dispositivos médicos implantables. La RM muestra un mejor contraste de los tejidos blandos, por lo que permite una mayor resolución de la anatomía y mayores sensibilidad y especificidad para identificar anomalías en el cerebro, la médula espinal, el sistema nervioso periférico y los músculos. Como la RM no utiliza rayos X ionizantes, es la modalidad preferida en situaciones en las que se requieren múltiples estudios de imagen. La adición de medios de contraste intravenosos a la TC o la RM facilita una mejor definición de la vasculatura (p. ej., mediante angiografía) y la detección de afecciones en las que la función de la barrera hematoencefálica está comprometida (p. ej., tumor cerebral primario, metástasis cerebrales e infección/absceso).

En función de las ventajas e inconvenientes relativos de la TC y la RM, las distintas entidades clínicas pueden y deben evaluarse de forma diferente (tabla 366-3). En el accidente cerebrovascular isquémico agudo (cap. 376) sin hemorragia, las anomalías en la TC aparecen normalmente en las primeras 4-12 h y se observan incluso antes en caso de infartos grandes o embólicos (e-fig. 366-7). La adición de una TC en el accidente cerebrovascular agudo ayuda a orientar la necesidad de trombectomía. La TC detecta con claridad el accidente cerebrovascular hemorrágico (cap. 377) y permite estimar el tiempo transcurrido desde que se produjo. La TC es también la modalidad de imagen inicial preferida para la detección de la hemorragia intraparenquimatosa y la hemorragia subaracnoidea, y, a menudo, indica si la causa probable es un aneurisma. Tanto la angiografía por TC como la angiografía por RM pueden mostrar la anatomía tridimensional de los aneurismas, con suficiente detalle para planificar el abordaje, aunque el tratamiento quirúrgico o endovascular generalmente requiere una arteriografía con catéter. La TC

TABLA 366-3 PUNTOS FUERTES Y DÉBILES DE LAS MODALIDADES DE IMAGEN MÁS IMPORTANTES

MODALIDAD	PUNTOS FUERTES	PUNTOS DÉBILES
Angiografía convencional	La mejor resolución espacial para vasos, útil en aneurismas, malformaciones vasculares y vasculitis; proporciona información sobre el flujo y la derivación arteriovenosa	Invasiva y, a menudo, prolongada; riesgo de accidente cerebrovascular y otras complicaciones
Angiografía por resonancia magnética (ARM)	No invasiva; buena para el cribado de vasculopatías extracraneales e intracraneales; puede realizarse con o sin contraste	Técnicamente exigente; la ARM sin contraste puede sobrestimar el grado de estenosis vascular
Doppler transcraneal (TCD)	Rápido; fácil de usar; evalúa las velocidades vasculares de forma cuantitativa; puede evaluar el vasoespasmo cerebral y los vasos ocluidos	No proporciona imágenes de los vasos
Ecografía	Rápida; fácil de usar; se puede realizar junto a la cama para evaluar la permeabilidad del vaso	Campo de visión limitado debido al hueso; no puede visualizar vasos en la parte superior del cuello y la base del cráneo; dependiente del ecografista
Espectroscopia por resonancia magnética (ERM)	Puede ayudar a diferenciar el grado tumoral o el tumor de lesiones distintas de los tumores (p. ej., desmielinización tumefacta); puede ayudar a diagnosticar y clasificar demencias como la enfermedad de Alzheimer	Baja resolución espacial; baja especificidad; requiere mucho tiempo
Mielografía y cisternografía por TC	Útil en fugas del LCR con hipotensión intracraneal para detectar el punto de fuga	Invasiva, con riesgo de complicaciones por punción lumbar e inyección de contraste
Resonancia magnética (RM)	No invasiva; sin radiación; multiplanar; alta resolución de contraste de tejidos blandos	Menos sensible para la patología ósea; contraindicada en pacientes con dispositivos ferromagnéticos o cuerpos extraños; el paciente debe poder colaborar y tolerar el espacio confinado; requiere más tiempo que la TC
Tomografía computarizada (TC)	Rápida; buena en las enfermedades óseas; preferida para traumatismos, síntomas neurológicos agudos y disminución del nivel de conciencia	Peor resolución de contraste de tejidos blandos que la RM; exposición a radiaciones ionizantes
Tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT)	Ocasionalmente útil en la epilepsia; sensible para procesos patológicos difusos	Resolución más baja que la PET, la RM o la TC
Tomografía por emisión de positrones (PET)	Proporciona información sobre la actividad metabólica en función del marcador utilizado; fludesoxiglucosa (FDG) de uso más frecuente: puede ayudar en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia y la necrosis por radiación	Requiere un ciclotrón para generar radioisótopos con una semivida corta; menor resolución y menos disponible que la RM y la TC; elevada exposición a la radiación

LCR, líquido cefalorraquídeo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

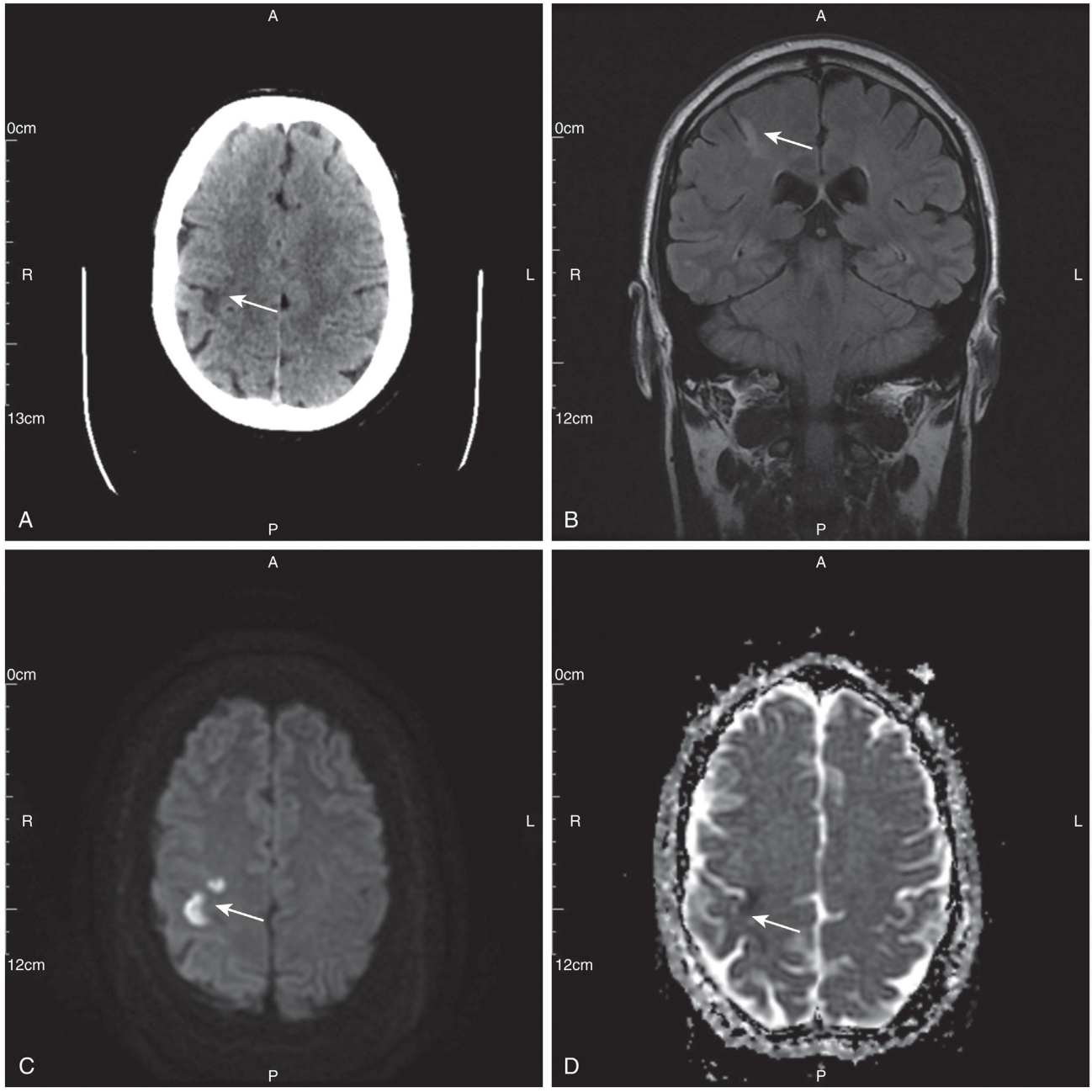

E-FIGURA 366-7. Cambios radiográficos del accidente cerebrovascular isquémico agudo. Hombre de 54 años con desviación del pronador izquierdo secundaria a un accidente cerebrovascular isquémico del territorio de la arteria cerebral media derecha. La tomografía computarizada de la cabeza sin contraste (vista axial) demuestra un área de baja atenuación que afecta a la corteza y la sustancia blanca subcortical del «pomo precentral» derecho **(A)**, que corresponde a la región hiperintensa observada en la resonancia magnética (secuencia de recuperación de inversión atenuada por fluidos de la cabeza; T2-FLAIR) **(B)**. La hiperintensidad en las imágenes ponderadas por difusión (DWI) **(C)** y la difusión aparente reducida en el mapa del coeficiente de difusión aparente (ADC) **(D)** están en consonancia con un infarto isquémico agudo en el homúnculo cortical mano-motor, que explica los síntomas del paciente (v. vídeo 366-3). Las áreas de lesión isquémica vienen indicadas por *flechas blancas* **(A-D)**.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

es el método de primera línea para la evaluación del traumatismo craneoencefálico y para el diagnóstico del hematoma subdural o epidural (cap. 368), habitualmente sin necesidad de contraste intravenoso. Muchos tumores cerebrales son identificados en primera instancia en las TC, pero la RM es la modalidad preferida para la detección y caracterización de todos los tumores cerebrales (cap. 175), incluidos los que podrían ser causa de convulsiones de nueva aparición en adultos.

El diagnóstico por imagen detecta a menudo hallazgos asintomáticos,[8] incluidas lesiones cerebrovasculares subclínicas de consecuencias inmediatas poco claras. Sin embargo, las lesiones de imágenes ponderadas por difusión en la RM se asocian a un riesgo 3 veces mayor de anomalías clínicas, e incluso las lesiones cerebrovasculares subclínicas muy pequeñas (< 3 mm) comportan un riesgo también unas 3 veces mayor de sufrir un accidente cerebrovascular con posterioridad.

PUNCIÓN LUMBAR

La punción lumbar accede al líquido cefalorraquídeo (LCR) en la cisterna lumbar del espacio subaracnoideo con fines diagnósticos y terapéuticos. La incomodidad del paciente suele ser solo ligeramente superior a la de una extracción de sangre.[9] La ecografía[10] contribuye a localizar el sitio óptimo para la técnica,[A1] y las agujas atraumáticas pueden reducir el dolor y la incidencia de cefalea por punción lumbar.[A2]

La evaluación de laboratorio del LCR es fundamental para el diagnóstico exacto de las infecciones meníngeas y la carcinomatosis, y resulta útil en la valoración de enfermedades inflamatorias y desmielinizantes. El análisis del LCR también resulta útil para evaluar la presencia de hemorragia, en concreto cuando los estudios de imagen no son concluyentes (fig. 366-2). Por ejemplo, la combinación de menos de 2.000 eritrocitos/μl y ausencia de xantocromía descarta el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea aneurismática con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 91%. La medición de los cocientes β-amiloide-42/τ total y β-amiloide-42/τ hiperfosforilada puede detectar la enfermedad de Alzheimer inicial con gran precisión. En términos de uso terapéutico, la punción lumbar permite la extracción de LCR para reducir la presión intracraneal (como se observa en la hipertensión intracraneal idiopática; cap. 367) y el acceso al LCR para la administración de fármacos.

La punción lumbar está contraindicada en pacientes con evidencia de presión intracraneal elevada (p. ej., secundaria a hidrocefalia obstructiva no comunicante, lesión de masa focal o hemorragia), infección cutánea local o anomalía del desarrollo (p. ej., mielomeningocele). También está contraindicada en pacientes con diátesis hemorrágica (p. ej., trombocitopenia marcada o un cociente normalizado internacional [INR] muy prolongado), pero puede realizarse con seguridad en pacientes con coagulopatía leve.[11] En pacientes con sospecha de meningitis o encefalitis es fundamental una punción lumbar urgente. Sin embargo, la administración de un tratamiento antibiótico o antiviral empírico no debe retrasarse si se demora la punción lumbar para realizar pruebas de imagen cerebrales en pacientes con manifestaciones focales o papiledema, o si existen dificultades técnicas a la hora de realizar la punción lumbar en sí.[12] Las pruebas de neuroimagen se realizan antes de la punción lumbar en pacientes mayores de 60 años, inmunodeprimidos o con papiledema, o bien con disminución del nivel de conciencia o signos focales en la exploración neurológica.

La composición del LCR a menudo proporciona una pista importante sobre el proceso patológico involucrado (tabla 366-4). Se observa una elevación de la cifra de leucocitos con infecciones y otras enfermedades inflamatorias, así como con carcinomatosis. La fórmula leucocítica puede indicar una clase específica de patógeno; los leucocitos polimorfonucleares indican un proceso bacteriano, mientras que los leucocitos mononucleares hacen pensar en una causa viral, fúngica o inmunitaria. Normalmente, la concentración de glucosa en el LCR se reduce a menos del 50% de una concentración sérica simultánea en infecciones bacterianas y fúngicas, así como en ciertas infecciones virales (p. ej., por virus de la parotiditis) y la sarcoidosis. La concentración de proteínas en el LCR está elevada en diferentes trastornos, como la mayoría de las infecciones y las neuropatías desmielinizantes. Si se está investigando una posible neoplasia maligna, la citología del LCR resulta útil en la detección de tumores cerebrales primarios, lesiones metastásicas y linfomas.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del LCR es una prueba rápida, sensible y específica, que resulta útil en caso de sospecha de infecciones virales, como las producidas por los virus 1 y 2 del herpes simple, el de la varicela-zóster, el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus y el enterovirus.[13] La PCR para la tuberculosis es más específica que un frotis para bacilos acidorresistentes, pero su falta de sensibilidad hace que los cultivos sean el método diagnóstico de referencia. El examen del Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) en LCR es una prueba relativamente específica, aunque insensible, para la neurosífilis (cap. 295).

Para la mayoría de los pacientes con esclerosis múltiple se dispone de pruebas especializadas en LCR para detectar bandas oligoclonales, que son más abundantes en el LCR que en una muestra de sueros pareados (v. vídeos 366-6 y 366-7), pero no son específicas de esta enfermedad, y se pueden observar en otras enfermedades inflamatorias y no inflamatorias, como el lupus eritematoso sistémico, la neurosarcoidosis, la vasculitis cerebral, los trastornos paraneoplásicos, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el accidente cerebrovascular. La detección de anticuerpos en el LCR resulta útil para diagnosticar un número creciente de enfermedades neurológicas autoinmunitarias y encefalitis (cap. 380).

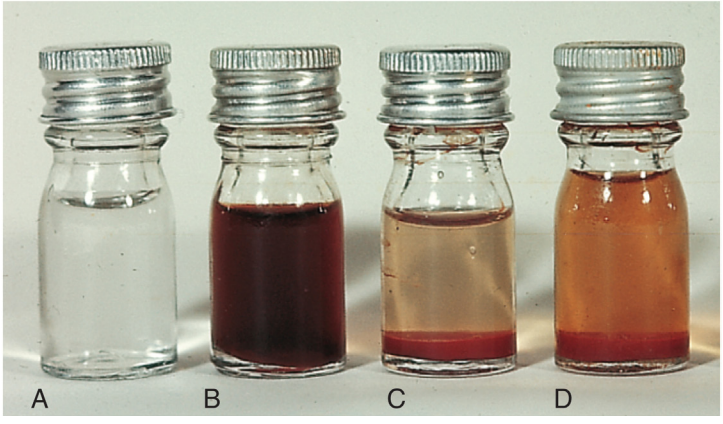

FIGURA 366-2. Examen del líquido cefalorraquídeo (LCR). A. LCR cristalino normal. **B.** Sangre en el LCR, que puede deberse a una punción traumática (con sangre) o a una hemorragia subaracnoidea. En una punción traumática, las muestras de LCR posteriores a la primera suelen ser menos sanguinolentas. **C.** LCR centrifugado en una punción traumática. El sobrenadante es casi transparente. **D.** LCR de un paciente con hemorragia subaracnoidea. Hay sangre en el fondo del tubo y el sobrenadante es amarillo (xantocrómico), como consecuencia de la descomposición de las células sanguíneas en el LCR antes de la punción lumbar. (Tomado de Forbes CD, Jackson WD. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine.* 3rd ed. London: Mosby; 2003, con autorización.)

ELECTROENCEFALOGRAFÍA

La electroencefalografía, que es el registro y la medición del potencial eléctrico del cuero cabelludo, proporciona información útil sobre la función cerebral basal y la actividad eléctrica cerebral paroxística que sugiere un trastorno convulsivo.[14] Un electroencefalograma (EEG) estándar normalmente registra alrededor de 30 min de actividad cerebral,

TABLA 366-4 FÓRMULAS CARACTERÍSTICAS DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

	TURBIDEZ Y COLOR	PRESIÓN DE APERTURA	CIFRA DE LEUCOCITOS	FÓRMULA LEUCOCÍTICA	CIFRA DE ERITROCITOS	PROTEÍNAS	GLUCOSA
Normal	Transparente, incoloro	70-180 mmH_2O	0-5 células/μl	Mononuclear	0	< 60 mg/dl	> ½ suero
Meningitis bacteriana	Turbio, pajizo	↑	↑↑	PMN	0	↑↑	↓
Meningitis viral	Transparente o turbio, incoloro	↑	↑	Linfocitos	0	↑	Normal
Meningitis fúngica y tuberculosa	Turbio, pajizo	↑	↑	Linfocitos	0	↑↑	↓↓
Encefalitis viral	Transparente o turbio, pajizo	Normal a ↑	↑	Linfocitos	0 (herpes ↑)	Normal a ↑	Normal
Hemorragia subaracnoidea	Turbio, rosado	↑	↑	PMN y linfocitos	↑↑	↑	Normal (al principio); ↓ (tarde)
Síndrome de Guillain-Barré	Transparente, amarillo	Normal a ↑	0-5 células/μl	Mononuclear	0	↑	Normal

PMN, leucocito polimorfonuclear.

tanto en el paciente despierto como en las dos primeras fases del sueño. Las técnicas de activación, como la hiperventilación y la estimulación lumínica, se realizan de forma habitual para aumentar la frecuencia de las descargas epileptógenas. Las frecuencias electroencefalográficas se dividen en cuatro categorías: δ (< 4 Hz), θ (4 a 7 Hz), α (8 a 13 Hz) y β (> 13 Hz). La presencia de puntas (20-70 ms) y ondas agudas (70-200 ms) puede indicar un foco convulsivo.

En las derivaciones occipitales, el EEG normal del paciente despierto contiene un ritmo α que se atenúa con la apertura de los ojos. En el sueño normal, la actividad del EEG muestra las manifestaciones típicas de las diferentes fases del sueño ligero, profundo y de movimientos oculares rápidos (REM). Las anomalías observadas en el EEG pueden diferenciarse a grandes rasgos en cambios en la actividad de fondo o descargas paroxísticas (tabla 366-5).

La electroencefalografía desempeña un papel importante en el diagnóstico y la clasificación de un trastorno convulsivo, y puede ayudar a determinar la probabilidad de convulsiones recidivantes. El EEG no es ni muy sensible ni completamente específico (78-98%) para diagnosticar una convulsión. Solo alrededor del 50% de los pacientes con convulsiones muestran actividad epileptiforme en un solo registro EEG. La repetición del EEG con maniobras provocadoras, como privación del sueño, hiperventilación y estimulación lumínica, puede incrementar este porcentaje al 90%. Por el contrario, alrededor del 1% de los adultos y el 3,5% de los niños, que son neurológicamente normales y que nunca han sufrido una convulsión, presentan una actividad seudoepileptiforme en el EEG.

Un EEG también proporciona pistas importantes sobre el diagnóstico y el pronóstico en pacientes con trastornos de la conciencia, como el coma (cap. 373) y la encefalopatía, y puede resultar un complemento útil en la determinación de la muerte del tronco encefálico (cap. 373) y el diagnóstico de los trastornos del sueño (cap. 374). Además, determinados patrones de EEG apoyan diagnósticos neurológicos específicos (v. tabla 366-4 y vídeos 366-1 y 366-2). Recientemente, un dispositivo EEG portátil ha demostrado resultados prometedores en el registro objetivo de las convulsiones en pacientes ambulatorios.[15]

ESTUDIO DE LA CONDUCCIÓN NERVIOSA

La conducción nerviosa puede medirse en los nervios motores y sensitivos. Un estudio de conducción nerviosa, que es el registro y la medición de los potenciales de acción compuestos de nervios y músculos provocados, en respuesta a un estímulo eléctrico, puede obtener información solo de fibras mielínicas de diámetro de medio a grande, que incluyen fibras motoras y fibras sensitivas que transmiten sensibilidad vibratoria y postural articular. No se evalúan las pequeñas fibras amielínicas responsables de la sensibilidad al dolor y la temperatura.

Las anomalías en un estudio de conducción nerviosa pueden registrar una neuropatía y delimitar su distribución (es decir, si es distal, proximal o difusa). Además, el estudio permite determinar la modalidad implicada (es decir, motora frente a sensitiva o ambas) y si el proceso subyacente es predominantemente axónico o desmielinizante (e-fig. 366-8 y tabla 366-6).

ESTUDIO DE ESTIMULACIÓN REPETIDA

Para diagnosticar trastornos que afectan a la unión neuromuscular, la estimulación repetida envía de forma reiterada un hiperestímulo eléctrico a un nervio y registra en serie la amplitud del potencial de acción compuesto del músculo. En la miastenia grave (cap. 390), esta amplitud se vuelve progresivamente más pequeña con la estimulación repetida en los músculos afectados (v. vídeo 366-11). Por el contrario, la estimulación repetida rápida provoca un incremento de la amplitud en los síndromes miasténicos presinápticos.

ELECTROMIOGRAFÍA

La electromiografía (EMG) evalúa las propiedades de la unidad motora, registrando las variaciones de potencial eléctrico detectadas por un electrodo de aguja, introducido en el músculo esquelético. Durante la EMG, se estudia la actividad eléctrica del músculo en cuatro situaciones: actividad de inserción (aparece en el primer segundo desde la introducción de la aguja), actividad espontánea (actividad eléctrica en reposo), actividad voluntaria (actividad eléctrica con la contracción muscular) y patrón de reclutamiento (cambio en la actividad eléctrica con la contracción máxima; tabla 366-7). La EMG puede ayudar a respaldar o descartar un diagnóstico, aunque ningún resultado de EMG es patognomónico de una enfermedad específica.[16] Si un paciente presenta debilidad, la EMG resulta útil a la hora de localizar las anomalías para determinar si la debilidad se debe a una enfermedad de las células del asta anterior (p. ej., enfermedad de la motoneurona; v. vídeo 366-8), la raíz nerviosa (radiculopatía), el plexo (plexopatía; v. vídeo 366-9), un nervio periférico individual (mononeuropatía) o varios nervios periféricos (polineuropatía; v. vídeo 366-10). La EMG también puede detectar enfermedades musculares, al distinguir las miopatías activas (inflamatorias) (p. ej., dermatomiositis, polimiositis, miositis por cuerpos de inclusión; v. e-fig. 366-5) de las miopatías crónicas (p. ej., miopatías congénitas y algunas miopatías metabólicas). En la EMG, las descargas miotónicas identifican ciertas enfermedades musculares, como la distrofia miotónica (v. vídeo 366-12 y e-fig. 366-3), la miotonía congénita o la paramiotonía. Es importante tener en cuenta que un músculo puede tardar varias semanas en presentar signos EMG

TABLA 366-5 ANOMALÍAS ELECTROENCEFALOGRÁFICAS

ALTERACIÓN ELECTROENCEFALOGRÁFICA	CORRELATO CLÍNICO
ALTERACIONES DEL RITMO DE BASE	
Ralentización generalizada	La mayoría de las encefalopatías metabólicas
Ondas trifásicas	Encefalopatía hepática, renal y otras encefalopatías metabólicas
Ralentización focal	Grandes lesiones compresivas o expansivas (tumor, accidente cerebrovascular extenso)
Inactividad electrocerebral con ausencia de respuesta a todos los estímulos	Muerte neocortical, hipotermia, sobredosis de drogas
ALTERACIONES PAROXÍSTICAS	
Puntas y ondas de 3 Hz, aumentadas por hiperventilación	Epilepsia generalizada primaria (p. ej., ausencias infantiles)
Puntas y ondas de 3 a 4 Hz en sueño ligero o con estimulación lumínica	Epilepsia generalizada primaria (p. ej., epilepsia mioclónica juvenil)
Puntas de centrales a mediotemporales	Epilepsia benigna con puntas centrotemporales
Puntas u ondas agudas en regiones temporales anteriores	Epilepsia focal (p. ej., convulsiones del lóbulo temporal mesial)
Descargas epileptiformes lateralizadas periódicas	Accidente cerebrovascular, encefalitis por herpes simple
Ondas agudas periódicas generalizadas	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
Supresión de ráfagas	Lesión cerebral anóxica grave, coma barbitúrico

TABLA 366-6 ANOMALÍAS DEL ESTUDIO DE CONDUCCIÓN NERVIOSA

ALTERACIÓN	CORRELATO CLÍNICO
Reducción de la amplitud del PAMC	Neuropatía axónica
Prolongación de la latencia terminal	Neuropatía desmielinizante Neuropatía compresiva distal
Bloqueo de conducción	Neuropatía compresiva focal grave Neuropatía desmielinizante grave
Ralentización de la velocidad de conducción	Neuropatía desmielinizante

PAMC, potencial de acción muscular compuesto.

TABLA 366-7 ANOMALÍAS ELECTROMIOGRÁFICAS

ALTERACIÓN	CORRELATO CLÍNICO
ACTIVIDAD DE INSERCIÓN	
Prolongada	Desnervación aguda Miopatía activa (habitualmente inflamatoria)
ACTIVIDAD ESPONTÁNEA	
Fibrilaciones y ondas positivas	Desnervación aguda Miopatía activa (habitualmente inflamatoria)
Fasciculaciones	Neuropatías crónicas Enfermedad de la motoneurona (rara vez las fasciculaciones pueden ser normales)
Descargas miotónicas	Trastornos miotónicos Deficiencia de maltasa ácida
ACTIVIDAD VOLUNTARIA	
Potenciales neuropáticos: potenciales polifásicos de gran amplitud y larga duración	Neuropatías crónicas y enfermedades de las células del asta anterior
Potenciales miopáticos: potenciales polifásicos de pequeña amplitud y corta duración	Miopatías crónicas Trastornos de la unión neuromuscular
RECLUTAMIENTO	
Reducido	Trastornos neuropáticos crónicos
Rápido	Miopatías crónicas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

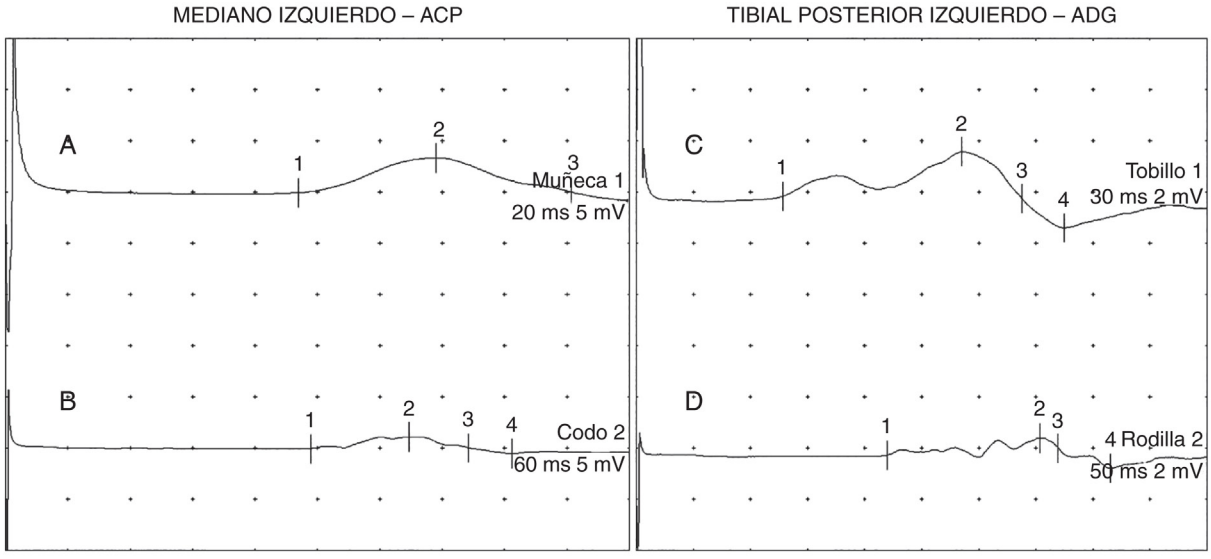

Nervio/sitios	Latencia	Duración	Amplitud	Velocidad	Distancia
	ms	ms	mV	m/s	cm
MEDIANO IZQUIERDO (ACP)					
Muñeca	9,40	26,95	4,4		
Codo	29,35	34,30	1,7	11,4	22,8
MEDIANO DERECHO (ACP)					
Muñeca	8,55	28,80	4,7		
Codo	28,70	36,10	2,5	11,4	23
CUBITAL IZQUIERDO (ADM)					
Muñeca	7,95	30,25	6,3		
Por encima del codo	29,10	70,85	5,2	13,2	28
PERONEO COMÚN IZQUIERDO (ECD)					
Tobillo	NR				
TIBIAL POSTERIOR IZQUIERDO (ADG)					
Tobillo	7,70	29,75	3,0		
Rodilla	21,95	29,60	1,2	26,0	37
TIBIAL POSTERIOR DERECHO (ADG)					
Tobillo	NR				

E-FIGURA 366-8. Estudios de conducción nerviosa anómala en un paciente con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. A. Con la estimulación del nervio mediano en la muñeca y el registro sobre el vientre del músculo abductor corto del pulgar (ACP), la latencia normal debe ser inferior a 4,5 ms; aquí, la latencia motora distal es de 9,4 ms, por lo que está considerablemente prolongada, lo que indica desmielinización. **B.** Estimulación del nervio mediano a nivel del codo y registro a nivel del ACP. La velocidad de conducción motora en el antebrazo se puede calcular como la distancia entre los puntos de estimulación del codo y la muñeca, dividida por la diferencia de latencia entre los dos puntos de estimulación (es decir, 22,8 cm/(29,35 a 9,4 ms) = 11,4 m/s). Las velocidades normales de conducción en las extremidades superiores son > 50 m/s; aquí hay signos de una importante desaceleración, que es indicativa de desmielinización en el antebrazo. Además, la duración del PAMC con la estimulación del codo se encuentra prolongada notablemente (marcador 4-marcador 1), lo que corresponde a la dispersión temporal, que también es un marcador de la desmielinización. **C.** Estimulación del nervio tibial posterior a nivel del maléolo interno, registrada sobre el vientre del músculo abductor del dedo gordo (ADG). **D.** Estimulación del nervio ciático poplíteo interno detrás de la rodilla con registro en el músculo ADG. En condiciones normales, la velocidad de conducción en la pierna es superior a 40 m/s; aquí, es de 26,0 m/s, lo que indica una desmielinización en la pierna. La amplitud de la respuesta en la rodilla (1,2 mV) es considerablemente menor que la amplitud en el tobillo (3,0 mV; marcador 2-marcador 4), lo que indica un bloqueo de la conducción, otra manifestación de la desmielinización. ADM, abductor del meñique; ECD, extensor corto de los dedos; NR, no referido; PAMC, potencial de acción muscular compuesto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Al Hussona M, Maher M, Chan D, et al. The virtual neurologic exam: instructional videos and guidance for the COVID-19 era. *Can J Neurol Sci*. 2020;47:598-603.
2. Crum OM, Kilgore KP, Sharma R, et al. Etiology of papilledema in patients in the eye clinic setting. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e206625.
3. Khamees D, Meurer W. Approach to acute weakness. *Emerg Med Clin North Am*. 2021;39:173-80.
4. Silvestri NJ. A symptoms and signs approach to the patient with neuromuscular weakness. *Continuum (Minneap Minn)*. 2022;28:1580-95.
5. Whitman GT. Examination of the patient with dizziness or imbalance. *Med Clin North Am*. 2019;103:191-201.
6. Baker JM. Gait disorders. *Am J Med*. 2018;131:602-7.
7. Long B, Koyfman A, Gottlieb M, et al. Evaluation and management of cauda equina syndrome in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2020;38:143-8.
8. Wangaryattawanich P, Rutman AM, Petcharunpaisan S, Mossa-Basha M. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging (MRI) in adults: a review of imaging spectrum, clinical significance, and management. *Br J Radiol*. 2023;96:20220108.
9. Hilal S, Baaij LGA, de Groot M, et al. Prevalence and clinical relevance of diffusion-weighted imaging lesions: the Rotterdam study. *Neurology*. 2019;93:e1058-67.
10. Jeyakumar A, Weaver JJ, Chick JFB, et al. Spinal ultrasound after failed landmarked-based lumbar puncture: a single institutional experience. *Pediatr Radiol*. 2021;51:289-95.
11. Bodilsen J, Mariager T, Vestergaard HH, et al. Association of lumbar puncture with spinal hematoma in patients with and without coagulopathy. *JAMA*. 2020;324:1419-28.
12. Glimåker M, Sjölin J, Åkesson S, et al. Lumbar puncture performed promptly or after neuroimaging in acute bacterial meningitis in adults: a prospective national cohort study evaluating different guidelines. *Clin Infect Dis*. 2018;66:321-8.
13. Wagner K, Springer B, Pires VP, et al. Pathogen identification by multiplex LightMix real-time PCR assay in patients with meningitis and culture-negative cerebrospinal fluid specimens. *J Clin Microbiol*. 2018;56:1-8.
14. Viloria Alebesque A, Lopez Bravo A, Bellosta Diago E, et al. Usefulness of electroencephalography for the management of epilepsy in emergency departments. *Neurologia*. 2019;34:215-23.
15. Li W, Wang G, Lei X, et al. Seizure detection based on wearable devices: a review of device, mechanism, and algorithm. *Acta Neurol Scand*. 2022;146:723-31.
16. Laughlin RS, Rubin DI. Electrodiagnosis: how to read electromyography reports for the nonneurophysiologist. *Neurol Clin*. 2023;41:45-60.
17. Zafeiropoulos P, Katsanos A, Kitsos G, et al. The contribution of multifocal visual evoked potentials in patients with optic neuritis and multiple sclerosis: a review. *Doc Ophthalmol*. 2021;142:283-92.
18. Starkov D, Strupp M, Pleshkov M, et al. Diagnosing vestibular hypofunction: an update. *J Neurol*. 2021;268:377-85.

de degeneración aguda tras la sección transversal del nervio. Por esta razón, la EMG realizada en situaciones agudas después de una lesión nerviosa debe interpretarse con precaución y puede ser necesario repetirla en una fecha posterior.

POTENCIALES EVOCADOS

Los potenciales evocados miden las velocidades de conducción de las vías sensitivas, desde la periferia hasta el sistema nervioso central. En la práctica clínica se realizan de forma habitual tres tipos de potenciales evocados: visuales, auditivos del tronco encefálico y somatosensitivos.

Potenciales evocados visuales con patrón invertido

La función de la vía visual anterior, en particular del nervio óptico, se evalúa mediante el potencial evocado visual con patrón invertido. Una latencia prolongada en ausencia de enfermedad ocular implica una velocidad de conducción lenta en el nervio óptico, indica una desmielinización subyacente (e-fig. 366-9). Cuando se sospecha una esclerosis múltiple, las pruebas de potenciales evocados resultan útiles para registrar la presencia de una lesión desmielinizante que puede no ser clínicamente manifiesta.[17]

Potenciales evocados auditivos del tronco encefálico

La respuesta electrofisiológica a los estímulos auditivos se mide mediante los potenciales evocados auditivos del tronco encefálico.[18] Las pruebas de potenciales evocados auditivos del tronco encefálico se emplean en el diagnóstico del neuroma acústico (cap. 175) y otros tumores del ángulo pontocerebeloso.

Potenciales evocados somatosensitivos

El potencial evocado somatosensitivo evalúa la conducción tras la estimulación de un nervio periférico, mixto o cutáneo. Las respuestas registradas reflejan la actividad de aferentes cutáneos y musculares mielinizados de gran diámetro en el sistema nervioso periférico y en las columnas dorsales de la médula espinal, el lemnisco medial del tronco encefálico, el núcleo lateral ventroposterior del tálamo y la corteza somatosensitiva del hemisferio cerebral contralateral. Las pruebas de potenciales evocados somatosensitivos resultan útiles cuando se sospecha clínicamente una esclerosis múltiple (cap. 380), y es necesario documentar en el sistema nervioso central la presencia de una lesión desmielinizante que puede no ser evidente desde los puntos de vista clínico o radiológico.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Dussourd L, Martinon B, Candille C, et al. Ultrasonography helps emergency physician identify the best lumbar puncture site under the conus medullaris. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017;25:1-3.

A2. Nath S, Koziarz A, Badhiwala JH, et al. Atraumatic versus conventional lumbar puncture needles: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018;391:1197-204.

367 CEFALEAS Y OTROS DOLORES DE CABEZA

KATHLEEN B. DIGRE

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La cefalea, que es un síntoma muy común, puede estar provocada por una anomalía subyacente, aunque habitualmente se trata de un trastorno primario, como la cefalea migrañosa, la cefalea de tipo tensional, la cefalea en racimos (o brotes) y la hemicránea paroxística.

EPIDEMIOLOGÍA

Cerca del 90% de los adultos sufren cefalea en algún momento de su vida, y aproximadamente un 75% de los niños han referido haber padecido algún tipo de dolor de cabeza antes de cumplir 15 años. En EE. UU., los costes directos e indirectos asociados a la migraña son de unos 27.000 millones de dólares anuales. La Organización Mundial de la Salud menciona la migraña entre las 10 enfermedades más incapacitantes. Los pacientes con mayor riesgo de pérdida de días de trabajo son los que sufren migraña crónica y cefaleas diarias.

En grandes estudios de población, el riesgo relativo de padecer migraña, cefaleas de tipo tensional o cefaleas en racimos aumenta hasta 4 veces si un pariente de primer grado tiene el mismo tipo de cefaleas. Los estudios en gemelos, especialmente en gemelos idénticos, también muestran una predisposición similar.

BIOPATOLOGÍA

La cefalea se inicia mediante aferencias trigeminales que inervan los vasos sanguíneos, la mucosa, los músculos y los tejidos. Las fibras procedentes de estos orígenes convergen en el ganglio del trigémino, especialmente en su primera división. Las aferencias trigeminales terminan en el núcleo sensorial principal del par craneal V y en su núcleo espinal, que posee varios subnúcleos pequeños, de los cuales el más importante es el subnúcleo caudal. Este recibe aferencias desde los vasos meníngeos, las neuronas de la sensibilidad de la duramadre e incluso de la médula cervical superior, y luego las proyecta al tálamo lateral y medial, a través del fascículo espinotalámico, y a las regiones diencefálicas y del tronco del encéfalo, que están involucradas en la regulación de las funciones autónomas. La información talámica nociceptiva asciende a la corteza sensitiva y a otras áreas del cerebro.

Aunque las cefaleas secundarias pueden estimular la vía mediante procesos como la inflamación y la compresión, los trastornos de las cefaleas primarias se producen espontáneamente a través de mediadores químicos, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina. La secuencia de acontecimientos comienza con la activación periférica producida por la extravasación neurógena del plasma, bien espontánea o bien por depresión cortical propagada. A continuación se activa el complejo trigémino-cervical, especialmente el núcleo caudal, y los pacientes pueden experimentar alodinia, entidad en la que un estímulo no perjudicial es percibido como doloroso.

El aura se define como una alteración neurológica visual, sensitiva o motora, que puede producirse con o sin cefalea. Se piensa que el aura se produce cuando la depresión cortical propagada provoca despolarización de las membranas. Las neuronas y la glía median tanto la constricción como la dilatación de los vasos sanguíneos. La cefalea migrañosa tiene un claro componente genético. La migraña hemipléjica familiar puede estar producida por mutaciones del gen *CACNA1A*, que se localiza en el cromosoma 19p13.2-p13.1 y codifica los canales de calcio neuronales dependientes del voltaje. Mutaciones en el gen *CACNA1A* también causan ataxia episódica y epilepsia. Hay otra mutación en el gen *ATP1A2*, también llamada de migraña hemipléjica familiar 2, que se localiza en el cromosoma 1q21-q23 y codifica la proteína de transporte sodio-potasio adenosina trifosfatasa (Na^+,K^+-ATPasa). Un tercer locus genético es el gen *SCN1A*, en el cromosoma 2q24.3, que es un canal de sodio dependiente del voltaje. Además, se han asociado a la migraña muchos polimorfismos de nucleótido único. Aunque muchos locus genéticos se relacionan con las formas más frecuentes de migraña, esta y otras cefaleas probablemente también tienen interacciones múltiples epigenéticas[1] con factores ambientales, y está claro que las contribuciones genéticas son complejas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con cefalea pueden describir el dolor como pulsátil, en forma de banda o cincha, o como dolor continuo. Con frecuencia el dolor es unilateral, aunque puede ser bilateral. La cefalea migrañosa a menudo se asocia a náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia. Su intensidad es siempre de moderada a grave e interfiere en las actividades de quienes la padecen. Otras manifestaciones autónomas que acompañan a la migraña, a la cefalea en racimos y a otras variedades de cefalea son ptosis, hiperemia conjuntival, lagrimeo, rinorrea, síndrome de Horner y edema facial. Las cefaleas secundarias a veces pueden parecer similares a las tensionales o migrañosas, pero las «señales de alerta» indican a veces un trastorno cefalálgico secundario, en lugar de primario (tabla 367-1). Debe prestarse especial atención a la aparición repentina de fuertes cefaleas en trueno (o estallido) (tabla 367-2), que con frecuencia tienen una causa secundaria subyacente que debe tratarse con urgencia.[2]

DIAGNÓSTICO

Cinco elementos de la anamnesis son clave para la evaluación de las cefaleas. Los antecedentes familiares ayudan a determinar si una persona presenta predisposición genética a la cefalea. La evolución de la cefalea a lo largo de la vida determina si el dolor de cabeza es de nuevo desarrollo o ha ido evolucionando. La anamnesis de la crisis aporta las características clínicas del dolor o los dolores de cabeza. La anamnesis médica y psiquiátrica determina si existen patologías concomitantes que provoquen o empeoren la cefalea. La anamnesis sobre medicación y tóxicos determina si el dolor de cabeza está producido por fármacos o drogas que la persona haya ingerido, o se agrava con ellos.

El diagnóstico del tipo de cefalea se basa en el tipo de dolor, la duración de la cefalea y las características acompañantes (tabla 367-3).[3] Habitualmente, las cefaleas secundarias son debidas a enfermedades subyacentes, como tumor cerebral (cap. 175), presión intracraneal aumentada o baja, enfermedad sinusal (cap. 394) o malformación vascular

(cap. 377). Al eliminar la causa, el dolor de cabeza generalmente mejora. Las cefaleas que se presentan menos de 15 días al mes se denominan episódicas, mientras que las que aparecen más de 15 días al mes se consideran crónicas.

La evaluación diagnóstica de la cefalea se basa en los hallazgos clínicos. Si la anamnesis es característica y la exploración neurológica es completamente normal, no se necesita otra valoración. Las características de la anamnesis que con mayor probabilidad predicen una cefalea migrañosa sin un trastorno secundario son fotofobia, náuseas y naturaleza discapacitante. No obstante, si hay características atípicas en la anamnesis o cualquier alteración en la exploración neurológica, se necesita una evaluación posterior. Los pacientes con cefalea en racimos y con dolores de cabeza de causa indeterminada necesitan estudios de imagen para descartar causas secundarias.

TABLA 367-1 RAZONES PARA LA EVALUACIÓN ADICIONAL EN BUSCA DE CEFALEAS SECUNDARIAS

Comienzo de las cefaleas a una edad avanzada, sin historia previa o sin antecedentes familiares positivos
Empeoramiento inexplicable o anormal de migrañas existentes previamente
Cambio drástico o inusual en el carácter del pródromo de la cefalea presente previamente
Cefaleas que despiertan al paciente en medio de la noche (excepto la cefalea en racimos)
Cefaleas que empeoran mucho con la posición en decúbito, solo cuando se está de pie, al toser, al estornudar o con la maniobra de Valsalva
Cefalea inusualmente intensa de inicio súbito («el peor dolor de cabeza de mi vida»)
Déficits focales que no desaparecen una vez que lo ha hecho el dolor de cabeza
Cualquier hallazgo neurológico anómalo o psiquiátrico *de novo* en la exploración
Cefalea de nuevo desarrollo en un paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o neoplasia maligna, o en mujeres embarazadas

TABLA 367-2 CEFALEA EN TRUENO (O ESTALLIDO)

Se define como un dolor de cabeza intenso de aparición súbita que alcanza su máxima intensidad inmediatamente o en menos de 1 min
Causas:
- Hemorragia subaracnoidea
- Hemorragia intracerebral
- Ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular
- Trombosis venosa cerebral
- Malformación vascular no rota (principalmente aneurisma)
- Disección arterial (intra- y extracraneal)
- Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible
- Apoplejía hipofisaria
- Meningitis
- Quiste coloidal del tercer ventrículo
- Hipotensión intracraneal espontánea (fuga de LCR)
- Sinusitis aguda (especialmente por barotraumatismo)
- Cefalea primaria con actividad sexual (diagnóstico de exclusión)
- Cefalea en trueno primaria (diagnóstico de exclusión)

En pacientes con cefalea de inicio agudo, la tomografía computarizada (TC) es la mejor opción para evaluar una posible hemorragia aguda como causa de la cefalea. En comparación, la resonancia magnética (RM) es mejor para evaluar la mayoría de las cefaleas persistentes en busca de lesiones masivas, evidencias de hipertensión o hipotensión intracraneal, hemosiderina (hemorragia antigua) y anomalías congénitas (p. ej., malformación de Chiari). Si se sospecha una posible vasoconstricción cerebral reversible, debe realizarse una angiografía por TC o por RM. En personas mayores de 60 años con cefalea de nuevo desarrollo idiopática o inusual, es necesario determinar la velocidad de sedimentación globular (VSG) y los niveles de proteína C reactiva (CRP) para la evaluación de una arteritis de células gigantes (cap. 63). Está indicado el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), incluyendo presión de apertura, proteínas, glucosa, células, cultivo y citología, en pacientes con sospecha de hipertensión intracraneal o meningitis.

TRATAMIENTO

El tratamiento de una cefalea aguda depende del tipo y gravedad de la misma. Para las cefaleas leves, son suficientes analgésicos simples como el paracetamol[A1] (500-1.000 mg), el paracetamol con cafeína, el ácido acetilsalicílico (250-1.000 mg)[A2] y los antiinflamatorios no esteroideos[A3] (AINE) (p. ej., ibuprofeno, 400-800 mg; naproxeno sódico, 220-500 mg; diclofenaco, 50 mg).

PREVENCIÓN

Se recomiendan fármacos preventivos cuando las cefaleas son lo suficientemente frecuentes o intensas como para interferir en la calidad de vida. La elección de los fármacos debe basarse en el tipo de cefalea (migrañosa, de tipo tensional), su perfil de efectos secundarios y las enfermedades concomitantes del paciente (tabla 367-4). En general, los tratamientos dirigidos al péptido relacionado con el gen de la calcitonina se reservan para pacientes que no han respondido a otras dos o tres clases de medicación.

PRONÓSTICO

La evolución natural de una cefalea depende de bastantes factores, como el tipo de cefalea, la patología concomitante y el éxito del tratamiento. Los factores de riesgo para una cefalea crónica son: sexo femenino, cefaleas de tipo migrañoso, cefaleas frecuentes, obesidad, bajo nivel educativo y socioeconómico, abuso de medicamentos, depresión, ansiedad, acontecimientos vitales estresantes y apnea del sueño.

CEFALEA MIGRAÑOSA

DEFINICIÓN

La migraña es un trastorno hereditario que cursa con dolor de cabeza, de forma característica unilateral, aunque a veces es bilateral, moderado a grave, que empeora con la actividad física rutinaria, se asocia a náuseas y vómitos, y se acompaña de fotofobia y fonofobia. La cefalea se presenta en cualquier momento y persiste entre 4 y 72 h. Puede presentarse con aura (un síntoma neurológico focal que puede ser visual, sensorial, motor o del lenguaje) o sin ella. Las auras visuales pueden tener características positivas (fotopsias) y negativas (escotomas).

TABLA 367-3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA CEFALEA

TIPO DE CEFALEA	GENÉTICA	EPIDEMIOLOGÍA	CARACTERÍSTICAS	DURACIÓN	SÍNTOMAS ACOMPAÑANTES
Cefalea migrañosa	Genética compleja, aunque normalmente hay antecedentes familiares	Más frecuente en mujeres	Unilateral, bilateral; pulsátil; de moderada a grave; empeora con la actividad	De horas a días	Fotofobia, fonofobia, náuseas y/o vómitos
Cefalea de tipo tensional	Normalmente hay antecedentes familiares	Igual frecuencia en hombres y mujeres	Dolor similar a una presión en banda; bilateral; el dolor puede ser de leve a moderado; mejora con la actividad	De horas a días	No hay náuseas o vómitos; escasa sensibilidad a la luz o al sonido, pero no a ambos
Cefalea en racimos	Puede haber antecedentes familiares	Más frecuente en hombres, pero también se da en mujeres	Unilateral, dolor intenso en la cara	De minutos a horas	Ptosis homolateral, miosis, rinorrea, edema palpebral, lagrimeo
Hemicránea paroxística	Normalmente no hay antecedentes familiares	Más frecuente en mujeres	Dolor unilateral en la cara	Minutos	Ptosis homolateral, miosis, rinorrea, edema palpebral, lagrimeo; responde a la indometacina
Cefalea unilateral breve con hiperemia conjuntival y lagrimeo	No hay antecedentes familiares	Más frecuente en hombres	Dolor ocular unilateral; dolor orbitario	De unos segundos a 4 min	Hiperemia conjuntival, lagrimeo
Hemicránea continua	No hay antecedentes familiares	Más frecuente en mujeres	Cefalea unilateral, continua, con dolores episódicos punzantes	Continuada	Fenómenos autónomos homolaterales: ptosis, miosis, rinorrea, edema palpebral, lagrimeo; responde a la indometacina

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 367-4 MEDICAMENTOS PREVENTIVOS PARA LA CEFALEA

FÁRMACO	USO RACIONAL	DOSIS	EFECTOS SECUNDARIOS	CONTRAINDICACIONES/ PRECAUCIÓN
β-bloqueantes (p. ej., propranolol, nadolol o timolol)	Migraña, cualquiera con presión arterial elevada	Propranolol, 20-80 mg; puede aumentarse	Letargo, depresión	Asma, hipotensión
Antagonistas de los canales de calcio: verapamilo, amlodipino	Cefalea en racimos, presión arterial elevada	Verapamilo, 120-480 mg/día	Hipotensión	
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos:				
Naproxeno, ibuprofeno	Migraña, cefalea tensional y migraña menstrual	Naproxeno, 200-600 mg/día; ibuprofeno, 600-800 mg 2 o 3 veces al día	Digestivos	Úlceras, hipersensibilidad, alergia
Indometacina	Hemicránea paroxística, hemicránea continua	Indometacina, 25-50 mg 3 veces al día	Digestivos	Úlceras, insuficiencia renal
Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina, nortriptilina, imipramina	Migraña, cefalea tensional, cualquiera con deterioro del sueño	10-25 mg al acostarse; puede aumentarse	Boca seca, hipotensión ortostática, aumento de peso	Hipersensibilidad a los antidepresivos tricíclicos
Antiepilépticos: topiramato, valproato	Migraña, cefalea en racimos	Topiramato, 25-50 mg 2 veces al día; valproato, 250-500 mg 2 veces al día	Topiramato: pérdida de peso, litiasis renal, hipertensión intraocular Valproato: aumento de peso	Embarazo: ambos en el grupo D de la clasificación de la FDA de EE. UU.
Anticuerpos contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina: eptinezumab, erenumab, fremanezumab, galcanezumab	Migraña, migraña crónica, racimos (galcanezumab)	Eptinezumab, 100-300 mg i.v. cada 3 meses; erenumab, 70-140 mg s.c. mensual; fremanezumab, 225 mg s.c. mensual; galcanezumab, 240 mg s.c. dosis de carga, luego 120 mg s.c. mensual	Enrojecimiento en el lugar de la inyección; síntomas nasales; estreñimiento	Efecto desconocido sobre el embarazo
Antagonistas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina: rimegepant, atogepant	Migraña	Rimegepant, 75 mg disolución oral en días alternos; atogepant, 10-30 mg por vía oral al día	Dolor abdominal; indigestión	Efecto desconocido sobre el embarazo

FDA, Food and Drug Administration; i.v., por vía intravenosa; s.c., por vía subcutánea.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la migraña es del 15 al 20% en las mujeres y del 4 al 7% en los hombres, y se calcula que las migrañas afectan a 1.000 millones de personas en todo el mundo.[4] En niños puede ser de incluso un 17%, y afecta en igual medida a niños y niñas. Durante la pubertad, la prevalencia aumenta en las niñas y permanece más elevada a lo largo de toda su vida. Las prevalencias más elevadas se producen entre los 25 y los 55 años. La migraña con aura afecta al 5% de la población adulta y el 90% de las auras son visuales. La migraña es más prevalente en personas caucásicas y en las que tienen un nivel socioeconómico o de ingresos más bajo.

Entre las afecciones concomitantes y los factores relacionados con el estilo de vida[5] que pueden asociarse a la migraña se incluyen la epilepsia, el accidente cerebrovascular, la depresión, la ansiedad, el asma, el infarto de miocardio, el agujero oval permeable, el fenómeno de Raynaud, el síndrome del intestino irritable y trastornos del dolor, como la fibromialgia. La menstruación y la ovulación pueden aumentar la frecuencia de los dolores de cabeza.

BIOPATOLOGÍA

Se piensa que el aura de la cefalea migrañosa se debe, en parte, a una depresión cortical propagada, la cual se asocia a una reducción breve del flujo sanguíneo, seguida de una hiperemia. Estos cambios no parecen relacionarse con la fase del dolor de cabeza. El dolor se produce cuando se estimulan las aferencias trigeminales de la duramadre.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Con frecuencia, la cefalea migrañosa comienza con un pródromo, que puede persistir durante horas o días, en los que el paciente nota dificultad para concentrarse o cansancio, sin dolor de cabeza.[6] Puede existir aura o no, aunque generalmente está presente antes de que comience el dolor. La cefalea puede ser unilateral o bilateral, pulsátil, de moderada a grave y, en ocasiones, empeora con la actividad. Entre las características clínicas acompañantes se incluyen náuseas, vómitos e hipersensibilidad a la luz y al sonido. Otras características clínicas son dolor de cuello, mareos, osmofobia (hipersensibilidad a los olores) y dificultad para pensar con claridad.

Generalmente, el aura migrañosa es visual, aunque puede ser sensitiva o incluir afasia o vértigo. El aura migrañosa sin cefalea comienza con un trastorno neurológico (p. ej., alteración visual), pero sin la cefalea posterior. Aunque tradicionalmente se ha considerado que el aura precede a la cefalea, puede estar presente durante la fase cefalálgica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la migraña se basa en la anamnesis. El diagnóstico diferencial incluye la cefalea de tipo tensional, aunque la mayoría de las cefaleas de moderadas a graves son migrañas.[7] En los pacientes con antecedentes que sugieran una cefalea secundaria (v. tabla 367-1) debe considerarse una evaluación adicional con una resonancia magnética (fig. 367-1). Sin embargo, si la cefalea es característica de una migraña y los hallazgos de la exploración neurológica son normales, no se necesitan más estudios.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la migraña[8] se divide en el abordaje de la cefalea aguda y la prevención de las crisis de migraña posteriores (v. figs. 367-1 y https://americanheadachesociety.org/flowchart/). El tratamiento agudo se logra con más éxito con una asistencia específica para la migraña: por ejemplo, con un analgésico inespecífico o una combinación de analgésicos para las migrañas más leves, o, con más frecuencia, con un abordaje agresivo específico para la migraña. La estratificación de la asistencia, incluido un tratamiento individualizado según el tipo de cefalea, conduce a menos días de discapacidad y de uso de fármacos.[9] Saber qué tipo de fármaco antimigrañoso específico funcionará en un paciente concreto depende de cada caso. Es importante evitar el abuso de analgésicos y de otros fármacos (especialmente, de los opiáceos), porque el uso excesivo puede producir una cefalea crónica diaria en pacientes predispuestos. El tratamiento precoz mejora la evolución del dolor de cabeza si se compara con el tratamiento tardío.

Por lo general, los ataques *leves* pueden tratarse con éxito con analgésicos de venta libre, como el paracetamol (dosis sugerida, de 650 a 1.000 mg) o los AINE (ácido acetilsalicílico, de 250 a 1.000 mg; ibuprofeno, de 400 a 600 mg; naproxeno, de 500 a 825 mg; diclofenaco, 50 mg, o ketoprofeno, 75 mg).

Para las migrañas de *moderadas a graves,* los pacientes se benefician de los triptanes específicos para la migraña (tabla 367-5), las ergotaminas (dihidroergotamina, 1-2 mg por vía intranasal o subcutánea; tartrato de ergotamina, 2 mg por vía sublingual o 1-2 mg por vía oral), la combinación de naproxeno y un triptán o una combinación del formulario de isometepteno (65 mg), dicloralfenazona (100 mg) y paracetamol (325 mg).[A4] Las contraindicaciones para el uso de triptanes incluyen la hipertensión no controlada, la evidencia clínica de cardiopatía isquémica y la angina de Prinzmetal. La ergotamina administrada al principio de la crisis de migraña puede ser eficaz si las náuseas y la vasoconstricción periférica asociadas son tolerables. El lasmiditán (50-200 mg) es un agonista de los receptores de serotonina que no tiene los efectos secundarios vasoconstrictores de los triptanes, y que es seguro y eficaz para los pacientes que tienen

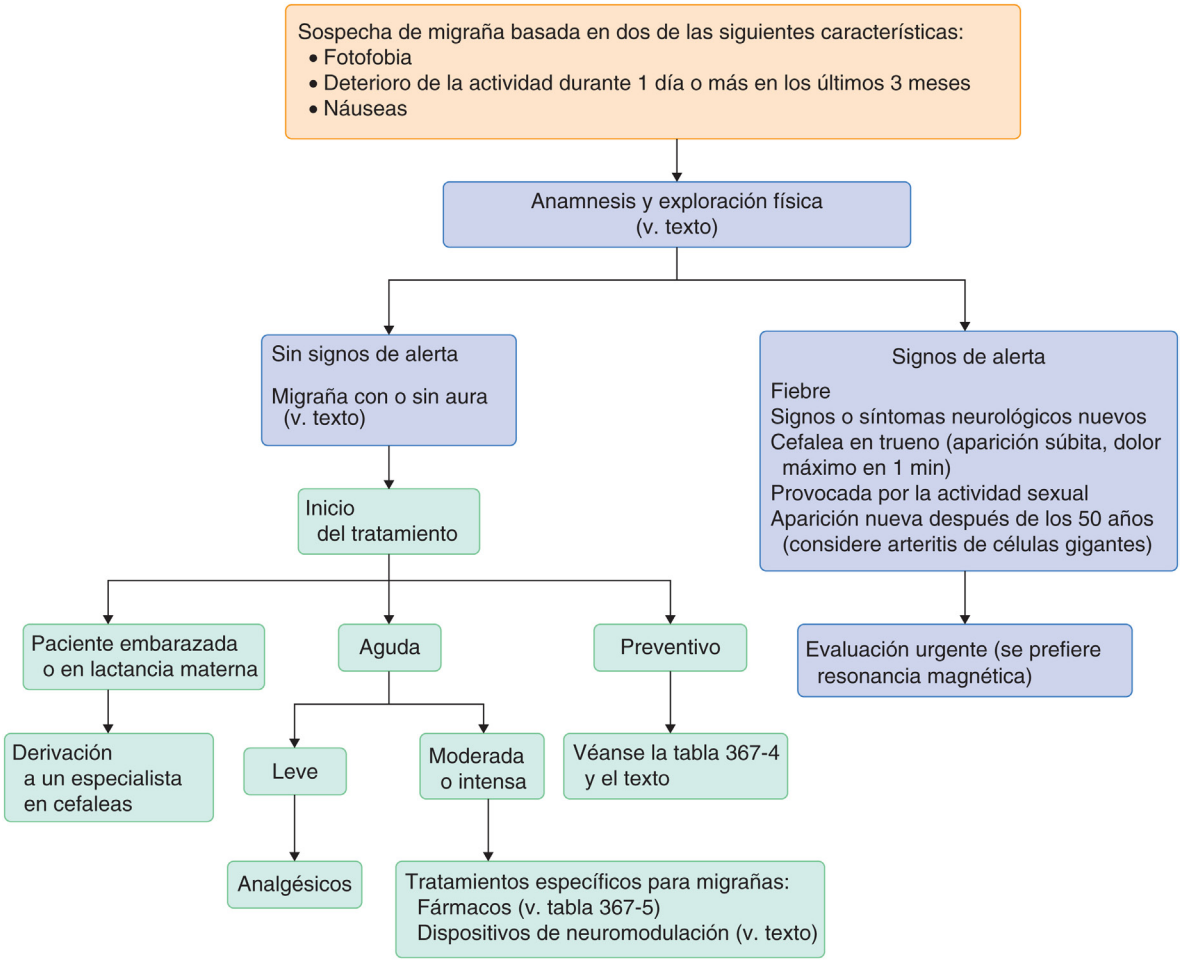

FIGURA 367-1. Abordaje de las posibles cefaleas migrañosas. (Basado en los datos revisados en https://americanheadachesociety.org/flowchart/.)

contraindicaciones para los triptanes.[A5] sin embargo, es sedante, por lo que está contraindicado conducir durante al menos los 90 min siguientes a su uso o, para mayor seguridad, hasta 8 h después. Los antagonistas del receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, de molécula pequeña, también son útiles para tratar los ataques de migraña. Tanto el rimegepant (75 mg por vía oral) como el ubrogepant (50-100 mg) proporcionan aproximadamente un aumento absoluto del 10% en la remisión del dolor en 2 h, en comparación con el placebo,[A6,A7] tienen pocos efectos secundarios y son útiles cuando los triptanes no dan resultado o están contraindicados.

Para las crisis *muy graves,* habitualmente es eficaz la dihidroergotamina (1 mg por vía subcutánea o 0,5-1 mg por vía intravenosa [i.v.]), aunque generalmente se requiere un antiemético (p. ej., prometacina, 25 mg) antes de su uso intravenoso. El ketorolaco (60 mg por vía intramuscular [i.m.] o 30 mg i.v.), la proclorperacina (10-25 mg i.m. o 10 mg i.v.[A8] administrados en un período de 5 min), la metoclopramida (10 mg i.v.) o la solución de celecoxib (120 mg por vía oral)[A9] son útiles para los pacientes que no responden o tienen contraindicaciones para los antimigrañosos vasoactivos.

Los opiáceos no deben utilizarse salvo como último recurso. No obstante, los opiáceos (p. ej., paracetamol [325 mg] con codeína [30 mg]; *N*-acetil-p-aminofenol [APAP] con codeína [30 mg], o butorfanol [1 mg por pulverización]) benefician a algunos pacientes que tienen contraindicaciones para los triptanes y las ergotaminas. La meperidina no es eficaz. Los opiáceos orales no deben utilizarse para las cefaleas primarias crónicas recurrentes. Cuando se utilizan opiáceos, hay que tener precaución.

Neuromodulación no invasiva

La neuromodulación no invasiva es un nuevo enfoque importante para el tratamiento de las migrañas agudas.[10] Por ejemplo, ensayos aleatorizados han respaldado la aprobación de la FDA para la estimulación eléctrica no invasiva del nervio vago, la estimulación del nervio trigémino, la del nervio occipital, la estimulación magnética transcraneal y la neuromodulación eléctrica a distancia mediante un dispositivo inalámbrico controlado por teléfono móvil.[A10-A12] Estos dispositivos deben evitarse, o utilizarse con gran precaución, en pacientes portadores de marcapasos cardíacos.

Pacientes embarazadas

Durante el embarazo, las crisis entre leves y moderadas pueden tratarse con paracetamol. Las cefaleas de intensidad moderada responden a la combinación de paracetamol, mucato de isometepteno (un vasoconstrictor suave, 65 mg) y dicloralfenazona (un sedante suave, 100 mg). Entre los agentes antieméticos se incluyen la proclorperacina (10-25 mg) y la metoclopramida (2,5-10 mg). La combinación de metoclopramida (5 a 10 mg) y difenhidramina (25 mg) es superior a la codeína en el embarazo.[A13] En las pacientes embarazadas, la terapia no invasiva con dispositivos de neuromodulación es una alternativa especialmente atractiva.

PREVENCIÓN

El tratamiento preventivo (v. tabla 367-3) suele recomendarse cuando las cefaleas interfieren en las actividades 3 días o más al mes, o cuando los dolores de cabeza son intensos o prolongados.[11] Las opciones profilácticas incluyen los bloqueantes β-adrenérgicos, los anticuerpos contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y los inhibidores de moléculas pequeñas, los antagonistas de los canales de calcio, los AINE, los antidepresivos tricíclicos, el valproato y el topiramato. Otras alternativas son el fármaco serotoninérgico ciproheptadina (4-20 mg) o el inhibidor de la monoaminooxidasa fenelcina (30-60 mg).

Los anticuerpos contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina empleados como profilácticos[A14,12] incluyen el erenumab (70-140 mg subcutáneos mensuales),[A15] el fremanezumab (225 mg subcutáneos mensuales o 675 mg trimestrales),[A16] el eptinezumab (100-300 mg intravenosos al inicio y en la semana 12)[A17] y el galcanezumab (240 mg de carga y 120 mg mensuales).[A18] Los inhibidores de molécula pequeña incluyen el rimegepant (75 mg por vía oral en días alternos) y el atogepant (10 mg una vez al día a 60 mg una vez al día).[A19]

La acupuntura y la biorretroalimentación se han utilizado con éxito. La inyección de toxina botulínica A también es eficaz para la profilaxis de la migraña crónica.[A20] Los dispositivos aprobados por la FDA para la prevención de las migrañas incluyen los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 367-5 TRIPTANES ESPECÍFICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA AGUDA CON EVIDENCIA DE GRADO A PROCEDENTE DE DOS O MÁS ENSAYOS ALEATORIZADOS

	SUMATRIPTÁN	ZOLMITRIPTÁN	NARATRIPTÁN	RIZATRIPTÁN	ALMOTRIPTÁN	FROVATRIPTÁN	ELETRIPTÁN
Formas	s.c., nasal (AN), oral	Oral: comprimidos/ ZMT, AN	Oral	Oral: comprimido/ MLT	Oral	Oral	Oral
Dosis	Oral: 50-100 mg (200 mg/24 h máx.) s.c.: 4-6 mg (12 mg/24 h máx.) AN: 5-20 mg (40 mg/24 h máx.) Dispositivo de administración nasal (22 mg)	2,5-5 mg (10 mg/24 h máx.) 5 mg (10 mg/24 h máx.)	1-2,5 mg (5 mg 24 h máx.)	5-10 mg (30 mg/24 h máx.)	6,25-12,5 mg (25 mg/24 h máx.)	2,5 mg (7,5 mg/24 h máx.)	20-40 mg (80 mg/24 h máx.)
Semivida	2-3 h	3-4 h	6-8 h	2-3 h	3-4 h	26 h	4-6 h
Cruza la barrera hematoencefálica	–	+	+	+	+	+	+
Uso con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)	–	–	+	–	+	+	–
Bueno para la recidiva	–	–	+	–	–	+	–
Respuesta rápida	s.c., 10-15 min AN, 15-20 min Oral, 30 min	30 min	1-4 h	30 min	60 min	1-4 h	20-30 min
Otra	En combinación con naproxeno			Reducir dosis a la mitad con propranolol			No usar con fármacos CYP3A4 (ketoconazol y algunos antibióticos macrólidos)

AN, aerosol nasal; MLT, comprimido bucodispersable de rizatriptán; s.c., subcutáneo; ZMT, comprimido bucodispersable de zolmitriptán.

de estimulación del nervio vago, estimulación transcutánea por corriente directa,[A21] estimulación del nervio trigémino y estimulación magnética transcraneal.[13] Al igual que sucede con el abordaje agudo, estos dispositivos deben evitarse o utilizarse con gran precaución en pacientes con marcapasos cardíacos.

PRONÓSTICO

El pronóstico para los pacientes con migraña es variable. En muchos pacientes, las cefaleas disminuyen de gravedad con la edad, aunque el aura migrañosa sin cefalea se hace más frecuente a edades mayores. La modificación de factores provocadores, como la supresión de desencadenantes alimentarios (tiramina, feniletilamina, etanol), la atenuación o la prevención del insomnio y la evitación de desencadenantes ambientales (luz, sonido, olor) mejoran la evolución. Las migrañas pueden volverse crónicas, definidas como presentes más de 15 días al mes, especialmente cuando se asocian a obesidad, ronquidos, depresión, dolores de cabeza frecuentes y bajo nivel socioeconómico. Dado que parece existir una predisposición genética compartida a la jaqueca con aura y al accidente cerebrovascular isquémico, es importante prestar una atención cuidadosa a los factores de riesgo cardiovascular. El cierre de un agujero oval permeable asociado (cap. 55) tiene un beneficio modesto, si no nulo.[A22]

CEFALEA DE TIPO TENSIONAL

DEFINICIÓN

La cefalea de tipo tensional se define como una cefalea holocraneal leve o moderada, sin náuseas ni vómitos. Los pacientes pueden presentar tanto fotofobia como fonofobia, pero no ambas, y la cefalea no empeora con la actividad.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia anual es de 14-93 por cada 100.000 personas, para la cefalea tensional episódica, y de 8,1 por cada 100.000, para la cefalea tensional crónica. Las cefaleas tensionales son más frecuentes en mujeres que en hombres, independientemente de la edad, la raza y el nivel educativo. Son, asimismo, más habituales en los países occidentales y menos en los orientales, y, en EE. UU., son más frecuentes en personas blancas que en personas afroamericanas.

BIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la cefalea tensional se conoce peor que la de los otros tipos de cefalea. En este tipo hay sensibilidad miofascial aumentada, sobre todo en la cefalea tensional crónica. Los factores genéticos no están claros. Con frecuencia coexisten migraña y cefalea tensional. Aunque las cefaleas tensionales no se deben a emociones o a una contractura muscular, los factores desencadenantes de una cefalea tensional son similares a los asociados a la migraña: estrés, cansancio y falta de sueño. Entre las enfermedades concomitantes en pacientes con cefalea de tipo tensional se incluyen la depresión y la ansiedad en más del 50% de los casos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las cefaleas tensionales son habitualmente de intensidad leve a moderada y la mayoría de los pacientes no solicitan asistencia. La cefalea tensional puede ser episódica (se produce < 15 días al mes) o crónica (aparece > 15 días al mes). En bastantes pacientes, las cefaleas se mantienen episódicas, aunque alrededor del 25% progresan a cefalea crónica. De los pacientes con cefalea tensional crónica, aproximadamente entre una cuarta parte y un tercio se mantienen crónicos, la mitad pueden mejorar y pasar a la forma episódica, y, en alrededor de una cuarta parte se desarrolla cefalea por abuso de medicación. Las cefaleas tensionales episódicas pueden durar minutos, horas o días.

DIAGNÓSTICO

Entre las cefaleas que pueden diagnosticarse erróneamente como cefalea tensional se incluyen la migraña, la hemicránea continua, la cefalea diaria persistente de comienzo reciente y las cefaleas producidas por tumores cerebrales, elevación o descenso de la presión intracraneal o arteritis de células gigantes. La mejor forma de distinguir otros tipos de cefaleas es mediante una anamnesis cuidadosa.

TRATAMIENTO

Las cefaleas tensionales episódicas en general se tratan con éxito[14] con paracetamol (650-1.000 mg) o AINE (ácido acetilsalicílico, 250-1.000 mg; naproxeno, 250-500 mg; ibuprofeno, 200-800 mg, o ketoprofeno, 12,5-75 mg). No obstante, el uso de analgésicos durante más de 3 días a la semana puede empeorar las cefaleas y causar cefalea inducida por medicamentos.

PREVENCIÓN

Las cefaleas tensionales de tipo crónico pueden beneficiarse del tratamiento profiláctico con amitriptilina (comenzando con 10 mg al acostarse, e incrementando lentamente hasta 100 mg hasta que el paciente mejore o se desarrollen efectos secundarios intolerables), nortriptilina (25-100 mg cada noche), doxepina (25-75 mg/día), maprotilina (10-25 mg/día) o fluoxetina (10-20 mg/día). Los tricíclicos son generalmente más eficaces

que los inhibidores de la recaptación de la serotonina.[A23] Los relajantes musculares, la fisioterapia, la inyección localizada de toxina botulínica y la acupuntura pueden ser útiles.

PRONÓSTICO

La cefalea tensional tiene un pronóstico variable. Los adolescentes con cefalea de tipo tensional y dos o más factores psiquiátricos (p. ej., depresión y ansiedad) tienen peor pronóstico.

CEFALEA EN RACIMOS Y OTRAS CEFALALGIAS AUTÓNOMAS DEL TRIGÉMINO

DEFINICIÓN

Las cefalalgias autónomas del trigémino, que incluyen las cefaleas en racimos, o brotes, son dolores de cabeza unilaterales asociados a síntomas autónomos homolaterales. Una variante de la cefalea autónoma del trigémino es la hemicránea paroxística, que se caracteriza por ataques que persisten entre 5 y 30 min, ser generalmente unilateral y afectar más a las mujeres; suele responder a la indometacina. La hemicránea continua, otra cefalea que responde a la indometacina, se observa tanto en hombres como en mujeres, y se caracteriza por un dolor continuo unilateral y síntomas autónomos leves asociados; frecuentemente coexiste con una forma de cefalea crónica diaria. La cefalea neuralgiforme unilateral corta con hiperemia conjuntival y lagrimeo es una cefalalgia autónoma del trigémino poco frecuente que se da en hombres; las cefaleas aisladas persisten poco tiempo (de segundos a 2 min), pero ocurren con frecuencia.

EPIDEMIOLOGÍA

La cefalea en racimos se produce en 56-401 de cada 100.000 personas y es más frecuente en hombres (3:1 a 7:1). Generalmente los ataques comienzan entre los 20 y los 30 años. La hemicránea paroxística aparece en 56-381 de cada 100.000 personas; afecta con más frecuencia a mujeres (2:1) y puede empezar a cualquier edad, aunque habitualmente comienza entre los 34 y los 41 años. La cefalea corta unilateral neuralgiforme con hiperemia conjuntival y lagrimeo es rara, y tiene una moderada predominancia en hombres (2:1).

BIOPATOLOGÍA

La cefalea en racimos puede tener una predisposición genética. Estudios de imagen, como la tomografía por emisión de positrones y la RM funcional, muestran una activación hipotalámica posteroinferior, al inicio de la cefalea en racimos y en otras cefalalgias autónomas del trigémino. Además, se activan el complejo trigémino-vascular y el sistema autónomo craneal. La fisiopatología de la hemicránea continua es desconocida, y se debate si se asocia a una afectación hipotalámica o bien se asemeja a la de la migraña.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las cefaleas en racimos son casi siempre unilaterales, raramente bilaterales, y presentan síntomas autónomos homolaterales característicos, habitualmente lagrimeo e hiperemia conjuntival, y, en ocasiones, congestión nasal, rinorrea, ptosis, miosis, enrojecimiento y edema palpebral (tabla 367-6).[15] El dolor se localiza generalmente detrás o encima del ojo o en la sien, aunque pueden verse afectadas zonas como la frente, la mejilla, los dientes o la mandíbula. El dolor alcanza su intensidad máxima a los 9 min aproximadamente y tiende a terminar de forma abrupta. Los ataques se producen entre una y ocho veces al día, y se describen como un dolor lancinante, descrito como «taladrante» o «en puñalada», que persiste entre 15 min y 2 h. Pueden coexistir síntomas migrañosos, como fotofobia unilateral, fonofobia y, en raras ocasiones, aura. Al contrario que en los pacientes migrañosos, que habitualmente desean descansar, los pacientes con cefaleas en racimos van de un lado a otro y son incapaces de sentarse o de tumbarse. Las cefaleas en racimos, a menudo precipitadas por el alcohol, la histamina o la nitroglicerina, presentan periodicidad diaria y, en ocasiones, estacional. Por ejemplo, la cefalea en racimos episódica puede aparecer anualmente o cada 2 años, con frecuencia en la misma estación cada vez. Se dan casos de cefalea en racimos crónica sin remisión.

La hemicránea paroxística es un dolor de corta duración, generalmente de 2 a 30 min, que se produce unilateralmente alrededor del ojo, la sien o la región maxilar. Pueden aparecer manifestaciones autónomas similares a las de la cefalea en racimos. La tasa habitual es hasta de 40 episodios al día. Los ataques de dolor pueden ser episódicos, separados por una remisión, aunque la mayoría de los pacientes presentan hemicránea paroxística crónica diaria sin remisión.

Los ataques de cefalea corta unilateral neuralgiforme con hiperemia conjuntival y lagrimeo son unilaterales y aparecen de forma regular en el mismo lado. Aunque el dolor es muy intenso, normalmente es breve, generalmente de segundos; la mayoría de los pacientes están libres de dolor entre ataques, aunque a veces hay un dolor sordo. Los fenómenos autónomos asociados son lagrimeo e hiperemia conjuntival homolateral.

DIAGNÓSTICO

Entre los criterios diagnósticos de la cefalea en racimos figuran un dolor grave unilateral orbitario, supraorbitario o temporal, que persiste entre 15 y 180 min, con al menos una de las siguientes características: hiperemia conjuntival homolateral o lagrimeo, congestión nasal o rinorrea, edema palpebral, diaforesis en la frente y facial, miosis, con o sin ptosis, e inquietud o agitación.[16] Los ataques se producen entre una y hasta ocho veces al día. No hay causas secundarias del trastorno.

La hemicránea paroxística se define como dolor unilateral que persiste entre 2 y 30 min, alrededor de cinco veces al día, con una o más características autónomas, como hiperemia conjuntival, congestión nasal, edema palpebral, diaforesis en la frente y facial, y miosis o ptosis (o ambas). Puede lograrse la prevención completa con indometacina.

La hemicránea continua es una cefalea unilateral que se produce diaria y continuamente, sin episodios libres de dolor; su intensidad es moderada, con agudizaciones de dolor intenso. Durante las agudizaciones está presente al menos un fenómeno autónomo homolateral: enrojecimiento conjuntival, lagrimeo, congestión nasal, ptosis o miosis. Responde a la indometacina.

La cefalea corta unilateral neuralgiforme, con hiperemia conjuntival y lagrimeo, se diagnostica por un dolor punzante unilateral orbitario, supraorbitario o temporal que persiste entre 5 y 240 s, con una frecuencia de entre 3 y 200 veces al día. Se asocia con hiperemia conjuntival y lagrimeo.

Está indicada una RM en todos los pacientes en el inicio de las cefaleas en racimos u otras cefalalgias trigémino-autónomas, pues pueden estar causadas por una infección (caps. 381 a 383), una malformación vascular (cap. 377), una disección carotídea o una neoplasia, especialmente un tumor hipofisario (cap. 175). Otras posibilidades dentro del diagnóstico diferencial son la migraña, la cefalea hípnica (cefaleas raras en el anciano, de corta duración, exclusivamente durante el sueño) y la neuralgia del trigémino.

TABLA 367-6 CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS DE LAS CEFALALGIAS AUTÓNOMAS DEL TRIGÉMINO

CARACTERÍSTICA	EN RACIMOS	HEMICRÁNEA PAROXÍSTICA	HEMICRÁNEA CONTINUA	CEFALEA CORTA UNILATERAL NEURALGIFORME CON HIPEREMIA CONJUNTIVAL Y LAGRIMEO
Sexo: M:H	1:3-7	2:1	2:1	1:2
Unilateral	+	+	+	+
Frecuencia de crisis	1-8/día	1-40/día	3-200/día	3-200/día
Duración de la crisis	15-80 min	2-30 min	Continua con agudizaciones episódicas	5-240 s
Fenómenos autónomos	+	+	+ con agudizaciones	+
Efecto de la indometacina	–	+++	+++	–
Tratamiento agudo al inicio	Oxígeno, sumatriptán s.c., aerosol nasal de DHE; aerosol nasal de sumatriptán o zolmitriptán (nivel de evidencia A)	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Fármacos preventivos	Verapamilo, litio, corticoesteroides, anticonvulsivos, galcanezumab (nivel A)	Indometacina (nivel A)	Indometacina (nivel A)	Lamotrigina, topiramato, gabapentina (nivel B)

DHE, dihidroergotamina; s.c., subcutánea.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO

Dado que el curso de la cefalea es breve, los fármacos por vía oral tardan demasiado tiempo en hacer efecto para ser eficaces. El uso de oxígeno al 100%, a entre 7 y 10 l/min durante 15-30 min, con una mascarilla sin reinhalación beneficia a algunos pacientes.[A24] El nebulizador nasal de sumatriptán o de zolmitriptán o el sumatriptán por vía subcutánea (4-6 mg) pueden ser útiles. La dihidroergotamina se administra por vía nasal, i.m. o incluso i.v. La estimulación del nervio vago ha sido aprobada recientemente para la cefalea en racimos aguda. Los casos resistentes al tratamiento pueden responder a la estimulación del ganglio esfenopalatino y el nervio occipital. Las hemicráneas paroxísticas crónicas y la hemicránea continua se caracterizan por su respuesta a la indometacina, en dosis de 25 a 50 mg tres veces al día. Los ataques de cefalea corta unilateral neuralgiforme con hiperemia conjuntival y lagrimeo son tan cortos que no hay fármacos para el tratamiento agudo.

PREVENCIÓN

Los fármacos preventivos deben empezar a administrarse al comienzo de un brote. El verapamilo, 240-480 mg, es el fármaco de elección. El litio (300 mg dos veces al día) es una alternativa. Los corticoesteroides (p. ej., la prednisona, 40-100 mg/día durante 5 días y luego disminuidos a 3 días, o la dexametasona, 4 mg dos veces al día durante 2 semanas) son de efecto rápido y se usan como tratamiento puente para prevenir la cefalea en racimos, mientras se inician otros medicamentos preventivos.[A25] El galcanezumab, un anticuerpo monoclonal contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (300 mg por vía subcutánea una vez al mes), puede reducir significativamente la frecuencia de las cefaleas en racimo.[A26] A veces son beneficiosos el ácido valproico (500-1.500 mg/día en dosis divididas), el topiramato (50-100 mg/día), la melatonina (4 mg al acostarse) y la gabapentina (300 mg tres veces al día). Otros abordajes, como las inyecciones suboccipitales de esteroides, la estimulación no invasiva del nervio vago, los estimuladores del nervio occipital,[A27] la estimulación del ganglio esfenopalatino, la estimulación hipotalámica y los procedimientos destructivos, son a veces necesarios para esta cefalea incapacitante.

La hemicránea paroxística y la hemicránea continua responden a la indometacina diaria (25-50 mg tres veces al día). Si el paciente no tolera la indometacina, pueden ser eficaces el celecoxib, los antagonistas de los canales del calcio (p. ej., el verapamilo, 240-480 mg/día) o la melatonina. El tratamiento preventivo de la cefalea corta unilateral neuralgiforme con hiperemia conjuntival y lagrimeo comprende lamotrigina (100-400 mg/día), topiramato (50-100 mg), gabapentina (300-900 mg) o lidocaína i.v. (comenzando con 1-2 mg/min con monitorización cardíaca).

PRONÓSTICO

La cefalea en racimos es a menudo un problema a lo largo de toda la vida, aunque puede haber remisiones durante períodos más largos a medida que el paciente envejece. Las otras cefalalgias autónomas del trigémino probablemente duran toda la vida, por lo que es de utilidad el tratamiento sintomático combinado con fármacos preventivos.

CEFALEA CRÓNICA DIARIA

DEFINICIÓN

Aunque no es un trastorno específico, la cefalea crónica diaria, definida como dolor de cabeza presente durante más de 15 días al mes, es un reto, tanto para los pacientes como para los facultativos.[16] Los ataques de este tipo pueden ser de migraña crónica, cefalea tensional crónica, nueva cefalea diaria persistente, hemicránea continua o cefalea crónica en racimos, con o sin uso excesivo de medicamentos.

EPIDEMIOLOGÍA

Hasta un 5% de la población sufre cefalea crónica diaria, con mayor frecuencia por migraña crónica o del tipo tensional crónico. Factores desencadenantes, como una infección previa, un traumatismo craneal leve o un acontecimiento vital estresante, están presentes en el 40-60% de los pacientes con cefalea diaria persistente de inicio reciente. Los factores de riesgo de cefalea crónica diaria comprenden abuso de medicación, antecedentes de cefalea migrañosa, cefalea frecuente, depresión, sexo femenino, obesidad, ronquidos, acontecimientos vitales estresantes y bajo nivel educativo.

BIOPATOLOGÍA

La cefalea crónica diaria probablemente está relacionada con la migraña, con anomalías tanto centrales como periféricas. Una vez que la migraña se ha cronificado y el dolor de cabeza se produce a diario, los pacientes desarrollan a veces alodinia, sensación por la que un estímulo habitualmente no perjudicial es doloroso. El uso de un opiáceo durante más de 8 días al mes, sobre todo en hombres; el uso de barbitúricos durante más de 5 días al mes, sobre todo en mujeres, o el de triptanes durante más de 10 a 14 días al mes pueden provocar a menudo migraña crónica por uso excesivo de medicación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La cefalea diaria persistente *de novo* se caracteriza por aparición diaria, inicio a una hora específica y evolución constante. Generalmente es bilateral, no pulsátil, leve a moderada, y se asocia a características migrañosas, como fotofobia, fonofobia o náuseas. Las náuseas intensas y los vómitos son infrecuentes. La cefalea diaria persistente *de novo* puede ser discapacitante y es difícil de tratar. La cefalea crónica diaria a menudo se asocia con patología psiquiátrica importante, especialmente depresión y ansiedad; estas enfermedades psiquiátricas concomitantes predicen su resistencia al tratamiento.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la cefalea crónica diaria se basa en la anamnesis.[17] Es importante identificar el tipo de cefalea crónica primaria subyacente: migraña crónica, cefalea tensional crónica, cefalea diaria persistente de reciente comienzo o hemicránea continua. Las cefaleas de menos de 4 h de duración también pueden ser crónicas y diarias: tal es el caso de la cefalea en racimos, la hemicránea paroxística, las cefaleas hípnicas, que ocurren cada noche (generalmente en ancianos) y las cefaleas punzantes episódicas. Lo más importante en este contexto es descartar las cefaleas secundarias (como la cefalea postraumática), las cefaleas asociadas a trastornos vasculares (p. ej., arteritis de células gigantes, malformaciones arteriovenosas y disecciones carotídeas y vertebrales) y las cefaleas asociadas a trastornos no vasculares (p. ej., hipertensión o hipotensión intracraneal e infecciones). Habitualmente se recomiendan la RM y los estudios de laboratorio (p. ej., VSG en un anciano). La punción lumbar (PL) también puede estar indicada para valorar la presión intracraneal en algunos pacientes.

TRATAMIENTO

La causa más común de cefalea crónica diaria es el uso excesivo de medicamentos, por lo que hay que deshabituar a los pacientes de la medicación sintomática utilizada en exceso e instaurar una medicación preventiva. También deben abordarse la depresión y la ansiedad subyacentes. En ocasiones, para romper el círculo vicioso de la cefalea es necesario el ingreso hospitalario.

PREVENCIÓN

Entre los fármacos útiles en la prevención de la cefalea crónica diaria se incluyen antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina si los pacientes están deprimidos, anticonvulsionantes, β-bloqueantes y antagonistas del calcio (v. tablas 367-3 y 367-4). Para la hemicránea continua, el tratamiento de elección es la indometacina (25-50 mg tres veces al día).

PRONÓSTICO

El pronóstico depende del diagnóstico de la cefalea subyacente. La depresión, la ansiedad, la falta de sueño, el estrés, el abuso de medicación y la autoeficacia limitada se asocian con un peor pronóstico en los pacientes con cefaleas crónicas. Si la causa es el abuso de medicación y el paciente es desintoxicado con éxito, aproximadamente el 75% de los pacientes mejoran al tratarse con fármacos preventivos. El tratamiento puede fracasar si el diagnóstico es incorrecto o debido a sobreúso continuado de medicamentos, consumo excesivo de cafeína, falta de sueño, desencadenantes asociados a la dieta o el estilo de vida, factores hormonales o factores psiquiátricos. Se ha comprobado que la explicación al paciente del abuso de medicamentos, la desintoxicación intrahospitalaria y ambulatoria, y los tratamientos con atención multidisciplinar son útiles. A menudo, el dolor de cabeza persistente diario de nuevo desarrollo no responde al tratamiento médico.

CAUSAS SECUNDARIAS DE CEFALEAS

CEFALEA EN LA SINUSITIS

La rinosinusitis (cap. 394) se caracteriza por una inflamación o infección de la mucosa y de los senos nasales. Los senos son de por sí relativamente insensibles, aunque los conductos, los cornetes, los vasos sanguíneos y los orificios son estructuras sensibles al dolor.

Las cefaleas atribuidas a rinosinusitis son cefaleas frontales con dolor en la cara, los oídos o los dientes. El inicio del dolor es simultáneo a la rinosinusitis, y la cefalea y el dolor facial se resuelven a los 7 días tras un tratamiento apropiado. El diagnóstico requiere pruebas de imagen y evidencia clínica que apoye el diagnóstico de una rinosinusitis aguda. Muchas de las cefaleas agudas y la mayoría de las crónicas que al principio se piensa que son debidas a enfermedad sinusal son, en realidad, migrañas o cefaleas tensionales.

El tratamiento de la sinusitis aguda (cap. 394) debería resolver la cefalea. Si no es así, es probable que exista una cefalea primaria subyacente.

ARTERITIS TEMPORAL (DE CÉLULAS GIGANTES)

La arteritis temporal (cap. 250) es un proceso inflamatorio que se observa casi exclusivamente en ancianos. La cefalea, especialmente dolor en la mandíbula al masticar, es

una de las características más comunes. Su incidencia es de aproximadamente 12 por cada 100.000, y aumenta con la edad, a 51 por cada 100.000 en personas mayores de 80 años. Afecta con más frecuencia a mujeres que a hombres (3:1) y es más frecuente en personas blancas, especialmente de ascendencia escandinava o británica. Se asocia a polimialgia reumática.

La cefalea no tiene características específicas, aunque el dolor habitualmente es continuo, generalizado y, en ocasiones, pulsátil. Generalmente, las sienes son dolorosas y el paciente se queja de dolor cuando realiza ciertas actividades de la vida diaria, como masticar comida o peinarse. Puede existir ceguera monocular transitoria, ceguera permanente y diplopía.

Se produce de forma casi invariable un aumento de la VSG y de la CRP. El diagnóstico se realiza por el hallazgo de células gigantes en una muestra de biopsia de la arteria temporal. Es necesario el tratamiento inmediato con corticoides, a veces antes de que esté disponible el resultado de la biopsia, en dosis de 40-80 mg al día, con una disminución posterior de la dosis, a la vez que se monitorizan la VSG o la CRP. Cuando se emplean precozmente, los corticoides (cap. 250) generalmente previenen las complicaciones de la arteritis temporal, incluida la ceguera. El tocilizumab (162 mg por vía subcutánea semanal o cada 2 semanas) proporciona una remisión sostenida sin corticoesteroides en pacientes con arteritis temporal.[A28] El trastorno puede ser de larga duración.

HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL Y SEUDOTUMOR CEREBRAL

La hipertensión intracraneal puede ser primaria e idiopática o secundaria a trombosis venosa cerebral (cap. 376), a una lesión con efecto de masa en el encéfalo (cap. 175) o a hidrocefalia u otros procesos intracraneales. *Seudotumor cerebral* es un término global, que se refiere al aumento de presión intracraneal sin lesiones con efecto de masa obvias. La hipertensión intracraneal idiopática primaria aparece en mujeres obesas en edad fértil. El seudotumor cerebral secundario causa un síndrome similar, pero se debe a desencadenantes tales como medicamentos (p. ej., tetraciclina, minociclina, litio, fluoroquinolonas, medicamentos relacionados con la vitamina A y hormona de crecimiento), a trastornos endocrinos (p. ej., disfunción paratiroidea) o a apnea del sueño.

La hipertensión intracraneal idiopática aparece en 1-2 de cada 100.000 personas, pero en 19-20 de cada 100.000 personas obesas (15-55 años). Las mujeres están afectadas con más frecuencia que los hombres (6-8:1). Generalmente comienza al inicio de la vida adulta.

La causa del aumento de presión puede ser la malabsorción del LCR, como se piensa que ocurre en el caso de la hipertensión intracraneal idiopática; la hipertensión venosa, como se observa en la trombosis venosa, o una lesión con efecto de masa hipertensivo. También es probable un componente genético, ya que se han referido casos de aparición de la enfermedad en familias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hipertensión intracraneal idiopática se caracteriza por cefalea en más del 90% de los casos, cerca del 90% de los cuales son a su vez obesos. La cefalea puede ser pulsátil y frecuentemente se localiza detrás de los ojos. Los pacientes suelen referir dolor en el cuello, la parte superior de la espalda o incluso dolor radicular. La intensidad de la cefalea no se correlaciona con la elevación de la presión intracraneal. Los acúfenos sincrónicos con el pulso son un síntoma concomitante frecuente, así como el oscurecimiento visual transitorio y la diplopía. La calidad de vida específicamente relacionada con la visión a menudo se ve afectada.

En la exploración puede encontrarse papiledema (cap. 391; v. fig. 391-25). El resto de la exploración general y neurológica habitualmente es normal en pacientes con hipertensión intracraneal idiopática, aunque las alteraciones en la exploración pueden apuntar a una causa secundaria, como una trombosis subyacente de un seno venoso (cap. 376), un accidente cerebrovascular isquémico, una infección del sistema nervioso central (caps. 381 y 382) o un tumor cerebral (cap. 175). Aunque la hipertensión intracraneal idiopática a menudo persiste durante años, el trastorno remite en ocasiones de forma espontánea.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la presión intracraneal se establece por la presencia de síntomas y signos como el papiledema (cap. 391; v. fig. 391-25), pero hasta un 40% de los casos de supuesta hipertensión intracraneal no se confirman mediante una evaluación especializada, habitualmente debido a un diagnóstico en un primer momento inexacto de papiledema. La RM es necesaria para descartar causas secundarias de aumento de la presión intracraneal. Con frecuencia, la venografía por RM o por TC se emplea para descartar una trombosis de un seno venoso (cap. 376). Debe realizarse una PL, a menos que los pacientes presenten una contraindicación (como una masa intracraneal), y debe medirse la presión del LCR. El diagnóstico se establece a veces cuando la presión está elevada (LCR > 250 mmH_2O) y el propio líquido es normal en relación con su nivel de proteínas y glucosa, y con el recuento celular. Deben examinarse explícitamente los campos visuales, pues la agudeza visual no está afectada hasta fases tardías en el curso de la enfermedad.

TRATAMIENTO

En individuos con hipertensión intracraneal idiopática y pérdida visual de leve a moderada, la acetazolamida (en dosis de 500 a 4.000 mg/día), combinada con un programa de pérdida de peso, es más eficaz que el placebo.[A29] También debe tratarse cualquier causa secundaria subyacente (p. ej., retirada de medicamentos causantes, tratamiento de la apnea del sueño [cap. 374]). La pérdida de peso es beneficiosa en obesos. Si la pérdida visual progresa, deben considerarse técnicas quirúrgicas. La fenestración de la vaina del nervio óptico permite que el LCR escape a la órbita a través de las hendiduras o ventanas. En ocasiones, el tratamiento en un lado disminuye también la tumefacción de la papila óptica del otro lado. Las complicaciones consisten en pérdida visual o diplopía, de modo que debe hacerse un seguimiento cuidadoso de los campos visuales para anticipar y prevenir la pérdida visual. Las técnicas de derivación peritoneal ventricular o lumbar también reducen la presión intracraneal, pero tienen complicaciones, como infección y obstrucción de la derivación. En ocasiones, se ha utilizado la colocación de endoprótesis en el seno venoso para estenosis fijas.[18]

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con hipertensión intracraneal idiopática es bueno con tratamiento, pero hasta un tercio de los pacientes tratados inadecuadamente pueden presentar defectos permanentes de los campos visuales o pérdida de agudeza visual por el papiledema. Los pacientes son propensos a la recidiva si aumentan de peso súbitamente.

HIPOTENSIÓN INTRACRANEAL

La hipotensión intracraneal (o hipovolemia del LCR) produce un dolor de cabeza que, habitualmente, mejora cuando el paciente está en decúbito supino y empeora cuando está en bipedestación. Puede ser primaria (espontánea) o secundaria a otra causa subyacente, con frecuencia a una PL previa.

La hipotensión intracraneal antes se consideraba poco frecuente, aunque las técnicas modernas de imagen sugieren una incidencia de alrededor de 5 por cada 100.000 al año; es ligeramente más frecuente en mujeres que en hombres. En general, comienza alrededor de los 40 años, pero puede aparecer en niños y ancianos. Las cefaleas post-PL aparecen con más frecuencia, pero solo persisten ocasionalmente.

BIOPATOLOGÍA

La causa de la hipotensión intracraneal primaria se cree que es una pequeña fuga o un desgarro en la duramadre, habitualmente en la región torácica o lumbar, alrededor de estructuras quísticas denominadas quistes de Tarlov. La causa puede no ser el desgarro en sí mismo, sino un bajo volumen de LCR con presión venosa epidural reducida, que contribuye al desarrollo de una menor presión y, por tanto, a la fístula. Las fístulas aparecen frecuentemente en la columna torácica y en la unión cervicotorácica. Solo en un tercio de los casos existen antecedentes de traumatismo previo. Los trastornos genéticos y del tejido conectivo (p. ej., síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan [cap. 239]) pueden predisponer a estas fístulas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hipotensión intracraneal se caracteriza clínicamente por una cefalea posicional, que refieren el 92% de los pacientes.[19] La localización del dolor es variable, y la característica más constante es el cambio ortostático del dolor. Si la fístula permanece sin tratamiento durante mucho tiempo, la cefalea pierde en ocasiones su carácter ortostático. También puede aparecer dolor en la zona posterior del cuello. Si se produce hernia del romboencéfalo, pueden desarrollarse cambios en la audición, el gusto y el equilibrio, así como visión borrosa y diplopía. Si se forma una hernia grave del romboencéfalo, pueden producirse cambios de conciencia, higromas subdurales, ataxia y seudodemencia frontotemporal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hipotensión intracraneal se realiza mediante RM, que muestra refuerzo paquimeníngeo, ingurgitación venosa, engrosamiento dural, aumento de tamaño de la fosa hipofisaria y herniación romboencefálica (fig. 367-2). La herniación del romboencéfalo aparece como un descenso de la fosa posterior junto con pérdida de la cisterna prequiasmática, aplanamiento de la protuberancia contra el clivus y descenso de las amígdalas cerebelosas, que a menudo se malinterpretan como una malformación de Chiari I. La PL puede mostrar presión baja del LCR (< 50 mmH_2O), pero también puede ser normal. Más frecuentemente, el diagnóstico se establece por las características clínicas y las pruebas de imagen, de modo que la decisión de hacer o no una PL debe tomarse según cada caso, porque existe el riesgo teórico de una mayor herniación romboencefálica. El diagnóstico diferencial se determina en relación con cefalea diaria persistente *de novo*, migraña crónica y otras cefaleas secundarias. El diagnóstico se confirma con la identificación de la fístula del LCR mediante estudios isotópicos, mielografía por TC o mielografía por RM.[20]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

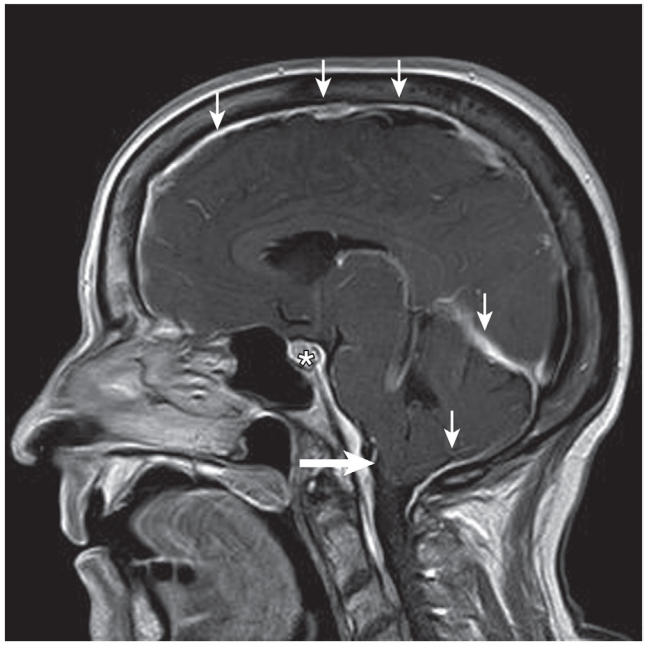

FIGURA 367-2. Hipotensión intracraneal. Esta mujer de 56 años tenía cefaleas que inicialmente eran posturales. La resonancia magnética con contraste con gadolinio muestra hallazgos característicos de ingurgitación de la hipófisis *(asterisco)*, caída de la fosa posterior con hernia amigdalina *(flecha grande)* y refuerzo meníngeo *(flechas pequeñas)*.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento recomendado en la hipotensión intracraneal espontánea consiste en reposo en cama y aplicación de un parche hemático epidural (técnica ciega o dirigida). El tratamiento de las fístulas de LCR consiste en reposo en cama, cafeína (200-300 mg dos o tres veces al día), una faja alrededor del abdomen para aumentar la presión central y una ingesta oral de líquidos generosa. En la cefalea pospunción dural y en la mayoría de los episodios espontáneos, el parche hemático epidural generalmente mejora los síntomas en unos días.[21] Es poco frecuente que requieran reparación quirúrgica. Los síntomas y los hallazgos en la RM deberían resolverse completamente con el tratamiento. La recidiva es infrecuente.

VASOCONSTRICCIÓN CEREBRAL REVERSIBLE

El síndrome de vasoconstricción cerebral reversible se caracteriza por una cefalea en trueno (de aparición súbita y que alcanza su intensidad máxima en ≤ 1 min) que se asocia a vasoespasmo reversible, angiopatía benigna o posparto, vasoespasmo migrañoso, arteritis cerebral inducida por fármacos y cefalea sexual sin angeítis primaria ni aneurisma.[22]

DIAGNÓSTICO

La angiografía por RM, la angiografía por TC o la angiografía por sustracción digital muestran un vasoespasmo transitorio (< 2 meses). Alrededor del 70% de los pacientes presentan síntomas precipitados por drogas y fármacos (p. ej., cannabis, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, descongestionantes nasales, consumo rápido y compulsivo de alcohol, esteroides, derivados del cornezuelo de centeno, triptanes, cocaína, parches de nicotina, antidepresivos), el posparto, el ejercicio físico extenuante o la actividad sexual.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El pronóstico suele ser favorable, pero pueden producirse convulsiones, hemorragias e infartos cerebrales. El tratamiento agudo con antagonistas del calcio intraarteriales (p. ej., nimodipino) o con verapamilo oral (180 mg diarios de liberación prolongada, puede titularse hasta 480 mg diarios) puede ser útil.[23]

NEURALGIA DEL TRIGÉMINO

La neuralgia del trigémino es un trastorno bien diferenciado, extremadamente doloroso, provocado por la estimulación sensitiva en la distribución del nervio trigémino.[24] Se produce en 4 de cada 100.000 personas, con mayor frecuencia entre los 50 y los 70 años, y con ligero predominio de frecuencia en mujeres (1,5:1).

En individuos más jóvenes, la esclerosis múltiple (cap. 380) puede asociarse a esta entidad. En personas más mayores, el síndrome a menudo lo produce una arteria ectásica del sistema vertebrobasilar. Se piensa que la zona de entrada de la raíz del nervio trigémino es el punto de localización del trastorno. Tanto la desmielinización como la compresión en esta región incrementan las descargas de las aferencias trigeminales. Cuando puede definirse una causa específica, a menudo se emplea el término *neuralgia del trigémino sintomática.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dolor de la neuralgia del trigémino es de forma característica agudo, lacerante (punzante) y similar al de una descarga eléctrica en la distribución del nervio trigémino, es decir, en la mejilla (V2), la barbilla o los dientes inferiores (V3), y alrededor del ojo (V1). Lo más habitual es una combinación de V2 y V3. Los paroxismos son breves, normalmente de segundos, pero pueden llegar hasta 2 min. Algunos pacientes presentan un dolor sordo y continuo entre los episodios, mientras que la mayoría sufren solo descargas entrecortadas de dolor. El dolor habitualmente se desencadena por estímulos como tocarse la cara, cepillarse los dientes, recibir una ráfaga de aire en la cara o masticar comida. Una vez que se ha desencadenado una sacudida de dolor, suele haber un período refractario en el que no se siente dolor.

DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos comprenden ataques paroxísticos de dolor, que persisten entre 1 s y 2 min, y que afectan a una o más divisiones del nervio trigémino. Para llevar a cabo el diagnóstico, el dolor debe ser agudo, punzante o precipitado por un desencadenante. Cada ataque es aislado, y normalmente no existen otros déficits neurológicos. Por definición, la neuralgia del trigémino idiopática no tiene una lesión causal, mientras que la neuralgia del trigémino sintomática sí tiene una causa, por ejemplo, una compresión vascular en la zona de salida de la raíz del nervio trigémino. El diagnóstico diferencial incluye la cefalalgia autónoma del trigémino, que presenta rasgos concomitantes autónomos, que no están asociados a la neuralgia del trigémino. En el diagnóstico diferencial también se incluyen el dolor facial atípico, la cefalea punzante idiopática y el síndrome de Tolosa-Hunt, un síndrome inflamatorio del seno cavernoso anterior. Se recomienda RM para evaluar posibles causas secundarias de neuralgia del trigémino, como desmielinización, tumores y asas vasculares en la zona de salida del nervio trigémino.

TRATAMIENTO

La neuralgia del trigémino se trata con medicamentos o cirugía.[25,26] La carbamacepina (400-1.200 mg) se considera el fármaco de elección para la neuralgia. También se usan fenitoína (200-300 mg), baclofeno (50-60 mg), clonacepam (2-6 mg), ácido valproico (500-1.500 mg), lamotrigina (100-400 mg), gabapentina (900-1.800 mg), oxcarbacepina (300-1.800 mg), levetiracetam (2-4 g) y topiramato (50-200 mg). La toxina botulínica puede ser efectiva para este trastorno. Entre los tratamientos quirúrgicos se incluye la descompresión microvascular, que puede aliviar los síntomas y preservar la función sensitiva. Otros tratamientos son la destrucción parcial del nervio trigémino con calor (lesiones por radiofrecuencia) o con glicerol (destrucción química).

PRONÓSTICO

Los pacientes con neuralgia del trigémino pueden experimentar remisiones espontáneas o inducidas por la medicación. La descompresión microvascular a menudo es curativa. En pacientes en los cuales el dolor se desencadena por la masticación, puede dar lugar a pérdida de peso e inanición, para las que es esencial un tratamiento inmediato.

NEURALGIA DEL GLOSOFARÍNGEO

Menos habitual que la neuralgia del trigémino, la neuralgia del glosofaríngeo es un dolor unilateral en la distribución de los nervios glosofaríngeo y vago en el oído, la mandíbula, la garganta y la base de la lengua. Esta neuralgia es poco frecuente, con una prevalencia inferior a 1 de cada 100.000. Se piensa que su causa es una compresión del nervio glosofaríngeo, producida por vasos sanguíneos, tumores o aneurismas, y desmielinización o infección.

Los dolores son paroxísticos y persisten entre unos segundos y 2 min, aunque los pacientes pueden experimentar entre 30 y 40 ataques en 1 día. Al igual que en la neuralgia del trigémino, el dolor se desencadena al masticar, tragar o hablar.

El diagnóstico es clínico. Debe hacerse una RM para evaluar el nervio glosofaríngeo y excluir un tumor o anomalía vascular. El diagnóstico diferencial incluye la neuralgia del trigémino, la neuralgia geniculada y el síndrome de dolor atípico.

El tratamiento farmacológico es similar al de la neuralgia del trigémino, y generalmente el fármaco de elección es la carbamacepina (200-800 mg). El tratamiento quirúrgico y la descompresión microvascular o la ablación por radiofrecuencia deben considerarse en pacientes cuya pérdida de peso no responde rápidamente a la medicación.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Cámara MS, Martín Bujanda M, Mendioroz Iriarte M. Epigenetic changes in headache. *Neurologia*. 2021;36:369-76.
2. Raam R, Tabatabai RR. Headache in the emergency department: avoiding misdiagnosis of dangerous secondary causes, an update. *Emerg Med Clin North Am*. 2021;39:67-85.
3. Robbins MS. Diagnosis and management of headache: a review. *JAMA*. 2021;325:1874-85.
4. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet*. 2021;397:1485-95.
5. Seng EK, Martin PR, Houle TT. Lifestyle factors and migraine. *Lancet Neurol*. 2022;21:911-21.
6. Ashina M, Terwindt GM, Al-Karagholi MA, et al. Migraine: disease characterisation, biomarkers, and precision medicine. *Lancet*. 2021;397:1496-504.
7. Zhang N, Robbins MS. Migraine. *Ann Intern Med*. 2023;176:ITC1-ITC16.
8. Ashina M, Buse DC, Ashina H, et al. Migraine: integrated approaches to clinical management and emerging treatments. *Lancet*. 2021;397:1505-18.
9. Ashina M. Migraine. *N Engl J Med*. 2020;383:1866-76.
10. Blech B, Starling AJ. Noninvasive neuromodulation in migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2020;24:78.
11. Burch R. Preventive migraine treatment. *Continuum (Minneap Minn)*. 2021;27:613-32.
12. Caronna E, Starling AJ. Update on calcitonin gene-related peptide antagonism in the treatment of migraine. *Neurol Clin*. 2021;39:1-19.
13. Reuter U, McClure C, Liebler E, et al. Non-invasive neuromodulation for migraine and cluster headache: a systematic review of clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90:796-804.
14. Jensen RH. Tension-type headache—the normal and most prevalent headache. *Headache*. 2018;58:339-45.
15. Schindler EAD, Burish MJ. Recent advances in the diagnosis and management of cluster headache. *BMJ*. 2022;376:e059577.
16. Wei DY, Goadsby PJ. Cluster headache pathophysiology—insights from current and emerging treatments. *Nat Rev Neurol*. 2021;17:308-24.
17. Nagaraj K, Wei DY, Puledda F. Comparison and predictors of chronic migraine vs. new daily persistent headache presenting with a chronic migraine phenotype. *Headache*. 2022;62:828-38.
18. Kabanovski A, Kisilevsky E, Yang Y, et al. Dural venous sinus stenting in the treatment of idiopathic intracranial hypertension: a systematic review and critique of literature. *Surv Ophthalmol*. 2022;67:271-87.
19. D'Antona L, Jaime Merchan MA, Vassiliou A, et al. Clinical presentation, investigation findings, and treatment outcomes of spontaneous intracranial hypotension syndrome: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2021;78:329-37.
20. Dobrocky T, Nicholson P, Häni L, et al. Spontaneous intracranial hypotension: searching for the CSF leak. *Lancet Neurol*. 2022;21:369-80.
21. Ljubisavljevic S. Postdural puncture headache as a complication of lumbar puncture: clinical manifestations, pathophysiology, and treatment. *Neurol Sci*. 2020;41:3563-8.
22. Magid-Bernstein J, Omran SS, Parikh NS, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Neurology*. 2021;97:e248-53.
23. Song TJ, Lee KH, Li H, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a comprehensive systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25:3519-29.
24. Cruccu G, Di Stefano G, Truini A. Trigeminal neuralgia. *N Engl J Med*. 2020;383:754-62.
25. Burish MJ, Rozen TD. Trigeminal autonomic cephalalgias. *Neurol Clin*. 2019;37:847-69.
26. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Heinskou TB, et al. Advances in diagnosis, classification, pathophysiology, and management of trigeminal neuralgia. *Lancet Neurol*. 2020;19:784-96.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía de grado A

A1. Abdel Shaheed C, Ferreira GE, Dmitritchenko A, et al. The efficacy and safety of paracetamol for pain relief: an overview of systematic reviews. *Med J Aust*. 2021;214:324-31.
A2. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Aspirin for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD011888.
A3. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, et al. Ibuprofen for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;7:CD011474.
A4. VanderPluym JH, Halker Singh RB, Urtecho M, et al. Acute treatments for episodic migraine in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2021;325:2357-69.
A5. Goadsby PJ, Wietecha LA, Dennehy EB, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain*. 2019;142:1894-904.
A6. Lipton RB, Croop R, Stock EG, et al. Rimegepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine. *N Engl J Med*. 2019;381:142-9.
A7. Dodick DW, Lipton RB, Ailani J, et al. Ubrogepant for the treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2019;381:2230-41.
A8. Friedman BW, Irizarry E, Solorzano C, et al. Randomized study of IV prochlorperazine plus diphenhydramine vs IV hydromorphone for migraine. *Neurology*. 2017;89:2075-82.
A9. Lipton RB, Munjal S, Brand-Schieber E, et al. Efficacy, tolerability, and safety of DFN-15 (celecoxib oral solution, 25 mg/mL) in the acute treatment of episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2020;60:58-70.
A10. Lai YH, Huang YC, Huang LT, et al. Cervical noninvasive vagus nerve stimulation for migraine and cluster headache: a systematic review and meta-analysis. *Neuromodulation*. 2020;23:721-31.
A11. Chou DE, Shnayderman Yugrakh M, Winegarner D, et al. Acute migraine therapy with external trigeminal neurostimulation (ACME): a randomized controlled trial. *Cephalalgia*. 2019;39:3-14.
A12. Clark O, Mahjoub A, Osman N, et al. Non-invasive neuromodulation in the acute treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurol Sci*. 2022;43:153-65.
A13. Ildress KMS, Dothager C, Lebovitz S, et al. Metoclopramide and diphenhydramine: a randomized controlled trial of a treatment for headache in pregnancy when acetaminophen alone is ineffective (MAD headache study). *Am J Perinatol*. 2018;35:1281-6.
A14. Pak K, Kim J, Lee GH, et al. Effectiveness of calcitonin gene-related peptide receptor antagonists for migraine treatment: a meta-analysis. *Eur Neurol*. 2022;31:1-7.
A15. Ashina M, Goadsby PJ, Dodick DW, et al. Assessment of erenumab safety and efficacy in patients with migraine with and without aura: a secondary analysis of randomized clinical trials. *JAMA Neurol*. 2022;79:159-68.
A16. Gao B, Sun N, Yang Y, et al. Safety and efficacy of fremanezumab for the prevention of migraine: a meta-analysis from randomized controlled trials. *Front Neurol*. 2020;11:435.
A17. Ashina M, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, et al. Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2022;21:597-607.
A18. Gklinos P, Mitsikostas DD. Galcanezumab in migraine prevention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:1756286420918088.
A19. Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Atogepant for the preventive treatment of migraine. *N Engl J Med*. 2021;385:695-706.
A20. Yuan H, Silberstein SD. The use of botulinum toxin in the management of headache disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2021;263:227-49.
A21. Rahimi MD, Fadari JS, Saeidi M, et al. Effectiveness of cathodal tDCS of the primary motor or sensory cortex in migraine: a randomized controlled trial. *Brain Stim*. 2020;13:675-82.
A22. Mojadidi MK, Kumar P, Mahmoud AN, et al. Pooled analysis of PFO occluder device trials in patients with PFO and migraine. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:667-76.
A23. Jackson JL, Mancuso JM, Nickoloff S, et al. Tricyclic and tetracyclic antidepressants for the prevention of frequent episodic or chronic tension-type headache in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2017;32:1351-8.
A24. Dirkx THT, Haane DYP, Koehler PJ. Oxygen treatment for cluster headache attacks at different flow rates: a double-blind, randomized, crossover study. *J Headache Pain*. 2018;19:94.
A25. Obermann M, Nägel S, Ose C, et al. Safety and efficacy of prednisone versus placebo in short-term prevention of episodic cluster headache: a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2021;20:29-37.
A26. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, et al. Trial of galcanezumab in prevention of episodic cluster headache. *N Engl J Med*. 2019;381:132-41.
A27. Wilbrink LA, de Coo IF, Doesborg PGG, et al. Safety and efficacy of occipital nerve stimulation for attack prevention in medically intractable chronic cluster headache (ICON): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, electrical dose-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2021;20:515-25.
A28. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377:317-28.
A29. Bruce BB, Digre KB, McDermott MP, et al. Quality of life at 6 months in the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *Neurology*. 2016;87:1871-7.

368

TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO Y LESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL

JEFFREY J. BAZARIAN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

LESIONES CEREBRALES Y MEDULARES AGUDAS

EPIDEMIOLOGÍA

El traumatismo craneoencefálico y la lesión traumática de la médula espinal son enfermedades evitables frecuentes. La mayoría de los pacientes con traumatismos craneoencefálicos y de la médula espinal son hombres adultos jóvenes. La hospitalización por traumatismo craneoencefálico es más frecuente en las zonas urbanas, mientras que las muertes relacionadas con lesiones cerebrales son más frecuentes en las zonas rurales.[1]

Se estima que entre 54 y 60 millones de personas sufren un traumatismo craneoencefálico en todo el mundo cada año, y las proyecciones estadísticas de los primeros años del siglo XXI establecieron que este tipo de traumatismo se convertiría en la tercera causa más importante de carga de morbimortalidad en todo el mundo en torno al año 2020. Los países de renta baja y media registran casi 3 veces más traumatismos craneoencefálicos per cápita que los países de renta alta, y la mayor carga global se registra en el Sudeste Asiático y el Pacífico Occidental. El mecanismo causal predominante de las lesiones varía geográficamente, desde los accidentes de tráfico en África y el Sudeste Asiático (ambos con un 56%) hasta los episodios de violencia en Sudamérica, el Caribe y el África subsahariana. En EE. UU., el traumatismo craneoencefálico ocasiona más de 2,5 millones de visitas al servicio de urgencias y 52.000 muertes cada año, lo que lo convierte en la principal causa de muerte e incapacidad traumática (cap. 97). Entre 2000 y 2015, más de 300.000 soldados fueron diagnosticados de traumatismo craneoencefálico, y las estimaciones de traumatismos craneoencefálicos relacionados con el deporte oscilan entre 1,6 y 3,8 millones al año. La prevalencia de este traumatismo en la población de EE. UU. se estima en 5 millones, pero es probable que la magnitud sea mayor, porque los pacientes a menudo no notifican esta lesión y los profesionales sanitarios de urgencias la pasan con frecuencia por alto. Más del 85% de todos los traumatismos craneoencefálicos son lesiones leves, con frecuencia conocidas como conmociones cerebrales. La mayoría de los traumatismos craneoencefálicos se deben a caídas (cap. 24), accidentes de tráfico y agresiones.

La prevalencia de las lesiones medulares en EE. UU. se estima entre 240.000 y 350.000, y cada año se producen aproximadamente 12.500 nuevas lesiones medulares graves. Aproximadamente un tercio de todas las lesiones medulares provocan paraplejía o tetraplejía completas. Las lesiones de la médula espinal suelen ser consecuencia de accidentes de tráfico, caídas, agresiones y lesiones relacionadas con el deporte (cap. 97).

BIOPATOLOGÍA

Fase de lesión primaria

En el traumatismo craneoencefálico, esta fase se refiere a las lesiones parenquimatosas que resultan de las fuerzas mecánicas que actúan sobre el cerebro. Estas fuerzas incluyen la aceleración lineal directa, así como la aceleración rotacional debida al movimiento de la cabeza sobre el cuello, que actúa como punto de apoyo de esta rotación. La aceleración directa provoca un impacto directo, que puede dañar las estructuras parenquimatosas situadas bajo el impacto (con o sin fractura de cráneo), así como las estructuras del lado opuesto, ya que el cerebro retrocede y golpea la cara interna del cráneo (lesión por golpe de contusión). La rotación rápida de la cabeza ejerce fuerzas de estiramiento (es decir, de tensión) sobre los axones neuronales y los vasos sanguíneos, que son especialmente sensibles a este respecto, debido a su microestructura alargada. Consecuencias de estas fuerzas mecánicas son la lesión axónica, la hemorragia intracraneal y la alteración de la barrera hematoencefálica, todas las cuales pueden contribuir a un aumento del volumen del contenido intracraneal. Dado que el cerebro está encerrado dentro del cráneo, rígido, incluso un pequeño aumento de volumen puede elevar la presión intracraneal y provocar una reducción de la presión de perfusión cerebral, a menos que se produzca un aumento compensatorio de la presión arterial media. Esta relación se expresa mediante la siguiente ecuación: la presión de perfusión cerebral es igual a la presión arterial media menos la presión intracraneal.

En el cerebro no lesionado, la autorregulación cerebral mantiene la presión de perfusión cerebral relativamente constante, en un rango de presiones arteriales medias (50-170 mmHg), para satisfacer las elevadas demandas metabólicas del cerebro. La autorregulación se consigue principalmente mediante el control dinámico del flujo sanguíneo cerebral y la resistencia cerebrovascular, que se relacionan con la presión de perfusión cerebral de la siguiente manera: el flujo sanguíneo cerebral es igual a la presión de perfusión cerebral dividida por la resistencia vascular cerebral. En el cerebro lesionado, este proceso autorregulador suele estar deteriorado, de modo que los aumentos repentinos de la presión arterial media pueden traducirse directamente en picos de presión de perfusión cerebral, que pueden empeorar la hemorragia existente o contribuir a una hemorragia secundaria. En comparación, los descensos de la presión arterial media reducen la presión de perfusión cerebral, provocando isquemia y necrosis neuronal, así como edema cerebral.

Los aumentos incontrolados de la presión intracraneal pueden hacer que secciones inflamadas de tejido cerebral se hernien alrededor, o a través, de estructuras rígidas del cráneo, como la *falx cerebri* (hoz del cerebro), el *tentorium cerebelli* (tienda del cerebelo) y el *foramen magnum* (agujero magno). El contacto a alta presión con estas estructuras compromete el flujo sanguíneo local y provoca la muerte del tejido. La hernia cerebral más frecuente es la uncal, que se produce cuando el aspecto más interno del lóbulo temporal se hincha sobre el borde libre del *tentorium cerebelli*, comprimiendo así el tracto piramidal del mesencéfalo y las fibras parasimpáticas del nervio oculomotor. La hernia de las amígdalas cerebelosas a través del *foramen magnum* comprime la médula o el puente de Varolio contra la apófisis odontoides y puede provocar la muerte súbita.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En la lesión medular, esta fase se refiere a la lesión de la médula y los vasos sanguíneos como resultado de fuerzas mecánicas directas sobre la columna vertebral. Estas fuerzas provocan hemorragia y edema en el lugar de la lesión.

Fase de lesión secundaria

La fase de lesión secundaria del traumatismo craneoencefálico implica la progresión de la lesión axónica, una respuesta neuroinflamatoria y una reducción del aclaramiento glinfático de metabolitos potencialmente tóxicos, todo ello a lo largo de días, semanas e incluso meses después de la lesión. La progresión de la lesión axónica implica cambios en el flujo iónico, destrucción de las estructuras intraaxónicas, inflamación axónica y fallo mitocondrial, con la consiguiente pérdida de transporte axónico y alteración de la neurotransmisión (e-fig. 368-1). Las neuronas afectadas pueden sufrir desmielinización y/o apoptosis (muerte celular programada). Una respuesta neuroinflamatoria que implica microgliosis comienza a las pocas horas de la lesión y puede continuar durante meses o incluso años.

La fase de lesión secundaria de la lesión medular traumática implica vasoespasmo y trombosis de las pequeñas arteriolas, lo que provoca la extensión del edema medular. Tras una lesión medular, el proceso de degeneración neuronal es similar al que ocurre en un traumatismo craneoencefálico. La alteración de la barrera hematoencefálica inducida por una lesión permite que elementos del sistema inmunitario periférico instiguen y mantengan una neuroinflamación anormal persistente. La destrucción de las estructuras intraaxónicas puede provocar la liberación de proteínas neurotóxicas, como la β-amiloide y la τ fosforilada, que se acumulan debido a la reducción del aclaramiento glinfático.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Traumatismo craneoencefálico

El rasgo clínico distintivo del traumatismo craneoencefálico agudo es una alteración del nivel de conciencia, indicada por eventual pérdida del conocimiento, amnesia, confusión y/o desorientación en el momento de la lesión. Las manifestaciones clínicas varían en función de la gravedad de la lesión.

Los pacientes con traumatismo craneoencefálico leve (conmoción cerebral) pueden experimentar una breve pérdida del conocimiento (< 30 min) o tener un período de amnesia (repitiendo preguntas a los proveedores) o confusión persistente durante menos de 24 h.[2,3] La exploración física destaca por la ausencia de signos de aumento de la presión intracraneal o de hernia cerebral. Los vómitos, las convulsiones o los signos de fractura craneal deben hacer sospechar una hemorragia intracraneal, que puede producirse hasta en un 5-10% de los pacientes con traumatismo craneoencefálico leve.

Los pacientes con traumatismos craneoencefálicos moderados o graves presentan reducciones fácilmente reconocibles en el nivel de conciencia, que van desde la confusión a la agitación, pasando por la somnolencia, y persisten durante al menos 24 h.

Los traumatismos cerebrales más graves suelen evaluarse mediante la escala del coma de Glasgow (tabla 368-1), que mide la apertura de los ojos, la respuesta verbal y las respuestas motoras a órdenes habladas o a la estimulación táctil. La exploración física puede detectar signos de presión intracraneal elevada, como el reflejo de Cushing (aumento de la presión sanguínea, bradicardia y frecuencia respiratoria irregular), vómitos y posturas de descorticación o descerebración. Los signos de hernia uncal incluyen una pupila ipsilateral fija y dilatada con parálisis motora contralateral, mientras que la hernia amigdalina cerebelosa da lugar a pupilas medianas no reactivas o puntiformes y parálisis flácida. Los signos de fractura de cráneo abierta/hundida o fractura de la base del cráneo (hemotímpano, rino-/otorrea de líquido cefalorraquídeo, equimosis periorbitaria y equimosis retroauricular) a menudo se asocian a una hemorragia intracraneal. La lesión cerebral focal puede manifestarse como convulsiones o debilidad/entumecimiento focal de las extremidades.

Tras la resolución de la alteración aguda de la conciencia, la mayoría de los pacientes con un traumatismo craneoencefálico presentan uno o más síntomas, como cefalea,[4] mareos, dificultad con la memoria y la concentración, dificultades con el equilibrio y cansancio. Estos síntomas reflejan una lesión axónica en las redes cerebrales funcionales que regulan el dolor de cabeza y cuello, el sueño, el estado de ánimo, la atención, la memoria a corto plazo, la función vestibular y la visión cercana. En la exploración física, los pacientes con un traumatismo craneoencefálico pueden mostrar alteración de la estabilidad postural, marcha en tándem inestable, alteración de las búsquedas finas o sacudidas oculares, alteración del reflejo vestibuloocular, insuficiencia de convergencia o insuficiencia de acomodación. Las pruebas neurocognitivas revelan deficiencias en la memoria a corto y largo plazo, la concentración, el procesamiento de la información, las funciones ejecutivas y el tiempo de reacción. Además, los pacientes que sobreviven a un traumatismo craneoencefálico moderado o grave pueden presentar deficiencias de la función motora, la sensibilidad y el lenguaje.

TABLA 368-1 PUNTUACIÓN DE LA ESCALA DEL COMA DE GLASGOW

MEJOR RESPUESTA MOTORA	MEJOR RESPUESTA VERBAL	MEJOR APERTURA DE OJOS
1 = Sin respuesta motora	1 = Sin respuesta verbal	1 = Sin apertura de ojos
2 = Extensión ante el dolor	2 = Sonidos incomprensibles	2 = Apertura de ojos ante el dolor
3 = Flexión ante el dolor	3 = Palabras inapropiadas	3 = Apertura de ojos a la orden verbal
4 = Retirada ante el dolor	4 = Confundido	4 = Apertura de ojos espontánea
5 = Localiza el dolor	5 = Orientado	
6 = Obedece órdenes		

Para calcular la puntuación, sume los números de cada una de las tres columnas. Una puntuación de 3-8 indica traumatismo craneoencefálico grave; 9-12 indica lesión moderada, y 13-15 se clasifica como lesión leve.

Lesión traumática de la médula espinal

Los tres principales síndromes de la médula espinal son el de Brown-Séquard, el de la médula central y el de la médula anterior. En el síndrome de Brown-Séquard, las alteraciones son atribuibles a una lesión de la mitad lateral de la médula; los signos consisten en la pérdida de la sensibilidad motora, táctil, propioceptiva y vibratoria ipsilateral, así como pérdida contralateral de la sensibilidad dolorosa y térmica. El síndrome del cordón central se manifiesta como una pérdida bilateral de la función motora, que afecta a las extremidades superiores, pero no a las inferiores y, a veces, se denomina síndrome del «hombre en barril». La debilidad proximal es mayor que la distal. La sensibilidad dolorosa y térmica se encuentra reducida, mientras que la propiocepción y la vibración habitualmente se encuentran conservadas. El síndrome medular anterior se manifiesta por deficiencias atribuibles a las columnas o cordones anterior y lateral de la médula espinal bilaterales. Hay pérdida de la sensibilidad táctil, dolorosa y térmica, y de la función motora por debajo del nivel de la lesión, pero las funciones de sensibilidad propioceptiva y vibratoria de la columna posterior permanecen intactas.

Tras una lesión traumática aguda de la médula espinal, los pacientes pueden sufrir una sección medular o una pérdida temporal de los reflejos medulares por debajo del nivel de la lesión, por ejemplo con pérdida de los reflejos miotáticos, el reflejo bulbocavernoso y el reflejo anal. En lesiones cervicales altas, los reflejos inferiores (bulbocavernoso y anal) pueden estar conservados. Algunos pacientes muestran el fenómeno de Schiff-Sherrington, en el que los reflejos se ven afectados por encima del nivel de la lesión. Los pacientes con una sección medular también pueden perder los reflejos neurovegetativos, lo que induce hipotensión neurógena, vasodilatación periférica, íleo y retención urinaria. Si la lesión se encuentra en T3 o por encima, el tono simpático del corazón está alterado. En este contexto, la hipotensión se acompaña de bradicardia, lo que produce disautonomía (o disfunción neurovegetativa), y la tríada de choque neurógeno de bradicardia, hipotensión y vasodilatación periférica.

DIAGNÓSTICO

Traumatismo craneoencefálico

El diagnóstico de un traumatismo craneoencefálico es fundamentalmente clínico. Dos elementos necesarios para que este se considere como tal son que el paciente sufra una lesión y que presente una alteración del nivel de conciencia (confusión, desorientación, amnesia, pérdida del conocimiento) en el momento de la lesión.[5] La exploración física y la neuroimagen pueden corroborar la impresión clínica inicial y determinar la gravedad

TABLA 368-2 EVALUACIÓN NORMALIZADA DE LA CONMOCIÓN CEREBRAL

TAREA	POSIBLE PUNTUACIÓN
ORIENTACIÓN	
Mes, fecha, día de la semana, año, hora (1 punto por cada respuesta correcta)	0-5
MEMORIA A CORTO PLAZO	
El paciente repite una lista de cinco palabras pronunciadas por el examinador; la prueba se realiza tres veces (1 punto por cada palabra recordada correctamente)	0-15
CONCENTRACIÓN	
Cuenta de números hacia atrás; series de tres, cuatro, cinco y seis números (1 punto por cada serie de números repetida correctamente hacia atrás)	0-4
Meses del año en orden inverso (1 punto por repetir hacia atrás en la secuencia correcta)	0-1
RECORDATORIO DE MEMORIA A LARGO PLAZO	
El paciente repite las cinco palabras de la prueba de memoria a corto plazo (1 punto por cada palabra recordada correctamente)	0-5
PUNTUACIÓN TOTAL	0-30

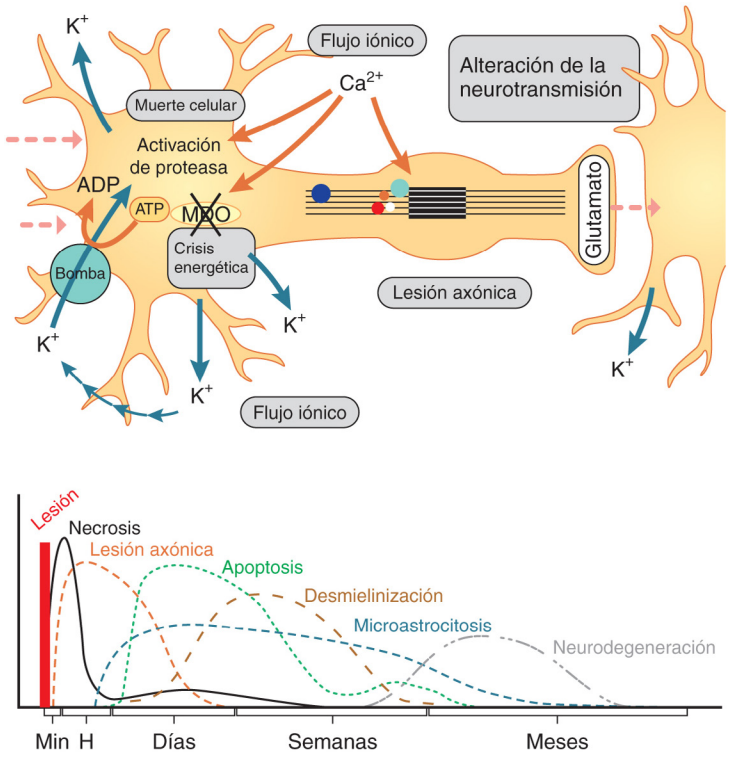

E-FIGURA 368-1. **Lesión axónica *(arriba)* y evolución temporal de los procesos biopatológicos de un traumatismo craneoencefálico *(abajo)*.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de la lesión, pero ninguna de ellas es lo suficientemente sensible como para excluir un traumatismo craneoencefálico. Las alteraciones del nivel de conciencia se reconocen fácilmente en los traumatismos craneoencefálicos graves, pero son más difíciles de detectar en las formas más leves. Un protocolo normalizado (tabla 368-2) ayuda al personal de urgencias y primeros auxilios a identificar las alteraciones más sutiles en el nivel de conciencia.

Para estimar la gravedad del traumatismo craneoencefálico se debe calcular la puntuación de la escala del coma de Glasgow (v. tabla 368-1).

Biomarcadores y pruebas de imagen

Todos los pacientes con una puntuación en la escala del coma de Glasgow (v. tabla 368-1) inferior a 15 deben someterse a una tomografía computarizada (TC) de cabeza sin contraste para detectar lesiones intracraneales clínicamente importantes, como fracturas relacionadas con traumatismos, hemorragias e inflamación del tejido cerebral. La detección precoz de una hemorragia en expansión resulta clave para una descompresión neuroquirúrgica rápida, que puede salvar vidas. Para los pacientes con una puntuación de 15 en la escala del coma de Glasgow, en los que la prevalencia de lesión intracraneal es menor del 10%, se pueden utilizar cuatro reglas de decisión clínica para identificar a los pacientes de alto riesgo que necesitan una TC craneal (tabla 368-3). Los hallazgos típicos de la TC tras una lesión incluyen hematoma subdural (fig. 368-1), hematoma epidural, hemorragia intraparenquimatosa, contusión y hemorragia subaracnoidea traumática (cap. 377). Una fractura de cráneo asociada, especialmente en la unión temporoparietal, aumenta la probabilidad de hematoma, habitualmente por rotura de la arteria meníngea media. La resonancia magnética (RM) es una prueba más sensible que detecta cambios sutiles, no visibles en la TC. La mayoría de los pacientes con un traumatismo craneoencefálico leve presentan pruebas de neuroimagen normales, porque la lesión axónica es en la mayoría de los casos no detectable en la TC y la RM estándar. Sin embargo, la RM ponderada por susceptibilidad puede detectar microhemorragias y las pruebas de imagen de tensor de difusión pueden visualizar haces de sustancia blanca alterados.

Las elevaciones de los biomarcadores cerebrales en sangre (p. ej., el precursor de la isoenzima L1 de la ubicuitina carboxil-terminal hidrolasa y la proteína ácida fibrilar glial) pueden ayudar a tomar la decisión de realizar una TC craneal en pacientes con traumatismo craneoencefálico leve.[6] Utilizadas en combinación (es decir, una prueba positiva se define por una elevación de una o ambas proteínas, mientras que una prueba negativa se define por la no elevación de ninguna de ellas), estas proteínas tienen una sensibilidad de alrededor del 98% y una especificidad del 99,6% para predecir la presencia de lesiones intracraneales traumáticas en la TC.

Lesión traumática de la médula espinal

Se necesita una exploración neurológica detallada para detectar el nivel de la lesión y la gravedad de cualquier deficiencia, así como para documentar el grado de disfunción neurológica lo antes posible. El nivel de la lesión es el segmento más bajo de la médula espinal con función motora y sensitiva íntegra. Los datos neurológicos normales en pacientes con un nivel de conciencia normal obvian la necesidad de los estudios de imagen. Sin embargo, cualquier síntoma de dolor en la columna, entumecimiento, hormigueo o debilidad debe hacer sospechar una lesión de la médula espinal. En concreto, un síntoma de sensación de «manos ardientes» hace pensar en una lesión traumática de la médula espinal.

El momento de la lesión debe definirse con la mayor precisión posible. El pronóstico de mejora neurológica es más probable si la lesión es incompleta en lugar de completa. Durante el período agudo, deben realizarse exploraciones seriadas con frecuencia.

TABLA 368-3 REGLAS DE DECISIÓN PARA DETERMINAR LA NECESIDAD DE UNA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC) EN ADULTOS CON UN TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

INDICACIÓN DE LA TC	CANADIENSE	NUEVA ORLEANS	ACEP
GCS	< 15 a las 2 h	< 15	< 15
Amnesia	Retrógrada > 30 min	Anterógrada	Cualquiera
Sospecha de fractura de cráneo	Sí	Sí	Sí
Vómitos	Recidivantes	Cualquiera	Cualquiera
Edad	≥ 65	> 60	> 60*
Coagulopatía	—	—	Sí
Déficit focal	—	—	Sí
Crisis epilépticas	—	Cualquiera	Sí
Pérdida del conocimiento	Si la GCS = 14	—	¿Sí?
Traumatismo visible por encima de las clavículas	—	Cualquiera	Cualquiera
Cefalea	—	Sí	Sí
Mecanismo de riesgo de lesión†	Sí	—	Solo si no existe PDC
Sospecha de intoxicación	—	Fármacos, alcohol	Fármacos, alcohol
Sensibilidad/especificidad‡	0,99/0,51	0,99/0,33	Desconocida

*Edad > 65 si no hay PDC; de lo contrario, positivo solo si no hay PDC o amnesia.
†Peatón contra vehículo de motor, eyección del vehículo, caída desde una altura > 1 m o cinco escalones.
‡Para la detección de un traumatismo craneoencefálico en la TC craneal.
ACEP, American College of Emergency Physicians; GCS, escala del coma de Glasgow; PDC, pérdida del conocimiento.

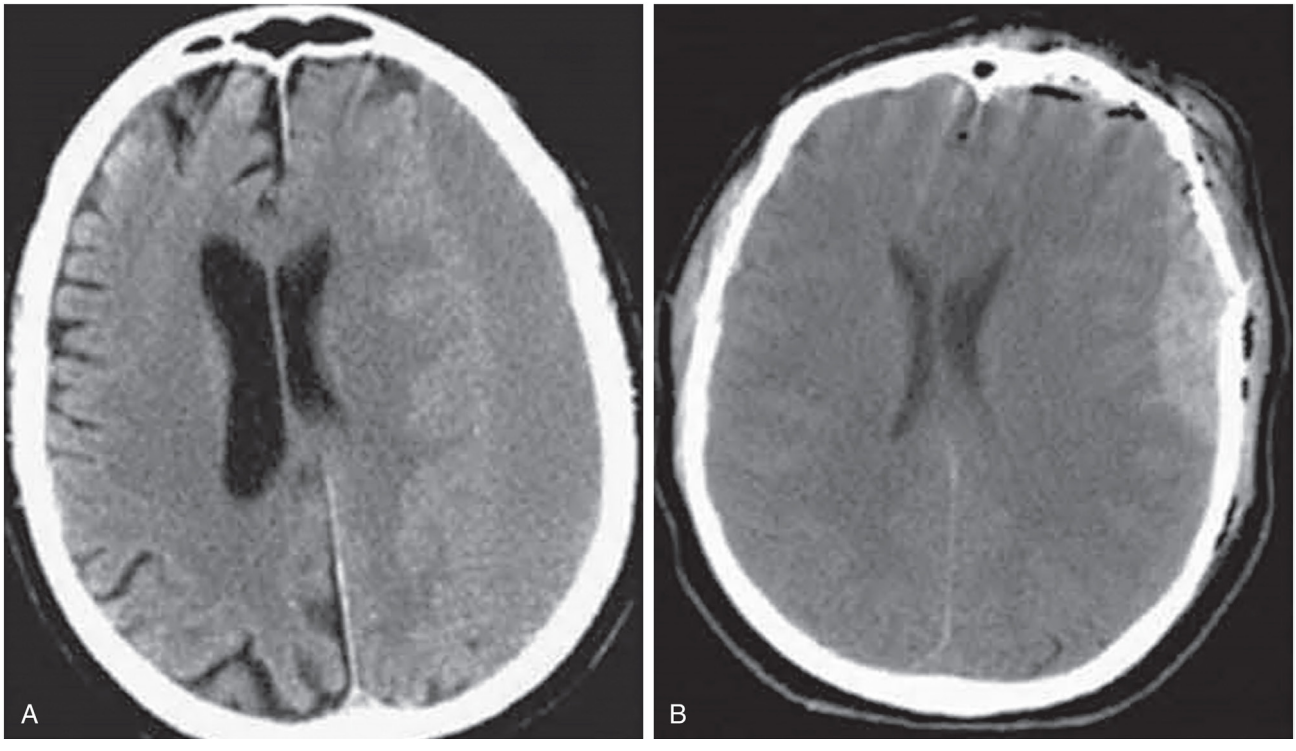

FIGURA 368-1. Imagen de tomografía computarizada de (A) un hematoma subdural y (B) un hematoma epidural.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Si se sospecha una lesión de la médula espinal, el paciente debe ser inmovilizado de forma adecuada, por ejemplo, con un collarín rígido y uso de una tabla de rescate. En pacientes que pueden colaborar con una exploración neurológica, no están ebrios y no presentan lesiones dolorosas que desvíen la atención (p. ej., una fractura femoral, que pudiera interferir en la exploración motora y sensitiva de la pierna), los datos neurológicos normales descartan de manera eficaz la enfermedad de la médula espinal cervical.

Pruebas de imagen de la columna vertebral

En pacientes que se encuentran conscientes y estables se puede utilizar la regla canadiense de la columna C (cervical) (fig. 368-2) para reducir las pruebas de imagen innecesarias de la columna sin ningún efecto adverso en los desenlaces de los pacientes. En otros pacientes, la evaluación radiológica debe comenzar con radiografías simples de la columna ósea, con otras pruebas de neuroimagen de cualquier anomalía que se encuentre. Las vértebras óseas deben ser examinadas con una TC, mientras que la médula espinal y los tejidos blandos intervertebrales y paravertebrales se estudian mejor con una RM. Tras un traumatismo contuso, los resultados negativos en una TC de elevada calidad y bien interpretada son, probablemente, una forma segura y eficaz de descartar una lesión de la columna cervical en pacientes obnubilados. Para proporcionar imágenes de las vértebras cervicales inferiores y dorsales suele estar indicada una radiografía de tórax; la presencia de un derrame pleural en el contexto de una posible lesión de la columna dorsal hace pensar en un hemotórax.

Lesión ligamentosa frente a lesión de la médula espinal

Si las radiografías simples y la TC de la columna cervical son normales, pero el paciente aún refiere dolor cervical, se ha de evaluar una posible lesión ligamentosa. Los pacientes deben permanecer con un collarín cervical rígido hasta que se cumpla una de las siguientes condiciones: 1) el dolor y el espasmo muscular se resuelven; 2) las radiografías dinámicas de flexión/extensión son normales, o 3) la RM obtenida en las primeras 48 h después de la lesión es normal. Las pruebas de imagen anómalas o el dolor persistente justifican una evaluación quirúrgica, para determinar si es necesaria una mayor inmovilización o corrección quirúrgica.

TRATAMIENTO

Traumatismo craneoencefálico

El método del tratamiento varía según la gravedad de la lesión.[7]

Traumatismo craneoencefálico leve

En el caso de los traumatismos craneoencefálicos leves, la prioridad del tratamiento agudo es la identificación de las personas con riesgo de sufrir lesiones traumáticas intracraneales, como hemorragia o edema. Los pacientes que presenten una lesión intracraneal en la tomografía computarizada de la cabeza deben ser evaluados por un neurocirujano y observados en un entorno hospitalario, por si se producen un deterioro neurológico o una expansión del hematoma. Los pacientes sin lesión intracraneal, o con bajo riesgo de sufrirla, pueden ser tratados de forma ambulatoria, aunque es necesario que eviten las actividades de juego o trabajo o durante 1 o 2 días si presentan síntomas persistentes.[8,9] Los pacientes que hayan sufrido una conmoción cerebral no deben volver al trabajo o a la escuela hasta que un médico con experiencia en este ámbito pueda realizar una evaluación detallada, con autorización por escrito. El tratamiento postagudo se centra en controlar los síntomas y devolver a los pacientes a su nivel de actividad inicial.[A1] La mayoría de los pacientes con traumatismo craneoencefálico leve presentan uno o más síntomas posteriores a una conmoción cerebral, como cefalea, mareos, dificultad con la memoria y la concentración, dificultades con el equilibrio y cansancio. A pesar de la creencia común de que el traumatismo craneoencefálico leve no es una lesión tratable, los tratamientos sintomáticos dirigidos (tabla 368-4) mejoran la cefalea y el dolor cervical, las funciones intelectuales, la función vestibular, la visión cercana y la recuperación general.[A2]

Traumatismo craneoencefálico moderado o grave

En el caso de los traumatismos craneoencefálicos moderados o graves, el tratamiento precoz adecuado debe comenzar en los ámbitos prehospitalario y de urgencias.[10] Los objetivos del tratamiento inicial son mantener la presión de perfusión cerebral y limitar las consecuencias secundarias de la fase de lesión, como la hipotensión, la hipoxia y la hipercapnia.[11,12] Incluso un solo episodio

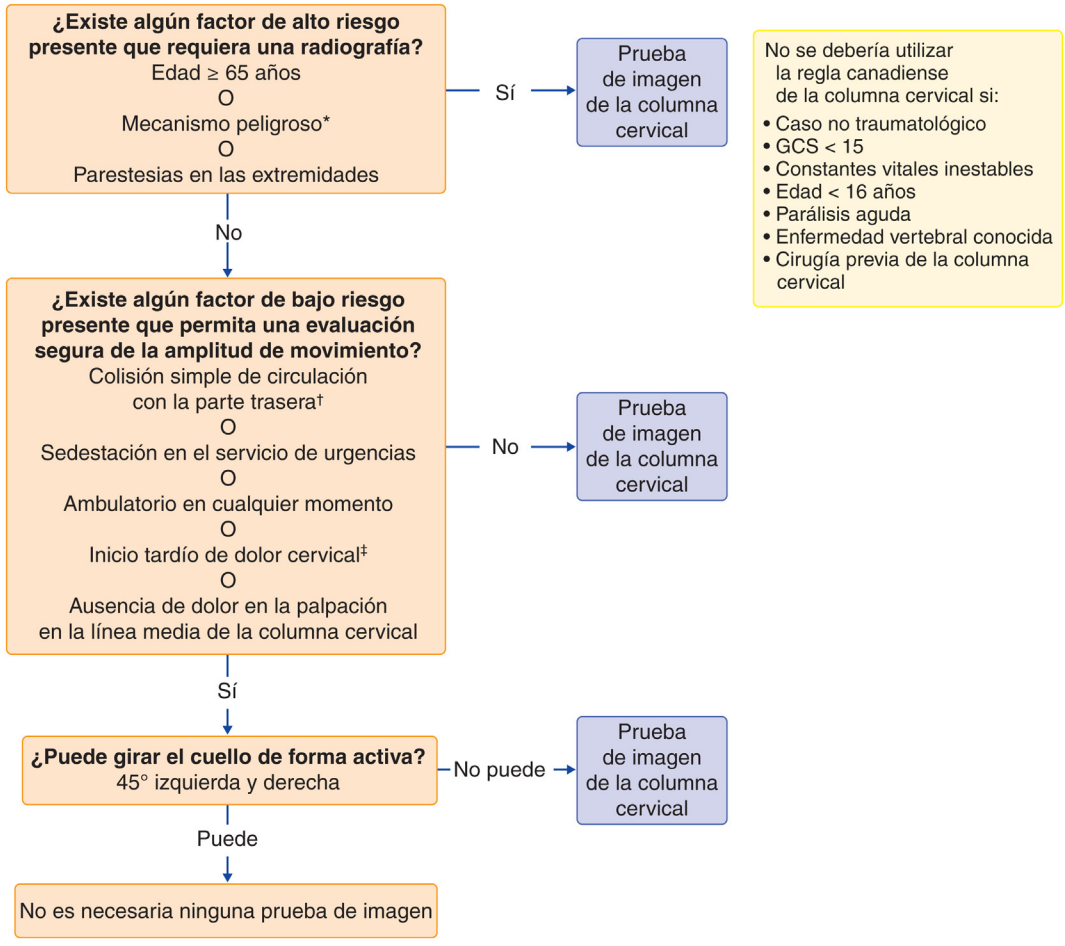

FIGURA 368-2. **Regla canadiense de la columna cervical, para pacientes conscientes (escala del coma de Glasgow ≥ 15), que han sufrido un traumatismo, pero se mantienen estables, y en los que preocupa una posible lesión de la columna cervical.** *Mecanismo de riesgo: caída desde una altura ≥ 1 m/5 escalones, carga axial en la cabeza (p. ej., al tirarse al agua de cabeza), AT a alta velocidad (> 100 km/h), vuelco de vehículo, eyección de ocupante del vehículo, accidente en autocaravana, golpe o colisión en bicicleta. †El AT simple por alcance excluye los casos en los que, cuando el vehículo es empujado hacia el tráfico que circula en dirección contraria, se producen un choque contra un autobús/camión, un vuelco o un choque con un vehículo a alta velocidad. ‡Diferido: es decir, de aparición no inmediata del dolor de cuello. AT, accidente de tráfico; GCS, escala del coma de Glasgow (v. tabla 368-1). (Modificado de Stiell IG, Clement CM, McKnight RD, et al. Comparative validation of the Canadian C-Spine Rule and the NEXUS low-risk criteria in alert and stable patients. *N Engl J Med.* 2003;349:2510-2518; Stiell IG, Wells GA, Vandemheen KL, et al. The Canadian C-Spine Rule for radiography in alert and stable trauma patients. *JAMA.* 2001;286:1841-1848.)

de hipotensión o hipoxia puede multiplicar por 2,5 la mortalidad, mientras que el cumplimiento de las directrices se asocia a una mejora de los resultados.[13]

El tratamiento inmediato comienza con la estabilización de las vías respiratorias, la respiración y la circulación. Los pacientes con una puntuación en la escala del coma de Glasgow < 8 deben someterse a intubación de secuencia rápida para proteger las vías respiratorias y proporcionar una ventilación adecuada (PCO_2 35-45 mmHg) y la necesaria oxigenación. La hipotensión debe corregirse de forma agresiva. Dado que la identificación rápida y la evacuación neuroquirúrgica de la hemorragia intracraneal pueden salvar la vida del paciente, se recomienda el transporte inmediato a un centro que cuente con equipo de TC y profesionales capacitados para tratar el traumatismo craneoencefálico. No todos los pacientes con hemorragia intracraneal requieren neurocirugía, y las indicaciones para la descompresión quirúrgica varían en función del tipo de hemorragia. Una pequeña proporción de pacientes (< 10%) (especialmente pacientes con antecedentes de abuso de alcohol, múltiples caídas o uso de anticoagulantes), que no cumplen los criterios para una intervención quirúrgica urgente, requieren una intervención quirúrgica tardía cuando más tarde desarrollan un aumento de la presión intracraneal o sufren una convulsión de nueva aparición.

Los objetivos de la fase inmediata posterior a la lesión, independientemente de la necesidad de neurocirugía, son mantener una presión de perfusión cerebral adecuada en un entorno de cuidados intensivos, mediante control y tratamiento de la presión intracraneal elevada (así como la hipotensión, la hiperglucemia, la hipertermia y la anemia), y evitar complicaciones médicas secundarias (tabla 368-5). A pesar de los grandes esfuerzos de investigación, el tratamiento clínico actual se limita fundamentalmente a medidas de apoyo: mantener la presión de perfusión cerebral, minimizar la presión intracraneal y tratar indirectamente el edema con manitol o solución salina hipertónica.[A3] Sin embargo, una infusión continua de solución salina hipertónica no mejora los resultados a los 6 meses en comparación con los cuidados estándar.[A4] Una presión intracraneal elevada que no responda a estas intervenciones es un signo de mal pronóstico. En estos casos, la craniectomía bifrontotemporoparietal puede reducir la presión intracraneal y la duración de la estancia en una unidad de cuidados intensivos, pero no se ha demostrado que mejore significativamente los resultados,[A5] con un aumento aproximado del 20% en la supervivencia global, pero solo de un 10% en la supervivencia sin discapacidad grave a los 24 meses.[A6] Ni el ácido tranexámico prehospitalario[A7] ni la hipotermia profiláctica después de la lesión son beneficiosos.[A8]

TABLA 368-4 RECOMENDACIONES PARA LA EVALUACIÓN Y EL TRATAMIENTO DEL TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO LEVE

FUNCIÓN	EVALUACIÓN	TRATAMIENTO
Recuperación general	Lista de comprobación de síntomas estandarizada	Reposo físico 1-2 días, seguido de ejercicio aeróbico subsintomático
Cefalea	Determine el tipo (cap. 367)	La cefalea que persiste más de 3-4 días puede requerir un tratamiento adaptado al fenotipo (p. ej., migraña, de tipo tensional, neuralgia occipital) (cap. 367)
Vértigo	Prueba de Romberg, posición dinámica, marcha en tándem (cap. 396)	Si la prueba de Dix Hallpike (cap. 396) es normal o si la maniobra de Epley (v. fig. 396-4) no alivia los síntomas, considere la fisioterapia para la rehabilitación vestibular
Movimientos oculares	Examine los pares craneales III, IV, VI para evaluación de movimientos de seguimiento, movimientos sacádicos, diplopía o nistagmo (cap. 392)	Evaluación de fisioterapia para rehabilitación vestibular
Visión próxima	Acomodación cercana y convergencia binocular	Evaluación oftalmológica para tratamiento visual
Función cognitiva	Síntomas, pruebas cognitivas y evaluación neuropsicológica (caps. 361 y 371)	Higiene del sueño, evaluación neuropsicológica para rehabilitación cognitiva

Lesión traumática de la médula espinal

Tratamiento inicial

Al igual que ocurre con los traumatismos craneoencefálicos, el tratamiento temprano y adecuado de las lesiones medulares en los entornos prehospitalario y de urgencias puede desempeñar un papel fundamental en los resultados.[14] Un principio clave para el abordaje inicial es suponer que los pacientes con un mecanismo de lesión traumática y dolor de cuello, o alteración del nivel de conciencia, presentan una lesión medular inestable. El objetivo del tratamiento inicial es evitar el movimiento de elementos potencialmente inestables de la columna vertebral, como fracturas óseas o hernias discales intervertebrales, que pueden comprimir y dañar la médula espinal. Los cuidados inmediatos de

TABLA 368-5 RECOMENDACIONES PARA EL SEGUIMIENTO Y EL TRATAMIENTO DEL TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO GRAVE*

CONTROL	INDICACIÓN Y/O RECOMENDACIÓN
Presión intracraneal (PIC)	GCS ≤ 8 *Y* TC craneal anormal† *O* dos de los siguientes factores: edad > 40, postura motora anómala, PAS < 90 mmHg. Los tratamientos deben tener como objetivo mantener la PIC ≤ 22 mmHg
Presión de perfusión cerebral (PPC)	Los tratamientos deben tener como objetivo buscar una PPC de 60-70 mmHg
Control cerebral avanzado	Monitorización del bulbo yugular de la diferencia de oxígeno AV. Los tratamientos deben tener como objetivo mantener la saturación venosa ≥ 50%
Presión arterial sistólica (PAS)	Los tratamientos deben tener como objetivo mantener la PAS ≥ 110 mmHg en las personas de 18-49 años y > 70 años, ≥ 100 mmHg en las de 50-69 años
TRATAMIENTO	
Craniectomía descompresiva	No se recomienda para mejorar el pronóstico, pero puede acortar la estancia en la UCI y dar lugar a menos intervenciones dirigidas a la PIC
Hipotermia profiláctica	No mejora el pronóstico
Tratamiento hiperosmolar	Manitol para signos de hernia o deterioro neurológico progresivo
Drenaje de LCR	Dentro de las primeras 12 h en pacientes con GCS < 6. El drenaje continuo es mejor que el intermitente
Ventilación	Se puede utilizar la hiperventilación a corto plazo para reducir la PIC elevada, pero debe evitarse en las primeras 24 h después de la lesión. No se recomienda la hiperventilación prolongada con $PaCO_2$ ≤ 25 mmHg; si se usa, debe vigilarse la saturación venosa yugular
Sedación	Propofol para controlar la PIC. La administración de barbitúricos en dosis altas se limita a la PIC resistente a los tratamientos médicos y quirúrgicos habituales
Corticoesteroides	No recomendados (la metilprednisolona en dosis altas se asocia a un mayor riesgo de mortalidad)
Nutrición	Se debe lograr una reposición calórica básica entre los días 5 y 7 después de la lesión para reducir el riesgo de mortalidad. La sonda de alimentación yeyunal transgástrica reduce la neumonía asociada al respirador
Antibióticos profilácticos	El cuidado bucal con povidona yodada no reduce la neumonía asociada al respirador. Los catéteres impregnados con antimicrobianos pueden evitar las infecciones relacionadas con el catéter durante el drenaje ventricular externo
Profilaxis de la TVP	Se puede usar HBPM o heparina no fraccionada en dosis bajas (en combinación con medias de compresión) si el traumatismo craneoencefálico se encuentra estable y el beneficio supera el mayor riesgo de expansión de la hemorragia intracraneal
Profilaxis de las convulsiones	Fenitoína para evitar las convulsiones postraumáticas precoces (en el plazo de 1 semana después de la lesión), aunque las convulsiones precoces no se asocian con un peor desenlace; no se recomiendan los antiepilépticos para evitar las convulsiones tardías

*Directrices de la Brain Trauma Foundation.
†Hematoma, contusión, hinchazón, hernia o compresión de las cisternas basales.
AV, arteriovenoso; GCS, escala del coma de Glasgow; HBPM, heparina de bajo peso molecular; LCR, líquido cefalorraquídeo; TC, tomografía computarizada; TVP, trombosis venosa profunda; UCI, unidad de cuidados intensivos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

las lesiones medulares implican la estabilización de las vías respiratorias, la respiración y la circulación, al tiempo que se inmoviliza toda la columna vertebral con una estabilización cervical rígida o manual en línea. Se suele utilizar una tabla dorsal larga para proporcionar estabilidad adicional a la columna vertebral.

Las lesiones cervicales por encima y, a veces, por debajo de C5 se asocian a un deterioro de la capacidad respiratoria, por lo que se requiere una intubación de secuencia rápida con estabilización manual en línea de la columna cervical, si existe alguna preocupación de que el esfuerzo ventilatorio esté comprometido. La hipotensión puede ser el resultado de un shock neurógeno o de una hipovolemia. En pacientes que están hipotensos, pero calientes y bradicárdicos debido a un shock neurógeno por la pérdida de inervación simpática a las arterias periféricas y el corazón, pueden ser necesarios agentes vasopresores, como la fenilefrina (comenzando como una infusión i.v. continua a 100 µg/min con titulación al efecto clínico). Los pacientes hipotensos por hipovolemia están fríos y taquicárdicos, y requieren reanimación con líquidos (cap. 92). La metilprednisolona ya no se recomienda para el tratamiento de la lesión aguda de la médula espinal.[A9]

Los objetivos del tratamiento en la fase posterior a la lesión inmediata son preservar la integridad estructural de la mayor parte posible de la médula espinal, aliviando la compresión de la médula, estableciendo la estabilidad de la columna y previniendo lesiones secundarias. El diagnóstico por imagen de la columna vertebral, necesario para determinar la necesidad de una intervención quirúrgica, solo debe realizarse después de que se hayan estabilizado las vías respiratorias, la respiración y la circulación. La intervención quirúrgica en un plazo de 8 h o, como máximo, de 24 h,[15] tiene como objetivo proporcionar estabilidad a la columna anterior (la mitad anterior del cuerpo vertebral y el disco vertebral), la columna media (la mitad posterior del cuerpo y el disco) y la columna posterior (el arco, las carillas articulares y los ligamentos). En general, si dos de las tres partes de la columna están dañadas, se necesita estabilización quirúrgica.

Si la cirugía inmediata no está indicada, el paciente debe ser ingresado en la unidad de cuidados intensivos para su posterior tratamiento. El tratamiento subagudo de los pacientes con lesión medular grave implica cuidados cardiovasculares y ventilatorios estrechos, cuidados de apoyo para la función vesical e intestinal, enfoques para evitar las úlceras por presión[16] y medidas generales similares a las utilizadas para los pacientes con traumatismo craneoencefálico.

Tratamiento de soporte

Asistencia ventilatoria

No todos los pacientes intubados durante la fase inmediatamente posterior a la lesión requieren soporte ventilatorio a largo plazo. Si el paciente no muestra signos de recuperación respiratoria en las 2 semanas posteriores a la intubación, se debe plantear una traqueostomía. Para los pacientes con función intacta del diafragma, determinada por una prueba de «olfateo» positiva bajo radioscopia, la ventilación con presión de soporte puede ser suficiente (cap. 91).

Enfermedad tromboembólica

La enfermedad tromboembólica (cap. 68) es una de las principales causas de morbimortalidad tras una lesión traumática de la médula espinal. La inmovilidad prolongada de las extremidades inferiores provoca una trombosis venosa profunda hasta en el 70% de los pacientes con lesión de la médula espinal. Los pacientes deben recibir profilaxis con heparina de bajo peso molecular (p. ej., enoxaparina 30 mg dos veces al día por vía subcutánea) en las primeras 72 h posteriores a la lesión (cap. 70). La anticoagulación se puede suspender el día de la cirugía, pero debe reanudarse 24 h después de la misma. Una alternativa menos eficaz son los dispositivos de compresión intermitente (p. ej., medias neumáticas), con heparina no fraccionada en dosis bajas. La colocación profiláctica temprana de un filtro de vena cava inferior no reduce el riesgo de embolia pulmonar, ni siquiera en pacientes con contraindicaciones para la anticoagulación, y el beneficio potencial de un filtro profiláctico de vena cava inferior es incierto en pacientes que no pueden ser anticoagulados en el plazo de 1 semana.[A10]

Función visceral y alimentación

Para el íleo, se debe colocar una sonda nasogástrica a fin de descomprimir el estómago. La nutrición parenteral (cap. 198) ha de iniciarse lo antes posible y continuarse hasta que se recupere la motilidad gastrointestinal, normalmente en 2 o 3 semanas, y pueda iniciarse la alimentación enteral.

Úlceras por decúbito

Los pacientes con una lesión traumática de la médula espinal a menudo presentan úlceras por decúbito y úlceras por presión (cap. 24). Las camas cinéticas mecánicas hacer rodar el tronco con regularidad (cada 2 h), y las ortesis acolchadas son útiles para reducir al mínimo esta complicación.

PRONÓSTICO

Traumatismo craneoencefálico

Traumatismo craneoencefálico leve

La mayoría de los pacientes con un traumatismo craneoencefálico leve se recuperan por completo en 3 meses. Sin embargo, los síntomas persisten durante más de 3 meses en el 15-20% de estos pacientes, y algunos presentan síntomas durante varios años. Estos síntomas posconmoción persistentes, que son similares a los síntomas subagudos de la conmoción cerebral, incluyen cefaleas,[17] alteración del estado de ánimo y trastornos del sueño.

Incluso un solo traumatismo craneoencefálico leve se asocia a un mayor riesgo de desarrollo posterior de síntomas parecidos a la enfermedad de Alzheimer. Las personas que han sufrido traumatismos craneoencefálicos moderados o graves tienen 4 veces más probabilidades de desarrollar demencia que las personas que no los sufren.[18] Cada vez existen más datos que indican una clara asociación entre los golpes repetidos en la cabeza, que se producen en los deportes de contacto, y una forma de demencia de inicio precoz llamada encefalopatía traumática crónica. Por ejemplo, los traumatismos cerebrales subclínicos recurrentes en el personal militar[19] y los jugadores de fútbol están asociados a neurodegeneración. Los síntomas de la encefalopatía traumática crónica son: pérdida de memoria, confusión, facultades mentales disminuidas, problemas de control de los impulsos, agresividad, depresión, ansiedad, tendencias suicidas, parkinsonismo y, finalmente, demencia progresiva. Como ocurre con la demencia de tipo Alzheimer, los síntomas de la encefalopatía traumática crónica a menudo comienzan años después del último impacto en la cabeza. Las personas con uno o más alelos E4 de los genes de la apolipoproteína E pueden presentar un riesgo definido de enfermedad neurodegenerativa posterior a la lesión.

Traumatismo craneoencefálico moderado o grave

Los indicadores pronósticos más útiles tras un traumatismo craneoencefálico son la escala del coma de Glasgow y la exploración neurológica en la evaluación inicial. En los pacientes con traumatismos craneoencefálicos moderados o graves, cuanto más baja sea la puntuación inicial de la escala del coma de Glasgow, menos probable será que el paciente experimente una recuperación neurológica o funcional significativa. El 40% de los pacientes con una puntuación de 8 tienen una buena recuperación, frente a solo el 7% cuando la puntuación es de 3. Además, solo el 27% de los pacientes con una puntuación de 3 sobreviven, frente al 88% de los pacientes con una puntuación de 8. Los pacientes en los que la puntuación de la escala del coma de Glasgow permanece igual o empeora durante un período de 6 h tienen peor evolución clínica que aquellos cuya puntuación mejora. Otra estratificación pronóstica a las 24 h se basa en las respuestas pupilares, motoras y en la edad (cap. 373), así como en biomarcadores como los niveles de ubicuitina C-terminal hidrolasa.[20] Entre los pacientes que no responden, la detección de activación cerebral en el EEG augura alrededor de un 45% de posibilidades de recuperar la función independiente a los 12 meses. De los pacientes que sobreviven durante 3-5 años tras un traumatismo craneoencefálico, aproximadamente el 6% sufrirán una incapacidad grave, el 18% presentarán una incapacidad moderada y el 75% tendrán una buena recuperación. La mayor parte de la recuperación clínica se produce durante los primeros 6 meses, aunque puede haber una recuperación significativa hasta 2 años después de la lesión.

Lesión traumática de la médula espinal

Tras una lesión traumática de la médula espinal, la integridad de la lesión es el factor predictivo pronóstico más útil (tabla 368-6), y la deficiencia motora y sensitiva completa por debajo de la lesión tiene mal pronóstico.[21] Si una parálisis completa persiste más de 72 h, hay pocas probabilidades de una recuperación significativa.

Por el contrario, incluso las lesiones parciales graves implican una mayor probabilidad de recuperación. Si se conserva alguna función sensitiva, la probabilidad de que el paciente pueda finalmente caminar es > 50%. La mayoría de los pacientes inicialmente muestran alguna mejora, pero no suelen continuar mejorando después de 2 años.[22] En última instancia, el 90% de los pacientes con lesión medular regresan a sus hogares y recuperan independencia.

HEMATOMAS POSTRAUMÁTICOS

HEMATOMA SUBDURAL

Hematoma subdural agudo

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El hematoma subdural agudo se produce por una desaceleración brusca del parénquima cerebral, con el consiguiente desgarro de las venas puente que se extienden desde la corteza cerebral hasta los senos venosos durales. La sangre, que se acumula entre

TABLA 368-6 ESCALA DE DISCAPACIDAD DE LA AMERICAN SPINAL INJURY ASSOCIATION

GRADO	TIPO DE LESIÓN	DEFINICIÓN	PROBABILIDAD DE RECUPERACIÓN*
A	Completa	Sin función motora ni sensitiva por debajo de la lesión	15,5% (cervical) y 7% (dorsal)
B	Incompleta	Función sensitiva, pero no motora	47%
C	Incompleta	Algo de fuerza motora (< 3)	84%
D	Incompleta	Fuerza motora > 3	84%
E	Ninguna	Función sensitiva y motora normal	100%

*Datos tomados de Coleman WP, Geisler FH. Injury severity as primary predictor of outcome in acute spinal cord injury: retrospective results from a large multicenter clinical trial. *Spine J.* 2004; 4:373-378.

la duramadre y la aracnoides, puede expandirse gradualmente, elevando así la presión intracraneal y comprimiendo estructuras cerebrales vitales. Los hematomas subdurales agudos se producen aproximadamente en el 11% del total de traumatismos craneoencefálicos, y son más frecuentes en hombres y en personas adultas de entre 31 y 47 años. Otros factores de riesgo son el trastorno por consumo de alcohol, la atrofia cerebral y las alteraciones de la coagulación sanguínea, en particular el uso de medicamentos anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. Los accidentes de tráfico y las caídas son los mecanismos de lesión más frecuentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Hasta el 80% de los pacientes con hematoma subdural agudo se presentan con una puntuación inicial en la escala del coma de Glasgow < 8 (v. tabla 368-1) y hasta la mitad presentan anomalías pupilares. La mayoría de los pacientes muestran síntomas a los pocos minutos de la lesión, pero a veces estos pueden retrasarse hasta 2 semanas después de la lesión.

El diagnóstico se realiza mediante TC craneal, que muestra una masa hiperdensa en forma de media luna con la superficie cóncava alejada del cráneo, localizada con mayor frecuencia alrededor de los lados y la parte superior de los lóbulos frontal y parietal (v. fig. 368-1A).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Se recomienda la descompresión quirúrgica, en caso de hemorragia de grosor > 10 mm o asociada a un desplazamiento de la línea media > 5 mm en la TC, independientemente de la puntuación de la escala del coma de Glasgow; o en caso de una hemorragia menor asociada a una puntuación de la escala del coma de Glasgow < 9, pero acompañada de uno o más de los siguientes criterios: una disminución de 2 puntos en la puntuación de la escala del coma de Glasgow o una presión intracraneal > 20 mmHg o signos de hernia (asimetría pupilar).[23] Las convulsiones postoperatorias son relativamente frecuentes. Puede considerarse un enfoque no quirúrgico en los pacientes que no cumplen los criterios para la cirugía, pero una pequeña proporción (alrededor del 6%) puede requerir posteriormente una intervención quirúrgica, normalmente por aumento de la presión intracraneal o progresión del hematoma.

Los hematomas subdurales agudos registran una tasa de mortalidad relativamente alta, que oscila entre el 50 y el 90%. Dado que los hematomas suelen ir asociados a una lesión cerebral parenquimatosa subyacente, solo entre un 20 y un 30% de los pacientes recuperan total o parcialmente la función cerebral tras un hematoma subdural agudo.

Hematoma subdural crónico

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Los signos y síntomas de un hematoma subdural que se desarrolla 2 semanas o más después de la lesión configuran el denominado hematoma subdural crónico, aunque aproximadamente en el 50% de los pacientes no se identifica ninguna lesión previa evidente.[24] Se cree que los hematomas subdurales crónicos son el resultado de una agresión mecánica inicial (como un traumatismo), que abre la capa de células del borde dural, lo que provoca una inflamación reactiva y la liberación de factores angiógenos. Estos procesos conducen, a su vez, a la creación de una membrana inflamatoria, que contiene vasos sanguíneos frágiles que exudan sangre, factores fibrinolíticos y mediadores inflamatorios. Los factores de riesgo incluyen la edad superior a 65 años, el trastorno por abuso de alcohol y el uso de medicación anticoagulante o antiplaquetaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas, que pueden ser vagos o sutiles, aunque suelen reflejar un aumento gradual de la presión intracraneal, incluyen cefalea, convulsiones de nuevo desarrollo, confusión, somnolencia y dificultad para caminar. El diagnóstico se realiza mediante tomografía computarizada con contraste intravenoso o resonancia magnética. En la TC, un hematoma subdural crónico aparece hipodenso (oscuro), porque el hierro de la sangre se ha metabolizado (fig. 368-3).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Se recomienda la evacuación quirúrgica en pacientes sintomáticos con evidencia clínica o radiográfica de compresión cerebral, y entre un 10 y un 20% de los pacientes requerirán una nueva intervención quirúrgica debido a hemorragias recurrentes. La irrigación con líquidos a temperatura corporal es preferible a la irrigación con líquidos a temperatura ambiente, para reducir las recidivas.[A11] Los pacientes asintomáticos con y sin compresión cerebral a menudo pueden tratarse sin cirugía. Los corticoesteroides no son beneficiosos,[A12] y no se recomiendan los antiepilépticos profilácticos.[25] La embolización de la arteria meníngea media,[26] los agentes antifibrinolíticos y las estatinas están siendo investigados como posibles terapias adyuvantes, pero actualmente no se recomiendan para uso clínico rutinario. Las tasas de mortalidad por hematomas subdurales crónicos varían, aunque suelen ser inferiores al 30%. Más del 80% de los supervivientes tendrán una recuperación funcional buena o completa a los 6 meses.

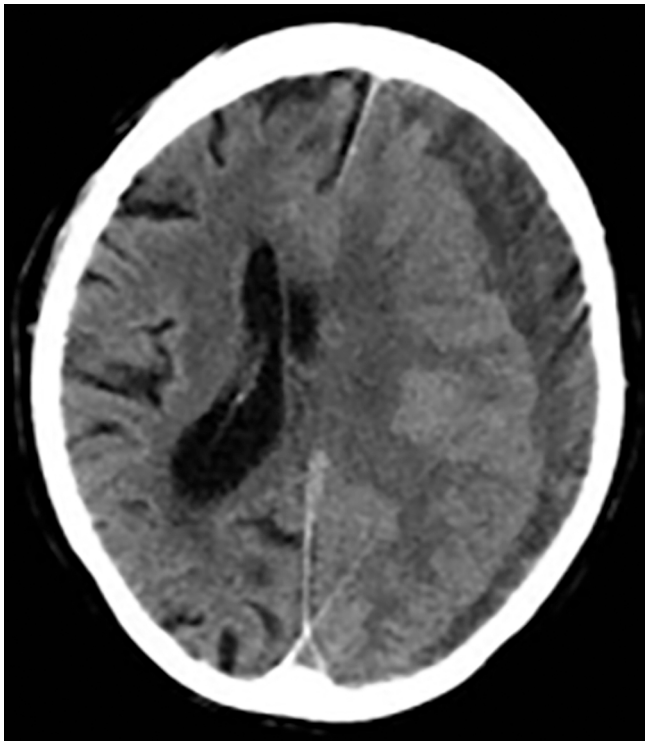

FIGURA 368-3. Hematoma subdural crónico temporal-parietal izquierdo, de aspecto hipodenso en una tomografía computarizada. También pueden observarse compresión ventricular y desplazamiento de la línea media. (Reproducido a partir de Kotwica Z, Saracen A, Dziuba I. Chronic subdural hematoma [CSH] is still an important clinical problem. Analysis of 700 consecutive patients. *Transl Neurosci.* 2019;10:260-263.)

HEMATOMA EPIDURAL

Hematoma epidural intracraneal

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Un hematoma epidural es el resultado de una alteración mecánica de la arteria meníngea media o del seno venoso dural por una fractura del hueso temporal. La sangre, que se acumula en el espacio potencial entre la tabla interna del cráneo y la capa externa de la duramadre, puede expandirse rápidamente y comprimir estructuras cerebrales vitales. Esta lesión, potencialmente mortal, que requiere un diagnóstico rápido y una evacuación quirúrgica para obtener un buen resultado, se produce aproximadamente en el 2% del total de traumatismos craneoencefálicos y es más frecuente en hombres, adolescentes y adultos jóvenes. A diferencia de los hematomas subdurales, los hematomas epidurales son infrecuentes después de los 50 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La presentación clínica típica implica una pérdida inicial del conocimiento, seguida de un período lúcido y, posteriormente, de un rápido deterioro neurológico. Sin embargo, esta presentación se da en menos del 20% del total de los pacientes con hematomas epidurales. Los pacientes también pueden mostrar signos de presión intracraneal elevada, como vómitos, dilatación pupilar ipsilateral, presión arterial elevada, ritmo cardíaco lento y respiración irregular. La hemorragia arterial a alta presión de un hematoma epidural puede provocar una hernia pocas horas después de la lesión. El diagnóstico se basa en una TC craneal, que muestra una masa biconvexa o en forma de lente, normalmente en la región temporal (v. fig. 368-1B).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La evacuación quirúrgica precoz reduce la morbilidad y la mortalidad. Puede considerarse un abordaje no quirúrgico en pacientes que presenten todos los hallazgos siguientes: volumen del hematoma < 30 cm^3, diámetro del coágulo < 15 mm, desplazamiento de la línea media < 5 mm, puntuación en la escala del coma de Glasgow > 8 y examen neurológico no focal. A diferencia de los hematomas subdurales, los hematomas epidurales no suelen provocar lesiones en el parénquima cerebral subyacente. Puede esperarse una recuperación neurológica completa si el hematoma se evacua antes de la herniación o del desarrollo de déficits neurológicos.

Hematoma epidural espinal traumático

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El hematoma epidural espinal traumático es una lesión relativamente infrecuente, que resulta de la alteración mecánica de los vasos sanguíneos en el espacio epidural, por

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Daugherty J, Sarmiento K, Waltzman D, et al. Traumatic brain injury-related hospitalizations and deaths in urban and rural counties-2017. *Ann Emerg Med*. 2022;79:288-96.
2. Silverberg ND, Duhaime A-C, Iaccarino MA. Mild traumatic brain injury in 2019-2020. *JAMA*. 2020;323:177-8.
3. Parker TD, Rees R, Rajagopal S, et al. Post-traumatic amnesia. *Pract Neurol*. 2022;22:129-37.
4. Metti A, Schwab K, Finkel A, et al. Posttraumatic vs nontraumatic headaches: a phenotypic analysis in a military population. *Neurology*. 2020;94:e1137-46.
5. Haider MN, Leddy JJ, Du W, et al. Practical management: brief physical examination for sport-related concussion in the outpatient setting. *Clin J Sport Med*. 2020;30:513-7.
6. Edalatfar M, Piri SM, Mehrabinejad MM, et al. Biofluid biomarkers in traumatic brain injury: a systematic scoping review. *Neurocrit Care*. 2021;35:559-72.
7. Maas AIR, Menon DK, Manley GT, et al. Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol*. 2022;21:1004-60.
8. Gregory A, Poddar S. Diagnosis and sideline management of sport-related concussion. *Clin Sports Med*. 2021;40:53-63.
9. Ettenhofer ML, Remigio-Baker RA, Bailie JM, et al. Best practices for progressive return to activity after concussion: lessons learned from a prospective study of U.S. military service members. *Neurotrauma Rep*. 2020;1:137-45.
10. Venkatasubramanian C, Lopez GA, O'Phelan KH, et al. Emergency neurological life support: fourth edition, updates in the approach to early management of a neurological emergency. *Neurocrit Care*. 2020;32:636-40.
11. Meyfroidt G, Bouzat P, Casaer MP, et al. Management of moderate to severe traumatic brain injury: an update for the intensivist. *Intensive Care Med*. 2022;48:649-66.
12. Hawryluk GWJ, Rubiano AM, Totten AM, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury: 2020 update of the decompressive craniectomy recommendations. *Neurosurgery*. 2020;87:427-34.
13. Dheansa S, Rajwani KM, Pang G, et al. Relationship between guideline adherence and outcomes in severe traumatic brain injury. *Ann R Coll Surg Engl*. 2022. [Epub ahead of print.]
14. Eli I, Lerner DP, Ghogawala Z. Acute traumatic spinal cord injury. *Neurol Clin*. 2021;39:471-88.
15. Badhiwala JH, Wilson JF, Witiw CD, et al. The influence of timing of surgical decompression for acute spinal cord injury: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Neurol*. 2021;20:117-26.
16. Lavis T, Goetz LL. Comprehensive care for persons with spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2019;30:55-72.
17. Ashina H, Eigenbrodt AK, Seifert T, et al. Post-traumatic headache attributed to traumatic brain injury: classification, clinical characteristics, and treatment. *Lancet Neurol*. 2021;20:460-9.
18. Schaffert J, LoBue C, White CL, et al. Traumatic brain injury history is associated with an earlier age of dementia onset in autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. 2018;32:410-6.
19. Priemer DS, Iacono D, Rhodes CH, et al. Chronic traumatic encephalopathy in the brains of military personnel. *N Engl J Med*. 2022;386:2169-77.
20. Helmrich IRAR, Czeiter E, Amrein K, et al. Incremental prognostic value of acute serum biomarkers for functional outcome after traumatic brain injury (CENTER-TBI): an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2022;21:792-802.
21. Sreeharsha P, Kanna RM, Milton R, et al. Risk factors for thirty-day morbidity and mortality after spinal trauma. *Eur Spine J*. 2023;32:110-7.
22. Ziegler G, Grabher P, Thompson A, et al. Progressive neurodegeneration following spinal cord injury: implications for clinical trials. *Neurology*. 2018;90:e1257-66.
23. Sharma R, Rocha E, Pasi M, et al. Subdural hematoma: predictors of outcome and a score to guide surgical decision-making. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29:105180.
24. Kotwica A, Saracen A, Dziuba I. Chronic subdural hematoma (CSH) is still an important clinical problem. Analysis of 700 consecutive patients. *Transl Neurosci*. 2019;10:260-3.
25. Nachiappan DS, Garg K. Role of prophylactic antiepileptic drugs in chronic subdural hematoma-a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev*. 2021;44:2069-77.
26. Kan P, Maragkos GA, Srivatsan A, et al. Middle meningeal artery embolization for chronic subdural hematoma: a multi-center experience of 154 consecutive embolizations. *Neurosurgery*. 2021;88:268-77.
27. Tamburrelli FC, Meluzio MC, Masci G, et al. Etiopathogenesis of traumatic spinal epidural hematoma. *Neurospine*. 2018;15:101-7.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 368-4. Hematoma epidural ventral *(flechas)* que comprime y deforma la médula espinal en la imagen de resonancia magnética ponderada en T2. También se aprecian fracturas agudas en C5 y T6 *(asteriscos)*. (Reproducido a partir de Bennett DL, George MJ, Ohashi K, et al. Acute traumatic spinal epidural hematoma: imaging and neurologic outcome. *Emerg Radiol*. 2005;11:136-144.)

fragmentos de fractura o luxación vertebral.[27] Los hematomas epidurales espinales traumáticos pueden causar una compresión de la médula que requiere una descompresión quirúrgica inmediata. Esta lesión se produce en entre el 0,5 y el 7,5% de todas las lesiones de la columna vertebral, normalmente en mayores de 40 años tras una lesión que implique una gran descarga de energía, como un accidente de tráfico. Los hematomas epidurales espinales traumáticos pueden producirse en cualquier lugar a lo largo de la médula espinal, pero lo más frecuente es que se produzcan en la columna cervical y dorsal proximal. Entre los factores de riesgo figuran la espondilitis anquilosante, la artritis reumatoide y las alteraciones de la coagulación sanguínea, estas últimas debidas con mayor frecuencia a medicamentos anticoagulantes o a una neoplasia. Los hematomas epidurales espinales también pueden producirse tras una punción lumbar traumática o una intervención en la médula espinal, y en contadas ocasiones aparecen de forma aparentemente espontánea, en pacientes con anticoagulación oral crónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En el contexto de una lesión traumática de la columna vertebral no hay síntomas o signos específicos que sugieran la presencia de un hematoma epidural espinal traumático, por lo que estas lesiones suelen detectarse, de manera casual, en una RM obtenida para definir el alcance de una fractura o luxación vertebral observada en la TC o en las radiografías simples, o para investigar los signos de compresión de la médula. La RM suele revelar una acumulación de sangre que se extiende de dos a tres segmentos vertebrales, generalmente isointensa en T1 e hiperintensa en T2 (fig. 368-4).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La descompresión quirúrgica inmediata suele recomendarse en pacientes con déficits neurológicos, pero los pacientes que no los presentan pueden tratarse sin cirugía. El tratamiento conservador consiste en la corrección de cualquier coagulopatía subyacente, con una estrecha observación hospitalaria del hematoma mediante exámenes neurológicos seriados y la repetición de las imágenes de TC. Los resultados neurológicos a los 6 meses son similares para los pacientes que son tratados con una descompresión quirúrgica indicada y para los pacientes que pueden ser tratados de forma conservadora. Independientemente del abordaje terapéutico, la presencia de un hematoma epidural espinal traumático no parece alterar el resultado a largo plazo de la lesión medular.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Thomas DG, Apps JN, Hoffmann RG, et al. Benefits of strict rest after acute concussion: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2015;135:213-23.
A2. Cooper DB, Bowles AO, Kennedy JE, et al. Cognitive rehabilitation for military service members with mild traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *J Head Trauma Rehabil*. 2017;32:E1-E15.
A3. Chen H, Song Z, Dennis JA. Hypertonic saline versus other intracranial pressure-lowering agents for people with acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1:CD010904.
A4. Roquilly A, Moyer JD, Huet O, et al. Effect of continuous infusion of hypertonic saline vs standard care on 6-month neurological outcomes in patients with traumatic brain injury: the COBI randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:2056-66.
A5. Zhang D, Xue Q, Chen J, et al. Decompressive craniectomy in the management of intracranial hypertension after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:1-10.
A6. Kolias AG, Adams H, Timofeev IS, et al. Evaluation of outcomes among patients with traumatic intracranial hypertension treated with decompressive craniectomy vs standard medical care at 24 months: a secondary analysis of the RESCUEicp randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2022;79:664-71.
A7. Riwell SE, Meier EN, McKnight B, et al. Effect of out-of-hospital tranexamic acid vs placebo on 6-month functional neurologic outcomes in patients with moderate or severe traumatic brain injury. *JAMA*. 2020;324:961-74.
A8. Lewis SR, Evans DJ, Butler AR, et al. Hypothermia for traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD001048.
A9. Liu Z, Yang Y, He L, et al. High-dose methylprednisolone for acute traumatic spinal cord injury: a meta-analysis. *Neurology*. 2019;93:e841-50.
A10. Ho KM, Rao S, Honeybul S, et al. A multicenter trial of vena cava filters in severely injured patients. *N Engl J Med*. 2019;381:328-37.
A11. Bartley M, Bartek Jr J, Jakola AS, et al. Effect of irrigation fluid temperature on recurrence in the evacuation of chronic subdural hematoma: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2023;80:58-63.
A12. Hutchinson PJ, Edlmann E, Bulters D, et al. Trial of dexamethasone for chronic subdural hematoma. *N Engl J Med*. 2020;383:2616-27.

369 LESIONES MECÁNICAS Y DE OTRO TIPO DE COLUMNA, RAÍCES NERVIOSAS Y MÉDULA ESPINAL

J. D. BARTLESON

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Los trastornos de columna, raíces nerviosas y médula espinal son comunes y, con frecuencia, discapacitantes. En cualquier momento, un 1% de la población de EE. UU. presenta discapacidad crónica por lumbalgia, y otro 1%, discapacidad temporal. El dolor lumbar es la causa primera de años vividos con discapacidad en EE. UU., y el dolor cervical es la sexta.[1] El dolor lumbar y cervical se encuentra también entre las principales causas de discapacidad en la mayoría de los países y grupos de edad, y ha aumentado en los últimos 25 años. Aunque el pronóstico natural del dolor agudo, e incluso crónico, en la columna y las extremidades es alentador, a menudo se prescriben estudios de imagen y tratamientos caros y, a veces, peligrosos.

BIOPATOLOGÍA

La columna vertebral está integrada por 7 vértebras cervicales, 12 vértebras dorsales, 5 vértebras lumbares, el sacro y el cóccix (fig. 369-1). Cada vértebra tiene un cuerpo de forma cilíndrica hacia delante y aplanada hacia atrás, y se mantiene unida a la vértebra contigua mediante un disco intervertebral, así como por los ligamentos longitudinales anterior y posterior (fig. 369-2). Cada disco intervertebral está formado por un anillo fibroso externo, que recibe algún riego sanguíneo, y un núcleo pulposo interno más blando, que es avascular. El arco vertebral está compuesto por dos huesos cortos y de sección circular llamados pedículos, que se proyectan hacia atrás desde la superficie dorsolateral del cuerpo vertebral. Cada pedículo se une a una lámina ancha. En un determinado nivel, dos láminas se curvan en dirección posterior y medial para encontrarse en la línea media, por detrás del agujero vertebral (o raquídeo), donde se fusionan y forman la apófisis espinosa, que se proyecta hacia atrás. Los ligamentos amarillos se conectan verticalmente con láminas de vértebras adyacentes. En las uniones de pedículos y láminas, las apófisis articulares superiores e inferiores se articulan con las apófisis correspondientes de las vértebras superior e inferior. Las denominadas articulaciones cigapofisarias son articulaciones sinoviales verdaderas, que protegen la columna, al mismo tiempo que permiten un grado limitado de movimiento. Las carillas articulares solapadas y los múltiples juegos de ligamentos longitudinales proporcionan a la columna estabilidad en toda su amplitud de movimiento y previenen el movimiento

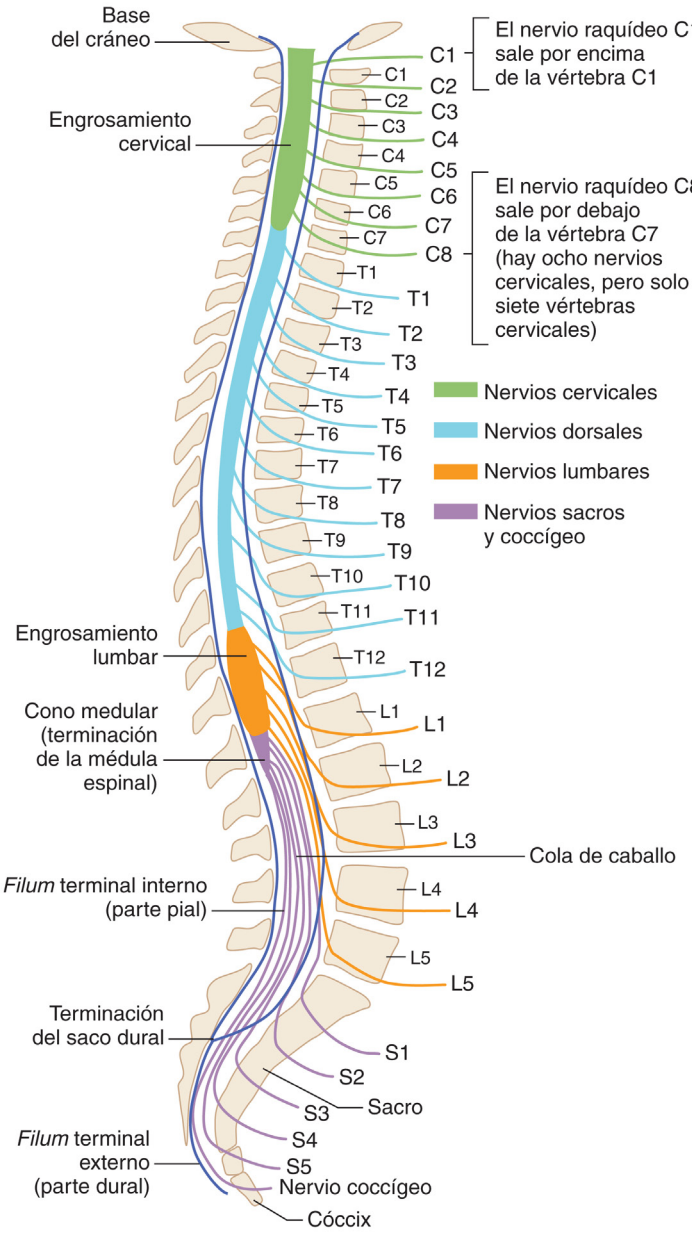

FIGURA 369-1. **Anatomía de la columna y la médula espinal.**

excesivo. Los agujeros intervertebrales, en situación posterolateral, permiten la salida de los nervios raquídeos.

La médula espinal se considera integrada por 31 segmentos, con un segmento medular cervical más (8) que número de vértebras cervicales. De cada segmento arranca un par bilateral de nervios raquídeos. Los nervios raquídeos C1 a C7 salen del conducto vertebral, o raquídeo, por encima de los correspondientes cuerpos vertebrales, mientras que el nervio C8 sale por debajo de la vértebra C7. Los nervios raquídeos de los segmentos dorsal y lumbar salen por debajo de la vértebra del mismo número. Los segmentos de la médula espinal van extendiéndose progresivamente en posición superior a las vértebras, de tal modo que el extremo de la médula espinal y el cono medular se encuentran aproximadamente a la altura de la vértebra L1 en el adulto. Por debajo de este nivel, los nervios raquídeos se extienden en un haz para formar la cola de caballo dentro del espacio subaracnoideo, antes de salir por sus respectivos agujeros. La médula espinal es más ancha en los segmentos cervical y lumbar, debido al mayor número de neuronas motoras y sensitivas que inervan las extremidades superiores e inferiores.

Los nervios raquídeos se forman por unión de las raíces nerviosas anterior (o ventral) y posterior (o dorsal), que entran y salen directamente de la médula espinal (v. fig. 369-2B). La raíz anterior o ventral deriva de los axones de las células del asta anterior y de las columnas laterales. La raíz posterior o dorsal deriva en su mayor parte de los axones del ganglio de la raíz dorsal. La raíz sensitiva es 2 veces más gruesa que la raíz motora. Los nervios raquídeos entran y salen del conducto vertebral, o raquídeo, a través de los agujeros intervertebrales, formados por los pedículos superior e inferior, el cuerpo vertebral y las láminas vertebrales (v. fig. 369-2A).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los trastornos de la columna están relacionados con espondilosis, que es el resultado del desgaste que afecta a las vértebras, los discos intervertebrales, las carillas articulares y otras articulaciones verdaderas de la columna, ligamentos asociados y, de forma secundaria, los músculos paravertebrales y otros músculos. Las estructuras de la columna sensibles al dolor son el periostio de las vértebras, la duramadre, las carillas articulares y otras articulaciones verdaderas, el anillo fibroso (aunque no el núcleo pulposo), vasos sanguíneos, ligamentos y músculos paravertebrales.

El síntoma más frecuente relacionado con la espondilosis es el dolor de columna que afecta al segmento lumbar, más que al cuello y más que al segmento medio. Si existe compresión o irritación de los nervios raquídeos, los pacientes pueden desarrollar sensaciones de hormigueo, cosquilleo o ardor (denominadas parestesias si se producen de manera espontánea o disestesias si son provocadas por estimulación), dolor, pérdida de sensibilidad, debilidad y, a veces, disfunción autónoma (sobre todo dificultad para el control intestinal y vesical).

Cuando afecta a un miómero (grupo de músculos inervados por neuronas motoras de un mismo segmento de médula espinal), el déficit motor asociado al trastorno de una raíz nerviosa es del tipo de la neurona motora inferior. Los hallazgos característicos son debilidad, hipotonía, reflejos ausentes o deprimidos, fasciculaciones y, si el síndrome persiste durante al menos unas semanas, atrofia muscular (tablas 369-1 y 369-2). La sensibilidad en el nivel del nervio raquídeo se encuentra disminuida o ausente para todas las modalidades, según un patrón dermatomérico característico (fig. 369-3). La sensibilidad por debajo y por encima de la raíz afectada se encuentra intacta.

Por el contrario, los trastornos de la médula espinal dan lugar a un «nivel» por debajo del cual la sensación es anómala y los déficits motores son del tipo de la neurona motora superior, con debilidad sin atrofia (salvo si tiene su causa en falta de uso), hipertonía y aumento de los reflejos. En el nivel de una lesión de la médula espinal, los déficits motores pueden ser del tipo de la neurona motora inferior, debido a lesión de las células del asta anterior o de raíces nerviosas; sin embargo, por debajo de este nivel, predominará un síndrome de la neurona motora superior. Como ocurre con los accidentes cerebrovasculares (cap. 375) y otras lesiones del sistema nervioso central (SNC), es posible que en la fase aguda de una lesión de médula espinal no exista el síndrome completo de espasticidad e hiperreflexia de neurona motora superior.

DIAGNÓSTICO

El conocimiento de los patrones generales de inervación sensitiva, motora y refleja de los nervios raquídeos resulta de gran ayuda para el diagnóstico del paciente con una posible radiculopatía. Los antecedentes de pérdida sensitiva o debilidad motora pueden ser más importantes que los propios hallazgos de la exploración física. Se debe preguntar al paciente sobre las funciones sensitiva, motora y refleja, y la exploración neurológica debe centrarse en ellas. Cuidadosas comparaciones entre ambos lados del cuerpo pueden ayudar a detectar déficits sutiles. Todos los músculos reciben inervación de más de un nervio raquídeo y todas las raíces nerviosas inervan múltiples músculos, de modo que un músculo por separado pocas veces muestra una debilidad profunda cuando solo se encuentra afectada una raíz nerviosa. La debilidad por cesión, cuando el paciente no realiza un esfuerzo completo, puede deberse a dolor o mala comprensión, a que el paciente trata de ayudar al profesional, a trastorno de conversión o a simulación. En este contexto, tal vez lo mejor sea interpretar la fuerza como equivalente, al menos, a la valorada en el momento de ceder, pero no es posible saber con certeza si existe o no cierta debilidad. El solapamiento de dermatomas sensitivos explica por qué rara vez se producen demarcaciones netas y pérdida sensitiva completa. Toda pérdida de sensibilidad es subjetiva, lo que da lugar a menor fiabilidad de la exploración sensitiva. Las radiculopatías cervicales y lumbosacras asociadas a signos y síntomas característicos se muestran en las tablas 369-1 y 369-2.

TRASTORNOS DE LA COLUMNA

DOLOR CERVICAL Y LUMBAR

DEFINICIÓN

La mayor parte de las formas de dolor cervical y lumbar son de tipo mecánico y atribuibles a los elementos estructurales de la columna. El dolor referido que se percibe en la columna puede tener su origen en estructuras internas del cuello, de la parte superior del tórax, del abdomen o de la pelvis. El dolor de origen raquídeo puede irradiar a la extremidad superior o inferior o al tronco. En las extremidades inferiores, las enfermedades que afectan a la parte superior de la columna lumbar suelen producir dolor referido en la ingle y/o el muslo anterior (desde la parte superior del muslo hasta la rodilla). Los trastornos que afectan a la columna lumbar tienden a causar dolor referido en el glúteo, el muslo posterior, la pierna (desde la rodilla hasta el tobillo) o el pie. El dolor referido puede ser unilateral o bilateral. El dolor que sigue una distribución dermatomérica es probable que se deba a una patología de las raíces nerviosas.

EPIDEMIOLOGÍA

El dolor lumbar es más frecuente y discapacitante que el cervical. La columna dorsal, posiblemente debido a la inserción de las costillas y a la limitada amplitud de movimiento, es una localización menos frecuente de dolor raquídeo. Una excepción a esta regla

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

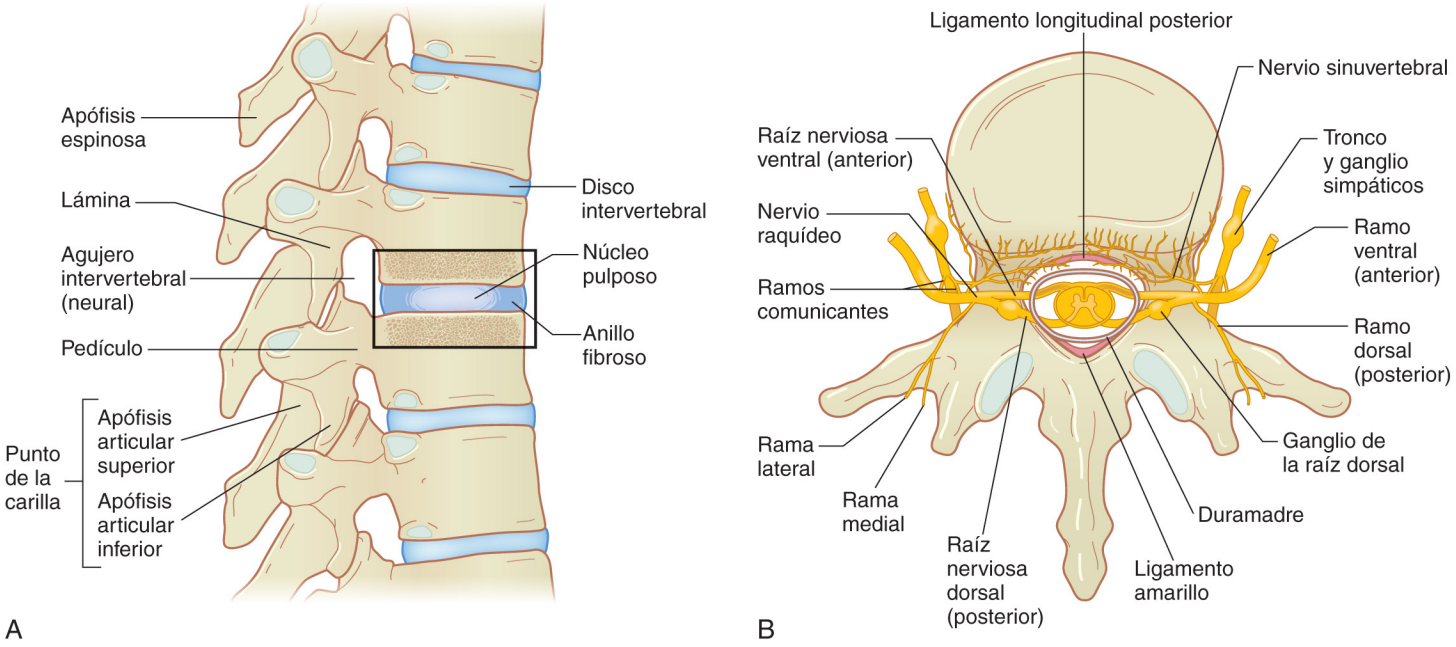

FIGURA 369-2. **Anatomía de la columna dorsal. A. Vista lateral. B. Sección transversal de la columna, la médula espinal, los nervios raquídeos y las raíces nerviosas. (Tomado de *Spine Disorders: Medical and Surgical Management.* JD Bartleson and HG Deen; Cambridge University Press, 2009. *Copyright* y utilizado con autorización de Mayo Foundation for Medical Education and Research.)**

TABLA 369-1 SÍNTOMAS Y SIGNOS ASOCIADOS A ESPONDILOSIS CON RADICULOPATÍA CERVICAL Y DORSAL ALTA

	LOCALIZACIÓN HABITUAL			
NIVEL DE DISCO/RAÍZ	**DOLOR**	**ANOMALÍAS SENSITIVAS**	**DEBILIDAD**	**REFLEJOS AFECTADOS**
C3-4/C4	Cuello	Supraescapulares, supraclaviculares y en la parte superior del hombro	Normalmente no	Ninguno
C4-5/C5	Cuello, escápula, hombro, brazo anterior	Brazo y antebrazo laterales	Abducción de hombro y flexión de codo	Bicipital, braquiorradial
C5-6/C6	Cuello, escápula, hombro, brazo y antebrazo laterales	Brazo y antebrazo, mano, pulgar e índice anterolaterales	Abducción de hombro, flexión de codo, pronación de antebrazo	Bicipital, braquiorradial
C6-7/C7	Cuello, hombro, brazo lateral, escápula medial, superficie extensora del antebrazo	Antebrazo y mano, y dedos índice y corazón dorsolaterales	Extensión de codo, muñeca y dedos	Tricipital
C7-T1/C8	Cuello; escápula, brazo y antebrazo mediales	Antebrazo y mano mediales, dedos anular y meñique mediales	Abducción, aducción y flexión de dedos	Ninguno o flexor de los dedos
T1-2/T1	Tórax anterior, brazo y antebrazo mediales	Brazo y antebrazo mediales	Abducción, aducción y flexión de dedos	Ninguno o flexor de los dedos

Adaptado de *Spine Disorders: Medical and Surgical Management.* JD Bartleson and HG Deen; Cambridge University Press, 2009. *Copyright* y utilizado con autorización de Mayo Foundation for Medical Education and Research.

TABLA 369-2 SÍNTOMAS Y SIGNOS ASOCIADOS A RADICULOPATÍAS LUMBOSACRAS CON ESPONDILOSIS

	LOCALIZACIÓN HABITUAL			
NIVEL DE DISCO/RAÍZ	**DOLOR**	**DEBILIDAD**	**REFLEJOS AFECTADOS**	**ANOMALÍAS SENSITIVAS**
L1-2/L1	Inguinal	No	Cremastérico	Inguinal
L2-3/L2	Inguinal y muslo anterior	Flexión de la cadera, aducción de la cadera, parte de la extensión de la rodilla	Cremastérico, aductor del muslo	Muslo anterior proximal
L2-3/L3	Muslo anterior y rodilla	Extensión de la rodilla, flexión de la cadera, aducción de la cadera	Rotuliano, aductor del muslo	Muslo anterior y anteromedial, incluida la rodilla
L3-4/L4	Muslo anterior, pierna anteromedial	Extensión de la rodilla, flexión de la cadera, aducción de la cadera	Rotuliano	Rodilla anterior y pierna medial
L4-5/L5	Muslo posterolateral, pierna lateral, pie medial	Dorsiflexión, inversión y eversión del pie, flexión de la rodilla, extensión y flexión del dedo gordo del pie	Isquiotibial interno	Pierna lateral, pie dorsal y dedo gordo
L5-S1/S1	Muslo y pierna posteriores, talón y pie lateral	Flexión plantar, flexión del dedo gordo, flexión de la rodilla, extensión de la cadera	Aquíleo, isquiotibial externo	Pierna posterolateral, pie lateral, talón
L5-S1/S2	Nalga	Flexión plantar, extensión de la cadera	Reflejo anal, aquíleo	Pierna y muslo posteriores, nalga medial

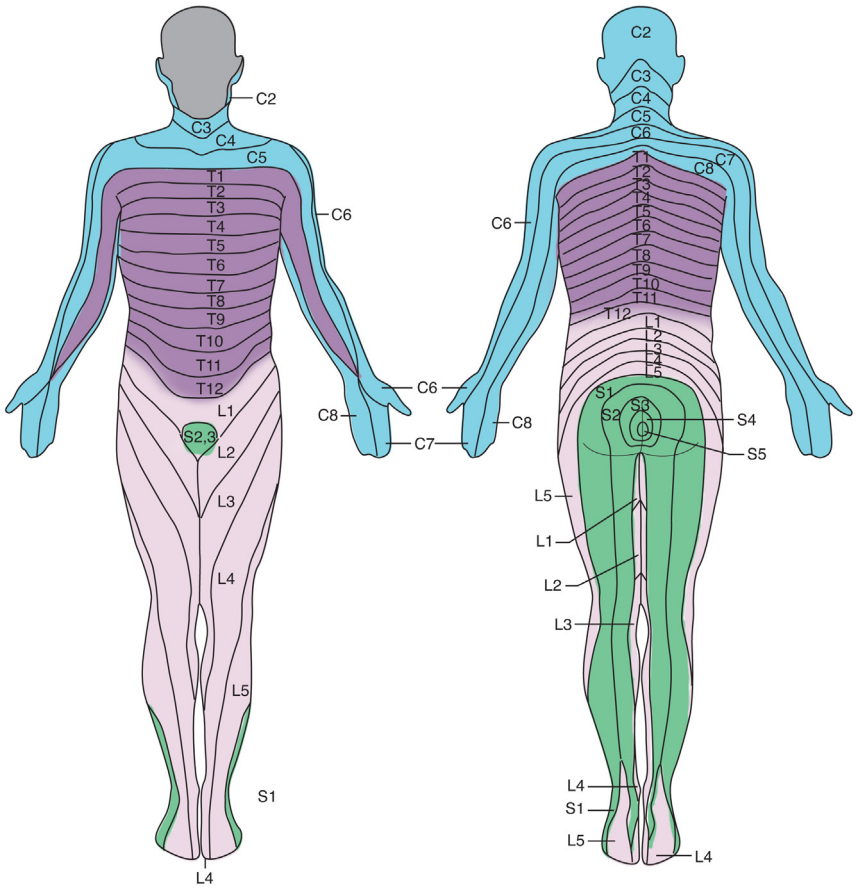

Niveles de los principales dermatomas

C5	Clavículas
C5, 6, 7	Partes laterales de las extremidades superiores
C8, T1	Lados mediales de las extremidades superiores
C6	Pulgar
C6, 7, 8	Mano
C8	Dedos anulares y meñiques
T4	Nivel de los pezones
T10	Nivel del ombligo
T12	Regiones inguinales
L1, 2, 3, 4	Superficies anteriores e internas de las extremidades inferiores
L4, 5 S1	Pies
L4	Lados mediales de los dedos gordos del pie
S1, 2 L5	Superficies posteriores y externas de las extremidades inferiores
S1	Bordes laterales de los pies y quintos dedos del pie
S2, 3, 4	Perineo

FIGURA 369-3. Demarcación esquemática de los principales dermatomas mostrados como segmentos diferenciados. Existe un considerable solapamiento entre dos dermatomas adyacentes.

general es el trastorno de hiperostosis esquelética idiopática difusa (cap. 252), que es una enfermedad no inflamatoria relacionada con la edad y de etiología desconocida, caracterizada por osificación de ligamentos paravertebrales y entesis periféricas. Es más frecuente en hombres y aumenta con la edad. El dolor en el segmento dorsal de la columna aparece hasta en el 80% de los pacientes con hiperostosis esquelética idiopática difusa.

En la población general, la incidencia de dolor cervical comunicada por el paciente es de 213 por cada 1.000; la prevalencia en 12 meses de cualquier dolor cervical suele ser del 15 al 50%, y un dolor lo suficientemente intenso como para limitar la actividad se encuentra entre el 1,7 y el 11,5%. La prevalencia es mayor en las mujeres. Los factores de riesgo de dolor cervical son la genética, una mala salud psicológica, actividades laborales, como la odontología, y el hábito de fumar. La presencia de degeneración de disco no guarda relación con la incidencia de dolor cervical.

Más de un 70% de las personas experimentarán, en algún momento de su vida, un dolor lumbar tan intenso que les impedirá la realización de actividades cotidianas.[2] La prevalencia más alta se registra en el grupo de edad de 45 a 64 años, sin diferencias en cuanto a género. El hábito de fumar es un factor de riesgo asociado. Factores relacionados con el trabajo físico (p. ej., levantar cargas pesadas, permanecer mucho tiempo sentado, hacer giros repetitivos) aumentan el riesgo. Estudios prospectivos muestran que problemas psicosociales, como el trabajo monótono, la insatisfacción laboral y la depresión, son también importantes factores que predisponen a dolor lumbar crónico.

BIOPATOLOGÍA

El dolor cervical y lumbar se presenta con o sin dolor radicular. En la región lumbar, el dolor radicular de las extremidades inferiores suele deberse a afectación de la raíz nerviosa de L5 o de S1. En la columna cervical, la raíz nerviosa de C7 es la más afectada. El dolor radicular de las extremidades superiores o inferiores suele deberse a compresión e irritación de nervios raquídeos, generalmente por un disco que protruye o por un trastorno artrósico. A menudo resulta difícil determinar la causa precisa del dolor raquídeo axial, lumbar o cervical. Se piensa que el proceso degenerativo de la espondilosis, que incluye la afectación de las articulaciones de las carillas, es responsable del dolor raquídeo axial agudo y crónico, mientras que se considera que el disco intervertebral es responsable de una menor parte de síntomas. La degeneración de un disco intervertebral tiene un componente de predisposición genética, con una estimación de heredabilidad de entre el 35 y el 75%.

La espondilosis cursa acompañada de degeneración discal, formación de osteófitos, hipertrofia ligamentosa, artropatía de carillas articulares y subluxación vertebral (espondilolistesis) de un cuerpo vertebral hacia delante (anterolistesis) o hacia atrás (retrolistesis) sobre la vértebra contigua inferior. La gran mayoría de las personas desarrollan espondilosis, que incluye desecación de disco y pérdida de elasticidad del anillo fibroso. Los defectos congénitos o adquiridos de la parte interarticular a ambos lados de un determinado nivel lumbar, que conforman la denominada espondilólisis, favorecen el desarrollo de espondilolistesis. Esta se clasifica en grados en función de la cantidad de máxima desviación, expresada en cuartiles desde 0, que es normal, hasta 5, que corresponde a disociación total del cuerpo vertebral con respecto a la vértebra adyacente. La estabilidad de la espondilolistesis se estima mediante radiografías simples de la columna, con el paciente en flexión y en extensión.

El latigazo cervical, una lesión aguda por flexión o extensión (o ambas) de la columna cervical, es frecuente, especialmente como consecuencia de accidentes de tráfico. Se considera que el síndrome de latigazo cervical agudo es el resultado de la irritación mecánica de estructuras en su mayor parte musculoesqueléticas sensibles al dolor alojadas en la columna cervical, sin lesión de nervios raquídeos ni de médula espinal. Traumatismos más graves pueden causar fracturas e inestabilidad vertebrales, que a menudo requieren intervención quirúrgica urgente.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dolor agudo cervical y lumbar suele limitarse a la región axial, aunque pueden existir signos y síntomas radiculares en presencia de irritación de raíces nerviosas. El dolor radicular más frecuente se produce en el área de distribución de un dermatoma. Otros signos y síntomas radiculares son disestesias o pérdida de sensibilidad en el dermatoma afectado, menor fuerza en los músculos del miómero afectado y disminución de uno o más reflejos. Hallazgos relativos a nervios craneales, debilidad difusa de un miembro o de más de un miembro, síntomas hemisensitivos, síntomas del sistema nervioso autónomo y aumento difuso de los reflejos no son manifestaciones características de enfermedad raquídea, en ausencia de compresión de la médula espinal; estos signos y síntomas deben dar pie a una evaluación de otros trastornos que afectan al cerebro, al tronco del encéfalo o a la médula espinal. Los síntomas intestinales y vesicales deben conducir a una evaluación urgente en busca de compresión de la cola de caballo o de mielopatía.

Los problemas raquídeos agudos también pueden causar dolor referido en localizaciones distintas de su origen anatómico. Mayoritariamente, el término dolor referido denota la situación en la que otras estructuras, generalmente órganos internos, son el origen del dolor referido que se siente en la columna o las extremidades. Las áreas de dolor referido suelen compartir el mismo origen embriológico y las mismas vías sensitivas. La anamnesis y la exploración ayudan a diferenciar el dolor referido del dolor raquídeo localizado. A menudo, el dolor mecánico se ve agudizado por el movimiento de la columna, mientras que el dolor referido suele ser independiente de tal actividad. La ciática, que se define como dolor en el área de distribución del nervio ciático, incluye a menudo dolor en la espalda y el glúteo, el muslo posterior, la pierna y el pie. La ciática puede tener su causa en una lesión en cualquier punto a lo largo del curso del nervio ciático, aunque con mayor frecuencia se debe a la lesión de uno de los nervios raquídeos de salida que forman el nervio ciático (L4-S2).

DIAGNÓSTICO

Un abordaje estructurado puede mejorar los resultados, a la vez que evita pruebas diagnósticas innecesarias y tratamientos ineficaces (fig. 369-4).

Anamnesis y exploración física

La anamnesis y la exploración física son fundamentales para la evaluación inicial y el triaje de pacientes con dolor cervical y lumbar, con o sin posible dolor radicular en las extremidades superiores o inferiores. Las «señales de alerta» ayudan a identificar a los pacientes cuyo dolor raquídeo puede tener una grave causa subyacente (p. ej., fractura, infección, hemorragia, tumor, enfermedad neurológica grave) y, en general, permiten una evaluación diagnóstica rápida y posiblemente una intervención médica o quirúrgica temprana (tabla 369-3). Las señales de alerta relacionadas con dolor de cuello o de una extremidad superior son similares a las del dolor lumbar, a lo que se suman trastornos exclusivos de la columna cervical (artritis reumatoide, espondiloartropatía y síndrome de Down), dolor cervical asociado a dolor torácico, diaforesis o disnea, que puede aparecer en caso de isquemia miocárdica (cap. 57), y signos y síntomas de mielopatía. No obstante, la mayoría de los pacientes no presentan señales de alerta y, por lo general, las directrices para pacientes sin señales de alerta suelen recomendar una estrategia de espera y observación durante al menos de 4 a 6 semanas desde del inicio del dolor cervical o lumbar.

En la exploración física, la inspección debe buscar evidencia de traumatismos, atrofia muscular, fasciculaciones, eritema, erupciones y cicatrices. La palpación debe buscar áreas de sensibilidad dolorosa puntual, espasmos musculares y masas. Si una ligera percusión de las apófisis espinosas desencadena dolor importante, debe considerarse la posibilidad de una lesión focal, como una fractura, un tumor (cap. 175) o una infección (cap. 382). También debe comprobarse la amplitud de movimiento activo y pasivo de flexión, extensión, rotación y de lado a lado.

Se han descrito numerosas pruebas de provocación para la evaluación del dolor raquídeo y de las extremidades, pero pocas se han sometido a una valoración formal de su precisión diagnóstica. Para el dolor de cuello y de las extremidades superiores, un aumento de los síntomas con la rotación contralateral del cuello y la extensión de brazo y dedos (vídeo 369-1) indica afectación de la raíz cervical, del mismo modo que la maniobra de Spurling, en la que se inclina la cabeza del paciente hacia atrás y hacia el lado sintomático. La provocación de dolor radicular o parestesias con o sin presión hacia abajo sobre la parte superior de la cabeza del paciente sugiere atrapamiento o irritación de la raíz nerviosa cervical (vídeo 369-2). Las pruebas diagnósticas pueden también reducir los síntomas. En la prueba de distracción cervical, el examinador coloca las manos bajo la mandíbula y el occipucio del paciente. Una suave fuerza de tracción de la cabeza puede reducir o aliviar temporalmente los síntomas de pinzamiento del nervio raquídeo cervical (vídeo 369-3).

Las pruebas de provocación que resultan útiles en pacientes con dolor lumbar y de las extremidades inferiores consisten en la elevación de la pierna recta en decúbito supino. El examinador flexiona el muslo por la articulación de la cadera, mientras mantiene la extensión de la articulación de la rodilla del paciente. La prueba se considera positiva si se provoca dolor a lo largo del recorrido del nervio ciático. El aumento de dolor por dorsiflexión del pie proporciona evidencia adicional de pinzamiento de la raíz del nervio lumbosacro.

La elevación de la pierna recta (vídeo 369-4) tiene una sensibilidad de 0,85 a 0,91, pero una especificidad de apenas 0,26 a 0,52 para el diagnóstico de ciática debida a hernia de disco. Una prueba de elevación de la pierna recta cruzada positiva (vídeo 369-5), que tiene una menor sensibilidad, de 0,23 a 0,34, pero una especificidad mucho más alta, de 0,86 a 0,90, resulta a menudo positiva en presencia de extrusión de disco. La elevación de

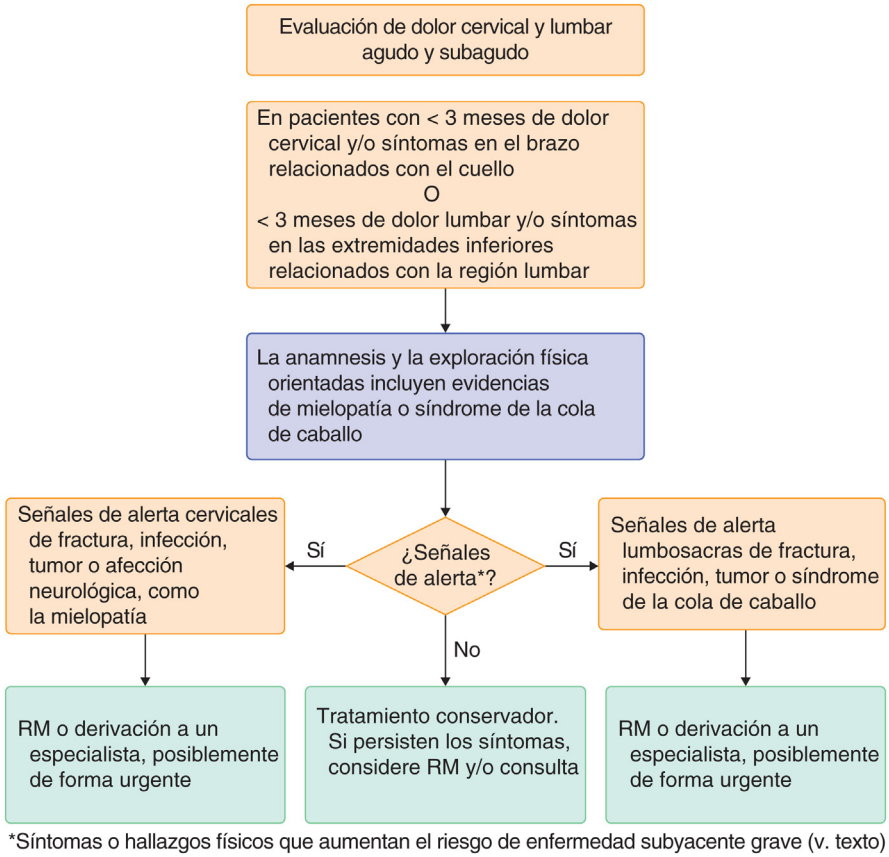

FIGURA 369-4. Evaluación del dolor cervical y lumbar agudo y subagudo. RM, resonancia magnética.

TABLA 369-3 SEÑALES DE ALERTA EN LA EVALUACIÓN DEL DOLOR DE COLUMNA

Antecedentes de traumatismos
Pérdida de peso idiopática
Fiebre idiopática
Inmunodepresión
Antecedentes de cáncer
Antecedentes de cirugía reciente
Trastorno sistémico
Consumo de drogas por vía intravenosa
Osteoporosis
Uso prolongado de corticoesteroides
Edad < 20 años o > 50 años
Déficit neurológico progresivo o importante
Mielopatía
Posible síndrome de la cola de caballo
Duración > 6-12 semanas
Dolor incontrolable

la pierna totalmente extendida por la rodilla y en posición sentada tiene más o menos la misma utilidad que una prueba positiva de elevación de 65° con el paciente en decúbito supino (vídeo 369-6). En la prueba de elevación de la pierna recta inversa, el examinador flexiona al máximo la rodilla del paciente en decúbito prono; la provocación de dolor en el mismo lado, generalmente en el muslo anterior, es muy indicadora de pinzamiento de raíces nerviosas L2, L3 o L4, que contribuyen a la formación del nervio femoral y son objeto de estiramiento con esta maniobra.

Pruebas complementarias

Para el dolor agudo y subagudo cervical y lumbar, se recomiendan observación y tratamiento conservador si no existen señales de alerta.[3] Si los síntomas del paciente no cambian después de 4 a 6 semanas, es posible que haya que considerar nuevos estudios. La resonancia magnética (RM) es la prueba diagnóstica de elección para pacientes con dolor lumbar y cervical, especialmente si presentan dolor radicular o evidencias de mielopatía. Se recomienda la RM solo en pacientes que tengan déficits neurológicos importantes o progresivos, en los que se sospecha una grave enfermedad subyacente o en los que se está considerando la cirugía o la administración de inyecciones epidurales de corticoesteroides. En pacientes de 65 años y mayores sin radiculopatía, el valor diagnóstico de las pruebas de imagen tempranas es incierto. Es frecuente observar anomalías en pruebas de RM de pacientes asintomáticos, de modo que esta técnica tiene una alta tasa de falsos positivos cuando se trata de la columna lumbar y cervical. Entre los hallazgos asintomáticos frecuentes se incluyen pérdida de intensidad de señal del disco, protrusión de disco, estrechamiento del espacio discal, artropatía de las carillas y estenosis central o foraminal.

Nunca se insistirá lo suficiente en la necesidad de establecer una correlación entre la presentación del paciente y los hallazgos de los estudios de imagen. Más de la mitad de los pacientes asintomáticos presentan en la RM varios hallazgos cervicales o lumbares potencialmente sintomáticos. Esta cifra se acerca al 100% en personas mayores de 50-60 años. Cambios moderados en las vértebras, espondilolistesis y extrusión de disco lumbar se asocian en mayor medida a dolor lumbar que la degeneración discal sin cambios en la placa terminal. La discografía es una técnica invasiva que puede tener cierta utilidad en el diagnóstico de rotura interna de disco lumbar, un trastorno que puede provocar dolor lumbar y para el que no se conoce tratamiento eficaz. Para la columna cervical no se recomienda la discografía.

La tomografía computarizada (TC), normalmente con instilación de contraste (mielografía por TC), no es tan exacta como la RM, pero constituye la prueba de elección para pacientes que no toleran o no pueden someterse a una RM. La mielografía por TC puede ser complementaria a la RM, y un estudio de imagen puede ser positivo y el otro no. Por lo demás, salvo algunas excepciones, la RM es la prueba de elección, debido a su superioridad en la evaluación de estructuras de tejidos blandos y a que no supone exposición a radiación.

Para las fracturas por sobrecarga (cap. 225), la TC simple y la tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) son más sensibles que la RM. La TC puede, además, utilizarse para evaluar la escoliosis, la integridad de injerto óseo, la instrumentación implantada y la unión de fusión quirúrgica.

La radiografía simple es de cierta utilidad para evaluar la presencia de espondilosis, la cuantificación de las variables topográficas vertebrales, las anomalías congénitas, la lordosis y la alineación lumbar y cervical normales y la ausencia de fractura macroscópica y de inestabilidad raquídea. Para pacientes en los que solo se sospecha una fractura lumbar benigna por compresión, una radiografía simple puede ser suficiente, si los resultados son normales y no existen otras anomalías.

Las pruebas electrodiagnósticas no suelen ser útiles en el dolor raquídeo axial sin síntomas neurológicos. No obstante, pueden ser de utilidad para documentar presencia y actividad de radiculopatía y en el diagnóstico de otros trastornos (p. ej., neuritis del plexo braquial, síndrome del túnel carpiano y neuropatía ciática). Por otro lado, es un indicador que actúa con retraso, de modo que puede no mostrar anomalías hasta 4 semanas después de producirse la lesión del nervio.

TABLA 369-4 CAUSAS PRINCIPALES DE DOLOR CERVICAL

ENFERMEDAD DEGENERATIVA ESPONDILÓTICA
Articulaciones: carillas, uncovertebrales
Discos: hernia, degeneración
Huesos: fractura, espolones hipertróficos
Músculos: distensión aguda, dolor crónico
DEFORMIDAD CONGÉNITA/ADQUIRIDA
Síndrome de Klippel-Feil (fusión congénita de dos o más vértebras cervicales)
Fusión yatrógena
Subluxación craneocervical
Estenosis espinal cervical
CAUSAS REUMATOLÓGICAS
Artritis reumatoide (cap. 243)
Espondilitis anquilosante (cap. 244)
Otra espondiloartropatía (cap. 244)
Polimialgia reumática (cap. 250)
Fibromialgia (cap. 253)
TRAUMATISMOS (CAP. 368)
Esguince (p. ej., por latigazo cervical)
Fractura
TUMORES (CAPS. 175 Y 176)
Columna ósea
Médula espinal
Cabeza y cuello
INFECCIÓN
Osteomielitis (cap. 251)
Infección en espacio discal
Absceso epidural (cap. 382)
Meninges
Médula espinal
CAUSAS NEURÓGENAS (CAP. 366)
Nervios raquídeos
Médula espinal
Meninges
DOLOR REFERIDO DESDE LOS ÓRGANOS INTERNOS
Tumor pulmonar, especialmente en el vértice (tumor de Pancoast; cap. 177)
Esófago superior (cap. 124)
Disección de la arteria carótida o vertebral (cap. 376)
Isquemia miocárdica (caps. 56 a 58)
Enfermedad tiroidea (cap. 207), faríngea (cap. 397) y laríngea (cap. 397)
DOLOR PSICÓGENO (CAP. 362)
Con o sin fuente adicional de dolor
Simulación

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de dolor cervical (tabla 369-4)[4] y lumbar (fig. 369-5)[5,6] es muy amplio. El dolor cervical mecánico agudo tiene su causa más frecuente en una distensión muscular cervical, un núcleo pulposo herniado o una lesión por latigazo cervical. Hasta el 97% de los casos de dolor lumbar se deben a causas mecánicas o son idiopáticos. La artrosis y la estenosis cervical son causas principales de dolor cervical de inicio gradual. Una distensión muscular y un núcleo pulposo herniado son posibles causas agudas de lumbalgia, mientras que serían causas de efecto más gradual la artrosis, la estenosis espinal lumbar, la espondilolistesis, la sacroilitis (cap. 244)[7] y la escoliosis (v. fig. 369-5).[8] La presencia de señales de alerta ayuda a identificar causas graves y no mecánicas de dolor cervical y lumbar.

Las estructuras abdominales y pélvicas pueden dar lugar a dolor referido en la región lumbar. Los aneurismas de la aorta abdominal (cap. 63) pueden presentarse con dolor dorsal o lumbar, que puede irradiarse a la cadera y la cara anterior de los muslos. La disección de la aorta torácica (cap. 63) puede causar dolor intenso y repentino en el área frontal y posterior del tórax, incluida la columna. La colecistitis (cap. 141) causa dolor en el área torácica media. La enfermedad pancreática (cap. 130) puede provocar dolor en la región L1. La diverticulitis (cap. 128) puede causar dolor lumbar difuso y abdominal bajo. Los trastornos genitourinarios (cap. 111) causan en ocasiones dolor de tipo cólico referido, en el costado y en el ángulo costovertebral. En ocasiones, los trastornos vesicales provocan dolor referido en el área sacra, al igual que las afecciones de próstata (cap. 114). En la mujer, los trastornos pélvicos que pueden causar dolor lumbar referido son endometriosis (cap. 218), embarazo ectópico y enfermedad inflamatoria pélvica (caps. 275 y 294). La mayor parte de estos trastornos cursan con signos y síntomas adicionales que ayudan a establecer el diagnóstico.

La isquemia miocárdica (caps. 56 a 58) puede asociarse a dolor cervical anterior, aunque con menos frecuencia que a dolor en el brazo izquierdo o en la mandíbula.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

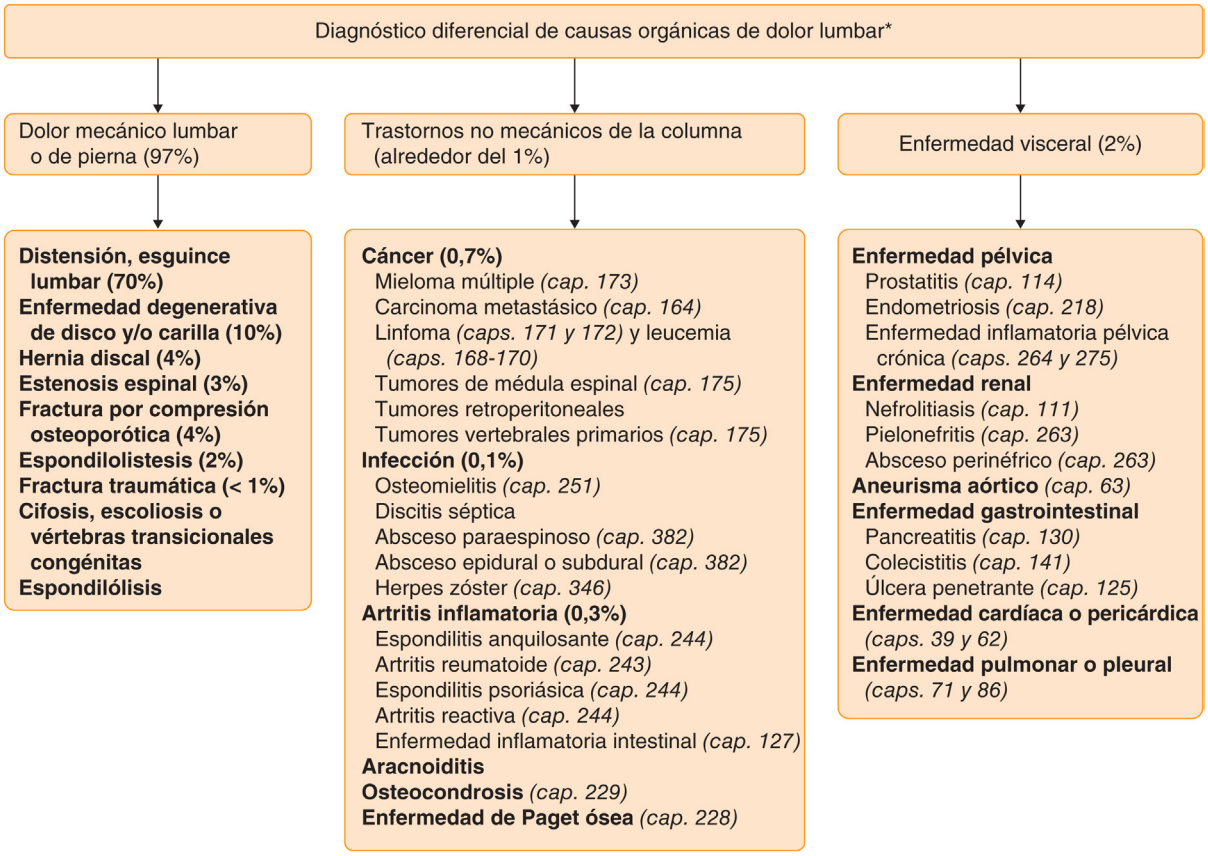

FIGURA 369-5. Diagnóstico diferencial de las causas orgánicas de dolor lumbar. *Los porcentajes son aproximaciones y pueden variar sustancialmente según las consultas. (Datos tomados de Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med.* 2001;344:363-370.)

Las disecciones arteriales (cap. 63) se relacionan con mayor frecuencia con dolor cervical. Por ejemplo, en torno al 25% de los pacientes con disección de la carótida (cap. 376) refieren dolor cervical anterolateral y alrededor del 50% de los pacientes con disecciones de las arterias vertebrales tienen dolor cervical posterior. Los pacientes con disecciones arteriales pueden presentar signos y síntomas de accidente cerebrovascular (cap. 376). Los trastornos del esófago (cap. 124) y las lesiones masivas de cuello y garganta (caps. 176 y 397) cursan en ocasiones con dolor cervical.

El dolor radicular agudo puede preceder al brote de la erupción en el herpes zóster (cap. 346). La anemia drepanocítica, o drepanocitosis, causa a menudo dolor intenso en casi cualquier localización, incluida la columna (cap. 149). Las infecciones de disco (cap. 382) pueden provocar un dolor lumbar intenso, que empeora con el movimiento. La aracnoiditis (cap. 381), un proceso inflamatorio de la membrana aracnoides, causa en ocasiones dolor crónico de espalda y dolor radicular, a menudo después de una cirugía de columna o de la introducción de una sustancia extraña en el espacio intratecal. Entre el 20 y el 50% de los pacientes con depresión (cap. 362) refieren dolor de espalda, que a menudo es difuso y se describe de un modo emocionalmente intenso. Las quejas de lumbalgia también son frecuentes en pacientes que fingen estar enfermos.

TRATAMIENTO

Los pacientes con dolor lumbar o cervical, con o sin dolor de extremidades, deben tratar de continuar con sus actividades diarias en la medida de lo posible.[9,10]

Medicamentos

Las opciones de tratamiento farmacológico son antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (p. ej., ibuprofeno, 600 mg tres veces al día durante pocas semanas)[A1] y relajantes de la musculatura esquelética (p. ej., ciclobenzaprina, 5-10 mg tres veces al día, tizanidina, 2-6 mg tres veces al día, o carisoprodol, 250-350 mg tres veces al día durante unas semanas). Los relajantes musculares son de ayuda a corto plazo para dolor agudo con espasmos musculares, pero pueden causar sedación. La duloxetina (60 mg una vez al día) es útil para la lumbalgia crónica. El paracetamol no ayuda en caso de dolor lumbar y su posible beneficio es incierto en el caso del dolor cervical.[A2] Los corticoesteroides sistémicos no parecen eficaces. El uso de analgésicos opioides es objeto de debate, y su beneficio es incierto para el dolor lumbar crónico.

Intervenciones no quirúrgicas

No existen datos que avalen las inyecciones de corticoesteroides en las articulaciones entre carillas vertebrales para el dolor lumbar o cervical axial. Sin embargo, las inyecciones epidurales interlaminares y transforaminales de corticoesteroides sí están indicadas para el dolor radicular. El alivio temporal del dolor mediante bloqueo nervioso de la rama medial ayuda a determinar qué carillas articulares son responsables del dolor lumbar y cervical axial. Si los bloqueos de la rama medial son de utilidad, la ablación por radiofrecuencia de los nervios identificados proporciona meses de alivio del dolor, especialmente del dolor cervical crónico.

El calor, los masajes, la fisioterapia,[A3] la acupuntura y la manipulación raquídea son de ayuda en la lumbalgia aguda y subaguda y posiblemente en el dolor cervical axial, mientras que no se recomienda el reposo en cama ni para el dolor lumbar ni para el dolor cervical agudo. Para el dolor de cuello crónico, el yoga actúa como terapia que proporciona un alivio entre moderado e importante del dolor. Los collarines cervicales y la tracción no tienen efectos beneficiosos establecidos. La manipulación quiropráctica u osteopática es de mayor ayuda para la lumbalgia que para el dolor cervical, y es mejor para el dolor agudo que para el crónico, pero el beneficio que aporta es escaso.[A4]

Terapias útiles para la lumbalgia crónica son el taichí, la reducción del estrés basada en el *mindfulness* (atención plena) y el yoga.[A5] La psicoterapia y la fisioterapia, la rehabilitación multidisciplinar, los masajes, la terapia conductual cognitiva y la acupuntura también son útiles para el dolor lumbar crónico. La estimulación de la médula espinal en circuito cerrado puede resultar de ayuda en casos de dolor de espalda y de pierna resistentes a otros abordajes,[A6] si bien su beneficio es limitado.[11] También se está evaluando el tratamiento con células madre para tratar el dolor discógeno crónico.

Cirugía

Cuando esté indicada una intervención quirúrgica, si se desea confirmar la validez de una indicación de no realizar la cirugía, o si el paciente o su familia solicitan una consulta específica, puede resultar apropiada la derivación a un cirujano especialista en columna. Incluso en ausencia de dolor radicular o mielopatía, la intervención quirúrgica para el dolor cervical está indicada en casos de inestabilidad vertebral, como el causado por fracturas, tumores o infecciones. Para el dolor cervical acompañado de signos o síntomas de radiculopatía, debe considerarse la cirugía, si bien este no suele ser el tratamiento inicial. Si una lesión de la columna cervical causa compresión medular, estará indicada la evaluación para una posible intervención quirúrgica.

Cuando el dolor lumbar no radicular y persistente se presenta acompañado de cambios degenerativos de columna, a menudo se lleva a cabo la fusión quirúrgica. No obstante, estudios controlados aleatorizados han puesto de manifiesto que la fusión raquídea lumbar es solo moderadamente útil, en comparación con la ausencia de tratamiento, y que la fusión lumbar no aporta beneficios en comparación con un programa de fisioterapia activa.[A7] La artroplastia total de disco (disco artificial) puede ser adecuada para la radiculopatía o la mielopatía cervical, pero no para el dolor cervical solamente. La artroplastia total de disco lumbar está disponible, pero se utiliza en escasa medida para el dolor lumbar crónico.

PRONÓSTICO

Entre el 50 y el 85% de los pacientes con dolor cervical que persiste durante más de 1 día comunican recidiva de los síntomas en el seguimiento de 1 y de 5 años. En torno al 50% de los pacientes se recuperan en el plazo de 3 meses. Los pacientes que se mantienen sintomáticos tienen, en general, un dolor y una discapacidad relativamente leves. Los factores que aumentan la probabilidad de desarrollo de dolor cervical persistente o recurrente son lesión cervical previa, psicopatología, escasa satisfacción laboral, deficiente entorno laboral, sexo femenino, lumbalgia concomitante y otros trastornos dolorosos, escasa capacidad de afrontamiento, traumatismo cervical, estilo de vida sedentario y aumento de peso. Los pacientes con dolor cervical tras una lesión por latigazo cervical son especialmente propensos a experimentar síntomas de forma prolongada.

La lumbalgia de origen mecánico, incluso con síntomas radiculares, se resuelve sin intervención específica en 30 días en la mayoría de los pacientes y en 3 meses en el 90% de los pacientes. El ejercicio, solo o en combinación con medidas de educación, es eficaz para prevenir la lumbalgia.[A8] Con todo, la recaída es frecuente, y alrededor del 50% de los pacientes experimentarán otro episodio en el plazo de 1 año. Muchos pacientes referirán dolor lumbar intermitente o fluctuante persistente, pero solo una minoría desarrollarán dolor lumbar crónico importante.

La discapacidad a largo plazo es más frecuente en presencia de obesidad, bajo nivel educativo, hábito de fumar, altos niveles de dolor inicial, tendencia a la somatización, insatisfacción laboral, falta de disponibilidad de empleo que no requiera esfuerzo físico importante y necesidad de levantar cargas pesadas en el trabajo. Es posible que la variabilidad genética, como polimorfismos de catecol *O*-metiltransferasa, intervenga también en el desarrollo de dolor crónico.

ESTENOSIS ESPINAL LUMBAR

DEFINICIÓN

La estenosis espinal lumbar se presenta cuando el estrechamiento del conducto vertebral lumbar, de sus fosas laterales o de los agujeros neurales causa compresión sintomática o asintomática de las raíces nerviosas lumbosacras. L4-5 es el nivel de estenosis más frecuente, seguido de L3-4, L2-3, L5-S1 y L1-2; la mayoría de los pacientes presentan estenosis en más de un nivel vertebral.

EPIDEMIOLOGÍA

La estenosis espinal congénita afecta aproximadamente al 7% de la población general, y la estenosis degenerativa sagital media, a cerca del 30%. Una estenosis más grave se asocia a edades más avanzadas y a dolor lumbar más intenso. Alrededor del 10% de los pacientes presentan estenosis espinal tanto cervical como lumbar. Los pacientes con hiperostosis esquelética idiopática difusa muestran especial propensión al desarrollo de estenosis espinal.

BIOPATOLOGÍA

La estenosis espinal lumbar primaria se produce por estrechamiento congénito del conducto vertebral, mientras que son causas de estenosis secundaria los cambios espondilóticos degenerativos, que aumentan con la edad. Los pacientes con estenosis congénita de la columna lumbar no suelen presentar síntomas hasta que desarrollan cambios degenerativos adicionales en la columna. Las estructuras que pueden hipertrofiarse y dar lugar a estrechamiento del conducto son abombamiento de disco, espolón osteofítico vertebral, agrandamiento de las carillas articulares, engrosamiento de los ligamentos amarillos, engrosamiento del ligamento longitudinal posterior y espondilolistesis.

Además del estrechamiento estático del conducto vertebral lumbar, el estrechamiento dinámico es responsable de la provocación postural de los síntomas. Con la extensión, las apófisis articulares inferiores, que forman la mitad superior de las carillas articulares, se deslizan hacia atrás y hacia abajo sobre las apófisis articulares superiores, que forman la mitad inferior de las carillas articulares. El movimiento de las carillas articulares estrecha el conducto vertebral lumbar y los agujeros intervertebrales. Los discos lumbares y los ligamentos longitudinales posteriores pueden protruir hacia atrás e invadir el interior del conducto vertebral, y los ligamentos amarillos pueden combarse hacia delante hasta el interior del conducto. Estos cambios mecánicos provocan el estrechamiento del conducto vertebral lumbar y comprimen los nervios raquídeos. Los agujeros intervertebrales también se estrechan cuando la columna lumbar se extiende, causando, en consecuencia, compresión de los distintos nervios raquídeos lumbosacros.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La estenosis espinal lumbar causa un síndrome de seudoclaudicación, que puede reproducir los síntomas de la claudicación vascular de las extremidades inferiores (cap. 65). La seudoclaudicación afecta de manera característica a toda la extremidad inferior, generalmente a la cara posterior de forma bilateral, pero puede afectar solo al muslo o a la pierna. Los pacientes refieren entumecimiento de la pierna, debilidad o dolor de la extremidad inferior, con o sin dolor de espalda, al permanecer de pie o al caminar. Son características la ausencia de dolor en posición sentada y la mejora de los síntomas cuando la persona se inclina hacia delante flexionando el cuerpo por la cintura. Los pacientes también pueden desarrollar falsos déficits neurológicos, generalmente en la distribución de las raíces nerviosas L5 y S1, sobre todo si existe una neuropatía periférica concomitante. Las funciones intestinal y vesical no suelen verse afectadas.

DIAGNÓSTICO

La TC simple puede utilizarse como prueba de cribado, aunque la RM es la prueba diagnóstica de elección. La mielografía por TC tiene la ventaja de que permite tomar imágenes del paciente en posición erguida (fig. 369-6). La radiografía simple de la columna lumbar con el paciente en flexión y en extensión puede detectar cualquier espondilolistesis. La electromiografía (EMG) generalmente muestra evidencia de radiculopatía, más que de neuropatía periférica (salvo que el paciente tenga ambos trastornos). Las pruebas vasculares no invasivas de las arterias de las extremidades inferiores pueden ayudar a excluir una enfermedad arterial periférica. El diagnóstico diferencial se establece respecto de la presencia de cualquier masa que afecte al saco tecal (p. ej., disco lumbar grande, tumor), claudicación vascular (generalmente debida a ateroesclerosis), artrosis (cap. 241) de cadera y/o rodillas, malformación arteriovenosa de la médula espinal, esclerosis múltiple (cap. 380) y neuropatía periférica (cap. 388).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento incluye los enfoques farmacológico, físico y quirúrgico.[12] La medicación no es especialmente útil ni necesaria. Los ejercicios para fortalecer los músculos abdominales y reducir la lordosis lumbar pueden ser de ayuda. El uso de un bastón corto o un andador permite al paciente mantenerse de pie y caminar durante más tiempo. Los corsés y correctores ortopédicos ayudan a reducir la lordosis lumbar en estación y retrasan la aparición de síntomas. Una pérdida muy importante de peso en pacientes obesos puede reducir el grado de lordosis lumbar que se produce estando de pie y disminuir la carga axial sobre la columna lumbar. Los analgésicos no son de gran ayuda, porque el dolor es intermitente y, además, es posible aliviarlo cambiando de postura. Las inyecciones epidurales de corticoesteroides, aunque a menudo se administran, no aportan beneficio alguno.[A9]

Sin intervención quirúrgica, la mayoría de los pacientes empeoran gradualmente, si bien algunos se estabilizan y un pequeño porcentaje mejoran. Para pacientes que presentan determinados síntomas durante más de 3 meses, tienen síntomas que interfieren en su trabajo o actividades de ocio, muestran déficits neurológicos progresivos y presentan estenosis en uno o más niveles, el pilar del tratamiento es la descompresión quirúrgica programada, que consiste en una laminectomía con o sin facectomías mediales en uno o varios niveles. La fusión lumbar no aporta beneficios adicionales,[A10] incluso en pacientes con espondilolistesis de 3 mm o más.[A11] En torno al 80% de los pacientes mejoran después de la intervención quirúrgica, si bien puede persistir lumbalgia postural. A pesar de la adecuada descompresión, en torno al 30% de los pacientes desarrollan estenosis lumbar recurrente a otra altura después de varios años, y este riesgo es mayor en pacientes con hiperostosis idiopática difusa.

En pacientes que no toleran la laminectomía o que tienen una esperanza de vida limitada, como alternativa a la laminectomía puede recurrirse a un distractor interespinoso, consistente en una varilla de titanio que puede colocarse entre apófisis espinosas adyacentes en los niveles lumbares uno o dos, para prevenir la extensión lumbar y proporcionar un beneficio de los síntomas de seudoclaudicación.[A12] El dispositivo se coloca en una intervención ambulatoria con anestesia local.

ESTENOSIS ESPINAL CERVICAL Y MIELOPATÍA ESPONDILÓTICA

DEFINICIÓN

La estenosis espinal cervical es un estrechamiento del conducto vertebral cervical debido a factores congénitos, enfermedades adquiridas (en su mayor parte espondilosis) o una combinación de ambas. Se produce mielopatía espondilótica cervical cuando la espondilosis cervical causa lesión de la médula espinal.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de espondilosis cervical es del 95% en hombres y del 89% en mujeres mayores de 60 años. En un estudio de autopsias de pacientes supuestamente asintomáticos, se observó que el 7,5% presentaban compresión espondilótica de la médula espinal. Los factores de riesgo son traumatismos repetidos, sexo masculino, edad avanzada, estenosis en otro nivel de la columna y antecedentes familiares positivos.

BIOPATOLOGÍA

El estrechamiento del conducto vertebral cervical se produce por discos abombados, que generan espolones osteofíticos en los cuerpos vertebrales, engrosamiento del ligamento longitudinal posterior por delante del conducto vertebral, engrosamiento de los ligamentos amarillos por detrás del conducto, agrandamiento de las apófisis uncovertebrales y de las carillas articulares. Cuando el disco o el espolón hipertrófico se proyectan hacia atrás, la barra espondilótica comprime la médula espinal. El nivel de C5-6 es el afectado con mayor frecuencia, seguido por el de C6-7 y después por el de C4-5; no obstante, es característico que resulte afectado más de un nivel. La compresión de uno o más nervios espinales causa radiculopatía. Además del estre-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

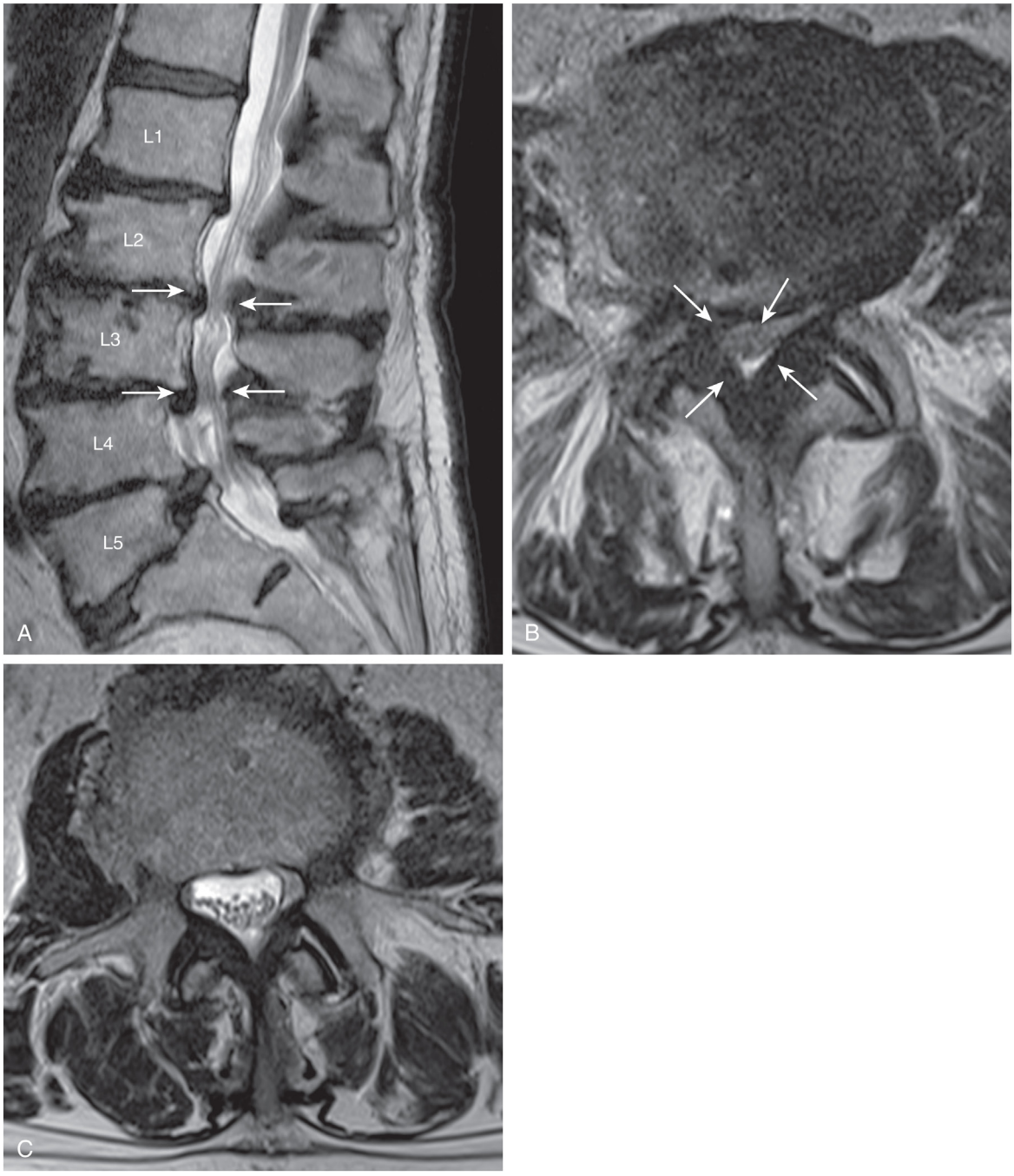

FIGURA 369-6. Estenosis raquídea lumbar. A. Resonancia magnética (RM) ponderada en T2 sagital de la columna lumbar que muestra estenosis grave en L2-3 y L3-4 *(flechas)*. **B.** RM ponderada en T2 axial de la columna lumbar, que muestra estenosis grave a nivel de L3-4 *(flechas)*. **C.** RM ponderada en T2 axial que no muestra estenosis significativa a la altura de L1-2.

chamiento estático del conducto vertebral, la flexión de cuello (cuando se produce tracción de la médula espinal por encima de los discos abombados y de los osteófitos espondilóticos) y la extensión del cuello (cuando la apófisis espinosa se acerca a la cara posterior del complejo osteófito-disco vertebral y comprime la médula espinal) pueden ser causa de un componente dinámico. El mecanismo de lesión de la raíz nerviosa y de la médula es una combinación de compresión mecánica directa y trastorno circulatorio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas son: dolor de cuello; dolor de las extremidades superiores, unilateral o bilateral; debilidad, entumecimiento y pérdida de destreza de las extremidades superiores; rigidez, debilidad o pérdida de sensibilidad en las extremidades inferiores; urgencia vesical más que intestinal y el signo de Lhermitte (dolor de tipo eléctrico u hormigueo que recorre la columna o las extremidades al flexionar o extender el cuello). La enfermedad puede ser indolora, y el dolor intenso es infrecuente. Los síntomas neurológicos son estables y persistentes, en lugar de fluctuantes o transitorios.

En la exploración física, el paciente puede presentar aumento o disminución de los reflejos en las extremidades superiores, un aumento en las inferiores, pérdida sensitiva o debilidad de las extremidades superiores o inferiores, reflejos anómalos, alteración de la marcha y espasticidad de las extremidades inferiores, más a menudo que de las extremidades superiores.

DIAGNÓSTICO

La RM de la columna cervical es la prueba diagnóstica de elección (fig. 369-7), seguida de la mielografía por TC. El médico debe saber que la espondilosis cervical y la estenosis espinal cervical son frecuentes, a menudo asintomáticas, y no necesariamente la causa de los síntomas de un paciente. Una anomalía de señal dentro de la médula espinal en la RM indica que se ha producido una lesión medular. Una EMG puede servir para excluir el síndrome del túnel carpiano, la neuritis del plexo braquial y enfermedades de la neurona motora, así como para documentar la presencia de una o más radiculopatías cervicales. Los análisis de sangre y de líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden servir, por ejemplo, para excluir la tabes dorsal (cap. 295) y la neuromielitis óptica (cap. 380).

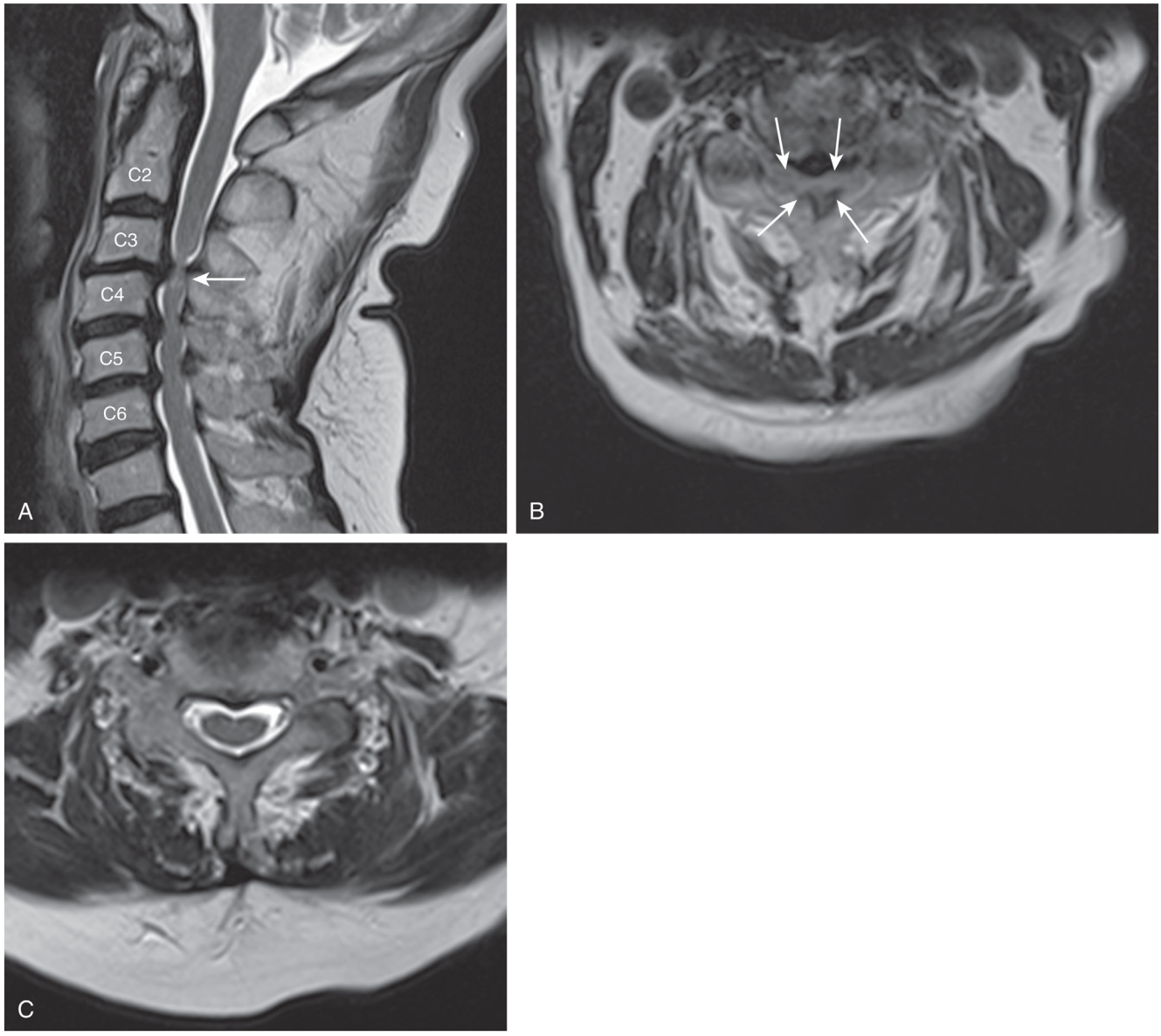

FIGURA 369-7. Estenosis raquídea cervical. A. Resonancia magnética (RM) ponderada en T2 sagital de la columna cervical que muestra estenosis espinal multinivel, peor en C3-4 que en C4-5 y que en C5-6. Hay aumento de la señal en T2 en la médula espinal inmediatamente por debajo del nivel C3-4, lo que indica mielomalacia *(flecha)*. **B.** RM ponderada en T2 axial de la columna cervical a nivel de C3-4 que muestra compresión y deformidad medular graves *(flechas)*. **C.** La RM ponderada en T2 axial de la columna cervical a nivel de C6-7, lejos de la estenosis grave, muestra un aspecto casi normal.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento conservador tiene como objetivo controlar cualquier dolor, mantener la función (p. ej., fisioterapia, ayudas para la marcha), proteger la médula espinal de otras posibles lesiones, evitando para ello los traumatismos de cabeza y cuello, y realizar el seguimiento para detectar cualquier empeoramiento neurológico. El tratamiento no quirúrgico, con poca o ninguna evidencia, incluye un collarín cervical durante el día y una almohada cervical por la noche. La fisioterapia debe ir dirigida a los signos y síntomas neurológicos (p. ej., desequilibrio, debilidad). Deben evitarse los ejercicios vigorosos de amplitud de movimiento de cuello.

El tratamiento farmacológico incluye AINE (p. ej., naproxeno 400 mg dos veces al día) si es necesario controlar el dolor (cap. 26). Para el dolor radicular, pueden probarse las inyecciones epidurales cervicales de corticoesteroides.[13]

La cirugía de descompresión, que está indicada para déficits neurológicos de moderados a graves o para la mielopatía de agravamiento progresivo,[14] da lugar a una mejora neurológica en el 50-70% de los pacientes. En general, la recuperación es incompleta y se estanca a los 6 meses aproximadamente. Algunos pacientes presentan deterioro, tardío y con o sin estenosis espinal recurrente. La intervención quirúrgica puede acometerse desde un abordaje posterior o anterior, con igual efecto beneficioso.[A13] La cirugía anterior incluye discectomía y fusión. La descompresión posterior, que suele ser necesaria en más de un nivel, comprende laminectomías o laminoplastia. En la estenosis de nivel 1 o 2, una opción es la colocación de un disco cervical artificial. Los pacientes que presentan fusión yatrógena o congénita desarrollan degeneración espondilótica nueva en un nivel por encima o por debajo de la fusión, según una tasa anual del 3%, y pueden requerir otra intervención quirúrgica.

PRONÓSTICO

Sin intervención quirúrgica, un reducido número de pacientes con mielopatía espondilótica cervical mejoran, entre un 20 y un 60% empeoran de forma gradual o escalonada y muchos se mantienen estables durante largos períodos.

TRASTORNOS DE LAS RAÍCES NERVIOSAS

DEFINICIÓN

Reciben el nombre de radiculopatías los trastornos de nervios raquídeos o de raíces nerviosas, que son cada uno de los segmentos cortos de los nervios después de la unión de las raíces nerviosas dorsal y ventral y antes de que cada nervio raquídeo se divida en sus ramas ventral y dorsal. Los síntomas dependen del nivel raquídeo específico y del lado o los lados afectados.

EPIDEMIOLOGÍA

La tasa media de incidencia anual ajustada por edad para la radiculopatía cervical es de alrededor de 83/100.000. Resultan afectados el doble de hombres que de mujeres, y el pico de edad se produce entre los 50 y los 54 años. La incidencia anual de dolor radicular lumbosacro de nueva aparición oscila entre el 1,5 y el 18,5%. La prevalencia estimada del síndrome de la cola de caballo entre todos los pacientes con dolor lumbar es de alrededor de 1 de cada 2.500. Se considera que una actividad física extenuante, el hábito de fumar y factores genéticos aumentan el riesgo de hernia de disco.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIOPATOLOGÍA

La irritación de la raíz sensitiva del nervio raquídeo o del ganglio de la raíz dorsal causa síntomas referidos en ese dermatoma. La compresión mecánica del nervio contribuye al síndrome. Además, las citocinas inflamatorias pueden salir del núcleo pulposo hacia el espacio epidural, donde dan lugar a edema endoneural y dolor. La citocina proinflamatoria TNF-α es probablemente un factor clave. La hernia del núcleo pulposo libera fosfolipasa A_2, que tiene también un papel importante en el proceso inflamatorio, el cual, por sí solo, ya puede causar dolor, incluso en ausencia de clara compresión de la raíz nerviosa.

La ciática es la aparición de dolor en el área de distribución del nervio ciático, a cuya formación contribuyen las raíces nerviosas L4, L5, S1 y S2, y que inerva el glúteo, el muslo posterior, la pierna y el pie ipsilaterales La hernia de disco, que es una causa frecuente de ciática, es más frecuente en L4-5 y L5-S1. Un disco herniado muestra de manera característica protrusión posterolateral y pinza el nervio, que se desplaza lateralmente para salir por debajo del pedículo del siguiente segmento vertebral inferior. Por esta razón, un disco roto suele comprimir la raíz nerviosa un número más alto (y un número por debajo en la columna). Así pues, un disco L4 pinza el nervio L5 y un disco L5 comprime el nervio S1. La protrusión muy lateral de un disco puede comprimir el nervio raquídeo en el mismo nivel del disco protruido y un disco grande puede comprimir más de una raíz nerviosa. Además de la hernia de disco, la ciática puede tener su causa en la lesión directa del nervio ciático en cualquier punto de su recorrido. El síndrome de la cola de caballo se debe a la enfermedad que afecta a múltiples raíces de los niveles raquídeos lumbar y sacro en su recorrido hacia abajo por el conducto vertebral para salir por sus respectivos agujeros intervertebrales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de radiculopatía dependen de la raíz afectada (v. tablas 369-1 y 369-2). Si el dolor irradia más allá del hombro o de la rodilla, es probable que exista afectación de la raíz. En la región dorsal, la afectación de la raíz a menudo da lugar a síntomas que «envuelven» el tronco. El dolor radicular suele empeorar con actividades que incrementan la presión intrarraquídea, como toser, estornudar, hacer esfuerzos y otras maniobras, como la maniobra de Valsalva. Las características del dolor varían, aunque a menudo se describe como agudo, repentino o eléctrico, o como un hormigueo. En ocasiones, cuando refieren síntomas, los pacientes señalan o se frotan el dermatoma donde sienten la molestia. También es posible que los pacientes refieran que posturas concretas incrementan o reducen el dolor; por ejemplo, la posición sentada a menudo empeora el dolor de hernia discal lumbar aguda, y la extensión de cuello puede provocar dolor irradiado en la hernia de disco cervical o en otros procesos que estrechan el agujero intervertebral. A menudo el dolor radicular empeora cuando el paciente se encuentra en decúbito supino y, con frecuencia, despierta al paciente mientras duerme. El dolor referido de raíz nerviosa cervical afecta solo a la escápula.

A menudo, los pacientes notan hipoestesia (sensibilidad disminuida), que suele coincidir con un dermatoma, pero que también puede afectar a una extremidad de manera difusa. Las manifestaciones de debilidad pueden ser difíciles de localizar en un músculo concreto, salvo cuando el paciente refiere agarre débil (C8 o T1) o pie caído (L5).

La debilidad puede ser asintomática (especialmente de los músculos tríceps, C7, y gastrocnemio, S1). Las pruebas de fuerza que comparan ambos lados ayudan a detectar la debilidad. Una leve debilidad se aprecia más rápidamente si el músculo se encuentra en una posición de desventaja mecánica (p. ej., probar el tríceps con el codo flexionado ≥ 90°). Una ligera debilidad puede identificarse también pidiendo al paciente que camine sobre las puntas de los pies, que camine sobre los talones, y que suba y baje escaleras o una banqueta baja. La exploración sensitiva debe comprobar la distribución de todas las raíces. A menudo es suficiente la prueba del pinchazo. En un trastorno raquídeo no es previsible que haya hiperreflexia, que debe llevar a considerar una posible patología en la médula espinal o el cerebro (cap. 368). Los pacientes mayores de 65 años o con una neuropatía periférica (cap. 388) pueden presentar reflejos de rodilla y tobillo reducidos o incluso no presentarlos.

El síndrome de la cola de caballo se manifiesta con debilidad unilateral o bilateral de las piernas, anestesia en silla de montar, disfunción sexual, disfunción urinaria con dificultad para empezar a orinar o retención urinaria y, menos a menudo, disfunción intestinal. Dependiendo de la causa, se acompaña con frecuencia de lumbalgia. El síndrome se puede acompañar de ciática grave, que puede ser unilateral o bilateral e incluir dolor perineal. La debilidad de las extremidades inferiores, que puede ser asimétrica, es del tipo de la neurona motora inferior.

DIAGNÓSTICO

La anamnesis y la exploración física por sospecha de radiculopatía son similares a la evaluación en busca de dolor lumbar y cervical (v. anteriormente), aunque con énfasis especial en encontrar evidencia de déficits de raíces nerviosas.

Se debe preguntar al paciente si tiene alguna disfunción intestinal o vesical. Una incontinencia manifiesta (cap. 115) indica síndrome de la cola de caballo o mielopatía. Si el paciente refiere cualquier pérdida de sensibilidad en el área perineal, que puede percibir durante o después de orinar o defecar, la exploración debe comprobar la sensibilidad perianal, la fuerza y el tono del esfínter, y el reflejo anal. Dado que el síndrome de la cola de caballo afecta a las raíces nerviosas, los reflejos deberían ser normales o estar disminuidos; los reflejos hiperactivos o la presencia de signo de Babinski son indicativos de mielopatía.

En la mayoría de los pacientes con sospecha de radiculopatía espondilótica no se recomiendan pruebas diagnósticas durante 4-6 semanas, ya que los síntomas pueden resolverse con un tratamiento conservador. Las pruebas de imagen que se utilizan para evaluar una potencial radiculopatía son similares a las empleadas en la evaluación del dolor cervical y lumbar (v. anteriormente), y la prueba de elección en casi todos los casos es la RM (fig. 369-8). No obstante, muchos hallazgos de imagen son asintomáticos y deben ignorarse. La EMG puede ayudar a determinar si un hallazgo realizado mediante RM se asocia en realidad a signos y síntomas neurológicos, a localizar anomalías radiculares, a evaluar su gravedad y a encontrar una enfermedad neurológica alternativa o concomitante, como neuropatías por atrapamiento focales o periféricas difusas. La EMG no puede detectar anomalías en las 3-4 semanas siguientes a la lesión de la raíz nerviosa, pero tiene una sensibilidad y una especificidad elevadas para identificar desnervación crónica cuando se encuentra afectado el componente motor de la raíz. La EMG es menos sensible (entre un 30 y 70%) si la lesión solo ha afectado al componente sensitivo de la raíz nerviosa. La EMG es innecesaria si el diagnóstico se desprende de manera evidente de la anamnesis, la exploración física y la RM. En otras situaciones, su elevada especificidad complementa la alta sensibilidad de la RM.

Muchas de las afecciones que causan dolor lumbar y cervical pueden causar también radiculopatía, incluida la ciática (tabla 369-5). La espondilosis es la causa más frecuente de radiculopatía, ciática y síndrome de la cola de caballo, aunque los mismos signos y síntomas pueden ser causados por infecciones (p. ej., herpes zóster; cap. 346), tumores (p. ej., efecto de masa o difusión leptomeníngea; cap. 175) y cicatrices (p. ej., aracnoiditis posquirúrgica). Los trastornos del plexo braquial (p. ej., neuritis del plexo braquial) y del plexo lumbosacro (p. ej., neuropatía diabética del plexo radicular; cap. 388) también pueden parecer una radiculopatía espondilótica.

Trastornos no neurológicos, como la fibromialgia (cap. 253) y la polimialgia reumática (cap. 250), pueden causar un tipo de dolor similar al de una radiculopatía. También se asemejan a una radiculopatía cervical la artropatía de la articulación acromioclavicular, la bursitis de la articulación del hombro, la enfermedad del manguito de los rotadores, el síndrome de la salida torácica y el síndrome de pinzamiento de hombro. En cambio, pueden asemejarse a una radiculopatía lumbar la artritis de cadera, la bursitis trocantérea, la enfermedad de la articulación sacroilíaca, el síndrome del piriforme, el síndrome de la banda iliotibial y la tendinitis isquiotibial (cap. 242).



FIGURA 369-8. Resonancia magnética de una hernia discal lumbar grande. (Tomado de *Spine Disorders: Medical and Surgical Management*. JD Bartleson and HG Deen; Cambridge University Press, 2009. *Copyright* y utilizado con autorización de Mayo Foundation for Medical Education and Research.)

TABLA 369-5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL DOLOR DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES INDICATIVO DE CIÁTICA

Dolor neurógeno en la columna vertebral
- Espondilótico
  - Núcleo pulposo herniado
  - Estenosis del canal central, fosa lateral o agujero intervertebral
  - Quiste sinovial
- Quiste aracnoideo o perineural
- Aracnoiditis inflamatoria estéril
- Tumor: primario (p. ej., neurofibroma, ependimoma) o metastásico (en el hueso o el espacio epidural, meníngeo)
- Infección: discal, epidural, por herpes zóster, por enfermedad de Lyme
- Radiculopatía inflamatoria (p. ej., sarcoidosis, trastorno paraneoplásico)

Dolor neurógeno fuera de la columna vertebral (p. ej., plexo lumbosacro, neuropatía ciática, neuropatía periférica)

Dolor no neurógeno
- Musculoesquelético
- Enfermedad vascular periférica

La causa más frecuente de síndrome de la cola de caballo es una hernia muy amplia de disco L4-5 o L5-S1. Otras causas son tumores, abscesos, hematomas epidurales y cicatrices. Dependiendo de la tasa de progresión, el síndrome de la cola de caballo debe considerarse una urgencia. Salvo que el inicio sea gradual, se debe realizar una RM de columna lumbar, si es posible de urgencia, y solicitar consulta de neurocirugía.

TRATAMIENTO

Los síntomas radiculares agudos suelen remitir y resolverse por sí solos. El tratamiento farmacológico y la fisioterapia son los mismos que para el dolor lumbar y cervical. La pregabalina no resulta de ayuda para la ciática aguda o crónica.[A14]

Si la radiculopatía se asocia a una lesión subyacente distinta de la espondilosis, como una infección (cap. 382) o un tumor (cap. 175), el tratamiento debe dirigirse al proceso. La cirugía está indicada para la inestabilidad raquídea, déficits neurológicos graves o progresivos, mielopatía, déficits neurológicos críticos para el trabajo o la actividad del paciente o intenso dolor radicular incontrolable en presencia de compresión de raíz nerviosa.

En la radiculopatía cervical, las inyecciones epidurales transforaminales de corticoesteroides proporcionan alivio del dolor a corto plazo, con un riesgo asumible. En la espondilosis cervical con radiculopatía, la intervención quirúrgica proporciona un alivio más rápido del dolor que la fisioterapia, pero ningún o escaso beneficio a largo plazo. La discectomía cervical anterior con fusión o colocación de un disco artificial (artroplastia) proporciona un alivio sintomático equivalente.[A15] También son eficaces la laminectomía y la discectomía cervicales desde un abordaje posterior.[A16]

Para la radiculopatía lumbar, las inyecciones epidurales de corticoesteroides proporcionan un alivio del dolor relativamente menor a corto plazo, durante entre 2 y 6 semanas, pero no mejoran la función ni alivian el dolor más allá de 3 meses.[A17] En algunos casos, el alivio temporal de los síntomas ayuda a confirmar el vínculo causal con un sitio anatómico de inyección. No existe evidencia de que las inyecciones epidurales eviten la posterior intervención quirúrgica. Para la radiculopatía lumbar sintomática debida a hernia de disco, tanto la discectomía quirúrgica abierta como la microdiscectomía (vídeo 369-7) son superiores al tratamiento no quirúrgico[A18] a corto plazo (6 meses), pero no necesariamente a medio o largo plazo. Si el trastorno se limita a un solo disco y no existen importantes cambios degenerativos, es más probable una mayor duración de los efectos beneficiosos. Los pacientes que se benefician en mayor medida de la intervención quirúrgica son aquellos en cuya RM se observa un disco herniado con compresión de un tercio o más del saco tecal o los que presentan compresión de raíz nerviosa. Los procedimientos mínimamente invasivos no son claramente mejores que los procedimientos estándar.[A19]

TABLA 369-6 CAUSAS DE MIELOPATÍA

Extramedulares y que comprimen la médula espinal
- Estenosis cervical (espondilosis, congénita)
- Hernia discal cervical
- Hiperostosis esquelética idiopática difusa
- Tumor
- Quiste sinovial o aracnoideo
- Infección (p. ej., absceso epidural [cap. 382], osteomielitis [cap. 251])
- Hematoma epidural (cap. 368)
- Traumatismo (cap. 368)
- Artritis reumatoide (cap. 243), espondilitis anquilosante (cap. 244)
- Otras: enfermedad de Paget (cap. 228), lipomatosis epidural, osificación del ligamento longitudinal posterior

Intramedulares e intrínsecas de la médula espinal
- Tumor (cap. 175)
- Infección (p. ej., sífilis [cap. 295]; asociada al VIH [cap. 359] o al HTLV-1 [cap. 360])
- Desmielinizantes (p. ej., esclerosis múltiple [cap. 380], neuromielitis óptica [cap. 392], encefalomielitis diseminada aguda [cap. 380], mielitis transversa aguda [cap. 380])
- Inflamatorias (p. ej., lupus eritematoso sistémico [cap. 245], síndrome de Sjögren [cap. 247], enfermedad de Behçet [cap. 249], sarcoidosis [cap. 83], trastorno paraneoplásico [cap. 164])
- Metabólicas: deficiencia de vitamina B_{12}, ácido fólico, vitamina E, cobre
- Mielopatía posradiación
- Paraparesia espástica hereditaria (cap. 379)
- Vasculares (p. ej., infarto de la médula espinal, malformación vascular)
- Siringomielia (cap. 385)
- Óxido nitroso
- Sarcoidosis (cap. 83)
- Enfermedad de la neurona motora (cap. 387)

HTLV, virus linfótropo de células T humano; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

TRASTORNOS DE LA MÉDULA ESPINAL

DEFINICIÓN Y PERSPECTIVA GENERAL

Los trastornos de la médula espinal se denominan mielopatías. Una mielopatía puede ser intramedular, por daño intrínseco de la médula, o extramedular, como consecuencia de una anomalía que es extrínseca a la médula, pero que la comprime. Las lesiones extramedulares se diferencian a su vez en intradurales o extradurales, en función de que estén dentro o fuera de la duramadre.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Los trastornos de la médula espinal pueden deberse a una amplia variedad de alteraciones (tabla 369-6), pero la mielopatía cervical espondilótica es la causa más común.

Los elementos funcionales de la médula espinal (fig. 369-9) comprenden vías que descienden a las neuronas motoras y autónomas, y vías sensitivas ascendentes. La neurona motora de las células del asta anterior es el cuerpo celular del axón que se transformará en la raíz nerviosa anterior, continuando directamente para inervar el músculo esquelético. Los cuerpos celulares de las neuronas sensitivas primarias residen en los ganglios de las raíces dorsales, fuera de la propia médula espinal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la mielopatía se correlacionan con el nivel espinal de la lesión y las columnas o tractos afectados. Normalmente, las mielopatías afectan a los dos lados de la médula espinal, aunque pueden ser asimétricas o unilaterales. En general se ven afectadas las tres funciones, motora, sensitiva y autónoma (p. ej., control del intestino y la vejiga).

El síndrome medular anterior se manifiesta con debilidad de la neurona motora inferior a la altura de la lesión (daño en el asta anterior), debilidad de la neurona motora superior y espasticidad por debajo de la lesión (tractos corticoespinales), disfunción autónoma por debajo del nivel de la lesión (asta lateral) y pérdida de sensibilidad al dolor y la temperatura por debajo del nivel de la lesión (tracto espinotalámico). El sentido de vibración y posición de las articulaciones permanece intacto (cordones posteriores). Las principales causas de este síndrome son vasculares, por ejemplo, por oclusión de la arteria espinal anterior, o por una lesión de masa con compresión anterior, de un disco o de un cuerpo vertebral.

El síndrome medular central se caracteriza por signos y síntomas de la neurona motora inferior a nivel de la lesión (células del asta anterior), y por signos y síntomas de la neurona motora superior por debajo de la lesión (tractos corticoespinales), retención de orina y pérdida de sensibilidad a la temperatura y el dolor a nivel de la lesión (decusación en la comisura blanca anterior de estas fibras). A nivel mediocervical, este síndrome es típico de la siringomielia (cap. 385). Otras causas importantes son el traumatismo cervical (cap. 368), en especial cuando los pacientes con espondilosis cervical preexistente sufren una lesión por hiperextensión, y los tumores intramedulares (cap. 175).

El síndrome medular posterior se manifiesta con desequilibrio, en especial en la oscuridad o con los ojos cerrados, y por un examen en el que destacan rasgos como ataxia sensitiva, presencia de signo de Romberg y pérdida de sentido de vibración y de posición por debajo del nivel de la lesión (cordones posteriores), con preservación de la sensibilidad al dolor y la temperatura. Los pacientes rara vez están debilitados. La disfunción medular posterior puede ser causada por enfermedad espondilótica, aunque otras causas incluyen deficiencia de vitamina B_{12}, deficiencia de cobre (a su vez provocada por un exceso en la ingesta de cinc), deficiencia de vitamina E (caps. 199 y 384), sífilis (cap. 295), mielopatía vacuolar asociada a sida (cap. 359) e inhalación de óxido nitroso (cap. 400).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

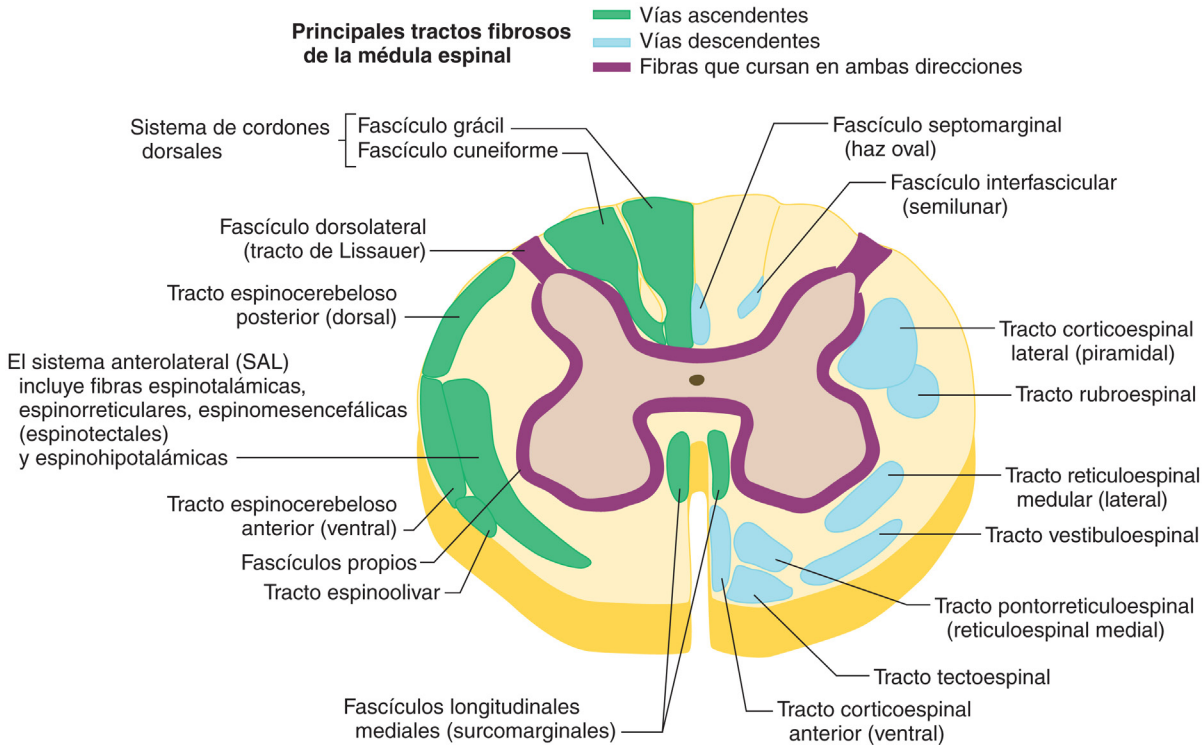

FIGURA 369-9. **Tractos fibrosos principales de la médula espinal.**

El síndrome de Brown-Séquard (hemisección medular) combina rasgos de estos síndromes. A la altura de la lesión, los pacientes muestran debilidad motora inferior (asta anterior) y pérdida de toda la sensibilidad (zona de entrada de las raíces posteriores). Por debajo del nivel de la lesión, los pacientes tienen debilidad de la neurona motora superior y espasticidad (tracto corticoespinal), y pérdida del sentido de vibración y posición articular ipsilateral (cordones posteriores), con pérdida de sensibilidad al dolor y la temperatura contralateral (tracto espinotalámico, cuyas fibras han cruzado desde el lado opuesto a través de la comisura blanca anterior). El síndrome de Brown-Séquard a menudo está provocado por un traumatismo (cap. 368) o por compresión excéntrica.

El síndrome del cono medular corresponde a la disfunción de la parte más distal de la médula espinal, que anatómicamente se localiza en torno al nivel vertebral T12-L1. Los brazos son normales. La debilidad en las piernas es variable, pero, cuando está presente, es con frecuencia simétrica. Los principales signos y síntomas son disfunción sexual, pérdida de control intestinal y vesical, y anestesia perianal, con pérdida del reflejo anal. Las causas más significativas son hernia discal, estenosis lumbar, traumatismo y neoplasia.

En las lesiones de la parte alta de la columna cervical pueden producirse paresia o parálisis del diafragma e insuficiencia respiratoria. En las lesiones localizadas a nivel dorsal o superior, la interrupción de las vías autónomas de la columna lateral da lugar en ocasiones a inestabilidad autónoma, incluyendo presión arterial lábil. A cualquier nivel, pero sobre todo a nivel del cono y de la cola de caballo, es posible la retención urinaria aguda.

El hematoma epidural espinal (cap. 368) es un trastorno relativamente infrecuente, que puede provocar un dolor de columna y radicular muy rápidamente progresivo (horas o días), mielopatía y/o síndrome de la cola de caballo, según la localización de la hemorragia epidural. A menudo, el hematoma se extiende a varios segmentos raquídeos. El trastorno está causado normalmente por traumatismos, incluidos los debidos a punción lumbar, manipulación raquídea y cirugía de la columna, y con frecuencia aparece en pacientes con una coagulopatía congénita o adquirida. La prueba diagnóstica de elección es la RM.

DIAGNÓSTICO

Los síntomas de afectación bilateral de brazos o piernas apuntan a una posible mielopatía, en tanto que la afectación bilateral de las extremidades inferiores puede observarse en la estenosis espinal lumbar y en el síndrome de la cola de caballo. Los síntomas de rigidez o descoordinación de piernas son indicativos de espasticidad por mielopatía. Otros síntomas son cambio reciente de la función intestinal o vesical, disfunción eréctil, desequilibrio (en especial en la oscuridad o con los ojos cerrados) y bloqueo de los pies al caminar. Estos síntomas centrales también reflejan en ocasiones lesiones del tronco del encéfalo y superiores, por lo que, en su presencia, es necesario preguntar al paciente por eventuales síntomas corticales o troncoencefálicos (p. ej., asociados a función cognitiva, visión, fuerza facial, sensibilidad y deglución). El dolor focal en las vértebras dorsales es indicio de posible mielopatía.

La exploración de una potencial mielopatía debe incluir una evaluación del tono anal y la sensibilidad perineal. La marcha se valora en el paciente con la ropa puesta. A continuación se indicará al paciente que se desvista y se ponga una bata, con objeto de proceder a la inspección de la columna y la piel que la cubre. También ha de buscarse un nivel sensitivo, es decir, un punto en el que la sensibilidad está alterada, aunque no siempre se encuentra. El sentido de posición articular puede estar reducido en caso de afectación de los cordones posteriores. La prueba de marcha en tándem identifica la posible ataxia. Por último, se ha de examinar la eventual espasticidad, mediante pruebas de tono muscular y de reflejos tendinosos profundos. No obstante, en las lesiones de médula espinal agudas, un estado de «shock espinal» puede producir hiporreflexia o incluso parálisis flácida.

Pruebas complementarias

La RM es la prueba de elección, ya que proporciona detalles anatómicos de la columna, el espacio subaracnoideo y la médula espinal. La RM también revela evidencias de desmielinización o enfermedad metastásica. Si la RM es normal, la punción lumbar y los análisis de sangre pueden ser útiles para diagnosticar trastornos que se asemejan a la mielopatía o son potenciales causas de ella (p. ej., neuromielitis óptica; caps. 380 y 392), la meningitis infecciosa o carcinomatosa (cap. 381), la sífilis, las infecciones por los virus del herpes simple y del herpes-zóster, los estados de deficiencia y los trastornos paraneoplásicos.

Diagnóstico diferencial

Numerosas causas de mielopatía pueden darse a cualquier nivel espinal, si bien ciertas alteraciones predominan en niveles espinales específicos. En cualquier lesión que presente localización cervical superior, se ha de evaluar la posible presencia de trastornos de la unión craneocervical, en especial de los que producen inestabilidad atloaxoidea, como la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante (cap. 243) y el síndrome de Down (cap. 385). Después de un traumatismo, es necesario descartar una posible fractura cervical u odontoidea. Los trastornos de la base del cráneo, como la malformación de Chiari de tipo I y otras malformaciones congénitas (cap. 385), en ocasiones afectan a la médula cervical superior. La siringomielia (cap. 385), que puede asociarse o no a malformación de Chiari, presenta también predilección por la médula cervical.

La médula dorsal es la localización más frecuente de la compresión medular metastásica. La mielitis transversa afecta sobre todo al nivel dorsal, y la médula dorsal es también particularmente vulnerable a una mielopatía isquémica en zona limítrofe debida a hipotensión grave. La lipomatosis epidural es más significativa a nivel dorsal. La osificación del ligamento longitudinal posterior presenta predilección por la columna cervical.

La rapidez del inicio de los síntomas ayuda a determinar el diagnóstico. La mielopatía aguda o relativamente aguda es indicativa de causas vasculares, hernia discal, traumatismo, lesiones desmielinizantes o una fractura patológica. En una persona joven sin otras patologías concomitantes, el diagnóstico se asocia a enfermedades desmielinizantes, como esclerosis múltiple, neuromielitis óptica (caps. 380 y 392) o encefalomielitis diseminada aguda (cap. 383). En personas de más edad o en pacientes con factores de riesgo vascular conocido, hipotensión o inicio en el período postoperatorio inmediato, es posible el infarto de la médula espinal. El dolor lumbar agudo y súbito se asocia a un trastorno mecánico (p. ej., fractura patológica, agravamiento repentino de la espondilolistesis) o infarto de la médula espinal, mientras que las lesiones desmielinizantes son a menudo indoloras.

La mielopatía que se desarrolla de forma subaguda, sobre todo si va acompañada de dolor lumbar, puede deberse a enfermedad metastásica (cap. 175) y a absceso epidural (cap. 382). Ambos han de evaluarse y tratarse como urgencias, a fin de prevenir la parálisis permanente. Las mielopatías subagudas o crónicas comprenden la debida a deficiencia de vitamina B_{12} (cap. 384); siringomielia (cap. 385), y tumores de crecimiento lento, como los meningiomas (cap. 175), ependimomas y neurofibromas (cap. 385).

En un contexto de enfermedad maligna conocida o de pérdida de peso idiopática, ha de considerarse la compresión medular metastásica (cap. 175).[15] La pérdida de peso, el dolor lumbar y la fiebre pueden observarse en cuadros de infección (caps. 381 y 382) y, ocasionalmente, en espondiloartropatías (cap. 244). Las causas infecciosas incluyen la paraparesia espástica tropical (virus linfótropo de células T humano de tipo 1 [HTLV-1; cap. 360]). La sífilis (cap. 295) es la causa de la tabes dorsal; los pacientes presentan dolores lancinantes, ataxia de la marcha, reflejos de las extremidades inferiores deprimidos y pupilas de Argyll Robertson. Las mielopatías que siguen a una enfermedad infecciosa comprenden la encefalomielitis diseminada aguda y la mielitis transversa (cap. 380). La mielopatía acompañada de evidencia de disfunción del sistema nervioso central multifocal indica esclerosis múltiple o encefalomielitis diseminada aguda (cap. 380). Una neuropatía periférica concomitante se observa en la mielopatía por deficiencia de vitamina B_{12} (cap. 384), que provoca ataxia de la marcha. La artritis reumatoide (cap. 243) y la espondilitis anquilosante son posibles causas de inestabilidad atloaxoidea y subluxación de C1-C2. Otras enfermedades sistémicas, como lupus eritematoso sistémico (cap. 245), síndrome de Behçet (cap. 249) y sarcoidosis (cap. 83), también producen mielopatías. En pacientes con hipercortisolemia exógena o endógena (cap. 208), el depósito de grasa epidural provoca en ocasiones lipomatosis epidural dorsal, que puede comprimir la médula espinal. Los antecedentes remotos de traumatismo medular elevan la posibilidad de siringomielia postraumática.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Dependiendo de la velocidad del agravamiento, los pacientes con lesiones de la médula espinal pueden requerir o no valoración y tratamiento de urgencia para evitar un ulterior deterioro y, con suerte, para restaurar la función perdida. La cirugía puede ser necesaria para la compresión medular (p. ej., de disco, por tumor o absceso). Para un hematoma epidural espinal, el tratamiento recomendado consiste en revertir la terapia anticoagulante, evacuar el coágulo sanguíneo y proceder a una laminectomía de urgencia, en caso necesario. Otras causas específicas requieren tratamiento dirigido.

El pronóstico depende del diagnóstico, la gravedad del trastorno y la respuesta del paciente al tratamiento apropiado. Las complicaciones a largo plazo de las lesiones de médula espinal incluyen osteoporosis (cap. 225), hipotensión ortostática (cap. 49), trombosis venosa profunda (cap. 68), úlceras por decúbito, disreflexia autónoma (cap. 386) y dolor neuropático crónico (cap. 26).

CAUSAS ESPECÍFICAS DE MIELOPATÍAS

MIELOPATÍAS VASCULARES

Al igual que el encéfalo, la médula espinal es intolerante a la isquemia. La mielopatía vascular se produce cuando hay pérdida de flujo sanguíneo a la médula espinal, con independencia de que esta sea aguda o crónica y de que la causa sea isquémica o hemorrágica.[16]

La irrigación de la médula espinal procede de una arteria espinal anterior y de dos arterias espinales posteriores, que discurren longitudinalmente a lo largo de ella (fig. 369-10). Las arterias espinales posteriores emparejadas surgen en sentido rostral, como ramas de las arterias vertebrales, a nivel del bulbo raquídeo, y cursan en sentido inferior a lo largo de la superficie posterolateral de la médula espinal. La arteria espinal anterior se forma en sentido superior, cuando las ramas de la arteria vertebral se unen para formar una única arteria espinal anterior, que a continuación discurre en sentido descendente por la línea media de la superficie anterior de la médula espinal. La principal irrigación espinal anterior caudal la aporta la arteria magna de Adamkiewicz, que penetra en el canal vertebral a través de un agujero intervertebral en algún punto entre T5 y L1, habitualmente en el lado izquierdo, y que irriga la mayor parte de la médula espinal inferior y el cono medular.

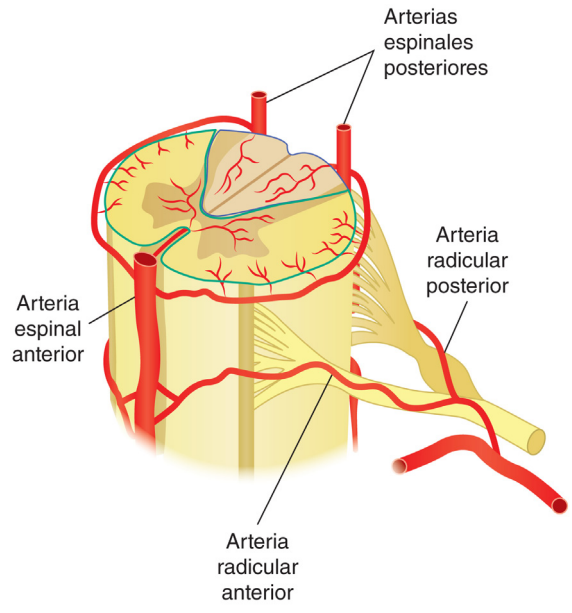

FIGURA 369-10. Irrigación de la médula espinal: corte a nivel dorsal, proyección anterosuperior. La arteria espinal anterior irriga los dos tercios anterolaterales de la médula. (Tomado de *Spine Disorders: Medical and Surgical Management*. JD Bartleson and HG Deen; Cambridge University Press, 2009. *Copyright* y utilizado con autorización de Mayo Foundation for Medical Education and Research.)

La compresión de la médula espinal y la afectación de la irrigación microvascular de la médula dan lugar a cambios glióticos en varias mielopatías de progresión lenta, como la mielopatía espondilótica. Las causas isquémicas evidentes comprenden hipotensión, enfermedad ateroesclerótica, episodios embólicos, vasculitis (cap. 249), enfermedad por descompresión (cap. 82) y robo vascular.

Las fístulas arteriovenosas durales espinales son las malformaciones vasculares más frecuentes de la médula espinal. Las malformaciones vasculares pueden provocar mielopatía actuando como lesiones de masa que comprimen estructuras locales, interfiriendo en el drenaje venoso normal, desviando sangre como parte de un robo vascular con ejercicio de músculos que compiten por el flujo sanguíneo o con hemorragia. La hemorragia de la médula espinal, poco frecuente, puede deberse a traumatismo, sangrado en un tumor, malformación vascular intramedular o complicación de un tratamiento anticoagulante. Los hematomas epidurales causan compresión medular y pueden desarrollarse como complicación de una cirugía o una punción lumbar, sobre todo en pacientes con diátesis hemorrágica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La oclusión de la arteria de Adamkiewicz se suele presentar con signos de isquemia de zonas limítrofes torácica, es decir, con paraplejía con preservación relativa de las raíces sacras y los cordones dorsales. El infarto en la distribución de la arteria espinal anterior produce disfunción de los dos tercios anteriores de la médula, incluyendo las astas anteriores, los tractos espinotalámicos y los tractos corticoespinales. Los pacientes suelen presentar paraparesia aguda y deterioro de la función intestinal y vesical. Por debajo del nivel de la lesión se pierde la sensibilidad a la temperatura y el dolor, pero el sentido de vibración y posición de las articulaciones está preservado.

El infarto en la distribución de las arterias espinales posteriores es menos frecuente, por su mejor circulación colateral. Sus manifestaciones clínicas comprenden pérdida del sentido de vibración y posición articular, ataxia, trastorno de la marcha y signo de Romberg positivo. Los reflejos pueden estar deprimidos a nivel del infarto.

La mayor parte de las veces, las malformaciones vasculares tienen una evolución crónica o progresiva escalonada. El dolor es habitual. Las fístulas arteriovenosas se producen con frecuencia en la médula dorsal y se presentan con paraplejía progresiva.

DIAGNÓSTICO

Las malformaciones vasculares se evalúan inicialmente por RM. Si se consideran la embolización o la cirugía, se precisa angiografía espinal para identificar los vasos de irrigación y drenaje. Cuando el resultado de los estudios de imagen es dudoso, se puede considerar la punción lumbar; un número de leucocitos elevado (> 10 células/μl de LCR) es indicativo de una mielopatía inflamatoria, más que de una lesión vascular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Las opciones terapéuticas para la isquemia de la médula espinal son limitadas e incluyen reversión de la causa subyacente, por ejemplo, mediante corrección de la hipotensión (cap. 92). En la mayoría de los infartos de la médula espinal, el pronóstico es malo, salvo que la irrigación se restablezca con rapidez. En un estudio, la mortalidad a 3 años fue del 23%, y el 42% de los supervivientes necesitaron sillas de ruedas, pero el 40% de los que usaban sillas de ruedas en el momento del alta hospitalaria pudieron volver a caminar, según se determinó 3 años más tarde.

Las fístulas arteriovenosas se tratan mediante oclusión de la derivación por embolización o cirugía. El tratamiento satisfactorio puede detener el empeoramiento y mejorar los síntomas. Los pacientes con sospecha de hematomas epidurales (cap. 368) requieren cirugía de urgencia si presentan disfunción neurológica grave o progresiva.

MIELOPATÍAS INFLAMATORIAS, METABÓLICAS E INFECCIOSAS

La mielitis transversa,[17] la esclerosis múltiple, la neuromielitis óptica y otras enfermedades desmielinizantes se tratan en el capítulo 380. Las mielopatías metabólicas pueden ser causadas por deficiencias de vitamina B_{12}, vitamina E, folato y cobre (cap. 199).

La encefalomielitis diseminada aguda es fundamentalmente un trastorno monofásico de la desmielinización de la médula espinal y el cerebro. Si queda circunscrita a la médula espinal, se denomina mielitis transversa. La evaluación extensa de la presunta mielitis transversa idiopática a menudo lleva a un diagnóstico más preciso, por ejemplo, de esclerosis múltiple (cap. 380) o sarcoidosis (cap. 83), que afectan a la médula espinal.

Las enfermedades del tejido conectivo inducen ocasionalmente mielopatía. El lupus eritematoso sistémico (cap. 245), con o sin anticuerpos antifosfolipídicos, puede causar mielitis en el 1-3% de los casos. El síndrome de Sjögren (cap. 247), el síndrome de Behçet (cap. 249), la sarcoidosis (cap. 83), la enfermedad mixta del tejido conectivo (cap. 249) y la esclerosis sistémica (cap. 246) se asocian, en ocasiones, a mielitis inflamatoria.

El VIH puede provocar una mielopatía vacuolar, no siempre sintomática. La mielopatía asociada al virus linfótropo de células T humano de tipo 1 (HTLV-1), también conocida como paraparesia espástica tropical (cap. 360), es una mielopatía progresiva crónica que provoca debilidad de las piernas, espasticidad, pérdida de sentido vibratorio y disfunción vesical. Según se cree, la transformación en mielopatía, que tiene lugar en menos del 10% de los pacientes infectados, está relacionada en buena medida con la respuesta inmunitaria del huésped. La sífilis terciaria (cap. 295) que afecta a la médula espinal se denomina tabes dorsal y rara vez se registra en la actualidad.

DIAGNÓSTICO

En general, el diagnóstico de estas mielopatías se basa en la anamnesis, la exploración clínica, la RM, y el análisis del LCR y de sangre. En las mielopatías inflamatorias, la RM a menudo muestra aumento de la señal en T2 y agrandamiento focal de la médula espinal.

TRATAMIENTO

Las infusiones intravenosas de corticoesteroides (p. ej., metilprednisolona, 1 g i.v. diario durante 5 días) se usan para tratar los ataques agudos de mielopatía inflamatoria. En pacientes que no responden a los corticoesteroides, el intercambio de plasma puede ser eficaz. En torno al 60% de los pacientes muestran mejora en 6 meses. Factores predictivos de mejora son el inicio del tratamiento en los primeros 15 días desde la aparición de los síntomas y la evidencia de mejora temprana. En la enfermedad de desmielinización inflamatoria están indicados los tratamientos modificadores de la patología.

Las carencias metabólicas pueden reponerse. La terapia antirretroviral agresiva puede mejorar la mielopatía por el VIH. En cambio, no se dispone de tratamiento eficaz para la mielopatía asociada al HTLV-1 (cap. 360).

COMPRESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL METASTÁSICA

Cuando el cáncer metastásico invade la columna vertebral o el espacio epidural, la destrucción y el crecimiento tumoral consiguientes comprimen la médula espinal e inducen mielopatía. La prevalencia de la compresión de la médula espinal metastásica puede ser hasta del 5% en pacientes con cáncer, dependiendo del tipo de neoplasia maligna y de la tendencia a metastatizar al hueso. Los cánceres de próstata (cap. 186), mama (cap. 183) y pulmón (cap. 177) son responsables cada uno de ellos de entre el 15 y el 20% de los casos, y el linfoma no hodgkiniano (cap. 171), el cáncer de células renales (cap. 182) y el mieloma múltiple (cap. 173) son causantes de entre el 5 y el 10% cada uno.

El cáncer metastásico suele producir compresión como consecuencia de un tumor extradural, aunque las lesiones metastásicas pueden ser intradurales-extramedulares. Las metástasis intramedulares son infrecuentes. Los síntomas pueden deberse a compresión directa de la médula y las raíces en el espacio epidural, como consecuencia de la extensión directa de una metástasis hematógena al cuerpo vertebral. Sin embargo, algunos tumores (p. ej., los linfomas) se expanden a través de los agujeros intervertebrales sin causar una destrucción ósea significativa. La destrucción vertebral puede hacer que la columna sea inestable, con riesgo de fracturas patológicas que dañen la médula y la raíz.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Alrededor del 90% de los pacientes presentan dolor que, de manera clásica, empeora al estar tumbado y que se agudiza con la maniobra de Valsalva. Si la raíz nerviosa está afectada, el dolor tiene un componente radicular y, en caso de destrucción ósea, el dolor puede agravarse con el movimiento. En el momento del diagnóstico, la debilidad muscular está presente en un porcentaje de pacientes que oscila entre el 35 y el 75%, los déficits sensitivos afectan al 50-70% y la disfunción autónoma está presente en el 50-60% de los casos. Los signos y los síntomas dependen del nivel de la compresión.

DIAGNÓSTICO

La compresión de la médula espinal debe sospecharse en cualquier paciente con antecedentes de cáncer, que refiera un dolor vertebral de nuevo desarrollo. Incluso en ausencia de signos o síntomas neurológicos, la sospecha de compresión es una urgencia neurológica. La RM es la prueba de elección, por su capacidad para detectar masas de tejido blando, daño de la médula espinal y de las raíces nerviosas, y patología ósea. Cuando la RM no es viable, debe optarse por la mielografía por TC. Dado que hasta el 35% de los pacientes presentan más de un sitio de metástasis, deben obtenerse pruebas de imagen de toda la columna.

Diagnóstico diferencial

En tumores extradurales metastásicos, el diagnóstico diferencial incluye el lipoma, el neurofibroma (cap. 385), el meningioma (cap. 175), el cordoma, la malformación vascular y el absceso. En caso de lesiones intradurales-extramedulares, las posibilidades comprenden el neurofibroma (cap. 385), el neurinoma, el meningioma, la malformación vascular y el quiste aracnoideo. El diagnóstico diferencial de las lesiones intramedulares incluye las malformaciones vasculares, el ependimoma, el astrocitoma y la siringomielia.

TRATAMIENTO

El inicio sin demora de la administración de corticoesteroides (p. ej., dexametasona, dosis de carga de 10 a 16 mg, con posterior reducción gradual a lo largo de entre 10 y 14 días) y radioterapia son las bases del abordaje inicial. Los pacientes con columna inestable, carga de enfermedad limitada y pronóstico relativamente favorable pueden beneficiarse de una resección descompresiva con estabilización vertebral. La vertebroplastia y la cifoplastia proporcionan alivio de los síntomas a pacientes que no son buenos candidatos a cirugía vertebral radical.

PRONÓSTICO

La compresión de la médula espinal metastásica suele producirse en un contexto de metástasis en múltiples localizaciones, y el pronóstico de supervivencia previsto suele ser inferior a 6 meses. Dicho pronóstico es mejor en pacientes con neoplasias sensibles al tratamiento con corticoesteroides (en especial el linfoma y la leucemia) o a la radioterapia (p. ej., el mieloma múltiple, el cáncer de pulmón de células pequeñas). El pronóstico es también mejor en pacientes que, en el momento del diagnóstico, tienen un solo sitio de compresión y presentan inicio lento de los síntomas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Baroncini A, Maffulli N, Al-Zyoud H, et al. Nonopioid pharmacological management of acute low back pain: a level I of evidence systematic review. *J Orthop Res*. 2023. [Epub ahead of print.]

A2. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2015;350:h1225.

A3. Fritz JM, Lane E, McFadden M, et al. Physical therapy referral from primary care for acute back pain with sciatica: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 2021;174:8-17.

A4. Nguyen C, Boutron I, Zegarra-Parodi R, et al. Effect of osteopathic manipulative treatment vs sham treatment on activity limitations in patients with nonspecific subacute and chronic low back pain: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181:620-30.

A5. Chou R, Deyo R, Friedly J, et al. Nonpharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166:493-505.

A6. Mekhail N, Levy RM, Deer TR, et al. Durability of clinical and quality-of-life outcomes of closed-loop spinal cord stimulation for chronic back and leg pain: a secondary analysis of the evoke randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2022;79:251-60.

A7. Hedlund R, Johansson C, Hagg O, et al. The long-term outcome of lumbar fusion in the Swedish lumbar spine study. *Spine J*. 2016;16:579-87.

A8. Steffens D, Maher CG, Pereira LS, et al. Prevention of low back pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2016;176:199-208.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Mokdad AH, Ballestros K, Echko M, et al. The state of US health, 1990-2016: burden of diseases, injuries, and risk factors among US states. *JAMA*. 2018;319:1444-72.
2. Wong CK, Mak RY, Kwok TS, et al. Prevalence, incidence, and factors associated with non-specific chronic low back pain in community-dwelling older adults aged 60 years and older: a systematic review and meta-analysis. *J Pain*. 2022;23:509-34.
3. Chou R. Low back pain. *Ann Intern Med*. 2021;174:ITC113-28.
4. Prablek M, Gadot R, Xu DS, et al. Neck pain: differential diagnosis and management. *Neurol Clin*. 2023;41:77-85.
5. Knezevic NN, Candido KD, Vlaeyen JWS, et al. Low back pain. *Lancet*. 2021;398:78-92.
6. Gibbs D, McGahan BG, Ropper AE, et al. Back pain: differential diagnosis and management. *Neurol Clin*. 2023;41:61-76.
7. Kim JK, Jung JH, Lee HS, et al. Prevalence and neglected rate of sacroiliitis on lumbar spine CT in patients with low back pain. *Skeletal Radiol*. 2023;52:199-204.
8. Chiarotto A, Koes BW. Nonspecific low back pain. *N Engl J Med*. 2022;386:1732-40.
9. George SZ, Fritz JM, Silfies SP, et al. Interventions for the management of acute and chronic low back pain: revision 2021. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2021;51:CPG1-CPG60.
10. Roren A, Daste C, Coleman M, et al. Physical activity and low back pain: a critical narrative review. *Ann Phys Rehabil Med*. 2023;66:101650.
11. Dhruva SS, Murillo J, Ameli O, et al. Long-term outcomes in use of opioids, nonpharmacologic pain interventions, and total costs of spinal cord stimulators compared with conventional medical therapy for chronic pain. *JAMA Neurol*. 2023;80:18-29.
12. Katz JN, Zimmerman ZE, Mass H, et al. Diagnosis and management of lumbar spinal stenosis: a review. *JAMA*. 2022;327:1688-99.
13. Theodore N. Degenerative cervical spondylosis. *N Engl J Med*. 2020;383:159-68.
14. Watanabe M, Chikuda H, Fujiwara Y, et al. Japanese Orthopaedic Association (JOA) clinical practice guidelines on the management of cervical spondylotic myelopathy. 2020—secondary publication. *J Orthop Sci*. 2023;28:1-45.
15. Lawton AJ, Lee KA, Cheville AL, et al. Assessment and management of patients with metastatic spinal cord compression: a multidisciplinary review. *J Clin Oncol*. 2019;37:61-71.
16. Zalewski NL, Rabinstein AA, Krecke KN, et al. Characteristics of spontaneous spinal cord infarction and proposed diagnostic criteria. *JAMA Neurol*. 2019;76:56-63.
17. Zalewski NL, Flanagan EP, Keegan BM. Evaluation of idiopathic transverse myelitis revealing specific myelopathy diagnoses. *Neurology*. 2018;90:e96-e102.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A9. Friedly JL, Comstock BA, Turner JA, et al. A randomized trial of epidural glucocorticoid injections for spinal stenosis. *N Engl J Med*. 2014;371:11-21.
A10. Forsth P, Olafsson G, Carlsson T, et al. A randomized, controlled trial of fusion surgery for lumbar spinal stenosis. *N Engl J Med*. 2016;374:1413-23.
A11. Austevoll IM, Hermansen E, Fagerland MW, et al. Decompression with or without fusion in degenerative lumbar spondylolisthesis. *N Engl J Med*. 2021;385:526-38.
A12. Borg A, Hill CS, Nurboja B, et al. A randomized controlled trial of the X-Stop interspinous distractor device versus laminectomy for lumbar spinal stenosis with 2-year quality-of-life and cost-effectiveness outcomes. *J Neurosurg Spine*. 2021;34:544-52.
A13. Ghogawala Z, Terrin N, Dunbar MR, et al. Effect of ventral vs dorsal spinal surgery on patient-reported physical functioning in patients with cervical spondylotic myelopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:942-51.
A14. Mathieson S, Maher CG, McLachlan AJ, et al. Trial of pregabalin for acute and chronic sciatica. *N Engl J Med*. 2017;376:1111-20.
A15. Johansen TO, Sundseth J, Fredriksli OA, et al. Effect of arthroplasty vs fusion for patients with cervical radiculopathy: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2119606.
A16. Broekema AEH, Simões de Souza NF, Soer R, et al. Noninferiority of posterior cervical foraminotomy vs anterior cervical discectomy with fusion for procedural success and reduction in arm pain among patients with cervical radiculopathy at 1 year: the FACET randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2023;80:40-8.
A17. Chou R, Hashimoto R, Friedly J, et al. Epidural corticosteroid injections for radiculopathy and spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163:373-81.
A18. Bailey CS, Rasoulinejad P, Taylor D, et al. Surgery versus conservative care for persistent sciatica lasting 4 to 12 months. *N Engl J Med*. 2020;382:1093-102.
A19. Phan K, Xu J, Schultz K, et al. Full-endoscopic versus micro-endoscopic and open discectomy: a systematic review and meta-analysis of outcomes and complications. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;154:1-12.

370 DISFUNCIÓN CEREBRAL REGIONAL: FUNCIONES MENTALES SUPERIORES

DAVID S. KNOPMAN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Las funciones mentales superiores son el fundamento que define a las personas competentes e independientes. La alteración de las funciones mentales superiores puede dividirse en cuatro categorías. El trastorno del desarrollo intelectual es una forma de alteración cognitiva que está presente desde la infancia. Las formas adquiridas de deterioro cognitivo son *delirium,* demencia y trastornos cognitivos focales. El *delirium* (cap. 361) se define por un inicio agudo o subagudo y alteraciones coexistentes en el nivel de atención. La demencia (cap. 371) representa un trastorno cognitivo adquirido que generalmente tiene un inicio gradual y no se asocia a alteraciones en el nivel de atención.

La evaluación de la función mental superior presupone que el paciente mantiene la activación cerebral y el estado de alerta intactos. La función mental superior no es una entidad unitaria y no está distribuida homogéneamente por todo el cerebro. El funcionamiento cognitivo humano puede descomponerse en varios dominios (memoria, lenguaje, cognición visoespacial y funcionamiento cognitivo ejecutivo), cada uno con una localización anatómica regional en el cerebro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En la gran mayoría de los encuentros con pacientes en la práctica de la medicina de adultos, el planteamiento por defecto para los pacientes debe presuponer que no presentan deterioro cognitivo, definido por la ausencia de evidencia de disfunción cognitiva. La ausencia de deterioro cognitivo implica que el profesional clínico considera que el paciente posee la capacidad mental suficiente para comprender la naturaleza de su propia salud, adquirir y retener información nueva, apreciar las consecuencias de la mayoría de las elecciones relacionadas con su bienestar y ser capaz de sopesar las distintas opciones en función de sus méritos y riesgos. Por lo tanto, la determinación de ausencia de deterioro cognitivo significa que el paciente debe ser tratado como un adulto competente, y que se le debe conceder la capacidad de tomar decisiones médicas y de otro tipo. Esta determinación puede basarse en las propias observaciones del profesional sobre el paciente, en las declaraciones del propio paciente sobre su pensamiento y su memoria, o en las indicaciones de familiares o allegados, presumiblemente fiables.

En términos comparativos, una impresión provisional de deterioro cognitivo no puede basarse en una conversación informal, sino que requiere una mayor atención (cap. 371; v. fig. 371-1), que incluya un historial referido por el propio paciente, un familiar o un acompañante, sobre las capacidades del paciente en las actividades instrumentales y básicas de la vida diaria, así como un examen más formal de la cognición. El propósito de la evaluación cognitiva formal es obtener una medida objetiva a partir de la cual el profesional clínico pueda juzgar si las respuestas cumplen las expectativas de normalidad cognitiva.

Las evaluaciones inmediatas de la orientación, la memoria, el lenguaje, el razonamiento y la función visoespacial pueden utilizarse para obtener una impresión de la función cognitiva utilizando instrumentos de aplicación más o menos breve, pero convenientemente validados (cap. 361). El rendimiento en estos breves exámenes de la cognición debe evaluarse en el contexto del estado de alerta, la cooperación, la educación, la lengua materna, la función sensitivo-motora y el estado de ánimo del paciente (es decir, a la luz de la totalidad del estado médico y psicosocial del paciente). Si existe incertidumbre sobre si un paciente sufre deterioro cognitivo tras considerar detenidamente los hallazgos de la historia clínica y la exploración, puede estar indicado que un neuropsicólogo realice pruebas cognitivas más detalladas.

FUNCIÓN MNÉSICA Y TRASTORNOS AMNÉSICOS

DEFINICIÓN

Los trastornos amnésicos casi siempre implican un deterioro en el aprendizaje de nueva información y conllevan una disfunción en el sistema de memoria episódica.[1] La memoria episódica hace referencia al aprendizaje y recuerdo de acontecimientos específicos. La retención de información durante más de unos segundos ante la exposición a hechos, detalles o acontecimientos adicionales requiere que la persona codifique, almacene y organice la información de forma adecuada para recordarla posteriormente. La amnesia anterógrada es la manifestación clínica de las alteraciones de la memoria episódica. el término «anterógrado» hace referencia a la incapacidad para comprender y, en consecuencia, para recordar información nueva sobre una base continua. Algunas afecciones que causan lesiones cerebrales agudas también provocan amnesia retrógrada, una alteración de la capacidad para recuperar información que se adquirió algún tiempo antes de la lesión cerebral.

El recuerdo inmediato de información sin retraso y sin información intermedia es una función de la memoria a muy corto plazo. La memoria inmediata es capaz de almacenar una imagen o un mensaje auditivo de forma exacta, aunque solo una cantidad pequeña y durante un período corto. La fidelidad de la precisión de la memoria inmediata disminuye drásticamente durante varios segundos, particularmente si los estímulos sensitivos intercalados atraen la atención. Existe un sistema comparativo en la modalidad visual, en el que la memoria actúa como una fotografía que se desvanece rápidamente. Desde una perspectiva clínica, la memoria inmediata está separada de la memoria episódica. La rememoración inmediata generalmente actúa como un marcador de la atención y del estado de alerta, y no de la memoria en sí.

BIOPATOLOGÍA

Las formaciones del hipocampo son las estructuras anatómicas más importantes implicadas en el sistema de la memoria declarativa episódica. Las formaciones hipocámpicas se visualizan bien con imágenes de resonancia magnética (RM). La aferencia principal al hipocampo procede de la corteza entorrinal de las áreas de asociación multimodales de la neocorteza frontal, parietal y temporal. Una segunda aferencia importante es la vía colinérgica, que se origina en la región orbitaria medial del lóbulo frontal. Existen dos circuitos eferentes principales de las formaciones hipocámpicas. Uno se establece a través del subículo que vuelve a las áreas de asociación multimodales. La otra vía hipocámpica eferente se proyecta a través del fórnix (o trígono) a los cuerpos mamilares. La proyección desde los cuerpos mamilares pasa a través del tálamo medial, después a la corteza posterior del cíngulo y de nuevo a la corteza entorrinal. Se cree que el circuito del hipocampo facilita la formación de la memoria en las áreas de la neocorteza asociativa. El hipocampo no almacena un dato particular aprendido, sino que facilita que lo haga la región apropiada en una región de la corteza asociativa multimodal.

Las lesiones en una formación del hipocampo generalmente no tendrán un impacto tan devastador en la memoria episódica como las lesiones bilaterales. Sin embargo, en personas mayores que presentan patología hipocámpica bilateral sutil, una lesión unilateral, particularmente en el hemisferio dominante, puede producir una amnesia anterógrada densa. Las lesiones en las columnas del fórnix, los cuerpos mamilares y el tálamo medial también se han asociado a amnesia anterógrada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La memoria humana es una actividad particularmente imperfecta, y muchas personas sin enfermedad cerebral experimentan olvidos en ocasiones. Es la persistencia y la generalización de la pérdida de memoria lo que distingue a los trastornos amnésicos patológicos.

El diagnóstico de una amnesia anterógrada comienza con la referencia por parte del paciente o de alguien cercano a él de una alteración de la memoria. Los pacientes con amnesia anterógrada poseen una capacidad de rememoración de hechos, conversaciones u observaciones muy pobre o nula, en unos términos que exceden el olvido normal. Los miembros de la familia refieren que los pacientes se repiten en la conversación o vuelven a preguntar las mismas cuestiones al cabo de unos minutos u horas. Los pacientes generalmente olvidarán acontecimientos y conversaciones importantes,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

incluso aunque estuvieran muy involucrados en ellos cuando tuvieron lugar. Perderán la noción de la fecha y la hora del día. Olvidarán citas, incluso con notas de recuerdo. Las consecuencias de semejantes pérdidas de memoria en general son más evidentes para la familia y los allegados que para los propios pacientes. La anosognosia (falta de conciencia) del déficit de memoria anterógrada es muy habitual, aunque no universal. Por el contrario, muchos pacientes con trastornos amnésicos más leves pueden recordar información de años o décadas anteriores, ya que esos recuerdos están almacenados de forma más permanente.

Las pruebas objetivas de memoria a corto plazo son un paso diagnóstico fundamental en la evaluación de las personas con déficits de memoria. En pacientes con buen nivel de atención, las pruebas de memoria pueden realizarse en el lugar de atención (en la consulta o en la cabecera del paciente). Se pide al paciente que aprenda tres o cuatro palabras y que luego las recuerde después de 1 o 2 min. Un paciente con amnesia anterógrada grave no recordará ninguna o a lo sumo una de las palabras, mientras que las personas con memoria normal recuerdan todas las palabras o todas menos una.

En pacientes con dificultades de memoria dudosas puede ser útil la evaluación por un neuropsicólogo experimentado. Las pruebas psicométricas de memoria validadas poseen mayor precisión y fiabilidad que las pruebas en la cabecera del paciente y requieren el uso de un marco de referencia más extenso para recordar y un intervalo de diferencia más amplio entre el aprendizaje y la rememoración.

Determinación de la causa

Amnesia anterógrada

La enfermedad de Alzheimer es el contexto más común en el que se produce la amnesia anterógrada (cap. 371). Habitualmente, el síntoma cognitivo predominante en la enfermedad de Alzheimer es la amnesia anterógrada, no solo como síntoma más temprano, sino también como síntoma más llamativo durante la evolución de la enfermedad. La atrofia del hipocampo es frecuente (cap. 371; v. fig. 371-3). También se produce amnesia anterógrada en otras enfermedades que cursan con demencia, como la demencia vascular y la demencia con cuerpos de Lewy.

Los accidentes cerebrovasculares (caps. 375-377) pueden dañar las regiones implicadas en la memoria episódica. La oclusión de la rama temporal medial de la arteria cerebral posterior produce un infarto del hipocampo. Los infartos en el territorio de las ramas penetrantes de la punta de la arteria basilar provocan infartos talámicos mediales bilaterales.

La amnesia anterógrada puede ser un déficit fundamental residual después de una encefalitis por herpes simple (cap. 345). La encefalitis por herpes simple presenta tendencia a lesionar las estructuras de la base de los hemisferios cerebrales; a menudo se lesionan gravemente los lóbulos temporales. El síndrome de Korsakoff, fase residual de la encefalopatía por deficiencia de tiamina (cap. 384), se caracteriza por una amnesia anterógrada profunda. En el síndrome de Korsakoff se produce una necrosis hemorrágica de los cuerpos mamilares. Los supervivientes de traumatismos craneales cerrados (cap. 368) pueden padecer amnesia anterógrada, dado que la parte medial de los lóbulos temporales es vulnerable a los traumatismos, por estar en estrecha proximidad con el hueso temporal. Los supervivientes de un episodio de encefalopatía anóxico-isquémica también pueden experimentar amnesia anterógrada densa. Las neuronas piramidales de la región CA1 del hipocampo son particularmente vulnerables al daño hipóxico.

Amnesia global transitoria

El síndrome de la amnesia global transitoria implica una amnesia anterógrada, aunque la duración de la amnesia en este caso es de 6-12 h y no de semanas o meses, como en la amnesia postraumática o los déficits permanentes de la enfermedad de Alzheimer o del síndrome de Korsakoff.[2] Los pacientes con amnesia global transitoria permanecen alerta, aunque con déficit de atención; el elemento clave del síndrome es que los afectados no almacenan nuevos recuerdos durante el episodio. Como consecuencia, están amnésicos durante las horas que dura el episodio. La amnesia global transitoria afecta generalmente a personas de mediana edad o ancianos. Se desconoce su causa, aunque se sabe que habitualmente no se debe a una patología cerebrovascular típica o a epilepsia. De forma característica, el electroencefalograma no resulta específicamente anormal, pero la RM potenciada en difusión muestra con frecuencia anomalías características del hipocampo, 1 día o más después del inicio de la amnesia global transitoria. Los datos indican que la tasa de recidiva es baja, que el riesgo de accidente cerebrovascular y crisis comiciales no está aumentado llamativamente y que el pronóstico cognitivo generalmente es bueno.

FUNCIÓN DEL LENGUAJE Y TRASTORNOS AFÁSICOS

DEFINICIÓN

La afasia es un trastorno del lenguaje a nivel conceptual. Los afásicos pueden tener dificultad en la producción y comprensión del lenguaje.

BIOPATOLOGÍA

En más del 99% de las personas diestras, el lenguaje se localiza en el hemisferio izquierdo. En los zurdos, el lenguaje también se localiza de forma predominante en el hemisferio izquierdo, aunque pueden observarse grados variables de dominancia bilateral o, más raramente, hemisférica derecha. El hemisferio implicado en el lenguaje se denomina hemisferio dominante. Las diferencias anatómicas en los lóbulos parietal y temporal del hemisferio dominante frente al otro hemisferio también reflejan la especialización para el lenguaje.

Los diferentes aspectos del procesamiento del lenguaje pueden localizarse en regiones específicas del hemisferio dominante. Las lesiones en las áreas asociativas auditivas del hemisferio dominante producen una disfunción receptiva del lenguaje. Las regiones críticas están situadas en los lóbulos temporales superiores adyacentes a la corteza auditiva primaria, y en las circunvoluciones supramarginales y angulares adyacentes del lóbulo parietal inferior. Las lesiones en los lóbulos frontales posteriores inferiores laterales del hemisferio dominante provocan déficits en el lenguaje expresivo. La pérdida del acceso al propio vocabulario para comprender el lenguaje hablado, o para expresarse por uno mismo, es el resultado de lesiones en cualquier porción de la región del hemisferio dominante alrededor de la cisura de Silvio, incluidos la parte posteroinferior lateral del lóbulo frontal, el lóbulo parietal posterior, y las circunvoluciones temporales superior y media.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En personas con afasia, las dificultades en la comprensión del lenguaje deben distinguirse de los trastornos auditivos (cap. 396), y la disfunción motora del habla en la afasia ha de diferenciarse de la disartria. Los errores en la articulación en personas afásicas reflejan un trastorno en la selección conceptual de lo que se va a decir. En la afasia, la pronunciación incorrecta de un sonido dentro de una palabra puede ir seguida de una perfecta pronunciación del mismo sonido en una palabra distinta. En términos comparativos, en la disartria, los errores en la articulación o en la fonación son constantes.

La afasia posee tres componentes principales: comprensión verbal alterada, expresión verbal desordenada y denominación alterada. Los trastornos de la lectura, la escritura y la repetición de frases son elementos adicionales del síndrome afásico.

En los síndromes afásicos expresivos, el material escrito y el lenguaje hablado están afectados más a menudo en paralelo, pero no siempre. En las afasias expresivas, el habla se elabora, pero carece de la melodía normal y de la variación en la entonación que caracteriza al habla normal. La melodía y la entonación se denominan prosodia del lenguaje. Con frecuencia el habla está empobrecida gramaticalmente. El número de palabras producido está enormemente reducido, por lo que el habla da la impresión de que está entrecortada, en *staccato*. Estas características se denominan apraxia del habla. El lenguaje *no fluido* es un término relacionado, que describe el número disminuido de palabras y la brusquedad de la producción verbal. En algunos síndromes afásicos, el habla es degradada a menudo por la anomia y los errores parafásicos (sustituciones de sílabas o de palabras), incluso a pesar de estar preservadas la fluidez, la melodía y la entonación. Las lesiones focales del lóbulo frontal inferior posterior dominante, sus núcleos subcorticales conectados o sus tractos de sustancia blanca producen una afasia expresiva (o no fluida) (fig. 370-1).

El trastorno de la comprensión verbal puede ser de leve a profundo. Cuando es profundo, los pacientes son incapaces de aprehender el significado de las palabras aisladas. En las formas más leves de los trastornos de la comprensión, los pacientes siguen órdenes de un solo paso, pero no órdenes de dos o tres pasos. Generalmente, la dificultad en la comprensión afecta tanto al lenguaje hablado como al escrito, aunque en ocasiones cada uno se ve afectado por separado.

Las lesiones focales del lóbulo temporal superior dominante (fig. 370-2) pueden producir un síndrome, en el que el deterioro de la comprensión del lenguaje hablado y escrito se acompaña de un habla fluida que suena normal al oído, pero que contiene palabras sin sentido (parafasias) o carece de sustantivos relevantes y, por tanto, tiene poco contenido informativo.

La anomia, que es la incapacidad para producir nombres de personas u objetos, es común en casi todos los síndromes afásicos aislados y es frecuente en personas con *delirium* o demencia. La capacidad de denominación puede evaluarse pidiendo al paciente que nombre una serie de objetos comunes, como las partes de la mano y el brazo (p. ej., pulgar, palma, nudillos, muñeca y codo). En general, cuanto más común sea el uso de una palabra en el lenguaje, más fácil será nombrarla, mientras que las palabras poco frecuentes son más difíciles para los pacientes con afasias.

La apraxia ideomotora es un trastorno en la interfaz entre la comprensión y la ejecución de acciones motoras. Los pacientes con apraxia ideomotora no tienen paresia de la musculatura facial o de las extremidades y son capaces de llevar a cabo tareas sencillas, pero no de ejecutar tareas u órdenes más complejas. Por ejemplo, en una mujer que sea capaz de nombrar un peine y utilizar la mano derecha para señalar partes de su cuerpo puede demostrarse una apraxia ideomotora si resulta incapaz de indicar a través de sus acciones cómo usaría el peine.

La tartamudez suele ser un trastorno del desarrollo. La porción opercular izquierda es un núcleo en el que está alterada la arquitectura funcional intrínseca de los procesos del lenguaje hablado en pacientes con disfemia del desarrollo persistente.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de un trastorno del lenguaje se establece escuchando hablar al paciente y analizando su comprensión, capacidad de nombrar, lectura y escritura, de forma

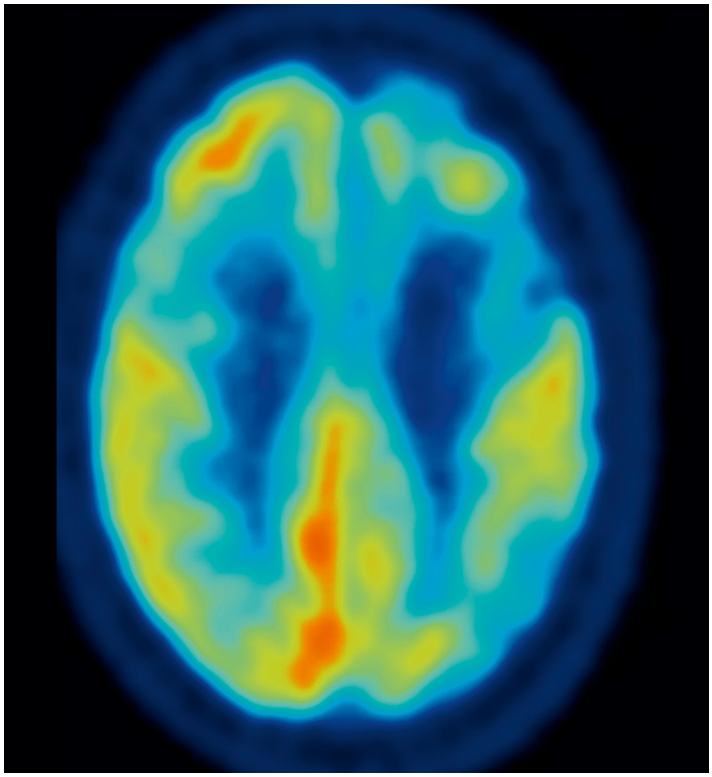

FIGURA 370-1. Afasia progresiva no fluida. Corte axial de tomografía por emisión de positrones con ^{18}fluorodesoxiglucosa, de un paciente con afasia progresiva no fluida, que muestra un hipometabolismo especialmente marcado en la región frontal izquierda. También se aprecia un hipometabolismo, menos sustancial, en las regiones parietal izquierda y frontal derecha. El paciente presentaba dificultades con el habla expresiva y graves problemas para encontrar palabras.

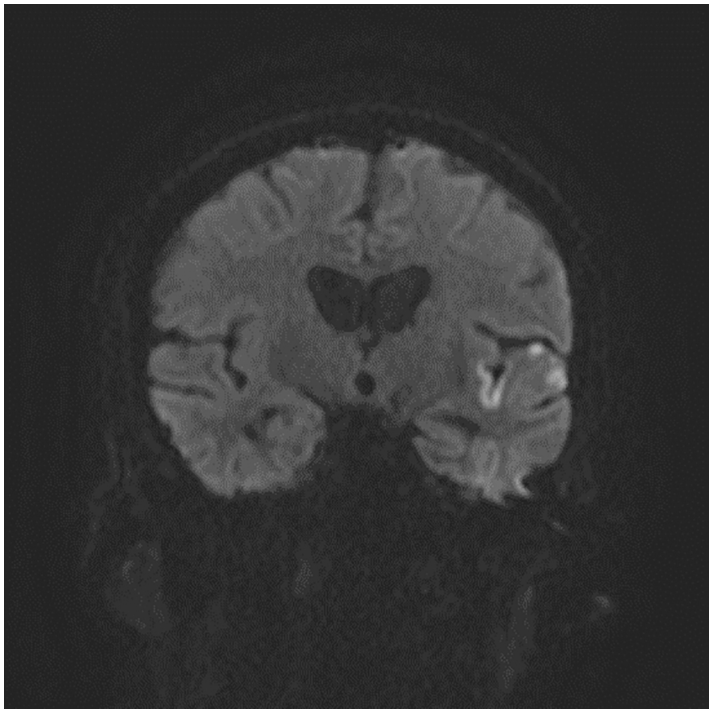

FIGURA 370-2. Afasia fluida debida a un accidente cerebrovascular. Imagen de difusión de una resonancia magnética coronal de un paciente que sufrió un accidente cerebrovascular isquémico agudo y recuperó parte del habla expresiva 72 h después, pero cuya habla fluida estaba asociada a problemas de búsqueda de palabras y al uso de palabras creadas (palabras sin sentido) y parafasias. También tenía graves dificultades de comprensión auditiva, de modo que 3 semanas después del accidente cerebrovascular solo podía seguir órdenes de un solo paso de forma coherente. Presentaba anomalías de difusión limitadas a la circunvolución temporal superior izquierda y a la corteza insular adyacente.

estandarizada. Con frecuencia, el diagnóstico de afasia se sugiere durante los intentos de recabar la anamnesis de los pacientes. Es útil estimular la conversación sobre un tema intrascendente, como, por ejemplo, qué comieron en su última comida o qué hicieron el día anterior. Escuchar su lenguaje espontáneo permite caracterizar su fluidez, forma gramatical, articulación, melodía y entonación, así como la dificultad para encontrar palabras, la presencia de parafasias y la información global del contenido.

Los trastornos de la comprensión pueden ser evidentes durante la entrevista cuando el paciente no puede seguir órdenes o entender las preguntas que se le plantean. La comprensión ha de evaluarse con detalle, pidiendo al paciente que realice tareas que oscilen entre uno y al menos tres pasos.

Determinación de la causa

Algunas partes de los circuitos del lenguaje del hemisferio dominante pueden estar dañadas por infartos (caps. 375 a 377), hemorragias y otras lesiones cerebrales de masa, como neoplasias (cap. 175) y abscesos (cap. 382). La afasia secundaria a un accidente cerebrovascular tiene un inicio abrupto, habitualmente con alguna mejoría posterior. La afasia debida a accidente cerebrovascular se acompaña a menudo, aunque no siempre, de otros signos neurológicos, como hemiparesia o hemianopsia.[3] La recuperación de una afasia tras un accidente cerebrovascular puede producirse a medida que las zonas isquémicas de alrededor del infarto recuperan la función. Las regiones alejadas del infarto también están deterioradas de forma aguda en cuanto a sus conexiones sinápticas tras un accidente cerebrovascular (diasquisis), aunque finalmente recuperan la función. Además, hay regiones del hemisferio no dominante que pueden llegar a hacerse más activas durante el curso de la recuperación. La afasia que tiene un inicio gradual y lentamente progresivo se produce en los síndromes neurodegenerativos de afasia progresiva primaria (cap. 371). La degeneración en la porción anterior del lóbulo temporal dominante produce un síndrome denominado afasia primaria progresiva de variante semántica (v. fig. 371-9); la anatomía patológica de este trastorno determina la localización del proceso de acceso al significado de las palabras.

TRATAMIENTO

La logoterapia puede ser útil para los pacientes en los primeros meses después de una lesión cerebral que produzca afasia.[4] Por ejemplo, 3 semanas de terapia intensiva del habla y el lenguaje mejoran significativamente la comunicación verbal en supervivientes de un accidente cerebrovascular menores de 70 años con afasia crónica.[A1] La logopedia iniciada más tarde de 6 meses después de una lesión cerebral tiene un valor incierto.

TRASTORNOS CORTICALES DE LA FUNCIÓN VISUAL Y NEGLIGENCIA HEMIESPACIAL

DEFINICIONES

Los trastornos corticales de la visión y de la cognición espacial se deben a lesiones en los lóbulos occipitales y temporales inferiores u occipitales y parietales posteriores. Los trastornos principales del funcionamiento visual cortical son alexia (alteración en la lectura), agnosia para los objetos (alteración en el reconocimiento de las formas visuales) y prosopagnosia (alteración en el reconocimiento de caras). Los principales trastornos de la cognición espacial son la desorientación geográfica, la simultanagnosia (alteración de la integración de escenas visuales complejas), la apraxia del vestir y la negligencia hemiespacial visual (falta de percepción o atención en un hemiespacio personal o extrapersonal). Para diagnosticar un trastorno cortical de la visión, el médico debe verificar la integridad de la función visual primaria, desde la córnea hasta los núcleos geniculados laterales.

BIOPATOLOGÍA

La función visual superior se localiza en una red centrada en el lóbulo occipital, e incluye los lóbulos temporal inferior y parietal posterior. Desde el área 17, el procesamiento de la información visual pasa a las áreas 18 y 19 de asociación visual. Desde allí procede en direcciones diversas. Los trastornos de la función visual superior pueden relacionarse con una vía ventral o dorsal. La vía ventral desde los centros visuales al lóbulo temporal medial relaciona la información visual con el significado («¿qué es ese objeto?»). La vía de procesamiento visual posterior tiene varias zonas diana. Una relaciona los centros visuales con los lóbulos parietales y está relacionada con la localización de los objetos en el espacio y la determinación de relaciones espaciales entre los objetos con el fin de captar una escena visual completa («¿dónde está el objeto?»). Otra porción integral de la transmisión del procesamiento visual posterior es el control cortical de los músculos extraoculares, en las regiones parietales y prefrontales, por medio del cual los ojos se dirigen hacia diversos elementos de una escena, de modo que los elementos individuales se sinteticen en un conjunto coherente. Y una tercera parte de la vía visual posterior conduce a las áreas premotoras, que, junto con el control de los movimientos oculares, facilitan las acciones motoras de las extremidades guiadas visualmente.

La alexia aparece como consecuencia de lesiones en la vía anterior del hemisferio dominante. La agnosia para objetos también se registra en lesiones de la vía anterior,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

generalmente bilaterales. La alexia y la agnosia para objetos aparecen en enfermedades neurodegenerativas que afectan a la corteza parietooccipital. La desorientación geográfica, la simultanagnosia, la apraxia del vestir y la negligencia hemiespacial son síndromes causados por lesiones en la vía dorsal. La apraxia de las extremidades y la afectación de actividades visomotoras pueden ser consecuencia de una alteración de las vías premotoras que interaccionan con el sistema visual posterior. La simultagnosia generalmente requiere presencia de una lesión parietal posterior bilateral. La apraxia del vestir y la negligencia hemiespacial surgen de lesiones unilaterales, con mayor frecuencia en el hemisferio no dominante. La ceguera cortical es consecuencia de una patología parietooccipital bilateral.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La alexia puede producirse como un déficit aislado o en el contexto de otra evidencia de afasia. Los pacientes pueden ser capaces de reconocer letras individuales, pero son incapaces de reconocer la secuencia de letras que forman una palabra. La desorientación geográfica es una manifestación común de una alteración del sistema visual cortical. Los pacientes que la sufren pierden la capacidad de ir a lugares que antes les resultaban familiares y se extravían en entornos conocidos, incluso en sus propios hogares. Conducir un vehículo a motor es especialmente difícil y arriesgado para las personas cuya patología en el sistema visual cortical provoca dificultades para integrar una escena visual compleja, ya que una conducción segura requiere una integración rápida de múltiples referencias visuales. Los pacientes con trastornos corticales normalmente tienen dificultades en las tareas visoconstructivas, como copiar figuras o dibujar objetos simples, como una flor, una casa o un reloj. La apraxia del vestir es un déficit del significado práctico, en el que los pacientes son incapaces de comprender la orientación de elementos como una camisa o una blusa y cómo manipularlos. La forma más grave de trastorno cortical del procesamiento visoespacial es la ceguera cortical. En este trastorno, en el que puede presuponerse, razonablemente, que las vías visuales anteriores están intactas, los pacientes parecen funcionalmente ciegos.

En el contexto de accidentes cerebrovasculares agudos que afectan a la región perisilviana no dominante se produce una negligencia hemiespacial. Incluso sin que exista hemianopsia medida mediante estímulos visuales aislados, la presentación al paciente de estímulos dobles simultáneos revela falta de conciencia del campo no dominante. La negligencia hemiespacial puede demostrarse en el paciente, al solicitarle que realice tareas como dibujar un reloj. Un paciente con negligencia hemiespacial fracasa a la hora de colocar los números en el lado no dominante (esto es, en el lado izquierdo en una persona diestra). Los pacientes con negligencia hemiespacial a veces no perciben su extremidad parética como propia.

Las pruebas en el lugar de atención al paciente que sirven para identificar déficits visoespaciales incluyen copiar una figura geométrica sencilla o dibujar un objeto. Los pentágonos que se intersecan y un cubo son objetos que se utilizan en la clínica. El dibujo de un reloj es un ejercicio breve, pero informativo. También puede solicitarse la lectura de palabras u órdenes y la denominación de objetos. La exploración formal de la función visoespacial en el laboratorio de neuropsicología implica el empleo de instrumentos diseñados especialmente para caracterizar el procesamiento visual.

Determinación de la causa

La etiología de las lesiones que producen déficit en la visión cortical y en el reconocimiento espacial puede variar entre patología cerebrovascular focal, neoplasias, procesos infecciosos, y traumatismo craneoencefálico y trastornos neurodegenerativos. Los pacientes con síndrome de atrofia cortical posterior, que generalmente se debe a enfermedad de Alzheimer, muestran una atrofia marcada del lóbulo occipital (fig. 370-3).

DISFUNCIÓN COGNITIVA EJECUTIVA Y CONTROL DE LA CONDUCTA INTERPERSONAL

DEFINICIONES

Las capacidades de integración mental superiores, que se denominan en términos generales función cognitiva ejecutiva, incluyen la agilidad mental, el razonamiento abstracto y la resolución de problemas. La función cognitiva ejecutiva engloba los procesos que requieren flexibilidad mental, adaptabilidad, capacidad de concen-

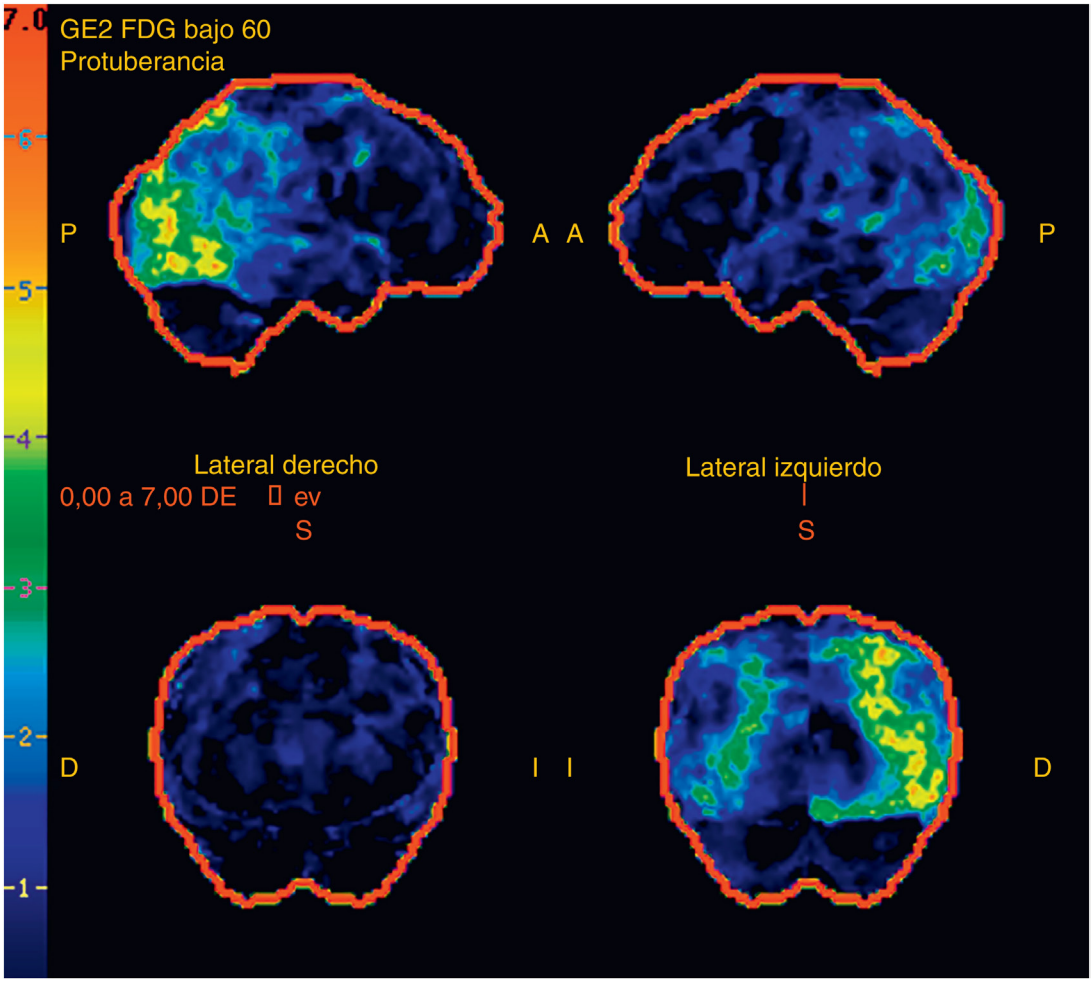

FIGURA 370-3. Atrofia cortical posterior. Reconstrucción de la superficie lateral de una tomografía por emisión de positrones con ^{18}fluorodesoxiglucosa de una paciente con dificultades visoespaciales debidas a la variante de la enfermedad de Alzheimer denominada atrofia cortical posterior. La exploración muestra un hipometabolismo acentuado en los lóbulos parietales posteriores, mucho más en el hemisferio derecho. La paciente presentaba dificultades para vestirse (apraxia del vestir). También tenía dificultades con la escritura.

tración y tenacidad. La flexibilidad mental se refiere a la capacidad de manipular simultáneamente más de una línea de actividad mental y, a veces, se define como memoria de trabajo. La adaptabilidad se refiere a la capacidad de cambiar rápidamente la actividad mental de un tema a otro. La concentración y la tenacidad se relacionan con la capacidad de concentrarse en un tema, ignorando al mismo tiempo las distracciones externas. La velocidad de procesamiento mental es una función necesaria que sustenta todas las funciones cognitivas, y especialmente las funciones ejecutivas. El control de las acciones personales y la regulación de las relaciones interpersonales también son funciones importantes que forman parte de las capacidades de integración. El término *comportamiento* denota cómo se desenvuelve una persona, sobre todo en las interacciones con otras personas.

BIOPATOLOGÍA

El funcionamiento cognitivo ejecutivo utiliza una red de regiones cerebrales ancladas en la neocorteza prefrontal, pero que implican amplias franjas de la neocorteza frontal, temporal y parietal. El control de las acciones y el comportamiento personales también se centra en las regiones prefrontales, así como en los lóbulos temporales anteriores. Estas regiones reciben impulsos de múltiples regiones corticales y subcorticales. Aunque la velocidad psicomotora, la función ejecutiva y el mantenimiento del comportamiento y las relaciones interpersonales se consideran en general funciones del lóbulo frontal, la base anatómica de sus alteraciones suele estar distribuida más extensamente por toda la sustancia gris y blanca, temporal y parietal, así como por núcleos subcorticales, como el caudado.[5]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Suelen aparecer concomitantemente enlentecimiento psicomotor, disfunción cognitiva ejecutiva, y alteración del control y la regulación de la conducta. Los pacientes con disfunción ejecutiva presentan alteraciones en el comportamiento orientado hacia un objetivo y pierden la capacidad de predecir las consecuencias de sus acciones o de sus palabras. Los pacientes con disfunción ejecutiva también evidencian escasa agilidad mental y falta de flexibilidad en su pensamiento y en el control de sus acciones. Se distraen fácilmente y muestran tendencia a la perseveración, manifestada cuando la respuesta a una pregunta previa es repetida como respuesta a preguntas posteriores. Los afectados por esta disfunción están desinhibidos y, como consecuencia, cuando se les pide que recuerden un acontecimiento específico, pueden responder locuazmente con algo inventado, fenómeno conocido como confabulación.

Los pacientes con patología prefrontal lateral exhiben mal rendimiento en pruebas de razonamiento abstracto y de agilidad mental. En las pruebas de semejanzas verbales tienden a ser muy concretos y a centrarse en cuestiones específicas. Se distraen fácilmente y son lentos en la realización de las tareas que requieren una atención mantenida. Debido a su rigidez mental y su dificultad para cambiar de esquema, realizan de forma insatisfactoria las pruebas que requieren habilidad para variar sus estrategias de respuesta, como las pruebas de fluidez verbal.

Los pacientes con lesiones frontales mediales muestran a menudo una apatía profunda y carecen de iniciativa y de motivación. Pueden ser parcos en la comunicación y completamente incapaces de expresar emociones, ya sea de rabia, tristeza o alegría. Tienden a ser indiferentes con su entorno, estado que se denomina abulia. La mayoría de los pacientes con patología significativa prefrontal o temporal anterior carecen de introspección sobre el alcance de su comportamiento inapropiado.

Los pacientes con enfermedades de los lóbulos frontales, o de las porciones anteriores de los lóbulos temporales, a menudo presentan cambios de personalidad y alteraciones de la regulación de las acciones personales y la conducta interpersonal. Entre estas alteraciones se incluyen dificultad para el control de los impulsos, escasa amabilidad social (que se manifiesta con comportamiento grosero o comentarios cáusticos), desatención hacia los sentimientos de los demás (falta de empatía) y fracaso general para comprender lo que constituye un comportamiento aceptable en un contexto social concreto. Si la enfermedad subyacente es progresiva, pueden aparecer alteraciones burdas en las reglas de educación en la mesa y pérdida de interés por mantener la higiene personal. Puede existir una conducta sexual inapropiada. Los pacientes con patología importante de los lóbulos frontales también pueden exhibir hiperoralidad (compulsión por introducirse en la boca sustancias no alimenticias). La hiperoralidad es en ocasiones una amenaza para la vida, dependiendo de la sustancia ingerida.

La exploración de una disfunción cognitiva ejecutiva en el lugar de atención al paciente solo aporta una visión superficial de la competencia cognitiva. Una valoración en el laboratorio de neuropsicología aporta una estimación más exhaustiva del grado de enlentecimiento psicomotor y disfunción ejecutiva.

Determinación de la causa

Las lesiones de masa en los lóbulos frontales (p. ej., neoplasias, abscesos cerebrales) pueden provocar síndromes cognitivos y conductuales de disfunción del lóbulo frontal.

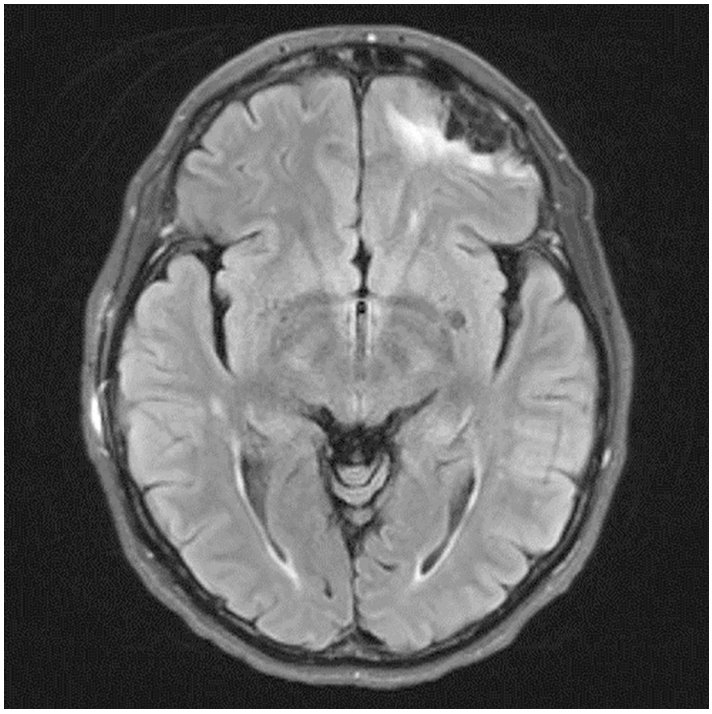

FIGURA 370-4. Traumatismo cerebral. Resonancia magnética axial que muestra encefalomalacia frontopolar izquierda en un paciente que había sufrido una lesión cerebral traumática. Durante el proceso de recuperación había mostrado irritabilidad, aumento de la libido, otros cambios en la personalidad y habla apresurada, aunque esos síntomas se habían resuelto en gran medida 2 años después.

En estas enfermedades, la disfunción cognitiva ejecutiva y la alteración en el control de comportamiento personal se desarrollan en un período de semanas.

En pacientes con traumatismo cerebral agudo (fig. 370-4) (cap. 368), las imágenes cerebrales en el momento de la evaluación médica y quirúrgica inicial revelarán si el cerebro sufrió lesiones traumáticas agudas.[6] Crónicamente, la lesión encefálica aguda puede llevar a encefalomalacia de los lóbulos frontales.

Los accidentes cerebrovasculares[7] y las enfermedades neurodegenerativas, como la degeneración lobular frontotemporal (cap. 371), se asocian a disfunciones y pérdidas cerebrales en los lóbulos prefrontales y temporales anteriores (cap. 371; v. fig. 371-8). Estos trastornos pueden provocar el espectro completo de disfunción cognitiva ejecutiva y una alteración en el control del comportamiento personal durante un período de 1 año o más.

Algunas enfermedades que no dañan directamente la neocorteza frontal o temporal anterior pueden provocar disfunción cognitiva ejecutiva, debido a la interconexión de los lóbulos frontal y temporal anterior con otras regiones corticales y subcorticales. La esclerosis múltiple (cap. 380), un trastorno en las vías de la sustancia blanca, puede provocar anomalías cognitivas y del comportamiento de tipo frontal. De forma similar, la enfermedad de Huntington (cap. 379) y la parálisis supranuclear progresiva, que afectan al núcleo caudado, también pueden simular un síndrome frontal cognitivo y conductual, con disfunción cognitiva ejecutiva y alteraciones en el comportamiento.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Breitenstein C, Grewe T, Floel A, et al. Intensive speech and language therapy in patients with chronic aphasia after stroke: a randomised, open-label, blinded-endpoint, controlled trial in a health-care setting. *Lancet*. 2017;389:1528-38.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Gliebus GP. Memory dysfunction. *Continuum (Minneap Minn)*. 2018;24:727-44.
2. Miller TD, Butler CR. Acute-onset amnesia: transient global amnesia and other causes. *Pract Neurol*. 2022;22:201-8.
3. Volkmer A, Rogalski E, Henry M, et al. Speech and language therapy approaches to managing primary progressive aphasia. *Pract Neurol*. 2020;20:154-61.
4. REhabilitation and recovery of peopLE with Aphasia after StrokE (RELEASE) Collaborators. Dosage, intensity, and frequency of language therapy for aphasia: a systematic review-based, individual participant data network meta-analysis. *Stroke*. 2022;53:956-67.
5. De Simoni S, Jenkins PO, Bourke NJ, et al. Altered caudate connectivity is associated with executive dysfunction after traumatic brain injury. *Brain*. 2018;141:148-64.
6. Corriveau-Lecavalier N, Barnard LR, Lee J, et al. Deciphering the clinico-radiological heterogeneity of dysexecutive Alzheimer's disease. *Cereb Cortex*. 2023; bhad017. [Epub ahead of print.]
7. Skidmore ER, Eskes G, Brodtmann A. Executive function poststroke: concepts, recovery, and interventions. *Stroke*. 2023;54:20-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

371 DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA

DAVID S. KNOPMAN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

ESPECTRO DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE A DEMENCIA

DEFINICIÓN

La demencia es un trastorno cognitivo que conduce a una interferencia en la funcionalidad diaria y da lugar a pérdida de autonomía (tabla 371-1). La demencia puede variar en su gravedad desde leve, cuando un paciente aún puede ser independiente en algunas actividades, hasta grave, cuando aparece la dependencia total. El término deterioro cognitivo leve describe la fase más precoz de la afectación cognitiva sintomática que precede a la demencia leve (tabla 371-2). Los límites para definir la separación entre el deterioro cognitivo leve y la demencia se basan en la preservación o pérdida de la autonomía en la vida diaria. Dada la diversidad de experiencias y circunstancias vitales, la distinción entre deterioro cognitivo leve y demencia es más patente a efectos de claridad conceptual que de precisión operativa. De hecho, el espectro del deterioro cognitivo sintomático conforma una secuencia continua.

La mayoría de los trastornos que dan lugar a deterioro cognitivo sintomático tienen un inicio gradual, una evolución progresiva y aparecen en personas con función cognitiva previamente normal. Algunas enfermedades que producen demencias, como las debidas a enfermedad neurológica aguda o secundarias a un accidente cerebrovascular (cap. 375), encefalitis (cap. 383) o un traumatismo craneoencefálico (cap. 368), pueden comenzar de forma abrupta y luego permanecer estables durante largos períodos de tiempo. Por el contrario, un pequeño subconjunto de demencias, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, tienen un inicio rápido y un curso que puede durar menos de 1 año. También se registra demencia en pacientes con alteraciones del desarrollo y con déficits cognitivos de larga evolución.

TABLA 371-1 DEFINICIÓN DE DEMENCIA

La demencia es un deterioro cognitivo persistente, que interfiere en la capacidad de funcionar en el trabajo o en las actividades habituales; *y* • Representa un deterioro con respecto al nivel previo de funcionamiento y ejecución; *y* • La alteración cognitiva y de la funcionalidad no se explican por *delirium* o un trastorno psiquiátrico mayor
La alteración cognitiva de la demencia se detecta y diagnostica mediante una combinación de: • Anamnesis del paciente y datos de un informador que lo conozca; *y* • Valoración cognitiva objetiva, exploración del estado mental «en el lugar de atención» o pruebas neuropsicológicas
La alteración cognitiva o conductual de la demencia implica *al menos dos* de los siguientes factores: • Alteración de la capacidad para adquirir y recordar nueva información • Alteración del razonamiento y la realización de tareas complejas; deterioro del juicio • Alteración de la capacidad visoespacial • Alteración de las funciones del lenguaje (habla, lectura, escritura) • Cambios de personalidad, conducta o comportamiento

Adaptado de McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:263-269.

TABLA 371-2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DETERIORO COGNITIVO LEVE AMNÉSICO

Presencia de una nueva alteración de la memoria, preferiblemente corroborada por un informador
Pruebas objetivas de un deterioro de la memoria episódica (para la edad)
Funcionamiento cognitivo general normal, medido con una breve evaluación cognitiva
No hay interferencia sustancial en el trabajo, las actividades sociales habituales u otras actividades de la vida diaria
No hay demencia

Adaptado de Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:270-279.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia y la incidencia del deterioro cognitivo leve y la demencia se incrementan a edades avanzadas. Resultan poco habituales antes de los 50 años. En los individuos mayores de 65 años, que constituyen entre el 95 y el 97% de todos los pacientes con demencia, la prevalencia de todos los tipos de demencia es aproximadamente del 7%. En el rango de edad comprendido entre los 65 y los 69 años, la prevalencia de demencia es de solo un 1-2%, aunque se incrementa hasta el 20-25% en el intervalo comprendido entre los 85 y los 89 años, y continúa aumentando de forma constante después. La incidencia de casos nuevos de demencia es de alrededor del 1 por 100 por año a los 70 años y se eleva hasta alrededor de 2-3 casos nuevos por 100 por año a los 80 años. Las tasas de incidencia continúan aumentando hasta la novena y la décima décadas de la vida. La incidencia y la prevalencia del deterioro cognitivo leve son aproximadamente las mismas que las de la demencia. Esto significa, por ejemplo, que la prevalencia de deterioro cognitivo sintomático después de los 65 años es cercana al 14%. Con el espectacular aumento de la longevidad, la carga que representa la demencia para la sociedad se ha incrementado de manera sustancial. Curiosamente, sin embargo, la tasa de incidencia de la demencia ha descendido en las últimas tres décadas, probablemente por un tratamiento mejor y más precoz de los factores de riesgo cardiovascular.[1,2]

En números absolutos, las mujeres padecen bastante más demencia que los hombres, puesto que viven más tiempo. Sin embargo, tanto los hombres como las mujeres presentan el mismo riesgo de demencia ajustado a la edad. Los adultos de raza negra y los de origen latino corren un mayor riesgo de padecer demencia, probablemente debido a las disparidades en el estatus socioeconómico y la atención médica. Entre los factores de riesgo se incluyen el alelo *APOE* ε4, los síntomas depresivos presentes, la exposición a fármacos anticolinérgicos,[3] la aparición a mediana edad de diabetes, hipertensión o hiperlipidemia, y enfermedades vasculares como la fibrilación auricular o el accidente cerebrovascular. Una presión arterial normal reduce el riesgo de demencia,[4] y fijarse como objetivo una presión arterial sistólica inferior a 120 mmHg, en comparación con uno de 140 mmHg, reduce el riesgo combinado de deterioro cognitivo leve y demencia.[A1] Los antecedentes de demencia en los padres antes de los 80 años aumentan el riesgo en 2-6 veces, independientemente de los factores de riesgo genéticos conocidos actualmente. Un estilo de vida saludable puede proteger contra la demencia,[5] y el compromiso intelectual aumenta el rendimiento cognitivo y se asocia a un declive más lento de la función cognitiva.[6]

BIOPATOLOGÍA

El deterioro cognitivo sintomático es la culminación de una disfunción en los hemisferios cerebrales, especialmente en las cortezas de asociación, las formaciones hipocámpicas, sus estructuras nucleares subcorticales de apoyo (p. ej., los núcleos caudados, el tálamo) y sus interconexiones en la sustancia blanca. Las enfermedades concretas que producen deterioro cognitivo leve y demencia lo hacen al afectar a zonas específicas de la corteza cerebral, los núcleos subcorticales o las vías subyacentes en la sustancia blanca, que unen las distintas regiones corticales. Especialmente en pacientes mayores de 75-80 años, la mayoría de las demencias tienen una base multifactorial, en lugar de obedecer a un único proceso biológico. Se cree que la incapacidad de eliminar los productos de desecho del metabolismo cerebral, ya sea mediante el reciclaje endosómico o mediante la eliminación por transporte masivo hacia las vías del líquido cefalorraquídeo, es un proceso que en última instancia provoca con frecuencia demencia en las enfermedades neurodegenerativas.[7,8]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cualquiera de los principales dominios de la cognición –memoria episódica, funcionamiento cognitivo ejecutivo, función visoespacial o lenguaje– puede verse afectado en la demencia (cap. 370). Puesto que la enfermedad de Alzheimer es la causa de deterioro cognitivo leve y demencia más frecuente, en la mayoría de los pacientes con demencia, la manifestación inicial y más intensa es la amnesia anterógrada En otras patologías demenciantes, los déficits en otros dominios cognitivos pueden ser dominantes. Aunque las personas con deterioro cognitivo leve suelen conservar cierta conciencia de su pérdida de capacidades cognitivas, un aspecto dominante y prácticamente invariable de la demencia consiste en la falta de introspección (anosognosia) sobre la extensión de las propias pérdidas cognitivas y funcionales.

También son frecuentes en la demencia los síntomas neuropsiquiátricos. La apatía y la falta de iniciativa casi siempre están presentes. Son frecuentes la depresión y la ansiedad, como también la irritabilidad, la paranoia, el pensamiento delirante y las alucinaciones. La funcionalidad diaria de los pacientes con demencia se ve condicionada. En la demencia inicial es probable que haya dificultades relacionadas con la gestión de las cuestiones económicas, en el manejo de medicación, en viajar de forma independiente, en la preparación de las comidas y en el cumplimiento de las citas. En la enfermedad más avanzada se hacen evidentes las dificultades para las actividades básicas de la vida diaria, como bañarse, vestirse, asearse y alimentarse. Las demencias secundarias a patología cerebrovascular o enfermedad con cuerpos de Lewy se asocian a menudo a alteraciones específicas en la motilidad, la coordinación, la marcha o el equilibrio. La enfermedad de Alzheimer no presenta alteraciones motoras asociadas.

DIAGNÓSTICO

Exploración clínica

El deterioro cognitivo leve y la demencia son diagnósticos estrictamente clínicos, basados en la evidencia de disfunción cognitiva, tanto a partir de la anamnesis como de la exploración del estado mental. Los elementos clave de la anamnesis se deduce de los interrogantes planteados: ¿Qué evidencia hay de alteraciones en uno o más dominios de la cognición? ¿Qué evidencia existe de la repercusión en la funcionalidad diaria? Se requiere la exploración del estado mental para establecer que la capacidad de alerta está preservada (es decir, el paciente no sufre *delirium* [cap. 361]) y para determinar qué áreas específicas de la cognición muestran alteraciones objetivables de forma directa. Para diagnosticar el síndrome de una demencia no existe ninguna prueba de laboratorio que supere a la anamnesis clínica y la exploración del estado mental. Sin embargo, las pruebas de laboratorio son fundamentales para determinar la causa del trastorno cognitivo.

La exploración del estado mental está basada en los principios de la neurología cognitiva (cap. 370). Es precisa la exploración del estado mental en el lugar de atención al paciente con una prueba como el miniexamen mental para distinguir una demencia moderada o grave de los estados cognitivos normales (v. tabla 361-5). Sin embargo, en el deterioro cognitivo leve y la demencia leve, las exploraciones del estado mental en el lugar de atención al paciente carecen de sensibilidad (esto es, fracasan para diagnosticar algunos casos en el espectro más leve de la dolencia). Para pacientes con sospecha de deterioro cognitivo o demencia leves, las pruebas neuropsicométricas constituyen un complemento útil a las citadas exploraciones. También es importante la exploración neurológica para la evaluación de signos de causas específicas de las enfermedades, como signos de patología cerebrovascular (p. ej., hemiparesia [cap. 375]) y signos de patología extrapiramidal (p. ej., rigidez, bradicinesia o temblor de reposo [cap. 378]).

Diagnóstico diferencial

El deterioro cognitivo leve y la demencia deben distinguirse de otros trastornos de la cognición (fig. 371-1).[9] El *delirium* (cap. 361) también afecta directamente a la cognición. Los factores clave para distinguirlo de la demencia consisten en una alteración del nivel de alerta y de atención. Casi siempre el *delirium* tiene un inicio brusco, mientras que la mayoría de los casos de demencia son de inicio gradual.

Las principales enfermedades psiquiátricas (cap. 362), como depresión mayor, trastorno bipolar y esquizofrenia, también pueden alterar la cognición. Sin embargo, en el deterioro cognitivo leve y la demencia, la alteración cognitiva suele ser equivalente a los cambios en el estado de ánimo o del comportamiento o, en su caso, más pronunciada que estos.

Las principales enfermedades que provocan deterioro cognitivo leve y demencia son tres patologías neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer, enfermedad con cuerpos de Lewy y demencia frontotemporal) y la patología cerebrovascular (fig. 371-2).[10] Las enfermedades neurodegenerativas suelen ser de inicio lento y gradual, e inexorablemente progresivas. El deterioro cognitivo leve y la demencia secundarios a patología cerebrovascular pueden ser de comienzo brusco o gradual.

Otras numerosas causas secundarias, mucho menos frecuentes, representan menos del 2% de todas las demencias. La intoxicación por drogas (caps. 365 y 384), los trastornos metabólicos (cap. 189), las infecciones del sistema nervioso central (caps. 381 a 383) y las lesiones estructurales cerebrales (cap. 370) suelen ser de aparición subaguda. Si se diagnostican y tratan a tiempo, los déficits cognitivos mejoran o se resuelven por completo. Diversos medicamentos, como sedantes, analgésicos, corticoides, digoxina y otros, provocan confusión mental, particularmente, aunque no siempre, a niveles tóxicos (cap. 96). Los trastornos metabólicos que también causan confusión subaguda y trastorno cognitivo incluyen el hipotiroidismo o el hipertiroidismo (cap. 207), la deficiencia de vitamina B_{12} (cap. 384), la enfermedad hepática crónica (cap. 139), la insuficiencia renal crónica (cap. 116) y la hipocalcemia o la hipercalcemia (cap. 227). Las infecciones cerebrales virales crónicas, especialmente la infección por el VIH, causan demencia frecuentemente (cap. 359). Las meningitis crónicas en el diagnóstico diferencial de la demencia incluyen la meningitis criptocócica (cap. 309), la meningitis tuberculosa (cap. 299) y la sífilis terciaria (cap. 295). Por último, las lesiones estructurales cerebrales, incluidos los tumores primarios y metastásicos (cap. 175), los hematomas subdurales crónicos (cap. 368) y la hidrocefalia a presión normal, pueden producir un síndrome semejante a la demencia que consiste en un declive de la cognición de forma subaguda o lentamente progresiva con escasez o ausencia de otros síntomas o signos neurológicos.

PRONÓSTICO

Excepto por las causas secundarias de deterioro cognitivo leve y demencia y por las infrecuentes enfermedades provocadas por episodios aislados de daño cerebral (p. ej., traumatismo craneal grave o encefalopatía anóxica), la demencia es un trastorno que invariablemente conduce a un empeoramiento de las funciones cognitivas. Casi todos los pacientes que tienen deterioro cognitivo algo más que leve empeoran en un lapso de varios años, si no fallecen por otras causas. La tasa de deterioro en la cognición es bastante variable entre individuos y, por supuesto, también varía con la enfermedad específica. En general, puede afirmarse que una demencia disminuye la esperanza de vida a la mitad, en comparación con la de personas no dementes.

Cuidados terminales

La fase terminal y los aspectos del cuidado al final de la vida (cap. 3) asociados a las demencias habituales son, en general, bastantes similares.[11] La demencia por sí sola no provoca la muerte, aunque está estrechamente ligada a una disminución de la supervivencia. Los pacientes con demencia suelen morir de las mismas patologías que afectan a personas debilitadas, como sepsis, neumonía, embolia pulmonar o enfermedad cardíaca.

La mayoría de los pacientes con demencia sufre la fase terminal de la enfermedad en hospitales o en centros de cuidados asistidos. Dada la naturaleza progresiva de la mayor parte de enfermedades demenciantes, y su probabilidad de producir una alteración cognitiva y funcional grave y completamente discapacitante, se acepta de modo generalizado que los pacientes con demencia en fases terminales deben recibir medidas de asistencia conservadora. En general, no han de considerarse las sondas de nutrición ni el soporte ventilatorio.

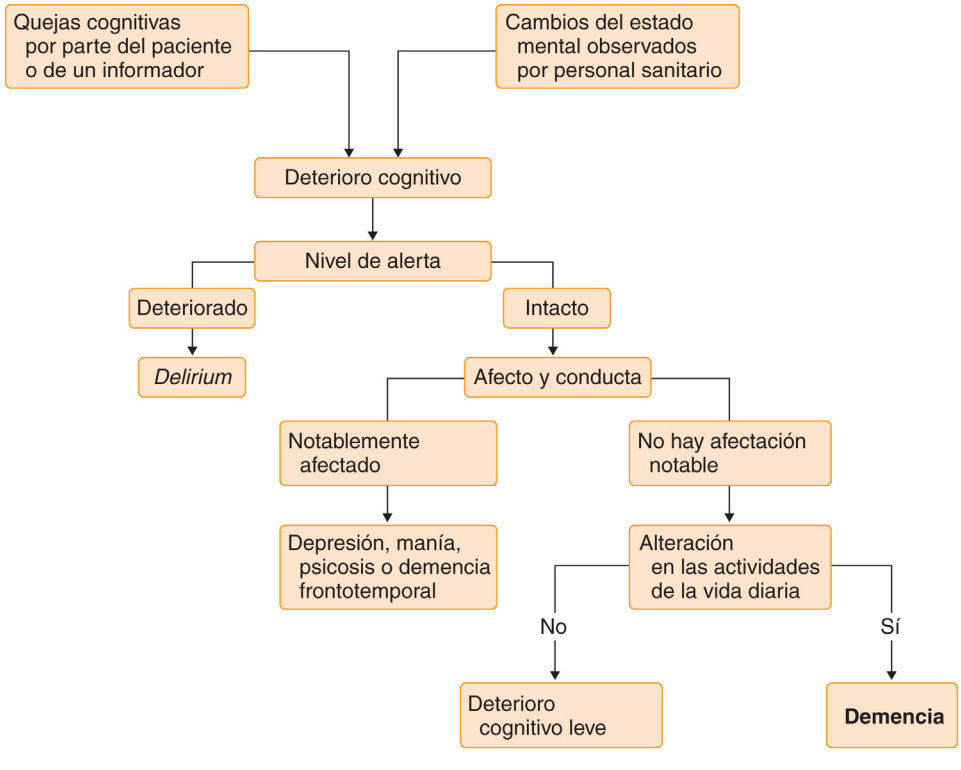

FIGURA 371-1. Diagrama de flujo para establecer el diagnóstico de demencia.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

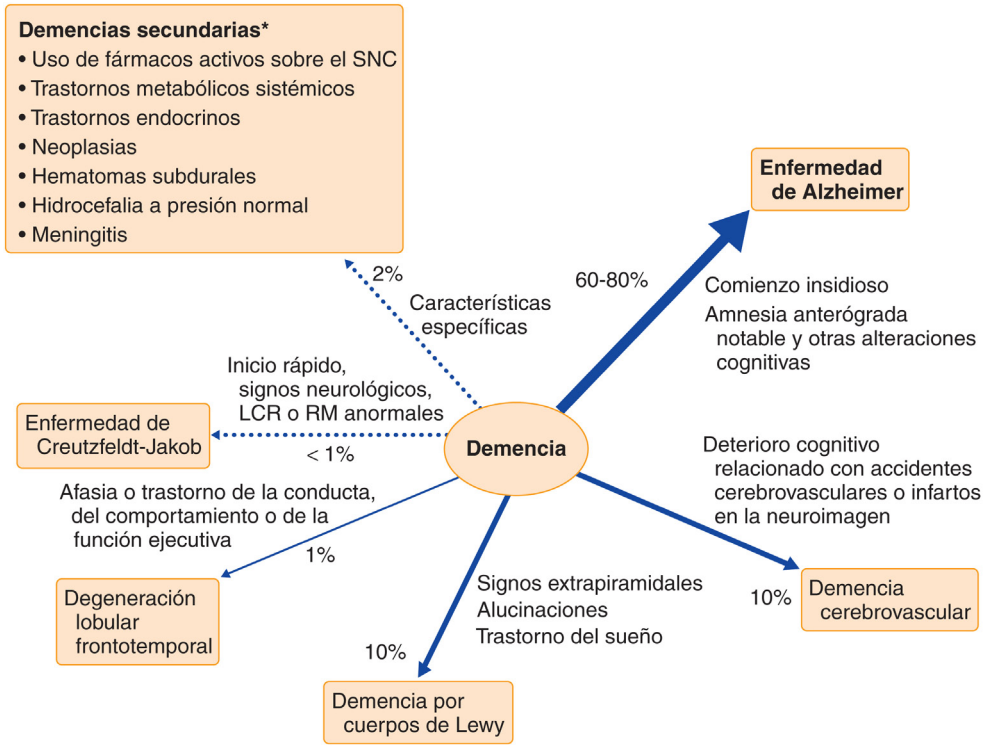

FIGURA 371-2. Diagrama de flujo para el diagnóstico diferencial del deterioro cognitivo leve y la demencia. Los porcentajes de los distintos diagnósticos son aproximados. *La lista de las causas secundarias de demencia no es exhaustiva. LCR, líquido cefalorraquídeo; RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central.

TRATAMIENTO DE LAS PERSONAS CON DETERIORO COGNITIVO LEVE O DEMENCIA

El tratamiento farmacológico de las personas con deterioro cognitivo leve o demencia debe centrarse en la enfermedad específica que causa el trastorno cognitivo. Lamentablemente, en la actualidad solo disponemos de tratamiento sintomático para la demencia de la enfermedad de Alzheimer. Por otra parte, el tratamiento de pacientes con deterioro cognitivo sintomático implica cuestiones que son comunes a todas las etiologías. Los principios de su atención comprenden el descubrimiento del diagnóstico, la formación y grado de apoyo de los cuidadores, la valoración del estado funcional, el cribado y tratamiento de los síntomas conductuales y psiquiátricos, el abordaje de los problemas de seguridad, la valoración de la capacidad de conducir, la planificación de las directrices anticipadas, la valoración del dolor y el tratamiento farmacológico de la demencia.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

DEFINICIÓN

La enfermedad de Alzheimer, cuyo proceso fisiopatológico implica β-amiloidosis y neurodegeneración límbica e isocortical con taupatía, produce un trastorno cognitivo que habitualmente progresa a demencia grave, en la que el síntoma predominante inicial es la amnesia anterógrada (tabla 371-3).[12] El diagnóstico clínico implica que el proceso patológico responsable es de tipo Alzheimer, mientras que el diagnóstico patológico se basa en los hallazgos anatomopatológicos característicos.

EPIDEMIOLOGÍA

Entre el 60 y el 80% de todas las patologías que producen demencia se deben a la enfermedad de Alzheimer. Entre las personas mayores de 65 años, la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer se estima que es del 5%. Como en la demencia en general, la prevalencia se dobla en cada intervalo de 5 años después de los 65 años, y la incidencia continúa aumentando en las décadas décima y undécima de la vida. Tanto los hombres como las mujeres se ven afectados por igual, aunque en términos absolutos bastantes más mujeres padecen una enfermedad de Alzheimer establecida, porque viven más que los hombres. No existen diferencias étnicas o raciales en la propensión a padecer Alzheimer.

Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo establecidos se incluyen edad avanzada y antecedentes familiares. La mayoría de los pacientes con enfermedad de Alzheimer presentan otras patologías cerebrales comórbidas, lo que puede reducir eficazmente el umbral de demencia en las personas que también padecen Alzheimer. Por ejemplo, los factores de riesgo vascular de la mediana edad y las concentraciones elevadas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pueden estar asociadas específicamente a un valor elevado de β-amiloide cerebral más adelante en la vida. El bajo grado de cualificación educativa es un factor de riesgo sistemático, probablemente en parte porque se asocia a una menor reserva cognitiva, aunque el nivel educativo también puede ser un indicador indirecto de otros factores, como el estatus socioeconómico o el entorno médico y psicosocial de la primera infancia, que aumentan el riesgo de enfermedad cerebrovascular concomitante. Los traumatismos craneoencefálicos pueden ser un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer, pero se asocian principalmente a encefalopatía traumática crónica (cap. 368).

TABLA 371-3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DEMENCIA POR ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PROBABLE

El diagnóstico clínico de demencia por enfermedad de Alzheimer probable se establece cuando:
Cumple criterios de demencia (v. tabla 371-1) y la enfermedad tiene las siguientes características: Inicio paulatino: los síntomas tienen un comienzo gradual durante meses o años; *y* Antecedentes bien definidos de empeoramiento de las funciones cognitivas comunicados u observados; *y* Los déficits cognitivos iniciales y más llamativos evidentes en los antecedentes y la exploración son congruentes con un trastorno amnésico (lo más frecuente) o con un trastorno cognitivo no amnésico (menos frecuente) (afasia, trastorno visoespacial o trastorno conductual/disejecutivo)
El diagnóstico de demencia por enfermedad de Alzheimer probable no debe aplicarse cuando hay pruebas significativas de otra enfermedad neurodegenerativa, de enfermedad cerebrovascular extensa o de enfermedad no neurológica concomitante, o del uso de medicación que podría tener un impacto importante sobre las funciones cognitivas
Criterios de investigación para demencia por enfermedad de Alzheimer probable con mayor certeza cuando se dispone de pruebas de imagen o biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo:
La enfermedad de Alzheimer se considera la causa del deterioro cognitivo cuando están alterados los marcadores de β-amiloide (en el líquido cefalorraquídeo o mediante PET) y los marcadores tau (fosfo-tau en el líquido cefalorraquídeo o PET de tau)
Se considera la presencia de fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer, eventualmente con significado etiológico incierto, cuando están alterados los marcadores de β-amiloide (en el líquido cefalorraquídeo o mediante PET), pero no los marcadores tau

PET, tomografía por emisión de positrones.

Adaptado de McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:263-269; y Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14:535-562.

BIOPATOLOGÍA

El diagnóstico histopatológico de la enfermedad de Alzheimer se basa en la presencia de una carga cerebral sustancial de placas neuríticas y de ovillos neurofibrilares. Las placas neuríticas están formadas por un núcleo de péptido β-amiloide agregado, rodeado de neuritas en degeneración, que son fragmentos de axones y dendritas. El β-amiloide

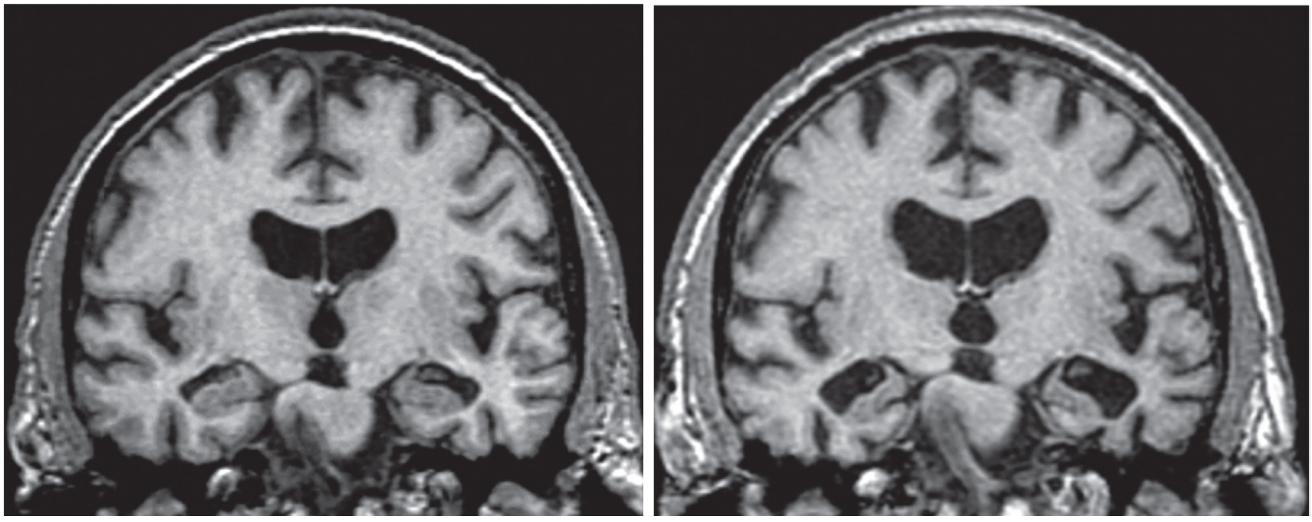

FIGURA 371-3. Imágenes frontales seriadas de resonancia magnética de un paciente con enfermedad de Alzheimer. La imagen de la *izquierda* se obtuvo cuando el paciente estaba clínicamente asintomático. La de la *derecha* se obtuvo 11 años más tarde, cuando el paciente estaba demente. La atrofia del hipocampo se había incrementado de forma drástica entre la primera y la siguiente. (Por cortesía de Maria Shiung y Clifford Jack.)

contiene entre 39 y 42 aminoácidos y deriva proteolíticamente de una proteína mayor, la proteína precursora del amiloide. Los ovillos neurofibrilares son agregados intracelulares de una forma hiperfosforilada de la proteína tau asociada al microtúbulo. La proteína tau alterada se autoagrega y forma ovillos neurofibrilares. En una sección microscópica a bajo aumento de la corteza frontal, temporal o parietal, para establecer un diagnóstico de enfermedad de Alzheimer deben ser visibles al menos seis placas neuríticas y ovillos neurofibrilares.

Fisiopatología

La progresión de los cambios en la β-amiloidosis de la enfermedad de Alzheimer sigue un patrón predecible en términos aproximados. La imagen de tomografía por emisión de positrones (PET) con ligandos que se unen al β-amiloide muestra que el β-amiloide comienza a acumularse en la neocorteza hasta 20 años antes de que exista una demencia. Los agregados solubles de β-amiloide en formas oligoméricas (que consisten en un número reducido de monómeros) pueden ser las moléculas patógenas clave, que finalmente inducen o aceleran un daño neuronal. En el momento en que la demencia clínica debida a enfermedad de Alzheimer está presente, invariablemente se encuentra un gran número de depósitos que contienen péptido β-amiloide en las placas neuríticas de la neocorteza. Las placas neuríticas representan la fase final del proceso del alzhéimer. Puesto que la β-amiloidosis comienza bastante antes de que aparezcan los síntomas clínicos y, probablemente, alcanza una fase de meseta en términos de abundancia, la cantidad de β-amiloidosis no se correlaciona estrechamente con la gravedad de la demencia por Alzheimer.

La extensión regional de los ovillos neurofibrilares en la enfermedad de Alzheimer predice la enfermedad y es paralela a su progresión de un trastorno amnésico a un trastorno cognitivo multidominio. En personas cognitivamente normales, los ovillos neurofibrilares aparecen en el lóbulo temporal medial y en el tronco del encéfalo hacia la cuarta década de la vida. En las personas que vayan a desarrollar enfermedad de Alzheimer, una parte crítica de la fisiopatología consiste en la diseminación transináptica de la patología de los ovillos fibrilares a las áreas de asociación corticales. En el momento en que se desarrollan los síntomas clínicos se encuentran ovillos neurofibrilares en las cortezas de asociación de los lóbulos frontal, parietal y temporal. Solo en las etapas más graves y finales es cuando se hallan ovillos neurofibrilares en la corteza de los lóbulos occipitales, y en las cortezas primarias motoras y sensitivas. La localización de los ovillos neurofibrilares se corresponde fielmente con la evolución clínica de los síntomas específicos y con la gravedad de la enfermedad de Alzheimer. En el deterioro cognitivo leve, la manifestación clínica más precoz de la enfermedad de Alzheimer, la carga más intensa de ovillos neurofibrilares está en la corteza entorrinal y en los hipocampos, precisamente las regiones implicadas en la memoria declarativa episódica. Es característica la atrofia del hipocampo y pueden observarse en la resonancia magnética (RM) reducciones en el volumen del hipocampo (fig. 371-3). La afectación de la neocorteza de asociación con ovillos neurofibrilares representa la correlación histológica de la progresión de la demencia. La RM cuantitativa de pacientes con deterioro cognitivo leve que posteriormente progresan a demencia muestra atrofia progresiva en áreas de asociación claves, como los lóbulos temporales laterales, la corteza cingulada posterior y los lóbulos frontales laterales. Como reflejo de la diseminación a la neocorteza asociativa, de forma característica se ven afectadas las funciones del lenguaje, las visoespaciales y las cognitivas ejecutivas, algún tiempo después de que se produzca una disfunción de la memoria declarativa episódica.

El déficit de neurotransmisores más uniforme en la enfermedad de Alzheimer es el relativo a la transmisión colinérgica. Las células con origen en proyecciones colinérgicas del hipocampo y neocorticales se localizan en el *septum,* la cintilla diagonal y el núcleo basal. Los ovillos neurofibrilares se acumulan en las neuronas de estas regiones a medida que se desarrolla la enfermedad de Alzheimer, aunque también existe evidencia neuroquímica de que estas neuronas están sometidas a estrés en fases mucho más precoces de la enfermedad.

Genética

La abrumadora mayoría de los casos de enfermedad de Alzheimer se deben a una patología esporádica (no genética). Sin embargo, en un número muy reducido de casos, la enfermedad de Alzheimer se produce de forma autosómica dominante. Los tres genes conocidos implicados en la enfermedad de Alzheimer autosómica dominante están directamente involucrados en la producción del péptido β-amiloide. El primero es el gen de la proteína precursora de amiloide *(APP),* localizado en el cromosoma 21q21.3. Más de 60 mutaciones conocidas en este gen conllevan una producción excesiva de β-amiloide y se asocian de forma fiable a un inicio muy precoz (entre los 20 y los 50 años) de la enfermedad. Otra línea de evidencia que implica al gen *APP* con la enfermedad de Alzheimer es la aparición invariable de la histopatología propia del alzhéimer en personas con síndrome de Down (trisomía 21 [cap. 32]), que poseen una copia extra del gen *APP* como resultado de la trisomía.

Los otros dos genes asociados a la enfermedad de Alzheimer autosómica dominante son los genes de la presenilina 1 y 2, localizados en los cromosomas 14q24.3 y 1q31.42. Más de 300 mutaciones de la presenilina 1 son responsables de la mayoría de las enfermedades de Alzheimer autosómicas dominantes. Las mutaciones de la presenilina 2 son las menos frecuentes. Ambos genes codifican una proteína similar conocida como presenilina. La presenilina está implicada en la proteólisis de la molécula APP en el sitio de corte γ. Las mutaciones de la presenilina alteran el equilibrio de los productos de corte de la APP, entre ellos la β-amiloide y otros péptidos que pueden influir en la función sináptica. Las mutaciones de la presenilina se asocian casi siempre a la enfermedad de Alzheimer de aparición precoz (entre los 40 y los 60 años).

Los estudios sobre la agregación familiar de la enfermedad de Alzheimer han mostrado que la enfermedad de comienzo más tardío también comporta riesgos genéticos, aunque, en ella, solo se ha establecido un nexo definitivo con unos pocos genes. El gen más importante relacionado con la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío, localizado en el cromosoma 19q13.2, codifica la apolipoproteína E (apo E), proteína implicada en el transporte de los lípidos. En los seres humanos se determinan tres variantes alélicas del gen de la apolipoproteína E *(APOE),* mediante diferencias en los aminoácidos cisteína y arginina de las posiciones 112 y 158 de la proteína de 299 aminoácidos. Una de las variantes alélicas, con arginina en ambas posiciones, denominada variante ε4, aumenta intensamente en 14 veces el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer en homocigotos y 3 veces en heterocigotos. En varias series casi el 50% de los pacientes con demencia de la enfermedad de Alzheimer, aunque solo el 25% de los controles sin demencia, tienen al menos una copia del alelo ε4 de *APOE.* La presencia de un alelo ε4 de la proteína APOE no siempre provoca alzhéimer, ya que la enfermedad nunca se desarrolla en algunos portadores del genotipo. El mecanismo por el cual el alelo ε4 de *APOE* predispone a la enfermedad de Alzheimer no está establecido, aunque la estructura terciaria de la proteína APOE, con arginina en las posiciones 112 y 158, puede conducir a una unión alterada con el β-amiloide, lo que se traduce en una disminución del aclaramiento de β-amiloide de las células.

Una mutación de sentido erróneo muy infrecuente en el gen *TREM2* también aumenta el riesgo de enfermedad de Alzheimer. La variante R47H de *TREM2* multiplica por tres el

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

riesgo de padecerla. La fisiopatología parece consistir en una afectación de la contención de los procesos inflamatorios, más que en un efecto directo sobre la función neurológica. Existen mutaciones infrecuentes de pérdida de función en *ABCA7*, que inducen uniformemente enfermedad de Alzheimer clásica, pero con una edad de inicio muy variable.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El desarrollo precoz del deterioro cognitivo sintomático debido a la enfermedad de Alzheimer está dominado por las dificultades de la amnesia anterógrada. Algunos de los síntomas habituales incluyen olvido de acontecimientos y conversaciones recientes, colocación errónea de objetos, problemas para recordar las fechas, perderse en entornos conocidos y problemas para acordarse de acabar las tareas que se están realizando. La frecuencia y la gravedad de los lapsus de memoria progresan de alguna dificultad ocasional a fallos más constantes y persistentes.

En el deterioro cognitivo leve y la demencia leve por Alzheimer puede perderse la función de la memoria episódica. La familiaridad con el entorno y el acceso al conocimiento previo permiten a los pacientes manejarse en sus rutinas diarias habituales, dado que para ello no se requiere nada fuera de lo ordinario. Pueden mantener la capacidad para preparar comidas sencillas y para pasear por su barrio sin perderse. Sin embargo, incluso en la enfermedad de Alzheimer leve, es probable que se produzcan errores en la toma de la medicación, en el manejo del dinero o en cuadrar cuentas. Viajar a lugares no conocidos con frecuencia acentúa la confusión. Los cambios de la personalidad acompañan habitualmente a las pérdidas cognitivas. La apatía, la falta de iniciativa, y la pérdida de interés por aficiones y pasatiempos previos son ubicuas en la enfermedad de Alzheimer sintomática precoz.

A medida que progresa la enfermedad, la capacidad para realizar las tareas diarias necesarias se hace cada vez más y más difícil, hasta el punto de que el paciente necesitará ayuda para preparar la comida, pagar los gastos, tomar medios de transporte y mantener el cuidado del hogar. Cuando la enfermedad progresa a fases más graves, requiere asistencia y supervisión en actividades básicas como bañarse, vestirse, asearse y alimentarse.

En las fases terminales de la enfermedad pueden perderse todas las capacidades comunicativas. La motilidad se conserva hasta fases finales de la enfermedad. Los pacientes con demencia de la enfermedad de Alzheimer habitualmente fallecen de enfermedades que afectan a otras personas mayores debilitadas, como sepsis, neumonía e insuficiencia cardíaca.

La duración del curso clínico de la demencia por enfermedad de Alzheimer es prolongada, aunque bastante variable. El tiempo transcurrido desde una demencia leve hasta la muerte puede ser de tan solo 2-3 años o mayor de una década. De los pacientes a los que se les diagnostica una demencia leve, aproximadamente un 10% alcanzan una fase de demencia grave al cabo de 1 año.

En ocasiones poco frecuentes, la enfermedad de Alzheimer se asocia a síntomas notables en otros dominios cognitivos distintos de la memoria. El más frecuente de los síndromes atípicos es uno en el que se registran déficits visoespaciales importantes sin que se produzca la típica amnesia anterógrada grave. Este síndrome se denomina atrofia cortical posterior. Los pacientes con atrofia cortical posterior tienen una evolución más lenta que los que padecen una demencia amnésica típica de la enfermedad de Alzheimer y, hasta las fases graves, presentan una preservación relativa de la función de memoria a corto plazo. Algunos pacientes con otras variantes presentan más disfunción en tareas lingüísticas y ejecutivas que en la memoria por sí misma.[13]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de deterioro cognitivo leve o demencia por enfermedad de Alzheimer es principalmente clínico y se basa en la anamnesis y la exploración.[14] Los elementos clave en la anamnesis son un inicio gradual y una progresión escalonada del deterioro cognitivo, especialmente de la amnesia anterógrada. La exploración del estado mental debe demostrar una alteración de la memoria a corto plazo y otros déficits cognitivos. El diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer ha de plantearse pensarse como un diagnóstico positivo: si la anamnesis y la exploración son compatibles con enfermedad de Alzheimer y si puede verificarse la exclusión de ciertas causas, el diagnóstico puede establecerse con un grado moderado de confianza. Recientes estudios de imagen con PET han demostrado etiologías diferentes al Alzheimer que, en ocasiones, imitan el síndrome amnésico de la enfermedad de Alzheimer.

Los marcadores proteicos del líquido cefalorraquídeo (LCR) (β-amiloide y tau) (v. tabla 371-3)[15] y las imágenes cerebrales (RM estructural, PET con ^{18}fluorodesoxiglucosa [fig. 371-4], tomografía por emisión de positrones de amiloide [fig. 371-5] y tomografía por emisión de positrones de tau [fig. 371-6])[16] se están utilizando en entornos de investigación para mejorar la precisión del diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer como causa del deterioro cognitivo sintomático. Por ejemplo, la PET de amiloide y el Aβ42/t-tau y Aβ42/p-tau en LCR pueden identificar la enfermedad de Alzheimer en estadio temprano con sensibilidades de alrededor del 97% y especificidades de alrededor del 83%, y son alternativas a pruebas más invasivas y costosas como la PET. En el futuro, estas pruebas podrían utilizarse en la práctica clínica para ayudar a discriminar la enfermedad de Alzheimer de otras enfermedades neurodegenerativas.[17] En terapéutica experimental, ahora se están realizando esfuerzos para emplear el LCR o biomarcadores para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer antes de que los individuos desarrollen síntomas.

Diagnóstico diferencial

En el contexto clínico o de laboratorio deben excluirse diversas afecciones que comparten similitudes con la enfermedad de Alzheimer (v. fig. 371-2). Una es la demencia con cuerpos de Lewy, sugerida por la presencia de parkinsonismo, alucinaciones visuales notables y un trastorno específico del sueño. En la necropsia, a menudo coexisten los procesos patológicos de la enfermedad con cuerpos de Lewy y de la enfermedad de Alzheimer, lo que sugiere que los diagnósticos se solapan. La degeneración frontotemporal es indicada por cambios notables en el comportamiento y la personalidad o por dificultades importantes del lenguaje en una fase temprana de la evolución clínica. La esclerosis del hipocampo presenta hallazgos neuropatológicos específicos, pero es difícil distinguirla de la enfermedad de Alzheimer por sus características clínicas. La combinación de un trastorno amnésico lentamente progresivo, una atrofia hipocámpica pronunciada y ausencia de amiloide cerebral elevado puede sugerir el diagnóstico. Otras afecciones neurodegenerativas en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer son la enfermedad de Huntington (cap. 379), la parálisis supranuclear progresiva (cap. 379), la degeneración corticobasal (cap. 379), la esclerosis lateral amiotrófica (cap. 387) y la enfermedad de Wilson (cap. 195). Sin embargo, estas enfermedades tienen invariablemente manifestaciones motoras destacadas al principio de su evolución. La hidrocefalia de presión normal (v. más adelante) es una causa infrecuente de demencia asociada con un trastorno de la marcha.

La demencia provocada por patología cerebrovascular resulta particularmente complicada de distinguir de la enfermedad de Alzheimer (v. más adelante). El hecho de que ambas coexistan con frecuencia requiere que los clínicos consideren ambas simultáneamente.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

No existen tratamientos preventivos establecidos para el deterioro cognitivo leve ni para la demencia debida a enfermedad de Alzheimer.[A2] Aunque una dieta sana, el ejercicio físico y las actividades de esparcimiento estimulantes cognitivamente son opciones razonables, la evidencia que respalda su valor para prevenir la demencia es escasa. Actualmente también es insuficiente la evidencia válida para recomendar una dieta o un programa de actividad física o de actividades cognitivas idóneos para el tratamiento del deterioro cognitivo sintomático. Una intervención multidominio constató retraso del empeoramiento cognitivo en una población finlandesa de edad avanzada que tenía factores de riesgo cardiovasculares preexistentes. Sin embargo, otro ensayo de una intervención realizada en Francia (con entrenamiento cognitivo, actividad física y nutrición) no consiguió demostrar beneficios.

Tratamientos basados en la evidencia

Hace tiempo que la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. (FDA) aprobó dos clases de fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer: los inhibidores de la colinesterasa y la memantina, un antagonista de los receptores de glutamato.[18] El fundamento para el empleo de colinomiméticos (donepecilo, 5 o 10 mg/día; galantamina de liberación inmediata, 16 o 24 mg/día) o rivastigmina (6-12 mg/día por vía oral o 4,5-9 mg/día en parche cutáneo) lo constituyen las reducidas concentraciones de marcadores colinérgicos en la neocorteza de pacientes que fallecen de enfermedad de Alzheimer. Los tres fármacos retrasan la progresión de los síntomas en una medida estadísticamente significativa, aunque clínicamente mínima, del orden de 6-12 meses en pacientes con demencia de leve a moderada por alzhéimer.[A3] Por ejemplo, el donepecilo muestra cierto beneficio, reduciendo el desarrollo de demencia en los pacientes con deterioro cognitivo leve al cabo de 1 año, pero no a los 3 años. Además, los pacientes que habitan en la comunidad y que han sido tratados con donepecilo para la enfermedad de Alzheimer moderada o grave durante al menos 3 meses, y que continúan tomándolo en dosis de 10 mg/día, pueden tener beneficios funcionales durante los 12 meses siguientes, en comparación con los pacientes que lo suspenden.[A4] Se comercializan dosis más altas de donepecilo y rivastigmina, pero en ninguno de los casos se ha demostrado una eficacia superior a las dosis estándar. La memantina, que es un antagonista no competitivo de afinidad baja a moderada del receptor de *N*-metil-D-aspartato, que actúa sobre la neurotransmisión del glutamato, parece retrasar la progresión del deterioro funcional en los pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a grave, en dosis de 10 mg dos veces al día. En cada paciente en concreto, sin embargo, a menudo no se observa una mejoría clara con el tratamiento.

En 2023, la FDA aprobó el anticuerpo antiamiloide lecanemab para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, basándose en su capacidad para reducir la cantidad de β-amiloide observada en la PET, a lo largo de 18 meses, en pacientes con deterioro cognitivo leve o demencia leve por Alzheimer. En un ensayo clínico aleatorizado, el lecanemab retrasó el deterioro de la función y la cognición aproximadamente en un 27% en comparación con el placebo, pero el fármaco también se ha asociado a edema cerebral y hemorragia.[A5] El aducanumab, otro anticuerpo antiamiloide, fue aprobado por la FDA en 2021, pero su utilidad es incierta. Otro anticuerpo antiamiloide, el donanemab, ha mostrado resultados similares.[A6]

Excepto en los pacientes con deficiencia de folato o de vitamina B_{12}, los suplementos de vitamina B no son eficaces en la ralentización del deterioro cognitivo. El tratamiento de la diabetes (cap. 210) y la hipertensión (cap. 64)

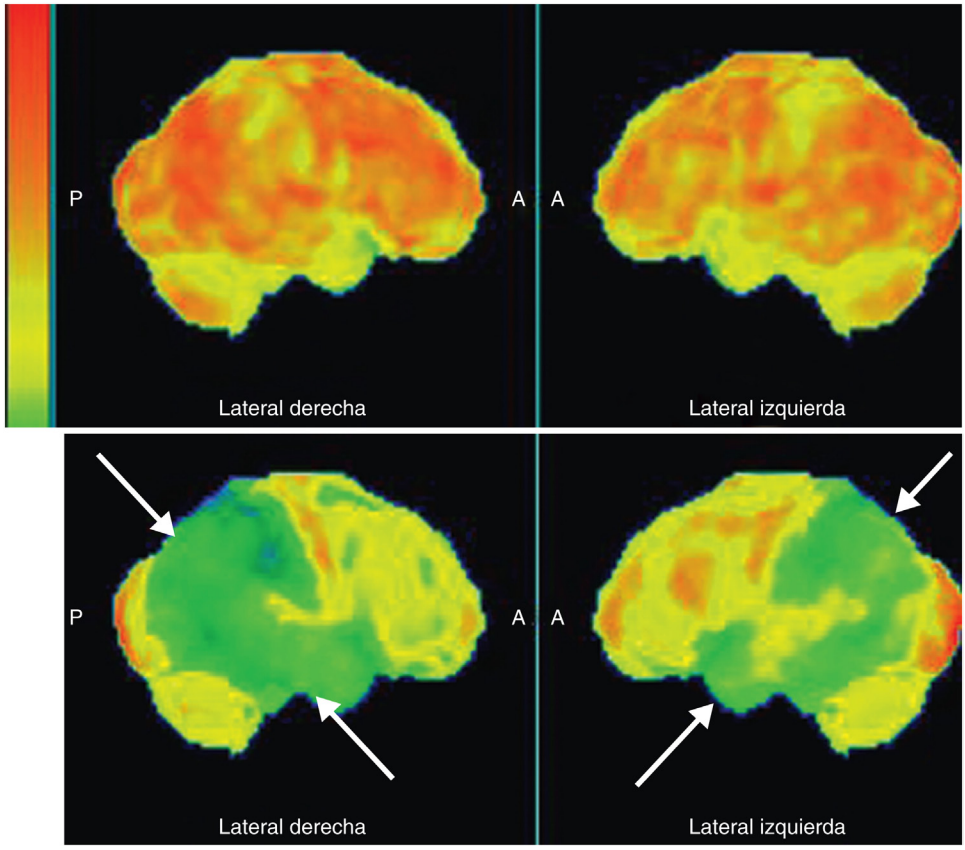

FIGURA 371-4. Tomografía por emisión de positrones con ^{18}fluorodesoxiglucosa en un paciente con demencia por enfermedad de Alzheimer. Las reconstrucciones por ordenador del cociente regional de captación de glucosa de la superficie cortical (usando la protuberancia como referencia) muestran colores más calientes (*amarillo* y *naranja*) en las zonas de captación normal de glucosa, mientras que los colores más fríos (*verde* y *azul*) indican hipometabolismo. La imagen superior es de un individuo sano de la misma edad. La imagen inferior es de un paciente con demencia por enfermedad de Alzheimer característica, y muestra hipometabolismo en las regiones corticales temporales y parietales *(flechas)*.

es beneficioso por otras razones, aunque no está claro que tales tratamientos alteren el curso de la enfermedad de Alzheimer.

Un estudio de pacientes con enfermedad de Alzheimer moderadamente grave mostró que la vitamina E era eficaz para retrasar la progresión y que también puede ser beneficiosa en los pacientes con enfermedad leve a moderada.[A7] Los complejos multivitamínicos no son eficaces, y los ensayos de fármacos que se unen a los péptidos β-amiloides o bloquean el receptor 6 de la 5-hidroxitriptamina tampoco han tenido éxito.[A8] Los antidepresivos generalmente son ineficaces y sus efectos adversos aumentan cuando se emplean para tratar a los pacientes con alzhéimer.

El ejercicio no es útil para prevenir el deterioro cognitivo ni para ralentizar la progresión después de que la enfermedad se vuelve sintomática.[A9,A10] El apoyo a los familiares que se ocupan de los pacientes es fundamental. Los grupos de apoyo de la Alzheimer Association (disponible en http://www.alz.org) pueden ayudar a las familias a adaptarse a la enfermedad.

Las cuestiones importantes relacionadas con la seguridad comprenden supervisión de medicamentos, supervisión de las cuestiones económicas y vigilancia estrecha del uso de automóviles por parte de los pacientes. La utilización de otro tipo de maquinaria potencialmente peligrosa, armas de fuego, aplicaciones y equipamiento debe vigilarse cuidadosamente o, en los casos en los que proceda, impedirse. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer a menudo vagan de un lugar a otro y pueden perderse a distancias alejadas de su hogar. La identificación de los pacientes puede prevenir desenlaces trágicos.

PRONÓSTICO

Las personas que presentan amiloide elevado y tau elevada en la PET tienen un riesgo mucho mayor de sufrir un deterioro cognitivo en comparación con las que presentan grados menores de anomalías de alzhéimer en la PET.[19] La enfermedad de Alzheimer es progresiva inevitablemente, por lo que se desarrollan una alteración cognitiva grave y una dependencia completa de otras personas en casi todos los pacientes, a menos que mueran de forma prematura. La enfermedad de Alzheimer también contribuye, de hecho, a la muerte prematura. La tasa de mortalidad en pacientes con alzhéimer es aproximadamente de un 10% al año. En pacientes con demencia avanzada, la mortalidad a los 6 meses es de alrededor del 55%. Se asocian a mal pronóstico la neumonía, la fiebre y los problemas de alimentación.

DETERIORO COGNITIVO DEBIDO A ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

DEFINICIÓN

La enfermedad cerebrovascular supone una contribución importante al deterioro cognitivo en etapas tardías de la vida. Para que un trastorno cognitivo pueda atribuirse a patología cerebrovascular desde una perspectiva neuropatológica, debe existir un grado suficiente infarto cerebral, en localizaciones conocidas, que sea responsable de déficits cognitivos en ausencia de otros cambios neuropatológicos neurodegenerativos (tabla 371-4). Cuando la enfermedad cerebrovascular provoca deterioro cognitivo que no es lo suficientemente grave para reunir criterios de demencia, se conoce como deterioro cognitivo vascular.

EPIDEMIOLOGÍA

En los estudios clínicos, hasta el 20% de los pacientes con demencia presentan patología cerebrovascular. Al igual que la enfermedad de Alzheimer, esta demencia es menos frecuente en pacientes menores de 65 años y se incrementa de forma mantenida posteriormente. En los estudios neuropatológicos, alrededor del 25% de todos los casos de demencia presentan algún componente vascular. Aproximadamente la mitad de ellos corresponden a demencias vasculares relativamente puras; el resto consiste en patología vascular mixta con enfermedad de Alzheimer. Los hombres y las mujeres se ven afectados por igual.

Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo de deterioro cognitivo vascular se incluyen patología cardiovascular, fibrilación auricular, niveles altos de glucosa, diabetes e hipertensión. No existen factores protectores conocidos distintos del tratamiento de los factores de riesgo. Las poblaciones con tasas altas de enfermedad vascular generalizada deben tener tasas más elevadas de demencia vascular, aunque la mortalidad paralela por patología cardiovascular puede enmascarar en parte la relación con la salud cerebral. Los microinfartos contribuyen a la atrofia encefálica y el deterioro cognitivo, particularmente antes de que la demencia sea clínicamente evidente. En el primer año tras un accidente cerebrovascular, el riesgo de desarrollo de demencia es unas 9 veces mayor que la tasa en personas sin accidente cerebrovascular, y el riesgo se correlaciona con la gravedad de los déficits relacionados con el accidente cerebrovascular.[20] El riesgo sigue siendo aproximadamente el doble en los años siguientes.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

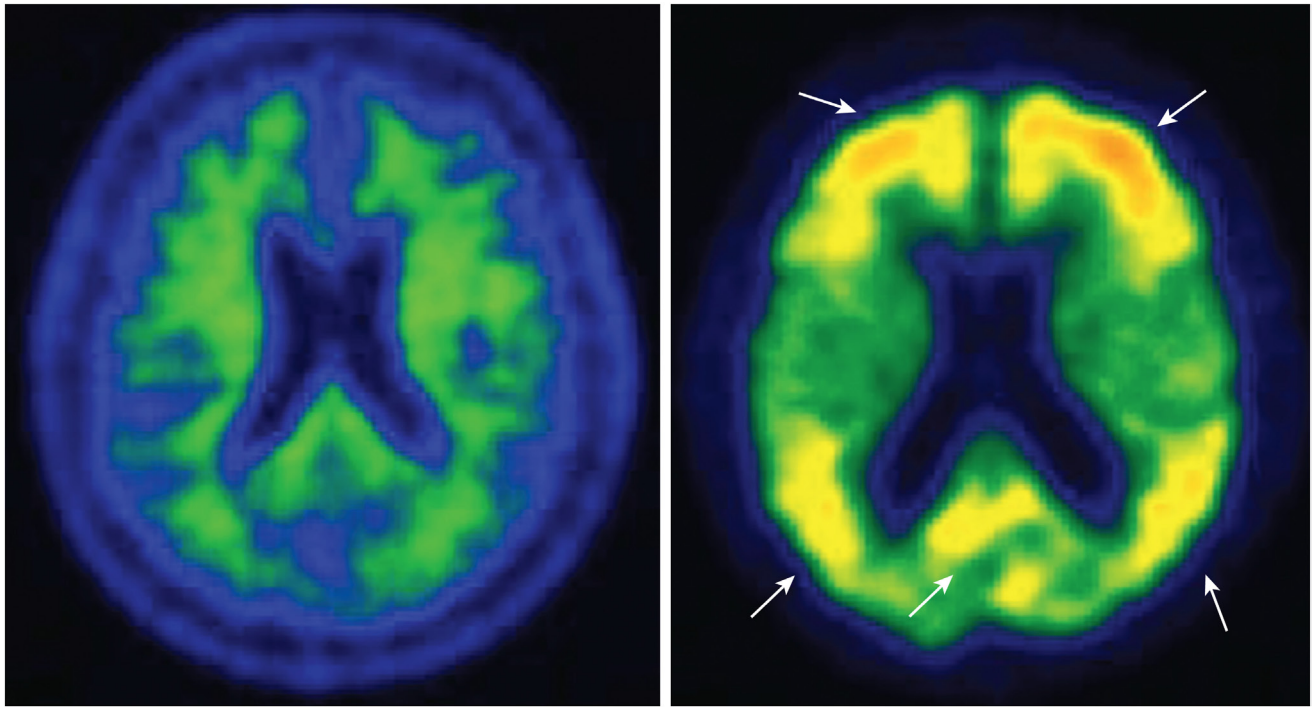

FIGURA 371-5. Tomografía por emisión de positrones (PET) de amiloide en un paciente con demencia por enfermedad de Alzheimer. En esta imagen axial de PET con compuesto B de Pittsburgh-^{11}C, el corte de la *izquierda* es de un individuo sin retención cortical de amiloide. La señal *verde* representa niveles bajos de unión inespecífica a la sustancia blanca. A la *derecha,* imagen de un paciente con demencia por enfermedad de Alzheimer que muestra la retención llamativa de la sustancia para visualizar el amiloide en las cortezas frontal, parietal y del cíngulo posterior *(flechas).*

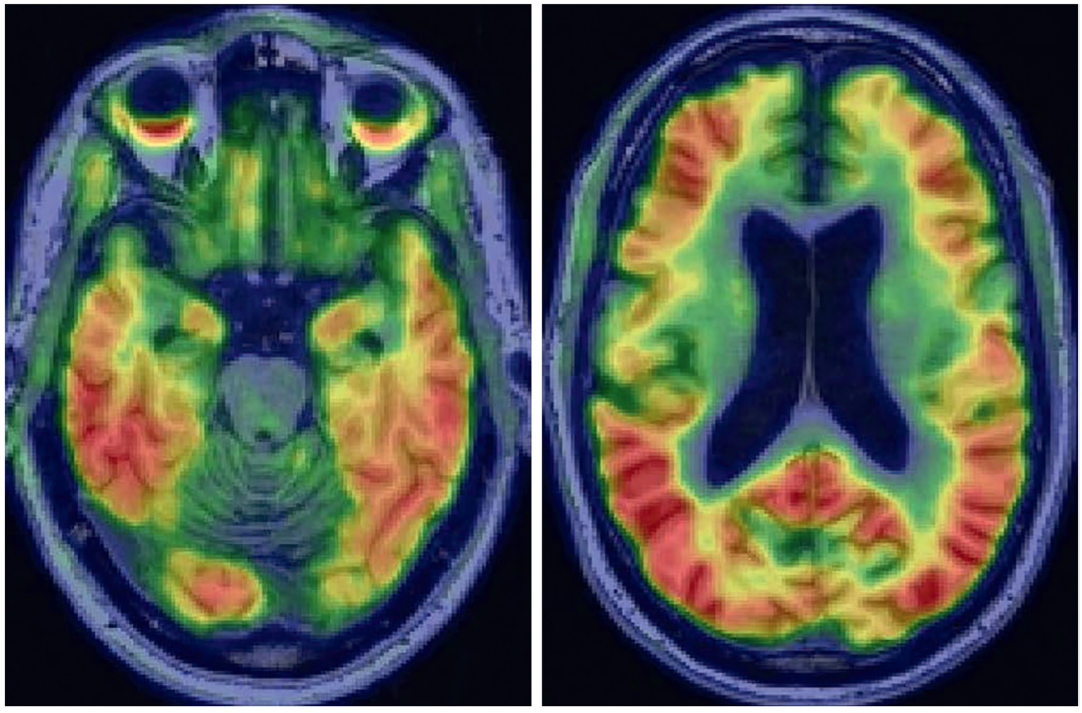

FIGURA 371-6. Tomografía por emisión de positrones (PET) de AV1451 (tau) de un paciente con demencia por enfermedad de Alzheimer. En las imágenes axiales puede observarse la señal de la PET de tau en los lóbulos temporales y parietales. La imagen de la *izquierda,* a la altura de los lóbulos temporales, muestra el aumento de señal (*rojo* y *amarillo*) que representa el depósito de tau. La imagen de la *derecha* a la altura de los ventrículos laterales muestra que el depósito de tau es más extenso en los lóbulos parietales, incluida la precuña de los lóbulos parietales mediales, y en los lóbulos frontales laterales.

BIOPATOLOGÍA

La mayor parte de la patología vascular que provoca deterioro cognitivo se debe a ateroesclerosis. Uno de los mecanismos implicados son los grandes infartos territoriales, como los secundarios a enfermedad oclusiva en los principales vasos cerebrales, incluidas las arterias carótidas y las arterias cerebrales anterior, media y posterior (cap. 376). Un segundo mecanismo, que se produce a nivel arteriolar, suele causar infartos de volumen mucho menor que los infartos territoriales y que se localizan normalmente en el tálamo, los ganglios basales y la sustancia blanca subcortical. Ambos procesos pueden detectarse mediante RM cerebral. Los infartos territoriales más pequeños, o los infartos arteriolares más grandes en las formaciones del hipocampo, el tálamo medial, los núcleos caudados y las áreas de asociación parietal, tienen muchas probabilidades de producir deterioro cognitivo, pero no necesariamente demencia. Los infartos territoriales más pequeños o los infartos arteriolares fuera de esas localizaciones estratégicas no tienen a veces consecuencias cognitivas. Los microinfartos, que son pequeñas áreas de infarto invisibles a simple vista, pero que pueden observarse con el microscopio óptico, también contribuyen a la demencia. En las series de pacientes con demencia vascular se describen mucho más frecuentemente infartos lagunares y microinfartos que infartos extensos. La presencia simultánea de enfermedad de Alzheimer es frecuente en la demencia vascular.

Existen otras causas infrecuentes de deterioro cognitivo vascular. La arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL) es una enfermedad hereditaria, muy poco frecuente. que normalmente se hace clínicamente evidente entre los 30 y los 50 años, y provoca patología grave de la sustancia blanca, cefaleas y demencia. La causa de la CADASIL es una mutación del gen *notch3* en el cromosoma 19q12. La angiopatía cerebral amiloidea, una β-amiloidosis en la que el péptido β-amiloide se acumula en la media de las arterias de pequeño a mediano calibre de las leptomeninges y de la corteza cerebral superficial, provoca hemorragias cerebrales que, si se producen en número suficiente y en localizaciones críticas, pueden causar demencia. La angiopatía cerebral amiloidea también se observa en la enfermedad de Alzheimer, aunque sus manifestaciones hemorrágicas pueden ocurrir en personas con escasa evidencia clínica de enfermedad de Alzheimer y evidencia histopatológica modesta. La vasculitis cerebral (cap. 249) supone una causa muy rara de demencia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro de los cambios cognitivos en pacientes con patología cerebrovascular es amplio. Los síndromes cognitivos más habituales en ella son deterioro cognitivo leve, demencia con amnesia anterógrada notable, y demencia con cambios importantes de la personalidad y de las funciones ejecutivas. Algunos pacientes con deterioro cognitivo vascular sin demencia pueden presentar déficits solo en un dominio (cap. 370). Como consecuencia de un infarto o una hemorragia cerebral en las regiones perisilvianas del hemisferio dominante, se producen diversos síndromes afásicos. Un infarto o una hemorragia en las regiones temporooccipitales o parietooccipitales puede provocar trastornos de la cognición visual, como alexia o agnosia visual. Los infartos en los núcleos caudados, particularmente si son bilaterales, producen un síndrome cognitivo que incluye tanto amnesia como alteración de las funciones ejecutivas, por lo que simula una demencia. También causan demencia los infartos extensos del lóbulo parietal derecho. Los infartos talámicos mediales o de las formaciones del hipocampo pueden originar amnesia aislada.

TABLA 371-4 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME DE DEMENCIA PRODUCIDO POR PATOLOGÍA CEREBROVASCULAR (DETERIORO COGNITIVO VASCULAR)

Deterioro cognitivo leve según la definición de la tabla 371-1 o demencia según la definición de la tabla 371-1
Patología cerebrovascular clínicamente relevante demostrable mediante *cualquiera* de los siguientes rasgos:
Inicio de los trastornos cognitivos o empeoramiento drástico de un trastorno existente que se produjo dentro de los 3 meses después de un accidente cerebrovascular, donde este se define como un déficit neurológico focal de inicio agudo debido a un infarto cerebral en el que los síntomas y signos persisten durante más de 24 h
Evidencia en neuroimagen de infartos cerebrales bilaterales en el tálamo y rostrales a él

La evolución de los síntomas en el deterioro cognitivo vascular no sigue un patrón estereotipado. En algunos, el síndrome cognitivo puede permanecer estático. En otros, nuevos accidentes cerebrovasculares pueden provocar un deterioro sustancial de las funciones cognitivas. Algunos pacientes con deterioro cognitivo vascular experimentan deterioro gradual. Los pacientes con deterioro cognitivo vascular sin demencia o con demencia vascular pueden presentar también otros signos neurológicos típicos, como hemiparesia, hemianopsia, cambios hemisensitivos o alteraciones de pares craneales.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de deterioro cognitivo vascular se basa en la anamnesis y la exploración neurológica. La neuroimagen, preferiblemente mediante RM, resulta esencial para establecer la presencia de infartos. Las características diagnósticas fundamentales del deterioro cognitivo vascular son: 1) que el trastorno cognitivo haya comenzado a los 3 meses del episodio ictal clínico, y 2) que deben existir infartos cerebrales múltiples bilaterales en los hemisferios cerebrales visibles en los estudios de neuroimagen (fig. 371-7). La presencia de un nexo temporal entre el inicio y el empeoramiento del deterioro cognitivo y un accidente cerebrovascular es importante para demostrar que la enfermedad cerebrovascular es etiológicamente relevante en el deterioro cognitivo. La identificación mediante neuroimagen de infartos cerebrales en la corteza cerebral, los ganglios basales, el tálamo y la sustancia blanca cerebral posee un valor obvio para establecer la presencia de patología cerebrovascular. Al contrario que la detección de infartos reales en la neuroimagen, la presencia de hiperintensidades de la sustancia blanca sin infartos en la RM cerebral es mucho menos específica.

La precisión en el diagnóstico clínico de la enfermedad cerebrovascular como causa de deterioro cognitivo es inferior en general a la de la enfermedad de Alzheimer. La combinación de: 1) relación temporal entre demencia y accidente cerebrovascular, y 2) evidencia en la neuroimagen de infartos cerebrales, posee especificidad diagnóstica para la demencia vascular, pero carece de sensibilidad. Unos criterios diagnósticos más laxos (v. tabla 371-4) son más sensibles, pero menos específicos. El diagnóstico alternativo habitual es de enfermedad de Alzheimer y, normalmente, no es posible saber si esta existe de manera concomitante ni en qué grado.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

La carga de enfermedad cerebrovascular al final de la vida puede atenuarse mediante el tratamiento de los factores de riesgo vascular en la mediana edad. Con el tratamiento enérgico precoz y durante el resto de la vida de la diabetes (cap. 210), la hipertensión (cap. 64) y la hiperlipidemia (cap. 190), así como con la anticoagulación profiláctica en los pacientes con fibrilación auricular (cap. 52), el número de infartos cerebrales debe reducirse, con una disminución correspondiente del número de casos de demencia vascular. La evidencia de esta asociación surge de estudios a gran escala, en los que el tratamiento de la hipertensión redujo la frecuencia de accidente cerebrovascular y de demencia incidente.[A11] Tras el desarrollo de la demencia vascular, los inhibidores de la colinesterasa han mostrado algunos beneficios, puramente sintomáticos. Sin embargo, un objetivo más importante es mitigar el daño cerebrovascular en curso abordando los mismos factores de riesgo vascular que causaron el deterioro cognitivo.

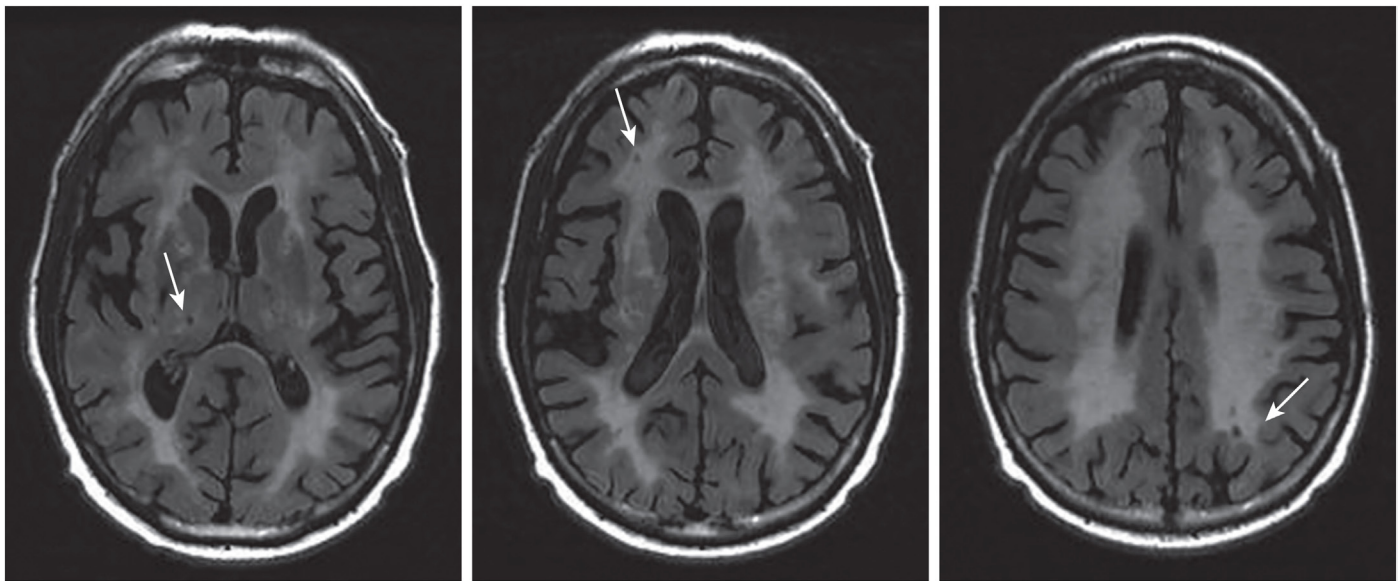

FIGURA 371-7. Resonancia magnética axial de un paciente con enfermedad cerebrovascular extensa. Las imágenes muestran hiperintensidades extensas de la sustancia blanca bilaterales. También existen infartos lagunares *(flechas)*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PRONÓSTICO

Puede esperarse que con frecuencia los pacientes con demencia vascular presenten una patología cardiovascular grave y una probabilidad mayor de accidentes cerebrovasculares futuros y de episodios isquémicos cardíacos. La supervivencia de pacientes con demencia vascular es peor que la de pacientes con demencia de la enfermedad de Alzheimer.

DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY

DEFINICIÓN

La demencia con cuerpos de Lewy es un trastorno demenciante, con múltiples facetas, en el que la patología subyacente incluye cuerpos de Lewy en las estructuras límbicas y corticales (tabla 371-5). Algunos clínicos diferencian a los pacientes en los que el parkinsonismo precedió al trastorno cognitivo y aquellos en los que el trastorno cognitivo se produjo simultáneamente, o antes, del trastorno del movimiento. Esta distinción puede tener alguna utilidad en la práctica clínica, aunque existen muy pocas diferencias clínicas o neuropatológicas basadas en las distintas secuencias de síntomas y signos. El diagnóstico de demencia con cuerpos de Lewy es, en principio, similar tanto al de demencia como al de enfermedad de Parkinson (cap. 378) en la misma persona, si bien la *demencia con cuerpos de Lewy* es un término con connotaciones más amplias, debido a la presencia de otras características (alucinaciones, fluctuaciones y trastorno del sueño) que pueden ser más evidentes que el trastorno del movimiento.

EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia del deterioro cognitivo leve o la demencia con cuerpos de Lewy es aproximadamente de una cuarta parte con respecto a la de la demencia de la enfermedad de Alzheimer. La patología con cuerpos de Lewy es más habitual con el aumento de la edad y su prevalencia también se incrementa con el envejecimiento. Al igual que con las otras demencias, no hay diferencias étnicas o raciales conocidas, aunque la demencia con cuerpos de Lewy es, en ocasiones, más frecuente en hombres. No existen factores de riesgo conocidos. Se desarrolla una demencia hasta en el 30% de los pacientes con enfermedad de Parkinson, y la edad avanzada constituye el factor de riesgo principal.

TABLA 371-5 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME DE DEMENCIA ASOCIADO A PATOLOGÍA CON CUERPOS DE LEWY

Deterioro cognitivo leve según la definición de la tabla 371-1 o demencia según la definición de la tabla 371-1
Características clínicas centrales (es característico que las tres primeras aparezcan de manera precoz y puedan persistir durante toda la evolución) 1. Estado cognitivo fluctuante, con variaciones pronunciadas de la atención y el estado de alerta 2. Alucinaciones visuales recurrentes que normalmente están bien formadas y detalladas 3. Trastorno de conducta durante el sueño REM, el cual puede preceder al deterioro cognitivo 4. Una o más características principales espontáneas de parkinsonismo: bradicinesia (definida como enlentecimiento del movimiento y disminución de la amplitud o la velocidad), temblor de reposo o rigidez
Características clínicas que lo apoyan Sensibilidad intensa a fármacos antipsicóticos; inestabilidad postural; caídas repetidas; síncope u otros episodios transitorios de falta de respuesta; disfunción autónoma grave, como estreñimiento, hipotensión ortostática, incontinencia urinaria; hipersomnia; hiposmia; alucinaciones en otras modalidades; delirios sistematizados; apatía, ansiedad y depresión
Biomarcadores indicativos Reducción de captación del transportador de dopamina en los ganglios basales, demostrada mediante SPECT o PET Gammagrafía miocárdica con ^{123}yodo-MIBG alterada (baja captación) Confirmación polisomnográfica de sueño REM sin atonía
Se puede diagnosticar demencia con cuerpos de Lewy probable si: a. Están presentes dos o más características clínicas centrales de demencia con cuerpos de Lewy con o sin presencia de biomarcadores indicativos, o b. Está presente solo una característica clínica central, pero con uno o más biomarcadores indicativos
No debe diagnosticarse demencia con cuerpos de Lewy probable basándose solo en los biomarcadores

MIBG, metayodobencilguanidina; PET, tomografía por emisión de positrones; REM, movimientos oculares rápidos; SPECT, tomografía computarizada por emisión monofotónica.
Tomado de McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2017;89:88-100.

BIOPATOLOGÍA

La patología de la demencia con cuerpos de Lewy es una mezcla de enfermedad de los cuerpos de Lewy y de la enfermedad de Alzheimer. En general, cuanto más activa sea la patología con cuerpos de Lewy, menos abundante será la del alzhéimer. Los cuerpos de Lewy, inclusiones intraneuronales que contienen α-sinucleína, se encuentran en el núcleo basal, la *pars compacta* de la sustancia negra, el *locus caeruleus*, otras estructuras del tronco del encéfalo, la amígdala, la circunvolución cingular y la neocorteza. Las localizaciones iniciales de los cuerpos de Lewy son el tronco encefálico, donde afectan a los núcleos implicados en el sueño y la vigilia, y la sustancia negra, el *locus caeruleus* y los núcleos de los nervios craneales IX y X. Normalmente, el núcleo basal, la corteza transentorrinal, la circunvolución cingulada y la neocorteza se ven implicados más tarde.

En la patología con cuerpos de Lewy, la proteína α-sinucleína se pliega de forma anómala y se agrega intraneuronalmente. Se han observado mutaciones del gen de la α-sinucleína en algunas familias con enfermedad de Parkinson autosómica dominante, aunque la amplia mayoría de los casos de demencia con cuerpos de Lewy es esporádica. Las mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa *(GBA1)* confieren un mayor riesgo de demencia con cuerpos de Lewy y enfermedad de Parkinson.[21]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Entre las manifestaciones clínicas del deterioro cognitivo leve y la demencia con cuerpos de Lewy se incluyen cuatro anomalías principales: el trastorno cognitivo, el trastorno neuropsiquiátrico, el trastorno motor, y el trastorno del sueño y la vigilia. El trastorno cognitivo puede diferir de la demencia por Alzheimer, aunque existe un solapamiento considerable.[22] En un paciente típico con demencia con cuerpos de Lewy, los déficits visoespaciales, la alteración en la concentración y los trastornos de la atención dominan el cuadro. En algunos pacientes, los déficits en las funciones ejecutivas son similares a los que se observan en la degeneración lobular frontotemporal. Habitualmente hay amnesia anterógrada, pero más leve que en la demencia de la enfermedad de Alzheimer. Los déficits del lenguaje no son llamativos. Entre las manifestaciones neuropsiquiátricas de la demencia con cuerpos de Lewy se incluyen apatía significativa, falta de iniciativa y depresión, y pueden ser más discapacitantes que los síntomas cognitivos. Entre las manifestaciones motoras se incluyen bradicinesia, trastornos de la marcha, alteraciones posturales y rigidez. El temblor de reposo resulta menos habitual en la demencia con cuerpos de Lewy, en pacientes en los que el trastorno cognitivo aparece antes que el parkinsonismo. Las alucinaciones visuales, las fluctuaciones del estado de alerta y los trastornos del sueño REM forman parte de un trastorno más amplio de la regulación del sueño y la vigilia. Con frecuencia, las alucinaciones visuales son muy gráficas, detalladas y extravagantes, quizás porque los fenómenos de las ensoñaciones del sueño entremezclan en la vigilia. Los pacientes con demencia con cuerpos de Lewy presentan fluctuaciones importantes en su nivel de alerta y en el despertar de un día para otro.

El trastorno del comportamiento asociado al sueño REM (cap. 374) es un tipo de parasomnia, en el que los pacientes exhiben un comportamiento de actuación de los sueños, a menudo con gestos violentos y amenazantes. Los pacientes relatan que sienten como si hubieran sido cazados por alguien o por algo. Su comportamiento, mientras están dormidos, consiste en un habla excesiva, con gritos y sacudidas, a menudo hasta el punto de golpear a su acompañante en la cama o de caerse de ella. El trastorno del comportamiento asociado al sueño REM puede preceder al desarrollo de enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy en años.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de demencia con cuerpos de Lewy se basa en la información clínica que corrobora la presencia de alteraciones de la cognición, la función motora, el comportamiento neuropsiquiátrico y la vigilia. Con frecuencia, la exploración neuropsicológica reglada resulta útil para evaluar con detalle la memoria, y las funciones ejecutiva y visoespacial. La neuroimagen solo tiene una función limitada en el diagnóstico de la demencia con cuerpos de Lewy, aunque la captación reducida del transportador de dopamina en los ganglios basales en la tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) aumenta la probabilidad de establecer el diagnóstico cuando los déficits motores son sutiles.

Diagnóstico diferencial

Otra alteración que debe considerarse en pacientes con demencia y un trastorno del movimiento es la parálisis supranuclear progresiva (cap. 379), que puede asemejarse a una demencia con cuerpos de Lewy, en términos tanto de la demencia como del trastorno motor. En la parálisis supranuclear progresiva es mucho menos probable que los pacientes presenten trastornos del despertar y muestran normalmente otros síntomas y signos distintivos, como la parálisis supranuclear de la mirada característica y otros hallazgos del tronco del encéfalo. Las degeneraciones corticobasales, pertenecientes a la familia de las demencias lobulares frontotemporales (v. más adelante), también pueden producir un trastorno del movimiento y demencia. La enfermedad de Huntington (cap. 379) se asocia a demencia y a trastorno del movimiento, aunque, en ella, el trastorno motor incluye corea y atetosis notables, no presentes en la demencia con cuerpos de Lewy.

Hidrocefalia a presión normal

La hidrocefalia a presión normal, que es infrecuente en relación con la demencia con cuerpos de Lewy y la enfermedad de Alzheimer, se caracteriza normalmente por la tríada de trastorno de la marcha, demencia e incontinencia urinaria.[23] La alteración de la dinámica del flujo de LCR en el sistema ventricular parece reducir el metabolismo periventricular y, también, inducir lesión en los axones periventriculares. Puede sospecharse una hidrocefalia de presión normal cuando la tomografía computarizada o la resonancia magnética muestran un agrandamiento ventricular, cisuras de Silvio ensanchadas, bolsas de LCR convexas y surcos estrechos en el vértice. El tratamiento consiste en la colocación de una derivación ventriculoperitoneal, pero es difícil predecir qué pacientes responderán. Los estudios de imagen para medir el flujo de LCR a través del acueducto de Silvio o para medir el flujo de LCR radiomarcado no han sido útiles. Algunas veces se utiliza la respuesta clínica a la evacuación de un volumen grande (p. ej., 30 ml) de LCR mediante punción lumbar para seleccionar a pacientes para cirugía, aunque su valor predictivo positivo y negativo a este respecto no está aclarado. Solo cerca de un tercio de los pacientes que responden inicialmente a la derivación tienen un beneficio persistente al cabo de 3 años.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con deterioro cognitivo por cuerpos de Lewy es complejo, debido a la aparición simultánea de trastornos cognitivo, neuropsiquiátrico, motor y del sueño.[24] El tratamiento del trastorno motor se lleva a cabo con fármacos antiparkinsonianos, como la levodopa-carbidopa al 25/100, dos comprimidos tres veces al día (cap. 378). Debe instaurarse un tratamiento con levodopa para la demencia con cuerpos de Lewy si hay alteraciones manifiestas de la marcha o el equilibrio que amenacen la seguridad e interfieran en la autonomía del paciente. La levodopa puede empeorar las alucinaciones y agudizar los estados confusionales, aunque ello no debe impedir un ensayo de tratamiento si los síntomas motores plantean riesgos de seguridad o interfieren en la autonomía.

Los inhibidores de la colinesterasa (p. ej., el donepecilo en una dosis de mantenimiento de 10 mg diarios o el parche de rivastigmina en una dosis de mantenimiento de 9,5 mg diarios), que no agudizan los síntomas parkinsonianos, tienen un efecto beneficioso sobre los síntomas neuropsiquiátricos y, quizá, sobre el trastorno cognitivo.[A12] Las alteraciones autónomas, como incontinencia urinaria, pueden ser difíciles de tratar en las personas con deterioro cognitivo debido a la enfermedad con cuerpos de Lewy, porque los medicamentos prescritos habitualmente tienen perfiles farmacológicos anticolinérgicos. Los fármacos anticolinérgicos tienen un riesgo bien definido de aumento de la confusión.

Las alucinaciones y la agitación alteran la calidad de vida de los pacientes y familiares, y requieren tratamiento frecuentemente. Algunos antipsicóticos que, por otra parte, podrían controlar estos síntomas, agudizan de forma importante el parkinsonismo en la demencia con cuerpos de Lewy. Habitualmente se recomiendan los antipsicóticos atípicos, aunque la experiencia a partir de los ensayos clínicos controlados a este respecto es insuficiente. Muchos especialistas en trastornos del movimiento prefieren utilizar quetiapina, en dosis de 25-200 mg/día, o clozapina, en dosis de 6,25-50 mg/día, porque parece que estos fármacos presentan las tasas más bajas de efectos secundarios de tipo extrapiramidal. Sin embargo, no es posible realizar ninguna afirmación firme sobre la eficacia relativa de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento de las alucinaciones de la demencia con cuerpos de Lewy, especialmente teniendo en cuenta la posibilidad de que los antipsicóticos atípicos puedan estar asociados a una mortalidad mayor de la esperada.

El trastorno del comportamiento del sueño REM (cap. 374) puede ser discapacitante, aunque no existen ensayos clínicos controlados que aporten información sobre el tratamiento. Algunos especialistas en trastornos del sueño utilizan melatonina, 3-12 mg, o clonacepam, 0,5-2 mg, administrados a la hora de acostarse.

El tratamiento de los síntomas depresivos puede mejorar sustancialmente la funcionalidad de un paciente. La utilización de alguno de los antidepresivos de nueva generación, como sertralina (25-100 mg/día) o citalopram (10-20 mg/día), es a menudo beneficiosa y no interfiere necesariamente en el manejo de los otros síntomas (cap. 362).

PRONÓSTICO

Al contrario que los pacientes con demencia por alzhéimer, algunos estudios muestran que los pacientes con demencia con cuerpos de Lewy presentan un curso más rápidamente progresivo y una supervivencia menor. Como resultado de la combinación de manifestaciones, los pacientes con demencia con cuerpos de Lewy pueden presentar discapacitad en menos tiempo.

DEGENERACIÓN LOBULAR FRONTOTEMPORAL

DEFINICIÓN

Las degeneraciones lobulares frontotemporales son un grupo de trastornos neurodegenerativos con manifestaciones clínicas distintivas, y predilección por la corteza prefrontal y temporal anterior. El síndrome clínico más frecuente es el trastorno de la conducta y de las relaciones personales (comportamiento), con pérdida de las funciones ejecutivas (tabla 371-6). Con frecuencia este síndrome se denomina simplemente variante conductual de demencia frontotemporal. Otros síndromes dentro del espectro clínico de la degeneración lobular frontotemporal implican aspectos diferentes del lenguaje o disfunción motora de las extremidades.

TABLA 371-6 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA VARIANTE CONDUCTUAL DE LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

Para cumplir los criterios de variante conductual de demencia frontotemporal debe estar presente el siguiente síntoma: Muestra deterioro progresivo de conducta o de la función cognitiva por la observación o los antecedentes (proporcionados por un informador que lo conozca)
Para cumplir los criterios de **posible** variante conductual de demencia frontotemporal deben estar presentes **tres** de los siguientes síntomas conductuales/cognitivos, que sean persistentes o recurrentes en los **primeros 3 años desde el inicio:** Desinhibición conductual precoz, con conducta social inadecuada, malos modales, pérdida del decoro, o actos impulsivos, temerarios o descuidados Apatía o inercia precoz Pérdida precoz de simpatía o empatía Conducta perseverante, estereotipada o compulsiva/ritualista precoz Hiperoralidad y cambios dietéticos, como alteración en las preferencias alimentarias, atracones de comida, aumento del consumo de alcohol o cigarrillos y exploración o ingesta de objetos incomestibles El perfil neuropsicológico muestra déficits ejecutivos/generativos en relación con la preservación de la memoria y las funciones visoespaciales
La variante conductual de demencia frontotemporal probable se diagnostica cuando **todos los factores siguientes** están presentes: Cumple criterios de variante conductual de demencia frontotemporal posible Deterioro funcional significativo presente, según refiere el cuidador Resultados en las pruebas de imagen que demuestran atrofia frontal y/o temporal anterior en la RM o la TC, o hipoperfusión o hipometabolismo frontal en la PET o la SPECT
El diagnóstico de variante conductual de demencia frontotemporal **no debe** aplicarse cuando el patrón de los déficits se explica mejor por un diagnóstico psiquiátrico, otros trastornos no degenerativos del sistema nervioso o trastornos médicos

PET, tomografía por emisión de positrones; RM, resonancia magnética; SPECT, tomografía computarizada por emisión monofotónica; TC, tomografía computarizada.
Adaptado de Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain.* 2011;134:2456-2477.

EPIDEMIOLOGÍA

Al contrario que la enfermedad de Alzheimer, las degeneraciones lobulares frontotemporales presentan una edad pico de inicio entre los 50 y los 70 años, y la incidencia declina después de los 70 años. En pacientes con demencia menores de 70 años, la degeneración lobular frontotemporal representa el 10-20% de los casos. Sin embargo, a lo largo del espectro completo de edades, las degeneraciones lobulares frontotemporales son mucho menos frecuentes que la demencia de la enfermedad de Alzheimer, la demencia con cuerpos de Lewy o la demencia vascular. Los hombres y las mujeres se ven afectados por igual. Salvo antecedentes familiares, no hay factores de riesgo conocidos para el desarrollo de degeneraciones lobulares frontotemporales.

BIOPATOLOGÍA

El síndrome clínico de la degeneración lobular frontotemporal es determinado por la localización lobular de la patología. La patología prefrontal o temporal anterior derecha y la atrofia cerebral provocan síndromes conductuales similares a los de la demencia frontotemporal. La afectación frontal izquierda tiende a producir una afasia progresiva no fluida. La afectación predominante del lóbulo temporal anterior izquierdo puede provocar una demencia semántica.

En términos histopatológicos, las degeneraciones lobulares frontotemporales se dividen en tres grupos: aquellas cuyas inclusiones contienen la proteína tau asociada a microtúbulos, aquellas cuyas inclusiones contienen la proteína 43 de unión al ADN TAR (TDP-43) y aquellas cuyas inclusiones contienen la proteína fusionada en el sarcoma, otra proteína de unión a los ácidos ribonucleicos. Este último grupo es mucho menos frecuente que los dos primeros. Cada tipo incluye formas tanto determinadas genéticamente como esporádicas.

Entre las variedades positivas para tau está la enfermedad de Pick, en la que se observan inclusiones intracelulares tau-positivas conocidas como cuerpos de Pick. Existen otros subtipos positivos para tau, como la parálisis supranuclear progresiva, la degeneración corticobasal y un trastorno asociado a mutaciones en el gen tau. Más de 65 mutaciones del gen *MAPT,* en el cromosoma 17q21, se asocian casi siempre a síndromes de degeneración lobular frontotemporal autosómicos dominantes, cada uno con un fenotipo clínico y neuropatológico ligeramente diferente.[25] El más frecuente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

es una mutación de prolina por leucina en el codón 301, localizado en el exón 10. El gen tau sufre una división alternativa que produce seis isoformas de la proteína tau. Las mutaciones patológicas parecen alterar esa escisión de las isoformas alternativas, lo que afecta de forma adversa a la unión de la proteína tau a los microtúbulos en las neuronas. Una unión disminuida de tau a los microtúbulos es perjudicial para la función del microtúbulo y la integridad neuronal.

Las degeneraciones lobulares frontotemporales positivas para TDP-43 son casi igual de frecuentes. La inmunotinción muestra que son inclusiones características que contienen TDP-43. Las mutaciones en el gen de la granulina *(GRN),* también localizado en el cromosoma 17q21, causan formas familiares autosómicas dominantes de degeneración lobular frontotemporal, con inclusiones positivas para TDP-43, con una penetrancia de casi el 100%. En la actualidad, 130 mutaciones diferentes en el gen de la granulina se han relacionado con degeneraciones lobulares frontotemporales. Todas las mutaciones conducen a la degradación prematura del ARN mensajero, un proceso denominado desintegración mediada por mutaciones sin sentido, que provoca una reducción de aproximadamente el 50% de la proteína progranulina, lo que se conoce como *haploinsuficiencia.* No está clara la función normal de la granulina en el cerebro y se desconoce la base fisiopatológica de la demencia en personas con mutaciones del gen de la granulina. En el momento actual también se desconoce el nexo entre las alteraciones en TDP-43 y las mutaciones en *GRN.*

Una tercera mutación genética importante, implicada en las degeneraciones lobulares frontotemporales asociadas con inclusiones TDP-43, es la expansión de hexanucleótido de alta penetrancia en el gen *C9ORF7,* localizado en el cromosoma 9p21. Esta mutación es la más frecuente de las mutaciones que causan degeneración lobular frontotemporal y esclerosis lateral amiotrófica (cap. 387).

Las degeneraciones lobulares frontotemporales causadas por mutaciones en el gen del sarcoma fusionado *(FUS)* son mucho menos frecuentes. Estos casos presentan la variante conductual de la demencia frontotemporal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del síndrome de demencia frontotemporal comienzan de manera gradual. Son síntomas precoces frecuentes la apatía, la falta de iniciativa y el aplanamiento del afecto. A medida que progresa la enfermedad aparece el espectro completo de los cambios conductuales asociado a la enfermedad de los lóbulos frontal y temporal anterior. En las valoraciones cognitivas, los pacientes pueden mantener preservadas las funciones mnésicas, aunque de forma característica tienen dificultad en las pruebas de funciones ejecutivas cognitivas. Cuando la demencia frontotemporal progresa a fases moderadas o graves, los cambios conductuales siguen siendo notables, pero la enfermedad se hace más difícil de distinguir de otras demencias, como la enfermedad de Alzheimer. La neuropatología de la variante conductual de demencia frontotemporal puede ser positiva para tau o positiva para TDP-43.

En algunos pacientes con degeneraciones lobulares frontotemporales se desarrollan síntomas y signos de enfermedad de la motoneurona (cap. 387), como debilidad, atrofia y fasciculaciones en las extremidades o en la musculatura bulbar. En otros pacientes con degeneración lobular frontotemporal se desarrolla una apraxia apendicular asimétrica, que es parte del síndrome corticobasal. También aparecen características de la parálisis supranuclear progresiva en pacientes con la variante conductual de demencia frontotemporal.

Los trastornos afásicos a menudo son la manifestación inicial en los pacientes con degeneración lobular frontotemporal. Los dos síndromes más característicos son una variante no fluida/agramatical de la afasia progresiva primaria y la variante semántica de la afasia progresiva primaria. La variante no fluida/agramatical de la afasia progresiva primaria se observa en pacientes que muestran vacilación al seleccionar las palabras para hablar, un problema que puede ser difícil de apreciar por los demás al principio. La anomia es un signo precoz. Gradualmente, el habla del paciente se hace lacónica y trabajosa. Finalmente se desarrolla un habla agramatical, apráxica, no fluida. Los pacientes no tienen déficits en otros campos cognitivos. Otros pacientes con afasia progresiva primaria no fluida/agramatical finalmente pueden mostrar mutismo virtual, aunque parecen tener preservada la memoria y las funciones visoespaciales. Los pacientes con afasia no fluida/agramatical a menudo presentan hallazgos neuropatológicos tau-positivos.

La variante semántica de la afasia progresiva primaria, previamente conocida como demencia semántica, es un trastorno que implica una pérdida del reconocimiento del significado de las palabras o los objetos. Un paciente con esta variante también puede no reconocer los objetos (agnosia de los objetos) y las caras de las personas (prosopagnosia). La demostración más llamativa del déficit en la variante semántica de la afasia progresiva primaria se observa cuando un paciente puede pronunciar el nombre de un objeto (p. ej., un reloj), pero no decir para qué sirve cuando se le pregunta. A menudo los pacientes con variante semántica tienen preservada la capacidad de aprender una lista de palabras, aunque esté disminuido el conocimiento de su significado. Los pacientes con esta variante generalmente tienen hallazgos neuropatológicos positivos para TDP-43.

No todos los pacientes con afasia progresiva primaria presentan un síndrome bien delimitado. Aunque las variantes semántica y no fluida/agramatical casi siempre se deben a degeneración lobular frontotemporal, otras variantes se asocian a enfermedad de Alzheimer, especialmente una en la que predominan los problemas para encontrar las palabras (la variante logopénica de la afasia progresiva primaria).

DIAGNÓSTICO

Primero debe sospecharse una degeneración lobular frontotemporal como causa de un trastorno cognitivo o conductual en un contexto clínico basado en la aparición de uno de los síndromes clínicos distintivos, como una demencia frontotemporal (v. tabla 371-6), o de uno de los subtipos afásicos.[26] La exploración neuropsicológica ayuda al diagnóstico mediante la detección de anomalías en la función ejecutiva y al verificar que la función mnésica está preservada, como ocurre a menudo. En todos los síndromes de degeneración lobular frontotemporal, una RM que muestre atrofia focal de los lóbulos frontal (fig. 371-8) o temporal (fig. 371-9) es altamente probable que sea diagnóstica. La imagen mediante PET con fluorodesoxiglucosa también es útil cuando el diagnóstico clínico no es seguro y la RM no resulta diagnóstica.

TRATAMIENTO

No existe un abordaje sintomático específico de la degeneración lobular frontotemporal. En pacientes con agitación, paranoia, delirios o conducta obsesiva se usan antipsicóticos atípicos (p. ej., quetiapina, 25-200 mg/día), aunque no hay disponibles ensayos clínicos controlados.[27] No se dispone de tratamientos preventivos o modificadores de la enfermedad para la degeneración lobular frontotemporal.

PRONÓSTICO

Los síndromes específicos de degeneración lobular frontotemporal presentan diferencias marcadas en su curso clínico y su pronóstico. En pacientes con síntomas y signos relacionados con la motoneurona, el pronóstico resulta generalmente malo, con una supervivencia de solo 2 años desde el momento del diagnóstico. Los pacientes con la variante semántica y la variante no fluida de la afasia progresiva primaria experimentan evoluciones mucho más extensas y graduales; la supervivencia más allá de los 10 años no es infrecuente. La propia variante conductual de la demencia frontotemporal también puede tener una evolución más prolongada.

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB Y OTRAS ENFERMEDADES PRIÓNICAS CLÁSICAS

Las enfermedades priónicas son afecciones neurodegenerativas de los seres humanos y otros mamíferos. En ellas, una proteína cerebral normal, conocida como proteína priónica (PrP), se agrega en una conformación anormal, y puede actuar como un agente infeccioso llamado prion y transmitir la enfermedad a otro huésped. La mayoría de las formas humanas de la enfermedad priónica se engloban en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ).

EPIDEMIOLOGÍA

Las enfermedades priónicas tienen una incidencia de 1 a 2 casos por millón al año.[28] Alrededor del 90% de los casos son esporádicos y la mayoría de los restantes son genéticos, mientras que las causas dietéticas y yatrógenas representan menos del 1% de los casos en la mayoría de las poblaciones humanas.

La enfermedad esporádica aparece a cualquier edad, con una incidencia máxima en la octava década. Las formas genéticas alcanzan su máximo en la sexta década.

La enfermedad priónica infecciosa incluía antiguamente el *kuru,* que se identificó en la tribu fore de Nueva Guinea y se propagaba por prácticas de canibalismo ritual. La variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob provocada por la ingestión de carne de ganado vacuno infectado por la enfermedad priónica probablemente causó menos de 250 casos de encefalopatía espongiforme, predominantemente en Gran Bretaña. Ese brote no se ha vuelto a producir desde la década de los noventa. Otras enfermedades priónicas animales (la tembladera en las ovejas y la caquexia crónica en los ciervos) no se han transmitido a los humanos. La transmisión yatrógena de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob puede originarse, de manera muy ocasional, por instrumentos quirúrgicos contaminados y trasplantes de córnea.

BIOPATOLOGÍA

En la enfermedad priónica, una forma anormalmente agregada de PrP, denominada PrP^{Sc}, se acumula en el cerebro y asimila la forma normal de PrP en el agregado patológico, de modo que la PrP normal pierde su estructura α-helicoidal y forma láminas β. Las formas hereditarias son causadas por más de 20 mutaciones autosómicas dominantes de alta penetrancia en la secuencia codificante de la PrP del gen *PRNP.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La edad típica de aparición de la ECJ esporádica y hereditaria se sitúa entre los 50 y los 70 años. La presentación inicial puede consistir en síntomas neuropsiquiátricos, como depresión, apatía o alteraciones del sueño; síntomas motores, como ataxia cerebelosa, parkinsonismo, mioclonía o espasticidad, o déficits cognitivos, en cualquier ámbito.

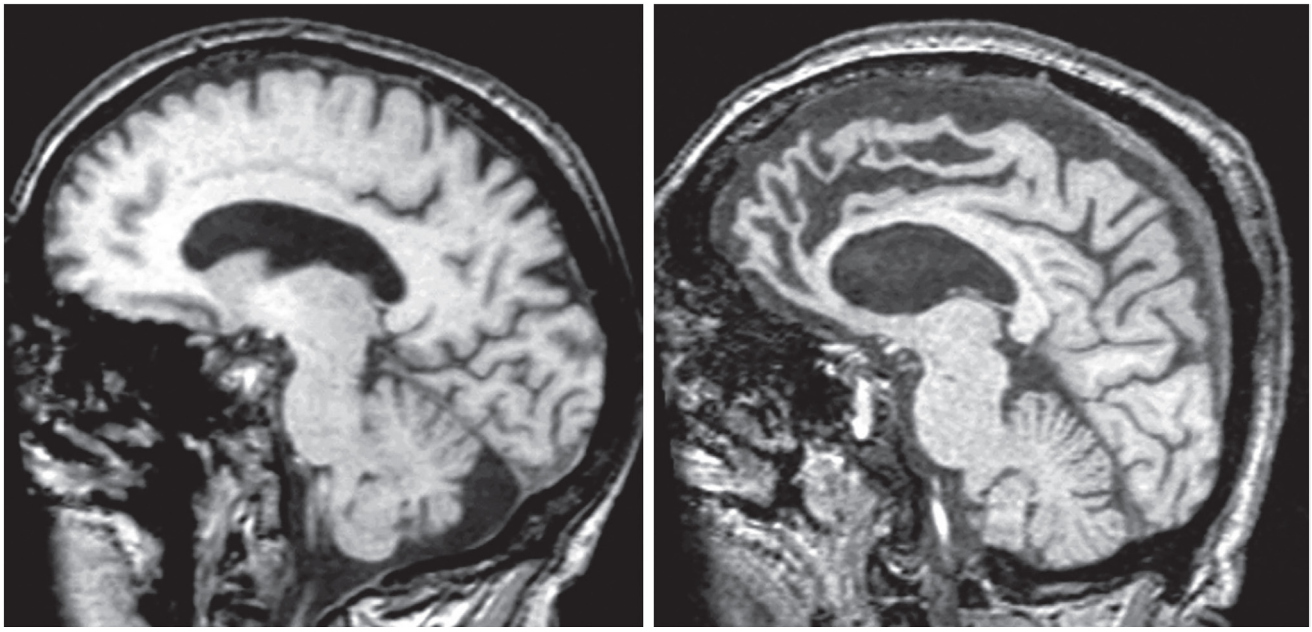

FIGURA 371-8. Imagen parasagital de RM de un paciente con demencia frontotemporal *(derecha)*. La atrofia del lóbulo frontal es manifiesta, comparada con el cerebro de un individuo sano *(izquierda)*. (Por cortesía de Maria Shiung y Clifford Jack.)

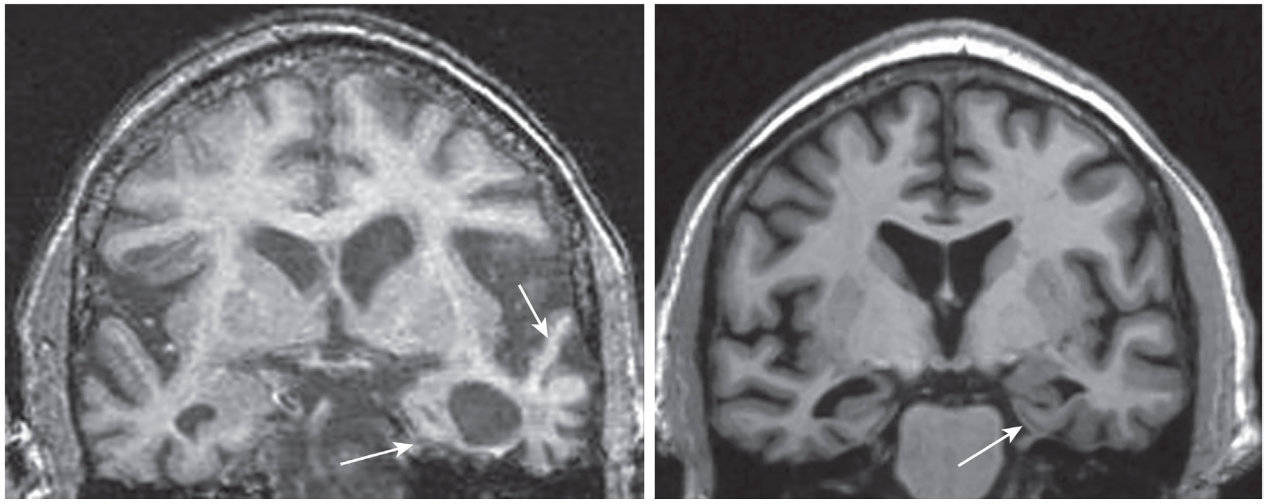

FIGURA 371-9. Imagen frontal de resonancia magnética de un paciente con variante semántica de la afasia progresiva primaria *(izquierda)*. Hay una atrofia asimétrica llamativa del lóbulo temporal anterior izquierdo que afecta a la amígdala, la cabeza del hipocampo y la neocorteza del lóbulo temporal lateral. En comparación, en la imagen de un paciente con demencia por enfermedad de Alzheimer *(derecha)*, la neocorteza está preservada, aunque existe atrofia que afecta a la amígdala y la cabeza del hipocampo *(flecha)*.

Una vez que se hace sintomática, la enfermedad suele ser inexorable y rápidamente progresiva, muriendo la mayoría de los pacientes en un plazo de 12 a 18 meses. En algunas familias, sin embargo, la enfermedad priónica progresa más lentamente y puede simular una enfermedad de Alzheimer o de Huntington (cap. 379).

La ECJ yatrógena suele parecerse a la esporádica. La variante de la ECJ tendía a presentar signos psiquiátricos y sensoriales más patentes.

Algunas enfermedades priónicas causan síndromes específicos. En el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, que es un trastorno genético muy poco frecuente causado por mutaciones en el gen del prion, predomina la ataxia y la demencia aparece tarde, con una progresión de 5 a 6 años desde el inicio hasta la muerte. El síndrome de insomnio familiar mortal comienza con ansiedad, depresión y trastornos del sueño, seguidos de ataxia y otros signos motores; la demencia aparece relativamente tarde.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico puede sospecharse con fundamento por motivos clínicos basados en la rápida progresión de los síntomas a lo largo de semanas o meses, en combinación con los déficits neuropsiquiátricos, motores y cognitivos. Las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa del LCR tienen una especificidad y una sensibilidad que se aproximan al 99%,[29] y están disponibles a través del National Prion Disorders Pathology Service Center (http://www.cjdsurveillance.com). Los niveles elevados de las proteínas neuronales 14-3-3 y tau en el LCR también son indicadores diagnósticos. En pacientes con antecedentes familiares, la secuenciación del exoma que encuentra, de manera sistemática, una mutación en la región codificante de la proteína puede ser diagnóstica.

El diagnóstico clínico también se ve respaldado por los cambios en la resonancia magnética, que son específicos y sensibles para la ECJ (fig. 371-10). Los complejos de ondas agudas periódicas en el EEG apoyan el diagnóstico. En ocasiones poco frecuentes, el diagnóstico definitivo puede requerir tejido cerebral, obtenido por biopsia o en la autopsia.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Ningún tratamiento altera la evolución natural de la enfermedad priónica. En el caso de la ECJ esporádica, la progresión a mutismo acinético y muerte suele producirse en el plazo de 1 año. Los pacientes con otras formas genéticas o variantes viven a veces más tiempo.

PREVENCIÓN

La enfermedad priónica esporádica no puede prevenirse. Los casos genéticos se abordan mediante asesoramiento genético y pruebas prenatales (v. más adelante). Los casos infecciosos pueden prevenirse evitando la transmisión quirúrgica y protegiendo el suministro de alimentos humanos de los productos cárnicos contaminados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

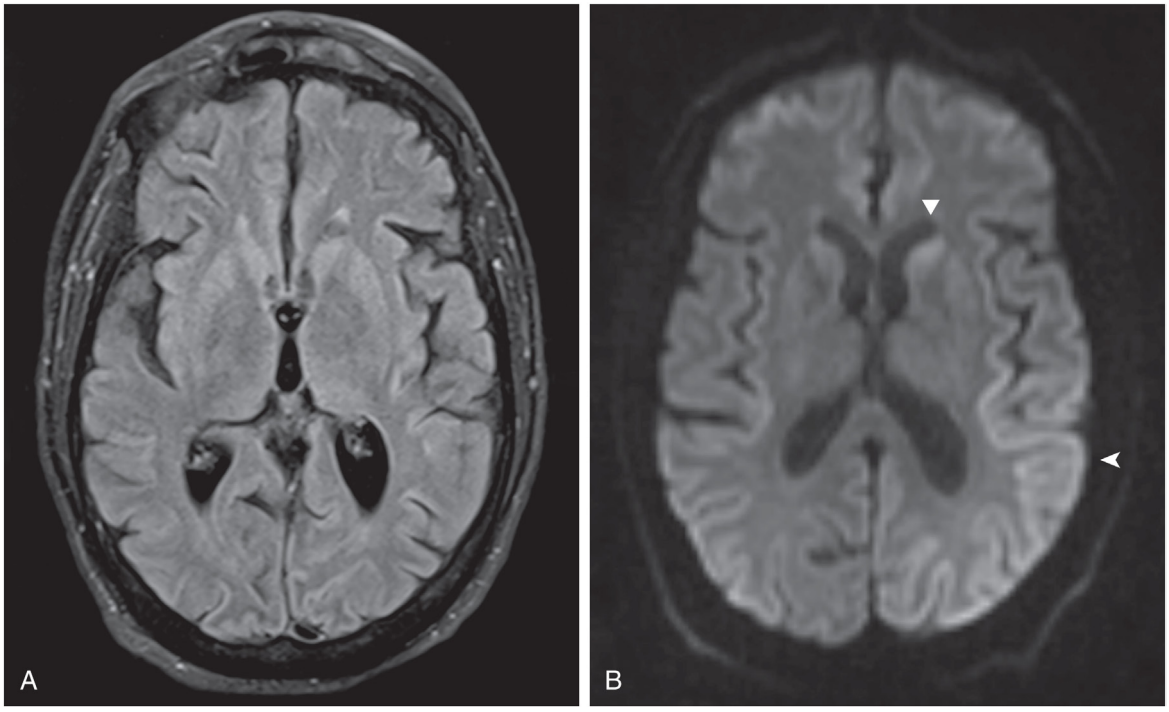

FIGURA 371-10. Aspecto de la resonancia magnética en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica. La figura muestra imágenes de recuperación de inversión atenuada de fluido (FLAIR) (A) y ponderada por difusión (B) del cerebro de un paciente con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica. El exceso de brillo es apenas detectable en la imagen FLAIR, pero se aprecia fácilmente en la imagen ponderada por difusión en varias regiones de la materia gris cortical, en particular en la región parietal izquierda *(punta de flecha con muesca)*. Además, el caudado izquierdo *(punta de flecha triangular)* es anormalmente brillante. (Tomado de Bosque P. Prion Diseases. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.)

TABLA 371-7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA DEMENCIA RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

Enfermedades neurodegenerativas que pueden imitar a la ECJ	Enfermedad de Alzheimer, enfermedad difusa de los cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, degeneración del ganglio corticobasal, parálisis supranuclear progresiva
Enfermedades tratables que imitan la ECJ	**Autoinmunitarias:** encefalitis autoinmunitaria (cap. 383), vasculitis del SNC (cap. 249), encefalitis límbica (cap. 383), encefalopatía de Hashimoto (cap. 383), encefalopatía por anticuerpos anticanales de potasio activados por voltaje, sarcoidosis (cap. 83), encefalopatía autoinmunitaria que responde a esteroides (cap. 383) **Infecciones:** encefalitis viral (cap. 383), meningitis crónica (cap. 381), enfermedad de Whipple (cap. 254) **Neoplasias:** linfoma primario del SNC (cap. 171), linfoma intravascular (cap. 171) **Vascular:** fístula arteriovenosa dural **Nutricional:** encefalopatía de Wernicke (cap. 384) **Toxicidades:** litio, bismuto, metotrexato

ECJ, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; SNC, sistema nervioso central.

Tomado de Bosque P. Prion Diseases. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.

TABLA 371-8 EVALUACIÓN DE LA DEMENCIA RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

Examen inicial	**Historial:** revisar la exposición a antidepresivos tricíclicos, litio, bismuto, metotrexato, etc.; considerar los niveles en sangre si se sospecha toxicidad **Análisis de sangre:** niveles de glucosa, sodio, calcio, nitrógeno ureico en sangre, creatinina, aminotransferasas hepáticas, albúmina, vitamina B_{12}, hormona estimulante de la tiroides; índice normalizado internacional, antígeno antinuclear, prueba del VIH y serología de la sífilis **Imagen:** resonancia magnética cerebral, incluyendo secuencias DWI **LCR:** glucosa, proteínas, recuento celular, VDRL
Otras pruebas que se deben tener en cuenta	**Suero:** anticuerpos contra tiroglobulina, peroxidasa tiroidea, canales de potasio activados por voltaje, Hu (ANNA-1) **LCR:** citología, citometría de flujo, biomarcadores de Alzheimer **EEG** **Biopsia cerebral (solo si hay una fuerte sospecha de un trastorno no relacionado con la ECJ potencialmente tratable)**
Resultados de las pruebas que apoyan el diagnóstico de la enfermedad priónica	**LCR:** ensayo de amplificación de priones (p. ej., RT-QuIC)* Niveles de las proteínas 14-3-3 y tau* **RM:** hiperintensidad en T2 en los ganglios basales, a veces en la corteza **EEG:** complejos de ondas agudas periódicas

*En EE. UU., disponible a través del National Prion Disorders Pathology Service Center.

DWI, imágenes ponderadas por difusión; ECJ, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; EEG, electroencefalografía; LCR, líquido cefalorraquídeo; RM, resonancia magnética; VDRL, prueba del Venereal Disease Research Laboratory; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Tomado de Bosque P. Prion Diseases. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Goldman-Cecil Medicine, 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.

DEMENCIA RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

La mayoría de las demencias son muy lentamente progresivas en un plazo de varios. Sin embargo, en un número limitado de trastornos, el deterioro cognitivo evoluciona de forma subaguda a lo largo de semanas o meses. La ECJ esporádica es el trastorno más frecuente entre las demencias rápidamente progresivas. Sin embargo, es en sí misma muy infrecuente, y se presenta con una incidencia de aproximadamente 1 por millón de personas al año.

El deterioro cognitivo que empeora rápidamente también puede estar causado por afecciones potencialmente tratables (tabla 371-7), como la encefalitis autoinmunitaria,[30] la encefalitis viral (cap. 383) o las neoplasias del sistema nervioso central (cap. 175). La inflamación en el LCR debe dar lugar a la realización de pruebas adicionales (tabla 371-8) para buscar afecciones raras, pero tratables.

PRUEBAS FAMILIARES

Cuando un familiar ha padecido demencia de cualquier edad de inicio, los pacientes suelen preguntar sobre su propio riesgo y, a menudo, solicitan pruebas genéticas.[31] Sin embargo, estas pruebas deben plantearse con objetivos específicos en el caso de los trastornos cognitivos tardíos. El clínico no debe limitarse a ordenar una batería de pruebas genéticas, sino que debe entablar con el paciente una discusión detallada sobre los beneficios, siempre limitados, y los riesgos emocionales potenciales, asociados al

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Wolters FJ, Chibnik LB, Waziry R, et al. Twenty-seven-year time trends in dementia incidence in Europe and the United States: the Alzheimer Cohorts Consortium. *Neurology*. 2020;95:e519-31.
2. Manly JJ, Jones RN, Langa KM, et al. Estimating the prevalence of dementia and mild cognitive impairment in the US: The 2016 Health and Retirement Study Harmonized Cognitive Assessment Protocol Project. *JAMA Neurol*. 2022;79:1242-9.
3. Peloso GM, Beiser AS, Satizabal CL, et al. Cardiovascular health, genetic risk, and risk of dementia in the Framingham Heart Study. *Neurology*. 2020;95:e1341-50.
4. Li C, Zhu Y, Ma Y, et al. Association of cumulative blood pressure with cognitive decline, dementia, and mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:1321-35.
5. Lourida I, Hannon E, Littlejohns TJ, et al. Association of lifestyle and genetic risk with incidence of dementia. *JAMA*. 2019;322:430-7.
6. Wilson RS, Wang T, Yu L, et al. Cognitive activity and onset age of incident Alzheimer disease dementia. *Neurology*. 2021;97:e922-9.
7. Nedergaard M, Goldman SA. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. *Science*. 2020;370:50-6.
8. Small SA, Petsko GA. Endosomal recycling reconciles the Alzheimer's disease paradox. *Sci Transl Med*. 2020;12:1-4.
9. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and management of dementia: review. *JAMA*. 2019;322:1589-99.
10. Baratono S, Press D. What are the key diagnostic cognitive impairment and dementia subtypes and how to integrate all of the diagnostic data to establish a diagnosis? *Clin Geriatr Med*. 2023;39:77-90.
11. Timmons S, Fox S. Palliative care for people with dementia. *Handb Clin Neurol*. 2022;191:81-105.
12. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021;397:1577-90.
13. Townley RA, Graff-Radford J, Mantyh WG, et al. Progressive dysexecutive syndrome due to Alzheimer's disease: a description of 55 cases and comparison to other phenotypes. *Brain Commun*. 2020;2:fcaa068.
14. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*. 2021;20:484-96.
15. Zetterberg H, Bendlin BB. Biomarkers for Alzheimer's disease-preparing for a new era of disease-modifying therapies. *Mol Psychiatry*. 2020;26:296-308.
16. Chételat G, Arbizu J, Barthel H, et al. Amyloid-PET and ^{18}F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias. *Lancet Neurol*. 2020;19:951-62.
17. Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT, et al. Discriminative accuracy of plasma phospho-tau217 for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders. *JAMA*. 2020;324:772-81.
18. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, et al. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:33.
19. Ossenkoppele R, Pichet Binette A, Groot C, et al. Amyloid and tau PET-positive cognitively unimpaired individuals are at high risk for future cognitive decline. *Nat Med*. 2022;28:2381-7.
20. Koton S, Pike JR, Johansen M, et al. Association of ischemic stroke incidence, severity, and recurrence with dementia in the atherosclerosis risk in communities cohort study. *JAMA Neurol*. 2022;79:271-80.
21. Chia R, Sabir MS, Bandres-Ciga S, et al. Genome sequencing analysis identifies new loci associated with Lewy body dementia and provides insights into its genetic architecture. *Nat Genet*. 2021;53:294-303.
22. Armstrong MJ. Lewy body dementias. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019;25:128-46.
23. Carswell C. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: historical context and a contemporary guide. *Pract Neurol*. 2023;23:15-22.
24. Taylor JP, McKeith IG, Burn DJ, et al. New evidence on the management of Lewy body dementia. *Lancet Neurol*. 2020;19:157-69.
25. Boeve BF, Boxer AL, Kumfor F, et al. Advances and controversies in frontotemporal dementia: diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations. *Lancet Neurol*. 2022;21:258-72.
26. Moore KM, Nicholas, Grossman M, et al. Age at symptom onset and death and disease duration in genetic frontotemporal dementia: an international retrospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19:145-56.
27. Ayhan Y, Yoseph SA, Miller BL. Management of psychiatric symptoms in dementia. *Neurol Clin*. 2023;41:123-39.
28. Maddox RA, Person MK, Blevins JE, et al. Prion disease incidence in the United States: 2003-2015. *Neurology*. 2020;94:e153-7.
29. Zerr I. Laboratory diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med*. 2022;386:1345-50.
30. Bastiaansen AEM, van Steenhoven RW, de Bruijn MAAM, et al. Autoimmune encephalitis resembling dementia syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8:e1039.
31. Koriath CAM, Kenny J, Ryan NS, et al. Genetic testing in dementia—utility and clinical strategies. *Nat Rev Neurol*. 2021;17:23-36.
32. Goldman JS. Predictive genetic counseling for neurodegenerative diseases, past, present and future. *Cold Spring Harbor Perspect Med*. 2020;10:a036525.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

conocimiento de que una mutación puede causar una enfermedad de este tipo dentro de muchos años.[32] Deben plantearse varias preguntas clave para saber cómo proceder. En primer lugar, ¿qué edad tenía el familiar afectado en el momento del inicio de la enfermedad y en el momento de la muerte? En segundo lugar, ¿cuál fue el diagnóstico clínico, y cómo y quién estableció el diagnóstico (¿lo hizo un especialista en demencias?) y sobre la base de qué características clínicas y qué pruebas de laboratorio? En tercer lugar, ¿se realizó una autopsia cerebral y su resultado está disponible en un informe escrito? En cuarto lugar, ¿hay algún otro familiar de primer grado afectado? Y en quinto lugar, ¿alguno de los padres, hermanos o hijos de la persona afectada padecía también el mismo trastorno o alguno similar? Las personas para las que las pruebas genéticas son una opción razonable deben tener antecedentes familiares multigeneracionales de demencia antes de los 65 años y datos que demuestren, o hagan sospechar con fundamento, que el miembro de la familia afectado presentaba una mutación relevante a este respecto. Las personas en las que las pruebas genéticas no están justificadas, sobre la base de la existencia de un riesgo muy bajo, son aquellas en las que el familiar afectado tuviera más de 70 años en el momento de la aparición de la enfermedad y aquellas en las que no hubiera otros familiares afectados. Entre esos dos extremos del espectro el riesgo es bajo, aunque el médico y el paciente pueden optar por realizar pruebas genéticas tras una discusión que tenga en cuenta los puntos fuertes y débiles de los antecedentes familiares disponibles.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:553-61.
A2. Fink HA, Jutkowitz E, McCarten JR. Pharmacologic interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer-type dementia: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2018;168:39-51.
A3. Tricco AC, Ashoor HM, Soobiah C, et al. Comparative effectiveness and safety of cognitive enhancers for treating Alzheimer's disease: systematic review and network metaanalysis. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66:170-8.
A4. Renn BN, Asghar-Ali AA, Thielke S, et al. A systematic review of practice guidelines and recommendations for discontinuation of cholinesterase inhibitors in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2018;26:134-47.
A5. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2023;388:9-21.
A6. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2021;384:1691-704.
A7. Farina N, Llewellyn D, Isaac M, et al. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD002854.
A8. Honig LS, Vellas B, Woodward M, et al. Trial of solanezumab for mild dementia due to Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2018;378:321-30.
A9. Lenze EJ, Voegtle M, Miller JP, et al. Effects of mindfulness training and exercise on cognitive function in older adults: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;328:2218-29.
A10. Lamb SE, Sheehan B, Atherton N, et al. Dementia and physical activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *BMJ*. 2018;361:1-11.
A11. Hughes D, Judge C, Murphy R, et al. Association of blood pressure lowering with incident dementia or cognitive impairment. *JAMA*. 2020;323:1934-44.
A12. Wang HF, Yu JT, Tang SW, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:135-43.

372 EPILEPSIAS

SAMUEL WIEBE

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Una crisis epiléptica se define como la presencia de síntomas o signos transitorios focales o generalizados debidos a una actividad neuronal cerebral anómala excesiva o síncrona. Las crisis focales, que se originan dentro de los circuitos neuronales limitados a un hemisferio cerebral, producen signos y síntomas correspondientes a la región cerebral específica que se afecta por la crisis. Las crisis generalizadas afectan rápidamente a redes neuronales extensas de ambos hemisferios cerebrales, y sus signos y síntomas son constantes con afectación sustancial de ambas partes del cerebro.

Las crisis no son un sinónimo de epilepsia. Deberían distinguirse las epilepsias de situaciones en las que cuadros cerebrales agudos (p. ej., infecciones, traumatismos, intoxicaciones, alteraciones metabólicas) causan una o más crisis sin que resulte una tendencia crónica a las crisis. Las crisis agudas sintomáticas, o crisis provocadas, constituyen alrededor del 40% de todos los casos incidentes de crisis no febriles, característicamente responden al tratamiento del factor provocador y no requieren tratamiento a largo plazo con fármacos anticonvulsivos.

Las epilepsias son un grupo de entidades en las que un trastorno neurológico subyacente provoca una tendencia crónica a presentar crisis recurrentes no provocadas. El diagnóstico de epilepsia se establece si se cumple uno de los tres siguientes criterios: dos o más crisis comiciales no provocadas o reflejas separadas más de 24 h; una única crisis comicial no provocada o refleja en una persona cuyo riesgo de recurrencia es al menos del 60% durante los siguientes 10 años (p. ej., tumor encefálico, hemorragia o infección), o un síndrome epiléptico conocido (p. ej., epilepsia autolimitada con puntas centrotemporales).

Las causas, tipos y expresión clínica de las epilepsias son numerosas y variadas. Sin embargo, algunas de las epilepsias se agrupan en síndromes epilépticos identificables, que consisten en agrupaciones de características clínicas y electroencefalográficas (EEG) que poseen causas específicas, responden a tratamientos concretos y pueden tener implicaciones pronósticas específicas.

EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia y prevalencia

Las crisis son frecuentes en la población general; aproximadamente 1 de cada 10 personas experimentará una crisis a lo largo de su vida. La mayoría de estas crisis están provocadas por episodios agudos y no están relacionadas con la epilepsia. La incidencia anual global de las crisis agudas sintomáticas, excluyendo las crisis febriles, en países desarrollados es de alrededor de 39 por 100.000 personas. La incidencia es más alta en hombres y sigue una distribución bimodal por edades, tiene su pico más alto en el primer año de vida (hasta 300 por 100.000), un nadir de 15 por 100.000 en las décadas tercera y cuarta de la vida y un segundo pico que aumenta de nuevo hasta 123 por 100.000 después de los 75 años de edad. Estas diferencias son atribuibles a la incidencia elevada de crisis agudas sintomáticas asociadas a causas metabólicas, infecciosas y encefalopáticas durante el período neonatal y a las enfermedades vasculares cerebrales, neoplásicas y degenerativas de las personas ancianas.

Después de la cefalea, las epilepsias son la patología neurológica crónica más frecuente que se observa en la práctica clínica general en todo el mundo. En los países desarrollados, la prevalencia de una epilepsia activa oscila entre 5 y 7 por 1.000 personas y la incidencia anual media es de 45 por 100.000 (límites, 30 a 67), variando según la edad y el nivel socioeconómico. Una de cada 26 personas desarrollará epilepsia durante su vida (1 de cada 21 hombres y 1 de cada 28 mujeres). La incidencia de epilepsia alcanza el pico en niños menores de 5 años en 60-70 por 100.000, disminuye a lo largo de toda la adolescencia hasta 30 por 100.000 en la edad adulta temprana y aumenta de nuevo después de la sexta década, alcanzando un pico de 150-200 por 100.000 personas mayores de 75 años. La incidencia global de epilepsia parece estar aumentando en las últimas décadas debido a la mayor proporción de personas de edad avanzada en la población y a la tasa creciente de incidencia de epilepsia en esta población. De forma global, la incidencia y la prevalencia de las epilepsias son más altas en países en vías de desarrollo, en gran medida debido a la frecuencia más elevada de lesiones perinatales, traumatismos y trastornos infecciosos cerebrales y a un tratamiento subóptimo. En estos países, la prevalencia media de epilepsia activa es de 12,5 por 1.000 (rango, 5-57 por 1.000) y la incidencia anual oscila entre 78 y 190 por 100.000.[1] Además, los patrones de incidencia específicos por edad son bastante diferentes en los países en vías de desarrollo, donde la incidencia alcanza su pico en adultos jóvenes, no en las personas ancianas.

Factores de riesgo

Entre todos los grupos de edad, los cinco factores de riesgo más importantes para el desarrollo de crisis agudas sintomáticas son traumatismo craneal (16%),[2] accidente cerebrovascular (16%), trastornos infecciosos (15%), trastornos tóxico-metabólicos (15%) y abstinencia de fármacos y de alcohol (14%) (tabla 372-1).

Los factores de riesgo para desarrollar epilepsia difieren en adultos y en niños. En la infancia, excluyendo las epilepsias hereditarias, el riesgo aumenta por las crisis febriles, el traumatismo craneal, las infecciones cerebrales, la discapacidad intelectual, la parálisis cerebral, las malformaciones cerebrales y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Las lesiones perinatales no conllevan un riesgo aumentado de epilepsia a menos que se acompañen de discapacidad intelectual o parálisis cerebral.

En los adultos, los factores de riesgo para el desarrollo de epilepsia pueden identificarse aproximadamente en un tercio de los pacientes; las causas más frecuentes son traumatismo craneal, infecciones cerebrales, accidentes cerebrovasculares, tumor

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cerebral y demencia. En muestras quirúrgicas, las causas más habituales son esclerosis temporal mesial, displasias corticales, tumores de bajo grado y malformaciones vasculares. El riesgo de desarrollar epilepsia aumenta más de 500 veces con antecedentes de lesión craneal en combate, 30 veces por traumatismos craneales graves en entorno civil (cap. 368), 20 veces tanto por accidentes cerebrovasculares (cap. 376) como por neuroinfecciones (caps. 381 a 383) y 10 veces tanto por enfermedad de Alzheimer (cap. 371) como por migraña (cap. 367) e hipertensión. En América Latina, el factor de riesgo que se identifica con más frecuencia es una infección cerebral. En áreas endémicas, la neurocisticercosis (cap. 325) representa alrededor del 10% de todos los casos nuevos de epilepsia diagnosticados.

BIOPATOLOGÍA

Patogenia

Los sustratos y mecanismos patológicos implicados en el inicio y la propagación difieren en las crisis focales y las generalizadas. En las crisis focales, un agregado de neuronas corticales o subcorticales desarrolla descargas de alta frecuencia de potenciales de acción dependientes de sodio producidos por un desplazamiento en la conductancia del calcio, lo que provoca una descarga característica de una punta en el EEG (fig. 372-1). La propagación de la actividad en salvas a otras neuronas normalmente se previene mediante los mecanismos inhibitorios adyacentes, como la hiperpolarización y las interneuronas inhibitorias. Cuando está involucrado en las descargas sostenidas un número suficiente de neuronas, se producen fenómenos excitatorios ulteriores, como la liberación aumentada de neurotransmisores excitatorios, que permite la acumulación presináptica de Ca^{2+}, la despolarización de las neuronas adyacentes, que permite un incremento de K^+ extracelular, y una activación neuronal aún mayor producida por la activación inducida mediante despolarización de los receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA). A medida que aumenta la excitación y disminuye la inhibición, se reclutan neuronas adicionales regionales y a distancia, lo que provoca una propagación de la crisis. Entre los mecanismos por los que las neuronas tienden a una actividad paroxística anómala se incluyen alteraciones en los neurotransmisores, los receptores de membrana, los canales iónicos, los sistemas de segundo mensajero y la expresión génica de varias proteínas.

Los mecanismos básicos que subyacen en las crisis generalizadas son mucho menos conocidos; dependen de forma prominente de circuitos talamocorticales. En las crisis de ausencia, las clásicas descargas generalizadas de punta-onda que se observan en el EEG (vídeo 372-1) están relacionadas con alteraciones de ritmos oscilatorios generados por circuitos que conectan el tálamo y la corteza y que implican a los canales de Ca^{2+} tipo T, que se localizan en el núcleo reticular del tálamo. En las crisis convulsivas generalizadas, las neuronas corticales exhiben una despolarización prolongada durante la fase tónica, seguida de una despolarización y repolarización rítmicas durante la fase clónica. La activación de los receptores NMDA aumenta la entrada de Ca^{2+}, lo que produce una excitación aún mayor. El inicio y la modulación de las crisis convulsivas generalizadas implican aferencias colinérgicas, noradrenérgicas, serotoninérgicas e histaminérgicas desde el tronco del encéfalo y las estructuras prosencefálicas basales, que modulan la excitabilidad de los mecanismos hemisféricos motores.

TABLA 372-1 CAUSAS COMUNES DE CRISIS AGUDAS SINTOMÁTICAS (PROVOCADAS)

METABÓLICAS
Hipernatremia, hiponatremia, hipocalcemia, hipoxia, hipoglucemia, hiperglucemia hiperosmolar no cetósica, insuficiencia renal
INDUCIDAS POR FÁRMACOS
Teofilina, meperidina, antidepresivos tricíclicos, efedra, *gingko*, fenotiacinas, quinolonas, β-lactámicos, isoniacida, antihistamínicos, ciclosporina, interferones, tacrolimús, cocaína, litio, anfetaminas
SÍNDROME DE ABSTINENCIA
Alcohol, benzodiacepinas, barbitúricos
ENDOCRINAS
Hipertiroidismo, hipotiroidismo, periparto
OTROS TRASTORNOS SISTÉMICOS
Crisis de células falciformes, encefalopatía hipertensiva, lupus eritematoso sistémico, panarteritis, eclampsia, fiebre elevada
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Traumatismo, accidente cerebrovascular, hemorragia intracerebral, encefalitis, absceso, meningitis bacteriana

Genética

En el 70% de las personas con epilepsia existen uno o más factores genéticos que influyen en la enfermedad, con un mayor riesgo de epilepsia en los familiares de primer grado de pacientes con epilepsia que en la población general. Por ejemplo, cerca del 15% de los pacientes tienen un pariente o más de primer grado que también sufre epilepsia, y el 75% de los que la padecen tienen un familiar afectado. En un gran estudio poblacional, la incidencia acumulada de epilepsia hasta los 20 años de edad era 2,5 veces más alta en los hermanos y 3,4 veces más alta en los hijos de pacientes con epilepsia. La estimulación magnética transcraneal muestra un incremento de la excitabilidad cortical en los hermanos de pacientes con epilepsia incluso aunque esta sea adquirida.

Las causas genéticas de epilepsia pueden originarse a nivel cromosómico o molecular. Los trastornos cromosómicos importantes que producen epilepsia comprenden los

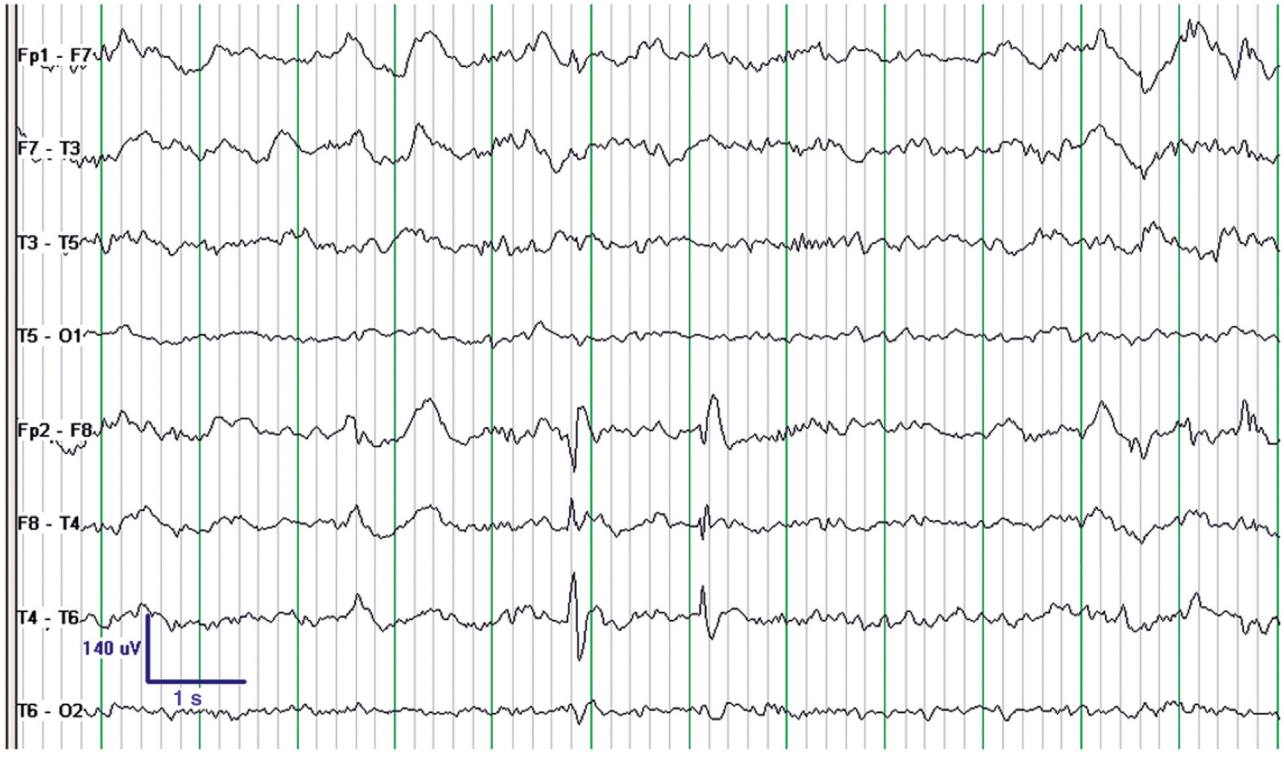

FIGURA 372-1. Canales seleccionados del electroencefalograma que muestran una punta característica temporal anterior derecha, la huella digital interictal arquetípica de la epilepsia del lóbulo temporal. El paciente tenía una esclerosis del hipocampo derecho.

siguientes síndromes: Angelman (15q11-q13), Down (trisomía 21), Klinefelter (XXY), Miller-Dieker (17p), Pallister Killian (12p), Wolf-Hirschhorn (4p), y Ring 14 y 20.

En la epilepsia están implicados todos los modos de herencia: genes mendelianos, que son infrecuentes, pero conllevan un riesgo elevado de epilepsia; variantes infrecuentes asociadas con riesgo y frecuencia de epilepsia intermedios, y variantes frecuentes que aparecen más comúnmente, pero tienen un riesgo independiente de epilepsia bajo.[3] Además, en la epilepsia se conocen cada vez mejor los mecanismos epigenéticos, que también pueden heredarse.[4]

1. Las enfermedades en las que las crisis comiciales forman parte de un trastorno mendeliano (p. ej., autosómico dominante, autosómico recesivo, ligado al cromosoma X) comprenden más de 1.000 enfermedades raras de alto riesgo. Incluyen trastornos neurocutáneos (cap. 385), trastornos neurodegenerativos, malformaciones hereditarias del desarrollo cortical (cap. 385) y trastornos metabólicos hereditarios. Por ejemplo, se han identificado genes en epilepsias mioclónicas progresivas (p. ej., la enfermedad de Unverricht-Lundborg, la enfermedad de Lafora y las ceroidolipofuscinosis neuronales), epilepsias mioclónicas ligadas al cromosoma X con discapacidad intelectual y síndromes corticales malformativos (p. ej., la polimicrogiria, la paquigiria y la heterotopia periventricular nodular).
2. Las epilepsias que pueden explicarse directamente por mutaciones de un único gen son infrecuentes y suponen solo cerca del 1% de todos los casos de epilepsia. Se han identificado más de 30 genes en al menos 15 síndromes epilépticos focales y generalizados, como epilepsia genética con crisis febriles *plus*, epilepsia mioclónica grave de la lactancia y síndromes relacionados, convulsiones neonatales familiares benignas, crisis neonatales-del lactante familiares benignas, crisis del lactante familiares benignas, epilepsia mioclónica infantil, epilepsia con ausencias infantil, síndrome de West, encefalopatía epiléptica precoz del lactante con descargas de supresión, crisis parciales migratorias malignas del lactante, epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante, epilepsia mioclónica del lactante familiar, epilepsia + discinesia paroxística inducida por el ejercicio, epilepsia del lóbulo temporal lateral familiar y epilepsia focal familiar con focos variables. Las mutaciones genéticas pueden afectar a la excitabilidad neuronal, el metabolismo neuronal, la función sináptica o el desarrollo de redes. Aunque la mayoría de estas mutaciones genéticas influyen en los canales iónicos (*SCN1A, SCN1B, SCN2A, KCNQ2, KCNQ3, KCNT1, KCTD7*), otras funciones celulares que resultan afectadas son la liberación de neurotransmisores (*STXBP1*), los receptores de neurotransmisores (*CHRNA, CHRNB, GABRD, GABRG2, GRIN2A, GRIN2B*), la función sináptica (*SYN1*), el transporte de glutamato (*SLC25A22*), la regulación y transcripción de genes (*ARX*), la adhesión celular (*PCDH19*), la función de la membrana celular (*PRRT2, TBC1D24, DEPDC5*), la función de proteína cinasas y energía celular (*CDKL5, BCKDK, ATP1A2*), a una deficiencia del transportador de glucosa GLUT1 (*SLC2A1*), a la vía mTOR para el crecimiento y la diferenciación celular (*TSC1, TSC2*) y la señal neuronal (*EFHC1, LGI1, PLCB1*). En los pacientes que desarrollan epilepsia postraumática, el aumento de predisposición genética a la epilepsia se asocia con genotipos específicos (*MTHFR, C677T*).
3. En algunos pacientes, la epilepsia se asocia a una patología genética «compleja». En este gran grupo, que constituye alrededor del 50% de todos los pacientes con epilepsia, actúan múltiples genes (variantes comunes) con efectos individuales pequeños, aunque aditivos en combinación con factores ambientales para producir un aumento del riesgo de epilepsia. Los genes asociados con la epilepsia generalizada en esta categoría son *CHRM3, VRK2, ZEB2, SCN1A* y *PNPO*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La expresión clínica de las crisis varía ampliamente en función del tipo de crisis y de las áreas cerebrales que están implicadas en la actividad epiléptica. La identificación exacta del tipo específico de crisis comicial es crucial, porque dicta el tipo de medicación que debe recibir el paciente. Los signos y síntomas al inicio de las crisis individuales describen tres clases: focales, generalizadas y de inicio desconocido (fig. 372-2; www.epilepsydiagnosis.org).

Las *crisis focales* se clasifican a su vez de acuerdo con su expresión clínica. Si existe afectación del nivel de conciencia en algún momento se denominan *crisis focales con alteración de la conciencia.* Por ejemplo, los pacientes que anteriormente se decía que tenían crisis parciales simples ahora se clasifican como *crisis focales conscientes.* Las crisis focales también se clasifican según la presencia o ausencia de fenómenos motores al inicio en *crisis focales motoras o no motoras.* Después se aporta una clasificación más detallada de las crisis motoras y no motoras de acuerdo con la expresión clínica.

Las *crisis generalizadas* se clasifican principalmente en *motoras* (p. ej., crisis tónicas, tónico-clónicas, mioclónicas) y *no motoras* (crisis de ausencia). Por último, cuando no es posible determinar si el inicio es focal o generalizado debido a la falta de información o a características ambiguas, las crisis se denominan *crisis de inicio desconocido.*

Crisis focales

Los pródromos de la crisis comicial suelen consistir en síntomas sensitivos, autónomos o emocionales que se experimentan al comienzo de una crisis observable. El síntoma prodrómico es la propia crisis focal, que a menudo pasa desapercibida porque los pacientes y los clínicos se enfocan en los aspectos más dramáticos del nivel de conciencia o las convulsiones que la siguen. Un interrogatorio cuidadoso sobre la presencia de alguna alerta es crucial por tres razones. En primer lugar, hay que distinguir entre un inicio focal y un inicio generalizado, lo que implica una anomalía cerebral focal subyacente estructural o funcional (p. ej., un tumor) que requiere una investigación más profunda. En segundo lugar, las crisis focales tienen importantes implicaciones en el tratamiento y en el pronóstico (v. más adelante). Y en tercer lugar, la naturaleza de los síntomas apunta a un área del cerebro que hace surgir a la crisis y que puede ser una diana para el tratamiento quirúrgico (tabla 372-2).

La descarga neuronal que provoca la crisis focal puede permanecer confinada a la región donde comenzó (como un síntoma de alerta o un episodio focal más objetivo) o puede propagarse y afectar a otras áreas cerebrales. Por tanto, una crisis focal que se origine en el área cortical que representa la sensibilidad de la mano (área rolándica) puede comenzar con hormigueo en la mano contralateral y luego progresar hasta afectar a otras regiones corticales homolateralmente, lo que produce síntomas sensitivos más amplios, así como signos motores clónicos. En particular, las crisis de origen rolándico exhiben un tipo de propagación peculiar, en la que la actividad crítica se «desplaza» desde el área de la mano al brazo y la pierna homolateral, un proceso denominado marcha jacksoniana. Después de que haya finalizado la actividad motora clónica, con

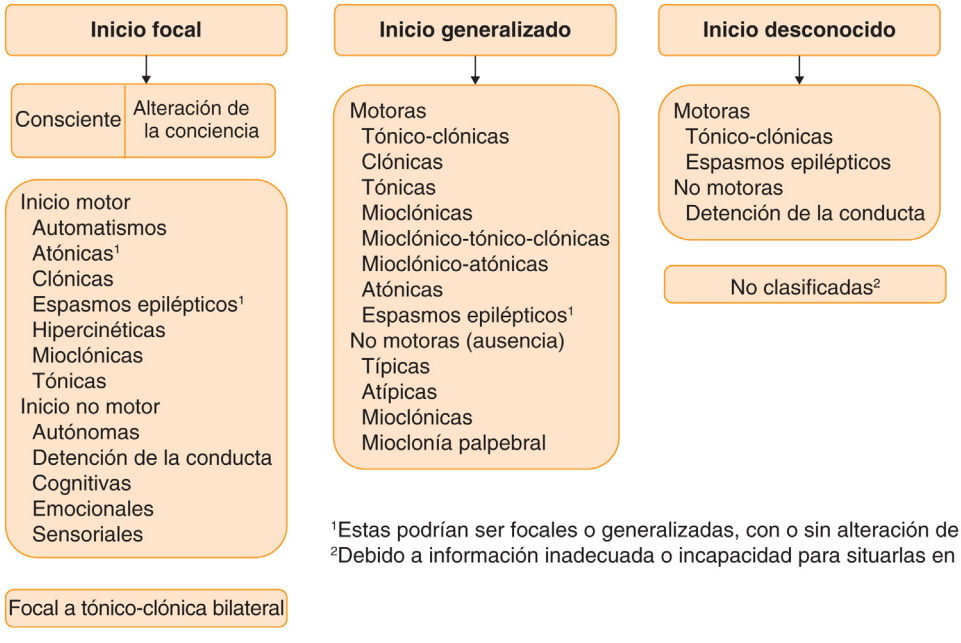

[1]Estas podrían ser focales o generalizadas, con o sin alteración de la conciencia
[2]Debido a información inadecuada o incapacidad para situarlas en otras categorías

FIGURA 372-2. Clasificación de las crisis comiciales de la Liga Internacional contra la Epilepsia. Las crisis comiciales se clasifican según los signos y síntomas clínicos más precoces. La primera cuestión es si el inicio es focal, generalizado o desconocido. Las crisis *focales* pueden describirse basándose en si la característica más llamativa al inicio consiste en fenómenos motores o no motores, y en si se altera la conciencia en algún momento durante la crisis. Las crisis *generalizadas* se dividen en motoras y no motoras.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

frecuencia los pacientes tienen debilidad; una parálisis postictal o parálisis de Todd puede durar horas o incluso 1 o 2 días, con resolución gradual (vídeo 372-2). La crisis también puede propagarse hacia regiones homolaterales o contralaterales distantes a lo largo de vías anatómicas conocidas.

En las crisis focales con alteración de la conciencia, la persona no es consciente de sí misma ni del entorno durante la crisis debido a una propagación de la actividad comicial suficiente para alcanzar las estructuras bilaterales y límbicas, causando alteración de la conciencia (vídeos 372-3 y 372-4). Las crisis focales que se originan en ciertas regiones pueden afectar al nivel de conciencia, y las crisis focales unilaterales pueden progresar hasta afectar a zonas encefálicas bilaterales, causando una crisis convulsiva bilateral (vídeo 372-5). Estas crisis convulsivas habitualmente toman la forma de episodios tónico-clónicos bilaterales más que de otro tipo de crisis generalizada (tabla 372-3).

La evolución de la crisis focal clínica refleja la evolución de los cambios EEG, lo que a su vez refleja la fisiopatología del proceso. Una descarga localizada simultánea rítmica (con frecuencia en el rango de 4 a 7 Hz) se hace de mayor amplitud y de menor frecuencia a medida que continúa la crisis (v. vídeo 372-5). Algunas crisis que se inician en la corteza de asociación (p. ej., lóbulos frontal o parietal) poseen manifestaciones clínicas extravagantes o extremadamente breves, sin déficits postictales, y

TABLA 372-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS DIFERENTES TIPOS DE CRISIS COMICIALES FOCALES Y LAS ZONAS DEL ENCÉFALO IMPLICADAS

TIPO DE CRISIS	ZONAS DEL ENCÉFALO IMPLICADAS	EXPRESIÓN CLÍNICA
MOTORAS		
Clónicas	Rolándica precentral	Espasmos clónicos regionales contralaterales, generalmente rítmicos y sostenidos, pueden diseminarse a otros segmentos corporales con progresión motora jacksoniana; a menudo acompañadas de síntomas sensitivos en la misma región
Tónicas y distónicas	Sensitivo-motora suplementaria	Contracción tónica unilateral o bilateral de las extremidades que causa cambios posturales; pueden mostrar la postura clásica de esgrima; pueden presentar detención del habla o vocalización
	Frontal	Versión oculocefálica contralateral, salivación, detención del habla o vocalización; puede combinarse con otros signos motores (v. anteriormente) dependiendo de la propagación comicial
NO MOTORAS		
Somatosensitivas	Rolándica poscentral; parietal	Hormigueo intermitente o prolongado, entumecimiento, sensación de movimiento, deseo de moverse, calor, frío, sensación de descarga eléctrica contralateral. La sensación puede diseminarse a otros segmentos corporales
	Parietal	Agnosia de una extremidad, miembro fantasma, distorsión de tamaño o posición de una parte del cuerpo contralateral
	Sensitiva secundaria; sensitivo-motora suplementaria; ínsula	Hormigueo, entumecimiento o dolor ipsilaterales o bilaterales faciales, troncales o en las extremidades. A menudo afecta a los labios, la lengua, la punta de los dedos, los pies
Gustativas	Parietal; opérculo rolándico; ínsula; lóbulo temporal	A menudo gusto desagradable, ácido, metálico, salado, dulce, ahumado
Olfatorias	Temporal mesial; orbitofrontal	Suelen ser desagradables, a menudo con síntomas gustativos
Vestibulares	Unión occipitotemporal-parietal; lóbulo frontal	Sensación de desplazamiento del cuerpo en diversas direcciones
Visuales	Occipital	Luces de colores o incoloras, estáticas, móviles o intermitentes, o formas o manchas contralaterales. Pérdida de visión parcial o completa, contralateral o bilateral
	Temporal; unión occipitotemporal-parietal	Escenas visuales bien formadas, caras, personas, objetos o animales
Autónomas, cognitivas y emocionales	Estructuras límbicas: amígdala, hipocampo, cíngulo, corteza olfatoria, hipotálamo	Autónoma: sensación ascendente abdominal, náuseas, borborigmos, rubefacción, palidez, piloerección, sudoración, alteraciones de la frecuencia cardíaca, incluida asistolia, dolor torácico, respiración acortada, sensación cefálica, aturdimiento, orgasmo Cognitiva: *déjà vu, jamais vu,* despersonalización, desrealización, estado onírico, recuerdo o pensamiento forzados, apraxia, afasia Emocional: temor, euforia, tristeza, ansiedad, placer, llanto, risa, ira
Alteración de la conciencia	Habitualmente afectación extensa o bilateral de estructuras límbicas (v. anteriormente)	Previamente conocidas como «crisis parciales complejas», caracterizadas por falta de percepción, conocimiento o recuerdo de sucesos ocurridos durante la crisis

Nota: las crisis comiciales focales pueden evolucionar hasta crisis tónico-clónicas bilaterales.

TABLA 372-3 CRISIS GENERALIZADAS: CLASIFICACIÓN Y EXPRESIÓN CLÍNICA

TIPO DE CRISIS	SUBTIPO	EXPRESIÓN CLÍNICA
MOTORAS		
Tónicas		Aumento sostenido de contracción muscular que persiste de unos segundos a unos pocos minutos
Clónicas		Contracciones sostenidas que se repiten regularmente afectando a los mismos grupos musculares con una velocidad de 2-3 ciclos por segundo
Tónico-clónicas		Secuencia consistente en una fase tónica seguida de una clónica
Mioclónicas	Mioclónicas	Contracciones involuntarias en forma de sacudida súbitas y breves (< 100 ms), únicas o múltiples, de grupos musculares de diversas localizaciones
	Mioclónicas atónicas	Secuencia consistente en una fase mioclónica seguida de una fase atónica
	Mioclónicas tónico-clónicas	Secuencia consistente en unas pocas sacudidas mioclónicas seguidas de una crisis tónico-clónica, observadas frecuentemente en la epilepsia mioclónica juvenil
Atónicas		Pérdida o disminución súbita del tono muscular que persiste durante 1-2 s y afecta a la cabeza, el tronco, la mandíbula o los músculos de las extremidades
NO MOTORAS		
Ausencias	Típicas	Cese abrupto de las actividades con inmovilidad, mirada perdida y pérdida de conciencia que persiste cerca de 10 s; los episodios terminan súbitamente y el paciente reanuda inmediatamente la actividad normal
	Atípicas	Duración más prolongada que la ausencia típica, inicio y terminación gradual, a menudo acompañadas de características mioclónicas, tónicas, atónicas y autónomas, así como de automatismos
	Ausencia mioclónica	Crisis de ausencia con movimientos mioclónicos rítmicos con patrón de tres por segundo, que provoca abducción de las extremidades superiores y elevación del brazo progresiva, y se asocia con descargas de punta-onda generalizadas con patrón de tres por segundo
	Ausencia mioclónica atónica	Crisis de ausencias con breve movimiento espasmódico de las extremidades o el tronco, seguido por una crisis atónica claudicante

crean retos diagnósticos (vídeos 372-6 a 372-8). La naturaleza estereotipada de estos episodios clínicos, con la identificación de los cambios EEG si están presentes, puede ser el único modo de realizar un diagnóstico apropiado. El diagnóstico puede ser un desafío aún mayor si la crisis se propaga a regiones corticales distintas durante los episodios críticos, lo que conlleva unas constelaciones variables de hallazgos clínicos en momentos distintos.

Las crisis focales con o sin alteración de la conciencia también pueden producirse como una serie de acontecimientos aislados sin que exista un intervalo de comportamiento normal, por lo que el resultado deriva en un estado epiléptico focal. El estado epiléptico focal con alteración de la conciencia se caracteriza por un comportamiento confuso prolongado. Los hallazgos EEG pueden ser normales en una crisis focal sin alteración del sensorio, incluso en pacientes con estado epiléptico, aunque por regla general el diagnóstico es evidente a partir de las características clínicas. En el estado epiléptico de las crisis focales con alteración de la conciencia, los registros EEG muestran anomalías continuas que son diferentes de las observadas en crisis aisladas en ese individuo. Las más habituales son unos ritmos de base ralentizados junto con ondas agudas de gran amplitud superpuestas o descargas críticas rítmicas repetitivas (fig. 372-3). Este tipo de estado epiléptico es el más frecuente en las crisis del lóbulo frontal, pero también puede producirse en crisis del lóbulo temporal o de otro tipo. Los factores que precipitan un estado epiléptico no están bien definidos, como tampoco lo están las implicaciones en el tratamiento o en el pronóstico.

El estado epiléptico no convulsivo consiste en una situación de confusión o de alteración del estado mental en pacientes con diagnósticos neurológicos diversos (p. ej., traumatismos, accidentes cerebrovasculares) en el contexto de la unidad de cuidados intensivos (vídeo 372-9). También denota un cuadro que puede producirse *de novo* en adultos más mayores sin una causa precipitante y que se caracteriza por episodios confusionales prolongados, que se producen por un estado epiléptico generalizado de descargas de punta-onda lenta. La sospecha clínica debería sugerir un estudio EEG, que es esencial para el diagnóstico.

Crisis generalizadas

Las crisis generalizadas afectan rápidamente a ambos hemisferios cerebrales y su expresión clínica es compatible con una afectación sustancial de ambos lados del cerebro (v. tabla 372-3). Las crisis convulsivas, que también se denominaban anteriormente crisis de gran mal, consisten en contracciones musculares anómalas excesivas que pueden ser sostenidas o interrumpidas, y habitualmente son una combinación de las fases tónica y clónica (crisis generalizadas tónico-clónicas). Este tipo de crisis puede afectar a ambos hemisferios al inicio o puede derivar de la propagación de una crisis focal. Estas crisis dramáticas a menudo atemorizan a los testigos y causan una disrupción grave en la interacción y en el desarrollo social. Pueden comenzar con un «grito» como resultado de un movimiento abrupto de aire a través de la glotis y de la contracción muscular tónica súbita. El paciente adopta una rigidez difusa, habitualmente con extensión del tronco y las extremidades (vídeo 372-10). Se interrumpe la respiración, se produce cianosis y es frecuente la incontinencia urinaria. Después de 15-45 s, la actividad tónica da paso a sacudidas clónicas, rítmicas, a veces asimétricas, de las cuatro extremidades (vídeo 372-11). Las contracciones rítmicas gradualmente disminuyen de frecuencia hasta que termina el episodio; el paciente se encuentra apneico, comatoso y sudoroso, aunque en el transcurso de 60 s comienza a respirar con estridor y jadeos. Cuando los pacientes que sufren crisis tónico-clónicas en público, las personas que han presenciado la crisis suelen iniciar maniobras de recuperación, aunque este tipo de pacientes comienzan a respirar espontáneamente en 1 min aproximadamente. Persiste un estupor postictal durante un período de tiempo variable. Generalmente el paciente se duerme durante 2-8 h y luego refiere cefalea intensa, mialgias, mordedura de lengua e incapacidad para concentrarse durante 1 día o más. Después de crisis tónico-clónicas generalizadas, algunos individuos tienen una pérdida de memoria grave que mejora gradualmente, a veces durante un período de semanas. Las crisis tónico-clónicas generalizadas también son una expresión común de numerosas lesiones metabólicas, tóxicas, traumáticas o isquémicas (v. tabla 372-1), aunque estas crisis provocadas no cumplen los requisitos para el diagnóstico de epilepsia.

Las crisis de ausencia, el segundo tipo más común de crisis generalizada, se clasifican en típicas y atípicas (v. tabla 372-3). En las crisis de ausencia típicas, los pacientes experimentan un lapso momentáneo de conciencia de inicio y final abruptos. Los pacientes no perciben ninguna característica del acontecimiento y pueden darse cuenta o no de que han perdido algo de tiempo, aunque hay individuos que con frecuencia pierden el hilo del pensamiento. Dado que se pierde bruscamente la conciencia y se recupera inmediatamente, no existen ni un síntoma inicial ni síntomas postictales residuales. Estas crisis comienzan en la niñez, y con frecuencia los maestros de la escuela son los primeros en darse cuenta de ellas. En las crisis de ausencia, los pacientes se detienen súbitamente, tienen los ojos fijos con la mirada perdida, pueden presentar un breve parpadeo o movimientos mioclónicos, particularmente si el episodio se prolonga más de 10 s (como se observa en el EEG), y recuperan la función instantáneamente (v. vídeo 372-1). Estas crisis pueden producirse muchas veces al día, aunque no se asocian a una enfermedad neurológica progresiva. Las ausencias también pueden producirse de forma más continua como un estado epiléptico no convulsivo, con la consiguiente confusión.

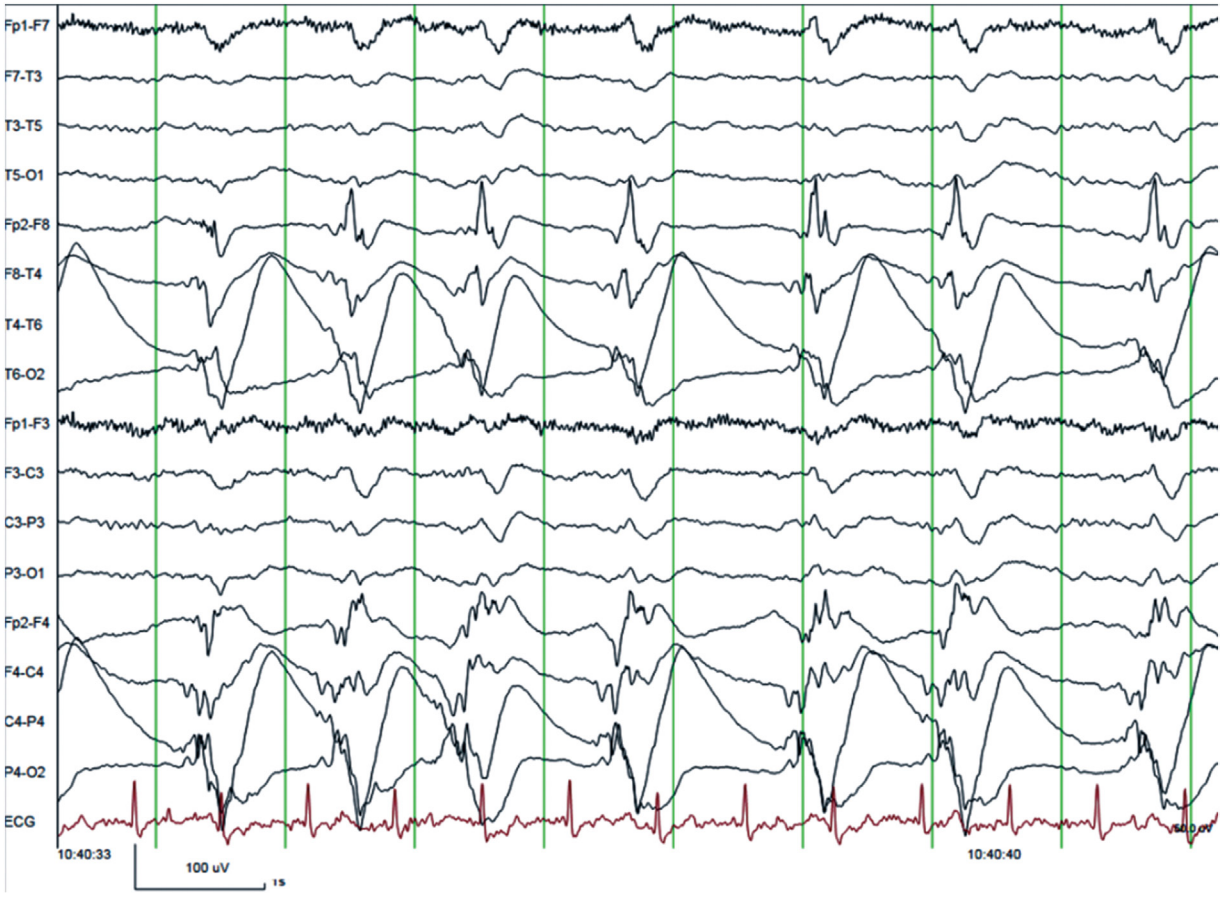

FIGURA 372-3. **Estado epiléptico focal no convulsivo del hemisferio derecho en un paciente en coma con un infarto extenso del hemisferio derecho.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las crisis de ausencia atípicas aparecen en pacientes con patología encefálica bilateral extensa. Los episodios son similares a las crisis de ausencia típicas en términos de la pérdida de contacto, pero el inicio y la terminación son graduales en lugar de abruptos, y se acompañan de más actividad motora, autónoma o automática.

Las crisis mioclónicas consisten en episodios breves, irregulares y no sostenidos de contracción motora súbita (v. tabla 372-3), que pueden ser focales (vídeo 372-12), con afectación de una extremidad, o bilaterales y masivos, con afectación de la cara, ambas extremidades superiores y el tronco. La conciencia puede estar preservada, aunque puede ser difícil de evaluar debido a la brevedad de estas crisis. Las crisis mioclónicas forman parte de tres entidades clínicas fundamentales: la epilepsia mioclónica juvenil, que comienza en la infancia y en la adolescencia y con frecuencia persiste hasta la edad adulta; la epilepsia con diversas combinaciones de ausencias y crisis mioclónicas, y la epilepsia mioclónica progresiva, que se produce en el contexto de síndromes degenerativos o hereditarios con afectación cerebral bilateral y una función cerebral anómala. Las crisis mioclónicas aparecen con mayor frecuencia por la mañana tras despertarse y a menudo aumentan en frecuencia hasta culminar en una crisis tónico-clónica generalizada.

Las crisis atónicas y tónicas son episodios motores, breves, aunque extremadamente discapacitantes que se caracterizan por un aumento o descenso súbito del tono muscular. Pueden producir caídas y lesiones con un grado variable de afectación de la conciencia. Estas crisis con frecuencia empiezan en la infancia con patología difusa del sistema nervioso central (SNC) y múltiples tipos de crisis, pero persisten durante la edad adulta (vídeos 372-13 y 372-14).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico básico de las crisis se establece por la historia clínica.[5] Aunque con frecuencia se requiere un EEG, pruebas de imagen y estudios de laboratorio para determinar el tipo de epilepsia, el síndrome epiléptico, el lugar de origen de las crisis focales y la existencia de crisis no epilépticas, la respuesta a la pregunta básica de si los episodios del paciente son crisis o no se basa casi por completo en una historia clínica cuidadosa y en las descripciones de los testigos. El diagnóstico de epilepsia también puede establecerse por los antecedentes, porque la epilepsia se define por la aparición de dos crisis no provocadas o una crisis no provocada en el contexto de un riesgo subyacente elevado de recurrencia o de un síndrome epiléptico.[6]

Diagnóstico diferencial

La primera pregunta a la que se enfrentan los clínicos es si los episodios que hay que considerar son realmente crisis. Las diversas expresiones clínicas de las crisis incluyen un diagnóstico diferencial extenso entre trastornos que producen disfunción neurológica episódica (tabla 372-4). Entre los trastornos frecuentes que se asemejan a crisis epilépticas se incluyen el síncope (caps. 39 y 49), los ataques isquémicos transitorios (cap. 376), la migraña (cap. 367), los trastornos del movimiento (cap. 379) y las crisis psicógenas no epilépticas (v. tabla 372-4).[7]

Hay algunos elementos de la historia que cambian de forma drástica la probabilidad de este diagnóstico. Hay tres elementos esenciales que ayudan a determinar si un episodio es una crisis (tabla 372-5) y a distinguir las crisis de otras causas de pérdida momentánea de la conciencia, especialmente los síncopes (caps. 39 y 49):

1. El contexto clínico, incluidos los antecedentes médicos y familiares y las circunstancias bajo las cuales se produjo el episodio. Por ejemplo, los antecedentes familiares llamativos de crisis comiciales y un episodio después de privación de sueño apoyan el diagnóstico de crisis epilépticas. Por el contrario, los antecedentes familiares de síncope y un episodio ocurrido estando de pie o por estímulos dolorosos respaldan el diagnóstico de síncope.
2. Desencadenantes específicos o factores provocadores. Por ejemplo, los episodios que aparecen con la exposición a luces brillantes o intermitentes apoyan el diagnóstico de crisis epilépticas.
3. Una evolución típica del episodio que incluya cuatro componentes clave:
   - ¿Cuál es el primer síntoma o signo (presencia y tipo de síntoma de alarma, evidencia de una crisis focal al inicio)?
   - ¿Cómo evoluciona tras el inicio (qué pasa durante la crisis propiamente dicha, cuáles son los signos y síntomas, cuánto tiempo dura)?
   - ¿Cómo termina (de forma gradual o abrupta)?
   - ¿Existen déficits neurológicos después de que termine la crisis?

Dado que los pacientes tienen un recuerdo limitado o nulo, es crucial la anamnesis a partir de otras personas. Los testigos pueden contribuir con información importante acerca de la actividad, las respuestas y la apariencia del paciente, como cambios de color, diaforesis, respiraciones, vocalizaciones y tono muscular. Los vídeos obtenidos con el móvil por los testigos pueden ser muy útiles en este sentido. Esta información es necesaria para caracterizar el tipo de crisis y distinguirla de otros trastornos que se asemejan a crisis.

La migraña (cap. 367) y las crisis focales no solo se parecen entre sí, sino que también coexisten como comorbilidades y comparten locus de susceptibilidad genética. Entre las características que apoyan un diagnóstico de crisis sobre el de migraña con aura se incluyen una presencia inconstante de cefalea durante el episodio, una corta duración y la existencia de crisis más graves. La mioclonía (cap. 379) se produce en contextos diversos (p. ej., encefalopatías metabólicas) sin asociación alguna con epilepsia o con los cambios en el EEG que se observan en la epilepsia mioclónica.

Las crisis del lóbulo frontal surgen predominantemente durante el sueño y pueden tener una expresión motora espectacular. Pueden confundirse con crisis psicógenas no epilépticas, con trastornos del sueño (cap. 374) o con trastornos del movimiento (caps. 378 y 379). Puede ser necesaria para el diagnóstico la monitorización vídeo EEG (v. vídeos 372-7 y 372-8).

Los pacientes con ataques de pánico (cap. 362) pueden experimentar episodios que simulan crisis focales con características autónomas y emocionales. Sin embargo, los ataques de pánico habitualmente tienen una duración mayor, no progresan a crisis más graves y pueden relacionarse con circunstancias específicas. No obstante, con frecuencia

TABLA 372-4 TRASTORNOS QUE SE ASEMEJAN A CRISIS

TRASTORNOS VASCULARES Y DE PERFUSIÓN
Migraña, síncope, ataque isquémico transitorio, amnesia global transitoria, arritmia/hipoperfusión
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS
Crisis psicógenas no epilépticas, trastorno de pánico, trastorno disociativo
TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO
Tics, distonía paroxística, coreoatetosis paroxística, ataxia paroxística
TRASTORNOS DEL SUEÑO
Terrores nocturnos, sonambulismo, mioclonía del sueño, narcolepsia/cataplejía, intrusiones de sueño de movimientos oculares rápidos
ALTERACIONES METABÓLICAS
Fugas alcohólicas, *delirium tremens,* hipoglucemia, sustancias alucinógenas, encefalopatía renal o hepática
OTROS
Espasmo del sollozo en niños, vértigo paroxístico, migraña con dolor abdominal recurrente y vómitos cíclicos

TABLA 372-5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS QUE AYUDAN A DISTINGUIR UNA CRISIS TÓNICO-CLÓNICA BILATERAL DE UN SÍNCOPE

	CRISIS	SÍNCOPE
Contexto y circunstancias clínicas	Trastornos neurológicos o sistémicos que predispongan a tener crisis, antecedentes familiares de crisis. Fatiga mental, privación de sueño, uso o privación de alcohol, enfermedad sistémica	Trastornos cardiovasculares, deshidratación, anemia. Antecedentes familiares de síncope
Desencadenantes	Habitualmente ninguno (salvo epilepsia refleja)	Hipotensión ortostática, punción venosa, estímulos dolorosos y nocivos, estrés emocional, micción, maniobra de Valsalva
Características clínicas		
• Inicio	No hay aviso salvo si existe síntoma de alarma. Pérdida de conciencia abrupta, rigidez generalizada y caída. Sucede en cualquier posición	Cansancio, náuseas, diaforesis, visión en túnel. Pérdida de conciencia durante algunos segundos y caídas. Normalmente sucede en bipedestación
• Curso	Fase tónica prominente y luego movimientos clónicos que duran alrededor de 1 min, cianosis, respiración laboriosa, puede morderse la lengua o los carrillos, algunas veces incontinencia urinaria	Normalmente pérdida de tono, palidez, sacudidas mioclónicas multifocales que duran < 15 s, algunas veces incontinencia urinaria, normalmente sin mordedura de lengua o carrillos
• Término	Somnolencia y confusión postictal que dura horas, cefalea, mialgias	Recuperación rápida en segundos a unos minutos, no hay confusión, cefalea o mialgias. Puede haber fatiga

las crisis focales con síntomas emocionales son erróneamente diagnosticadas como ataques de pánico.

Las crisis psicógenas no epilépticas son comportamientos que se parecen a crisis y son parte de un trastorno neurológico funcional (cap. 362) que a menudo conduce a un error de diagnóstico. Las crisis psicógenas pueden ser difíciles de diagnosticar porque pueden mimetizar casi cualquier tipo de crisis epiléptica, y con frecuencia coexisten con una epilepsia en el mismo paciente. Un diagnóstico erróneo de crisis no epilépticas supone un riesgo para una retirada inapropiada de la medicación, con el consiguiente estado epiléptico. Por el contrario, un diagnóstico erróneo de crisis epilépticas en un paciente con crisis psicógenas puede dar lugar a complicaciones por un tratamiento innecesario, sedación excesiva y la consiguiente depresión cardiorrespiratoria, que a menudo requiere intubación y soporte respiratorio. Entre las características que sugieren crisis psicógenas no epilépticas se incluyen manifestaciones clínicas variables a lo largo de los episodios, episodios frecuentes y prolongados, falta de respuesta a la medicación antiepiléptica, movimientos corporales superiores e inferiores desfasados, impulsión pélvica prominente, cierre de ojos durante los movimientos convulsivos y falta de rigidez. En los pacientes pueden existir antecedentes de abuso físico o sexual.[8] No obstante, las peculiaridades de estos ataques pueden requerir una monitorización vídeo-EEG continua para el diagnóstico.

Pruebas diagnósticas

Mediante una anamnesis detallada, los registros EEG y una resonancia magnética (RM) se puede establecer un diagnóstico definitivo de epilepsia e identificar una causa en hasta un 50% de los pacientes. En el resto de pacientes, la información es insuficiente o contradictoria, aunque las alteraciones fisiológicas y del SNC que rodean al propio episodio permiten encuadrarlo de forma provisional en una categoría diagnóstica específica en otro 30% de pacientes. La monitorización vídeo-EEG continua en una unidad hospitalaria de epilepsia puede aumentar la precisión diagnóstica.

Crisis aisladas

Las crisis aisladas se pueden clasificar como *no provocadas* (sin causa inmediata aparente) o *sintomáticas agudas* (v. tabla 372-1), que son la consecuencia conocida de un trastorno agudo, y las investigaciones deberían centrarse en la causa posible de las crisis. La evaluación de pacientes que acuden con una primera crisis no provocada, que puede ser un indicador del inicio de la epilepsia,[9] incluye una tomografía computarizada (TC) craneal o preferiblemente una RM, que revela una posible causa en alrededor del 10% de los pacientes. Un EEG obtenido después de la crisis demostrará anomalías con significado pronóstico en un 20-25% de estos pacientes. Las pruebas analíticas en sangre (como las concentraciones de electrólitos séricos, glucosa, calcio y magnesio; las pruebas de función hepática y renal; un hemograma completo, y un cribado de posibles tóxicos) mostrarán anomalías en hasta un 15% de estos pacientes, aunque a menudo son inespecíficas. Está indicada una punción lumbar si se sospechan infecciones del SNC y en todos los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), incluso en ausencia de hallazgos clínicos sugestivos de infección.

Epilepsia

Electroencefalograma

El EEG es la investigación clave en todos los pacientes con crisis y con epilepsia. Entre las crisis, el EEG puede valorar la función cerebral global y el tipo, localización y cantidad de las descargas (puntas) epileptiformes (v. fig. 372-1). El EEG es crucial para determinar el síndrome epiléptico y para escoger los fármacos anticonvulsivos apropiados. En las epilepsias focales, el EEG a menudo demuestra un enlentecimiento focal y descargas de puntas en el área de la anomalía.

El EEG puede establecer el diagnóstico definitivo de epilepsia si se registran cambios eléctricos compatibles con una crisis durante una crisis clínica. No obstante, el EEG puede fracasar a la hora de demostrar cambios eléctricos durante una crisis clínica típica si el foco epiléptico es demasiado pequeño (se necesitan al menos 10 cm^2 de afectación cortical para crear un cambio epileptiforme en el EEG), si el foco epiléptico es profundo o está en las superficies mesial o inferior del cerebro, o si el episodio en cuestión puede no ser una crisis epiléptica. El EEG siempre es anómalo durante las crisis tónico-clónicas bilaterales y en las crisis de ausencia.

El EEG interictal inicial es normal en hasta un 60% de las personas con epilepsia conocida. Sin embargo, se producen anomalías epileptiformes en más del 80% de los individuos con epilepsia focal si se realizan tres o más estudios EEG. Las descargas epileptiformes interictales son más comunes y más fáciles de capturar en el EEG cuando son una manifestación de epilepsias generalizadas en lugar de focales (v. vídeo 372-1).

El tipo de anomalía indica un síndrome epiléptico. Por ejemplo, el EEG puede mostrar hipsarritmia en el síndrome de West (v. más adelante) o la clásica punta-onda generalizada a 3 Hz en las epilepsias generalizadas con crisis de ausencia (v. tabla 372-3 y vídeo 372-1). En las crisis de ausencia atípicas, el EEG muestra descargas más lentas que la punta-onda a 3 Hz característica de las crisis de ausencia típicas.

En algunas circunstancias es fundamental registrar las crisis con un vídeo-EEG, como en la evaluación de pacientes para cirugía de la epilepsia y cuando se cuestiona el diagnóstico de crisis epilépticas (vídeo 372-15; v. vídeo 372-7). La monitorización vídeo-EEG continua durante períodos prolongados ha hecho posible capturar estos episodios. También se usa la monitorización EEG continua en pacientes comatosos en la unidad de cuidados intensivos para descartar estado epiléptico o crisis no convulsivas y para controlar el efecto del tratamiento.

Magnetoencefalografía

La magnetoencefalografía mide los pequeños campos magnéticos que se generan por la actividad eléctrica en el cerebro y aproxima su localización usando modelos matemáticos. Su uso está en gran medida restringido a la evaluación de pacientes para cirugía de la epilepsia, en los que se utiliza para el mapeo de descargas interictales y para la localización de la función cerebral cuando se superpone a la RM cerebral.

Pruebas de imagen

La RM cerebral, que puede demostrar lesiones en la mayoría de los pacientes cuya epilepsia se asocia a una causa estructural, debería realizarse fundamentalmente en todos los pacientes con crisis de inicio reciente. Las lesiones más frecuentes en adultos con crisis focales de inicio son gliosis postictal o postraumática o encefalomalacia (50%), tumores (15%), anomalías vasculares (15%), anomalías del desarrollo (15%) y esclerosis temporal mesial (9%). La utilización de secuencias mediante inversión-recuperación con atenuación de fluidos (FLAIR) (fig. 372-4A) aumenta la sensibilidad para detectar anomalías del desarrollo cortical, así como esclerosis del hipocampo, lo cual sugiere la necesidad de un tratamiento antiepiléptico crónico o de un posible tratamiento quirúrgico. Los procedimientos de imagen funcional como la tomografía por emisión de positrones (PET) para el análisis del metabolismo y la tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) (fig. 372-4B) para la determinación del flujo sanguíneo también se usan para localizar áreas del cerebro susceptibles de cirugía.

Pruebas genéticas

La decisión de realizar pruebas genéticas debe orientarse en función del síndrome clínico o el fenotipo y de la alta probabilidad de obtener un beneficio a partir del asesoramiento o el tratamiento. El rendimiento de dichas pruebas es máximo (5%) en pacientes cuya epilepsia se acompaña de discapacidad intelectual, autismo y rasgos dismórficos. Las epilepsias genéticas para las cuales resultan más útiles las pruebas son la encefalopatía epiléptica y del desarrollo infantil temprana, los espasmos del lactante ligados al cromosoma X, el síndrome de Dravet, la epilepsia con discapacidad intelectual limitada a las mujeres, la epilepsia con ausencias de inicio precoz, la epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante y la epilepsia con discinesia paroxística inducida por el ejercicio. No obstante, antes de las pruebas deben considerarse cuidadosamente los aspectos éticos, los perjuicios y beneficios potenciales, y la necesidad de asesoramiento antes y después de realizarlas.

Síndromes epilépticos específicos

Del gran número de síndromes epilépticos relacionados con la edad, todos salvo seis se inician o aparecen en la lactancia o la niñez (e-tabla 372-1). Algunos síndromes representan formas de epilepsia de utilidad diagnóstica, con implicaciones específicas para el tratamiento, especialmente la cirugía (p. ej., epilepsia mesial del lóbulo temporal con esclerosis hipocámpica, encefalitis de Rasmussen). El diagnóstico de los síndromes de epilepsia se basa en los tipos de crisis, el contexto en que estas se producen, el estadio neurológico y cognitivo del paciente, la edad de inicio, los antecedentes familiares y los resultados de los estudios diagnósticos, entre ellos el EEG, la RM y los estudios genéticos. El síndrome epiléptico y el tipo de crisis determinan la selección de los fármacos y el tratamiento quirúrgico específicos (tabla 372-6). La necesidad de un tratamiento de por vida, el riesgo de transmisión genética, la probabilidad de enfermedades neurológicas concurrentes, el riesgo de afecciones comórbidas y el pronóstico a largo plazo son factores críticos, que únicamente pueden abordarse si se conoce el síndrome epiléptico en concreto de que se trata.

Epilepsias generalizadas idiopáticas

Las epilepsias generalizadas idiopáticas incluyen cuatro síndromes: epilepsia con ausencias infantil, epilepsia con ausencias juvenil, epilepsia mioclónica juvenil y epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas. Estos síndromes suponen el 15-20% de todas las epilepsias y aproximadamente el 50% del conjunto de las epilepsias generalizadas.[10]

La *epilepsia con ausencias infantil* comienza entre los 4 y los 12 años y su inicio alcanza un pico entre los 5 y los 7 años, con una fuerte tendencia genética. Es más frecuente en niñas y se caracteriza por crisis de ausencias diarias muy frecuentes (hasta de cientos al día), raramente con otro tipo de crisis generalizadas. Se produce en el contexto de una estructura y función cerebral por lo demás normal y en alrededor del 60% de los casos remite en la adolescencia. No obstante, pueden desarrollarse crisis tónico-clónicas generalizadas, que presagian la evolución a otro síndrome. Las crisis se acompañan de una descarga EEG característica de punta-onda a 3 Hz, que aparece en salvas cortas entre las crisis y en trenes continuos durante las crisis. En la epilepsia de ausencia de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 372-1 SÍNDROMES EPILÉPTICOS POR EDAD DE INICIO

	FRECUENCIA*
PERÍODO NEONATAL Y LACTANCIA	
Síndromes autolimitados	
Epilepsia neonatal familiar autolimitada	5/100.000
Epilepsia infantil familiar autolimitada	14/100.000
Epilepsia genética con crisis febriles *plus*	Frecuente
Epilepsia mioclónica de la lactancia	Infrecuente
Con encefalopatía	
Encefalopatía epiléptica y del desarrollo infantil temprana	10/100.000
Epilepsia de la lactancia con crisis focales migratorias	< 1/100.000
Síndrome de los espasmos infantiles (de West)	30/100.000
Síndrome de Dravet	7/100.000
Con etiología específica	
Encefalopatía epiléptica del desarrollo *KCNQ2*	Desconocida
Epilepsia dependiente de la piridoxina	1/65.000
Encefalopatía epiléptica del desarrollo *CDKL5*	1/60.000
Epilepsia en racimo *PCDH19*	1/42.000
Síndrome de deficiencia del transportador de la glucosa 1	1/24.000
Síndrome de Sturge-Weber	1/50.000
Crisis gelásticas con hamartoma hipotalámico	< 1/100.000
INFANCIA	
Epilepsias focales autolimitadas	
Epilepsia autolimitada con puntas centrotemporales	6/100.000
Epilepsia autolimitada con crisis autónomas	Frecuente
Epilepsia visual occipital de la infancia	Infrecuente
Epilepsia del lóbulo occipital fotosensible	Infrecuente
Epilepsias generalizadas genéticas	
Epilepsia con mioclonía de los párpados	Infrecuente
Epilepsia con ausencia mioclónica	Infrecuente
Con encefalopatía	
Epilepsia mioclónica atónica	1/100.000
Síndrome de Lennox-Gastaut	1/100.000
Epilepsia con activación de descargas de punta-onda en el sueño	Infrecuente
Síndrome epiléptico relacionado con infección febril	Infrecuente
Síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia	Infrecuente
EDAD VARIABLE	
Epilepsias focales	
Epilepsias hipermotoras relacionadas con el sueño	2/100.000
Epilepsia focal familiar con focos variables	Infrecuente
Con etiología específica	
Epilepsia mesial del lóbulo temporal con esclerosis hipocámpica	3/100.000
Encefalitis de Rasmussen	Infrecuente
Epilepsias mioclónicas progresivas	Variable
Epilepsias generalizadas idiopáticas	
Epilepsia con ausencias infantil	8/100.000
Epilepsia con ausencias juvenil	Frecuente
Epilepsia mioclónica juvenil	Frecuente
Epilepsia con solo crisis tónico-clónicas generalizadas	Frecuente

*Incidencia anual salvo que se indique lo contrario.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

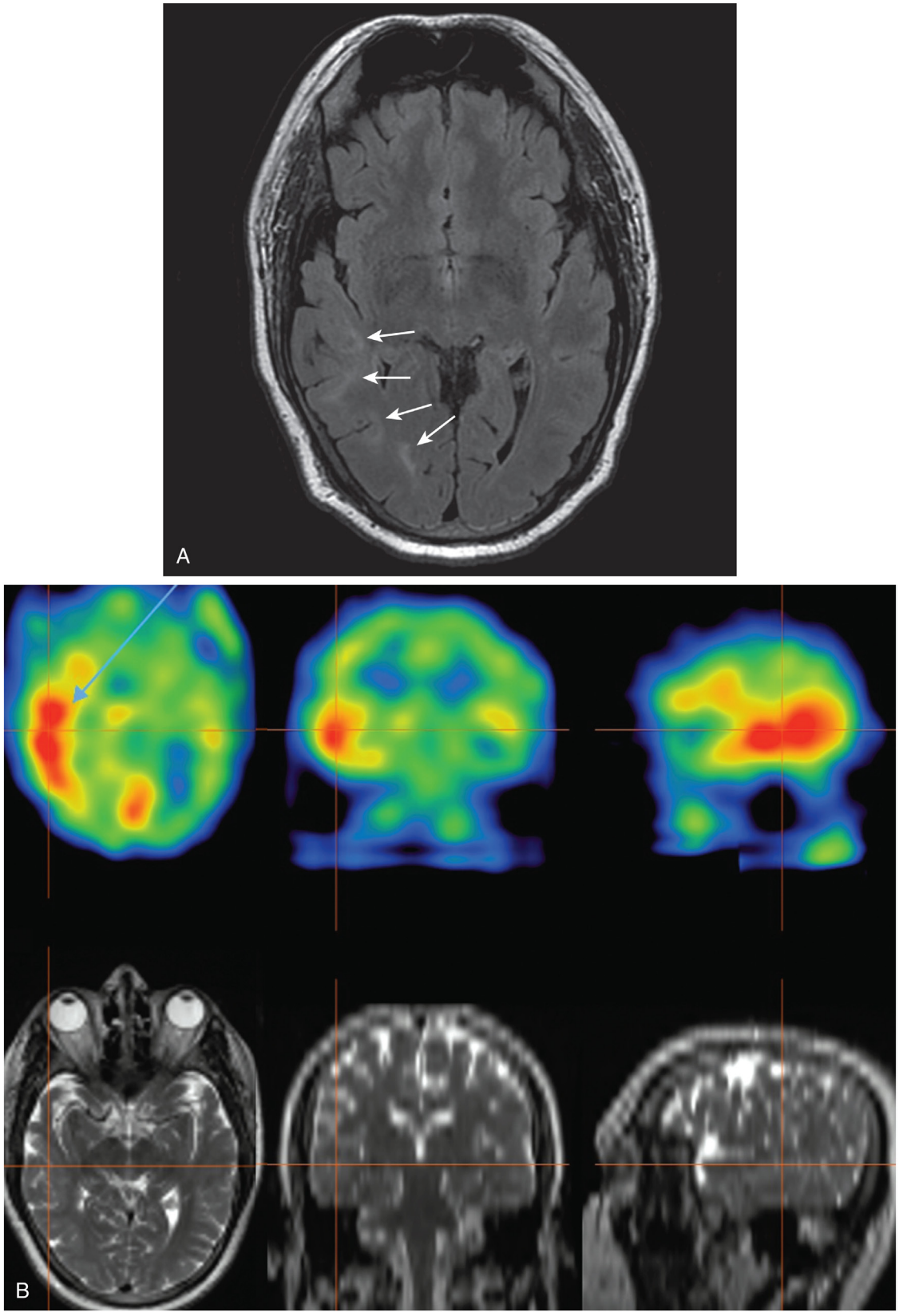

FIGURA 372-4. **Estudios de imagen de un paciente con crisis motoras intensas que inicialmente se atribuyeron de forma incorrecta a episodios no epilépticos psicógenos (v. vídeo 372-7). A.** Resonancia magnética (RM) axial de inversión-recuperación con atenuación de fluidos (FLAIR) que muestra una gran anomalía del desarrollo cortical que afecta al lóbulo temporal derecho medio-posterior. **B.** SPECT ictal durante una crisis que muestra una zona de hiperperfusión, que corresponde a la anomalía observada en la RM y confirma la región de origen de la crisis.

inicio precoz se han encontrado mutaciones en genes relacionados con los receptores de GABA *(GABRA1, GABRG2)* y con el transportador de glucosa GLUT1 *(SLC2A1)*.

La *epilepsia mioclónica juvenil* es una de las epilepsias generalizadas genéticas más frecuentes. Habitualmente comienza en la segunda década con crisis mioclónicas en niños y niñas cognitivamente intactos. También pueden producirse crisis tónico-clónicas generalizadas y crisis de ausencia. El inicio temprano o el declive cognitivo después de su aparición apuntan a un diagnóstico diferente. Los estudios de gemelos revelan una fuerte agregación familiar, si bien, de manera ocasional, se han encontrado variantes genéticas (que afectan a los receptores del ácido γ-aminobutírico (GABA) *[GABRA1, GABRAD]*, así como en genes relacionados con la señal neuronal *[EFHC1]*). Las crisis suelen aparecer por la mañana, inmediatamente después de despertar. Las crisis están relacionadas especialmente con la privación de sueño. Una proporción

TABLA 372-6 SELECCIÓN DEL FÁRMACO ANTICONVULSIVO SEGÚN EL TIPO DE CRISIS EPILÉPTICA

		EFICACIA (RECOMENDACIÓN DE GRADO A)	
TIPO DE CRISIS	**USADOS HABITUALMENTE**	**CRISIS DE NUEVO INICIO**	**CRISIS REFRACTARIAS**
Crisis focales con o sin alteración de la conciencia o evolución a crisis tónico-clónicas bilaterales	***Carbamacepina*** ***Eslicarbacepina*** ***Lacosamida*** ***Lamotrigina*** ***Levetiracetam*** ***Oxcarbacepina*** Clobazam Fenitoína Gabapentina Tiagabina Topiramato Valproato	Carbamacepina*† Fenobarbital* Fenitoína*† Gabapentina*† Lamotrigina*† Levetiracetam† Oxcarbacepina*† Topiramato* Valproato* Zonisamida†	Carbamacepina‡ Fenobarbital‡ Fenitoína‡ Gabapentina* Lamotrigina* Levetiracetam* Oxcarbacepina* Tiagabina* Topiramato* Valproato‡ Zonisamida*
Crisis tónico-clónicas generalizadas (o desconocidas, ya sean de inicio focal o generalizado)	***Lamotrigina*** ***Levetiracetam*** ***Valproato*** Carbamacepina Oxcarbacepina Topiramato	Carbamacepina‡ Fenitoína‡ Lamotrigina* Levetiracetam* Valproato*	Carbamacepina‡ Fenitoína‡ Lamotrigina* Levetiracetam* Topiramato* Valproato*
Crisis de ausencia	***Etosuximida*** ***Valproato*** Lamotrigina* Topiramato	Etosuximida*† Lamotrigina* Valproato*†	
Crisis mioclónicas	***Clonacepam*** ***Levetiracetam*** ***Valproato***	Valproato‡	

Las ***cursivas en negrita*** indican fármacos que se utilizan habitualmente como tratamiento de «primera línea» (herramienta en línea disponible en www.epipick.org).
*Apoyado por evidencia de clase 1, American Academy of Neurology.
†Apoyado por evidencia de clase 1 para monoterapia inicial, Liga Internacional contra la Epilepsia.
‡A menudo el «estándar» de comparación, sin evidencia de eficacia en ensayos controlados aleatorizados.

de estos pacientes también han tenido crisis de ausencia. El EEG muestra de forma característica puntas y ondas generalizadas rápidas (4-6 Hz). En la mayoría de los pacientes, las crisis se controlan con medicación, aunque en general es necesario un tratamiento de por vida.

La *epilepsia con solo crisis tónico-clónicas generalizadas* es un síndrome que se presenta con crisis infrecuentes en la segunda o tercera década de vida, en personas cognitivamente normales, a menudo desencadenadas por la privación de sueño o el alcohol. Supone el 30% de las epilepsias generalizadas idiopáticas en la adolescencia, responde a la medicación y suele requerir un tratamiento de por vida.

Síndromes epilépticos con etiologías específicas

La *epilepsia mesial del lóbulo temporal con esclerosis del hipocampo* es la causa más común de crisis focales con alteración de la conciencia en el adulto. Se caracteriza por crisis recurrentes con características autónomas, emocionales y cognitivas (v. tabla 372-2), con o sin alteración del sensorio, que se originan en las estructuras temporales mesiales y límbicas. Hasta un 70% de pacientes tienen algún factor de riesgo, como crisis prolongadas y complicadas antes de los 4 años de edad, con frecuencia asociadas a fiebre o a encefalitis, meningitis o traumatismos. No obstante, las crisis características comienzan generalmente unos años más tarde. Aunque la mayor parte de los casos son esporádicos, las formas familiares se han asociado con un locus de susceptibilidad en el cromosoma 18(P11.31).

La esclerosis temporal mesial, también llamada esclerosis del hipocampo, se caracteriza por una pérdida neuronal y gliosis, mayoritariamente en las regiones CA1 y CA3 del hipocampo. Se desconoce si la esclerosis del hipocampo es la causa o el resultado de las crisis (o ambos). Sin embargo, hasta un 12% de los niños con estado epiléptico febril tienen signos de lesión hipocámpica en la RM, lo que indica una asociación causal. Las crisis de la epilepsia mesial del lóbulo temporal a menudo empiezan entre los 5 y los 15 años. Predominan las crisis características con alteración de la conciencia y síntomas emocionales, y a menudo comienzan con pródromos consistentes en una sensación epigástrica ascendente o de *déjà vu,* seguidos de automatismos orales y alimentarios y después por distonía en el brazo contralateral y automatismos en el brazo ipsilateral. Las crisis duran varios minutos, es infrecuente que se generalicen y normalmente aparecen varias veces al mes. Los síntomas prodrómicos sin crisis posteriores son frecuentes. La atrofia del hipocampo y un aumento en la señal del hipocampo se observa mejor en la RM en las secuencias ponderadas en TI y en las secuencias FLAIR frontales; en la PET se observa un hipometabolismo interictal en el lóbulo temporal. Una alteración de la memoria verbal o visual se corresponde con una participación principal del hipocampo dominante o no dominante, respectivamente. Los registros EEG muestran descargas interictales en el lóbulo temporal, así como descargas rítmicas entre 4 y 7 Hz sobre el lóbulo temporal apropiado durante las crisis.

Las *epilepsias mioclónicas progresivas* comprenden un grupo heterogéneo de infrecuentes trastornos genéticos que afectan a personas previamente normales de todas las edades, aunque normalmente antes de cumplir 50 años. Este síndrome se caracteriza por la presencia de mioclonía y crisis mioclónicas, deterioro progresivo de la función cognitiva motora y cerebelosa y un EEG anómalo. El tratamiento es en gran medida sintomático.

Las *epilepsias reflejas* no se consideran un síndrome específico; no obstante, están desencadenadas de modo fiable por estímulos específicos simples (p. ej., destellos de luces, sonidos) (v. vídeo 372-15) o elaborados (p. ej., la lectura). Los mecanismos son diversos y la mayoría de los pacientes no tienen anomalías estructurales. Las crisis sensibles a estímulos visuales (desencadenadas por la luz o patrones visuales) son los tipos más comunes de crisis reflejas. Se producen sobre todo en mujeres y su incidencia alcanza el pico alrededor de la pubertad, cuando representan el 4-7% de todos los casos nuevos de epilepsia. Otros desencadenantes de crisis reflejas son pensamientos específicos, acciones, la lectura, estímulos táctiles, la adopción de posiciones determinadas, comer, escuchar música, sobresaltos y el contacto con agua caliente. Dependiendo del estímulo desencadenante, las crisis desencadenadas pueden ser mioclónicas, convulsivas, atónicas o focales. Evitar el estímulo que las provoca es crucial para evitar las crisis, y hay que buscar posibles desencadenantes de crisis en pacientes con epilepsia.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las crisis y de la epilepsia está guiado por un conocimiento preciso del tipo de crisis y del síndrome epiléptico, la probabilidad de recurrencia de las crisis, la probabilidad y gravedad de las consecuencias psicosociales o físicas de crisis posteriores y si el beneficio del tratamiento supera sustancialmente los riesgos de efectos secundarios.[11] Es importante identificar y corregir cualquier factor ambiental, fisiológico o del estilo de vida, como la privación de sueño y los hábitos irregulares del sueño, y el consumo de alcohol, todo lo cual puede disminuir el umbral de las crisis y desencadenarlas en pacientes con epilepsia.

Crisis aisladas no provocadas

La decisión de prescribir o no medicación anticonvulsiva crónica después de una única crisis, focal o generalizada, no provocada, debe ser tomada por un experto, basándose en la probabilidad de recurrencia, y en el perfil y las preferencias del paciente. La medicación anticonvulsiva reduce el riesgo absoluto a corto plazo de sufrir una segunda crisis en el 33% y, en numerosos escenarios, puede constituirse en la pauta de actuación preferida. El riesgo de recurrencia (20-45%),[12] máximo en los primeros 2 años, es más alto en pacientes con episodios cerebrovasculares previos o alteraciones en el EEG o en la RM. Sin embargo, al menos dos ensayos aleatorizados han demostrado que posponer el tratamiento con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

fármacos anticonvulsivos hasta que aparezcan crisis adicionales logra un pronóstico comicial a largo plazo similar al del tratamiento de la primera crisis.[A1] Por tanto, la decisión de tratar la primera crisis debería ser individualizada y basarse en la preferencia del paciente, el riesgo y el impacto de crisis recurrentes (p. ej., al conducir y en el trabajo) y los riesgos de efectos secundarios de la medicación, lo que ocurre en el 7-30% de los pacientes (tabla 372-7).

Crisis agudas sintomáticas

Las crisis que están provocadas por exposiciones específicas habitualmente son autolimitadas y no se asocian a una tendencia duradera a las crisis, por lo que la consideración terapéutica fundamental debería ser la identificación y el tratamiento del trastorno subyacente (v. tabla 372-1). Sin embargo, el riesgo de desarrollar epilepsia tras crisis febriles es aproximadamente 10 veces superior al de la población general. Si se necesitan fármacos anticonvulsivos de forma aguda, normalmente estos pueden suprimirse después de que el paciente se haya recuperado de la enfermedad principal. Algunos trastornos agudos, como el accidente cerebrovascular (cap. 376), las infecciones cerebrales (caps. 381 a 383) y los traumatismos (cap. 368), pueden producir crisis agudas provocadas y un riesgo de crisis recurrentes (que establecen el diagnóstico de epilepsia) mayor del 60%, lo que justifica la consideración de tratamiento con fármacos anticonvulsivos a largo plazo para prevenir o reducir las crisis futuras. Por ejemplo, los pacientes con crisis posteriores a un accidente cerebrovascular tienen un riesgo de recurrencia en 1 año hasta del 60% si el episodio fue grave, si el paciente presenta ateroesclerosis de los grandes vasos, si la corteza en el territorio de la arteria cerebral media resultó afectada y si las crisis tuvieron lugar en un período de 7 días después del accidente. Sin embargo, los ensayos clínicos aleatorizados no han sido capaces de demostrar que los fármacos anticonvulsivos prevengan el desarrollo de epilepsia en estos trastornos.

Síndromes epilépticos autolimitados

En síndromes como la epilepsia de la infancia con puntas centrotemporales y en algunos tipos de epilepsia occipital infantil, las crisis son leves, poco frecuentes o exclusivamente nocturnas y remiten espontáneamente, por lo que el tratamiento generalmente se hace innecesario. En casos seleccionados, puede ser deseable el tratamiento para prevenir recidivas y para ayudar a aliviar las preocupaciones de los padres. En tales casos, el tratamiento con fármacos habitualmente se limita a 1-2 años independientemente de las anomalías EEG intercritales, que pueden persistir un tiempo prolongado después de que hayan remitido las crisis. Los fármacos anticonvulsivos recomendados son aquellos que se utilizan en la epilepsia focal en la infancia, como oxcarbacepina, carbamacepina, valproato, gabapentina, lamotrigina y topiramato. Algunos pacientes con crisis reflejas pueden requerir medicación antiepiléptica, que debería escogerse según el tipo de crisis (v. tabla 372-7).

Elección de fármacos anticonvulsivos

El objetivo último es obtener una remisión completa de la crisis sin efectos secundarios.[13] Algunos de los fármacos anticonvulsivos más recientes (v. tabla 372-7) se toleran mejor y tienen una farmacocinética mejor que los fármacos más antiguos, aunque no existe una evidencia que apoye una eficacia superior de un fármaco sobre otro. La elección del medicamento depende del tipo de crisis y del síndrome epiléptico (por lo que es crucial realizar un diagnóstico correcto) y de los efectos secundarios de la medicación y su facilidad de uso.[A2] Los fármacos específicos son eficaces para tipos específicos de crisis, y hay algunos fármacos que pueden empeorar otros tipos de crisis. Es fundamental el conocimiento de los fármacos individuales y su relación con la edad, el sexo, las comorbilidades, las interacciones medicamentosas, la sedación, la tolerancia, el estado de ánimo y el síndrome de abstinencia en el proceso de selección del fármaco (v. tabla 372-7).

TABLA 372-7 CARACTERÍSTICAS DE LOS FÁRMACOS ANTICONVULSIVOS PRINCIPALES

NOMBRE	MILIGRAMOS TOTALES AL DÍA (POSOLOGÍA HABITUAL)	RANGO TERAPÉUTICO (µg/ml)	EFECTOS SECUNDARIOS PROMINENTES	OTROS EFECTOS	OTRAS CUESTIONES
Brivaracetam	50-200 (2 veces al día)	No bien establecido	Cambios de ánimo, irritabilidad, letargo	La concentración sérica se reduce con fenitoína y carbamacepina	La dosis puede aumentarse rápidamente
Cannabidiol	10-20 mg/kg/día (2 veces al día)	No bien establecido	Sedación, irritabilidad	Enzimas hepáticas elevadas	Inhibidor enzimático
Carbamacepina	400-2.400 (2 veces al día)	4-12	Diplopía, fatiga, hiponatremia	Estabilizador del estado de ánimo	Inductor enzimático
Clobazam	10-40 (1 o 2 veces al día)	0,25-0,75	Sedación, depresión	El metabolito desmetilclobazam tiene efectos clínicos significativos	
Eslicarbacepina	800-1.600 (diarios)	No bien establecido	Sedación, ataxia		Riesgo de síndrome de Stevens-Johnson
Etosuximida	750-1.250 (1 o 2 veces al día)	40-100	Ataxia, letargia	Erupción, supresión de la médula ósea	
Fenitoína	200-600 (2 veces al día)	10-20	Fatiga, hirsutismo, hipertrofia gingival	Tratamiento de algún dolor	Inductor enzimático
Fenobarbital	60-240 (al acostarse)	15-40	Fatiga, depresión, sedación	Dolor articular	Inductor enzimático
Gabapentina	600-1.800 (3 o 4 veces al día)	2-12	Fatiga	Tratamiento del dolor	Sin interacciones con fármacos
Lacosamida	200-400 (2 veces al día)	No bien establecido	Mareo, diplopía, temblor	Prolongación leve del intervalo PR	Bajo riesgo de interacción farmacológica
Lamotrigina	100-600 (2 veces al día), 100-200 (2 veces al día) si se utiliza con valproato	4-18	Insomnio, cefalea, temblor, ansiedad	Estabilizador del estado de ánimo	Riesgo de síndrome de Stevens-Johnson; inicio lento
Levetiracetam	500-3.000 (2 veces al día)	3-63	Cambio de humor, irritabilidad, letargia		Sin interacciones con fármacos
Oxcarbacepina	1.200-2.400 (2 o 3 veces al día)	6-40	Diplopía, hiponatremia, sedación	Estabilizador del estado de ánimo	
Perampanel	4-12 (1 vez al día)	No bien establecido	Reacciones adversas psiquiátricas y conductuales	La concentración sérica se reduce con fenitoína y carbamacepina	Los anticonceptivos orales pueden ser menos eficaces
Rufinamida	400-3.200 (2 veces al día)	5-48	Cambios del ánimo, irritabilidad, letargo	Contraindicada en el síndrome del QT corto familiar	Los anticonceptivos orales pueden ser menos eficaces
Topiramato	50-400 (2 veces al día)	2-12	Anorexia, pérdida de peso, litiasis renal, trastorno del habla, parestesias distales	Profilaxis de cefaleas, estabilizador del estado de ánimo	Inductor enzimático
Valproato	1.000-3.000 (2 o 3 veces al día)	50-100	Aumento de peso, alopecia, temblor	Profilaxis de cefaleas, estabilizador del estado de ánimo	Inhibidor enzimático, efectos parkinsonianos en pacientes ancianos
Zonisamida	400-600 (al acostarse)	10-40	Anorexia, litiasis renal, mareo, parestesias distales	Estabilizador del estado de ánimo	

Por ejemplo, el levetiracetam se utiliza cada vez más en las crisis focales y generalizadas, pero puede tener efectos psiquiátricos adversos.

Los fármacos que producen inducción enzimática (p. ej., carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, rufinamida) o inhibición (p. ej., ácido valproico) pueden ser difíciles de manejar cuando se utilizan fármacos adicionales, como los anticonceptivos orales y la warfarina, para trastornos independientes. En estos contextos clínicos y en pacientes ancianos, fármacos como la gabapentina, el levetiracetam, el brivaracetam y la lacosamida son particularmente útiles porque tienen menos interacciones medicamentosas.

Epilepsia de diagnóstico reciente

Entre los pacientes en los que se establece un diagnóstico nuevo de epilepsia de cualquier tipo, aproximadamente el 65% alcanzan una remisión completa con fármacos anticonvulsivos. De estos pacientes, en torno al 45-50% logran la remisión completa con el primero de estos fármacos, el 10-15% con el segundo, el 1% con el tercero y el 3% con la combinación de dos o más. El valproato funciona mejor que el levetiracetam en pacientes con epilepsia generalizada de diagnóstico reciente.[A3]

En pacientes con epilepsia focal de nuevo diagnóstico, la causa subyacente influye en la respuesta de los fármacos anticonvulsivos. La probabilidad de conseguir una remisión completa de las crisis es mayor en pacientes con malformaciones vasculares, accidentes cerebrovasculares y tumores (63-78%), y menor en los que presentan esclerosis del hipocampo y malformaciones del desarrollo cortical (40-50%).[A4] En este contexto, la lamotrigina ofrece mejores resultados que el levetiracetam o la zonisamida.[A5]

Los fármacos anticonvulsivos pueden elegirse también en función de los objetivos y mecanismos específicos que se manejan. Por ejemplo, el inhibidor de mTOR everolimús reduce las crisis en un 25%, en comparación con el placebo, en pacientes con esclerosis tuberosa (cap. 385).[A6] El cannabidiol puede reducir significativamente las crisis en pacientes con síndrome de Dravet y síndrome de Lennox-Gastaut.[A7,A8] El estiripentol, un inhibidor de la lactato deshidrogenasa en los astrocitos y las neuronas, puede ser útil también en la epilepsia.[A9]

Crisis resistentes a los fármacos

Debido a que la probabilidad de lograr una remisión posterior de las crisis es baja si fracasa el ensayo con dos fármacos anticonvulsivos, aproximadamente el 35% de los pacientes se consideran fármaco-resistentes. La primera consideración en el manejo de estos pacientes aparentemente fármaco-resistentes es asegurarse de que el diagnóstico es correcto y que el fármaco anticonvulsivo es el apropiado. Otras causas frecuentes de mala respuesta a los fármacos son un mal cumplimiento de los tratamientos anticonvulsivos, la privación de sueño, el consumo de alcohol, la fatiga, el estrés emocional, las enfermedades sistémicas, el uso de fármacos concurrentes y las crisis no epilépticas. Después de haber incidido en estos factores, los pacientes que continúan siendo fármaco-resistentes deberían ser considerados candidatos potenciales para tratamiento quirúrgico.[14]

Procedimientos e intervenciones quirúrgicas

El tratamiento quirúrgico implica la resección o desconexión de la región cerebral que contiene el foco epiléptico.[15] La extirpación de una región epileptógena requiere la identificación precisa del área, así como la documentación de una falta de consecuencias funcionales tras su extirpación. La monitorización vídeo-EEG con el registro de las crisis mediante electrodos en el cuero cabelludo, los protocolos de RM con especial atención a las áreas asociadas habitualmente a las crisis refractarias (p. ej., los lóbulos temporal medial y frontal) y la neuroimagen funcional, como la PET y la SPECT, son utilizados para realizar la valoración. En la epilepsia del lóbulo temporal, es esencial la evaluación neuropsicológica para localizar una disfunción y para establecer el nivel de funcionalidad en la región considerada para la resección. La localización EEG de la región de inicio de las crisis y el mapeo de la función cerebral pueden requerir la implantación quirúrgica de electrodos intracraneales para el registro y para la estimulación del tejido cortical. Estos procedimientos se realizan con equipos multidisciplinares en centros especializados de epilepsia.

Entre las intervenciones de cirugía de epilepsia que han sido sometidas a ensayos aleatorizados estrictos se incluyen la resección del lóbulo temporal en comparación con el tratamiento médico para la epilepsia mesial del lóbulo temporal,[A10] la ablación por radiocirugía y la neuroestimulación (del nervio vago, el nervio trigémino, el tálamo, el hipocampo o la corteza cerebral). El efecto quirúrgico más espectacular se observa en la resección del lóbulo temporal comparada con el tratamiento médico. En un ensayo aleatorizado, el 64% de los pacientes quirúrgicos y solo un 8% de los pacientes médicos estaban libres de crisis al cabo de 1 año. En otro ensayo aleatorizado de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal resistente a fármacos, la cirugía más la medicación anticonvulsiva continuada tuvieron éxito para eliminar las crisis en el 70% de los pacientes a los 2 años, mientras que todos los pacientes tratados médicamente continuaron teniendo crisis a los 2 años. Dado que los mejores resultados se obtienen cuando la intervención quirúrgica se lleva a cabo en una fase temprana del curso de la enfermedad,[16] los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal fármaco-resistente deberían ser evaluados para cirugía de la epilepsia lo antes posible. Los estudios no aleatorizados demuestran una duración en la remisión de las crisis a los 10 años o más después de una desconexión hemisférica (61%), la resección del lóbulo temporal (64%), la resección parietooccipital (46%) y la resección del lóbulo frontal (27%). A largo plazo, aproximadamente un 65% de los pacientes sometidos a cirugía logran estar libres de crisis de forma mantenida (del 40 al 50% inmediatamente tras la cirugía y el 15% después de un período inicial con crisis), el 16% tienen una evolución fluctuante con crisis recidivantes-remitentes y un 18% nunca llega a estar libre de las mismas.

Otros tratamientos quirúrgicos menos invasivos para la epilepsia que resultan prometedores son diversos tipos de estimulación eléctrica encefálica,[A11] que pueden proporcionar una reducción media en el número de crisis.[17] Otras opciones incluyen tratamiento intersticial con láser y ecografía enfocada. Sin embargo, la resección quirúrgica estándar puede ser preferible en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.[A12] Las intervenciones paliativas como la callosotomía y las transecciones subpiales múltiples ofrecen tasas de éxito inferiores y se utilizan cuando no es posible la resección quirúrgica del foco de las crisis.

Estado epiléptico

El estado epiléptico es una urgencia médica en la que las crisis se suceden de forma continua o repetida sin que se restablezca la conciencia. El diagnóstico se establece después de 5 min en las crisis tónico-clónicas generalizadas y de 10 min en las crisis focales con alteración de la conciencia, aunque es improbable que aparezcan consecuencias neurológicas a largo plazo a menos que el estatus epiléptico persista durante 30 min en las crisis tónico-clónicas generalizadas o 60 min en las focales con alteración de la conciencia. La mayoría de los episodios de estatus epiléptico están causados por una lesión encefálica aguda en personas sin epilepsia subyacente, de modo que debe buscarse una causa inmediatamente. En un estudio, la causa más frecuente era la encefalitis autoinmunitaria, pero el 50% de los casos fueron criptógenos a pesar de una evaluación detallada.

Después de asegurar la vía aérea y estabilizar la función cardiovascular, se requiere intervención inmediata con fármacos parenterales para detener las crisis comiciales.[18] En los adultos con estatus epiléptico tratados antes de la llegada al hospital, el tratamiento con 10 mg de midazolam intramuscular es más eficaz y al menos tan seguro como 4 mg de loracepam intravenoso (i.v.) para abortar las crisis. El estatus epiléptico precoz (primeros 5-10 min) se puede controlar en cerca del 70% de los pacientes con loracepam i.v. (0,1 mg/kg administrado a 2 mg/min), diacepam (5-10 mg en bolo i.v. administrado a 5 mg/min), clonacepam (1 mg en bolo i.v. administrado a 0,5 mg/min) o fenobarbital (10 mg/kg, administrado a 100 mg/min). El estatus epiléptico establecido (10-30 min) que no responde a este tratamiento puede tratarse con éxito en aproximadamente el 45% de los pacientes con fosfenitoína (15-20 mg/kg a una velocidad de 150 mg/min), valproato (30-40 mg/kg a 5 mg/kg/min) o levetiracetam (30-60 mg/kg en 10 min).[A13] Los pacientes que no responden a estas medidas tienen estatus epiléptico resistente y requieren tratamiento en la unidad de cuidados intensivos con soporte respiratorio y sedación i.v. suficiente para suprimir las descargas EEG epilépticas, utilizando perfusión i.v. continua de midazolam (0,1-0,4 mg/kg/h), propofol (1-3 mg/kg/h), pentobarbital (0,5-3 mg/kg/h) o tiopental (3-5 mg/kg/h). La infusión de ketamina (2,2 mg/kg/h) también puede ser eficaz en un estado epiléptico altamente resistente. La hipotermia terapéutica no es beneficiosa.

Restricción de actividades en la epilepsia

El objetivo del tratamiento es prevenir completamente las crisis. Incluso los pacientes con crisis infrecuentes tienen riesgo de lesionarse o perjudicar a otros cuando conducen, manejan maquinaria, trabajan en profundidades o alturas, nadan o hacen actividades que conllevan riesgo de lesiones. A los pacientes con un control inadecuado de las crisis comiciales se les debe aconsejar evitar estas actividades. Algunas jurisdicciones requieren que los pacientes o sus médicos notifiquen a las autoridades si tienen una enfermedad que pueda producir alteración de la conciencia para determinar si los pacientes pueden manejar vehículos. La duración de la restricción de actividades después de que las crisis comiciales están controladas varía entre los gobiernos, por lo que los médicos deben ser conscientes de estos requerimientos. Estas limitaciones son innecesarias una vez controladas las crisis, y es importante estimular a la actividad normal para evitar la estigmatización.

Consideraciones en mujeres

Los cambios en los niveles hormonales durante el ciclo menstrual pueden agravar las crisis perimenstrualmente en algunas mujeres (esto es, epilepsia catamenial). La administración de anticonceptivos orales (cap. 220), acetato de medroxiprogesterona, acetazolamida (250-500 mg/día) o clobazam (10-20 mg/día en torno al período de la menstruación) pueden reducir las crisis perimenstruales. Los fármacos anticonvulsivos inductores enzimáticos (v. tabla 372-7) que reducen los niveles de estrógenos mediante potenciación de su metabolismo requieren que las pacientes sean tratadas con dosis más altas de estrógenos o con métodos anticonceptivos alternativos.

El embarazo plantea desafíos con respecto al control de crisis, teratogenia y evolución de la gestación.[19] No obstante, la gestación en sí misma no posee un efecto constante sobre la frecuencia de las crisis, y más del 90% de las gestaciones en mujeres epilépticas son seguras y exitosas. La remisión de crisis durante al menos 9 meses antes del embarazo se asocia a una probabilidad alta de remisión de las crisis durante el embarazo. Los niveles séricos de lamotrigina, fenitoína, carbamacepina, levetiracetam, topiramato y oxcarbacepina pueden disminuir durante el embarazo y deberían monitorizarse. El valproato presenta un riesgo más alto de malformaciones congénitas mayores y una reducción persistente de capacidades cognitivas en los niños expuestos al fármaco intraútero; por

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ello, su uso debe evitarse durante el embarazo si lo permite el control de las crisis. De forma similar, si es posible, debería evitarse la politerapia y las dosis elevadas de fármacos anticonvulsivos, aunque no deberían interrumpirse. No existe un riesgo aumentado de cesárea o de contracciones prematuras, y la epilepsia materna en sí misma no aumenta el riesgo de deterioro cognitivo en el niño. Deberían administrarse suplementos con al menos de 0,4 a 1 mg de ácido fólico diarios antes de la concepción y durante el embarazo para reducir el riesgo de defectos del tubo neural.

Consideraciones en personas de edad avanzada

La incidencia y la prevalencia de la epilepsia están aumentando en las personas de edad avanzada, y su tratamiento plantea consideraciones especiales debido a la mayor fragilidad, las múltiples enfermedades concomitantes y la polifarmacia, con posibles interacciones farmacológicas adversas,[20,21] por ejemplo, entre los antihipertensivos, hipolipidemiantes y anticoagulantes, y los anticonvulsivos inductores enzimáticos. La medicación anticonvulsiva con menos interacciones (p. ej., lamotrigina, levetiracetam y lacosamida) puede ser mejor tolerada en las personas de edad avanzada.[A14]

Interrupción de los fármacos anticonvulsivos

Alrededor del 60% de los pacientes tienen crisis que son fáciles de controlar con fármacos anticonvulsivos. Los medicamentos pueden ser retirados de forma gradual durante 4-6 meses en pacientes que han permanecido libres de crisis durante 2 o más años, que han tenido pocas crisis antes de haber iniciado los tratamientos y que tienen una exploración neurológica y un EEG normales y no presentan una situación que comporte un riesgo elevado de crisis recurrente (p. ej., malformaciones cerebrales, accidentes cerebrovasculares de alto riesgo). Sin embargo, el riesgo absoluto aumentado de crisis recurrentes después de la retirada de la medicación es de aproximadamente un 20% (número necesario para dañar de 5). Las consecuencias de una recidiva de las crisis, los costes y efectos secundarios de los fármacos y aspectos como las preferencias personales influyen en la decisión de retirar los fármacos anticonvulsivos en pacientes que han estado libres de crisis. Los algoritmos basados en la evidencia pueden ayudar a calcular el riesgo de recurrencia después de la retirada de la medicación.[22]

PRONÓSTICO

El pronóstico es favorable en la mayoría de los pacientes que experimentan crisis no provocadas o una de las epilepsias.

Pronóstico después de crisis febriles

Las crisis febriles son frecuentes y habitualmente consisten en crisis generalizadas tónico-clónicas. Están provocadas por la fiebre, por lo que no se consideran epilepsia. Las crisis comienzan después de los 6 meses de edad y cesan antes de los 6 años. Habitualmente las crisis febriles se dejan sin tratar porque el pronóstico es benigno. Cuando se producen crisis febriles en el contexto de una alteración neurológica o son prolongadas o complicadas, el riesgo de epilepsia tardía aumenta.

Pronóstico después de una crisis aislada no provocada

El riesgo de experimentar crisis recurrentes después de una primera crisis no provocada es de un 21-69% a los 2 años y de un 34-70% a los 5 años. El riesgo es más bajo en la población general que en los estudios basados en hospitales (36% al año y 45% a los 2 años). La probabilidad de una recidiva disminuye con el tiempo; alrededor del 50% de las recidivas se producen en los 6 primeros meses de la crisis inicial y el 76-96%, en los 2 primeros años. Los dos factores predictivos más compatibles con recidiva son la presencia de una causa neurológica para la crisis, que habitualmente se descubre en la RM cerebral o mediante la exploración neurológica y la anamnesis, y un EEG epileptiforme o enlentecido. El riesgo de recidiva más bajo a los 2 años es para pacientes sin una causa neurológica identificable y con un EEG normal (aproximadamente un 25%), intermedio para pacientes con una causa neurológica identificable o sin una causa, pero con un EEG anormal (48%), y el más alto para aquellos con una causa neurológica y un EEG anormal (alrededor del 65%). El riesgo aumenta drásticamente si se ha producido más de una crisis; después de una segunda crisis no provocada, el riesgo de una tercera es del 73%; y después de una tercera crisis, el riesgo de una cuarta es del 76%.

Pronóstico de la epilepsia

La evolución natural de la epilepsia no tratada, mayoritariamente en países en vías de desarrollo, muestra que un 30-40% de los pacientes logran remisiones de entre 5 y 10 años sin tratamiento. En los países desarrollados, donde generalmente el tratamiento se inicia poco después del diagnóstico de epilepsia, la probabilidad de remisión a los 5 años es de aproximadamente un 60% cuando los pacientes son seguidos durante 10 años y de aproximadamente un 70% cuando los pacientes son seguidos durante 20 años.[23] La tasa de remisión a los 5 años en los niños es de alrededor del 75%. A largo plazo, se consigue que el paciente esté libre de crisis de forma mantenida aproximadamente en el 60% de los casos (remisión precoz en cerca del 35 al 40% de los pacientes y remisión tardía en cerca del 20 al 25%), aproximadamente un 16% de los pacientes fluctúan entre recidivas y remisiones, y cerca del 25% nunca consiguen remisión de las crisis. Se considera que la epilepsia se ha resuelto en pacientes que han tenido un síndrome epiléptico dependiente de la edad y que ahora han pasado dicha edad, o en pacientes que han estado libres de crisis durante al menos 10 años, sin medicación antiepiléptica durante los últimos 5 años.

En cambio, la duración de una epilepsia activa antes de lograr el control es uno de los factores predictivos de remisión más poderosos. Si las crisis permanecen incontroladas durante el primer año tras el diagnóstico, la probabilidad de lograr el control alguna vez es de aproximadamente el 60%. Si el período de crisis incontroladas se extiende a los 4 años, la probabilidad de lograr el control alguna vez es solo del 10%. La presencia de múltiples tipos de crisis y de crisis tónico-clónicas generalizadas frecuentes se asocia a una probabilidad de remisión más baja. Del 40 al 60% de los pacientes con diagnóstico reciente de epilepsia debida a alteraciones estructurales del encéfalo (p. ej., tumores, malformaciones corticales, malformaciones vasculares, esclerosis temporal medial) se controlarán con fármacos.

Los niños cuyas crisis siguen incontroladas tienen riesgo de desarrollar deterioro cognitivo, especialmente en edades más precoces, lo que subraya la importancia de un control inmediato de las crisis. En niños con epilepsia de ausencia, la probabilidad de 12 meses de control de las crisis con medicación es aproximadamente de un 35 a un 40% global, pero es más elevada para la etosuximida (45%) y el ácido valproico (44%) que para la lamotrigina (21%). En estudios de población longitudinales de niños con epilepsia diagnosticada *de novo*, la calidad de vida mejora con el tiempo aproximadamente en el 50%, permanece estable en el 30% y se deteriora en el 20%.

Los pacientes con epilepsia están en situación de riesgo de mala evolución psicosocial, depresión y aumento de la mortalidad. El riesgo de muerte es de 2 a 3 veces mayor en pacientes con epilepsia que en la población general, y puede ser hasta 5 veces mayor en pacientes con convulsiones generalizadas frecuentes y con epilepsia fármaco-resistente. Las principales causas de muerte son los trastornos subyacentes, como accidente cerebrovascular, y la neumonía, aunque en estos pacientes también son más frecuentes causas no naturales, como las lesiones e intoxicaciones no intencionadas.[24] Se produce una muerte súbita inesperada en alrededor de 1 por 1.000 pacientes al año en adultos y es particularmente devastadora porque afecta a individuos jóvenes con crisis frecuentes incontroladas. El control completo de las crisis comiciales es la principal forma de reducir la mortalidad en la epilepsia. Los pacientes que se someten a cirugía de la epilepsia con éxito, el tratamiento más eficaz para la epilepsia focal resistente a los fármacos, tienen una disminución de mortalidad del 66% en comparación con los pacientes tratados médicamente, y la recepción de tratamiento en centros especializados en epilepsia también reduce el riesgo de mortalidad.[25]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, et al. Evidence-based guideline: management of an unprovoked first seizure in adults: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2015;84:1705-13.

A2. Nevitt SJ, Sudell M, Cividini S, et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;4:CD011412.

A3. Marson A, Burnside G, Appleton R, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397:1375-86.

A4. Hu Q, Zhang F, Teng W, et al. Efficacy and safety of antiepileptic drugs for refractory partial-onset epilepsy: a network meta-analysis. *J Neurol*. 2018;265:1-11.

A5. Marson A, Burnside G, Appleton R, et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397:1363-74.

A6. French JA, Lawson JA, Yapici Z, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016;388:2153-63.

A7. Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376:2011-20.

A8. Thiele EA, Marsh ED, French JA. GWPCARE Study Group et al Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391:1085-96.

A9. Brigo F, Igwe SC, Bragazzi NL. Stiripentol add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5:CD009887.

A10. West S, Nevitt SJ, Cotton J, et al. Surgery for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6 CD010541.

A11. Sprengers M, Vonck K, Carrette E, et al. Deep brain and cortical stimulation for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7:CD008497.

A12. Barbaro NM, Quigg M, Ward MM, et al. Radiosurgery versus open surgery for mesial temporal lobe epilepsy: the randomized, controlled ROSE trial. *Epilepsia*. 2018;59:1198-207.

A13. Chamberlain JM, Kapur J, Shinnar S, et al. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395:1217-24.

A14. Lezaic N, Gore G, Josephson CB, et al. The medical treatment of epilepsy in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2019;60:1325-40.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54:185-91.
2. Fordington S, Manford M. A review of seizures and epilepsy following traumatic brain injury. *J Neurol*. 2020;267:3105-11.
3. Perucca P, Bahlo M, Berkovic S. The genetics of epilepsy. *Ann Rev Genom Hum Genet*. 2020;25:205-30.
4. Kobow K, Reid CA, van Vliet EA, et al. Epigenetics explained: a topic "primer" for the epilepsy community by the ILAE Genetics/Epigenetics Task Force. *Epileptic Disord*. 2020;22:127-41.
5. Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, et al. Epilepsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:1-24.
6. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, et al. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019;393:689-701.
7. Baslet G, Bajestan SN, Aybek S, et al. Evidence-based practice for the clinical assessment of psychogenic nonepileptic seizures: a report from the American Neuropsychiatric Association Committee on Research. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2021;33:27-42.
8. Gilmour GS, MacIsaac R, Subotic A, et al. Diagnostic accuracy of clinical signs and symptoms for psychogenic nonepileptic attacks versus epileptic seizures: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2021;121:108030.
9. Catarina Franco A, Parreira S, Bentes C, et al. Management of a first unprovoked epileptic seizure in adolescence and adulthood. *Epileptic Disord*. 2021;23:537-51.
10. Hirsch E, French J, Scheffer IE, et al. ILAE definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63:1475-99.
11. Smith PEM. Initial management of seizure in adults. *N Engl J Med*. 2021;385:251-63.
12. Mc Manus E, Gilbertson L, Timmings P, et al. Long-term outcome of 200 patients referred to a first seizure clinic. *Acta Neurol Scand*. 2021;143:140-5.
13. Kanner AM, Bicchi MM. Antiseizure medications for adults with epilepsy: a review. *JAMA*. 2022;327:1269-81.
14. Solli E, Colwell NA, Say I, et al. Deciphering the surgical treatment gap for drug-resistant epilepsy (DRE): a literature review. *Epilepsia*. 2020;61:1352-64.
15. Lamberink HJ, Otte WM, Blümcke I, et al. Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Neurol*. 2020;19:748-57.
16. Bjellvi J, Olsson I, Malmgren K, et al. Epilepsy duration and seizure outcome in epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2019;93:e159-66.
17. Nair DR, Laxer KD, Weber PB, et al. Nine-year prospective efficacy and safety of brain-responsive neurostimulation for focal epilepsy. *Neurology*. 2020;95:e1244-56.
18. Trinka E, Leitinger M. Management of status epilepticus, refractory status epilepticus, and super-refractory status epilepticus. *Continuum (Minneap Minn)*. 2022;28:559-602.
19. Tomson T, Battino D, Bromley R, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord*. 2019;21:497-517.
20. Sen A, Jette N, Husain M, et al. Epilepsy in older people. *Lancet*. 2020;395:735-48.
21. Toniolo S, Romoli M, Sen A. Epilepsy in older persons. *Neurol Clin*. 2022;40:891-905.
22. Gloss D, Pargeon K, Pack A, et al. Antiseizure medication withdrawal in seizure-free patients: practice advisory update summary: report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology*. 2021;97:1072-81.
23. Janmohamed M, Hakeem H, Ooi S, et al. Treatment outcomes of newly diagnosed epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*. 2023;37:13-30.
24. Gorton HC, Webb RT, Carr MJ, et al. Risk of unnatural mortality in people with epilepsy. *JAMA Neurol*. 2018;75:928-38.
25. Lowerison MW, Josephson CB, Jetté N, et al. Association of levels of specialized care with risk of premature mortality in patients with epilepsy. *JAMA Neurol*. 2019;76:1352-8.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

373 COMA, TRASTORNOS DE LA CONCIENCIA Y MUERTE CEREBRAL

DAVID M. GREER Y JAMES L. BERNAT

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Los trastornos de la conciencia y la capacidad de respuesta limitada (tabla 373-1) abarcan una serie de afecciones, desde la encefalopatía leve o la confusión hasta el coma y la muerte cerebral. Aunque no todas las causas de encefalopatía conducen a desenlaces desfavorables, la evaluación, rápida y completa, de un paciente con una alteración de la conciencia sigue siendo uno de los objetivos más importantes de la medicina. Según la causa, un paciente con una alteración del estado de conciencia o coma puede sufrir una lesión cerebral irreversible o incluso la muerte; a la inversa, con un diagnóstico y tratamiento oportunos, muchos, si no la mayoría, de los pacientes se recuperan, a menudo por completo.

La conciencia se crea en el sistema de activación reticular ascendente, un grupo mal definido de neuronas que se origina en la porción rostral del tegmento troncoencefálico y se proyecta a los tálamos y, luego, a ambas cortezas cerebrales. Para que se altere la conciencia, el proceso patológico subyacente debe afectar principalmente al tronco encefálico o a los tálamos (p. ej., por una lesión estructural, como una hemorragia intracerebral o un accidente cerebrovascular isquémico), tener repercusión en ambas cortezas cerebrales a la vez (p. ej., por lesión cerebral anóxica general o encefalitis) o ambas cosas (p. ej., por intoxicación medicamentosa o agresión tóxico-metabólica).

La conciencia consta de dos elementos: estado de vigilia y estado de alerta o percepción consciente. El estado de vigilia representa la capacidad de establecer una respuesta de alerta a una necesidad interna o una estimulación externa. La conciencia del yo y del entorno se establece mediante una red difusa de circuitos talamocorticales y corticocorticales. Los pacientes en coma no presentan ni estado de vigilia ni estado de alerta. Los que se encuentran en estado vegetativo persistente (o síndrome de vigilia sin respuesta, como también se le llama) presentan un estado de vigilia, incluidos ciclos de sueño-vigilia, pero no conciencia.

COMA

El coma es un estado patológico de falta de respuesta del que el paciente no puede ser despertado con ninguna forma de estimulación.[1]

EPIDEMIOLOGÍA

Las causas más frecuentes de coma son los traumatismos, la anoxia tóxico-metabólica general, y las lesiones que provocan hernia y compresión del tronco encefálico (tabla 373-2).

BIOPATOLOGÍA

El estado de vigilia surge del sistema de activación reticular ascendente, que es una red neuronal que se origina en el tegmento central de la protuberancia y el mesencéfalo en la porción rostral del tronco del encéfalo, y recibe información en cada nivel a medida que asciende hacia el prosencéfalo basal central, los tálamos y las cortezas cerebrales. El estado de vigilia puede verse afectado por daño o disfunción en cualquier parte de estas vías, pero las neuronas talámicas y corticales son más propensas al daño, debido

TABLA 373-2 CAUSAS DE ESTUPOR Y COMA

Traumatismo craneoencefálico*
Contusión
Hemorragia intracerebral, epidural, subdural o subaracnoidea
Lesión axónica difusa
Elevación de la presión intracraneal
Neoplasias y otras lesiones expansivas o compresivas
Infecciones
Meningitis
Encefalitis
Absceso o empiema cerebral
Septicemia u otra infección, especialmente en ancianos o pacientes con demencia*
Enfermedad cerebrovascular
Hemorragia intracerebral
Infarto en el tronco encefálico o el cerebelo, o infarto hemisférico amplio
Hemorragia en el tronco encefálico o el cerebelo, o hemorragia hemisférica amplia
Vasculitis, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombocitopénica trombótica
Convulsiones
Estado epiléptico
Estupor de punta-onda
Estupor poscrítico
Encefalopatías metabólicas*
Hipoglucemia, hiperglucemia
Hipercalcemia
Hiponatremia, hipernatremia
Hipoxemia, como la anoxia tras una parada cardíaca
Acidosis
Insuficiencia orgánica generalizada: hepática, renal, pulmonar o cardíaca
Endocrinopatía (p. ej., coma mixedematoso)
Encefalopatías tóxicas
Intoxicaciones farmacológicas:* alcohol, barbitúricos, benzodiacepinas, opioides, estimulantes, salicilatos, anticonvulsivos, anticolinérgicos, psicofármacos u otros
Intoxicación: monóxido de carbono, toxinas industriales
Otras encefalopatías
Encefalopatía hipertensiva
Hidrocefalia aguda
Apoplejía hipofisaria
Otras
Conversión, fingimiento, trastorno neurológico funcional

*Causas más frecuentes.

TABLA 373-1 COMPARACIÓN DE LOS TRASTORNOS DE LA CONCIENCIA* Y LA CAPACIDAD DE RESPUESTA LIMITADA

	CONCIENCIA	ESTADO DE VIGILIA	TRONCO ENCEFÁLICO/ RESPIRATORIO	MOTOR	EEG	POTENCIALES EVOCADOS	PET/RMf	PRONÓSTICO
Muerte cerebral	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	SEC	Ausente	Ausencia de metabolismo cortical	La persona ha fallecido
Coma	Ausente	Ausente	Deprimido, variable	Postura flexora o de descorticación	δ polimórfico, supresión de ráfagas	RPATE variable; PRS corticales a menudo ausentes	En reposo < 50%	Variable
Síndrome de vigilia sin respuesta	Ausente	Presente, ciclos sueño-vigilia intactos	Intacto	Reflejo, inintencionado	δ, θ o SEC	RPATE conservada; PRS corticales variables	En reposo < 50%; áreas primarias estimulables	Malo cuando se cronifica
Estado de mínima conciencia	Intacta, pero escasamente reactiva	Intacto	Intacto	Variable con movimientos intencionados; puede seguir algunas órdenes	Ralentización inespecífica	RPATE conservada; PRS corticales a menudo conservados	Reducida; áreas secundarias también estimulables	Variable
Síndrome de desaferenciación	Intacta, pero la comunicación resulta difícil	Intacto	Respiración intacta; a menudo, signos de tronco encefálico	Tetraplejía, parálisis seudobulbar	Habitualmente normal	RPATE variable; PRS corticales normales	Normal o casi normal	Malo

*La tabla enumera los signos típicos, que no están necesariamente presentes en todos los pacientes. El síndrome de cautiverio puede ser confundido con un trastorno de la conciencia.
EEG, electroencefalografía; PET, tomografía por emisión de positrones; PRS, potencial relacionado con el episodio; RMf, resonancia magnética funcional; RPATE, respuesta provocada auditiva del tronco encefálico; SEC, silencio electrocerebral.
Tomado de Bernat JL. *Ethical Issues in Neurology.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:292.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

a sus mayores necesidades metabólicas. El escenario clásico es una agresión anóxica general como consecuencia de una parada cardíaca, que daña de forma selectiva láminas corticales específicas, los tálamos, los ganglios basales y el hipocampo, por sus elevadas necesidades de oxígeno y actividad metabólica relativamente alta. En comparación, las neuronas del sistema de activación reticular ascendente, más antiguas desde el punto de vista filogenético y menos exigentes desde el punto de vista metabólico, se encuentran relativamente a salvo. Esta lesión selectiva ayuda a explicar el síndrome de vigilia sin respuesta (también llamado estado vegetativo), que se caracteriza por un estado de vigilia sin estado de alerta.

El coma puede ser causado por: 1) daños estructurales, como consecuencia de traumatismo, edema, inflamación, isquemia, hemorragia o lesiones masivas, o 2) efectos tóxicos y/o metabólicos difusos sobre las neuronas. Las lesiones estructurales pueden afectar al sistema de activación reticular ascendente directamente, por daño neuronal, o indirectamente, por presión extrínseca o desplazamiento, provocando isquemia y/o edema. Las encefalopatías metabólicas y tóxicas afectan de manera difusa a todas las neuronas cerebrales, pero con carácter preferente a las neuronas metabólicamente sensibles de la corteza y el tálamo. Sin embargo, varios trastornos metabólicos agudos o efectos secundarios también pueden ocasionar un daño cerebral estructural, al alterar la presión arterial o la oxigenación (p. ej., reacciones adversas a los opioides [cap. 365]), edema cerebral (p. ej., insuficiencia hepática aguda [cap. 140] con hiperamoniemia) o desmielinización aguda (p. ej., mielinólisis protuberancial central debida a un rápido desplazamiento osmolar, como se observa en la corrección rápida de la hiponatremia crónica [cap. 102]).

Normalmente, las lesiones estructurales que provocan un coma se presentan con síndromes de hernia clínicamente reconocibles, en los que los cambios en la presión intracraneal producen un desplazamiento caudal y lateral, y una isquemia del mesencéfalo y la porción interna del lóbulo temporal, a través de la incisura tentorial. La hernia da lugar a una disfunción de los pares craneales (midriasis, seguida de una parálisis más completa del tercer par), de la respiración y de los sistemas motores. Habitualmente, una hernia central cursa con episodios generales, como meningoencefalitis (cap. 383), lesión cerebral anóxica general, edema cerebral extenso por agresiones tóxico-metabólicas o hidrocefalia. La hernia transtentorial es consecuencia de lesiones de rápida expansión y situadas lateralmente, que aprisionan el nervio oculomotor ipsilateral contra el gancho del lóbulo temporal. El desplazamiento lateral de las estructuras cerebrales puede igualar o superar el desplazamiento hacia abajo. La compresión del tronco encefálico también es debida a lesiones estructurales en la fosa posterior. El sistema activador reticular ascendente también puede resultar dañado directamente por lesiones primarias del tronco encefálico, como por hemorragia o infarto, o indirectamente por la presión dirigida hacia abajo producida por lesiones de masa hemisférica, como por traumatismos cerebrales (cap. 368), neoplasias (cap. 175), abscesos (cap. 382), hemorragias (cap. 377) o grandes infartos (cap. 376).

En el contexto de las alteraciones metabólicas, la encefalopatía se debe al trastorno del microambiente neuronal al alterar las condiciones metabólicas exactas necesarias para la conducción neuronal y la excitabilidad normales. Estas alteraciones aparecen debido a cambios en el flujo sanguíneo, el suministro de oxígeno, la concentración de glucosa, la temperatura (hipertermia o hipotermia), las concentraciones electrolíticas y la presión intracraneal. Otras causas son meningitis, convulsiones e insuficiencia orgánica. La gravedad de la agresión se corresponde con sus efectos: las agresiones metabólicas más intensas provocan una encefalopatía más grave. La rapidez de aparición también es un factor importante. Los cambios metabólicos repentinos, por ejemplo, en la concentración sérica de sodio, provocan convulsiones y coma, mientras que una disminución lenta, incluso a nivel bajo, tiene escaso efecto clínico (cap. 102). Las encefalopatías tóxicas, con manifestaciones clínicas indistinguibles, pueden ser consecuencia de una intoxicación exógena por drogas (p. ej., opiáceos, alucinógenos), fármacos (p. ej., antidepresivos, anticolinérgicos) o toxinas endógenas originadas como consecuencia de una insuficiencia renal o hepática. La meningoencefalitis aguda, con inflamación tanto de las meninges como del cerebro, provoca el coma por inflamación directa, lesiones vasculares, edema cerebral e hidrocefalia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Un paciente en coma no muestra estado de vigilia ni conciencia. No existe una respuesta intencionada a la estimulación nociva. Puede haber posturas reflejas. Normalmente, los ojos están cerrados, excepto en la infrecuente situación de «coma con ojos abiertos»,[2] que, en ocasiones, sucede a una parada cardíaca (cap. 50) con lesión cerebral anóxica general. Los ojos no se abren en respuesta a una estimulación nociva. El paciente no emite ningún sonido interpretable que refleje reactividad, solo sonidos asociados a los intentos de respirar.

El coma debe diferenciarse del estupor, en el que el paciente puede ser despertado temporalmente durante una estimulación enérgica, pero luego vuelve inmediatamente al estado de falta de respuesta, una vez que se detiene la estimulación. Sin embargo, esta diferenciación solo sirve para distinguir los niveles de disfunción del tronco encefálico y no implica reversibilidad, que depende de la etiología subyacente. El patrón de disfunción del tronco encefálico suele localizar la extensión anatómica de una lesión o conflicto de espacio estructural.

TABLA 373-3 ALGUNAS PISTAS CLÍNICAS INICIALES PARA EL DIAGNÓSTICO DE ESTUPOR Y COMA

CAUSAS ESTRUCTURALES
Anamnesis clínica
Inicio súbito de la inconsciencia
Cefalea repentina
Vómitos
Exploración
Signos neurológicos focales (hemiparesia, postura, reflejos asimétricos)
Alteración de los reflejos fotomotores pupilares
CAUSAS METABÓLICAS O TÓXICAS
Anamnesis clínica
Inicio gradual de la inconsciencia
Estado confusional previo
Convulsiones
Deterioro cognitivo conocido
Uso de insulina o drogas ilícitas
Exploración
Ausencia de signos neurológicos focales
Presencia de signos de liberación frontal
Reflejos fotomotores pupilares intactos
Temblor, asterixis o mioclonía multifocal
Signos y síntomas de infección generalizada
Marcas de aguja
MENINGITIS
Anamnesis clínica
Cefalea que empeora
Rigidez de nuca y dolor cervical
Fiebre, escalofríos
Estupor y coma progresivos
Exploración
Fiebre, escalofríos
Rigidez de nuca y signos de inflamación meníngea

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico rápido de la etiología del coma es crucial para un tratamiento rápido y específico (tabla 373-3).[3] La anamnesis y la exploración física minuciosas se desarrollan de manera paralela, junto con pruebas analíticas y estudios de neuroimagen. La atención inmediata ha de centrarse en si el paciente presenta signos de traumatismo (craneal o cervical), meningitis (fiebre, rigidez de nuca), intoxicación medicamentosa (que pueda ser rápidamente invertida), convulsiones (incluido el estado epiléptico distinto del convulsivo, manifestado solo con desviación ocular) o signos focales que hagan pensar en una lesión de masa o un episodio vascular.[4]

La anamnesis se centra en cualquier acontecimiento presenciado o antecedente reciente según otras personas, como sentirse mal, o sufrir algún traumatismo o cambios en la medicación. Debe obtenerse información sobre cualquier tipo de cefalea, vómitos, estado confusional, consumo de drogas y fármacos prescritos, consumo de alcohol, fiebre, trastornos metabólicos (como antecedentes de diabetes), antecedentes de convulsiones, alteración reciente del comportamiento y enfermedades preexistentes, en concreto fibrilación auricular, o acontecimientos neurológicos previos (p. ej., accidente cerebrovascular, hemorragia).

La exploración física general comprende valoración de las constantes vitales, otoscopia, examen oftalmoscópico y búsqueda de signos físicos de traumatismo craneoencefálico, rigidez de nuca o marcas de aguja. Se debe anotar cuidadosamente la frecuencia y el ritmo respiratorios (tabla 373-4). La respiración de Cheyne-Stokes es un ritmo de respiración periódico cuya amplitud forma una onda sinusal, con períodos de apnea de 5 a 45 s que se alternan con períodos de hiperpnea. Este tipo de respiración se observa en pacientes con trastornos cardíacos/respiratorios primarios o en pacientes con encefalopatía metabólica y, normalmente, es reversible al tratar la causa subyacente. La hiperventilación neurógena central consta de hiperpnea y taquipnea continuas, que conducen a una alcalosis respiratoria pura; la hiperventilación aparece con lesiones del tegmento troncoencefálico rostral a nivel del mesencéfalo o con daño de la porción central de la protuberancia. La respiración de Kussmaul, que consiste en una respiración profunda y rápida, se considera un mecanismo compensador en el contexto de una acidosis metabólica grave, a menudo con hiperglucemia (cap. 210). Los ritmos respiratorios atáxicos o irregulares, con o sin períodos apneicos, se asocian con la disfunción de la porción inferior del tronco encefálico y pueden representar un ritmo agónico.

Es importante realizar una exploración neurológica minuciosa para discernir si existen signos de localización que puedan apuntar a una etiología estructural, a fin de evaluar el nivel de función cerebral y buscar datos indicativos de traumatismos o consumo de drogas.

Las extremidades del paciente deben estar descubiertas para ver cualquier movimiento, ya sea de forma espontánea o en respuesta a la estimulación. La reactividad se examina

TABLA 373-4 NIVELES FUNCIONALES DEL CEREBRO DETERMINADOS POR SIGNOS EN SISTEMAS CLÍNICOS

NIVEL FUNCIONAL	CONCIENCIA	RESPIRACIÓN	PUPILAS	REFLEJOS VESTIBULOOCULARES	RESPUESTAS MOTORAS
HERNIA TRANSTENTORIAL CENTRAL					
Diencefálico alto	Estupor leve	Respiración normal, bostezos, apnea posthiperventilación	Pequeñas, reactivas	Pérdida del componente de control	Paratonía, prensión
Diencefálico bajo	Estupor profundo	Cheyne-Stokes	Pequeñas, reactivas	Pérdida del componente de control	Postura de descorticación
Mesencéfalo	Coma	Hiperventilación neurógena central	Posición intermedia, fijas	Pérdida de la función del recto medial	Postura de descerebración
Porción superior de la protuberancia	Coma	Hiperventilación neurógena central	Posición intermedia, fijas	Pérdida de la función del recto medial	Postura de descerebración
Porción inferior de la protuberancia	Coma	Atáxica	Posición intermedia, fijas	Ausentes	Flácidas
Bulbo raquídeo	Coma	Apnea	Posición intermedia, fijas	Ausentes	Flácidas
HERNIA TRANSTENTORIAL UNCAL					
Tercer par precoz	Poco fiable	Normal	Ipsilaterales dilatadas, fijas	Normales	Hemiparesia contralateral
Tercer par tardío	Coma	Cheyne-Stokes o hiperventilación neurógena central	Ipsilaterales dilatadas, fijas; contralaterales dilatadas fijas	Disfunción del recto medial	Hemiparesia ipsilateral y postura de descerebración contralateral
Mesencéfalo-protuberancia	Coma	Hiperventilación neurógena central o atáxica	Posición intermedia, fijas	Ausentes	Postura de descerebración bilateral

mediante una estimulación cada vez más mayor, comenzando con una estimulación auditiva fuerte. La estimulación física nociva debe incluir no solo la de las extremidades (normalmente comenzando con presión sobre el lecho ungueal), sino también sobre el cráneo, por ejemplo, en el arco supraciliar y la articulación temporomandibular. Solo cuando se ha proporcionado una estimulación suficiente se puede decir que el paciente realmente se encuentra inconsciente y comatoso.

Exploración de los pares craneales

En una exploración minuciosa de los pares craneales, los ojos del paciente han de estar abiertos y se debe anotar cualquier movimiento ocular espontáneo, desviación, nistagmo o desconjugación de la mirada. Se le debe indicar al paciente que mire hacia arriba y hacia abajo para poder detectar el posible seudocoma de un síndrome de cautiverio. Es preciso examinar el parpadeo ante la amenaza visual con la mano plana (para evitar crear una corriente de aire que estimule un reflejo corneal) acercándose al ojo, primero por un lado (para comprobar el campo visual) y luego por el centro, si no se produce una respuesta por el lado. El reflejo fotomotor debería examinarse con una luz brillante, y una lupa o un pupilómetro pueden resultar útiles para evaluar la reactividad dudosa o la rapidez y el grado de la respuesta. Inicialmente, el reflejo corneal se evalúa con un chorro de agua o solución salina y luego con un leve toque con una torunda de algodón; sin embargo, si estos estímulos menores no tienen éxito, puede ser necesario un estímulo más potente, como presionar el ojo con un aplicador con punta de algodón.[5]

Las respuestas pupilares a la luz brillante y a la oscuridad evalúan las vías del nervio óptico, los nervios oculomotores, el mesencéfalo y los nervios simpáticos. La reactividad pupilar ayuda a distinguir las causas estructurales de las tóxico-metabólicas del coma. Las pupilas permanecen reactivas a la luz y habitualmente simétricas, en casos de coma tóxico-metabólico de diferente profundidad y causa, mientras que los reflejos fotomotores son anómalos y, a menudo, asimétricos, para causas estructurales del coma como la hernia transtentorial con compresión del tercer par craneal. Con pupilas asimétricas, es importante distinguir qué ojo es el anómalo; la pupila más grande puede no ser necesariamente el lado anómalo, como en el contexto del síndrome de Horner, en el que se produce una pérdida de aferencia simpática. Sin embargo, en un contexto de lesión compresiva o de otra causa de disfunción del tercer par, se produce un aumento del diámetro pupilar antes de la oftalmoplejía, porque las fibras parasimpáticas constrictoras de la pupila discurren por la parte externa del nervio y se comprimen en primer lugar. Con la hernia progresiva, las vías simpáticas del tronco encefálico también se dañan, por lo que la pupila puede volver a estar en posición intermedia y permanecer arreactiva. Las lesiones estructurales primarias de la protuberancia (p. ej., hemorragia o infarto) provocan pupilas «puntiformes» debido a la pérdida de los haces simpáticos. Sin embargo, normalmente siguen siendo reactivas con una lupa o un pupilómetro. Las pupilas puntiformes no son simplemente el resultado de la pérdida del tono simpático; las lesiones de la protuberancia estimulan los tractos parasimpáticos intactos adyacentes, haciendo así que las pupilas sean aún más pequeñas que por la mera desnervación simpática.

El examinador debe tener en cuenta la posibilidad de anomalías pupilares preexistentes (p. ej., diabetes, posquirúrgicas), así como los fármacos aplicados a nivel local, que pueden alterar los reflejos pupilares.

Una exploración oftalmoscópica con dilatación resulta útil para buscar patología ocular, así como signos de aumento de la presión intracraneal. Sin embargo, si se realiza una dilatación farmacológica, es importante que todas las personas que atienden al paciente sepan que se ha realizado, para que no se produzcan conclusiones erróneas.

Los movimientos oculares espontáneos pueden tener un valor localizador. Los ojos desviados de forma horizontal y conjugada debido a una lesión hemisférica siguen la pauta de «centrar la mirada en el accidente cerebrovascular, apartar la mirada en una convulsión», debido a la ablación o estimulación del centro de la mirada del lóbulo frontal. Sin embargo, con lesiones en el tronco encefálico, a menudo los ojos se desvían en la dirección opuesta debido al daño de la formación reticular paraprotuberancial. En pacientes con una lesión cerebral anóxica general, a veces se observa una desviación ocular tónica hacia abajo. El *bobbing* (balanceo) ocular, con un movimiento rápido hacia abajo seguido de un retorno lento hacia arriba, puede producirse en las lesiones de la protuberancia. El balanceo ocular «inverso» con movimiento lento hacia abajo, pero rápido hacia arriba («*dipping* ocular»), puede observarse tras lesiones primarias del tronco cerebral, o con anoxia global o estados tóxico-metabólicos. La mirada «en *ping-pong*» con movimientos horizontales conjugados alternativos es inespecífica, aunque puede observarse un trastorno, más lento, pero en cualquier caso similar, en la hiperamoniemia por encefalopatía portosistémica.

La mirada desconjugada en sentido horizontal se evalúa en el pertinente contexto clínico, ya que puede deberse a una lesión del tronco encefálico o ser simplemente un signo indicativo de una esotropía o una exotropía preexistentes. En cambio, la desconjugación vertical («oblicua») es casi siempre anómala e indica un problema estructural a nivel de la porción rostral del tronco encefálico.

El reflejo vestibuloocular puede examinarse mediante estimulación calórica de los conductos auditivos externos con agua helada. Antes de realizar la prueba de agua helada, la evaluación otoscópica tiene que revelar una membrana timpánica íntegra y un conducto auditivo libre, y la cabecera de la cama debería elevarse a 30°. En estas condiciones, se instila agua helada en un oído gota a gota durante 60 s de forma continua y se observan los ojos para detectar cualquier movimiento. Con un tronco encefálico intacto, los ojos se desviarán de forma tónica hacia el oído irrigado con el agua fría, a veces con nistagmo en la dirección opuesta. Se deben examinar ambos oídos, aunque con un intervalo de al menos 5 min antes de evaluar el oído contralateral. Si una tomografía computarizada (TC) de la columna cervical muestra estabilidad de esta región, también se puede examinar mediante movimientos bruscos de la cabeza. Para esta prueba, se rota la cabeza rápidamente, tanto de manera lateral como vertical, a fin de provocar el reflejo oculocefálico. En un tronco encefálico intacto, los ojos se mueven en la dirección opuesta a la que se gira la cabeza.

El movimiento facial se examina como se indicó anteriormente con estimulación nociva, que también puede incluir la estimulación del vello y el tabique nasal con un bastoncillo de algodón, causante en ocasiones de una respuesta refleja. La función de los pares craneales inferiores se examina con estimulación faríngea posterior, en busca del reflejo nauseoso, y aspiración bronquial profunda, en busca del reflejo tusígeno.

Exploración motora

La respuesta motora puede dar pistas sobre la localización. La exploración motora incluye la observación del paciente en busca de movimientos espontáneos, y la com-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 373-5 ESCALA DE EVALUACIÓN FOUR DEL COMA*

RESPUESTA OCULAR
E4 = Párpados abiertos o cerrados, siguiendo o parpadeando a la orden
E3 = Párpados abiertos, pero sin seguimiento
E2 = Párpados cerrados, pero abiertos con el dolor
E1 = Los párpados permanecen cerrados con estímulos dolorosos
RESPUESTA MOTORA
M4 = Pulgares hacia arriba, puño o signo de la victoria
M3 = Localización del dolor
M2 = Respuesta flexora al dolor
M1 = Respuesta extensora al dolor
M0 = Sin respuesta al dolor o estado epiléptico mioclónico generalizado
REFLEJOS DEL TRONCO ENCEFÁLICO
B4 = Reflejos pupilares y corneales presentes
B3 = Pupila midriática y arreactiva a la luz
B2 = Reflejos pupilares o corneales ausentes
B1 = Reflejos pupilares y corneales ausentes
B0 = Ausencia de reflejos pupilares, corneales o tusígeno
RESPIRACIÓN
R4 = Ritmo regular de respiración
R3 = Ritmo de respiración de Cheyne-Stokes
R2 = Ritmo irregular de respiración
R1 = Activa o respira por encima de la frecuencia del respirador
R0 = Apnea o respira a la frecuencia del respirador

*Para un coma distinto del traumático y otros trastornos de la conciencia.
Tomado de Wijdicks EFM. *The Comatose Patient*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2014.

probación del tono y de las respuestas provocadas por la estimulación nociva de las extremidades, empezando normalmente con una presión profunda en el lecho ungueal y, después, con una estimulación nociva más proximal en la extremidad. Es necesario anotar el movimiento en respuesta a la estimulación en ambos lugares, incluso si son simétricos. Las respuestas estandarizadas son más compatibles con un reflejo postural. Tales respuestas se designan como de localización, retirada intencionada, postura flexora refleja (descorticación), postura extensora refleja (descerebración) y ninguna.

La postura de descorticación, o flexora, indica una lesión por encima del nivel del núcleo rojo en el tronco encefálico, mientras que la postura de descerebración, o extensora, hace pensar en una lesión del tronco del encéfalo. Los signos simétricos son más compatibles con un daño tóxico-metabólico o general, mientras que las manifestaciones asimétricas indican una lesión estructural focal. Sin embargo, las excepciones son la hipoglucemia y la hiponatremia, que pueden producir significativos signos neurológicos focales en ausencia de una lesión estructural, y que, a menudo, son reversibles. Otros signos motores son los movimientos tónicos o clónicos compatibles con convulsiones, o los espasmos mioclónicos (arrítmicos), que corresponden a una manifestación inespecífica, asociada a muchas enfermedades. Las sacudidas mioclónicas continuas (estado epiléptico mioclónico) en el contexto de una lesión cerebral anóxica general tienden a conllevar un peor pronóstico.

Clasificación del coma

Para clasificar y evaluar el coma, estimar su pronóstico y valorar sus cambios en el tiempo, son útiles diferentes escalas. La escala del coma de Glasgow (v. tabla 368-1) se usa ampliamente, sobre todo para evaluar a pacientes con traumatismo craneoencefálico; sus componentes incluyen respuestas verbales, motoras y oculares. La puntuación FOUR, más reciente (tabla 373-5), es más completa para la función del tronco encefálico (incluidos los ritmos respiratorios) y la reactividad, y resulta útil a la hora de evaluar todas las posibles causas del coma.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas analíticas de urgencia incluyen hemograma completo, electrólitos, glucemia, pruebas funcionales hepáticas y renales, perfil de coagulación, pruebas funcionales tiroideas, concentración de amoníaco, gasometría arterial, concentración de alcohol en sangre, y pruebas de detección de drogas en la sangre y la orina. Si es probable que exista una intoxicación, en concreto en ausencia de cetonas, uremia o elevación del lactato, se deben medir las brechas aniónica y osmolar. Es preciso obtener muestras de orina o suero sanguíneo para la determinación de opioides, benzodiacepinas y otras toxinas (p. ej., pesticidas, metales pesados y alcoholes atípicos). Asimismo, se obtienen hemocultivos, urocultivos y cultivos de esputo, así como un electrocardiograma y una radiografía de tórax.

Las pruebas rápidas de neuroimagen a menudo comienzan con una TC craneal sin contraste, pero, si se sospecha una lesión vascular, debe realizarse una angiografía por TC. Si el paciente fue encontrado inconsciente o si existe alguna duda sobre un traumatismo, se puede obtener una TC de la columna cervical de forma simultánea. Normalmente, la resonancia magnética (RM) no es útil en situaciones agudas y puede estar contraindicada en pacientes inestables que requieran vigilancia estrecha. La única excepción es el posible infarto agudo del tronco encefálico o de la fosa posterior, que puede no verse en la TC craneal sin contraste, pero sí mediante una RM con imágenes ponderadas por difusión.

Si la TC craneal no muestra signos de lesión expansiva o compresiva o edema, ha de realizarse una punción lumbar para descartar la meningitis (cap. 381) u otras causas de inflamación del sistema nervioso central. Debe considerarse la posibilidad de realizar un electroencefalograma (EEG) urgente para excluir las crisis no convulsivas o el estado epiléptico, pero la monitorización continua del EEG no parece mejorar los resultados en pacientes sin convulsiones clínicas, aunque puede detectar actividad convulsiva subclínica.[A1]

TRATAMIENTO

El manejo del coma requiere medidas simultáneas de diagnóstico, apoyo y tratamiento (tabla 373-6). Los tratamientos específicos se relacionan con la causa subyacente, y algunas afecciones precisan atención urgente, como el traumatismo craneoencefálico (cap. 368), los episodios cerebrovasculares (cap. 375), la hipo- o hiperglucemia grave (cap. 210), la meningitis (cap. 381) y la encefalitis (cap. 383). La estabilización de urgencia de las funciones respiratoria y circulatoria es fundamental para todos los pacientes. El tratamiento precoz de las convulsiones (cap. 372) evita la progresión al estado epiléptico.

En pacientes sin síntomas focales ni meningitis obvia, durante la evaluación diagnóstica se pueden administrar dextrosa al 50% (25 g i.v. para una posible hipoglucemia), tiamina empírica (100 mg i.v. para evitar el síndrome de Wernicke-Korsakoff provocado por la glucosa), naloxona (0,4-2 mg i.v. para una posible sobredosis de opioides) y flumacenilo (0,2 mg i.v. para anular la acción de las benzodiacepinas). Si aparecen fiebre, rigidez de nuca o leucocitosis, el paciente debe ser tratado de forma empírica ante la posibilidad de una meningitis bacteriana (cap. 381) o una encefalitis viral (cap. 383), mientras se esperan los resultados de las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa y/o cultivos del líquido cefalorraquídeo.

La elevación de la presión intracraneal debe tratarse con urgencia. La hiperventilación con ambú o respirador hasta conseguir un objetivo de PCO_2 de 30 mmHg reducirá rápidamente la presión intracraneal, aunque su efecto es pasajero. Si se lleva a cabo esta maniobra, se debe tener cuidado de restablecer la normocapnia lentamente y en el momento adecuado. El tratamiento hiperosmolar con manitol (0,5-1,5 g/kg cada 6 h) o solución salina hipertónica (al 1,5-7% en goteo continuo o al 23,4% en bolo) tiene un efecto más duradero. Los glucocorticoides se pueden utilizar en pacientes con tumores cerebrales (cap. 175) o meningitis bacteriana (cap. 381), pero no resultan eficaces en el traumatismo craneoencefálico, las lesiones vasculares o las causas metabólicas del coma. Para las elevaciones de la presión intracraneal resistentes al tratamiento, los barbitúricos (normalmente pentobarbital, con la dosis ajustada según los resultados del EEG) pueden resultar eficaces. No obstante, en esa etapa (o antes) se debe plantear una craniectomía quirúrgica para la descompresión[A2] o la evacuación de cualquier lesión expansiva o compresiva. Para la lesión cerebral anóxica global tras una parada cardíaca, se recomienda la normotermia terapéutica.[A3]

PRONÓSTICO

El pronóstico del coma, que es muy variable, depende de su causa, estadio, duración, grado de daño cerebral estructural y reversibilidad potencial. Deben repetirse regularmente las evaluaciones (tabla 373-7) para evaluar los progresos y ayudar a predecir la posible recuperación. Las reglas de predicción se aplican solo a causas específicas, y debe prevalecer el sentido común. Por ejemplo, los pacientes con una parada respiratoria aislada que nunca pierden la perfusión pueden estar en coma durante períodos prolongados, pero suelen lograr una buena recuperación neurológica.

Sin embargo, para la lesión cerebral anóxica general debida a una parada cardíaca, los factores predictivos fiables de un eventual desenlace desfavorable son, entre otros, la ausencia de reflejos pupilares o corneales 72 h después de la parada (o 72 h después del recalentamiento, si el paciente es sometido a hipotermia terapéutica),[6,7] así como la ausencia bilateral de respuestas corticales en la prueba de potenciales evocados somatosensitivos 48 h después de la parada (o 48 h después del recalentamiento, si el paciente es sometido a una hipotermia terapéutica). Otros factores pronósticos potenciales incluyen patrones malignos (supresión de estallidos, atenuación grave) en el EEG, niveles elevados de biomarcadores séricos (incluyendo enolasa específica de neuronas, cadena ligera de neurofilamentos, proteína tau y proteína ácida fibrilar glial), y evidencia de lesión anóxica grave en TC o RM. Debe tenerse precaución para evitar la retirada prematura de los tratamientos de soporte vital, ya que los pacientes con un pronóstico indeterminado pueden alcanzar buenos resultados funcionales tras una recuperación tardía.

Algunos pacientes se recuperan en los primeros días siguientes a un episodio hipóxico, pero luego vuelven a empeorar su estado, días o semanas más tarde, con un síndrome de leucoencefalopatía posthipóxica tardía, que se cree que es un proceso desmielinizante. Este desenlace es más frecuente en pacientes con hipoxia/anoxia prolongada, seguida de una parada cardíaca con isquemia. Las pruebas de neuroimagen muestran una desmielinización hemisférica bilateral difusa que respeta el cerebelo y el tronco encefálico.

TABLA 373-6 TRATAMIENTO DE URGENCIA DE LOS PACIENTES COMATOSOS

1. Asegure la oxigenación
2. Mantenga la circulación
3. Administre dextrosa al 50%, 25 g i.v., y controle los niveles de glucosa en sangre
4. Descienda la presión intracraneal elevada
5. Detenga las convulsiones con loracepam, 1-2 mg i.v.
6. Busque y trate las infecciones
7. Restablezca el equilibrio acidobásico e hidroelectrolítico
8. Normalice la temperatura corporal
9. Administre tiamina, 50 mg i.v., y preparados multivitamínicos
10. Considere la administración de antagonistas opioides (naloxona, 0,4-2 mg i.v.)
11. Considere la administración de antagonistas de las benzodiacepinas (flumacenilo, 0,2 mg i.v.)
12. Controle la agitación
13. Proteja los ojos
14. Considere la posibilidad de provocar una hipotermia terapéutica para la neuroprotección después de una parada cardíaca

Modificado de Posner JB, Saper CB, Schiff ND, Claassen J. *Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma.* 5th ed. New York: Oxford University Press; 2019.

TABLA 373-7 PRUEBAS SERIADAS EN PACIENTES COMATOSOS TRAS UNA PARADA CARDÍACA

PRUEBA	SIN HIPOTERMIA	CON HIPOTERMIA
Exploración clínica	Pruebas de reflejo pupilar y corneal para el pronóstico a las 72 h tras el recalentamiento completo	Pruebas de reflejo pupilar y corneal para el pronóstico a las 72 h tras el recalentamiento completo
EEG	Diariamente, de forma continua si es posible. Si no es así, repita el EEG tras suspender los sedantes	Diariamente, de forma continua si es posible. Si no es así, repita el EEG durante y después del recalentamiento, y tras suspender los sedantes
PESS	48-72 h después del recalentamiento completo	48-72 h después del recalentamiento completo
NSE	Tendencia diaria durante los primeros 3-5 días tras el recalentamiento completo	Igual
TC	Al ingreso; repetir el día 2-3 tras el recalentamiento completo para pronóstico	Igual
RM	Consideración de la prueba el día 2-7 después del recalentamiento completo si la TC no revela	Igual

EEG, electroencefalograma; NSE, nivel sanguíneo de enolasa específica neuronal; PESS, potenciales evocados somatosensitivos; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

Algunos pacientes pueden recuperarse lentamente durante 3-12 meses, aunque a menudo con secuelas neurológicas importantes. Otros pueden quedar en estado vegetativo o de mínima conciencia.

SÍNDROME DE VIGILIA SIN RESPUESTA

El síndrome de vigilia sin respuesta, antes conocido como estado vegetativo, es un trastorno de la conciencia en el que se alcanza la vigilia, pero la conciencia de uno mismo o del entorno está ausente en las pruebas clínicas (tabla 373-8).[8] El síndrome de vigilia sin respuesta puede ser pasajero o permanente, según la causa subyacente y el grado de lesión. Es un estado en el que los pacientes comatosos en ocasiones despiertan, pero también puede suponer un desenlace final. Se deben evitar los adjetivos como «persistente» o «permanente», porque son arbitrarios y dan lugar a confusión al confundir el diagnóstico y el pronóstico.

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de vigilia sin respuesta se produce por lesiones cerebrales difusas o multifocales. que interrumpen las vías talamocorticales, pero respetan el tronco encefálico y el hipotálamo. Su prevalencia es desconocida, pero la prevalencia de un síndrome de vigilia sin respuesta crónica y estable es aproximadamente de 19 por millón de habitantes.

BIOPATOLOGÍA

Las lesiones causales pueden localizarse en los tálamos bilaterales, de manera difusa en las cortezas cerebrales o, también de manera difusa, en la sustancia blanca que une los tálamos con la corteza. Las dos causas subyacentes más frecuentes son la lesión hipóxico-isquémica de los tálamos y la corteza, en el contexto de una parada cardíaca (cap. 50), y la lesión axónica difusa provocada por un traumatismo craneoencefálico (cap. 368) con fuerza de torsión. Estas causas tienen diferentes tipos de anatomía patología. La lesión hipóxico-isquémica afecta a las neuronas corticales, talámicas, de los ganglios basales y cerebelosas, mientras que la lesión axónica difusa corta y desconecta los axones en las uniones de sustancia gris-sustancia blanca, de manera difusa y multifocal, a menudo con una lesión profunda de la sustancia blanca, que incluye el tronco encefálico.

TABLA 373-8 DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE VIGILANCIA SIN RESPUESTA

I. Ausencia de:
- Conciencia de sí mismo o del entorno
- Respuesta conductual intencionada o voluntaria a todos los estímulos
- Comprensión o expresión del lenguaje

II. Presencia de:
- Estado de vigilia intermitente, manifestado por la presencia de ciclos de sueño-vigilia
- Funciones autónomas
- Reflejos de pares craneales y medulares

III. Posible repertorio conductual:
- Respira de manera espontánea
- Movimientos oculares erráticos espontáneos
- Pronuncia sonidos, pero sin palabras
- Hace gestos de dolor, efectúa expresiones faciales
- Bosteza, realiza movimientos masticatorios mandibulares, traga saliva
- Mueve las extremidades de forma no intencionada, arquea la espalda, postura de descorticación de las extremidades
- Retirada de flexión de estímulos nocivos
- Mueve la cabeza o los ojos brevemente hacia el sonido o el movimiento
- Sobresalto auditivo

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes presentan un estado de vigilia, aunque sin signos de reactividad. Es obligatoria una exploración clínica cuidadosa para buscar cualquier signo indicativo de actividad consciente, porque hasta el 40% de los pacientes diagnosticados con el síndrome de vigilia sin respuesta en realidad se encuentran en un estado de mínima conciencia (v. más adelante).

Como síndrome clínico, el estado de vigilia sin respuesta se manifiesta con un espectro de gravedad variable. La mayoría de los pacientes presentan una actividad de onda lenta en el EEG, pero los pacientes más gravemente afectados pueden tener EEG casi planos. Sin embargo, algunos pacientes en estado de vigilia sin respuesta generan respuestas EEG adecuadas a distintas órdenes, lo que indica presencia de función cognitiva residual y percepción consciente. Un subgrupo de pacientes que parecen padecer un síndrome de vigilia sin respuesta poseen en realidad conciencia, según su capacidad para realizar tareas ideatorias con una orden, con los correspondientes cambios en la RM funcional. Dichos datos identifican a los pacientes que se clasifican de manera más adecuada como con mínima conciencia.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

No existen tratamientos demostrados que inviertan o mejoren el síndrome de vigilia sin respuesta crónico y estable.[9] Lo ideal sería que la intensidad del tratamiento sea orientada por los deseos expresados previamente por el paciente (caps. 2 y 3),[10] que, por desgracia, a menudo se desconocen. Los pacientes en estado de vigilia sin respuesta a menudo requieren casi la misma asistencia de enfermería, fisioterapia y alimentación que los pacientes en coma. Puede estar indicada la derivación a centros especializados de neurorrehabilitación.

Los pacientes que se recuperan en cierta medida del estado de vigilia sin respuesta suelen presentar reflejos fotomotores y respuestas nociceptivas inicialmente conservados, hiperactividad simpática paroxística y respuestas de potenciales evocados somatosensitivos corticales conservadas. Si los pacientes con estado de vigilia sin respuesta por causas distintas de las traumáticas no recuperan la conciencia en los 3 meses posteriores a la agresión causal, tienen solo una pequeña posibilidad de experimentar una mejoría neurológica. El pronóstico en pacientes con vigilia sin respuesta causada por un traumatismo craneoencefálico (cap. 368) es menos claro, y los pacientes suelen necesitar al menos 1 o 2 años para ofrecer un nivel de certeza similar. Las pruebas funcionales de neuroimagen son una forma prometedora, aunque aún no contrastada, de ayudar a identificar a los pacientes que pueden estar destinados a recuperar la conciencia, especialmente después de un traumatismo craneoencefálico.

ESTADO DE MÍNIMA CONCIENCIA

El estado de mínima conciencia, que es un trastorno profundo de la conciencia, es más frecuente que el síndrome de vigilia sin respuesta y debe distinguirse de él. El estado de mínima conciencia se define por una clara evidencia parcial o intermitente de la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 373-9 DIAGNÓSTICO DEL ESTADO DE MÍNIMA CONCIENCIA

Reactividad globalmente deteriorada
Signos limitados, pero distinguibles, de conciencia de sí mismo y del entorno, como lo demuestra la presencia de uno o más de los comportamientos enumerados a continuación (que se producen por una relación asociada a estímulos ambientales concretos, y no son simplemente movimientos reflejos):
- Sigue órdenes sencillas
- Gesto de respuestas sí/no
- Efectúa vocalizaciones o gestos inteligibles en respuesta directa al contenido lingüístico de una pregunta
- Se estira para coger objetos que muestran una relación clara entre la situación del objeto y la dirección del alcance
- Toca y sostiene objetos de una manera que se adapta al tamaño y la forma del objeto
- Mantiene la búsqueda visual de los estímulos en movimiento
- Sonríe o llora de manera adecuada al contenido lingüístico o visual de los temas o estímulos emotivos, pero no afectivamente neutros

conciencia de sí mismo y del entorno (tabla 373-9). Los pacientes con estado de mínima conciencia han sufrido necesariamente una lesión menos grave que los pacientes con síndrome de vigilia sin respuesta.

En la actualidad, el estado de mínima conciencia se diferencia en dos categorías. El término «mínimamente consciente +» denota presencia de al menos una capacidad intermitente para seguir órdenes, mientras que el de «mínimamente consciente –» presupone que el paciente carece de esa capacidad.

Las interrupciones en una red subyacente funcionalmente unida que está implicada en la conciencia, la «red neuronal predeterminada», pueden explorarse mediante pruebas de neuroimagen, así como mediante EEG. Algunos pacientes presentan comportamientos que implican conservación de la función del lenguaje, lo que puede ponerse de manifiesto por la capacidad reproducible de seguir órdenes tras el reconocimiento de objetos o la verbalización inteligible.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los pacientes en estado de mínima conciencia responden a los estímulos ambientales y sensitivos de una manera distinta a la refleja. También responden a estimulantes, como la levodopa/carbidopa (25/100 mg, que estimulan las neuronas dopaminérgicas talámicas, lo que probablemente conduce a una mejoría en la conciencia y la reactividad) y la amantadina.[11] La amantadina (100 mg dos veces al día inicialmente, luego aumentada a 200 mg dos veces al día) puede acelerar el ritmo de la recuperación temprana, pero es posible que, en última instancia, no afecte al pronóstico general.

Los pacientes en el estado de mínima conciencia necesitan amplios servicios de rehabilitación, y sus perspectivas de recuperación son mejores que las de los pacientes con síndrome de vigilia sin respuesta, probablemente debido a su capacidad para participar, al menos en un grado mínimo.

Los datos pronósticos son limitados para el estado de mínima conciencia, excepto para la recuperación en el subgrupo de pacientes con un traumatismo craneoencefálico (cap. 368). Tanto la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa como la resonancia magnética funcional son herramientas útiles para evaluar a los pacientes, y el electroencefalograma también puede proporcionar información sobre el alcance de la lesión cerebral y la probabilidad de recuperación.

SÍNDROME DE CAUTIVERIO

El síndrome de cautiverio o enclaustramiento, un estado de parálisis profunda, no es un trastorno de la conciencia, pero puede ser confundido con él.[12] En su forma clásica, se produce cuando un extenso infarto o hemorragia en el tegmento y la base protuberanciales producen tetraplejía, parálisis seudobulbar y parálisis de los movimientos oculares horizontales. Una vez que se resuelve la encefalopatía aguda, los pacientes enclaustrados suelen mantenerse despiertos y alerta, respiran espontáneamente, y presentan conciencia y funciones intelectuales normales, hasta el punto de que pueden ser evaluados con precisión. Los examinadores sin experiencia pueden diagnosticar de forma incorrecta a los pacientes enclaustrados como comatosos debido a su parálisis profunda, pupilas puntiformes y aparente falta de respuesta. Un estado similar de parálisis global profunda con cognición intacta puede ser producido por la esclerosis lateral amiotrófica avanzada (cap. 387), el síndrome de Guillain-Barré (cap. 388) o la polineuropatía por enfermedad crítica (cap. 388).

A los pacientes se les puede enseñar a comunicarse con movimientos oculares verticales y movimientos palpebrales voluntarios, que normalmente son los únicos movimientos voluntarios preservados, por ser controlados por delante de la protuberancia. La mayoría de los pacientes afectados, en concreto los pacientes mayores con enfermedades concomitantes, mueren en pocos meses, pero algunos pacientes jóvenes, por lo demás sanos, que están enclaustrados como consecuencia de la oclusión de la arteria basilar han sobrevivido durante muchos años. Esporádicamente, ciertos pacientes recuperan la función y la autonomía. Los sistemas computarizados dirigidos a los movimientos oculares voluntarios remanentes y a otros movimientos voluntarios intactos ayudan a los pacientes a comunicarse.

TABLA 373-10 PRUEBAS DE MUERTE CEREBRAL EN ADULTOS

I. Condiciones previas que demuestren irreversibilidad: todas necesarias
- Presencia de una lesión cerebral estructural suficiente para producir todos los signos clínicos
- Sin bloqueo neuromuscular (use electroneurografía si no está seguro)
- Ausencia de encefalopatía metabólica o tóxica importante reversible:
  Sin intoxicación por fármacos depresores
  Sin trastornos acidobásicos, hidroelectrolíticos o endocrinos graves ni hiperamoniemia grave
  Temperatura al menos de 36 °C
  Presión arterial sistólica al menos de 100 mmHg

II. Signos que muestran el cese completo de todas las funciones clínicas cerebrales: todos necesarios
- Coma: sin movimientos espontáneos, sin respuesta a ningún estímulo y sin movimientos en los que interviene el cerebro
- Arreflexia del tronco encefálico: condiciones todas necesarias
  Ausencia de reflejos fotomotores de la pupila a la luz y a la oscuridad
  Ausencia de reflejos corneales
  Ausencia de movimiento facial ante estímulos nocivos, tanto en el cuerpo como en el cráneo
  Ausencia de reflejos oculocefálicos (solo examinados en pacientes con integridad de la columna cervical)
  Ausencia de reflejos vestibulooculares evaluados mediante irrigación calórica del conducto auditivo externo con agua helada durante 60 s de forma continua
  Ausencia de reflejos faríngeos y traqueales ante la estimulación faríngea y la aspiración bronquial profunda
- Apnea: sin respiración ni intento respiratorio cuando la $PaCO_2$ es ≥ 60 mmHg mientras se conserva la PaO_2

III. Pruebas complementarias: realizadas solo cuando el examen clínico no se puede completar de manera suficiente o segura
- Pruebas de neuroimagen que muestran la ausencia completa de flujo sanguíneo intracraneal (se prefieren a las pruebas de electrofisiología):
  Angiografía convencional
  Ecografía Doppler transcraneal
  Tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT)

MUERTE CEREBRAL

La muerte cerebral o encefálica no corresponde solo a un estado de inconsciencia; es un estado de pérdida completa e irreversible de todas las funciones cerebrales, que determina la condición de muerte legal en EE. UU. y en la mayor parte del mundo desarrollado.[13,14] El diagnóstico de muerte cerebral es un deber médico inexcusable, con implicaciones médicas, legales y éticas, así como de posibilidad de donación de órganos (cap. 2). Es un diagnóstico que debe realizarse con un 100% de precisión.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Las causas más habituales de muerte cerebral son, entre otras, el traumatismo craneoencefálico (cap. 368), la lesión cerebral anóxica general (p. ej., parada cardíaca; cap. 50), la hemorragia intracraneal (p. ej., la hemorragia subaracnoidea [cap. 377] y la hemorragia intracerebral primaria), la meningitis (cap. 381) o el accidente cerebrovascular isquémico (cap. 376). El edema cerebral y/o la hidrocefalia provocan una elevación muy importante de la presión intracraneal. Cuando la presión arterial media iguala a la presión intracraneal, la presión de perfusión cerebral es, por tanto, nula, lo que significa que no existe flujo intracraneal directo eficaz, hecho que es incompatible con la vida. Se produce una muerte neuronal isquémica generalizada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Antes de realizar pruebas clínicas de muerte cerebral deben cumplirse unos criterios estrictos (tabla 373-10).[15] Es necesario conocer la causa del gran daño neurológico y saber con certeza que el estado es completamente irreversible. Si existe alguna duda sobre la posibilidad de reversibilidad, no se deben realizar pruebas de muerte cerebral al paciente. No deben existir factores de confusión, como intoxicación por drogas/alcohol; trastornos metabólicos, acidobásicos o endocrinos, o parálisis farmacológica. El paciente debe encontrarse normotenso (presión arterial sistólica del adulto al menos de 100 mmHg) y normotérmico (al menos 36 °C).

Los pacientes con muerte cerebral no presentan signo clínico alguno de función cerebral. Existen tres manifestaciones clínicas fundamentales: coma, arreflexia del tronco encefálico y apnea. El paciente tiene que presentar una total falta de respuesta, con los métodos de examen descritos anteriormente, como la estimulación nociva tanto, craneal como corporal, que debe producir solo respuestas en las que interviene la médula, si las hubiera. Las pupilas suelen encontrarse en posición intermedia (3-7 mm) y fijas, incluso

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Edlow BL, Claassen J, Schiff ND, et al. Recovery from disorders of consciousness: mechanisms, prognosis and emerging therapies. *Nat Rev Neurol*. 2021;17:135-56.
2. Kondziella D, Frontera JA. Pearls & oy-sters: eyes-open coma. *Neurology*. 2021;96:864-7.
3. Cooksley T, Rose S, Holland M. A systematic approach to the unconscious patient. *Clin Med (Lond)*. 2018;18:88-92.
4. Karpenko A, Keegan J. Diagnosis of coma. *Emerg Med Clin North Am*. 2021;39:155-72.
5. Maciel CB, Youn TS, Barden MM, et al. Corneal reflex testing in the evaluation of a comatose patient: an ode to precise semiology and examination skills. *Neurocrit Care*. 2020;33:399-404.
6. Fischer D, Edlow BL, Giacino JT. Neuroprognostication: a conceptual framework. *Nat Rev Neurol*. 2022;18:419-27.
7. Nolan JP, Sandroni C, Bottiger BW, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: post-resuscitation care. *Resuscitation*. 2021;161:220-69.
8. Schnakers C. Update on diagnosis in disorders of consciousness. *Expert Rev Neurother*. 2020;20:997-1004.
9. Claassen J, Akbari Y, Alexander S, et al. Proceedings of the first Curing Coma Campaign NIH symposium: challenging the future of research for coma and disorders of consciousness. *Neurocrit Care*. 2021;35(Suppl 1):4-23.
10. Fins JJ, Bernat JL. Ethical, palliative, and policy considerations in disorders of consciousness. *Neurology*. 2018;91:471-5.
11. Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, et al. Practice guideline update recommendations summary: disorders of consciousness: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology*. 2018;91:450-60.
12. Kumral E, Dorukog˘lu M, Uzunog˘lu C. The clinical and cognitive spectrum of locked-in syndrome: 1-year follow-up of 100 patients. *Acta Neurol Belg*. 2022;122:113-21.
13. Russell JA, Epstein LG, Greer DM, et al. Brain death, the determination of brain death, and member guidance for brain death accommodation requests: AAN position statement. *Neurology*. 2019;92:228-304.
14. Greer DM. Determination of brain death. *N Engl J Med*. 2021;385:2554-61.
15. Greer DM, Shemie SD, Lewis A, et al. Determination of brain death/death by neurologic criteria around the world: the World Brain Death Project. *JAMA*. 2020;324:1078-97.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cuando se examinan con un método laborioso, como una lupa o un pupilómetro; las pupilas pequeñas han de alertar al médico sobre la posibilidad de una intoxicación o una lesión protuberancial. Asimismo, debe examinarse el reflejo corneal con un estímulo potente, como la presión de la córnea en la unión iris-esclerótica, con un aplicador con punta de algodón y con suficiente presión para ver el movimiento del ojo. Las pruebas oculocefálicas y oculovestibulares máximas no deben mostrar ningún movimiento ocular en caso de muerte cerebral, ni han de observarse reflejos tusígeno o nauseoso.

En la muerte encefálica se observan varios signos motores de origen medular, como reflejos tendinosos profundos intactos, flexión triple (flexión estereotipada en el tobillo, la rodilla y la cadera por estimulación nociva en múltiples sitios) y signo de Babinski, así como otros movimientos incluidos en el término «signos de Lázaro» (giro de cabeza, arqueo de la espalda y brazos entrecruzados sobre el cuerpo). En cambio, la postura de descorticación y la postura de descerebración son respuestas en las que interviene el cerebro y no son compatibles con la muerte cerebral.

Para evaluar la apnea, el respirador se ajusta para lograr normocapnia y preoxigenación, con una PaO_2 superior a 200 mmHg. Se observa al paciente durante al menos 8-10 min sin el respirador para detectar cualquier indicio de esfuerzo respiratorio, y la prueba debe interrumpirse si se observa respiración o si el paciente presenta hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg) o hipoxia (saturación de $O_2 < 85\%$ durante al menos 30 s). La PCO_2 debe elevarse a 60 mmHg o más (o al menos 20 mmHg por encima del valor basal en el caso de un paciente que retenga químicamente CO_2 debido a una enfermedad pulmonar). El momento de la muerte es aquel en el que los análisis indican valores de gasometría arterial compatibles con apnea.

Si no se pueden realizar pruebas clínicas, como la prueba de apnea, o si la inestabilidad hemodinámica las impide, las pruebas alternativas actualmente aceptadas son los estudios de flujo sanguíneo intracraneal (angiografía convencional, Doppler transcraneal o tomografía computarizada por emisión monofotónica [SPECT]). Cuando son necesarias pruebas alternativas, el momento de la muerte es aquel en el que el especialista interpreta y firma formalmente el estudio.

TRATAMIENTO

Una vez que se diagnostica la muerte cerebral, el paciente está legalmente muerto. Solo se continúan nuevos tratamientos en el contexto de una posible donación de órganos. De lo contrario, se retira el respirador y se desconectan todas las vías y monitores. Los médicos deben conocer las leyes o normas locales, que pueden limitar el diagnóstico de muerte por criterios cerebrales en pacientes que pertenecen a ciertos grupos religiosos que no reconocen el concepto de muerte cerebral.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Rossetti AO, Schindler K, Sutter R, et al. Continuous vs routine electroencephalogram in critically ill adults with altered consciousness and no recent seizure: a multicenter randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2020;77:1225-32.

A2. Hutchinson PJ, Kolias AG, Timofeev IS, et al. Trial of decompressive craniectomy for traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med*. 2016;375:1119-30.

A3. Elbadawi A, Sedhom R, Baig B, et al. Targeted hypothermia vs targeted normothermia in survivors of cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2022;135:626-33:e4.

374 TRASTORNOS DEL SUEÑO

BRADLEY V. VAUGHN Y ROBERT C. BASNER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

El sueño es un estado activo de disminución de la capacidad de respuesta, durante el cual se mantienen múltiples funciones vitales, para favorecer un mejor funcionamiento cognitivo y una buena salud en general. Durante este estado fisiológico, el cerebro restablece varios procesos metabólicos, elimina los productos de desecho y favorece la reorganización sináptica, para promover el estado de alerta, la memoria y el aprendizaje. Para lograr estos objetivos, el cerebro desarrolla ciclos a través de etapas discretas de sueño que permiten una revitalización progresiva para apoyar la función neuronal. Las fases de sueño sin movimientos oculares rápidos (no REM) parecen afectar a la glía y a las neuronas, en funciones como la reposición de las reservas energéticas y el reciclaje de neurotransmisores. Además, el sistema glinfático elimina los productos de desecho proteicos del metabolismo cerebral, predominantemente durante el sueño de ondas lentas. Las sinapsis se «podan» y refuerzan durante el ciclo del sueño de ondas lentas y de movimientos oculares rápidos (REM).[1] Por su parte, la interrupción del sueño se asocia a una serie de problemas de salud, así como a un deterioro del rendimiento y las interacciones psicosociales. Los problemas del ciclo sueño-vigilia, segundos en frecuencia detrás del dolor, llevan a una de cada tres personas a solicitar asistencia médica. Los trastornos e interrupciones del sueño no tratados también agudizan en ocasiones los síntomas de otras enfermedades, empeorando un trastorno preexistente o reduciendo la capacidad de afrontar o contrarrestar los síntomas de la enfermedad original. Por eso, los médicos deben conocer los signos y síntomas potencialmente relacionados con un sueño disfuncional.

BIOPATOLOGÍA

El estado de sueño-vigilia está sujeto a complejas redes humorales, neuroquímicas y neuronales. Con una organización dinámica, el sueño se compone de sueño REM y no REM (denominado estadio R). El sueño no REM se divide en tres etapas (N1, N2 y N3). Cada etapa posee una regulación fisiológica singular, y cada una contribuye a la salud y la mejora de la función cerebral.

La vigilia presupone la activación de los grupos neuronales monoaminérgicos, las neuronas colinérgicas basales prosencefálicas y el sistema reticular activador del tronco del encéfalo (e-fig. 374-1). El sistema reticular activador actúa como transmisor de la información sensitiva dirigida a los hemisferios cerebrales, y las neuronas colinérgicas y monoaminérgicas del prosencéfalo dirigen la atención de las redes hemisféricas hacia la información sensorial.

Al comienzo del sueño, la información de dos grandes estímulos (homeostático, es decir, relacionado con sustancias químicas formadas durante la vigilia; y circadiano, o de «reloj corporal» interno) influye en el núcleo preóptico ventral lateral, que suprime de manera activa las redes de vigilia y facilita el inicio del sueño no REM (e-fig. 374-2). El sueño no REM comienza normalmente en la etapa N1: el electroencefalograma (EEG) se enlentece y los movimientos oculares son lentos (tabla 374-1). La etapa N1, asociada a la sensación de somnolencia, representa el 5% del tiempo de sueño nocturno. Aunque puede producirse un procesamiento sensitivo mínimo, no suele almacenarse memoria. La presión arterial parece disminuir ligeramente, y la respiración se hace más espaciada.

El rasgo distintivo de la etapa N2 de sueño es un EEG con husos del sueño y complejos K. N2 suele representar alrededor del 50% del sueño nocturno de un adulto. Si bien la etapa N2 se califica como sueño ligero, se asocia a una menor respuesta a los estímulos y a cambios en el CO_2 y el O_2 en relación con la etapa N1. La etapa N3 se caracteriza por ondas lentas (0,5-2,0 Hz, > 75 μV) en el EEG. Estas ondas lentas son más pronunciadas en las áreas del cerebro más utilizadas durante el período previo de vigilia. En la etapa N3, que representa el 20% del sueño nocturno, cuesta despertar a la persona, que respira de manera rítmica y responde peor al CO_2 elevado y el O_2 bajo respecto a la etapa N2. Esta etapa está más asociada al reequilibrio metabólico de las neuronas y la glía, así como a la «poda» de las sinapsis menos utilizadas.

El sueño REM (etapa R) lo generan las neuronas colinérgicas del núcleo subcerúleo del tronco del encéfalo, que luego activan otros grupos neuronales, responsables de los movimientos oculares rápidos asociados, ondas EEG θ y α activas, parálisis de la musculatura esquelética y regulación a la baja de la temperatura. La mayoría de los sueños vívidos suceden en la etapa R, pero pueden ocurrir en otras etapas. Dado que la mayoría de los músculos esqueléticos, incluidos los músculos respiratorios accesorios, están paralizados en el estadio R, la ventilación depende únicamente del diafragma. Esta etapa se asocia a la respuesta cuantitativa más baja a un O_2 bajo y un CO_2 elevado. La etapa R suele abarcar el 20% del sueño nocturno, y termina con la activación de las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas (e-fig. 374-3). La edad influye en la distribución de las etapas del sueño: el sueño REM ocupa el 50% del sueño al nacer y luego disminuye gradualmente hasta el 25% a la edad de 3 años. Del mismo modo, el sueño de ondas lentas predomina en los niños y disminuye a partir de los 30 años en los hombres y a partir de los 40 o 50 en las mujeres.

Las gráficas de las etapas de sueño a lo largo de la noche muestran la interacción dinámica entre ellas. Como se ve en un hipnograma idealizado (fig. 374-1), el sueño tiene ciclos repetitivos de aproximadamente 90 min. Estos ciclos se caracterizan por un predominio de la etapa N3 en los dos primeros ciclos; la etapa R se va alargando poco a poco durante la noche. Este ciclo y la progresión de las etapas del sueño parecen ayudar a la revitalización del cerebro.

Muchos modelos del conjunto de vías neuroquímicas que influyen en el sueño permiten, en teoría, explicar su regulación fisiológica. El modelo más aceptado, el de los dos estímulos, se basa en los estímulos homeostáticos y circadianos para explicar el estado de sueño-vigilia. También intervienen otras cuestiones, como el estado psicológico. El impulso homeostático es la acumulación de sustancias que favorecen la somnolencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

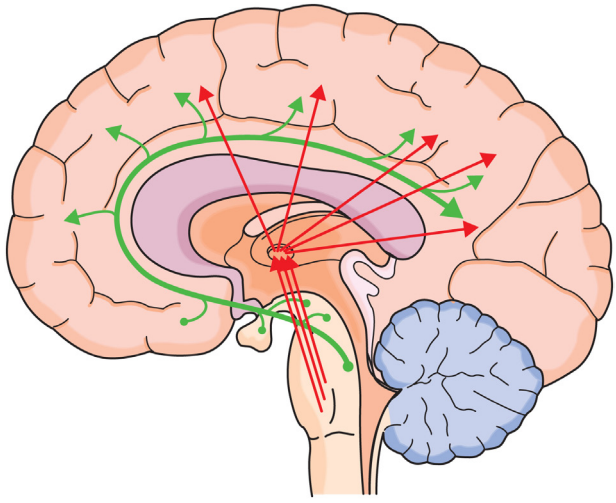

E-FIGURA 374-1. **Los dos componentes que producen la vigilia son el sistema reticular activador *(rojo)*, que facilita la transmisión de la información sensitiva en el tálamo, y los núcleos monoaminérgicos y el sistema colinérgico basal del prosencéfalo, que promueven la capacidad de respuesta de los hemisferios cerebrales.** (Adaptado de Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature.* 2005;437:1257-1263.)

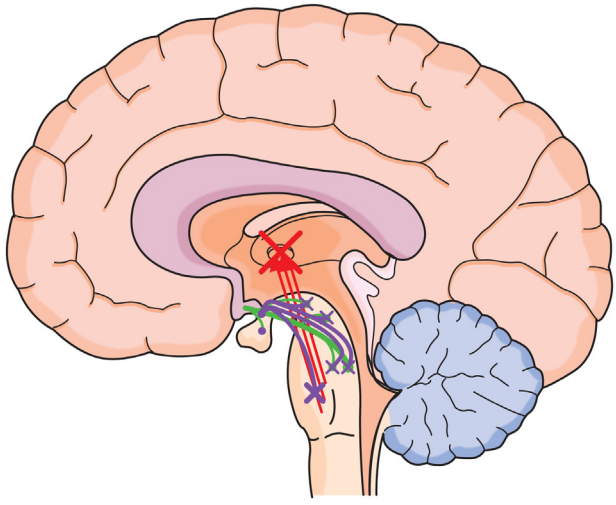

E-FIGURA 374-2. **La activación del núcleo preóptico ventral lateral inhibe a continuación *(flechas moradas)* el sistema reticular activador *(rojo)* y los núcleos monoaminérgicos *(verde)*, produciendo así un sueño con movimientos oculares no rápidos y bloqueando las aferencias sensitivas a los hemisferios.** (Adaptado de Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature.* 2005;437:1257-1263.)

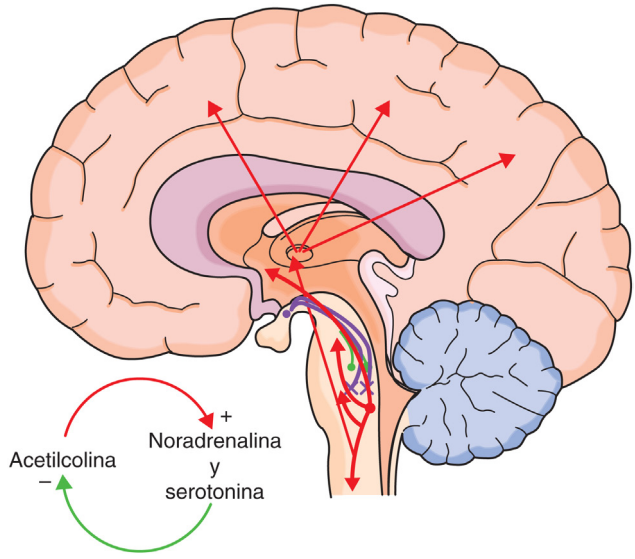

E-FIGURA 374-3. **El sueño de movimientos oculares rápidos (REM) se activa desde el núcleo subcerúleo, que utiliza acetilcolina *(flechas rojas)*, y la posterior desactivación *(flechas moradas)* de las neuronas productoras de noradrenalina y serotonina *(verde)*.** La relación recíproca entre la activación de los REM (neuronas colinérgicas) y la inactivación de los REM (neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas) se representa en la esquina inferior. (Adaptado de Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature.* 2005;437:1257-1263.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 374-1 PARÁMETROS DE LAS ETAPAS DEL SUEÑO*

ETAPA	HALLAZGOS EEG	MOVIMIENTOS OCULARES (EOG)	EMG SUBMENTONIANO	FISIOLOGÍA ASOCIADA
Vigilia (V)	**Presencia del ritmo dominante posterior en más del 50% de un período**	**De movimientos oculares rápidos** a movimientos lentos. Puede haber **parpadeo**	**Tono muscular de normal a alto**	Registro en la memoria, control voluntario de la respiración
Etapa N1	**Atenuación del ritmo dominante posterior, con una actividad de fondo de baja amplitud y frecuencia θ mixta**	*Movimientos oculares giratorios lentos*	*Estado variable, pero sin llegar a la vigilia*	Puede verse una conducta automática; disminución del procesamiento cognitivo y la respiración periódica
Etapa N2	**Complejos K y/o husos del sueño.** *EEG de baja amplitud y frecuencia mixta*	*No hay movimientos oculares, aunque pueden persistir los movimientos oculares lentos*	*Amplitud variable, habitualmente más baja que V y más alta que R*	No hay registro en la memoria, menor activación cerebral ante los estímulos, menor respuesta al CO_2 elevado y al oxígeno bajo
Etapa N3	**Actividad de ondas lentas (0,5-2 Hz, > 75 µV) durante > 20% de un período.** Los husos del sueño y los complejos K pueden persistir	*No se ven movimientos oculares*	*Amplitud variable, habitualmente más baja que N2 o incluso tan baja como R*	Sin memoria, patrón respiratorio rítmico con menor capacidad de respuesta al CO_2 elevado y al O_2 bajo
Etapa R (sueño REM)	**EEG de baja amplitud y frecuencia mixta.** *Ondas en dientes de sierra*	**Movimientos oculares rápidos**	**Tono muscular bajo**	Respuesta a los estímulos similar a la del sueño ligero, patrón respiratorio irregular, menor respuesta al CO_2 elevado y al O_2 bajo

*Requisitos para la estadificación del sueño. Los elementos en **negrita** son imprescindibles para la estadificación. Los elementos en *cursiva* son datos asociados no exigidos que pueden estar presentes en esa etapa.
CO_2, dióxido de carbono; EEG, electroencefalograma; EMG, electromiograma; EOG, electrooculograma; O_2, oxígeno.
Adaptado de American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events.* 2nd ed. version 2.4. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2017.

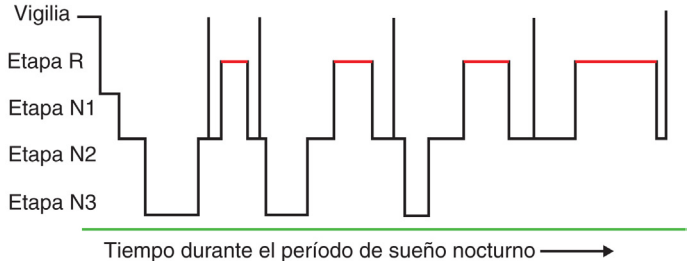

FIGURA 374-1. Hipnograma que muestra las fases del sueño a lo largo de un período de sueño.

y aumentan mientras la persona está despierta. Cuando la persona duerme, estas sustancias se metabolizan. Las actividades psíquicas y físicas acrecientan este estímulo al producir subproductos neuronales (p. ej., adenosina), mientras que la cafeína lo reduce, pues bloquea la adenosina. Por su parte, el estímulo circadiano promueve la vigilia y, en virtud de su carácter previsible, prepara al cuerpo para la actividad. El ritmo circadiano es un ritmo natural que dura algo más de 24 h, pero que cada día se reajusta para alinearse con el ciclo día-noche natural. Este ciclo está impulsado por un bucle de retroalimentación genética de transcripción-traducción que se produce en todas las células del cuerpo. Estas células están sincronizadas por un reloj maestro en el núcleo supraquiasmático mediante una compleja señalización química, en la que interviene, entre otras, la hormona melatonina, que se libera en respuesta a la oscuridad. El ritmo circadiano se ajusta sobre todo por la luz intensa y, en menor medida, por el ejercicio, la comida y las interacciones sociales. Cuando el ritmo circadiano es más intenso que el estímulo homeostático, la persona está despierta, y cuando el homeostático vence al circadiano, la persona duerme (e-fig. 374-4). Este modelo teórico ayuda a explicar aspectos de la regulación del sueño y la vigilia, como los períodos de somnolencia que siguen a una comida o la vigilia nocturna.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes que solicitan atención médica por problemas de sueño refieren uno de estos tres síntomas: 1) somnolencia excesiva; 2) dificultad para conciliar o mantener el sueño, o 3) episodios inusuales asociados al sueño. La somnolencia excesiva, que es la propensión a quedarse dormido, debe distinguirse de la fatiga o la falta de energía. El insomnio, la dificultad para iniciar o mantener el sueño por la noche con las consiguientes secuelas diurnas, puede ser indicio de problemas diurnos, y los episodios nocturnos son, a su vez, en ocasiones, indicio de posibles problemas neurológicos. Otros síntomas habituales de presentación son dolores de cabeza matinales, lapsos de atención o dolores musculares difusos.

DIAGNÓSTICO

La información subjetiva y las pruebas objetivas se utilizan para investigar los síntomas del sueño. Cuestionarios como el del índice de calidad del sueño de Pittsburgh dan una idea general de los síntomas del sueño y definen la hora de acostarse, la hora de levantarse, las actividades, los medicamentos y otras sustancias que repercuten en el sueño. Los diarios de sueño también aportan información subjetiva de la actividad diaria (fig. 374-2).

Las pruebas objetivas del sueño abarcan la polisomnografía, la actigrafía, las pruebas de latencia múltiple del sueño y la prueba del mantenimiento de la vigilia. La polisomnografía (fig. 374-3) evalúa tanto la etapa de sueño como la fisiología asociada. La fase del sueño se determina mediante tres parámetros: EEG, electrooculograma y actividad electromiográfica submentoniana. Las medidas que evalúan la fisiología asociada incluyen la función respiratoria (flujo de aire, esfuerzo e intercambio de gases), la actividad muscular de las extremidades y el electrocardiograma. La polisomnografía, que evalúa la fisiología asociada a la fase del sueño, es más útil para evaluar las alteraciones del sueño, incluidas la apnea del sueño, los movimientos excesivos y las parasomnias (tabla 374-2). Los registros nocturnos, más limitados, se centran a veces en medidas estrictamente respiratorias. La actigrafía monitoriza el movimiento, normalmente de una extremidad no dominante, durante entre 7 y 28 días, para evaluar los patrones de actividad (fig. 374-4). Combinada con un diario de sueño, la actigrafía estima el tiempo total de sueño y mide la actividad de sueño-vigilia. Numerosos dispositivos comerciales, algunos de los cuales se llevan puestos mientras se duerme, especifican en sus indicaciones que sirven para la evaluación del sueño, aunque suelen ser mucho menos precisos que los dispositivos de uso médico, y actualmente no se consideran fiables como herramientas de diagnóstico.[2]

Dos pruebas diurnas permiten estimar el grado de somnolencia fisiológica. La prueba de latencia múltiple del sueño cuantifica la somnolencia objetiva, basándose en el tiempo transcurrido hasta el inicio del sueño en cinco períodos de sueño diurno; está validada para diagnosticar la narcolepsia cuando se combina con un polisomnograma y criterios clínicos. La prueba de mantenimiento de la vigilia, que cuantifica la propensión a permanecer despierto a lo largo de cuatro períodos de 40 min, proporciona pruebas objetivas de la capacidad de una persona para mantenerse despierta.

HIPERSOMNIA

La somnolencia es algo normal justo antes de un período típico de sueño o tras una vigilia prolongada. Del 5 al 20% de los adultos padecen hipersomnia, en la que la somnolencia se produce en contextos inadecuados y afecta a la calidad de vida debido a lapsus de atención o disminución del estado de ánimo o de las capacidades cognitivas.[3] La privación crónica de sueño disminuye la percepción de la somnolencia, de manera que las personas se acostumbran a esta anomalía y no reconocen su grado de somnolencia.

DIAGNÓSTICO

Los médicos deben interrogar a los pacientes hipersomnes para obtener indicios sobre la restricción del sueño, las interrupciones del sueño, los problemas neurológicos, el efecto de la medicación o eventuales causas médicas o psiquiátricas (fig. 374-5). La información relativa a los hábitos de sueño, incluidos los horarios en la semana y los fines de semana, así como al entorno, revela en ocasiones factores contribuyentes esenciales. Los pacientes con apnea del sueño, narcolepsia, movimientos periódicos excesivos de las extremidades, trastornos del ritmo circadiano y parasomnias refieren a veces, como síntoma fundamental, una somnolencia diurna excesiva. La anamnesis de ronquidos, apnea observada por un testigo, dolores de cabeza matutinos, cataplejía, parálisis del sueño, alucinaciones hipnagógicas o cambios del horario de sueño sugiere otros trastornos

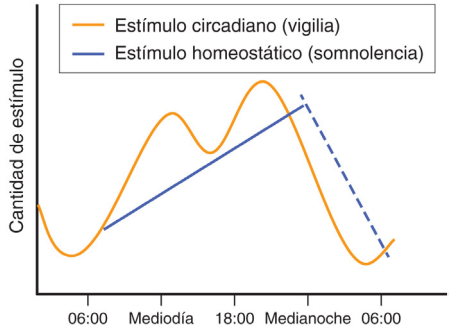

E-FIGURA 374-4. Gráfico idealizado que representa el modelo de dos procesos. El estímulo circadiano promueve la vigilia *(naranja)*, y el homeostático, el sueño *(azul)*. Se ilustra la interacción dinámica entre los dos estímulos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

EL DIARIO DE SUEÑO DE 2 SEMANAS

INSTRUCCIONES:
1. Anote el día del mes y de la semana y el tipo de día: laboral, escolar, descanso o vacación.
2. Escriba la letra «C» en la cuadrícula si ha tomado café, una bebida de cola o té. Escriba «M» si ha tomado alguna medicina. Escriba «A» si ha bebido alcohol. Escriba «E» si ha hecho ejercicio.
3. En una línea (I), anote la hora de acostarse. Sombree la cuadrícula indicando cuándo cree que se quedó dormido.
4. Sombree todas las cuadrículas que indican el período de sueño nocturno o las siestas diurnas.
5. Deje sin sombrear las cuadrículas que indiquen cuándo se despierta por la noche y cuándo está despierto durante el día.

ABAJO SE MUESTRA UN MODELO. El lunes, cuando trabajé, estuve corriendo a la 13:00 en la pausa para la comida, bebí una copa de vino con la cena a las 18:00, me quedé dormido viendo la televisión entre las 19:00 y las 20:00, me acosté a las 22:30, caí dormido hacia la medianoche, me desperté a las 04:00 y no pude dormirme otra vez, me volví a dormir entre las 05:00 y las 07:00, y a las 07:00 de la mañana me tomé un café y la medicina.

Fecha de hoy	Día de la semana	Tipo de día: laboral, escolar, descanso, vacación	Mediodía	1 PM	2	3	4	5	6 PM	7	8	9	10	11 PM	Media-noche	1 AM	2	3	4	5	6 AM	7	8	9	10	11 AM
Modelo	Lun	Laboral		E					A				I									C M				

Semana 1

Semana 2

FIGURA 374-2. Ejemplo de diario del sueño. Los pacientes registran su horario diario, su trabajo y su medicación. (Reproducido con autorización de la American Academy of Sleep Medicine, Darien, Illinois.)

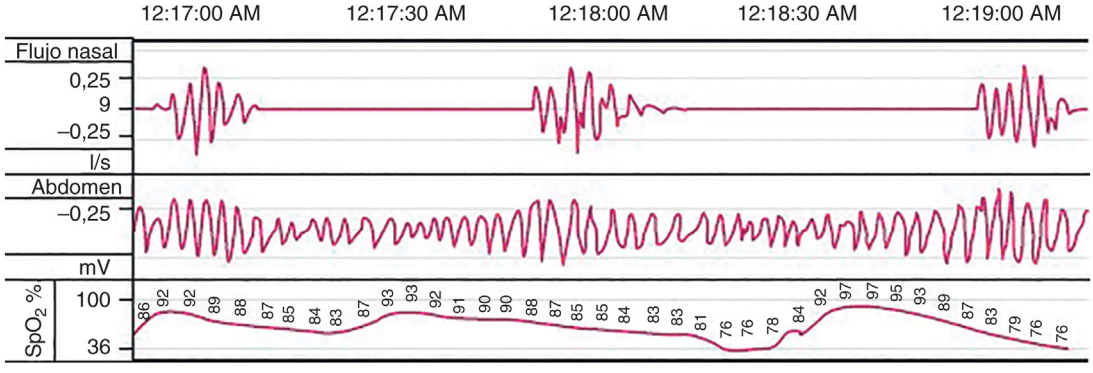

FIGURA 374-3. Trazado polisomnográfico de un paciente con apnea obstructiva del sueño durante 2 min de sueño con movimientos oculares no rápidos. Se muestran el flujo de aire en las vías respiratorias superiores («flujo nasal»), registrado con un transductor de presión nasal; el esfuerzo respiratorio («abdomen»), registrado mediante pletismografía de inducción, y la saturación de oxígeno de la hemoglobina (SpO_2), registrada mediante pulsioximetría. El trazado muestra un esfuerzo respiratorio periódico característico, que disminuye al inicio de la apnea (ausencia de flujo de aire) y va *in crescendo* a lo largo de la apnea hasta la reanudación del flujo de aire.

específicos del sueño. La somnolencia excesiva también puede obedecer a numerosos trastornos médicos y medicamentos. Los pacientes con insuficiencia cardíaca (cap. 45), renal (cap. 117) o hepática (cap. 139), enfermedades reumatológicas o trastornos endocrinos, como el hipotiroidismo (cap. 207) y la diabetes (cap. 210), pueden notar somnolencia y fatiga. Los trastornos neurológicos como el accidente cerebrovascular (cap. 376), las enfermedades degenerativas (caps. 371 y 378), los tumores (cap. 175), las enfermedades desmielinizantes (cap. 380) y los traumatismos craneoencefálicos (cap. 368) pueden provocar somnolencia excesiva.

La somnolencia se cuantifica de manera subjetiva mediante cuestionarios o mediante medidas fisiológicas, como una prueba de latencia múltiple del sueño. En la escala de somnolencia de Epworth, la persona cuantifica la somnolencia –probabilidad de dormitar en otras situaciones distintas– sobre una escala de 0 a 3 (0, ninguna probabilidad; 3, alta probabilidad) (tabla 374-3). Una puntuación de 7 se considera normal, mientras que una de 10 o más denota una somnolencia subjetiva. Esta puntuación guarda una moderada correlación con las medidas objetivas de somnolencia y se correlaciona mejor con la gravedad de la apnea obstructiva del sueño. Otras pruebas objetivas, como la prueba de latencia múltiple del sueño, dan pistas sobre el grado de somnolencia y el posible inicio del sueño REM, mientras que la prueba de mantenimiento de la vigilia ofrece una evaluación puntual de la capacidad del paciente para mantenerse despierto.

NARCOLEPSIA

DEFINICIÓN

La narcolepsia se caracteriza por cuatro rasgos: somnolencia excesiva, cataplejía, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas. Los pacientes con narcolepsia se clasifican según tengan un nivel bajo del neurotransmisor hipocretina 1 (también conocida como orexina) o cataplejía (tipo 1), o pacientes sin cataplejía ni hipocretina 1 baja (tipo 2).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 374-2 INDICACIONES PARA LA POLISOMNOGRAFÍA

POLISOMNOGRAFÍA INDICADA POR SISTEMA
Diagnóstico de trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la sospecha de apnea obstructiva del sueño en pacientes con somnolencia diurna, sueño no reparador o insomnio
Pacientes con un trastorno respiratorio relacionado con el sueño y enfermedades cardíacas, cerebrales (accidente cerebrovascular), neuromusculares, pulmonares o de otros órganos principales
Ajuste de la presión positiva en las vías respiratorias (PAP) en pacientes con trastornos respiratorios relacionados con el sueño
Una evaluación clínica preoperatoria para comprobar la presencia de apnea obstructiva del sueño antes de la cirugía de las vías respiratorias superiores o del tratamiento con aparatos orales
Pacientes con sospecha de trastornos del movimiento nocturno
Los pacientes con sospecha de narcolepsia o de somnolencia diurna excesiva e inexplicable pueden precisar una polisomnografía y una prueba de latencia múltiple de sueño al día siguiente
Polisomnografía de control:
Tras el ajuste del tratamiento con aparatos bucales o la adaptación final en pacientes con apnea obstructiva del sueño
Tras el tratamiento quirúrgico de pacientes con apnea obstructiva del sueño de moderada a grave
Para un paciente cuyos síntomas reaparecen tras el tratamiento quirúrgico o dental de un trastorno respiratorio relacionado con el sueño
Aumento o pérdida sustancial de peso en pacientes con PAP
Respuesta clínica insuficiente al tratamiento con PAP
Paciente con conductas de sueño potencialmente lesivas o indicativas de parasomnias inusuales o atípicas o en las que se cuestionen patrones motores específicos
POLISOMNOGRAFÍA *NO* INDICADA POR SISTEMA
Pacientes cuyos síntomas remitan con el tratamiento de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP)
Diagnóstico de un trastorno respiratorio relacionado con el sueño en un paciente con enfermedad pulmonar crónica
Diagnóstico de parasomnias típicas, no complicadas y no dañinas si el diagnóstico está claro
Pacientes con un trastorno convulsivo sin síntomas específicos compatibles con un trastorno del sueño
Diagnóstico o tratamiento del síndrome de piernas inquietas, salvo que exista incertidumbre diagnóstica
Diagnóstico de depresión
Diagnóstico de trastornos circadianos del sueño

EPIDEMIOLOGÍA

La narcolepsia de tipo 1 afecta a 1 de cada 2.000-6.000 personas; del 40 al 80% presentan los cuatro rasgos y aproximadamente el 50% refieren interrupciones del sueño. Más del 90% de los estadounidenses con cataplejía tienen el gen HLA-DQB1*0602. La narcolepsia de tipo 2 ocurre en 2 de cada 1.000 personas; aproximadamente el 40% presentan el gen HLA-DQB1*0602 y algunos muestran valores intermedios de hipocretina 1 en el líquido cefalorraquídeo (LCR). A pesar de la relación con un gen determinado, el riesgo para los parientes en primer grado es del 1-2%, es decir, de entre 10 y 50 veces mayor que en la población general.

BIOPATOLOGÍA

La narcolepsia de tipo 1 implica una destrucción de neuronas productoras de hipocretina en la porción lateral del hipotálamo. Este neurotransmisor es importante para estabilizar el estado de sueño-vigilia y para el control motor. En consecuencia, las manifestaciones de la enfermedad dependen de los desplazamientos frecuentes de etapa y la intercalación de secuencias de sueño REM en la vigilia. Se postula un mecanismo inmunitario, potencialmente a través de una respuesta mediada por células T y la pérdida de neuronas productoras de orexina.[4] La narcolepsia de tipo 2 parece conformar un grupo más diverso de mecanismos, que muy probablemente no comparten una fisiopatología común.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El conjunto de somnolencia excesiva, cataplejía, alucinaciones hipnagógicas y parálisis del sueño es la principal manifestación clínica. La cataplejía es una pérdida abrupta de tono muscular, desencadenada por estímulos emocionales fuertes como la risa, la sorpresa o la ira. Los pacientes son conscientes de su entorno, pero pierden el control de la musculatura, primero de la cara y el cuello, luego de los brazos y, por último, del tronco y las piernas. Las alucinaciones hipnagógicas (al inicio del sueño) e hipnopómpicas (que preceden inmediatamente al despertar) son ensoñaciones visuales o acústicas vívidas y a menudo aterradoras. La parálisis del sueño es una incapacidad para moverse o hablar, casi siempre durante la transición al despertar, cuando las personas mantienen una conciencia completa o parcial de su entorno. Algunos pacientes describen una sensación intensa de tragedia inminente o de evitación de un peligro inminente. Los pacientes con narcolepsia suelen referir que las siestas breves les resultan reparadoras. A menudo, su sueño se encuentra fragmentado: el sueño se intercala en las actividades diarias y la vigilia interrumpe el sueño nocturno. La parálisis del sueño y las alucinaciones hipnagógicas pueden darse en personas sanas, sobre todo después de la privación de sueño; no obstante, la cataplejía es virtualmente patognomónica de la narcolepsia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la narcolepsia de tipo 1 y 2 se basa en una latencia media del sueño inferior a 8 min y en la presencia de sueño REM en al menos dos de los cinco períodos de sueño diurno de una prueba de latencia múltiple del sueño. Esta se basa en la documentación de al menos 6 h de sueño antes del estudio. La polisomnografía de la noche anterior tampoco debe mostrar otras alteraciones del sueño. Un nivel bajo de hipocretina en el LCR en un entorno de somnolencia excesiva también confirma el diagnóstico de narcolepsia de tipo 1.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la narcolepsia se centra en mejorar los síntomas de somnolencia excesiva, cataplejía e intrusión del sueño REM en la vigilia (tabla 374-4). La narcolepsia requiere un triple abordaje, consistente en mejorar la calidad del sueño, prescribir estimulantes y controlar la cataplejía. El sueño nocturno puede mejorarse con oxibato sódico u oxibato en sal mixta (ambos de 4,5 a 9,0 g en dosis nocturnas divididas o como formulación de dosis única), que mejora el estado de alerta diurno y reduce la cataplejía.[A1,A2] Los períodos de sueño breves planificados ayudan a algunos pacientes, y los estimulantes como el modafinilo (100-600 mg/día), el armodafinilo (50-250 mg/día), el metilfenidato (5-60 mg/día) y la dextroanfetamina (5-60 mg/día) mejoran, aunque no eliminan, la somnolencia diurna.[5] El solriamfetol (un inhibidor selectivo de la dopamina y la noradrenalina de 75 a 150 mg diarios)[A3] y el pitolisant[A4] (un agonista inverso del receptor central de histamina H_3, que comienza con 8,9 mg y aumenta hasta 17,8-35,6 mg diarios) también favorecen la vigilia. Para evitar nuevas interrupciones del sueño, los pacientes no deben tomar estimulantes por la tarde y la noche. Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) (cap. 362; v. tabla 362-5) y los inhibidores combinados de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina (IRSN) (cap. 362; v. tabla 362-5) también reducen la cataplejía, así como la parálisis del sueño y las alucinaciones.

PRONÓSTICO

La narcolepsia es un trastorno que dura toda la vida. Los pacientes cuyo trastorno se presenta en la adolescencia o al inicio de la edad adulta pueden progresar a síntomas más graves, pero el trastorno no modifica la longevidad.

OTRAS HIPERSOMNIAS

La hipersomnia idiopática es un trastorno en el que la hipersomnia no puede explicarse por otro trastorno, se caracteriza por exceso de sueño implacable y solo mejora mínimamente con el tratamiento. Los pacientes perciben que sus síntomas persisten a pesar de períodos de sueño de más de 10 a 12 h.[6] Estos pacientes tienen una latencia media de sueño de menos de 8 min, no suelen manifestar sueño REM, pero pueden presentar la etapa N3 en los estudios de latencia múltiple del sueño. La hipersomnia periódica también se da en el síndrome de Kleine-Levin (un síndrome de hipersomnia periódica, hiperfagia e hipersexualidad) y en la hipersomnia perimenstrual.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la somnolencia debe centrarse en corregir la causa subyacente. Un primer paso es prolongar el tiempo total de sueño durante al menos un período de 3 semanas para ver si la privación de sueño desempeña algún papel en el proceso. Los estimulantes como el modafinilo (100-400 mg) deben probarse en personas que presenten los síntomas y en las que otros abordajes hayan fracasado a la hora de corregir la hipersomnia. En algunos pacientes, el oxibato sódico mejora los síntomas diurnos. En ocasiones, los afectados por síndrome de Kleine-Levin responden al litio.

TRASTORNOS RESPIRATORIOS RELACIONADOS CON EL SUEÑO

Entre los trastornos respiratorios relacionados con el sueño en los adultos figuran la apnea obstructiva del sueño, las apneas centrales del sueño (incluida la respiración de Cheyne-Stokes) y los trastornos de hipoventilación relacionados con el sueño (incluida la hipoventilación por obesidad, la hipoventilación alveolar central congénita e idiopática, y la hipoventilación debida a trastornos médicos y depresores respiratorios). Estas categorías y los trastornos clínicos se pueden superponer, pero cada uno reúne características distintivas. La apnea obstructiva del sueño y la respiración de Cheyne-Stokes son frecuentes en pacientes con insuficiencia cardíaca (caps. 45 y 46). Los afectados por disfunción del tronco encefálico pueden presentar apneas centrales, mientras que los pacientes con obesidad (cap. 201), trastornos de la pared torácica (cap. 86), neuromusculares (cap. 390) y del sistema nervioso central con hipoventilación refieren a menudo una agudización de la hipoventilación y la hipoxemia de vigilia relacionadas con el sueño.



FIGURA 374-4. Informe de actigrafía. Las áreas *sombreadas* se puntúan como tiempo de descanso; en este caso, la hora de acostarse oscila entre las 23:00 h y las 00:00 h, y la hora de levantarse es alrededor de las 06:00 h. Se aprecia una siesta el día 3 a media tarde.

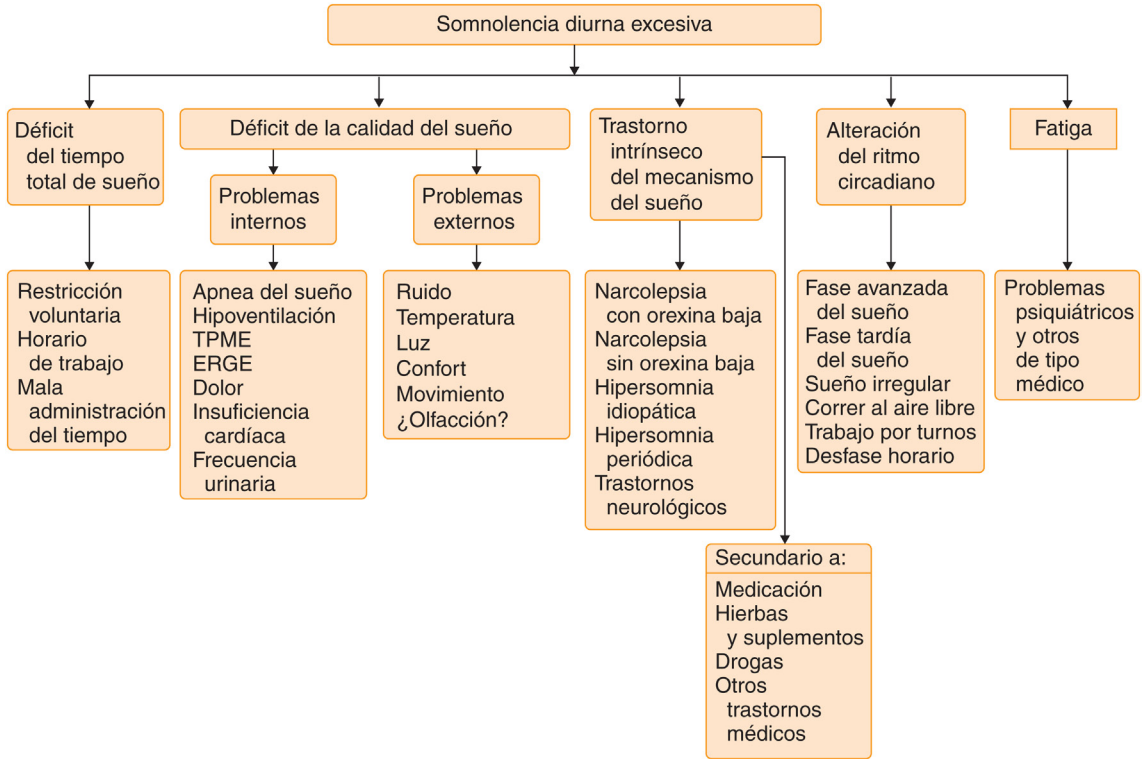

FIGURA 374-5. Diagnóstico diferencial de la somnolencia diurna excesiva. ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; TPME, trastorno por movimiento periódico de las extremidades.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 374-3 ESCALA DE SOMNOLENCIA DE EPWORTH

¿Qué probabilidad hay de que se quede adormilado o dormido –y no solo se canse– en las situaciones siguientes? Cuando puntúe, piense en su vida reciente normal. Trate de averiguar qué habría sucedido, aunque no haya hecho ninguna de estas cosas en los últimos tiempos. Utilice la escala siguiente y elija la puntuación más apropiada para cada situación

0 = probabilidad nula de caer dormido
1 = probabilidad ligera de caer dormido
2 = posibilidad moderada de caer dormido
3 = alta probabilidad de caer dormido

SITUACIÓN	POSIBILIDAD DE DORMITAR
Sentarse y leer	_____
Ver la televisión	_____
Sentarse sin moverse en un lugar público (teatro o reunión)	_____
Ir de pasajero en un coche durante 1 h seguida	_____
Echarse para descansar por la tarde si las circunstancias lo permiten	_____
Sentarse y hablar con alguien	_____
Sentarse tranquilamente después de comer (sin haber bebido alcohol)	_____
Detenerse unos momentos mientras conduce por el tráfico	_____
Total	_____

Adaptado de Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* 1991;14:540-545.

APNEA DEL SUEÑO

La *apnea obstructiva del sueño* se caracteriza por episodios de ausencia (apnea) o atenuación (hipopnea) del flujo aéreo de las vías respiratorias superiores, durante al menos 10 s con un esfuerzo ventilatorio continuado y, por lo general, cada vez más enérgico, seguido del despertar y la reanudación de la ventilación (e-fig. 374-5). La asfixia repetitiva, a menudo cíclica, y la fragmentación del sueño son el rasgo distintivo de este trastorno. La *apnea central del sueño* se define por episodios repetitivos, periódicos, cíclicos, intermitentes o erráticos, de al menos 10 s de ausencia de esfuerzo respiratorio.

HIPOVENTILACIÓN RELACIONADA CON EL SUEÑO

La hipoventilación alveolar relacionada con el sueño se define por la elevación intermitente o sostenida de los niveles arteriales de PCO_2 (> 55 mmHg o ≥ 10 mmHg por encima de la vigilia), con o sin apnea o hipopnea central u obstructiva asociada.

BIOPATOLOGÍA

En los pacientes con apnea obstructiva del sueño, en particular los obesos, el movimiento de la pared torácica se restringe, con el consiguiente estrechamiento mecánico y reflejo de las vías respiratorias superiores, aumento de la distensibilidad de estas, inestabilidad ventilatoria y deterioro de la capacidad para compensar el aumento de la resistencia de las vías respiratorias superiores. Todas estas anomalías contribuyen a la obstrucción de las vías respiratorias superiores durante el sueño, así como al predominio del ciclo sueño-vigilia no REM y a la periodicidad respiratoria. Durante el sueño REM, el estímulo neural errático y la inhibición neural descendente de la musculatura accesoria de la ventilación pulmonar y de las vías respiratorias superiores pueden provocar hipoventilación alveolar grave, hipoxemia y/o apnea obstructiva.

Con cada episodio obstructivo, la combinación de asfixia progresiva, presión intratorácica cada vez más negativa, y estimulación neurovegetativa y conductual determina alteraciones cardíacas y cerebrovasculares agudas, incluidos un aumento de la poscarga de los ventrículos izquierdo y derecho, una disminución de la distensibilidad ventricular izquierda, un aumento de la presión arterial pulmonar, una disminución del flujo sanguíneo por las arterias coronarias y un aumento de la demanda de oxígeno del miocardio (v. fig. 374-3). El despertar brusco al final de cada episodio obstructivo se asocia a vasoconstricción periférica y aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial sistémica, incluso mientras disminuye el gasto cardíaco.

La apnea central del sueño de tipo respiración de Cheyne-Stokes es frecuente en pacientes que padecen insuficiencia cardíaca, y es mediada por variables fisiológicas que interactúan, entre las que se incluyen los cambios de volumen pulmonar, el ritmo circulatorio y un gradiente superior al normal entre las presiones inspirada y arterial de dióxido de carbono (PCO_2). La respuesta ventilatoria al cambio en los gases de la sangre se incrementa. El efecto neto es una oscilación de la ventilación pulmonar entre la apnea central y la hiperpnea, puesto que los estados de sueño y de vigilia oscilan. En otras circunstancias, las apneas centrales se asocian a respuestas quimiosensibles neurales disfuncionales que dan lugar a una apnea posterior, como se observa en los síndromes de hipoventilación idiopático, relacionados con medicamentos y alveolar central.

La hipoventilación relacionada con el sueño sin apnea central u obstructiva está patogenéticamente vinculada a la inhibición neural de los músculos respiratorios posturales y/o a una mecánica respiratoria perturbada, y tiende a ser más pronunciada durante el sueño REM.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Apnea obstructiva del sueño

Las manifestaciones fundamentales de la apnea obstructiva del sueño son los ronquidos fuertes y crónicos, el exceso de somnolencia diurna y la asfixia o el jadeo relacionados con el sueño. La somnolencia diurna excesiva se da en el 50% de los pacientes con apnea obstructiva del sueño y se cuantifica mediante pruebas de laboratorio que miden la tendencia a quedarse dormido durante el día, o mediante cuestionarios o escalas subjetivas que evalúan la somnolencia o el deterioro de la calidad de vida. La resolución de la apnea obstructiva del sueño no elimina necesariamente el exceso de somnolencia diurna, lo cual sugiere la posibilidad de una alteración neurológica sostenida a causa de la hipoxemia y/o de despertares crónicos intermitentes, y pone de relieve la frecuente asociación entre la apnea obstructiva del sueño y ciertas anomalías metabólicas, neurocognitivas, respiratorias y cardiovasculares. Los trastornos del estado de ánimo, incluidas depresión e irritabilidad, así como los problemas de memoria visual y operativa, parecen relacionarse con la gravedad de la fragmentación del sueño y la hipoxemia. La sequedad matutina de la boca es un síntoma frecuente, al igual que la cefalea matinal. El insomnio puede asociarse a la interrupción repetitiva del sueño, característica de la apnea del sueño. Los despertares transitorios durante el sueño N3 generan parasomnias confusionales, como el sonambulismo y el habla durante el sueño. Los despertares y el aumento del trabajo respiratorio causan a veces un sueño agitado y sudores nocturnos. La nicturia, posiblemente mediada por receptores natriuréticos auriculares, remite en ocasiones con el tratamiento.

Las anomalías de las vías respiratorias superiores asociadas a la apnea obstructiva del sueño comprenden congestión nasal, rinitis, sinusitis crónica, anomalías anatómicas nasofaríngeas y anomalías craneofaciales, como micrognatia y retrognatia. Las amígdalas grandes, el tejido redundante del paladar blando y una lengua grande se asocian a veces a una orofaringe «ocupada», aunque no queda clara la implicación exacta de estas anomalías de las vías respiratorias superiores en la patogenia del trastorno.[7] La reducción del volumen de grasa lingual explica parte de la asociación entre la pérdida de peso y la disminución del índice de apnea + hipopnea en pacientes con apnea obstructiva del sueño.[8] Esta suele estar asociada a trastornos médicos importantes, como los cardiovasculares (p. ej., insuficiencia cardíaca [caps. 45 y 46], hipertensión sistémica [cap. 64][9] y pulmonar [cap. 69], arritmias, incluida la fibrilación auricular [cap. 52][10] y enfermedad arterial coronaria), cerebrovasculares (p. ej., accidente cerebrovascular y accidente isquémico transitorio [cap. 376]), pulmonares (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC; cap. 76], asma [cap. 75] y enfermedad pulmonar intersticial [cap. 80]) y metabólicos (p. ej., síndrome metabólico). El pronóstico de estos estados suele empeorar si no se trata la apnea obstructiva del sueño concomitante. La apnea obstructiva del sueño grave no tratada también se ha asociado a mayor riesgo de episodios cardio/cerebrovasculares adversos en los 30 días siguientes a una cirugía mayor no cardíaca.[11] En adultos diagnosticados con el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2; cap. 336), la apnea obstructiva del sueño se asocia de forma independiente con mayor riesgo de infección grave, independientemente de su asociación con la obesidad u otras afecciones comórbidas.[12]

Apnea central del sueño

La apnea central del sueño es frecuente en pacientes que consumen opiáceos (cap. 365), en los que es característica la respiración en accesos con apneas centrales, y en pacientes con trastornos congénitos y adquiridos del sistema nervioso central y/o de la columna cervical, en los que son características las apneas centrales no cíclicas o la respiración franca de tipo Biot (e-fig. 374-6). La respiración de Cheyne-Stokes, la forma más frecuente de apnea central del sueño, se manifiesta con un patrón respiratorio crescendo-decrescendo, con apnea central o hipopnea como fase mínima del ciclo de esfuerzo respiratorio (e-fig. 374-7). La apnea central del sueño con respiración de Cheyne-Stokes es frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca (cap. 45), en los que es un factor predictivo independiente de mayor mortalidad. Cuando están despiertos, los pacientes con insuficiencia cardíaca y respiración de Cheyne-Stokes, tienden a presentar presiones arteriales de dióxido de carbono ($PaCO_2$) más bajas que los demás pacientes con insuficiencia cardíaca. El aumento de la mortalidad en este ámbito se ha correlacionado con la gravedad de la carga hipoxémica nocturna asociada.

Hipoventilación relacionada con el sueño

Los pacientes con hipoventilación relacionada con el sueño presentan somnolencia diurna, fatiga, cefalea matutina o sueño poco reparador. La hipoventilación relacionada con el sueño es habitual en personas con obesidad central, a menudo asociada al síndrome de hipoventilación por obesidad, enfermedades neuromusculares y de la pared torácica, trastornos de hipoventilación central (con trastornos del control respiratorio), EPOC o uso de opioides.

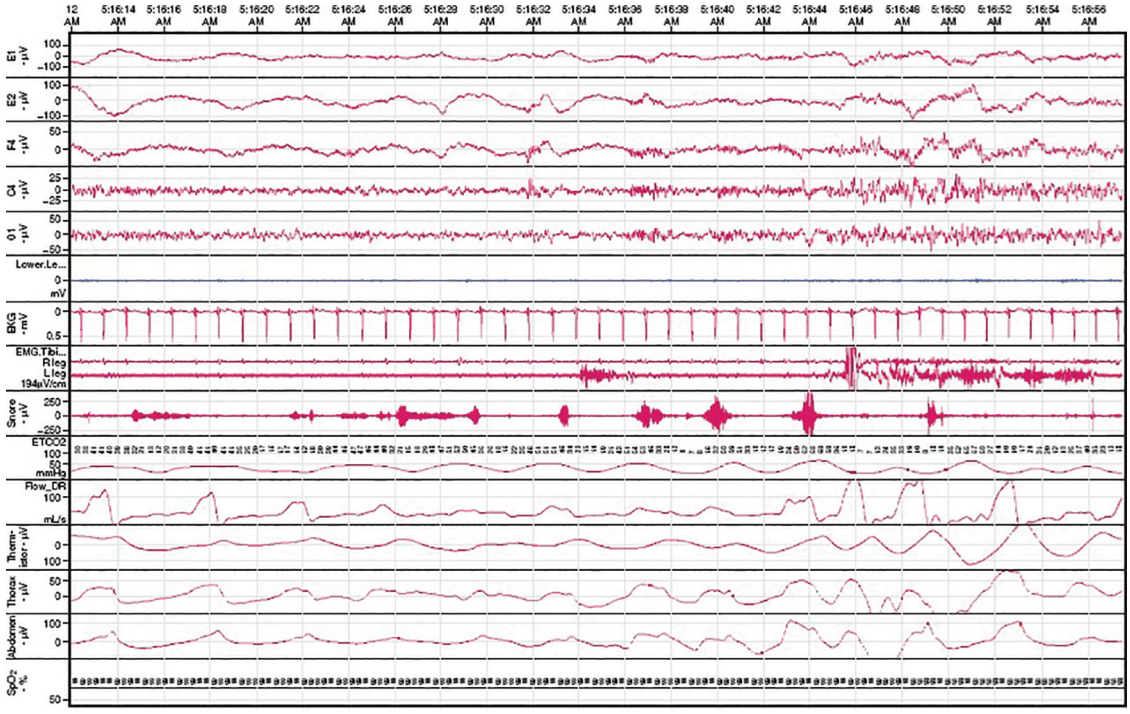

E-FIGURA 374-5. **Un período de 45 s de sueño con movimientos oculares no rápidos, que demuestra una hipopnea obstructiva en un paciente con apnea obstructiva del sueño.** El flujo de aire nasal y oronasal se atenúa durante > 10 s, tanto en el transductor de presión nasal (Flow DR) como en el termistor oronasal (Thermistor), y se acompaña de un aplanamiento inspiratorio/limitación del flujo de aire (como se ve en el transductor de presión nasal), un aumento del esfuerzo respiratorio torácico y abdominal (deflexión ascendente de la inspiración) y ronquidos crecientes (Snore). Obsérvese el aumento constante de la PCO_2 teleespiratoria ($ETCO_2$) durante toda la hipopnea. Sin embargo, el esfuerzo respiratorio paradójico toracoabdominal no se observa en este trazado. El episodio termina con un despertar electroencefalográfico (F4, C4, C3) brusco y un movimiento repentino de piernas reflejado en el electromiograma del músculo tibial anterior (EMG Tib).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

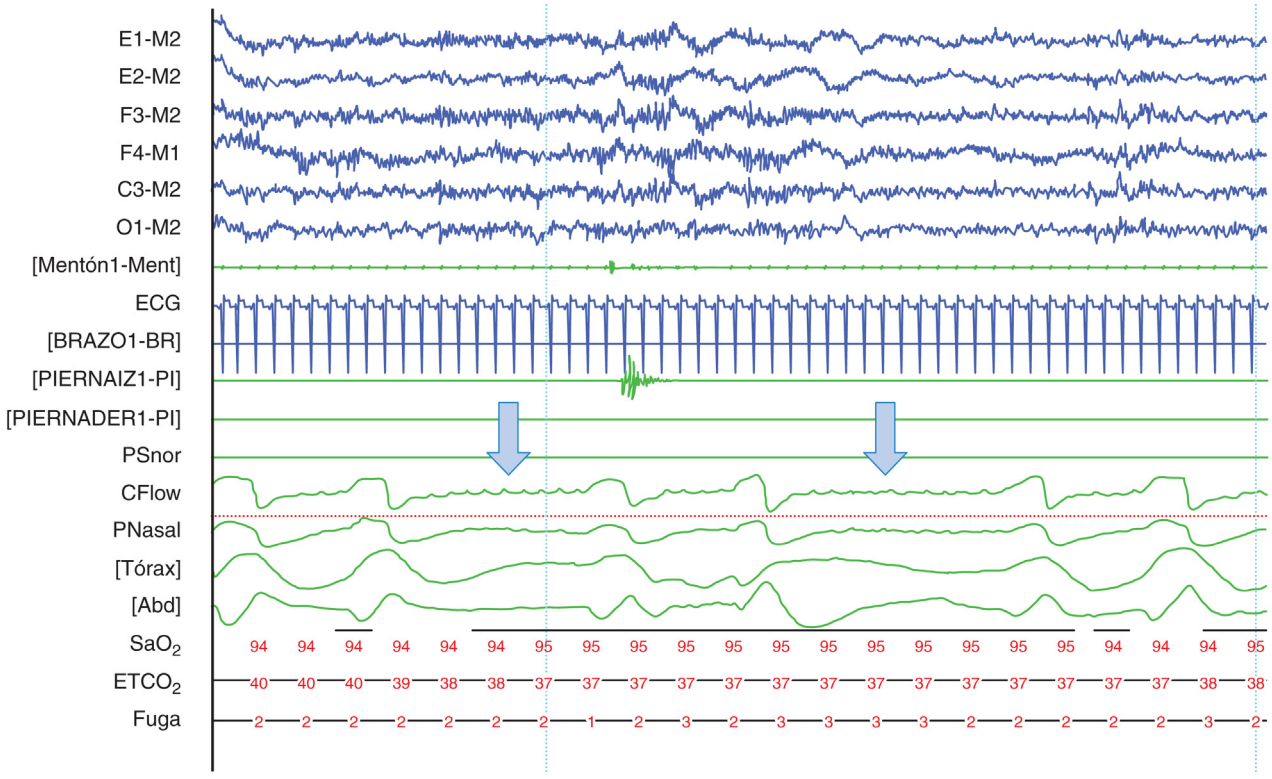

E-FIGURA 374-6. **Este registro polisomnográfico en un paciente con malformación de Arnold-Chiari muestra episodios de apnea central del sueño repetitivos y no cíclicos *(flechas azules).*** Las apneas se producen sin esfuerzo respiratorio torácico o abdominal, lo que indica que estas apneas son de naturaleza central.

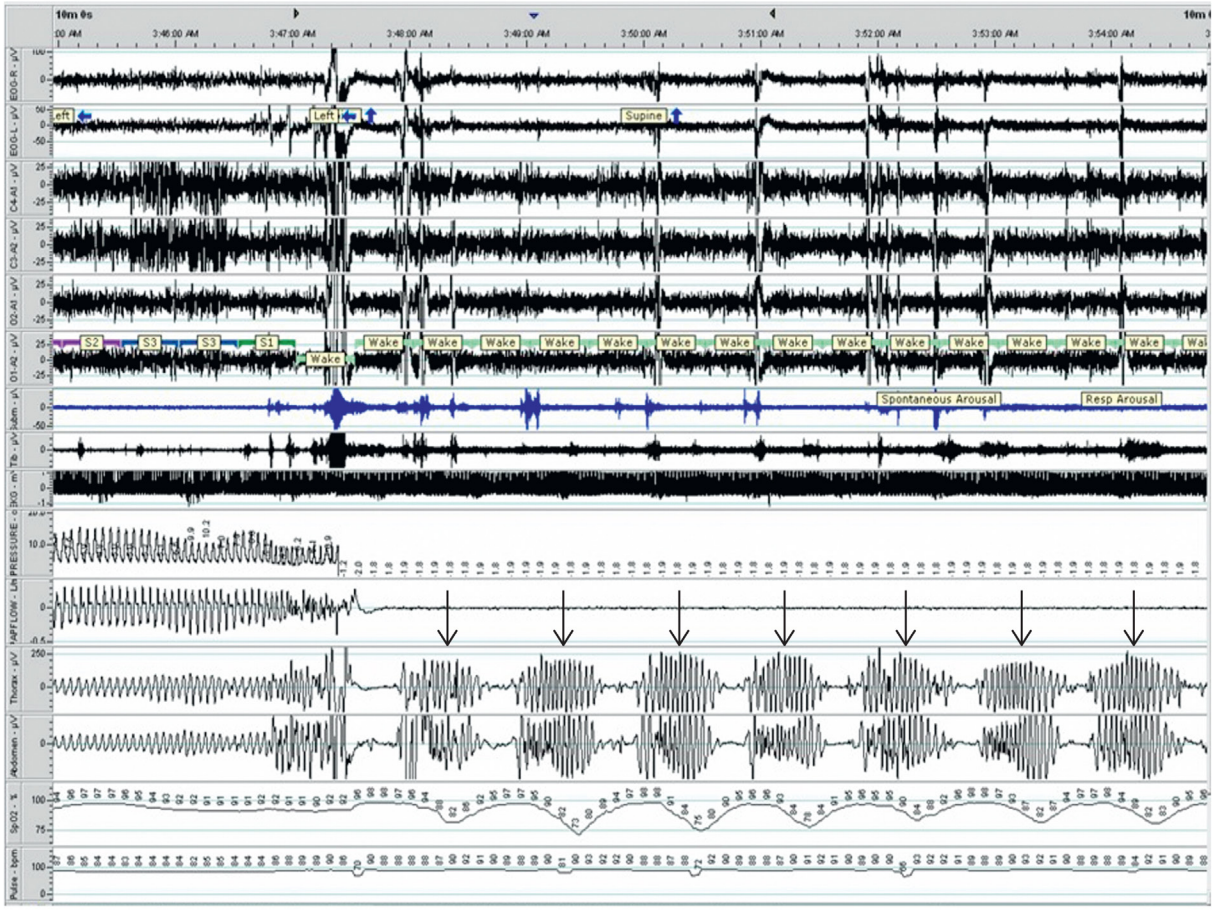

E-FIGURA 374-7. **Este período de un trazado polisomnográfico muestra a un paciente con insuficiencia cardíaca y respiración de Cheyne-Stokes durante el sueño con el típico aumento y disminución del esfuerzo respiratorio, el flujo de aire y la saturación de O_2, y apneas centrales repetitivas *(flechas azules).*** La respiración de Cheyne-Stokes se ve al final de la servoventilación aplicada al principio del registro.

TABLA 374-4 TRATAMIENTOS PARA LA NARCOLEPSIA

MODALIDAD	DOSIS INICIAL	DOSIS DIARIA MÁXIMA	HORA DE LA DOSIS
Períodos de sueño programados	10-15 min	1-3 períodos	Inmediatamente antes de la hora a la que debe estar despierto
ESTIMULANTE (DE VENTA LIBRE)			
Cafeína	25 mg	300 mg	Por la mañana
PROMOCIÓN DE LA VIGILIA			
Modafinilo	100-200 mg	400 mg	Por la mañana y al mediodía
Armodafinilo	50-150 mg	250 mg	Por la mañana
Metilfenidato	5-10 mg	120 mg	Por la mañana y al mediodía
Metilfenidato ER	10-20 mg	120 mg	Por la mañana
Dextroanfetamina	5-10 mg	60 mg	Por la mañana y al mediodía
Asociación dextroanfetamina/anfetamina	5-10 mg	60 mg	Por la mañana y al mediodía
Pitolisant	8,9 mg	35,6 mg	Por la mañana
Solriamfetol	37,5-75 mg	150 mg	Por la mañana
MEJORA DEL SUEÑO NOCTURNO, LA ALERTA DIURNA Y LA CATAPLEJÍA			
Oxibato de sodio	2,25 g	9 g	Al acostarse y a las 4 h del sueño
Oxibato de sodio, potasio, magnesio, calcio	2,25 g	9 g	Al acostarse y a las 4 h del sueño
Oxibato de sodio 1 vez por noche	4,5 g	9 g	No aprobado actualmente por la FDA
TRATAMIENTOS DE LA CATAPLEJÍA (NO APROBADOS POR LA FDA)			
Fluoxetina	10-20 mg	40 mg	Por la mañana
Venlafaxina	75 mg	225 mg	Por la mañana en dosis más bajas o en varias tomas
Protriptilina	5 mg	30 mg	Por la mañana en dosis más bajas o en varias tomas

FDA, Food and Drug Administration de EE. UU.

DIAGNÓSTICO

El cribado de la apnea obstructiva del sueño con polisomnografía no está indicado en pacientes asintomáticos. Los cuestionarios formales de cribado añaden pocos elementos de valor a una evaluación clínica cuidadosa. En pacientes sintomáticos con un alto grado de sospecha clínica, y particularmente en pacientes con trastornos cardíacos, respiratorios, metabólicos o neurológicos concomitantes, está indicada la polisomnografía.[13] Esta técnica implica generalmente una monitorización continua durante toda la noche, en casa o en una unidad del sueño (o en la cabecera de la cama en pacientes hospitalizados).

En la unidad del sueño o en el entorno hospitalario, los datos se recopilan mediante electroencefalografía, electrooculografía (principalmente para determinar los movimientos oculares rápidos característicos del sueño REM), electrocardiografía, electromiografía de pierna y mentón, y medidas del esfuerzo respiratorio (flujo de aire, saturación de oxígeno de la hemoglobina y niveles de dióxido de carbono alveolar o arterial). Los registros audiovisuales permiten identificar los ronquidos crecientes y la respiración paradójica toracoabdominal, para diferenciar la hipopnea obstructiva de la no obstructiva. En los estudios del sueño en el domicilio solo se monitorizan parámetros respiratorios básicos, que no obstante resultan igual de válidos y más económicos que los obtenidos en instalaciones sanitarias, para establecer el diagnóstico en pacientes con sospecha de apnea obstructiva del sueño sin comorbilidad (hipoventilación importante, trastorno cardiovascular o cerebrovascular).[A5] La polisomnografía en unidad del sueño tiene las ventajas de registrar más parámetros, como el dióxido de carbono, en un entorno controlado, y de permitir el ajuste objetivo de la presión positiva en las vías respiratorias y/o el oxígeno durante la misma noche en la que se realiza la parte diagnóstica del estudio, abordaje que, por lo demás, reviste especial importancia en pacientes con hipoventilación relacionada con el sueño (p. ej., síndrome de hipoventilación por obesidad, EPOC y trastornos neuromusculares).

TRATAMIENTO

En la apnea obstructiva del sueño, los pilares del tratamiento consisten en adelgazar y no dormir en posición de decúbito supino.[14] La base para la reversión inmediata y efectiva del trastorno es una presión positiva en las vías respiratorias (PAP), generalmente continua (presión positiva continua en las vías respiratorias [CPAP]).[15] Este abordaje requiere un grado de implicación importante para su cumplimiento, y el médico debe vigilar de cerca al paciente y trabajar con él para garantizar el resultado, que es fácil de medir objetivamente con los dispositivos de CPAP actuales. Tanto la PAP continua como la de binivel son eficaces para mejorar la hipoventilación relacionada con el sueño y la vigilia, y la calidad de vida en el síndrome de hipoventilación por obesidad,[A6,A7] en particular en pacientes con apnea obstructiva del sueño grave, aunque la PAP binivel con volumen asegurado parece proporcionar un beneficio óptimo en términos de función cardiovascular.[16] La ventilación no invasiva por sí sola *no* debe considerarse segura en pacientes con hipoventilación alveolar central, en quienes la ventilación pulmonar garantizada durante las 24 h y asistida por una traqueostomía debe ser el tratamiento de referencia.

La presión positiva en las vías respiratorias puede mejorar los síntomas[A8] y la presión arterial ambulatoria en pacientes con apnea obstructiva del sueño. Sin embargo, no se ha demostrado de manera concluyente que reduzca los futuros episodios cardiovasculares o la muerte,[A9] a pesar de los datos positivos de ciertos estudios de observación.[17]

La pérdida de peso (cap. 201), mantenida mediante intervenciones en el estilo de vida o medicación en pacientes obesos o con sobrepeso con apnea obstructiva del sueño, se asocia a una mejora sostenida de los índices de apnea + hipopnea,[A10] y el rendimiento de la CPAP con pérdida de peso concomitante es superior a la pérdida de peso sola, o a la CPAP sola, en la mejora de la hipertensión en pacientes obesos con apnea obstructiva del sueño.

Por desgracia, ni el oxígeno suplementario por sí solo ni la medicación proporcionan un beneficio óptimo en la apnea obstructiva del sueño. El dispositivo de avance mandibular es un recurso eficaz.[A11] En cambio, la uvulopalatofaringoplastia quirúrgica, la reducción volumétrica por radiofrecuencia del tejido del paladar o la lengua (o ambos), y la uvuloplastia asistida por láser no se recomiendan como opciones de primera línea a los pacientes sintomáticos. Sin embargo, los abordajes combinados pueden ser útiles en pacientes seleccionados. En adultos que padecen apnea obstructiva del sueño moderada o grave y que no obtuvieron buenos resultados en la CPAP o la rechazaron, la uvulopalatofaringoplastia combinada[18] y la reducción mínimamente invasiva del volumen lingual pueden disminuir el número de episodios de apnea e hipopnea y la somnolencia notificada por el paciente a los 6 meses, en comparación con prácticamente todos los demás tratamientos continuados para la apnea del sueño. Sin embargo, estos pacientes tratados quirúrgicamente siguen presentando una apnea-hipopnea clínicamente significativa y no mejoran sus medidas objetivas de la somnolencia.[A12] Entre las modalidades terapéuticas prometedoras en desarrollo se incluyen la neuroestimulación implantable propia del nervio hipogloso para pacientes obesos[A13] y la presión positiva nasal u oral/nasal espiratoria de las vías respiratorias, sola o en combinación con un dispositivo de avance mandibular.[19] El solriamfetol, un inhibidor selectivo de la recaptación de la dopamina y la noradrenalina, con potentes efectos favorecedores de la vigilia en dosis de 75 a 300 mg, puede aumentar significativamente la vigilia y reducir la somnolencia en pacientes con somnolencia diurna excesiva, generalmente con efectos secundarios tolerables.[A14] El pitolisant (ajustado hasta 20 mg/día durante 12 semanas), que es un antagonista selectivo del receptor H_3 de la histamina con efectos favorecedores del despertar, reduce significativamente la somnolencia y la fatiga diurnas en pacientes que rechazan la CPAP o no mantienen un cumplimiento adecuado en ella.[A15]

En los pacientes con insuficiencia cardíaca (cap. 46), el aumento de la mortalidad asociado a la respiración de Cheyne-Stokes puede reducirse si existe una respuesta eficaz a la CPAP. La servoventilación adaptativa mejora la respiración de Cheyne-Stokes, la calidad de vida y el estado funcional en pacientes con insuficiencia cardíaca, pero no ha demostrado que reduzca la mortalidad y, en un estudio, se determinó que la aumentaba.[A16]

La estimulación transvenosa del nervio frénico puede normalizar las elevaciones de moderadas a graves de los índices de apnea central y mejorar la saturación de oxígeno durante el sueño, en pacientes con y sin insuficiencia cardíaca. Sin embargo, quedan por determinar específicamente sus efectos sobre la mortalidad en los síndromes de apnea central del sueño y en la respiración de Cheyne-Stokes.[A17]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

INSOMNIO

DEFINICIÓN

El insomnio consiste en tener dificultad para conciliar o mantener el sueño o en tener un sueño poco reparador, con síntomas diurnos de fatiga excesiva o deterioro del rendimiento.[20] Algunas personas no necesitan dormir mucho y no presentan secuelas durante el día; eso las diferencia de los que padecen insomnio. El insomnio crónico se define por síntomas que persisten más de 3 meses, con independencia de la causa o las asociaciones subyacentes.

EPIDEMIOLOGÍA

Muchas personas tienen dificultades para dormir o mantener el sueño en algunas ocasiones, causadas a menudo por problemas psíquicos o cambios repentinos en su entorno. Aproximadamente el 35% de las personas refieren insomnio intermitente, y alrededor del 10% padecen insomnio crónico.[21] Las mujeres, las personas mayores y los pacientes con enfermedades psiquiátricas o médicas crónicas están más predispuestos al insomnio. El insomnio también es más habitual en personas con un nivel socioeconómico más bajo y escaso nivel de estudios. Los pacientes con rasgos conductuales, como tendencia obsesivo-compulsiva, rumiación frecuente o estrategias inadecuadas de afrontamiento, también corren más riesgo de padecer insomnio.

BIOPATOLOGÍA

Los pacientes con insomnio suelen referir durante la anamnesis clínica datos que ofrecen indicios acerca de los mecanismos de su insomnio. Los estudios sobre pacientes con insomnio revelan que estas personas muestran hipervigilia, con aumento del metabolismo cerebral durante el sueño no REM. En la mayoría de los casos, en el insomnio concurren múltiples factores, entre ellos características predisponentes, episodios precipitantes y conductas de inadaptación que lo perpetúan. Muchos pacientes sufren un trastorno psiquiátrico asociado (cap. 362), o problemas psicológicos o médicos. Los pacientes con depresión o ansiedad pueden padecer insomnio durante años antes de que se manifiesten otras características del trastorno afectivo. Los pacientes con insuficiencias orgánicas, como la insuficiencia cardíaca, suelen referir insomnio y les cuesta quedarse en la cama por los problemas respiratorios. El síndrome de piernas inquietas, el dolor, de cualquier origen, y las enfermedades que limitan la movilidad (p. ej., distrofia muscular [cap. 389] o enfermedad de Parkinson [cap. 378]) pueden interrumpir el sueño. Los horarios de sueño también se ven alterados por enfermedades (p. ej., la demencia [cap. 371], la enfermedad de Parkinson [cap. 378], el cáncer en el que las anomalías del ritmo circadiano favorecen los despertares nocturnos).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El paciente y las personas que duermen con él dan a veces pistas sobre el entorno deficiente de sueño, la inadaptación, el estrés psicológico, enfermedades psiquiátricas o neurológicas, trastornos primarios del sueño u otros problemas médicos causantes de insomnio. El insomnio lo pueden desencadenar episodios que modifican el horario de las actividades o cambios en la medicación. Los episodios desencadenantes no siempre desempeñan un papel importante en el insomnio a largo plazo, pero dan pistas importantes para prevenir su reaparición. Cuando el insomnio persiste, muchos pacientes adoptan comportamientos que contribuyen a perpetuar el mal sueño. Los comportamientos inadaptados que pueden darse durante el día o la noche incluyen el consumo excesivo de cafeína o alcohol durante el día, ver la televisión o utilizar dispositivos electrónicos cerca de la cama o mientras se está en ella, o comer o hacer ejercicio cerca del período de sueño. Del mismo modo, tener aparatos electrónicos, como televisores, ordenadores y teléfonos móviles, en el dormitorio perturba el sueño. Un subgrupo de pacientes muestra rumiación o incluso fobia al sueño. Esta expectativa de un mal sueño genera aprensión hacia el sueño y puede perpetuar rituales de sueño contraproducentes. Estas conductas de inadaptación se convierten en la característica predominante del subtipo de insomnio psicofisiológico (tabla 374-5).

Algunos pacientes ni siquiera se dan cuenta de que están dormidos. Las personas con el subtipo de insomnio paradójico presentan un sueño fisiológico normal, pero no se dan cuenta de que han dormido. Otros pacientes mantienen la expectativa, poco realista, de que el sueño no se puede interrumpir por ningún despertar transitorio o que necesitan dormir un número determinado de horas.

El subtipo menos frecuente de insomnio idiopático comienza en la infancia y prosigue de por vida en forma de dificultad para dormir. Estos pacientes pueden tener alterados los mecanismos inherentes del sueño. Registrar el horario del insomnio durante el período de sueño ayuda en ocasiones. La dificultad con el inicio del sueño sugiere una posible fase de sueño retrasada subyacente o fobia al sueño, y el insomnio con despertar temprano por la mañana sugiere una posible depresión subyacente o una fase de sueño avanzada. La documentación de los cambios de hora (p. ej., desfase horario o trabajo por turnos) permite establecer vínculos con los problemas circadianos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del insomnio se basa en la anamnesis clínica: el paciente cuenta que la dificultad para dormir provoca secuelas durante el día (fig. 374-6). Aunque un paciente pueda manifestar más de un subtipo de insomnio, no hay evidencia de que el tratamiento dependa del subtipo.

Durante la anamnesis se recogerá la agenda del paciente durante las 24 h, las comidas y el consumo de cafeína, tabaco y medicamentos; el entorno de sueño; las actitudes sobre el sueño, y la experiencia de sueño. Además, la anamnesis detallada relatada por la persona con la que duerme el paciente revela en ocasiones características que el paciente desconoce, como ronquidos, movimientos de las extremidades y hábitos de sueño. Para establecer el diagnóstico se le pide a los pacientes que lleven durante 2 semanas un diario de los acontecimientos de cada día: a menudo se advertirán patrones específicos o indicios que orientarán las intervenciones. La polisomnografía solo está indicada si el paciente refiere síntomas de apnea del sueño o no responde a múltiples ensayos terapéuticos.

TABLA 374-5 CLASIFICACIÓN DEL INSOMNIO EN ADULTOS

INSOMNIO
Subtipos:
Insomnio psicofisiológico: conductas inadaptadas condicionadas, como respuesta a la asociación con el entorno de la cama o los pensamientos a la hora de acostarse, con mayor tensión; los pacientes normalmente duermen mejor en un entorno diferente, como cuando van de vacaciones
Insomnio idiopático: insomnio de inicio en la lactancia o infancia, de curso persistente e incesante y sin mejoría con el cambio de ambiente
Insomnio paradójico (percepción errónea del estado de sueño): insomnio caracterizado por una discordancia llamativa entre la descripción de la duración del sueño realizada por el paciente y los hallazgos polisomnográficos objetivos
INSOMNIO ASOCIADO A
Insomnio de adaptación: asociado a un factor estresante psicosocial agudo o activo
Higiene del sueño deficitaria: asociada a hábitos de vida que impiden dormir
Insomnio asociado a un trastorno psiquiátrico activo, como ansiedad o depresión
Insomnio asociado a un trastorno médico, como insuficiencia renal, insuficiencia hepática, dolor crónico, tos nocturna o disnea, o sofocos
Insomnio causado por un medicamento o sustancia psicoactiva: secundario al consumo o a la interrupción de medicamentos, drogas, alcohol o cafeína

TRATAMIENTO

Por lo general, el insomnio se trata como trastorno unitario, aunque se haya dividido en subtipos (tabla 374-6), pero, para que el tratamiento surta efecto, es preciso determinar los factores contribuyentes.[21] El tratamiento es múltiple y abarca la mejora de las conductas favorecedoras del sueño, la corrección de los factores que lo perpetúan y la prescripción de hipnóticos cuando proceda.[22] Todo paciente con insomnio practicará rutinas que fomenten buenos hábitos de sueño y de vigilia. La terapia cognitivo-conductual proporciona éxito a largo plazo para el insomnio (v. tabla 374-6).[A18] El apartado cognitivo se centra en reestructurar las creencias sobre el sueño, mientras que las terapias conductuales lo hacen en abordar acciones que pueden mitigar las conductas de inadaptación y fomentar mejores conductas de sueño, como técnicas de relajación progresiva, control de estímulos o restricción del sueño o del tiempo en la cama (tabla 374-7). Las terapias cognitivo-conductuales para el insomnio, administradas a través de un sistema basado en Internet, pueden ser clínicamente eficaces y menos costosas que las terapias presenciales.

Los hipnóticos se utilizan preferiblemente para el tratamiento a corto plazo, junto con la terapia cognitivo-conductual (v. tabla 374-7).[A19] Los preparados con inicio rápido de los efectos y semivida corta suelen usarse para abordar las dificultades para conciliar el sueño, mientras que los que tienen una semivida más larga o son de liberación continua se emplean para mantener el sueño. Las benzodiacepinas son las opciones de primera línea, aunque se pueden utilizar también un agonista de los receptores de la melatonina (ramelteón, 8 mg) y antidepresivos (cap. 362; v. tabla 362-5). Los fármacos más recientes, el suvorexant (10-20 mg) y el daridorexant (25-50 mg), mejoran el sueño bloqueando la hipocretina para favorecer el mantenimiento del sueño.[A20] En los pacientes con insomnio y depresión o ansiedad asociadas, la combinación del uso a corto plazo de un hipnótico, como una benzodiacepina, y un antidepresivo o ansiolítico a largo plazo resulta preferible a cualquier combinación de abordajes, tanto para el insomnio como para el trastorno afectivo.[A21]

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes mejorarán, aunque algunos recaerán. La terapia cognitivo-conductual es clave para el éxito a largo plazo. El insomnio de larga duración puede anunciar un trastorno afectivo (cap. 362) y se asocia a un mayor riesgo de demencia en edades avanzadas. Salvo en los escasísimos pacientes con insomnio familiar mortal inducido por priones (cap. 371), la esperanza de vida de los pacientes con insomnio disminuye solo ligeramente.

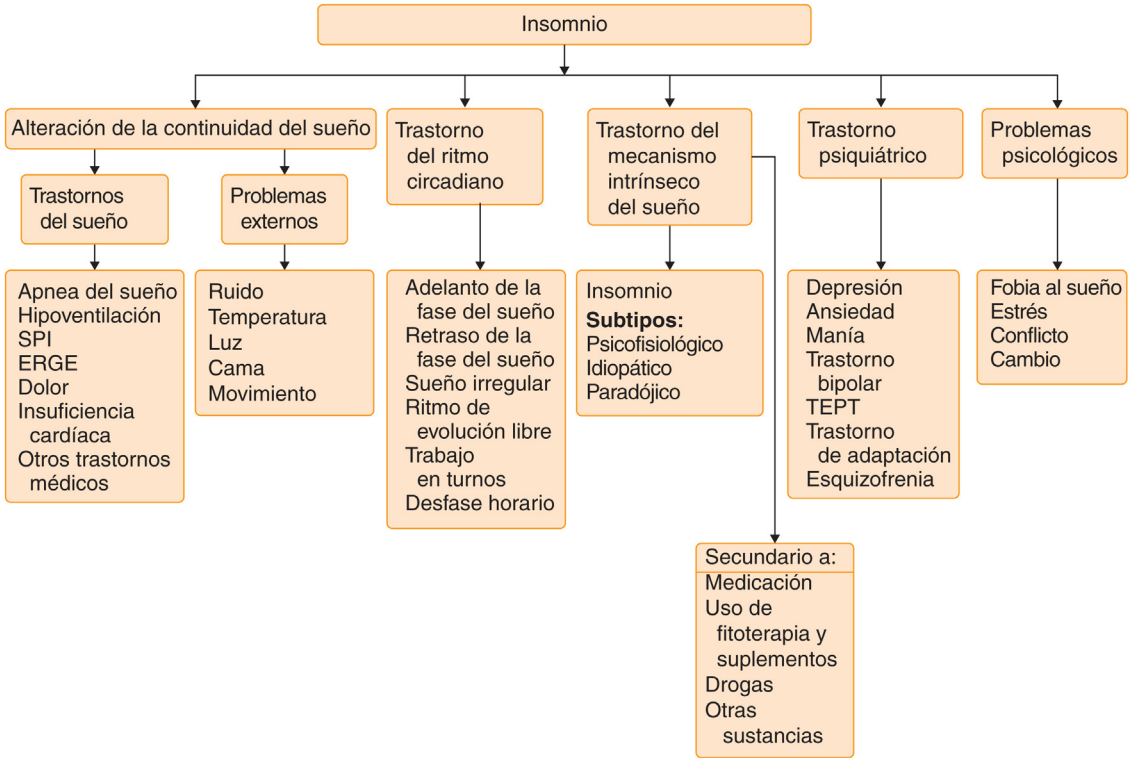

FIGURA 374-6. Diagnóstico diferencial del insomnio. ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; SPI, síndrome de piernas inquietas; TEPT, trastorno por estrés postraumático.

TABLA 374-6 TERAPIAS NO FARMACOLÓGICAS PARA EL INSOMNIO

TERAPIA COGNITIVO-CONDUCTUAL con o sin terapia de relajación (referencia)
Combinación de las modalidades múltiples indicadas a continuación
TERAPIA DE CONTROL DE ESTÍMULOS (referencia)
Acuéstese solo si tiene sueño
Utilice el dormitorio solo para dormir y para mantener relaciones sexuales
Si no logra dormirse en 15-20 min, acuda a otra habitación para leer o realizar otras actividades tranquilas y regrese a la cama solo cuando tenga sueño; repita esta estrategia si fuera necesario
Siga un horario de vigilia regular, con independencia de la duración del sueño
Evite los períodos de dueño diurnos
TERAPIA DE RESTRICCIÓN DEL SUEÑO (guía)
Reduzca el tiempo que pasa en la cama a la duración total estimada de sueño (mínimo: 5 h)
Alargue cada semana en 15 min el tiempo que pasa en la cama si cree que la eficiencia del sueño llega como mínimo al 85% (relación entre el tiempo de sueño y el tiempo que permanece tumbado en la cama)
TERAPIA DE RELAJACIÓN (referencia)
Componente físico: relajación muscular progresiva, entrenamiento autógeno
Componente mental: reduzca los pensamientos intrusivos a través de la visualización de imágenes, la meditación o la hipnosis
INTENCIÓN PARADÓJICA (guía para corregir las dificultades para conciliar el sueño)
El médico debe indicar al paciente que permanezca pasivamente despierto en la cama y evite cualquier esfuerzo para caer dormido
TERAPIA COGNITIVA (evidencia insuficiente como terapia única)
Educación para modificar las creencias y actitudes inadaptadas o poco realistas sobre el sueño, como la de que se precisa un mínimo de 8 h de sueño al día para mantener la salud
EDUCACIÓN SOBRE LA HIGIENE DEL SUEÑO (evidencia insuficiente como terapia única)
Corrección de factores extrínsecos y comportamientos que afectan al sueño, como la modificación del entorno (mascotas, música o televisión); temperatura del dormitorio; colocación de un reloj en la cabecera de la cama; consumo de alcohol, nicotina o cafeína; ausencia de ejercicio o ejercicio excesivo antes de acostarse

TRASTORNOS DEL RITMO CIRCADIANO

DEFINICIÓN

Los trastornos del ritmo circadiano desajustan el ciclo sueño-vigilia de la persona y el ciclo día-noche natural. Los síntomas patológicos deben persistir o recidivar, y el paciente debe sufrir alguna anomalía social, ocupacional o de otro tipo.[23] Estas personas refieren insomnio, somnolencia diurna excesiva o ambos. El trastorno del ritmo circadiano de sueño y vigilia se clasifica generalmente comparando el ritmo del paciente con el día natural. Los trastornos del ritmo circadiano de sueño-vigilia se subtipifican en trastorno de la fase de sueño-vigilia avanzada (acostarse y levantarse más pronto), trastorno de la fase de sueño-vigilia retardada (acostarse y levantarse más tarde), trastorno irregular del ritmo de sueño-vigilia (sin un patrón claro) y trastorno del ritmo de sueño-vigilia diferente de 24 h (un ritmo que evoluciona libremente y no está sujeto al ciclo determinado por el entorno). Los trastornos inducidos incluyen el desfase horario y el trabajo por turnos. Otro problema relacionado con el ritmo circadiano, el síndrome de alimentación nocturna, afecta al ciclo gastrointestinal: en él, la persona consume más de la mitad de su ingesta calórica después de las 21:00 h.

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente el 3% de la población adulta experimenta un trastorno del ritmo circadiano, y alrededor del 28% de la población trabaja en turnos rotativos o nocturnos. Algunos patrones de sueño parecen propios de ciertos grupos de edad. Los problemas de adelanto de la fase del sueño son más habituales en la tercera edad, y los de retraso de la fase del sueño, en la adolescencia. El cambio intencionado del ritmo circadiano, como el determinado por el trabajo por turnos o el desfase horario, es frecuente. Aunque el 30% de la fuerza laboral de EE. UU. trabaja de noche o por turnos, solo un tercio de ese porcentaje sufren un trastorno clínico del ritmo circadiano. El trastorno del ritmo de sueño-vigilia diferente de 24 h es más frecuente entre las personas ciegas, el 25% de las cuales lo padecen. El trastorno irregular del sueño y la vigilia se da más en pacientes con enfermedades neurodegenerativas y constituye a veces un síntoma temprano.

BIOPATOLOGÍA

Los trastornos del ritmo circadiano de sueño y vigilia pueden ser más frecuentes en nuestra sociedad, que ofrece estímulos constantes para estar despiertos durante las 24 h. Los adolescentes son más vulnerables a los efectos de la luz vespertina sobre el retraso de fase. El «reloj maestro» humano reside en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo y sincroniza los relojes periféricos del organismo, posiblemente a través de la melatonina. Entre el 10 y el 30% de los genes se expresan con ritmicidad circadiana. Las anomalías en los genes del reloj genético pueden contribuir a los trastornos del ritmo circadiano. Las variaciones en los genes *Clock*, *Per2* y *Per3* parecen influir en la preferencia matutina/vespertina. El trastorno de la fase de sueño-vigilia avanzada se ha asociado a la mutación *Per2* S662G y a la mutación *Ck1d* T44A, mientras que el trastorno de la fase de sueño-vigilia retardada se asocia a las mutaciones *Per3* V647G y *Ck1e* S408N. Esta última mutación también está asociada a un trastorno del ritmo de sueño-vigilia distinto de 24 h. En personas ciegas, este trastorno parece estar relacionado con la pérdida de la entrada de células ganglionares fotorreceptoras al hipotálamo y no a la retina propiamente dicha.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con trastornos del ritmo circadiano suelen referir insomnio y/o somnolencia excesiva, y pueden sufrir privación de sueño al tratar de mantener horarios incompatibles con su reloj interno. Algunas personas «se recuperan» los fines de semana, durmiendo en su horario preferido. Una característica clave de una alteración

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 374-7 MEDICAMENTOS PARA EL INSOMNIO

NOMBRE	DOSIS	HORA DE LA DOSIS	INDICACIÓN DE LA FDA	EFECTOS SECUNDARIOS HABITUALES	SEMIVIDA	MECANISMO
Zolpidem SL	1,75-10 mg	Al acostarse	Sí	Somnolencia, amnesia, caídas, parasomnias	1-2 h	Agonista de los receptores de las benzodiacepinas (BZRA)
Zolpidem reg	5-10 mg	Al acostarse	Sí	Somnolencia, amnesia, caídas, parasomnias	1-2 h	BZRA
Zolpidem CR	6,25-12,5 mg	Al acostarse	Sí	Somnolencia, amnesia, caídas	1-2 h, pero liberación continuada	BZRA
Temacepam	7,5-30 mg	Al acostarse	Sí	Somnolencia, mareos	8-10 h	Benzodiacepina
Zaleplón	5-20 mg	Al acostarse	Sí	Somnolencia, mareos, parasomnias	1 h	BZRA
Eszopiclona	1-3 mg	Al acostarse	Sí	Somnolencia, mareos	4-8 h	BZRA
Doxepina	3-6 mg	Al acostarse	Sí	Somnolencia, mareos, náuseas	17 h	Antagonista de los receptores de la histamina
Mirtazapina	7,5-15 mg	Al acostarse	No	Somnolencia, mareos, aumento de peso	20 h	Antagonista de los receptores de la histamina
Ramelteón	4-8 mg	Al acostarse	Sí	Somnolencia, dolor de cabeza	1-2 h	Agonista de los receptores de la melatonina
Suvorexant	10-20 mg	Al acostarse	Sí	Somnolencia	12 h	Bloquea la orexina

FDA, Food and Drug Administration de EE. UU.

del ritmo circadiano es que, una vez dormido en su ciclo inherente, el paciente duerme bien; el período de sueño simplemente está desajustado con el entorno. Los trastornos del ritmo circadiano de sueño y vigilia se asocian a un mayor riesgo de accidentes y a un deterioro de la calidad de vida.[24]

Los pacientes con trastorno de la fase de sueño-vigilia retardada suelen tener problemas para conciliar el sueño y es posible que no se duerman hasta más de 2 h después de la hora convencional de acostarse (e-fig. 374-8A). Luego, tienen problemas para despertarse por la mañana y prefieren despertarse más tarde. Estos pacientes suelen referir incapacidad para conciliar el sueño o sensación de no estar descansados por la mañana. Los pacientes con trastorno de la fase de sueño-vigilia avanzada se duermen temprano por la noche y se despiertan varias horas antes de la hora del despertar matutino convencional (e-fig. 374-8B). Los pacientes indican que se despiertan muy pronto por la mañana y que no logran mantenerse despiertos al anochecer. Los individuos con trastorno del ritmo de sueño-vigilia distinto de 24 h tienen un ritmo circadiano que sigue funcionando en el ciclo de 24,3 a 25 h. En este trastorno, los pacientes presentan episodios alternantes de insomnio y somnolencia excesiva, dependiendo de la fase del ciclo endógeno sueño-vigilia. Este trastorno puede confundirse con una hipersomnia periódica. Los pacientes con trastorno del ritmo irregular de sueño-vigilia presentan tanto somnolencia excesiva como insomnio, con al menos tres períodos de sueño cada 24 h, asociados a disminución del funcionamiento y de la sensación de bienestar durante el período de vigilia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de un trastorno del ritmo circadiano se realiza a partir de la anamnesis y de los datos de un diario de sueño de 2 a 3 semanas o de un registro actigráfico. Las personas sanas pueden tener una pauta de sueño de «gallos» o «búhos», así que el diagnóstico obliga a documentar el impacto negativo del ritmo circadiano en la calidad de vida.

TRATAMIENTO

La mayor parte del abordaje terapéutico se centra en ajustar el ritmo circadiano desordenado con el horario deseado de sueño y vigilia.[25] El cambio de horario, conocido como cronoterapia, puede lograrse permitiendo un retraso o adelanto gradual del horario acorde a la hora deseada, y utilizando después estímulos que influyan en el proceso (luz intensa, ejercicio, comida e interacción social) para mantener el horario.

El ritmo circadiano se muestra sensible a las señales temporales solo si dichas señales aparecen en un momento apropiado del ritmo circadiano endógeno. Si se toma como referencia el mínimo del ciclo de temperatura (suele ocurrir unas 2 h antes del despertar natural), la exposición a luz intensa, el ejercicio, la comida o las interacciones sociales que sirvan como estímulo antes del mínimo de temperatura retrasarán el ciclo, mientras que la aplicación de estos estímulos después del mínimo lo adelantarán. La melatonina ejerce un efecto contrario y suele adelantar el ciclo si se administra de 4 a 6 h antes del inicio del sueño. La terapia con melatonina puede retrasar el ciclo si se toma después del mínimo de temperatura. Para los pacientes que presentan un trastorno del ritmo de sueño-vigilia distinto de 24 h, el tasimelteón (20 mg por la noche) mejora el ciclo sueño-vigilia.[A22]

Una vez que el ritmo circadiano se reajusta, los pacientes se verán beneficiados si mantienen de manera estricta el horario y los estímulos temporales que refuerzan el nuevo horario circadiano. Los hipnóticos y los estimulantes a corto plazo se emplean con frecuencia para facilitar la adaptación, pero no reajustan el ritmo circadiano.

PARASOMNIAS

DEFINICIÓN

Las parasomnias son episodios conductuales no deseables o fenómenos vivenciales, que ocurren en la conciliación del sueño, durante él o al despertar. Estos episodios comprenden movimientos, conductas, emociones, percepciones, sueños y actividades anómalos del sistema nervioso autónomo. Las parasomnias suelen subdividirse en función de que surjan en el sueño no REM, se relacionen con el sueño REM o tengan otro carácter. Los episodios no REM abarcan el trastorno alimentario relacionado con el sueño y trastornos del despertar (sonambulismo, terrores nocturnos y despertares confusionales). Las parasomnias relacionadas con el sueño REM comprenden el trastorno por pesadillas, el trastorno conductual durante el sueño REM y la parálisis recurrente del sueño.

EPIDEMIOLOGÍA

El 3% de los adultos y el 15% de los niños manifiestan una conducta anómala relacionada con el sueño. Si bien algunas parasomnias, como los trastornos del despertar del sueño no REM (sonambulismo, terrores nocturnos y despertares confusionales), afectan más a los niños, las parasomnias relacionadas con el sueño REM, como el trastorno por pesadillas, son comunes a todas las edades y resultan particularmente frecuentes en quienes tienen un trastorno de estrés postraumático (cap. 362). El trastorno conductual del sueño REM, otra parasomnia relacionada con el sueño REM, se da más en los ancianos y puede preceder a otras características de los trastornos neurodegenerativos de la sinucleinopatía, como la enfermedad de Parkinson (cap. 378), la demencia por cuerpos de Lewy (cap. 371) y la atrofia multisistémica (cap. 378).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La anamnesis es el fundamento diagnóstico de la mayoría de las parasomnias. Las características principales son la edad de inicio, la hora de la noche en la que se manifiestan los episodios, la memoria de los episodios y los antecedentes familiares (tabla 374-8). Dado que las parasomnias no REM son una mezcla de sueño profundo no REM con estado de vigilia, estos episodios son más frecuentes en el primer tercio de la noche, se asocian con un recuerdo nulo o escaso del episodio y los comportamientos no son estereotipados. Hay más probabilidades de que estos episodios ocurran tras la privación de sueño, la ingestión de alcohol, la pernoctación en ambientes extraños y en presencia de trastornos asociados que predisponen al despertar, como la apnea del sueño. Durante la vigilia, el estado neurológico y psiquiátrico de los pacientes es normal.

El trastorno del comportamiento del sueño REM suele comenzar al final de la edad adulta, pero puede darse en niños. En este trastorno desaparece la atonía muscular del sueño REM y, por tanto, el paciente actúa durante sus sueños, llegando incluso a dañarse a sí mismo o a la persona que duerme con él. Esta actividad motriz no estereotipada se asocia a menudo al recuerdo vívido de un sueño, que se correlaciona con el comportamiento presenciado. En la última mitad de la noche, los pacientes suelen experimentar varios episodios. Este trastorno del comportamiento puede ser provocado por medicamentos como los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la monoaminooxidasa y los inhibidores de la recaptación de la serotonina o, de forma más aguda, con la abstinencia de alcohol.

El diagnóstico se basa en la actividad electromiográfica excesiva documentada durante el sueño REM y en la indicación de la existencia de conducta de representación del sueño. El trastorno crónico de la conducta del sueño REM se ha relacionado con la aparición posterior de enfermedad de Parkinson (cap. 378), atrofia multisistémica

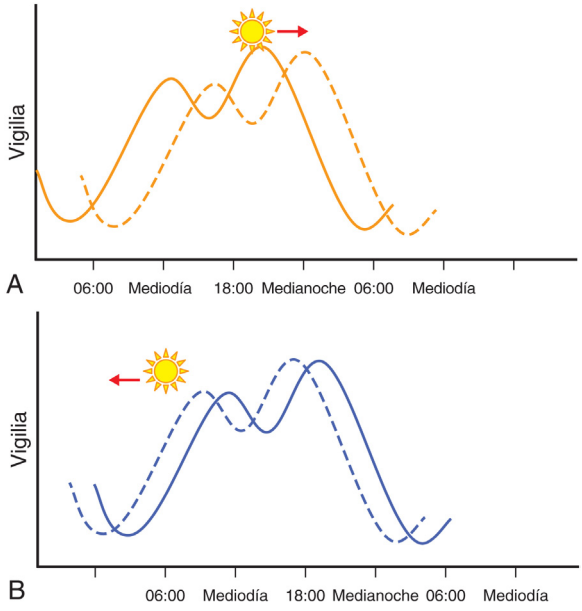

E-FIGURA 374-8. **A. Gráfico idealizado del ritmo circadiano *(curva naranja continua)*: se observa el retraso de fase *(curva discontinua)* causado por la luz intensa aplicada antes del mínimo de temperatura. B. Este gráfico idealizado del ritmo circadiano *(curva azul continua)* muestra el adelanto de fase *(curva discontinua)* causado por la luz intensa aplicada después del mínimo de temperatura.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 374-8 CARACTERÍSTICAS CLAVE DE LOS EPISODIOS NOCTURNOS

TRASTORNO	SÍNTOMAS	HORA DE LA NOCHE	DURACIÓN	FRECUENCIA	ESTEREOTIPO	MEMORIA	HALLAZGOS POLISOMNOGRÁFICOS
Sonambulismo	Comportamientos lentos, deliberados y complejos	Primera mitad del período de sueño	Segundos o minutos	Menos de uno por noche o menos	No	Ninguna o recuerdo parcial vago	Despertar del sueño de ondas lentas
Terrores nocturnos	Gritos penetrantes, seguidos de una respuesta de lucha o huida	Primera mitad	Segundos o minutos	Menos de uno por noche o menos	No	Ninguna o recuerdo parcial vago	Despertar del sueño de ondas lentas
Despertares confusionales	Diversos comportamientos inusuales con el despertar repentino	En cualquier momento	Segundos o minutos	Menos de uno por noche o menos	No	Ninguna o recuerdo parcial vago	Despertar del sueño de ondas lentas
Alimentación relacionada con el sueño	Ingesta de alimentos ricos en calorías o poco habituales de manera desordenada	Primera mitad	Minutos	Puede ocurrir cada noche	No	Ninguna o recuerdo parcial vago	Despertar típicamente del sueño no REM
Pesadillas	Sueños aterradores asociados a ansiedad	Segunda mitad	Segundos o minutos	Variable	No, pero pueden ser de tema recurrente	Sí	Los episodios ocurren durante el sueño REM
Trastorno de conducta del sueño REM	Representación gestual del sueño, en ocasiones agresiva	Segunda mitad	Segundos	Varios episodios por noche	No	Sí	Actividad EMG excesiva durante el sueño REM
Trastorno rítmico del movimiento	Balanceo, golpes con la cabeza	Casi al comienzo del sueño, pero puede ocurrir durante toda la noche	Minutos u horas	Varios episodios por noche	Sí	Sí	Movimiento rítmico durante la transición de la vigilia al sueño
Catatrenia	Gemidos nocturnos prolongados	Intermitente durante toda la noche	Minutos u horas	Varios episodios por noche	Sí	No	Gemidos y lamentos espiratorios prolongados, con una frecuencia respiratoria reducida
Síndrome de explosión en la cabeza	Ruido de explosión fuerte e indoloro dentro de la cabeza	Cerca del comienzo del sueño	Segundos	Raro, en general infrecuente	Sí	Sí	Normalmente, los episodios se inician al poco de dormir

EMG, electromiograma; no REM, sueño sin movimientos oculares rápidos; REM, sueño con movimientos oculares rápidos.

(cap. 378) y demencia por cuerpos de Lewy (cap. 371), de modo que los pacientes deben someterse a una exploración neurológica detallada en busca de manifestaciones subclínicas. Si el paciente muestra un comportamiento motor estereotipado durante el sueño, en lugar del comportamiento no estereotipado característico en el sueño no REM o REM, debe considerarse la posibilidad de epilepsia (cap. 372).

Otros episodios nocturnos se presentan como fenómenos sensitivos o movimientos relacionados con el sueño. Las pesadillas son sueños que agitan las emociones y se asocian a miedo, ansiedad, ira o tristeza. Aparecen más a menudo después de un episodio psíquico perturbador, pero también pueden ocurrir tras la toma de antihipertensivos, antidepresivos o agonistas de la dopamina. El síndrome de la «cabeza explosiva» es una percepción indolora de un sonido fuerte o la sensación de explosión, en general durante el sueño ligero. El bruxismo es un trastorno en el que se aprieta la mandíbula o se rechinan los dientes, y produce daños dentales o dolores de cabeza. El trastorno del movimiento rítmico se asocia a un balanceo del cuerpo o golpeteo de la cabeza durante la transición de la vigilia al sueño.

Los pacientes que sufren episodios nocturnos con manifestaciones atípicas, riesgo de daño, signos o síntomas de otros trastornos del sueño, o somnolencia diurna excesiva se someterán a una videopolisomnografía en el laboratorio, con registro ampliado del EEG si se baraja la posibilidad de convulsiones.

TRATAMIENTO

El abordaje se centra, en primer lugar, en la seguridad de las personas que puedan causar daños, a sí mismas o a otros (p. ej., colocando la cama en el suelo, bloqueando las ventanas o trasladando el dormitorio del paciente a la planta baja), reduciendo los factores que puedan provocar episodios, como la parasomnia no REM al inducir el despertar, y evitando los factores desencadenantes, como la privación del sueño, el alcohol y los hipnóticos de corta acción. Se ha probado el tratamiento farmacológico con clonacepam (0,5 a 2 mg) y antidepresivos tricíclicos (cap. 362; v. tabla 362-5) para las parasomnias no REM, con éxito variable. El tratamiento de la apnea del sueño reduce los episodios tanto no REM como REM. La mayoría de los pacientes con un trastorno de conducta del sueño REM responden bien a la melatonina (3-20 mg) o al clonacepam (0,25-3 mg). El trastorno del movimiento rítmico no suele responder a la medicación. Las pesadillas pueden responder a la eliminación de la sustancia provocadora o bien requerir terapia de ensayo de imágenes, que ayuda a los pacientes a crear finales no aterradores de las pesadillas recurrentes.

SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS

El síndrome de piernas inquietas (cap. 388) se caracteriza por cuatro características esenciales: incomodidad o necesidad impulsiva de mover las piernas, empeoramiento con el descanso, mejora con el movimiento y empeoramiento nocturno. Algunos pacientes con síndrome de piernas inquietas refieren que, durante la noche, la molestia resulta una tortura, los debilita y los obliga a caminar o a mover sin cesar las piernas hasta primera hora de la mañana. Algunos notan que sus piernas se mueven solas, lo cual revela un movimiento periódico de las extremidades durante la vigilia. Del 85 al 90% de los pacientes con síndrome de piernas inquietas presentan movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño, pero solo una minoría cumple los criterios clínicos del síndrome de piernas inquietas.

Los tratamientos para el síndrome de piernas inquietas[26] incluyen agonistas dopaminérgicos (pramipexol 0,125-1,5 mg o ropinirol 0,25-3 mg), rotigotina transdérmica (1-3 parches/24 h) y medicamentos gabapentinoides (p. ej., gabapentina-enacarbilo, 600-1.800 mg).[A23] En la actualidad se evitan los agonistas dopaminérgicos, porque aumentan la intensidad y duración de los síntomas diarios. Debe retirarse con precaución el primer fármaco y probarse otro, como la gabapentina o la pregabalina (25-300 mg diarios). En algunos pacientes, el síndrome de piernas inquietas se ha relacionado con bajos niveles de hierro en el sistema nervioso central y puede mejorar con reposición de hierro.[A24] Los síntomas más resistentes requieren a veces el uso crónico de opioides (cap. 26; v. tabla 26-6).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Roth T, Dauvilliers Y, Thorpy MJ, et al. Effect of FT218, a once-nightly sodium oxybate formulation, on disrupted nighttime sleep in patients with narcolepsy: results from the randomized phase III REST-ON trial. *CNS Drugs*. 2022;36:377-87.

A2. Bogan RK, Thorpy MJ, Dauvilliers Y, et al. Efficacy and safety of calcium, magnesium, potassium, and sodium oxybates (lower-sodium oxybate [LXB]; JZP-258) in a placebo-controlled, double-blind, randomized withdrawal study in adults with narcolepsy with cataplexy. *Sleep*. 2021;44:zsaa206.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Nedergaard M, Goldman SA. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. *Science*. 2020;370:50-6.
2. Miller DJ, Sargent C, Roach GD. A validation of six wearable devices for estimating sleep, heart rate, and heart rate variability in healthy adults. *Sensors (Basel)*. 2022;22:6317.
2. Pérez-Carbonell L, Mignot E, Leschziner G, et al. Understanding and approaching excessive daytime sleepiness. *Lancet*. 2022;1033-46.
4. Reading PJ. Update on narcolepsy. *J Neurol*. 2019;266:1809-15.
5. de Biase S, Pellitteri G, Gigli GL, et al. Evaluating pitolisant as a narcolepsy treatment option. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22:155-62.
6. Trotti LM, Arnulf I. Idiopathic hypersomnia and other hypersomnia syndromes. *Neurotherapeutics*. 2021;18:20-31.
7. Bosi M, De Vito A, Kotecha B, et al. Phenotyping the pathophysiology of obstructive sleep apnea using polygraphy/polysomnography: a review of the literature. *Sleep Breath*. 2018;22:579-92.
8. Wang SH, Keenan BT, Wiemken A, et al. Effect of weight loss on upper airway anatomy and the apnea-hypopnea index. The importance of tongue fat. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:718-27.
9. Hou H, Zhao Y, Yu W, et al. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2018;8:1-10.
10. Youssef I, Kamran H, Yacoub M, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Sleep Disord Ther*. 2018;7:1-10.
11. Chan MTV, Wang CH, Seet E, et al. Association of unrecognized obstructive sleep apnea with post-operative cardiac events in patients undergoing major non-cardiac surgery. *JAMA*. 2019;321:1788-98.
12. Rögnvaldsson KG, Eyþórsson ES, Emilsson ÖI, et al. Obstructive sleep apnea is an independent risk factor for severe COVID-19: a population-based study. *Sleep*. 2022;45:zsab272.
13. Bauters FA, Loof S, Hertegonne KB, et al. Sex-specific sleep apnea screening questionnaires: closing the performance gap in women. *Sleep Medicine*. 2021;67:91-8.
14. Veasey SC, Rosen IM. Obstructive sleep apnea in adults. *N Engl J Med*. 2019;380:1442-9.
15. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea: a review. *JAMA*. 2020;323:1389-400.
16. Corral J, Mogollon MV, Sanchez-Quiroga MA, et al. Echocardiographic changes with non-invasive ventilation and CPAP in obesity hypoventilation syndrome. *Thorax*. 2018;73:361-8.
17. Gervès-Pinquié C, Bailly S, Goupil F, et al. Positive airway pressure adherence, mortality, and cardiovascular events in patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206:1393-404.
18. Sundman J, Browaldh N, Fehrm J, et al. Eight-year follow-up of modified uvulopalatopharyngoplasty in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 2021;131:e307-13.
19. Lai V, Tong BK, Tran C, et al. Combination therapy with mandibular advancement and expiratory positive pressure valves reduces obstructive sleep apnea severity. *Sleep*. 2019;42:1-11.
20. Barkopoulous P, Cho JH, et al. Hypnotic medications as an adjunct treatment to cognitive behavioral therapy for insomnia. *Sleep Med Clin*. 2023;18:95-111.
21. Morin CM, Jarrin DC, Ivers H, et al. Incidence, persistence, and remission rates of insomnia over 5 years. *JAMA*. 2020;3:e2018782.
22. Rosenberg RP, Benca R, Doghramji P, et al. A 2023 update on managing insomnia in primary care: insights from an expert consensus group. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2023;25 22nr03385.
23. Allada R, Bass J. Circadian mechanisms in medicine. *N Engl J Med*. 2021;384:550-61.
24. Meyer N, Harvey AG, Lockley SW, et al. Circadian rhythms and disorders of the timing of sleep. *Lancet*. 2022;400:1061-78.
25. Shriane AE, Ferguson SA, Jay SM, et al. Sleep hygiene in shift workers: a systematic literature review. *Sleep Med Rev*. 2020;53:101336.
26. Winkelmann J, Allen RP, Högl B, et al. Treatment of restless legs syndrome: evidence-based review and implications for clinical practice (revised 2017). *Mov Disord*. 2018;33:1077-91.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

A3. Thorpy MJ, Shapiro C, Mayer G, et al. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. *Ann Neurol*. 2019;85:359-70.
A4. Szakacs Z, Dauvilliers Y, Mikhaylov V, et al. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:200-7.
A5. Corral J, Sánchez-Quiroga MÁ, Carmona-Bernal C, et al. Conventional polysomnography is not necessary for the management of most patients with suspected obstructive sleep apnea. Noninferiority, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:1181-90.
A6. Howard ME, Piper AJ, Stevens B, et al. A randomised controlled trial of CPAP versus non-invasive ventilation for initial treatment of obesity hypoventilation syndrome. *Thorax*. 2017;72:437-44.
A7. Masa JF, Mokhlesi B, Benitez I, et al. Long-term clinical effectiveness of continuous positive airway pressure therapy versus non-invasive ventilation therapy in patients with obesity hypoventilation syndrome: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393:1721-32.
A8. Lewis EF, Wang R, Punjabi N, et al. Impact of continuous positive airway pressure and oxygen on health status in patients with coronary heart disease, cardiovascular risk factors, and obstructive sleep apnea: a Heart Biomarker Evaluation in Apnea Treatment (HEARTBEAT) analysis. *Am Heart J*. 2017;189:59-67.
A9. Labarca G, Dreyse J, Drake L, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in the prevention of cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnea: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2020;52:101312.
A10. Kuna ST, Reboussin DM, Strotmeyer ES, et al. Effects of weight loss on obstructive sleep apnea severity. Ten-year results of the Sleep AHEAD study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:221-9.
A11. Schwartz M, Acosta L, Hung YL, et al. Effects of CPAP and mandibular advancement device treatment in obstructive sleep apnea patients: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2018;22:555-68.
A12. MacKay S, Carney AS, Catcheside PG, et al. Effect of multilevel upper airway surgery vs medical management on the apnea-hypopnea index and patient-reported daytime sleepiness among patients with moderate or severe obstructive sleep apnea: the SAMS randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:1168-79.
A13. Woodson BT, Soose RJ, Gillespie MB, et al. Three-year outcomes of cranial nerve stimulation for obstructive sleep apnea: the STAR trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154:181-8.
A14. Schweitzer PK, Rosenberg R, Zammit GK, et al. Solriamfetol for excessive sleepiness in obstructive sleep apnea (TONES 3). A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:1421-31.
A15. Dauvilliers Y, Verbraecken J, Partinen M, et al. Pitolisant for daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea who refuse continuous positive airway pressure treatment. A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1135-45.
A16. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2015;373:1095-105.
A17. Costanzo MR, Javaheri S, Ponikowski P, et al. Transvenous phrenic nerve stimulation for treatment of central sleep apnea: five-year safety and efficacy outcomes. *Nat Sci Sleep*. 2021;13:515-26.
A18. Tu AY, Crawford MR, Dawson SC, et al. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for insomnia and PAP for obstructive sleep apnea and comorbid insomnia: effects on nocturnal sleep and daytime performance. *J Clin Sleep Med*. 2022;18:789-800.
A19. De Crescenzo F, Loreto D'Alò G, Ostinelli EG, et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2022;400:170-84.
A20. Mignot E, Mayleben D, Fietze I, et al. Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurol*. 2022;21:125-39.
A21. Manber R, Buysse DJ, Edinger J, et al. Efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia combined with antidepressant pharmacotherapy in patients with comorbid depression and insomnia: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2016;77:e1316-23.
A22. Lockley SW, Dressman MA, Licamele L, et al. Tasimelteon for non-24-hour sleep-wake disorder in totally blind people (SET and RESET): two multicentre, randomised, double-masked, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2015;386:1754-64.
A23. Garcia-Borreguero D, Allen R, Hudson J, et al. Effects of rotigotine on daytime symptoms in patients with primary restless legs syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin*. 2016;32:77-85.
A24. Deng Y, Wu J, Jia Q. Efficacy of intravenous iron sucrose in hemodialysis patients with restless legs syndrome (RLS): a randomized, placebo-controlled study. *Med Sci Monit*. 2017;23:1254-60.

375

APROXIMACIÓN A LAS ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES

LARRY B. GOLDSTEIN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

El término *enfermedad cerebrovascular* se refiere a un grupo de trastornos en los cuales el encéfalo o la médula espinal sufren una lesión por causa vascular. El inicio generalmente es abrupto, pero también puede ser insidioso. Las manifestaciones clínicas dependen de la localización y extensión de la lesión de estructuras neurológicas. Aunque los factores de riesgo y los tratamientos pueden superponerse, las enfermedades cerebrovasculares se dividen fisiopatológicamente en aquellas en las que una insuficiencia del aporte sanguíneo causa una lesión isquémica y aquellas en las que una hemorragia en el parénquima (hemorragia intracerebral o mucho más infrecuentemente hemorragia intramedular) o bien en el espacio entre las cubiertas pial y aracnoidea del encéfalo o la médula espinal (hemorragia subaracnoidea) causa una lesión neurológica directa, conduce a lesión isquémica secundaria o bien actúa como una lesión ocupante de espacio. La enfermedad cerebrovascular a menudo es tanto prevenible como tratable.[1]

EPIDEMIOLOGÍA

Cada año cerca de 800.000 estadounidenses sufren un accidente cerebrovascular, que es el primero aproximadamente en un 77% de los casos.[2] El accidente cerebrovascular es la causa subyacente de muerte en cerca de 150.000 estadounidenses cada año, y corresponde aproximadamente a 1 de cada 19 fallecimientos en el país.

Los accidentes cerebrovasculares provocan alrededor de 6,55 millones de muertes y en torno a 143 millones de años de vida perdidos ajustados por discapacidad en todo el mundo.[3] Antes de la pandemia de coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), los accidentes cerebrovasculares fueron la segunda causa más frecuente de fallecimiento en todo el mundo, después de la enfermedad cardíaca isquémica, y la tercera de años de vida perdidos ajustados por discapacidad, por detrás de los trastornos neonatales y las cardiopatías. En 2020, los accidentes cerebrovasculares se situaron como la quinta causa principal de muerte en EE. UU. (por detrás de las enfermedades del corazón, el cáncer, la enfermedad por el coronavirus 2019 [COVID-19] y las lesiones/accidentes no intencionados).[4]

A escala global, la mortalidad por accidentes cerebrovasculares ajustados por la edad se redujo en el 14% entre 2007 y 2017,[5] pero el descenso anual se ralentizó anualmente durante ese tiempo. En EE. UU., la mortalidad relacionada con los accidentes cerebrovasculares ajustada por la edad disminuyó en un 6,6% entre 2009 y 2019, pero el número total de estos accidentes cerebrovasculares aumentó en un 16%.

La prevalencia global de los accidentes cerebrovasculares se estima en el 2,7%, con un total de 7,6 millones de estadounidenses de 20 años o más que han sufrido uno de estos episodios. Incluso aunque la incidencia de los accidentes cerebrovasculares tiende a disminuir, en gran medida por la mejora en la prevención, la bajada de la frecuencia de mortalidad por casos (de una tasa a 30 días aproximadamente del 20% en 2003 a una de en torno al 13% en 2017)[6] en EE. UU. y otros países desarrollados ha mantenido relativamente estable la prevalencia entre la población.

El riesgo de accidente cerebrovascular generalmente aumenta con la edad y se duplica cada década después de los 55 años. Los síntomas congruentes con isquemia cerebral transitoria (accidente isquémico transitorio [AIT]), en la que no existe evidencia de lesión tisular permanente, tienen un riesgo de accidente cerebrovascular hacia los 90 días del 9 al 17%.[7] La oclusión de la vena retiniana incrementa el riesgo de accidente cerebrovascular cerca de 2,6 veces en los siguientes 30 días. En pacientes con estenosis asintomática de una arteria carótida extracraneal, el riesgo de accidente vascular ipsilateral aumenta a medida que se acentúa la estenosis en el intervalo comprendido entre el 50 y el 99%.[8]

Cerca del 60% de las muertes por accidente cerebrovascular se producen en mujeres, pero la frecuencia realmente es mayor en hombres afroamericanos. Se calcula que en EE. UU. alguien tiene un accidente cerebrovascular cada 40 s. Además, las personas negras, con bajo nivel educativo, los individuos que residen en la parte sudeste del país (el «cinturón del accidente cerebrovascular») y los individuos con un familiar de primer grado que han tenido un accidente cerebrovascular antes de los 65 años tienen un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y una mayor mortalidad relacionada con el mismo. Los factores del estilo de vida que aumentan grandemente el riesgo de accidente cerebrovascular son mala dieta, falta de ejercicio (cap. 14), consumo de cigarrillos (cap. 363), exposición al humo del tabaco, obesidad (cap. 201) y exceso de consumo de alcohol (cap. 364). Entre las enfermedades médicas que aumentan el riesgo de accidente cerebrovascular, la hipertensión (cap. 64) presenta el riesgo atribuible a la población más elevado. Otros factores de riesgo son fibrilación auricular (cap. 52), diabetes (cap. 210), dislipidemia (cap. 190), estados inflamatorios, niveles elevados de homocisteína, lipoproteína (a) elevada, estenosis de arteria carótida, foramen oval permeable (cap. 55), otras cardiopatías congénitas, apnea del sueño (cap. 374) y enfermedad renal crónica. Los trastornos de coagulación (cap. 67), los anticonceptivos orales (cap. 220) y la cefalea migrañosa con aura (cap. 367) también pueden contribuir al riesgo. Para muchos de estos factores de riesgo, la prevención primaria y secundaria puede reducir sustancialmente el riesgo de un accidente cerebrovascular inicial o recurrente.[9,10]

Las enfermedades mendelianas asociadas con accidente cerebrovascular son: anemia falciforme (cap. 149); encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y accidente cerebrovascular (MELAS); arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL; cap. 371); enfermedad de Fabry (caps. 192 y 254), y síndrome de Marfan (cap. 239). Además, la enfermedad poliquística renal autosómica dominante (cap. 112) se asocia con aneurismas intracraneales y displasia fibromuscular. La enfermedad de Ehlers-Danlos de tipo IV (cap. 239) también se asocia con aneurismas intracraneales, así como con disección arterial cervical. Varios polimorfismos genéticos se han asociado también con accidentes cerebrovasculares, aunque estos marcadores genéticos aún no son clínicamente relevantes.

BIOPATOLOGÍA

Anatomía

El conocimiento de la anatomía vascular y sus variantes normales, así como sus relaciones con la neuroanatomía funcional, puede aportar claves importantes para identificar la

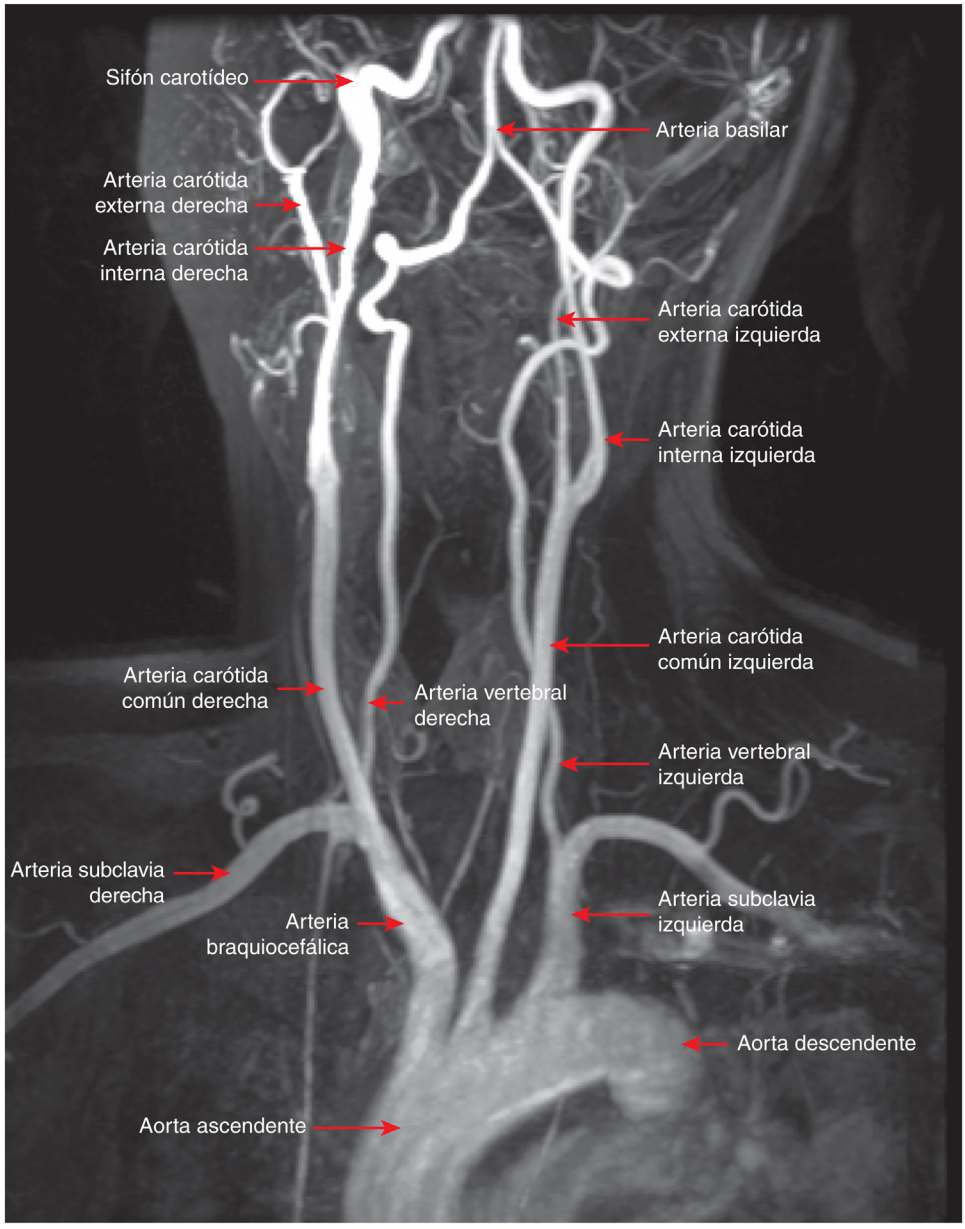

FIGURA 375-1. **Angiografía por resonancia magnética del cayado aórtico de configuración normal.**

causa de los síntomas y signos cerebrovasculares en cada paciente individual, y también puede ayudar a orientar el tratamiento.

Cayado aórtico

Normalmente el encéfalo está irrigado por las arterias carótidas y vertebrales pares (fig. 375-1). La arteria carótida común derecha se origina en el tronco braquiocefálico (arteria innominada), que posteriormente da lugar a la arteria subclavia derecha. La arteria vertebral derecha generalmente se origina en la porción proximal de la arteria subclavia derecha. La arteria carótida común izquierda generalmente se origina directamente en el cayado aórtico; pero en algunos individuos puede originarse en la porción proximal del tronco braquiocefálico (anatomía «bovina»). La arteria subclavia izquierda se origina en el cayado aórtico distal a la arteria carótida común izquierda y también da origen a la arteria vertebral izquierda.

Arterias carótidas internas

Las arterias carótidas comunes se bifurcan en arteria carótida interna y arteria carótida externa en el cuello, generalmente a la altura del cartílago tiroides. La bifurcación puede producirse menos frecuentemente por encima del nivel inferior de la mandíbula o más baja en el cuello. La arteria carótida interna entra en el cráneo a través del agujero rasgado y viaja por el hueso petroso adyacente al oído interno. Después entra en el seno cavernoso, asciende en forma de S (sifón carotídeo), atraviesa la duramadre y finalmente se divide en arteria cerebral anterior y arteria cerebral media (fig. 375-2). La arteria oftálmica puede originarse de la arteria carótida interna en el sifón carotídeo, pero más frecuentemente se origina en la arteria carótida interna supraclinoidea, seguida por las arterias comunicante posterior y coroidea anterior.

Arterias carótidas externas

Las arterias carótidas externas tienen ramas extracraneales, hecho que las diferencia de las arterias carótidas internas. Las arterias temporales superficiales (palpables por delante del oído externo) y las arterias faciales pueden anastomosarse con la circulación intracraneal a través de ramas de la arteria oftálmica, lo que puede ser importante desde un punto de vista clínico, para aportar potencialmente la circulación intracraneal en el seno de una oclusión de la arteria carótida interna proximal.

Arterias vertebrales

Aunque las arterias vertebrales generalmente se originan en las arterias subclavias, también pueden originarse en el cayado aórtico o en el tronco tirocervical. Frecuentemente entran en la apófisis transversa de C6, pero también pueden entrar a la altura de C4, C5 o C7. Salen por las apófisis transversas de C1, dan la vuelta hacia atrás por detrás de la articulación atloaxoidea y después atraviesan la duramadre hacia el agujero magno. A nivel intracraneal, se unen característicamente en la porción pontobulbar para formar la arteria basilar única, aunque en algunos individuos la arteria vertebral puede terminar en la arteria cerebelosa posteroinferior (fig. 375-3). La porción de la arteria vertebral entre su origen y su entrada en la apófisis transversa se denomina segmento V1. El segmento V2 es la porción de la arteria que viaja a través de los agujeros transversos; el segmento V3, la porción entre la salida de la arteria de los agujeros transversos y la penetración en la duramadre, y el segmento V4, la porción intracraneal de la arteria. Una arteria vertebral puede ser hipoplásica (e-fig. 375-1). Las claves son que los agujeros transversos ipsilaterales generalmente son más pequeños en el lado de la arteria hipoplásica y que la porción proximal de la arteria basilar puede estar desplazada homolateralmente

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

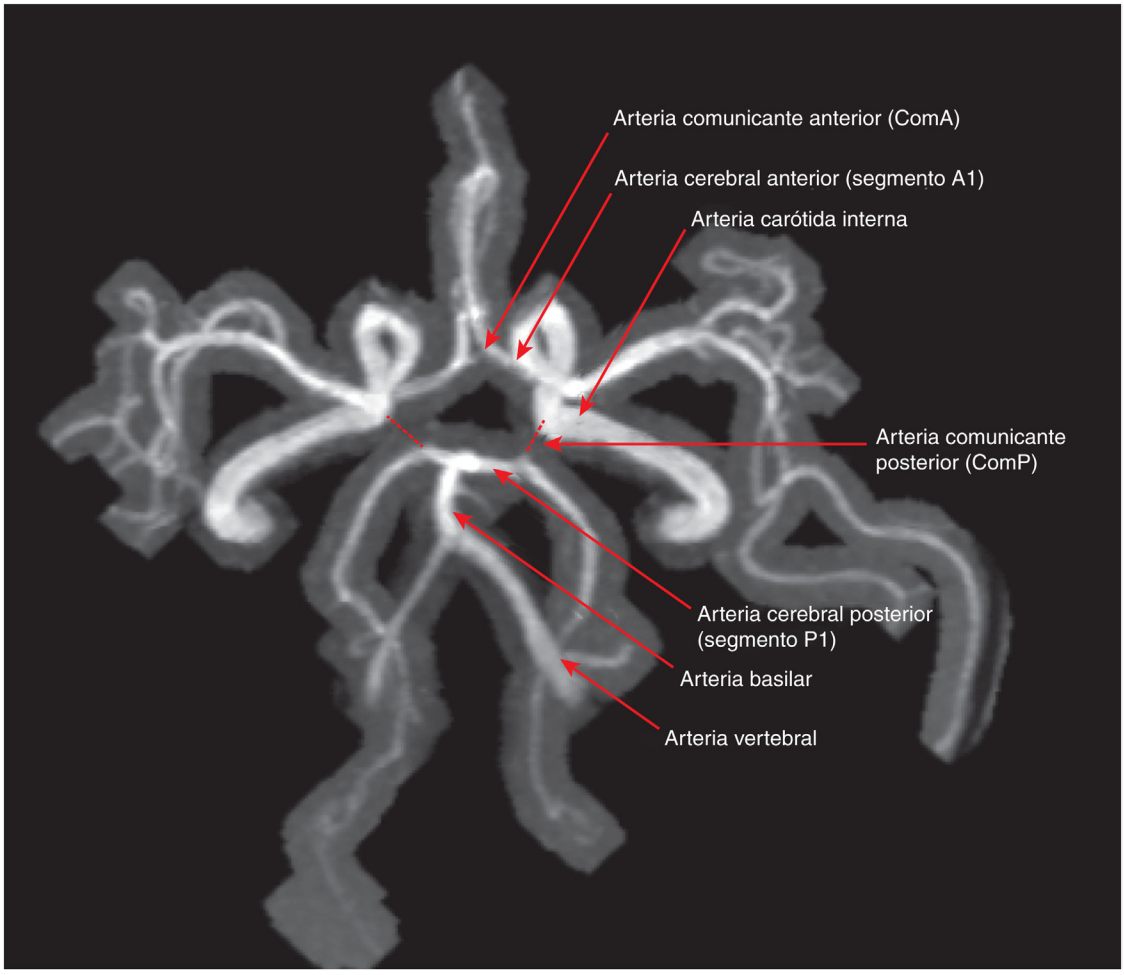

E-FIGURA 375-1. Angiografía por resonancia magnética del polígono de Willis. Se muestra la posición aproximada de las arterias comunicantes posteriores con *líneas discontinuas*.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

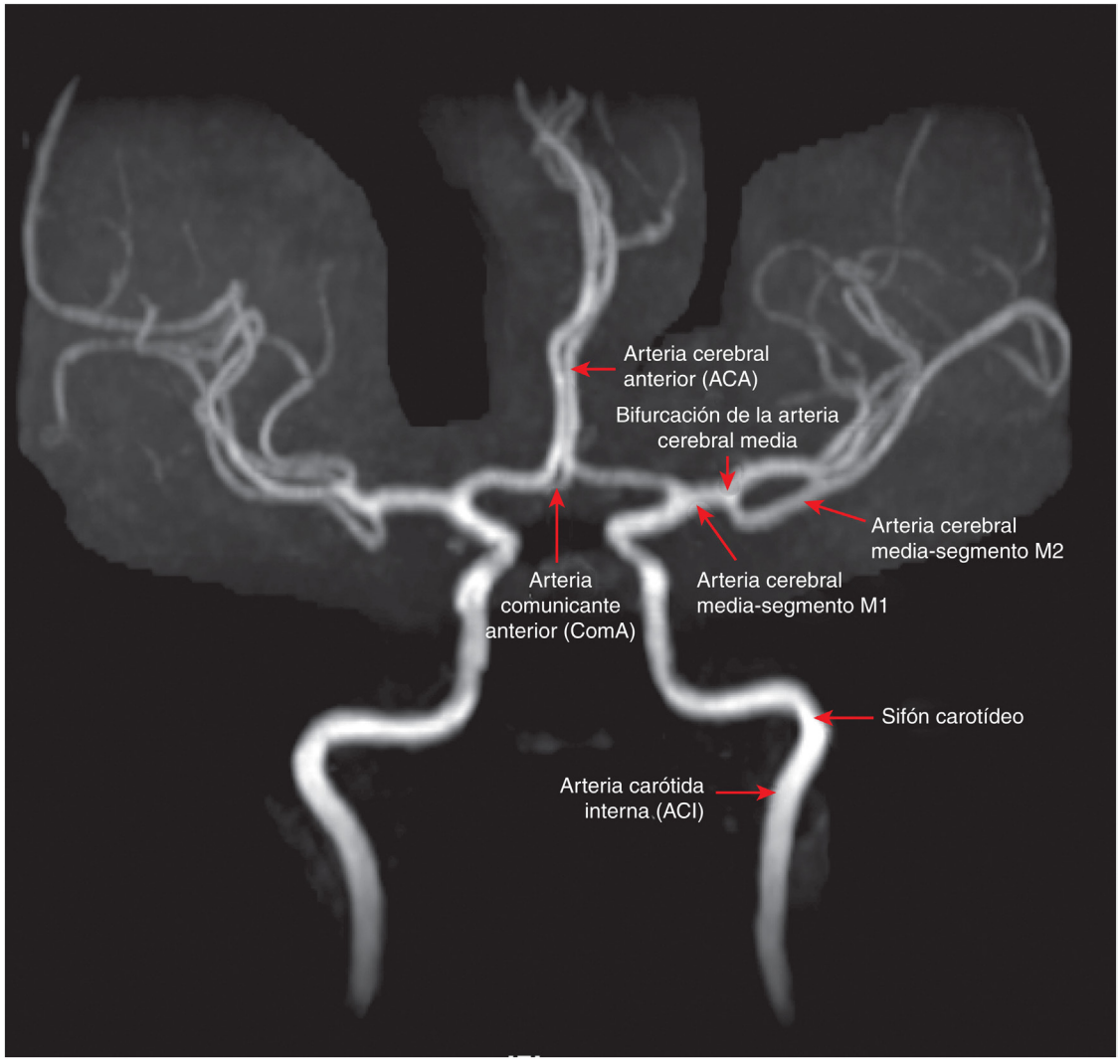

FIGURA 375-2. **Angiografía por resonancia magnética de la porción intracraneal de la arteria carótida interna y sus ramas principales.**

hacia la misma. El segmento V3 es particularmente vulnerable a lesión mecánica, lo que puede llevar a disección. Las arterias vertebrales tienen ramas mediales que se unen para formar la arteria espinal anterior, y ramas laterales que irrigan el bulbo dorsolateral y la porción inferior del cerebelo, irrigando también los núcleos vestibulares (fig. 375-4). Otras ramas mediales de la arteria vertebral irrigan la pirámide bulbar, el núcleo olivar inferior, el lemnisco medial y las fibras del nervio hipogloso. Las ramas circunferenciales más largas de las arterias vertebrales y las arterias cerebrales posteriores irrigan los tractos espinotalámicos y las fibras simpáticas cuando atraviesan el bulbo, los núcleos sensitivos y los tractos descendentes del V par craneal, así como las fibras emergentes de los nervios vago y glosofaríngeo.

Arteria basilar

La arteria basilar tiene pequeñas ramas penetrantes que irrigan las porciones dorsales de la protuberancia y el mesencéfalo (v. figs. 375-3 y 375-4). Las arterias cerebelosas anteroinferiores se originan en la arteria mediobasilar. Irrigan porciones de los hemisferios cerebelosos, además de la protuberancia lateral, los pares craneales V, VII y VIII, y las porciones pontinas de los tractos espinotalámicos y las fibras simpáticas. Las dos arterias cerebelosas superiores se originan en la arteria basilar distal a la altura del mesencéfalo, proximales al origen habitual de las dos arterias cerebrales posteriores. Los nervios oculomotores salen del mesencéfalo entre la arteria cerebelosa superior y la arteria cerebral posterior. Las arterias cerebelosas superiores dan ramas que irrigan el mesencéfalo dorsal, incluidos los tubérculos cuadrigéminos y las porciones superiores de los hemisferios cerebelosos y del vermis. Los vasos circunferenciales largos también irrigan el tronco del encéfalo dorsolateral.

Además de la arteria cerebelosa anteroinferior y de la arteria cerebelosa superior, la arteria basilar tiene vasos paramedianos que irrigan la porción media de la base de la protuberancia y estructuras pontinas de la línea media, como los tractos corticoespinales, el fascículo longitudinal medial y los núcleos reticulares pontinos. A la altura del mesencéfalo, las ramas paramedianas de la arteria basilar irrigan los pedúnculos cerebrales, los núcleos y fibras del III par craneal, y las porciones mediales del núcleo rojo y el lemnisco medial. Las ramas circunferenciales cortas irrigan la protuberancia y el mesencéfalo ventrolaterales.

Polígono de Willis

La anastomosis arterial en la base del encéfalo se denomina polígono de Willis (v. e-fig. 375-1). Las dos arterias cerebrales anteriores se conectan mediante la arteria comunicante anterior. Las arterias comunicantes posteriores conectan las arterias carótidas internas supraclinoideas con las arterias cerebrales posteriores proximales. En las personas con un polígono de Willis intacto, toda la circulación intracraneal puede derivar de una única arteria carótida interna o vertebral permeable.[11] La mayoría de los individuos, sin embargo, tienen un polígono de Willis incompleto (v. fig. 375-2). Una variante frecuente es la hipoplasia o ausencia de la porción de la arteria cerebral anterior entre la arteria carótida interna y la arteria comunicante anterior (segmento A1). En este caso, ambas arterias cerebrales anteriores pueden depender de una única arteria carótida interna. Otra variante frecuente es que la porción de la arteria cerebral posterior entre su origen normal en la arteria basilar y la arteria comunicante posterior (segmento P1) esté ausente o sea hipoplásica (denominada arteria cerebral posterior «fetal»). En estos individuos, el territorio de la arteria cerebral posterior distal está irrigado por la arteria carótida en lugar del sistema vertebrobasilar.

Arterias cerebrales anteriores

Las arterias cerebrales anteriores viajan anteriormente y después vuelven hacia atrás con las ramas leptomeníngeas que irrigan las porciones mediales de los lóbulos frontales y parietales (figs. 375-5 a 375-7; v. fig. 375-2). En cerca de la mitad de la población, la arteria cerebral anterior se divide en ramas marginales pericallosa y callosa. Las porciones terminales de esta última arteria irrigan la corteza medial entre los lóbulos parietal y occipital. La lesión de esta área puede confundirse con una lesión de hipoperfusión «limítrofe». De los segmentos A1 y A2 (entre la arteria comunicante anterior y el cuerpo calloso) se originan una serie de pequeñas arterias lenticuloestriadas. La arteria recurrente de Heubner es una gran arteria estriada medial importante

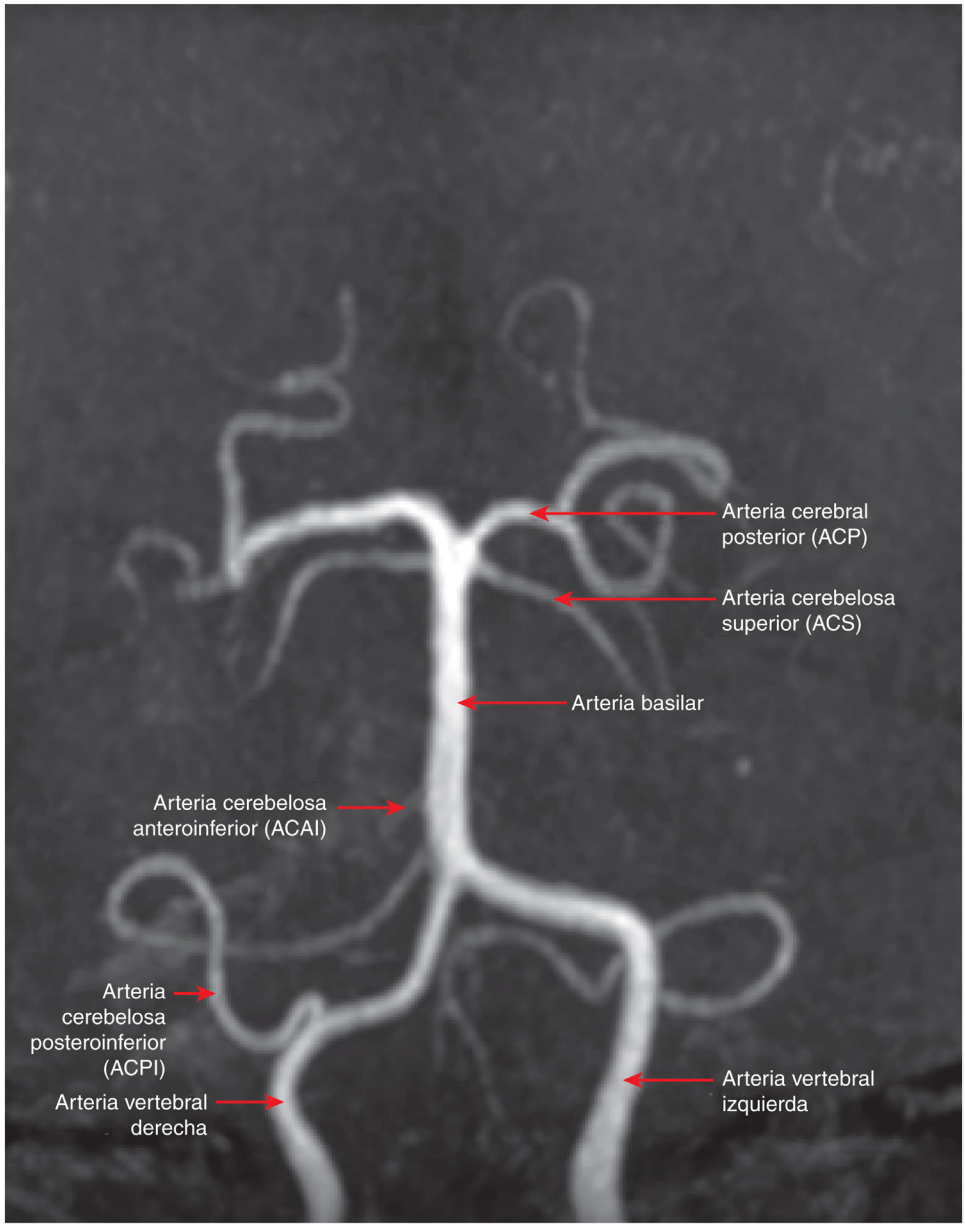

FIGURA 375-3. **Angiografía por resonancia magnética de la porción intracraneal del sistema vertebrobasilar.**

que proporciona irrigación a las porciones anterior e inferior del brazo anterior de la cápsula interna, porciones anterior e inferior del núcleo caudado, globo pálido anterior, putamen, hipotálamo, bulbo y tractos olfatorios, y fascículo uncinado. Puede lesionarse inadvertidamente durante el pinzamiento quirúrgico de un aneurisma de la arteria comunicante anterior.

Arteria coroidea anterior

La arteria coroidea anterior (arteria estriada medial) se origina habitualmente en la arteria carótida interna supraclinoidea distal a la arteria comunicante posterior. Viaja posteriormente sobre el tracto óptico medial y entra en el encéfalo en la fisura coroidea. Da ramas al tracto óptico, el hipocampo anterior, la amígdala, la cola del núcleo caudado, el cuerpo geniculado y la porción inferior del brazo posterior de la cápsula interna (v. fig. 375-7). Las lesiones isquémicas de esta área pueden confundirse con las lesiones que se originan en la arteria cerebral media.

Arteria cerebral media

La arteria cerebral media irriga la masa del lóbulo frontal y parietal y la porción lateral del lóbulo temporal (figs. 375-8 y 375-9; v. figs. 375-6 y 375-7). El segmento M1 se refiere a la porción de la arteria cerebral media entre su origen en la arteria carótida interna supraclinoidea y sus ramas distales (v. fig. 375-2). En un 20-30% de los individuos, la arteria cerebral media se bifurca en la cisura de Silvio, y aproximadamente en un 70% se trifurca. La división superior irriga los lóbulos frontales y parietales, y la división inferior irriga la porción lateral del lóbulo temporal. El segmento M1 da lugar a algunas arterias mediales y a todas las arterias lenticuloestriadas. Estas arterias irrigan la cabeza y el cuerpo del núcleo caudado, el putamen y el globo pálido, así como el brazo anterior, la rodilla y las porciones superiores del brazo posterior de la cápsula interna (v. fig. 375-7).

Arteria cerebral posterior

La porción distal de la arteria cerebral posterior se divide en una rama anterior y una posterior (v. fig. 375-3). La división anterior irriga las porciones inferior y medial del lóbulo temporal en la fosa craneal media, y las ramas distales se anastomosan con las de la arteria cerebral media (v. e-fig. 375-1). La división posterior irriga el lóbulo occipital, incluida la corteza calcarina, y las ramas terminales se anastomosan con las de la arteria cerebral media y la arteria cerebral anterior. Las porciones proximales de la arteria cerebral posterior y la arteria comunicante posterior dan lugar a pequeñas arterias penetrantes para el tálamo (talamoperforantes). En algunos individuos, en el segmento P1 (arteria de Percherón) se origina una única arteria común que puede irrigar ambos tálamos. A menos que la arteria cerebral posterior tenga origen de tipo fetal en la arteria carótida interna, los accidentes cerebrovasculares talámicos generalmente se relacionan con la circulación vertebrobasilar. Las dos arterias coroideas posteriores se originan separadamente en la arteria cerebral posterior e irrigan el plexo coroideo, el tálamo posterior, el fórnix y el techo del mesencéfalo. Las perforantes de la arteria cerebral posterior también irrigan las porciones mediales de los pedúnculos cerebrales, la sustancia negra, los núcleos rojos, el hipocampo y el hipotálamo posterior.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

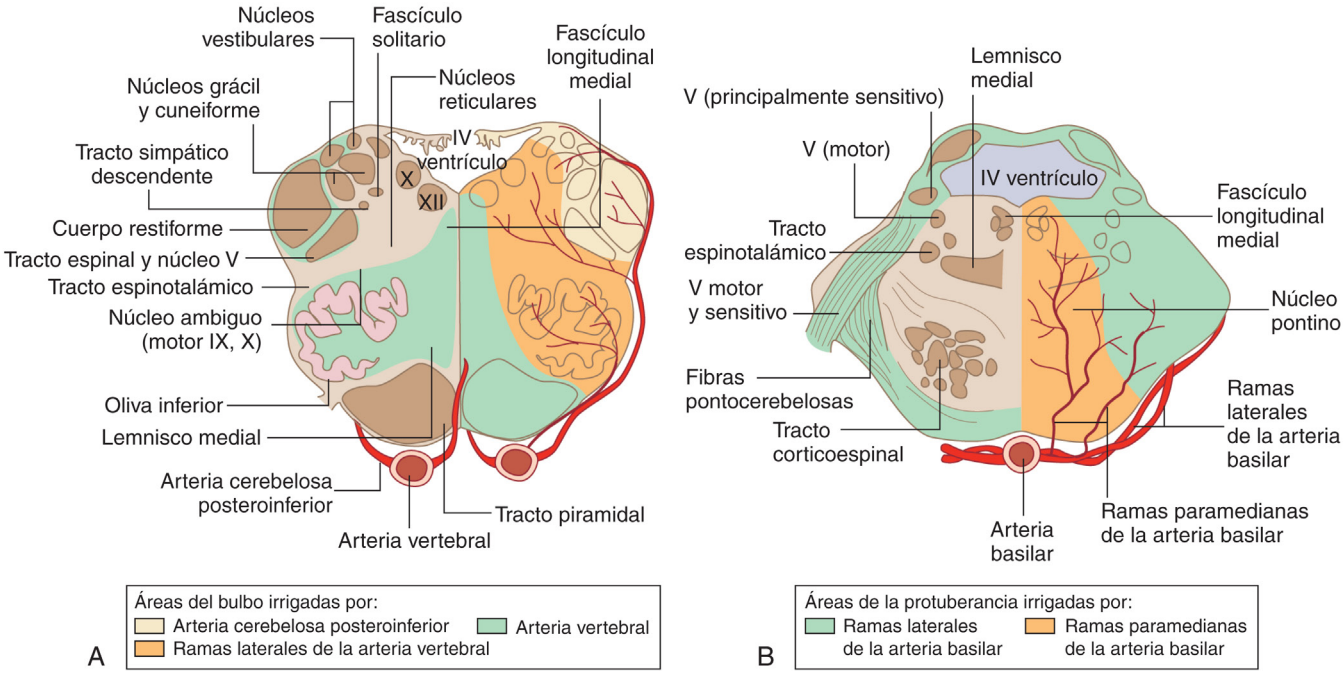

FIGURA 375-4. **Irrigación del tronco del encéfalo. A.** Sección transversal del bulbo raquídeo a la altura de los núcleos del hipogloso (par craneal XII). Las ramas cortas de la arteria vertebral y las arterias espinales anteriores irrigan el bulbo. Las ramas circunferenciales más largas, como la arteria cerebelosa posteroinferior, irrigan las porciones laterales del bulbo. **B.** Sección transversal de la región media de la protuberancia. La porción medial recibe irrigación de las ramas perforantes cortas de la arteria basilar. Más lateralmente, la irrigación sanguínea deriva de ramas laterales de la arteria basilar. (Tomado de Zivin JA. Approach to cerebrovascular diseases. In: Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine.* 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.)

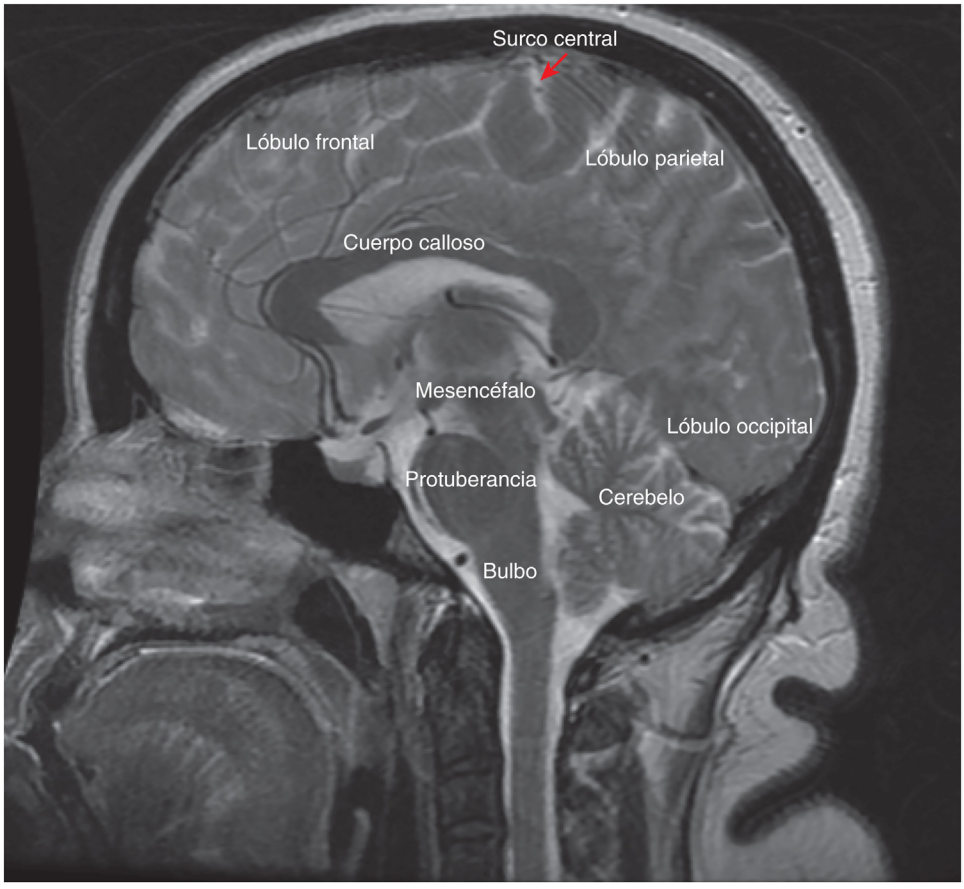

FIGURA 375-5. **Resonancia magnética parasagital, ponderada en T2, que muestra las estructuras de la línea media.**

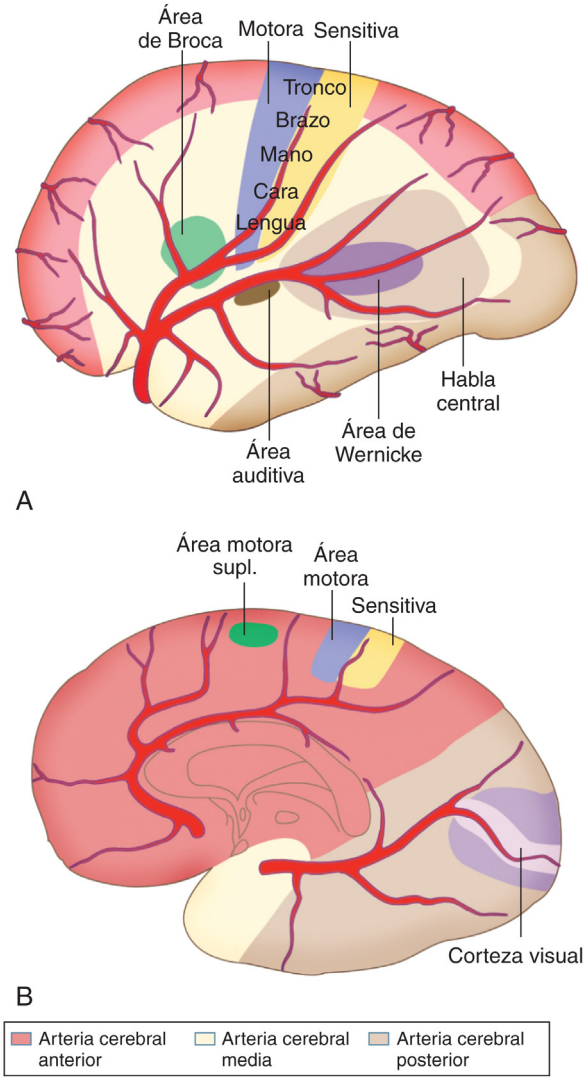

FIGURA 375-6. Anatomía arterial cerebral de superficie. Vistas lateral (A) y medial (B) del hemisferio cerebral que muestran la distribución en la superficie de las arterias cerebrales anterior, media y posterior. (Tomado de Zivin JA. Approach to cerebrovascular diseases. In: Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine.* 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.)

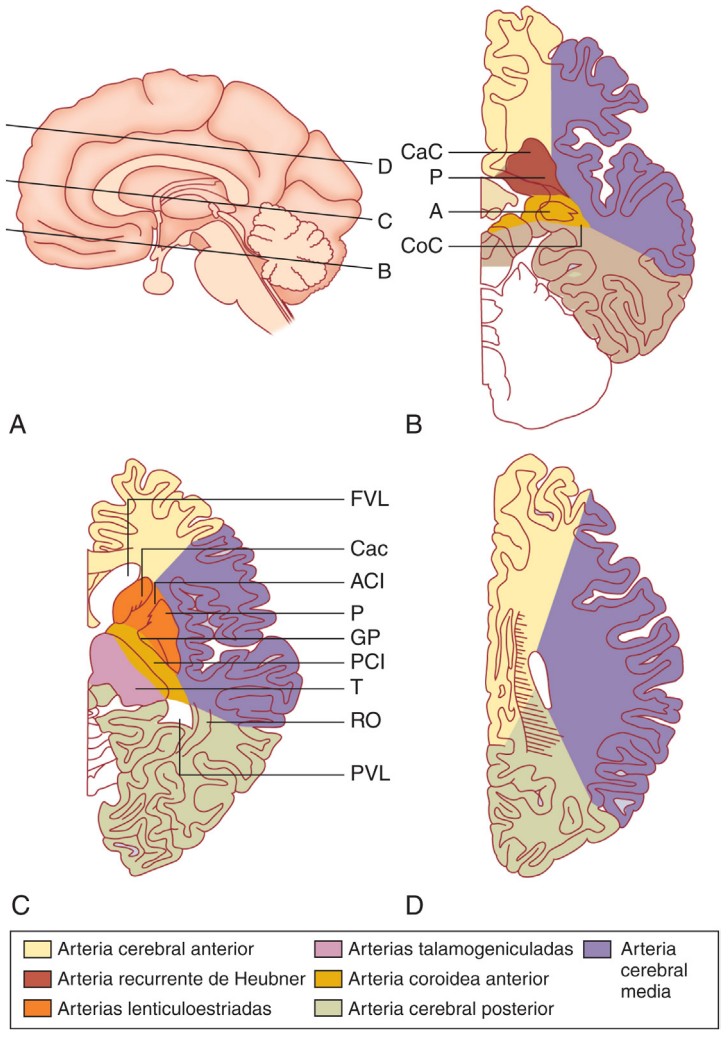

FIGURA 375-7. Irrigación arterial de las estructuras encefálicas profundas. A. Vista sagital del encéfalo que muestra los planos de tomografía computarizada (TC) a través de los cuales se tomaron **B, C y D. B.** Plano de TC a través de la cabeza del núcleo caudado (CaC), el putamen (P), la amígdala (A), la cola del núcleo caudado (CoC), el hipotálamo, el lóbulo temporal, el mesencéfalo y el cerebelo. **C.** Plano de TC a través del asta frontal del ventrículo lateral (FVL), la cabeza del núcleo caudado (CaC), los brazos anterior y posterior de la cápsula interna (ACI, PCI), el putamen (P), el globo pálido (GP), el tálamo (T), las radiaciones ópticas (RO) y el asta posterior del ventrículo lateral (PVL). **D.** Plano de TC a través del centro semioval. (Modificado de De Armond S, Fusco MM, Dewey MM. *Structure of the Human Brain, a Photographic Atlas.* 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1989, con autorización.)

Sistema venoso

El drenaje venoso del encéfalo se divide en sistema venoso superficial y profundo (figs. 375-10 y 375-11). Las estructuras profundas drenan al seno sagital inferior y la vena de Galeno que se unen para formar el seno recto, el cual circula a lo largo de la tienda del cerebelo para unirse al seno sagital superior en las tórculas. Las venas cerebrales drenan al seno sagital. Los dos senos transversos se extienden lateralmente desde las tórculas hacia el seno sigmoideo, que después forma la vena yugular. Frecuentemente, un seno transverso hipoplásico puede causar confusión si se sospecha trombosis del seno. En estos casos, la hendidura yugular del hueso occipital y el agujero yugular pueden ser más pequeños en el lado del seno transverso hipoplásico. Cada seno cavernoso rodea la arteria carótida interna ipsilateral. Las fibras del VI par craneal circulan en el seno cavernoso inferiores a la arteria carótida, y las fibras de los pares craneales III, IV, V1 y V2 circulan en su pared lateral. Los dos senos cavernosos se unen entre sí y drenan al seno petroso y después al seno sagital.

Fisiología

Flujo sanguíneo cerebral

El encéfalo, que se encuentra entre los tejidos corporales más activos metabólicamente, recibe cerca del 14% del gasto cardíaco en reposo. El metabolismo normal en reposo del tejido encefálico requiere 140 µmol de oxígeno y 24 µmol de glucosa por 100 g de tejido por minuto. Aunque el flujo sanguíneo total del encéfalo permanece constante en condiciones normales, el flujo regional cambia con la actividad mental, lo que a menudo se manifiesta por cambios en la actividad sináptica y proporciona la base para los estudios con resonancia magnética funcional o tomografía con emisión de positrones. Aproximadamente el 80% de la glucosa se utiliza para generar energía, y el resto se metaboliza a lactato o se usa para las actividades de síntesis. En el encéfalo se almacena poca glucosa, y su elevada demanda metabólica lo hace particularmente vulnerable a la reducción de oxígeno y flujo sanguíneo. El flujo sanguíneo cerebral medio en reposo es de 50 a 100 ml por 100 g de tejido encefálico por minuto. Si el flujo sanguíneo disminuye por debajo de este nivel, la función neuronal normal se suprime (es decir, las neuronas se hacen quiescentes eléctricamente). Si el déficit persiste, puede dar lugar a una lesión neurológica irreversible.

El flujo sanguíneo cerebral se regula mediante diversos mecanismos además de la actividad mental. El flujo sanguíneo cerebral global se mantiene constante a través de autorregulación. Esta relación autorreguladora se refleja en la ecuación flujo sanguíneo cerebral = resistencia cerebrovascular/presión arterial media. Si la presión arterial media disminuye, existe una reducción compensadora de la resistencia cerebrovascular (mediante dilatación de las arteriolas cerebrales) para mantener constante el flujo sanguíneo cerebral. Si la presión arterial media aumenta, existe un incremento compensador de la resistencia cerebrovascular (mediante constricción de las arteriolas cerebrales). Sin embargo, existen límites para la autorregulación cerebral. Con una presión arterial media superior a 150 mmHg, las arteriolas presentan una constricción máxima y el flujo sanguíneo cerebral aumenta. Con una presión arterial media por debajo de 50 mmHg, las arteriolas cerebrales están máximamente dilatadas y el flujo sanguíneo cerebral cae. En el seno de hipertensión crónica, la relación autorreguladora entre resistencia cerebrovascular y presión arterial media se desplaza hacia presiones

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

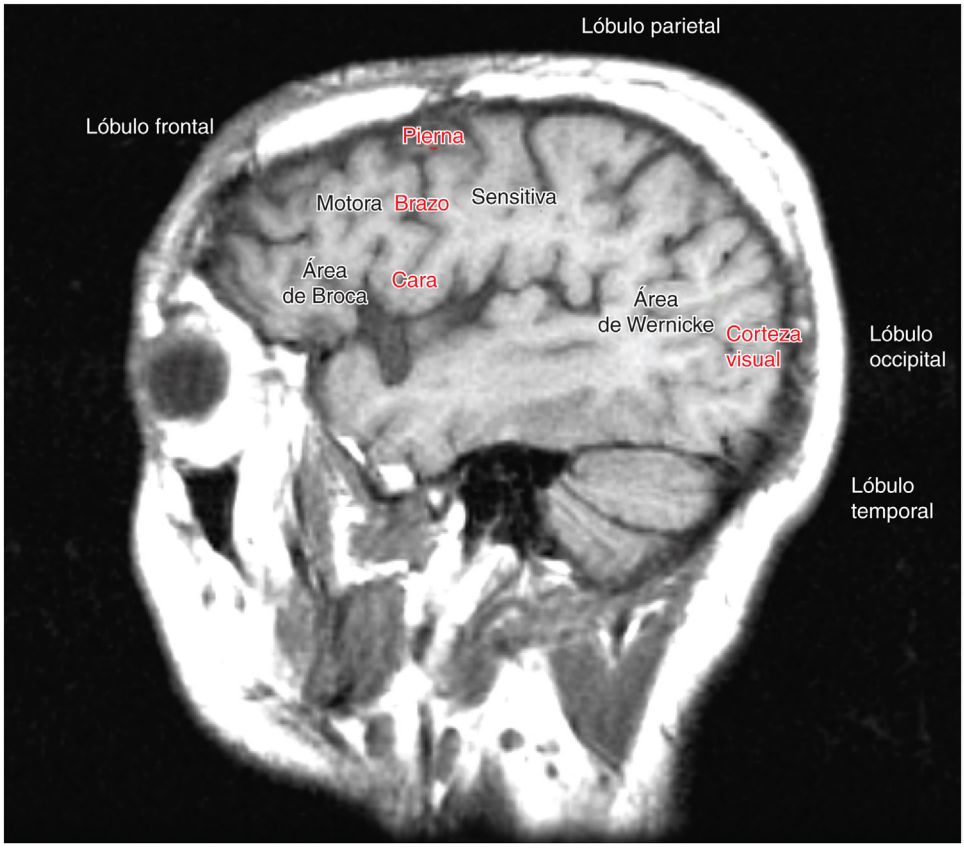

FIGURA 375-8. Resonancia magnética sagital, lateral, ponderada en T1, que muestra las áreas corticales motora, sensitiva, visual y del lenguaje.

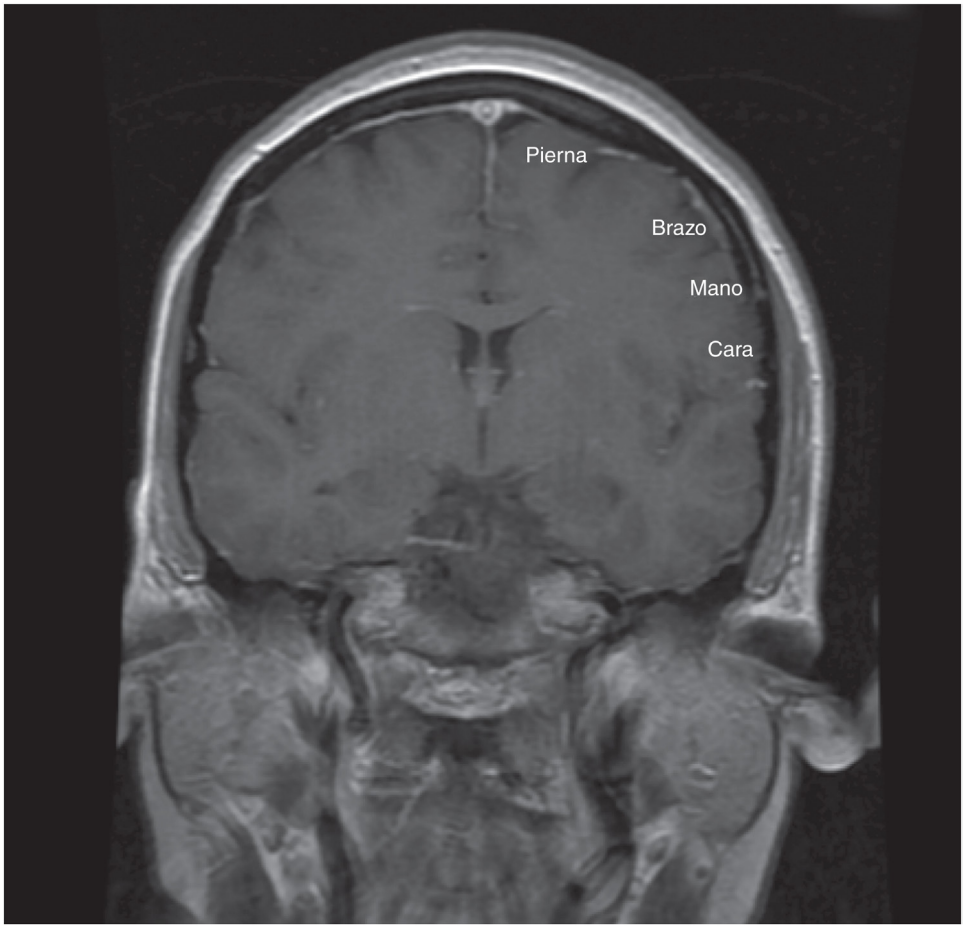

FIGURA 375-9. Resonancia magnética frontal, ponderada en T1, que muestra las áreas corticales para la pierna, el brazo, la mano y la cara.

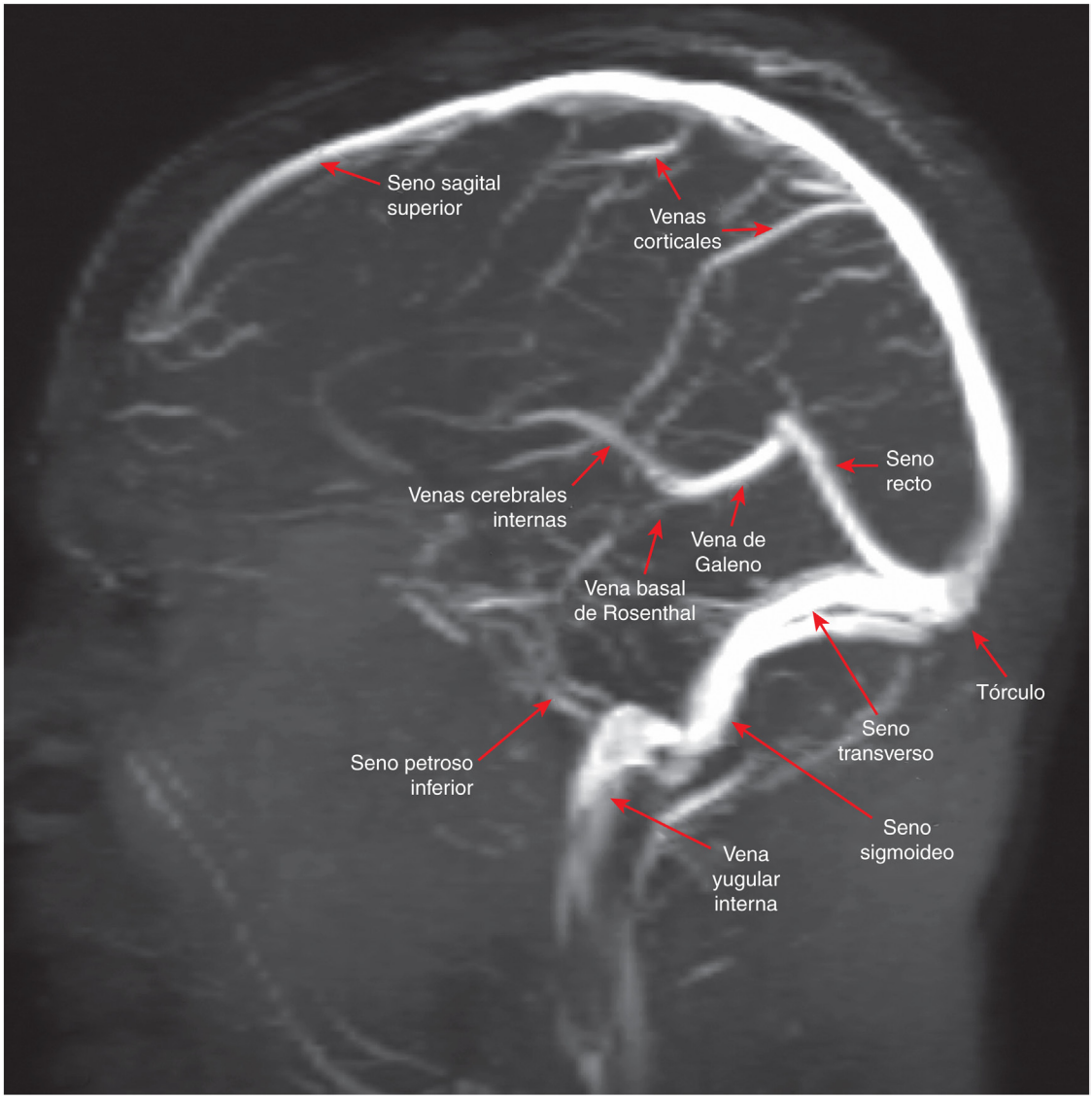

FIGURA 375-10. **Venografía por resonancia magnética parasagital que muestra las estructuras venosas.**

arteriales medias críticas más altas (es decir, el flujo sanguíneo cerebral cae a una presión arterial media más alta).

Los factores metabólicos también pueden influir en el flujo sanguíneo cerebral. La hipercapnia causa vasodilatación cerebral, y la hipocapnia causa vasoconstricción cerebral mediada por cambios en el pH del líquido extracelular encefálico. El flujo sanguíneo cerebral disminuye aproximadamente un 2% por cada 1 mmHg de disminución de la PCO_2. En pacientes que tienen hipertensión intracraneal y amenaza de herniación, puede usarse un corto período de hiperventilación (objetivo: PCO_2 arterial de 30 a 35 mmHg) como medida temporal hasta poder instaurar un tratamiento más definitivo. La respuesta es solo transitoria debido a la compensación del plexo coroideo, y el aumento de la $PaCO_2$ de rebote puede llevar a una elevación de la presión intracraneal cuando se suspende la hiperventilación.

Barrera hematoencefálica

El potencial de acción neuronal se desencadena dependiendo de las concentraciones relativas de Na^+, K^+ y Ca^{2+}, y también está modulado por el Mg^{2+} y diversos neurotransmisores. La barrera hematoencefálica es crítica para mantener el entorno necesario para la función neuronal normal. Anatómicamente, la barrera hematoencefálica está formada por las células endoteliales capilares, una membrana basal con pericitos y las plataformas perivasculares de los astrocitos. Las células endoteliales vasculares del encéfalo, que son el principal componente de la barrera hematoencefálica, están unidas por uniones estrechas y generalmente carecen de los canales de transporte que se encuentran en otras partes del cuerpo. Como consecuencia, la barrera hematoencefálica evita que las moléculas polares hidrófilas y las moléculas grandes de la sangre entren en el encéfalo. Por el contrario, el oxígeno y el dióxido de carbono cruzan rápidamente la barrera hematoencefálica. Los nutrientes, las toxinas y los fármacos pueden cruzar la barrera por simple difusión, según la concentración de gradiente mediante moléculas transportadoras (transporte facilitado) o por mecanismos dependientes de energía (transporte activo). La glucosa es la única fuente de energía del encéfalo. El transporte de glucosa en el encéfalo se realiza mediante transporte facilitado no dependiente de energía (isotipo 1 del transportador de glucosa [Glut1]). En el seno de isquemia puede afectarse la función de las células endoteliales y fallar la barrera hematoencefálica.

Unidad neurovascular

El concepto de unidad neurovascular es importante para entender las relaciones complejas entre las estructuras anatómicas y la integridad de la función encefálica. El término refleja las interrelaciones fisiológicas de los diversos componentes del encéfalo, como células endoteliales, músculo liso vascular, células adventicias, glía y neuronas. El concepto refleja la observación de que el pH local y la actividad neuronal pueden influir en el flujo sanguíneo cerebral local. Además de relacionar la actividad neuronal con el flujo sanguíneo y mantener la barrera hematoencefálica, la unidad neurovascular puede secretar diversos factores inmunitarios y neurotrópicos que influyen tanto en la función normal como en la respuesta del encéfalo a la lesión.

ISQUEMIA CEREBRAL

Debido a sus elevadas demandas metabólicas, la función encefálica depende completamente de su aporte de sangre y oxígeno. Los síntomas clínicos siguen a la caída del flujo sanguíneo global o regional por debajo del nivel crítico de 50 ml por 100 g por minuto. Si el aporte de sangre y oxígeno se restablece rápidamente, no se produce lesión neuronal permanente, como en un desmayo (cap. 49) en el seno de una reducción global del aporte de sangre y oxígeno, o en un ataque isquémico transitorio

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

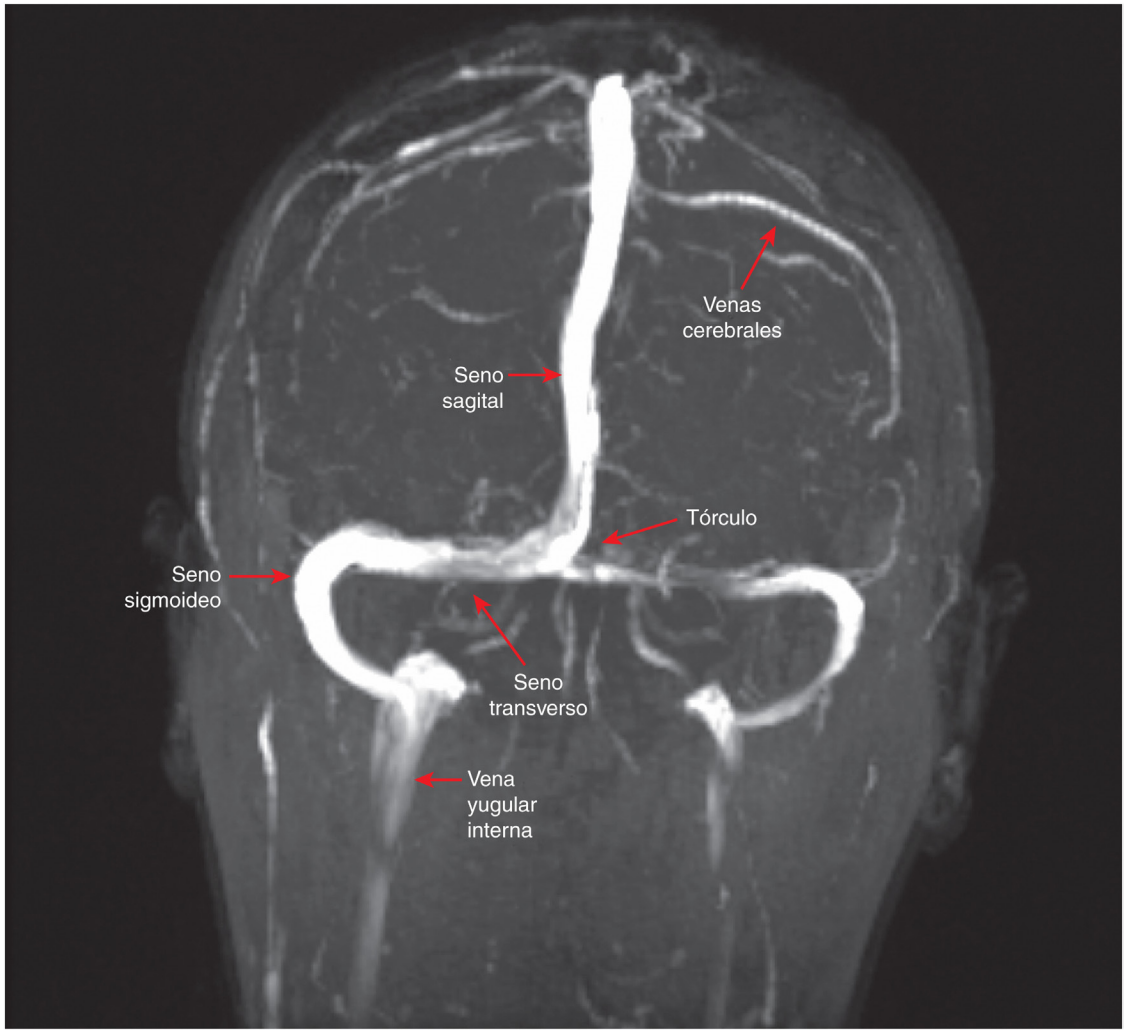

FIGURA 375-11. **Venografía por resonancia magnética anteroposterior que muestra las estructuras venosas.**

(cap. 376) con una reducción local y breve del flujo sanguíneo cerebral. Ciertos grupos de neuronas pueden ser particularmente vulnerables a la lesión hipóxico-isquémica (p. ej., regiones del hipocampo, células de Purkinje cerebelosas y capas neocorticales III, V y posiblemente VI). La lesión hipóxico-isquémica puede ser global, difusa o focal. En pacientes estables que no están hipoxémicos, la administración de oxígeno suplementario no es útil.

LESIÓN ISQUÉMICA GLOBAL

La lesión isquémica global se produce en el seno de un colapso cardiovascular completo, como en la fibrilación ventricular, la disociación electromecánica y la asistolia (cap. 50). Algunas neuronas son particularmente vulnerables a la lesión isquémica y se lesionarán de forma selectiva, mientras que otras neuronas separadas solo por milímetros pueden estar preservadas. En el seno de hipotensión, las áreas del encéfalo entre los territorios de las principales arterias, es decir, entre la arteria cerebral anterior y la arteria cerebral media (en la corteza frontal y la sustancia blanca subcortical adyacente), entre la arteria cerebral media y la arteria cerebral posterior (en la corteza parietooccipital y la sustancia blanca subcortical adyacente), y entre las arterias penetrantes de las ramas distales de la arteria cerebral media y las arterias lenticuloestriadas (sustancia blanca hemisférica profunda, centro semioval) son especialmente vulnerables y se denominan áreas limítrofes.

La duración de la anoxia, la duración de la reanimación cardiopulmonar (RCP) y la causa de la parada cardíaca se relacionan con el pronóstico después de RCP (caps. 50 y 373), pero ninguno de estos factores discrimina con exactitud entre pacientes que tendrán un pronóstico malo o uno favorable. El pronóstico tampoco puede basarse en las circunstancias de la RCP ni en la elevación de la temperatura corporal solas. El estado epiléptico mioclónico en el primer día tras la parada cardíaca implica un mal pronóstico, al igual que la ausencia de reflejo pupilar o corneal y la respuesta motora extensora 3 días después de la parada cardíaca en los pacientes que permanecen comatosos. La ausencia bilateral de respuestas evocadas somatosensitivas corticales en los primeros 1-3 días también presagia un mal pronóstico.

La parada cardíaca extrahospitalaria conlleva un peor pronóstico si no se instaura rápidamente una RCP eficaz. Después de reanimación de una parada cardíaca, un período de control de la temperatura por debajo de 37,8 °C puede mejorar el pronóstico neurológico si es posible iniciarlo rápidamente tras el ingreso hospitalario (cap. 50), y dicha hipotermia terapéutica puede preferirse al enfriamiento a una temperatura inferior.[A1] Si se lesiona irreversiblemente la corteza cerebral, pero está preservado el control troncoencefálico relativamente resistente de la respiración y la regulación cardiovascular, el paciente puede entrar en estado vegetativo persistente (cap. 373).

LESIÓN HIPÓXICA DIFUSA

La hipoxia difusa puede alterar la cognición, causar confusión, alterar la conciencia y conducir a coma, que puede ser irreversible. Las causas pueden ser viajar a altitudes elevadas, anemia grave y neumopatía. Los síntomas generalmente se presentan cuando la PaO_2 cae abruptamente a menos de 40 mmHg. El aumento del flujo sanguíneo cerebral puede compensar parcialmente una reducción lenta de la PaO_2, la cual puede causar síntomas si disminuye adicionalmente o de forma rápida.

LESIÓN ISQUÉMICA FOCAL

La lesión isquémica focal está causada por la oclusión de una arteria cervical o intracraneal que irriga el encéfalo. Aunque esta lesión puede ocurrir por muchas causas (como infección, inflamación, trastornos metabólicos, traumatismo y trastornos hematológicos), la mayor parte de los accidentes cerebrovasculares se relacionan con oclusión trombótica o embólica (fig. 375-12). Si el flujo no se restablece en unos minutos, frecuentemente se produce un área central de lesión encefálica irreversible. El área circundante sufrirá una lesión que no es irreversible y su tamaño es variable dependiendo de la arteria afectada y de la integridad de las colaterales en las que se reduce el flujo sanguíneo. En esta área, denominada penumbra, el encéfalo está

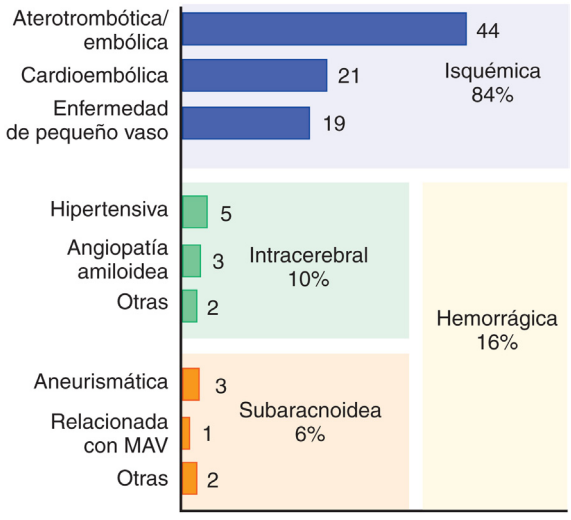

FIGURA 375-12. Clasificación de la enfermedad cerebrovascular según su causa. MAV, malformación arteriovenosa. (Tomado de Zivin JA. Approach to cerebrovascular diseases. In: Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine.* 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.)

eléctricamente quiescente, lo que contribuye al déficit neurológico resultante. Debido a que el pH del líquido extracelular es bajo en la zona de penumbra, los vasos están máximamente dilatados y la respuesta autorreguladora cerebral es ineficaz. Al fijarse la resistencia cerebrovascular en la zona de penumbra, cualquier descenso en la presión arterial media puede reducir más su flujo sanguíneo, extendiendo así el volumen de tejido encefálico infartado. Diversas técnicas de neuroimagen pueden ayudar a distinguir el tejido encefálico penumbra del infartado (es decir, resonancia magnética de difusión-perfusión, tomografía computarizada de perfusión), pero no se han estandarizado y aún no han demostrado ser esenciales para las decisiones clínicas en relación con el uso de tratamiento trombolítico intravenoso. La identificación de tejido viable en las zonas con perfusión reducida puede guiar el uso de la trombectomía endovascular en el contexto de las oclusiones de grandes vasos.[12] Muchas presuntas estrategias neuroprotectoras, orientadas a preservar el tejido encefálico isquémico hasta que exista reperfusión a través del flujo colateral, han fracasado en ensayos clínicos.

BIOPATOLOGÍA

La oclusión permanente de una arteria cerebral da lugar a necrosis de las neuronas, la glía y las células endoteliales que irriga (pannecrosis). Macroscópicamente, el área del encéfalo infartado puede estar pálida, o hemorrágica si se ha producido un sangrado secundario. Con el tiempo, la lesión se hace cavitaria (encefalomalacia). En el examen microscópico, las neuronas isquémicas inicialmente aparecen pequeñas y anguladas. El citoplasma se hace eosinofílico de forma homogénea, y el núcleo se vuelve oscuro y picnótico. A medida que mueren las células endoteliales, pueden aparecer áreas asociadas de hemorragia petequial. Una reacción inflamatoria inicial puede conducir a oclusiones microvasculares, de modo que el flujo al tejido isquémico puede no restablecerse, aunque se elimine un trombo proximal (fenómeno de no reflujo). Los leucocitos que infiltran el tejido isquémico también pueden liberar interleucinas y citocinas, que pueden contribuir a lesión citotóxica. Los macrófagos sanguíneos comienzan a alcanzar el tejido infartado, y la neovascularización es máxima después de unas 2 semanas. La eliminación de detritos celulares mediada por macrófagos es máxima alrededor de 3-4 semanas después del infarto. Después, los astrocitos forman una cicatriz glial alrededor del área del infarto.

Puesto que el encéfalo no tiene reserva de aporte energético, los procesos neuronales y gliales dependientes de energía se detienen poco después de la privación aguda de sangre y oxígeno. Los iones calcio entran en las neuronas despolarizadas y la glía, donde activan segundos mensajeros, como lipasas y proteasas, liberando así ácidos grasos libres y generando radicales libres, que degradan los orgánulos y membranas celulares. Las neuronas despolarizadas también liberan a las sinapsis altos niveles de neurotransmisores excitadores, como glutamato, y conducen a una mayor despolarización neuronal y entrada de calcio. Una vez iniciada esta cascada, las neuronas aún pueden degenerar con el tiempo mediante apoptosis (muerte celular programada), aunque se haya restablecido el flujo sanguíneo.

HEMORRAGIA CEREBRAL

La hemorragia subaracnoidea, que es un sangrado entre las cubiertas pial y aracnoidea del encéfalo, se relaciona más frecuentemente con la rotura de un aneurisma (cap. 377).[13] Los aneurismas cerebrales pueden aparecer espontáneamente o como resultado de infección o traumatismo. Son más frecuentes en los familiares de primer grado de los pacientes con aneurisma cerebral y en ciertos trastornos, como la enfermedad poliquística renal autosómica dominante (cap. 112) y el síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IV (cap. 239). Los aneurismas no infecciosos se sitúan característicamente en los puntos de ramificación de las arterias cerebrales principales: arteria cerebral anterior-arteria comunicante anterior, arteria carótida interna-arteria comunicante posterior, bifurcación de la arteria cerebral media y punta de la arteria basilar. La lesión encefálica inicial puede estar causada por un aumento agudo de la presión intracraneal, con lesión isquémica tardía relacionada con el desarrollo de vasoespasmo después de 7-10 días. La interferencia en la absorción del líquido cefalorraquídeo en las granulaciones aracnoideas puede llevar a hidrocefalia comunicante. Un coágulo en el tercero o cuarto ventrículo o en el acueducto cerebral puede causar hidrocefalia obstructiva.

Las causas más frecuentes de hemorragias encefálicas intracerebrales parenquimatosas son la hipertensión (cap. 64) y la angiopatía amiloidea cerebral.[14] Son menos frecuentes un sinnúmero de posibles causas vasculares y no vasculares, como malformaciones vasculares, vasculitis (cap. 249), trombosis de senos venosos y coagulopatías (caps. 158, 159 y 160). Algunos tumores (p. ej., melanoma [cap. 188] y carcinoma de células renales [cap. 182]) pueden manifestarse inicialmente como una hemorragia intracerebral. La hemorragia intracerebral hipertensiva aparece en áreas características del encéfalo (es decir, ganglios basales, tálamo, base de la protuberancia y cerebelo). En cambio, la hemorragia intracerebral relacionada con angiopatía amiloidea es característicamente lobular y se localiza más cerca de la superficie cortical. Sin estudios secuenciales de neuroimagen que muestren un área inicial de lesión isquémica, las hemorragias lobulares pueden ser difíciles de distinguir de un infarto hemorrágico. En los pacientes con angiopatía amiloidea cerebral, las secuencias de resonancia magnética cerebral ponderada en susceptibilidad pueden revelar microhemorragias previas en la unión sustancia gris-blanca.

EDEMA CEREBRAL

Cuando las neuronas y la glía se lesionan debido a isquemia, el metabolismo energético falla y las células ya no pueden mantener los gradientes iónicos normales entre el compartimento intracelular y extracelular. El resultado es edema citotóxico, en el cual las células se hinchan poco después de la lesión. Pueden afectarse las neuronas, la glía y las células endoteliales. El edema vasógeno, que puede aparecer como resultado de alteración de la barrera hematoencefálica debido a lesión del endotelio, permite el paso de moléculas grandes a través de la barrera, que consiguen acceder al encéfalo. El edema generalmente es máximo entre 48 y 72 h después del inicio de la lesión isquémica. En los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico, el desarrollo de edema citotóxico puede conducir a un aumento de presión intracraneal y, cuando es grave, a herniación. Puede considerarse la craneotomía en pacientes seleccionados para aliviar la presión hasta que el edema remita.

Las neuronas, la glía y las células endoteliales también se lesionan en el seno de hemorragia intracerebral. La propia hemorragia es una lesión ocupante de espacio que también puede asociarse con edema citotóxico y vasógeno. El efecto de masa de las hemorragias cerebelosas puede comprimir el cuarto ventrículo (llevando por ello a hidrocefalia obstructiva), comprimir el tronco del encéfalo (por tanto, comprometiendo el sistema activador reticular y alterando el nivel de conciencia) o causar herniación. La evacuación urgente de las hemorragias cerebelosas puede salvar la vida y dejar a los pacientes que sobreviven con poca o ninguna afectación funcional a largo plazo. En comparación, la evacuación quirúrgica de la hemorragia intracerebral no tiene un valor probado (cap. 377), aunque la cirugía mínimamente invasiva se muestra prometedora.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, et al. Hypothermia versus normothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2021;384:2283-94.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *Lancet*. 2020;396:129-42.
2. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart disease and stroke statistics-2022 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145:e153-639.
3. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20:795-820.
4. Ahmad FB, Anderson RN. The leading causes of death in the US for 2020. *JAMA*. 2021;325:1829-30.
5. Roth GA, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1736-88.
6. Joundi RA, Smith EE, Yu AYX, et al. Temporal trends in case fatality, discharge destination, and admission to long-term care after acute stroke. *Neurology*. 2021;96:e2037-47.
7. Lioutas VA, Ivan CS, Himali JJ, et al. Incidence of transient ischemic attack and association with long-term risk of stroke. *JAMA*. 2021;325:373-81.
8. Howard DPJ, Gaziano L, Rothwell PM, et al. Risk of stroke in relation to degree of asymptomatic carotid stenosis: a population-based cohort study, systematic review, and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2021;20:193-202.
9. Sabayan B. Primary prevention of ischemic stroke. *Semin Neurol*. 2022;42:571-82.
10. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52:e364-467.
11. Leng X, Leung TW. Collateral flow in intracranial atherosclerotic disease. *Transl Stroke Res*. 2023;14:38-52.
12. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2019;50:e344-418.
13. Claassen J, Park S. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2022;400:846-62.
14. Magid-Bernstein J, Girard R, Polster S, et al. Cerebral hemorrhage: pathophysiology, treatment, and future directions. *Circ Res*. 2022;130:1204-29.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

376 ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA

LARRY B. GOLDSTEIN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La enfermedad cerebrovascular se produce por una reducción del aporte sanguíneo al encéfalo. La lesión puede ser focal (relacionada con la oclusión de una sola arteria), multifocal (relacionada con la oclusión de varias arterias) o global. Aunque algunas características clínicas (p. ej., hipertensión grave, cefalea, alteración de la conciencia) indican hemorragia encefálica (cap. 377) más que isquemia, sin un estudio de imagen encefálico no es posible diferenciar los dos tipos de enfermedades. En ausencia de una enfermedad inflamatoria, como la vasculitis u otros trastornos infrecuentes, la afectación simultánea de más de una distribución vascular indica una fuente proximal de embolia (cardiógena o arterial proximal). La afectación de un único territorio vascular se debe a enfermedad estenooclusiva local (p. ej., ateroesclerosis) o a una fuente embólica proximal. La afectación en la distribución de una única arteria penetrante indica enfermedad intracraneal del tipo de la enfermedad de pequeños vasos, pero los accidentes cerebrovasculares isquémicos en esta distribución también pueden estar causados por enfermedad estenooclusiva arterial proximal o embolia.

La definición de accidente cerebrovascular isquémico es la de muerte celular encefálica, medular o retiniana, atribuible a isquemia con evidencia de lesión permanente, clínica, neuropatológica u observada en neuroimagen. Globalmente, cerca de un 85% de los accidentes cerebrovasculares se relacionan con enfermedad isquémica, el 44% son atribuibles a ateroesclerosis, el 21% a embolia cardiógena y el 20% a enfermedad de pequeños vasos.

El accidente isquémico transitorio (AIT) se define como un episodio breve de disfunción neurológica debido a isquemia cerebral focal, sin evidencia de una lesión tisular correspondiente. Los síntomas son similares a los de un accidente cerebrovascular isquémico. Aunque anteriormente se caracterizó como déficit transitorio con síntomas que persistían menos de 24 h, en el 30-40% de los pacientes que cumplen la definición clínica de AIT puede encontrarse evidencia de la lesión tisular correspondiente en la resonancia magnética (RM) encefálica.

EPIDEMIOLOGÍA

El accidente cerebrovascular (isquémico o hemorrágico) es la tercera causa de muerte en todo el mundo y la quinta en EE. UU.[1] También es una de las principales causas de discapacidad en el adulto. Además de la edad, la raza o etnia y los antecedentes familiares, existen ciertos factores del estilo de vida y enfermedades médicas que aumentan el riesgo de padecerlo (tabla 376-1; cap. 375). De ellos, la hipertensión es el factor de riesgo tratable más importante (cap. 64; v. tabla 376-1), y el riesgo de accidente cerebrovascular aumenta con el incremento de la presión arterial, sin que exista un efecto umbral. La diabetes (cap. 210) se asocia a una duplicación del riesgo (v. tabla 376-1). La fibrilación auricular (cap. 52; v. tabla 376-1) se relaciona hasta con un 25% de los accidentes cerebrovasculares isquémicos, y el riesgo absoluto varía en función de los factores de riesgo concomitantes.

TABLA 376-1 FACTORES FRECUENTES DE RIESGO DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

FACTORES	RIESGO ATRIBUIBLE A LA POBLACIÓN	REDUCCIÓN DEL RIESGO CON TRATAMIENTO
ESTILO DE VIDA		
Tabaquismo	12-14%	50% al año de dejar de fumar
Inactividad física	30%	Ninguna probada
Consumo excesivo de alcohol	7%	Ninguna probada
MÉDICOS		
Hipertensión	> 90%	32%
Diabetes	5-27%	Ninguna probada
Fibrilación auricular	2-24%	64%
Estenosis carotídea	2-7%	50%
Anemia falciforme	—	91% con tratamiento transfusional en niños

Datos tomados de Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011;42:517-584.

En un 5-10% de las personas mayores de 65 años se encuentra estenosis de la arteria carótida extracraneal, que se asocia a cerca del 10% de todos los accidentes cerebrovasculares isquémicos. La estenosis carotídea asintomática no tratada supone solo un 1-2% de riesgo anual de accidente cerebrovascular y, con el tratamiento médico estándar, el riesgo se reduce a tan solo un 0,5% anual.[2] Los accidentes cerebrovasculares también son una complicación de la anemia falciforme (cap. 149), aunque este riesgo se reduce drásticamente con tratamiento transfusional en niños de alto riesgo. Al contrario de lo que sucede con la cardiopatía coronaria, la asociación global entre hipercolesterolemia y riesgo de accidente cerebrovascular es menos clara. En la población general, el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico se asocia a niveles más altos de colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad, mientras que el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico se ha asociado a valores más bajos.

Otros factores asociados al riesgo de accidente cerebrovascular son las cefaleas migrañosas con aura (cap. 367), sobre todo en mujeres fumadoras y que toman anticonceptivos orales, las concentraciones elevadas de homocisteína o lipoproteína (a), la terapia hormonal sustitutiva posmenopáusica (cap. 222), los trastornos de la coagulación (cap. 67), la infección sistémica (cap. 61), la insuficiencia renal (cap. 116), los valores bajos de vitamina D (caps. 199 y 226) y factores ambientales, incluida la contaminación atmosférica.

BIOPATOLOGÍA

En los pacientes que sufren un AIT y que por definición tienen un riesgo elevado de tener un accidente cerebrovascular isquémico en los días o semanas siguientes, o que padecen un accidente cerebrovascular isquémico, es fundamental distinguir entre las principales causas fisiopatológicas (es decir, aterotrombótico, cardioembólico, de pequeños vasos) para orientar la prevención secundaria.[3] La aterotrombosis debida a la ateroesclerosis es la causa más frecuente de AIT o accidente cerebrovascular relacionado con la enfermedad estenooclusiva en la distribución de una sola arteria. La isquemia puede producirse cuando la estenosis progresiva en la zona de una placa ateroesclerótica conduce a deterioro hemodinámico, afectando al tejido encefálico distal. En ocasiones, la hemorragia en la placa puede llevar a una oclusión arterial abrupta, y a veces el trombo que se ha formado en una placa ulcerada emboliza y ocluye una arteria distal. Sin embargo, la oclusión de una arteria cerebral no causa necesariamente una lesión isquémica encefálica. La sangre aún puede llegar al territorio irrigado a través de colaterales, ya sea a través del círculo (o polígono) de Willis o de anastomosis extracraneales-intracraneales (v. e-fig. 375-1).

La disección cervical se reconoce ahora frecuentemente gracias a las técnicas de imagen vascular no invasivas, como la angiografía por RM o la angiografía por tomografía computarizada (angio-TC). Otras arteriopatías, como la displasia fibromuscular (caps. 64, 66 y 110), también pueden provocar un accidente cerebrovascular isquémico único, en una distribución de grandes vasos. La ateroesclerosis de la aorta ascendente o el cayado aórtico puede conducir a la formación de un trombo, que, a su vez, puede embolizar a una arteria cerebral.

La fibrilación auricular es la causa aislada más frecuente de accidente cerebrovascular cardioembólico, con un riesgo anual del 3 al 5% si no se trata con anticoagulación, pero que disminuye hasta cerca de una cuarta parte con tratamiento anticoagulante (cap. 52). Otras causas cardíacas de embolia cerebral son los coágulos o vegetaciones en pacientes con cardiopatías valvulares (cap. 60), como los que tienen implantadas válvulas cardíacas protésicas mecánicas (cap. 60) o los que padecen endocarditis infecciosa (cap. 61), endocarditis no bacteriana (cap. 61), o trombos murales con miocardiopatía (cap. 47) o infarto de miocardio (IM), en particular el IM anteroseptal (cap. 58). La embolia paradójica de un coágulo venoso a través de un defecto cardíaco congénito, como el agujero oval permeable o una comunicación interauricular (cap. 55), es otra posible causa de accidente cerebrovascular embólico. La placa ateroesclerótica intracraneal en una arteria no estenótica también es una potencial causa de accidente cerebrovascular embólico.[4]

La enfermedad intracraneal de pequeños vasos puede dar lugar a accidente cerebrovascular isquémico en la distribución de un único vaso penetrante. Estos procesos generalmente afectan a estructuras profundas (p. ej., centro semioval, ganglios basales, tálamo, cápsula interna, protuberancia) y aparecen más frecuentemente en pacientes con hipertensión y diabetes. Clásicamente, los accidentes cerebrovasculares de pequeños vasos están causados por lipohialinosis, que es un engrosamiento de la pared vascular que produce disminución de la luz, pero también pueden deberse a aterotrombosis o embolia.

Los síntomas de accidente cerebrovascular isquémico empeoran en ocasiones durante las primeras horas o días, debido a diversos mecanismos. Por ejemplo, la disminución de la presión arterial sistémica reduce el flujo sanguíneo cerebral al encéfalo isquémico con perfusión marginal. En un contexto de enfermedad aterotrombótica, la arteria parcialmente ocluida puede progresar hasta la oclusión completa. Es posible una embolia recurrente, con origen arterial proximal o cardíaco. Durante los primeros días tras un accidente cerebrovascular isquémico a veces se produce edema cerebral, y el efecto de masa resultante puede llevar a deterioro clínico (cap. 375). Cuando la

reperfusión restablece el flujo sanguíneo en los vasos en los que la lesión isquémica original dañó el endotelio, bien a través de los vasos colaterales bien como resultado de una intervención terapéutica, puede producirse una hemorragia secundaria en un área que era fundamentalmente una zona de lesión isquémica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los déficits neurológicos que aparecen en un contexto de accidente cerebrovascular isquémico dependen del territorio vascular afectado (tabla 376-2) y de la causa subyacente. El accidente cerebrovascular embólico generalmente se caracteriza por la presencia de un déficit máximo en el inicio, mientras que el comienzo en un contexto de accidente cerebrovascular aterotrombótico puede ser más gradual o titubeante. Sin embargo, esta distinción no es muy útil para el diagnóstico en los pacientes individuales. Los síntomas transitorios en la misma distribución pueden ser causados por un AIT si no existe lesión tisular permanente.

Arteria carótida interna

La bifurcación de la arteria carótida común en las arterias carótidas interna y externa en el cuello es un lugar común de enfermedad ateroesclerótica (v. fig. 375-1). En la oclusión de la arteria carótida interna, los pacientes con círculo de Willis incompleto pueden presentar una importante pérdida de función motora y sensitiva contralateral que afecta a la cara, el brazo y la pierna. En pacientes con una arteria comunicante anterior intacta que puede irrigar la arteria cerebral anterior (v. fig. 375-2), la pierna está en ocasiones relativamente preservada, y la oclusión de la carótida interna puede ser clínicamente indistinguible de una oclusión de la arteria cerebral media. Si el segmento A1 de la arteria cerebral anterior está ausente en el lado opuesto a una oclusión de la arteria carótida interna, en un paciente con una arteria comunicante anterior intacta, también puede afectarse la pierna homolateral y la presentación se confunde a veces con una causa cardioembólica, porque están afectados ambos hemisferios. La oclusión de la arteria oftálmica homolateral es una potencial causa de ceguera en ese ojo. Los síntomas transitorios de isquemia, que clásicamente son descritos por los pacientes como «una sombra que baja sobre la vista», indican amaurosis fugaz. Otros síntomas frecuentes de la pérdida visual monocular transitoria incluyen oscurecimiento o visión borrosa en el ojo afectado. La hipoperfusión homolateral transitoria por estenosis de la arteria carótida interna de alto grado provoca AIT, consistentes en movimientos en un hemicuerpo que pueden confundirse con convulsiones. La hipotensión sistémica en un contexto de estenosis carotídea de alto grado puede producir lesión isquémica en la zona limítrofe entre las principales arterias intracraneales y en la zona frontera entre los territorios distales de los vasos corticales y penetrantes lenticuloestriados (cap. 375).

TABLA 376-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA

ARTERIA OCLUIDA	PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLÍNICAS FRECUENTES*
Arteria carótida interna	Pérdida de visión en el ojo homolateral Síndrome de la arteria cerebral media homolateral
Arteria coroidea anterior	Hemiparesia contralateral Afectación sensitiva contralateral Déficit del campo visual contralateral
Arteria cerebral anterior	Paresia contralateral pierna > brazo Déficit sensitivo contralateral pierna > brazo
Arteria cerebral media	Hemiparesia contralateral que afecta a cara y brazo > pierna Déficit sensitivo contralateral que afecta a cara y brazo > pierna Déficit del campo visual contralateral Afasia (hemisferio dominante) Negligencia hemiespacial contralateral (hemisferio no dominante o dominante)
Arteria cerebral posterior	Hemianopsia homónima contralateral (o cuadrantanopsia homónima superior o inferior) Déficit sensitivo contralateral (afectación talámica)
Punta de la arteria basilar	Pérdida visual central bilateral Confusión
Arteria basilar	Déficit homolateral de los pares craneales Hemiparesia contralateral Afectación sensitiva contralateral que afecta al brazo y/o la pierna Déficit de coordinación
Arteria vertebral, arteria cerebelosa posteroinferior	Afectación sensitiva homolateral en la cara Disfagia Síndrome de Horner homolateral Ataxia
Arteria cerebelosa superior	Ataxia de la marcha Ataxia de la extremidad homolateral Debilidad variable de la extremidad contralateral

*Nota: pueden no estar presentes todas.

Arteria coroidea anterior

La arteria coroidea anterior generalmente se origina en la porción supraclinoidea de la arteria carótida interna. Las causas de oclusión de la arteria coroidea anterior son similares a las de oclusión de las pequeñas arterias intracraneales. Los síntomas consisten en déficits motores y sensitivos contralaterales, y déficit visual contralateral, y este último puede aparecer aislado.

Arterias cerebrales

Alrededor del 2% de los accidentes cerebrovasculares están relacionados con la oclusión aislada de la arteria cerebral anterior (v. fig. 375-6 y 375-7). La oclusión del segmento A1 en los pacientes en los que el segmento A1 contralateral es hipoplásico o está ausente puede provocar afectación bilateral de la pierna, abulia e incontinencia urinaria, debido a infarto de ambos lóbulos frontales.

La arteria cerebral media es la más frecuentemente afectada en oclusiones relacionadas con la embolia cardiógena. Irriga las porciones laterales de los lóbulos frontal, parietal y temporal, así como los ganglios basales, y el brazo anterior y la rodilla de la cápsula interna. Las oclusiones de la arteria cerebral media se caracterizan por afectación de la cara y el brazo contralateral en mayor medida que de la pierna (v. fig. 375-6 a 375-8), a menudo acompañada de negligencia hemiespacial contralateral. Cuando está afectado el hemisferio dominante, el paciente puede tener afasia. Cuando afecta al lóbulo frontal, los pacientes suelen tener desviación conjugada homolateral de los ojos, que puede forzarse pasando la línea media con estímulo intenso, maniobras oculocefálicas o estimulación calórica.

Las oclusiones de las ramas de la arteria cerebral media producen síndromes parciales. Por ejemplo, la oclusión de una rama de la arteria cerebral media con colaterales intactas causa afasia global sin déficit motor acompañante (es decir, «afasia global sin hemiparesia»). Las oclusiones de la rama anterior de la arteria cerebral media del hemisferio dominante pueden causar una afasia cortical de tipo motor, expresiva (de Broca), con preservación de la comprensión. La oclusión de la rama angular de la arteria cerebral media provoca afasia cortical de tipo receptivo (de Wernicke). Los infartos limítrofes pueden dar lugar a afasias transcorticales, caracterizadas por preservación relativa de la repetición.

Ambas arterias cerebrales posteriores nacen de la arteria basilar aproximadamente en el 75% de las personas (v. fig. 375-3). En el 25% restante, uno o ambos segmentos P1 son hipoplásicos o están ausentes, y las arterias cerebrales posteriores se originan en la arteria carótida interna homolateral (también llamada circulación fetal). Sin imágenes vasculares, no es posible determinar si un infarto de distribución de la arteria cerebral posterior (v. figs. 375-6 a 375-8) está relacionado con una enfermedad de la circulación carotídea o vertebrobasilar. La arteria cerebral posterior y la arteria comunicante posterior irrigan el tálamo. Los infartos talámicos pueden producir hemianestesia contralateral y ataxia. Si se lesiona el núcleo subtalámico, es posible el hemibalismo contralateral. Un infarto del lóbulo occipital homolateral causa hemianopsia homónima contralateral, que puede ser parcial, dependiendo de la extensión de la lesión. El déficit del campo visual tiende a ser más uniforme en los dos ojos a medida que el área de lesión se amplía en sentido posterior (es decir, se acerca al polo occipital).

Arterias vertebral y basilar

La oclusión de la arteria basilar (v. figs. 375-3 y 375-4B) puede provocar un «síndrome de enclaustramiento» (cap. 373), en el que el paciente está despierto y alerta, porque el gris periacueductal puede recibir un riego sanguíneo separado, pero es incapaz de moverse o de comunicarse, excepto en lo que respecta a los movimientos oculares verticales, debido a la preservación de los núcleos coliculares en el mesencéfalo. Una localización frecuente de oclusión embólica es la parte superior de la arteria basilar. Los síntomas consisten en defectos del campo visual debidos a lesión occipital unilateral o bilateral y estados confusionales secundarios a afectación talámica.

Las oclusiones de las ramas penetrantes y circunferenciales de la arteria basilar y la arteria vertebral pueden producir diversos síntomas (v. tabla 376-2), dependiendo de la porción de la arteria afectada, y constituir varios síndromes mesencefálicos (e-fig. 376-1), pontinos (e-fig. 376-2) o bulbares (e-fig. 376-3), con sus correspondientes epónimos. La oclusión de la arteria cerebelosa superior produce ataxia troncal por infarto del vermis cerebeloso, con o sin ataxia de las extremidades homolaterales, que puede estar causada por infarto del hemisferio cerebeloso homolateral.

Pequeños vasos

La oclusión de un pequeño vaso penetrante intracraneal puede producir uno de los síndromes lagunares clásicos (tabla 376-3). Estos síndromes no son localizadores y aparecen por la oclusión de los pequeños vasos penetrantes de la circulación tanto anterior como vertebrobasilar. Los síndromes lagunares no son patognomónicos de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Síndrome de Claude

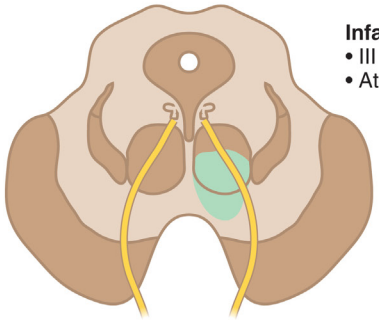

Infarto paramediano
- III nervio ipsilateral
- Ataxia contralateral

Síndrome de Benedikt

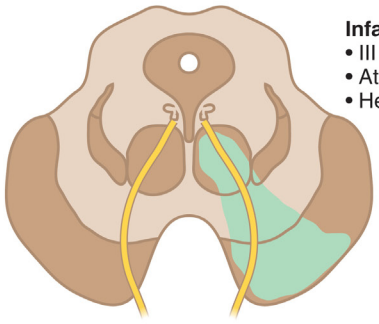

Infarto medial
- III nervio ipsilateral
- Ataxia contralateral
- Hemiparesia contralateral

Síndrome de Weber

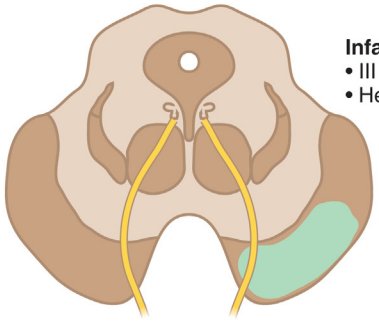

Infarto basal
- III nervio ipsilateral
- Hemiparesia contralateral

Síndrome de Raymond



Infarto mediolateral
- Oftalmoplejía internuclear ipsilateral
- Hemiparesia contralateral
- VII nervio NMS contralateral
- Tacto ligero/propiocepción contralaterales
- +/– dolor contralateral/temperatura (con Horner ipsilateral)

Síndrome de Foville

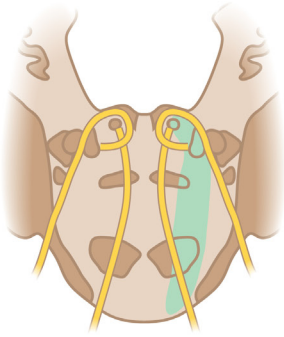

Infarto mediolateral
- VII nervio NMI ipsilateral
- Parálisis de la mirada conjugada ipsilateral
- Hemiparesia contralateral

Síndrome de Millard-Gubler

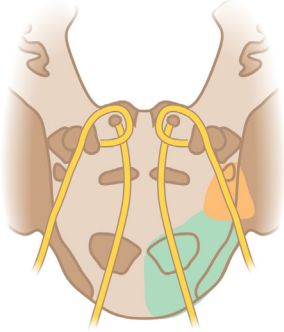

Infarto basal
- VII nervio NMI ipsilateral
- VI nervio ipsilateral
- Hemiparesia contralateral
- +/– dolor/temperatura contralateral

E-FIGURA 376-1. **Síndromes de accidente cerebrovascular mesencefálico.**

Síndrome de cautiverio

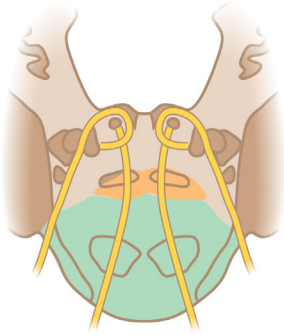

Infarto pontino basal bilateral
- VII nervio NMI bilateral
- VI nervio bilateral
- Cuadriplejía
- +/– tacto ligero/propiocepción bilaterales

E-FIGURA 376-2. **Síndromes de accidente cerebrovascular pontobulbar y pontino.** NMI, neurona motora inferior; NMS, neurona motora superior.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Síndrome de Déjerine

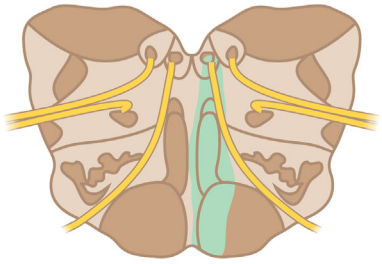

Infarto medial
- XII nervio ipsilateral
- Hemiparesia contralateral
- Tacto ligero/propiocepción contralaterales

Síndrome de Jackson

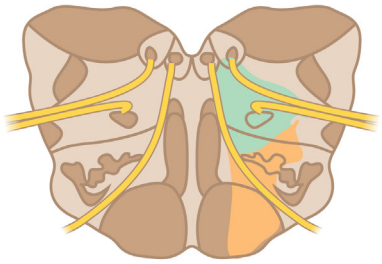

Infarto mediano lateral
- IX, X nervios ipsilaterales
- XII nervio ipsilateral
- Hemiparesia contralateral variable

Síndrome de Avellis

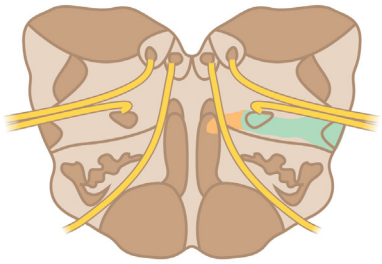

Infarto lateral
- IX, X nervios ipsilaterales
- Dolor contralateral, temperatura (Horner ipsilateral)
- +/– hemiparesia contralateral

Síndrome de Wallenberg

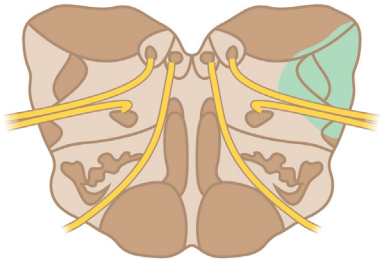

Infarto dorsolateral
- Anestesia facial ipsilateral
- Dolor contralateral, temperatura
- Horner ipsilateral
- IX, X ipsilaterales
- Ataxia ipsilateral (tracto olivocerebeloso)

E-FIGURA 376-3. **Síndromes de accidente cerebrovascular medular.**

TABLA 376-3 SÍNDROMES LAGUNARES

Accidente cerebrovascular motor puro
Accidente cerebrovascular sensitivo puro
Hemiparesia atáxica
Mano torpe-disartria

enfermedad intracraneal de pequeños vasos y pueden estar causados por una amplia variedad de afecciones, incluyendo embolias de una fuente arterial o cardíaca más proximal o una hemorragia cerebral (cap. 377).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de accidente cerebrovascular isquémico se basa en la realización de una anamnesis exacta y en la obtención de hallazgos clave en la exploración general y neurológica, y de datos de apoyo en estudios de laboratorio seleccionados (fig. 376-1). Suele establecerse un diagnóstico diferencial anatómico y fisiopatológico inicial basado en la historia del paciente. Los hallazgos en la exploración física y neurológica pueden apoyar o refutar las conclusiones iniciales basadas en la anamnesis, y precisar el diagnóstico diferencial.[5]

Anamnesis

El elemento indicador de accidente cerebrovascular isquémico agudo es el inicio abrupto de un déficit neurológico focal en la distribución de un territorio vascular específico. El diagnóstico diferencial más probable a menudo puede determinarse basándose solo en la anamnesis. Por ejemplo, un paciente con antecedentes de fibrilación auricular que desarrolla súbitamente dificultad para encontrar las palabras, asociada a hemiparesia y afectación sensitiva derechas, probablemente ha tenido una embolia cardiógena en la arteria cerebral media izquierda. Un paciente con inicio agudo de diplopía, vértigo y hemiparesia probablemente presente una lesión en el tronco del encéfalo.

Los objetivos de la anamnesis inmediata consisten en determinar el momento en que comenzaron los síntomas o la última vez que se supo que el paciente estaba bien, o bien en definir enfermedades médicas concomitantes, factores de riesgo, medicación, alergias y otras posibles causas de síntomas que podrían imitar un accidente cerebrovascular agudo. Puesto que un accidente cerebrovascular afecta a la capacidad del paciente para comunicarse, la anamnesis puede requerir la colaboración de un testigo del episodio. En el contexto de urgencias puede ser necesario diferir los detalles adicionales de los antecedentes médicos, familiares y sociales del paciente, aunque estos aspectos solo se consideran si la información es importante para la toma de decisiones relacionadas con el tratamiento agudo.

Exploración física

Una presión arterial muy elevada en el marco de déficit neurológico relacionado con los ganglios basales, el tálamo, la protuberancia o el cerebelo aumenta la probabilidad de una hemorragia encefálica (cap. 377). En un paciente con vértigo transitorio asociado a los movimientos del brazo izquierdo, una presión arterial baja en ese brazo indica síndrome de robo de la subclavia. La detección de un soplo cervical anterior contralateral a los síntomas y signos en un contexto de infarto en la distribución de la arteria cerebral media aumenta la probabilidad de estenosis carotídea sintomática. Un ritmo cardíaco irregular con o sin murmullo cardíaco puede indicar fibrilación auricular y etiología cardioembólica. El hallazgo de un émbolo de colesterol en la exploración del fondo de ojo es en ocasiones acorde con una fuente ateroembólica proximal. La oftalmoscopia también muestra indicios de enfermedad de vasos pequeños relacionada con la diabetes o la hipertensión (v. figs. 391-22 y 391-24).

La exploración neurológica general (cap. 366), con evaluación cognitiva, del lenguaje y de una eventual negligencia espacial, así como de pares craneales, función motora, sensibilidad, coordinación, marcha y reflejos, es importante tanto para registrar los déficits neurológicos como para aportar información importante en la determinación de la zona del encéfalo afectada por el accidente cerebrovascular y de la gravedad de la lesión. El uso de una valoración estandarizada, mediante graduación de la afectación neurológica, es útil para determinar la gravedad del accidente cerebrovascular, y los riesgos y beneficios de las intervenciones terapéuticas, valorar el pronóstico y observar la evolución de los pacientes de forma objetiva. La escala de accidentes cerebrovasculares de los National Institutes of Health, que es la más utilizada, es fiable y está bien validada. Los ítems individuales se suman para obtener la puntuación total.

Pruebas de laboratorio iniciales

Las pruebas de laboratorio contribuyen a excluir trastornos que pueden simular, complicar o conducir a un accidente cerebrovascular isquémico agudo (tabla 376-4). Las pruebas que deben realizarse en todos los pacientes con sospecha de accidente cerebrovascular son hemograma completo y recuento plaquetario, tiempo de protrombina/índice normalizado internacional (INR), tiempo de tromboplastina parcial activada, glucosa sanguínea, electrólitos séricos, pruebas de función renal, nivel de troponina y saturación de oxígeno. Debe realizarse un electrocardiograma urgente.

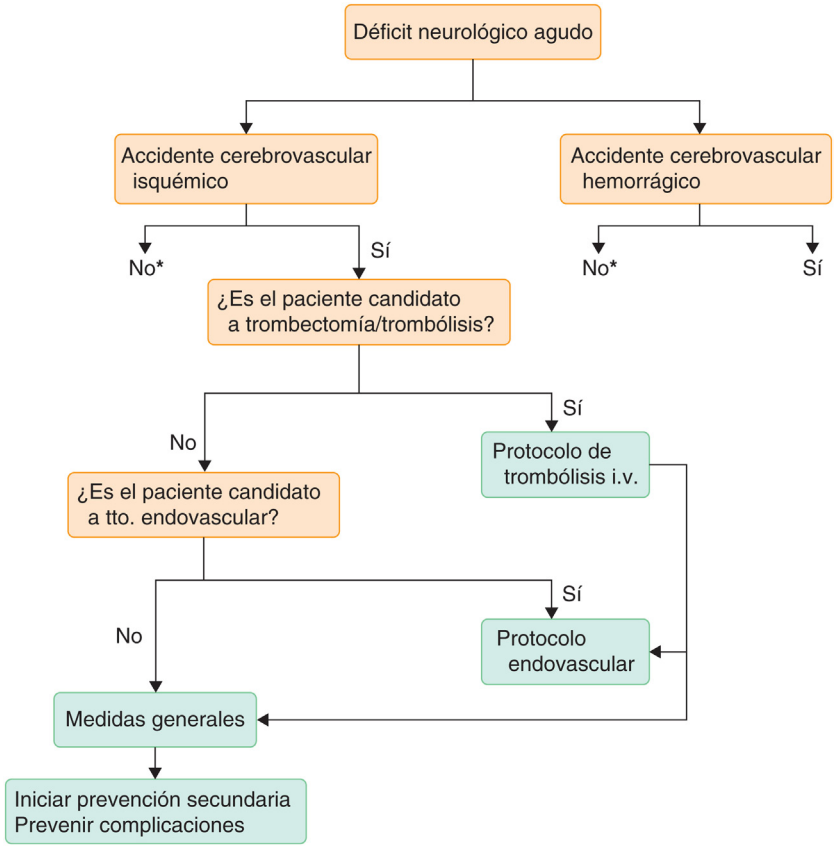

FIGURA 376-1. Abordaje del accidente cerebrovascular isquémico. *Si ambas opciones son No, investigue afecciones que imiten el accidente cerebrovascular (v. texto). i.v., intravenoso; tto., tratamiento. (Modificado de Goldstein LB. Modern medical management of acute ischemic stroke. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2014;10:99-104. Véase en el capítulo 377 el accidente cerebrovascular hemorrágico.)

TABLA 376-4 ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS INMEDIATOS: EVALUACIÓN DE UN PACIENTE CON POSIBLE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO AGUDO

TODOS LOS PACIENTES
TC cerebral sin contraste o RM cerebral
Glucosa sanguínea
Saturación de oxígeno
Electrólitos séricos/pruebas de función renal*
Hemograma completo con recuento plaquetario*
Marcadores de isquemia cardíaca (troponina)*
Tiempo de protrombina/INR*
Tiempo de tromboplastina parcial*
ECG*
PACIENTES SELECCIONADOS
Tiempo de trombina y/o tiempo de coagulación de ecarina o nivel de anti-Xa, si se sospecha que el paciente está tomando inhibidores directos de la trombina o inhibidores directos del factor Xa
Pruebas de función hepática
Detección sistemática toxicológica
Concentración de alcohol en sangre
Prueba de embarazo
Gasometría arterial (si se sospecha hipoxia)
Radiografía de tórax (si se sospecha neumopatía)
Punción lumbar (si se sospecha meningitis o si se sospecha hemorragia subaracnoidea, pero la TC es negativa para sangre)
Electroencefalograma (si se sospechan convulsiones)

*Aunque es deseable conocer los resultados de estas pruebas antes de administrar activador del plasminógeno tisular recombinante intravenoso, el tratamiento fibrinolítico no debe demorarse mientras se esperan los resultados a menos que: 1) exista sospecha clínica de una anomalía hemorrágica o trombocitopenia; 2) el paciente haya recibido heparina o warfarina, o 3) el paciente haya recibido otros anticoagulantes (inhibidores directos de la trombina o inhibidores directos del factor Xa).

ECG, electrocardiograma; INR, índice normalizado internacional; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

Tomado de Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44:870-947.

El paciente debe derivarse a obtención de TC o RM encefálica en cuanto sea posible. En pacientes con sospecha de oclusión de un gran vaso, deben realizarse una angio-TC o una angio-RM. En muchas unidades de accidente cerebrovascular, los pacientes son trasladados directamente desde la ambulancia a las pruebas de neuroimagen después de una valoración muy breve. En algunas comunidades también se están utilizando unidades móviles de accidente cerebrovascular con TC encefálica.

En pacientes seleccionados están indicadas pruebas adicionales. Por ejemplo, en las mujeres en edad fértil debe realizarse una prueba de embarazo. Si se sospecha posible abuso de drogas o alcohol, deben realizarse detección sistemática toxicológica y niveles de alcohol en sangre. En los pacientes que puedan estar recibiendo un inhibidor directo de la trombina o un inhibidor del factor Xa, el tiempo de trombina, el tiempo de coagulación de ecarina o el nivel de antifactor Xa pueden ser útiles para determinar si el paciente está anticoagulado. La velocidad de sedimentación globular apunta a una causa inflamatoria o una infección sistémica.

El hemograma completo aporta información acerca de la causa potencial del accidente cerebrovascular y las posibles intervenciones terapéuticas. Un aumento del recuento de leucocitos puede indicar una causa infecciosa del accidente cerebrovascular, como endocarditis infecciosa (cap. 61). La infección sistémica produce una reagudización de los síntomas previos de accidente cerebrovascular en un paciente que se había recuperado o en el que no se había reconocido previamente el accidente cerebrovascular. La policitemia (cap. 152) produce hiperviscosidad, que conduce a oclusión de los pequeños vasos intracraneales. La trombocitopenia, ya sea primaria o secundaria, puede producir trombos plaquetarios. El tiempo de protrombina/INR y el tiempo de tromboplastina activada son índices que revelan un trastorno de coagulación subyacente, y la trombocitopenia y los trastornos de coagulación pueden impedir el tratamiento con activador del plasminógeno tisular recombinante (rt-PA) o tenecteplasa intravenosos.

Tanto la hipoglucemia (cap. 211) como la hiperglucemia (cap. 210) provocan síntomas similares a los del accidente cerebrovascular. La alteración de la función renal (cap. 116) es un factor de riesgo de accidente cerebrovascular isquémico y puede aumentar los efectos adversos de los medicamentos trombolíticos y anticoagulantes. Las anomalías de otros electrólitos séricos (p. ej., hiponatremia; cap. 102) también dan lugar a síntomas neurológicos.

El electrocardiograma revela cambios indicativos de isquemia miocárdica aguda, así como fibrilación auricular, la causa más frecuente de accidente cerebrovascular embólico. El accidente cerebrovascular también puede dar lugar a diversas arritmias cardíacas. El IM agudo, especialmente el anteroseptal, se asocia a un riesgo más alto de embolia cardiógena y el accidente cerebrovascular agudo también puede precipitar un IM.

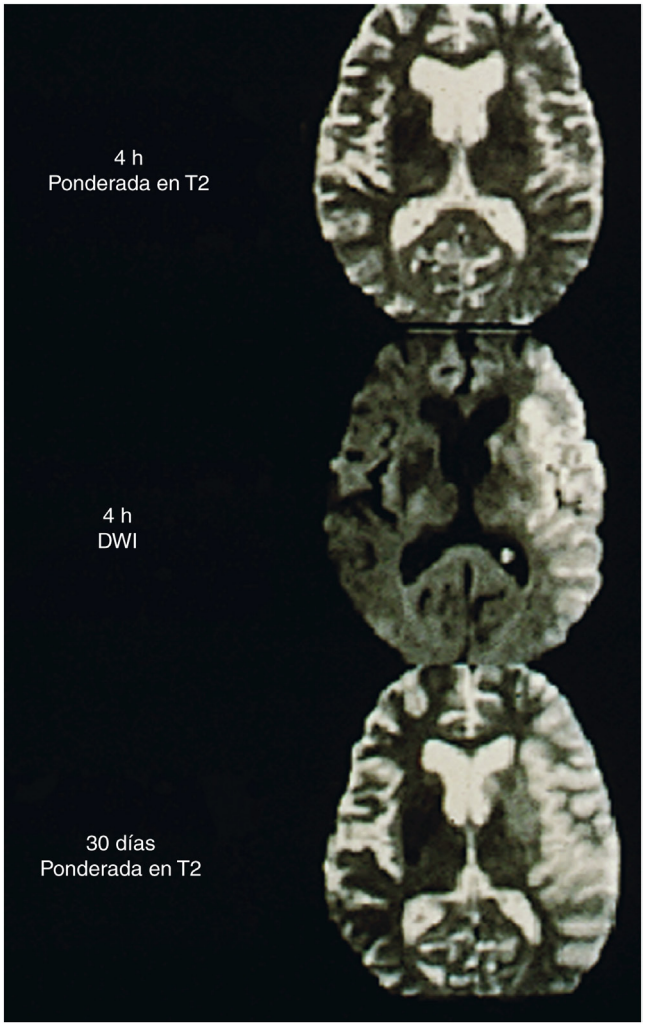

FIGURA 376-2. Resonancia magnética (RM) que muestra las posibles ventajas de la imagen ponderada en difusión (DWI) en relación con la RM convencional en un primer momento, después de una oclusión vascular. ***Arriba,*** **RM convencional ponderada en T2 4 h después del inicio de los síntomas, que parece normal.** ***Centro,*** **en el mismo momento, una DWI muestra anomalías en el hemisferio izquierdo.** ***Abajo,*** **la RM ponderada en T2 repetida 1 mes más tarde mostró un infarto en la misma localización que la DWI inicial. (Por cortesía de Gregory W. Albers, Stanford University, Stanford, Calif.)**

Generalmente, el nivel de troponina es adecuado para este propósito, especialmente porque permanece elevado varios días después del IM, cuando es más probable que se produzca una embolia a partir de un trombo mural. Los pacientes con accidente cerebrovascular agudo deben ser sometidos a monitorización con telemetría. El ecocardiograma urgente se realiza de forma selectiva.

Pruebas de imagen encefálicas

La TC o la RM encefálicas conforman una parte esencial de la evaluación de todos los pacientes con sospecha de accidente cerebrovascular isquémico. El diagnóstico por imagen puede localizar la zona dañada, distinguir una hemorragia cerebral de un accidente cerebrovascular isquémico e identificar lesiones masivas, como un tumor (cap. 175), un absceso (cap. 382) o un hematoma subdural (v. fig. 368-1), que pueden presentarse de forma aguda y simular un accidente cerebrovascular. La TC encefálica está amplia y rápidamente disponible, y proporciona la información necesaria para el tratamiento de la mayoría de los pacientes con accidente cerebrovascular agudo. La RM encefálica detecta zonas de lesión isquémica aguda no evidentes en la TC (fig. 376-2), pero no se realiza en pacientes que lleven implantes o dispositivos metálicos, como los marcapasos cardíacos antiguos no compatibles con la RM, y realizarla en pacientes inestables plantea serias dificultades.

Los cambios en la TC, como pérdida de distinción entre sustancia gris-blanca, pérdida de la banda insular y borrosidad de los bordes de los ganglios basales, pueden ser sutiles. La zona de lesión isquémica en la TC cerebral aparece como una hipodensidad relativa (fig. 376-3), en contraste con la hemorragia cerebral, que aparece hiperdensa en comparación con el parénquima cerebral circundante (v. fig. 377-5). La TC también detecta una hemorragia aguda en el espacio subaracnoideo, que puede ser indicativa de rotura aneurismática (v. fig. 377-3 y 377-4). El signo de la arteria cerebral media densa, o signo del punto, en el que la arteria aparece hiperdensa en la cisura de Silvio, indica un trombo en esos vasos.

Los hallazgos en la TC suelen ser normales en la fase aguda del accidente cerebrovascular isquémico, y la RM es más sensible para demostrar la lesión isquémica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

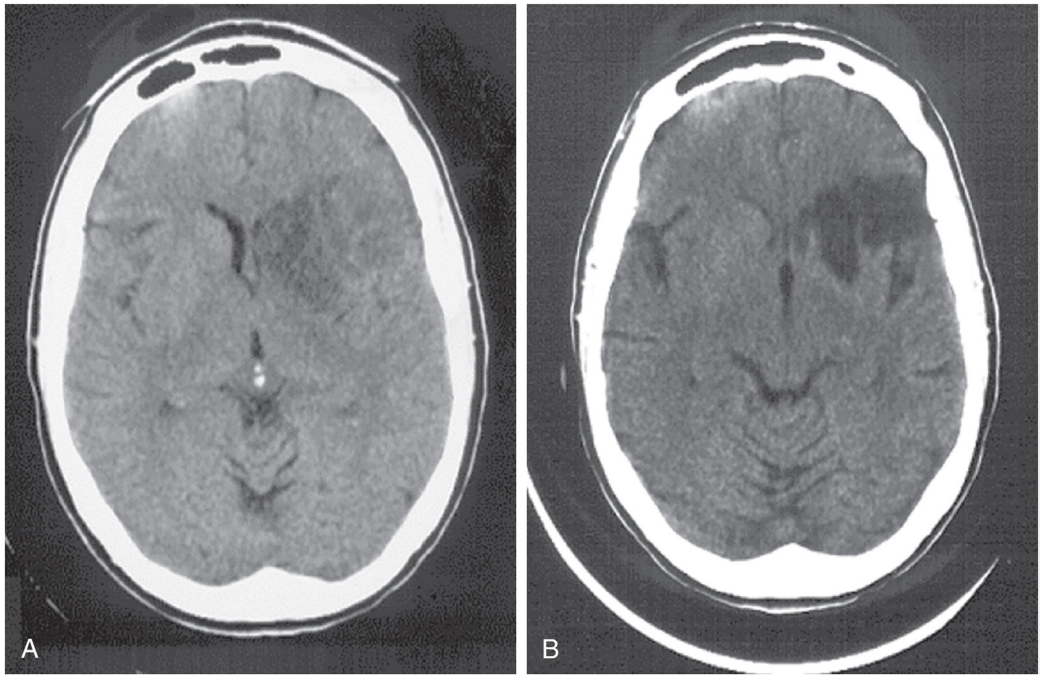

FIGURA 376-3. Tomografía computarizada. A. La tomografía computarizada (TC) de un paciente con infarto hemisférico izquierdo, de 6 a 24 h después del inicio de los síntomas, muestra una zona hipodensa en la región de los ganglios basales y compresión del asta frontal del ventrículo lateral. **B.** Una TC muestra el infarto crónico 1 año después; son visibles atrofia y pérdida de volumen tisular. (Por cortesía de Gregory W. Albers, Stanford University, Stanford, Calif.)

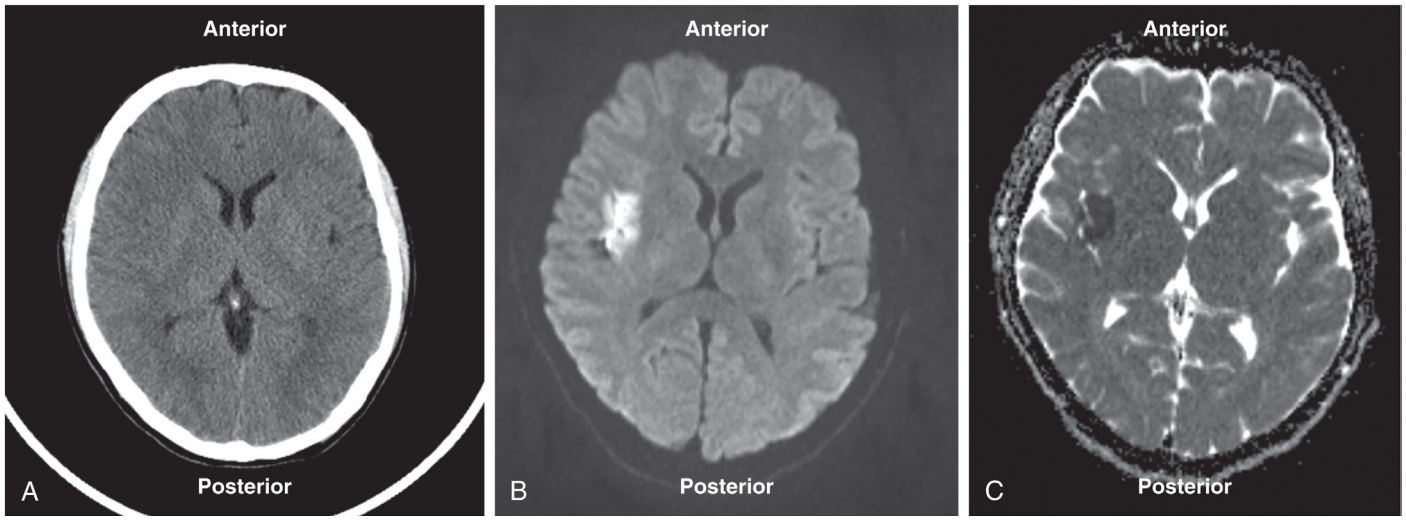

FIGURA 376-4. A. Tomografía computarizada. **B.** Resonancia magnética; secuencia de difusión. **C.** Resonancia magnética; mapa del coeficiente de difusión aparente (CDA). La tomografía computarizada no muestra signos de lesión isquémica. En el mapa de CDA aparece un área oscura que es una zona obvia de restricción de la difusión en la corteza frontotemporal derecha, congruente con un área de lesión isquémica aguda.

aguda (fig. 376-4). Puesto que la imagen de las estructuras de la fosa posterior en la TC encefálica a menudo aparece oculta debido a artefactos del rayo por los huesos petrosos, la RM también es más sensible para visualizar el tronco del encéfalo y el cerebelo. Los patrones de señal de la RM también pueden distinguir la lesión isquémica aguda de la subaguda y remota, diferenciar la hemorragia cerebral aguda de la remota e identificar otras afecciones no vasculares. Sin embargo, la RM no es necesaria antes del tratamiento con un agente trombolítico intravenoso, porque la TC permite excluir de forma fiable una hemorragia cerebral parenquimatosa y puede detectar otras afecciones frecuentes que simulan un accidente cerebrovascular, como una lesión masiva. La perfusión por TC o RM también puede ayudar a identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de la extracción endovascular de coágulos.

Punción lumbar

La punción lumbar raramente es necesaria en la evaluación de los pacientes con accidente cerebrovascular agudo. Ocasionalmente, en ciertos pacientes, la meningitis da lugar a un accidente cerebrovascular o a síntomas similares a él, y puede ser indicación de punción lumbar urgente, especialmente en el caso de la meningitis séptica por embolia cardiógena secundaria a endocarditis infecciosa. En pacientes con síntomas y signos de hemorragia subaracnoidea (cap. 377), como cefalea y meningismo, la TC encefálica generalmente muestra sangre en el espacio subaracnoideo. Sin embargo, si en la TC no consigue visualizarse una hemorragia subaracnoidea en un paciente en el que la sospecha clínica es alta, debe realizarse una punción lumbar.

Otras pruebas de imagen

La ecografía dúplex carotídea, que combina la imagen vascular en modo B con la medida de la velocidad del flujo sanguíneo, se usa frecuentemente para la detección sistemática de estenosis de la arteria carótida extracraneal, pero su indicación en el contexto agudo es infrecuente. Tanto la angio-TC como la angio-RM aportan una imagen vascular no invasiva de la circulación cerebral extracraneal e intracraneal, y en los pacientes en que se sospecha oclusión de un gran vaso y que podrían ser candidatos a trombectomía endovascular debe realizarse urgentemente uno de estos estudios. La angio-TC y la angio-RM son útiles para identificar disecciones de la arteria cervical en un paciente con cefalea, dolor cervical, y síntomas y signos congruentes con lesión isquémica homolateral. Si se considera una trombosis de senos, deben obtenerse imágenes de los senos venosos. La ecografía Doppler transcraneal es una alternativa para evaluar los vasos cerebrales proximales, pero en algunos pacientes no puede realizarse debido a una ventana ecográfica inadecuada.

La angiografía con catéter diagnóstica implica un riesgo de accidente cerebrovascular del 0,5-1,5%. Para el cribado en fase aguda de la oclusión de un gran vaso ha sido sustituida en gran medida en la fase aguda por las pruebas de imagen vascular no invasivas. Sin embargo, la angiografía con catéter es mejor que la angio-TC o la angio-RM para

visualizar vasos intracraneales más pequeños y para detectar vasculopatías intracraneales, como la vasculitis (cap. 249).

Diagnóstico diferencial

El factor indicador de accidente cerebrovascular isquémico agudo es el inicio abrupto de un déficit neurológico focal, frecuentemente atribuible a una zona del encéfalo irrigada por una arteria o arterias específicas. En algunos pacientes, sin embargo, el comienzo del accidente cerebrovascular isquémico es a veces incierto, y sus síntomas pueden ser anticipados por un AIT previo. La detección de un soplo arterial cervical homolateral también contribuye al diagnóstico. El accidente cerebrovascular embólico tiene su máxima gravedad característicamente al inicio, pero puede afectar a múltiples territorios vasculares. El diagnóstico de un accidente cerebrovascular embólico es posible que esté indicado, además, por un murmullo cardíaco, un ritmo cardíaco irregular o signos de émbolos en otros territorios vasculares.

También pueden manifestarse de forma aguda diversas enfermedades neurológicas. La migraña con aura (cap. 367) se asocia a déficits neurológicos focales, como afectación del habla, cambios visuales, vértigo, debilidad, entumecimiento y desequilibrio. Las crisis parciales (cap. 372) pueden tener síntomas negativos, como afasia y paresia, y un paciente con parálisis de Todd postictal puede parecer que ha tenido un accidente cerebrovascular. Como reto adicional en el diagnóstico, en los pacientes que sufren un accidente cerebrovascular agudo pueden aparecer crisis epilépticas. En un paciente sin un diagnóstico previo, el primer episodio de esclerosis múltiple (cap. 380) se asemeja en ocasiones a un accidente cerebrovascular. Las lesiones con efecto de masa, como neoplasias (cap. 175) y abscesos (cap. 382), generalmente se asocian a empeoramiento lentamente progresivo de los síntomas neurológicos, pero a veces se manifiestan de forma aguda. Los trastornos metabólicos, como la hipoglucemia (cap. 211) o la hiperglucemia (cap. 210), las exposiciones a toxinas (caps. 20 y 96) y las intoxicaciones medicamentosas (cap. 365) pueden causar síntomas focales similares al accidente cerebrovascular. Los síntomas que se asemejan a él también pueden ser manifestación de histeria, trastorno de conversión u otras enfermedades psiquiátricas.

TRATAMIENTO

El traslado rápido de las víctimas de accidente cerebrovascular a un hospital adecuado es fundamental.[6] Después de la estabilización respiratoria y hemodinámica inicial (cap. 92), el tratamiento de los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo se dirige a determinar sin demora (tabla 376-5) si es adecuado el tratamiento con rt-PA intravenoso (dosis total, 0,9 mg/kg; máximo, 90 mg; el 10% en bolo y el resto administrado en 1 h) o con trombectomía endovascular (tabla 376-6; v. fig. 376-1). Las directrices actuales recomiendan el tratamiento con un trombolítico intravenoso, aunque se disponga de tratamientos intraarteriales, pero el abordaje endovascular se recomienda y se considera habitual en pacientes seleccionados que presenten una oclusión de gran vaso emergente y que puedan ser tratados en centros con capacidad para aplicarlo.[7-9]

Trombólisis intravenosa

El rt-PA intravenoso administrado en las primeras 4,5 h desde el inicio de los síntomas no reduce la mortalidad, pero comporta una probabilidad más alta de mejores resultados neurológicos a los 3 meses en comparación con el placebo. El beneficio del rt-PA disminuye con el tiempo dentro de esta ventana de tratamiento de 4,5 h (e-fig. 376-4), con una razón de posibilidades para un resultado favorable a los 3 meses que disminuye de 2,55 para el tratamiento administrado entre 0 y 90 min, a 1,64 para entre 91 y 180 min, a 1,26 para entre 181 y 270 min, y a ningún beneficio estadístico para el tratamiento más allá de 4,5 h, excepto por el hecho de que los pacientes con tejido cerebral isquémico, pero aún no infartado en las imágenes, aún pueden beneficiarse si sus síntomas comenzaron entre 4,5 y 9 h o si se despertaron con síntomas.[A1] El tratamiento con rt-PA es eficaz y seguro en los pacientes con tratamiento crónico con anticoagulantes siempre que su INR sea de 1,7 o inferior y está contraindicado con un INR superior a 1,7. El tiempo de protrombina puede ser normal en los pacientes que han recibido un anticoagulante oral directo (inhibidor directo de la trombina o inhibidor directo del factor Xa), y no debe administrarse rt-PA a menos que las pruebas apropiadas sean normales. La tenecteplasa (bolo intravenoso único de 0,25 mg/kg, máximo 25 mg) puede considerarse como una alternativa más sencilla y de una sola dosis a la alteplasa,[A2] especialmente en pacientes que presenten un deterioro neurológico menor, sin una oclusión intracraneal importante, o que vayan a someterse a trombectomía mecánica (v. más adelante). La tenecteplasa dejó, sin embargo, de estar autorizada para esta indicación por la Food and Drug Administration de EE. UU. (FDA) en marzo de 2022.

El tratamiento con un trombolítico aumenta el riesgo de hemorragia intracraneal, pero el beneficio global incluye estos acontecimientos adversos, cuya frecuencia no aumenta significativamente durante la ventana de tratamiento de 4,5 h. El tratamiento con rt-PA intravenoso está contraindicado en algunos pacientes (tabla 376-7), con contraindicaciones relativas adicionales para el tratamiento entre 3 y 4,5 h (tabla 376-8). En los pacientes sin contraindicaciones, el tratamiento debe iniciarse lo antes posible con cualquier ventana terapéutica. El sulfato de magnesio prehospitalario no aporta beneficio alguno.

Tratamiento endovascular

Los accidentes cerebrovasculares causados por grandes oclusiones proximales tienden a beneficiarse menos del tratamiento con rt-PA intravenoso que las obstrucciones más distales o de pequeños vasos. Aunque puede obtenerse cierto beneficio adicional infundiendo rt-PA directamente en una oclusión intracraneal proximal en la circulación anterior, la trombectomía mecánica se ha convertido en el tratamiento habitual en los pacientes candidatos que son tratados en centros especializados en accidentes cerebrovasculares por oclusiones intracraneales proximales con tejido potencialmente salvable, incluso si ya habían recibido trombólisis, y aunque presenten grandes infartos.[A3-A7] Los datos globales de la trombectomía mecánica indican una mejora de los resultados funcionales, pero ninguna diferencia significativa en la hemorragia intracraneal sintomática o la mortalidad por todas las causas a los 90 días y a los 2 años en comparación con los cuidados estándar (incluido el rt-PA intravenoso). La mejora es más probable si el tratamiento endovascular se realiza más precozmente, pero se observa beneficio funcional incluso cuando los pacientes con oclusión de la arteria cerebral media o de la arteria carótida interna se tratan entre las 6 y las 16 h tras el inicio de los síntomas, cuando el encéfalo afectado está isquémico, pero no infartado.[A8]

TABLA 376-5 OBJETIVOS TEMPORALES PARA LA EVALUACIÓN Y EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO AGUDO

TIEMPO DESPUÉS DE LA LLEGADA AL SERVICIO DE URGENCIAS	OBJETIVOS
10 min	Valorar ABC, constantes vitales Administrar oxígeno si el paciente está hipoxémico Obtener una vía intravenosa Realizar estudios de laboratorio Hemograma completo, coagulación, electrólitos Comprobar el nivel de glucosa, tratar si está indicado Realizar una valoración de detección sistemática neurológica Activar el equipo de accidente cerebrovascular Solicitar TC* o RM encefálica con «código de accidente cerebrovascular» Realizar ECG de 12 electrodos
25 min	Revisar la anamnesis Establecer el tiempo de inicio o la última vez que el paciente fue visto en estado normal Realizar una exploración neurológica Escala de accidentes cerebrovasculares de los NIH
45 min	Revisar las pruebas de laboratorio Revisar los resultados de TC o RM encefálica Evaluar los criterios de inclusión y exclusión (v. tablas 376-7 y 376-8)
60 min	Revisar los riesgos y beneficios Obtener el consentimiento Comenzar la perfusión

*Debe obtenerse una TC/angiografía por TC si se sospecha una oclusión emergente de un vaso grande que pueda ser susceptible de tratamiento endovascular.
ABC, vías respiratorias, respiración, circulación; ECG, electrocardiograma; NIH, National Institutes of Health; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

TABLA 376-6 ADMINISTRACIÓN DE rt-PA PARA EL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO AGUDO*

Infunda 0,9 mg/kg (dosis máxima 90 mg) durante 60 min, con un 10% de la dosis administrada en bolo durante 1 min
Ingreso del paciente en una unidad de cuidados intensivos o una unidad especializada en accidentes cerebrovasculares para monitorización
Si el paciente presenta cefalea intensa, hipertensión aguda, náuseas o vómitos, o muestra empeoramiento en la exploración neurológica, detenga la perfusión (si se está administrando rt-PA i.v.) y realice una TC urgente
Mida la presión arterial y realice evaluaciones neurológicas cada 15 min durante y después de la infusión i.v. de rt-PA durante 2 h, luego cada 30 min durante 6 h y, a continuación, cada hora hasta 24 h después del tratamiento i.v. con rt-PA*
Aumente la frecuencia de determinaciones de la presión arterial si la presión arterial sistólica es > 180 mmHg o si la presión arterial diastólica es > 105 mmHg; administre antihipertensivos para mantener la presión arterial en estos niveles o por debajo
Retrase la colocación de sondas nasogástricas, sondas vesicales o catéteres de presión intraarteriales si el paciente puede manejarse de forma segura sin ellos
Realice una TC o una RM de seguimiento 24 h después del rt-PA i.v. antes de iniciar los anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios

*Aunque no está aprobada por la Food and Drug Administration de EE. UU. para esta indicación, puede considerarse la tenecteplasa (0,4 mg/kg en bolo i.v. único).
i.v., intravenoso; RM, resonancia magnética; rt-PA, activador del plasminógeno tisular recombinante; TC, tomografía computarizada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

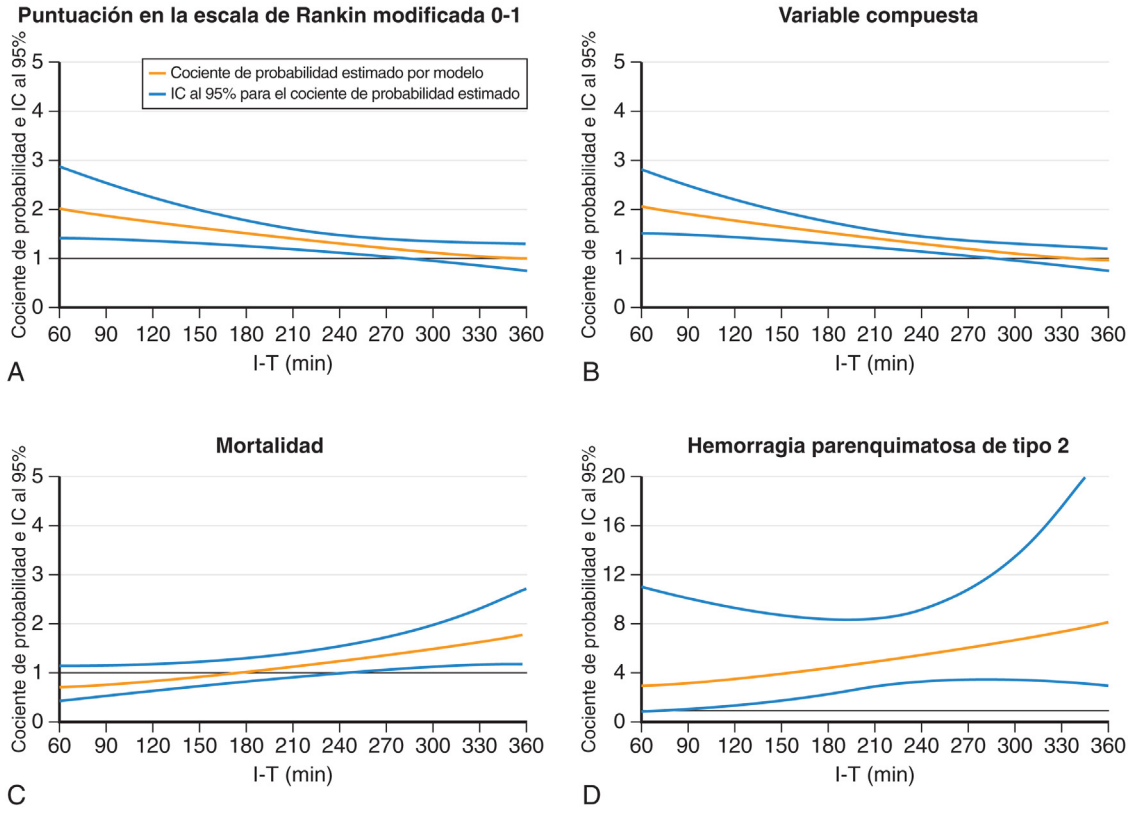

E-FIGURA 376-4. Relación entre el inicio del accidente cerebrovascular con retraso del tratamiento y el efecto del tratamiento con rt-PA intravenoso. Relación entre tiempo transcurrido desde el inicio del accidente cerebrovascular hasta el comienzo del tratamiento (I-T) y efecto de dicho tratamiento después de ajustar las variables pronósticas, valorada mediante los siguientes recursos: **(A)** la escala de Rankin modificada a 90 días con puntuación de 0-1 frente a 2-6 (*p* de la interacción = 0,269; n = 3.530 [excluidos los datos del EPITHET7 *p* = 0,116, n = 3.431]); **(B)** una prueba global que incorpora una puntuación en la escala de Rankin modificada de 0-1 frente a 2-6, una puntuación en el índice de Barthel de 95-100 frente a 90 o inferior y una puntuación en la NIHSS de 0-1 frente a 2 o más (*p* de la interacción = 0,111, n = 3.535 [excluidos los datos del EPITHET7 *p* = 0,049, n = 3.436]); **(C)** la mortalidad (*p* de la interacción = 0,444, n = 3.530 [excluidos los datos del EPITHET7 *p* = 0,582, n = 3.431]), y **(D)** la presencia de hemorragia parenquimatosa de tipo 2 (*p* de la interacción = 4,140, n = 3.531 [excluidos los datos del EPITHET7 *p* = 4,578, n = 3.431]). Por tanto, para la hemorragia parenquimatosa de tipo 2, la línea ajustada no es estadísticamente distinguible de una línea horizontal. Se muestra el cociente de probabilidad ajustado para cada gráfica, con un intervalo de confianza (IC) al 95%. Los IC de los modelos difieren de los mostrados en las tablas, porque usan los datos de todos los pacientes tratados en los primeros 0-360 min, mientras que los análisis categorizados de las tablas se basan en subgrupos de pacientes; los IC de los modelos se consideran más fiables. (Tomado de Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet.* 2010;375:1695-1703.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 376-7 CARACTERÍSTICAS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE PACIENTES CON ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO QUE PUEDEN SER TRATADOS CON rt-PA i.v. EN LAS 3 h SIGUIENTES AL INICIO DE LOS SÍNTOMAS

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Diagnóstico de accidente cerebrovascular isquémico que causa un déficit neurológico medible
Inicio de los síntomas < 3 h antes de comenzar el tratamiento
Edad ≥ 18 años

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Traumatismo craneal significativo o accidente cerebrovascular previo en los 3 meses anteriores
Síntomas indicativos de hemorragia subaracnoidea
Punción arterial en sitio no compresible en los 7 días previos
Antecedentes de hemorragia intracraneal previa
Neoplasia, malformación arteriovenosa o aneurisma intracraneales
Cirugía intracraneal o intraespinal reciente
Hipertensión arterial (sistólica > 185 mmHg o diastólica > 110 mmHg)
Hemorragia interna activa
Diátesis hemorrágica aguda, incluidos, entre otros:
- Recuento plaquetario < 100.000/μl
- Heparina recibida en las 48 h previas que provoca un TTPa mayor que el límite superior normal
- Uso actual de anticoagulante con INR > 1,7 o TP > 15 s
- Uso actual de inhibidores directos de trombina o inhibidores directos de factor Xa con pruebas de laboratorio sensibles elevadas (como TTPa, INR, recuento de plaquetas y TCE; TT; o análisis adecuados para actividad del factor Xa)

Concentración de glucosa sanguínea < 50 mg/dl (2,7 mmol/l)
La TC muestra un infarto multilobular (hipodensidad > ⅓ del hemisferio cerebral)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN RELATIVOS

La experiencia reciente indica que en algunas circunstancias –y considerando y sopesando cuidadosamente el riesgo-beneficio– los pacientes pueden recibir tratamiento fibrinolítico a pesar de tener una o más contraindicaciones relativas. Considere detenidamente el riesgo-beneficio de la administración de rt-PA i.v. si están presentes alguna de estas contraindicaciones relativas:
- Síntomas de accidente cerebrovascular mínimos o que mejoran rápidamente (que desaparecen espontáneamente)
- Embarazo
- Crisis en el inicio con afectación neurológica residual postictal
- Cirugía mayor o traumatismo grave en los 14 días previos
- Hemorragia digestiva o urinaria reciente (en los 21 días previos)
- Infarto agudo de miocardio reciente (en los 3 meses anteriores)

NOTAS

- La lista incluye algunas indicaciones y contraindicaciones de la FDA para la administración de rt-PA i.v. en el accidente cerebrovascular isquémico agudo. Las últimas revisiones de las directrices han modificado las indicaciones originales aprobadas por la FDA. Un médico experto en la asistencia del accidente cerebrovascular agudo puede modificar esta lista
- El momento de inicio se define como el comienzo presenciado de los síntomas o el último momento hasta el cual se sabe que el paciente se mantenía normal si no se presenció el comienzo de los síntomas
- En pacientes sin uso reciente de anticoagulantes orales o heparina, el tratamiento con rt-PA i.v. puede iniciarse antes de disponer de las pruebas de coagulación, pero debe suspenderse si el INR es > 1,7 o si el TP está anormalmente elevado para los valores estándar del laboratorio local
- En los pacientes sin antecedentes de trombocitopenia, el tratamiento con rt-PA i.v. puede iniciarse antes de disponer del recuento de plaquetas, pero debe suspenderse si es < 100.000/μl

FDA, Food and Drug Administration de EE. UU.; INR, índice normalizado internacional; i.v., intravenoso; rt-PA, activador de plasminógeno tisular recombinante; TC, tomografía computarizada; TCE, tiempo de coagulación de ecarina; TP, tiempo de protrombina; TT, tiempo de trombina; TTPa, tiempo de tromboplastina parcial activada.

TABLA 376-8 CONTRAINDICACIONES RELATIVAS DEL rt-PA i.v. EN PACIENTES EN LAS 3-4,5 h DESPUÉS DEL INICIO DE LOS SÍNTOMAS DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO AGUDO

Escala de accidente cerebrovascular de los National Institutes of Health > 25
Edad > 80 años
Tratamiento con anticoagulantes orales independientemente del INR
Antecedentes de diabetes y un accidente cerebrovascular isquémico previo

INR, índice normalizado internacional; i.v., intravenoso; rt-PA, activador del plasminógeno tisular recombinante.

En el caso de la oclusión vertebrobasilar, los resultados funcionales también parecen ser mejores con el abordaje endovascular que con el médico.[A9,A10] La trombólisis previa a la trombectomía puede mejorar aún más los resultados.[A11] A pesar de los beneficios de la trombectomía, la trombólisis en el centro de accidente cerebrovascular más cercano es tan eficaz como el traslado a un centro con capacidad de trombectomía para los pacientes de zonas no urbanas.[A12]

Otros tratamientos

Independientemente de si el paciente recibió terapia trombolítica intravenosa, con rt-PA o tenecteplasa, y con o sin terapia endovascular, la atención en una unidad integral especializada en accidente cerebrovascular que incorpore programas de rehabilitación se asocia a mejores resultados para el paciente.[10] No se recomienda la anticoagulación urgente para prevenir el accidente cerebrovascular recurrente, para prevenir el empeoramiento o para mejorar el resultado funcional en los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo. Por lo general, el ácido acetilsalicílico no debe iniciarse en las 24 h siguientes al tratamiento con un trombolítico intravenoso, a menos que su beneficio para el tratamiento de las afecciones concomitantes supere el riesgo de hemorragia. Para los pacientes con AIT de alto riesgo o accidente cerebrovascular isquémico leve no discapacitante, 21 días de tratamiento antiagregante plaquetario dual, con clopidogrel (600 mg de dosis de carga el primer día seguidos de 75 mg al día) más ácido acetilsalicílico (50-325 mg al día) o con ticagrelor (180 mg de dosis de carga seguidos de 90 mg dos veces al día) más ácido acetilsalicílico (300-325 mg el primer día seguidos de 75-100 mg al día), durante 30 días, disminuye el riesgo de accidente cerebrovascular recurrente en un 30% en comparación con la monoterapia, pero aumenta el riesgo de hemorragia grave aproximadamente en un 40% (y en un porcentaje sustancialmente mayor si se utiliza ticagrelor en lugar de clopidogrel).[A12-A15] En pacientes con un accidente cerebrovascular grave debe iniciarse el tratamiento con 325 mg diarios de ácido acetilsalicílico en las 24 h siguientes al inicio del episodio.[A16] El tratamiento antiagregante plaquetario dual o triple a largo plazo aumenta la hemorragia sin reducir el riesgo de accidente cerebrovascular recurrente, o bien disminuye la incidencia de este, pero sin reducir la discapacidad a largo plazo, por lo que no se recomienda.

Algunos pacientes presentan infartos cerebrales con efecto de masa que comprimen el tejido cerebral normal. En estos pacientes, la descompresión disminuye la probabilidad de muerte y aumenta la probabilidad de un resultado favorable.[A17]

Los fármacos antihipertensivos para reducir la presión arterial de forma aguda en un 10-25% en las primeras 24 h, con el objetivo de mantenerla por debajo de 140/90 mmHg aproximadamente 1 semana, no mejoran los resultados en comparación con la retirada de toda la medicación antihipertensiva.[A18] Las directrices actuales recomiendan no administrar fármacos antihipertensivos, a menos que la presión arterial aumente por encima de 220/120 mmHg, en ausencia de otras indicaciones. Una excepción a esta pauta la determina el hecho de que la presión arterial puede reducirse en pacientes candidatos a rt-PA intravenoso, para mantenerla por debajo de 180/105 mmHg después del tratamiento (fig. 376-5). La discapacidad después del accidente cerebrovascular agudo es similar en los pacientes que permanecen completamente tumbados durante las primeras 24 h, en comparación con aquellos en los que se mantiene la cabeza elevada al menos 30° durante 24 h. El control estricto de la glucosa mediante insulina intravenosa no es mejor que el uso de insulina subcutánea con un objetivo de 80 a 179 mg/dl.[A19]

Varias complicaciones potenciales del accidente cerebrovascular agudo pueden evitarse con frecuencia. Los pacientes con accidente cerebrovascular en cualquier distribución vascular presentan riesgo de neumonía por aspiración (cap. 85). Los pacientes que sufren un accidente cerebrovascular no deben recibir medicación ni alimentación oral hasta valorar su capacidad para tragar. Las infecciones urinarias (cap. 263) son una complicación potencial. Las sondas vesicales permanentes no deben colocarse de forma sistemática y, en caso necesario, deben retirarse en cuanto sea posible. Cualquier complicación infecciosa debe tratarse de forma agresiva, usando antipiréticos para mantener la eutermia, porque la fiebre se asocia a mayor lesión isquémica y peores resultados. Los pacientes inmovilizados deben recibir profilaxis de trombosis venosa profunda con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular subcutáneas (v. tabla 70-3), si no está contraindicada, compresión neumática intermitente mecánica, si la anticoagulación está contraindicada, o ambas.

Recuperación/rehabilitación

El proceso de recuperación comienza incluso antes de que se hayan resuelto las secuelas de lesión encefálica aguda. La fisioterapia multidisciplinar debe incluir la valoración de logopedas, fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales.[11] La rehabilitación multidisciplinar hospitalaria organizada se asocia a un 34% menos de probabilidad de muerte, un 30% menos de probabilidad de muerte o ingreso en un centro de atención especializada, y un 35% menos de probabilidad de muerte o dependencia, en pacientes con déficits que justifiquen estos servicios; la telerrehabilitación domiciliaria también aporta beneficios.[A20] Sin embargo, ni la movilización agresiva en un plazo de 24 a 48 h ni el entrenamiento asistido por robot son más eficaces que los cuidados habituales. Todos los pacientes con déficits relacionados con accidentes cerebrovasculares deben ser valorados en cuanto a la idoneidad de posibles intervenciones rehabilitadoras. La estimulación del nervio vago combinada con rehabilitación es un tratamiento potencial para la debilidad de las extremidades superiores.[A21] Puesto que la depresión puede complicar el accidente cerebrovascular y afectar a la recuperación, en todos los pacientes debe procederse al cribado de la depresión. Los antibióticos profilácticos no son eficaces para prevenir la neumonía postictal, ni siquiera en pacientes con disfagia.

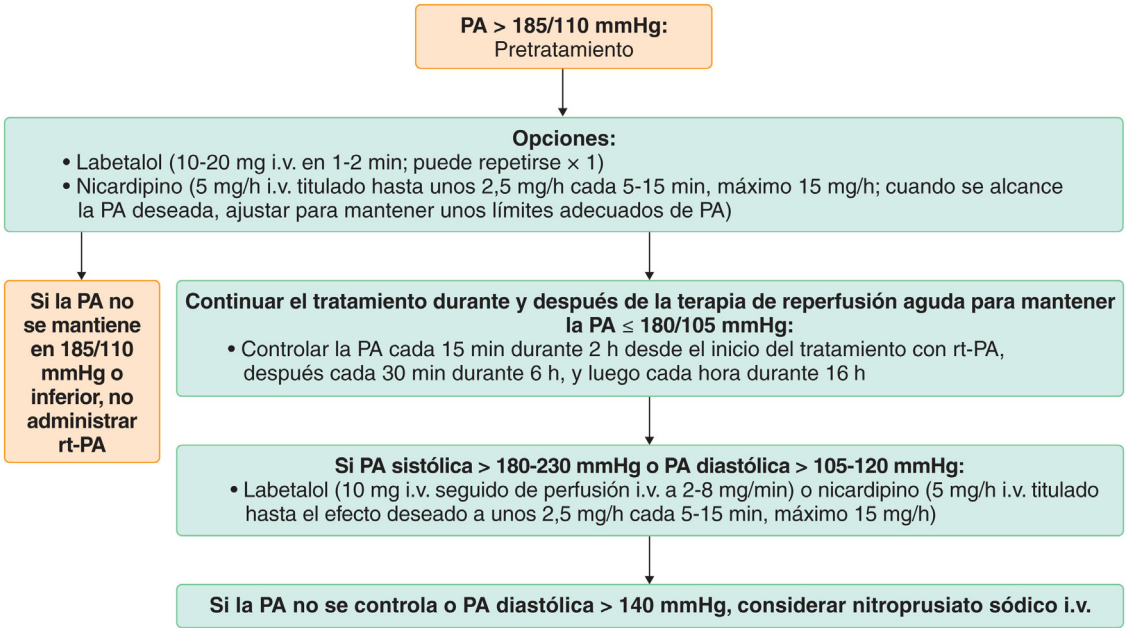

FIGURA 376-5. Abordajes posibles de la hipertensión arterial en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo que son candidatos para tratamiento de reperfusión aguda. i.v., por vía intravenosa; PA, presión arterial; rt-PA, activador del plasminógeno tisular recombinante. (Adaptado de Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013;44:870-947.)

CAUSAS INFRECUENTES DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

Los accidentes cerebrovasculares isquémicos pueden estar causados por diversas enfermedades infrecuentes. Los tratamientos específicos, muchos de los cuales no tienen apoyo en datos de ensayos clínicos extensos, varían de acuerdo con cada una de ellas (e-tabla 376-1).

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

La trombosis de un seno venoso cerebral puede causar cefalea, manifestaciones focales similares a un accidente cerebrovascular, convulsiones, alteración del estado mental y edema de papila debido a la presión intracraneal elevada.[12] Se trata de una complicación poco frecuente (tasa de incidencia en torno al 0,08% en pacientes hospitalizados) de la infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) (cap. 337).[13]

En la obstrucción del seno sagital superior (v. fig. 375-10) es posible que los pacientes desarrollen debilidad bilateral en las piernas y cambios sensitivos. La obstrucción de un seno transverso o de una de las venas principales de la convexidad cerebral (v. fig. 375-11) también produce síntomas, diferentes según cuál sea la zona del cerebro lesionada. La trombosis del seno venoso cerebral es una afección infrecuente, que suele darse en pacientes con coagulopatías, cáncer diseminado o infección previa del oído interno. También puede aparecer en el período periparto. La obstrucción venosa puede imitar un accidente cerebrovascular arterial isquémico, pero los síntomas y signos suelen extenderse más allá de un único territorio arterial, y tienden a ser más difusos, asemejándose a una encefalitis (cap. 383) o una meningitis (cap. 381). El diagnóstico puede sospecharse en la TC o la RM de rutina y confirmarse mediante venografía por TC o por RM (fig. 376-6). Las opciones de tratamiento agudo inicial incluyen la heparina subcutánea de bajo peso molecular ajustada al peso corporal (v. tabla 70-3) o la heparina intravenosa ajustada a la dosis (v. tabla 68-6), incluso si los pacientes presentan algún grado de hemorragia. Un pequeño ensayo aleatorizado halló que el tratamiento con heparina de bajo peso molecular se asociaba a una menor mortalidad, en comparación con la heparina no fraccionada. Lo limitado de los datos impide sacar conclusiones sobre la eficacia de la trombólisis sistémica para la trombosis aguda de los senos venosos cerebrales, y un pequeño ensayo no halló ningún beneficio con el tratamiento endovascular añadido al médico, en comparación con el abordaje médico solo.

Los pacientes deben ser anticoagulados durante al menos 3 meses y pueden considerarse períodos más largos de anticoagulación, dependiendo de la causa de la trombosis sinusal. Los datos son limitados, pero un ensayo clínico en niños con tromboembolia venosa (alrededor del 25% de los cuales tenían trombosis del seno venoso cerebral) no encontró diferencias apreciables en la recidiva o la hemorragia entre los pacientes tratados con dosis ajustadas al peso corporal de rivaroxabán (v. tabla 70-6) en comparación con warfarina oral estándar, hasta un objetivo de INR de 2,0 a 3,0.[A22]



FIGURA 376-6. Venografía por resonancia magnética que muestra ausencia de flujo en el seno transverso derecho *(punta de flecha)* y en el seno sigmoideo, y flujo intacto en el seno transverso y el seno sigmoideo izquierdos *(flechas)*.

DISECCIÓN ARTERIAL CERVICAL

La disección de una arteria cervical o de una arteria cerebral, potencialmente asociada a formación y posterior extensión longitudinal de un hematoma intramural, puede estrechar u obstruir la luz arterial. Estas disecciones pueden ser espontáneas o asociarse a una lesión cervical mayor, un traumatismo relativamente menor (como manipulación

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 376-1 CAUSAS INUSUALES DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO

CAUSA	CONTEXTO	NOTAS	POSIBLE TRATAMIENTO
Vasculitis (cap. 249)	Frecuentemente, aunque no siempre, los pacientes tienen una enfermedad vasculítica conocida previa	La vasculitis puede manifestarse con cefalea, deterioro cognitivo, múltiples zonas de infarto o hemorragia. La vasculitis que afecta a los vasos cerebrales puede aparecer en un contexto de vasculitis sistémica o puede estar limitada al sistema nervioso central (vasculitis primaria del sistema nervioso central). La presencia de respuesta inflamatoria en el líquido cefalorraquídeo, el refuerzo meníngeo en la RM y un patrón característico de estenosis focales en la angiografía cerebral apoyan el diagnóstico. La biopsia encefálica o meníngea a menudo es necesaria para excluir otras causas	Esteroides, inmunodepresores
Anemia falciforme (cap. 149)	Pacientes con anemia falciforme conocida; personas de ascendencia africana, india y mediterránea	La anemia falciforme provoca en ocasiones un accidente cerebrovascular, por oclusión de pequeños vasos encefálicos o porque la fibrosis de la íntima conduce a oclusión de grandes vasos. Los pacientes con anemia falciforme deben controlarse con ecografía Doppler transcraneal	Transfusiones para reducir la hemoglobina S hasta < 30-50% de la hemoglobina total, hidroxiurea
Mixoma auricular (cap. 47)	Generalmente no está diagnosticado previamente; puede sospecharse en la exploración física, pero en general es asintomático y se descubre en la ecocardiografía	El mixoma auricular es el tumor cardíaco primario más frecuente y puede producir émbolos	Extirpación quirúrgica del tumor
Trastornos de la coagulación (cap. 67)	Personas jóvenes con accidente cerebrovascular de causa desconocida o antecedentes indicativos de coagulopatía, como trombosis venosa previa, embolia pulmonar, abortos múltiples (particularmente tardíos)	Las coagulopatías protrombóticas pueden ser hereditarias o adquiridas. Se asocian más frecuentemente a trombosis venosa y pueden conducir a accidente cerebrovascular en pacientes con una derivación derecha-izquierda por émbolos paradójicos. Los abortos tardíos o las trombosis venosas profundas sin causa aparente pueden ser claves para una coagulopatía subyacente. Además de las anomalías del fibrinógeno que aparecen en los pacientes con cáncer, los anticuerpos anticardiolipina/antifosfolipídicos y el anticoagulante lúpico se asocian más frecuentemente a un accidente cerebrovascular isquémico. Las coagulopatías deben considerarse en todos los pacientes con trombosis de senos venosos cerebrales	Antiagregantes plaquetarios o anticoagulación
Hiperviscosidad	Generalmente causada por policitemia vera, macroglobulinemia o mieloma múltiple	La hiperviscosidad puede causar un accidente cerebrovascular isquémico a través de la oclusión de pequeños vasos intracraneales	Tratamiento del trastorno hematológico subyacente
Disección arterial cervical	A menudo en individuos más jóvenes y aparentemente sanos	Las disecciones pueden estar causadas por un traumatismo u ocurrir espontáneamente. Las causas subyacentes son displasia fibromuscular (que también afecta a las arterias renales), síndrome de Marfan, Ehlers-Danlos de tipo IV y esclerosis tuberosa	Las disecciones a menudo curan espontáneamente, sin evidencia de lesión vascular residual. En pacientes con accidente cerebrovascular relacionado con disección frecuentemente se establece un período de anticoagulación; sin embargo, se carece de datos que muestren el beneficio de este método
Disección aórtica (cap. 63)	Síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos	La disección aórtica puede manifestarse con dolor torácico irradiado a la espalda	Reparación quirúrgica urgente
Moyamoya	Generalmente se descubre con pruebas de imagen intracraneal, como angio-TC, angio-RM o angiografía con catéter	El *moyamoya* consiste en una neovascularización en pacientes con oclusión de las arterias carótidas internas intracraneales distales o las arterias cerebrales medias proximales. El *moyamoya* puede ser consecuencia de otros trastornos (síndrome de *moyamoya*) o aparecer sin una causa identificable (enfermedad de *moyamoya*). El *moyamoya* puede asociarse tanto a accidente cerebrovascular isquémico como a hemorragia encefálica	Derivación extracraneal-intracraneal
Enfermedad de Fabry (cap. 192)	Accidente cerebrovascular en el contexto de antecedentes y hallazgos característicos en la exploración física; puede considerarse en personas jóvenes con accidente cerebrovascular de causa desconocida	La enfermedad de Fabry es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X que causa una reducción de α-galactosidasa. Además de accidentes cerebrovasculares, la enfermedad de Fabry puede producir angioqueratomas, hipohidrosis, opacidades corneales, nefropatía y cardiopatía	Se dispone de tratamiento enzimático sustitutivo, pero no ha demostrado reducir el riesgo de accidente cerebrovascular

RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

del cuello por un quiropráctico o hiperextensión del cuello) o actividades aparentemente inocuas, como toser, estornudar o levantar pesos. Los pacientes pueden presentar displasia fibromuscular subyacente (cap. 66); afecciones hereditarias, como el síndrome de Marfan (cap. 239), el síndrome de Ehlers-Danlos o la esclerosis tuberosa (cap. 385); un nivel elevado de homocisteína en sangre, o ninguna causa subyacente identificada. El diagnóstico es a menudo difícil, pero debe considerarse sobre todo en un paciente joven, por lo demás sano, que presenta dolor cervical o facial al sufrir el accidente cerebrovascular. La angio-RM muestra una masa hiperintensa adyacente a un vacío de flujo, y la angio-RM o la angiografía con catéter detectan una luz afilada que conduce a una obstrucción o incluso una doble luz. El tratamiento agudo puede incluir la trombólisis o la reparación endovascular o quirúrgica, dependiendo de las circunstancias individuales. Aunque un ensayo aleatorizado descubrió que el tratamiento antiagregante plaquetario y anticoagulante proporcionaba resultados equivalentes,[A23] un ensayo posterior descubrió que la anticoagulación con un antagonista de la vitamina K (fenprocumón, acenocumarol o warfarina hasta un INR objetivo de 2,0 a 3,0 durante 90 días) era mejor que el ácido acetilsalicílico.[A24]

VASCULITIS

La vasculitis (caps. 245, 249 y 250) produce isquemia cerebral focal o multifocal, debido a inflamación local, estenosis e incluso necrosis de los vasos sanguíneos extracraneales o intracraneales. Los pacientes pueden padecer cefaleas previas o simultáneas, cambios cognitivos y convulsiones. Dado que la vasculitis a menudo afecta a varias arterias, los focos múltiples de lesión isquémica en los estudios de neuroimagen pueden simular émbolos múltiples. La angiografía por catéter muestra habitualmente múltiples zonas de estrechamiento segmentario en forma de cordón, pero los hallazgos pueden ser normales. Hay hallazgos similares en otras causas de vasculopatía intracraneal y el aspecto angiográfico no es específico. El diagnóstico puede requerir biopsia leptomeníngea/cortical, que es a veces negativa, debido a que el proceso inflamatorio puede ser multifocal en lugar de difuso. Entre los ejemplos de vasculitis causantes de síntomas similares a los de un accidente cerebrovascular se incluyen la vasculitis primaria del sistema nervioso central, el lupus eritematoso sistémico (cap. 245), la vasculitis reumatoide (cap. 243), la enfermedad de Behçet (cap. 249), la arteritis de Takayasu (caps. 63 y 249), la arteritis temporal (cap. 250), la displasia fibromuscular (caps. 61 y 66), la granulomatosis con angitis (cap. 249), la sarcoidosis (cap. 83), la sífilis meningovascular (cap. 295) y la angioendoteliomatosis linfomatoide, entre otras.

ANEMIA FALCIFORME

En el 8-17% de los pacientes con anemia falciforme, y aproximadamente en el 2% de las personas con rasgo falciforme, se registran accidentes cerebrovasculares (cap. 149). Los accidentes cerebrovasculares isquémicos son más frecuentes en niños, mientras que los hemorrágicos son más frecuentes en adultos. El tratamiento transfusional reduce marcadamente el riesgo de un primer accidente cerebrovascular o uno recurrente. En adultos con anemia falciforme que sufren un accidente cerebrovascular isquémico, el tratamiento con rt-PA i.v. puede ser beneficioso.

CAUSAS DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR RELACIONADAS CON FÁRMACOS Y DROGAS

Diversas sustancias psicoactivas, legales e ilícitas (cap. 365), pueden precipitar un accidente cerebrovascular isquémico. Los usuarios de drogas intravenosas tienen más probabilidad de presentar endocarditis bacteriana (cap. 61), la cual provoca accidente cerebrovascular embólico y da lugar a aneurismas micóticos, que pueden causar hemorragia subaracnoidea. Los adulterantes sólidos de la droga inyectada alcanzan el encéfalo a través de una derivación existente, como un agujero oval permeable, o causan arteriolitis pulmonar local, que lesiona el endotelio y da lugar a derivaciones arteriovenosas, a través de las cuales los microémbolos alcanzan el encéfalo. Las sustancias vasoconstrictoras potentes (p. ej., cocaína, efedrina, fenilpropanolamina y fenoxazolina) y los suplementos dietéticos (p. ej., de efedra) pueden precipitar un vasoespasmo cerebral y un accidente cerebrovascular isquémico, aunque son más frecuentes los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos (cap. 377). En dosis altas, estas sustancias se han utilizado como supresores del apetito, y las comunicaciones de casos indican que puede producirse un accidente cerebrovascular incluso después del primer uso de estos productos.

CAUSAS GENÉTICAS INFRECUENTES

Varias enfermedades genéticas relativamente infrecuentes pueden causar un accidente cerebrovascular isquémico. La *arteriopatía cerebral autosómica dominante con pequeños infartos subcorticales y leucoencefalopatía* (CADASIL) produce múltiples infartos profundos y demencia en pacientes sin otros factores de riesgo de accidente cerebrovascular. Una mutación en el gen del receptor Notch3 del brazo corto del cromosoma 19 provoca una acumulación de la proteína Notch3 en las células musculares lisas vasculares. La media de edad de inicio es del orden de 40 años, aunque el accidente cerebrovascular a menudo está precedido por migraña con aura durante varios años. La demencia generalmente se desarrolla en 10-15 años. En las familias afectadas se recomienda el diagnóstico prenatal. El tratamiento es sintomático, y las cefaleas asociadas a CADASIL responden a la acetazolamida (125-500 mg diarios).

La enfermedad de *moyamoya* (v. e-tabla 376-1) está relacionada con variantes en el gen *RNF213* y es más frecuente en los países del este asiático.[14] La enfermedad de Fabry, ligada al cromosoma X (angioqueratoma corporal difuso) (cap. 192), frecuentemente incluye oclusión cerebrovascular debida a la acumulación de glucolípidos en las arterias de pequeño y mediano tamaño. Se recomienda tratamiento enzimático sustitutivo, aunque no está probado que reduzca el riesgo de accidente cerebrovascular. La *neurofibromatosis* (cap. 385) puede ocluir las arterias carótidas internas o la parte proximal de la circulación cerebral anterior. El síndrome de Marfan (cap. 239) produce en ocasiones un accidente cerebrovascular isquémico, debido a disección de las arterias carótidas o relacionado con cardiopatía valvular.

EMBOLIA GRASA

La embolia grasa (cap. 68), después de un traumatismo en los huesos largos (cap. 97), por intervenciones ortopédicas o por traumatismo grave de los grandes depósitos grasos, es una potencial causa de accidente cerebrovascular, generalmente varios días después de producirse. La embolización difusa provoca encefalopatía o convulsiones, pero los émbolos más focales pueden manifestarse en forma de accidente cerebrovascular isquémico.

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR CRIPTÓGENO

Cuando la causa del accidente cerebrovascular es incierta y, especialmente, cuando se sospecha una fuente embólica, están indicadas la monitorización electrocardiográfica prolongada y la ecocardiografía. El uso de una monitorización prolongada del ritmo cardíaco (es decir, de monitorización ambulatoria con registro de episodios durante 30 días o de un monitor implantado; cap. 49) revela fibrilación auricular oculta hasta en un 25% de los pacientes con accidente cerebrovascular criptógeno.[A25,A26] En pacientes adultos con accidente cerebrovascular embólico de origen indeterminado, la ecocardiografía transesofágica puede influir positivamente en la selección de una estrategia terapéutica adecuada, en alrededor de uno de cada siete pacientes, al detectar un agujero oval permeable (cap. 55), endocarditis bacteriana (cap. 291), coágulo auricular izquierdo u otras anomalías. Si el agujero oval permeable es la presunta causa de la embolización paradójica y de un accidente cerebrovascular criptógeno,[15] especialmente en presencia de una derivación derecha-izquierda de moderada a grande, el cierre del agujero oval permeable es a menudo preferible a la anticoagulación crónica.[A27] Otros accidentes cerebrovasculares criptógenos pueden deberse a una embolia de origen cardíaco o de otra fuente arterial proximal. En estos pacientes, ni el dabigatrán ni el rivaroxabán son preferibles a la profilaxis con ácido acetilsalicílico. Sin embargo, a pesar de haberse realizado una evaluación exhaustiva (fig. 376-7), no se encuentra una causa definitiva del accidente cerebrovascular en el 15-40% de los pacientes que lo sufren.

PREVENCIÓN

Prevención primaria

Dado que más del 75% de los accidentes cerebrovasculares son primeros episodios, la prevención primaria es de importancia primordial.[16] Llevar un estilo de vida sano (no fumar, seguir una dieta baja en sodio, y rica en frutas y verduras, realizar al menos 30 min de actividad física diaria moderada o intensa, tener un índice de masa corporal por debajo de 25 kg/m^2 y consumir no más de una bebida alcohólica al día para mujeres y una o dos para hombres) se asocia a un riesgo de un primer accidente cerebrovascular un 80% más bajo que el de las personas que no siguen este estilo de vida. El efecto es gradual y el beneficio aumenta dependiendo del número de pautas de estilo de vida sana que se sigue. No existen pruebas de que el tratamiento profiláctico con ácido acetilsalicílico u otros fármacos antiagregantes plaquetarios reduzca el riesgo de accidente cerebrovascular en los pacientes de bajo riesgo.

Los factores de riesgo susceptibles de tratamiento (v. tabla 376-1) incluyen la hipertensión, la diabetes, la fibrilación auricular y la estenosis de la arteria carótida. El tratamiento de la hipertensión reduce espectacularmente el riesgo de accidente cerebrovascular. Se recomiendan el cribado periódico de la presión arterial y el tratamiento de la hipertensión (v. tablas 64-7 y 64-9). Un tratamiento agresivo (objetivo de presión arterial sistólica inferior a 120 mmHg) puede evitar 100.000 muertes adicionales al año en EE. UU., en comparación con un objetivo de 140/90 mmHg (cap. 64). En pacientes con diabetes (cap. 210) se recomienda el tratamiento de la presión arterial y el uso de una estatina para reducir el riesgo de un primer accidente cerebrovascular. Las estatinas (cap. 190) también se recomiendan para prevenir un primer accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con cardiopatía coronaria. Aunque las complicaciones microvasculares de la diabetes se reducen con un control glucémico adecuado (valor objetivo de hemoglobina glucosilada $< 7\%$), no existen pruebas de que el control estricto reduzca el riesgo de accidente cerebrovascular ni los episodios cardíacos coronarios.

El cribado mediante electrocardiografía o un registrador de bucle pueden detectar la fibrilación auricular asintomática, aunque el beneficio en lo que respecta a la reducción de los accidentes cerebrovasculares es solo de un 1% en los 5-7 años siguientes.[A28,A29] Los pacientes que tienen fibrilación auricular y riesgo elevado de embolia se benefician del tratamiento con un anticoagulante directo oral o warfarina (cap. 52). En pacientes con prótesis valvulares mecánicas cardíacas (cap. 60) están contraindicados los anticoagulantes orales directos y, para prevenir el accidente cerebrovascular, se recomienda

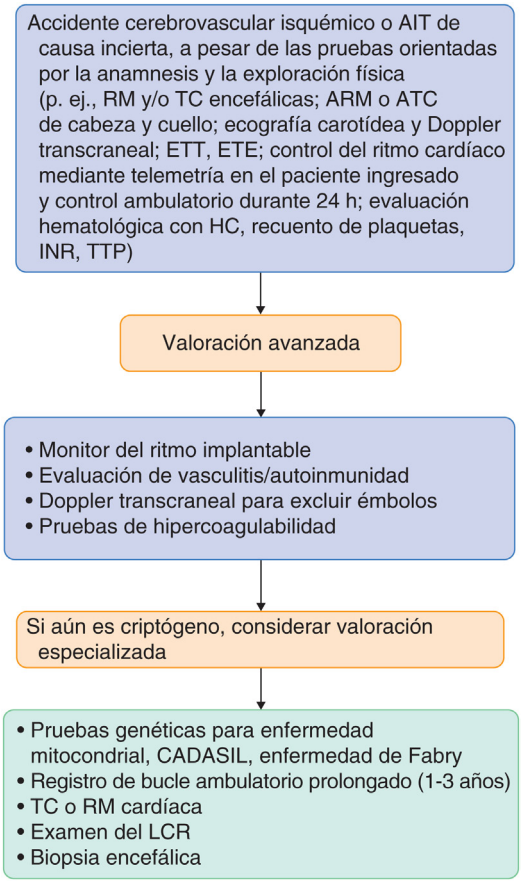

FIGURA 376-7. Evaluación diagnóstica de los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico o accidente isquémico transitorio criptógeno. AIT, accidente isquémico transitorio; ARM, angiografía por resonancia magnética; ATC, angiotomografía computarizada; CADASIL, arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; ETE, ecocardiografía transesofágica; ETT, ecocardiografía transtorácica; HC, hemograma completo; INR, índice normalizado internacional; LCR, líquido cefalorraquídeo; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada; TTP, tiempo de tromboplastina parcial. (Datos tomados de Saver JL. Clinical practice. Cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2016;374:2065-2074.)

anticoagulación con warfarina. La U.S. Preventive Services Task Force desaconseja el cribado de la estenosis arterial carotídea asintomática. El ácido fólico no previene el accidente cerebrovascular en los países occidentales, pero puede reducir el riesgo de padecerlo en chinos adultos con hipertensión, en los que es más frecuente la carencia absoluta o relativa de folato.

Prevención del accidente cerebrovascular en el paciente con estenosis carotídea asintomática

El beneficio actual de la endoarterectomía carotídea para los pacientes con estenosis carotídea asintomática es incierto,[17] debido a los avances en el tratamiento médico, ya que los primeros ensayos aleatorizados hallaron aproximadamente una reducción del 50% en el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con estenosis > 70%. El riesgo de accidente cerebrovascular ipsilateral asociado a estenosis carotídea asintomática se sitúa actualmente en torno al 1,5% anual, según estudios observacionales y ensayos clínicos, y los beneficios de la revascularización carotídea, que son equivalentes a los de la endoarterectomía y la colocación de endoprótesis,[A30] pueden ser inferiores al 1% a 5 años.[18] Están en curso ensayos clínicos que comparan la revascularización carotídea con el mejor tratamiento médico actual en pacientes asintomáticos. No se recomienda la detección sistemática en toda la población de estenosis carotídea asintomática.

Prevención secundaria después de accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular

Un ataque isquémico transitorio multiplica por más de cinco el riesgo de accidente cerebrovascular subsiguiente.[19] Aunque en general no se dispone de ensayos clínicos que demuestren la eficacia de las intervenciones en el estilo de vida para la prevención secundaria del accidente cerebrovascular, una parte esencial de esta es el mantenimiento de los mismos comportamientos en cuanto a estilo de vida que se asocian con menor riesgo de sufrir un primer accidente cerebrovascular. Debe prescribirse de forma rutinaria a los pacientes un fármaco antiagregante plaquetario, a menos que existan contraindicaciones. La excepción la constituyen los pacientes que tienen indicación específica para tratamiento anticoagulante, como los que sufren fibrilación auricular o llevan una válvula cardíaca protésica, o aquellos en los que está contraindicado el tratamiento antitrombótico. La elección del fármaco debe individualizarse, y entre las opciones se encuentran el ácido acetilsalicílico (50-325 mg al día), el clopidogrel (75 mg al día), el ticagrelor (dosis de carga 180 mg el primer día seguidos de 90 mg dos veces al día) o el ácido acetilsalicílico más dipiridamol de liberación prolongada (25/200 mg dos veces al día). El ticagrelor por sí solo no es mejor que el ácido acetilsalicílico para reducir la tasa de accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio o muerte en un plazo de 90 días. Como ya se ha señalado, el tratamiento antiagregante plaquetario dual a corto plazo con ácido acetilsalicílico y clopidogrel es más eficaz que la administración de solo uno de ellos, aunque el abordaje a largo plazo aumenta el riesgo de hemorragias graves.

Se recomienda la reducción de la presión arterial para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular recurrente y otros episodios vasculares. El momento preciso de inicio del tratamiento antihipertensivo después del accidente cerebrovascular isquémico no se ha establecido, pero puede comenzar una vez que el paciente está estabilizado después del período agudo, generalmente después de al menos 24 h. Una reducción media de 10/5 mmHg se asocia a una reducción del riesgo de accidente cerebrovascular recurrente del 25%, aproximadamente. En pacientes con infartos lagunares sintomáticos definidos mediante RM, la reducción de la presión arterial sistólica hasta un objetivo inferior a 130 mmHg, a partir de 2 semanas después del infarto, reduce significativamente la tasa de hemorragia intracerebral, pero aminora de forma insignificante el total de accidentes cerebrovasculares subsiguientes, en comparación con un objetivo de 130 a 149 mmHg. La elección de un régimen antihipertensivo específico para la prevención secundaria debe individualizarse (v. tablas 64-7 y 64-9). Las recomendaciones terapéuticas consisten en un diurético, un antagonista del calcio, un inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina o un bloqueante del receptor de la angiotensina.

Los pacientes con accidente cerebrovascular o AIT previos y enfermedad ateroesclerótica, diabetes o hiperlipidemia conocidas, que cumplan los criterios para el tratamiento con estatinas, deben ser tratados con una estatina de alta potencia (p. ej., 40-80 mg de atorvastatina o 20-40 mg de rosuvastatina al día; v. tabla 190-2)[A31] o un inhibidor de la PCSK9[A32] (cap. 190), a menos que estén contraindicados, para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular recurrente y de otros acontecimientos cardiovasculares. Un objetivo de colesterol LDL < 70 mg/dl reduce los episodios cardiovasculares mayores subsiguientes y el total de accidentes cerebrovasculares recurrentes aproximadamente en un 20%, en comparación con un objetivo de 90 a 110 mg/dl, a pesar del riesgo no significativamente mayor de accidente cerebrovascular hemorrágico.[A33] La retirada de una estatina en un contexto de accidente cerebrovascular isquémico se asocia a aumento de la morbilidad y la mortalidad.

En un ensayo aleatorizado de pacientes que tenían antecedentes recientes de accidente cerebrovascular isquémico o AIT y presentaban resistencia a la insulina, pero no diabetes, el riesgo de accidente cerebrovascular o infarto de miocardio subsiguiente fue más bajo entre los pacientes que recibieron pioglitazona (dosis objetivo, 45 mg/día) que en los que recibieron placebo. Son necesarios datos adicionales antes de recomendar este tratamiento para su empleo sistemático. Además de estas medidas generales, el tratamiento específico adicional para la prevención secundaria del accidente cerebrovascular depende de su causa. El accidente cerebrovascular relacionado con fibrilación auricular se asocia a alto riesgo de recidiva (6-10% anual). Los pacientes con este tipo de accidente cerebrovascular deben tratarse con un anticoagulante oral directo o warfarina. En los pacientes con accidente cerebrovascular relacionado con IM agudo y en los que tienen enfermedad cardíaca valvular está indicada la anticoagulación con warfarina.

Intervenciones y dispositivos

La tasa de accidente cerebrovascular recurrente, después de uno previo o de un AIT, relacionados con estenosis de alto grado (70-99%) de la arteria carótida extracraneal, es hasta del 25% durante los 2 años siguientes, y el riesgo más alto se registra en las primeras semanas tras el episodio índice. Dado que este riesgo de recidiva disminuye en cerca de un 50% con una revascularización carotídea satisfactoria, algunos pacientes seleccionados con accidente cerebrovascular asociado a estenosis de la arteria carótida extracraneal del 70 al 99% se benefician de la revascularización carotídea en los primeros 6 meses, dado que la intervención se lleva a cabo con menos de un 6% de morbilidad. Los pacientes con estenosis sintomática del 50 al 69% también parecen beneficiarse, aunque con una reducción relativa de episodios posteriores cercana al 16%.[A34] Los pacientes con estenosis carotídea menor del 50% no se benefician de la revascularización.

Para un criterio de valoración combinado de accidente cerebrovascular, IM y muerte, la endoprótesis carotídea parece ser tan eficaz como la endoarterectomía en pacientes con estenosis de la arteria carótida extracraneal, sintomática o asintomática,[A35] aunque el tratamiento endoprotésico tiende a asociarse a mayor riesgo de accidente cerebrovascular. Los pacientes más jóvenes mejoran algo con endoprótesis, mientras que los mayores de 70 años parecen evolucionar mejor con endoarterectomía. La derivación extracraneal-intracraneal no disminuye el riesgo de accidentes cerebrovasculares recurrentes en los pacientes con oclusión completa de una arteria carótida extracraneal y puede asociarse a mayor riesgo que el tratamiento médico. Del mismo modo, la angioplastia/colocación de endoprótesis para abordar una estenosis arterial intracraneal sintomática no supone ningún beneficio en comparación con la terapia médica,[A36] y la angioplastia o la colocación de endoprótesis en la arteria vertebral no son beneficiosas ni siquiera en pacientes sintomáticos.[A37]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 376-2 DEFECTOS DISCAPACITANTES

Los siguientes deben considerarse característicamente déficits discapacitantes:
- Hemianopsia completa (≥ 2 en la pregunta 3 de la NIHSS) o afasia grave (≥ 2 en la pregunta 9 de la NIHSS) o
- Extinción visual o sensitiva (≥ 1 en la pregunta 11 de la NIHSS) o
- Debilidad que limita la fuerza mantenida contra la gravedad (≥ 2 en la pregunta 6 o 7 de la NIHSS) o
- Cualquier déficit que conduzca a una puntuación total en la NIHSS > 5 o
- Cualquier déficit residual considerado potencialmente discapacitante en la opinión del paciente y el médico que lo trata. Requiere juicio clínico

NIHSS, National Institutes of Health Stroke Score. (Véase la tabla 376-4.)

Levine SR, Khatri P, Broderick JP, Grotta JC, Kasner SE, Kim D, Meyer BC, Panagos P, Romano J, Scott P. Review, historical context, and clarifications of the NINDS rt-PA stroke trials exclusion criteria: Part 1: rapidly improving stroke symptoms. *Stroke*. 2013;44:2500-2505.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart disease and stroke statistics–2022 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145:e153-639.
2. Howard DPJ, Gaziano L, Rothwell PM. Oxford Vascular Study. Risk of stroke in relation to degree of asymptomatic carotid stenosis: a population-based cohort study, systematic review, and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2021;20:193-202.
3. Shahjouei S, Sadighi A, Chaudhary D, et al. A 5-decade analysis of incidence trends of ischemic stroke after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2021;78:77-87.
4. Tao L, Li XQ, Hou XW, et al. Intracranial atherosclerotic plaque as a potential cause of embolic stroke of undetermined source. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:680-91.
5. Mendelson SJ, Prabhakaran S. Diagnosis and management of transient ischemic attack and acute ischemic stroke: a review. *JAMA*. 2021;325:1088-98.
6. Fassbender K, Walter S, Grunwald IQ, et al. Prehospital stroke management in the thrombectomy era. *Lancet Neurol*. 2020;19:601-10.
7. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2019;50:e344-418.
8. Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *Lancet*. 2020;396:129-42.
9. Powers WJ. Acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2020;383:252-60.
10. Qaryouti D, Greene-Chandos D. Neurocritical care aspects of ischemic stroke management. *Crit Care Clin*. 2023;39:55-70.
11. Gittler M, Davis AM. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery. *JAMA*. 2018;319:820-1.
12. Ropper AH, Klein JP. Cerebral venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2021;385:59-64.
13. Baldini T, Asioli GM, Romoli M, et al. Cerebral venous thrombosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2021;28:3478-90.
14. Ihara M, Yamamoto Y, Hattori Y, et al. Moyamoya disease: diagnosis and interventions. *Lancet Neurol*. 2022;21:747-58.
15. Le Moigne E, Timsit S, Ben Salem D, et al. Patent foramen ovale and ischemic stroke in patients with pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2019;170:756-63.
16. Diener HC, Hankey GJ. Primary and secondary prevention of ischemic stroke and cerebral hemorrhage: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1804-18.
17. Bonati LH, Jansen O, de B, et al. Management of atherosclerotic extracranial carotid artery stenosis. *Lancet Neurol*. 2022;21:273-83.
18. Chang RW, Tucker L-Y, Rothenberg KA, et al. Incidence of ischemic stroke in patients with asymptomatic severe carotid stenosis without surgical intervention. *JAMA*. 2022;327:1974-82.
19. Lioutas VA, Ivan CS, Himali JJ, et al. Incidence of transient ischemic attack and association with long-term risk of stroke. *JAMA*. 2021;325:373-81.
20. Hobeanu C, Lavallée PC, Charles H, et al. Risk of subsequent disabling or fatal stroke in patients with transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: an international, prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2022;21:889-98.
21. Amarenco P. Transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2020;382:1933-41.

PRONÓSTICO

El AIT es un factor de riesgo fundamental de accidente cerebrovascular y requiere evaluación urgente para detectar causas específicas que precisen tratamiento inmediato.[20,21] Globalmente, cerca del 10% de los pacientes con AIT sufrirán un accidente cerebrovascular en los 90 días siguientes, y casi la mitad de ellos ocurrirá en los 2 días siguientes. Los accidentes cerebrovasculares frecuentes son en última instancia mortales o están asociados a déficits discapacitantes (e-tabla 376-2). Los factores asociados a mayor riesgo son edad mayor de 60 años, diabetes, alteración del habla o debilidad, síntomas de más de 10 min de duración y evidencia de lesión isquémica en la RM encefálica. Después del período agudo, aproximadamente el 20% de los pacientes con AIT previo tendrán un accidente cerebrovascular durante los 10 años siguientes.

La mortalidad relacionada con el accidente cerebrovascular varía con la edad. Se calcula que la frecuencia de mortalidad a los 30 días es del 9% para pacientes de 65 a 74 años, del 13% para pacientes de 74 a 84 años y del 23% para pacientes mayores de 85 años. Cerca del 30% de los pacientes que han tenido un accidente cerebrovascular sufrirán uno recurrente en 5 años. El accidente cerebrovascular también es una causa principal de discapacidad. Entre los supervivientes de accidente cerebrovascular, aproximadamente el 45% presentan déficits cognitivos, el 30% son incapaces de caminar sin ayuda, el 25% están ingresados en centros de atención especializada y el 25% son dependientes para las actividades de la vida diaria después de 6 meses.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Thomalla G, Boutitie F, Ma H, et al. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2020;396:1574-84.

A2. Menon BK, Buck BH, Singh N, et al. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (AcT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;400:161-9.

A3. Zi W, Qiu Z, Li F, et al. Effect of endovascular treatment alone vs intravenous alteplase plus endovascular treatment on functional independence in patients with acute ischemic stroke: the DEVT randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:234-43.

A4. Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M, et al. Effect of mechanical thrombectomy without vs with intravenous thrombolysis on functional outcome among patients with acute ischemic stroke: the SKIP randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:244-53.

A5. Yang P, Zhang Y, Zhang L, et al. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke. *N Engl J Med*. 2020;382:1981-93.

A6. Sarraj A, Hassan AE, Abraham MG, et al. Trial of endovascular thrombectomy for large ischemic strokes. *N Engl J Med*. 2023;388:1259-71.

A7. Huo X, Ma G, Tong X, et al. Trial of endovascular therapy for acute ischemic stroke with large infarct. *N Engl J Med*. 2023;388:1272-83.

A8. Jovin TG, Nogueira RG, Lansberg MG, et al. Thrombectomy for anterior circulation stroke beyond 6 h from time last known well (AURORA): a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2022;399:249-58.

A9. Jovin TG, Li C, Wu L, et al. Trial of thrombectomy 6 to 24 hours after stroke due to basilar-artery occlusion. *N Engl J Med*. 2022;387:1373-84.

A10. Tao C, Nogueira RG, Zhu Y, et al. Trial of endovascular treatment of acute basilar-artery occlusion. *N Engl J Med*. 2022;387:1361-72.

A11. Katsanos AH, Sarraj A, Froehler M, et al. Intravenous thrombolysis initiated before transfer for endovascular stroke thrombectomy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2022; [Epub ahead of print.].

A12. Pérez de la Ossa N, Abilleira S, Jovin TG, et al. Effect of direct transportation to thrombectomy-capable center vs local stroke center on neurological outcomes in patients with suspected large-vessel occlusion stroke in nonurban areas: the RACECAT randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327:1782-94.

A13. Bhatia K, Jain V, Aggarwal D, et al. Dual antiplatelet therapy versus aspirin in patients with stroke or transient ischemic attack: meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2021;52:e217-23.

A14. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med*. 2018;379:215-25.

A15. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, et al. Ticagrelor and aspirin or aspirin alone in acute ischemic stroke or TIA. *N Engl J Med*. 2020;383:207-17.

A16. Rothwell PM, Algra A, Chen Z, et al. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet*. 2016;388:365-75.

A17. Reinink H, Juttler E, Hacke W, et al. Surgical decompression for space-occupying hemispheric infarction: a systematic review and individual patient meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Neurol*. 2021;78:208-16.

A18. Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:877-88.

A19. Johnston KC, Bruno A, Pauls Q, et al. Intensive vs standard treatment of hyperglycemia and functional outcome in patients with acute ischemic stroke: the SHINE randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:326-35.

A20. Chen J, Sun D, Zhang S, et al. Effects of home-based telerehabilitation in patients with stroke: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2020;95:e2318-30.

A21. Dawson J, Liu CY, Francisco GE, et al. Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for upper limb motor function after ischaemic stroke (VNS-REHAB): a randomised, blinded, pivotal, device trial. *Lancet*. 2021;397:1545-53.

A22. Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2020;7:e18-27.

A23. Markus HS, Levi C, King A, et al. Antiplatelet therapy vs anticoagulation therapy in cervical artery dissection: the cervical artery dissection in stroke study (CADISS) randomized clinical trial final results. *JAMA Neurol*. 2019;76:657-64.

A24. Engelter ST, Traenka C, Gensicke H, et al. Aspirin versus anticoagulation in cervical artery dissection (TREAT-CAD): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2021;20:341-50.

A25. Buck BH, Hill MD, Quinn FR, et al. Effect of implantable vs prolonged external electrocardiographic monitoring on atrial fibrillation detection in patients with ischemic stroke: the PER DIEM randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:2160-8.

A26. Bernstein RA, Kamel H, Granger CB, et al. Effect of long-term continuous cardiac monitoring vs usual care on detection of atrial fibrillation in patients with stroke attributed to large- or small-vessel disease: the STROKE-AF randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:2169-77.

A27. Ahmad Y, Howard JP, Arnold A, et al. Patent foramen ovale closure vs. medical therapy for cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2018;39:1638-49.

A28. Svennberg E, Friberg L, Frykman V, et al. Clinical outcomes in systematic screening for atrial fibrillation (STROKESTOP): a multicentre, parallel group, unmasked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;398:1498-506.

A29. Svendsen JH, Diederichsen SZ, Højberg S. Implantable loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke (The LOOP Study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;398:1507-16.

A30. Halliday A, Bulbulia R, Bonati LH, et al. Second asymptomatic carotid surgery trial (ACST-2): a randomised comparison of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. *Lancet*. 2021;398:1065-73.

A31. Lee M, Cheng C-Y, Wu Y-L, et al. Association between intensity of low-density lipoprotein cholesterol reduction with statin-based therapies and secondary stroke prevention: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Neurol*. 2022;79:349-58.

A32. Jukema JW, Zijlstra LE, Bhatt DL, et al. Effect of alirocumab on stroke in ODYSSEY OUTCOMES. *Circulation*. 2019;140:2054-62.

A33. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2020;382:9-19.

A34. Orrapin S, Rerkasem K. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD001081.

A35. Müller MD, Lyrer P, Brown MM, et al. Carotid artery stenting versus endarterectomy for treatment of carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2 CD000515.

A36. Gao P, Wang T, Wang D, et al. Effect of stenting plus medical therapy vs medical therapy alone on risk of stroke and death in patients with symptomatic intracranial stenosis: the CASSISS randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;328:534-42.

A37. Markus HS, Larsson SC, Kuker W, et al. Stenting for symptomatic vertebral artery stenosis: the vertebral artery ischaemia stenting trial. *Neurology*. 2017;89:1229-36.

377

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR HEMORRÁGICA

SEEMANT CHATURVEDI Y MAGDY SELIM

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

En EE. UU., alrededor del 13%[1] de los accidentes cerebrovasculares están causados por una hemorragia intracraneal, aunque el porcentaje mundial es de alrededor del 20%, por los datos de los países en los que la hipertensión es frecuente, pero la ateroesclerosis es menos común.[2,3] La hemorragia intracerebral, que representa alrededor del 75% de los casos, suele producirse cuando pequeñas arterias penetrantes se rompen y producen una acumulación focal de sangre dentro del parénquima. La hemorragia subaracnoidea, que supone alrededor del 25% de los casos, se produce cuando se rompe un vaso en la superficie del cerebro, y la sangre penetra en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y se extiende por él. En ambas hemorragias, la extensión de la sangre a los ventrículos cerebrales se produce en cerca del 40% de los casos.

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ESPONTÁNEA

La hemorragia subaracnoidea se produce en el espacio entre la capa más interna (piamadre) y la capa media (aracnoides) de las meninges que cubren la superficie del cerebro.

EPIDEMIOLOGÍA Y PATOLOGÍA

La hemorragia subaracnoidea se registra aproximadamente en el 25% de los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos y en el 5% de todos los accidentes cerebrovasculares. Los traumatismos (cap. 368) son, con mucho, la causa más común de hemorragia subaracnoidea, y representan quizá el 70% o más de los casos. Las hemorragias subaracnoideas espontáneas no traumáticas suelen estar causadas por la rotura de un aneurisma intracraneal, casi el 80% de los cuales son aneurismas saculares o en baya, que se producen con mayor frecuencia en las bifurcaciones de las ramas principales del círculo (o polígono) de Willis (fig. 377-1).[4] Otras causas de hemorragia subaracnoidea espontánea son la hemorragia subaracnoidea perimesencefálica, la angiopatía amiloide cerebral,[5] la trombosis del seno venoso cerebral (cap. 376), la malformación arteriovenosa cerebral, la vasculitis cerebral, los aneurismas micóticos, las coagulopatías (cap. 157), la disección

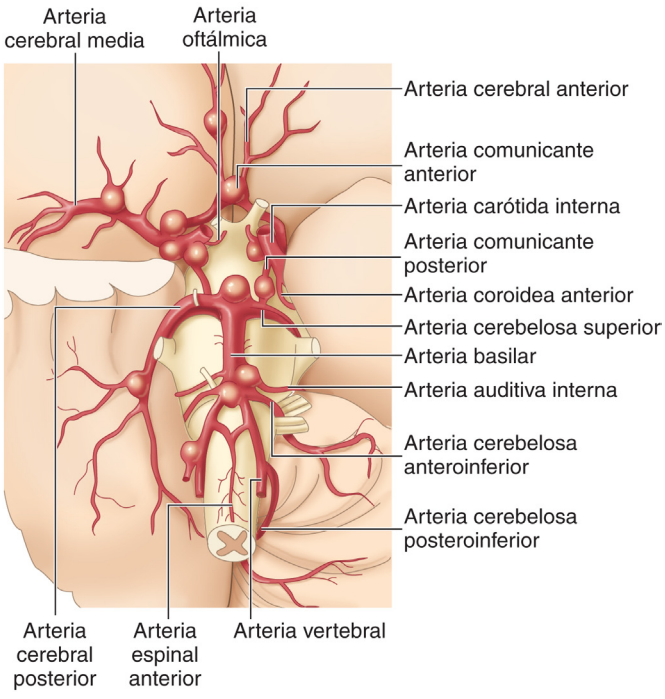

FIGURA 377-1. Aneurismas saculares. Los aneurismas saculares, o en baya, se desarrollan por lo general en las bifurcaciones de las arterias en la superficie inferior del cerebro. (Por cortesía del Dr. Justin Zivin.)

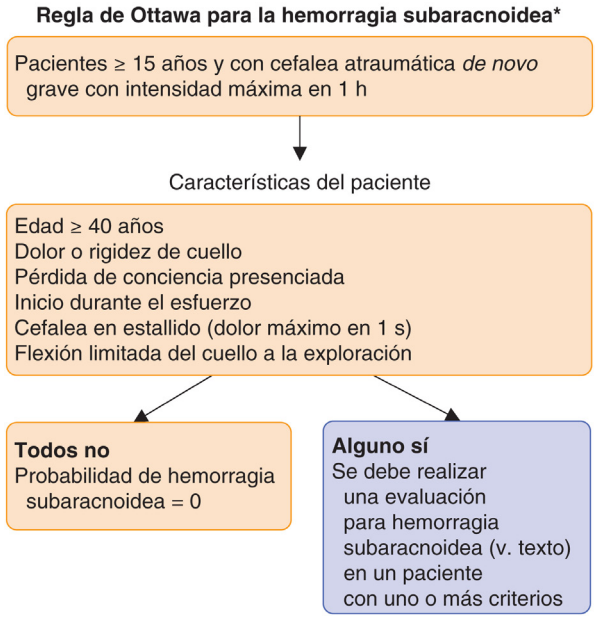

FIGURA 377-2. Regla de Ottawa para la hemorragia subaracnoidea. *No debe utilizarse en pacientes con déficits neurológicos de nuevo desarrollo, aneurisma previo, hemorragia subaracnoidea previa, tumores cerebrales conocidos o cefaleas crónicas recurrentes.

TABLA 377-1 CAUSAS NO ANEURISMÁTICAS DE HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

Traumatismos (cap. 368)
Hemorragia subaracnoidea perimesencefálica idiopática
Malformación arteriovenosa
Disección arterial intracraneal (cap. 376)
Consumo de cocaína y anfetaminas (cap. 365)
Aneurisma micótico (cap. 61)
Apoplejía hipofisaria (cap. 205)
Enfermedad de *moyamoya* (cap. 376)
Vasculitis del sistema nervioso central (cap. 249)
Anemia falciforme (cap. 149)
Trastornos de la coagulación (caps. 158, 160 y 161)
Neoplasia primaria o metastásica (cap. 175)

Las causas se enumeran en orden aproximado de frecuencia.
Tomado de Mayer SA. Hemorrhagic cerebrovascular disease. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

de las arterias carótidas o vertebrales intracraneales (cap. 376) o la extensión de una hemorragia intracerebral al espacio subaracnoideo (tabla 377-1).

Los estudios poblacionales indican que la incidencia de la hemorragia subaracnoidea espontánea varía según la región geográfica. La incidencia mundial estandarizada por edad es aproximadamente de 3,3 por 100.000 persona-años. La incidencia anual de la hemorragia subaracnoidea por aneurisma en EE. UU. es aproximadamente de 1 entre 13.000, lo que da lugar a unos 25.000 casos al año, y las tasas más elevadas se registran en mujeres de 40 a 60 años y en afroamericanos.[6]

Los factores de riesgo de la hemorragia subaracnoidea aneurismática incluyen antecedentes familiares en parientes de primer grado, poliquistosis renal autosómica dominante (cap. 112), antecedentes de hemorragia subaracnoidea aneurismática previa y enfermedad del tejido conectivo o de *moyamoya*. Otros factores de riesgo modificables son el tabaquismo (cap. 363), la hipertensión mal controlada (cap. 64), el consumo excesivo de alcohol (cap. 364) y el uso de drogas y fármacos simpaticomiméticos como la cocaína (cap. 365) o los estimulantes adrenérgicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clásica de la hemorragia subaracnoidea es una cefalea en «trueno» o «estallido». El dolor de cabeza comienza de repente con una intensidad máxima, y la mayoría de los pacientes lo describen como «el peor dolor de cabeza de su vida». La cefalea suele ir asociada a náuseas, vómitos, fotofobia, rigidez de cuello y dolor de espalda o piernas. La elevación brusca de la presión intracraneal en el momento de la rotura aneurismática puede provocar una breve pérdida de conciencia, con o sin posturas tónicas similares a las de una convulsión.

Un acontecimiento centinela o de advertencia puede producirse días o semanas antes de una hemorragia subaracnoidea aneurismática, manifiesta en el 15-40% de los casos. Este episodio de alerta, que a menudo implica pequeñas fugas de sangre del aneurisma o bien expansión aneurismática, disección o trombosis, no suele ir asociado a rigidez nucal y el dolor de cabeza tiende a ser más leve.

El estado mental puede variar de normal a coma, dependiendo de la gravedad de la hemorragia subaracnoidea. La exploración física puede revelar meningismo y/o hemorragias prerretinianas, como resultado de un aumento brusco de la presión intracraneal. La mayoría de los pacientes no presentan déficits neurológicos focales, aunque tales déficits se producen en ocasiones, según cuáles sean las localizaciones del aneurisma y la hemorragia. Por ejemplo, la parálisis del par craneal III (nervio oculomotor) sugiere un aneurisma de la arteria comunicante posterior.

DIAGNÓSTICO

Todos los pacientes que presenten una cefalea atraumática de nuevo desarrollo, con una intensidad máxima en el plazo de 1 h, deben ser interrogados sobre las características que podrían ser compatibles con una hemorragia subaracnoidea (fig. 377-2) y evaluados más detenidamente si tales características están presentes.[7] La utilidad de las pruebas diagnósticas de la hemorragia subaracnoidea depende del tiempo. La tomografía computarizada (TC) cerebral sin contraste es la prueba diagnóstica inicial preferida, con una sensibilidad global del 97,5% para detectar la hemorragia subaracnoidea (fig. 377-3). La sensibilidad es aún mayor durante las primeras 6 h tras el inicio de los síntomas (del 97 al 99%), pero disminuye sustancialmente (hasta alrededor del 75% al tercer día) si la exploración se retrasa de 24 a 72 h tras el inicio de los síntomas.

Si la TC es negativa para la hemorragia subaracnoidea, pero el índice de sospecha es alto, debe realizarse una punción lumbar lo antes posible para examinar el LCR a fin de cuantificar los eventuales recuentos celulares y detectar la posible xantocromía (líquido teñido de amarillo debido a la hemólisis, que suele ser indicativo de sangrado de 2 h a 1 semana o más antes del líquido sobrenadante tras la centrifugación). Los hallazgos clásicos en la hemorragia subaracnoidea son una presión de apertura elevada, un recuento elevado de eritrocitos, normalmente superior a 100.000 células/μl, y que no disminuye del tubo 1 al 4, y xantocromía. Sin embargo, la xantocromía puede tardar hasta 12 h en aparecer. Otras afecciones que provocan xantocromía son la hiperbilirrubinemia sistémica, una punción lumbar traumática con más de 100.000 eritrocitos/μl y el aumento de las concentraciones de proteínas en el LCR.

Alrededor del 15% de las hemorragias subaracnoideas se pasan por alto inicialmente, sobre todo en los pacientes menos sintomáticos, y cerca del 40% de estos pacientes mal diagnosticados experimentan complicaciones posteriores, como vasoespasmo, nuevas hemorragias, hidrocefalia o incluso la muerte antes de someterse a una nueva evaluación. Por lo tanto, se requiere un alto grado de sospecha y vigilancia para obtener una TC craneal y una punción lumbar en todos los pacientes que presenten cefalea en trueno.

Deben realizarse pruebas de laboratorio que incluyan un hemograma completo, recuento de plaquetas, tiempo parcial de tromboplastina e índice normalizado internacional (INR) para evaluar si existe una coagulopatía subyacente (cap. 157). Un electrocardiograma que muestre un pico de ondas T con prolongación del segmento QTc o

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

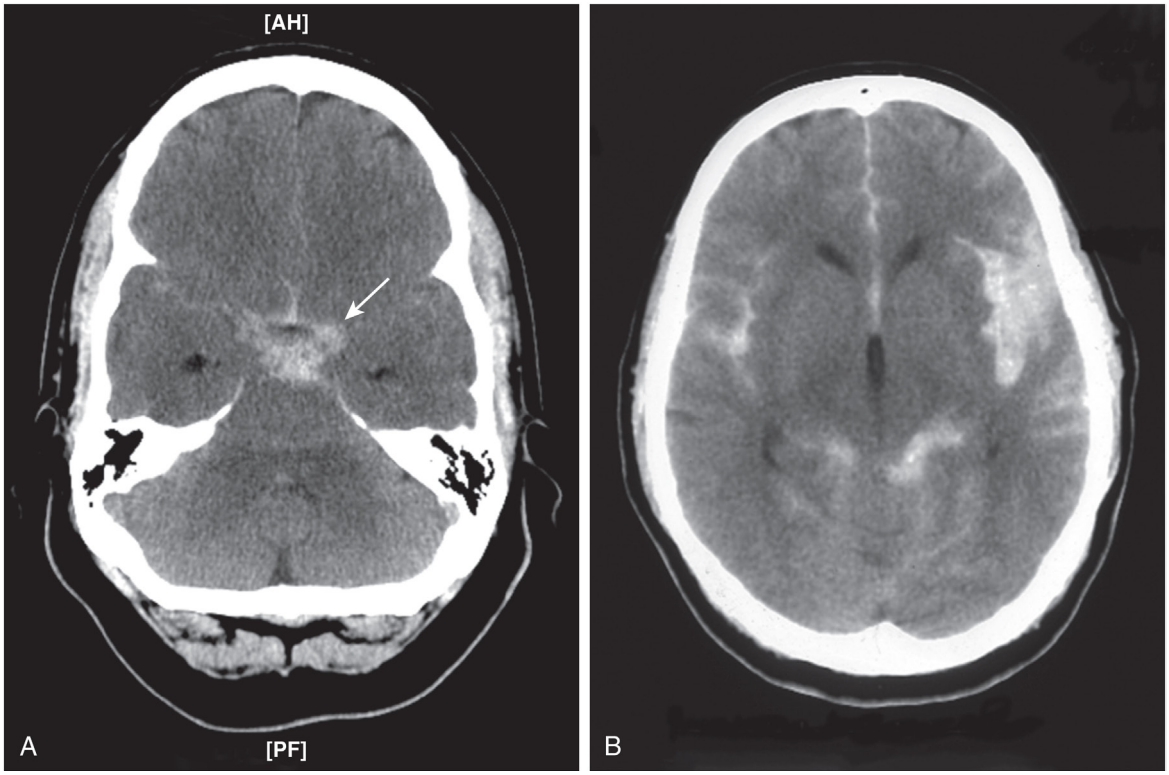

FIGURA 377-3. Dos imágenes de TC de hemorragia subaracnoidea. A. Se observa una hemorragia subaracnoidea gruesa difusa en las cisuras interhemisférica anterior y de Silvio bilateral, y en la cisterna cuadrigeminal *(flecha)*. Se identificó un aneurisma de la arteria cerebral media izquierda. **B.** Hemorragia subaracnoidea perimesencefálica; solo se identifica un pequeño foco de sangre en la cisterna interpeduncular. No se identificó ningún aneurisma. (**A**, por cortesía del Dr. Larry B. Goldstein; **B**, por cortesía del Dr. Stephan A. Mayer.)

un valor elevado de troponina pueden diagnosticar una lesión cardíaca mediada por vía simpática, lo que justifica un ecocardiograma, y una radiografía de tórax puede evaluar una posible neumonitis por aspiración o un edema pulmonar neurógeno.

Causas de la hemorragia subaracnoidea

Una vez establecido el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea, debe determinarse su causa (v. tabla 377-1). La hemorragia subaracnoidea aneurismática es siempre la consideración primordial en los pacientes que presentan una cefalea súbita no traumática.[8] Un angiograma por TC o una imagen por resonancia magnética (RM) cerebral con y sin gadolinio e imágenes ponderadas en función de la susceptibilidad permiten detectar a menudo la hemorragia o un aneurisma trombosado. Sin embargo, el patrón de referencia para el diagnóstico de un aneurisma (fig. 377-4) es la angiografía cerebral de cuatro vasos, indicada si las imágenes no invasivas no son reveladoras. Incluso con angiografía cerebral por catéter, la causa de la hemorragia subaracnoidea no es evidente en el estudio inicial en un 14-22% de los casos. Si el angiograma inicial es negativo, debe considerarse la posibilidad de repetirlo en un plazo de 14 días. La angiografía también revela una posible malformación arteriovenosa, que es más probable que cause una hemorragia intracerebral que una subaracnoidea (v. más adelante), o indicios de vasculitis del SNC.[9]

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son minimizar las lesiones cerebrales tempranas, prevenir las nuevas hemorragias, realizar rápidamente intervenciones quirúrgicas o endovasculares definitivas, y prevenir y tratar las complicaciones secundarias.[10] El tratamiento de la hemorragia subaracnoidea comienza con el diagnóstico precoz y, si es factible, el traslado a un centro especializado de alto volumen para proceder al tratamiento de urgencia y los cuidados neurocríticos posteriores (tabla 377-2).

Debe administrarse oxígeno suplementario para mantener la normocapnia y una saturación de oxígeno superior al 90%. Es preciso considerar la intubación si la puntuación de la escala del coma de Glasgow del paciente (v. tabla 368-1) es inferior a 8 o si existe preocupación sobre la capacidad del paciente para proteger sus vías respiratorias (p. ej., si hay secreciones o vómitos excesivos, o si están ausentes los reflejos nauseoso o tusígeno). El mantenimiento de la circulación comienza con el establecimiento de un acceso venoso periférico y la administración de líquidos isotónicos para mantener una presión arterial media de 90 mmHg.

Prevención y tratamiento de las complicaciones

Para prevenir nuevas hemorragias, la presión arterial sistólica objetivo debe ser inferior a 160 mmHg, con un objetivo preferente de 140 a 160 mmHg.[11] El momento y la necesidad de administrar hipertensores, obtener una vía central y proceder a la monitorización invasiva de la presión arterial deben individualizarse.[12] Para evitar fluctuaciones rápidas y grandes de la presión arterial pueden administrarse y ajustarse infusiones intravenosas continuas de labetalol o nicardipino (v. tabla 377-2). Deben evitarse los vasodilatadores, como el nitroprusiato o la nitroglicerina, por su propensión a aumentar el volumen sanguíneo cerebral y la presión intracraneal. La desmopresina (0,3 µg/kg por vía intravenosa) puede ser beneficiosa en pacientes que hayan estado tomando antiagregantes plaquetarios. El ácido ε-aminocaproico (4 g seguidos de 1 g/h durante un máximo de 72 h) puede resultar moderadamente beneficioso.

Los estímulos ambientales deben reducirse al mínimo para disminuir el riesgo de resangrado. El reposo en cama, una iluminación baja, la reducción al mínimo de las intervenciones que provoquen estrés/dolor, el uso de antieméticos y un control adecuado del dolor son medidas de apoyo importantes para lograr este objetivo.

La colocación de espirales endovasculares o el clipaje quirúrgico urgentes de un aneurisma roto suelen ser necesarios para evitar una nueva hemorragia,

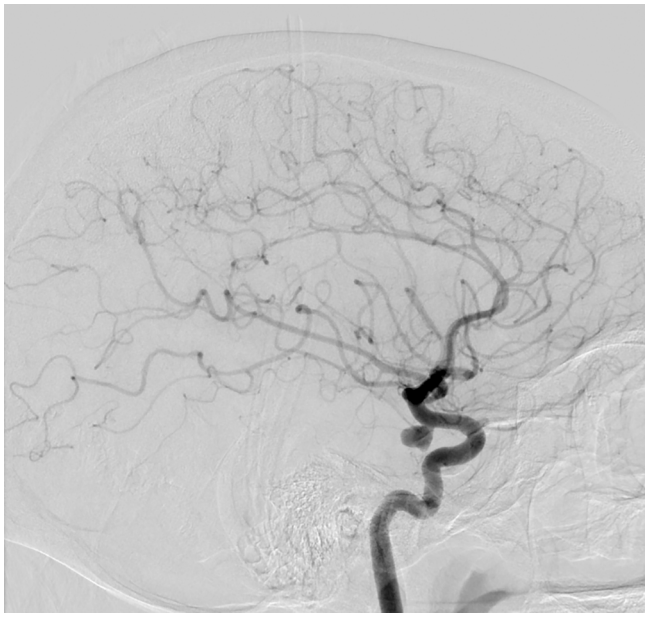

FIGURA 377-4. Aneurisma cerebral. Angiografía cerebral que muestra una evaginación típica de un aneurisma.

TABLA 377-2 PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA AGUDA

Presión arterial	• Controlar la presión arterial elevada durante la fase preoperatoria (PA sistólica < 160 mmHg) con labetalol i.v. (comenzando a 2-10 mg/min) o nicardipino (comenzando a 5-15 mg/h) para prevenir el resangrado
Profilaxis de recidiva hemorrágica	• Ácido ε-aminocaproico, 4 g i.v. tras el diagnóstico, seguido de 1 g/h hasta la reparación del aneurisma, durante un máximo de 72 h después del accidente cerebrovascular
Hidratación intravenosa	• Solución salina isotónica (0,9%) a 1,0-1,5 ml/kg/h
Pruebas de laboratorio	• Controlar de forma periódica el hemograma completo y los electrólitos • Realizar ECG seriados y comprobar los valores de troponina cardíaca en el momento del ingreso para evaluar si hay una lesión cardíaca; realizar una ecocardiografía en pacientes de mal grado de Hunt-Hess (IV-V), hallazgos de ECG o valores elevados de troponina cardíaca
Profilaxis de las convulsiones	• Levetiracetam (2.000 mg dosis de carga i.v. seguida de 1.000 mg i.v. 2 veces al día); o suspender en el día postoperatorio 1, a menos que el paciente tenga convulsiones, sea de mal grado de Hunt-Hess, tenga patología cortical focal o sea inestable por otro motivo
Profilaxis del vasoespasmo	• Nimodipino, 60 mg p.o. cada 4 h hasta el día 21 o el alta
Homeostasis fisiológica	• Mantas de hipotermia para mantener la temperatura ≤ 37,5 °C • Goteo de insulina si es necesario para mantener la glucosa entre 100 y 120 mg/dl • Transfundir para mantener la hemoglobina > 7,0 g/dl (en ausencia de isquemia cerebral o cardíaca activa)
Drenaje ventricular	• Colocación de drenaje ventricular externo de urgencia en todos los pacientes estuporosos/en coma (Hunt-Hess IV/V), así como en pacientes letárgicos con hidrocefalia • Comenzar las pruebas de pinzamiento del drenaje ventricular externo y monitorizar la presión intracraneal el día 3 después de la colocación • Realizar una derivación ventriculoperitoneal durante la fase subaguda de la enfermedad en pacientes con disfunción cognitiva persistente y ventriculomegalia
Diagnóstico del vasoespasmo	• Ecografía Doppler transcraneal cada 1 o 2 días hasta el 10.° día tras la hemorragia subaracnoidea • Angiografía por tomografía computarizada y TC de perfusión en el día 4-8 tras una hemorragia subaracnoidea o por empeoramiento neurológico
Tratamiento del vasoespasmo sintomático	• Colocar al paciente en posición de Trendelenburg (con la cabeza hacia abajo) • Infundir 1 l de solución salina isotónica durante 30 min • Si el déficit persiste, aumentar la presión arterial sistólica con fenilefrina o noradrenalina hasta que se resuelva el déficit (objetivo 180-220 mmHg) • Si el vasoespasmo es resistente al tratamiento, controlar el gasto cardíaco y añadir dobutamina o milrinona para mantener el índice cardíaco ≥ 4,0 l/min/m^2 • Transfundir para mantener la hemoglobina > 10,0 g/dl • Angiografía de urgencia para verapamilo intraarterial o angioplastia cerebral a menos que el paciente responda bien a las medidas anteriores

ECG, electrocardiograma; i.v., intravenoso; PA, presión arterial; p.o., oral.
Modificado de Mayer SA. Hemorrhagic cerebrovascular disease. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine.* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

excepto en pacientes con un pronóstico extremadamente malo. Para los aneurismas de la circulación anterior de tamaño pequeño o mediano en pacientes con grado de Hunt-Hess de 3 o menos (tabla 377-3), las espirales endovasculares proporcionan mejores resultados que el clipaje quirúrgico.[A1]

Vasoespasmo

El vasoespasmo, manifestado por hallazgos isquémicos focales y disminución de la conciencia, es una complicación frecuente, que puede producirse entre 5 y 14 días después de una hemorragia subaracnoidea por aneurisma, cuando los productos de degradación de la sangre irritan las paredes de una arteria, provocando así un espasmo, con la consiguiente reducción del flujo sanguíneo e isquemia cerebral (tabla 377-4). La ecografía Doppler transcraneal es el principal método no invasivo para detectar el vasoespasmo, midiendo las elevaciones de las velocidades medias del flujo sanguíneo cerebral dentro de las arterias cerebrales. La angiografía por TC también es útil para establecer el diagnóstico, aunque la angiografía cerebral por sustracción digital con catéter sigue siendo el patrón de referencia para diagnosticar el vasoespasmo radiográfico.

El control cuidadoso de la presión arterial y del estado de los líquidos es importante para prevenir y tratar el vasoespasmo. Una vez asegurado el aneurisma, es posible relajar la restricción de los valores de presión arterial hasta una presión arterial media de 100 a 110 mmHg, para mantener una presión de perfusión cerebral adecuada de 60 a 80 mmHg. El manejo de los líquidos intravasculares debe centrarse en evitar la hipovolemia y mantener la euvolemia, con administración de líquidos isotónicos (solución salina isotónica al 0,9% a 1-1,5 ml/kg/h). El nimodipino (60 mg cada 4 h durante 21 días por vía oral o por sonda nasogástrica) también está indicado, comenzando en las 48 h siguientes a la hemorragia y continuando durante 21 días, para reducir el riesgo de isquemia cerebral retardada.[A2] Algunos datos indican que la administración local de un fármaco antifibrinolítico en el lugar del coágulo podría reducir el riesgo de vasoespasmo sintomático y sus efectos adversos,[A3] aunque esta pauta no está muy arraigada. Si se producen hipotensión o vasoespasmo sintomático, pueden administrarse dosis en bolo de líquido isotónico en combinación con hipertensores (p. ej., noradrenalina, fenilefrina o milrinona), para elevar la presión arterial sistólica por encima de 180 mmHg. En los casos sintomáticos refractarios, la infusión intraarterial de verapamilo o nicardipino resulta beneficiosa y, en ocasiones, puede estar justificada la angioplastia intraluminal con balón.

Hidrocefalia

La hidrocefalia, obstructiva o no, se desarrolla a veces de forma aguda tras una hemorragia subaracnoidea, provocando aumento de la presión intracraneal o hernia. El tratamiento inicial destinado a salvar la vida del paciente requiere colocación de un drenaje ventricular externo para extraer el LCR y control de la presión intracraneal. Muchos pacientes con hidrocefalia aguda desarrollan hidrocefalia crónica y requieren colocación de una derivación ventriculoperitoneal permanente.

TABLA 377-3 MORTALIDAD SEGÚN LA ESCALA DE CLASIFICACIÓN DE HUNT-HESS PARA LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ANEURISMÁTICA

GRADO	HALLAZGOS CLÍNICOS	MORTALIDAD HOSPITALARIA (%)
I	Cefalea leve o paciente asintomático	3
II	Cefalea de moderada a intensa o parálisis oculomotora	3
III	Confusión, somnolencia o signos focales leves	9
IV	Estupor (dolor localizado)	24
V	Coma (respuesta postural o sin respuesta motora al dolor)	70
TOTAL		18

Los datos son de 580 pacientes tratados en el Columbia University Medical Center.
Tomado de Mayer SA. Hemorrhagic cerebrovascular disease. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine.* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. (Por cortesía de Stephan A. Mayer, MD.)

Convulsiones

Los pacientes que sufren una hemorragia subaracnoidea por aneurisma corren un alto riesgo de sufrir convulsiones, que pueden elevar la presión intracraneal y aumentar el riesgo de una nueva hemorragia. Para reducir el riesgo de convulsiones, en el momento del diagnóstico se suele aplicar profilaxis con levetiracetam (dosis de carga de 2.000 mg i.v., seguida de una dosis de mantenimiento de 1.000 mg i.v. dos veces al día). En ausencia de convulsiones agudas, el tratamiento antiepiléptico puede interrumpirse con seguridad en pacientes con buen grado de Hunt-Hess (grado 3 o inferior) tras la reparación del aneurisma roto. En los pacientes en mal estado, comatosos o estuporosos, puede considerarse la continuación del tratamiento antiepiléptico y la monitorización continua del EEG para evaluar la presencia de convulsiones subclínicas. Puede utilizarse una benzodiacepina o propofol para tratar las convulsiones (v. tabla 372-6).

Complicaciones médicas y consideraciones especiales

Los pacientes que sufren una hemorragia subaracnoidea corren el riesgo de sufrir complicaciones médicas. La hiponatremia (cap. 102) es frecuente y con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 377-4 ESCALA DE FISHER MODIFICADA PARA LA PREDICCIÓN DEL VASOESPASMO SINTOMÁTICO POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

		PACIENTES AFECTADOS		
GRADO	**CRITERIOS**	**FRECUENCIA**	**ISQUEMIA CEREBRAL TARDÍA***	**INFARTO**
0	Sin hemorragia subaracnoidea ni hemorragia intraventricular	5%	0%	0%
1	Hemorragia subaracnoidea mínima/capilar sin hemorragia intraventricular biventricular	30%	12%	6%
2	Hemorragia subaracnoidea mínima/capilar con hemorragia intraventricular biventricular	5%	21%	14%
3	Hemorragia subaracnoidea gruesa† sin hemorragia intraventricular biventricular	43%	19%	12%
4	Hemorragia subaracnoidea gruesa† con hemorragia intraventricular biventricular	17%	40%	28%
	Todos los pacientes	100%	20%	12%

*Definida como deterioro sintomático, infarto cerebral o ambos como resultado del vasoespasmo.
†La hemorragia subaracnoidea gruesa se define como el llenado completo de al menos una cisterna o cisura.
Adaptado de Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke.* 2001;32:2012-2020. Tomado de Mayer SA. Hemorrhagic cerebrovascular disease. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine.* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

frecuencia está causada por el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) o por el síndrome cerebral perdedor de sal. Las concentraciones de sodio deben vigilarse con atención y la hiponatremia debe corregirse lentamente, a un ritmo que no supere 1,3 mEq/l o más de 10 Eq/l en 24 h. A diferencia de lo que sucede con la hiponatremia enmarcada en otros contextos, en los pacientes que sufren una hemorragia subaracnoidea, la restricción de líquidos debe evitarse, porque puede provocar un aumento de la viscosidad sanguínea y predisponer a isquemia cerebral por vasoespasmo. Se recomienda un tratamiento precoz con fludrocortisona (0,05 mg al día) para prevenir la natriuresis y la hiponatremia, y puede considerarse la administración de pequeñas dosis (p. ej., de 250 a 500 ml) de solución salina hipertónica.

La fiebre, frecuente tras una hemorragia subaracnoidea, puede estar relacionada con la pérdida de autorregulación o con una respuesta inflamatoria sistémica. El paracetamol (650 mg cada 6 h según sea necesario) es preferible a otros antipiréticos que pueden agravar la hemorragia. El enfriamiento superficial o intravascular puede considerarse como opción de segunda línea en caso necesario.

El flujo simpático masivo de salida después de una hemorragia subaracnoidea, sobre todo en pacientes con mal grado de Hunt-Hess, puede provocar un edema pulmonar neurógeno (cap. 45), disfunción cardíaca, cambios electrocardiográficos, un valor elevado de troponina cardíaca y una fracción de eyección ventricular izquierda reducida, con anomalías del movimiento de la pared. Estas consecuencias suelen ser reversibles con un tratamiento de apoyo.

PREVENCIÓN

El cribado preventivo de aneurismas intracraneales es razonable en familiares de primer grado de pacientes que hayan sufrido una hemorragia aneurismática y en pacientes con poliquistosis renal (cap. 112).[13] Los aneurismas intracraneales que muestran crecimiento en estudios seriados tienen un riesgo aproximado de rotura del 2,5% en el año siguiente y pueden ser apropiados para un tratamiento definitivo (colocación de espirales o clipaje).[14] Por lo demás, sin embargo, la intervención no parece ser mejor que la vigilancia y el control cuidadosos de los factores de riesgo, como la hipertensión (cap. 64), y el abandono del tabaco (cap. 363) y del consumo excesivo de alcohol (cap. 364),[A4] probablemente incluso en pacientes con poliquistosis renal (cap. 112).

OTRAS CAUSAS DE HEMORRAGIAS SUBARACNOIDEAS

ANEURISMAS FUSIFORMES

Los aneurismas fusiformes, que son ectasias alargadas y ateroescleróticas de grandes arterias, son más frecuentes en la arteria basilar, pero pueden producirse en las arterias cerebrales interna, media y anterior. Estos aneurismas causan signos y síntomas neurológicos focales a medida que se dilatan y comprimen las estructuras circundantes. La ruptura es rara, pero debe tratarse con oclusión total, porque el clipaje quirúrgico es técnicamente difícil.

ANEURISMAS MICÓTICOS

Cuando una embolia infectada en un paciente que padece endocarditis infecciosa (cap. 61) se aloja en una rama distal de una arteria cerebral,[15] puede provocar microinfartos o microabscesos. El potencial resultado es una ruptura arterial aguda o una arteritis focal, con formación de uno o varios aneurismas micóticos. Estos aneurismas son casi siempre inicialmente asintomáticos y rara vez se diagnostican, a menos que se rompan. Por desgracia, hasta un 10% de los aneurismas micóticos acaban por romperse, aunque algunos pueden ser idóneos para la colocación de espirales si se descubren antes de la ruptura.

TRAUMATISMO

Las causas de la hemorragia subaracnoidea traumática son inciertas, aunque probablemente incluyan la sangre extravasada de una contusión cerebral adyacente, una disección arterial, el daño directo a pequeños vasos o la ruptura por un cambio brusco de la presión intravascular. En general, el tratamiento es el mismo que para otras lesiones cerebrales traumáticas (cap. 368). El nimodipino no es beneficioso. Los resultados son generalmente más favorables que en la hemorragia espontánea.

OTRAS CAUSAS

Para la mayoría de las demás causas (v. tabla 377-1), el tratamiento se dirige a la enfermedad subyacente. Las malformaciones arteriovenosas, que causan con más frecuencia hemorragias intracerebrales o intraventriculares que hemorragias subaracnoideas, se tratan más adelante en este capítulo.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con hemorragia subaracnoidea no aneurismática suele ser mejor que el de los que padecen una hemorragia subaracnoidea aneurismática, aunque en los primeros son frecuentes las dificultades cognitivas y psicosociales. La hemorragia subaracnoidea por aneurisma es una enfermedad de consecuencias devastadoras. Alrededor del 10% de los pacientes mueren antes de llegar al hospital. La mortalidad intrahospitalaria de una hemorragia subaracnoidea por aneurisma varía mucho en función de la gravedad clínica (v. tabla 377-3) y de la edad, y el 50% de los pacientes fallecen en un plazo de 30 días. Un tercio de los supervivientes tienen una discapacidad residual de moderada a grave.[16] Los factores pronósticos más importantes son el estado neurológico en el momento de la presentación y la edad, pero un valor elevado de troponina también conlleva un peor pronóstico.[17] El riesgo de rotura es casi nulo para los aneurismas de 3 mm o menos, inferior al 0,5% anual para los aneurismas de 5 mm o menos e inferior al 1% anual para los aneurismas de 7 mm o menos.

HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

La hemorragia intracerebral es una forma mortal de accidente cerebrovascular con tratamientos limitados basados en la evidencia.[18]

EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que en todo el mundo 2 millones de personas sufren una hemorragia intracerebral cada año. La incidencia de la hemorragia intracerebral es aproximadamente de 43 por 100.000 persona-años y aumenta a 176 por 100.000 persona-años con 75 años o más.[19] Las tasas de incidencia son aproximadamente un 50% más altas en los hombres y, en EE. UU., también son más elevadas en afroamericanos y personas de origen mexicano y de ascendencia china o japonesa. La hipertensión es el factor de riesgo clave de la hemorragia intracerebral, especialmente en comunidades con un tratamiento insuficiente. En EE. UU., los afroamericanos y los hispanos también presentan tasas más elevadas de enfermedad de vasos pequeños y arteriopatía hipertensiva.[20]

BIOPATOLOGÍA

En pacientes mayores de 70 años, las causas más comunes son las hemorragias hipertensivas, la angiopatía amiloide cerebral, los anticoagulantes orales y las hemorragias debidas a tumores. En la franja de edad de 50 a 70 años predominan las hemorragias hipertensivas. En personas menores de 50 años, las causas incluyen malformaciones arteriovenosas, el consumo de simpaticomiméticos ilícitos (p. ej., cocaína, metanfetamina [cap. 365]), la trombosis del seno venoso cerebral (cap. 376) y el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (tabla 377-5).

TABLA 377-5 CAUSAS DE LA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL POR EDADES

> 70 AÑOS	50-70 AÑOS	< 50 AÑOS
Hemorragia hipertensiva	Hemorragia hipertensiva	Malformaciones arteriovenosas
Angiopatía amiloide cerebral	Anticoagulantes orales	Uso de simpaticomiméticos
Anticoagulantes orales		Trombosis del seno venoso cerebral
Tumores		Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible

La mayoría de las hemorragias hipertensivas no tienen un componente genético importante conocido. Sin embargo, se han documentado mutaciones en el gen *KRIT1,* que codifica una proteína asociada a los microtúbulos, en casos familiares de hemorragia intracerebral debida a malformaciones cavernosas. También se han descrito raras formas familiares de angiopatía amiloide cerebral. En los pacientes con angiopatía amiloide cerebral esporádica, los alelos Apo E2 y E4 están relacionados con la hemorragia recurrente. En los pacientes con enfermedad de Alzheimer (cap. 371), la angiopatía amiloide cerebral grave es más frecuente en los portadores del alelo Apo E4.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hemorragia intracerebral suele presentarse porque la sangre actúa como una lesión de masa clínicamente significativa, que provoca aparición aguda de síntomas neurológicos focales, como hemiparesia, trastornos del lenguaje o ataxia. Las características clínicas rara vez distinguen una hemorragia intracerebral de un accidente cerebrovascular isquémico (cap. 376), pero la presencia de dolor de cabeza intenso, vómitos y una presión arterial marcadamente elevada son más comunes en pacientes con hemorragia intracerebral.

Una hemorragia masiva puede causar una muerte rápida. El lugar afectado con más frecuencia es el putamen, donde el hematoma suele causar hemiparesia contralateral densa y hemianopsia. Las hemorragias más grandes pueden provocar un déficit sensomotor contralateral denso, afasia, negligencia hemiespacial, paresia contralateral de la mirada y déficit contralateral del campo visual. Las hemorragias lobulares, normalmente en las uniones entre la materia gris y la blanca, suelen estar causadas por la angiopatía amiloide cerebral y pueden presentarse con demencia, trastornos de la marcha y crisis parciales complejas. Una hemorragia parenquimatosa profunda con ruptura en el sistema ventricular puede ocluir el tercer o el cuarto ventrículo y provocar una hidrocefalia aguda e hipertensión intracraneal, que pueden progresar rápidamente a hemorragia intraventricular masiva.

Las hemorragias cerebelosas o pontinas (protuberanciales) suelen comenzar bruscamente con vómitos y ataxia grave, que normalmente impide ponerse de pie y caminar. Pueden diagnosticarse erróneamente como infartos isquémicos, pero a menudo se distinguen por la disartria, la disfunción de los nervios craneales adyacentes y la parálisis de la mirada conjugada ipsilateral. Si no se trata, progresan a cuadriparesia, trastornos de la motilidad ocular desconjugada y coma.

Las convulsiones se producen aproximadamente en el 10% de los pacientes. La expansión de un hematoma debido a una hemorragia continuada provoca un deterioro neurológico brusco, especialmente en las primeras 6 h.

DIAGNÓSTICO

La realización precoz de pruebas de imagen cerebral (normalmente con una TC sin contraste) permite establecer el volumen, la localización y la extensión de la hemorragia (fig. 377-5). El diagnóstico por imagen puede distinguir entre las hemorragias «lobulares» de origen cortical y las hemorragias «profundas», que suelen originarse en estructuras de la materia gris, como el putamen o el tálamo, y sirve para determinar si la hemorragia se extiende al sistema intraventricular o al espacio subaracnoideo. La resonancia magnética cerebral es útil para identificar áreas de microhemorragias cerebrales asintomáticas (fig. 377-6). La angiografía cerebral por sustracción digital y la venografía deben considerarse para excluir una lesión macrovascular subyacente (fig. 377-7) en pacientes menores de 70 años y que presenten una hemorragia intracerebral lobular, especialmente si no tienen hipertensión, y en pacientes menores de 45 años y que presenten una hemorragia intracerebral profunda o infratentorial e imágenes negativas (RM y angiografía por resonancia magnética o angiografía por TC).

El patrón de la hemorragia en las imágenes cerebrales ayuda a identificar posibles etiologías. En algunos pacientes, los antecedentes de hipertensión crónica mal controlada son patentes, y la evidencia de daño orgánico (p. ej., hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad renal hipertensiva o retinopatía hipertensiva) puede fácilmente atribuírsele a la hemorragia cuando la sangre se localiza en zonas como el putamen, el tálamo, los núcleos cerebelosos profundos o el puente de Varolio. En ausencia de evidencias claras de hipertensión, el clínico debe buscar con más ahínco la posibilidad de causas secundarias, como malformaciones vasculares (fig. 377-8) o tumores. En

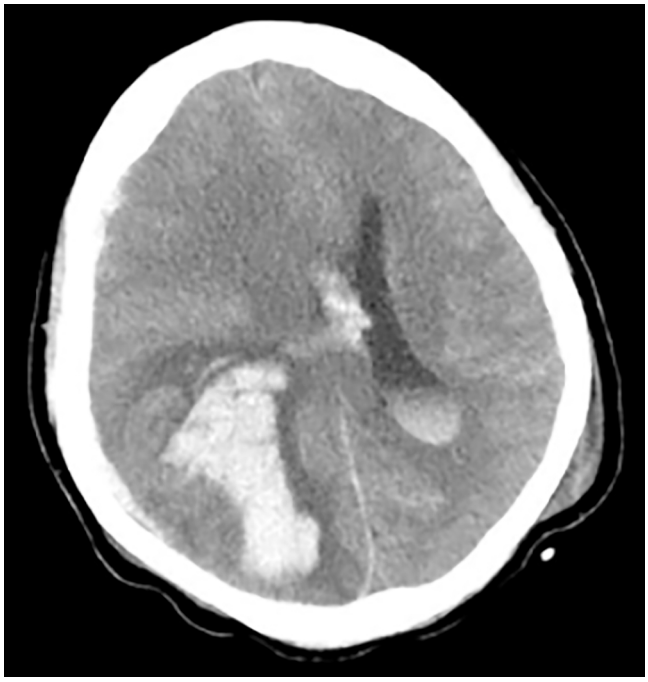

FIGURA 377-5. Hemorragia intracerebral. Tomografía computarizada que muestra una hemorragia intracerebral.

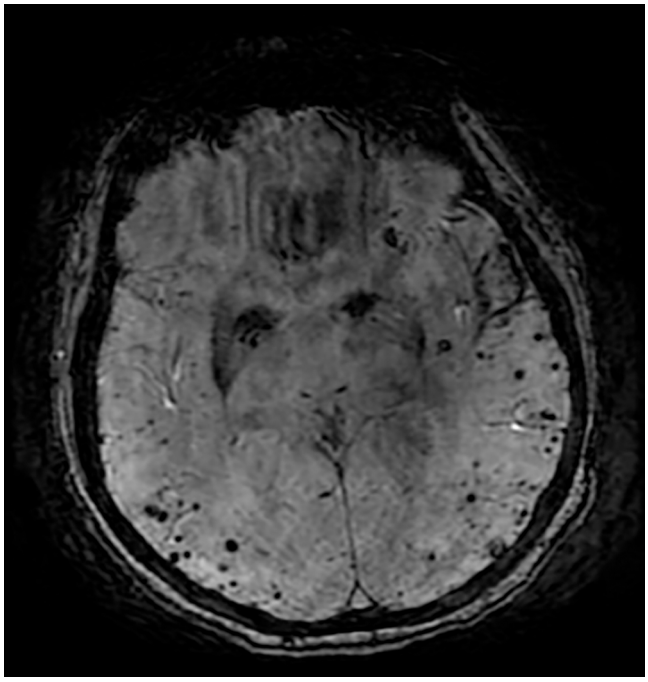

FIGURA 377-6. Microhemorragias cerebrales. Resonancia magnética que muestra microhemorragias cerebrales por angiopatía amiloide.

pacientes que sufren una hemorragia intracraneal mientras toman antitrombóticos no suele ser necesaria la obtención de imágenes vasculares adicionales, a menos que presenten una hemorragia intraventricular o una hemorragia intracerebral y subaracnoidea combinada.

En el 30-40% de los casos de hemorragia intracerebral, la hemorragia se expande en las primeras 6-12 h (fig. 377-9). Las características de imagen, como el «signo de la mancha» de la TC (visualizado como hiperdensidad punteada dentro de la hemorragia o en su periferia en la angiografía por TC) observado tras la infusión de contraste, pueden identificar a los pacientes con mayor riesgo de expansión hemorrágica.

La presencia y el patrón de las microhemorragias proporcionan pistas útiles al clínico. Si todas las microhemorragias están confinadas a núcleos profundos de la materia gris, la hipertensión es la causa probable de una hemorragia intracerebral. Si las microhemorragias son predominantemente corticales, es más probable que se trate de otras afecciones, como la angiopatía amiloide cerebral.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

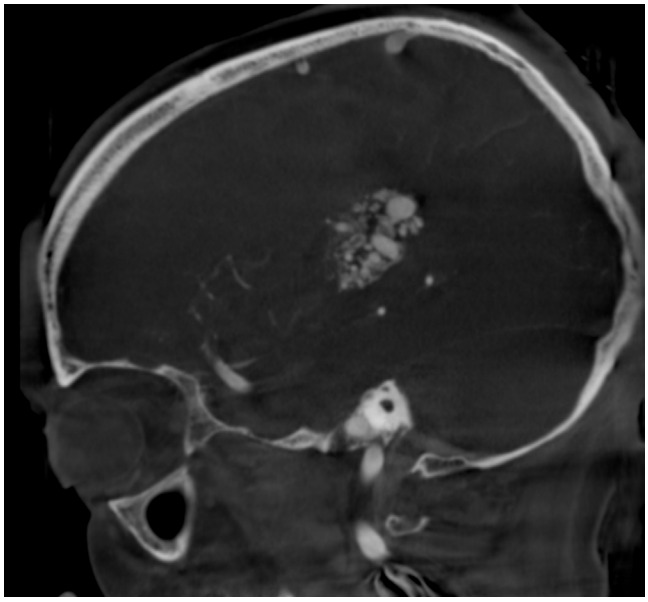

FIGURA 377-7. Malformación arteriovenosa. Tomografía computarizada de sustracción digital sagital que muestra una maraña anormal de vasos, indicativa de malformación arteriovenosa.

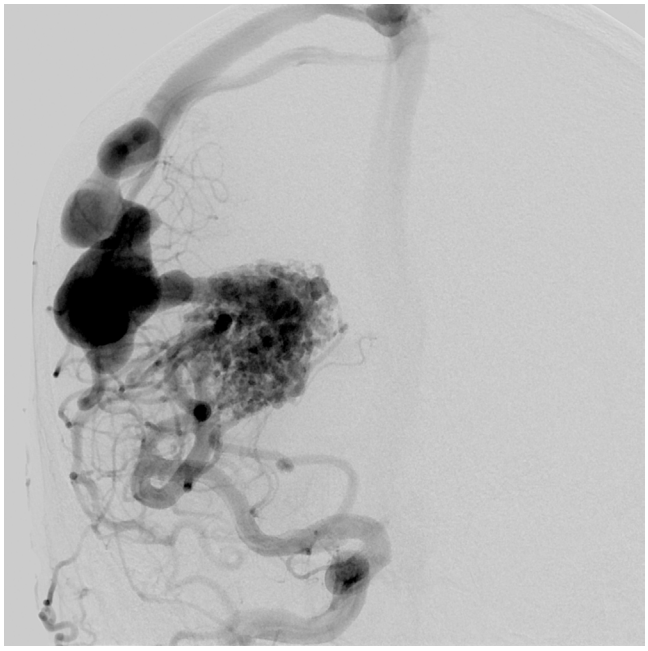

FIGURA 377-8. Malformación arteriovenosa. Angiografía cerebral que muestra una malformación arteriovenosa.

TRATAMIENTO

Tratamiento agudo

En el período agudo tras la detección de una hemorragia intracerebral son necesarios meticulosos cuidados intensivos (tabla 377-6).[21,22] La presión sanguínea debe controlarse estrechamente, utilizando un manguito o una vía arterial, para reducir la probabilidad de expansión del hematoma y el empeoramiento del estado neurológico. En los pacientes que presentan una hemorragia intracerebral aguda, pero leve (volumen de hemorragia intracerebral de 6 a 19 ml), y una presión arterial sistólica de entre 150 y 220 mmHg, la presión arterial sistólica debe reducirse hasta un objetivo de 140 mmHg para mejorar los resultados funcionales y la calidad de vida a 3 meses. El descenso suplementario hasta una presión arterial sistólica de 110 a 139 mmHg no añade beneficio y se asocia a mayor riesgo de efectos adversos renales.[A5] Los antihipertensivos elegidos (v. tabla 377-6) deben tener un inicio de acción rápido y una duración de acción corta para eludir los inconvenientes de la inestabilidad de la presión arterial.

En la hemorragia intracerebral asociada a la anticoagulación, esta debe interrumpirse inmediatamente, y se recomienda su rápida reversión en la mayoría de los pacientes (v. tabla 377-6). En pacientes con coagulopatía por deficiencia de factor de coagulación (cap. 160) o trombocitopenia grave (cap. 158) se recomienda la sustitución del factor deficiente o la transfusión de plaquetas (cap. 162), pero las transfusiones de plaquetas deben evitarse en pacientes que hayan estado tomando antiagregantes plaquetarios.[A6]

La única excepción para la evitación o la suspensión de los antitrombóticos en el período agudo, tras una hemorragia intracerebral, es la de los pacientes con trombosis del seno venoso cerebral, en los que deben administrarse anticoagulantes (p. ej., heparina intravenosa [cap. 70] o heparina de bajo peso molecular [v. tabla 70-3]), incluso en la fase aguda. Para el tratamiento a medio plazo (normalmente de 5 a 10 días después de la hemorragia intracerebral) de la trombosis del seno venoso cerebral se recomiendan anticoagulantes orales de acción directa (p. ej., rivaroxabán 20 mg diarios; v. tabla 70-6), durante entre 3 y 6 meses, con control de la permeabilidad del seno venoso mediante técnicas como la venografía por RM o la venografía por TC.

Son previsibles diversas complicaciones intrahospitalarias, para las que hay que considerar un tratamiento profiláctico. Para los pacientes con convulsiones clínicamente aparentes, debe iniciarse el tratamiento con antiepilépticos (v. tabla 377-6). Sin embargo, el uso profiláctico de antiepilépticos en pacientes sin evidencia de convulsiones no mejora los resultados.[A7]

En pacientes cuya hemorragia intracerebral se extiende al sistema ventricular, los riesgos de deterioro del estado mental y de desarrollo de hidrocefalia son mayores. En estos pacientes, un catéter de drenaje intraventricular puede ser útil para favorecer la eliminación de la sangre del sistema ventricular.

Dado que muchos pacientes con hemorragia intracerebral tendrán estancias hospitalarias prolongadas, la trombosis venosa profunda es una complicación frecuente. Para los pacientes inmóviles, se recomiendan los dispositivos de compresión neumática, mientras que la heparina de bajo peso molecular (v. tabla 70-3) puede administrarse con seguridad a los pacientes estables. Otras complicaciones son la insuficiencia renal aguda y el infarto de miocardio, ambos asociados a mayor mortalidad intrahospitalaria.

El edema cerebral adyacente a la hemorragia intracerebral es muy frecuente y provoca deterioro neurológico. Se puede considerar el uso de solución salina hipertónica o manitol, aunque las pruebas de alta calidad sobre el beneficio de estos tratamientos son limitadas. Los glucocorticoides deben evitarse, porque no solo no son beneficiosos, sino que, además, se asocian a mayor riesgo de infecciones y complicaciones diabéticas.[A8]

Tratamiento quirúrgico

Se recomienda la evacuación inmediata del hematoma en pacientes deteriorados que presenten hemorragias cerebelosas de 15 ml o más, asociadas a compresión del tronco encefálico y/o hidrocefalia.[23] En otros pacientes ingresados en las 48 h siguientes al inicio de una hemorragia intracerebral supratentorial, sin embargo, el drenaje quirúrgico rutinario del hematoma mediante un procedimiento de craneotomía abierta no es beneficioso, aunque puede considerarse para salvar la vida de pacientes específicos que estén experimentando un deterioro pronunciado. En pacientes con hemorragia intraventricular, la administración de dosis bajas de alteplasa para acelerar el aclaramiento de la sangre no mejora los resultados.[A9]

Una opción de creciente implantación es el drenaje urgente mínimamente invasivo con dispositivos endoscópicos, que pueden colocarse en la hemorragia con guía estereotáctica.[24] Se están realizando ensayos aleatorios para evaluar la utilidad de este planteamiento.

Recuperación y prevención secundaria

Una escala pronóstica utilizada habitualmente es la puntuación de la hemorragia intracerebral, que asigna puntos al empeoramiento en la escala del coma de Glasgow y a tener 80 años o más, a un volumen de hemorragia intracerebral de 30 ml o superior, a la extensión intraventricular de la hemorragia y a la localización infratentorial (tabla 377-7). Aunque las escalas pronósticas ayudan a asesorar a las familias y a orientar el traslado de los pacientes a un centro de atención integral del accidente cerebrovascular, no deben utilizarse para retirar la atención prematuramente. Las directrices actuales recomiendan un soporte completo durante al menos 72 h en la mayoría de los pacientes con hemorragia intracerebral, para evitar que la anticipación de un eventual mal pronóstico determine la retirada prematura de los cuidados de soporte vital.

Tras el período agudo, la rehabilitación multidisciplinar puede ser útil. Para la prevención de la hemorragia intracerebral recurrente es recomendable un control estricto de la presión arterial. Los supervivientes de una hemorragia intracerebral presentan una alta frecuencia de episodios isquémicos arteriales, incluidos un riesgo 3 veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico subsiguiente y un riesgo 2 veces mayor de infarto de miocardio en el futuro.[25] Como consecuencia de ello, los esfuerzos de prevención cardiovascular a largo plazo (cap. 40) deben centrarse en reducir el riesgo de episodios recurrentes, tanto isquémicos como hemorrágicos.

Para los pacientes con una hemorragia intracerebral relacionada con el tratamiento anticoagulante oral, el momento óptimo para reiniciar los anticoagulantes orales es incierto,[A10] pero el tratamiento antiplaquetario puede reiniciarse con seguridad en torno a los 2 o 3 meses después de la hemorra-

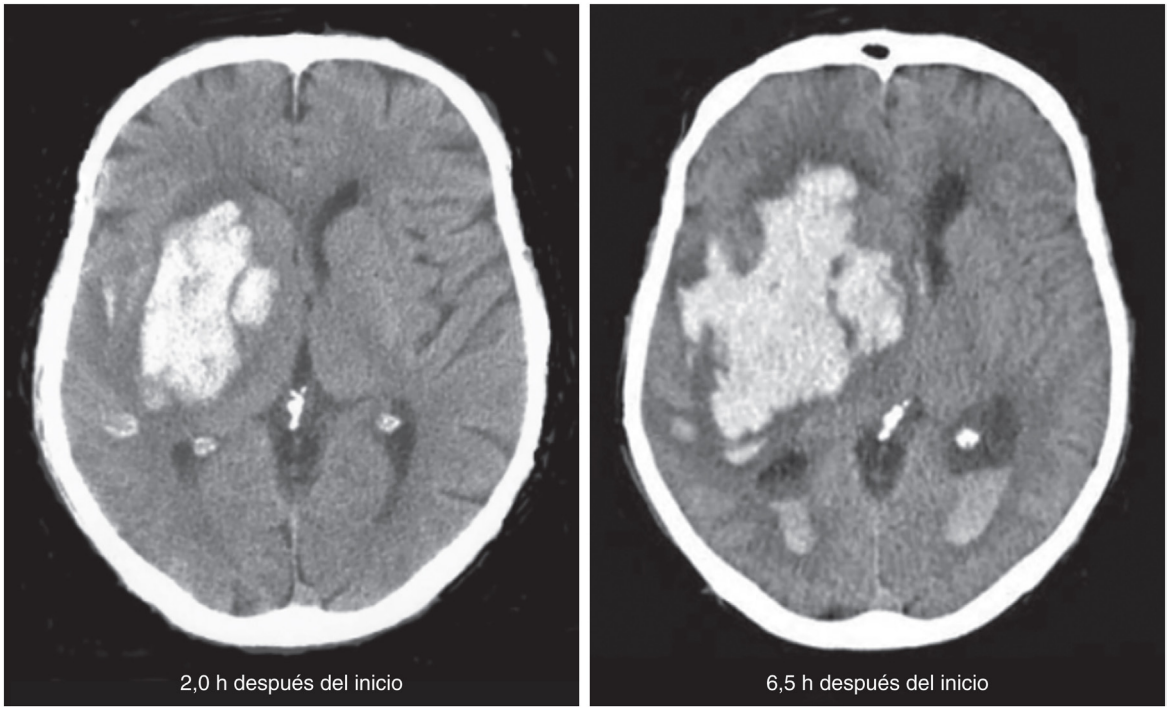

FIGURA 377-9. **Crecimiento precoz del hematoma en una mujer de 48 años crónicamente hipertensa.** ***Izquierda,*** **la tomografía computarizada basal muestra una hemorragia intracerebral de tamaño moderado en el putamen derecho. En este punto, está estuporosa con una hemiparesia izquierda.** ***Derecha,*** **una tomografía computarizada de seguimiento realizada después de que su estado empeorase a coma con postura de descerebración bilateral muestra una expansión masiva del hematoma, así como una hemorragia intraventricular de nuevo desarrollo e hidrocefalia obstructiva. En 24 h fue declarada la muerte cerebral. (Tomado de Mayer SA, Rincon F. Treatment of intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol.* 2005;4:662-672.)**

TABLA 377-6 PROTOCOLO DE TRATAMIENTO MÉDICO DE LA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL AGUDA

Presión arterial	• Mantener la presión arterial media < 140 mmHg con labetalol en infusión continua (2-10 mg/min), nicardipino (5-15 mg/h) o clevidipino (2-6 mg/h) • Si el paciente está estuporoso o en coma, medir la PIC y mantener la PPC > 70 mmHg
Reversión de la anticoagulación	• Para INR elevado: vitamina K, 10 mg i.v. en bolo lento, y 4F-PCC INR 2-< 4: 25 unidades/kg; no exceder las 2.500 unidades INR 4-6: 35 unidades/kg; no exceder las 3.500 unidades INR > 6: 50 unidades/kg; no exceder las 5.000 unidades • Para la heparina: sulfato de protamina, 10-50 mg en bolo i.v. lento (1 mg invierte en torno a 100 unidades de heparina) • Para el dabigatrán: idarucizumab 5 g i.v. • Para los inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán): andexanet α i.v. Dosis baja (≤ 10 mg de rivaroxabán o ≤ 5 mg de apixabán por dosis): 400 mg en bolo i.v., seguido de 4 mg/kg durante 2 h. Dosis alta (dosis más altas administradas en 8 h): bolo de 800 mg, seguido de 8 mg/kg durante 2 h • Para la trombocitopenia o disfunción plaquetaria: desmopresina, 0,3 μg/kg en bolo i.v. La transfusión de plaquetas es razonable en situación de trombocitopenia, pero no es eficaz y puede ser dañina cuando se administra a pacientes que toman AINE u otros antiagregantes plaquetarios • Reversión acelerada del INR para intervención neuroquirúrgica destinada a salvar la vida del paciente: factor VII activado recombinante, 40-80 μg/kg (en torno a 3,0-6,0 mg) en bolo i.v.
Hipertensión intracraneal	• Elevar la cabecera de la cama a 30° • Manitol 1,0-1,5 g i.v. • Hiperventilar hasta PCO_2 de 30 mmHg
Líquidos y nutrición	• Solución salina isotónica (0,9%) a 1,0 ml/kg/h • Comenzar la alimentación enteral por sonda nasoduodenal en 24 h
Profilaxis de las convulsiones	• Para el coma con hipertensión intracraneal o convulsiones agudas: carga con fosfenitoína o fenitoína i.v. (15-20 mg/kg); 300 mg i.v. al día durante 7 días
Homeostasis fisiológica	• Mantas de hipotermia para mantener la temperatura ≤ 37,5 °C • Goteo de insulina según sea necesario para mantener la glucosa a 120-180 mg/dl

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; 4F-PCC, concentrado del complejo de protrombina de cuatro factores, que contiene los factores II, VII, IX y X; INR, índice normalizado internacional; i.v., intravenoso; PIC, presión intracraneal; PPC, presión de perfusión cerebral.
Tomado de Mayer SA. Hemorrhagic cerebrovascular disease. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine.* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

TABLA 377-7 ESCALA DE LA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

COMPONENTE	PUNTOS DE LA ESCALA
Puntuación GCS (v. tabla 368-1)	
3-4	2
5-12	1
13-15	0
Hemorragia intracerebral (volumen, cm^3)	
≥ 30	1
< 30	0
Hemorragia intraventricular	
Sí	1
No	0
Hemorragia intracerebral infratentorial	
Sí	1
No	0
Edad, años	
≥ 80	1
< 80	0

La mortalidad estimada a 30 días es del 0% para una puntuación de 0, del 13% para una puntuación de 1, del 26% para una puntuación de 2, del 72% para una puntuación de 3, del 97% para una puntuación de 4 y del 100% para una puntuación de 5 o más.
GCS, escala del coma de Glasgow.
Tomado de Hemphill JC 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, et al. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2001;32:891-897.

gia.[A11] La mayoría de los médicos esperan al menos 10 días antes de reiniciar la medicación antitrombótica, aunque la decisión debe ser individualizada. Para los pacientes que desarrollaron una hemorragia intracerebral mientras estaban en tratamiento con un antagonista de la vitamina K, se recomienda cambiar el tratamiento a un anticoagulante oral directo, ya que dichos medicamentos se asocian a una tasa relativa de hemorragia cerebral entre un 40 y un 60% menor (cap. 70).

Si se considera que los pacientes con sospecha de angiopatía amiloide cerebral, fibrilación auricular concomitante o características de la RM de alto riesgo de hemorragia intracerebral recurrente (p. ej., un gran número de microsangrados cerebrales o presencia de siderosis cortical superficial) no son aptos para la anticoagulación, puede considerarse el cierre de la orejuela auricular izquierda para reducir el riesgo de episodios tromboembólicos. El papel de los tratamientos reductores del amiloide en pacientes con angiopatía amiloide cerebral es incierto.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PRONÓSTICO

La hemorragia intracerebral provoca más muertes que el accidente cerebrovascular isquémico, con una mortalidad a 1 mes del 20 al 35%. La mortalidad a corto plazo (30 días) tiende a ser mayor en los pacientes que presentan hematomas de mayor tamaño y en los ancianos (v. tabla 377-7). Además, la hemorragia relacionada con medicamentos anticoagulantes orales (cap. 70) registra mayor mortalidad que la hemorragia intracerebral en ausencia de medicación antitrombótica.[26]

MALFORMACIONES VASCULARES

Las malformaciones vasculares cerebrales son lesiones de masa y suelen ser asintomáticas, hasta que se expanden y comprimen el tejido cerebral circundante o se rompen y provocan una hemorragia intracerebral, una hemorragia intraventricular o, con menor frecuencia, una hemorragia subaracnoidea.[27]

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Las malformaciones vasculares causan alrededor del 10% de las hemorragias intracerebrales, pero solo un 1% de los accidentes cerebrovasculares. La prevalencia de las malformaciones es aproximadamente del 0,5%, y la incidencia de hemorragia es de 1 a 3 casos por cada 100.000 persona-años, sobre todo entre la segunda y la cuarta décadas de vida. El riesgo de una nueva hemorragia aguda es aproximadamente del 7%, después el riesgo desciende a aproximadamente el 2% anual durante los 5 años siguientes, y a aproximadamente entre el 1 y el 2% anual a partir de entonces. Como consecuencia, la incidencia acumulada de hemorragia repetida a lo largo de la vida es del 50 al 60%, y cada una de ellas se asocia a una mortalidad de entre el 10 y el 15%. A diferencia de algunas causas de hemorragia cerebral, la hipertensión preexistente no parece ser un factor de riesgo.

BIOPATOLOGÍA

La malformación vascular intracerebral más común es una malformación arteriovenosa en la que los vasos displásicos son alimentados por arterias y drenados por venas sin capilares intermedios. En más del 60% de los pacientes con malformación arteriovenosa, una mutación activadora de *KRAS* parece ser patógena.[28] La derivación resultante, de baja resistencia y alto flujo, provoca una dilatación arterial progresiva y, sobre todo, venosa. La hemorragia subaracnoidea suele estar causada por la hemorragia de un aneurisma en la arteria de alimentación, mientras que una hemorragia intracerebral suele emanar de una hemorragia en el origen del propio vaso La hemorragia intraventricular suele producirse cuando sangra una vena que drena. Otras malformaciones vasculares son los angiomas o hemangiomas cavernosos y las fístulas arteriovenosas durales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las malformaciones arteriovenosas pueden diagnosticarse en una fase asintomática o mínimamente sintomática, cuando a un paciente con cefalea (cap. 367) se le practica una TC cerebral o una resonancia magnética (v. fig. 377-8), independientemente de que la malformación arteriovenosa esté realmente relacionada con la causa. Cuando las malformaciones arteriovenosas se vuelven realmente sintomáticas, las manifestaciones comunes son hemorragia intracraneal (alrededor del 50%), convulsiones (alrededor del 30%) y disfunción neurológica progresiva (alrededor del 20%). Sin embargo, una proporción cada vez mayor se detecta actualmente mediante imágenes cerebrales obtenidas en el curso de la evaluación de las cefaleas.

La hemorragia de una malformación arteriovenosa puede ser subaracnoidea, intracerebral o intraventricular, y los síntomas y signos dependen de la gravedad y la localización de la hemorragia. Un vasoespasmo cerebral sucesivo a la hemorragia se produce en menos del 5% de los casos. Las malformaciones arteriovenosas suelen causar convulsiones focales (cap. 372) o déficits neurológicos focales cuando una trombosis o una derivación de sangre a través de la malformación reducen la perfusión al tejido cerebral normal.

DIAGNÓSTICO

Una TC sin contraste puede mostrar la hemorragia, aunque es preferible una angiografía por TC con contraste o una RM para identificar las arterias de alimentación y las venas de drenaje (v. fig. 377-8). Sin embargo, suele ser necesaria una angiografía con catéter para definir las dimensiones de la hemorragia y su morfología macroscópica, arterias de alimentación y venas de drenaje, como preparación para una intervención quirúrgica.

TRATAMIENTO

Si el paciente sobrevive a la hemorragia inicial, los objetivos terapéuticos son evitar el deterioro neurológico y extirpar por completo la malformación arteriovenosa. Las medidas generales de tratamiento médico son las mismas que para la hemorragia intracerebral (v. tabla 377-6). Las opciones de tratamiento incluyen la resección quirúrgica curativa. La extirpación microquirúrgica puede realizarse por etapas, hasta que un angiograma no muestre ninguna malformación residual. La embolización selectiva puede reducir el tamaño de la malformación, aunque rara vez puede eliminarla por completo. La radiocirugía estereotáctica[29] solo se utiliza para lesiones pequeñas.

PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

El pronóstico de una malformación arteriovenosa no rota varía según la localización, el tamaño y la morfología. Para las malformaciones no hemorrágicas, el tratamiento médico centrado en el control de la hipertensión, la evitación de la anticoagulación y la medicación anticonvulsiva, según sea necesario para tratar las convulsiones, es superior a la intervención profiláctica con cirugía y/o embolización endovascular, en términos de accidente cerebrovascular sintomático subsiguiente o muerte.[A12] En el caso de las malformaciones cavernosas cerebrales familiares, el propranolol, en dosis de 20 a 300 mg diarios, puede reducir la incidencia de futuros episodios clínicos.[A13]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Ahmed SI, Javed G, Bareeqa S, et al. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2019;11:e4320.

A2. Yu W, Huang Y, Zhang X, et al. Effectiveness comparisons of drug therapies for postoperative aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients: network meta-analysis and systematic review. *BMC Neurol*. 2021;21:294.

A3. Jang KM, Choi HH, Nam TK, et al. The effect of locally administered fibrinolytic drugs following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis with eight randomized controlled studies. *J Korean Neurosurg Soc*. 2021;64:207-16.

A4. Pontes FGB, da Silva EMK, Baptista-Silva JCC, et al. Treatments for unruptured intracranial aneurysms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5:CD013312.

A5. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2016;375:1033-43.

A6. Baharoglu MI, Cordonnier C, Salman RA, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387:2605-13.

A7. Angriman F, Tirupakuzhi Vijayaraghavan BK, Dragoi L, et al. Antiepileptic drugs to prevent seizures after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2019;50:1095-9.

A8. Wintzer S, Heckmann JG, Huttner HB, et al. Dexamethasone in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: an updated meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2020;49:495-502.

A9. Hanley DF, Lane K, McBee N, et al. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomized, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial. *Lancet*. 2017;389:603-11.

A10. SoSTART Collaboration. Effects of oral anticoagulation for atrial fibrillation after spontaneous intracranial haemorrhage in the UK: a randomised, open-label, assessor-masked, pilot-phase, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2021;20:842-53.

A11. RESTART Collaboration. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2019;393:2613-23.

A12. Mohr JP, Overbey JR, Hartmann A, et al. Medical management with interventional therapy versus medical management alone for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): final follow-up of a multicentre, non-blinded, randomized controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020;19:573-81.

A13. Lanfranconi S, Scola E, Meessen JMTA, et al. Safety and efficacy of propranolol for treatment of familial cerebral cavernous malformations (Treat_CCM): a randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 2 pilot trial. *Lancet Neurol*. 2023;22:35-44.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Centers for Disease Control and Prevention. Stroke facts. https://www.cdc.gov/stroke/facts.htm. Accessed May 7, 2023.
2. Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *Lancet*. 2020;396:129-42.
3. Montaño A, Hanley DF, Hemphill 3rd JC. Hemorrhagic stroke. *Handb Clin Neurol*. 2021;176:229-48.
4. Sheth KN. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2022;387:1589-96.
5. Smith EE, Charidimou A, Ayata C, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related transient focal neurologic episodes. *Neurology*. 2021;97:231-8.
6. Xia C, Hoffman H, Anikpezie N, et al. Trends in the incidence of spontaneous subarachnoid hemorrhages in the United States, 2007-2017. *Neurology*. 2023;100:e123-32.
7. Chou SH. Subarachnoid hemorrhage. *Continuum (Minneap Minn)*. 2021;27:1201-45.
8. Chung DY, Abdalkader M, Nguyen TN. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Clin*. 2021;39:419-42.
9. Claassen J, Park S. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2022;400:846-62.
10. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al. 2022 Guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2022;53:e282-361.
11. Minhas JS, Moullaali TJ, Rinkel GJE, et al. Blood pressure management after intracerebral and subarachnoid hemorrhage: the knowns and known unknowns. *Stroke*. 2022;53:1065-73.
12. Simonassi F, Ball L, Badenes R, et al. Hemodynamic monitoring in patients with subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2021;33:285-92.
13. Rinkel GJ, Ruigrok YM. Preventive screening for intracranial aneurysms. *Int J Stroke*. 2021;17:30-6.
14. van der Kamp LT, Rinkel GJE, Verbaan D, et al. Risk of rupture after intracranial aneurysm growth. *JAMA Neurol*. 2021;78:1228-35.
15. Sotero FD, Rosário M, Fonseca AC, et al. Neurological complications of infective endocarditis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19:23.
16. Roquer J, Cuadrado-Godia E, Guimaraens L, et al. Short- and long-term outcome of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2020;95:e1819-29.
17. Memar Montazerin S, Chi G, Marandi R, et al. Evaluation of cardiac troponin and adverse outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurocrit Care*. 2021;36:650-61.
18. Gross BA, Jankowitz BT, Friedlander RM. Cerebral intraparenchymal hemorrhage: a review. *JAMA*. 2019;321:1295-303.
19. Lioutas V, Beiser A, Aparicio HJ, et al. Assessment of incidence and risk factors of intracerebral hemorrhage among participants in the Framingham Heart Study between 1948 and 2016. *JAMA. Neurol*. 2020;77:1252-60.
20. Castello JP, Pasi M, Abramson JR, et al. Contributions of racial and ethnic differences in cerebral small vessel disease subtype and burden to risk of cerebral hemorrhage recurrence. *Neurology*. 2021;96:e2469-80.
21. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al. 2022 guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2022;53:e282-361.
22. D'Amato SA, Chang TR. Advances in intracranial hemorrhage: subarachnoid hemorrhage and intracerebral hemorrhage. *Crit Care Clin*. 2023;39:71-85.
23. Kuramatsu JB, Biffi A, Gerner ST, et al. Association of surgical hematoma evacuation vs conservative treatment with functional outcome in patients with cerebellar intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2019;322:1392-403.
24. Kellner CP, Song R, Ali M, et al. Time to evacuation and functional outcome after minimally invasive endoscopic intracerebral hemorrhage evacuation. *Stroke*. 2021;52:e536-9.
25. Murthy SB, Zhang C, Diaz I, et al. Association between intracerebral hemorrhage and subsequent arterial ischemic events in participants from 4 population-based cohorts. *JAMA Neurol*. 2021;78:809-16.
26. Apostolaki-Hansson T, Ullberg T, Pihlsgard M, et al. Prognosis of intracerebral hemorrhage related to antithrombotic use. *Stroke*. 2021;52:966-74.
27. Rutledge C, Cooke DL, Hetts SW, et al. Brain arteriovenous malformations. *Handb Clin Neurol*. 2021;176:171-8.
28. Bameri O, Salarzaei M, Parooie F. KRAS/BRAF mutations in brain arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. *Interv Neuroradiol*. 2021;27:539-46.
29. Chen CJ, Ding D, Derdeyn CP, et al. Brain arteriovenous malformations: a review of natural history, pathobiology, and interventions. *Neurology*. 2020;95:917-27.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

378 PARKINSONISMO

JILL L. OSTREM Y MICHAEL S. OKUN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

El parkinsonismo es un síndrome clínico que consta de cuatro signos cardinales: temblor, rigidez, acinesia y trastornos posturales. La enfermedad de Parkinson es una causa frecuente del síndrome, pero existen otras numerosas causas (tabla 378-1).

ENFERMEDAD DE PARKINSON

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Parkinson, que es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer (cap. 371), se da aproximadamente en 1 de cada 1.000 personas de la población general y en al menos el 1% de las personas mayores de 65 años. Los hombres se afectan ligeramente más que las mujeres (3:2). Se cree que la prevalencia de la enfermedad de Parkinson está aumentando sustancialmente a medida que envejece la población mundial. Por ejemplo, la mortalidad ajustada por edad de la enfermedad de Parkinson aumentó un 2,4% anual entre 1999 y 2019.[1]

BIOPATOLOGÍA

Se cree que la causa de la enfermedad de Parkinson es una combinación variable de factores genéticos y ambientales poco conocidos. Las exposiciones ambientales, como los pesticidas o los metales pesados, y las lesiones cerebrales traumáticas lo suficientemente graves como para provocar una visita al servicio de urgencias se asocian a un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson.[2] Tanto los genes autosómicos dominantes como los autosómicos recesivos pueden causar síndromes que parecen la enfermedad de Parkinson clásica. La proteína α-sinucleína, constituyente principal de la inclusión citoplásmica marcadora, el cuerpo de Lewy (cap. 371), es crítica en la patogenia de la enfermedad de Parkinson. La agregación anómala de esta proteína, por mutaciones del gen de la α-sinucleína o por producción excesiva de la proteína normal debido a duplicaciones o triplicaciones del gen, se asocia a fenotipos diversos de la enfermedad. Otras anomalías genéticas definidas pueden estar asociadas a la enfermedad de Parkinson clásica de aparición tardía, como *LRRK2*,[3] que actualmente es la causa más frecuente de enfermedad de Parkinson de herencia autosómica dominante. El parkinsonismo de aparición precoz se registra normalmente en las formas autosómicas recesivas asociadas a *parkina, DJ1* y *PINK1*. El haplotipo *PARK10* en el cromosoma 1 también se asocia claramente con la enfermedad de Parkinson. Otro gen en el que las mutaciones pueden aumentar el riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson es el gen de la glucocerebrosidasa, que parece estar asociado a mayores tasas de demencia y a una progresión más rápida de los síntomas motores.[4]

Dado que las causas genéticas conocidas solo representan alrededor del 10% de los casos, los desencadenantes ambientales también son probables. La «hipótesis ambiental» de la enfermedad de Parkinson esporádica tiene un sólido fundamento, que se relaciona con la observación de que la neurotoxina selectiva 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) causa parkinsonismo agudo, debido a pérdida de neuronas dopaminérgicas en la porción compacta de la sustancia negra. La MPTP se oxida hasta la toxina activa MPP^+, que es un inhibidor selectivo del complejo 1 de la cadena de transporte electrónico mitocondrial. Esta observación, combinada con el reconocimiento de la importancia de la dopamina (v. más adelante), ha implicado el papel del estrés oxidativo en la patogenia de la enfermedad de Parkinson. Otros factores patógenos propuestos son disfunción mitocondrial, alteración del plegamiento y la agregación de proteínas, excitotoxicidad, inflamación, muerte celular apoptósica y pérdida del soporte trófico.

Anatomía patológica

Muchos de los rasgos de la enfermedad de Parkinson se deben a la pérdida de dopamina en el neoestriado (especialmente el putamen) secundaria a la pérdida de neuronas dopaminérgicas pigmentadas en la porción compacta de la sustancia negra del mesencéfalo. Aproximadamente el 60% de estas neuronas dopaminérgicas habrán degenerado antes de que se desarrollen los rasgos motores clásicos de la enfermedad.

Además de los pronunciados cambios degenerativos en la porción compacta de la sustancia negra (pérdida celular, gliosis, depósito anormal de α-sinucleína agregada en forma de cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy), los cambios patológicos también son evidentes en otros núcleos del tronco del encéfalo, en regiones corticales y en neuronas autónomas periféricas. La enfermedad de Parkinson puede comenzar en la parte inferior del tronco encefálico y en el sistema olfativo, donde provoca una pérdida temprana del sentido del olfato, y solo más tarde afecta a la sustancia negra. Independientemente del orden de afectación, es probable que los cambios neurodegenerativos extranígricos dispersos sean responsables de bastantes síntomas que no responden al reemplazo de dopamina y que se hacen cada vez más problemáticos a medida que progresa la enfermedad. Se desconoce cómo progresa y se extiende la enfermedad en el sistema nervioso. La transmisión de célula a célula de formas tóxicas de α-sinucleína induce plegamiento y agregación anómalos de la proteína en forma de «plantilla permisiva», similar a la de las enfermedades priónicas (cap. 371).[5]

TABLA 378-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL PARKINSONISMO

ENFERMEDAD DE PARKINSON
Esporádica
Genética
Autosómica dominante (p. ej., mutaciones del gen de la α-sinucleína, duplicaciones, triplicaciones; mutaciones *LRRK2*)
Autosómica recesiva (p. ej., *parkina, DJ1, PINK1*)
Otras mutaciones genéticas que aumentan el riesgo (p. ej., deficiencia de glucocerebrosidasa)
PARKINSONISMO SECUNDARIO
Enfermedades neurodegenerativas (esporádicas o genéticas)
Parálisis supranuclear progresiva* (vídeos 378-3 a 378-6)
Atrofia multisistémica* (vídeos 378-7 a 378-9)
Degeneración corticobasal* (vídeos 378-10 y 378-11)
Demencia con cuerpos de Lewy*
Enfermedad de Alzheimer*
Complejo ELA-parkinsonismo-demencia de Guam
Enfermedad de Huntington
Distonía-parkinsonismo de inicio rápido
Degeneración pálido-piramidal (incluidas PARK9 y PARK15)
Neuroacantocitosis
Ataxias espinocerebelosas (p. ej., SCA-3, SCA-2)
Enfermedad de Wilson
Neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa (síndrome de Hallervorden-Spatz)
Neuroferritinopatía
Calcificaciones de los ganglios basales (enfermedad de Fahr)
Distonía con respuesta a dopa (no es un trastorno degenerativo)
Fármacos*
Neurolépticos, metoclopramida, proclorperacina, tetrabenacina, reserpina, cinaricina, flunaricina, α-metildopa, litio
Tóxicos
MPTP, manganeso (incluido el uso ilícito de efedrona), monóxido de carbono, mercurio
Cobre (enfermedad de Wilson)
Enfermedades infecciosas
Encefalitis letárgica
Otras encefalitis, incluida la asociada al VIH
Panencefalitis esclerosante subaguda
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
Vascular*
Ateroesclerosis
Angiopatía amiloidea
Neoplásico
Tumor cerebral
Otras lesiones tumorales
Hidrocefalia normotensiva*
Traumatismo craneal
Esclerosis múltiple

*Véase la tabla 378-4 para más detalles.
ELA, esclerosis lateral amiotrófica; MPTP, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.
Modificado de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders.* Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes suelen recibir un diagnóstico de enfermedad de Parkinson después de que los síntomas de parkinsonismo se hagan patentes.[6] Sin embargo, la enfermedad comienza años antes, en lo que ahora se denomina fase premotora o prodrómica de la enfermedad, cuando los pacientes presentan signos o síntomas motores mínimos, pero evidencias tempranas de neurodegeneración. En esta fase de la enfermedad, los signos o síntomas frecuentes son trastornos en el sueño de movimientos oculares rápidos (REM), pérdida de olfato, disfunción autónoma y depresión.[7]

Síntomas motores

En la mayoría de los pacientes con enfermedad de Parkinson, los síntomas comienzan en una extremidad o en un lado del cuerpo. Esta asimetría a menudo persiste en las fases más tardías de la enfermedad.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Temblor

El clásico «temblor de reposo» de la enfermedad de Parkinson posee características clínicas especiales, pero solo ocurre en uno de cada cinco pacientes. El temblor tiene una frecuencia lenta de 4-6 ciclos por segundo, habitualmente con un carácter de «contar monedas» cuando afecta a la mano, pero sus características, incluida la frecuencia, pueden ser muy variables.[8] El temblor suele estar presente con la extremidad en reposo total y suele remitir cuando la extremidad se mueve y adopta una nueva posición, aunque el temblor puede reaparecer («temblor reemergente») al poco tiempo de mantener la nueva posición (vídeo 378-1). Puesto que el temblor de reposo disminuye o remite con la acción, puede no ser discapacitante, aunque puede ser embarazoso y asociarse a molestias o a fatiga en la extremidad afectada. El temblor de reposo habitualmente se acentúa por el estrés (p. ej., solicitando al paciente que realice cálculos mentales). También está presente de forma característica en las extremidades superiores al caminar. Asimismo, es habitual un temblor postural y cinético de frecuencia superior (p. ej., 7-10 Hz) en pacientes que tienen diversas causas de parkinsonismo, y los pacientes más jóvenes tienden a experimentar un temblor de mayor frecuencia.

Rigidez

La rigidez es una forma de aumento del tono muscular, que se aprecia mejor en los movimientos pasivos lentos de flexión y extensión de una articulación. Puede caracterizarse como «en rueda dentada», cuando se superpone un temblor, o como «en tubería de plomo», cuando no es así. La rigidez se activa o se acentúa en la exploración solicitando al paciente que mueva la extremidad contraria a la que se está examinando. Los pacientes pueden referir rigidez, aunque habitualmente no es discapacitante.

Acinesia

La acinesia o bradicinesia consta de diversas alteraciones del movimiento, como lentitud, amplitud reducida, fatiga e interrupción del movimiento continuo. Este aspecto del parkinsonismo interfiere en todas las actividades voluntarias y es responsable de bastantes de las características bien conocidas del parkinsonismo: falta de expresión facial con un parpadeo disminuido (hipomimia o cara de máscara: la «mirada de reptil»), habla suave monótona (hipofonía), alteración en la deglución que provoca babeo (sialorrea), caligrafía pequeña (micrografía), disminución del braceo al caminar, pasos cortos y marcha vacilante, dificultad para levantarse de una silla baja y problemas para darse la vuelta en la cama. Las paradas en el movimiento continuado (bloqueo motor) pueden interferir en diversas actividades, aunque la que mejor se aprecia es la congelación (bloqueo) de la marcha (vídeo 378-2). La bradicinesia es evidente en la inspección, y se identifica explorando movimientos rápidos repetitivos y alternantes, como dar golpecitos con los dedos, abrir y cerrar el puño, pronar y supinar la muñeca, y golpear el suelo con el pie con la punta y el talón.

Alteraciones posturales

Entre las alteraciones posturales se incluyen una postura flexionada en las extremidades y el tronco (postura encorvada), así como inestabilidad postural, lo que produce desequilibrio y caídas.[9] Los pacientes pueden referir que son incapaces de parar de ir hacia adelante (propulsión, festinación) o hacia atrás (retropulsión). La inestabilidad postural se valora con la prueba de tracción, en la que el examinador se sitúa detrás del paciente y tira de él por los hombros súbitamente, protegiéndolo de la caída.

Otros síntomas

Los síntomas premotores suelen incluir disfunción olfativa, trastorno conductual del sueño REM (cap. 374), estreñimiento, síndrome de piernas inquietas (cap. 374) y síntomas neuropsiquiátricos. A medida que la enfermedad progresa, los síntomas no motores suelen incluir dolor, alteraciones sensitivas, síntomas de disautonomía (p. ej., necesidad imperiosa de orinar y polaquiuria, hipotensión ortostática, estreñimiento, disfunción eréctil masculina), ansiedad, fatiga, depresión y alteraciones cognitivas, incluida la demencia.[10]

Complicaciones

Además de las manifestaciones de la enfermedad en sí, entre las complicaciones del tratamiento farmacológico crónico se incluyen fluctuaciones relacionadas motoras y no motoras, y trastornos psiquiátricos o conductuales. En las fases tardías de la enfermedad, el cuadro clínico suele fluctuar de hora en hora, ya que los pacientes presentan una mezcla de las características clásicas del parkinsonismo (que pueden mejorar considerablemente en respuesta a la medicación), síntomas que persisten aun cuando el efecto beneficioso de la medicación es máximo y síntomas que aparecen como complicación de la medicación dopaminérgica (tabla 378-2).

DIAGNÓSTICO

Se dispone de pruebas para detectar formas genéticas de la enfermedad de Parkinson, que deben considerarse en pacientes con antecedentes familiares importantes de enfermedad de Parkinson o con enfermedad de aparición temprana y en pacientes con interés en conocer si la padecen o van a padecerla.[11] Hasta la fecha, sin embargo, el diagnóstico genético no ha modificado los enfoques terapéuticos, y la evaluación diagnóstica se centra en gran medida en excluir otras causas de parkinsonismo (tabla 378-3).[12]

En los pacientes con enfermedad de aparición precoz debe excluirse la enfermedad de Wilson mediante la determinación de la excreción de cobre en orina de 24 h y la

TABLA 378-2 PROBLEMAS EN LA FASE AVANZADA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

PROBLEMA	SÍNTOMAS
SÍNTOMAS TARDÍOS RESISTENTES AL TRATAMIENTO	
Motores	Disartria Disfagia Congelación (bloqueo) de la marcha (en período *on*) Inestabilidad postural con caídas
No motores	Disautonomía, pérdida de peso Síntomas sensitivos, incluido el dolor (algunos pueden responder a la levodopa) Cambios en el estado de ánimo o en el comportamiento (depresión o ansiedad), apatía, trastornos del sueño (excesiva somnolencia diurna producida o agravada a menudo por medicación dopaminérgica) Trastorno del comportamiento asociado al sueño REM (puede producirse antes del parkinsonismo) Cansancio Disfunción cognitiva y demencia
RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO Y LA ENFERMEDAD	
Fluctuaciones motoras	Efecto de fin de dosis del fármaco (deterioro de fin de dosis predecible, acinesia matutina), aumento de la latencia hasta el beneficio («*on* retrasado»), fracasos de dosis («no hay *on*») Fenómeno *on-off*, fluctuaciones más rápidas e impredecibles Fluctuaciones concomitantes de síntomas no motores relacionados («fluctuaciones no motoras») que pueden ser tan discapacitantes como los síntomas motores (o incluso más)
Discinesia (movimientos involuntarios anómalos)	Discinesia de dosis máxima: corea, atetosis y, con menor frecuencia, distonía más prolongada, normalmente peor en el lado inicialmente afectado (vídeo 378-12) Discinesia bifásica (discinesias de «comienzo de dosis» y de «fin de dosis»): mezclas de coreoatetosis, balismo, distonía y movimientos alternantes (sobre todo en las piernas) Distonía de período *off*: con mayor frecuencia afecta a las piernas y los pies (incluida la distonía matutina del pie)
Trastornos psiquiátricos	Sueños vívidos y pesadillas Alucinaciones visuales con un sensorio normal Alucinaciones con confusión Manía, trastornos del control de impulsos (p. ej., hipersexualidad o problemas de ludopatía), adicción a los fármacos dopaminérgicos Psicosis paranoide

Modificado de Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease—second of two parts. *N Engl J Med.* 1998; 339:1130-1143.

TABLA 378-3 INDICIOS CLÍNICOS DE UNA CAUSA ALTERNATIVA (DISTINTA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON) DE SÍNTOMAS Y SIGNOS PARKINSONIANOS

Movimientos extraoculares: nistagmo, limitación de la mirada vertical, especialmente con lentitud de los movimientos verticales sacádicos hacia abajo (v. vídeo 378-4)
Disartria o disfagia precoz y pronunciada
Posturas cervicales anómalas de forma precoz y pronunciada: flexión o extensión (v. vídeo 378-8)
Ataxia: de las extremidades, de la marcha (marcha en tándem alterada)
Distribución corporal inferior con conservación relativa de la función de las extremidades superiores
Inestabilidad postural precoz, caídas o congelación (bloqueo) de la marcha (v. vídeo 378-3)
Disautonomía (precoz y pronunciada), respuesta hipotensora pronunciada a la medicación dopaminérgica
Signos de vías piramidales: reflejos muy exaltados, clonos, respuestas plantares extensoras
Disfunción nerviosa periférica: pérdida de reflejos, pérdida sensitiva distal, debilidad
Apraxia y cambios sensitivos corticales
Demencia precoz grave
Mala respuesta a la levodopa

TABLA 378-4 ENFERMEDADES QUE DEBEN DISTINGUIRSE DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

DIAGNÓSTICO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DIFERENCIADORAS IMPORTANTES	RESPUESTA A LA LEVODOPA/COMENTARIOS (INCLUIDAS PRUEBAS DE IMAGEN)
Atrofia multisistémica (AMS) (incluye términos antiguos: degeneración estriadonígrica, atrofia olivopontocerebelosa esporádica y síndrome de Shy-Drager) (una «sinucleinopatía»)	Disautonomía precoz (como hipotensión ortostática e impotencia sexual) y disfunción vesical (con componentes autónomos y no autónomos) Disfunción cerebelosa	Buena respuesta, evidente inicialmente en el 20% de los casos y respuesta parcial mantenida en ≈15% Posibles discinesias o fluctuaciones motoras; puede ser pronunciada una distonía craneal (v. vídeo 378-7) El paciente queda confinado en silla de ruedas a pesar de la respuesta a la levodopa (pérdida precoz de los reflejos posturales con o sin ataxia)
AMS-P, manifestación predominantemente parkinsoniana	Signos de vías piramidales Mioclonía de manos y cara sensible a los estímulos	La RM (incluidas imágenes potenciadas en difusión y secuencias de eco de gradiente) a menudo muestra cambios diagnósticos en el estriado en la AMS-P y el «signo de la cruz» en la protuberancia e hiperintensidad en los pedúnculos cerebelosos medios en la AMS-C
AMS-C, manifestación predominantemente cerebelosa (son habituales las características mixtas)	Flexión ventral del cuello extrema *(anterocollis)* Manos moteadas, frías Estridor inspiratorio (v. vídeo 378-9) Disartria pronunciada	
Parálisis supranuclear progresiva (una «taupatía»)	Oftalmoplejía vertical supranuclear (v. vídeo 378-4) Otras alteraciones oculomotoras y de los párpados (v. vídeo 378-6) Mayor rigidez axial que de las extremidades Caídas precoces, trastornos del habla y de la deglución Extensión nucal Trastornos cognitivos o del comportamiento Afasia progresiva no fluida Posiblemente, una incidencia superior de hipertensión que en la enfermedad de Parkinson y en otras causas neurodegenerativas de parkinsonismo	Buena respuesta raramente evidente; solo hay beneficio de las características parkinsonianas clásicas, como rigidez de las extremidades, bradicinesia clásica con fatiga en la amplitud de los movimientos repetitivos y ejemplos aislados de temblor de reposo Con frecuencia, la RM muestra una atrofia mesencefálica profunda («signo del colibrí» en una visión sagital media, «signo del dondiego de día» en proyección axial)
Degeneración corticobasal (una «taupatía»)	Apraxia, pérdida sensitiva cortical, fenómeno del miembro extraño (v. vídeo 378-10) Rigidez asimétrica pronunciada Distonía de las extremidades Mioclonía sensible al estímulo (v. vídeo 378-11) Afasia (afasia progresiva no fluida) Disfunción cognitiva (demencia frontotemporal)	Habitualmente insignificante La RM puede mostrar una atrofia cortical profundamente asimétrica
Parkinsonismo vascular	Parkinsonismo de la «mitad inferior» con predominio de alteraciones de la marcha, a menudo con una afectación corporal superior mínima o mucho menor Déficits neurológicos adicionales (p. ej., signos de vías piramidales y parálisis seudobulbar)	Habitualmente mala, aunque algunos pacientes responden bien Las pruebas de imagen muestran infartos múltiples que afectan a los ganglios basales y a la sustancia blanca subcortical
Demencia con cuerpos de Lewy (una «sinucleinopatía»)	Demencia precoz (perfil cognitivo levemente diferente del de la enfermedad de Alzheimer) Alucinaciones espontáneas, estado cognitivo fluctuante, caídas, hipotensión ortostática, TCR Sensibilidad pronunciada a los efectos secundarios extrapiramidales de los fármacos neurolépticos El parkinsonismo puede ser similar a la enfermedad de Parkinson típica, aunque la rigidez puede ser más pronunciada que la bradicinesia o el temblor	Las características motoras pueden responder bien; los efectos secundarios psiquiátricos de los fármacos dopaminérgicos suelen limitar la dosis
Enfermedad de Alzheimer	Demencia precoz (pérdida de memoria, apraxia, afasia) Temblor infrecuente Alucinaciones espontáneas menos frecuentes que en la demencia con cuerpos de Lewy	Mala
Hidrocefalia normotensiva	Parkinsonismo de la «parte inferior» («apraxia de la marcha») Trastornos urinarios (polaquiuria, necesidad imperiosa de orinar, incontinencia) Trastornos cognitivos	Generalmente mala Las pruebas de imagen muestran ventriculomegalia desproporcionada respecto a la atrofia cortical
Parkinsonismo inducido por fármacos	Todas las características clásicas del parkinsonismo (el temblor puede ser menos frecuente que en la enfermedad de Parkinson) Síntomas y signos habitualmente simétricos Otros trastornos del movimiento inducidos por fármacos (p. ej., discinesia tardía con neurolépticos)	Generalmente mala debido al bloqueo continuo de receptores dopaminérgicos; puede agravar los movimientos de la discinesia tardía

RM, resonancia magnética; TCR, trastorno del comportamiento asociado al sueño REM.

de ceruloplasmina sérica, y con un examen con lámpara de hendidura (cap. 195). Los hallazgos en la resonancia magnética (RM) suelen ser normales en la enfermedad de Parkinson, pero la RM puede ser útil para excluir otros diagnósticos (tabla 378-4): cabe citar entre ellos la atrofia multisistémica, que se caracteriza por insuficiencia autónoma progresiva, con rasgos parkinsonianos, cerebelosos y piramidales en diversas combinaciones; la parálisis supranuclear progresiva con atrofia del mesencéfalo, y el parkinsonismo vascular. La tomografía por emisión de positrones, que puede evaluar los lados presináptico y postsináptico del sistema dopaminérgico nigroestriado, no distingue de forma fiable la enfermedad de Parkinson de muchas otras enfermedades neurodegenerativas que pueden imitarla.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO

El tratamiento precoz de un paciente con escasa o nula discapacidad puede consistir únicamente en aporte de información, apoyo psicológico, fuertes estímulos para que el paciente se mantenga activo y participe en algún programa de ejercicio,[13] y un seguimiento continuado. Por ejemplo, el taichí mejora el equilibrio y reduce la incidencia de caídas en los pacientes con enfermedad de Parkinson leve o moderada. El ejercicio cardiovascular regular,[14] tanto de fuerza como de resistencia, es muy beneficioso.[A1]

El tratamiento precoz, incluso cuando los pacientes solo presentan síntomas leves, puede preservar la calidad de vida y debe iniciarse antes de que esta se vea mermada, o antes de que comience a deteriorarse, o cuando exista riesgo de lesiones físicas.[15,16] En la actualidad, dicho tratamiento se dirige a mejorar los síntomas, normalmente restaurando el tono dopaminérgico médicamente o corrigiendo la neurofisiología de los ganglios basales mediante cirugía. El tratamiento de la enfermedad de Parkinson en fase avanzada requiere experiencia neurológica, habilidad en polifarmacia y una comprensión de las complicadas relaciones beneficio-riesgo de los numerosos fármacos necesarios.[17]

Tratamiento médico

Levodopa

La levodopa (que es un precursor de la dopamina), administrada con carbidopa (que reduce sus efectos secundarios periféricos), es el tratamiento sintomático más eficaz de la enfermedad de Parkinson. No hay datos que apoyen el retraso del tratamiento con levodopa, aunque no altera el curso de la enfermedad[A2] y se asocia a diversos efectos secundarios (v. tabla 378-2).

En las fases iniciales de la enfermedad, el beneficio de la levodopa persiste durante todo el día con poca variabilidad sintomática. Sin embargo, con el tiempo, la duración del beneficio disminuye, con peores síntomas al despertarse por la mañana (acinesia matutina) y durante un tiempo variable antes de las dosis diurnas programadas (acinesia de deterioro/fin de dosis). Entre 2 y 5 años después del inicio del tratamiento, hasta el 50% de los pacientes pueden experimentar también movimientos involuntarios (corea, atetosis, distonía), con mayor frecuencia cuando el nivel de medicación alcanza su máximo en el torrente sanguíneo. Estas complicaciones suelen ser más prominentes y desarrollarse antes en el curso de la enfermedad en los pacientes que padecen la enfermedad de Parkinson de inicio precoz. Las complicaciones motoras (deterioro de fin de dosis y discinesia), que reflejan la corta vida media de la levodopa, combinada con la pérdida progresiva subyacente de neuronas dopaminérgicas presinápticas, dan lugar a una estimulación pulsátil no fisiológica de los receptores dopaminérgicos estriatales, que inducen cambios neuroplásticos en las neuronas estriatales postsinápticas. Sin embargo, incluso cuando la enfermedad de Parkinson progresa, la mayoría de las características motoras clásicas siguen respondiendo tras 20 años o más de tratamiento.

No existen ventajas claras al iniciar el tratamiento con una preparación de levodopa de liberación retardada y no de liberación inmediata, o al combinar la levodopa con un inhibidor de la catecol-*O*-metiltransferasa (tabla 378-5). Sin embargo, cuando se producen fluctuaciones motoras durante el tratamiento con levodopa, pueden controlarse mediante varios abordajes (v. tabla 378-5), como aumentar la frecuencia de la dosis, utilizar un preparado de liberación controlada o prolongar la acción bloqueando el metabolismo (inhibición de la monoaminooxidasa B[A3] o de la catecol-*O*-metiltransferasa).

Las nuevas formulaciones orales de levodopa dan lugar a concentraciones plasmáticas más sostenidas y fiables.[A4] La levodopa inhalada de acción rápida es eficaz en 10 min para los síntomas matutinos y los síntomas *«off»* repentinos.[A5] La infusión subcutánea continua de profármacos de levodopa es una opción prometedora.[A6] Para los casos más graves, una formulación que proporcione una infusión continua en el duodeno puede mejorar significativamente los síntomas durante el tiempo *«off»,* sin aumentar la discinesia en comparación con la levodopa de liberación inmediata.[18]

Tratamiento con agonistas de la dopamina

En pacientes menores de 65 años, cognitivamente intactos y que carezcan de otros problemas médicos importantes, el abordaje inicial con un agonista dopaminérgico puede ser razonable. En pacientes de edad avanzada, en pacientes con disfunción cognitiva (más propensos a las alucinaciones con los agonistas dopaminérgicos) y en circunstancias que requieran una mejora más rápida de la discapacidad pronunciada, la levodopa debe ser el fármaco inicial de elección. La instalación de un agonista dopaminérgico (v. tabla 378-5) en lugar de levodopa puede asociarse a retraso en la aparición de complicaciones motoras, aunque el beneficio clínico es generalmente menor que con la levodopa.[19] Si un agonista dopaminérgico no aporta un beneficio clínico adecuado o tiene efectos secundarios intolerables, se debe comenzar con levodopa. Todos los pacientes acaban necesitando la adición de levodopa para controlar los síntomas.

Cuando se desarrollan fluctuaciones motoras o los síntomas se vuelven más pronunciados, suele utilizarse un tratamiento combinado que también puede incluir la adición de un agonista dopaminérgico. Estos fármacos provocan con frecuencia sueño excesivo, edema en las piernas, trastornos del control de los impulsos (como ludopatía, hipersexualidad, atracones y compras) y alucinaciones en comparación con la monoterapia con levodopa. Los trastornos del control de los impulsos se dan en uno de cada seis pacientes, por lo que es muy recomendable la vigilancia por parte de un familiar.

Para los síntomas *«off»,* las opciones incluyen una película disoluble de agonista dopaminérgico sublingual,[A7] inyecciones de apomorfina y, en Europa, una infusión subcutánea continua de apomorfina a través de una bomba.

Otros medicamentos contra el parkinsonismo

La discinesia mejora cuando se reducen las dosis de medicamentos dopaminérgicos, si bien entonces el parkinsonismo puede empeorar hasta un nivel intolerable. La amantadina (v. tabla 378-5) puede mejorar la discinesia sin empeorar el parkinsonismo. La istradefilina, que es un antagonista del receptor de adenosina A_{2A}, también mejora el fenómeno de deterioro de fin de dosis.[A8]

Los fármacos ligeramente eficaces, como los inhibidores de la monoaminooxidasa B y la amantadina, pueden proporcionar un beneficio adecuado en los pacientes con síntomas leves (v. tabla 378-5). Aunque los anticolinérgicos pueden utilizarse para el temblor, sus efectos secundarios cognitivos los convierten en una elección menos deseable.[20]

Otros problemas médicos

El deterioro cognitivo es un síntoma molesto que acaba afectando a la mayoría de los pacientes con enfermedad de Parkinson.[21] El deterioro cognitivo puede tratarse con inhibidores de la acetilcolinesterasa, incluidos el donepecilo y la rivastigmina (v. tabla 378-5). Los medicamentos antipsicóticos quetiapina, clozapina y pimavanserina[A9] (v. tabla 378-5) son opciones para tratar la psicosis relacionada con la enfermedad de Parkinson.[22]

El tratamiento médico de la enfermedad de Parkinson suele incluir una variedad de otros agentes, como medicamentos dirigidos al tratamiento de la hipotensión ortostática (caps. 49 y 386), la depresión (cap. 362), la ansiedad (cap. 362), la polaquiuria y la necesidad imperiosa de orinar (caps. 114 y 115), y la disfunción eréctil masculina (cap. 216).[23]

Dado que ningún tratamiento actual puede ralentizar o invertir el proceso patológico y el deterioro clínico de la enfermedad de Parkinson, las terapias génicas y celulares experimentales se dirigen a modificar la función de los neurotransmisores o a inducir la neurorregeneración.[24] Los ensayos de anticuerpos monoclonales dirigidos contra la α-sinucleína patológica no han tenido éxito.[A10,A11] Los tratamientos futuros también deben centrarse en la naturaleza difusa y multisistémica de la enfermedad, especialmente en lo que respecta a los síntomas que no están relacionados con deficiencia de dopamina nigroestriada y que no responden a los tratamientos actuales.

Tratamiento intervencionista

La estimulación cerebral profunda bilateral del núcleo subtalámico o del globo pálido mejora los síntomas de la enfermedad de Parkinson, a menudo permite utilizar dosis más bajas de medicamentos, y mejora la calidad de vida autorreferida[A12] y los síntomas durante al menos 5 años.[A13] La estimulación encefálica profunda del núcleo subtalámico realizada precozmente, cuando los pacientes están empezando a desarrollar complicaciones motoras (duración media de la enfermedad, 7,5 años), aporta un beneficio significativamente mayor que el tratamiento médico optimizado, aunque no existe consenso acerca del momento más apropiado para esta intervención quirúrgica.[25] La estimulación encefálica profunda talámica tiene poca utilidad, porque es eficaz solo para el temblor. El mejor factor predictivo de una buena respuesta a la estimulación del núcleo subtalámico o del globo pálido interno es la respuesta clínica continuada del paciente a la levodopa. Además del temblor, que puede ser resistente a las mayores dosis tolerables de levodopa, pero que generalmente responde bien a la cirugía, los síntomas que son resistentes al efecto máximo de la levodopa (p. ej., disartria o inestabilidad postural con caídas) tampoco responden a la estimulación encefálica profunda. Un buen candidato característico para estimulación encefálica profunda del núcleo subtalámico o del globo pálido es un paciente, por lo demás sano, relativamente joven, cognitivamente intacto y psiquiátricamente estable, que aún responde bien a la levodopa (excepto por el temblor), pero que presenta temblores, períodos *«off»,* fluctuaciones motoras y discinesias incapacitantes. Los ultrasonidos focalizados de alta frecuencia se están explorando para tratar la enfermedad de Parkinson unilateral,[A14,A15] aunque pueden provocar dificultad para hablar, debilidad y discinesia, por lo que su aplicación optimizada aún está por determinar. El trasplante de tejido de sustancia negra fetal en el cuerpo estriado no demostró ser beneficioso en general.

PRONÓSTICO

La enfermedad de Parkinson progresa inexorablemente durante un período de muchos años, y la velocidad y el curso de la progresión varían considerablemente de un paciente a otro. Algunos pacientes mantienen una respuesta excelente al tratamiento, incluidos los medicamentos y la estimulación cerebral profunda, y parecen cambiar muy poco durante el seguimiento prolongado. No obstante, la mayoría de los pacientes notan una discapacidad creciente, con desarrollo de muchos síntomas que responden mal a los medicamentos. Factores como mala estabilidad postural, caídas, disartria, disfagia, disautonomía, excesiva somnolencia diurna, apatía y demencia contribuyen a la discapacidad y al aumento de la mortalidad. Aproximadamente la mitad de los pacientes que tienen una función cognitiva normal basal desarrollan deterioro cognitivo en 6 años, y los que desarrollan deterioro cognitivo leve con frecuencia progresan a demencia en 5 años. La mayoría de los pacientes de Parkinson mueren por causas directamente relacionadas con la enfermedad de Parkinson, a menudo por complicaciones derivadas de la movilidad reducida, las caídas y el deterioro físico general.

OTRAS CAUSAS DE PARKINSONISMO

Las numerosas causas de parkinsonismo (v. tabla 378-1) se encuadran a veces en el denominado *síndrome acinético-rígido, síndrome de Parkinson, parkinsonismo atípico* o

TABLA 378-5 FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

	INDICACIÓN	DOSIS*	EFECTOS SECUNDARIOS HABITUALES	OTROS
PRECURSOR DE LA DOPAMINA-MEDICAMENTOS A BASE DE LEVODOPA				
Carbidopa/levodopa (liberación inmediata)	Monoterapia en la enfermedad temprana y en combinación con tratamientos adyuvantes en la enfermedad fluctuante	25/100 mg 3 veces al día, aumentar según sea necesario para ajustes de dosis frecuentes	Efectos secundarios dopaminérgicos periféricos y centrales Periféricos: náuseas, vómitos e hipotensión ortostática Centrales: fluctuaciones motoras, discinesia, trastornos psiquiátricos	
Carbidopa/levodopa (desintegración oral)	Como la anterior	Igual, pero se disuelve en la boca	Como la anterior	
Carbidopa/levodopa (liberación controlada) o (liberación sostenida)	Como la anterior	50/200 mg 2 veces al día, aumentar según sea necesario	Como la anterior	No reduce el tiempo «*off*» frente al IR
Carbidopa/levodopa (liberación prolongada)	Como en el caso anterior; puede reducir el tiempo «*off*» y aumentar el tiempo «*on*» sin discinesia problemática	23,75 mg/95 mg 3 cápsulas 3 veces al día en pacientes no tratados previamente con levodopa. En pacientes que ya toman carbidopa/levodopa de liberación inmediata, la conversión suele ser de 2 veces la dosis diaria en 3, 4 o 5 tomas al día (v. prospecto)	Como la anterior	
Levodopa, polvo para inhalación	Alivio rápido y fiable de las fluctuaciones motoras debilitantes (episodios «*off*»)	Una dosis (84 mg) = dos cápsulas de 42 mg hasta 5 veces	Tos, náuseas, infección del tracto respiratorio superior, esputo descolorido	
Carbidopa/levodopa (suspensión enteral)	Fluctuaciones motoras en la enfermedad avanzada	Suspensión enteral: 4,63 mg de carbidopa y 20 mg de levodopa por ml Dosis diaria máxima recomendada: 2.000 mg de levodopa (es decir, un vial al día) durante 16 h; ajuste la dosis en función de la respuesta clínica	Similar a la levodopa anterior más complicaciones del dispositivo y en el lugar de infusión (p. ej., infección o desprendimiento del tubo)	Administrado en el yeyuno a través de gastrostomía endoscópica percutánea con sonda yeyunal bajo supervisión experta
INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA DE TIPO B				
Selegilina	Coadyuvante de la levodopa en enfermedades fluctuantes; reduce el tiempo «*off*» y aumenta el tiempo «*on*» sin discinesia problemática	5 mg 2 veces al día	Mareos, náuseas, insomnio, cefalea, discinesia	Contraindicada en pacientes que toman meperidina, tramadol, metadona, propoxifeno, dextrometorfano, hipérico (hierba de San Juan), ciclobenzaprina u otro inhibidor potente (selectivo o no selectivo) de la MAO
Rasagilina	Monoterapia en la fase inicial de la enfermedad; complemento de la levodopa en las fluctuaciones motoras; reduce el tiempo «*off*» y aumenta el tiempo «*on*» sin discinesia problemática	0,5-1 mg 1 vez al día	Síndrome gripal, artralgia, depresión, dispepsia, edema periférico, caídas, artralgia, tos, insomnio, discinesia, pérdida de peso, hipotensión postural, náuseas	Similar a la anterior
Safinamida (más inhibidor del canal)	Coadyuvante de la levodopa en la enfermedad fluctuante con episodios «*off*»; reduce el tiempo «*off*»; aumenta el tiempo «*on*» sin discinesia problemática	50-100 mg 1 vez al día	Discinesia, caídas, náuseas, insomnio	Similar a la anterior
INHIBIDORES DE LA CATECOL-*O*-METILTRANSFERASA (COMT): INHIBEN LA CONVERSIÓN PERIFÉRICA DE LD Y PERMITEN QUE ENTRE MÁS LD EN EL SNC				
Entacapona	Complemento de la levodopa para tratar el deterioro de fin de dosis; reduce el tiempo «*off*»; aumenta el tiempo «*on*» sin discinesia problemática	200 mg con cada dosis de levodopa hasta un máximo de 1.600 mg/día Formulación combinada de comprimidos de carbidopa/levodopa/entacapona: 25 mg/100 mg/200 mg comprimido y, a continuación, ajuste al alza según el prospecto	Discinesia, náuseas, diarrea	
Tolcapona	Complemento del tratamiento con levodopa/carbidopa y fluctuaciones de los síntomas	100 mg 3 veces al día, se puede aumentar a 200 mg 3 veces al día	Discinesia, náuseas, diarrea, insomnio, hepatotoxicidad infrecuente	Contraindicada en pacientes con enfermedad hepática Necesidad de controlar las enzimas hepáticas
Opicapona	Tratamiento adyuvante a la levodopa/carbidopa en pacientes que experimentan episodios «*off*»	25-50 mg 1 vez por la noche	Discinesia, estreñimiento, valores elevados de creatina cinasa, hipotensión, síncope, disminución de peso	

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 378-5 FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON *(cont.)*

	INDICACIÓN	DOSIS*	EFECTOS SECUNDARIOS HABITUALES	OTROS
AGONISTAS NO ERGÓTICOS DE LOS RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS				
Pramipexol	Monoterapia en la fase inicial de la enfermedad; puede retrasar las complicaciones motoras; complemento de la levodopa; reduce el tiempo «*off*»; aumenta el tiempo «*on*» sin discinesia problemática	Liberación inmediata: 0,125 mg 3 veces al día, aumentar según necesidad Liberación prolongada: 0,375 mg al día, aumentar según necesidad Dosis máxima = 4,5 mg al día	Trastornos del control de los impulsos, somnolencia diurna excesiva y repentina, náuseas, mareos, cefalea, discinesia, alucinaciones, edema de las extremidades inferiores	
Ropinirol	Como arriba	Liberación inmediata: 0,25 mg 3 veces al día Liberación prolongada: 2 mg cada día aumentar según sea necesario Dosis máxima = 24 mg al día	Como el anterior	
Rotigotina	Complemento de la levodopa en la enfermedad fluctuante; reduce el tiempo «*off*»; aumenta el tiempo «*on*» sin discinesia problemática	2 mg/24 h Aumentar gradualmente hasta un máximo de 8 mg/24 h	Como el anterior	Reacción en el lugar de aplicación
Apomorfina, inyecciones	Tratamiento agudo e intermitente de los episodios «*off*»	Inyecciones de 2-6 mg hasta 5 veces al día	Bostezos, hipotensión postural, rinorrea (+ arriba)	
Apomorfina, película sublingual		10-30 mg película sublingual hasta 5 veces al día	Náuseas, somnolencia, mareos, efectos orofaríngeos	
ANTAGONISTA DEL RECEPTOR NMDA				
Amantadina (liberación inmediata)	Monoterapia en la fase inicial de la enfermedad o como complemento de la levodopa; reduce la discinesia	50-100 mg hasta 3 veces al día	Náuseas, mareos, aturdimiento, insomnio, alucinaciones, livedo reticular, hipotensión ortostática	De uso habitual, pero no aprobado por la FDA para la enfermedad de Parkinson
Amantadina (cápsulas de liberación prolongada)	Discinesia por tratamiento basado en levodopa, con o sin medicamentos dopaminérgicos concomitantes Tratamiento adyuvante a la carbidopa/levodopa en pacientes que experimentan episodios «*off*»	137 mg al acostarse, puede aumentar hasta 274 mg	Alucinaciones, mareos, boca seca, edema, estreñimiento, caídas, hipotensión ortostática	
Amantadina (comprimidos de liberación prolongada)	Monoterapia en la fase inicial de la enfermedad o como complemento de la levodopa	129 mg por la mañana, puede aumentar a 322 mg por la mañana	Náuseas, mareos, aturdimiento, insomnio, alucinaciones	
ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE ADENOSINA A_{2A}				
Istradefilina	Tratamiento combinado con carbidopa/levodopa para episodios «*off*»	20-40 mg 1 vez al día	Discinesia, insomnio, alucinaciones, mareos	
ANTICOLINÉRGICOS				
Trihexifenidilo, HCl	Tratamiento inicial del temblor	1-2 mg 2 o 3 veces al día	Boca seca, visión borrosa, estreñimiento, dificultad para orinar, confusión, problemas de memoria	Contraindicado en ancianos y en pacientes con alteraciones cognitivas
NEUROLÉPTICOS				
Clozapina	Psicosis	Empiece con 12,5 mg 1 vez al acostarse; amplia gama de dosis (6,25-150 mg/día), normalmente < 75 mg/día	Agranulocitosis, sedación, hipotensión, sialorrea	Riesgo muy bajo de empeoramiento del parkinsonismo; agranulocitosis infrecuente (< 1%) y reversible si se identifica precozmente (requiere una monitorización regular del hemograma completo)
Quetiapina	Psicosis	12,5-25 mg 1 vez al acostarse 25-150 mg/día	Sedación, puede empeorar el parkinsonismo	Probablemente menos eficaz que la clozapina
Pimavanserina	Alucinaciones y delirios	34 mg 1 vez al día (2-17 mg comprimidos)	Edema periférico, confusión, intervalo QT prolongado en el electrocardiograma	
INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA				
Donepecilo	Deterioro cognitivo	5-10 mg/día	Náuseas, vómitos, diarrea, síncope, bradicardia, aumento del temblor, empeoramiento de otros rasgos parkinsonianos	
Rivastigmina	Deterioro cognitivo	Dosis oral: 1,5 mg 2 veces al día, aumentando según sea necesario: 3-12 mg/día Parche transdérmico: 4,6 mg/24 h hasta 13,3 mg/24 h	Como el anterior	Formulación en parche para administración transdérmica: puede tolerarse mejor que la formulación oral

*La administración es oral, a menos que se indique lo contrario.
FDA, Food and Drug Administration de EE. UU.; HCl, clorhidrato; IR, liberación inmediata; LD, levodopa; MAO, monoaminooxidasa; NMDA, *N*-metil-D-aspartato; SNC, sistema nervioso central.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Rong S, Xu G, Liu B, et al. Trends in mortality from Parkinson disease in the United States, 1999-2019. *Neurology*. 2021;97:e1986-93.
2. Kline EM, House MC, Henrrick MK, et al. Genetic and environmental factors in Parkinson's disease converges on immune function and inflammation. *Mov Disord*. 2021;36:25-36.
3. Jia F, Fellner A, Kumar KR. Monogenic Parkinson's disease: genotype, phenotype, pathophysiology, and genetic testing. *Genes (Basel)*. 2022;13.
4. Maple-Grødem J, Dalen I, Tysnes OB, et al. Association of GBA genotype with motor and functional decline in newly diagnosed patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2021;96:e1036-44.
5. Choong CJ, Mochizuki H. Neuropathology of α-synuclein in Parkinson's disease. *Neuropathology*. 2022;42:93-103.
6. Marsili L, Rizzo G, Colosimo C. Diagnostic criteria for Parkinson's disease: from James Parkinson to the concept of prodromal disease. *Front Neurol*. 2018;9:156.
7. Heinzel S, Berg D, Gasser T, et al. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2019;34:1464-70.
8. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, et al. Consensus statement on the classification of tremors, from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord*. 2018;33:75-87.
9. Vizeux FJF, Delval A, Defebvre L, et al. Postural instability in Parkinson's disease: review and bottom-up rehabilitative approaches. *Neurophysiol Clin*. 2020;50:479-87.
10. Costa HN, Esteves AR, Empadinhas N, et al. Parkinson's disease: a multisystem disorder. *Neurosci Bull*. 2023;39:113-24.
11. Reich SG, Savitt JM. Parkinson's disease. *Med Clin North Am*. 2019;103:337-50.
12. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA*. 2020;323:548-60.
13. Martignon C, Pedrinolla A, Ruzzante F, et al. Guidelines on exercise testing and prescription for patients at different stages of Parkinson's disease. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33:221-46.
14. Schootemeijer S, van der Kolk NM, Bloem BR, et al. Current perspectives on aerobic exercise in people with Parkinson's disease. *Neurotherapeutics*. 2020;17:1418-33.
15. de Bie RMA, Clarke CE, Espay AJ, et al. Initiation of pharmacological therapy in Parkinson's disease: when, why, and how. *Lancet Neurol*. 2020;19:452-61.
16. Sy MAC, Fernandez HH. Pharmacological treatment of early motor manifestations of Parkinson disease (PD). *Neurotherapeutics*. 2020;17:1331-8.
17. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet*. 2021;39:2284-303.
18. Antonini A, Odin P, Pahwa R, et al. The long-term impact of levodopa/carbidopa intestinal gel on 'off'-time in patients with advanced Parkinson's disease: a systematic review. *Adv Ther*. 2021;38:2854-90.
19. Pringsheim T, Day GS, Smith DB, et al. Dopaminergic therapy for motor symptoms in early Parkinson disease practice guideline summary: a report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology*. 2021;97:942-57.
20. Rajan R, Saini A, Verma B, et al. Anticholinergics may carry significant cognitive and gait burden in Parkinson's disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2020;7:803-9.
21. Zhang Q, Aldridge GM, Narayanan NS, et al. Approach to cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurotherapeutics*. 2020;17:1495-510.
22. Weintraub D, Aarsland D, Biundo R, et al. Management of psychiatric and cognitive complications in Parkinson's disease. *BMJ*. 2022;379:e068718.
23. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. *Mov Disord*. 2019;34:180-98.
24. Vijiaratnam N, Simuni T, Bandmann O, et al. Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2021;20:559-72.
25. Deuschl G, Antonini A, Costa J, et al. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society-European section guideline on the treatment of Parkinson's disease: I. Invasive therapies. *Mov Disord*. 2022;37:1360-74.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

síndrome de Parkinson plus, para expresar que estos pacientes muestran habitualmente características clínicas adicionales indicativas de una afectación patológica, más extendida y grave, de áreas cerebrales que exceden la porción compacta de la sustancia negra dopaminérgica. Estos otros trastornos parkinsonianos generalmente se asocian a cambios «postsinápticos» que producen una respuesta a la levodopa escasa o poco sostenida; y esta falta de respuesta es uno de los indicadores más importantes de que los síntomas parkinsonianos se deben a trastornos diferentes de la enfermedad de Parkinson (v. tabla 378-4) (p. ej., el «parkinsonismo menos», una respuesta a la levodopa; v. tabla 378-3).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Van der kolk NM, de Vries NM, Kessels RPD, et al. Effectiveness of home-based and remotely supervised aerobic exercise in Parkinson's disease: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet Neurol*. 2019;18:998-1008.

A2. Verschuur CVM, Suwijn SR, Boel JA, et al. Randomized delayed-start trial of levodopa in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2019;380:315-24.

A3. Giossi R, Carrara F, Mazzari M, et al. Overall efficacy and safety of safinamide in Parkinson's disease: a systematic review and a meta-analysis. *Clin Drug Investig*. 2021;41:321-39.

A4. Modi NB, Mittur A, Dinh P, et al. Pharmacodynamics, efficacy, and safety of IPX203 in Parkinson disease patients with motor fluctuations. *Clin Neuropharmacol*. 2019;42:149-56.

A5. LeWitt PA, Hauser RA, Pahwa R, et al. Safety and efficacy of CVT-301 (levodopa inhalation powder) on motor function during off periods in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2019;18:145-54.

A6. Soileau MJ, Aldred J, Budur K, et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2022;21:1099-109.

A7. Olanow CW, Factor SA, Espay AJ, et al. Apomorphine sublingal film for off episodes in Parkinson's disease: a randomised, double-blind placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Neurol*. 2020;19:135-44.

A8. Hauser RA, Hattori N, Fernandez H, et al. Efficacy of istradefylline, an adenosine A2A receptor antagonist, as adjunctive therapy to levodopa in Parkinson's disease: a pooled analysis of 8 phase 2b/3 trials. *J Parkinsons Dis*. 2021;11:1663-75.

A9. Tariot PN, Cummings JL, Soto-Martin ME, et al. Trial of pimavanserin in dementia-related psychosis. *N Engl J Med*. 2021;385:309-19.

A10. Lang AE, Siderowf AD, Macklin EA, et al. Trial of cinpanemab in early Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2022;387:408-20.

A11. Pagano G, Taylor KI, Anzures-Cabrera J, et al. Trial of prasinezumab in early-stage Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2022;387:421-32.

A12. Mansouri A, Taslimi S, Badhiwala JH, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: meta-analysis of results of randomized trials at varying lengths of follow-up. *J Neurosurg*. 2018;128:1199-213.

A13. Hacker ML, Turchan M, Heusinkveld LE, et al. Deep brain stimulation in early-stage Parkinson disease: five-year outcomes. *Neurology*. 2020;95:e393-401.

A14. Martínez-Fernández R, Máñez-Miró JU, Rodríguez-Rojas R, et al. Randomized trial of focused ultrasound subthalamotomy for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2020;383:2501-13.

A15. Krishna V, Fishman PS, Eisenberg HM, et al. Trial of globus pallidus focused ultrasound ablation in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2023;388:683-93.

379 OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

MICHAEL S. OKUN Y JILL L. OSTREM

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Los trastornos del movimiento se dividen primero en hipocinéticos e hipercinéticos. Los *trastornos hipocinéticos,* que se caracterizan por acinesia, bradicinesia y rigidez, son los síndromes parkinsonianos y se describen en el capítulo 378. Los trastornos del *movimiento hipercinético* habituales (tabla 379-1) se definen por las manifestaciones clínicas específicas.

TABLA 379-1 TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO HIPERCINÉTICOS

Temblor
Corea
Balismo
Distonía
Atetosis
Tics
Mioclono
Sobresalto
Estereotipias
Otros

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ABORDAJE DIAGNÓSTICO

El abordaje tradicional de un síntoma neurológico consiste en primer lugar en orientar la localización dentro del sistema nervioso (es decir, «¿dónde está la lesión?»), seguido de una evaluación del origen («¿qué es la lesión?»). La exploración neurológica es crítica para determinar la localización de la lesión y generalmente la anamnesis, incluida la naturaleza del inicio y la progresión de los síntomas, determinará el diagnóstico más probable. Sin embargo, cuando el problema predominante es un trastorno del movimiento, el abordaje es de algún modo distinto. La fisiopatología de la mayoría de los trastornos del movimiento es compleja. Muchos trastornos de este tipo son el resultado de la disfunción de circuitos cerebrales diferentes y a menudo es imposible asegurar una localización anatómica específica. Una observación precisa de las manifestaciones clínicas constituye el primer paso importante en la valoración. El clínico debe observar y examinar al paciente para definir el tipo de trastorno del movimiento que mejor describe el cuadro clínico. Esta caracterización precisa permite luego generar un diagnóstico diferencial del trastorno del movimiento específico. La edad y naturaleza del inicio, la distribución, la progresión de los síntomas, los antecedentes familiares de síntomas similares o relacionados y la presencia de otros signos neurológicos y sistémicos ayudan a determinar la explicación más probable.

TEMBLOR

El temblor es un movimiento rítmico sinusoidal de una parte del cuerpo producido por contracciones regulares síncronas o alternantes de músculos inervados recíprocamente. La clasificación de los temblores se basa en si se producen en reposo (el peso se soporta por completo contra la gravedad) o durante la acción. Los temblores de reposo son característicos de la enfermedad de Parkinson y de otros síndromes parkinsonianos, pero no es una regla absoluta[1] (v. tabla 378-1). Los temblores de acción se dividen en posturales, cinéticos o intencionales. Se observa un temblor postural con el mantenimiento de una postura contra la gravedad (p. ej., cuando los brazos se estiran por delante del tronco). Se observa un *temblor cinético* con un movimiento voluntario de la extremidad (p. ej., un temblor en una extremidad superior cuando se hace la prueba dedo-nariz). Un temblor intencional aumenta en amplitud al aproximarse a una diana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los temblores de acción (tabla 379-2) combinan componentes posturales y cinéticos. La mayoría de los temblores empeoran con el estrés, incluido realizar en público una actividad afectada. Al principio el temblor puede ser evidente solo cuando se intentan realizar tareas como enhebrar una aguja, realizar una soldadura o utilizar un destornillador. Los temblores más graves interfieren en actividades como escribir a mano, abrocharse botones, afeitarse, comer sopa con una cuchara o beber de una copa. Los pacientes se adaptan con frecuencia o emplean medidas compensadoras como cambiar una actividad a una mano menos afectada (p. ej., afeitarse con la mano no dominante), utilizar dos manos para beber, beber solo de un vaso o de una copa medio llena o evitar por completo en público actividades más complejas relacionadas con la alimentación. Los temblores de acción/intención graves pueden hacer que la caligrafía sea completamente ilegible y provocar dependencia de otros para su cuidado.

Los temblores de cabeza, que pueden ser de lado a lado, arriba y abajo o mixtos, raramente son discapacitantes, aunque a menudo son embarazosos. El temblor de la laringe, que hace que la voz sea trémula, se aprecia mejor solicitando al paciente que entone una nota de forma sostenida. El temblor de acción de las extremidades inferiores se valora haciendo que el paciente mantenga el pie levantado hacia un objetivo (p. ej., la mano del examinador) y luego realice la prueba talón-rodilla.

La mayoría de los temblores de acción afectan a muchas actividades en un grado similar; de forma menos frecuente los temblores pueden afectar a una única actividad de forma aislada (temblores específicos de una tarea), siendo el más frecuente un temblor principal durante la escritura. El temblor ortostático es aparente en las piernas y en los músculos antigravitatorios solo cuando el paciente está en bipedestación sobre un punto y remite durante la marcha o al apoyarse contra una pared; estos pacientes a menudo refieren una gran sensación de inseguridad al permanecer de pie y miedo a caerse. La valoración electrofisiológica muestra un temblor muy característico de frecuencia elevada (14-18 Hz).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TEMBLOR FISIOLÓGICO EXAGERADO

Se detecta un temblor de 7-12 Hz en todas las personas en los registros electrofisiológicos. Este temblor fisiológico está potenciado y puede hacerse sintomático en diversas circunstancias, como fatiga, ansiedad y excitación. El mismo tipo de temblor puede acentuarse por fármacos y procesos sistémicos.

TEMBLOR ESENCIAL

Afecta hasta al 5% de la población general después de los 60 años.[2,3] El temblor esencial a menudo se hereda con carácter autosómico dominante, con un fenotipo que muestra una heterogeneidad genética de al menos seis genes distintos, así como de influencias ambientales. Los estudios anatomopatológicos recientes han demostrado de forma variable anomalías microscópicas, como disminución de las células de Purkinje cerebelosas, cambios en el grosor de los axones y una ramificación axónica reducida. El inicio puede darse a una edad muy temprana (la primera o la segunda década de la vida), aunque puede retrasarse hasta mediados de la sexta década. Los pacientes pueden ser conscientes al principio de un temblor postural de acción leve en las manos, indistinguible de un temblor fisiológico exagerado, que provoca escasa afectación funcional durante bastantes años hasta que interfiere gradualmente en las actividades. Los pacientes mayores con temblores de amplitud grande y frecuencia más baja pueden presentar un componente de reposo que a menudo se diagnostica de forma errónea como enfermedad de Parkinson (vídeo 379-1; v. tabla 378-1).

TABLA 379-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL TEMBLOR Y DE LOS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO RÍTMICOS

TEMBLOR FISIOLÓGICO EXAGERADO
Trastornos metabólicos
Hipertiroidismo
Hiperparatiroidismo
Hipoglucemia
Feocromocitoma
Fármacos
Cafeína
Teofilina
Anfetaminas
Litio
Ácido valproico
Antidepresivos
Amiodarona
β-agonistas
Otros
Retirada de fármacos
Benzodiacepinas
Alcohol
Otros
Fiebre, sepsis
Ansiedad, estrés, fatiga
TEMBLOR PRIMARIO O IDIOPÁTICO
Temblor esencial
Temblor ocupacional específico
Temblor ortostático
Temblor palatal idiopático
TEMBLOR ASOCIADO A ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Temblor en síndromes parkinsonianos
Enfermedad de Parkinson idiopática
Atrofia de múltiples sistemas
Parálisis supranuclear progresiva
Degeneración corticobasal
Parkinsonismo inducido por neurolépticos
Enfermedad de Wilson
Esclerosis múltiple
Síndrome temblor/ataxia-premutación X frágil
Accidente cerebrovascular
Malformación arteriovenosa
Tumor
Traumatismo craneal
Temblor mesencefálico (temblor de Holmes)
TEMBLOR ASOCIADO A NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS
TEMBLOR PSICÓGENO
OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO RÍTMICOS
Movimientos rítmicos en la distonía (temblor distónico)
Mioclono rítmico (incluido el temblor mioclónico)
Asterixis
Clono
Epilepsia parcial continua
Temblor mentoniano hereditario
Espasmo *nutans*
Movimientos incontrolados de la cabeza con hidrocefalia
Nistagmo

Modificado de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders.* Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

TRATAMIENTO

El tratamiento del temblor esencial no influye en el curso de la enfermedad, por lo que solo está justificado cuando el temblor interfiere en la función. Al menos el 50% de los pacientes notan mejoría o amortiguación completa del temblor tras la ingesta de una cantidad pequeña de etanol.

El tratamiento farmacológico de primera elección incluye el ensayo de un bloqueante β-adrenérgico no cardioselectivo (p. ej., propranolol, ≤ 320 mg/día), primidona (comenzando con una dosis baja de 25-62,5 mg por la noche y aumentando hasta 250 y, en ocasiones, a 500-750 mg/día si se tolera) o topiramato (≤ 400 mg/día).[4] Otros fármacos que probablemente han mostrado ser eficaces en ensayos doble ciego cruzados son la gabapentina (1.200-1.800 mg/día), el atenolol (50-150 mg/día), el alprazolam (0,125-3 mg/día) y el sotalol (75-200 mg/día). Sin embargo, el sotalol se asocia con arritmias ventriculares y prolongación del intervalo QT relacionada con la dosis, de modo que no se recomienda rutinariamente en el tratamiento del temblor esencial. Los fármacos que han demostrado ser de posible beneficio son el nadolol (120-240 mg/día), el nimodipino (120 mg/día) y el clonacepam (0,5-6 mg/día), pero muchos pacientes siguen siendo resistentes a todos los fármacos. La toxina botulínica puede ser eficaz, pero también puede producir debilidad dependiente de la dosis y dolor en el lugar de la inyección. Si existe discapacidad importante, la estimulación encefálica profunda talámica[A1] o la talamotomía con ultrasonido focalizado[A2] pueden tener un mayor beneficio, con una reducción importante tras tratamiento bilateral.

Sin embargo, unos pocos pacientes sufren secuelas neurológicas permanentes con las intervenciones unilaterales, como disfunción del habla y de la marcha, y con las intervenciones bilaterales presentan estos problemas incluso más pacientes.

COREA

La corea (tabla 379-3) consiste en una serie de movimientos irregulares, aleatorios, breves y confluyentes que a menudo cambian de una parte a otra del cuerpo en una secuencia impredecible y sin propósito. Los pacientes pueden incorporar los movimientos coreiformes en el seno del movimiento voluntario para enmascararlos. La gravedad varía desde la apariencia de estar ligeramente nervioso o inquieto hasta movimientos llamativos continuos que afectan a todo el cuerpo. Muchos pacientes con corea parecen no ser conscientes de sus movimientos, mientras que otros pueden estar muy molestos y discapacitados.

ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante de penetrancia completa producido por la repetición de un trinucleótido expandido (CAG) en el gen de la proteína huntingtina localizado en el cromosoma 4. La prevalencia en todo el mundo es de 2,71 por 100.000,[5] pero varía entre 5,7 por 100.000 para los individuos de ascendencia europea y 0,4 por 100.000 para los asiáticos. La edad en el momento del diagnóstico depende del alelo expandido más largo y de factores genéticos o ambientales no identificados hasta ahora.

BIOPATOLOGÍA

La enfermedad de Huntington se caracteriza neuropatológicamente por una pérdida neuronal acompañada de inclusiones intraneuronales y gliosis, especialmente en el núcleo caudado, el putamen (el estriado) y la corteza cerebral. Aunque los síntomas no empiezan hasta más adelante, el neurodesarrollo temprano se ve probablemente alterado. Comprender cómo se producen estos cambios a partir de la cadena de poliglutamina expandida en la proteína huntingtina mutada es el objetivo de la investigación actual.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas suelen comenzar entre los 30 y los 55 años, aunque un 5-10% de los pacientes presentan un inicio antes de los 20 años (enfermedad de Huntington juvenil) y algunos comienzan a tener síntomas a edades de la vida tardías. Los síntomas comprenden una combinación de trastornos del movimiento, alteraciones psiquiátricas y deterioro cognitivo. Al principio el trastorno del movimiento es corea predominantemente, aunque más tarde se desarrolla parkinsonismo y distonía (vídeo 379-2). Algunos pacientes, especialmente los de inicio juvenil, presentan una forma acinética/distónica más rápidamente progresiva (la variante de Westphal). Entre las manifestaciones psiquiátricas, universales, aunque de amplia variabilidad, se incluyen cambios de la personalidad, impulsividad, comportamiento agresivo, depresión y psicosis paranoide. Estos síntomas psiquiátricos pueden preceder a las manifestaciones motoras, y puede

TABLA 379-3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA COREA

TRASTORNOS GENÉTICOS
Corea hereditaria benigna
Enfermedad de Huntington
Trastornos similares a la enfermedad de Huntington
Neuroferritinopatía
Neuroacantocitosis, incluido síndrome de McLeod
Atrofia dentado-rubro-pálido-luisiana
Enfermedad de Wilson
Neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral de tipo 1 (previamente enfermedad de Hallervorden-Spatz)
Ataxias espinocerebelosas
Ataxia-telangiectasia
Ataxia-apraxia oculomotora tipo 1
Esclerosis tuberosa
CAUSAS INFECCIOSAS/PARAINFECCIOSAS
Corea de Sydenham
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (incluidas las complicaciones)
Trastornos encefalíticos y postencefalíticos
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
FÁRMACOS
Levodopa
Agonistas dopaminérgicos utilizados para la enfermedad de Parkinson
Anfetaminas
Anticolinérgicos
Anticonvulsionantes (especialmente fenitoína)
Neurolépticos
Antidepresivos tricíclicos
Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ocasionalmente)
Anticonceptivos orales (de forma típica en pacientes con historia previa de corea de Sydenham)
Antihistamínicos
TRASTORNOS ENDOCRINOS/METABÓLICOS
Hipertiroidismo
Hipoparatiroidismo
Corea gravídica
Degeneración hepatolenticular adquirida
TRASTORNOS INMUNITARIOS
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome antifosfolipídico
Púrpura de Henoch-Schönlein
TRASTORNOS VASCULARES
Accidente cerebrovascular
Hemorragia
Malformación arteriovenosa
Policitemia rubra vera
OTROS TRASTORNOS
Parálisis cerebral
Querníctero
Traumatismo craneal
Derivación cardiopulmonar con hipotermia
Síndromes neoplásicos y paraneoplásicos
Discinesias paroxísticas

Modificado de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders.* Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

pensarse que el tratamiento psicofarmacológico es el responsable del trastorno del movimiento, cuando en realidad no es así. Los cambios cognitivos tienen como resultado una demencia subcortical progresiva con un trastorno de la atención, la concentración, la capacidad de juicio y la resolución de problemas que difiere de la demencia cortical típica de la enfermedad de Alzheimer. La disfunción oculomotora, que con frecuencia se manifiesta por dificultades para redirigir la mirada y la tendencia resultante a realizar parpadeos y sacudidas con la cabeza, es otra característica habitual.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se confirma mediante pruebas genéticas. Los alelos normales del gen *IT15* poseen menos de 30 repeticiones CAG, mientras que 40 o más repeticiones invariablemente producen la enfermedad sintomática.[6] Una edad más precoz de inicio se correlaciona con un número mayor de repeticiones CAG. Los pacientes con alelos intermedios (27 a 35) tienen más anomalías conductuales, como apatía e ideación suicida, que los individuos no afectados. Las concentraciones de proteína huntingtina mutante, detectada mediante recuento ultrasensible de una única molécula, se asocian con el inicio de los síntomas y la disminución de la función cognitiva y motora.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La asistencia actual para pacientes con corea de Huntington requiere contar con un equipo multidisciplinar de genetistas clínicos, neurólogos, psiquiatras, psicólogos, trabajadores sociales, fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales, logopedas, nutricionistas y enfermeros.[7] Es crucial el consejo genético para los pacientes y familiares. La enfermedad denominada corea puede responder extremadamente a fármacos que reducen la actividad dopaminérgica central, especialmente a la tetrabenacina, comenzando con 12,5 mg dos o tres veces al día e incrementando gradualmente la dosis hasta 100-200 mg/día o deutetrabenacina (comenzando con 6 mg/día y aumentando 6 mg/día semanalmente hasta controlar adecuadamente la corea o hasta una dosis máxima de 48 mg/día).[A3] En los pacientes se debe controlar la aparición de depresión, parkinsonismo y aumento de peso. Otros fármacos deben reservarse para los pacientes con corea discapacitante, porque pueden producir parkinsonismo, inestabilidad postural, depresión, sedación y otros efectos adversos; estas opciones comprenden la amantadina (300-400 mg/día) y posiblemente el riluzol (200 mg/día). Otros posibles fármacos que actúan bloqueando los receptores de dopamina son el haloperidol (3-30 mg/día), la pimocida (0,5-10 mg/día), la flufenacina (0,5-20 mg/día) y la reserpina (0,75-5 mg/día). Existen datos indicativos de que las proteínas RAN podrían ser futuras dianas terapéuticas.

Desgraciadamente, la función física puede no mejorar significativamente incluso aunque se controle la corea. Los síntomas psiquiátricos (p. ej., ansiedad, psicosis, depresión) pueden manejarse con eficacia con las mismas estrategias que en otro tipo de patología psiquiátrica (cap. 362).

Se están desarrollando estrategias de modificación de la enfermedad. Por desgracia, ni la administración intratecal de un oligonucleótido antisentido, para reducir la concentración de la proteína huntingtina mutante, ni el trasplante de células fetales humanas normales sirven de ayuda.[8,9]

La progresión puede controlarse con las alteraciones clínicas y siguiendo los cambios en el volumen de la sustancia gris en la resonancia magnética (RM) en sujetos sin manifestaciones y en pacientes en estadio precoz. Inexorablemente, los pacientes se deterioran con una velocidad relativamente constante, y la enfermedad progresa hasta la institucionalización y la muerte en el curso de aproximadamente 15 años. Sin embargo, este pronóstico es variable, dependiendo en gran medida de la carga de enfermedad.

OTRAS COREAS

La mayoría de las causas no degenerativas de corea (v. tabla 379-3) pueden establecerse o descartarse mediante una anamnesis detallada (incluida una historia detallada de fármacos) y un conjunto concreto de investigaciones, que comprende, en circunstancias apropiadas, preparado en fresco de sangre periférica para acantocitos (asociados a la neurodegeneración), estudios inmunológicos (incluidos anticuerpos anticardiolipina), valoración endocrina (hipertiroidismo, gestación), neuroimagen y pruebas genéticas. Las mutaciones del gen *NKX2-1* y del gen *ADCY5* pueden causar corea hereditaria benigna.[10] La expansión heterocigota de un hexanucleótido en el gen *C9orf72* o en el gen *RNF216* puede causar un trastorno similar al Huntington, y la mutación de *C9orf72* puede aparecer junto con la del gen del Huntington.[11] Entre los 36 casos de corea autoinmunitaria en adultos observados en un centro durante 5 años, el 50% tenían un trastorno autoinmunitario concomitante, especialmente lupus eritematoso sistémico (cap. 245), y la mayoría de los pacientes restantes tenían una causa paraneoplásica, especialmente carcinoma de células pequeñas pulmonar y adenocarcinoma.

La corea de Sydenham, componente tardío de la fiebre reumática (cap. 269), es presumiblemente el resultado de una reactividad inmunitaria cruzada entre el estreptococo β-hemolítico del grupo A causante y los ganglios basales. Sin embargo, no todos los pacientes con corea de Sydenham tienen antecedentes de fiebre reumática. Este trastorno apenas se observa en Norteamérica, pero es más frecuente en los países en vías de desarrollo. La corea de Sydenham afecta habitualmente a niños y a adultos jóvenes y resulta más frecuente en niñas antes de la pubertad. Los adultos con antecedentes previos de corea de Sydenham en la infancia pueden desarrollar corea durante la gestación o como respuesta a la toma de agentes anticonceptivos orales o preparados de estrógenos. También, en consecuencia, pueden tener una mayor frecuencia de trastornos psiquiátricos y alteración de la función neurológica ejecutiva, incluso cuando están en remisión.

En la medida de lo posible deberían evitarse los fármacos que puedan producir corea. La tetrabenacina y la deutetrabenacina, igual que se administran en la enfermedad de Huntington, pueden ser útiles en estas otras formas de corea.[12]

BALISMO

El balismo, considerado como una forma extrema de corea, implica movimientos de gran amplitud, aleatorios, frecuentemente propulsivos y violentos de la parte proximal de las extremidades (tabla 379-4). Con mayor frecuencia es la consecuencia de un daño cerebral agudo, como un accidente cerebrovascular, y generalmente afecta a un lado del cuerpo, particularmente el brazo, de ahí el término *hemibalismo* (vídeo 379-3). Cuando puede demostrarse una lesión causal, suele afectar a la región del núcleo subtalámico, al tálamo o al estriado. Cuando el trastorno está provocado por un accidente cerebrovascular, generalmente los movimientos remiten en varios días o semanas, aunque pueden persistir indefinidamente en algunos pacientes. El balismo también puede aparecer como efecto secundario después de las intervenciones de estimulación encefálica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 379-4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL BALISMO

Lesiones focales en los ganglios basales
Vasculares: accidente cerebrovascular (incluidos infarto y hemorragia), angioma cavernoso, complicaciones posquirúrgicas
Neoplásicas: metástasis, tumores primarios del sistema nervioso central
Infecciones: criptococosis; toxoplasmosis; tuberculoma
Inflamatorias: esclerosis múltiple
Yatrógenas: subtalamotomía; talamotomía
Inmunitario: lupus eritematoso sistémico; esclerodermia; enfermedad de Behçet
Hiperglucemia no cetósica (señales de intensidad elevada en el estriado en la RM en T1)
Hipoglucemia
Corea de Sydenham
Traumatismo craneal
Fármacos
Anticonvulsionantes
Anticonceptivos orales
Levodopa

RM, resonancia magnética.

Modificado de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders.* Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

profunda o de ablación dirigidas a la región subtalámica. Con frecuencia se requiere para el tratamiento el uso de medicación que antagonice los efectos de la dopamina en el cerebro, como los bloqueantes de los receptores dopaminérgicos (neurolépticos como el haloperidol, 3-30 mg/día) o agentes deplecionadores de dopamina (p. ej., tetrabenacina, 50-200 mg/día). Puede considerarse la neurocirugía funcional (p. ej., palidotomía y estimulación cerebral profunda) en pacientes con casos refractarios y persistentes.

DISTONÍA

DEFINICIÓN Y BIOPATOLOGÍA

En la distonía existen contracciones musculares mantenidas que a menudo se inician o empeoran con la acción voluntaria, y dan lugar a movimientos repetitivos de contorsión y en ocasiones temblorosos y a posturas anómalas. Las distonías pueden clasificarse en distonía primaria, distonía *plus,* distonía secundaria y distonía heredogenerativa (tabla 379-5). Una clasificación usa cinco factores descriptivos para especificar las características clínicas: edad de inicio, distribución corporal, patrón temporal y si la distonía aparece aislada (o solo acompañada de temblor; «distonía pura») o si coexiste con otros trastornos del movimiento (característicamente parkinsonismo y mioclono). La *etiología* se define por la presencia o ausencia de un proceso patológico degenerativo o estructural del sistema nervioso y dependiendo de si es hereditaria autosómica dominante, autosómica recesiva, recesiva ligada al cromosoma X o mitocondrial, o adquirida. Aproximadamente en el 20% de los casos se encuentran variantes monogénicas causales o probables. Un esquema de clasificación usado frecuentemente para las distonías

TABLA 379-5 CLASIFICACIÓN Y CAUSAS DE DISTONÍA

DISTONÍAS PRIMARIAS (AISLADAS)
Familiar (varias causas y tipos genéticos)
Esporádica (idiopática), generalmente de inicio en el adulto, focal o segmentaria
DISTONÍA *PLUS*
Distonía con parkinsonismo
Distonía sensible a dopa
Distonía sensible a agonistas dopaminérgicos (p. ej., deficiencia de dopa descarboxilasa)
Distonía mioclónica
DISTONÍAS SECUNDARIAS
Lesión cerebral perinatal
Parálisis cerebral atetoide
Distonía de inicio tardío
Paquigiria
Querníctero
Encefalitis
Síndrome de Reye
Leucoencefalopatía esclerosante subaguda
Picadura de avispa
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
Traumatismo craneal
Talamotomía
Lesión del tronco del encéfalo
Síndrome antifosfolipídico primario
Accidente cerebrovascular
Malformación arteriovenosa
Hipoxia
Tumor cerebral
Esclerosis múltiple
Mielinólisis central pontina
Lesión de médula cervical
Lesión periférica
Fármacos
Toxinas
Hipoparatiroidismo
Trastornos psicógenos

DISTONÍAS HEREDODEGENERATIVAS
Ligadas al cromosoma X
Enfermedad de Lubag
Síndrome de sordera-distonía-atrofia óptica (Mohr-Tranebjaerg)
Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher
Síndrome de Lesch-Nyhan
Autosómicas dominantes
Distonía-parkinsonismo de inicio rápido
Parkinsonismo juvenil (p. ej., por mutaciones en el gen *parkina*)
Enfermedad de Huntington
Enfermedad de Machado-Joseph (AEC3) y otras AEC
Atrofia dentado-rubro-pálido-luisiana
Autosómicas recesivas
Enfermedad de Wilson
Enfermedad de Niemann-Pick tipo C
Gangliosidosis GM_1
Gangliosidosis GM_2
Leucodistrofia metacromática
Homocistinuria
Acidemia glutárica
Deficiencia de triosa-fosfato isomerasa
Enfermedad de Hartnup
Ataxia-telangiectasia
Neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral de tipo 1 (previamente enfermedad de Hallervorden-Spatz)
Ceroidolipofuscinosis neuronal juvenil
Neuroacantocitosis
Enfermedad por inclusiones hialinas intranucleares
Paraplejía espástica hereditaria con distonía
Probablemente autosómicas recesivas
Calcificaciones de los ganglios basales familiares (también con herencia dominante)
Degeneración pálida progresiva
Síndrome de Rett
Mitocondriales
Enfermedad de Leigh
Enfermedad de Leber
Otras citopatías mitocondriales
Esporádicas con parkinsonismo
Enfermedad de Parkinson
Parálisis supranuclear progresiva
Atrofia de múltiples sistemas
Degeneración corticobasal

AEC, ataxia espinocerebelosa.

Modificado de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders.* Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

genéticas consiste en utilizar el prefijo «DYT» seguido de un número (p. ej., 1 a 25); sin embargo, varias deficiencias han alentado a revaluar activamente este método. Las causas adquiridas son fármacos, tóxicos, infecciones, enfermedad vascular, neoplasias, traumatismos y alteraciones psicógenas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las formas habituales de distonía comprenden cierre de los párpados (blefaroespasmo), apertura o cierre mandibular (distonía oromandibular), tirones o giros del cuello en cualquier dirección o combinación de direcciones (distonía cervical: tortícolis rotatorio, *laterocollis, retrocollis* y *anterocollis*), hiperaducción y, con menor frecuencia, abducción excesiva de las cuerdas vocales (distonía laríngea o disfonía espasmódica), posturas anómalas y contractura de la mano mientras se escribe o al utilizarla para otras tareas (espasmo del escribiente, distonía manual), posturas anómalas del tronco o de la pelvis (distonía axial) o posturas anómalas de las extremidades inferiores, como la flexión plantar y la inversión del pie (vídeos 379-4 a 379-7). Con frecuencia los movimientos son lentos y sostenidos, aunque también pueden ser rápidos (espasmos distónicos). Los movimientos distónicos más lentos, sinuosos, retorcidos, particularmente presentes en la parte distal de las extremidades, se conocen como *atetosis*. La distonía a menudo empeora con la actividad (distonía de acción); un aspecto único de la distonía es que solo pueden estar afectados determinados actos, con indemnidad completa de todas las demás actividades en la misma extremidad (distonía específica de una tarea, como el espasmo del escribiente y la distonía del músico) (vídeo 379-8). La distonía con tareas específicas (p. ej., del golf, al correr) puede aparecer únicamente durante actividades concretas. En algunos pacientes, la distonía permanece aislada y resulta específica de una acción durante bastantes años, mientras que en otros progresa para afectar a músculos adyacentes (distonía de desbordamiento) y al final puede estar presente en reposo, en cuyo caso pueden producirse contracturas. Otra característica habitual de la distonía es su mejoría transitoria con la utilización de un truco sensorial (antagonismo gestual), como un ligero toque en la barbilla para aliviar una distonía cervical intensa o en el párpado para aliviar un blefaroespasmo discapacitante (vídeo 379-9). Los pacientes con distonía, independientemente de la causa, presentan a menudo temblores posturales y de acción, fenotípicamente similares al temblor esencial. Algunos también muestran movimientos más irregulares, rítmicos, burdos, de frecuencia más baja, denominados *temblor distónico.*

La distonía se clasifica frecuentemente según el lugar de afectación: focal, solo una parte del cuerpo (p. ej., blefaroespasmo, distonía cervical y calambre del escribiente); segmentaria, dos o más partes del cuerpo contiguas; multifocal, dos o más partes del cuerpo no contiguas; generalizada, tronco y al menos dos zonas más (con o sin afectación de las piernas), y hemidistonía, unilateral (generalmente está presente una lesión cerebral focal causante, que con frecuencia afecta al putamen).

DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO

Para propósitos diagnósticos y pronósticos, la distonía también puede distinguirse según la edad de inicio como distonía de inicio infantil, en la adolescencia o en el adulto.[13] Cuanto menor es la edad de inicio, mayor probabilidad hay de definir una causa. En cambio, una distonía aislada que comienza en la edad adulta resulta con mayor frecuencia un trastorno idiopático; realizar investigaciones adicionales no suele ser fructífero y en general no están indicadas. Del mismo modo, independientemente de la causa, la distonía que comienza en la infancia habitualmente progresa a una afectación segmentaria o generalizada, mientras que la distonía de inicio en el adulto habitualmente permanece como focal o segmentaria.

DISTONÍAS ESPECÍFICAS

DISTONÍAS PRIMARIAS (IDIOPÁTICAS) O AISLADAS

La distonía primaria representa hasta un 90% de los pacientes con un síndrome distónico puro, en el cual la distonía es el único síntoma motor o solo se acompaña de temblor. Hasta la fecha no se han hallado cambios neuropatológicos concluyentes en el pequeño número de cerebros afectados por una distonía primaria que se han estudiado.

Cuando los síntomas comienzan en la infancia a menudo se identifica una causa genética definible, siendo una de las más frecuentes la DYT1, normalmente resultante de una herencia autosómica dominante por una deleción GAG en el gen *torsina A* (distonía de Oppenheim). Este trastorno es más frecuente en personas de ascendencia judía askenazí. La distonía se inicia a menudo en la primera década de la vida y puede progresar hasta una discapacidad grave, aunque el espectro de la enfermedad, incluso dentro de la misma familia, puede ser bastante variable, y la penetrancia es relativamente baja (alrededor del 40%; vídeo 379-10). Otras formas genéticas de distonía son las mutaciones de *THAP1* en la DYT6 y las mutaciones de *TUBB4A* en la DYT4 o «distonía de susurro». Se dispone de pruebas genéticas, pero en el caso de la DYT1 solo se recomiendan cuando la edad de inicio del paciente u otro miembro afectado en la familia es inferior a 26 años. Entre otros muchos posibles genes y variantes génicas se encuentra la mutación infrecuente con cambio de sentido de *KMT2B* de la distonía generalizada.[14]

DISTONÍA IDIOPÁTICA DE INICIO EN EL ADULTO

La distonía idiopática de inicio en el adulto es el tipo de distonía que se observa con más frecuencia en la práctica neurológica general. Característicamente, la distonía comienza en la cara, el cuello o el brazo y puede permanecer focal y no progresiva o extenderse solo a músculos contiguos después de muchos años. La causa de este trastorno es desconocida, aunque puede observarse una historia familiar positiva si puede examinarse a diversos miembros de la familia. Las formas genéticas de distonía focal o segmentaria de inicio en el adulto se deben a mutaciones de *ANO3* y *GNAL* para la distonía craneocervical y posiblemente de *CIZ1* para la distonía cervical.

DISTONÍA *PLUS*

La distonía *plus* es un pequeño número de trastornos caracterizados por distonía con otros signos neurológicos resultantes de un defecto genético conocido o supuesto sin un proceso neurodegenerativo progresivo subyacente. En la nueva clasificación, estas enfermedades se incluyen en el grupo de trastornos con distonía combinada con otros hallazgos neurológicos.

La distonía sensible a dopa, que habitualmente es el resultado de una distonía que comienza en la primera década de la vida, con mayor frecuencia en los miembros inferiores, a veces puede confundirse con una paraplejía espástica hereditaria o con una parálisis cerebral. La mayoría de pacientes con distonía sensible a dopa tienen una mutación en el gen *GCH1,* que provoca un descenso de la producción de dopamina. Aproximadamente el 75% de los pacientes presentan un empeoramiento notable de la distonía según avanza el día (variación diurna). El ejercicio agrava con frecuencia la distonía. Los pacientes habitualmente muestran algún grado de bradicinesia (sobre todo en las piernas) e inestabilidad postural. El comienzo poco habitual en el adulto puede provocar un fenotipo parkinsoniano puro. La distonía sensible a dopa debería considerarse en todos los niños con distonía. Los síntomas son extremadamente sensibles a dosis bajas de levodopa (característicamente a solo 50 mg/día de levodopa) y este tratamiento permite a los pacientes llevar una vida normal sin las complicaciones habituales que se observan en la enfermedad de Parkinson (cap. 378).

La distonía mioclónica, que habitualmente comienza en la primera década de la vida, combina distonía con sacudidas mioclónicas multifocales separadas. La distonía mioclónica es genéticamente heterogénea; la causa definible más habitual es una mutación en el gen *ε-sarcoglucano*. En estos pacientes, la distonía afecta con más frecuencia al cuello o a los miembros superiores, es leve y a menudo pasa inadvertida. Este trastorno también puede provocar alteraciones psicopatológicas, como un comportamiento obsesivo-compulsivo. Un factor característico de este trastorno es el efecto marcadamente amortiguador del etanol tanto en el mioclono como en la distonía, factor que a veces trae como consecuencia el abuso de alcohol.

OTRAS DISTONÍAS (SECUNDARIAS)

La distonía puede ser un síntoma de bastantes enfermedades. La naturaleza y extensión de las investigaciones llevadas a cabo dependen de factores como la edad de inicio, las pistas aportadas por la anamnesis y las características adicionales neurológicas o sistémicas en la exploración. La enfermedad de Wilson (cap. 195) es una consideración importante en el diagnóstico de distonía de inicio infantil o en adultos jóvenes. Otra forma de distonía potencialmente tratable está causada por una mutación en el gen *SLC30A10,* que codifica un transportador de manganeso. El fenotipo es similar al de la enfermedad de Wilson, con distonía generalizada, cirrosis e hiperintensidades en los ganglios basales en la RM en T1.

Algunos pacientes con distonía, corea o una mezcla de ambas (coreoatetosis) tienen síntomas intermitentes (discinesias paroxísticas) y pueden ser normales entre episodios. La duración de los síntomas puede ser de tan solo unos segundos o minutos o persistir durante varias horas. Los síntomas desencadenados por movimientos súbitos, denominados *cinesiógenos,* suelen ser breves; los episodios prolongados se desencadenan habitualmente por el ejercicio, el estrés, la fatiga, la cafeína o el alcohol. Estas discinesias paroxísticas pueden estar determinadas genéticamente, ser idiopáticas, ser la manifestación de otro trastorno (p. ej., un traumatismo craneal, un tumor cerebral o un accidente cerebrovascular) o incluso tener una base psicológica. Se ha descrito una mutación del gen *PRRT2* en una gran proporción de casos de distonía paroxística cinesígena determinada genéticamente.

TRATAMIENTO

Idealmente, el tratamiento se dirige a la causa subyacente, como la distonía sensible a dopa, que se trata con levodopa (habitualmente hasta 300 mg/día), o la enfermedad de Wilson por quelación de cobre (cap. 195). Los pacientes con mutaciones del gen del transportador de manganeso pueden beneficiarse de tratamiento quelante con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) (v. tabla 20-2). Desafortunadamente, en general no es posible un tratamiento específico para la causa, por lo que deben ensayarse diversos tratamientos sintomáticos, a menudo de forma insatisfactoria, en un intento de reducir la discapacidad.

Las inyecciones locales de toxina botulínica son ahora el tratamiento de primera elección para las distonías focales y segmentarias.[15] Este abordaje puede mejorar los síntomas de pacientes con distonía craneal (blefaroespasmo y distonía oromandibular) y cervical. Los pacientes con distonías apendiculares específicas para una tarea (p. ej., el calambre del escribiente) frecuentemente se benefician menos porque la debilidad de los músculos tratados, que es el efecto secundario más frecuente de esta terapia, puede dificultar otras funciones importantes de las extremidades superiores.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los pacientes jóvenes pueden tolerar y beneficiarse de dosis altas de fármacos anticolinérgicos como el trihexifenidilo (6-40 mg/día, aunque a veces hasta 100 mg/día). Sin embargo, las dosis altas pueden afectar al rendimiento escolar. Los relajantes musculares, como las benzodiacepinas (diacepam, de 5 hasta incluso 100 mg/día) y el baclofeno (40-120 mg/día), pueden aportar algún beneficio. Los agentes deplecionadores de dopamina (p. ej., tetrabenacina, 50-200 mg/día) y los bloqueantes de dopamina (p. ej., haloperidol, 3-30 mg/día) en ocasiones son útiles (con mayor eficacia en la distonía tardía que en otros tipos). La discinesia paroxística cinesígena generalmente responde bien a los fármacos antiepilépticos. Las discinesias paroxísticas inducidas por ejercicio se asocian con mutaciones en el gen *SLC2A1*, que codifica el transportador de glucosa GLUT1, y pueden responder a dieta cetógena. La estimulación cerebral profunda del segmento interno del globo pálido, el tálamo y el núcleo subtalámico,[16] pueden considerarse en la distonía discapacitante médicamente refractaria, especialmente en pacientes con distonía idiopática (p. ej., DYT1, distonía cervical de inicio en el adulto). No obstante, la diana para la estimulación se debe elegir basándose tanto en los síntomas como en los hallazgos clínicos, y no todas las distonías responden a la estimulación cerebral profunda.

TICS

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Los tics son movimientos repetitivos estereotipados (tics motores) o vocalizaciones (tics vocales). Los tics transitorios son extremadamente comunes en la infancia y los simples pueden comenzar en la infancia y persistir a lo largo de toda la vida adulta. La mayoría de los tics (tabla 379-6) son primarios o idiopáticos y no tienen una causa identificable. Los tics secundarios los produce una enfermedad cerebral subyacente definida o un factor ambiental. Los tics del síndrome de Tourette ahora se clasifican como un trastorno del neurodesarrollo.

TABLA 379-6 CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LOS TICS

TICS PRIMARIOS O IDIOPÁTICOS
Tics motores o vocales transitorios
Tics motores o vocales crónicos
Tics de inicio en el adulto
Síndrome de Tourette
TICS SECUNDARIOS
Trastornos genéticos
Neuroacantocitosis
Enfermedad de Huntington
Neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral tipo 1 (previamente enfermedad de Hallervorden-Spatz)
Distonía idiopática*
Esclerosis tuberosa*
Trastornos cromosómicos
Infecciones
Corea de Sydenham
PANDAS†
Encefalitis y trastornos postencefalíticos
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
Neurosífilis
Fármacos
Metilfenidato
Anfetaminas
Cocaína
Levodopa
Carbamacepina
Fenitoína
Fenobarbital
Lamotrigina
Neurolépticos
Trastornos del desarrollo
Discapacidad intelectual
Trastornos profundos del desarrollo/autismo
Otras causas
Traumatismo craneal
Accidente cerebrovascular
Intoxicación por monóxido de carbono
Derivación cardiopulmonar con hipotermia
TRASTORNOS RELACIONADOS
Manierismos, estereotipias
Compulsiones
Conductas autolesivas

*Se han descrito tics en estos trastornos, aunque pueden ser una simple coincidencia.
†Trastornos neuropsiquiátricos pediátricos autoinmunitarios asociados a infecciones estreptocócicas.
Modificado de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders.* Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los tics varían en términos de complejidad, desde movimientos o sonidos abruptos, breves, sin sentido (tics motores simples, como parpadeo, arruga nasal o sacudida cefálica; tics vocales-fónicos simples, como aspirar por la nariz, aclararse la garganta o gruñir), hasta gestos o pronunciaciones más sostenidas y deliberadas, casi con sentido (tics motores complejos, como tocar, apretar la mano y saltar; tics vocales complejos, como ecolalia [repetir lo de otros], palilalia [repetirse a uno mismo] y coprolalia [pronunciar palabras malsonantes]). La frecuencia de los tics en un paciente individual varía notablemente a lo largo de minutos, horas, días, semanas y años.

DIAGNÓSTICO

Diversas características ayudan a diferenciar los tics de otros movimientos anormales.[17] Con frecuencia los tics son descritos por los pacientes como «semivoluntarios» en respuesta a una urgencia interior irresistible. A veces síntomas premonitorios sensitivos preceden a los tics, en general en la misma región anatómica que la del propio tic. El alivio se asocia a menudo con la ejecución del tic. Los tics pueden ser suprimidos de forma parcial o completa durante períodos variables, aunque a menudo a expensas de soportar una tensión interna y un malestar psicológico. Ejecutar el tic o algunas veces incluso sustituir el tic inapropiado socialmente por otra conducta más aceptable alivia la tensión. Muchos pacientes refieren que algunos tics se producen como respuesta a un impulso típico, mientras que tics similares o diferentes pueden ser inesperados e involuntarios.

SÍNDROME DE TOURETTE

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La relación exacta entre los tics infantiles y el síndrome de Gilles de la Tourette continúa siendo incierta. El síndrome de Tourette es un trastorno frecuente, con una prevalencia global estimada de 7,7 por 1.000 niños. Existe una preponderancia masculina de 3:1 para el síndrome clásico, aunque las mujeres manifiestan características obsesivo-compulsivas con mayor frecuencia que tics. Una mutación funcional en el gen *HDC* que codifica la L-histidina descarboxilasa puede provocar de manera poco frecuente un síndrome de Tourette, lo que sugiere que la neurotransmisión histamínica participa en su patogenia (vídeo 379-11). Existen dos nuevas variantes del número de copias, NRXN1 y CNTN6, que aumentan el riesgo de síndrome de Tourette.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los criterios de este trastorno comprenden la presencia de tics motores múltiples y al menos un tic vocal de inicio antes de los 21 años (normalmente entre los 2 y los 10 años) que duran más de 1 año, con síntomas que van y vienen en el transcurso del tiempo (tics nuevos reemplazan a los antiguos; tics previos que a veces vuelven a aparecer años después de haberse resuelto), y la ausencia de otros trastornos médicos que lo expliquen. El lenguaje malsonante involuntario (coprolalia), una característica del síndrome a la que se ha dado mucha publicidad, está presente en menos del 10% de los pacientes. Los pacientes habitualmente exhiben diversos trastornos comórbidos, como un trastorno obsesivo-compulsivo, un trastorno por déficit de atención (con o sin hiperactividad), problemas en el control de los impulsos y otros trastornos del comportamiento.

TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes que reúnen criterios diagnósticos de síndrome de Tourette presentan síntomas leves que no requieren tratamiento farmacológico; a menudo son suficientes la educación, tranquilizar al paciente, la terapia conductual[18] y el seguimiento. Cuando los tics (aislados o como parte del síndrome de Tourette) interfieren en la funcionalidad social y física, puede ser eficaz una dosis baja de clonacepam (0,5-4 mg/día). La clonidina (0,05-0,5 mg/día) presenta una eficacia variable en el control de los tics y puede ser útil para el control de los impulsos y para los síntomas de los trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH); de forma alternativa, puede utilizarse la guanfacina (0,5-4 mg/día). Los tratamientos más eficaces para los tics discapacitantes son los bloqueantes de los receptores dopaminérgicos, como risperidona (0,5-16 mg/día), haloperidol (0,5-20 mg/día), pimocida (0,5-10 mg/día), flufenacina (0,5-20 mg/día) y aripiprazol (5-15 mg/día), aunque se requiere precaución en vista de los posibles efectos adversos importantes, como, en raras ocasiones, la discinesia tardía, con la utilización a largo plazo. Los expertos han probado con los fármacos reductores de dopamina tetrabenacina (50-200 mg/día) y deutetrabenacina (6-72 mg dos veces al día), aunque no se ha demostrado que aporten beneficios,[A4] y solo deben ser utilizados por especialistas. La toxina botulínica inyectada puede ser eficaz para los tics motores simples de la cara y el cuello y también puede reducir la urgencia para ejecutar el tic. El tratamiento más agresivo con toxina botulínica en los músculos cervicales debe considerarse en los pacientes con tics muy forzados en el cuello, que pocas veces se han asociado con complicaciones como mielopatía no compresiva y disección de las arterias vertebrales. El TDAH comórbido puede tratarse de forma segura con terapia estimulante (p. ej., metilfenidato, 2,5-60 mg/día) sin aumentar la gravedad de los tics. Los síntomas obsesivo-compulsivos pueden responder bien a los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (p. ej., clomipramina, 25-250 mg/día; paroxetina, 10-60 mg/día, o citalopram, 10-40 mg/día). Los trastornos del comportamiento, que persisten como un reto terapéutico principal, pueden requerir

diversos abordajes psicoterapéuticos o de modificación del comportamiento. Incluso en ausencia de trastornos de conducta, una intervención conductual amplia que incorpore rehabilitación para revertir los hábitos puede ser muy eficaz como tratamiento de primera elección en los trastornos por tics. Los informes preliminares prometedores sobre la estimulación cerebral profunda requieren la confirmación en ensayos clínicos controlados.

PRONÓSTICO

La evolución natural del síndrome de Tourette tiende a estabilizarse y en la mayoría de los casos mejora en la adolescencia. Aproximadamente la mitad de los pacientes tienen una remisión completa o parcial en este momento.

MIOCLONO

DEFINICIÓN

El mioclono (mioclonía o sacudidas mioclónicas) consiste en movimientos involuntarios súbitos, breves, como un shock, que son el resultado tanto de una contracción muscular activa (sacudidas mioclónicas positivas) como de una inhibición breve de la actividad muscular continua (sacudidas mioclónicas negativas).[19] La forma más frecuente de sacudida mioclónica negativa es la asterixis.

BIOPATOLOGÍA

Generalmente el mioclono se origina en el sistema nervioso central, aunque se han descrito casos raros de mioclono periférico, y es distinto de la actividad muscular anómala asociada a enfermedades del sistema nervioso periférico, como fasciculaciones o mioquimia. El mioclono puede clasificarse según su origen (e-tabla 379-1), que incluye formas fisiológicas, esenciales, epilépticas y sintomáticas. El mioclono fisiológico, como las sacudidas hípnicas (del sueño) y el hipo, aparece en personas sanas. Los pacientes con un mioclono esencial, que puede ser esporádico o hereditario, con frecuencia tienen un temblor postural o distonía adicionales, y este trastorno es probablemente el mismo que el que ahora se conoce como distonía mioclónica (v. «Distonía», anteriormente). El mioclono epiléptico se origina en el contexto de crisis (cap. 372), como bastantes síndromes epilépticos generalizados hereditarios y las epilepsias mioclónicas progresivas. El mioclono sintomático se produce asociado a un gran número de estados encefalopáticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las sacudidas mioclónicas son muy breves, y persisten normalmente menos de 100 ms, aunque algunos pacientes esporádicos tienen ráfagas musculares más largas. El mioclono puede ser espontáneo, inducido por la acción, reflejo (inducido por estímulos sensoriales diversos), o una combinación. El mioclono espontáneo se produce en reposo, sin provocación alguna; el de acción, con los movimientos intencionados, y a menudo es muy discapacitante a causa de su interferencia en la actividad voluntaria. El mioclono reflejo puede desencadenarse mediante estímulos visuales, auditivos o somestésicos. La distribución del mioclono puede ser focal, segmentaria, multifocal o generalizada. Cuando el mioclono afecta a más de un área corporal, los movimientos pueden ser síncronos o asíncronos. El mioclono puede ser intermitente o repetitivo y a veces rítmico (p. ej., el que habitualmente se origina en el tronco del encéfalo o en la médula espinal). El mioclono palatal, denominado en la actualidad temblor palatal, es un trastorno del movimiento rítmico que se origina en el tronco del encéfalo y afecta al paladar blando, así como a los ojos, la musculatura facial, el cuello y las extremidades; habitualmente es el resultado de una lesión focal (p. ej., accidente cerebrovascular y desmielinización) en las conexiones entre el núcleo dentado del cerebelo y las olivas inferiores del bulbo (temblor palatal sintomático) y puede persistir durante el sueño.

DIAGNÓSTICO

El mioclono puede clasificarse según el lugar anatómico de su origen, generalmente con la asistencia de valoraciones electrofisiológicas detalladas. Estos lugares pueden ser corticales, subcorticales (p. ej., el tálamo o la porción inferior del tronco del encéfalo [mioclono reticular]) o espinales (dos tipos: segmentario espinal y propioespinal).

TRATAMIENTO

Cuando sea posible, el manejo del mioclono debe dirigirse de forma específica a la causa subyacente. El tratamiento farmacológico incluye diversas medicaciones anticonvulsionantes; las más notables son el clonacepam (1,5-15 mg/día), el ácido valproico (10-15 mg/kg/día), la carbamacepina (600-1.200 mg/día) y el levetiracetam (1.000-4.000 mg/día). En pacientes seleccionados también es eficaz la lacosamida (200-400 mg/día). El mioclono de acción postanóxico (síndrome de Lance-Adams) en algunos pacientes que sobreviven a una anoxia cerebral grave también puede responder al 5-hidroxitriptófano (400-2.800 mg/día) administrado con carbidopa (75-300 mg/día). La acetazolamida (250-1.000 mg/día) puede ser útil para pacientes con mioclono de acción. La zonisamida (300 mg/día) mejora el mioclono y la discapacidad asociada en los pacientes con mioclono-distonía.[A5]

HIPEREXPLEXIA

La hiperexplexia, que es un trastorno relacionado con el mioclono, se manifiesta como una respuesta excesiva de sobresalto a estímulos táctiles, visuales y/o auditivos. Las causas genéticas son principalmente anomalías de la transmisión sináptica del neurotransmisor inhibidor glicina, como el gen del receptor α_1 de glicina *(GLRA1)*, el gen de la subunidad del receptor de glicina *(GLRB)* y el gen del transportador 2 presináptico de glicina *SLC6A5*. Algunos pacientes solo muestran espasmos corporales generalizados o una respuesta de sobresalto exagerada que presenta poca habituación tras estímulos repetidos. En cambio, otros pacientes presentan rigidez discapacitante en respuesta a estímulos inesperados súbitos, como un sonido intenso. De forma característica, el trastorno responde bien al tratamiento con clonacepam (1,5-15 mg/día). Otros fármacos adicionales que se han probado con resultados variables son el clobazam, el levetiracetam, el ácido valproico y el fenobarbital.

OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO INDUCIDOS POR FÁRMACOS

Todos los movimientos enumerados en la tabla 379-1 pueden ser inducidos por medicamentos. Los fármacos neurolépticos, que bloquean los receptores dopaminérgicos postsinápticos, particularmente el subtipo D_2, pueden provocar diversos síndromes de trastornos del movimiento, como reacciones distónicas agudas, acatisia, parkinsonismo inducido por fármacos (incluido el «síndrome del conejo» con temblor de reposo perinasal y perioral), el síndrome neuroléptico maligno y diversos movimientos de comienzo tardío, que persisten con frecuencia, conocidos como discinesia tardía. El metronidazol también puede causar infrecuentemente una encefalopatía que se manifiesta característicamente con disartria e inestabilidad de la marcha.

REACCIONES DISTÓNICAS AGUDAS

Las reacciones distónicas agudas (cap. 402) se observan con mayor frecuencia en pacientes jóvenes que reciben agentes antipsicóticos potentes (p. ej., hombres jóvenes que reciben dosis elevadas de haloperidol para psicosis agudas), aunque también se producen en pacientes que reciben bloqueantes de los receptores dopaminérgicos, como la metoclopramida como tratamiento antiemético. Los síntomas oscilan de posturas distónicas patentes de la cara y el cuello a una desviación ocular prolongada (crisis oculógiras) o a un simple farfulleo del lenguaje y dificultad para coordinar la lengua. Con frecuencia los síntomas varían de un momento a otro y pueden aumentar con la ansiedad y mejorar con la relajación o al tranquilizarse. Las reacciones distónicas agudas son autolimitadas y responden rápidamente a una inyección parenteral de un fármaco anticolinérgico, como la benzatropina (2 mg i.v. seguidos por 2 mg tres veces al día p.o. durante una duración variable dependiendo del neuroléptico usado), o un antihistamínico, como la difenhidramina (50 mg i.v. seguidos de benzatropina oral).

ACATISIA

La acatisia hace referencia a una sensación de inquietud y una necesidad de moverse. Habitualmente, el paciente ejecuta una variedad de movimientos voluntarios o semivoluntarios, a menudo complejos, como respuesta a una sensación subjetiva de inquietud molesta, como marcha estática, girar, levantar pesos, mover las piernas mientras está sentado, hurgar en la ropa o el cabello, frotar partes del cuerpo con las manos y otros movimientos similares. La acatisia es con frecuencia un efecto secundario de fármacos, especialmente los neurolépticos y los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (cap. 362). Los síntomas se producen de una forma relacionada con la dosis y generalmente se resuelven con la retirada del fármaco. La acatisia es una razón frecuente por la que los pacientes psiquiátricos incumplen sus tratamientos; el manejo incluye el ajuste de la dosis o del tipo de agente antipsicótico y ensayos con β-bloqueantes (p. ej., propranolol, 80 mg/día) o agentes antiparkinsonianos, como los anticolinérgicos (p. ej., benzatropina [6 mg/día] o amantadina [200-300 mg/día]). Algunos pacientes experimentan una forma muy discapacitante y persistente conocida como acatisia tardía. También se observa acatisia algunas veces en pacientes con enfermedad de Parkinson.

SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO

El síndrome neuroléptico maligno (caps. 400 y 402) es una complicación poco habitual, aunque grave y algunas veces fatal, del tratamiento neuroléptico. Los pacientes habitualmente manifiestan una combinación de características, como fiebre, rigidez notable, cambios en el nivel de vigilia e inestabilidad autónoma. Entre las alteraciones de laboratorio se incluye un aumento marcado del nivel de creatina cinasa sérica y del recuento leucocítico en sangre. El manejo implica reconocimiento precoz, retirada del agente causal, terapia de soporte sistémica, un agonista dopaminérgico (la mayor experiencia se tiene con la bromocriptina, ≤ 60 mg/día) y, cuando sea necesario, dantroleno sódico (50-600 mg/día p.o. o ≤ 10 mg/kg/día i.v.) para reducir la contracción muscular.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 379-1 CLASIFICACIÓN Y CAUSAS DEL MIOCLONO

MIOCLONO FISIOLÓGICO

Mioclono del sueño
Mioclono inducido por ansiedad
Mioclono inducido por el ejercicio
Hipo
Mioclono infantil benigno durante la alimentación

MIOCLONO ESENCIAL

Mioclono esencial*
  Hereditario
  Esporádico
Distonía mioclónica*

MIOCLONO EPILÉPTICO

Fragmentos de epilepsia
  Sacudidas mioclónicas epilépticas aisladas
  Mioclono fotosensible
  Ausencias mioclónicas
  Epilepsia parcial continua
  Mioclono idiopático sensible al estímulo
Epilepsias mioclónicas de la infancia
  Espasmos infantiles
  Síndrome de Lennox-Gastaut
  Epilepsia criptógena con mioclono
  Epilepsia mioclónica juvenil de Janz
Epilepsia mioclónica familiar benigna
Mioclono báltico (Unverricht-Lundborg)

MIOCLONO SINTOMÁTICO

Enfermedad por depósito
  Enfermedad por cuerpos de Lafora
  Lipidosis
  Ceroidolipofuscinosis neuronales
  Sialidosis
Degeneración espinocerebelosa
  Ataxia de Friedreich
  Ataxia-telangiectasia
  Otras degeneraciones espinocerebelosas
Degeneraciones de los ganglios basales
  Enfermedad de Wilson
  Distonía de torsión idiopática
  Neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral tipo 1 (NAHC 1)
  Parálisis supranuclear progresiva
  Degeneración corticobasal
  Enfermedad de Parkinson
  Atrofia de múltiples sistemas
  Enfermedad de Huntington
  Atrofia dentado-rubro-pálido-luisiana
Citopatías mitocondriales
Demencias
  Enfermedad de Alzheimer
  Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
  Demencia con cuerpos de Lewy
  Degeneración lobular frontotemporal con inclusiones positivas para TDP-43
Encefalopatías virales
  Panencefalitis esclerosante subaguda
  Encefalitis letárgica
  Encefalitis por herpes simple
  Encefalitis por arbovirus
  Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
  Encefalitis postinfecciosa
Trastornos metabólicos
  Fracaso hepático
  Fracaso renal
  Síndrome de desequilibrio dialítico
  Hiponatremia
  Hipoglucemia
  Hiperglucemia no cetósica
  Encefalopatía mioclónica infantil
  Deficiencia múltiple de carboxilasa
  Deficiencia de biotina
Toxinas
  Bismuto
  Envenenamiento por metales pesados
  Metilbromuro, diclorodifeniltricloroetano (DDT)
  Fármacos (múltiples)
Encefalopatías físicas
  Mioclono posthipóxico (Lance-Adams)
  Estado postraumático
  Golpe de calor
  Shock eléctrico
  Lesión por descompresión
Daño focal del sistema nervioso central
  Accidente cerebrovascular
  Estado postalamotomía
  Tumor
  Traumatismo
  Lesiones de la médula espinal
Mioclono periférico (lesiones de nervio periférico, plexo o raíz nerviosa)
Enfermedad de Whipple
Síndromes paraneoplásicos
Mioclono psicógeno

*Probablemente representa la misma entidad.
TDP-43, proteína de unión a ADN TAR 43.
Modificado de Cloutier M, Lang AE. Movement disorders: an overview. In: Factor SA, Lang AE, Weiner WJ, eds. *Drug Induced Movement Disorders.* Malden, Mass: Blackwell; 2005:3-19.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

DISCINESIA TARDÍA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El término *discinesia tardía* engloba una amplia variedad de movimientos anormales provocados por el tratamiento crónico con neurolépticos (cap. 402). La tasa de incidencia acumulada a los 5 años en pacientes que toman neurolépticos clásicos es de aproximadamente un 25% y la incidencia puede continuar aumentando casi linealmente más allá de ese punto. Se calcula que el riesgo anual en los pacientes tratados con haloperidol es de un 5% en comparación con un 2% en los pacientes tratados con neurolépticos atípicos (vídeo 379-12). La fisiopatología se ha atribuido con frecuencia a hipersensibilidad o suprarregulación de los receptores D_2 de dopamina inducida por el bloqueo crónico. Sin embargo, en general parece que esta explicación es inadecuada, especialmente porque los síntomas son más persistentes, y otros mecanismos propuestos son estrés oxidativo por el aumento de recambio de dopamina y una plasticidad sináptica maladaptativa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La discinesia tardía generalmente comienza después de un mínimo de 6 semanas de tratamiento. Una de las formas más frecuentes afecta a los músculos faciales inferiores y ha recibido diversos nombres, incluido el de discinesia orobucolinguomasticatoria.[20] Los movimientos generalmente consisten en un mascado repetitivo y movimientos de relamido con la lengua protruyéndola entre los labios (movimientos de atrapar moscas) o empujándola dentro de la mejilla (signo del bombón). Aunque los movimientos son de alguna manera coreicos, no son tan aleatorios como los de la corea verdadera. La naturaleza más estereotipada y repetitiva de los movimientos, que afecta no solo a la cara sino también a las extremidades (p. ej., movimientos de los dedos de pianista, giros o contorsiones de la pelvis), ha promovido el término más reciente de *estereotipias tardías.* Sin embargo, este término no consigue satisfacer la definición de estereotipia, debido a que no disminuyen con la distracción y a lo impredecible de la secuencia de movimientos. Muchos pacientes con la clásica discinesia tardía orofacial no parecen conscientes de la presencia de los movimientos y estos no les molestan, pero otros se sienten incómodos o los movimientos les discapacitan de alguna manera.

La acatisia y la distonía tardías son menos frecuentes, aunque son subtipos particularmente incapacitantes de discinesia tardía. Entre las formas más infrecuentes se incluyen tics tardíos (tourettismo), temblor tardío, mioclono tardío e incluso dolor oral o genital tardíos.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento suele ser insatisfactorio, pero los fármacos que agotan la dopamina pueden ser muy eficaces, como la deutetrabenacina (comenzando con 6 mg/día y aumentando la dosis hasta 48 mg/día),[21] la valbenacina (40 mg/día la primera semana, después 40-80 mg/día) y la tetrabenacina (50 a 200 mg/día). Otros fármacos que posiblemente sean beneficiosos son la amantadina, el propranolol, el zolpidem, *Ginkgo biloba* y el clonacepam. Hay que tener en cuenta la retirada de los fármacos anticolinérgicos concomitantes. La prevención constituye la consideración más importante. El facultativo debe reconsiderar regularmente la necesidad de un tratamiento neuroléptico continuado, considerar su sustitución por un agente atípico cuando sea posible (particularmente quetiapina y clozapina; cap. 362) y evaluar rutinariamente al paciente en busca de características clínicas sutiles, como un movimiento ligero de succión de los labios o movimientos de giro de la lengua dentro de la boca. Desafortunadamente, la discinesia tardía puede persistir durante bastantes años a pesar de la retirada del tratamiento neuroléptico en hasta un 50% de los pacientes. No obstante, varios neurolépticos atípicos, como la risperidona y la olanzapina, bloquean los receptores dopaminérgicos D_2 lo suficientemente como para producir parkinsonismo y discinesia tardía inducidos por fármacos.

SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de piernas inquietas (cap. 374) se reconoce ahora como un trastorno extraordinariamente frecuente que afecta a un 3-29% de la población general.[22] Las mujeres están afectadas con mayor frecuencia que los hombres. Aunque la incidencia aumenta con la edad, también puede afectar a niños, en los que puede confundirse con «dolores del crecimiento» o TDAH.

BIOPATOLOGÍA

El síndrome de piernas inquietas suele ser primario o idiopático, en cuyo caso con frecuencia se hereda con un carácter autosómico dominante. Hay ocho locus genéticos asociados con el síndrome de piernas inquietas, como variantes de *MEIS1, BTBD9, MAP2K5/LBXCOR1, PTPRD* y *PCDHA3,* así como locus en 2p14 y 16q12.1. El síndrome de piernas inquietas también puede ser secundario a otras causas, como neuropatía periférica, uremia, gestación y deficiencia de hierro, y puede producirse con más frecuencia que la debida solo al azar en algunos trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Parkinson. La fisiopatología del síndrome de piernas inquietas no está aclarada, aunque una disregulación central de hierro puede de alguna forma alterar la dopamina a nivel central. Con frecuencia los niveles de ferritina sérica son bajos, incluso en presencia de unos valores normales de hemoglobina, hematocrito, hierro y capacidad fijadora de hierro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En el síndrome de piernas inquietas, igual que en la acatisia, los movimientos se producen debido a la necesidad subjetiva de moverse. Sin embargo, al contrario que en la acatisia, el paciente se queja característicamente de diversas alteraciones sensitivas en las piernas, como hormigueo, entumecimiento, dolor, prurito, presión, pesadez, tensión, quemazón o frialdad. En ocasiones se experimentan síntomas similares en las extremidades superiores o en otras partes del cuerpo, habitualmente durante períodos de inactividad prolongada, sobre todo al estar el paciente tumbado por la noche, y a menudo se asocian a insomnio (cap. 374). El malestar aparece en particular durante la transición entre la vigilia y el sueño por la noche y a menudo sigue un patrón circadiano, con un pico entre la medianoche y las 4 de la madrugada. Los síntomas suelen aliviarse solo mediante movimientos o estimulación de las piernas; aunque estas maniobras son efectivas mientras se realizan, el malestar habitualmente vuelve tan pronto como el paciente permanece inactivo o regresa a la cama para intentar dormirse. A menudo los pacientes presentan problemas al estar inmóviles durante viajes largos en coche o vuelos en avión.

En aproximadamente un 80% de los pacientes este trastorno se asocia a otro trastorno del movimiento, movimientos periódicos de las piernas en el sueño, a veces denominados impropiamente mioclono nocturno. Estos movimientos periódicos, lentos y sostenidos (1-2 s) oscilan entre una dorsiflexión síncrona o asíncrona de los dedos y del pie hasta una triple flexión de una o ambas piernas. En el 15% de los pacientes se producen movimientos mioclónicos más rápidos o movimientos de tipo distónico, más lentos y prolongados, de los pies y de las piernas mientras los pacientes están despiertos. En ausencia de evidencia de una causa secundaria de síndrome de piernas inquietas, la única prueba rutinaria de utilidad es un nivel de ferritina sérica.

TRATAMIENTO

Los agonistas dopaminérgicos (p. ej., pramipexol, 0,125-1,5 mg al acostarse), ropinirol (0,25-3 mg al acostarse) y rotigotina transdérmica (1-3 mg/24 h) son los tratamientos de elección para el síndrome de piernas inquietas de moderado a grave y pueden ser muy eficaces. Un efecto secundario ocasional son los trastornos del control de los impulsos. Los preparados de levodopa (100-300 mg de levodopa al acostarse; debe considerarse un preparado de liberación controlada) también son eficaces, aunque se asocian con mayor frecuencia a síntomas discapacitantes de rebote por la mañana temprano o durante el día (aumento). También es eficaz gabapentina enacarbilo (un profármaco de gabapentina en dosis de 600-1.200 mg/día) que se ha aprobado en EE. UU. en dosis de 600 mg.[A6] Los pacientes con síntomas más leves pueden responder a la gabapentina (300-2.400 mg/día). Los agonistas opiáceos (p. ej., oxicodona, 5 mg al acostarse; codeína, 30 mg al acostarse; propoxifeno, 65 mg o N-100 mg al acostarse) y con menor frecuencia las benzodiacepinas (p. ej., clonacepam, 0,5-2 mg al acostarse) también pueden ser eficaces. La oxicodona-naloxona (40/20 mg) dos veces al día es asimismo eficaz y la metadona ha mostrado eficacia en estudios no ciegos; sin embargo, estas opciones resultan menos atractivas debido a su potencial adictivo. Puede aparecer tolerancia o pérdida del beneficio original con todos estos tratamientos. El reemplazo de hierro está indicado en pacientes con unos niveles de ferritina sérica disminuidos (325 mg de sulfato ferroso dos o tres veces al día durante 3-4 meses hasta que los niveles de ferritina excedan los 50 mg/l y la saturación de hierro sobrepase el 20%). La estimulación encefálica profunda puede ser eficaz, pero se requiere infrecuentemente.

PIERNAS DOLOROSAS Y DEDOS INQUIETOS

Otro trastorno del movimiento de los miembros inferiores poco habitual, aunque bien definido, se ha denominado *piernas dolorosas y dedos inquietos*. Los pacientes refieren de forma característica dolor opresivo profundo o quemazón en las extremidades inferiores asociado a un serpenteo y retorcimiento continuo e involuntario de los dedos de los pies. En ocasiones está afectado el talón y con menos frecuencia los músculos más proximales de las piernas. En algunas ocasiones también se observa el trastorno en los miembros superiores. Aunque puede ser evidente un desencadenante en el sistema nervioso periférico, como una radiculopatía, el dolor y los movimientos probablemente se generen a nivel central en la médula espinal o el tronco del encéfalo. Se han ensayado diversos tratamientos sin mucho beneficio para el dolor, que suele ser la preocupación principal del paciente.

OTROS MOVIMIENTOS ANORMALES

Numerosos movimientos anormales están producidos por una disfunción de los nervios periféricos (p. ej., fasciculaciones y mioquimia); estos movimientos habitualmente se distinguen con facilidad de los trastornos del movimiento descritos anteriormente. El *hemiespasmo facial* es un trastorno habitual en el que movimientos

TABLA 379-7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ATAXIA DE INICIO EN EL ADULTO

Hereditaria
Autosómica dominante, incluidas ataxias espinocerebelosas (AEC)
Autosómica recesiva, incluida ataxia de Friedreich
Ligada al cromosoma X, incluido síndrome X frágil-temblor-ataxia (FXTAS)
Mitocondrial
Ataxias episódicas
Ataxia-telangiectasia
Autoinmunitaria (p. ej., paraneoplásica, anticuerpos anti-GAD, postinfecciosa)
Degenerativa (p. ej., atrofia de múltiples sistemas [AMS-C])
Desmielinizante (p. ej., esclerosis múltiple)
Infecciosa
Metabólica (p. ej., hipotiroidismo, deficiencia de vitamina E)
Accidente cerebrovascular
Traumatismo (p. ej., lesión craneal cerrada)
Tóxica (p. ej., degeneración cerebelosa alcohólica, litio)
Tumoral: tumores encefálicos primarios y secundarios

GAD, glutamato descarboxilasa.

irregulares clónicos y tónicos afectan a los músculos inervados por el nervio facial, habitualmente debido a una compresión del séptimo nervio a su salida del tronco del encéfalo, con más frecuencia por una arteria o vena pequeña y menos a menudo por una masa o un proceso inflamatorio. El primer síntoma consiste generalmente en pequeñas sacudidas palpebrales, seguidas en un intervalo variable de afectación de la musculatura facial inferior. Es necesario un estudio de imagen mediante RM con una valoración cuidadosa de la fosa posterior para descartar causas secundarias. El tratamiento habitualmente requiere infiltraciones de toxina botulínica en los músculos faciales seleccionados, aunque la descompresión quirúrgica puede ser curativa (vídeo 379-13).

ATAXIAS CEREBELOSAS Y PARAPLEJÍAS ESPÁSTICAS

Existe un número extremadamente grande de causas de ataxia cerebelosa (tabla 379-7). Muchas son hereditarias, con toda la gama de posibles patrones de herencia. Las ataxias esporádicas o no hereditarias son frecuentes; en muchos casos puede definirse una causa y el tratamiento puede ser eficaz para detener o incluso revertir el proceso. Sin embargo, una gran proporción de ataxias en los adultos son progresivas, posiblemente debido a una causa degenerativa que en muchos casos sigue sin determinarse.

ATAXIAS CEREBELOSAS HEREDITARIAS

Las ataxias cerebelosas hereditarias, que pueden comenzar en la infancia o en la edad adulta, pueden progresar a unas tasas muy variables. Durante la etapa preclínica, pueden detectarse anomalías sutiles con una exploración clínica minuciosa.[23] Estas ataxias se dividen en ataxias de inicio temprano, que habitualmente se heredan como trastornos autosómicos recesivos, y ataxias de inicio en el adulto, que habitualmente son trastornos autosómicos dominantes. Un número reducido están ligadas al cromosoma X.[24] Dado que la mayoría de estas ataxias no son tratables, es importante reconocer las causas raras de ataxias progresivas tratables o prevenibles.

Ataxia de Friedreich

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La ataxia hereditaria progresiva más común en los niños es la ataxia de Friedreich. Se trata de un trastorno por repetición de trinucleótidos que afecta a los sistemas nerviosos central y periférico, al corazón y a muchos otros órganos. La ataxia de Friedreich es un trastorno autosómico recesivo sin anticipación. Posee una frecuencia estimada de portador de 1:100 lo que resulta en una prevalencia de la enfermedad de aproximadamente 1 por 50.000.

La longitud normal de la repetición GAA en el brazo largo del cromosoma 9 (9q13-q21) es de 10 a 21 copias, aunque la expansión en individuos con ataxia de Friedreich es de 200 a 900 copias e interrumpe la expresión de la proteína frataxina. La expansión inestable GAA, que se produce sobre un intrón, provoca un silenciamiento génico en lugar de la producción de una proteína anómala. Un número de copias más alto se correlaciona con los déficits neurológicos más graves. La frataxina parece ser crítica en la exportación de hierro y en la función mitocondrial. Dado que el acúmulo de hierro mitocondrial afecta a la producción de radicales de oxígeno, la pérdida de frataxina puede provocar un daño oxidativo mitocondrial. La histopatología de la ataxia de Friedreich muestra atrofia de la médula espinal, que a menudo es evidente en la RM, con pérdida de neuronas en las columnas de Clarke y en los ganglios de las raíces dorsales. Se produce una degeneración de los tractos espinocerebelosos, los tractos piramidales, las columnas dorsales y los nervios periféricos, con una pérdida menor de células en el tronco del encéfalo y en el cerebelo. La miocardiopatía se asocia a hipertrofia ventricular y a una fibrosis miocárdica intersticial crónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La ataxia de Friedreich típica se presenta clínicamente primero durante la pubertad con una ataxia progresiva, pérdida de los reflejos tendinosos profundos de las extremidades inferiores y respuestas plantares extensoras (p. ej., signos de Babinski). Otras características clínicas frecuentes son nistagmo, disartria, pérdida de sensibilidad en guante y calcetín y debilidad en las extremidades inferiores. Con frecuencia los pacientes tienen cifosis, escoliosis y pies cavos. La enfermedad miocárdica intersticial puede producir una miocardiopatía hipertrófica típica (cap. 47). En un pequeño número de pacientes el inicio es más tardío y el curso progresivo menos grave, en ocasiones con reflejos conservados o incluso aumentados.

El diagnóstico se realiza mediante prueba genética de la expansión repetida de trinucleótidos, que habitualmente se presenta en al menos un alelo. A veces están presentes mutaciones puntuales en el otro alelo y son más difíciles de detectar. Entre los trastornos potencialmente tratables con manifestaciones clínicas similares se incluyen la deficiencia de vitamina B_{12} (cap. 199), la abetalipoproteinemia (cap. 126) y una deficiencia selectiva en la absorción de vitamina E (cap. 199).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

No se dispone de tratamientos eficaces que modifiquen la enfermedad, por lo que básicamente consiste en medidas de soporte. La rehabilitación intensiva hospitalaria puede mejorar la función global. La nicotinamida puede aumentar las concentraciones de frataxina, pero no se ha demostrado que altere la evolución clínica de la enfermedad. Los tratamientos futuros pueden consistir en inhibidores de la histona desacetilasa, que pueden aumentar la expresión del gen de frataxina.[25] El trastorno es progresivo[26] y habitualmente los pacientes están confinados a una silla de ruedas hacia la mitad de la tercera década de la vida. La edad media de fallecimiento es de 37 años y la causa principal es una miocardiopatía hipertrófica (cap. 47).

Otras ataxias espinocerebelosas

Las ataxias espinocerebelosas hereditarias se clasifican rutinariamente por su diagnóstico molecular específico. Al menos se han identificado 20 ataxias cerebelosas autosómicas recesivas y más de 35 autosómicas dominantes. Las características clínicas, el origen étnico y los antecedentes familiares pueden sugerir una herencia autosómica recesiva, autosómica dominante o ligada al cromosoma X y a menudo acotan la búsqueda de la mutación genética. A medida que se aclare la patogenia molecular de muchas de las ataxias hereditarias, es probable que la clasificación numérica actual, que en gran medida refleja la cronología en la identificación de las mutaciones causales, sea sustituida por un método fisiopatológico o específico para el gen. Las ataxias espinocerebelosas 1, 2, 3, 6, 7 y 17 están producidas por expansiones de trinucleótidos en una región del gen codificador de la proteína o adyacentes a ella. Estas repeticiones expandidas producen expansiones de poliglutamina en el producto proteico, que probablemente produce una ganancia tóxica de función de una forma análoga a la de la patogenia de la enfermedad de Huntington. Se han descrito aproximadamente 40 ataxias espinocerebelosas, pero no se han confirmado asociaciones claras genotipo-fenotipo para todas ellas.[27]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las características clínicas predominantes de las ataxias espinocerebelosas son ataxia y disartria. Otros signos cerebelosos son vacilación, disdiadococinesia y dismetría. Con el aumento de la ataxia, los pacientes pueden quedar confinados a una silla de ruedas. Los signos clínicos adicionales son oftalmoplejía, demencia, atrofia óptica, degeneración pigmentaria retiniana, sordera, disfagia y neuropatía periférica. Entre las características extrapiramidales se incluyen cara de máscara, rigidez en rueda dentada, distonía, atetosis y corea. En algunos pacientes puede observarse un parkinsonismo sensible a levodopa (cap. 378), particularmente en las ataxias espinocerebelosas 2 y 3. La disfunción piramidal incluye espasticidad de extremidades, sobre todo en las piernas, hiperreflexia y respuesta de Babinski. El diagnóstico se basa en pruebas genéticas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

En un pequeño ensayo aleatorizado, la vareniclina (un agonista parcial de los receptores nicotínicos neuronales de acetilcolina 24β2, 1 mg/día durante 2 semanas y después 2 mg/día) mejoró la marcha, el equilibrio y la prueba de marcha cronometrada de 25 pies (7,5 m), pero no la función de las extremidades, salvo los movimientos alternantes rápidos, en adultos con ataxia espinocerebelosa de tipo 3 confirmada genéticamente. Sin embargo, estos resultados no se han reproducido y el fármaco a menudo se tolera mal. El ácido docosahexaenoico (600 mg/día) es eficaz en la ataxia espinocerebelosa 38, en la que está alterado el metabolismo de las grasas poliinsaturadas.[28] Actualmente no se dispone de ningún tratamiento para las otras ataxias espinocerebelosas, aunque los datos preliminares indican que la fisioterapia puede mejorar la marcha y el equilibrio. La estimulación cerebeloespinal con corriente continua es una nueva opción potencial para las ataxias neurodegenerativas.[A7] Las ataxias espinocerebelosas son progresivas, con empeoramiento de la marcha, la coordinación de las manos, el habla y los movimientos oculares, pero con preservación de la función mental en la mayor parte de las formas. La neumonía es una causa frecuente de muerte.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, et al. Consensus statement on the classification of tremors from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord*. 2018;33:75-87.
2. Reich SG. Essential tremor. *Med Clin North Am*. 2019;103:351-6.
3. Pan M-K, Kuo S-H. Essential tremor: clinical perspectives and pathophysiology. *J Neurol Sci*. 2022;435:120198.
4. Haubenberger D, Hallett M. Essential tremor. *N Engl J Med*. 2018;378:1802-10.
5. Medina A, Mahjoub Y, Shaver L, et al. Prevalence and incidence of Huntington's disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2022;37:2327-35.
6. Stoker TB, Mason SL, Greenland JC, et al. Huntington's disease: diagnosis and management. *Pract Neurol*. 2022;22:32-41.
7. Dash D, Mestre TA. Therapeutic update on Huntington's disease: symptomatic treatments and emerging disease-modifying therapies. *Neurotherapeutics*. 2020;17:1645-59.
8. Bachoud-Lévi AC. on behalf the Multicentric Intracerebral Grafting in Huntington's Disease Group. Human fetal cell therapy in Huntington's disease: a randomized, multicenter, phase II trial. *Mov Disord*. 2020;35:1323-35.
9. Dash D, Mestre TA. Therapeutic update on Huntington's disease: symptomatic treatments and emerging disease-modifying therapies. *Neurotherapeutics*. 2020;17:1645-59.
10. Vijiaratnam N, Bhatia KP, Lang AE, et al. ADCY5-related dyskinesia: improving clinical detection of an evolving disorder. *Mov Disord Clin Pract*. 2019;6:512-20.
11. Termsarasab P. Chorea. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019;25:1001-35.
12. Martinez-Ramirez D, Walker RH, Rodríguez-Violante M, et al. Review of hereditary and acquired rare choreas. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2020;10:24.
13. di Biase L, Di Santo A, Caminiti ML, et al. Dystonia diagnosis: clinical neurophysiology and genetics. *J Clin Med*. 2022;11:4184.
14. Weissbach A, Saranza G, Domingo A. Combined dystonias: clinical and genetic updates. *J Neural Transm (Vienna)*. 2021;128:417-29.
15. Anandan C, Jankovic J. Botulinum toxin in movement disorders: an update. *Toxins (Basel)*. 2021;8:13-42.
16. Bledsoe IO, Viser AC. San Luciano M. Treatment of dystonia: medications, neurotoxins, neuromodulation, and rehabilitation. *Neurotherapeutics*. 2020;17:1622-44.
17. Pringsheim T, Ganos C, Nilles C, et al. European Society for the Study of Tourette Syndrome 2022 criteria for clinical diagnosis of functional tic-like behaviours: international consensus from experts in tic disorders. *Eur J Neurol*. 2023. [Epub ahead of print.]
18. Johnson KA, Worbe Y, Foote KD, et al. Tourette syndrome: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Lancet Neurol*. 2023;22:147-58.
19. van der Veen S, Caviness JN, Dreissen YEM, et al. Myoclonus and other jerky movement disorders. *Clin Neurophysiol Pract*. 2022;7:285-316.
20. Mulroy E, Balint B, Bhatia KP. Tardive syndromes. *Pract Neurol*. 2020;20:368-76.
21. Dorfman BJ, Jimenez-Shahed J. Deutetrabenazine for treatment of involuntary movements in patients with tardive dyskinesia. *Expert Rev Neurother*. 2021;21:9-20.
22. Broström A, Alimoradi Z, Lind J, et al. Worldwide estimation of restless legs syndrome: a systematic review and meta-analysis of prevalence in the general adult population. *J Sleep Res*. 2023. [Epub ahead of print.]
23. Radmard S, Zesiewicz TA, Kuo S-H. Evaluation of cerebellar ataxic patients. *Neurol Clin*. 2023;41:21-44.
24. Murala S, Nagarajan E, Bollu PC. Hereditary spastic paraplegia. *Neurol Sci*. 2021;42:883-94.
25. Keita M, McIntyre K, Rodden LN, et al. Friedreich ataxia: clinical features and new developments. *Neurodegener Dis Manag*. 2022;12:267-83.
26. Reetz K, Dogan I, Hilgers RD, et al. Progression characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS): a 4-year cohort study. *Lancet Neurol*. 2021;20:362-72.
27. Scott SSO, Pedroso JL, Barsottini OGP, et al. Natural history and epidemiology of the spinocerebellar ataxias: insights from the first description to nowadays. *J Neurol Sci*. 2020;417:117082.
28. Brooker SM, Edamakanti CR, Akasha SM, et al. Spinocerebellar ataxia clinical trials: opportunities and challenges. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8:1543-56.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PARAPLEJÍAS ESPÁSTICAS HEREDITARIAS

Las paraplejías espásticas hereditarias, también conocidas como enfermedad de Strümpell, son un grupo de trastornos neurodegenerativos monogénicos clínica y genéticamente heterogéneos. La prevalencia en la población es aproximadamente de 1 por 10.000. Se han identificado cerca de 70 locus genéticos diferentes; aproximadamente 20 autosómicos dominantes, unos 45 autosómicos recesivos, 5 ligados al cromosoma X y 1 que es un rasgo de herencia materna. Las formas más frecuentes de paraplejía espástica hereditaria son mutaciones autosómicas dominantes en una de cuatro proteínas: espastina (SPG4), atlastina 1 (SPG3A), *REEP1* (SPG31) y reticulón 2 (SPG12). Estas proteínas están implicadas en el retículo endoplásmico, cuyas morfología y distribución en las neuronas tienen una importancia especial para su función normal. En algunas formas existen defectos de la biosíntesis de gangliósidos y defectos en las funciones de la glucocerebrosidasa. En la autopsia, los pacientes con paraplejía espástica hereditaria tienen una degeneración axónica de los tractos piramidales y de las columnas posteriores con menos afectación de los tractos espinocerebelosos. Las neuronas de origen están intactas. El sistema nervioso periférico no está afectado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con paraplejía espástica hereditaria presentan un trastorno de la marcha progresivo con espasticidad de las extremidades inferiores, hiperreflexia, clonos y respuestas plantares extensoras. Los pares craneales, el habla, la deglución y las extremidades superiores permanecen normales. Aunque los pacientes pueden experimentar debilidad en las extremidades inferiores, habitualmente la espasticidad es el componente discapacitante. La espasticidad en las piernas progresivamente aumentada provoca tropiezos y una incapacidad para correr. El dolor es infrecuente y la sensibilidad es normal. Otras características clínicas consisten en pie cavo (30-50%), disminución de sensibilidad vibratoria, y frecuencia y urgencia urinarias con dificultad para el inicio de la micción. La paraplejía espástica hereditaria pura se limita a síntomas y signos de espasticidad, mientras que la paraplejía espástica hereditaria complicada puede presentar deterioro cognitivo, demencia, epilepsia, trastornos extrapiramidales, afectación cerebelosa, retinopatía, atrofia óptica, sordera, polineuropatía o lesiones cutáneas.

DIAGNÓSTICO

La paraplejía espástica hereditaria se diagnostica cuando los pacientes reúnen criterios clínicos y cuando se excluyen otras causas de espasticidad. La RM puede mostrar atrofia de la médula espinal, pero el análisis de líquido cefalorraquídeo y los estudios de conducción nerviosa son normales. El diagnóstico diferencial de la paraplejía espástica comprende otros trastornos genéticos, patología de la médula espinal por lesiones estructurales, esclerosis múltiple y deficiencias de vitaminas o infecciones retrovirales (tabla 379-8). Incluso una historia familiar positiva no obvia la necesidad de excluir diagnósticos alternativos potencialmente tratables.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

No existe un tratamiento específico disponible. La terapia sintomática está dirigida a disminuir la discapacidad y a prevenir complicaciones, como las contracturas. Los agentes antiespásticos como el baclofeno oral (generalmente 10-20 mg tres veces al día) mejoran la espasticidad, aunque deben utilizarse con precaución porque pueden empeorar la debilidad. Algunos informes sugerían una respuesta terapéutica mejorada con baclofeno intratecal, aunque no hay ensayos controlados dirigidos a esta cuestión. Los datos preliminares también apuntan la posible utilidad de la neurotoxina botulínica tipo A inyectada para mejorar la espasticidad. La mayoría de los pacientes pierden la deambulación entre los 60 y los 70 años. Los pacientes con paraplejía espástica hereditaria complicada con frecuencia tienen otras características discapacitantes. Algunos pacientes con parkinsonismo pueden beneficiarse de tratamientos dopaminérgicos, como levodopa.

TABLA 379-8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS PARAPLEJÍAS ESPÁSTICAS

- Hereditarias
  - Distonía sensible a dopa
  - Ataxias espinocerebelosas
  - Adrenoleucodistrofia de inicio en el adulto (caps. 208 y 380)
- Lesiones estructurales de la médula espinal (cap. 369)
- Espondilosis cervical (cap. 369)
- Tumor (cap. 164)
- Malformación arteriovenosa (cap. 377)
- Siringomielia (cap. 385)
- Esclerosis múltiple (cap. 380)
- Esclerosis lateral primaria (cap. 387)
- Deficiencia de vitamina B_{12} (cap. 384)
- Deficiencia de cobre (cap. 384)
- Infecciones
  - Virus de la inmunodeficiencia humana (cap. 359)
  - Virus linfótropo T humano de tipo 1 (cap. 360)
  - Sífilis terciaria (cap. 295)

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Tsuboi T, Jabarkheel Z, Zeilman PR, et al. Longitudinal follow-up with VIM thalamic deep brain stimulation for dystonic or essential tremor. *Neurology*. 2020;94:e1073-84.
A2. Halpern CH, Santini V, Lipsman N, et al. Three-year follow-up of prospective trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurology*. 2019;93:e2284-93.
A3. Frank S, Testa CM, Stamler D, et al. Long-term efficacy and safety of deutetrabenazine for chorea in Huntington's disease: results from the ARC-HD open-label study. *CNS Spectr*. 2021;26:164-5.
A4. Coffey B, Jankovic J, Claassen DO, et al. Efficacy and safety of fixed-dose deutetrabenazine in children and adolescents for tics associated with Tourette syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2129397.
A5. Hainque E, Vidailhet M, Cozic N, et al. A randomized, controlled, double-blind, crossover trial of zonisamide in myoclonus-dystonia. *Neurology*. 2016;86:1729-35.
A6. Winkelmann J, Allen RP, Högl B, et al. Treatment of restless legs syndrome: evidence-based review and implications for clinical practice (revised 2017). *Mov Disord*. 2018;33:1077-91.
A7. Benussi A, Dell'Era V, Cantoni V, et al. Cerebello-spinal tDCS in ataxia: a randomized, double-blind, sham-controlled, crossover trial. *Neurology*. 2018;91:e1090-101.

380 ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y AFECCIONES DESMIELINIZANTES

PETER A. CALABRESI

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Los trastornos de la mielina abarcan un amplio espectro de enfermedades en las que la mielina no se produce (hipomielinización) o no se forma de modo normal (enfermedad desmielinizante), o en las que la mielina normalmente constituida se destruye o no se mantiene de forma adecuada (enfermedad desmielinizante y mielinólisis) (tabla 380-1). Las enfermedades hipomielinizantes y desmielinizantes son infrecuentes y comprenden una serie de leucodistrofias que tienen una base genética y pueden afectar a la formación de mielina, de forma primaria o como consecuencia secundaria de otro proceso. Las enfermedades desmielinizantes son mucho más habituales y entre ellas se incluye la esclerosis múltiple, que representa más del 95% de todos los tipos de trastornos de la mielina del sistema nervioso central (SNC).

Algunos trastornos de la mielina tienen una patogenia distinta, en la que la alteración de la mielina es secundaria. Además, en muchas de las enfermedades de la mielina el axón degenera como resultado de la disminución del soporte trófico por pérdida de mielina, alteración de la función normal del oligodendrocito o aumento en la predisposición a la lesión en ausencia de mielina. Esta observación condujo a la reciente hipótesis de que la pérdida axónica es el sustrato subyacente de la discapacidad permanente en la esclerosis múltiple, la adrenoleucodistrofia y, quizá, otras enfermedades de la mielina.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

DEFINICIÓN

La esclerosis múltiple es una enfermedad caracterizada por zonas multifocales de desmielinización en el cerebro y la médula espinal, con infiltrados celulares inflamatorios asociados, gliosis reactiva y degeneración neuroaxónica. Suele presentarse en adultos jóvenes con disfunción neurológica episódica. Aunque el origen exacto de la esclerosis múltiple continúa sin conocerse, la evidencia sugiere que se trata de un ataque a la mielina de mecanismo inmunitario, con alteración axónica secundaria, que provoca una discapacidad progresiva en la mayoría de los pacientes afectados.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual de la esclerosis múltiple varía según el lugar, y las estimaciones oscilan entre 1,5 y 11 por cada 100.000 personas. Es la segunda causa más frecuente de discapacidad neurológica en adultos jóvenes, después de los traumatismos. Estudios recientes sugieren que la tasa de incidencia ha aumentado, en parte debido al reconocimiento de más casos en una etapa más precoz, aunque probablemente también debido a un aumento real de la incidencia, especialmente en las mujeres. La prevalencia se

TABLA 380-1 ENFERMEDADES DE LA MIELINA

IDIOPÁTICAS
Desmielinización progresiva crónica o recurrente (esclerosis múltiple y sus variantes)
Desmielinización monofásica (puede ser el primer episodio clínico de una esclerosis múltiple)
Neuritis óptica
Mielitis transversa aguda
Encefalomielitis aguda diseminada; leucoencefalopatía hemorrágica aguda, trastorno del espectro de la neuromielitis óptica
INFECCIONES VIRALES
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Panencefalitis esclerosante subaguda (cap. 338)
ENFERMEDADES NUTRICIONALES Y METABÓLICAS (CAP. 384)
Enfermedad combinada de sistemas (carencia de vitamina B_{12})
Carencia de cobre (columnas dorsales y neuropatía óptica subaguda)
Desmielinización del cuerpo calloso (enfermedad de Marchiafava-Bignami)
Mielinólisis central pontina
SECUELAS ANÓXICO-ISQUÉMICAS (CAP. 373)
Desmielinización diferida postanóxica cerebral
Encefalopatía subcortical isquémica progresiva
LEUCODISTROFIAS QUE AFECTAN PRINCIPALMENTE A LA MIELINA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Adrenoleucodistrofia (enfermedad de Schilder)
Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher (leucodistrofias sudanofílicas)
Degeneración espongiforme
Enfermedad de la sustancia blanca evanescente
Otras (enfermedad de Alexander, enfermedad de Canavan)
Leucodistrofias del sistema nervioso central y periférico
Leucodistrofia metacromática
Leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe)

estima en 309 por 100.000 en la población adulta estadounidense, lo que se traduce en unos 730.000 casos en EE. UU. y aproximadamente 2,8 millones en todo el mundo, aunque estas cifras pueden ser inferiores a las reales por el reconocimiento incompleto de la enfermedad, incluso en países desarrollados, y la mayor incidencia en jóvenes.

La esclerosis múltiple es entre 2 y 2,5 veces más frecuente en mujeres que en hombres, una predilección por el sexo que es habitual en las enfermedades autoinmunitarias. La enfermedad se presenta más a menudo en la tercera o cuarta décadas de vida, aunque con una edad de incidencia que va de la adolescencia pospuberal a la edad de más de 50 años. Se producen casos infrecuentes en lactantes o en pacientes de más de 60 años, aunque es justificable una precaución extrema en estas situaciones a fin de descartar procesos alternativos. En muchos de los casos de esclerosis múltiple de aparición tardía, los síntomas estaban presentes en edades más tempranas y se atribuyeron a otras causas.

En muchas zonas del mundo, la esclerosis múltiple es más frecuente en latitudes templadas (cerca de 1 de cada 500 en algunos lugares) y se vuelve menos frecuente en áreas más próximas al ecuador (1 de cada 20.000 o informes de casos infrecuentes solo en algunos lugares), lo que quizá se explique en parte por los patrones de migración de personas con los mismos acervos genéticos. No obstante, la ausencia de una penetrancia genética completa en estudios en gemelos monocigotos y el reciente aumento de la incidencia en poblaciones genéticamente estables indican un significativo componente ambiental de la enfermedad. Así, por ejemplo, después de la Segunda Guerra Mundial se documentó un brote de esclerosis múltiple en las Islas Feroe y se han referido otros muchos agregados de casos concentrados, aunque no se ha identificado un único factor ambiental desencadenante.

Varios estudios han relacionado el tabaquismo y la obesidad infantil con un mayor riesgo de padecer esclerosis múltiple. Los valores elevados de vitamina D y la exposición precoz a una luz solar excesiva (quemaduras solares) se han ligado a un riesgo menor de esclerosis múltiple, posiblemente relacionado con los efectos beneficiosos del colecalciferol (vitamina D) sobre la regulación de las respuestas celulares inmunitarias.

BIOPATOLOGÍA

Genética

Los gemelos monocigotos con esclerosis múltiple muestran una tasa de concordancia de entre el 15 y el 50%, en comparación con solo entre el 3 y el 5% de concordancia en los gemelos dicigotos, lo que es acorde con una función importante, aunque incompleta, de los genes en la etiología de la esclerosis múltiple. El riesgo a lo largo de la vida aumenta del 2 al 4% en personas con un familiar de primer grado con esclerosis múltiple, en comparación con el riesgo de la población general del 0,1%. Además, entre el 10 y el 20% de los pacientes tienen un familiar de primer grado con otra enfermedad autoinmunitaria, con mayor frecuencia artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o patología tiroidea autoinmunitaria. La psoriasis (cap. 405) y la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127) también pueden ser más frecuentes en pacientes con esclerosis múltiple. El modelado genético de la enfermedad se opone firmemente a la implicación de un único gen y sugiere que muchos genes diferentes predisponen a la esclerosis múltiple, y explican sus numerosos fenotipos y su solapamiento con otras enfermedades autoinmunitarias.[1] Los estudios de vinculación y asociación han identificado la región del antígeno leucocítico humano (HLA), o complejo principal de histocompatibilidad (MHC) humano, en el cromosoma 6p21, como determinante genético de la esclerosis múltiple. La región de clase II del MHC, involucrada en la presentación del antígeno a los linfocitos T $CD4^+$, es el locus con una asociación más estrecha. El alelo HLA-DR2, y, más específicamente, el haplotipo molecular del alelo HLA-DRB1*1501, ha sido implicado de forma repetida. También parecen estar asociados a un mayor riesgo de esclerosis múltiple varios polimorfismos de nucleótido único (SNP) en el gen del receptor α de la interleucina 2 (IL-2) y en el gen del receptor α de la IL-7. Se han identificado cerca de 200 SNP más en otros genes, la mayoría de los cuales están relacionados con la función inmunitaria. Aunque están surgiendo modelos que indican alteración de la regulación de diferentes subgrupos de células inmunitarias, hasta la fecha las asociaciones no son lo suficientemente potentes para tener un valor clínico predictivo.

Anatomía patológica

La mayoría de los casos se caracterizan por áreas multifocales de desmielinización y cicatrización gliótica grosera en el encéfalo y la médula espinal. Las localizaciones clásicas de estas lesiones, denominadas *placas,* son los nervios ópticos, la sustancia blanca periventricular, la sustancia blanca yuxtacortical, el cuerpo calloso, los pedúnculos cerebelosos y la médula espinal dorsolateral. Sin embargo, existe cierto sesgo hacia el reconocimiento de lesiones en la sustancia blanca, debido a la relativa facilidad para detectar la desmielinización y la inflamación en la sustancia blanca, en comparación con la sustancia gris, mediante resonancia magnética. Los estudios histopatológicos más recientes han confirmado desmielinización, daño neurítico y atrofia en la corteza cerebral (superficie pial e intracortical o yuxtacortical), y estructuras de sustancia gris profundas, en especial, el tálamo. Desde el punto de vista microscópico, habitualmente se observan múltiples áreas de infiltrados de células inflamatorias perivenulares, con extravasación hacia el parénquima tisular circundante. En la placa aguda activa, los linfocitos T colaboradores CD4 (T_H) son abundantes en las áreas perivenulares. Se piensa que las citocinas proinflamatorias liberadas por los linfocitos T_H1 (interferón γ [IFN-γ]) y T_H17 (IL-17, factor de necrosis tumoral [TNF] y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos [GM-CSF]) median la lesión. Se ha documentado cada vez con mayor frecuencia la presencia de un gran número de linfocitos T citotóxicos CD8 en el tejido encefálico, especialmente en el parénquima, y estas células pueden mediar la lesión directa de los axones y los oligodendrocitos a través de la liberación de proteasas, como la granzima B. La mayoría de las células inflamatorias parenquimatosas, especialmente en las placas crónicas, son macrófagos $CD68^+$ y células de la microglía. Además de la influencia de las células inmunitarias circulantes, en respuesta a la lesión existe activación astroglial importante y, en algunos casos, diferenciación de las células precursoras de oligodendrocitos. Con el tiempo, la inflamación se hace menos patente en el centro de la placa, aunque existe un anillo de inflamación crónica activa con activación microglial en un borde bien delimitado, entre la mielina anormal y la normal no dañada. Esta característica de la esclerosis múltiple rara vez se observa en otros trastornos de la mielina. Aunque los oligodendrocitos pueden sobrevivir, proliferar y dar lugar a una remielinización parcial (placas de sombra) en la etapa temprana de algunos casos de esclerosis múltiple, este proceso casi nunca es completo. Con el tiempo, la remielinización resulta menos satisfactoria y las células precursoras oligodendrogliales parecen incapaces de diferenciarse en oligodendrocitos maduros mielinizadores.

El número de axones lesionados se correlaciona con la extensión de la inflamación. Además, en la corteza se observa daño axónico e incluso apoptosis neuronal, y se identifica también apoptosis y pérdida neuronal en la corteza y la retina. La atrofia, tanto del cerebro como de la médula espinal, que se produce más rápidamente en la esclerosis múltiple que en el envejecimiento normal, refleja la pérdida tanto de mielina como de axones.

La seroconversión, especialmente al virus de Epstein-Barr,[2] se ha asociado a un riesgo 32 veces mayor de desarrollar esclerosis múltiple y puede ser un desencadenante necesario, quizá a través de mimetismo molecular, pero no es suficiente para el desarrollo de la enfermedad. La expresión diferencial del virus del herpes humano tipo 6, que la mayoría de las personas adquieren en la infancia, ha sido detectada en oligodendrocitos de pacientes con esclerosis múltiple, aunque permanece sin aclarar si este virus constituye un cofactor de la desmielinización o solo se trata de un elemento circunstancialmente presente. La evidencia sugiere la posibilidad de que el episodio inicial sea una lesión de los oligodendrocitos, con la consiguiente activación de las células inmunitarias residentes y el reclutamiento secundario de otras células inmunitarias solo en fases más tardías.

Algunos anatomopatólogos creen que pueden distinguirse cuatro subtipos distintos de esclerosis múltiple, lo que permite clasificar a los pacientes con categorías patológicas diferentes en lugar de limitarse a describir la evolución de las lesiones a lo largo del tiempo. Las lesiones de tipo I se caracterizan por infiltrados inflamatorios perivenulares típicos, que constan principalmente de linfocitos T, con preservación precoz de los oligodendrocitos. Las lesiones de tipo II son similares a las de tipo I, pero poseen un

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

componente humoral adicional con depósitos de inmunoglobulina G (IgG) y activación del complemento. Las lesiones de tipo III se distinguen por no estar situadas alrededor de las vénulas y por una pérdida notable de glucoproteína asociada a la mielina, con evidencia de apoptosis del oligodendrocito. Las lesiones de tipo IV tienen infiltrados inflamatorios más parecidos a los de los tipos I y II, aunque también presentan pérdida oligodendroglial, como las de tipo III. Estas características histopatológicas variables pueden constituir una explicación inicial de los subtipos clínicos de la enfermedad.

Patogenia

Sigue siendo posible que la hipótesis autoinmunitaria sea errónea y que la inflamación observada en la esclerosis múltiple sea secundaria a un proceso degenerativo primario, aún no caracterizado. Los que proponen esta teoría se apoyan en las características histopatológicas de los casos hiperagudos, en los que los oligodendrocitos parecen morir antes de que se produzca cualquier respuesta inmunitaria sistémica; se basan también en datos recientes que revelan muerte neuronal y axónica o desmielinización en ausencia de inflamación.

Los macrófagos y la microglía, que comprenden la mayoría de las células dentro de los infiltrados parenquimatosos en las placas crónicas de esclerosis múltiple, son células presentadoras de antígeno potentes, y expresan moléculas del HLA y coestimuladoras. Los macrófagos y las microglías activados también cuentan con funciones efectoras, como la liberación de citocinas, que son distintas, en parte (IL-6, TNF-α) o completamente, de las de los linfocitos T (IL-1β, IL-12 e IL-23). En altas concentraciones, estas citocinas pueden dañar los oligodendrocitos y las neuronas y activar los linfocitos T. La astrogliosis reactiva, que también es un rasgo distintivo de las placas de esclerosis múltiple, se caracteriza por la pérdida de la función astrocítica homeostática y la ganancia de propiedades neurotóxicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas de presentación

La esclerosis múltiple, que puede manifestarse de muchas formas en un amplio abanico de edades, en ocasiones se enmascara inicialmente bajo la apariencia de una amplia variedad de enfermedades diferentes (tabla 380-2; v. tabla 380-1).[3] En una presentación clásica, una persona joven, con más frecuencia una mujer, mostrará una alteración de la visión o de la sensibilidad, de inicio agudo o subagudo. Cansancio, depresión, tenesmo vesical, debilidad, alteración del equilibrio y de la coordinación también son síntomas comunes. Con frecuencia, la naturaleza generalmente leve de los primeros síntomas disuade al paciente de solicitar atención médica o no es lo suficientemente llamativa para estimular al facultativo a solicitar pruebas diagnósticas. Además, los pacientes pueden presentar al principio pocos hallazgos neurológicos objetivos, especialmente entre brotes.

Las parestesias de una extremidad, que son circunferenciales y no siguen la distribución de un dermatoma, sugieren una lesión de la médula espinal. Estos síntomas se manifiestan a menudo distalmente y luego ascienden, para afectar a partes más proximales de la extremidad, irradian a la extremidad contralateral o evolucionan de una pierna a un brazo. De forma similar, sensaciones dolorosas en banda alrededor de una extremidad o en el tronco también indican un proceso mielopático.

La mielitis transversa incompleta es un síndrome de médula espinal focal (parcial), habitualmente inflamatorio y que no sigue la distribución de un territorio vascular. Es una presentación habitual de la esclerosis múltiple.

El signo de Lhermitte, una sensación eléctrica que desciende por la columna hacia las extremidades al flexionar el cuello, es característico de la mielitis cervical por cualquier causa, incluida la esclerosis múltiple. La pérdida franca de sensibilidad resulta menos frecuente como síntoma o signo precoz, aunque se observa en casos avanzados. Las sensaciones de ardor, electricidad o dolor profundo también son frecuentes en la esclerosis múltiple.

Alteraciones sensitivas

En la exploración, los hallazgos sensitivos más frecuentes son la pérdida de la percepción vibratoria, más acentuada en los pies, y niveles medulares incompletos en cuanto a sensibilidad al pinchazo o a la vibración, más notables de forma gradual que en una localización definida. Esos niveles sensitivos pueden ser asimétricos y diferir según la modalidad sensitiva, debido a una desmielinización aislada de las columnas dorsales en comparación con los tractos espinotalámicos. Pueden existir áreas parcheadas o focales que parecen no tener una distribución anatómica de la alteración sensitiva, y algunos pacientes describen sensaciones extrañas en determinadas partes del cuerpo, como goteo u hormigueo.

Efectos sobre la visión

La neuritis óptica (cap. 392) constituye un síndrome de presentación clásico, habitualmente con síntomas visuales en un ojo. En la neuritis óptica, los pacientes a menudo refieren dolor en la parte temporal de la ceja, que empeora con los movimientos de abducción del ojo. La alteración puede describirse como visión a través de un velo o un vidrio esmerilado. El escotoma o área de mayor pérdida visual se localiza con frecuencia en una distribución centrocecal (punto focal central lateral a la papila óptica); en casos leves puede ser evidente solo como una desaturación al color rojo al utilizar la cabeza de un alfiler. Los casos más graves provocan una pérdida total de la percepción de la luz. En la mayoría de los casos agudos de neuritis óptica, la inflamación es retrobulbar (detrás de la papila), por lo que no se aprecian cambios inmediatos en la papila óptica, lo que ha dado lugar al aforismo «el paciente no ve nada y el médico tampoco». Sin embargo, debe existir un defecto papilar aferente relativo (pupila de Marcus-Gunn; cap. 392), con dilatación paradójica del ojo afectado al dirigir la luz haciendo oscilar una linterna, con inducción de constricción consensual en el ojo no afectado. En casos de neuritis óptica bilateral (nueva o antigua) puede no registrarse esta alteración. Los pacientes habitualmente recuperan de forma espontánea buena parte de la visión después de semanas o meses. Más tarde, la papila óptica puede volverse pálida, sobre todo en la región temporal, hallazgo que refleja daño de los axones después de la inflamación y la desmielinización, incluso tras la recuperación de la agudeza visual normal. A menudo, los pacientes tienen un trastorno visual crónico más sutil para los colores, y un contraste de agudeza visual y de sensibilidad bajos. La evaluación visual mediante optotipos de bajo contraste habitualmente revela una pérdida visual sustancial después de una neuritis óptica clínica, que se manifiesta clínicamente con nictalopía (ceguera nocturna).

La alteración visual debida a una anomalía en los movimientos oculares por un trastorno del tronco del encéfalo o del cerebelo se produce habitualmente en el contexto de una lesión aguda, que afecta al fascículo longitudinal medial, que es la vía neuronal encargada de conjugar los movimientos sacádicos horizontales. Los pacientes pueden experimentar diplopía franca o solo visión borrosa, especialmente cuando dirigen la mirada rápidamente hacia un lado, como cuando una persona mira por encima del hombro mientras conduce. El signo neurológico de este problema se denomina *oftalmoplejía internuclear* (cap. 392) y se manifiesta como una aducción lenta o ausente en un ojo con un nistagmo del ojo que abduce. Puede aparecer bilateralmente o existir en formas leves, de modo que el desfase en la aducción es imperceptible para el observador humano. Es muy frecuente la visión borrosa debida a lesión cerebelosa con nistagmo, lesión que a

TABLA 380-2 ENFERMEDADES QUE PUEDEN SER CONFUNDIDAS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE Y CON OTRAS ENFERMEDADES DE LA MIELINA

PATOLOGÍA VASCULAR
Patología vascular cerebral de pequeño vaso
Vasculitis
Malformación arteriovenosa
CADASIL, CARASIL, COL4A1
Síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos
LESIONES ESTRUCTURALES
Unión craneocervical, fosa posterior o tumores espinales
Espondilosis cervical o hernia discal
Malformación de Chiari o siringomielia
ENFERMEDADES DEGENERATIVAS
Mielopatía hereditaria
Neuropatía hereditaria
Degeneración espinocerebelosa
INFECCIONES
Infección por el HTLV-1
Mielopatía por el VIH y cerebritis relacionada con el VIH
Neuroborreliosis (p. ej., enfermedad de Lyme)
Virus JC/leucoencefalopatía multifocal progresiva
Neurosífilis
OTRAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Sjögren
Sarcoidosis
Encefalitis autoinmunitaria
SÍNDROMES DESMIELINIZANTES MONOFOCALES O MONOFÁSICOS
Mielitis transversa
Neuritis óptica
Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica y trastorno por anticuerpos MOG
Encefalomielitis aguda diseminada
OTRAS ENFERMEDADES
Tiroiditis de Hashimoto con o sin encefalopatía
Alteraciones inespecíficas en la RM relacionadas con migraña, envejecimiento o traumatismos
Leucodistrofia

CADASIL, arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; CARASIL, arteriopatía cerebral autosómica recesiva con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; COL4A1, mutación del gen de la cadena α 1 del colágeno tipo IV; HTLV, virus linfótropo de células T humano; MOG, glucoproteína de los oligodendrocitos de mielina; RM, resonancia magnética; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

menudo empeora en la mirada lateral o vertical extrema. La *oscilopsia,* que es la sensación de que se mueve el entorno cuando realmente no lo hace, constituye otro síntoma de una alteración de la coordinación ocular cerebelosa. El movimiento sacádico del ojo o la pérdida del seguimiento suave es frecuente en la esclerosis múltiple y también puede observarse en numerosas afecciones neurológicas o con el envejecimiento.

Síntomas motores

Los síntomas motores más frecuentes de la esclerosis múltiple son debilidad y alteración de la coordinación, en una pierna, con afectación ascendente de distal a proximal y que suele extenderse a la pierna contralateral o al brazo ipsilateral. La lesión que causa estos síntomas se localiza con mayor frecuencia en la médula cervical que en la dorsal, incluso aunque el primer signo sea un pie parcialmente caído. Es probable que los axones que deben conducir los impulsos en las distancias más largas (la longitud completa de la médula espinal) desde un lugar de desmielinización inflamatoria produzcan síntomas antes que los axones que envían señales a sinapsis más cercanas (células adyacentes en el asta anterior de la médula cervical). Clínicamente, la debilidad puede ser grave y producir una parálisis patente o ser tan sutil como para resultar indetectable. El cansancio y la debilidad inducidos por el calor, manifestados por síntomas focales (tropiezo de un pie o arrastre de una pierna), que se producen después de 15-20 min de ejercicio y que se resuelven con el reposo, son características de una enfermedad desmielinizante precoz. La ausencia inicial de una hiperreflexia asociada y de respuestas plantares extensoras (signo de Babinski) puede hacer difícil documentar una afectación de la vía corticoespinal. Más tarde, en la esclerosis múltiple establecida, con frecuencia son evidentes los signos clásicos de la vía corticoespinal, que clínicamente se manifiestan como marcha espástica (hemiparética o paraparética), calambres musculares y clonos (arco reflejo sostenido), síntomas que algunas veces se producen con los cambios posicionales y se confunden con signos de un temblor cerebeloso. Algunos pacientes pierden reflejos.

La ataxia puede producirse como consecuencia de una alteración en el envío de la información sensitiva por encima de la médula espinal o por desmielinización de las vías cerebelosas en el tronco del encéfalo o en el cerebelo. A menudo ambas causas se mezclan y pueden confundirse aún más por una pérdida visual y por una alteración en la capacidad para compensar mediante la fijación del ambiente. Con frecuencia, esta combinación produce mareo en sitios concurridos, en los que la fijación puede estar todavía más oscurecida. La dismetría apendicular que provoca un temblor cuando se alcanza un objeto constituye una causa habitual de alteración de la coordinación y la destreza. La ataxia troncal y de las extremidades inferiores puede provocar una marcha con una base ampliada (de ebrio). Otros trastornos del movimiento, como temblor postural y titubeo (temblor cefálico), son mucho menos frecuentes. Sin embargo, la *mioquimia* (sensación de movimientos similares a los de los gusanos) por debajo de la piel, especialmente alrededor de la cara, resulta bastante frecuente. En casos graves se observan seudoatetosis y parkinsonismo.

Síntomas cognitivos y conductuales

Más del 50% de los pacientes con esclerosis múltiple experimentan episodios de depresión, de moderada a grave (cap. 362). También existe un aumento de la incidencia de enfermedad bipolar, que puede manifestarse después del tratamiento de la depresión o el tratamiento con corticoides. La afectación seudobulbar, con risa o llanto patológicos, se observa en los pacientes con enfermedad más avanzada. Numerosos síntomas cognitivos, como pérdida de memoria a corto plazo, dificultad para encontrar las palabras, problemas en la realización de múltiples tareas y fatiga cognitiva, pueden confundirse con depresión, aunque son síntomas primarios reconocidos de la patología de la esclerosis múltiple. La mayoría de los pacientes no evolucionan a la demencia (cap. 371), pero los trastornos cognitivos y conductuales son causas importantes de pérdida de empleo y de calidad de vida.

Disfunción de órganos

Los síntomas vesicales resultan extremadamente frecuentes, aunque a menudo no son referidos de forma voluntaria, por lo que se debe preguntar de forma específica por cuestiones como polaquiuria, necesidad imperiosa de orinar, incontinencia y retención urinaria. La diferenciación precisa entre la vejiga espástica (espasmo del músculo detrusor), que produce incontinencia de una vejiga atónica, y el espasmo del esfínter externo (ambos son causas de retención), que produce incontinencia por rebosamiento. es esencial para diseñar el tratamiento (cap. 115). Las infecciones urinarias (cap. 263) debidas a una disfunción de la vejiga pueden agravar los síntomas de la esclerosis múltiple.

La disfunción intestinal habitualmente se manifiesta con estreñimiento (cap. 122), que puede ser primario (relacionado con afectación de la médula espinal) o secundario (relacionado con una deshidratación autoinducida para controlar la polaquiuria o con los efectos secundarios de los fármacos anticolinérgicos). La incontinencia intestinal secundaria a incompetencia del esfínter anal resulta menos habitual y se produce con mayor frecuencia como un episodio aislado de tenesmo rectal, relacionado a veces con un cambio dietético o una enfermedad diarreica, o como secuela de una impactación fecal prolongada.

La disfunción sexual es un problema frecuente y muchas veces no abordado de la esclerosis múltiple. En el hombre resulta habitual la disfunción eréctil. En mujeres y hombres puede producirse pérdida de la libido e incapacidad para alcanzar el orgasmo como resultado de la medicación, la pérdida de sensibilidad, el empeoramiento de los síntomas inducido por el calor, las barreras físicas al coito (alteración en la humidificación mucosa, espasticidad y dolor), la depresión o los trastornos de la imagen corporal.

Síntomas sistémicos

El cansancio, que es frecuente, puede estar relacionado con la depresión, pero a menudo es independiente de ella y puede ser el síntoma más incapacitante de la enfermedad. Es importante realizar una anamnesis del sueño para descartar la fatiga diurna resultante de una interrupción del sueño secundaria a dolor, calambres, polaquiuria, apnea del sueño, movimientos periódicos de las extremidades, depresión o alteración de los ciclos vigilia-sueño. Puede aparecer fatiga diurna a media tarde, incluso después de haber dormido bien por la noche, hecho que el paciente describe como quedar «desenchufado» o completamente agotado. Muchos pacientes mejoran este síntoma con una pequeña siesta.

La sensibilidad al calor, que es un síntoma clásico de la esclerosis múltiple, solo se da en algunos pacientes. Incluso elevaciones menores de la temperatura corporal empeoran llamativamente los síntomas (fenómeno de Uhthoff). Algunos pacientes refieren empeoramiento de los síntomas con el clima frío, probablemente en relación con un aumento de disfunción de los músculos ya rígidos o con un bloqueo de la señal congruente con la fisiología conocida de la conducción nerviosa, que presenta una curva de temperatura frente a conducción en forma de U invertida.

Embarazo

Las mujeres con esclerosis múltiple pueden tener hijos, y la actividad de la enfermedad suele disminuir en el transcurso del embarazo, especialmente en el tercer trimestre, cuando la frecuencia de las agudizaciones se reduce aproximadamente en dos tercios. Las recaídas son más frecuentes en los primeros 6 meses posparto, aunque no hay evidencias que indiquen que el embarazo cambie la evolución natural de la enfermedad. No está claro si la lactancia materna altera el curso de la esclerosis múltiple, aunque está contraindicada para las pacientes que reanudan el uso de fármacos modificadores de la enfermedad tras el parto.

Tipos de esclerosis múltiple

Los tres tipos clínicos principales de esclerosis múltiple son la remitente recidivante, la secundaria progresiva y la primaria progresiva. Aproximadamente un 85-90% de los pacientes se presentan con esclerosis múltiple recurrente remitente, caracterizada por episodios agudos o subagudos de síntomas neurológicos de nuevo desarrollo o por empeoramiento de los antiguos, que aumentan en gravedad, alcanzan una meseta y remiten de forma parcial o completa. Los pacientes pueden no tener déficits residuales detectables o acumular una discapacidad permanente significativa a partir de un brote. Muchos pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente pasan a presentar una esclerosis múltiple secundaria progresiva al cabo de 20 a 40 años. Este estadio de la enfermedad, que se caracteriza por al menos 6 meses de empeoramiento progresivo sin evidencia de recaída, puede diagnosticarse con certeza solo de forma retrospectiva. Algunos pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva también presentan recaídas intercaladas (denominadas esclerosis múltiple secundaria progresiva activa), distintas de los períodos de empeoramiento progresivo, aunque estos episodios se vuelven menos frecuentes con el tiempo. La esclerosis múltiple primaria progresiva, que se caracteriza por un deterioro progresivo desde el inicio durante al menos 1 año sin antecedentes de recaídas diferenciados, aparece aproximadamente en un 10-15% de los pacientes. Es más frecuente en hombres de mediana edad y suele haber más afectación de la médula espinal y menos lesiones cerebrales inflamatorias.

La esclerosis múltiple aguda progresiva (enfermedad de Marburg) provoca un deterioro neurológico progresivo agudo o subagudo, que conduce a una discapacidad grave en un plazo de días a 1 mes en un paciente sin antecedentes de esclerosis múltiple. Esta forma rara de la enfermedad progresa a un estado de tetraplejía y obnubilación, y el paciente puede fallecer por infección intercurrente, aspiración o insuficiencia respiratoria debida a afectación del tronco del encéfalo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de una esclerosis múltiple se basa en demostrar evidencia de al menos dos lesiones inflamatorias desmielinizantes, referidas a distintas localizaciones dentro del SNC y producidas en momentos distintos (habitualmente ≥ 1 mes de diferencia), y para las que no existe una explicación mejor. Los criterios diagnósticos permiten realizar el diagnóstico solo en un contexto clínico, a medida que se van realizando las pruebas complementarias apropiadas de exclusión (tabla 380-3).[4] La evidencia clínica de una lesión requiere hallazgos objetivos en la exploración, no solo un síntoma. Además, los episodios repetidos de disfunción neurológica que puedan explicarse basándose en una sola lesión (p. ej., lesión de la unión cervicobulbar que produzca disfunción del tronco del encéfalo, del cerebelo y de la vía corticoespinal) no son evidencia suficiente para diagnosticar esclerosis múltiple.

Resonancia magnética

No existe ninguna prueba de laboratorio diagnóstica definitiva para la esclerosis múltiple, pero la resonancia magnética (RM) del cerebro es extremadamente útil y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

debe realizarse en todos los pacientes en los que la esclerosis múltiple sea una posible consideración diagnóstica.[5] Más del 95% de los pacientes con esclerosis múltiple clínicamente definida presentan una RM cerebral anormal, y la presencia de lesiones brillantes de alta señal ponderadas en T2 es tan característica que una RM cerebral normal debe sugerir un diagnóstico alternativo. La resonancia magnética cerebral también es útil para predecir una futura esclerosis múltiple cuando se diagnostica un síndrome desmielinizante clínicamente aislado. Los hallazgos específicos de RM permiten la confirmación de la enfermedad diseminada, en el tiempo y en el espacio (partes distintas del encéfalo o de la médula espinal), así como la unificación de criterios en lo que respecta a la evidencia de diseminación en el tiempo (tabla 380-4). Las placas de esclerosis múltiple suelen aparecer como zonas de alta señal (blancas) en las imágenes ponderadas en T2 con inversión-recuperación con atenuación de fluidos (FLAIR), que permiten discriminar mejor las lesiones supratentoriales al suprimir la señal alta del líquido cefalorraquídeo (LCR) de los ventrículos (fig. 380-1). El tamaño de las lesiones oscila entre 2 mm y 2 cm; placas mayores ocasionalmente se asemejan a un tumor. Las características de una lesión por resonancia magnética indicativa de esclerosis múltiple son forma elíptica, bordes definidos, ausencia de efecto de masa y realce con gadolinio. Entre las localizaciones típicas se incluyen el área periventricular (perpendiculares y/o contiguas a las paredes ventriculares) (fig. 380-2), el cuerpo calloso, los pedúnculos cerebelosos, el tronco del encéfalo, el área yuxtacortical y la médula espinal dorsolateral (fig. 380-3). También se producen lesiones corticales y de la sustancia gris profunda, aunque no se aprecian con tanta claridad en la RM

TABLA 380-3 REVISIONES DEL AÑO 2017 DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE McDONALD PARA LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

PRESENTACIÓN CLÍNICA	DATOS ADICIONALES NECESARIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE
Dos o más ataques; evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones; o una lesión con un ataque previo	Ninguno*
Dos o más ataques; evidencia clínica objetiva de una lesión	Diseminación en el espacio, demostrada por: 1. RM (v. tabla 380-4), o 2. Dos o más lesiones detectadas por RM compatibles con EM más bandas oligoclonales específicas de LCR positivo, o 3. Esperar un ataque clínico posterior que afecte a un lugar diferente
Un ataque; evidencia clínica objetiva de dos o más lesiones	Diseminación en el tiempo, demostrada por: 1. RM (v. tabla 380-4), o 2. Segundo ataque clínico
Un ataque; evidencia clínica objetiva de una lesión (presentación monosintomática; síndrome clínico aislado)	1. Diseminación en el espacio, demostrada por: a. RM (v. tabla 380-4), o b. Dos o más lesiones detectadas por RM compatibles con EM más bandas oligoclonales específicas de LCR positivo y 2. Diseminación en el tiempo, demostrada por: a. RM (v. tabla 380-4), o b. Segundo ataque clínico o c. Demostración de bandas oligoclonales específicas en el LCR

*Deben descartarse otras causas (v. tabla 380-2).

EM, esclerosis múltiple; LCR, líquido cefalorraquídeo; RM, resonancia magnética.

Modificado de Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162-173.

TABLA 380-4 CRITERIOS DE RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE (INTERNATIONAL PANEL RECOMMENDATIONS: 2017)

DISEMINACIÓN

La **diseminación en el espacio** puede demostrarse por una o más lesiones hiperintensas en T2, que son características de esclerosis múltiple en dos o más de cuatro zonas del SNC: regiones encefálicas periventriculares, corticales o yuxtacorticales e infratentoriales, y médula espinal

La **diseminación en el tiempo** puede demostrarse por la presencia simultánea de lesiones con y sin captación de gadolinio, en cualquier momento o por una nueva lesión hiperintensa en T2 o que capta gadolinio en la RM de seguimiento con respecto a la prueba de imagen basal, independientemente del momento de la RM basal

DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE PRIMARIA PROGRESIVA

La esclerosis múltiple primaria progresiva puede diagnosticarse en pacientes con:

- 1 año de progresión de la discapacidad (determinada retrospectiva o prospectivamente) independientemente de recidivas clínicas

Más dos de los siguientes criterios:

- Una o más lesiones hiperintensas en T2 características de esclerosis múltiple en una o más de las siguientes regiones encefálicas: periventricular, cortical o yuxtacortical, o infratentorial
- Dos o más lesiones hiperintensas en T2 en la médula espinal
- Presencia de bandas oligoclonales específicas en el LCR

LCR, líquido cefalorraquídeo; RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central.

Tomado de Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162-173.

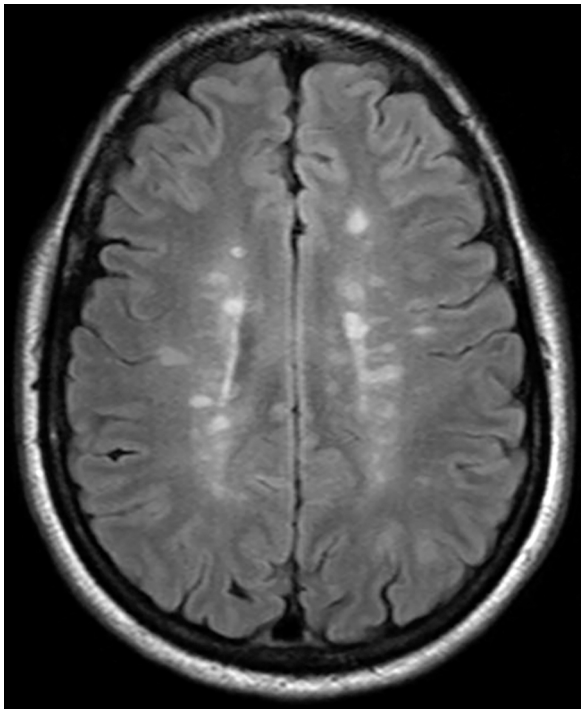

FIGURA 380-1. **Imagen axial de inversión-recuperación con atenuación de fluidos del encéfalo de un paciente con esclerosis múltiple, que muestra las lesiones de alta señal clásicas periventriculares y de la sustancia blanca profunda.**

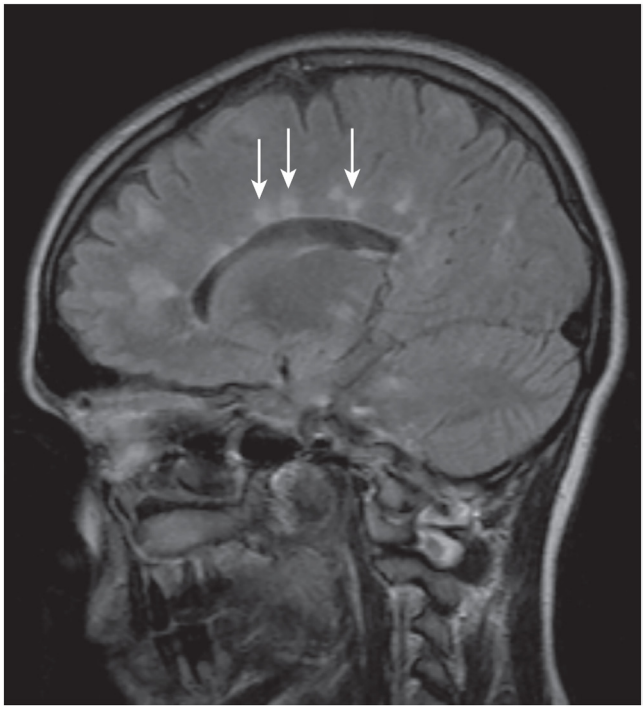

FIGURA 380-2. **Imagen sagital de inversión-recuperación con atenuación de fluidos del encéfalo de un paciente con esclerosis múltiple, que muestra lesiones periventriculares clásicas que se irradian hacia fuera desde los ventrículos *(flechas).***

convencional. La captación de gadolinio, que sugiere permeabilidad de la barrera hematoencefálica, se correlaciona con inflamación nueva o activa en las lesiones (fig. 380-4). Las lesiones que captan en secuencias ponderadas en T1 habitualmente presentan una lesión concomitante en la misma localización en la imagen ponderada en T2. Sin embargo, pueden formarse lesiones ponderadas en T2 sin una captación evidente. La captación de gadolinio puede ser homogénea, central o con patrón de anillo, y persiste de forma característica de 2 a 8 semanas, por lo que puede pasar inadvertida en imágenes intermitentes. Las áreas persistentes de baja señal en las imágenes ponderadas en T1 antes del contraste («agujeros negros») se correlacionan con la evidencia patológica de pérdida axónica y atrofia (fig. 380-5).

Líquido cefalorraquídeo

El examen del LCR es útil en bastantes casos, aunque no es obligatorio en pacientes con una presentación clínica típica y evidencia de enfermedad diseminada en la RM. La evaluación del LCR comprende recuento celular, proteínas totales, glucosa, índice de IgG y electroforesis para valorar la presencia de bandas oligoclonales y comparar el patrón con una muestra de suero. La presencia de proteína básica de mielina no es específica de la esclerosis múltiple, ya que su valor puede aumentar por cualquier alteración del tejido del SNC. Las bandas de IgG oligoclonales en el LCR o un índice de IgG elevado aportan evidencia de producción intratecal de inmunoglobulinas. Sin embargo, aunque las bandas oligoclonales son frecuentes en la esclerosis múltiple, también pueden producirse con infecciones u otros procesos de mecanismo inmunitario. En consecuencia, la prueba carece de especificidad y solo tiene una sensibilidad aproximada del 85 al 90% en pacientes con esclerosis múltiple clínicamente definida. En los síndromes desmielinizantes clínicamente aislados (v. más adelante), la sensibilidad es aún menor (~50%). Además, la sensibilidad depende de las técnicas del laboratorio local. Las bandas oligoclonales en espejo, en el suero y en el LCR, pueden ser indicativas de un proceso inmunitario sistémico con afectación del SNC.

En general, se recomienda la evaluación del LCR si se considera un diagnóstico alternativo, especialmente si hay sospecha de algún proceso infeccioso o neoplásico (p. ej., fiebre, sudoración, antecedentes de viajes poco habituales, mordedura de garrapatas o exantema). Si los criterios clínicos o de RM son incompletos, el análisis del LCR también puede ser útil para ayudar a confirmar el diagnóstico.

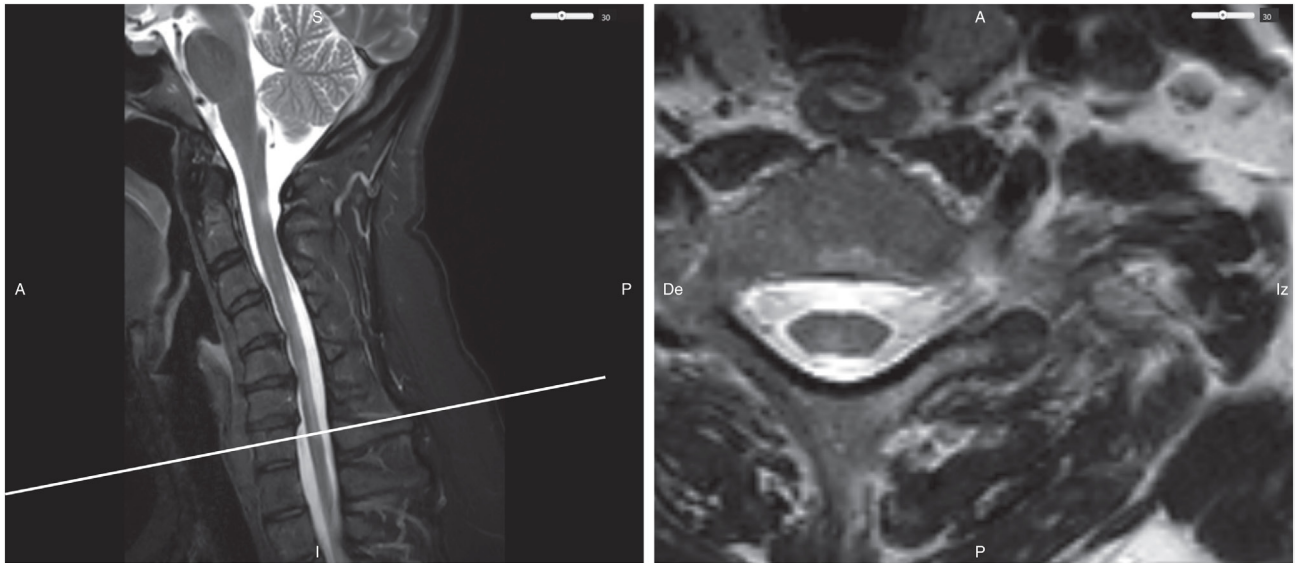

FIGURA 380-3. **Imagen sagital ponderada en T2 del encéfalo y la médula espinal de un paciente con esclerosis múltiple.**

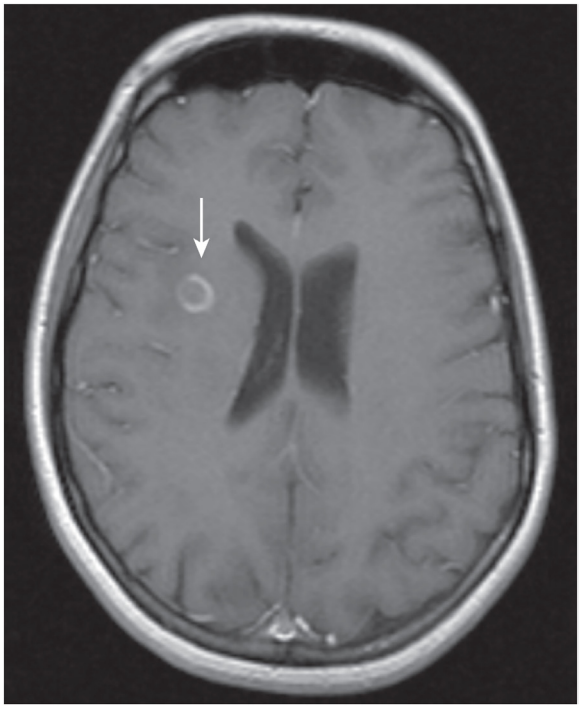

FIGURA 380-4. **Imagen axial ponderada en T1 tras la administración de contraste con gadolinio, que muestra una lesión con inflamación activa con captación en anillo *(flecha)* en un paciente con esclerosis múltiple.**

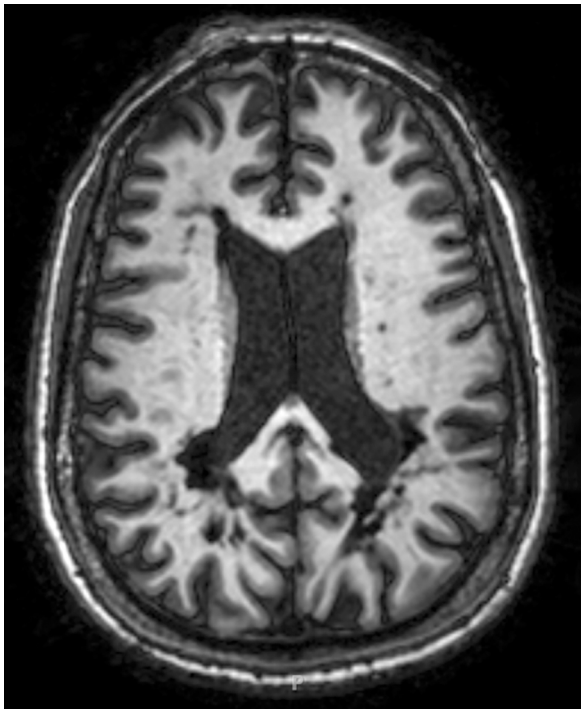

FIGURA 380-5. **Imagen axial ponderada en T1, que muestra numerosas áreas de baja señal en T1 («agujeros negros»), dilatación ventricular y atrofia difusa.**

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Exploración mediante potenciales evocados

Los potenciales evocados (cap. 366) son útiles en algunas situaciones para documentar evidencia objetiva de un enlentecimiento en la conducción, debido a desmielinización en localizaciones distintas de las reconocidas clínicamente. Sin embargo, los potenciales evocados visuales (PEV), los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral y los potenciales evocados somatosensitivos son menos sensibles y menos específicos para la esclerosis múltiple que la RM de alta resolución. Los PEV multifocales son más sensibles que los PEV globales para revelar áreas focales de conducción anómala a lo largo del nervio óptico.

Tomografía de coherencia óptica

La tomografía de coherencia óptica es un dispositivo utilizable en consulta que emplea la reflexión de la luz infrarroja (desde una fuente exógena dirigida a través de la pupila) en la parte posterior del globo ocular para cuantificar el grosor de los tejidos retinianos, como la capa de fibras nerviosas retinianas peripapilares y las capas maculares. Esta prueba, que se ha utilizado extensamente en el glaucoma, puede controlar la lesión axónica y de las células ganglionares retinianas, tanto en un contexto de neuritis óptica aguda como para detectar el daño neuroaxónico subclínico (e-fig. 380-1). El adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina se correlaciona con la atrofia cerebral y puede ser útil como marcador indirecto de una neurodegeneración más global en la esclerosis múltiple.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la esclerosis múltiple es en ocasiones tan evidente que puede reconocerlo el propio paciente y puede confirmarlo fácilmente el médico de cabecera, mientras que en otros casos es tan complejo que incluso los especialistas experimentados no llegan a ponerse de acuerdo sobre él.[6] Muchos procesos (v. tabla 380-2) imitan los hallazgos clínicos, radiológicos y del LCR asociados a la esclerosis múltiple, y ninguna prueba diagnóstica es sensible y específica al 100% para la enfermedad. La incorporación a los criterios diagnósticos de la esclerosis múltiple de las lesiones de la sustancia blanca de alta señal ponderadas en T2 por RM ha mejorado la sensibilidad diagnóstica, aunque debe utilizarse con precaución para no comprometer la especificidad. Las lesiones inespecíficas de la sustancia blanca tienen numerosas causas, sobre todo vasculares. En la RM, las lesiones de esclerosis múltiple tienen más probabilidades de presentar un signo de la vena central, que se caracteriza por una línea o punto hipointenso delgado (< 2 mm) en el centro de una lesión de la sustancia blanca en imágenes ponderadas en T2*.

En un estudio, las afecciones diagnosticadas erróneamente como esclerosis múltiple con mayor frecuencia fueron la migraña (cap. 367), la fibromialgia (cap. 253) y los trastornos de conversión o psicógenos (cap. 362).[7] Otros procesos que imitan la esclerosis múltiple son las lesiones estructurales, especialmente de la base del cerebro y de la médula espinal, en las que una lesión puede causar síntomas relacionados con muchos tractos diferentes y en distintas localizaciones percibidas del cuerpo. Las malformaciones de Chiari, con o sin siringe (cap. 385), la hernia discal (cap. 369), la espondilosis cervical y los tumores de bajo grado (cap. 175) pueden producir síntomas de esclerosis múltiple, tanto en pacientes de reciente aparición como en pacientes que realmente padecen esclerosis múltiple, pero que también sufren un segundo proceso.

Varias enfermedades infecciosas simulan una esclerosis múltiple. Algunos ejemplos son el virus linfótropo de células T humano de tipos I y II (mielopatía asociada al virus o paraparesia espástica tropical; cap. 360), el virus de la inmunodeficiencia humana (neuropatía, mielopatía, deterioro cognitivo, cambios en la sustancia blanca del SNC; cap. 359), la neuroborreliosis (enfermedad de Lyme; cap. 296), la neurosífilis (cap. 295), el virus de Epstein-Barr (cap. 348), el citomegalovirus (cap. 347), el virus del herpes simple (cap. 345), la mielitis por el virus de la varicela-zóster (cap. 346) y el virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva; cap. 341).[8]

Las enfermedades inflamatorias que habitualmente afectan a otras partes del organismo pueden afectar de forma simultánea al SNC o, en raras ocasiones, presentarse en el SNC. Algunos ejemplos son la sarcoidosis (cap. 83), el lupus eritematoso sistémico (cap. 245), el síndrome de Sjögren (cap. 247) y las vasculitis (cap. 249). La encefalitis autoinmunitaria, aunque suele ser más fulminante y con rasgos distintivos, como convulsiones y alteraciones del comportamiento, puede confundirse con la esclerosis múltiple. La enfermedad vascular isquémica secundaria a cualquier causa también se asemeja a veces a la esclerosis múltiple. Entre los trastornos metabólicos y nutricionales que pueden simular una esclerosis múltiple se encuentran la carencia de vitamina B_{12} y la acidemia metilmalónica (en algunos casos, distinta de la carencia de cianocobalamina). En ocasiones infrecuentes, la mielinólisis central pontina (caps. 102 y 384) se confunde con la esclerosis múltiple. La enfermedad tiroidea (cap. 207) puede dar lugar a una fatiga similar a la de la esclerosis múltiple y provocar disestesias y trastornos del nervio óptico y los músculos. La carencia nutricional (cap. 197) y la malabsorción se han asociado a desmielinización y pueden simular una esclerosis múltiple. La carencia de cobre produce afectación en las columnas dorsales, neuropatía, anemia y neuropatía óptica. La carencia de vitamina D (cap. 226), que se está haciendo cada vez más frecuente, produce debilidad proximal, cansancio, astenia, pérdida ósea y alteración de la función inmunitaria. La carencia de vitamina A, aunque no es frecuente en los países industrializados, puede causar ceguera nocturna y disfunción inmunitaria.

Los síndromes desmielinizantes monofásicos, con o sin otras lesiones múltiples, a menudo, aunque no siempre, evolucionan hasta convertirse en esclerosis múltiple (v. más adelante). La atrofia espinocerebelosa y la mielopatía hereditaria producen una enfermedad lentamente progresiva, aunque no provocan alteraciones sensitivas ni visuales.

Cada vez se reconoce con mayor frecuencia que las enfermedades hereditarias imitan en ocasiones a la esclerosis múltiple. La atrofia espinocerebelosa (cap. 379) puede manifestarse como mielopatía progresiva y ataxia. Diversas neuropatías genéticas (mitofusinopatías, CMT de tipo 2, trastorno con cuerpos de poliglucano de inicio en el adulto; cap. 388), ataxias (Friedreich, ataxia-telangiectasia; cap. 379), enfermedades mitocondriales (atrofia óptica progresiva, Leber, encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares [MELAS], epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas [MERRF]; cap. 389) y enfermedades metabólicas (trastornos del ciclo de la urea; cap. 189) pueden tener manifestaciones del SNC que podrían llevar a un diagnóstico erróneo.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la esclerosis múltiple puede diferenciarse en uso de fármacos diseñados para aliviar los síntomas, uso de fármacos diseñados para modificar el curso de la enfermedad (tabla 380-5) y medidas no farmacológicas.[9] Numerosos fármacos se dirigen a aspectos específicos de la esclerosis múltiple: depresión, cansancio, espasticidad muscular, dolor, insomnio y disfunción vesical, intestinal y sexual. Antes de considerar un tratamiento sintomático, el paciente debe ser convenientemente informado acerca del propósito del fármaco y de su perfil de efectos secundarios. Es mejor comenzar los tratamientos sintomáticos en dosis bajas y ajustarlas frecuentemente, con el fin de obtener un equilibrio óptimo entre eficacia y efectos secundarios.

Tratamiento de los síntomas específicos

La depresión y la labilidad emocional son síntomas frecuentes de la esclerosis múltiple. Además de los cuidados de apoyo y el asesoramiento adecuados, el tratamiento antidepresivo con uno de los fármacos «activadores» serotoninérgicos o noradrenérgicos (fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, venlafaxina, desvenlafaxina o bupropión) es beneficioso para la depresión, así como para la ansiedad y los síntomas de pánico (v. tablas 362-5 y 362-7). La mayor parte de los pacientes no parecen tolerar bien la paroxetina a largo plazo; la fluoxetina y la sertralina son eficaces para el trastorno de pánico y la ansiedad. Los pacientes con dolor o insomnio pueden beneficiarse de un antidepresivo sedante (amitriptilina, nortriptilina o trazodona) administrado al acostarse, que puede tener beneficios anticolinérgicos añadidos sobre el tenesmo vesical.

La espasticidad se trata con fisioterapia, estiramientos y la administración de baclofeno (5-160 mg en varias tomas) o de tizanidina (2-32 mg en varias tomas). Cada uno de estos fármacos debe iniciarse como tratamiento único en dosis bajas a la hora de acostarse, aumentándolo gradualmente hasta tres o cuatro veces al día, y con una dosis más alta al acostarse para tratar los síntomas nocturnos. Una disminución del tono muscular puede provocar debilidad. El baclofeno nunca debe retirarse de forma brusca por su potencial para desencadenar una reacción grave por supresión.

El tenesmo vesical derivado del espasmo del músculo detrusor puede tratarse eficazmente con anticolinérgicos (antimuscarínicos), como la oxibutinina (5-20 mg en varias tomas) o la tolterodina (1-4 mg), o con el agonista de los receptores adrenérgicos β3 mirabegrón (25-50 mg diarios), o bien con inyecciones intravesiculares focales de toxina botulínica, pero estos agentes pueden provocar dificultad para iniciar la micción o retención urinaria de manera temporal. La ecografía vesical permite una valoración. precisa y obtenida directamente sobre el paciente, del volumen residual posvaciamiento para determinar si está reteniendo cantidades excesivas de orina (> 50 ml es anómalo, pero > 300 ml requiere intervención). La retención urinaria mejora retirando fármacos que se sabe que puedan producirla (p. ej., anticolinérgicos y opiáceos). La retención de orina primaria resulta difícil de tratar con fármacos, aunque el espasmo del esfínter externo puede tratarse con bloqueantes de los receptores α_{1a}-adrenérgicos, como la tamsulosina (0,4-0,8 mg) y la doxazosina (1-8 mg). El betanecol (10-150 mg en varias tomas) puede probarse para una vejiga atónica, aunque con frecuencia se requiere un sondaje intermitente. Las causas alternativas de síntomas vesicales, como infecciones urinarias, hipertrofia prostática o cambios anatómicos después del embarazo, deben considerarse y tratarse de forma separada. La retención urinaria prolongada predispone a infecciones, lesión estructural de la vejiga y los riñones, y cáncer. Un volumen residual tras el vaciamiento mayor de 300 ml debe tratarse médicamente, y en los pacientes con retención de gran volumen resistente al tratamiento médico se recomienda el sondaje intermitente directo.

Las disestesias dolorosas y los espasmos paroxísticos distónicos se tratan eficazmente con fármacos antiepilépticos (gabapentina, 300-5.400 mg/día en varias tomas; pregabalina, 75-600 mg/día en varias tomas, u oxcarbacepina, 300-2.400 mg en varias tomas) o antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, 10-150 mg; nortriptilina, 10-50 mg, o duloxetina, 20-90 mg). Los pacientes con neuralgia del trigémino (cap. 367) pueden responder a estos fármacos o a baclofeno, misoprostol, toxina botulínica o cirugía descompresiva. En las crisis de dolor agudo intenso merece consideración el tratamiento con dosis de carga de un fármaco antiepiléptico por vía intravenosa (cap. 372).

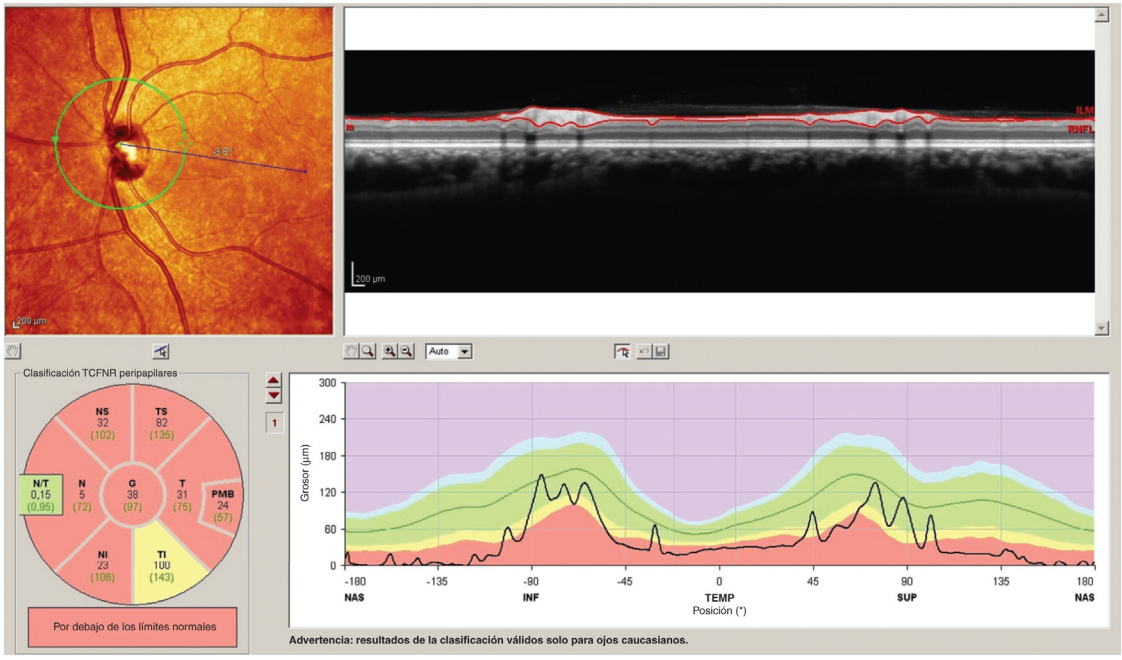

E-FIGURA 380-1. Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral de alta resolución. La imagen corresponde a la retina de un paciente con esclerosis múltiple y antecedentes de neuritis óptica en este ojo. La imagen *superior izquierda* corresponde al fondo de ojo; la *superior derecha* es el mapa tomográfico de la capa de fibras nerviosas retinianas peripapilares. Los *diagramas inferiores* muestran los datos cuantitativos regionales y los mapas de color basados en el percentil comparado, para controles sanos pareados por edad y sexo (el *verde* es el percentil 5 a 95, el *amarillo* es el percentil 5 y el *rojo* es el percentil 1). INF, inferior; N, nasal; NAS, nasal; NI, inferior-nasal; NS, superior-nasal; PMB, haz papilomacular; SUP, superior; T, temporal; TCFNR, grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina; TI, inferior-temporal; TMP, temporal; TS, superior-temporal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 380-5 MEDICAMENTOS PARA LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

FÁRMACO	DOSIS	VÍA/FRECUENCIA	INDICACIÓN	MECANISMO PRINCIPAL	EFECTOS SECUNDARIOS MOLESTOS	EFECTOS SECUNDARIOS GRAVES, POSIBLES, PERO INFRECUENTES	CONSIDERACIONES
Interferón β1b	250 µg	s.c., 3 veces por semana	EMRR	Inhibe moderadamente muchas vías inmunitarias periféricas	Reacciones en el punto de inyección, efecto secundario similar a la gripe, depresión, valor elevado de aminotransferasa	Citopenia, hepatitis, miocardiopatía	Primera línea, aunque ahora se utiliza menos
Interferón β1a	30 µg	i.m. semanal	EMRR	Inhibe moderadamente muchas vías inmunitarias periféricas	Reacciones en el punto de inyección, efecto secundario similar a la gripe, depresión, valor elevado de aminotransferasa	Citopenia, hepatitis, miocardiopatía	Primera línea, aunque ahora se utiliza menos
Interferón β1a	22-44 µg	s.c., 3 veces por semana	EMRR	Inhibe moderadamente muchas vías inmunitarias periféricas	Reacciones en el punto de inyección, efecto secundario similar a la gripe, depresión, valor elevado de aminotransferasa	Citopenia, hepatitis, miocardiopatía	Primera línea, aunque ahora se utiliza menos
Interferón β1a pegilado	125 µg	i.m. cada 2 semanas	EMRR	Inhibe moderadamente muchas vías inmunitarias periféricas	Reacciones en el punto de inyección, efecto secundario similar a la gripe, depresión, valor elevado de aminotransferasa	Citopenia, hepatitis, miocardiopatía	Primera línea, aunque ahora se utiliza menos
Acetato de glatiramer	20-40 mg	s.c., diariamente (20 mg) o 3 veces por semana (40 mg)	EMRR	T_H2 desviación inmunitaria, inducción del factor neurótropo derivado del cerebro	Reacciones en el punto de la inyección, lipoatrofia, alergias, reacciones inmediatas tras la inyección		Primera línea, embarazo categoría B (sin riesgo en estudios con animales, datos insuficientes en humanos)
Ofatumumab	20 mg s.c. iniciales en las semanas 0, 1 y 2, seguidos de 20 mg s.c. 1 vez al mes a partir de la semana 4	Cada 4 semanas	EMRR	El anticuerpo monoclonal anti-CD20 reduce los linfocitos B	Mayor riesgo de infecciones urinarias e infecciones frecuentes de las vías respiratorias superiores	No está claro si los riesgos de los anti-CD20 se mitigan con una dosis más baja	Primera línea en enfermedad muy activa, una dosis más baja puede ser más segura, aunque inyecciones más frecuentes
ORALES							
Fingolimod	En pacientes pediátricos de 10 años o más con un peso inferior o igual a 40 kg, la dosis recomendada es de 0,25 mg por vía oral 1 vez al día	Oral diario	EMRR	Modulador del receptor de esfingosina 1 fosfato (S1PR), bloquea la salida de los ganglios linfáticos	Bradicardia en la primera dosis, seguimiento de la retina	Edema macular, bloqueo cardíaco de tipo 2, clase asociada a la HTA, LMP y otras infecciones oportunistas infrecuentes	Primera línea
Siponimod	2 mg (ajuste para empezar)	Oral diario	EMRR y EMSP activa	Modulador de los receptores S1P1 y 5, bloquea la salida de los ganglios linfáticos	Bradicardia en la primera dosis, seguimiento de la retina	La selectividad S1P1 disminuye el riesgo de arritmia cardíaca aunque se observa bradicardia en la primera dosis; es probable que ocurra lo mismo con fármacos más nuevos de la misma categoría	Primera línea
Ozanimod	0,92 mg (ajuste para empezar)	Oral diario	EMRR	Modulador del S1P1R, bloquea la salida de los ganglios linfáticos	Ajuste de la dosis, aunque evita el control de la primera dosis	Es probable que exista el mismo riesgo de infección con los nuevos fármacos de la misma categoría	Primera línea
Ponesimod	20 mg (ajuste para empezar)	Oral diario	EMRR y EMSP activa	Modulador del S1P1R, bloquea la salida de los ganglios linfáticos		Es probable que exista el mismo riesgo de infección con los nuevos fármacos de la misma categoría	Primera línea
Dimetilfumarato	120 mg 2 veces al día por vía oral. Después de 7 días, la dosis debe aumentarse a la dosis de mantenimiento de 240 mg	Oral, 2 veces al día	EMRR	Agonista del factor de transcripción Nrf2, inhibe el metabolismo glucolítico en las células inmunitarias	Efectos secundarios gastrointestinales, sofocos, linfopenia	LMP y otras infecciones oportunistas infrecuentes	Primera línea

TABLA 380-5 MEDICAMENTOS PARA LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE *(cont.)*

FÁRMACO	DOSIS	VÍA/FRECUENCIA	INDICACIÓN	MECANISMO PRINCIPAL	EFECTOS SECUNDARIOS MOLESTOS	EFECTOS SECUNDARIOS GRAVES, POSIBLES, PERO INFRECUENTES	CONSIDERACIONES
Fumarato de diroximel	231 mg 2 veces al día por vía oral. Después de 7 días, la dosis debe aumentarse a la dosis de mantenimiento de 462 mg (administrada como dos cápsulas de 231 mg) 2 veces al día por vía oral	Oral, 2 veces al día	EMRR	Monometilfumarato, agonista de Nrf2, no está claro si totalmente igual que el dimetilfumarato	Efectos secundarios gastrointestinales (reducidos), sofocos, linfopenia	La misma probabilidad con medicamentos más nuevos de la misma categoría	Primera línea
Monometilfumarato	95 mg 2 veces al día por vía oral durante 7 días. Después de 7 días, la dosis debe aumentarse a la dosis de mantenimiento de 190 mg (administrados como dos cápsulas de 95 mg) 2 veces al día por vía oral	Oral, 2 veces al día	EMRR	Monometilfumarato, agonista de Nrf2, no está claro si totalmente igual que el dimetilfumarato	Efectos secundarios gastrointestinales, sofocos, linfopenia	La misma probabilidad con medicamentos más nuevos de la misma categoría	Primera línea
Teriflunomida	7-14 mg	Oral diaria	EMRR	Bloquea la dihidroorotato deshidrogenasa (síntesis *de novo* de pirimidina) en los linfocitos	Diarrea y otros efectos secundarios gastrointestinales, valores elevados de aminotransferasa	Neuropatía periférica, hepatitis; contraindicado en el embarazo (para mujeres y hombres)	Primera línea, categoría de embarazo X (contraindicado en el embarazo)
2-clorodesoxiadenosina (cladribina)	3,5 mg/kg de peso corporal administrados por vía oral y divididos en 2 ciclos de tratamiento anuales (1,75 mg/kg por ciclo de tratamiento)	Oral diaria durante 5 días mes 1 y mes 2 del ciclo anual	EMRR y enfermedad secundaria progresiva activa		Citopenia, infecciones frecuentes	Mayor riesgo de infecciones graves	Segunda línea, fracasos terapéuticos
POR INFUSIÓN							
Natalizumab	300 mg	i.v. cada 4-6 semanas	EMRR	El Mab anti-CD49d bloquea la adhesión/tráfico celular mediado por la integrina α-4	Reacciones a la infusión en las primeras dosis, análisis de sangre frecuentes para detectar anticuerpos del virus JC	El riesgo de LMP aumenta después de 2 años y en pacientes de edad avanzada, con títulos elevados de anticuerpos virales JC o antecedentes de quimioterapia	Primera línea en enfermedad muy activa, cuidado con el potencial de rebote si se interrumpe
Ocrelizumab	600 mg	i.v. cada 6 meses	EMRR y EMPP	El Mab anti-CD20 reduce los linfocitos B	Reacciones a la infusión, mayor riesgo de infecciones urinarias e infecciones frecuentes de las vías respiratorias superiores	Se investigan ocasionales informes de LMP y cáncer, se recomiendan mamografías y citologías vaginales	Primera línea en enfermedad muy activa, cribado del riesgo de cáncer de mama
Alemtuzumab	12 mg hasta 60 mg en el año 1	El primer año es intravenoso diario durante 5 días seguidos, luego esperar 1 año y volver a evaluar		El Mab anti-CD52 agota los leucocitos	Reacciones a la infusión, seguimiento mensual de la PTI, profilaxis del herpes	Enfermedad autoinmunitaria en un 50%, infecciones fúngicas, virales, bacterianas	Segunda o tercera línea para fracasos terapéuticos, enfermedad autoinmunitaria secundaria en el 50%
Ublituximab	150 mg el día 1 y luego 450 mg el día 15 y en las semanas 24, 48 y 72	i.v. cada 24 semanas	EMRR	Se une al antígeno de superficie celular CD20 específico de los linfocitos B	Fiebre, escalofríos, dolores de cabeza, síntomas respiratorios, LMP	Neutropenia, anafilaxia	Puede reactivar la infección por hepatitis B
Mitoxantrona	12 mg/m^2 hasta 120 mg/m^2	i.v. cada 3 meses	EMRR y EMP activa	El inhibidor de la isomerasa de tipo 2 interrumpe la síntesis de ADN	Citopenia, infecciones, extracciones de sangre frecuentes	Cardiotoxicidad, linfoma	Raramente utilizado
PARA SÍNTOMAS AGUDOS							
Dalfampridina	10 mg	Oral, 2 veces al día	Ambulatorio	El bloqueante del canal Kv1.4 mejora la conducción nerviosa	Insomnio, mareos, aumento del dolor neuropático	Convulsiones en < 1%	Evitar si hay antecedentes de convulsiones; < 40% de los pacientes responden
ACTH	80-120 unidades	s.c. o i.m. diariamente durante 2-3 semanas	Recaídas agudas	Induce secreción de cortisol; puede haber efectos adicionales de la ACTH	Infecciones, insomnio, gastrointestinales, cambios de comportamiento	Posiblemente iguales que los de los corticoesteroides	No para uso crónico

ACTH, hormona adrenocorticótropa; HTA, hipertensión; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; EMP, esclerosis múltiple progresiva; EMPP, esclerosis múltiple primaria progresiva; EMRR, esclerosis múltiple remitente recidivante; EMSP, esclerosis múltiple secundaria progresiva; LMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva; PTI, púrpura trombocitopénica inmunitaria; s.c., subcutáneo.

La disfunción sexual en la esclerosis múltiple suele ser multifactorial. Los pacientes con disfunción eréctil habitualmente responden bien a los inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5, que potencian la vasodilatación del pene (cap. 216). La instrucción acerca de uso de lubricantes, la estimulación sensitiva alternativa y el efecto adverso del calor puede mejorar la función sexual. El tadalafilo 5 mg una vez al día también mejora los síntomas de vejiga hiperactiva en hombres mayores.

Los síntomas relacionados con la sensibilidad al calor mejoran con enfriamiento. Los dispositivos de enfriamiento pueden prevenir este fenómeno, aunque inducir hipotermia no tiene un beneficio persistente.

Tratamientos sistémicos

Los corticoesteroides (p. ej., metilprednisolona, 1 g/día por vía oral o intravenosa [i.v.] durante 3 a 5 días) son equivalentes[A1] entre sí para acortar la duración y la gravedad de los síntomas en las reagudizaciones, pero no tienen un efecto probado sobre la discapacidad a largo plazo. Del mismo modo, la hormona liberadora de adrenocorticotropina, inyectada diariamente por vía intramuscular o subcutánea en dosis de 80 a 120 unidades durante 2-3 semanas, acorta la duración de las agudizaciones. La inmunoglobulina intravenosa (IgIV) y la plasmaféresis pueden beneficiar ocasionalmente a los pacientes resistentes a los esteroides, aunque los grandes ensayos aleatorizados controlados con placebo en la esclerosis múltiple recidivante no han logrado mostrar beneficios uniformes, quizá porque solo los pacientes con patología de tipo II (componente humoral) tienen probabilidades de responder.

Tratamientos que modifican la enfermedad aprobados

La Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. ha aprobado múltiples fármacos modificadores de la enfermedad (v. tabla 380-5).[10,11] Todos ellos están aprobados para la esclerosis múltiple remitente recurrente, y la mitoxantrona está indicada para las formas de esclerosis múltiple que empeoran y para la esclerosis múltiple secundaria progresiva. El ocrelizumab es el único fármaco aprobado para la esclerosis múltiple primaria progresiva.[12]

Los cinco IFN-β reducen la frecuencia de recidiva aproximadamente en un tercio.[A2] El IFN-β1b (8 millones de unidades internacionales [UI] subcutáneas [s.c.] cada 2 días), y el IFN-β1a (30 μg intramuscular [i.m.] semanal o 22-44 μg s.c. tres veces por semana) y el IFN-β1a pegilado (125 μg s.c. cada 14 días) parecen tener un inicio de acción más rápido, quizás debido a la pauta de dosificación, en comparación con el IFN-β1a semanal (30 μg i.m. semanal). Sin embargo, el IFN-β1a y el IFN-β1a pegilado semanal son menos inmunógenos y solo tienen un 3 y un 1% de incidencia de anticuerpos neutralizantes, respectivamente, que reducen su eficacia, en comparación con un 20-30% para los otros preparados de IFN-β1b. Los principales efectos colaterales del IFN-β son una reacción seudogripal (fiebre baja, escalofríos y mialgias 6-24 h después de la inyección), reacciones locales en la zona de inyección (dolor, eritema y raramente necrosis) y elevación de las transaminasas (más ocasionalmente, hepatitis grave). Estos efectos colaterales pueden tratarse iniciando el fármaco lentamente y mediante profilaxis con paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos, y mejoran en la mayoría de los pacientes después de 3-6 meses. Una ventaja del IFN-β1a pegilado es su dosificación menos frecuente, aunque sus efectos secundarios pueden ser más graves que con otros preparados de IFN-β1a.

El acetato de glatiramer es un copolímero de cuatro aminoácidos diseñado para imitar a la proteína básica de la mielina. Administrado en dosis de 20 mg/día s.c. o 40 mg s.c. tres veces por semana, también reduce las recaídas en un tercio aproximadamente y es bien tolerado por la mayoría de los pacientes.[A3] Los efectos secundarios principales son reacciones locales en el punto de inyección (inflamación, habones y lipoatrofia tardía), y una reacción sistémica infrecuente y autolimitada (15-20 min), consistente en dolor torácico, palpitaciones y ansiedad. Con esta medicación no se requiere seguimiento de los parámetros sanguíneos. El efecto del acetato de glatiramer en la RM ponderada en T2 y en las lesiones que captan gadolinio es menos marcado que con los IFN (reducción del 30%), quizá porque su efecto principal no se produce en la barrera hematoencefálica.

El natalizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la cadena de α_4-integrina de la molécula de adhesión leucocítica VLA-4. Con una dosis de 300 mg i.v. cada 4 semanas, reduce las recaídas aproximadamente en un 70% en comparación con el placebo y reduce las lesiones que realzan con gadolinio en un 90%.[A4] También puede reducir ligeramente la progresión en la esclerosis múltiple secundaria progresiva.[A5] Sin embargo, aproximadamente 1 de cada 1.000 pacientes desarrolla una infección cerebral por el virus JC (cap. 341) tras 24 meses de exposición, lo que provoca una leucoencefalopatía multifocal progresiva. El riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva parece ser significativamente mayor en los pacientes con títulos de anticuerpos séricos contra el virus JC mayores de 0,9 (1 de cada 100-200), en comparación con los pacientes con títulos bajos o seronegativos, en los que el riesgo es inferior a 1 de cada 1.000. Estos datos permiten valorar la seguridad de su empleo a largo plazo; no obstante, los resultados pueden cambiar con el tiempo, de modo que los pacientes requieren pruebas repetidas.

El alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD52 de linfocitos y monocitos, reduce la frecuencia anual de recidiva aproximadamente en un 50% y también disminuye la progresión de la discapacidad comparado con el IFN-β1a.[A6] El fármaco se administra en ciclos anuales de 12 o 24 mg diarios, durante 5 días consecutivos en el año 1 y durante 3 días en los años 2 y 3. Los efectos secundarios graves asociados al alemtuzumab incluyen un riesgo del 20 al 25% de desarrollar enfermedad tiroidea autoinmunitaria y casos infrecuentes de púrpura trombocitopénica inmunitaria (cap. 158), anemia hemolítica autoinmunitaria (cap. 146), neutropenia autoinmunitaria (cap. 153) y síndrome de Goodpasture (cap. 107). Las infecciones graves y los episodios vasculares (p. ej., infarto de miocardio e ictus) están asociados al uso de este medicamento.

El fingolimod es un modulador del receptor de fosfato de esfingosina 1 que se administra por vía oral en dosis de 0,5 mg diarios. El fingolimod reduce la frecuencia de recidiva y la progresión de la enfermedad, comparado con el placebo y con el tratamiento con IFN.[A7] Generalmente no se considera un tratamiento de primera elección, debido a que sus riesgos, que consisten en bloqueo cardíaco de tipo 2 y encefalitis herpética, son preocupantes, especialmente en personas jóvenes con esclerosis múltiple, pero por lo demás sanas. Los efectos colaterales del fingolimod son bradicardia con la primera dosis, edema macular e infecciones respiratorias. Los moduladores más selectivos del receptor de esfingosina 1 fosfato reducen el riesgo de arritmias cardíacas graves, aunque aun así pueden causar bradicardia e hipertensión. Por ejemplo, el siponimod (2 mg diarios) puede reducir el riesgo de discapacidad progresiva en pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva activa.[A8]

La teriflunomida está aprobada como fármaco oral para la esclerosis múltiple, basándose en dos ensayos de fase 3 en los que la tasa anualizada de recaídas se redujo en un 31% en comparación con el placebo y la discapacidad también disminuyó.[A9] Se administró en dosis de 7 o 14 mg/día p.o., pero requiere control con analítica por toxicidad hepática y renal poco frecuente.

El dimetilfumarato oral (240 mg dos veces al día)[A10] reduce la tasa anualizada de recaídas y la progresión de la enfermedad, además de suprimir las lesiones activas en la resonancia magnética, con una eficacia similar a la de la teriflunomida.[A11] Se han notificado ocasionales casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con linfopenia grave prolongada ($< 500/\mu l$), por lo que se recomienda una estrecha vigilancia. El dimetilfumarato genérico y su metabolito activo, el monometilfumarato, tienen una eficacia comparable.

El ofatumumab (un anticuerpo monoclonal subcutáneo anti-CD20, a 20 mg los días 1, 7 y 14 y después cada 4 semanas) es más eficaz que la teriflunomida oral para prevenir las recaídas.[A12]

El único tratamiento aprobado para la esclerosis múltiple primaria progresiva es el ocrelizumab (600 mg i.v. cada 6 meses), que es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD20 que agota rápidamente los linfocitos B. El ocrelizumab reduce la tasa de progresión de la discapacidad aproximadamente en un 25% en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva y disminuye la tasa anualizada de recaídas aproximadamente en un 45%, en comparación con el IFN-β1a.[A13,A14] Además, el ocrelizumab reduce las lesiones con captación de gadolinio en cerca del 95%. Los efectos secundarios relacionados con la perfusión i.v. son frecuentes, pero se pueden tratar con corticoesteroides (p. ej., prednisona 100 mg antes de la perfusión) y antihistamínicos (p. ej., difenhidramina 50 mg antes de la perfusión).

Se están probando otras estrategias de reducción de linfocitos B en la esclerosis múltiple. El atacicept, un fármaco dirigido contra los linfocitos B, no tiene ningún efecto sobre la esclerosis múltiple o de hecho la empeora, lo que plantea interrogantes sobre el subconjunto de linfocitos B de memoria, que podría ser patógeno. Además, los efectos secundarios a largo plazo de la reducción mantenida de linfocitos B siguen estando poco claros. Los inhibidores de la tirosina cinasa Bruton pueden tener eficacia en la esclerosis múltiple recidivante.[13,A15]

Otros tratamientos

El rituximab (1.000 mg i.v. con 2 semanas de intervalo repetido cada 6 meses) es un anticuerpo monoclonal que disminuye los linfocitos B y puede reducir significativamente las lesiones cerebrales inflamatorias y las recaídas, aproximadamente en un 50%, durante un máximo de 48 semanas, en pacientes con esclerosis múltiple remitente recidivante.[A16] Sin embargo, no ha resultado eficaz en la esclerosis múltiple primaria progresiva. El ublituximab es un anticuerpo monoclonal que destruye los linfocitos B y que es eficaz para la esclerosis múltiple recidivante.[A17] Un ciclo corto de cladribina (2-clorodesoxiadenosina, 3,5 o 5,25 mg/kg/día), administrado una vez al año, reduce la tasa de recidiva anual en un 55% y la progresión de la enfermedad en cerca de un tercio, en comparación con placebo.[A18] Ambos fármacos pueden intervenir en el tratamiento de la esclerosis múltiple, aunque también tienen efectos inmunodepresores globales que aumentan el riesgo de infecciones graves y, posiblemente, de otras complicaciones sistémicas.

La dalfampridina de liberación prolongada, un bloqueante del canal de potasio Kv1.4, mejora la marcha en el 35% de los pacientes, en dosis de 10 mg dos veces al día en comparación con solo un 8% de los que reciben placebo. Está aprobada por la FDA como tratamiento sintomático para la esclerosis múltiple.[A19] La dalfampridina parece beneficiar solo a un subgrupo de pacientes, está contraindicada cuando existen antecedentes de crisis comiciales y puede causar mareo, insomnio y aumento de las parestesias dolorosas.

La mitoxantrona, que es un agente antineoplásico de antracenodiona con una potente actividad inmunodepresora, está aprobada para ralentizar la progresión de la discapacidad neurológica y reducir la tasa de recaídas en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente y esclerosis múltiple secundaria progresiva. Sin embargo, rara vez se utiliza, debido a la disponibilidad de alternativas más seguras y eficaces.

Otros inmunodepresores, como el laquinimod, el metotrexato, la azatioprina, el micofenolato mofetilo y la ciclofosfamida, pueden tener cierta eficacia en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la esclerosis múltiple, aunque no se han realizado ensayos clínicos definitivos con ellos o bien sus perfiles de seguridad no cubren el alcance de los riesgos, y ninguno está aprobado aún para la esclerosis múltiple por la FDA.

Elección de la mejor opción de tratamiento

No puede recomendarse ninguna pauta de tratamiento específica, porque la enfermedad es heterogénea, hay pocos estudios comparativos entre medicamentos y la intensidad del efecto comunicado para el fármaco aprobado frente a placebo depende de las diferentes características de los pacientes en los distintos ensayos.[14] Como consecuencia de ello, es preferible que las decisiones de tratamiento se tomen junto con el paciente, basándose en su enfermedad, el perfil de efectos colaterales y seguridad de los diversos fármacos, y la valoración de la gravedad del pronóstico por el médico.[15] Los fármacos más antiguos, como el IFN-β o el acetato de glatiramer, son seguros, pero han proporcionado respuestas variables, y el beneficio medio es inferior al que se observa con los abordajes más recientes. La disponibilidad de tratamientos orales eficaces y seguros ha modificado la práctica terapéutica. Para el típico paciente recién diagnosticado con esclerosis múltiple recidivante, aunque sin signos tempranos de mal pronóstico (p. ej., alta tasa de recaídas con acumulación temprana de discapacidad, ascendencia negra, alta carga de lesiones, agujeros negros en T1 en la RM, múltiples lesiones en la médula espinal), una estrategia razonable es empezar con uno de los fármacos orales y luego cambiar a un medicamento de anticuerpos monoclonales de mayor eficacia, si el paciente experimenta una recaída grave, múltiples recaídas pequeñas o nuevas lesiones observadas en la RM.[16]

Prevención

Los pacientes que presentan un primer acontecimiento desmielinizante, como neuritis óptica, mielitis transversa u otra mielopatía del tronco encefálico, cerebral o cerebelosa, corren el riesgo de desarrollar una esclerosis múltiple completa y varios estudios han documentado la eficacia del tratamiento modificador de la enfermedad de la esclerosis múltiple en el momento de un síndrome clínicamente aislado.

Otros métodos para el bienestar

Los pacientes con esclerosis múltiple corren un alto riesgo de desarrollar osteopenia u osteoporosis (cap. 225), por lo que debe considerarse la profilaxis con vitamina D y calcio, y el tratamiento con bisfosfonatos u otros abordajes probados. En los pacientes con concentraciones insuficientes de 25-OH vitamina D (< 30 ng/ml) bajo tratamiento de reemplazo estándar con 1.000 UI de colecalciferol debe considerarse el aumento a 4.000-5.000 UI/día o 50.000 UI cada 2 semanas, o, en algunos casos, semanalmente, con seguimiento apropiado de los valores de vitamina D y de calcio, en el suero y en la orina. Si ya se ha diagnosticado una osteoporosis, está indicado el tratamiento con bisfosfonatos, como el alendronato (10 mg/día o 70 mg/semana) o un fármaco similar.

El tratamiento no médico es una parte fundamental del manejo de la esclerosis múltiple. Los pacientes se benefician de la intervención de un equipo de asistencia sanitaria que esté formado por un facultativo experimentado en esclerosis múltiple, un profesional de enfermería, un trabajador social, un terapeuta y un asesor, con derivación apropiada a otras subespecialidades cuando sea necesario. Los pacientes con esclerosis múltiple suelen recurrir a terapias alternativas y complementarias (cap. 30), y los riesgos y beneficios de estos abordajes deben analizarse con el paciente. Ninguna dieta ha demostrado aún su eficacia en la esclerosis múltiple.

PRONÓSTICO

El riesgo anual de muerte de los pacientes con esclerosis múltiple es aproximadamente el doble que el de la población general, y la esperanza de vida media de los pacientes con esclerosis múltiple es aproximadamente 8 años inferior a la normal, lo que refleja una distribución bimodal, en la que muchos pacientes viven una vida normal y pocos mueren antes, por enfermedad agresiva, discapacidad grave, infección o suicidio. Alrededor del 85% de los pacientes comienzan con un patrón remitente y recidivante de la enfermedad, mientras que el 15% progresan a partir de lo que inicialmente se cree que es una esclerosis múltiple primaria progresiva. Muchos pacientes que presentan esclerosis múltiple remitente recurrente evolucionan a esclerosis múltiple secundaria progresiva al cabo de 20 a 40 años. Solo un tercio de los pacientes requieren uso de silla de ruedas, aunque el 50% pueden necesitar dispositivos de asistencia y cerca de dos tercios presentan una discapacidad que les impida trabajar. Los hombres de cualquier raza tienden a presentar un curso más agresivo y es más probable que lleguen a estar discapacitados. El tratamiento inmunomodulador precoz parece ralentizar la progresión de la discapacidad, aunque los datos de seguimiento a largo plazo son de estudios abiertos y no controlados, de modo que es difícil cuantificar la extensión de este beneficio.

OTRAS ENFERMEDADES DE LA MIELINA

PROCESOS DESMIELINIZANTES MONOFOCALES Y MONOFÁSICOS

NEURITIS ÓPTICA Y MIELITIS TRANSVERSA

La neuritis óptica (cap. 392) y la mielitis transversa son procesos inflamatorios que pueden presentarse como entidades distintas de la esclerosis múltiple o como parte de ella (v. anteriormente). Además, la neuritis óptica y la mielitis transversa pueden darse juntas en el síndrome denominado *neuromielitis óptica* o trastorno por anticuerpos contra la glucoproteína de los oligodendrocitos de mielina (MOGAD).

Neuritis óptica

La neuritis óptica (cap. 392) es una enfermedad inflamatoria que habitualmente afecta a la porción retrobulbar del nervio óptico y, algunas veces, a partes del quiasma óptico.[17] Aunque la neuritis óptica se asocia con mayor frecuencia a la esclerosis múltiple (50 a 75%), también se registra como trastorno idiopático aislado (25 a 50%), como parte de la neuromielitis óptica o del trastorno de anticuerpos contra la glucoproteína de los oligodendrocitos de mielina, o asociada a otras enfermedades inflamatorias e infecciosas, como la neuropatía óptica inflamatoria recidivante crónica, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren, la sarcoidosis, la enfermedad de Lyme, la sífilis y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.[18] Se cree que los rasgos biopatológicos son similares a los de la esclerosis múltiple, y se caracterizan por una desmielinización inflamatoria idiopática seguida de una lesión axónica secundaria. Las neuropatías ópticas hereditarias pueden aparecer durante períodos de estrés y manifestarse con pérdida visual aguda monocular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La presentación clínica, que suele ser una pérdida visual monocular con dolor sobre la ceja que empeora con el movimiento lateral del ojo, es similar, independientemente de que se manifieste como parte de la esclerosis múltiple o no (v. el comentario anterior sobre los efectos visuales de la esclerosis múltiple). El daño axónico y neuronal de la retina se desarrolla en el transcurso de semanas tras el inicio de la neuritis óptica aguda. Cuando afecta a la cabeza del nervio óptico, se denomina *papilitis*, y en casos bilaterales puede ser imposible distinguirla del papiledema. La neuritis óptica también es simulada por trastornos del segmento anterior, coroideos o retinianos. La neuritis óptica se distingue de la neuropatía óptica, que es un trastorno crónico generalmente no inflamatorio del nervio óptico, producido por tabaquismo o ambliopía nutricional, isquemia, enfermedad de Leber, síndrome de Charcot-Marie-Tooth de tipo 2a (mitofusinopatía; cap. 388) o una serie de enfermedades hereditarias infrecuentes (cap. 392). Una neuropatía óptica subclínica en ausencia de pérdida visual monocular dolorosa, consecuencia del adelgazamiento progresivo de la capa de fibras nerviosas de la retina y de la capa de células ganglionares, parece ser frecuente en la mayoría de los casos de esclerosis múltiple independientes de la neuritis óptica aguda.

TRATAMIENTO

Entre los pacientes con neuritis óptica, el riesgo a los 15 años de desarrollar esclerosis múltiple es del 25% en pacientes sin lesiones en el estudio mediante RM basal, aunque es del 72% en los que presentan una o más lesiones en una RM basal. El tratamiento con metilprednisolona intravenosa, como en la esclerosis múltiple o con dosis bioequivalentes de corticoesteroides orales,[A20] puede acortar la duración y la gravedad del ataque, aunque no hay pruebas definitivas que indiquen que el pronóstico a largo plazo se altere. En los pacientes cuya neuritis óptica presenta un alto riesgo de conversión a esclerosis múltiple (una o más lesiones cerebrales típicas en la RM), los datos apoyan el uso de abordajes que modifiquen el curso de la esclerosis múltiple.

Mielitis transversa

La mielitis transversa es un proceso inflamatorio monofásico de la médula espinal poco frecuente (aproximadamente 1 de cada 100.000 personas), que suele diferenciarse de la esclerosis múltiple en que afecta a toda la sección transversal o bien se extiende longitudinalmente a lo largo de tres segmentos del cuerpo vertebral rostrocaudalmente.[19] La mielitis o mielopatía transversa puede ser idiopática o estar asociada a enfermedades inflamatorias (neuromielitis óptica, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, vasculitis o esclerosis múltiple), enfermedades infecciosas o patología vascular (síndrome del anticuerpo antifosfolipídico o fístula venosa dural).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En su forma fulminante, la mielitis transversa produce una pérdida completa de la función sensitiva y motora por debajo del nivel de la médula espinal afectado, y provoca disfunciones intestinales, vesicales y sexuales concomitantes. Puede observarse afectación autónoma en casos de lesiones cervicales y torácicas altas. La mielitis transversa longitudinalmente extensa (lesión que se extiende a lo largo de tres longitudes del cuerpo vertebral) debe hacer pensar en una neuromielitis óptica. La mielitis transversa también puede manifestarse de forma incompleta o parcial, lo que se asocia especialmente a esclerosis múltiple. En ancianos con factores de riesgo vascular o con patrón de edema medular central en la RM, debe considerarse una angiografía para excluir la isquemia o el infarto de la médula espinal (cap. 369).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento del proceso inflamatorio consiste habitualmente en metilprednisolona (1.000 mg i.v. durante 3-5 días), seguida del tratamiento específico de cualquier proceso patológico subyacente identificable. El pronóstico es peor que en la esclerosis múltiple, en el sentido de que se observa una recuperación significativa en menos del 50% de los pacientes, y muchos pacientes permanecen completamente paralizados tras el ataque inicial. La plasmaféresis, la IgIV o la ciclofosfamida pueden considerarse en casos resistentes a los esteroides.

TRASTORNOS DEL ESPECTRO DE LA NEUROMIELITIS ÓPTICA

La neuromielitis óptica (cap. 392) se reconoce actualmente como una entidad distinta de la esclerosis múltiple y se caracteriza por neuritis óptica, a menudo bilateral y temporalmente asociada a mielitis transversa multinivel fulminante.[20] Una IgG sérica específica (NMO-IgG) dirigida contra la acuaporina 4 es diagnóstica de este proceso, aunque existen pacientes seronegativos con presentaciones clínicas similares, que forman parte de lo que ahora se denomina trastorno del espectro de la NMO. En la RM pueden verse lesiones cerebrales que tienen predilección por el tronco del encéfalo. La neuromielitis óptica puede ser similar a lo que en Japón se denomina *esclerosis múltiple óptico-espinal,* aunque esta última se solapa con la esclerosis múltiple. Varios fármacos biológicos (satralizumab [anticuerpo monoclonal humanizado dirigido al receptor de la interleucina 6 a 120 mg por vía subcutánea a las 0, 2 y 4 semanas, y después cada 4 semanas], eculizumab [inhibidor terminal del complemento a 900 mg por vía intravenosa semanalmente durante 4 dosis, seguidas de 1.200 mg cada 2 semanas] y tocilizumab [inhibidor del receptor de interleucina 6 a 8 mg por vía intravenosa cada 4 semanas]) pueden reducir el riesgo de recaída (cap. 392) en la neuromielitis óptica acuaporina 4-positiva, y son preferibles a la azatioprina 3 mg/kg/día o al rituximab 1.000 mg i.v. con 2 semanas de intervalo cada 6 meses.[A21-A23] Sin embargo, la mayoría de los pacientes desarrollan pérdida visual y debilidad incapacitante sostenidas.

TRASTORNO DE ANTICUERPOS CONTRA LA GLUCOPROTEÍNA DE LOS OLIGODENDROCITOS DE MIELINA

El trastorno asociado a la glucoproteína de los oligodendrocitos de mielina IgG puede simular una neuromielitis óptica, aunque también se presenta como neuritis óptica aislada. Suele tener un curso más leve, con menos ataques y resolución de algunas lesiones observadas en la resonancia magnética.[21] Además de los tratamientos utilizados para la neuromielitis óptica, la IgIV parece ser eficaz en el trastorno por anticuerpos contra la glucoproteína de los oligodendrocitos asociados a la mielina.[22]

ENCEFALOMIELITIS AGUDA DISEMINADA

Se cree que la encefalomielitis aguda diseminada y su forma hiperaguda, la encefalopatía hemorrágica necrosante, son formas de desmielinización inflamatoria monofásica de mecanismo inmunitario. Se diferencian de la esclerosis múltiple en que suelen ser monofásicas, mientras que la esclerosis múltiple es por definición multifásica o crónicamente progresiva. Sin embargo, no se dispone de criterios clínicos o histopatológicos fiables para distinguir los dos procesos, que pueden configurar una secuencia continua. Los pacientes presentan fiebre, cefalea, signos meníngeos y alteración de la conciencia, que son extremadamente infrecuentes en la esclerosis múltiple. No existe un tratamiento eficaz conocido. Un gran número de pacientes, sobre todo niños, se recuperan notablemente, aunque la forma necrosante puede ser gravemente discapacitante o mortal. Las formas recidivantes de la enfermedad en niños tienen más probabilidades de evolucionar a esclerosis múltiple.

LEUCODISTROFIAS

Las leucodistrofias engloban diversas enfermedades hereditarias caracterizadas por una degeneración progresiva de la sustancia blanca del SNC, que se piensa que están relacionadas con una producción o un mantenimiento anómalos de la mielina. Ahora se sabe que muchas de estas enfermedades tienen una base bioquímica y genética definida, son causadas por patología primaria de otros componentes del SNC (como los astrocitos, la microglía, los axones y los vasos sanguíneos) y ya no se consideran exclusivamente trastornos primarios de la mielina.

ADRENOLEUCODISTROFIA Y ADRENOMIELONEUROPATÍA

La adrenoleucodistrofia y la adrenomieloneuropatía, producidas por una alteración de la capacidad de los peroxisomas para metabolizar los ácidos grasos de cadena muy larga, representan fenotipos diferentes, resultantes del mismo defecto genético recesivo incompleto ligado al cromosoma X. La oxidación alterada de los ácidos grasos de cadena muy larga es consecuencia de una función deficiente de la enzima lignoceroilcoenzima A ligasa. El gen defectuoso se localiza en Xq28 y codifica una proteína de la membrana peroxisómica (ADLP), miembro de la gran familia de proteínas conocidas como transportadores del casete de unión al trifosfato de adenosina (ABC), específicamente *ABCD1.*

La adrenoleucodistrofia cerebral infantil, que es la forma más frecuente de la enfermedad, comprende el 45% de todos los casos. Solo se registra en hombres, con un inicio a la edad de 4-11 años. Las formas adolescentes (5%) y del adulto (3%) progresan a un ritmo más lento en comparación con la forma infantil.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La adrenomieloneuropatía comienza en hombres jóvenes como una paraparesia lentamente progresiva con hipogonadismo, impotencia, trastornos esfinterianos, insuficiencia suprarrenal variable y neuropatía axónica, que afecta principalmente a las extremidades inferiores. Existe una infrecuente variante inflamatoria aguda, con progresión rápida y demencia. Se puede observar un trastorno similar, aunque habitualmente más leve, hasta en un 20% de las mujeres heterocigotas para la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece en hombres ante el hallazgo de valores muy elevados de ácidos grasos de cadena muy larga en el plasma. El diagnóstico basado en el ADN en portadores es fiable y se recomienda en mujeres, debido a los resultados falsos negativos al utilizar la determinación en el plasma.

TRATAMIENTO

El tratamiento ha sido insatisfactorio. Una mezcla en proporción 4:1 de glicerol trioleato y glicerol trierucato (el conocido como «aceite de Lorenzo») normaliza los valores plasmáticos de ácidos grasos de cadena muy larga en 4 semanas y tiene pocos efectos secundarios. Aunque los ensayos clínicos indicaron que el tratamiento en pacientes presintomáticos retrasaba o prevenía el inicio de la enfermedad, este tratamiento es ineficaz después de comenzados los síntomas y la enfermedad progresa de forma inexorable.

La terapia génica basada en uso de elivaldogén autotemcel, que cuenta con la aprobación de la FDA para la adrenoleucodistrofia cerebral, está diseñada para añadir copias funcionales del gen *ABCD1* en las células madre hematopoyéticas (de la sangre) del propio paciente.[23] En un estudio, el 90% de los pacientes tratados se mantenían vivos y libres de discapacidades funcionales importantes a los 24 meses de seguimiento.

ENFERMEDAD DE PELIZAEUS-MERZBACHER

La enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher es una leucodistrofia familiar crónica infrecuente, generalmente causada por un defecto genético ligado al cromosoma X en el gen de la proteína proteolipídica de la mielina *(PLP).* En la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher clásica, la edad de inicio varía entre los 3 meses y los 9 años, y la edad a la muerte oscila entre los 6 y los 25 años. Sin embargo, actualmente se conocen formas más leves de paraplejía espástica 2 en adultos. La enfermedad se manifiesta como una mielopatía lentamente progresiva, a menudo con afectación cerebelosa y cognitiva, y el diagnóstico se establece mediante pruebas genéticas para las mutaciones en el gen *PLP.* La variabilidad en los fenotipos clínicos se explica por los diversos tipos de mutaciones de *PLP.* Son variantes reconocidas la enfermedad autosómica recesiva llamada enfermedad seudo-Pelizaeus-Merzbacher 1 y la paraplejía espástica de tipo 44, menos grave, causada por mutaciones en el gen de la proteína γ-2 de la unión comunicante *(GJC2).* No existe tratamiento específico, aparte del de soporte.

LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA

La leucodistrofia metacromática suele ser el resultado de un defecto hereditario recesivo de la enzima lisosómica arilsulfatasa A. La ausencia de arilsulfatasa A provoca acumulación de sulfátido en la mielina central y periférica, y en las células formadoras de mielina. La inestabilidad de las membranas de mielina da lugar a la descomposición de la mielina. La leucodistrofia metacromática habitualmente se divide en cuatro subtipos: congénita, infantil tardía (la más frecuente), juvenil y del adulto. Aparece en todos los grupos étnicos y tiene una frecuencia global de 1/40.000.

Las manifestaciones clínicas son variables e incluyen paraparesia espástica progresiva, signos extrapiramidales, convulsiones y neuropatía periférica. La RM craneal habitualmente muestra grandes áreas simétricas confluentes de señal elevada en la sustancia blanca cerebral, el tronco del encéfalo y el cerebelo, aunque ocasionalmente se observa en los casos de adultos un aspecto más parcheado, parecido al de la esclerosis múltiple. Actualmente no existe un tratamiento satisfactorio. Hay una serie de casos que indican que el tratamiento génico con células madre hematopoyéticas puede prevenir el inicio de los síntomas en los pacientes presintomáticos y ralentizar o incluso detener la progresión de la enfermedad. En este abordaje, las células madre hematopoyéticas se transducen *ex vivo* utilizando un vector lentiviral que codifica el gen humano de la *arilsulfatasa A (ARSA)* para producir la enzima ARSA que descompone los sulfátidos acumulados en las células nerviosas y otras. El tratamiento está indicado en niños con enfermedad infantil tardía o juvenil temprana asintomática, o en jóvenes que presentan manifestaciones clínicas tempranas, pero que todavía pueden caminar de forma independiente y aún no han experimentado un deterioro cognitivo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Goris A, Vandebergh M, McCauley JL, et al. Genetics of multiple sclerosis: lessons from polygenicity. *Lancet Neurol*. 2022;21:830-42.
2. Bjornevik K, Münz C, Cohen JI, et al. Epstein-Barr virus as a leading cause of multiple sclerosis: mechanisms and implications. *Nat Rev Neurol*. 2023;19:160-71.
3. Gasperio C, Hapfelmeier A, Daltrozzo T, et al. Systematic assessment of medical diagnoses preceding the first diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology*. 2021;96:e2977-88.
4. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17:162-73.
5. Giorgio A, De Stefano N. Effective utilization of MRI in the diagnosis and management of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2018;36:27-34.
6. Pérez CA, Cuascut FX, Hutton GJ. Immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis: a clinical update. *Neurol Clin*. 2023;41:87-106.
7. Brownlee WJ, Solomon AJ. Misdiagnosis of multiple sclerosis: time for action. *Mult Scler*. 2021;27:805-6.
8. Siva A. Common clinical and imaging conditions misdiagnosed as multiple sclerosis: a current approach to the differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2018;36:69-117.
9. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis: a review. *JAMA*. 2021;325:765-79.
10. Cross A, Riley C. Treatment of multiple sclerosis. *Continuum (Minneap Minn)*. 2022;28:1025-51.
11. Amezcua L. Progressive multiple sclerosis. *Continuum (Minneap Minn)*. 2022;28:1083-103.
12. Pozzilli C, Pugliatti M, Vermersch P, et al. Diagnosis and treatment of progressive multiple sclerosis: a position paper. *Eur J Neurol*. 2023;30:9-21.
13. Dybowski S, Torke S, Weber MS. Targeting B cells and microglia in multiple sclerosis with Bruton tyrosine kinase inhibitors: a review. *JAMA Neurol*. 2023. [Epub ahead of print.]
14. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378:169-80.
15. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of multiple sclerosis: a review. *Am J Med*. 2020;133:1380-90.
16. Roos I, Leray E, Casey R, et al. Effects of high and low efficacy therapy in secondary progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2021;97:e869-80.
17. Petzold A, Fraser CL, Abegg M, et al. Diagnosis and classification of optic neuritis. *Lancet Neurol*. 2022;21:1120-34.
18. De Lott LB, Bennett JL, Costello F. The changing landscape of optic neuritis: a narrative review. *J Neurol*. 2022;269:111-24.
19. Zalewski NL, Flanagan EP, Keegan BM. Evaluation of idiopathic transverse myelitis revealing specific myelopathy diagnoses. *Neurology*. 2018;90:e96-e102.
20. Holroyd KB, Manzano GS, Levy M. Update on neuromyelitis optica spectrum disorder. *Curr Opin Ophthalmol*. 2020;31:462-8.
21. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol*. 2023;22:268-82.
22. Chen JJ, Flanagan EP, Bhatti MT, et al. Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder. *Neurology*. 2020;95:e111-20.
23. Federico A, de Visser M. New disease modifying therapies for two genetic childhood-onset neurometabolic disorders (metachromatic leucodystrophy and adrenoleucodystrophy). *Neurol Sci*. 2021;42:2603-6.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

LEUCODISTROFIA DE CÉLULAS GLOBOIDES

La leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe; cap. 192) se caracteriza bioquímicamente por la acumulación de galactocerebrósidos en la sustancia blanca cerebral, como resultado de una actividad deficiente de la galactocerebrósido β-galactosidasa. La enfermedad se transmite como rasgo autosómico recesivo y afecta a lactantes en los primeros 2-3 meses de vida. Inicialmente se manifiesta con cambios conductuales y fracaso en los hitos del desarrollo. Los casos tardíos, poco habituales, se presentan con alteraciones motoras progresivas y, ocasionalmente, trastorno visual. El examen neuropatológico revela una pérdida notable de mielina en todo el encéfalo, con presencia de macrófagos redondos u ovales y células grandes irregulares y multinucleadas, denominadas *células globoides*, que están llenas de galactocerebrósido. Se piensa que el acúmulo de galactosilesfingosina (psicosina) produce la destrucción de los oligodendrocitos y una notable reducción en la formación de mielina.

ENFERMEDAD DE CANAVAN

La enfermedad de Canavan es una leucodistrofia progresiva mortal, de herencia autosómica dominante, producida por mutaciones en el gen de la aspartoacilasa, una enzima que hidroliza el *N*-acetilaspartato en L-aspartato y acetato. La deficiencia de aspartoacilasa induce valores elevados de su molécula sustrato, el *N*-acetilaspartato, edema cerebral y alteración de la mielinización. Clínicamente, la enfermedad se manifiesta con retraso del desarrollo, convulsiones, y degeneración difusa y simétrica de la sustancia blanca en las zonas subcorticales, con afectación del globo pálido en la RM. No existe tratamiento disponible.

ENFERMEDAD DE LA SUSTANCIA BLANCA EVANESCENTE

La enfermedad de la sustancia blanca evanescente es un trastorno autosómico recesivo cada vez más diagnosticado, con una amplia variedad de manifestaciones clínicas, desde presentaciones rápidamente progresivas en lactantes hasta una enfermedad lentamente progresiva en adultos. La enfermedad está causada por mutaciones en los genes 1 a 5 del factor 2B de inicio de la traducción eucariota *(eIF2B)*, que codifican las proteínas implicadas en la respuesta integrada de las células al estrés. Sus características anatomopatológicas consisten en vacuolización de la mielina con aspecto quístico en la RM. No se conoce ningún abordaje específico, salvo la evitación del estrés.

SÍNDROMES AUTOINMUNITARIOS CRÓNICOS

Entre los síndromes neurológicos autoinmunitarios crónicos con síntomas y signos cerebrales o extracerebrales se encuentra el síndrome de la persona rígida, que se caracteriza por rigidez y espasticidad axiales progresivas crónicas, y se asocia con títulos altos de anticuerpos anti-GAD65, antianfifisina (mujeres) y antirreceptor de glicina. El síndrome de la persona rígida, que puede confundirse con la parálisis supranuclear progresiva (cap. 378), se asocia a diabetes y otros trastornos endocrinos. La encefalomielitis progresiva con rigidez y mioclonías es un trastorno diferente, que puede confundirse con el síndrome de la persona rígida, pero suele ser de inicio más agudo y rápidamente progresivo, Los pacientes que padecen este tipo de encefalomielitis también presentan signos del tronco del encéfalo, como ataxia, disfagia, disartria y oftalmoparesia. La encefalitis de Rasmussen es un síndrome epiléptico resistente con disfunción hemisférica relacionado con infiltración de linfocitos T CD8.

La encefalitis autoinmunitaria se trata en el capítulo 383.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Liu S, Liu X, Chen S, et al. Oral versus intravenous methylprednisolone for the treatment of multiple sclerosis relapses: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 2017;12:1-13.

A2. Melendez-Torres GJ, Auguste P, Armoiry X, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of beta-interferon and glatiramer acetate for treating multiple sclerosis: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2017;21:1-352.

A3. La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD009333.

A4. Saida T, Kira JI, Kishida S, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: a double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;11:25-31.

A5. Kapoor R, Ho PR, Campbell N, et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*. 2018;17:405-15.

A6. Zhang J, Shi S, Zhang Y, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD010968.

A7. La Mantia L, Tramacere I, Firwana B, et al. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD009371.

A8. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018;391:1263-73.

A9. He D, Zhang C, Zhao X, et al. Teriflunomide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD009882.

A10. Xu Z, Zhang F, Sun F, et al. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;4:CD011076.

A11. Laplaud DA, Casey R, Barbin L, et al. Comparative effectiveness of teriflunomide vs dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *Neurology*. 2019;93:e635-46.

A12. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2020;383:546-57.

A13. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376:209-20.

A14. Wolinsky JS, Arnold DL, Brochet B, et al. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020;19:998-1009.

A15. Montalban X, Arnold DL, Weber MS, et al. Placebo-controlled trial of an oral BTK inhibitor in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2019;380:2406-17.

A16. Svenningsson A, Frisell T, Burman J, et al. Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a rater-blinded, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2022;21:693-703.

A17. Steinman L, Fox E, Hartung HP, et al. Ublituximab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2022;387:704-14.

A18. Comi G, Cook S, Rammohan K, et al. Long-term effects of cladribine tablets on MRI activity outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the CLARITY Extension study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1-11.

A19. Jensen HB, Nielsen JL, Ravnborg M, et al. Effect of slow release-fampridine on muscle strength, rate of force development, functional capacity and cognitive function in an enriched population of MS patients. A randomized, double blind, placebo controlled study. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;10:137-44.

A20. Morrow SA, Fraser JA, Day C, et al. Effect of treating acute optic neuritis with bioequivalent oral vs intravenous corticosteroids: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018;75:690-6.

A21. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020;19:402-12.

A22. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*. 2019;381:614-25.

A23. Zhang C, Zhang M, Qiu W, et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2020;19:391-401.

381 MENINGITIS BACTERIANA, VIRAL Y OTRAS

AVINDRA NATH

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

MENINGITIS BACTERIANA

DEFINICIÓN

La meningitis es una inflamación de la aracnoides, la piamadre y el líquido cefalorraquídeo (LCR) interpuesto. El proceso inflamatorio se extiende por todo el espacio subaracnoideo alrededor del encéfalo y la médula espinal y afecta a los ventrículos. La meningitis piógena se corresponde normalmente con una infección bacteriana que desencadena una reacción polimorfonuclear en el LCR. En contraste, la meningitis tuberculosa (cap. 299) a menudo es subaguda y se caracteriza inicialmente por una modesta pleocitosis de polimorfonucleares que progresa rápidamente a un predominio linfocítico.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de meningitis bacteriana ha caído drásticamente hasta un valor de 0,5-1,5 casos por cada 100.000 adultos en los países desarrollados, debido, en gran medida, a las vacunas contra patógenos bacterianos como *Haemophilus influenzae* de tipo b (cap. 274), *Streptococcus pneumoniae* (cap. 268) y *Neisseria meningitidis* (cap. 306). Desde la llegada de la vacuna contra *Haemophilus, S. pneumoniae* se ha convertido en el germen más habitual y representa aproximadamente el 70% de los casos, y ahora la enfermedad es más frecuente en adultos mayores que en niños. Por desgracia, la frecuencia de mortalidad (~15%) no ha cambiado. A escala mundial, la incidencia de la meningitis bacteriana está relacionada con la pobreza y continúa siendo una causa principal de morbimortalidad. Aunque todos los microbios humanos tienen el potencial de producir meningitis, solo son responsables algunos microorganismos de la mayoría de casos de meningitis bacteriana.

El contexto clínico en el que se desarrolla una meningitis puede aportar una pista de la causa bacteriana específica. *H. influenzae* (cap. 277) afecta principalmente a niños, mientras que *S. pneumoniae* (cap. 268) afecta sobre todo a adultos mayores de 50 años con comorbilidades. La meningitis meningocócica (cap. 274) ocurre con mayor frecuencia en brotes. En países desarrollados, *Listeria monocytogenes* (cap. 272) está emergiendo como la causa más común de meningitis bacteriana, con picos de frecuencia en neonatos y en personas mayores de 60 años. La meningitis bacteriana mixta simultánea es rara, aunque puede producirse después de procedimientos neuroquirúrgicos, lesiones cefálicas penetrantes, traumatismo craneal con fractura de la lámina cribosa, erosión del cráneo o de vértebras por una neoplasia adyacente, extensión de una osteomielitis o rotura intraventricular de un absceso cerebral. El aislamiento de anaerobios debería sugerir con fuerza estas dos últimas situaciones. En aproximadamente el 10% de los pacientes con meningitis piógena no puede definirse la causa bacteriana.

Durante las últimas décadas, la meningitis por bacilos gramnegativos ha duplicado su frecuencia en adultos, cambio que refleja procedimientos neuroquirúrgicos más frecuentes y extensos, así como otros factores nosocomiales. *L. monocytogenes* (cap. 272) ha aumentado de 8 a 10 veces su frecuencia como causa de meningitis bacteriana. Con frecuencia, las infecciones por *Listeria* son transmitidas por alimentos como productos lácteos, carnes procesadas, verduras no cocinadas y ensaladas precortadas. Aunque la meningitis por *Listeria* puede aparecer en individuos inmunocompetentes, es más frecuente en los pacientes inmunodeprimidos debido a trasplante de órganos, hemodiálisis, tratamiento con corticoesteroides, quimioterapia contra el cáncer o las enfermedades autoinmunitarias, hepatopatía, alcoholismo, diabetes mal controlada y embarazo. La meningitis causada por estafilococos coagulasa-negativos, que representa aproximadamente el 3% de los casos en los grandes hospitales urbanos, se produce como complicación de procedimientos neuroquirúrgicos y con frecuencia está producida por cepas resistentes a la meticilina.

En los grandes hospitales generales terciarios, aproximadamente el 40% de los casos de meningitis bacteriana en adultos son de origen nosocomial. Las causas principales son bacilos gramnegativos (principalmente *Escherichia coli* y *Klebsiella*), que representan aproximadamente el 40% de los episodios nosocomiales, así como varios estreptococos, *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa-negativos, cada uno de ellos responsable de aproximadamente el 10% de los casos nosocomiales.

La enfermedad meningocócica (cap. 274), incluida la meningitis, puede producirse esporádicamente y en brotes cíclicos. Los grupos de alto riesgo incluyen a individuos que viven en alojamientos próximos como aulas masificadas, dormitorios de colegios mayores, barracones militares o prisiones. Se transporta en la nasofaringe y se disemina a través de las secreciones nasales o bucales. La incidencia de meningitis meningocócica ha disminuido de forma espectacular con la introducción de la vacuna meningocócica, aunque las poblaciones vacunadas siguen siendo vulnerables a los serotipos que no cubre la vacuna. También han surgido cepas de meningococos resistentes a los antibióticos.

Entre los factores predisponentes para el desarrollo de una meningitis neumocócica se incluye la otitis media aguda (caps. 268 y 394), con o sin mastoiditis, en aproximadamente el 20% de los pacientes adultos. La neumonía está presente en aproximadamente el 15% de los pacientes con meningitis neumocócica, frecuencia mucho más elevada que en la meningitis causada por *H. influenzae* o *Neisseria meningitidis*. La sinusitis neumocócica aguda (cap. 394) es ocasionalmente el foco inicial desde el cual la infección se extiende a las meninges. Una lesión craneal importante reciente o remota (cap. 368) precede aproximadamente al 10% de los episodios de meningitis neumocócica, y la rinorrea de LCR (que suele estar causada por una fractura en la lámina cribosa) está presente en aproximadamente el 5% de los pacientes. En ocasiones, se desarrolla meningitis causada por *S. pneumoniae* en los pacientes con derivaciones del sistema nervioso central (SNC). La esplenectomía o disfunción esplénica, como en la anemia drepanocítica (cap. 149), en la cirrosis (cap. 139) con hipertensión portal, o defectos de la inmunidad humoral también predisponen a los pacientes a meningitis neumocócicas. El alcoholismo (cap. 364) es un factor de riesgo subyacente en el 10-25% de los adultos con meningitis neumocócica en los hospitales urbanos.

La incidencia anual estimada de meningitis bacteriana (principalmente neumocócica) en los pacientes no tratados infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH; cap. 353) y sin tratamiento con antirretrovirales es 150 veces más elevada que en la población general. Sin embargo, la meningitis criptocócica y la meningitis tuberculosa son mucho más frecuentes en pacientes con infección por el VIH.

La meningitis por *S. aureus* (cap. 267) puede ocurrir a partir de un procedimiento neuroquirúrgico, después de un traumatismo craneal penetrante o de forma ocasional junto con bacteriemia estafilocócicas, mientras que está en aumento la frecuencia de las formas resistentes a la meticilina. La meningitis causada por estreptococos del grupo A es poco común, pero ocasionalmente ocurre después de una otitis media aguda, con más frecuencia en niños que en adultos.

La meningitis causada por bacilos gramnegativos adopta dos formas posibles en los adultos: meningitis después de un traumatismo o de una neurocirugía (p. ej., por infecciones asociadas a sistemas de derivación) o meningitis espontánea en adultos (p. ej., meningitis por *Klebsiella* bacteriémica en un paciente con diabetes mellitus, sinusitis u otitis media). Las causas más comunes de meningitis bacilar gramnegativa en adultos son *E. coli* (≈30%) y *Klebsiella-Enterobacter* (≈40%), si bien *Bacteroides* (cap. 273), *Fusobacterium* (cap. 273), *Clostridioides* (cap. 271), *Actinomyces* (cap. 304) y *Propionibacterium* (cap. 272) también pueden provocar la enfermedad. La meningitis por *H. influenzae* de tipo b en un adulto sugiere un defecto anatómico o inmunitario subyacente.

BIOPATOLOGÍA

Anatomía patológica

En el examen macroscópico, el exudado purulento en el espacio subaracnoideo es más abundante en las cisternas basales del cerebro y sobre la convexidad de los surcos rolándicos y silvianos, que son extensiones del espacio subaracnoideo. Aunque no se produce una invasión directa del tejido cerebral por el microorganismo infeccioso ni por el exudado inflamatorio, el cerebro subyacente se vuelve congestionado y edematoso. La barrera pial generalmente previene que una meningitis bacteriana produzca un absceso cerebral; cuando estos dos procesos coexisten, la secuencia habitual es que un absceso inicial derrama su contenido dentro del sistema ventricular o el espacio subaracnoideo, donde produce una ventriculitis y/o meningitis secundaria.

El exudado inflamatorio puede extenderse alrededor de los espacios perivasculares a las estructuras adyacentes, especialmente a las arterias y venas que poseen una capa de piamadre y de membrana aracnoides cuando penetran en el cerebro desde la superficie cortical. La *tromboflebitis cortical* es consecuencia de la estasis venosa y de la inflamación meníngea adyacente. Puede seguirse de infarto del tejido cerebral. La *afectación de las arterias corticales y piales* con la formación de un aneurisma periférico y de oclusión vascular o estenosis (relacionado con espasmo, arteritis o ambos) de la porción supraclinoidea de la arteria carótida interna en la base del encéfalo se produce en aproximadamente el 15% de los pacientes con meningitis. Las arterias cerebrales anterior y media también pueden desarrollar estenosis o espasmo. En los casos fulminantes, particularmente en la meningitis meningocócica, el *edema cerebral* puede ser acusado, aunque la pleocitosis sea solo moderada. En estos pacientes raras veces se produce una herniación del lóbulo temporal a través del tentorio y se comprime el mesencéfalo, lo que conduce a una parálisis homolateral del tercer par craneal y a una hemiparesia contralateral o a una herniación cerebelosa a través del foramen magno con compresión del bulbo, lo que produce apnea, inestabilidad hemodinámica y coma. Se produce una *lesión de los pares craneales* en las áreas donde se acumula un exudado denso alrededor de los nervios; el tercero y el sexto pares craneales también son vulnerables al daño por aumento de la presión intracraneal. La *ventriculitis* se produce en la mayoría de los casos de meningitis bacteriana y rara vez puede progresar a *empiema ventricular*. A medida que se acumula exudado, la obstrucción al flujo del LCR puede producir *hidrocefalia*. La obstrucción del acueducto cerebral y de los forámenes (agujeros) de Magendie y Luschka en la base del cuarto ventrículo provoca una hidrocefalia no comunicante u obstructiva, mientras que la obstrucción a nivel de las granulaciones aracnoideas en los senos venosos produce una hidrocefalia comunicante. Los *derrames subdurales* son trasudados estériles que se desarrollan sobre la corteza cerebral y se pueden demostrar fácilmente por tomografía computarizada (TC) como áreas de baja densidad alrededor del cerebro. En la resonancia magnética (RM) aparecen como lesiones con aumento de intensidad de señal en las secuencias ponderadas en T2 o de recuperación-inversión con atenuación de fluido (FLAIR). En ocasiones poco frecuentes, un derrame se transforma en empiema subdural infectado.

Patogenia

Las bacterias pueden alcanzar las meninges por varias rutas: 1) diseminación hematógena desde un lugar remoto; 2) entrada directa desde las vías respiratorias superiores o la piel a través de un defecto anatómico (p. ej., fractura craneal, meningocele, secuelas de cirugía); 3) paso al interior del cráneo a través de las vénulas de la nasofaringe, o 4) diseminación a partir de un foco de infección contiguo (infección de los senos paranasales, goteo desde un absceso cerebral). La bacteriemia por *H. influenzae, N. meningitidis* y *S. pneumoniae* probablemente es la vía de infección más frecuente. Habitualmente la bacteriemia se inicia por la adherencia y colonización faríngea por una cepa infecciosa. La adherencia de tales cepas, así como de *S. pneumoniae,* a las superficies mucosas está estimulada por su capacidad para producir proteasas que degradan la inmunoglobulina A; de este modo inactivan esta defensa local de anticuerpos. La adherencia de *N. meningitidis* a las células de la nasofaringe se efectúa por fimbrias o *pili* estimulada por la lesión previa de las células ciliadas por el tabaquismo o por infecciones virales. Los meningococos invaden las células de la mucosa nasofaríngea por medio de endocitosis y son transportados al lado abluminal en vacuolas rodeadas por una membrana. Por el contrario, *H. influenzae* invade el espacio intercelular causando la separación de las uniones intercelulares herméticas apicales entre las células del epitelio cilíndrico. Cuando estos patógenos meníngeos acceden al torrente circulatorio, su supervivencia intravascular se ve facilitada por la presencia de cápsulas de polisacárido que inhiben la fagocitosis y confieren resistencia a la actividad bactericida mediada por el complemento.

Las bacterias también pueden viajar a lo largo de los tractos nerviosos para alcanzar el encéfalo. Por ejemplo, *L. monocytogenes* invade el intestino, y los modelos en animales indican que estas bacterias pueden viajar a lo largo del nervio vago hasta el tronco del encéfalo, donde también pueden invadir las meninges de la fosa posterior.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las bacterias pueden acceder al espacio subaracnoideo a partir de las células sanguíneas, bien por alteración de la barrera hematoencefálica, bien a través del plexo coroideo, también llamado barrera sangre-LCR. Una vez establecida en cualquier parte de las meninges, la infección se extiende rápidamente a través del espacio subaracnoideo. La replicación bacteriana procede relativamente sin impedimento porque las bajas concentraciones de inmunoglobulina y de complemento en el LCR al comienzo de la inflamación meníngea dan lugar a una mínima o nula actividad opsonizante o bactericida y porque la fagocitosis de superficie de los microorganismos no opsonizados es pobre en este ambiente líquido. En el transcurso de la meningitis aumentan las concentraciones de inmunoglobulinas en el LCR, aunque continúan siendo relativamente bajas. La bacteriemia secundaria puede seguir a la infección meníngea y puede contribuir por sí misma a una inoculación posterior continuada del LCR.

La meningitis bacteriana que sigue a un traumatismo craneal se debe a una fístula dural desde la cavidad nasal, los senos paranasales o el oído medio al espacio subaracnoideo. El lugar más frecuente es la lámina cribosa, donde el hueso es delgado y la duramadre está adherida firmemente al hueso. La fuga de LCR produce una rinorrea de LCR y una pérdida de olfato.

El flujo sanguíneo cerebral, que depende de la presión arterial media, está aumentado en los estadios tempranos de la meningitis, pero con posterioridad disminuye, de forma sustancial en algunos pacientes, lo que puede causar una lesión neurológica isquémica. En los pacientes con flujo sanguíneo normal pueden producirse regiones localizadas de hipoperfusión acusada, atribuibles a inflamación vascular o trombosis focal. La alteración de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, determinado por ecografía Doppler transcraneal de la arteria cerebral media, se produce temprano en la meningitis bacteriana aguda y causa un flujo sanguíneo cerebral que se corresponde directamente con la presión sanguínea arterial media, con la consiguiente hiperperfusión o hipoperfusión cerebral. Durante la recuperación, se restaura la capacidad de la vascularización cerebral para mantener un nivel constante de perfusión a pesar de las variaciones de la presión arterial media.

Genética

Los pacientes con defectos de la inmunidad celular son susceptibles al desarrollo de infecciones del SNC por organismos intracelulares, como *L. monocytogenes*. Los pacientes con inmunidad humoral deficitaria y una respuesta de anticuerpos inadecuada son particularmente susceptibles a la meningitis por *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. Por ejemplo, las deficiencias del sistema del complemento predisponen a los pacientes a meningitis, y un 50-60% de los adultos con meningitis neumocócica pueden tener un déficit de C2. La mutación en el intrón de UBE2U, que interviene en la presentación de antígenos, también se ha vinculado a la gravedad de la meningitis neumocócica. La meningitis meningocócica se asocia con polimorfismos en los genes de CD32 y CD16, la lectina de unión a la manosa, el receptor 4 de tipo *toll* (TLR4) y el receptor β_2-adrenérgico. Los pacientes con neutropenia tienen un riesgo más alto de meningitis por *Pseudomonas aeruginosa* y por miembros de la familia Enterobacteriaceae.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anamnesis

La fiebre de comienzo agudo, la cefalea generalizada, los vómitos y la rigidez de nuca son comunes a muchos tipos de meningitis (tabla 381-1). La mayoría de los pacientes con meningitis piógena adquirida en la comunidad han tenido un antecedente o una infección acompañante de las vías respiratorias superiores o una enfermedad febril inespecífica, otitis aguda (o mastoiditis) o neumonía. Son síntomas comunes las mialgias, particularmente en pacientes con enfermedad meningocócica, lumbalgia y debilidad generalizada. La enfermedad suele progresar rápidamente, con el desarrollo de confusión, obnubilación y pérdida del conocimiento. En ocasiones, el comienzo puede ser menos agudo, con la presencia de signos meníngeos durante varios días o 1 semana.

Hallazgos físicos generales

Habitualmente están presentes datos de irritación meníngea, como rigidez cervical, signo de Kernig (incapacidad para estirar la pierna cuando la cadera está flexionada 90°) y signo de Brudzinski (flexión involuntaria de la cadera y la rodilla cuando se flexiona pasivamente el cuello). La rigidez cervical, el signo de Kernig y el signo de Brudzinski tienen una sensibilidad individual de aproximadamente un 30% o menor para el diagnóstico de meningitis bacteriana aguda en adultos. Aunque la tríada clásica de fiebre, rigidez de nuca y cambio del estado mental suele darse inicialmente en solo alrededor del 45% de los episodios, en el 95% de los pacientes se encuentra una combinación de dos de estos cuatro síntomas (cefalea, fiebre, rigidez de nuca y estado mental alterado). Los síntomas de la meningitis pueden pasarse por alto fácilmente en lactantes, pacientes obnubilados o pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardíaca o neumonía, o en individuos inmunodeprimidos, que pueden tener meningitis sin signos meníngeos prominentes; en estos pacientes la letargia debe investigarse cuidadosamente, deben buscarse los signos meníngeos y está indicado el examen del LCR si existe alguna duda. En pacientes ancianos, puede ser difícil evaluar una rigidez de nuca debido a cervicoartrosis o a rigidez muscular secundaria a trastornos de los ganglios basales. Cuando la rigidez cervical está producida por una meningitis, el cuello ofrece resistencia a la flexión, pero puede ser rotado de forma pasiva de un lado a otro; sin embargo, en la patología de columna cervical, la resistencia está presente en todas las direcciones de los movimientos del cuello. La rigidez cervical desaparece durante el coma.

TABLA 381-1 SÍNTOMAS Y SIGNOS DE MENINGITIS BACTERIANA*

CARACTERÍSTICAS	EPISODIOS DE MENINGITIS
Duración de los síntomas < 24 h	48%
Enfermedades predisponentes	
Otitis o sinusitis	25%
Neumonía	12%
Inmunocompromiso†	16%
Síntomas de la presentación	
Cefalea	87%
Náuseas	74%
Rigidez de nuca	83%
Tríada de fiebre, rigidez de nuca y cambio en el estado mental	44%
Deficiencias neurológicas focales	33%
Afasia	23%
Hemiparesia	7%
Índices de inflamación en el LCR	
Presión de apertura (mmH_2O)‡	370 ± 130
Recuento de leucocitos§	
Media (células/µl)	7.753 ± 14.736
< 100/µl	7%
100-999/µl	14%
> 999/µl	78%
Proteínas (g/l)	4,9 ± 4,5
Cociente de glucosa LCR/sangre	0,2 ± 0,2
Hemocultivo positivo‖	66%
Pruebas en sangre	
VSG (mm/h)¶	46 ± 37
Proteína C reactiva (g/l)**	225 ± 132
Recuento de trombocitos (plaquetas/ µl)††	198.000 ± 100.000

*Datos de 696 casos publicados en van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2004;351:1849-1859. El estudio incluyó 671 pacientes que tuvieron un total de 696 episodios de meningitis adquirida en la comunidad. Los valores más-menos son medias ± DE.

†Se definió el inmunocompromiso por el empleo de fármacos inmunodepresores, un antecedente de esplenectomía o la presencia de diabetes mellitus o alcoholismo, así como los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.

‡Se midió la presión del LCR en 216 pacientes.

§Se determinó el recuento de leucocitos en el LCR en 659 pacientes; en 14 pacientes las muestras de LCR tuvieron demasiados leucocitos como para realizar un recuento exacto.

‖Se realizó el hemocultivo en 611 pacientes.

¶Se determinó la VSG en 549 pacientes.

**Se determinaron las concentraciones de proteína C reactiva en 394 pacientes.

††Se determinó el recuento de trombocitos en 653 pacientes.

LCR, líquido cefalorraquídeo; VSG, velocidad de sedimentación globular.

La presencia de una erupción petequial o equimótica (v. fig. 274-2) en un paciente con signos meníngeos casi siempre indica infección meningocócica y requiere tratamiento inmediato por la rapidez con la que esta infección puede progresar (cap. 274). Rara vez se producen lesiones extensas petequiales y purpúricas en meningitis causadas por *S. pneumoniae, H. influenzae* o ecovirus de tipo 9. Muy rara vez, lesiones cutáneas casi indistinguibles de las de la bacteriemia meningocócica ocurren en pacientes que tienen endocarditis aguda por *S. aureus* (v. fig. 61-1) y que tienen también signos meníngeos y pleocitosis (secundaria a meningitis estafilocócica o a infarto cerebral embólico). Por lo general, una o dos de las lesiones en este tipo de pacientes representan una púrpura purulenta; la aspiración de material pone de manifiesto estafilococos en la tinción de Gram. En el verano, la meningitis viral aséptica puede producir signos meníngeos, lesiones cutáneas maculares y petequiales y pleocitosis de varios cientos de células, en ocasiones con predominio de neutrófilos al inicio.

Una septicemia meningocócica fulminante puede producir hemorragias en el interior de las glándulas suprarrenales y puede desarrollarse un síndrome de Waterhouse-Friderichsen (cap. 208), un trastorno caracterizado por el inicio súbito de una enfermedad febril, hemorragias petequiales extensas en las membranas mucosas y en la piel, colapso cardiovascular y coagulación intravascular diseminada. En cambio, puede desarrollarse hiponatremia y síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética en pacientes con meningitis atribuible a *H. influenzae*. Puede estar presente una infección concurrente de las vías respiratorias o una otitis media aguda tanto con *H. influenzae* como con *S. pneumoniae*.

En pacientes con una fractura de base de cráneo, el potencial para el desarrollo de una fístula dural y una meningitis bacteriana viene condicionado por la presencia de rinorrea de LCR, equimosis periorbitaria, hematomas por detrás del oído (signo de Battle), hemotímpano o sangre en el conducto auditivo externo. La meningitis que complica procedimientos quirúrgicos puede ser de inicio insidioso y difícil de distinguir de la alteración del nivel de conciencia y de los signos de irritación meníngea esperables en el período postoperatorio. No obstante, la presencia de fiebre o una obnubilación prolongada son indicaciones para el examen del LCR.

Hallazgos y complicaciones neurológicos

Las alteraciones neurológicas en pacientes con meningitis bacteriana tratada de forma inadecuada pueden ser graves y discapacitantes.[1] Las anomalías de los pares craneales, que afectan principalmente al tercero, cuarto, sexto y séptimo, se producen en el 5-10% de los adultos con meningitis adquirida en la comunidad y suelen desaparecer poco después del restablecimiento. Las localizaciones de afectación más probables en la sordera neurosensorial persistente parecen ser el oído interno (infección o productos tóxicos posiblemente diseminados desde el espacio subaracnoideo a lo largo del acueducto coclear) y el nervio acústico.

En el 20-30% de los pacientes se producen convulsiones (focales o generalizadas; cap. 372) y pueden ser la consecuencia de causas reversibles (fiebre elevada o hipoglucemia en los lactantes; neurotoxicidad causada por la penicilina cuando se administran grandes dosis por vía intravenosa [i.v.] en presencia de insuficiencia renal) o, más frecuentemente, de una lesión cerebral focal relacionada con hipoperfusión arterial e infarto, trombosis venosa cortical o edema focal y encefalitis. Las convulsiones pueden producirse durante los primeros días o pueden aparecer asociadas a déficits neurológicos focales causados por inflamación vascular algunos días después del comienzo de la meningitis. En los adultos con convulsiones que acompañan a la meningitis, *S. pneumoniae* es la causa más frecuente, pero la retirada del alcohol es un factor de confusión.

Un aumento de la presión del LCR, que puede estar producido por inflamación cerebral o por hidrocefalia, se asocia a convulsiones, vómitos, disfunción de los pares craneales tercero y sexto, reflejos anormales, disminución del nivel de conciencia o coma, pupilas dilatadas e hiporreactivas, respuesta de Cushing con postura de descerebración, hipertensión, bradicardia y respiraciones irregulares. En la necropsia de aproximadamente una cuarta parte de los casos fatales de meningitis adquirida en la comunidad en adultos, se observa edema cerebral acompañado de herniación del lóbulo temporal.

Se produce papiledema (v. fig. 391-25) en menos del 1% de los pacientes con meningitis bacteriana, incluso con presiones elevadas del LCR, probablemente porque el paciente es visto en la fase inicial del proceso antes de que se hayan producido cambios en la papila del nervio. La presencia de este signo debería indicar la posibilidad de otro proceso supurativo intracraneal asociado o independiente como un empiema subdural o un absceso cerebral, o un proceso más crónico, como meningitis fúngica o tuberculosa. En ocasiones se produce una hiperpnea central acusada en pacientes con meningitis bacteriana grave; la acidosis del LCR, que se debe principalmente a un aumento de los niveles de ácido láctico, proporciona en gran medida el estímulo respiratorio.

Los signos cerebrales focales (principalmente hemiparesia, disfasia, defectos del campo visual y preferencia de la mirada) se producen aproximadamente en un tercio de los adultos con meningitis bacteriana adquirida en la comunidad. Estos signos pueden desarrollarse debido a oclusión arterial o venosa o al desarrollo concurrente de absceso cerebral (cap. 382), empiema subdural o edema cerebral. Además, la velocidad del flujo sanguíneo cerebral puede estar disminuida en pacientes con aumento de la presión intracraneal y puede conducir a disfunción neurológica temporal o duradera. Es importante distinguir estos efectos vasculares de los cambios postictales (parálisis de Todd), que suelen persistir menos de 1 día. Una meningitis puede producir el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

DIAGNÓSTICO

Una meningitis bacteriana es una urgencia médica que requiere un diagnóstico inmediato y la instauración rápida de tratamiento antimicrobiano.[2] El retraso en el tratamiento es el factor más crítico para determinar la morbimortalidad de pacientes con meningitis bacteriana. El diagnóstico de la meningitis bacteriana no es difícil en un paciente febril con síntomas meníngeos y signos que se desarrollan en el marco de una enfermedad predisponente. El diagnóstico puede ser menos obvio en un paciente de edad avanzada obnubilado con neumonía o en un paciente alcohólico confuso con *delirium tremens* inminente.

Cuando se considera el diagnóstico de meningitis bacteriana, se deben obtener hemocultivos, examinar y cultivar el LCR e instaurar rápidamente un tratamiento antimicrobiano. Los datos observacionales indican que la realización inmediata de una punción lumbar antes de la TC se relaciona de manera significativa con un tratamiento más precoz y con resultados favorables.[3] Si se sospecha una lesión tumoral (absceso cerebral, empiema subdural) por los antecedentes (p. ej. crisis comicial reciente), el contexto clínico (p. ej., coma) o los hallazgos físicos (p. ej., papiledema, signos cerebrales focales, postura de descorticación o descerebración, patrón alterado de respiración o pupilas fijas o dilatadas), se debería realizar una TC con o sin contraste o una RM debido al peligro de herniación cerebral con la punción lumbar.

Los antibióticos pueden y deben iniciarse inmediatamente con el objetivo de comenzar el tratamiento antes de 1 h, incluso previamente a la realización de la punción lumbar, porque los antibióticos tardan aproximadamente 2 h en actuar sobre los cultivos del LCR. Los corticoesteroides empíricos (v. «Tratamiento») también se deben administrar en ese mismo momento. La punción lumbar diagnóstica no debe retrasarse en función de obtener la TC o RM, excepto en los pacientes con hallazgos sugestivos de una colección parameníngea u otras lesiones tumorales intracraneales; en tales pacientes, es crítico iniciar un tratamiento antimicrobiano dirigido a la meningitis de origen desconocido o a un absceso cerebral antes de que se realice la TC o la RM. Los pacientes con meningitis adquirida en la comunidad rara vez tienen anomalías significativas en la TC en ausencia de hallazgos neurológicos focales.

Hallazgos de laboratorio

Examen del líquido cefalorraquídeo

La presión inicial del LCR suele estar moderadamente elevada (200-300 mmH_2O en adultos). Se producen elevaciones llamativas ($\geq$ 450 mmH_2O) en algunos pacientes con inflamación cerebral aguda que complica la meningitis en ausencia de una lesión tumoral asociada. Los hallazgos en el LCR son llamativamente anómalos en pacientes con meningitis y sugieren la causa incluso antes de que estén disponibles los resultados del cultivo (tabla 381-2).[4] En pacientes con fracturas de cráneo, la rinorrea del LCR puede distinguirse de las secreciones nasales por la presencia de glucosa.

Extensión con tinción de Gram

En el momento de la hospitalización, la mayoría de los pacientes con meningitis piógena tienen un gran número de bacterias ($\geq 10^5$/ml) en el LCR. Un examen cuidadoso de una extensión con tinción de Gram del sedimento del centrifugado del LCR pone de manifiesto el agente etiológico en el 60-80% de los casos. En la mayoría de los casos, cuando se observan diplococos grampositivos (o cocos en cadenas cortas) en las extensiones de LCR teñidas, se trata de neumococos. *Enterococcus,* que son causa ocasional de meningitis nosocomial, se detecta por medio de la aglutinación con partículas de látex. Algunas veces, tres especies pueden remedar morfológicamente a *Neisseria* en el LCR o pueden sugerir una infección mixta con bacilos gramnegativos cortos y meningococos: *Acinetobacter baumannii, Moraxella* spp. y *Pasteurella multocida*.

TABLA 381-2 HALLAZGOS HABITUALES EN EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN PACIENTES CON MENINGITIS

MICROORGANISMO	PRESIÓN DE SALIDA DEL LCR (cmH_2O)	RECUENTO CELULAR (CÉLULAS/µl)	PROTEÍNAS (mg/dl)	GLUCOSA (mg/dl)
Normal	10-20	< 5	20-40	40-60
Bacterias*	> 20	> 1.000	> 100	< 10
Mycobacterium tuberculosis	> 20	100-500	> 100	10-45
Borrelia burgdorferi	< 20	100-500	50-150	10-45
Treponema pallidum	< 20	5-500	50-150	10-45
Hongos	< 20	5-500	> 100	10-45
Virus	< 20	5-500	50-150	Normal

Los rangos de las pruebas bioquímicas pueden variar en diferentes laboratorios.
*Estreptococos del grupo B, *Escherichia coli, Listeria monocytogenes, Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* de tipo b.
LCR, líquido cefalorraquídeo.
Modificado de Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:32-42.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Diagnóstico bacteriológico rápido

La meningitis bacteriana se puede diagnosticar en los pacientes con cultivos negativos con las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de amplio espectro, que pueden realizarse en el LCR en las primeras 1,5 h. En diversos estudios se ha comunicado una sensibilidad global que varía entre el 87 y el 100%, con una especificidad del 98-100%. La PCR también permite el diagnóstico rápido de las meningitis virales, que, en conjunto, son mucho más frecuentes que las bacterianas, estableciendo así el diagnóstico alternativo y permitiendo suspender los antibióticos porque la meningitis mixta viral y bacteriana es muy improbable.[5] Sin embargo, dado que una PCR totalmente negativa no excluye meningitis bacteriana, en estos casos siguen siendo muy útiles otras pruebas (recuento celular; concentraciones de glucosa, proteínas y ácido láctico) que servían de sustitutos a la espera de los resultados del cultivo en épocas anteriores. Las pruebas metagenómicas o la secuenciación de ADN también pueden ser de utilidad en el diagnóstico de microorganismos inhabituales. En los países de bajos recursos se dispone de una tira reactiva de orina que detecta células, proteínas y glucosa en el LCR, con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 98% para el diagnóstico de la meningitis bacteriana. Este planteamiento puede ser especialmente útil para distinguir la meningitis bacteriana del paludismo cerebral (cap. 316).

El cultivo de LCR revela el microorganismo etiológico en el 80-90% de los pacientes con meningitis bacteriana si el LCR se obtiene antes de iniciar los antibióticos o en las primeras 1-2 h posteriores, pero la sensibilidad disminuye a menos del 50% si se retrasa más. En cuanto a la decisión terapéutica, el ciclo completo de tratamiento antibiótico estará determinado por la PCR o el cultivo positivos.

Recuento celular

El recuento celular debería determinarse con prontitud porque las células comienzan a lisarse después de 90 min. El recuento normal de leucocitos en el LCR es inferior a 5/μl (todos mononucleares). El recuento celular en una meningitis no tratada habitualmente oscila entre 100 y 10.000/μl, con predominio inicial de leucocitos polimorfonucleares (> 80%) y aparición de linfocitos posteriormente.

Unos recuentos extremadamente elevados (> 50.000/μl) deberían hacer sospechar la posibilidad de rotura intraventricular de un absceso cerebral. Pueden observarse recuentos celulares de tan solo 10-20/μl en fases tempranas de una meningitis bacteriana, sobre todo la causada por *N. meningitidis* y *H. influenzae*. En ocasiones, en pacientes granulocitopénicos o en personas de edad avanzada con meningitis neumocócica fulminante, el LCR puede contener muy pocos leucocitos y, sin embargo, puede aparecer francamente turbio por la presencia de una miríada de microorganismos y un nivel elevado de proteínas. La meningitis causada por varias especies bacterianas (*Mycobacterium tuberculosis, Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum, Leptospira* spp., *Francisella tularensis, Brucella* spp.) produce de modo característico pleocitosis linfocítica. La meningitis por *L. monocytogenes* suele provocar una respuesta polimorfonuclear, pero en raras situaciones pueden predominar los linfocitos.

Glucosa

La glucosa del LCR se reduce a valores de 40 mg/dl o inferiores (o < 50% de la concentración simultánea en sangre) en el 50% de los pacientes con meningitis bacteriana; este hallazgo ayuda a distinguir la meningitis bacteriana de la mayoría de las meningitis virales o de las infecciones parameníngeas. No obstante, un valor normal de glucosa en el LCR no excluye el diagnóstico de meningitis bacteriana. Debería determinarse la concentración simultánea de glucosa en sangre porque los pacientes con diabetes mellitus (o los que están recibiendo infusiones de glucosa por vía intravenosa) tienen una concentración de glucosa elevada en el LCR que solo puede apreciarse en comparación con la concentración simultánea sanguínea; no obstante, pueden requerirse 90-120 min para que se produzca el equilibrio después de los cambios importantes en la concentración de glucosa en la circulación.

Proteínas

La concentración de proteínas en el LCR suele ser elevada (hasta más de 100 mg/dl) y los valores más elevados se observan con más frecuencia en la meningitis neumocócica. Las elevaciones extremas, de 1.000 mg/dl o más, pueden indicar bloqueo subaracnoideo con obstrucción del flujo del LCR. Los valores mayores de 15 mg/dl en el LCR ventricular se consideran anómalos. Si la punción lumbar es traumática, el nivel de proteínas en el LCR se corrige sustrayendo 1 mg/dl por cada 1.000 eritrocitos.

Ácido láctico

En la meningitis piógena se producen concentraciones elevadas de ácido láctico. La exactitud diagnóstica del nivel de lactato en el LCR es al menos tan buena como el recuento celular para diferenciar la meningitis bacteriana de la aséptica; un valor por encima de 3,0 mmol/l tiene una sensibilidad y especificidad del 94 al 95% para la meningitis bacteriana. Sin embargo, el nivel de lactato en el LCR es menos útil en los pacientes que han recibido antibióticos, y también puede estar aumentado en otros trastornos, como la isquemia cerebral, el accidente cerebrovascular y el traumatismo craneal.

Cultivos de sangre y de las vías respiratorias

La bacteriemia es demostrable en aproximadamente el 80% de los pacientes con meningitis por *H. influenzae,* en el 50% de los pacientes con meningitis neumocócica y en el 30-40% de los pacientes con meningitis meningocócica. Por lo tanto, los hemocultivos deben realizarse de forma rutinaria en pacientes con sospecha de meningitis bacteriana. Los cultivos de las vías respiratorias superiores no son de utilidad para establecer un diagnóstico etiológico.

Es importante la determinación de creatinina y electrólitos en suero dada la gravedad de la enfermedad, la aparición de anomalías específicas secundarias a la meningitis (síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética) y los problemas del tratamiento en presencia de disfunción renal (convulsiones e hiperpotasemia con tratamiento mediante penicilina en dosis elevadas). En pacientes con lesiones cutáneas petequiales o purpúricas extensas, está indicada la evaluación en busca de coagulopatía.

Pruebas de imagen

A la vista de la frecuencia con la que la meningitis piógena se asocia con focos de infección primaria en el tórax, los senos nasales o la mastoides, se deben obtener radiografías de estas áreas cuando esté clínicamente indicado en el momento adecuado después de haber comenzado el tratamiento antimicrobiano. La TC o RM craneal inicial no está indicada en la mayoría de los pacientes con meningitis bacteriana. Por ejemplo, en los pacientes sometidos a TC o RM craneal antes de la punción lumbar por sospecha de meningitis, solo el 5%, aproximadamente, tienen una lesión tumoral en la TC. Las características clínicas basales asociadas con hallazgos anormales en la TC comprenden una edad superior a los 60 años, antecedentes de enfermedad del SNC, convulsiones en la semana previa, alteraciones en el nivel de conciencia, campos visuales anormales, claudicación de una extremidad y afasia. En los pacientes sin ninguno de estos hallazgos clínicos, solo aproximadamente el 1% tiene un efecto de masa en la TC o la RM que podría suscitar preocupación en relación con la punción lumbar.

Entre los cambios específicos que pueden observarse en la TC durante la meningitis se incluyen edema cerebral y aumento de los espacios subaracnoideos, captación de contraste de las leptomeninges y del epéndimo o áreas parcheadas de menor densidad debido a la encefalitis y la necrosis asociadas. En los pacientes con meningitis cuya situación clínica se deteriora o no mejora, la TC o la RM pueden ayudar a mostrar las complicaciones sospechadas: colecciones subdurales estériles o empiema; dilatación ventricular secundaria a hidrocefalia comunicante u obstructiva; meningitis basilar notable persistente; áreas extensas de infarto cerebral producidas por la oclusión de las principales arterias, venas o senos venosos cerebrales, o un marcado refuerzo de la pared ventricular que sugiere ventriculitis o empiema ventricular. La RM es superior a la TC para visualizar estas anomalías. En raras ocasiones, una hemorragia cerebral identificable en la TC puede complicar la meningitis bacteriana aguda en adultos. En aproximadamente el 10% de los adultos con meningitis bacteriana, los hallazgos en la TC craneal (defecto de la mastoides o de la pared del seno, masa retrobulbar erosiva, neumocéfalo) son indicativos de la desestructuración de la barrera dural.

En raras ocasiones, la paraparesia o la tetraparesia resultante de una mielitis pueden complicar una meningitis bacteriana. En esta situación, las secuencias de la RM ponderadas en T2 o mediante inversión-recuperación de tau corta (STIR) pueden resultar útiles para descartar una compresión de la médula espinal por una masa extramedular.

Diagnóstico diferencial

La cefalea, la fiebre, la rigidez de nuca, la confusión, los vómitos y la pleocitosis son características de la inflamación meníngea y son comunes a muchos tipos de meningitis (p. ej., bacteriana, fúngica, viral, química) y también a algunos procesos parameníngeos. Los hallazgos en el LCR son de la máxima utilidad para distinguir entre estos procesos (caps. 382 y 383) y la PCR habitualmente puede aportar un diagnóstico rápido.

En los estudios más modernos en adultos, la meningitis o la encefalitis viral son cerca de 4 veces más frecuentes que la meningitis bacteriana (tabla 381-3). Aunque una pleocitosis con predominio de linfocitos sin hipoglucorraquia es característica de las meningitis virales (generalmente por enterovirus o por el virus del herpes simple de tipo 2 [VHS-2]) o las meningoencefalitis (VHS-1), el hallazgo inicial en el LCR puede ser una respuesta polimorfonuclear (≤ 60%) que rápidamente se vuelve mononuclear.

TABLA 381-3 CAUSAS DE MENINGITIS Y ENCEFALITIS NO NOSOCOMIAL EN ADULTOS DE EE. UU.

Enterovirus	51%
Causa desconocida	19%
Bacteriana	14%
Herpes simple	8%
No infecciosa	3%
Fúngica	3%
Otros virus	2%

Hasbun R, Rosenthal N, Balada-Llasat JM, et al. Epidemiology of meningitis and encephalitis in the United States, 2011-2014. *Clin Infect Dis*. 2017;65:359-363.

La encefalitis por el VHS-1 viene sugerida por los hallazgos neurológicos (disfasia, hemiparesia, alucinaciones olfativas y otros signos del lóbulo temporal, convulsiones), anomalías en la RM en los lóbulos orbitofrontal y temporal medial y cambios electroencefalográficos distintivos en el lóbulo o los lóbulos temporales.

El exantema, la fiebre y la cefalea de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (cap. 302) pueden sugerir infección meningocócica, pero las predilecciones geográficas y estacionales del cuadro pueden proporcionar los indicios. Aproximadamente el 10% de los pacientes hospitalizados con fiebre maculosa de las Montañas Rocosas tienen recuentos de células en el LCR mayores de 100/μl (> 70% polimorfonucleares), por lo que la enfermedad puede inicialmente confundirse con una meningitis bacteriana. El exantema asociado a infecciones por enterovirus suele consistir en máculas eritematosas y pápulas sobre la cara, el cuello y el tronco.

La hemorragia subaracnoidea aguda (cap. 377) puede confundirse con una meningitis bacteriana por la cefalea, la rigidez de nuca y los vómitos. Sin embargo, la hemorragia subaracnoidea suele tener un comienzo más abrupto sin fiebre prodrómica, pero con evidencia de sangre subaracnoidea en la TC o en el examen del LCR. En pacientes con un síndrome neuroléptico maligno (caps. 379 y 386) puede desarrollarse fiebre, rigidez generalizada y un nivel de conciencia fluctuante con inestabilidad autónoma y leucocitosis. La anomalía de laboratorio más específica en estos pacientes es un nivel de creatina cinasa marcadamente elevado.

En pacientes con meningitis, pero cuyo LCR no pone de manifiesto el agente etiológico en un frotis con tinción de Gram o con PCR, en particular cuando la glucosa del LCR es normal y la pleocitosis de polimorfonucleares es atípica, se deberían considerar en el diagnóstico diferencial ciertos procesos tratables que pueden imitar a una meningitis bacteriana:

1. *Infecciones parameníngeas.* Se debería considerar la presencia de infecciones (infecciones crónicas del oído o de los senos nasales accesorios, absceso pulmonar) que predispongan a absceso cerebral (cap. 382), absceso epidural (cerebral o medular), empiema subdural o flebitis piógena de los senos venosos (cap. 382). Los síntomas neurológicos pueden aparecer en el curso de la meningitis bacteriana primaria, pero su presencia puede indicar un proceso infeccioso ocupante de espacio en el SNC. Los síntomas o los hallazgos neurológicos anteriores al comienzo de los síntomas meníngeos pueden sugerir una infección parameníngea. El aislamiento de un microorganismo anaerobio debería sugerir la posibilidad de fuga intraventricular de un absceso cerebral.
2. *Endocarditis bacteriana.* La meningitis bacteriana se puede producir durante la endocarditis bacteriana (cap. 61) causada por microorganismos piógenos como *S. aureus* y enterococos. En la endocarditis bacteriana subaguda, los infartos embólicos estériles del cerebro pueden producir signos meníngeos y una pleocitosis de varios cientos de células, como leucocitos polimorfonucleares. Debería buscarse un antecedente de manipulación dental, fiebre y anorexia previos a la meningitis; está indicado un examen cuidadoso en busca de soplos cardíacos y estigmas periféricos de endocarditis.
3. *Meningitis «química».* Los hallazgos clínicos y del LCR (pleocitosis polimorfonuclear e incluso concentraciones de glucosa reducidas) de una meningitis bacteriana pueden ser producidos por una inflamación inducida químicamente. Puede producirse meningitis aguda después de una punción lumbar diagnóstica o una anestesia medular por contaminación bacteriana o química del equipo o del agente anestésico. La meningitis química, caracterizada por pleocitosis polimorfonuclear, hipoglucorraquia y un período de latencia de 3 a 24 h, se produce después de los mielogramas con metrizamida al 1%. La meningitis química endógena que se produce a partir de material que procede de un tumor epidermoide o goteo de un craneofaringioma al espacio subaracnoideo, un glioblastoma que invade los ventrículos (cap. 175) o la meningitis carcinomatosa (v. más adelante) pueden producir pleocitosis de polimorfonucleares e hipoglucorraquia.

TRATAMIENTO

Agentes antimicrobianos

En esta urgencia potencialmente mortal, debe comenzarse inmediatamente el tratamiento antimicrobiano, incluso antes de la realización de la punción lumbar urgente y en la primera hora de la llegada al hospital.[6] La actitud terapéutica posterior debe llevarse a cabo con una monitorización estrecha, con frecuencia en una unidad de cuidados intensivos. El tratamiento debería dirigirse a las causas más probables a tenor de las pistas clínicas, como la edad del paciente, la presencia de exantema purpúrico o petequial, un procedimiento neuroquirúrgico reciente y rinorrea de LCR. Si en el examen de un frotis del sedimento del LCR con tinción de Gram se observa el microorganismo infeccioso, se comienza el tratamiento específico. Si no se observa el agente etiológico en el frotis de un paciente con sospecha de meningitis bacteriana o si la punción lumbar se retrasa porque es necesaria una TC craneal, debería iniciarse un tratamiento antimicrobiano empírico (tabla 381-4).

La actividad bactericida adecuada en el LCR, que es esencial para curar la meningitis, depende de la capacidad del antibiótico para penetrar en el LCR y para mantener su actividad en el exudado purulento, así como de su metabolismo y de la tasa de aclaramiento del LCR. Con la excepción de la rifampicina y el cloranfenicol, los agentes antimicrobianos utilizados habitualmente no penetran fácilmente a través de la barrera hematoencefálica normal, pero el paso de penicilina y de otros agentes antimicrobianos aumenta en presencia de inflamación meníngea (tabla 381-5). Se deben administrar los fármacos antimicrobianos por vía intravenosa durante todo el período del tratamiento; no debe reducirse la dosis a medida que el paciente mejore porque la normalización de la barrera hematoencefálica durante la recuperación reduce las concentraciones del fármaco alcanzables en el LCR. Siempre que sea posible son preferibles fármacos bactericidas (penicilina, ampicilina, cefalosporinas de tercera generación) y para un tratamiento óptimo son necesarias concentraciones de antibióticos en el LCR de al menos 10-20 veces la concentración mínima bactericida.

Tratamiento empírico

El tratamiento inicial de una presunta meningitis bacteriana cuando el agente etiológico no se puede identificar en un frotis de LCR con tinción de Gram se basa en los indicios clínicos disponibles. En los adultos, se recomienda el tratamiento con vancomicina y una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona) (v. tabla 381-4). En los adultos > 50 años de edad y en grupos de alto riesgo se añade ampicilina por la posible presencia de *L. monocytogenes,* que es sensible a la ampicilina o la amoxicilina, pero no a las cefalosporinas de tercera generación. En los individuos alérgicos a la penicilina, el trimetoprim-sulfametoxazol constituye una alternativa adecuada en la meningitis por *Listeria.* En situaciones especiales, como la meningitis nosocomial asociada a procedimientos neuroquirúrgicos o a traumatismo craneoencefálico penetrante, pueden ser responsables especies más resistentes como *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM), estafilococos coagulasa-negativos y *P. aeruginosa;* en estos casos, las opciones para el tratamiento inicial comprenden vancomicina más un β-lactámico (como cefepima, ceftacidima o meropenem). Si los β-lactámicos están contraindicados, se recomienda cobertura para gramnegativos con linezolid, aztreonam o ciprofloxacino.

Meningitis de causa bacteriana específica

Meningitis neumocócica

Se deben determinar las sensibilidades a los antimicrobianos en todos los aislados neumocócicos de LCR, sangre o fluidos orgánicos estériles (v. tabla 381-5). Si la concentración mínima inhibitoria de cefotaxima o de ceftriaxona (≤ 1,0 μg/ml) indica un aislado sensible, la cefotaxima o la ceftriaxona son el fármaco de elección. Si el aislado es muy resistente a la penicilina o si es resistente a 1 μg/ml de ceftriaxona o cefotaxima, está indicado el tratamiento alternativo (vancomicina con o sin rifampicina i.v.). Dada la distribución de cepas con elevada resistencia cada vez más amplia, se recomienda un tratamiento inicial (pendiente de las pruebas de sensibilidad) con cefotaxima (o ceftriaxona) además de vancomicina i.v. Cuando se utiliza el tratamiento inicial complementario con dexametasona (v. más adelante) junto con vancomicina, las concentraciones de vancomicina en el LCR pueden ser menores por el empleo concomitante del corticoide.

El antibiótico β-lactámico meropenem es tan eficaz como la cefotaxima en la meningitis causada por *S. pneumoniae, N. meningitidis* y *H. influenzae.* La cefepima es también similar a la ceftriaxona y la cefotaxima en la infección por *S. pneumoniae, N. meningitidis* y *H. influenzae* y tiene mayor actividad que estos antibióticos frente a *Enterobacter* spp. y *P. aeruginosa* (tabla 381-6).

Meningitis meningocócica

La administración de penicilina G y ampicilina por vía intravenosa trata satisfactoriamente la meningitis producida por cepas sensibles de *N. meningitidis.* Se han aislado de forma ocasional meningococos resistentes a la penicilina, aunque en su mayoría solo han sido medianamente resistentes a la penicilina (concentración mínima inhibitoria, 0,1-1,0 μg/ml), con lo que las «dosis de meningitis» de la penicilina o la ampicilina pueden proporcionar concentraciones suficientes en el LCR. No obstante, las cepas infrecuentes poseen una resistencia de alto grado y requieren uso de cefalosporinas de tercera generación, como la ceftriaxona. Por lo general es suficiente un ciclo de antibióticos de 7 días.

Meningitis por *Haemophilus influenzae*

Para la meningitis por *H. influenzae,*[7] la cefotaxima o la ceftriaxona constituyen el tratamiento de elección inicial (v. tabla 381-6). Entre las alternativas se incluyen la cefepima o la combinación de cloranfenicol y ampicilina; si se demuestra que el aislado es sensible a la ampicilina, se puede suspender el cloranfenicol. En general es suficiente un ciclo de antibióticos de 10 días.

Meningitis estafilocócica

Para la meningitis del adulto causada por *S. aureus* sensible a la meticilina, se recomienda nafcilina u oxacilina. Para el SARM o en los pacientes alérgicos a la penicilina, la vancomicina es el tratamiento de elección (tablas 381-7 y 381-8). Dado que la penetración de la vancomicina en el LCR es limitada, ocasionalmente se utiliza un tratamiento complementario intratecal (o intraventricular) con vancomicina (sin conservante) cuando los cultivos del LCR siguen siendo positivos después de 48 h de tratamiento solo por vía intravenosa y se pueden monitorizar las concentraciones en el LCR. Si no pueden utilizarse β-lactámicos o vancomicina, se recomiendan linezolid, daptomicina o trimetoprim-sulfametoxazol. En los casos graves o resistentes está indicado añadir rifampicina. La rifampicina también se recomienda como parte del tratamiento combinado en los pacientes con instrumentación intracraneal o de la columna vertebral, como derivaciones o drenajes del LCR.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 381-4 TRATAMIENTO EMPÍRICO INICIAL DE LA MENINGITIS PURULENTA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD Y NOSOCOMIAL EN FUNCIÓN DE LA EDAD Y DEL CONTEXTO CLÍNICO (V. TABLA 381-8 PARA PAUTAS DE DOSIFICACIÓN)

FACTORES PREDISPONENTES	PATÓGENOS PROBABLES	ANTIMICROBIANOS PREFERIDOS	ANTIMICROBIANOS ALTERNATIVOS
Edad			
< 50 años	*N. meningitidis, S. pneumoniae*	Vancomicina* más ceftriaxona o cefotaxima	Meropenem (¿más vancomicina*?)
> 50 años	*S. pneumoniae, N. meningitidis, L. monocytogenes,* bacilos aerobios gramnegativos	Vancomicina* más ceftriaxona o cefotaxima más ampicilina	Vancomicina* más ceftriaxona o cefotaxima más trimetoprim-sulfametoxazol
Inmunidad alterada	*L. monocytogenes,* bacilos gramnegativos, *S. pneumoniae, Staphylococcus, Salmonella*	Ampicilina más cefepima o meropenem más vancomicina*	Trimetoprim-sulfametoxazol más meropenem
Fuga de líquido cefalorraquídeo o fractura de base de cráneo	*S. pneumoniae,* varios estreptococos, *H. influenzae*	Vancomicina* más cefotaxima o ceftriaxona	Vancomicina* más meropenem
Tras neurocirugía o traumatismo penetrante	*S. aureus,* estafilococos coagulasa-negativos, bacilos aerobios gramnegativos (incluido *P. aeruginosa*)	Vancomicina* más cefepima	Vancomicina* más ceftacidima o vancomicina* más meropenem
Derivaciones de líquido cefalorraquídeo (externa o interna)	Estafilococos coagulasa-negativos, *S. aureus,* bacilos aerobios gramnegativos (incluido *P. aeruginosa*), *Propionibacterium acnes*	Vancomicina* más cefepima	Vancomicina* más ceftacidima o vancomicina* más meropenem

*Si también se administra dexametasona, debería considerarse la adición de rifampicina.
Modificado de van de Beek D, Brouder MC, Thwaites GE, et al. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet.* 2012;380:1693-1702.

TABLA 381-5 PERMEABILIDAD DE LOS ANTIBIÓTICOS HACIA EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR)

BUENAS CONCENTRACIONES EN LCR CON Y SIN MENINGITIS	CONCENTRACIONES ADECUADAS EN LCR EN MENINGITIS	ACEPTABLES/MALAS CONCENTRACIONES EN LCR EN MENINGITIS
Cloranfenicol	Penicilina	Primeras cefalosporinas
Sulfamidas	Ampicilina	Cefalotina
Cefalosporinas	Meticilina	Cefoxitina
Cefotaxima	Oxacilina	Aminoglucósidos
Ceftriaxona	Nafcilina	Gentamicina
Ceftacidima	Carbenicilina	Tobramicina
Moxalactam	Ticarcilina	Amikacina
Cefepima	Tetraciclina	Clindamicina
Metronidazol	Eritromicina	Penicilina benzatina
Trimetoprim-sulfametoxazol	Etambutol	
Isoniacida	Rifampicina	
Linezolid	Vancomicina	
Fluconazol	Meropenem	
Fluoroquinolonas		

LCR, líquido cefalorraquídeo.
Por cortesía de Allen Aksamit, Mayo Clinic, Rochester, MN.

TABLA 381-6 TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO PARA LA MENINGITIS BACTERIANA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD DE CAUSA CONOCIDA (V. TABLA 381-8 PARA PAUTAS DE DOSIFICACIÓN)

MICROORGANISMO	TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO PREFERIDO	TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO ALTERNATIVO
Streptococcus pneumoniae		
Penicilina CMI < 0,1 µg/ml	Penicilina G o ampicilina	Cefotaxima o ceftriaxona o vancomicina o cloranfenicol
Penicilina CMI 0,1-1 µg/ml	Ceftriaxona o cefotaxima	Vancomicina* o meropenem o cefepima
Penicilina CMI ≥ 2,0 µg/ml	Vancomicina* (más cefotaxima o ceftriaxona)	Moxifloxacino o gatifloxacino
Cefotaxima o ceftriaxona CMI ≥ 1,0 µg/ml	Vancomicina* (más cefotaxima o ceftriaxona)	Moxifloxacino o gatifloxacino
Neisseria meningitidis		
Penicilina CMI < 0,1 µg/ml	Penicilina G o ampicilina	Ceftriaxona o cefotaxima o cloranfenicol
Penicilina CMI 0,1-1,0 µg/ml	Ceftriaxona o cefotaxima	Cloranfenicol o meropenem o gatifloxacino o moxifloxacino
Haemophilus influenzae		
Negativo para β-lactamasa	Ampicilina	Ceftriaxona o cefotaxima o cefepima o cloranfenicol
Positivo para β-lactamasa	Ceftriaxona o cefotaxima	Cefepima o cloranfenicol o gatifloxacino o moxifloxacino
Listeria monocytogenes	Ampicilina† o penicilina G† (más vancomicina)	Trimetoprim-sulfametoxazol o meropenem
Streptococcus agalactiae (estreptococos del grupo B)	Ampicilina† o penicilina G†	Cefotaxima o ceftriaxona

*Debería considerarse la adición de rifampicina. Considérese el tratamiento intratecal (o vancomicina intraventricular, 5-20 mg/día) si el paciente no responde al tratamiento intravenoso.
†Debería considerarse la adición de gentamicina intravenosa.
CMI, concentración mínima inhibitoria.

TABLA 381-7 TRATAMIENTO PARA LA MENINGITIS NOSOCOMIAL DE CAUSA BACTERIANA CONOCIDA EN ADULTOS

MICROORGANISMO	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	TRATAMIENTO ALTERNATIVO
Staphylococcus aureus		
Sensible a meticilina	Nafcilina u oxacilina; en casos difíciles puede añadirse rifampicina	Vancomicina o meropenem
Resistente a meticilina	Vancomicina; en casos difíciles puede añadirse rifampicina	Daptomicina, linezolid o trimetoprim-sulfametoxazol
Coagulasa-negativo	Vancomicina; puede considerarse la adición de rifampicina	Daptomicina
Enterococcus spp.		
Sensible a ampicilina	Ampicilina más gentamicina	Vancomicina más gentamicina
Resistente a ampicilina	Vancomicina más gentamicina	Daptomicina
Resistente a ampicilina y a vancomicina	Daptomicina	
Escherichia coli y otros	Cefotaxima, ceftriaxona o cefepima	Meropenem, aztreonam, ampicilina o trimetoprim-sulfametoxazol
*Enterobacteriaceae**		
*Pseudomonas aeruginosa**	Cefepima o ceftacidima	Meropenem o aztreonam o ciprofloxacino
Acinetobacter spp.		
Susceptible a meropenem	Meropenem	
Resistente a meropenem	Colistimetato o polimixina B	

*La selección del fármaco antimicrobiano específico debería estar basada en los resultados de sensibilidad *in vitro,* considerando la adición de un aminoglucósido (p. ej., tobramicina, gentamicina o amikacina).
Modificado de van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2010;362:146-154.

Meningitis por *Listeria*

La ampicilina es el fármaco de elección para la meningitis por *Listeria*. Cuando se combina con gentamicina, puede tener un efecto bactericida sinérgico. Las cefalosporinas de tercera generación y la vancomicina no son eficaces. En pacientes alérgicos a la ampicilina, puede utilizarse trimetoprim-sulfametoxazol por vía intravenosa, seguido de trimetoprim solo por vía oral.

Meningitis por bacilos gramnegativos

La cefotaxima o la ceftriaxona (v. tablas 381-7 y 381-8) se emplea para tratar la meningitis que se sabe que está causada por bacilos gramnegativos sensibles (p. ej., *E. coli, Klebsiella, Proteus*). No se deben emplear para tratar meningitis causadas por especies menos sensibles como *P. aeruginosa* y *Acinetobacter.* Después de identificar el patógeno específico y determinar sus sensibilidades a los antibióticos, puede estar indicado realizar alteraciones en el tratamiento antibiótico. Si el microorganismo es *P. aeruginosa,* se recomienda ceftacidima o cefepima y puede combinarse con vancomicina (v. tablas 381-7 y 381-8). Una alternativa es el aztreonam o una fluoroquinolona con actividad *in vitro.* Para el género *Acinetobacter,* se recomienda meropenem; para las cepas que demuestran resistencia a carbapenem, se recomienda colistimetato de sodio o polimixina B (v. tabla 381-8) por vía intravenosa o intraventricular. La administración intraventricular de polimixina B está indicada en una dosis de 50.000 U una vez al día durante 3-4 días y después cada 2 días durante 2 semanas después de la negativización de los cultivos del LCR. Debe evitarse el empleo concomitante de relajantes musculares.

Meningitis bacterianas zoonóticas

La meningitis por *Brucella* (cap. 286) es un proceso subagudo o crónico, con frecuencia acompañado de otras manifestaciones de neurobrucelosis (encefalitis, polirradiculitis, mielitis). La infección se transmite al ser humano en las regiones endémicas (Centroamérica y Sudamérica, litoral mediterráneo, península arábiga) por la ingesta de leche o queso no pasteurizados o por contacto directo con animales domésticos. La neurobrucelosis se produce en el 2-5% de los pacientes con brucelosis. Los hallazgos del LCR constan de pleocitosis linfocítica (< 500 células/µl), hipoglucorraquia y una elevada concentración de proteínas, hallazgos que pueden equivocadamente sugerir meningitis tuberculosa. El diagnóstico se basa en la demostración de anticuerpos en suero y en el LCR o por el aislamiento de *Brucella* en la sangre; el microorganismo se aísla del LCR solo en una minoría de los casos. El tratamiento consiste en la combinación de tres fármacos: doxiciclina (200 mg/día), rifampicina (600 mg/día) y trimetoprim-sulfametoxazol (20 mg/kg/día i.v., basado en el componente de trimetoprim, en alícuotas cada 6 h) durante varios meses, dependiendo de las respuestas clínicas y del LCR.

Streptococcus suis es una causa poco frecuente de meningitis observada en criadores de cerdos, carniceros y matarifes en Europa, Canadá y China. La meningitis por *S. suis,* que es una enfermedad aguda con pleocitosis neutrofílica rápida e importante, con frecuencia se confunde inicialmente con la meningitis neumocócica a tenor de la tinción de Gram del LCR. El tratamiento consiste en penicilina (12-24 millones U/día, en alícuotas cada 4 h) o ampicilina (12 g/día, en alícuotas cada 4 h) i.v. durante 10-14 días.

Bacillus anthracis (cap. 272) es una causa rara de meningitis que muy a menudo se desarrolla como complicación del carbunco por inhalación después de la exposición a aerosoles de esporas de carbunco en el contexto de un procesamiento a gran escala de lana y pieles o de un ataque bioterrorista (cap. 19). La meningitis carbuncosa es un proceso agudo caracterizado por un LCR hemorrágico o serohemorrágico, con predominio neutrofílico (varios miles de células por milímetro cúbico), hipoglucorraquia, una elevada concentración de proteínas y grandes bacilos grampositivos prominentes en las extensiones teñidas. El tratamiento inicialmente incluye ciprofloxacino (400 mg a intervalos de 12 h) además de penicilina (24 millones U/día, en alícuotas cada 4 h) y cloranfenicol (4 g/día, en alícuotas cada 6 h) i.v. El tratamiento alternativo podría consistir en sustituir levofloxacino o moxifloxacino por ciprofloxacino, meropenem por penicilina y linezolid por cloranfenicol (cap. 257). El hecho de continuar con todos los fármacos (o la reducción del tratamiento a uno o dos antimicrobianos) y la duración del tratamiento dependen de si la meningitis tiene un origen sospechoso bioterrorista (cap. 19) o está causada a partir de un carbunco cutáneo por exposición a animales (o a productos animales) (cap. 272). Debería consultarse con especialistas en enfermedades infecciosas y con autoridades de salud pública.

Repetición del análisis de LCR y duración del tratamiento

La frecuencia de los exámenes del LCR depende del curso clínico, pero se debe realizar un nuevo examen en 24-48 h si no se ha producido una mejoría satisfactoria o si el microorganismo causante es un bacilo gramnegativo más resistente o un aislado de *S. pneumoniae* muy resistente a la penicilina (o resistente a cefalosporinas), en especial en pacientes que están recibiendo tratamiento complementario con dexametasona. En la mayoría de los pacientes con los tipos comunes de meningitis bacteriana adquirida en la comunidad no es necesario un examen rutinario del LCR de «fin de tratamiento».

El tratamiento de adultos con meningitis meningocócica debe continuarse durante 4-7 días después de que el paciente se vuelva afebril. La meningitis por *H. influenzae* debe tratarse durante 7-10 días. En la meningitis neumocócica se debe continuar el tratamiento antimicrobiano durante 10-14 días y se debe realizar un examen de seguimiento del LCR, en particular cuando el paciente tiene una mastoiditis coexistente. Con una infección parameníngea concomitante está indicado un tratamiento más prolongado. La meningitis causada por *L. monocytogenes* debe tratarse durante 21 días.

El tratamiento de la meningitis por bacilos gramnegativos con antimicrobianos parenterales es prolongado, en general durante un mínimo de 3 semanas (particularmente en los pacientes sometidos a un procedimiento neuroquirúrgico reciente) para prevenir la recaída. Son necesarios exámenes repetidos del LCR durante el tratamiento y a su conclusión para determinar si se ha conseguido la curación bacteriológica.

Otros aspectos del tratamiento

Corticoides coadyuvantes

En adultos con meningitis bacteriana comunitaria, el tratamiento complementario con dexametasona (10 mg cada 6 h i.v. durante 4 días) redujo significativamente la proporción de pacientes con un desenlace neurológico desfavorable del 25 al 15% o con un desenlace mortal del 15 al 7%, y el efecto beneficioso más evidente aparece en los pacientes con meningitis neumocócica. En un estudio realizado en adolescentes y en adultos con meningitis bacteriana en Vietnam, la dexametasona redujo significativamente los fallecimientos y la discapacidad en un 54% aproximadamente a los 6 meses en pacientes con la enfermedad confirmada. Como comparación, los corticoides coadyuvantes no fueron eficaces en el tratamiento de la meningitis bacteriana en un gran ensayo de pacientes predominantemente VIH-positivos en África subsahariana. Teniendo en cuenta estos datos, en los adultos con sospecha o demostración de meningitis neumocócica y quizás de forma rutinaria en todos los casos de meningitis bacteriana, se recomienda la dexametasona complementaria (0,15 mg/kg cada 6 h durante 2-4 días, 10-20 min antes de la dosis inicial o simultáneamente con la dosis inicial del tratamiento antimicrobiano), al menos en pacientes no infectados por el VIH en países con renta per cápita elevada,[A1] y sus beneficios se prolongan al menos durante 13 años después del episodio (v. tabla 381-5).

Aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo (edema cerebral)

En ocasiones, algunos pacientes con meningitis bacteriana experimentan un acusado edema cerebral (presión del LCR > 450 mmH_2O), lo que puede conducir

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 381-8 DOSIS INTRAVENOSAS DE FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA MENINGITIS BACTERIANA EN ADULTOS*

FÁRMACO ANTIMICROBIANO	DOSIS DE 24 h
β-LACTÁMICOS	
Penicilina G	24 millones U, en alícuotas cada 4 h
Ampicilina	12 g, en alícuotas cada 4 h
Nafcilina	10-12 g, en alícuotas cada 4 h
Oxacilina	10-12 g, en alícuotas cada 4 h
Aztreonam (un monobactam)	6-8 g, en alícuotas cada 6-8 h
Meropenem (un carbapenémico†)	6 g, en alícuotas cada 8 h
CEFALOSPORINAS	
Cefotaxima	12 g, en alícuotas cada 4 h
Ceftriaxona‡	4 g, en alícuotas cada 12 h
Ceftacidima	6 g, en alícuotas cada 8 h
Cefepima	6 g, en alícuotas cada 6-8 h
Ceftarolina	600 mg, en alícuotas cada 12 h
AMINOGLUCÓSIDOS	
Gentamicina§	5 mg/kg, en alícuotas cada 8 h
Tobramicina§	5 mg/kg, en alícuotas cada 8 h
Amikacina§	15 mg/kg, en alícuotas cada 8 h
FLUOROQUINOLONAS	
Ciprofloxacino	800-1.200 mg, en alícuotas cada 8-12 h
Gatifloxacino‖	400 mg, dosis cada 24 h
Moxifloxacino‖	400 mg, dosis cada 24 h
OTROS	
Cloranfenicol	4-6 g, en alícuotas cada 6 h
Vancomicina¶	2-3 g, en alícuotas cada 6-8 h
Rifampicina	600 mg, dosis cada 24 h
Trimetoprim-sulfametoxazol**	20 mg/kg, en alícuotas cada 6 h
Daptomicina	8-10 mg/kg, dosis cada 24 h
Polimixina B*	7.500-12.500 U/kg cada 12 h
Colistimetato*	1,25 mg/kg cada 6-12 h
Linezolid	1.200 mg, cada 12 h

*Las dosis son por vía intravenosa y para pacientes con función renal y hepática normales.
†Su empleo puede asociarse a convulsiones, pero mucho menos que con imipenem.
‡Dosis máxima diaria de 4 g.
§Deben vigilarse las concentraciones máxima y mínima.
‖No se dispone de datos sobre la dosis óptima requerida para la meningitis bacteriana.
¶Es aconsejable el control de las concentraciones séricas mínimas; deberán mantenerse en concentraciones de 15-20 mg/ml. Si el paciente no responde bien, podría requerirse la monitorización de las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo y, si son bajas, aumentar temporalmente la dosis diaria adecuadamente o añadir vancomicina (5-20 mg) complementaria intratecal, como en el tratamiento de la meningitis por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.
**Dosis basadas en el componente trimetoprim de la combinación.

a hernia del lóbulo temporal o del cerebelo después de la punción lumbar. Para disminuir la posibilidad de esta complicación cuando se observa que la presión es elevada, solo se debe retirar una pequeña cantidad de LCR para análisis (la cantidad presente en el manómetro) y debe infundirse una solución de manitol al 20% (0,25-0,5 g/kg i.v.) durante 20-30 min mientras se monitoriza (si es posible) el descenso de la presión del LCR a un nivel más bajo antes de retirar la aguja raquídea. Si después es necesario, se puede efectuar el control continuo de la presión intracraneal aumentada añadiendo más manitol; se debe utilizar dexametasona (10 mg i.v., seguido de 0,15 mg/kg cada 6 h) en los pacientes con edema cerebral independientemente de la causa bacteriológica sospechada de la meningitis.

En un paciente estuporoso o en el que tiene insuficiencia respiratoria y aumento de la presión intracraneal importante, es razonable el empleo de un respirador para reducir la presión arterial del dióxido de carbono a un valor comprendido entre 25 y 32 mmHg, y debe elevarse la cabeza del paciente 30-45°. Se debe realizar la intubación con una mínima estimulación para evitar una apreciable subida posterior de la presión; se recomiendan ayudas farmacológicas para la intubación, como suxametonio y opioides, con el posible empleo de lidocaína intravenosa complementaria. Posteriormente se pueden mitigar los aumentos transitorios en la presión intracraneal asociados a reflejos de las vías respiratorias hiperactivos mediante la instilación intratraqueal de lidocaína antes de una aspiración vigorosa. En las elevaciones de la presión intracraneal marcadas continuas y fluctuantes puede estar justificado el empleo de un dispositivo para la monitorización intracraneal continua. La hipotermia inducida no tiene beneficios y puede ser perjudicial.

Hipotensión

La hipovolemia o hipotensión inicial debe ser tratada con líquidos para evitar una disminución importante del flujo sanguíneo cerebral. Durante las 24-48 h siguientes, una secreción inadecuada de hormona antidiurética puede contribuir a un mayor edema cerebral; en tales casos, si es posible, se debe reducir el líquido a 1.200-1.500 ml diarios en adultos, aunque un estudio en niños sugiere que la restricción de líquidos de rutina no mejora el desenlace y que la reducción en el agua extracelular resultante puede aumentar la probabilidad de hipovolemia y un desenlace adverso.

Medidas de apoyo

Los pacientes con meningitis bacteriana aguda deben recibir atención de enfermería constante en una unidad de cuidados intensivos para asegurar una rápida detección de las crisis y evitar aspiraciones. Si se producen convulsiones, deben tratarse rápidamente en los adultos con diacepam (administrado i.v. lentamente en una dosis de 5-10 mg) o loracepam (4-8 mg). El tratamiento anticonvulsivo de mantenimiento puede continuarse después con fenitoína por vía intravenosa (cap. 372) hasta que pueda administrarse por vía oral (p.o.) la medicación. Se debe evitar la sedación por el peligro de depresión respiratoria y aspiración.

Cirugía

Debe llevarse a cabo el tratamiento quirúrgico de un foco piógeno acompañante como una mastoiditis cuando la recuperación de la meningitis sea tan completa como sea posible, pero bajo la administración continua de antibióticos. Algunas veces, la infección de la mastoides (p. ej., absceso de Bezold) es tan extremadamente aguda que puede requerirse un drenaje precoz después de aproximadamente 48 h de tratamiento antibiótico cuando el proceso meníngeo agudo haya cedido en cierta medida.

Complicaciones

Complicaciones no neurológicas

Shock

Cuando se produce shock en pacientes con meningitis piógena, este suele ser una manifestación de la intensa bacteriemia acompañante, como en la meningococemia fulminante, más que de la propia meningitis. El abordaje está guiado por los principios del tratamiento del shock séptico (cap. 94), con modificaciones apropiadas en pacientes con insuficiencia cardíaca (cap. 46).

Trastornos de la coagulación

Las coagulopatías (cap. 160) se asocian frecuentemente con bacteriemia intensa (generalmente meningocócica, ocasionalmente neumocócica) y la hipotensión que puede acompañar a la meningitis. Los cambios son leves, como trombocitopenia (con o sin prolongación de los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial), o más acusados, con evidencia clínica de coagulación intravascular diseminada (cap. 161).

Complicaciones sépticas

Endocarditis

En los pacientes con meningitis neumocócica, en particular los que tienen bacteriemia y neumonía concomitantes, se puede desarrollar endocarditis aguda (cap. 61), con mayor frecuencia en la válvula aórtica. En estos pacientes aparecen en ocasiones recidiva de la fiebre y un soplo cardíaco de nuevo desarrollo, poco tiempo después de la finalización del tratamiento antimicrobiano para la meningitis.

Artritis piógena

Puede producirse artritis séptica por la bacteriemia asociada con la meningitis causada por *S. pneumoniae, N. meningitidis* o *H. influenzae.*

Fiebre prolongada

Con el tratamiento antimicrobiano apropiado para la meningitis adquirida en la comunidad, los pacientes quedan afebriles en 2-5 días. En ocasiones, la fiebre persiste o recidiva después de un período afebril. En un paciente con cefalea persistente, obnubilación y hallazgos cerebrales, un tratamiento farmacológico inadecuado o las eventuales secuelas neurológicas (tromboflebitis venosa cortical, ventriculitis, colecciones subdurales) son consideraciones importantes. En estas circunstancias, es esencial la revaluación del LCR, particularmente en extensiones con tinción de Gram y cultivo. Debe sospecharse fiebre inducida por fármacos (caps. 234 y 259) en pacientes que continúan mostrando mejoría clínica en todos los demás aspectos. La infección metastásica (artritis séptica, pericarditis purulenta, empiema torácico, endocarditis) puede ser la causa de la fiebre continua o recurrente. Aproximadamente en el 10% de los pacientes se produce un síndrome, probablemente inmunitario, que consiste en fiebre, artritis y pericarditis, 3-6 días después del comienzo del tratamiento antimicrobiano eficaz para la meningitis meningocócica (cap. 274).

Meningitis bacteriana recurrente

Los episodios repetidos de meningitis bacteriana generalmente indican un defecto del huésped, ya sea en la anatomía local o en las defensas antibacterianas e inmunitarias (p. ej., infecciones recurrentes por *N. meningitidis* en pacientes con deficiencias del complemento congénitas o adquiridas, sobre todo de los componentes de acción tardía). Aproximadamente el 10% de los episodios de meningitis neumocócica en adultos son recurrentes, pero solo el 0,5% de los pacientes con meningitis adquirida en la comunidad causada por otros microorganismos sufren ataques recurrentes. *S. pneumoniae* es la

causa de un tercio de los episodios de meningitis recurrente adquirida en la comunidad; varios estreptococos, *H. influenzae* y *N. meningitidis* son las causas de otro tercio de los episodios. Por el contrario, en la meningitis recurrente nosocomial, los bacilos gramnegativos y *S. aureus* son las causas aproximadamente del 60% de los episodios.

En los pacientes con meningitis recurrente es frecuente la existencia de un antecedente de traumatismo craneoencefálico. Los microorganismos pueden penetrar en el espacio subaracnoideo directamente, a través de un defecto en la lámina cribosa (la localización más común), en asociación con el síndrome de la silla turca vacía, por una fractura de la base del cráneo, a través de un secuestro erosivo de la mastoides o de defectos dérmicos congénitos a lo largo del eje craneomedular (que suele ser evidente antes de la vida adulta), o como consecuencia de un traumatismo craneoencefálico penetrante o de procedimientos neuroquirúrgicos. El defecto anatómico puede producir una fuga espontánea de LCR (rinorrea o, con menor frecuencia, otorrea), o bien comprimir un manguito vascular de las meninges, lo que puede servir posteriormente como ruta directa para que los microorganismos alcancen las meninges. La rinorrea de LCR es a veces intermitente y la meningitis puede producirse meses o años después de la lesión craneoencefálica.

Tanto en el ingreso como posteriormente debe investigarse la presencia de rinorrea de LCR (la rinorrea puede cesar durante la meningitis activa, para recidivar una vez que la inflamación se ha resuelto). Entre las pistas clínicas que sugieren la presencia de una fístula del LCR a través de la lámina cribosa, los senos aéreos pericraneales o el hueso temporal se incluyen: 1) sabor salado en la garganta; 2) rinorrea posicional (la rinorrea que se produce solo en la posición de decúbito lateral o decúbito prono apunta a un origen ótico o esfenoidal); 3) anosmia (fuga por la lámina cribosa), y 4) hipoacusia o sensación de taponamiento en el oído, con frecuencia con el hallazgo de un líquido o burbujas detrás de la membrana timpánica (fuga al interior del oído medio). La determinación cuantitativa del contenido de glucosa y cloruro en las secreciones nasales y la detección por electroforesis de proteínas de una banda de transferrina singular del LCR permiten establecer de modo definitivo la presencia de rinorrea de LCR.

La meningitis neumocócica recurrente puede producirse sin circunstancias predisponentes aparentes y en tales pacientes deben buscarse activamente fugas crípticas del LCR por TC de las regiones frontal y mastoidea y por técnicas radioisotópicas. Se introduce intratecalmente albúmina marcada con yodo radiactivo y a continuación se examinan los tapones de algodón colocados en las fosas nasales buscando el radionúclido. Del mismo modo, se puede emplear para detectar fugas activas la introducción intratecal de fluoresceína como marcador visual (bajo luz ultravioleta).

TRATAMIENTO

En la mayoría de los pacientes con otorrea y rinorrea de LCR después de una lesión craneoencefálica aguda, la fuga cesa en 1-2 semanas. Una rinorrea persistente de más de 4-6 semanas constituye una indicación para la reparación quirúrgica. La administración prolongada de penicilina no previene la meningitis neumocócica y puede favorecer la infección por especies con mayor resistencia a los fármacos. Las fístulas de LCR deben cerrarse quirúrgicamente para evitar episodios posteriores de meningitis.

PRONÓSTICO

El tratamiento inmediato de la meningitis bacteriana suele producir un restablecimiento rápido de la función neurológica. La obnubilación persistente o de comienzo tardío y el coma sin signos focales sugieren edema cerebral, derrame subdural, hidrocefalia, ventriculitis loculada, tromboflebitis cortical o trombosis del seno sagital. Las tres últimas afecciones se asocian con frecuencia a fiebre y pleocitosis continua.

La tasa de mortalidad de la meningitis bacteriana adquirida en la comunidad en los adultos varía con el agente etiológico y las circunstancias clínicas. Con el tratamiento antimicrobiano actual, la tasa de mortalidad de la meningitis por *H. influenzae* es inferior al 5% y la de la meningitis meningocócica es aproximadamente del 10%. La mortalidad más elevada se produce en las meningitis neumocócica (20%)[8] y por *L. monocytogenes* (20-30%).

La tasa de mortalidad en la meningitis por bacilos gramnegativos, frecuentemente de origen nosocomial, ha sido del 20-30% en adultos, pero puede estar disminuyendo. La tasa de mortalidad de la meningitis comunitaria recurrente en adultos (≈5%) es más baja que la tasa del 20% de los episodios no recurrentes. Los factores de un mal pronóstico comprenden una edad avanzada, presencia de otros focos de infección, enfermedades subyacentes (leucemia, alcoholismo), obnubilación, convulsiones en las primeras 24 h y demora en la instauración del tratamiento adecuado.

Hasta en el 30% de los pacientes que se recuperan de la meningitis bacteriana quedan lesiones neurológicas residuales.[9] Aproximadamente en el 25% de los adultos considerados clínicamente recuperados de modo satisfactorio (en los que se espera que se desenvuelvan con independencia y recuperen las actividades de la vida diaria, incluido el trabajo) de una meningitis neumocócica muestran anomalías neuropsicológicas, principalmente la pérdida de la rapidez cognitiva, cuando se exploran entre los 6 y los 24 meses después del alta hospitalaria.

PREVENCIÓN

Vacunación

La adherencia a la vacunación recomendada (cap. 15) reduce considerablemente el riesgo de meningitis bacteriana. Por ejemplo, las vacunas eficaces para *H. influenzae* (cap. 332) casi han eliminado esta causa anteriormente frecuente de meningitis. La vacuna meningocócica es protectora aproximadamente en un 85% frente a cuatro de las cepas que causan la enfermedad. Actualmente, la vacuna MenB se recomienda solo a individuos inmunodeprimidos o expuestos durante un brote (cap. 15). A los 65 años, todos los adultos deben recibir la vacuna antineumocócica PCV13, seguida por la vacuna PPSV23 cerca de 1 año después. En personas fumadoras, que tienen una neumopatía subyacente o que están inmunodeprimidas, se recomienda vacunación después de los 19 años (cap. 15). Los pacientes inmunodeprimidos pueden seguir teniendo un alto riesgo de infección a pesar de la vacunación.

Quimioprofilaxis

Está justificada la profilaxis inmediata de los contactos íntimos (individuos que con frecuencia duermen y comen con el paciente en la misma vivienda, pareja) porque hasta un tercio de los casos secundarios de la enfermedad meningocócica se desarrollan entre los 2 y los 5 días de la enfermedad del caso inicial. Solo el personal del hospital que ha estado en contacto estrecho con el paciente (respiración boca a boca, exploración inicial antes de la instauración de precauciones respiratorias) presenta un especial riesgo. Habitualmente se utiliza rifampicina por vía oral para la profilaxis: en los adultos (aparte de las mujeres embarazadas), 600 mg dos veces al día durante 2 días; en niños, 10 mg/kg dos veces al día durante 2 días. Otra posibilidad es emplear en los adultos ciprofloxacino (500 mg), ofloxacino (400 mg) o azitromicina (500 mg), administrados cada uno p.o. en una sola dosis. Otra elección es ceftriaxona por vía intramuscular como dosis única en los adultos (250 mg) o en los niños (125 mg).

El empleo generalizado de la vacuna conjugada polisacárido-proteína de *H. influenzae* de tipo b en los países desarrollados ha eliminado considerablemente la necesidad de quimioprofilaxis en los contactos infantiles próximos de casos de meningitis o infección invasiva por *H. influenzae*. Sin embargo, la profilaxis estaría indicada en los contactos domiciliarios estrechos no inmunizados de un caso índice (p. ej., migrantes recientes) menores de 6 años de edad. Si se producen dos o más casos de enfermedad invasiva por *H. influenzae* de tipo b en niños de una guardería, está justificada la profilaxis de los otros niños asistentes no inmunizados con rifampicina (20 mg/kg/día p.o.) durante 4 días.

MENINGITIS VIRALES

DEFINICIÓN

El término inespecífico *meningitis aséptica* describe un proceso inflamatorio que afecta a las meninges, generalmente acompañado de pleocitosis mononuclear, sin demostración de infección bacteriana piógena en la tinción de Gram o en el cultivo. La definición engloba varios procesos que producen cuadros clínicos y respuestas inflamatorias similares: meningitis viral, meningitis atípica, meningitis bacteriana no piógena y meningitis fúngica, meningitis por inducción química, meningitis medicamentosa, meningitis neoplásica, inflamación meníngea causada por infecciones piógenas adyacentes y meningitis asociada a enfermedades por hipersensibilidad autoinmunitarias. La meningitis aséptica, que suele ser un proceso agudo o subagudo, puede dividirse a su vez en tipos por la duración de la enfermedad (crónica frente a crónica-intermitente) y por las respuestas celulares claramente distintivas en el LCR (p. ej., meningitis eosinofílica).

Muchos de los virus que causan meningitis pueden también causar la infección del parénquima cerebral (encefalitis; cap. 383) o de la médula espinal. En ocasiones, la afectación parenquimatosa y la afectación meníngea se producen simultáneamente en el mismo paciente y reciben la denominación de meningoencefalitis y meningomielitis.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los casos de meningitis aséptica adquirida en la comunidad son producidos por virus, principalmente enterovirus, que dan cuenta de más del 60% de las meningitis virales y de más del 90% en las que se identifica un agente etiológico (tabla 381-9). Los enterovirus son miembros de la familia Picornaviridae (ARN pequeño), que consta de más de 60 serotipos: 28 virus ECHO, 23 virus de Coxsackie del grupo A y 6 virus de Coxsackie del grupo B, 4 enterovirus numerados (68 al 71) y 3 poliovirus. Los serotipos más comunes implicados en la meningitis viral de año en año han sido los ecovirus 4, 6, 9, 11, 13, 16, 30 y 33) y los serotipos 2 a 5 de Coxsackie B. En la actualidad, las infecciones por poliovirus (cap. 349) están limitadas a partes de Asia y África, aunque se producen casos raros secundarios a cepas de vacunas atenuadas. En todo el mundo se han registrado brotes de EV-D68 (cap. 349), que pueden provocar tanto meningitis como un síndrome semejante a la poliomielitis en niños.

Muchos virus que producen el cuadro clínico de una meningitis aséptica, como los virus vehiculados por artrópodos, VHS-1, enterovirus 71, coriomeningitis linfocítica, parotiditis, VIH-1, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr, también pueden producir el cuadro clínico de meningoencefalitis y encefalitis (cap. 383). Algunos virus afectan también a la médula espinal, incluidas las células del asta anterior (poliovirus, virus del Nilo Occidental) o los ganglios de las raíces dorsales (VHS-2).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 381-9 AGENTES DE LAS MENINGITIS VIRALES

FRECUENTES

Virus no transmitidos por artrópodos
Picornavirus (ARN)
- Enterovirus
  - Enterovirus 70, 71, 68, D68
  - Coxsackie A, B
  - Ecovirus

Virus del herpes simple de tipo 2 (VHS-2) (ADN)

MENOS FRECUENTES

Virus transmitidos por artrópodos (arbovirus)
Togavirus (alfavirus, ARN)
- Encefalitis equina oriental
- Encefalitis equina occidental
- Encefalitis equina venezolana

Flavivirus (ARN)
- Virus del Nilo Occidental (VNO)
- Dengue
- Encefalitis de San Luis
- Encefalitis japonesa
- Virus del Zika
- Chikunguña

Bunyavirus (ARN)
- Encefalitis de California

INFRECUENTES

Arenavirus (ARN)
- Coriomeningitis linfocítica

Paramixovirus (ARN)
- Parotiditis

Retrovirus (ARN)
- Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1)

RAROS

Enterovirus-poliovirus
Parechovirus
Virus del herpes (ADN)
- Virus del herpes simple de tipo 1 (VHS-1)
- Virus de Epstein-Barr
- Citomegalovirus
- Virus de la varicela-zóster
- Virus del herpes humano de tipo 6 (VHH-6)

Adenovirus (ADN)
Coltivirus (ARN)
- Fiebre por garrapatas de Colorado

Bunyavirus (ARN)
- Virus Toscana (un flebovirus)

Filovirus
- Virus del Ébola

Enterovirus

Se estima que en EE. UU. se producen anualmente de 10 a 15 millones de infecciones enterovirales clínicas (cap. 349) y se estima que estas incluyen de 50.000 a 75.000 casos de meningitis enteroviral. En los climas templados, la meningitis enteroviral tiene su máximo durante el verano y el otoño. Los serotipos tienden a ser cíclicos con periodicidad variable y los brotes están relacionados con la ausencia de exposición previa a un serotipo particular. Se desarrollan anticuerpos protectores específicos del serotipo después de la infección, por lo que son infrecuentes los episodios posteriores de meningitis enteroviral, que están causados por un serotipo diferente.

El ser humano es el único reservorio conocido de los enterovirus. La infección enteroviral se disemina predominantemente por la vía fecal-oral y ocasionalmente por la vía respiratoria.

Virus del herpes

El virus del herpes simple (cap. 345) representa el 1-3% de todos los episodios de meningitis aséptica y se produce con más frecuencia en adultos o adolescentes sexualmente activos. Entre los individuos con infección primaria genital por herpes (VHS-2), hasta el 36% de las mujeres y el 13% de los hombres tienen síntomas de meningitis aséptica. Son comunes las recurrencias del herpes genital y en ocasiones se acompañan de meningitis aséptica. Más del 80% de los casos de meningitis aséptica recurrente benigna están causados por el VHS-2 (cap. 345). Por el contrario, la infección del SNC por el VHS-1 casi siempre se presenta como encefalitis (cap. 383) en vez de meningitis aséptica. Los virus del herpes, como el virus de Epstein-Barr (cap. 348), el citomegalovirus (cap. 347), el virus de la varicela-zóster (cap. 346) y el virus del herpes humano de tipo 6 (cap. 345), también pueden reactivarse en pacientes que toman fármacos inmunomoduladores para tratar enfermedades autoinmunitarias o agentes quimioterapéuticos.

Arbovirus

Aunque la forma más frecuente de infección del SNC por arbovirus (cap. 352) es la encefalitis (cap. 383), también puede producirse meningitis aséptica. Estos virus transmitidos por vectores se introducen por vía subcutánea mediante un mosquito (p. ej., virus del Nilo Occidental, encefalitis japonesa), una garrapata (p. ej., fiebre por garrapatas de Colorado) o un tábano (p. ej., virus Toscana). Las aves, que son vectores de mosquitos transmisores de arbovirus, pueden, obviamente, no estar enfermas, aunque el virus del Nilo Occidental puede causar importantes bajas en especies de córvidos, concretamente en cuervos y arrendajos azules, que puede proporcionar las pistas de un brote que afecta a los humanos.

La diseminación geográfica en EE. UU. de las infecciones por alfavirus (encefalitis equina oriental, encefalitis equina occidental, encefalitis equina venezolana) está determinada por la diversidad de sus mosquitos vectores individuales. La encefalitis equina oriental se produce esporádicamente o como brotes focales durante el verano en las costas del Este y del Golfo, con mayor frecuencia en niños y personas de edad avanzada. La encefalitis equina occidental se produce de forma predominante en los estados del Oeste, y la encefalitis equina venezolana se encuentra en Florida. Las infecciones de la encefalitis de San Luis fueron reconocidas originariamente en el Medio Oeste, pero recientemente se han producido casos esporádicos y brotes en la mayor parte de EE. UU.; es el arbovirus que con mayor frecuencia causa meningitis aséptica en EE. UU. Las infecciones por el virus del Nilo Occidental aparecieron por primera vez en EE. UU. en 1999 y en la actualidad representan aproximadamente 3.000 casos de meningitis y otros 3.000 casos de encefalitis al año. La meningitis es también una manifestación infrecuente de las infecciones por los virus del Zika, el chikunguña y el dengue (cap. 352).

Otros virus

El virus de la coriomeningitis linfocítica, que es una causa infrecuente de meningitis aséptica, se transmite al ser humano por los roedores a través del contacto directo, la ingesta de alimentos contaminados por animales o a través de aerosoles o por mordeduras de animales. Los casos tienden a producirse al comienzo del invierno cuando los ratones buscan refugio en las casas. Se han producido brotes después de la exposición a hámsteres domésticos o de laboratorio.

El virus de la *parotiditis* (cap. 340) es, en la actualidad, una causa poco común de meningitis viral en EE. UU., aunque todavía está presente a escala mundial en regiones con regímenes inadecuados de vacunación.

BIOPATOLOGÍA

Las dos vías básicas por las que los virus tienen acceso al SNC son la hemática (infección enteroviral) y la neuronal (infección por el VHS). Los enterovirus pasan a través del estómago, en el que resisten al pH ácido, y prosiguen hasta el sistema gastrointestinal inferior. Algunos virus experimentan también una replicación en la nasofaringe y se diseminan hasta los linfáticos regionales. A continuación, una viremia menor del enterovirus siembra el SNC, el corazón, el hígado y el sistema reticuloendotelial. Después de una replicación extensa en estas últimas localizaciones, tiene lugar una viremia mayor, que acompaña con frecuencia el comienzo de la enfermedad clínica. Presumiblemente, el mecanismo por el cual el enterovirus se introduce en el SNC implica atravesar las uniones intercelulares endoteliales herméticas de la barrera hematoencefálica y a continuación introducirse en el LCR, probablemente en el plexo coroideo.

En cambio, las infecciones por el VHS pueden alcanzar el SNC por la ruta neuronal: en la encefalitis por el VHS-1, desde las localizaciones orales por el nervio trigémino y olfatorio; y en la meningitis aséptica por el VHS-2 (y en el raro VHS-1), por diseminación a partir de una lesión genital primaria y ascenso a lo largo de las raíces nerviosas sacras hasta las meninges. Después de remitir la infección primaria, el VHS-1 puede permanecer latente en los ganglios de las raíces del trigémino o del olfatorio, tan solo para reactivarse en una fecha posterior, introducirse en el lóbulo temporal y producir encefalitis. Del mismo modo, el VHS-2 puede permanecer latente en los ganglios de las raíces sacras hasta que una posterior reactivación cause episodios posteriores de meningitis aséptica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Meningitis por enterovirus

Las características clínicas de la meningitis enteroviral (cap. 349) en los niños mayores y en los adultos con frecuencia comienzan de forma abrupta con cefalea (85-100%), fiebre (80-100%) y rigidez de nuca (50-80%).[10] En algunos pacientes, el curso es bifásico, con la fase prodrómica inicial caracterizada por febrícula y síntomas inespecíficos (malestar general, dolor de garganta, diarrea), seguida de una segunda fase de siembra meníngea, con el desarrollo de fiebre más alta, náuseas, vómitos, mialgias, fotofobia y rigidez de nuca. Pueden coexistir otros síndromes enterovirales, particularmente pleurodinia o pericarditis producidas por el virus de Coxsackie. El exantema puede ser una manifestación de infecciones causadas por ecovirus, en particular los ecovirus de tipo 9, los virus de Coxsackie A9 y A16 y el enterovirus 71; los tres últimos causan la enfermedad mano-pie-boca, que puede producirse sola o acompañar a una meningitis aséptica. Las epidemias por el virus ECHO 9 producen con frecuencia síndromes de exantema, enantema (lesiones pequeñas blanco-grisáceas parecidas a las manchas de Koplik en la mucosa bucal) y meningitis aséptica, bien solos o en combinación; debe

diferenciarse un exantema maculopetequial en presencia de un síndrome meningítico de una meningitis meningocócica.

El curso clínico de una meningitis enteroviral normalmente es benigno, incluso en la minoría de pacientes en los que el comienzo es agudo o incluso fulminante. En los niños, los síntomas suelen remitir en 1 semana, pero en los adultos pueden continuar durante varias semanas.

Sin embargo, algunos pacientes tienen encefalitis o meningoencefalitis en vez de meningitis enteroviral, con anomalías neurológicas que afectan al cerebro. En los individuos agammaglobulinémicos que contrajeron la infección enteroviral del SNC, la meningitis puede progresar a una meningoencefalitis crónica con rasgos neurológicos múltiples, como cefalea, convulsiones, ataxia, debilidad, hipoacusia, obnubilación y coma. El enterovirus D68 se asocia con una mielitis flácida aguda.

Meningitis por el virus del herpes simple de tipo 2

La meningitis aséptica es una complicación frecuente de la infección genital primaria por el VHS-2 (cap. 345);[11] hasta aproximadamente el 35% de las mujeres y el 15% de los hombres tienen cefalea (que se desarrolla durante 2-3 días), rigidez de nuca y fotofobia. Las características clínicas de la meningitis se producen de 3 a 12 días después de la aparición de las lesiones genitales y generalmente duran de 4 a 7 días. Se producen complicaciones neurológicas en hasta aproximadamente el 40% de los pacientes y entre ellas se incluyen disestesias o parestesias en el perineo o en la región sacra, retención urinaria y estreñimiento; en ocasiones sobrevienen signos de mielitis transversa con debilidad motora en las extremidades inferiores, hiporreflexia y paraparesia. En el 20% de los pacientes pueden producirse episodios recurrentes de meningitis por el VHS-2 a intervalos de meses o años. En la meningitis recurrente por el VHS-2, puede producirse fiebre, pero no es tan pronunciada como en la meningitis bacteriana o en la enteroviral aguda. Las lesiones vesiculares recurrentes, las parestesias o las disestesias en las áreas del herpes genital previo pueden o no preceder a las recurrencias individuales de la meningitis. Entre las recurrencias, los hallazgos del LCR y las manifestaciones clínicas vuelven a la normalidad. En los pacientes que han tenido complicaciones neurológicas en un primer episodio de meningitis por el VHS-2, los hallazgos remiten en 6 meses.

Meningitis por el virus de la parotiditis

La enfermedad sintomática del SNC, principalmente meningitis o meningoencefalitis, se produce en el 1-10% de los pacientes con parotiditis (cap. 340), aunque se produce pleocitosis en más del 50% de los pacientes con parotiditis, la mayoría de los cuales carecen de síntomas en el SNC. Cuando se produce meningitis en pacientes con parotiditis, esta suele seguirla en 4-10 días, pero puede preceder a la parotiditis hasta en 1 semana. Las características típicas de una meningitis viral (cefalea, fiebre, vómitos) se dan, cada una de ellas, en el 50-100% de los pacientes. La rigidez de nuca (40-90%) es común y puede haber dolor abdominal (quizás pancreatitis u ovaritis como complicaciones) u orquitis ($\leq$ 20% de los hombres con parotiditis). Otras complicaciones de la parotiditis pueden afectar al sistema nervioso (lesión del octavo par craneal, parálisis transitoria del nervio facial y, más raramente, parálisis del quinto par craneal), pero son generalmente independientes de la meningitis o de la meningoencefalitis por parotiditis. El período de incubación de la parotiditis es de 18-21 días. Cuando se produce la meningitis por el virus de la parotiditis en ausencia de parotiditis clínica, es difícil distinguirla de otras formas de meningitis viral.

Cuando la meningitis complica la parotiditis, la fiebre, que había sido febrícula, se eleva a 39,4 °C o más alta y persiste en este nivel durante 3 o 4 días. La mayoría de los casos no se complican, con una duración de la enfermedad de aproximadamente 10 días y luego un restablecimiento completo. Sin embargo, en algunos pacientes puede persistir una meningitis sintomática por el virus de la parotiditis durante más de 14 días.

Meningitis producida por el virus de la coriomeningitis linfocítica

Las infecciones por el virus de la coriomeningitis linfocítica son infrecuentes y la enfermedad clínica se produce después de un período de incubación de 1-3 semanas. La enfermedad comienza con un síndrome seudogripal de fiebre, escalofríos, malestar general, mialgias, anorexia y fotofobia. Algunos pacientes tienen dolor de garganta y artralgias o artritis en los dedos de la mano. En raras ocasiones se produce orquitis o parotiditis. Esta enfermedad seudogripal dura de 1 a 3 semanas en el ser humano, pero el 15% de los pacientes tienen una enfermedad bifásica con una mejoría transitoria y una recrudescencia posterior, 1-2 días más tarde, de fiebre, fotofobia y una cefalea más intensa. Los signos meníngeos se observan durante la segunda fase. La duración de la meningitis causada por el virus de la coriomeningitis linfocítica, como la de la meningitis por el virus de la parotiditis, tiende a ser más prolongada que los 7-10 días de la meningitis por enterovirus.

Meningitis producida por el virus de la inmunodeficiencia humana

La infección inicial por el VIH-1 (cap. 353) es sintomática en el 40-90% de los pacientes, pero con frecuencia pasa desapercibida. El intervalo entre la exposición y el comienzo de los síntomas es de 2-4 semanas. Esta enfermedad aguda se asemeja a la mononucleosis, con fiebre, malestar general, linfoadenopatía, artralgias, mialgias, anorexia, náuseas, cefalea y exantema morbiliforme. Algunos pacientes con este síndrome inicial tienen manifestaciones de una meningitis aséptica (cefalea, fotofobia, náuseas, vómitos y rigidez de nuca). En ocasiones se desarrolla encefalopatía o parálisis de pares craneales (séptimo, octavo y quinto). Los síntomas del síndrome inicial de meningitis aséptica por el VIH-1 duran varias semanas y luego remiten. En ocasiones pueden aparecer manifestaciones similares a las de la infección inicial en una etapa posterior en el curso de una infección no tratada.

DIAGNÓSTICO

Examen del líquido cefalorraquídeo

Las pruebas de neuroimagen, como la RM o la TC, pueden ser útiles si existe encefalitis acompañante, que se manifiesta con signos neurológicos focales, o para excluir hidrocefalia obstructiva antes de realizar la punción lumbar. Los hallazgos en el LCR en todos los tipos de meningitis viral son similares y se componen de una pleocitosis predominantemente linfocítica, (generalmente de 50 a 1.000/µl, aunque en ocasiones es mayor), una concentración normal de glucosa y una concentración de proteínas ligeramente elevada, (generalmente $\leq$ 150 mg/dl). Durante las primeras 24-48 h de la meningitis enteroviral, en aproximadamente el 50% de los pacientes se observa un predominio de neutrófilos (55 a $\leq$ 90%); con posterioridad, las células principales del LCR cambian a linfocitos. En ocasiones no se observa pleocitosis en pacientes en los que se ha demostrado por cultivo o PCR que tienen meningitis enteroviral temprana. Rara vez la meningitis como consecuencia del virus de la parotiditis o del virus de la coriomeningitis linfocítica se asocia con una concentración baja de glucosa en el LCR.

Reacción en cadena de la polimerasa frente a cultivo o detección de anticuerpos

Las pruebas rápidas de PCR en el LCR tienen una sensibilidad para la detección de virus del 85 al 100% y una especificidad del 95 al 100%, dependiendo del laboratorio, y se han estandarizado para un número seleccionado de patógenos clínicamente relevantes en una misma muestra.[12] Por ejemplo, la PCR de transcripción inversa para los enterovirus puede reducir el tiempo de detección a 5 h o menos, con lo que se acorta la estancia hospitalaria y se reduce al mínimo el empleo innecesario de agentes antimicrobianos. Como comparación, el cultivo viral del enterovirus a partir del LCR tiene una sensibilidad de solo el 65-75% y tarda de 4 a 8 días. La PCR para el ADN del VHS-2 es generalmente positiva en el LCR de los pacientes con episodios iniciales de meningitis y es positiva en aproximadamente el 80% de los pacientes con meningitis recurrente benigna producida por el virus de la coriomeningitis linfocítica. La secuenciación metagenómica de nueva generación puede ser particularmente útil para la identificación de microorganismos infrecuentes y excepcionales cuando las pruebas rutinarias no consiguen identificar una causa.

En la meningitis por el VHS-2, el diagnóstico se puede hacer también retrospectivamente por demostración de seroconversión en la meningitis por el VHS-2, el virus de la parotiditis o el virus de la coriomeningitis linfocítica.

Diagnóstico diferencial

El proceso más importante que debe distinguirse de una meningitis viral es la meningitis bacteriana. Un predominio en el LCR de neutrófilos, la hipoglucorraquia y bacterias en el frotis con tinción de Gram o en el cultivo indican meningitis bacteriana. En la meningitis enteroviral, un predominio precoz de neutrófilos en el LCR combinado con un exantema maculopetequial puede imitar a una meningococemia con meningitis. En ocasiones, las bacterias y los hongos causan meningitis con una pleocitosis predominantemente linfocítica similar a la de la mayoría de las meningitis virales (tabla 381-10). Las consideraciones epidemiológicas y los hallazgos clínicos ayudan a distinguir la meningitis sifilítica (cap. 295), por leptospiras (cap. 298) o por *Borrelia burgdorferi*, causante de la enfermedad de Lyme (cap. 297), mientras que la hipoglucorraquia sugiere meningitis tuberculosa y criptocócica.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

La mayoría de los casos de meningitis viral son autolimitados y solo requieren tratamiento sintomático. La introducción de la vacuna viva atenuada de la parotiditis en EE. UU. redujo la parotiditis de ser la causa principal de meningitis aséptica y de meningoencefalitis hasta el punto de producirse solo en raras ocasiones. En los pacientes con déficit de gammaglobulinas en sangre, la meningitis enteroviral crónica y la meningoencefalitis se han controlado mediante la administración parenteral (incluso intratecal) de inmunoglobulina.

No se dispone de quimioterapia antiviral aprobada para la meningitis enteroviral. El pleconaril, fármaco que previene la unión del virus a las células del huésped, puede producir mejoría clínica en los pacientes agammaglobulinémicos con meningoencefalitis enteroviral crónica.

Se emplea el aciclovir por vía intravenosa (5-10 mg/kg tres veces al día) para tratar a los pacientes con meningitis por el VHS-2 sintomáticos hospitalizados, sobre todo cuando la enfermedad se asocia a herpes genital primario, aunque no se ha demostrado en los estudios clínicos que altere el curso de la enfermedad. En los pacientes con recurrencias frecuentes de meningitis por el VHS, es razonable intentar la profilaxis con antivirales orales: valaciclovir (500 mg/día), famciclovir (250 mg dos veces al día) o aciclovir (400 mg dos veces al día).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 381-10 CAUSAS INFECCIOSAS NO VIRALES DE MENINGITIS ASÉPTICA

INFRECUENTES	RARAS
BACTERIANAS	
Serovariedades de *Leptospira interrogans*	*Mycoplasma pneumoniae*
Borrelia burgdorferi	*Ehrlichia chaffeensis*
Treponema pallidum	*Listeria monocytogenes*
Mycobacterium tuberculosis	*Borrelia recurrentis* y *Borrelia hermsii*
Brucella spp.	*Chlamydia psittaci*
Infecciones parameníngeas	Enterotoxina estafilocócica o TSST-1
Endocarditis bacteriana subaguda	*Rickettsia rickettsii* y *Rickettsia prowazekii*
Meningitis bacteriana (piógena) parcialmente tratada	
FÚNGICAS	
Cryptococcus neoformans	*Blastomyces dermatitidis*
Coccidioides immitis	*Sporothrix schenckii*
Histoplasma capsulatum	*Candida* spp.
PROTOZOARIAS	
	Trypanosoma brucei
	Toxoplasma gondii
	Acanthamoeba spp.

TSST-1, toxina 1 del síndrome de shock tóxico.

TABLA 381-11 CAUSAS NO INFECCIOSAS DE MENINGITIS ASÉPTICA

Hipersensibilidad a fármacos
Enfermedad sistémica
Lupus eritematoso sistémico
Fiebre mediterránea familiar
Síndrome de Behçet
Granulomatosis con polivasculitis (antes de Wegener)
Síndrome de Cogan
Sarcoidosis
Enfermedad de Still
Enfermedad de Kawasaki
Envenenamiento por plomo
Enfermedad neoplásica
Meningitis carcinomatosa metastásica
Tumores del sistema nervioso central (gliomatosis meníngea, disgerminomas, ependimomas)
Tumores que vierten material inflamatorio al interior del líquido cefalorraquídeo (células escamosas en tumores epidermoides de la fosa posterior, colesteatomas)
Procesos inflamatorios que afectan principalmente a estructuras del sistema nervioso central
Meningitis química después de mielografía (contraste no iónico hidrosoluble)
Raquianestesia y anestesia epidural continuas, inflamación después de neurocirugía
Vasculitis granulomatosa cerebral
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

PRONÓSTICO

El curso y el pronóstico de la meningitis enteroviral son casi siempre benignos, aunque aproximadamente el 1% de los pacientes tienen anomalías posteriores, lo que probablemente refleja un proceso meningoencefalítico. La mayoría de las meningitis virales son autolimitadas, aunque algunas causan enfermedad crónica o recurrente. La meningitis o meningoencefalitis persistente, en ocasiones mortal, puede producirse en individuos con deficiencias hereditarias en la función de los linfocitos B (generalmente agammaglobulinemia ligada al cromosoma X o inmunodeficiencia variable común). El VIH-1 puede producir una inflamación meníngea prolongada. La infección por el VHS-2 es la causa viral más frecuente de los episodios recurrentes de meningitis aséptica.

OTRAS MENINGITIS

CAUSAS INFECCIOSAS NO VIRALES DE MENINGITIS ASÉPTICA

Entre las categorías de meningitis aséptica distintas a las meningitis virales se incluyen procesos infecciosos no virales (v. tabla 381-10), procesos no infecciosos (tabla 381-11), meningitis crónicas (tabla 381-12), meningitis recurrente (tabla 381-13) y meningitis eosinofílica (tabla 381-14). Las causas infecciosas no virales son infrecuentes o raras en comparación con la meningitis viral o supurativa aguda. Algunas de las causas bacterianas (p. ej., serovariedades de *Leptospira, B. burgdorferi, Brucella* spp., *T. pallidum*) producen pleocitosis linfocítica; otras (meningitis bacteriana parcialmente tratada, endocarditis bacteriana subaguda con infartos cerebrales embólicos) producen pleocitosis mixta de neutrófilos y mononucleares; y *M. tuberculosis,* al tiempo que produce una respuesta linfocítica con el desarrollo de hipoglucorraquia, puede mostrar una respuesta predominantemente neutrofílica en una minoría de pacientes al comienzo de la enfermedad. Aunque los pacientes con infección por *L. monocytogenes* suelen tener pleocitosis neutrofílica, esta infección puede sugerir meningitis aséptica por su comienzo a veces indolente. Las meningitis fúngicas (p. ej., *Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum*) se asocian a una respuesta predominantemente mononuclear, en ocasiones con un pequeño porcentaje de eosinófilos, sobre todo en la meningitis por *Coccidioides* (cap. 308). Los pacientes con fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (cap. 302), enfermedad aguda con un exantema maculopetequial, pueden llevar a confusión. Cuando se examina, el LCR en aproximadamente el 20% de tales pacientes muestra pleocitosis de 10-100 o más células/μl, con predominio tanto neutrofílico como linfocítico. El cuadro clínico puede sugerir enfermedad enteroviral o meningocócica.

Los factores epidemiológicos son importantes para suscitar la sospecha de meningitis aséptica no viral. Puede sugerirse leptospirosis (cap. 298) por un antecedente reciente de exposición directa o indirecta a animales (p. ej., perros, roedores, ganado vacuno) y a su orina. Se sugiere neurobrucelosis (cap. 286) por la ingesta reciente de queso no pasteurizado procedente del litoral mediterráneo, Oriente Medio o México o por trabajar como veterinario o en un matadero. Se pueden considerar las micosis endémicas específicas con residencia en el suroeste de EE. UU. (coccidioidomicosis; cap. 308) y en el valle del río Mississippi (histoplasmosis; cap. 308). El contexto de la inmunodepresión por fármacos o en una enfermedad como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida suscitaría la posibilidad de *C. neoformans* (cap. 309) o de *L. monocytogenes* (cap. 272). La promiscuidad sexual y la erupción maculosa de la sífilis secundaria podría sugerir *T. pallidum* (cap. 295) como causa en un paciente con meningitis linfocítica.

CAUSAS NO INFECCIOSAS DE MENINGITIS ASÉPTICA

Las causas no infecciosas se clasifican dentro de cuatro categorías principales (v. tabla 381-11): hipersensibilidad medicamentosa; procesos sistémicos como el lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades colagenovasculares; enfermedad neoplásica, primaria o metastásica, que infiltra las leptomeninges; y procesos inflamatorios que afectan principalmente al SNC. Aunque en la mayoría de las meningitis asépticas no infecciosas se encuentra un predominio de células mononucleares en el LCR, hay varias excepciones importantes. La meningitis por hipersensibilidad medicamentosa (p. ej., por trimetoprim-sulfametoxazol) suele causar una respuesta neutrofílica, aunque de modo ocasional predominan las células mononucleares o los eosinófilos. En el lupus eritematoso sistémico (cap. 245), la pleocitosis puede ser predominantemente linfocítica o neutrofílica (a veces varios miles por milímetro cúbico) con una concentración normal de glucosa en el LCR. La hipoglucorraquia es un rasgo de pocas meningitis asépticas no infecciosas y sugiere enfermedad maligna o sarcoidosis (cap. 83).

MENINGITIS CRÓNICA

Se define la meningitis crónica por el síndrome clínico de cefalea, rigidez de nuca, alteración del estado mental, náuseas y vómitos, evidencia de mielopatía o de radiculopatía con o sin parálisis de los pares craneales (p. ej., III, IV, VI, VII, VIII) y una respuesta inflamatoria en el LCR durante 4 o más semanas.[13] La obstrucción del flujo del LCR puede producir hidrocefalia y papiledema.

Causas infecciosas

Entre las causas bacterianas más frecuentes de meningitis crónica, la más importante de identificar es *M. tuberculosis* (cap. 299) porque, si no se trata, es casi siempre mortal en 4-8 semanas (v. tabla 381-12).[14,15] Se debe sospechar tuberculosis en pacientes con historia previa de enfermedad tuberculosa, antecedentes de exposición reciente, infección por el VIH u otro estado de inmunodepresión, particularmente por el uso de fármacos y sustancias biológicas que bloquean el TNF-α y que se utilizan con frecuencia para tratar las enfermedades autoinmunitarias. Las manifestaciones clínicas consisten en fiebre y sudoración nocturna, parálisis del sexto par craneal, accidente cerebrovascular relacionado con arteritis o lesiones en la radiografía de tórax. La prueba cutánea con el derivado proteico purificado puede ser negativa en los pacientes gravemente inmunodeprimidos, que han adquirido recientemente la enfermedad o que tienen tuberculosis generalizada. La tinción ácido-alcohol resistente y el cultivo del LCR concentrado pueden aportar el diagnóstico, y las modernas pruebas de PCR tienen una sensibilidad superior al 90% y una especificidad cercana al 100%.[16,17] La determinación de las concentraciones de adenosina desaminasa en el LCR tiene una sensibilidad y especificidad de cerca del 90%.

Cuando los hallazgos en las pruebas clínicas y en el LCR son indicativos del diagnóstico, el tratamiento (cap. 299) debe iniciarse mientras se esperan los resultados del cultivo. La adición rutinaria de levofloxacino (10 mg/kg, máximo 500 mg/día) o el uso moderado de altas dosis de rifampicina (15 mg/kg en lugar de 10 mg/kg) no aporta beneficios,[A2] pero puede resultar eficaz la rifampicina en dosis muy altas (20 mg/kg/día por vía intravenosa o 35 mg/kg/día por vía oral),[A3] y este tratamiento puede mejorar la supervivencia en los casos farmacorresistentes.[A4] La resistencia a los fármacos y la infección concomitante por el VIH pueden ser impedimentos fundamentales para

TABLA 381-12 CAUSAS INFECCIOSAS DE MENINGITIS LINFOCÍTICA CRÓNICA (PERSISTENTE)

AGENTES ETIOLÓGICOS	OTROS HALLAZGOS EN EL LCR
BACTERIANAS	
Mycobacterium tuberculosis	En general < 500 leucocitos/μl; glucosa baja; proteínas elevadas
Borrelia burgdorferi (enfermedad de Lyme)	Glucosa normal, proteínas elevadas
Treponema pallidum (meningitis sifilítica secundaria, sífilis meningovascular terciaria)	Proteínas elevadas; prueba Venereal Disease Research Laboratory positiva en LCR y en suero
Brucella spp. (infrecuente)	A menudo glucosa baja; proteínas elevadas
Tropheryma whipplei (raro)	Células positivas para ácido peryódico de Schiff en la biopsia meníngea
Meningitis bacteriana parcialmente tratada	Mezcla de PMN y linfocitos, bacterias en la tinción de Gram y en el cultivo
Infecciones parameníngeas	Respuesta de linfocitos o mezcla de linfocitos y PMN; glucosa normal
FÚNGICAS	
Cryptococcus neoformans	Glucosa baja; proteínas elevadas; levaduras en gemación en la preparación en fresco para hongos; antígeno detectable
Coccidioides immitis	Con frecuencia glucosa baja; puede tener un 10-20% de eosinófilos; proteínas elevadas; presencia de anticuerpos fijadores del complemento
Histoplasma capsulatum	Glucosa baja; anticuerpos fijadores del complemento en el LCR; antígeno detectable en orina, LCR, suero
Blastomyces dermatitidis	Glucosa baja
Candida spp.	Glucosa baja; puede tener predominio de PMN o linfocitos; la tinción fúngica puede ser positiva
Aspergillus spp.	Predominio de linfocitos o PMN
Sporothrix schenckii (esporotricosis)	Glucosa baja; proteínas, 200-800 mg/dl
PROTOZOARIAS	
Toxoplasma gondii	El cuadro suele ser el de una encefalitis; con frecuencia en pacientes con sida; la pleocitosis es leve (< 60 células/μl) y las proteínas están ligeramente elevadas
Trypanosoma gambiense o *Trypanosoma rhodesiense*	La meningoencefalitis es el estadio II de la enfermedad; proteínas e inmunoglobulina M elevadas; tripanosomas en el frotis teñido con Giemsa
VIRALES	
Parotiditis	Raramente, glucosa baja
Coriomeningitis linfocítica	Raramente, glucosa baja
Ecovirus (en pacientes con agammaglobulinemia congénita)	Ocasionalmente, glucosa baja
VIH-1	Recuento celular más bajo (10-20/μl) que en la meningitis aguda autolimitada al comienzo clínico de la infección por el VIH; o puede desarrollarse durante el curso del sida

LCR, líquido cefalorraquídeo; PMN, polimorfonucleares; sida, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 381-13 CAUSAS DE MENINGITIS CRÓNICA (RECURRENTE)

Infecciones Virus del herpes simple de tipo 2
Fuga de contenidos de tumores del sistema nervioso central (meningitis química) Tumores epidermoides Craneofaringiomas Colesteatomas
Hipersensibilidad a fármacos con el uso repetido del agente
Procesos inflamatorios Síndrome de Behçet Lupus eritematoso sistémico Meningitis de Mollaret Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

TABLA 381-14 CAUSAS DE MENINGITIS EOSINOFÍLICA*

AGENTES ETIOLÓGICOS	FUENTE
ENFERMEDAD PARASITARIA	
Angiostrongylus cantonensis	Ingesta de marisco crudo; océano Pacífico
Taenia solium (cisticercosis)	Transmisión fecal-oral de huevos de *Taenia solium*
Gnathostoma spinigerum	Ingesta de pescado crudo; Japón, Sudeste Asiático
Baylisascaris procyonis	Ingesta accidental de huevos de *B. procyonis* a partir de heces de mapache
Trichinella spiralis (triquinosis)	Ingesta de cerdo poco cocinado
Schistosoma spp.	Exposición de la piel a agua dulce; África, Oriente Medio
Echinococcus granulosus	Contacto con perros infectados que eliminan huevos en las heces
Toxoplasma gondii	Ingesta de carne que contiene quistes o alimentos contaminados con ovoquistes a partir de heces de gato
Toxocara canis (larva migratoria visceral)	Ingesta de huevos infecciosos a partir de heces de perro
INFECCIONES FÚNGICAS	
Coccidioides immitis	Suroeste de EE. UU.
ENFERMEDAD NEOPLÁSICA	
Linfoma, leucemia, carcinoma metastásico	
Síndrome hipereosinofílico (trastorno mieloproliferativo)	
PROCESOS INFLAMATORIOS	
Sarcoidosis	
Hipersensibilidad a fármacos	
Presencia de un cuerpo extraño en el sistema nervioso central	

*El porcentaje de eosinófilos varía desde solo el 6% hasta la mayoría de las células.

un tratamiento adecuado. La resistencia a la rifampicina puede detectarse fácilmente mediante la PCR, porque casi todas las mutaciones que confieren resistencia a la rifampicina están incluidas en el segmento bien definido del gen *rpoB*. La resistencia a otros fármacos se detecta con menos facilidad mediante estos métodos. Los corticoesteroides coadyuvantes (p. ej., dexametasona 0,3-0,4 mg/kg/día i.v. durante 1 semana, después 0,2-0,3 mg/kg i.v. durante otra semana y después 4 mg/día p.o. con reducción progresiva hasta 1 mg/día durante 4 semanas) reducen la mortalidad en cerca del 25%, pero no alteran significativamente el riesgo de secuelas neurológicas entre los supervivientes.[A5]

Deben sospecharse infecciones parameníngeas (cap. 382) cuando se desarrolle una meningitis crónica con signos neurológicos focales en el contexto de una otitis media crónica o sinusitis, infección pleuropulmonar o derivación cardiopulmonar derecha-izquierda. La TC con contraste o la RM craneal son importantes para delimitar un absceso cerebral, infección de senos y las infecciones epidurales o subdurales.

La meningitis puede acompañar a las características cutáneas, de membranas mucosas y de ganglios linfáticos de la sífilis secundaria (cap. 295), o puede darse sola. Pueden afectarse pares craneales individuales (II al VII); las anomalías más frecuentes son alteraciones visuales, hipoacusia y parálisis facial. La prueba de absorción de anticuerpos fluorescentes de treponema y los estudios serológicos de microhemaglutinación de *T. pallidum* son útiles para distinguir el proceso de los resultados biológicos falsos positivos en suero de la prueba Venereal Disease Research Laboratory (o reagina rápida en plasma).

Se debería sospechar meningitis en la enfermedad de Lyme (cap. 297) teniendo en cuenta los datos epidemiológicos (localización geográfica, estación, exposición a garrapatas) y las características clínicas asociadas (eritema migratorio, parálisis de Bell, radiculopatía). El diagnóstico implica el enzimoinmunoanálisis de adsorción con confirmación por inmunotransferencia *(Western blot)*.

Diversas infecciones fúngicas pueden causar meningitis crónica. La meningitis criptocócica (cap. 309)[18,19] es frecuente en individuos inmunodeprimidos y puede diagnosticarse mediante la detección del antígeno criptocócico en el LCR. La histoplasmosis (cap. 308) debe sospecharse en regiones endémicas. La aspergilosis (cap. 311) es angiocéntrica y puede causar infartos cerebrales asociados. La mucormicosis (cap. 312) es frecuente en pacientes con diabetes mellitus mal controlada. En el tratamiento de la meningitis criptocócica, la flucitosina es superior al fluconazol cuando se usa junto con la anfotericina B (cap. 309). Al contrario que en la meningitis bacteriana y tuberculosa, los corticoesteroides coadyuvantes no son beneficiosos e incluso parecen ser perjudiciales,[A6] excepto en los pacientes con síndromes inflamatorios de reconstitución inmunitaria (cap. 358), en los que podrían ser útiles si se administran concomitantemente con los fármacos antimicrobianos.

Causas no infecciosas

Entre las causas no infecciosas de meningitis se incluyen las neoplasias (tanto hematológicas como de tumores sólidos),[20] la meningitis química y las enfermedades

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

inflamatorias primarias (tabla 381-15). La neoplasia se puede diagnosticar por el examen citológico de grandes volúmenes de LCR. La RM realizada con contraste puede revelar el engrosamiento de las meninges y de las raíces nerviosas, pero puede requerirse la biopsia meníngea para el diagnóstico. Puede persistir una meningitis química por inyección subaracnoidea previa, con xantocromía detectada en el LCR; puede identificarse una inflamación meníngea en las exploraciones por TC o RM realizadas con contraste.

La sarcoidosis meníngea o del SNC (cap. 83) puede ser aislada o darse con afectación de otros órganos, como granulomas pulmonares, linfoadenopatía o miopatía. Los hallazgos neurológicos pueden incluir diabetes insípida y parálisis de pares craneales. La granulomatosis con poliangitis (cap. 249) puede producir inflamación meníngea y parálisis de pares craneales, con frecuencia asociadas a patología de los senos aéreos. El diagnóstico viene sugerido por las lesiones en la radiografía de tórax, hematuria microscópica, lesiones cutáneas, neuropatía periférica y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos en suero. La meningitis aséptica asociada al lupus eritematoso sistémico (cap. 245) puede acompañarse por otras manifestaciones neurológicas (convulsiones, encefalopatía, accidente cerebrovascular, mielitis transversa), manifestaciones sistémicas (exantema, artritis) y anticuerpos antinucleares y anti-ADN.

Meningitis crónica con pleocitosis predominantemente neutrofílica

La meningitis neutrofílica crónica persistente (e-tabla 381-1) se define por la combinación siguiente: 1) rasgos clínicos compatibles con meningitis; 2) fórmula inicial del LCR que muestra más de un 50% de neutrófilos, hipoglucorraquia y concentración elevada de proteínas; 3) antes o en ausencia de la respuesta al tratamiento antimicrobiano que podría ser apropiado para las causas frecuentes de meningitis bacteriana; 4) extensiones y cultivos negativos en busca de bacterias en la muestra inicial de LCR, y 5) examen repetido del LCR a los 7 días o más después del análisis inicial que muestra un 50% o más de neutrófilos, hipoglucorraquia y una concentración elevada de proteínas.

Entre las causas bacterianas (v. e-tabla 381-1) se encuentran microorganismos (*Actinomyces israelii* y *Arachnia propionica* [cap. 304]) que pueden ser aislados en cultivo solo en condiciones anaerobias. Las lesiones pulmonares coexistentes apuntan como causa a *Nocardia* (cap. 306) o *M. tuberculosis* (cap. 299), aunque la pleocitosis inicial polimorfonuclear presente en algunos casos poco frecuentes persiste mucho más de 1 semana, antes de cambiar a predominio linfocítico. Las consideraciones epidemiológicas podrían indicar implicación de *Brucella* (cap. 286) y de infecciones fúngicas invasivas endémicas. Pueden diagnosticarse otras causas fúngicas, particularmente en pacientes inmunodeprimidos, mediante búsqueda del antígeno por enzimoinmunoanálisis de adsorción (galactomanano de *Aspergillus* spp.; cap. 311), o, en ocasiones, se requiere una biopsia meníngea.

En ocasiones, una meningitis química exógena secundaria a la inyección intratecal de antimicrobianos, agentes quimioterápicos o medios de contraste puede producir pleocitosis persistente e hipoglucorraquia como consecuencia de una aracnoiditis esclerosante mucho después de que la medicación causante se haya retirado. El lupus eritematoso sistémico (cap. 245) puede producir diversas de meningitis, como la meningitis aséptica aguda linfocítica o neutrofílica, así como respuestas del LCR linfocíticas o neutrofílicas crónicas persistentes.

MENINGITIS CRÓNICA INTERMITENTE

En la meningitis crónica intermitente, todas las anomalías clínicas y del LCR se resuelven completamente entre los episodios en los que no se administra tratamiento antimicrobiano (v. tabla 381-12). De modo infrecuente, un paciente puede tener varios episodios producidos por diferentes agentes virales. Las principales causas de meningitis aséptica recurrente son infecciones (casi siempre virales y debidas al VHS-2), meningitis química endógena, hipersensibilidad medicamentosa (como el uso de inmunoglobulinas intravenosas) con meningitis después de cada utilización y enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias.

En la meningitis recurrente por el VHS-2 predominan los linfocitos, con cifras celulares aproximadamente un 40% mayores en el episodio inicial que en las recurrencias. La fuga de material a partir de quistes epidermoides intracraneales produce de 1.000 a 5.000 células/μl (≈80% leucocitos polimorfonucleares) inicialmente, con posterior predominio de células mononucleares. En ocasiones, la microscopia de polarización puede demostrar cristales de colesterol y queratina en el LCR de los pacientes con meningitis química endógena. En el síndrome de Behçet (cap. 249), la fórmula del LCR puede constar predominantemente de células mononucleares o de leucocitos polimorfonucleares. La meningitis de Mollaret, síndrome de meningitis recurrente benigna generalmente causada por el VHS-2, inicialmente se asocia a neutrófilos y monocitos en el LCR sin hipoglucorraquia, pero con posterioridad se produce un cambio a una pleocitosis predominantemente linfocítica. Sin embargo, el tratamiento prolongado con valaciclovir 1 g/día no previene las recurrencias de meningitis asociada al VHS-2. El síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, una uveomeningoencefalitis rara, consta de meningitis/meningoencefalitis recurrentes y uveítis anterior o posterior, seguida de vitíligo, poliposis, alopecia y disacusia; la respuesta celular en el LCR es mononuclear y se ha sugerido un origen autoinmunitario, dirigido frente a un antígeno del melanocito.

TABLA 381-15 CAUSAS NO INFECCIOSAS DE MENINGITIS LINFOCÍTICA CRÓNICA (PERSISTENTE)

AGENTES ETIOLÓGICOS	OTROS HALLAZGOS EN EL LCR
NEOPLASIAS	
Metastásica: pulmón, mama, estómago, páncreas, linfoma, melanoma, leucemia	Glucosa baja; proteínas elevadas, examen citológico; microscopia de polarización; marcadores clonales de linfocitos
Sistema nervioso central: gliomatosis meníngea, sarcoma meníngeo, disgerminoma cerebral; tumores/quistes epidermoides	
INFLAMACIÓN QUÍMICA	
Endógena: tumor epidermoide, craneofaringioma	Glucosa baja, proteínas elevadas
Exógena: inyección reciente en el espacio subaracnoideo	Glucosa baja, proteínas elevadas
PROCESOS INFLAMATORIOS PRIMARIOS	
Sarcoidosis del sistema nervioso central	Con frecuencia glucosa baja; proteínas elevadas; concentraciones elevadas en el LCR (y suero) de la enzima conversora de la angiotensina
Granulomatosis con polivasculitis (antes de Wegener)	Proteínas elevadas
Síndrome de Behçet	Proteínas elevadas
Vasculitis granulomatosa aislada del sistema nervioso central	Proteínas elevadas
Lupus eritematoso sistémico	Proteínas elevadas
¿Meningitis crónica idiopática benigna?	Proteínas elevadas

LCR, líquido cefalorraquídeo.

MENINGITIS EOSINOFÍLICA

La presencia de un 5% o más de eosinófilos en el LCR es infrecuente y sugiere enfermedad parasitaria, ciertas infecciones fúngicas, como la meningitis coccidioide o candidiásica, enfermedades neoplásicas o algunos procesos inflamatorios (v. tabla 381-14).[21] En la mayoría de los casos, los eosinófilos están mezclados con linfocitos, que predominan. El porcentaje más elevado de eosinófilos se observa en la meningitis causada por larvas migratorias del ascárido del mapache, *Baylisascaris procyonis* (cap. 327), y la lombriz pulmonar de las ratas, *Angiostrongylus cantonensis* (cap. 327). En las meningitis fúngicas, sobre todo las resultantes de *C. immitis* (cap. 308), la respuesta del LCR es principalmente mononuclear, con un 6-20% de eosinófilos; la hipoglucorraquia puede ser una característica de la meningitis por *C. immitis* y *Candida* (cap. 310), y de procesos neoplásicos y sarcoidosis.

La mayoría de los pacientes con meningitis eosinofílica, excepto los casos producidos por triquinosis (cap. 327) o hipersensibilidad medicamentosa, presentan síntomas prolongados que sugieren una meningitis crónica. La mayoría de los pacientes con casos de origen parasitario o neoplásico tienen también signos de afectación cerebral.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;9:CD004405.

A2. Heemskerk AD, Bang ND, Mai NT, et al. Intensified antituberculosis therapy in adults with tuberculous meningitis. *N Engl J Med*. 2016;374:124-34.

A3. Cresswell FV, Meya DB, Kagimu E, et al. High-dose oral and intravenous rifampicin for the treatment of tuberculous meningitis in predominantly human immunodeficiency virus (HIV)-positive Ugandan adults: a phase II open-label randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2021;73:876-84.

A4. Heemskerk AD, Nguyen MTH, Dang HTM, et al. Clinical outcomes of patients with drug-resistant tuberculous meningitis treated with an intensified antituberculosis regimen. *Clin Infect Dis*. 2017;65:20-8.

A5. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD002244.

A6. Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, et al. Adjunctive dexamethasone in HIV-associated cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2016;374:542-54.

E-TABLA 381-1 CAUSAS DE MENINGITIS CRÓNICA (PERSISTENTE) CON PREDOMINIO DE NEUTRÓFILOS

INFRECUENTES	OTROS HALLAZGOS EN EL LCR
BACTERIANAS	
Nocardia asteroides	Glucosa baja; proteínas notablemente elevadas; cultivo positivo
Actinomyces israelii	Glucosa baja; proteínas elevadas; cultivo en anaerobiosis positivo
Arachnia propionica	Glucosa baja; proteínas elevadas; cultivo en anaerobiosis positivo
FÚNGICAS	
Candida spp.	Glucosa baja; proteínas elevadas; cultivo positivo
Aspergillus spp.	Glucosa baja; proteínas elevadas; enzimoinmunoanálisis de adsorción para el galactomanano de *Aspergillus*
Zigomicetos	Glucosa baja; proteínas elevadas
Hongos dematiáceos	Glucosa baja; las proteínas pueden estar notablemente elevadas
NO INFECCIOSAS	
Lupus eritematoso sistémico	Glucosa baja; proteínas elevadas
Meningitis química	Glucosa baja; las proteínas pueden estar notablemente elevadas
MUY RARAS	
Bacterianas	
Brucella spp.	Glucosa baja; proteínas elevadas
Mycobacterium tuberculosis	Glucosa baja; proteínas elevadas; reacción en cadena de la polimerasa positiva para el ADN de *M. tuberculosis*
Fúngicas	
Pseudallescheria boydii	Glucosa baja; las proteínas pueden estar notablemente elevadas
Coccidioides immitis	Glucosa baja; proteínas elevadas; presencia de anticuerpos fijadores del complemento
Blastomyces dermatitidis	Glucosa baja; proteínas elevadas; posible detección de antígeno en el LCR y la orina
Histoplasma capsulatum	Glucosa baja; proteínas ligeramente elevadas; anticuerpos fijadores del complemento en el LCR; antígeno detectable en el LCR, orina, suero

LCR, líquido cefalorraquídeo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Tracy A, Waterfield T. How to use clinical signs of meningitis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2020;105:46-9.
2. van de Beek D, Brouwer MC, Koedel U. Community-acquired bacterial meningitis. *Lancet*. 2021;398:1171-83.
3. Glimåker M, Sjölin J, Åkesson S, et al. Lumbar puncture performed promptly or after neuroimaging in acute bacterial meningitis in adults: a prospective national cohort study evaluating different guidelines. *Clin Infect Dis*. 2018;66:321-8.
4. Shahan B, Choi EY, Nieves G. Cerebrospinal fluid analysis. *Am Fam Physician*. 2021;103:422-8.
5. Ramachandran PS, Wilson MR. Metagenomics for neurological infections—expanding our imagination. *Nat Rev Neurol*. 2020;16:547-56.
6. Hasbun R. Progress and challenges in bacterial meningitis: a review. *JAMA*. 2022;328:2147-54.
7. Chekrouni N, Koelman DLH, Brouwer MC, et al. Community-acquired Haemophilus influenzae meningitis in adults. *J Infect*. 2021;82:145-50.
8. Koelman DLH, Brouwer MC, ter Horst L, et al. Pneumococcal meningitis in adults: a prospective nationwide cohort study over a 20-year period. *Clin Infect Dis*. 2022;74:657-67.
9. Schiess N, Groce NE, Dua T. The impact and burden of neurological sequelae following bacterial meningitis: a narrative review. *Microorganisms*. 2021;9:900.
10. Bodilsen J, Mens H, Midgley S, et al. Enterovirus meningitis in adults: a prospective nationwide population-based cohort study. *Neurology*. 2021;97:e454-63.
11. Jakobsen A, Skov MT, Larsen L, et al. Herpes simplex virus 2 meningitis in adults: a prospective, nationwide, population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2022;75:753-60.
12. Kohil A, Jemmieh S, Smatti MK, et al. Viral meningitis: an overview. *Arch Virol*. 2021;166:335-45.
13. Aksami AJ. Chronic meningitis. *N Engl J Med*. 2021;385:930-6.
14. Cherian A, Ajitha KC, Lype T, et al. Neurotuberculosis: an update. *Acta Neurol Belg*. 2021;121:11-21.
15. Katrak SM. Central nervous system tuberculosis. *J Neurol Sci*. 2021;421:117278.
16. Huynh J, Donovan J, Phu NH, et al. Tuberculous meningitis: progress and remaining questions. *Lancet Neurol*. 2022;21:450-64.
17. Hernandez AV, de Laurentis L, Souza I, et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF for tuberculous meningitis: systematic review and meta-analysis. *Top Med Int Health*. 2021;26:122-32.
18. Gushiken AC, Saharia KK, Baddley JW. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35:493-514.
19. Cárdenas G, Vargas-García LF, Adames-Espinal H, et al. Cryptococcal meningitis in a Mexican neurological center. *Neurologist*. 2023. [Epub ahead of print.]
20. García Molina E, Penas-Prado M. Neoplastic meningitis in solid tumours: updated review of diagnosis, prognosis, therapeutic management, and future directions. *Neurologia (Engl Ed)*. 2022;37:794-805.
21. de Almeida SM, de Souza CV, Pletsch L, et al. Diagnostic importance of eosinophilic meningitis in HIV-positive and HIV-negative patients. *J Neurovirol*. 2019;25:331-41.

382 ABSCESO CEREBRAL E INFECCIONES PARAMENÍNGEAS

AVINDRA NATH Y JOSEPH R. BERGER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

El absceso cerebral afecta directamente al parénquima cerebral, mientras que las infecciones parameníngeas producen supuración en los espacios potenciales que cubren el cerebro y la médula espinal (absceso epidural y empiema subdural) o producen oclusión de los senos venosos contiguos y de las venas cerebrales (trombosis de los senos venosos cerebrales).

ABSCESO CEREBRAL

EPIDEMIOLOGÍA

Es difícil determinar la frecuencia de las diversas causas del absceso cerebral en la población (tabla 382-1) debido a las amplias variaciones entre las series de casos, en parte debido a los patrones de referencia. Las mejoras en la atención sanitaria han reducido la incidencia a aproximadamente 3 por cada 100.000 personas por año.[1] Los abscesos encefálicos representan menos de un 1% de las lesiones con efecto de masa intracraneales en los países desarrollados, pero, en las naciones en desarrollo, son considerablemente más frecuentes. El absceso encefálico predomina en hombres virtualmente en todas las series de casos.

Por término medio, el 90% de los abscesos cerebrales se producen como una consecuencia de un foco supurativo en otra parte del organismo, siendo el restante debido a la introducción de una infección a través de heridas cefálicas o de procedimientos neuroquirúrgicos.[2] La afectación de los senos paranasales, el oído medio y los mastocitos es responsable aproximadamente del 40% de los abscesos cerebrales.[3] Las infecciones dentales de los molares superiores pueden ser fuente infecciosa causante de absceso,[4] pero no las intervenciones odontológicas invasivas.[5] La cardiopatía congénita cianótica (cap. 55), el agujero oval permeable y las malformaciones arteriovenosas pulmonares (como las observadas en la telangiectasia hemorrágica hereditaria; cap. 159) constituyen también factores de riesgo de absceso cerebral bacteriano, aparentemente porque la infección venosa evita la circulación pulmonar y se difunde directamente a la circulación sistémica. Los abscesos cerebrales por hongos son poco frecuentes en adultos inmunocompetentes, aunque pueden deberse a aspergilosis en pacientes inmunodeprimidos.[6] Los abscesos cerebrales causados por especies de *Toxoplasma* (cap. 320) suelen producirse en pacientes inmunodeprimidos, y en especial en los afectados por infección avanzada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).[7]

BIOPATOLOGÍA

Los abscesos cerebrales son colecciones de material purulento (neutrófilos y tejido necrótico) causadas por la infección de microorganismos bacterianos, fúngicos o parasitarios. Cuando está contigua al cerebro, la infección penetra por extensión directa o se desplaza a lo largo de venas con una tromboflebitis asociada de las venas piales y de los senos. Los abscesos cerebrales que aparecen por una infección en los senos o los oídos, o por una lesión penetrante, suelen darse cerca del lugar de origen de la infección. Por ejemplo, los abscesos formados a partir de los senos frontal y esfenoidal afectan típicamente a los lóbulos frontal y temporales, mientras que los originados en el oído afectan a los hemisferios cerebelosos anterolaterales o a los lóbulos temporales medio e inferior.

Más frecuentemente, la siembra del microorganismo etiológico en el encéfalo es hematógena, a partir de una localización distante. La diseminación hematógena suele producir lesiones localizadas en la unión de las sustancias blanca y gris.

Dentro del cerebro, la infección comienza como una cerebritis con infiltrados perivasculares e infiltración de neutrófilos en el parénquima cerebral. Con el tiempo, el absceso en desarrollo se caracteriza por un exudado purulento que incluye tejido cerebral necrótico, así como neutrófilos viables y necróticos. En la interfaz entre el tejido necrótico y el viable se desarrolla tejido de granulación, y, a la larga, el absceso queda contenido por una cápsula fibrosa. La formación de la cápsula depende de la virulencia del microorganismo y del estado inmunitario del individuo. Los microorganismos más virulentos causan lesiones de mayor tamaño, más necrosis, ependimitis más temprana y un mayor grado de inflamación externa a la cápsula de colágeno.

TABLA 382-1 ENFERMEDADES QUE PREDISPONEN AL DESARROLLO DEL ABSCESO CEREBRAL

Otógenas
Otitis media
Mastoiditis
Infecciones dentales
Cardíacas
Cardiopatía cianótica
Tetralogía de Fallot
Persistencia del agujero oval
Endocarditis infecciosa
Pulmonares
Fístula pulmonar arteriovenosa
Infección pulmonar
Dilatación por estenosis esofágica
Infartos y tumores cerebrales
Lesiones craneales penetrantes y no penetrantes
Procedimiento neuroquirúrgico postoperatorio
Tractos sinusales dérmicos
Sepsis
Inmunodepresión

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico refleja una tríada sobre la naturaleza infecciosa de la lesión, afectación cerebral focal y un efecto de masa intracraneal progresivo (tabla 382-2). Pueden faltar uno o dos elementos, particularmente al comienzo del cuadro. Entre los síntomas infecciosos, la fiebre está presente al comienzo o de forma precoz en el cuadro en solo el 60% de los casos aproximadamente. La rigidez de nuca es un signo infrecuente y los signos meníngeos se desencadenan en aproximadamente el 30% de los casos. La ausencia de los signos clásicos puede retrasar el diagnóstico.

Los déficits neurológicos focales dependen de la localización y el tamaño de la lesión, que, a su vez, estarán determinados por el agente etiológico y por las enfermedades subyacentes que pueden predisponer al desarrollo del absceso encefálico. En algunos pacientes, las convulsiones preceden al diagnóstico. El absceso del lóbulo temporal, que suele ser causado por diseminación de una infección otógena, se manifiesta en forma de defectos contralaterales del cuadrante superior del campo visual homónimo y, si son del hemisferio dominante, con afasia. A la larga se producen déficits motores en el 40-50% de los abscesos supratentoriales. Los abscesos cerebelosos, que con frecuencia están causados por infecciones ótico-mastoideas, se caracterizan por ataxia del miembro homolateral; puede haber también un posicionamiento anormal de la cabeza (hacia delante y alejándose del lado de la lesión) y nistagmo que es lento y tosco al mirar hacia el lado del absceso y rápido al mirar hacia el otro lado. Los pacientes con múltiples abscesos cerebrales pueden tener signos multifocales o encefalopatía. Los pacientes con abscesos cerebrales por especies de *Toxoplasma* (cap. 320) tienen con frecuencia trastornos del movimiento porque estos abscesos se localizan frecuentemente en los ganglios basales. De hecho, prácticamente todos los pacientes con infección por el VIH con hemibalismo o hemicorea tienen abscesos cerebrales por especies de *Toxoplasma*.

La cefalea es un síntoma inicial importante en el 80-90% de los pacientes con abscesos bacterianos, pero es menos frecuente en pacientes con abscesos fúngicos. Los síntomas de aumento de la presión intracraneal, como náuseas, disminución del nivel de conciencia y papiledema, se producen con menor frecuencia. El desarrollo de cefalea en un paciente con una infección crónica conocida por anaerobios, como la supuración ótico-mastoidea, de los senos paranasales o pulmonar, sugiere la posibilidad de absceso cerebral. De forma similar, el desarrollo de cefalea en un niño con cardiopatía congénita cianótica con frecuencia está relacionado con un absceso cerebral. La tetralogía de Fallot (cap. 55) es la anomalía cardíaca congénita que se asocia con mayor frecuencia a absceso cerebral.

DIAGNÓSTICO

La exploración del cráneo, los oídos, los senos paranasales, la cavidad oral, el corazón y los pulmones puede proporcionar pistas importantes en relación con la etiología,

TABLA 382-2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS INICIALES EN UN ABSCESO CEREBRAL

Fiebre	60%
Cefalea	55%
Alteración de la conciencia	50%
Hemiparesia	50%
Náuseas, vómitos	30%
Rigidez de nuca	30%
Disartria	20%
Convulsiones	20%
Alteración de la visión	15%

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 382-1. Absceso cerebral. La resonancia magnética con gadolinio muestra una lesión multiloculada con realce anular causada por infección por *Nocardia* spp.

al igual que los signos manifiestos de otras localizaciones de la infección. A menudo, aunque no de manera invariable, el análisis de laboratorio revela leucocitosis, velocidad de sedimentación globular elevada y valor aumentado de proteína C reactiva. Los cultivos de sangre y esputo pueden identificar el microorganismo y su sensibilidad antimicrobiana. La punción lumbar, contraindicada en general en el contexto de lesiones por masas encefálicas, ante el potencial riesgo de hernia cerebral por aumento de la presión intracraneal, pone de relieve una presión moderadamente incrementada del líquido cefalorraquídeo (LCR) con absceso precoz. Pueden observarse una pleocitosis moderada del LCR y valores de proteínas < 100 mg/dl. La glucosa en LCR es normal, y el LCR es estéril, salvo que exista meningitis concomitante.

La resonancia magnética (RM) permite la detección de los cambios iniciales, como edema cerebral, y es preferible a la tomografía computarizada (TC). En el estadio precoz de la cerebritis, la RM ponderada en T2 muestra una intensidad de señal anormalmente alta que se corresponde con una intensidad baja de señal en las imágenes ponderadas en T1. La secuencia inversión-recuperación con atenuación de fluidos (FLAIR) proporciona una mejor visualización del edema cerebral. En las imágenes ponderadas en T1, el área de cerebritis que se observa inicialmente como una zona de intensidad de señal baja y mal definida progresa posteriormente a una cavidad central con una intensidad de señal ligeramente mayor que el LCR, rodeada por un edema que es ligeramente hipointenso en comparación con el parénquima cerebral. Los estadios posteriores de infección muestran necrosis central y formación de un borde de intensidad de señal ligeramente más alta en las imágenes ponderadas en T1 (fig. 382-1). Con la administración de gadolinio se observa una lesión con refuerzo en anillo debido a la fuga del material de contraste en el borde de la lesión cuando existe rotura de la barrera hematoencefálica. La técnica de imagen ponderada en difusión ayuda a diferenciar los abscesos de los tumores cerebrales (cap. 175); pus en la cavidad de un absceso demuestra una señal alta con disminución de los valores del coeficiente de difusión aparente, mientras que las cavidades tumorales necróticas demuestran lo contrario.

Para establecer un diagnóstico microbiológico puede requerirse la aspiración quirúrgica o la extirpación de la lesión. La prueba de reacción en cadena de la polimerasa múltiplex ayuda a identificar rápidamente los microorganismos bacterianos y puede detectar genes de resistencia a los antibióticos. La tinción de Gram y el cultivo a partir del líquido del absceso, con un manejo apropiado, proporcionan un elevado rendimiento, con o sin tratamiento antibiótico previo. Si se planifica cirugía inmediata, se pueden posponer los antibióticos hasta que se haya adquirido el material para cultivo.

TRATAMIENTO

El absceso cerebral requiere una intervención urgente. La intervención quirúrgica tiene la ventaja de establecer el diagnóstico definitivo, identificando el microorganismo causante y determinando la sensibilidad al antibiótico.[8]

Debido al riesgo de hernia cerebral en las grandes lesiones, puede requerirse el tratamiento del edema cerebral (dexametasona por vía intravenosa [i.v.], 16-24 mg/día en cuatro dosis) incluso cuando se esté iniciando la intervención quirúrgica. Con frecuencia los corticoides disminuyen el edema en 8 h, pero pueden retrasar la formación de una cápsula alrededor del absceso cerebral, pueden suprimir la respuesta inmunitaria a la infección y pueden disminuir la penetración de los antibióticos. Por tanto, se deben utilizar durante períodos cortos, generalmente solo hasta que sea factible la descompresión quirúrgica mediante drenaje con aguja o la extirpación quirúrgica.

Los abscesos encefálicos por *Toxoplasma* no se acompañan de formación de cápsula y por ello responden bien al tratamiento antibiótico aislado. Como resultado, los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida y sospecha de toxoplasmosis cerebral (cap. 320) deben recibir inicialmente tratamiento antimicrobiano, y no es necesario drenar el absceso.

En otros abscesos se recomienda tratamiento antibiótico empírico (tabla 382-3) previo a la cirugía basándose en el origen probable de la infección, el conocimiento del patógeno probado o sospechoso y en la familiaridad con el espectro de actividad y penetración en el sistema nervioso central de un fármaco.[9] Puesto que los abscesos pueden estar producidos por múltiples microorganismos, la cobertura antibiótica debe abarcar bacterias tanto aerobias como anaerobias.

No obstante, los antibióticos pueden no penetrar en la cavidad cuando los abscesos encefálicos están más evolucionados debido a la ausencia de irrigación de la lesión necrótica. Por ello, el drenaje quirúrgico generalmente es el tratamiento de elección. Los abscesos cerebrales fúngicos pueden requerir aspiración y fármacos antifúngicos intracavitarios, además de un tratamiento antifúngico sistémico prolongado.

Cuando no puede realizarse cirugía (p. ej., en una localización alejada donde puede no disponerse de experiencia neuroquirúrgica), el tratamiento antibiótico empírico es la única alternativa. Puede intentarse tratamiento no quirúrgico en pacientes con: 1) tamaño de la lesión pequeño; 2) un patógeno ya identificado; 3) ausencia de síntomas y signos de hipertensión intracraneal que requiera intervención neuroquirúrgica; 4) lesión profunda o inaccesible; 5) abscesos múltiples; 6) contraindicación para la cirugía (p. ej., diátesis hemorrágica); 7) síntomas de corta duración que indican que la lesión está en estado de cerebritis, y 8) disponibilidad de RM para control.

En pacientes con sospecha de absceso del tronco del encéfalo (fig. 382-2) debe considerarse la posibilidad de infección por *Listeria* (cap. 272), incluso en ausencia de inmunodeficiencia clara. Deben iniciarse antibióticos parenterales empíricos que cubran las especies de *Listeria* (cap. 272).

TABLA 382-3 PATÓGENOS FRECUENTES Y TRATAMIENTO EMPÍRICO DEL ABSCESO CEREBRAL

AFECCIÓN PREDISPONENTE	PATÓGENOS FRECUENTES	AGENTES ANTIMICROBIANOS*
Absceso dental	Estreptococos, *Bacteroides fragilis*	Penicilina + metronidazol
Otitis crónica	*Bacteroides fragilis; Pseudomonas, Proteus, Klebsiella* spp.	Cefotaxima o ceftriaxona + metronidazol; ceftacidima o cefepima para *Pseudomonas* spp.
Sinusitis	Estreptococos; *Haemophilus, Staphylococcus* spp.	Cefotaxima, ceftriaxona o nafcilina + metronidazol
Traumatismo penetrante o posquirúrgico	*Staphylococcus, Pseudomonas, Enterobacter* spp., estreptococos	Nafcilina o vancomicina + ceftriaxona o cefotaxima + metronidazol
Endocarditis bacteriana o consumo de drogas	Flora mixta, estreptococos, *Staphylococcus* spp.	Nafcilina o vancomicina + ceftriaxona o cefotaxima + metronidazol
Cardiopatía congénita	Estreptococos	Cefotaxima o ceftriaxona
Infección pulmonar	*Nocardia* spp., *Bacteroides fragilis*, estreptococos, flora mixta	Penicilina + metronidazol + trimetoprim-sulfametoxazol
Infección gastrointestinal	*Listeria monocytogenes*	Ampicilina + gentamicina
Infección por el VIH	*Toxoplasma gondii*	Pirimetamina + sulfadiacina + ácido folínico
Diabetes/ inmunodepresión	Especies de hongos	Anfotericina, voriconazol o fluconazol

*Véanse en la tabla 266-4 las pautas de dosificación.
VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

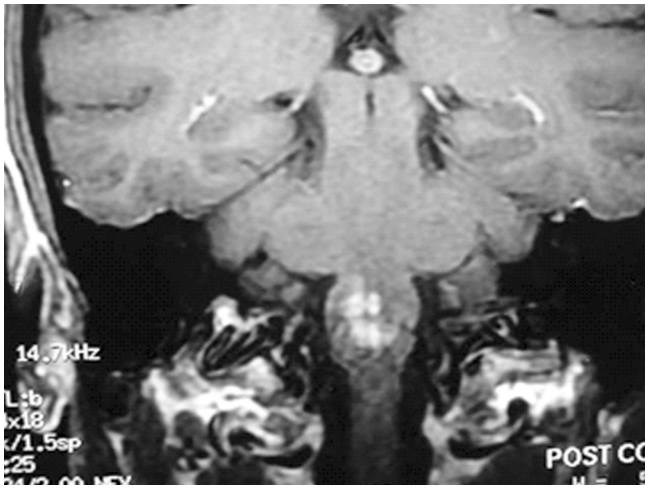

FIGURA 382-2. Absceso del tronco del encéfalo. Resonancia magnética con gadolinio que muestra una lesión captante en el tronco del encéfalo causada por una infección por *Listeria* spp.

PRONÓSTICO

Antes de la era de la TC, la mortalidad de los abscesos cerebrales oscilaba entre un 40 y un 60%; incluso en la era de la neuroimagen moderna, la tasa de mortalidad continúa en el 20% aproximadamente.[10,11] En torno al 70% de los pacientes se recuperan completamente. En los pacientes sometidos a trasplante y en los que tienen abscesos hemisféricos profundos o del tronco del encéfalo, las tasas de mortalidad pueden superar el 80%. Otros factores que se asocian a un mal pronóstico son edades extremas, abscesos múltiples y retraso en el diagnóstico en ausencia de signos sistémicos de infección. La disminución del nivel de conciencia es un signo de mal pronóstico incluso con una hospitalización precoz y un diagnóstico rápido. También tienen un mal pronóstico los casos por microorganismos anaerobios, gramnegativos y con cultivo negativo. La epilepsia (cap. 372) se desarrolla hasta en un 50% de los pacientes, a veces con unas latencias de incluso 5 años.

ABSCESO EPIDURAL VERTEBRAL

DEFINICIÓN

La infección en el espacio epidural alrededor de la médula espinal es una causa potencial infrecuente, pero a menudo fácilmente tratable, de parálisis y muerte. El espacio epidural rodea al saco tecal y está limitado ventralmente por el ligamento longitudinal posterior, dorsalmente por los ligamentos amarillos y el periostio de las láminas y a los lados por los pedículos vertebrales y los agujeros intervertebrales que contienen los elementos neurales. El espacio se comunica con el espacio paravertebral a través de los agujeros intervertebrales. En el plano superior, el espacio está cerrado en el agujero occipital. Caudalmente, el espacio está cerrado por el ligamento sacrococcígeo. El espacio epidural contiene tejido conectivo laxo areolar, grasa semilíquida, linfáticos, arterias, un plexo extenso de venas y las raíces de los nervios raquídeos.

EPIDEMIOLOGÍA

Los abscesos epidurales vertebrales pueden producirse por la diseminación hemática de la infección; entre los factores de riesgo se incluyen el empleo de drogas i.v., el trasplante de órganos, el empleo crónico de esteroides, las neoplasias y la diabetes. Pueden también causar abscesos epidurales la infección local después de acupuntura por dolor de espalda o la analgesia epidural. Las localizaciones cutáneas de infección son los orígenes remotos más frecuentes, especialmente en los consumidores de drogas i.v. También son frecuentes los orígenes abdominal, del tracto respiratorio y urinario. La osteomielitis puede ser una causa de extensión directa o de diseminación hemática, sobre todo cuando se asocia a sepsis. Puede producirse diseminación por contigüidad a partir de catéteres colocados epiduralmente, abscesos de psoas, úlceras de decúbito, abscesos perinéfrico y retrofaríngeo o zonas quirúrgicas. Se ha implicado un traumatismo menor en la espalda como causa de un hematoma paravertebral, que puede ser sembrado por vía hemática. *Staphylococcus aureus* es el microorganismo aislado con mayor frecuencia de los abscesos epidurales vertebrales,[12] seguido por estreptococos, bacilos gramnegativos y microorganismos anaerobios.

BIOPATOLOGÍA

Dado que la duramadre que rodea a la médula espinal se adhiere a la columna vertebral ventralmente, un mayor número de abscesos epidurales se localizan dorsalmente, y, como no hay barreras anatómicas que separen los segmentos vertebrales en el espacio epidural posterior, esos abscesos suelen extenderse a lo largo de varios segmentos vertebrales. La disfunción de la médula espinal puede ser consecuencia de inflamación local, compresión y edema de la médula espinal, tromboflebitis y lesión isquémica por trombosis venosa o por compresión de las arterias vertebrales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presencia de factores de riesgo, como el consumo de drogas intravenosas, un catéter vascular interno o una infección en otro lugar (> 80% de los pacientes), en el contexto de déficits neurológicos o dolor de espalda o radicular, debe sugerir un absceso epidural vertebral.[13,14] Las manifestaciones clínicas pueden dividirse en cuatro estadios (e-tabla 382-1). Son frecuentes el dolor de espalda (aproximadamente en el 70% de los pacientes) y la fiebre (en alrededor del 65% de los afectados). Con percusión focal se desencadena dolor sobre la columna vertebral aproximadamente en el 20% de los pacientes. El dolor radicular puede confundirse con una ciática, un proceso visceral abdominal, dolor de la pared torácica o discopatía cervical. Con frecuencia, los signos clínicos son considerablemente mayores de lo que podría predecirse de la extensión anatómica del pus o del tejido de granulación.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial incluye procesos compresivos e inflamatorios que afectan a la médula espinal: mielitis transversa (cap. 380), hernia de un disco intervertebral (cap. 369), hemorragia epidural (cap. 369) o tumor metastásico (cap. 175), ninguno de los cuales se asocia a datos de infección sistémica. Puede no haber leucocitosis en sangre, pero con frecuencia la velocidad de sedimentación globular está elevada. Se deben excluir otros procesos infecciosos que pueden producir dolor de espalda o de cuello o dolor en la exploración: meningitis bacteriana (cap. 381), absceso perinéfrico, infección del espacio discal y endocarditis bacteriana (cap. 61).

Debe evitarse la punción lumbar en los pacientes con sospecha de un absceso epidural vertebral por temor a la diseminación de la infección al espacio subaracnoideo y a causar meningitis. La RM ponderada con gadolinio (fig. 382-3) es el método de elección para el diagnóstico[15] y el edema paraespinal en la RM es la característica más sensible para un absceso epidural espinal, aunque los hallazgos en la RM de los pacientes sometidos a analgesia epidural pueden parecerse a los del absceso epidural vertebral, incluso cuando no haya infección presente.

Por desgracia, hasta el 75% de los pacientes con absceso epidural en la columna reciben un diagnóstico incorrecto en la presentación inicial. Si el problema no se reconoce, los síntomas pueden evolucionar, en un período de horas o días, hasta provocar una parálisis por debajo del nivel raquídeo de la infección.

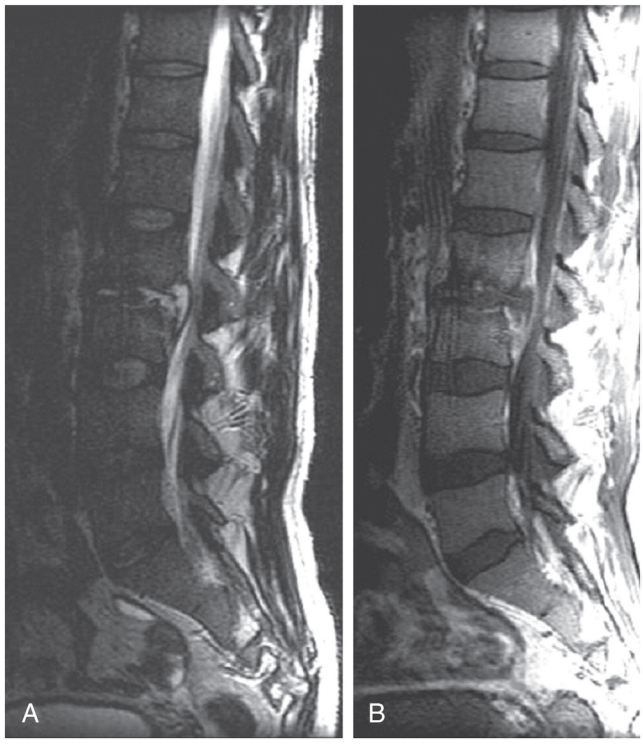

FIGURA 382-3. Absceso epidural espinal. A y B. Resonancias magnéticas de la columna lumbosacra que muestran una lesión en el espacio epidural que comprime al saco tecal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 382-1 CARACTERÍSTICAS INICIALES DE 915 PACIENTES CON ABSCESOS EPIDURALES VERTEBRALES

ESTADIO 1	
Dolor de espalda	71%
Fiebre	66%
ESTADIO 2	
Dolor radicular	20%
ESTADIO 3	
Debilidad muscular	26%
Incontinencia esfinteriana	24%
Deficiencias sensitivas	13%
ESTADIO 4	
Parálisis	31%
Tetraplejía	3%

Tomado de Reihsaus E, Waldbaur H, Seeling W. Spinal epidural abscess: a meta-analysis of 915 patients. *Neurosurg Rev.* 2000;23:175-204.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO

Los pacientes con déficit neurológico progresivo deberían someterse a drenaje quirúrgico urgente porque el tratamiento médico suele fallar.[16,17] Puede ser útil la aspiración guiada por TC, y parece que los antibióticos más la aspiración con aguja guiada por vía percutánea son terapéuticamente tan eficaces como los antibióticos más la cirugía. A menos que los resultados del cultivo y las sensibilidades dicten otra cosa, el tratamiento empírico debería cubrir *S. aureus* (nafcilina, 2 g cada 6 h; vancomicina, 1 g cada 12 h para las cepas resistentes a meticilina). En la enfermedad grave debe considerarse la cobertura adicional para gramnegativos con una cefalosporina de tercera generación (p. ej., cefotaxima, 2 g cada 6 h, o ceftriaxona, 2 g cada 12 h) o una quinolona (p. ej., ciprofloxacino, 400 mg cada 12 h). Puede añadirse rifampicina (300 mg cada 12 h) por su capacidad de penetrar en la cavidad del absceso. Se debería continuar el tratamiento i.v. durante 3-4 semanas, excepto en presencia de osteomielitis (6-8 semanas).

PRONÓSTICO

La mortalidad del absceso epidural vertebral es de alrededor del 15%. Aproximadamente el 50% de los supervivientes presentan déficits neurológicos residuales. Los déficits neurológicos preoperatorios más graves y los déficits de duración más larga se asocian a un pronóstico peor. En general, los pacientes que desarrollen parálisis que persista más de 36 h no recuperan la función.

EMPIEMA SUBDURAL

El empiema subdural es una infección en el espacio entre la duramadre y la aracnoides. Suele ser consecuencia de unos senos paranasales infectados y rara vez de unos senos mastoideos infectados por extensión de tromboflebitis a partir de los senos al interior del espacio subdural. La infección suele ser unilateral, pues la diseminación bilateral está impedida por la hoz del cerebro. El empiema puede provocar trombosis venosa cortical, abscesos cerebrales o meningitis purulenta.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas más frecuentes son cefalea, fiebre, un déficit neurológico y rigidez de nuca. Sin embargo, el empiema subdural puede progresar y causar signos de aumento de la presión intracraneal, como vómitos, alteración del nivel de conciencia, convulsiones y papiledema. Se requiere un alto grado de sospecha para establecer el diagnóstico precozmente en el curso de la enfermedad. En los pacientes con sinusitis (cap. 394), los síntomas de un empiema subdural pueden atribuirse incorrectamente a la sinusitis.

La RM con gadolinio e imágenes ponderadas en difusión es útil para visualizar la infección subdural como una masa semilunar con un borde realzado sobre las convexidades cerebrales y por debajo de la tabla interna del cráneo (fig. 382-4). La evaluación del LCR es útil solo si se acompaña de meningitis. En un paciente con signos de aumento de la presión intracraneal, debe evitarse la punción lumbar por el riesgo de hernia.

TRATAMIENTO

Es obligatorio el drenaje quirúrgico del empiema. También se requiere tratamiento antibiótico i.v., que se basa en los microorganismos aislados en el momento de la craneotomía.

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad es del 25% aproximadamente, con secuelas neurológicas residuales graves en alrededor del 20% de los supervivientes. La trombosis del seno venoso o el absceso cerebral acompañantes conllevan un mal pronóstico.

TROMBOSIS DE SENOS VENOSOS SECUNDARIA A INFECCIÓN

El sistema de los senos venosos (fig. 382-5) carece de válvulas, lo que permite de este modo la propagación retrógrada de coágulos o de infecciones que emanan de estructuras localizadas en la porción central de la cara o el oído medio.

TROMBOSIS SÉPTICA DEL SENO CAVERNOSO

DEFINICIÓN

Los senos cavernosos, que son las cámaras venosas de la duramadre más caudales de la base del cráneo, están situadas a cada lado de la fosa hipofisaria, inmediatamente por encima del seno esfenoidal de la línea media. El seno cavernoso incluye la «porción cavernosa» de la arteria carótida interna, así como los pares craneales tercero, cuarto y sexto.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La infección suele diseminarse desde los senos paranasales, los abscesos dentales u otras infecciones que afecten a la órbita o al tercio medio de la cara. *S. aureus* es el microorganismo más frecuente. Los estreptococos, los neumococos y los bacilos gramnegativos son menos comunes; también se ha descrito infección por anaerobios.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La trombosis de los senos cavernosos puede manifestarse como una enfermedad aguda fulminante o tener una manifestación subaguda indolente. Puede haber fiebre y otros síntomas sistémicos por la sepsis. Los síntomas y signos clínicos se relacionan con las estructuras anatómicas de los senos cavernosos o en sus tributarias: edema periorbitario unilateral, cefalea, fotofobia, exoftalmos, oftalmoplejía, dilatación pupilar, disminución del reflejo corneal y pérdida sensitiva periorbitaria. La obstrucción del drenaje venoso procedente de la retina puede dar lugar a papiledema, hemorragias retinianas y pérdida visual. La infección puede extenderse rápidamente (24-48 h) por los senos intercavernosos hasta el seno cavernoso contralateral. El trombo puede extenderse a otros senos venosos de la duramadre, a estructuras vasculares adyacentes o al parénquima cerebral.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza por hallazgos clínicos y se confirma por estudios radiográficos.[18] La evaluación radiológica incluye las imágenes de los senos, particularmente de los

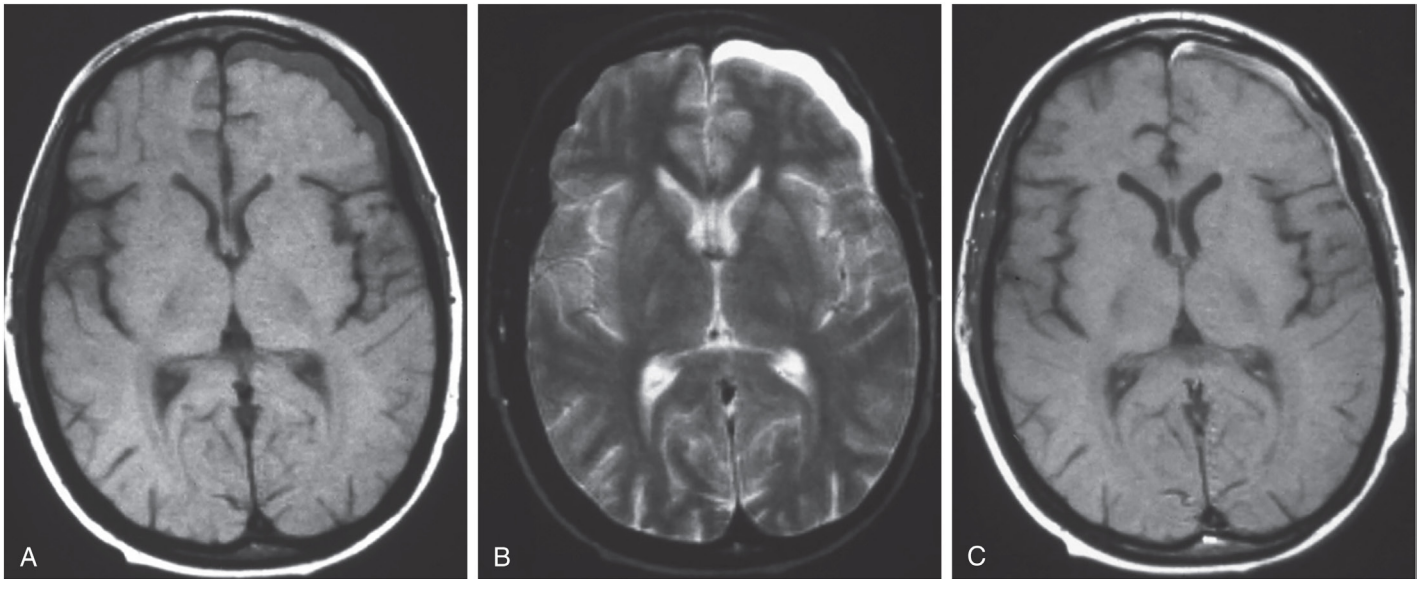

FIGURA 382-4. Absceso subdural. A. La resonancia magnética ponderada en T1 muestra un área hipodensa en la región frontal izquierda. **B.** La imagen ponderada en T2 muestra aumento de intensidad de señal en la misma región. **C.** Una imagen con contraste muestra refuerzo en la misma región.

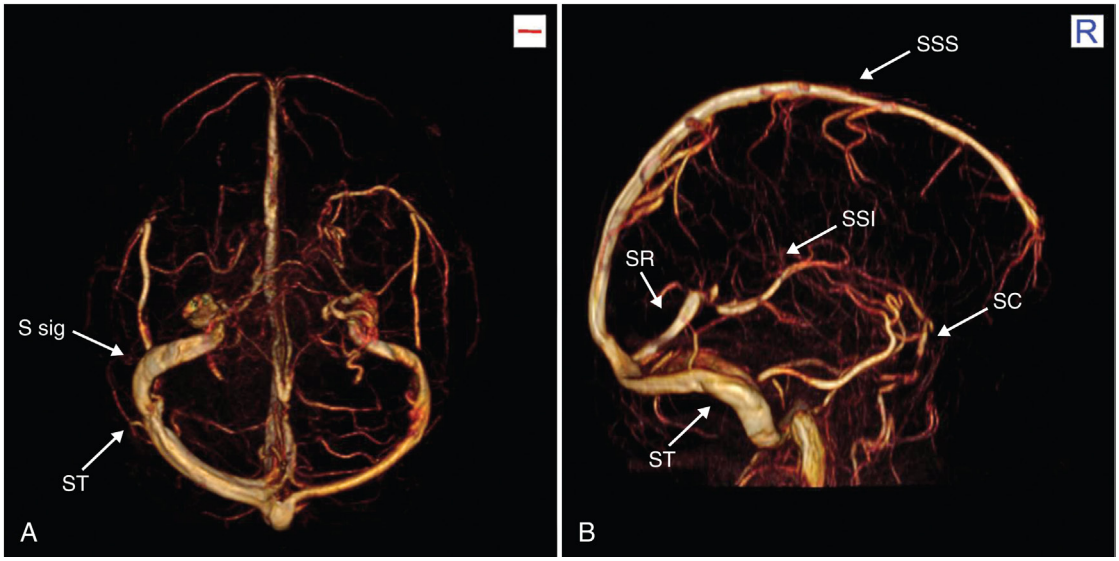

FIGURA 382-5. Anatomía de los principales senos venosos. Venografía por resonancia magnética del encéfalo que muestra los senos venosos normales. **A** muestra el seno sigmoideo (S sig) y el seno transverso (ST). **B** muestra el seno sagital superior (SSS), el seno sagital inferior (SSI), el seno recto (SR), el seno transverso (ST) y el seno cavernoso (SC).

senos esfenoidales y etmoidales. La RM que utiliza parámetros de flujo y un venograma por RM es sensible y puede revelar deformidad de la porción cavernosa de la arteria carótida interna, una señal heterogénea procedente del seno cavernoso anormal y una clara señal hiperintensa de los senos vasculares trombosados. La RM con gadolinio i.v. puede demostrar la trombosis venosa al poner de manifiesto la ausencia de un «vacío de flujo» normal dentro de las estructuras vasculares. Las exploraciones por TC son de menor utilidad, pero pueden mostrar un sutil aumento en el tamaño y un realce del seno trombosado. La angiografía por RM puede mostrar un estrechamiento extrínseco de la porción intracavernosa de la arteria carótida interna.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los hemocultivos son con frecuencia negativos, por lo que son comunes los retrasos en el diagnóstico. Incluso aunque se establezca el diagnóstico, el tratamiento antimicrobiano empírico puede no proporcionar una cobertura completa.

El tratamiento consta del drenaje precoz de los senos paranasales infectados o de otra fuente de infección identificable, así como de agentes antiestafilocócicos específicos (cap. 267). En ocasiones se comienza con anticoagulación heparínica sin dosis de carga para reducir la morbilidad de la isquemia cerebral asociada, pero la experiencia en la trombosis venosa séptica es limitada en comparación con el empleo más frecuente de la anticoagulación en las trombosis venosas asépticas. En este contexto, la hemorragia producida por anticoagulación es rara. A pesar del tratamiento moderno, las tasas de mortalidad pueden acercarse al 50%.

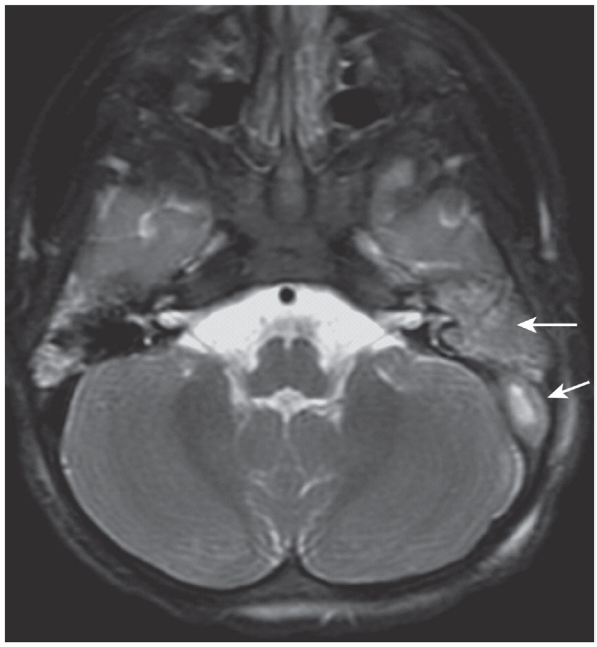

FIGURA 382-6. Trombosis del seno lateral. La resonancia magnética muestra un trombo en el seno lateral *(flecha corta)* con mastoiditis acompañante *(flecha larga)*.

TROMBOSIS DEL SENO LATERAL

La trombosis séptica del seno lateral se produce por infecciones agudas o crónicas del oído medio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas consisten en otalgia y fiebre, seguidas de cefalea, náuseas, vómitos, hipoacusia y vértigo, que generalmente evolucionan durante un período de varias semanas. Se pueden observar síntomas y signos sugestivos de otitis media (cap. 394), como una inflamación mastoidea. Puede producirse parálisis del sexto par craneal, pero son raros otros signos neurológicos focales. En algunos pacientes con trombosis aséptica del seno lateral, la cefalea puede ser el único síntoma. El papiledema se produce en el 50% de los casos y la presión elevada del LCR está presente en la mayoría, especialmente con la oclusión del seno lateral derecho, que es el conducto venoso principal procedente del seno sagital superior (fig. 382-6).

El LCR suele ser normal, aunque puede observarse un perfil inflamatorio paramenígeo (discreta pleocitosis, elevación ligera en la concentración de proteínas y una concentración de glucosa normal). El diagnóstico se confirma mediante venografía por RM.

TRATAMIENTO

El tratamiento incluye antibióticos i.v. para cubrir estafilococos, anaerobios y bacilos gramnegativos como especies de *Proteus* y *Escherichia coli* (nafcilina, 2 g cada 6 h, o vancomicina, 1 g cada 12 h; más cefotaxima, 2 g cada 6 h, o ceftriaxona, 2 g cada 12 h; más metronidazol, 7,5 mg/kg cada 6 h, o clindamicina, 300 mg cada 6 h; más ciprofloxacino, 400 mg cada 12 h). Puede requerirse el drenaje quirúrgico (mastoidectomía o timpanoplastia) para erradicar el foco de infección y determinar la sensibilidad a los antibióticos del microorganismo. Si el seno contiene pus, se debe abrir para que pueda retirarse el trombo séptico. Salvo que la visión esté comprometida, el aumento de la presión intracraneal rara vez requiere el drenaje o la colocación de una derivación.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PRONÓSTICO

La amplia cobertura antibiótica i.v. y la erradicación de la infección perisinusal, que puede requerir el drenaje quirúrgico, al comienzo del curso de la enfermedad comportan un buen pronóstico. Entre las secuelas neurológicas figuran una parálisis del sexto par craneal, ataxia e hipoacusia.

TROMBOSIS SÉPTICA DEL SENO SAGITAL

Aunque la trombosis del seno sagital superior es la forma más frecuente de trombosis de los senos venosos y está frecuentemente asociada con el empleo de anticonceptivos orales, la trombosis séptica del seno sagital es una afección infrecuente que se produce como consecuencia de la meningitis purulenta, infecciones de los senos etmoidales y maxilares que se diseminan por medio de los conductos venosos, fracturas abiertas infectadas de cráneo o, en raras ocasiones, infecciones de heridas neuroquirúrgicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas se relacionan principalmente con la elevación de la presión intracraneal y pueden evolucionar rápidamente al estupor y al coma. Pueden producirse convulsiones y hemiparesia por infarto cortical. Se requiere el reconocimiento y tratamiento precoces porque la trombosis séptica del seno sagital conlleva una elevada tasa de mortalidad. La tasa de progresión, la intensidad de los síntomas y el pronóstico se relacionan todos ellos con la localización de la trombosis. La obstrucción del tercio anterior del seno produce síntomas menos intensos y evoluciona más lentamente.

Las anomalías del LCR son frecuentes y entre ellas se incluye un número de eritrocitos lo suficientemente elevado como para que en ocasiones el LCR pueda ser confundido con el de una hemorragia subaracnoidea; la presión de apertura está aumentada en proporción con el grado de afectación del seno sagital. El mejor modo de visualizar un seno sagital séptico es durante la fase venosa de la angiografía cerebral o de la venografía por RM. También puede realizarse el diagnóstico mediante RM, que muestra un aumento anormal en la intensidad de la señal (vacío de flujo ausente) en el interior del seno venoso afectado. La TC ponderada con contraste puede revelar un vacío de contraste situado en la unión de los senos transversales y sagitales (la región de la prensa); el llamado signo delta es un coágulo intraluminal rodeado por material de contraste.

TRATAMIENTO

Los antibióticos i.v. deben dirigirse frente a los microorganismos aislados del proceso meníngeo o de la región meníngea. Los microorganismos más frecuentes son *S. aureus* (cap. 267), estreptococos β-hemolíticos (cap. 269), neumococos (cap. 268) y aerobios gramnegativos como especies de *Klebsiella* (cap. 282). La sinusitis paranasal asociada debería drenarse quirúrgicamente.

PRONÓSTICO

Si la trombosis progresa hasta afectar a los tercios medio y posterior del seno, el deterioro progresa rápidamente y el pronóstico es malo, con una tasa de mortalidad de aproximadamente el 30%.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

En casi un tercio de los pacientes con endocarditis infecciosa (cap. 61) se desarrollan complicaciones neurológicas y estas son el síntoma inicial en el 20% de los pacientes con endocarditis infecciosa. En casi el 30% de los pacientes, las complicaciones neurológicas se producen en las 2 semanas siguientes al comienzo del tratamiento. La manifestación más frecuente de la endocarditis infecciosa es el accidente cerebrovascular isquémico debido a embolia cerebral.[19] El accidente cerebrovascular puede ocurrir en un 20-40% de los casos y es la manifestación de presentación en cerca del 20% de los pacientes. El accidente cerebrovascular hemorrágico es mucho menos frecuente en los pacientes con endocarditis infecciosa. Siempre debe considerarse la endocarditis infecciosa en un paciente con fiebre y un accidente cerebrovascular.

BIOPATOLOGÍA

La embolización cerebral se produce como consecuencia de la fragmentación o desestructuración de las vegetaciones cardíacas y con frecuencia causan la oclusión de los vasos sanguíneos cerebrales. Los émbolos que se producen antes del comienzo o de la finalización del tratamiento con antibióticos pueden contener microorganismos capaces de causar infecciones metastásicas como abscesos, arteritis, meningitis o aneurismas micóticos. La mayoría de los émbolos cerebrales afectan a los vasos sanguíneos de tamaño pequeño o medio y son frecuentes los émbolos cerebrales múltiples. La hemorragia intracraneal suele deberse a rotura de un aneurisma micótico (cap. 377), a erosión séptica de una pared arterial sin formación de un aneurisma o a la transformación hemorrágica de un infarto cerebral grande. Los aneurismas micóticos se observan aproximadamente en el 2-3% de los pacientes con endocarditis infecciosa. Aproximadamente el 20% de los pacientes tienen múltiples aneurismas; la afectación de la arteria cerebral media y sus ramas se da en más del 75% de los pacientes, a diferencia de los aneurismas congénitos, que se producen predominantemente en el polígono de Willis. Los aneurismas micóticos se desarrollan como consecuencia de una embolización séptica dentro de los *vasa vasorum* o por penetración directa de los microorganismos a través de la pared de la arteria. Los estreptococos y los estafilococos representan casi el 90% de todos los aneurismas micóticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los accidentes cerebrovasculares embólicos producen de forma característica un déficit neurológico focal de inicio agudo. También pueden producirse convulsiones. Las microembolias múltiples provocan un nivel de conciencia alterado o fluctuante que no se explica adecuadamente por otras anomalías.

La mayoría de los pacientes con aneurismas micóticos tienen una hemorragia subaracnoidea o intracerebral súbita, con frecuencia mortal, sin signos de advertencia o alarma. Entre los signos de advertencia, si los hay, se incluyen cefalea localizada intensa, fenómenos isquémicos, convulsiones y anomalías de los pares craneales. En algunos pacientes, los aneurismas micóticos pueden ser asintomáticos y se resuelven con tratamiento antibiótico. Entre otras complicaciones neurológicas de la endocarditis infecciosa se incluyen microabscesos o macroabscesos, meningitis séptica o aséptica (cap. 381) o encefalopatía metabólica tóxica generalizada.

DIAGNÓSTICO

La RM es la técnica de elección para el diagnóstico de los infartos cerebrales y abscesos encefálicos relacionados con la endocarditis. Las secuencias de RM con eco de gradiente pueden ser más sensibles que la TC para detectar hemorragia intracraneal y también pueden captar microhemorragias. La RM debe incluir secuencias en difusión para la detección de infartos. Para el diagnóstico de aneurismas es preferible la angiografía por RM. La evaluación del LCR es útil si se sospecha una meningitis acompañante o una fuga lenta desde un aneurisma pero que no se visualiza con estas pruebas de imagen.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con endocarditis infecciosa y embolia cerebral requiere prevención de la embolización con un tratamiento antibiótico adecuado y en ocasiones cirugía cardíaca (cap. 61). La anticoagulación está contraindicada en los pacientes con infartos cerebrales y embolia séptica por el elevado riesgo de complicaciones a partir de la hemorragia intracerebral.

Los pacientes con aneurismas no rotos menores de 7 mm de diámetro, aneurismas proximales, aneurismas múltiples, aneurismas rotos sin hematoma intracerebral y aneurismas en los que es probable que la extirpación cause una deficiencia neurológica, pueden monitorizarse de modo conservador por RM seriadas y angiografías por RM. Todos los demás aneurismas requieren la extirpación quirúrgica del aneurisma y de la pared del vaso séptico adyacente. Los pacientes que no puedan someterse a cirugía pueden ser candidatos a una embolización endovascular del vaso aneurismático.

PRONÓSTICO

Las tasas de mortalidad en los pacientes con endocarditis infecciosa y embolia cerebral oscilan entre el 30 y el 80%. La mortalidad es elevada en el caso de que haya transformación hemorrágica del infarto. La mortalidad en los pacientes con aneurismas micóticos rotos es del 80%, e incluso los pacientes con aneurismas no rotos tienen una tasa de mortalidad del 30%.

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL MEDIADA POR VIRUS

La trombosis venosa cerebral, en especial de los senos transverso y sigmoideo, puede ser una complicación de la infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) o de la vacunación para prevenirla (caps. 336 y 337).[20] También se observa en la infección aguda por el virus de la varicela-zóster (cap. 346). Sin embargo, estas trombosis no parecen reflejar una infección local, sino, más bien, un proceso trombótico de mediación inmunitaria (cap. 336).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Iro MA, Goldacre MJ, Goldacre R. Central nervous system abscesses and empyemas in England: epidemiological trends over five decades. *J Infect*. 2023;86:309-15.
2. Omland LH, Bodilsen J, Helweg-Larsen J, et al. Invasive procedures and risk of brain abscess: a nationwide, population-based case-control study. *Infect Dis (Lond)*. 2023;55:55-62.
3. Song Y, Cheng D, Qiu K, et al. Clinical outcomes of different treatments and risk factors in patients with otogenic brain abscess, a real-world evidence-based retrospective study. *Acta Otolaryngol*. 2020;140:919-24.
4. Lisboa ECC, Silva WO, Rodrigues RCV, et al. The connection between brain abscess and odontogenic infections: a systematic review. *Arch Oral Biol*. 2022;135:105360.
5. Bodilsen J, Helweg Larsen J, Jarløv JO, et al. Dentist's visits and risk of brain abscess: a nationwide, population-based case-control study. *Clin Infect Dis*. 2022;75:824-9.
6. Kruthika P, Raj P, Jabeen S, et al. Clinicomycological overview of brain abscess in a tertiary care center: a 38 year retrospection: fungal brain abscess. *J Mycol Med*. 2021;31.
7. Graham AK, Fond C, Naqvi, et al. Toxoplasmosis of the central nervous system: manifestations vary with immune response. *Neurol Sci*. 2021;420:117223.
8. Campioli CC, Almeida NEC, O'Horo JC, et al. Bacterial brain abscess: an outline for diagnosis and management. *Am J Med*. 2021;134:1210-7.
9. Bodilsen J, Brouwer MC, Nielsen H, et al. Anti-infective treatment of brain abscess. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16:565-78.
10. Bodilsen J, Dalager-Pedersen M, van de Beek D, et al. Incidence and mortality of brain abscess in Denmark: a nationwide population-based study. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:95-100.
11. Bodilsen J, Dalager-Pederson M, van de Beek D, et al. Long-term mortality and epilepsy in patients after brain abscess: a nationwide population-based matched cohort study. *Clin Infect Dis*. 2020;71:2825-32.
12. Chae HJ, Kim J, Kim C. Clinical characteristics of spinal epidural abscess accompanied by bacteremia. *J Korean Neurosurg Soc*. 2021;64:88-99.
13. Galliker G, Scherer DE, Trippolini MA, et al. Low back pain in the emergency department: prevalence of serious spinal pathologies and diagnostic accuracy of red flags. *Am J Med*. 2020;133:60-72.
14. Long B, Carlson J, Montrief T. High risk and low prevalence diseases: spinal epidural abscess. *Am J Emerg Med*. 2022;53:168-72.
15. Yakota H, Tali ET. Spinal infections. *Neuroimaging Clin N Am*. 2023;33:167-83.
16. Lener S, Hartmann S, Barbagallo GMV, et al. Management of spinal infection: a review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018;160:487-96.
17. Schwab JH, Shah AA. Spinal epidural abscess: diagnosis, management, and outcomes. *J Am Acad Orthop Surg*. 2020;28:e929-38.
18. Caranfa JT, Yoon MK. Septic cavernous sinus thrombosis: a review. *Surv Opthalmol*. 2021;66:1021-30.
19. Chakraborty T, Rabinstein A, Wijdicks E. Neurologic complications of infective endocarditis. *Handb Clin Neurol*. 2021;177:125-34.
20. Dakay K, Cooper J, Bloomfield J, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in COVID-19 infection: a case series and review of the literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30:105434.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

383 ENCEFALITIS

ALLEN J. AKSAMIT JR.

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

La encefalitis es una inflamación difusa o focal del parénquima encefálico. El término *encefalitis* indica que los síndromes clínicos predominantes surgen de una infección y una inflamación en el parénquima del encéfalo en lugar de las leptomeninges. Cuando están afectados tanto las leptomeninges como el parénquima cerebral, se utiliza el término *meningoencefalitis*.

En EE. UU., cerca del 50% de los casos de encefalitis son de origen viral y cerca del 25% son autoinmunitarios.[1,2] En la actualidad, aproximadamente el 25% restante son de causa desconocida, aunque los avances en las técnicas diagnósticas pueden reducir este porcentaje en el futuro.

ENCEFALITIS VIRAL

EPIDEMIOLOGÍA

La encefalitis viral presenta una incidencia estimada de 7 por cada 100.000 al año. Están implicados muchos virus (tabla 383-1), y se requiere la identificación del ácido nucleico (mediante reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) o serología para determinar el virus concreto. La epidemiología de cada virus responsable de infección del sistema nervioso central (v. tabla 383-1) es específica en cuanto a las poblaciones que tienen un riesgo más elevado, la distribución geográfica y la incidencia estacional, especialmente de los arbovirus (cap. 352) y los enterovirus (cap. 349), que se tratan en capítulos aparte.

En EE. UU., la causa más frecuente de encefalitis no epidémica es la encefalitis por herpes simple, producida por el virus del herpes simple de tipo 1 (cap. 345). En la actualidad, en EE. UU., el virus epidémico más frecuente es el virus del Nilo Occidental (cap. 352), que es un flavivirus transmitido por mosquitos relacionado con el virus de la encefalitis de San Luis y con su homólogo asiático, el virus de la encefalitis japonesa, todos los cuales comparten reactividad serológica cruzada (cap. 352). Las infecciones que están surgiendo en EE. UU. capaces de causar encefalitis son los virus del chikunguña y del Zika (cap. 352).[3,4] En Europa del Este y Asia puede producirse una encefalitis transmitida por garrapatas (cap. 352). Una encefalitis zoonótica por el virus de la enfermedad de Borna se ha asociado a casos de encefalitis humana mortal registrados en Alemania,[5,6] y el virus Nipah es una zoonosis de la India, con una tasa de letalidad de cerca del 80%.[7]

BIOPATOLOGÍA

En general, la inspección patológica macroscópica de un encéfalo con encefalitis no revela pus a simple vista. Si existe un exudado purulento focal, el término más correcto es el de *cerebritis*. Si existe una necrosis franca con pus, el término correcto es *absceso cerebral* (cap. 382). No obstante, la encefalitis puede asociarse a una necrosis sustancial desde el punto de vista anatomopatológico y los pacientes con encefalitis aguda viral grave con frecuencia presentan evidencia microscópica de necrosis. Ciertas encefalitis virales, como la encefalitis por herpes simple, pueden ser focales y hemorrágicas.

Los virus que causan encefalitis aguda a menudo también pueden provocan meningitis (cap. 381). De hecho, los pacientes con encefalitis prácticamente siempre presentan algunos cambios inflamatorios microscópicos en las leptomeninges. A la inversa, los pacientes con meningitis viral inevitablemente tendrán algún componente de encefalitis microscópica. El grado de cambio inflamatorio presente en el encéfalo viene determinado por el patógeno viral específico y por factores inmunitarios del huésped, que son los responsables de la reacción al virus invasor.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos clínicos en pacientes con encefalitis viral aguda se inician con pródromos subagudos de fiebre, cefalea, malestar general, mialgias y síntomas inespecíficos. Los síntomas neurológicos pueden ir precedidos de náuseas, vómitos, diarrea, tos, dolor faríngeo y exantema como parte de las manifestaciones iniciales sistémicas de la infección. La invasión del sistema nervioso habitualmente cursa con cefalea, fotofobia y alteración del nivel de conciencia, con síntomas que progresan durante un período de pocos días. También son habituales las crisis epilépticas como síntoma de advertencia. Los signos de irritación meníngea pueden estar presentes de forma variable, pero son un hallazgo poco fiable en una encefalitis.

Algunos virus provocan disfunción encefálica focal. Por ejemplo, el virus del Nilo Occidental (cap. 352) puede producir una encefalitis del tronco del encéfalo, con coma de inicio precoz. El virus del herpes simple (cap. 345) tiende a producir déficits neurológicos corticales focales, como hemiparesia, afasia y crisis epilépticas. Las porciones límbicas del encéfalo, frecuentemente afectadas por la encefalitis por herpes simple, por virus del herpes humano 6 o por el virus de la rabia, pueden determinar, cuando esta afectación está presente, cambios importantes del comportamiento al comienzo de la enfermedad, antes de que disminuya el nivel de conciencia. Las crisis epilépticas focales o generalizadas son particularmente frecuentes cuando la encefalitis afecta a la corteza cerebral, especialmente al hipocampo y al sistema límbico. La rabia se asocia característicamente con laringoespasmo, hidrofobia y disminución del nivel de conciencia, mediados por el tronco del encéfalo. Debido a la afectación de las células del asta anterior de la médula espinal, las infecciones por el virus del Nilo Occidental, el virus de la encefalitis de San Luis, el virus de la encefalitis japonesa, el poliovirus (cap. 349) y el virus de la rabia causan debilidad focal o asimétrica con arreflexia.

DIAGNÓSTICO

En los pacientes en coma o con déficits focales, la tomografía computarizada (TC) craneal debe realizarse normalmente antes del análisis del líquido cefalorraquídeo para excluir un efecto de masa sustancial y para evitar el riesgo de hernia con la punción lumbar. Sin embargo, en pacientes sin hallazgos focales debe realizarse una punción lumbar inmediatamente para: establecer el diagnóstico, distinguir las causas virales de las bacterianas, fúngicas y parasitarias, y para permitir un tratamiento empírico precoz. Es necesario medir las presiones de apertura, porque puede producirse una elevación de la presión intracraneal en todos los tipos de encefalitis viral y, en ocasiones, se requiere tratamiento adicional.

TABLA 383-1 CAUSAS HABITUALES DE ENCEFALITIS VIRAL

I. Causas de encefalitis viral
- A. No estacional
  - Virus del herpes simple de tipo 1 (encefalitis por herpes simple)
  - Virus del herpes simple de tipo 2 (encefalitis neonatal o meningoencefalitis de adultos)
- B. Estacional (verano y otoño): arbovirus (transmitidos por artrópodos)
  - Virus del Nilo Occidental
  - Virus de la encefalitis de San Luis
  - Virus de la encefalitis equina oriental
  - Virus de la encefalitis equina occidental
  - Virus de la encefalitis de La Crosse/California
  - Virus de la encefalitis de Powassan
- C. Estacional (no transmitidos por artrópodos)
  - Verano y otoño: enterovirus (incluidos virus de Coxsackie, ecovirus, poliovirus y enterovirus 71)
  - Invierno: virus de la gripe
- D. Pacientes inmunodeprimidos
  - Virus de la inmunodeficiencia humana (encefalitis crónica por el VIH)
  - Virus de la varicela-zóster (encefalitis subaguda)
  - Virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva)
  - Citomegalovirus (ventriculitis o encefalitis)
  - Virus del herpes humano 6 (posible encefalitis subaguda)
  - Virus de Epstein-Barr (encefalitis subaguda)

II. Causas infrecuentes en EE. UU.
- Virus de la encefalitis de Powassan
- Virus del Zika
- Virus del chikunguña
- Enfermedad viral de Cache Valley
- Virus de Jamestown Canyon
- Virus de la enfermedad de Borna
- Virus de la coriomeningitis linfocítica
- Rabia
- Sarampión (panencefalitis esclerosante subaguda)
- Parotiditis
- Adenovirus
- Virus del herpes B (de los monos)
- Rubéola (panencefalitis progresiva por rubéola)

III. Causas de fuera de EE. UU.
- Virus del Zika (África, Asia, Caribe, América Central, islas del Pacífico, América del Sur)
- Virus del chikunguña (África, Asia, América Central, islas del Pacífico, América del Sur, Europa occidental)
- Virus de la encefalitis transmitidos por garrapatas (Rusia, Asia)
- Virus de la enfermedad de Borna
- Virus de la encefalitis japonesa (Japón, Sudeste Asiático, Malasia)
- Virus de la encefalitis equina venezolana (América Central y del Sur)
- Virus del dengue (sur de Asia, África, América del Sur)
- Virus de la fiebre de valle del Rift (África central oriental)
- Virus de la encefalitis del valle de Murray (Australia)
- Virus de la encefalitis de Powassan (Canadá)
- Virus Nipah (Malasia y Bangladés)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 383-2 PRUEBAS SELECCIONADAS PARA ENCEFALITIS VIRAL

MICROORGANISMO/ SÍNDROME	PRUEBA	COMENTARIO
VIRUS DEL NILO OCCIDENTAL		
Encefalitis del Nilo Occidental	IgM en LCR	Diagnóstica de enfermedad invasiva del SNC, como encefalitis, o de parálisis flácida aguda
VIRUS DEL HERPES SIMPLE DE TIPO 1		
Encefalitis por herpes simple	PCR en LCR	Sensible y específica en la fase aguda
VIRUS DEL HERPES SIMPLE DE TIPO 2		
Encefalitis neonatal	PCR en LCR	Confirmatoria, sensibilidad alta
Meningitis primaria o recidivante	PCR en LCR	Sensible y específica en los primeros 3 días de enfermedad
VIRUS DEL HERPES HUMANO 6		
Encefalitis límbica	PCR en LCR	Confirmatoria, sensibilidad desconocida, posibles falsos positivos
VIRUS DE LA VARICELA-ZÓSTER		
Meningoencefalitis	PCR en LCR	Confirmatoria cuando se usa con los hallazgos clínicos y del líquido cefalorraquídeo; sensibilidad no aclarada
VIRUS JC		
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	PCR en LCR	Diagnóstica, aunque sensibilidad incompleta (70%)
CITOMEGALOVIRUS		
Ventriculitis por CMV	PCR en LCR	Sensible y específica

CMV, citomegalovirus; IgM, inmunoglobulina M; LCR, líquido cefalorraquídeo; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SNC, sistema nervioso central.

El análisis del líquido cefalorraquídeo revela de forma característica un valor elevado de proteínas, que habitualmente es menor de 2 g/dl. La concentración de glucosa en el líquido cefalorraquídeo (LCR) suele ser normal y superior al 40% de la concentración sérica simultánea, aunque pocos pacientes registran valores de glucosa tan bajos como los observados en pacientes con infección bacteriana (cap. 381). El recuento de leucocitos en el LCR suele ser elevado, normalmente en el rango de 10 a 500 células/µl, y a menudo con predominio linfocítico. Sin embargo, en algunos casos, especialmente en pacientes con encefalitis por virus del Nilo Occidental (cap. 352) o ventriculitis por citomegalovirus (cap. 347), se observa predominio de polimorfonucleares.

La prueba de PCR del líquido cefalorraquídeo (tabla 383-2) tiene la ventaja de aportar datos directos de infección viral en el sistema nervioso central, aunque las pruebas serológicas son más sensibles para algunas infecciones, como la encefalitis del Nilo Occidental, que se confirma mejor con la respuesta de anticuerpos inmunoglobulina M (IgM) en líquido cefalorraquídeo. La secuenciación de nueva generación detecta patógenos virales para los cuales los análisis de PCR no son sensibles, no se han establecido o no están fácilmente disponibles,[8,9] como el virus causante de la encefalitis viral de Cache Valley.

La resonancia magnética (RM) encefálica es la técnica más sensible para definir anomalías estructurales en pacientes con encefalitis virales.[10] La encefalitis por herpes simple a menudo presenta un patrón característico, que afecta a las cortezas temporal mesial, frontobasal e insular, generalmente de forma unilateral o bilateral asimétrica (fig. 383-1). Sin embargo, ninguna característica de imagen distingue de forma fiable las diversas causas, y puede producirse una encefalitis viral franca con hallazgos normales en la RM.

Diagnóstico diferencial

En niños y adultos con encefalitis aguda, aproximadamente en el 50% se detecta una causa viral confirmada, el 25% presenta una causa autoinmunitaria y el 25% no muestra una causa identificable. Un enfoque sistemático (fig. 383-2) puede detectar normalmente las causas identificables.

Varios patógenos no virales producen una encefalitis clínica y anatomopatológicamente indistinguible de una encefalitis viral. Entre ellos se incluyen *Rickettsia* (cap. 302), la bacteria causante de la enfermedad de Lyme (cap. 296) y otras del género *Borrelia* (cap. 297), el patógeno de la enfermedad de Whipple (cap. 305), *Toxoplasma* (cap. 320), *Mycoplasma* (cap. 293) y *Acanthamoeba* (cap. 323), los microorganismos causantes de tuberculosis (cap. 299) y *Listeria* (cap. 272). Otras formas infecciosas no virales que imitan la encefalitis viral son la sífilis meningovascular (cap. 295) y la cisticercosis cerebral (cap. 326).

Las reacciones purulentas de bacterias y hongos en el cerebro caracterizan la cerebritis, que es la primera fase de la infección del cerebro antes de que se desarrolle un absceso franco con necrosis parenquimatosa y purulencia, pero también puede simular una encefalitis. Además, el linfoma oportunista relacionado con el virus de Epstein-Barr o el trastorno linfoproliferativo (cap. 348) pueden comportarse como una encefalitis.

Además, las encefalitis autoinmunitarias (v. más adelante) pueden simular una encefalitis viral. Los ejemplos incluyen la encefalitis límbica paraneoplásica, especialmente la asociada con anticuerpos contra antígenos asociados al complejo del canal de potasio dependiente de voltaje, la encefalopatía de Hashimoto, asociada a tiroiditis autoinmunitaria (cap. 207), y la encefalitis asociada a anticuerpos contra el receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA).

En la encefalitis parainfecciosa, una infección viral sistémica se asocia a encefalopatía febril, a veces con líquido cefalorraquídeo inflamatorio, aunque sin evidencia directa de invasión cerebral por el virus. Entre los ejemplos de encefalitis parainfecciosa se incluyen la infección y las encefalopatías asociadas al virus de la gripe (cap. 332), al virus de la varicela (cap. 346) y al virus de Epstein-Barr (cap. 348). La viruela del mono (cap. 343) es el último virus reconocido que produce este síndrome.[11] Además, la enfermedad desmielinizante primaria (cap. 380), particularmente la forma de encefalomielitis diseminada aguda, se superpone clínicamente con la encefalitis viral. En niños, un síndrome asociado a la infección estreptocócica ha sido encuadrado entre los trastornos neuropsiquiátricos pediátricos autoinmunitarios asociados a infecciones estreptocócicas (PANDAS), que se cree que obedecen a una autoinmunidad estreptocócica postinfecciosa dirigida contra el cerebro.[12]

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento antiviral eficaz para la mayoría de las formas de encefalitis viral,[13] excepto para la encefalitis por herpes simple. Sin embargo, debido al retraso habitual para establecer o excluir el diagnóstico de encefalitis por herpes simple, los pacientes en los que se sospeche una encefalitis deben comenzar un tratamiento con aciclovir (10 mg/kg por vía intravenosa cada 8 h durante 2 semanas), mientras se realizan los análisis de PCR del líquido cefalorraquídeo y los estudios serológicos específicos para establecer el diagnóstico.

Entre las medidas de soporte para pacientes con encefalitis se incluye de forma característica el tratamiento en la unidad de cuidados intensivos en las fases iniciales de la enfermedad. Las crisis epilépticas son frecuentes y relativamente resistentes a los fármacos antiepilépticos. Sin embargo, las crisis por sí solas pueden aumentar la morbimortalidad, por lo que el tratamiento debe plantearse en términos agresivos (cap. 372).

En pacientes inmunodeprimidos (v. tabla 383-1), el espectro de infecciones posibles es más amplio y, potencialmente, más tratable que en los inmunocompetentes. Entre los ejemplos se incluyen el virus de la varicela-zóster (cap. 346), con aciclovir administrado en dosis similares a las utilizadas para el virus del herpes simple, y el citomegalovirus (cap. 347), con ganciclovir administrado en dosis de 5 mg/kg por vía intravenosa cada 12 h durante 2 semanas, o el cidofovir administrado en dosis de 5 mg/kg por vía intravenosa semanalmente durante 2 semanas, aunque algunos pacientes requieren tratamiento oral a largo plazo con valganciclovir (900 mg cada 24 h) o cidofovir (5 mg/kg cada 2 semanas). La encefalitis por el VIH (cap. 359) responde en grado variable al tratamiento antirretroviral triple. En comparación, actualmente no existen tratamientos específicos eficaces para el virus de Epstein-Barr (cap. 348). El virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva [cap. 341]) puede tratarse, aunque con éxito limitado, con inhibidores de la inmunidad PD-1 o utilizando inmunoterapia de linfocitos T sensibilizados al virus BK.[14] En el tratamiento de la encefalitis por virus del herpes humano 6 en los receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas se han comunicado resultados variables, usando ganciclovir, foscarnet o valganciclovir, solos o en combinación (cap. 328; tabla 328-4).

PRONÓSTICO

El pronóstico de la encefalitis viral depende de la causa, con una tasa de mortalidad global en EE. UU. de alrededor del 6-10%. La encefalitis por herpes simple, incluso con el tratamiento adecuado, tiene una mortalidad del 20%, y la probabilidad de morbilidad persistente importante, con crisis epilépticas o déficits en la memoria y en el comportamiento, es del 35-40%. Cada uno de los arbovirus (cap. 352) tiene una tasa de mortalidad distinta; la más elevada se asocia al virus de la encefalitis equina oriental. El virus de la encefalitis de La Crosse tiene la tasa de mortalidad más baja.

Cerca del 50% de los supervivientes tendrán secuelas clínicas significativas. Algunas formas de encefalitis viral presentan secuelas específicas, como sordera neurosensorial o hidrocefalia asociada a la encefalitis por el virus de la parotiditis. En un gran estudio observacional de la encefalitis viral aguda, los factores que auguraban un peor pronóstico eran edad avanzada, inmunodepresión, coma, ventilación mecánica y trombocitopenia aguda. Por el contrario, la causa viral específica de la encefalitis, el desarrollo de crisis comiciales o déficit neurológico focal y los hallazgos en la RM no se relacionaron con los resultados clínicos.

VIRUS ESPECÍFICOS SELECCIONADOS

ENCEFALITIS POR HERPES SIMPLE

EPIDEMIOLOGÍA

La encefalitis por herpes simple (cap. 345), que es la forma más común de encefalitis esporádica en EE. UU., presenta una incidencia anual de 2-4 casos por millón de personas al año. No existe predisposición estacional ni por sexos. La encefalitis puede atacar a niños, aunque con más frecuencia es una enfermedad de adultos.

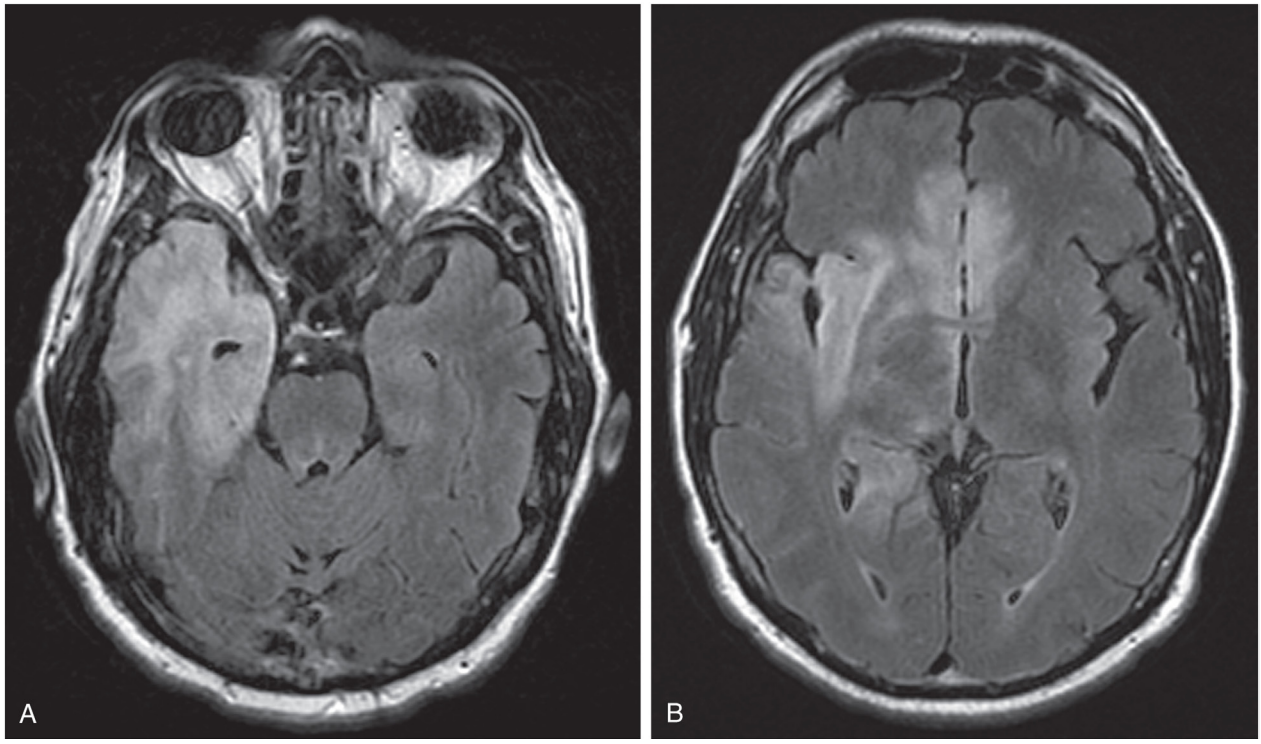

FIGURA 383-1. Resonancia magnética (RM) en encefalitis por herpes simple. RM de inversión-recuperación con atenuación de fluidos (FLAIR) del encéfalo, que muestra aumento de señal en el lóbulo temporal medial derecho (incluidos la amígdala, el hipocampo y el uncus) **(A)**, y en los lóbulos frontales inferiores bilateralmente (circunvolución del cíngulo y corteza frontal orbitaria) y la corteza insular derecha **(B)**.

BIOPATOLOGÍA

La encefalitis por herpes simple generalmente aparece en individuos inmunocompetentes, pero también afecta a pacientes inmunodeprimidos. Los pacientes (especialmente niños) con deficiencia en el receptor de tipo *toll* 3 en el sistema inmunitario pueden tener una vulnerabilidad selectiva a la encefalitis por herpes simple.

El virus del herpes simple de tipo 1 infecta y se mantiene latente en el ganglio trigeminal en la mayoría de la población. Se desconoce si la encefalitis por herpes simple surge por reactivación viral latente o es una infección nasofaríngea primaria que asciende al sistema nervioso olfativo.

La anatomía patológica de la encefalitis por herpes simple consiste en una inflamación hemorrágica necrosante, con un patrón característico, que afecta a la corteza temporal medial, frontal inferior e insular, con predominio en la sustancia gris. Incluso si el cerebro se ve afectado bilateralmente, las características anatomopatológicas son habitualmente asimétricas, patrón que ayuda a distinguir la encefalitis por herpes simple de otras formas de encefalitis límbica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la encefalitis por herpes simple generalmente comienzan con pródromos febriles inespecíficos, que en el transcurso de horas o días van seguidos de síntomas como cefalea, malestar, náuseas y vómitos. Puede producirse de forma precoz una disminución del nivel de conciencia. Las convulsiones son a veces la primera manifestación de esta encefalitis. Los déficits neurológicos focales, como hemiparesia o afasia, aparecen precozmente y pueden confundirse con un accidente cerebrovascular. Las manifestaciones más específicas de la encefalitis por herpes simple son síntomas de cambios del comportamiento asociados al sistema límbico, como labilidad conductual o emocional y comportamiento extraño. La memoria se ve afectada de forma temprana si el nivel de conciencia está preservado. A medida que progresa la encefalitis, son habituales los síntomas de aumento de la presión intracraneal, letargo y coma. Los hallazgos focales por sí solos en el contexto de una encefalitis clínica no son suficientes para confirmar un diagnóstico de encefalitis por herpes simple.

DIAGNÓSTICO

El análisis del líquido cefalorraquídeo es necesario para el diagnóstico de una encefalitis por herpes simple. No obstante, en un paciente con encefalitis focal o en coma, debe realizarse primero una TC craneal antes del análisis del líquido cefalorraquídeo, para evitar el riesgo de hernia. La elevación de la concentración de proteínas y del recuento de leucocitos en LCR, con predominio de linfocitos, es el patrón más frecuente; a menudo también se observan eritrocitos. Generalmente, el valor de glucosa en LCR es normal, aunque es menor del 50% del valor de glucosa sanguíneo aproximadamente en un 5% de los pacientes.

La prueba más específica para confirmar una encefalitis por herpes simple es la presencia del ADN del virus del herpes simple de tipo 1, amplificado mediante PCR, en el líquido cefalorraquídeo. El virus del herpes simple de tipo 1 puede distinguirse del virus del herpes simple de tipo 2, que también causa encefalitis en neonatos y meningoencefalitis en adultos.

La RM muestra normalmente una afectación focal, con aumento de la señal en T2 y en recuperación de inversión atenuada de fluidos (FLAIR), en los lóbulos temporales mesiales (incluida la amígdala, el hipocampo y el uncus), los lóbulos frontales basales (circunvolución del cíngulo y corteza frontal orbitaria) y la corteza insular (v. fig. 383-1). Las anomalías que se observan en la RM con frecuencia son unilaterales, aunque pueden ser bilaterales y asimétricas. Las anomalías focales en la RM deben distinguirse de un absceso cerebral (cap. 382), un infarto cerebral (cap. 376), una hemorragia cerebral (cap. 377), tumores cerebrales (cap. 175) y una encefalitis paraneoplásica límbica. La detección radiológica de afectación de las áreas temporales mesiales, en vez de las laterales, y de afectación de la sustancia gris, en lugar de la sustancia blanca, sugiere una encefalitis por herpes simple como diagnóstico. Puede aparecer captación temprana de contraste con gadolinio, aunque no de manera sistemática.

La TC craneal es menos sensible que la RM en la detección de casos leves de encefalitis herpética. Sin embargo, dado que la encefalitis por herpes simple puede ser hemorrágica, a veces la TC identifica la hemorragia de forma más precisa que la RM.

TRATAMIENTO

Cuando aumenta la sospecha de encefalitis por herpes simple en un contexto agudo, por presencia de signos o síntomas focales, se recomienda el tratamiento empírico precoz, incluso aunque se esté llevando a cabo la evaluación diagnóstica. El aciclovir por vía intravenosa (10 mg/kg cada 8 h durante 14-21 días) es el tratamiento de elección.[15] La encefalitis autoinmunitaria postherpes simple puede responder a los corticoesteroides, la inmunoglobulina intravenosa o la plasmaféresis, aunque no se dispone de ensayos aleatorizados.

PRONÓSTICO

Con tratamiento inmediato con aciclovir intravenoso, la mortalidad de la encefalitis por herpes simple se ha reducido aproximadamente del 70 al 10%, pero los supervivientes suelen quedar con un deterioro neurológico importante. Menos del 20% de los pacientes son capaces de volver al trabajo, y alrededor del 50% son clasificados como discapacitados, de moderados a graves.

La encefalitis autoinmunitaria tardía puede producirse entre 1 y 7 semanas después de la encefalitis por herpes simple. Esta encefalitis está asociada a anticuerpos del receptor NMDA en el líquido cefalorraquídeo. El cuadro clínico se caracteriza por reaparición de los síntomas iniciales, con empeoramiento de los hallazgos en la resonancia magnética.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

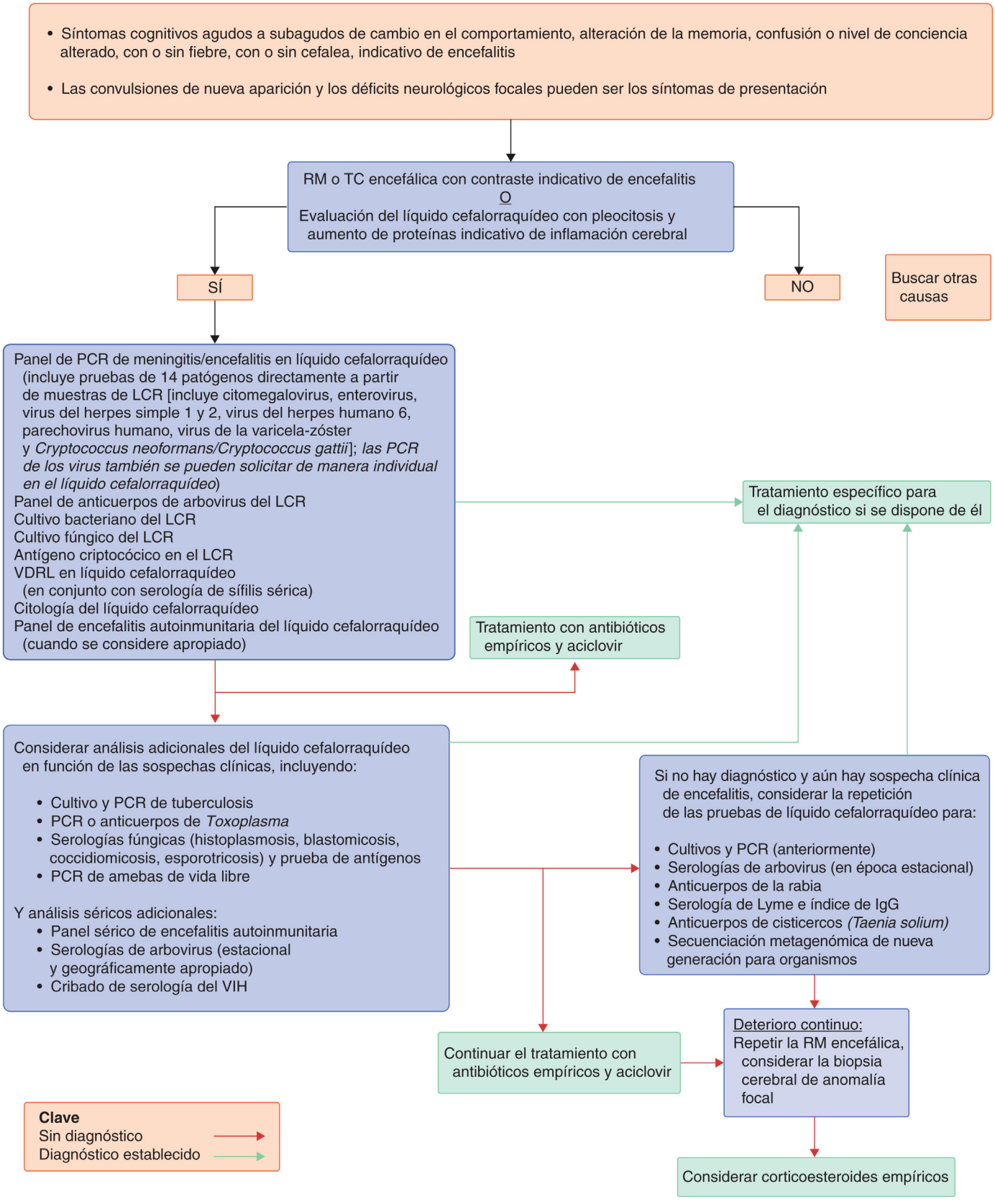

FIGURA 383-2. Enfoque diagnóstico de la encefalitis. IgG, inmunoglobulina G; LCR, líquido cefalorraquídeo; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada; VDR, Venereal Disease Research Laboratory; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

El tratamiento consiste en dosis altas de corticoesteroides (normalmente metilprednisolona, 1 g diario por vía intravenosa durante 5 días).

RABIA

La rabia humana, que es una enfermedad encefalítica causada por el virus de la rabia, habitualmente se transmite por mordedura de un animal. Produce una encefalitis mortal, aunque la larga latencia entre la exposición a la mordedura del animal y la presencia de síntomas neurológicos a veces puede dificultar el diagnóstico.[16]

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La rabia es una enfermedad infrecuente en EE. UU. y en los países desarrollados. Sin embargo, casos no sospechados inicialmente se han transmitido a través de mordeduras, incluso muy superficiales, de murciélagos infectados, abundantes en todos los estados de EE. UU. excepto en Hawái. Actualmente, variantes del virus de la rabia son responsables de la mayoría de los casos humanos en EE. UU. y Canadá.

La rabia canina continúa siendo endémica en gran parte de los países en vías de desarrollo, en África, Latinoamérica, Europa oriental y Asia, y la mayoría de los casos de

rabia humana en el mundo se producen por mordeduras de perro no tratadas en zonas endémicas. En EE. UU. se han producido casos ocasionales de transmisión de la rabia a receptores de trasplante de órganos.

La presencia de cuerpos de Negri (inclusiones virales intracitoplásmicas) en las neuronas del tronco del encéfalo, el cerebelo (especialmente en las células de Purkinje) o el hipocampo define anatomopatológicamente la rabia. Estas inclusiones pocas veces están presentes, por lo que es más sensible la detección del antígeno mediante inmunohistoquímica, que ayuda al diagnóstico biopatológico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La rabia humana se desarrolla habitualmente entre 20 y 90 días después de una mordedura, aunque ocasionalmente se desarrolla tras solo algunos días o hasta 1 año o más después de la mordedura. Las mordeduras múltiples y las faciales se asocian a tiempos de incubación más cortos.

Entre los síntomas prodrómicos inespecíficos se incluyen fiebre, escalofríos, malestar, fatiga, insomnio, anorexia, cefalea e irritabilidad. En la mayoría de los pacientes aparecen dolor migratorio o parestesias en la extremidad afectada por la mordedura. Después de la enfermedad prodrómica, en alrededor del 80% de los pacientes se desarrolla una forma encefalítica que produce un comportamiento variable, desde episodios de alerta agitada a un letargo silencioso. La fiebre es habitual, aunque no universal, en esta fase. La desinhibición de los reflejos del tronco del encéfalo provoca hidrofobia con laringoespasmo, e incapacidad para manejar la salivación y la deglución de agua u otro tipo de ingesta oral. Cuando la encefalitis del tronco del encéfalo afecta a los centros bulbares, cardiovasculares y respiratorios, se producen disfunción autónoma, complicaciones cardiopulmonares e insuficiencia respiratoria.

Otra forma de rabia, que afecta hasta a un tercio de los pacientes, se conoce como rabia paralítica. Esta forma de rabia se manifiesta con parálisis flácida aguda, que puede ser multifocal, y que afecta a las extremidades y a la musculatura bulbar, por lo que a veces simula una poliomielitis (cap. 349), debido a su carácter multifocal. Puede ser confundida con un síndrome de Guillain-Barré (cap. 388). La rabia paralítica suele producirse en conjunción con encefalitis febril.

DIAGNÓSTICO

Los hallazgos en el análisis del líquido cefalorraquídeo en la rabia humana pueden ser anormales. En más del 50% de los pacientes se observa pleocitosis linfocítica, habitualmente de menos de 100 leucocitos/μl, en la primera semana de la enfermedad. La concentración de proteínas en LCR suele estar moderadamente elevada y el valor de glucosa generalmente es normal.

Los estudios de imagen en pacientes con rabia a veces son útiles. La RM muestra afectación de la sustancia gris y, particularmente, del tronco del encéfalo y de las estructuras profundas de la sustancia gris, con aumento en la señal T2, generalmente sin captación. La RM de la médula espinal en pacientes con rabia paralítica puede mostrar una señal T2 multifocal aumentada, que simula una encefalomielitis aguda diseminada. La afectación de la sustancia gris cerebral, incluidos el hipocampo y las estructuras de los ganglios basales, indica la predilección por la sustancia gris y, a menudo, afectación bilateral de estructuras supratentoriales. Sin embargo, no puede confiarse en la RM para excluir la rabia.

El ARN de la rabia se detecta mediante la prueba de PCR del líquido cefalorraquídeo, la saliva o el tejido cerebral. Una prueba positiva confirma el diagnóstico, aunque se desconoce el valor de exclusión de una prueba negativa. Los anticuerpos séricos contra el virus de la rabia generalmente no están presentes en pacientes no inmunizados hasta la segunda semana de la enfermedad, y los pacientes pueden fallecer antes de presentar niveles detectables de anticuerpos séricos en suero o en líquido cefalorraquídeo, aunque su ausencia no es fiable para descartar el diagnóstico. La tinción para el antígeno de la rabia en los nervios sensitivos de una biopsia cutánea, tomada de un área cercana a la región nucal, puede confirmar el diagnóstico de rabia.

TRATAMIENTO

La profilaxis postexposición a la rabia comprende lavado local de la herida, inmunización pasiva con inmunoglobulina e inmunización activa con la vacuna de la rabia. Sin embargo, una vez que se ha manifestado la encefalitis por rabia, no está claro si la vacunación, aunque empleada de forma regular, influye en la mejora de la evolución. En el abordaje de la rabia se han utilizado antivirales y varios inmunoterápicos, como la ribavirina y el interferón α, generalmente sin éxito.

Los trabajadores sanitarios en ocasiones han de afrontar exposiciones de alto riesgo relacionadas con el contacto con la piel fragmentada o con las secreciones del paciente por salpicaduras de las mucosas. Dada la falta de transmisión documentada de la rabia de persona a persona, la profilaxis postexposición para los contactos de pacientes con rabia rara vez está indicada, pero puede decidirse caso por caso tras consultar con los funcionarios sanitarios locales o estatales. Actualmente se está probando una vacuna de ARNm para la profilaxis primaria en individuos de alto riesgo.

PRONÓSTICO

Aunque un paciente no vacunado sobrevivió mediante inducción de coma terapéutico, las comunicaciones posteriores de pacientes tratados de forma similar se han asociado siempre a un desenlace mortal. Por lo demás, el tratamiento es de soporte y el pronóstico es siempre esencialmente mortal.

ENCEFALITIS POR COVID

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19; cap. 335), derivada de la infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus (SARS-CoV-2), puede causar encefalitis, especialmente en pacientes con infección grave por COVID.[17] La incidencia de la encefalitis como complicación de la COVID-19 es aproximadamente del 0,2%.[18] Sin embargo, varios estudios de autopsias de pacientes con encefalopatía debida a la infección por COVID han revelado escasos indicios de infección viral directa del cerebro.[19] En cambio, se ha observado una activación microglial importante, que afecta en particular al tronco del encéfalo, sin evidencias de infección o daño viral directo. Este fenómeno se ha denominado parainfeccioso (inflamación que se produce en el momento de la infección, sin infección viral de las células cerebrales) o postinfeccioso (inmunidad dirigida por el virus, que reacciona de forma cruzada con el tejido del sistema nervioso), lo que sugiere mecanismos inmunitarios y posiblemente vasculares como causa. Un factor que se debe tener en cuenta es que la microvasculatura se ve afectada por la tormenta de citocinas, lo que conduce a microtrombosis, hemorragia e infartos isquémicos por enfermedad de pequeños vasos en el cerebro.

DIAGNÓSTICO

El líquido cefalorraquídeo puede mostrar una pleocitosis de bajo grado y el virus puede detectarse mediante PCR. Un pequeño porcentaje de pacientes presenta anomalías clínicas focales y de imagen manifiestas, que indican encefalopatía necrosante aguda, encefalitis límbica, encefalomielitis aguda diseminada y leucoencefalitis hemorrágica aguda, de base parainfecciosa o postinfecciosa.[20]

TRATAMIENTO

La encefalitis post-COVID puede tratarse como la encefalitis autoinmunitaria (v. más adelante).

PRONÓSTICO

Muchos pacientes con COVID-19 presentan síntomas neurológicos prolongados, incluyendo obnubilación, síntomas cognitivos, cefalea, anosmia y astenia. No está claro si estos fenómenos están relacionados con la encefalitis o con consecuencias de la enfermedad microvascular y con los efectos de las citocinas en el cerebro.

CAUSAS VIRALES POCO FRECUENTES DE ENCEFALITIS

El virus de la coriomeningitis linfocítica (cap. 381) provoca una infección humana adquirida a partir de los ratones. Habitualmente, los humanos contraen la infección al entrar en contacto con alimentos o polvo contaminado por las deyecciones del ratón casero común. Con frecuencia, la enfermedad en el ser humano se produce en invierno, cuando el huésped natural tiende a habitar en el interior de las casas. También puede adquirirse por exposición en laboratorio.

El virus de la parotiditis (cap. 340) se adquiere de forma característica por vía respiratoria. La infección puede producirse a lo largo de todo el año, aunque la incidencia es más alta durante la primavera. El virus de la parotiditis infecta a ambos sexos por igual, pero la meningoencefalitis se desarrolla en hombres con una frecuencia 3 veces mayor que en mujeres. Los programas de vacunación en EE. UU. han hecho que la encefalitis de la parotiditis sea poco frecuente, aunque las poblaciones no vacunadas pueden hacer que este trastorno vuelva a cobrar importancia.

ENCEFALITIS AUTOINMUNITARIA

La encefalitis autoinmunitaria se reconoce cada vez con más frecuencia como causa tratable de disfunción encefálica diferente de la encefalitis infecciosa. Puede estar causada por varios autoanticuerpos, y también es una complicación infrecuente del tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario de muerte celular programada 1.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

Las encefalitis autoinmunitarias son responsables de alrededor del 25% de todos los casos de encefalitis. La encefalitis autoinmunitaria engloba un conjunto complejo de trastornos que pueden simular una encefalitis infecciosa o presentarse solo con trastornos neurocognitivos y convulsiones. Se ha asociado una lista cada vez mayor de autoanticuerpos con la encefalitis (tabla 383-3).[21] Algunos trastornos son paraneoplásicos,[22] con autoinmunidad dirigida contra el cáncer que también afecta al sistema nervioso. Sin embargo, la encefalitis autoinmunitaria primaria sin cáncer detectable puede estar asociada a autoanticuerpos similares, y la encefalitis autoinmunitaria puede ser una complicación del tratamiento con inhibidores del punto de control de la muerte celular programada 1.[23] La encefalitis también puede producirse con anticuerpos autoinmunitarios asociados a enfermedades sistémicas, como la encefalopatía de Hashimoto (cap. 207), la encefalopatía asociada al síndrome de Sjögren (cap. 247) y la meningoencefalitis asociada a la artritis reumatoide (cap. 243).

En general, las encefalitis autoinmunitarias pueden dividirse en primarias, en las que el autoanticuerpo se dirige contra un antígeno del sistema nervioso central, o secundarias, en las que el autoanticuerpo asociado a la encefalitis se dirige contra un antígeno sistémico

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 383-3 ENCEFALITIS AUTOINMUNITARIA Y DIANAS DE ANTÍGENOS NEURALES ASOCIADOS

ANTÍGENO NEURAL	NEOPLASIA ASOCIADA O ENFERMEDADES SISTÉMICAS	FENOTIPO CLÍNICO DE LA ENCEFALITIS
Hu o ANNA-1	Carcinoma pulmonar microcítico	Encefalitis límbica
Ri o ANNA-2	Cáncer de mama, ginecológico, de pulmón o de vejiga	Encefalitis del tronco del encéfalo/cerebelosa
Ma2	Seminoma testicular	Encefalitis límbica, encefalitis del tronco del encéfalo
GAD65	Timoma, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de mama, diabetes	Encefalitis cerebelosa, síndrome de la persona rígida
NMDA-R	Teratoma ovárico	Encefalitis
AMPAR	Timoma, cáncer de pulmón microcítico	Encefalitis límbica
Receptor GABA A	Poco frecuente, timoma	Encefalitis límbica
Receptor GABA B	Cáncer pulmonar microcítico	Encefalitis límbica
mGluR5	Linfoma de Hodgkin	Encefalitis
GlyR	Poco frecuente, timoma	Encefalitis límbica, PERM
VGKC (complejo de canales de potasio activados por voltaje)		
LGI-1	Tumor neuroendocrino, timoma	Encefalitis límbica, convulsiones faciobraquiales
CASPR 2		Encefalitis límbica, síndrome de Morvan
DPPX	Megacolon, neoplasia infrecuente de linfocitos B	Encefalitis, PERM
KLHL11	Seminoma testicular	Encefalitis cerebelosa, hipoacusia
CRMP 5	Cáncer de pulmón microcítico, timoma	Encefalomielitis; encefalitis límbica
Anfifisina	Cáncer de mama, cáncer de pulmón microcítico	Encefalitis límbica, encefalomielitis
PCA-1	Cáncer de pulmón microcítico, de mama o de ovario	Encefalitis cerebelosa/del tronco encefálico
MOG	Teratoma ovárico poco frecuente	Encefalomielitis
AQP4	Adenocarcinoma poco frecuente	Neuromielitis óptica, encefalitis del tronco del encéfalo
GFAP	Teratoma ovárico poco frecuente	Encefalomielitis

AMPAR, receptor del ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico; ANNA, anticuerpo nuclear antineuronal; AQP4, acuaporina 4; CASPR 2, proteína similar a la contactina 2; CRMP 5, proteína mediadora de la respuesta a la colapsina 5; DPPX, proteína similar a la dipeptidilpeptidasa; GAD65, isoforma de 65 kDa de la descarboxilasa del ácido glutámico; GFAP, proteína ácida fibrilar glial; GlyR, receptor de glicina; KLHL11, proteína similar a Kelch 11; LGI-1, proteína inactivada por glioma rica en leucina 1; mGluR5, receptor metabotrópico de glutamato 5; MOG, glucoproteína de la mielina de los oligodendrocitos; NMDA-R, receptor NMDA; PCA-1, anticuerpo citoplásmico de células de Purkinje; PERM, encefalomielitis progresiva con rigidez y mioclonías; receptor GABA A, receptor del ácido γ-aminobutírico A; receptor GABA B, receptor del ácido γ-aminobutírico B; VGKC, complejo de canales de potasio activados por voltaje.

y se asocia a una enfermedad autoinmunitaria sistémica. En ambos tipos, el anticuerpo puede ser patógeno o ser un marcador de autoinmunidad asociado a la encefalitis. Además, su fenotipo típico puede presentarse sin autoanticuerpos identificables.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los tres síndromes clínicos característicos de la encefalitis autoinmunitaria son la encefalitis límbica, una encefalitis generalizada cortical cerebral similar a la que se asocia con los anticuerpos del receptor del *N*-metil-D-aspartato (NMDA) y la encefalitis del tronco del encéfalo. Otros fenotipos clínicos asociados a la autoinmunidad paraneoplásica son la encefalitis cerebelosa rápidamente progresiva, la neuromielitis óptica y la mioclonía opsoclónica.[24] También puede producirse una encefalitis menos definida con encefalopatía, con anomalías del comportamiento, cambios neurocognitivos[25] y evidencia de inflamación cerebral identificada por pleocitosis del líquido cefalorraquídeo.

La presentación clínica normalmente consiste en alteración cognitiva aguda o subaguda, acompañada de cambios de la conducta, la memoria y el nivel de conciencia. También son frecuentes las crisis comiciales.

El receptor NMDA puede ser paraneoplásico en asociación con un carcinoma ovárico, aunque en ocasiones se detecta tras el tratamiento aparentemente satisfactorio de una encefalitis viral y, en otros pacientes, se manifiesta como trastorno autoinmunitario sin cáncer conocido. La encefalitis autoinmunitaria por receptores NMDA de otro modo inexplicada se ha asociado a predominio femenino, psicosis y comportamiento anómalo en adultos. Debido a los frecuentes síntomas psiquiátricos al inicio, el diagnóstico correcto puede retrasarse. El diagnóstico requiere pruebas especializadas, con detección de anticuerpos del receptor NMDA en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes afectados.

DIAGNÓSTICO

Existe un número creciente de autoanticuerpos IgG que son útiles para el diagnóstico del tipo específico de encefalitis autoinmunitaria y también para orientar la evaluación posterior, incluidas la búsqueda de una neoplasia maligna oculta y la posible escalada de la inmunoterapia.[26] Estas pruebas son fundamentales, porque diversos trastornos psiquiátricos, neurodegenerativos y funcionales pueden diagnosticarse erróneamente como encefalitis autoinmunitaria.[27] En la encefalitis límbica, el LCR muestra a menudo linfocitos (de 5 a 100/μl), pero ninguna infección identificable. Las pruebas de anticuerpos en LCR y, a menudo, en sangre identifican el anticuerpo subyacente.[28]

La neoplasia maligna está presente al menos en el 95% de los pacientes que tienen anticuerpos anti-Hu (carcinoma pulmonar microcítico [cap. 177]) o Ma2 (seminoma testicular [cap. 185]) y aproximadamente en el 25% de los que tienen anticuerpos antiácido glutámico descarboxilasa (GAD) de alto título (timomas [cap. 390] o carcinoma pulmonar microcítico [cap. 177]). Los anticuerpos GAD también se detectan en pacientes con diabetes (cap. 210) y otros trastornos endocrinos. Otros anticuerpos con riesgo moderadamente alto de malignidad son el ácido γ-aminobutírico (GABA) B (cáncer de pulmón microcítico; cap. 177), el mGlu-R5 (linfoma de Hodgkin; cap. 172) y el receptor del ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (timomas [cap. 390] y cáncer de pulmón microcítico [cap. 177]). En pacientes que presenten autoanticuerpos potencialmente relacionados con una neoplasia oculta debe realizarse una tomografía computarizada (TC) de cuerpo entero y, si es posible, una tomografía por emisión de positrones (PET).

En la encefalitis del receptor NMDA, el LCR contiene anticuerpos contra la subunidad GluN1 del receptor NMDA. Sin embargo, el suero puede dar resultados falsos negativos. Algunas pacientes presentan teratomas ováricos subyacentes (cap. 184). La neuroimagen con resonancia magnética cerebral muestra áreas focales de encefalitis o bien es normal. Dado que la encefalitis por receptores NMDA es tratable, es importante reconocer cuándo ha sido desencadenada por una lesión viral, como en la encefalitis por herpes simple previa.

Algunos anticuerpos sistémicos que se asocian a la encefalitis autoinmunitaria (p. ej., los anticuerpos GAD65 y TPO) son comunes en la población general y no son un signo de enfermedad por sí mismos. La encefalopatía de Hashimoto es la más controvertida de estas patologías debido a la frecuente aparición de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (TPO) en la población (cap. 207) y a la inespecificidad de la encefalopatía.[29] Sin embargo, los pacientes con signos de laboratorio de inflamación del líquido cefalorraquídeo y valores séricos elevados de anticuerpos TPO probablemente padecen una encefalitis autoinmunitaria. El síndrome de Sjögren (cap. 247) puede provocar diversas consecuencias neurológicas, una de las cuales es una meningoencefalitis asociada a cambios de comportamiento. La artritis reumatoide (cap. 243) afecta tanto a las paquimeninges como a las leptomeninges y al cerebro en pacientes seleccionados.[30]

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento estandarizado para la encefalitis autoinmunitaria.[31] El objetivo del tratamiento inicial es proporcionar la máxima respuesta que pueda obtenerse con un régimen de inmunoterapia.[32] La intensidad y la duración de la fase inicial del tratamiento dependen del síndrome clínico, de la presencia o ausencia de un cáncer subyacente y de la gravedad de la enfermedad. Los pacientes clínicamente inestables pueden requerir una rápida intensificación de las estrategias de tratamiento.[33]

La mayoría de los expertos recomiendan metilprednisolona intravenosa (1.000 mg diarios por vía intravenosa durante 5 días). La inmunoglobulina intravenosa (400 mg/kg en días alternos durante 5 días) puede utilizarse en pacientes que no toleren los esteroides. El tratamiento puede continuar con metilprednisolona o inmunoglobulina semanales, durante entre 6 y 12 semanas, en régimen ambulatorio.[34] Algunos expertos utilizarán un tratamiento con corticoesteroides orales, disminuidos gradualmente a lo largo de semanas o meses. Otras opciones son el rituximab (1.000 mg dos veces, con un intervalo de 2 semanas) o el tocilizumab (4 mg/kg cada 4 semanas, aumentándose después hasta 8 mg/kg cada 4 semanas en función de la respuesta clínica). Otros regímenes comunicados ocasionalmente incluyen el uso de ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato, metotrexato, anticuerpos contra los linfocitos B o anticuerpos monoclonales intravenosos anti-CD19. La plasmaféresis puede utilizarse en pacientes con enfermedad resistente a otros tratamientos o con contraindicaciones a ellos.

PRONÓSTICO

El pronóstico de las enfermedades encefalíticas autoinmunitarias varía de manera notable, por lo que no es posible aplicarles una pauta única.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Tyler KL. Acute viral encephalitis. *N Engl J Med*. 2018;379:557-66.
2. Venkatesan A, Michael BD, Probasco JC, et al. Acute encephalitis in immunocompetent adults. *Lancet*. 2019;393:702-16.
3. Munoz LS, Garcia MA, Gordon-Lipkin E, et al. Emerging viral infections and their impact on the global burden of neurological disease. *Semin Neurol*. 2018;38:163-75.
4. Reid S, Thompson H, Thakur KT. Nervous system infections and the global traveler. *Semin Neurol*. 2018;38:247-62.
5. Korn K, Coras R, Bobinger T, et al. Fatal encephalitis associated with Borna disease virus 1. *N Engl J Med*. 2018;379:1375-7.
6. Schlottau K, Forth L, Angstwurm K, et al. Fatal encephalitic Borna disease virus 1 in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2018;379:1377-9.
7. Chandni R, Renjith TP, Fazal A, et al. Clinical manifestations of Nipah virus-infected patients who presented to the emergency department during an outbreak in Kerala State in India, May 2018. *Clin Infect Dis*. 2020;71:152-7.
8. Wilson MR, Sample HA, Zorn KC, et al. Clinical metagenomic sequencing for diagnosis of meningitis and encephalitis. *N Engl J Med*. 2019;380:2327-40.
9. Wilson MR, Tyler KL. The current status of next-generation sequencing for diagnosis of central nervous system infections. *JAMA Neurol*. 2022;79:1-2.
10. Ramli NM, Bae YJ, et al. Structured imaging approach for viral encephalitis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2023;33:43-56.
11. Pastula DM, Copeland MJ, Hannan MC. Two cases of monkeypox-associated encephalomyelitis—Colorado and the District of Columbia, July-August 2022. *MMWR*. 2022;71:1212-5.
12. Dop D, Marcu IR, Padureanu R, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (review). *Exp Ther Med*. 2021;21:94.
13. Ellul M, Solomon T. Acute encephalitis—diagnosis and management. *Clin Med (Lond)*. 2018;18:155-9.
14. Bournaza X, Bonneau B, Roos-Weil D, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy treated by immune checkpoint inhibitors. *Ann Neurol*. 2023;93:257-70.
15. Aksamit Jr AJ. Treatment of viral encephalitis. *Neurol Clin*. 2021;39:197-207.
16. Freire de Carvalho M, Vigilato MAN, Pompei JA, et al. Rabies in the Americas: 1998-2014. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12:e0006271.
17. Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, et al. A prospective study of neurologic disorders in hospitalized patients with COVID-19 in New York City. *Neurology*. 2021;96:e575-86.
18. Siow I, Lee KS, Zhang JJY, et al. Encephalitis as a neurological complication of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of incidence, outcomes, and predictors. *Eur J Neurol*. 2021;28:3491-502.
19. Thakur KT, Miller EH, Glendinning MD, et al. Analysis of COVID-19 brain autopsies reveals that neuroinflammation is not caused by direct SARS-CoV-2 infection of the CNS. *Ann Neurol*. 2021;90:S128.
20. Mondal R, Ganguly U, Deb S, et al. Meningoencephalitis associated with COVID-19: a systematic review. *J Neurovirol*. 2021;27:12-25.
21. Kunchok A, McKeon A, Zekeridou A, et al. Autoimmune/paraneoplastic encephalitis antibody biomarkers: frequency, age, and sex associations. *Mayo Clin Proc*. 2022;97:547-59.
22. Graus F, Vogrig A, Muniz-Castrillo S, et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8:e1014.
23. Nersesjan V, McWilliam O, Krarup LH, et al. Autoimmune encephalitis related to cancer treatment with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Neurology*. 2021;97:e191-202.
24. Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management. *Pract Neurol*. 2021;21:412-23.
25. Banks SA, Sechi E, Flanagan EP. Autoimmune encephalopathies presenting as dementia of subacute onset and rapid progression. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:1756286421998906.
26. Alam AM, Easton A, Nicholson TR, et al. Encephalitis: diagnosis, management and recent advances in the field of encephalitides. *Postgrad Med J*. 2022. [Epub ahead of print.]
27. Flanagan EP, Geschwind MD, Lopez-Chiriboga S. Autoimmune encephalitis misdiagnosis in adults. *JAMA Neurol*. 2023;80:30-9.
28. Richie MG. Autoimmune meningitis and encephalitis. *Neurol Clin*. 2022;40:93-112.
29. Mattozzi S, Sabater L, Escudero D, et al. Hashimoto encephalopathy in the 21st century. *Neurology*. 2020;94:e217-24.
30. Parsons AM, Aslam F, Grill MF. Rheumatoid meningitis: clinical characteristics, diagnostic evaluation, and treatment. *Neurohospitalist*. 2020;10:88-94.
31. Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92:757-68.
32. Bien CG. Management of autoimmune encephalitis. *Curr Opin Neurol*. 2021;34:166-71.
33. Abboud H, Probasco J, Irani SR, et al. Autoimmune encephalitis: proposed recommendations for symptomatic and long-term management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92:897-907.
34. Yang J, Liu X. Immunotherapy for refractory autoimmune encephalitis. *Front Immunol*. 2021;12:790962.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

384 TRASTORNOS NEUROLÓGICOS NUTRICIONALES Y RELACIONADOS CON EL ALCOHOL

BARBARA S. KOPPEL, LOUIS H. WEIMER Y MICHAEL DARAS

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Las vitaminas y los minerales, que son esenciales para la función celular, se deben obtener del medio ambiente, porque el cuerpo no puede producirlos. Son necesarios para el desarrollo embrionario y temprano, así como para el mantenimiento posterior de las funciones metabólicas del sistema nervioso central y periférico. Sus deficiencias causan diversos síndromes neurológicos (tabla 384-1), cada uno de ellos con una constelación de síntomas bien descritos, que dependen de la localización de la patología en el sistema nervioso, de la duración del déficit y de la posible presencia de deficiencias múltiples u otros factores de riesgo, como el consumo excesivo de alcohol.

La deficiencia adquirida de vitaminas (cap. 199) puede estar causada por malnutrición (cap. 197), malabsorción (cap. 126) o aumento de la demanda debido al estrés, la sepsis (cap. 94), las afecciones inflamatorias crónicas, la diálisis renal (cap. 117), las infecciones u otras patologías. Incluso con un aporte adecuado, las afecciones hereditarias (genéticas) pueden producir disfunciones neurológicas a través de diversos mecanismos fisiopatológicos, como la producción anómala de un cofactor necesario; el transporte deficiente de una vitamina desde el intestino, en la sangre o dentro de la célula que la necesita (p. ej., mitocondria, neurona, célula glial); la producción de una enzima a partir de un cofactor vitamínico, lo que provoca disfunción metabólica, o un epifenómeno en una vía vitamínica. Estos trastornos genéticos se presentan generalmente al principio de la vida, incluso en neonatos, aunque pueden darse presentaciones algo diferentes en la adolescencia o la edad adulta. En comparación, los estados deficitarios adquiridos pueden aparecer a cualquier edad y suelen tardar de meses a años en desarrollarse. La exposición al alcohol, la quimioterapia y el consumo de mandioca (yuca) y otras fuentes de neurotoxinas en el contexto de ciertas deficiencias vitamínicas (habitualmente de B_1) contribuyen a la neuropatología de manera sinérgica. La predisposición genética a tasas metabólicas variables también explica por qué no todos los pacientes que consumen los mismos alimentos o ingieren la misma cantidad de alcohol desarrollan deficiencias.

La malnutrición es la causa más frecuente de deficiencia vitamínica en localizaciones geográficas económicamente desfavorecidas, especialmente en épocas de hambruna debida a la sequía o a la pérdida de cosechas inducida por enfermedades o en tiempos de conflicto o guerra. La dependencia excesiva de una única fuente alimentaria, particularmente si ha perdido parte de su valor nutricional –como el arroz pulido, el maíz no procesado o el cereal deteriorado– puede precipitar la enfermedad. Por otro lado, los intentos de tratar la obesidad, por ejemplo, consumiendo calorías vacías sin apenas valor nutricional, seguir dietas relámpago o someterse a cirugía bariátrica restrictiva sin orientación sobre la necesidad de suplementos vitamínicos también causan estados de enfermedad. Incluso cuando se dispone de suficiente aporte alimentario, la malnutrición puede estar causada por un consumo inadecuado, debido a obstrucción mecánica por cáncer de boca o del aparato digestivo, dietas desequilibradas, ayuno, anorexia, náuseas crónicas, o vómitos persistentes o recurrentes.

Las causas yatrógenas engloban la incapacidad para alimentarse de los pacientes comatosos, los casos de pacientes que no son autosuficientes (por demencia [cap. 371], lesión encefálica [cap. 368] o enfermedad psiquiátrica [cap. 362]) o los de pacientes que padecen disfagia, como la que puede ocurrir tras un accidente cerebrovascular o una lesión medular. La carencia de vitaminas también es a veces consecuencia de no incluir cantidades adecuadas de suplementos vitamínicos y minerales, cuando se utilizan dietas parenterales o enterales líquidas durante un tiempo prolongado (cap. 198).

La malabsorción (cap. 126) durante períodos prolongados puede causar déficit de vitaminas liposolubles, como la vitamina E, e incluso de sustancias con reservas corporales más elevadas, como la vitamina B_{12} y el cobre. A medida que la cirugía bariátrica se ha ido haciendo más común en el tratamiento de la obesidad mórbida (cap. 201), los pacientes que no mantienen su suplementación vitamínica después de las intervenciones de derivación o que siguen limitando la ingesta después de someterse a intervenciones restrictivas («banda gástrica»; gastrectomía en manga) corren un alto riesgo de sufrir síndromes de deficiencia vitamínica, principalmente deficiencia temprana de tiamina, pero también casos tardíos de deficiencia de cobre y de vitamina B_{12}.

DEFICIENCIA DE VITAMINAS HIDROSOLUBLES

DEFICIENCIA DE TIAMINA (VITAMINA B_1)

La tiamina se convierte en tiamina pirofosfato, que es una coenzima necesaria en el metabolismo de la glucosa y los lípidos para la producción de energía y la síntesis de neurotransmisores a partir de aminoácidos de cadena ramificada (cap. 199). Las reservas se agotan después de 2 o 3 semanas, e incluso antes en condiciones de alta demanda como embarazo, lactancia o infecciones. Los requerimientos diarios de cerca de 1 mg (0,33 mg por 1.000 calorías) pueden obtenerse a partir de fuentes alimentarias, como cereales integrales, legumbres, carnes y pan o cereales enriquecidos. La disfunción hereditaria de los mecanismos de transporte de la tiamina también produce la misma deficiencia.

BERIBERI

En los países en desarrollo, la manifestación más frecuente de deficiencia de tiamina es el beriberi, que se caracteriza por neuropatía axónica sensitivo-motora periférica con entumecimiento, parestesias o dolor urente, acompañada ocasionalmente[1] de edema periférico e insuficiencia cardíaca («beriberi húmedo»). Otras causas de deficiencia de tiamina son la dependencia de alimentos en los que la vitamina se ha inactivado por el procesado (p. ej., del arroz pulido) o por cocción excesiva, o la ingesta de alimentos que contienen bacterias que producen tiaminasa (p. ej., pescado crudo). La deficiencia también contribuye a la neuropatía causada por quimioterapia.

El beriberi «seco» no produce insuficiencia cardíaca, pero causa una neuropatía pronunciada, que afecta a todos los tipos de nervios (motores, sensitivos y autónomos) y produce debilidad distal subaguda (debido a su proceso dependiente de la longitud) y dolor urente, que puede imitar el síndrome de Guillain-Barré (cap. 388). La progresión suele producirse a lo largo de semanas y puede llegar a ser avanzada; en ocasiones infrecuentes, la presentación es más gradual, a lo largo de meses. El abuso de alcohol puede contribuir a la deficiencia nutricional, aunque no es un requisito imprescindible.

ENCEFALOPATÍA DE WERNICKE

La deficiencia de tiamina también da lugar a encefalopatía de Wernicke,[2] un síndrome caracterizado por el desarrollo y progresión en días o semanas de confusión o *delirium*, movimientos oculares anómalos y ataxia a las 2 semanas de haberse agotado las reservas de tiamina, especialmente en pacientes gravemente enfermos. La encefalopatía aparece más frecuentemente en un contexto de mala alimentación o vómitos prolongados en pacientes con abuso crónico de alcohol. Basándose en los cambios anatomopatológicos descubiertos en autopsias, solo se detectan antes de la muerte cerca del 25% de los casos. Otros pacientes de riesgo son los que tienen vómitos excesivos por cualquier causa,[3] como cirugía bariátrica,[4] síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) o cáncer, caquexia y mala nutrición o desnutrición crónica.[5] Los síntomas y signos de encefalopatía de Wernicke reflejan disfunción preferente en las regiones encefálicas con alta demanda de tiamina, que es un cofactor en los ciclos productores de energía. Entre tales regiones se cuentan la barrera hematoencefálica, el tálamo anterior y centromediano, los cuerpos mamilares, la sustancia gris periacueductal, los tubérculos cuadrigéminos superiores e inferiores, y el suelo del cuarto ventrículo. Los cambios anatomopatológicos más frecuentes en estas regiones son tumefacción neuronal y hemorragias microscópicas, seguidas de la gliosis. Menos frecuentemente se afectan también la corteza cerebral y el hipotálamo. La deficiencia de actividad de α-cetoglutamato deshidrogenasa en los astrocitos causa activación microglial y toxicidad glutamatérgica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La tríada completa de cambios del estado mental (*delirium* o coma), movimientos oculares anómalos[6] y ataxia aparece solo en cerca de un tercio de los casos. Los síntomas agudos pueden provocarse si se administra glucosa intravenosa (i.v.) o se dan alimentos antes de aportar la tiamina. Puesto que la anamnesis no puede obtenerse hasta que cede la confusión del paciente, deben buscarse signos físicos de alcoholismo crónico (p. ej., ginecomastia, angiomatosis cutánea, eritema palmar, contracturas de Dupuytren, ascitis, ictericia; caps. 132 y 138) o de caquexia.

Los cambios del estado mental varían desde alteración leve de la memoria y falta de atención hasta *delirium* y coma, a menudo con apatía o abulia. Las anomalías de los movimientos oculares consisten en nistagmo, desconjugación de la mirada y parálisis de la mirada (vídeos 384-1 y 384-2). La ataxia afecta a las extremidades (las piernas más que los brazos), el tronco y la marcha, especialmente en pacientes alcohólicos. Los pacientes no alcohólicos son más propensos a presentar disfunción ocular. Los pacientes con encefalopatía de Wernicke también pueden presentar disfunción autónoma e hipotalámica, con bradicardia e hipotermia, así como papiledema, neuropatía óptica, crisis epilépticas y mioclonías.

En pacientes sintomáticos, la resonancia magnética (RM) ponderada en T2 puede ser normal, pero a menudo muestra un aumento simétrico de señal, debido a edema o hemorragia en las zonas afectadas, principalmente en el tálamo periventricular, las regiones periacueductales del suelo del cuarto ventrículo o el cerebelo y los cuerpos mamilares (fig. 384-1). Son frecuentes los valores bajos de tiamina (< 50 mg/ml), aunque pueden ser normales en cerca del 10% de los casos. Puesto que la deficiencia de tiamina altera el metabolismo de los hidratos de carbono, los valores séricos de lactato y piruvato pueden estar elevados.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 384-1 DEFICIENCIAS DE VITAMINAS Y MINERALES

DEFICIENCIAS DE VITAMINAS Y MINERALES	SÍNDROMES NEUROLÓGICOS	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	TRATAMIENTO* REPLECIÓN/SUPLEMENTACIÓN	CAUSAS (ADEMÁS DE MALNUTRICIÓN)
A (retinol)	Ceguera por daño en la retina o la córnea, especialmente nocturna; ageusia	Campos visuales, agudeza visual Concentración sérica < 30-65 µg/dl	30.000 UI de vitamina A al día × 1 semana o 60.000 µg × 2 días, repetidos en 2 semanas; luego 5.000-10.000 UI al día	Hipotiroidismo, diabetes, insuficiencia renal o hepática, cirugía bariátrica
B_1 (tiamina)	Encefalopatía de Wernicke: ataxia, nistagmo, oftalmoparesia, confusión, *delirium* Síndrome de Korsakoff: amnesia, fabulación, trastornos del aprendizaje Beriberi: neuropatía axónica con parestesias, entumecimiento, pérdida de reflejos distales	RM: lesiones simétricas en mesencéfalo (zona periacueductal), protuberancia, hipotálamo, tálamo, cerebelo RM: necrosis de cuerpos mamilares, tálamo dorsomedial y anterior Pruebas de conducción nerviosa: disminución de amplitud Concentración sérica de tiamina < 20 ng/dl Disminución de transcetolasa eritrocítica	Prevención con 100 mg/día p.o. antes y después de cirugía bariátrica, 100 mg i.v. antes de la administración de glucosa o de alimentación tras inanición Trate la encefalopatía de Wernicke con 5 días de tiamina, 500-1.000 mg i.v. o i.m. diarios, hasta que se estabilice la mejoría, después 250 mg al día durante 3-5 días; luego 100 mg p.o. al día o 100 mg i.m. al mes	Alcoholismo, cirugía bariátrica u otra cirugía digestiva mayor, vómitos prolongados, hemodiálisis, tratamiento diurético de la insuficiencia cardíaca, caquexia, 5-fluorouracilo y otros bloqueantes de la producción de fosfato de tiamina
B_3 (niacina)	Pelagra: confusión, demencia, debilidad, ataxia, espasticidad, mioclonías, glositis, dermatitis, fotosensibilidad	NAD eritrocítico, niacina plasmática, N1-metilnicotinamida urinaria	Ácido nicotínico, 50 mg p.o. 3 veces al día o 25 mg i.v. 3 veces al día; nicotinamida, 50-100 mg i.m. o 250-500 mg p.o. al día	Alcoholismo, dieta basada en maíz o cereales, síndrome de Hartnup, síndrome carcinoide
B_5 (ácido pantoténico)	Disestesias, parestesias en los pies, calambres, mala coordinación	Deficiencia de coenzima A	5 mg/día p.o.	Malnutrición grave
B_6 (piridoxina)	Neuropatía, ataxia sensitiva, depresión, irritabilidad Epilepsia del lactante y del adulto por deficiencia de piridoxina	PLF plasmático < 27 nmol/l; ácido 4-piridóxico urinario < 3 nmol ↑ Homocisteína tras sobrecarga con metionina ↑ α-AASA en orina, plasma o LCR	50-100 mg/día p.o. para neuropatía (uso preventivo si toma antagonistas de B_6) 100 mg i.v.; después 15-30 mg/kg p.o. diarios de por vida para los lactantes, 100-200 mg p.o. diarios para la epilepsia del adulto	Diverticulosis, isoniacida, algunos anticonvulsivos, cicloserina, otros antagonistas Defectos genéticos del gen *ALDH7A1* de la antiquitina (aldehído deshidrogenasa), de síntesis de piridoxal Insuficiencia renal, homocistinuria
B_{12} (cobalamina)	Mielopatía con paraparesia espástica y ataxia sensitiva, neuropatía periférica, neuropatía óptica, pérdida de memoria, demencia; contribuye indirectamente al accidente cerebrovascular	Concentración en sangre < 200 pg/ml ↑ Ácido metilmalónico > 145 nmol/l Anticuerpos antifactor intrínseco Anemia megaloblástica (médula ósea) Potenciales evocados somatosensitivos retrasados ↑ Homocisteína, total > 12,5 µmol/l	B_{12} i.m., 1.000 µg/día durante 1 semana, después semanalmente durante 1 mes, y luego mensualmente; o B_{12} oral, 1.000 µg/día; o B_{12} nasal 500 µg semanalmente de por vida si hay absorción anómala, 50-100 µg/día si hay absorción normal	Aclorhidria, anemia perniciosa, resección gástrica o ileal, síndrome de asa ciega, enfermedad celíaca, infección por el VIH, anestesia por óxido nitroso (especialmente abuso), tenia del pescado, dieta vegana
D (calciferol)	Miopatía proximal, a menudo dolorosa; deterioro cognitivo Compresión secundaria de la médula espinal, plexos o nervios periféricos por raquitismo u osteomalacia	Nivel de 25(OH) vitamina D_3 < 10 ng/ml en orina Calcio sérico ↑ PTH > 54 pg/ml Osteopenia/osteoporosis en la densitometría ósea	Suplementos diarios de 400 UI de colecalciferol (D_3) o 50.000 UI de ergocalciferol (D_2) 1-3 veces a la semana si hay malabsorción; utilice la concentración en sangre para guiar la dosificación o la excreción de calcio en orina (debe ser >100 mg/día)	Falta de exposición a la luz solar, incluido uso de protección solar; uso crónico de fármacos antiepilépticos
E (tocoferol)	Ataxia espinal y cerebelosa, signo de Babinski, oftalmoplejía, neuropatía periférica, retinopatía pigmentaria	Concentración de vitamina E < 2,5 mg/l (normal, 6-15 con valor normal de lípidos) ↑ Valores de lipoproteína β, anticuerpos antigliadina Análisis genético para excluir otras ataxias espinocerebelosas, como la ataxia de Friedreich	Suplemento de 6-800 UI o 10-40 mg/kg al día para la ataxia de causas genéticas α-tocoferol hidrosoluble, 20 mg/kg/día p.o. o 50-100 mg/semana i.m., hasta concentración sérica normal para malabsorción; 300 mg diarios p.o. tras cirugía bariátrica	Atresia biliar, enfermedad celíaca. Genéticas: ↓ proteína transportadora de α-tocoferol (8q13), proteína microsómica de transferencia de triglicéridos
Folato	Demencia, deficiencia de B_{12}, accidente cerebrovascular	↑ Homocisteína, concentración plasmática < 2,5 µg/l	1 mg 3 veces al día hasta valor normal, después mantenimiento con 1 mg/día Embarazo: 1-4 mg/día durante el primer trimestre si toma un antagonista de folato o con riesgo de defectos del tubo neural	Malabsorción o uso de fármacos antagonistas (metotrexato) o antiepilépticos
K (fitonadiona)	Hemorragia intracraneal	Elevación de INR o TP	Fitonadiona i.m. al nacer, vitamina K materna el último mes del embarazo	Uso de fármacos que aumentan el metabolismo (p. ej., fenitoína)
Cobre	Mielopatía, neuropatía	Cu sérico < 75 µg/dl, ↓ Cu urinario, ceruloplasmina < 23 mg/dl RM: ↑ señal en la médula cervical, columna dorsal, en T2 Mutación en el gen *ATP7A* (enfermedad de Menkes)	Cu elemental, 8 mg/día p.o. o 2 mg/día i.v. semana 1, 6 mg/día semana 2, 4 mg/día semana 3, 2 mg/día malabsorción en curso Enfermedad de Menkes: 250 µg de histidina de cobre 2 veces al día s.c., 1-2 mg en multivitamínicos tras cirugía bariátrica	Enfermedad de Wilson, enfermedad de Menkes, alcoholismo, malabsorción, derivación gástrica, toxicidad por cinc
Magnesio	Crisis epilépticas, encefalopatía	Magnesio sérico < 1,5 mg/dl, corrija para albúmina baja	Sulfato de magnesio i.v. o p.o. hasta el valor normal Evite fármacos que consumen magnesio	Alcohol, especialmente cerveza Uso de diuréticos
Potasio	Debilidad muscular crónica, aguda	Potasio sérico < 3,5 mEq/l, ECG	KCl i.v. o p.o. hasta normalización	Uso de diuréticos, bulimia

*Las dosis de tratamiento no coinciden con la cantidad diaria recomendada (CDR).

AASA, semialdehído aminoadípico; Cu, cobre; ECG, electrocardiograma; i.m., intramuscular; INR, índice normalizado internacional; i.v., intravenoso; KCl, cloruro de potasio; LCR, líquido cefalorraquídeo; NAD, dinucleótido de adenina nicotinamida; PLF, piridoxal-5-fosfato (coenzima activa de piridoxina); p.o., vía oral; PTH, hormona paratiroidea; RM, resonancia magnética; s.c., subcutáneo; TP, tiempo de protrombina; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

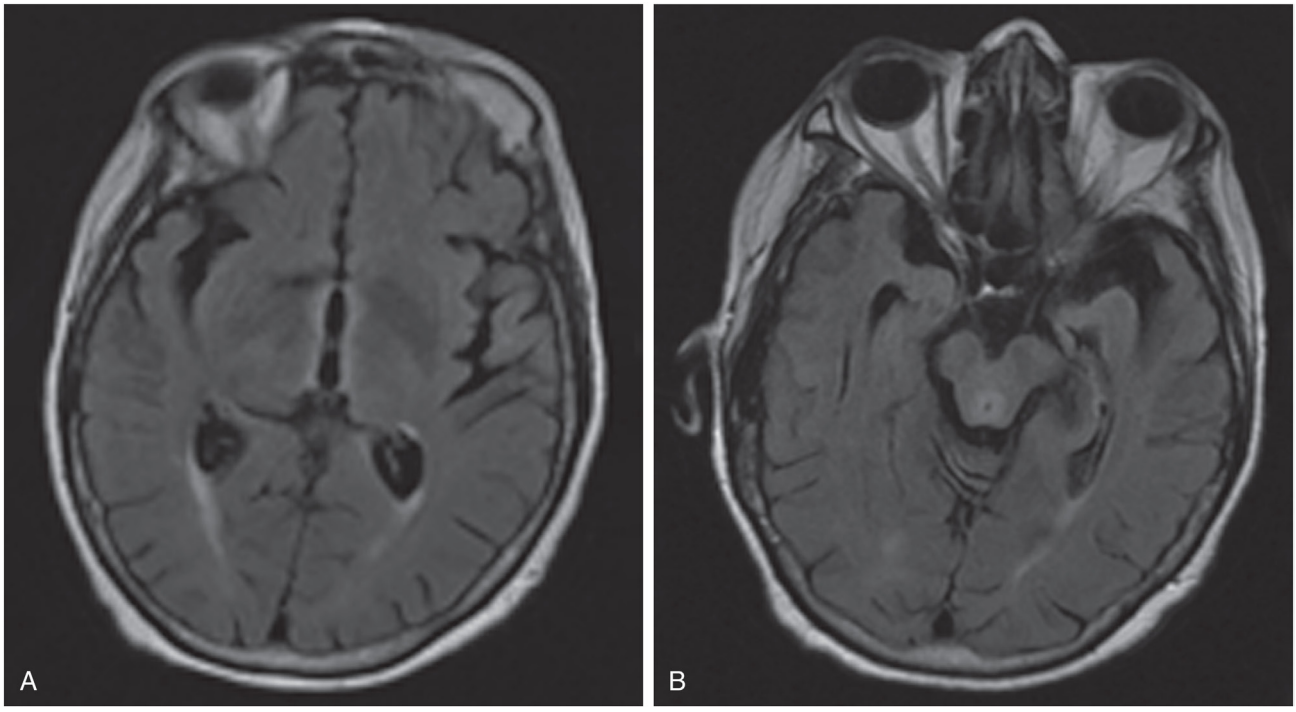

FIGURA 384-1. Encefalopatía de Wernicke. A. Las imágenes FLAIR axiales de resonancia magnética muestran una hiperintensidad anormal del tálamo medial bilateral/tercer ventrículo periventricular. **B.** Hiperintensidad del techo *(tectum)* de la región periacueductal del mesencéfalo.

SÍNDROME DE KORSAKOFF

El síndrome de Korsakoff se hace evidente hasta en un 80% de los pacientes que sobreviven a la encefalopatía de Wernicke. Es más probable que se produzca en un contexto de alcoholismo que de deficiencia nutricional pura, lo que implica un mecanismo sinérgico que puede deberse a episodios repetidos de privación alcohólica con neurotoxicidad asociada por glutamato debida a la falta de tiamina. Los principales hallazgos anatomopatológicos aparecen en el sistema límbico, especialmente en los cuerpos mamilares, la amígdala, y el tálamo dorsomedial y anterior. La afectación cortical puede estar relacionada con la neurotoxicidad del alcohol, más que con la deficiencia de tiamina.

A medida que mejoran los cambios del estado mental del síndrome de Wernicke, al estado delirante y confuso le sigue un estado amnésico, en el que los pacientes no suelen ser conscientes de su deterioro de la memoria. El síndrome de Korsakoff se identifica de forma fiable solo cuando los pacientes colaboran en la realización de las pruebas neuropsicológicas. Se caracteriza por amnesia episódica anterógrada y retrógrada, fabulación y alucinaciones. Ocasionalmente se presenta psicosis de Korsakoff, clínica o anatomopatológica, sin episodios documentados de encefalopatía de Wernicke, quizás porque esta no se reconoce.

El déficit de memoria, que impide el aprendizaje de nueva información o la retención de nuevos recuerdos, es desproporcionadamente grave en relación con otros aspectos de la función cognitiva. Por ejemplo, el estado de alerta, la atención, la interacción social y el aprendizaje motor (memoria procedimental) generalmente están bien preservados. Puede existir desorientación leve en relación con el tiempo y el espacio, y en ocasiones están presentes apatía y otros cambios emocionales. En ocasiones, en las primeras semanas tras la encefalopatía de Wernicke se observan episodios de fabulación, que consisten en la contestación errónea a preguntas, por invención de hechos o datos, sin intención de engaño. Dado que probablemente es un mecanismo compensador, la fabulación disminuye generalmente con el tiempo. Las pruebas neuropsicológicas con frecuencia muestran cambios emocionales y problemas leves en la función ejecutiva, indicativos de afectación del lóbulo frontal.

TRATAMIENTO

El tratamiento profiláctico (es decir, > 100 mg diarios de sustitución de tiamina) de cualquier persona en riesgo, debido a vómitos, inanición, cirugía bariátrica o diálisis (v. tabla 384-1), puede prevenir la encefalopatía de Wernicke, así como el beriberi. En un contexto agudo, especialmente en las unidades de cuidados intensivos, todos los pacientes deben recibir reposición de altas dosis de tiamina i.v. o i.m. (500-1.000 mg diarios durante 3-5 días) antes de cualquier administración de glucosa para evitar cualquier problema de deglución o absorción. El tratamiento lleva rápidamente, a menudo en cuestión de horas, a la resolución completa del nistagmo y la paresia oculomotora, seguida de la resolución de la ataxia y, finalmente, de los cambios del estado mental atribuibles a la deficiencia de tiamina. También se debe instaurar tratamiento sustitutivo con magnesio (cap. 105) y sodio, si son deficitarios.

PRONÓSTICO

La función cognitiva en el síndrome de Korsakoff tiende a ser estable,[7] pero muchos pacientes alcohólicos presentan ataxia y disfunción cognitiva residuales, incluyendo alteración de la memoria, debido a los propios efectos tóxicos del alcohol. Como consecuencia de ello, aproximadamente el 50% de los pacientes tratados mueren a los 8 años. Puesto que el síndrome de Korsakoff no responde al tratamiento de reposición con tiamina, es esencial la prevención mediante el reconocimiento a tiempo de la encefalopatía de Wernicke. Sin tratamiento, la encefalopatía de Wernicke es mortal en el 90% de los casos, y la tasa de mortalidad llega incluso al 20% en pacientes tratados.

DEFICIENCIA DE COBALAMINA (VITAMINA B_{12})

La cobalamina está implicada en las vías de la metionina que regulan la formación de la mielina durante el desarrollo y el mantenimiento de esta a lo largo de la vida (cap. 199).[8] La deficiencia da lugar a una enfermedad combinada de sistemas (neuropatía periférica y degeneración de la médula espinal) o a degeneración combinada subaguda de los tractos posteriores (sensitivos) y laterales (motores) (es decir, a mielopatía). Los tractos medulares disfuncionales provocan alteración de la sensibilidad posicional y vibratoria, y a paraparesia espástica. El deterioro de la función cognitiva no está tan estrechamente correlacionado con la deficiencia de B_{12}.

La deficiencia de cobalamina debida a ingesta dietética inadecuada (p. ej., dieta vegana durante varios años) es infrecuente, ya que la vitamina se almacena en la grasa y se encuentra en muchos alimentos, aunque más en las proteínas animales que en las vegetales. La falta de absorción de la vitamina provoca su deficiencia, especialmente en personas mayores de 60 años (cap. 150), porque la prevalencia de la gastritis atrófica (cap. 125) con falta de factor intrínseco y aclorhidria aumenta en las personas mayores. El uso a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones también causa la misma falta de factor intrínseco gástrico necesario para la absorción de vitamina B_{12}. Una causa común en los últimos años es el fracaso a la hora de mantener el uso de suplementos tras la cirugía bariátrica, con un riesgo mayor tras una derivación (en Y de Roux) que tras una cirugía restrictiva (gastrectomía en manga o colocación de un balón). También puede haber absorción reducida por sobrecrecimiento bacteriano, por enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127) y, ocasionalmente, por infestación por tenias (cap. 315). La toxicidad del óxido nitroso («gas de la risa»), usado de forma ilícita como droga, más que administrado como anestésico, puede causar deficiencia de cobalamina por inactivación de la metionina sintasa, enzima dependiente de la cobalamina. El tratamiento a largo plazo de la diabetes con metformina reduce los valores de vitamina B_{12}. Estos se han asociado con un aumento de la homocisteína, pero no se ha establecido su relación con la enfermedad vascular o la demencia vascular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La desmielinización de las columnas dorsales causa pérdida propioceptiva, que puede dar lugar a ataxia sensitiva por pérdida de sensibilidad posicional en los pies. El signo de Romberg positivo (incapacidad para mantener el equilibrio al cerrar los ojos) distingue la ataxia sensitiva de la cerebelosa. A menudo se presenta una neuropatía periférica

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

axónica no dependiente de la longitud,[9] que causa entumecimiento y hormigueo en manos y pies, pero la enfermedad de la médula espinal es más pronunciada y menos tendente a la recuperación. Finalmente se afecta también la función motora nerviosa. El nervio óptico es el nervio craneal que con más frecuencia está afectado, pero también puede producirse neuropatía vagal. Los signos de afectación cerebral son pérdida de memoria, cambios de personalidad, y, ocasionalmente, alucinaciones y psicosis. Aunque pueden estar presentes encefalopatía y demencia, la deficiencia de B_{12} es en ocasiones un fenómeno secundario en pacientes con otra causa de alteración de la memoria, o bien pueden coexistir ambos trastornos sin una relación causal. Las anomalías neurológicas preceden a la anemia o están presentes sin ella, aunque la anemia es grave en el 20% de los pacientes con deficiencia de vitamina B_{12}. Los síntomas generalmente progresan de forma lenta, pero pueden aparecer rápidamente tras la exposición a anestesia con óxido nitroso en individuos con deficiencia de cobalamina subclínica preexistente.

DIAGNÓSTICO

Los valores séricos de vitamina B_{12} generalmente son bajos (< 300 pg/ml), pero pueden ser normales en pacientes sintomáticos. En estos casos, las determinaciones de las concentraciones en suero de ácido metilmalónico y de homocisteína son pruebas complementarias útiles, porque aumentan por la alteración de las reacciones dependientes de la cobalamina. La anemia perniciosa (cap. 150), una enfermedad autoinmunitaria que se diagnostica midiendo los anticuerpos del factor intrínseco, es grave aproximadamente en el 20% de los pacientes. Sin embargo, tanto el hematocrito como el volumen corpuscular medio en ocasiones son normales, debido a que los efectos hematológicos de la deficiencia de cobalamina pueden estar parcialmente enmascarados por los suplementos de folato. La cobalamina inactivada por la exposición al óxido nitroso no puede ser detectada por la mayoría de los ensayos; a pesar del valor normal de B_{12}, las concentraciones de ácido metilmalónico son elevadas.

En ocasiones, en personas sanas hay valores bajos de cobalamina, especialmente en ancianos, en los que la demencia, la polineuropatía periférica y la mielopatía pueden deberse a infinidad de causas no relacionadas. Por ello, un valor bajo de cobalamina es reflejo a veces de una mala nutrición o absorción, sin ser la causa de estos trastornos. El diagnóstico etiológico se confirma definitivamente por la mejoría clínica tras el tratamiento con cobalamina, que generalmente comienza solo después de varias semanas y puede continuar hasta 1 año.

La mielopatía (cap. 369) es difícil de distinguir de otras causas. Sin embargo, una imagen por resonancia magnética (RM) que muestre un aumento de la señal T2 en las columnas posterior y lateral de la médula espinal y en la sustancia blanca periventricular puede ayudar a excluir otras causas de mielopatía.

TRATAMIENTO

El tratamiento comienza reponiendo los valores bajos de B_{12} con inyecciones subcutáneas o i.m. de 1.000 a 2.000 µg de cobalamina al día durante 1 semana y, a continuación, semanalmente durante 1 mes. Después de ese tiempo, la suplementación oral continuada indefinidamente con 1.000 µg diarios de cianocobalamina suele ser suficiente en pacientes con aclorhidria, antecedentes de cirugía bariátrica, anemia perniciosa u otras causas de malabsorción.[A1] Si no se observa ninguna respuesta en los valores séricos con el tratamiento oral, deben continuarse las inyecciones intramusculares mensuales. Las formas sublinguales, en parche transdérmico y en gel nasal (500 µg/semana) no se han estudiado adecuadamente. La anemia puede corregirse con reposición de folato en dosis altas, aunque la lesión neurológica progresará a menos que se administre vitamina B_{12}.

PRONÓSTICO

Los síntomas neurológicos, especialmente las parestesias, mejoran habitualmente en cierta medida en los primeros 3 meses tras conseguir unas concentraciones séricas adecuadas de B_{12}. A menudo persisten el entumecimiento y la arreflexia, en especial si el tratamiento es tardío. Si no existe mejoría alguna, es probable que haya otra deficiencia aparte de la de vitamina B_{12}, por ejemplo, déficit de cobre, o bien mielopatía asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). De manera similar, los suplementos de vitamina B_{12} no influyen en el rendimiento cognitivo en las personas de edad avanzada con hiperhomocisteinemia sin signos clínicos de déficit de B_{12}.

DEFICIENCIA DE FOLATO

El folato es una coenzima importante para el metabolismo de los ácidos nucleicos y los aminoácidos (cap. 199). La deficiencia materna se relaciona con un 50% de los casos de niños nacidos con defectos del tubo neural y puede causar problemas neurológicos más sutiles, incluido el autismo.[10] Los errores innatos del metabolismo del folato causan crisis comiciales y discapacidad intelectual. Otros signos son retraso psicomotor, autismo, discinesias e irritabilidad. En los adultos, los síntomas neurológicos de la deficiencia de folato se solapan con los de la deficiencia de B_{12} e incluyen neuropatía periférica,[11] deterioro cognitivo, depresión y, en ocasiones infrecuentes, neuropatía óptica retrobulbar. La deficiencia de folato también da lugar a valores elevados de homocisteína, que se asocia con un mayor riesgo de cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular, aunque la reposición para corregir la concentración de homocisteína no previene las enfermedades cardiovasculares.[12] Los pacientes con deficiencia genética de folato por déficit de metilentetrahidrofolato reductasa, que convierte el folato ingerido en el cofactor metabólico activo, presentan riesgo aumentado de hemorragia intracerebral.

La incorporación de suplementos de folato a la harina ha reducido en gran medida el riesgo de deficiencia, y en la actualidad los suplementos de folato también suelen prescribirse para las mujeres embarazadas. Las mujeres en edad fértil deben tratarse antes del embarazo si tienen algún trastorno que predisponga a la deficiencia de folato, como el uso de antiepilépticos u otros medicamentos que induzcan el metabolismo del folato.

La deficiencia de folato también produce anemia megaloblástica (cap. 150). Antes de la corrección de la anemia megaloblástica con folato solo deben comprobarse las concentraciones de vitamina B_{12} para evitar una lesión neurológica en fase de desarrollo debida a una deficiencia de cobalamina no reconocida.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El déficit de folato se trata por vía oral con 1 mg tres veces al día durante 1 mes, seguido de 1 mg al día; la mejoría tarda varios meses en notarse. La recuperación de las concentraciones séricas de folato y homocisteína hasta valores normales no ha demostrado beneficio para prevenir el deterioro cognitivo progresivo o el accidente cerebrovascular ni para reducir los episodios vasculares adversos, excepto en pacientes con homocisteinemia clásica (cap. 193).

DEFICIENCIA Y TOXICIDAD DE LA PIRIDOXINA (VITAMINA B_6)

La piridoxina es una coenzima que interviene en múltiples reacciones implicadas en la gluconeogenia, la biosíntesis de neurotransmisores y el metabolismo de los aminoácidos, los ácidos nucleicos y los lípidos. La deficiencia de piridoxina puede estar causada por alteraciones genéticas, como el defecto en la antiquitina, causante de aumento de la utilización de piridoxina. En adultos, los valores séricos de piridoxina se toleran bien, por lo que la deficiencia sintomática es poco frecuente, aunque puede existir en un contexto de insuficiencia renal (cap. 116) o diálisis (cap. 117), cirrosis (cap. 139) o uso de fármacos como la isoniacida, para el tratamiento antituberculoso (cap. 299), o hidralacina, para la insuficiencia cardíaca (cap. 46), si los pacientes no reciben suplementos concomitantes. También se observa deficiencia en la malnutrición extrema, en especial con las dietas que constan predominantemente de arroz blanco. La deficiencia de piridoxina en el embarazo puede estar causada por la hiperemesis gravídica (cap. 221).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Deficiencia de piridoxina

La deficiencia prolongada de piridoxina causa una neuropatía periférica axónica dolorosa, que provoca debilidad y ataxia sensitiva. De manera muy ocasional, las anomalías genéticas se manifiestan con neuropatía en la adolescencia o en la edad adulta,[13] si bien la deficiencia de piridoxina en la edad adulta es casi siempre adquirida, no genética. Algunos pacientes presentan engrosamiento cutáneo, dermatitis seborreica o glositis, que puede parecerse a la pelagra.

Los valores séricos de la forma activa de piridoxina, piridoxal 5'-fosfato, y las concentraciones del metabolito ácido 4-piridóxico en orina son bajas. Entre las pruebas complementarias se cuentan los estudios de conducción nerviosa, que muestran una amplitud significativamente reducida en los potenciales de acción sensitivos y motores, con tiempos de velocidad de conducción normales, rasgo característico de la neuropatía axónica. En un contexto de convulsiones, predominantemente neonatales, el electroencefalograma muestra un patrón muy desorganizado, con actividad de frecuencia lenta y abundantes picos multifocales generalizados, similar al de la hipsarritmia.

Toxicidad de la piridoxina

La toxicidad se produce debido a una ingesta excesiva de piridoxina (normalmente ≥ 200 mg diarios). Puede haber competencia entre la forma inactiva de la piridoxina y la forma activa del piridoxal-5'-fosfato, que es cofactor en numerosas acciones enzimáticas, en pacientes que toman grandes cantidades de suplementos vitamínicos (que no requieren prescripción) o tras una sobredosis intravenosa accidental (tabla 384-2). En EE. UU. se considera que un suplemento diario de 100 mg es seguro, a pesar de algunos controvertidos informes aislados de toxicidad con dosis más bajas. La toxicidad se caracteriza por ganglioneuropatía, con síntomas puramente sensitivos, que incluyen pérdida sensitiva, ataxia, arreflexia y signo de Romberg patente. Los valores de piridoxina en sangre suelen ser más de 10 veces superiores al límite superior normal.

TRATAMIENTO

Los pacientes en los que se desarrollan síntomas de deficiencia de piridoxina o que toman antagonistas de la piridoxina deben recibir suplementos (50-100 mg al día). Los niños con epilepsia dependiente de piridoxina requieren suplementos inmediatos, y usados de por vida, al menos con 100 mg de piridoxina al día. Se está probando la terapia génica antisentido contra el gen mutante.

En el caso de la toxicidad por piridoxina, la simple interrupción de la ingesta excesiva de vitaminas por vía oral puede mejorar el daño. Sin embargo, tras la exposición intravenosa a dosis tóxicas, la muerte de las células ganglionares es, en su mayor parte, irreversible.

TABLA 384-2 TOXICIDADES DE VITAMINAS Y MINERALES

TOXICIDAD DE VITAMINAS Y MINERALES	SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	CAUSAS	TRATAMIENTO
Vitamina A	Hipertensión intracraneal idiopática (seudotumor cerebral): cefaleas, papiledema, ceguera Efectos embriotóxicos	Punción lumbar: presión de apertura elevada (> 250 mmH_2O); composición normal	• Ingesta excesiva de vitamina A • Uso de la tretinoína para el acné • Consumo excesivo de hígado de animales que comen pescado (oso polar, foca, morsa) • Consumo > 10.000 UI/día durante el embarazo	Dejar de utilizarla
Vitamina B_3 (niacina, nicotinamida)	Eritema, cefaleas, aturdimiento			Dejar de utilizarla
Vitamina B_6	Ganglioneuropatía sensitiva: pérdida sensitiva, arreflexia, ataxia, signo de Romberg, corea, signo de Lhermitte	Estudio de conducción nerviosa: conducción sensitiva lenta con velocidades motoras normales	Ingesta excesiva (> 200 mg diarios)	Dejar de utilizarla
Vitamina E	Debilidad muscular, hemorragia intracraneal	Valor > 23,3 µg/ml		
Vitamina D	Hipercalcemia Mialgias y osteodinias Confusión	Valores 150-2.000 ng/ml con calcio > 11 mg/dl	• Corrección excesiva de las deficiencias • Ingestión accidental • Uso prolongado de dosis altas	Dejar de utilizarla
Cobre	Síntomas psiquiátricos, demencia, corea, temblor, distonía	Anillos de Kayser-Fleischer Valor bajo de ceruloplasmina		Quelación con penicilamina o cinc
Ácido oxalildiaminopropiónico	Paraparesia espástica		Consumo excesivo de almortas o garbanzos	
Tubérculos de mandioca (Konzo)	Ataxia sensitiva, atrofia óptica, sordera neurosensorial (hombres), espasticidad (mujeres y niños)		Potencia la neurotoxicidad del cianato y del glucósido	
Toxinas contenidas en cícadas	Esclerosis lateral amiotrófica/ parkinsonismo de Guam			

Otras vitaminas B

B_2 (riboflavina)

Las reacciones de oxidación-reducción requieren flavinas, que están presentes en los productos lácteos, la carne, el pescado, las verduras, el pan y los cereales enriquecidos. Las deficiencias son inhabituales, pero, en cualquier caso, algunas miopatías mitocondriales hereditarias, sobre todo neuropatías motoras y afecciones multisistémicas causadas por defectos mitocondriales de transferencia de electrones de riboflavina, responden a la suplementación con esta vitamina.

B_3 (niacina)

La pelagra es un complejo sintomático que comprende dermatitis fotosensible, *delirium* o demencia, neuropatía y diarrea. Aparece en pacientes con malabsorción de niacina o sometidos a diálisis. El síndrome puede confundirse con la abstinencia alcohólica *(delirium tremens)* o con psicosis. La pelagra también se observa en el síndrome de Hartnup, una insuficiencia del transporte de triptófano, precursor de la niacina, de herencia recesiva. Las deficiencias genéticas causan malformaciones intrauterinas de muchos sistemas orgánicos, pero a menudo es difícil separar los efectos del déficit de niacina de los de otras vitaminas B.

B_5 (ácido pantoténico)

La deficiencia de vitamina B_5 es inusual, y la enfermedad asociada a ella es difícil de demostrar, porque suele ir acompañada de deficiencias de otras vitaminas del grupo B. Además, esta vitamina se encuentra en muchos alimentos diferentes y está producida por las bacterias del colon. Se presume que el síndrome neurológico asociado a deficiencia de B_5 es una neuropatía de fibras pequeñas, con disestesias y parestesias, que dan lugar al síndrome de los «pies ardientes». El tratamiento consiste en administración de vitaminas del complejo B. El tratamiento con gabapentina (v. tabla 26-5) puede ayudar a aliviar los síntomas neuropáticos.

B_7 (biotina)

La deficiencia de biotina (B_7) está causada por la falta de la proteína en la dieta, por la falta accidental de adición a la nutrición parenteral tota o por un trastorno autosómico recesivo que afecta a la biotinidasa, que impide que la biotina se elimine de las proteínas y se recicle, de modo que sea accesible para su uso metabólico. Las causas genéticas dan lugar a retraso del desarrollo, crisis epilépticas o mioclonía, ataxia y sordera, si no se administran suplementos en el período neonatal. La deficiencia de biotinidasa provoca una combinación de atrofia óptica y patología de la médula espinal, que se asemeja clínicamente a la neuromielitis óptica (cap. 392). Las deficiencias dietéticas inducen letargo, mialgias y parestesias, además de exantema. El tratamiento se basa en las vitaminas del complejo B. La gabapentina (v. tabla 26-5) ayuda a controlar los síntomas.

DEFICIENCIA DE VITAMINAS LIPOSOLUBLES

DEFICIENCIA DE VITAMINA E (TOCOFEROL)

Aunque la vitamina E se compone de varios tocoferoles, es la forma α, que se encuentra en alimentos de origen vegetal, como las verduras de hoja y los aceites vegetales, la que es biológicamente activa en los seres humanos.[14] Debido a su amplia distribución, la deficiencia en adultos (que requieren 15 mg/día) casi nunca se debe a un consumo dietético inadecuado (malnutrición). En su lugar, la deficiencia de vitamina E es consecuencia de malabsorción de lípidos prolongada en un contexto de enfermedad biliar o pancreática (caps. 141 y 130), fibrosis quística (cap. 77), enfermedad celíaca (cap. 126), enfermedad de Crohn (cap. 127), resección extensa de intestino delgado y síndrome de asa ciega (cap. 126). En las formas hereditarias, la disminución de la disponibilidad de vitamina E está causada por un transporte intracelular defectuoso, debido a defectos estructurales de la proteína de transferencia del α-tocoferol, producida por un gen del cromosoma 8q12.3, cuyo producto une la vitamina a la proteína, o a una absorción disminuida de los lípidos (hipolipoproteinemia y abetalipoproteinemia).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones neurológicas de la deficiencia de vitamina E comprenden un síndrome espinocerebeloso con ataxia de la marcha o de las extremidades (dismetría);[15] alteraciones de los movimientos oculares (nistagmo o trastornos de la mirada conjugada); pérdida de sensibilidad vibratoria y posicional (que a veces causa ataxia sensitiva) o seudoatetosis; neuropatía sensitiva distal con hiporreflexia, y, ocasionalmente, deterioro cognitivo, miopatía o ceguera debida a retinopatía. Se considera que el valor normal de vitamina E en sangre está comprendido entre 11 y 37 µM/l en adultos, pero los valores séricos de vitamina E pueden variar en función de las concentraciones séricas de lípidos. Especialmente en pacientes con hiperlipidemia extrema, como la inducida por colestasis, el cociente vitamina E:colesterol es más fiable que el valor absoluto de vitamina E.

Aunque generalmente no es tóxica, la ingesta excesiva de vitamina E en adultos causa hemorragia, incluido infarto hemorrágico, probablemente por sus efectos sobre las plaquetas. También pueden aparecer mialgias, debilidad proximal leve y valores séricos elevados de creatina cinasa. Durante el embarazo, las dosis elevadas de vitamina E pueden interferir en la oxidación en el feto y causar retraso del crecimiento.

TRATAMIENTO

El tratamiento depende de la causa de la deficiencia. Los síndromes de malabsorción requieren 1.000-2.000 mg al día (1 mg es equivalente a 1,49 UI) en lactantes y 100 mg/kg/día (10-20 g) en adultos, y se considera que 300 mg diarios constituyen una suplementación adecuada después de la cirugía bariátrica. Las causas genéticas pueden tratarse con 5-10 g/día.

DEFICIENCIA DE VITAMINA D (CALCIFEROL)

La deficiencia de vitamina D se diagnostica a menudo en adultos asintomáticos por los frecuentes cribados, a pesar de las recomendaciones contra el cribado de la U.S. Preventive Services Task Force (cap. 199).[16] Aunque no existe un punto de corte definido, las concentraciones séricas de 25(OH)D inferiores a 30 nmol/l provocan una

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

disfunción paratiroidea, con la consiguiente desregulación del calcio y los electrólitos séricos (cap. 227). La deficiencia es el resultado de una síntesis cutánea deficiente, debida a exposición inadecuada a la luz solar, a insuficiencia alimentaria, a una malabsorción intestinal o al secuestro de la vitamina, ya que se almacena en las células grasas de los pacientes obesos. Los complejos multivitamínicos contienen de media 400 UI de D_2 (ergocalciferol) y D_3 (colecalciferol) combinadas, mientras que 20 min de exposición corporal completa al sol del verano aportan 10.000 UI de D_3, la forma que se utiliza en el organismo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La deficiencia de vitamina D causa raquitismo en niños y osteomalacia (cap. 226) en adultos. El remodelado óseo y los cambios degenerativos en las placas terminales vertebrales cercanas a los discos intervertebrales pueden provocar colapso vertebral y la consiguiente compresión de la médula espinal o las raíces nerviosas (cap. 369). La carencia extrema y repentina de vitamina D causa hipocalcemia, con hiperparatiroidismo secundario (cap. 227). La hipocalcemia, a su vez, puede produce tetania, encefalopatía y convulsiones generalizadas. El déficit también causa una miopatía proximal (por alteración de la entrada de calcio o la producción de actina y troponina), que afecta más a las extremidades inferiores y la cintura pélvica que a los brazos, y que puede determinar un patrón peculiar de la marcha, como consecuencia de la debilidad y del temor a las caídas. Esta miopatía se asocia con trastornos del sueño y fibromialgia sin debilidad. La deficiencia de vitamina D también se asocia con un incremento de la incidencia de alzhéimer y de demencia por todas las causas.[17] Los valores bajos de vitamina D también afectan negativamente a la estabilidad postural de los pacientes de Parkinson.

La vitamina D interviene en la modulación inmunitaria de los linfocitos T reguladores, lo que puede explicar la relación de su deficiencia con la esclerosis múltiple, en cuanto a su inicio más temprano, su prevalencia más alta, su tasa de recidiva más elevada y la mayor gravedad de sus manifestaciones (cap. 380). Otras enfermedades autoinmunitarias, como la narcolepsia (cap. 374), también son más frecuentes en pacientes con bajas concentraciones de vitamina D.

DIAGNÓSTICO

Los valores séricos normales de 25(OH)D son de 20 a 40 ng/ml. La medición de 1,25(OH)D no es útil.

TRATAMIENTO

Los individuos cuya absorción dietética es normal requieren 400-600 UI (10-15 µg) de vitamina D_3 diarias, pero las personas con malabsorción pueden necesitar más del doble de esa cantidad. Las dosis suplementarias dependen del grado de deficiencia. Las dosis altas (50.000 unidades, 1,25 mg) de ergocalciferol (D_2), administradas semanalmente durante no más de 8 semanas, seguidas de 400 a 800 UI diarias de colecalciferol (D_3), son adecuadas para pacientes cuyo valor de 25(OH) calciferol es muy bajo (< 20 ng/ml). A los pacientes con malabsorción se les deben administrar 1.000 UI diarias de forma indefinida. Las concentraciones séricas deben controlarse después de alcanzar, al menos, 20 ng/ml.

Los suplementos de vitamina D administrados a pacientes con concentraciones normales de 25(OH)D es ineficaz, y puede provocar astenia y debilidad por toxicidad (v. tabla 384-2). No obstante, la toxicidad (valores séricos de 150 a 1.220 ng/ml) es extremadamente inusual, y generalmente yatrógena, y se debe a sobrecorrección, inyección accidental o uso prolongado de suplementos en dosis altas. Sin embargo, se observa un exceso de absorción de vitamina D en la sarcoidosis (cap. 83) y en otras afecciones granulomatosas. El síntoma más peligroso es la hipercalcemia. Al igual que los estados deficitarios, la toxicidad por vitamina D causa mialgia y osteodinia (cap. 227), o confusión mental relacionada con la hipercalcemia. Las dosis muy altas también se han relacionado con aumento del riesgo de caídas.

DEFICIENCIA DE VITAMINA A

La vitamina A es necesaria para unir la opsina y producir el transmisor de retinal rodopsina. También desempeña un papel significativo en la estabilidad endotelial, especialmente en el hueso y el músculo liso. La vitamina A se encuentra en los productos animales (retinol, retinoides) o como provitamina en plantas coloridas como las zanahorias (β-carotenoide). En adultos, la carencia de vitamina A deteriora la visión en condiciones de poca luz («ceguera nocturna»). En la abetalipoproteinemia, en la cual también se carece de vitamina E, puede existir ceguera completa (cap. 190). La capacidad gustativa también está afectada, y puede aparecer hiperqueratinización cutánea y corneal.

Para que se produzca un déficit de vitamina A debe registrarse una malabsorción muy prolongada, porque esta vitamina liposoluble tiene grandes reservas corporales. La reposición en pacientes con alteraciones corneales requiere dosis intramusculares de 50 a 100.000 unidades durante un máximo de 2 semanas.

La toxicidad por vitamina A es infrecuente, pero puede aparecer en los pacientes que usan isotretinoína para el acné o que ingieren la vitamina en exceso debido al consumo de hígado (especialmente de mamíferos que se alimentan de pescado, como el oso polar, la foca y la morsa). La vitamina A en grandes cantidades puede causar hipertensión intracraneal «idiopática» (caps. 175 y 367), con cefalea y papiledema, lo que da lugar a disminución de la visión, o incluso ceguera en casos graves. El exceso de vitamina A también es altamente teratógeno (v. tabla 384-2).

DEFICIENCIA DE VITAMINA K

La deficiencia de vitamina K, consecuencia infrecuente de malabsorción, se observa en pacientes que toman altas dosis de vitamina A o E. Se registra con mayor frecuencia en pacientes con afectación del almacenamiento o la síntesis en el hígado, o que están tomando el antagonista warfarina (cap. 199). La ingesta adecuada es de 90 µg diarios para las mujeres adultas y de 120 µg diarios para los hombres adultos. La deficiencia de vitamina K causa sangrado excesivo y aumenta el riesgo de hemorragia intracerebral. La enfermedad hemorrágica del recién nacido (ahora conocida como hemorragia por deficiencia de vitamina K) puede producirse en hijos de madres que toman anticonvulsivos inductores de enzimas hepáticas (como la fenitoína), que aumentan el metabolismo de la vitamina K, o cualquier antibiótico de amplio espectro que elimine las bacterias intestinales necesarias para producir vitamina K. Este resultado se previene mejor administrando de manera sistemática a todos los recién nacidos una inyección de vitamina K que mediante suplementación administrada a la madre de con 5 mg diarios durante el último mes de embarazo. Dado que las concentraciones de vitamina K son difíciles de determinar, para guiar el ajuste de la dosis de reposición normalmente se utiliza la prueba funcional del índice normalizado internacional. No se han referido casos de toxicidad.

DEFICIENCIA DE ELEMENTOS Y NUTRIENTES DIVERSOS

DEFICIENCIA DE COBRE

La deficiencia adquirida de cobre (cap. 199) es infrecuente y puede ser difícil de reconocer. Se registra más a menudo en lactantes prematuros o malnutridos y en pacientes con malabsorción muy prolongada debida a enfermedad celíaca (cap. 126), fibrosis quística (cap. 77), enfermedad de Crohn (cap. 127) o asas intestinales ciegas tras una intervención quirúrgica (p. ej., una intervención de Whipple para el cáncer pancreático u otras neoplasias malignas, o una cirugía de derivación para perder peso). También puede darse en pacientes con síndrome nefrótico (cap. 107) y sobrecrecimiento bacteriano intestinal (cap. 126). La deficiencia de cobre es, asimismo, una consecuencia reconocida del aporte excesivo de cinc (por ingesta de pasta de dientes, crema para los cortes y heridas o monedas, o por ciertos tratamientos de fitoterapia para el resfriado), o de la sobrecarga parenteral durante la hemodiálisis (cap. 117), que regula competitivamente al alza la pérdida de cobre en el intestino.

La complicación neurológica más común de la deficiencia de cobre es una mielopatía, clínicamente muy similar a la de la deficiencia de cobalamina. Las características más llamativas son la paraparesia espástica y la ataxia sensitiva. Habitualmente, también está presente una polineuropatía periférica gradual de tipo axónico, inicialmente sensitiva y en última instancia motora. Asimismo, se han comunicado casos de neuropatía óptica con alucinaciones o pérdida visual, muñeca caída y pie caído. En pacientes con síntomas sospechosos de déficit de vitamina B_{12}, pero con concentraciones normales o que no responden al tratamiento de reposición con cianocobalamina, se deben determinar las concentraciones de cobre, así como su excreción urinaria. El tratamiento consiste en suplementos orales de cobre, 8 mg/día con reducción progresiva de 2 mg/semana durante 3 semanas, seguidos de mantenimiento con 2 mg/día de por vida. Se debe investigar la exposición excesiva al cinc y detenerla. Tras la cirugía bariátrica debe administrarse una proporción de 8 a 15 mg de cinc por 1 mg de cobre.

La enfermedad de Menkes, una deficiencia de cobre recesiva ligada al cromosoma X causada por mutaciones en el gen *ATP7A* necesario para su absorción se caracteriza por discapacidad intelectual grave y cabello ensortijado. El diagnóstico se establece por el hallazgo de valores séricos bajos de cobre o por cambios en el cociente dopamina/noradrenalina. Deben administrarse grandes dosis de cobre-histidina por vía subcutánea (250 mg dos veces al día hasta 1 año de edad, después diariamente hasta los 3 años), pero la mejoría es variable. Los pacientes solo sobreviven hasta la vida adulta si las inyecciones persistentes de cobre se inician en el período neonatal.

La toxicidad del cobre está causada indirectamente por la enfermedad de Wilson (cap. 195; v. tabla 384-2), que es un trastorno autosómico recesivo producido por una mutación en el gen *ATP7B* que codifica la ceruloplasmina, una proteína transportadora de cobre (cap. 195). En ocasiones, los síntomas psiquiátricos, como cambios de personalidad, desinhibición, depresión y psicosis, enmascaran manifestaciones neurológicas como demencia, disartria, corea, temblor y distonía. El depósito de cobre en la membrana de Descemet del ojo causa el característico anillo de Kayser-Fleischer (v. fig. 195-2), que se observa en el iris en cerca del 95% de los pacientes. Las concentraciones séricas de ceruloplasmina son bajas. La acumulación de cobre en el hígado provoca insuficiencia hepática crónica. La enfermedad de Wilson se trata mediante quelantes del cobre con penicilamina o cinc (cap. 195), junto con la minimización de la ingesta en la dieta.

OTROS TRASTORNOS NUTRICIONALES

La deficiencia de yodo provoca hipotiroidismo (cap. 207), que causa diversos grados de síndrome de deficiencia congénita de yodo (antes cretinismo) en hijos de madres con insuficiencia de hormona tiroidea. La deficiencia de selenio provoca disfunción

muscular esquelética y cardíaca. Después de someterse a una intervención de cirugía bariátrica, es necesario un suplemento de al menos 100 µg diarios.

La dependencia excesiva en la dieta de alimentos que se conservan durante mucho tiempo (p. ej., almortas, garbanzos) produce ocasionalmente una paraparesia espástica por latirismo debida al ácido oxalildiaminopropiónico, que es un agonista del glutamato neurotóxico. En hombres nigerianos de edad avanzada que consumen en exceso tubérculos de mandioca (konzo) o tapioca, harina derivada de ellos (que contiene el producto similar al cianuro glucósido cianógeno), se han observado síntomas de neurotoxicidad (cap. 96), que incluyen neuropatía sensitiva, ataxia, atrofia óptica y sordera neurosensorial. En cambio, las mujeres y los niños desarrollan espasticidad, posiblemente por la misma toxina. Algunos casos de esclerosis lateral amiotrófica (cap. 387) y complejo demencia-parkinsonismo de Guam (cap. 378) se asocian probablemente a toxinas de cícadas presentes en la harina (v. tabla 384-2). Se supone que las epidemias ocasionales en las que se combinan toxinas como el alcohol o el tabaco con malnutrición, y que responden clínicamente a los suplementos de vitamina B, reflejan deficiencias de diversos nutrientes. Son ejemplos de ello la neuropatía jamaicana de Strachan y la ambliopía con neuropatía óptica por tabaco-alcohol cubana.

TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL ALCOHOL

El alcohol (cap. 364) es responsable de un amplio espectro de trastornos neurológicos.[18] En un extremo de dicho espectro es posible que se produzcan demencia, degeneración cerebelosa, neuropatía óptica y polineuropatía periférica irreversibles. Estos síndromes son «dependientes de la dosis», en el sentido de que mayores duración y cantidad de consumo de alcohol producen complicaciones más graves.[19] Las deficiencias de vitaminas del complejo B y los trastornos electrolíticos, combinados con un consumo excesivo de alcohol, también contribuyen a la enfermedad neurológica. Los estados de intoxicación y abstinencia enmascaran otras enfermedades graves, como el síndrome de desmielinización osmótica y la encefalopatía de Wernicke, retrasando así su tratamiento.

La intoxicación aguda se manifiesta con un patrón variable, desde ligera euforia hasta disfunción vestibular y cerebelosa, coma y muerte. La intoxicación también puede afectar al juicio y la coordinación, contribuyendo *a posteriori* a accidentes de tráfico, caídas, traumatismos craneales, violencia y otras conductas peligrosas. Después de la ingesta excesiva crónica, el cese o la reducción del consumo de alcohol pueden generar abstinencia, que se manifiesta con un síndrome de hiperestimulación con crisis comiciales, temblores e hiperactividad autónoma. La abstinencia no tratada provoca *delirium tremens* mortal. La homeostasis del sueño se ve alterada por el consumo compulsivo de alcohol,[20] por lo que el rebote del sueño de movimientos oculares rápidos (REM) es un posible factor implicado en las alucinaciones de la abstinencia alcohólica.

La toxicidad hepática inducida por el alcohol provoca encefalopatía hepática (cap. 139) y, en ocasiones infrecuentes, degeneración hepatocerebral adquirida (lenticular). La coagulopatía causada por la hepatopatía o la inhibición de la producción y función de plaquetas aumenta el riesgo de hematoma subdural o intracraneal (cap. 368). El síndrome alcohólico fetal refleja la vulnerabilidad del sistema nervioso en desarrollo a los efectos tóxicos del alcohol, especialmente durante los dos primeros trimestres.[21]

Los signos de intoxicación se correlacionan con los niveles de alcohol en sangre: 50 mg/dl, con cambios de personalidad y desinhibición del comportamiento; 150 mg/dl, con ataxia, disfunción vestibular y nistagmo; 300 mg/dl, con estupor; 400 mg/dl, con coma, y 500 mg/dl, con depresión respiratoria o apnea. Debido a tasas de metabolismo más lentas, las mujeres necesitan menos bebidas que los hombres para alcanzar valores séricos equivalentes. Sin embargo, los efectos de la ingesta de alcohol varían mucho, dependiendo de la cronicidad de la ingesta (tolerancia) y la velocidad de incremento de las concentraciones. Nunca debe asumirse que la intoxicación por sí sola es la única causa de un estado mental depresivo, porque las personas con trastorno por consumo de alcohol tienen un mayor riesgo de sufrir otras causas tratables de coma (v. tabla 373-2), como convulsiones repetidas y hernia por hemorragia (fig. 384-2).

SÍNDROMES CLÍNICOS ESPECÍFICOS RELACIONADOS CON EL ALCOHOL

Convulsiones y estado epiléptico

Las convulsiones y el estado epiléptico (cap. 372) pueden ser una consecuencia directa de la intoxicación o de la abstinencia, o ser el resultado de trastornos electrolíticos asociados, como la hiponatremia (cap. 102), la hipomagnesemia (cap. 105) y la hipoglucemia (cap. 211).[22] Los pacientes con epilepsia preexistente (cap. 372), posiblemente por focos epileptógenos debidos a un traumatismo craneoencefálico previo (cap. 368) o a un accidente cerebrovascular (cap. 376), están expuestos a mayor riesgo de que el alcohol disminuya su umbral convulsivo, interfiera en su cumplimento de la medicación anticonvulsiva o altere su sueño. Los pacientes con convulsiones previas relacionadas con la abstinencia tienen mayor riesgo de recurrencia. Sin embargo, el diagnóstico por imagen mediante TC o RM está siempre indicado para excluir otras causas de convulsiones.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Las convulsiones relacionadas con el alcohol, que pueden ser focales o generalizadas, requieren tratamiento con medicación anticonvulsiva (v. tabla 372-7). Las crisis comiciales por abstinencia, que preceden a la estimulación autónoma del *delirium tremens* en varias horas, son indicación de observación y tratamiento con benzodiacepinas en el momento de la crisis (p. ej., loracepam 2 mg intravenoso), seguidas de dosis progresivamente descendentes para suprimir los síntomas de abstinencia durante unos 3 días (p. ej., oxacepam, comenzando generalmente con 30 mg/4 h y después reduciendo la dosis según la respuesta del paciente).

Debe considerarse la posibilidad de utilizar medicamentos anticonvulsivos no gabaérgicos, como el levetiracetam o la fenitoína (v. tabla 372-7), en lugar de medicamentos de doble acción, como los barbitúricos o la gabapentina.

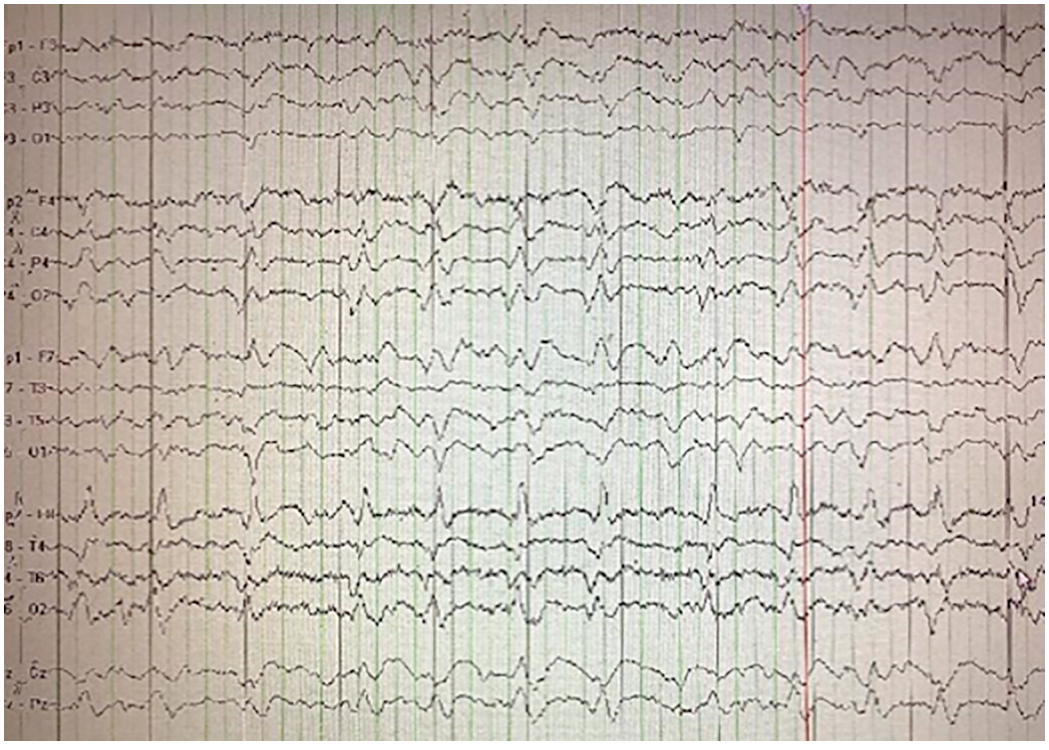

FIGURA 384-2. Encefalopatía hepática. Electroencefalografía de paciente con trastorno por consumo de alcohol y encefalopatía hepática, que muestra ondas trifásicas y ralentización de fondo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática se observa con mayor frecuencia en pacientes con cirrosis alcohólica terminal (cap. 139). Las manifestaciones características son irritabilidad, alternando con disminución del nivel de conciencia, somnolencia, convulsiones, temblor y asterixis. Las cargas proteicas, incluidas las hemorragias por varices esofágicas o gastritis, pueden desencadenar una descompensación. La encefalopatía también es en ocasiones yatrógena, en pacientes tratados por abstinencia alcohólica con benzodiacepinas protocolizadas en lugar de administrarlas en respuesta a los síntomas de abstinencia.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

La electroencefalografía muestra ondas lentas y trifásicas (fig. 384-3). Aunque la reversión temporal de la encefalopatía con flumacenilo (2 mg i.v.) confirma el diagnóstico, el tratamiento se centra en intentar reducir la concentración sérica de amoníaco, normalmente con lactulosa (15 a 30 ml por vía oral dos veces al día) o solución de polietilenglicol 3350-electrólito (4 l por vía oral o por sonda nasogástrica durante 4 h; cap. 139), para acelerar el tiempo de tránsito gastrointestinal. Los antibióticos no absorbibles, como la rifaximina (550 mg dos veces al día), la neomicina (500 mg a 1 g tres veces al día) o el metronidazol (250 mg dos a cuatro veces al día), pueden utilizarse de forma crónica. El cierre de las derivaciones portosistémicas espontáneas mediante embolización es eficaz en algunos pacientes para reducir la encefalopatía resistente al tratamiento.

Demencia y otras encefalopatías

El dolor de cabeza (resaca) se debe probablemente a la baja presión del LCR que se registra en los bebedores compulsivos deshidratados.[23] La encefalopatía de Wernicke y el síndrome de Korsakoff (v. anteriormente) se observan en pacientes alcohólicos, especialmente en grandes bebedores, debido a deficiencia de tiamina. La demencia, no así el trastorno de la memoria del síndrome de Korsakoff, puede desarrollarse incluso cuando la nutrición es adecuada, debido a los efectos neurotóxicos directos e irreversibles del alcohol, originados por la excitotoxicidad del glutamato y el estrés oxidativo. Las cantidades absolutas de alcohol necesarias para producir demencia no están claras y varían según los pacientes. En los pacientes más jóvenes con demencia, entre el 10 y el 25% de los casos pueden atribuirse al alcohol. El alcohol también agrava la enfermedad de Alzheimer.

La alteración del lóbulo frontal da lugar a déficits de función ejecutiva (planificación, razonamiento abstracto) más que a amnesia, que es, sin embargo, significativa en el síndrome de Korsakoff. Las lesiones adicionales por traumatismo craneal, estatus epiléptico y enfermedad cerebrovascular pueden contribuir al deterioro cognitivo.

La aparición de atrofia cerebral es una evidencia adicional del efecto perjudicial del alcohol sobre la corteza y las fibras de la sustancia blanca. Se aconseja la abstinencia para limitar la degeneración. Los tratamientos convencionales contra la demencia no son muy eficaces.

Degeneración cerebelosa

La degeneración cerebelosa y la ataxia son consecuencia de la pérdida de células de Purkinje inducida por el alcohol, principalmente en la porción anterosuperior del vermis cerebeloso; los hemisferios cerebelosos están menos afectados. En consecuencia, el cuadro clínico es principalmente de ataxia troncal y de la marcha, con marcha inestable con aumento de la base de sustentación e incapacidad para la marcha en tándem. Generalmente, los brazos están preservados, sin temblor de intención. Si el paciente no sufre intoxicación, el nistagmo y la disartria son infrecuentes. Los signos se agudizan por la deficiencia concomitante de tiamina. El alcohol puede activar anticuerpos contra las células de Purkinje en los individuos con intolerancia al gluten.

No hay más tratamiento disponible que la fisioterapia adaptativa. El pronóstico de recuperación de la función es malo.

Neuropatías alcohólicas

Neuropatía óptica

La neuropatía óptica, que se da en el abuso crónico de alcohol grave, se manifiesta con pérdida visual indolora progresiva y algunas veces con alucinaciones visuales, como consecuencia de una lesión de las fibras del nervio óptico. La región macular es la más afectada. El pronóstico es malo.

Neuropatía periférica alcohólica

La neuropatía periférica (cap. 388) («neuropatía alcohólica») es la complicación neurológica más frecuente del alcoholismo crónico. Es una neuropatía sensitivomotora axónica que causa disfunción de las fibras nerviosas pequeñas, produciendo síntomas sensitivos dolorosos, como ardor y parestesias en los pies. Se desarrolla entumecimiento con distribución en guante-calcetín, con pérdida de los reflejos aquíleos. Finalmente, en algunos pacientes aparece debilidad distal leve. La afectación del sistema nervioso autónomo frecuentemente causa impotencia, así como síntomas urinarios o intestinales. Las pruebas neurofisiológicas revelan patrones principalmente axónicos. Debe descartarse o tratarse la deficiencia concurrente de tiamina. Aunque los suplementos de tiamina y piridoxina inducen cierta mejoría, sobre todo de las disestesias dolorosas, la resolución completa es infrecuente. Si no se consigue la abstinencia del alcohol, los síntomas persisten, lo que implica que es probable un efecto tóxico directo del alcohol.

Neuropatías compresivas

Las neuropatías compresivas, especialmente del nervio radial («parálisis del sábado noche») o del nervio peroneo, se producen después de una presión prolongada sobre el nervio mientras el paciente está obnubilado por un consumo intenso de alcohol. La recuperación lleva muchas semanas, pero generalmente es completa.

Miopatía alcohólica

La miopatía alcohólica (cap. 389) aparece en grandes bebedores en los que puede desarrollarse una lesión muscular grave con rabdomiólisis (cap. 99), especialmente en presencia de ayuno y ausencia prolongada de movimiento. La mioglobinuria provoca lesión renal. El consumo excesivo de alcohol también se asocia con miocardiopatía (cap. 47), que puede conducir a arritmias incluso en ausencia de hipopotasemia. El consumo crónico constante (sin atracones) de alcohol causa debilidad proximal simétrica (cap. 389) y pérdida muscular, que generalmente no impiden la marcha o la

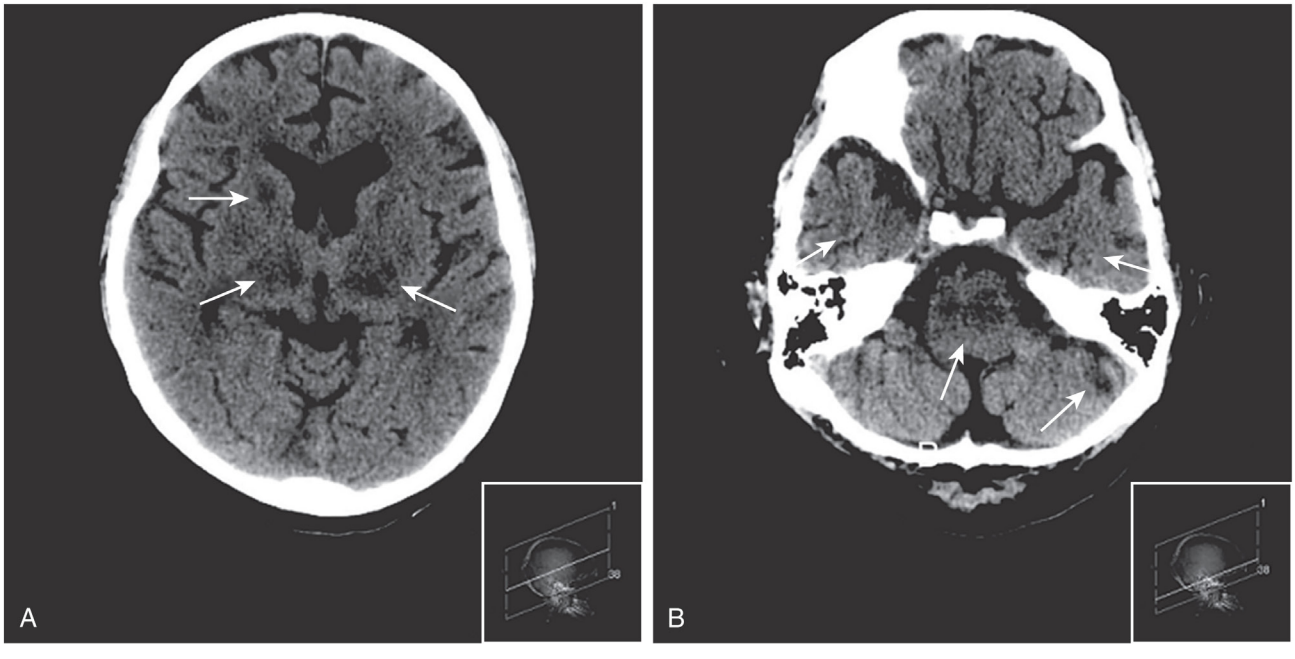

FIGURA 384-3. Síndrome de desmielinización osmótica: imagen por tomografía computarizada. A. Atrofia cerebral e hipodensidades en el tálamo bilateral, así como en el núcleo caudado derecho. **B.** Hipodensidad en el centro de la protuberancia, los lóbulos temporales izquierdo y derecho, y el cerebelo izquierdo.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Cornea A, Lata I, Simu M, et al. Wernicke encephalopathy presenting with dysphagia: a case report and systematic literature review. *Nutrients*. 2022;14:5294.
2. Wijnia JW. A clinician's view of Wernicke-Korsakoff syndrome. *J Clin Med*. 2022;11:6755.
3. Olmsted A, DeSimone A, Lopez-Pastrana J, et al. Fetal demise and Wernicke-Korsakoff syndrome in a patient with hyperemesis gravidarum: a case report. *J Med Case Rep*. 2023;17:32.
4. Gasmi A, Bjørklund G, Mujawdiya PK, et al. Micronutrients deficiences in patients after bariatric surgery. *Eur J Nutr*. 2022;61:55-67.
5. Safran JT, Bodaghi M, Sherwin NK, et al. Wernicke's encephalopathy in adolescents with anorexia nervosa. *Psychiatry Res Case Rep*. 2023;2:100091.
6. Isen DR, Kline LB. Neuro-ophthalmic manifestations of Wernicke encephalopathy. *Eye Brain*. 2020;12:49-60.
7. Maillard A, Laniepce A, Cabé N, et al. Temporal cognitive and brain changes in Korsakoff syndrome. *Neurology*. 2021;96:e1987-98.
8. Rzepka Z, Rok J, Kowalska J, et al. Cobalamin deficiency may induce astrosenescence—an in vitro study. *Cells*. 2022;11:3408.
9. Gwathmey KG, Grogan J. Nutritional neuropathies. *Muscle Nerve*. 2020;62:13-29.
10. Taverner T, Crowe FL, Thomas GN, et al. Circulating folate concentrations and risk of peripheral neuropathy and mortality: a retrospective cohort study in the UK. *Nutrients*. 2019;11:2443.
11. Moretti R, Giuffre M, Caruso P, et al. Homocysteine in neurology: a possible contributing factor to small vessel disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22:2051.
12. Egorova O, Myte R, Schneede J, et al. Maternal blood folate status during early pregnancy and occurrence of autism spectrum disorder in offspring: a study of 62 serum biomarkers. *Mol Autism*. 2020;11:7.
13. Mandia D, Shor N, Benoist JF, et al. Adolescent-onset and adult-onset vitamin-responsive neurogenetic diseases: a review. *JAMA Neurology*. 2021;78:483-90.
14. Regner-Nelke L, Nelke C, Schroeter CB, et al. Enjoy carefully: the multifaceted role of vitamin E in neuro-nutrition. *Int J Mol Sci*. 2021;22:10087.
15. Thapa S, Shah S, Chand S, et al. Ataxia due to vitamin E deficiency: a case report and updated review. *Clin Case Rep*. 2022;10:e6303.
16. Krist AH, Davidson KW, US Preventive Services Task Force. et al. Screening for vitamin D deficiency in adults. *JAMA*. 2021;325:1436-42.
17. Janjusevic M, Gagno G, Fluca AL, et al. The peculiar role of vitamin D in the pathophysiology of cardiovascular and neurodegenerative diseases. *Life Sci*. 2022;289:120193.
18. Clergue-Duval V, Coulbault L, Questel F, et al. Alcohol withdrawal is an oxidative stress challenge for the brain: does it pave the way toward severe alcohol-related cognitive impairment? *Antioxidants (Basel)*. 2022;11:2078.
19. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2022;77:807-24.
20. Koob GF, Colrain IM. Alcohol use disorder and sleep disturbances: a feed-forward allostatic framework. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45:141-65.
21. Wozniak JR, Riley EP, Charness ME. Clinical presentation, diagnosis, and management of fetal alcohol spectrum disorder. *Lancet Neurol*. 2019;18:760-70.
22. Zhang Z, Wang M, Yuan S, et al. Alcohol, coffee, and milk intake in relation to epilepsy risk. *Nutrients*. 2022;14:1153.
23. Garcia-Azorin D, Aparicio-Cordero L, Talavera B, et al. Clinical characterization of delayed alcohol-induced headache: a study of 1,108 participants. *Neurology*. 2020;95:e2161-9.
24. Sabzali M, Eidi A, Khaksari M, et al. Anti-inflammatory, antioxidant, and antiapoptotic action of metformin attenuates ethanol neurotoxicity in the animal model of fetal alcohol spectrum disorders. *Neurotox Res*. 2022;40:605-13.
25. Adrogué HJ, Tucker BM, Madias NE. Diagnosis and management of hyponatremia: a review. *JAMA*. 2022;328:280-91.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

bipedestación. Puede detectarse hasta en un 50% de los grandes bebedores y es más prevalente en mujeres.

Síndrome alcohólico fetal

El síndrome alcohólico fetal se reconoce al nacer en los lactantes cuyas madres consumieron cantidades significativas de alcohol en las primeras etapas del embarazo.[24] No se ha determinado de manera concluyente la cantidad necesaria para poner en riesgo al feto, por lo que generalmente se recomienda la abstinencia durante todo el embarazo. Se han descrito tasas de hasta 55 casos por 1.000 nacimientos.

Los hallazgos característicos son retraso del crecimiento, microcefalia, hipotonía, anomalías esqueléticas y cardíacas, y rasgos faciales característicos (micrognatia, fisuras palpebrales pequeñas). La exposición al alcohol del encéfalo en desarrollo también genera defectos neurocognitivos, sutiles o graves, y trastorno por déficit de atención, que no se detecta hasta más tarde en la infancia. Aunque la malnutrición y el exceso de alcohol ejercen una acción perjudicial sinérgica, los efectos teratógenos del alcohol no se previenen con cantidades adecuadas de tiamina, folato y otras vitaminas.

DESMIELINIZACIÓN OSMÓTICA

El síndrome de desmielinización osmótica (antes denominado mielinólisis central pontina)[25] afecta más comúnmente a la protuberancia, con o sin los ganglios basales y el tálamo, y a veces también afecta al cuerpo calloso, en cuyo caso se conoce como síndrome de Marchiafava-Bignami. La hiponatremia crónica (cap. 102) con edema cerebral provoca pérdida de osmoles en las zonas cerebrales en las que se entremezclan la sustancia gris y la blanca. La corrección brusca de la hiponatremia precipita la deshidratación central. La separación de los axones de la mielina que los rodea y la apoptosis de los oligodendrocitos originan una desmielinización no inflamatoria. Los bebedores de cerveza presentan mayor riesgo de sufrirla, debido al efecto hormonal antidiurético de la cerveza.

Los signos y síntomas incluyen disartria y disfagia, con movimientos oculares anómalos (vídeo 384-3) y ataxia (protuberancia), *delirium* o coma (tálamo), y síndromes neuropsiquiátricos que reflejan la desconexión de hemisferios con «cerebro dividido» (cuerpo calloso). Los síntomas también pueden aparecer durante la recuperación de la encefalopatía de Wernicke, lo que sugiere implicación de la deficiencia de tiamina, la malnutrición y el alcoholismo. La TC es más fácil de obtener en pacientes muy enfermos (v. fig. 384-3), pero la RM permite identificar los casos más leves, en los que puede producirse la recuperación.

TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y PRONÓSTICO

Véase el capítulo 102.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Wang H, Li L, Qin LL, et al. Oral vitamin B_{12} versus intramuscular vitamin B_{12} for vitamin B_{12} deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD004655.

DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

La incidencia mundial de los defectos del tubo neural es de 1 a 10 por cada 1.000 nacidos vivos. En EE. UU., los defectos del tubo neural se identifican en unos 3.500 nacimientos al año, y la anencefalia y la espina bífida son las dos formas más comunes.

Los defectos del tubo neural son anomalías del desarrollo resultantes de un fallo en el cierre de los neuroporos anterior y posterior durante la gestación. Dependiendo de la fase embriológica en la que se interrumpa el cierre de los neuroporos, los defectos del tubo neural pueden manifestarse como anencefalia, encefalocele y mielomeningocele con malformación de Chiari II. Tanto los factores genéticos como los medioambientales desempeñan un papel importante en los defectos del tubo neural. Aunque estas lesiones se producen con mayor frecuencia con anomalías cromosómicas, las mutaciones de un solo gen se asocian con escasa frecuencia a defectos del tubo neural. La exposición intrauterina a medicamentos como el ácido valproico está asociada a defectos del tubo neural. La deficiencia de ácido fólico también se relaciona con defectos del tubo neural, y la administración de suplementos de folato (6 mg/día) durante el embarazo puede reducir el riesgo de un defecto del tubo neural en un 50-60%[1] (cap. 221).

MALFORMACIONES DE LA COLUMNA VERTEBRAL

Las anomalías del desarrollo de los cuerpos vertebrales son frecuentes, y provocan dolor y síntomas neurológicos cuando dan lugar a escoliosis (cap. 86) o a cambios degenerativos acelerados de la columna vertebral. La discapacidad neurológica es probable cuando las anomalías de la columna vertebral comprimen las estructuras neurales o alteran el flujo del líquido cefalorraquídeo.

ESPINA BÍFIDA

La espina bífida describe un espectro de defectos congénitos, que van desde defectos óseos aislados del cierre del arco vertebral, normalmente asintomáticos (espina bífida oculta), hasta un mielomeningocele, que se caracteriza por hernia de la médula espinal y las meninges a través de un defecto de la columna posterior. Un mielocele es una lesión abierta en la línea media, con elementos neurales expuestos a ras de la superficie de la piel adyacente (fig. 385-1). El meningocele, poco frecuente, se caracteriza por hernia de las leptomeninges y del líquido cefalorraquídeo a través de un defecto medular, sin afectación del tejido nervioso.[2] Los mieloceles y mielomeningoceles son visibles al nacer como lesiones en la línea media de la espalda.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del mielomeningocele y otros defectos del tubo neural ha disminuido en los últimos años, probablemente debido a la suplementación de folato en el pan y a la prescripción sistemática de ácido fólico perinatal. Se produce a una tasa de 1 por cada 1.000 nacimientos en todo el mundo. En EE. UU., la incidencia es de aproximadamente 0,6 por cada 1.000 nacimientos. Afecta con una frecuencia algo superior a las mujeres que a los hombres.

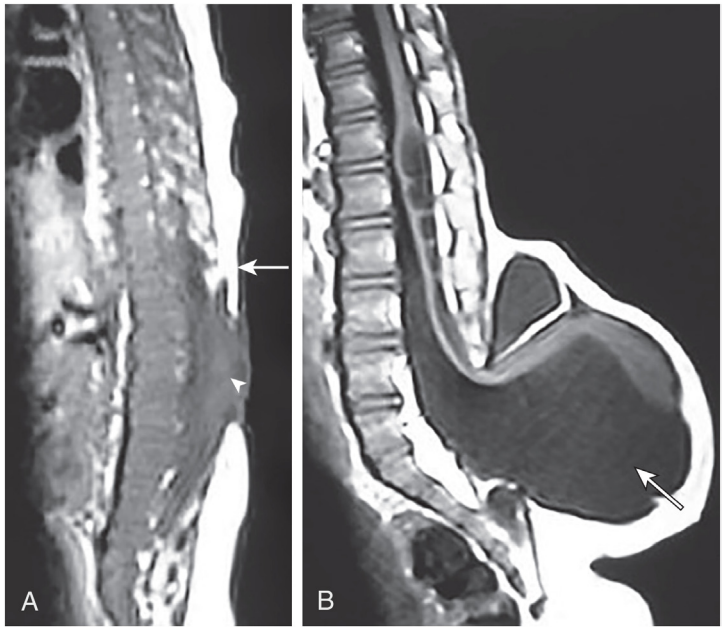

FIGURA 385-1. Imágenes ponderadas en T1 sagitales de un mielocele (A) y un mielomeningocele (B). En el mielocele, el tejido neural *(punta de flecha)* está nivelado con la superficie cutánea adyacente *(flecha)*. En el mielomeningocele, la lesión se extiende más allá de la superficie cutánea, y contiene tejido nervioso y líquido cefalorraquídeo *(flecha)*. (Reproducido con autorización a partir de Kumar J, et al. Imaging spectrum of spinal dysraphism on magnetic resonance: A pictorial review. *World J Radiol*. 2017;9:178-190.)

385 TRASTORNOS DEL DESARROLLO Y NEUROCUTÁNEOS

E. STEVE ROACH

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

La comprensión de muchos trastornos del neurodesarrollo ha mejorado espectacularmente gracias a la neuroimagen de alta resolución, que permite detectar defectos estructurales que antes pasaban desapercibidos, a las pruebas genéticas y a un mejor conocimiento de los mecanismos moleculares. Como consecuencia de ello, en la actualidad se dispone de tratamientos específicos para algunas afecciones.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIOPATOLOGÍA

Un mielocele es el resultado de un defecto en el cierre del neuroporo posterior el día 26 de la embriogenia. Las deleciones cromosómicas, las duplicaciones y la trisomía pueden provocar defectos del tubo neural, pero las mutaciones de un solo gen (monogénicas) son poco frecuentes. Las bajas concentraciones séricas de folato favorecen los defectos del tubo neural y la deficiencia de vitamina A puede desempeñar un papel destacado en este contexto en algunos casos. El uso de ácido valproico durante el embarazo aumenta la probabilidad de defectos del tubo neural.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la espina bífida dependen principalmente de la localización de la lesión en el eje vertebral y de la extensión de la afectación de la médula espinal. La espina bífida oculta es normalmente asintomática y, a menudo, se descubre como hallazgo accidental en los estudios de imagen. Los mielomeningoceles y los mieloceles afectan a cualquier porción de la columna vertebral, pero la región lumbosacra es, con mucho, la localización más frecuente. Las lesiones lumbosacras suelen causar disfunciones menos devastadoras que las lesiones en la región torácica o cervical. La pérdida de sensibilidad y la debilidad motora suelen situarse por debajo del nivel de la lesión medular, lo que contribuye al desarrollo de úlceras u otras lesiones. El control fecal y vesical suele estar deteriorado, independientemente del nivel afectado. Las infecciones urinarias frecuentes favorecen la insuficiencia renal.

Los mielomeningoceles suelen estar asociados a otras afecciones, como médula anclada, malformación de Chiari II o agenesia del cuerpo calloso. La epilepsia es frecuente, sobre todo en personas con una malformación cerebral asociada o hidrocefalia. La cifosis, el pie zambo y las contracturas de las extremidades son complicaciones frecuentes. Aunque su mecanismo no se conoce con detalle, la alergia al látex es común y su frecuencia tiende a aumentar con la edad.

DIAGNÓSTICO

Las anomalías suelen detectarse en los estudios prenatales por ecografía. Además de los estudios ecográficos prenatales, la detección prenatal del mielomeningocele se ve favorecida por las concentraciones elevadas de α-fetoproteína y acetilcolinesterasa; la de esta última se da normalmente en el líquido cefalorraquídeo, pero no en el líquido amniótico. La ecografía y la resonancia magnética ayudan a definir el alcance de las anomalías.

TRATAMIENTO

Un bebé con un defecto abierto del tubo neural debe empezar a tomar antibióticos tras el nacimiento y someterse a cierre quirúrgico en un plazo de 3 días. Los afectados de hidrocefalia suelen requerir derivación ventriculoperitoneal. El cierre prenatal de la lesión medular reduce la incidencia de hidrocefalia. El mielomeningocele es una lesión estática, por lo que cualquier deterioro de la función neurológica podría ser indicativo de empeoramiento de la hidrocefalia, médula anclada o siringe. Una atención adecuada al cuidado de la piel y la educación del esfínter vesical limitan el número de úlceras por presión y de infecciones urinarias, y la atención neuropsicológica puede ayudar a los pacientes a afrontar la enfermedad.[3]

MALFORMACIÓN DE CHIARI

Una malformación de Chiari denota el desplazamiento hacia abajo de las estructuras de la fosa posterior a través del agujero magno. Una malformación de Chiari I, que se caracteriza por desplazamiento de las amígdalas cerebelosas más de 5 mm por debajo del agujero magno, se detecta aproximadamente en el 1% de los pacientes que se someten a una resonancia magnética craneal (RM).[4] Una malformación de Chiari II suele producirse en asociación con mielomeningocele e hidrocefalia. Se caracteriza por desplazamiento hacia abajo del vermis cerebeloso, las amígdalas, el cuarto ventrículo y el bulbo raquídeo, con mesencéfalo «en pico», en el que el mesencéfalo posterior aparece alargado en las imágenes sagitales.

La mayoría de las malformaciones de Chiari I permanecen asintomáticas, aunque algunas personas con desplazamientos más graves desarrollan cefaleas occipitales, sobre todo con esfuerzo, o neuropatías craneales inferiores, que se manifiestan con debilidad lingual, parálisis de las cuerdas vocales o aspiración recurrente. Dado que las malformaciones de Chiari II suelen producirse junto con un mielomeningocele (v. «Espina bífida») e hidrocefalia, las personas afectadas suelen sufrir convulsiones, retraso cognitivo, paraplejía y disfunción de los esfínteres. El diagnóstico se confirma mediante resonancia magnética (RM) sin contraste que muestra un desplazamiento de las amígdalas cerebelosas de más de 5 mm por debajo del agujero magno (fig. 385-2). Dada la elevada frecuencia de malformaciones de Chiari I asintomáticas, puede resultar difícil determinar si la malformación es responsable de los síntomas del paciente, sobre todo cuando el desplazamiento amigdalino no es grave.

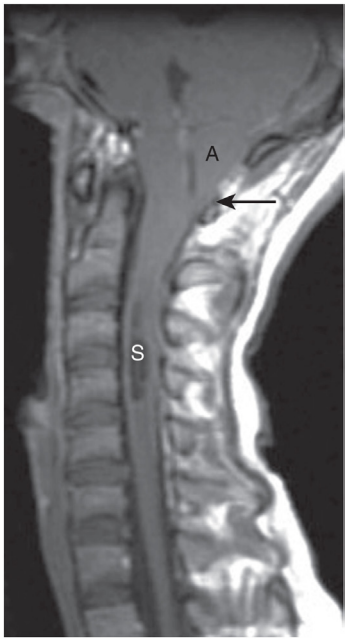

FIGURA 385-2. Malformación de Chiari de tipo I. Una resonancia magnética sagital muestra amígdalas cerebelosas bajas puntiagudas (es decir, una malformación de Chiari I, A) que se extiende hasta el nivel de C1 *(flecha)* y un conducto central de la médula espinal dilatado (es decir, una siringohidromielia, S). (Tomado de Barkovich AJ, Kuzniecky RI. Congenital, developmental, and neurocutaneous disorders. In Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine.* 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:2790.)

TRATAMIENTO

Los pacientes con una malformación de Chiari I sintomática pueden requerir descompresión de la fosa posterior. La cirugía no suele ser necesaria en pacientes ligeramente sintomáticos o asintomáticos, y se requiere consulta a un experto para evaluar el posible beneficio de la cirugía descompresiva.[5] Las personas con una lesión de Chiari II a menudo precisan reparación quirúrgica del mielomeningocele asociado y derivación de la hidrocefalia. La disfunción de la vejiga hace en ocasiones necesarios el sondaje intermitente, y el tratamiento de las infecciones urinarias (cap. 263) y el reflujo urogenital. El pronóstico de los pacientes con Chiari II depende, en gran medida, de la gravedad de las anomalías cerebrales y del mielomeningocele.

SÍNDROME DE LA MÉDULA ANCLADA

Una médula espinal anclada es el resultado de una fijación anómala del filamento terminal a las estructuras medulares inferiores. El anclaje puede representar una anomalía del desarrollo o producirse en asociación con un mielomeningocele, un tumor intraespinal o una infección. Entre las anomalías medulares asociadas más comunes se encuentran la diastematomielia (médula espinal dividida), los lipomas medulares, los senos dérmicos y los fibrolipomas del filamento terminal. La disfunción progresiva de la médula puede producirse cuando la flexión y extensión repetidas de la columna provocan un estiramiento de la médula anclada.

Los síntomas aparecen tanto en niños como en adultos. Las manifestaciones clínicas varían en función de la edad del paciente y de si existe disfunción progresiva. Los hallazgos cutáneos comprenden lipoma cutáneo lumbar, hoyuelo cutáneo, seno dérmico o mechón de pelo.[6] Las anomalías ortopédicas asociadas incluyen la escoliosis y la discrepancia en la longitud de las piernas. Las manifestaciones urológicas incluyen un control deficiente de la vejiga, la pérdida de la continencia urinaria alcanzada previamente e infecciones urinarias recurrentes. Los bebés pueden presentar disminución de los movimientos espontáneos de las piernas, mientras que los niños de más edad muestran retraso en la marcha, marcha anormal y control deficiente de la vejiga. Los adolescentes y adultos pueden experimentar dificultades para caminar, pérdida de sensibilidad, y dolor de espalda y piernas. La disfunción sexual y la incontinencia urinaria son frecuentes. Muchas personas con un síndrome de cordón umbilical tienen alergia al látex, posiblemente debido a exposiciones recurrentes al látex durante las intervenciones a las que se les somete. El diagnóstico se confirma mediante resonancia magnética, que muestra un cono medular por debajo de la parte inferior del borde vertebral L2 o un filamento terminal engrosado o con grasa.

TRATAMIENTO

Para los pacientes sintomáticos, se recomienda la liberación quirúrgica de la médula anclada. En el caso de las personas asintomáticas, el valor de la cirugía es incierto, en parte porque la médula a menudo se ancla tras la intervención.

SIRINGOMIELIA

La siringomielia es una cavitación quística de la porción central de la médula espinal, mientras que la hidromielia es el resultado de la dilatación del conducto central de la médula espinal. Ambas lesiones suelen localizarse en la médula cervical, pero pueden extenderse a la región bulbar (siringobulbia) o a los segmentos inferiores de la médula. La siringomielia puede desarrollarse en asociación con malformaciones de Chiari (v. fig. 385-2), traumatismos, un tumor de la médula espinal o una médula anclada. La presentación clásica es la pérdida sensitiva disociada (pérdida de la percepción del dolor y temperatura, con conservación del tacto ligero, la vibración y la propiocepción) en el cuello y los brazos. Los síntomas aparecen clásicamente al final de la adolescencia o al principio de la edad adulta y progresan esporádicamente, con períodos estables intermitentes.[7] Una lesión cervical produce un patrón en capas de pérdida sensitiva de los brazos y el hombro, a veces acompañado de atrofia de manos y brazos, con hipertonía e hiperreflexia en las piernas. La extensión al bulbo raquídeo puede causar neuropatías craneales inferiores. El diagnóstico se confirma mejor mediante resonancia magnética.

TRATAMIENTO

Los pacientes con una malformación de Chiari II asociada pueden requerir descompresión de la fosa posterior y derivación de la hidrocefalia secundaria. Ocasionalmente, una siringe grande no asociada a malformación de Chiari hace necesaria su derivación.

MALFORMACIONES CEREBRALES

TRASTORNOS DE INDUCCIÓN VENTRAL

Las malformaciones cerebrales se desarrollan durante el primer trimestre. Los trastornos de inducción ventral incluyen la holoprosencefalia, la displasia septoóptica y la agenesia del cuerpo calloso. La holoprosencefalia es el resultado de un fallo en la división del prosencéfalo, lo que da lugar a una holoprosencefalia alobular (corteza con un único ventrículo) o a una holoprosencefalia lobular (hemisferios cerebrales separados en su mayor parte, salvo los lóbulos frontales).

HOLOPROSENCEFALIA

La holoprosencefalia se produce en algunas personas con trisomía 13 o 18, o en asociación con mutaciones de un solo gen (p. ej., *SHH, ZIC2* y *SIX3*). La holoprosencefalia se asocia a menudo a dimorfismo facial. La regulación anómala de la temperatura y los ciclos de sueño alterados son frecuentes. La diabetes insípida central se da en unos dos tercios de los pacientes con holoprosencefalia clásica, mientras que las deficiencias de la hormona del crecimiento, la hormona tirótropa o la hormona adrenocorticótropa se dan con menos frecuencia.



FIGURA 385-3. Resonancia magnética en proyección sagital media de un niño con ausencia casi completa del cuerpo calloso. Obsérvese también el patrón de circunvoluciones anómalo de la corteza interhemisférica.

Aunque la holoprosencefalia lobular puede tener un fenotipo más leve que la alobular, todos los pacientes experimentan un deterioro cognitivo sustancial y muchos desarrollan una epilepsia resistente al tratamiento. Es importante identificar y tratar cualquier disfunción endocrina asociada.

DISPLASIA SEPTOÓPTICA

Las displasias septoópticas se caracterizan por hipoplasia del nervio óptico, con deficiencia visual y ausencia variable del septo pelúcido y del cuerpo calloso. A menudo se asocia a la aplasia hipofisaria.[8] La displasia septoóptica surge de una variante de *HESX1* en el cromosoma 3p14. Al igual que ocurre con la holoprosencefalia, la displasia septoóptica suele asociarse a anomalías endocrinas, sobre todo a la deficiencia de la hormona del crecimiento y, con menor frecuencia, a hipotiroidismo, diabetes insípida central e insuficiencia suprarrenal.

AGENESIA DEL CUERPO CALLOSO

La agenesia congénita completa del cuerpo calloso es poco frecuente, pero la ausencia parcial o la hipoplasia de la estructura son relativamente comunes. La interrupción del desarrollo cerebral por infección intrauterina o por exposición intrauterina al alcohol altera la formación del cuerpo calloso. La agenesia puede heredarse como rasgo autosómico dominante o autosómico recesivo, o puede producirse como componente de trastornos como la displasia septoóptica o la afección dominante ligada al cromosoma X síndrome de Aicardi. Sin embargo, a menudo no se aprecia una causa específica del desarrollo anómalo del cuerpo calloso.

Un cuerpo calloso anómalo o ausente (fig. 385-3) suele descubrirse en las neuroimágenes obtenidas para evaluar las convulsiones o el retraso del desarrollo. La ausencia o hipoplasia aislada del cuerpo calloso puede causar pocos síntomas, aunque a menudo antecede a defectos más generalizados del desarrollo cerebral.[9] En consecuencia, muchas personas con anomalías callosas padecen epilepsia, trastornos cognitivos y del desarrollo o disfunciones motoras.

TRASTORNOS DE LA MIGRACIÓN NEURONAL

La alteración de la migración neuronal entre el segundo y el cuarto mes de gestación provoca un espectro de anomalías, entre las que se incluyen la lisencefalia, la polimicrogiria y la paquigiria. Estos trastornos también suelen ir asociados a hipoplasia del cuerpo calloso. Se han documentado anomalías migratorias con infecciones intrauterinas, múltiples mutaciones monogénicas diferentes (p. ej., *FLNA DCX, TUBA1A, APC2*) o exposición prenatal al alcohol.

La lisencefalia se caracteriza por corteza engrosada, de aspecto liso, con escaso desarrollo de circunvoluciones y surcos. La heterotopia en banda y la heterotopia nodular periventricular representan anomalías migratorias menos completas, y con manifestaciones menos graves, que las de la lisencefalia. Como su nombre indica, la polimicrogiria se caracteriza por la aparición de un número excesivo de circunvoluciones muy pequeñas, mientras que la paquigiria describe un número reducido de circunvoluciones demasiado anchas. Cuando afectan al total de la corteza, todas estas anomalías se asocian a una disfunción neurológica grave, con marcado deterioro cognitivo y, a menudo, epilepsia resistente al tratamiento. Sin embargo, las anomalías migratorias muy localizadas permiten una funcionalidad casi normal y tales lesiones focales se prestan al tratamiento quirúrgico de la epilepsia. Resulta curioso el hecho de que, a menudo, se identifiquen microscópicamente sutiles anomalías migratorias en el tejido cortical que se ha extirpado durante la cirugía de la epilepsia, incluso en personas cuya neuroimagen no presentaba ningún signo.

Las malformaciones cerebrales y las anomalías migratorias pueden confirmarse normalmente con resonancia magnética. Sin embargo, las anomalías menos graves a veces no son patentes en la neuroimagen de rutina.

TRATAMIENTO

La epilepsia derivada de anomalías migratorias suele ser resistente al tratamiento médico, aunque algunos pacientes responden a los medicamentos anticonvulsivos (cap. 372), a la estimulación del nervio vago o a una dieta baja en glucosa. Las personas con displasia cortical muy localizada pueden beneficiarse de la cirugía resectiva de la epilepsia.

PARÁLISIS CEREBRAL

La parálisis cerebral es una anomalía del desarrollo no progresiva que provoca trastornos permanentes del movimiento y la postura. Este síndrome se presenta en lactantes y, a menudo, sucede a una lesión perinatal evidente (p. ej., por asfixia, infección intrauterina, hemorragia, prematuridad o infarto cerebral) o está asociado a anomalías anatómicas (p. ej., ausencia congénita del cuerpo calloso). Sin embargo, cerca del 20% de los pacientes son idiopáticos y aproximadamente un tercio de ellos tienen variantes del número de copias clínicamente significativas, en general *de novo*.[10] El síndrome clínico se manifiesta con reflejos exagerados, movimientos involuntarios y espasticidad. Alrededor del 50% de los pacientes presentan deterioro cognitivo, a veces grave.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO

El tratamiento se centra en controlar la hipertonía con baclofeno oral o intratecal, entrenamiento con ejercicios,[11] inyecciones intramusculares de toxina botulínica, estimulación cerebral profunda y rizotomía dorsal selectiva.

TRASTORNOS COGNITIVOS

TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

Los trastornos del espectro autista se caracterizan por alteración temprana de la comunicación y las interacciones sociales, junto con patrones repetitivos del comportamiento, los intereses o las actividades. Aunque el trastorno del espectro autista se diagnostica cada vez más, no está claro si este aumento de su prevalencia se debe a un mayor reconocimiento y diagnóstico o a un incremento real de la incidencia. La causa del autismo en la mayoría de los pacientes no suele conocerse, aunque se correlaciona con afecciones genéticas, como el síndrome de Rett, el síndrome del cromosoma X frágil y el complejo de esclerosis tuberosa. Otras variantes genéticas se asocian con menor frecuencia al trastorno del espectro autista, y el riesgo de recidiva del autismo en hermanos nacidos más tarde es del 5 al 6%.

La exposición prenatal a sustancias químicas como el plomo, el mercurio, el tolueno y los bifenilos policlorados aumenta el riesgo de autismo, aunque a menudo es difícil establecer la causalidad en una persona concreta. Sin embargo, se ha demostrado de manera concluyente que la administración de vacunas infantiles no aumenta el riesgo de autismo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas pueden variar de leves a graves. Los niños suelen mostrar una comunicación no verbal deficiente, poco contacto visual y aparente falta de empatía. Las personas afectadas ansían una rutina predecible y, a menudo, se alteran ante la más mínima desviación de sus expectativas; suelen mostrar manierismos motores estereotipados repetitivos, como agitar los brazos o caminar en círculos. Los criterios diagnósticos del trastorno del espectro autista exigen pruebas de alteraciones en la comunicación y la interacción social, así como dos ejemplos de conductas repetitivas persistentes o una gama de intereses excesivamente restringida (tabla 385-1).

TABLA 385-1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

1. Déficit en la comunicación/interacción social (deben cumplirse los tres criterios):
   a. Problemas en la interacción social o emocional recíproca, con dificultad para establecer o mantener conversaciones e interacciones, incapacidad para iniciar la interacción, y problemas para la atención compartida o para compartir emociones e intereses con los demás
   b. Problemas graves para mantener relaciones: varía desde falta de interés por otras personas hasta dificultades para jugar y participar en actividades sociales propias de la edad y problemas para adaptarse a diferentes expectativas sociales
   c. Problemas de comunicación no verbal, como anomalías del contacto ocular, la postura, la expresión facial, el tono de voz y los gestos, así como incapacidad para comprender estos problemas
2. Conducta limitada y repetitiva (deben cumplirse al menos dos criterios):
   a. Habla, movimientos o uso de objetos estereotipados o repetitivos
   b. Seguimiento excesivo de rutinas, patrones ritualizados de conducta verbal o no verbal, o resistencia excesiva al cambio
   c. Intereses sumamente limitados que son anómalos por su intensidad o enfoque
   d. Hiperreactividad o hiporreactividad a estímulos sensitivos, o interés inusual por aspectos sensitivos del entorno

Los síntomas deben estar presentes al comienzo de la infancia, aunque pueden no llegar a manifestarse completamente hasta que las demandas sociales exceden las capacidades del paciente. Los síntomas deben ser *funcionalmente discapacitantes* y no estar mejor descritos en otros diagnósticos del DSM-5

DSM-5, *Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales*, 5.ª ed.
Tomado de American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.

TRATAMIENTO

El tratamiento temprano suele ser más eficaz, aunque la supresión completa de los síntomas no suele ser factible.[12] La terapia conductual reduce las conductas anómalas y favorece los comportamientos más adecuados. La logopedia está indicada para las personas con retraso en el lenguaje. La mayoría de los niños con trastorno del espectro autista requieren un plan educativo individualizado. La farmacoterapia no reduce eficazmente las manifestaciones primarias del trastorno del espectro autista, aunque el tratamiento farmacológico mejora ciertas afecciones concomitantes, como el trastorno por déficit de atención (cap. 362), la agresividad, la ansiedad, el comportamiento oposicionista y los comportamientos obsesivo-compulsivos (cap. 362).

PRONÓSTICO

El trastorno del espectro autista es una afección crónica y sus síntomas persisten hasta la edad adulta. Su gravedad determina en gran medida el resultado funcional del paciente. Las personas con una comunicación y una interacción social levemente deterioradas pueden ser funcionales con apoyo específico, mientras que los niños con escaso lenguaje, adaptabilidad social limitada y grandes dificultades para acomodarse a los cambios suelen responder con menos eficacia al tratamiento. La presencia de afecciones concomitantes, como el deterioro cognitivo, los trastornos psiquiátricos o la epilepsia, pueden empeorar aún más el pronóstico.

SÍNDROME DE RETT

Con una prevalencia de 1 de cada 10.000 nacimientos femeninos, el síndrome de Rett es una de las causas monogénicas más comunes de deterioro cognitivo. El síndrome de Rett es un trastorno dominante ligado al cromosoma X causado por una variante en el gen *MECP2*.[13] La gran mayoría de las personas afectadas lo son por efecto de una mutación espontánea. La proteína MeCP2 es especialmente abundante en el cerebro, donde probablemente facilita el desarrollo y el mantenimiento de las conexiones sinápticas. El análisis mutacional ha permitido reconocer un amplio espectro de gravedad clínica, que va desde las dificultades de aprendizaje hasta la encefalopatía grave.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las niñas con síndrome de Rett clásico se desarrollan con normalidad durante los primeros 6-18 meses, después experimentan una desaceleración del crecimiento de la cabeza y una rápida pérdida de las habilidades de desarrollo previamente adquiridas. La funcionalidad acaba estabilizándose, con microcefalia residual, pérdida del lenguaje y disminución de los movimientos intencionados de las manos. Los pacientes suelen mostrar movimientos estereotipados de retorcimiento de manos (o «lavado de manos»). La epilepsia y las anomalías del comportamiento son frecuentes. Con la típica pérdida del lenguaje, las manifestaciones del síndrome de Rett se parecen a las del autismo, aunque con una notable conservación del contacto visual. Las manifestaciones tardías incluyen espasticidad, apraxia de la marcha y escoliosis. Los varones hemicigotos nacidos vivos tienen síntomas más precoces y graves, y presentan normalmente encefalopatía epiléptica neonatal, microcefalia, tono anómalo, respiración irregular y macrorquidia.

El diagnóstico del síndrome de Rett se confirma mediante análisis mutacional. Debe obtenerse un electrocardiograma, porque la prolongación del QTc es frecuente.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

En un estudio, la trofinetida –un análogo del neuropéptido (1-3) IGF a 200 mg dos veces al día– mejoró significativamente el estado funcional, pero no restauró la función normal.[A1] El tratamiento de la epilepsia (cap. 372) y la espasticidad es beneficioso. Un electrocardiograma anual para vigilar la prolongación del QTc es apropiado. La muerte temprana es frecuente en los hombres hemicigotos. Las mujeres afectadas suelen vivir hasta bien entrada la mediana edad y más allá, aunque la información sobre la supervivencia pasada la mediana edad es limitada.

SÍNDROME DEL CROMOSOMA X FRÁGIL

El síndrome del cromosoma X frágil es otra causa genética frecuente de discapacidad intelectual. La mayoría de los casos se deben a repeticiones expandidas de trinucleótidos (CGG) en el primer exón del gen *FMRI* ligado al cromosoma X. Las personas con más de 200 repeticiones CGG tienen una alta probabilidad de presentar las manifestaciones clásicas del síndrome del cromosoma X frágil, mientras que los que tienen entre 55 y 200 repeticiones pueden permanecer asintomáticos o presentar un fenotipo más leve.[14] Del mismo modo, las mujeres portadoras suelen presentar síntomas cognitivos y conductuales menos graves.

Las personas afectadas presentan un fenotipo distintivo, caracterizado por macrocefalia, cara larga y estrecha, orejas prominentes, macrorquidia puberal y laxitud articular. Son frecuentes el deterioro cognitivo, el trastorno del espectro autista y el trastorno por déficit de atención. El diagnóstico se confirma mediante pruebas genéticas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Un pequeño ensayo aleatorizado reciente de trofinetida oral (70 mg/kg dos veces al día) arrojó resultados preliminares alentadores.[A2] La gravedad de las manifestaciones del síndrome del cromosoma X frágil varía, en parte debido al número de repeticiones CGG en una persona determinada. La mayoría de los hombres presentan una marcada disfunción cognitiva y conductual. Las mujeres que manifiestan la enfermedad suelen experimentar síntomas más leves que los pacientes masculinos. Los estudios longitudinales sugieren que el desarrollo cognitivo se estanca en la adolescencia y tiende a retroceder al alcanzar la edad adulta. El mecanismo de este declive se conoce solo parcialmente, y aún no está claro si la trofinetida puede evitarlo.

SÍNDROME DE DOWN (TRISOMÍA 21)

Con una frecuencia de 1 de cada 700 recién nacidos, el síndrome de Down es la anomalía cromosómica más común, así como la causa genética más frecuente de discapacidad intelectual.[15] Su incidencia aumenta con la edad materna avanzada en el momento de la concepción. El síndrome de Down es consecuencia de una duplicación completa o parcial del cromosoma 21. Aproximadamente el 95% de las personas con síndrome de Down presentan trisomía 21. Los casos restantes están relacionados con una translocación (4%) o un mosaicismo (1%) que afectan al cromosoma 21.

Las personas con síndrome de Down presentan un fenotipo característico (fig. 385-4), aunque tanto los hallazgos como su gravedad varían. Los recién nacidos suelen presentar hipotonía, cuello corto, inclinación de los ojos hacia arriba y un único pliegue profundo en las palmas de las manos. El retraso en los hitos motrices y cognitivos se manifiesta precozmente, y es característica la discapacidad intelectual variable, aunque la mayoría de los afectados cumplen la formación escolar, con las adaptaciones adecuadas, y manejan actividades de la vida diaria.

El síndrome de Down se asocia a diversas complicaciones, muchas de las cuales provocan disfunciones neurológicas. Las personas afectadas corren mayor riesgo de hipotiroidismo (cap. 207), epilepsia (cap. 372) y leucemia linfocítica aguda (cap. 168). Muchas personas con síndrome de Down presentan anomalías cardíacas congénitas (especialmente defectos del cojinete endocárdico, comunicaciones interauriculares y comunicaciones interventriculares; cap. 55), que a su vez implican riesgo de embolia cerebral y accidente cerebrovascular. El accidente cerebrovascular también puede derivarse de una vasculopatía carotídea progresiva (síndrome de *moyamoya*). Entre el 10 y el 20% de las personas con síndrome de Down presentan inestabilidad atloaxoidea, y alrededor de un tercio de estas personas desarrollan posteriormente una espondilosis cervical prematura, lo que aumenta aún más el riesgo de disfunción de la médula espinal. Entre el 1 y el 2% de las personas con síndrome de Down desarrollan disfunción sintomática de la médula espinal.

El gen que codifica la proteína precursora amiloide se encuentra en el cromosoma 21, y una mutación de este gen es responsable de una forma hereditaria de la enfermedad de Alzheimer (cap. 371). A los 40 años, muchas personas con síndrome de Down presentan placas cerebrales de β-amiloide y ovillos τ. Se calcula que el 30% de las personas con síndrome de Down desarrollan demencia a los 60 años, y el 50%, a los 70 años. El deterioro cognitivo basal de las personas con síndrome de Down puede dificultar el diagnóstico precoz de la demencia. Muchas personas no presentan inicialmente pérdida de memoria, sino disminución de la atención, pérdida de entusiasmo, cambios de comportamiento o retraimiento.

El diagnóstico suele ser clínicamente evidente, pero debe confirmarse mediante un análisis cromosómico.



FIGURA 385-4. Mujer joven con el aspecto facial característico del síndrome de Down.

TRATAMIENTO

Actualmente no existe ningún tratamiento dirigido para el síndrome de Down. No obstante, el pronóstico ha mejorado considerablemente gracias al mejor reconocimiento y tratamiento de afecciones como las cardiopatías congénitas, los defectos de la columna vertebral y la leucemia.[16] Se recomienda la detección de la inestabilidad de la columna cervical antes de la anestesia general y antes de permitir la participación en actividades que puedan agravar la inestabilidad atloaxoidea. Es importante eliminar las causas potencialmente tratables del cambio cognitivo, en particular el hipotiroidismo (cap. 207). Unos programas educativos adecuados, una buena atención médica y un entorno de apoyo permiten a la mayoría de los pacientes llevar una vida agradable.

TRASTORNOS NEUROCUTÁNEOS

Los síndromes neurocutáneos son trastornos congénitos, a menudo hereditarios, que presentan lesiones tanto de la piel como del sistema nervioso.[17] Aunque estos trastornos tienen hallazgos clínicos distintivos y mecanismos patógenos específicos (tabla 385-2), el término síndrome neurocutáneo ha persistido en parte porque facilita el reconocimiento de estas afecciones, en cualquier caso poco frecuentes.

COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA

La incidencia del complejo de esclerosis tuberosa es aproximadamente de 1 entre 6.000. El complejo de esclerosis tuberosa se hereda como rasgo autosómico dominante, aunque las mutaciones esporádicas están presentes hasta en el 75% de los pacientes afectados. Los dos genes del complejo de la esclerosis tuberosa son *TSC1* en 9q34.3 (que codifica la hamartina) y *TSC2* en 16p13.3 (que codifica la tuberina). Una mutación de cualquiera de estos genes conduce a la regulación positiva de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR), que promueve el crecimiento celular, la proliferación, la migración neuronal y la angiogenia.[18] Aunque las manifestaciones clínicas son similares, las mutaciones de *TSC2* tienden a causar un fenotipo más grave que las mutaciones de *TSC1*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Pueden verse afectados múltiples órganos, como el cerebro (tubérculos corticales, astrocitomas subependimarios de células gigantes), el corazón (rabdomiomas cardíacos), la piel (angiofibromas faciales, manchas hipomelanóticas [en «hoja de fresno»], parches de piel de zapa y fibromas ungueales), los riñones (angiomiolipomas renales), el ojo (hamartomas retinianos) y el pulmón (linfangioleiomiomatosis; cap. 78).[19] Las imágenes cerebrales suelen mostrar nódulos subependimarios y tubérculos corticales (fig. 385-5). Las manifestaciones del complejo de esclerosis tuberosa son muy variables, incluso entre los miembros afectados de una misma familia, y muchas de sus complicaciones están relacionadas con la edad. Los rabdomiomas cardíacos se presentan normalmente como insuficiencia cardíaca obstructiva en neonatos. Las convulsiones, a menudo espasmos infantiles, suelen comenzar durante el primer año de vida y luego persisten. La linfangioleiomiomatosis se presenta a menudo con neumotórax espontáneo (cap. 86) y, si no se trata, puede evolucionar a insuficiencia respiratoria. Es significativamente más frecuente en mujeres y suele permanecer asintomática hasta la adolescencia o la edad adulta.

El diagnóstico del complejo de esclerosis tuberosa suele deducirse de las manifestaciones clínicas (tabla 385-3), aunque las pruebas genéticas son útiles en los casos atípicos y para el asesoramiento genético.

TRATAMIENTO

Los inhibidores de mTOR everolimús y sirolimús han alterado drásticamente la evolución natural del complejo de esclerosis tuberosa. El everolimús (10 mg/día) reduce el tamaño de los angiomiolipomas en cerca del 40% de los pacientes tratados y el sirolimús (ajustado de 5 a 15 ng/ml) también reduce el tamaño de los astrocitomas subependimarios de células gigantes, al menos en un 50% en cerca de un tercio de los pacientes tratados.

Por desgracia, las lesiones vuelven a crecer rápidamente cuando se interrumpe la medicación. La rapamicina tópica reduce el tamaño de los angiofibromas faciales[A3] y la combinación tópica de rapamicina al 0,1% más calcitriol al 0,0003% puede ser incluso mejor.[A4] El sirolimús (bajo supervisión de un experto, con una dosis de mantenimiento típica para adultos de 2 mg/día) también está aprobado para su uso en personas con linfangioleiomiomatosis.

El everolimús está aprobado, asimismo, para el tratamiento de la epilepsia resistente al tratamiento debida al complejo de esclerosis tuberosa,[A5] aunque se utiliza con poca frecuencia, debido a su coste y a su eficacia limitada. Cada vez hay más pruebas que apoyan el inicio del tratamiento de la epilepsia relacionada con el complejo de esclerosis tuberosa, incluso antes de la aparición de crisis clínicas, para reducir la gravedad de la epilepsia y el deterioro cognitivo asociado.[A6] La vigabatrina se recomienda para el tratamiento inicial de los espasmos infantiles asociados al complejo de esclerosis

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 385-2 TRASTORNOS NEUROCUTÁNEOS SELECCIONADOS

TRASTORNO	HERENCIA	GEN/CROMOSOMA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Esclerosis tuberosa	AD	*TSC1*/9q34.4 *TSC2*/16p13.3	Cutáneas: manchas hipomelanóticas, angiofibromas faciales, fibromas periungueales, parche en piel de zapa, fibromas ungueales Neurológicas: epilepsia (a menudo espasmos infantiles), nódulos subependimarios múltiples, displasias corticales multifocales, deterioro cognitivo, trastorno del espectro autista, astrocitoma de células gigantes Otras: linfangioleiomiomatosis, angiomiolipomas renales, hamartomas retinianos, rabdomiomas cardíacos
Neurofibromatosis 1	AD	*NF1*/17q11.2	Cutáneas: manchas café con leche, lunares, neurofibromas cutáneos Neurológicas: trastornos del aprendizaje, trastorno por déficit de atención, vasculopatía cerebral, glioma del nervio óptico y otros tumores cerebrales Otras: nódulos de Lisch del iris, feocromocitoma, estenosis de la arteria renal, macrocefalia, anomalías esqueléticas
Neurofibromatosis 2	AD	*NF2*/22q12.2	Cutáneas: tumor intracutáneo en forma de placa; tumores nerviosos nodulares; manchas café con leche (en alrededor del 40%) Neurológicas: schwannomas bilaterales del par craneal VIII con sordera progresiva; otros tumores, incluidos meningiomas, ependimomas y astrocitomas Otras: cataratas
Síndrome de Sturge-Weber	Esporádica (MS)	*GNAQ*/9q21	Cutáneas: nevo en vino de Oporto facial superior Neurológicas: angioma leptomeníngeo, epilepsia, deterioro cognitivo variable Otras: glaucoma
Telangiectasia hemorrágica hereditaria (cap. 159)	AD	*ENG*/9q34.11 *ALK1*/12q13 Otros locus raros	Cutáneas: telangiectasias de la mucosa nasal, lengua, lóbulos de las orejas, extremidades Neurológicas: malformación arteriovenosa cerebral; embolia paradójica con accidente cerebrovascular; absceso cerebral Otras: fístulas arteriovenosas pulmonares; hemorragias nasales; hemorragia gastrointestinal
Ataxia-telangiectasia (cap. 231)	AR	*ATM*/11q22.3	Cutáneas: telangiectasias especialmente en la esclerótica, la cara y los huecos antecubital y poplíteo Neurológicas: ataxia progresiva de aparición temprana y apraxia oculomotora; aparición más tardía de corea y distonía Otras: deficiencia de inmunoglobulinas con infecciones frecuentes; riesgo de leucemia, linfoma y otros tumores malignos
Síndrome PHACES	Esporádica (probable MS)	Desconocida	Cutáneas: hemangiomas de cara y cuero cabelludo Neurológicas: anomalías cerebelosas; anomalías de las arterias cerebrales Otras: predominio femenino; anomalías del corazón, el ojo y el esternón
Seudoxantoma elástico (cap. 239)	AR	*ABCC6*/16p13.11	Cutáneas: lesiones amarillentas en forma de placa en el cuello, las axilas y las fosas poplítea o antecubital Neurológicas: vasculopatía cerebral con infartos únicos o múltiples, aneurismas intracraneales Otras: estrías retinianas angioides con hemorragia retiniana o desprendimiento de retina, hemorragia gastrointestinal
Melanosis neurocutánea	Esporádica (MS)	*NRAS*/1p13.2	Cutáneas: nevo melanocítico gigante, a menudo con nevos satélites que ocasionalmente sufren transformación a melanoma Neurológicas: melanosis del SNC, hipotonía y epilepsia ocasionales, melanoma poco frecuente
Incontinencia pigmentaria	XLD	*IKBKG/Xq28*	Cutáneas: erupción vesicular inflamatoria (neonatos) que evoluciona a lesiones verrugosas y, después, a un patrón de hiperpigmentación jaspeada «en remolino» en pacientes de más edad Neurológicas: accidentes cerebrovasculares neonatales recurrentes con encefalomalacia quística, epilepsia variable y deterioro cognitivo Otras: anomalías dentales, cabello fino, cambios vasculares retinianos y riesgo de desprendimiento de retina
Enfermedad de Menkes	XLR	*ATP7A/Xq21.1*	Cutáneas: cabello escaso y frágil con un característico aspecto ensortijado Neurológicas: encefalopatía epiléptica grave y deterioro cognitivo profundo Otras: tortuosidad arterial, retraso del crecimiento

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; MS, mosaicismo somático; PHACES, malformaciones de la fosa posterior, hemangiomas de la cara y el cuero cabelludo, anomalías arteriales (vasos cerebrales o cervicales), anomalías cardíacas, anomalías oculares, anomalías esternales; SNC, sistema nervioso central; XLD, dominante ligada al cromosoma X; XLR, recesiva ligada al cromosoma X.

tuberosa. Si la aparición de convulsiones puede localizarse en una o dos zonas de displasia cortical, la resección quirúrgica es a veces eficaz.

NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 1

La neurofibromatosis de tipo 1 es un trastorno autosómico dominante con una prevalencia de 1 de cada 3.000 nacimientos. Casi el 50% de los casos surgen de mutaciones esporádicas. El gen *NF1* (cromosoma 17q11.2) expresa la neurofibromina, una proteína supresora de tumores. La pérdida de expresión de la neurofibromina conduce a una desregulación del crecimiento y la diferenciación celular.[20] No existe una correlación genotipo-fenotipo sostenida.

Alrededor del 50% de los pacientes afectados tienen problemas de aprendizaje. Los neurofibromas subcutáneos pueden desfigurar y ser dolorosos. Los pacientes presentan neurofibromas plexiformes, displasia tibial y vasculopatía. Los afectados también corren mayor riesgo de padecer tumores malignos de la vaina nerviosa periférica y gliomas del sistema nervioso central, así como otros tumores, con un riesgo de cáncer a lo largo de la vida del 60%. Otras manifestaciones son el trastorno por déficit de atención, la macrocefalia y la epilepsia. Entre las complicaciones importantes figuran la escoliosis, los neurofibromas gastrointestinales, los feocromocitomas (cap. 209) y la estenosis de la arteria renal (cap. 110).

Los criterios para el diagnóstico de la neurofibromatosis de tipo 1 incluyen dos o más de los siguientes: 1) seis o más manchas café con leche (fig. 385-6) de más de 5 mm en pacientes prepuberales o de más de 15 mm en personas pospuberales; 2) dos o más neurofibromas (fig. 385-7) de cualquier tipo o un neurofibroma plexiforme; 3) lunares axilares o inguinales; 4) displasia del hueso esfenoides; 5) glioma del nervio óptico; 6) nódulos de Lisch (hamartomas pigmentados en el iris), y 7) antecedentes familiares de neurofibromatosis de tipo 1. El análisis mutacional no es necesario para el diagnóstico, aunque puede ser útil en personas con manifestaciones menos graves o atípicas.

TRATAMIENTO

Muchas personas con neurofibromatosis de tipo 1 no requieren tratamiento y muchas otras solo lo necesitan para síntomas de bajo nivel. Sin embargo, todos los pacientes requieren una vigilancia periódica, debido a los riesgos asociados (tabla 385-4). Se recomienda asesoramiento genético para todos los pacientes y sus familias.

La cirugía puede tener éxito en las lesiones subcutáneas, intraespinales o intracraneales. El inhibidor de MEK selumetinib (25 mg/m^2 dos veces al día en ciclos de 28 días)[21] puede reducir el tamaño de los neurofibromas plexiformes inoperables.[A7] Los gliomas del nervio óptico se tratan con cisplatino o temozolomida. La radioterapia no se recomienda. El selumetinib y otros inhibidores de MEK también se han mostrado prometedores en personas con astrocitomas de bajo grado, neurofibromas medulares e incluso disfunción cognitiva.[22]

NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 2

La neurofibromatosis de tipo 2 se hereda como rasgo autosómico dominante y se da aproximadamente en 1 de cada 50.000 personas, con inicio clínico generalmente en adultos jóvenes. Aunque está clasificada como un subtipo de neurofibromatosis y suele incluirse entre los trastornos neurocutáneos, la neurofibromatosis de tipo 2 se parece poco a la neurofibromatosis de tipo 1. El gen *NF2,* situado en el cromosoma 22q, codifica la merlina, una proteína del citoesqueleto. La mayoría de los pacientes acaban desarrollando schwannomas bilaterales del par craneal VIII (fig. 385-8), aunque estos tumores suelen comenzar como lesiones unilaterales. Los meningiomas múltiples también son frecuentes,[23] mientras que los ependimomas y los gliomas se dan con menos frecuencia.

Las lesiones cutáneas están presentes en una minoría de pacientes con neurofibromatosis de tipo 2, y el diagnóstico se basa en los siguientes criterios: 1) tumores bilaterales del par craneal VIII detectados mediante RM; 2) un familiar con neurofibromatosis de tipo 2 o schwannoma unilateral del par craneal VIII, y 3) opacidades subcapsulares posteriores juveniles del cristalino.

TRATAMIENTO

La extirpación de los schwannomas y otros tumores suele estar indicada, aunque la preservación de la audición es un reto en este contexto, incluso con cirugía temprana. El bevacizumab (un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular a 5 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas) mejora la audición en algunos pacientes que padecen schwannomas vestibulares, pero su papel sigue siendo incierto.[24] El asesoramiento genético familiar suele ser útil.

SÍNDROME DE STURGE-WEBER

El síndrome de Sturge-Weber se caracteriza por un nevo vascular facial superior (mancha en vino de Oporto; fig. 385-9), un angioma leptomeníngeo y anomalías oculares variables (glaucoma y hemangioma coroideo). El trastorno se produce esporádicamente aproximadamente en 1 de cada 20.000 nacimientos. El síndrome es el resultado de una mutación somática de *GNAQ* en el cromosoma 9q21.[25]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Sturge-Weber son muy variables. Solo las personas con una mancha de vino de Oporto en la parte superior de la cara y la zona periorbitaria desarrollan angioma leptomeníngeo, en tanto que solo alrededor del 15% de las personas con un nevo en la parte superior de la cara presentan afectación cerebral. El glaucoma puede producirse incluso en ausencia de afectación neurológica. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes incluyen epilepsia de inicio focal y deterioro cognitivo variable. Entre los rasgos menos comunes se incluyen hemiparesia, hemianopsia u otros hallazgos focales. El depósito de calcio en las capas corticales cerebrales explica el clásico patrón radiográfico de calcificación «en tranvía» del síndrome de Sturge-Weber, aunque este hallazgo suele estar ausente, especialmente en lactantes.

El diagnóstico del síndrome de Sturge-Weber se basa en los hallazgos clínicos, porque la mutación somática del gen en mosaico no es detectable en las pruebas genéticas

TABLA 385-3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL COMPLEJO DE LA ESCLEROSIS TUBEROSA

Segura: dos características mayores o una mayor más dos menores
Probable: una característica mayor más una característica menor
Posible: una característica mayor o dos o más características menores

CARACTERÍSTICAS MAYORES
Angiofibromas faciales o placa en la frente
Fibromas ungueales o periungueales no traumáticos
Más de tres manchas hipomelanóticas (manchas en hoja de fresno)
Parche de piel de zapa (nevo del tejido conectivo)
Hamartomas nodulares retinianos múltiples
Tubérculos corticales
Nódulo subependimario
Astrocitoma subependimario de células gigantes
Rabdomioma cardíaco, único o múltiple
Linfangiomiomatosis
Angiomiolipoma renal
CARACTERÍSTICAS MENORES
Piqueteado múltiple del esmalte dental
Pólipos rectales hamartomatosos
Quistes óseos
Líneas radiales de migración en la sustancia blanca cerebral
Fibromas gingivales
Hamartoma no renal
Parches retinianos acrómicos
Lesiones cutáneas en «confeti»
Quistes renales múltiples

Reproducido con autorización a partir de Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al. Updated international tuberous sclerosis complex diagnostic criteria and surveillance and management recommendations. *Pediatr Neurol.* 2021;123:50-66.

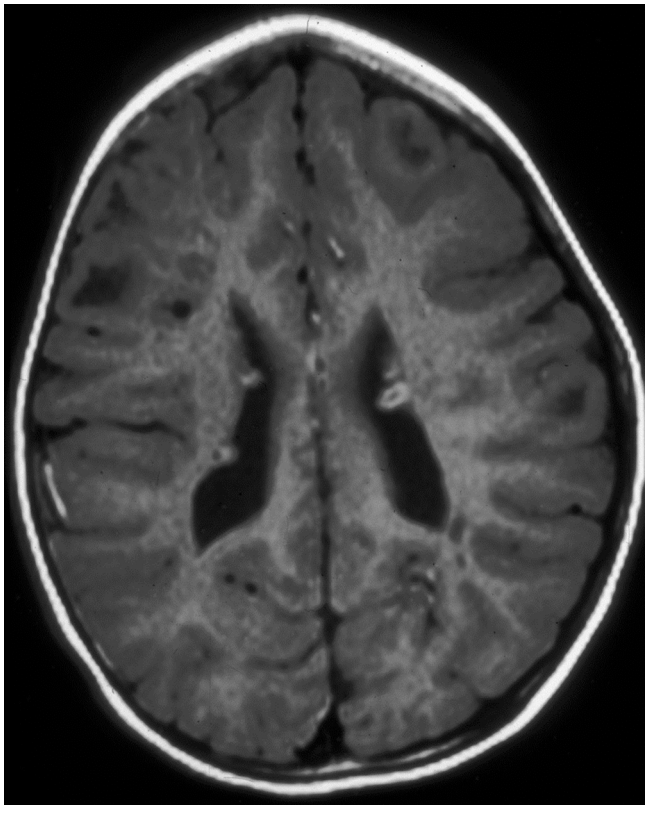

FIGURA 385-5. Resonancia magnética que muestra nódulos subependimarios y múltiples tubérculos corticales en un paciente con complejo de esclerosis tuberosa.



FIGURA 385-6. Manchas café con leche en un niño con neurofibromatosis de tipo 1. Obsérvese también la presencia de pecas axilares.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 385-7. **Neurofibromas múltiples que cubren la espalda de un paciente con neurofibromatosis de tipo 1.**



FIGURA 385-8. **Schwannomas bilaterales del par craneal VIII *(flechas)* debidos a neurofibromatosis de tipo 2.**

TABLA 385-4 VIGILANCIA RECOMENDADA EN PACIENTES CON NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 1

Exploración física anual por un médico que esté familiarizado con el paciente y con la enfermedad
Exploración oftalmológica anual en la primera infancia y, con menor frecuencia, en niños mayores y en adultos
Valoración regular del desarrollo mediante cuestionarios de cribado (en la infancia)
Control regular de la presión arterial
Otros estudios solo en función de los síntomas o signos clínicamente aparentes
Control de los pacientes con anomalías de los sistemas nervioso central, esquelético o cardiovascular por un especialista apropiado

Adaptado de Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, et al. Health supervision for children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics.* 2019;143:e20190660.



FIGURA 385-9. **Síndrome de Sturge-Weber.** **Este hombre presenta un hemangioma capilar clásico, que afecta a la cara derecha y se extiende posteriormente por debajo de la línea del cabello. El hemangioma suele engrosarse a medida que el paciente envejece y da lugar al aspecto nodular que se muestra aquí.**

basadas en la sangre. El nevo facial superior es evidente al nacer. La neuroimagen puede identificar la afectación cerebral antes de la aparición de los síntomas neurológicos. La tomografía computarizada muestra la calcificación cerebral, aunque la RM con contraste detecta con mayor fiabilidad la lesión vascular intracraneal.

TRATAMIENTO

Los tratamientos con láser pueden hacer que el nevo sea menos evidente. La detección periódica del glaucoma es esencial, incluso en la edad adulta. Es probable que la epilepsia no controlada contribuya al deterioro cognitivo a largo plazo; si los fármacos antiepilépticos son ineficaces, puede considerarse la escisión quirúrgica de la región epileptógena.

PRONÓSTICO

El pronóstico de las personas con síndrome de Sturge-Weber varía en función de la gravedad de sus manifestaciones. Los pacientes con un buen control de las convulsiones y una cognición casi normal presentan una función normal y pueden tener una esperanza de vida estándar. Las personas con epilepsia resistente al tratamiento y discapacidad intelectual grave, por el contrario, tienen una esperanza de vida más corta, aunque pueden vivir hasta bien entrada la edad adulta.

ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU

La enfermedad de von Hippel-Lindau es un trastorno autosómico dominante producido por un supresor tumoral *(VHL)* defectivo en el cromosoma 3p25-p26.[26] Las manifestaciones clínicas, que suelen comenzar en la tercera o cuarta década de vida, incluyen angiomas retinianos (con inflamación y desprendimiento de retina), hemangioblastomas encefálicos (normalmente cerebelosos) y de la médula espinal, angiomas hepáticos y renales, carcinomas de células renales (cap. 182), feocromocitomas (cap. 209), tumores del saco endolinfático, y quistes de páncreas, riñón, hígado y epidídimo. Los síntomas retinianos y cerebelosos (cefalea, vértigo, vómitos, ataxia y dismetría) son frecuentes.

El diagnóstico clínico se establece en función de la presencia de más de un hemangioblastoma cerebral, un hemangioblastoma con manifestaciones viscerales de la enfermedad o una manifestación de la enfermedad, junto con antecedentes familiares conocidos. Las pruebas genéticas detectan las mutaciones del gen *VHL* en casi todos los pacientes afectados.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Douglas WR, Van Mieghem T, Langlois S, et al. Guideline no. 410: prevention, screening, diagnosis, and pregnancy management for fetal neural tube defects. *J Obstet Gynaecol Can*. 2021;43 124-139.e8.
2. Schindelmann KH, Paschereit F, Steege A, et al. Systematic classification of spina bifida. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2021;80:294-305.
3. Iskandar BJ, Finnell RH. Spina bifida. *N Engl J Med*. 2022;387:444-50.
4. Khalsa SSS, Geh N, Martin BA, et al. Morphometric and volumetric comparison of 102 children with symptomatic and asymptomatic Chiari malformation type 1. *J Neurosurg Pediatr*. 2018;26:341-57.
5. Dantas FLR, Dantas F, Caires AC, et al. Natural history and conservative treatment options in Chiari malformation type I in adults: a literature update. *Cureus*. 2020;12:e12050.
7. Menezes AH, Seaman SC, Iii MAH, et al. Tethered spinal cord syndrome in adults in the MRI era: recognition, pathology, and long-term objective outcomes. *J Neurosurg Spine*. 2021;19:1-13.
8. Flint G. Syringomyelia: diagnosis and management. *Pract Neurol*. 2021;21:403-11.
9. Ward DJ, Connolly DJA, Griffiths PD. Review of the MRI brain findings of septo-optic dysplasia. *Clin Radiol*. 2021;76:160.
10. Hofman J, Hutny M, Sztuba K, et al. Corpus callosum agenesis: an insight into the etiology and spectrum of symptoms. *Brain Sci*. 2020;10:625.
11. Srivastava S, Lewis SA, Cohen JS, et al. Molecular diagnostic yield of exome sequencing and chromosomal microarray in cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2022;79:1287-95.
12. Demont A, Gedda M, Lager C, et al. Evidence-based, implementable motor rehabilitation guidelines for individuals with cerebral palsy. *Neurology*. 2022;99:283-97.
13. Hirota T, King BH. Autism spectrum disorder: a review. *JAMA*. 2023;329:157-68.
14. Sandweiss AJ, Brandt VL, Zoghbi HY. Advances in understanding of Rett syndrome and MECP2 duplication syndrome: prospects for future therapies. *Lancet Neurol*. 2020;19:689-98.
15. Salcedo-Arellano MJ, Dufour B, McLennan Y, et al. Fragile X syndrome and associated disorders: clinical aspects and pathology. *Neurobiol Dis*. 2020;136:104740.
16. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, et al. Down syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:9.
17. Bull MJ. Down syndrome. *N Engl J Med*. 2020;382:2344-52.
18. Rosser T. Neurocutaneous disorders. *Continuum (Minneap Minn)*. 2018;24:96-129.
19. Islam MP. Tuberous sclerosis complex. *Semin Pediatr Neurol*. 2021;37:100875.
20. Northrup H, Aronow ME, Bebin EM, et al. Updated international tuberous sclerosis complex diagnostic criteria and surveillance and management recommendations. *Pediatr Neurol*. 2021;123:50-66.
21. Wilson BN, John AM, Handler MZ, et al. Neurofibromatosis type 1: new developments in genetics and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:1667-76.
22. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, et al. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. *N Engl J Med*. 2020;382:1430-42.
23. Anderson MK, Johnson M, Thornburg L, et al. A review of selumetinib in the treatment of neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *Ann Pharmacother*. 2022;56:716-26.
24. Bachir S, Shah S, Shapiro S, et al. Neurofibromatosis type 2 (NF2) and the implications for vestibular schwannoma and meningioma pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22:690.
25. Tamura R, Toda M. A critical overview of targeted therapies for vestibular schwannoma. *Int J Mol Sci*. 2022;23:5462.
26. Perlman S. Von Hippel-Lindau disease and Sturge-Weber syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2018;148:823-6.
27. Curatolo P, Specchio N, Aronica E. Advances in the genetics and neuropathology of tuberous sclerosis complex: edging closer to targeted therapy. *Lancet Neurol*. 2022;21:843-56.
28. Jonasch E, McCutcheon IE, Gombos DS, et al. Pazopanib in patients with von Hippel-Lindau disease: a single-arm, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:1351-9.
29. Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, et al. Belzutifan for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. *N Engl J Med*. 2021;385:2036-46.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO

La vigilancia recomendada incluye un examen oftalmológico anual, el control anual de la presión arterial, el cribado del feocromocitoma (cap. 209) cada 5 años en familias afectadas y un examen ecográfico abdominal anual a partir de los 16 años. El tratamiento es sintomático para los desprendimientos de retina. Los tumores encefálicos (cap. 175), carcinomas de células renales (cap. 182), feocromocitomas (cap. 209), tumores del epidídimo (cap. 185) y tumores del saco endolinfático deben tratarse con cirugía, aunque los tumores del sistema nervioso central más pequeños pueden tratarse mediante bisturí γ. El pazopanib (un inhibidor de la tirosina cinasa que inhibe la angiogenia), en dosis de 800 mg al día, puede ser útil en pacientes que presentan lesiones progresivas,[27] y el belzutifán (120 mg al día) se ha mostrado prometedor para tratar los carcinomas de células renales en este síndrome.[28]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Glaze DG, Neul JL, Kaufmann WE, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of trofinetide in pediatric Rett syndrome. *Neurology*. 2019;92:e1912-25.

A2. Berry-Kravis E, Horrigan JP, Tartaglia N, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study of trofinetide in the treatment of fragile X syndrome. *Pediatr Neurol*. 2020;110:30-41.

A3. Koenig MK, Bell CS, Hebert AA, et al. Efficacy and safety of topical rapamycin in patients with facial angiofibromas secondary to tuberous sclerosis complex: the TREATMENT randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2018;154:773-80.

A4. Chen PL, Hong JB, Shen LJ, et al. The efficacy and safety of topical rapamycin-calcitriol for facial angiofibromas in patients with tuberous sclerosis complex: a prospective, double-blind, randomized clinical trial. *Br J Dermatol*. 2020;183:655-63.

A5. French JA, Lawson JA, Yapici Z, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2016;388:2153-63.

A6. Kotulska K, Kwiatkowski DJ, Curatolo P, et al. Prevention of epilepsy in infants with tuberous sclerosis complex in the EPISTOP trial. *Ann Neurol*. 2021;89:304-14.

A7. Weiss BD, Wolters PL, Plotkin SR, et al. NF106: a neurofibromatosis clinical trials consortium phase II trial of the MEK inhibitor mirdametinib (PD-0325901) in adolescents and adults with NF1-related plexiform neurofibromas. *J Clin Oncol*. 2021;39:797-806.

386

TRASTORNOS AUTÓNOMOS

EDUARDO E. BENARROCH Y ROY FREEMAN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

TRASTORNOS AUTÓNOMOS SISTÉMICOS

DEFINICIÓN

La disfunción autónoma, que es una causa importante de discapacidad, acompaña a muchas enfermedades que afectan al sistema nervioso central o periférico. Puede manifestarse como insuficiencia autónoma o como hiperactividad autónoma, puede ser generalizada o focal, y puede tener un perfil temporal subagudo, crónico progresivo o intermitente.[1] El pronóstico de los trastornos autónomos depende de la enfermedad subyacente.

EPIDEMIOLOGÍA

Las causas más comunes de insuficiencia autónoma son los trastornos neurodegenerativos y las neuropatías autónomas. La atrofia multisistémica (caps. 378 y 379), que es el trastorno neurodegenerativo central más común asociado a una insuficiencia autónoma grave,[2] tiene una incidencia estimada de 0,6 por cada 100.000 personas al año y una prevalencia de 3 por cada 100.000 en personas mayores de 50 años. La insuficiencia autónoma también puede producirse en otras enfermedades neurodegenerativas centrales, como la enfermedad de Parkinson (cap. 378) y la demencia con cuerpos de Lewy (cap. 371), asociadas al depósito de la proteína α-sinucleína.

En términos comparativos, la causa más común de neuropatía autónoma en el mundo desarrollado es la diabetes mellitus[3] (cap. 210), pero también se observan enfermedades neurodegenerativas periféricas clínicamente importantes con depósito de amiloide (cap. 174), así como neuropatías hereditarias (cap. 388). Después de 10 años con diabetes de tipo 2 (cap. 210), el deterioro autónomo se detecta por una variabilidad anormal de la frecuencia cardíaca en el 65% de los pacientes y la hipotensión ortostática se observa aproximadamente en el 25% de los casos. La incidencia de la amiloidosis de cadenas ligeras (AL) (cap. 174) es aproximadamente de 12 casos por millón de personas al año, con una prevalencia estimada de 30.000 a 45.000 casos por millón de personas. La afectación de los nervios periféricos se produce en el 22% de los casos.[4] La incidencia de la amiloidosis de amiloide por transtirretina (ATTR) variante se estima en 0,3 casos por millón de personas al año, con una prevalencia estimada de 5,2 casos por millón. Aunque poco frecuente, una causa importante de neuropatía autónoma hereditaria es la neuropatía sensitiva y autónoma hereditaria de tipo III (HSAN-III), también conocida como disautonomía familiar o síndrome de Riley-Day. Este trastorno autosómico recesivo se observa principalmente en niños judíos asquenazíes, con una incidencia de 1 de cada 3.700 nacidos vivos y una frecuencia de portadores de 1 de cada 32 personas en esta población.

BIOPATOLOGÍA

Los tres componentes del sistema autónomo son los sistemas nerviosos simpático, parasimpático y entérico.[5] Las descargas simpática y parasimpática están mediadas por neuronas preganglionares situadas en la médula espinal o el tronco encefálico, así como por neuronas que se localizan en los ganglios autónomos y se proyectan a los órganos diana. Las neuronas preganglionares activan las neuronas ganglionares autónomas liberando acetilcolina, que actúa a través de los receptores nicotínicos de la acetilcolina de tipo ganglionar. La descarga simpática depende de neuronas preganglionares que se localizan en los segmentos T1-L2 de la médula espinal y que activan neuronas en los ganglios paravertebrales y prevertebrales, así como en la médula suprarrenal. La división simpática es fundamental para el mantenimiento de la presión arterial, la regulación del flujo sanguíneo regional, la termorregulación, la respuesta al ejercicio, el equilibrio homeostático y los factores estresantes externos.[6] El principal neurotransmisor simpático, que es la noradrenalina, actúa a través de los receptores α1, para provocar vasoconstricción, dilatación pupilar y contracción del músculo liso en el músculo detrusor de la vejiga y los conductos deferentes; de los receptores β1, para provocar estimulación cardíaca (taquicardia y aumento del volumen sistólico), y de los receptores β2, para inducir relajación del músculo liso vascular y visceral. La descarga simpática a las glándulas sudoríparas está mediada por la acetilcolina que actúa a través de los receptores muscarínicos M3.

La descarga parasimpática es fundamental para el control reflejo de los órganos a través de sus efectos sobre los ganglios locales que están cerca o dentro del órgano diana. La descarga del núcleo de Edinger-Westphal, mediada por el nervio oculomotor a través del ganglio ciliar, controla la acomodación y el reflejo pupilar a la luz. Las descargas del complejo nuclear salival, mediadas por los nervios faciales y glosofaríngeos a través de los ganglios esfenopalatinos, submaxilares, submandibulares y óticos, controlan el lagrimeo y la salivación. El nervio vago proporciona la descarga parasimpática preganglionar más extendida a los ganglios respiratorios, cardíacos y entéricos locales. El núcleo motor dorsal del vago controla la motilidad y la secreción en los tractos respiratorio y digestivo, y también contribuye al control del corazón. Las neuronas situadas en el núcleo ambiguo proporcionan una descarga vagal al corazón (descarga cardiovagal), que es fundamental para el control latido a latido de la frecuencia cardíaca. Las descargas vagales inhiben la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular a través de los receptores M2. La descarga parasimpática también está mediada por neuronas no colinérgicas, que desencadenan la relajación del músculo liso y la vasodilatación, principalmente a través de la liberación de óxido nítrico y polipéptido intestinal vasoactivo.

El núcleo preganglionar sacro inerva los órganos pélvicos y favorece la contracción del detrusor vesical para la micción, la contracción rectal para la defecación y la vasodilatación de los tejidos eréctiles. El sistema nervioso entérico media los reflejos locales de peristaltismo y secreción, tanto de forma independiente como bajo modulación simpática y parasimpática. El neurotransmisor primario de la mayoría de las neuronas parasimpáticas y entéricas es la acetilcolina, que actúa a través de los receptores M3, que, a su vez, promueven la contracción del músculo liso y la secreción glandular.

Los dos elementos principales que regulan la descarga simpática y parasimpática son, por una parte, los reflejos desencadenados por los nervios aferentes viscerales y, por otra, la influencia moduladora descendente del hipotálamo y el tronco encefálico. El reflejo barorreceptor (barorreflejo) es un mecanismo de retroalimentación, esencial para amortiguar los cambios en la presión arterial. Los estímulos de entrada procedentes del seno carotídeo y de los barorreceptores del cayado aórtico, activados por un aumento de la presión diferencial, llegan al núcleo del tracto solitario, que desencadena dos respuestas que reducen la presión arterial: la activación de la descarga vagal al corazón, inductora de disminución de la frecuencia cardíaca, y la inhibición de la descarga simpática a los vasos sanguíneos esplácnicos y musculares, generadora de disminución de la resistencia periférica total. Al ponerse de pie, la descarga de los barorreceptores desencadena una vasoconstricción mediada simpáticamente, que limita la acumulación venosa en el abdomen y las extremidades inferiores. El fallo de esta respuesta vasoconstrictora

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

simpática barorrefleja eferente da lugar a hipotensión ortostática neurógena (cap. 49). Las causas principales son las lesiones que afectan a las neuronas simpaticoexcitatorias de la médula ventrolateral rostral, las neuronas simpáticas preganglionares y/o las neuronas ganglionares noradrenérgicas o sus axones y los trastornos que afectan a la síntesis de noradrenalina (p. ej., la deficiencia de dopamina β-hidroxilasa) o al bloqueo del receptor α1.

La descarga simpática a la piel es fundamental para la sudoración termorreguladora en respuesta al calor y para la vasoconstricción en respuesta al frío. Las lesiones que afectan a la vía descendente desde el hipotálamo a la columna celular intermediolateral, a las neuronas simpáticas colinérgicas o a sus axones, o que provocan el bloqueo de los receptores muscarínicos, alteran la sudoración, con el consiguiente desarrollo de anhidrosis e intolerancia al calor.

La insuficiencia parasimpática craneal se manifiesta con una respuesta pupilar alterada a la luz, así como con alteración del lagrimeo y la salivación. Las causas incluyen afectación de determinados pares craneales y de las neuronas ganglionares parasimpáticas, o el bloqueo de los receptores muscarínicos.

El nervio vago se ve afectado con frecuencia en las neuropatías dependientes de la longitud. La alteración vagal afecta principalmente a la motilidad gastrointestinal superior y al control latido a latido de la frecuencia cardíaca. El núcleo preganglionar sacro, que promueve la contracción del detrusor vesical o de los esfínteres rectales, participa en interacciones inhibitorias recíprocas con el núcleo de Onuf, localizado en los niveles S1-S3, y que inerva el esfínter externo y el suelo pélvico. Estas interacciones, controladas por estímulos de entrada descendentes procedentes de la protuberancia, permiten coordinar la contracción de la vejiga o el recto y la relajación del esfínter externo. La vejiga neurógena (cap. 115) puede manifestarse con hiperactividad del detrusor, disinergia detrusor-esfínter o actividad del detrusor con retención urinaria, dependiendo del nivel de la lesión.

La motilidad intestinal implica reflejos peristálticos mediados por el sistema nervioso entérico, bajo modulación excitatoria parasimpática e inhibitoria simpática. Los trastornos que afectan a los ganglios entéricos o a su control extrínseco provocan principalmente estreñimiento (cap. 118), pero en ocasiones se asocian a diarrea (cap. 126) e incontinencia fecal (cap. 131).

Patogenia

Los trastornos autónomos, que pueden afectar a los sistemas nerviosos simpático, parasimpático o entérico, de forma aislada o en diversas combinaciones, se clasifican en función de su localización y del sustrato patológico subyacente (tabla 386-1). Las principales causas de los trastornos autónomos incluyen las sinucleinopatías neurodegenerativas, las ganglionopatías autónomas, las neuropatías periféricas de fibras pequeñas y las lesiones focales.

Las sinucleinopatías neurodegenerativas, que pueden manifestarse con una pronunciada insuficiencia autónoma progresiva,[7] incluyen la atrofia multisistémica, la enfermedad de Parkinson (cap. 378) y la demencia con cuerpos de Lewy (cap. 371). Estas afecciones se caracterizan por acumulación de agregados de α-sinucleína anormalmente mal plegados, que se propagan de forma similar a los priones entre las células vecinas, lo que conduce a una enfermedad progresiva en los sistemas nerviosos central y periférico.

Un segundo grupo importante de trastornos asociados a insuficiencia autónoma generalizada son las ganglionopatías autoinmunitarias.[8] Los daños en los ganglios autónomos, que son una de las principales dianas de los trastornos autoinmunitarios, producen una insuficiencia autónoma subaguda y generalizada. El ejemplo prototípico es la ganglionopatía autónoma autoinmunitaria, causada por anticuerpos dirigidos contra los receptores nicotínicos de acetilcolina de tipo ganglionar y que afecta a la transmisión en los ganglios simpáticos, parasimpáticos y entéricos.[9]

El tercer gran grupo de trastornos asociados a la insuficiencia autónoma son las neuropatías de fibras pequeñas[10] (cap. 388), que afectan a los axones no mielinizados y mielinizados pequeños que proceden de los nociceptores, así como a las neuronas ganglionares autónomas. El deterioro autónomo se asocia comúnmente con dolor neuropático y pérdida de sensibilidad al dolor y a la temperatura. Algunas de estas neuropatías autónomas son hereditarias, como la polineuropatía hereditaria por amiloidosis relacionada con la transtirretina (hATTR) (antes conocida como polineuropatía amiloide familiar), que se debe a mutaciones del gen de la transtirretina *(TTR)* (cap. 174). Ejemplos menos frecuentes son las neuropatías sensitivas y autónomas hereditarias (HSAN), como la HSAN de tipo III (disautonomía familiar) asociada a mutaciones del gen *ELP1/IKBKAP;* las canalopatías de sodio, como las asociadas a variantes en los genes que codifican los canales de sodio $Na_V1.7$ *(SCN9A),* y la enfermedad de Fabry, asociada a mutaciones del gen *GLA* que codifica la α-galactosidasa (cap. 192). Los trastornos focales que afectan al sistema nervioso central o periférico pueden producir manifestaciones autónomas locales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas clásicas de los trastornos autónomos están relacionadas con la insuficiencia autónoma, pero otros tipos de disfunción autónoma pueden dominar el cuadro clínico.

TABLA 386-1 CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS AUTÓNOMOS

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Trastornos neurodegenerativos (sinucleinopatías)
Atrofia multisistémica
Enfermedad de Parkinson
Demencia con cuerpos de Lewy
Encefalitis autoinmunitaria
Trastornos cerebrales focales
Traumatismo craneoencefálico
Accidente cerebrovascular insular
Convulsiones del lóbulo temporal
Trastornos hipotalámicos
Encefalopatía de Wernicke
Accidente cerebrovascular del tronco encefálico
Siringobulbia
Trastornos focales de la médula espinal
Lesión medular espinal
Esclerosis múltiple
Neuromielitis óptica
Siringomielia
GANGLIONOPATÍAS
Insuficiencia autónoma pura
Ganglionopatías autoinmunitarias
Ganglionopatía autónoma autoinmunitaria
Ganglionopatía paraneoplásica
Síndrome de Sjögren
NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS
Neuropatías autoinmunitarias
Neuropatía sensitiva y autónoma autoinmunitaria
Síndrome de Guillain-Barré
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton
Neuropatía autónoma diabética
Neuropatía autónoma diabética generalizada
Neuropatía inducida por el tratamiento
Neuropatía amiloide
Amiloidosis de cadenas ligeras (AL)
Neuropatía amiloide hereditaria, incluida la amiloidosis ATTRh
Neuropatías hereditarias
Neuropatías sensitivas y autónomas hereditarias (HSAN)
Canalopatías de sodio
Enfermedad de Fabry
Neuropatías metabólicas
Deficiencia de tiamina
Deficiencia de vitamina B_{12}
Neuropatías tóxicas
Alcohol
Agentes quimioterápicos (p. ej., vincristina, taxanos, bortezomib)
Hidrocarburos, disolventes orgánicos
Neuropatías infecciosas
Virus de la inmunodeficiencia humana
Enfermedad de Chagas
Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2)
TRASTORNOS SELECTIVOS DE LA DESCARGA
Síndrome de Horner
Pupila de Adie
Síndrome del arlequín
Cefalalgia trigémino-autónoma
Síndrome de Ross
Hiperhidrosis esencial
Anhidrosis idiopática crónica
Síndrome de dolor regional complejo
INTOLERANCIA ORTOSTÁTICA SIN INSUFICIENCIA AUTÓNOMA
Síndrome de taquicardia postural
Síncope reflejo (vasovagal)

Insuficiencia autónoma

La manifestación más incapacitante de la insuficiencia autónoma es la hipotensión ortostática, definida como reducción prolongada de la presión arterial sistólica de al menos 20 mmHg o reducción de la presión arterial diastólica de al menos 10 mmHg, normalmente en los primeros 3 min de estar de pie o de una inclinación de la cabeza hacia arriba en una prueba de mesa basculante.[11] La hipotensión ortostática indica hipovolemia, alteración de la vasoconstricción periférica o ambas. Los síntomas reflejan hipoperfusión del cerebro (aturdimiento, ralentización cognitiva, síncope), la retina (visión borrosa o atenuada), los músculos de la parte superior del cuerpo

(«dolor de percha»), los pulmones (disnea debida a la hipoperfusión apical) y, en ocasiones infrecuentes, el corazón (angina de pecho). Estos síntomas suelen ser más graves por la mañana y empeoran durante el ejercicio, después de las comidas (hipotensión postprandial), debido a la vasodilatación esplácnica, al exponerse al calor (debido a la vasodilatación cutánea) y con el reposo prolongado en cama, que provoca un desacondicionamiento físico. Los pacientes con deterioro cognitivo pueden no identificar con precisión los síntomas de hipoperfusión de órganos. La hipertensión en decúbito supino, definida como una presión arterial sistólica igual o superior a 140 mmHg y/o una presión arterial diastólica igual o superior a 90 mmHg, medidas tras al menos 5 min de reposo en posición de decúbito supino, se produce aproximadamente en el 50% de los pacientes con hipotensión ortostática neurógena (cap. 64). La hipertensión supina favorece la natriuresis nocturna, provocando una hipovolemia intravascular, que predispone a un ortostatismo sintomático por la mañana.

Una segunda manifestación importante de la insuficiencia simpática es la anhidrosis generalizada, que produce intolerancia al calor, manifestada con aturdimiento, astenia y rubor facial al exponerse a un ambiente caluroso. La anhidrosis en los pies y las manos se produce en las neuropatías periféricas de fibras pequeñas, mientras que la anhidrosis parcheada, no dependiente de la longitud en el tronco y las extremidades, se produce en las ganglionopatías autónomas. La anhidrosis focal o regional se asocia a hiperhidrosis compensatoria, adyacente o distante a las zonas de anhidrosis y que lleva a los pacientes a requerir atención médica.

La insuficiencia parasimpática craneal se manifiesta con intolerancia a la luz, y sequedad ocular (xeroftalmía) y bucal (xerostomía) (cap. 393). La dismotilidad gastrointestinal superior (cap. 122) se manifiesta con disfagia y retraso del vaciamiento gástrico, produciendo saciedad precoz, anorexia, náuseas, distensión abdominal, eructos, vómitos postprandiales y dolor (cap. 122). La dismotilidad gastrointestinal inferior suele manifestarse con estreñimiento y trastornos de la defecación, pero también puede causar diarrea ocasionalmente. La hiperactividad del detrusor produce sensación de necesidad urgente de micción, con o sin incontinencia, polaquiuria y nicturia (cap. 115). La reducción de la actividad del detrusor provoca vaciamiento incompleto de la vejiga, aumento del residuo posmiccional y, finalmente, retención urinaria e incontinencia por rebosamiento.

Intolerancia ortostática sin insuficiencia autónoma

Una causa frecuente de intolerancia ortostática es el síndrome de taquicardia postural (cap. 49), una afección heterogénea que se define por aumento prolongado de la frecuencia cardíaca de más de 30 latidos/min en los 10 min posteriores a la bipedestación o a la inclinación de la cabeza hacia arriba, asociado a síntomas de hipoperfusión cerebral (p. ej., aturdimiento) y activación simpática (p. ej., palpitaciones y presión torácica). La frecuencia cardíaca en bipedestación suele ser superior a 120 latidos/min. Algunos pacientes presentan indicios de neuropatía autónoma leve, que afecta a las extremidades inferiores. Otros mecanismos incluyen hipovolemia, acumulación venosa, desacondicionamiento cardiovascular y estados hiperadrenérgicos, que pueden darse de forma combinada.

El síncope mediado neuralmente (reflejo) (cap. 49) puede desencadenarse por estrés ortostático, así como por estímulos viscerales (p. ej., deglución, micción o defecación), tos, dolor y estados emocionales. Puede ir precedida de manifestaciones de hiperactividad simpática, como palidez y diaforesis. En ocasiones infrecuentes se asocia a hipersensibilidad del seno carotídeo o a una manifestación de neuralgia glosofaríngea (cap. 367).

Alteración del barorreflejo aferente

La alteración del barorreflejo aferente se manifiesta con amplias fluctuaciones de la presión arterial (cap. 64). Sus causas principales son la radiación previa del cuello o la cirugía bilateral del cuello que afecta al seno carotídeo, la disautonomía familiar (HSAN-III), el síndrome de Guillain-Barré (cap. 388) y las lesiones medulares. La alteración del barorreflejo puede dar lugar a una crisis hipertensiva aguda, inmediatamente después de una lesión, pero lo más habitual es que se manifieste con hipertensión fluctuante, que puede desarrollarse varios meses o años después de una lesión quirúrgica o por radiación. Las sobrecargas hipertensivas suelen ir asociadas a taquicardia, diaforesis, cefalea intensa y ansiedad, por lo que se asemejan a un feocromocitoma (cap. 209). Los pacientes experimentan hipotensión durante la sedación y el sueño, o pueden experimentar hipotensión ortostática en caso de hipovolemia o tratamiento con vasodilatadores o simpaticolíticos. Con menor frecuencia, los pacientes presentan episodios de hipotensión y bradicardia o de taquicardia ortostática.

Hiperactividad autónoma

La hiperactividad autónoma, presentación potencialmente mortal de algunos trastornos neurológicos, yatrógenos y tóxicos,[12] se manifiesta normalmente con una descarga simpática excesiva, que provoca taquicardia, hipertensión, diaforesis, piloerección y dilatación pupilar. La hiperactividad simpaticosuprarrenal induce hemorragia intracerebral (cap. 377), encefalopatía hipertensiva (cap. 376), síndrome de encefalopatía posterior reversible (cap. 392), miocardiopatía de *takotsubo* (cap. 47), edema pulmonar (cap. 45) y arritmias supraventriculares o ventriculares (caps. 50, 51, 52 y 53). Entre sus causas principales se incluyen la lesión cerebral traumática (cap. 368), la hemorragia subaracnoidea (cap. 377), el estado epiléptico (cap. 372), la encefalitis autoinmunitaria (cap. 383), la disreflexia autónoma tras una lesión medular (cap. 368), el síndrome de Guillain-Barré (cap. 388) y el estrés emocional grave (cap. 362). En algunas afecciones, como el traumatismo craneoencefálico grave (cap. 368), el tétanos (cap. 271), la hipertermia maligna (cap. 400), el síndrome neuroléptico maligno (cap. 402) y el síndrome serotoninérgico (cap. 213), la hiperactividad simpática se asocia a hipertermia, rigidez muscular y mioclonías. Los casos aislados de actividad parasimpática excesiva son infrecuentes, excepto cuando las convulsiones del lóbulo temporal provocan bradicardia, bloqueo cardíaco o asistolia.

Trastornos de la sudoración

Los trastornos de la sudoración (disfunción sudomotora) pueden ser la única manifestación de un trastorno autónomo.[13] La hiperhidrosis generalizada esencial o primaria suele ser más pronunciada en la cara, el cuello y la parte superior del tronco. La hiperhidrosis generalizada secundaria se asocia a fármacos o enfermedades sistémicas. La hiperhidrosis focal primaria afecta a las palmas de las manos, las plantas de los pies, las axilas y, en ocasiones, la región craneofacial. Puede reagudizarse por ansiedad, esfuerzo físico o exposición al calor. La anhidrosis, o ausencia de sudoración, puede producirse en trastornos autónomos centrales o periféricos, o como efecto secundario de fármacos, más comúnmente agentes anticolinérgicos. La disfunción vasomotora y sudomotora simpática, que se asocia a dolor neuropático, hipoestesia y alodinia que afecta a una extremidad, es la manifestación típica del síndrome de dolor regional crónico (cap. 388).

Disfunción autónoma craneal

Los trastornos autónomos craneales reflejan anomalías en las descargas simpáticas, a través del ganglio cervical superior, o parasimpáticas, a través de los ganglios ciliar o esfenopalatino, o de otros ganglios craneales. El síndrome de Horner (cap. 392), déficit unilateral de la inervación simpática del ojo y la cara, provoca miosis, ptosis leve y anhidrosis facial (cap. 392). Es un indicio importante de disección de la arteria carótida (cap. 376), neoplasia pulmonar apical (síndrome de Pancoast; cap. 177), mielopatía cervical (cap. 369) o accidente cerebrovascular del tronco del encéfalo (caps. 375, 376 y 377). El rubor hemifacial o la sudoración en respuesta al estrés térmico, la emoción o el ejercicio, conocidos como síndrome del arlequín, indican un déficit sudomotor simpático contralateral causado por una lesión que afecta al ganglio cervical superior.

Las lesiones que afectan al ganglio ciliar producen pupila de Adie (cap. 392), que es una pupila no reactiva que acaba desarrollando una respuesta tónica a la luz y a la acomodación. La pupila de Adie puede producirse de forma aislada, en asociación con pérdida simétrica o asimétrica de los reflejos de estiramiento muscular (síndrome de Holmes-Adie), o en el síndrome de Ross, trastorno autónomo crónico consistente en la tríada de pupilas tónicas ipsilaterales o bilaterales, hiporreflexia tendinosa y anhidrosis corporal segmentaria. Las cefalalgias trigémino-autónomas, incluida la cefalea en racimos, suelen ir asociadas a miosis ipsilateral, congestión conjuntival, lagrimeo y rinorrea (cap. 367).

La hiperhidrosis gustativa que afecta principalmente a la cara se desencadena al tomar alimentos calientes o picantes. Un ejemplo es el síndrome de Frey, que puede desarrollarse tras una lesión del nervio auriculotemporal en la región parotídea y refleja una reinervación anómala de las glándulas sudoríparas por las ramas del nervio facial destinadas a las glándulas salivales. La sudoración gustativa también se registra en la neuropatía autónoma diabética (cap. 210).

DIAGNÓSTICO
Evaluación clínica

Los pilares de la evaluación de los pacientes con insuficiencia autónoma son una anamnesis cuidadosa, y una exploración física y neurológica general, para determinar el tipo, la distribución y el perfil temporal de los síntomas autónomos, así como la presencia de síntomas y signos neurológicos asociados (fig. 386-1). La anamnesis debe incluir una revisión cuidadosa de las afecciones concomitantes del paciente y de su lista de medicación (tabla 386-2). La insuficiencia autónoma aguda o subaguda es indicativa de una ganglionopatía autoinmunitaria o una causa tóxica. La insuficiencia autónoma generalizada, crónica y progresiva, sugiere presencia de una de las sinucleinopatías neurodegenerativas, que suelen estar asociadas a un trastorno del comportamiento del sueño de movimientos oculares rápidos (REM), caracterizado por movimientos durante el sueño provocados por los sueños (cap. 374), y que en ocasiones van precedidas de él. Los pacientes con sospecha de trastornos neurodegenerativos deben ser evaluados para detectar alteraciones del olfato (cap. 395), que son un síntoma precoz de los trastornos con cuerpos de Lewy, pero no de la atrofia multisistémica. Tanto los pacientes como los responsables de su cuidado deben ser instruidos sobre el reconocimiento del estridor laríngeo inspiratorio, que se produce en la atrofia multisistémica. La presencia de síntomas sensitivos y autónomos indica una neuropatía autónoma. Los síntomas sensitivos parcheados, difusos o no dependientes de la longitud y/o la ataxia sensitiva

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

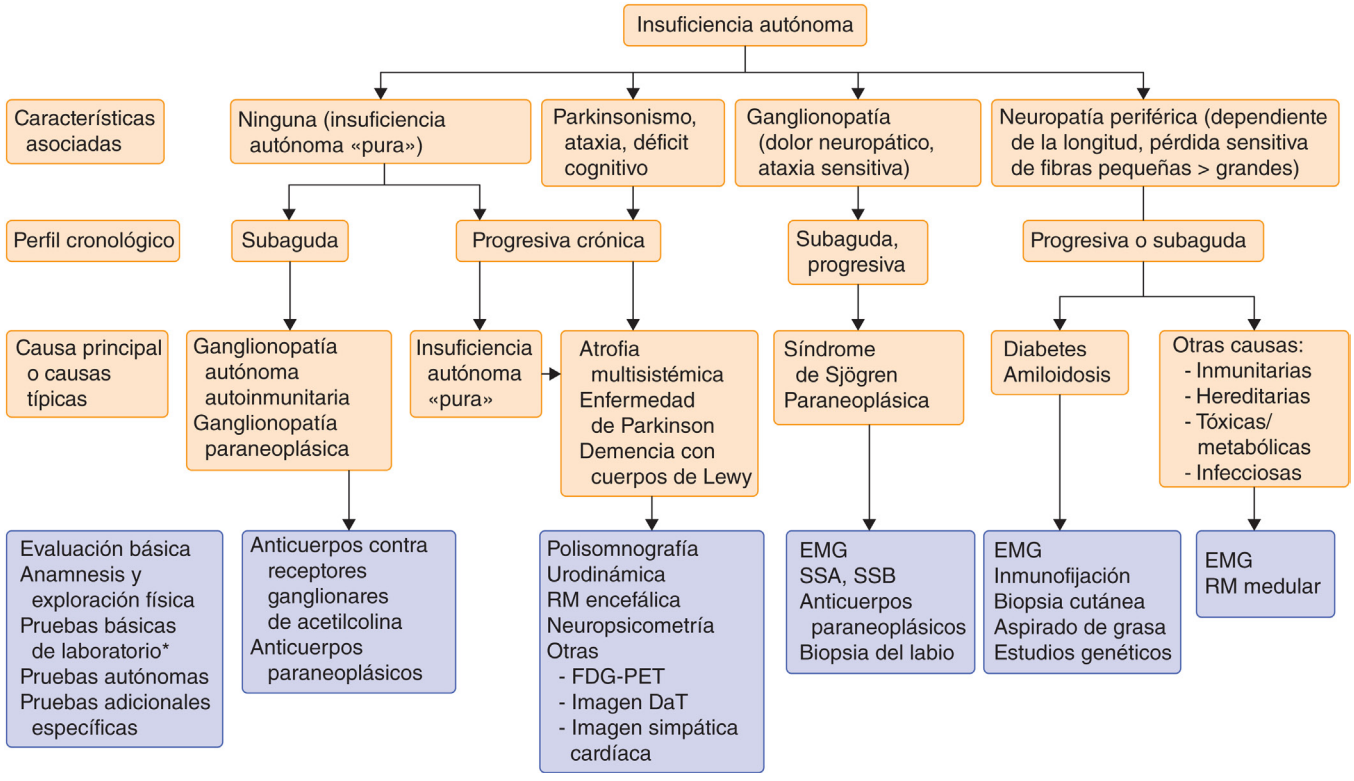

FIGURA 386-1. Aproximación al diagnóstico de un paciente con signos o síntomas de insuficiencia autónoma. *Hemograma completo, glucemia en ayunas, vitamina B_{12}/ácido metilmalónico, electroforesis de proteínas con inmunofijación, valores plasmáticos de noradrenalina (en posición supina y de pie). DaT, transportador de dopamina; EMG, electromielograma; FDG-PET, tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa; RM, resonancia magnética; SSA, anticuerpo del síndrome de Sjögren de tipo A (anti-Ro); SSB, anticuerpo del síndrome de Sjögren de tipo B (anti-La).

TABLA 386-2 FÁRMACOS QUE AFECTAN A LA FUNCIÓN AUTÓNOMA

SÍNTOMA	FÁRMACO (EJEMPLO)
Hipotensión ortostática	Diuréticos Antagonistas de los adrenorreceptores α_1 (p. ej., terazosina) Antagonistas del calcio Inhibidores de la fosfodiesterasa 4 Nitratos Agonistas de los adrenorreceptores α_2 (p. ej., clonidina, tizanidina) Neurolépticos (p. ej., clozapina)
Sequedad bucal Estreñimiento Retención urinaria	Anticolinérgicos (p. ej., trihexifenidilo) Antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina)
Alteración de la sudoración	Anticolinérgicos (p. ej., trihexifenidilo) Antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina) Bupropión Antihistamínicos (p. ej., doxepina, difenhidramina, hidroxicina) Neurolépticos (p. ej., proclorperacina) Inhibidores de la anhidrasa carbónica (p. ej., acetazolamida, topiramato) Agonistas centrales de los adrenorreceptores α_2 (p. ej., clonidina) Toxina botulínica
Sudoración excesiva	Inhibidores de la recaptación de la serotonina Opiáceos Inhibidores de la acetilcolinesterasa (p. ej., piridostigmina)

sugieren una ganglionopatía inmunitaria. Unos antecedentes familiares positivos pueden ser indicio de amiloidosis hereditaria por transtirretina (cap. 174) o de enfermedad de Fabry (cap. 192).

El examen neurológico autónomo incluye mediciones de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, tras 5 min de reposo en posición supina, y tras 1 y 3 min de bipedestación. El aumento transitorio de la frecuencia cardíaca durante los primeros 15-30 s de estar de pie es normal. En pacientes con hipotensión ortostática, el aumento de la frecuencia cardíaca inferior a 0,5 latidos/min por cada mmHg de caída de la presión arterial sistólica puede indicar una causa neurógena. El examen también debe incluir la evaluación de las pupilas (en cuanto a tamaño, simetría y reactividad con luz tanto intensa como tenue), los signos vasomotores y el sudor. La vasoconstricción arteriolar distal, que puede manifestarse con manos y pies fríos, puede observarse en algunos pacientes con neuropatías autónomas o como «manos azules» en la atrofia multisistémica. La anhidrosis se detecta mediante palpación o percepción de sensación de resistencia al deslizar un diapasón. La hiperhidrosis se visualiza haciendo brillar una luz intensa perpendicularmente sobre la piel en una habitación poco iluminada. El examen neurológico debe incluir pruebas de parkinsonismo, ataxia cerebelosa, y pérdida sensitiva de fibras grandes y pequeñas (cap. 366).

Pruebas de laboratorio

Las pruebas generales de laboratorio en pacientes con insuficiencia autónoma deben incluir hemograma completo; glucemia sérica, hemoglobina A_{1c}, vitamina B_{12}, ácido metilmalónico, hormona estimulante de la tiroides y creatinina, así como electroforesis de proteínas en suero y orina con inmunofijación. Los pacientes con aparición subaguda de síntomas autónomos deben someterse a pruebas para detectar anticuerpos asociados con la insuficiencia autónoma o la hiperactividad autónoma (tabla 386-3).[14] La determinación de las catecolaminas venosas del antebrazo, tras 30 min de reposo en decúbito supino y 10 min de bipedestación, es útil en algunos casos. Los valores bajos de noradrenalina basal indican un trastorno que afecta a los ganglios autónomos o a los nervios simpáticos periféricos; los valores normales de noradrenalina en decúbito supino sugieren un trastorno autónomo central y unos valores bajos o indetectables de noradrenalina asociados a aumento de la concentración de dopamina indican un déficit de dopamina β-hidroxilasa, que normalmente transforma la dopamina en noradrenalina.

Pruebas de función autónoma

La evaluación del laboratorio de la función autónoma está indicada para determinar la presencia, el alcance y la gravedad de la insuficiencia autónoma, evaluar a los pacientes con intolerancia ortostática y valorar la progresión de la enfermedad o la respuesta terapéutica. Las pruebas de la función sudomotora incluyen la prueba del sudor termorregulador, que evalúa la integridad de las vías sudomotoras centrales y periféricas, así como pruebas que evalúan la inervación periférica de las glándulas sudoríparas, como la prueba cuantitativa del reflejo axónico sudomotor o la prueba cuantitativa directa e indirecta de la función sudomotora. Las pruebas que evalúan el control vagal del nódulo sinusal (función cardiovagal) incluyen la respuesta de la frecuencia cardíaca a la respiración profunda (arritmia sinusal respiratoria) y la respuesta de la frecuencia cardíaca a la maniobra de Valsalva (relación de Valsalva). El perfil de la presión arterial latido a latido durante la maniobra de Valsalva y la respuesta

TABLA 386-3 ANTICUERPOS ASOCIADOS A TRASTORNOS AUTÓNOMOS AUTOINMUNITARIOS

ANTICUERPO	TRASTORNOS	AFECCIÓN ASOCIADA
TRASTORNOS ASOCIADOS A INSUFICIENCIA AUTÓNOMA		
AChR ganglionar	Ganglionopatía autónoma autoinmunitaria	Normalmente ninguna Puede ocurrir en asociación con otros autoanticuerpos paraneoplásicos
Hu (ANNA1)	Neuropatía autónoma paraneoplásica Seudoobstrucción intestinal	Carcinoma pulmonar microcítico, ocasionalmente timoma
CRMP5	Neuropatía autónoma paraneoplásica	Carcinoma pulmonar microcítico, timoma, carcinoma de células renales, carcinoma de tiroides
SSA, SSB	Ganglionopatía sensitiva y autónoma autoinmunitaria	Síndrome de Sjögren
P/Q VGCC	Síndrome miasténico de Lambert-Eaton	Carcinoma pulmonar microcítico
TRASTORNOS ASOCIADOS A HIPERACTIVIDAD AUTÓNOMA		
LGI1	Encefalitis límbica	Normalmente, no paraneoplásicos, pero < 20% de los casos pueden presentar carcinoma pulmonar microcítico, timoma o adenocarcinoma de mama o próstata
CASPR2	Encefalitis límbica Síndrome de Morvan	Normalmente, no paraneoplásicos, pero < 20% de los casos pueden presentar carcinoma pulmonar microcítico, timoma o adenocarcinoma de mama o próstata
NMDAR	Encefalitis por NMDAR	Teratoma ovárico
DPPX	Encefalomielitis con rigidez y mioclonía	Neoplasias hematológicas (< 20% de los pacientes)

AChR, receptor de la acetilcolina; CASPR2, proteína asociada a la contactina; DPPX, dipeptidilpeptidasa X; LGI1, inhibidor de glioma rico en leucina 1; NMDAR, *N*-metil-D-aspartato; SSA, síndrome de Sjögren de tipo A; SSB, síndrome de Sjögren de tipo B; VGCC, canal de calcio activado por voltaje.

de la presión arterial a la inclinación de la cabeza hacia arriba evalúan indirectamente la integridad de la descarga vasomotora simpática en respuesta al barorreflejo. El estrés ortostático en la inclinación de la cabeza hacia arriba difiere del de la bipedestación activa, ya que no implica contracción de los músculos de la pantorrilla (que aumenta el retorno venoso). En los pacientes que refieren síntomas ortostáticos típicos, pero no presentan una caída de la presión arterial en los 3 min siguientes a ponerse de pie, una prueba de mesa basculante más prolongada (cap. 49) detecta la hipotensión ortostática retardada, que puede observarse con formas más leves o tempranas de insuficiencia autónoma.

Los estudios de motilidad gastrointestinal evalúan el vaciamiento gástrico, el tránsito colónico y la función defecatoria (cap. 122). Los estudios urodinámicos son necesarios para evaluar el almacenamiento y el vaciamiento de la vejiga, así como la disinergia del esfínter del detrusor (cap. 115). La determinación del volumen residual posmiccional es valiosa para evaluar si el vaciamiento de la vejiga está alterado, por deterioro de la contractilidad del detrusor.

Pruebas adicionales en condiciones específicas

La electromiografía y los estudios de conducción nerviosa están indicados en todos los pacientes en los que se sospeche una disfunción del sistema nervioso autónomo periférico. La biopsia cutánea, con evaluación de la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas, y la cuantificación inmunocitoquímica de la densidad de inervación de la glándula sudorípara y los nervios pilomotores pueden ser útiles en la evaluación de la neuropatía de fibras pequeñas. En pacientes con una sinucleinopatía o con riesgo de padecerla, la α-sinucleína también se detecta en los nervios autónomos cutáneos. El aspirado de grasa abdominal, la biopsia de piel o la biopsia del nervio sural están indicados para evaluar la presencia de amiloidosis (cap. 174). La inmunotinción, la microdisección con láser y el análisis proteómico basado en la espectrometría de masas permiten identificar el subtipo específico de proteína amiloide. La biopsia de las glándulas salivales o de los labios puede apoyar el diagnóstico de la enfermedad de Sjögren (cap. 247). Las pruebas genéticas para las mutaciones de transtirretina de la amiloidosis (cap. 174) o la determinación de α-galactosidasa para la enfermedad de Fabry (cap. 192,) están indicadas cuando se sospechan estas enfermedades.

La polisomnografía es aplicable a todos los pacientes que presentan insuficiencia autónoma progresiva, para detectar el sueño REM sin atonía, que puede manifestarse como trastorno del comportamiento del sueño REM y que suele ser una manifestación premotora en las α-sinucleinopatías (cap. 374). La polisomnografía también puede detectar el estridor laríngeo en pacientes con atrofia multisistémica antes de que se manifieste durante la vigilia. La resonancia magnética (RM) está indicada en pacientes con una presentación indicativa de encefalitis límbica, una lesión focal o un trastorno neurodegenerativo. Otras modalidades de diagnóstico por imagen, como la tomografía por emisión de positrones con [^{18}F]-fluorodesoxiglucosa, el diagnóstico por imagen del transportador de dopamina o el diagnóstico por imagen de la inervación simpática cardíaca con [^{123}I]-metayodobencilguanidina (MIBG) o 6-[^{18}F]-fluorodopamina, ayudan a diferenciar los distintos trastornos neurodegenerativos asociados a la insuficiencia autónoma.

TRATAMIENTO

Independientemente de la causa, las molestas manifestaciones clínicas de los trastornos autónomos, que a veces ponen en peligro la vida, requieren un tratamiento sintomático.

Hipotensión ortostática

El objetivo del tratamiento de la hipotensión ortostática es mejorar los síntomas del paciente, más que alcanzar un objetivo de presión arterial.[15] La educación del paciente sobre los mecanismos y factores que empeoran la hipotensión ortostática es fundamental. Los pasos del tratamiento incluyen corrección de los factores agravantes, medidas no farmacológicas y terapias farmacológicas (fig. 386-2). Los pacientes que padecen hipotensión ortostática neurógena asintomática suelen requerir únicamente educación sobre su manejo y medidas no farmacológicas.

Los fármacos que reagudizan la hipotensión ortostática (v. tabla 386-2) deben reducirse o suspenderse, si es posible. La levodopa o los agonistas dopaminérgicos utilizados para tratar el parkinsonismo asociado a las sinucleinopatías centrales también reducen la presión arterial, y sus dosis deben ajustarse si es posible.

El tratamiento de la hipotensión ortostática requiere modificaciones en el estilo de vida y la dieta.[16] Debe instruirse a los pacientes para que cambien de postura gradualmente, permanezcan sentados unos momentos antes de ponerse de pie al levantarse de la cama, eviten las maniobras de tipo Valsalva y utilicen un orinal de cama u orinen sentados. También deben evitar la exposición a ambientes cálidos y húmedos, que provocan vasodilatación. Los pacientes no deben dejar de hacer ejercicio por los efectos adversos del desacondicionamiento cardiovascular, pero es preferible que lo hagan en posición reclinada, sentados o en una piscina.

Muchos pacientes presentan hipotensión posprandial en las 2 h siguientes a una comida, debido a la vasodilatación esplácnica desencadenada por la insulina, por lo que debe indicárseles que tomen comidas más pequeñas y frecuentes, bajas en hidratos de carbono. El alcohol, que es un potente vasodilatador, debe tomarse, en su caso, solo por la noche, antes de acostarse. La ingesta de líquidos debe ser de 2 a 2,5 l de agua al día, y los pacientes deben aumentar su consumo de sal,[A1] añadiendo de 1 a 2 cucharaditas de sal a una dieta sana. Pueden utilizarse comprimidos de sal (p. ej., comprimidos de 0,5 g o 1,0 g), aunque en ocasiones estos provocan molestias abdominales.

Como medida de rescate para los síntomas agudos, beber agua en bolo (0,5 l) produce un rápido aumento de la presión arterial debido a una respuesta simpaticoexcitatoria refleja, presumiblemente desencadenada por los osmorreceptores portales. Esta respuesta hipertensora se produce en un plazo de 5 a 10 min y alcanza su punto máximo en unos 30 min, pudiendo persistir durante horas. Otras maniobras físicas (p. ej., cruzar las piernas, ponerse de puntillas, agacharse, ponerse en cuclillas y apretar las nalgas) contribuyen a mantener la presión arterial y reducir los síntomas ortostáticos durante las actividades cotidianas. El uso de medias de cintura alta, que producen una compresión de al menos 15-20 mmHg, o de una faja abdominal, reduce el estancamiento venoso, y aumenta el retorno venoso y la presión arterial.

Cuando estas intervenciones fracasan, deben introducirse estrategias farmacológicas dirigidas a expandir el volumen intravascular y promover la vasoconstricción (tabla 386-4).[17] El tratamiento farmacológico escalonado suele comenzar con dosis bajas de fludrocortisona (0,1 mg/día).[A2] Este mineralocorticoide sintético de acción prolongada, que aumenta la reabsorción renal de sodio y agua, ampliando el volumen intravascular, suele requerir al menos 7 días para ejercer un efecto clínico significativo. La midodrina (5-10 mg tres veces al día) es un profármaco oral convertido periféricamente en el metabolito activo desglimidodrina, agonista selectivo de los receptores adrenérgicos α_1, que provoca constricción arteriolar y venosa; es un tratamiento eficaz para la hipotensión ortostática sintomática.[A3,A4] La droxidopa (de 100 a 600 mg tres veces al día), aminoácido sintético oral que es descarboxilado a noradrenalina por la enzima aminoácido aromático descarboxilasa en las terminaciones simpáticas posganglionares restantes y en tejidos no neuronales, mejora la hipotensión ortostática neurógena.[A5] La midodrina o la droxidopa deben tomarse antes de levantarse de la cama, antes de comer y, a más tardar, 3 o 4 h antes de acostarse, para evitar la hipertensión en decúbito supino. Los inhibidores de la recaptación de noradrenalina, como la atomoxetina (10-18 mg, dos veces al día), aumentan la disponibilidad de noradrenalina en la unión neurovascular y pueden ser eficaces en pacientes que tienen preservada la función simpática periférica, como ocurre

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en la atrofia multisistémica. La piridostigmina (30-60 mg dos a tres veces al día) es un inhibidor de la colinesterasa; potencia la neurotransmisión colinérgica en los ganglios autónomos y eleva la descarga simpática «a demanda» al ponerse de pie, sin riesgo de hipertensión en decúbito supino.

En afecciones específicas pueden utilizarse otros fármacos como tratamiento complementario (v. fig. 386-2). El inhibidor de la α-glucosidasa acarbosa (50-100 mg antes de las comidas), que disminuye la absorción gastrointestinal de glucosa y la liberación del vasodilatador insulina, es útil para tratar la hipotensión posprandial. El análogo de la somatostatina octreótido (0,2-0,4 µg/kg, por vía subcutánea) induce una vasoconstricción esplácnica y es muy eficaz para atenuar la hipotensión posprandial. En pacientes con anemia de enfermedad crónica (cap. 144), el tratamiento con eritropoyetina aumenta la presión arterial de pie y mejora la tolerancia ortostática.

La hipertensión en decúbito supino neurógena supone un reto para el tratamiento de los pacientes que padecen hipotensión ortostática. Durante el día, evitar la posición supina es el mejor recurso. Durante la noche, inclinar la cabecera de la cama para conseguir un ángulo de 30 a 45° (posición de Trendelenburg inversa) disminuye la presión arterial, y evita la poliuria y la natriuresis nocturnas, que empeoran la hipotensión ortostática a la mañana siguiente. Comer tentempiés con hidratos de carbono de alto índice glucémico o beber un vaso de vino justo antes de acostarse también disminuye la hipertensión nocturna en decúbito supino. En pacientes que presentan hipertensión en decúbito supino prolongada y grave, puede considerarse el uso de fármacos de acción corta, como el captopril (25 mg), el losartán (50 mg), el nifedipino (1-2 mg), el amlodipino (2,5-5 mg) o un parche de nitroglicerina (0,1 mg). Dado que estos fármacos aumentan el riesgo de hipotensión y caídas al levantarse de la posición tumbada (p. ej., para orinar), debe fomentarse el uso de un orinal de cama o de un inodoro portátil junto a la cama.

Otras manifestaciones de insuficiencia autónoma

El cuidado de pacientes con síntomas gastrointestinales o urológicos graves requiere la derivación a un especialista. El tratamiento del estreñimiento (cap. 118) incluye aumento de la ingesta de agua y fibra, y el uso de formadores de masa (p. ej., psilio), laxantes osmóticos (p. ej., polietilenglicol y citrato de magnesio), emolientes (p. ej., docusato) y estimulantes del tubo digestivo (p. ej., cáscara sagrada). Los nuevos tratamientos aprobados recientemente incluyen el activador de la guanilato ciclasa C, linaclotida, y el activador del canal de cloruro tipo 2, lubiprostona.

Entre los posibles tratamientos de la vejiga hiperactiva (cap. 115) se incluyen los fármacos antimuscarínicos (p. ej., oxibutinina, tolterodina, trospio, darifenacina, solifenacina, fesoterodina) o el agonista del receptor β_3 mirabegrón. Los pacientes con hipoactividad del detrusor y residuo posmiccional elevado (> 100 ml) deben practicar el autosondaje intermitente. La disfunción eréctil (cap. 216) suele tratarse con inhibidores orales de la fosfodiesterasa 5, como el sildenafilo, el tadalafilo y el vardenafilo, todos los cuales pueden empeorar la hipotensión ortostática, o bien con tratamiento local.

Hiperhidrosis

El tratamiento inicial de la hiperhidrosis palmar comienza con iontoforesis con agua del grifo, que bloquea los conductos sudoríparos en el estrato córneo. La simpatotomía o la simpatectomía transtorácicas endoscópicas generan beneficios a largo plazo, pero pueden dar lugar a hiperhidrosis compensatoria en otras localizaciones. Las inyecciones intradérmicas de toxina botulínica se usan para la hiperhidrosis palmar o axilar y para la sudoración gustativa. Los antitranspirantes tópicos son el tratamiento inicial de la hiperhidrosis generalizada. El tratamiento farmacológico incluye fármacos anticolinérgicos como el glicopirrolato (1-2 mg de una a tres veces al día), que suele producir xerostomía; el topiramato (comenzando con 25 mg dos veces al día), y la clonidina (0,1 mg tres veces al día).

TRASTORNOS AUTÓNOMOS ESPECÍFICOS

SINUCLEINOPATÍAS NEURODEGENERATIVAS

En las sinucleinopatías, la insuficiencia generalizada lentamente progresiva puede producirse de forma aislada o asociada a diferentes manifestaciones motoras y cognitivas.[18] La insuficiencia autónoma pura es un trastorno esporádico y gradualmente progresivo que aparece en la edad adulta y se caracteriza principalmente por hipotensión ortostática, en muchos casos asociada a pérdida progresiva de la sudoración, estreñimiento, alteraciones de la vejiga y disfunción eréctil. Aproximadamente un tercio padece o puede llegar a padecer atrofia multisistémica o un trastorno con cuerpos de Lewy.

La atrofia multisistémica se caracteriza por una pronunciada insuficiencia autónoma asociada a parkinsonismo, ataxia cerebelosa o ambos (caps. 378 y 379). El rasgo anatomopatológico distintivo de la atrofia multisistémica es la acumulación de α-sinucleína, que contiene inclusiones citoplásmicas gliales, con pérdida de neuronas en el cuerpo estriado, la sustancia negra, el cerebelo, la protuberancia y otras regiones cerebrales. La afectación manifiesta de áreas del tronco encefálico críticas para el control cardiovascular, la micción y la respiración, explica la hipotensión ortostática precoz y grave, la vejiga neurógena y las complicaciones respiratorias que caracterizan a la atrofia multisistémica. La hipotensión ortostática temprana y grave y la retención urinaria, con residuo posmiccional elevado (> 100 ml) e incontinencia, suelen diferenciar esta atrofia multisistémica de los trastornos con cuerpos de Lewy. El estridor laríngeo es una manifestación típica y su desarrollo temprano es signo de supervivencia más corta. Una prueba de sudor termorreguladora suele mostrar anhidrosis global. Los valores normales de noradrenalina plasmática en posición supina y la preservación de la inervación simpática del corazón en las imágenes cardíacas reflejan una preservación relativa de los ganglios autónomos en las primeras fases de la enfermedad. La supervivencia en la atrofia multisistémica es limitada, con un promedio desde el inicio de la enfermedad hasta la muerte que oscila entre 6 y 10 años.

La insuficiencia autónoma en la enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy refleja acumulación de α-sinucleína en neuronas y axones de los ganglios simpáticos, parasimpáticos y entéricos. El rasgo anatomopatológico distintivo de estos trastornos es la acumulación de α-sinucleína, que contiene cuerpos de Lewy y axones de Lewy.

En la enfermedad de Parkinson (cap. 378), la afectación del sistema nervioso entérico suele producirse antes que la del sistema nervioso central y antecede a las manifestaciones motoras, lo que sugiere que la neuropatología de Lewy se extiende del sistema nervioso autónomo periférico al central. Las manifestaciones autónomas, como el estreñimiento, pueden preceder en más de dos décadas al desarrollo de los síntomas motores. El vaciamiento gástrico alterado puede contribuir a la absorción variable de la levodopa y a las fluctuaciones motoras. La hipotensión ortostática se produce en el 50% de los casos, y puede detectarse al principio del desarrollo de la enfermedad y agravarse con agonistas dopaminérgicos. Los síntomas urinarios, que afectan hasta al 85% de los pacientes, reflejan la hiperactividad del detrusor. Los pacientes son a menudo intolerantes al calor o al frío y pueden tener episodios intermitentes de hiperhidrosis, que se producen con más frecuencia durante los períodos «*off*» en los pacientes con fluctuaciones motoras. Los síntomas pueden mejorar temporalmente ajustando la medicación contra el parkinsonismo, y el pronóstico viene determinado por la progresión de la enfermedad subyacente.

La demencia con cuerpos de Lewy se caracteriza por disfunción progresiva en las tareas de atención y ejecutivas, acompañada de déficits de procesamiento visual, cognición fluctuante, alucinaciones visuales recurrentes, trastorno del comportamiento del sueño REM y parkinsonismo (cap. 371). La disfunción autónoma, la sensibilidad neuroléptica, la inestabilidad postural, las caídas repetidas y las manifestaciones neuropsiquiátricas son características clínicas que avalan el diagnóstico. En los trastornos con cuerpos de Lewy, las manifestaciones autónomas se deben principalmente a afectación de los ganglios autónomos periféricos, como reflejan la baja noradrenalina plasmática en decúbito supino y la desnervación simpática cardíaca en las imágenes cardíacas. No se dispone de tratamientos específicos y el pronóstico es malo (cap. 371), normalmente con rápida progresión de los síntomas y muerte en un plazo de 5 a 7 años.

TRASTORNOS AUTÓNOMOS AUTOINMUNITARIOS

Varios trastornos autoinmunitarios se manifiestan con insuficiencia autónoma o hiperactividad autónoma. El reconocimiento de estos trastornos es fundamental, porque pueden responder a la terapia inmunomoduladora, incluyendo corticoesteroides en dosis altas, la inmunoglobulina intravenosa o la plasmaféresis y, en algunos casos, el micofenolato de mofetilo, la ciclofosfamida o el rituximab.

La ganglionopatía autónoma autoinmunitaria es una causa importante de insuficiencia panautónoma subaguda. La hipotensión ortostática y el estreñimiento se producen en el 70% de los pacientes que la padecen. La insuficiencia colinérgica pronunciada, manifestada por xerostomía, xeroftalmía, respuestas pupilares alteradas y retención urinaria, es una característica típica. Alrededor del 50% de los pacientes presentan anticuerpos contra receptores ganglionares de acetilcolina, cuyos valores se correlacionan con la gravedad de la enfermedad; los valores superiores a 1,0 nmol/l son bastante específicos. Los valores intermedios de anticuerpos contra receptores ganglionares de acetilcolina (0,1-1,0 nmol/l) pueden asociarse a formas limitadas de insuficiencia autónoma, como la dismotilidad gastrointestinal (incluida la seudoobstrucción intestinal crónica). En algunos casos de anhidrosis idiopática, se observan títulos bajos, que pueden responder a los corticoesteroides bajo supervisión de un experto.

Los anticuerpos paraneoplásicos (cap. 164) se asocian a neuropatía autónoma o entérica. El cáncer de pulmón microcítico (cap. 177), que es el tumor más comúnmente asociado, está especialmente relacionado con los anticuerpos ANNA-1 (anti-Hu) y CRMP5. Entre los pacientes con anticuerpos anti-Hu, el 18% presentan neuropatía autónoma y el 12% presentan inicialmente solo neuropatía entérica.

El síndrome de Sjögren primario[19] (cap. 247) se caracteriza por síntomas de síndrome seco (xerostomía y xeroftalmía) y se manifiesta con ganglionopatía sensitiva o neuropatía de fibras pequeñas. Más de la mitad de los pacientes con neuropatía presentan síntomas de disfunción autónoma. El diagnóstico puede confirmarse por presencia de anticuerpos contra SSA y SSB y/o infiltrados linfocíticos en la biopsia de glándulas salivales. El tratamiento es en gran medida sintomático y el pronóstico depende de la respuesta al tratamiento del síndrome de Sjögren.

El trastorno de neuropatía autónoma y sensitiva subaguda idiopática seronegativa se caracteriza por aparición subaguda de insuficiencia autónoma asociada a manifestaciones sensitivas destacadas. Los síntomas incluyen hipotensión ortostática, dismotilidad gastrointestinal, dolor neuropático y ataxia sensitiva, con pruebas objetivas de neuropatía

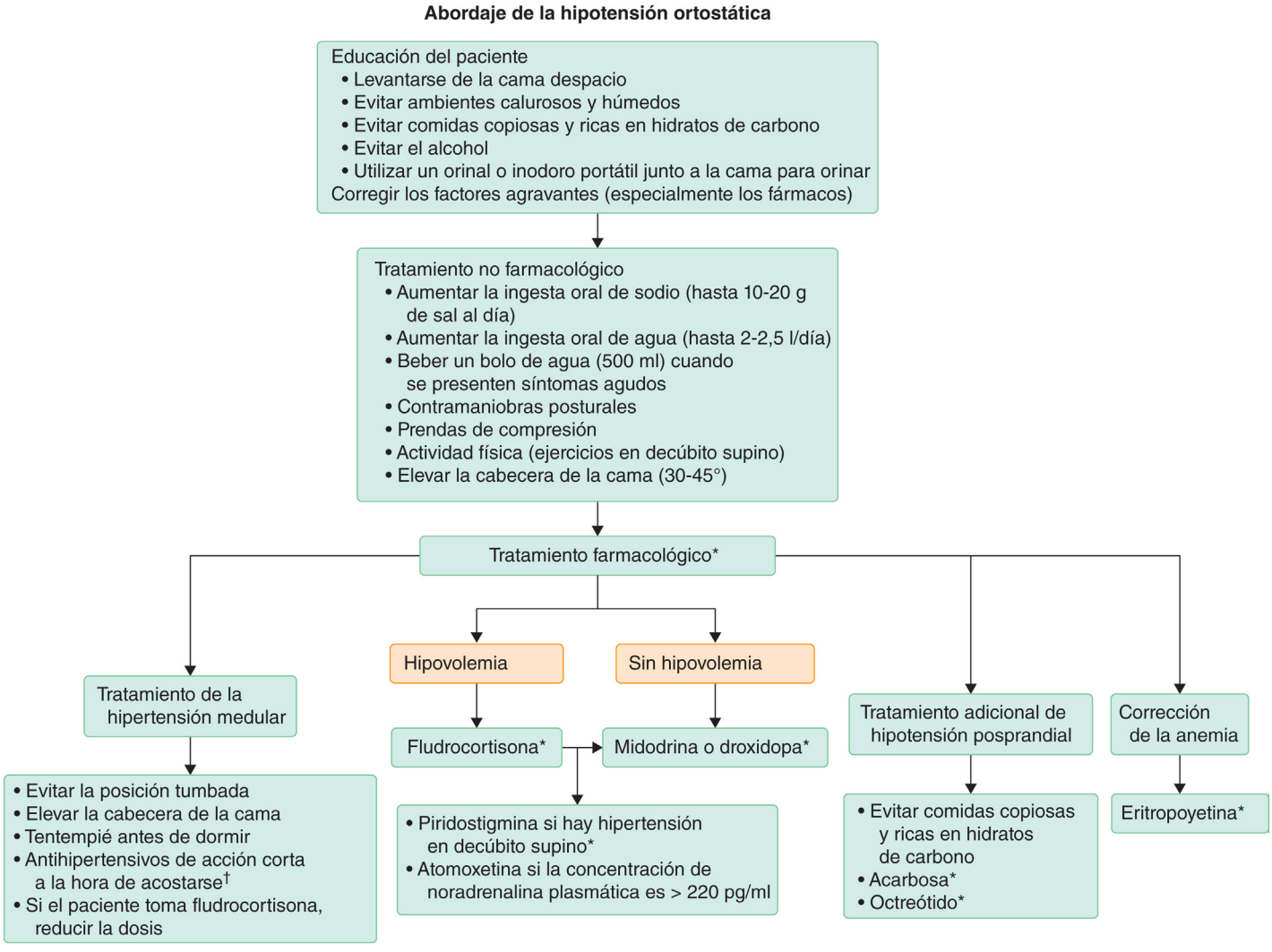

FIGURA 386-2. **Enfoque del tratamiento de la hipotensión ortostática.** *Véase la tabla 386-4 para las dosis de fármacos. †Véase el texto para los fármacos y las dosis.

TABLA 386-4 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA

FÁRMACO	DOSIS	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
Fludrocortisona	0,1-0,2 mg por vía oral al día	Hipertensión en decúbito supino, hipopotasemia, edema de tobillo	Efecto nefrotóxico potencial, hipertrofia ventricular izquierda
Midodrina	5-10 mg por vía oral 3 veces al día	Piloerección Prurito en el cuero cabelludo Retención urinaria Hipertensión en decúbito supino	Tomar antes de levantarse de la cama, antes de comer y, a más tardar, 3-4 h antes de acostarse
Droxidopa	100-600 mg por vía oral 3 veces al día	Hipertensión en decúbito supino	Tomar antes de levantarse de la cama, antes de comer y, a más tardar 3-4 h, antes de acostarse
Piridostigmina	30-60 mg por vía oral 3 veces al día	Bradicardia, cólicos, diarrea, sialorrea, incontinencia urinaria	Aumentar la presión arterial de pie sin riesgo de hipotensión ortostática Puede administrarse junto con cada dosis de midodrina
Atomoxetina	10-18 mg por vía oral 2 veces al día	Insomnio, irritabilidad disminución del apetito	Puede ser más útil en pacientes con terminales simpáticas preservadas
Acarbosa	50-100 mg por vía oral antes de las comidas		Tratamiento adyuvante de la hipotensión posprandial
Octreótido	0,2-0,4 µg/kg, s.c.	Náuseas, dolor abdominal	Tratamiento adyuvante de la hipotensión postprandial
Eritropoyetina	25-75 U/kg s.c. 3 veces por semana hasta que se normalice el hematocrito; después, 25 U/kg 3 veces por semana	Hipertensión	El tratamiento de la anemia de la enfermedad crónica empeora la hipotensión; también puede ser necesario un suplemento de hierro

s.c., subcutáneo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sensitiva de fibras pequeñas o grandes. La RM de la médula espinal revela aumento de la señal T2 en las columnas posteriores. El síndrome miasténico de Lambert-Eaton (cap. 390), que es un trastorno de la unión neuromuscular debido a anticuerpos dirigidos contra el canal de calcio activado por voltaje de tipo P/Q, provoca una alteración de la liberación de acetilcolina, tanto en la unión neuromuscular como en las sinapsis autónomas. Se manifiesta con debilidad proximal, fatigabilidad y arreflexia (cap. 390). Los síntomas autónomos incluyen xerostomía, estreñimiento y disfunción eréctil. Este trastorno suele estar asociado al carcinoma pulmonar microcítico. El tratamiento se centra en la neoplasia subyacente, y su pronóstico es malo.

En el síndrome de Guillain-Barré (cap. 388), hasta dos tercios de los pacientes presentan disfunción autónoma, que puede ser potencialmente mortal. Las manifestaciones incluyen presión arterial y frecuencia cardíaca lábiles, íleo paralítico y retención urinaria. Estas manifestaciones desaparecen a medida que se resuelve la neuropatía.

Varios trastornos autoinmunitarios que afectan al sistema nervioso central pueden estar asociados a la hiperactividad autónoma.[20] Por ejemplo, la encefalitis autónoma por anticuerpos contra las proteínas del complejo de canales de potasio activados por voltaje LGI1 (proteína inactivada de glioma rica en leucina 1) o CASPR2 (proteína similar a la contactina 2) puede manifestarse con episodios de hiperhidrosis, taquicardia, presión arterial lábil e hipersalivación. En la encefalitis por receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) (cap. 383), las destacadas manifestaciones psiquiátricas, cognitivas y motoras van a menudo acompañadas de taquiarritmias, presión arterial lábil e hipoventilación central. Los anticuerpos contra la dipeptidilpeptidasa X (DPPX) producen un trastorno caracterizado por diarrea profusa y pérdida de peso, seguido de confusión, psicosis, mioclonías, respuestas de sobresalto exageradas y, en algunos casos, arritmias cardíacas. El trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (cap. 392), que se asocia a los anticuerpos contra la acuaporina 4, puede manifestarse con hipo y vómitos resistentes al tratamiento, debido a la afectación del área postrema, y con disfunción hipotalámica, incluido el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética y narcolepsia. En estos trastornos autoinmunitarios, el pronóstico depende de la progresión de la enfermedad subyacente.

NEUROPATÍAS AUTÓNOMAS PERIFÉRICAS

La disfunción autónoma puede ser una manifestación destacada de diversas neuropatías periféricas.

DIABETES

Las neuropatías autónomas en la diabetes (cap. 210) incluyen la neuropatía autónoma generalizada, la neuropatía inducida por el tratamiento, la neuropatía autónoma de la prediabetes y el deterioro autónomo asociado a la hipoglucemia.[21] La neuropatía autónoma generalizada suele producirse en un contexto de polineuropatía diabética generalizada, pero puede aparecer de forma aislada. Alrededor del 65% de los pacientes desarrollan deterioro de la función vagal cardíaca, manifestado por reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en las pruebas autónomas, y alrededor del 25% desarrollan hipotensión ortostática. Un control glucémico riguroso puede retrasar la aparición y ralentizar la progresión de la neuropatía en la diabetes de tipo 1.[A6] La neuropatía autónoma cardiovascular en la diabetes se asocia a una morbilidad y una mortalidad significativas, que oscilan entre el 27 y el 56% en un período de 5 a 10 años.

La disfunción del tubo digestivo en la neuropatía autónoma diabética es reflejo de anomalías en el sistema nervioso entérico, los nervios parasimpáticos vagal y pélvico, y los nervios simpáticos mesentéricos, en diversas combinaciones.[22] La hiperglucemia también ralentiza en ocasiones el vaciamiento gástrico. Pueden producirse gastroparesia (cap. 122) en el 20-50% de los pacientes, y estreñimiento, frecuentemente asociado a diarrea, hasta en el 50%. La incontinencia fecal, debida a la incompetencia del esfínter anal o a la disminución de la sensibilidad rectal, puede verse reagudizada por la diarrea. La disfunción miccional se da hasta en un 80% de los pacientes con neuropatía autónoma diabética. La insuficiencia eréctil, presente hasta en el 75% de los hombres con diabetes, es a veces el primer síntoma de la neuropatía autónoma. La disfunción eyaculatoria puede preceder a la aparición de la disfunción eréctil. El cierre defectuoso del cuello de la vejiga durante la eyaculación da lugar a eyaculación retrógrada. En las pacientes diabéticas también puede producirse deterioro de la lubricación vaginal. La sudoración suele verse afectada de forma dependiente de la longitud de los nervios.

La neuropatía inducida por el tratamiento debe tenerse en cuenta en pacientes diabéticos que presentan aparición repentina de dolor neuropático y disfunción autónoma. Esta neuropatía diabética periférica reversible se asocia a un control glucémico instituido rápidamente, en general en pacientes que mostraban un valor de hemoglobina A_{1c} elevado antes del tratamiento, y puede producirse en pacientes con diabetes de tipo 1 o 2 tratados con hipoglucemiantes orales o insulina. Los síntomas de disfunción autónoma, en particular la intolerancia ortostática y las manifestaciones gastrointestinales, son especialmente patentes en los pacientes con diabetes de tipo 1. Los síntomas autónomos y los resultados de las pruebas tienden a mejorar con el tiempo.

AMILOIDOSIS

La neuropatía autónoma periférica es una característica destacada tanto de la amiloidosis ATTR primaria (AL) como de la hereditaria[23,24] (cap. 174). La neuropatía amiloide es consecuencia del depósito anómalo de proteínas β-fibrilares insolubles en el epineuro, el perineuro y el endoneuro, los tejidos perineuronales y la vasculatura neural.

La neuropatía periférica, presente al menos en el 20% de los pacientes con amiloidosis AL, puede ser la característica de presentación o un hallazgo accidental. Las manifestaciones más comunes son la polineuropatía dependiente de la longitud asociada a dolor neuropático y la insuficiencia autónoma generalizada.

La polineuropatía amiloide familiar se debe a mutaciones del gen de la transtirretina *(TTR)* en el cromosoma 18, habitualmente a una sustitución de valina por metionina en la posición 30 (Val30Met). La amiloidosis ATTR hereditaria con neuropatía es una enfermedad progresiva, debilitante, multisistémica y potencialmente mortal, que suele tener un inicio gradual entre la tercera y la quinta décadas de vida. Las manifestaciones autónomas son manifiestas y pueden ser la característica de presentación de la neuropatía.

Las principales herramientas diagnósticas para diagnosticar la amiloidosis son la inmunoelectroforesis en suero y orina, la evaluación de la amiloidosis cardíaca (p. ej., ecocardiograma, resonancia magnética cardíaca y gammagrafía), el aspirado de grasa subcutánea, la biopsia de médula ósea o labial con tinción de rojo Congo, la tipificación amiloide con espectrometría de masas tisular o inmunocitoquímica y las pruebas de ADN de línea germinal.[25] Los biomarcadores cardíacos, como la troponina y el fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral, se utilizan para la estadificación.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Para la amiloidosis AL, la quimioterapia con dosis altas seguida de un trasplante autólogo de células madre suele ser el tratamiento de elección en los pacientes aptos (cap. 174). La adición de bortezomib a los regímenes de melfalán/prednisona mejora significativamente la supervivencia, tanto la libre de progresión como la global, en la amiloidosis AL.[A7] El daratumumab, un anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD38, está aprobado para el tratamiento del mieloma múltiple y se está estudiando en pacientes recién diagnosticados de amiloidosis AL. El pronóstico está ligado al resultado del tratamiento de la enfermedad subyacente.

En el caso de la amiloidosis ATTR, actualmente se dispone de tratamientos eficaces tanto para las complicaciones cardíacas como para las neuropáticas. Las opciones para ralentizar la progresión de la polineuropatía incluyen el ARN de interferencia pequeño patisirán (30 mg por vía intravenosa cada 3 semanas; cap. 174),[A8] el diflunisal (antiinflamatorio no esteroideo a 250 mg dos veces al día) y el nucleótido antisentido inotersén (284 mg por vía subcutánea semanalmente).[A9] El tafamidis (80 mg diarios) ralentiza la progresión de la cardiopatía y reduce la mortalidad por cualquier causa en pacientes con amiloidosis ATTR variante.[A10] El principal factor determinante del pronóstico en pacientes con amiloidosis es el alcance de la afectación cardíaca, que, cuando es sustancial, augura una mortalidad a 1 año del 40% y una supervivencia media que oscila entre los 22,2 y los 96,5 meses.

NEUROPATÍAS SENSITIVAS Y AUTÓNOMAS HEREDITARIAS

Muchas mutaciones que afectan a proteínas críticas para el desarrollo y la supervivencia de los nervios sensitivos y autónomos causan neuropatías sensitivas y autónomas hereditarias. Estas afecciones, que se presentan en la infancia y la niñez, son trastornos autosómicos recesivos, con un desarrollo anómalo de los nervios sensitivos primarios.

Las variantes en los genes que codifican los canales de sodio, expresados selectivamente en las aferencias nociceptivas y los axones autónomos, se han relacionado con la neuropatía de fibras pequeñas asociada a la disfunción autónoma. En algunos pacientes con neuropatía de fibras pequeñas se han encontrado variantes de ganancia de función en los genes que codifican los canales de sodio $Na_v1.7$ *(SCN9A),* Nav 1.8 *(SCNA10)* y $Na_v1.9$ *(SCN11A),* que se expresan en las neuronas nociceptivas. Las mutaciones con ganancia de función en *SCN9A* se han relacionado con síndromes de dolor paroxístico familiar, incluida la eritromelalgia familiar, mientras que las mutaciones con pérdida de función en *SCN9A* se han relacionado con la insensibilidad al dolor. Los rasgos autónomos, que incluyen xerostomía y xeroftalmía, reducción de la sensación urinaria, retardo miccional, mareos ortostáticos, hiperhidrosis, palpitaciones, y estreñimiento y diarrea alternantes, pueden estar presentes en algunos pacientes que albergan las mutaciones en *SCN9A* que afectan a la función del canal $Na_v1.7$. Se han descrito manifestaciones autónomas similares, aunque menos relevantes, en pacientes portadores de mutaciones en *SCN10A* y *SCN11A*. Actualmente no se dispone de ningún tratamiento.

La enfermedad de Fabry, trastorno hereditario recesivo ligado al cromosoma X asociado a la deficiencia de α-galactosidasa A (cap. 192), se manifiesta con neuropatía periférica dolorosa asociada a crisis de dolor, hipohidrosis y síntomas digestivos. Sus características típicas incluyen angioqueratomas en el abdomen inferior y la región genital, distrofia corneal, hipoacusia, vértigo, y enfermedad renal, coronaria y cerebrovascular. La terapia de sustitución enzimática (agalsidasa) y, en algunos casos, el tratamiento adyuvante con migalastat pueden reducir las complicaciones, sobre todo cuando se utilizan al principio de la evolución de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Kaur D, Tiwana H, Stino A, et al. Autonomic neuropathies. *Muscle Nerve*. 2021;63:10-21.
2. Claassen DO. Multiple system atrophy. *Continuum (Minneap Minn)*. 2022;28:1350-63.
3. Patel K, Horak H, Tiryaki E. Diabetic neuropathies. *Muscle Nerve*. 2021;63:22-30.
4. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic amyloidosis recognition, prognosis, and therapy: a systematic review. *JAMA*. 2020;324:79-89.
5. Benarroch EE. Physiology and pathophysiology of the autonomic nervous system. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020;26:12-24.
6. Gibbons CH. Basics of autonomic nervous system function. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:407-18.
7. Coon EA, Singer W. Synucleinopathies. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020;26:72-92.
8. Vernino S. Autoimmune autonomic disorders. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020;26:44-57.
9. Amato AA, Ropper AH. Sensory ganglionopathy. *N Engl J Med*. 2020;383:1657-62.
10. Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020;26:58-71.
11. Sutton R, Fedorowski A, Olshansky B, et al. Tilt testing remains a valuable asset. *Eur Heart J*. 2021;42:1654-60.
12. Rabinstein AA. Autonomic hyperactivity. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020;26:138-53.
13. Cheshire WP. Sudomotor dysfunction. *Semin Neurol*. 2020;40:560-8.
14. Shouman K, Sandroni P. Antibody testing for suspected autoimmune autonomic dysfunction and small fiber neuropathies. *J Clin Neurophysiol*. 2021;38:274-8.
15. Wieling W, Kaufmann H, Claydon VE, et al. Diagnosis and treatment of orthostatic hypotension. *Lancet Neurol*. 2022;21:735-46.
16. Chelimsky G, Chelimsky T. Non-pharmacologic management of orthostatic hypotension. *Auton Neurosci*. 2020;229:102732.
17. Park J-W, Okamoto LE, Shibao CA, et al. Pharmacologic treatment of orthostatic hypotension. *Auton Neurosci*. 2020;229:102721.
18. Coon EA. Autonomic dysfunction in the synucleinopathies. *Semin Neurol*. 2020;40:492-501.
19. Alunno A, Carubbi F, Bartoloni E, et al. The kaleidoscope of neurological manifestations in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;18:192-8.
20. Golden EP, Vernino S. Autoimmune autonomic neuropathies and ganglionopathies: epidemiology, pathophysiology, and therapeutic advances. *Clin Auton Res*. 2019;29:277-88.
21. Bell DSH. Detecting and treating the protean manifestations of diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25:1162-73.
22. Marathe CS, Jones KL, Wu T, et al. Gastrointestinal autonomic neuropathy in diabetes. *Auton Neurosci*. 2020;229:102718.
23. Thimm A, Carpinteiro A, Oubari S, et al. Prevalence and predictors of neurological manifestations in systemic AL amyloidosis. *J Neurol Sci*. 2022;440:120341.
24. Namiranian D, Geisler S. Neuromuscular complications of systemic amyloidosis. *Am J Med*. 2022;135(suppl 1):S13-9.
25. Adams D, Ando Y, Beirão JM, et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol*. 2021;268:2109-22.
26. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in "long COVID": rationale physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021;21:e63-7.
27. Petersen PB, Mikkelsen KL, Lauritzen JB, et al. Risk factors for post-treatment complex regional pain syndrome (CRPS): an analysis of 647 cases of CRPS from the Danish Patient Compensation Association. *Pain Pract*. 2018;18:341-9.
28. Harden RN, McCabe CS, Goebel A, et al. Complex Regional Pain Syndrome: Practical Diagnostic and Treatment Guidelines, 5th Edition. *Pain Med*. 2022;23:S1-S53.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAUSAS METABÓLICAS, TÓXICAS E INFECCIOSAS

Varias neuropatías metabólicas, tóxicas e infecciosas pueden manifestarse con rasgos autónomos destacados. La deficiencia de tiamina (cap. 199), al igual que la neuropatía alcohólica (cap. 384), se manifiesta con afectación precoz del nervio vago, seguida de hipotensión ortostática de desarrollo tardío. La deficiencia de vitamina B_{12} puede asociarse ocasionalmente a hipotensión ortostática. La reposición de las deficiencias vitamínicas es importante. La neuropatía alcohólica suele ser permanente y progresa si se sigue bebiendo.

Entre las toxinas que pueden producir neuropatía autónoma periférica se encuentran quimioterápicos, como los alcaloides de la vinca, los derivados del platino, los taxanos, la talidomida, la lenalidomida y el bortezomib. Entre las toxinas industriales y ambientales potencialmente causantes de neuropatía autónoma se incluyen los disolventes orgánicos, el arsénico, el mercurio, la acrilamida y el talio (cap. 20). La intoxicación por organofosforados (cap. 96) produce una hiperactividad colinérgica muscarínica potencialmente mortal, con bradicardia y aumento de las secreciones lagrimales, salivales y bronquiales, debido a su inhibición de la acetilcolinesterasa. La toxina botulínica (cap. 271) impide la liberación de acetilcolina, produciendo debilidad neuromuscular, pupilas dilatadas y poco reactivas, xerostomía, anhidrosis, estreñimiento y retención urinaria. Por el contrario, la toxina tetánica (cap. 271) impide la liberación de ácido γ-aminobutírico y glicina en el tronco del encéfalo y la médula espinal, lo que provoca una hiperactividad simpática que se traduce en taquicardia, hipertensión, fiebre y sudoración profusa.

Algunas neuropatías infecciosas también afectan a la función autónoma. Las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (cap. 359) se asocian a hipotensión ortostática, taquicardia, defectos de la conducción cardíaca, diarrea y disfunción urogenital. La enfermedad de Chagas (cap. 318) afecta a los ganglios entéricos, por lo que produce megaesófago y megacolon, además de miocardiopatía. La lepra (cap. 301) puede asociarse a anhidrosis focal en zonas de piel hipopigmentada e hipoestésica. También se ha observado disfunción autónoma en algunos supervivientes a la infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) (cap. 336).[26]

TRASTORNOS FOCALES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La disfunción autónoma es a veces una característica destacada de las lesiones focales del cerebro o la médula espinal. Los accidentes cerebrovasculares que afectan a la ínsula (cap. 376) pueden complicarse con arritmia cardíaca, lesión miocárdica u, ocasionalmente, hiperhidrosis contralateral. Las crisis del lóbulo temporal (cap. 372) pueden manifestarse con taquicardia o bradicardia ictal (incluida la asistolia), piloerección o hipersalivación ipsilateral, dolor abdominal episódico y vómitos, y apnea ictal. La hipotermia paroxística con hiperhidrosis es un raro trastorno hipotalámico, caracterizado por hipotermia episódica asociada a sudoración excesiva, rubor o palidez, bradicardia, debilidad, ataxia y confusión. En ocasiones infrecuentes se asocia a agenesia del cuerpo calloso (síndrome de Shapiro), pero en la mayoría de los casos se desconoce su causa. La encefalopatía de Wernicke (cap. 384) puede relacionarse con hipotermia. Los accidentes cerebrovasculares o las neoplasias que afectan al bulbo raquídeo pueden manifestarse con hipotensión ortostática, hipertensión paroxística, arritmias cardíacas, vómitos y disfunción respiratoria, en varias combinaciones.

Los trastornos de la médula espinal, como la esclerosis múltiple (cap. 380), la neuromielitis óptica (cap. 392), la siringomielia (cap. 385) y la lesión medular (cap. 368), pueden afectar a la función autónoma. Las manifestaciones y la gravedad de la disfunción autónoma dependen del segmento medular afectado, la extensión de la lesión y el tiempo transcurrido desde la lesión aguda. La vejiga neurógena, el intestino neurógeno y la disfunción sexual neurógena son características frecuentes. La lesión medular aguda provoca hipotensión grave y vejiga arrefléxica, íleo y alteración de la respuesta a los estímulos térmicos. La disreflexia autónoma, que se produce en pacientes con lesiones de la médula espinal por encima del nivel medular T5, consiste en una simpaticoexcitación refleja caracterizada por hipertensión grave, cefalea, rubor, piloerección, sudoración alrededor del nivel de la lesión y bradicardia. Estos episodios pueden desencadenarse por distensión de la vejiga, impactación fecal o estímulos nociceptivos por debajo de la lesión, y provocan encefalopatía hipertensiva, hemorragia cerebral o retiniana y arritmias cardíacas.

DISFUNCIÓN SIMPÁTICA REGIONAL

La disfunción simpática regional puede ser una manifestación del síndrome de dolor regional complejo. Esta afección, que suele ser consecuencia de una lesión, se caracteriza por dolor, hiperalgesia (respuesta exagerada a estímulos normalmente dolorosos) y alodinia (dolor en respuesta a estímulos que normalmente no son dolorosos, como el tacto leve). Estos síntomas dolorosos van acompañados de combinaciones variables de características motoras, sensitivas, autónomas y tróficas. El síndrome de dolor regional complejo se diferencia en dos subtipos clínicos: el tipo I, el más común, en el que la intensidad, la duración y la extensión del dolor son desproporcionadas con respecto a una lesión originalmente menor o inaparente, y el tipo 2, que se desarrolla tras una lesión nerviosa importante. El subtipo caliente de rasgos autónomos se caracteriza por una extremidad caliente, roja, edematosa y sudorosa, mientras que el subtipo frío se manifiesta con una extremidad fría y azul. La mayoría de los casos se dan en las extremidades superiores, y alrededor del 80% de ellos afectan a mujeres.[27] La biopatología subyacente no está clara. Los hallazgos sudomotores pueden variar desde hiperhidrosis regional hasta anhidrosis. Los cambios distróficos locales incluyen xerosis atrófica, cabello escaso o áspero, uñas quebradizas y osteopenia.

En las primeras fases del síndrome, la movilización de la extremidad afectada puede ser importante, pero la base de evidencias en favor de una intervención en particulares, limitada.[28] Los analgésicos y la anestesia regional facilitan la fisioterapia, que puede ser útil.[A11] Se han notificado mejoras en pequeños estudios sobre intervenciones basadas en el uso de bisfosfonatos (p. ej., alendronato), infusión intravenosa de ketamina, corticoesteroides (p. ej., prednisona o metilprednisolona), clonidina epidural, baclofeno intratecal y estimulación epidural de la médula espinal, bajo supervisión de un experto. Sin embargo, el nivel de evidencia de estas intervenciones es bajo y ninguno de estos tratamientos está bien establecido. La mayoría de los pacientes mejoran en un plazo de 12 meses, pero una proporción significativa de ellos presentan síntomas persistentes, discapacidad continua y deterioro de la calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Garland EM, Gamboa A, Nwazue VC, et al. Effect of high sodium intake in patients with postural tachycardia syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:2174-84.
A2. Veazie S, Peterson K, Ansari Y, et al. Fludrocortisone for orthostatic hypotension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5 CD012868.
A3. Sheldon R, Faris P, Tang A, et al. Midodrine for the prevention of vasovagal syncope: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2021;174:1349-56.
A4. Smith W, Wan H, Much D, et al. Clinical benefit of midodrine hydrochloride in symptomatic orthostatic hypotension: a phase 4, double-blind, placebo-controlled, randomized, tilt-table study. *Clin Auton Res*. 2016;26:269-77.
A5. Biaggioni I, Hewitt LA, Rowse GJ, et al. Integrated analysis of droxidopa trials for neurogenic orthostatic hypotension. *BMC Neurol*. 2017;17:90.
A6. Dy SM, Bennett WL, Sharma R, et al. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. 2017. Preventing complications and treating symptoms of diabetic peripheral neuropathy*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442335/pdf/Bookshelf_NBK442335.pdf. Accessed May 9, 2023.
A7. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, et al. Bortezomib, melphalan, and dexamethasone for light-chain amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2020;38:3252-60.
A8. Adams D, Polydefkis M, González-Duarte A, et al. Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. *Lancet Neurol*. 2021;20:49-59.
A9. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:22-31.
A10. Maurer MS, Sultan MB, Rapezzi C. Tafamidis for transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2019;380:196-7.
A11. Smart KM, Wand BM, O'Connell NE. Physiotherapy for pain and disability in adults with complex regional pain syndrome (CRPS) types I and II. *Cochrane Database System Rev*. 2016;2 CD010853.

387

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA Y OTRAS ENFERMEDADES DE LA NEURONA MOTORA

PAMELA J. SHAW Y MERIT E. CUDKOWICZ

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Las enfermedades de la neurona motora (tabla 387-1) son un grupo heterogéneo de trastornos en los que existe una pérdida selectiva de función de las neuronas motoras superiores, las neuronas motoras inferiores o ambas, lo que da lugar a deterioro del control del movimiento voluntario por el sistema nervioso. La enfermedad de la neurona motora adquirida más frecuente es la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), un trastorno combinado con afectación de la neurona motora superior y la inferior. Las características de la afectación de la neurona motora inferior son atrofia muscular, fasciculaciones y debilidad flácida, con reflejos tendinosos normales o disminuidos. La disfunción de la neurona motora superior puede causar aumento del tono muscular, hiperreflexia,

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 387-1 CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS DE LA NEURONA MOTORA

TRASTORNOS DE LAS NEURONAS MOTORAS SUPERIOR E INFERIOR COMBINADOS
Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)
Familiar de inicio en el adulto
Familiar de inicio juvenil
Esporádica
Síndromes ELA *plus*
ELA con demencia frontotemporal
Complejo ELA del Pacífico occidental-parkinsonismo-demencia
TRASTORNOS DE LA NEURONA MOTORA SUPERIOR
Esclerosis lateral primaria
Paraplejías espásticas hereditarias
Neurolatirismo
Konzo
TRASTORNOS DE LA NEURONA MOTORA INFERIOR
Hereditarios
Atrofias musculares espinales (AME)
AME proximal autosómica recesiva (asociada con mutaciones de *SMN*) de tipos I a IV
Otras formas de AME no asociadas con mutaciones de *SMN*
AME distal/neuronopatías motoras hereditarias
Enfermedad de Kennedy (neuronopatía espinobulbar ligada al cromosoma X)
Deficiencia de hexosaminidasa (gangliosidosis GM2)
Adquiridos
AME monomélica focal y segmentaria
Neuropatías motoras multifocales
Neuropatía axónica motora aguda (NAMA)
Síndrome pospoliomielitis
Síndrome posradiación
Trastornos infecciosos
Poliomielitis aguda
Fiebre del Nilo Occidental
Otras infecciones virales (p. ej., enterovirus 71 y virus de la rabia)
Trastorno de la neurona motora asociado al virus de la inmunodeficiencia humana
Enfermedad de Lyme
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (forma amiotrófica)
TRASTORNOS DEL SISTEMA MOTOR BULBAR
Enfermedad de Kennedy (neuronopatía bulboespinal ligada al cromosoma X)
Síndrome de Brown-Vialetto-Van Laere
Enfermedad de Fazio-Londe
TRASTORNOS TÓXICOS DE LA NEURONA MOTORA
Neurolatirismo
Konzo
Toxicidad por metales pesados (plomo, mercurio)
Complejo ELA del Pacífico occidental-parkinsonismo-demencia
Lesión de la neurona motora posradiación
TRASTORNOS POR HIPERACTIVIDAD DE LA NEURONA MOTORA
Neuromiotonía
Síndrome de la persona rígida
OTROS TRASTORNOS DE LA NEURONA MOTORA
Endocrinopatías (p. ej., hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, hipoglucemia)
Síndrome por deficiencia de cobre
Síndrome de calambres-fasciculaciones benigno

clonos, debilidad de distribución piramidal y respuesta plantar extensora. Los últimos avances en genética molecular relativos a las enfermedades hereditarias de la neurona motora han mejorado su clasificación y han reforzado el diagnóstico minucioso, el cual es esencial para el consejo genético, la orientación, el tratamiento y las recomendaciones a los pacientes acerca del pronóstico.

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

EPIDEMIOLOGÍA

La ELA es un trastorno neurodegenerativo que causa lesión progresiva y muerte celular de las neuronas motoras inferiores del tronco del encéfalo y la médula espinal, así como de las neuronas motoras superiores de la corteza motora.[1] Tiene una incidencia de aproximadamente 2 por cada 100.000 personas y una prevalencia de 6-8 por cada 100.000. La incidencia global es bastante uniforme, con la excepción de unos pocos focos de alta incidencia, como la isla de Guam en el Pacífico occidental. La enfermedad afecta predominantemente a personas de mediana edad y ancianos, con una media de 55 a 60 años, aunque también puede aparecer en adultos más jóvenes. El aumento de la edad, el sexo masculino (proporción hombre:mujer ≈1,6:1) y la predisposición genética son los únicos factores de riesgo probados, aunque el ejercicio físico extenuante, los traumatismos craneoencefálicos y la exposición al plomo también son posibles factores de riesgo ambientales.[2,3] Aproximadamente el 90% de los casos de ELA se producen de forma esporádica, pero entre el 5 y el 10% son familiares, normalmente con un modo de herencia autosómico dominante.

BIOPATOLOGÍA

El proceso de degeneración neuronal en la ELA es complejo, y se han identificado más de 40 genes de predisposición a la enfermedad. La causa genética de ELA más frecuente identificada hasta la fecha es una expansión intrónica del hexanucleótido GGGGCC en el gen *C9ORF72* del cromosoma 9, que está presente hasta en un 40-50% de los casos de ELA familiar y un 7-10% de los de ELA esporádica.[4] La evidencia acumulada indica que, probablemente, el procesamiento de un ARN defectuoso tenga una función clave en la patogenia de la ELA ligada a *C9ORF72,* así como en la de otros subtipos genéticos. La biopatología de la ELA-C9 aún no se conoce por completo, pero claramente tienen una importancia clave en ella el secuestro de proteínas de unión al ARN que forma agregados y el transporte nucleocitoplásmico alterado, que permite que el ARN que contiene la expansión se traduzca en proteínas citoplásmicas con repetición de un dipéptido.

El subtipo de enfermedad causado por mutaciones en *SOD1* representa un 20% de los casos familiares de ELA y un 2% de los casos globales. El gen *SOD1* mutante parece transmitir la propagación mediante plantillas de forma similar a los priones (cap. 378),[5] y, después, estos agregados desencadenan una interacción compleja de múltiples procesos patógenos, como estrés oxidativo, agregación de proteínas, disfunción mitocondrial, excitotoxicidad y alteración del transporte axónico. Las células no neuronales próximas a las neuronas motoras pueden contribuir a la lesión neuronal de forma importante. Los modelos de ingeniería genética de ELA relacionada con *SOD1* en ratones han mostrado que los astrocitos normales pueden proteger las neuronas motoras expresando el *SOD1* mutante, y que la eliminación de la expresión de este *SOD1* mutante de la microglía o los astrocitos enlentece la progresión de la enfermedad en estos modelos murinos. Los astrocitos que expresan el *SOD1* mutante ejercen efectos tóxicos sobre las neuronas motoras adyacentes a través de mecanismos aún no definidos.

La enfermedad de la neurona motora familiar se ha relacionado con mutaciones que implican a los genes de alsina, senataxina, angiogenina, *VAPB,* dinactina, *TARDBP, TBK1, FUS/TLS* y otros.[6] Se ha encontrado que las expansiones poliQ de longitud intermedia (27-33Q) en la ataxina 2 son un factor de riesgo de ELA aproximadamente en el 5% de los pacientes. Se ha comunicado una asociación con alteraciones al menos en otros ocho genes, en casos que parecen esporádicos. Los grandes estudios combinados de asociación del genoma completo indican que las variantes genéticas infrecuentes están presentes en un 15-20% de los casos de ELA esporádica.

Anatomía patológica

En la autopsia, las características anatomopatológicas macroscópicas de la ELA consisten en atrofia de la circunvolución precentral cerebral, y esclerosis y palidez de los tractos corticoespinales de la médula espinal. Puede observarse adelgazamiento de los nervios hipoglosos y de las raíces espinales anteriores, y la atrofia muscular es patente. Microscópicamente, se observa que los pacientes con ELA pierden al menos un 50% de sus neuronas motoras medulares y presentan gliosis astrocítica difusa en la sustancia gris medular. En cambio, las neuronas motoras del núcleo de Onuf de la médula espinal sacra (que inervan los músculos del suelo pélvico) y de los núcleos motores de los pares craneales III, IV y VI (que controlan los movimientos oculares) están relativamente preservadas. Un rasgo fundamental en las neuronas motoras residuales es la presencia de inclusiones proteináceas ubicuitinadas, que pueden ser compactas o en forma de madeja. Se ha constatado que una importante proteína constituyente de estos agregados es la TDP-43. En la corteza motora existe pérdida variable de neuronas motoras superiores y gliosis astrocítica. En los tractos corticoespinales descendentes se observan pérdida axónica, palidez de la mielina y gliosis. El músculo esquelético con atrofia muestra cúmulos de fibras atróficas angulares y agrupación de las fibras por tipos, por desnervación y reinervación seriadas. En la actualidad, se sabe que la selectividad del proceso patológico por el sistema motor es relativa, y en ocasiones se detecta afectación de porciones no motoras del sistema nervioso central, especialmente de las vías sensitivas y espinocerebelosas, de neuronas de la sustancia negra y de células granulosas de la circunvolución dentada del hipocampo. En la variante de ELA causada por expansiones de *C9ORF72,* la anatomía patológica característica del sistema no motor consiste en inclusiones cerebelosas y en el hipocampo, que son P62+ y TDP-43 negativas en la inmunotinción. Algunas de estas inclusiones constan de proteínas dipeptídicas generadas por traducción aberrante de las repeticiones hexanucleotídicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ELA se caracteriza por degeneración de neuronas motoras superiores e inferiores combinada. La degeneración de la neurona motora inferior causa debilidad, atrofia y fasciculaciones en la musculatura tanto de las extremidades como bulbar. Las características de disfunción de la neurona motora superior consisten en la presencia incongruente de reflejos tendinosos hiperactivos en un miembro atrófico, aumento del tono muscular y, en ocasiones, signo de Babinski. La enfermedad de la neurona motora superior bulbar

causa parálisis seudobulbar con labilidad emocional, reflejo mandibular aumentado, enlentecimiento de los movimientos linguales repetitivos, y habla forzada y dificultosa. La fatiga y la pérdida de peso también son síntomas frecuentes. En fase terminal, la mayoría de los pacientes exhiben características de disfunción de las neuronas motoras superior e inferior, con afectación de los músculos de las cuatro extremidades y de la musculatura bulbar.

Aproximadamente en el 75% de los pacientes, la enfermedad comienza distalmente, de forma focal y asimétrica, en un miembro superior o inferior (vídeo 387-1), y continúa con extensión de la patología, con progresión anatómica lógica a los grupos contiguos de neuronas motoras. Los afectados sienten debilidad, atrofia o torpeza de una mano, o presentan pie caído unilateral. Los calambres musculares pueden preceder a otras manifestaciones clínicas, y las fasciculaciones son más evidentes en los músculos proximales grandes de las extremidades. En las extremidades superiores, los músculos tenares e intrínsecos de la mano tienden a estar gravemente afectados, mientras que el tríceps y los flexores de los dedos están relativamente preservados hasta fases tardías de la enfermedad. En las extremidades inferiores, el patrón de debilidad a menudo tiene distribución piramidal (mayor debilidad en los flexores que en los extensores), con participación precoz de la flexión de la cadera y la dorsiflexión del tobillo, y afectación grave de los músculos distales.

Los síntomas bulbares, que son la manifestación inicial aproximadamente en el 25% de los pacientes, son especialmente frecuentes en mujeres ancianas con ELA (vídeo 387-2). Generalmente, el primer problema es el habla atropellada, arrastrando las palabras, que inicialmente solo es evidente cuando la persona está cansada. A menudo los pacientes tienen disartria mixta espástica/flácida, en la que el habla es tensa, estrangulada, debido al componente de la neurona motora superior, con calidad nasal superpuesta, debido a la debilidad flácida de la neurona motora inferior del paladar y la nasofaringe. En los pacientes con enfermedad bulbar, la exploración suele revelar debilidad de los músculos faciales; lengua débil, espástica, atrófica y con fasciculaciones, y reflejo mandibular aumentado. La disfagia, inicialmente más pronunciada para líquidos que para sólidos, en general sucede a la disartria en pocas semanas o meses (vídeo 387-3). Las complicaciones consisten en pérdida de peso, y comidas prolongadas y con dificultades, con episodios frecuentes de tos, salivación y neumonía por aspiración.

Es infrecuente que la debilidad de los músculos respiratorios sea la manifestación inicial de la ELA. Más frecuentemente se desarrolla de forma gradual y causa disnea y ortopnea. La debilidad del diafragma puede ser evidente por el movimiento paradójico de la pared abdominal durante la inspiración, y por una disminución marcada de la capacidad vital forzada en posición supina. Pueden aparecer síntomas de retención nocturna de dióxido de carbono, como interrupción del sueño, cefaleas matutinas, anorexia y somnolencia diurna.

La debilidad de los músculos cervicales, que es frecuente en las fases tardías de la enfermedad, causa dificultades para mantener la cabeza en posición erecta (síndrome de cabeza caída). Los movimientos oculares tienden a quedar preservados, incluso en las fases avanzadas de la enfermedad, y permiten una comunicación limitada a través de ellos. De forma similar, la fuerza de los músculos del suelo pélvico está relativamente preservada, por lo que los pacientes con ELA en general mantienen la continencia durante toda la evolución de la enfermedad.

Aproximadamente en un 5% de los pacientes con ELA se desarrollan rasgos manifiestos de demencia frontotemporal (cap. 371), con deterioro progresivo de la personalidad y la conducta.[7] La disfunción cognitiva puede preceder o suceder a los signos de disfunción motora, o bien coincidir con ellos. Hasta un 50% de los pacientes con ELA sin demencia manifiesta muestran rasgos más sutiles de disfunción del lóbulo frontal. La variante ELA-C9ORF72 causa ELA y/o demencia frontotemporal (cap. 371), y los pacientes con este subtipo de ELA tienen más probabilidad de presentar trastornos cognitivos y antecedentes familiares de demencia o psicosis.

Entre el 5 y el 10% de los pacientes con ELA presentan la variante de atrofia muscular progresiva, con características clínicas que reflejan únicamente degeneración del grupo de neuronas motoras inferiores de la médula espinal. En la esclerosis lateral primaria, los pacientes presentan degeneración de la neurona motora superior pura. Aunque en estos finalmente se desarrolla paresia espástica espinobulbar, frecuentemente la supervivencia es de 10 a 15 años después del inicio de los síntomas. La variante de parálisis bulbar progresiva generalmente progresa hasta afectar a las extremidades, aunque al principio pueden no estar presentes signos en ellas.

Diversas variantes de ELA siguen un patrón más segmentario que el característico de la ELA clásica. Hasta un 10% de los pacientes con ELA sufren síndrome del brazo flácido, que es más frecuente en hombres y se asocia con una supervivencia media más prolongada que la observada en los que padecen ELA típica. Otra variante segmentaria reconocida es una manifestación focal similar en las extremidades inferiores, el síndrome de la pierna flácida.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de ELA es esencialmente clínico, y en la actualidad no existen pruebas específicas para la enfermedad. No obstante, los biomarcadores de lesión de la neurona motora son un elemento prometedor de cara al futuro, al igual que las concentraciones elevadas de neurofilamentos ligeros y de neurofilamentos pesados fosforilados en líquido cefalorraquídeo (LCR) y plasma.[8]

TABLA 387-2 CRITERIOS DE CONSENSO DE AWAJI-SHIMA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

El diagnóstico de ELA requiere:
1. Evidencia de pérdida de NMI (patrón de interferencia reducido en la contracción completa y aumento de la frecuencia de descarga)
2. Evidencia de reinervación (unidades motoras de gran amplitud y mayor duración)
3. Ondas de fibrilación y agudas o potenciales de fasciculación (se requieren ondas agudas y de fibrilación en los músculos con debilidad de las extremidades)

Número de músculos afectados por región:

Región cervical y lumbosacra: un mínimo de dos músculos inervados por diferentes raíces y nervios

Región bulbar y torácica: un mínimo de un músculo

Clasificación diagnóstica: recomendaciones de consenso de Awaji-Shima y criterios revisados de El Escorial

ELA clínicamente definida:
- Evidencia clínica o electrofisiológica de NMI, así como signos de NMS en la región bulbar y, al menos, en dos regiones medulares o presencia de signos de NMI y NMS en tres regiones medulares

ELA clínicamente probable:
- Evidencia clínica o electrofisiológica de NMI y signos de NMS en al menos dos regiones, con algunos signos de NMS necesariamente rostrales (presentes por encima) con respecto a los os signos de NMI

ELA clínicamente posible:
- Los signos clínicos o electrofisiológicos de NMS y disfunción de NMI se encuentran solo en una región, o los signos de NMS se encuentran solo en ≥ 2 regiones, o los signos de NMI son rostrales a los signos de NMS

Signos de la NMS: clono, signo de Babinski, hiperreflexia tendinosa, reflejos abdominales ausentes, hipertonía y pérdida de destreza.

Signos de la NMI: atrofia y debilidad. Si solo hay fasciculación, debe investigarse con electromiografía (EMG) una desnervación activa. Regiones en las que se encuentran los grupos neuronales motores segmentarios: bulbar, cervical, torácica y lumbosacra.

ELA, esclerosis lateral amiotrófica; NMI, neurona motora inferior; NMS, neurona motora superior.

Adaptado de Costa J, Swash M, de Carvalho M. Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol.* 2012;69:1410-1416.

El diagnóstico requiere evidencia de degeneración de la neurona motora inferior mediante exploración clínica, electrofisiológica (cap. 366) o neuropatológica; de degeneración de la neurona motora superior por exploración clínica, y de diseminación progresiva de los síntomas o signos en una región o de una región a otra, determinada por la anamnesis o la exploración. El diagnóstico también requiere ausencia de otros procesos patológicos mediante pruebas electrofisiológicas y de neuroimagen, y análisis de sangre. Los criterios generalmente aceptados (tabla 387-2) distinguen a los pacientes con ELA definitiva, probable o posible. Sin embargo, hay una serie de enfermedades que pueden simular la ELA (tabla 387-3), y cerca de un 8% de los pacientes en los que se diagnosticó inicialmente ELA sufren otros síndromes de la neurona motora inferior, como neuronopatía motora multifocal con bloqueo de conducción, enfermedad de Kennedy o compresión mixta de la médula y las raíces espinales (cap. 369). Por otra parte, un 10-15% de los pacientes a los que en última instancia se les diagnosticó ELA es posible que inicialmente sufrieran una cirugía inapropiada por una supuesta compresión radicular o de la médula espinal.

Las pruebas sanguíneas que pueden ser útiles para diferenciar la ELA de los síndromes que la imitan (v. tabla 387-3) consisten en hemograma completo y valor sérico de calcio, pruebas de función tiroidea, determinación de hormona paratiroidea, electroforesis de proteínas séricas, prueba del Venereal Disease Research Laboratory, concentración de creatina cinasa, marcadores inflamatorios (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva) y valores de anticuerpos antigangliósido GM1 y antiglucoproteína asociada a la mielina (MAG). Otras pruebas adicionales, definidas en virtud de los hallazgos clínicos propios de cada paciente, son la determinación de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina; la detección sistemática de mutaciones en los pacientes con enfermedad familiar, sospecha de enfermedad de Kennedy o atrofia muscular espinal (AME); la detección sistemática de metales pesados; la determinación de porfirinas urinarias, valores séricos de hexosaminidasa A y B y títulos de *Borrelia*, y las pruebas para el virus de la inmunodeficiencia humana.

Los rasgos característicos de la ELA en la electromiografía (EMG) son evidencia de desnervación activa (es decir, ondas agudas positivas, fibrilación y potenciales de fasciculación) y desnervación crónica, evidenciadas por grandes potenciales de la unidad motora que no pueden explicarse por la lesión de un único nervio, raíz o plexo. La neuroimagen encefálica y de la médula espinal generalmente es necesaria para excluir una patología estructural.

Las pruebas de función respiratoria basales deben realizarse en todos los pacientes. La biopsia muscular solo está indicada en casos atípicos, cuando persisten dudas diagnósticas.

En el marco de los ensayos actualmente emergentes de terapia génica, se puede argumentar a favor de ofrecer un cribado de panel genético a los pacientes con ELA, tanto esporádica como familiar.[9]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 387-3 TRASTORNOS QUE PUEDEN SIMULAR ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA/ENFERMEDAD DE LA NEURONA MOTORA

FORMA DE ENFERMEDAD DE LA NEURONA MOTORA	SÍNDROMES QUE LA SIMULAN	CLAVES CLÍNICAS
Atrofia muscular progresiva (AMP)/fenotipo predominante de NMI	Neuropatía motora multifocal	Debilidad desproporcionada con la atrofia. La neurofisiología identifica bloqueo de conducción. Los anticuerpos anti-GM1 pueden estar elevados
	Enfermedad de Kennedy	Ginecomastia, signos sensitivos distales, fasciculaciones periorales, progresión lenta
	AME	La AME puede tener inicio en el adulto. Síndrome de NMI puro. Progresión más lenta que la AMP. Probablemente sin antecedentes familiares
	Polineuropatía desmielinizante idiopática crónica	La electrofisiología identifica desmielinización de los nervios periféricos. Es probable que las proteínas en LCR estén elevadas
	Síndrome de calambres-fasciculaciones benigno	Predominantemente en hombres de mediana edad. Afectación principal de las pantorrillas. No progresa. No hay desnervación activa en la EMG
	Síndrome pospoliomielitis	Síndrome de NMI puro. Antecedentes de enfermedad compatible con poliomielitis. Progresión lenta
	Intoxicación por plomo	Signos clínicos no motores (p. ej., estreñimiento, signos bucales y en las uñas)
	Neuropatía axónica motora aguda (NAMA: variante del síndrome de Guillain-Barré)	Inicio agudo con progresión que cesa después de unas semanas. Los estudios de conducción nerviosa muestran signos de axonopatía motora
	Neuropatías motoras hereditarias	Síndrome de NMI puro. Antecedentes familiares, signos clínicos de cronicidad, velocidad de progresión más lenta
	Porfiria	Signos clínicos no motores, antecedentes familiares, exacerbaciones episódicas
	Neuropatías motoras focales compresivas	Los trastornos motores puros pueden derivar de compresión de la rama palmar profunda del nervio cubital y de la rama interósea posterior del nervio radial. Falta de extensión más allá del territorio de un nervio. La electrofisiología con o sin estudios de imagen es útil
ELA	Compresión radicular y de la médula espinal a múltiples niveles por discos, osteófitos o tumores	Los síntomas sensitivos y el dolor son frecuentes. Signos de la NMS a menudo caudales a los signos de la NMI
	Tirotoxicosis	Síntomas y signos sistémicos
	Neuropatía periférica y mielopatía cervical combinadas	La RM de la columna y la electrofisiología las diferenciarán
	Miositis por cuerpos de inclusión	Más infrecuente que la ELA. Patrón característico de debilidad con afectación precoz de los flexores largos de los dedos y del cuádriceps
	Síndromes paraneoplásicos, especialmente en el linfoma	Antecedentes de cáncer o signos sistémicos
	Síndrome de Sjögren	Sin síntomas motores
	Mielopatía por radiación	Antecedentes de radioterapia
	Lesiones estructurales de la región bulbar (p. ej., tumor de la base de la lengua)	Dolor, los signos motores no se extienden fuera del territorio bulbar
Esclerosis lateral primaria	Paraplejía espástica hereditaria	Antecedentes familiares. Es infrecuente que los síntomas afecten a áreas distintas de las extremidades inferiores. Disfunción vesical llamativa
	Esclerosis múltiple	Sin síntomas ni signos motores (p. ej., afectación ocular, vesical, cerebelosa y sensitiva)
	Compresión de la médula espinal por disco o tumor	Generalmente con dolor y afectación sensitiva

AME, atrofia muscular espinal; ELA, esclerosis lateral amiotrófica; EMG, electromiografía; LCR, líquido cefalorraquídeo; NMI, neurona motora inferior; NMS, neurona motora superior; RM, resonancia magnética.

TRATAMIENTO

La ELA se trata con preferencia en centros especializados que ofrecen cuidados multidisciplinares. Los equipos constan característicamente de un neurólogo, personal de enfermería especializado, un terapeuta ocupacional, un fisioterapeuta, un logopeda y un dietista. Durante la evolución de la enfermedad, los pacientes frecuentemente requieren la colocación de un tubo de gastrostomía[10] y de soporte respiratorio.

El riluzol, un bloqueante de los canales de sodio cuyo mecanismo de acción principal consiste en reducir la excitotoxicidad mediante la inhibición de la liberación presináptica de glutamato, prolonga la supervivencia aproximadamente 3 meses cuando se administra en dosis de 50 mg dos veces al día.[11] Puede causar fatiga, náuseas y mareo, pero estos efectos son a menudo transitorios. Deben realizarse pruebas de función hepática, al inicio y mensualmente durante los primeros 3 meses del tratamiento. La edaravona (inicialmente, una inyección i.v. una vez al día durante 14 días, después 14 días de descanso y posteriormente en ciclos) es un antioxidante que se ha aprobado en Japón, Corea del Sur y EE. UU. Puede retardar la progresión de la enfermedad aproximadamente en un tercio de los pacientes con ELA precoz y capacidad vital preservada.[A1] El fenilbutirato sódico (3 g) y el taurursodiol (1 g), administrados por vía oral (diariamente durante 3 semanas y después dos veces al día) para reducir la muerte neuronal, mitigando el estrés del retículo endoplásmico y la disfunción mitocondrial, ralentizan el deterioro funcional y prolongan la supervivencia en una mediana de 6,5 meses en comparación con el placebo.[A2,A3]

Para los pacientes con mutaciones en *SOD1*, la tecnología de nucleótidos antisentido y la terapia génica son opciones potenciales.[12] El tofersén intratecal, que es un oligonucleótido antisentido que cataliza la degradación del ARN mensajero de la SOD1 y reduce la síntesis de la proteína SOD1, disminuye sustancialmente la presencia en el LCR de la proteína SOD1 y los neurofilamentos ligeros, y produce beneficio clínico a los 12 meses.[13] La infusión intratecal de un virus adenoasociado que codifica un micro-ARN dirigido a la SOD1 también se ha mostrado prometedora.[14]

Otros ensayos de fase III de posibles tratamientos neuroprotectores han resultado negativos. Los abordajes experimentales en este ámbito incluyen la investigación de los activadores de la troponina para mejorar la contracción muscular.

Una buena atención clínica debe centrarse en los síntomas y en la preservación de la autonomía y la calidad de vida del paciente. La mexiletina (300 mg/día) puede reducir significativamente la frecuencia y la gravedad de los calambres musculares.[A4] En los pacientes con síntomas bulbares progresivos son útiles la optimización de la posición, la atención a la consistencia y densidad de los alimentos y bebidas, y las técnicas de protección de la deglución. La combinación de 20 mg de dextrometorfano y 10 mg de quinidina una vez al día puede mejorar los síntomas del afecto seudobulbar (llanto y risa incontrolados), y actualmente también está en estudio para los síntomas de disfunción de la deglución y el habla.[A5] Si la pérdida de peso es continuada, se añaden suplementos nutricionales de altas calorías entre las comidas. En los pacientes con ELA y disfagia debida a afectación del esfínter esofágico superior de la neurona motora superior, la inyección local de toxina botulínica de tipo A mejora significativamente la disfagia, por lo que representa una alternativa a la gastrostomía endoscópica percutánea. En pacientes que desarrollan deshidratación, pérdida de peso del 10 al 15%, episodios de ahogo frecuentes y alarmantes, comidas prolongadas y dificultosas o neumonía por aspiración, se recomienda la colocación de un tubo de gastrostomía por vía endoscópica o con guía radiológica. La colocación del tubo implica un mayor riesgo en los pacientes con insuficiencia respiratoria. En condiciones ideales, los tubos deben colocarse antes de que la capacidad vital forzada del paciente caiga por debajo del 50% de la prevista. Ciertas evidencias indican que la inserción guiada radiológicamente es más segura para los pacientes debilitados en estados tardíos de ELA.

La debilidad muscular respiratoria, que puede desarrollarse de forma gradual durante la evolución de la ELA, causa dificultad respiratoria, ortopnea, somnolencia diurna, cefaleas matutinas e interrupción del sueño. El ejercicio aeróbico,[A6] especialmente si se combina con un entrenamiento de fuerza,[A7] ralentiza significativamente el declive de la función respiratoria. El tratamiento debe prestar particular atención a la detección y prevención de la neumonía por aspiración, el cuidado de las secreciones mediante fármacos que reducen la producción de saliva (p. ej., fármacos anticolinérgicos, como hioscina transdérmica, amitriptilina, glicopirrolato o inyecciones intrasalivales de toxina botulínica), el uso de aparatos de aspiración o de mucolíticos, como la carbocisteína (en dosis hasta 750 mg tres veces al día), la adopción de una posición semiincorporada para dormir y el tratamiento antibiótico agresivo para la infección torácica (caps. 84 y 85). Una pequeña dosis de loracepam sublingual (0,5-1 mg) puede ser útil si la disnea se acompaña de ansiedad extrema. Durante las últimas fases de la enfermedad pueden administrarse opioides (p. ej., morfina, diamorfina,

fentanilo [cap. 26; v. tabla 26-4]) por vía oral, transdérmica o subcutánea para aliviar la dificultad respiratoria.

A medida que empeora la función respiratoria, la ventilación no invasiva[15] atenúa los síntomas de hipoventilación crónica, mejora significativamente la calidad de vida y prolonga la supervivencia,[A8] especialmente en pacientes con ortopnea, hipercapnia diurna y desaturación de oxígeno nocturna. La ventilación permanente por traqueostomía es una opción pocas veces elegida por los pacientes convenientemente informados. El marcapasos diafragmático parece empeorar la evolución de la enfermedad en la ELA.[A9] Las investigaciones clínicas en curso están evaluando el valor de los dispositivos de tos asistida, así como la forma óptima de tratar los síntomas respiratorios al final de la vida. Una interfaz experimental encéfalo-ordenador totalmente implantada ha permitido la comunicación equivalente a dos letras por minuto en una paciente con ELA y síndrome de cautiverio (o enclaustramiento).

Los equipos multidisciplinares pueden mejorar los síntomas y, quizá, la supervivencia.[16] Los equipos de cuidados paliativos y atención domiciliaria contribuyen de manera sustancial al cuidado de los pacientes con ELA en las últimas fases de la enfermedad. En ausencia de soporte respiratorio, los pacientes con ELA casi siempre fallecen durante el sueño por coma hipercápnico. En las fases terminales (cap. 3), el objetivo del tratamiento es asegurar su bienestar y tranquilidad, prescribiendo fármacos opioides y ansiolíticos según requerimientos para aliviar el malestar y el sufrimiento.

PRONÓSTICO

Las características clínicas asociadas con un peor pronóstico son edad avanzada al inicio de los síntomas, afectación precoz de la función respiratoria, síntomas bulbares y presentación temprana para recibir atención médica. La duración media desde el inicio de los síntomas hasta la muerte en pacientes con ELA esporádica varía entre 27 y 43 meses. La frecuencia media de supervivencia a 5 años es del 25%, y aproximadamente un 5% de los pacientes sobreviven más de 10 años. La causa habitual de muerte es la insuficiencia respiratoria, que puede acompañarse de bronconeumonía.

ATROFIAS MUSCULARES ESPINALES

DEFINICIÓN

El término *atrofia muscular espinal* abarca un grupo de trastornos de la neurona motora inferior pura, que causan debilidad y atrofia muscular simétrica progresiva.[17] Dado que la musculatura bulbar puede resultar afectada, se ha propuesto como nombre alternativo el de *neuronopatía motora hereditaria.* Su momento de inicio es variable, y puede manifestarse desde intrauterinamente hasta en la vida adulta.

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

El tipo más frecuente de AME está causado por mutaciones en el gen de supervivencia de la neurona motora *(SMN)* y se hereda como trastorno autosómico recesivo. La frecuencia calculada en los portadores de una mutación de *SMN* es de 1 de cada 50. La AME de tipo 1 (enfermedad de Werdnig-Hoffmann) tiene una incidencia de 1 por cada 8.000 nacimientos. La AME se divide en subtipos I a IV, de acuerdo con la edad de inicio y la gravedad del fenotipo.

El gen *SMN* humano en el cromosoma 5q13 existe en dos formas, con diferencias en cinco pares de bases entre *SMN1* y su homólogo centromérico *SMN2.* Un cambio en un exón 7 de *SMN2* induce un salto de dicho exón y, como resultado, el 80% de la proteína codificada por *SMN2* está truncada, en lugar de tener toda su longitud, y no es funcional. La mayoría de los pacientes con AME presentan ausencia homocigota del exón 7 de *SMN1,* pero *SMN1* puede reemplazarse por una copia de *SMN2* durante la replicación del ADN mediante un proceso conocido como conversión génica. Un individuo puede tener de una a cuatro copias de *SMN2,* con aumento proporcional de la cantidad de proteína SMN de longitud completa. La base molecular de la gran variación de gravedad fenotípica de la AME, que puede oscilar entre una enfermedad de inicio intrauterino (AME de tipo I) hasta una de inicio en el adulto (AME de tipo IV), la constituyen el número de copias de *SMN2* y las concentraciones de proteína SMN, aunque también se han implicado otros factores que modifican la enfermedad.

La proteína SMN se oligomeriza y se asocia con otras proteínas para formar el complejo SMN, que, a su vez, tiene una importante función en el ensamblaje de pequeñas ribonucleoproteínas nucleares espliceosómicas que intervienen en la función previa de corte y empalme del ARNm en el núcleo. Estos procesos celulares son ubicuos, por lo que las características clínicas de la AME pueden deberse a una predisposición particular de las neuronas motoras inferiores a presentar defectos de procesamiento del ARN, o bien al hecho de que la SMN puede tener funciones adicionales específicas de la neurona motora, como el transporte axónico de moléculas de ARNm esenciales para el estado del axón distal. Un trabajo reciente ha destacado la función de la regulación anómala de la homeostasis de ubicuitina y de la señal de β-catenina, así como los genes implicados en la sinaptogenia de la neurona motora en la fisiopatología de la AME.

En la autopsia, los pacientes con AME presentan una médula espinal atrófica con pérdida de neuronas motoras α, y evidencia de degeneración neuronal y gliosis. Las raíces ventrales están atróficas y la atrofia muscular es evidente, con signos microscópicos de desnervación y reinervación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La AME de tipo 1 (enfermedad de Werdnig-Hoffman) se caracteriza por debilidad muscular generalizada grave e hipotonía, en el nacimiento o hacia los 6 meses de edad. Los niños afectados nunca se sientan ni caminan. El tipo II es una forma intermedia, con inicio de la debilidad muscular antes de los 18 meses de edad; los pacientes pueden sentarse, pero nunca son capaces de caminar sin ayuda. La AME de tipo III (enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander) aparece después de los 18 meses; los pacientes adquieren la capacidad para mantenerse de pie y caminar, pero a menudo quedan confinados en silla de ruedas en la adolescencia o la vida adulta, aunque su esperanza de vida es normal. Los pacientes con el tipo IV de AME presentan debilidad muscular de inicio en la vida adulta.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de AME causado por cambios en el gen *SMN* en un paciente con signos y síntomas clínicos compatibles puede establecerse mediante pruebas genéticas; el 95% de los afectados tienen deleciones en *SMN.* Se dispone de diagnóstico prenatal. La electrofisiología y la biopsia muscular revelan signos de desnervación.

Otros trastornos que pueden presentarse en la lactancia o la infancia, con hipotonía y un patrón de debilidad similar a la AME relacionada con *SMN,* se identifican por características asociadas, como dificultad respiratoria precoz o parálisis de las cuerdas vocales, o por la distribución atípica de los signos motores, con afectación predominante de las extremidades superiores o inferiores, o con predominio de la afectación escapuloperonea. La relación etiológica de estos trastornos con la AME clásica puede precisarse mediante pruebas para mutaciones de *SMN.*

Es importante distinguir la AME de tipo I del botulismo del lactante, que puede tener un cuadro clínico inicial similar. La EMG con estimulación nerviosa repetitiva de alta frecuencia muestra disminución de potenciales en el botulismo, y la prueba de toxina botulínica puede confirmar el diagnóstico (cap. 271). La AME de tipo II y la AME de tipo III se diferencian de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (cap. 388) por la presencia de proteínas normales en el LCR y por estudios de conducción nerviosa normales en la AME. Los pacientes con AME de tipo III muestran en ocasiones características clínicas similares a los que presentan neuropatías motoras y sensitivas hereditarias, pero pueden diferenciarse por la valoración neurofisiológica y las pruebas genéticas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Un abordaje para regular al alza la expresión de la proteína SMN consiste en la perfusión intravenosa de un vector adenoviral que contiene el ADN que la codifica. El nusinersén (un oligonucleótido antisentido que modifica el corte y empalme del ARN premensajero del gen *SMN2*) induce aumento de producción de la proteína SMN en toda su longitud, y mejora la función motora en lactantes y niños con atrofia muscular espinal[A10,A11] durante al menos 3 años. El risdiplam (una pequeña molécula oral con acciones similares al nusinersén) también aumenta las concentraciones en sangre de la proteína SMN y mejora potencialmente su función.[A12,19,20] También se han comunicado resultados similares para el onasemnogén abeparvovec.[21,22]

Los niños con AME pueden beneficiarse de fisioterapia pasiva y activa, ortesis ligeras, corrección quirúrgica de la escoliosis y medidas de soporte respiratorio. Los pacientes con AME de tipo I sin tratamiento habitualmente fallecen hacia los 2 años de edad, los pacientes con AME de tipo II no tratados normalmente sobreviven hasta la adolescencia, y los pacientes con los tipos III y IV tienen una esperanza de vida normal. Los nuevos tratamientos parecen ser muy prometedores para mejorar este pronóstico.

ATROFIA MUSCULAR ESPINOBULBAR/ ENFERMEDAD DE KENNEDY

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Kennedy, o atrofia muscular espinobulbar, es un trastorno degenerativo de las neuronas motoras inferiores ligado al cromosoma X.[23] Aunque infrecuente, es importante no olvidar este diagnóstico, debido a sus implicaciones genéticas para la familia y a su evolución, más benigna que la de la ELA. El diagnóstico debe considerarse en cualquier varón con un trastorno puro de la neurona motora inferior, particularmente cuando la evolución de la enfermedad es relativamente lenta, hay ginecomastia o existen signos de neuropatía sensitiva leve concomitante.

BIOPATOLOGÍA

La atrofia muscular espinobulbar es un trastorno por repetición de trinucleótidos, en el que una expansión de CAG codifica un tramo de poliglutamina en el primer exón del gen del receptor de andrógenos del cromosoma Xq11-12. El receptor de andrógenos, que contiene tres dominios funcionales, se transporta hasta el núcleo, donde se une al ADN y actúa como factor de transcripción. El tramo expandido de poliglutamina da lugar a una transactivación reducida del gen diana, y la neurodegeneración ocurre cuando el tramo de poliglutamina alcanza una longitud crítica, aproximadamente de 40 repeticiones. Se considera que, en pacientes con atrofia muscular espinobulbar, la neurodegeneración es consecuencia de un aumento de la función tóxica dependiente del ligando de la proteína receptora de andrógeno mutante. La pérdida completa de la función, como se

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Feldman EL, Goutman SA, Petri S, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2022;400:1363-80.
2. Julian TH, Glascow N, Barry ADF, et al. Physical exercise is a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: convergent evidence from Mendelian randomisation, transcriptomics and risk genotypes. *EBioMedicine*. 2021;68:103397.
3. Andrew AS, Bradley WG, Peipert D, et al. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis: a regional United States case-control study. *Muscle Nerve*. 2021;63:52-9.
4. Gagliardi D, Costamagna G, Taiana M, et al. Insights into disease mechanisms and potential therapeutics for C9orf72-related amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal dementia. *Ageing Res Rev*. 2020;64:101172.
5. Brown CA, Lally C, Kupelian V, et al. Estimated prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis and SOD1 and C9orf72 genetic variants. *Neuroepidemiology*. 2021;55:342-53.
6. Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A, et al. Emerging insights into the complex genetics and pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2022;21:465-79.
7. Saxon JA, Thompson JC, Harris JM, et al. Cognition and behaviour in frontotemporal dementia with and without amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91:1304-11.
8. Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A, et al. Recent advances in the diagnosis and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2022;21:480-93.
9. Shepheard SR, Parker MD, Cooper-Knock J, et al. Value of systematic genetic screening of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92:510-8.
10. Britton D, Karam C, Schindler JS. Swallowing and secretion management in neuromuscular disease. *Clin Chest Med*. 2018;39:449-57.
11. Saitoh Y, Takahashi Y. Riluzole for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Dis Manag*. 2020;10:343-55.
12. Giovannelli I, Higginbottom A, Kirby J, et al. Prospects for gene replacement therapies in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2023;19:39-52.
13. Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, et al. Trial of antisense oligonucleotide tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med*. 2022;387:1099-110.
14. Mueller C, Berry JD, McKenna-Yasek DM, et al. SOD1 suppression with adeno-associated virus and microRNA in familial ALS. *N Engl J Med*. 2020;383:151-8.
15. Cooksey JA, Sergew A. Noninvasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Sleep Med Clin*. 2020;15:527-38.
16. de Almeida FEO, do Carmo Santana AK, de Carvalho FO. Multidisciplinary care in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2021;42:911-23.
17. Nance JR. Spinal muscular atrophy. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020;26:1348-68.
18. Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology*. 2019;92:e2492-506.
19. Baranello G, Darras BT, Day JW, et al. Risdiplam in type 1 spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2021;384:915-23.
20. Masson R, Mazurkiewicz-Bełdzińska M, Rose K, et al. Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH part 2): secondary analyses from an open-label trial. *Lancet Neurol*. 2022;21:1110-9.
21. Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021;20:832-41.
22. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, et al. Five-year extension results of the phase 1 START trial of onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy. *JAMA Neurol*. 2021;78:834-41.
23. Malek EG, Salameh JS, Makki A. Kennedy's disease: an under-recognized motor neuron disorder. *Acta Neurol Belg*. 2020;120:1289-95.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

observa en el síndrome de feminización testicular (cap. 214), no lleva a la degeneración de la neurona motora. La toxicidad no se ha determinado por completo, pero es posible que contribuyan a ella tanto la agregación de proteínas como la alteración de las vías de degradación de la proteína, la alteración de la transcripción génica, el deterioro del transporte axónico y la alteración de la señalización del factor neurotrófico.

El examen anatomopatológico revela atrofia leve de la médula espinal con gliosis en el asta anterior y pérdida de neuronas motoras α. La alteración del plegamiento de la proteína con expansión (Q) de poliglutamina conduce a la formación de inclusiones nucleares, que contienen los epítopos aminoterminales del receptor de andrógenos mutante en las neuronas motoras y en ciertos tejidos no neuronales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La media de edad de inicio de la atrofia muscular espinobulbar es de 30 años, varía desde los 15 hasta los 60 años, y la gravedad de la enfermedad y su edad de inicio se correlacionan con el tamaño de la expansión de la repetición. Los síntomas iniciales consisten en temblor en las manos, fasciculaciones y calambres musculares, seguidos de debilidad y atrofia progresivas en las extremidades y los músculos bulbares. La debilidad muscular en las extremidades tiende a ser proximal y afecta predominantemente a las extremidades inferiores. No existen signos clínicos de disfunción de la neurona motora superior. La debilidad de los músculos faciales inferiores y de la lengua causa disartria, y la debilidad mandibular puede hacer que la boca permanezca abierta. La presencia de fasciculaciones periorales con temblor del mentón es un rasgo característico. La afectación faríngea causa disfagia, y la debilidad de los músculos respiratorios produce dificultad respiratoria. Frecuentemente existe pérdida sensitiva distal leve en las extremidades inferiores. Las características de insensibilidad leve a los andrógenos son frecuentes, y entre ellas se cuentan ginecomastia, atrofia testicular y disfunción eréctil. Las mujeres heterocigotas portadoras de atrofia muscular espinobulbar pueden mostrar manifestaciones clínicas leves de la enfermedad.

La EMG y la biopsia muscular, que se realizan a menudo debido a que los valores de creatina cinasa tienden a estar elevados, revelan signos de desnervación crónica. La detección sistemática genética para la expansión de la repetición CAG en el exón 1 del gen de receptor de andrógeno es diagnóstica.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Puesto que no existen tratamientos modificadores de la enfermedad establecidos para la atrofia muscular espinobulbar, el tratamiento actual consiste en cuidados de soporte para prevenir las complicaciones. La evolución de la enfermedad es lentamente progresiva en comparación con la ELA y compatible con una esperanza de vida normal, aunque algunos pacientes pueden fallecer por insuficiencia respiratoria. Los pacientes pueden quedar postrados en silla de ruedas en dos o tres décadas, aunque algunos conservan la capacidad de deambulación hasta fases tardías de la vida.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Writing Group; Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:505-12.

A2. Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, et al. Trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol for amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. 2020;383:919-30.

A3. Paganoni S, Hendrix S, Dickson SP, et al. Long-term survival of participants in the CENTAUR trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2021;63:31-9.

A4. Adiao KJ, Espiritu A, Bagnas MA. Efficacy and safety of mexiletine in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Neurodegener Dis Manag*. 2020;10:397-407.

A5. Smith R, Pioro E, Myers K, et al. Enhanced bulbar function in amyotrophic lateral sclerosis: the Nuedexta treatment trial. *Neurother*. 2017;14:762-72.

A6. Meng L, Li X, Li C, et al. Effects of exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2020;99:801-10.

A7. Kalron A, Mahameed I, Weiss I, et al. Effects of a 12-week combined aerobic and strength training program in ambulatory patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized controlled trial. *J Neurol*. 2021;268:1857-66.

A8. Radunovic A, Annane D, Rafiq MK, et al. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10 CD004427.

A9. Gonzalez-Bermejo J, Morélot-Panzini C, Tanguy ML, et al. Early diaphragm pacing in patients with amyotrophic lateral sclerosis (RespiStimALS): a randomised controlled triple-blind trial. *Lancet Neurol*. 2016;15:1217-27.

A10. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377:1723-32.

A11. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378:625-35.

A12. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2022;21:42-52.

388

NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

A. GORDON SMITH Y MICHAEL E. SHY

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

ABORDAJE DE LA NEUROPATÍA PERIFÉRICA

El término *neuropatía periférica* se utiliza para describir un grupo de trastornos que son provocados por una lesión común del sistema nervioso periférico, que incluye las vías finales de la función motora, sensitiva y autónoma.

EPIDEMIOLOGÍA

Como grupo, las neuropatías periféricas se encuentran entre los problemas neurológicos más frecuentes que se encuentran en la práctica médica. La prevalencia de neuropatía periférica aumenta con la edad del 2 al 3% en personas de 50 a 60 años, al 13% en los individuos de 70 a 80 años y a más del 30% entre personas mayores de 80 años. La prevalencia poblacional de polineuropatía periférica en EE. UU. es del 2,4% en total, aunque aumenta hasta el 50% en personas de más de 85 años. La causa más frecuente de polineuropatía es la diabetes, que representa alrededor del 50% de los casos. La mayoría de los casos restantes tienen neuropatía periférica sensitiva criptógena, aunque más del 50% de esta población tiene prediabetes. Otras causas frecuentes de neuropatía son etiologías genéticas, inflamatorias, metabólicas y tóxicas.

BIOPATOLOGÍA

Las neuronas motoras se extienden desde su cuerpo celular en el asta anterior de la médula espinal a través de las raíces nerviosas anteriores y los nervios periféricos hasta las uniones neuromusculares en el músculo que inervan. Los cuerpos celulares de las neuronas sensitivas primarias se encuentran fuera de la médula espinal en los ganglios de la raíz posterior, desde donde se extienden de forma periférica a órganos terminales sensitivos especializados, sobre todo los nociceptores (receptores del dolor), termorreceptores y mecanorreceptores. Las proyecciones centrales de los ganglios de la raíz posterior entran en la médula espinal a través de las raíces posteriores para transportar información sensitiva al sistema nervioso central (SNC). En cada segmento espinal, las raíces anteriores, que transportan axones motores, y las raíces posteriores, que transportan axones sensitivos, se unen para formar nervios sensitivo-motores mixtos. En las extremidades superiores e inferiores proximales, los nervios espinales mixtos forman los plexos braquial y lumbar, de los que surgen los principales nervios de las extremidades anatómicamente definidos. Cada nervio mixto está compuesto por un abanico de fibras nerviosas, cuya lesión causa síntomas y signos específicos, pero superpuestos. Las fibras mielinizadas de gran diámetro son responsables de la función motora, la propiocepción y la sensación táctil, mientras que los axones levemente mielinizados y amielínicos de diámetro pequeño son responsables del dolor y la función autónoma. Las fibras autónomas simpáticas preganglionares comienzan en la columna intermediolateral de la médula espinal y hacen sinapsis en los ganglios del tronco simpático. Las fibras parasimpáticas preganglionares viajan largas distancias desde sus cuerpos celulares en el tronco del encéfalo o la médula espinal sacra para llegar a los ganglios terminales cerca de los órganos que inervan las fibras parasimpáticas.

Aunque la lesión de las fibras de diámetro grande y pequeño produce síntomas sensitivos positivos, las sensaciones dolorosas intensas, en particular urentes, por lo general sugieren una lesión preferente de los axones de diámetro pequeño. Debido a que los axones motores son capaces de reinervar las fibras musculares desnervadas mediante brotes colaterales, la debilidad no se desarrolla en las neuropatías axónicas hasta que se han lesionado aproximadamente el 50% de los axones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características clínicas de una neuropatía periférica dependen de las regiones afectadas. La mayoría de los pacientes con neuropatía periférica tienen una polineuropatía crónica axónica sensitiva más que motora y presentan síntomas sensitivos de progresión lenta.

Los síntomas sensitivos y motores pueden dividirse en negativos (pérdida de función) y positivos (función alterada). Los síntomas sensitivos negativos frecuentes son una sensación general de entumecimiento o pérdida de sensibilidad, como una sensación de que los pies estuvieran «caminando sobre piedras» o «helados», dificultad para determinar si el agua del baño está caliente o fría con el pie y pérdida del equilibrio, sobre todo en la oscuridad cuando la compensación visual es difícil. Los síntomas positivos son disestesias dolorosas, como una sensación de que los pies estuvieran «ardiendo», «sobre brasas» o como si «se les clavaran alfileres». Si es grave, los síntomas pueden llegar a la altura de la rodilla, momento en el que los dedos pueden verse afectados.

Los síntomas y signos motores suelen ser leves y se limitan a una debilidad sutil de la extensión y flexión del dedo gordo del pie, con atrofia de los músculos del pie. Puede haber una leve inestabilidad en la marcha que no necesite la utilización de dispositivos de asistencia. No hay ulceración del pie. El desequilibrio de la marcha debido a una ataxia sensitiva (inestabilidad que empeora con los ojos cerrados) indica una afectación de grandes fibras o una disfunción de las columnas posteriores de la médula espinal. La ataxia sensitiva que afecta a las extremidades superiores se manifiesta por una alteración de la coordinación y de la prueba dedo-nariz-dedo que empeora con los ojos cerrados, apareciendo a menudo movimientos de contorsión «seudoatetoides» de los dedos con los brazos extendidos.

Cuando están afectadas las neuronas motoras se produce debilidad muscular y, con el tiempo, atrofia. En las polineuropatías periféricas, la debilidad afecta más a los músculos distales de las piernas que a los de los brazos. Los músculos profundos y superficiales inervados por el nervio peroneo, como el tibial anterior y el peroneo corto y largo, suelen ser los primeros afectados. En consecuencia, son síntomas frecuentes el tropezar con una alfombra o un bordillo y los esguinces de tobillo. En las manos, los síntomas, por lo general, involucran movimientos finos, como abrochar botones o cremalleras, e insertar y girar llaves en las cerraduras.

Las neuropatías periféricas que afectan a las raíces nerviosas (polirradiculopatías, como la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, la causa más frecuente del síndrome de Guillain-Barré) por lo general causan debilidad muscular proximal que origina dificultad para levantarse de una silla, subir escaleras o trabajar con los brazos sobre la cabeza (p. ej., lavarse el pelo o peinarse). Los síntomas motores positivos, que son menos frecuentes, comprenden calambres y fasciculaciones, que son característicos de las enfermedades que afectan a la neurona motora (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica), pero también pueden observarse en neuropatías periféricas.

La valoración cuidadosa de los reflejos tendinosos profundos es una parte importante de la exploración clínica. La ausencia de reflejos con frecuencia refleja una neuropatía desmielinizante. En pacientes con entumecimiento o debilidad agudos, este hallazgo es indicativo de síndrome de Guillain-Barré. La reducción o pérdida de reflejos dependientes de la longitud (p. ej., en el tendón de Aquiles) es frecuente en las polineuropatías periféricas. Debido a que tanto el brazo aferente como el eferente de los reflejos tendinosos profundos están constituidos por fibras mielinizadas grandes, en muchas ocasiones los reflejos son normales en las neuropatías que involucran preferentemente axones levemente mielinizados y amielínicos de diámetro pequeño.

Los síntomas autónomos (cap. 386) son frecuentes en las neuropatías asociadas con la diabetes (cap. 210) o la amiloidosis (cap. 174) y comprenden retención o incontinencia urinaria, alteraciones de la sudoración, estreñimiento que alterna con diarrea y mareos al ponerse de pie. La disfunción eréctil en los hombres es frecuente.

DIAGNÓSTICO

Abordaje sistemático de los pacientes con neuropatía

El diagnóstico de las neuropatías periféricas se basa en la localización neuroanatómica (tabla 388-1).[1] El patrón de afectación es, en muchas ocasiones, apreciable con una anamnesis detallada. La forma más frecuente de neuropatía es la polineuropatía periférica. Las polineuropatías causan síntomas y signos en «guante y calcetín» que dependen de la longitud. La mayoría de las polineuropatías son principalmente sensitivas, aunque algunos tipos, en particular las polineuropatías hereditarias, originan más debilidad que pérdida sensitiva. El predominio de signos y síntomas motores y sensitivos distales multifocales y asimétricos por lo general indica una enfermedad que afecta a múltiples nervios periféricos individuales («mononeuritis múltiple»). Las polirradiculopatías, que afectan a múltiples raíces nerviosas, originan signos y síntomas motores y sensitivos no dependientes de la longitud que comprometen localizaciones proximales y distales. El reconocimiento de un patrón específico puede sugerir un diagnóstico. Por ejemplo, un paciente con debilidad distal asimétrica, dolor y entumecimiento de desarrollo gradual es probable que tenga una mononeuritis múltiple, que por lo general está originada por una vasculitis (cap. 249).

En torno al 50% de los pacientes con polineuropatía periférica adquirida tienen diabetes (cap. 210), y la mayoría de los demás tienen neuropatía periférica sensitiva criptógena. Más de la mitad de los pacientes con neuropatía periférica sensitiva criptógena tienen prediabetes o diabetes leve no reconocida previamente, y hasta el 80% tienen síndrome metabólico. Todo paciente con este patrón de polineuropatía se debe evaluar en busca de diabetes y prediabetes, paraproteinemia (cap. 173) y deficiencia de vitamina B_{12} (cap. 199). En ausencia de evidencia clínica de un trastorno sistémico o antecedentes de exposición tóxica asociada con polineuropatía periférica (tabla 388-2), la evaluación diagnóstica complementaria por lo general no es útil.

Los trastornos del sistema nervioso periférico por lo general se ajustan a uno de 10 patrones, que reflejan el modelo neuroanatómico subyacente de afectación de la función sensitiva, motora y/o autónoma originado por la enfermedad en concreto. El reconocimiento de un patrón específico estrecha el diagnóstico diferencial y centra la evaluación diagnóstica (tabla 388-3).

Cualquier patrón que no sea la neuropatía clásica o la presencia de cualquier «signo de alerta» atípico (p. ej., un inicio agudo que sugiera causas inflamatorias, infecciosas o tóxicas; compromiso proximal; predominio motor; ataxia importante o asimetría) debe motivar una evaluación diagnóstica complementaria para evaluar la localización neuroanatómica, la fisiología subyacente (desmielinizante frente a axónica) y los cambios estructurales (fig. 388-1).

Estudios de conducción nerviosa y electromiografía

Se deben realizar estudios de conducción nerviosa y electromiografía (cap. 366) en todos los pacientes con signos de alerta o patrones diagnósticos distintos de la polineuropatía distal, simétrica y de predominio sensitivo. En los estudios de conducción nerviosa, las polineuropatías axónicas reducen las amplitudes del potencial de acción de los nervios sensitivos y, si hay afectación axónica motora, también las amplitudes del potencial de acción muscular; sin embargo, las velocidades de conducción y las latencias permanecen normales. Las neuropatías desmielinizantes reducen la velocidad de conducción y prolongan las latencias distales. Las polineuropatías desmielinizantes genéticas originan un enlentecimiento uniforme de la conducción, pero las neuropatías desmielinizantes adquiridas originan un enlentecimiento no uniforme.

En la electromiografía, la actividad insercional y espontánea anómala, como fibrilaciones u ondas agudas positivas, sugiere una lesión axónica aguda o activa. La presencia de grandes unidades motoras polifásicas sugiere una reinervación parcial del músculo mediante la regeneración de axones (es decir, un proceso más crónico). El reclutamiento de unidades motoras (que descargan muy pocas unidades motoras a una frecuencia superior a la normal) se reduce en pacientes con neuropatías desmielinizantes y axónicas.

Biopsia de nervio y de piel

Las indicaciones más frecuentes para la biopsia de un nervio sensitivo distal, por lo general el nervio safeno externo o el nervio musculocutáneo de la pierna, es la vasculitis del nervio periférico (fig. 388-2). Entre los pacientes derivados por sospecha de vasculitis de los nervios periféricos, una biopsia muscular simultánea aumenta el rendimiento diagnóstico de aproximadamente el 50% al 60-70%. La segunda indicación más frecuente para la biopsia de nervio es la evaluación por sospecha de amiloidosis de cadenas ligeras (cap. 174).[2] Las masas nerviosas por lo general necesitan una biopsia para diagnosticar un posible tumor. En ocasiones infrecuentes, la biopsia nerviosa puede ser útil en el diagnóstico de otros trastornos inflamatorios o infiltrantes.

TABLA 388-1 TIPOS DE NEUROPATÍAS

LOCALIZACIÓN EN EL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO	SISTEMAS AFECTADOS	DISTRIBUCIÓN ANATÓMICA	EJEMPLOS
Polineuropatía periférica adquirida	Síntomas sensitivos positivos y signos sensitivos; por lo general, menos participación motora	Pérdida sensitiva y debilidad simétricas y dependientes de la longitud («guantes y calcetines»)	Diabetes, neuropatía periférica sensitiva criptógena, neuropatía periférica inducida por quimioterapia
Polineuropatía periférica genética	A menudo motor más que sensitivo, con síntomas sensitivos principalmente negativos (entumecimiento), pies arqueados elevados con dedos en martillo	Debilidad y pérdida sensitiva simétricas y dependientes de la longitud («guantes y calcetines»)	Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth
Mononeuritis múltiple	Motor y sensitivo, con frecuencia doloroso	Asimétrica, por lo general, fundamentalmente distal	Vasculitis (sistémica y primaria del sistema nervioso periférico)
Polirradiculopatía	Implicación motora más que sensitiva	Proximal y distal; por lo general, simétrica, pero puede ser asimétrica	Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda o crónica (simétrica); radiculoplexopatía diabética (asimétrica)
Neuronopatía sensitiva (ganglionopatía de la raíz posterior)	Solo sensitivo, por lo general con ataxia y con frecuencia dolorosa	Proximal y distal, y asimétrica	Síndrome de Sjögren, paraneoplásica (anti-Hu), idiopática

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las biopsias de piel se realizan de forma sistemática para confirmar la presencia de una neuropatía de fibras pequeñas en pacientes con pérdida sensitiva simétrica distal con dolor neuropático (fig. 388-3), en los que los estudios de conducción nerviosa suelen ser normales, con un anticuerpo que se une a todos los axones (PGP 9.5). El diagnóstico de neuropatía de fibras pequeñas se basa en demostrar una densidad reducida de fibras nerviosas intraepidérmicas.

Pruebas de laboratorio

La concentración de hemoglobina A_{1c} suele ser la mejor prueba inicial en todos los pacientes con polineuropatía simétrica distal, pero se puede realizar una tolerancia a la glucosa de 2 h cuando la sospecha de prediabetes es alta (cap. 210). La paraproteinemia se evalúa con más facilidad midiendo los valores de globulina sérica y realizando una electroforesis de proteínas séricas (cap. 173). También se deben medir los valores de vitamina B_{12}; si está en el límite, se pueden necesitar los valores de ácido metilmalónico para confirmar la deficiencia. Otras enfermedades frecuentes asociadas con la polineuropatía son la hepatitis C (cap. 135) y el VIH (cap. 359). Los grandes consumidores de alcohol (caps. 364 y 384) también tienen riesgo de polineuropatía debido a una combinación de toxicidad directa por etanol y deficiencia de vitaminas asociada, en particular la vitamina B_1 (tiamina).

En determinados pacientes, los estudios de electrodiagnóstico indicarán la necesidad de analizar anticuerpos específicos, como los anticuerpos que reaccionan al ganglиósido GM_1 (neuropatía motora multifocal) o la glucoproteína asociada a la mielina (MAG, neuropatía desmielinizante distal con debilidad y temblor).[3] Las pruebas genéticas son más rentables cuando la selección de genes candidatos se basa en los estudios de conducción nerviosa del paciente, el patrón de herencia y los hallazgos clínicos.

TABLA 388-2 CAUSAS SELECCIONADAS DE NEUROPATÍAS TÓXICAS

CATEGORÍA DEL TÓXICO	SUSTANCIA ESPECÍFICA
Antineoplásicos	Paclitaxel, cisplatino, oxaliplatino, bortezomib, talidomida
Antimicrobianos	Cloroquina, dapsona, isoniacida, metronidazol, nitrofurantoína
Medicamentos cardíacos	Amiodarona, perhexilina, hidralacina
Otros medicamentos	Colchicina, sales de oro, fenitoína, disulfiram, piridoxina
Metales pesados	Plomo (mano caída), arsénico, talio (alopecia), mercurio
Disolventes orgánicos	Hexano, acrilamida, vacor

NEUROPATÍAS HEREDITARIAS

Las neuropatías hereditarias se pueden dividir en las que afectan al sistema nervioso periférico de forma aislada, como la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), y las que afectan a múltiples sistemas orgánicos.

ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tiene una prevalencia de 1:2.500 y está originada por mutaciones que afectan la formación de mielina. La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth autosómica dominante se subdivide en formas desmielinizantes (CMT1) y axónicas (CMT2) según criterios electrofisiológicos. Muchos pacientes tienen mutaciones de nueva aparición. También se observan formas ligadas al cromosoma X (CMTX) y autosómicas recesivas desmielinizante (CMT4) y axónica (CMT-AR2). Cada tipo se subdivide, además, por la causa genética concreta. La forma más frecuente, CMT1A, está causada por una duplicación de un fragmento del cromosoma 17 que contiene el gen de la proteína de mielina periférica de 22 kDa *(PMP22)*. La forma más frecuente de CMT2 es una mutación en el gen de la mitofusina (CMT2A). En general, la CMT1A representa aproximadamente el 50% de todos los casos de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, la CMT1X supone del 10 al 20%, la CMT1B menos del 5% y la CMT2 el 20%. Sin embargo, se han identificado mutaciones en más de 100 genes, y es probable que este número aumente de forma importante en el futuro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth causa debilidad distal y pérdida sensitiva lentamente progresivas, con comienzo a menudo en las primeras dos décadas de vida, aunque está aumentando el número de pacientes en los que el diagnóstico se establece cuando ya han alcanzado sobradamente la edad adulta, e incluso en años posteriores de la vida.[4] Los niños suelen correr de forma lenta y tienen problemas de equilibrio (p. ej., patinando, caminando sobre un tronco). En muchas ocasiones necesitan ortesis de tobillo-pie hacia la tercera década. Los movimientos finos de la mano (p. ej., ajustarse objetos de joyería, girar una llave o abrocharse botones y cremalleras) se pueden ver afectados. La mayoría de los pacientes tienen atrofia distal de la pierna («botella de champán invertida») con pies arqueados (pie cavo) y dedos del pie en martillo (fig. 388-4). No obstante, muchos

TABLA 388-3 DIEZ PATRONES CARACTERÍSTICOS DE TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO

PATRÓN ANATÓMICO	LOCALIZACIÓN NEUROANATÓMICA	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
1. Debilidad simétrica proximal y distal con pérdida sensitiva	Polirradiculoneuropatía	Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda si hay afectación aguda y máxima en las primeras 4 semanas, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica si es progresiva durante > 8 semanas
2. Pérdida sensitiva distal simétrica con o sin debilidad distal	Polineuropatía periférica	Neuropatía periférica sensitiva criptógena, diabetes u otras enfermedades metabólicas, tóxicas, hereditarias, como Charcot-Marie-Tooth
3. Debilidad distal asimétrica con pérdida sensitiva	Mononeuritis múltiple Mononeuropatía o radiculopatía	Vasculitis, neuropatía hereditaria con predisposición a parálisis por presión, neuropatía sensitiva y motora desmielinizante multifocal adquirida, infecciones (p. ej., lepra) Compresión, traumatismo o tumor
4. Debilidad asimétrica proximal y distal con pérdida sensitiva	Polirradiculopatía	Polirradiculopatía o plexopatía debida a diabetes (radiculoplexopatía lumbosacra diabética) o trastorno meníngeo (carcinoma, linfoma, sarcoidosis, infección crónica)
5. Debilidad distal asimétrica sin pérdida sensitiva	Neuronopatía motora con signos de neurona motora superior (reflejos enérgicos, espasticidad, respuestas de Babinski) Neuronopatía motora (neuronas motoras inferiores) o neuropatía motora	Esclerosis lateral amiotrófica Atrofia muscular progresiva, neuropatía motora multifocal, amiotrofia monomélica («enfermedad de Hirayama»)
6. Pérdida sensitiva simétrica con arreflexia distal con hallazgos de neurona motora superior	Mielopatía y polineuropatía mixtas	Degeneración combinada grave debida a deficiencia de vitamina B_{12} o de cobre o a enfermedades hereditarias (adrenomieloneuropatía, leucodistrofia metacromática, ataxia de Friedreich)
7. Debilidad simétrica sin pérdida sensitiva	Neuronopatía motora Neuropatía motora	Proximal y distal: atrofia muscular espinal o atrofia muscular progresiva Fundamentalmente distal: neuropatía motora hereditaria
8. Debilidad proximal focal de la línea media	Neuronopatía motora, trastorno de la unión neuromuscular, miopatía	Debilidad de los extensores del cuello (cabeza caída): esclerosis lateral amiotrófica, miastenia grave, miopatía Debilidad bulbar: esclerosis lateral amiotrófica, miastenia grave
9. Pérdida sensitiva asimétrica con ataxia sensitiva sin debilidad	Neuronopatía/ganglionopatía sensitiva Polirradiculoneuropatía sensitiva	Sjögren, paraneoplásica (anticuerpo anti-Hu), idiopática Polirradiculoneuropatía sensitiva inmunitaria crónica
10. Signos y síntomas autónomos	Neuropatía autónoma	Diabetes, amiloide, neuropatías autónomas autoinmunitarias

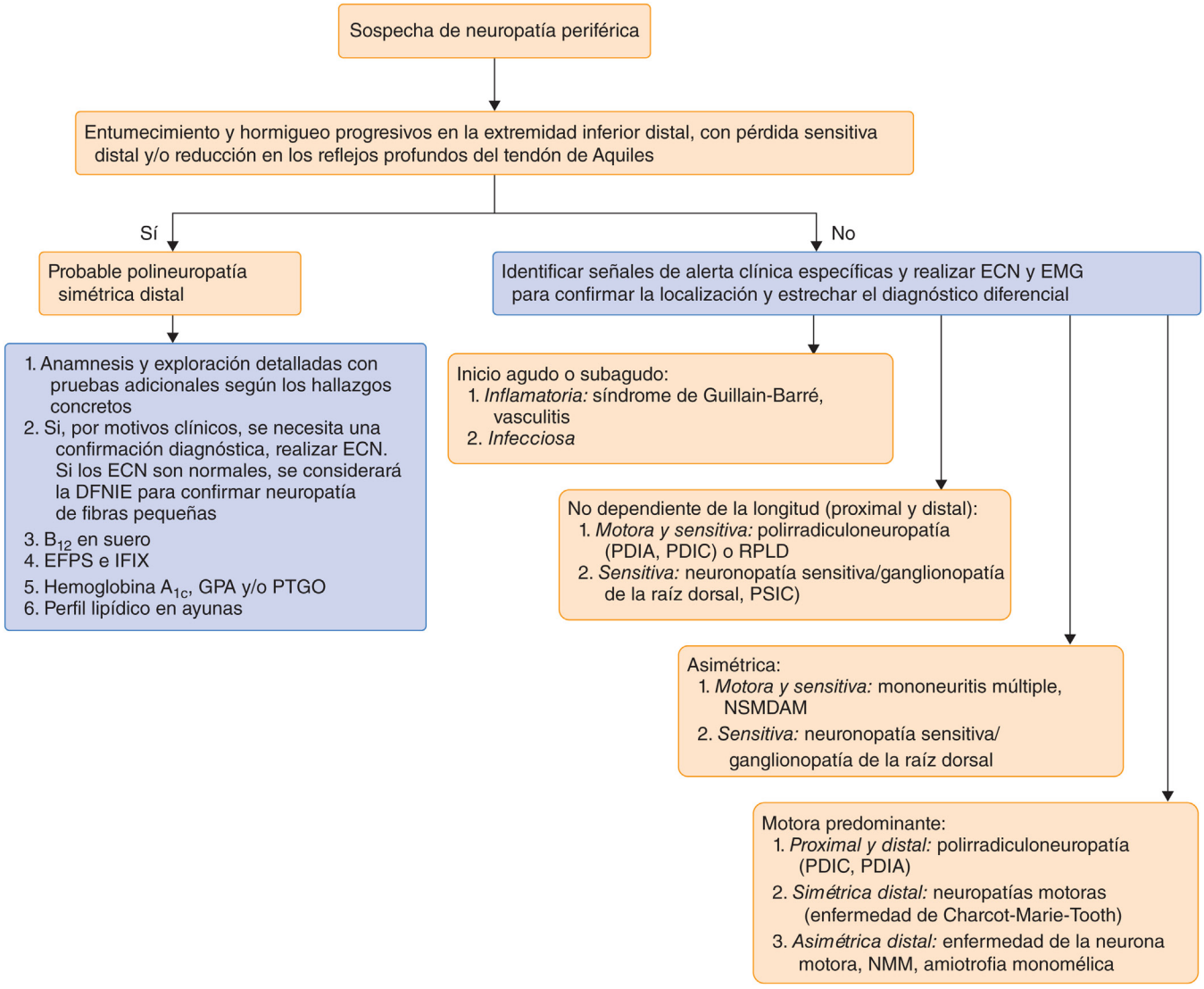

FIGURA 388-1. Diagrama diagnóstico para la sospecha de neuropatía periférica. DFNIE, densidad de fibras nerviosas intraepidérmica; ECN, estudios de conducción nerviosa; EFPS, electroforesis de proteínas séricas; EMG, electromiografía; GPA, glucosa plasmática en ayunas; IFIX, inmunofijación; NMM, neuropatía motora multifocal; NSMDAM, neuropatía sensitiva y motora desmielinizante adquirida multifocal; PDIA, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda; PDIC, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; PSIC, polirradiculoneuropatía sensitiva inflamatoria crónica; PTGO, prueba de tolerancia a la glucosa oral; RPLD, radiculoplexopatía lumbosacra diabética («amiotrofia diabética»).

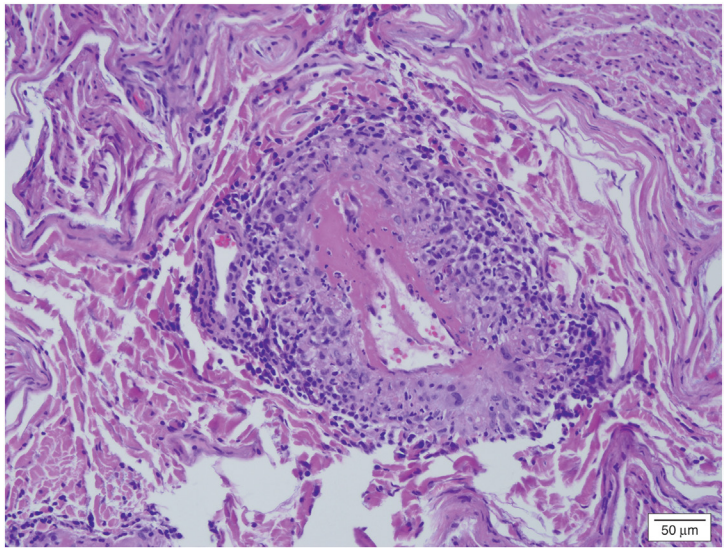

FIGURA 388-2. La biopsia nerviosa de un paciente con mononeuritis múltiple revela una vasculitis que afecta al grosor completo de la pared del vaso con necrosis fibrinoide.

pacientes permanecen ambulatorios durante toda la vida y, en su mayoría, tienen una esperanza de vida normal. Una minoría de pacientes tiene un fenotipo más grave de inicio en la lactancia con hitos motores tardíos (neuropatía de Déjerine-Sottas).

Los pacientes con neuropatías motoras hereditarias a veces tienen anomalías sensitivas leves, y los pacientes con neuropatías hereditarias sensitivas y autónomas suelen tener cierta debilidad. En ocasiones, la magnitud de la pérdida motora o sensitiva altera la clasificación. Por ejemplo, las mismas mutaciones en el mismo gen (*GARS*) pueden originar tanto CMT2D como neuropatía motora hereditaria tipo V (vídeo 388-1).

DIAGNÓSTICO

Las pruebas genéticas son el procedimiento estándar para obtener un diagnóstico preciso de los pacientes con neuropatías hereditarias, aunque deben combinarse con un estudio minucioso de los antecedentes familiares, la exploración clínica y las pruebas neurofisiológicas. El rendimiento diagnóstico de las pruebas genéticas es máximo en pacientes con inicio clínico a edad temprana y antecedentes familiares positivos. En la CMT1A, que comprende en torno al 50% de los casos de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, las pruebas genéticas deben buscar específicamente una duplicación de PMP22, que no se diagnosticaría mediante secuenciación de nueva generación. Si esta prueba es negativa, o en el caso de pacientes con variantes axónicas (CMT2), normalmente se lleva a cabo una secuenciación de nueva generación. Dado que no todas las variantes son patógenas y muchas se describen como variantes de significado incierto, resulta esencial determinar, si es posible, si una variante dada puede rastrearse dentro de una familia junto con una neuropatía, si la variante es común en las bases de datos poblacionales y si en los modelos, con animales o informáticos, se ha predicho su carácter patógeno.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

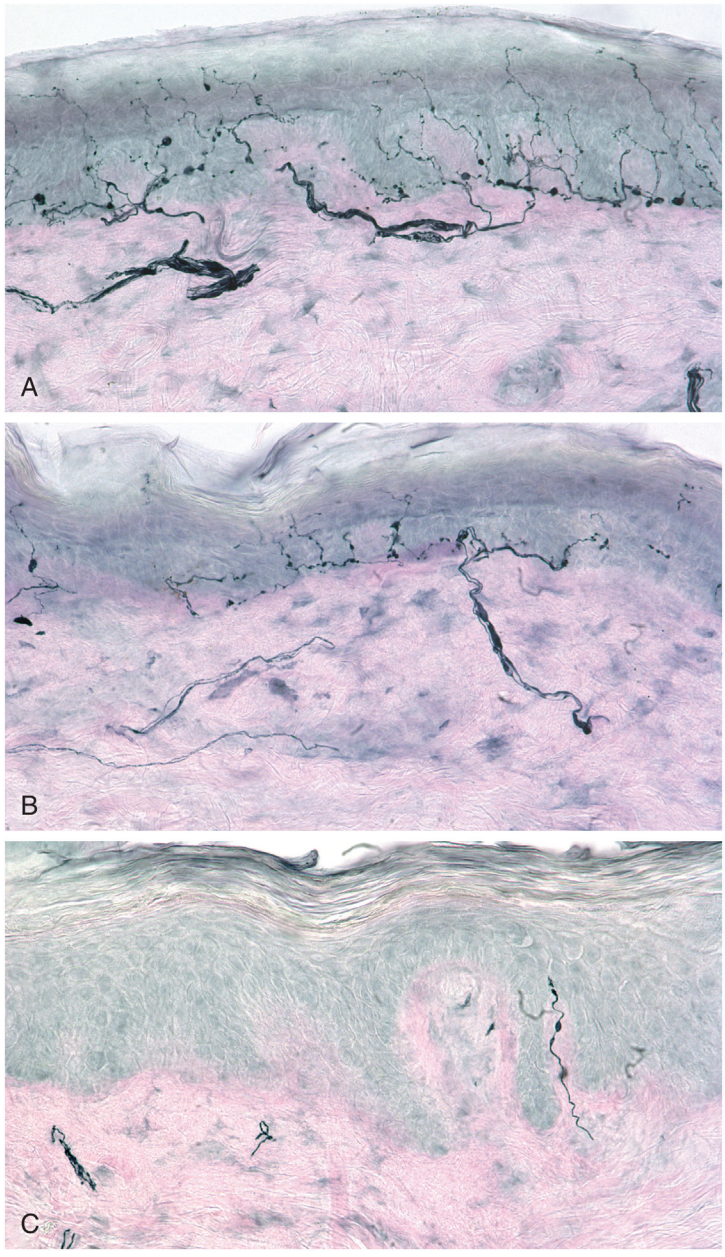

FIGURA 388-3. Biopsias cutáneas del muslo proximal (A), el muslo distal (B) y la pierna distal (C) de un paciente con sospecha de neuropatía de fibras pequeñas teñidas con PGP 9.5, un marcador panaxónico.

Diagnóstico diferencial

Las neuropatías hereditarias se deben distinguir de las neuropatías adquiridas. Las claves clínicas que apuntan a que es probable que una neuropatía tenga una base genética son la progresión lenta que comienza en la primera infancia, la estructura anómala de los pies y la ralentización uniforme de las velocidades de conducción nerviosa de las extremidades en CMT1. La CMT2 se caracteriza por pérdida axónica, reflejada en una reducción de las amplitudes de los potenciales de acción de los músculos compuestos y de los nervios sensitivos. Otros trastornos genéticos, como la paraplejía espástica hereditaria (cap. 379) o las leucodistrofias (cap. 380), pueden simular neuropatías hereditarias al originar debilidad distal, pérdida sensitiva y deformidades del pie, como pie cavo; en muchas ocasiones, estos pacientes tienen signos de la neurona motora superior y pueden presentar evidencias clínicas y neurofisiológicas de neuropatía.

TRATAMIENTO

Las ortesis de tobillo-pie ayudan a recuperar el estado normal de la marcha y el equilibrio durante años. En ocasiones, la cirugía para corregir el pie varo, el pie cavo y los dedos en martillo mejora la deambulación, alivia el dolor en los puntos de presión y previene las úlceras plantares. Para las neuropatías hereditarias están desarrollándose tratamientos moleculares experimentales. Por ejemplo, los oligonucleótidos antisentido y la inhibición del ARN han demostrado eficacia en modelos de rata y de ratón.

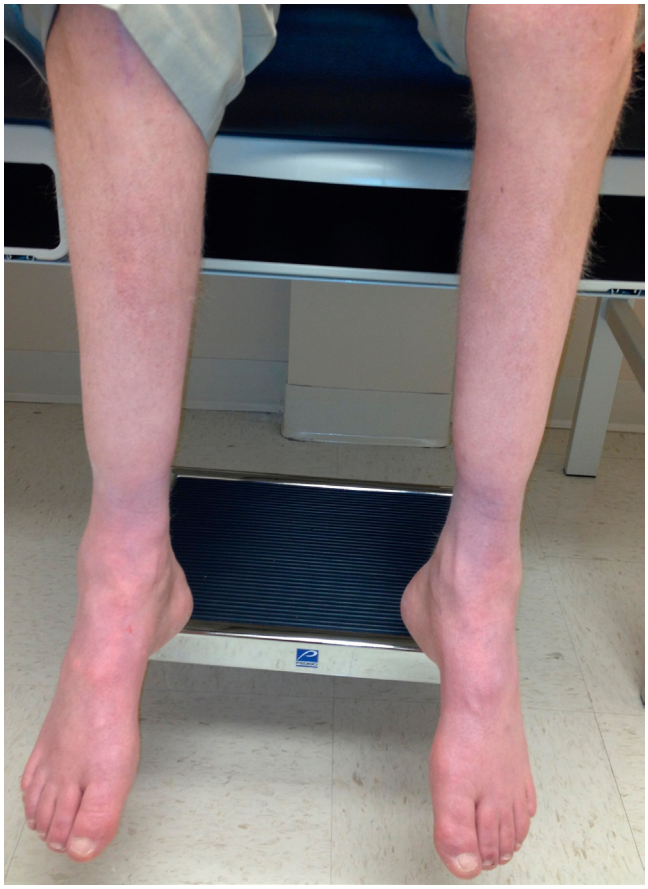

FIGURA 388-4. Atrofia de la pierna distal y pie muy arqueado (pie cavo) en un paciente con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

PRONÓSTICO

Para el pronóstico y el asesoramiento genético son a menudo necesarios una historia familiar detallada y el examen de los miembros de la familia. En general, el de Charcot-Marie-Tooth es un trastorno lentamente progresivo que no afecta a la longevidad, aunque, con la edad, muchos pacientes experimentan dificultades crecientes en la marcha. El pronóstico y el grado de discapacidad varían según las formas específicas.

POLINEUROPATÍA AMILOIDE FAMILIAR

La polineuropatía amiloide familiar (cap. 174) está originada por mutaciones hereditarias dominantes en uno de al menos tres genes: transtirretina, apolipoproteína A1 y gelsolina. Las mutaciones patógenas en la transtirretina provocan un cambio conformacional que desestabiliza sus tetrámeros normales, lo que da lugar a agregados intracelulares que forman depósitos de amiloide en los nervios periféricos, el corazón y otros tejidos.

La polineuropatía amiloide familiar por lo general se presenta como una neuropatía sensitiva dolorosa a mediados o finales de la edad adulta, con características autónomas prominentes, como disfunción sexual, trastornos digestivos y arritmias cardíacas, seguidas de debilidad, pérdida de peso e inanición. Ciertas mutaciones en muchas ocasiones originan neuropatía (Val30Met), mientras que otras (Val122Ile), por lo general, se presentan con cardiopatía.

El diagnóstico se basa en pruebas genéticas respaldadas por evidencia tisular de amiloide, porque las mutaciones no siempre son penetrantes.[5]

TRATAMIENTO

El tafamidis (20 mg al día) actúa estabilizando la variante del polímero de transtirretina para prevenir su disociación y puede retrasar la progresión de la polineuropatía.[A1] Otras opciones eficaces para la polineuropatía son patisirán (un ARN de interferencia pequeño a 30 mg i.v. cada 3 semanas)[A2] e inotersén (un oligonucleótido antisentido a 284 mg s.c. una vez a la semana).[A3] El diflunisal (250 mg dos veces al día), un antiinflamatorio no esteroideo genérico que forma complejos con las zonas de unión de tiroxina en la forma tetramérica de transtirretina, la estabiliza y, por lo tanto, inhibe la liberación del monómero de transtirretina que se necesita para la amiloidogenia, puede ralentizar la tasa de progresión de la polineuropatía asociada a amiloidosis familiar.[A4] La edición genética mediante el empleo de endonucleasa Cas9 asociada a repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas (CRISPR-Cas9) es un abordaje experimental, dirigido a reducir la concentración de la proteína transtirretina.

PRONÓSTICO

La muerte se produce, por lo general, en la primera década tras el diagnóstico debido a insuficiencia cardíaca o autónoma, a menos que los pacientes se sometan a un trasplante de hígado. Sin embargo, como se observaba anteriormente, los nuevos tratamientos moleculares, entre ellos el inotersén y el patisirán, pueden frenar sustancialmente la progresión, si bien todavía deben determinarse sus beneficios a largo plazo.

NEUROPATÍAS INMUNITARIAS E INFLAMATORIAS

Las enfermedades autoinmunitarias del sistema nervioso periférico son las neuropatías inflamatorias primarias (síndrome de Guillain-Barré y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica), así como las neuropatías relacionadas con vasculitis y otros trastornos autoinmunitarios sistémicos.

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

DEFINICIÓN

El síndrome de Guillain-Barré hace referencia a una serie de polirradiculoneuropatías inflamatorias adquiridas que comparten un inicio agudo, valores elevados de proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) con recuentos bajos de células (disociación albuminocitológica) y una evolución monofásica.[6] El síndrome de Guillain-Barré se subdivide en variantes desmielinizantes (polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda) y axónicas (neuropatía axónica aguda sensitiva y motora y neuropatía axónica motora aguda), y síndrome de Miller-Fisher.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual del síndrome de Guillain-Barré es de 1-2 por 100.000, aunque en algunas regiones la incidencia puede ser mayor. La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda representa el 97% de los casos en América del Norte y Europa, con una incidencia de 0,6 a 1,9 casos por 100.000. Los hombres se ven afectados con más frecuencia que las mujeres (1,4:1). En el 60% de los pacientes, una infección de las vías respiratorias o una gastroenteritis preceden al síndrome de Guillain-Barré. Es muy probable que los pacientes con variantes axónicas hayan tenido una enfermedad diarreica previa por *Campylobacter jejuni*.[7] En Bélgica y los Países Bajos, del 5 al 10% de los pacientes tienen una infección previa por hepatitis E (cap. 134), lo que enfatiza la variabilidad regional en los desencadenantes infecciosos. El síndrome de Guillain-Barré no parece estar asociado sustancialmente con la infección o la vacunación contra el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) (caps. 335 a 337), aparte de la detección de un ligero incremento en el riesgo de 0,6 casos/100.000 dosis para la vacuna ChAdOx1nCoV-19[8] y, en la práctica, la incidencia de este síndrome se redujo durante la pandemia debido a la menor incidencia de enfermedades transmisibles que, según se sabe, provocan dicho síndrome.[9] En cambio, el virus del Zika (cap. 352) se ha asociado con un aumento importante del riesgo de todas las formas del síndrome de Guillain-Barré,[10] así como con un patrón de polineuritis transitoria de síntomas sensitivos distales leves (polineuropatía periférica aguda).

BIOPATOLOGÍA

Todas las formas del síndrome de Guillain-Barré con probabilidad son el resultado de un mimetismo molecular postinfeccioso, en el que el sistema inmunitario ataca a los antígenos de los nervios periféricos porque se parecen a los antígenos presentados por los microorganismos, en particular, *C. jejuni*. Por ejemplo, el serotipo HS/0:19 de *C. jejuni* es frecuente en pacientes con la forma de neuropatía axónica motora aguda del síndrome de Guillain-Barré en el norte de China y otros países. Sin embargo, no está claro que el mimetismo molecular origine polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, que es la forma más frecuente en EE. UU. y Europa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La debilidad es el síntoma inicial más frecuente. Puede ser leve, como dificultad para caminar, o grave, con cuadriplejía total e insuficiencia respiratoria. La manifestación más frecuente es la debilidad de las piernas que progresa hacia los brazos. La debilidad facial bilateral se produce en el 50% de los pacientes y puede ir por detrás de la debilidad de las extremidades. Aunque el síndrome de Guillain-Barré se ha descrito como una «parálisis ascendente», la debilidad proximal es frecuente, y el 5% de los pacientes tienen afectación aislada de los nervios craneales que posteriormente desciende a las extremidades. En la mayoría de los pacientes se produce una ligera pérdida sensitiva. El sistema nervioso autónomo está afectado en alrededor del 65% de los casos.

La neuropatía axónica sensitiva y motora aguda es clínicamente similar a la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, excepto que por lo general es más grave debido a una lesión primaria de los axones en lugar de la mielina. La disfunción autónoma es más frecuente. En la neuropatía axónica motora aguda se desarrolla debilidad sin pérdida sensitiva, sobre todo afectación de los nervios craneales en alrededor del 25% de los pacientes.

El síndrome de Miller-Fisher consiste en la tríada de oftalmoplejía, ataxia y arreflexia. Puede haber debilidad facial, ptosis palpebral y anomalías pupilares. Las velocidades de conducción nerviosa en el síndrome de Miller-Fisher son normales, a diferencia de la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda y neuropatía axónica sensitiva y motora aguda se basa en la anamnesis, la exploración física, la evaluación del LCR y los estudios de conducción nerviosa.[11] La debilidad es simétrica, y los reflejos tendinosos profundos están disminuidos o ausentes. La presencia de otras alteraciones del SNC debe suscitar dudas sobre el diagnóstico.

El análisis del LCR por lo general revela alto contenido de proteínas con escasez de leucocitos. El LCR debe tener menos de 5 leucocitos/ml; un recuento de células en el LCR superior a 50 leucocitos/ml sugiere seroconversión del VIH (caps. 355 y 359) o infecciones como la enfermedad de Lyme (cap. 296). La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda se distingue de la neuropatía axónica sensitiva y motora aguda mediante estudios de conducción nerviosa. Debido a que los estudios de conducción nerviosa anormal y proteínas elevadas en el LCR pueden no ser evidentes en los 7-10 primeros días de la enfermedad, y debido a que la proteína en el LCR permanece normal hasta en el 10% de los casos, la decisión de tratamiento inicial en muchos casos se debe tomar sobre la base del juicio clínico. La mayoría de los pacientes con síndrome de Miller-Fisher (> 85%) tienen anticuerpos policlonales que reaccionan al ganglиósido GQ_{1b}.

Diagnóstico diferencial

El síndrome de Guillain-Barré suele originar debilidad simétrica proximal y distal con pérdida sensitiva más leve que alcanza la máxima gravedad en menos de 4 semanas. Varios signos de alerta sugieren una evaluación complementaria para un diagnóstico alternativo (tabla 388-4). Otras causas de debilidad aguda simétrica son neuropatías tóxicas agudas; miopatías fulminantes, en concreto la miopatía necrosante inmunomediada (la concentración sérica de creatina cinasa suele estar muy elevada) y miastenia grave (ptosis palpebral, diplopía y disfagia/disartria; cap. 390). El botulismo (cap. 271) origina oftalmoplejía, pupilas no reactivas, debilidad bulbar, sequedad de boca, estreñimiento e hipotensión ortostática, sin síntomas sensitivos. En la encefalomielitis viral (cap. 383) puede observarse debilidad asimétrica. En América del Norte, la poliomielitis se ha erradicado, pero otras enfermedades virales pueden inducir síndromes similares a la poliomielitis, sobre todo ecovirus 70, virus de Coxsackie (cap. 349) y virus del Nilo Occidental (cap. 352). Aunque es muy poco frecuente, la rabia (cap. 383) también puede presentarse con parálisis rápidamente progresiva. La parálisis por garrapatas, originada por una toxina dentro de la garrapata, puede simular el síndrome de Guillain-Barré, sobre todo en niños. Por lo general, la eliminación de la garrapata se asocia con una mejoría en unas horas, aunque se puede producir una progresión, en particular en Australia, donde la toxina difiere de la que se encuentra en América del Norte.

Las mielopatías agudas, como la mielitis transversa (cap. 380), la neuromielitis óptica (cap. 392) y las mielopatías vasculares (cap. 248) también pueden originar debilidad simétrica progresiva y pérdida sensitiva de manera rápida. En muchas ocasiones se observan reflejos hiperactivos y un nivel sensitivo, y es evidente la disfunción intestinal y vesical. La meningitis carcinomatosa o linfomatosa también puede originar cuadriparesia de rápido desarrollo debido a una polirradiculopatía aguda.

Los estudios de conducción nerviosa y la electromiografía son útiles para excluir miopatías y trastornos de la unión neuromuscular. Otras neuropatías agudas originan lesión axónica, por lo que los hallazgos neurofisiológicos comparten características con las variantes axónicas del síndrome de Guillain-Barré. El análisis del LCR puede ser útil para excluir causas infecciosas.

TRATAMIENTO

Los pacientes con síndrome de Guillain-Barré necesitan hospitalización debido al riesgo de deterioro respiratorio, y la decisión de ingresar un paciente en una unidad de cuidados intensivos se debe basar en la trayectoria del cambio en la función respiratoria y la evaluación clínica. Una capacidad vital de menos de 1 l o una fuerza inspiratoria negativa inferior a –70 cmH_2O indican la necesidad de asistencia respiratoria (cap. 91) en una unidad de cuidados intensivos. También se deben controlar la función autónoma y la deglución. El síndrome de Guillain-Barré se puede tratar dentro de las 2 semanas posteriores al inicio con inmunoglobulina intravenosa (IgIV, 2 g/kg divididos durante 2 o más días, si es necesario debido a la función cardíaca o al estado hídrico del paciente) o plasmaféresis de 5 volúmenes plasmáticos durante 10 días.[A5] Los pacientes tienen una probabilidad mucho mayor de completar un ciclo completo de IgIV, por lo que generalmente se prefiere este tratamiento. La metilprednisolona (500 mg/día durante 5 días) más IgIV tiene una ventaja inicial leve, pero ningún beneficio a largo plazo, en comparación con IgIV sola;[A6] dados sus riesgos, por lo general no se recomienda. Una segunda dosis de IgIV no mejora los resultados, se asocia a un mayor riesgo de complicaciones y no debe administrarse.[A7] El pronóstico del síndrome de Miller-Fisher normalmente es excelente, y existe controversia sobre la necesidad de tratamiento con IgIV o plasmaféresis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 388-4 SIGNOS DE ALERTA INDICATIVOS DE UN DIAGNÓSTICO ALTERNATIVO EN PACIENTES CON SOSPECHA DE SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

SIGNO DE ALERTA	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
Predominio sensitivo	Neuronopatía sensitiva
Síntomas importantes del intestino y la vejiga	Mielopatía
Nivel sensitivo medular	Mielopatía
Debilidad asimétrica persistente	Encefalomielitis viral (enterovirus), mononeuritis múltiple (vasculitis), radiculoplexopatía (amiotrofia diabética)
Debilidad y pérdida sensitiva fundamentalmente distales (patrón de polineuropatía periférica)	Neuropatías tóxicas (p. ej., arsénico)
Progresión lenta	Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
LCR > 50 leucocitos/μl	Seroconversión del VIH

LCR, líquido cefalorraquídeo; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

PRONÓSTICO

El 50% de los pacientes progresan hasta una discapacidad máxima en las 2 primeras semanas posteriores al inicio de los síntomas, el 75% en las 3 primeras y más del 90% en las 4 primeras semanas. Con tratamiento de sostén, la mortalidad es del 3% a los 6 meses, principalmente en los pacientes de edad avanzada y afectados muy graves, y sobre todo durante la fase de recuperación. Después de un breve período de estabilización, se produce una recuperación lenta durante semanas o meses. La mayoría de los pacientes se recuperan por completo o quedan con secuelas menores, y el 20% tienen una discapacidad persistente. El peor pronóstico se da en pacientes que presentan debilidad, tienen variantes axónicas o padecen polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda con pérdida axónica importante, como se refleja en la reducción de las amplitudes del potencial de acción muscular compuesto en las extremidades superiores. Otros factores que predicen un mal pronóstico son la edad avanzada, la enfermedad diarreica previa y la gravedad de la debilidad.

POLIRRADICULONEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRÓNICA

DEFINICIÓN

La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica suele ser de progresión lenta, pero puede ser monofásica o recidivante. Por definición, se desarrolla durante al menos 2 meses y de forma más lenta que la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, a la que, por lo demás, se parece.

EPIDEMIOLOGÍA

La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica[12] se produce en todos los grupos de edad, con una media de 30 a 50 años. Las mujeres tienen más probabilidades de verse afectadas. En alrededor del 30% de los pacientes, los episodios que la anteceden son infecciones de las vías respiratorias altas, infecciones digestivas, vacunas, cirugía y traumatismos. En algunos pacientes es un fenómeno paraneoplásico, sobre todo en el linfoma no hodgkiniano (cap. 171).[13]

BIOPATOLOGÍA

La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica se considera una enfermedad autoinmunitaria basándose en la anatomía patológica y en modelos experimentales, en los que la inmunización con componentes de mielina del sistema nervioso periférico y adyuvante de Freund se sigue de una enfermedad similar. La biopsia de nervio muestra desmielinización segmentaria mediada por macrófagos, infiltrados ocasionales de linfocitos T endoneurales y edema endoneural. Los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad de clase I y II están regulados positivamente y, en muchas ocasiones, hay depósitos de inmunoglobulinas y complemento en las membranas de las células de Schwann externas o en las vainas de mielina. La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica se puede transferir de forma pasiva a los animales mediante el suero de los pacientes, pero no se ha identificado un autoantígeno claro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La debilidad y la pérdida sensitiva comienzan de manera gradual y progresan durante un período de meses a años. La debilidad, que afecta tanto a los músculos proximales como a los distales, suele ser simétrica. La ausencia de debilidad proximal es indicativa de polineuropatía. Los pacientes en muchos casos necesitan ayuda para la deambulación. La pérdida de la propiocepción por la lesión de los nervios sensitivos de gran diámetro puede afectar al equilibrio. Los reflejos tendinosos profundos suelen estar ausentes o disminuidos de forma considerable. Se puede producir debilidad facial (15%), ptosis palpebral u oftalmoparesia (5%). Las variantes son formas motoras puras, sensitivas puras y multifocales (neuropatía motora y sensitiva desmielinizante adquirida multifocal).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en los síntomas y signos clínicos, el examen del LCR y los estudios de electrodiagnóstico.[14] Los resultados del LCR se parecen a los de la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda: los recuentos de leucocitos suelen ser inferiores a 10 células/μl y los valores de proteínas son superiores a 60 mg/dl. El recuento de leucocitos en el LCR mayor de 50/μl indica otro diagnóstico, como infección por el VIH o neoplasia maligna hematológica.

Es característico el enlentecimiento asimétrico y no uniforme de la velocidad de conducción del nervio motor con latencias prolongadas mínimas de la onda F. Las amplitudes del potencial de acción del músculo compuesto, por lo general se reducen debido a la degeneración axónica secundaria. Las amplitudes del potencial de acción de los nervios sensitivos suelen estar reducidas o ausentes.

Sin embargo, muchos pacientes no cumplen los criterios electrofisiológicos formales para la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. La combinación de inicio simétrico de debilidad que involucra a las cuatro extremidades con debilidad proximal en al menos una extremidad tiene una precisión diagnóstica comparable (sensibilidad, 83%; especificidad, 97%).

Un subconjunto de pacientes con discapacidad grave, inicio subagudo, temblor, ataxia sensitiva y baja respuesta a IgIV tienen anticuerpos reactivos contra contactina o neurofascina.[15] Estos anticuerpos, que por lo general son del isotipo inmunoglobulina (Ig) G4, se unen a la región nodular y paranodular.

Diagnóstico diferencial

La polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, que se distingue de la polineuropatía desmielinizante aguda por su evolución en el tiempo, puede asociarse con gammapatías monoclonales (cap. 173). Sin embargo, no parece estar relacionada con la diabetes.

Las diferentes pautas clínicas deben apuntar a un diagnóstico diferencial más amplio, y hasta el 50% de los pacientes con diagnóstico inicial de polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica pueden recibir un diagnóstico incorrecto. El sobrediagnóstico está a menudo relacionado con errores de interpretación de los datos de los estudios de conducción nerviosa, con una elevación leve o moderada de proteínas en el LCR o con la dependencia de una respuesta subjetiva a la inmunoterapia, y no guarda relación con evidencias objetivas de mejoría.[16]

TRATAMIENTO

Un tratamiento habitual es la prednisona oral (1 mg/kg/día) de 6 a 8 semanas, seguida de una disminución gradual durante un período de 3 a 12 meses hasta una dosis de mantenimiento de en torno a 0,1 mg/kg/día.[A8] La respuesta a la prednisona puede tardar meses en producirse, y en ocasiones los pacientes pueden empeorar antes de responder. Otras alternativas son dexametasona en pulsos (6 ciclos de 40 mg/día por vía oral durante 4 días) o prednisolona a corto plazo (60 mg/día durante 5 semanas, luego retirando de forma gradual hasta cero). La IgIV en una dosis de 1 g/kg cada 3 semanas también es eficaz. La mayoría de los pacientes responden a los tres primeros tratamientos, y no hacerlo sugiere una baja probabilidad de respuesta futura. La IgIV es inicialmente más eficaz que los corticoesteroides, pero puede tener un beneficio menos duradero. Las inyecciones subcutáneas de inmunoglobulina representan otra opción terapéutica. Aunque la plasmaféresis también es eficaz, es difícil de utilizar como tratamiento crónico. Debido a los efectos secundarios de los corticoesteroides a largo plazo, en muchas ocasiones se utilizan como fármacos ahorradores de esteroides la azatioprina, 2 mg/kg, y el micofenolato mofetilo de 1.000 a 1.500 mg, en dosis divididas dos veces al día.

Los pacientes con anticuerpos frente a contactina o neurofascina pueden responder a los corticoesteroides o la IgIV; sin embargo, estas personas pueden responder mejor al rituximab, a menudo administrado en una dosis de 325 mg/m^2 por semana en cuatro dosis. Entre los nuevos agentes terapéuticos en investigación activa se encuentran los inhibidores de FcRn (receptor de Fc neonatal) y el complemento.

NEUROPATÍA MOTORA MULTIFOCAL

DEFINICIÓN

La neuropatía motora multifocal se caracteriza por una debilidad asimétrica de las extremidades progresiva, distal más que proximal, que afecta de forma principal a las extremidades superiores con un deterioro sensitivo mínimo o nulo.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la neuropatía motora multifocal se estima en 2 por 100.000. Los hombres se ven afectados con más frecuencia que las mujeres (2,6:1). Los síntomas

iniciales se desarrollan en un 80% entre los 20 y los 50 años, con una edad media al inicio de 40 años.

BIOPATOLOGÍA

La neuropatía motora multifocal se considera una neuropatía autoinmunitaria basada en la mejoría clínica con inmunoterapias y porque los pacientes en muchas ocasiones tienen anticuerpos séricos que reaccionan con el ganglíosido GM_1, y porque este título de anticuerpos disminuye durante el tratamiento eficaz. GM_1 está altamente representado en las membranas neurales en los nódulos de Ranvier, la mielina compacta y la placa motora terminal en la unión neuromuscular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El patrón habitual es debilidad progresiva, distal y asimétrica del brazo, con frecuencia en la distribución de un solo nervio. En una minoría de pacientes, la debilidad puede comenzar proximalmente o en las piernas. La neuropatía motora multifocal afecta con frecuencia a múltiples distribuciones nerviosas, en ocasiones con una distribución cruzada (es decir, un brazo y la pierna contralateral). La asimetría y el predominio de la debilidad del brazo se pueden volver menos evidentes con el tiempo. La atrofia muscular localizada, que puede ser leve o estar ausente al principio, se vuelve notable más tarde como resultado de la degeneración axónica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se determina por la presencia de un bloqueo parcial de la conducción, multifocal y persistente en los estudios de conducción nerviosa motora, pero no sensitiva. Sin embargo, el bloqueo de la conducción puede ser difícil de encontrar y se debe considerar la neuropatía motora multifocal en pacientes con un patrón clínico típico en ausencia de signos de neurona motora superior. Los anticuerpos antiganglíosido GM_1 son detectables en el 50% de los pacientes con neuropatía motora multifocal.

Diagnóstico diferencial

La neuropatía motora multifocal comparte muchas características diagnósticas con la esclerosis lateral amiotrófica (cap. 387), sobre todo la debilidad y la atrofia asimétrica distal de las extremidades superiores. Las características diferenciales clave son la evolución temporal (la neuropatía motora multifocal progresa de forma lenta, mientras que la esclerosis lateral amiotrófica progresa de manera rápida) y la ausencia de debilidad respiratoria o bulbar y de características de neurona motora superior. La resonancia magnética o la ecografía de los nervios periféricos pueden ser útiles para diferenciar la neuropatía motora multifocal sin anticuerpos GM_1 o el bloqueo de la conducción debido a esclerosis lateral amiotrófica.[17] La neuropatía motora multifocal también se puede confundir con la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica multifocal, que origina pérdida sensitiva y debilidad motora, y que se asocia con anomalías sensitivas más graves en los estudios de conducción nerviosa.

TRATAMIENTO

La IgIV (2 g/kg) es el tratamiento inicial para la neuropatía motora multifocal y casi el 80% de los pacientes responden en 1 semana. Sin embargo, normalmente la mejoría es breve (de 3 a 6 semanas), por lo que se necesitan tratamientos repetidos de forma indefinida. La mejoría clínica suele ir acompañada de una reducción o resolución del bloqueo de la conducción motora en algunos nervios, pero no se correlaciona de forma constante con una reducción del título de GM_1. En los pacientes que con el tiempo pueden volverse refractarios a la IgIV, la ciclofosfamida en pulsos (1 g/m^2 mensual durante 6 meses) o rituximab (p. ej., 375 mg/m^2 semanales durante 4 semanas) han sido eficaces en las publicaciones de series de casos. El micofenolato y los corticoesteroides son ineficaces.

PRONÓSTICO

Los datos de seguimiento a largo plazo de pacientes con neuropatía motora multifocal muestran un deterioro de la función manual (pérdida de destreza y de fuerza de agarre) y de la estabilidad del tobillo, con reducción en la velocidad de marcha. Aunque los pacientes se fatigan más que los sujetos de control de la misma edad, su estado de ánimo, su capacidad de trabajo y su aptitud aeróbica no se ven afectados.

NEUROPATÍAS VASCULÍTICAS

Las neuropatías vasculíticas se presentan en muchos casos como una mononeuritis múltiple dolorosa subaguda con pérdida motora y sensitiva aguda en múltiples territorios nerviosos.

EPIDEMIOLOGÍA

La neuropatía vasculítica sistémica es más frecuente que la neuropatía vasculítica no sistémica, pero alrededor del 10% de los pacientes que inicialmente tienen vasculitis de nervios periféricos no sistémica al final desarrollan vasculitis sistémica. La edad máxima de aparición de ambas se encuentra entre los 40 y los 70 años, pero la vasculitis se puede producir a cualquier edad. La artritis reumatoide (cap. 243) evoluciona a vasculitis reumatoide sistémica en el 5 al 15% de los pacientes, y se desarrolla neuropatía vasculítica en alrededor del 50% de estos casos. Más del 50% de los pacientes con síndrome de Churg-Strauss, del 40 al 50% con granulomatosis con polivasculitis (cap. 137), del 35 al 75% con panarteritis nudosa (cap. 249) y la mayoría con crioglobulinemia mixta tienen neuropatía. En muchos casos se encuentra inicialmente que los pacientes con síndrome de Sjögren (cap. 247) tienen neuronopatía sensitiva (ganglionopatía). En comparación, las neuropatías son poco frecuentes en el lupus eritematoso sistémico (cap. 245).

BIOPATOLOGÍA

En los pacientes con mononeuritis múltiple, se desarrolla degeneración axónica como consecuencia de isquemia nerviosa. La inflamación y la necrosis de las paredes de los vasos sanguíneos ocluyen la luz, lo que da como resultado una lesión isquémica. Las vasculitis de los nervios periféricos se pueden dividir en las que afectan a arteriolas de gran diámetro (75-300 µm), arteriolas de pequeño diámetro (< 40 µm) y capilares.[18]

La inflamación inmunomediada se asocia con complejos de anticuerpo-antígeno que se depositan en la pared del vaso. Los anticuerpos también se unen directamente a los antígenos de las células endoteliales. En ambas circunstancias, se activa el complemento. Tras esto, los factores quimiotácticos reclutan neutrófilos, que liberan enzimas proteolíticas y generan radicales libres de oxígeno tóxicos.

La neuropatía sensitiva del síndrome de Sjögren (cap. 247) con probabilidad se debe a la infiltración de los ganglios de la raíz posterior por linfocitos T citotóxicos. Algunos pacientes con vasculitis sistémica tienen neuropatías simétricas en lugar de mononeuritis. La patogenia de tales casos no está definida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes suelen tener un inicio relativamente súbito de debilidad o de pérdida sensitiva focal o multifocal dolorosa. Estos síntomas reflejan isquemia en cualquier parte a lo largo de los nervios, con mayor frecuencia en las extremidades inferiores. Hasta el 30% de los pacientes tienen un patrón de afectación simétrico progresivo. Los pacientes con vasculitis sistémica de arteriola grande en muchos casos tienen síntomas sistémicos, como fatiga, mialgias, fiebre y artralgias, además de la afectación de órganos característica de la enfermedad en concreto (tabla 388-5). Por ejemplo, ciertas formas de vasculitis pueden afectar a los nervios craneales (polivasculitis con granulomatosis y síndrome de Sjögren) o causar neuropatía autónoma (síndrome de Sjögren). La mononeuritis múltiple se puede producir en la vasculitis sistémica que involucra otros sistemas orgánicos, en asociación con una infección viral subyacente, o como una vasculitis del nervio periférico (no sistémica) específica de un órgano.

DIAGNÓSTICO

Los indicios diagnósticos son la evolución temporal subaguda y progresiva, así como la presencia de debilidad y dolor distal. El número de nervios afectados puede ser lo suficientemente abundante como para dificultar la distinción entre una neuropatía multifocal y una difusa, y muchos pacientes tienen una mononeuritis múltiple confluente simétrica o levemente asimétrica.

La biopsia de los nervios sensitivos clínicamente afectados (safeno externo, musculocutáneo de la pierna o radial superficial) es la prueba de referencia para el diagnóstico, sobre todo porque puede ser necesario un tratamiento intensivo a largo plazo. Las características anatomopatológicas diagnósticas de vasculitis se observan en torno al 50% de los pacientes derivados por sospecha de vasculitis. Entre tales características se cuentan la destrucción del vaso y la inflamación dentro de la pared del vaso, y, por otra parte, la inclusión de una biopsia de los músculos puede incrementar el rendimiento diagnóstico hasta el 60-70%. La necrosis fibrinoide, la cicatrización de la pared de los vasos, la recanalización, la neovascularización y la hemosiderina son características histopatológicas frecuentes, pero no esenciales (v. fig. 388-2).

Los hallazgos electrofisiológicos también pueden indicar el diagnóstico. Por ejemplo, los estudios de electromiografía y conducción nerviosa pueden distinguir entre mononeuritis múltiple y una neuropatía simétrica.

La diferenciación de la vasculitis sistémica frente a la vasculitis aislada del sistema nervioso periférico depende de la evaluación clínica y serológica. La velocidad de sedimentación globular suele estar elevada en las vasculitis sistémicas, pero en muchos casos es normal en las vasculitis no sistémicas. Los anticuerpos antineutrofílicos perinucleares y citoplásmicos (p-ANCA y c-ANCA) sugieren granulomatosis con polivasculitis o granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (síndrome de Churg-Strauss; cap. 249). La hepatitis C (cap. 135) suele asociarse con crioglobulinemia. Por lo general, están indicados los valores de complemento sérico, el antígeno nuclear extraíble, los valores de la enzima conversora de la angiotensina, la electroforesis de proteínas séricas y la serología del VIH. Es posible que se necesite un análisis del LCR para descartar etiologías infecciosas (p. ej., enfermedad de Lyme; cap. 296) u otras etiologías inflamatorias.

Diagnóstico diferencial

La mononeuritis múltiple aguda o subaguda también se puede deber a una radiculoplexopatía lumbosacra diabética y no diabética, que suele originar debilidad proximal más que distal en las piernas, sarcoidosis (cap. 83), enfermedad de Lyme (cap. 296) e infiltración tumoral maligna de los nervios. La neuropatía motora multifocal y la

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 388-5 RESULTADOS CLÍNICOS Y SEROLÓGICOS DE VASCULITIS SISTÉMICA Y NO SISTÉMICA CON AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

DIAGNÓSTICO	CARACTERÍSTICAS SEROLÓGICAS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS ASOCIADAS	TIPO HABITUAL DE NEUROPATÍA	PREVALENCIA DE NEUROPATÍA
Artritis reumatoide (cap. 243)	RF (80-90%)	Artritis frecuente; con frecuencia múltiples órganos afectados	Mononeuritis múltiple y neuropatía sensitivo-motora	50%
Granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (antes síndrome de Churg-Strauss) (cap. 249)	c-ANCA (< 30%), p-ANCA (< 50%), eosinofilia (100%), VSG elevada (85%)	Eosinofilia, asma, sinusitis (60-80%), lesiones cutáneas (50-70%)	Mononeuritis múltiple	20%
Granulomatosis con polivasculitis (cap. 249)	c-ANCA (75-90%) p-ANCA (< 20%)	Afectación pulmonar y renal	Mononeuritis múltiple	15%
Panarteritis nudosa	VSG elevada (85%), serología positiva, hepatitis B (30%), ANCA (< 10%)	Múltiples órganos (piel, articulaciones, renal, digestivo)	Mononeuritis múltiple	60%
Crioglobulinemia mixta (cap. 173)	Hepatitis C (80-90%), complemento reducido (70-90%), RF (70-90%), VSG elevada (70%)	Piel (púrpura, livedo), articulaciones, fenómeno de Raynaud	Mononeuritis múltiple	20-90%
Síndrome de Sjögren (cap. 247)	α-Ro/SS-A (60%), α-La/SS-B (50%)	Ojos secos, boca seca; el 90% son mujeres	Múltiples patrones	25%
Vasculitis de nervios periféricos no sistémica	VSG elevada (50%), ANA positivo (25%), complemento reducido (5%)	Enfermedad muscular (25%)	Mononeuritis múltiple	100%

ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; c-ANCA, anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos citoplásmicos; La/SS-B, antígeno B contra La/síndrome de Sjögren; p-ANCA, anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos perinucleares; RF, factor reumatoide; α-Ro/SS-A, antiautoanticuerpos contra antígenos A relacionados con el síndrome de Sjögren; VSG, velocidad de sedimentación globular.

neuropatía desmielinizante adquirida multifocal motora y sensitiva originan debilidad asimétrica, pero ninguna causa dolor; además, la neuropatía motora multifocal no causa pérdida sensitiva. La pérdida sensitiva aislada asimétrica se produce en algunos tipos de neuronopatía sensitiva originados por ganglionopatía de la raíz posterior.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la neuropatía vasculítica se debe basar en el tipo específico y la situación clínica. Los pacientes con vasculitis sistémica de las arteriolas grandes tienen riesgo de progresión e invalidez rápidas, por lo que el tratamiento debe ser más enérgico, por ejemplo, prednisona oral (1 mg/kg) o metilprednisolona intravenosa (1.000 mg/día durante 3-5 días) como tratamiento de inducción. La prednisona oral se continúa a esta dosis durante 1-2 meses antes de instaurar una disminución gradual lenta. Por lo general, se necesita ciclofosfamida de mantenimiento (1 g/m^2 i.v. mensual durante 6 meses, o 2 mg/kg p.o. al día) durante 3-6 meses. Si se necesita un tratamiento continuo, la ciclofosfamida se puede reemplazar por metotrexato oral (p. ej., comenzando con 7,5-15 mg/semana) o azatioprina (p. ej., comenzando con 2-3 mg/kg/día), y la dosis finalmente se reduce si los tratamientos resultan eficaces. Los pacientes con vasculitis refractaria se pueden beneficiar del rituximab (por lo general, a una dosis de 325 mg/m^2 a la semana en cuatro dosis), IgIV (normalmente 1 g/kg cada 3-4 semanas) o plasmaféresis.

Dado que los pacientes con neuropatía vasculítica no sistémica por lo general tienen una evolución más benigna que los pacientes con vasculitis sistémica, la prednisona oral en días alternos (p. ej., 60-80 mg cada 2 días) suele ser el tratamiento adecuado. Como fármacos ahorradores de corticoesteroides se pueden utilizar azatioprina o metotrexato semanal.

Los pacientes con vasculitis de los nervios periféricos inducida por virus, como en la crioglobulinemia asociada a hepatitis C, necesitan tratamiento de la enfermedad viral subyacente. La neuropatía vasculítica clínicamente importante se puede tratar como se describió con anterioridad.

PRONÓSTICO

La mayoría de los casos de vasculitis sistémica y no sistémica responden al menos de forma parcial al tratamiento. Para la neuropatía vasculítica sistémica, el pronóstico está relacionado con el de la enfermedad que la originó, mientras que la vasculitis aislada del sistema nervioso periférico tiene un mejor pronóstico.

NEUROPATÍAS ASOCIADAS A GAMMAPATÍAS MONOCLONALES Y MIELOMA MÚLTIPLE

La gammapatía monoclonal y el mieloma múltiple (cap. 173) se asocian con múltiples patrones de neuropatía, como polineuropatía simétrica distal; síndrome de polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína de mieloma y cambios en la piel (POEMS); amiloidosis de cadenas ligeras, y síndrome desmielinizante adquirido distal, que es una variante de la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica caracterizada por anticuerpos contra la glucoproteína asociada a mielina en el 50% de los pacientes.[19] En las gammapatías de IgM con especificidad para el gangliósido GM$_1$ puede aparecer una neuropatía motora multifocal (v. anteriormente). Los pacientes con polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica característica tienen una gammapatía monoclonal en ausencia de los síndromes específicos que se revisan más adelante; sin embargo, el tratamiento y la respuesta al mismo son similares a los de los pacientes sin gammapatía.

GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INCIERTO

La gammapatía monoclonal se refiere a la presencia de un pico anómalo en la región β-γ de la electroforesis de proteínas séricas (denominado de forma variable paraproteína, proteína monoclonal o proteína M), que consiste en inmunoglobulinas del mismo isotipo, todas producidas por un solo clon de linfocitos/células plasmáticas con proliferación anómala. En algunos casos, la proteína M forma parte de una enfermedad linfoproliferativa maligna, como mieloma múltiple, plasmocitoma solitario (IgG e IgA), macroglobulinemia de IgM de Waldenström (cap. 173), leucemia linfocítica crónica (cap. 169), amiloidosis primaria de cadena ligera (cap. 174) o crioglobulinemia (cap. 173). En la mayoría de los casos, sin embargo, la gammapatía monoclonal no se asocia inicialmente con ninguna de estas enfermedades y se clasifica como una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI; cap. 173),[20] aunque los pacientes con GMSI tienen un riesgo del 1-2% anual de progresar a mieloma u otra enfermedad hematológica.

EPIDEMIOLOGÍA

La gammapatía monoclonal se observa en el 5-8% de los pacientes con neuropatía periférica de etiología desconocida. Sin embargo, la GMSI es frecuente, y se encuentra en el 1% de la población mayor de 50 años y en el 3% de los mayores de 70 años, y la mayoría de los pacientes con GMSI no tienen neuropatía. En algunos casos, la coexistencia de neuropatía y proteína M puede ser una coincidencia.

La prevalencia de neuropatía es mayor en pacientes con proteínas M IgM frente a IgG o IgA. La prevalencia de neuropatía sintomática asociada con gammapatía monoclonal de IgM en pacientes mayores de 50 años es de en torno al 20 por cada 100.000. En la mitad de estos pacientes, la proteína M reacciona con la fracción de hidrato de carbono HNK1 de MAG o con otras glucoproteínas (MPZ, PMP22) y glucolípidos (sulfoglucuronilparaglobósido [SGPG] y lactosaminilparaglobósido [SGLPG]). Las proteínas IgM M asociadas con la neuropatía también pueden unirse a otros antígenos neurales.

En pacientes con gammapatía monoclonal de IgG y neuropatía, la relación es menos clara que con la IgM. Aunque alrededor del 10% de los pacientes con mieloma múltiple tienen neuropatía, en la mayoría de los casos la proteína M no reacciona con un antígeno neural y la neuropatía no mejora con el tratamiento (v. más adelante).

BIOPATOLOGÍA

Se desconoce la biopatología subyacente de la neuropatía asociada con GMSI y mieloma múltiple.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con GMSI suelen presentar una polineuropatía periférica simétrica distal de progresión lenta que es clínicamente indistinguible de la neuropatía periférica

sensitiva criptógena. Los pacientes con mieloma múltiple también suelen tener una polineuropatía periférica sensitiva de progresión lenta mayor que la motora, aunque se han descrito formas de predominio motor.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la demostración de una gammapatía monoclonal en la electroforesis o la inmunoelectroforesis en las proteínas séricas. La inmunoelectroforesis tiene una sensibilidad mayor que la electroforesis de proteínas séricas, pero para definir las cadenas pesadas y ligeras de la GMSI se necesita la electroforesis. Los pacientes con gammapatía no IgG, anemia, síntomas inespecíficos o gammapatía de alto peso (> 15 g/l) necesitan una evaluación hematológica completa (cap. 173). Los pacientes con polineuropatía sensitiva simétrica distal, valores bajos de IgG o IgM monoclonales y valores hematológicos normales se pueden seguir con mediciones anuales de paraproteínas. La presencia de debilidad distal, temblor, dolor intenso, disfunción autónoma o progresión rápida debe motivar una evaluación más extensa de otra causa de neuropatía, ya sea relacionada con la gammapatía monoclonal (p. ej., POEMS; v. más adelante) o de un trastorno diferente.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la neuropatía de la GMSI es, en gran parte, sintomático, ya que el de la gammapatía monoclonal subyacente no mejora la neuropatía. Por el contrario, el tratamiento del mieloma múltiple puede mejorar la neuropatía.

PRONÓSTICO

En los pacientes cuyo mieloma responde al tratamiento, más del 50% presentan una mejoría de la neuropatía. Los pacientes con GMSI suelen tener una evolución de la enfermedad parecida a la neuropatía periférica sensitiva criptógena, con progresión lenta y discapacidad mínima.

SÍNDROME POEMS

Las características que integran el síndrome POEMS son *p*olineuropatía, *o*rganomegalia, *e*ndocrinopatía, proteína monoclonal del *m*ieloma y cambios en la piel (*skin*). El síndrome POEMS es una neuropatía paraneoplásica poco frecuente asociada con mieloma osteoesclerótico o enfermedad de Castleman (caps. 171 y 359).[21]

EPIDEMIOLOGÍA

En torno al 50% de los pacientes con la forma osteoesclerótica de mieloma tienen neuropatía.

BIOPATOLOGÍA

Se desconoce el mecanismo subyacente de la neuropatía en el síndrome POEMS, aunque la elevación muy frecuente de factores de crecimiento vasoactivos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), cuyos valores se correlacionan con la gravedad de la enfermedad, indica que un mecanismo que contribuye es la permeabilidad vascular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La neuropatía por lo general se presenta con entumecimiento distal y dolor que progresa a debilidad, que en muchos casos se encuentra en el patrón de una polineuropatía dependiente de la longitud. La naturaleza progresiva y la gravedad de la debilidad con frecuencia sugieren polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, aunque la debilidad proximal es menos frecuente en el síndrome POEMS. La exploración física general debe evaluar la posible organomegalia (hepatomegalia, esplenomegalia o linfoadenopatía), características de sobrecarga de volumen (edema, ascitis o derrames pleurales), endocrinopatía (diabetes, hipotiroidismo, ginecomastia, amenorrea e hipogonadismo) y cambios en la piel.

DIAGNÓSTICO

La proteína monoclonal por lo general tiene una cadena ligera λ, y a cualquier paciente con una neuropatía progresiva o sospecha de polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica con una gammapatía monoclonal λ se le debe hacer una exploración física y evaluarse de forma meticulosa para el síndrome POEMS, al igual que a los pacientes que se cree que tienen polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, pero no responden a la inmunoterapia. Los indicios diagnósticos importantes son cambios cutáneos frecuentes, como hiperpigmentación o hipertricosis, edema, ginecomastia y papiledema (fig. 388-5). Sin embargo, la mayoría de los pacientes no manifiestan el espectro sindrómico completo del POEMS (tabla 388-6).

Los estudios de conducción nerviosa en muchos casos muestran algunas características de desmielinización, aunque la pérdida de axones es frecuente. Los valores sanguíneos de VEGF se elevan a más de 200 pg/ml en muchos pacientes (sensibilidad del 68% y especificidad del 95%), y la concentración aumenta a medida que avanza la enfermedad.

TRATAMIENTO

El tratamiento del síndrome POEMS se basa en dirigir la terapia a la expansión clonal de las células plasmáticas. Las modalidades son radiación de lesiones osteoescleróticas, quimioterapia sistémica (cap. 173) y trasplante autólogo de células madre. Los tratamientos que en muchos casos se recomiendan para la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica suelen ser ineficaces.

AMILOIDOSIS DE CADENAS LIGERAS

La amiloidosis de cadena ligera (cap. 174), que comparte muchas características con las formas hereditarias de amiloidosis, afecta el nervio periférico en alrededor del 20% de los pacientes. El corazón y el riñón suelen verse afectados.

EPIDEMIOLOGÍA

La amiloidosis de cadenas ligeras es más frecuente en hombres (proporción 2:1) y tiene una edad media de inicio en la séptima década.



FIGURA 388-5. Edema en la papila óptica en un paciente con polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína de mieloma y cambios en la piel (POEMS).

TABLA 388-6 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA EL SÍNDROME DE POLINEUROPATÍA, ORGANOMEGALIA, ENDOCRINOPATÍA, PROTEÍNA DE MIELOMA Y CAMBIOS EN LA PIEL (POEMS)

Criterios mayores obligados (ambos deben estar presentes)	Polineuropatía Trastorno proliferativo monoclonal de las células plasmáticas (casi siempre λ)
Otros criterios mayores (se necesita 1)	Enfermedad de Castleman Lesiones óseas escleróticas Factor de crecimiento endotelial vascular elevado
Criterios menores (se necesita 1)	Organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia o linfoadenopatía) Sobrecarga de volumen extravascular (edema, derrame pleural, ascitis) Endocrinopatía (diabetes, hipotiroidismo, ginecomastia, amenorrea e hipogonadismo) Cambios cutáneos (hiperpigmentación, hipertricosis) Papiledema Trombocitosis o policitemia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIOPATOLOGÍA

Las cadenas ligeras monoclonales, λ o κ, se pliegan mal y se agregan en láminas con pliegues β, que se depositan en tejidos susceptibles. Los tejidos que con más frecuencia se afectan son los riñones, el hígado, el corazón, el túnel carpiano y el sistema nervioso periférico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes suelen presentar una polineuropatía simétrica distal, inexorablemente progresiva, que suele ser dolorosa y se asocia con disfunción autónoma, en muchas ocasiones con fatiga y pérdida de peso inexplicable. La hipotensión ortostática es frecuente, y los hombres con frecuencia notan disfunción eréctil. Una minoría de pacientes tienen una neuropatía indolora o no presentan síntomas autónomos importantes (cap. 386). Por lo general están involucrados otros sistemas orgánicos, lo que a menudo lleva a insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de los pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras tienen cadenas ligeras libres en la orina. La confirmación necesita un diagnóstico tisular, por lo general con biopsia de médula ósea y biopsia o aspiración de grasa subcutánea (cap. 174). Puede ser necesaria una biopsia de otros tejidos afectados.

TRATAMIENTO

El tratamiento (cap. 174) consiste en quimioterapia sistémica y, para los pacientes candidatos, trasplante de células madre. Cuando tiene éxito, el tratamiento puede dar lugar a la estabilización de la neuropatía.

SÍNDROME SIMÉTRICO DESMIELINIZANTE ADQUIRIDO DISTAL

El síndrome simétrico desmielinizante adquirido distal, que es una variante poco frecuente observada tan solo en aproximadamente el 7% de los pacientes con polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, afecta de manera preferente a los segmentos nerviosos distales, donde produce debilidad y entumecimiento distales, en muchas ocasiones con temblor.[22]

BIOPATOLOGÍA

Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan una proteína IgM monoclonal que reacciona inmunitariamente con la glucoproteína asociada a la mielina (MAG). La biopsia del nervio muestra una desmielinización segmentaria, con depósitos de proteína M y complemento, en pacientes con síndrome simétrico desmielinizante adquirido distal relacionado con anti-MAG. Las laminillas de mielina en muchos casos se ensanchan en las biopsias del nervio safeno externo, pero no es necesaria una biopsia para el diagnóstico. Los títulos altos (> 1:10.000) de anticuerpos IgM anti-MAG se asocian con neuropatía, y la inyección intraneural o sistémica de proteínas M anti-MAG IgM provoca desmielinización de los nervios mediada por el complemento en animales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes se ven inicialmente en su sexta a séptima década de vida con disestesias y parestesias en las piernas e inestabilidad al caminar debido a la pérdida de propiocepción. Posteriormente aparece debilidad distal, y muchos pacientes desarrollan un temblor postural e intencional tosco. La invalidez y la reducción de la calidad de vida están determinadas por la debilidad, el temblor, la ataxia y la fatiga. El examen físico muestra una neuropatía sensitiva de fibras grandes dependiente de la longitud.

DIAGNÓSTICO

Los estudios de conducción nerviosa demuestran evidencia de desmielinización distal con latencias motoras distales notablemente prolongadas. En el 50% de los pacientes se observa la presencia de una gammapatía monoclonal IgM con títulos elevados de anticuerpos anti-MAG.

TRATAMIENTO

Los pacientes con neuropatía anti-MAG y síndrome desmielinizante adquirido distal no responden tan bien a la inmunoterapia como los pacientes con polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica clásica. Un pequeño ensayo con rituximab no logró mostrar una mejoría sustancial, aunque los datos de series de casos señalan que hasta el 30% de los pacientes pueden obtener beneficios, sobre todo los que tienen títulos de anticuerpos altos. Se han probado muchos otros fármacos sin éxito.

NEUROPATÍAS PARANEOPLÁSICAS

DEFINICIÓN

Las neuropatías paraneoplásicas (cap. 164) son un «efecto a distancia del cáncer» no originado por la invasión metastásica del tejido neural, la radioterapia o quimioterapia, las alteraciones metabólicas, vasculares u hormonales ni infecciones oportunistas.[23] La lesión neural se produce como resultado de respuestas inmunitarias del huésped a un antígeno o antígenos tumorales que también están presentes en los tejidos neurales. La neuropatía periférica paraneoplásica recibe también el nombre de neuronopatía sensitiva o ganglionopatía.

EPIDEMIOLOGÍA

Los síndromes paraneoplásicos se producen en menos del 1% de los pacientes con cáncer; la neuropatía periférica es solo uno de los síndromes paraneoplásicos. Aunque más del 25% de los pacientes con cáncer tienen neuropatía evidente en la exploración neurológica, en la mayoría no está clara la relación con la neoplasia maligna. La neuropatía paraneoplásica se puede desarrollar antes, durante o después del diagnóstico del tumor. Determinados patrones de neuropatía, como el de neuronopatía sensitiva no dependiente de la longitud (ganglionopatía de la raíz dorsal), apuntan a una etiología paraneoplásica y deben motivar una investigación exhaustiva de un cáncer subyacente. El carcinoma microcítico del pulmón es, con mucho, la neoplasia subyacente más frecuente, seguida de los carcinomas de estómago, mama, colon, recto, ovario y próstata. Puede observarse una neuronopatía/ganglionopatía similar en el síndrome de Sjögren (cap. 247), ocasionalmente con infección por el VIH, como complicación de la quimioterapia con platino o de un tratamiento inhibidor del punto de ajuste y como consecuencia de la toxicidad de la piridoxina.[24]

BIOPATOLOGÍA

La neuronopatía sensitiva subaguda, la neuropatía paraneoplásica más característica, es el resultado de una ganglionitis inmunomediada que destruye las neuronas sensitivas de los ganglios de la raíz posterior. En el estroma que rodea las neuronas del ganglio de la raíz posterior se encuentran infiltrados inflamatorios mononucleares compuestos por linfocitos T $CD4^+$ y abundantes linfocitos $CD8^+$, junto con células plasmáticas. Otros hallazgos son atrofia de las raíces posteriores; pérdida de neuronas sensitivas, que parecen ser reemplazadas por una proliferación de células satélite (nódulo de Nageotte), degeneración axónica y degeneración secundaria de la columna posterior de la médula espinal. También se pueden encontrar infiltrados inflamatorios en nervios periféricos o músculos. Las biopsias del nervio safeno externo por lo general revelan solo la pérdida de fibras nerviosas mielinizadas y no son útiles para el diagnóstico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La neuronopatía sensitiva subaguda se caracteriza por un deterioro progresivo y subagudo de todas las modalidades sensitivas y se asocia con ataxia sensitiva grave y arreflexia. La neuropatía sensitiva subaguda puede preceder al diagnóstico del tumor en meses o incluso años. Al inicio, los pacientes pueden tener dolor punzante y sensación de ardor. Otros síntomas son entumecimiento, hormigueo y una pérdida sensitiva progresiva que puede ser asimétrica. Los síntomas por lo general progresan con rapidez y afectan a las cuatro extremidades, el tronco y la cara. Después los hallazgos pueden estabilizarse, aunque en ese momento el paciente suele estar totalmente discapacitado. De forma ocasional, los pacientes tienen una evolución indolente.

La exploración neurológica revela pérdida de reflejos tendinosos profundos y afectación de todas las modalidades sensitivas; las modalidades de fibras grandes, como la sensibilidad vibratoria y la sensibilidad postural de las articulaciones, son las más afectadas. La pérdida de la sensibilidad postural puede llevar a una ataxia sensitiva grave con movimientos seudoatetoides de las manos e incapacidad para caminar a pesar de la fuerza normal. La afectación de los nervios craneales provoca sordera neurosensorial, pérdida del gusto y entumecimiento facial. El patrón asimétrico de síntomas a veces indica una radiculopatía o plexopatía.

En muchas ocasiones se desarrolla en pacientes con neuropatía sensitiva subaguda una encefalomielitis paraneoplásica caracterizada por una pérdida neuronal multifocal en parches en regiones de los hemisferios cerebrales, el sistema límbico, el cerebelo, el tronco encefálico, la médula espinal y los ganglios autónomos. Los síntomas autónomos son impotencia, sequedad de boca y estreñimiento.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en reconocer la neuropatía característica en el contexto de una neoplasia maligna. Los resultados de las pruebas de laboratorio habituales son, por lo general, normales. El diagnóstico está respaldado por el hallazgo de anticuerpos séricos anti-Hu IgG policlonales, también llamados anticuerpos antineuronales tipo 1, o por inmunofluorescencia indirecta o inmunohistoquímica, y confirmado por inmunoelectrotransferencia.

El dolor subagudo, la neuropatía asimétrica o la neuronopatía en un paciente anciano deben motivar la búsqueda de un carcinoma de pulmón, porque el cáncer de pulmón microcítico representa más del 80% de los tumores asociados. También se ha descrito neuropatía sensitiva subaguda en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, mama, ova-

rio, estómago, colon, recto y próstata, así como linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano. En pacientes sin indicios de cáncer, la detección de anticuerpos anti-Hu debe dar lugar a un estudio de tomografía computarizada de tórax con especial atención en los ganglios linfáticos mediastínicos. Se ha recomendado la utilización de la tomografía por emisión de positrones de cuerpo entero con fluorodesoxiglucosa para el diagnóstico precoz en pacientes con anticuerpos anti-Hu o con sospecha clínica de neuropatía sensitiva subaguda, porque puede revelar adenopatía neoplásica meses antes de la tomografía computarizada o la resonancia magnética.

TRATAMIENTO

La neuropatía sensitiva subaguda responde mal a la plasmaféresis, la IgIV o los medicamentos inmunodepresores, incluso cuando dicho tratamiento se inicia temprano en la evolución de la enfermedad. El tratamiento eficaz del tumor rara vez induce la remisión de la neuropatía sensitiva subaguda, pero puede estabilizar los síntomas.

NEUROPATÍAS DIABÉTICAS

La diabetes origina un amplio espectro de neuropatías que pueden dividirse en crónicas (polineuropatía simétrica distal y neuropatía autónoma) y formas agudas (amiotrofia diabética, mononeuropatías craneales agudas y radiculopatía troncal, y neuropatía diabética inducida por tratamiento).[25] Los pacientes con prediabetes, obesidad y síndrome metabólico tienen riesgo de neuropatía periférica sensitiva criptógena.

EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes (cap. 210) es la causa más frecuente de neuropatía en el mundo. La polineuropatía simétrica distal, que se produce en alrededor del 50% de los pacientes, es una de las complicaciones diabéticas más costosas e incapacitantes. La neuropatía autónoma también es frecuente (la disfunción eréctil se desarrolla en el 20-60% de los hombres diabéticos), pero la disfunción autónoma generalizada (cap. 386) se desarrolla en menos del 5% de los pacientes.

POLINEUROPATÍA DISTAL SIMÉTRICA Y AUTÓNOMA

BIOPATOLOGÍA

La patogenia de la polineuropatía distal diabética simétrica y autónoma implica anomalías microvasculares y metabólicas. En la diabetes tipo 1, las concentraciones elevadas de glucosa en la sangre están claramente relacionados con el riesgo de neuropatía. En la diabetes tipo 2, otras características metabólicas, como la hiperlipidemia y la obesidad, contribuyen de manera importante al riesgo de neuropatía. Los mecanismos patógenos específicos, que en última instancia llevan a la lesión mitocondrial y la pérdida de axones en ambos tipos de diabetes, son la activación de la vía del poliol, la formación de productos finales de la glucación avanzada, la actividad alterada de diacilglicerol/proteína cinasa y el estrés oxidativo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La polineuropatía simétrica distal puede ser sintomática o asintomática. Los pacientes con síntomas desarrollan entumecimiento, hormigueo y, en el 20% de los casos, dolor neuropático en los pies, que con el tiempo progresa proximalmente hacia las rodillas. En la diabetes tipo 2, los axones de diámetro pequeño responsables de la sensación de dolor se lesionan primero. Con el tiempo, la lesión de las fibras de gran diámetro tiene como consecuencia la pérdida de la propiocepción y la sensación táctil, lo que lleva a la inestabilidad de la marcha y al riesgo de ulceración y amputación. Los pacientes con neuropatía asintomática a menudo presentan una neuropatía de fibras grandes y sensibilidad gravemente reducida en los pies que se manifiesta más tarde en la enfermedad. La debilidad es mínima, incluso en los músculos distales del pie. Una vez que el entumecimiento llega a las rodillas, pueden verse afectados los dedos y las manos. Los reflejos aquíleos por lo general están ausentes, aunque los reflejos rotulianos pueden estar presentes.

La neuropatía autónoma (cap. 386) normalmente se presenta después de años de diabetes, con gastroparesia (caps. 122 y 210), estreñimiento que puede alternar con diarrea, hipotensión ortostática, anhidrosis, arritmias cardíacas y disfunción eréctil. Las anomalías autónomas, que pueden ser el componente más incapacitante de la neuropatía diabética, suponen un riesgo importante de mortalidad cardíaca.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en una combinación de síntomas y signos de polineuropatía. La polineuropatía simétrica distal puede ser el primer síntoma de diabetes, y el diagnóstico es aparente solo después de una evaluación meticulosa. Los estudios de conducción nerviosa o la biopsia de piel pueden confirmar el diagnóstico si existen dudas diagnósticas, pero no se recomiendan de forma sistemática.[26]

TRATAMIENTO

El control glucémico enérgico reduce el riesgo de neuropatía en la diabetes tipo 1, pero no en la diabetes tipo 2, en la que el control de otros factores de riesgo metabólico puede ser de igual forma importante.[27] Varios estudios indican que la dieta y el ejercicio pueden reducir los síntomas neuropáticos, como el dolor, y retardar su progresión. La gabapentina (hasta 3.600 mg/día en dosis divididas en tres o cuatro veces al día), la pregabalina (150-300 mg/día en dos o tres dosis divididas), la duloxetina (60-120 mg/día) y los antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina, desipramina o nortriptilina en dosis de 25 a 100 mg al día) pueden ser parcialmente efectivos para el tratamiento del dolor neuropático.[28,A9] Los pacientes con pérdida de la sensibilidad táctil y protectora tienen riesgo de ulceración y amputación del pie.

NEUROPATÍA POR RADICULOPLEXOPATÍA LUMBOSACRA DIABÉTICA

La radiculoplexopatía lumbosacra diabética, por lo general conocida como «amiotrofia diabética», se desarrolla de manera aguda o subaguda, con más frecuencia en la diabetes tipo 2, con dolor asimétrico proximal de la pierna que normalmente es intenso. Se produce atrofia y debilidad de los músculos proximales del muslo, y los síntomas con frecuencia se extienden al lado contralateral. La debilidad distal de la pierna es frecuente, y algunos pacientes desarrollan debilidad en las manos. El diagnóstico se basa en las características clínicas. Los estudios de conducción nerviosa y electromiografía demuestran una polirradiculoneuropatía axónica con desnervación frecuente de los músculos paraespinales. El examen del LCR revela unas proteínas elevadas con recuentos celulares normales. Aunque no es necesaria para el diagnóstico, la biopsia de nervios sensitivos cutáneos muestra una vasculitis de vasos pequeños, lo que sugiere una etiología autoinmunitaria. La mitad de los pacientes necesitan analgesia con opiáceos y una silla de ruedas para ayudar con la deambulación. La recuperación espontánea es habitual, aunque hasta el 50% de los pacientes no recuperan la función basal. No está claro si el tratamiento inmunodepresor puede alterar la evolución natural, aunque un ciclo breve de corticoesteroides (p. ej., 1 g de metilprednisolona tres veces a la semana con una dosis decreciente durante 12 semanas) puede mejorar el dolor.

NEUROPATÍA DIABÉTICA INDUCIDA POR EL TRATAMIENTO

La neuropatía diabética inducida por el tratamiento se desarrolla después de la corrección rápida de una hiperglucemia grave. Los pacientes presentan una neuropatía dolorosa subaguda con características autónomas. La distribución y la gravedad de los síntomas son proporcionales a la magnitud de la rápida disminución de los valores de hemoglobina A_{1c}. Los pacientes cuya hemoglobina A_{1c} desciende entre un 2 y un 3% durante 3 meses tienen un riesgo del 20% de una neuropatía dolorosa predominantemente distal, y los pacientes con una caída del 4% o más tienen un riesgo del 80%, en muchos casos con afectación más proximal y dolor intenso. La neuropatía de la diabetes inducida por el tratamiento con frecuencia se asocia con un empeoramiento de la retinopatía diabética, lo que indica un mecanismo microvascular común, aunque la evolución temporal también es compatible con una etiología inflamatoria. La neuropatía mejora de forma gradual, aunque la mayoría de los pacientes necesitan tratamiento sintomático para el dolor.[29]

NEUROPATÍAS FOCALES AGUDAS

La *radiculopatía troncal* se caracteriza por el inicio subagudo de dolor focal y pérdida sensitiva en una región del tronco, y algunos pacientes desarrollan debilidad abdominal segmentaria apreciable como un bulto. Los síntomas son similares a los de la neuralgia postherpética. Al igual que con la radiculoplexopatía lumbosacra diabética, muchos pacientes necesitan un tratamiento enérgico del dolor, y se produce una mejoría al menos parcial después de un período de meses.

Las *neuropatías craneales* se manifiestan de manera clásica como una parálisis aguda del nervio motor ocular común en la que el dolor retroorbitario va seguido de diplopía y ptosis palpebral. Las fibras pupilares con frecuencia se conservan, lo que distingue el trastorno de las lesiones que comprimen el nervio motor ocular común y provocan que la pupila se dilate. Pueden producirse hallazgos similares con los nervios troclear o motor ocular externo. La parálisis de Bell es más frecuente en pacientes diabéticos y es menos probable que afecte al gusto que en los pacientes sin diabetes.

NEUROPATÍAS INFECCIOSAS

NEUROPATÍAS ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR EL VIH

El sistema nervioso periférico puede estar involucrado en todas las fases de la infección por el VIH (caps. 355 y 359). La neuropatía periférica más frecuente es una polineuropatía sensitiva axónica distal dolorosa que es similar a la neuropatía tóxica causada por inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INRT), que comprenden la zidovudina, la zalcitabina, la didanosina, la estavudina y la lamivudina. Cuando se sospecha una neuropatía yatrógena, la interrupción de los INRT puede mejorar los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

síntomas. Es probable que una neuropatía originada por el VIH se estabilice o mejore con el tratamiento antirretroviral.

Las neuropatías inflamatorias, como la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda o crónica, también se pueden producir en las primeras etapas de la infección por el VIH en el momento de la seroconversión; la disociación albuminocitológica del LCR que se observa de forma habitual con estas enfermedades puede no ser evidente en estos pacientes debido a una pleocitosis mononuclear leve en el LCR. La respuesta de estas neuropatías a la plasmaféresis o la IgIV por lo general es buena. En etapas más tardías de la infección por el VIH, el citomegalovirus (cap. 347) puede causar una polirradiculopatía lumbosacra aguda como resultado de la invasión directa de las raíces nerviosas o una mononeuritis múltiple a través de un mecanismo vasculítico.

NEUROPATÍAS ASOCIADAS AL HERPES ZÓSTER

El virus de la varicela-zóster (cap. 346) suele permanecer latente en los ganglios craneales o espinales después de la resolución de una infección sistémica. La reactivación, que es más frecuente en personas de edad avanzada y pacientes inmunodeprimidos, provoca una erupción cutánea vesicular acompañada de prurito y disestesias. El herpes zóster se resuelve de forma espontánea, pero con frecuencia va seguido de neuralgia postherpética, que se caracteriza por un dolor intenso que persiste durante más de 6 semanas después de que aparezca el exantema. El tratamiento temprano con aciclovir oral (800 mg, cinco veces al día durante 7 días) puede reducir tanto la duración de la fase aguda como el riesgo de neuralgia postherpética. La utilización concomitante de corticoesteroides además de aciclovir mejora el dolor agudo sin agudizar la propagación viral, pero no reduce la incidencia o la gravedad de la neuralgia postherpética. La vacunación con la subunidad del herpes zóster reduce el riesgo de neuralgia postherpética (cap. 346).

NEUROPATÍA ASOCIADA A LA ENFERMEDAD DE LYME

Borrelia burgdorferi (cap. 296) origina una enfermedad en tres fases. En la primera fase, poco después y en la misma zona de la picadura de una garrapata, aparece un exantema no pruriginoso (eritema migratorio) que desaparece de forma espontánea a las pocas semanas. La segunda fase se asocia en muchas ocasiones a complicaciones neurológicas, como meningitis linfocítica y neuropatías periféricas y de los pares craneales focales y multifocales; las manifestaciones características son parálisis facial unilateral o bilateral y radiculitis. La tercera fase se asocia con complicaciones neurológicas graves, como encefalopatía, encefalomielitis y una polineuropatía axónica fundamentalmente sensitiva. Los principales hallazgos de laboratorio son pleocitosis linfocítica en el LCR y la demostración de infección por *B. burgdorferi* en el suero o el LCR. El tratamiento se describe en el capítulo 296.

NEUROPATÍA ASOCIADA A LA LEPRA

La lepra (cap. 301) es poco frecuente en EE. UU., pero es una causa frecuente de neuropatía periférica en algunos países en desarrollo. La lepra se presenta en diferentes formas, dependiendo del sistema inmunitario del huésped. Los pacientes con inmunidad celular normal tienen más probabilidades de tener una forma tuberculoide caracterizada por lesiones cutáneas hipopigmentadas asociadas a una disminución de la sensibilidad. En pacientes con inmunidad celular anormal, se puede desarrollar la forma lepromatosa más grave, con grandes lesiones desfigurantes. Un patrón de mononeuritis múltiple con pérdida sensitiva superficial importante es la manifestación clínica más característica de la lepra. Si se trata precozmente, las neuropatías mejoran en la lepra. Las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud consisten en una terapia combinada que incluya dapsona (50-100 mg/día o 200-250 mg/semana), rifampicina (600 mg mensuales) y clofacimina (100 mg/día).

NEUROPATÍA ASOCIADA A LA DIFTERIA

La vacunación ha hecho que la difteria (cap. 272) sea poco frecuente en los países desarrollados, pero es una causa importante de neuropatía subaguda en los países en desarrollo. Algunas cepas de *Corynebacterium diphtheriae* producen una potente neurotoxina que origina debilidad palatina, déficit de acomodación del cristalino y parálisis extraoculares. Estas manifestaciones agudas van seguidas de parálisis de las extremidades que se asemeja a la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (v. anteriormente). La neuropatía causada por la neurotoxina por lo general desaparece con la resolución de la infección. El microorganismo de la difteria se puede erradicar mediante terapia con antibióticos como eritromicina (2 g/día por vía intravenosa dos veces al día para adultos) o penicilina (bencilpenicilina procaínica, 1,2 millones de U/día i.m. divididas dos veces al día durante 14 días). Sin embargo, la neuropatía, como se produce con otras manifestaciones de la enfermedad, por lo general necesita tratamiento con antitoxina diftérica, un antisuero hiperinmunitario producido en caballos. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la antitoxina se administra i.m. o i.v. (80.000-120.000 unidades para la enfermedad importante durante 3 días o más; cap. 272).

SÍNDROMES TÓXICOS Y DEFICITARIOS

En los países occidentales, las neuropatías tóxicas son con frecuencia efectos secundarios de medicamentos[30] más que el resultado de la exposición ambiental (v. tabla 388-2). En la mayoría de los casos, la neuropatía yatrógena se manifiesta como una neuropatía axónica dependiente de la longitud o «retrógrada». El tratamiento necesita un diagnóstico correcto y la suspensión del fármaco. La categoría más frecuente de fármacos asociados con la neuropatía son los fármacos antineoplásicos (sobre todo el paclitaxel y el oxaliplatino). En algunos casos, la neuropatía progresa durante semanas después de la interrupción de la exposición (hexano y cisplatino), un fenómeno conocido como «efecto residual», y la mejoría suele requerir muchos meses.

El tratamiento es sintomático. La duloxetina (30 mg p.o. una vez al día durante 1 semana, luego 60 mg al día durante 4 semanas) mejora el dolor en la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.[A10]

La polineuropatía periférica también se puede desarrollar con deficiencia de varias vitaminas y nutrientes (cap. 199).[31] La deficiencia de vitamina B_{12} da como resultado una degeneración combinada grave de la médula espinal y los nervios periféricos, acompañada de hormigueo en los pies y ataxia sensitiva. La deficiencia de cobre (cap. 199), en muchas ocasiones debida a una sobrecarga de cinc, origina un síndrome similar. La deficiencia de vitamina E origina ataxia y un fenotipo similar a la ataxia de Friedreich (cap. 379). La deficiencia de vitamina B_1 (tiamina) puede causar una neuropatía axónica sensitivo-motora grave además de la tríada clásica de encefalopatía de Wernicke (ataxia, oftalmoparesia y encefalopatía; cap. 384). La vitamina B_6 (piridoxina) es singular, porque la neuropatía se puede desarrollar por deficiencia o por sobrecarga. Las dosis excesivas de B_6 dan como resultado una neuronopatía sensitiva (ganglionopatía) que varía en gravedad desde un leve entumecimiento distal y hormigueo con una exposición moderada hasta una ataxia sensitiva grave con dosis más altas.

Se ha descrito una polineuropatía periférica sensitivo-motora axónica aguda con ataxia y arreflexia en la situación de una deficiencia nutricional en pacientes alcohólicos y en pacientes que no siguen el plan de suplementación nutricional recomendado después de la cirugía bariátrica. Algunos pacientes desarrollan una debilidad importante. Los valores séricos de tiamina y vitamina B_6 en muchas ocasiones están reducidos,[32] y la mayoría de los pacientes responden a la reposición nutricional.

NEUROPATÍA DEL ENFERMO CRÍTICO

La polineuropatía del enfermo crítico es una neuropatía axónica dependiente de la longitud, aguda o subaguda, que se presenta en pacientes críticos con sepsis. Con frecuencia se asocia con miopatía del enfermo crítico (cap. 389), lo que ha dado lugar a cierta confusión en cuanto al grado en que los síntomas clínicos son atribuibles a la neuropatía o la miopatía. Hasta el 70% de los pacientes muy graves con sepsis (cap. 94) desarrollan cierto grado de neuropatía del enfermo crítico, y los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica tienen un especial riesgo. El tratamiento se dirige al trastorno sistémico subyacente que provocó la enfermedad grave y la sepsis. La mayoría de los pacientes presentan al menos algún grado de recuperación, y la incapacidad final estará determinada por el grado de debilidad muscular persistente.

AMIOTROFIA NEURÁLGICA (PLEXITIS BRAQUIAL IDIOPÁTICA)

La amiotrofia neurálgica, también conocida como plexitis braquial idiopática, se presenta, por lo general, con dolor agudo grave en el hombro y el brazo proximal que progresa de forma rápida a debilidad y atrofia del brazo en varios días. La amiotrofia neurálgica hereditaria se debe a mutaciones autosómicas dominantes en el gen *SEPT9*, que codifica la proteína septina 9. Se cree que la amiotrofia neurálgica idiopática es inflamatoria, porque el 50% de los pacientes refieren una infección previa.

Aunque inicialmente se pensó que era muy poco frecuente, los datos recientes indican que la incidencia puede ser tan alta como 1:1.000. Si bien el 70% de los pacientes tienen una presentación característica, el resto presenta otras variantes focales, sobre todo la afectación de los nervios periféricos individuales de las extremidades superiores, y también de los nervios frénico y laríngeos. Los episodios recurrentes se producen en el 25% de los casos idiopáticos. El tratamiento se centra en el abordaje del dolor neuropático (cap. 26).

MONONEUROPATÍAS COMPRESIVAS

Los nervios periféricos son sensibles a la compresión en localizaciones anatómicas específicas. Los síndromes más frecuentes son la compresión del nervio mediano en la muñeca dentro del túnel carpiano (síndrome del túnel carpiano), la compresión del nervio cubital en el codo (síndrome del túnel cubital) y la compresión del nervio ciático poplíteo externo sobre la cabeza peronea lateral.

SÍNDROME DEL TÚNEL CARPIANO

El síndrome del túnel carpiano, originado por la compresión del nervio mediano en la muñeca, es la mononeuropatía compresiva más frecuente.[33] El túnel carpiano está delimitado por los huesos del carpo y el ligamento carpiano, y lo atraviesan el nervio mediano y los tendones flexores. Los factores de riesgo son el movimiento repetitivo de la muñeca y los dedos, así como anomalías estructurales dentro del túnel, como artrosis, quistes sinoviales, mixedema y (de forma infrecuente) depósito de amiloide. El síndrome del túnel carpiano también es frecuente durante el embarazo, pero, por lo general, se resuelve después del parto.

Los síntomas normalmente son parestesias de los primeros tres dedos, en muchas ocasiones por la noche, y se alivian al sacudir o levantar la mano. Los pacientes también suelen presentar entumecimiento subjetivo en una distribución más amplia que comprende la mano medial (distribución cubital) y tan proximal como el hombro. En



FIGURA 388-6. La parálisis de Bell se caracteriza por un patrón de debilidad en la neurona motora inferior. En reposo existe un ligero ensanchamiento de la fisura palpebral derecha (A). Al sonreír, se aprecia desviación del ángulo de la boca hacia el lado normal a la izquierda (B). Al cerrar los ojos, se observa debilidad a la derecha (C). Cuando se pide a la paciente que haga un gesto de sorpresa, se produce debilidad (o aplanamiento) de los músculos frontales a la derecha (D). La debilidad facial en la neurona motora superior, como la observada en un accidente cerebrovascular, no provocaría debilidad en la frente.

casos graves, los pacientes tienen pérdida sensitiva objetiva en la distribución del nervio mediano, así como atrofia y debilidad de los músculos tenares inervados por el mediano (abducción y oposición). Las maniobras de provocación, como los signos de *Tinel* (percusión del túnel carpiano) y *Phalen* (flexión sostenida de la muñeca), tienen poca utilidad diagnóstica en comparación con los estudios de conducción nerviosa. La ferulización neutral de la muñeca durante el sueño es eficaz en la mayoría de los pacientes. El dolor subagudo, la neuropatía asimétrica o la neuronopatía en un paciente de edad avanzada deben motivar la búsqueda de carcinoma de pulmón, porque el cáncer de pulmón microcítico (cap. 177) representa más del 80% de los tumores asociados. Las inyecciones de metilprednisolona pueden proporcionar un alivio temporal,[A11] al igual que la inyección de dextrosa al 5%,[A12] pero los pacientes que no responden o cuyos síntomas recidivan por lo general obtienen alivio con la cirugía descompresiva endoscópica o abierta, de manera que, en general, se prefiere el abordaje endoscópico.[A13]

SÍNDROME DEL TÚNEL CUBITAL

El síndrome del túnel cubital se manifiesta por entumecimiento y hormigueo del meñique y la mitad exterior del cuarto dedo de la mano. El abordaje es el mismo que en el síndrome del túnel carpiano, con la salvedad de que, en el del túnel cubital, los ejercicios pueden resultar de utilidad. Si los síntomas lo justifican, el tratamiento consiste en cirugía de descompresión.[34]

PARÁLISIS DE BELL

La parálisis facial unilateral de inicio agudo se produce con frecuencia de forma idiopática (parálisis de Bell). El diagnóstico es por exclusión. Las parálisis del nervio facial también se producen en el seno del *herpes zóster ótico* y se asocian con otalgia y lesiones variceliformes que afectan al oído externo, el conducto auditivo externo o la membrana timpánica. La parálisis facial tipo neurona motora inferior se puede deber a meningitis carcinomatosa (cap. 381), sarcoidosis (cap. 93), enfermedad de Lyme (cap. 296) e infección por el VIH (caps. 355 y 359). La debilidad facial de la neurona motora inferior se caracteriza por debilidad de la parte inferior de la cara y el músculo frontal (fig. 388-6), mientras que la de la neurona motora superior (que a menudo se observa en el accidente cerebrovascular) afecta únicamente a la parte inferior de la cara.

Los *tumores primarios del nervio facial* pueden originar parálisis facial de rápido desarrollo. La parálisis facial también se puede producir en *enfermedades del SNC* que afectan a la unión pontobulbar, como accidente cerebrovascular o esclerosis múltiple (cap. 380).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La mayoría de los casos de parálisis facial son idiopáticos. Los pacientes suelen apreciar la parálisis facial al mirarse en el espejo por la mañana. La parálisis facial puede anunciarse por o acompañarse de dolor detrás de la oreja. La gravedad de la parálisis varía mucho.

TRATAMIENTO

Diez días de corticoesteroides orales (prednisolona 25 mg dos veces al día durante 10 días) administrados al principio de la evolución aumentan el retorno de la función facial del 63 al 83% a los 3 meses en pacientes con parálisis de Bell idiopática.[35] El aciclovir no ofrece un beneficio independiente, pero añadirlo (en una dosis de 400 mg cinco veces al día durante 7 días, o el doble de esta dosis para la varicela-zóster) al tratamiento con corticoesteroides parece mejorar los resultados en los casos graves. En casos graves, es fundamental proteger la córnea de la sequedad y las lesiones.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes mejoran, pero alrededor del 10% de los pacientes tienen poca recuperación. La regeneración aberrante del nervio facial puede causar sincinesias, como «guiño de la mandíbula» (cuando el ojo está cerrado) o lagrimeo que acompaña a la salivación («síndrome de lágrimas de cocodrilo»).

NEURALGIA DEL TRIGÉMINO (TIC DOLOROSO)

La neuralgia del trigémino y otras neuralgias craneales dolorosas se describen en el capítulo 367.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Barroso FA, Judge DP, Ebede B, et al. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2017;24:194-204.

A2. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:11-21.

A3. Benson MD, Waddington Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:22-31.

A4. Wixner J, Westermark P, Ihse E, et al. The Swedish open-label diflunisal trial (DFNS01) on hereditary transthyretin amyloidosis and the impact of amyloid fibril composition. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2019;26:39-40.

A5. Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2 CD001798.

A6. Hughes RA, Brassington R, Gunn AA, et al. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10 CD001446.

A7. Walgaard C, Jacobs BC, Lingsma HF, et al. Second intravenous immunoglobulin dose in patients with Guillain-Barré syndrome with poor prognosis (SID-GBS): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2021;20:275-83.

A8. Hughes RA, Mehndiratta MM, Rajabally YA. Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11 CD002062.

A9. Tesfaye S, Sloan G, Petrie J, et al. Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial. *Lancet*. 2022;400:680-90.

A10. Smith EML, Pang H, Ye C, et al. Predictors of duloxetine response in patients with oxaliplatin-induced painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a secondary analysis of randomised controlled trial—CALGB/alliance 170601. *Eur J Cancer Care*. 2017;26 e12421.

A11. Chesterton LS, Blagojevic-Bucknall M, Burton C, et al. The clinical and cost-effectiveness of corticosteroid injection versus night splints for carpal tunnel syndrome (INSTINCTS trial): an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;392:1423-33.

A12. Wu Y-T, Ke M-J, Ho T-Y, et al. Randomized double-blinded clinical trial of 5% dextrose versus triamcinolone injection for carpal tunnel syndrome patients. *Ann Neurol*. 2018;84:601-10.

A13. Li Y, Luo W, Wu G, et al. Open versus endoscopic carpal tunnel release: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21:272.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. London ZN. A structured approach to the diagnosis of peripheral nervous system disorders. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020;26:1130-60.
2. Lee LY, Tan CY, Wong KT, et al. Diagnostic yield of nerve biopsy in the evaluation of peripheral neuropathies. *J Clin Neurosci*. 2023;107:40-7.
3. Rossor AM, Reilly MM. Blood biomarkers of peripheral neuropathy. *Acta Neurol Scand*. 2022;146:325-31.
4. Klein CJ. Charcot-Marie-Tooth disease and other hereditary neuropathies. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020;26:1224-56.
5. Adams D, Ando Y, Beiro JM, et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol*. 2021;268:2109-22.
6. Sheikh KA. Guillain-Barré syndrome. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020;26:1184-204.
7. Leonhard SE, van der Eijk AA, Andersen H, et al. An international perspective on preceding infections in Guillain-Barré Syndrome: the IGOS-1000 cohort. *Neurology*. 2022;99:e1299-313.
8. Keh RYS, Scanlon S, Datta-Nemdharry P, et al. COVID-19 vaccination and Guillain-Barré syndrome: analyses using the National Immunoglobulin Database. *Brain*. 2023;146:739-48.
9. Keddie S, Pakpoor J, Mousele C, et al. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. *Brain*. 2021;144:682-93.
10. Leonhard SE, Bresani-Salvi CC, Lyra Batista JD, et al. Guillain-Barré syndrome related to Zika virus infection: a systematic review and meta-analysis of the clinical and electrophysiological phenotype. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14:e0008264.
11. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2021;397:1214-28.
12. Cox SZ, Gwathmey KG. Chronic immune-mediated polyneuropathies. *Clin Geriatr Med*. 2021;37:327-45.
13. Gwathmey K. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and its variants. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020;26:1205-23.
14. Lewis RA, van Doorn PA, Sommer C. Tips in navigating the diagnostic complexities of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Sci*. 2022;443:120478.
15. Liberatore G, De Lorenzo A, Giannotta C, et al. Frequency and clinical correlates of anti-nerve antibodies in a large population of CIDP patients included in the Italian database. *Neurol Sci*. 2022;43:3939-47.
16. Eftimov F, Lucke IM, Querol LA, et al. Diagnostic challenges in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Brain*. 2020;143:3214-24.
17. Herraets IJT, Goedee HS, Telleman JA, et al. Nerve ultrasound for diagnosing chronic inflammatory neuropathy: a multicenter validation study. *Neurology*. 2020;95:e1745-53.
18. Karam C. Peripheral neuropathies associated with vasculitis and autoimmune connective tissue disease. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020;26:1257-79.
19. Vallat JM, Duchesne M, Corcia P, et al. The wide spectrum of pathophysiologic mechanisms of paraproteinemic neuropathy. *Neurology*. 2021;96:214-25.
20. Gonsalves WI, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Intern Med*. 2022;175:ITC177-92.
21. D'Sa S, Khwaja J, Keddie S, et al. Comprehensive diagnosis and management of POEMS syndrome. *Hemasphere*. 2022;6:e796.
22. Doneddu PE, Cocito D, Manganelli F, et al. Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP Database. *J Neurol Neurosurg Psych*. 2019;90:125-32.
23. Galli J, Greenlee J. Paraneoplastic diseases of the central nervous system. *F1000Res*. 2020;9:F1000.
24. Sancho Saldaña A, Mahdi-Rogers M, Hadden RD. Sensory neuronopathies: a case series and literature review. *J Peripher Nerv Syst*. 2021;26:66-74.
25. Patel K, Horak H, Tiryaki E. Diabetic neuropathies. *Muscle Nerve*. 2021;63:22-30.
26. Jensen TS, Karlsson P, Gylfadottir SS, et al. Painful and non-painful diabetic neuropathy, diagnostic challenges and implications for future management. *Brain*. 2021;14:1632-45.
27. Elafros MA, Andersen H, Bennett DL, et al. Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical presentation, pathogenesis, and new treatments. *Lancet Neurol*. 2022;21:922-36.
28. Price R, Smith D, Franklin G, et al. Oral and topical treatment of painful diabetic polyneuropathy: practice guideline update summary: report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology*. 2022;98:31-43.
29. Gibbons CH. Treatment induced neuropathy of diabetes. *Auton Neurosci*. 2020;226:102668.
30. Merheb D, Dib G, Zerdan MB, et al. Drug-induced peripheral neuropathy: diagnosis and management. *Curr Cancer Drug Targets*. 2022;22:49-76.
31. Staff NP. Peripheral neuropathies due to vitamin and mineral deficiencies, toxins, and medications. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020;26:1280-98.
32. Hamel J, Logigian EL. Acute nutritional axonal neuropathy. *Muscle Nerve*. 2018;57:33-9.
33. Padua L, Cuccagna C, Giovannini S, et al. Carpal tunnel syndrome: updated evidence and new questions. *Lancet Neurol*. 2023;22:255-67.
34. Wade RG, Griffiths TT, Flather R, et al. Safety and outcomes of different surgical techniques for cubital tunnel decompression: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2024352.
35. Fieux M, Franco-Vidal V, Devic C, et al. French Society of ENT (SFORL) guidelines. Management of acute Bell's palsy. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2020;137:483-8.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

389 ENFERMEDADES MUSCULARES

DUYGU SELCEN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

Las enfermedades musculares, también llamadas miopatías, son trastornos de la estructura o la función del músculo esquelético. Las miopatías pueden ser primarias y aparecer de forma aislada, o bien formar parte de un trastorno multisistémico.

EPIDEMIOLOGÍA

Muchas enfermedades musculares (tabla 389-1) se heredan como trastornos autosómicos dominantes, autosómicos recesivos, ligados al cromosoma X o maternos (mitocondriales).[1] Entre los factores ambientales que pueden precipitar las miopatías se encuentran las infecciones recientes, viajes a otros países, exposición a fármacos, como las estatinas, y abuso de alcohol (cap. 364). El ejercicio frecuentemente precipita los síntomas en las miopatías metabólicas, y en las canalopatías musculares, la exposición al frío y a alimentos ricos en hidratos de carbono o potasio puede desencadenar la debilidad.

La prevalencia de la enfermedad muscular se calcula en cerca de 1 por cada 1.000 personas, incluyendo los trastornos agudos y transitorios (p. ej., miositis debida a causas infecciosas o tóxicas) y las enfermedades inflamatorias o genéticas crónicas, que causan una morbilidad considerable, a lo largo de décadas o durante toda la vida. Las miopatías pueden producir muerte prematura, por debilidad neuromuscular o infección respiratoria secundaria, o bien por afectación de otros órganos, en las enfermedades multisistémicas. La afectación miocárdica, particularmente frecuente en algunas enfermedades musculares, puede causar insuficiencia cardíaca o arritmias, que ponen en riesgo la vida.

BIOPATOLOGÍA

La enfermedad muscular puede ser consecuencia de una perturbación anatómica o de cualquiera de los procesos fisiológicos requeridos para la contracción muscular o en los genes que los controlan. El músculo esquelético es parte de la unidad motora, que se define como el conjunto del cuerpo celular del asta anterior, su axón, la unión neuromuscular y las fibras musculares esqueléticas inervadas por ese axón. La unidad motora está coordinada de una forma que permite la contracción y la función musculares eficaces. El número de fibras musculares inervadas por cada unidad motora varía desde unas pocas (p. ej., en los músculos que controlan los movimientos muy precisos, como los extraoculares) hasta más de 1.000 (p. ej., en los músculos grandes y potentes, pero menos precisos, como el cuádriceps).

El músculo esquelético está compuesto por infinidad de fibras musculares. Estas fibras musculares, que son células multinucleadas formadas por la fusión de los mioblastos durante el desarrollo, están rodeadas por una membrana plasmática, el sarcolema, a su vez rodeado por una lámina basal y el tejido conectivo del endomisio. Los grupos de fibras musculares componen los fascículos, que están rodeados por el perimisio, y los grupos de fascículos, a su vez, están rodeados por el epimisio. Las ramas nerviosas, los vasos sanguíneos, los haces musculares y las células grasas se sitúan en el tejido conectivo del músculo.

Cada fibra muscular está compuesta por miofibrillas, las cuales están formadas por unidades repetidas de pocos micrómetros de longitud llamadas sarcómeros. El sarcómero consta de una red proteica muy organizada, que da a la fibra muscular su aspecto estriado característico. Cada sarcómero está flanqueado por dos discos Z. Los discos Z están compuestos por múltiples proteínas, entre ellas α-actinina. Del disco Z surgen filamentos finos formados por actina, troponina y tropomiosina. Los filamentos gruesos constan de miosina. Otras estructuras son los orgánulos subcelulares, como las mitocondrias, que son la principal fuente de energía, el retículo endoplásmico y los túbulos transversales, que comunican con el espacio extracelular.

La función muscular (e-fig. 389-1) depende de la energía química del trifosfato de adenosina (ATP). En los primeros 30 min de actividad sostenida, el ATP se produce por degradación del glucógeno (glucogenólisis) y, después de 30 min, el ATP se produce mediante β-oxidación de los ácidos grasos y fosforilación oxidativa en la mitocondria. El proceso que conduce a la contracción muscular comienza con la generación del potencial de acción en la fibra muscular (cap. 41), que inicia la contracción muscular después de propagarse hacia el interior de la fibra muscular, a través del sistema de túbulos transversales. La liberación de calcio del retículo endoplásmico desencadena una serie de fenómenos coordinados que conduce al acoplamiento excitación-contracción. El calcio se une a la troponina, la cual interacciona con la tropomiosina y da lugar a la unión actina-miosina. La formación y la escisión repetida de puentes cruzados actina-tropomiosina en este proceso dependiente del ATP dan lugar al deslizamiento de los filamentos gruesos y finos, y al acortamiento del sarcómero.

La integridad estructural de la membrana de superficie de la fibra muscular se mantiene mediante una red de proteínas del músculo. La distrofina, componente clave del citoesqueleto subsarcolémico, ancla los elementos contráctiles de la fibra muscular al sarcolema y a la lámina basal extracelular, junto con varias glucoproteínas llamadas sarcoglucanos (α, β, δ, γ), distroglucanos (α, β) y sintrofinas (α, β1, β2), y forma el complejo distrofina-sarcoglucano. La lámina basal contiene varias proteínas importantes, como colágeno, fibronectina y laminina, la cual incluye merosina y proteínas relacionadas. Las proteínas de los filamentos intermedios, como la desmina, conectan el disco Z y otros orgánulos con el citoesqueleto subsarcolémico.

TABLA 389-1 CLASIFICACIÓN DE LAS MIOPATÍAS

HEREDITARIAS
Distrofias musculares
Miopatías congénitas
Miotonía y canalopatías
Miopatías metabólicas
Miopatías mitocondriales
ADQUIRIDAS
Miopatías inflamatorias
Miopatías endocrinas
Miopatías asociadas con enfermedad sistémica
Miopatías tóxicas/inducidas por fármacos

Adaptado de Chinnery PF. Muscle diseases. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine,* 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las enfermedades musculares a menudo se manifiestan con debilidad muscular localizada o difusa, disminución de la tolerancia al ejercicio, dolor muscular inducido por el reposo o el ejercicio, aumento de tamaño o atrofia del músculo, calambres, relajación retardada u, ocasionalmente, mioglobinuria. Estos síntomas y signos pueden estar enmascarados por otras características neurológicas o sistémicas en pacientes con enfermedades multisistémicas.

Anamnesis

La valoración de los pacientes con enfermedades neuromusculares comienza con una anamnesis minuciosa, una exploración física general y una exploración neurológica detallada. La edad de inicio, la velocidad de progresión y la definición de si el proceso es episódico, estático o progresivo son elementos que pueden aportar claves importantes. Las miopatías congénitas y de inicio en la infancia pueden asociarse con disminución de los movimientos fetales, parto de nalgas, llanto o succión débil y adquisición tardía de los hitos del desarrollo motor. La debilidad es el síntoma de presentación más frecuente, aunque otros síntomas de enfermedad muscular comunes son dolor muscular, disminución de la tolerancia al ejercicio, cambio en la masa muscular (hipertrofia o atrofia), actividad muscular espontánea anómala, relajación tardía, fatiga o mioglobinuria. La debilidad puede ser relativamente estática, como en algunas miopatías congénitas; progresiva, como en las distrofias musculares; intermitente, como en la parálisis periódica; fluctuante, como en los trastornos de la unión neuromuscular (cap. 390), o relacionada con el ejercicio, como en las miopatías metabólicas. La distribución más frecuente de la debilidad es la proximal o debilidad de cinturas y extremidades, que da lugar a dificultad para levantarse de una silla, de la bañera o del asiento de un coche; para subir y bajar escaleras; para levantarse de la posición en cuclillas, o para levantarse del suelo. La debilidad proximal en los brazos se manifiesta con dificultad para alcanzar objetos en estanterías, lavarse o cepillarse el cabello o levantar los brazos para ponerse una camisa. Por su parte, la debilidad distal en las piernas puede llevar a problemas para caminar sobre superficies irregulares, a tropezarse con los bordillos, a dificultades para permanecer sobre la punta de los pies o a golpeteo del suelo con los pies, por pie caído. La debilidad distal de las extremidades superiores también produce dificultad para abrir tarros, teclear, escribir o abotonarse las prendas. La debilidad facial bilateral provoca dificultad para silbar, inflar globos o beber con pajita. La afectación predominante de los músculos oculares puede producir ptosis y diplopía. La debilidad de los músculos bulbares se manifiesta con problemas en el habla y la deglución, debilidad del cuello, que causa un cuadro de cabeza caída, y debilidad de los músculos respiratorios, que puede conducir a síntomas indicativos de hipoventilación nocturna o insuficiencia respiratoria. El reconocimiento precoz de la insuficiencia respiratoria progresiva es esencial, porque el proceso es tratable con ventilación no invasiva con presión positiva.

La fatiga y la intolerancia al ejercicio pueden ser los síntomas de presentación de las enfermedades musculares, pero también pueden ser multifactoriales e inespecíficos. Cuando aparecen de forma aislada, estos síntomas generalmente no indican enfermedad muscular primaria.

El dolor muscular es otro síntoma inespecífico que aparece en muchos trastornos sistémicos y psiquiátricos. En ocasiones, el dolor se describe como sensación de molestia dolorosa, rigidez, entumecimiento o sensación de ardor. Es infrecuente que las enfermedades musculares causen dolor muscular difuso, generalizado o persistente. El

dolor muscular sin debilidad a menudo es característico de la fibromialgia (cap. 253) o el síndrome de fatiga crónica. La mialgia difusa puede aparecer en enfermedades musculares inflamatorias, como la polimiositis o la dermatomiositis, la vasculitis o la miositis viral o parasitaria. El dolor muscular precipitado por el ejercicio generalmente es indicativo de miopatía metabólica.

Los calambres musculares son contracciones involuntarias dolorosas que pueden aparecer en individuos sanos. La deshidratación, la insuficiencia renal (cap. 116) y los desequilibrios electrolíticos (caps. 102, 103, 105 y 227) también producen calambres musculares. La rigidez muscular se da en enfermedades inflamatorias, metabólicas y de los canales iónicos, así como en trastornos como la esclerosis múltiple (cap. 380), la polimialgia reumática (cap. 250) y las enfermedades del tejido conectivo (cap. 236).

Las fasciculaciones son causadas por descargas espontáneas de las fibras musculares inervadas por una única unidad motora. En ocasiones aparecen en personas normales, en las que generalmente se agudizan por el estrés y aumentan por la ingesta de cafeína. Las fasciculaciones asociadas con debilidad muscular indican enfermedad de las células del asta anterior. La miotonía, que a menudo se describe como rigidez muscular, se caracteriza por la contracción prolongada y la relajación tardía del músculo.

La miotonía afecta a los músculos de las extremidades, faciales o bulbares, y puede producir una contracción muscular persistente de la extremidad, cierre del párpado o disfagia. La distrofia miotónica es la enfermedad muscular más frecuentemente asociada a miotonía, pero los pacientes generalmente se quejan más de la debilidad que de la miotonía. Por el contrario, la miotonía asociada a canalopatías del sodio y el cloro puede ser discapacitante. Los pacientes que refieren cierre de las manos, pero que no muestran miotonía objetiva, pocas veces tienen una explicación física para sus síntomas.

La tetania es la forma más grave de contracción muscular mantenida. Aparece en pacientes con hipocalcemia e hipomagnesemia (cap. 105), y se agrava con la alcalosis, metabólica o respiratoria (cap. 104).

La lesión muscular aguda grave denominada *rabdomiólisis* (cap. 99) produce mioglobinuria, que se manifiesta por tinción roja o marrón oscura de la orina. Esta coloración debe distinguirse de otras causas de pigmenturia (cap. 100), como la hemólisis o la porfiria.

Los antecedentes familiares detallados deben incluir preguntas acerca de enfermedad muscular, con consultas específicas sobre el uso de bastones, férulas o sillas de ruedas. También debe valorarse si en la familia ha habido casos de miocardiopatía, muerte súbita, diabetes o cataratas.

Exploración física

La exploración física completa debe buscar signos que indiquen cualquiera de las enfermedades sistémicas que se asocian a las miopatías. La exploración de la piel puede dar claves de trastornos sistémicos, como el exantema en heliotropo de la dermatomiositis (cap. 248).

Debe realizarse una exploración neurológica extensa en todos los pacientes para excluir posibles trastornos del sistema nervioso central o periférico (tabla 389-2). Una vez confirmada la enfermedad muscular, las pruebas complementarias y el diagnóstico se enfocan en función de la anamnesis y la exploración física (fig. 389-1). La exploración comienza tan pronto como el paciente entra en la sala de exploración. La debilidad proximal en las piernas puede ser evidente si los pacientes se impulsan sobre los muslos para levantarse o muestran marcha de pato. Deben explorarse la posible debilidad o atrofia de la musculatura facial, la ptosis o los característicos rasgos dismórficos de la distrofia miotónica (fig. 389-2), que pueden determinar un diagnóstico clínico inmediato.

Debe pedirse a los pacientes que se levanten desde la posición de cuclillas y que caminen de puntillas para valorar una posible debilidad de las pantorrillas, y apoyándose sobre los talones para valorar la debilidad de la dorsiflexión. Es necesario pedirles también que se mantengan de pie para valorar la postura y cualquier signo de rigidez o escoliosis. Las articulaciones deben movilizarse pasivamente para valorar contracturas.

Es preciso inspeccionarse todos los grupos musculares en busca de movimientos involuntarios, atrofia o hipertrofia. Los músculos deben palparse para valorar la sensibilidad o textura no habitual. La miotonía puede explorarse, evaluando la incapacidad para relajar el vientre del músculo tras la percusión con un martillo de reflejos o por la incapacidad para relajar los dedos al cerrar el puño firmemente.

Asimismo ha de valorarse el grado de fuerza (tabla 389-3) en cada grupo muscular. En los niños y lactantes, la observación mientras juegan con juguetes y de cómo se ponen de pie y caminan generalmente revela más información que las pruebas clásicas manuales de fuerza muscular. El patrón de afectación muscular puede aportar claves para el diagnóstico de una miopatía específica.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas neurofisiológicas, la determinación de la creatina cinasa (CK) sérica, la biopsia muscular y las pruebas genéticas ayudan a orientar el diagnóstico de las enfermedades musculares (tabla 389-4; v. fig. 389-1).

El hemograma completo y los valores séricos de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y creatinina pueden definir una posible afectación sistémica. En algunas miopatías inflamatorias se observa elevación de la velocidad de sedimentación globular o de la concentración de proteína C reactiva, y es característica de los trastornos del tejido conectivo (caps. 236 y 237). Las pruebas adicionales para evaluar a los pacientes con sospecha de miopatía inflamatoria o enfermedad del tejido conectivo pueden consistir en determinaciones de anticuerpos antinucleares, antígenos nucleares extraíbles, factor reumatoide, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, así como anti-Jo-1, anti-Mi2, anti-MDA5, anticentrómero, anti-SCL-70, anti-PM/Scl-100, anti-Ku, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-MDA5, anti-NXP-2, anti-TIF-1γ, anti-U1 RNP, anti-U2 RNP, anti-U3 RNP, anti-SAE1, anti-SAE2, anti-EJ, anti-OJ, anti-SSA, anti-SSB, anti-3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A reductasa o anticuerpos antipartículas de reconocimiento de señales (cap. 237).

La isoforma muscular (MM) de la CK frecuentemente está elevada en los pacientes con enfermedad muscular, aunque en las miopatías metabólicas y en algunas miopatías crónicas se observan valores normales. En pacientes con neuropatía periférica, radiculopatía y enfermedades de las células del asta anterior puede existir un aumento de leve a moderado de la concentración sérica de CK. La CK está considerablemente aumentada en las distrofinopatías, en la disferlinopatía, en algunas sarcoglucanopatías, en las α-distroglucanopatías y durante la rabdomiólisis (cap. 99). Sin embargo, después puede disminuir en las distrofias musculares, a medida que progresa la enfermedad. Cuando el valor sérico de CK excede el límite superior de la normalidad en cerca de 10 veces, también pueden estar elevados los valores de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y lactato deshidrogenasa, y algunos pacientes pueden ser erróneamente diagnosticados de hepatitis (caps. 133 y 134) al inicio, antes de determinar la CK sérica La concentración en sangre de lactato puede aumentar en pacientes con miopatía mitocondrial, pero un valor normal no excluye este diagnóstico. En pacientes con dolor y/o debilidad muscular agudos deben controlarse los electrólitos y las pruebas de función tiroidea.

En pacientes diagnosticados de dermatomiositis (cap. 248), la evaluación debe incluir la búsqueda de una neoplasia maligna subyacente. En pacientes con sospecha de citopatía mitocondrial, la determinación de lactato en suero y/o líquido cefalorraquídeo puede ser útil para el diagnóstico. Cuando exista sospecha de defectos de la β-oxidación de los ácidos grasos, el perfil sanguíneo de la acilcarnitina contribuye en ocasiones al diagnóstico.

Electromiografía

La electromiografía (EMG) consiste en estudios de conducción nerviosa, estimulación nerviosa repetitiva y exploración de los músculos con aguja (cap. 366). En pacientes

TABLA 389-2 HALLAZGOS CLÍNICOS QUE DIFERENCIAN LA ENFERMEDAD MUSCULAR Y LA NERVIOSA

HALLAZGO	MIOPATÍA	ENFERMEDAD DE LAS CÉLULAS DEL ASTA ANTERIOR	NEUROPATÍA PERIFÉRICA	ENFERMEDAD DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR
Distribución	Generalmente proximal y simétrica, pero puede ser distal o asimétrica en el inicio	Proximal, asimétrica y bulbar	Distal, simétrica	Extraocular, bulbar, extremidad proximal o, a veces, distal
Atrofia	Leve precozmente, marcada tardíamente	Marcada precozmente	Moderada	Ocasionalmente
Fasciculaciones	Ausentes	Frecuentes	A veces presentes	Ausentes
Reflejos	Se pierden tardíamente	Variables, puede haber hiperreflexia	Se pierden precozmente	Normales o hiporreflexia
Dolor	Variable	Ausente	Variable, distal cuando está presente	Ausente
Calambres	Infrecuentes	Frecuentes	Ocasionales	Ausentes
Pérdida sensitiva	Ausente	Ausente	Generalmente presente	Ausente
Creatina cinasa sérica	Generalmente elevada	Ocasionalmente elevación leve	Normal	Ocasionalmente elevación leve

Adaptado de Chinnery PF. Muscle diseases. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine,* 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

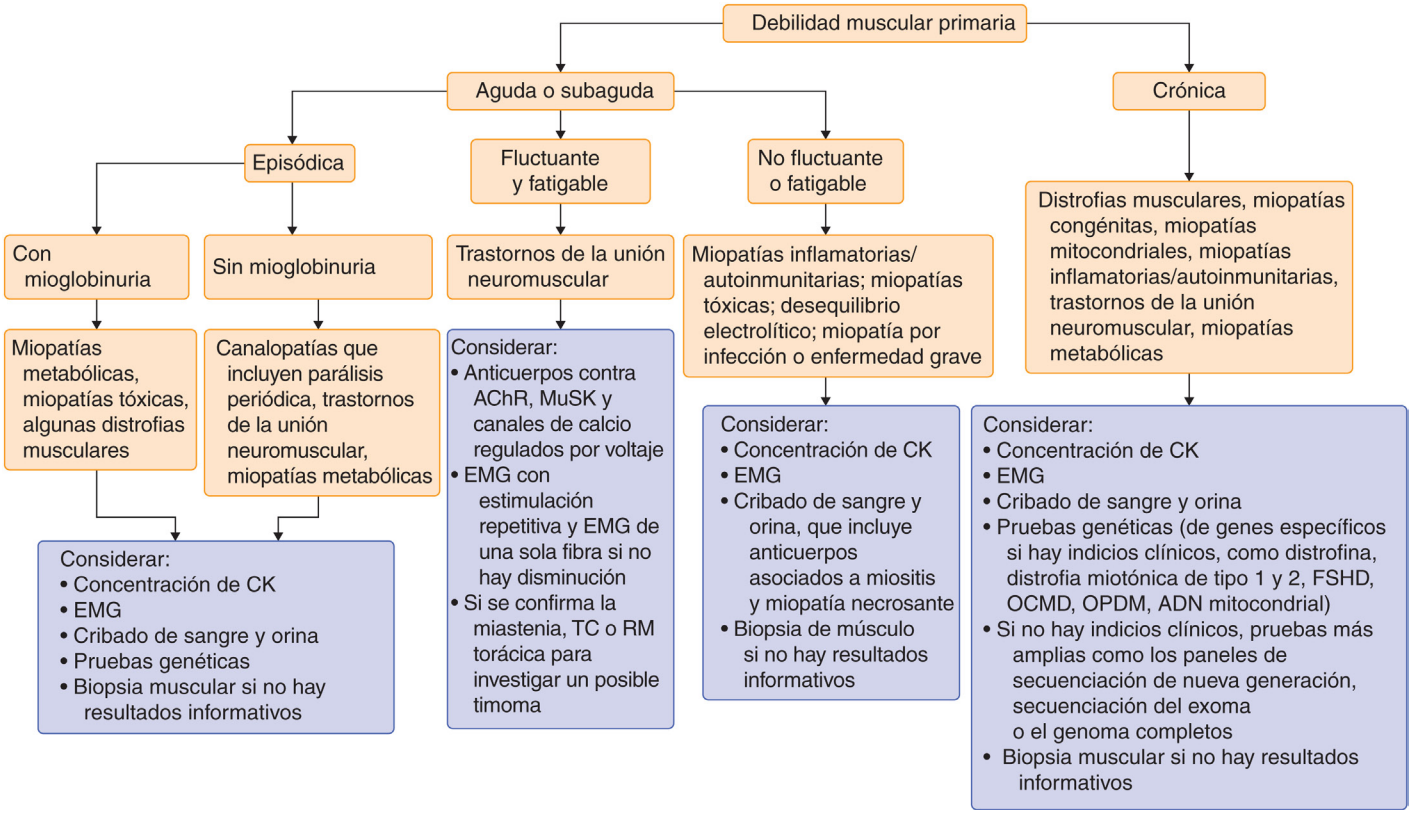

FIGURA 389-1. Abordaje de la debilidad de origen muscular. AChR, receptor de acetilcolina; CK, creatina cinasa; EMG, electromiograma; FSHD, distrofia facioescapulohumeral; MuSK, cinasa específica del músculo; OCMD, distrofia muscular oculofaríngea; OPDM, miopatía oculofaringodistal; TC, tomografía computarizada; RM, resonancia magnética.



FIGURA 389-2. Distrofia miotónica en un hombre de 50 años. Su aspecto es característico, con debilidad facial, atrofia de los músculos temporales y esternocleidomastoideos, y calvicie frontal, lo que le da una apariencia de monje. (Tomado de Chinnery PF. Muscle diseases. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine,* 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.)

TABLA 389-3 ESCALA DE FUERZA MUSCULAR DEL MEDICAL RESEARCH COUNCIL

GRADO	GRADO DE FUERZA
5	Fuerza normal
4	Movimiento activo contra la gravedad y la resistencia (a menudo se subdivide en 4–, 4 y 4+)
3	Movimiento activo contra la gravedad, pero no contra la resistencia
2	Movimiento activo con gravedad eliminada
1	Contracción muscular observable, pero sin capacidad para iniciar el movimiento
0	Ausencia de contracción

Adaptado de Chinnery PF. Muscle diseases. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine,* 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

con miopatías, los estudios de conducción nerviosa (cap. 388) son normales. En las miopatías, la exploración con aguja muestra característicamente potenciales de la unidad motora complejos, de baja amplitud y polifásicos. La miotonía está causada por despolarización recurrente de la membrana de superficie de la fibra muscular y tiene descargas rítmicas alternantes o potenciales de fibrilación característicos durante la exploración con aguja en la EMG. En ella, las contracturas son eléctricamente silentes, pero los calambres musculares se asocian a ráfagas de actividad de la unidad motora de alta frecuencia y alta amplitud. La EMG puede ser normal en algunas miopatías focales (como en la miositis inflamatoria), en las miopatías metabólicas y en determinadas miopatías congénitas.

Pruebas genéticas

La extensa disponibilidad de pruebas genéticas moleculares con paneles comerciales y la secuenciación del exoma y el genoma completos han revolucionado el abordaje de los pacientes con sospecha de presentar una enfermedad muscular hereditaria. Las pruebas genéticas permiten identificar los defectos de la distrofina en un 90-95% de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne o de Becker. La sensibilidad de la secuenciación del exoma completo es más alta si se analizan varios miembros de la familia afectados y algunos no afectados, y cuando se analiza más de una familia al mismo tiempo. Aún se están descubriendo nuevos genes que causan distrofias musculares.

Biopsia muscular

A pesar de los avances en genética y biología molecular, la biopsia muscular sigue siendo un componente clave en el diagnóstico de la mayoría de las enfermedades musculares. La zona de biopsia debe elegirse cuidadosamente en un músculo que esté afectado clínicamente, pero no de forma demasiado grave. Las secciones en fresco congeladas de las muestras deben usarse para estudios histoquímicos, porque en el tejido incluido en parafina pueden no detectarse alteraciones morfológicas, incluso llamativas. La localización inmunocitoquímica de proteínas específicas es útil y diagnóstica en algunas formas de distrofia muscular. En las miopatías metabólicas pueden usarse técnicas

TABLA 389-4 PRINCIPIOS ORIENTATIVOS PARA LA VALORACIÓN DE LAS ENFERMEDADES MUSCULARES

1. **Anamnesis**
   - Edad de inicio (la mayoría de los trastornos hereditarios y adquiridos tienen una edad de inicio característica)
   - Velocidad de progresión (la enfermedad aguda apunta a una causa adquirida, a menudo inflamatoria)
   - Debilidad fluctuante (puede indicar trastorno de la unión neuromuscular, miopatía metabólica o canalopatía)
   - Relación con el ejercicio (puede indicar miopatía metabólica o canalopatía)
   - Dolor muscular (puede indicar miopatía inflamatoria o metabólica)
   - Afectación multisistémica importante (puede indicar citopatía mitocondrial o distrofia miotónica)
   - Antecedentes familiares (pueden indicar enfermedad muscular crónica determinada genéticamente)
2. **Patrón de la debilidad**
   - La debilidad de las cinturas y las extremidades es relativamente inespecífica
   - Los trastornos hereditarios a menudo tienen patrones específicos de afectación muscular
   - La debilidad fluctuante puede indicar un trastorno de la unión neuromuscular, miopatía metabólica o canalopatía
3. **Pruebas**
   - La creatina cinasa sérica puede ser normal
   - La electromiografía a menudo es normal en las miopatías metabólicas
   - En todos los pacientes con distrofia muscular deben realizarse un electrocardiograma y un ecocardiograma, para excluir miocardiopatía y/o defectos de conducción
   - La resonancia magnética muscular se usa cada vez con más frecuencia para guiar la biopsia muscular, y en ocasiones puede revelar los patrones diagnósticos de afectación muscular
   - Algunas enfermedades musculares hereditarias pueden diagnosticarse clínicamente y confirmarse mediante pruebas genéticas sin necesidad de otras investigaciones (p. ej., distrofia miotónica; distrofia de Duchenne, de Becker y facioescapulohumeral)
   - La biopsia muscular puede revelar la causa en la mayoría de los casos; identifica las miopatías inflamatorias específicas y las distrofias musculares, y a menudo aporta claves diagnósticas para otros trastornos musculares neurógenos

Adaptado de Chinnery PF. Muscle diseases. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine,* 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

histoquímicas y bioquímicas enzimáticas específicas. En las miopatías mitocondriales, el análisis genético de la muestra muscular es a veces más informativo que el de las muestras de sangre.

Pruebas de imagen

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) musculares tienen una utilidad limitada para evaluar las enfermedades musculares, pero sirven para excluir anomalías de la médula espinal causantes también de debilidad. Algunas miopatías hereditarias se asocian con un patrón de atrofia y sustitución del músculo por grasa. En la miopatía inflamatoria parcheada o focal, la RM puede guiar la biopsia muscular. En ocasiones, la RM funcional es útil en pacientes con sospecha de trastorno mitocondrial.

ENFERMEDADES MUSCULARES ESPECÍFICAS

ENFERMEDADES MUSCULARES HEREDITARIAS

Los cuatro grupos principales de enfermedades musculares hereditarias son las distrofias musculares (e-tabla 389-1), las miopatías congénitas (e-tabla 389-2), los trastornos musculares de los canales iónicos (e-tabla 389-3) y las miopatías metabólicas (e-tabla 389-4). Algunos defectos genéticos causan fenotipos específicos, reconocibles instantáneamente por un clínico experimentado, si bien los defectos en más de un gen pueden producir fenotipos menos específicos. El abordaje sistemático es esencial para la investigación eficaz y satisfactoria de estos trastornos.

DISTROFIAS MUSCULARES

El término *distrofia muscular* hace referencia a una degeneración primaria de la fibra muscular, generalmente asociada a aumento de los tejidos conectivos graso y fibroso.[2] La manifestación clínica habitual consiste en debilidad muscular progresiva.

DISTROFINOPATÍAS

Las distrofias musculares de Duchenne y de Becker están causadas por mutaciones en el gen de la distrofina, que se localiza en el cromosoma X. Las mujeres portadoras pueden desarrollar un fenotipo variable, con presentación similar al Duchenne grave, debilidad leve de cinturas y extremidades de inicio en la edad adulta, elevación asintomática de la CK y miocardiopatía.

Distrofia muscular de Duchenne

La distrofia muscular de Duchenne es la enfermedad muscular hereditaria más frecuente, con una incidencia aproximada de 1 por cada 5.000 nacimientos de varones. Cerca de un tercio de los pacientes portan una mutación *de novo* sin antecedentes familiares. En la mayoría de los pacientes existe una mutación por desplazamiento del marco de lectura en el gen de la distrofina, que da lugar a ausencia completa de dicha proteína. Esta ausencia de distrofina altera la unión mecánica entre el sarcómero y el sarcolema, y causa una pérdida de calcio que provoca necrosis de las fibras musculares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La distrofia de Duchenne se presenta característicamente en niños pequeños entre los 2 y 5 años con retraso de los hitos del desarrollo motor, dificultad para correr, caídas frecuentes y aumento de tamaño de las pantorrillas. El trastorno es inexorablemente progresivo y puede provocar una miocardiopatía (cap. 47), causante de insuficiencia cardíaca y arritmias mortales. Pueden asociarse al proceso discapacidad intelectual, trastornos del aprendizaje, autismo y déficit de atención con hiperactividad. Hacia los 12 años de edad, la mayoría de los afectados ya no pueden caminar. Hacia los 20 años, la mayor parte de los pacientes desarrollan contracturas articulares y cifoescoliosis, que provoca una mayor afectación respiratoria.

DIAGNÓSTICO

Los afectados presentan una elevación de la CK sérica de hasta entre 20 y 100 veces el valor normal. La confirmación del diagnóstico requiere el análisis del gen de la distrofina en el ADN. Las pruebas genéticas son positivas en el 90-95% de los pacientes. Si la prueba genética es negativa, está indicada una biopsia muscular. Los hallazgos anatomopatológicos son característicos de la miopatía crónica. La inmunotinción muestra ausencia de distrofina, excepto en las fibras revertidas, que sí la expresan (e-fig. 389-2).

TRATAMIENTO

El tratamiento requiere un abordaje con un equipo multidisciplinar,[3,4] con fisioterapia para prevenir las contracturas, aportar a tiempo los dispositivos y sillas de ruedas apropiados y los tratamientos médicos indicados.[5]

Varios oligómeros de morfolino fosforodiamidato inducen omisión de exón y mejoran los síntomas de la distrofia muscular de Duchenne. El eteplirsén, diseñado para omitir el exón 51 del gen DMD, retarda el deterioro de la deambulación en la prueba de los de la marcha de 6 minutos frente a placebo, durante 3 años de tratamiento, en comparación con controles no aleatorizados, y ha sido aprobado condicionalmente por la Food and Drug Administration (FDA) para ser administrado una vez a la semana en infusión intravenosa de 30 mg/kg.[A1] El golodirsén y el viltolarsén, diseñados para inducir la omisión del exón 53 de la DMD, aumentan la expresión de la proteína distrofina, son bien tolerados y han sido aprobados condicionalmente por la FDA: el golodirsén en infusión intravenosa de 30 mg/kg una vez a la semana[A2] y el viltolarsén en infusión intravenosa de 80 mg/kg una vez a la semana.[A3] El casimersén, diseñado para inducir la omisión del exón 45 de la DMD, también produce un efecto beneficioso y está aprobado condicionalmente por la FDA como infusión intravenosa de 30 mg/kg una vez a la semana.[A4] La elección entre estas cuatro opciones requiere consulta neurológica a un experto.

La prednisona (0,75 mg/kg/día) prolonga la capacidad para caminar, a pesar de sus efectos secundarios significativos (cap. 28), y es preferible a la prednisona intermitente.[A5] Tanto la prednisona (0,75 mg/kg/día) como el deflazacort (0,9 mg/kg/día) mejoran la fuerza muscular, aunque el deflazacort produce menos aumento de peso. La prednisona también puede mejorar la función respiratoria y ralentizar la progresión de la escoliosis.

La miocardiopatía normalmente se trata con β-bloqueantes e inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (cap. 46). Estos últimos retardan la progresión de la fibrosis miocárdica,[A6] que, a su vez, se asocia con un peor pronóstico. Un cirujano ortopédico debe colaborar en el control de la escoliosis, procediendo a fusión vertebral, si está indicada. El neumólogo valorará y someterá a seguimiento la función respiratoria, incluyendo la instauración y la monitorización de ventilación no invasiva. Un endocrinólogo debe colaborar en el seguimiento de la salud ósea.

Se están desarrollando abordajes adicionales con terapia génica.[6] Por ejemplo, la eliminación de la mutación del gen que codifica la proteína distrofina en ratones usando la tecnología CRISPR-Cas9, aplicada al músculo mediante un virus adenoasociado, puede corregir inicialmente cerca de un 2% de la proteína, aunque, aparentemente, después se disemina con el tiempo lo suficiente para mejorar la fuerza muscular. La cápside recombinante AAV9, portadora de una versión truncada o acortada del gen de la distrofina humana (minidistrofina) bajo control de un promotor específico del músculo humano, mostró resultados prometedores en un estudio de fase Ib.

PRONÓSTICO

Con soporte respiratorio, los pacientes a menudo viven hasta la tercera o incluso la cuarta década de vida. La insuficiencia cardíaca crónica es la causa principal de muerte alrededor de los 30 años, y la mayoría de los pacientes fallecen por neumonía, insuficiencia cardíaca o arritmias.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 389-1 DISTROFIAS MUSCULARES

LIGADAS AL CROMOSOMA X
Distrofinopatías (distrofia muscular de Duchenne/Becker)
Emery-Dreifuss (emerina)
Relacionada con FHL1 *(FHL1)*

AUTOSÓMICAS DOMINANTES
Distrofia facioescapulohumeral (deleciones de repetición D4Z4 en la región subtelomérica de 4q35 en el 95%; aumento tóxico de función de *DUX4* en el 5%) y con mutación en *SMCHD1*
Distrofia miotónica de tipo 1 (repeticiones CTG en *DMPK*)
Distrofia miotónica de tipo 2 (repeticiones CCTG en *ZNF9*)
Distrofia muscular oculofaríngea *(PABPN1)*
Miotilinopatía* *(MYOT)*
Laminopatía *(LMNA)*
Caveolinopatía *(CAV3)*
DNAJB6opatía* *(DNAJB6)*
Desminopatía* *(DES)*
Zaspopatía* *(ZASP)*
Bag3opatía* *(BAG3)*
Filaminopatía* *(FLNC)*
α-B-cristalinopatía* *(CRYAB)*
Titinopatía* *(TTN)*
VCPopatía† (proteína que contiene valosina) *(VCP)*
Miopatía MYH7†,‡ (miopatía de Laing) *(MYH7)*
Miopatía MYH2† *(MYH2)*
Nesprinopatía *(SYNE1, SYNE2)*
TIA1opatía (miopatía distal de Welander) *(TIA1)*
KLHL9opatía (homólogo 9 similar a kelch) *(KLHL9)*
Relacionada con LUMA *(TMEM43)*
TNPO3opatía *(TNPO3)*
HNRNPDLopatía *(HNRNPDL)*
ColagenoVIopatía§ *(COL6A1, COL6A2, COL6A3)*
Relacionada con el colágeno 12§ *(COL12A1)*
Calpainopatía *(CAPN3)*
Relacionado con HSPB8 *(HSPB8)*
Miopatía oculofaringodistal (repeticiones de trinucleótidos en *LRP12, GIPC1, NOTCH2NLC*)

AUTOSÓMICAS RECESIVAS
Calpainopatía *(CAPN3)*
Disferlinopatía *(DYSF)*
Anoctaminopatía *(ANO5)*
α-sarcoglucanopatía *(SGCA)*
β-sarcoglucanopatía *(SGCB)*
δ-sarcoglucanopatía *(SGCD)*
γ-sarcoglucanopatía *(SGCG)*
Teletoninopatía§ *(TCAP)*
TRIM32opatía *(TRIM32)*
α-distroglucanopatías§ *(FKRP, POMT1, POMT2, FKTN, POMGNT1, POMGNT2, LARGE1, DAG1, DPM1, DPM2, DPM3, GMPPB, ISPD, B3GNT1, ALG13, B3GALNT2, B4GAT1, TMEM5, POMK, POGLUT1, MPDU1, RXYLT1, GOSR2)*
Titinopatía *(TTN)*
Laminopatía§ *(LMNA)*
Plectinopatía *(PLEC)*
Deficiencia de merosina§ *(LAMA2)*
Selenoproteinopatía†,§ *(SELENON)*
ColagenoVIopatía§ *(COL6A1, COL6A2, COL6A3)*
Relacionada con el colágeno 12§ *(COL12A1)*
Con lipodistrofia generalizada *(PTRF)*
Integrinaα7opatía§ *(ITGA7)*
Integrinaα9opatía§ *(ITGA9)*
Con anomalías estructurales mitocondriales§ *(CHKB)*
GNE-opatía† –glucosamina (UDP-*N*-acetil)-2-epimerasa/*N*-acetilmanosamina cinasa– *(GNE)*
Enfermedad de Pompe *(GAA)*
Matrina3opatía *(MATR3)*
LAP1Bopatía *(TOR1AIP1)*
Desminopatía *(DES)*
TRAPPC11opatía§ *(TRAPPC11)*
BVESopatía *(BVES)*
CHKBopatía¶ *(CHKB)*
Relacionada con VCP *(VCP)*
Relacionada con POPDC3 *(POPDC3)*
Relacionada con LIMS2 *(LIMS2)*
Relacionada con PYROXD1 *(PYROXD1)*

*Asociadas con características anatomopatológicas de miopatía miofibrilar.
†Asociadas con características anatomopatológicas de miopatía por cuerpos de inclusión.
‡También pueden causar miopatía congénita.
§También pueden causar distrofia muscular congénita.
¶Causa distrofia muscular congénita con anomalías estructurales mitocondriales (tipo megaconial).

E-TABLA 389-2 MIOPATÍAS CONGÉNITAS

Enfermedad del núcleo central, multimininúcleo *(RYR1, SELENON, MYH7, ACTA1, LMNA, MEGF10, TTN, FXR1, ACTN2)*
Miopatía centronuclear *(MTM1, DNM2, RYR1, BIN1, TTN, SPEG, CCDC78)*
Miopatía nemalínica *(NEB, ACTA1, TPM3, TPM2, TNNT1, CFL2, KLHL40, KLHL41, KBTBD13, LMOD3, MYPN, MYO18B, RYR3)*
Desproporción congénita del tipo de fibras *(ACTA1, SELENON, RYR1, MYH7, TPM3, MYH7, MYL2, ZAK)*
Miopatía por depósito de miosina *(MYH7)*
Otras miopatías estructurales e inespecíficas: miopatía con capuchón, miopatía de cuerpo de cebra, miopatía sarcotubular, miopatía con cuerpos esferoides, miopatía con inclusiones en huella dactilar, miopatía trilaminar, miopatía espiral cilíndrica, miopatía con exceso de husos musculares, miopatía con agregados tubulares, enfermedad de Danon, miopatía con autofagia excesiva, asociada a SCN4A

E-TABLA 389-3 CANALOPATÍAS Y TRASTORNOS RELACIONADOS

TRASTORNO	PATRÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Enfermedad de Thomsen *(CLCN1)*	Miotonía
Enfermedad de Becker**(CLCN1)*	Miotonía y debilidad
Paramiotonía congénita *(SCN4A)*	Paramiotonía
Parálisis periódica hiperpotasémica *(SCN4A)*	Parálisis periódica, en ocasiones con miotonía y paramiotonía
Parálisis periódica hipopotasémica *(SCN4A, ATP1A2, CACNA1S, KCNE3, KCNJ18)*	Parálisis periódica
Síndrome de Andersen-Tawil *(KCNJ2)*	Parálisis periódica, arritmias cardíacas, anomalías esqueléticas
Miotonías agravadas por potasio (miotonía fluctuante, miotonía permanente y miotonía sensible a la acetazolamida) *(SCN4A)*	Miotonía
Síndrome de Schwartz-Jampel* (miotonía condrodistrófica) *(HSPG2)*	Seudomiotonía, dimorfismo, blefaroespasmo
Enfermedad del músculo ondulante *(CAV3)*	Abultamientos musculares/rigidez
Enfermedad de Brody* *(ATP2A1)*	Retraso de la relajación, sin miotonía en el electromiograma
Hipertermia maligna *(RYR1, STAC3, CACNA1S)*	Liberación excesiva de calcio por el retículo sarcoplásmico inducida por anestésicos

*Autosómicas recesivas; las otras enfermedades enumeradas son autosómicas dominantes.
Adaptado de Chinnery PF. Muscle diseases. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*, 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 389-4 MIOPATÍAS METABÓLICAS Y MITOCONDRIALES

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL GLUCÓGENO
Tipo II: α-1,4-glucosidasa (maltasa ácida) *(GAA)*
Tipo III: desramificadora *(AGL)*
Tipo IV: ramificadora *(GBE1)*
Tipo V: miofosforilasa *(PYGM)*
Tipo VII: fosfofructocinasa *(PFKM)*
Tipo VIII: fosforilasa b cinasa *(PHBK)*
Tipo IXd: fosforilasa cinasa, subunidad α 1 *(PHKA1)*
Tipo IX: fosfoglicerato cinasa *(PGK)*
Tipo X: fosfoglicerato mutasa *(PGAM-M)*
Tipo XI: lactato deshidrogenasa *(LDHA)*
Tipo XII: aldolasa A *(ALDOA)*
Tipo XIII: β-enolasa *(ENO3)*
Tipo XIV: fosfoglucomutasa 1 *(PGM1)*
Tipo XV: glucogenina 1 *(GYG1)*
Tipo 0: glucógeno sintetasa 1 *(GYS1)*
TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS
Carnitina palmitoiltransferasa II *(CPT2)*
Deficiencia primaria sistémica de carnitina *(SCL22A5)*
Deficiencia de carnitina/acilcarnitina translocasa *(SLC25A20)*
Deficiencia secundaria de carnitina
Deficiencia de acilcoenzima A deshidrogenasa de cadena muy larga *(ACADVL)*
Deficiencia de acilcoenzima A deshidrogenasa de cadena larga *(ACADL)*
Deficiencia de acilcoenzima A deshidrogenasa de cadena media *(ACADM)*
Deficiencia de acilcoenzima A deshidrogenasa de cadena corta *(ACAD5)*
Deficiencia de hidroxil-/acilcoenzima A deshidrogenasa de cadena larga *(LCHAD)*
Deficiencia múltiple de acilcoenzima A deshidrogenasa *(ETFA, ETFB, ETFDH)*
Deficiencia del complejo I mitocondrial *(ACAD9)*
Enfermedad por almacenamiento de triglicéridos con ictiosis *(ABHD5)*
Almacenamiento de lípidos neutros con miopatía *(PNPLA2)*
Mioglobinuria aguda recurrente *(LPIN1)*
Deficiencia de flavina adenina dinucleótido sintetasa *(FLAD1)*
Medicamentos (ácido valproico)
MIOPATÍAS MITOCONDRIALES
Oftalmoplejía externa crónica progresiva
Síndrome de Kearns-Sayre
Encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios seudoictales (MELAS)
Encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE)
Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF)
Miopatía y acidosis láctica del lactante
Deficiencia de citocromo *c* oxidasa

Adaptado de Chinnery PF. Muscle diseases. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine,* 24th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.

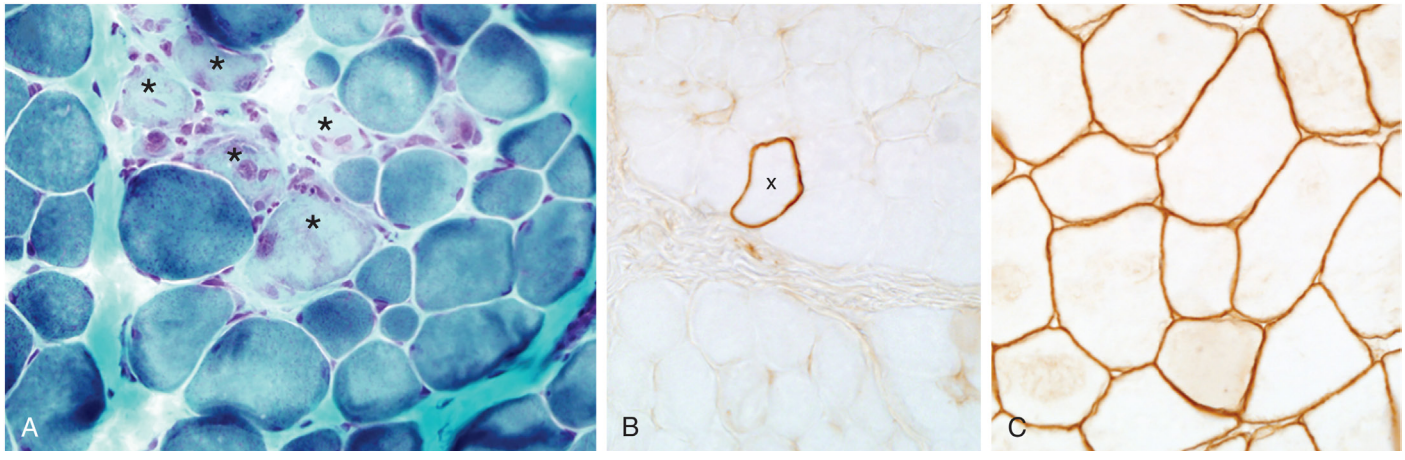

E-FIGURA 389-2. Distrofia muscular de Duchenne. A. Sección con tinción tricrómica de una muestra de un paciente con distrofia de Duchenne, que revela fibras necróticas (*) y aumento del tejido conectivo endomisial y perimisial. **B.** La inmunotinción con distrofina muestra la ausencia de reactividad a la distrofina en todas las fibras excepto en una fibra revertida (x). **C.** Reactividad normal a la distrofina del sarcolema en una sección de control.

DISTROFIA MUSCULAR DE BECKER

La distrofia de Becker es una forma de distrofia más leve que la de Duchenne, causada por una mutación en el marco de lectura del gen de la distrofina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La distrofia de Becker puede presentarse en niños mayores de 5 años, adolescentes o incluso adultos. Los hallazgos característicos son debilidad proximal simétrica e hipertrofia llamativa en las pantorrillas. La insuficiencia cardíaca es frecuente y puede ser la manifestación inicial en algunos pacientes. La CK está elevada, aunque no en el mismo grado que se observa en la distrofia de Duchenne. Los hallazgos en la biopsia son similares a los de la distrofia de Duchenne, pero menos graves: la inmunohistoquímica muestra disminución de la expresión de distrofina, y la inmunotinción revela disminución de la expresión y/o una proteína distrofina de menor peso molecular.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento es en gran medida de soporte. Los corticoesteroides se usan con poca frecuencia. De forma similar a lo que sucede en la distrofia de Duchenne, está indicado el control de las funciones respiratoria y cardíaca. En pacientes con miocardiopatía restrictiva grave (cap. 46) se han realizado trasplantes cardíacos (cap. 47).

Muchos pacientes tienen una esperanza de vida normal, aunque algunos presentan insuficiencia respiratoria y acortamiento de la supervivencia debido a las complicaciones respiratorias. La insuficiencia cardíaca y las arritmias aparecen tardíamente en la evolución de la enfermedad.

Mujeres portadoras de distrofia de Duchenne o Becker

Las mujeres portadoras de la mutación del gen de la distrofina en general son totalmente asintomáticas. Sin embargo, el 2,5-10% de las portadoras pueden desarrollar síntomas, como mialgias, debilidad muscular proximal y miocardiopatía. Más infrecuentemente presentan fenotipo de Duchenne, debido a un cariotipo XO (síndrome de Turner) o a inactivación del cromosoma X distorsionado. Si se identifica una mutación específica en la familia, el análisis del ADN confirma el diagnóstico. La inmunotinción de las muestras musculares revela un patrón en mosaico, en el que algunas fibras expresan normalmente la distrofina y otras muestran una expresión reducida o incluso nula. El tratamiento de las portadoras sintomáticas es similar al de los pacientes con distrofia de Duchenne y Becker con una gravedad similar de la enfermedad.

DISTROFIA MUSCULAR FACIOESCAPULOHUMERAL

La distrofia muscular facioescapulohumeral es un trastorno autosómico dominante de penetrancia variable. Es la tercera distrofia más frecuente tras las distrofinopatías y la distrofia miotónica, con una prevalencia de alrededor de 1 por cada 15.000. Cerca del 95% de los pacientes tienen una región de repetición en tándem D4Z4 truncada en el cromosoma 4q35.[7] El 5% restante presentan hipometilación de la región D4Z4, junto con una mutación del gen *SMCHD1*, que es crítica para el mantenimiento estructural del dominio bisagra flexible del cromosoma que contiene la proteína 1.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La distrofia muscular facioescapulohumeral tiene una penetrancia muy variable en una misma familia. Algunos portadores del gen nunca presentan síntomas ni signos clínicos. La debilidad muscular afecta inicialmente a la cara, con dificultad para sonreír o para silbar. Después, los pacientes desarrollan debilidad escapular, humeral, troncal y en las extremidades inferiores, causante esta última de pie caído. El aleteo escapular es una característica típica. La afectación muscular suele ser asimétrica.

Los síntomas asociados pueden consistir en pérdida auditiva de alta frecuencia y telangiectasia retiniana. Es más infrecuente que los pacientes con anomalías vasculares retinianas desarrollen exudados retinianos, que conducen a desprendimiento de retina (cap. 391). Los lactantes con diplejía facial intensa también presentan en ocasiones discapacidad intelectual y epilepsia resistente al tratamiento.

DIAGNÓSTICO

El valor de CK varía entre normal y levemente elevado. La EMG muestra hallazgos miopáticos característicos. La biopsia muscular revela cambios miopáticos crónicos, en ocasiones con exudado inflamatorio. El diagnóstico definitivo se basa en las pruebas genéticas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento es de soporte y los corticoesteroides no son beneficiosos. Sin embargo, los pacientes sí se benefician de la fisioterapia con ejercicios de movilización de la cintura escapular, de ortesis moldeadas de tobillo-pie para el pie caído, de dispositivos auditivos para la pérdida auditiva y de cirugía de fijación escapular para mejorar el arco de movilidad del hombro.[8] Los hallazgos cardíacos no son llamativos, y la debilidad muscular respiratoria es una característica tardía. El pronóstico es muy variable, dependiendo de la gravedad y de la edad de inicio. Muchos pacientes tienen una esperanza de vida normal.

DISTROFIAS MIOTÓNICAS

Las distrofias miotónicas,[9] que en conjunto son la segunda enfermedad muscular hereditaria más frecuente, afectan aproximadamente a 1 de cada 8.000 personas. Los dos tipos, DM1 y DM2, se heredan de forma autosómica dominante. Ambos causan enfermedad multisistémica y pueden ser difíciles de distinguir entre sí. La DM1 está causada por una expansión anómala de repeticiones de nucleótidos CTG en una región no traducida del gen de la proteína cinasa de la distrofia miotónica *(DMPK)* en el cromosoma 19q. La DM2 está causada por una expansión anómala de repeticiones de nucleótidos CCTG en el intrón 1 de la proteína 9 con dedo de cinc *(ZNF9)* en el cromosoma 3q.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes presentan de manera característica calvicie frontal, ptosis y atrofia muscular temporal y de los maseteros. El habla es de calidad nasal, y en los pacientes se aprecia marcha equina por miopatía distal. En la exploración neurológica, la miotonía se observa con la percusión (con incapacidad para la relajación del músculo tras la percusión con un martillo de reflejos), después de cerrar el puño (con incapacidad para relajar los dedos tras cerrar el puño firmemente) y en los párpados (con incapacidad para abrir los ojos tras cerrarlos con fuerza). En la DM1, la debilidad afecta predominantemente a los músculos faciales, orofaríngeos, flexores del antebrazo y dorsiflexores del pie. En la DM2, la debilidad es de predominio proximal, aunque frecuentemente están afectados los flexores profundos de los dedos de la mano. El dolor muscular y la rigidez son frecuentes en la DM2, pero también pueden observarse en la DM1. Los hallazgos sistémicos consisten en cataratas subcapsulares prematuras, atrofia testicular, discapacidad intelectual, impotencia e hipersomnolencia, mediada por mecanismos centrales y neuromusculares. La disfunción endocrina es frecuente, con diabetes mellitus y anomalías tiroideas. La disfagia y el estreñimiento también son comunes. Los defectos progresivos de la conducción cardíaca pueden provocar muerte súbita. En ocasiones, los pacientes requieren soporte respiratorio tras la anestesia general. Las mujeres que transmiten la DM1 corren un alto riesgo de tener hijos con una forma congénita grave, con hipotonía al nacer, insuficiencia respiratoria, detención del desarrollo y retraso global de los hitos del desarrollo, con discapacidad intelectual de leve a grave.

DIAGNÓSTICO

La distrofia miotónica clásica generalmente puede diagnosticarse clínicamente por las características faciales del paciente, esencialmente patognomónicas (v. fig. 389-2). La CK es normal o está levemente elevada. La EMG, que es útil cuando el diagnóstico no se intuye o no está claro, revela características miopáticas y descargas miotónicas. El análisis genético molecular de las repeticiones de nucleótido confirma el diagnóstico.

TRATAMIENTO

En todos los pacientes debe realizarse un electrocardiograma y una prueba de Holter anual para detectar posibles anomalías del sistema de conducción (cap. 49). En el diagnóstico debe realizarse un ecocardiograma y repetirse cada 2-4 años. Generalmente también se recomiendan pruebas de función respiratoria cada 2-4 años, y un estudio de sueño es útil para detectar la hipoventilación nocturna en pacientes sintomáticos.

La mexiletina (150-200 mg tres veces al día) se tolera bien y puede mejorar la relajación muscular, pero no mejora la distancia caminada ni la percepción que tienen los pacientes de la gravedad de su enfermedad.[A7] La hipersomnolencia (cap. 374) se trata con ventilación con presión positiva nocturna. El metilfenidato (20 mg diarios) puede ser preferible al modafinilo (200 mg diarios) para la somnolencia diurna excesiva, aunque ninguno de los dos da resultados espectaculares. El marcapasos cardíaco (cap. 54), necesario con frecuencia, reduce la incidencia de la fibrilación auricular paroxística. La fisioterapia ayuda a prevenir las contracturas.

OTRAS DISTROFIAS MUSCULARES

Las distrofias musculares de las cinturas y las extremidades son un grupo diverso de miopatías, causadas por defectos genéticos o por deficiencias de proteínas musculares que son fundamentales para la función normal de la membrana celular muscular, especialmente del complejo distrofina-sarcoglucano. La herencia puede ser autosómica dominante o recesiva. Aunque la mayoría de los pacientes muestran la clásica debilidad de cinturas y extremidades al inicio, algunos presentan afectación muscular distal en las piernas, que puede diagnosticarse erróneamente al principio como neuropatía sensitivo-motora. Algunas causas son identificadas clínicamente por un profesional experimentado. En cualquier caso, la EMG ayuda a diferenciar estas enfermedades de las neuropatías y, para establecer un diagnóstico preciso, a menudo se requieren biopsia muscular, estudios inmunohistoquímicos y análisis genéticos.

Las *miopatías miofibrilares* se manifiestan con debilidad muscular progresiva, distal o proximal, y hallazgos morfológicos característicos en la biopsia muscular (e-fig. 389-3). La miocardiopatía y la neuropatía pueden estar implicadas.

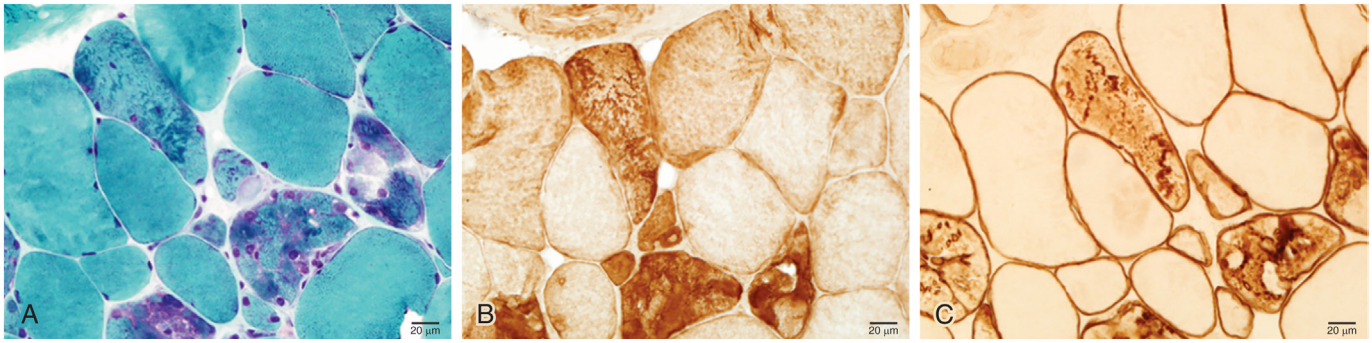

E-FIGURA 389-3. **Miopatía miofibrilar. A.** Sección con tinción tricrómica de una muestra de un paciente con miopatía miofibrilar que presenta fibras anómalas con depósitos hialinos o material amorfo y vacuolas. Las fibras anómalas muestran expresión anómala y ectópica de desmina (**B**) y distrofina (**C**).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La *distrofia muscular de Emery-Dreifuss* fue en origen descrita como ligada al cromosoma X, e inicialmente se demostró que estaba causada por mutaciones en el gen de la emerina, una proteína de la membrana nuclear. Sin embargo, las mutaciones en otros genes pueden generar un fenotipo similar. Los pacientes tienen un fenotipo distintivo, con contracturas articulares progresivas, debilidad de distribución escapuloperoneal y miocardiopatía con trastorno de conducción cardíaca progresivo. La CK a menudo está elevada, pero puede ser normal. La función cardíaca debe controlarse periódicamente. Al igual que en las distrofinopatías, las mujeres portadoras de las formas ligadas al cromosoma X desarrollan a veces debilidad y cardiopatía.

La *distrofia muscular oculofaríngea* es una miopatía autosómica dominante, causada por la expansión de la repetición de un trinucleótido del gen nuclear 1 de la proteína de unión poli(A) *(PABPN1)*. Comienza característicamente en la quinta o la sexta décadas de vida, con disfagia y ptosis marcadas. La debilidad distal y proximal importante comienza tardíamente en la evolución de la enfermedad. La corrección quirúrgica de la ptosis suele dar excelentes resultados, mientras que la disfagia es, en general, más difícil de tratar. Los pacientes a menudo tienen una esperanza de vida normal.

DISTROFIAS MUSCULARES CONGÉNITAS

Las distrofias musculares congénitas (v. e-tabla 389-2) son un grupo de enfermedades musculares autosómicas recesivas poco frecuentes que se manifiestan en la lactancia o la infancia con hipotonía y debilidad muscular. Los principales diagnósticos diferenciales son la atrofia muscular espinal (cap. 387) y la miastenia congénita (cap. 390). Los lactantes afectados pueden presentar al nacer contracturas articulares, en ocasiones graves. Algunos tienen un fenotipo muscular puro y sobreviven hasta la vida adulta. Otros muestran afectación grave del sistema nervioso central y los ojos, y padecen hipoglucosilación del α-distroglucano, que puede ser mortal en el comienzo de la infancia.

MIOPATÍAS CONGÉNITAS

Las miopatías congénitas (v. e-tabla 389-2) son enfermedades musculares hereditarias infrecuentes, que generalmente son menos graves que las distrofias musculares congénitas. La mayoría de los pacientes presentan hipotonía y facies miopática en el nacimiento, con retraso del desarrollo de los hitos motores. En general, la debilidad es lentamente progresiva. Puede aparecer debilidad de los músculos respiratorios con insuficiencia respiratoria, en el nacimiento o de forma gradual en la vida adulta. Los pacientes más gravemente afectados presentan manifestaciones intrauterinas, con reducción de movimientos fetales y polihidramnios. La biopsia muscular es diagnóstica (e-figs. 389-4 a 389-6). Los pacientes con miopatía de cuerpos centrales pueden desarrollar hipertermia maligna (cap. 400).

No se dispone de tratamiento específico. El abordaje requiere un equipo multidisciplinar, similar al de las distrofias musculares.

CANALOPATÍAS IÓNICAS

Las canalopatías iónicas (v. e-tabla 389-3) son trastornos determinados genéticamente en los que la membrana muscular funciona de forma anómala. La prevalencia combinada de las diversas canalopatías musculares esqueléticas es aproximadamente de 1,1 por cada 100.000.[10] Cada una de ellas tiene una causa molecular específica, pero los fenotipos se superponen.

CANALOPATÍAS DE CLORURO

Las mutaciones en el gen del canal de cloruro muscular *CLCN1* causan miotonía congénita autosómica dominante (de Thomson) y autosómica recesiva (de Becker). Los pacientes presentan miotonía indolora, rigidez muscular, que puede empeorar ligeramente con el frío y mejorar con el ejercicio (fenómeno de calentamiento), hipertrofia muscular, y miotonía por prensión y en la percusión. La EMG muestra descargas miotónicas. La miotonía responde a la mexiletina (150-200 mg hasta tres veces al día). Los pacientes tienen una esperanza de vida normal.

CANALOPATÍAS DE SODIO

Las mutaciones en *SCN4A,* que es el gen del canal de sodio dependiente del voltaje, causan varios fenotipos autosómicos dominantes, como la parálisis periódica hiperpotasémica, la paramiotonía congénita y la miotonía agravada por potasio. La parálisis periódica se presenta de manera característica con el ejercicio continuado, que induce debilidad durante el período de reposo, con la ingesta de alimentos ricos en potasio o, en ocasiones, por efecto del frío o el estrés emocional. Las crisis persisten a veces durante horas, en las cuales el paciente puede estar cuadripléjico, con disminución de los reflejos tendinosos, pero con sensibilidad, movimientos oculares y respiración normales. El valor sérico de potasio puede ser alto o normal durante la crisis. La exploración física generalmente es normal entre esas crisis, aunque algunos pacientes desarrollan debilidad proximal fija en las fases tardías de la enfermedad. En pacientes con paramiotonía, la rigidez muscular aumenta paradójicamente con el ejercicio y, a menudo, es dolorosa. La sensibilidad al frío es normalmente más extrema que la que se observa en la miotonía congénita y puede precipitar la debilidad muscular. El diagnóstico es clínico, aunque los pacientes con debilidad muscular proximal fija, que puede confundirse con otras miopatías, presentan cambios vacuolares y, en ocasiones, agregados tubulares en la biopsia muscular. Para ambos fenotipos, el tratamiento consiste en evitar los factores precipitantes, como el frío o el ejercicio extenuante. Si la miotonía es discapacitante, pueden considerarse fármacos que actúan sobre los canales de sodio, como la diclofenamida (50-200 mg diarios), la acetazolamida (250 mg dos veces al día), la mexiletina (150 mg tres veces al día), la fenitoína (300-600 mg al día) y la carbamacepina (400-800 mg al día). La esperanza de vida es normal.

CANALOPATÍAS DE CALCIO

La parálisis periódica hipopotasémica generalmente está causada por mutaciones autosómicas dominantes en el gen del canal de calcio dependiente del voltaje *CACNA1S,* pero en cerca del 10% de los casos está producida por mutaciones dominantes en *SCN4A*. Las crisis de debilidad, que generalmente son más graves y prolongadas que en la parálisis periódica hiperpotasémica, generalmente persisten durante horas o días antes de resolverse de manera gradual. Las crisis aparecen espontáneamente o durante el reposo prolongado tras un ejercicio vigoroso, y también pueden precipitarse por comidas ricas en hidratos de carbono. El potasio sérico está reducido o es normal-bajo durante la crisis. En la parálisis periódica hipopotasémica resultan eficaces la evitación de las ingestas elevadas de hidratos de carbono y el tratamiento con acetazolamida (125-1.000 mg/día) o diclofenamida (50-200 mg/día).[A8] Los pacientes pueden desarrollar debilidad muscular permanente si tienen crisis frecuentes.

OTRAS FORMAS DE PARÁLISIS PERIÓDICA Y RIGIDEZ MUSCULAR

La parálisis periódica se registra en una gran variedad de trastornos metabólicos y electrolíticos (tabla 389-5).[11] Las mutaciones en el gen *KCNJ2,* que codifica el canal rectificador interno de potasio Kir2.1, causan el *síndrome de Andersen-Tawil,* una parálisis periódica autosómica dominante, generalmente hipopotasémica, que se asocia con rasgos faciales distintivos, como hipertelorismo y orejas de implantación baja, así como propensión a las arritmias cardíacas. El tratamiento consiste en acetazolamida (250 mg dos veces al día) y diclofenamida. En pacientes con alergia a sulfamidas pueden usarse diuréticos ahorradores de potasio, como la espironolactona (25-100 mg/día) o el triamtereno (25-100 mg/día). Los pacientes deben tratarse de la arritmia cardíaca y la prolongación del intervalo QT (cap. 53) según esté indicado. A pesar del éxito del tratamiento, muchos pacientes presentan cambios a largo plazo con sustitución de grasa, detectables mediante RM.[12]

La *enfermedad de Brody,* un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen de calcio ATPasa del RS *(ATP2A1),* se caracteriza por rigidez muscular inducida por el ejercicio, que es eléctricamente silente en la EMG. Existen comunicaciones de casos acerca de tratamiento con dantroleno, verapamilo o nifedipino con éxito variable.

La *neuromiotonía* (síndrome de Isaac) es un trastorno autoinmunitario asociado con hiperexcitabilidad del nervio periférico. Está causada por anticuerpos contra los canales de potasio dependientes del voltaje y es parte de un espectro de trastornos que incluye la encefalitis límbica. Se han utilizado con respuesta variable la terapia inmunomoduladora oral, la inmunoglobulina intravenosa, la plasmaféresis y el tratamiento sintomático con carbamacepina o fenitoína. El *síndrome del músculo ondulante,* causado por mutaciones en el gen *CAV3,* se caracteriza por ondulaciones musculares desencadenadas por el ejercicio o la percusión. El síndrome del músculo ondulante y la neuromiotonía pueden

TABLA 389-5 CAUSAS SECUNDARIAS DE PARÁLISIS PERIÓDICA

HIPOPOTASÉMICAS
Tirotoxicosis
Hiperaldosteronismo primario (síndrome de Conn)
Acidosis tubular renal (p. ej., síndrome de Fanconi)
Hiperplasia del aparato yuxtaglomerular (síndrome de Bartter)
Pérdidas digestivas de potasio
Adenoma velloso
Tumores pancreáticos no secretores de insulina con diarrea
Esprúe no tropical
Intoxicación por bario
Diuréticos perdedores de potasio
Anfotericina B
Regaliz
Corticoesteroides
Toxicidad por tolueno
Ácido *p*-aminosalicílico
Carbenoxolona
HIPERPOTASÉMICAS
Enfermedad de Addison
Hipoaldosteronismo
Suplementos de potasio excesivos
Diuréticos ahorradores de potasio
Insuficiencia renal crónica

Tomado de Barohn RJ. Muscle diseases. In: Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Medicine,* 23rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

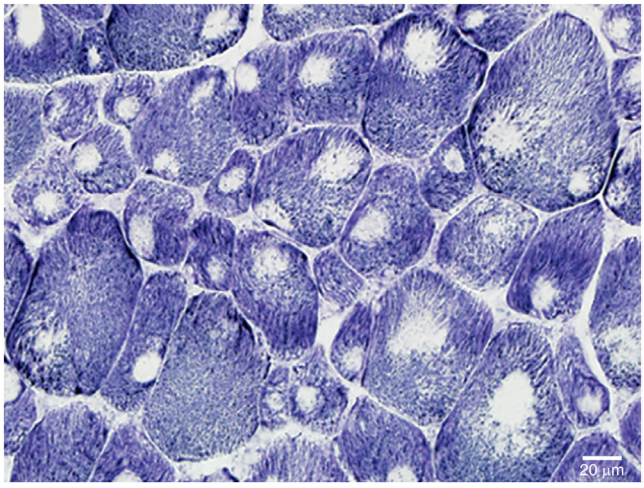

E-FIGURA 389-4. **Miopatía de cuerpos centrales.** Corte teñido con NADH-TR que muestra los cuerpos centrales en casi todas las fibras de un paciente con enfermedad del núcleo central. NADH, dinucleótido de nicotinamida y adenina.

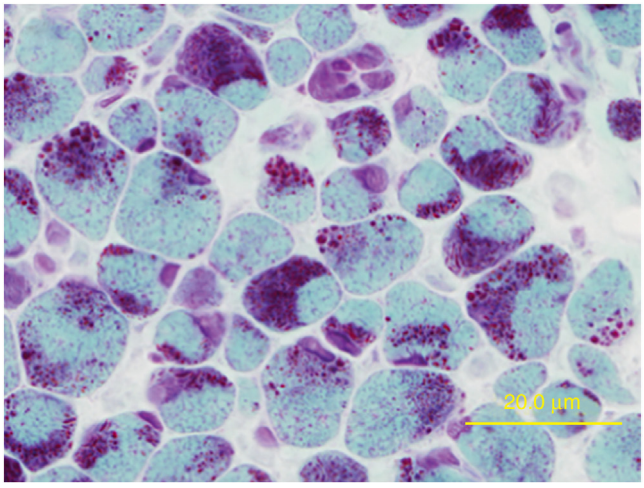

E-FIGURA 389-6. **Miopatía nemalínica.** Corte con tinción tricrómica que muestra multitud de pequeños bastones nemalínicos en un paciente con miopatía nemalínica.

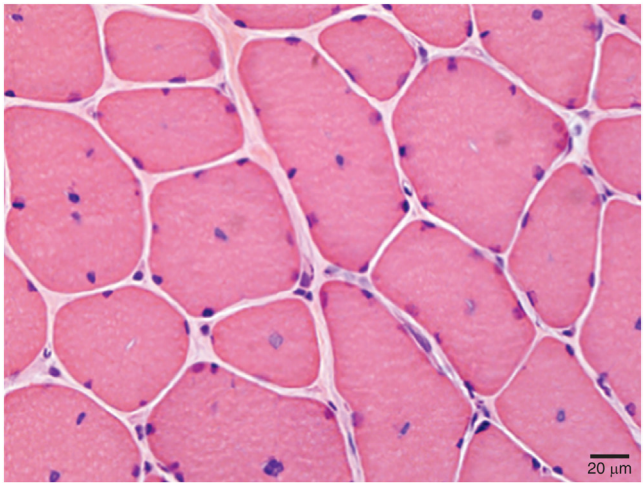

E-FIGURA 389-5. **Miopatía centronuclear.** Corte teñido con hematoxilina-eosina que muestra núcleos centrales en casi todas las fibras de un paciente con miopatía centronuclear.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ser fenómenos paraneoplásicos, por lo que en estos pacientes debe considerarse la investigación de una posible neoplasia maligna.

MIOPATÍAS METABÓLICAS

Las miopatías metabólicas (v. e-tabla 389-4) están producidas por defectos enzimáticos que afectan a las tres fases principales del metabolismo muscular: 1) trastornos de los hidratos de carbono debidos a un defecto del metabolismo de la glucosa-glucógeno; 2) trastornos de la oxidación de los ácidos grasos, y 3) trastornos de la fosforilación oxidativa mitocondrial. La disfunción muscular puede ser aguda, recurrente y reversible, pero, en cualquiera de los tres casos, la intolerancia al ejercicio es una potencial causa de debilidad progresiva o incluso de rabdomiólisis (cap. 99).

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Puesto que la glucosa y el glucógeno son las fuentes de energía principales para la contracción muscular, cualquier defecto del metabolismo de la glucosa o el glucógeno provoca dolor muscular, calambres, contracturas y debilidad en los primeros 30 min del ejercicio. La forma más frecuente es la deficiencia de miofosforilasa (cap. 191), mientras que las otras formas son extremadamente inusuales. La mayoría de estos trastornos tienen una herencia autosómica recesiva, aunque la deficiencia de fosfoglicerato cinasa está ligada al cromosoma X. Los pacientes también presentan intolerancia al ejercicio, por lo que pierden su forma física. Los episodios graves se asocian con valores de CK muy elevados, rabdomiólisis y mioglobinuria.

Deficiencia de fosforilasa

La deficiencia de fosforilasa (enfermedad de McArdle, glucogenosis de tipo IV) se manifiesta característicamente con dolor muscular o calambres después de episodios cortos de ejercicio. Algunos pacientes presentan rabdomiólisis recurrente. El ejercicio persistente durante más 30 min induce el fenómeno de «segunda entrada», cuando los ácidos grasos se convierten en la principal fuente de energía muscular. La exploración clínica y la CK pueden ser normales entre las crisis, aunque algunos pacientes desarrollan debilidad muscular proximal fija con características miopáticas en la EMG. El análisis histoquímico y enzimático del músculo confirma el diagnóstico. Una dieta con alto contenido de proteínas y de 37 a 75 g de sacarosa oral poco antes del ejercicio, así como el ejercicio gradual, pueden mejorar los síntomas, aunque los pacientes corren riesgo de sufrir contracturas. La esperanza de vida es normal.

Deficiencia de maltasa ácida

La deficiencia de maltasa ácida (glucogenosis de tipo II, α-1,4-glucosidasa), también llamada enfermedad de Pompe, puede manifestarse en la lactancia, como trastorno muscular generalizado muy grave, mortal antes de los 2 años de edad; como variante juvenil, que causa debilidad muscular y muerte hacia la segunda o la tercera décadas, por insuficiencia respiratoria, o como forma de inicio en el adulto, que se manifiesta con debilidad muscular de las cinturas y las extremidades o, en ocasiones, con insuficiencia respiratoria (cap. 192). En cada uno de estos tipos, la EMG revela descargas miotónicas. En la biopsia muscular se observan almacenamiento anómalo de glucógeno y vacuolas fosfatasa ácida positivas. La enfermedad puede diagnosticarse determinando la actividad de la enzima en los leucocitos o en el músculo, pero el uso de muestras sanguíneas en seco para medir la actividad enzimática se está convirtiendo en la práctica habitual, cada vez con más frecuencia. También se dispone de análisis clínico de la mutación. El tratamiento sustitutivo enzimático parece prometedor en los niños y en la forma de inicio tardío.[A9]

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS GRASOS

Después de unos 30 min de ejercicio, cuando se agotan las reservas de glucógeno del músculo, los ácidos grasos se transforman en la principal fuente de energía muscular. El metabolismo de los ácidos grasos implica su transporte desde el suero hasta el músculo y las mitocondrias, donde la carnitina y la carnitina palmitoiltransferasa son componentes clave de la vía de la β-oxidación.

Los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos se manifiestan con miopatía proximal, intolerancia al ejercicio, dolor muscular, rabdomiólisis y miocardiopatía. Otras características son neuropatía, retinopatía pigmentaria, hipoglucemia hipocetósica recurrente, crisis epilépticas y discapacidad intelectual. Pueden existir antecedentes familiares de síndrome de muerte súbita. El defecto más frecuente de la oxidación de los ácidos grasos es la *deficiencia de deshidrogenasa de acil-CoA de cadena media (DACM)*. La *deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa I* se manifiesta en la infancia, con encefalopatía e insuficiencia hepática asociada con hipoglucemia y elevación del amoníaco sanguíneo durante las crisis metabólicas. La *deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa II* puede presentarse como forma de inicio mortal en el lactante o, más frecuentemente entre la primera y la sexta décadas de vida, con dolor muscular, intolerancia al ejercicio y mioglobinuria, característicamente después de un período prolongado de ayuno o ejercicio mantenido.

La deficiencia de carnitina es primaria o secundaria. La *deficiencia de carnitina primaria* causa miopatía, miocardiopatía y encefalopatía, junto con hipoglucemia hipocetósica, aunque se han descrito presentaciones musculares puras. El diagnóstico puede establecerse a partir de una baja concentración de carnitina en sangre, aunque otra posible clave diagnóstica es la presencia de un depósito significativo de grasa en el músculo. Otras miopatías metabólicas que pueden causar una deficiencia secundaria de carnitina son los trastornos de la β-oxidación y de la fosforilación oxidativa mitocondrial, que producen síntomas similares a los de la deficiencia primaria de carnitina. El análisis de acilcarnitinas séricas, ácidos orgánicos urinarios y acilglicinas en orina, así como los análisis enzimáticos específicos en fibroblastos, ayudan a precisar el defecto enzimático.

TRATAMIENTO

El abordaje terapéutico general consiste en evitar los factores precipitantes, como el ayuno o el ejercicio prolongados. Se recomienda la ingesta de hidratos de carbono antes del ejercicio, y debe prescribirse a los pacientes una dieta rica en hidratos de carbono y baja en grasas, con comidas frecuentes. Las deficiencias de carnitina tanto primarias como secundarias responden bien a la sustitución con carnitina oral (50-200 mg/kg/día en varias dosis). Algunos pacientes tienen una deficiencia múltiple de acilcoenzima A deshidrogenasa (también llamada deficiencia enzimática trifuncional o aciduria glutárica de tipo II), que responde bien a la riboflavina (100 mg diarios).

TRASTORNOS DE LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA MITOCONDRIAL

Los trastornos de la fosforilación oxidativa mitocondrial (v. e-tabla 389-4), que se encuentran entre las causas más frecuentes de enfermedad metabólica hereditaria, pueden presentarse como miopatía aislada, pero a menudo son multisistémicos, con afectación cardíaca, diabetes mellitus y hallazgos neurológicos tanto centrales como periféricos.[13] Síntomas frecuentes son la fatigabilidad anómala o la intolerancia al ejercicio. Las manifestaciones comunes del SNC son epilepsia, migrañas, episodios seudoictales, mioclonías, ataxia, neuropatía, retinopatía pigmentaria, demencia y regresión psicomotora.

La fosforilación oxidativa mitocondrial requiere cinco complejos de la cadena respiratoria que se localizan en la membrana mitocondrial interna. La disfunción mitocondrial da lugar a un déficit de energía que es un potencial desencadenante de insuficiencia orgánica. Las proteínas mitocondriales pueden ser codificadas por el ADN mitocondrial (ADNmt), que es de herencia materna, y por el ADN nuclear, que se hereda de forma autosómica dominante, recesiva o ligada al cromosoma X. La presentación fenotípica de los defectos del ADNmt depende de la heteroplasmia, que determina la cantidad y distribución tisular del ADNmt mutante. Si la heteroplasmia supera un cierto umbral, los síntomas se hacen evidentes. Los trastornos del ADN mitocondrial afectan a la estructura o la cantidad de las proteínas de la cadena respiratoria, mientras que los trastornos del ADN nuclear afectan a las proteínas, el ensamblaje de la cadena respiratoria o el mantenimiento del ADNmt.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las enfermedades mitocondriales deben considerarse en todos los pacientes con miopatía multisistémica compleja, especialmente en los que presentan afectación neuromuscular, ocular y endocrina.[14]

La *encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios seudoictales (MELAS)* está causada principalmente por una mutación puntual del ADNmt (m.3243 A>G). Los pacientes sufren miopatía, miocardiopatía, episodios seudoictales y encefalopatía. Determinados pacientes tienen solo uno o algunos de estos hallazgos, otros solo diabetes y sordera, y otros, solo miocardiopatía.

La *epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF)* generalmente está causada por una mutación puntual del ADNmt (m.8344 A>G). Se manifiesta con miopatía proximal asociada con ataxia lentamente progresiva, epilepsia, neuropatía periférica y mioclonías.

La *neuropatía óptica hereditaria de Leber* (cap. 392) afecta predominantemente a hombres adultos jóvenes, más del 95% de los cuales tienen mutaciones puntuales del ADNmt en m.3460 G>A, m.11778 G>A o m.14484 T>C. Los pacientes desarrollan un fallo visual bilateral subagudo en ambos ojos en un plazo de 2 a 3 meses.

La *oftalmoplejía externa progresiva crónica*, con ptosis y limitación gradual de los movimientos oculares, se observa hasta en un 20% de los trastornos mitocondriales.[15] Cerca del 95% de los pacientes tienen mutaciones puntuales esporádicas o deleciones del ADNmt, aunque la enfermedad puede heredarse como rasgo autosómico dominante o recesivo. Las mutaciones en el gen *POLG*, que codifica la polimerasa γ mitocondrial, son la causa más frecuente de oftalmoplejía externa progresiva autosómica dominante o recesiva. El *síndrome de Kearns-Sayre* (cap. 392) se caracteriza por la tríada de oftalmoplejía externa, retinosis pigmentaria e inicio antes de los 20 años, más al menos uno de los siguientes trastornos: bloqueo cardíaco, ataxia cerebelosa o proteínas en el líquido cefalorraquídeo superiores a 100 mg/dl. El síndrome de Kearns-Sayre generalmente es esporádico y debido a una deleción simple del ADNmt.

Los *síndromes de depleción del ADN mitocondrial* pueden presentarse en el período neonatal o la lactancia, con encefalomiopatía necrosante subaguda *(síndrome Leigh)*, insuficiencia hepatorrenal, miocardiopatía y acidosis láctica grave. Los niños con *sín-*

drome de Pearson, causado por la acumulación de deleciones de ADNmt, suelen presentar pancitopenia, anemia sideroblástica e insuficiencia pancreática exocrina. La *deficiencia primaria de coenzima Q10 (ubiquinona)* es un trastorno autosómico recesivo infrecuente, que puede manifestarse con encefalopatía, miopatía por depósito de lípidos, mioglobinuria, crisis epilépticas y ataxia cerebelosa, o como síndrome nefrótico aislado o miopatía aislada.

DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La investigación de los pacientes con sospecha de trastornos mitocondriales consiste en la detección sistemática de complicaciones multisistémicas, especialmente diabetes y miocardiopatía; biopsia muscular para la búsqueda de fibras rojas rasgadas, deficiencia de citocromo *c* oxidasa o evidencia bioquímica de disfunción de la cadena respiratoria; búsqueda de deleción o depleción mitocondrial en el músculo, y pruebas genéticas moleculares. Algunos defectos primarios del ADNmt no son detectables en la sangre, por lo que a menudo se requiere músculo esquelético para las pruebas bioquímicas y genéticas. Por ejemplo, el diagnóstico de deficiencia primaria de coenzima Q10 (CoQ10) se establece determinando la CoQ10 en el músculo, pero no en la sangre.

Los pacientes con deficiencia primaria de CoQ10 pueden presentan una respuesta sustancial a los suplementos de coenzima (30 mg/kg/día en niños y hasta 2.400 mg/día en adultos, divididos en tres dosis). Las vitaminas y cofactores, como tiamina, riboflavina y CoQ10, han demostrado diversos grados de beneficio en las diferentes enfermedades mitocondriales. El tratamiento es en gran medida de soporte, con control y tratamiento de las complicaciones. El pronóstico varía dependiendo del fenotipo, desde una previsión de esperanza de vida relativamente normal en la oftalmoplejía externa crónica hasta la muerte en un plazo relativamente breve en el síndrome de Leigh.

OTRAS MIOPATÍAS METABÓLICAS Y TÓXICAS

La miopatía puede ser una complicación de muchos trastornos metabólicos, como hipotiroidismo (cap. 207), enfermedad de Addison (cap. 208), hiperaldosteronismo (cap. 208), hiperparatiroidismo (cap. 227), deficiencia de vitamina D (cap. 226), e insuficiencia hepática y renal (caps. 116 y 139). La miopatía a menudo es sutil, el valor de CK y la EMG suelen ser normales, y la biopsia muscular puede mostrar anomalías inespecíficas.

El alcohol (caps. 364 y 384) y muchos fármacos causan miopatía (tabla 389-6), con debilidad muscular proximal, dolor muscular e intolerancia al ejercicio. La CK y la EMG son a menudo normales, y la biopsia muscular puede ser inespecífica. El diagnóstico depende de la resolución de los síntomas después de la retirada de la sustancia tóxica. Quizás los medicamentos más frecuentemente implicados sean las estatinas (cap. 190), que causan síntomas musculares leves o miopatía autoinmunitaria grave con debilidad proximal simétrica, dolor muscular, concentraciones de CK llamativamente aumentadas y, en ocasiones poco frecuentes, mioglobinuria. La presencia de anticuerpos anti-HMG-CoA reductasa es diagnóstica.[16] La miopatía inducida por esteroides (cap. 28) se caracteriza por debilidad simétrica que afecta predominantemente a los músculos proximales.[17]

ENFERMEDADES MUSCULARES INFLAMATORIAS

Las miopatías inflamatorias o inmunitarias son un grupo heterogéneo de enfermedades musculares adquiridas (e-tabla 389-5) que, generalmente, se manifiestan con debilidad muscular e intolerancia al ejercicio, con o sin dolor (cap. 248).[18,19] La evaluación detallada ayuda a distinguir entre las posibles causas más frecuentes (tabla 389-7). La mayoría de los pacientes presentan elevación de la CK y alteraciones en la EMG. La biopsia muscular muestra un infiltrado inflamatorio. Sin embargo, el proceso inflamatorio puede ser parcheado y no detectarse en la EMG o la biopsia muscular, especialmente si la muestra es pequeña o si se biopsia un músculo no afectado clínicamente. De igual modo, un ciclo corto de tratamiento con corticoesteroides puede enmascarar los hallazgos. La guía con RM ayuda a identificar las localizaciones de alto rendimiento para la biopsia muscular. Los exudados inflamatorios suelen ser leves o estar ausentes en las miopatías autoinmunitarias necrosantes.

Las enfermedades sistémicas asociadas a miopatía inflamatoria[20] son polimiositis, dermatomiositis, miositis por cuerpos de inclusión (cap. 248),[21] lupus eritematoso sistémico (cap. 245), enfermedad mixta del tejido conectivo (cap. 62), síndrome de Sjögren (cap. 247), artritis reumatoide (cap. 243) y sarcoidosis (cap. 83). Las enfermedades virales sistémicas y otros microorganismos infecciosos causan frecuentemente dolor muscular y elevación de la CK, pero es inusual que se constituyan en problemas clínicos importantes.

SARCOPENIA Y ATROFIA MUSCULAR

La atrofia muscular es un problema frecuente en las personas ancianas (cap. 24), en parte debido a los cambios hormonales y, sobre todo, a la inactividad. Los pacientes con enfermedades graves pierden masa muscular rápidamente debido a la inactividad y la reducción de la síntesis de proteínas, y la nutrición proteico-calórica tiene cierto potencial de ralentizar este proceso (cap. 97).[22] La sarcopenia también es una característica llamativa en muchos cánceres, en la insuficiencia cardíaca terminal (cap. 45), en la insuficiencia renal (cap. 117) y en los trastornos de la alimentación (cap. 200).

TABLA 389-6 CAUSANTES DE MIOPATÍAS TÓXICAS

INFLAMATORIA	**HIPERTERMIA MALIGNA**
Cimetidina	Halotano
D-penicilamina	Etileno
Procainamida	Dietiléter
L-triptófano	Metoxiflurano
L-dopa	Cloruro de etilo
NECROSANTES O VACUOLARES NO INFLAMATORIAS	Tricloroetileno
Estatinas	Galamina
Cloroquina	Suxametonio
Colchicina	**MITOCONDRIALES**
Emetina	Zidovudina
Ácido ε-aminocaproico	**MIOTONÍA**
Labetalol	Ácido 2,4-d-clorofenoxiacético
Ciclosporina	Ácido antraceno-9-carboxílico
Tacrolimús	Hipocolesterolemiantes
Ácido isorretinoico (análogo de la vitamina A)	Cloroquina
Vincristina	Ciclosporina
Alcohol	**PÉRDIDA DE MIOSINA**
Inhibidores del punto de control inmunitario	Bloqueantes neuromusculares no despolarizantes*
RABDOMIÓLISIS Y MIOGLOBINURIA	Glucocorticoides intravenosos*
Estatinas	**INDUCIDAS POR CORTICOIDES**
Alcohol	
Heroína	
Anfetamina	
Tolueno	
Cocaína	
Ácido ε-aminocaproico	
Pentazocina	
Fenciclidina	

*En el ámbito de enfermedad crítica.
Adaptado de Barohn RJ. Muscle diseases. In: Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Medicine*, 23rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 389-5 CLASIFICACIÓN DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS O INMUNITARIAS

IDIOPÁTICAS
Polimiositis
Dermatomiositis
Miositis por cuerpos de inclusión
Miopatía autoinmunitaria necrosante
Síndromes de superposición con otras enfermedades del tejido conectivo (esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, panarteritis nudosa)
Miopatía inflamatoria con macrófagos abundantes
Con necrosis perifascicular (asociada con anticuerpos anti-Jo-1)
Sarcoidosis y otras miositis granulomatosas
Enfermedad de Behçet
Miopatías inflamatorias y eosinofilia
Polimiositis eosinofílica
Fascitis difusa con eosinofilia
Miositis focal
Miositis aguda benigna infantil
Miositis osificante
INFECCIOSAS
Bacterianas: *Staphylococcus aureus,* estreptococos, *Escherichia coli, Yersinia* spp., *Legionella* spp., gangrena gaseosa *(Clostridium welchii),* miositis leprosa, enfermedad de Lyme *(Borrelia burgdorferi)*
Virales: miositis aguda después de gripe u otras infecciones virales (adenovirus, virus de Coxsackie, ecovirus, virus paragripal, Epstein-Barr, arbovirus, citomegalovirus), miopatías relacionadas con retrovirus (VIH, HTLV-1), hepatitis B y C, COVID-19
Parasitarias: triquinosis *(Trichinella spiralis),* toxoplasmosis *(Toxoplasma gondii),* cisticercosis, sarcosporidiosis, tripanosomiasis *(Taenia solium)*
Fúngicas: *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., esporotricosis, actinomicosis, histoplasmosis

COVID, enfermedad por coronavirus; HTLV-1; virus linfótropo de células T humano 1; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Adaptado de Barohn RJ. Muscle diseases. In: Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Medicine,* 23rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Bird TD, Smith CO. Clinical approach to the patient with neurogenetic disease. *Handb Clin Neurol*. 2018;147:3-9.
2. Mercuri E, Bönnemann CG, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet*. 2019;394:2025-38.
3. Lim KRQ, Yokota T. Current strategies of muscular dystrophy therapeutics: an overview. *Methods Mol Biol*. 2023;2587:3-30.
4. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol*. 2018;17:347-61.
5. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol*. 2018;17:445-55.
6. Markati T, Oskoui M, Farrar MA. Emerging therapies for Duchenne muscular dystrophy. *Lancet Neurol*. 2022;21:814-29.
7. Cohen J, DeSimone A, Lek M, et al. Therapeutic approaches in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Trends Mol Med*. 2021;27:123-37.
8. Eren I, Ersen A, Birsel O, et al. Functional outcomes and complications following scapulothoracic arthrodesis in patients with facioscapulohumeral dystrophy. *J Bone Joint Surg*. 2020;102:237-44.
9. Hamel JI. Myotonic dystrophy. *Continuum (Minneap Minn)*. 2022;28:1715-34.
10. Mathis S, Tazir M, Magy L, et al. History and current difficulties in classifying inherited myopathies and muscular dystrophies. *J Neurol Sci*. 2018;384:50-4.
11. Statland JM, Fontaine B, Hanna MG, et al. Review of the diagnosis and treatment of periodic paralysis. *Muscle Nerve*. 2018;57:522-30.
12. Holm-Yildiz S, Witting N, Dahlqvist J, et al. Permanent muscle weakness in hypokalemic periodic paralysis. *Neurology*. 2020;95:e342-52.
13. Chan DC. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease. *Annu Rev Pathol*. 2020;15:235-59.
14. Ng YS, Bindoff LA, Gorman GS, et al. Mitochondrial disease in adults: recent advances and future promise. *Lancet Neurol*. 2021;20:573-84.
15. Heighton JN, Brady LI, Newman MC, et al. Clinical and demographic features of chronic progressive external ophthalmoplegia in a large adult-onset cohort. *Mitochondrion*. 2019;44:15-9.
16. Barrons R. Statin-associated autoimmune myopathy: review of the literature. *J Pharm Pract*. 2023;36:383-93.
17. Minetto MA, D'Angelo V, Arvat E, et al. Diagnostic work-up in steroid myopathy. *Endocrine*. 2018;60:219-23.
18. Domingo-Horne RM, Salajegheh MK. An approach to myopathy for the primary care clinician. *Am J Med*. 2018;131:237-43.
19. Meyer A, Sibilia J. Strategy for suspected myositis. *Joint Bone Spine*. 2019;86:568-75.
20. Manousakis G. Inflammatory myopathies. *Continuum (Minneap Minn)*. 2022;28:1643-62.
21. Goyal NA. Inclusion body myositis. *Continuum (Minneap Minn)*. 2022;28:1663-77.
22. Fazzini B, Märkl T, Costas C, et al. The rate and assessment of muscle wasting during critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2023;27:2.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 389-7 CRITERIOS QUE RESPALDAN EL DIAGNÓSTICO DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

CRITERIO	DERMATOMIOSITIS	POLIMIOSITIS	MIOPATÍA NECROSANTE AUTOINMUNITARIA	MIOSITIS POR CUERPOS DE INCLUSIÓN
Patrón de la debilidad muscular	Debilidad proximal simétrica subaguda con exantema cutáneo característico	Debilidad proximal simétrica subaguda	Debilidad proximal grave aguda o subaguda	Debilidad proximal y distal de inicio lento después de los 50 años; atrofia del cuádriceps y músculos de antebrazos y faciales; caídas frecuentes
Concentración de creatina cinasa	Habitualmente elevada, hasta 50 veces	Elevada, hasta 50 veces	Elevada, más de 50 veces	Habitualmente elevada, hasta 10 veces
Autoanticuerpos	Anti-MDA-5, anti-Mi-2; anti-TIF-1 y anti-NXP-2 en la dermatomiositis asociada a cáncer	Anticuerpos antisintetasa asociados con neumopatía intersticial, artritis y fiebre	Anti-SRP y anti-HMGCR	Anti-cN1A
Electromiografía	Unidades miopáticas activas y crónicas	Unidades miopáticas activas y crónicas	Unidades miopáticas activas	Unidades miopáticas activas y crónicas
Resonancia magnética	Puede mostrar inflamación activa	Puede mostrar inflamación activa	Puede mostrar inflamación activa	Muestra afectación muscular selectiva
Biopsia muscular	Inflamación perivascular, perimisial y perifascicular; fibras necróticas en infartos «en cuña»; atrofia perifascicular; capilares disminuidos	Invasión de las fibras sanas por linfocitos $CD8^+$; expresión extensa del antígeno MHC de clase I; sin vacuolas	Fibras necróticas diseminadas con macrófagos; sin linfocitos $CD8^+$ ni vacuolas; depósitos de complemento en los capilares	Invasión de las fibras sanas por linfocitos $CD8^+$; expresión extensa del antígeno de MHC de clase I; vacuolas autofágicas

Anti-cN1A, anti-5'-nucleotidasa 1A citosólica; anti-HMGCR, anti-3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A reductasa; anti-MDA-5, antiproteína 5 asociada a la diferenciación del melanoma; anti-NXP-2, antiproteína 2 de la matriz nuclear; anti-SRP, antipartícula de reconocimiento de señal; anti-TIF-1, antifactor 1 intermediario transcripcional; MHC, complejo principal de histocompatibilidad.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Alfano L, Charleston JS, Connolly AM, et al. Long-term treatment with eteplirsen in nonambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98 e15858.

A2. Frank DE, Schnell FJ, Akana C, et al. Increased dystrophin production with golodirsen in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2020;26:e2270-82.

A3. Clemens PR, Rao VK, Connolly AM, et al. Safety, tolerability, and efficacy of viltolarsen in boys with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 53 skipping: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2020;77:982-91.

A4. Wagner KR, Kuntz NL, Koenig E, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of casimersen in patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 45 skipping: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration trial. *Muscle Nerve*. 2021;64:285-92.

A5. Guglieri M, Bushby K, McDermott MP, et al. Effect of different corticosteroid dosing regimens on clinical outcomes in boys with Duchenne muscular dystrophy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327:1456-68.

A6. Silva MC, Magalhaes TA, Meira ZM, et al. Myocardial fibrosis progression in Duchenne and Becker muscular dystrophy: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2:190-9.

A7. Heatwole C, Luebbe E, Rosero S, et al. Mexiletine in myotonic dystrophy type 1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2021;96:e228-40.

A8. Sansone VA, Burge J, McDermott MP, et al. Randomized, placebo-controlled trials of dichlorphenamide in periodic paralysis. *Neurology*. 2016;86:1408-16.

A9. Case LE, Bjartmar C, Morgan C, et al. Safety and efficacy of alternative alglucosidase alfa regimens in Pompe disease. *Neuromuscul Disord*. 2015;25:321-32.

390 TRASTORNOS DE LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR

HENRY J. KAMINSKI

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

DEFINICIÓN

El reconocimiento clínico de los trastornos de la transmisión neuromuscular (tabla 390-1) es de vital importancia, porque todos ellos son tratables. Los pacientes afectados tienen la posibilidad de mejorar sustancialmente su función normal, o incluso de recuperarla por completo, mientras que la enfermedad no diagnosticada o no tratada provoca una morbilidad grave y puede causar la muerte. Cada uno de estos trastornos afecta al potencial postsináptico, reduciendo la fuerza generada por los músculos. La miastenia grave y el síndrome de Lambert-Eaton son enfermedades autoinmunitarias. Los trastornos genéticos, mucho menos comunes, imitan clínicamente a las enfermedades autoinmunitarias, pero no responden a las inmunoterapias. Los trastornos tóxicos e infecciosos de la transmisión neuromuscular pueden identificarse más fácilmente debido a la coexistencia de hallazgos autónomos y a los antecedentes de exposición, que a veces son evidentes, pero otras requieren una evaluación detallada.

EPIDEMIOLOGÍA

Todos los trastornos de la transmisión neuromuscular son poco frecuentes. La miastenia grave tiene una incidencia anual estimada de entre 3 y 4 por millón, con una prevalencia de entre 200 y 400 por millón. La miastenia grave se da con más frecuencia después de los 50 años[1] y en mujeres, pero al menos el 30% de los pacientes, sobre todo los de más edad, son hombres. Las poblaciones japonesa y china parecen registrar frecuencias más elevadas de miastenia grave restringida a los músculos oculares, mientras que la miastenia grave específica de la cinasa muscular parece ser más frecuente en la raza negra que en la blanca y es más común en los países europeos más próximos a la línea del ecuador. La prevalencia estimada del síndrome de Lambert-Eaton es aproximadamente una décima parte de la de la miastenia grave. Los síndromes miasténicos congénitos tienen una prevalencia estimada de 10 por millón. Los casos de botulismo dependen de los brotes de infecciones transmitidas por los alimentos. En EE. UU. se registran anualmente 100 casos, de los que cerca del 25% son de origen alimentario.[2] Las exposiciones tóxicas a los organofosforados y otras sustancias químicas son esporádicas y varían en función del grado de exposición. Excepto en el caso de la miastenia grave, estas enfermedades son lo suficientemente infrecuentes como para que la mayor parte de la información se base en opiniones de expertos, estudios retrospectivos o pequeñas series de casos.

BIOPATOLOGÍA

La transmisión neuromuscular implica la propagación de un potencial de acción a lo largo de un nervio motor, lo que provoca un cambio de potencial eléctrico en la terminación nerviosa y el desencadenamiento del flujo de entrada de calcio a través de los canales de calcio activados por voltaje. La entrada de calcio implica el envío de señales a una serie de proteínas sinápticas para que fusionen las vesículas sinápticas que contienen acetilcolina con la membrana de la célula neuronal, permitiendo así que su contenido se libere en la estrecha hendidura entre la terminación nerviosa y la superficie muscular postsináptica. La acetilcolina se difunde rápidamente a través de la hendidura y se une a receptores de acetilcolina muy concentrados, que desencadenan la apertura del canal iónico y generan un potencial de placa motora que, si es de magnitud adecuada, activa un potencial de acción, propagado a continuación a lo largo de la fibra muscular, para provocar la contracción muscular. Los pliegues postsinápticos y la concentración de canales de sodio en su base sirven para aumentar el potencial postsináptico. La difusión de acetilcolina y su hidrólisis por la acetilcolinesterasa, fijada a la lámina basal de la hendidura sináptica, sirven para terminar la activación postsináptica (e-fig. 390-1).

Los trastornos de la transmisión neuromuscular producen manifestaciones clínicas al alterar o eliminar la diferencia entre el potencial postsináptico y el potencial de acción de magnitud mínima que es necesario para señalizar la contracción muscular. En la miastenia grave, la lesión de la superficie postsináptica mediada por autoanticuerpos

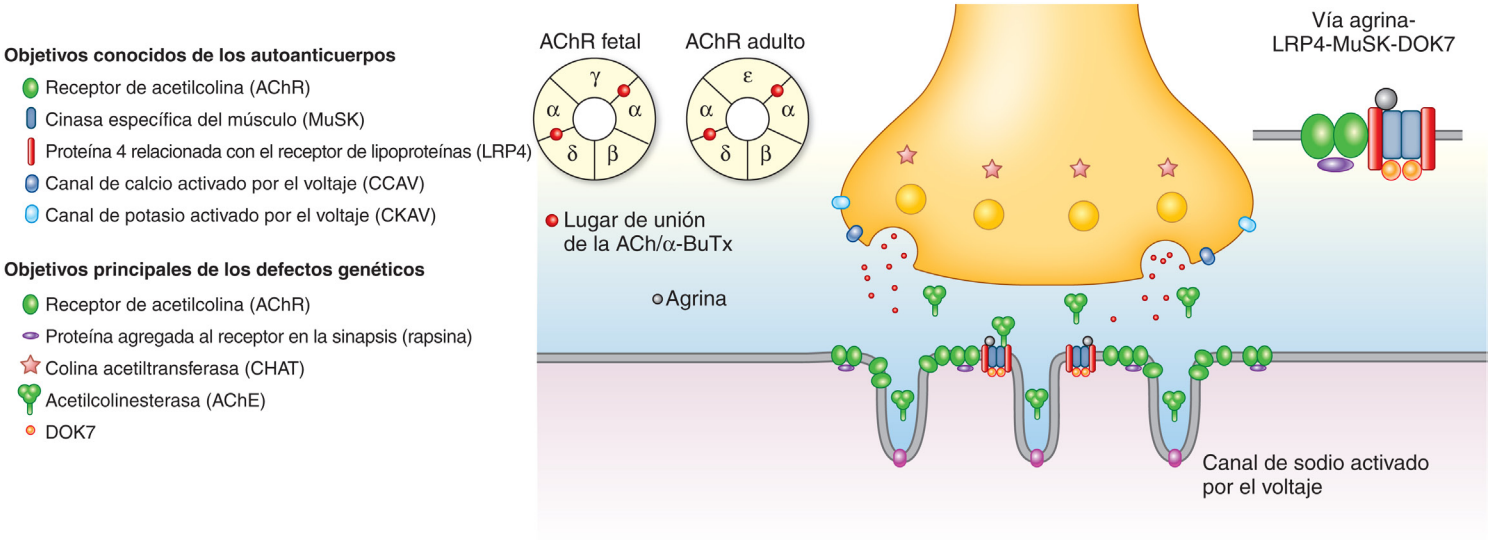

E-FIGURA 390-1. **Diagrama que representa la unión neuromuscular, con los canales iónicos, receptores, enzimas y proteínas asociadas que son los objetivos más frecuentes de las enfermedades autoinmunitarias *(izquierda)* o de las mutaciones en la enfermedad genética *(derecha)*.** El receptor de acetilcolina (AChR) presenta isoformas fetal y adulta, como se ilustra en la parte *superior izquierda.* La sustitución de la forma fetal por la adulta tiene lugar hacia el final de la gestación en el ser humano. En la parte *superior derecha* se ilustra la vía agrina-proteína 4 del receptor relacionado con la lipoproteína de baja densidad-cinasa muscular específica-cinasa 7 a favor de corriente (DOK7), asociada con los AChR de la membrana postsináptica. La α-BuTx, o α-bungarotoxina, es una toxina de veneno de serpiente, que se une con alta especificidad a las dos zonas de unión de ACh en los AChR. (Reproducido a partir de Evoli A, Vincent A. Disorders of neuromuscular transmission. In: Goldman L, Schafer AI [Eds.]. *Goldman-Cecil Medicine.* Philadelphia: Elsevier; 2020:2509-2515.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 390-1 TRASTORNOS DE LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR

ENFERMEDAD	OBJETIVO	BIOPATOLOGÍA
AUTOINMUNITARIAS		
Miastenia grave	AChR	Los anticuerpos contra el AChR, presente en el l 85% de los pacientes, reducen el número de estos AChR y la amplitud del PPM
Miastenia neonatal transitoria	MuSK	Los anticuerpos contra MuSK, presente en el 5-8% de los pacientes, reducen la unión MuSK-LRP4
	LRP4	Los anticuerpos contra LRP4 reducen la unión LRP4-agrina en una pequeña proporción de pacientes
	AChR	Los anticuerpos maternos provocan enfermedad transitoria en los recién nacidos
	MuSK	
Artrogriposis	AChR fetal	Anticuerpos maternos, que inhiben la función de los AChR fetales, dan lugar a parálisis intrauterina del feto y provocan múltiples contracturas articulares
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton	VGCC	La presencia de anticuerpos contra los VGCC, en el 90% de los pacientes, reduce el número de estos canales, la liberación de acetilcolina y la amplitud del PPM
Neuromiotonía adquirida	Complejo VGKC	Los anticuerpos contra el complejo VGKC (especialmente, CASPR2) en el 40% provocan una liberación aumentada y espontánea de ACh
GENÉTICAS		
Presinápticas	ChAT, ChT, SYT2, SNAP25	Diferentes mutaciones (en su mayoría recesivas) que reducen la liberación de acetilcolina. Las más frecuentes son las mutaciones ChAT
Sinápticas	ColQ, laminina β2	Las mutaciones en la cola de colágeno *(COLQ)*, que ancla la AChE a la unión neuromuscular, causan ausencia de AChE
		Las mutaciones, poco frecuentes, de LAMB2 reducen la liberación de ACh y la amplitud del PPM
	AChR	Las mutaciones recesivas de las subunidades de AChR (la mayoría de la subunidad ε) causan reducción de la expresión del AChR
Postsinápticas	AChR	Las mutaciones dominantes o recesivas de las subunidades de AChR causan defectos cinéticos: síndromes de canal «lento» y «rápido»
	$Na_v1.4$	Las mutaciones del canal de sodio SCN4A reducen la excitabilidad de la fibra muscular
Defectos del desarrollo y mantenimiento de la placa motora	Rapsina, DOK7, agrina, MuSK, LRP4	Las mutaciones recesivas causan alteraciones estructurales de la placa motora. Los defectos de DOK7 y rapsina son los más frecuentes
Defectos de glucosilación	GFPT1, DPAGT1, ALG2, ALG14	Las mutaciones recesivas causan defectos de glucosilación de las proteínas de la placa motora. El más frecuente es el defecto de GFPT1
Artrogriposis, terigión múltiple, síndrome de Escobar	Rapsina, subunidades δ y γ de AChR, DOK7, MuSK, GFPT1	Las mutaciones recesivas causan un defecto prenatal de la transmisión neuromuscular con acinesia fetal
NEUROTÓXICAS		
Botulismo	Proteínas SNARE (receptor SNAP)	La toxina botulínica entra en el nervio motor presináptico y escinde las proteínas implicadas en el mecanismo de liberación de ACh
Envenenamiento por mordeduras de serpiente, picadura de araña, escorpiones, etc.	Diversos sitios de acción	La presencia de neurotoxinas específicas de los VGCC, de los VGKC, de la AChE, de los AChR, de los canales de sodio activados por el voltaje y de otros objetivos es frecuente en muchos venenos animales y suele inhibir la función
Fármacos e insecticidas (intoxicación involuntaria o intencionada)	Diversos sitios de acción	Relajantes musculares y otros fármacos
		Muchos antibióticos y fármacos relacionados con la quinina pueden alterar la transmisión neuromuscular en dosis elevadas
		Los organofosforados bloquean la AChE y ejercen acciones complejas, agudas y crónicas (Novichok, pesticidas comunes)

AChE, acetilcolinesterasa; AChR, receptor de la acetilcolina; ALG2, α-1,3-manosiltransferasa; ALG14, subunidad de uridina difosfato-*N*-acetilglucosamina-transferasa; CASPR2, proteína 2 asociada a la contactina; ChAT, colina acetiltransferasa; ChT, transportador 1 de la colina de alta afinidad; ColQ, cola de tipo colágeno de la acetilcolinesterasa; complejo VGKC, canal de potasio activado por el voltaje y proteínas asociadas; DOK7, cinasa 7 a favor de corriente; DPAGT1, dolicol-fosfato *N*-acetilglucosamina fosfotransferasa 1; GFPT1, glutamina fructosa-6-fosfato transaminasa; LRP4, proteína 4 del receptor relacionado con la lipoproteína de baja densidad; MuSK, cinasa muscular específica; $Na_v1.4$, canal de sodio muscular; PPM, potencial de la placa motora; SCN4A, proteína 4 de la subunidad α del canal de sodio activado por el voltaje; SNAP25, proteína 25 sinaptosómica asociada al nervio; SYT2, sinaptotagmina 2; VGCC, canal de calcio activado por el voltaje.

Reproducido a partir de Evoli A, Vincent A. Desurdes of neuromuscular transmission. In: Goldman L, Schafer AL (Eds.). *Goldman-Cecil Medicine.* Philadelphia: Elsevier; 2020:2509-2515.

conduce a una reducción de los receptores de acetilcolina. Si es lo suficientemente grave, esta reducción dará lugar a un potencial postsináptico tan bajo que no podrá generarse un potencial de acción. Por el contrario, el síndrome de Lambert-Eaton y la toxina botulínica reducen la liberación de acetilcolina, lo que provoca una activación alterada de la superficie postsináptica normal. Los síndromes miasténicos congénitos y las toxinas afectan a la transmisión neuromuscular a través de diversos mecanismos.

MIASTENIA GRAVE

BIOPATOLOGÍA

La miastenia grave es un trastorno autoinmunitario causado por anticuerpos dirigidos contra proteínas postsinápticas, principalmente los receptores nicotínicos de acetilcolina del músculo esquelético, la cinasa específica del músculo, la proteína 4 relacionada con el receptor de lipoproteínas y, quizá, otros autoantígenos. Los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina actúan mediante la activación del complemento, lo que da lugar a la destrucción de la membrana postunión, la modulación antigénica mediante el entrecruzamiento de los receptores y la eliminación de los receptores de acetilcolina de la membrana muscular; y el bloqueo de la función de los receptores de acetilcolina (e-fig. 390-2). Los anticuerpos contra la cinasa específica del músculo son principalmente inmunoglobulinas (Ig) G4 y actúan inhibiendo las señales que conducen a la concentración de receptores de acetilcolina en la superficie postsináptica. La actividad de los anticuerpos contra la proteína 4 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad se conoce menos, pero es probable que ellos también interfieran en las señales que mantienen la integridad de la unión neuromuscular. Otras dianas antigénicas afines incluyen la agrina, la cortactina y otras proteínas que se concentran en la unión neuromuscular.

La miastenia grave consta de distintos subgrupos. Se diferencian así la enfermedad de aparición temprana con anticuerpos contra el receptor de la acetilcolina positivos; la enfermedad de aparición tardía con anticuerpos contra el receptor de la acetilcolina positivos, que suele aparecer después de los 50 años; la miastenia grave con anticuerpos contra la cinasa específica muscular positivos; la miastenia grave asociada a timoma, y la miastenia grave seronegativa sin autoanticuerpos detectables. Los pacientes con miastenia grave de aparición temprana son más a menudo mujeres con hiperplasia tímica, mientras que los casos de aparición tardía tienden a ser más comunes en hombres con timo atrófico. Aproximadamente en el 10% de los pacientes, especialmente en hombres, los timomas provocan miastenia grave, pero la extirpación del timoma no cura la enfermedad. Las mujeres con miastenia grave de aparición temprana tienen más probabilidades de ser positivas para los antígenos leucocíticos humanos (HLA)-A1, B8 o DRw3, mientras que los hombres con enfermedad de aparición tardía tienen mayor probabilidad de positividad frente a HLA-A3, B7 o DRw2.1.

La miastenia grave muestra predisposición genética, ya que cerca del 5% de los pacientes tienen antecedentes de un familiar con la enfermedad. Los estudios en gemelos indican un índice de heredabilidad de 0,65 para la miastenia grave, similar al de la enfermedad de Alzheimer. Se dispone de poca información sobre si los factores ambientales provocan miastenia grave.

En todos los subgrupos, los autoanticuerpos son producidos por linfocitos B, apoyados por linfocitos T y citocinas proinflamatorias, pero con desencadenantes en gran medida desconocidos, y los mecanismos que mantienen los linfocitos B autorreactivos están mal definidos. En los pacientes con enfermedad de inicio precoz, la hiperplasia tímica con centros germinales activos sugiere que la quiebra de la tolerancia inmunitaria se inicia en el timo, si bien la reacción autoinmunitaria persiste tras la timectomía. La miastenia grave asociada a timoma se caracteriza por una deficiencia de la proteína reguladora autoinmunitaria AIRE, que parece conducir a una deficiencia de linfocitos T reguladores y al consiguiente aumento de la autorreactividad. Algunos linfocitos T

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

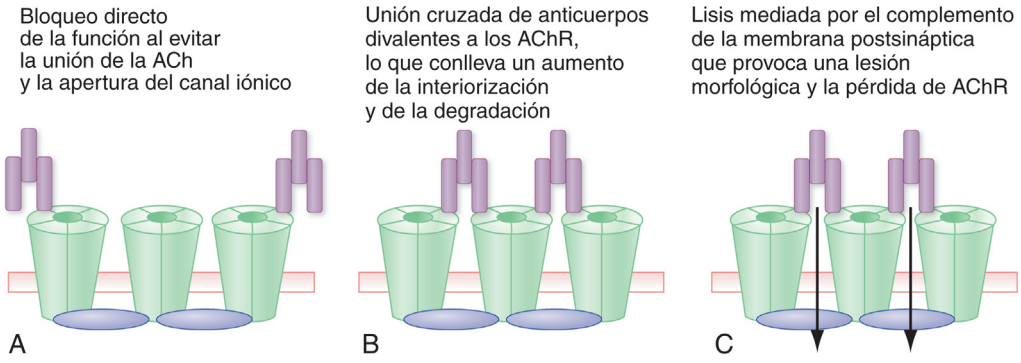

E-FIGURA 390-2. Efectos de los anticuerpos sobre el receptor de acetilcolina (AChR). En la miastenia grave es probable que la lisis mediada por el complemento sea el mecanismo fundamental en términos generales. Cabe destacar que no existen evidencias de mecanismos dependientes del complemento, ni en el síndrome miasténico de Lambert-Eaton ni en la neuromiotonía adquirida, en los que el mecanismo principal parece ser la unión cruzada de los respectivos canales iónicos y la mayor interiorización. (Reproducido de Evoli A, Vincent A. Disorders of neuromuscular transmission. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. Philadelphia: Elsevier; 2020:2509-2515.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

autorreactivos pueden activarse en asociación con el timoma, debido a la expresión local de antígenos muscarínicos, incluidos los receptores de acetilcolina, y a la ausencia de proteína AIRE. Estos linfocitos T autorreactivos pueden a continuación estimular a los linfocitos B periféricos para que produzcan anticuerpos. Se desconocen los factores desencadenantes de la miastenia grave por anticuerpos contra los receptores no acetilcolínicos. Los pacientes con anticuerpos contra la cinasa específica del músculo tienen un timo de aspecto normal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La miastenia grave se caracteriza por debilidad musculoesquelética fluctuante e indolora, que puede empeorar en cuestión de minutos u horas. Los síntomas pueden variar en los diferentes grupos musculares y a lo largo del tiempo, con remisiones espontáneas. Esta variabilidad plantea significativos desafíos diagnósticos, especialmente cuando los pacientes no muestran signos en los exámenes clínicos. La mayoría de los pacientes presentan afectación de los músculos oculares, que provoca párpados caídos o visión doble (fig. 390-1).[3] La ptosis puede ser unilateral o bilateral y a menudo es asimétrica. Las pupilas son siempre normales, hallazgo importante que distingue la miastenia grave de otros trastornos de la motilidad ocular y otras potenciales causas de ptosis (p. ej., la parálisis del tercer par craneal y el síndrome de Horner). Algunos pacientes solo tienen debilidad muscular ocular aislada (la llamada miastenia ocular) y otros muestran debilidad aislada de los músculos bulbares (que se manifiesta con disartria, disfagia y debilidad facial), pero en la mayoría de los casos se desarrolla debilidad general, especialmente en los brazos y piernas proximales y en los músculos respiratorios. La debilidad bulbar aislada se observa especialmente en pacientes con anticuerpos cinasa específicos del músculo y que también muestran, en ocasiones, atrofia muscular. Estas presentaciones pueden confundirse con la enfermedad de la neurona motora (cap. 387). Algunos pacientes presentan una debilidad notablemente aguda y lateralizada, que imita la inducida por un accidente cerebrovascular (caps. 376 y 377), o una debilidad distal, que puede confundirse con una lesión nerviosa periférica (cap. 388). La crisis miasténica se define como la necesidad de asistencia ventilatoria por debilidad muscular respiratoria.[4]

Los pacientes no presentan anomalías sensitivas, los reflejos son normales y la función de la vejiga es también normal. No obstante, es frecuente que refieran una disminución de la calidad de vida mayor de la que sospechan sus médicos.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas serológicas están indicadas cuando el diagnóstico clínico de miastenia grave es indicado por los hallazgos oculares, especialmente cuando van acompañados de debilidad o fatiga, como los que se documentan al pedir a los pacientes que mantengan la mirada elevada o que mantengan los brazos extendidos entre 30 s y 1 min. Las pruebas de provocación con edrofonio, la aplicación de bolsas de hielo y las pruebas de reposo deben ser realizadas únicamente por profesionales con amplia experiencia, para evitar falsos positivos.

La miastenia grave puede confirmarse mediante detección serológica de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina aproximadamente en el 50% de los pacientes con miastenia ocular aislada y en más del 90% de los pacientes con enfermedad generalizada. Los anticuerpos contra la cinasa específica del músculo están presentes en alrededor de un tercio de los pacientes que no tienen anticuerpos contra el receptor de acetilcolina y, muy ocasionalmente, los pacientes pueden tener ambos anticuerpos. Los falsos positivos son muy poco frecuentes, pero pueden detectarse anticuerpos contra el receptor de acetilcolina en pacientes con timoma y en familiares asintomáticos de pacientes con miastenia grave. Los anticuerpos contra la proteína 4 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad están presentes en el 1-4% de los pacientes sin otros autoanticuerpos, pero también se detectan en pacientes con enfermedad de la neurona motora (cap. 387).

En casos sin evidencia serológica de miastenia grave, los estudios electrodiagnósticos pueden confirmar un trastorno de la transmisión neuromuscular. Aproximadamente el 75% de los pacientes muestran disminución de la respuesta a la estimulación nerviosa repetitiva. La electromiografía monofibra, que registra los potenciales de acción generados por fibras musculares individuales, tiene una sensibilidad estimada superior al 95% cuando la realizan expertos (aunque no es probable que sea tan alta en la práctica general).[5] Sin embargo, el examen de una sola fibra es tan sensible que detecta las anomalías producidas por la toxina botulínica terapéutica previa, lo que conlleva la posibilidad de una evaluación falsa positiva. Todos los pacientes deben someterse a una prueba de imagen torácica para detectar un posible timoma.



FIGURA 390-1. Debilidad muscular ocular y facial pronunciada en una mujer joven con miastenia grave. (Tomado de Evoli A, Vincent A. Disorders of Neuromuscular Transmission. In: Goldman L, Schafer A, eds. *Goldman-Cecil Medicine.* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.)

TRATAMIENTO

Si se detecta en el diagnóstico por imagen, el timoma debe extirparse. Se recomienda la radiación postoperatoria para los timomas en estadios II o III completamente resecados.[6] Por desgracia, este procedimiento no elimina la enfermedad autoinmunitaria y no es eficaz para reducir los síntomas. En los pacientes que no presentan timoma, que son positivos a los anticuerpos contra los receptores de acetilcolina y que tienen menos de 65 años, la timectomía reduce la debilidad y la dosis acumulada de medicación requerida a lo largo del tiempo.[A1,A2] La extirpación toracoscópica asistida por vídeo es tan buena como la cirugía abierta.[7] Para los pacientes que tienen anticuerpos de cinasa específica del músculo o no tienen autoanticuerpos séricos, la timectomía no está indicada.

Para las reagudizaciones graves de la miastenia grave o las crisis de miastenia, una infusión de inmunoglobulina (inmunoglobulina intravenosa [IgIV] de 1 a 2 g/kg administrada durante 2-5 días) o la plasmaféresis proporcionan una rápida mejoría. La duración de la respuesta suele ser solo de 4 a 6 semanas, por lo que también debe instaurarse un tratamiento crónico.

Las directrices terapéuticas consensuadas[8] hacen hincapié en un ensayo con inhibidores de la colinesterasa (p. ej., piridostigmina [empezando con 30-60 mg cuatro veces al día]) como abordaje de primera línea para mejorar la transmisión neuromuscular y reducir los síntomas durante las 3 o 4 h posteriores al tratamiento. Desafortunadamente, los inhibidores de la colinesterasa no suelen eliminar la debilidad y provocan efectos secundarios gastrointestinales (hinchazón, náuseas y diarrea), así como aumento de las secreciones respiratorias, que puede empeorar la enfermedad reactiva de las vías respiratorias. Además, estos fármacos son mucho menos eficaces en pacientes con anticuerpos contra la cinasa específica del músculo.

El tratamiento más uniformemente eficaz es la prednisona en dosis altas (p. ej., prednisona con aumento gradual hasta un máximo de 60 mg diarios), que luego deben reducirse gradualmente hasta la dosis eficaz más baja posible, que puede mantenerse durante años.[9] Todos los pacientes experimentan algunos efectos adversos (cap. 28), que van desde el aumento de peso, la diabetes y la hipertensión hasta formas graves de insomnio y osteoporosis. El 30% de tales efectos son graves. Para el 20% de los pacientes que no responden a la prednisona o registran efectos adversos inaceptables, los tratamientos inmunodepresores[10] están justificados y permiten la reducción progresiva de la dosis de prednisona.[A3] El rituximab (p. ej., 375 mg/m^2 repetido semanalmente durante 4 semanas) elimina las células CD20 y parece ser eficaz para los pacientes que tienen anticuerpos contra la cinasa específica del músculo, mientras que su eficacia en pacientes con anticuerpos contra el receptor de acetilcolina está menos clara.[11] El efgartigimod (un anticuerpo de IgG1 a 10 mg/kg en cuatro infusiones intravenosas semanales, con una dosis máxima de 1.200 mg para pacientes que pesen más de 120 kg) es eficaz para la miastenia grave generalizada.[A4] Otras opciones inmunodepresoras son la azatioprina (p. ej., 2,5 mg/kg/día), el micofenolato (p. ej., 2.000 mg/día), el tacrolimús (p. ej., 3 mg/día) y, con menos frecuencia, el metotrexato (p. ej., 5-15 mg semanales). Cada uno de estos fármacos puede requerir muchos meses de tratamiento antes de alcanzar eficacia biológica y clínica, y en ocasiones muestra una toxicidad significativa. El eculizumab intravenoso (p. ej., 1.200 mg cada 2 semanas), que inhibe la activación del complemento, es eficaz y bien tolerado en pacientes con anticuerpos contra el receptor de acetilcolina,[A5] pero actualmente se reserva para pacientes que no han respondido a la prednisona o a los inmunodepresores, en parte debido a su elevado precio. Otra inmunoterapia actualmente experimental[12] es la consistente en administración de zilucoplán (un inhibidor del complemento, administrado por vía subcutánea a 0,3 mg/kg diarios durante 2 semanas).[A6] El conocimiento de las funciones precisas de estos tratamientos recientes sigue en aumento, pero se sabe que no eliminan la producción de autoanticuerpos y, por lo tanto, es poco probable que proporcionen una remisión continuada de la debilidad tras su interrupción. Los tratamientos experimentales incluyen la ablación de linfocitos B, los inhibidores de citocinas y los linfocitos T con CAR.

Se debe aconsejar a los pacientes que se mantengan lo más físicamente activos que sea posible una vez que la debilidad grave se haya tratado eficazmente. El ejercicio limita los corticoesteroides y tiene otros efectos positivos sobre el sistema inmunitario.

PRONÓSTICO

Si no se reconoce y se trata, la crisis miasténica conduce a la muerte. No existe cura para la miastenia grave. Los tratamientos eficaces pueden eliminar los síntomas en la mayoría de los pacientes, pero más del 30% de ellos presentan una respuesta deficiente o efectos adversos intolerables ante el abordaje de primera línea. Los pacientes sufren una discapacidad significativa, con limitaciones en cuanto al empleo y con repercusiones en la calidad de vida. Sin embargo, con los tratamientos modernos, la esperanza de vida de los pacientes con miastenia grave es similar a la de la población general.

SÍNDROME DE LAMBERT-EATON

BIOPATOLOGÍA

El síndrome de Lambert-Eaton está causado por autoanticuerpos contra el canal de calcio activado por voltaje de la terminación nerviosa presináptica. Los anticuerpos se entrecruzan con los canales de calcio, lo que provoca una mayor internalización, que reduce la entrada de calcio cuando la terminación nerviosa se despolariza y, como consecuencia de ello, disminuye la liberación vesicular de acetilcolina. Si la cantidad de acetilcolina es insuficiente para activar el número necesario de receptores de acetilcolina, no se genera ningún potencial de acción para señalar la contracción muscular. Si se estimula repetidamente un nervio durante una prueba electrofisiológica, el calcio se acumula en la terminación nerviosa, puede alcanzar un nivel suficiente para superar el defecto y permite la liberación de acetilcolina. Esta acumulación de calcio es la base de la respuesta incremental observada en las pruebas de diagnóstico, respuesta que expresa un proceso contrario al de la fatiga observada en la miastenia grave.

Alrededor del 60% de los pacientes con síndrome de Lambert-Eaton padecen cáncer de pulmón microcítico (cap. 177), que expresa canales de calcio que se convierten en diana de los autoanticuerpos, mientras que el resto de los afectados sufren un trastorno autoinmunitario primario. Estos últimos pacientes suelen ser más jóvenes, entre ellos hay una mayoría de mujeres y, a menudo, padecen otras enfermedades autoinmunitarias. Se desconoce el estímulo específico que produce el síndrome de Lambert-Eaton en este grupo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome de Lambert-Eaton imita a la miastenia grave en la producción de debilidad y fatiga, pero el síndrome de Lambert-Eaton tiende a caracterizarse por una afectación muscular proximal más pronunciada, con una debilidad muscular ocular y bulbar comparativamente limitada. Los pacientes suelen referir dolores musculares proximales, que no son frecuentes en la miastenia grave.[13] Las fluctuaciones de la fuerza suelen ser menos evidentes y la debilidad progresiva puede confundirse con una miopatía (cap. 389). Son frecuentes las alteraciones autónomas, como xerostomía, hipohidrosis, lagrimeo reducido, estreñimiento y ortostatismo. En hombres, también se producen impotencia y retención urinaria.

En la exploración, además de la debilidad esperada, los reflejos pupilares pueden estar retardados. Los reflejos tendinosos profundos suelen estar reducidos, pero mejoran tras el ejercicio.

DIAGNÓSTICO

Los anticuerpos séricos contra el canal de calcio activado por voltaje se detectan en más del 95% de los pacientes y son altamente específicos del síndrome de Lambert-Eaton. En las pruebas de estimulación nerviosa, el potencial de acción muscular compuesto está reducido al inicio, lo que puede llevar a confundirlo con una neuropatía motora (cap. 387), pero la estimulación nerviosa repetitiva rápida o la estimulación realizada tras un breve ejercicio provocan un aumento del potencial de acción muscular compuesto aproximadamente en el 90% de los casos.

Todos los pacientes deben someterse al cribado del cáncer de pulmón microcítico (cap. 177) mediante tomografía computarizada (TC) del tórax. Si la TC es negativa en un paciente fumador o mayor de 40 años, se recomienda la tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodesoxiglucosa, con una TC cada 6 meses, durante un máximo de 4 años. Los anticuerpos SOX1 se encuentran aproximadamente en dos tercios de los pacientes con síndrome paraneoplásico de Lambert-Eaton, pero nunca son positivos en pacientes con la forma autoinmunitaria.

TRATAMIENTO

En la crisis aguda, la plasmaféresis y la IgIV (1 g/kg durante 2 días) mejoran el estado del paciente. El tratamiento crónico de primera línea es con 3,4-diaminopiridina/amifampridina (10-20 mg cuatro veces al día, ya sea en su forma base o en una versión de fosfato),[A7] que bloquea los canales de potasio, prolonga el potencial presináptico y aumenta la concentración de calcio, para que se libere más acetilcolina de la terminación nerviosa.[14] El fármaco está contraindicado en pacientes con epilepsia. Las parestesias son frecuentes al inicio del tratamiento. Si los pacientes no responden bien, debe añadirse piridostigmina (60 mg tres veces al día y aumentar después según la tolerancia).

En caso de síntomas persistentes, tanto la forma autoinmunitaria primaria como la paraneoplásica del síndrome de Lambert-Eaton deben tratarse con inmunoterapia. La quimioterapia para el cáncer de pulmón microcítico (cap. 177) o cualquier otro tumor subyacente mejora a menudo los síntomas. De lo contrario, las opciones, como en la miastenia grave, incluyen la prednisona, el micofenolato mofetilo, la azatioprina y el rituximab.

PRONÓSTICO

El pronóstico depende de la enfermedad subyacente.[15] Para los pacientes con la forma no maligna cabe esperar una esperanza de vida normal, aunque la calidad de vida se ve reducida. Con tratamiento, la debilidad puede estabilizarse y mejorar gradualmente. En el caso del síndrome de Lambert-Eaton asociado a una neoplasia maligna, el pronóstico depende de la respuesta del tumor al tratamiento.

SÍNDROMES MIASTÉNICOS CONGÉNITOS

BIOPATOLOGÍA

Los síndromes miasténicos congénitos se deben a mutaciones genéticas infrecuentes de la maquinaria presináptica, sináptica o postsináptica de la transmisión neuromuscular (v. tabla 390-1). Dado que estos defectos no son exclusivos de la neurona motora inferior, los pacientes pueden presentar una amplia gama de manifestaciones neurológicas además de la transmisión neuromuscular anómala.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las formas graves de los síndromes miasténicos congénitos suelen presentarse al nacer, con una debilidad general que se manifiesta con mala succión e insuficiencia respiratoria. La debilidad progresiva y la atrofia muscular pueden confundirse con una miopatía primaria. Las mutaciones de las proteínas presinápticas y los defectos de glucosilación causan discapacidad intelectual y convulsiones, lo que puede enmascarar la identificación del defecto de transmisión neuromuscular. A diferencia de estas formas graves, el síndrome del canal lento y la deficiencia de colinesterasa suelen reconocerse en la edad adulta, cuando los pacientes desarrollan fatiga, signos oculares y debilidad progresiva.

DIAGNÓSTICO

La diferenciación de los síndromes miasténicos congénitos de la miastenia grave seronegativa es fundamental para evitar la aplicación de tratamientos inmunodepresores ineficaces. Los antecedentes prolongados de debilidad progresiva en los síndromes miasténicos congénitos pueden ayudar a establecer el diagnóstico, pero el análisis genético es la prueba diagnóstica clave y también orienta el abordaje farmacológico.[16]

TRATAMIENTO

El tratamiento se plantea en función de la causa genética y debe realizarse en un centro especializado.[17] Muchos pacientes mejoran con piridostigmina (60 mg tres veces al día y luego aumentando la dosis y la frecuencia hasta alcanzar el efecto máximo tolerado), como en el caso de la miastenia grave, o con 3,4-diaminopiridina (250 mg/kg cuatro veces al día). Los agonistas de los receptores adrenérgicos, como el salbutamol (0,5-2 mg tres veces al día), mejoran varias formas de síndromes miasténicos congénitos no solo con efecto inmediato, sino también a lo largo de meses o años. Para el síndrome del canal lento, los bloqueantes de los canales abiertos, como la fluoxetina (60-100 mg/día), normalizan las corrientes sinápticas.

PRONÓSTICO

Los síndromes miasténicos congénitos varían en gravedad, desde los de desenlace mortal en la primera infancia hasta la enfermedad levemente sintomática con discapacidad limitada, que se presenta en la edad adulta. Los tratamientos pueden mejorar la fuerza y limitar la discapacidad.

NEUROMIOTONÍA

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La neuromiotonía se manifiesta como contracciones musculares espontáneas debidas a la hiperexcitabilidad de los nervios periféricos. Su prevalencia no está bien definida, pero es incluso menos frecuente que el síndrome de Lambert-Eaton.

BIOPATOLOGÍA

Los canales de potasio regulados por voltaje y un complejo asociado de proteínas de la superficie nerviosa se activan rápidamente durante la propagación del potencial de acción del nervio motor. Los anticuerpos, principalmente contra la parte de este sistema asociada a la contactina 2 (CASPR2), provocan descargas repetitivas que activan el músculo.[18] Estos anticuerpos se adquieren a menudo en el marco de un trastorno autoinmunitario más generalizado o, a veces, tras una infección, tras una reacción alérgica o por un tumor (especialmente un timoma o un cáncer de pulmón microcítico).[19] Las mutaciones del gen *HINT1* producen neuromiotonía con neuropatía axónica asociada. Las anomalías genéticas de los canales de calcio y potasio también provocan neuromiotonía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A partir de cualquier edad, los pacientes refieren movimientos musculares ondulantes irregulares, denominados de mioquimia, y estados de rigidez, normalmente de los músculos de las extremidades, pero que a veces también afectan a la cara, la lengua y

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los músculos de la respiración. Las fasciculaciones, los calambres y el dolor son típicos. La gravedad de la neuromiotonía varía considerablemente, con estados de discapacidad leve o profunda.

En la exploración, los hallazgos característicos incluyen debilidad, relajación muscular retardada tras la contracción voluntaria (seudomiotonía), signo de Chvostek positivo (contracción del músculo facial con la percusión en la zona del nervio facial) y signo de Trousseau positivo (espasmo carpopedio inducido con la restricción del flujo sanguíneo, por ejemplo, por un manguito para medir la presión sanguínea). Puede observarse hipertrofia muscular en pacientes con enfermedad de larga duración. La afectación de los nervios sensitivos provoca parestesias y entumecimiento. El estreñimiento, la taquicardia y la hiperhidrosis indican afectación del sistema nervioso autónomo. Las manifestaciones cognitivas pueden ir desde alteraciones de la personalidad e insomnio hasta psicosis.

DIAGNÓSTICO

La confirmación de la impresión clínica de hiperexcitabilidad muscular es sencilla cuando la electromiografía muestra descargas espontáneas características, que también están presentes tras la contracción. En el suero de algunos pacientes se encuentran anticuerpos dirigidos contra los canales de potasio activados por voltaje. La neuromiotonía adquirida puede diferenciarse de las causas genéticas por un inicio más brusco y por la presencia de autoanticuerpos. Es posible el cribado genético para detectar mutaciones conocidas.

TRATAMIENTO

En la neuromiotonía autoinmunitaria, la plasmaféresis o la IgIV (como para la miastenia grave) proporcionan alivio a corto plazo de los síntomas graves. Los fármacos que estabilizan la hiperexcitabilidad, como la carbamacepina (hasta 800-1.000 mg diarios), la lamotrigina (hasta 100 mg diarios) o la fenitoína (hasta 300 mg diarios), proporcionan alivio sintomático. Las inmunoterapias, como las utilizadas para tratar la miastenia grave, son útiles en ocasiones. El tratamiento de cualquier neoplasia subyacente mejora los síntomas.

PRONÓSTICO

Algunos pacientes presentan una resolución espontánea de los síntomas, especialmente si estos fueron precipitados por una infección. La mayoría de los restantes responden a los medicamentos. En las formas paraneoplásicas, el pronóstico depende del cáncer subyacente.

BOTULISMO

BIOPATOLOGÍA

Clostridium botulinum (cap. 271) y, en ocasiones, otras especies de clostridios producen toxina botulínica en condiciones anaeróbicas y ácidas. Todas las cepas de toxinas botulínicas son endopeptidasas que escinden proteínas críticas para la fusión vesicular sináptica en las uniones neuromusculares colinérgicas y las sinapsis colinérgicas de los nervios simpático y parasimpático.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El botulismo transmitido por los alimentos, que se produce con ingestión de diferentes alimentos procesados de forma inadecuada en el hogar y, de manera mucho más ocasional, de alimentos procesados comercialmente, incluida la comida de los restaurantes, puede producirse de forma esporádica, en casos aislados o en brotes, a partir de un alimento compartido. Las heridas pueden contaminarse con *C. botulinum* en consumidores de drogas intravenosas, pero también en procesos postoperatorios.

La toxina botulínica puede aerosolizarse y utilizarse como arma o en ataques bioterroristas (cap. 19). La administración terapéutica de toxina botulínica, usada para una amplia gama de trastornos, tiene efectos adversos sistémicos, sobre todo en pacientes con trastornos preexistentes de la transmisión neuromuscular.

Los síntomas del botulismo suelen comenzar con disfagia, disartria, ptosis y diplopía. La debilidad bilateral subsiguiente de las extremidades y la insuficiencia respiratoria son en ocasiones mortales.[20] La debilidad progresa en horas o días y su grado depende de la cantidad de toxina. Otros síntomas autónomos incluyen estreñimiento, diarrea y retención urinaria. Las molestias gastrointestinales, que incluyen náuseas y vómitos, deben alertar al clínico sobre la posibilidad de botulismo, porque son claramente inusuales en la miastenia grave y el síndrome de Guillain-Barré (cap. 388), que son los diagnósticos erróneos más comunes en este contexto. Los reflejos pupilares ausentes, también indicativos de botulismo, nunca se dan en la miastenia grave y son extremadamente inusuales en el síndrome de Guillain-Barré.

DIAGNÓSTICO

El botulismo puede confirmarse mediante la detección de la toxina con pruebas moleculares (en suero, heces o líquido de lavado, o en los alimentos consumidos por el paciente) o mediante cultivo de especies de *Clostridium* que producen la toxina a partir de heces o heridas.[21] La estimulación nerviosa repetitiva revela en ocasiones un defecto de la transmisión neuromuscular, pero los hallazgos normales no excluyen el botulismo, especialmente al principio del desarrollo de la enfermedad. En casos inciertos, las pruebas neurofisiológicas y el análisis del líquido cefalorraquídeo (normal en el botulismo) pueden identificar diagnósticos alternativos, como el síndrome de Guillain-Barré (cap. 388) o la miastenia grave.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los fundamentos del soporte en cuidados intensivos constituyen el factor determinante más importante del pronóstico, ya que las personas afectadas pueden requerir meses de hospitalización por parálisis prolongada antes de que se eliminen la infección y la toxina. El antisuero equino, que no revierte la debilidad, pero puede eliminar la toxina circulante, debe instituirse en las 48 h siguientes a la aparición de la sospecha de botulismo y la confirmación del diagnóstico no debe demorarse. Cualquier herida es una potencial fuente de infección, por lo que debe someterse a desbridamiento. En general, no se recomienda un tratamiento antibiótico específico para el botulismo, porque los antibióticos pueden provocar a veces liberación de la toxina.

El pronóstico del botulismo depende del reconocimiento y de la rápida instauración de los cuidados adecuados, ya que alrededor del 50% de los casos hospitalizados se resuelven completamente.[22]

OTRAS NEUROTOXINAS

Las neurotoxinas (v. tabla 390-1), que contaminan la transmisión neuromuscular, son producidas por una amplia variedad de fármacos, plantas y animales. La debilidad aparece rápidamente tras la exposición y puede provocar la muerte en cuestión de minutos u horas. Reconocer una intoxicación de este tipo suele ser sencillo si está provocada por una mordedura de serpiente o una picadura de araña (cap. 98), pero es más difícil si se está utilizando una toxina, como Novichok, para intoxicar a una persona. La clave para salvar a un paciente es la rápida instauración de cuidados sintomáticos hasta que se metabolice la toxina. En el caso de las picaduras de garrapata, es necesario extraer la garrapata, con frecuencia muy pequeña, que a menudo se encuentra en el nacimiento del pelo.

La intoxicación por organofosforados (cap. 96) puede producirse por exposición accidental a un plaguicida, por intento de suicidio o suministro intencionado en forma de gas, para causar muertes indiscriminadas o para provocar un ataque individual, exponiendo a la persona a la toxina por inyección o inhalación. Los pacientes experimentan una debilidad grave en combinación con manifestaciones de toxicidad colinérgica grave: hipersalivación, constricción pupilar, diarrea y sudoración. El tratamiento (v. tabla 96-3) es con atropina (1-2 mg, bolo intravenoso inicial, repetido cada 5 min según sea necesario y seguido de una infusión titulada) y sulfato de magnesio (4 g por vía intravenosa durante 30 min).[23]

Muchos fármacos de uso común reducen el factor de seguridad de la transmisión neuromuscular. Este efecto secundario (tabla 390-2) no es relevante en personas con una unión neuromuscular normal, pero puede tener consecuencias devastadoras para los pacientes que padecen un trastorno de la transmisión neuromuscular. Los inhibidores de los puntos de control, ahora muy utilizados en oncología (caps. 164 y 166),

TABLA 390-2 MEDICAMENTOS QUE AGRAVAN O INDUCEN TRASTORNOS DE LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR*

FACTOR DE SEGURIDAD ALTERADO	INDUCCIÓN DE REACCIÓN AUTOINMUNITARIA
Aminoglucósidos, macrólidos	Penicilamina
Fluoroquinolonas, clindamicina, telitromicina	Nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, tremelimumab, durvalumab
Hidroxicloroquina	
Procainamida, propranolol, propafenona	
Verapamilo, quinidina	
Fenitoína, trimetadiona, litio	
Toxina botulínica	
Magnesio intravenoso	

*Esta lista no es exhaustiva; el profesional clínico debe consultar myasthenia.org para obtener una lista completa de los medicamentos que deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular.

pueden agravar o incluso provocar la miastenia grave.[24] Se sabe desde hace tiempo que la penicilamina causa miastenia grave por inducción de una reacción inmunitaria, que a menudo se resuelve con la interrupción del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Lee I, Kuo H-C, Agan IB, et al. Minimal manifestation status and prednisone withdrawal in the MGTX trial. *Neurology*. 2020;95:e755-66.

A2. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial. *Lancet Neurol*. 2019;18:259-68.

A3. Sharshar T, Porcher R, Demeret S, et al. Comparison of corticosteroid tapering regimens in myasthenia gravis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2021;78:426-33.

A4. Howard Jr JF, Bril V, Vu T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalized myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021;20:526-36.

A5. Mantegazza R, Wolfe GI, Muppidi S, et al. Post-intervention status in patients with refractory myasthenia gravis treated with eculizumab during REGAIN and its open-label extension. *Neurology*. 2021;96:e610-8.

A6. Howard Jr JF, Nowak RJ, Wolfe GI, et al. Clinical effects of the self-administered subcutaneous complement inhibitor zilucoplan in patients with moderate to severe generalized myasthenia gravis: results of a phase 2 randomized, double-blind placebo-controlled, multicenter clinical trial. *JAMA Neurol*. 2020;77:582-92.

A7. Oh SJ, Shcherbakova N, Kostera-Pruszczyk A, et al. Amifampridine phosphate (Firdapse(®)) is effective and safe in a phase 3 clinical trial in LEMS. *Muscle Nerve*. 2016;53:717-25.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Punga AR, Maddison P, Heckmann JM, et al. Epidemiology, diagnostics, and biomarkers of autoimmune neuromuscular junction disorders. *Lancet Neurol*. 2022;21:176-88.
2. Lúquez C, Edwards L, Griffin C, et al. Foodborne botulism outbreaks in the United States, 2001-2017. *Front Microbiol*. 2021;12:713101.
3. Kim D-H, Roh HC, Oh SY. Ophthalmologic clinical features of ocular myasthenia gravis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102:e31972.
4. Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P, et al. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: a multicenter analysis of 250 cases. *Neurology*. 2020;94:e299-313.
5. Khoo A, Hay Mar H, Borghi MV, et al. Electrophysiologic evaluation of myasthenia gravis and its mimics: real-world experience with single-fiber electromyography. *Hosp Pract (1995)*. 2022;50:373-8.
6. Tateishi Y, Horita N, Namkoong H, et al. Postoperative radiotherapy for completely resected Masaoka/Masaoika-Koga stage II/III thymoma improves overall survival: an updated meta-analysis of 4746 patients. *J Thorac Oncol*. 2021;16:677-85.
7. Solis-Pazmino P, Balu I, Lincango-Naranjo E, et al. Impact of the surgical approach to thymectomy upon complete stable remission rates in myasthenia gravis: a meta-analysis. *Neurology*. 2021;97:e357-68.
8. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. *Neurology*. 2021;96:114-22.
9. Hehir 2nd MK, Li Y. Diagnosis and management of myasthenia gravis. *Continuum (Minneap Minn)*. 2022;28:1615-42.
10. Alhaidar MK, Abumurad S, Soliven B, et al. Current treatment of myasthenia gravis. *J Clin Med*. 2022;11:1597.
11. Siddiqi ZA, Khan W, Hussain FS. Rituximab in myasthenia gravis: where do we stand? *Expert Opin Biol Ther*. 2021;21:1013-23.
12. Alabbad S, AlGaeed M, Sikorski P, et al. Monoclonal antibody-based therapies for myasthenia gravis. *BioDrugs*. 2020;34:557-66.
13. Bodkin C, Pascuzzi RM. Update in the management of myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurol Clin*. 2021;39:133-46.
14. Oh SJ. Amifampridine to treat Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Drugs Today (Barc)*. 2020;56:623-41.
15. Lipka AF, Boldingh MI, van Zwet EW, et al. Long-term follow-up, quality of life, and survival of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*. 2020;94:e511-20.
16. Prior DE, Ghosh PS. Congenital myasthenic syndrome from a single center: phenotypic and genotypic features. *J Child Neurol*. 2021;36:610-7.
17. Shieh PB, Oh SJ. Congenital myasthenic syndrome. *Neurol Clin*. 2018;36:367-78.
18. Patterson KR, Dalmau J, Lancaster E. Mechanisms of Caspr2 antibodies in autoimmune encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol*. 2018;83:40-51.
19. Katirji B. Peripheral nerve hyperexcitability. *Handb Clin Neurol*. 2019;161:281-90.
20. Rao AK, Sobel J, Chatham-Stephens K, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of botulism, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70:1-30.
21. Raja SM. Lambert-Eaton myasthenic syndrome and botulism. *Continuum (Minneap Minn)*. 2022;28:1596-614.
22. Hatami F, Shokouhi S, Mardani M, et al. Early recovery of botulism: one decade of experience. *Clin Toxicol (Phila)*. 2021;59:628-32.
23. Aman S, Paul S, Chowdhury FR. Management of organophosphorus poisoning: standard treatment and beyond. *Crit Care Clin*. 2021;37:673-86.
24. Huang YT, Chen YP, Lin WC, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myasthenia gravis. *Front Neurol*. 2020;11:634.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

391 ENFERMEDADES DEL SISTEMA VISUAL

GEORGE A. CIOFFI Y JEFFREY M. LIEBMANN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

El ojo es una estructura compacta y compleja (fig. 391-1), que se mantiene bastante estable durante toda la vida. Una vez que el crecimiento del ojo se completa, aproximadamente a los 7-8 años de edad, la estructura del ojo cambia muy poco a lo largo de la vida.

Los párpados protegen físicamente el ojo. El trayecto de la luz a través del ojo, denominado *eje visual,* en teoría no contiene estructuras opacas, como los vasos sanguíneos. La luz atraviesa la película lagrimal, la córnea, el humor acuoso, el cristalino, el humor vítreo y la retina interna. Todas estas estructuras, excepto el cristalino, permanecen transparentes a lo largo de la vida. Las delicadas estructuras intraoculares están protegidas por una «pared ocular» de colágeno resistente formada por la córnea y la esclerótica. El nervio óptico, formado principalmente por axones de las células ganglionares retinianas, está envuelto por la duramadre, la aracnoides y la piamadre, que se continúan con las capas durales del encéfalo. La mielinización de los elementos neurales del nervio óptico comienza en la cara posterior del ojo. La parte orbitaria del nervio óptico es lo bastante larga para permitir las excursiones del ojo con libertad a lo largo de un arco de 100° bajo la influencia de los seis músculos rectos coordinados y situados en posiciones específicas. Todos estos componentes funcionales están alojados en una cavidad ósea, la órbita, que protege el ojo de las lesiones externas.

La piel palpebral solo está conectada a las estructuras subyacentes por uniones laxas y es una de las más delgadas del cuerpo. El párpado es especial en cuanto que contiene la mayor densidad de glándulas sebáceas del organismo. Estas glándulas de Meibomio producen un material sebáceo (lípidos) que retrasa la evaporación de la película lagrimal. La orientación anormal del borde del párpado o de las pestañas (triquiasis) puede causar cicatrización de la superficie anterior del ojo, llegando incluso a producir ceguera, debido a la pérdida de transparencia de la córnea. El párpado superior se abre por la contracción de su músculo elevador. El tendón del músculo elevador tiende a degenerar con el tiempo y producir ptosis mecánica («párpados caídos»). Los tejidos blandos del párpado están separados de los de la órbita por el tabique orbitario, una barrera de colágeno destinada a impedir la extensión de la inflamación e infección palpebral preseptal a los tejidos blandos de la órbita. La extensión de inflamaciones como celulitis preseptal o etmoiditis puede causar celulitis orbitaria, lo que puede dar lugar a posibles consecuencias, como trombosis del seno cavernoso. El tejido elástico que soporta la piel del párpado anterior se reduce con el tiempo, lo que provoca dermatocalasia («bolsas palpebrales»). El tejido redundante del párpado superior puede llegar a restringir el campo visual.

La conjuntiva es una mucosa con una capa externa de epitelio escamoso estratificado no queratinizado, que contiene células caliciformes. El epitelio se apoya sobre un tejido fibrovascular delicado que contiene vasos linfáticos. El epitelio conjuntival contiene melanocitos. Un carcinoma epidermoide o un melanoma maligno que se origine en la conjuntiva se puede extender a través de estos vasos a los ganglios linfáticos regionales o más allá. Las células inmunitarias de procesamiento están presentes en el epitelio (células de Langerhans) y en el estroma en forma de agregados no ganglionares de linfocitos B y T. Los linfomas primarios extraganglionares, que tienden a tener un curso indolente en esta ubicación, se pueden originar en este tejido. La porción acuosa de las lágrimas se forma constantemente por las glándulas lagrimales accesorias en la conjuntiva, así como por la acción refleja de la glándula lagrimal. Algunos síntomas, como prurito y quemazón, así como trastornos transitorios de la visión, pueden estar causados por alteraciones de la película lagrimal.

Las lágrimas se drenan a través de los dos puntos lagrimales situados en el borde palpebral nasal (uno en el párpado superior y otro en el inferior) hacia el conducto nasolagrimal, que desemboca en el meato nasal por debajo del cornete inferior. El epitelio del conducto nasolagrimal también contiene melanocitos, y está sustentado por una población de linfocitos en reposo. Diversas neoplasias, como linfomas, algunas concreciones (dacriolitos) y las lesiones traumáticas pueden ocluir los puntos lagrimales y el sistema nasolagrimal en los adultos.

La córnea es avascular y está revestida anteriormente por células epiteliales y posteriormente por células endoteliales. La falta de una película lagrimal adecuada (síndrome del ojo seco) puede alterar seriamente la capacidad de la córnea para transmitir la luz, lo que afecta a la agudeza visual. El revestimiento celular posterior de la córnea es una monocapa de células endoteliales corneales muy modificadas que mantienen la deshidratación del tejido. La falta de bombeo eficaz por las células endoteliales permitirá una hidratación excesiva del estroma corneal, es decir, un edema corneal, lo que disminuye la transmisión de la luz. El estroma de la córnea es especialmente sensible a la proteólisis por colagenasas, lo que se observa en ciertas enfermedades inflamatorias como la queratitis por herpes simple y por zóster. El efecto acumulativo de varios episodios de inflamación de la córnea puede ser un adelgazamiento e incluso una perforación corneal o bien, alternativamente, un engrosamiento y cicatrización.

La cámara anterior está limitada por la superficie posterior de la córnea, la superficie anterior del iris y la superficie anterior del cristalino en el área pupilar. La cámara posterior está limitada por la superficie posterior del iris, el cuerpo ciliar circunferencialmente y la superficie anterior del cuerpo vítreo. El humor acuoso fluye normalmente desde la cámara posterior a la cámara anterior a través de la pupila y sale hacia la circulación general a través de la malla trabecular y una serie de venas colectoras. La mayoría de las causas de aumento patológico de la presión intraocular con lesión del nervio óptico (p. ej., glaucoma) se deben a alteraciones de la filtración a través de la malla trabecular. El cristalino se encuentra totalmente en la cámara posterior.

El segmento anterior está formado por la córnea y las cámaras anterior y posterior. La mayor parte del segmento anterior deriva de la piel y del tejido de la cresta neural. El segmento posterior es el resto del ojo. La mayoría de las estructuras del segmento posterior derivan del sistema nervioso central y del tejido de la cresta neural.

Al principio de su formación, el cristalino es una estructura totalmente celular delimitada por una membrana basal verdadera. A lo largo de la vida, las células nuevas que se agregan continuamente a partir de las células epiteliales de la capa exterior comprimen las células centrales, lo que provoca la degeneración celular del núcleo central (núcleo). El cristalino duplica su volumen desde el nacimiento hasta los 70 años a costa de perder flexibilidad (presbicia) y transparencia (cataratas). El cristalino está suspendido en la cámara posterior por fibras (zónulas) insertadas en el cuerpo ciliar.

El cuerpo ciliar forma parte de la capa intermedia de la pared ocular o úvea. La capa uveal se extiende por debajo de la retina como un plexo vascular, de la coroides y del iris. Las células superficiales del cuerpo ciliar producen el humor acuoso, mientras que el músculo ciliar interviene en la acomodación.

El cuerpo vítreo está compuesto principalmente por agua y colágeno de tipo II. El vítreo constituye la mayor parte del volumen y el peso del ojo. Actúa como un sumidero bioquímico y mantiene aplicada la retina neurosensorial. Con el tiempo, el vítreo se encoge y se separa de la retina (desprendimiento posterior del vítreo). Las condensaciones del vítreo, que proyectan sombras sobre la retina, son percibidas por el paciente como «moscas volantes».

La retina es el lugar donde se produce la conversión fotoquímica de la luz en energía eléctrica. Las células ganglionares y sus axones de la porción interna de la retina confluyen en el disco óptico (papila) para formar el nervio óptico. Solo la mitad interna de la retina está irrigada por los vasos intrarretinianos, que se ven mediante oftalmoscopia. La mitad externa de la retina está irrigada por capilares coroideos de gran calibre (la capa coriocapilar). El epitelio pigmentario de la retina situado entre la capa coriocapilar y los segmentos externos de los fotorreceptores se encarga del soporte bioquímico extenso y controla la dispersión luminosa. La densidad de las células fotorreceptoras (bastones y conos) varía en las distintas partes de la retina. Solo un área de 500 µm de la retina posterior, la mácula central (alrededor del 3-5% de toda la retina), tiene la densidad suficiente de células fotorreceptoras, principalmente conos, para permitir resolver imágenes con una definición de 20/20. El resto de la retina tiene una resolución de imagen muy inferior, debido a la menor densidad de células fotorreceptoras. La barrera hematorretiniana, que protege la integridad bioquímica de la retina, está compuesta por uniones anatómicas entre las células contiguas del epitelio pigmentario retiniano, así como por uniones entre las células endoteliales vasculares de la circulación retiniana. La retina se mantiene aplicada por la acción de fuerzas fisiológicas que pueden verse afectadas por la presencia de agujeros retinianos (desprendimiento de retina regmatógeno) o por acumulación de líquido en el espacio subretiniano sin un agujero retiniano (desprendimiento de retina no regmatógeno).

El nervio óptico está compuesto por alrededor de 1 millón de axones de las células ganglionares de la retina. Los axones están separados en haces por tabiques de piamadre que a su vez están rodeados de una capa de aracnoides. La duramadre se continúa con la porción posterior de la esclerótica y el periostio del conducto óptico. El nervio óptico está irrigado por los vasos delicados que se extienden desde la duramadre a través de la aracnoides y hasta los tabiques de piamadre. La arteria central de la retina se sitúa en la zona axial del nervio óptico cerca del ojo, pero no irriga al propio nervio óptico. Los axones del nervio óptico atraviesan un tamiz de colágeno en el plano de la parte posterior de la esclerótica, la lámina cribosa. La coroides es la porción de la úvea externa a la retina, y está compuesta por vasos sanguíneos de diferentes calibres que irrigan en última instancia la coriocapilar.

La esclerótica está compuesta por colágeno denso, relativamente desorganizado. Es opaca debido a la estructura no homogénea del colágeno y al grado de hidratación respecto a la córnea. Hay múltiples orificios esclerales para el paso de las arterias, venas y nervios, tanto a nivel posterior como anterior.

La órbita está formada por los huesos del esqueleto facial. Existen suturas entre los huesos principales en los cuadrantes superiores nasal y temporal. Múltiples vasos y nervios atraviesan la delgada lámina ósea etmoidal desde el tejido de los senos paranasales a nivel medial. El suelo de la órbita, formado por una capa relativamente fina de tejido óseo por encima del seno maxilar, puede romperse si aumenta la presión intraorbitaria o a consecuencia de un traumatismo contuso en el borde orbitario inferior.

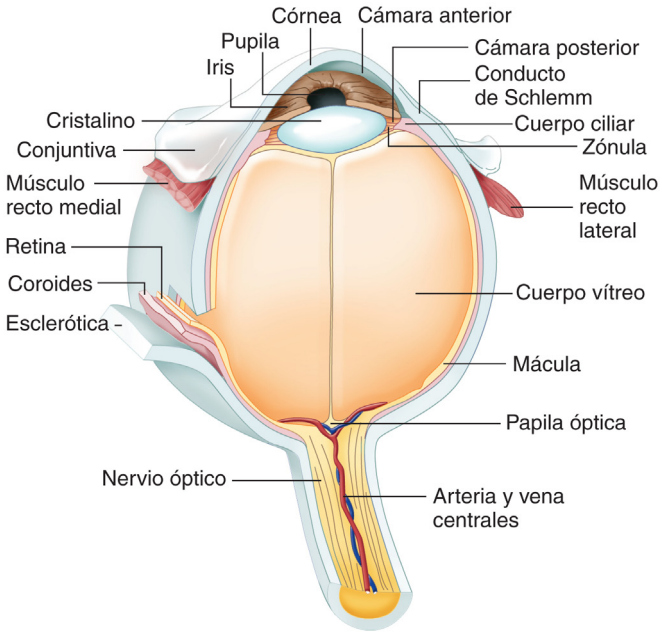

FIGURA 391-1. Anatomía del ojo.

El conducto nasolagrimal viaja a través de una porción del hueso lagrimal. El nervio óptico está protegido por ciertas partes del hueso esfenoides. Los principales nervios craneales pasan a través de la hendidura orbitaria superior adyacente, que también forma parte del hueso esfenoides. No hay tejido linfoide normal en la órbita, salvo en la glándula lagrimal. Los músculos rectos pueden estar engrosados por inflamación en la oftalmopatía tiroidea, pero la inserción tendinosa en la esclerótica no se inflama en las fases iniciales de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los pacientes pueden referir síntomas de disminución de la visión, dolor ocular, enrojecimiento o dolor periocular. Las causas pueden ser principalmente oftálmicas (p. ej., cataratas) o sistémicas (p. ej., la retinopatía diabética). Se debe realizar una exploración oftalmológica completa para evaluar posibles anomalías asintomáticas locales (p. ej., melanoma coroideo) o sistémicas (p. ej., retinopatía hipertensiva) en los pacientes con una agudeza normal y sin síntomas subjetivos.

Evaluación funcional

La medida más objetiva y habitual de la función ocular es la determinación de la agudeza mediante optotipos, de modo que la visión normal (tabla 391-1) se define como la capacidad de ver a 6 m (20 pies) lo que una persona sana ve a dicha distancia, conocida como visión 20/20 (e-fig. 391-1). Una visión peor de 20/20 puede deberse a anomalías en cualquier punto desde la película lagrimal a la corteza visual del lóbulo occipital (v. fig. 391-1). Sin embargo, la visión normal incluye también otras funciones, tales como la percepción del color, el movimiento, el contraste, el brillo, el campo y la profundidad, para las que existe una mayor variación entre los individuos. Casi todas las personas pueden alcanzar una agudeza visual normal, ya sea de forma natural o con la corrección del error refractivo. Aunque existen tratamientos eficaces para los defectos de refracción, la catarata, el glaucoma y otras enfermedades oculares, no se ha demostrado que los exámenes sistemáticos para detectar alteraciones de la agudeza visual se asocien a mejores resultados visuales o clínicos.[A1]

La corrección de la visión se basa en la refracción de la luz (fig. 391-2). La dioptría (D) es la unidad de medida de la capacidad de un sistema óptico para refractar (curvar) la luz. El ojo humano normal tiene una potencia refractiva de aproximadamente 60 D, proporcionada por la córnea y el cristalino. Esta potencia refractiva es necesaria para enfocar la luz en la zona central de la retina o mácula. Si el ojo es demasiado corto, la luz se enfoca por detrás de él (hipermetropía). Si el ojo es demasiado largo, la luz se enfocará en la cavidad vítrea delante de la retina (miopía). En condiciones normales, una persona puede controlar involuntariamente el cristalino, alternando entre las tareas de cerca y de lejos. Durante la cuarta y la quinta décadas de vida, el cristalino se vuelve menos flexible y el ojo pierde la capacidad de alterar su forma (presbicia). La refracción es el método para determinar la cantidad de corrección óptica (potencia de las lentes) necesaria para establecer una visión de 20/20.

La exploración de la respuesta pupilar evalúa si la función neuronal está intacta (v. figs. 392-2 y 392-4). La campimetría por confrontación (v. fig. 392-1) se debe realizar en cada ojo para detectar defectos evidentes en los cuadrantes. La motilidad extraocular se debe evaluar para descartar la presencia de anomalías de los nervios o musculares. Las láminas de examen de la visión cromática pueden ser un indicador sensible de la función del nervio óptico y detectar variantes genéticas que dan lugar a deficiencias en la visión de los colores.

TABLA 391-1 AGUDEZA VISUAL REQUERIDA PARA LAS TAREAS DE LA VIDA DIARIA

20/20	Visión fisiológica
20/30-20/100	Permiso de conducir, variable según los países
20/50	Leer un periódico
20/70	Lectura de publicaciones con letras grandes
20/100	Escribir un cheque
20/200	Nivel legal de ceguera
20/400	Distinguir un billete

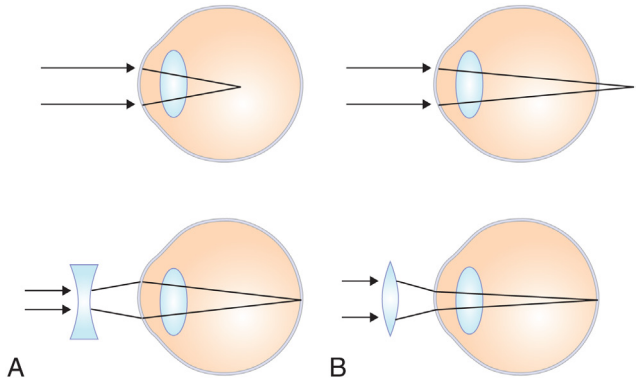

FIGURA 391-2. Miopía/hipermetropía. A. En el ojo miope, los rayos paralelos de luz se enfocan por delante de la retina. Se puede utilizar una lente divergente para compensar la discordancia entre la potencia refractiva y la longitud axial. **B.** El ojo hipermétrope requiere la potencia adicional de una lente convergente para enfocar las imágenes en la retina.

La evaluación diagnóstica durante una exploración ocular de rutina también incluye la exploración externa de los párpados y anejos, la tonometría por aplanamiento para determinar la presión intraocular, la biomicroscopia (exploración con lámpara de hendidura) del segmento anterior y la exploración oftalmoscópica del fondo de ojo (la retina y estructuras asociadas). Otras pruebas son la exoftalmometría (medición de la proptosis), el campo visual y pruebas electrofisiológicas, así como estudios de imagen (angiografía con fluoresceína, sobre todo en pacientes diabéticos; tomografía de coherencia óptica [OCT], para evaluar la enfermedad de la retina y el daño glaucomatoso) y la topografía corneal.

La conjuntiva, la córnea, el cristalino y la cámara anterior se evalúan utilizando un biomicroscopio con lámpara de hendidura, que se compone de un microscopio binocular con aumento variable (×40 y ×80) y una fuente de luz ajustable. Puede detectarse un aumento de la concentración de proteínas en la cámara anterior debido al efecto Tyndall (halo), que indica una incompetencia vascular asociada a inflamación o isquemia. La lámpara de hendidura ofrece una resolución que permite incluso visualizar las células inflamatorias individuales. Se puede utilizar un filtro azul cobalto para detectar la fluoresceína que se acumula en las regiones con epitelio patológico (dendrita de la queratitis por herpes simple o abrasión corneal). La lámpara de hendidura se utiliza para explorar el cristalino con el fin de determinar la profundidad de la cámara anterior y el grado de opacificación de una catarata. Mediante el uso de un filtro verde con la lente de 90 D, pueden verse los vasos de la retina y las anomalías vasculares retinianas tales como microaneurismas.

AFECCIONES CLÍNICAS COMUNES

ANOMALÍAS VISUALES CRÓNICAS

MIOPÍA

La miopía (v. fig. 391-2) suele descubrirse durante la infancia, cuando los niños no pueden realizar tareas que implican la visión lejana en el colegio (lectura de la pizarra) o durante el cribado en la edad escolar. La miopía suele progresar hasta los 20-25 años. La miopía rápidamente progresiva en cualquier momento después de los 25 años requiere una evaluación para descartar diabetes mellitus (cambios metabólicos reversibles en el cristalino), traumatismos (desarrollo de una catarata) o el uso de corticoides (desarrollo de una catarata). Las formas de miopía no patológicas normalmente se corrigen por completo con gafas o lentes de contacto, y pueden corregirse hasta una agudeza visual de 20/40 o mejor en el 95% o más de los pacientes mediante diversas técnicas de queratomileusis *in situ* con láser (LASIK).[A2] Las complicaciones de la cirugía LASIK consisten en síntomas de deslumbramiento, ojo seco e hipocorrección o hipercorrección.[1] Rara

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

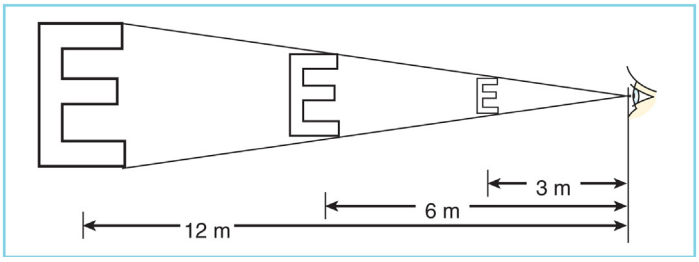

E-FIGURA 391-1. Agudeza visual de Snellen. La prueba más frecuente para medir la agudeza visual describe la capacidad del ojo para resolver imágenes lineales a una distancia de prueba de 6 m, aproximándose al infinito (rayos paralelos de luz). Una E 20/20 subtiende un arco de 5 min a una distancia de 6 m, y cada segmento de la E subtiende un arco de 1 min. Las letras más grandes (p. ej., 20/30, 20/40) se determinan por la distancia a la que subtienden un ángulo de 5 min. Por tanto, si una E que subtiende un ángulo de 5 min a 12 m se ve claramente a 6 m, indica una agudeza visual de 20/40.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

vez pueden producirse complicaciones graves como crecimiento epitelial, queratitis laminar difusa y desplazamiento del colgajo.

La miopía patológica es, en parte, una enfermedad hereditaria que causa un debilitamiento progresivo de la zona posterior de la esclerótica y el consiguiente aumento de la longitud axial del ojo. Aparecen áreas localizadas de deformación donde hay un incremento abrupto del radio de curvatura posterior del ojo (estafiloma posterior). La longitud axial de un ojo normal está típicamente entre 20 y 24 mm, mientras que puede superar los 25 mm en la miopía patológica e incluso alcanzar los 40 mm en casos graves. Las fuerzas físicas anormales en la miopía patológica pueden dar lugar a la formación de agujeros retinianos, desprendimiento de retina, neovascularización coroidea o hemorragia intraocular. Puede haber enfermedades sistémicas asociadas, como el síndrome de Cornelia de Lange, el síndrome de Stickler o el síndrome de Marfan. Es importante revisar a estos pacientes para identificar complicaciones tratables, como los agujeros y el desprendimiento de retina. La miopía patológica se trata paliativamente con gafas o lentes de contacto. Los procedimientos refractivos son menos satisfactorios en la miopía patológica, debido a la gravedad de los errores de refracción y la presencia de anomalías del segmento posterior. Puede que se precisen procedimientos quirúrgicos y láser para tratar las lesiones de la retina y la coroides.

HIPERMETROPÍA

En la hipermetropía (v. fig. 391-2), a diferencia de la miopía, el ojo tiende a tener una longitud axial más corta que la media. Las longitudes axiales cortas se asocian con los glaucomas de ángulo estrecho y por cierre angular. Los mecanismos compensatorios del cristalino pueden corregir funcionalmente pequeños grados de hipermetropía hasta los 40 años de edad, cuando el cristalino pierde su flexibilidad. El primer par de gafas puede tener que corregir la visión tanto para tareas lejanas como de cerca (bifocales). Los procedimientos quirúrgicos refractivos pueden corregir hasta 5 D de hipermetropía.

PRESBICIA

La presbicia aparece típicamente entre la cuarta y sexta décadas de la vida y se manifiesta con una disminución progresiva de la capacidad de enfocar con nitidez los objetos cercanos. Se debe a que el cristalino va perdiendo su flexibilidad, lo que impide que los rayos de luz procedentes de objetos próximos puedan enfocarse en la retina. El cristalino está suspendido de unas fibras (zónula) ancladas en el cuerpo ciliar. En la juventud, la musculatura ciliar, al actuar sobre la zónula, modifica la forma del cristalino para aumentar su potencia de enfoque cercano. Al irse endureciendo el cristalino, se presenta la presbicia con síntomas como dificultad para leer la letra pequeña, fatiga visual, cefalea e incapacidad de leer a menos que se aleje el texto. Se trata habitualmente con gafas, como bifocales, que amplían la imagen para compensar la pérdida de capacidad de enfoque del ojo.

ASTIGMATISMO

El astigmatismo deriva de cambios del radio de curvatura de la córnea y el cristalino. Los síntomas son principalmente visión poco nítida con «borrosidad» y dificultad para ver los detalles finos. El astigmatismo regular no es un estado patológico, sino una variante anatómica; la mayoría de las personas tienen cierto grado de astigmatismo regular que puede corregirse con gafas o lentes de contacto. El astigmatismo irregular suele deberse a alteraciones corneales (como cicatrización por infecciones o traumatismos) o del tejido adyacente a la córnea (como un terigión o tumor límbico que induzca cambios en la curvatura corneal). Algunos tipos de astigmatismo regular pueden corregirse mediante una ablación corneal con láser, pero el astigmatismo irregular a menudo requiere una corrección con lentes de contacto rígidas.

QUERATOCONO

El queratocono es un adelgazamiento adquirido de la córnea que induce una deformidad de la superficie corneal y astigmatismo irregular; su etiología es controvertida, pero probablemente sea en parte genética. El frotamiento crónico de los ojos se ha asociado a enfermedad progresiva. Suele comenzar en la adolescencia, con un proceso que a menudo dura entre 5 y 10 años. La prevalencia en EE. UU. es de aproximadamente 55 casos por cada 100.000, pero esta cifra puede subestimar los casos subclínicos. La topografía de la superficie corneal permite un diagnóstico más temprano y preciso.

Los pacientes con queratocono típicamente notan un empeoramiento progresivo de visión, a veces acusado. La enfermedad suele ser bilateral, pero asimétrica. Los grados leves de queratocono precoz pueden corregirse con gafas o lentes de contacto. Es un trastorno típicamente progresivo, pero el entrecruzamiento del colágeno corneal puede detener su avance en casos incipientes o moderados y obtener una mejoría mantenida la visión. Para los casos graves con cicatrización corneal significativa e intolerancia a las lentes de contacto, el tratamiento suele requerir un trasplante (injerto) corneal.

ESTRABISMO

El control de la orientación binocular simultánea para asegurar que los ejes visuales de ambos ojos están alineados no se completa hasta 6-12 meses después del nacimiento. Las desalineaciones de los dos ojos (estrabismo) pueden deberse a anomalías en los núcleos oculomotores centrales del cerebro, al mal funcionamiento de uno o varios nervios oculomotores, o a anomalías intrínsecas de los músculos rectos u oblicuos (v. fig. 392-6). Si los ojos no se estimulan simultáneamente con imágenes del mismo grado de claridad o complejidad, existe el riesgo de que solo un ojo desarrolle una visión normal (ambliopía). En la mayoría de los casos, solo se afecta la visión central, con lo que probablemente la visión periférica en ambos ojos sea normal. La ambliopía puede deteriorar la visión binocular, con una pérdida en la percepción de profundidad que puede hacerse permanente si no se restaura el alineamiento ocular normal.

La ambliopía puede deberse también a una diferencia marcada de error de refracción entre ambos ojos (ambliopía anisométropa), a cataratas congénitas o a ptosis palpebral (ambliopía por privación). La ptosis puede ser neurógena o mecánica (p. ej., hemangioma palpebral congénito). Para evitar la ambliopía, es fundamental remitir a los niños a un oftalmólogo en cuanto se detecte el estrabismo.

Las opciones terapéuticas incluyen la oclusión o el colirio de atropina (al 1%, típicamente una vez al día, aunque puede ser eficaz con una pauta de tan solo dos veces a la semana) para penalizar al ojo con mejor visión, reforzando así al ojo ambliope. Se ha demostrado que ambos tratamientos tienen la misma eficacia para obtener una buena visión si se trata a los pacientes antes de los 7 años. El resultado del tratamiento es más favorable si se detecta la ambliopía antes de los 2 o 3 años, pero en ocasiones puede tener éxito en la adolescencia según la gravedad del caso. El éxito terapéutico depende directamente del cumplimiento y el momento del diagnóstico.

La esotropía es una desviación de un ojo hacia dentro («ojos cruzados»). Aunque la esotropía intermitente puede ser un hallazgo normal en lactantes, debe haber desaparecido antes de los 6 meses de vida. El retraso de la maduración de la cara (puente nasal poco desarrollado) puede dar un aspecto de esotropía, a pesar de que los ejes visuales estén correctamente alineados. En el estrabismo verdadero, el reflejo luminoso corneal estará en el centro de una córnea y descentrado en la otra.

La exotropía es la desviación de un ojo hacia fuera. La exotropía suele ser intermitente y es menos probable que cause ambliopía en comparación con la esotropía. Como la esotropía, la exotropía intermitente también puede ser un hallazgo durante el desarrollo normal de un lactante.

En algunos casos, la esotropía o exotropía pueden tratarse con una adecuada corrección del defecto de refracción con gafas (en ocasiones bifocales). Es muy importante saber que el estrabismo puede ser el signo de presentación de una pérdida de visión debida a otras causas (como un retinoblastoma). Puede ser necesaria la cirugía sobre los músculos extraoculares para restaurar el alineamiento de los ojos.

DIPLOPÍA (VISIÓN DOBLE)

La aparición de una diplopía aguda es un signo ominoso que sugiere una parálisis de un par craneal (es decir, III, IV o VI) o bien patología de la órbita (cap. 392). La diplopía de cualquier origen suele ser un síntoma mal tolerado, que a menudo es peor en las desviaciones verticales que en las horizontales.

CAMBIOS DE LA VISIÓN DEL COLOR

La mayoría de los casos de ceguera congénita para el color están determinados genéticamente y pasan desapercibidos durante muchos años. La deficiencia adquirida de visión cromática a cualquier edad puede deberse a una catarata o a una enfermedad del nervio óptico.

ALTERACIONES VISUALES

Si solo un ojo presenta alteraciones visuales, lo más probable es que el problema (p. ej., un desprendimiento de retina o catarata) esté en ese ojo. Si ambos ojos presentan las alteraciones, el problema suele encontrarse fuera del ojo, como en la hemianopsia homónima (cap. 392). La mejora de la visión de cerca en personas de mediana edad puede ser un signo de cataratas («segunda vista») o de hiperglucemia. La pérdida transitoria total o parcial unilateral o bilateral de la visión puede estar causada por anomalías vasculares en el interior o exterior del ojo (tabla 391-2).

TABLA 391-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA PÉRDIDA SÚBITA DE VISIÓN

UNILATERAL	BILATERAL
Amaurosis fugaz (estenosis de la arteria carótida u oclusión vascular)	Eclampsia
Oclusión de la arteria central de la retina	Infarto vertebrobasilar
Infarto del lóbulo occipital	Traumatismo
Arteritis temporal	
Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica	
Hemorragia	
Prerretiniana (altitud elevada, Valsalva)	
Alteraciones del vítreo	
Alteraciones del humor acuoso (hipema)	
Traumatismo	

ANOMALÍAS OCULARES AGUDAS

DOLOR

El dolor ocular más intenso (tabla 391-3), que suele asociarse con un ojo rojo, se debe a un glaucoma agudo de ángulo cerrado. El dolor agudo e intermitente suele estar causado por anomalías en la superficie ocular (p. ej., cuerpo extraño corneal). El dolor urente que se resuelve con el parpadeo suele relacionarse con anomalías de la película lagrimal (ojo seco). El dolor profundo y penetrante se asocia en la mayoría de los casos con una anomalía ocular (p. ej., uveítis).

OJO ROJO

Un ojo rojo o inflamado puede deberse a conjuntivitis (alérgica, inflamatoria o infecciosa), iritis (uveítis anterior), glaucoma agudo, traumatismo ocular o infección (tabla 391-4).[2] Todas estas causas suelen ser dolorosas en grados variables.

DISTORSIÓN DE LA VISIÓN

La distorsión de la visión (metamorfopsia), que es la percepción de que las líneas rectas están distorsionadas o arqueadas, se debe a una disfunción macular. Las causas pueden ser la acumulación de líquido debajo de la retina, una degeneración macular, que tiende a elevar la retina, y una membrana epirretiniana, que tiende a contraer la retina.

CEGUERA NOCTURNA

La retinosis pigmentaria, la deficiencia de vitamina A, y los medicamentos sistémicos, como las fenotiacinas, pueden causar ceguera nocturna verdadera, a causa de la cual los pacientes tienen dificultad para ver las estrellas en el cielo en una noche clara y pueden ser incapaces de caminar sin ayuda en un ambiente oscuro. Los pacientes con cataratas pueden tener dificultades para conducir de noche debido a deslumbramiento y distorsión visual excesivos. Se ha demostrado que el tratamiento genético con vectores del tipo adenovirus que portan el gen *RPE65* incrementa la sensibilidad retiniana y mejora la visión nocturna en los pacientes con retinosis pigmentaria.

SENSACIÓN DE LUCES DESTELLANTES

La aparición repentina de destellos (fotopsia) en el campo visual periférico sugiere tracción del vítreo sobre la retina periférica, a veces con un desgarro retiniano como consecuencia. Los destellos, que pueden ser más pronunciados en la oscuridad y con los movimientos rápidos de los ojos, pueden asociarse con la aparición repentina de moscas volantes, lo que puede indicar la presencia de detritos o sangre en la cavidad vítrea. Debido a que un desgarro en la retina puede causar un desprendimiento de la misma, es obligatorio consultar de urgencia con un oftalmólogo.

TABLA 391-3 CAUSAS DE DOLOR OCULAR

Abrasión corneal	Glaucoma
Blefaritis	Iritis
Bloqueo del conducto lagrimal	Neuritis óptica
Chalazión	Ojo seco
Conjuntivitis	Orzuelo
Cuerpo extraño	Queratocono
Ectropión	Traumatismo
Entropión	Uveítis
Escleritis	

Una luz centelleante con una migraña (cap. 367) se describe como la observación de destellos o luces zigzagueantes que pasan a través del campo visual durante unos minutos o hasta durante media hora. A veces se asocia con la pérdida transitoria del campo visual. No hay cefalea en todos los casos.

MOSCAS VOLANTES

Las moscas volantes, que se deben a pequeños agregados u opacidades presentes en la cavidad vítrea, aparecen por el envejecimiento normal del vítreo. El inicio agudo de moscas volantes en el vítreo puede asociarse a uveítis o a una hemorragia vítrea aguda por diabetes o por oclusiones vasculares. Sin embargo, la aparición repentina de moscas volantes, sobre todo si se asocia con destellos luminosos, puede indicar un desprendimiento posterior del vítreo y/o un desgarro de la retina con un desprendimiento de retina inminente. Es esencial remitir al paciente de urgencia a un oftalmólogo.

FOTOFOBIA

La fotofobia, sobre todo si se asocia con dolor ocular, enrojecimiento y disminución de la visión, es un síntoma de inflamación intraocular (uveítis) por traumatismo o por otras causas. La fotofobia es también típica de la migraña aguda y la irritación meníngea. Es prudente remitir al paciente de urgencia a un oftalmólogo.

HALOS ALREDEDOR DE LAS LUCES

Los pacientes con cataratas suelen ver halos alrededor de las luces, sobre todo al conducir de noche. La disminución episódica de la visión, el enrojecimiento y la observación de halos alrededor de las luces pueden ser síntomas de un cuadro inminente de glaucoma de ángulo cerrado causados por el edema corneal y la consiguiente pérdida de transparencia de la córnea asociados al aumento de la presión intraocular. Los halos también pueden aparecer como complicación de la cirugía refractiva.

SENSACIÓN DE CUERPO EXTRAÑO

La sensación de cuerpo extraño aparece normalmente en trastornos de la superficie ocular, como el síndrome de ojo seco (v. más adelante). El entropión (fig. 391-3) o la mala orientación de las pestañas (triquiasis) también pueden causar una sensación de cuerpo extraño. La mayoría de las abrasiones corneales causan dolor intenso, pero las abrasiones corneales leves pueden asociarse a una sensación de cuerpo extraño en lugar de al dolor intenso. Una quemadura por arco de soldadura provoca una queratopatía corneal punteada, y la sensación de cuerpo extraño puede ser un síntoma prominente. También puede existir un verdadero cuerpo extraño conjuntival o corneal.

LAGRIMEO EXCESIVO (EPÍFORA)

El lagrimeo puede ocurrir por producción excesiva de lágrimas o por problemas para su drenaje. Cualquier anomalía de la laxitud, posición o cierre de los párpados superior o inferior puede afectar al sistema de bombeo lagrimal. La causa más común de epífora es una irritación crónica o aguda que deriva en la sobreproducción refleja de lágrimas por sequedad ocular (síndrome del ojo seco). Los irritantes de la superficie ocular, por ejemplo, cuando las pestañas triquiásicas rozan la córnea, también pueden estimular una producción de lágrimas excesiva. La obstrucción del sistema de drenaje nasolagrimal por la edad, inflamaciones, infecciones, traumatismos o neoplasias puede impedir un drenaje correcto de la lágrima. El tratamiento depende de la causa subyacente.

FASCICULACIONES PALPEBRALES

Cualquier irritación de la conjuntiva o de la córnea puede causar una fasciculación de los párpados. Las fasciculaciones ocasionales de los párpados se suelen asociar con el

TABLA 391-4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS CAUSAS COMUNES DE INFLAMACIÓN OCULAR*

CARACTERÍSTICA	CONJUNTIVITIS AGUDA	IRITIS AGUDA†	GLAUCOMA AGUDO‡	TRAUMATISMO O INFECCIÓN OCULAR
Incidencia	Muy frecuente	Frecuente	Infrecuente	Frecuente
Secreción	Moderada a abundante	Nula	Nula	Acuosa o purulenta
Visión	Sin efectos sobre la visión	Ligeramente borrosa	Muy borrosa	Por lo general borrosa
Dolor	Sin dolor	Moderado	Intenso	Moderado o intenso
Inyección conjuntival	Difusa: más hacia los fondos de saco	Sobre todo pericorneal	Sobre todo pericorneal	Sobre todo pericorneal
Córnea	Transparente	Por lo general transparente	Turbia	Variación de la transparencia relacionada con la causa
Tamaño pupilar	Normal	Normal o pequeña	Moderadamente dilatada y fija	Normal o pequeña
Respuesta pupilar a la luz	Normal	Normal o reducida	Nula	Normal
Presión intraocular	Normal	Variable	Elevadas	Normal
Frotis	Microorganismos causales	Sin microorganismos	Sin microorganismos	Solo se observan microorganismos en las úlceras corneales relacionadas con infección

*Causas menos frecuentes de ojos rojos son endoftalmitis, cuerpo extraño, epiescleritis y escleritis.
†Uveítis anterior aguda.
‡Glaucoma de ángulo cerrado.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

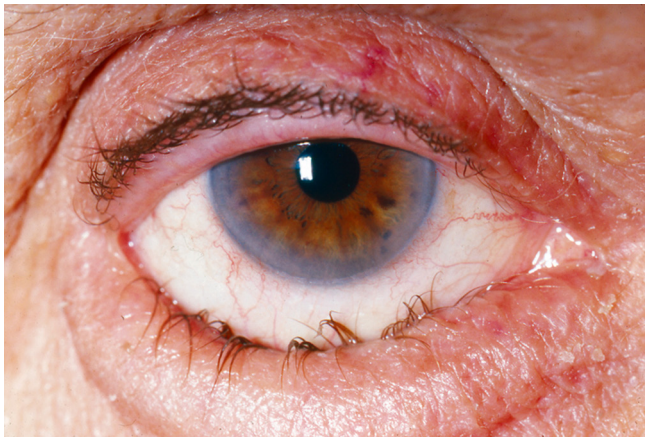

FIGURA 391-3. Entropión involutivo del párpado inferior con triquiasis. (Tomado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

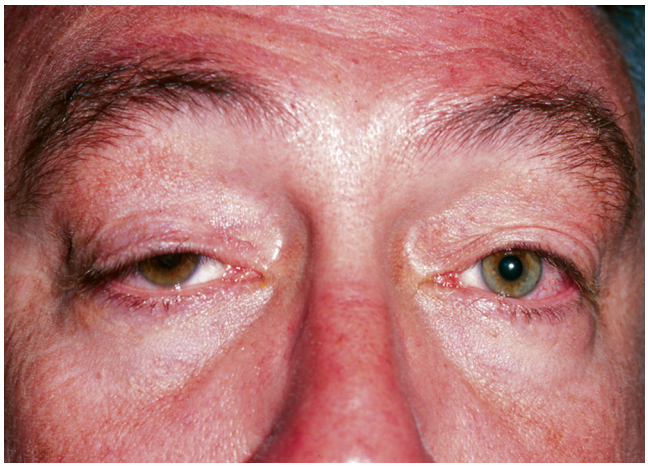

FIGURA 391-4. Ptosis del párpado superior. (Tomado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)



FIGURA 391-5. Enfermedad ocular tiroidea (Graves) con el exoftalmos y la retracción palpebral característicos.

TABLA 391-5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA LEUCOCORIA

Retinoblastoma
Catarata
Persistencia de vítreo primario hiperplásico
Retinopatía de la prematuridad (fibroplasia retrolenticular)
Enfermedad de Coats (telangiectasia retiniana)
Desprendimiento de retina
Toxocariasis
Vitreorretinopatía exudativa familiar

estrés o la estimulación adrenérgica. El blefaroespasmo esencial benigno es un espasmo intenso de los párpados que causa alteraciones funcionales. La esclerosis múltiple (cap. 380) también puede causar un espasmo palpebral.

CONJUNTIVITIS

Cualquier inflamación ocular, incluidas las úlceras corneales, el glaucoma de ángulo cerrado, la endoftalmitis y la uveítis pueden estar asociadas a una hiperemia conjuntival secundaria. La conjuntivitis suele afectar toda la conjuntiva y se asocia a secreción, y puede cursar con o sin dolor (v. tabla 391-4).

PTOSIS (PÁRPADO CAÍDO)

La ptosis (fig. 391-4) se produce habitualmente por una degeneración, e incluso desinserción, senil del músculo elevador del párpado superior. Sin embargo, también puede deberse a parálisis del III par craneal, síndrome de Horner, miastenia grave (cap. 390) u otros trastornos neurológicos. La parálisis del III par suele asociarse a diplopía y midriasis. El síndrome de Horner (v. fig. 392-5) cursa también con miosis y anhidrosis homolateral. En la miastenia grave (cap. 390), suele haber o pueden inducirse otras manifestaciones típicas de debilidad muscular y fatigabilidad. Entre las causas no neurológicas de ptosis estaría la dehiscencia senil del músculo elevador del párpado.

PROPTOSIS (EXOFTALMOS)

La proptosis (ojo saltón) puede ser una manifestación de la oftalmopatía tiroidea, que a su vez se asocia a trastornos de la tiroides, principalmente la enfermedad de Graves (cap. 207). En estos casos, la proptosis puede ser subaguda y asimétrica. Cualquier inflamación, infección o neoplasia de la órbita puede causar proptosis unilateral, que se presentará en general de modo agudo si el origen es inflamatorio o infeccioso. Todos los trastornos de la órbita pueden afectar a los pares craneales orbitarios, con diplopía o neuropatía óptica asociadas. La celulitis (infección) orbitaria suele ir acompañada de enrojecimiento ocular intenso, dolor, sinusitis y leucocitosis (fig. 391-5). La inflamación orbitaria idiopática puede causar proptosis aguda, generalmente unilateral, con dolor intenso, en especial con los movimientos oculares, y a menudo con disminución de la visión. Un tumor del nervio óptico provoca proptosis crónica unilateral asociada a pérdida del campo visual de inicio lento. La celulitis orbitaria puede asociarse a proptosis unilateral, enrojecimiento intenso y a dolor moderado-grave, en general con sinusitis y leucocitosis.

MIOSIS

Una miosis unilateral se detecta mejor en condiciones de oscuridad. Las posibles causas son el síndrome de Horner (asociado a ptosis homolateral), las pupilas pequeñas bilaterales y poco reactivas a la luz de la sífilis terciaria (pupilas de Argyll Robertson, que mantienen la acomodación con constricción normal a un objeto cercano), los colirios mióticos (p. ej., pilocarpina), la iritis traumática, la uveítis y los opiáceos.

MIDRIASIS PUPILAR

Cualquier agente α-adrenérgico o anticolinérgico aplicado en el ojo puede causar una pupila de gran tamaño. En los traumatismos oculares, el músculo esfínter del iris puede lesionarse y dar lugar a una pupila anormalmente grande. Los desgarros del esfínter del iris a veces se pueden observar en la exploración con lámpara de hendidura. La parálisis del III par craneal puede causar una midriasis asociada a ptosis y disminución de la elevación, la depresión y la aducción del ojo. La pupila de Adie (v. fig. 392-3) es una pupila grande idiopática unilateral, que es hipersensible a la estimulación colinérgica débil. La cirugía ocular reciente con dilatación farmacológica, la uveítis, un ataque de glaucoma por cierre angular agudo y la iritis traumática pueden causar también midriasis.

LEUCOCORIA

La leucocoria (pupila blanca) en un niño pequeño tiene una importancia vital, porque puede ser un signo de retinoblastoma. Algunas de las enfermedades más comunes distintas al retinoblastoma que presentan leucocoria (tabla 391-5) son las cataratas, el desprendimiento de retina, la vasculatura fetal persistente (una anomalía del desarrollo del vítreo que causa fibrosis intraocular y desprendimiento de retina), la enfermedad de Coats (una malformación vascular del desarrollo de la retina que provoca des-

prendimiento de retina exudativo) y la toxocariasis ocular (una infección parasitaria intraocular por nematodos, que causa cicatrices intraoculares y desprendimiento de retina).

ANOMALÍAS PALPEBRALES

ECTROPIÓN Y ENTROPIÓN

El ectropión es una eversión del borde palpebral, típicamente del párpado inferior (fig. 391-6), con exposición de la superficie interna del párpado. Las posibles causas incluyen el envejecimiento, la cicatrización, los tumores del párpado y la parálisis del VII par craneal (parálisis de Bell). Los síntomas suelen deberse a exposición corneal y sequedad, como escozor, picor, lagrimeo y sensación de cuerpo extraño. El tratamiento es quirúrgico, aunque los síntomas leves pueden manejarse de modo conservador con lubricación.

El entropión o inversión del párpado (v. fig. 391-3) suele relacionarse con el envejecimiento y se asocia a irritación, escozor y sensación de cuerpo extraño por contacto de las pestañas sobre la córnea. Si da lugar a triquiasis, en la que las pestañas rozan o ulceran la córnea, estas pueden eliminarse con pinzas o cirugía para corregir la posición anómala del párpado. Puede inyectarse toxina botulínica en el músculo orbicular para corregir temporalmente el entropión.

CHALAZIÓN

El chalazión (fig. 391-7) es una inflamación lipogranulomatosa localizada debido a una glándula sebácea (de Meibomio) ocluida. El material sebáceo retenido, rico en lípidos, actúa como un material extraño que estimula una reacción inflamatoria lipogranulomatosa de cuerpo extraño. Se forma un nódulo indoloro o ligeramente sensible al tacto, no móvil, bajo la piel del párpado. La mayoría de las lesiones se resuelven en días o semanas con compresas tibias o sin tratamiento específico. Si el chalazión persiste, puede drenarse quirúrgicamente. Algunos individuos sufren chalaziones recurrentes. Un chalazión que recidiva en el mismo punto puede deberse a un carcinoma subyacente.

ORZUELO

Un orzuelo (fig. 391-8) es un absceso doloroso en un folículo piloso o de una pestaña, o bien en una glándula sebácea. Los orzuelos suelen ser infecciones autolimitadas que responden a las compresas calientes y antibióticos tópicos (p. ej., pomada de bacitracina o de eritromicina, o colirio de moxifloxacino o gatifloxacino). Si los síntomas no mejoran en 48 h, un oftalmólogo puede tratarlo mediante incisión y drenaje.

BLEFARITIS

La blefaritis (fig. 391-9) es una inflamación inespecífica frecuente del borde o la piel palpebral. Suele ser una afección bilateral y simétrica. La rosácea (cap. 406) es la enfermedad cutánea asociada con más frecuencia y *Staphylococcus aureus* es el agente infeccioso más común. Si no se trata, la blefaritis se vuelve crónica y puede causar inflamación corneal y conjuntival (blefaroconjuntivitis). El tratamiento eficaz de los síntomas de blefaritis se basa en la aplicación de paños calientes y en mantener una buena higiene palpebral. Las pomadas oftálmicas antibióticas (p. ej., bacitracina o eritromicina) son más eficaces que los colirios, pero pueden recomendarse con poca frecuencia los antibióticos sistémicos (p. ej., minociclina, 50-100 mg; doxiciclina, 100 mg, una vez al día; tetraciclina, 250 mg dos veces al día; o eritromicina, 250 mg tres veces al día), en particular si hay algún signo de inflamación corneal o conjuntival.

En la blefaritis seborreica, los restos de queratina exfoliada se acumulan a lo largo del borde del párpado, sobre todo en los folículos de las pestañas, e irritan la conjuntiva. El tratamiento de esta afección crónica está dirigido a eliminar mecánicamente los restos de queratina por fricción del párpado y las pestañas a diario con un detergente suave («champú de bebé») en agua caliente aplicado con un paño suave.

NEOPLASIAS PALPEBRALES BENIGNAS

Los acrocordones, también denominados papilomas escamosos, son las lesiones benignas más comunes de la piel de los párpados y la región periocular. Otras lesiones cutáneas

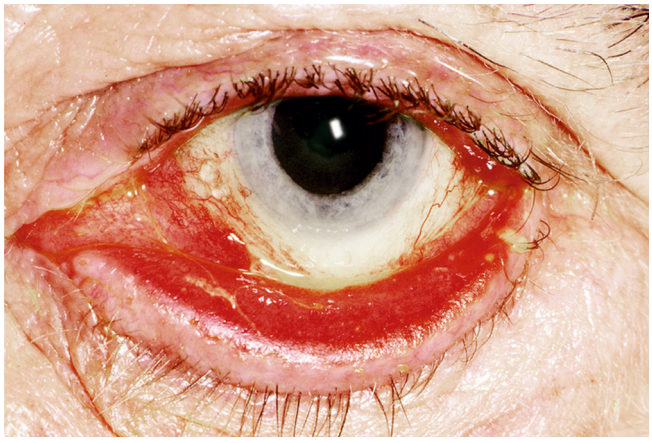

FIGURA 391-6. Ectropión involutivo. (Tomado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

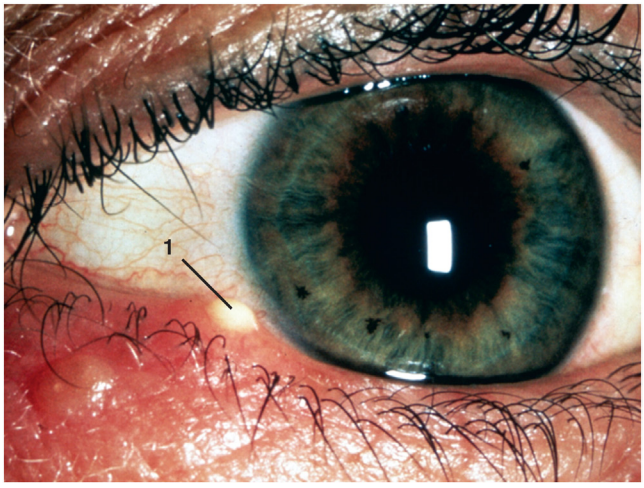

FIGURA 391-8. Orzuelo del párpado inferior (1). (Tomado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)



FIGURA 391-7. Chalazión bilateral en los párpados superiores.

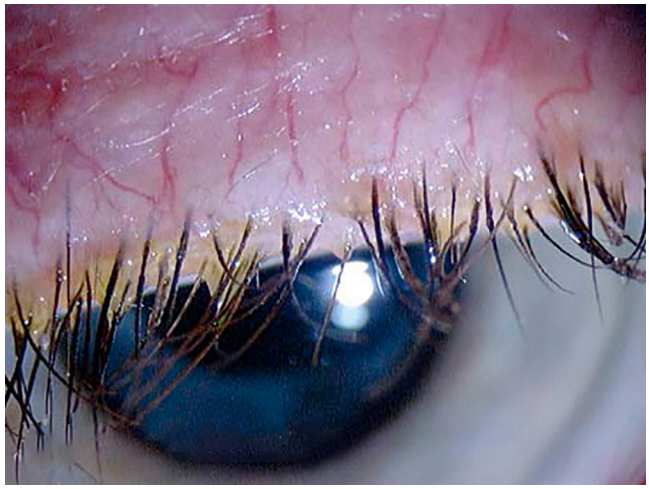

FIGURA 391-9. Blefaritis. Los bordes de los párpados están muy eritematosos y a gran aumento se observan ulceraciones diminutas. (Por cortesía de Edward S. Harkness Eye Institute, Columbia University.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

son la queratitis seborreica, la queratitis actínica, la queratitis folicular invertida, los papilomas y las lesiones benignas de los sistemas ecrino y apocrino. La mayoría de estas lesiones benignas se curan mediante escisión simple.

CARCINOMA SEBÁCEO

El carcinoma sebáceo se origina en las glándulas sebáceas presentes en el tarso (glándulas de Meibomio) o en las asociadas con las pestañas (glándulas de Zeis) y puede causar metástasis diseminadas que culminen en el fallecimiento. El síndrome de Muir-Torre consiste en la asociación de tumores sebáceos con neoplasias malignas viscerales. Excepto por la presencia de blefaritis unilateral crónica, debido a la forma peculiar de propagación de este tumor en el plano del epitelio cutáneo (propagación pagetoide) sin causar la formación de nódulos, aparecen pocos síntomas al principio del curso de la enfermedad. El tumor puede progresar hasta afectar la conjuntiva tarsal, la conjuntiva bulbar e incluso el epitelio corneal. Un signo característico es la pérdida regional de las pestañas. Cuando la masa se engrosa, puede tener el aspecto de un chalazión; los antecedentes de chalaziones múltiples en la misma región del párpado apuntan a la existencia de un carcinoma sebáceo y justifican una biopsia diagnóstica. Es habitual el retraso diagnóstico, porque la lesión a menudo tiene características clínicas poco ostensibles.

El tratamiento consiste en la resección quirúrgica completa. Puede ser útil realizar biopsias en mapa para determinar la extensión de la diseminación tumoral y planificar el tratamiento quirúrgico definitivo. Se ha propuesto el empleo de mitomicina C tópica para tratar la invasión pagetoide de la conjuntiva. La crioterapia también puede usarse como medida coadyuvante de la cirugía para las lesiones del párpado y la conjuntiva. En los casos avanzados, puede ser necesario recurrir a una evisceración (extirpación de los párpados, el globo ocular y el contenido de la órbita). Es esencial solicitar pruebas de imagen para descartar metástasis locales o a distancia.

CARCINOMA BASOCELULAR

El carcinoma basocelular (e-fig. 391-2), que se origina en la capa de células basales del epitelio, es la neoplasia maligna cutánea más frecuente (cap. 188). La lesión, que suele ser asintomática, a menudo aparece como un nódulo sobreelevado y bien delimitado, que puede tener una región central de ulceración y finos vasos cutáneos (telangiectasias). En ocasiones, las lesiones pueden ser más sutiles y presentarse solo con un engrosamiento del borde palpebral, una pérdida o destrucción focal de las pestañas o una leve eversión (ectropión) del párpado. La queratosis seborreica es una lesión cutánea benigna frecuente, que tiende a ser blanda y de aspecto hiperpigmentado, cuyo aspecto clínico se confunde a veces con un carcinoma basocelular (cap. 407); su localización más habitual es el párpado inferior, sobre todo en el cuadrante nasal. El carcinoma basocelular, sobre todo cerca del canto medial, puede extenderse en sentido posterior hacia los tejidos blandos de la órbita. Puede ser necesario realizar pruebas de imagen antes de la escisión quirúrgica de las lesiones cantales mediales para determinar la verdadera extensión del tumor. El carcinoma basocelular se trata mediante escisión quirúrgica, utilizando la técnica de Mohs, con evaluación histológica intraoperatoria para determinar los márgenes adecuados de resección, si es posible.

La metástasis es excepcional. El pronóstico es excelente con una detección precoz y una escisión de la lesión local.

CARCINOMA EPIDERMOIDE PALPEBRAL

El carcinoma epidermoide palpebral, que es mucho menos frecuente que el basocelular, surge del epitelio escamoso de superficie. La exposición a la luz ultravioleta es el principal factor de riesgo. A diferencia del carcinoma basocelular, el carcinoma epidermoide puede metastatizar, en la mayoría de los casos a los ganglios linfáticos regionales. También puede invadir la órbita y el seno cavernoso por diseminación perineural desde lesiones palpebrales no tratadas. El tratamiento consiste en la escisión quirúrgica, a menudo mediante la técnica de cirugía micrográfica de Mohs. Salvo en circunstancias excepcionales, como en pacientes inmunodeprimidos o con xerodermia pigmentaria, el pronóstico es excelente.

ANOMALÍAS DE LA SUPERFICIE OCULAR

SEQUEDAD OCULAR

Incluso unas alteraciones leves de la película lagrimal pueden causar prurito, quemazón, sensación de cuerpo extraño, tirantez y trastornos visuales transitorios.[3] Algunos pacientes están especialmente molestos por la sequedad ocular que causa hiperemia conjuntival sin secreción purulenta. Paradójicamente, la disminución de la producción lagrimal puede dar lugar a irritación y a aumento secundario del lagrimeo (reflujo).

La mayor parte de la producción lagrimal diaria no corresponde a la glándula lagrimal, sino a pequeños grupos de glándulas lagrimales, glándulas mucosas y glándulas sebáceas ubicadas en la conjuntiva, el párpado y los tejidos blandos de la zona orbitaria anterior. Con el tiempo, sobre todo en las mujeres, la producción de la película lagrimal disminuye. Debido a que la producción de dicha película es menor durante el sueño, los pacientes suelen notar los síntomas al despertar, tras lo que se resuelven lentamente durante minutos u horas. Los ambientes de viento y baja humedad, como en los aviones comerciales, pueden exacerbar los síntomas. La reducción de los componentes acuosos de las lágrimas a menudo se asocia con un aumento compensatorio en la producción del componente mucoso, que tiende a causar visión borrosa hasta que el paciente parpadea o utiliza lágrimas artificiales. Estos síntomas son especialmente intensos en personas que padecen enfermedades autoinmunitarias, como artritis reumatoide (cap. 243), síndrome de Sjögren (cap. 247), síndrome de Stevens-Johnson (cap. 407) y penfigoide cicatricial ocular.

El síndrome de ojo seco puede clasificarse etiológicamente como deficiencia de lágrima acuosa o disfunción evaporativa de la lágrima. El ojo seco evaporativo casi siempre se debe a inestabilidad de la película lagrimal como consecuencia de una disfunción de las glándulas de Meibomio (fig. 391-10).

El tratamiento no es definitivo y a menudo no resulta satisfactorio.[4] Ningún medicamento aumenta la producción de lágrimas. Las lágrimas artificiales de baja viscosidad (p. ej., polietilenglicol 400 al 0,4%), que no tienden a enturbiar la visión, pero cuya duración de acción es corta, son las más utilizadas durante las tareas visuales importantes. Las lágrimas de alta viscosidad (p. ej., carboximetilcelulosa sódica) tienen una mayor duración de acción, pero tienden a enturbiar la visión; lo mejor es utilizarlas por la noche para mantener la lubricación de la superficie ocular durante el sueño. Cuando las lágrimas artificiales no controlan los síntomas, la oclusión del conducto nasolagrimal con tapones sintéticos o mediante su oclusión quirúrgica permanente tiende a retener las lágrimas que se producen. Los antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., colirio de ciclosporina al 0,05%, cada 12 h por tiempo indefinido) pueden preservar el tejido glandular susceptible de estar afectado por la inflamación local. Se cree que el lifitegrast, administrado por vía tópica dos veces al día de modo indefinido, también actúa mediante un mecanismo antiinflamatorio que inhibe la activación de las células T. Para los pacientes con enfermedad sistémica asociada con los ojos secos, el tratamiento eficaz de la enfermedad sistémica a veces mejora las anomalías oculares.

PINGUÉCULA Y TERIGIÓN

La pinguécula (fig. 391-11) es un proceso degenerativo de la conjuntiva del limbo (en la unión de la córnea y la esclerótica) y bulbar causado por la lesión debida a la luz ultravioleta en el tejido subepitelial. Es muy común y pocas veces causa síntomas. Si la degeneración de los tejidos de soporte se extiende a la córnea, se convierte en un terigión (fig. 391-12), que puede causar astigmatismo corneal y requiere extirpación quirúrgica. Alrededor del 2-10% de los pacientes con terigión tienen un carcinoma epidermoide, que con frecuencia no se sospecha clínicamente y solo se diagnostica mediante análisis histopatológico.

EROSIÓN RECIDIVANTE

La erosión recidivante de la córnea se manifiesta con más frecuencia como una reacción tardía a una abrasión corneal traumática leve. La abrasión cicatriza de manera anómala, lo que da lugar a una debilidad de la adhesión entre el epitelio y su tejido subyacente. Semanas, meses o años más tarde, el paciente se despierta con dolor ocular al abrir el ojo, a veces con episodios recurrentes de dolor todas las mañanas. El epitelio se ha quedado «pegado» al párpado superior y sufre una abrasión mecánica. Este trastorno se trata con colirios hiperosmóticos, así como mediante lubricación con gotas o pomadas humectantes. Si las erosiones siguen produciéndose a pesar del colirio y la pomada, puede recurrirse a alternativas quirúrgicas como la queratectomía superficial (con desbridamiento mecánico del epitelio), la queratectomía fototerapéutica o las micropunciones estromales. Estas tres técnicas pretenden reforzar la adherencia del epitelio debilitado con la córnea subyacente.

TRAUMATISMO ACCIDENTAL

Los traumatismos oculares, pueden alterar con facilidad muchos tejidos del ojo, y los efectos de dichos traumatismos pueden no manifestarse durante meses o incluso años después del episodio traumático. Si este altera la pared ocular (córnea y esclerótica) es necesaria una reparación quirúrgica, por lo general de urgencia. Si la pared del ojo está intacta, el tratamiento quirúrgico no suele ser necesario, al menos al principio.

ABRASIÓN CORNEAL

El epitelio corneal es muy delicado y, si lo roza un objeto, puede producirse una rotura o irregularidad en el mismo. La abrasión corneal es una de las formas más frecuentes de lesión ocular. Los síntomas suelen ser intensos e intolerables. La curación (es decir, la reepitelización) de la córnea se produce en 24-48 h. El óxido derivado de fragmentos metálicos es tóxico para el epitelio y debe eliminarse. La queratitis bacteriana o fúngica puede complicar las lesiones por uñas o por materia vegetal, como ramas de árboles. El tratamiento suele consistir en un antibiótico tópico (p. ej., fluoroquinolona o pomada antibiótica, cuatro veces al día durante 10-14 días) para prevenir la queratitis bacteriana. No suele aparecer una cicatriz a menos que se afecten las estructuras más profundas, como la membrana de Bowman. Nunca deben prescribirse anestésicos tópicos para controlar el dolor, ya que aumentan el riesgo de queratitis microbiana y de formación de cicatrices. Además, pueden retrasar la curación.

TRAUMATISMO OCULAR GRAVE

El hipema (fig. 391-13) es la hemorragia que aparece en la cámara anterior normalmente por un traumatismo cerrado. Si el paciente está en decúbito supino, como en una unidad

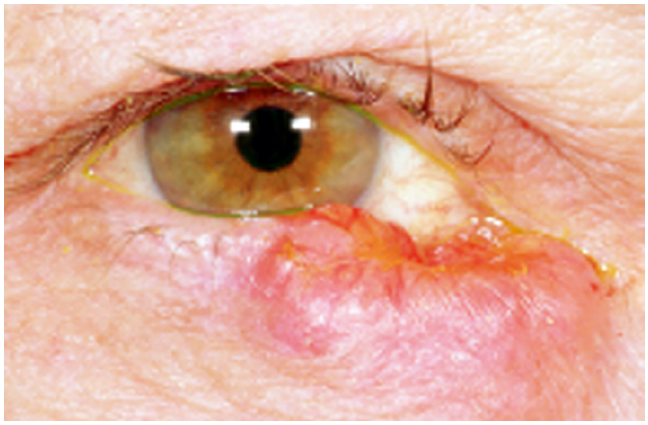

E-FIGURA 391-2. Carcinoma basocelular nodular típico. (Tomado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

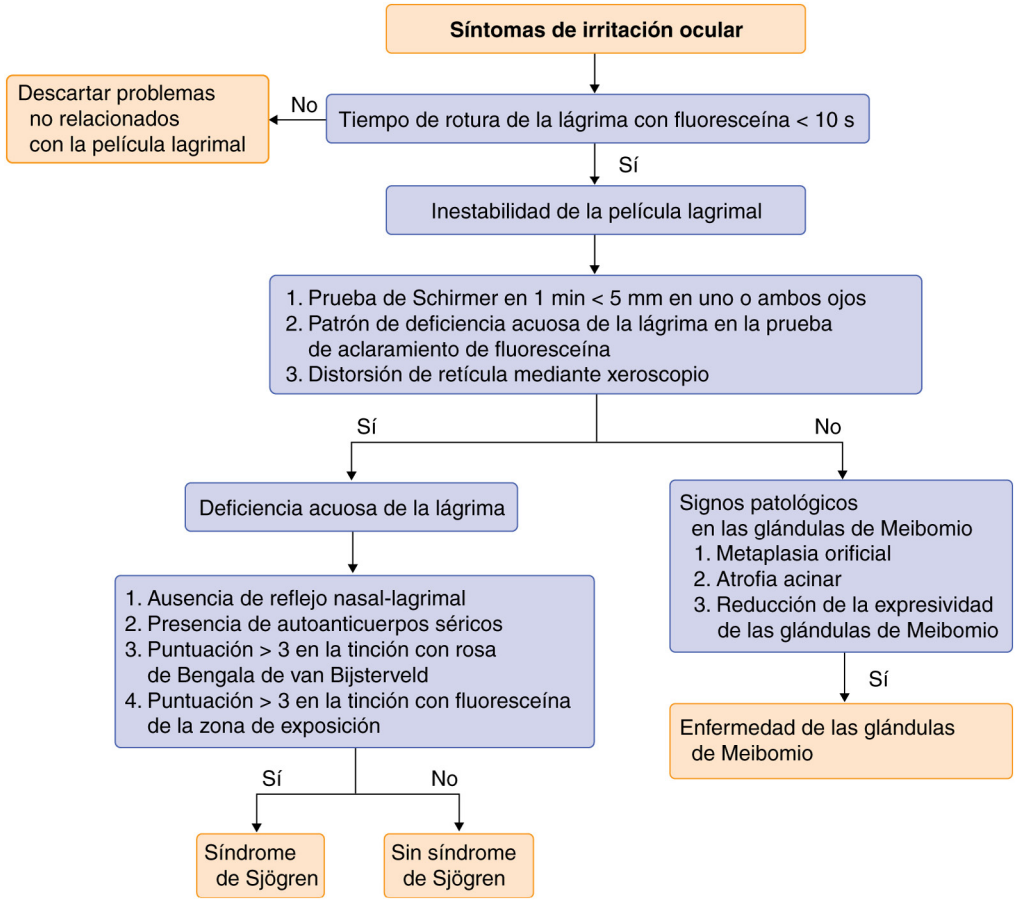

FIGURA 391-10. Algoritmo diagnóstico de la irritación ocular. (Modificado de Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea.* 1998;17:38-56.)



FIGURA 391-11. Pinguécula. Estas lesiones se encuentran en las posiciones horarias de las 3 y las 9 y son muy comunes, sobre todo en pacientes de edad avanzada. (Tomado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

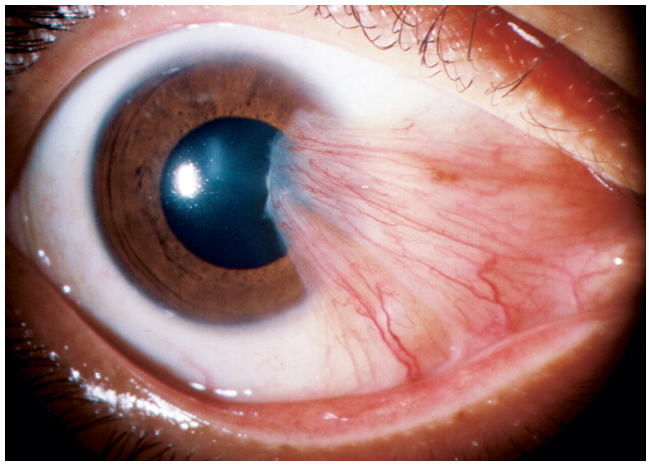

FIGURA 391-12. Terigión. Estas lesiones se encuentran en el meridiano horizontal, sobre todo a nivel nasal. (Tomado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

de cuidados intensivos, la sangre se distribuye uniformemente a lo largo del iris para causar un aspecto de aumento de la pigmentación de este (heterocromía del iris). Si el paciente ha estado en sedestación, la sangre puede asentarse por gravedad para formar una interfaz acuoso-sanguinolenta con la sangre en la parte declive de la cámara anterior. El hipema, que es un signo de lesión ocular grave, puede causar un glaucoma secundario y una tinción hemática de la córnea. Requiere una evaluación rápida por un oftalmólogo.

La localización más común de rotura del globo ocular es el limbo (unión de la córnea y la esclerótica), donde se puede notar una masa pigmentada, que puede ser un coágulo de sangre o un tracto uveal desplazado en sentido anterior (por lo general el iris). Cualquier manipulación del globo puede forzar a que el tejido intraocular restante salga a través de la herida y que la lesión sea irreparable. La reparación quirúrgica urgente suele estar indicada.

Las cataratas y el desprendimiento de retina no son habituales, salvo en un traumatismo accidental grave. Se puede producir un caso unilateral de glaucoma o de catarata décadas después de la lesión, incluso cuando esta sea demasiado leve para recordarla. Los cuadros traumáticos de catarata y glaucoma se tratan de la misma manera que otras formas de estas afecciones.

TRASTORNOS OCULARES INFLAMATORIOS

UVEÍTIS

La inflamación de cualquier parte o partes de la capa uveal (iris, cuerpo ciliar y coroides) se denomina uveítis, iritis, iridociclitis, o coroiditis, según cuál sea la magnitud de la afectación de los segmentos oculares anterior y posterior. Los síntomas consisten en un ojo rojo (v. tabla 391-4), disminución de la visión, y fotofobia. La inflamación puede

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

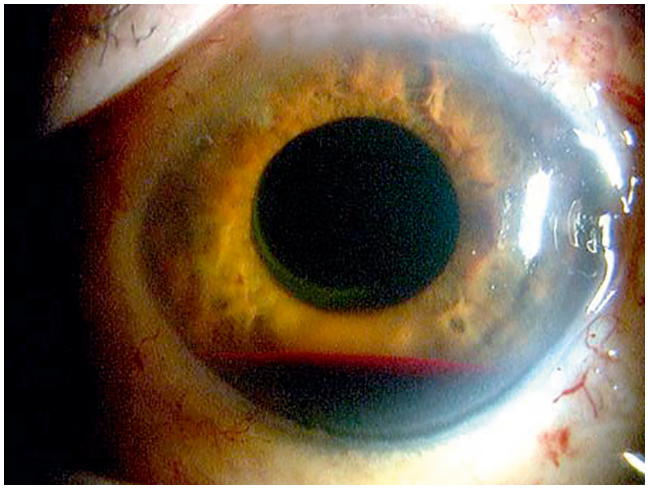

FIGURA 391-13. Hipema. (Por cortesía de Edward S. Harkness Eye Institute, Columbia University.)

ser aguda o crónica, y se encuentra una enfermedad sistémica de base aproximadamente en el 50% de los casos. La uveítis acompaña a muchas enfermedades autoinmunitarias, a menudo sin correlación con la actividad de la inflamación sistémica. La uveítis anterior o conjuntivitis es casi universal en los pacientes con artritis reactiva (cap. 244). Alrededor del 25% de los pacientes con espondilitis anquilosante (cap. 244) desarrollan una uveítis anterior aguda recidivante. El 2-12% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127) desarrollan uveítis anterior, que también es común con la artritis psoriásica, pero no solo con la psoriasis (caps. 244 y 405). El tratamiento con corticoides tópicos (p. ej., acetato de prednisolona al 1%, una gota en el ojo u ojos afectados cada 1-6 h mientras el paciente está despierto) suele ser suficiente para controlar la enfermedad ocular, pero algunos pacientes requerirán un tratamiento local más intensivo, como inyecciones intravítreas o perioculares de corticoides. La inmunosupresión sistémica[5,6] con corticoides orales (p. ej., 10-35 mg de prednisona al día)[A3] o inmunosupresores ahorradores de corticoides (p. ej., metotrexato, 25 mg por semana; micofenolato mofetilo, 39 mg al día,[A4] o adalimumab, con una dosis de carga de 80 mg seguida de 40 mg cada 2 semanas)[A5,A6] es una alternativa eficaz que también puede ser necesaria para reducir los rebrotes y la pérdida de visión en los pacientes con enfermedad crónica.

ENDOFTALMITIS

La endoftalmitis es una inflamación intraocular extensa debida a cualquier causa. En la mayoría de los casos de endoftalmitis existe una rotura en la pared del ojo (córnea y esclerótica), asociada a un traumatismo o a procedimientos quirúrgicos (incidencia aproximada < 0,03%). El síntoma inicial suele ser la disminución de la visión seguida de dolor ocular. El signo inicial es a menudo la presencia de células inflamatorias en el humor acuoso (uveítis anterior) o en el vítreo (vitritis). Las células pueden verse solo mediante biomicroscopia con lámpara de hendidura. Los microorganismos habituales son bacterias grampositivas productoras de toxina y bacterias gramnegativas, que suelen asociarse con una evolución rápidamente destructiva. Otros microorganismos de virulencia relativamente baja, *Propionibacterium acnes* y *Staphylococcus epidermidis,* siguen un curso más indolente, con menos potencial destructivo. La endoftalmitis infecciosa metastásica a partir de una fuente primaria extraocular es una causa poco frecuente.

El diagnóstico se establece mediante la toma de una muestra del líquido de la cámara anterior o preferentemente de líquido del vítreo (punción vítrea) y su evaluación con tinción de Gram y cultivo. La profilaxis de la endoftalmitis consiste en instilación tópica preoperatoria de povidona yodada, antibióticos tópicos perioperatorios e inyección antibiótica intracameral al finalizar la intervención quirúrgica de catarata.

Los antibióticos sistémicos no suelen ser eficaces. El tratamiento inicial consiste en antibióticos intravítreos (como vancomicina 1 mg/0,1 ml y ceftacidima 2,25 mg/0,1 ml, aunque hay otras opciones) y, en ciertos casos, corticoides intravítreos. Si hay signos externos de infección (como úlcera corneal), se emplean también simultáneamente antibióticos tópicos. Los casos graves pueden requerir un tratamiento quirúrgico (vitrectomía) para reducir la carga microbiana y los detritos inflamatorios, y tratar la patología vitreorretiniana asociada.

CONJUNTIVITIS ALÉRGICA

La conjuntivitis alérgica (tabla 391-6) se asocia a menudo con la atopia, la fiebre del heno y la rinitis alérgica.[7] Es frecuente la existencia de prurito, sensación de cuerpo extraño y secreción acuosa. El tratamiento consiste en compresas frías y antihistamínicos tópicos (p. ej., olopatadina una o dos veces al día hasta eliminar los síntomas). El tratamiento a largo plazo con estabilizadores de los mastocitos (p. ej., colirio de pemirolast, cuatro veces al día durante el período de alergia) o la combinación de un antihistamínico más un estabilizador de los mastocitos (p. ej., colirio de olopatadina, dos veces al día durante el período de alergia) puede ser extremadamente eficaz en el tratamiento de los síntomas crónicos. También pueden ser útiles los antihistamínicos orales (como cetiricina, 5-10 mg diarios hasta que desaparezcan los síntomas).

TRASTORNOS OCULARES INFECCIOSOS

CELULITIS

La celulitis preseptal (fig. 391-14) es la inflamación de los tejidos blandos palpebrales anteriores al tabique orbitario. Dicho tabique divide a los tejidos blandos del párpado de los tejidos blandos de la órbita. El tejido orbitario es más susceptible a la lesión inflamatoria que el tejido preseptal.

Los signos clínicos de la celulitis preseptal consisten en tumefacción de los tejidos blandos, hiperemia y edema conjuntival (quemosis). El movimiento del ojo no está restringido. La proptosis del globo ocular y la oftalmoplejía (limitación de la motilidad ocular) indican la extensión de la inflamación por detrás del tabique orbitario. El tratamiento de la celulitis preseptal consiste en antibióticos por vía oral (p. ej., amoxicilina-ácido clavulánico 500 mg vía oral cada 8 h durante 10 días o cotrimoxazol 500 mg p.o. dos veces al día ante la sospecha de *S. aureus* resistente a la meticilina [SARM]). El tratamiento de la celulitis orbitaria, que puede causar una neuritis óptica séptica, la extensión intracraneal y la trombosis del seno cavernoso, puede requerir el uso de antibióticos intravenosos y el drenaje quirúrgico de un absceso paraorbitario.

CONJUNTIVITIS ADENOVIRAL

La conjuntivitis viral (fig. 391-15) es causada frecuentemente (v. tabla 391-6) por adenovirus (sobre todo los subtipos 7, 11 y 18). Esta afección es muy contagiosa por contacto directo o por inhalación de partículas a las vías respiratorias. Después de un período de incubación de 3-7 días, el paciente se presenta con los ojos rojos (v. tabla 391-4), prurito, quemazón, sensación de cuerpo extraño y, a menudo un exudado acuoso, que persisten durante 5-15 días. Puede haber linfoadenopatías preauriculares y es habitual que existan antecedentes de infección del tracto respiratorio superior. La enfermedad es autolimitada y el tratamiento se dirige a reducir las molestias de los pacientes. Las compresas frías suelen producir alivio. Hay que aconsejar a los pacientes que se laven las manos con frecuencia para evitar el contagio a otras personas. Los antibióticos tópicos no son necesarios.

CONJUNTIVITIS BACTERIANA

Aproximadamente el 5-15% de los casos de conjuntivitis en adultos están causados por bacterias, en su mayoría de los géneros *Staphylococcus, Haemophilus* o *Streptococcus.*[8] Los pacientes tienen una secreción mucosa o purulenta (fig. 391-16), a menudo con formación de costras y edema conjuntival (quemosis) y palpebral. La conjuntivitis bacteriana responde a las soluciones o pomadas de antibióticos de amplio espectro (p. ej., pomada de eritromicina tópica tres veces al día durante 2 semanas) (tabla 391-7).

CONJUNTIVITIS POR CLAMIDIAS

La conjuntivitis de inclusión del adulto es una conjuntivitis crónica causada por la transmisión sexual de *Chlamydia trachomatis* (cap. 294). Los pacientes suelen tener linfoadenopatías preauriculares. El tratamiento consiste en eritromicina oral (500 mg por vía oral, cuatro veces al día durante 7 días) o azitromicina (1 g por vía oral, dos veces al día durante 7 días). El tracoma, que es una conjuntivitis cicatricial crónica después de la infección repetida por clamidias (cap. 294), es la principal causa mundial de ceguera corneal. Se produce un entropión, inversión de las pestañas (triquiasis), vascularización corneal y opacificación. La eritromicina o tetraciclina tópica, dos veces al día durante 3-4 semanas, puede ser eficaz, pero puede ser necesaria la depilación o la reconstrucción quirúrgica del párpado.

QUERATITIS POR HERPES SIMPLE

La queratitis por herpes simple es la causa más común de úlcera corneal central (fig. 391-17).[9] El virus del herpes simple también puede causar dermatitis palpebral vesicular. Al principio, los principales signos de queratitis primaria por herpes simple consisten en ojo rojo y una úlcera dendrítica epitelial corneal. Con el tratamiento antiviral adecuado (p. ej., gel oftálmico de ganciclovir al 0,15% cinco veces al día durante 1 semana como mínimo u 800 mg aciclovir oral cinco veces al día durante 7-10 días), la queratitis suele curarse sin cicatrices. La queratitis por herpes simple puede recidivar y extenderse al estroma corneal, causando enrojecimiento ocular, molestias, visión borrosa y cicatrización corneal. En los pacientes con enfermedad recurrente, pueden ser beneficiosos el uso prolongado de antivirales en dosis bajas (p. ej., aciclovir oral, 800 mg diarios indefinidamente) para suprimir las recaídas. La afectación estromal es multifactorial y puede ser refractaria al tratamiento; a veces la cicatrización obliga a realizar un trasplante corneal, aunque a menudo el éxito se ve limitado por la aparición de recurrencias en el tejido del donante.

TABLA 391-6 TRASTORNOS OFTÁLMICOS ASOCIADOS CON CONJUNTIVITIS

TRASTORNO	AGUDA O CRÓNICA	UNILATERAL O BILATERAL	SÍNTOMAS CLAVE	GRADO DE INYECCIÓN	TIPO DE SECRECIÓN	OTRAS CARACTERÍSTICAS
Conjuntivitis viral	Aguda	Bilateral, posiblemente asimétrica	Prurito, quemazón, dolor	4+	Acuosa	Linfoadenopatía preauricular
Conjuntivitis bacteriana	Aguda	Unilateral o bilateral	Quemazón	3+	Densa, mucopurulenta	Párpados posiblemente adherentes
Conjuntivitis clamidiásica	Subaguda, crónica	Generalmente unilateral	Quemazón, irritación	2+	Escasa, mucopurulenta	Frecuente en adultos jóvenes con actividad sexual
Conjuntivitis por herpes simple	Aguda	Unilateral	Fotofobia, irritación	1-2+	Ninguna	Posible úlcera dendrítica en la córnea o vesículas en el párpado
Conjuntivitis alérgica	Crónica	Bilateral	Prurito	2+	Viscosa, mucoide	Frecuente en personas atópicas, posibles síntomas estacionales
Blefaritis	Crónica	Bilateral	Prurito, quemazón, sensación de cuerpo extraño	1-2+	Generalmente nula	Inflamación y costras de los márgenes palpebrales
Ojo seco	Crónica	Bilateral	Sensación de cuerpo extraño	1+	Mucoide en los casos graves	Tinción punteada con fluoresceína de la córnea

Adaptado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology*, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.



FIGURA 391-14. Absceso palpebral. La celulitis preseptal, por lo general secundaria a un traumatismo penetrante leve, puede evolucionar a un absceso. El tratamiento consiste en incisión y drenaje, seguidos de antibióticos sistémicos.

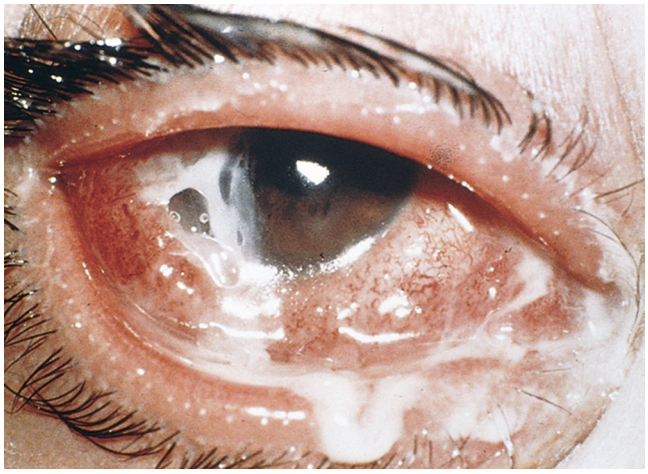

FIGURA 391-16. Conjuntivitis bacteriana. La secreción purulenta y la hiperemia conjuntival sugieren una conjuntivitis bacteriana. La conjuntivitis viral produce secreción acuosa, sensación de cuerpo extraño, linfoadenopatía preauricular, y se observan folículos conjuntivales en la exploración con lámpara de hendidura. (Reproducida con autorización de la American Academy of Ophthalmology.)

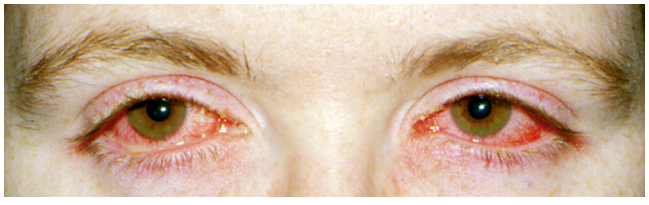

FIGURA 391-15. Inyección difusa de la conjuntiva con una secreción acuosa en un caso de conjuntivitis viral. (Tomado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

TABLA 391-7 ANTIBIÓTICOS TÓPICOS PARA LAS INFECCIONES OCULARES

FÁRMACO	TIPO	CONCENTRACIÓN	DOSIS
Moxifloxacino	Colirios	0,5%	Una gota cada 12 h × 7 días
Gatifloxacino	Colirios	0,5%	Una gota cada 2 h × 24 h; después, cada 6 h × 6 días
Ciprofloxacino	Colirios	0,3%	Una gota cada 2 h × 48 h; después, cada 4 h × 5 días
Gentamicina	Colirios	0,3%	Una gota cada 6 h
Ofloxacino	Colirios	0,3%	Una gota cada 2 h × 48 h; después, cada 6 h × 5 días
Bacitracina	Pomada	500 U/g	Poner en el ojo durante varios días
Tobramicina	Pomada	0,3%	Poner en el ojo durante varios días
Eritromicina	Pomada	0,5%	Poner en el ojo durante varios días

HERPES ZÓSTER OFTÁLMICO

El herpes zóster oftálmico (cap. 346) tiene una tendencia a afectar a uno o más ramos del nervio trigémino. El virus también puede afectar al tracto uveal y, en pacientes inmunodeprimidos, a la retina (es decir, necrosis retiniana aguda). Cuando el nervio trigémino está afectado, la extensión intraocular (uveítis) es más probable si las vesículas están presentes en el ángulo medial de los párpados o en la nariz, sobre todo en la punta nasal (signo de Hutchinson). Si la úvea no está afectada, las lesiones cutáneas curan con algunas cicatrices, pero no hay efectos a largo plazo. En los pacientes con afectación moderada o grave de la piel, el tratamiento puede iniciarse con aciclovir oral (800 mg por vía oral cinco veces al día durante 7-10 días) o valaciclovir (1 g tres veces al día durante 10-14 días). Si se desarrolla uveítis, el tratamiento (p. ej., colirio de acetato de prednisolona al 1% cuatro veces al día y atropina al 1,0% una o dos veces al día) puede

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

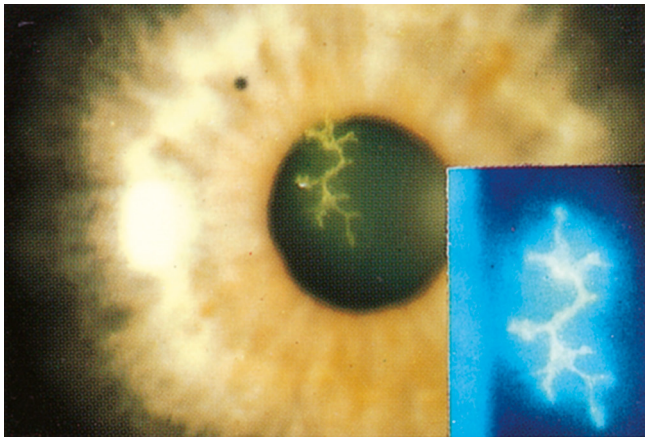

FIGURA 391-17. **Queratitis epitelial corneal por herpes simple vista con luz difusa y con luz pasada con un filtro azul cobalto después de una tinción con fluoresceína *(detalle)* Obsérvese el patrón dendrítico de tinción característico de este virus.**

ser prolongado y difícil. Igual que el herpes simple, el herpes zóster puede afectar a la córnea y hay que revisar a los pacientes por el riesgo de enfermedad recidivante.

QUERATITIS POR *PSEUDOMONAS* Y GONOCÓCICA

La queratitis, que es la inflamación del estroma corneal, puede deberse a la propagación de patógenos desde una úlcera corneal al interior de la córnea. *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 282), que causa una queratitis especialmente virulenta, es el patógeno gramnegativo más común y es muy frecuente en los portadores de lentes de contacto. Para evitar la propagación intraocular, es necesario un tratamiento antibiótico urgente y agresivo (p. ej., colirio reforzado de tobramicina [9 mg/ml], o una fluoroquinolona de cuarta generación [p. ej., moxifloxacino] cada hora durante 3-7 días). La posología y la duración del tratamiento dependerán de la respuesta.

Otra causa de una queratitis virulenta por gramnegativos es *Neisseria gonorrhoeae* (cap. 274), especialmente en neonatos. La infección de la córnea se acompaña por un lagrimeo intenso y un exudado hiperpurulento característico. Es esencial realizar un tratamiento inmediato con irrigación tópica (suero fisiológico normal para eliminar material mucopurulento) y bencilpenicilina (100.000 unidades/kg/día por vía intravenosa en cuatro dosis divididas durante 7 días) para evitar la perforación corneal.

RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS

La retinitis por citomegalovirus (cap. 347) es infrecuente, excepto en pacientes inmunodeprimidos y con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), pero se está incrementando en los pacientes sometidos a trasplantes de órganos sólidos o de células madre hematopoyéticas. Desde el punto de vista clínico, se observa una coriorretinitis central. El diagnóstico de sospecha se establece por la intensa reacción característica en forma de cuña en la retina, con exudados y hemorragias considerables, que motivan el uso de los términos «retinitis en *pizza*» y «retinitis hemorrágica en requesón» a la entidad. El tratamiento consiste en el uso de antivirales: ganciclovir (5 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día, dos o tres veces por semana), foscarnet (90 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día, dos veces por semana), o cidofovir (5 mg/kg por vía intravenosa, semanal durante 3 semanas), con seguimiento. En casos seleccionados se usan también inyecciones intravítreas en dosis apropiadas.

QUERATITIS POR *ACANTHAMOEBA*

El género *Acanthamoeba* (cap. 323) puede provocar una queratitis grave, causante de ceguera. El uso de lentes de contacto es un factor de riesgo significativo. Aparece un infiltrado estromal en anillo característico y puede desarrollarse uveítis. Cuando se explora a los pacientes en las fases iniciales de la enfermedad, pueden presentar únicamente una ligera epiteliopatía con un dolor desproporcionado respecto a los hallazgos del examen. En la anamnesis a menudo se detecta el antecedente de nadar con las lentillas puestas o limpiarlas o conservarlas con agua corriente. La observación con un microscopio confocal, permite visualizar el parásito clínicamente como un quiste piriforme (11-15 µm). Existen numerosos protocolos terapéuticos (p. ej., colirio de polihexametilenbiguanida al 0,02% cada hora). La duración y la dosis dependerán de la respuesta. Puede ser necesario un trasplante corneal en casos de cicatrización corneal grave.

RETINITIS POR TOXOPLASMA

Toxoplasma gondii (cap. 320) provoca coriorretinitis tanto congénita como adquirida, que es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos. Las lesiones comienzan como una retinitis aguda que se atrofia a nivel central y se pigmenta en la zona periférica a medida que se cura (v. fig. 320-2). Los protozoos se encuentran tanto en las formas libres como enquistadas dentro de la retina. La enfermedad puede ser autolimitada y se diagnostica como un hallazgo casual curado que no necesita tratamiento. El tratamiento ordinario de la toxoplasmosis con riesgo para la visión sigue siendo controvertido. Cuando las lesiones activas se encuentran en la mácula o una vitritis intensa causa por lo menos una disminución de la visión de dos líneas suelen obtenerse buenos resultados con 4-6 semanas de terapia cuádruple (pirimetamina, dosis de carga oral de 200 mg seguida de 25 mg/día por vía oral; ácido folínico, 10 mg por vía oral en días alternos; sulfadiacina dosis de carga oral de 2 g seguida de 1 g cuatro veces al día; y corticoides orales, p. ej., prednisona, 20-60 mg diarios por vía oral comenzando al menos 24 h después de iniciar el tratamiento antibiótico y con una reducción durante 10 días antes de suspender los antibióticos). Las pautas alternativas pueden incluir el trimetoprim-sulfametoxazol (800/160 mg por vía oral dos veces al día), la clindamicina (150-450 mg por vía oral tres o cuatro veces al día) o atovacuona (1 g de dosis oral de carga y después 500 mg/día).

ENDOFTALMITIS FÚNGICA

La endoftalmitis fúngica es infrecuente (el 7% de las endoftalmitis microbianas), pero supone una infección intraocular grave que con frecuencia produce ceguera. Los microorganismos más frecuentes son *Candida, Coccidioides* y *Aspergillus,* que pueden acceder al interior del ojo por traumatismos o por vía hematógena. El paciente acude con visión de moscas volantes y/o borrosidad visual. En los casos avanzados puede sufrir enrojecimiento y dolor ocular. Los abscesos múltiples suelen deberse a infecciones fúngicas, mientras que un absceso solitario apunta más a un origen bacteriano. Los antifúngicos sistémicos (p. ej., fluconazol, 100-200 mg diarios durante 2 meses) a menudo son eficaces para tratar abscesos fúngicos localizados, pero, si la infección ha progresado hacia el vítreo, está indicado realizar una vitrectomía con administración antifúngicos intravítreos.

TUBERCULOSIS

Alrededor del 1% de los pacientes con tuberculosis pulmonar (cap. 299) tienen afectación uveal, por lo general en forma de iridociclitis o de coroiditis difusa. La pérdida de visión progresiva e indolora es el síntoma más común. Pueden observarse pequeñas lesiones coroideas amarillas y se puede producir una periflebitis retiniana de forma secundaria. El tratamiento es igual que el de la enfermedad primaria.

SÍFILIS

Alrededor del 5% de los pacientes con sífilis secundaria (cap. 295) desarrollan una uveítis anterior o neurorretinitis. En la sífilis terciaria, la pupila miótica de Argyll Robertson tiene una reactividad escasa a la luz, pero intensa a la acomodación. El tratamiento es igual que el de la enfermedad sistémica.

TRASTORNOS ESTRUCTURALES Y RELACIONADOS CON LA EDAD

CATARATAS

Una catarata es una opacificación del cristalino. El cristalino duplica su volumen entre el nacimiento y los 70 años a medida que nuevas «células fibrosas» cristalinianas se depositan en la cara externa de su corteza, por debajo de la cápsula del cristalino. Las fibras más antiguas del centro del cristalino no pueden descamarse al humor acuoso circundante, por lo que se comprimen hacia el centro de esta estructura. Al nacer, el cristalino es flexible y totalmente transparente. A los 45 años, pierde su flexibilidad, lo que compromete la visión de cerca. A medida que el proceso avanza, el cristalino pierde su transparencia, comenzando en su centro (esclerosis nuclear). El cambio simultáneo de la densidad del núcleo del cristalino puede alterar las características ópticas del ojo y provocar la miopía adquirida (fenómeno de «segunda vista»). En última instancia, la catarata puede hacerse tan densa que se requiere una intervención quirúrgica para restaurar la visión.

Los síntomas suelen consistir en pérdida de la visión, sobre todo de noche, y deslumbramiento.[10] La cirugía de cataratas, realizada de forma ambulatoria, es electiva y depende del grado en el que la disminución de la visión interfiere en el estilo de vida normal del paciente. Un implante sintético de lente intraocular se inserta en el ojo durante la cirugía. La facoemulsificación estándar proporciona resultados de la misma calidad que el tratamiento con láser de femtosegundos.[A7] El pronóstico de la restauración de la visión es excelente, dependiendo de la función de la retina. En general, las cataratas se desarrollan de forma asimétrica, y el ojo de peor visión debe operarse en primer lugar. A medida que empeora la catarata del otro ojo, la disminución de la visión y la monocularidad son indicaciones para efectuar la cirugía de cataratas en este ojo.

GLAUCOMA

El glaucoma es una neuropatía óptica en la que la lesión progresiva de las células ganglionares retinianas y sus axones da lugar a una pérdida característica de tejido del

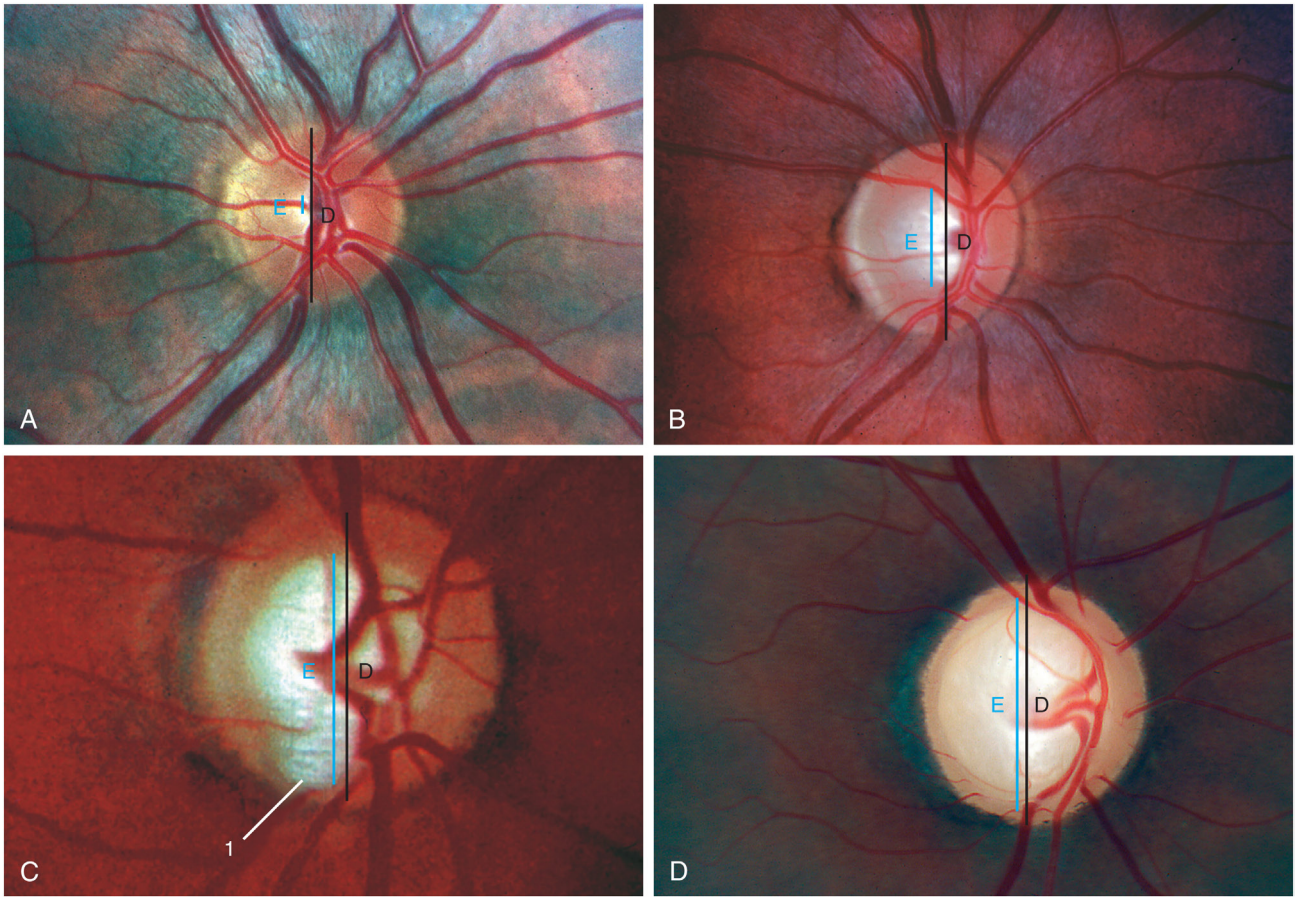

FIGURA 391-18. Proporción excavación-disco (E/D). A. Proporción E/D normal de 0,1. **B.** Proporción E/D probablemente normal de 0,5. **C.** Proporción E/D de 0,8 en sentido vertical con muesca inferior (1) del nervio (cambio glaucomatoso). **D.** Proporción E/D de 0,90 en sentido vertical (cambio glaucomatoso). E, excavación; D, disco (papila). (Tomado de Palay DA, Krachmer JH. *Primary Care Ophthalmology,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.)

nervio óptico con alteración del campo visual periférico y central.[11] El sitio primario de la lesión está en la lámina cribosa, a través de la que los axones del nervio óptico salen del ojo.

El humor acuoso está producido por el epitelio ciliar no pigmentado de la *pars plicata* del cuerpo ciliar y sale del ojo a través de la malla trabecular y las vías uveoesclerales hacia la circulación venosa. Si la función de drenaje no se corresponde con la producción, la presión intraocular aumenta. Si el incremento de la presión intraocular es lo bastante alto o se mantiene el tiempo suficiente, las células ganglionares de la retina se lesionan, lo que provoca la pérdida de sus axones. La pérdida de axones se puede apreciar mejor clínicamente en su salida normal del ojo a nivel del disco óptico. La pérdida masiva de los axones dará lugar a la ampliación de la excavación óptica, lo que se observa como un aumento de la proporción excavación-disco.

La presión intraocular es el principal factor de riesgo para la aparición y progresión del glaucoma. En general, cuanto más alta sea la presión, mayor es el riesgo. Un valor de presión intraocular dos desviaciones estándar por encima de la media de la población (21 mmHg) se denomina *hipertensión ocular,* aunque no hay ningún nivel de presión intraocular que pueda considerarse totalmente seguro, y muchos individuos sufren glaucoma a pesar de tener una presión intraocular estadísticamente normal. Otros factores de riesgo de glaucoma serían la ascendencia africana, la edad avanzada, la hipotensión arterial, la predisposición genética, la miopía, las hemorragias en la superficie anterior del nervio óptico (hemorragias papilares) y ciertas anomalías del segmento anterior.

En el glaucoma de ángulo abierto parece haber un acceso anatómico libre a la malla trabecular. En el glaucoma de ángulo cerrado existe una barrera anatómica relativa o absoluta para el flujo de humor acuoso. En la mayoría de las personas, el glaucoma es asintomático hasta fases avanzadas de la enfermedad, y solo puede detectarse mediante una exploración oftalmológica.

GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO PRIMARIO

El tipo más común de glaucoma en los ancianos es el glaucoma de ángulo abierto primario. Para muchos pacientes, el primer síntoma puede ser la dificultad para leer, la pérdida de sensibilidad al contraste o el deslumbramiento. Los campos visuales periféricos pueden reducirse considerablemente antes de que los pacientes noten una pérdida de función. La mayoría de los casos de glaucoma de ángulo abierto primario se identifican durante las exploraciones oculares de rutina, ya sea por el descubrimiento de una presión intraocular anormalmente alta o por la presencia de una proporción excavación-disco elevada (fig. 391-18). Aunque la U.S. Preventive Services Task Force ha determinado que las evidencias son insuficientes para evaluar los beneficios del cribado del glaucoma de ángulo abierto,[A8] durante la mayoría de las exploraciones oftalmológicas en adultos se hacen pruebas de forma sistemática. La presión intraocular media suele ser igual o inferior a 21 mmHg, pero existen excepciones dependiendo del grosor de la córnea (que produce artefactos de medición en los pacientes con una córnea excesivamente delgada o gruesa) y la disposición genética. El diagnóstico del glaucoma se confirma por la pérdida de campo visual característica, según se determina mediante campimetría automatizada.

El objetivo del tratamiento es reducir la presión intraocular, inicialmente con agentes farmacológicos: β-bloqueantes (p. ej., colirio de timolol al 0,5% dos veces al día), inhibidores de la anhidrasa carbónica (p. ej., colirio de dorzolamida tres veces al día), α-agonistas (p. ej., colirio de brimonidina tres veces al día), los análogos de la prostaglandina (p. ej., colirio de travoprost al 0,004% o de latanoprost al 0,005% una vez al día) y los inhibidores de la rho-cinasa (p. ej., netarsudil al 0,02% en colirio una vez al día). En general, estos colirios se usan de por vida. La aplicación de energía a las estructuras de la malla trabecular con láser (trabeculoplastia láser) suele permitir el control de la presión intraocular durante varios años y este procedimiento puede considerarse un tratamiento de primera línea, porque puede mantener la presión intraocular normal sin medicaciones.[A9] En los casos refractarios, la filtración mecánica se logra quirúrgicamente al establecer una derivación de la malla trabecular ya sea mediante la creación de una fístula (trabeculectomía) entre la cámara anterior y el tejido epiescleral o mediante la implantación de un dispositivo de filtración sintético (una endoprótesis tubular)[A10] desde la cámara anterior a través de la esclerótica, para llegar a un reservorio de recogida situado en el ecuador del ojo, en los tejidos blandos de la órbita.

GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO SECUNDARIO

Las causas secundarias de aumento de la presión intraocular también pueden dar lugar a lesión glaucomatosa del nervio óptico. El más frecuente es el síndrome del glaucoma seudoexfoliativo, una anomalía bioquímica de causa genética de una proteína de la membrana basal: la fibrilina. El síndrome aparece en personas de todo el mundo, pero tiene una incidencia especial en los escandinavos y los saudíes. Los pacientes afectados presentan una acumulación de una forma anómala de material fibrilogranular (material

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

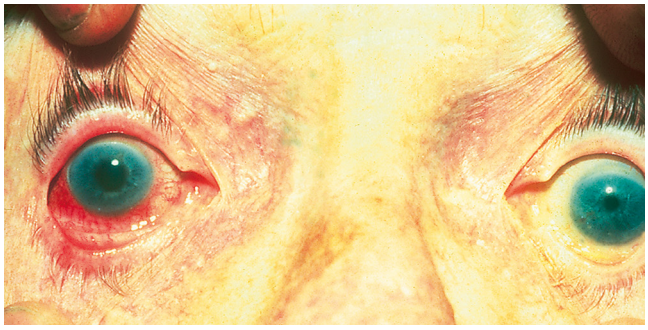

FIGURA 391-19. Glaucoma por cierre angular agudo. El ojo izquierdo es normal, mientras que el derecho tiene una pupila medio dilatada arreactiva. (Por cortesía del Dr. Myron Yanoff.)

exfoliativo) en la superficie del cristalino, que se observa con más facilidad en el espacio o borde pupilares. El glaucoma seudoexfoliativo aumenta enormemente el riesgo de desarrollar glaucoma de ángulo abierto. El tratamiento es el mismo del glaucoma de ángulo abierto.

GLAUCOMA DE ÁNGULO CERRADO

Un ataque agudo de glaucoma de ángulo cerrado (fig. 391-19) puede ocurrir en un corto período de tiempo y causar síntomas muy debilitantes. De forma alternativa, los síntomas pueden desarrollarse durante un período de tiempo prolongado con pocos datos específicos.

Los factores de riesgo para el glaucoma de ángulo cerrado se basan en la configuración anatómica de los componentes de la cámara anterior. Las personas con hipermetropía tienen un eje ocular anteroposterior acortado, que se aprecia clínicamente por una cámara anterior poco profunda lo que puede apreciarse iluminando con una linterna, pero a menudo requiere un examen con lámpara de hendidura. A medida que el cristalino aumenta de volumen con el tiempo, el iris se desplaza hacia delante. En algún momento, la superficie posterior del iris puede contactar de forma relativamente estrecha con la superficie anterior del cristalino. El flujo del humor acuoso queda restringido y el líquido se acumula en la cámara posterior, donde desplaza la porción periférica diáfana del iris en sentido anterior. Cuando la región periférica del iris entra en contacto con la zona posterior de la córnea, el ángulo de la cámara anterior se ocluye de repente, lo que impide la entrada de humor acuoso por la malla trabecular. El cierre agudo del ángulo puede precipitarse por la dilatación farmacológica de la pupila. Los pacientes con hipermetropía o que tienen cataratas deben dilatarse con precaución. La presión intraocular puede aumentar de valores normales (10-20 mmHg) a más de 60 mmHg (igualando casi la presión arterial diastólica). Los síntomas de cierre angular agudo pueden consistir en dolor extremo, que puede estar mal localizado en el ojo, así como náuseas y vómitos. Los vómitos persistentes pueden causar dolor abdominal, para simular un abdomen agudo.

El tratamiento inicial consiste en fármacos hipotensores oculares tópicos (p. ej., timolol al 0,5% en una sola dosis) y sistémicos (p. ej., el inhibidor de la anhidrasa carbónica, acetazolamida, 250-500 mg por vía intravenosa o dos comprimidos de 250 mg por vía oral en una dosis si no se dispone de una vía intravenosa o del fármaco inyectable), seguido de la creación de una fístula en el iris periférico con láser (iridotomía con láser) entre la cámara posterior y la cámara anterior para derivar la obstrucción. La mayoría de los pacientes requieren una iridotomía profiláctica con láser en el otro ojo para prevenir que se produzca un glaucoma de ángulo cerrado. Otra opción es la extracción del cristalino, ya que el crecimiento del mismo con la edad contribuye al cierre del ángulo.

El glaucoma secundario también puede producirse después de una hemorragia intraocular, de un traumatismo intraocular y de la inflamación intraocular. Algunos glaucomas secundarios relacionados con el desarrollo, como el síndrome endotelial iridocorneal, pueden no ser evidentes hasta la edad adulta.

DESPRENDIMIENTO DE RETINA

Un desprendimiento de retina es una separación entre la retina neural (sensorial) y el epitelio pigmentario subyacente de la retina. Los principales tipos son el regmatógeno, causado por un desgarro o agujero retiniano, como ocurre típicamente al producirse un desprendimiento vítreo posterior; el traccional, causado por fibrosis, como en la retinopatía diabética proliferativa avanzada, y el seroso, por acumulación de líquido bajo la retina neurosensorial debido a alteración de la barrera hematorretiniana en enfermedades como la hipertensión maligna o la eclampsia del embarazo.

Los síntomas clásicos son una sensación de destellos, moscas volantes en el ojo afectado debido al desprendimiento vítreo responsable y la presencia de una sombra en el campo visual. Se requiere un tratamiento urgente para evitar la afectación o el deterioro de la mácula. En la mayoría de los casos es necesaria la colocación de explantes esclerales o una vitrectomía, aunque algunos pueden tratarse con éxito mediante procedimientos en la consulta, como la fotocoagulación con láser y el taponamiento con gas. Este último consiste en la inyección intravítrea de una burbuja de gas que, al colocar la cabeza del paciente en la posición adecuada, cierra eficazmente la rotura retiniana, que luego se sellará definitivamente mediante fotocoagulación con láser. Por el contrario, los desprendimientos retinianos serosos se corrigen de manera general sin intervención directa cuando se trata de manera apropiada la causa subyacente.

DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA CON LA EDAD

La degeneración macular relacionada con la edad es una enfermedad neurodegenerativa que afecta al principio al epitelio pigmentario retiniano de la mácula, sobre todo de la sexta a la novena décadas de la vida.[12-14] Cerca del 8,5% de todos los casos de ceguera en el mundo se deben a la degeneración macular relacionada con la edad, sobre todo en los países industrializados. En EE. UU., este proceso afecta a más de 1,75 millones de personas y su prevalencia aumenta con cada década por encima de los 55 años. La influencia genética exacta aún no ha sido determinada, pero las anomalías del factor H del complemento pueden desempeñar un papel. Los factores ambientales como el tabaquismo aceleran este proceso degenerativo.

Existen dos formas principales de degeneración macular relacionada con la edad: el tipo «seco» o no exudativo, y el tipo «húmedo» o neovascular. La forma seca suele preceder a la húmeda, que suele causar una pérdida de visión más profunda, sobre todo si no se trata.

El primer signo clínico de degeneración macular asociada a la edad es un aspecto adelgazado o moteado del epitelio pigmentario retiniano de la mácula, normalmente acompañado de *drusas,* que son depósitos anormales de lipoproteínas en el complejo de membrana basal del epitelio pigmentario retiniano (membrana de Bruch). La lipofuscina, una mezcla compleja formada principalmente por productos de oxidación de los ácidos grasos polinsaturados y dímeros de vitamina A, se acumula en las células del epitelio pigmentario metabólicamente sobrecargadas. La degeneración macular significativa se caracteriza típicamente por drusas blandas mayores de 60 µm que se ven en la exploración como manchas profundas hipopigmentadas. Esta degeneración macular asociada a la edad no exudativa puede preceder años o décadas a la percepción de alteraciones subjetivas de la visión.

Los síntomas de degeneración macular asociada a la edad se limitan a un deterioro de visión central, dado que no se afecta la retina periférica. A medida que el proceso continúa, las personas con enfermedad avanzada serán capaces de caminar por una calle sin dificultad aparente (una función de la retina periférica), pero no serán capaces de reconocer los rasgos faciales de las personas con quienes se encuentran (una función macular de la retina). Las ayudas visuales y otros dispositivos, como gafas especiales y videodispositivos de aumento, suelen permitir a los pacientes continuar con las funciones diarias y mantener una vida independiente.

La degeneración macular seca relacionada con la edad avanza a una velocidad variable (meses o décadas), durante la cual los pacientes presentan alteraciones retinianas de pérdida pigmentaria bien definida (atrofia geográfica retiniana; fig. 391-20). En la actualidad, no existe tratamiento para la fase seca de la enfermedad, a excepción de una posible influencia positiva de los suplementos dietéticos (antioxidantes). Los suplementos vitamínicos con vitaminas C y E, luteína, zeaxantina, cinc y cobre pueden retardar la progresión de las formas leves de degeneración macular relacionada con la edad a formas más graves. No se recomienda administrar β-caroteno (precursor de la vitamina A) a los fumadores de cigarrillos, debido a un mayor riesgo de cáncer de pulmón. Dejar de fumar, así como controlar la glucemia, los niveles sanguíneos de lípidos y la presión arterial sistémica son modificaciones fundamentales de la conducta. Debe recomendarse a los pacientes con degeneración macular seca asociada a la edad con mayor riesgo de sufrir neovascularización coroidea que se vigilen mediante una rejilla de Amsler o un método similar y que acudan urgentemente si aparecen nuevos síntomas visuales.

En la «fase húmeda» de degeneración macular relacionada con la edad (fig. 391-21), se forman unos neovasos frágiles en el sistema vascular de la coroides que se pueden extender a través de una dehiscencia en la membrana de Bruch hacia el espacio subretiniano (neovascularización subretiniana o coroidea). Una hemorragia espontánea de los vasos se añade a la pérdida de fotorreceptores. La hemorragia se acompaña de la pérdida aguda, y por lo general permanente, de la agudeza visual central (es decir, la fase húmeda de la degeneración macular relacionada con la edad). Ambos ojos suelen ser afectados en un grado similar. La neovascularización puede identificarse mediante angiografía con fluoresceína y tomografía de coherencia óptica. Las inyecciones intraoculares de anticuerpos antifactor de crecimiento endotelial vascular (p. ej., el ranibizumab, bevacizumab o aflibercept)[A11] o un inhibidor dual de angiopoyetina 2 y factor de crecimiento endotelial vascular A (faricimab)[A12] reducen el riesgo de pérdida visual en pacientes con degeneración macular neovascular relacionada con la edad y pueden producir un aumento de la visión, sobre todo si se administran a tiempo. Otros posibles tratamientos serían la terapia fotodinámica o, en casos avanzados, la vitrectomía para eliminar una hemorragia subretiniana abundante.

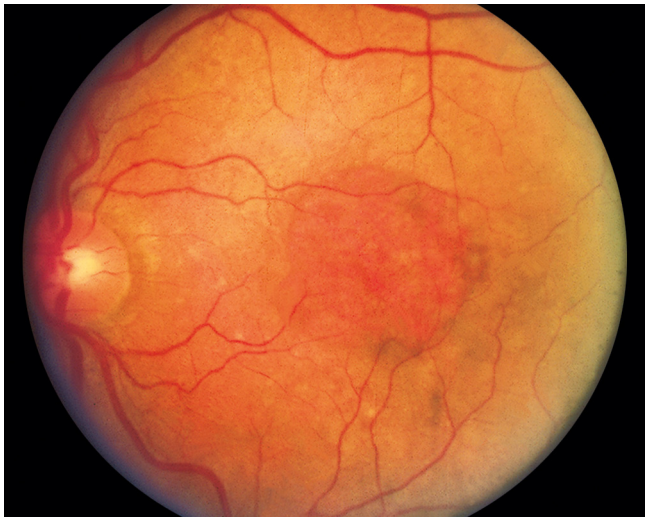

FIGURA 391-20. Degeneración macular seca relacionada con la edad. Se observan drusas en el polo posterior, alrededor de una zona amplia de atrofia geográfica del epitelio pigmentario de la retina.

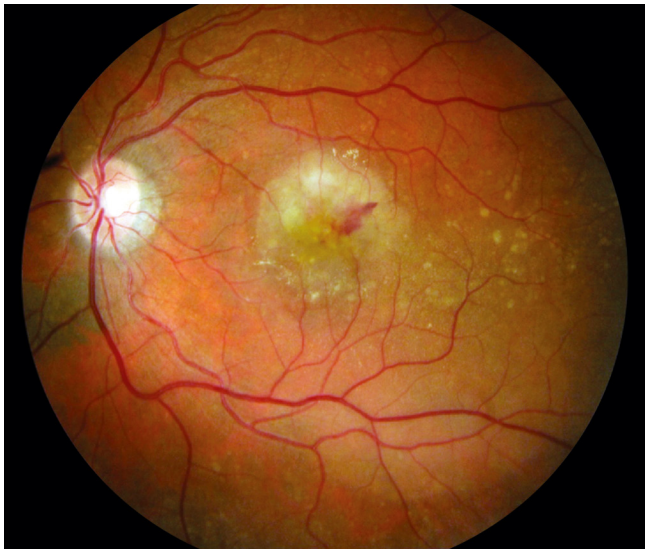

FIGURA 391-21. Degeneración macular húmeda relacionada con la edad. Se observa una membrana neovascular de color «gris sucio» bajo el área macular central.



FIGURA 391-22. Retinopatía diabética de fondo. Se observan exudados, microaneurismas, y pequeñas hemorragias en el polo posterior (ojo izquierdo).



FIGURA 391-23. Retinopatía diabética no proliferativa grave con manchas algodonosas, anomalías microvasculares intrarretinianas y venas arrosariadas. (Tomado de Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology.* Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009.)

ENFERMEDADES SISTÉMICAS CON SÍNTOMAS OCULARES DURANTE LA EDAD ADULTA

DIABETES MELLITUS

La retinopatía diabética es una de las causas principales de ceguera en EE. UU. La retinopatía diabética de fondo, con microaneurismas, hemorragias, exudados (fig. 391-22) y edema macular, causa la mayoría de los casos de disminución de la visión, pero pocas veces provoca una pérdida visual profunda.[15] En la hiperglucemia aguda, la acumulación de sorbitol puede producir una tumefacción del cristalino, con el consiguiente defecto refractivo, que puede persistir durante 6-8 semanas. La mayoría de los pacientes diabéticos nunca desarrollan la forma más grave de retinopatía diabética proliferativa (fig. 391-23), que solo suele aparecer después de 15 años o más de la diabetes y que provoca una intensa pérdida de visión.

La retinopatía diabética se correlaciona estrechamente con la duración de la diabetes mellitus (cap. 210). La prevalencia de la retinopatía diabética es de aproximadamente el 27% entre los pacientes que han tenido diabetes tipo 1 durante 5-10 años, del 70-90% entre quienes han tenido diabetes durante más de 10 años y del 95% entre quienes han tenido diabetes durante 20-30 años. En los pacientes con diabetes tipo 2 (cap. 210), la prevalencia de la retinopatía diabética es de alrededor del 23% después de 12 años y del 60% después de 16 años. El control estricto de la glucemia reduce en gran medida el riesgo de desarrollar esta retinopatía.

El tratamiento de la retinopatía diabética asocia el control de la diabetes y de cualquier hiperlipidemia (cap. 190). El tratamiento intensivo (cap. 210) de la diabetes reduce el riesgo de una futura cirugía ocular en la diabetes de tipo 1. Los antiangiógenos (como ranibizumab, bevacizumab, aflibercept o faricimab[A13-A17]) suelen ofrecer un resultado equivalente o superior a la laserterapia en el edema macular diabético y suelen considerarse con el tratamiento de elección.[16] No obstante, la fotocoagulación con láser sigue siendo especialmente útil en la retinopatía diabética proliferativa, en casos de edema macular clínicamente significativo que no afecte al centro de la fóvea y cuando no se consigue una respuesta completa con antiangiógenos. También puede ser beneficiosa la inyección intravítrea de corticoides.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

En la hipertensión sistémica crónica (cap. 64), la gravedad de la hipertensión se puede evaluar mediante los hallazgos característicos vasculares de la retina. A medida que aumenta la gravedad, los pacientes desarrollan estrechamiento de las arterias, muescas arteriovenosas (fig. 391-24), infartos de la capa de fibras nerviosas y hemorragias intrarretinianas. Las arteriolas moderadamente esclerosadas tienen un aspecto de «hilo de cobre», mientras que los vasos muy esclerosados se observan como «hilos de plata». La hipertensión aguda puede causar edema del nervio óptico («papiledema»; fig. 391-25) y desprendimientos de retina serosos que se suelen resolver sin secuelas graves si se controla la presión arterial.

OTRAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS

En la endocarditis bacteriana (cap. 61), los émbolos pueden causar hemorragias retinianas o la característica mancha de Roth (fig. 391-26). La acumulación de cobre en la parte posterior de la córnea puede ayudar en el diagnóstico de la enfermedad de Wilson (cap. 195), aunque su diagnóstico clínico suele preceder a la presencia del típico anillo de Kayser-Fleischer (v. fig. 195-2), que se atenúa después del tratamiento. Las enfermedades de Tay-Sachs y de Niemann-Pick (cap. 192) se asocian con un punto foveal de color rojo cereza por la acumulación de gangliósidos en las células ganglionares perifoveales. El seudoxantoma elástico (cap. 239) se asocia a menudo con estrías angioides retinianas características.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 391-24. Retinopatía hipertensiva con estrechamiento de las arteriolas cuyas paredes estenosadas crean el aspecto de muescas en los cruces con las vénulas. (Tomado de Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology.* Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009.)



FIGURA 391-25. Papiledema. (Por cortesía de la Dra. Kathleen Digre.)

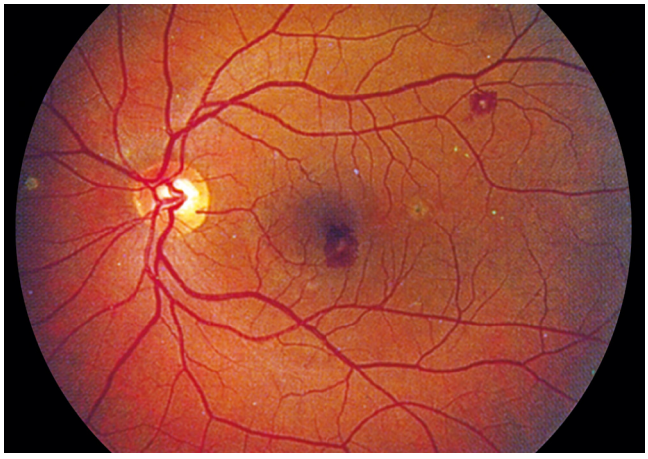

FIGURA 391-26. Manchas de Roth. Hemorragias múltiples con centro blanco en un hombre con endocarditis bacteriana subaguda recidivante. Las hemorragias con centro blanco también se observan en la leucemia y la diabetes. Es posible que las pequeñas cicatrices blancas sean residuos de episodios previos.

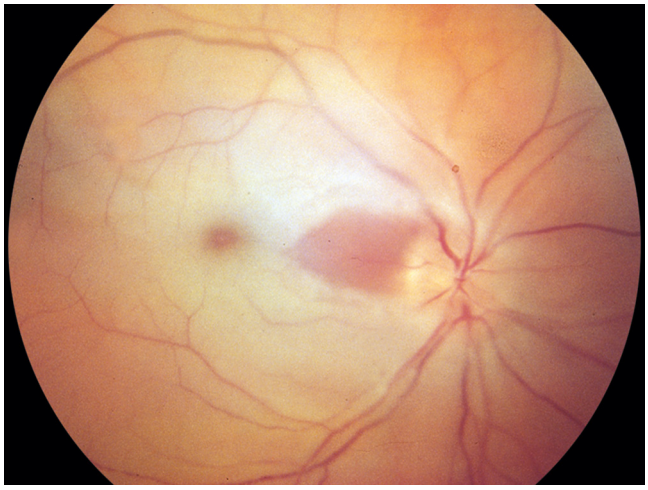

FIGURA 391-27. Oclusión de la arteria central de la retina. La fotografía del fondo de ojo muestra la fóvea –carece de las capas internas de la retina– como una mancha rojo cereza que contrasta con la retina extrafoveal blanca –por el infarto de las capas internas–. En este caso, se ha respetado una pequeña zona de retina adyacente al disco óptico, debido a la presencia de una arteria ciliorretiniana.

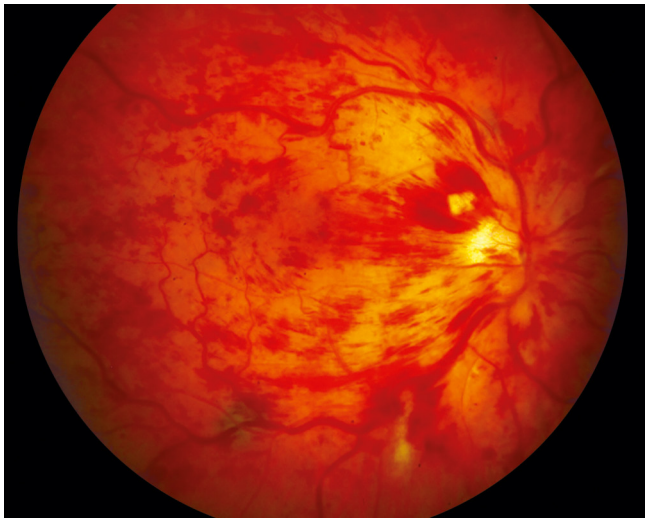

FIGURA 391-28. Oclusión de la vena central de la retina con hemorragias intrarretinianas difusas en los cuatro cuadrantes.

ANOMALÍAS VASCULARES DEL OJO

Los principales vasos de la retina entran en el ojo en un punto de constricción relativa en los tejidos de la lámina cribosa del disco óptico. En las personas que tienen una enfermedad vascular generalizada, sobre todo hipertensión sistémica, la oclusión de la arteria o de la vena puede causar una pérdida repentina de la visión.[17] La oclusión parcial de la arteria o de la vena se asocia con una pérdida visual menor, pero sigue aumentando el riesgo de desarrollar un glaucoma neovascular.

La oclusión de la arteria central de la retina (fig. 391-27) se presenta como una pérdida aguda e indolora de la visión. La retina isquémica suele tener un aspecto gris claro, excepto en la fóvea, donde conserva su color normal (mancha rojo cereza). El aspecto clínico de edema se resuelve con el tiempo, pero la visión no se suele recuperar.

La oclusión de la vena central de la retina (fig. 391-28) se presenta como una pérdida indolora de la visión. El fondo de ojo se caracteriza por la presencia de abundantes hemorragias retinianas y un grado variable de isquemia de la retina. Es frecuente el edema macular, pero las inyecciones intravítreas de antifactor de crecimiento endotelial vascular pueden lograr una mejoría significativa y duradera.[A18] La oclusión isquémica de la vena central es un factor de riesgo mayor de desarrollar glaucoma neovascular secundario.

La arteritis de células gigantes (arteritis temporal; cap. 250) puede ocluir el flujo sanguíneo del disco óptico por la inflamación de las arterias ciliares posteriores cortas. Esta oclusión provoca la pérdida aguda e indolora de la visión. Los síntomas de presentación antes de la pérdida de visión pueden consistir en dolor en el cuero cabelludo o claudicación mandibular, que pueden ir asociados a pérdida de peso y una vaga sensación de fatiga. La sospecha diagnóstica es mayor si hay elevación de la velocidad de sedimentación globular y/o de la proteína C reactiva. La biopsia de la arteria temporal que demuestra inflamación granulomatosa en la región de la lámina elástica interna confirma el diagnóstico. Debido al riesgo significativo de pérdida de visión en el ojo inicial y en el contralateral, debe empezarse el tratamiento con corticoides sistémicos

(p. ej., 40-60 mg diarios de prednisona oral), incluso antes de tener los resultados de los análisis de laboratorio o las pruebas anatomopatológicas, que se mantendrá durante un período prolongado hasta que la velocidad de sedimentación se normalice y desaparezcan los síntomas (cap. 250). Por desgracia, el tratamiento no suele recuperar la visión perdida en el ojo afectado inicialmente.

La neuropatía óptica isquémica no arterítica se debe a la oclusión de las arterias ciliares posteriores y al infarto del disco óptico, lo que causa una pérdida indolora generalmente unilateral de la visión. A menudo no hay síntomas antecedentes, salvo los signos y síntomas sistémicos asociados con una enfermedad sistémica vascular no arterítica, como la hipertensión arterial sistémica. Se cree que la oclusión se debe a la ateroesclerosis o a algún otro mecanismo que compromete la luz vascular. No existe ningún tratamiento que restaure la visión. Hay un riesgo de desarrollar este proceso en el otro ojo.

TRASTORNOS INFLAMATORIOS IDIOPÁTICOS Y AUTOINMUNITARIOS

Los tejidos oculares o perioculares pueden ser el foco principal de la inflamación idiopática o autoinmunitaria aislada. El dolor es frecuente y puede haber alteraciones visuales.

QUERATOCONJUNTIVITIS SECA

La queratoconjuntivitis seca, o síndrome del ojo seco, se debe a la deficiencia de cualquiera de las capas de la película lagrimal. Los síntomas consisten en sensaciones arenosas de cuerpo extraño, quemazón, fotofobia y disminución de la agudeza visual. La inflamación idiopática en la queratoconjuntivitis seca y la xerostomía constituyen el síndrome de Sjögren (cap. 247). Se pueden producir erosiones recidivantes de la córnea, queratitis y opacificación corneal. Tanto los fármacos sistémicos (p. ej., β-bloqueantes, α-agonistas, antihistamínicos, anticolinérgicos) como los tópicos (p. ej., retinoides) pueden causar sequedad ocular.

Las lágrimas artificiales, hasta cuatro veces al día, y las pomadas lubricantes son útiles. Los corticoides (p. ej., colirio de loteprednol al 0,5% cuatro veces al día) también son eficaces como tratamiento inicial. El colirio de ciclosporina (0,05%, una gota en cada ojo cada 12 h) es útil cuando fracasan otros métodos. En casos de deficiencia importante de lágrimas es posible realizar un cierre quirúrgico de los puntos lagrimales para impedir el drenaje de lágrimas hacia la cavidad nasal.

ESCLERITIS

La epiescleritis, que es una inflamación justo por debajo de la conjuntiva, se distingue de la conjuntivitis debido a que sus vasos orientados en sentido radial no se mueven con la conjuntiva. Puede haber un dolor leve. La epiescleritis es autolimitada. La instilación de fenilefrina al 10% es muy útil para establecer el diagnóstico, debido a que causa palidez en la epiescleritis, pero no en la escleritis. Los antiinflamatorios no esteroideos orales o tópicos, como el flurbiprofeno o el diclofenaco, pueden acelerar la resolución.

La escleritis, que se presenta como dolor intenso y enrojecimiento, se asocia a enfermedades infecciosas o autoinmunitarias del tejido conectivo en alrededor del 50% de los casos. La visión puede estar disminuida si se afecta la parte posterior de la esclerótica. La hiperemia difusa o sectorial no es móvil y no se blanquea con la instilación de fenilefrina. Pueden producirse una uveítis secundaria y queratitis. La evaluación diagnóstica incluye la ecografía o la resonancia magnética, así como pruebas de laboratorio para identificar posibles enfermedades subyacentes. El tratamiento puede requerir antiinflamatorios no esteroideos tópicos u orales o corticoides.

ÚLCERA DE MOOREN

La úlcera de Mooren es un adelgazamiento idiopático y progresivo de la córnea periférica, probablemente autoinmunitario. Puede ser unilateral o bilateral y se asocia con frecuencia a dolor. Se han usado corticoides tópicos, mucolíticos y agentes citotóxicos para su tratamiento. Las lentes de contacto terapéuticas y la recesión o avance conjuntival también se han utilizado con éxito variable.

SEUDOTUMOR ORBITARIO

Un seudotumor orbitario puede causar una inflamación inespecífica e idiopática de la órbita que afecte a la glándula lagrimal (dacrioadenitis), los músculos extraoculares (miositis), la grasa orbitaria, la esclerótica, o la vaina del nervio óptico (perineuritis óptica). Algunos casos de inflamación orbitaria idiopática se han asociado recientemente a enfermedad autoinmunitaria por inmunoglobulina G4. El dolor es frecuente. Los pacientes pueden presentar proptosis, limitación de la motilidad ocular, o disminución de la agudeza. La ecografía orbitaria o la resonancia magnética descartan la presencia de una masa. Los pacientes responden de manera espectacular a los corticoides sistémicos en un plazo de 24 h, pero se deben disminuir lentamente a lo largo de meses para evitar la recidiva.

IRITIS

La iritis se presenta con dolor, fotofobia y visión borrosa. Alrededor del 50% de los casos se relacionan con una enfermedad sistémica. La exploración con lámpara de hendidura muestra células inflamatorias y exudado de proteínas en la cámara anterior. El tratamiento sintomático consiste en una suspensión de acetato de prednisolona al 1% cuatro veces al día y los fármacos ciclopléjicos (ciclopentolato al 1-2% dos veces al día) suelen ser eficaces, pero los episodios repetidos requieren una evaluación de las causas infecciosas y autoinmunitarias.

ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide juvenil (cap. 243) es la entidad específica más frecuente en la infancia asociada con uveítis. En los adultos, las manifestaciones oculares de la artritis reumatoide afectan sobre todo a la parte anterior del ojo, la córnea y la esclerótica. Casi el 50% de los pacientes con queratitis ulcerativa periférica de la córnea tiene una enfermedad sistémica asociada, sobre todo una colagenosis vascular, en especial artritis reumatoide. De forma parecida, casi la mitad de los pacientes con escleritis padece una enfermedad sistémica asociada, y alrededor del 15% de ellas son enfermedades del tejido conectivo. La escleromalacia perforante, que es la necrosis aséptica de la esclerótica, se asocia con la artritis reumatoide en alrededor del 46% de los casos.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso sistémico (cap. 245) provoca manifestaciones oculares tanto por la enfermedad primaria como por su tratamiento con derivados de la cloroquina. Los pacientes pueden presentar una vasculitis retiniana y sufrir neuritis óptica isquémica o no isquémica, cualquiera de las cuales puede dar lugar a una pérdida de visión profunda y duradera. El tratamiento con hidroxicloroquina puede causar una retinopatía tóxica, pero es raro durante los primeros 10 años de uso y el riesgo baja con dosis de 5 mg/kg diarios. El cribado con examen del campo visual o pruebas de imagen retiniana puede detectar la toxicidad antes de que el paciente note cualquier pérdida de visión o se aprecien signos en la oftalmoscopia.

SARCOIDOSIS

Alrededor del 25% de los pacientes con sarcoidosis (cap. 83) desarrollan una uveítis crónica. La sarcoidosis también puede afectar a los párpados, conjuntiva, nervio óptico, pares craneales y glándulas lagrimales. La uveítis anterior se trata por vía tópica con acetato de prednisolona en dosis decrecientes, dependiendo del grado de inflamación, y con ciclopléjicos diarios (ciclopentolato al 2%, atropina al 1%). La uveítis posterior, la dacrioadenitis y las manifestaciones neurológicas requieren corticoides sistémicos, pero las dosis no se han estandarizado.

OFTALMÍA SIMPÁTICA

La oftalmía simpática es una enfermedad autoinmunitaria que se caracteriza por una uveítis granulomatosa bilateral tras un traumatismo ocular. Se trata de un trastorno muy infrecuente, que aparece en menos de 1 por cada 10.000 intervenciones quirúrgicas oculares y 1 de cada 1.000 traumatismos accidentales.

Se cree que el antígeno identificado dentro del ojo se localiza en las capas externas de la retina. La enfermedad se diagnostica clínicamente por signos de inflamación en el ojo sano, normalmente 2 semanas o más después de la lesión. En general, la extirpación del ojo lesionado dentro de estas 2 semanas protege frente al desarrollo de la oftalmía simpática en el ojo sano, pero una vez que el ojo no lesionado es afectado, es probable que la extirpación del ojo herido inicialmente no influya en el proceso. Si no se trata, la inflamación puede destruir la función de ambos ojos. Una vez que se establece la oftalmía simpática, el paciente requerirá un tratamiento antiinflamatorio (p. ej., prednisolona, 1,0-1,5 mg/kg/día por vía oral), en la mayoría de los casos durante un período prolongado. La mayoría de los pacientes conservan una visión útil si se tratan en una fase temprana.

ENFERMEDADES DE CAUSA GENÉTICA QUE PUEDEN DESARROLLAR SÍNTOMAS DURANTE LA EDAD ADULTA

DISTROFIA ESTROMAL CORNEAL

La mayoría de las distrofias corneales son autosómicas dominantes y bilaterales, de progresión lenta y afectan sobre todo a una capa de la córnea por lo demás normal. Los tipos más comunes de distrofia son los de la membrana basal anterior, macular, granular, reticular y endotelial de Fuchs. Algunos se deben a mutaciones en el mismo gen. Por ejemplo, el gen *BIGH3* en 5q31 se asocia con la distrofia granular y reticular y con la distrofia corneal de Bowman. El síntoma principal, causado por depósitos corneales opacos, es la visión borrosa. Si la disminución de la visión interfiere en las actividades de la vida normal, se puede realizar un trasplante de córnea.

DISTROFIA COROIDEA

Las distrofias coroideas son trastornos progresivos hereditarios caracterizados por la atrofia del epitelio pigmentario de la retina y la coroides. Las principales entidades son la esclerosis coroidea areolar central (autosómica dominante o recesiva), atrofia girada (deficiencia de la enzima ornitina-δ-aminotransferasa de la matriz mitocon-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

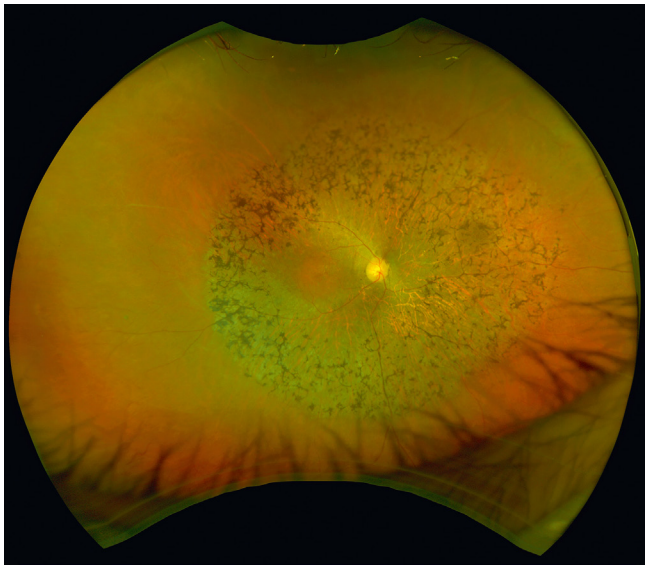

FIGURA 391-29. Retinosis pigmentaria. Fotografía del fondo de ojo que muestra una pigmentación en «espículas óseas» de la zona periférica media del fondo, una palidez cérea del disco óptico y una atenuación de los vasos retinianos, lo que constituye el hallazgo más constante en la retinosis pigmentaria.

drial) y la coroideremia (deficiencia del componente A de la Rab geranilgeraniltransferasa). No existe ningún tratamiento para la esclerosis coroidea areolar central ni para la coroideremia. Una dieta restringida en arginina puede ser útil en el tratamiento de la atrofia girada, y los ensayos con terapia génica han obtenido resultados prometedores en la coroideremia. La dieta con restricción de arginina también puede ser útil en la atrofia girada.

RETINOSIS PIGMENTARIA

La retinosis pigmentaria (fig. 391-29) es una afección bilateral y simétrica que se inicia en la edad adulta temprana y tiene un curso progresivo. Puede ser una enfermedad autosómica dominante o recesiva, ligada al cromosoma X, digénica, mitocondrial o esporádica. El defecto primario, de tipo apoptósico, parece estar en los receptores neurales de la retina. Los principales hallazgos consisten en la tétrada de pigmentación retiniana con aspecto de espículas óseas, nervio óptico con palidez cérea, atenuación de las arteriolas retinianas y catarata subcapsular posterior. La ceguera nocturna es el síntoma principal. El electrorretinograma no suele mostrar ninguna evidencia eléctrica de la función retiniana. Los suplementos de vitamina A palmitato (15.000 UI al día) pueden reducir la velocidad de progresión. La terapia génica se encuentra en fase de investigación.

ENFERMEDADES PEDIÁTRICAS O DE LA ADOLESCENCIA FRECUENTES QUE PUEDEN PERSISTIR EN LA EDAD ADULTA

RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD

El desarrollo de los vasos retinianos no se completa hasta la semana 40 de edad gestacional, por lo que los bebés pretérmino tienen riesgo de sufrir retinopatía del prematuro, en la que los vasos sanguíneos de la retina inmadura pueden elevarse por encima del plano retiniano y crecer hacia el vítreo adyacente. Las fuerzas traccionales resultantes pueden dar lugar a un desprendimiento de retina total e irreversible, con la consiguiente ceguera. Otras posibles secuelas de la retinopatía del prematuro serían la miopía, el estrabismo y la ambliopía. Los principales factores de riesgo para la retinopatía del prematuro son la edad gestacional corta, el peso bajo al nacer y el uso de oxígeno suplementario. Es esencial un diagnóstico y tratamiento precoz (normalmente mediante fotocoagulación con láser) de la neovascularización retiniana para detener la progresión de la enfermedad y evitar la ceguera.

HEMANGIOMA PALPEBRAL

El hemangioma palpebral es una malformación hamartomatosa (tejido que normalmente se encuentra en la zona) de los vasos que aparece en los tejidos blandos del párpado. La lesión vascular anormal suele ser insignificante al nacer, pero crece de tamaño durante los primeros meses de vida. El hemangioma expansivo puede causar astigmatismo y ptosis mecánica, aumentando el riesgo de ambliopía del bebé. Las lesiones raramente crecen después del primer año de vida, y normalmente involucionan con el tiempo. Si los hemangiomas son pequeños y sin trascendencia visual, basta con la observación. El propranolol oral (1,5-3 mg/kg al día en dos dosis divididas durante hasta 1 año), que es el tratamiento de elección de las lesiones más grandes o con riesgo de causar ambliopía, puede conseguir una regresión completa del hemangioma.

CATARATA CONGÉNITA

Las cataratas congénitas, que pueden ser hereditarias con un patrón autosómico dominante, son opacificaciones del cristalino presentes al nacer. En la rubéola congénita (cap. 339), la opacidad se limita relativamente al núcleo fetal y tiene un aspecto perlado. La catarata de la galactosemia (cap. 189) es potencialmente reversible con una dieta carente de galactosa. Las cataratas pequeñas pueden observarse, mientras que las densas que obstruyen la visión deben operarse a una edad temprana para prevenir la ambliopía.

TUMORES OCULARES

RETINOBLASTOMA

El retinoblastoma es el tumor intraocular maligno infantil más frecuente. Se debe a la proliferación incontrolada de retinoblastos, que son células neuroectodérmicas pluripotentes que se diferencian en los diversos componentes de la retina madura. Se produce una deleción genética del gen *Rb* (retinoblastoma) en la región cromosómica 13q14. El tumor inicialmente prolifera en el plano de la retina, pero puede afectar a todas las estructuras intraoculares. El retinoblastoma puede extenderse al sistema nervioso central a través del nervio óptico y por la vasculatura a los tejidos de lugares distantes.

Alrededor del 40% de los casos de retinoblastoma son tumores hereditarios de la línea germinal y suele diagnosticarse antes de los 12 meses. En el 80% de los retinoblastomas hereditarios, hay múltiples tumores en ambos ojos. Estos pacientes tienen un riesgo significativo de desarrollar un segundo tumor primario maligno (p. ej., sarcoma osteógeno).

Los retinoblastomas esporádicos no hereditarios surgen espontáneamente y suponen alrededor del 60% de los casos. La edad media de presentación es de 24 meses, y los pacientes normalmente tienen un tumor único en un solo ojo. Excepto en los pacientes con mosaicismo, la ausencia de mutaciones en la línea germinal implica que el riesgo de retinoblastoma en la siguiente generación es bajo, mientras que el riesgo de un segundo tumor primario es el mismo que el de la población general.

El retinoblastoma suele ser descubierto por los progenitores o familiares, que notan un reflejo luminoso en un ojo respecto al otro (pupila blanca o reflejo en «ojo de gato»: leucocoria). Los niños con retinoblastoma también pueden presentar estrabismo, seudocelulitis, neovascularización del iris, pupila dilatada fija, glaucoma secundario o acumulación tumoral en la cámara anterior (hipopión neoplásico). Los casos más avanzados pueden presentar signos de inflamación intraocular o rotura de globo con extensión orbitaria. En algunos de los casos de regresión espontánea del retinoblastoma, el único signo clínico puede ser un pequeño tumor calcificado en el plano de la retina con cicatrización del epitelio pigmentario de la retina circundante. La resonancia magnética es la prueba diagnóstica más apropiada.

La mayoría de los niños se tratan con quimioterapia y a veces con láser intraocular o crioterapia. En los casos avanzados con ojos sin posibilidad visual se opta por la enucleación ocular.

MELANOMA MALIGNO

El melanoma maligno (cap. 188) de la conjuntiva es poco frecuente. Las personas en situación de riesgo son de mediana edad y ligeramente pigmentadas. El melanoma conjuntival casi siempre se origina a partir de una melanosis primaria adquirida, aunque también puede ocurrir como una lesión *de novo* o, raramente, crecer desde un nevo conjuntival previo. Las regiones de mayor riesgo son la conjuntiva en el limbo (unión de la córnea y la esclerótica), en el fondo de saco conjuntival (recesos periféricos profundos de la conjuntiva) y en la carúncula (nódulo elevado entre los márgenes nasales de los párpados). Las extensiones a la superficie de la córnea, la formación de un nódulo o la pérdida de la pigmentación son indicaciones para la biopsia escisional. La proliferación y la hiperpigmentación de los melanocitos sin atipia nuclear o celular no se asocian con la progresión a melanoma, mientras que la atipia nuclear o celular asociada, sobre todo si existe actividad mitótica, está estrechamente relacionada con la progresión a melanoma. Un melanoma franco con un espesor de más de 0,8 mm es un factor de riesgo de melanoma metastásico. El tratamiento es la escisión quirúrgica, que a menudo se completa con crioablación. El resultado a largo plazo es menos favorable que el de los melanomas cutáneos, porque el tumor puede producir metástasis tempranas, incluso cuando el primario es muy pequeño (p. ej., 2 mm).

El melanoma maligno del tracto uveal[18] es el tumor maligno intraocular primario más frecuente en los adultos, pero su incidencia es solo de 2-6 por millón de habitantes al año en poblaciones de alto riesgo (personas de ojos azules, de piel clara). El tumor, que surge de nevos preexistentes o de melanocitos dendríticos en cualquier parte del tracto uveal, es casi siempre unilateral, unicéntrico y nodular, y se suele diagnosticar en una fase asintomática durante una exploración de cribado rutinario del fondo de ojo. Los tumores sintomáticos surgen cerca de las partes sensibles de la retina (p. ej., la mácula) o provocan un desprendimiento de retina o edema macular cistoide. Los tumores del iris (fig. 391-30) suelen ser pigmentados y sobreelevados respecto al contorno circundante, donde se reconocen en una fase precoz de su evolución. Los tumores posteriores, que se originan debajo de la retina, pueden extenderse a la cavidad vítrea, ser completamente melanóticos y, en ocasiones, tener un aspecto

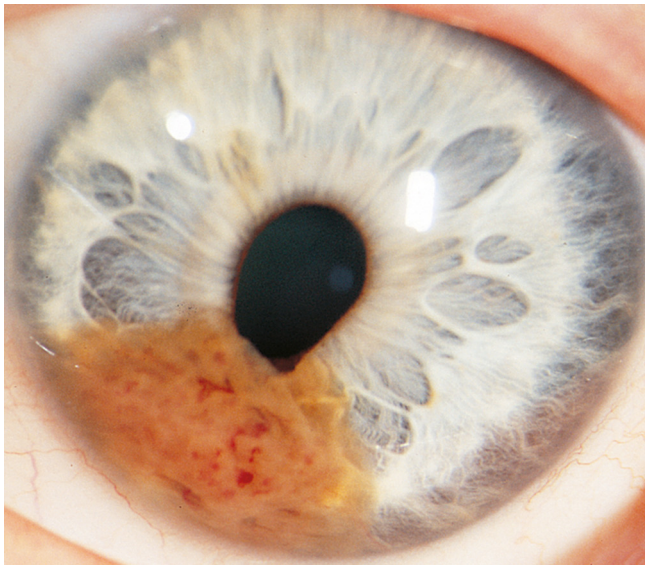

FIGURA 391-30. Melanoma del iris que presenta unos vasos sanguíneos intrínsecos prominentes. Obsérvese la angulación de la pupila hacia el tumor. (Tomado Yanoff M, Duker JS, eds. *Ophthalmology*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009.)

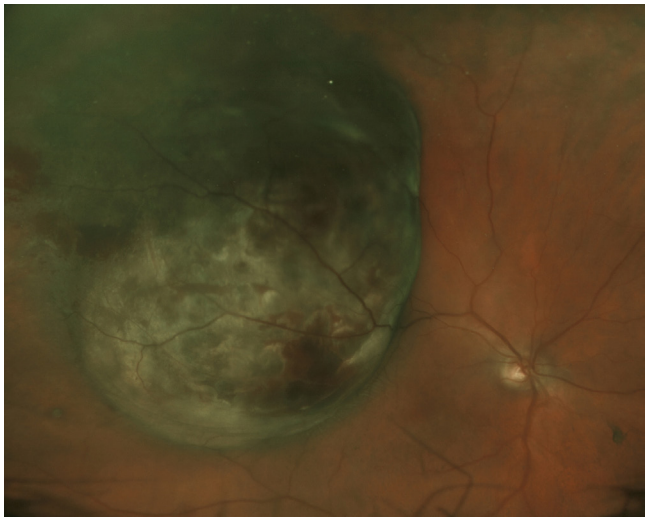

FIGURA 391-31. Melanoma coroideo posterior.

bilobulado (fig. 391-31). La precisión en el diagnóstico del melanoma del tracto uveal solo con medios clínicos supera el 98%. El tratamiento es controvertido; las distintas opciones terapéuticas serían la enucleación del ojo, la radiación con haz de protones o placas (de yodo^{125}),[19] la ablación térmica con láser, la terapia fotodinámica y la resección tumoral en bloque. En el melanoma uveal metastásico, el tebentafusp intravenoso (una proteína biespecífica con un receptor de linfocitos T fusionado a un efector anti-CD3 a 20 µg en el día 1, 30 µg en el día 8 y 68 µg en el día 15, y después una vez por semana) puede prolongar significativamente la supervivencia.[A19] La tasa de supervivencia puede ser de tan solo el 50% a los 15 años para las lesiones más grandes. Los factores de riesgo de metástasis (sobre todo al hígado) son el tamaño del tumor, el tipo celular, el mimetismo angiógeno, la presencia de monosomía 3 y otros marcadores genéticos.

TUMORES ORBITARIOS

Los tumores primarios de la órbita en los adultos son el hemangioma cavernoso, los schwannomas y diversas proliferaciones de tejido fibroso (tumor fibroso solitario). El rabdomiosarcoma puede surgir a partir de restos ectópicos de mesénquima y no de un músculo recto maduro. Los tumores orbitarios se suelen diagnosticar mediante pruebas de imagen. El tratamiento es la exploración de la órbita y la extirpación quirúrgica.

LINFOMA

Los linfomas orbitarios y conjuntivales suelen ser pequeños (linfomas de células B de la zona marginal; cap. 171). Aproximadamente el 50% de los casos presentan en última instancia una afectación sistémica que puede no haber sido diagnosticada clínicamente. La radioterapia externa se usa para tratar la enfermedad periocular aislada, mientras que en la afectación generalizada sintomática se requiere quimioterapia sistémica (cap. 171).

El linfoma B de células grandes pueden presentarse en el ojo como una forma de vitritis (células suspendidas en el vítreo) o como un infiltrado subretiniano o intrarretiniano antes de que se descubra en el sistema nervioso central. El diagnóstico se puede verificar mediante el estudio citológico de las muestras de vitrectomía. El tratamiento es sistémico (cap. 171), pero el pronóstico suele ser malo.

De forma excepcional, el ojo puede afectarse por un mieloma múltiple (cap. 173). Puede haber hemorragias retinianas y opacificación del vítreo, así como lesiones osteolíticas periorbitarias.

TABLA 391-8 FÁRMACOS SISTÉMICOS CON EFECTOS OCULARES

FÁRMACO	EFECTO
Cloroquina	Discromatopsia, defectos campimétricos
Hidroxicloroquina	Discromatopsia, defectos campimétricos, maculopatía en ojo de buey
Tioridacina	Visión borrosa
Clorpromacina	Visión borrosa
Digoxina	Visión amarillenta
Etambutol	Neuritis óptica
Amiodarona	Remolinos corneales, retinopatía pigmentaria
Corticoides	Glaucoma, catarata
Tamoxifeno	Maculopatía
Neurolépticos	Nistagmo
Proclorperacina	Crisis oculógiras
Vitamina A	Seudotumor cerebral
5-fluorouracilo	Estenosis canalicular (lagrimeo)
Isotretinoína	Ojo seco grave (efecto a largo plazo)

TUMORES DE LA GLÁNDULA LAGRIMAL

La glándula lagrimal contiene una población quiescente de linfocitos extraganglionares y es una localización frecuente para los linfomas. Las neoplasias epiteliales pueden surgir en componentes de los ácinos y de los conductos de la glándula lagrimal. Los tumores epiteliales malignos (carcinoma adenoideo quístico) pueden producir metástasis en una etapa temprana a través de los espacios perineurales grandes de los nervios periféricos hacia el hueso adyacente. La mayoría de tumores de las glándulas epiteliales se tratan con extirpación quirúrgica total de la glándula lagrimal, debido al riesgo de recidiva y de transformación maligna del tumor residual. El pronóstico de los tumores malignos de la glándula lagrimal por lo general es desfavorable.

METÁSTASIS OCULARES

Las metástasis orbitarias en los adultos son muy poco frecuentes debido a su volumen vascular relativamente pequeño. Las metástasis a los músculos rectos producen estrabismo de inicio en la edad adulta. Estas metástasis a la órbita son más frecuentes en la leucemia infantil que en su forma adulta.

Las metástasis al tracto uveal son frecuentes, sobre todo a partir de tumores primarios de mama y de pulmón. Las lesiones metastásicas suelen crecer con rapidez y alteran la función visual; el desprendimiento de retina seroso es habitual. El tratamiento del tumor maligno de base puede ser eficaz para las lesiones coroides, pero puede aplicarse un tratamiento complementario con radioterapia o terapia fotodinámica para intentar restaurar o conservar la visión.

EFECTOS OCULARES DE LOS FÁRMACOS SISTÉMICOS

Hay muchos fármacos que pueden causar efectos secundarios oculares (tabla 391-8). Por lo tanto, los pacientes que toman medicamentos sistémicos suelen requerir una vigilancia periódica para identificar la toxicidad ocular.

La causa más frecuente de glaucoma farmacológico son los corticoides tópicos durante más de 4- 6 semanas en el 5-6% de la población con predisposición genética. Otros medicamentos causan habitualmente un glaucoma de ángulo estrecho. Las sulfamidas pueden causar glaucoma como reacción idiosincrática en las personas con configuración estrecha o abierta de la cámara anterior. El tratamiento es el mismo que el del glaucoma por otras causas.

La *cloroquina* y la *hidroxicloroquina* pueden disminuir la visión del color y causar defectos campimétricos en dosis altas. Se cree que la toxicidad de la cloroquina ocurre

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Kim TI, Del Barrio JLA, Wilkins M, et al. Refractive surgery. *Lancet*. 2019;393:2085-98.
2. Bonini S. The red eye. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31:2843-9.
3. Sheppard J, Shen Lee B, Periman LM. Dry eye disease: identification and therapeutic strategies for primary care clinicians and clinical specialists. *Ann Med*. 2023;55:241-52.
4. Hakim FE, Farooq AV. Dry eye disease: an update in 2022. *JAMA*. 2022;327:478-9.
5. Jabs DA. Immunosuppression for the uveitides. *Ophthalmology*. 2018;125:193-202.
6. Salido Olivares M, Loza Santamaría E. Efficacy and safety of the optimisation of biological therapy in non-infectious uveitis: systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;52:151944.
7. Mueller A. Allergic conjunctivitis: an update. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;268:95-9.
8. Johnson D, Liu D, Simel D. Does this patient with acute infectious conjunctivitis have a bacterial infection?: the rational clinical examination systematic review. *JAMA*. 2022;327:2231-7.
9. Ting DSJ, Ho CS, Deshmukh R, et al. Infectious keratitis: an update on epidemiology, causative microorganisms, risk factors, and antimicrobial resistance. *Eye (Lond)*. 2021;35:1084-101.
10. Cicinelli MV, Buchan JC, Nicholson M, et al. Cataracts. *Lancet*. 2023;401:377-89.
11. Glaucoma. *JAMA*. 2021;325:177-8.
12. Chakravarthy U, Peto T. Current perspective on age-related macular degeneration. *JAMA*. 2020;324:794-5.
13. Apte RS. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2021;385:539-47.
14. Thomas CJ, Mirza RG, Gill MK. Age-related macular degeneration. *Med Clin North Am*. 2021;105:473-91.
15. Jampol LM, Glassman AR, Sun J. Evaluation and care of patients with diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2020;382:1629-37.
16. Lu L, Jiang Y, Jaganathan R, et al. Current advances in pharmacotherapy and technology for diabetic retinopathy: a systematic review. *J Ophthalmol*. 2018;2018:1-13.
17. Scott IU, Campochiaro PA, Newman NJ, et al. Retinal vascular occlusions. *Lancet*. 2020;396:1927-40.
18. Branisteanu DC, Bogdanici CM, Branisteanu DE, et al. Uveal melanoma diagnosis and current treatment options (review). *Exp Ther Med*. 2021;22:1428.
19. Parker T, Rigney G, Kallos J, et al. Gamma knife radiosurgery for uveal melanomas and metastases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2020;21:1526-36.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

después de una dosis acumulada de 300 g, mientras que la hidroxicloroquina puede causar síntomas después de mantener dosis de 750 mg/día a largo plazo. Aparece una típica maculopatía en ojo de buey por alteración pigmentaria. Puede haber espirales corneales formadas por pigmento intracelular epitelial. La pérdida de visión por toxicidad retiniana es irreversible y suele progresar incluso al finalizar el tratamiento con hidroxicloroquina. Conviene realizar revisiones anuales periódicas de la retina mediante pruebas de visión cromática, pruebas funcionales maculares y campimetría automatizada.

El etambutol se utiliza con frecuencia para infecciones pulmonares crónicas. La dosis depende del peso corporal. La neuropatía óptica tóxica es infrecuente, pero de incidencia y pronóstico imprevisibles. Es necesario un seguimiento meticuloso con revisiones oftalmológicas estrictas.

Cualquiera de los fármacos antituberculosos de uso común puede causar neuropatía óptica, aunque el *etambutol* conlleva el mayor riesgo. La respuesta pupilar, la visión del color, la agudeza visual y la campimetría son los parámetros clínicos que se emplean para evaluar la función del nervio óptico.

La córnea verticilada se puede observar en pacientes que toman *amiodarona,* debido a la acumulación lisosómica dentro de la membrana basal del epitelio. La *enfermedad de Fabry* produce cambios similares, al igual que otros fármacos. Los verticilos corneales suelen ser reversibles cuando se deben a la toxicidad farmacológica, y pocas veces interfieren en la visión.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Chou R, Dana T, Bougatsos C, et al. Screening for impaired visual acuity in older adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;315:915-33.

A2. Wen D, McAlinden C, Flitcroft I, et al. Postoperative efficacy, predictability, safety, and visual quality of laser corneal refractive surgery: a network meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2017;178:65-78.

A3. Kempen JH, Altaweel MM, Holbrook JT, et al. Association between long-lasting intravitreous fluocinolone acetonide implant vs systemic anti-inflammatory therapy and visual acuity at 7 years among patients with intermediate, posterior, or panuveitis. *JAMA*. 2017;317:1993-2005.

A4. Rathinam SR, Gonzales JA, Thundikandy R, et al. Effect of corticosteroid-sparing treatment with mycophenolate mofetil vs methotrexate on inflammation in patients with uveitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:936-45.

A5. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:1183-92.

A6. Jaffe GJ, Dick AD, Brezin AP, et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. *N Engl J Med*. 2016;375:932-43.

A7. Schweitzer C, Brezin A, Cochener B, et al. Femtosecond laser-assisted versus phacoemulsification cataract surgery (FEMCAT): a multicentre participant-masked randomised superiority and cost-effectiveness trial. *Lancet*. 2020;395:212-24.

A8. Chou R, Selph S, Blazina I, et al. Screening for glaucoma in adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2022;327:1998-2012.

A9. Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D, et al. Selective laser trabeculoplasty versus eye drops for first-line treatment of ocular hypertension and glaucoma (LiGHT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393:1505-16.

A10. Tseng VL, Coleman AL, Chang MY, et al. Aqueous shunts for glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7:CD004918.

A11. Tricco AC, Thomas SM, Lillie E, et al. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for age-related macular degeneration: a systematic review and network meta-analysis. *Syst Rev*. 2021;10:315.

A12. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2022;399:729-40.

A13. Jhaveri CD, Glassman AR, Ferris 3rd FL, et al. Aflibercept monotherapy or bevacizumab first for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2022;387:692-703.

A14. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389:2193-203.

A15. Baker CW, Glassman AR, Beaulieu WT, et al. Effect of initial management with aflibercept vs laser photocoagulation vs observation on vision loss among patients with diabetic macular edema involving the center of the macula and good visual acuity: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:1880-94.

A16. Antoszyk AN, Glassman AR, Beaulieu WT, et al. Effect of intravitreous aflibercept vs vitrectomy with panretinal photocoagulation on visual acuity in patients with vitreous hemorrhage from proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:2383-95.

A17. Wykoff CC, Abreu F, Adamis AP, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *Lancet*. 2022;399:741-55.

A18. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, et al. Effect of bevacizumab vs aflibercept on visual acuity among patients with macular edema due to central retinal vein occlusion: the SCORE2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:2072-87.

A19. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N Engl J Med*. 2021;385:1196-206.

392

NEUROOFTALMOLOGÍA

ROBERT W. BALOH Y JOANNA C. JEN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

El conocimiento mecanicista de los trastornos de la visión, junto con las alteraciones pupilares y del control oculomotor, es a menudo fundamental para el diagnóstico de las enfermedades neurológicas. Aunque todos los médicos han de ser capaces de reconocer las alteraciones neurooftalmológicas,[1] para un diagnóstico y un tratamiento precisos se requiere normalmente acudir a consulta con un especialista.[2]

VISIÓN

Uno de los problemas diagnósticos más difíciles es el de la pérdida de visión que no puede ser explicada por alteraciones oculares evidentes. Para evaluar correctamente a estos pacientes, el médico explorador debe estar familiarizado con la anatomía y fisiología del sistema visual aferente. Las vías visuales aferentes cruzan los principales sistemas sensoriales ascendentes y motores descendentes de los hemisferios cerebrales y en su porción anterior entablan una estrecha relación con las estructuras óseas y vasculares de la base del cerebro. No sorprende por tanto que la localización de las lesiones en las vías visuales aferentes posea un gran valor en el diagnóstico neurológico.

ANATOMÍA DE LAS VÍAS VISUALES

La luz que penetra en el globo ocular alcanza los conos y bastones retinianos, que transducen el estímulo en impulsos nerviosos, que se transmiten al cerebro. La distribución de la función visual a lo largo de la retina adopta un patrón de zonas concéntricas cuya sensibilidad aumenta hacia su centro, la fóvea, que es una zona compuesta por el agrupamiento de unos 100.000 conos finos, en la que no existen bastones. Las células ganglionares conectadas a estos conos envían sus axones directamente a la zona temporal del disco óptico, donde forman el haz papilomacular. Los axones que se originan en células ganglionares de la retina temporal se curvan por encima y por debajo del haz papilomacular y forman bandas arqueadas densas.

Las arterias que irrigan el nervio óptico y la retina derivan de ramas de la arteria oftálmica. La arteria central de la retina alcanza el globo ocular a lo largo del nervio óptico y atraviesa la zona inferior de la vaina dural alrededor de 1 cm por detrás del ojo para introducirse en el centro del nervio óptico. La arteria llega al fondo del ojo emergiendo por el centro de la cabeza del nervio óptico, para irrigar los dos tercios retinianos internos mediante ramas superiores e inferiores. El sistema ciliar, compuesto por ramas anastomóticas derivadas de las arterias coroideas y ciliares posteriores, irriga la coroides, la cabeza del nervio óptico y las capas retinianas externas, incluidos los fotorreceptores. En alrededor del 10% de la población la mácula está irrigada por la arteria ciliorretiniana, una rama del sistema ciliar. El drenaje venoso de la retina y de la cabeza del nervio óptico se realiza principalmente a través de la vena central de la retina, cuyo trayecto de salida del ojo es paralelo al de entrada de la arteria.

El *campo visual* hace referencia a lo que «ve» cada ojo (fig. 392-1). La hemirretina nasal izquierda y la hemirretina temporal derecha perciben el lado izquierdo del mundo, y las hemirretinas superiores perciben la mitad inferior del mismo. Posteriores al globo ocular, los nervios ópticos atraviesan el conducto óptico y se reúnen para dar lugar al quiasma óptico. En el quiasma, los nervios de la mitad nasal de cada retina se decusan y se unen a las fibras de la mitad temporal de la retina contralateral. A partir del quiasma las cintillas ópticas pasan alrededor de los pedúnculos cerebrales para alcanzar el ganglio geniculado lateral. La orientación del campo visual se encuentra rotada 90° en el ganglio geniculado lateral, de modo que las imágenes del campo visual inferior se proyectan en la mitad medial y las del campo visual superior lo hacen en la mitad lateral. La radiación geniculocalcarina se extiende inicialmente en abanico dando lugar a las proyecciones superolateral e inferolateral. La segunda pasa alrededor del ventrículo lateral, y durante un corto trayecto atraviesa el lóbulo temporal (asa de Meyer) antes de dirigirse en dirección posterior para alcanzar la corteza estriada del lóbulo occipital. En el lóbulo occipital, la corteza estriada (área 17) se encuentra a lo largo de las bandas superior e inferior de la cisura calcarina, donde las fibras maculares proyectan en la parte más posterior del polo occipital y las proyecciones retinianas más periféricas lo hacen en áreas más anteriores.

LOCALIZACIÓN DE LAS LESIONES DE LAS VÍAS VISUALES

La pérdida de visión monocular se debe a la lesión de un ojo o de un nervio óptico. Por el contrario, la pérdida de visión binocular puede deberse a enfermedades localizadas en cualquier parte de las vías visuales, desde las córneas hasta los polos occipitales. Las lesiones que afectan al quiasma óptico producen alteraciones visuales heterónimas

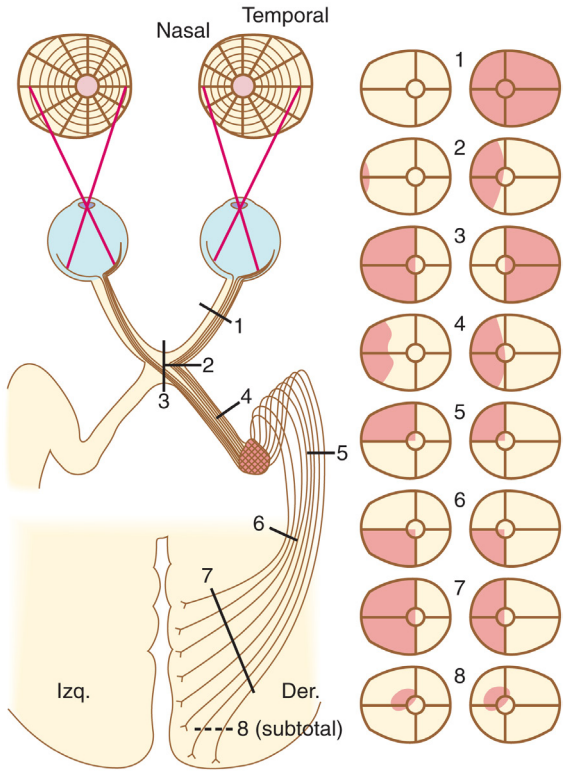

FIGURA 392-1. Campos visuales acompañantes de las lesiones de las vías visuales. *1,* nervio óptico: amaurosis unilateral. *2,* quiasma óptico lateral: hemianopsia homónima (contralateral) incompleta, muy incongruente. *3,* quiasma óptico central: hemianopsia bitemporal. *4,* cintilla óptica: hemianopsia homónima incompleta, incongruente. *5,* asa temporal (de Meyer) de la radiación óptica: cuadrantanopsia superior homónima (contralateral) completa o congruente parcial. *6,* proyección parietal (superior) de la radiación óptica: cuadrantanopsia inferior homónima completa o congruente parcial. *7,* interrupción parietooccipital completa de la radiación óptica: hemianopsia homónima congruente completa con cambio psicofísico del punto foveal, a menudo con respeto de la visión central, denominado «respeto macular». *8,* lesión incompleta de la corteza visual: escotomas homónimos congruentes, que suelen afectar de modo agudo al menos la visión central. Der., derecha; Iz., izquierda.

(p. ej., la hemianopsia bitemporal ilustrada en la lesión 3 de la figura 392-1). Las alteraciones de las cintillas ópticas son comparativamente raras, pero dan lugar a defectos visuales característicos. Las fibras que transportan información de puntos idénticos de hemicampos homónimos no se reúnen exactamente en la cintilla óptica, de modo que las lesiones que dañan esta estructura producen hemianopsia homónima incongruente. Las lesiones de los núcleos geniculados, las radiaciones ópticas o la corteza visual dan lugar a defectos campimétricos hemianópsicos congruentes, que pueden pasar desapercibidos a no ser que la hemianopsia afecte el área macular. La pérdida de visión por una lesión posterior al núcleo geniculado lateral puede diferenciarse de la debida a lesiones anteriores al mismo por: 1) un fondo de ojo de aspecto normal; 2) reacciones pupilares a la luz intactas, y 3) lesiones correspondientes en las técnicas de imagen cerebral.

EXPLORACIÓN DEL SISTEMA VISUAL AFERENTE

La función visual suele valorarse explorando la «mejor agudeza visual corregida» (cap. 391). Si la agudeza visual no es normal, debe determinarse si se puede mejorar con graduación o al menos si mejora con orificio estenopeico. La referencia normal es el reconocimiento de letras a una distancia ideal de 6 m. Los optotipos para medir la agudeza visual se diseñan con letras de mayor tamaño que las reconocidas normalmente a distancias proporcionalmente mayores. Así, si no se leen letras a 6 m mejor que las percibidas normalmente a 12 m, la visión es de 0,5. Las tarjetas de pequeño tamaño con optotipos que pueden transportarse fácilmente en el maletín del médico permiten la exploración de la agudeza visual a la cabecera del paciente de modo rápido y muy preciso.

Los campos visuales pueden explorarse a la cabecera del paciente mediante confrontación. La valoración aproximada de su integridad puede realizarse incluso en pacientes con nivel reducido de alerta. Los campos deben explorarse en cada ojo por separado, ya que el patrón del defecto campimétrico puede proporcionar información valiosa para localizar la lesión. La valoración rápida de los campos visuales puede realizarse haciendo que el paciente identifique el número de dedos que se le presentan en cada uno de los cuatro cuadrantes del campo visual, a la vez que mantiene la fijación sobre la nariz del explorador.

CAUSAS COMUNES DE PÉRDIDA DE VISIÓN

Ojo

Las causas de pérdida de visión monocular secundarias a lesiones oculares y retinianas a menudo pueden detectarse mediante la exploración oftalmoscópica o midiendo la presión intraocular (cap. 391). La elevación de la presión intraocular en el *glaucoma,* producida por alteraciones en el drenaje del humor acuoso, suele producir una pérdida gradual de visión periférica, visión de «halos» alrededor de las luces, y ocasionalmente, dolor y enrojecimiento del ojo afectado. Los *desgarros retinianos* y el *desprendimiento de retina* producen distorsiones unilaterales de la imagen visual que se perciben como angulaciones repentinas o aparición de curvas en objetos que contienen líneas rectas (metamorfopsia). Las *hemorragias* en el humor vítreo o las infecciones o lesiones inflamatorias retinianas pueden producir escotomas parecidos a los producidos por las enfermedades primarias de la vía visual central.

La pérdida visual binocular secundaria a enfermedades retinianas en pacientes más jóvenes a menudo es debida a *enfermedades heredodegenerativas*. En los pacientes de más edad se debe con frecuencia a enfermedades vasculares, diabetes (cap. 210) y degeneración macular asociada a la edad. En la mayoría de los casos de *degeneración retiniana pigmentaria,* la pérdida visual comienza en la periferia y avanza lentamente hacia el centro. Por el contrario, la *degeneración macular* (v. figs. 391-20 y 391-21) afecta la visión central desde las fases iniciales de la enfermedad. Una variante común en el gen del factor H del complemento *(CFH)* se asocia con un aumento significativo del riesgo de sufrir degeneración macular asociada a la edad.

Nervio óptico

La pérdida de visión monocular aguda o subaguda (tabla 392-1) como resultado de trastornos del nervio óptico se produce con más frecuencia por enfermedades desmielinizantes, obstrucción vascular, neoplasias o neuropatías ópticas hereditarias.[3] La enfermedad desmielinizante de la cabeza del nervio óptico (*neuritis* o *papilitis óptica*) produce edema del disco óptico junto con pérdida de visión central solamente en el ojo afectado; en ocasiones pueden detectarse escotomas desapercibidos subjetivamente en el otro ojo. La desmielinización del nervio óptico posterior al punto de salida de la vena retiniana *(neuritis retrobulbar)* inicialmente cursa con un disco óptico de aspecto normal, pero con un escotoma central o paracentral. En las enfermedades desmielinizantes crónicas, el disco óptico se vuelve pálido y atrófico.

La *neuritis óptica* puede ser un síndrome aislado o la manifestación de una enfermedad sistémica.[4-5] La evolución clínica y la respuesta terapéutica de la neuritis óptica dependen del mecanismo inflamatorio subyacente. En más del 50% de los pacientes diagnosticados inicialmente de neuritis óptica aparecen con el tiempo síntomas y signos típicos de esclerosis múltiple (cap. 380). La neuritis óptica causada por esclerosis múltiple no responde a los corticoides,[A1] pero la esclerosis múltiple subyacente debe tratarse sin demora. Hay indicios de que la fenitoína puede ser neuroprotectora en los pacientes con neuritis óptica aguda si se usa en dosis de 4-6 mg/kg/día.[A2] La neuritis óptica relacionada con lupus eritematoso sistémico (cap. 245),[6] vasculitis (cap. 249) o sarcoidosis (cap. 83) puede responder a los corticoides.

La neuritis óptica con una mielitis transversa asociada es el signo clínico patognomónico de la *neuromielitis óptica,*[7] que es una enfermedad desmielinizante grave que suele confundirse a menudo con una esclerosis múltiple, aunque en la actualidad se sabe que la causa es la presencia de autoanticuerpos antiacuaporina 4. Las opciones terapéuticas estándar son rituximab (1 g i.v. cada 2 semanas) o azatioprina (3 mg/kg/día p.o.). Más recientemente, el satralizumab (un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige al receptor de la interleucina 6 en dosis de 120 mg por vía subcutánea en las semanas 0, 2 y 4, y después cada 4 semanas), el eculizumab (un inhibidor del complemento terminal en dosis de 900 mg por vía intravenosa una vez por semana durante 4 dosis seguido por 1.200 mg cada 2 semanas) y el tocilizumab (un inhibidor del receptor de la interleucina 6 en dosis de 8 mg por vía intravenosa cada 4 semanas) han mostrado capacidad para reducir el riesgo de recidiva.[A3-A6] Las dosis deben ajustarse según la respuesta y la inmunodepresión.[8]

La oclusión arterial intraocular puede producir pérdida visual central o un defecto campimétrico altitudinal *(neuropatía óptica isquémica).* La neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica se origina por lesión de los vasos pequeños que nutren la porción anterior del nervio óptico. Las enfermedades generales que se asocian más habitualmente son la hipertensión arterial (presente en el 50% de los pacientes) y la diabetes mellitus (presente en el 25%). La neuropatía óptica isquémica arterítica casi siempre se debe a arteritis de células gigantes (caps. 63 y 250), y debe tenerse en cuenta en todo paciente mayor de 50 años. Los corticoides orales son la base del tratamiento de la arteritis de células gigantes, mientras que no son útiles en la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica.[A7]

Los tumores (cap. 175) que invaden el nervio óptico o las lesiones ocupantes de espacio que le comprimen en cualquier parte entre la órbita y el quiasma producen una disminución gradual de la visión central o un defecto sectorial del campo visual periférico. En la evolución de estas lesiones crónicas, el nervio óptico afectado se vuelve visiblemente atrófico.

La pérdida aguda de visión binocular por afectación bilateral del nervio óptico está causada con más frecuencia por una enfermedad desmielinizante o por factores tóxicos

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 392-1 CAUSAS COMUNES DE PÉRDIDA VISUAL MONOCULAR TRANSITORIA

CATEGORÍA (DURACIÓN TÍPICA)	CAUSAS	CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS
Tromboembolia (1-5 min)	Ateroesclerosis	Otros signos de enfermedad vascular ateroesclerótica, hemiparesia contralateral asociada, angiografía (ateroma carotídeo)
	Cardíaca	Valvulopatía, trombo mural, fibrilación auricular, infarto de miocardio reciente
	Discrasia sanguínea	Pruebas sanguíneas positivas para drepanocitosis, macroglobulinemia, mieloma múltiple, policitemia, etc.
Vasoespasmo (5-30 min)	Migraña	Cefalea homolateral, otras auras clásicas, antecedentes familiares
Compresión vascular (pocos segundos)	Aumento de la presión intracraneal	Precipitada por cambios posturales, maniobra de Valsalva u ondas de presión
	Tumor	Asociada con pérdida de visión monocular lentamente progresiva
Vasculitis (1-5 min)	Arteritis temporal	Asociada con cefalea, polimialgia reumática, arteria temporal palpable, elevación de la velocidad de sedimentación globular

(alcohol, tabaco, isoniacida) o nutricionales (deficiencia de vitamina B, sobre todo de tiamina) (cap. 384). En los pacientes más jóvenes y en los que carecen de antecedentes claros de exposición tóxica, las lesiones desmielinizantes predominan claramente. Los síntomas consisten en el comienzo agudo o subagudo de visión borrosa, que puede progresar rápidamente a la ceguera en horas o días. Puede existir dolor periocular, sobre todo con los movimientos oculares. La *neuropatía óptica de Leber,* producida por una mutación del ADN mitocondrial, suele comenzar de modo indoloro y central en un ojo, con afectación del otro ojo semanas o meses después. La terapia génica puede mejorar moderadamente la visión tanto en el ojo tratado como en el no tratado,[A8] aunque solo durante unos 3 años.

El *papiledema* es el edema del disco óptico secundario a la elevación de la presión intracraneal (tabla 392-2). La visión es normal, excepto en una de las siguientes dos circunstancias: 1) episodios transitorios agudos de amaurosis que duran unos pocos segundos y pueden ser atribuidos a elevaciones agudas de la presión intracraneal (ondas meseta), y 2) pérdida progresiva de visión periférica en el papiledema grave de larga evolución, producida por la compresión de la cabeza del nervio óptico. La hipertensión intracraneal idiopática (cap. 175)[9] se observa con frecuencia en mujeres con sobrepeso en edad fértil. La tomografía de coherencia óptica puede ayudar a establecer el diagnóstico y a diferenciar el papiledema de otras anomalías de la papila óptica.[10] La pérdida de visión binocular subaguda o crónica secundaria a enfermedades del nervio óptico puede deberse a causas *nutricionales* y *tóxicas* o a *atrofia óptica hereditaria.* La pérdida visual es indolora y afecta principalmente a la visión central; en la exploración oftalmoscópica se observa atrofia óptica.

Quiasma y cintilla óptica

Los pacientes con lesiones quiasmáticas o de la cintilla óptica a menudo no son conscientes de la alteración visual hasta que el déficit afecta la visión central de uno o ambos ojos. Las neoplasias intrínsecas o extrínsecas y los aneurismas arteriales paraquiasmáticos son las principales lesiones en esta localización. Los gliomas que se originan en el quiasma o la cintilla óptica son raros en adultos. El quiasma o la cintilla óptica pueden verse comprimidos por lesiones extrínsecas, como *adenomas hipofisarios* (cap. 205), *disgerminomas, craneofaringiomas, meningiomas* (cap. 175) y *aneurismas* de gran tamaño de la arteria carótida o la arteria basilar (cap. 377). El diagnóstico se basa en el hallazgo de las alteraciones campimétricas características (hemianopsia bitemporal en las lesiones quiasmáticas y hemianopsia homónima incongruente para las lesiones de la cintilla óptica) y la identificación de las lesiones mediante TC o RM. La apoplejía hipofisaria secundaria a una hemorragia intraglandular aguda (cap. 205) puede producir pérdida visual aguda; en la mayoría de estos casos está indicado realizar con rapidez una intervención neuroquirúrgica, bajo cobertura corticoidea.

Radiaciones visuales y corteza occipital

Las lesiones que afectan a las vías visuales posteriores al núcleo geniculado se deben con mayor frecuencia a *alteraciones vasculares, traumatismos, neoplasias,* o más raramente *trastornos degenerativos* o *inflamatorios* que afectan a la sustancia blanca cerebral. Su localización puede deducirse por los defectos campimétricos resultantes. La enfermedad vascular del lóbulo occipital es la causa más frecuente de defectos campimétricos homónimos en la población de mediana edad y ancianos. El *síndrome de Anton* consiste en la pérdida de visión de origen cerebral con negación del defecto

TABLA 392-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE LA NEURITIS ÓPTICA Y EL PAPILEDEMA

	NEURITIS ÓPTICA	PAPILEDEMA
Pérdida de visión central-cecocentral	Presente	Ausente
Distribución	Generalmente unilateral	Generalmente bilateral
Dolor con el movimiento ocular	Presente	Ausente
Reflejo fotomotor directo	± Reducido	Intacto
TC y RM cefálicas	Placas en la sustancia blanca	Tumor, obstrucción venosa, etc.
Respuestas visuales evocadas	Anormales	Normales
Presión de la punción lumbar	Normal	Elevada

RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

visual. Los pacientes afectados no solo niegan el hecho de que están ciegos, sino que también se inventan detalles de su entorno visual a partir de la memoria. El síndrome de Anton se debe a lesiones bilaterales que afectan a los lóbulos parietooccipitales o aparece en el contexto de una encefalopatía metabólica. El *síndrome de leucoencefalopatía posterior* es un trastorno reversible, caracterizado por cefalea, crisis comiciales, confusión y pérdida visual de origen cortical, y asociado con una elevación aguda de presión arterial, como puede observarse en la eclampsia y con tratamientos inmunodepresores postrasplante.

CONTROL PUPILAR

Los neuromecanismos que controlan el tamaño y la reactividad pupilares son complejos, aunque pueden evaluarse mediante pruebas clínicas sencillas. El diámetro de la pupila está determinado por las acciones antagonistas del músculo esfínter del iris y, con un papel menos relevante, del músculo dilatador del iris. Si el esfínter del iris se encuentra roto o seccionado, no se contraerá en un cuadrante, aunque siga funcionando en el resto no lesionado. Por tanto, la respuesta pupilar puede explorarse incluso en casos en los que el iris presente lesiones significativas.

ANATOMÍA Y LOCALIZACIÓN DE LAS LESIONES EN LAS VÍAS PUPILARES

El tamaño de la pupila depende del balance tónico entre la inervación simpática y parasimpática de los músculos del iris. La estimulación simpática dilata la pupila, mientras que la parasimpática la contrae. En el estado de reposo normal, la luz que penetra en el ojo es el principal estímulo que controla el tamaño pupilar (fig. 392-2). La luz activa los conos y bastones retinianos, de modo que la sensibilidad máxima corresponde al área macular. Las fibras del nervio óptico siguen las vías visuales cruzadas y no cruzadas hasta la porción pregeniculada de las cintillas ópticas, donde las fibras receptoras de la luz se separan hacia el núcleo pretectal situado en la unión entre el mesencéfalo y el diencéfalo. Las interneuronas se proyectan desde este núcleo al núcleo de Edinger-Westphal, situado a cada lado y superior al complejo nuclear mesencefálico del tercer par craneal. Desde este punto, los pares de fibras eferentes parasimpáticas abandonan el mesencéfalo en el seno del tercer par craneal, atraviesan el espacio interpeduncular a través del ligamento petroclinoideo y bordean el tentorio, atraviesan el seno cavernoso y acceden a la órbita a través de la hendidura orbitaria superior. En la órbita, las fibras eferentes parasimpáticas hacen sinapsis en el ganglio ciliar, y a través de los nervios ciliares acceden al ojo para inervar los músculos pupilares.

El principal control simpático pupilar se origina en el hipotálamo ventral lateral (neurona de primer orden), desde donde parten fibras que descienden homolateralmente a través del techo del tronco del encéfalo y de ahí hasta la médula cervical, donde hacen sinapsis con neuronas preganglionares en la columna intermedia lateral de los tres primeros segmentos torácicos. Las fibras preganglionares (neuronas de segundo orden) salen junto a las raíces ventrales de los segmentos C8, T1 y T2 y ascienden por el cuello hasta hacer sinapsis en el ganglio cervical superior adyacente a la base del cráneo. Las fibras pupilares posganglionares (neuronas de tercer orden) acompañan a la arteria carótida interna a través del cráneo y la abandonan para seguir la rama oftálmica del nervio trigémino hasta alcanzar el músculo dilatador de la pupila.

EXPLORACIÓN PUPILAR

La respuesta pupilar a la luz debe explorarse en una habitación iluminada con una luz tenue, en la que las pupilas se encuentren dilatadas de modo natural. En primer lugar, se debe evaluar el tamaño y la simetría de las pupilas, iluminando la cara del paciente desde abajo con una luz débil y observando ambas pupilas simultáneamente con la iluminación indirecta. Para explorar la reactividad a la luz, se pide al paciente que fije la mirada en un objeto lejano (para conseguir que la constricción secundaria a la convergencia sea mínima), y se ilumina de modo alterno cada pupila con una fuente

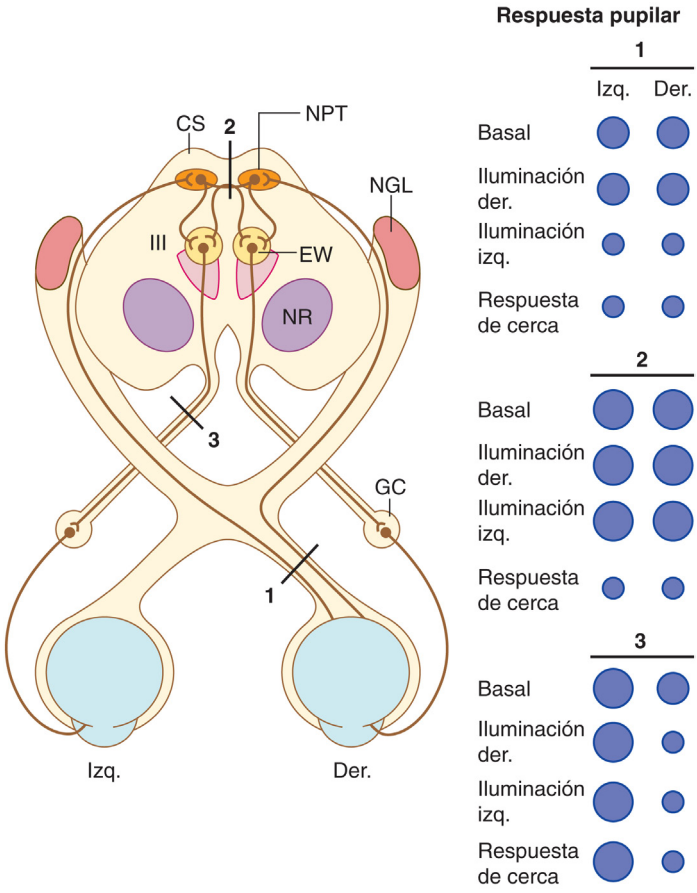

FIGURA 392-2. Respuestas pupilares asociadas con lesiones del nervio óptico *(1)*, la zona pretectal *(2)* y el nervio oculomotor *(3)*. La exploración basal se obtiene con la fijación sobre un objeto distante y la respuesta de cerca se explora con un objeto delante de la nariz. CS, colículo superior; Der., derecha; EW, núcleo de Edinger-Westphal; GC, ganglio ciliar; Izq, izquierda; NGL, núcleo geniculado lateral; NPT, núcleo pretectal; NR, núcleo rojo.

de luz intensa. Si una pupila reacciona débilmente a la iluminación directa, se debe explorar su reacción cuando se ilumina el ojo contralateral (respuesta consensual). En las pupilas que reaccionan mal a la luz se debe explorar la respuesta a la acomodación, pidiendo al paciente que fije la mirada en un objeto lejano y a continuación que mire con rapidez a un objeto situado enfrente de su nariz. La pupila con *disociación luz-cerca* no reacciona a la luz, pero sí presenta constricción cuando se acomoda para fijar el objeto próximo.

CAUSAS COMUNES DE ALTERACIONES PUPILARES

En la dilatación pupilar benigna, o *anisocoria fisiológica,* existe una diferencia en el tamaño de ambas pupilas mantenida a lo largo del tiempo que se asocia con reflejos pupilares normales. La disparidad se mantiene constante durante las respuestas de contracción o dilatación pupilar. Las lesiones que comprimen o lesionan la región pretectal interrumpen las aferencias bilaterales del reflejo fotomotor, dando lugar a pupilas en midriasis fija, que no responden a la luz (p. ej., lesión 2; v. fig. 392-2).[11] La constricción pupilar de la respuesta de acomodación se conserva hasta etapas avanzadas. Los tumores de la glándula pineal (p. ej., disgerminomas) y los *infartos localizados* son las lesiones más frecuentes en esta localización. La *pupila tónica de Adie* (fig. 392-3) es una pupila de tamaño mediano o grande (3-6 mm) que responde poco o nada a la luz, presenta una respuesta lenta a la acomodación y sufre miosis tras la instilación de pilocarpina diluida (0,125%) (fig. 392-4). El trastorno suele afectar a un ojo (ocasionalmente ambos), es más frecuente en mujeres de 25-45 años y es benigno. La etiología más probable es la desnervación de los músculos pupilares tras una infección viral. La presencia inexplicable de una midriasis unilateral o bilateral como hallazgo aislado puede deberse a la *instilación accidental o intencionada de un colirio midriático.* La escopolamina transdérmica es una causa frecuente. Si la anamnesis no está clara, el diagnóstico se establece observando que tras la instilación de pilocarpina (1%) no se logra una miosis con rapidez. La interrupción del tercer par craneal en su salida del mesencéfalo ventral o a lo largo de la porción proximal de su trayecto produce una pupila dilatada de 6-7 mm de diámetro. Las causas importantes de compresión del tercer par craneal en esta región son los *aneurismas* (cap. 377), las *neoplasias* (cap. 175) y la *herniación cerebral* (cap. 175) como resultado del aumento de la presión intracraneal. En casi todos los casos, la alteración pupilar se asocia con otros signos de afectación del tercer par craneal (v. más adelante).

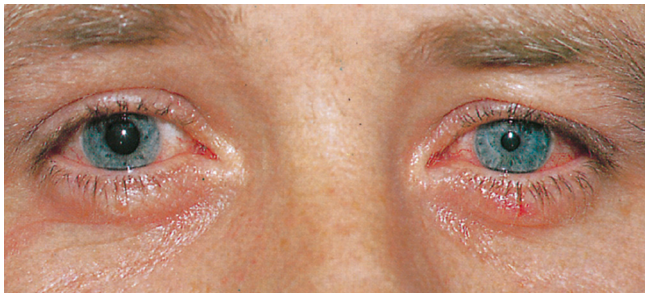

FIGURA 392-3. Pupila tónica de Adie en el ojo derecho de una mujer joven. La pupila afectada es «tónica», es decir, responde lentamente a la luz y a la acomodación y parece arreactiva si se explora con rapidez. La localización de la lesión suele ser desconocida, pero es un trastorno benigno. Puede existir arreflexia asociada. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

La parálisis simpática ocular con ptosis, anhidrosis y miosis (síndrome de Horner; fig. 392-5) puede deberse a lesiones en cualquier parte de la vía de la inervación simpática ocular (tabla 392-3). El diagnóstico puede realizarse en ocasiones identificando signos asociados de patologías del tronco del encéfalo o en el cuello a lo largo de la arteria carótida. Las *pupilas de Argyll Robertson* son pupilas mióticas (1-2 mm), asimétricas, irregulares, fijas a la luz y con una respuesta mínima a la acomodación. Su etiología principal es la neurosífilis terciaria (cap. 295).

CONTROL OCULOMOTOR

Los movimientos oculares anómalos pueden deberse a alteraciones en distintos niveles. Los movimientos oculares desconjugados se deben a lesiones en los músculos oculares individuales, las uniones neuromusculares, los nervios oculomotores y sus tres pares de núcleos en el tronco del encéfalo, así como el fascículo longitudinal medial (FLM) internuclear, que coordina los ojos para realizar los movimientos horizontales. Las lesiones supranucleares suelen producir alteraciones de la mirada conjugada (parálisis de la mirada).

ANATOMÍA Y LOCALIZACIÓN DE LAS LESIONES EN LAS VÍAS OCULOMOTORAS

Vías nucleares e internucleares

El nervio *abducens* (sexto par craneal) inerva al músculo recto lateral. La afectación selectiva del nervio *abducens* en cualquier parte de su trayecto produce un déficit aislado de abducción del ojo afectado. La destrucción del núcleo *abducens* en el tronco del encéfalo da lugar a una parálisis de la mirada conjugada (homolateral), porque además de las neuronas oculomotoras, el núcleo contiene interneuronas destinadas al núcleo del recto medial contralateral. El nervio troclear (cuarto par craneal) inerva al músculo oblicuo superior contralateral, que se encarga de la aducción e infraducción del ojo. Los pacientes con déficit del músculo oblicuo superior sufren un incremento de la diplopía cuando giran la cabeza hacia el lado del músculo defectuoso y a menudo inclinan la cabeza en la dirección opuesta. En la posición de reposo existe una leve desviación superior del ojo afectado, y la infraducción se ve reducida cuando el ojo afectado se encuentra en aducción. Los pacientes típicamente refieren diplopía con la lectura o al bajar escaleras. El nervio oculomotor (tercer par craneal) inerva los restantes músculos oculares. La afectación mesencefálica del núcleo del tercer par craneal siempre produce al menos cierto déficit oculomotor bilateral; la división del recto superior del complejo nuclear inerva al músculo recto superior contralateral (todas las otras divisiones inervan músculos homolaterales). La parálisis periférica del tercer par craneal puede deberse a patologías que le lesionen en cualquier parte de su trayecto, desde el mesencéfalo ventral hasta su entrada en la órbita a través de la hendidura orbitaria superior. La parálisis completa del tercer par craneal se acompaña de una pupila muy dilatada, ptosis grave y un ojo en abducción, mantenido en esta posición por la contracción no contrarrestada del músculo recto lateral. En estos casos, la acción del nervio troclear se manifiesta por la intorsión del ojo cuando el paciente intenta mirar hacia abajo.

El FLM interconecta el núcleo del nervio *abducens* en la protuberancia con el complejo nuclear oculomotor contralateral mesencefálico. Termina en dirección cefálica en el núcleo intersticial, en el mesencéfalo rostral y sigue un trayecto en dirección inferior que llega hasta la región cervicodorsal de la médula espinal (control de la coordinación oculonucal). Las lesiones que afectan al FLM producen de modo característico oftalmoplejía internuclear, un cuadro en el que los ojos se encuentran conjugados en la posición primaria, pero desconjugados en la mirada lateral. En la oftalmoplejía internuclear completa, en la mirada lateral hacia el lado contrario a la lesión, el ojo contralateral abduce y presenta nistagmo, mientras que el ojo homolateral aductor no se mueve en dirección nasal debido a que los impulsos ascendentes no alcanzan la división del recto medial del núcleo del tercer par craneal. La aducción durante la convergencia suele encontrarse relativamente conservada.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

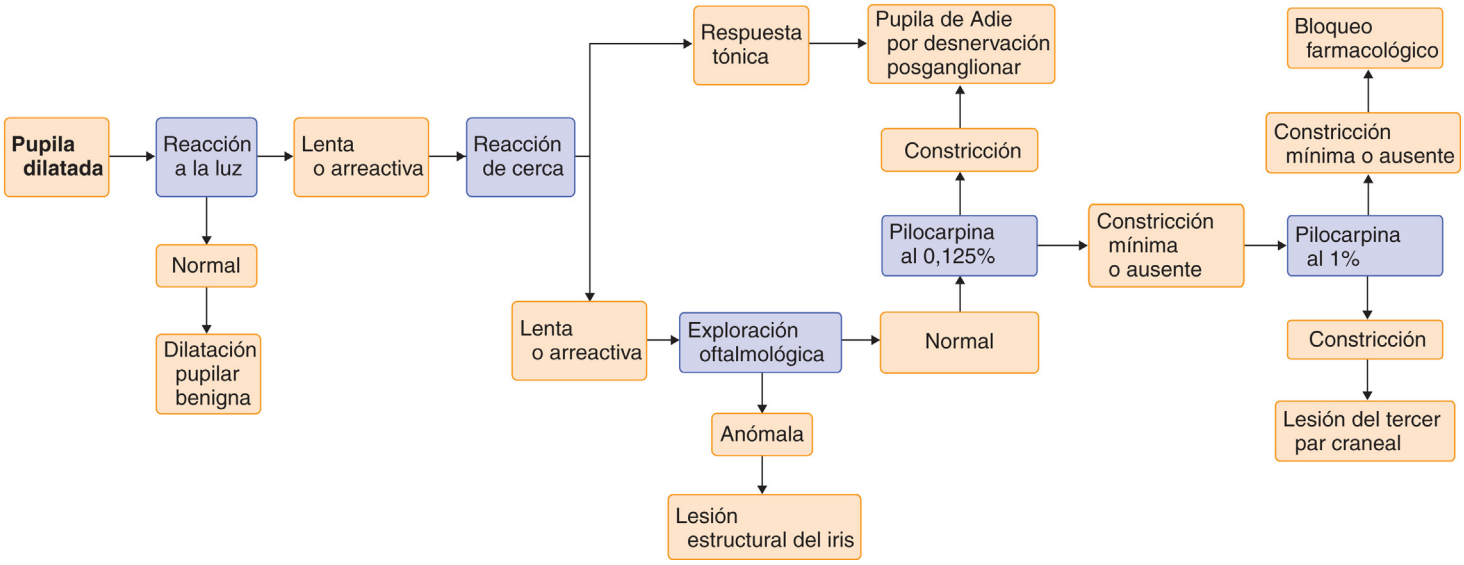

FIGURA 392-4. **Uso de la pilocarpina en la diferenciación de las distintas etiologías de una pupila dilatada.**

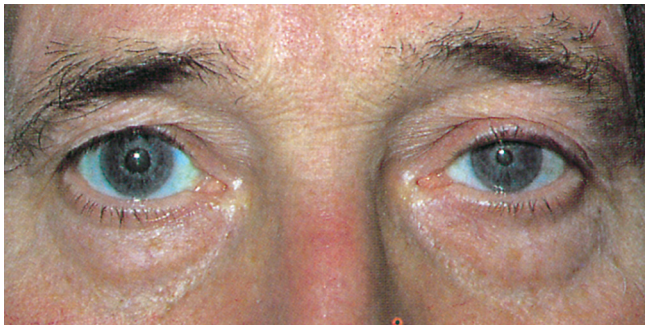

FIGURA 392-5. **Síndrome de Horner.** Obsérvese la ptosis característica del ojo izquierdo asociada con constricción pupilar (miosis). Este paciente padecía siringomielia, pero el síndrome de Horner puede deberse a múltiples etiologías. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine,* 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

TABLA 392-3 CARACTERÍSTICAS DEL SÍNDROME DE HORNER SEGÚN LAS DIFERENTES LOCALIZACIONES DE LAS LESIONES CAUSANTES

LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN	NEURONA AFECTADA	TIPO DE LESIÓN	SÍNTOMAS Y SIGNOS ASOCIADOS
Tronco del encéfalo lateral	1.er orden	Infarto, glioma	Vértigo, nistagmo, desequilibrio, entumecimiento, debilidad
Vértice pulmonar	2.° orden	Cáncer de pulmón, traumatismo	A menudo ninguno
Cuello	3.er orden	Disección carotídea o inflamación	Dolor, pérdida de visión monocular, hemiparesia

Vías supranucleares

Las vías que descienden desde los campos oculares frontales en el lóbulo frontal a través del colículo superior hacia la región contralateral del tronco del encéfalo regulan los movimientos oculares voluntarios rápidos (*sacadas;* e-tabla 392-1).[12] Las vías que descienden desde las regiones frontal y parietooccipital al tronco del encéfalo homolateral controlan los movimientos de seguimiento visual lentos (seguimiento lento, estímulo foveal; optocinético, estímulo de campo visual completo). Para el reflejo vestibuloocular, las neuronas aferentes primarias del oído interno hacen sinapsis con neuronas en los núcleos vestibulares, que a su vez hacen sinapsis con las neuronas oculomotoras apropiadas para producir movimientos oculares compensadores. El centro de *convergencia* se localiza en el mesencéfalo rostral-dorsal, próximo al centro de la mirada vertical.

EXPLORACIÓN DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES

La fijación y el mantenimiento de la mirada se exploran pidiendo al paciente que mire al centro, a la derecha, a la izquierda, hacia arriba y hacia abajo. Cada posición debe mantenerse fija y el explorador debe documentar detalladamente los movimientos oculares anormales o desconjugados. Cada sistema de control oculomotor supranuclear debe explorarse por separado. Las *sacadas* se exploran haciendo que el paciente fije alternativamente en dos objetos, como son el dedo y la nariz del explorador, anotándose la precisión y la velocidad del movimiento. El *seguimiento lento* se explora moviendo lentamente un objeto de un lado a otro y de arriba abajo, a la vez que se observa la capacidad del paciente para producir movimientos de seguimiento suaves. Si la velocidad del objeto es baja, los individuos sanos deben ser capaces de seguirlo sin precisar sacadas de refijación. El *reflejo vestibuloocular* se explora mediante la prueba del impulso cefálico (cap. 396). La *convergencia* se explora pidiendo al paciente que siga un objeto que se desplaza de lejos a cerca. El grado de convergencia depende hasta cierto punto de la colaboración del paciente. Un signo de que el paciente está intentando realizar un movimiento de convergencia es la miosis pupilar simultánea.

CAUSAS COMUNES DE ALTERACIONES DEL CONTROL OCULOMOTOR

Estrabismo (falta de alineación ocular)

El estrabismo concomitante (el que se mantiene constante en todas las direcciones de mirada) presente desde la infancia suele tratarse de un *trastorno congénito* benigno. El estrabismo congénito latente puede manifestarse en la vida adulta asociado con enfermedades sistémicas. La desviación oblicua adquirida (desplazamiento vertical de los ejes oculares) indica una lesión en las vías otolítico-oculares (generalmente en el tronco del encéfalo). El estrabismo incomitante puede deberse a enfermedades restrictivas orbitarias o a alteraciones de la función muscular o del nervio oculomotor. La presencia de restricciones mecánicas se confirma mediante la prueba de ducción forzada (fig. 392-6; tras la instilación de anestesia tópica, el oftalmólogo sujeta la inserción muscular con unas pinzas con dientes romos. La incapacidad para desviar el ojo por completo en la dirección de la tracción implica la existencia de restricción.) Las causas comunes de *enfermedad restrictiva orbitaria* son la oftalmopatía distiroidea (cap. 207), el seudotumor orbitario, los traumatismos y las masas orbitarias (cap. 391). El estrabismo variable que aumenta con la fatiga sugiere la existencia de *miastenia grave* (cap. 390). La prueba de edrofonio generalmente puede confirmar el diagnóstico (v. fig. 392-6). Si se han excluido tanto la enfermedad restrictiva como la miastenia grave (cap. 390), la mayoría de los casos de estrabismo incomitante se deben a patologías que afectan a los núcleos oculomotores, sus fascículos o a los mismos pares craneales. Las causas frecuentes de *parálisis aislada del tercer par craneal* en un adulto son los aneurismas (cap. 377), la enfermedad oclusiva de vasos de pequeño calibre (como la diabetes mellitus [cap. 210]), los traumatismos (cap. 368) y las neoplasias. Por lo general, las lesiones del tercer par craneal secundarias a enfermedades vasculares respetan la pupila. Las enfermedades vasculares y los traumatismos son con mucho las causas más frecuentes de *parálisis aislada del nervio troclear.* El nervio *abducens* es especialmente vulnerable a la afectación aislada de origen traumático debido a la gran longitud de su trayecto tras abandonar el tronco del encéfalo. Las lesiones que producen una elevación de la presión intracraneal (cap. 175) pueden producir una disfunción del nervio *abducens* con independencia de su

E-TABLA 392-1 SISTEMAS SUPRANUCLEARES DEL CONTROL OCULOMOTOR

SISTEMA	DESCRIPCIÓN	FUNCIÓN	ESTRUCTURAS ANATÓMICAS PRINCIPALES
Sacádico	Movimientos conjugados voluntarios, rápidos	Desplazar la fóvea hacia un nuevo punto de interés	Campo visual frontal, colículo superior, zona pretectal: vertical; protuberancia: horizontal, núcleo dentado cerebeloso
Seguimiento lento/ optocinético	Sistema de seguimiento conjugado, lento	Ajustar la velocidad del ojo con la velocidad del objeto	Occipital, parietal, protuberancia, flóculo cerebeloso
Vestibuloocular	Movimientos oculares compensadores, conjugados, lentos	Mantener los ojos estables cuando se mueve la cabeza	Región pontobulbar
Vergencia	Sistema de seguimiento lento, no conjugado	Enfoque de objetos próximos o lejanos	Zona pretectal, zona tectal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

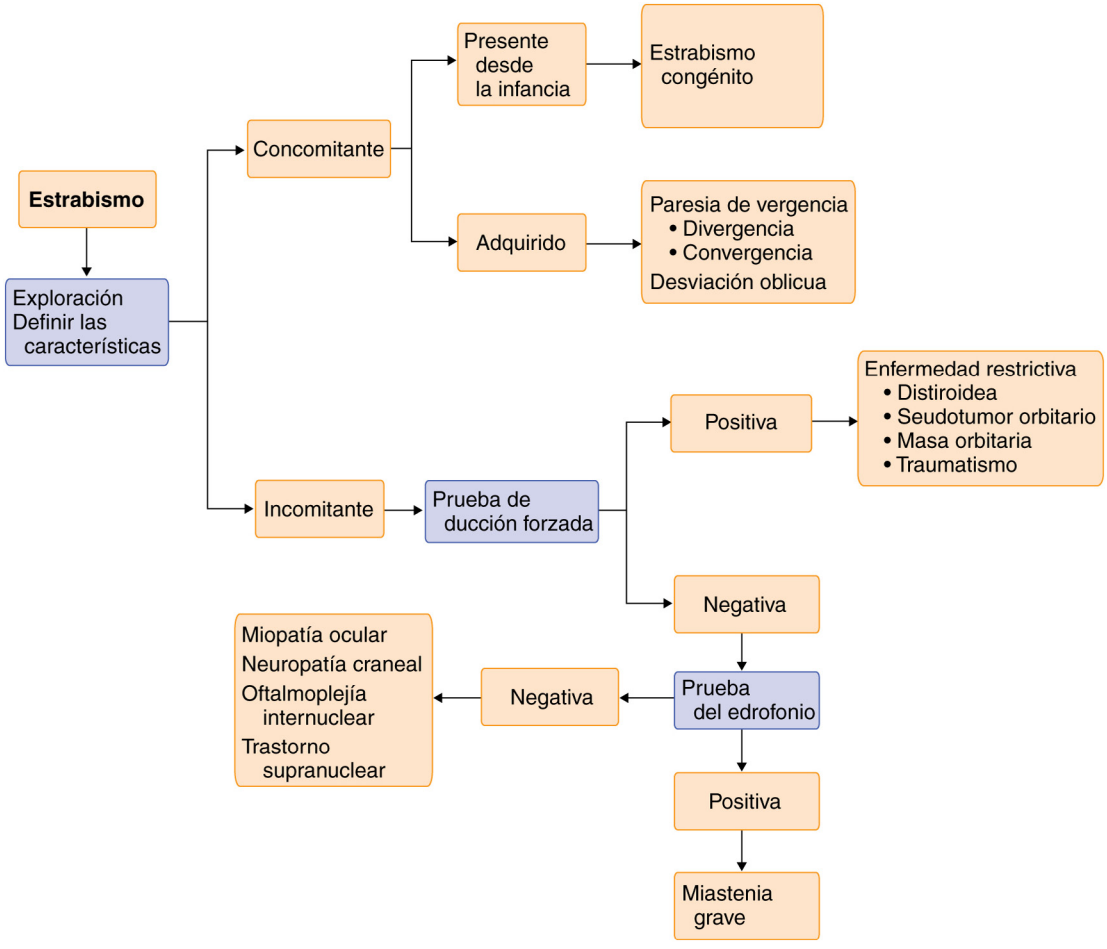

FIGURA 392-6. **Pruebas diagnósticas que facilitan la diferenciación de las causas frecuentes de estrabismo.**

localización y dan lugar a un «falso signo localizador». Otras causas comunes de *parálisis aislada del sexto par craneal* son la enfermedad vascular (cap. 376), los traumatismos (cap. 368) y las neoplasias. La oftalmoplejía externa progresiva, con ptosis bilateral y reducción generalizada de la motilidad ocular que empeoran progresivamente, es una manifestación de una miopatía mitocondrial.[13]

Oftalmoplejía internuclear

La oftalmoplejía internuclear (fig. 392-7) puede ser unilateral o bilateral, parcial o completa, en función de la localización de la lesión y el grado del daño del FLM. Las *enfermedades desmielinizantes* y las *lesiones vasculares* de vasos de pequeño calibre son las etiologías más frecuentes de la oftalmoplejía internuclear unilateral no acompañada de otras parálisis oculares o de signos troncoencefálicos. La miastenia grave (cap. 390) puede producir una oftalmoparesia similar a la oftalmoplejía internuclear como resultado de la mayor afectación del recto medial respecto al recto lateral. Las enfermedades desmielinizantes (cap. 380) son la causa más frecuente de oftalmoplejía internuclear bilateral.

Trastornos de la mirada conjugada

Las lesiones agudas que afectan un campo ocular frontal (p. ej., hemorragia o infarto [caps. 376 y 377]) producen una incapacidad transitoria para dirigir los ojos contralateralmente. Los movimientos oculares verticales no se afectan por las lesiones unilaterales. La lesión bilateral de los campos oculares frontales o de sus vías descendentes puede producir una incapacidad para mover los ojos de modo voluntario (horizontal o verticalmente) a pesar de conservarse los movimientos oculares reflejos, un trastorno denominado *apraxia oculomotora*. Las lesiones que afectan el centro de la mirada horizontal en la protuberancia producen una parálisis homolateral de la mirada conjugada y desviación ocular tónica de los ojos hacia el lado contralateral (cap. 391). Las lesiones de la región pretectal afectan selectivamente la mirada vertical. El centro de la mirada vertical superior se encuentra ligeramente rostral y dorsal al centro de la mirada vertical inferior. Los pacientes con *síndrome mesencefálico dorsal* (síndrome de Parinaud) presentan paresia conjugada de la mirada superior. Cuando intentan realizar sacadas superiores, aparece un nistagmo de retracción-convergencia. Como se ha expuesto con anterioridad, los trastornos de la convergencia y la disociación luz-cerca de los reflejos pupilares también forman parte del síndrome. Las causas más frecuentes del síndrome mesencefálico dorsal son los tumores de la glándula pineal (cap. 204; disgerminomas), la hidrocefalia (cap. 175) y los infartos localizados.

Nistagmo

El *nistagmo espontáneo* puede ser congénito o adquirido.[14] El *nistagmo congénito* posee típicamente una frecuencia elevada y un ritmo variable (generalmente pendular) y depende mucho de la fijación. Por lo general presenta un patrón horizontal en todas las posiciones de la mirada. La presencia durante toda la vida y la falta de otros síntomas confirma el diagnóstico. El nistagmo espontáneo debido a lesiones *vestibulares periféricas* (es decir, en el laberinto o en el nervio vestibular) presenta por lo general una combinación de componentes horizontales y torsionales (tabla 392-4). El nistagmo desaparece pocos días después de la lesión aguda. El nistagmo espontáneo persistente adquirido indica la existencia de una lesión en el tronco del encéfalo o el cerebelo. El de origen cerebeloso a menudo es vertical, horizontal o torsional puro. El *nistagmo vertical hacia abajo* espontáneo[15] suele observarse en las lesiones del cerebelo o de la unión cervicomedular (p. ej., malformación de Arnold-Chiari [cap. 385]).

El *nistagmo evocado por la mirada* se presenta siempre en la dirección de la mirada y suele ser independiente de la fijación. Suele deberse a la ingesta de *fármacos* como fenobarbital, fenitoína, diacepam (cap. 96) o alcohol. También puede presentarse en pacientes con diversas enfermedades, como miastenia grave (cap. 390), esclerosis múltiple (cap. 380) y atrofia cerebelosa. El nistagmo horizontal asimétrico evocado por la mirada se debe a lesiones estructurales del cerebelo o del tronco del encéfalo (en especial del ángulo pontocerebeloso), encontrándose la lesión generalmente en el lado del nistagmo de mayor amplitud (nistagmo de Brun). El *nistagmo de rebote* es un tipo de nistagmo evocado por la mirada que desaparece o cambia de dirección si se mantiene la posición de la mirada excéntrica. Cuando los ojos vuelven a la posición primaria, el nistagmo acompaña en la dirección de la sacada de retorno. El nistagmo de rebote aparece en los pacientes con atrofia cerebelosa y lesiones estructurales focales cerebelosas; se considera que es la única variedad de nistagmo específica de las lesiones del cerebelo. El *nistagmo desconjugado evocado por la mirada* se debe con mayor frecuencia a lesiones del FLM (v. anteriormente), pero también se puede producir con lesiones del tronco del encéfalo que afecten a los núcleos oculomotores. El nistagmo posicional se analiza en el capítulo 396.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Cherayil NR, Tamhankar MA. Neuro-ophthalmology for internists. *Med Clin North Am*. 2021;105:511-29.
2. Stunkel L, Newman-Toker DE, Newman NJ, et al. Diagnostic error of neuro-ophthalmologic conditions: state of the science. *J Neuroophthalmol*. 2021;41:98-113.
3. De Lott LB, Bennett JL, Costello F. The changing landscape of optic neuritis: a narrative review. *J Neurol*. 2022;269:111-24.
4. Bennett JL, Costello F, Chen JJ, et al. Optic neuritis and autoimmune optic neuropathies: advances in diagnosis and treatment. *Lancet Neurol*. 2023;22:89-100.
5. Petzold A, Fraser CL, Abegg M. Diagnosis and classification of optic neuritis. *Lancet Neurol*. 2022;21:1120-34.
6. Williams JN, Speyer CB, Kreps DJ, et al. Spinal cord syndromes in patients with systemic lupus erythematosus: differentiating lupus myelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Lupus*. 2019;28:1656-62.
7. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*. 2022;387:631-9.
8. Levy M, Fujihara K, Palace J. New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Lancet Neurol*. 2021;20:60-7.
9. Nichani P, Micieli JA. Retinal manifestations of idiopathic intracranial hypertension. *Ophthalmol Retina*. 2021;5:429-37.
10. Sibony PA, Kupersmith MJ, Kardon RH. Optical coherence tomography neuro-toolbox for the diagnosis and management of papilledema, optic disc edema, and pseudopapilledema. *J Neuroophthalmol*. 2021;41:77-92.
11. Bouffard MA. The pupil. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019;25:1194-214.
12. Jensen K, Beylergil SB, Shaikh AG. Slow saccades in cerebellar disease. *Cerebellum Ataxias*. 2019;6:1-9.
13. Heighton JN, Brady LI, Newman MC, et al. Clinical and demographic features of chronic progressive external ophthalmoplegia in a large adult-onset cohort. *Mitochondrion*. 2019;44:15-9.
14. Tarnutzer AA, Straumann D. Nystagmus. *Curr Opin Neurol*. 2018;31:74-80.
15. Tran TM, Lee MS, McClelland CM. Downbeat nystagmus: a clinical review of diagnosis and management. *Curr Opin Ophthalmol*. 2021;32:504-14.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

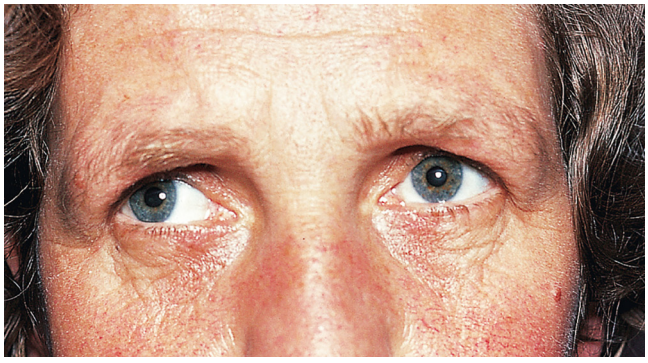

FIGURA 392-7. La oftalmoplejía internuclear puede ser una manifestación inicial de la afectación del tronco del encéfalo por la esclerosis múltiple. En la mirada lateral derecha, la aducción del ojo izquierdo es incompleta. En la exploración de la convergencia, la motilidad ocular era normal. La lesión se localiza en el fascículo longitudinal medial izquierdo, entre el núcleo en la protuberancia y el núcleo del tercer nervio craneal del lado opuesto. (Tomado de Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3rd ed. London: Mosby; 2003.)

TABLA 392-4 CARACTERÍSTICAS DIFERENCIADORAS PRINCIPALES DE LOS TIPOS CENTRAL Y PERIFÉRICO DEL NISTAGMO POSICIONAL Y EL NISTAGMO ESPONTÁNEO

TIPO DE NISTAGMO	PERIFÉRICO (ÓRGANO TERMINAL Y NERVIO)	CENTRAL (TRONCO DEL ENCÉFALO Y CEREBELO)
Espontáneo	Unidireccional, fase rápida en dirección contraria a la lesión, asocia componente torsional y horizontal, inhibido con la fijación	Bidireccional o unidireccional; a menudo horizontal, vertical o torsional puro; *no* inhibido con la fijación
Posicional estático	Fijo o de dirección cambiante, inhibido con la fijación	Fijo o dirección cambiante, *no* inhibido con la fijación
Posicional paroxístico	Vertical-torsional, ocasionalmente horizontal-torsional, vértigo intenso, fatigabilidad, latencia	A menudo vertical puro, vértigo menos intenso, no latencia, no fatigable

Otras oscilaciones oculares

Las *sacudidas oculares (bobbing)* consisten en movimientos oculares conjugados rápidos, hacia abajo, seguidos de un regreso lento a la posición primaria. El fenómeno acompaña a los desplazamientos o las lesiones graves de la protuberancia, o, con menos frecuencia, a la depresión metabólica del sistema nervioso central. El *mioclono (mioclonía) ocular* consiste en oscilaciones pendulares continuas, rítmicas, con mayor frecuencia verticales, a un ritmo de 1-3 oscilaciones por segundo; a menudo acompaña al mioclono palatino y posee una patogenia parecida. Las *sacadas en ondas cuadradas* y el *aleteo (flutter) ocular* consisten en oscilaciones horizontales intermitentes, cortas (sacadas seguidas), a partir de la posición primaria de la mirada. Estos tipos de oscilaciones oculares suelen observarse con mayor frecuencia en las enfermedades cerebelosas, pero también pueden acompañar a trastornos más difusos del sistema nervioso central. El *opsoclono* (opsoclonía) consiste en movimientos sacádicos oculares, repetitivos, conjugados, caóticos y rápidos (ojos bailarines). El opsoclono acompaña a los trastornos cerebelosos; las variedades más caóticas se asocian con encefalitis del tronco del encéfalo o a los efectos remotos de neoplasias sistémicas, especialmente al neuroblastoma en los niños. La *dismetría ocular* hace referencia a los movimientos de sacadas oculares de amplitud defectuosa, ya sea por exceso o por defecto, seguidos a menudo por múltiples intentos de refijación. Traduce la existencia de disfunción cerebelosa.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Gal RL, Vedula SS, Beck R. Corticosteroids for treating optic neuritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;8:CD001430.

A2. Raftopoulos R, Hickman SJ, Toosy A, et al. Phenytoin for neuroprotection in patients with acute optic neuritis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15:259-69.

A3. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*. 2019;381:2114-24.

A4. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020;19:402-12.

A5. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in aquaporin-4–positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*. 2019;381:614-25.

A6. Zhang C, Zhang M, Qiu W, et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2020;19:391-401.

A7. Saxena R, Singh D, Sharma M, et al. Steroids versus no steroids in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a randomized controlled trial. *Ophthalmology*. 2018;125:1623-7.

A8. Newman NJ, Yu-Wai-Man P, Carelli V, et al. Efficacy and safety of intravitreal gene therapy for Leber hereditary optic neuropathy treated within 6 months of disease onset. *Ophthalmology*. 2021;128:649-60.

393 ENFERMEDADES DE LA BOCA Y LAS GLÁNDULAS SALIVALES

RICHARD C. JORDAN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Las lesiones primarias que afectan la mucosa bucal, las encías, los dientes, las mandíbulas y las glándulas salivales mayores o menores son más de 200. Además, las enfermedades sistémicas o el uso de fármacos pueden producir secundariamente alteraciones de la mucosa bucal o de las glándulas salivales. Las enfermedades más frecuentes o graves pueden detectarse durante la exploración física.[1]

ENFERMEDADES DE LA MUCOSA BUCAL

ULCERACIONES AGUDAS

Las ulceraciones dolorosas de corta duración pueden deberse a traumatismos mecánicos, mecanismos inmunitarios e infecciones virales o bacterianas (tabla 393-1). Al poco tiempo de su aparición, las úlceras de la mucosa bucal se cubren por una seudomembrana blanquecina o grisácea, equivalente a las costras amarillas que aparecen sobre la piel seca. Las úlceras cubiertas por seudomembranas se diferencian de las lesiones hiperqueratósicas blanquecinas por características clínicas: las seudomembranas pueden desprenderse y son dolorosas, y tienen una superficie plana con una periferia eritematosa. Las úlceras traumáticas suelen localizarse en la lengua o en la superficie interna de las mejillas o los labios, próximas a las superficies de masticación de los dientes.

ESTOMATITIS AFTOSA (AFTAS ORALES)

Estas úlceras recidivantes, idiopáticas son frecuentes, afectan al 20% de la población y pueden presentarse en mucosas no queratinizadas: la mucosa bucal, la superficie ventral de la lengua, los labios y la mucosa alveolar (fig. 393-1). Son úlceras circulares, por lo general superficiales y de bordes bien definidos, que pueden ser únicas o múltiples. Existen tres tipos clínicos: 1) el menor consiste en lesiones planas, inferiores a 0,5 cm de diámetro y con una duración de 5-10 días; 2) el mayor, con lesiones solitarias, más profundas, de bordes elevados, de más de 0,5 cm de diámetro y a menudo con una duración de semanas o meses, y 3) el tipo herpetiforme, que generalmente cursa con úlceras muy pequeñas, agrupadas, parecidas a las lesiones herpéticas, pero no precedidas por lesiones vesiculosas y que no afectan a las mucosas queratinizadas. En ninguna de estas formas ha podido demostrarse la patogenia viral o bacteriana. En el síndrome de Behçet (cap. 249) pueden aparecer lesiones clínicamente indistinguibles de las úlceras aftosas menores. Las úlceras aftosas se asocian rara vez con anemia o enteropatía sensible al gluten (cap. 126), y pueden presentarse con mayor frecuencia y gravedad asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (tabla 393-2).

Las úlceras aftosas menores o herpetiformes suelen resolverse espontáneamente en el plazo de 1 o 2 semanas y no requieren tratamiento a no ser que ocurran muy a menudo.[2] Los corticoides tópicos, como la fluocinonida en gel o pomada, pueden reducir la gravedad y la duración de las lesiones solo si se aplican en la fase prodrómica o ante los primeros signos. Una suspensión acuosa de tetraciclina o doxiciclina de preparación reciente usada como colutorio bucal al inicio de los síntomas también disminuye la intensidad y la duración de la enfermedad.[A1] Desafortunadamente, ninguno de estos tratamientos previene las úlceras recurrentes. Las aftas mayores suelen precisar tratamiento con prednisona (p. ej., 40 mg/día durante 3 días); si no hay una respuesta significativa, debería realizarse una biopsia para descartar el origen neoplásico. Por desgracia, ningún tratamiento es curativo de la estomatitis aftosa recurrente.[A2] La laserterapia puede promover la cicatrización y el alivio del dolor en pacientes con estomatitis aftosa recurrente, aunque este abordaje no se ha probado en los ensayos clínicos.

TABLA 393-1 ÚLCERAS DE LA MUCOSA BUCAL

TIPO/ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
COMIENZO INSIDIOSO, CRÓNICAS	
Múltiples o bilaterales	*Úlceras planas en la piel y/o mucosa*
Pénfigo vulgar	Comienza como ampollas frágiles de corta duración
Penfigoide de mucosas	Comienza como ampollas de corta duración
Liquen plano	Lesiones bilaterales simétricas (blancas a modo de encaje, con o sin eritema)
Lupus eritematoso	Lesiones asimétricas, con o sin lupus sistémico (blancas con o sin eritema)
Reacción medicamentosa liquenoide	Lesiones variables; a menudo unilaterales; antecedentes de uso de fármacos (p. ej., penicilamina, oro)
Epidermólisis ampollosa	Comienzan como ampollas; presentes toda la vida
Solitarias	*Úlceras induradas o crateriformes*
Carcinoma epidermoide	Más frecuente en la lengua, orofaringe, labio, suelo de la boca
Adenocarcinomas, varios	Con más frecuencia, tumores salivales; en paladar, mejillas, suelo de la boca
Tuberculosis	Generalmente dolorosas
Actinomicosis	A menudo asociado a un seno que drena por una fístula
Micosis profundas (especialmente histoplasmosis, coccidioidomicosis)	Asociadas con infección sistémica; pueden asemejarse clínicamente a un carcinoma
Granuloma de la línea media (letal)	Asociado con necrosis, puede perforar el paladar; habitualmente con un linfoma de células NK/T o granulomatosis con polivasculitis
Osteonecrosis ósea	Asociada con radioterapia previa por cáncer o con el uso de bisfosfonato/antirresortivos
COMIENZO AGUDO, A MENUDO AUTOLIMITADAS	
En grupos	*Generalmente úlceras pequeñas y planas; antecedentes de ampollas*
Herpes simple primario	En cualquier parte de la mucosa bucal, asociadas con fiebre, malestar general; a menudo diseminadas
Herpes simple recidivante	Unilateral, solo en la mucosa queratinizada (las encías, el paladar duro o el labio)
Varicela-zóster	Lesiones unilaterales que siguen una distribución neural
Herpangina	Generalmente bilaterales en el paladar blando
Sarampión	Preceden al exantema cutáneo, asociadas con fiebre, malestar general
Solitarias o múltiples (no agrupadas)	*Variable, generalmente sin antecedentes de ampollas*
Úlceras traumáticas	Generalmente solitarias; antecedentes de traumatismo
Estomatitis aftosa	Circular, a menudo múltiples, superficiales, solo en mucosas no queratinizadas
Síndrome de Behçet	Lesiones bucales similares a las aftas recidivantes
Eritema multiforme	Lesiones múltiples, a menudo afectan la mucosa labial inferior; con costra hemorrágica
Reacción medicamentosa	Antecedentes de uso de fármacos
Sialometaplasia necrosante	Úlceras profundas, generalmente en el paladar; pueden asociarse a un traumatismo
Sífilis primaria	Solitaria, indurada, indolora, en cualquier localización
Gonorrea	Dolorosa, rodeada de eritema, normalmente en la orofaringe

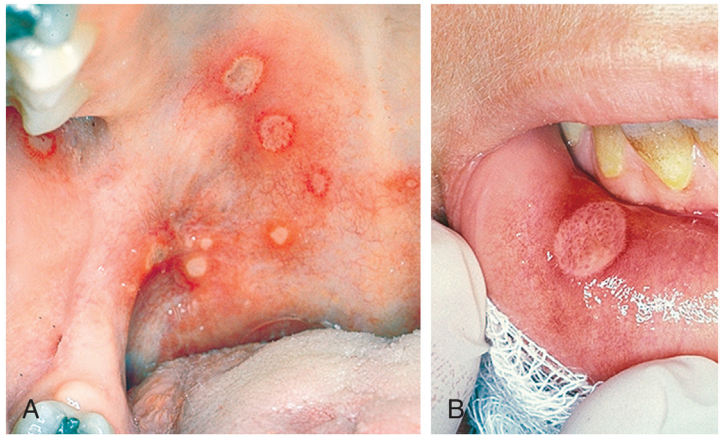

FIGURA 393-1. Úlceras aftosas. A. Grupo de aftas pequeñas en el paladar blando y la mucosa bucal, presentes durante 1 semana. **B.** Úlcera aftosa de gran tamaño en la mucosa labial, presente alrededor de 3 semanas.

TABLA 393-2 LESIONES BUCALES ASOCIADAS CON LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Sarcoma de Kaposi (virus del herpes humano tipo 8)
Candidiasis (lesiones seudomembranosas, hiperplásicas y/o eritematosas)
Otras infecciones fúngicas oportunistas (p. ej., histoplasmosis o coccidioidomicosis)
Úlceras aftosas (de mayor frecuencia, duración o tamaño)
Hiperplasias epiteliales asociadas a virus Leucoplasia vellosa (virus de Epstein-Barr) Verruga bucal (virus del papiloma humano tipos 6, 11 y otros tipos) Hiperplasia epitelial focal (multifocal) (enfermedad de Heck) (virus del papiloma humano tipos 13 y 32) Condiloma acuminado (virus del papiloma humano tipos 6 y 11)
Herpes zóster (virus de la varicela-zóster)
Formas exageradas de gingivitis y enfermedad periodontal inflamatoria
Disminución de la función de la glándula salival
Aumento de tamaño de la glándula parótida (lesión linfoepitelial)
Linfoma no hodgkiniano (p. ej., linfoma plasmablástico)

ÚLCERAS VIRALES

Diversos tipos de virus (sobre todo el virus del herpes simple tipo 1; cap. 345) producen vesículas múltiples en la mucosa bucal que duran solo unas pocas horas o días y se transforman en úlceras superficiales e irregulares. En la primoinfección por el virus del herpes simple, generalmente en niños, pueden aparecer múltiples vesículas en cualquier parte de la mucosa bucal (en lo que se conoce como gingivoestomatitis herpética primaria), acompañadas de malestar general, cefalea, fiebre y linfadenopatía cervical. Los pacientes expuestos previamente a este virus pueden sufrir la aparición recidivante (secundaria) de lesiones semejantes a pequeñas vesículas, agrupadas con mayor frecuencia en los labios (herpes labial) y con menor frecuencia en la mucosa queratinizada de las encías o el paladar duro (fig. 393-2). Dichas lesiones contienen virus vivos y suelen recidivar en la misma localización, pero cada vez con menos frecuencia con el paso de los años.

Aunque la vacunación generalizada ha disminuido la incidencia, unas vesículas parecidas también pueden acompañar la primoinfección por el virus de la varicela-zóster en niños con varicela (cap. 346). Pueden observarse lesiones unilaterales si el herpes zóster (cap. 346) afecta a ramos del nervio trigémino. Es poco habitual que las úlceras de la mucosa bucal estén producidas por diferentes tipos de virus de Coxsackie (cap. 349), y aparezcan en cualquier parte de la cavidad oral en la enfermedad boca-pie-mano o en el paladar blando o faringe en la herpangina. Tras la infección por el virus del sarampión pueden aparecer úlceras pequeñas (manchas de Koplik; v. fig. 338-2) en el interior de las mejillas 1-2 días antes de la aparición del exantema cutáneo (cap. 338). Los pacientes con infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) (cap. 336) pueden mostrar diversas manifestaciones bucales, como erosiones, úlceras, ampollas, vesículas y pústulas.[3]

MUCOSITIS ASOCIADA CON EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

Los pacientes oncológicos que reciben radioterapia con campos de radiación que incluyen la cavidad oral presentan un riesgo de desarrollo de mucositis bucal (caps. 18 y 176). Esta mucositis bucal es común, asimismo, en pacientes que reciben quimioterapia intensiva por neoplasias malignas, como los afectados por leucemia (caps. 168 a 170) o los que se han sometido a un trasplante de células madre hematopoyéticas (cap. 163). La mucositis bucal se produce también aproximadamente en el 20-40% de los pacientes tratados con quimioterapia por otros tumores sólidos. Entre los factores de riesgo se incluyen el tabaquismo, una higiene bucal deficiente, un bajo recuento de neutrófilos antes del tratamiento y la profundidad de la neutropenia inducida por el tratamiento. Algunos de los agentes con mayor riesgo son los inhibidores de la tirosina cinasa antiangiógenos (p. ej., axitinib, cabozantinib, pazopanib, sorafenib y sunitinib) y los inhibidores de la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) (p. ej., everolimús), así como el etopósido, el fluorouracilo y el metotrexato. La biopatología es un daño citotóxico en las células en rápida división, predominantemente células basales del epitelio de la mucosa, por quimioterapia y radioterapia.

Los pacientes pueden desarrollar dolor y sensibilidad a las sustancias irritantes, que deben evitar. Una mucositis leve puede ser difícil de confirmar en la exploración, si bien el signo distintivo de la dolencia es la presencia de úlceras en la cavidad oral. En casos más

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 393-2. Grupos de vesículas de herpes simple recidivante. A. En el labio. B. En el paladar duro, ambos presentes 2-3 días, en pacientes diferentes.

graves de mucositis se producen hemorragias. Resulta de ayuda un hemograma completo, y se evaluará al paciente en busca de posibles signos de deshidratación (cap. 7).

En pacientes con síntomas leves, un enjuague bucal suave (p. ej., suero salino normal o bicarbonato sódico en agua), que después se escupirá, puede ayudar a aliviar los síntomas. En caso de un dolor moderado que no interfiera en la ingesta oral, los pacientes deberán evitar alimentos de consistencia dura, ásperos o con filos, así como el alcohol y el tabaco. Al enjuague de suero salino normal o bicarbonato sódico puede añadirse una solución oral de lidocaína al 2%. En una mucositis más grave, puede emplearse un colutorio de doxepina o con una fórmula especial de farmacia (Magic). Ante un dolor más intenso que interfiera en la alimentación, la presencia de deshidratación, neutropenia o sospecha de una infección sistémica se valorará la consulta con un especialista y, normalmente, el ingreso hospitalario. En el caso de mucositis inducidas por radiación, un colutorio formado por difenhidramina/lidocaína/antiácido puede reducir la incidencia y la gravedad de la mucositis, y los enjuagues con dexametasona podrían ser beneficiosos para los pacientes que reciben inhibidores de mTOR.[4]

ERITEMA MULTIFORME

En esta enfermedad potencialmente recidivante, aparecen con rapidez úlceras dolorosas en la mucosa bucal, con o sin lesiones cutáneas en escarapela. Se puede asociar a una infección viral previa o a hipersensibilidad a un alimento o fármaco. Los pacientes afectados, generalmente adultos jóvenes con síntomas sistémicos mínimos o ausentes, presentan úlceras de morfología irregular que pueden ser escasas y pequeñas, o afectar a áreas mucosas extensas; las localizaciones más frecuentes son la mucosa labial inferior y el bermellón. En el borde bermellón de los labios, las costras hemorrágicas bilaterales son un hallazgo característico. Las lesiones pueden diferenciarse de las de la primoinfección herpética por la ausencia de vesículas bucales y síntomas sistémicos o por la presencia de lesiones cutáneas características (cap. 406). El síndrome de Stevens-Johnson es una variante mayor de esta enfermedad, en la que la afectación ocular, genital y otras lesiones pueden acompañar a las lesiones bucales.

INFECCIONES VENÉREAS

La sífilis primaria puede presentarse como una úlcera indolora, solitaria e indurada en la mucosa bucal, que desaparece espontáneamente en 4-6 semanas (cap. 295). Pocas veces, *Neisseria gonorrhoeae* (cap. 275) puede producir úlceras orales, generalmente en el paladar blando y la faringe, que pueden ser confundidas con úlceras bucales de otras etiologías.

CARCINOMA EPIDERMOIDE BUCAL

Alrededor del 4% de todos los cánceres ocurren en la boca, casi siempre como carcinomas epidermoides del epitelio de la mucosa bucal (cap. 176). El carcinoma bucal suele presentarse en la quinta década de la vida o pasada la misma; en los hombres, la afectación es el doble de frecuente que en las mujeres y en el 80% de los casos se asocia con el tabaquismo crónico.

El carcinoma bucal suele presentarse como una úlcera crónica, crateriforme e indurada, pero las lesiones maculares blancas (leucoplasia) o rojas (eritroplasia) (tabla 393-3 y fig. 393-3) suelen mostrar signos de displasia epitelial premaligna o de carcinoma precoz. Los carcinomas bucales se diseminan a los ganglios linfáticos cervicales. La supervivencia global a los 5 años es de alrededor del 50%, pero el tratamiento precoz de las lesiones pequeñas y localizadas puede aumentar la tasa de supervivencia hasta el 90%. No obstante, actualmente no hay datos suficientes a favor o en contra del cribado en adultos asintomáticos.

En las dos últimas décadas ha aumentado con rapidez un tipo de cáncer de cabeza y cuello asociado al virus del papiloma humano (VPH) de tipo 16 (cap. 344).[5] Localizada principalmente en la base de la lengua y en la región amigdalina de la orofaringe, esta forma de carcinoma epidermoide sin queratinización se observa en pacientes jóvenes que por lo general no son fumadores ni bebedores de alcohol. Otras características de la enfermedad son un estadio avanzado en la presentación y su respuesta favorable a la radioterapia y a la quimioterapia (cap. 176). En ausencia de tabaquismo concomitante, la tasa de supervivencia a los 5 años es superior al 80%.

TABLA 393-3 LESIONES BLANCAS Y ROJAS/AZULES DE LA MUCOSA BUCAL

LESIONES BLANCAS (PLACAS)
Carcinoma epidermoide (precoz)
Queratosis por fricción (mucosa bucal en la línea oclusal dental)
Leucoplasia (con o sin displasia)
Lesiones asociadas al tabaco no fumable
Estomatitis por nicotina (paladar)
Liquen plano (tipos reticular y en placas)
Candidiasis seudomembranosa (muguet)
Candidiasis hiperplásica (leucoplasia candidiásica)
Leucoplasia vellosa (relacionada con la inmunodepresión, a menudo asociada al VIH; generalmente en la región lingual lateral)
Lengua geográfica (glositis migratoria benigna)
Placa mucosa o condiloma plano de la sífilis secundaria
Úlceras cubiertas por seudomembranas (v. tabla 393-1)
LESIONES ROJAS O AZULES (MACULARES, MACULOPAPULARES)
Carcinoma epidermoide (precoz)
Eritroplasia (displasia epitelial)
Candidiasis eritematosa (atrófica)
Glositis romboide central
Enfermedades mucocutáneas (v. tabla 393-1)
Queilitis angular
Telangiectasias y púrpuras (rojas o azules)
Sarcoma de Kaposi (color azul o morado)

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.



FIGURA 393-3. Carcinoma epidermoide. En la biopsia de esta zona de eritroplasia ligeramente indurada del suelo bucal anterior se identificó un carcinoma epidermoide.

OTRAS ULCERACIONES CRÓNICAS

Varios fármacos de prescripción pueden causar ulceraciones crónicas de la mucosa bucal, como los barbitúricos, los β-bloqueantes, los antiinflamatorios no esteroideos, alopurinol, isoniacida y otros muchos. Diversas enfermedades mucocutáneas pueden producir lesiones crónicas multifocales de la mucosa bucal, compuestas por áreas mal definidas de eritema y ulceración. Estas lesiones son unas de las más difíciles de diagnosticar y se describen más adelante en el apartado de lesiones rojas (v. tabla 393-3). Varias infecciones microbianas o una osteonecrosis subyacente (p. ej., con el uso de bisfosfonatos y otros medicamentos para la resorción ósea) pueden causar úlceras induradas crónicas de la mucosa bucal con síntomas moderados (v. tabla 393-1).

LESIONES BLANCAS

En la boca es frecuente encontrar placas blancas y, al igual que en las ulceraciones, la etiología puede ser múltiple y el pronóstico variable (v. tabla 393-3). El término *leucoplasia* se emplea para designar las placas blancas que no pueden eliminarse mediante raspado y cuyo aspecto no es típico de otra enfermedad. La leucoplasia puede presentarse en cualquier parte de la boca y en el estudio de la biopsia suele observarse una hiperqueratosis benigna.[6] En el seguimiento a largo plazo, el 2-6% de las lesiones se malignizan, transformándose en un carcinoma epidermoide. Las leucoplasias que en la biopsia presentan displasia epitelial tienen una tasa más alta de malignización que las que no la muestran, lo que recalca la importancia de la biopsia de dichas lesiones.

Las áreas de leucoplasia con superficie ondulada o asociadas con áreas eritematosas se observan con frecuencia en el labio inferior o en el vestíbulo bucal de los pacientes que consumen tabaco no fumable.

La queratosis por fricción a menudo se observa como placas blancas irregulares, por detrás de los molares inferiores y como líneas blancas adyacentes a la oclusión dental, en la mucosa bucal. A diferencia de la leucoplasia, estas lesiones raramente se malignizan.

LIQUEN PLANO

Las lesiones bucales de liquen plano (cap. 405) se presentan en alrededor del 1% de la población, generalmente como múltiples lesiones blancas reticulares, bilaterales, simétricas, con o sin áreas adyacentes de eritema (atrofia o erosión) o úlceras irregulares (fig. 393-4). La atrofia, erosión o ulceración de la mucosa suele producir dolor y sensibilidad a ciertos alimentos. La mayoría de las lesiones pueden controlarse adecuadamente con la aplicación tópica de gel o pomada de fluocinonida o clobetasol (al 0,05%, tres veces al día) durante períodos de varias semanas,[A3] aunque las recidivas son frecuentes.

CANDIDIASIS ORAL

Esta enfermedad fúngica común (cap. 310) posee tres formas clínicas de presentación: seudomembranosa (muguet), eritematosa (atrófica) e hiperplásica (leucoplasia candidiásica).[7] La candidiasis seudomembranosa, un cuadro generalmente de duración relativamente corta, se presenta en cualquier localización en forma de placas blancas que pueden eliminarse mediante raspado, dejando una base roja o hemorrágica. Las lesiones de la candidiasis hiperplásica son blancas, poseen hifas en las capas superficiales del epitelio hiperqueratósico, no se eliminan tras el raspado y afectan con mayor frecuencia a la mucosa bucal anterior o la lengua. La candidiasis eritematosa se describe en el apartado de las lesiones rojas. Todas las formas de candidiasis bucal representan formas de sobrecrecimiento o una infección superficial por especies de *Candida* de la flora bucal, inducidas por diversas etiologías, como la supresión de la flora bacteriana por antibioterapia sistémica, disfunción salival crónica, diabetes mellitus o anemia mal controladas e inmunodepresión (especialmente en pacientes infectados por el VIH). La infección puede tratarse con antifúngicos tópicos o sistémicos, aunque puede producirse una resistencia adquirida al fluconazol (tratado más adelante).

LEUCOPLASIA VELLOSA

Esta lesión, debida al virus de Epstein-Barr, es una placa blanca que se presenta con mayor frecuencia de modo bilateral en las superficies laterales de la lengua de pacientes inmunodeprimidos, generalmente infectados por el VIH, pero no siempre (fig. 393-5). La leucoplasia vellosa también puede aparecer raramente en pacientes inmunocompetentes.[8] De las capas superficiales puede aislarse *Candida,* pero la lesión no desaparece con tratamiento antifúngico eficaz. Tras su diagnóstico mediante biopsia se debe sospechar una infección por el VIH u otras formas de inmunodepresión sistémica o local.

LENGUA GEOGRÁFICA

Este trastorno común, benigno, idiopático, denominado también *glositis migratoria benigna,* afecta al dorso lingual de alrededor del 2% de la población. Se caracteriza por áreas bien definidas de atrofia de papilas filiformes rodeadas por áreas de papilas filiformes hiperplásicas o normales y por cambios graduales en la localización de estas lesiones a lo largo del tiempo (fig. 393-6). Las lesiones con apariencia de lengua geográfica en otros lugares de la boca deben instar a considerar una enfermedad inflamatoria intestinal concurrente (cap. 127). El tratamiento suele ser ineficaz e innecesario.

SÍFILIS SECUNDARIA

La sífilis secundaria puede manifestarse como una placa blanca, bien definida, en la mucosa palatal o labial, denominada *condiloma plano* (o «pápula agrietada», debido a que su periferia es lobulada), o bien como un parche de mucosa.

LESIONES ROJAS

Las máculas o placas rojas solitarias *(eritroplasia)* son menos frecuentes en la boca que las lesiones blancas, pero se debe prestar atención a las mismas porque pueden presentar displasia premaligna, carcinoma *in situ* o carcinoma epidermoide (v. tabla 393-3 y fig. 393-3). Una excepción es la presencia de una mácula roja en la línea media de la región posterior del dorso lingual, denominada *glositis romboide central,* una lesión siempre benigna que a menudo se asocia con el sobrecrecimiento localizado de especies de *Candida.*

CANDIDIASIS ORAL ERITEMATOSA (ATRÓFICA)

Este trastorno crónico se caracteriza por el eritema y la atrofia de las papilas filiformes del dorso lingual o por áreas parcheadas de eritema, mal definidas, en el paladar, la lengua o la mucosa bucal (fig. 393-7). Suele acompañarse de síntomas como quemazón de la mucosa bucal y sensibilidad a alimentos picantes. Se presenta con mayor frecuencia en pacientes con hipofunción salival crónica (p. ej., síndrome de Sjögren o efectos de fármacos anticolinérgicos), pero también puede presentarse en pacientes portadores de dentaduras postizas movibles infectados con *Candida,* en los que el eritema de la mucosa se limita al área de apoyo de la dentadura postiza.



FIGURA 393-5. Leucoplasia vellosa. Estas placas blancas en el borde lateral de la lengua fueron el primer signo visible de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

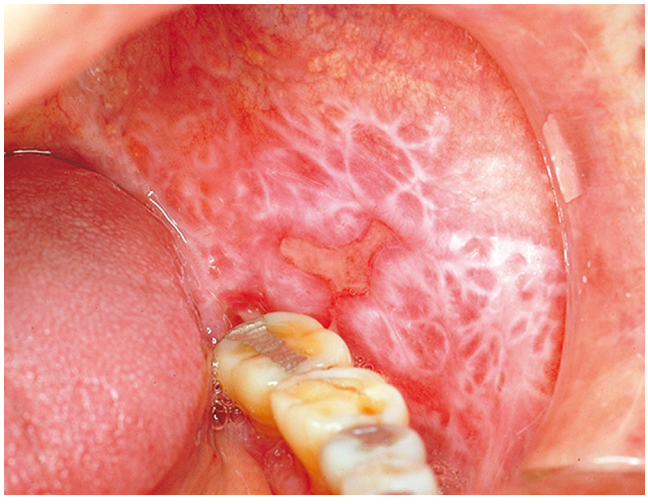

FIGURA 393-4. Liquen plano. En la mucosa bucal derecha se observó una lesión de aspecto similar. Obsérvese la ulceración central superficial cubierta por una seudomembrana.



FIGURA 393-6. Lengua geográfica. La distribución de estas lesiones en el dorso lingual puede cambiar a lo largo del tiempo, pero cursan de modo asintomático y se diagnostican por su aspecto característico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En la candidiasis bucal aguda o crónica se necesitan antifúngicos sistémicos o tópicos para curar las lesiones asociadas. En los pacientes que presentan producción de saliva clínicamente aparente, el fármaco de elección es fluconazol (200 mg el primer día, seguido de 100 mg/día durante 2 semanas). Sin embargo, los fármacos antifúngicos sistémicos pueden no ser eficaces en pacientes con hipofunción salival grave, en los que la saliva es insuficiente para transportar el fármaco desde el torrente sanguíneo hasta la mucosa bucal. En estos casos, si quedan dientes naturales, *deben evitarse* las preparaciones antifúngicas *orales* (comprimidos o pastillas) que contienen cantidades cariógenas de sacarosa o glucosa, con el fin de no fomentar la producción de caries dental. En su lugar, pueden utilizarse por vía oral comprimidos vaginales de nistatina (dos veces al día durante un período de 2 semanas), que se disuelven lentamente (en 15-20 min) o de miconazol (50 mg/día), que contienen poco o ningún hidrato de carbono cariógeno, y es un método seguro y eficaz; los pacientes con xerostomía suelen necesitar tomar sorbos de agua con frecuencia para facilitar la disolución de los comprimidos. El tratamiento tópico o sistémico eficaz mejora de forma significativa los síntomas orales. El tratamiento de la candidiasis asociada con las dentaduras postizas requiere desinfectar eficazmente y ajustar bien la dentadura.

El objetivo del tratamiento consiste en la desaparición de la sensación de quemazón de la mucosa, que el paciente pueda tolerar de nuevo comidas picantes o ácidas y que las papilas filiformes del dorso lingual se regeneren. Esta recuperación tarda en producirse de 2 a 12 semanas, dependiendo de la producción salival del paciente y del cumplimiento terapéutico. Las recidivas son frecuentes en los pacientes con hipofunción salival crónica o en los inmunodeprimidos, que precisan tratamientos crónicos o repetidos con fármacos antifúngicos tópicos no cariógenos que proporcionen un contacto de duración suficiente con la mucosa bucal (p. ej., comprimidos de nistatina o miconazol).

QUEILITIS ANGULAR

El eritema o las costras de las comisuras bucales suelen deberse a *Candida* (v. fig. 393-7). Suele asociarse con candidiasis oral, y en estos casos el tratamiento tópico de la queilitis angular con clotrimazol (crema al 0,75%) debe acompañarse de tratamiento antifúngico intraoral o sistémico, como se ha descrito antes.

ENFERMEDADES MUCOCUTÁNEAS

Las enfermedades mucocutáneas, como el pénfigo vulgar, el penfigoide de las mucosas, el liquen plano erosivo o atrófico y el lupus eritematoso pueden producir lesiones bucales con un aspecto parecido. Su diagnóstico requiere el estudio de material de biopsia mediante técnicas rutinarias anatomopatológicas y de inmunofluorescencia directa para identificar los depósitos característicos de diversas proteínas inflamatorias.

Las lesiones iniciales del pénfigo vulgar suelen ser vesículas en la mucosa bucal que rápidamente se rompen, y dejan erosiones o ulceraciones dolorosas. A estas lesiones mucosas sigue la aparición de lesiones cutáneas. Las lesiones raramente se limitan a la boca (cap. 406).

Las lesiones del penfigoide de mucosas (cicatricial) suelen limitarse a la mucosa bucal o conjuntival y se presentan en pacientes mayores de 60 años. Las lesiones iniciales son vesículas que se rompen enseguida, y dejan úlceras que se cronifican y son moderadamente sintomáticas. Para tratar las lesiones bucales, suele ser suficiente el uso de fluocinonida o clobetasol tópico (gel o pomada al 0,05%, tres veces al día, 4-12 semanas) durante varios meses, al igual que en el liquen plano; aunque la mayoría de los pacientes también pueden precisar tratamiento sistémico (cap. 406). Para prevenir el daño ocular también es importante la revisión de los ojos.

Las lesiones en la mucosa bucal del lupus eritematoso pueden aparecer en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), en pacientes sin LES pero que presentan la enfermedad más adelante, o en pacientes que no sufren LES (cap. 245). En este último grupo, las lesiones del lupus de mucosas pueden parecerse a las lesiones cutáneas del lupus discoide crónico. Adoptan formas de úlceras de cuyo borde irradian líneas hiperqueratósicas reticulares, asociadas con eritema, que a menudo recuerdan al liquen plano, pero, a diferencia de este, suelen ser solitarias o bilateralmente asimétricas. Las lesiones pueden controlarse con fluocinonida tópica (0,05%, tres veces al día, 2-4 semanas), suspensión de triamcinolona intralesional (5 mg/ml), o posiblemente con el tratamiento sistémico del LES.

PIGMENTACIONES

Las máculas marrones o negro-grisáceas de la mucosa bucal son relativamente comunes y pueden ser benignas o sumamente malignas. Pueden deberse al aumento localizado de la producción de melanina, la proliferación de células productoras de melanina o el depósito de sustancias pigmentadas locales o de distribución sistémica (tabla 393-4). La pigmentación de las mucosas puede producirse tras la administración crónica de hidroxicloroquina, minociclina, ketoconazol, metildopa o ciclofosfamida. El melanoma maligno puede aparecer en cualquier parte de la mucosa bucal, pero alrededor del 85% aparecen en la mucosa del paladar duro y/o la encía. El diagnóstico de cualquiera de estas entidades se realiza mediante biopsia y el conocimiento de las enfermedades de base relevantes.

Las lesiones del sarcoma de Kaposi asociadas a la infección por el VIH a menudo aparecen en primer lugar en la mucosa bucal, especialmente en el paladar. Comienzan como pápulas de color azul o morado, por lo que en esta etapa deben diferenciarse de la púrpura. Más adelante se extienden en sentido radial y se expanden verticalmente (cap. 359).



FIGURA 393-7. Candidiasis oral eritematosa. A. Candidiasis eritematosa en una mujer de 26 años con síndrome de Sjögren primario. Se observa queilitis angular sintomática, mucositis atrófica y atrofia papilar lingual. **B.** Mucosa de aspecto normal y paciente asintomática tras tratamiento con los fármacos antifúngicos tópicos adecuados (v. texto).

TABLA 393-4 PIGMENTACIONES DE LA MUCOSA BUCAL (DE COLOR MARRÓN O GRIS-NEGRO)

AUMENTO DE LA PRODUCCIÓN DE MELANINA (LESIONES PLANAS)
Mácula melanótica bucal
Efélides (borde bermellón)
Enfermedades sistémicas: enfermedad de Addison, enfermedad de von Recklinghausen cutánea, síndrome de Albright, síndrome de Peutz-Jeghers; síndrome de Laugier-Hunziker
PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS PRODUCTORAS DE MELANINA (LESIONES PLANAS O ELEVADAS)
Nevo melanocítico
Melanoma *in situ*
Melanoma maligno
PIGMENTACIÓN NO MELANÓTICA
Tatuaje por amalgama
Depósito focal de metales distribuidos sistémicamente (plomo, bismuto, mercurio, otros), generalmente en áreas de inflamación crónica
Fármacos administrados sistémicamente (cloroquina, minociclina, ketoconazol, ciclofosfamida)

TUMORES DE TEJIDOS BLANDOS BUCALES

Varios tumores bucales benignos de tejidos blandos pueden tratarse mediante biopsia escisional.

HIPERPLASIAS DEL TEJIDO CONECTIVO

Los tumores de tejidos blandos más frecuentes en la cavidad bucal son masas pedunculadas, pequeñas, de tejido conectivo fibroso, hiperplásico, cubiertas por mucosa de aspecto normal (tabla 393-5). Las lesiones solitarias suelen encontrarse en el interior de los labios o las mejillas. Lesiones similares pueden estar presentes en el borde de una dentadura postiza mal adaptada o pueden aparecer agrupadas en el paladar duro, por debajo de una dentadura mal adaptada (papilomatosis palatina).

El aumento de tamaño gingival generalizado o multifocal (hiperplasia gingival) puede deberse a la administración crónica de fenitoína, ciclosporina y muchos de los fármacos bloqueantes de los canales de calcio (p. ej., diltiacem, verapamilo o nifedipino; fig. 393-8). También puede tratarse de un defecto hereditario o deberse a la infiltración por leucocitos atípicos en algunos tipos de leucemia (sobre todo en la leucemia monocítica aguda; cap. 168) o en la diabetes mellitus no controlada (cap. 210).

HIPERPLASIAS REACTIVAS

Las masas pequeñas con superficies ulceradas o cubiertas solo parcialmente por mucosa de aspecto normal representan generalmente lesiones reactivas del tipo granuloma piógeno (cuya frecuencia aumenta durante el embarazo), granulomas periféricos de

TABLA 393-5 TUMORES DE TEJIDOS BLANDOS BUCALES

HIPERPLASIA DE TEJIDO CONECTIVO (MUCOSA DE SUPERFICIE DE ASPECTO NORMAL)
Fibroma por irritación
Hiperplasia asociada a dentadura postiza (epúlide fibrosa)
Papilomatosis palatina (hiperplasia papilar)
Hiperplasia gingival generalizada
Inducida por fármacos (fenitoína, nifedipino, ciclosporina)
Hereditaria
HIPERPLASIA REACTIVA (MUCOSA DE SUPERFICIE ERITEMATOSA)
Granuloma piógeno/tumor del embarazo
Granuloma periférico de células gigantes
Hiperplasia gingival inflamatoria
Amígdala lingual hiperplásica
MASAS EPITELIALES (GENERALMENTE DE SUPERFICIE BLANCA IRREGULAR)
Papiloma/verruga bucal
Carcinoma epidermoide
Carcinoma verrugoso
Hiperplasia epitelial focal (multifocal) (enfermedad de Heck)
Condiloma acuminado (verruga venérea)
Queratoacantoma (en la cara cutánea de los labios)
OBSTRUCCIÓN DEL CONDUCTO SALIVAL (GLÁNDULAS SALIVALES MENORES)
Mucocele/ránula (generalmente fluctuante)
Cálculo salival (sialolito)
NEOPLASIAS SUBEPITELIALES
Tumores primarios de la glándula salival o del tejido conectivo
Metástasis (especialmente en la mandíbula)
Linfoma (especialmente en el paladar o en la mandíbula posterior)
Infiltrados leucémicos focales o generalizados en las encías (especialmente en la leucemia monocítica aguda)



FIGURA 393-8. Hiperplasia gingival inducida por fármacos. Pueden observarse lesiones similares con el uso prolongado de varias medicaciones o con carácter hereditario (v. texto).

células gigantes, fibroma osificante periférico o hiperplasia linfoide del tejido lingual o de otro tejido amigdalino. La localización más frecuente de los granulomas es gingival. En pocas ocasiones, dichas lesiones pueden corresponder a una neoplasia metastásica.

PROLIFERACIONES EPITELIALES

Las masas epiteliales pequeñas, blancas, verruciformes son frecuentes y pueden presentarse en cualquier parte de la mucosa bucal (fig. 393-9). En ocasiones se clasifican como neoplasias epiteliales, pero la mayoría no presenta un crecimiento progresivo. En estas lesiones verruciformes, que suelen clasificarse genéricamente como papilomas escamosos, se han identificado los virus del papiloma humano tipos 2, 6, 11, 13, 32 y 57. La presencia de una lesión verruciforme de gran tamaño en la cavidad bucal o la encía debe despertar la sospecha de que se trate de un carcinoma verrugoso.

LESIONES POR RETENCIÓN DE MOCO SALIVAL (MUCOCELES)

Los mucoceles son vesículas o bullas recidivantes o crónicas, de pequeño tamaño, que aparecen con frecuencia en el interior de las mejillas y los labios, el paladar blando posterior y el suelo de la boca. Están causados por la lesión de una de las múltiples glándulas salivales menores de la submucosa, que se traduce en la extravasación de moco, lo que a su vez produce inflamación o bloquea los conductos excretores, lo que da lugar a la formación de un quiste. Los mucoceles precisan de una escisión quirúrgica conservadora, ya que la simple incisión y drenaje suelen acompañarse de recidivas.

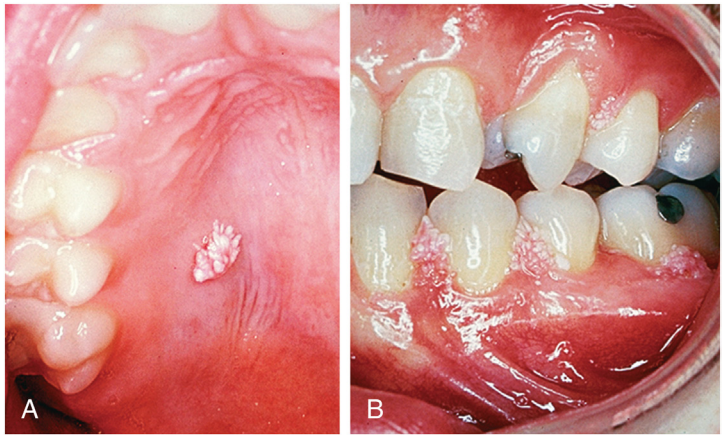

FIGURA 393-9. Tumores epiteliales papilares. A. Papiloma escamoso solitario. **B.** Papilomas gingivales múltiples, que afectan a todos los cuadrantes. Se trata de condilomas acuminados, asociados a la infección por los subtipos 6 u 11 del virus del papiloma.

ENFERMEDADES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

ENFERMEDADES PRIMARIAS DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

El aumento de tamaño unilateral de una glándula salival mayor, si es muy doloroso espontáneamente o a la palpación y se acompaña de un exudado purulento o bien de una expresión del conducto no productiva, puede corresponder a una sialoadenitis bacteriana. Todo exudado debe cultivarse y el tratamiento inicial debe realizarse con antibióticos por vía oral, resistentes a la penicilinasa, como cloxacilina o dicloxacilina, 500 mg/6 h.

La sialolitiasis dolorosa suele ocurrir en los conductos de la glándula submandibular, menos frecuentemente en la parótida, y muy raramente en la sublingual y las glándulas salivales menores. El pico de incidencia se da entre la tercera y la sexta décadas, casi siempre con dolor, pero a veces con una tumefacción indolora. El diagnóstico es clínico, complementado con ecografía o tomografía computarizada. Los cálculos pequeños pueden exprimirse o tratarse con litotricia extracorpórea con ondas de choque o mediante cirugía endoscópica. Los cálculos grandes requieren cirugía incisional.

Hay más de 30 tipos de neoplasias benignas o malignas de las glándulas salivales que pueden presentarse con un aumento de tamaño unilateral o bilateral de una glándula mayor, firme y no dolorosa a la palpación, o bien como un nódulo submucoso firme en el paladar o en la mucosa labial o bucal (tabla 393-6). Sus causas se desconocen, salvo en el tumor de Warthin (cistoadenoma papilar linfomatoso), que se asocia estrechamente con el tabaquismo. Pocas veces el aumento de tamaño unilateral de una glándula mayor puede ser reactivo, por ejemplo, una sialoadenitis crónica por obstrucción del conducto o sialoadenitis bacteriana no tratada adecuadamente.

Los tumores de las glándulas salivales (cap. 176) son relativamente infrecuentes y se manifiestan por tumefacción en una de las glándulas salivales mayores pares o en una de las glándulas menores de la boca. La mayoría aparece en las glándulas mayores, el 90% aproximadamente en la parótida. El tumor benigno más frecuente de las glándulas salivales es el adenoma pleomorfo (tumor mixto). La mayoría de los tumores salivales de la parótida son benignos, a diferencia de la glándula sublingual, donde más del 90% son malignos. Alrededor de la mitad de los tumores de las glándulas salivales submandibulares y menores son malignos. Los tumores benignos suelen tener un crecimiento lento, no están adheridos a la piel y no presentan úlceras del epitelio suprayacente. En general, los tumores malignos crecen con más rapidez, suelen estar adheridos a la piel o a estructuras normales vecinas y suelen tener úlceras. El carcinoma adenoideo quístico produce una infiltración local característica con tendencia a la propagación perineural. La detección de una masa en las glándulas salivales debe ir seguida de pruebas de diagnóstico por imagen, citología y biopsia. En un principio, tanto los tumores benignos como los malignos se tratan habitualmente mediante resección quirúrgica.[9]

ENFERMEDADES SECUNDARIAS DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

AUMENTO BILATERAL DE LA GLÁNDULA SALIVAL Y DISMINUCIÓN DE LA SECRECIÓN SALIVAL ASOCIADOS CON ENFERMEDADES SISTÉMICAS

La causa mejor conocida de aumento bilateral de las glándulas salivales es la infección infantil por el virus de la parotiditis (cap. 340). Sin embargo, la prevalencia de la parotidi-

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 393-6 ETIOLOGÍA DEL AUMENTO DE TAMAÑO DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

GENERALMENTE UNILATERAL
Neoplasia de glándulas salivales benigna o maligna (más de 30 tipos histológicos diferentes)
Infección bacteriana
Sialoadenitis crónica (glándula única)
GENERALMENTE BILATERAL Y ASOCIADO CON HIPOFUNCIÓN SALIVAL
Infección viral (parotiditis, citomegalovirus, gripe, Coxsackie A)
Síndrome de Sjögren
Enfermedades granulomatosas crónicas (sarcoidosis, tuberculosis, lepra)
Parotiditis recidivante de la infancia
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SOLO LAS GLÁNDULAS PARÓTIDAS, SIMÉTRICAS, BLANDAS, NO DOLOROSAS A LA PALPACIÓN, BILATERALES
Sialoadenosis (aumento de tamaño asintomático de las glándulas parótidas), idiopático o asociado con:
Diabetes mellitus
Hiperlipoproteinemia
Cirrosis hepática
Anorexia/bulimia
Pancreatitis crónica
Acromegalia
Hipofunción gonadal
Uso de fenilbutazona

TABLA 393-7 CAUSAS DE LA DISMINUCIÓN DE LA SECRECIÓN SALIVAL

TEMPORAL
Efectos de tratamientos farmacológicos cortos (p. ej., antihistamínicos)
Infecciones virales (p. ej., parotiditis)
Deshidratación
Enfermedades psicógenas (p. ej., ansiedad)
CRÓNICA
Efectos de tratamientos farmacológicos crónicos (especialmente con antidepresivos, inhibidores de la monoaminooxidasa, neurolépticos, parasimpaticolíticos, algunas asociaciones de fármacos antihipertensivos)
Enfermedades crónicas
Síndrome de Sjögren
Sarcoidosis
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o la hepatitis C
Depresión
Diabetes mellitus (mal controlada)
Amiloidosis (primaria o secundaria)
Enfermedades del sistema nervioso central
Otros efectos de tratamientos
Radiación terapéutica de la cabeza y el cuello
Enfermedad del injerto contra el huésped
Ausencia o malformación glandular (infrecuente)

tis se redujo en EE. UU. más del 98% tras la introducción de una vacuna eficaz en 1967, por lo que en la actualidad solo se presentan unos pocos cientos o miles de casos al año. Raramente, en los adultos puede presentarse una enfermedad parecida a la parotiditis, menos aguda, asociada con infecciones virales, como citomegalovirus (cap. 347), gripe (cap. 332) o Coxsackie A (cap. 349).

Alrededor del 15% de los pacientes que cumplen los criterios del síndrome de Sjögren (cap. 247) pueden presentar de manera gradual un aumento de tamaño bilateral crónico de las glándulas salivales mayores, que están firmes e indoloras o ligeramente dolorosas en la palpación. Desde el punto de vista histológico, los tumores comienzan como una lesión benigna linfoepitelial, pero después de varios años de cronicidad, pueden transformarse en un linfoma de linfocitos T extraganglionar de la zona marginal (cap. 171).

En la mayoría de los pacientes con síndrome de Sjögren, la hipofunción salival gradualmente progresiva puede afectar al habla y la deglución, por lo que puede asociarse con un patrón característico de caries dental progresiva que causa una pérdida excesiva de dientes si no se previene de forma activa. En los casos graves, la mucosa bucal está seca y pegajosa, de la expresión de los conductos glandulares no se obtiene saliva y alrededor de un tercio de los pacientes presentan signos y síntomas de candidiasis eritematosa crónica (v. anteriormente y fig. 393-7).

El componente salival del síndrome de Sjögren se diagnostica a partir de una biopsia de glándula salival labial que contenga 3-5 glándulas salivales menores ($> 10\ mm^2$ de tejido salival) y muestre sialoadenitis linfocítica focal en ausencia de sialoadenitis crónica inespecífica o de otras patologías, como granulomas no caseificantes. Los síntomas de sequedad bucal (xerostomía) referidos por los pacientes pueden deberse a múltiples etiologías (tabla 393-7).

Diversas enfermedades granulomatosas crónicas, como la sarcoidosis (cap. 83), tuberculosis (cap. 299) y lepra (cap. 301) pueden producir un aumento bilateral con hipofunción de las glándulas salivales. Las características clínicas y serológicas de la sarcoidosis pueden parecerse mucho al síndrome de Sjögren, y la distinción se realiza mejor mediante la biopsia de glándulas salivales menores complementada con radiografía de tórax.

Unos pocos adultos infectados por el VIH y la mayoría de los niños infectados intraútero sufren aumento de las glándulas salivales mayores y disminución de la secreción salival debido a infiltración linfocítica. El aumento de la glándula parótida generalmente se debe a una lesión linfoepitelial sólida o quística (v. tabla 393-2).

En la *parotiditis recidivante infantil* se producen episodios de aumento unilateral o bilateral de la glándula parótida. Durante los brotes de la enfermedad, la secreción salival puede encontrarse reducida, pero por lo general sin síntomas o signos secundarios marcados. Esta enfermedad, de etiología desconocida, suele remitir tras la pubertad.

AUMENTO ASINTOMÁTICO DE LA GLÁNDULA PARÓTIDA (SIALOADENOSIS, SIALOSIS)

Las glándulas parótidas pueden aumentar de tamaño de forma bilateral, simétrica, con una consistencia blanda, no dolorosas a la palpación y no asociadas con hipofunción salival (v. tabla 393-6). El diagnóstico se establece por el modo de presentación clínica y la presencia de alguna de las enfermedades sistémicas con las que suele asociarse: diabetes mellitus (cap. 210), hiperlipoproteinemia (cap. 190), cirrosis hepática (cap. 139), anorexia o bulimia (cap. 200), pancreatitis crónica (cap. 130), acromegalia (cap. 205) e hipofunción gonadal. También puede deberse al uso de fenilbutazona o ser una reacción a contrastes yodados. No está indicada la biopsia glandular con fines diagnósticos.

ALTERACIÓN DE LA SECRECIÓN SALIVAL SIN AUMENTO GLANDULAR

El síntoma común de sequedad bucal (xerostomía) es, en la mayoría de los casos, un efecto secundario de la administración crónica de ciertos fármacos. Muchos tipos de fármacos reducen la secreción salival basal a través de mecanismos anticolinérgicos o de otro tipo (v. tabla 393-7). Los pacientes sufren estos síntomas al poco tiempo de comenzar el tratamiento con estos fármacos, pero producen la saliva suficiente durante la comida para masticar y deglutir. Sin embargo, los síntomas y las caries dentales asociadas son dependientes de la dosis y aumentan gradualmente cuanto más tiempo se utilice el fármaco. Los fármacos que producen los efectos más intensos son la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, la mayoría de los neurolépticos, los inhibidores de la monoaminooxidasa y todos los anticolinérgicos. Las asociaciones de fármacos antihipertensivos también pueden producir síntomas de sequedad bucal.

Diversas enfermedades sistémicas afectan a la secreción salival. Como se ha mencionado antes, la mayoría de los pacientes con síndrome de Sjögren, algunos con sarcoidosis, y unos pocos pacientes infectados por el VIH sufren síntomas de sequedad bucal de grado variable, con o sin aumento de la glándula salival. Además, los pacientes con *amiloidosis* primaria o secundaria con depósitos de amiloide en la glándula salival pueden sufrir defectos de secreción. Los síntomas de xerostomía son más prevalentes en pacientes que también presentan síntomas depresivos, incluso en los que no siguen ningún tratamiento. Además, los estudios realizados antes de que se dispusiera de fármacos antidepresivos demostraron que los síntomas depresivos se asociaban con la reducción de la secreción salival.

La radiación de la cabeza y el cuello para el tratamiento de neoplasias malignas suele producir una sequedad bucal intensa durante el tratamiento y después del mismo.[10] La capacidad secretora se recupera solo ligeramente en los meses posteriores al tratamiento de los tumores sólidos, pero se recupera en gran medida en aquellos tratados por tumores multifocales (p. ej., enfermedad de Hodgkin).

TRATAMIENTO

La hipofunción salival crónica marcada de cualquier etiología supone un riesgo de padecer caries dental en una proporción aproximada al defecto secretor, pero las caries pueden evitarse en gran medida si se adoptan las medidas adecuadas tan pronto como comienza la hipofunción. Los dientes que queden deben protegerse mediante un programa integral de prevención de la caries, controlado por un odontólogo, que incluya la aplicación diaria de flúor tópico, la eliminación de la placa dental, el asesoramiento acerca de los hidratos de carbono de la dieta más cariógenos y las reconstrucciones dentales necesarias.

El tratamiento sintomático de la hipofunción salival leve o moderadamente grave puede incluir sialogogos como caramelos o chicle sin azúcar, beber agua con regularidad y emplear sustitutos de la saliva por la noche, pero estas medidas no siempre son útiles.[11] Si no está contraindicada, los síntomas de hipofunción grave pueden mejorar con pilocarpina (5 mg cada 6 h).[12] Sin embargo, este tratamiento por sí solo no previene la caries dental.

La candidiasis bucal eritematosa crónica es una secuela frecuente de la hipofunción salival crónica, y su tratamiento y el de las recidivas, como ha sido expuesto antes, mejora de manera significativa los síntomas bucales del paciente.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Diebold S, Overbeck M. Soft tissue disorders of the mouth. *Emerg Med Clin North Am*. 2019;37:55-68.
2. Lau CB, Smith GP. Recurrent aphthous stomatitis: a comprehensive review and recommendations on therapeutic options. *Dermatol Ther*. 2022;35:e15500.
3. Sharma P, Malik S, Wadhwan V, et al. Prevalence of oral manifestations in COVID-19: a systematic review. *Rev Med Virol*. 2022;32:e2345.
4. Brown TJ, Gupta A. Management of cancer therapy-associated oral mucositis. *JCO Oncol Pract*. 2020;16:103-9.
5. de la Cour CD, Sperling CD, Belmonte F, et al. Human papillomavirus prevalence in oral potentially malignant disorders: systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2021;27:431-8.
6. Evren I, Brouns ER, Poell JB, et al. Associations between clinical and histopathological characteristics in oral leukoplakia. *Oral Dis*. 2023;29:696-706.
7. Hellstein JW, Marek CL. Candidiasis: red and white manifestations in the oral cavity. *Head Neck Pathol*. 2019;13:25-32.
8. Alramadhan SA, Bhattacharyya I, Cohen DM, et al. Oral hairy leukoplakia in immunocompetent patients revisited with literature review. *Head Neck Pathol*. 2021;15:989-93.
9. Pang J, Houlton JJ. Management of malignant salivary gland conditions. *Surg Clin North Am*. 2022;102:325-33.
10. Warwas B, Cremers F, Gerull K, et al. Risk factors for xerostomia following radiotherapy of head-and-neck cancers. *Anticancer Res*. 2022;42:2657-63.
11. Niklander SE, Martínez M, Miranda A. Treatment alternatives for dry mouth: a scoping review. *J Clin Exp Dent*. 2022;14:e846-53.
12. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, et al. EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:3-18.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ENFERMEDAD PERIODONTAL

Las enfermedades periodontales son un grupo de infecciones bucales que afectan al periodonto, que son los tejidos duros y blandos que sustentan y mantienen los dientes en los maxilares. Son un problema mundial y la causa más frecuente de pérdida de dientes. La enfermedad periodontal en su forma más prevalente se asocia a formación excesiva de placa y cálculos sobre los dientes y las raíces. La mayoría de los casos de enfermedad periodontal empiezan por inflamación de las encías *(gingivitis)*, que puede avanzar hasta la pérdida del hueso que sustenta el diente alrededor de las raíces. Existen otros tipos de enfermedad periodontal con distintos factores de riesgo y evolución natural. La base del tratamiento es la extracción de los cálculos subgingivales y los depósitos de biopelícula con métodos mecánicos (cepillado dental, hilo dental, raspado y alisado radicular). Está indicado derivar al paciente al odontólogo. A pesar de la preocupación actual, por ahora no hay datos de que la enfermedad periodontal sea un factor de riesgo independiente de cardiopatía isquémica.

INFECCIONES DENTALES AGUDAS

Las infecciones dentales localizadas responden bien al tratamiento quirúrgico local. Son útiles los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos. Solo deben prescribirse antibióticos a los pacientes con signos de diseminación local o sistémica o a pacientes con inmunodepresión moderada o grave. La amoxicilina (250 mg tres veces al día durante 3 días) es el fármaco de primera elección, mientras que la clindamicina (150 mg cuatro veces al día durante 3 días) es una alternativa en los pacientes alérgicos a la amoxicilina. En las infecciones dentales que se extienden hay que evacuar el pus sin demora, explorando simultáneamente todos los espacios fasciales afectados y retirando los restos necróticos. Están indicados los antibióticos de amplio espectro por vía parenteral (p. ej., un β-lactámico de amplio espectro, metronidazol o gentamicina; cap. 258).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Staines K, Greenwood M. Aphthous ulcers (recurrent). *BMJ Clin Evid*. 2015;2015:1-30.
A2. Nasry SA, El Shenawy HM, Mostafa D, et al. Different modalities for treatment of recurrent aphthous stomatitis. A randomized clinical trial. *J Clin Exp Dent*. 2016;8:e517-22.
A3. Lodi G, Manfredi M, Mercadante V, et al. Interventions for treating oral lichen planus: corticosteroid therapies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2:CD001168.

394

ABORDAJE DEL PACIENTE CON ENFERMEDADES DE LA NARIZ, LOS SENOS PARANASALES Y LOS OÍDOS

ANDREW H. MURR Y STEVEN D. PLETCHER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Los pacientes con enfermedades de la nariz, los senos y los oídos pueden presentar una variedad de síntomas principales. Los síntomas nasales, que incluyen la rinorrea y la congestión, pueden ser de origen alérgico, infeccioso, inflamatorio, neoplásico o estructural. Los trastornos de los senos paranasales suelen conllevar una inflamación nasal concomitante, por lo que se prefiere el término rinosinusitis. Los pacientes que padecen rinosinusitis tienen más probabilidades de presentar rinorrea purulenta, presión facial, pérdida de olfato y dolor o cefalea (cap. 367). Entre los síntomas comunes de las patologías del oído se encuentran el dolor, los acúfenos, la hipoacusia (cap. 396) y los síntomas vestibulares (cap. 396). La epistaxis, o hemorragia nasal, suele ser fácil de distinguir de la hemoptisis procedente del árbol bronquial (cap. 71) o de la hematemesis procedente del aparato gastrointestinal (cap. 121).

TRASTORNOS DE LA NARIZ Y LOS SENOS PARANASALES

RINITIS Y RINOSINUSITIS

DEFINICIÓN

La rinitis suele definirse como cualquier proceso inflamatorio nasal cuyo resultado común es la sensación de mucosidad excesiva o congestión nasal. La secreción nasal anterior puede ser percibida por el paciente asociada a actividades como el comer (rinitis gustativa) y puede ser visible al observador. La secreción nasal posterior es más vaga y subjetiva, pero es muy frecuente y se denomina goteo posnasal. La rinitis y la rinosinusitis pueden tener causas alérgicas o no alérgicas.

Tanto la rinitis como la rinosinusitis pueden clasificarse como agudas, subagudas o crónicas, y pueden resolverse o reaparecer. En general, la rinitis y la sinusitis agudas son enfermedades inflamatorias de la nariz y los senos que persisten durante menos de 4 semanas. La rinitis y la sinusitis crónicas duran más de 12 semanas a pesar del tratamiento. Los síntomas de la rinitis y sinusitis subagudas persisten entre 4 y 12 semanas, y desaparecen por completo tras el tratamiento. La rinitis y la sinusitis aguda recidivante se definen por la aparición anual de cuatro o más episodios de 7-10 días de duración, pero los síntomas desaparecen completamente entre episodios.

EPIDEMIOLOGÍA

Los motivos de consulta más frecuentes en EE. UU. son los trastornos relacionados con la rinitis y la sinusitis. Más de 30 millones de consultas anuales se relacionan con estos trastornos, y se gastan miles de millones de dólares en medicaciones destinadas a mejorar los mismos.

La rinosinusitis aguda representa entre el 2 y el 10% de las consultas de atención primaria en EE. UU. La rinitis alérgica, que se estima que es la sexta enfermedad crónica más común en EE. UU., afecta a entre el 10 y el 20% de los adultos. Anualmente, cerca de 80 millones de personas en EE. UU. sufren síntomas nasales u oculares durante 1 semana o más debido a rinitis alérgica, con un coste médico anual directo e indirecto estimado de 5.000 a 8.000 millones de dólares y 11.000 millones de dólares, respectivamente. La incidencia de la rinitis alérgica ha ido en aumento, quizá relacionada con una menor exposición a los alérgenos en los primeros años de vida. El impacto de la rinitis alérgica también refleja su asociación con diversas comorbilidades, como el asma (cap. 75), las rinosinusitis aguda y crónica, la poliposis nasal, la otitis secretora media y los trastornos del sueño (cap. 374).

BIOPATOLOGÍA

La mucosa nasal del ser humano produce alrededor de 2 l de moco al día. La nariz actúa principalmente como un sistema de humidificación y filtración, gracias a la capa de moco limpio y renovado que atrapa materia particulada y microorganismos. La mucosa de revestimiento nasal y sinusal se compone de un epitelio respiratorio ciliado. Bajo circunstancias normales, los cilios funcionan de un modo muy organizado y ordenado, transportando continuamente la materia particulada atrapada en la capa de moco para que este se pueda deglutir, lo que evita su depósito en los bronquios. La nariz también es el órgano del olfato (cap. 395), y permite la diferenciación de los sabores y evita que los alimentos en mal estado puedan causar enfermedades.

La nariz representa el lugar de entrada de la mayor parte del aire respirado, que se calienta, humidifica y filtra en la nariz como preparación para el tracto respiratorio inferior. La deposición de alérgenos, microbios y otros materiales inspirados supone un reto para el sistema inmunitario en esta interfaz con el mundo exterior. La barrera mucosa de las cavidades nasales y sinusales incluye un epitelio respiratorio ciliado, donde la depuración mucociliar coordinada transporta las partículas fuera del tracto respiratorio y hacia el tubo digestivo. Se cree que el microbioma normal (cap. 257) de la mucosa sinonasal contribuye a la defensa del huésped contra los microbios patógenos.

Las lesiones de la barrera mucosa, la infección y la respuesta inmunitaria a las partículas inspiradas pueden provocar la inflamación de la mucosa sinonasal. La hipersecreción de moco y el edema tisular resultantes se manifiestan como los síntomas comunes de congestión y rinorrea. Este proceso puede limitarse a la cavidad nasal (rinitis) o incluir tanto los senos como la cavidad nasal (rinosinusitis).

Las alteraciones del control parasimpático del tono vascular en la nariz también pueden provocar la congestión vascular y la secreción de mucosidad. El sistema nervioso parasimpático controla el tono vascular y la producción de moco nasal. Las enfermedades inflamatorias, como el resfriado común, pueden producir tumefacción en la mucosa de revestimiento nasal y sinusal, lo que pone de relieve el ciclo nasal gobernado por el control neural parasimpático. En condiciones normales, una fosa nasal se encuentra relativamente descongestionada y la otra se encuentra relativamente congestionada, debido a la dilatación vascular. Esta dilatación vascular permite la humidificación y el calentamiento del aire inspirado, y también puede afectar a la capacidad para distinguir olores durante el proceso de olfacción. En los casos de rinitis, la inflamación exagera la diferencia relativa que existe normalmente entre las fosas nasales congestionada y descongestionada, y puede percibirse como una sensación de congestión nasal incómoda que cambia de un lado a otro a lo largo de las horas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Rinitis

Los trastornos respiratorios alérgicos se deben a una reacción inmunitaria de hipersensibilidad frente a alérgenos aéreos (tabla 394-1).[1] La rinitis alérgica perenne puede ocurrir durante todo el año. Las causas más comunes son los hongos de interior, la caspa de los animales y los ácaros del polvo. La caspa de gato es el alérgeno animal más común, pero los roedores (ratones, ratas, cobayas, hurones, hámsteres), conejos, perros y pájaros también pueden ser significativos. Los ácaros del polvo, que viven en la ropa de cama, las almohadas y los animales de peluche, son semiestacionales, con un impacto máximo de agosto a diciembre. Las cucarachas y otros insectos, como las polillas gitanas, los grillos, las mariquitas, las arañas y los escarabajos, pueden ser fuentes locales importantes de alérgenos. La rinitis alérgica estacional suele estar desencadenada por el polen de árboles y hierbas.

La exposición a las alergias provoca reacciones de fase temprana y tardía en la cavidad nasal. Las subunidades IgE de la superficie de los mastocitos y basófilos reconocen alérgenos específicos, lo que desencadena la desgranulación de las células inmunitarias con liberación de histamina y otros mediadores inflamatorios. A los pocos minutos de la exposición al alérgeno, este proceso provoca edema tisular, congestión nasal e irritación nasal, frecuentemente asociada a estornudos. Aproximadamente entre 4 y 8 h después de la exposición, las sustancias quimiotácticas y las moléculas de adhesión liberadas en respuesta a los mediadores inflamatorios promueven la infiltración de leucocitos, eosinófilos, basófilos, linfocitos $CD4^+$ y monocitos. La activación de estas células provoca la liberación de una segunda oleada de mediadores inflamatorios. La congestión nasal suele ser el síntoma dominante durante la reacción de fase tardía.

La gravedad de la enfermedad alérgica está mediada no solo por el recuento actual de polen y la exposición a los alérgenos, sino también por la exposición acumulada durante una temporada de alergia determinada. La sensibilización no es un fenómeno específico de los alérgenos: los pacientes manifiestan una mayor sensibilidad a irritantes nasales inespecíficos, como el perfume y el humo, tras la exposición a alérgenos. Se cree que el aumento de la reactividad es secundario al reclutamiento de mastocitos y basófilos, así como a la hiperreactividad neural. Debido a este fenómeno, los pacientes pueden seguir experimentando síntomas de alergia estacional grave incluso después de que descienda el recuento de polen de sus alérgenos desencadenantes.

El asma (cap. 75) y la rinitis alérgica comparten una fisiopatología común y una fuerte asociación epidemiológica. Alrededor del 80% de los pacientes con asma alérgica sufren también rinitis alérgica, y la presencia de rinitis alérgica es un factor de riesgo para el desarrollo del asma.

TABLA 394-1 ALÉRGENOS QUE PUEDEN CAUSAR RINITIS ALÉRGICA

NOMBRE COMÚN	TEMPORADA EN EE. UU.
ALÉRGENOS ESTACIONALES	
Árboles	
Abedul	Marzo-mayo
Álamo de Virginia	Abril-mayo
Olmo	Febrero-mayo
Cedro	Marzo-mayo
Roble	Mayo-junio
Arce	Marzo-mayo
Céspedes	
Espiguilla	Mediados de mayo-junio
Fleo	Mediados de mayo-junio
Dáctilo	Mediados de mayo-junio
Grama de olor	Mediados de mayo-junio
Festuca	Mediados de mayo-junio
Grama común	Mediados de mayo-junio
Otras hierbas	
Ambrosía	Agosto-septiembre
Kochia	Julio-septiembre
Salsola	Julio-septiembre
Salvia	Julio-septiembre
Anciana	Julio-septiembre
Llantén menor	Julio-septiembre
Mohos de exteriores	
Alternaria	Primavera-otoño
Cladosporium	Primavera-otoño
ALÉRGENOS PERENNES	
Alérgenos domésticos	
Cucarachas (alemana y americana)	
Ácaros del polvo: *Dermatophagoides farinae, D. pteronyssinus, Blomia tropicalis*	Más activos en verano y los meses húmedos
Otros insectos (arañas, mariquitas)	
Animales	
Gatos	
Perros	
Otras mascotas (cobayas, hurones, hámsteres, caballos)	
Roedores	
Mohos de interiores	
Aspergillus	
Cladosporium	
Penicillium	

Rinosinusitis

La sinusitis se diferencia de la rinitis porque se trata más de un proceso infeccioso que de una disfunción fisiológica. Sin embargo, otros muchos mecanismos inflamatorios, aparte de los cuadros infecciosos, pueden causar lo que en la actualidad se denomina de modo general como sinusitis.

La rinosinusitis aguda está causada con mayor frecuencia por una infección viral. La rinosinusitis bacteriana aguda puede desarrollarse de forma secundaria, debido al edema tisular inducido por el virus y a la estasis de mucosidad. La infección odontógena (cap. 393) puede evolucionar a una rinosinusitis bacteriana aguda o crónica y es una causa frecuente de infección unilateral del seno maxilar.

La inflamación de la rinosinusitis crónica está mediada tanto por los neutrófilos como por los eosinófilos. La enfermedad aislada o unilateral puede ser secundaria a infecciones supurativas crónicas, incluida la enfermedad odontógena y los procesos fúngicos, como un micetoma.[2] La microbiología de la rinosinusitis crónica difiere de la de la rinosinusitis aguda, y se cultivan habitualmente *Staphylococcus aureus* (cap. 267), *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 282) y bacterias anaerobias (cap. 273). Aunque el papel preciso de los microbios en la fisiopatología de la rinosinusitis crónica sigue sin estar claro, los senos paranasales crónicamente inflamados se caracterizan por una pérdida de diversidad bacteriana y un crecimiento excesivo de una especie bacteriana patológica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cuando falla el funcionamiento normal de la mucosa nasal, los pacientes a menudo presentan costras nasales u obstrucción nasal, hipersecreción o goteo posnasal, tos, presión facial y astenia. La obstrucción nasal que cambia de una fosa nasal a la otra durante el día es frecuente en muchos tipos de rinitis y puede considerarse una exageración de la fisiología normal.

Rinitis

La rinitis se caracteriza por estornudos, que a menudo son paroxísticos, rinorrea con secreción acuosa transparente, congestión nasal, y prurito en las narinas y el paladar. En la rinitis alérgica, estos síntomas suelen asociarse a conjuntivitis alérgica, caracterizada por picor ocular, lagrimeo e hiperemia conjuntival. La conjuntivitis intensa es menos frecuente en la rinitis alérgica perenne que en los casos estacionales. El letargo, la astenia, las artralgias, las mialgias y el deterioro cognitivo acompañan con frecuencia a la rinitis alérgica. La fiebre no es típica del cuadro, a pesar de la expresión popular «fiebre del heno», que refleja la naturaleza seudogripal de la enfermedad. La evolución natural de la rinitis alérgica es que los síntomas empeoren inexorablemente durante varias semanas en presencia de una exposición continua al alérgeno. A menudo, los síntomas no aparecen hasta mucho después del pico de recuentos de polen, y luego persisten después de que los recuentos de polen hayan disminuido.

Rinosinusitis

Los síntomas cardinales de la rinosinusitis aguda (tabla 394-2) son la secreción nasal purulenta, la obstrucción nasal y la sensación de dolor, presión o repleción en la cara. Otros posibles signos y síntomas serían fiebre, tos, fatiga, disminución o ausencia del sentido del gusto, dolor dental y síntomas de presión u ocupación del oído. El signo con mayor valor diagnóstico es la secreción nasal purulenta o la secreción faríngea posterior. La presencia de secreción purulenta nasal normalmente apoya el diagnóstico de sinusitis bacteriana aguda, aunque el cultivo de la secreción no se correlaciona necesariamente con la verdadera bacteria responsable que se encuentra en el cultivo directo de material del seno.

TABLA 394-2 SÍNTOMAS CARDINALES DE SINUSITIS AGUDA

SÍNTOMAS CARDINALES	OTROS SIGNOS/SÍNTOMAS
Dolor, presión o plenitud facial	Hiposmia/anosmia
Obstrucción nasal	Fatiga
Secreción nasal purulenta	Odontalgia
	Fiebre
	Tos
	Presión o plenitud de oídos

En la rinosinusitis crónica, los síntomas típicos son la obstrucción o congestión nasal, la secreción, la disminución del olfato y la presión facial. El dolor agudo y la fiebre son infrecuentes en la enfermedad crónica. Los pacientes con sinusitis crónica a menudo notan una presión facial sorda que parece empeorar al agachar la cabeza. Otros factores que favorecen el diagnóstico de sinusitis de origen bacteriano en vez de viral serían la duración de los síntomas superior a 10 días o si los síntomas empeoran 10 días después de una mejoría inicial.

DIAGNÓSTICO

Anamnesis

Una anamnesis exhaustiva debe aclarar si el paciente ha utilizado medicaciones con o sin receta médica, como antihistamínicos, descongestivos, mucolíticos, analgésicos, estabilizadores de los mastocitos o incluso corticoides, y si los mismos han mejorado la sintomatología. Además, ciertas medicaciones se acompañan de efectos adversos que afectan a la fisiología nasal, como los fármacos antihipertensivos que producen vasodilatación sistémica, el ácido acetilsalicílico, los corticoesteroides y los antibióticos. Es importante preguntar específicamente por la presencia de alergias, ya sea por factores estacionales o ambientales, la presencia o ausencia de mascotas, alergias alimentarias, cambios ambientales o de residencia recientes, con énfasis especial en la presencia de alfombras, colchones, o filtros de aire acondicionado nuevos o viejos, o si se ha pintado recientemente las paredes del interior de la casa. También debe preguntarse al paciente si en el pasado le han realizado pruebas cutáneas de alergia u otro tipo de pruebas.

El antecedente reciente de que otros familiares o compañeros de trabajo hayan tenido una infección por virus de las vías respiratorias superiores sugiere que se trata de un cuadro infeccioso más que ambiental. Los antecedentes médicos detallados deben determinar si pueden existir factores contribuyentes, como traumatismos o cirugía nasal previa, enfermedades granulomatosas, fibrosis quística (cap. 77), enfermedades reumatológicas, inmunodeficiencias (cap. 231) u otros problemas. La congestión nasal unilateral puede ser un signo indicativo de la existencia de alteraciones anatómicas, como desviación del tabique, relacionada quizá con un traumatismo previo, un pólipo u otra masa neoplásica, o quizás incluso con un cuerpo extraño.

Exploración física

La nariz debe explorarse con un rinoscopio para valorar la anatomía del tabique nasal (fig. 394-1), la superficie inferior de los cornetes inferiores (fig. 394-2) y la posible existencia de pólipos nasales de gran tamaño (figs. 394-3 y 394-4) u otras masas. En la rinitis alérgica, la exploración física puede poner de manifiesto unos cornetes inferiores pálidos y edematosos, mientras que la secreción nasal abundante es más común en las infecciones virales. Si se aplica en la nariz un nebulizador descongestivo, como fenilefrina u oximetazolina, a menudo puede visualizarse el meato medio (el espacio aéreo existente entre el cornete medio y la pared nasal lateral), lo que permite valorar la presencia de pólipos nasales o de secreción purulenta. La exploración de la boca, la orofaringe y la pared faríngea posterior, con un depresor lingual cuando sea necesario, en ocasiones puede identificar la presencia de secreción o pus posnasal. La palpación y la transiluminación de los senos, aunque son parte del arte de la medicina, no son suficientes para realizar un diagnóstico fiable. La capacidad del paciente para abrir la boca sin limitaciones excluye el trismo, que en ocasiones puede deberse a una infección dental o cervical profunda.

Durante la exploración completa de la cabeza y el cuello se deben buscar signos de traumatismos recientes o antiguos, como equimosis bajo los párpados, tumefacción de los tejidos blandos faciales o desviación del dorso nasal. Durante la palpación cervical se deben buscar adenopatías (cap. 154) u otras masas.

La exploración oftalmológica básica debe valorar la función pupilar, los movimientos extraoculares y la posible existencia de nistagmo (cap. 392). Durante la exploración del oído se deben valorar ambos tímpanos. En los pacientes con alteraciones timpánicas o síntomas acompañantes, como hipoacusia o alteraciones del equilibrio (cap. 396), se debe realizar una otoscopia neumática empleando una pera de goma conectada al otoscopio, con la que se insufla aire en el conducto auditivo para valorar la movilidad timpánica; la movilidad reducida sugiere la presencia de secreción en el oído medio. Las pruebas de Weber y Rinne con un diapasón de 512 Hz sirven para evaluar la hipoacusia conductiva, especialmente la unilateral.

La exploración nasal endoscópica, realizada casi siempre por un especialista, es el «patrón oro» para estudiar la rinitis y la sinusitis. Con un fibroscopio rígido o flexible puede explorarse con detalle el tabique, los cornetes, el meato medio y el receso esfenoetmoidal, así como la nasofaringe, el orificio de la trompa de Eustaquio y la fosa de Rosenmüller, situada inmediatamente anterior a la trompa de Eustaquio en

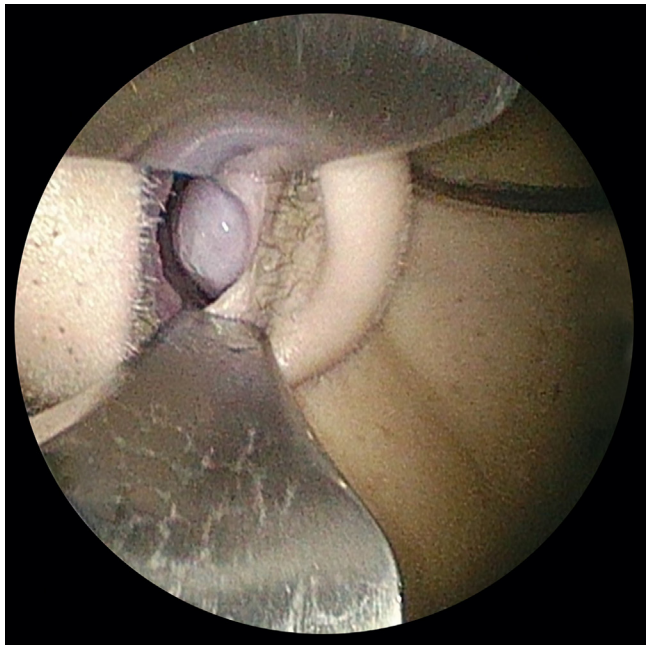

FIGURA 394-2. El examen de la cavidad nasal izquierda con un espéculo nasal muestra un cornete inferior edematoso y pálido, compatible con rinitis alérgica.

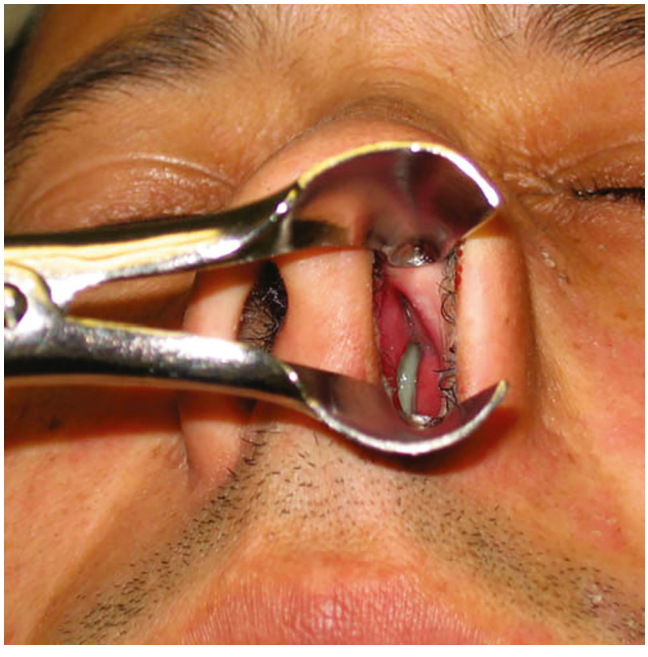

FIGURA 394-1. Drenaje purulento procedente del meato medio observado en la rinoscopia anterior.

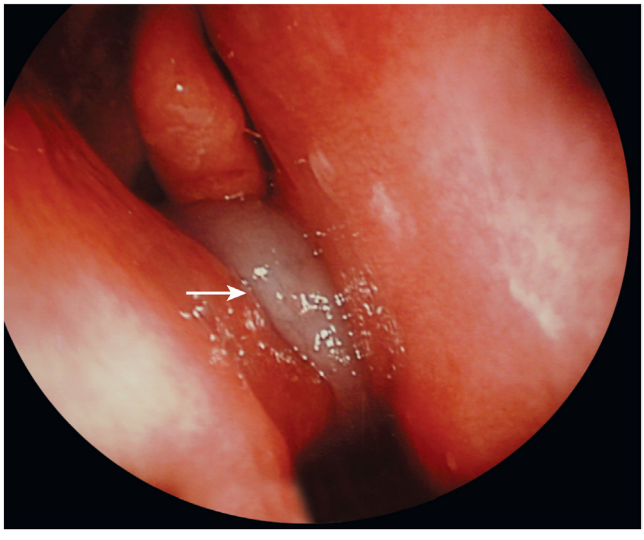

FIGURA 394-3. Pólipo nasal en la fosa nasal derecha. Se ve un pólipo en el lado derecho justo por debajo del cornete medio, junto al tabique nasal. Es más pálido que el tejido circundante.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la nasofaringe, donde a menudo se originan los carcinomas nasofaríngeos (cap. 176). Los endoscopios flexibles pueden acceder hasta la orofaringe, la laringe y la mayor parte de la hipofaringe (cap. 397). Pueden obtenerse muestras de mucosidad para su cultivo.

Pruebas de laboratorio

Cultivos

Los cultivos de las fosas nasales o de la cavidad nasal inferior a menudo carecen de utilidad y no se recomiendan. El cultivo del meato medio guiado por endoscopia y realizado por un especialista puede ayudar en la elección del tratamiento en los pacientes inmunodeprimidos gravemente enfermos, en pacientes con sospecha de rinosinusitis bacteriana aguda, en las rinosinusitis crónicas refractarias al tratamiento o en los pacientes en los que se sospecha que la sinusitis es la causa de meningitis, absceso cerebral subdural o epidural, afectación orbitaria o trombosis del seno cavernoso.



FIGURA 394-4. **Pólipo nasal claramente visible en la exploración física.**

Otras pruebas

La eosinofilia en el frotis nasal es indicativa de rinitis alérgica. Asimismo, las pruebas cutáneas o la prueba RAST pueden ayudar a poner de manifiesto el alérgeno desencadenante (cap. 230). En los pacientes con sinusitis aguda puede resultar de utilidad obtener una fórmula leucocítica. En los pacientes con sinusitis crónica puede resultar útil medir la concentración plasmática de inmunoglobulinas: la elevación muy marcada de los niveles de IgE puede indicar la existencia de una sinusitis fúngica alérgica, mientras que los niveles reducidos de IgG y de otros subtipos de inmunoglobulinas pueden sugerir una inmunodeficiencia (cap. 231). Si el síntoma principal del paciente son las costras nasales crónicas, se deben realizar pruebas serológicas para descartar sarcoidosis (cap. 83), poliangeítis granulomatosa (cap. 249), linfomas T (cap. 171), sífilis (cap. 295), tuberculosis (cap. 299), síndrome de Sjögren (cap. 247) y otras enfermedades inflamatorias crónicas. También puede haber infecciones relativamente raras, como el rinoescleroma, por lo que la biopsia y los cultivos pueden estar indicados para ayudar a establecer el diagnóstico. El consumo de sustancias ilícitas debería tenerse en cuenta, porque la cocaína y otras drogas ilegales pueden causar la formación de costras nasales crónicas. Es útil realizar un análisis toxicológico si se sospecha una drogadicción (cap. 365). En un paciente con antecedentes de sinusitis desde su infancia, también debe considerarse la posibilidad de que padezca fibrosis quística (cap. 77).

Pruebas de imagen

El diagnóstico por imagen no está indicado en la rinitis rutinaria, la rinosinusitis aguda sin indicios de complicaciones o la rinosinusitis crónica cuando se confirman pruebas objetivas de inflamación en la endoscopia nasal (fig. 394-5). La tomografía computarizada (TC) se utiliza con frecuencia para proporcionar pruebas objetivas de la inflamación en pacientes cuyos síntomas son indicativos de rinosinusitis crónica (fig. 394-6), en pacientes que tienen pólipos nasales (fig. 394-7), para identificar la extensión de la enfermedad y para descartar complicaciones inminentes. También se requiere una TC para definir la anatomía antes de la cirugía endoscópica de los senos paranasales. El contraste intravenoso adicional es útil en pacientes con sospecha de complicaciones de la sinusitis, incluida la propagación orbitaria o intracraneal de la infección.

Las radiografías simples tienen poca utilidad y no suelen estar recomendadas, dada la superioridad de las imágenes por TC. La resonancia magnética (RM) es útil ocasio-

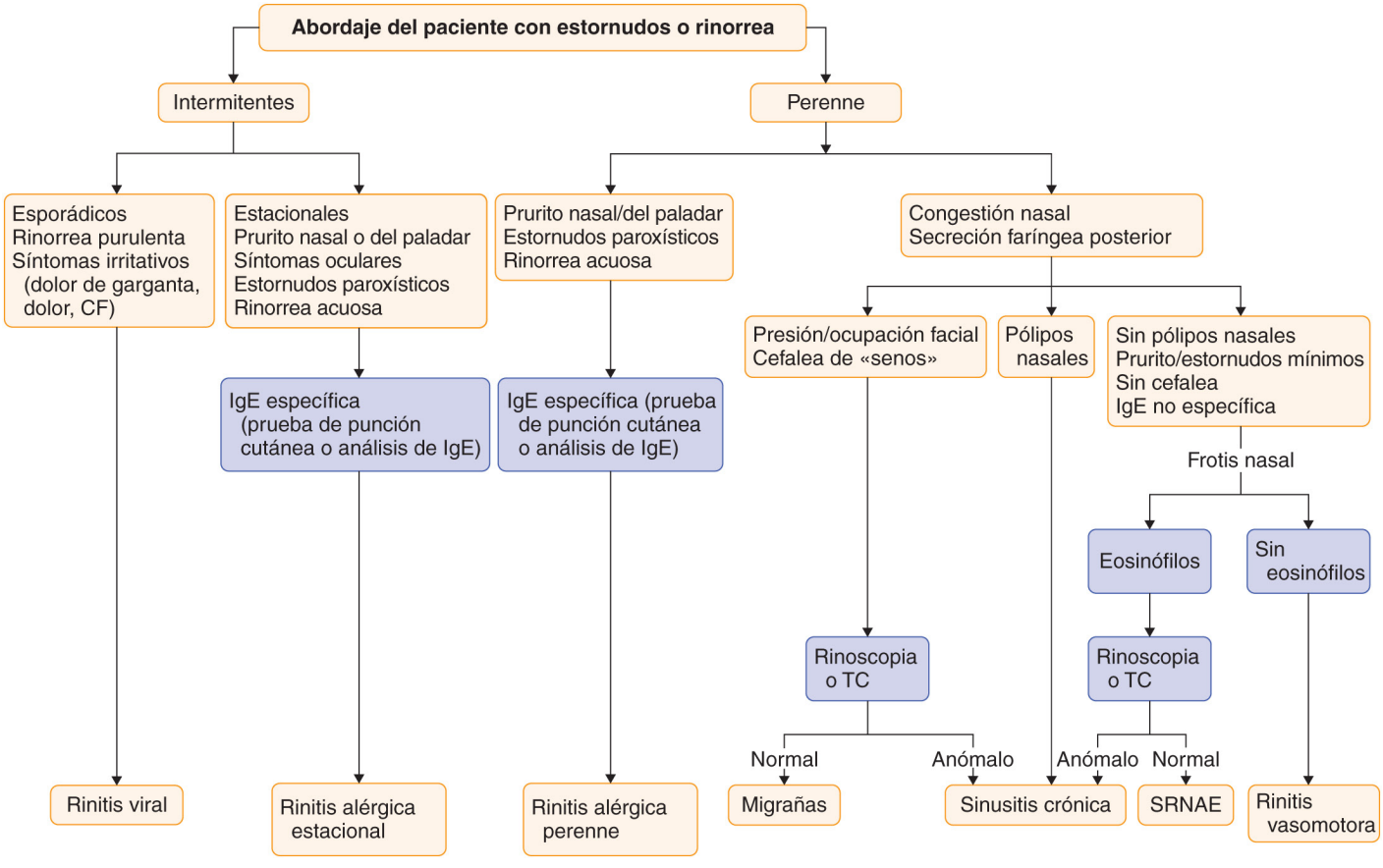

FIGURA 394-5. **Abordaje del paciente con síntomas de rinitis.** CF, cefalea; IgE, inmunoglobulina E; SRNAE, síndrome de rinitis no alérgica con eosinofilia; TC, tomografía computarizada.

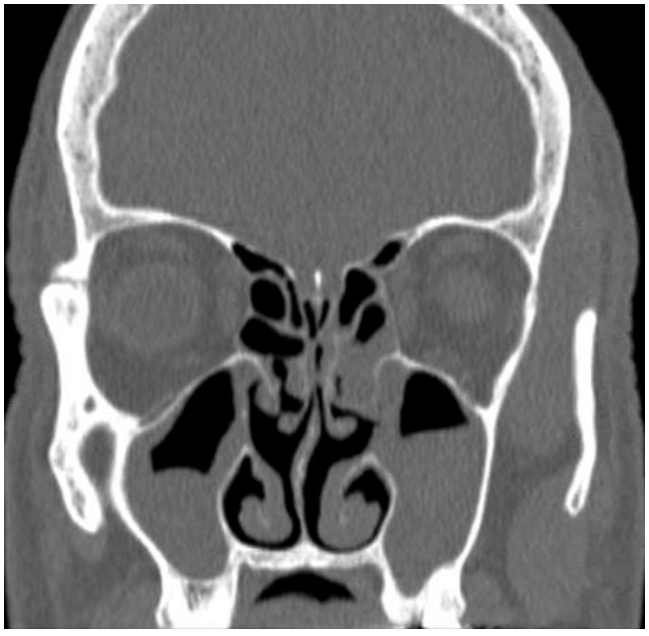

FIGURA 394-6. Imagen de tomografía computarizada coronal sin contraste de un paciente con sinusitis crónica. Hay opacificación parcial de los senos maxilares bilateralmente. También se observa la opacificación parcial de una celda etmoidal izquierda.

nalmente, sobre todo cuando se sospeche un tumor sinonasal, una sinusitis fúngica invasiva o un encefalocele.

Diagnóstico diferencial de la rinitis

El diagnóstico de la rinitis es principalmente clínico, con muchas posibles causas (tabla 394-3; v. fig. 394-5), basado en la anamnesis de los síntomas y la exposición a alérgenos. El diagnóstico de rinitis alérgica[3] puede confirmarse si se demuestran anticuerpos IgE específicos frente al alérgeno responsable mediante una prueba cutánea de alergia positiva o análisis de IgE (vídeo 394-1). La prueba de punción cutánea es segura, específica y rápida, y supone el método diagnóstico de elección para identificar los alérgenos implicados. Los inmunoensayos de IgE son una alternativa adecuada cuando no se dispone de pruebas cutáneas. Sin embargo, si el análisis de IgE resulta negativo, pero la sospecha clínica es alta, es necesaria la derivación al especialista.

La rinitis viral[4] puede ser difícil de distinguir de la rinitis alérgica estacional. A diferencia de la eosinofilia generalizada de la rinitis alérgica, en la rinitis viral las secreciones son a menudo más espesas y purulentas, y se detectan neutrófilos en los frotis nasales. Los síntomas conjuntivales son menos acusados, y la mucosa nasal se ve enrojecida y edematosa en la exploración física.

Históricamente, el abuso de descongestionantes nasales tópicos (como la oximetazolina), con una vasodilatación crónica refleja, era la causa más frecuente de rinitis farmacológica, aunque, en la actualidad, la adicción a la cocaína y los estupefacientes nasales es otra causa habitual de este problema. La obstrucción nasal unilateral crónica sugiere un defecto anatómico, a menudo un tabique desviado, pero dicha obstrucción también puede deberse a pólipos, cuerpos extraños y tumores. Estos antecedentes hacen necesaria la derivación para una rinoscopia (vídeo 394-2).

Una respuesta neurógena anormal a los agentes irritantes (como el aire frío, los contaminantes, el humo del tabaco, los olores fuertes, el alcohol, ciertos alimentos) es la característica predominante de la rinitis vasomotora. Los pacientes con este trastorno sufren normalmente congestión nasal crónica y secreción en la faringe posterior, aunque no presentan estornudos paroxísticos, rinorrea, prurito, conjuntivitis ni los síntomas generales típicos de la rinitis alérgica. Además, los eosinófilos están ausentes en su mucosidad nasal.

El reflujo laringofaríngeo es otra posible causa de congestión nasal y secreción faríngea posterior que suele presentarse asociado a tos y ronquera. Estos pacientes suelen ser asintomáticos por reflujo gastroesofágico «silencioso» (cap. 124), lo que dificulta su reconocimiento. Como los síntomas pueden no desaparecer hasta llevar varios meses con un tratamiento intensivo del reflujo y los inhibidores de la bomba de protones no evitan el reflujo de enzimas digestivas (como pepsina) u otras sustancias irritantes procedentes del estómago, a veces es complicado establecer el diagnóstico correcto.

La rinitis atrófica se caracteriza por atrofia del epitelio nasal, y cursa con congestión nasal y la percepción de mal olor. Se observa en pacientes ancianos, pero la causa más común es la pérdida de vascularización secundaria a cirugía o traumatismos nasales.

El cuadro conocido como síndrome de rinitis no alérgica con eosinofilia[5] presenta síntomas similares a los de la rinitis vasomotora. Se diagnostica mediante un frotis nasal en el que aparecen eosinófilos, aunque es necesario hacer una TC o rinoscopia para descartar una sinusitis crónica o poliposis nasal, porque los síntomas de estas afecciones pueden solaparse. A diferencia de la rinitis vasomotora, el síndrome de rinitis no alérgica con eosinofilia responde mejor al cromoglicato y los corticoides por vía intranasal.

La rinorrea del líquido cefalorraquídeo (LCR) puede diagnosticarse erróneamente como rinitis crónica. Las fugas de LCR suelen ser unilaterales y pueden producirse espontáneamente[6] o secundariamente tras una intervención quirúrgica sinonasal o un traumatismo. Los pacientes con fugas espontáneas de LCR suelen tener hipertensión intracraneal subyacente (cap. 367) y obesidad concomitante (cap. 201). Por lo general, los pacientes con fugas de LCR pueden demostrar su rinorrea unilateral como un flujo o un goteo transparente procedente de la cavidad nasal afectada al inclinarse o hacer una maniobra de Valsalva. Este fluido puede recogerse y enviarse para una prueba de transferrina β-2 para confirmar el origen del LCR.

La rinitis y la rinitis atrófica pueden ser el síntoma de presentación de un trastorno sistémico. La granulomatosis con polivasculitis (cap. 249), la sarcoidosis (cap. 83) y los linfomas de linfocitos T (cap. 171) pueden afectar a la cavidad nasal, provocando con mayor frecuencia congestión nasal, epistaxis y dolor. La granulomatosis con polivasculitis y los linfomas de linfocitos T son frecuentemente destructivos dentro de la cavidad nasal, donde provocan la erosión del tabique (perforación septal) y de los cornetes inferiores. El uso intranasal de fármacos (cap. 365) también puede causar la destrucción del tejido local.

Diagnóstico diferencial de la rinosinusitis

La rinosinusitis debe diferenciarse de la rinitis. La rinosinusitis puede deberse a infecciones virales, bacterianas o fúngicas, y a alergia (tabla 394-4).

Rinosinusitis

La rinosinusitis aguda requiere la presencia de obstrucción/congestión nasal o secreción nasal (anterior o posterior) combinadas con dolor/presión facial o pérdida de olfato. Desde una perspectiva clínica, es importante distinguir entre causas alérgicas e infecciosas y, si son infecciosas, entre la rinosinusitis viral aguda (resfriado común; cap. 329) y la rinosinusitis bacteriana aguda. El comienzo agudo de la alergia por inhalantes a menudo posee un carácter estacional o puede relacionarse con un factor precipitante concreto. El inicio rápido de síntomas sinusales indica una infección respiratoria alta por virus, en especial si el paciente también presenta síntomas sistémicos típicos, como artralgias, mialgias, fiebre, escalofríos, síntomas gastrointestinales y tos, además de congestión nasal, goteo posnasal y cefalea. La enfermedad viral puede evolucionar a una infección bacteriana secundaria; los pacientes con síntomas que persisten sin evidencia de mejoría durante al menos 10 días o que presentan un empeoramiento agudo de los síntomas tras una mejoría inicial se diagnostican clínicamente como rinosinusitis bacteriana aguda.[7] Las complicaciones poco frecuentes de la rinosinusitis aguda incluyen la propagación de la infección a la órbita, el espacio intracraneal y los tejidos blandos, y se asocian a una infección bacteriana fulminante. La rinosinusitis bacteriana aguda provoca presión facial y secreción posnasal purulenta.

La sinusitis crónica engloba múltiples mecanismos fisiopatológicos e implica la presencia prolongada de síntomas de senos que han sido refractarios al tratamiento sintomático durante un período como mínimo de 12 semanas.[8] La sinusitis crónica se presenta con congestión nasal, secreción nasal, presión facial y a veces anosmia (v. tabla 394-2). A diferencia de la sinusitis aguda (infecciosa), la cefalea es una manifestación infrecuente tanto de la rinitis perenne (alérgica o no) como de la sinusitis crónica, y prácticamente cualquier paciente que se queje de «cefalea sinusal» en realidad sufre migrañas atípicas (cap. 367), que tienen una distribución bilateral y afectan a las ramas maxilar u oftálmica del nervio trigémino. Dicha distribución, sobre todo si va acompañada de síntomas vasomotores, como congestión nasal, rinorrea e hiperemia conjuntival, a menudo lleva al diagnóstico erróneo de sinusitis o rinitis crónica. Debido a este solapamiento de síntomas entre la sinusitis crónica, la rinitis perenne y las migrañas atípicas, así como a las influencias sinérgicas entre ellas, suele ser necesaria una evaluación objetiva mediante TC o rinoscopia para establecer el diagnóstico de sinusitis crónica (tabla 394-5).

Las técnicas de cultivo guiadas endoscópicamente junto con la TC son el mejor método para diagnosticar o descartar una rinosinusitis infecciosa. La TC puede poner de manifiesto mucoceles, debidos al bloqueo individual de un seno que sigue produciendo secreción mucosa, lo que puede erosionar el hueso lentamente, expandiéndose hasta afectar el ojo y el cerebro, o sufrir infección aguda. Los quistes de retención mucosa, presentes con frecuencia en el seno maxilar, se manifiestan con una opacificación esférica; se estima que el 10% de la población presenta quistes de retención mucosa, que a menudo son asintomáticos.

Los pacientes inmunodeprimidos corren el riesgo de sufrir una sinusitis fúngica invasiva,[9] una infección aguda de los senos paranasales potencialmente mortal. La versión fulminante de la enfermedad fúngica invasiva suele presentarse con una disfunción neutrofílica grave en pacientes que padecen una neoplasia hematológica o una diabetes mal controlada. La enfermedad fúngica invasiva crónica puede observarse con el uso prolongado de corticoesteroides sistémicos, tras un trasplante de órgano sólido o con síndromes de inmunodeficiencia crónica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

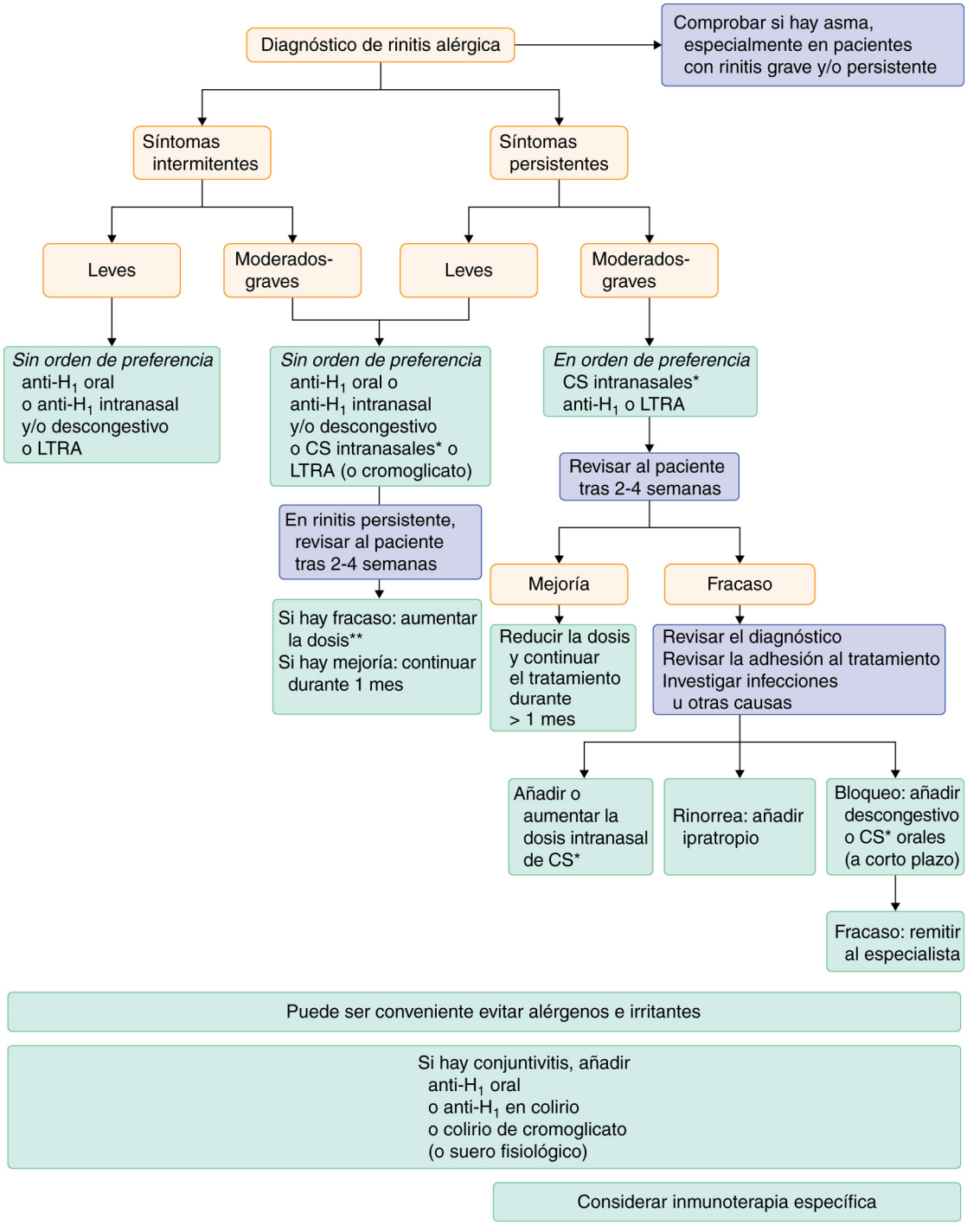

FIGURA 394-7. Algoritmo para el tratamiento de la rinitis alérgica. Consulte el texto para conocer los fármacos específicos y las dosis. *Debe considerarse la dosis total de corticoesteroides tópicos y orales si se utilizan corticoesteroides inhalados para el asma concomitante. **Intensificar con un LTRA o cromoglicato (v. texto). CS, corticoesteroides; LTRA, antagonista de los receptores de leucotrienos. (Tomado de Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma [ARIA]: achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:1049-1062.)

Un micetoma de un seno, o «bola fúngica» aislada, posee una hiperdensidad característica en el contexto de un seno opacificado. Los micetomas (cap. 314) no son invasivos, pero pueden erosionar el hueso debido a necrosis por presión a lo largo de un período prolongado de tiempo.

TRATAMIENTO

Tratamiento farmacológico

Rinitis alérgica

Las tres categorías de tratamiento de la rinitis alérgica son la evitación de los alérgenos, la farmacoterapia y la inmunoterapia.[10] La gravedad y la duración de los síntomas, así como las preferencias del paciente, ayudan a determinar las opciones de tratamiento adecuadas. Los antihistamínicos (orales o intranasales) son los tratamientos principales para la enfermedad estacional y leve, mientras que los corticoesteroides intranasales son preferibles para la enfermedad perenne y grave (v. fig. 394-7). Si hay que añadir un antihistamínico a un corticoesteroide intranasal, es preferible un antihistamínico intranasal.[A1] Los antihistamínicos de segunda generación tienen un efecto de duración prolongada y no producen sedación. Entre estos fármacos que se toman una vez al día están la cetiricina (10 mg), la levocetiricina (5 mg), la fexofenadina (180 mg), la desloratadina (5 mg) y la loratadina (10 mg). Los antihistamínicos intranasales azelastina y olopatadina tienen un comienzo de acción más rápido que los antihistamínicos orales y también son eficaces en formas no alérgicas de rinitis. El efecto beneficioso del antihistamínico disminuye en los pacientes con exposición continua a alérgenos, como en la rinitis alérgica perenne causada por alérgenos domésticos o tras varios días de exposición continuada a alérgenos estacionales; en tales casos, se ha demostrado que estos fármacos son poco más eficaces que el placebo.

Los descongestionantes orales como la seudoefedrina (30-60 mg cada 4-6 h; no más de 240 mg por 24 h) tratan la ocupación nasal, pero tienen un leve efecto estimulante e incluso en formulaciones orales pueden producir congestión y cefalea de rebote. Estos fármacos suelen emplearse combinados con antihistamínicos para controlar el espectro completo de síntomas de la rinitis alérgica.

TABLA 394-3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS RINITIS

ALÉRGICA
Rinitis alérgica estacional
Rinitis alérgica perenne
INFLAMATORIA
Rinitis infecciosa (viral)
Síndrome de rinitis no alérgica con eosinofilia
Sinusitis crónica con o sin poliposis nasal
Reflujo laringofaríngeo
HORMONAL
Embarazo, anticonceptivos orales, perimenopausia
Hipotiroidismo
Hipertiroidismo
RINITIS MEDICAMENTOSA
Descongestivos tópicos o, más raramente, orales
Antihipertensivos
Antidepresivos
Cocaína
VASOMOTORA
Inducida por contaminantes (polución, humo de tabaco)
Inducida por aire frío
Gustativa (inducida por alimentos)
ANATÓMICA
Desviación del tabique nasal
Tumor, neoplasia
Cuerpo extraño
Fuga de líquido cefalorraquídeo
Atrófica (posquirúrgica o traumática)

TABLA 394-4 HETEROGENEIDAD DE LA SINUSITIS CRÓNICA

FENOTIPO	CARACTERÍSTICA
Infecciosa	Causa muy infrecuente de sinusitis crónica
Inflamatoria	Se produce como consecuencia de una obstrucción anatómica de los orificios del seno; a menudo se resuelve tras la corrección quirúrgica Los *biofilms* bacterianos contribuyen a su presencia e intensidad Raramente se asocia a pólipos nasales
Hiperplásica eosinofílica	Intenso infiltrado de eosinófilos con eosinofilia sistémica Se asocia con frecuencia a alergias y asma Normalmente asociada a pólipos nasales
Fúngica alérgica	A menudo unilateral; se presenta como un infiltrado denso y expansivo en la TC Se asocia a aumento de la IgE total y de la IgE específica frente a los hongos colonizadores
Enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico	Infiltrado intenso de eosinófilos Normalmente asociada a pólipos nasales y asma Exacerbaciones de la enfermedad de las vías respiratorias superiores e inferiores (asma) tras la ingestión de ácido acetilsalicílico e inhibidores no selectivos de COX-1

COX-1, ciclooxigenasa 1; IgE, inmunoglobulina E; TC, tomografía computarizada.

TABLA 394-5 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA SINUSITIS CRÓNICA

Síntomas durante más de 3 meses:
Secreción nasal mucopurulenta
Obstrucción nasal
Pérdida de olfato
Presión o plenitud facial
Apoyados por un hallazgo objetivo:
Pólipos nasales o en meato medio
Edema o material purulento en el meato medio
Sinusitis paranasal en la endoscopia o TC

TC, tomografía computarizada.

Datos tomados de Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology.* 2012;50:1-12; Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011;7:1-38; Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152:S1-S39.

Los antihistamínicos y los descongestionantes aislados normalmente no alivian de modo satisfactorio los casos de rinitis alérgica moderada o intensa.

Los corticoides intranasales, como el acetónido de triamcinolona (dos pulverizaciones [55 µg] en cada fosa nasal cada día), el furoato de mometasona (dos pulverizaciones [50 µg] en cada fosa nasal cada día), el propionato de fluticasona (dos pulverizaciones [50 µg] en cada fosa nasal cada día) y la budesonida (dos pulverizaciones [32 µg] en cada fosa nasal cada día) (tabla 394-6), son el tratamiento de elección para pacientes con rinitis alérgica estacional o perenne moderada o intensa.[A2] Los corticoides intranasales consiguen una reducción de los síntomas del 50-90%, frente al 20-30% obtenido con antihistamínicos orales.

Los antagonistas de leucotrienos (zileutón [1.200 mg dos veces al día], zafirlukast [20 mg dos veces al día], montelukast [10 mg una vez al día])[A3] tienen una eficacia confirmada en la rinitis alérgica comparable a la de los antihistamínicos, pero mejoran significativamente los estornudos, la rinorrea, la congestión nasal, los síntomas oculares y la calidad de vida de los pacientes con rinitis alérgica estacional o perenne. Para los síntomas que de otro modo serían refractarios, puede probarse un ciclo de 6 días de corticoesteroides orales (p. ej., metilprednisolona, 8 mg cuatro veces al día durante 1 día, 4 mg cuatro veces al día durante 2 días, 4 mg tres veces al día durante 1 día, 4 mg dos veces al día durante 1 día, 4 mg una vez al día durante 1 día). El cromoglicato nasal estabiliza los mastocitos y tiene otros efectos antiinflamatorios. Aunque no es tan eficaz como los corticoides intranasales, el cromoglicato alivia los síntomas leves a moderados. Su utilidad se ve menoscabada por la necesidad de aplicar dosis frecuentes (cuatro veces al día), la falta de efecto en alrededor del 30-40% de los pacientes y la eficacia superior de los corticoides intranasales en los ensayos clínicos controlados. El cromoglicato puede ser más útil como tratamiento profiláctico (p. ej., inmediatamente antes de la exposición a gatos). El colirio de cromoglicato se ha usado con éxito para tratar la conjuntivitis alérgica. No se asocia a efectos secundarios relevantes.

Rinitis infecciosa

La rinitis viral se trata con medidas de apoyo, como la reposición de líquidos y el tratamiento de la fiebre con paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos. El vapor posee cierto efecto descongestivo, y la vitamina C y una buena nutrición pueden acelerar la resolución de los síntomas. Los descongestivos orales (p. ej., seudoefedrina, 120 mg/12 h, durante varios días), los mucolíticos (p. ej., guaifenesina, 200-400 mg/4-6 h, durante varios días) y el bromuro de ipratropio (al 0,03-0,06%, dos nebulizaciones en cada fosa nasal cada 12 h, durante varios días) pueden ser beneficiosos.

Rinosinusitis aguda

La rinosinusitis aguda, incluida la rinosinusitis bacteriana aguda, puede tratarse con cuidados de apoyo, como irrigaciones con suero, espráis nasales de esteroides, antipiréticos, descongestionantes y analgésicos. Los factores predictivos más fiables para distinguir entre rinosinusitis bacteriana aguda y rinosinusitis viral son los síntomas persistentes durante 7 días o más sin mejoría clínica, fiebre alta (> 39 °C) con secreción purulenta nasal o dolor facial durante 3-4 días consecutivos como mínimo, o el inicio o empeoramiento de los síntomas más de 5 días después del inicio de una infección aparentemente viral de la vía respiratoria alta. Sin embargo, incluso para los pacientes que cumplen los criterios clínicos de la rinosinusitis bacteriana aguda,[11] el impacto del tratamiento antibiótico es modesto; alrededor del 85% de los pacientes tendrán una resolución completa de los síntomas a los 10 o 14 días; la espera vigilante es una alternativa razonable.[A4] Se recomienda involucrar a los pacientes en una discusión sobre los modestos efectos de los antibióticos y los posibles riesgos del tratamiento para determinar un plan de tratamiento específico para cada paciente.

Los pacientes con una presunta complicación de sinusitis bacteriana aguda (p. ej., infección que afecte a la órbita, la cavidad intracraneal u otros tejidos blandos adyacentes) deben ser tratados inmediatamente con antibióticos y remitidos a un otorrinolaringólogo para una evaluación urgente. Los pacientes que presentan una enfermedad refractaria, que están inmunodeprimidos o que requieren cuidados intensivos pueden beneficiarse de procedimientos para descomprimir el seno maxilar y tomar muestras de su contenido para su cultivo con el fin de guiar la terapia antibiótica.

El régimen antibiótico preferido es la amoxicilina (500 mg tres veces al día) o la amoxicilina-clavulanato (875 mg/125 mg por vía oral dos veces al día),[A5] sin que existan pruebas de que dosis más altas sean más beneficiosas, excepto quizás para aumentar a 2.000 mg/125 mg por vía oral dos veces al día en pacientes que tengan fiebre superior a 39° C, estén inmunocomprometidos o hayan recibido antibióticos recientemente. En pacientes alérgicos a la penicilina, las alternativas incluyen doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día), trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg por vía oral dos veces al día) o una fluoroquinolona (p. ej., levofloxacino 500 mg por vía oral al día o moxifloxacino 400 mg por vía oral al día). No se recomienda usar macrólidos ni cefalosporinas orales de segunda o tercera generación por el elevado número de resistencias. El tratamiento dura 7 días por lo general, con independencia del antibiótico elegido. Los pacientes que opten inicialmente por la espera vigilante deben ser tratados con antibióticos si sus síntomas no se resuelven en 1 semana. Los lavados intranasales con suero salino, fisiológico o hipertónico pueden ser un complemento útil en pacientes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 394-6 CORTICOESTEROIDES INTRANASALES*

NOMBRE	DOSIS (POR APLICACIÓN)	EDAD MÍNIMA AUTORIZADA	DOSIS HABITUAL
Beclometasona AQ	42 µg	6 años	2 veces al día
Beclometasona HFA	80 µg	12 años	1 vez al día
Flunisolida	25 µg	6 años	2 veces al día
Triamcinolona	55 µg	2 años	1 vez al día
Budesonida	32 µg	6 años	2 veces al día
Furoato de fluticasona	27,5 µg	2 años	1 vez al día
Propionato de fluticasona	50 µg	4 años	1 vez al día
Mometasona	50 µg	2 años	1 vez al día
Ciclesonida	50 µg	6 años	1 vez al día
Ciclesonida HFA	37 µg	12 años	1 vez al día

*Los corticoesteroides intranasales se administran generalmente en dos pulverizaciones por fosa nasal.

con rinosinusitis bacteriana aguda, pero no son útiles los antihistamínicos ni los descongestionantes tópicos.

Si los pacientes empeoran después de 72 h de tratamiento antibiótico o no mejoran después de 5 a 7 días de tratamiento, la evaluación adicional debe incluir una TC, para localizar la infección y detectar las complicaciones, así como cultivos, mediante aspiración directa del seno paranasal o cultivo guiado por endoscopia del meato medio. Otros cultivos no son fiables.

Rinosinusitis crónica

Los pilares del tratamiento de los síntomas de la rinosinusitis crónica son la irrigación con suero[A6] y los corticoesteroides intranasales[A7] (p. ej., acetónido de triamcinolona, dos pulverizaciones de 55 µg a cada lado de la nariz cada día; furoato de mometasona, dos pulverizaciones de 50 µg a cada narina cada día; propionato de fluticasona, dos pulverizaciones de 50 µg a cada narina cada día, o budesonida, dos pulverizaciones de 32 µg a cada narina cada día) durante 6 semanas.[12] Por desgracia, el alivio puede ser limitado y los pacientes suelen necesitar corticoesteroides orales (p. ej., prednisona 40 mg al día durante 5 días, 30 mg al día durante 5 días, 20 mg al día durante 5 días y 10 mg al día durante 5 días) para lograr una mejoría apreciable. Los antibióticos orales tienen poco valor,[13] excepto en pacientes que sufren una exacerbación aguda. Los cultivos mediante endoscopia del meato medio pueden ayudar a definir qué pacientes pueden mejorar con tratamiento antibiótico guiado por cultivo. Los antifúngicos, como el itraconazol oral o en aerosol y la anfotericina B en aerosol, no son útiles en el tratamiento de la sinusitis crónica clásica.

Los tratamientos biológicos diseñados inicialmente para tratar el asma (cap. 75) son prometedores para el tratamiento de la rinosinusitis crónica con inflamación de tipo 2, pero la integración precisa de los tratamientos biológicos en el cuidado de los pacientes con rinosinusitis crónica y pólipos nasales sigue en evolución.[14] Debido a su coste y a la necesidad de un tratamiento indefinido, la mayoría de las recomendaciones sugieren limitar su uso a pacientes con enfermedad recurrente tras una cirugía endoscópica de los senos paranasales o que presenten afecciones concomitantes que impidan la cirugía.[15] El dupilumab[A8] (300 mg inyección subcutánea cada 2 semanas), el omalizumab (inyección subcutánea, dosificación dependiente del peso y del recuento total de IgE) y el mepolizumab (100 mg inyección subcutánea cada 4 semanas) están aprobados para el tratamiento de la rinosinusitis crónica asociada a pólipos nasales.

Tratamiento quirúrgico

Los pacientes con síntomas intensos, que no responden al tratamiento o con infecciones inusuales, resistentes o recurrentes deben acudir a un especialista para evaluación y tratamiento (tabla 394-7). Se recomienda el tratamiento quirúrgico en los pacientes con neoplasias benignas, mucoceles, angiofibroma nasofaríngeo juvenil y algunos tipos de cáncer. El tratamiento quirúrgico puede corregir desviaciones del tabique nasal y la obstrucción nasal asociada.[A9]

El tratamiento quirúrgico de los cornetes inferiores puede ser beneficioso para la rinitis alérgica persistente.[A10] Para los pacientes que padecen rinosinusitis crónica y que no obtienen un beneficio adecuado del tratamiento médico, puede considerarse la cirugía endoscópica de los senos paranasales. La cirugía permite eliminar el tejido inflamatorio y la mucosidad, además de mejorar el acceso para futuros tratamientos tópicos e intervenciones clínicas. Los pacientes deben ser controlados tras la intervención para adaptar su régimen médico y mantener los beneficios de la cirugía. Incluso con una terapia médica agresiva y una intervención quirúrgica adecuada, los pacientes con inflamación grave de tipo 2 pueden experimentar una recidiva precoz de la enfermedad sinonasal inflamatoria con pólipos nasales. La cirugía endoscópica funcional, ideada para conservar la función mucociliar y realizada con endoscopios introducidos a través de las fosas nasales sin incisiones cutáneas, puede ser útil en la sinusitis aguda recurrente y en la rinosinusitis crónica.

TABLA 394-7 CUÁNDO DERIVAR A UN PACIENTE CON SOSPECHA DE RINOSINUSITIS BACTERIANA AL OTORRINOLARINGÓLOGO

Fiebre > 39 °C, edema orbitario, cefalea intensa, alteración visual, alteración mental, signos meníngeos
Ausencia de respuesta a más de dos ciclos de tratamiento antibiótico
Infección hospitalaria, anomalías anatómicas
Pacientes inmunodeprimidos o pluripatológicos
Patógenos infrecuentes o resistentes
Sinusitis fúngica o enfermedad granulomatosa
Episodios recurrentes indicativos de sinusitis crónica

Adaptado de Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54:e72-e112.

PREVENCIÓN

Evitación de alérgenos y control ambiental

Si es factible, evitar o eliminar la fuente de alérgenos es el tratamiento de elección para los pacientes con rinitis alérgica. En el caso de los ácaros del polvo, esto implica eliminar los reservorios donde crecen estos microbios (o sea, usar colchones y fundas de almohada impermeables a los alérgenos), mantener una humedad relativa inferior al 50%, lavar la ropa de cama con agua caliente (60 °C) para matar a los ácaros y llevar una mascarilla simple cuando se levante polvo. Muchas de las medidas recomendadas para los ácaros también son útiles para los hongos, sobre todo la deshumidificación. Las ventanas, las cortinas de ducha y las plantas de interior son sitios donde tienden a crecer los hongos, por lo que se les puede aplicar fungicidas suaves (lejía doméstica diluida).

En algunas casas, sobre todo en bloques de pisos urbanos, hay gran cantidad de cucarachas y es frecuente la hipersensibilidad por IgE. Aunque puede ser difícil matar a las cucarachas de un piso, normalmente se consigue mantener la casa libre de estos insectos usando pulverizadores y trampas químicas. Es útil poner el aire acondicionado con las ventanas cerradas para reducir los alérgenos estacionales, y la deshumidificación lograda con el aire acondicionado también reduce la carga de ácaros y mohos domésticos.

Las mascotas, sobre todo gatos y perros, son la fuente de enfermedades alérgicas más fácil de prevenir. El principal alérgeno de los roedores es una proteína urinaria, y estos animales, al igual que los gatos, pueden depositar grandes cantidades de alérgenos en el hogar.

Inmunoterapia

La inmunoterapia puede utilizarse como prevención en pacientes con enfermedad refractaria o en pacientes con síntomas de moderados a graves que deseen reducir el tratamiento farmacológico. Este enfoque inmunomodulador es la única opción conocida que afecta a la evolución natural de la enfermedad y puede limitar el desarrollo futuro del asma. Los regímenes de inmunoterapia subcutánea suelen consistir en inyecciones semanales de antígeno con un incremento gradual de la dosis de antígeno. La eficacia depende de la elección del alérgeno correcto, la administración de inyecciones periódicas durante 3-5 años y el uso de una dosis adecuada de alérgeno (10-15 µg, dosis mucho mayor que la empleada tradicionalmente). La inmunoterapia conlleva un pequeño riesgo de anafilaxis fatal (alrededor de tres fallecimientos al año en EE. UU. de los dos millones de personas que reciben esta forma de tratamiento), por lo que debe administrarse en un centro que disponga de un equipo de reanimación y personal entrenado. Los efectos de la inmunoterapia subcutánea persisten durante muchos años después de terminar el ciclo de 3-5 años de tratamiento e incluso pueden durar de por vida.

La inmunoterapia sublingual consigue una mejoría clínica significativa, así como reducir la necesidad de tratamiento farmacológico para numerosos alérgenos, como hierba,[A11] ambrosía y ácaros del polvo.[A12,A13] Los tratamientos de inmunoterapia sublingual están aprobados por la FDA para pólenes de la hierba timotea o de otras hierbas de reactividad cruzada, para un panel de diferentes pólenes de gramíneas, para los ácaros del polvo y para el polen de ambrosía.[16] Por ejemplo, la inmunoterapia mediante administración sublingual de un comprimido de alérgeno de ácaros de polvo (6 o 12 unidades de desarrollo) es una opción experimental para reducir las exacerbaciones del asma en pacientes alérgicos a los ácaros del polvo doméstico. Al igual que con la inmunoterapia subcutánea, el efecto clínico beneficioso se mantiene mucho tiempo después de su aplicación, aunque son frecuentes las recidivas tras 5-10 años, y algunos tratamientos preventivos sublinguales pueden perder su eficacia en el plazo de 3 años.[A14]

Las respuestas graves a la inmunoterapia son extremadamente raras, pero el potencial de anafilaxia e incluso de muerte requiere vigilancia. Los profesionales que realizan pruebas cutáneas y administran vacunas antialérgicas requieren una formación ade-

cuada y acceso a protocolos de emergencia y medicamentos. En comparación con la vía subcutánea, la inmunoterapia sublingual es lo bastante segura para poderse administrar en casa.

PÓLIPOS NASALES

Durante la evaluación de los síntomas de rinitis o de sinusitis, la exploración física puede detectar pólipos nasales. Los pólipos nasales empiezan normalmente cerca de los senos etmoidales en el meato medio y se extienden a la nariz, donde obstruyen la vía respiratoria nasal o los senos paranasales. La mayoría de las rinosinusitis crónicas con pólipos están asociadas a la inflamación de tipo 2, que es una vía inflamatoria en la que intervienen la interleucina (IL) 4, la IL-5, la IL-13 y la IgE, y que está fuertemente asociada a eosinofilia tisular, asma concomitante y enfermedad sinusal grave.[17] Sin embargo, algunos pacientes con rinosinusitis crónica y pólipos muestran una respuesta inflamatoria predominantemente neutrofílica mediada por la IL-17. Un subgrupo de pacientes con pólipos nasales presentará sensibilidad al ácido acetilsalicílico[18] y asma relacionada con el metabolismo del ácido araquidónico y el aumento de la producción de leucotrienos. El virus del papiloma humano (cap. 344) puede causar un papiloma invertido, que se manifiesta como un pólipo que produce obstrucción nasal unilateral. Esta neoplasia inicialmente benigna responde al tratamiento quirúrgico, pero puede transformarse en una neoplasia maligna manifiesta. También tienen pólipos los pacientes con fibrosis quística, en especial los que presentan una mutación δ F508 (cap. 77). También se forman pólipos en la sinusitis fúngica alérgica, que se manifiesta por una concentración alta de IgE, cultivo de hongos positivo (habitualmente aspergilosis), cristales de Charcot-Leyden en la histopatología, densidades características en la TC y poliposis nasal, que suele ser unilateral. Los pólipos antrocoanales pueden extenderse a la cavidad nasal o a la nasofaringe y pueden producir obstrucción.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pólipos nasales producen con frecuencia síntomas de obstrucción nasal y anosmia, así como síntomas característicos de rinitis. En presencia de pólipos, la congestión nasal suele ser constante. A veces, los pacientes con síntomas prolongados tienen una masa visible en la fosa nasal. En pocos pacientes, el signo de presentación es asimetría facial o afectación orbitaria causadas por pólipos desapercibidos durante mucho tiempo. El dolor facial o de oído es más probable en un paciente con pólipos nasales que en el que tiene rinitis sin pólipos nasales.

DIAGNÓSTICO

Los pólipos nasales son visibles mediante una exploración meticulosa (v. figs. 394-3 y 394-4) y la TC permite determinar su extensión (fig. 394-8). La poliposis nasal unilateral hace sospechar pólipos antrocoanales, cáncer, papiloma invertido o sinusitis fúngica alérgica, por lo que se recomienda una biopsia temprana.

TRATAMIENTO

Los pólipos nasales inflamatorios benignos responden a menudo a los corticoides orales, bien en dosis altas con reducción subsiguiente, bien, en algunos casos, mediante el ajuste de dosis bajas diarias de corticoides orales, como prednisona (40 mg al día durante 5 días, después 30 mg al día durante 5 días, después 20 mg al día durante 5 días, después 10 mg al día durante 5 días) o metilprednisolona (empezando con 24 mg el primer día, seguido de un descenso progresivo de 4 mg al día durante 6 días).[19] La combinación de corticoides sistémicos con doxiciclina (p. ej., 100 mg dos veces al día) puede ser incluso más eficaz, y también puede ser útil el antagonista de leucotrienos montelukast (10 mg una vez al día).[A15] Los corticoides tópicos también son eficaces para tratar los pólipos nasales.[A16] En adultos con sinusitis crónica sintomática y pólipos nasales refractarios a los corticoesteroides intranasales, la adición de dupilumab subcutáneo (300 mg cada 2 semanas),[A17] omalizumab (dosificación en función del peso y el recuento total de IgE) bajo orientación de un experto[A18] o mepolizumab (100 mg subcutáneos cada 4 semanas)[A19] a un aerosol nasal con corticoesteroides puede reducir la carga de pólipos y los síntomas, así como la necesidad de corticoesteroides sistémicos en pacientes con sinusitis crónica y pólipos nasales.[20] Para los pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico pueden ser útiles la desensibilización al ácido acetilsalicílico o los agentes biológicos.[21]

El tratamiento quirúrgico de la poliposis nasal benigna puede mejorar los síntomas y disminuir la necesidad de corticoides orales.[A20] Se recomienda el tratamiento quirúrgico a todos los pacientes con papilomas invertidos, pólipos antrocoanales y mucoceles. Es probable que el tratamiento quirúrgico sea útil si una sinusitis aguda ha causado complicaciones en el sistema nervioso central, como meningitis (cap. 381), absceso epidural, absceso subdural, absceso cerebral (cap. 382) o absceso orbitario. En algunos pacientes es necesario el tratamiento quirúrgico cuando un pólipo sin tratar y con crecimiento agresivo produce erosión orbitaria o de la base del cráneo. La sinusitis fúngica alérgica se trata a menudo con una combinación de cirugía, corticoides y, en ocasiones, inmunoterapia.

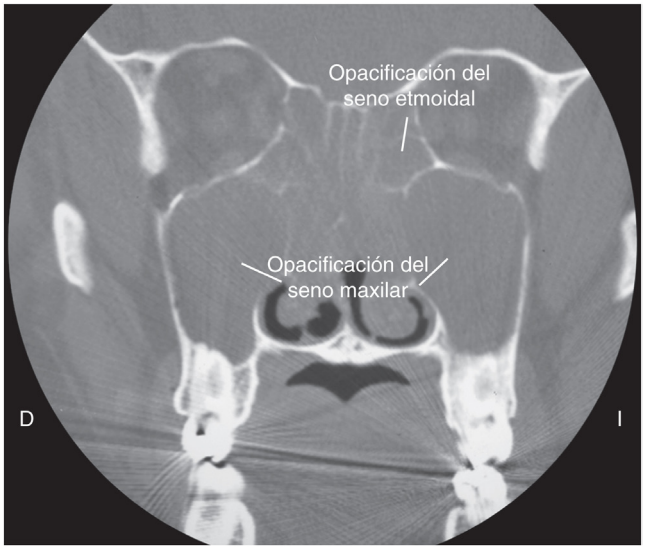

FIGURA 394-8. Imagen de tomografía computarizada de una poliposis nasal bilateral crónica.

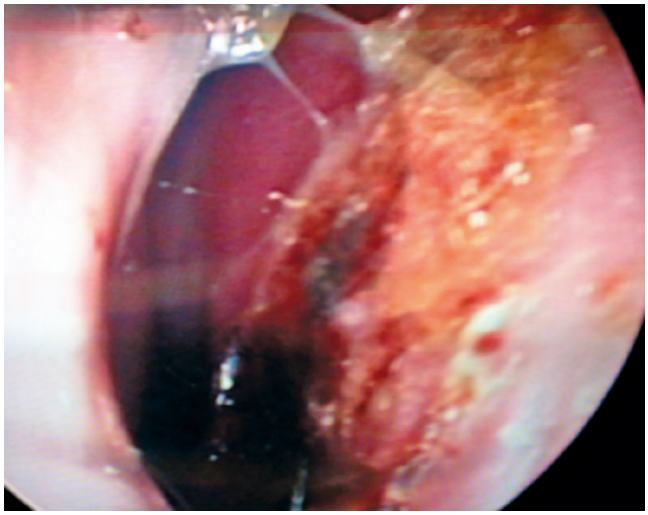

FIGURA 394-9. Vasos nasales dilatados y costras típicas de un paciente con epistaxis.

EPISTAXIS

La epistaxis (sangrado de la nariz) puede ser un problema aislado o recurrente. Los pacientes con hemorragias nasales suelen tener afecciones sistémicas que contribuyen a la gravedad de sus hemorragias. La hemorragia persistente puede deberse a la hipertensión,[22] anticoagulantes orales, antiagregantes o a cualquier trastorno plaquetario (caps. 158 y 159) o de los factores de coagulación (cap. 160) subyacente.

DIAGNÓSTICO

En un paciente con epistaxis resulta fundamental determinar en primer lugar la gravedad de la pérdida de sangre. La exploración física debe centrarse en la inspección de la porción del anterior tabique, que suele ser el punto de origen más frecuente de la epistaxis. A menudo, los vasos sanguíneos dilatados de la porción inferior del tabique pueden observarse con la rinoscopia anterior (fig. 394-9). En raras ocasiones, las hemorragias recurrentes pueden ser un signo de una neoplasia sinonasal. La hemorragia en combinación con obstrucción nasal unilateral, la epífora, el entumecimiento facial, el dolor, la otitis media serosa ipsilateral y/o la adenopatía cervical son hallazgos preocupantes que justifican la derivación a un especialista. Lesiones como el carcinoma nasofaríngeo (cap. 176), angiofibroma nasofaríngeo juvenil, presente en hombres jóvenes, pueden cursar con epistaxis recurrente y hallazgos asociados. Los antecedentes familiares de hemorragias nasales en pacientes con epistaxis recurrente y múltiples lesiones vasculares pequeñas y visibles en los dedos, los labios o la lengua deben hacer temer una telangiectasia hemorrágica hereditaria (fig. 394-10; cap. 159).[23]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 394-10. **Telangiectasias en el labio inferior en un paciente con hemorragias nasales recurrentes y diagnóstico de telangiectasias hemorrágicas hereditarias (THH).**

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

La epistaxis puede tratarse mediante presión local, taponamiento (con balones o esponjas nasales o con gasas de 12,7 mm × 1,8 m impregnadas en vaselina), humidificación e hidratación.[24-26] Raramente se requiere hospitalización y transfusión. Se debe reducir la dosis de los fármacos anticoagulantes favorecedores de la hemorragia o bien, si es posible, interrumpir su administración. Los vasoconstrictores tópicos, como los aerosoles de oximetazolina (dos pulverizaciones en cada fosa nasal cada 12 h durante 3 días), pueden ayudar a limitar la epistaxis persistente.[27] Los agentes hemostáticos como la combinación Gelfoam-trombina, también pueden ser útiles para tratar la epistaxis refractaria o la que tiene lugar en presencia de una coagulopatía. El bevacizumab tópico, el estriol y el ácido tranexámico no se recomiendan de forma rutinaria, pero el ácido tranexámico tópico puede reducir la necesidad de taponamiento nasal.[A21]

Los pacientes con hemorragia refractaria pueden ser tratados con clipaje arterial quirúrgico u oclusión arterial neurorradiológica intervencionista. Si se identifica una lesión vascular focal o un vaso expuesto, puede cauterizarse con nitrato de plata, cauterización bipolar o tratamiento con láser.

El flujo de aire seco suele precipitar hemorragias nasales en pacientes susceptibles; mantener un entorno nasal húmedo mediante el uso de pomadas tópicas, geles o aerosoles viscosos ayuda a limitar las hemorragias. También pueden utilizarse humidificadores para reducir la sequedad.

OTALGIA

DEFINICIÓN

El dolor de oído (otalgia; tabla 394-8) consiste en el dolor percibido por el paciente en el área del hueso temporal lateral. Aunque con frecuencia el paciente puede localizar la molestia, en ocasiones la causa del dolor puede encontrarse a distancia del punto donde se percibe dicho dolor. Este dolor referido puede deberse a patologías de la cavidad bucal, la orofaringe, la hipofaringe o la laringe.

BIOPATOLOGÍA

El oído posee una rica inervación sensitiva y se sitúa en la región lateral del cráneo. El oído se divide en el oído externo o pabellón auricular y el conducto auditivo externo; el oído medio, compuesto por la membrana timpánica y los huesecillos, y el oído interno, integrado por la cóclea y los conductos semicirculares, así como el utrículo y el sáculo. En general, la otalgia se debe a patologías del oído externo o el oído medio. El nervio trigémino inerva el cuadrante anterosuperior del pabellón auditivo, mientras que los nervios cutáneos cervicales C2 y C3 inervan el resto de la mayor parte del oído externo. Sin embargo, los pares craneales IX y X contribuyen en parte a inervar el conducto auditivo e incluso el par craneal VII proporciona una pequeña parte de la inervación sensitiva de la porción posterosuperior del conducto auditivo. Este solapamiento en la distribución de los pares craneales IX y X es la base anatómica de la otalgia referida de las enfermedades de la cavidad bucal, la orofaringe y la laringe. Además, la otalgia puede deberse a trastornos de la articulación temporomandibular, que se sitúa justo por delante del conducto auditivo externo. Por tanto, la otalgia puede deberse a enfermedades inflamatorias de la piel del oído externo, el conducto auditivo o el oído medio, o puede deberse a patologías no relacionadas con el oído propiamente dicho.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con otalgia a menudo refieren síntomas atribuibles directamente al propio oído. En la otitis externa puede existir eritema y tumefacción evidentes del conducto auditivo externo. La manipulación física limitada del oído puede ser insoportable para el paciente con otitis externa aguda. En la condritis del pabellón auricular, que puede relacionarse con enfermedades reumatológicas, infecciones o traumatismos, todo el pabellón auricular puede encontrarse tumefacto y doloroso (fig. 394-11). La otalgia asociada con hipoacusia puede indicar patología del oído medio, en especial otitis media. Los pacientes a menudo refieren dolor en el oído después de viajes en avión o tras conducir en regiones montañosas. Los cambios rápidos de presión, como los que acontecen durante el submarinismo, pueden producir un barotraumatismo (cap. 82), en el que la trompa de Eustaquio es incapaz de compensar con la suficiente rapidez los cambios de presión encontrados. El dolor también puede ser un síntoma postraumático debido a lesiones por percusión relativamente leves, traumatismos craneoencefálicos más graves o lesiones por percusión relacionadas con una explosión. El dolor relacionado con la exposición al ruido también puede indicar lesión del oído medio o incluso del oído interno. El dolor sordo, profundo, localizado en el área temporal y asociado con dolor retroorbitario puede deberse a patologías del vértice del peñasco, como la apicitis petrosa.

TABLA 394-8 CAUSAS DE OTALGIA

CAUSAS DE OTALGIA	OÍDO EXTERNO	OÍDO MEDIO	VÍA AERODIGESTIVA SUPERIOR
Probable	Otitis externa Herpes zóster ótico Condritis Cuerpo extraño	Otitis media aguda Perforación timpánica aguda Barotraumatismo Otitis media crónica con complicación inminente	Amigdalitis Absceso amigdalino Absceso cervical profundo Tumor (especialmente de la base de la lengua, amígdala, hipofaringe, laringe o nasofaringe)
Poco probable	Otitis externa maligna Tumores	Tumores	

DIAGNÓSTICO

Anamnesis

Al paciente con otalgia se le debe preguntar por la localización del dolor, la duración de los síntomas y cualquier actividad relacionada con el comienzo de la enfermedad. Por ejemplo, el antecedente reciente de haber nadado hace más probable el diagnóstico de otitis externa («otitis del nadador»), mientras que una infección reciente de las vías respiratorias superiores asociada con hipoacusia sugiere una otitis media. Las preguntas deben abordar la existencia de hipoacusia, vértigo, otorrea, disfonía, cambios de la voz, disfagia, odinofagia, disnea, hemoptisis, hematemesis y pérdida de peso. Entre los hábitos sociales se debe preguntar acerca del tabaquismo y el consumo de alcohol. Se deben buscar antecedentes familiares de carcinoma nasofaríngeo y de las vías aerodigestivas altas. Los antecedentes quirúrgicos pueden revelar la existencia de cirugía sobre el oído o la faringe en el pasado.

Exploración física

Se debe realizar una exploración cervical y cefálica completa, que incluya una valoración general para descartar traumatismos y una exploración oftalmológica básica. En primer lugar, debe examinarse el oído externo y el pabellón auricular. El conducto auditivo debe palparse en primer lugar y ser inspeccionado a continuación. Un otoscopio con una pera neumática acoplada resulta fundamental para establecer la presencia o ausencia de derrames en el oído medio. La inspección de la membrana timpánica debe realizarse con anotaciones sobre la translucidez del tímpano, la posición y definición del martillo (fig. 394-12), la presencia o ausencia de una perforación (fig. 394-13) y la movilidad del tímpano con el conducto auditivo sellado y un soplo de aire suministrado por la pera neumática (neumotoscopia). Puede observarse un derrame del oído medio (fig. 394-14) en pacientes con infección en vías de resolución o disfunción crónica de la trompa de Eustaquio. Puede verse sangre sobre todo después de un barotraumatismo, pero también con la otitis media secretora (fig. 394-15). Debe realizarse un examen con un diapasón de 512 Hz para diferenciar la pérdida auditiva conductiva (enfermedades del conducto auditivo y del oído medio) de la neurosensorial (enfermedades del oído interno) mediante la lateralización de la conducción ósea de la línea media (prueba de Weber) y si la conducción aérea es superior a la ósea (prueba de Rinne) (cap. 396).

La función del nervio facial debe valorarse (cap. 366) explorando si el paciente puede levantar las cejas, cerrar los ojos, arrugar la nariz y fruncir los labios. Debe registrarse la presencia o ausencia de nistagmo. La inspección de la nariz, la cavidad bucal, la orofaringe y el cuello debe acompañarse de una exploración de los pares craneales (cap. 366). La palpación de la lengua y las amígdalas es fundamental si la otalgia es intensa y persistente. Durante la exploración detallada del cuello se deben descartar masas. Las infecciones de la cavidad bucal (cap. 393), como el



FIGURA 394-11. Inflamación de la oreja en un paciente con condritis.



FIGURA 394-12. Esta vista de una membrana timpánica normal muestra un oído derecho con un tímpano translúcido, un ombligo del martillo prominente y justo posteriormente es visible la articulación incudoestapedial. No hay indicios de derrame, pero sería necesaria una neumotoscopia para constatar ese hallazgo. (Imagen por cortesía del Dr. Jeffrey Sharon.)

absceso periamigdalino o la amigdalitis grave, pueden debutar con otalgia, y en la exploración física pueden encontrarse trismo, eritema, efecto masa y otros signos comunes de faringitis.

Pruebas de laboratorio

El audiograma permite valorar la hipoacusia (cap. 396). El timpanograma mide la distensibilidad del sistema del oído medio y es un método preciso para diagnosticar un derrame del oído medio, a menudo como consecuencia de la otitis media. Los cultivos pocas veces se emplean, ya que es preciso realizar una timpanocentesis, y en los cultivos del oído externo pueden crecer gran cantidad de microorganismos que a menudo se tratan de modo empírico con antibióticos. Si en la exploración física se observa fiebre, derrame en el oído medio y rigidez cervical, de forma excepcional está indicado realizar una punción lumbar, debido a la rara probabilidad de que una otitis media pueda causar complicaciones del sistema nervioso central, como meningitis.

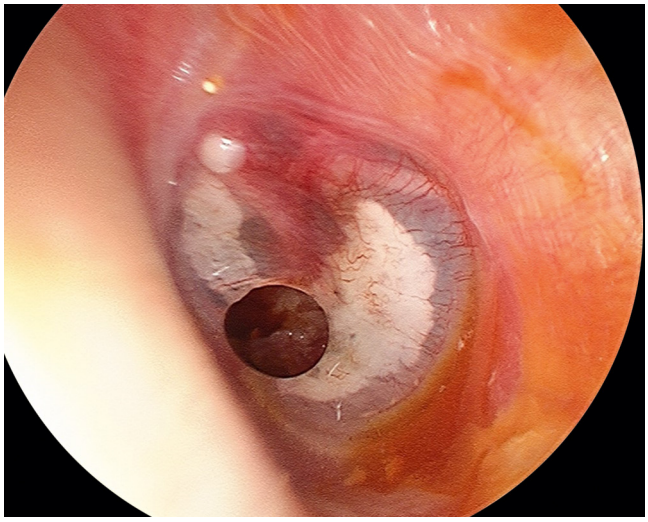

FIGURA 394-13. Esta membrana timpánica izquierda presenta una pequeña perforación rodeada de una calcificación distrófica similar a una placa blanca, lo que se conoce como timpanoesclerosis.



FIGURA 394-14. Se observa un menisco líquido de derrame de color pajizo que llena el espacio del oído medio detrás de la membrana timpánica izquierda. (Imagen por cortesía del Dr. Jeffrey Sharon.)

Pruebas de imagen

En general, las pruebas de imagen están indicadas si se sospecha que puedan existir complicaciones de la otitis media aguda o crónica o para descartar causas ocultas de otalgia en las vías aerodigestivas altas. Se deben realizar pruebas de imagen con contraste si se sospecha una meningitis, un absceso epidural o subdural, un absceso cerebral o una trombosis del seno sagital. Las pruebas de imagen también resultan útiles para planear la cirugía en los casos de otitis media crónica o (raramente) para evaluar tumores del oído externo o medio.

Diagnóstico diferencial

La otitis externa consiste en la infección de la piel del conducto auditivo y a menudo se debe a la manipulación del oído tras practicar natación o al rascado del conducto auditivo para aliviar el prurito causado por la irritación cutánea. Los pacientes presentan eritema y edema de la piel del conducto a menudo acompañados de un exudado purulento (fig. 394-16). Los pacientes con otitis externa y pueden experimentar un dolor extremo al manipular el conducto auditivo. En pacientes con neuropatías craneales concomitantes, sobre todo en pacientes diabéticos o en pacientes inmunodeprimidos, debe sospecharse una otitis externa maligna con osteomielitis. La inspección del tímpano puede revelar la presencia de líquido, compatible con una otitis media; la exploración con diapasones debe poner de manifiesto una hipoacusia conductiva. La existencia de vesículas en la concha del pabellón auricular, en especial cuando se acompaña de parálisis del nervio facial, es muy sugestiva de un herpes zóster ótico con

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

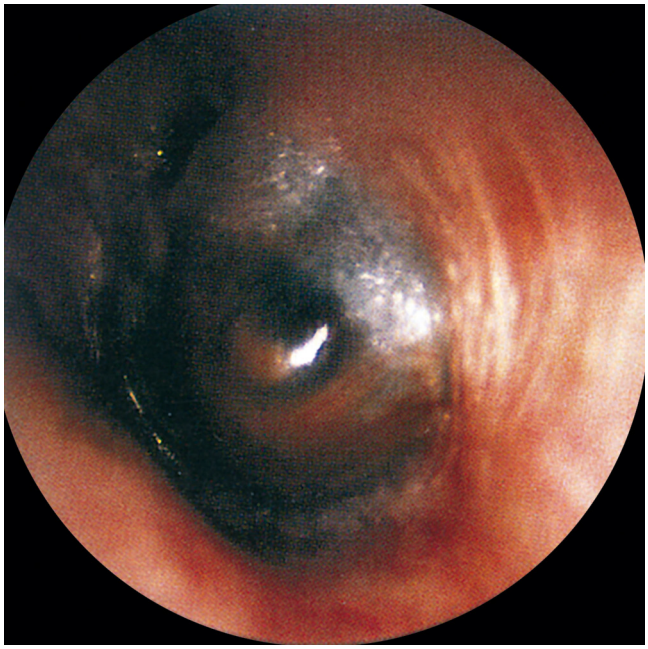

FIGURA 394-15. Sangre en el oído medio (hemotímpano). Entre las causas se encuentran los barotraumatismos óticos, la otitis media secretora y un bulbo yugular alto. (Tomado de Dhillon RS, East CA, eds. Ear, *Nose and Throat and Head and Neck Surgery,* 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994:26.)

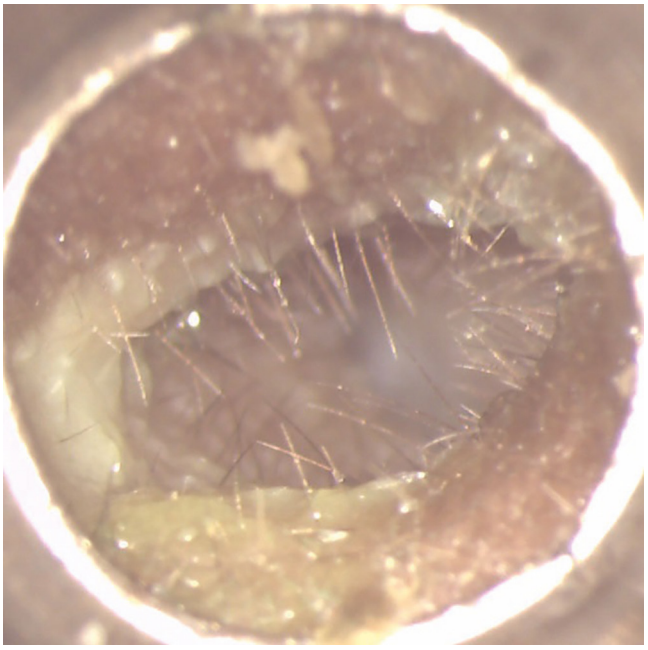

FIGURA 394-16. Esta vista a través de un espéculo muestra un conducto auditivo externo eritematoso con exudado compatible con otitis externa. Los finos pelos del conducto auditivo externo lateral son visibles. El anillo brillante es un reflejo del espéculo visto a través de un microscopio. El tratamiento es con gotas antibióticas tópicas con o sin corticoesteroides tópicos.

síndrome de Ramsay Hunt (cap. 346). La perforación timpánica indica una otitis media aguda o crónica, perforación traumática o posiblemente un colesteatoma (cap. 396) si la perforación se localiza en el cuadrante posterosuperior. La otorrea crónica asociada con dolor sordo, profundo y una perforación timpánica sugiere una complicación de la otitis media.

Si la exploración del oído y de los pares craneales es negativa, pero la otalgia es persistente, se debe intentar de manera especial la visualización de la vía aerodigestiva superior, incluidas la nasofaringe, la cavidad bucal, la orofaringe, la laringe y la hipofaringe, para asegurarse de que no existe una infección o un tumor en estas zonas difíciles de explorar. La nasofaringoscopia con fibra óptica flexible es el método de exploración estándar en estas circunstancias, y también pueden resultar muy útiles las pruebas radiológicas, como la RM con contraste.

TRATAMIENTO

La otitis externa con frecuencia se trata mediante un desbridamiento meticuloso en el consultorio utilizando un microscopio y la aplicación de gotas antibióticas (ciprofloxacino, tobramicina, neomicina, polimixina B), con o sin hidrocortisona, en varias asociaciones.[28,29] En los pacientes en los que se sospeche una perforación de la membrana timpánica deben evitarse los aminoglucósidos, que pueden ser tóxicos para el oído interno. En los pacientes que presentan un edema importante del conducto auditivo con estrechamiento de su luz se coloca una pequeña mecha o esponja en el conducto auditivo para ayudar a mantener la permeabilidad del conducto y permitir una aplicación fácil de los medicamentos.[30]

Para la otitis media aguda, el tratamiento antibiótico oral está dirigido a erradicar *Haemophilus influenzae* (cap. 277), *Moraxella catarrhalis* (cap. 277), *Streptococcus pneumoniae* (cap. 268) y *Staphylococcus aureus* (cap. 267) con amoxicilina, con o sin clavulanato (p. ej., amoxicilina 500 mg tres veces al día durante 7 días o clavulanato de amoxicilina [875 mg/125 mg] dos veces al día durante 7 días), como para la sinusitis. En general, los antibióticos proporcionan unos resultados algo mejores a corto plazo, pero a costa de una mayor tasa de diarrea y exantemas. En los pacientes con efusiones en el oído medio, el tratamiento antimicrobiano puede ser eficaz para reducir la duración de la efusión, pero no se sabe si mejora la audición.[A22] En algunos pacientes, la evolución natural de la otitis media aguda se produce una perforación timpánica aguda, que a menudo se acompaña de otorrea, de alivio del dolor y curación espontánea de la perforación. La mayoría de los derrames del oído medio desaparecen espontáneamente en 3 meses, con o sin tratamiento. Un derrame persistente en un adulto debe impulsar la evaluación de la nasofaringe para excluir la presencia de una masa que afecte a la trompa de Eustaquio. La otitis media supurativa crónica responde a los antibióticos orales y probablemente a los tópicos.[A23,A24]

Las perforaciones timpánicas de origen traumático cicatrizan normalmente sin intervención quirúrgica, pero, si una perforación timpánica persiste durante más de 3 meses, puede valorarse el cierre quirúrgico mediante timpanoplastia con o sin mastoidectomía, aunque los tubos de timpanostomía no evitan las otitis medias recurrentes en niños.[A25] Las perforaciones con secreción crónica, en especial si se localizan en el cuadrante posterosuperior de la membrana timpánica, pueden indicar la presencia de colesteatoma y precisar cirugía timpanomastoidea. Los tapones de cerumen, que pueden producir pérdida de audición (cap. 396) o dolor de oído, pueden tratarse mediante extracción del tapón y el uso de agentes ceruminolíticos sin receta.

Los pacientes en quienes se sospecha una infección por herpes zóster deben tratarse con aciclovir (800 mg por vía oral cinco veces al día durante 7 días), con o sin prednisona (cap. 346). Las complicaciones intracraneales de la otitis media, aunque raras, requieren una evaluación urgente y una intervención quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Du K, Qing H, Zheng M, et al. Intranasal antihistamine is superior to oral H1 antihistamine as an add-on therapy to intranasal corticosteroid for treating allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125:589-596.e3.

A2. Juel-Berg N, Darling P, Bolvig J, et al. Intranasal corticosteroids compared with oral antihistamines in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2017;31:19-28.

A3. Krishnamoorthy M, Mohd Noor N, Mat Lazim N, et al. Efficacy of montelukast in allergic rhinitis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Drugs*. 2020;80:1831-51.

A4. Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D, et al. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9:CD006089.

A5. Gregory J, Huynh B, Tayler B, et al. High-dose vs standard-dose amoxicillin plus clavulanate for adults with acute sinusitis: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e212713.

A6. Chong LY, Head K, Hopkins C, et al. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011996.

A7. Chong LY, Head K, Hopkins C, et al. Saline irrigation for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011995.

A8. Busse WW, Maspero JF, Lu Y, et al. Efficacy of dupilumab on clinical outcomes in patients with asthma and perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125:565-576.e1.

A9. Van Egmond MMHT, Rovers MM, Hannink G, et al. Septoplasty with or without concurrent turbinate surgery versus non-surgical management for nasal obstruction in adults with a deviated septum: a pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394:314-21.

A10. Park SC, Kim DH, June YJ, et al. Long-term outcomes of turbinate surgery in patients with allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023;149:15-23.

A11. Boldovjáková D, Cordoni S, Fraser CJ, et al. Sublingual immunotherapy vs placebo in the management of grass pollen-induced allergic rhinitis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2021;46:52-9.

A12. Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1715-25.

A13. Demoly P, Corren J, Creticos P, et al. A 300 IR sublingual tablet is an effective, safe treatment for house dust mite-induced allergic rhinitis: an international, double-blind, placebo-controlled, randomized phase III clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147:1020-1030.e10.

A14. Scadding GW, Calderon MA, Shamji MH, et al. Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Zhang Y, Lan F, Zhang L. Update on pathomechanisms and treatments in allergic rhinitis. *Allergy*. 2022;77:3309-19.
2. Sedaghat AR, Kuan EC, Scadding GK. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: prevalence and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10:1395-403.
3. Bousquet J, Anto JM, Bachert C, et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:95.
4. Jaume F, Valls-Mateus M, Mullol J. Common cold and acute rhinosinusitis: up-to-date management in 2020. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20:28.
5. Fujieda S, Imoto Y, Kato Y, et al. Eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2019;68:403-12.
6. Georgalas C, Oostra A, Ahmed S, et al. International consensus statement: spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Int Forum Allery Rhinol*. 2021;11:794-803.
7. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021;11:213-739.
8. Cho SH, Hamilos DL, Han DH, et al. Phenotypes of chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:1505-11.
9. Mahomva CR, Hoying D, Sbeih F, et al. A diagnostic algorithm for early diagnosis and management of acute invasive fungal sinusitis. *Am J Otolaryngol*. 2022;43:103611.
10. Okano M, Fujieda S, Gotoh M, et al. Executive summary: Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020. *Allergol Int*. 2023;72:41-53.
11. Yaniv D, Stern D, Vainer I, et al. The bacteriology of recurrent acute exacerbations of chronic rhinosinusitis: a longitudinal analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277:3051-7.
12. Kim SL, Rank MA, Peters AT. The chronic rhinosinusitis practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022. [Epub ahead of print.]
13. Smith SS, Kim R, Douglas R. Is there a role for antibiotics in the treatment of chronic rhinosinusitis? *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149:1504-12.
14. Bachert C, Han JK, Wagenmann M, et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: definitions and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147:29-36.
15. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58:1-464.
16. U.S. Food & Drug Administration. Allergen extract sublingual tablets. FDA; 2019. https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/allergenics/allergen-extract-sublingual-tablets. Accessed April 3, 2023.
17. Cao PP, Wang ZC, Schleimer RP, et al. Pathophysiologic mechanisms of chronic rhinosinusitis and their roles in emerging disease endotypes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122:33-40.
18. White AA, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease. *N Engl J Med*. 2018;379:2281-2.
19. Hopkins C. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *N Engl J Med*. 2019;381:55-63.
20. Bachert C, Zhang N, Cavaliere C, et al. Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:725-39.
21. Stevens WW, Jerschow E, Baptist AP, et al. The role of aspirin desensitization followed by oral aspirin therapy in managing patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: a Work Group Report from the Rhinitis, Rhinosinusitis and Ocular Allergy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147:827-44.
22. Byun H, Chung JH, Lee SH, et al. Association of hypertension with the risk and severity of epistaxis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;147:1-7.
23. Guha A, Schalek P, Chovanec M. Syndromes that predispose to epistaxis. *Eur Arch Otohinolaryngol*. 2019;276:939-44.
24. Seikaly H. Epistaxis. *N Engl J Med*. 2021;384:944-51.
25. Tunkel DE, Anne S, Payne SC, et al. Clinical practice guideline: nosebleed (epistaxis) executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;162:8-25.
26. Gottlieb M, Long B. Managing epistaxis. *Ann Emerg Med*. 2023;81:234-40.
24. Krulewitz NA, Fix ML. Epistaxis. *Emerg Med Clin North Am*. 2019;37:29-39.
28. Jackson EA, Geer K. Acute otitis externa: rapid evidence review. *Am Fam Physician*. 2023;107:145-51.
29. Mughal Z, Swaminathan R, Al-Deerawi HB, et al. A systematic review of antibiotic prescription for acute otitis externa. *Cureus*. 2021;13:e14149.
30. Demir D, Yilmaz MS, Guven M, et al. Comparison of clinical outcomes of three different packing materials in the treatment of severe acute otitis externa. *J Laryngol Otol*. 2018;1-6.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: the GRASS randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:615-25.
A15. Rudmik L, Soler ZM. Medical therapies for adult chronic sinusitis: a systematic review. *JAMA*. 2015;314:926-39.
A16. Head K, Chong LY, Hopkins C, et al. Short-course oral steroids as an adjunct therapy for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011992.
A17. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:469-79.
A18. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:595-605.
A19. Fokkens WJ, Mullol J, Kennedy D, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): in-depth sinus surgery analysis. *Allergy*. 2023;78:812-21.
A20. Lourijsen ES, Reitsma S, Vleming M, et al. Endoscopic sinus surgery with medical therapy versus medical therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10:337-46.
A21. Hosseinialhashemi M, Jahangiri R, Faramarzi A, et al. Intranasal topical application of tranexamic acid in atraumatic anterior epistaxis: a double-blind randomized clinical trial. *Ann Emerg Med*. 2022;80:182-8.
A22. Holm NH, Rusan M, Ovesen T. Acute otitis media and antibiotics - a systematic review. *Dan Med J*. 2020;67:A04200272.
A23. Head K, Chong LY, Bhutta MF, et al. Antibiotics versus topical antiseptics for chronic suppurative otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1:CD013056.
A24. Brennan-Jones CG, Head K, Chong LY, et al. Topical antibiotics for chronic suppurative otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1:CD013051.
A25. Hoberman A, Preciago D, Paradise JL, et al. Tympanostomy tubes or medical management for recurrent acute otitis media. *N Engl J Med*. 2021;384:1789-99.

395 OLFATO Y GUSTO

ROBERT W. BALOH Y JOANNA C. JEN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

EPIDEMIOLOGÍA

La pérdida de olfato se reconoce cada vez más a partir de la quinta década de vida, y la incapacidad olfativa o la disminución del sentido del olfato afectan a entre el 3 y el 20% de la población [1] Sin embargo, a menudo estas dolencias son infravaloradas porque no son mortales y, a diferencia de las alteraciones de la visión o la audición, no se consideran discapacidades graves. Sin embargo, recientemente se ha identificado la pérdida del gusto y el olfato como un síntoma común y muy molesto en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19; caps. 335 a 337),[2] en la que se producen cambios en el olfato hasta en el 50% de los casos,[3,4] por lo general varios días después de la aparición de otros síntomas

BIOPATOLOGÍA

El receptor sensorial del gusto, la papila gustativa, es un órgano piriforme compuesto por 50-150 células. La vida media de estas células es de 10-14 días, y se renuevan constantemente a partir de las células epiteliales en división que rodean la papila. Las papilas gustativas se localizan en la lengua, el paladar blando, la faringe, la laringe, la epiglotis, la úvula y el tercio superior del esófago. Las papilas gustativas localizadas en los dos tercios anteriores de la lengua y en el paladar reciben la inervación de la cuerda del tímpano, rama del par craneal VII.[5] El par craneal IX inerva el tercio posterior de la lengua. Los pares craneales IX y X inervan las papilas gustativas de la faringe y la laringe. Las señales aferentes de las papilas gustativas se proyectan al núcleo del tracto solitario en el bulbo raquídeo y, a continuación, a través de una serie de sinapsis, alcanzan el tálamo y la corteza cerebral somatosensorial poscentral (primaria homolateral). En la lengua y en la cavidad bucal se encuentran terminaciones nerviosas libres del par craneal V, y las lesiones que afectan estas vías también pueden alterar la percepción del gusto.

Los receptores olfativos se encuentran en una pequeña zona del tamaño aproximado de 2,5 cm^2 de epitelio pigmentado especializado que se extiende en arco a lo largo de la parte superior de cada lado de la mucosa nasal. Las células bipolares sensoriales especializadas de esta región introducen sus terminaciones receptoras cortas en la mucosa de recubrimiento para detectar las moléculas aromáticas a medida que se disuelven. Al igual que ocurre con las papilas gustativas, la porción receptora especializada de la neurona bipolar se renueva continuamente, con un período de recambio de 30 días. Los finos axones de las neuronas bipolares atraviesan pequeños orificios de la lámina cribosa del hueso etmoides para formar conexiones en el bulbo olfativo, situado en la superficie ventral del lóbulo frontal. Desde este punto, las neuronas de segundo y tercer orden se proyectan de forma directa e indirecta a la corteza prepiriforme y a partes del complejo amigdaloide a ambos lados del cerebro, que representa la corteza olfativa primaria.

Los genes que codifican las proteínas quimiorreceptoras pertenecen a la superfamilia de receptores asociados con la proteína G, que representan hasta el 1% del genoma de los mamíferos. La diversidad de las secuencias en estos genes codifica motivos estructurales específicos que se unen a diferentes ligandos y detectan diferentes olores y sabores. Las células gustativas diferenciadas y dedicadas expresan receptores específicos para detectar cada uno de los cinco sabores básicos: dulce (detectado por los heterodímeros T1R1 y T1R3), umami (detectado por los heterodímeros T1R2 y T1R3), amargo (detectado por una cantidad estimada de 30 T2R), ácido (detectado por PKD2L1, con una anhidrasa carbónica IV unida a membrana que detecta la carbonatación) y salado (canal de sodio epitelial). Las células receptoras del gusto transforman y transmiten la información a las zonas aferentes primarias a través de múltiples pares craneales (VII, IX y X) que se proyectan en el núcleo del tracto solitario en el tronco encefálico, con sinapsis en el tálamo, y desde ahí a la corteza primaria (fig. 395-1).

Los trastornos del gusto y el olfato pueden ser de tipo local, sistémico y neurológico (tabla 395-1). Las papilas gustativas y la porción receptora especializada de las células olfativas bipolares se renuevan constantemente, y este proceso de renovación puede verse afectado por cambios hormonales, metabólicos, nutricionales, radioterapia, uso de fármacos y el envejecimiento. Por ejemplo, la interrupción de la mitosis producida por el uso de fármacos antiproliferativos hace que el sentido del gusto normal tarde en recuperarse un mínimo de 10 días, mientras que la recuperación de la función olfativa normal tarda más de 30 días. Los diuréticos pueden bloquear los canales iónicos apicales de las papilas gustativas y los fármacos antifúngicos inhiben las enzimas dependientes del citocromo P-450 en los receptores. Numerosas enfermedades locales, como los resfriados o las alergias, la sinusitis crónica y la poliposis nasal, pueden afectar al sentido del olfato al disminuir la permeabilidad de la vía respiratoria. Los traumatismos craneales accidentales pueden romper los finos axones de las neuronas olfativas bipolares y causar anosmia. Las lesiones de los pares craneales V, VII (cuerda del tímpano) y IX pueden afectar al sentido del gusto. El síndrome de Kallmann (cap. 216) es una anosmia asociada a la infertilidad masculina debida a defectos en la secreción o la acción de la hormona liberadora de gonadotropina. En comparación, la pérdida de olfato y gusto en la COVID-19 parece estar mediada centralmente a través de la inflamación inmunitaria.[6]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los trastornos del gusto y el olfato pueden causar inapetencia y una ingesta subóptima de micronutrientes, como el cinc, pero no contribuyen directamente a la desnutrición proteico-calórica global.[7] Los trastornos del gusto interfieren en la digestión, porque los estimulantes del gusto alteran el flujo pancreático y salival, las contracciones gástricas y la motilidad intestinal. El olfato también contribuye antes y durante la ingesta de alimentos, porque gran parte del sentido del gusto deriva de la estimulación olfativa durante la ingesta y la masticación. La incapacidad para detectar sabores y olores nocivos puede causar intoxicaciones alimentarias o por gases tóxicos, en especial en pacientes de edad avanzada. En su grado máximo, los trastornos quimiosensoriales pueden ser una fuente de estrés considerable, anorexia y depresión.

DIAGNÓSTICO

El olfato puede explorarse de modo grosero a la cabecera del paciente con unos pocos olores fácilmente reconocibles, como café, chocolate y el aroma parecido al de las rosas del alcohol feniletílico.[8] Se deben evitar los irritantes nasales. Cada fosa nasal debe explorarse separadamente para determinar si el problema es unilateral o bilateral. La sensación gustativa suele explorarse con diluciones débiles de azúcar, sal, y ácido acético o vinagre. El paciente debe mantener la lengua sacada y responder a las preguntas formuladas mediante señales con la cabeza o apuntando a los nombres de los sabores escritos en cartulinas. Los dos tercios anteriores y el tercio posterior de la lengua se deben explorar por separado.

Las causas más frecuentes de anosmia son la enfermedad obstructiva local, las infecciones virales, los traumatismos craneales (cap. 368) y el envejecimiento normal (cap. 24). Los pacientes pueden perder el sentido del olfato no solo por alergias crónicas y sinusitis[9] (cap. 394), sino también por los nebulizadores y las gotas nasales que emplean para tratar dichos trastornos.

Las causas más frecuentes de ageusia son las infecciones virales y la toma de fármacos, en especial antirreumáticos y antiproliferativos (v. tabla 395-1).[10] Muchas de las enfermedades sistémicas que conducen a la pérdida de gusto probablemente producen sus efectos por la reducción del ritmo de renovación de los receptores sensoriales de la lengua y el epitelio olfativo. En las embarazadas (cap. 221) a menudo hay una alteración del gusto, ya que las papilas gustativas expresan receptores para hormonas que cambian durante la gestación.

Las infecciones virales, como la gripe (cap. 332), la COVID-19 (cap. 336), la hepatitis viral (cap. 134) y la rinitis alérgica, son las causas más frecuentes de alteración del gusto y del olfato. Las alteraciones gustativas y olfativas también pueden ser signos diagnósticos relevantes de lesiones neurológicas focales por un proceso inflamatorio neoplásico (p. ej., tumores del lóbulo frontal). Los trastornos neurológicos multifocales, como la esclerosis múltiple (cap. 380) y los traumatismos craneoencefálicos (cap. 368), pueden afectar a las vías olfativas y gustativas centrales en varios niveles. Por tanto, en estos pacientes son frecuentes las anomalías del gusto y del olfato. Las alucinaciones olfativas y gustativas se presentan en las lesiones epileptógenas que afectan al lóbulo temporal mesial y la región

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

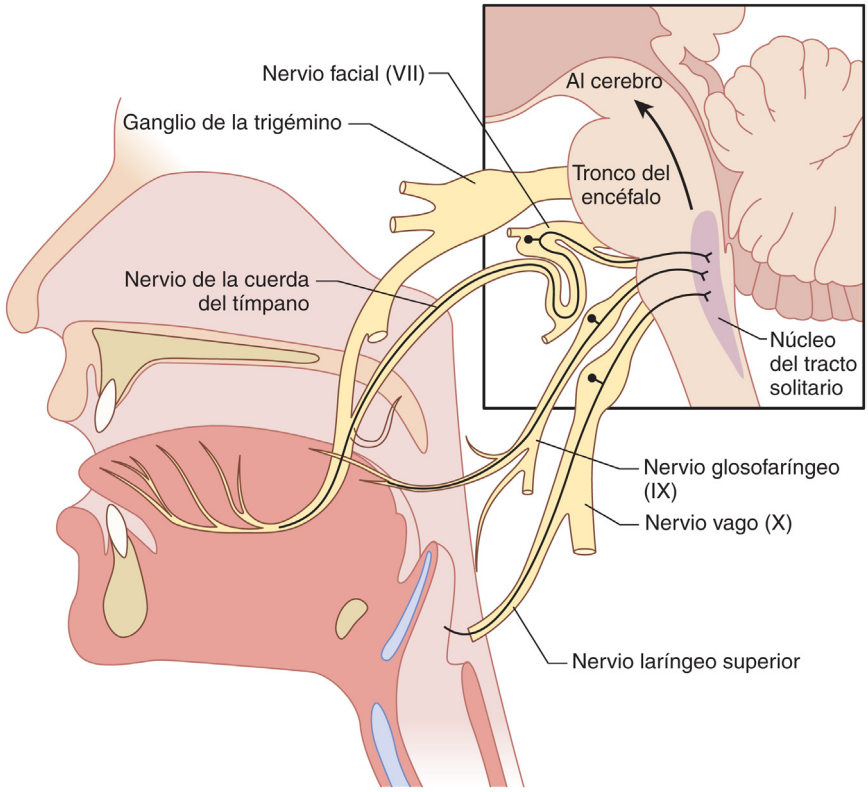

FIGURA 395-1. Anatomía de las vías periféricas del gusto. La información gustativa se transmite desde la boca y la faringe a través de múltiples pares craneales que se proyectan al núcleo del tracto solitario en el tronco del encéfalo, con un relevo en el tálamo antes de alcanzar la corteza. (Copyright 1999-2000 David Klemm. Reproducido de Bromley SM. Smell and taste disorders: a primary care approach. *Am Fam Physician*. 2000;61:427-436, 438.)

TABLA 395-1 CAUSAS COMUNES DE AGEUSIA Y ANOSMIA

	GUSTO	OLFATO
Locales	Radioterapia, infecciones bucales, dentaduras postizas, intervenciones dentales	Rinitis alérgica, sinusitis, poliposis nasal, infección de las vías respiratorias altas
Sistémicas	Cáncer, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, déficit nutricional (vitamina B_{12}, cinc), síndrome de Cushing, hipotiroidismo, diabetes, infección (viral), fármacos (antirreumáticos y antiproliferativos; p. ej., corticoesteroides, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, doxorubicina y metotrexato)	Insuficiencia renal, insuficiencia hepática, déficit nutricional (vitamina B_{12}), síndrome de Cushing, hipotiroidismo, diabetes, infección (hepatitis viral, gripe), fármacos (nebulizadores nasales, antihistamínicos, descongestivos, antibióticos, así como antirreumáticos y antiproliferativos que afectan al gusto)
Neurológicas	Parálisis de Bell, disautonomía familiar, esclerosis múltiple	Traumatismo craneoencefálico, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, tumor frontal

insular, respectivamente. Las alteraciones olfativas y las alucinaciones también se dan en varias enfermedades psiquiátricas (sobre todo en la enfermedad depresiva y la esquizofrenia), y especialmente en pacientes con depresión[11] y en las primeras fases de muchos trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de la motoneurona, la enfermedad de Huntington, la demencia de Alzheimer[12] e incluso el deterioro cognitivo leve.[13]

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de la disfunción olfativa secundaria a enfermedades nasales se dirige a conseguir permeabilizar la vía respiratoria sin dañar el epitelio olfativo (cap. 394). La administración intranasal de corticoides para la rinosinusitis (cap. 394),[14] antibióticos para la sinusitis si es necesario y fármacos para las alergias estacionales resulta útil en casos seleccionados,[15] pero los corticoesteroides nasales no son eficaces para la anosmia relacionada con la COVID-19.[A1] Se deben interrumpir los fármacos entre cuyos efectos se encuentre la alteración del gusto o el olfato (v. tabla 395-1). No se ha demostrado el beneficio del tratamiento con vitaminas y minerales.[A2] El tratamiento de los trastornos del gusto y el olfato en pacientes con cáncer suele ser insatisfactorio, y en la actualidad ninguna opción está respaldada por datos firmes.[16] Tras la COVID-19 y otras infecciones virales, el olfato y el gusto suelen regresar en 1 o 2 semanas,[17] pero algunos pacientes presentan defectos persistentes.[18] La identificación defectuosa de olores, sobre todo en grados próximos a la anosmia, se asocia a un aumento de mortalidad en adultos de edad avanzada[19] incluso tras controlar otras variables como la demencia y las enfermedades concomitantes.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Rashid RA, Zgair A, Al-Ani RM. Effect of nasal corticosteroid in the treatment of anosmia due to COVID-19: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Am J Otolaryngol*. 2021;42:103033.
A2. Kumbargere Nagraj S, George RP, Shetty N, et al. Interventions for managing taste disturbances. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD010470.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Doty RL. Epidemiology of smell and taste dysfunction. *Handb Clin Neurol*. 2019;164:3-13.
2. Dawson P, Rabold EM, Laws RL, et al. Loss of taste and smell as distinguishing symptoms of coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2021;72:682-5.
3. Saniasiaya J, Islam MA, Abdullah B. Prevalence of olfactory dysfunction in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis of 27,492 patients. *Laryngoscope*. 2021;131:865-78.
4. Stankevice D, Fjaeldstad AW, Agergaard J, et al. Long-term COVID-19 smell and taste disorders differ significantly from other post-infectious cases. *Laryngoscope*. 2023;133:169-74.
5. Gutierrez R, Simon SA. Physiology of taste processing in the tongue, gut, and brain. *Compr Physiol*. 2021;11:2489-523.
6. Spudich S, Nath A. Nervous system consequences of COVID-19. *Science*. 2022;375:267-9.
7. Fluitman KS, Hesp AC, Kaihatu RF, et al. Poor taste and smell are associated with poor appetite, macronutrient intake, and dietary quality but not with undernutrition in older adults. *J Nutr*. 2021;151:605-14.
8. Doty RL. Psychophysical testing of smell and taste function. *Handb Clin Neurol*. 2019;164:229-46.
9. Xie DX, Leland EM, Seal SM, et al. A systematic review and meta-analysis of taste dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2021;131:482-9.
10. Kiss N, Symons K, Hewitt J, et al. Taste function in adults undergoing cancer radiotherapy or chemotherapy, and implications for nutrition management: a systematic review. *J Acad Nutr Diet*. 2021;121:278-304.
11. Hur K, Choi JS, Zheng M, et al. Association of alterations in smell and taste with depression in older adults. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2018;3:94-9.
12. Kreisl WC, Jin P, Lee S, et al. Odor identification ability predicts PET amyloid status and memory decline in older adults. *J Alzheimers Dis*. 2018;62:1759-66.
13. Churnin I, Qazi J, Fermin CR, et al. Association between olfactory and gustatory dysfunction and cognition in older adults. *Am J Rhinol Allergy*. 2019;33:170-7.
14. Nag AK, Saltagi AK, Saltagi MZ, et al. Management of post-infectious anosmia and hyposmia: a systematic review. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2022. [Epub ahead of print.]
15. Doty RL. Treatments for smell and taste disorders: a critical review. *Handb Clin Neurol*. 2019;164:455-79.
16. Sevryugin O, Kasvis P, Vigano M, et al. Taste and smell disturbances in cancer patients: a scoping review of available treatments. *Support Care Cancer*. 2021;29:49-66.
17. Santos REA, da Silva MG, do Monte Silva MCB, et al. Onset and duration of symptoms of loss of smell/taste in patients with COVID-19: a systematic review. *Am J Otolaryngol*. 2021;42:102889.
18. Altundag A, Saatci O, Sanli DET, et al. The temporal course of COVID-19 anosmia and relation to other clinical symptoms. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278:1891-7.
19. Pang NY-L, Song HJJMD, Tan BKJ, et al. Association of olfactory impairment with all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;148:436-45.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

396 AUDICIÓN Y EQUILIBRIO

ROBERT W. BALOH Y JOANNA C. JEN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

TRASTORNOS DEL SISTEMA AUDITIVO

DEFINICIÓN

El oído normal puede detectar frecuencias de sonidos entre los 20 y los 20.000 Hz; el rango superior se reduce muy rápidamente en la población de edad avanzada. El oído es más sensible a las frecuencias entre 500 y 4.000 Hz, que corresponden aproximadamente al rango de frecuencias más importantes para comprender el lenguaje hablado. El nivel auditivo en este rango posee varias implicaciones prácticas en términos del grado de discapacidad y el potencial para corregir las mismas de manera eficaz mediante amplificación. Un nivel auditivo de 30-40 dB en el rango del lenguaje hablado afectaría a una conversación normal, mientras que un nivel auditivo de 80 dB haría prácticamente imposible la comunicación auditiva cotidiana (la definición social de sordera).

EPIDEMIOLOGÍA

Alrededor del 5% de la población mundial sufre una hipoacusia incapacitante (definida por la Organización Mundial de la Salud como mayor de 40 dB en el oído con mejor audición en adultos y mayor de 30 dB en el oído con mejor audición los niños). La prevalencia de hipoacusia incapacitante es el doble en los países pobres que en los países ricos. La prevalencia aumenta con cada década de edad, y es más alta en los hombres que en las mujeres en cualquier edad. La hipoacusia incluso subclínica se asocia de manera independiente a declive cognitivo acelerado, a casos nuevos de deterioro cognitivo y a un mayor riesgo de lesiones accidentales en ancianos no institucionalizados.[1,2]

BIOPATOLOGÍA

Localización de las lesiones en las vías auditivas

La *hipoacusia conductiva* se debe a lesiones que afectan al oído externo o al oído medio. Suele caracterizarse por una pérdida auditiva aproximadamente igual para todas las frecuencias y por la conservación de la discriminación del lenguaje hablado una vez que se supera el umbral auditivo. Los pacientes con hipoacusia conductiva pueden entender el lenguaje hablado en un fondo ruidoso mejor que en un entorno silencioso, ya que pueden oír el lenguaje en voz alta igual que el resto de los interlocutores.

La *hipoacusia neurosensorial* se debe a lesiones de la división coclear y/o de la división auditiva del par craneal VIII. En la hipoacusia neurosensorial, los niveles auditivos para las diferentes frecuencias suelen ser desiguales, lo que típicamente resulta en una mejor audición de los tonos de baja frecuencia que de los de alta frecuencia. Los pacientes con hipoacusia neurosensorial a menudo presentan dificultades para oír el lenguaje hablado que se encuentra mezclado con el ruido de fondo y les pueden molestar cuando se habla alto. La diploacusia, el reclutamiento y el decaimiento del tono son tres manifestaciones importantes de las lesiones neurosensoriales. La diploacusia y el reclutamiento son comunes en las lesiones cocleares; el decaimiento del tono suele acompañar a las lesiones del par craneal VIII.

Los *trastornos auditivos centrales* se deben a lesiones de las vías auditivas centrales. Por lo general, los pacientes con lesiones centrales no presentan dificultades para la audición de tonos puros y pueden entender el lenguaje hablado siempre y cuando se hable con claridad en un entorno silencioso. Si la tarea de oír se dificulta con la introducción de ruido de fondo o con mensajes competitivos, el rendimiento se deteriora de manera más marcada en los pacientes con lesiones centrales que en los individuos normales.

DIAGNÓSTICO

Evaluación

Pruebas clínicas

Una prueba rápida para evaluar la hipoacusia en el rango del lenguaje hablado es observar la respuesta a las órdenes habladas con diferentes intensidades (susurro, conversación, gritos). Las pruebas con diapasones (acumetría) permiten la valoración aproximada del nivel auditivo para tonos puros de frecuencia conocida. El médico puede utilizar su propio nivel auditivo como referencia. En la prueba de Rinne, la conducción nerviosa se compara con la conducción ósea colocando un diapasón (preferiblemente de 512 Hz) sobre la apófisis mastoides hasta que el sonido ya no pueda ser oído. A continuación, se sujeta a 2,5 cm del oído, y en los individuos sanos, el sonido puede oírse el doble de tiempo por el aire que por el hueso. Si la conducción ósea es mejor que la aérea, la hipoacusia es conductiva; pero se debe tener cuidado para asegurar que la conducción ósea no se oye por el oído sano. En la prueba de Weber el diapasón se coloca sobre la frente del paciente o los dientes superiores. Normalmente, este sonido se percibe en el centro de la cabeza. Si se percibe en el lado de la hipoacusia unilateral, la hipoacusia es conductiva, mientras que, si se nota alejado del lado de la hipoacusia unilateral, la hipoacusia es neurosensorial.

Audiometría

La *audiometría de tonos puros* es el pilar fundamental de la mayoría de las exploraciones auditivas. Los tonos puros a frecuencias seleccionadas se presentan bien a través de auriculares (conducción aérea) o con un vibrador apoyado sobre la porción mastoidea del hueso temporal (conducción ósea), y el nivel mínimo que puede percibir el paciente (umbral) se determina para cada frecuencia. De modo rutinario se emplean dos pruebas de audición del habla. El *umbral de recepción del habla* es la intensidad a la que el paciente puede repetir correctamente el 50% de las palabras presentadas; se trata de una prueba de sensibilidad auditiva del habla y refleja el nivel auditivo para los tonos puros en el rango del habla. La *prueba de discriminación del habla* es una medida de la capacidad del paciente para comprender el lenguaje hablado cuando se presenta a un nivel que se oye con facilidad. En los pacientes con lesiones del par craneal VIII, las puntuaciones de la discriminación del habla pueden encontrarse gravemente reducidas, incluso cuando los umbrales de los tonos puros sean normales o casi normales; por el contrario, en los pacientes con lesiones cocleares, la discriminación tiende a ser proporcional a la magnitud de la hipoacusia.

Los *potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo* pueden registrarse mediante electrodos colocados en el cuero cabelludo a 0-10 ms (precoces), 10-50 ms (medios) y 50-500 ms (tardíos) tras emitir un clic (estímulo de alta frecuencia). Los potenciales precoces reflejan la actividad eléctrica de la cóclea, el par craneal VIII y el tronco del encéfalo; los potenciales tardíos reflejan la actividad cortical. El promedio computarizado de las respuestas a 1.000-2.000 clics separa el potencial evocado del ruido de fondo. Los potenciales evocados precoces pueden emplearse para estimar la magnitud de la hipoacusia y para diferenciar las lesiones de la cóclea, el par craneal VIII y el tronco del encéfalo.

Diagnóstico diferencial

Hipoacusia conductiva

La anamnesis, la exploración y la audiometría suelen proporcionar los datos diferenciadores fundamentales para identificar las causas comunes de hipoacusia (fig. 396-1). La pérdida de audición asimétrica en adultos suele ser idiopática.[3]

La *otoesclerosis* produce con frecuencia hipoacusia conductiva progresiva por la inmovilización del estribo debido al nuevo crecimiento óseo enfrente y debajo de la ventana oval. La hipoacusia suele ser conductiva, aunque en algunos pacientes la cóclea puede verse invadida por focos de hueso otoesclerótico, lo que produce hipoacusia neurosensorial adicional. La otoesclerosis suele estabilizarse cuando el nivel auditivo alcanza los 50-60 dB y raramente progresa a la sordera.

La etiología más frecuente de la hipoacusia conductiva reversible es el *cerumen impactado* en el conducto auditivo externo. Este trastorno benigno suele advertirse por primera vez tras el baño o tras nadar, cuando una gota de agua obstruye el pequeño paso que quedaba libre. La etiología grave más frecuente de la hipoacusia conductiva es la inflamación del oído medio, la *otitis media*, ya sea infecciosa (supurativa) o no infecciosa (serosa). La otitis media crónica con perforación de la membrana timpánica puede dar lugar a la invasión del oído medio y de otras áreas neumatizadas del hueso temporal por epitelio escamoso queratinizado *(colesteatoma)*. Los colesteatomas pueden erosionar los huesecillos y el laberinto óseo, lo que provoca una hipoacusia mixta conductiva y neurosensorial. El barotraumatismo del oído medio cursa con otalgia e hipoacusia y puede asociarse con derrame seroso o hemotímpano (v. fig. 394-15). Los traumatismos, las malformaciones congénitas del oído externo y medio, así como los tumores del cuerpo glómico son otras causas de hipoacusia conductiva.

Hipoacusia neurosensorial

Hipoacusia hereditaria

La sordera determinada genéticamente, debida por lo general al deterioro o la aplasia de las células ciliadas, puede estar presente desde el nacimiento o puede aparecer en la vida adulta. El diagnóstico de *hipoacusia hereditaria* se basa en el hallazgo de antecedentes familiares positivos. Las mutaciones de la conexina 26, un componente fundamental de las uniones intercelulares comunicantes *(gap junctions)* del oído interno son las responsables de la mayoría de los casos de hipoacusia hereditaria recesiva. Los *factores intrauterinos* causantes de hipoacusia congénita son infecciosos (especialmente la rubéola); tóxicos, metabólicos y endocrinos; así como la anoxia asociada con la incompatibilidad Rh y las dificultades del parto.

Lesión coclear

La sordera unilateral aguda tiene por lo general un origen coclear. Una *infección viral o bacteriana* del laberinto, un *traumatismo craneal* con fractura o hemorragia en la cóclea o una *oclusión vascular* de una rama terminal de la arteria cerebelosa anteroinferior puede dañar gravemente la cóclea y el laberinto vestibular. Una hipoacusia neurosensitiva unilateral repentina suele estar causada por una infección viral de la cóclea y de los terminales del nervio auditivo. Se recomienda administrar una dosis alta de corticoides seguida de un descenso gradual rápido (v. «Tratamiento»).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

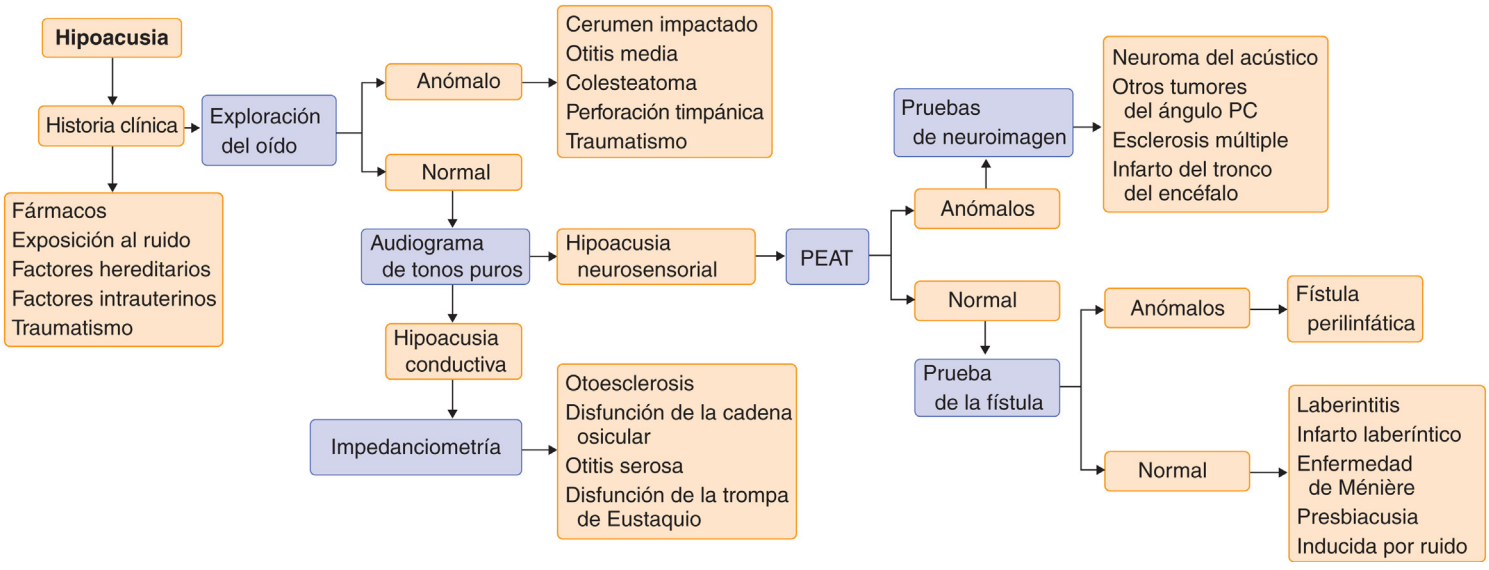

FIGURA 396-1. Evaluación de la hipoacusia. PC, pontocerebeloso; PEAT, potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo.

Una hipoacusia unilateral súbita a menudo asociada a vértigo y acúfenos puede deberse a una *fístula perilinfática.* Estas fístulas pueden ser congénitas o producirse como consecuencia de una cirugía del estribo o de un traumatismo craneoencefálico.

Fármacos

Los fármacos producen alteraciones auditivas bilaterales agudas y subagudas. Los salicilatos, la furosemida y el ácido etacrínico pueden producir hipoacusia transitoria cuando se toman en dosis elevadas. Los antibióticos aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina, kanamicina, estreptomicina y neomicina) son más tóxicos para la cóclea. Estos fármacos pueden destruir las células ciliadas cocleares en relación directa a sus concentraciones plasmáticas. Algunos fármacos antineoplásicos, en especial el cisplatino, producen ototoxicidad grave.

Enfermedad de Ménière

La hipoacusia coclear recidivante subaguda acompaña a la *enfermedad de Ménière,* un trastorno caracterizado por hipoacusia fluctuante y acúfenos, episodios recidivantes de vértigo agudo y a menudo grave, y una sensación de plenitud o presión en el oído. Se cree que los episodios están producidos por la hipertensión (hidropesía) endolinfática recidivante. En el estudio anatomopatológico se observa un saco endolinfático dilatado con células ciliadas atróficas. La hipoacusia resultante es sutil y reversible en los estadios precoces, pero posteriormente se vuelve permanente y se caracteriza por la diploacusia y el reclutamiento con intensidades sonoras altas. El trastorno suele ser unilateral, pero en alrededor del 20-40% de los pacientes finalmente se produce una afectación bilateral.

Presbiacusia

La presbiacusia es la hipoacusia bilateral, progresiva y gradual asociada con frecuencia a la edad avanzada. La presbiacusia no es una categoría patológica específica, sino que representa los múltiples efectos del envejecimiento sobre el sistema auditivo. La disfunción puede ser conductiva y central, aunque el efecto más constante del envejecimiento se produce sobre las células sensoriales y las neuronas cocleares. El audiograma típico de la presbiacusia es el de una hipoacusia simétrica de altas frecuencias que cae gradualmente al aumentar la frecuencia. El hallazgo anatomopatológico más frecuente asociado con la presbiacusia es la degeneración de las células sensoriales y las fibras nerviosas de la base de la cóclea.

Ruido

El traumatismo recidivante de la *hipoacusia inducida por ruido* afecta aproximadamente a la misma región de la base de la cóclea y es casi tan frecuente, especialmente entre las personas expuestas a explosiones fuertes o ruidos industriales. En la actualidad, la música moderna, alta y estruendosa se ha convertido en un agente etiológico. La pérdida casi siempre comienza a los 4.000 Hz y no afecta a la discriminación del lenguaje hablado hasta las fases tardías de la enfermedad. Tras la exposición a ruidos altos, aunque sea breve (horas o días), puede producirse únicamente una modificación temporal del umbral, pero con la exposición continuada se inician lesiones permanentes. La duración y la intensidad de la exposición determinan el grado de lesión permanente, pero se calcula que alrededor del 25% de los estadounidenses adultos tienen cierto grado de disminución o pérdida de oído inducida por el ruido.

Neurinoma del acústico

La hipoacusia unilateral progresiva, que se presenta de modo insidioso, inicialmente para frecuencias altas, y empeora gradualmente de modo casi imperceptible, es característica de las neoplasias benignas del ángulo pontocerebeloso; los *neurinomas del acústico* son las más frecuentes. En alrededor del 10% de los casos, la hipoacusia puede ser aguda, debida aparentemente a hemorragias en el tumor o compresión de los vasos laberínticos. La resonancia magnética (RM) con contraste identifica con precisión pequeños neurinomas del acústico.

Hipoacusia central

La hipoacusia central es unilateral solo si se debe a lesiones del núcleo coclear protuberancial en un lado del tronco del encéfalo, debidas a patologías como *infarto isquémico* de la región lateral del tronco del encéfalo (p. ej., obstrucción de la arteria cerebelosa anteroinferior [cap. 376]), una placa de *esclerosis múltiple* (cap. 380), o raramente, invasión o compresión de la región lateral de la protuberancia por una *neoplasia* o *hematoma* (caps. 175 y 368). La *degeneración* bilateral de los núcleos cocleares acompaña a alguna de las raras enfermedades hereditarias recesivas de la infancia. Como ya se ha expuesto, la hipoacusia unilateral clínicamente significativa nunca se debe a trastornos neurológicos localizados por delante del núcleo coclear. Aunque la hipoacusia bilateral podría, en teoría, deberse a la destrucción bilateral de las vías auditivas centrales, en la práctica es raro que esto ocurra debido a que la afectación de las estructuras vecinas en el tronco del encéfalo o en los hemisferios produciría por lo general alteraciones neurológicas muy graves.

TRATAMIENTO

La audición puede mejorarse o conservarse si el trastorno subyacente todavía no ha destruido el sistema auditivo y puede corregirse médica o quirúrgicamente. La mayoría de los pacientes con otoesclerosis responden a la estapedectomía. El cierre de una fístula perilinfática puede mejorar la audición. Los antibióticos y los tratamientos descongestivos de la otitis media (cap. 394) tienen como fin evitar la pérdida auditiva permanente. Cuando la causa es un tampón impactado, la eliminación de la cera en el oído puede restaurar la audición.[4]

Un ciclo breve de corticoides en dosis altas suele utilizarse en los pacientes con hipoacusia neurosensorial unilateral súbita idiopática, pero la evidencia que respalda esta estrategia es limitada. El tratamiento con corticoide intratimpánico (cuatro dosis de 40 mg/ml de metilprednisolona durante 2 semanas) no es inferior al tratamiento oral (60 mg/día de prednisona oral con descenso gradual en 5 días) en la hipoacusia neurosensitiva repentina idiopática, y una combinación de tratamiento oral e intratimpánico puede ser mejor que cualquiera de los dos de manera aislada.[A1] La terapia con oxígeno hiperbárico también puede servir de ayuda.[A2] La dieta hiposódica y los diuréticos son eficaces en casos seleccionados de síndrome de Ménière.

Los suplementos de ácido fólico parecen reducir la tasa de hipoacusia en los ancianos. Las audioprótesis amplifican el sonido, generalmente con la finalidad de hacer inteligible el lenguaje hablado. Los pacientes con hipoacusia conductiva requieren amplificación simple, pero los que padecen hipoacusia neurosensorial a menudo precisan amplificación selectiva de ciertas frecuencias para que las audioprótesis resulten de utilidad. Estas audioprótesis también pueden amortiguar el declive en la función cognitiva en los ancianos.[5] Los profesionales de salud comunitaria pueden acelerar el acceso a los dispositivos de amplificación del sonido.[A3]

Los implantes cocleares pueden ayudar mucho a los pacientes de todas las edades con hipoacusia avanzada si conservan intactas algunas fibras del nervio auditivo.[6] Es necesario un programa intensivo de reconocimiento del habla postoperatorio.

PREVENCIÓN

La hipoacusia inducida por ruido puede prevenirse usando tapones de oído y con otras medidas para reducir el ruido.[A4] Hay datos recientes que sugieren también que el ebselen (un análogo de la glutatión peroxidasa 1 que se administra en dosis de 400 mg cada 12 h 2 días antes y después de un estrés sonoro) puede prevenir la lesión inducida por ruido.[A5] Sin embargo, la ausencia de intervenciones para mitigar la pérdida de audición relacionada con la edad es un argumento en contra de someter incluso a los adultos de edades avanzadas a un cribado de audición sistemático.[7]

PRONÓSTICO

El pronóstico depende de la causa de la pérdida de audición. Si esta pérdida es idiopática, repentina y neurosensitiva, en torno al 40% de los pacientes se recuperan, aunque la recuperación es completa tan solo en un 15% de los mismos, aproximadamente.[8]

ACÚFENOS

DIAGNÓSTICO

Hasta el 10% de los estadounidenses adultos pueden sufrir acúfenos. La evaluación de las causas frecuentes de acúfenos (fig. 396-2) debe comenzar con una historia clínica cuidadosa que identifique el uso de fármacos que con frecuencia causan este síntoma.[9]

Acúfenos objetivos

El paciente con acúfenos objetivos oye un sonido originado fuera del sistema auditivo, que generalmente puede ser percibido por el explorador con un estetoscopio. Los acúfenos objetivos suelen ser de etiología benigna, como ruidos de la articulación temporomandibular, apertura de las trompas de Eustaquio o contracciones musculares repetitivas. En ocasiones, en una habitación silenciosa el paciente puede oír el flujo pulsátil de la arteria carótida o un murmullo continuo debido al flujo venoso normal de la vena yugular. Este último ruido puede eliminarse mediante la compresión de la vena yugular o la rotación lateral extrema del cuello. En los acúfenos objetivos patológicos los pacientes escuchan turbulencias del flujo vascular en anomalías o tumores vasculares (p. ej., tumor glómico yugular). Los acúfenos objetivos también pueden ser un signo precoz del aumento de la presión intracraneal. Dichos acúfenos, que probablemente se deban al flujo turbulento a través de estructuras venosas comprimidas en la base del cerebro, suelen verse eclipsados por otras alteraciones neurológicas.

Acúfenos subjetivos

Los acúfenos subjetivos pueden originarse en cualquier parte del sistema auditivo. Los sonidos notificados con mayor frecuencia son de timbre metálico, zumbidos, soplidos, crepitaciones, o menos a menudo, ruidos metálicos raros, pequeños estallidos o latidos arrítmicos. Los acúfenos percibidos como un timbre metálico de tono moderadamente alto, apagado, pueden ser observados por casi todo el mundo que concentre su atención en acontecimientos auditivos en una habitación silenciosa. Los acúfenos más intensos y mantenidos, acompañados por signos audiométricos de sordera se producen asociados tanto a la hipoacusia conductiva como a la neurosensorial. Los acúfenos de la otoesclerosis suelen ser de tipo crepitante o silbido, y los asociados con el síndrome de Ménière a menudo producen sonidos que a lo largo del tiempo presentan grandes variaciones en intensidad y en calidad, pudiendo ser en ocasiones de tipo crepitante o metálico. Los acúfenos relacionados con las lesiones del nervio auditivo suelen ser de tipo timbre y tono alto. Las respuestas audiométricas y los potenciales evocados del tronco del encéfalo pueden ayudar a diferenciar entre las lesiones que afectan al aparato conductivo, la cóclea o el nervio auditivo. Los acúfenos sin sordera apreciable aparecen esporádicamente y por períodos de tiempo variable en muchos pacientes sin otros signos de patologías activas.

TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes con acúfenos pueden obtener ayuda tras realizar una evaluación cuidadosa para descartar trastornos graves subyacentes y tranquilizándoles a continuación, cuando sea adecuado.[10] A menudo los factores que empeoran el cuadro, como la ansiedad y la depresión crónicas pueden tratarse. En los pacientes con hipoacusia y acúfenos, las audioprótesis pueden mejorar estos porque la amplificación del sonido ambiental puede encubrir los acúfenos de manera eficaz. Este mecanismo probablemente explique la observación frecuente de que la eliminación del cerumen del conducto auditivo externo con el fin de mejorar la audición también mejora los acúfenos. Además, cuando el cerumen se encuentra adherido a la membrana timpánica, los acúfenos pueden deberse a efectos mecánicos locales sobre el sistema conductivo. En los pacientes con acúfenos más intensos cuando intentan dormir pueden ser útiles los sonidos de enmascaramiento grabados (p. ej., sonido blanco, lluvia, arroyo de montaña). Hay que determinar qué medicamentos toma el paciente (v. fig. 396-2), y puede estar indicada una prueba de retirada provisional de la medicación si es posible.

No hay ningún medicamento aprobado para tratar los acúfenos en EE. UU. ni en Europa. Las benzodiacepinas (p. ej., diacepam, 2-5 mg cada 8 h) o los antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina, 25-75 mg al acostarse) pueden lograr mejoría sintomática transitoria, pero la psicoterapia cognitivo-conductual, que puede administrarse en persona o a través de Internet, es más efectiva a largo plazo, porque puede disminuir de manera considerable los acúfenos y mejorar la calidad de vida,[A6,A7] y el tratamiento conductual cognitivo en grupo puede ser preferible a un abordaje individual.[A8] Además, algunos pacientes pueden experimentar cierto grado de mejoría espontánea. En pacientes con hipoacusia neurosensitiva bilateral profunda concomitante, los implantes cocleares pueden mejorar la audición y a menudo también los acúfenos.

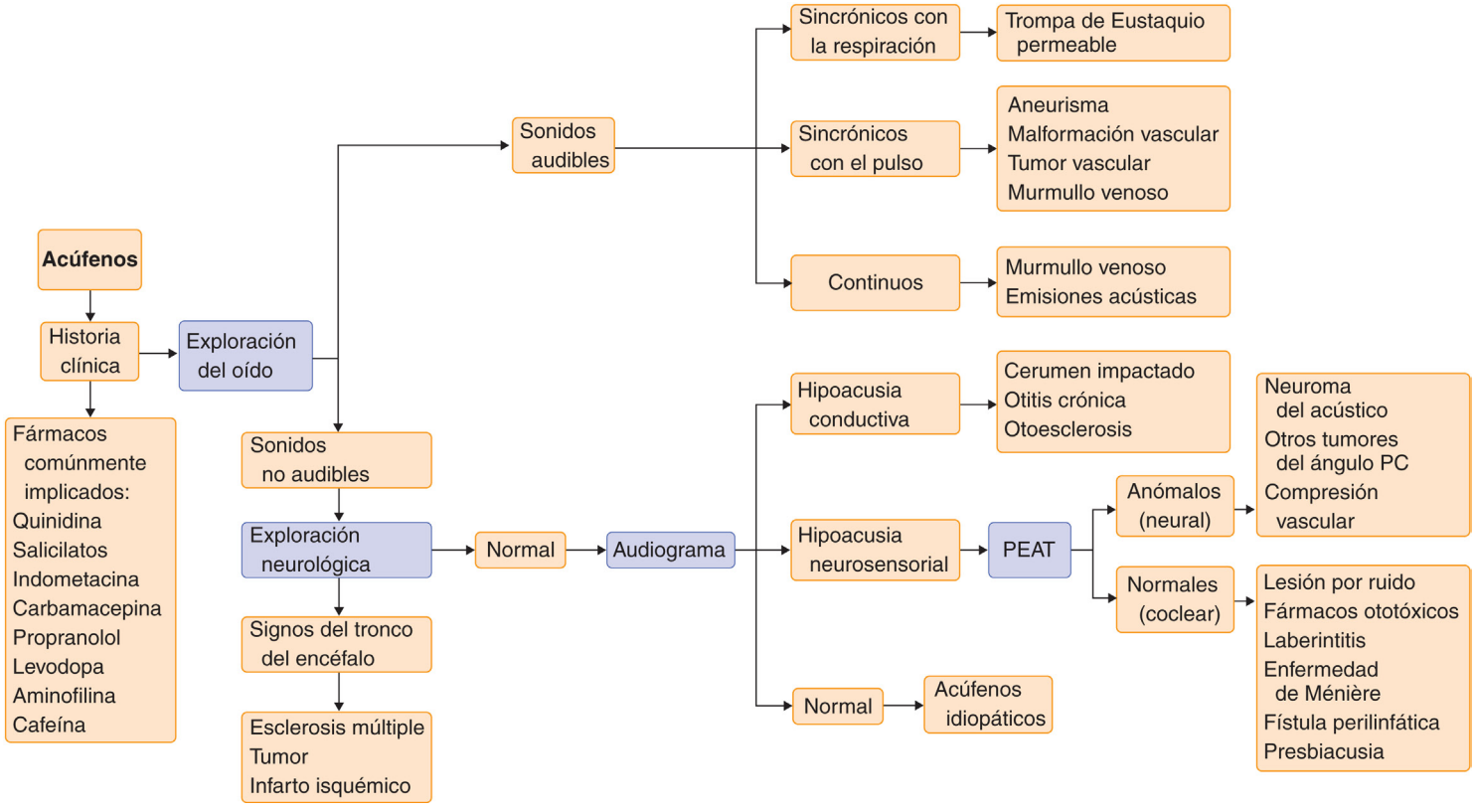

FIGURA 396-2. Evaluación de los acúfenos. PC, pontocerebeloso; PEAT, potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

SISTEMA VESTIBULAR DEL EQUILIBRIO

BIOPATOLOGÍA

Anatomía y fisiología del sistema vestibular

Los dos órganos terminales del sistema vestibular se localizan en los huesos temporales, próximos a la cóclea. Cada órgano consta de tres conductos semicirculares que detectan la aceleración angular y dos estructuras otolíticas, el utrículo y el sáculo, que detectan la aceleración lineal (incluida la gravitacional). Al igual que la cóclea, estos órganos poseen células ciliadas que actúan como transductores de fuerza, convirtiendo las fuerzas asociadas con la aceleración de la cabeza en impulsos nerviosos aferentes. Las células ciliadas de los tres conductos semicirculares, cada uno de los cuales está orientado perpendicularmente a los otros, se localizan en la cresta, donde sus cilios se encuentran introducidos en una masa gelatinosa denominada *cúpula*. El movimiento de la cabeza hace que la endolinfa se mueva hacia la cúpula o se aleje de la misma, curvando los cilios, y, en función de la dirección de los movimientos endolinfáticos, excitan o inhiben los nervios aferentes de la base de las células ciliadas. Las células ciliadas del utrículo y el sáculo se localizan en un área denominada *mácula*. La mácula del utrículo se encuentra aproximadamente en el plano del conducto horizontal y la mácula del sáculo se localiza aproximadamente en el plano del conducto anterior. Los cilios de las células ciliadas se encuentran inmersos en una membrana que contiene cristales de carbonato cálcico u otolitos; la densidad de los otolitos es considerablemente superior a la de la endolinfa. Las aceleraciones lineales de la cabeza se combinan con la aceleración lineal de la gravedad para deformar la membrana otolítica, lo que curva los cilios de las células ciliadas y modula la actividad de las terminaciones nerviosas aferentes de la base de las células ciliadas.

Los nervios vestibulares aferentes poseen sus cuerpos celulares en el ganglio de Scarpa. Las fibras nerviosas viajan en la porción vestibular del par craneal VIII, junto a la porción acústica. Las fibras de los diferentes órganos receptores terminan en distintos núcleos vestibulares en la unión pontobulbar. También existen conexiones directas con muchas partes del cerebelo, siendo la mayor representación el lóbulo floculonodular, denominado cerebelo vestibular.

DIAGNÓSTICO

Evaluación

Anamnesis

La mayoría de las alteraciones vestibulares que se presentan al médico son episódicas, y a menudo tampoco existen síntomas o signos cuando el médico explora al paciente. Por tanto, la anamnesis puede resultar fundamental para identificar las alteraciones vestibulares. La anamnesis debe intentar distinguir el vértigo (la ilusión de movimiento en el espacio) de otros tipos de mareos (v. más adelante).

Alrededor del 12% de los pacientes con vértigo tienen una causa central y alrededor del 88% un problema en el aparato vestibular periférico. En general, el vértigo periférico es más grave, se asocia con mayor probabilidad a hipoacusia y acúfenos, y a menudo se acompaña de náuseas y vómitos. El nistagmo asociado con el vértigo periférico suele inhibirse con la fijación visual. El vértigo central suele ser menos grave que el periférico y a menudo se asocia con otros signos de enfermedad del sistema nervioso central.[11] El nistagmo del vértigo central no se inhibe por la fijación visual y con frecuencia es muy marcado, aunque el vértigo sea leve o no se encuentre presente.

Causas comunes de vértigo

Vértigo fisiológico

El vértigo fisiológico se debe a enfermedades comunes que se presentan en personas sanas, como son la *cinetosis común*, la *cinetosis aeroespacial* o el *vértigo de alturas* (fig. 396-3). En estos casos, el vértigo (definido como una ilusión de movimiento) es mínimo y predominan los síntomas neurovegetativos. En el vértigo de las alturas, los pacientes pueden sufrir ansiedad aguda y reacciones de pánico. Los pacientes con cinetosis común o aeroespacial típicamente presentan diaforesis, náuseas, vómitos, hipersalivación, bostezos y malestar generalizado. La motilidad gástrica está reducida y la digestión se ve afectada. La simple visión o el olor de la comida es motivo de angustia. La hiperventilación es un signo común y la hipocapnia resultante produce cambios en el volumen sanguíneo, que se acumula en las partes inferiores del cuerpo, lo que predispone a la hipotensión postural y al síncope. Una variante rara del vértigo inducido por el movimiento ocurre cuando el paciente vuelve a una situación estacionaria después de un período prolongado de exposición al movimiento (el denominado *síndrome* o *mal de desembarco*). Los pacientes suelen referir que siguen notando la sensación de balanceo que percibían en el barco mucho tiempo después de haber vuelto a tierra firme. En raras ocasiones, este síndrome puede durar meses o años después de la exposición al movimiento e incluso puede ser incapacitante. La etiología es desconocida.

El vértigo fisiológico a menudo puede suprimirse proporcionando pistas sensoriales que ayuden a integrar las señales originadas en diferentes sistemas sensoriales. Por tanto, la cinetosis, que es debida al desajuste entre las señales visuales y vestibulares, empeora al sentarse en un espacio cerrado o al leer (porque el sistema visual da la sensación errónea de que el entorno está inmóvil). Puede mejorar mirando al horizonte. El vértigo de las alturas, producido por el desajuste entre la sensación de oscilación corporal normal y la falta de su detección visual, a menudo puede aliviarse sentándose o fijando la mirada en un objeto cercano que esté inmóvil.

Vértigo posicional paroxístico benigno (canalitiasis)

El vértigo posicional paroxístico benigno es el tipo de vértigo más frecuente con gran diferencia.[12] Los pacientes que padecen este trastorno sufren episodios breves de vértigo (< 1 min) con los cambios de posición, típicamente cuando se dan la vuelta en la cama, cuando se acuestan o se levantan, al inclinarse hacia delante y enderezarse, o al extender el cuello para mirar hacia arriba (el denominado vértigo de la estantería). El vértigo posicional paroxístico benigno se produce cuando restos de los otolitos se introducen accidentalmente en uno de los conductos semicirculares. Puede producirse tras traumatismos craneales o infecciones del oído interno, pero lo más frecuente es que se produzca de modo espontáneo en pacientes de edad avanzada y, especialmente, en mujeres de edad avanzada con osteoporosis. El diagnóstico se basa en el hallazgo del nistagmo posicional característico en el plano del conducto afectado (v. más adelante). Se debe identificar este síndrome, porque en la mayoría de los pacientes puede tratarse mediante sencillas maniobras clínicas (fig. 396-4). Si la anamnesis o los hallazgos son atípicos, se debe realizar un diagnóstico diferencial con otras causas de vértigo posicional, como tumores o infartos de la fosa posterior.

Vestibulopatía periférica aguda (neuritis vestibular)

Uno de los síndromes neurológicos clínicos más frecuentes a cualquier edad es la aparición aguda de vértigo, náuseas y vómitos, de varios días de duración, no asociado con

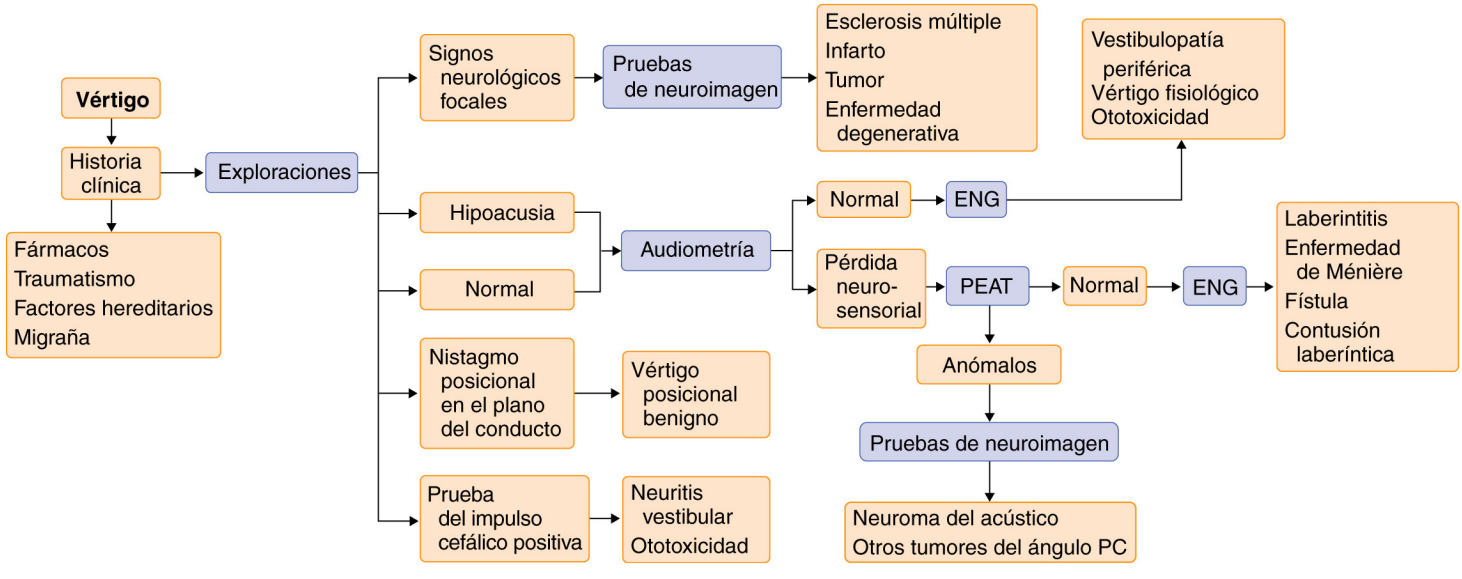

FIGURA 396-3. Evaluación del vértigo. ENG, electronistagmografía; PC, pontocerebeloso; PEAT, potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo.

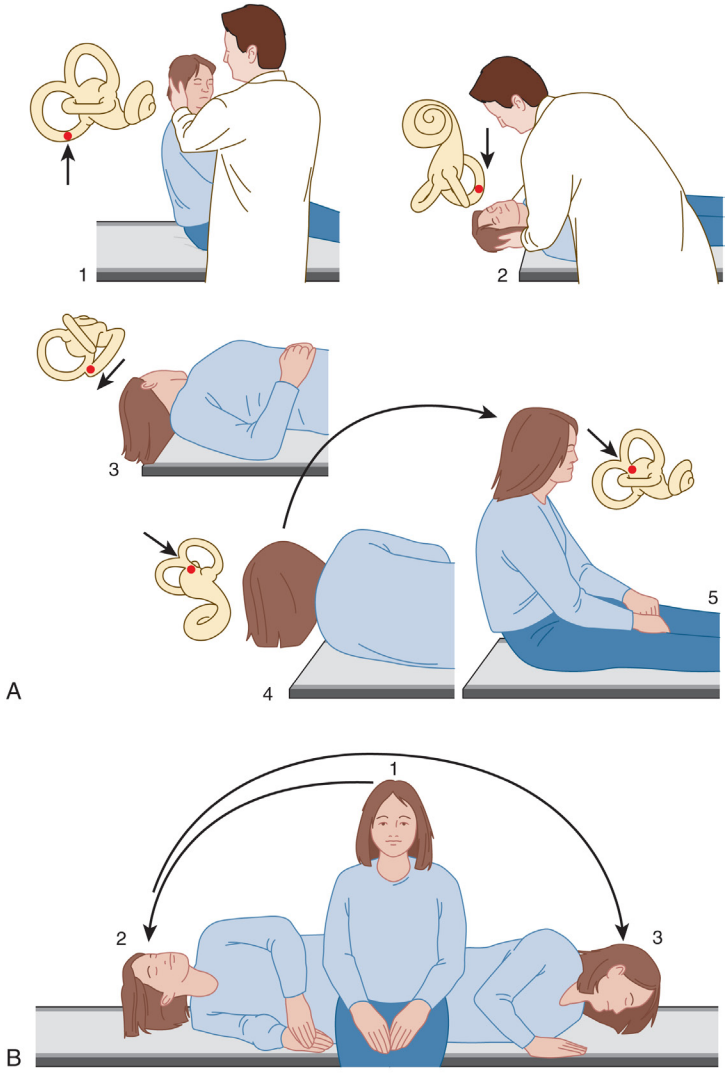

FIGURA 396-4. **Maniobras de Epley modificada (A) y de Semont (B) para el vértigo posicional benigno que afecta al conducto semicircular posterior derecho. El procedimiento se invierte para tratar el conducto semicircular posterior izquierdo. Toda la secuencia debe repetirse hasta que aparezca nistagmo. (Tomado de Fife TD, Iverson DJ, Lempert T, et al. Practice parameter: therapies for benign paroxysmal positional vertigo [an evidence-based review]: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2008;70:2067-2074.)**

síntomas neurológicos o auditivos. Se sospecha que su causa es viral, pero los intentos por aislar un agente etiológico han sido infructuosos, excepto por el hallazgo ocasional de alguna infección por el virus del herpes zóster. Los estudios anatomopatológicos en los que se observa atrofia de uno o más troncos del nervio vestibular, con o sin atrofia de sus órganos sensoriales asociados, indican que la lesión se produce en el nervio vestibular y probablemente que la etiología sea viral en la mayoría de los casos. Los pacientes mejoran de forma gradual a lo largo de 1-2 semanas, pero pueden persistir un mareo y desequilibrio residuales durante meses.

Enfermedad de Ménière

Este trastorno (v. anteriormente) representa alrededor del 10% de todos los casos de vértigo. El diagnóstico se basa en la presencia de crisis graves episódicas acompañadas de niveles auditivos fluctuantes en las audiometrías comenzando en las frecuencias bajas.

Migraña

El vértigo es un síntoma frecuente de la migraña (cap. 367). Puede presentarse junto con cefaleas o en episodios aislados separados, y puede preceder al inicio de la cefalea. El vértigo paroxístico benigno de la infancia a menudo es el primer síntoma de la migraña. No está claro el mecanismo del vértigo con migraña, pero durante las crisis puede haber nistagmo central y periférico. Algunos pacientes presentan características de la enfermedad de Ménière.

Vértigo postraumático

El vértigo, la hipoacusia y los acúfenos a menudo acompañan a los traumatismos craneales (cap. 368) que no producen fractura del hueso temporal, lo que se denomina *conmoción laberíntica.* Los traumatismos de las regiones occipital o mastoidea son especialmente propensos a producir lesiones laberínticas. Las *fracturas transversales* del hueso temporal pasan generalmente a través del vestíbulo del oído interno, seccionando el laberinto membranoso y lacerando los nervios coclear y vestibular. La secuela habitual es la pérdida completa de la función coclear y vestibular. El nervio facial se ve interrumpido en el 50% de los casos. En la exploración del oído con frecuencia se observa hemotímpano (v. fig. 394-15), pero la otorragia es rara, ya que la membrana timpánica por lo general se mantiene intacta. Como se ha expuesto anteriormente, el *vértigo posicional paroxístico benigno* también es una secuela frecuente de los traumatismos craneales. Las *fístulas* de las ventanas oval y redonda pueden deberse a lesiones por ruido, submarinismo en aguas profundas, esfuerzo físico intenso o un traumatismo craneal contuso sin fractura craneal. Clínicamente, la rotura produce vértigo y/o hipoacusia de aparición aguda. La exploración quirúrgica del oído medio está indicada cuando existe una clara relación entre el comienzo del vértigo o la hipoacusia y el inicio del ejercicio intenso, los cambios barométricos, el traumatismo craneal o la exposición a ruidos.

Síndrome posconmocional

El síndrome posconmocional hace referencia a la sensación vaga de mareo (no vértigo) asociada con ansiedad, dificultad de concentración, cefalea y fotofobia inducida por un traumatismo craneal contuso (cap. 368). En ocasiones, un traumatismo craneal leve aparentemente trivial en el momento de producirse puede acompañarse de síntomas similares, menos pronunciados. La etiología es desconocida, pero los estudios en animales indican que tras una conmoción cerebral es frecuente que se produzcan pequeñas lesiones cerebrales multifocales (petequias).

Otras causas periféricas de vértigo

El vértigo puede asociarse con *otomastoiditis bacteriana crónica,* ya sea por la invasión directa del oído interno por bacterias o por la erosión del laberinto por un colesteatoma. Los estudios radiográficos del hueso temporal identifican fácilmente estos trastornos. La *enfermedad autoinmunitaria del oído interno* debuta típicamente con vértigo episódico y niveles auditivos fluctuantes, de forma similar al síndrome de Ménière, pero es más fulminante y cursa de modo precoz con afectación bilateral. Puede presentarse de modo aislado o con otras manifestaciones sistémicas de enfermedad autoinmunitaria. Alrededor de dos tercios de los pacientes poseen anticuerpos dirigidos contra la proteína de choque térmico 70. Los aminoglucósidos estreptomicina y gentamicina producen ototoxicidad vestibular de modo muy selectivo. El paciente puede sufrir vértigo agudo si el efecto tóxico es asimétrico. Con mayor frecuencia, se produce una pérdida progresiva y simétrica de la función vestibular que causa desequilibrio, pero no vértigo. Por desgracia, numerosos pacientes tratados con fármacos ototóxicos se encuentran inicialmente postrados en cama y no detectan la afectación vestibular hasta que se recuperan de la enfermedad aguda e intentan andar. Entonces es cuando descubren su inestabilidad para mantenerse en pie y que el entorno se mueve frente a sus ojos *(oscilopsia).* El diagnóstico puede realizarse a la cabecera del paciente mediante la prueba del impulso cefálico (sacádicos correctores bilaterales; v. más adelante). Las pruebas calóricas y rotatorias pueden confirmar la lesión vestibular. El mejor tratamiento es la prevención. Si el fármaco se interrumpe al inicio de la aparición de los síntomas, el trastorno puede estabilizarse o mejorar.

Insuficiencia vascular

La insuficiencia vertebrobasilar es una causa común de vértigo en las personas de edad avanzada. No está claro si el vértigo se debe a isquemia del laberinto o del tronco del encéfalo, porque la vascularización del laberinto, el par craneal VIII y los núcleos vestibulares se originan de la misma fuente, la circulación vertebrobasilar (cap. 375). El vértigo debido a *insuficiencia vertebrobasilar* es de inicio agudo, generalmente dura varios minutos y con frecuencia se asocia con náuseas y vómitos. Entre los síntomas asociados debidos a la isquemia en el resto del territorio irrigado por la circulación posterior se encuentran las ilusiones y alucinaciones visuales, los episodios de caída y la debilidad, las sensaciones viscerales, los defectos de campo visual, la diplopía y la cefalea. Estos síntomas se presentan de forma episódica, asociados con vértigo o de modo aislado. El vértigo puede ser un síntoma inicial aislado de isquemia vertebrobasilar, pero los episodios repetidos de vértigo sin otros síntomas indicarían otro diagnóstico. La insuficiencia vertebrobasilar suele estar producida por ateroesclerosis de las arterias basilar, vertebral y subclavia. La RM cerebral suele ser normal porque la insuficiencia vascular es transitoria y la función se normaliza entre los episodios. La angiografía por RM puede identificar la enfermedad vascular oclusiva que afecta con mayor frecuencia a la unión vertebrobasilar.

El vértigo es un síntoma común del *infarto de la región lateral del tronco del encéfalo* o del *cerebelo* (cap. 376). El diagnóstico suele ser evidente, basado en la aparición aguda característica y el patrón de los síntomas y hallazgos neurológicos asociados. En ocasiones, el infarto o la hemorragia cerebelosa producen vértigo intenso, vómitos y ataxia sin síntomas y signos asociados del tronco del encéfalo, lo que podría sugerir el diagnóstico erróneo de un trastorno vestibular periférico

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

agudo. La clave para diferenciar ambas entidades es el hallazgo de signos cerebelosos evidentes (ataxia de extremidades y de la marcha), nistagmo evocado por la mirada de dirección cambiante y una prueba de impulso cefálico normal. Dichos pacientes deben ser vigilados estrechamente durante varios días porque pueden sufrir alteraciones progresivas del tronco del encéfalo como resultado de la compresión por un cerebelo tumefacto.

Tumores del ángulo pontocerebeloso

La mayoría de los tumores originados en el ángulo pontocerebeloso (p. ej., *neurinoma del acústico, meningioma, quistes epidérmicos*) crecen lentamente, lo que permite que el sistema vestibular se adapte, por lo que solo producen sensación vaga de desequilibrio en vez de vértigo agudo (cap. 175). En ocasiones, sin embargo, el vértigo episódico o posicional anuncia la presencia de un tumor del ángulo pontocerebeloso. En casi todos los pacientes existe hipoacusia retrococlear, que se identifica mejor por las anomalías audiométricas. La RM con contraste es la técnica diagnóstica más sensible para identificar un tumor del ángulo pontocerebeloso.

Otras causas centrales de vértigo

El vértigo agudo puede ser el primer síntoma de la *esclerosis múltiple* (cap. 380), aunque solo un pequeño porcentaje de pacientes jóvenes con vértigo agudo acaban desarrollando una esclerosis múltiple. El vértigo de la esclerosis múltiple suele ser transitorio y a menudo se asocia con otros signos neurológicos del tronco del encéfalo, en especial con la oftalmoplejía internuclear o la disfunción cerebelosa. El vértigo también puede ser un síntoma de *encefalomielitis parainfecciosa,* o raramente *polineuritis craneal parainfecciosa.* En este caso, el diagnóstico se basa en los signos neurológicos acompañantes. El *síndrome de Ramsay Hunt* (herpes del ganglio geniculado) se caracteriza por vértigo e hipoacusia asociados con parálisis facial, y en ocasiones otalgia. Las lesiones típicas del herpes zóster (cap. 346), que pueden aparecer después de las lesiones neurológicas, se localizan en el conducto auditivo externo y en algunos pacientes en el paladar. Pocas veces el herpes es la causa del vértigo en ausencia del síndrome completo. La *meningitis granulomatosa* (cap. 381) o las *metástasis leptomeníngeas* y las *vasculitis* sistémicas o cerebrales (cap. 249) pueden afectar al par craneal VIII, produciendo vértigo como síntoma precoz. En estas enfermedades, el análisis del líquido cefalorraquídeo suele sugerir el diagnóstico (cap. 366). Los pacientes con *epilepsia del lóbulo temporal* (cap. 372) en ocasiones padecen auras en forma de vértigo. El vértigo en ausencia de otros signos o síntomas neurológicos nunca se debe a epilepsia u otras enfermedades de los hemisferios cerebrales.

Pruebas clínicas

Hiperventilación

Si la anamnesis no es clara, las pruebas de provocación clínicas para simular el síntoma pueden ayudar a realizar un diagnóstico fisiopatológico. La hiperventilación, que reduce la presión parcial arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) y disminuye el flujo sanguíneo cerebral produce una sensación de mareo asociada con síncope. Los pacientes con lesiones compresivas del nervio vestibular, como neurinoma del acústico o colesteatoma, o con desmielinización de la zona de entrada de la raíz del nervio vestibular pueden sufrir vértigo y nistagmo tras la hiperventilación. Aparentemente, los cambios metabólicos asociados con la hiperventilación desencadenan la descarga inapropiada del nervio parcialmente lesionado.

Función vestibuloespinal

Las pruebas clínicas de la función vestibuloespinal a menudo no son sensibles porque la mayoría de los pacientes pueden utilizar la visión y las señales propioceptivas para compensar la pérdida de función vestibular. Los pacientes con lesiones vestibulares periféricas unilaterales agudas pueden tener dismetría o caer hacia el lado de la lesión; pero el equilibrio se normaliza en pocos días. Los pacientes con pérdida bilateral de la función vestibular periférica poseen más dificultades para compensar y por lo general se observa cierto desequilibrio en las pruebas de Romberg y de la marcha en tándem (cap. 366), en especial si mantienen los ojos cerrados.

Prueba de los ojos de muñeca y del impulso cefálico

El reflejo vestibuloocular puede explorarse clínicamente mediante las pruebas del impulso cefálico y de los ojos de muñeca. En una persona despierta, si se rota la cabeza de un lado a otro en el plano horizontal, se inducen movimientos oculares horizontales compensatorios que dependen de los sistemas vestibular y visual. La prueba de los ojos de muñeca sirve para valorar la función vestibular en pacientes comatosos (cap. 373) que no pueden generar movimientos de seguimiento o correctivos rápidos. En este contexto, los movimientos compensatorios oculares conjugados indican un funcionamiento normal de las vías vestibulooculares. Como el reflejo vestibuloocular posee un rango de frecuencias mucho más elevado que el sistema de seguimiento lento, para valorar clínicamente la función vestibular de modo cualitativo puede realizarse la *prueba del impulso cefálico*. Se realiza sujetando la cabeza del paciente y aplicando a la misma un movimiento breve de gran aceleración y pequeña amplitud, primero hacia un lado y luego hacia el contrario. El paciente debe fijar su mirada en la nariz del explorador y este debe buscar la aparición de sacádicos correctores, que son un signo de fase lenta compensadora inapropiada.

Pruebas calóricas

Las pruebas calóricas inducen un flujo de la endolinfa en el conducto semicircular horizontal y nistagmo horizontal al crear un gradiente de temperatura entre ambos lados del conducto. Con un estímulo calórico frío, la columna de endolinfa más próxima al oído medio desciende debido a su mayor densidad. Esto hace que la cúpula se desvíe alejándose del utrículo (flujo ampulífugo) y produce un nistagmo horizontal con la fase rápida hacia el lado contrario del oído estimulado. Un estímulo caliente produce el efecto contrario, lo que da lugar a un flujo endolinfático ampulípeto y nistagmo dirigido hacia el lado del oído estimulado (la regla mnemotécnica es que el nistagmo se aleja del agua fría y se acerca a la caliente). Debido a su fácil disponibilidad, puede usarse agua helada (aproximadamente a 0 °C) para realizar las pruebas clínicas calóricas. Para colocar el conducto horizontal en el plano vertical, el paciente debe estar tumbado en decúbito supino con la cabeza inclinada 30° hacia delante. La infusión de 1-3 ml de agua helada induce la aparición de nistagmo de aproximadamente 1 min de duración. Una asimetría en la duración del nistagmo superior al 20% sugiere una lesión en el lado de la respuesta de menor duración. La prueba calórica con agua helada es un método útil para valorar la integridad de las vías oculomotoras en un paciente comatoso. En este caso, el agua helada induce únicamente una desviación tónica lenta hacia el lado estimulado.

Pruebas posicionales

En la exploración del nistagmo vestibular patológico se debe buscar la existencia de nistagmo posicional y espontáneo (v. tabla 392-4). Como el nistagmo vestibular secundario a lesiones vestibulares periféricas se inhibe con la fijación, es más fácil ponerlo de manifiesto impidiendo la fijación con lentes de +30 D (gafas de Frenzel) o con registros de vídeo infrarrojos. Típicamente se realizan dos tipos de pruebas posicionales: una consiste en mover al paciente de la posición de sentado a posiciones con la cabeza colgando a la derecha y a la izquierda (prueba de Dix-Hallpike) y otra en girar la cabeza a la derecha y a la izquierda mientras el paciente está tumbado en decúbito supino.[13] El nistagmo posicional inducido puede ser paroxístico o persistente, y puede ser en la misma dirección en todas las posiciones o cambiar de dirección en las diferentes posiciones. La etiología más común del nistagmo posicional es la presencia de restos de otolitos en los conductos semicirculares, ya sea flotando libres (paroxístico) o unidos a la cúpula (persistente). Este tipo de nistagmo siempre ocurre en el plano del conducto afectado, vertical torsional para los conductos verticales y horizontal torsional para el conducto horizontal. Por el contrario, el nistagmo posicional central a menudo es vertical u horizontal puro y no puede explicarse por el estímulo de un solo conducto semicircular.

Nistagmografía

La nistagmografía explora el control oculomotor induciendo y registrando movimientos oculares. Una prueba estándar consiste en las siguientes pruebas: 1) pruebas de control ocular visual (sacádicos, seguimiento lento y nistagmo optocinético); 2) una búsqueda detallada de nistagmo patológico con fijación y los ojos abiertos en la oscuridad, y 3) la medición del nistagmo vestibular inducido (calórico y rotatorio). La nistagmografía puede resultar útil para identificar una lesión vestibular y localizarla en las vías periféricas y centrales.

Evaluación del paciente «mareado»

La anamnesis resulta fundamental porque determina el tipo de mareo (tabla 396-1; v. fig. 396-3), los síntomas asociados (neurológicos, auditivos, cardíacos, psiquiátricos), los factores precipitantes (cambio posicional, traumatismo, estrés, ingesta de fármacos) y las enfermedades predisponentes (infección viral sistémica, cardiopatía, enfermedad cerebrovascular). La anamnesis proporciona información para dirigir la exploración y las pruebas diagnósticas. Cuando existen signos neurológicos focales, las pruebas de neuroimagen suelen proporcionar el diagnóstico específico. Si existe vértigo sin síntomas o signos neurológicos focales, las pruebas posicionales y del impulso cefálico resultan fundamentales para localizar la lesión en el laberinto o en el par craneal VIII.[14] La audiometría y la nistagmografía son útiles si la etiología del vértigo no está clara tras la anamnesis y la exploración. Los pacientes con mareo psicógeno (también llamado mareo subjetivo crónico o mareo postural perceptual persistente) deben ser identificados cuanto antes para evitar pruebas innecesarias. La exploración cardíaca detallada (incluido el Holter implantable) a menudo identifica la etiología del presíncope episódico (caps. 39 y 49). Las gafas de videooculografía en miniatura experimentales pueden registrar el nistagmo espontáneo y posicional durante un ataque de vértigo, y ayudan a distinguir entre un vértigo posicional paroxístico benigno, la enfermedad de Ménière y las migrañas vestibulares.[15]

TABLA 396-1 DESCRIPCIÓN, MECANISMO Y FOCO DE LA EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE LOS TIPOS DE MAREO MÁS COMUNES

TIPO DE MAREO	DESCRIPCIÓN	MECANISMO	FOCO DE LA EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA
Vértigo	Sensación de giro (movimiento del entorno), inclinación, embriaguez	Desequilibrio en la actividad vestibular tónica	Sistemas vestibular y auditivo
Presíncope	Mareo, sensación de giro	Disminución del flujo sanguíneo en todo el cerebro	Sistema cardiovascular
Psicógeno	Disociación corporal, sensación de giro interior (entorno inmóvil)	Alteración de la integración central de las señales sensoriales	Valoración psiquiátrica
Desequilibrio	Desequilibrado, inestable en bipedestación	Alteración de las funciones motora, cerebelosa, propioceptiva o vestibuloespinal	Valoración neurológica

TRATAMIENTO

El tratamiento del vértigo puede dividirse en tres categorías generales: específico, sintomático y rehabilitador. Cuando sea posible, el tratamiento debe ir dirigido a la enfermedad subyacente (tabla 396-2). Entre los tratamientos específicos se encuentran las maniobras para recolocar las partículas en el vértigo posicional paroxístico benigno (maniobras de Epley y de Semont; v. fig. 396-4).[A9] Para la neuritis vestibular los corticoides (p. ej., metilprednisolona, 1 mg/kg/día durante 5 días, con reducción paulatina en los siguientes 15 días) son eficaces, al menos a corto plazo, pero los antivirales no. Para la enfermedad de Ménière, la dieta hiposódica y los diuréticos (p. ej., 25 mg de hidroclorotiacida y 50 mg de triamtereno al día) son eficaces en algunos casos. La metilprednisolona intratimpánica resulta comparable a la inyección intratimpánica de gentamicina para reducir los ataques de vértigo en los pacientes con enfermedad de Ménière unilateral refractaria, pero la metilprednisolona preserva la audición.[A10] El bloqueo del conducto endolinfático es otra opción en la enfermedad de Ménière resistente al tratamiento farmacológico. Datos limitados apuntan a que la combinación de vitamina D (400 UI diarias) más carbonato de calcio (500 mg dos veces al día) puede reducir el riesgo del vértigo recurrente aproximadamente en el 25% en personas que padecen vértigo posicional paroxístico benigno y valores bajos de vitamina D,[A11] si bien los hallazgos de este ensayo con enmascaramiento simple requieren confirmación.

Sin embargo, en muchos casos el tratamiento sintomático se combina con el tratamiento específico o es la única opción disponible. Existen muchas clases distintas de fármacos con propiedades antivertiginosas y, en la mayoría de los casos, su mecanismo de acción exacto es desconocido. Todos estos fármacos pueden producir efectos secundarios desagradables, y la decisión acerca de qué fármaco o qué combinación emplear depende de las complicaciones conocidas y de la gravedad y la duración del vértigo. Un episodio de vértigo grave y duradero es uno de los cuadros más angustiosos que pueden sufrir los pacientes. Los pacientes afectados prefieren estar acostados con los ojos cerrados en una habitación tranquila y oscura. Los antivertiginosos, como el dimenhidrinato (25 mg) o el diacepam (5 mg), ayudan. La prometacina (25 mg) en supositorios se prefiere para los pacientes que vomitan.

En los cuadros vertiginosos más crónicos, cuando el paciente intenta realizar sus actividades diarias, pueden utilizarse medicaciones antivertiginosas con menos efecto sedante, como meclicina (25 mg) o escopolamina transdérmica (0,5 mg cada 3 días). El uso crónico de estos fármacos debe evitarse.

Los ejercicios de rehabilitación vestibular están diseñados para ayudar al paciente a compensar la pérdida permanente de la función vestibular.[A12] Cuando la etapa aguda con náuseas y vómitos mejora, el paciente debe intentar fijar la mirada, y mover los ojos, manteniéndolos en la dirección que provoque los síntomas con mayor intensidad. Un ejercicio útil consiste en mirar a un objeto a la vez que se oscila la cabeza de un lado al otro o de arriba abajo, primero despacio y cada vez más rápido. El paciente debe intentar levantarse y andar, primero apoyándose en la pared o en un ayudante, y realizar giros lentos con ayuda. A medida que mejora el cuadro, se deben añadir movimientos de la cabeza mientras el paciente está de pie o andando. En caso de una hipofunción vestibular bilateral crónica ototóxica o idiopática refractaria se ha propuesto, como abordaje experimental, un implante vestibular que estimula eléctricamente el nervio vestibular con el fin de mejorar la postura, la marcha y la calidad de vida, aunque en el oído con el implante podría reducirse la audición.[16]

PRONÓSTICO

El vértigo con frecuencia remite, porque el paciente se vuelve realmente asintomático o porque se acostumbra a los síntomas ocasionales. En los pacientes diagnosticados de vértigo de origen periférico, el riesgo de lesiones por accidente durante 30 días es menor del 0,2%, así como el riesgo de accidente cerebrovascular en ese período.

TABLA 396-2 TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES VERTIGINOSOS COMUNES

SÍNDROME	TRATAMIENTO
Vértigo posicional benigno	
Variante de conducto posterior	Maniobra de Epley (v. fig. 396-4)
Variante de conducto horizontal	Maniobra de la barbacoa hacia el lado sano (lado con menos nistagmo), dormir con el oído sano hacia abajo
Neuritis vestibular	Metilprednisolona, 100 mg × 3 días, disminución gradual a lo largo de 22 días (debe iniciarse en los 3 primeros días tras el comienzo)
Enfermedad de Ménière	
Médico	Dieta hiposódica (1-2 g de sal/día) *e* hidroclorotiacida (25-50 mg/día) *o* hidroclorotiacida (25 mg/día) + triamtereno (50 mg/día)
Quirúrgico	Gentamicina intratimpánica, sección del nervio vestibular

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Han X, Yin X, Du X, et al. Combined intratympanic and systemic use of steroids as a first-line treatment for sudden sensorineural hearing loss: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Otol Neurotol*. 2017;38:487-95.

A2. Joshua TG, Ayub A, Wijesinghe P, et al. Hyperbaric oxygen therapy for patients with sudden sensorineural hearing loss: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;148:5-11.

A3. Nieman CL, Betz J, Garcia Morales EE, et al. Effect of a community health worker-delivered personal sound amplification device on self-perceived communication function in older adults with hearing loss: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;328:2324-33.

A4. Tikka C, Verbeek JH, Kateman E, et al. Interventions to prevent occupational noise-induced hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7:CD006396.

A5. Kil J, Lobarinas E, Spankovich C, et al. Safety and efficacy of ebselen for the prevention of noise-induced hearing loss: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2017;390:969-79.

A6. Beukes EW, Andersson G, Allen PM, et al. Effectiveness of guided internet-based cognitive behavioral therapy vs face-to-face clinical care for treatment of tinnitus: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;144:1126-33.

A7. Fuller T, Cima R, Langguth B, et al. Cognitive behavioural therapy for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1:CD012614.

A8. Lourenco MPCG, Fuller TE, Ranson S, et al. Better together. Group versus individual cognitive-behavioral therapy for tinnitus: a multiple-baseline single-case experimental design. *Ear Hear*. 2023;44:167-78.

A9. Zhang X, Qian X, Lu L, et al. Effects of Semont maneuver on benign paroxysmal positional vertigo: a meta-analysis. *Acta Otolaryngol*. 2017;137:63-70.

A10. Patel M, Agarwal K, Arshad Q, et al. Intratympanic methylprednisolone versus gentamicin in patients with unilateral Ménière's disease: a randomised, double-blind, comparative effectiveness trial. *Lancet*. 2016;388:2753-62.

A11. Jeong SH, Kim JS, Kim HJ, et al. Prevention of benign paroxysmal positional vertigo with vitamin D supplementation: a randomized trial. *Neurology*. 2020;95:e1117-25.

A12. McDonnell MN, Hillier SL. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD005397.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Golub JS, Brickman AM, Ciarleglio AJ, et al. Association of subclinical hearing loss with cognitive performance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;146:57-67.
2. Yévenes-Briones H, Caballero FF, Struijk EA, et al. Association between hearing loss and impaired physical function, frailty, and disability in older adults: a cross-sectional study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;147:951-8.
3. Nieman CL, Oh ES. Hearing loss. *Ann Intern Med*. 2020;173:ITC81-96.
4. Naples JG. Understanding ear wax (cerumen) and ear cleanings. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;148:388.
5. Yeo BSY, Song HJJMD, Toh EMS, et al. Association of hearing aids and cochlear implants with cognitive decline and dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2022. [Epub ahead of print.]
6. Carlson ML. Cochlear implantation in adults. *N Engl J Med*. 2020;382:1531-42.
7. Krist AH, Davidson KW, US Preventive Services Task Force. et al. Screening for hearing loss in older adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;325:1196-201.
8. Wu H, Wan W, Jiang H, et al. Prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: the nomogram perspective. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2023;132:5-12.
9. Piccirillo JF, Rodebaugh TL, Lenze EJ. Tinnitus. *JAMA*. 2020;323:1497-8.
10. Han BI, Lee HW, Ryu S, et al. Tinnitus update. *J Clin Neurol*. 2021;17:1-10.
11. Starkov D, Strupp M, Pleshkov M, et al. Diagnosing vestibular hypofunction: an update. *J Neurol*. 2021;268:377-85.
12. Kim HJ, Park JH, Kim JS. Update on benign paroxysmal positional vertigo. *J Neurol*. 2021;268:1995-2000.
13. Omron R. Peripheral vertigo. *Emerg Med Clin North Am*. 2019;37:11-28.
14. Whitman GT. Examination of the patient with dizziness or imbalance. *Med Clin North Am*. 2019;103:191-201.
15. Young AS, Lechner C, Bradshaw AP, et al. Capturing acute vertigo: a vestibular event monitor. *Neurology*. 2019;92:e2743-53.
16. Chow MR, Ayiotis AI, Schoo DP, et al. Posture, gait, quality of life, and hearing with a vestibular implant. *N Engl J Med*. 2021;384:521-32.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

397

TRASTORNOS DE LA FARINGE

PAUL W. FLINT

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Casi todas las enfermedades sistémicas e infecciosas producen manifestaciones en la cabeza y el cuello, y la mayoría afectan a la vía respiratoria-digestiva alta. Las enfermedades de la vía respiratoria-digestiva alta pueden consistir en infecciones (agudas y crónicas, virales, bacterianas o fúngicas), trastornos sistémicos y neoplasias (cap. 176), algunos de los cuales precisan asistencia urgente o derivación al otorrinolaringólogo.[1]

Las anomalías de la deglución, la función respiratoria, la voz y el habla dependen del elemento anatómico afectado, el estado inmunitario y la respuesta inflamatoria del huésped, la gravedad de la enfermedad y la presencia o ausencia de afectación neurológica.

En un paciente con ronquera, las guías clínicas vigentes recomiendan explorar la laringe si los síntomas persisten 3 meses o más. Sin embargo, los signos de alerta de una posible enfermedad laríngea grave o que precise atención urgente justifican la derivación al especialista con independencia de su duración. Estos trastornos serían el dolor de garganta persistente con o sin trismo, la dificultad para deglutir o para respirar, la hemoptisis y el dolor de oído con una exploración normal del oído. Las pruebas diagnósticas, como la exploración con fibroscopio, las pruebas de imagen, las pruebas funcionales respiratorias y las pruebas de laboratorio dependen de la anamnesis, los síntomas y los signos físicos.

ANATOMÍA DE LA VÍA RESPIRATORIA-DIGESTIVA ALTA

La faringe se divide en tres regiones anatómicas (fig. 397-1). La *nasofaringe* es la región por encima del paladar blando y la úvula. Sus componentes anatómicos son las vegetaciones, las aberturas de las trompas de Eustaquio, la fosa de Rosenmüller en la unión entre las paredes posterior y lateral, y la región posterior de los cornetes de la cavidad nasal. Las enfermedades de la nasofaringe producen habitualmente pocos síntomas hasta que el proceso está bastante avanzado y causa obstrucción nasal (cap. 394), epistaxis (cap. 394), dolor de oído (cap. 394), cefalea (cap. 367) o anomalías de los pares craneales por extensión a la base del cráneo. La *orofaringe* empieza a nivel del paladar blando y se extiende en dirección inferior hasta la punta de la epiglotis. Esta región comprende las amígdalas palatinas, la base de la lengua, las amígdalas linguales, el paladar blando, la úvula y parte de la pared posterior de la faringe. La *hipofaringe*, que se extiende desde la punta de la epiglotis hasta la región superior del esófago (el músculo cricofaríngeo) por abajo, comprende la laringe (epiglotis, cartílagos aritenoideos, glotis o cuerdas vocales verdaderas), los senos piriformes (pliegues faríngeos laterales a la laringe) y la pared faríngea posterior. La punta de la epiglotis puede visualizarla un médico experto con un espejo laríngeo o en ocasiones incluso durante una exploración bucal ordinaria con una linterna y un depresor lingual. La nasofaringe y la hipofaringe se ven mejor con un fibronasofaringoscopio flexible.

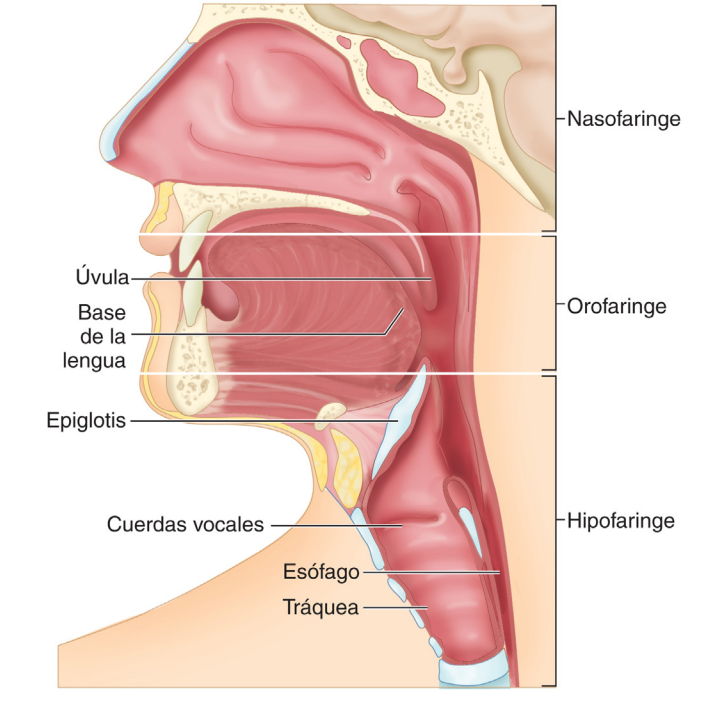

FIGURA 397-1. La faringe (garganta) se divide normalmente en tres regiones anatómicas diferentes (nasofaringe, orofaringe e hipofaringe). (Por cortesía de Thomas A. Tami, MD.)

ENFERMEDADES INFECCIOSAS DE LA VÍA RESPIRATORIA-DIGESTIVA ALTA

Los trastornos infecciosos de la vía respiratoria-digestiva alta se manifiestan por dolor de garganta (faringitis),[2] cambios de voz (laringitis) o ambos.[3] La evaluación clínica debe distinguir entre infecciones bacterianas (habitualmente estreptocócicas [cap. 269]), virales o de otro tipo y causas sistémicas (tabla 397-1). El diagnóstico diferencial clínico del dolor de garganta es fundamental para el médico de atención primaria y para el tratamiento urgente de la vía respiratoria.

FARINGITIS

La infección bacteriana supone aproximadamente el 5-10% de las faringitis en adultos frente al 30-40% en niños. Por desgracia, hasta dos tercios de los adultos con dolor de garganta toman antibióticos.

INFECCIONES ESTREPTOCÓCICAS

Streptococcus pyogenes β-hemolítico del grupo A (cap. 269) es la causa más frecuente de faringitis bacteriana en adultos, aunque supone solo un 10% de todas las faringitis en adultos. La infección se manifiesta por inicio rápido de dolor de garganta, acompañado a menudo de dolor al deglutir, fiebre, escalofríos, malestar general, cefalea, ligera rigidez cervical y anorexia. La hipertrofia de las amígdalas con exudados, mal aliento y adenopatías cervicales dolorosas es un hallazgo característico. Algunos pacientes tienen petequias palatinas o un exantema escarlatiniforme. Son menos frecuentes otros síntomas, como rinorrea, ronquera, tos, conjuntivitis, diarrea y lesiones ulcerosas bucales.

La faringitis por *S. pyogenes* β-hemolítico del grupo A sin tratamiento cura por lo general en 3-7 días. La administración de antibióticos en 24-48 h acorta el dolor 1 día aproximadamente,[A1] mientras que los antibióticos inmediatos o tardíos disminuyen el riesgo de complicaciones supurativas.[A2] Los antibióticos acortan también el período contagioso de 2 semanas a 24 h después de la administración. Para la prevención de la fiebre reumática (cap. 269), el tratamiento antibiótico debe empezar en los 10 días siguientes al inicio de los síntomas. Sin embargo, los antibióticos no alteran el riesgo de glomerulonefritis postestreptocócica aguda (cap. 107).

Para evitar los posibles efectos colaterales posibles y costes de los antibióticos innecesarios, la antibioterapia debe estar basada en la presencia de fiebre, adenopatía cervical anterior dolorosa, tumefacción o exudados amigdalinos, la edad y la ausencia de tos. Debe obtenerse una prueba de antígenos rápida en los pacientes con tres o más (o quizá con dos o más) criterios (tabla 397-2).[4] Si el resultado de la prueba antigénica rápida es negativo, pero la sospecha clínica sigue siendo alta, debe obtenerse una muestra para cultivo faríngeo de confirmación antes de iniciar el tratamiento con antibióticos. Esta estrategia puede reducir significativamente el uso innecesario de antibióticos.[A3]

Las opciones de antibióticos (cap. 269) son penicilina (fenoximetilpenicilina potásica, 250 mg cuatro veces al día o 500 mg dos veces al día durante 10 días), que por lo general se utiliza para tratar la faringitis bacteriana aguda, aunque la cefuroxima acetilo (250 mg dos veces al día durante 10 días) es incluso más eficaz para el tratamiento primario y puede ser eficaz para la infección persistente.[A4] En los pacientes con infecciones recurrentes confirmadas, se recomienda la clindamicina (300 mg vía oral cuatro veces al día durante 10 días) o la combinación amoxicilina-ácido clavulánico (875 mg vía oral dos veces al día o 500 mg tres veces al día durante 10 días). En pacientes alérgicos a la penicilina, otra opción es la azitromicina (500 mg/día durante 3 días). Los datos indican también que una dosis única oral o intramuscular de corticoide al inicio del tratamiento disminuye el dolor de la faringitis grave, sobre todo en la infancia.[A5] En pacientes con episodios recurrentes sintomáticos a pesar de un tratamiento antibiótico apropiado, la amigdalectomía puede disminuir el número de infecciones futuras de la garganta, al menos a corto plazo en comparación con la observación continua.[A6]

Las infecciones por estreptococo β-hemolítico de los grupos B, C y G pueden causar una faringitis aguda con un cuadro clínico parecido al de la faringitis por estreptococo β-hemolítico del grupo A (cap. 269). La glomerulonefritis es una secuela conocida, pero no la fiebre reumática. La penicilina o la clindamicina, en las mismas dosis que para el estreptococo β-hemolítico del grupo A, proporcionan una cobertura apropiada.

FARINGITIS BACTERIANA NO ESTREPTOCÓCICA

Diversas bacterias diferentes de los estreptococos pueden infectar la garganta. Por ejemplo, la faringitis con *Fusobacterium necrophorum* positivo, que clínicamente se parece a la faringitis por estreptococos, ocurre más a menudo que la faringitis por estreptococos β-hemolíticos del grupo A en la población de estudiantes.[5] Las infecciones por *Staphylococcus aureus* (cap. 267), por cepas resistentes a la meticilina (SARM) o sensibles

TABLA 397-1 DIFERENCIACIÓN CLÍNICA DE TRASTORNOS FRECUENTES CON DOLOR DE GARGANTA

HALLAZGO	FARINGITIS VIRAL	AMIGDALITIS BACTERIANA	ABSCESO PERIAMIGDALINO	EPIGLOTITIS
Hipertrofia amigdalina	Habitual	A menudo	Ausente	Ausente
Exudados amigdalinos	Ocasionales (mononucleosis infecciosa)	Habituales	Frecuentes	Ausentes
Asimetría amigdalina	Ausente	Ausente	Habitual	Ausente
Trismo (incapacidad para abrir la mandíbula)	Ausente	Ausente	Habitual	Ausente
Adenopatía cervical	Ocasional	Habitual (dolorosa en la palpación)	Habitual (dolorosa en la palpación)	Ausente
Laringe dolorosa en la palpación	Infrecuente	Ausente	Ausente	Habitual

Tomado de Tami TA. Throat disorders. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine.* 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.

TABLA 397-2 DIRECTRICES DE TRATAMIENTO DE LA FARINGITIS

PUNTUACIÓN DE CENTOR*	PORCENTAJE POSITIVO PARA INFECCIÓN POR *STREPTOCOCCUS*	DIRECTRICES ACP/CDC†
0	7%	No hacer pruebas, no tratar
1	12%	No hacer pruebas, no tratar
2	21%	Tratar si la prueba rápida es positiva
3	38%	Tratar si la prueba rápida es positiva
4	57%	Tratar si la prueba rápida es positiva

*Se calcula como sigue: 1 punto por cada uno de los siguientes ítems: fiebre > 38 °C; ausencia de tos; presencia de adenopatías cervicales anteriores tumefactas y dolorosas al palpar, tumefacción o exudado amigdalino, o edad de 3 a 14 años, y restar 1 punto si edad ≥ 45 años.

†Véase Harris AM, Hicks LA, Qaseem A. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med.* 2016;164:425-434.

ACP, American College of Physicians; CDC, Centers for Disease Control.

a meticilina (SASM) producen habitualmente ronquera crónica. Alrededor del 30% de los pacientes con laringitis bacteriana tendrán infección por SARM.[6] La laringoscopia muestra a menudo eritema y engrosamiento de las cuerdas vocales con edema, residuos blanquecinos y costras que pueden parecerse a la leucoplaquia (fig. 397-2). Normalmente, el trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg dos veces al día durante 2-4 semanas) es eficaz, pero el tratamiento debe estar guiado por el antibiograma.

Las infecciones por *Bordetella pertussis* (cap. 289) son ahora más frecuentes en los adultos debido a la pérdida gradual de protección inmunitaria después de la vacunación. Los adultos presentan típicamente tos, a menudo, aunque no siempre, acompañada de síntomas respiratorios altos inespecíficos, fiebre y leucocitosis. Un título de IgG sérica contra *B. pertussis* > 27 UI/ml tiene alto valor predictivo de infección reciente. La eritromicina (500 mg cuatro veces al día durante 14 días) o la azitromicina (500 mg en dosis única oral el día 1, seguida de 250 mg al día del segundo al quinto día) son tratamientos eficaces.

Neisseria gonorrhoeae (cap. 275) puede causar gingivitis, estomatitis, glositis y faringitis de transmisión sexual, sobre todo en los hombres homosexuales. El tratamiento es el mismo que el de la enfermedad urogenital y debe asociarse un tratamiento para *Chlamydia*. Las opciones son 500 mg de ceftriaxona en dosis única intramuscular y 100 mg de doxiciclina oral dos veces al día durante 7 días. *Treponema pallidum* (cap. 295) puede causar úlceras bucales y orofaríngeas que afectan a los labios, la lengua y las amígdalas. El tratamiento es el mismo que el recomendado para la enfermedad sistémica. *Chlamydia* (cap. 294), que se asocia con frecuencia a neumonía y bronquitis, causa también faringitis y ronquera, a veces como síntomas iniciales. *Mycoplasma pneumoniae* (cap. 293), que supone alrededor del 15-20% de los casos de neumonía extrahospitalaria, causa también dolor de garganta, congestión nasal y rinitis. El tratamiento de las infecciones por clamidias y micoplasmas con tetraciclinas, macrólidos y quinolonas es el mismo que el de la neumonía causada por estos microorganismos (caps. 293 y 294).

Francisella tularensis (cap. 287) es un bacilo gramnegativo que causa la tularemia. La afectación orofaríngea se asocia a fiebre, eritema faríngeo, amigdalitis exudativa y adenopatías dolorosas en la palpación. Un resultado falso positivo en la prueba de anticuerpos heterófilos y la linfocitosis atípica pueden crear confusión con la mononucleosis. Este microorganismo es sensible a macrólidos, fluoroquinolonas y tetraciclinas.

La infección por *Corynebacterium diphteriae* (cap. 272) afecta a superficies mucosas de las vías respiratorias altas, donde forma una seudomembrana blanco-grisácea en parches por la nasofaringe, orofaringe, laringe y tráquea. Alrededor del 75% de los pacientes tienen dolor de garganta. La obstrucción de la vía respiratoria y la disfagia grave son secuelas potencialmente mortales. Se administra antitoxina combinada con penicilina, eritromicina, tetraciclina, clindamicina o rifampicina.

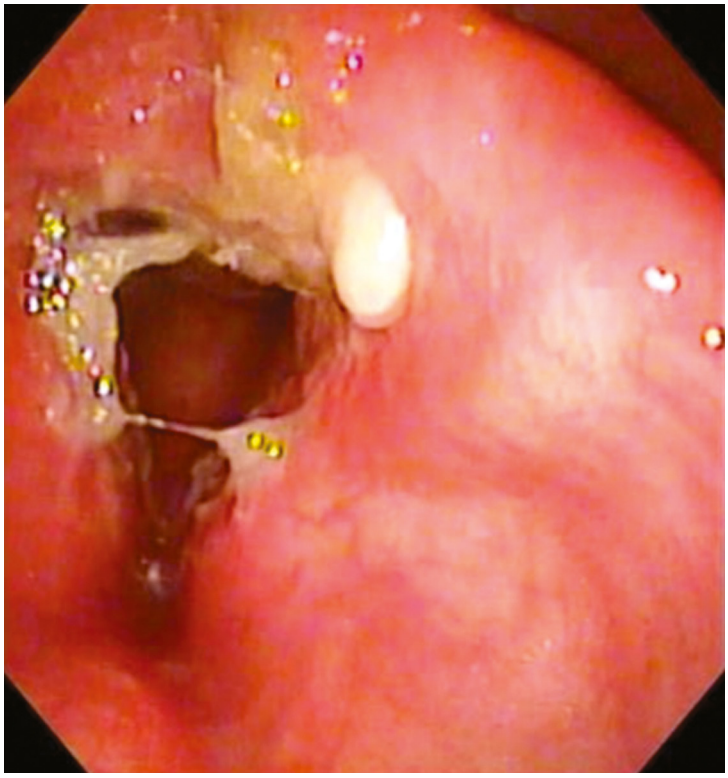

FIGURA 397-2. **Imagen de fibrolaringoscopia en la que se observa una laringitis crónica secundaria a una infección por *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina. El diagnóstico se hizo mediante cultivo y biopsia.**

Arcanobacterium haemolyticum (cap. 272) es un bacilo grampositivo que puede causar neumonía, meningitis, osteomielitis, abscesos cerebrales y abscesos periamigdalinos en personas sanas y en pacientes inmunodeprimidos. La faringitis sin complicaciones puede tratarse con eritromicina (250 mg cuatro veces al día). Las infecciones complicadas precisan tratamiento intravenoso con vancomicina, clindamicina o cefalexina, con o sin gentamicina (v. tabla 266-4).

ABSCESO PERIAMIGDALINO E INFECCIONES DEL ESPACIO PROFUNDO

Solo alrededor del 1% de los pacientes con faringitis bacteriana aguda sufren complicaciones supurativas graves.[7] Los factores predictivos más fiables son la inflamación amigdalina grave y la otalgia intensa, aunque la mayoría de las complicaciones aparecen en pacientes sin estos síntomas. Los abscesos periamigdalinos habitualmente pueden diagnosticarse mediante exploración física (fig. 397-3) y ser tratados en régimen ambulatorio por el otorrinolaringólogo mediante drenaje quirúrgico, drenaje por punción o tratamiento médico. En los pacientes no complicados sin trismo, el tratamiento médico parece igualmente seguro y eficaz.[A7] Los pacientes con tratamiento médico también sufren menos dolor, toman menos opioides y están menos días de baja laboral.[8] Se recomiendan antibióticos orales, como la clindamicina (300-450 mg cuatro veces al día durante 14 días) o la amoxicilina-ácido clavulánico (875 mg dos veces al día durante 10 días). La adición de metronidazol no aporta ventajas a los adultos por lo demás sanos que se tratan con incisión y drenaje, e incluso puede aumentar los efectos secundarios.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 397-3. Absceso periamigdalino izquierdo identificado mediante abombamiento del pilar anterior y del paladar blando con desplazamiento de la línea media. (Por cortesía de Thomas A. Tami, MD.)



FIGURA 397-4. Mononucleosis con amigdalitis exudativa simétrica. (Por cortesía de Thomas A. Tami, MD.)

Por comparación, los pacientes con abscesos cervicales profundos tienen con frecuencia tumefacción en la región externa del cuello, trismo, tortícolis e incluso afectación de la vía respiratoria por diseminación de la infección a los planos fasciales del cuello y el tórax. Estas infecciones precisan evaluación urgente, por lo general mediante tomografía computarizada con contraste. El tratamiento intensivo consiste en la incisión y drenaje, además de antibióticos intravenosos de amplio espectro eficaces contra bacterias aerobias y anaerobias (3 g de ampicilina-sulbactam cada 6 h; 2 g de ceftriaxona intravenosa cada 24 h; 750 mg de levofloxacino por vía intravenosa cada 24 h más 500 mg de metronidazol cada 6 h, o 600 mg de clindamicina intravenosa cada 8 h).

Las infecciones graves de la faringe pueden causar una tromboflebitis séptica de la vena yugular interna (síndrome de Lemierre), una complicación infrecuente, pero grave. Los pacientes presentan por lo general fiebre persistente, dificultad para deglutir, dolor cervical y una masa cervical por un absceso periamigdalino, retrofaríngeo o parafaríngeo subyacente. La mejor prueba para hacer el diagnóstico es la tomografía computarizada cervical con contraste. Este trastorno potencialmente mortal se asocia casi siempre a una infección anaerobia, en especial por *F. necrophorum* o *A. haemolyticum* (cap. 273). La infección puede extenderse a los vasos intratorácicos, y los pacientes pueden sufrir bacteriemia y émbolos pulmonares sépticos. El tratamiento debe proporcionar cobertura anaerobia (cobertura empírica con piperacilina-tazobactam, 3,375 g i.v. cada 6 h, un carbapenémico como el imipenem, 500 mg i.v. cada 6 h, meropenem, 1 g i.v. cada 8 h, ertapenem, 1 g i.v. cada 24 h, o ceftriaxona, 2 g i.v. cada 24 h, más metronidazol, 500 mg i.v. de cada 8 h). La anticoagulación con heparina es controvertida y por lo general se reserva para los émbolos sépticos persistentes. La intervención quirúrgica consiste en el drenaje del absceso. La ligadura o la escisión de la vena yugular pueden estar indicadas para los émbolos sépticos persistentes que no responden al tratamiento farmacológico. Las tasas de mortalidad pueden llegar al 5%.

INFECCIONES VIRALES

Antes de la pandemia del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) (cap. 336), el resfriado común (cap. 329) originaba el 30-60% de los casos de faringitis, en el que los rinovirus (cap. 329) eran responsables de la mayoría de las infecciones, seguidos por los coronavirus (cap. 334) y los virus paragripales (cap. 331) (v. tabla 397-2). Los adultos de EE. UU. tenían una media de 2,5 episodios anuales de infecciones respiratorias altas por virus distintos del de la gripe y de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), cada uno con una duración media de los síntomas de 7,4 días. Estos 500 millones de episodios tienen históricamente un coste estimado en 40.000 millones de dólares al año, en parte debido a los síntomas sistémicos asociados como fiebre, tos y también por las reagudizaciones asociadas de alergias, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Con la COVID-19, la incidencia de esencialmente cualquier otra infección faríngea viral disminuyó acusadamente debido al uso de mascarillas y a la distancia social, aunque no cabe duda de que sus índices aumentarán hasta recuperar los valores históricos cuando se levanten las restricciones.

La mononucleosis es la infección viral que puede confundirse más fácilmente con una infección bacteriana. La mononucleosis está causada por el virus de Epstein-Barr (cap. 348), que tiene una prevalencia serológica del 67% en los niños y adolescentes de EE. UU. entre 6 y 19 años. Después de un período de incubación de 3-7 semanas, los pacientes presentan malestar, fiebre y escalofríos seguidos de dolor de garganta, fiebre y anorexia.[9] Algunos pacientes tienen dolor abdominal asociado por esplenomegalia o hepatomegalia, cefalea, rigidez de nuca y exantema. En la exploración física, los pacientes tienen una faringitis eritematosa con hipertrofia amigdalina exudativa (fig. 397-4), amígdalas linguales prominentes y vegetaciones (anillo de Waldeyer). Puede haber úlceras aftosas y petequias, sobre todo en la unión entre el paladar blando y el paladar duro. Es habitual la adenopatía cervical voluminosa y el 50% de los pacientes tienen esplenomegalia. La hiperplasia linfoide puede causar cierto grado de obstrucción de la vía respiratoria alta en un 5% de los pacientes.

El hemograma muestra linfocitosis, habitualmente con más del 10% de linfocitos atípicos. La prueba de anticuerpos heterófilos suele ser positiva, y el diagnóstico se confirma mediante pruebas serológicas específicas para el virus de Epstein-Barr. Los antibióticos β-lactámicos, que pueden prescribirse por error, provocan un exantema maculopapuloso en el 95% de los pacientes. La obstrucción laríngea puede precisar ingreso hospitalario y corticoides intravenosos (p. ej., 8 mg de dexametasona por vía intravenosa tres veces al día).

La infección por virus de la gripe puede causar una faringitis exudativa, pero los síntomas predominantes son traqueobronquiales, acompañados a menudo de fiebre, cefalea, rinorrea, tos y mialgias, sin linfoadenopatía. Los adenovirus (cap. 333) pueden causar faringitis asociada a fiebre, tos seca, congestión nasal, mialgias, cefalea, náusea, vómito y diarrea, sobre todo en los brotes epidémicos, como entre los reclutas o en los pacientes inmunodeprimidos.

La infección primaria por virus del herpes simple (cap. 345) se caracteriza por faringitis con o sin estomatitis gingival. Los síntomas son dolor de garganta, fiebre y malestar general. Los signos físicos son eritema e hipertrofia amigdalina con exudados, a menudo con ganglios cervicales aumentados de tamaño y dolorosos en la palpación. Puede ser difícil distinguirla clínicamente de una faringitis por estreptococo β-hemolítico del grupo A, a menos que el paciente tenga lesiones herpéticas en la cavidad bucal o en la orofaringe.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (cap. 353) puede producir un síndrome retroviral agudo que imita una mononucleosis infecciosa y desaparece en 1-2 semanas. Hay que sospechar este diagnóstico en los pacientes febriles con factores de riesgo conocidos. Una vez establecida la infección, las úlceras infecciosas bucales y orofaríngeas pueden estar causadas por virus del herpes simple, citomegalovirus, sífilis, criptococos, *Histoplasma* o micobacterias. También puede haber aftas no infecciosas, grandes y dolorosas que afecten a la fosa amigdalina, el suelo de la boca, la hipofaringe y la epiglotis (cap. 393). En adultos con dolor de garganta que no requiere antibioterapia, una única dosis oral de 10 mg de dexametasona no mejora los síntomas a las 24 h, pero sí ligeramente a las 48 h.[A8]

INFECCIONES FÚNGICAS

Con diferencia, la infección fúngica más frecuente de la orofaringe y de la laringe es la candidiasis. *Candida* (cap. 310) es un microorganismo comensal normal de la cavidad bucal y la orofaringe, pero puede producir una infección oportunista en pacientes inmunodeprimidos, pacientes con radioterapia previa en cabeza y cuello, pacientes con xerostomía o diabetes y pacientes inmunocompetentes tratados con antibióticos o con corticoides inhalados o sistémicos. La infección por *Candida* produce dolor de garganta, quemazón en la boca y la lengua, disgeusia, disfagia y ronquera. Las seudomembranas blancas características de la candidiasis (fig. 397-5) pueden afectar a la cavidad bucal, la orofaringe, la hipofaringe, la laringe y el esófago. El tratamiento consiste en higiene bucal, probióticos y antifúngicos tópicos (cap. 310). El fluconazol (200 mg por vía oral durante el primer día seguido por 100 o 200 mg una vez al día durante 14-21 días) está indicado para la afectación laríngea y esofágica, y en las recidivas. En los pacientes que no responden al fluconazol, la causa puede ser *Candida albicans* y otras especies



FIGURA 397-5. **Imagen de fibrolaringoscopia en la que se observa el eritema característico con seudomembrana blanca secundario a infección por *Candida*.**

de *Candida* resistentes, y hay que tratar con itraconazol (200 mg por vía oral una vez al día durante 14-21 días).[10]

Otras infecciones fúngicas pueden afectar a la orofaringe y la laringe de manera aislada o en el contexto de una enfermedad generalizada. La *blastomicosis* (cap. 308) afecta a la laringe en menos del 5% de los casos, en los que produce una hiperplasia seudoepiteliomatosa y un cuadro clínico parecido al carcinoma epidermoide. La *histoplasmosis* (cap. 308), endémica de los valles de los ríos Ohio y Misisipi, puede afectar a la cavidad bucal, la orofaringe y la laringe en los pacientes inmunodeprimidos. La *criptococosis* (cap. 309) puede afectar a la laringe y es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos, que pueden presentar hiperplasia seudoepiteliomatosa.

La *paracoccidioidomicosis* (cap. 308) es la causa principal de laringitis fúngica en Sudamérica, sobre todo entre los agricultores. Causa una hiperplasia seudoepiteliomatosa que puede confundirse al principio con un carcinoma epidermoide. La *coccidioidomicosis* (cap. 308), endémica en el suroeste de EE. UU., puede afectar a la laringe y producir ronquera y dolor de garganta o progresar hasta obstruir la vía respiratoria. El tratamiento de todas estas infecciones fúngicas es parecido al recomendado para la enfermedad diseminada (cap. 307) que acompaña habitualmente a la afectación faríngea y laríngea.

INFECCIONES POR MICOBACTERIAS

El riesgo de que la tuberculosis (cap. 299) afecte a la orofaringe y la laringe es bajo, y tan solo alrededor del 1-1,5% de los pacientes tuberculosos sufren infección de las amígdalas o de la laringe. La afectación amigdalina, que es más frecuente en presencia de infección generalizada, se manifiesta como dolor de garganta con amigdalitis exudativa y adenopatía cervical. Otras enfermedades que pueden producir un cuadro clínico parecido son linfomas (cap. 171), carcinomas epidermoides (cap. 176) y sarcoidosis (cap. 83). La tuberculosis en la laringe suele afectar a las cuerdas vocales y la región supraglótica (cuerdas vocales falsas). Produce ronquera y odinofagia, y sus lesiones imitan un carcinoma epidermoide. Aproximadamente el 50% de los pacientes tienen una infección diseminada activa; alrededor de un tercio, una enfermedad inactiva, y el 15% restante, una enfermedad laríngea primaria.

Por el contrario, la infección por *Mycobacterium leprae* (cap. 301) produce una enfermedad laríngea en un tercio de los pacientes con enfermedad sistémica. El cuadro clínico es indistinguible de la tuberculosis laríngea. Las micobacterias atípicas no suelen afectar a la laringe, y la infección se manifiesta con más frecuencia como adenopatía cervical.

AMIGDALITIS CRÓNICA

Los pacientes pueden presentar criptas amigdalinas que acumulan residuos, como alimentos o mucosa desprendida, que crean un ambiente ideal para el crecimiento de bacterias, especialmente anaerobias. Estos pacientes muestran con frecuencia fragmentos blanquecinos o amarillos de residuos semisólidos sobre o procedentes de las amígdalas. Estas amigdalitis producen a menudo un sabor y un olor fétido, y pueden causar halitosis. Algunos pacientes tienen dolor de garganta crónico por la infección persistente. El tratamiento consiste en gárgaras frecuentes con una solución oral de peróxido de hidrógeno y expresión manual ocasional de estos residuos amigdalinos. Puede ser eficaz un tratamiento prolongado con amoxicilina (500 mg tres veces al día durante 21 días) o clindamicina (300 mg vía oral tres veces al día durante 21 días). Sin embargo, la presencia de *Actinomyces,* un microorganismo comensal de la cavidad bucal y la orofaringe, indica una infección crónica que precisa amigdalectomía, porque es poco probable que el tratamiento antibiótico prolongado sea eficaz. Los episodios frecuentes de amigdalitis aguda, sobre todo si van acompañados de un absceso periamigdalino, también pueden ser una indicación de cirugía. La adenoamigdalectomía reduce el número de episodios de dolor de garganta en niños durante el primer año tras la cirugía, pero su valor no está tan claro en adultos. Muchos adultos mejoran espontáneamente, por lo que debe sopesarse el posible beneficio de la cirugía frente a sus riesgos,[11] como hemorragia y dolor, este último más frecuente en adultos.

EPIGLOTITIS

La epiglotitis (supraglotitis) es un problema infrecuente en los adultos y cuya frecuencia ha disminuido en la infancia gracias a la vacunación generalizada contra *Haemophilus influenzae* (caps. 15 y 277). En los adultos, la causa más frecuente en la actualidad es *Streptococcus pneumoniae* (cap. 268), que da lugar a dolor de garganta intenso, odinofagia, fiebre y voz gangosa. La obstrucción de la vía respiratoria es menos frecuente que en la infancia, pero hay que tener en cuenta esta posibilidad.[12] La palpación o el movimiento de la laringe provocan bastante dolor. En la fibrolaringoscopia flexible transnasal, la laringe presenta habitualmente tumefacción, eritema y, en ocasiones, exudados en la epiglotis y en otras estructuras supraglóticas. Los pacientes con un diagnóstico de epiglotitis confirmado precisan antibióticos intravenosos (p. ej., 2 g de cefotaxima cada 6 h o 1-2 g/día de ceftriaxona por vía intravenosa) y deben ingresar en una unidad de cuidados intensivos hasta que mejoren los síntomas por el riesgo de una obstrucción rápidamente progresiva de la vía respiratoria.

FARINGITIS NO INFECCIOSA

REFLUJO LARINGOFARÍNGEO

Los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (cap. 124) pueden presentar reflujo laringofaríngeo con ronquera intermitente, tos nocturna o crónica, goteo retronasal, sensación de «nudo», hiperreactividad bronquial, halitosis y sabor salado o ácido en la parte posterior de la boca y en la garganta. Los hallazgos de laringoscopia, aunque inespecíficos, pueden ser laringitis posterior, con tumefacción y eritema de los cartílagos aritenoideos, engrosamiento de las cuerdas vocales, edema interaritenoideo y engrosamiento de la mucosa. En los casos graves, el espasmo o el engrosamiento del músculo cricofaríngeo, también denominado esfínter esofágico superior (cap. 124), puede causar disfagia como consecuencia de un vaciado faríngeo deficiente o incluso vertido de secreciones en la laringe con aspiración.

El tratamiento debe consistir en cambio alimentario, modificación de conducta, elevación del cabecero de la cama durante la noche y una prueba de tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones durante 3 meses (cap. 124).[13] El tratamiento provisional sin laringoscopia previa es razonable en los pacientes con síntomas típicos, pero los pacientes que no responden en 3 meses o los pacientes con signos de alarma (p. ej., dolor de oído, trismo u odinofagia) precisan laringoscopia para descartar causas más graves de ronquera. En los pacientes con síntomas persistentes y pH-metría esofágica positiva o con signos de esofagitis de Barrett, puede ser muy aconsejable una técnica quirúrgica antirreflujo (cap. 124).

ENFERMEDADES SISTÉMICAS DE LA GARGANTA Y LARINGITIS

Alrededor del 80% de los pacientes con *pénfigo* (cap. 406) tienen síntomas que afectan a la cavidad nasal, la cavidad bucal y la orofaringe, y en la mitad de ellos habrá afectación laríngea. Son características las úlceras planas con material fibrinoso y eritema circundante. Las lesiones vesiculosas son menos probables porque la capa epitelial se desprende al deglutir. La afectación laríngea puede causar estenosis con obstrucción de la vía respiratoria por fibrosis. Un 35% de los pacientes con *penfigoide* (cap. 406) tienen afectación de la vía respiratoria-digestiva alta y el 50% de estos pacientes sufren afectación laríngea. El tratamiento en ambos trastornos consiste en dosis altas de corticoides (75-100 mg/día de prednisona hasta la remisión) durante la fase de crisis, que se bajan progresivamente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento. En la fase de mantenimiento pueden ser necesarios otros fármacos inmunodepresores, como azatioprina, ciclofosfamida o ciclosporina (cap. 28). Se recomiendan las inyecciones de acetónido de triamcinolona alrededor o dentro de las lesiones nuevas durante la fase de mantenimiento.

La granulomatosis con polivasculitis (cap. 249) afecta a la laringe en el 20% de los pacientes, con predilección por la región subglótica (e-fig. 397-1). Los síntomas iniciales pueden ser ronquera, tos, disnea, sibilancia y estridor. Las curvas de flujo-volumen son útiles y demuestran un aplanamiento tanto de las curvas inspiratorias como espiratorias característico de una obstrucción extratorácica. Los pacientes con obstrucción de la vía respiratoria precisan una intervención quirúrgica. La enfermedad activa con tejido de granulación que afecte a la vía respiratoria se trata mediante dilatación endoscópica e inyección de corticoides. La inmunosupresión sistémica no es eficaz para tratar la afectación laríngea, por lo que puede ser necesaria una resección abierta si la enfermedad se hace crónica con depósito de tejido fibroso.

La *policondritis recidivante* afecta al cartílago del oído, la nariz y la vía respiratoria alta, así como al de las articulaciones y al cartílago costal. Alrededor del 50% de los pacientes presentan disnea, tos, ronquera, estridor o sibilancia por destrucción del cartílago y la consiguiente pérdida de soporte estructural de la vía respiratoria (e-fig. 397-2). La obstrucción de la vía respiratoria puede hacer necesaria la colocación de una endoprótesis o una traqueostomía.

Alrededor del 25-30% de los pacientes con artritis reumatoide (cap. 243) tienen ronquera, síntomas de nudo y dificultad para deglutir. La ronquera puede estar causada

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

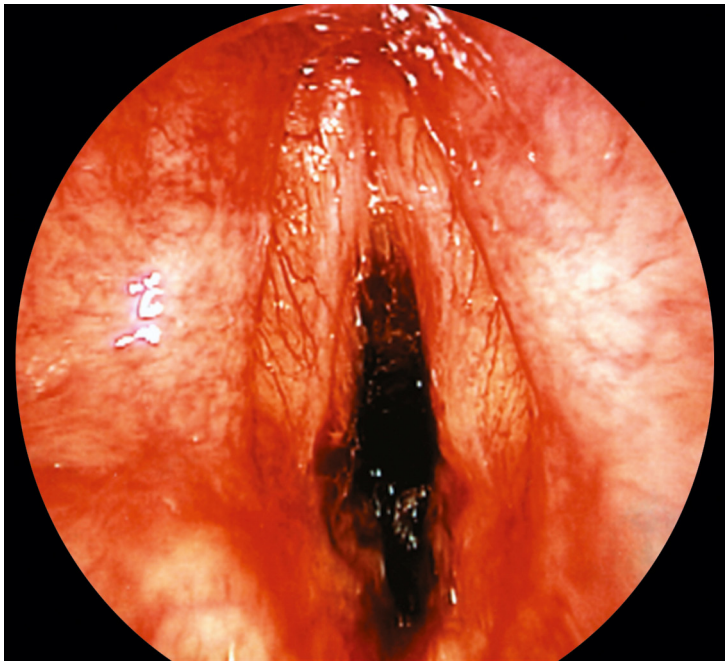

E-FIGURA 397-1. **Exploración con endoscopio de fibra óptica de un paciente con granulomatosis con vasculitis que demuestra afectación laríngea a nivel de las cuerdas vocales y la subglotis.**

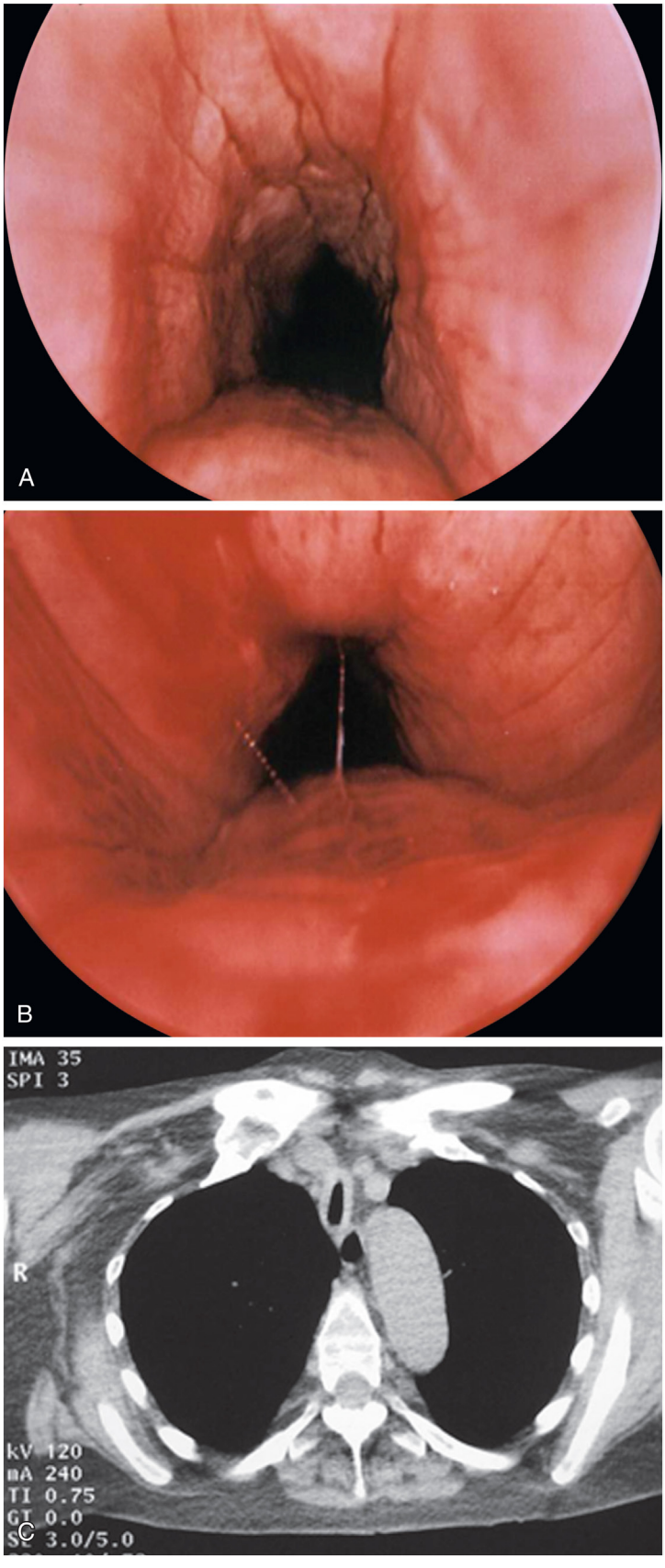

E-FIGURA 397-2. **Traqueoscopia de un paciente con policondritis recidivante y afectación traqueal. A.** En la inspiración, la presión intratorácica negativa mantiene la vía aérea abierta. **B.** Durante la espiración, la presión intratorácica positiva colapsa la vía aérea por la ausencia de soporte del anillo traqueal. **C.** Imagen de tomografía computarizada que demuestra engrosamiento de la pared traqueal.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

por inflamación aguda o por formación nodular crónica. La afectación bilateral de la articulación aritenoidea puede alterar la movilidad de la cuerda vocal y causar obstrucción de la vía respiratoria con estridor. Puede ser necesaria una intervención quirúrgica para abrir la vía respiratoria. No se ha determinado la utilidad de los corticoides (sistémicos o inyectables) en la estenosis de la vía respiratoria en la artritis reumatoide.

Alrededor del 1-5% de todos los pacientes con *sarcoidosis* (cap. 83) presentan afectación laríngea, que suele manifestarse por ronquera. Sin embargo, al avanzar la enfermedad, puede dar lugar a una estenosis cónica por engrosamiento de los tejidos blandos (e-fig. 397-3). La parálisis laríngea puede estar causada por efecto de masa o por adenopatías que compriman el trayecto periférico del nervio vago o el nervio laríngeo recurrente. La afectación de las cuerdas vocales responde a la inyección de corticoides en la lesión, pero en los pacientes con síntomas de la vía respiratoria se recomienda la escisión endoscópica con láser.

La sustancia *amiloide* (cap. 174) puede depositarse en cualquier parte de las vías aerodigestivas superiores. En los pacientes con amiloidosis localizada por cadenas ligeras de inmunoglobulinas, el sitio más frecuente es la laringe (alrededor del 14% de los casos). La ronquera y la tos son los síntomas más frecuentes en los pacientes con afectación de la laringe (e-fig. 397-4), pero las lesiones faríngeas pueden causar dolor. Es poco frecuente la obstrucción de la vía respiratoria. La resección quirúrgica incompleta con o sin radioterapia de haz externo puede mejorar los síntomas e incluso curar las lesiones. Por desgracia, los casos publicados son anecdóticos, y no existen series grandes que apoyen alguna opción terapéutica.

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS QUE AFECTAN A LA GARGANTA

Los trastornos neurológicos de la orofaringe, la hipofaringe y la laringe pueden estar causados por enfermedades focales o ser una manifestación local de una enfermedad neurológica generalizada. Las manifestaciones en la cabeza y el cuello de los trastornos neurológicos y neuromusculares se clasifican como hiperfuncionales e hipofuncionales. Los trastornos hiperfuncionales son la disfonía por tensión muscular, la distonía (cap. 379), el temblor esencial (cap. 379), la mioclonía y la tartamudez. Los trastornos neurológicos hipofuncionales son la enfermedad de Parkinson (cap. 378), la esclerosis múltiple (cap. 380), las enfermedades neuromusculares (caps. 387 y 390), el síndrome pospoliomielitis (cap. 349), las miopatías (cap. 389), los trastornos bulbares y la parálisis laríngea. Es fundamental identificar y clasificar los signos físicos y los síntomas asociados debido a la amplia variedad de trastornos con manifestaciones en la cabeza y el cuello. Por ejemplo, un paciente que nota alteración del tono de voz puede tener una voz normal y en realidad presenta disartria grave e hipernasalidad secundarias a una esclerosis lateral amiotrófica. La localización de la lesión asociada al trastorno neurológico produce los signos físicos característicos y facilita el diagnóstico correcto (tabla 397-3).

TABLA 397-3 CORRELACIÓN ENTRE LA LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN Y LOS SIGNOS FÍSICOS EN TRASTORNOS NEUROLÓGICOS QUE AFECTAN A LA GARGANTA

LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN	SIGNOS
Corteza cerebral	Afasia Afonía Disartria Disfonía Estridor
Sistema extrapiramidal	Voz forzada con cambios de tono Temblor Hipofonía/taquilalia Movimientos espasmódicos Distonía focal, regional o generalizada
Cerebelo	Ataxia Dismetría Temblor Descoordinación
Tronco encefálico	Parálisis flácida Déficit sensitivo profundo asociado
Periférica	Paresia o parálisis focal La afectación de otro par craneal ± el paladar determina la localización

Modificado de Blitzer A, Alexander RE, Grant NN. Neurologic disorders of the larynx. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, et al., eds. *Cummings: Otolaryngology–Head and Neck Surgery.* 6th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2015.

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS HIPERFUNCIONALES

En la *distonía* (cap. 379), la disfonía espasmódica fluctúa de un momento a otro y según los días. Los espasmos aductores de las cuerdas vocales producen una voz estrangulada y forzada con cambios de tono. Los espasmos abductores producen hipofonía con palabras entrecortadas. Los sonidos distintos del habla (risa) y la voz cantada pueden ser normales. Este trastorno responde bien a las inyecciones de toxina botulínica.

La *disfonía por tensión muscular,* que puede ser difícil de distinguir de la distonía, puede ser secundaria a debilidad subyacente (paresia, envejecimiento) con hiperfunción compensadora. El habla es áspera y forzada, con posibles cambios de tono, y no fluctúa de momento a momento. Por lo general responde a la logoterapia.

Un 30% de los pacientes con *temblor esencial* (cap. 379) tienen temblor vocal, que puede estar asociado a distonía espástica. Los pacientes tienen una calidad vocal quebrada, trémula, con o sin temblor de la cabeza o las manos. La toxina botulínica puede ser ineficaz debido a la afectación de los músculos faríngeos y laríngeos.

La *mioclonía* (cap. 379) causa una contracción rítmica del paladar, la faringe o la laringe una o dos veces por segundo. Los pacientes pueden tener un chasquido audible procedente de la trompa de Eustaquio o de la laringe. Puede afectarse la voz. El paladar y las cuerdas vocales pueden tratarse con toxina botulínica.

La *parálisis seudobulbar* (caps. 373 y 387) causa espasticidad e hiperreflexia de los músculos bulbares (faringe, paladar, labios, lengua y laringe). Los pacientes tienen disartria, hipernasalidad y una voz forzada, estridente y áspera, que es más espástica que espasmódica.

Trastornos neurológicos hipofuncionales

La enfermedad de Parkinson altera el habla y la deglución en más del 80% de los pacientes. Los pacientes tienen disartria, prosodia alterada, hipofonía, taquilalia, tono monótono y ausencia de temblor vocal.

La exploración laríngea muestra arqueamiento bilateral de la cuerda vocal con cierre glótico incompleto. En la enfermedad avanzada, la cuerda vocal pierde movilidad. Al avanzar la disfunción de la deglución se acumulan secreciones. Los pacientes se benefician de una intervención temprana por logopedas para tratar los síntomas de la voz y de la deglución. En la *parálisis supranuclear progresiva,* los síntomas bulbares avanzan con más rapidez, con notable dificultad para hablar y deglutir (cap. 378). En la *atrofia sistémica múltiple* (cap. 378), la obstrucción progresiva de la vía respiratoria por alteración bilateral de la movilidad de las cuerdas vocales puede hacer necesaria una traqueostomía. En la *miastenia grave* (cap. 390), el lenguaje hipernasal, la debilidad palatina y la hipofonía pueden estar acompañados de dificultades para deglutir y respirar. Algunos pacientes con *esclerosis lateral amiotrófica* (cap. 387) se presentan con síntomas bulbares por debilidad bucolabiolingual que produce disfunción para hablar y deglutir, antes de haber establecido el diagnóstico. En la *esclerosis múltiple* (cap. 380) son frecuentes la disfonía y la disartria.

NUDO EN LA GARGANTA

La sensación de un nudo en la garganta, denominado *globo faríngeo,*[14] precisa una anamnesis y una exploración física inmediatas por un otorrinolaringólogo para descartar una causa grave. Si no se observa una lesión anatómica subyacente, las causas posibles son reflujo gastroesofágico y espasmo del cricofaríngeo. Puede ser útil la psicoterapia cognitivo-conductual.

RONQUERA

La ronquera, también denominada disfonía, se caracteriza por alteración del timbre, el tono o la potencia de la voz, o bien por esfuerzo para hablar. Son factores relevantes en la anamnesis el tabaquismo, la profesión e intervenciones recientes en el cuello o con posible lesión del nervio laríngeo recurrente. El tratamiento sintomático puede ser apropiado en los pacientes con datos indicativos de un proceso infeccioso bacteriano reciente o de reflujo gastroesofágico sin síntomas, como dolor de oído, disfagia u odinofagia, ni signos, como adenopatía o lesiones bucales que hagan sospechar un tumor. Además, no hay pruebas que apoyen el uso de antibióticos o corticoides orales en los pacientes con ronquera a menos que estén indicados por una causa concreta. Ante una ronquera que no desaparece en menos de 4 semanas, o si la anamnesis o la exploración física sugieren una causa grave, hay que derivar al paciente sin tardanza al otorrinolaringólogo para una laringoscopia.

El síntoma de ronquera señala siempre a la laringe como estructura afectada. Son más frecuentes las lesiones benignas, como los nódulos en las cuerdas vocales (nódulos del gritón), los quistes en las cuerdas vocales, los granulomas en las cuerdas vocales (habitualmente por traumatismo al intubar o hiperfunción laríngea) y los papilomas en las cuerdas vocales. Hay que sospechar una neoplasia maligna (cap. 176), sobre todo en los pacientes muy fumadores.[15]

El carcinoma epidermoide es el tumor maligno más frecuente en la hipofaringe y en la laringe, y normalmente está asociado al consumo de tabaco y de alcohol. Sin embargo, está aumentando la incidencia de carcinoma epidermoide orofaríngeo relacionado con el virus del papiloma humano, y debe tenerse en cuenta también en las personas que no fuman. El carcinoma epidermoide (cap. 176) puede aparecer casi en cualquier superficie mucosa de la cabeza y el cuello. Los síntomas pueden variar desde un dolor de garganta leve hasta ronquera, disfagia grave y odinofagia. El dolor suele estar referido a la mandíbula o al oído. En la enfermedad avanzada es frecuente también una adenopatía cervical asociada. El éxito del tratamiento depende del diagnóstico precoz mediante una exploración exhaustiva de toda la vía respiratoria-digestiva alta, una biopsia con

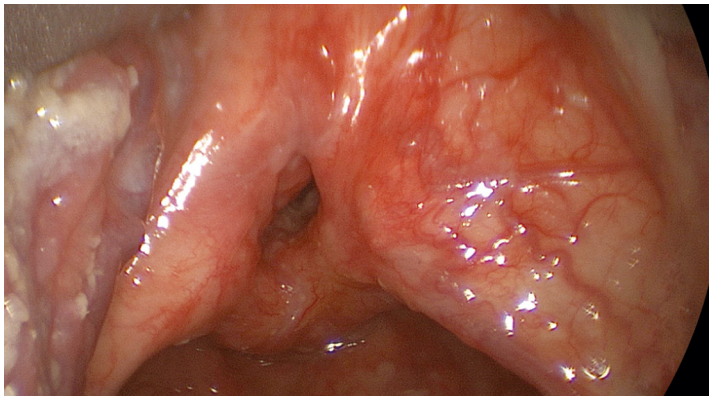

E-FIGURA 397-3. Estenosis supraglótica secundaria a sarcoidosis que muestra destrucción granulomatosa de la epiglotis y los pliegues aritenoepiglóticos.

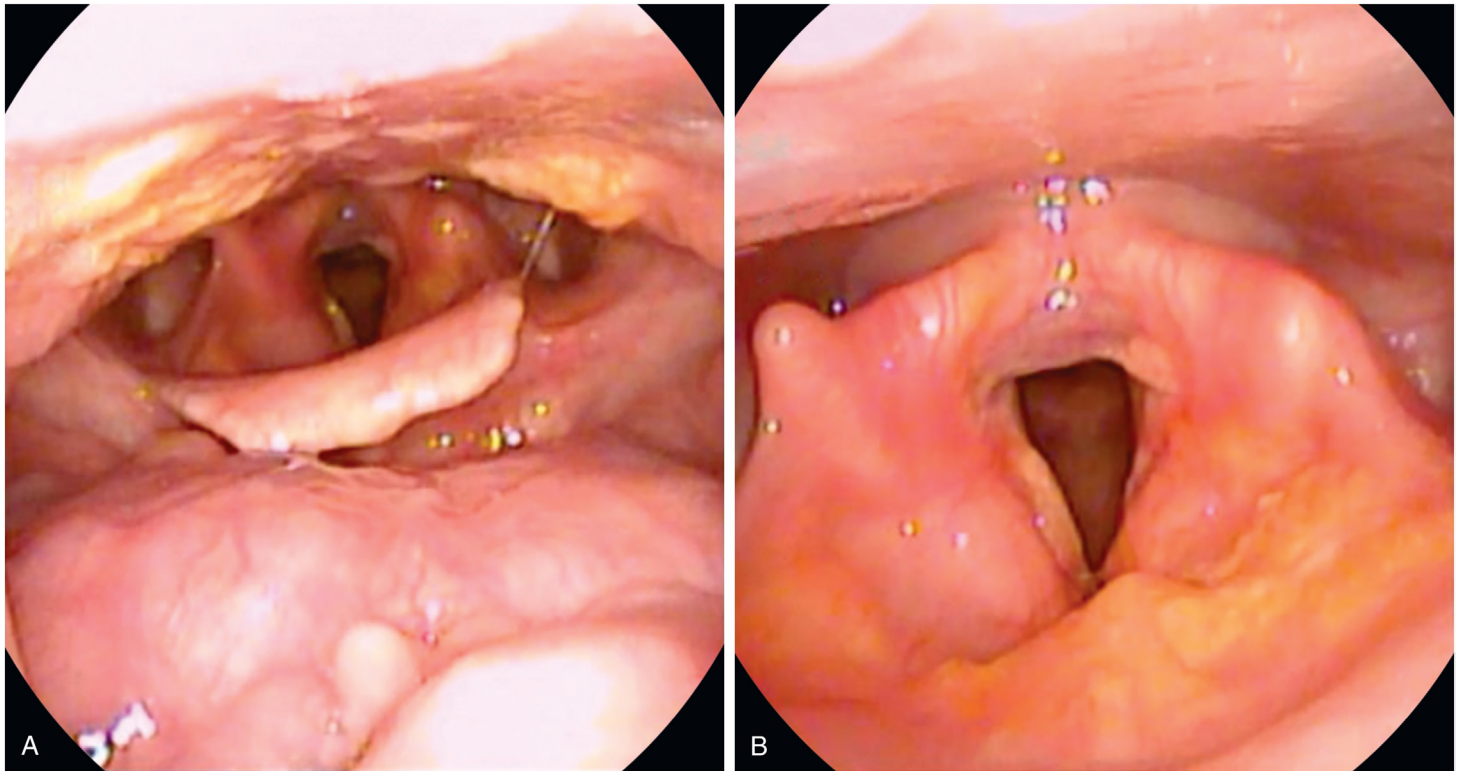

E-FIGURA 397-4. Depósito de amiloide en la hipofaringe (A), así como en la supraglotis y la glotis (B).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

análisis histopatológico y un tratamiento intensivo basado en el estadio clínico y en la localización de la lesión.

PARÁLISIS LARÍNGEA

La parálisis laríngea se manifiesta con frecuencia como una parálisis unilateral secundaria a un tumor mediastínico, una lesión quirúrgica durante una intervención de tiroides, carótida o columna cervical anterior, un traumatismo penetrante o contuso, un aneurisma aórtico, una enfermedad neurológica progresiva, o causas virales o idiopáticas. La gravedad puede determinarse mediante criterios subjetivos basados en los síntomas del paciente, como disnea, aspiración e intolerancia al esfuerzo.

Las causas benignas de parálisis unilateral de la cuerda vocal son traumatismos no penetrantes, intubación endotraqueal, parálisis idiopática de la cuerda vocal y parálisis asociada a virus (síndrome de Ramsay Hunt). En este contexto, la gravedad de la aspiración, la disfonía y los hallazgos electromiográficos pueden utilizarse para determinar la elección y el momento de la intervención. La medialización transitoria con inyección de colágeno está justificada en los pacientes con parálisis unilateral y buen pronóstico. Los pacientes con mal pronóstico de recuperación son los que tienen sección completa del nervio durante la resección quirúrgica de un tumor, invasión de los pares craneales por un tumor, parálisis asociada a aneurisma torácico o parálisis por un trastorno neurológico progresivo. En los pacientes con pocas posibilidades de recuperación, está justificada la medialización permanente de la cuerda vocal paralizada.

La alteración bilateral de la movilidad de las cuerdas vocales, que es menos frecuente, tiene las mismas causas. El tratamiento va dirigido con más frecuencia a mejorar la vía respiratoria, porque el síntoma predominante es la obstrucción de esta.

Estenosis laríngea y subglótica

Las lesiones en las vías respiratorias pueden producir tanto estenosis glótica como subglótica. Las causas más frecuentes de estenosis glótica son las lesiones yatrógenas en ambos nervios laríngeos recurrentes y las provocadas por la intubación, que se traducen en un deterioro bilateral del movimiento laríngeo. A su vez, entre las causas más habituales de estenosis subglótica se incluyen la intubación prolongada y la traqueostomía. Una traqueostomía temprana puede reducir el traumatismo laríngeo y la incidencia de estenosis de la laringe y la subglotis.[16] Con el compromiso respiratorio agudo asociado a la COVID-19 (cap. 336), el abordaje inicial de retrasar la traqueostomía[17] se asoció con lesiones y obstrucción en las vías respiratorias,[18] lo que confirmaba las consecuencias adversas de dicho retraso, especialmente en pacientes que reciben ventilación mecánica en posición de decúbito prono.[19] Sin embargo, los cambios en la voz, muy a menudo provocados por parálisis unilateral de las cuerdas vocales, y los problemas en la deglución no se redujeron con la traqueostomía temprana. No obstante, por suerte, la mayoría de los pacientes experimentaron una mejoría en el habla y en la deglución durante la primera semana, sobre todo con ayuda del tratamiento adecuado en estas dos áreas.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for treatment of sore throat in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;12:CD000023.

A2. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, et al. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD004417.

A3. Cohen JF, Pauchard JY, Hjelm N, et al. Efficacy and safety of rapid tests to guide antibiotic prescriptions for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;6:CD012431.

A4. van Driel ML, De Sutter AI, Thorning S, et al. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3:CD004406.

A5. de Cassan S, Thompson MJ, Perera R, et al. Corticosteroids as standalone or add-on treatment for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5:CD008268.

A6. Morad A, Sathe NA, Francis DO, et al. Tonsillectomy versus watchful waiting for recurrent throat infection: a systematic review. *Pediatrics*. 2017;139:1-11.

A7. Forner D, Curry DE, Hancock K, et al. Medical intervention alone vs surgical drainage for treatment of peritonsillar abscess: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163:915-22.

A8. Hayward GN, Hay AD, Moore MV, et al. Effect of oral dexamethasone without immediate antibiotics vs placebo on acute sore throat in adults: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:1535-43.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Eskander A, de Almeida JR, Irish JC. Acute upper airway obstruction. *N Engl J Med*. 2019;381:1940-9.
2. Sykes EA, Wu V, Beyea MM, et al. Pharyngitis: approach to diagnosis and treatment. *Can Fam Physician*. 2020;66:251-7.
3. Klein MR. Infections of the oropharynx. *Emerg Med Clin North Am*. 2019;37:69-80.
4. Dubois C, Smeesters PR, Refes Y, et al. Diagnostic accuracy of rapid nucleic acid tests for group A streptococcal pharyngitis: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:1736-45.
5. Rich SN, Prosperi M, Klann EM, et al. Evaluating the diagnostic paradigm for group a and non-group a streptococcal pharyngitis in the college student population. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8:ofab482.
6. Carpenter PS, Kendall KA. MRSA chronic bacterial laryngitis: a growing problem. *Laryngoscope*. 2018;128:921-5.
7. Esposito S, De Guido C, Pappalardo M, et al. Retropharyngeal, parapharyngeal and peritonsillar abscesses. *Children (Basel)*. 2022;9:618.
8. Battaglia A, Burchette R, Hussman J, et al. Comparison of medical therapy alone to medical therapy with surgical treatment of peritonsillar abscess. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;158:280-6.
9. Sylvester JE, Buchanan BK, Silva TW. Infectious mononucleosis: rapid evidence review. *Am Fam Physician*. 2023;107:71-8.
10. Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, et al. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:i4-i13.
11. Houborg HI, Klug TE. Quality of life after tonsillectomy in adult patients with recurrent acute tonsillitis: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279:2753-64.
12. Dowdy RAE, Cornelius BW. Medical management of epiglottitis. *Anesth Prog*. 2020;67:90-7.
13. Krause AJ, Walsh EH, Weissbrod PA, et al. An update on current treatment strategies for laryngopharyngeal reflux symptoms. *Ann N Y Acad Sci*. 2022;1510:5-17.
14. Lechien JR, Baudouin R, Hans S. History of otolaryngology: globus pharyngeus as "globus hystericus. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023;168:889-92.
15. Born H, Rameau A. Hoarseness. *Med Clin North Am*. 2021;105:917-38.
16. Meister KD, Pandian V, Hillel, et al. Multidisciplinary safety recommendations after tracheostomy during COVID-19 pandemic: state of the art review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;164:984-1000.
17. Piazza C, Filauro M, Dikkers FG, et al. Long-term intubation and high rate of tracheostomy in COVID-19 patients might determine an unprecedented increase of airway stenoses: a call to action from the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278:1-7.
18. Rouhani MJ, Clunie G, Thong G, et al. A prospective study of voice, swallow, and airway outcomes following tracheostomy for COVID-19. *OTO Open*. 2021;131:E1918-25.
19. Neevel AJ, Smith JD, Morrison RJ. Postacute COVID-19 laryngeal injury and dysfunction. *OTO Open*. 2021;5:1-8.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

398 PRINCIPIOS DE LA INTERCONSULTA MÉDICA

GERALD W. SMETANA Y BARBARA A. SLAWSKI

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

ENFOQUE DE LA INTERCONSULTA MÉDICA

Un médico generalista o especialista puede recibir una solicitud para realizar una interconsulta por varias razones. En algunos casos se pedirá una sola cita o el médico determinará que solo es necesaria una consulta, tanto para el paciente hospitalizado como ambulatorio. Lo más habitual es que se emplee un enfoque con una o más visitas de seguimiento para alcanzar los objetivos del médico solicitante, el paciente y el consultor. Este último suele asumir una de las cuatro funciones siguientes: 1) consultor cognitivo; 2) consultor de procedimientos; 3) corresponsable de un tratamiento compartido, o 4) médico principal. Como corresponsable, el médico consultor se encarga de la asistencia de una parte de las necesidades del paciente de manera continua, procurando coordinar este tratamiento compartido con el médico solicitante. Por último, en algunos casos puede ser más apropiado para el médico que solicitó en un principio la interconsulta dejar su papel activo en el cuidado del paciente y transferirlo en exclusiva al consultor. Un ejemplo sería la derivación al oncólogo por un diagnóstico de cáncer que requerirá quimioterapia intensiva y reestadificación periódica.

Desde una perspectiva práctica, el proceso de consultar a los médicos se realiza de un número relativamente limitado de formas.[1] Los cirujanos pueden solicitar una interconsulta médica preoperatoria para evaluar el riesgo quirúrgico y obtener recomendaciones sobre los cuidados perioperatorios (cap. 399) o, tras la cirugía, para buscar ayuda en el tratamiento de complicaciones postoperatorias específicas o colaborar en el tratamiento a largo plazo del paciente. Tanto los médicos generalistas como los especialistas buscan acertadamente la ayuda de otro especialista con conocimientos sobre determinados problemas que escapan a su propia área de experiencia, con el fin de aclarar sus dudas. A veces, estas consultas son para intervenciones médicas específicas, pero con frecuencia también buscan una orientación cognitiva. Por último, los médicos no internistas solicitan una interconsulta médica por razones distintas a la atención perioperatoria. Por ejemplo, un psiquiatra pide una interconsulta para ayudar a determinar si los síntomas somáticos de un paciente concreto corresponden a alteraciones médicas graves (cap. 402). En el contexto del periparto, las complicaciones específicas del embarazo requieren interconsultas médicas más sofisticadas (cap. 221).

Cada una de estas opciones plantea retos diferentes al consultor médico. Sin embargo, en todos los ámbitos se aplican una serie de principios generales que mejoran la eficacia de las interconsultas. En este capítulo se analizan estos principios. Por encima de todo, la comunicación entre los médicos y otros miembros del equipo es fundamental para el proceso de interconsulta en todos los entornos. En el contexto del pujante movimiento orientado a optimizar la seguridad del paciente se ha elaborado una guía de buenas prácticas destinadas a introducir «cambios» en las interconsultas.

INTERCONSULTAS

Las interconsultas tienen lugar tanto en el entorno ambulatorio como en el hospitalario. En el entorno hospitalario, las interconsultas médicas suelen ser realizadas por especialistas en medicina hospitalaria tanto en el ámbito académico como en el comunitario. La mayoría de los especialistas en medicina hospitalaria se forman en medicina interna o medicina de familia, pero cada vez son más frecuentes los médicos hospitalarios especializados en campos como la neurología y la ginecología. El especialista en medicina hospitalaria puede actuar como médico responsable que solicita una interconsulta, como consultor de médicos o no médicos, o entablar una relación de tratamiento compartido con un médico no especializado en medicina hospitalaria.

ASPECTOS DE LA INTERCONSULTA ESPECÍFICOS DEL ENTORNO

Un consultor eficaz debe reconocer el entorno en el que se solicita la interconsulta y poseer los conocimientos necesarios. Por desgracia, varios estudios han demostrado que el médico solicitante y el consultor a menudo tienen opiniones sustancialmente diferentes sobre los motivos por los que se solicitó una interconsulta. Esta desconexión inicial, si existe, disminuirá sustancialmente la eficacia de cualquier interconsulta médica.

INTERCONSULTA PREOPERATORIA QUIRÚRGICA

En el ámbito preoperatorio, el médico interconsultor no debe ser el encargado de dar el visto bueno a un paciente para la cirugía y debe evitar la tentación de hacerlo incluso si se le pide. La autorización puede implicar incorrectamente que la intervención o el paciente no tienen riesgo de resultados adversos en el período perioperatorio. En cambio, el médico consultor debería ayudar a determinar el riesgo inherente a la operación propuesta para un paciente concreto, si el paciente está en las mejores condiciones posibles para la cirugía y si cualquier intervención genérica o específica con ese paciente reduciría el riesgo (cap. 399). Una interconsulta eficaz requiere también contar con unos conocimientos especializados si la consulta se centra en un sistema determinado o en el riesgo perioperatorio global (cap. 399). Los atributos más importantes de una interconsulta médica preoperatoria son una anamnesis y una exploración física minuciosas, y el conocimiento de la bibliografía clave y las recomendaciones que guían la asistencia perioperatoria. Las pruebas diagnósticas resultan secundarias en este entorno y tienen el potencial de dar lugar a retrasos de la cirugía, cancelaciones o resultados adversos para el paciente si se solicitan de forma inadecuada. El interconsultor ayuda a evitar pruebas preoperatorias innecesarias y repetitivas que resultan en su conjunto costosas y no aportan en esencia ningún beneficio.[2]

INTERCONSULTA POSTOPERATORIA QUIRÚRGICA

Los cirujanos suelen pedir una interconsulta postoperatoria cuando se ha desarrollado una complicación que escapa a sus competencias (cap. 401). Estos problemas son por lo general urgentes, de modo que el objetivo es una interconsulta rápida y una intervención precoz. El tratamiento de estos problemas no difiere habitualmente del tratamiento del mismo problema en entornos no quirúrgicos, pero deben tenerse en cuenta los riesgos específicos relacionados con la cirugía. Por ejemplo, el manejo de la anticoagulación en el entorno perioperatorio puede variar con respecto al entorno no quirúrgico. Como los pacientes quirúrgicos son cada vez más mayores y presentan más trastornos concomitantes, los cirujanos solicitan más el tratamiento compartido postoperatorio para ayudar a reducir el riesgo de complicaciones. Los consultores deben ayudar en la transición al entorno ambulatorio o de crónicos, según proceda.

INTERCONSULTAS ENTRE ESPECIALIDADES MÉDICAS

Las interconsultas entre distintos especialistas o entre especialistas y generalistas, en ambas direcciones, son el ejemplo por excelencia de la colaboración.[3] En las interconsultas, la clave consiste en proporcionar los conocimientos y el beneficio sin invadir el campo del médico solicitante.

La atención compartida, que se define como la participación de verdad conjunta de los médicos de atención primaria y los especialistas en la asistencia a los pacientes con enfermedades crónicas, mejora los resultados de la hipertensión, la depresión y otras enfermedades.[A1] Por ejemplo, en un estudio aleatorizado de atención compartida para pacientes con hipertensión y enfermedad renal crónica se constató una disminución de la presión arterial y un mejor uso de los hipolipidemiantes en el grupo de atención compartida. Las interconsultas rápidas por enfermedades infecciosas pueden dar lugar a mejores resultados, como menor duración del ingreso, menos reingresos y un uso menos inadecuado de antibióticos.[4] Por ejemplo, la interconsulta obligatoria por enfermedades infecciosas se ha asociado a una menor mortalidad a los 30 días y a una mejora de la calidad asistencial en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus*.[5]

Un ejemplo habitual de interconsulta entre especialidades es la situación en la que un médico hospitalario asume la responsabilidad principal del ingreso de un paciente y devuelve al paciente al médico de atención primaria después del alta hospitalaria. En esta interacción de consultas, la comunicación estrecha es fundamental, porque la responsabilidad principal del cuidado del paciente ha pasado del médico de asistencia ambulatoria al médico hospitalario. Esta transferencia de responsabilidad no es diferente de lo que sucede cuando un paciente se somete a los cuidados de un especialista para una intervención como un cateterismo cardíaco o una endoscopia digestiva. También surgen problemas similares cuando un paciente gravemente enfermo con un infarto de miocardio complicado (cap. 58) o en shock (caps. 92, 93 y 94) es tratado principalmente por un especialista médico en cuidados intensivos y, a continuación, se espera que vuelva a la atención del médico de atención primaria tras el alta del hospital. Sin embargo, una diferencia clave es que el médico hospitalario, a diferencia de un especialista que realiza una consulta, no suele intervenir continuamente en el tratamiento compartido. Debido al riesgo de discontinuidad, una comunicación eficaz en el momento de la hospitalización, siempre que surjan problemas graves durante ella, y en el momento del alta, es aún más crucial en el modelo del paciente hospitalizado que en los otros ámbitos en los cuales los especialistas pueden asumir una participación mayor en el tratamiento compartido. Las transferencias eficaces e integrales en el momento del alta hospitalaria mejoran la continuidad y reducen la posibilidad de que se produzcan errores y problemas de responsabilidad medicolegal.

INTERCONSULTAS PARA POBLACIONES ESPECIALES

Cuando se consulta a un psiquiatra o durante el período del periparto, el consultor necesita tener conocimientos especializados para comprender los distintos signos y síntomas de las poblaciones específicas, además de cómo y cuándo modificar las recomendaciones

TABLA 398-1 MOTIVOS PARA CONSIDERAR UNA INTERCONSULTA ESPECIALIZADA

Ofrecer tratamiento compartido continuado y colaborar en la atención del paciente hospitalizado • Para un problema agudo, inestable • Para una afección crónica
Llevar a cabo una intervención (o asesorar sobre la conveniencia de realizarla) • Diagnóstica • Terapéutica
Proporcionar consejos puntuales o periódicos • Orientación diagnóstica • Orientación terapéutica • Ofrecer seguridad • Problemas médico-legales

TABLA 398-2 DIRECTRICES PARA AYUDAR A QUE LAS INTERCONSULTAS SEAN EFICACES

Determinar si el objetivo es obtener asesoramiento (y, en caso afirmativo, específicamente para qué) o ayudar con el tratamiento compartido continuado (v. tabla 398-1)
Conocer la urgencia de la interconsulta, de modo que esta se realizará en un tiempo adecuado que satisfaga las necesidades del médico solicitante y del paciente
Realizar una anamnesis y una exploración física centradas, pero minuciosas, sin basarse en la información recopilada por otros
No plasmar información en una nota excesivamente detallada, hacer hincapié en los problemas clave que su evaluación apuntaló o descubrió
Asegurarse de que sus recomendaciones están claramente enumeradas y bien detalladas, por ejemplo, indicando los fármacos específicos, posología y duración
Limitar el número total de recomendaciones para mejorar el cumplimiento
Indicar cómo vigilar la eficacia de las recomendaciones, así como la forma de contactar con el consultor de forma urgente si surgen problemas
Delimitar la implicación (consejos frente a tratamiento compartido) según corresponda, de acuerdo con el médico que solicita la interconsulta
Actuar como un compañero: ofrecer formación cuando sea adecuado, pero también tratar de aprender
Recordar que el contacto personal con el médico que solicita la consulta, incluso si es breve, puede ser mucho más útil que la mejor de las notas escritas
No desaparecer. Seguir al paciente con tanta frecuencia como sea necesario, en coordinación con el médico que solicita la interconsulta

Para un desarrollo más completo de este tema, véanse Goldman L, Lee T, Rudd P. Ten commandments for effective consultations. *Arch Intern Med.* 1983;143:1753-1755; y Salerno SM, Hurst FP, Halvorson S, et al. Principles of effective consultation: an update for the 21st-century consultant. *Arch Intern Med.* 2007;167:271-275.

médicas típicas debido a las circunstancias especiales (caps. 221 y 402). Aunque estas interconsultas dan lugar en ocasiones a un tratamiento compartido a largo plazo, en la mayoría de los casos giran en torno a la resolución de un problema aislado o un trastorno desconcertante.[6] Además, el consultor médico no debe hacer suposiciones sobre los conocimientos del médico solicitante con respecto a los problemas médicos específicos que motivan la interconsulta. El informe escrito y las comunicaciones verbales deben ser comprensibles y suelen incluir más contenido médico básico y recomendaciones específicas que en la interconsulta normal de un especialista.

Los médicos de atención primaria pueden consultar a especialistas en busca de asesoramiento, una técnica o un tratamiento compartido continuado (tabla 398-1). Las interconsultas para médicos generales o de familia suelen seguir las mismas directrices que las de los internistas generales. Sin embargo, debido a que la formación y el ejercicio de estos médicos no siempre abarcan el mismo conjunto y complejidad de enfermedades que encuentran los médicos internistas generales, el consultor especialista debe utilizar su criterio con respecto a la interconsulta inicial y a la idoneidad de un tratamiento compartido continuado.

ESTRATEGIAS PARA UNA INTERCONSULTA EFICAZ

Es fundamental que los médicos que solicitan una interconsulta y los consultores estén de acuerdo sobre el motivo de solicitud de dicha interconsulta. Por ejemplo, el tipo de evaluación prequirúrgica de un consultor médico difiere sustancialmente si la solicitud ha sido: 1) universal; 2) para obtener asesoramiento sobre la insulinoterapia durante una intervención quirúrgica en un paciente con diabetes tipo 1, o 3) para ayudar a determinar los riesgos y beneficios de realizar una cirugía vascular a un paciente de alto riesgo con enfermedad arterial coronaria y accidente cerebrovascular previo. Una comunicación eficaz en el momento de la solicitud mejorará la utilidad de la consulta y aclarará el problema. Cuando existen dudas sobre el motivo de la interconsulta, el consultor deberá hablar directamente con el médico solicitante antes de completar y documentar la evaluación del paciente.

Algunos motivos frecuentes de una interconsulta médica son la valoración del riesgo quirúrgico, la interpretación de una anomalía de una prueba de laboratorio, ayuda para realizar una intervención, obtener consejo o seleccionar un tratamiento, y ayuda para el tratamiento a largo plazo. Las estrategias profilácticas (p. ej., tromboembolia venosa, endocarditis e infección de la herida quirúrgica) pocas veces generan solicitudes de interconsulta médica, ya que suelen estar estandarizadas para ajustarse a las directrices de práctica de cada centro.

Determinar la cuestión de la interconsulta también ayudará a limitar el ámbito del asesoramiento del consultor y a minimizar el número de recomendaciones. El cumplimiento por parte del médico solicitante de cualquiera de las recomendaciones realizadas por el consultor es mayor cuanto menor sea su número. Otra estrategia para minimizar el número de recomendaciones es restringir el asesoramiento a las cuestiones pertinentes en el momento, preferentemente en orden de relevancia.

Los médicos solicitantes también tienden más a seguir las recomendaciones cuando el paciente está peor, la interconsulta se lleva a cabo inmediatamente, se aconseja iniciar un tratamiento específico en lugar de realizar más pruebas diagnósticas, el consultor escribe con frecuencia notas de seguimiento y cuando se emplean sistemas informatizados de ayuda a la prescripción médica para transmitir las recomendaciones. Al aconsejar sobre medicamentos, los consultores deberán indicar las dosis específicas y la duración del tratamiento. Si una recomendación tal vez resulte controvertida (p. ej., posponer la cirugía), siempre es preferible hablar directamente con el médico solicitante antes de escribir una nota de interconsulta, con la esperanza de que la conversación directa permita llegar a un acuerdo que se reflejará a continuación en el informe formal de la interconsulta. En un estudio de 323 médicos, los tres elementos de mayor relevancia percibida para una petición de interconsulta de alta calidad fueron delimitar la cuestión, indicar con claridad a quién llamar con la respuesta y establecer la urgencia.

Los consultores deben tener cuidado y limitar su consejo a su área concreta de especialización. Por ejemplo, a menos que una medicación antipsicótica específica esté contraindicada por un problema médico (cap. 402), es más prudente dejar en manos del psiquiatra la toma de decisiones referente al tratamiento psiquiátrico. Un informe de interconsulta contundente que advierta en contra de una estrategia particular pondrá al otro médico en una difícil situación medicolegal si difiere de la práctica habitual o recomendada del médico. Las características más importantes en cuanto a la eficacia del profesional en la interconsulta son las recomendaciones sencillas y concisas, y el fundamento para la toma de decisiones explicado claramente. El diagnóstico diferencial detallado es menos importante y no suele ser necesario un respaldo bibliográfico.

Elaborar con rapidez los informes de la interconsulta mejora la satisfacción del médico y la asistencia al paciente. Por ejemplo, los médicos de atención primaria señalan que, si no reciben pronto los informes de los especialistas consultados, ven limitada su capacidad para prestar una asistencia de calidad.

Salerno et al. han propuesto modificaciones de los «Diez mandamientos» originales de Goldman sobre las interconsultas eficaces (tabla 398-2). Estas recomendaciones son una guía útil para los consultores con el fin de mejorar el cumplimiento de sus consejos y, en consecuencia, mejorar los resultados de los pacientes. Una formación interactiva específica acerca de los principios de la interconsulta aumenta la efectividad de la comunicación de la misma.

SITUACIONES DE INTERCONSULTA ESPECIALES

INTERCONSULTA DE PASILLO

Las interconsultas informales suelen denominarse «de pasillo». En la actualidad, el fácil acceso a información médica en Internet quizás disminuya las consultas de pasillo. Los consultores de especialidades «cognitivas», como enfermedades infecciosas, reumatología y endocrinología, aportan una cantidad desproporcionada de interconsultas informales (en comparación con las formales). Las interconsultas informales se realizan por teléfono, por vía electrónica o en persona. La interconsulta de pasillo está arraigada en la estructura de la atención médica.

Tanto los médicos generalistas como los especialistas participan en un promedio de tres o cuatro interconsultas de pasillo a la semana. Estas interconsultas suelen consistir en preguntas acerca de pruebas diagnósticas, planes terapéuticos y la posible utilidad de una interconsulta formal en el futuro (que suele producirse después de un 33% de las interconsultas de pasillo). Para ser eficaz, la consulta de pasillo debe ser breve, abarcar una sola cuestión y no tiene que requerir la evaluación directa del paciente o de la historia clínica.

Una limitación destacada de las interconsultas de pasillo es que el consultor debe confiar en una información limitada y de segunda mano del médico solicitante, en lugar de obtener datos primarios de la evaluación directa del paciente. Los especialistas consultados señalan que dicha información indirecta es poco precisa hasta en la mitad de las interconsultas informales. Esta realidad, junto con la ausencia de compensación económica, provoca un mayor grado de insatisfacción con este tipo de interconsultas de pasillo en los consultores que en los médicos solicitantes. Los consultores asalariados quizás consideren de forma más favorable una solicitud de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

interconsulta de pasillo que aquellos cuyo sueldo depende de un modelo de pago por acto médico.

Aunque los médicos que solicitan estas interconsultas pueden percibir un menor riesgo medicolegal cuando obtienen o incluso documentan una consulta de pasillo, los consultores posiblemente teman el riesgo de demanda por negligencia al ofrecer este asesoramiento. Sin embargo, los tribunales han declarado de forma sistemática que las interconsultas de pasillo no conllevan responsabilidad al no existir ninguna relación directa médico-paciente. Se trata más bien de una relación únicamente entre el médico que solicita la interconsulta y el médico consultor.

INTERCONSULTAS ELECTRÓNICAS

Está aumentando el uso por parte del personal médico de la comunicación electrónica, bien como parte de una historia clínica electrónica compartida o por correo electrónico, para complementar las peticiones de interconsulta formales.[7,8] Una ventaja evidente de este método es que el médico que solicita y el que recibe la consulta se comunican adaptándose al horario más conveniente para cada uno de ellos. Las ventajas posibles son ahorro de tiempo, disminución del coste, y mejora de la continuidad y del acceso a la asistencia especializada. Sin embargo, en el sistema estadounidense de remuneración de los profesionales médicos, la ausencia de reembolso por estas actividades puede ser un obstáculo para las consultas electrónicas.

INTERCONSULTAS OBLIGATORIAS

En algunos casos, las interconsultas obligatorias pueden ayudar a que se cumpla un estándar de asistencia. Por ejemplo, las interconsultas obligatorias en caso de enfermedad infecciosa en un paciente hospitalizado, como parte de un programa de control del uso de antimicrobianos, mejoran el uso racional de estos fármacos en el hospital y tras el alta. De forma similar, la realización de interconsultas rutinarias para pacientes con ciertas enfermedades centinela, como la diabetes, tiene el potencial de mejorar los resultados.

Interconsultas de telemedicina

Tradicionalmente, las interconsultas formales de telemedicina eran poco frecuentes, en gran parte porque no podían facturarse. En 2020, impulsados por la pandemia de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), los Centers for Medicare & Medicaid Services relajaron las restricciones anteriores sobre la facturación de los servicios de telemedicina en el marco de una emergencia de salud pública declarada. Como resultado, los servicios de telemedicina por teléfono y vídeo aumentaron drásticamente. Probablemente debido a la comodidad y la seguridad, la satisfacción de los pacientes con los servicios de telemedicina es sorprendentemente alta a pesar de la falta de una exploración física en persona.

Esta expansión ha proporcionado oportunidades para estrategias de interconsulta creativas y novedosas. Los especialistas del consultorio pueden ofrecer consultas de telemedicina, incluso a distancia. Los especialistas en medicina hospitalaria también han utilizado la ampliación de la cobertura de los servicios de telemedicina de formas novedosas (fig. 398-1),[9] como consultas a domicilio, en entornos de cuidados postagudos y en los servicios de urgencias. Aunque el lugar exacto de la telemedicina probablemente evolucionará, sobre todo si se modifican las normas de reembolso, potencialmente cambiará el panorama de las visitas médicas (fig. 398-2).[10]

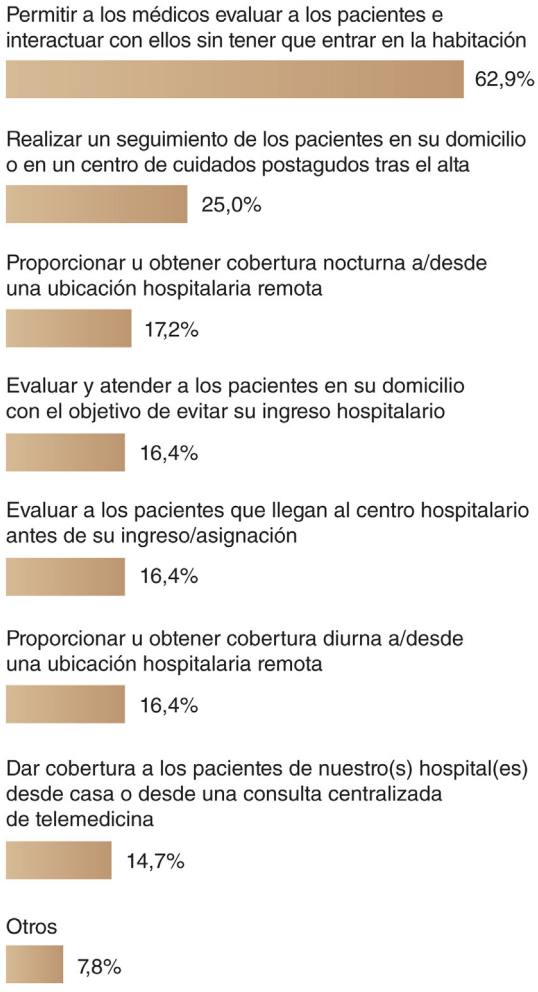

FIGURA 398-1. Uso de la tecnología de telemedicina por los médicos de medicina hospitalaria. (Tomado de Society of Hospital Medicine. Hospital Medicine Groups Responding to the COVID-19 Pandemic: An Addendum to the 2020 State of Hospital Medicine report. https://www.hospitalmedicine.org/practice-management/shms-state-of-hospital-medicine. Acceso el 30 de diciembre de 2021.)

TRATAMIENTO COMPARTIDO

Una interconsulta que comienza con un encuentro inicial o con un número limitado de visitas de seguimiento puede convertirse en tratamiento compartido continuado. En este tipo de acuerdo, el médico que inicialmente realiza una labor consultiva asume una función al menos equivalente al del médico que solicita la prestación de asistencia continuada (v. tabla 398-1).

En algunos casos, el consultor puede convertirse, en realidad, en el médico principal. Esta situación es evidente en las situaciones en las que la interconsulta se ha solicitado específicamente para la prestación de asistencia continuada. Otros ejemplos son las situaciones en las que un oncólogo asume la atención principal de un paciente con una neoplasia maligna o un nefrólogo la de un paciente con enfermedad renal terminal que recibe diálisis. En algunas de estas situaciones, el internista general que inicialmente solicitó la interconsulta pasa a ser después un consultor y proporciona asesoramiento sobre cuidados preventivos y ayuda ocasional en caso de problemas médicos intercurrentes. Esta misma transición de funciones se da a veces temporalmente en el ámbito de la hospitalización, cuando el médico de atención primaria ambulatoria conserva la función de corresponsable, aunque un cardiólogo atienda a un paciente con infarto agudo de miocardio, un neumólogo asista a un paciente en la UCI, un médico hospitalario trate a un paciente en el entorno médico general o un médico no internista aborde un problema específico.

El tratamiento compartido más formal es ahora cada vez más frecuente en el ámbito hospitalario, donde más del 80% de los especialistas en medicina hospitalaria afirman que tratan a los pacientes conjuntamente con los especialistas. Los consultores médicos pueden convertirse en corresponsables de pacientes quirúrgicos postoperatorios, con la posibilidad de mejorar los resultados. Por ejemplo, se ha demostrado que el tratamiento compartido hospitalario mejora la calidad y reduce los costes de los pacientes de cirugía traumatológica, neurocirugía y cirugía vascular.[11,12]

En algunos centros sanitarios, el tratamiento compartido de pacientes de cirugía traumatológica y otras especialidades quirúrgicas se ha convertido en la norma y no precisa solicitud de consulta específica. En las relaciones de tratamiento compartido, el especialista en tratamiento compartido trabaja como un miembro activo del equipo: redactando solicitudes; posiblemente haciendo rondas con el equipo primario; comunicándose con el personal, el paciente y la familia, y participando en la coordinación de los cuidados. Los beneficios de este modelo pueden ser, entre otros, que el equipo quirúrgico disponga de más tiempo ininterrumpido en el quirófano, la prevención y el diagnóstico precoz de complicaciones médicas, una mayor satisfacción del personal y mejores resultados. Debido a la posibilidad de que se produzcan lagunas o duplicidades en la atención, las relaciones de tratamiento compartido deben desarrollar y comunicar acuerdos específicos de atención interservicios. Estos acuerdos de colaboración asistencial especifican los cuidados que prestará cada especialidad con el fin de garantizar unos resultados óptimos para el paciente.

RESPONSABILIDADES DEL CONSULTOR

El consultor es responsable tanto ante el paciente como ante el médico remitente. No conviene adoptar un enfoque paternalista. El consultor no debe limitar la comunicación al médico solicitante ni omitir la conversación y las recomendaciones al paciente. Sin embargo, el consultor no debe usurpar el papel del médico solicitante, que sigue siendo responsable de recopilar la información y el asesoramiento de diversas fuentes, así como del desarrollo de un plan integrado con el paciente. Por ejemplo, en el contexto preoperatorio, el consultor no debería expresar una opinión definitiva sobre la conveniencia de realizar una cirugía sin antes discutir todas las consideraciones relevantes con el cirujano que solicita la interconsulta. Por encima de todo, la misión del consultor es mejorar la asistencia del paciente y su pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Hale AJ, Freed JA, Alston WK, et al. What are we really talking about? An organizing framework for types of consultation and their implications for physician communication. *Acad Med*. 2019;94:809-12.
2. Ruetzler K, Lin P, You J, et al. The association between timing of routine preoperative blood testing and a composite of 30-day postoperative morbidity and mortality. *Anesth Analg*. 2018;127:897-903.
3. Vimalananda V, Dvorin K, Finke BG, et al. Patient, primary care provider, and specialist perspectives on specialty care coordination in an integrated health care system. *J Ambul Care Manage*. 2018;41:15-24.
4. Schmitt S, MacIntyre AT, Bleasdale SC, et al. Early infectious diseases specialty intervention is associated with shorter hospital stays and lower readmission rates: a retrospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2019;68:239-46.
5. Hadano Y, Kakuma T, Matsumo T, et al. Reduction of 30-day death rates from *Staphylococcus aureus* bacteremia by mandatory infectious diseases consultation: comparative study interventions with and without an infectious disease specialist. *Int J Infect Dis*. 2021;103:308-15.
6. Geng LN, Verghese A, Tilburt JC. Consultative medicine—an emerging specialty for patients with perplexing conditions. *N Engl J Med*. 2021;385:2478-84.
7. Deeds SA, Dowdell KJ, Chew LD, et al. Implementing an opt-in eConsult program at seven academic medical centers: a qualitative analysis of primary care provider experiences. *J Gen Intern Med*. 2019;34:1427-33.
8. Ahmed S, Kelly YP, Behera TR, et al. Utility, appropriateness, and content of electronic consultations across medical subspecialties. *Ann Intern Med*. 2020;172:641-7.
9. Society of Hospital Medicine. *Executive Summary: Innovation, Flexibility, and Value. An Addendum to the 2020 State of Hospital Medicine Report*. https://www.hospitalmedicine.org/news-publications/press-releases/the-society-of-hospital-medicine-releases-covid-19-addendum-to-the-2020-state-of-hospital-medicine-report/. Accessed April 24, 2023.
10. Carrillo de Albornoz S, Sia K-L, Harris A. The effectiveness of teleconsultations in primary care: systematic review. *Fam Pract*. 2022;39:168-82.
11. Rohatgi N, Weng Y, Ahuja N. Surgical comanagement by hospitalists: continued improvement over 5 years. *J Hosp Med*. 2020;15:232-5.
12. Qato K, Ilyas N, Bahroloomi D, et al. Hospitalist co-management of a vascular surgery service improves quality outcomes and reduces cost. *Ann Vasc Surg*. 2022;80:12-7.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

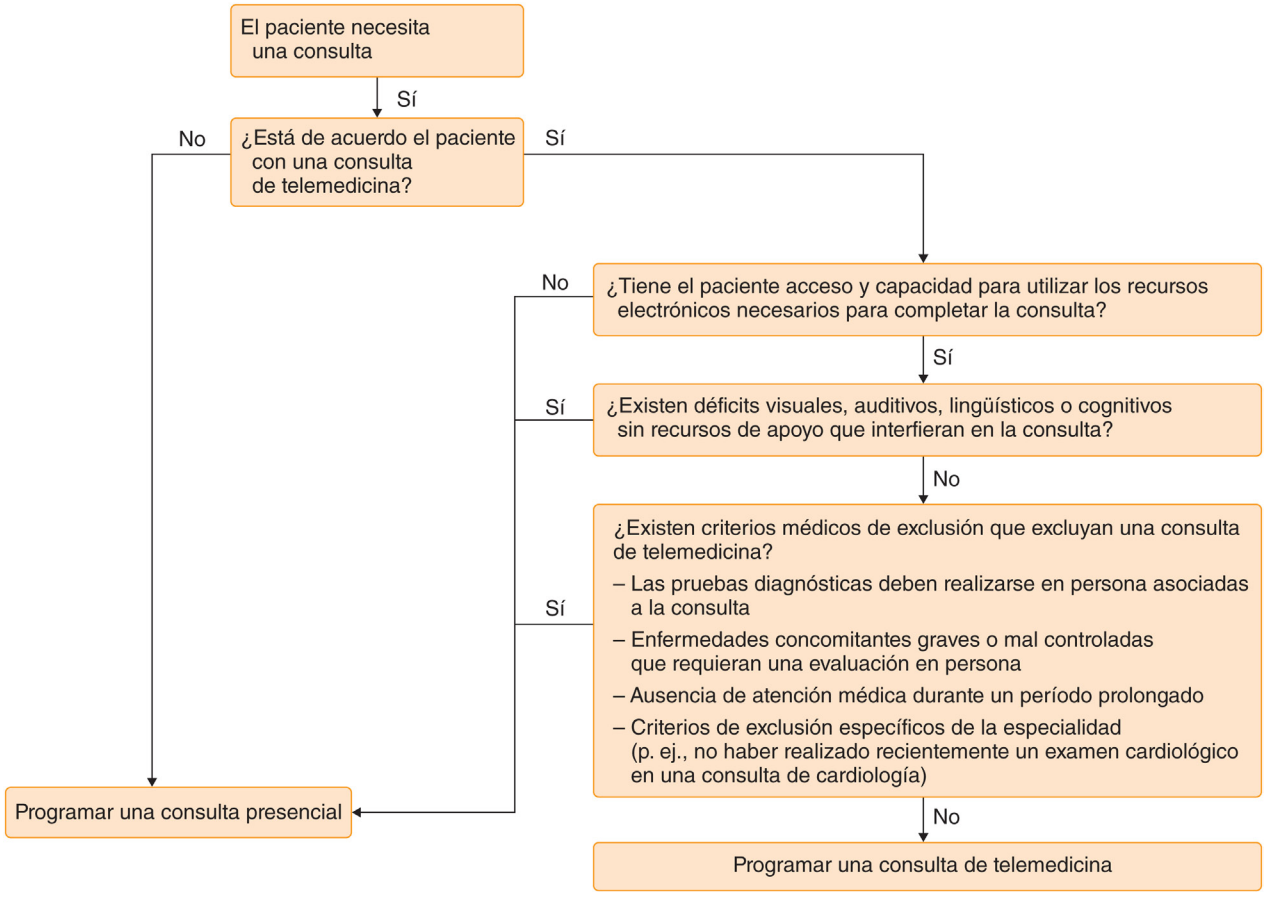

FIGURA 398-2. **Algoritmo de decisión de telemedicina.**

El consultor debe cumplir su deber con el paciente a la vez que reconoce el modelo profesional colegiado de asesorar al médico principal. Sin embargo, si la seguridad o el bienestar del paciente están en juego, el deber del consultor es ante todo asegurarse de que las necesidades del paciente tengan siempre prioridad.

IMPACTO DE LAS INTERCONSULTAS SOBRE EL PRONÓSTICO DEL PACIENTE

Pocos estudios comparativos han investigado la repercusión de las interconsultas médicas en los resultados. Un estudio de pequeño tamaño desarrollado en los años noventa estableció que la interconsulta médica preoperatoria ambulatoria disminuía los ingresos innecesarios (que no precisaban intervención quirúrgica) en comparación con la asistencia habitual (interconsulta con el paciente ingresado a criterio del cirujano). En el medio ambulatorio, el 20% de los diagnósticos realizados por especialistas eran claramente diferentes de los efectuados por los médicos remitentes. Otros trabajos indican que entre el 5 y el 50% de las interconsultas médicas preoperatorias introducen cambios en el tratamiento del paciente. Una interconsulta geriátrica preoperatoria exhaustiva también reduce la mortalidad perioperatoria en pacientes con fractura de cadera.[A2]

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Smith SM, Cousins G, Clyne B, et al. Shared care across the interface between primary and specialty care in management of long term conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD004910.
A2. Eamer G, Taheri A, Chen SS, et al. Comprehensive geriatric assessment for older people admitted to a surgical service. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1:CD012485.

399 EVALUACIÓN PREOPERATORIA

ANDREW D. AUERBACH

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Cada año, más de 7 millones de pacientes se someten a intervenciones quirúrgicas en régimen de hospitalización y casi 10 millones más a cirugías ambulatorias. Aunque la tasa de incidencia de acontecimientos adversos, morbilidad y mortalidad ha seguido disminuyendo a medida que han mejorado las técnicas quirúrgicas, anestésicas y de tratamiento médico, una población de pacientes de edad avanzada con una complejidad médica cada vez mayor es objeto de un número creciente de intervenciones quirúrgicas más ambiciosas y extensas.

La planificación del tratamiento quirúrgico y perioperatorio comienza habitualmente con una evaluación preoperatoria por parte del equipo quirúrgico (p. ej., cirujano, anestesiólogo). Los consultores médicos son los principales responsables de la evaluación de las afecciones médicas concomitantes y de ayudar a maximizar la seguridad de la evolución perioperatoria.[1]

PRINCIPIOS GENERALES

La evaluación médica preoperatoria es una posible oportunidad para diagnosticar y tratar enfermedades asintomáticas o para optimizar el tratamiento médico de problemas crónicos. En ocasiones, estas cuestiones son urgentes, deben anteponerse a la prioridad de la cirugía o son importantes para los resultados perioperatorios. Sin embargo, por lo general, estas cuestiones deben reservarse a la consideración postoperatoria del paciente y su médico ambulatorio, en lugar de convertirse en una prioridad para un consultor que no estará directamente implicado en la atención continua del paciente. La evaluación y las recomendaciones del asesor médico preoperatorio deben evitar las pruebas o los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 399-1 RIESGOS DE COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS E IMPACTO SOBRE LA MORTALIDAD EN LA CIRUGÍA NO CARDÍACA NO HIPERURGENTE

	TASA DE ACONTECIMIENTOS EN ADULTOS SOMETIDOS A CIRUGÍA NO CARDÍACA	MORTALIDAD A 30 DÍAS EN PACIENTES CON COMPLICACIONES
Infección del sitio quirúrgico	6,9%	2,2%
Infección urinaria	2,8%	3,8%
Tromboembolia venosa o embolia pulmonar	1,5%	7,6%
Accidente cerebrovascular	0,2%	24%
Infarto de miocardio	0,2%	26%
Insuficiencia renal	0,9%	27%
Neumonía	2,4%	14%
Imposibilidad de retirar la ventilación mecánica	2,6%	21%
Insuficiencia respiratoria que requiere reintubación	2,0%	26%
Complicación respiratoria combinada (neumonía, fracaso de la retirada de la ventilación o reintubación)	4,6%	19%
Cualquier complicación	16%	6,8%
Delirium	22%	11%

Adaptado de Gajdos C, Kile D, Hawn MT, et al. Advancing age and 30-day adverse outcomes after nonemergent general surgeries. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61:1608-1614; Silva AR, Regueira P, Albuquerque E, et al. Estimates of geriatric delirium frequency in noncardiac surgeries and its evaluation across the years: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2021;22: 613-620 e619; Hamilton GM, Wheeler K, Di Michele J, et al. A systematic review and meta-analysis examining the impact of incident postoperative delirium on mortality. *Anesthesiology.* 2017;127: 78–88; y Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, et al. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA.* 1994;271:134-139.

tratamientos de escaso valor o superfluos, al tiempo que hacen hincapié en un enfoque coordinado para mejorar la eficacia, la calidad y el valor de la atención. En este modelo de atención, el consultor médico preoperatorio es cada vez más un miembro de un equipo de tratamiento compartido,[2] con una función activa en la solicitud directa de pruebas diagnósticas e intervenciones terapéuticas.

El conjunto de complicaciones de la cirugía (tabla 399-1) incluye problemas relativamente frecuentes y potencialmente mortales, como los infartos de miocardio postoperatorios, pero también una serie de problemas, como el *delirium* o complicaciones médicas evitables (p. ej., infecciones urinarias). Las complicaciones postoperatorias no suelen ser acontecimientos aislados, sino que con frecuencia se desarrollan en forma de cascadas o agrupaciones que representan los efectos de varias afecciones concomitantes y lesiones agudas que pueden acumularse durante la hospitalización o incluso después. Las complicaciones solapadas y en cascada, que a menudo comienzan con un acontecimiento de baja mortalidad, exigen que el consultor preoperatorio adopte una visión global, que a menudo incluye recomendaciones multicomponente e interdisciplinarias.

La función y las recomendaciones del consultor deben abarcar un enfoque holístico y multicomponente para reducir el riesgo mediante:

- La evaluación del impacto de la cirugía en términos de urgencia e impacto en el pronóstico.
- La evaluación de la carga de enfermedad del paciente, centrándose en conocer las afecciones concomitantes, las limitaciones funcionales o los medicamentos que requieren una atención especial.
- La ayuda para identificar síntomas nuevos o inestables, y recomendar o incluso solicitar juiciosamente pruebas diagnósticas e intervenciones terapéuticas.
- La planificación de la atención médica, garantizando especialmente las medidas preventivas estándar y la coordinación de la medicación, durante el período perioperatorio. Anticipar la posible necesidad de cuidados de mayor nivel, como en una unidad de cuidados intensivos (UCI).[3]
- La relación de las recomendaciones, los planes para el seguimiento postoperatorio (incluidas las expectativas en torno al tratamiento compartido) y las necesidades previstas al alta con el equipo quirúrgico y el paciente.

IMPACTO PRONÓSTICO Y MOMENTO DE LA CIRUGÍA

La necesidad de cirugía (hiperurgente, urgente o programada) viene determinada en gran medida por el cirujano, que elige el enfoque operativo y coordina el enfoque anestésico con el anestesiólogo (cap. 400). La cirugía hiperurgente (que se necesita inmediatamente para salvar la vida o la función) excluye en gran medida las evaluaciones preoperatorias prolongadas. La cirugía urgente a veces ofrece un tiempo limitado para recabar información sobre los riesgos preoperatorios, pero el objetivo de la evaluación, al igual que en la cirugía hiperurgente, es anticiparse a las complicaciones probables y planificar el tratamiento postoperatorio. En la cirugía de urgencia e hiperurgencia en la que el pronóstico médico es muy limitado (p. ej., paciente con demencia avanzada) y los riesgos de la cirugía son elevados, el consultor médico también debe centrarse en garantizar que los objetivos terapéuticos del paciente y su familia estén en consonancia con los riesgos de la cirugía. En el caso de la cirugía programada, el retraso tiene un impacto menos directo en el pronóstico, por lo que se dispone de tiempo para realizar una evaluación preoperatoria más exhaustiva (fig. 399-1).

Aunque determinados abordajes quirúrgicos (p. ej., abierto frente a laparoscópico o intravascular) se asocian a variaciones en los riesgos de complicaciones médicas, el principal impulsor de estas elecciones es el cirujano. Del mismo modo, determinados anestésicos o enfoques anestésicos (cap. 400) pueden asociarse a un menor riesgo de ciertas complicaciones (p. ej., la dexmedetomidina se asociaría a un menor riesgo de *delirium* o las estrategias anestésicas neuroaxiales quizás reduzcan el riesgo de complicaciones pulmonares), pero la vía de administración de la anestesia tiene un efecto mínimo en la mayoría de los resultados postoperatorios, y el anestesiólogo es el responsable de estas elecciones. No obstante, el resultado de una evaluación médica preoperatoria proporciona en ocasiones información crítica necesaria para planificar una intervención quirúrgica.

EVALUACIÓN PREOPERATORIA GENERAL

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA PREOPERATORIAS

La anamnesis y la exploración física siguen siendo los pilares de las evaluaciones preoperatorias eficaces y proporcionan información global sobre la carga basal de la enfermedad, los riesgos y el pronóstico del paciente. Aunque conocer los síntomas basales del paciente es importante para hacerse una idea general de las enfermedades concomitantes y el pronóstico, la decisión de realizar pruebas o tratamientos preoperatorios adicionales dependerá en gran medida de si el consultor descubre síntomas o signos nuevos, inestables o progresivos que justificarían una evaluación incluso en ausencia de una intervención quirúrgica planificada.

La anamnesis debe centrarse en las afecciones concomitantes clave (p. ej., diabetes o antecedentes de arteriopatía coronaria) que planteen riesgos conocidos de complicaciones o requieran una atención específica antes, durante o después de la cirugía, especialmente cualquier problema médico que haya requerido un tratamiento reciente más intensivo. La revisión por sistemas completa debe incluir una evaluación de las molestias torácicas, la disnea y la capacidad funcional, así como de todos los síntomas y afecciones concomitantes. Los antecedentes familiares se centrarán en anomalías hemorrágicas o antecedentes de hipertermia maligna.

La capacidad funcional debe evaluarse determinando la capacidad del paciente para realizar actividades específicas (v. tabla 14-1) que representan niveles discretos de capacidad física basados en el número de equivalentes metabólicos necesarios para completarlas. Los pacientes que son capaces de mantener actividades de 4 equivalentes metabólicos o más (como subir un tramo de escaleras enérgicamente sin detenerse, subir una colina o correr una distancia corta) se consideran generalmente de menor riesgo, incluso con enfermedades médicas existentes. En comparación, los pacientes frágiles[4] e incapaces de realizar dichas actividades corren un riesgo mayor. En algunos casos, sin embargo, el estado funcional no es fácil de obtener debido a problemas traumatológicos o al dolor; en tales situaciones, la evaluación clínica de las afecciones concomitantes y los índices de riesgo especializados podrían ser especialmente útiles.

Los antecedentes quirúrgicos proporcionan información importante sobre la capacidad del paciente para soportar el estrés de la cirugía, así como sobre las experiencias con la anestesia, en particular las hemorragias o las complicaciones cognitivas de la cirugía. Ciertos hábitos, como el consumo de tabaco o alcohol, pueden ser útiles para planificar los tratamientos (p. ej., restitución de nicotina) y evitar síntomas de abstinencia inesperados tras la cirugía.

Un historial completo de medicación es un aspecto clave de la evaluación preoperatoria, porque muchas de las recomendaciones de los consultores estarán relacionadas con el manejo longitudinal de la medicación durante el período perioperatorio. Se debe preguntar explícitamente a los pacientes sobre el consumo de opiáceos, sustancias ilegales y suplementos herbales. Debe obtenerse un historial completo de medicación reciente, incluidos los medicamentos sin receta. Hay que obtener minuciosamente los antecedentes de hemorragia. Deben determinarse las alergias a cualquier medicamento, alimento o látex. La exploración física incluirá medidas fisiológicas básicas, como el pulso, la presión arterial y el peso. Todos los pacientes serán objeto de una cuidadosa evaluación cardíaca, que incluya la auscultación para detectar posibles soplos y la evaluación del volumen. Hay que determinar el estado mental basal, en particular el deterioro cognitivo crónico o los episodios pasados de *delirium* durante la enfermedad aguda. A continuación debe realizarse una evaluación global adecuada a la edad y el sexo del paciente, centrándose posteriormente en los sistemas orgánicos relevantes para los antecedentes del paciente o la revisión de los síntomas. Por ejemplo, a los pacientes

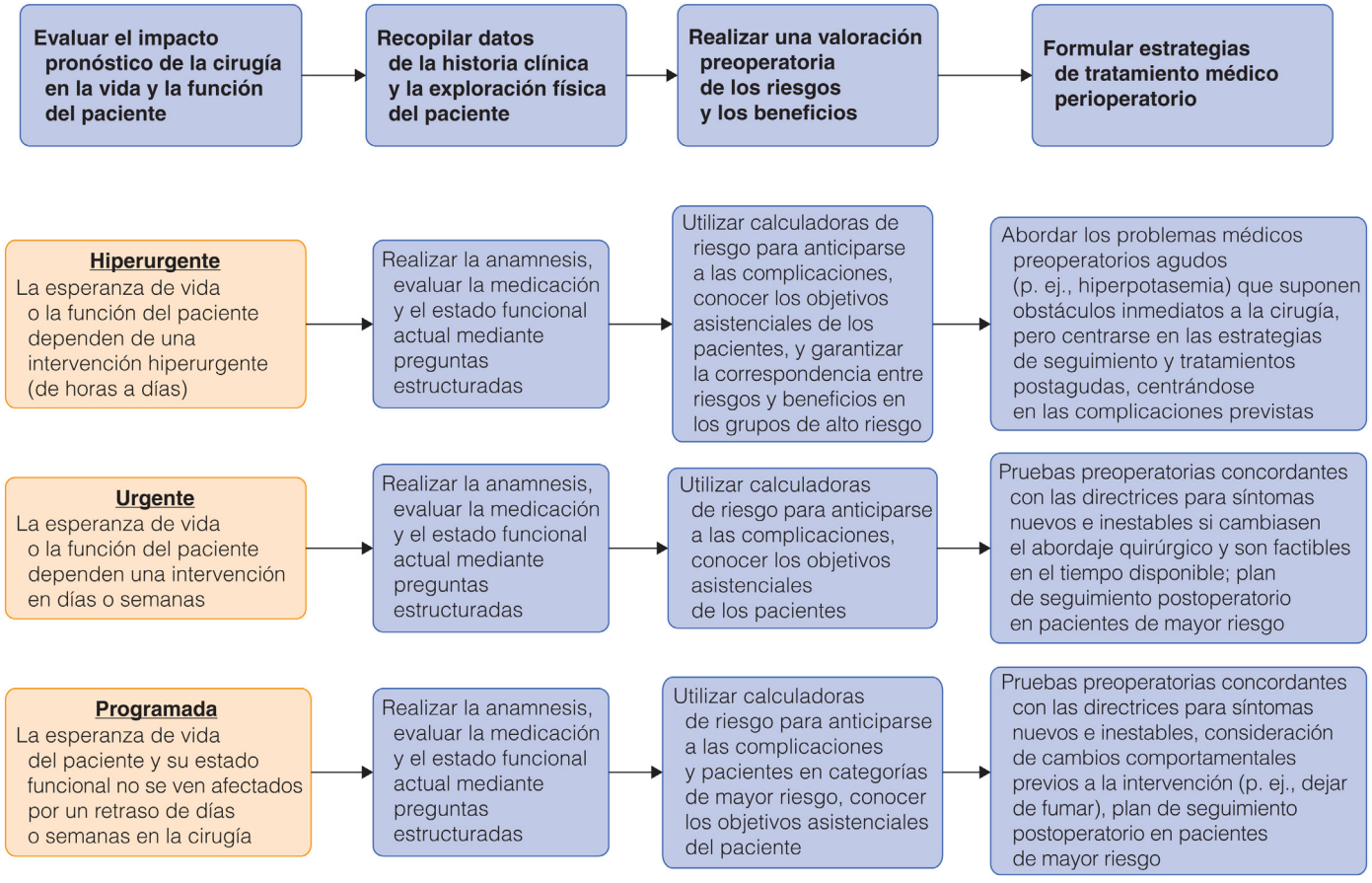

FIGURA 399-1. **Enfoque de la evaluación preoperatoria según la necesidad quirúrgica.**

con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica se les debe medir la saturación de oxígeno, evaluar los pulmones en busca de sibilancias y anotar la presencia o ausencia de edemas periféricos. La evaluación de las vías respiratorias o de la dentición la realiza por lo general el anestesiólogo, pero cualquier anomalía observada por el consultor médico debe ser comunicada. La ecografía en la cabecera del paciente, aunque potencialmente prometedora, no forma parte de la evaluación preoperatoria estándar.

ENFOQUE DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PREOPERATORIAS

Las pruebas preoperatorias en pacientes asintomáticos rara vez proporcionan información útil, por lo que la mayoría de las pruebas deben orientarse en función de los antecedentes o la exploración física (tabla 399-2), como cuando un antecedente familiar de hemorragia motiva una prueba de coagulación o un soplo sistólico requiere un ecocardiograma para evaluar una posible estenosis aórtica. En algunas situaciones también se recomienda una prueba preoperatoria (p. ej., un electrocardiograma en pacientes mayores de 40 años o con antecedentes de enfermedad cardíaca y una radiografía de tórax en pacientes hospitalizados que vayan a ser objeto de anestesia general o con antecedentes de enfermedad pulmonar) como base de comparación en caso de que surjan problemas postoperatorios (cap. 401). Para los pacientes con enfermedades crónicas o en tratamientos crónicos que requieren control (p. ej., concentración de creatinina en los pacientes con nefropatía crónica) puede resultar útil un valor de referencia perioperatorio basal.

EVALUACIÓN DEL RIESGO

En pacientes adultos que van a ser objeto de cirugía mayor hospitalaria no cardíaca, el riesgo combinado de muerte perioperatoria por todas las causas, infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico agudo en EE. UU. es de alrededor del 3%. El riesgo quirúrgico global en un paciente individual se calcula utilizando el sistema de clasificación de la American Society of Anesthesiologists. El riesgo de mortalidad perioperatoria es inferior al 0,03% en un paciente sano normal (clase 1), pero aumenta al 0,2% en pacientes con enfermedad sistémica leve (clase 2), al 1,2% en pacientes con enfermedad sistémica grave (clase 3), al 8% en pacientes que padecen una enfermedad sistémica grave potencialmente mortal (clase 4) y al 34% en un paciente moribundo del que no se espera que sobreviva 24 h sin cirugía (clase 5). Hay enfoques más detallados que evalúan el riesgo específico de cada órgano, lo que es especialmente importante en pacientes con afecciones médicas concomitantes subyacentes.

RIESGO CARDIOVASCULAR

Los riesgos varían según el tipo de intervención quirúrgica (tabla 399-3), con el riesgo más alto para las operaciones hiperurgentes y las asociadas a tiempos de anestesia prolongados, grandes desplazamientos de líquidos o hemorragias. En estos casos, los riesgos vienen determinados en gran medida por el problema subyacente que lleva a la intervención, las circunstancias de la propia cirugía y las afecciones concomitantes del paciente. En las cirugías de alto riesgo, el sistema cardiovascular se ve sometido a una mayor demanda en el marco de un estado postoperatorio protrombótico e inflamatorio, lo que provoca un aumento de la demanda y la consiguiente isquemia, que a su vez puede desembocar en infarto de miocardio (sin elevación del ST o con elevación del ST), arritmias y muerte súbita cardíaca.

La evaluación del riesgo de complicaciones cardiovasculares perioperatorias de un paciente concreto debe centrarse en los antecedentes cardiovasculares, el estado funcional y la exploración física cardíaca del paciente.[5-7] La evaluación funcional se centrará en el grado de actividad metabólica equivalente (MET) del paciente, con la capacidad de realizar 4 MET o más, lo que indica que la función cardíaca es capaz de soportar el estrés esperable de la cirugía y, por lo tanto, se asocia a un menor riesgo de complicaciones cardíacas perioperatorias. La presencia de una estenosis aórtica superior a la mínima no forma parte explícitamente de los índices de riesgo, pero debe valorarse específicamente en la evaluación cardiovascular.

La evaluación del riesgo previa a la cirugía no cardíaca utiliza dos estrategias distintas: la evaluación del riesgo mediante un índice de riesgo validado estadísticamente y la aplicación de herramientas de riesgo a algoritmos y directrices de consenso. En la práctica clínica se utilizan ampliamente dos índices de riesgo (tabla 399-4). El índice de riesgo cardíaco revisado (IRCR) asigna puntos únicos para cada categoría de factor de riesgo en función de su importancia, determinada mediante una evaluación clínica prospectiva y un seguimiento estandarizado. El índice de infarto de miocardio y parada cardíaca del National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP MICA) asigna puntos de distinta ponderación a cada factor individual identificado mediante la revisión retrospectiva de historiales. El índice de riesgo cardíaco revisado es potencialmente más fácil de recordar y no está sujeto a sesgos derivados del modo en que los pacientes podrían haber sido evaluados, mientras que el índice de infarto de miocardio y parada cardíaca utiliza herramientas basadas en la web (https://riskcalculator.facs.org/RiskCalculator/) y en hojas de cálculo. Cualquiera de los dos enfoques guía la estratificación adicional del riesgo cuando el riesgo estimado de acontecimientos cardíacos del paciente es superior al 1% (> 1 criterios del índice de riesgo cardíaco revisado).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 399-2 PRUEBAS DE LABORATORIO PREOPERATORIAS RECOMENDADAS

PRUEBA	% APROXIMADO ANÓMALO	% APROXIMADO QUE INFLUYE EN EL MANEJO	INDICACIONES
Hemoglobina	1,8	0,1	Hemorragia importante previsible, síntomas de anemia, enfermedad cardíaca o pulmonar subyacente, nefropatía crónica
Leucocitos	0,7	0,0	Sospecha de infección, trastorno mieloproliferativo, fármacos mielotóxicos
Plaquetas	0,9	0,02	Diátesis hemorrágica, neoplasia mieloproliferativa, fármacos mielotóxicos
Tiempo de protrombina/INR	0,3	0,0	Diátesis hemorrágica, hepatopatía, desnutrición, tratamiento antibiótico, anticoagulantes
Tiempo de tromboplastina parcial	6,5	0,1	Diátesis hemorrágica, tratamiento anticoagulante
Electrólitos	13	1,8	Nefropatía, fármacos que alteran los electrólitos (p. ej., diuréticos, digoxina, inhibidores de la ECA, ARA)
Glucosa	9	0,5	Diabetes conocida, toma de glucocorticoides, obesidad mórbida
Función renal	8	2,6	Nefropatía, diabetes, hipertensión, cirugía mayor, edad avanzada, fármacos que alteran la función renal
Pruebas de función hepática	0,4	0,1	Hepatopatía conocida, concentración de albúmina si hay riesgo de necesitar nutrición parenteral postoperatoria
Análisis de orina	19	1,4	No está indicado a menos que tenga síntomas genitourinarios o precise instrumentación (aunque se solicita con frecuencia antes de artroplastia o cirugía de columna)
Electrocardiograma	25	2,6	Cirugía vascular, cirugía de riesgo intermedio con al menos un factor de riesgo del IRCR; no está indicado en pacientes asintomáticos con intervención quirúrgica de bajo riesgo
Radiografía de tórax	20	3,0	Sospecha de enfermedad cardiopulmonar aguda por anamnesis y exploración física o cirugía en el corazón o en los pulmones

ARA, antagonista del receptor de angiotensina; ECA, enzima conversora de la angiotensina; INR, índice normalizado internacional; IRCR, índice de riesgo cardíaco revisado (1 punto por enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio previo, diabetes mellitus con insulina, creatinina > 2,0 y cirugía abdominal, torácica o vascular suprainguinal) (v. tabla 399-4).

Modificado de Smetana GW, Macpherson DS. The case against routine preoperative laboratory testing. *Med Clin North Am*. 2003;87:7-40; y Cohn SL. Preoperative evaluation. In: Goldman L, Schafer A, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

TABLA 399-3 RIESGOS DE DISTINTAS INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS

ALTO RIESGO (MUY ELEVADO) (RIESGO CARDÍACO > 5%)
Cirugía vascular mayor
Grandes intervenciones hiperurgentes
Intervenciones prolongadas con desplazamiento de líquidos voluminoso o hemorragia considerable
RIESGO INTERMEDIO (PERO ELEVADO) (RIESGO CARDÍACO, 1-5%)
Intervenciones intraperitoneales o intratorácicas
Endoarterectomía carotídea
Reparación endovascular de aneurisma aórtico
Cirugía de cabeza y cuello
Técnicas de cirugía ortopédica
Cirugía prostática
BAJO RIESGO (RIESGO CARDÍACO < 1%)
Operaciones superficiales
Cirugía de cataratas
Cirugía de mama
Cirugía ambulatoria

Tomado de Cohn SL. Preoperative evaluation. In: Goldman L, Schafer AI (Eds.). *Cecil-Goldman Medicine,* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020:2577-2583.

TABLA 399-4 HERRAMIENTAS PARA ESTIMAR EL RIESGO CARDÍACO PERIOPERATORIO

NSQIP MICA*	ÍNDICE DE RIESGO CARDÍACO REVISADO†
Edad	Antecedentes de cardiopatía isquémica (antecedentes de infarto de miocardio, prueba de esfuerzo positiva, dolor torácico de origen cardíaco, uso de nitratos, ondas Q en el ECG)
Estado funcional (independiente, parcialmente dependiente, totalmente dependiente)	Antecedentes de insuficiencia cardíaca (edema pulmonar, tono de galope S_3 o estertores detectados en la exploración física, disnea paroxística nocturna, radiografía de tórax que muestre edema pulmonar)
Clase ASA (sano normal; enfermedad sistémica leve; enfermedad sistémica grave, pero que no supone una amenaza constante para la vida; riesgo sistémico grave que supone una amenaza constante para la vida; moribundo y no se espera que sobreviva sin cirugía)	Antecedentes de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio
Concentración de creatinina sérica < 1,5 mg/dl, > 1,5 mg/dl o desconocida	Diabetes mellitus insulinodependiente
Tipo de cirugía (varios tipos)	Concentración de creatinina sérica ≥ 2,0 mg/dl
	Cirugía intraperitoneal, intratorácica y vascular suprainguinal

*Adaptado de Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation.* 2011;124:381-387. Para utilizarlo, véase https://riskcalculator.facs.org/RiskCalculator/.

†Adaptado de Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation.* 1999;100:1043-1049. Para utilizarlo, asigne 1 punto por cada atributo que tenga el paciente.

ASA, American Society of Anesthesiologists; ECG, electrocardiograma; NSQIP MICA índice de infarto de miocardio y parada cardíaca del National Surgical Quality Improvement Program.

Las directrices para aplicar estos índices de riesgo a los pacientes que tienen programada una intervención quirúrgica no cardíaca programada o urgente comienzan con una evaluación clínica para determinar si el paciente experimenta síntomas nuevos o inestables indicativos de un síndrome coronario agudo (fig. 399-2). A esta determinación le sigue una estimación del riesgo cardiovascular combinada con una evaluación funcional para identificar a los pacientes en los que están indicadas pruebas adicionales.

Las pruebas de esfuerzo preoperatorias son de escaso rendimiento y, por lo general, no se recomiendan a menos que los pacientes cumplan los criterios de las directrices para someterse a ellas (cap. 56) en ausencia de una intervención quirúrgica (como cuando un paciente presenta síntomas nuevos que hacen pensar en un síndrome coronario agudo [cap. 57]). En los pacientes que tienen un riesgo estimado superior al 1% de sufrir un acontecimiento cardiovascular perioperatorio y con una capacidad funcional deficiente puede estar indicada una estratificación adicional del riesgo con pruebas de esfuerzo no invasivas si el paciente es candidato a la revascularización y es factible un retraso de la cirugía. Para estos pacientes, las pruebas de estrés mediante gammagrafía farmacológicas (adenosina o dipiridamol) (cap. 44) o la ecocardiografía con dobutamina (cap. 43) son las recomendadas. Los resultados de las pruebas de esfuerzo no invasivas se correlacionan con los riesgos cardíacos de la cirugía, pero deben interpretarse con cautela, dado que una estrategia de revascularización coronaria preoperatoria no es beneficiosa salvo en pacientes que tengan indicaciones de revascularización percutánea o quirúrgica en ausencia de la propia cirugía no cardíaca.

Los biomarcadores preoperatorios[8] (p. ej., concentraciones de troponina, propéptido natriurético cerebral N-terminal [NT-proBNP] y proteína C reactiva) se incluyen en algunos algoritmos para la evaluación preoperatoria (e-fig. 399-1). Un NT-proBNP o BNP elevado en pacientes con más de 1 factor del índice de riesgo cardíaco revisado o estenosis aórtica conocida podría identificar a pacientes en los que esté indicado un control postoperatorio más intensivo. Sin embargo, este enfoque no se ha validado prospectivamente y aún no está claro si los biomarcadores son rentables para evitar pruebas o controles postoperatorios innecesarios.

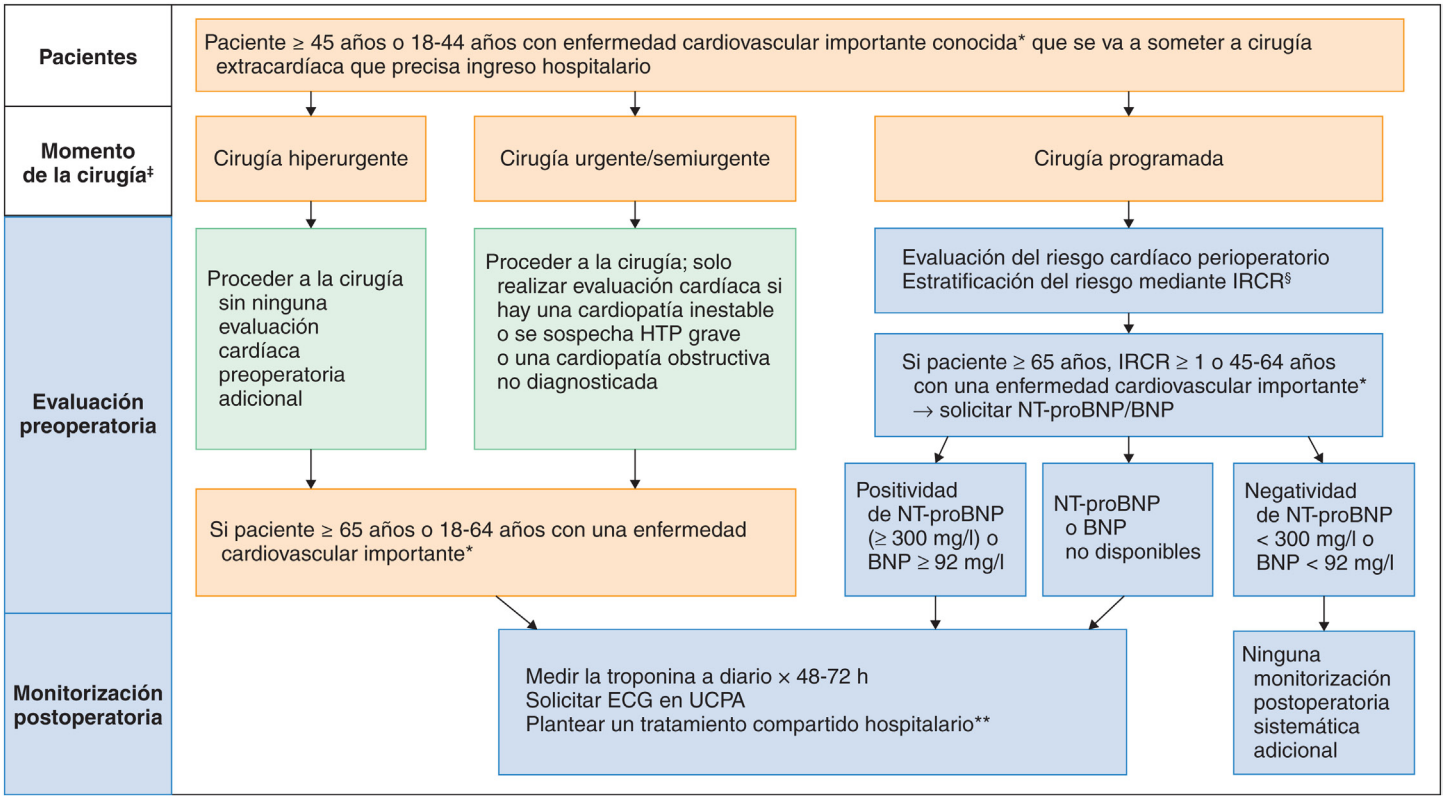

E-FIGURA 399-1. Algoritmo de la Canadian Association of Cardiology. Diagrama de flujo para la evaluación del riesgo preoperatorio y la vigilancia postoperatoria. *Entre las enfermedades cardiovasculares importantes figuran los antecedentes de enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca, HTP grave o anomalía intracardíaca obstructiva grave (p. ej., estenosis aórtica grave, estenosis mitral grave o miocardiopatía hipertrófica obstructiva grave). †El momento de la cirugía se refiere a cirugía hiperurgente (p. ej., traumatismo grave, rotura de aneurisma aórtico), cirugía urgente (p. ej., fractura de cadera, obstrucción intestinal), cirugía semiurgente (p. ej., cáncer con potencial de metástasis) o cirugía programada (p. ej., artroplastia de rodilla). ‡Si la exploración física revela una anomalía intracardíaca obstructiva grave desconocida (p. ej., estenosis aórtica grave, estenosis mitral grave o miocardiopatía hipertrófica obstructiva grave) o HTP grave, solicite entonces un ecocardiograma antes de la cirugía para informar al anestesiólogo, al cirujano y al equipo médico del tipo y el grado de la enfermedad. Si la anamnesis revela que el paciente sufre una cardiopatía inestable (p. ej., angina inestable), entonces hay que hablar con el paciente y el equipo quirúrgico/médico para decidir si se retrasa, se cancela o se continúa con la cirugía. §Puntuación IRCR (cada ítem vale 1 punto): antecedentes de enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, uso preoperatorio de insulina, creatinina preoperatoria > 177 mmol/l y cirugía de alto riesgo (es decir, cirugía intraperitoneal, intratorácica o vascular suprainguinal). **El tratamiento compartido se refiere a un enfoque multidisciplinar de la atención postoperatoria de los pacientes ingresados por parte del cirujano y del especialista médico (p. ej., internista, cardiólogo o geriatra), que colaborará en la vigilancia perioperatoria y en el tratamiento de las complicaciones cardiovasculares. BNP, péptido natriurético cerebral; ECG, electrocardiograma; HTP, hipertensión pulmonar; IRCR, índice de riesgo cardíaco revisado; NT-proBNP, propéptido natriurético cerebral *N*-terminal; UCPA, unidad de cuidados postanestésicos. (Tomado de Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can J Cardiol.* 2017;33:17-32; y Cohn SL. Preoperative evaluation. In: Goldman L, Schafer A, eds. *Goldman-Cecil Medicine.* 26th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

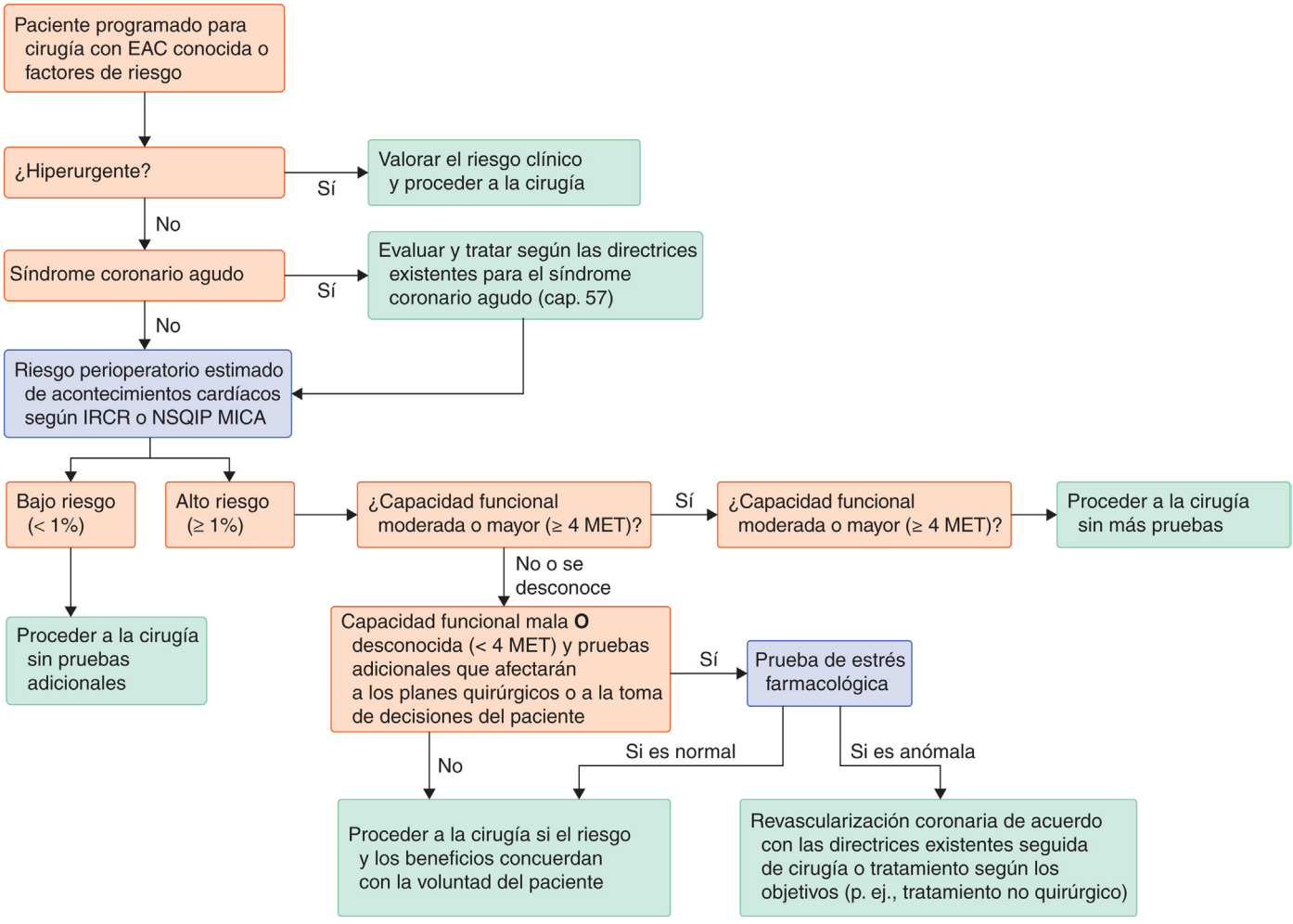

FIGURA 399-2. **Enfoque de la estratificación del riesgo cardíaco preoperatorio.** EAC, enfermedad arterial coronaria; IRCR, índice de riesgo cardíaco revisado. MET, equivalentes metabólicos (v. tabla 14-1); NSQIP MICA, índice de infarto de miocardio y parada cardíaca del National Surgical Quality Improvement Program. (Adaptado de Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;130:2215-2245.)

TRATAMIENTO

Medidas para reducir el riesgo

Medicamentos

El uso universal de β-bloqueantes perioperatorios puede reducir los riesgos de acontecimientos cardíacos perioperatorios (p. ej., isquemia, fibrilación auricular, necesidad de intervenciones coronarias), pero aumenta la mortalidad global debido a un exceso de accidentes cerebrovasculares y muertes por complicaciones no cardíacas.[A1-A3] La clonidina, el ácido acetilsalicílico o la combinación de ambos tampoco resultan útiles.

Las recomendaciones actuales son continuar con los β-bloqueantes crónicos, pero no comenzar con β-bloqueantes excepto en pacientes en los que exista una indicación a largo plazo. El fármaco tiene que iniciarse pronto, al menos 7 días antes de la intervención quirúrgica, de forma óptima en un período de tiempo que permita evaluar la eficacia clínica y ajustar la dosis si procede. Los β-bloqueantes no deben iniciarse el día de la cirugía, sobre todo en dosis iniciales elevadas. En los pacientes que padecen una enfermedad vascular y que vayan a someterse a una intervención quirúrgica no cardíaca, las estatinas podrían asociarse con un riesgo menor de complicaciones cardiovasculares postoperatorias,[A4] pero no hay datos que respalden empezar a tomarlas de nuevo antes de la cirugía a menos que el paciente tenga indicaciones a más largo plazo. Los pacientes que toman estatinas deben continuar con ellas durante la cirugía.

Revascularización coronaria

Las pruebas de alta calidad desaconsejan la revascularización profiláctica, ya sea percutánea o quirúrgica, como parte de la reducción del riesgo perioperatorio, a menos que el paciente tenga una indicación de revascularización independiente de los procedimientos previstos. Si un paciente cumple los criterios para una intervención, lo ideal es retrasar la cirugía no cardíaca entre 3 y 6 meses, y a veces hasta 12 meses, dependiendo del tipo de *stent* colocado (cap. 59) y de la necesidad concomitante de tratamiento doble con antiagregantes. La cirugía no cardíaca puede realizarse en las 2 semanas siguientes a la angioplastia con balón, pero se trata de un enfoque provisional que anticipa un *stent* coronario posterior y más definitivo.

Control postoperatorio

El control postoperatorio, en forma de monitorización cardíaca continua, electrocardiogramas (ECG) periódicos o medición de las concentraciones de troponina I, suele recomendarse solo en pacientes que presentan síntomas (p. ej., disnea, dolor torácico) o signos (p. ej., taquicardia) que proporcionan un posible indicio de lesión miocárdica. Sin embargo, algunas directrices plantean obtener un ECG una sola vez cuando los pacientes de mayor riesgo (p. ej., IRCR > 1) se encuentran en la unidad de cuidados postanestésicos, con monitorización cardíaca posterior si se observan anomalías.

El control de las concentraciones de troponina I tras la cirugía (cap. 401) tiene importancia pronóstica como indicador de lesión miocárdica. Las elevaciones de troponina se asocian a un mayor riesgo de acontecimientos cardíacos o muerte tras la cirugía. Los protocolos habituales miden la troponina I en las 6 h siguientes a la intervención quirúrgica y después diariamente hasta 3 días después en los pacientes de alto riesgo. Aunque las elevaciones de troponina presagian un peor pronóstico, ninguna intervención tiene valor probado en pacientes por lo demás asintomáticos. Sin embargo, la optimización de la medicación (en particular, las estatinas, el ácido acetilsalicílico y los medicamentos para la diabetes), de acuerdo con las directrices para la prevención secundaria del infarto de miocardio (cap. 58), es un enfoque razonable.

OTROS RIESGOS CARDÍACOS

Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca (cap. 46) se asocia a un mayor riesgo de eventos cardíacos postoperatorios.[9] Aunque no se dispone de datos de ensayos aleatorios, parece razonable asegurarse de que la insuficiencia cardíaca está controlada de forma óptima antes de la operación, y quizá guiarse por las concentraciones preoperatorias de NT-proBNP o BNP. El estado de volumen y los síntomas de los pacientes deben vigilarse cuidadosamente después de la cirugía.

Cardiopatía valvular

Las valvulopatías aórtica y mitral (cap. 60) se asocian a un mayor riesgo de acontecimientos cardíacos postoperatorios, pero los enfoques óptimos en pacientes por lo demás asintomáticos y estables no están definidos. Las pruebas indican que una cuidadosa atención a la presión arterial y al manejo del volumen durante y después de la cirugía

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

podría mejorar los resultados.[10] La sustitución valvular aórtica transcatéter es una posible opción para los pacientes que cumplen los criterios para la sustitución valvular[11] y que necesitan una intervención quirúrgica no cardíaca inmediata.

Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar (cap. 69) supone un riesgo para las complicaciones cardíacas y respiratorias de la cirugía, y cada vez se observa más como trastorno concomitante en pacientes que se someten a cirugía bariátrica y que a menudo tienen apnea obstructiva del sueño. Sin embargo, ninguna intervención específica tiene un valor probado.

Hipertensión y arritmias

La hipertensión (cap. 64) constituye un problema preoperatorio y postoperatorio habitual para el consultor médico, pero solo en muy raras ocasiones es motivo para retrasar o cancelar una intervención quirúrgica, a menos que se asocie a síntomas agudos o secuelas en los órganos diana. La intensificación de la medicación para la presión arterial durante la fase hospitalaria aguda podría asociarse a peores resultados posthospitalarios y a largo plazo, por lo que casi nunca está justificado cambiar la medicación en pacientes con hipertensión asintomática de leve a moderada.

Las arritmias son a menudo un marcador de enfermedad cardíaca subyacente, y los pacientes con fibrilación auricular preoperatoria tienen un riesgo aproximadamente un 30% mayor de sufrir un accidente cerebrovascular y de mortalidad por todas las causas.[12] Los pacientes con marcapasos o desfibriladores cardioversores implantados también tienen mayores riesgos en función de su cardiopatía subyacente. No se justifica ningún cambio en el tratamiento preoperatorio, a menos que la anomalía del ritmo lo requiera por otra razón, pero la monitorización electrocardiográfica está justificada en ocasiones antes de la operación.

RIESGO PULMONAR

La evaluación del riesgo de los pacientes de sufrir complicaciones pulmonares perioperatorias (p. ej., neumonía postoperatoria, insuficiencia respiratoria o reintubación) debe comenzar con una anamnesis y una exploración física minuciosas, con el objetivo de recopilar la información, incluidos los síntomas y el estado funcional, necesaria para estimar los riesgos mediante un índice validado.[13] Sin embargo, la apnea del sueño (cap. 374) suele ser asintomática o estar menos reconocida que el asma o la bronquitis crónica, por lo que debe prestarse especial atención a determinar si está presente mediante enfoques validados.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 76) duplica aproximadamente las complicaciones pulmonares postoperatorias, pero el asma bien controlada (cap. 75) no aumenta el riesgo de forma apreciable. El tabaquismo activo aumenta el riesgo, por lo que se recomienda dejar de fumar entre 4 y 8 semanas antes de la intervención.

Los principales factores predictivos de complicaciones incluyen el uso de anestesia general y la proximidad de la zona quirúrgica al diafragma. Las intervenciones intratorácicas y abdominales superiores disminuyen la función pulmonar aproximadamente en un 50% y la cirugía abdominal inferior en alrededor de un 25%, y la función no vuelve completamente a la normalidad hasta varias semanas después. Las operaciones laparoscópicas y la anestesia epidural o raquídea parecen asociarse a un riesgo algo menor de complicaciones pulmonares.

Contamos con varios índices, cada uno de los cuales utiliza características clínicas similares, para predecir las complicaciones pulmonares postoperatorias. El abordaje quirúrgico y la duración de la cirugía son factores de riesgo independientes en cada índice de riesgo. El enfoque más utilizado (tabla 399-5) divide a los pacientes objeto de anestesia general en tres categorías de riesgo en función de la edad, saturación de oxígeno preoperatoria, infección pulmonar reciente, concentración de hemoglobina preoperatoria, zona de la intervención y duración prevista de la misma.

Pruebas preoperatorias

Las pruebas de función pulmonar, la gasometría arterial y la radiografía de tórax no suelen estar indicadas para evaluar el riesgo pulmonar perioperatorio a menos que el paciente presente síntomas respiratorios nuevos o inestables. Sin embargo, las pruebas de función pulmonar se recomiendan de forma universal en la planificación quirúrgica de las cirugías de reducción o resección pulmonar para identificar la reserva pulmonar residual y la viabilidad de la propia cirugía.

Cuando el riesgo respiratorio es elevado, deben considerarse cambios en la técnica quirúrgica (p. ej., laparoscópica en vez de abierta) o en el enfoque anestésico (p. ej., anestesia local mejor que general). El entrenamiento preoperatorio de los músculos respiratorios es alentador,[A5] pero no está disponible de forma generalizada. Debe animarse a los pacientes a dejar de fumar al menos 8 semanas antes de la intervención y prescribirse un tratamiento restitutivo de nicotina si siguen experimentando ansia por fumar en el momento de la cirugía. Los ciclos de corticoesteroides o antibióticos para pacientes con bronquitis crónica por lo demás estable no están indicados y podrían empeorar los resultados clínicos.

Los pacientes con mayor riesgo (> 2%) de sufrir complicaciones pulmonares importantes pueden ser candidatos a recibir más atención, sobre todo en el postoperatorio. Los pacientes con apnea del sueño quizás sean candidatos a regímenes analgésicos modificados o a oximetría de pulso continua tras la cirugía.

TABLA 399-5 ÍNDICE DE RIESGO ARISCAT:* FACTORES PREDICTIVOS INDEPENDIENTES DE COMPLICACIONES PULMONARES POSTOPERATORIAS

FACTOR	PUNTOS
EDAD, AÑOS	
< 50	0
51-80	3
> 80	16
SATURACIÓN PREOPERATORIA DE O_2	
≥ 96%	0
91-95%	8
≤ 90%	24
INFECCIÓN RESPIRATORIA EN EL ÚLTIMO MES	17
ANEMIA PREOPERATORIA: HEMOGLOBINA ≤ 10 g/dl	11
INCISIÓN QUIRÚRGICA	
Abdominal alta	15
Intratorácica	24
DURACIÓN DE LA CIRUGÍA	
≤ 2 h	0
2-3 h	16
> 3 h	23
Cirugía hiperurgente	8

PUNTOS	GRUPO DE RIESGO	TASA DE COMPLICACIONES PULMONARES (%)
< 26	Bajo	1,6%
26-44	Intermedio	13%
≥ 45	Alto	42%

*ARISCAT, Assess Respiratory Risk in Surgical Patients in Catalonia.
Adaptado de Canet J, Gallart L, Gomar C, et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology.* 2010;113:1338-1350.

Los β-agonistas inhalados o los anticolinérgicos pueden ser útiles para reducir el broncoespasmo y mejorar la capacidad de los pacientes para respirar y eliminar las secreciones. Las maniobras de expansión pulmonar, como la espirometría incentivada, son útiles si se realizan varias veces por hora, por lo que resultan menos eficaces en pacientes somnolientos, con dolor o con dificultades para manejar el dispositivo debido a drenajes o vías intravenosas. Los métodos de expansión pulmonar y desobstrucción de las vías respiratorias mediante presión positiva en las vías respiratorias deben tenerse en cuenta cuando estén disponibles. Los consultores médicos también pueden ayudar al manejo del riesgo respiratorio fomentando el uso de regímenes analgésicos sin opiáceos (v. tabla 26-4), órdenes de colocación y actividad, y la consideración de una monitorización más intensiva (p. ej., unidad de cuidados intermedios u oximetría de pulso continua) en pacientes seleccionados.

RIESGO NEUROLÓGICO

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

El accidente cerebrovascular postoperatorio es infrecuente en cirugía no cardíaca, pero genera una gran morbilidad y se asocia a una mortalidad elevada. La mayoría de los accidentes cerebrovasculares postoperatorios son de naturaleza isquémica y resultan de émbolos debidos a la propia cirugía (p. ej., tras una endoarterectomía carotídea o una cirugía cardíaca que requiere *bypass* cardiopulmonar), hipotensión intraoperatoria o postoperatoria,[14] o acontecimientos cardíacos (p. ej., fibrilación auricular) que aumentan el riesgo de un proceso embólico. Aunque no se ha desarrollado ningún índice de riesgo para los accidentes cerebrovasculares postoperatorios en sí, los factores de riesgo son similares a los correspondientes a los cardíacos.

Los pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular previo tienen un riesgo notablemente mayor de sufrir accidentes cerebrovasculares postoperatorios durante 90 días[15] y quizá hasta 9 meses después de su acontecimiento cerebrovascular inicial, por lo que la cirugía programada probablemente debería retrasarse en estos pacientes. Para los pacientes con estenosis carotídea extracraneal asintomática de alto grado deben seguirse las directrices relativas a la revascularización carotídea (cap. 376) antes de la cirugía programada. Los riesgos trombóticos y embólicos son la piedra angular de las estrategias en torno al manejo de los anticoagulantes perioperatorios (tratados en otro apartado).

TABLA 399-6 FACTORES DE RIESGO DE *DELIRIUM*

CIRUGÍA EXTRACARDÍACA	
Edad > 70 años: 1 punto	
Antecedentes de deterioro cognitivo: 1 punto	
Deterioro grave del estado funcional:* 1 punto	
Antecedentes de trastorno por consumo de alcohol: 1 punto	
Concentración preoperatoria anómala de sodio, potasio o glucosa: 1 punto	
Cirugía de aneurisma aórtico: 2 puntos	
Cirugía torácica no cardíaca: 1 punto	
PUNTOS TOTALES	**RIESGO DE *DELIRIUM***
0	2%
1-2	11%
3+	50%

*El paciente no puede realizar ninguna actividad que requiera dos equivalentes metabólicos de actividad (v. tabla 14-1).
Adaptado de Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, et al. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA*. 1994;271:134-139.

Los programas de prehabilitación que incluyen fisioterapia prequirúrgica intensiva y programas integrales de atención geriátrica[A7,A8] podrían mejorar la recuperación funcional y reducir la incidencia y la gravedad del *delirium* en los pacientes ancianos con limitaciones funcionales que vayan a someterse a una intervención quirúrgica mayor. La melatonina en dosis bajas (2-5 mg) por la noche ayuda a conciliar el sueño y restablecer los ciclos sueño-vigilia que resultan alterados en el entorno hospitalario. El ramelteón (un receptor/agonista de la melatonina, en dosis de 8 mg por la noche por vía oral)[A9] o la dexmedetomidina intravenosa (0,1 µg/kg/h) desde el ingreso en la unidad de cuidados intensivos el día de la cirugía hasta las 8 de la mañana del día siguiente[A10] reducen el *delirium* postoperatorio. No se recomiendan los antipsicóticos profilácticos, ni siquiera en pacientes con riesgo de *delirium*.

Las intervenciones comportamentales efectivas consisten en instruir a los profesionales de enfermería, a los cuidadores y a la familia del paciente para que reorienten al paciente en cuanto al día y la hora, y que intenten redirigir al paciente si este se agita. Los aumentos tempranos y efectivos de la movilidad (p. ej., conseguir que el paciente se siente en una silla o camine todos los días) son útiles. Además, muchos hospitales disponen de unidades de cuidados especializados (a veces denominadas unidades de cuidados agudos para ancianos) para pacientes que padecen *delirium* y trastornos relacionados con el envejecimiento; los pacientes con alto riesgo de *delirium* postoperatorio podrían beneficiarse de los cuidados en estos entornos.

ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

Las enfermedades neuromusculares (caps. 386 a 390) tienen diversas fisiopatologías subyacentes, pero se presentan con síntomas similares en términos de debilidad muscular o reserva respiratoria limitada. Algunas enfermedades neuromusculares implican la afectación de otros órganos (p. ej., afectación cardíaca de la distrofia muscular de Duchenne) que requieren un seguimiento específico. La complejidad de estas enfermedades y las relaciones entre la elección de los anestésicos, el abordaje quirúrgico y el nivel basal de función del paciente precisan una planificación preoperatoria cuidadosa unida a vigilancia postoperatoria, en particular del estado respiratorio.

DELIRIUM

El *delirium* (cap. 361) es una complicación importante, frecuente y poco reconocida de la cirugía. El *delirium* puede provocar ingresos prolongados, complicaciones intrahospitalarias adicionales (p. ej., neumonía o tromboembolia) y peores resultados posthospitalarios, como la pérdida de independencia, el deterioro cognitivo persistente y la muerte. El consultor médico tiene la función de identificar a los pacientes de riesgo y recomendar estrategias basadas en la evidencia para reducir la incidencia y la gravedad del *delirium*.

La edad avanzada, el estado funcional y el estado cognitivo preoperatorio son características clave para predecir los pacientes con mayor riesgo de *delirium* postoperatorio (tabla 399-6).[16] Los pacientes con fractura de cadera corren un riesgo especialmente elevado, en gran medida porque los factores de riesgo de fractura de cadera (p. ej., deterioro cognitivo, problemas médicos concomitantes y deterioro funcional) están estrechamente asociados con el riesgo de *delirium*.

El *delirium*, que es un diagnóstico clínico (v. fig. 361-2), puede ir desde la agitación con alucinaciones activas hasta la hipoactividad con somnolencia. Además, sufre altibajos, lo que supone un reto para los profesionales clínicos que ven al paciente a distintas horas incluso durante el mismo día. En ausencia de traumatismo craneoencefálico, caídas en pacientes anticoagulados o hallazgos neurológicos focales de reciente aparición, hay pocas pruebas indicadas para el diagnóstico o la evaluación del *delirium* en el período preoperatorio. Los factores de riesgo de laboratorio para el *delirium* (p. ej., hiponatremia, hipercalcemia o hipopotasemia) deben corregirse y controlarse, pero otras pruebas (p. ej., tomografía computarizada craneal, concentración de vitamina B_{12}) no tienen función diagnóstica ni terapéutica en el período preoperatorio.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Un paso clave en la prevención y el tratamiento del *delirium* es el reconocimiento de la enfermedad en sí y proporcionar orientación anticipatoria al equipo quirúrgico, al paciente y a la familia antes de la intervención. Los métodos de prevención y tratamiento del *delirium* son multicomponentes y multidisciplinares (cap. 361),[A6] y el consultor médico ocupa un lugar clave a la hora de garantizar que se utilicen tratamientos eficaces. Entre las intervenciones que merecen la pena se incluyen el manejo activo de las concentraciones de electrólitos séricos y glucosa, el uso de oxígeno suplementario si es necesario, la aplicación de un régimen intestinal eficaz, y la garantía de que las vías intravenosas y las sondas (especialmente las urinarias) se retiren lo antes posible. Siempre que sea posible, el consultor debe intentar suspender los medicamentos que puedan empeorar el estado cognitivo (p. ej., anticolinérgicos y espasmolíticos). Los regímenes analgésicos no opiáceos (v. tabla 26-4), incluido el paracetamol programado y los tratamientos tópicos (p. ej., compresas heladas o calientes), mejoran el control del dolor sin añadir medicamentos sedantes.

RIESGOS ENDOCRINOS

DIABETES

Los enfoques agresivos para mantener una concentración normal de glucosa aumentan la morbilidad en la mayoría de los pacientes postoperatorios. Por lo tanto, las recomendaciones del consultor deben hacer hincapié en estrategias que eviten las complicaciones intrahospitalarias de la diabetes, ya sea la hipoglucemia o la cetoacidosis, fijándose como objetivo una cifra de glucosa en sangre entre 80 y 140 mg/dl (cap. 210).[17] Los pacientes cuya diabetes se controla solo con la dieta pueden controlarse con una monitorización de la glucosa en sangre mediante punción digital e insulina de acción corta para corregir la hiperglucemia según sea necesario. Los pacientes diabéticos que toman medicación oral no deben tomarla la mañana de la operación, con control por punción digital e insulina según las necesidades en el período quirúrgico inmediato; en el postoperatorio, estos pacientes deben seguir con control por punción digital y ser tratados con una combinación de una insulina de acción corta más insulina de acción intermedia o prolongada en dosis cuidadosamente ajustadas, en función de las necesidades diarias de insulina basales. Los medicamentos orales deben reiniciarse antes del alta si es posible para asegurar una transición sin sobresaltos a casa. Dependiendo de sus cifras basales de glucosa en sangre y de la duración prevista de la intervención, los pacientes con diabetes insulinodependiente deben recibir normalmente entre la mitad y dos tercios de su dosis habitual de insulina de acción intermedia o prolongada antes de la cirugía, con una combinación de su insulina de acción prolongada (normalmente en una dosis inferior a la domiciliaria) y de insulina de acción corta correctiva utilizada conjuntamente con punciones frecuentes para garantizar un buen control tras la intervención. En los pacientes que tienen bombas de insulina se recomienda el manejo experto de un endocrinólogo.

GLUCOCORTICOIDES E INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

Los pacientes que estén recibiendo menos de 5 mg diarios de prednisona (o su equivalente) o cualquier dosis de glucocorticoides durante menos de 3 semanas pueden continuar con esta medicación en el período perioperatorio (o renunciar a la dosis de estrés de esteroides). Si el paciente va a someterse a una intervención de muy bajo riesgo (p. ej., extracción dental, extracción de cataratas, artroscopia), es razonable continuar con la dosis crónica de glucocorticoides de forma ininterrumpida. Los pacientes que hayan recibido dosis más altas durante 3 semanas o más o que se sometan a otras cirugías corren un riesgo mayor de supresión del eje hipotalámico-hipofisario y deben recibir corticoesteroides en dosis de estrés, administrados como hidrocortisona 50-100 mg i.v. antes de la cirugía. A continuación, se administrará una perfusión continua de 200 mg durante 24 h (cap. 208)[18] o de 50-100 mg cada 8 h durante 1 día, seguido de la transición a su dosis crónica (por vía intravenosa si es necesario) el día 2.

TRASTORNOS TIROIDEOS

Los principales riesgos de los trastornos tiroideos (cap. 207) en el entorno perioperatorio corresponden a los pacientes cuyo hipotiroidismo o hipertiroidismo está mal controlado o no se ha diagnosticado. Las pruebas para detectar trastornos tiroideos deben estar motivadas por los hallazgos en la historia clínica y la exploración física preoperatorias. Si un paciente tiene hipotiroidismo o hipertiroidismo clínico y la cirugía es programada, resulta razonable retrasar la cirugía con el fin de iniciar los tratamientos médicos apropiados necesarios para alcanzar el eutiroidismo antes de que se realice la cirugía. En cuanto a las intervenciones urgentes o hiperurgentes, el paciente hipertiroideo debe tratarse con tratamientos aceptados para la tirotoxicosis (p. ej., β-bloqueantes, glucocorticoides intravenosos; cap. 207) con el objetivo de controlar la frecuencia

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cardíaca y reducir los signos clínicos de hipertiroidismo antes de la cirugía. Para los pacientes que tienen un hipotiroidismo clínicamente aparente antes de la cirugía, la tiroxina intravenosa (200-300 µg una vez, seguida de 50-100 µg diarios, con transición a la dosificación oral de mantenimiento [cap. 207] en el momento del alta) es un enfoque razonable. Los pacientes con hipotiroidismo clínicamente aparente también deben recibir corticoesteroides en dosis de estrés durante 24 h después de la cirugía.

TRASTORNOS RENALES, HEMATOLÓGICOS Y HEPÁTICOS

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Los pacientes con enfermedad renal crónica (cap. 116) corren un mayor riesgo de sufrir una serie de complicaciones tras la intervención quirúrgica, en parte debido a las afecciones concomitantes que acompañan a la enfermedad renal crónica, pero también debido a los problemas derivados de la propia enfermedad renal crónica (p. ej., estado del volumen, control de los electrólitos, anemia).[19] Pocos datos respaldan los enfoques para reducir los riesgos de empeoramiento de la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica. El consultor debe desarrollar un plan para manejar y controlar los electrólitos en los pacientes antes y después de la cirugía, con especial atención a los diuréticos y asegurándose de que los medicamentos perioperatorios se dosifican en cantidades adecuados para el grado de insuficiencia renal. Los pacientes en hemodiálisis tienen que ser objeto de un tratamiento de diálisis la mañana de la cirugía para garantizar un volumen adecuado y electrólitos en equilibrio;[20] los tratamientos de diálisis postoperatorios pueden realizarse según lo programado o adaptarse en función de la capacidad del paciente para producir orina, la función renal intrínseca (p. ej., capacidad para manejar los electrólitos y el estado acidobásico) y los factores quirúrgicos (p. ej., pérdida o administración de volumen durante la cirugía).

ANEMIA Y PROBLEMAS DE COAGULACIÓN

Aunque la anemia preoperatoria es un factor de riesgo de complicaciones a 30 días, existen pruebas sólidas que apoyan un enfoque restrictivo de las transfusiones en los pacientes que requieren una intervención quirúrgica urgente o hiperurgente. En estos pacientes, la transfusión debe activarse por una concentración de hemoglobina de 7 g/dl si el paciente no tiene otros síntomas. Para pacientes con síntomas cardiopulmonares, enfermedad cardiopulmonar conocida o sometidos a cirugía mayor, un umbral de transfusión de 9 a 10 g/dl es apropiado.[A11] El tratamiento preoperatorio con hierro no reduce los riesgos.[A12] Los pacientes que presenten anemia importante y que tengan programada una intervención quirúrgica deben ser objeto de la evaluación universal (cap. 144) antes de la cirugía, con el objetivo de garantizar que no coexisten problemas vitales o limitantes del pronóstico (p. ej., hemorragia digestiva activa o cáncer digestivo avanzado) con el problema quirúrgico. En pacientes sometidos a cirugía no cardíaca, el ácido tranexámico administrado por el equipo quirúrgico reduce los acontecimientos hemorrágicos.[A13]

HEPATOPATÍA

Los pacientes con hepatitis crónica asintomática o leve u otra hepatopatía no requieren pruebas preoperatorias específicas más allá de las indicadas universalmente. Sin embargo, estos pacientes pueden tener un riesgo mayor de complicaciones postoperatorias debido, en parte, a las causas de su hepatopatía (p. ej., *delirium* en pacientes con hepatitis relacionada con el alcohol).[21] Los resultados de los pacientes con cirrosis tienden a correlacionarse con la gravedad de su hepatopatía cuantificada por la puntuación del Model for End-Stage Liver Disease (MELD) (v. tabla 139-2). La atención en estos pacientes debe centrarse en el control del estado de volumen (en particular, la ascitis), los trastornos de la coagulación y la posible encefalopatía (cap. 139).

ENFOQUE DEL MANEJO DE LA MEDICACIÓN

MEDICAMENTOS CRÓNICOS

El manejo de la medicación es un aspecto clave de la consulta preoperatoria, con énfasis en identificar qué medicamentos deben tener sus dosis modificadas o ser interrumpidos (y, si es así, durante cuánto tiempo) durante el período quirúrgico (tabla 399-7) y asegurarse de que los medicamentos necesarios se reinician antes de que el paciente sea dado de alta o antes de la primera consulta postoperatoria. Los medicamentos deben suspenderse o modificarse sus dosis si tienen una relación directa con las complicaciones quirúrgicas (p. ej., warfarina y hemorragias) o no pueden administrarse con seguridad en el período perioperatorio (p. ej., el paciente no come, por lo que es necesario modificar las dosis de insulina).

La mayoría de los medicamentos deben continuarse en la medida de lo posible (según la capacidad del paciente para tomar medicamentos orales o su estado de volumen) durante la hospitalización. En el caso de la diabetes insulinodependiente, es fundamental ajustar la dosis de insulina (v. anteriormente). Para los pacientes que toman glucocorticoides crónicos, se recomiendan dosis de estrés (v. anteriormente). Por el contrario, un subconjunto de medicamentos (p. ej., inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina) suelen suspenderse temporalmente durante el período perioperatorio, porque pueden producir problemas transitorios en la inducción de la anestesia o

TABLA 399-7 ABORDAJE DE FÁRMACOS LONGITUDINALES FRECUENTES EN EL PERÍODO PERIOPERATORIO

ABORDAJE GENERAL	
CARDIOVASCULARES	
• β-bloqueantes y clonidina	Ocasionalmente suspendido por el anestesiólogo el día de la cirugía por temor a hipotensión durante la inducción de la anestesia; el consultor médico debe centrarse en su continuidad durante el período perioperatorio
• Calcio, antagonistas del calcio	No hay datos que apoyen el mantenimiento o la interrupción; el consultor médico debe centrarse en su continuidad durante el período perioperatorio
• Inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II	Ocasionalmente suspendido por el anestesiólogo el día de la cirugía por temor a hipotensión durante la inducción de la anestesia; el consultor médico debe centrarse en su continuidad durante el período perioperatorio
• Estatinas	Algunos datos indican que la continuidad puede reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares; el consultor médico debe centrarse en su continuidad durante el período perioperatorio
• Diuréticos	Puede mantenerse en función del estado de volumen o de la pérdida de sangre prevista; el consultor médico debe centrarse en su continuidad durante el período perioperatorio
• Antiarrítmicos	No hay datos que apoyen el mantenimiento o la interrupción; el consultor médico debe centrarse en su continuidad durante el período perioperatorio
GASTROINTESTINALES	
• Inhibidores de la bomba de protones y antihistamínicos H_2	No hay datos que apoyen el mantenimiento o la interrupción; el consultor médico debe centrarse en su continuidad durante el período perioperatorio
PULMONARES	
• Medicamentos inhalados	No hay datos que apoyen el mantenimiento o la interrupción; el consultor médico debe centrarse en su continuidad durante el período perioperatorio
• Fármacos orales	No hay datos que apoyen el mantenimiento o la interrupción; el consultor médico debe centrarse en su continuidad durante el período perioperatorio
ENDOCRINOS	
• Hipoglucemiantes orales	Mantener el día de la intervención; sustituir por insulina subcutánea hasta la toma de la dieta completa (cap. 210)
• Hipoglucemiantes inyectados	Exenatida, liraglutida: mantener el día de la cirugía para evitar la ralentización del vaciamiento gástrico; sitagliptina, linagliptina: se pueden mantener (cap. 210)
• Insulina	Diabetes de tipo II: suspender la insulina de acción prolongada 24 h antes de la operación, administrar una dosis reducida (normalmente de la mitad a dos tercios) de insulina de acción corta el día de la operación, reiniciar después de la operación; diabetes de tipo I: continuar con la insulina basal durante la operación (v. texto; cap. 210)
• Glucocorticoides	Considerar dosis de estrés de corticoesteroides si está en tratamiento crónico con corticoesteroides (v. texto; cap. 208)
• Estrógenos	Considerar su interrupción antes de la cirugía en pacientes con riesgo de tromboembolia
• Medicamentos para la tiroides	Mantener durante la cirugía
COMPUESTOS HEMATOLÓGICOS	
• Antiagregantes	Véanse el texto y la figura 399-3
• Anticoagulantes	Véanse el texto y la figura 399-3
MEDICAMENTOS PSIQUIÁTRICOS	Por lo general, mantener durante el período quirúrgico. Inhibidores de la monoaminooxidasa infrecuentes, pero deben suspenderse 10-14 días antes de la cirugía
OPIÁCEOS	No hay datos que apoyen mantenerlos o suspenderlos; el consultor médico debe centrarse en su continuidad durante el período perioperatorio y prever un aumento de la dosis necesaria debido al dolor agudo posquirúrgico

Adaptado de Spell NO, 3rd. Stopping and restarting medications in the perioperative period. *Med Clin North Am.* 2001;85:1117-1128; Sudhakaran S, Surani SR. Guidelines for perioperative management of the diabetic patient. *Surg Res Pract.* 2015;2015:284063.

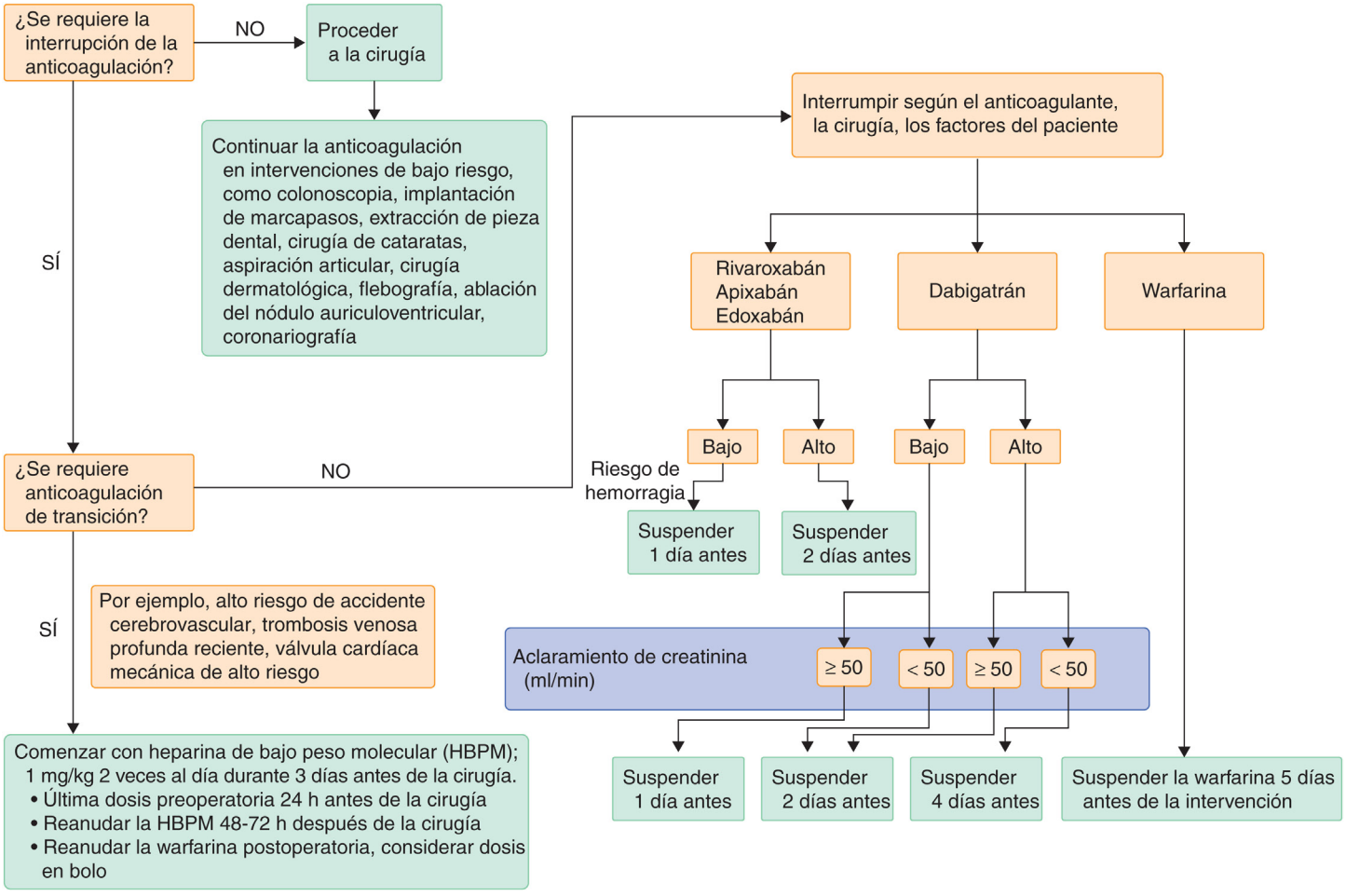

FIGURA 399-3. Manejo de la anticoagulación en el período perioperatorio. HBPM, heparina de bajo peso molecular. (Adaptado de Tafur A, Douketis J. Perioperative management of anticoagulant and antiplatelet therapy. *Heart*. 2018;104:1461-1467; y Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, et al. Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant. *JAMA Intern Med*. 2019;179:1469-1478.)

mientras el paciente no puede comer. En estos casos, el objetivo clave es asegurarse de que los medicamentos se vuelven a tomar antes del alta.

El problema de medicación perioperatoria más complejo tiene como protagonistas a los antiagregantes y los anticoagulantes, ya que el riesgo de hemorragia perioperatoria debe sopesarse con el riesgo de acontecimientos trombóticos. La mayoría de las intervenciones en áreas distintas del sistema nervioso central y la columna vertebral pueden realizarse con seguridad continuando con dosis bajas (81 mg diarios) de ácido acetilsalicílico durante el período perioperatorio. La decisión de mantener otros antiagregantes (v. tabla 70-8), como clopidogrel (5-7 días antes de la intervención), ticagrelor (5 días) o prasugrel (7 días), depende de los riesgos de hemorragia debidos a la intervención y de la indicación del antiagregante (p. ej., *stent* cardíaco). En los casos en los que sea posible suspender los inhibidores de P2Y12 (p. ej., *stent* liberador de fármaco de al menos 6 y óptimamente 12 meses de antigüedad), debe continuarse con el ácido acetilsalicílico, reiniciando el inhibidor de P2Y12 tan pronto como sea factible tras la cirugía. Si hay que suspender el ácido acetilsalicílico, se dejará de tomar entre 5 y 7 días antes de la intervención prevista. Si un *stent* cardíaco liberador de fármacos tiene menos de 6 meses, el paciente va a someterse a una intervención quirúrgica urgente o hiperurgente y no se puede mantener con seguridad el tratamiento con antiagregante doble por otras razones, existen pocos datos científicos que describan el tratamiento óptimo, aunque sería posible considerar los inhibidores IIb/IIIa intravenosos como transición durante el período perioperatorio (cap. 70; v. tabla 70-8).

En el caso de los anticoagulantes orales, los pacientes de bajo riesgo (p. ej., pacientes con antecedentes lejanos de tromboembolia) y los pacientes con fibrilación auricular no requieren anticoagulación de transición y se les debe suspender el anticoagulante antes de la intervención quirúrgica,[A14] con un período de tiempo que dependerá de la medicación, la función renal del paciente y la intervención quirúrgica prevista (v. fig. 399-2).[22,23] Incluso en ausencia de datos procedentes de estudios aleatorizados, los pacientes con mayor riesgo de tromboembolia mientras estén sin anticoagulación (p. ej., válvula mitral mecánica, coágulo conocido en la orejuela auricular o embolia pulmonar en los últimos 3 meses) deben recibir anticoagulación de transición con heparina de bajo peso molecular (HBPM, 1 mg/kg dos veces al día) o heparina no fraccionada (v. tabla 70-3), manteniendo estos compuestos 24 h (HBPM) o 6 h (heparina no fraccionada) antes de la intervención quirúrgica.[24] Cualquiera de los dos debe reiniciarse en dosis terapéuticas tan pronto como sea seguro (óptimamente 24 h) después de la cirugía, y el fármaco oral del paciente se reinstaurará poco después. Muchos pacientes se situarán en riesgos intermedios entre estos dos grupos y requerirán un enfoque adaptado, pero la preponderancia de las pruebas sugiere que las estrategias de anticoagulación de transición, aunque eficaces para reducir la trombosis y la tromboembolia, se asocian a un exceso de hemorragias y no deben utilizarse o deben utilizarse con criterio como parte de un plan integral. Por ejemplo, si un paciente ha tenido un episodio embólico reciente, puede ser razonable retrasar la cirugía hasta que el paciente lleve 12 semanas o más con anticoagulación terapéutica. Si no es posible retrasar la cirugía, podría estar indicado un filtro de vena cava inferior temporal en pacientes con tromboembolia venosa reciente.

COMUNICACIÓN CON EL CIRUJANO Y EL ANESTESIÓLOGO

Las recomendaciones de un consultor deben dar respuesta a todas las preguntas específicas formuladas por el cirujano consultor, al tiempo que transmiten una evaluación general y conclusiones clave al cirujano y al paciente (v. tabla 398-2). Expresiones como «apto para cirugía» son poco específicas y poco útiles. En su lugar, el paciente puede clasificarse como de «riesgo aceptable» cuando los problemas son mínimos, de «riesgo elevado, pero aceptable», si se adaptan recomendaciones preoperatorias adicionales para reducir los riesgos, o de «muy elevado/preocupante» cuando los riesgos de complicaciones son relativamente altos y se requiere una vigilancia postoperatoria intensificada. El consultor también debe utilizar índices de riesgo o evaluaciones específicas de la enfermedad para describir los principales orígenes de riesgo del paciente (p. ej., riesgo cardíaco o riesgo pulmonar), seguidas de recomendaciones específicas que se correlacionen con las áreas de riesgo, así como planes de contingencia en caso de que se produzcan hallazgos o acontecimientos inesperados.

El consultor también debe tener en cuenta las recomendaciones para garantizar que se siguen los pasos estándar de seguridad y calidad tras la intervención (p. ej., profilaxis de tromboembolias, retirada temprana de sondas urinarias y regímenes analgésicos ahorradores de opiáceos; cap. 401). Por último, el consultor tiene que garantizar una coordinación estrecha de los cuidados determinando cuál es su función deseable en el postoperatorio (p. ej., interconsulta continuada, tratamiento compartido).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Modha K, Whinney C. Preoperative evaluation for noncardiac surgery. *Ann Intern Med*. 2022;175:ITC161-76.
2. Shaw M, Pelecanos AM, Mudge AM. Evaluation of internal medicine physician or multidisciplinary team comanagement of surgical patients and clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e204088.
3. Rozeboom PD, Henderson WG, Dyas AR, et al. Development and validation of a multivariable prediction model for postoperative intensive care unit stay in a broad surgical population. *JAMA Surg*. 2022;157:344-52.
4. Siddiqui E, Banco D, Berger JS, et al. Frailty assessment and perioperative major adverse cardiovascular events after noncardiac surgery. *Am J Med*. 2023;136:372-9.
5. Smilowitz NR, Berger JS. Perioperative cardiovascular risk assessment and management for noncardiac surgery: a review. *JAMA*. 2020;324:279-90.
6. Cao D, Chandiramani R, Capodanno D, et al. Non-cardiac surgery in patients with coronary artery disease: risk evaluation and periprocedural management. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18:37-57.
7. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2022;43:3826-924.
8. Vernooij LM, van Klei WA, Moons KG, et al. Cochrane corner: biomarkers to improve preoperative prediction of major cardiac outcomes after non-cardiac surgery. *Heart*. 2022;108:1257-9.
9. Lerman BJ, Popat RA, Assimes TL, et al. Association between heart failure and postoperative mortality among patients undergoing ambulatory noncardiac surgery. *JAMA Surg*. 2019;154:907-14.
10. Harowicz MR, Shah A, Zimmerman SL. Preoperative planning for structural heart disease. *Radiol Clin North Am*. 2020;58:733-51.
11. Omoto T, Aoki A, Maruta K, et al. Influence of transcatheter aortic valve replacement on patients with severe aortic stenosis undergoing non-cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2020;15:198.
12. Prasada S, Desai MY, Saad M, et al. Preoperative atrial fibrillation and cardiovascular outcomes after noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:2471-85.
13. Sameed M, Choi H, Auron M, et al. Preoperative pulmonary risk assessment. *J Respir Care*. 2021;66:1150-66.
14. Benesch C, Glance LG, Derdeyn CP, et al. Perioperative neurological evaluation and management to lower the risk of acute stroke in patients undergoing noncardiac, nonneurological surgery: a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Circulation*. 2021;143:e923-46.
15. Glance LG, Benesch CG, Holloway RG, et al. Association of time elapsed since ischemic stroke with risk of recurrent stroke in older patients undergoing elective nonneurologic, noncardiac surgery. *JAMA Surg*. 2022;157:e222236.
16. Mevorach L, Forookhi A, Farcomeni A, et al. Perioperative risk factors associated with increased incidence of postoperative delirium: systematic review, meta-analysis, and Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system report of clinical literature. *Br J Anaesth*. 2023;130:e254-62.
17. Grant B, Chowdhury TA. New guidance on the perioperative management of diabetes. *Clin Med (Lond)*. 2022;22:41-4.
18. Himes CP, Ganesh R, Wight EC, et al. Perioperative evaluation and management of endocrine disorders. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:2760-74.
19. Yu X, Feng Z. Analysis of risk factors for perioperative acute kidney injury and management strategies. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:751793.
20. Fielding-Singh V, Vanneman MW, Grogan T, et al. Association between preoperative hemodialysis timing and postoperative mortality in patients with end-stage kidney disease. *JAMA*. 2022;328:1837-48.
21. Newman KL, Johnson KM, Cornia PB, et al. Perioperative evaluation and management of patients with cirrhosis: risk assessment, surgical outcomes, and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18 2398-2414.e3.
22. Sullivan AE, Nanna MG, Wang TY, et al. Bridging antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:1550-63.
23. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, et al. Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant. *JAMA Intern Med*. 2019;179:1469-78.
24. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: an American College of Chest Physicians clinical practice guideline. *Chest*. 2022;162:e207-43.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Blessberger H, Kammler J, Domanovits H, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD004476.
A2. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou SA, et al. Effect of beta-blockers on perioperative outcomes in vascular and endovascular surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2017;118:11-21.
A3. Alegria S, Costa J. Vaz-Cameiro et al Cochrane corner: perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2019;38:691-4.
A4. Putzu A, de Carvalho ESC, de Almeida JP, et al. Perioperative statin therapy in cardiac and non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intensive Care*. 2018;8:95.
A5. Katsura M, Kuriyama A, Takeshima T, et al. Preoperative inspiratory muscle training for postoperative pulmonary complications in adults undergoing cardiac and major abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015:CD010356.
A6. Janssen TL, Alberts AR, Hooft L, et al. Prevention of postoperative delirium in elderly patients planned for elective surgery: systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2019;14:1095-117.
A7. Gillis C, Buhler K, Bresee L, et al. Effects of nutritional prehabilitation, with and without exercise, on outcomes of patients who undergo colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018;155:391-410.e4.
A8. Hughes MJ, Hackney RJ, Lamb PJ, et al. Prehabilitation before major abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg*. 2019;43:1661-8.
A9. Khaing K, Nair BR. Melatonin for delirium prevention in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2021;133:181-90.
A10. Qin C, Jiang Y, Lin C, et al. Perioperative dexmedetomidine administration to prevent delirium in adults after non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2021;73:110308.
A11. Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S, et al. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;352:i1351.
A12. Richards T, Baikady RR, Clevenger B, et al. Preoperative intravenous iron to treat anaemia before major abdominal surgery (PREVENTT): a randomised double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2020;396:1353-61.
A13. Devereaux PJ, Marcucci M, Painter TW, et al. Tranexamic acid in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2022;386:1986-97.
A14. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373:823-33.

400 GENERALIDADES DE LA ANESTESIA

JEANINE P. WIENER-KRONISH Y LEE A. FLEISHER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Cada año se realizan aproximadamente 300 millones de técnicas intervencionistas en todo el mundo. Se utilizan anestésicos y/o sedación y analgesia para la mayoría de estas, casi la mitad de las cuales se realizan fuera de un quirófano hospitalario. Las muertes atribuidas a la anestesia son muy infrecuentes, se estiman entre 1:10.000 y 1:200.000.[1,2]

La reducción del riesgo en las últimas décadas ha sido el resultado de las evaluaciones preoperatorias obligatorias, del estado funcional, la enfermedad cardiopulmonar, la fragilidad[3-5] y la enfermedad neuromuscular; los intentos de conseguir que se deje de fumar, la abstinencia del alcohol y el control del consumo de opiáceos; mejores sistemas intraoperatorios,[6,7,A1] y mejores cuidados postoperatorios. El ayuno preoperatorio reduce el riesgo de aspiración, pero pueden ingerirse líquidos transparentes hasta la llegada al quirófano sin efectos adversos evidentes.[8] La ubicación de la asistencia también influye en los resultados quirúrgicos, ya que los hospitales universitarios obtienen mejores resultados en los pacientes con multimorbilidad.[9]

EVALUACIÓN PREOPERATORIA

Los aspectos esenciales de la evaluación del riesgo preoperatorio total (cap. 399) comprenden el tipo de cirugía o intervención que se va a realizar, las afecciones médicas subyacentes del paciente, incluida la demencia,[10] su estado funcional y cualquier cuestión específica relacionada con el paciente y la intervención.[11] La fragilidad, la desnutrición y la sarcopenia se reconocen ahora como características importantes que afectan a los resultados perioperatorios. Además, la evaluación preoperatoria puede utilizarse como medio para mejorar la salud a largo plazo formando parte de una estrategia de salud poblacional.

VALORACIÓN DE LA VÍA RESPIRATORIA

Siempre es necesaria la valoración de la vía respiratoria incluso si se programa anestesia local o tratamiento anestésico monitorizado (anestesia local con sedación) debido a que las complicaciones inesperadas o el compromiso de los reflejos de la vía respiratoria pueden motivar una necesidad urgente de soporte ventilatorio. La mascarilla laríngea permite ventilar con facilidad a muchos pacientes, pero es esencial evaluar la capacidad de intubar al paciente, así como la posibilidad de ventilarle. La prevalencia de intubación difícil es del 6% en los pacientes no obesos, y las causas de dificultad son alteraciones respiratorias (p. ej., por tumores o cirugía previa), disminución de la movilidad de la columna cervical, apnea obstructiva del sueño o relación anatómica entre la laringe y la tráquea. Si bien el videolaringoscopio ofrece mejores vistas de la laringe y se utiliza en muchos pacientes que necesitan una intubación difícil o hiperurgente,[A2] este dispositivo no mejora el éxito en manos inexpertas ni su uso previene complicaciones.[A3] Las intubaciones difíciles las deben practicar clínicos expertos en vía respiratoria que sepan elegir entre los diversos métodos de intubación.[A4]

Los criterios de extubación en el postoperatorio son parecidos a los de otros pacientes que reciben ventilación mecánica (cap. 91). Los ancianos con enfermedades concurrentes más graves, sobre todo cardiopatía o neumopatía subyacente, tienen más probabilidad de necesitar una reintubación postoperatoria, asociada a una mortalidad 9 veces mayor que la media.

REACCIONES FARMACOLÓGICAS

HIPERTERMIA MALIGNA

La hipertermia maligna (cap. 402), que es el resultado de una desregulación del calcio en las células musculares esqueléticas, provoca un aumento de la producción de dióxido de carbono, un mayor consumo de oxígeno y la producción de calor durante o inmediatamente después de la exposición a fármacos desencadenantes, como anestésicos gaseosos halogenados y/o un relajante muscular despolarizante, el suxametonio. Las variaciones en los receptores de rianodina que regulan la duración y la amplitud de la salida de calcio del retículo sarcoplásmico son la principal causa de hipertermia maligna, pero las variaciones en otros genes (incluidos *CACNA1S* y *STAC3*) también predisponen a este trastorno (cap. 99).[12] Estas variantes genéticas afectan a entre 1:400 y 1:8.500 personas. Los pacientes con mutaciones que predisponen a la hipertermia maligna funcionan bien en condiciones de reposo, pero la exposición a anestésicos gaseosos o a suxametonio pueden precipitar contracturas musculares, un aumento de la frecuencia cardíaca y la temperatura corporal, rabdomiólisis, mioglobinuria y acidosis metabólica potencialmente mortales. La mortalidad es del 80% en pacientes no tratados, pero de alrededor del 5% en los que reciben tratamiento. Los pacientes con hipertermia maligna no responden previsiblemente a los compuestos desencadenantes, y algunos pacientes con este cuadro han tenido síntomas más leves después de la administración de fármacos no desencadenantes. En la actualidad, la hipertermia maligna se produce en formas silentes, probablemente porque ha disminuido el uso del suxametonio, por la concienciación de los anestesiólogos respecto al diagnóstico de hipertermia maligna, por el uso habitual de monitores de dióxido de carbono que permiten detectar de inmediato un incremento del dióxido de carbono teleespiratorio y por la disponibilidad de dantroleno. Si se sospecha hipertermia maligna por antecedentes familiares de reacción adversa al administrar anestesia o cuando un paciente experimenta una reacción sospechosa de hipertermia maligna, se realiza por lo general una biopsia muscular para hacer una prueba de contractura *in vitro,* que evalúa las respuestas de contractura del músculo a la cafeína o al halotano. Se recomienda también realizar estudios genéticos, pero la hipertermia maligna no se descarta solo por las pruebas genéticas, debido a la diversidad de mutaciones y genes implicados en este síndrome. El personal médico puede obtener información las 24 h del día (www.mhaus.org o en la línea directa sobre hipertermia maligna, 1-800-MHHYPER o 1-800-644-9737).

Las miopatías congénitas poco frecuentes que se asocian con mutaciones del gen *RYR1,* que codifica el receptor de rianodina, y con el síndrome de hipertermia maligna incluyen la enfermedad del núcleo central y la enfermedad *multi-* o *minicore,* ambas de presentación en la primera infancia. El conjunto clínico de las mutaciones de *RYR1* asociadas al síndrome de hipertermia maligna incluye mialgia de esfuerzo asociada a rabdomiólisis, parálisis periódica y una miopatía axial de aparición tardía. También pueden observarse hiperpotasemia grave y parada cardíaco tras la administración de suxametonio en pacientes con otras distrofias musculares, como la distrofia muscular de Duchenne.

TRATAMIENTO

El dantroleno, que es el fármaco de elección para prevenir y revertir los síntomas de la hipertermia maligna, disminuye la sensibilidad del músculo a la cafeína, reduce la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico y produce un cierto grado de debilidad muscular. La dosis de dantroleno debe ser de 2 a 2,5 mg/kg, repetida cada 10 min hasta que remitan todos los signos, incluso aunque la dosis supere los 10 mg/kg. El dantroleno debe suspenderse cuando

se alcance una ventilación por minuto normal y la temperatura central esté disminuyendo.

Otros abordajes de la hipertermia maligna son suspensión del uso de anestésicos gaseosos, hiperventilación y administración de oxígeno al 100%, administración de bicarbonato para la acidosis grave, control de la fiebre y mantenimiento de la temperatura por debajo de 39 °C, sin causar hipotermia, mediante el uso de líquidos fríos, enfriamiento de superficie y enfriamiento de las cavidades corporales, si es necesario. La temperatura y las constantes vitales del paciente, la diuresis, las enzimas musculares, la glucosa, los estudios de coagulación, el estado acidobásico y el intercambio de gases deben vigilarse durante 48 h y observarse durante 72 h para asegurarse de que no se producen agravamientos.

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA Y TOXICIDAD SEROTONINÉRGICA

El síndrome serotoninérgico grave suele precipitarse cuando se administran dos o más fármacos serotoninérgicos, pero el síndrome puede producirse con la administración de uno de estos medicamentos en una persona susceptible.[13] La toxicidad serotoninérgica es parecida a la hipertermia maligna y conviene distinguirlas. La toxicidad serotoninérgica se caracteriza por la tríada de hiperactividad neuromuscular (temblor, clonos, mioclonía e hiperreflexia, y rigidez piramidal), hiperactividad autónoma (sudor, fiebre, taquicardia y taquipnea) y alteración del estado mental (agitación, excitación y confusión). Puede desencadenarse por la administración conjunta de inhibidores de la monoaminooxidasa y de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS). Los pacientes que toman ISRS registran una mayor mortalidad perioperatoria global, una tasa de reingreso en 30 días más alta y una probabilidad de hemorragia también más elevada. La rigidez, el aumento de la concentración arterial de dióxido de carbono y la fiebre > 38,5 °C se asocian a efectos secundarios potencialmente mortales. El éxtasis, o 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), combinado con inhibidores de la monoaminooxidasa, como moclobemida, es potencialmente mortal, porque actúa como liberador de serotonina. El tramadol, utilizado como analgésico, y la venlafaxina, un antidepresivo, actúan como liberadores de serotonina y se asocian a toxicidad cuando se utilizan en pacientes que toman inhibidores de la monoaminooxidasa. A los pacientes con enfermedad de Parkinson se les recetan cada vez más inhibidores de la monoaminooxidasa B (MAO-B), y en estos pacientes puede producirse un síndrome de discinesia-hiperpirexia.[14]

ANAFILAXIA EN EL PERÍODO PERIOPERATORIO

La incidencia de reacciones de hipersensibilidad mortales durante la anestesia es de 1:4.000-1:25.000 casos. La anafilaxia está causada por reacciones mediadas por la inmunoglobulina E (IgE) (cap. 233), mientras que las reacciones anafilactoides producen el mismo cuadro clínico, pero no están mediadas por IgE. La anafilaxia durante la anestesia puede manifestarse por colapso cardiovascular, obstrucción de las vías respiratorias, enrojecimiento o edema de la piel, solos o en combinación, por lo que el anestesiólogo y otros miembros del equipo perioperatorio deben realizar una anamnesis meticulosa de las reacciones alérgicas a fármacos previas del tipo de reacción. Los bloqueantes neuromusculares, como el suxametonio, y los analgésicos opioides producen una liberación no inmunitaria de histamina por parte de los mastocitos y provocan un síndrome clínico similar. Los antibióticos, la protamina y las transfusiones de sangre (cap. 162), empleados habitualmente en las intervenciones, también tienen el potencial de causar diversas reacciones sistémicas. Alrededor del 75% de las reacciones de hipersensibilidad perioperatoria parecen deberse a los relajantes musculares, en especial el rocuronio y el vecuronio, con una mortalidad del 3-6%. En los pacientes con reacciones alérgicas manifiestas suelen realizarse pruebas cutáneas y, por lo general, se mide la concentración de IgE para determinar si el paciente ha experimentado una reacción alérgica a la medicación perioperatoria.

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR 2 DE SODIO-GLUCOSA Y CETOACIDOSIS DIABÉTICA

Los pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía crónica (caps. 109, 116 y 210) o con insuficiencia cardíaca (cap. 46) tienen un menor riesgo de muerte por causas cardiovasculares cuando son tratados con inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa. La menor ingesta de líquidos antes y después de la anestesia y la cirugía podría predisponer a los pacientes tratados con estos medicamentos a la deshidratación, la cetogenia y la cetoacidosis diabética. Estos fármacos deben suspenderse de 3 a 4 días antes de una intervención quirúrgica mayor, especialmente si es necesaria una preparación intestinal.[15]

ALERGIA AL LÁTEX

En los pacientes sensibilizados (cap. 233), la exposición incluso a pequeñas cantidades de partículas que contengan látex basta para inducir una reacción anafiláctica grave. Un entorno quirúrgico libre de látex, en el que no se utilicen guantes ni accesorios de dicho material, es indispensable en los pacientes con alergia conocida. Debe considerarse la realización de pruebas cutáneas de punción con extractos de látex en pacientes con alto riesgo de alergia al mismo. El tratamiento enérgico precoz con adrenalina es fundamental si se produce una anafilaxia grave.

TABLA 400-1 ENFOQUES ANESTÉSICOS HABITUALES PARA DISTINTOS TIPOS DE CIRUGÍA

CIRUGÍA DE ÓRGANOS INTRAABDOMINALES O INTRATORÁCICOS
Ejemplos: cirugía cardíaca, resecciones pulmonares, derivación gástrica
Suele administrarse anestesia general, debido a que a menudo se requiere ventilación mecánica
El tratamiento farmacológico incluye premedicación para la ansiedad con midazolam, anestesia general con anestésicos gaseosos (desflurano, sevoflurano, óxido nitroso), bloqueo neuromuscular y analgésicos opioides*
También se emplean la anestesia y analgesia epidurales, por ejemplo, con ropivacaína, lidocaína y fentanilo
CIRUGÍA DE LAS EXTREMIDADES
Ejemplos: artroplastia de cadera o de rodilla, cirugía del pie o del brazo
Se puede realizar con anestesia epidural o raquídea, en función de la extremidad. Ejemplos: tetracaína, lidocaína, ropivacaína y fentanilo o morfina
Se puede efectuar un bloqueo axilar o escalénico, por ejemplo, con lidocaína y ropivacaína
Para el control del dolor postoperatorio se pueden realizar bloqueos regionales dejando colocado el catéter, como el bloqueo del nervio femoral o del nervio axilar
CIRUGÍA DE CATARATAS: ANESTESIA LOCAL EN EL OJO CON O SIN SEDACIÓN†
El midazolam y el fentanilo son ejemplos de fármacos empleados para la sedación

*Incluye el uso de opioides administrados de forma intraoperatoria, cuyos efectos se extienden a la unidad de cuidados postanestésicos (UCPA) o al período postoperatorio, los opioides administrados en la UCPA, o los opioides administrados o destinados a ser administrados tras el alta de la UCPA.
†Hay personal de anestesia en la mayoría de las intervenciones de cataratas, lo que indica que se están utilizando bloqueos y/o anestesia local con sedación en la mayor parte de estas.

TRATAMIENTO INTRAOPERATORIO

Existen tres clases principales de anestesia: anestesia general, regional y tratamiento anestésico monitorizado. A menudo, se emplean los mismos fármacos para la anestesia general y el tratamiento anestésico monitorizado; lograr los dos tipos de anestesia requiere conocer la farmacocinética de los medicamentos (tabla 400-1).

ANESTESIA GENERAL

La anestesia general se consigue con una mezcla de fármacos equilibrada que induce la pérdida de conciencia. Esta oscila entre una sedación profunda que requiere solo un soporte de la vía respiratoria, y estados que precisan soporte respiratorio total debido a la debilidad y la pérdida de la función respiratoria. Se emplean fármacos intravenosos[16] e inhalados para inducir y mantener la anestesia general. En cambio, el tratamiento anestésico monitorizado provoca un estado en el que los pacientes siguen controlando sus vías respiratorias, no requieren soporte respiratorio, pero están somnolientos, presentan menos dolor y quizás presenten amnesia. La cantidad de anestesia necesaria para lograr la inconsciencia varía según la función cerebral del paciente y se puede ajustar mediante electroencefalografía.[17] Algunos datos indican que una menor profundidad de la anestesia se asociaría a menos *delirium* postoperatorios.[A5]

Para la anestesia general es fundamental una ventilación adecuada y segura. Por término medio, no se obtiene ningún beneficio con un volumen corriente alto en comparación con uno bajo o las presiones teleespiratorias,[A6,A7] por lo que los volúmenes corrientes y las presiones teleespiratorias deben individualizarse para pacientes concretos.[18]

Las cirugías laparoscópicas asistidas por robot, especialmente en pacientes obesos, afectan negativamente a la mecánica respiratoria intraoperatoria debido a la insuflación abdominal y a la posición de Trendelenburg.[19,20] En los pacientes objeto de estas intervenciones, el uso de la tomografía de impedancia eléctrica y de presiones teleespiratorias positivas individualizadas mejora la homogeneidad de la ventilación y reduce las complicaciones pulmonares postoperatorias.

PROPOFOL

El propofol, un alquilfenol, tal vez sea el anestésico intravenoso más utilizado para la inducción de la anestesia y se suele emplear en el mantenimiento de la anestesia durante las intervenciones cortas o con el fin de lograr una sedación profunda durante el tratamiento anestésico monitorizado. Es liposoluble y desaparece rápidamente del compartimento central, por lo que se elimina enseguida, incluso después de largos períodos de infusión continua. Sin embargo, la eliminación del propofol varía en función del sexo del paciente (los hombres presentan tasas más bajas de eliminación que las mujeres), del tamaño corporal (los niños requieren dosis más altas), de la edad (los pacientes ancianos presentan menores tasas de eliminación y mayores efectos con el fármaco) y de los opioides, que disminuyen su eliminación. Debido a su tendencia a causar apnea, el propofol solo debe administrarse por alguien con experiencia en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el control de la vía respiratoria. El propofol también disminuye la presión arterial, causa dolor con la inyección y es capaz de provocar mioclonías. Si se administra en grandes cantidades, puede causar el síndrome de infusión de propofol, que se asocia con miocardiopatía, acidosis metabólica, miopatía esquelética, hiperpotasemia, hepatomegalia y dislipidemia. A pesar de estos problemas, el propofol suele utilizarse, porque la recuperación tras su uso se produce en cuestión de minutos, incluso si se administra en perfusión continua prolongada, a diferencia de la mayor duración de los efectos farmacológicos observada después de la administración de otros sedantes intravenosos. El propofol suele ser el fármaco de elección en los pacientes ambulatorios sanos objeto de colonoscopia, porque permite el alta precoz y ofrece una mayor satisfacción del paciente que otros compuestos.

MIDAZOLAM

El midazolam es una benzodiacepina que produce relajación muscular mediante un mecanismo central. Es hipnótico, sedante, ansiolítico, amnésico y antiepiléptico. Sus efectos amnésico y antiepiléptico están mediados por la subunidad α_1 de los receptores del ácido γ-aminobutírico A ($GABA_A$), en tanto que la acción ansiolítica y la relajación muscular se deben a los receptores GABAA que contienen la subunidad α_2. Solo es necesaria una ocupación del 20% del receptor para producir ansiólisis, mientras que la pérdida de conocimiento requiere un 60%. La administración a largo plazo de benzodiacepinas produce tolerancia, lo que parece disminuir la unión al receptor y la función. Las benzodiacepinas causan una depresión del sistema respiratorio dependiente de la dosis, con un efecto máximo a los 3 min y una depresión significativa que persiste durante 60-120 min. La velocidad de administración del fármaco afecta a la aparición de la depresión: cuanto más rápido se administra, antes se produce la depresión respiratoria. Las benzodiacepinas y los opioides parecen producir una depresión respiratoria aditiva, incluida la apnea. A diferencia del propofol, las benzodiacepinas empleadas solas disminuyen la presión arterial solo ligeramente. Otros fármacos, sobre todo los que afectan a la enzima citocromo P-450 3A4 (como los antifúngicos acólicos, los inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] y los antagonistas del calcio), modifican la eliminación del midazolam y prolongan su semivida de forma significativa. Se han descrito varios casos de amnesia prolongada en pacientes infectados por el VIH que recibieron midazolam para la sedación consciente. El midazolam también tiene un metabolito activo que se suele asociar con *delirium* en los ancianos (cap. 361), quizá porque deteriora la memoria implícita y relacional.

OPIÁCEOS

Los opiáceos se clasifican en naturales (morfina, codeína), semisintéticos (heroína) y sintéticos (metadona, fentanilo, remifentanilo). Pueden administrarse por vía intravenosa y en el espacio neuroaxial (epidural o raquídeo). Existen cuatro receptores opiáceos (receptores μ, κ, δ y nociceptina), que son receptores acoplados a la proteína G. La exposición crónica a los agonistas provoca mecanismos de adaptación celular que probablemente participen en la tolerancia, la dependencia y la abstinencia. En el contexto clínico, se utilizan de forma casi exclusiva los μ-agonistas, como la morfina, el fentanilo y la meperidina. Los analgésicos opioides se emplean con fines analgésicos, pero presentan otros efectos significativos cuando se administran de forma repetida, como depresión respiratoria, disminución del vaciamiento gástrico, náuseas y vómitos, sedación, estreñimiento, prurito, dependencia y tolerancia. Cuando se administran con propofol o benzodiacepinas, existe un efecto sinérgico depresivo de la respiración, por lo que está justificada la monitorización de los pacientes que reciben fármacos para la sedación consciente. La tasa de uso prolongado de opiáceos después de la cirugía se aproxima al 3%, y las características asociadas al uso prolongado comprenden una edad más joven, menores ingresos familiares, diabetes, insuficiencia cardíaca y enfermedades pulmonares. La reciente atención prestada al tratamiento del dolor como marcador de la satisfacción de los pacientes y de la supuesta calidad hospitalaria quizá sea uno de los motivos que ha impulsado la reciente crisis de los opiáceos. Así, el 70% de los pacientes jamás expuestos a opiáceos que se someten a intervenciones quirúrgicas de bajo riesgo reciben una receta de hidrocodona/paracetamol u oxicodona/paracetamol en los 7 días siguientes al alta o a la fecha de la intervención. Los médicos deberían evitar las prescripciones innecesarias de opiáceos y limitar la prescripción a unos pocos días. Esas limitaciones de las prescripciones perioperatorias de opiáceos se han convertido en una prioridad tanto para los sistemas de salud como para los organismos reguladores estatales.

KETAMINA

La ketamina es única entre los compuestos intravenosos, porque presenta propiedades analgésicas y disminuye la tolerancia a los opiáceos. La metabolización de la [RS]-ketamina hacia la [2,6R]-hidroxinorketamina [HNK] resulta necesaria y suficiente para ejercer una acción antidepresiva en ratones; sus efectos antidepresivos no dependen de los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), sino que presuponen la activación temprana y sostenida de los receptores del ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (AMPA). La ketamina produce una analgesia relacionada con la dosis, que puede ser profunda incluso aunque los pacientes sean capaces de mantener los ojos abiertos, respirar espontáneamente y mantener permeables las vías respiratorias, con conservación de la deglución y del reflejo de la tos. Entre los efectos secundarios hay que citar el aumento del lagrimeo, sialorrea e hipertonía muscular. La ketamina incrementa el flujo sanguíneo cerebral, tiene el potencial de aumentar la actividad comicial y producir reacciones psicológicas indeseables; estos efectos secundarios son dependientes de la dosis y podrían minimizarse con el uso concomitante de benzodiacepinas. La ketamina es también un relajante del músculo liso bronquial y previene el broncoespasmo inducido de forma experimental. La ketamina suele asociarse a un aumento de la presión arterial, así como de la frecuencia y del gasto cardíacos. Estas características hacen de la ketamina un fármaco útil para la sedación de pacientes con inestabilidad hemodinámica y con depresión. La ketamina intravenosa bajo supervisión de un experto también proporciona un beneficio analgésico significativo a corto plazo en pacientes con dolor crónico resistente, pero el protocolo de tratamiento óptimo no está definido.

DEXMEDETOMIDINA

La dexmedetomidina es un agonista α_2 muy selectivo que se asocia con una menor depresión respiratoria y un comportamiento más cooperador que el propofol. La dexmedetomidina también causa hipnosis, analgesia, simpaticólisis e inhibición de la secreción de insulina. Induce una sedación que presenta un patrón respiratorio y cambios electroencefalográficos similares a los del sueño natural. Incluso las altas concentraciones de dexmedetomidina se asocian con la conservación de la respiración espontánea; sin embargo, cuando la dexmedetomidina se administra junto con simpaticolíticos o colinérgicos, existe un riesgo elevado de bradicardia extrema y parada sinusal. La dexmedetomidina se asocia con menos amnesia que las benzodiacepinas. Aunque el propofol y las benzodiacepinas se han utilizado con frecuencia en pacientes en estado crítico con el fin de lograr una sedación para intervenciones o mantener la ventilación mecánica, la dexmedetomidina parece tener ventajas significativas frente a las benzodiacepinas, porque proporciona mayor comodidad con un perfil de seguridad parecido y reduce el tiempo de conexión al respirador en pacientes de cuidados intensivos. La dexmedetomidina también parece ayudar a acortar la duración del *delirium* perioperatorio.[21]

ANESTÉSICOS GASEOSOS

Los anestésicos gaseosos (inhalatorios) son, entre otros, el desflurano, el sevoflurano, el isoflurano y el óxido nitroso, así como el halotano, que apenas se utiliza en la actualidad en EE. UU. Estos anestésicos se absorben a través del epitelio respiratorio y las mucosas del aparato respiratorio, y se excretan sobre todo por exhalación. El acceso a la circulación es casi instantáneo, debido a la gran superficie pulmonar. Los efectos farmacológicos de los anestésicos inhalatorios dependen sobre todo de la ventilación alveolar, la relación ventilación-perfusión, los gases coadministrados, el flujo de gas y las propiedades fisicoquímicas del gas anestésico, más que de la cantidad de fármaco administrado, la magnitud y la velocidad de absorción, la unión a proteínas, la excreción, la secreción o el metabolismo.

Todos los compuestos inhalatorios, a excepción del óxido nitroso, causan depresión cardiovascular dependiente de la dosis. La hepatotoxicidad grave, que motivó el fin del uso de cloroformo, tetracloruro de carbono y tricloroetileno, produce necrosis hepática mortal en 1 de cada 10.000 pacientes que reciben anestésicos tipo halotano. Este problema parece ser mucho menos frecuente con el isoflurano y el desflurano. La hepatotoxicidad leve del halotano es autolimitada y puede producirse con una sola exposición, mientras que la hepatitis fulminante por halotano ocurre solo después de varias exposiciones al fármaco, presenta una mortalidad elevada (50%) y se asocia con anticuerpos frente a antígenos modificados por el halotano. Los anestésicos gaseosos, que se utilizan como complemento o sustituto de la sedación intravenosa en pacientes críticos, quizás reduzcan el tiempo hasta la extubación postoperatoria.

El óxido nitroso, único compuesto no halogenado que se usa todavía, no se metaboliza en los tejidos humanos. Oxida irreversiblemente el átomo de cobalto de la vitamina B_{12}, lo que inhibe la actividad de la enzima metionina sintasa dependiente de la cobalamina. Las personas con déficit de vitamina B_{12} o con mutaciones de la metionina sintasa pueden presentar un riesgo de lesión neurológica por el óxido nitroso, que no debe utilizarse en pacientes de riesgo. La exposición a concentraciones altas, superiores a 10^3 ppm, quizás se asocie con una incidencia mayor de abortos y disminución de la fertilidad, por lo que debe evitarse la exposición en pacientes y personal de riesgo. El óxido nitroso es seguro en la cirugía mayor extracardíaca. La anestesia general solo se consigue empleando combinaciones de fármacos junto con óxido nitroso para lograr los efectos deseados. De acuerdo con los datos científicos existentes, ningún anestésico general parece ser superior a otro.

Los anestésicos gaseosos son gases de efecto invernadero, compuestos perjudiciales para la capa de ozono o ambos. En consecuencia, el uso de óxido nitroso y desflurano debe reducirse al mínimo si es posible.[22]

BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES

Los bloqueantes neuromusculares se utilizan para paralizar los músculos y facilitar así la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica, disminuir los escalofríos durante la hipotermia inducida, y mejorar las condiciones con vistas a realizar una cirugía óptima.

El suxametonio produce despolarización prolongada de la unión neuromuscular, lo que impide la generación de un potencial de acción. A los 9-13 min de la administración de 1 mg/kg de suxametonio se recupera el 90% de la fuerza muscular. El inicio inmediato y la rápida recuperación de la función muscular hacen del suxametonio un fármaco útil para intubaciones difíciles. Los efectos secundarios del suxametonio consisten en hiperpotasemia, mialgias, espasmos de los maseteros, bradicardia sinusal y ritmos nodulares, así como aumento de la presión intraocular.

La mayoría de los demás fármacos neuromusculares empleados por los anestesiólogos son no despolarizantes, pues compiten con la acetilcolina por la unión neuromuscular y se revierten aumentando la cantidad de acetilcolina. Estos fármacos se clasifican según su composición química: compuestos esteroideos, compuestos tipo bencilisoquinolina y otros compuestos químicos. Clínicamente, el fármaco suele elegirse por la duración de su acción. Los fármacos intermedios, que actúan durante 20-50 min y son los más usados, son vecuronio, rocuronio, atracurio y cisatracurio. Estos fármacos tienen diferentes vías de metabolización, por lo que la elección depende en parte de la presencia de otra enfermedad. La dosis necesaria de sugammadex para revertir los efectos del bloqueo neuromuscular inducido por el bromuro de rocuronio y el bromuro de vecuronio depende de la intensidad del bloqueo neuromuscular.[23]

La administración crónica de bloqueantes neuromusculares se asocia a parálisis prolongada, sobre todo en los pacientes que toman corticoesteroides. Otras interacciones notables con fármacos no despolarizantes son las de los antibióticos que aumentan el bloqueo neuromuscular, el sulfato de magnesio, que potencia el bloqueo neuromuscular, el litio, que incrementa el bloqueo neuromuscular de suxametonio y pipecuronio, y los fármacos antiepilépticos, que producen resistencia al bloqueo muscular no despolarizante, por lo que debe administrarse una dosis más alta para conseguir la parálisis; y los pacientes tratados con antiepilépticos presentan una recuperación acelerada tras el bloqueo neuromuscular.

Los pacientes que padecen apnea obstructiva del sueño y que reciben bloqueantes neuromusculares intraoperatorios pueden tener un mayor riesgo de hipoxemia postoperatoria e insuficiencia respiratoria. La reversión con sugammadex reduciría el riesgo de complicaciones pulmonares postoperatorias.[24]

ANESTESIA REGIONAL

La anestesia regional consiste en administrar los anestésicos locales cerca de los nervios, incluido su depósito en el espacio epidural y en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Los anestésicos locales, que son aminoésteres o aminoamidas, afectan a la función cardíaca y del sistema nervioso central cuando se administran por vía sistémica.

La unión del anestésico local a los canales de sodio en el axoplasma impide la apertura de los canales y la conducción de los impulsos nerviosos. Las velocidades de inicio y de recuperación del bloqueo nervioso están controladas por la difusión del anestésico local dentro y fuera de todo el nervio.

Entre los ejemplos de anestesia regional se pueden citar las técnicas de anestesia neuroaxial, el depósito de anestésicos locales cerca del plexo braquial para anestesiar los brazos (bloqueos axilares o intraescalénicos), el depósito cerca de los nervios femoral o ciático para anestesiar las piernas, su depósito cerca de los nervios cubital o radial para bloquear el antebrazo, el depósito cerca de los nervios pudendos para realizar intervenciones inguinales y el depósito de anestésicos locales en el espacio caudal para cirugía inguinal. Los dentistas utilizan esta técnica con frecuencia cuando inyectan anestésicos locales cerca de varios nervios en la cavidad oral. Muchas intervenciones, como la cirugía carotídea y la realización de fístulas para diálisis, pueden efectuarse con anestesia regional. Los anestésicos regionales también requieren en ocasiones un complemento con sedación o anestesia general. La anestesia regional disminuye el dolor postoperatorio y el uso de opiáceos.[25]

Uno de los riesgos asociados con la anestesia regional es la inyección de anestésico local en la circulación sistémica. La toxicidad sistémica se manifiesta con crisis comiciales y depresión respiratoria, que en ocasiones precisa ventilación asistida. Los acúfenos, las alteraciones visuales y auditivas, y el mareo son signos de toxicidad nerviosa central más leve. La toxicidad cardíaca se manifiesta por bradicardia, prolongación del tiempo de conducción y efectos inótropos negativos. La toxicidad de la bupivacaína, que se asocia con fibrilación ventricular, es más frecuente en pacientes ancianos. El tratamiento de la toxicidad sistémica de los anestésicos locales consiste en el manejo de las vías respiratorias, el control de las convulsiones, el soporte cardiovascular estándar y las perfusiones de emulsiones lipídicas.[26] Deben considerarse dosis más bajas de adrenalina ($< 1\ \mu g/kg$), porque el fármaco quizás interfiera en la reanimación lipídica. Además, la duración prolongada de muchos de los anestésicos locales obliga a veces al uso de circulación extracorpórea hasta que los fármacos se metabolicen.

ANESTESIA Y ANALGESIA NEUROAXIALES (RAQUÍDEA Y EPIDURAL)

La anestesia intradural (intrarraquídea) consiste en introducir anestésicos locales en el LCR. La anestesia epidural consiste en administrar un volumen más alto de anestésicos locales en el espacio epidural, que es un espacio virtual situado justo antes del LCR. La anestesia intradural se asocia a una incidencia más alta de cefalea en los pacientes de menos edad, por lo que en estos pacientes suele emplearse anestesia epidural. Las complicaciones de la anestesia y la analgesia epidural e intradural son ausencia de bloqueo, cefaleas pospunción dural y efectos secundarios de los anestésicos locales. Otro problema importante de la anestesia neuroaxial es que los pacientes que toman antiagregantes pueden presentar un hematoma epidural, aunque es una complicación poco frecuente, que se da en menos de 1 de cada 150.000 intervenciones incluso en presencia de antiagregantes potentes. Otras complicaciones menos frecuentes de los anestésicos epidurales e intradurales, además de los efectos comentados de la anestesia local, son hematoma subdural intracraneal, mielitis transversa, hipotensión y parada cardíaca.

La analgesia epidural postoperatoria, en la que se administran cualquiera de los anestésicos locales o anestésicos locales y opioides en el espacio epidural para el control del dolor postoperatorio, se asocia con un mejor control del dolor, dosis menores de opioides, mejora de la motilidad intestinal, ligera disminución de la estancia en la unidad de cuidados intensivos y leve disminución de la necesidad de ventilación mecánica. La perfusión intravenosa perioperatoria continua de lidocaína también podría reducir el dolor y las náuseas, especialmente en el período postoperatorio temprano, pero no está tan estudiada como la anestesia epidural.[A8]

ANESTESIA GENERAL FRENTE A REGIONAL

Por lo general, no hay indicios de que los acontecimientos cardíacos mayores postoperatorios difieran en función de si los pacientes sometidos a cirugía extracardíaca reciben anestesia general, raquídea o epidural.[A9,A10] Cuando existan opciones, los anestesiólogos y cirujanos deben ofrecer a los pacientes la posibilidad de elegir una anestesia menos intensiva (es decir, anestesia raquídea o epidural o sedación consciente en lugar de anestesia general, anestesia local en vez de sedación consciente), porque estos métodos suelen lograr resultados similares.

Sin embargo, la elección del tipo de anestesia depende de la modalidad de intervención quirúrgica. Por ejemplo, la cirugía laparoscópica precisa anestesia general, ya que la insuflación de gases empeora la capacidad para respirar adecuadamente. También es necesaria la anestesia general en las intervenciones quirúrgicas en las vías respiratorias o en el tórax, puesto que suele ser necesaria ventilación mecánica para mantener una respiración apropiada. Las técnicas quirúrgicas que precisan inmovilidad (p. ej., técnicas de precisión en el encéfalo) requieren con frecuencia anestesia general y parálisis. En los pacientes en los que la técnica intraoperatoria podría realizarse con anestesia general, anestesia regional o una combinación de ellas, la anestesia regional quizás prevenga las complicaciones pulmonares y acorte de manera discreta la duración del ingreso hospitalario, pero en este momento no hay indicios de que modifique la mortalidad.

Los efectos secundarios de la anestesia general dependen de los fármacos utilizados para lograr la anestesia, de si se realiza un bloqueo neuromuscular y del uso de ventilación mecánica. Las complicaciones de la intubación endotraqueal consisten en dolor local, traumatismo de la vía respiratoria, edema, parálisis de las cuerdas vocales, aumento del broncoespasmo y fallecimiento por colocación incorrecta. Los anestésicos gaseosos se asocian con atelectasia postoperatoria (cap. 78), mientras que la anestesia regional tal vez ayude a conservar la dinámica respiratoria. La disfunción cognitiva postoperatoria (cap. 361) no parece depender del tipo de anestesia administrada,[A11] pero quizá sí de la profundidad de la sedación concomitante y la gravedad de las enfermedades asociadas.

NÁUSEAS Y VÓMITOS

Las náuseas y los vómitos postoperatorios son más frecuentes con los anestésicos gaseosos, pero también resultan frecuentes cuando se administran opioides perioperatorios. El uso profiláctico de ondansetrón, dexametasona y droperidol reduce las náuseas y los vómitos postoperatorios de forma independiente alrededor de un 25% cada uno, y el principal factor predictivo de eficacia es el riesgo del paciente de presentar náuseas y vómitos. Se debe señalar que el droperidol ha recibido una advertencia de «recuadro negro» de la FDA, por lo que no se utiliza con mucha frecuencia en EE. UU. La anestesia intravenosa total con propofol reduce las náuseas y los vómitos postoperatorios tan solo alrededor de un 20%, porque a menudo siguen administrándose opioides. El uso de anestesia raquídea o epidural podría disminuir la incidencia de náuseas y vómitos. Además de la anestesia general, los factores de riesgo de náuseas y vómitos postoperatorios son el sexo femenino, los antecedentes previos de náuseas y vómitos o cinetosis, los pacientes no fumadores y la administración intencionada de opiáceos para la analgesia postoperatoria. Si existen tres o más factores de riesgo, se suele recomendar la administración de al menos dos fármacos antieméticos profilácticos de diferentes clases, a elegir entre ondansetrón (o ramosetrón o granisetrón), dexametasona o aprepitant en el preoperatorio para la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios[A12] (v. tabla 118-5).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Stefani LC, Gamermann PW, Backof A, et al. Perioperative mortality related to anesthesia within 48 h and up to 30 days following surgery: a retrospective cohort study of 11,562 anesthetic procedures. *J Clin Anesth*. 2018;49:79-86.
2. Koppenberg J, Stoevesandt D, Watzke S, et al. Analysis of 30 anaesthesia-related deaths in Germany between 2006 and 2015: an analysis of a closed claims database. *Eur J Anaesthesiol*. 2022;39:33-41.
3. George EL, Hall DE, Youk A, et al. Association between patient frailty and postoperative mortality across multiple noncardiac surgical specialties. *JAMA Surg*. 2021;156:e205152.
4. Carli F, Baldini G, Feldman LS. Redesigning the preoperative clinic from risk stratification to risk modification. *JAMA Surg*. 2021;156:191-2.
5. Wischmeyer PE, Carli F, Evans DC, et al. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initative joint consensus statement on nutrition screening and therapy within a surgical enhanced recovery pathway. *Anesth Analg*. 2018;126:1883-95.
6. Sun LY, Jones PM, Wijeysundera DN, et al. Association between handover of anesthesiology care and 1-year mortality among adults undergoing cardiac surgery. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2148161.
7. Meersch M, Weiss R, Küllmar M, et al. Effect of intraoperative handovers of anesthesia care on mortality, readmission, or postoperative complications among adults: the handiCAP randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327:2403-12.
8. Marsman M, Kappen TH, Vernooij LM, et al. Association of a liberal fasting policy of clear fluids before surgery with fasting duration and patient well-being and safety. *JAMA Surg*. 2023;158:254-63.
9. Silber JH, Rosenbaum PR, Niknam BA, et al. Comparing outcomes and costs of surgical patients treated at major teaching and nonteaching hospitals: a national matched analysis. *Ann Surg*. 2020;271:412-21.
10. Gill TM, Murphy TE, Gahbauer EA, et al. Geriatric vulnerability and the burden of disability after major surgery. *J Am Geriatr Soc*. 2022;70:1471-80.
11. Gill TM, Vander Wyk B, Leo-Summers L, et al. Population-based estimates of 1-year mortality after major surgery among community-living older US adults. *JAMA Surg*. 2022;157:e225155.
12. Hopkins PM, Girard T, Dalay S, et al. Malignant hyperthermia 2020: guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2021;76:655-64.
13. Baldo BA, Rose MA. The anaesthetist, opioid analgesic drugs, and serotonin toxicity: a mechanistic and clinical review. *Br J Anaesth*. 2020;124:44-62.
14. Wang M, Wang W, Gao Z, et al. Dyskinesia-hyperpyrexia syndrome in Parkinson's disease: a systematic review. *Clin Auton Res*. 2021;31:529-42.
15. Bardia A, Wai M, Fontes ML. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: an overview and perioperative implications. *Curr Opin Anesthesiol*. 2019;32:80-5.
16. Mahmoud M, Mason KP. Recent advances in intravenous anesthesia and anesthetics. *F1000Res*. 2018;7:1-9.
17. Chan MTV, Hedrick TL, Egan TD, et al. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative joint consensus statement on the role of neuromonitoring and perioperative outcomes: electroencephalography. *Anesth Analg*. 2020;130:1278-91.
18. Simon P, Girrbach F, Petroff D, et al. Individualized versus fixed positive end-expiratory pressure for intraoperative mechanical ventilation in obese patients: a secondary analysis. *Anesthesiology*. 2021;134:887-900.
19. Girrbach F, Petroff D, Schulz S, et al. Individualised positive end-expiratory pressure guided by electrical impedance tomography for robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a prospective randomized controlled clinical trial. *Br J Anaesth*. 2020;125:373-82.
20. Grassi L, Kacmarek R, Berra L. Ventilatory mechanics in the patient with obesity. *Anesthesiology*. 2020;132:1246-56.
21. Duning T, Ilting-Reuke K, Beckhuis M, et al. Postoperative delirium—treatment and prevention. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2021;34:27-32.
22. Varughese S, Ahmed R. Environmental and occupational considerations of anesthesia: a narrative review and update. *Anesth Analg*. 2021;133:826-35.
23. Kashima Y, Masui K. Individual pharmacometric analysis for sugammadex reversal and re-administration of neuromuscular blockade. *J Anesth*. 2020;34:786-9.
24. Fafeez KR, Tuteja A, Singh M, et al. Postoperative complications with neuromuscular blocking drugs and/or reversal agents in obstructive sleep apnea patients: a systematic review. *BMC Anesthesiol*. 2018;18:91.
25. Turner EHG, Whalen CJ, Beilfuss MA, et al. Neuraxial anesthesia is associated with decreased pain scores and post anesthesia care unit opioid requirement compared with general anesthesia in hip arthroscopy. *Arthroscopy*. 2021;37:139-46.
26. Waldinger R, Weinberg G, Gitman M. Local anesthetic toxicity in the geriatric population. *Drugs Aging*. 2020;37:1-9.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bibliografía de grado A

A1. Wijnberge M, Geerts BF, Hol L, et al. Effect of a machine learning-derived early warning system for intraoperative hypotension vs standard care on depth and duration of intraoperative hypotension during elective noncardiac surgery: the HYPE randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:1052-60.

A2. Pieters BMA, Maas EHA, Knape JTA, et al. Videolaryngoscopy vs. direct laryngoscopy use by experienced anaesthetists in patients with known difficult airways: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2017;72:1532-41.

A3. Lascarrou JB, Boisrame-Helms J, Bailly A, et al. Video laryngoscopy vs direct laryngoscopy on successful first-pass orotracheal intubation among ICU patients: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:483-93.

A4. Lewis SR, Butler AR, Parker J, et al. Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for adult patients requiring tracheal intubation: a Cochrane Systematic Review. *Br J Anaesth*. 2017;119:369-83.

A5. Evered LA, Chan MTV, Han R, et al. Anaesthetic depth and delirium after major surgery: a randomised clinical trial. *Br J Anaesth*. 2021;127:704-12.

A6. Karalapillai D, Weinberg L, Peyton P, et al. Effect of intraoperative low tidal volume vs conventional tidal volume on postoperative pulmonary complications in patients undergoing major surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:848-58.

A7. Bluth T, Serpa Neto A, Schultz MJ, et al. Effect of intraoperative high positive end-expiratory pressure (PEEP) with recruitment maneuvers vs low PEEP on postoperative pulmonary complications in obese patients: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:2292-305.

A8. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;7:CD009642.

A9. An R, Pang QY, Chen B, et al. Effect of anesthesia methods on postoperative major adverse cardiac events and mortality after non-cardiac surgeries: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anestesiol*. 2017;83:749-61.

A10. Neuman MD, Feng R, Carson JL, et al. Spinal anesthesia or general anesthesia for hip surgery in older adults. *N Engl J Med*. 2021;385:2025-35.

A11. Li T, Li J, Yuan L, et al. Effect of regional vs general anesthesia on incidence of postoperative delirium in older patients undergoing hip fracture surgery: the RAGA randomized trial. *JAMA*. 2022;327:50-8.

A12. Weibel S, Rücker G, Eberhart LH, et al. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10:CD012859.

401

CUIDADOS Y COMPLICACIONES POSTOPERATORIOS

DONALD A. REDELMEIER

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

CUIDADOS POSTOPERATORIOS

GENERALIDADES

Las complicaciones médicas postoperatorias son frecuentes, potencialmente mortales y variables en distintas circunstancias. Más del 99% de las muertes perioperatorias tienen lugar después de la cirugía, y casi la mitad están relacionadas con problemas potencialmente tratables de hemorragias, lesiones miocárdicas o sepsis sistémica.[1] En EE. UU. varios estudios a gran escala muestran una diferencia del doble en el riesgo de mortalidad entre los hospitales punteros y los que van a la cola. Sin embargo, los análisis discrepan sobre el grado en el que estas diferencias reflejan una mayor incidencia de aparición de cada complicación (fracaso de la prevención en el período perioperatorio), una mayor mortalidad de cada una (incapacidad de solucionar las complicaciones en el postoperatorio) o las diferencias en la gravedad de la enfermedad (diferencias intrínsecas entre los pacientes) y en la destreza quirúrgica (maestría técnica). Con independencia de la explicación, el propósito de la consulta médica es aliviar el sufrimiento humano mediante la prevención, detección y corrección de las complicaciones postoperatorias. El principal problema es que el consultor a menudo tiene contacto directo limitado seguido con el paciente antes o después del intervalo perioperatorio.

EQUIPO DE TRABAJO EFICIENTE

El consultor médico (cap. 398) en el ámbito postoperatorio debe tener conocimientos médicos y debe saber valorar la psicología de equipo, que puede mejorar los resultados para los pacientes. Al contrario de lo que ocurre en otros contextos, el internista no es el líder del equipo, con frecuencia no mantiene una relación continua con el paciente, y no tiene la autoridad de ser el médico con la máxima responsabilidad. Además, los pacientes pueden estar repartidos en diversos servicios quirúrgicos, cada uno con su propia cultura y orientación. Las dificultades de la coordinación y comunicación son enormes, sobre todo debido a que existen otros muchos profesionales sanitarios implicados en los casos quirúrgicos complejos. A menudo es necesario disponer de mucho tacto para no enemistarse con el cirujano, alterar la dinámica del equipo ni inducir una cascada de pruebas inoportunas y engorrosas. La elaboración y el uso de listas de comprobación de seguridad pueden ser una forma eficaz de reforzar el trabajo en equipo y mejorar los resultados.

LA RECUPERACIÓN COMO ELEMENTO CENTRAL

Facilitar la recuperación del paciente de la cirugía difiere del tratamiento de los pacientes con exacerbaciones agudas o enfermedades crónicas. En el contexto postoperatorio, muchas terapias deben interrumpirse cuando el paciente se ha recuperado, como retirar una sonda urinaria porque el paciente ya puede orinar espontáneamente o suspender un tranquilizante mayor debido a que el paciente ya está orientado y coherente. La suspensión de muchas otras intervenciones requiere un criterio adecuado, como la decisión de cuándo retirar la vía intravenosa, el oxígeno suplementario y los laxantes intermitentes. Gran parte de las decisiones dependen de la experiencia y la reconsideración con regularidad de la recuperación de cada paciente.

LECTURA DE LOS REGISTROS DE ANESTESIA

Una revisión dirigida del registro de anestesia es esencial, porque el consultor pocas veces está presente durante la operación. Quizá la información fundamental sea la fecha de la cirugía, porque el tiempo transcurrido ayuda a interpretar el estado actual de recuperación del paciente. Algunas veces la fecha no siempre es evidente de forma inmediata si se ha realizado más de una cirugía, si se ha retrasado una intervención programada o si aparece alguna información errónea. Los datos sobre la duración de la cirugía, el tipo de anestesia (p. ej., regional, raquídea o general [cap. 400]) y las principales complicaciones intraoperatorias ayudan a establecer expectativas razonables sobre la evolución futura, así como a prever la posibilidad de complicaciones específicas (p. ej., hematoma epidural tras anestesia raquídea). Compartir algunos de los datos básicos con el paciente suele ser útil porque a muchos de ellos les resulta beneficioso repetirles las cosas, o no se han informado por otros medios.

PATRONES DE ERRORES

Los errores médicos (cap. 10) que surgen en el postoperatorio a menudo parecen triviales de forma retrospectiva, pero pueden ser mortales si se omiten. Algunos patrones de errores tienen la característica de «doble problema», como cuando un paciente tiene un nivel de potasio de 2,0 mEq/l y una cifra de litio de 2,0 mEq/l, pero la atención se centra en una sola de estas dos anomalías metabólicas. Otros errores se producen porque aparece un problema en un momento difícil, como cuando un paciente desarrolla una disnea aguda al mismo tiempo que otro tiene una crisis comicial. Existen otros errores relativos a la falibilidad de la memoria y atención humanas, como cuando una glucemia normal por la mañana hace suponer a los médicos que el nivel sigue siendo normal por la noche. Estos errores pueden ocasionar un daño considerable, hacer que los médicos sean incapaces de aprender de los errores del pasado y suscitar reacciones poco profesionales relacionadas con la vergüenza persistente. Ninguno de estos patrones es exclusivo de la asistencia postoperatoria; sin embargo, el contexto rápidamente cambiante y desconocido de los entornos quirúrgicos puede hacer que incluso los simples errores sean difíciles de evitar.

COMPROBACIÓN DE LAS ÓRDENES DE TRATAMIENTO

El primer método para reducir los errores después de la cirugía es comprobar las órdenes postoperatorias escritas del paciente. Esta doble comprobación es una tarea tediosa y los médicos prestan a menudo una atención insuficiente a esta revisión en la creencia errónea de que la mayor parte del trabajo ya está hecho. Curiosamente, comprobar las órdenes escritas por otro médico requiere más atención de la habitual, debido a las dificultades que supone entender la letra, la secuenciación y las preferencias de otra persona. El conjunto de órdenes puede tener que leerse dos veces: una para ver los errores de actuación (p. ej., un antagonista del calcio prescrito en una dosis equivocada) y otra para los errores de omisión (p. ej., no prescribir de nuevo un β-bloqueante después de la cirugía por descuido). Un error clásico en las órdenes postoperatorias es la falta de continuación de las intervenciones iniciadas inmediatamente antes de la cirugía (p. ej., profilaxis del *delirium tremens*). Una cuestión especialmente inquietante es la necesidad de una comprobación repetida durante los días siguientes (p. ej., nuevas órdenes de medicamentos sedantes innecesarios).

PROFILAXIS RECOMENDADA

Algunas complicaciones son lo bastante frecuentes y graves para justificar una profilaxis rutinaria en el postoperatorio. Por ejemplo, en los pacientes con riesgo de trombosis venosa profunda en el postoperatorio está indicada la anticoagulación sistémica (caps. 68 y 70). La supresión ácida gástrica (cap. 125) está justificada en los pacientes con alto riesgo de hemorragia gástrica postoperatoria. Los laxantes están indicados en

los pacientes que están recibiendo opiáceos sistémicos. Por el contrario, la profilaxis antibiótica está indicada solo en algunos pacientes con alto riesgo de endocarditis (cap. 61), y es posible poner fin de inmediato a la profilaxis con antibióticos para prevenir infecciones del sitio quirúrgico si se aplican las normas de las mejores prácticas.[A1] El método óptimo para saber si un paciente presenta un riesgo elevado para cada complicación es controvertido y, por lo tanto, motiva una diversidad de patrones de práctica en los diferentes ámbitos.

PREVENCIÓN FUTURA

Un consultor en el postoperatorio que mantiene una buena comunicación, facilita la recuperación del paciente y evita errores postoperatorios también tiene la oportunidad de iniciar intervenciones de atención médica general. Esas oportunidades para la prevención podrían consistir en la vacunación contra la gripe, el cribado del cáncer de colon y la reducción del colesterol. La ventaja principal de esta atención integral es que se ajusta al ideal de proporcionar todos los servicios posibles al paciente. El principal inconveniente de esta atención integral es la posibilidad de crear revuelo, confusión o malentendidos (cap. 398). Estas consecuencias no deseadas distraen al equipo quirúrgico y también conllevan un cierto riesgo de efectos adversos en un momento en el que el paciente está tratando de recuperarse de la cirugía. Muchos consultores postoperatorios eficaces derivarán estas oportunidades de prevención a los médicos ambulatorios que asumen la responsabilidad a largo plazo de la asistencia del paciente.

COMPLICACIONES

SÍNTOMAS

Dolor torácico

El dolor torácico es un problema frecuente después de una intervención y tiene un diagnóstico diferencial amplio (cap. 39). En el postoperatorio, lo primero en lo que se piensa es una complicación miocárdica isquémica aguda. El diagnóstico del infarto de miocardio (IM) perioperatorio difiere un poco del IM adquirido en la comunidad (tabla 401-1). La interpretación de los síntomas del paciente, los hallazgos de la exploración y el electrocardiograma suelen ser problemáticos, debido a los cambios relacionados con la cirugía y la anestesia. En particular, el diagnóstico depende en gran medida de los biomarcadores, como un nivel de troponina elevado, sobre todo desde que muchos de los IM postoperatorios son indoloros.

Las prioridades terapéuticas son el oxígeno suplementario, el control de la frecuencia cardíaca y la corrección de la anemia grave. La trombólisis suele estar contraindicada, pero puede plantearse una intervención coronaria percutánea, especialmente debido a la elevada tasa de mortalidad a los 30 días por IM postoperatorio, aunque no hay datos sobre sus beneficios. El dabigatrán (110 mg dos veces al día) puede reducir el riesgo de complicaciones vasculares importantes sin aumentar el sangrado mayor en pacientes con signos de lesión miocárdica después de una cirugía extracardíaca.[A2] De otro modo, se deben plantear otras terapias, como ácido acetilsalicílico, clopidogrel, nitratos, estatinas o inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina de forma individualizada (cap. 58).

Disnea

El diagnóstico diferencial de la disnea (cap. 71) es muy amplio (tabla 401-2). Los tres aspectos clave son la sobrecarga de líquidos por insuficiencia cardíaca (cap. 45), la embolia pulmonar (cap. 68) y la enfermedad del espacio aéreo (un contínuum que abarca la atelectasia [cap. 78], bronquitis [cap. 84], aspiración [cap. 82], tapones de moco y neumonía). Distinguir entre estas alteraciones requiere centrarse en la velocidad de aparición, la relación cronológica con la cirugía, las anomalías en los signos vitales, los hallazgos de la oximetría y la exploración física (cap. 71). La evaluación debe centrarse en una revisión de los trastornos concomitantes existentes, un electrocardiograma y una radiografía de tórax para evaluar las causas cardíacas y pulmonares. La sobrecarga de líquidos se suele observar sobre todo poco después de la interrupción de la ventilación con presión positiva o de la analgesia de efecto vasodilatador. También es frecuente entre 3 y 5 días después de la cirugía, cuando el líquido que había salido al tejido intersticial vuelve al compartimento intravascular. Los resultados de la evaluación inicial orientan las iniciativas siguientes destinadas a diagnosticar o confirmar causas como isquemia miocárdica (caps. 57 y 58), arritmias (caps. 51 a 53), atelectasia (cap. 78), neumonía (cap. 85) y enfermedad tromboembólica venosa (cap. 68).

Cuando no se encuentra una causa subyacente grave, las intervenciones seguras en la mayoría de las situaciones son la administración de oxígeno y retirar la sedación. La aplicación de ventilación no invasiva puede reducir la tasa de reintubación en pacientes postoperatorios hipoxémicos en comparación con el uso de oxígeno solo.[A3] Otras intervenciones que serán útiles o perjudiciales, dependiendo de la situación, son los diuréticos, los opiáceos y la fisioterapia vigorosa. A pesar de su uso habitual, la espirometría incentivada posee poco beneficio.[A4]

TABLA 401-1 CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DEL INFARTO DE MIOCARDIO POSTOPERATORIO

El diagnóstico del IM perioperatorio requiere la presencia de uno de los siguientes criterios
Criterio 1: aumento típico del nivel de troponina o descenso típico de un nivel elevado de troponina detectado en su pico máximo tras la cirugía en un paciente sin explicación alternativa documentada para un nivel elevado de troponina (p. ej., embolia pulmonar). Este criterio requiere que se cumpla uno de los siguientes: Signos o síntomas isquémicos (p. ej., molestias en el tórax, brazo o mandíbula; disnea; edema pulmonar) Desarrollo de ondas Q patológicas en el ECG Cambios en el ECG indicativos de isquemia Intervención arterial coronaria Anomalía de la motilidad de la pared cardíaca nueva o presuntamente nueva en la ecocardiografía, o defecto fijo nuevo o presuntamente nuevo en la gammagrafía
Criterio 2: hallazgos patológicos de IM agudo o pasado
Criterio 3: desarrollo de nuevas ondas Q patológicas en el ECG si los niveles de troponina no se determinaron o si se analizaron en un momento en el que se podría haber pasado por alto la complicación clínica

ECG, electrocardiograma; IM, infarto de miocardio.
Adaptado de Devereaux PJ, Goldman L, Yusuf S, et al. Surveillance and prevention of major perioperative ischemic cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review. *CMAJ.* 2005;173:779-788.

Anorexia

El diagnóstico diferencial de la pérdida de apetito (cap. 118) después de la cirugía es muy amplio y puede reducirse en gran medida si el paciente presentaba una ingesta preoperatoria adecuada. La prioridad inmediata es buscar y corregir los factores contribuyentes subyacentes. En un principio, el soporte enteral o parenteral no es lo prioritario a pesar de que pueda llegar a estar indicado finalmente. La toxicidad de los fármacos es un factor contribuyente especialmente habitual y rápidamente reversible de la anorexia postoperatoria. Las pruebas de imagen suelen mostrar las anomalías anatómicas. Los factores contribuyentes metabólicos frecuentes son las anomalías en el potasio, el bicarbonato, el calcio, el fósforo y el magnesio. La colecistitis alitiásica (cap. 141) es una complicación postoperatoria significativa que debe tenerse en cuenta en un paciente con dolor en el hipocondrio derecho. El estreñimiento es otro factor frecuente que a menudo responde al aumento en los laxantes.

Vómitos

El vómito es la manifestación extrema de las náuseas en el postoperatorio y ambos síntomas comparten el mismo diagnóstico diferencial. En la mayoría de los pacientes, vomitar es inesperado y merece una atención inmediata. El tratamiento inicial consiste en garantizar la protección de la vía respiratoria del paciente, interrumpir las medicaciones orales (y encontrar sustitutos parenterales si fuese necesario), y valorar la colocación de una sonda nasogástrica. En los pacientes que han estado sometidos a cirugía digestiva, las prioridades son considerar la posibilidad de una fuga anastomótica, de un absceso peritoneal u otra anomalía anatómica. En los pacientes después de intervenciones en partes más distales del cuerpo, las consideraciones prioritarias son los fármacos eméticos (como la quimioterapia postoperatoria), la gastroparesia asociada con neuropatía autónoma y la impactación fecal. Existen varios fármacos antieméticos para mejorar los síntomas (p. ej., aprepitant, ramosetrón, granisetrón, proclorperacina, ondansetrón y dexametasona [que puede suministrarse de manera segura sin aumentar el riesgo de infección en el sitio quirúrgico[A5]], y droperidol; v. tabla 118-5),[A6] que actúan de manera aditiva si se combinan (p. ej., 5 mg de proclorperacina por vía intramuscular y 4 mg de ondansetrón por vía intramuscular). Si no se identifica una causa reversible, el diagnóstico por defecto es íleo idiopático prolongado, y en este caso puede estar indicado un tratamiento de prueba con neostigmina intravenosa (p. ej., 2,5 mg de neostigmina intravenosa durante 5 min).

Diarrea

La diarrea (cap. 126) es infrecuente después de la cirugía y conlleva un número limitado de posibilidades si las deposiciones del paciente eran normales antes de la cirugía. En estos casos, la situación corresponde a una diarrea de inicio agudo, que suele ser de naturaleza secretora. Una prioridad inmediata es excluir un megacolon tóxico, que constituye una urgencia potencial causada por sobrecrecimiento de *Clostridioides difficile* toxígeno (cap. 271). La evaluación clínica en el megacolon tóxico requiere valorar la presencia de taquicardia, hipotensión, *delirium* y otros signos de sepsis en lugar de esperar los estudios iniciales de heces para confirmar la infección por *C. difficile*. Los factores de riesgo de diarrea asociada a antibióticos son la edad avanzada, el uso de antibióticos de amplio espectro (p. ej., cefalosporinas de tercera generación) y factores de susceptibilidad del huésped desconocidos (p. ej., antecedentes de colitis seudomembranosa). Con frecuencia, nunca se establece un diagnóstico definitivo y el tratamiento se centra en alimentar al paciente con una dieta sin lactosa evitando al mismo tiempo una parálisis intestinal. Lo habitual es la resolución completa siempre que se mantengan el aporte adecuado de líquidos y los niveles de electrólitos.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 401-2 DISTINCIÓN ENTRE LAS CAUSAS COMUNES DE DISNEA POSTOPERATORIA AGUDA

	ESPACIO AÉREO PULMONAR	SOBRECARGA DE LÍQUIDOS/ INSUFICIENCIA CARDÍACA	TROMBOEMBOLIA PULMONAR
CARACTERÍSTICAS TEMPORALES			
Días desde la cirugía	1-7 días	0-5 días	5-28 días
Velocidad de inicio	1-3 días	1-24 h	1-5 min
ANTECEDENTES			
Enfermedad pulmonar previa	++		
Insuficiencia cardíaca previa		++	
Trombosis venosa previa			++
SIGNOS VITALES ANÓMALOS			
Temperatura	+		
Frecuencia cardíaca	+	+	+
Presión arterial	+	+	++
Frecuencia respiratoria	+	++	+
Oximetría	++	+	+
EXPLORACIÓN FÍSICA			
Distensión venosa yugular		+	+
Estertores pulmonares	+	++	
Ruido de galope S_3		++	
RESPUESTA AL TRATAMIENTO			
Oxígeno	+	+	+
Broncodilatadores anticolinérgicos	+	+	+
Suspensión de sedantes	+	+	+
Fisioterapia enérgica	++		
Diuréticos/reducción de la poscarga		++	

Debilidad

La debilidad posquirúrgica generalizada es casi inevitable, pero una debilidad focal algunas veces puede ser el reflejo de una lesión de un nervio por la colocación durante la intervención (p. ej., lesión del nervio facial después de una endoarterectomía carotídea) y solo en raras ocasiones indica una complicación intracraneal nueva (p. ej., hemorragia intracerebral [cap. 377] debida a la anticoagulación). Los déficits neurológicos focales se suelen pasar por alto en el postoperatorio inmediato y tal vez solo se evidencien después de que el paciente haya recuperado la fuerza en otras partes del cuerpo. Por el contrario, los déficits nuevos que se manifiestan poco después de la cirugía y se resuelven rápidamente con posterioridad pueden reflejar el descubrimiento de un accidente cardiovascular antiguo que se compensa totalmente en circunstancias menos estresantes. Merece la pena realizar pruebas de imagen cerebrales si en la valoración inicial no se encuentra ninguna explicación. La debilidad neurológica difusa suele deberse a la falta de forma física y habitualmente responde a la fisioterapia.

Delirium

Los cambios posquirúrgicos del estado mental son frecuentes, sobre todo en pacientes ancianos (cap. 361), y pueden ser muy prolongados.[2] La prioridad inmediata es determinar si la alteración es aguda o crónica y detectar factores contribuyentes fácilmente reversibles (como infección, hipoglucemia y alcalosis). A menudo, no es necesaria una valoración exhaustiva si el paciente presentaba un estado mental normal antes de la cirugía, debido a que muchos síndromes de demencia quedan excluidos (déficit de vitamina B_{12}, sífilis terciaria o enfermedad de Alzheimer). Las interacciones entre componentes diversos que ayudan a prevenir el *delirium* en los pacientes ingresados[3] son la suspensión de medicamentos (p. ej., anticolinérgicos, opiáceos y tranquilizantes) y la presencia continua de amigos o familiares que proporcionen una orientación frecuente y una atención constante.[A7] En un ensayo aleatorizado, la dexmedetomidina intravenosa (0,1 µg/kg por hora, desde el ingreso en la unidad de cuidados intensivos el día de la intervención quirúrgica hasta las 8 de la mañana del primer día del postoperatorio) disminuyó la incidencia del *delirium* en unos dos tercios durante los primeros 7 días después de la intervención quirúrgica no cardíaca,[A8] pero según otros estudios no ha demostrado ser eficaz.[A9] Los datos sobre el uso de la melatonina y el ramelteón para prevenir el *delirium* son también objeto de controversia (cap. 361).

Una vez que se desarrolla el *delirium*, es necesario tener paciencia, porque la normalización rara vez tiene lugar de forma instantánea. Para conseguir la sedación pueden utilizarse neurolépticos en dosis bajas (p. ej., risperidona, 0,5 mg por vía oral dos veces al día) o haloperidol (0,25-0,5 mg por vía intramuscular, repetidos cada 30 min y no más de 3-5 mg en 24 h) (cap. 361). Sin embargo, por lo general, los antipsicóticos no sirven de ayuda y es posible que prolonguen el *delirium*.[A10] El *delirium* posquirúrgico se asocia a un descenso considerable de la capacidad cognitiva durante el año siguiente, con evolución caracterizada por descenso inicial y deterioro prolongado.

Crisis comiciales

El desarrollo de crisis comiciales descontroladas (cap. 372) tras la cirugía es infrecuente. La prioridad inmediata es descartar el estatus epiléptico, detectar cualquier antecedente de crisis comicial e identificar los factores desencadenantes. Los pacientes neuroquirúrgicos suelen estar sometidos a un protocolo de tratamiento estandarizado que incluye esteroides y antiepilépticos. Deben descartarse otros procesos que pueden provocar movimientos motores anómalos, como escalofríos sépticos, *delirium tremens*, enfermedad de Parkinson, psicopatología grave, escalofríos por hipotermia y asterixis hipercápnica. Otras prioridades son la detección y corrección de anomalías metabólicas subyacentes, como hipocalcemia, hipoxemia, hiponatremia, hipofosfatemia y toxicidad farmacológica. El tratamiento inicial se centra en revertir la causa desencadenante subyacente y proporcionar cuidados inespecíficos con benzodiacepinas, difenilhidantoína y monitorización continua.

SIGNOS

Hipertensión

La hipertensión puede ser el reflejo de varias afecciones y debe tratarse de forma que no se produzcan reacciones exageradas ni insuficientes a la situación. La hipertensión es especialmente frecuente después de intervenciones neuroquirúrgicas o de endoarterectomía carotídea. La valoración inicial se centra en saber si el paciente presenta hipertensión crónica según sus antecedentes, el electrocardiograma actual o los hallazgos del fondo de ojo. Otras causas potenciales son dolor no tratado, *delirium* con agitación, sobrecarga de líquidos, abstinencia alcohólica o interrupción involuntaria del tratamiento crónico antihipertensivo. En caso de duda, en ocasiones es útil la analgesia sistémica junto con nitratos (p. ej., nitroglicerina, 0,4 mg/h transdérmica) y β-bloqueantes (p. ej., metoprolol, 5 mg i.v.). La principal complicación del tratamiento es la posibilidad de sobrecorrección y de hipotensión inadvertida. Estos errores son frecuentes sobre todo en pacientes sin signos de hipertensión previa.

Hipotensión

La hipotensión (cap. 7) posquirúrgica suele ser una urgencia y el problema inmediato es una hemorragia interna, sobre todo tras intervenciones intraabdominales o cuando se

inicia anticoagulación para prevenir trombosis. Con frecuencia, las etapas iniciales de la hipotensión no se detectan debido a las respuestas autónomas de estrés de los pacientes, a la negativa psicológica de los médicos y a la atribución errónea al uso concomitante de analgesia. La hipotensión temprana es especialmente fácil de pasar por alto si el paciente es hipertenso crónico y la presión arterial aparentemente «normal» se descarta como irrelevante. La ecocardiografía inmediata puede detectar casi siempre la causa de la inestabilidad hemodinámica no diagnosticada. El tratamiento suele consistir en la reposición de volumen, vasopresores a demanda (caps. 93 y 94), evaluación seriada y la búsqueda de causas subyacentes. En ocasiones, es necesario realizar un diagnóstico diferencial extenso si no se encuentra ninguna causa anatómica relacionada con la cirugía (cap. 92). El uso rutinario de catéteres de la arteria pulmonar no es útil para la orientación del tratamiento, y la fluidoterapia dirigida por objetivos no reduce la mortalidad más allá de la reanimación estándar con líquidos.[A11]

Hipoxemia

La hipoxemia postoperatoria es habitual después de una cirugía extracardíaca y afecta al 20% de los pacientes con saturación de oxígeno inferior al 90% promediada durante las primeras 48 h y a un tercio de los pacientes con saturación de oxígeno inferior al 90% durante 1 h o más. Muchos de estos episodios no se diagnostican en clínica, pero se pueden detectar mediante una vigilancia continua. Las implicaciones clínicas de esa hipoxemia no diagnosticada se desconocen, pero podrían contribuir a la aparición de anorexia, *delirium* y secuelas cardíacas. La evaluación es similar a la de la disnea (v. anteriormente) El tratamiento suele requerir oxígeno suplementario, estímulo de la respiración profunda y abordaje específico dirigido a las causas.[4] No se ha demostrado que los broncodilatadores inhalados resulten eficaces, salvo si el paciente presenta antecedentes claros de enfermedad reactiva de las vías respiratorias.

Taquicardia

La taquicardia posquirúrgica está causada por un gran número de arritmias (caps. 52 y 53) y puede contribuir a una isquemia cardíaca postoperatoria. En ocasiones, es posible distinguir entre una taquicardia recién identificada y una taquicardia de reciente aparición si el paciente refiere o no palpitaciones. La evaluación inicial también requiere una revisión del electrocardiograma para distinguir la fibrilación auricular de otros trastornos. El objetivo del tratamiento es identificar y corregir los factores desencadenantes como dolor, hemorragia, hipoxia, anomalías electrolíticas, sobrecarga de líquidos, hipovolemia, embolia pulmonar y abstinencia de fármacos. La mayoría de las arritmias responden a la corrección de las anomalías subyacentes. El tratamiento antiarrítmico específico, cuando es necesario, suele ser similar al aplicado en el contexto no quirúrgico (caps. 52 y 53). En la fibrilación auricular, la anticoagulación está contraindicada en ocasiones; en estos casos, debe plantearse la cardioversión en un plazo de 48 h. La fibrilación auricular postoperatoria hace presagiar un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico a largo plazo.[5]

Fiebre

La fiebre (cap. 259) posquirúrgica es común,[6] con frecuencia provoca sorpresa y suele ser multifactorial. Entre las causas graves hay que citar las reacciones transfusionales (cap. 162), la neumonía nosocomial (cap. 85), la infección urinaria (cap. 263), la sepsis por el catéter (cap. 261) y la infección del sitio quirúrgico. En muchos casos no se encuentra una causa definitiva, el paciente se recupera de forma espontánea y el diagnóstico de exclusión es una atelectasia. Una evaluación detallada, si es necesaria, requiere un hemocultivo, urocultivo y cultivo del sitio quirúrgico para identificar microorganismos específicos. La selección de antibióticos empíricos suele basarse en los patrones de la práctica de cada centro y en la ecología del hospital, con el inconveniente del crecimiento de microorganismos resistentes. La hidratación, la nutrición y las medidas de soporte generales son relevantes, pero a menudo se descuidan los problemas de los pacientes con elevaciones prolongadas de la temperatura corporal. La descontaminación selectiva del tubo digestivo y de la orofaringe parece ser beneficiosa, pero la clorhexidina, no (cap. 261).

Edema

El edema periférico (cap. 39), que suele detectarse por primera vez por el personal de enfermería después de la cirugía, pocas veces compromete la vida, a menos que se trate con un exceso de diuréticos. Con frecuencia, la causa es multifactorial y engloba el aumento de presión hidrostática (incluida la insuficiencia cardíaca y la gravedad por la colocación intraoperatoria), la disminución de la presión oncótica (en relación con la hipoalbuminemia por la disminución de la producción hepática o el aumento de la pérdida de albúmina) y la extravasación capilar acentuada (que puede deberse a fármacos o reacciones tisulares). El tratamiento se centra en la corrección de la anomalía subyacente, el mantenimiento de la alimentación, el uso prudente de diuréticos, la monitorización de la función renal, la administración de anticoagulación sistémica contra la trombosis venosa profunda y la movilización del paciente. Una dieta pobre en sal, la disminución de la poscarga y los antagonistas de la aldosterona (p. ej., 25 mg de espironolactona oral una vez al día) resultan útiles en los pacientes en los que el mecanismo dominante es la insuficiencia cardíaca (cap. 46).

PRUEBAS DE LABORATORIO

Leucocitosis

Un recuento leucocítico elevado (cap. 153) puede tener varias causas, pero la prioridad inmediata es descartar un proceso séptico potencialmente mortal (caps. 92 y 94). El estudio directo con microscopio de un frotis de sangre periférica (cap. 143) puede ser útil para comprobar la existencia de granulaciones tóxicas (v. fig. 143-18), cuerpos de Döhle (v. fig. 143-19) y una desviación hacia los neutrófilos inmaduros en cayado. Muchos casos están producidos por causas no infecciosas, como el tejido infartado (piel, corazón, tracto intestinal), procesos inflamatorios (insuficiencia renal, cetoacidosis diabética, lupus eritematoso), y reacciones de estrés con desmarginación (deshidratación, corticoides sistémicos, fármacos inotrópicos). Si no existe una causa evidente, algunos médicos administran antibióticos de forma empírica, mientras que otros prefieren esperar. Sigue existiendo una gran controversia en relación con la duración adecuada de un tratamiento antibiótico empírico cuando no se ha descubierto la causa y el paciente se está recuperando.

Anemia

La anemia (cap. 144) es común y en ocasiones se infravalora, debido a que la hipovolemia coexistente hace que la concentración plasmática de hemoglobina subestime el grado de pérdida de sangre. La hemorragia perioperatoria grave se asocia a accidente cerebrovascular, lesión miocárdica y otros problemas por cualquier causa sin resultado de muerte[7] aparecidos posteriormente en los pacientes que precisan cirugía no cardíaca, no neurológica. La prioridad inicial es distinguir la hemorragia en el foco quirúrgico de otras causas. En muchos casos no está clara la causa exacta y, ante una incertidumbre considerable, es a veces conveniente iniciar un tratamiento de supresión ácida gástrica o suspender la anticoagulación sistémica contra la trombosis venosa. En un estudio aleatorizado extenso, la transfusión con un límite de 10 g/dl de hemoglobina no fue mejor que la transfusión, por síntomas de anemia o según el criterio del médico, con una concentración de hemoglobina < 8 g/dl.[8] Las directrices para la terapia transfusional dependen de la reserva cardíaca del paciente, así como de la estabilidad hemodinámica, la evidencia de hemorragia postoperatoria activa y la oferta del banco de sangre disponible en cada centro médico. Un objetivo razonable es mantener el nivel de hemoglobina en 7 a 9 mg/dl en pacientes que presentan estabilidad hemodinámica, salvo en aquellos con enfermedad cardiovascular o después de una intervención quirúrgica traumatológica, en quienes el objetivo razonable es de una hemoglobina de 8 mg/dl.[A12,A13] Otras situaciones excepcionales comprenden pacientes con inestabilidad hemodinámica, isquemia miocárdica en curso, trombocitopenia grave o anemia crónica dependiente de transfusión, en los cuales resulta razonable el umbral de 9 mg/dl (cap. 162).[9] El postoperatorio inmediato no suele ser el momento idóneo para iniciar tratamiento con eritropoyetina, reposición con hierro oral o evaluaciones minuciosas en busca de otras anomalías hematológicas.

Anomalías del recuento plaquetario

Los pacientes a menudo presentan anomalías del recuento plaquetario tras la cirugía, aunque no suelen requerir más estudios o tratamiento.[10] En la mayoría de los casos, la trombocitopenia es leve, no requiere transfusiones, se resuelve en unas semanas y no es un signo de una enfermedad de mal pronóstico (p. ej., sepsis o trombocitopenia inducida por heparina). La transfusión de plaquetas está indicada si el descenso del recuento plaquetario es extremo, se acompaña de signos de una pérdida de sangre profusa, o si se relaciona con una cirugía reciente en el sistema nervioso central (incluido el ojo). La trombocitosis también es frecuente después de la cirugía y en ocasiones es extrema. Sin embargo, incluso una trombocitosis postoperatoria superior a 1.000.000/ml pocas veces precisa tratamiento, no predispone a los pacientes a complicaciones indeseadas de la coagulación y se suele resolver de forma espontánea en pocas semanas.

Concentración anómala de sodio

Tanto la hiponatremia como la hipernatremia (cap. 102) son complicaciones frecuentes en el postoperatorio. La prioridad inmediata es valorar la volemia del paciente y corregir una posible hipovolemia. La causa de la hiponatremia es multifactorial, como el uso excesivo de diuréticos, niveles altos de hormona antidiurética intrínseca (debido a factores como fármacos, dolor, respiración mecánica) y la osmolalidad no medida (p. ej., contrastes intravenosos). El riesgo de hiponatremia postoperatoria puede reducirse mediante la administración de suero salino isotónico que con la restricción de agua. Una vez que se desarrolla la hiponatremia, los antagonistas de la vasopresina (cap. 102) son eficaces para la hiponatremia tanto hipervolémica como euvolémica. La hipernatremia siempre se debe a una deficiencia de agua libre, que puede indicar un deterioro cognitivo grave u otros factores que interfieran en la capacidad de expresar la sed o de beber agua. La corrección es similar a la que se realiza en el contexto no quirúrgico. Las anomalías de la concentración de sodio requieren un seguimiento cuidadoso y pueden reaparecer en cualquier momento del postoperatorio, aunque pocas veces son la causa principal de la incapacidad del paciente para recuperarse de la cirugía.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Concentración anómala de potasio sérico

La hiperpotasemia e hipopotasemia (cap. 103) también son complicaciones postoperatorias frecuentes. La prioridad inmediata consiste en evaluar el electrocardiograma del paciente y en estabilizar su electrocardiofisiología. La hiperpotasemia suele deberse a desplazamientos del ion entre los compartimentos celulares, insuficiencia renal y destrucción tisular (incluida la hemólisis). La hiperpotasemia se corrige por lo general con tratamientos que desplacen al potasio al interior de las células (p. ej., glucosa intravenosa con o sin insulina) y que aumenten su excreción (p. ej., quelantes gastrointestinales). La hipopotasemia suele deberse a una ingesta inadecuada, pérdida excesiva o desplazamientos entre los compartimentos celulares. La hipopotasemia se corrige por lo general con terapia sustitutiva y pocas veces requiere antagonistas de la aldosterona. Ambas anomalías pueden tratarse por lo general de igual manera que en el contexto no quirúrgico (cap. 103). El pronóstico es favorable si el electrocardiograma del paciente no muestra arritmias graves y si la función renal está conservada.

Alcalosis

La alcalosis sistémica (cap. 104) suele requerir suplementación de volumen, debido a que la causa habitual es la hipovolemia intravascular. En algunos casos, puede ser necesario realizar una gasometría arterial para descartar la posibilidad de retención simultánea de dióxido de carbono con alcalosis metabólica compensatoria. Sin tratamiento, la alcalosis puede provocar alteraciones del nivel de conciencia, arritmias cardíacas y retraso de la movilización. La mayoría de los pacientes con alcalosis postoperatoria no requieren la administración de inhibidores de la anhidrasa carbónica o soluciones ácidas intravenosas. El pronóstico suele ser favorable, con una corrección gradual en varios días. Una corrección rápida de la alcalosis, a diferencia de una corrección rápida de la hiponatremia, no ha demostrado causar lesiones neurológicas.

Azoemia

La valoración inicial de una concentración plasmática de creatinina elevada (cap. 100) se centra en la revisión de los valores previos (para diferenciar entre insuficiencia renal aguda y crónica) y en la identificación de factores contribuyentes (hipovolemia prerrenal, nefrotoxinas intrarrenales, u obstrucción uretral posrenal). Puede resultar útil la administración de líquidos intravenosos con fines diagnósticos y terapéuticos. El tratamiento es igual que en el contexto no quirúrgico. Habitualmente es necesario realizar una monitorización posterior, con análisis de la creatinina sérica una vez al día. En determinados casos, pueden resultar útiles las determinaciones seriadas de la diuresis, mientras que la medición del peso corporal y los urocultivos tienen utilidad ocasional. La lesión renal aguda postoperatoria se asocia sobremanera con peores resultados a largo plazo.[11]

Hiperbilirrubinemia

Las elevaciones posquirúrgicas de la bilirrubina plasmática (cap. 133) son infrecuentes, a pesar de que la anestesia general se asocia a menudo a anomalías de las concentraciones de las enzimas hepáticas. La causa más benigna es el síndrome de Gilbert, pero la prioridad inmediata es valorar la existencia de una posible insuficiencia hepática (sobre todo en los pacientes que han recibido agentes volátiles). Al igual que en el contexto no quirúrgico, el tratamiento consiste en la retirada de los posibles hepatotóxicos, aplicar medidas de soporte y dar tiempo para que la función hepática se recupere (cap. 139). El tratamiento de la encefalopatía hepática es fundamental, debido al estreñimiento concurrente y al estado catabólico generalizado secundario a la cirugía mayor. La monitorización debe incluir la determinación seriada diaria de la función hepática, debido a que cada componente (p. ej., bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina) puede alterarse por factores no relacionados con el hígado. El pronóstico es desfavorable si la función hepática del paciente no se recupera con rapidez.

Hipoalbuminemia

La disminución de la albúmina plasmática es frecuente después de la cirugía y constituye un hallazgo de mal pronóstico. La causa pocas veces es la disminución de la producción si la reducción en los niveles de albúmina se produce de forma rápida. Las posibles explicaciones son el síndrome nefrótico, la extravasación capilar a los espacios extravasculares y el catabolismo oculto en lugares no identificados. El tratamiento con infusiones de albúmina no suele corregir la anomalía metabólica y no parece mejorar la supervivencia del paciente. Las prioridades principales son mantener el aporte nutricional, preservar la integridad cutánea, minimizar el uso de diuréticos sistémicos, corregir cualquier factor contribuyente y analizar las deficiencias proteicas plasmáticas correlacionadas (como los niveles disminuidos de inmunoglobulinas o antitrombina III). La hipoalbuminemia también puede provocar daños indirectos sustanciales por la pérdida de proteínas transportadoras, que predispone al paciente a toxicidad farmacológica potencial. El pronóstico a largo plazo es favorable para los supervivientes, porque el nivel de albúmina plasmática acabará por normalizarse.

Anomalías en la glucemia

En los pacientes con diabetes mellitus (cap. 210), las glucemias suelen ser inestables después de la cirugía, debido a la alteración de la ingesta dietética, la disminución de la actividad física y la liberación de hormonas contrarreguladoras. Las prioridades consisten en evitar la hipoglucemia, la hiperglucemia grave, la cetoacidosis diabética, la lesión cerebral y la repetición del problema. El control intensivo de la glucemia aumenta el riesgo de hipoglucemia grave y fallecimiento, por lo que se recomienda un objetivo de glucemia de alrededor de 140-200 mg/dl. La corrección rápida de la sepsis o de una infección local puede reducir con rapidez los requerimientos de insulina; en estos casos, es necesario controlar al paciente, porque una hipoglucemia no sospechada puede causar un daño permanente o ser mortal en un paciente que parece estar dormido. Se debe advertir a los pacientes de la posible necesidad de dosis temporales de insulina subcutánea, lo que no conlleva que se requiera una terapia crónica con insulina. La monitorización implica la determinación seriada de la glucemia hasta que el paciente coma de manera fiable.

Niveles de troponina y péptidos natriuréticos

Entre los pacientes que se someten a cirugía no cardíaca, la concentración máxima de troponina postoperatorio durante los primeros 3 días posteriores a la intervención está asociada de manera significativa a mortalidad a los 30 días, incluso cuando los pacientes no muestran otros signos de un IM agudo.[12,13] Aunque la posible utilidad del análisis postoperatorio sistemático de troponina para el manejo de los pacientes sigue siendo debatida, los datos respaldan un cribado postoperatorio sistemático mediante las cifras de troponina diarias en pacientes de más de 60 años que se sometieron a cirugía hiperurgente y en aquellos objeto de una intervención quirúrgica programada con una puntuación en el índice de riesgo cardíaco revisado (v. tabla 399-4) de 3 o más.[14] La detección de un valor elevado de troponina debe motivar una búsqueda exhaustiva de signos o síntomas de isquemia miocárdica y proceder al uso de una estatina, y, si se asocia con cambios electrocardiográficos isquémicos, a la consideración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (81 mg diarios) y tal vez dabigatrán (110 mg dos veces al día; v. «Dolor torácico», anteriormente).[15] Del mismo modo, en algunas guías se propicia (y en otras no) el cribado y el control de los niveles de péptidos natriuréticos cerebrales.

CASOS ESPECIALES

Multiplicidad

Algunas complicaciones postoperatorias son difíciles de clasificar porque los síntomas, signos o pruebas de laboratorio no evidencian ningún problema predominante individual. Por el contrario, los pacientes pueden tener varios problemas que deben abordarse al mismo tiempo. El objetivo inmediato es determinar las prioridades y evitar la tentación de intentar eliminar cualquier posibilidad el primer día. A continuación, debe seguirse comprobando el avance durante los días siguientes, condición necesaria para establecer un diagnóstico completo y aplicar un tratamiento eficaz. Debido a que existen muchos problemas que requieren atención en el postoperatorio, el riesgo está en que los médicos obvien un problema secundario y cometan un error que parezca evidente de forma retrospectiva.

Redundancia

En algunas ocasiones, las complicaciones postoperatorias generan múltiples consultas con médicos cuyas aptitudes se solapan. Un ejemplo puede ser un paciente posquirúrgico con fiebre por el que se solicitan consultas con neumología, dermatología, medicina general y especialistas en enfermedades infecciosas. En teoría, reunir a un conjunto de expertos médicos debería aumentar la probabilidad de establecer un diagnóstico preciso, un tratamiento oportuno y un seguimiento infalible. En realidad, sin embargo, la coordinación y la comunicación nunca son perfectas. Las rivalidades personales, la difusión de la responsabilidad y muchos otros factores psicológicos pueden impedir la interacción entre los consultores. Las posibilidades de que se produzca una falta de comunicación pueden aumentar si el paciente tiene un diagnóstico complejo que constituya un reto especial para el consultor (p. ej., feocromocitoma). Discutir frente al paciente, en presencia de otros profesionales o en la historia clínica puede ser desmoralizante. La prioridad es comunicarse de forma eficaz con el equipo quirúrgico responsable del paciente y animar a este equipo para que tome la decisión final.

Ambigüedad

El clínico también puede enfadarse cuando una solicitud urgente no tiene una justificación clara (cap. 398). Es necesario ser diplomático para establecer si la motivación refleja una preocupación medicolegal en lugar de un cambio del estado del paciente. En ocasiones, la inquietud que motiva la consulta puede resolverse

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Spence J, LeManach Y, Chan MTV, et al. Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. *CMAJ*. 2019;191:E830-7.
2. Vacas S, Cole DJ, Cannesson M. Cognitive decline associated with anesthesia and surgery in older patients. *JAMA*. 2021;326:863-4.
3. Swarbrick CJ, Partridge JSL. Evidence-based strategies to reduce the incidence of postoperative delirium: a narrative review. *Anaesthesia*. 2022;77(Suppl 1):92-101.
4. Liu K, Scott JB, Jing G, et al. Management of postoperative hypoxemia. *Respir Care*. 2021;66:1136-49.
5. Siontis KC, Gersh BJ, Weston SA, et al. Associations of atrial fibrillation after noncardiac surgery with stroke, subsequent arrhythmia, and death: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2022;175:1065-72.
6. Fukuda T, Nishida M. Factors associated with physiological postoperative pyrexia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46:161-6.
7. Turan A, Rivas E, Devereaux PJ, et al. Association between postoperative haemoglobin concentrations and composite of non-fatal myocardial infarction and all-cause mortality in noncardiac surgical patients: post hoc analysis of the POISE-2 trial. *Br J Anaesth*. 2021;126:87-93.
8. Segon YS, Dunbar S, Slawski B. Perioperative anemia: clinical practice update. *Hosp Pract (1995)*. 2021;49:133-40.
9. Shander A, Kaufman M, Goodnough LT. How I treat anemia in the perisurgical setting. *Blood*. 2020;136:814-22.
10. Skeith L, Baumann Kreuziger L, et al. A practical approach to evaluating postoperative thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2020;4:776-83.
11. Prowle JR, Forni LG, Bell M, et al. Postoperative acute kidney injury in adult non-cardiac surgery: joint consensus report of the Acute Disease Quality Initiative and PeriOperative Quality Initiative. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17:605-18.
12. Chew MS, Saugel B, Lurati-Buse G. Perioperative troponin surveillance in major noncardiac surgery: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2023;130:21-8.
13. Costa MCDBG, Furtado MV, Borges FK, et al. Perioperative troponin screening identifies patients at higher risk for major cardiovascular events in noncardiac surgery. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46:100429.
14. Ruetzler K, Smilowitz NR, Berger JS, et al. Diagnosis and management of patients with myocardial injury after noncardiac surgery: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144:e287-305.
15. Devereaux PJ, Szczeklik W. Myocardial injury after non-cardiac surgery: diagnosis and management. *Eur Heart J*. 2020;41:3083-91.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mejor ofreciendo tranquilidad y confirmación. A veces, la razón de la consulta es una enfermedad desconocida preexistente (p. ej., enfermedad de *moyamoya*), y el equipo quirúrgico no tiene ni la experiencia ni el tiempo para estudiar de qué forma este problema médico no relacionado puede influir en la recuperación de la cirugía. En otras ocasiones, el motivo es un deseo no manifestado de transferir el cuidado de un paciente complejo de un médico a otro. Un consultor debe desarrollar la capacidad de comprender cómo interactuar con otros médicos bajo estas circunstancias tan ambiguas.

ESTABLECIMIENTO DE PRIORIDADES

Las solicitudes de consulta a menudo llegan fuera de las horas convencionales de consulta, suelen revestir un carácter urgente y a veces se agrupan abarcando a más de un paciente. Desarrollar un método eficaz para priorizar a los pacientes es una habilidad clínica fundamental. Una estrategia de comunicación consiste en proporcionar un tiempo objetivo estimado de respuesta a la solicitud inicial del equipo quirúrgico. Una estrategia terapéutica que suele ser útil consiste en proponer sugerencias seguras en el momento de la solicitud inicial, de modo que se puedan establecer recomendaciones claras antes de que el paciente sea visto, y que se apliquen más tarde para ayudar a evaluar el estado del paciente y su evolución.

SECUELAS

En muchos casos posquirúrgicos, el motivo original de consulta se puede resolver y no quedan sin aclarar cuestiones relevantes. En la actualidad, esta situación proporciona una oportunidad para revisar al paciente, sobre todo en cuanto al uso apropiado de medicaciones no relacionadas. Con frecuencia, el consultor puede detectar medicación excesiva que estaba indicada al principio de la hospitalización, pero que ha dejado de ser útil, lo que justifica su suspensión (p. ej., diuréticos, antibióticos, broncodilatadores). Suspender la medicación que se ha convertido en superflua requiere iniciativa y conocimientos, y suele cometerse el error de emplear medicamentos innecesarios en pacientes estables mediante la justificación de «no tocar lo que funciona». La capacidad de observar al paciente durante horas o días proporciona a menudo una oportunidad ideal de retirar con seguridad las medicaciones. De forma irónica, suspender una medicación requiere en ocasiones mayores habilidades, tiempo e iniciativa que iniciarla.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. de Jonge SW, Boldingh QJJ, Solomkin JS, et al. Effect of postoperative continuation of antibiotic prophylaxis on the incidence of surgical site infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:1182-92.

A2. Devereaux PJ, Duceppe E, Guyatt G, et al. Dabigatran in patients with myocardial injury after non-cardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:2325-34.

A3. Kokotovic D, Berkfors A, Gögenur I, et al. The effect of postoperative respiratory and mobilization interventions on postoperative complications following abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2021;47:975-90.

A4. Pantel H, Hwang J, Brams D, et al. Effect of incentive spirometry on postoperative hypoxemia and pulmonary complications after bariatric surgery: a randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2017;152:422-8.

A5. Corcoran TB, Myles PS, Forbes AB, et al. Dexamethasone and surgical-site infection. *N Engl J Med*. 2021;384:1731-41.

A6. Weibel S, Schaefer MS, Raj D, et al. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: an abridged Cochrane network meta-analysis. *Anaesthesia*. 2021;76:962-73.

A7. León-Salas B, Trujillo-Martín MM, Martínez Del Castillo LP, et al. Multicomponent interventions for the prevention of delirium in hospitalized older people: a meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68:2947-54.

A8. Su X, Meng ZT, Wu XH, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;388:1893-902.

A9. Turan A, Duncan A, Leung S, et al. Dexmedetomidine for reduction of atrial fibrillation and delirium after cardiac surgery (DECADE): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;396:177-85.

A10. Nikooie R, Neufeld KJ, Oh ES, et al. Antipsychotics for treating delirium in hospitalized adults: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2019;171:485-95.

A11. Som A, Maitra S, Bhattacharjee S, et al. Goal directed fluid therapy decreases postoperative morbidity but not mortality in major non-cardiac surgery: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Anesth*. 2017;31:66-81.

A12. Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S, et al. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;352:1-11.

A13. Ducrocq G, Gonzalez-Juanatey JR, Puymirat E, et al. Effect of a restrictive vs liberal blood transfusion strategy on major cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction and anemia: the reality randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:552-60.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

402

ATENCIÓN MÉDICA A PACIENTES CON ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS

MARSHA N. WITTINK Y S. RYAN GREYSEN

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

SALUD DE LA POBLACIÓN PARA PERSONAS CON ENFERMEDADES MENTALES GRAVES

Los pacientes con enfermedades mentales graves, como esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión y ansiedad debilitantes, representan el 6% de la población de EE. UU., y constituyen algunos de los pacientes más complejos y costosos del sistema sanitario. Los pacientes con enfermedades mentales graves tienen casi el doble de probabilidades de reingresar en el hospital y prolongar su estancia, lo que genera mayores costes de atención. Estos pacientes también presentan tasas más elevadas de enfermedades crónicas, como diabetes, enfermedades pulmonares y cardiovasculares, que conducen a un deterioro del funcionamiento y a una diferencia de mortalidad prematura de 15 a 30 años en comparación con la población general.[1]

En esta población, la compleja interacción de los problemas médicos, psiquiátricos y psicosociales (p. ej., vivienda inadecuada, transporte y falta de acceso a la asistencia médica preventiva) crea barreras para mejorar los resultados. Los pacientes con enfermedades mentales graves también se ven afectados por los sesgos cognitivos de los profesionales sanitarios, incluido un pesimismo terapéutico que subestima el interés de los pacientes en la toma de decisiones sanitarias y asume que los pacientes no serán capaces de implicarse en la asistencia o cumplir un tratamiento. El pesimismo del profesional clínico, agravado por la fatiga por compasión y el deseo de una mayor colaboración con los servicios psiquiátricos y sociales,[2,3] a menudo da lugar a una reducción del cribado y a la pérdida de oportunidades de intervención en fases más tempranas del desarrollo de la enfermedad.[4] Otro sesgo frecuente es el eclipse diagnóstico: la tendencia a atribuir los síntomas a causas psiquiátricas en lugar de investigar las causas médicas que podrían tratarse. Dado que la evolución natural de muchos trastornos psiquiátricos tiende a la mejoría con el tiempo, la prevención y el tratamiento agudo de las enfermedades médicas presentan oportunidades críticas para que los profesionales clínicos mejoren los resultados de los pacientes con enfermedades mentales graves.

PROBLEMAS DE SALUD ESPECÍFICOS DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD MENTAL GRAVE

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las enfermedades cardiovasculares, que son la principal causa de muerte entre las personas con enfermedades mentales graves, son 2 veces más frecuentes que entre la población general. Entre los factores que contribuyen a ello se encuentran una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, como el tabaquismo, el sedentarismo y la mala alimentación (cap. 40); las desventajas estructurales, como los problemas económicos, de vivienda y de transporte (cap. 4); el retraso en la búsqueda de atención sanitaria, y la desconfianza en el sistema sanitario. Por desgracia, muchos medicamentos psicotrópicos, en particular los antipsicóticos de segunda generación (tabla 402-1), están asociados a trastornos metabólicos, diabetes y enfermedades cardiovasculares.

Aparte de estos factores del paciente, los profesionales sanitarios contribuyen a estas disparidades, porque los pacientes con enfermedades mentales graves tienen menos probabilidades de recibir un tratamiento adecuado. Por ejemplo, cuando los pacientes con enfermedades mentales graves sufren un infarto agudo de miocardio, tienen menos probabilidades de recibir ácido acetilsalicílico, β-bloqueantes, angioplastia coronaria e injerto de derivación coronaria. Del mismo modo, cuando los pacientes con enfermedades mentales graves desarrollan insuficiencia cardíaca, es menos probable que se les mida la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Estas disparidades, que persisten incluso después de ajustar según otras enfermedades concomitantes, pueden verse amplificadas por el consumo de alcohol (cap. 364) y drogas de abuso (cap. 365). La integración de la salud médica y comportamental en la atención primaria y otros entornos puede ser una forma de reducir estas diferencias.[A1]

ENVEJECIMIENTO

La desproporcionada carga de morbilidad y mortalidad de la población con enfermedades mentales graves se ve agravada por el envejecimiento, que acelera los problemas sensoriales, cognitivos, físicos y funcionales asociados a las enfermedades mentales. Estos problemas merman la capacidad de comprender y cumplir los tratamientos, y de acceder a la información y los servicios sanitarios. Por ejemplo, muchos pacientes con esquizofrenia o depresión mayor presentan un deterioro cognitivo y funcional

TABLA 402-1 COMPLICACIONES MÉDICAS FRECUENTES DE LOS MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS

COMPLICACIONES MÉDICAS		GRUPO DE PSICOFÁRMACOS/ MEDICAMENTOS FRECUENTES	MECANISMOS PROPUESTOS
Cardiovasculares	QTc prolongado/arritmia	Antipsicóticos ISRS (citalopram/escitalopram) Tricíclicos	Bloqueo de los canales iónicos de potasio de rectificación retardada
	Cardiotoxicidad (miocarditis, miocardiopatía)	Clozapina	Desconocido, posible hipersensibilidad mediada por IgE
	Hipotensión ortostática	Trazodona Antipsicóticos Tricíclicos	Antagonismo del receptor adrenérgico α-1
	Hipertensión	Venlafaxina (dependiente de la dosis)	Venlafaxina: inhibición de la recaptación de la noradrenalina (dependiente de la dosis)
		Inhibidores de la MAO	Inhibidores de la MAO: exceso de noradrenalina y/o serotonina (sobre todo con interacciones entre fármacos o con alimentos)
		Antipsicóticos	Antipsicóticos: poco claros
Respiratorias	Aspiración	Antipsicóticos Tricíclicos Benzodiacepinas	Antimuscarínicos, antihistamínicos, anticolinérgicos: xerostomía, dilatación esofágica e hipomotilidad La sedación también podría estar implicada
	Depresión respiratoria	Antipsicóticos	Supresión del impulso respiratorio central
Digestivas	Estreñimiento (obstrucción del intestino delgado con clozapina)	Antipsicóticos: clozapina, olanzapina, mirtazapina Tricíclicos	Propiedades anticolinérgicas y posiblemente antiserotoninérgicas
	Disfagia; sialorrea Insuficiencia hepática Hiperamoniemia	Véase la tabla 402-3 Antiepilépticos; eutimizantes: carbamacepina, valproato Antidepresivos: mirtazapina Antipsicóticos: olanzapina	Véase la tabla 402-3 Idiosincrásicas: reacciones de hipersensibilidad e inducidas por toxinas
Riñón y vías urinarias	Insuficiencia renal Retención de orina	Litio Antipsicóticos Tricíclicos	Diabetes insípida con hipernatremia Propiedades anticolinérgicas
Endocrinas	Hiperprolactinemia	Antipsicóticos: risperidona, haloperidol, flufenacina	El antagonismo de la dopamina provoca un aumento de las concentraciones de prolactina
	Anomalías tiroideas	Litio	La acumulación en la glándula tiroides puede alterar la síntesis y la liberación de hormona tiroidea
	Hiponatremia/SIADH	Antipsicóticos: carbamacepina, oxcarbacepina Antidepresivos (sobre todo ISRS/IRSN)	Antipsicóticos: antagonistas de los receptores D_2 Antidepresivos: liberación mantenida de ADH desde el hipotálamo
Hematológicas	Neutropenia Agranulocitosis	Clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina	Un ion nitrenio químicamente reactivo, que es un producto metabólico, causa toxicidad directa o inicia un mecanismo inmunitario
	Leucocitosis	Litio	Causa poco clara
	Trombocitopenia	Valproato, carbamacepina	Autoanticuerpos dependientes de fármacos y efecto tóxico directo sobre la médula ósea
Piel	Síndrome de Stevens-Johnson	Lamotrigina Carbamacepina	Hipersensibilidad a fármacos dependiente del HLA mediada por linfocitos T citotóxicos
Neurológicas	Síntomas extrapiramidales	Antipsicóticos de primera generación > segunda generación: especialmente clozapina, bupropión	Antagonismo de los receptores D_2 de dopamina
	Crisis epilépticas	Tricíclicos	Menor umbral epiléptico

ADH, hormona antidiurética; HLA, antígeno leucocítico humano; IRSN, inhibidor de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina; MAO, monoaminooxidasa; SIADH, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

mayor de lo esperado simplemente por su edad o enfermedad, y este deterioro puede progresar independientemente de los síntomas psiquiátricos. La evaluación funcional y cognitiva es imprescindible para todos los pacientes con enfermedades mentales graves, independientemente de su motivo de consulta principal o de su edad. Las iniciativas de prevención, como el fomento de la participación en los servicios de salud mental comunitarios, la derivación a rehabilitación cognitiva y la terapia ocupacional, deben considerarse de forma precoz. Cuando existe un deterioro funcional o cognitivo más grave, hay que considerar la planificación de un apoyo a largo plazo, incluso mientras se abordan las causas médicas que motivaron la atención aguda.

TRASTORNOS POR CONSUMO DE SUSTANCIAS

Hasta el 50% de los pacientes con enfermedades mentales graves padecen trastornos por consumo de sustancias (caps. 364 y 365). Las tasas de tabaquismo (cap. 363) son 3 veces superiores a las de la población general, y los pacientes con enfermedades mentales graves fuman más cigarrillos durante períodos más largos. Desgraciadamente, los sistemas de atención a las enfermedades mentales graves y a los trastornos por consumo de sustancias no suelen estar integrados, por lo que la probabilidad de que uno de estos problemas se quede sin diagnosticar o sin tratar es mayor que en el caso de cualquiera de las dos afecciones por separado.[5] A pesar de estas desalentadoras probabilidades, las intervenciones para dejar de fumar han tenido éxito cuando se han integrado en entornos de salud mental y se han adaptado para satisfacer las necesidades de los pacientes con enfermedades mentales graves.[A2] Cuando se atiende a pacientes con un diagnóstico psiquiátrico, es fundamental tener en cuenta y explorar el consumo de sustancias, que de lo contrario puede representar una barrera añadida para el tratamiento satisfactorio de los síntomas psiquiátricos. Del mismo modo, cuando los pacientes con enfermedades mentales graves se presentan con agitación o un cambio en el estado mental, la intoxicación y el abuso de sustancias deben considerarse en el diagnóstico diferencial médico.

PRESTACIÓN DE ASISTENCIA EN DISTINTOS ENTORNOS

Todos los factores anteriores suponen un reto para el médico que atiende a pacientes con necesidades médicas y psiquiátricas concomitantes. Dependiendo de los recursos psiquiátricos, el médico puede encargarse desde identificar y separar los componentes médicos, psiquiátricos y cognitivos de un cambio agudo en el estado mental (cap. 361) en el servicio de urgencias o en un servicio médico, hasta tratar conjuntamente una insuficiencia respiratoria aguda (cap. 90) en un paciente con psicosis activa (cap. 362), pasando por realizar una interconsulta por dolor torácico (cap. 39) a un paciente ingresado en un hospital psiquiátrico.

EVALUACIÓN EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

Algunos hospitales disponen de recursos psiquiátricos de urgencia, incluidas áreas específicas para la evaluación de urgencias psiquiátricas agudas, pero muchos no. Aunque en el paciente con un nivel de conciencia alterado debe excluirse en primer lugar una verdadera urgencia médica (p. ej., accidente cerebrovascular [caps. 376 y 377], coma [cap. 373], sepsis [cap. 94], sobredosis de sustancias [cap. 96]), los pacientes que presentan síntomas agudos o descompensación de una enfermedad mental grave suelen tratarse con la ayuda de una interconsulta psiquiátrica, sobre todo en los hospitales que carecen de unidad psiquiátrica especializada. Incluso en los hospitales que sí disponen de unidades psiquiátricas, la estabilización médica más allá de lo que puede hacerse en el servicio de urgencias puede requerir el ingreso inicial en una unidad médica. Al tomar estas decisiones, los médicos tienen que ser saber que los criterios para el ingreso agudo en una unidad psiquiátrica suelen restringirse a los pacientes que corren el riesgo de autolesionarse o de dañar a otros y que es posible que mejoren en una unidad psiquiátrica de hospitalización. Por ejemplo, los pacientes con secuelas neuropsiquiátricas de demencia quizás no cumplan los criterios de ingreso en una unidad psiquiátrica, porque es improbable que se beneficien de las intervenciones terapéuticas que allí se proporcionan, mientras que un paciente bipolar con manía aguda sí se beneficiaría. En los pacientes con problemas psiquiátricos relativamente estables y crónicos, la cuestión clave suele ser si el paciente puede ser dado de alta con seguridad en función de la estabilidad de la vivienda, la estructura de apoyo social y las necesidades de transporte para la atención médica de seguimiento. La consulta a trabajo social y otros recursos ayudan con la seguridad y la viabilidad de las opciones ambulatorias antes de tomar la decisión de dar el alta a un paciente.

INTERCONSULTAS EN UN HOSPITAL O UNIDAD PSIQUIÁTRICOS

Los médicos que atienden a pacientes en entornos psiquiátricos deben tener un conocimiento general del entorno y de las capacidades del personal antes presentarse a ver a un paciente. A nivel de sistemas, la familiaridad general con los requisitos normativos, organizativos y de seguros en materia de salud mental es útil para comprender por qué se ingresó a los pacientes, así como las estructuras legales y de apoyo existentes que protegen los derechos del paciente. Por ejemplo, las camas médicas y psiquiátricas están separadas por supervisión reglamentaria en muchos estados, por lo que el traslado de una a otra requiere un alta y un nuevo ingreso. A nivel del entorno, es útil conocer las políticas sobre puertas cerradas con llave y saber si los pacientes pueden tener acceso a objetos como oxígeno y vías intravenosas que podrían suponer un riesgo de autolesión o suicidio. A nivel terapéutico, es importante ser consciente de cómo las unidades psiquiátricas utilizan su entorno para fomentar las interacciones entre los pacientes en preparación para su regreso a la comunidad. Esta noción de utilizar el medio suele ser muy diferente del entorno de las plantas médicas, donde rara vez se anima a los pacientes a interactuar con otros pacientes como parte del proceso de atención y rehabilitación. Además, el personal y los profesionales de enfermería de un entorno psiquiátrico se centran en los tratamientos de salud mental y es poco probable que estén familiarizados con muchas intervenciones médicas.

PLANTA MÉDICO-QUIRÚRGICA

Para los pacientes ingresados en una unidad médica, varias cuestiones clave son importantes en la evaluación inicial.

Continuación de los regímenes de medicación psicotrópica ambulatoria

Es muy importante no interrumpir ni retrasar el tratamiento psicofarmacológico en curso, especialmente en un paciente que ha permanecido estable con una dosis específica durante meses o más. La interrupción brusca de algunos psicotrópicos provoca síndrome de abstinencia (también denominado síndrome de descontinuación), recaída del trastorno psiquiátrico o empeoramiento de los síntomas y comportamientos presentes.[6,7] Sin embargo, si un medicamento notificado no se tomaba con regularidad, reiniciarlo en la dosis indicada puede provocar efectos secundarios inesperados por su rápida iniciación. Si hay sospechas fundadas de que el problema médico agudo está relacionado con un efecto secundario conocido de un psicofármaco (v. tabla 402-1), es razonable suspender la medicación temporalmente mientras se contacta con el prescriptor, psiquiatra de interconsulta o farmacéutico para comentar los riesgos y beneficios relativos del fármaco en cuestión, las opciones alternativas, y cómo y cuándo reiniciar la medicación. Si el medicamento psicotrópico es útil durante un período superior a unos días, puede ser necesario ajustar la dosis.

Obtención de los antecedentes de tabaquismo y consumo de sustancias

La nicotina estimula la actividad dopaminérgica, lo que reduce el estrés y mejora la capacidad cognitiva al tiempo que estimula los centros de recompensa encefálicos. La abstinencia de nicotina puede agravar o provocar agitación. Además, en los pacientes que consumen mucho tabaco, el cese brusco de la nicotina, que induce el sistema CYP1A2 que metaboliza la clozapina y la olanzapina, aumenta la biodisponibilidad de estos fármacos y es posible que conduzca a un exceso de sedación. Para otros consumos de sustancias conocidos o sospechados deben anticiparse los síntomas de abstinencia e iniciarse las intervenciones apropiadas (caps. 364 y 365).

Comunicación y establecimiento de confianza

Los delirios somáticos y el habla desorganizada dificultan la comunicación. No obstante, es posible realizar una anamnesis y una exploración física precisas mediante la observación y la comunicación con otras personas que atienden al paciente. Los médicos deben tratar a los pacientes con enfermedades mentales graves con un enfoque empático e imparcial, asegurándose de obtener toda la información pertinente (cap. 6), pero con cierto grado de flexibilidad. Si el paciente rechaza parte de la evaluación o el tratamiento, es importante recordar el imperativo ético de no hacer daño. Por ejemplo, contener a un paciente para obtener una prueba de laboratorio o mantener una vía intravenosa solo estaría justificado en caso de riesgo inminente. Dedicar tiempo a comprender las prioridades del paciente ayuda a generar confianza y cumplimiento. Por ejemplo, un paciente con paranoia quizás tenga problemas para comprender la importancia de vigilar los síntomas físicos. Consultar con los médicos y otras personas de confianza que conozcan las preferencias y el estilo de comunicación del paciente resulta muy útil. Un plan de atención basado en el trabajo en equipo ayuda a evitar situaciones en las que estos pacientes puedan enfrentar a un profesional clínico contra otro.

Los médicos también deben prever la posibilidad de antagonismo entre los pacientes y el personal del hospital debido al estrés y la falta de familiaridad, especialmente en una unidad médica, y abordar de forma proactiva las fuentes de roces para evitar una escalada comportamental. Por ejemplo, reducir al mínimo las extracciones nocturnas de sangre y los medicamentos ayuda a reducir la agitación de los pacientes que no están acostumbrados a estar ingresados por motivos médicos. Los planes flexibles ayudan a generar confianza y fomentar el compromiso con el tratamiento. Por ejemplo, un paciente con diabetes podría estar más dispuesto a comprometerse con el tratamiento si se le ofrecen más opciones dietéticas, aunque no sean las ideales para el control de la glucosa.

Desescalada

El fallo típico de los profesionales clínicos es ponerse a la defensiva cuando un paciente se agita o se enfada. Un componente crítico de la desescalada es reconocer la propia respuesta ante un paciente. Reaccionar con miedo o ira lleva al paciente a agitarse más. Un enfoque útil para desescalar una situación incluye, en primer lugar, controlar la propia respuesta emocional y, a continuación, utilizar habilidades de comunicación para captar la atención del paciente. El proceso no es muy diferente a reaccionar ante una situación médica urgente; en este caso, la forma de controlar el comportamiento urgente es estableciendo una relación de confianza rápida. Un primer paso útil es tomarse el tiempo necesario para mostrar empatía y hacer preguntas abiertas dirigidas a comprender la frustración del paciente. Otras técnicas consisten en prestar atención al lenguaje corporal, evitar posturas amenazadoras, y establecer límites y «líneas rojas». Las técnicas de desescalada son muy valiosas para reducir las lesiones a otros pacientes o al personal clínico, y disminuir el *burnout* de los profesionales clínicos.

INTEGRACIÓN DE LA MEDICINA Y LA PSIQUIATRÍA

Los modelos asistenciales que aumentan la coordinación entre los servicios médicos y psiquiátricos en el ámbito ambulatorio, mediante la ubicación conjunta de los servicios de atención primaria y psiquiatría o la atención primaria integrada dentro de los centros especializados en salud mental, mejoran los resultados, reducen los costes y mejoran la satisfacción del personal, en particular en el ámbito ambulatorio.[A3]

Un modelo de hospitalización es la unidad híbrida médico-psiquiátrica, en la que médicos y psiquiatras se ocupan del tratamiento de los pacientes ingresados por problemas médicos agudos en el contexto de su complejidad psiquiátrica, o viceversa.[8] El personal de estas unidades debe estar capacitado para atender a pacientes con necesidades tanto médicas como de salud comportamental, incluida la experiencia en técnicas de desescalada. Las unidades médico-psiquiátricas que ofrecen una atención integral y conexiones con entornos integrados pueden ser las más prometedoras para reducir el riesgo de que los pacientes caigan en los valles entre los cerros de la salud mental y física.[9]

COMPLICACIONES MÉDICAS DE LOS TRATAMIENTOS PSIQUIÁTRICOS

BREVE RESUMEN DE LOS GRUPOS DE FÁRMACOS PSIQUIÁTRICOS

Los fármacos para trastornos psiquiátricos, como los antipsicóticos, los antidepresivos, los ansiolíticos y los eutimizantes (cap. 362), suelen denominarse globalmente medicamentos psicotrópicos o psicofármacos. El pilar del tratamiento farmacológico moderno de las enfermedades mentales graves es una familia de fármacos conocidos habitualmente como antipsicóticos: de primera generación (también denominados típicos o neurolépticos) y de segunda generación (o atípicos). Otros grupos de fármacos que suelen recetarse a pacientes con enfermedades mentales graves son los antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina [ISRS]; inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina [IRSN]; inhibidores de la monoaminooxidasa [IMAO], y antidepresivos tricíclicos), los ansiolíticos (benzodiacepinas) y los

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

eutimizantes (litio y antiepilépticos como el valproato). La interconsulta médica en pacientes con enfermedades mentales graves debe tener en cuenta las complicaciones graves de estos medicamentos (v. tabla 402-1).

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

Además del mayor riesgo de enfermedad ateroesclerótica y coronaria que confieren los factores del estilo de vida y las barreras de acceso a la atención sanitaria, varias clases de medicamentos psicotrópicos aumentan el riesgo de arritmias (por prolongación del intervalo QT; tabla 402-2),[10] miocardiopatía y miocarditis. Los pacientes deben ser objeto de un electrocardiograma (ECG) de referencia y concentraciones séricas de electrólitos, así como de la revisión cuidadosa de cualquier antecedente de síncope, arritmias o muerte súbita precoz (antes de los 40 años) en familiares de primer grado antes de iniciar cualquier régimen de medicación antipsicótica. Si el QTc basal es superior a 450 ms (hombres) o superior a 470 ms (mujeres), hay que corregir la hipopotasemia significativa (nivel sérico de potasio < 3,5 mEq/l) o la hipomagnesemia (nivel sérico de magnesio < 1,5 mg/dl) antes de iniciar el tratamiento con psicofármacos. Al mismo tiempo, un QTc prolongado debe hacer reconsiderar los riesgos y beneficios antes de iniciar la medicación. Una vez iniciado el tratamiento, el ECG de 12 derivaciones y los electrólitos se repetirán al menos una vez al año, tras cualquier aumento de la dosis del fármaco antipsicótico o tras la adición de otros fármacos conocidos por prolongar el intervalo QT o causar anomalías electrolíticas, en particular de potasio o magnesio. El seguimiento semestral puede estar indicado en pacientes de edad avanzada y en los que tienen arteriopatía estructural o coronaria conocida. También debe obtenerse inmediatamente un ECG en cualquier paciente que desarrolle de nuevas palpitaciones, síncope/casi síncope (cap. 49), caídas o dolor torácico (cap. 39) mientras toma antipsicóticos.

Los intervalos QTc inferiores a 500 ms, pero superiores a 450 ms en los hombres y a 470 ms en las mujeres, obligan a la revaluación de los riesgos y beneficios asociados a los fármacos en cuestión, la corrección de la concentración de potasio hasta que sea superior a 4,0 mEq/dl y de magnesio hasta una cifra mayor de 2 mg/dl, y la repetición del ECG en un plazo de 2 a 4 semanas.[11] Un intervalo QT corregido (QTc) de 500 ms o más obliga a una interconsulta inmediata con el cardiólogo y la interrupción inmediata de todos los medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc.

La miocarditis y la miocardiopatía (cap. 47) también son más frecuentes en pacientes tratados con antipsicóticos, especialmente clozapina.[12] La miocarditis suele aparecer de forma inesperada a las 3 semanas de iniciar la terapia. Los pacientes requieren una estrecha vigilancia, especialmente tras el inicio del tratamiento, con un umbral bajo para evaluar cualquier síntoma nuevo concordante con miocarditis, como fiebre, disnea, mialgias, astenia o dolor torácico, mediante biomarcadores cardíacos (p. ej., concentración de troponina), ECG y ecocardiograma transtorácico (cap. 47). Los síntomas suelen resolverse o mejorar significativamente con la eliminación del compuesto desencadenante, pero la mortalidad puede llegar al 50%. La clozapina también provoca en ocasiones una miocardiopatía dilatada durante períodos de tratamiento más largos (normalmente de 6 a 9 meses). Aunque la mortalidad es inferior a la de la miocarditis inducida por clozapina, los clínicos deberían tener un umbral bajo para realizar un ecocardiograma en pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca de nueva aparición tras iniciar un tratamiento antipsicótico.

TABLA 402-2 MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS HABITUALES Y RIESGO DE PROLONGACIÓN DEL QTc

MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS	PROLONGACIÓN MEDIA DEL QTc (ms)
ANTIPSICÓTICOS	
Tioridacina	28-37
Haloperidol i.v.	16
Ciprasidona	16
Quetiapina	15
Risperidona	10
Clozapina	10
Haloperidol p.o.	4-9
Olanzapina	6
Lurasidona	5
Paliperidona	4
Aripiprazol	Efecto insignificante
Perfenacina	Efecto insignificante
ANTIDEPRESIVOS: ISRS	
Citalopram	10-20
Escitalopram	5-11
Fluoxetina	Efecto insignificante
Fluvoxamina	Efecto insignificante
Paroxetina	Efecto insignificante
Sertralina	Efecto insignificante
ANTIDEPRESIVOS: IRSN	
Desvenlafaxina	Efecto insignificante
Duloxetina	Efecto insignificante
Venlafaxina	Efecto insignificante
ANTIDEPRESIVOS ATÍPICOS	
Trazodona	4-7
Bupropión	Efecto insignificante
Mirtazapina	Efecto insignificante

IRSN, inhibidor de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina; i.v., intravenoso; p.o., oral.

SÍNDROME METABÓLICO

Los pacientes con enfermedades mentales graves llevan un estilo de vida sedentario y corren un alto riesgo de desarrollar el síndrome metabólico, que se caracteriza por resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemia y obesidad, y se asocia a un mayor riesgo de desarrollar diabetes y enfermedades cardiovasculares.[13] Hasta el 40% de los pacientes en tratamiento prolongado con antipsicóticos presentan intolerancia a la glucosa y alrededor del 10% padecen diabetes. Todos los medicamentos antipsicóticos están asociados con aumento de peso, pero los medicamentos antipsicóticos atípicos o de segunda generación (v. tabla 362-12) en particular parecen ser una causa. La clozapina y la olanzapina presentan el mayor riesgo de aumento de peso y desarrollo de síndrome metabólico, mientras que la quetiapina, la risperidona y la paliperidona conllevan un riesgo ligeramente inferior. Los antipsicóticos de menor riesgo parecen ser los de primera generación.

Debido a que la intolerancia a la glucosa que suele aparecer en los pacientes tratados con antipsicóticos se debe a la resistencia a la insulina (cap. 210), el mejor tratamiento consiste en una reducción de peso enérgica (cap. 201), un aumento de la actividad física (cap. 14) y metformina (cap. 210), o una combinación de estas estrategias. Por ejemplo, la metformina (850 mg dos veces al día) redujo de manera significativa la ganancia de peso e invirtió las anomalías metabólicas asociadas con el inicio de administración de fármacos antipsicóticos de segunda generación,[A4] y una dosis diaria de 750-2.500 mg durante 12-16 semanas puede prevenir la ganancia de peso si se comienza a administrar al inicio del tratamiento con olanzapina. La administración de liraglutida, agonista de los receptores del péptido similar al glucagón 1 (comenzando con una dosis de 0,6 mg al día administrada por vía subcutánea y aumentando hasta 1,2 mg al día después de 1 semana y 1,8 mg al día en la tercera semana), a los pacientes con sobrepeso u obesos tratados con olanzapina o clozapina lleva a la pérdida de peso, una disminución de la circunferencia de la cintura y de las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de baja densidad, y una mejor tolerancia a la glucosa.[A5]

Debe realizarse un seguimiento del peso y del índice de masa corporal, sobre todo en los primeros 6 meses tras el inicio o el cambio de dosis de los antipsicóticos. La presión arterial y las concentraciones de glucosa en sangre se controlarán cada 3 meses. Reducir el riesgo de desarrollar síndrome metabólico es un problema muy complejo para los médicos que atienden a pacientes con enfermedades mentales graves, pero un enfoque estructurado mejora los factores de riesgo cardiovascular.[A6]

COMPLICACIONES RESPIRATORIAS: ASPIRACIÓN Y DISFAGIA

Las muertes por asfixia debida a atragantamiento son unas 100 veces más frecuentes en pacientes con enfermedades mentales graves que en la población general, y muchos pacientes que sobreviven a un incidente de atragantamiento tendrán aspiración silente. Alrededor del 50% de los pacientes con enfermedades mentales graves y disfagia presentan un síndrome de alimentación rápida con inquietud, poca habilidad masticatoria, embolsamiento de la comida en las mejillas y déficit de atención. Muchos medicamentos utilizados en el tratamiento psiquiátrico también causan una serie de trastornos que afectan a la capacidad del paciente para tragar y proteger eficazmente sus vías respiratorias (tabla 402-3). Además, las propiedades anticolinérgicas de los antipsicóticos de primera generación (y, con menor frecuencia, de los de segunda generación) son una causa posible de xerostomía, broncoespasmo o incluso disfagia discinética,[14] que se presenta como un dolor y espasmo extremo, a menudo repentino, en la región cervical anterior asociada posiblemente a otros síntomas extrapiramidales, como tortícolis, trismo o protrusión lingual.[15] Los pacientes con asma (cap. 75) o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cap. 76) quizás tengan un riesgo aún mayor de broncoespasmo, neumonía e insuficiencia respiratoria aguda. Los pacientes con enfermedades mentales graves también corren un mayor riesgo de sufrir accidentes cerebrovasculares y demencia vascular (cap. 371), lo que les hace susceptibles a la disfagia, la aspiración y la neumonía. Los recursos interprofesionales, como los logopedas, son muy útiles para tratar a los pacientes que presentan aspiración o disfagia.

CATATONIA, SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO Y SÍNDROME SEROTONINÉRGICO

La catatonia y el síndrome neuroléptico maligno y el síndrome serotoninérgico relacionados se presentan con manifestaciones motoras y comportamentales prominentes. El síndrome neuroléptico maligno y el síndrome serotoninérgico se presentan a menudo con características de la catatonia, y podrían situarse a lo largo de una línea continua (tabla 402-4).

TABLA 402-3 CAUSAS DE ASPIRACIÓN Y ASFIXIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD MENTAL GRAVE

TRASTORNO	SÍNTOMAS	ETIOLOGÍA	TRATAMIENTO
Disfagia bradicinética	• Reducción de la amplitud de movimiento lingual • Mayor tiempo de tránsito oral • Disminución del peristaltismo faríngeo • Reflejo de deglución retardado	Efectos antidopaminérgicos y anticolinérgicos de los antipsicóticos, especialmente el haloperidol, la lurasidona y la risperidona	Interrupción o reducción de la dosis de la medicación responsable
Disfagia discinética	• Contracciones involuntarias de la lengua y la musculatura perioral • Torpeza de los movimientos voluntarios de la lengua • Propulsión discontinua del bolo alimenticio en la boca	Síntomas extrapiramidales Distonía aguda (en las 48 h siguientes al inicio o a un rápido aumento de la dosis) o aparición gradual de síntomas crónicos con un uso prolongado (> 1 año) como parte de la discinesia tardía	Inhibidores del transportador vesicular de monoaminas: (deutetrabenacina, 6 mg vía oral 2 veces al día, o valbenacina, 40 mg vía oral al día)
Distonía laríngea	• Urgencia clínica, potencialmente mortal • Espasmos musculares laríngeos que provocan disfonía, estridor y disnea	Antiepilépticos, agonistas dopaminérgicos, antipsicóticos con efectos antidopaminérgicos (de primera generación mucho más que de segunda generación)	Administración inmediata de difenhidramina intravenosa (25-50 mg por vía intravenosa) y suspensión de la medicación responsable
Sialorrea	• Babeo y escaso control oromotor	Efecto colinérgico de las fenotiacinas, la clozapina, la olanzapina y la quetiapina	Anticolinérgicos: por ejemplo, glicopirrolato oral, 1 mg 3 veces al día; hiosciamina oral, 0,125 mg cada 4-8 h con liberación inmediata o 0,375 mg cada 8-12 h con liberación prolongada; ipratropio (1-2 pulverizaciones dosificadas de 21 µg por dosis), o atropina (1-2 gotas de solución al 1% por vía sublingual, hasta 2 veces al día)

Catatonia

La catatonia es un síndrome psicomotor que se produce asociado a trastornos psiquiátricos primarios o secundario a problemas médicos o neurológicos o a sustancias. La incidencia de la catatonia en el entorno psiquiátrico de hospitalización aguda es del 5 al 10%.[16] Aunque su patogenia sigue sin estar clara, los pacientes con catatonia presentan un aumento del flujo sanguíneo cerebral en la corteza motora suplementaria y una reducción del flujo hacia la sustancia gris frontal y de la ínsula. La catatonia puede ser hipercinética y excitada (con impulsividad, inquietud y agitación) o hipocinética y estuporosa (con signos como mutismo y ralentización psicomotora). La detección tardía de la catatonia tiene el potencial de dar pie a complicaciones graves, como rabdomiólisis, aspiración, enfermedad tromboembólica o incluso la muerte. La catatonia de nueva aparición, especialmente cuando se produce en entornos médico-quirúrgicos o en ancianos, merece una evaluación médica que dé prioridad a las causas del sistema nervioso central, como trastornos inflamatorios (p. ej., encefalopatía paraneoplásica y límbica) y las convulsiones.[17] El diagnóstico se confirma por la mejoría tras una dosis de provocación de una benzodiacepina (normalmente de 1 a 2 mg de loracepam por vía intravenosa) bajo supervisión de un experto. Si no se observa ningún cambio en los síntomas en 5 min, pueden administrarse 1 o 2 mg de loracepam adicionales.

TRATAMIENTO

Una vez que se confirma el diagnóstico o se sospecha firmemente basándose en la mejoría inicial tras la dosis de exposición, el tratamiento clínico consiste en la administración continuada de benzodiacepinas (normalmente 2 mg de loracepam por vía oral tres o cuatro veces al día durante 2 o 3 días). Incluso mientras se controlan los síntomas, debe llevarse a cabo la identificación y el tratamiento simultáneos de las enfermedades médicas o neurológicas subyacentes que podrían haber desencadenado la catatonia. Si no se observa mejoría de los síntomas en varios días, es necesaria una interconsulta psiquiátrica con un experto para considerar opciones como la terapia electroconvulsiva o la amantadina. La evaluación frecuente de las constantes vitales, la pulsioximetría y la monitorización de la brecha osmolar son apropiadas. El flumacenilo (0,2 mg por vía intravenosa puede aumentarse a 0,3 mg y después a 0,5 mg por minuto) se administra cuando el estado respiratorio es preocupante y se mantiene hasta resolver la bradipnea. La adición de un antagonista del glutamato no sedante, ya sea memantina (10 mg diarios) o amantadina (100 mg diarios), quizás permita reducir la dosis de benzodiacepinas.

Síndrome neuroléptico maligno

Aunque cualquier antagonista de los receptores D_2 de la dopamina, incluidos los antieméticos habituales, puede causar un síndrome neuroléptico maligno, el riesgo es menor con los antipsicóticos de segunda generación en comparación con los de primera generación. Alrededor de un tercio de los casos se presentan en las 48 h siguientes al inicio del fármaco responsable. La mayoría de los demás se producen en el plazo de 1 mes, pero el tiempo medio hasta la aparición suma unos 50 días en el caso de la clozapina. La interrupción brusca de un compuesto dopaminérgico tiene el potencial de causar el síndrome parkinsonismo-hiperpirexia, cuyas características son indistinguibles del síndrome neuroléptico maligno.

TRATAMIENTO

El síndrome neuroléptico maligno es una afección grave que requiere atención médica, a menudo en una unidad de cuidados intensivos, con una vigilancia estrecha y tratamientos sintomáticos.[18] Deben suspenderse los fármacos causantes y tratar la posible deshidratación o desequilibrio electrolítico asociados. El tratamiento sintomático de los síntomas catatónicos es con benzodiacepinas (p. ej., loracepam 1-2 mg por vía intravenosa cada 4-6 h). En los casos más graves con rabdomiólisis por rigidez muscular e inestabilidad autónoma, los medicamentos alternativos consisten en bromocriptina (2,5 mg por vía oral o por sonda nasogástrica cada 6-8 h) o amantadina (100 mg por vía oral o por sonda nasogástrica, al día). En pacientes con manifestaciones fulminantes con hipertermia maligna, puede añadirse dantroleno (1-2,5 mg/kg i.v.) con precaución dado su posible riesgo de hepatotoxicidad. Sin tratamiento, el síndrome neuroléptico maligno tiene una tasa de mortalidad del 10 al 20%, pero la mayoría de las muertes son evitables con un diagnóstico precoz, la interrupción temprana de la medicación y un tratamiento asertivo.

Síndrome serotoninérgico

El síndrome serotoninérgico, que resulta de un exceso de agonismo serotoninérgico central y periférico, puede ser un efecto adverso de un único medicamento (p. ej., sobredosis de un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina) o deberse a una interacción entre múltiples compuestos serotoninérgicos. El síndrome suele aparecer entre minutos y horas después de empezar a tomar el fármaco responsable, y casi siempre se produce en 24 h.

TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en la retirada inmediata de los compuestos responsables, el tratamiento de la catatonia con benzodiacepinas (p. ej., loracepam, 1-2 mg i.v.), tratamiento de soporte y, a menudo, tratamiento con el fármaco antiserotoninérgico ciproheptadina (dosis inicial de 12 mg por vía oral seguida de 2 mg cada 2 h hasta que se observe una respuesta). Una vez que se resuelva el síndrome serotoninérgico, deben revisarse las indicaciones clínicas de cualquier medicación interrumpida para evitar recaídas.

ENFOQUE DE SÍNTOMAS Y HALLAZGOS FRECUENTES

Los pacientes con enfermedades mentales graves suelen presentar dolencias somáticas (tabla 402-5), que con frecuencia generan interconsultas médicas o el traslado de una unidad psiquiátrica a una unidad médica.

Los médicos deben ser conscientes de que las llamadas de una unidad psiquiátrica sobre problemas médicos pueden ser diferentes a las de otras unidades del hospital. En ocasiones, un profesional de enfermería u otro miembro del personal de la unidad solicita la interconsulta directamente, y algunas estarán motivadas por el protocolo (p. ej., tras una caída, un altercado u otro traumatismo). A veces, la única observación es que el paciente parece encontrarse peor, sin un motivo de consulta principal clásico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 402-4 CARACTERÍSTICAS DEL SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO Y DEL SÍNDROME SEROTONINÉRGICO

	SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO		SÍNDROME SEROTONINÉRGICO	CATATONIA
Precipitado por	Antagonistas de la dopamina, en particular los antipsicóticos de alta potencia de primera generación (p. ej., haloperidol, flufenacina) y, en menor medida, los compuestos de segunda generación (p. ej., clozapina, risperidona, olanzapina) Metoclopramida, proclorperacina		Fármacos serotoninérgicos: considerar con dos o más medicamentos serotoninérgicos o uso concomitante de sustancias (p. ej., MDMA) Disminución de la recaptación de la serotonina: ISRS, IRSN, ATC, trazodona, hierba de San Juan Inhibición del metabolismo de la serotonina: Inhibidores de la MAO (incluido el linezolid)	Enfermedades médicas, neurológicas y psiquiátricas
Inicio	Variable, 1-3 días		Variable, < 12 h	Variable, de días a semanas
Resolución	Días a semanas		< 24 h	Días a semanas
Características idénticas	Constantes vitales	Hipertensión, taquicardia, taquipnea, hipertermia (> 40 °C)	Hipertensión, taquicardia, taquipnea, hipertermia (> 40 °C)	Hipertensión, taquicardia, taquipnea, hipertermia (> 40 °C); pueden producirse anomalías autónomas («catatonia maligna»)
	Mucosas	Hipersalivación	Hipersalivación	Variable
Características superpuestas	Piel	Diaforesis, palidez	Diaforesis	Variable
	Estado mental	Variable: del coma a la alerta (agitación rara)	Variable: del coma a la agitación	Variable: del estupor a la agitación
	Músculos	Rigidez en «tubo de plomo» en todos los grupos musculares	Aumento del tono, especialmente en las extremidades inferiores	Rigidez, flexibilidad cérea o rigidez paratónica frecuente
	Pruebas de laboratorio	CK y leucocitos elevados	CK elevada	Variable (la catatonia con concentración sérica baja de hierro es un factor de riesgo para el síndrome neuroléptico maligno)
Características distintivas	Reflejos	Hiporreflexia	Hiperreflexia, clonos (a menos que esté enmascarado por un aumento del tono muscular)	Normales
	Pupilas	Normales	Dilatadas	Normales
	Ruidos hidroaéreos	Normales o disminuidos	Hiperactivos	Normales
Tratamiento	Retirar el compuesto responsable Benzodiacepinas (para la catatonia) Tratamiento de soporte Bromocriptina, dantroleno o amantadina	Retirar el compuesto (o compuestos) responsable Benzodiacepinas (para la catatonia) Tratamiento de soporte Ciproheptadina (ocasionalmente)	Benzodiacepinas (primera línea) TEC para casos malignos o resistentes al tratamiento Amantadina o memantina (segunda línea) Tratamiento del trastorno subyacente	

ATC, antidepresivo tricíclico; CK, creatina cinasa; IRSN, inhibidor de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina; MAO, monoaminooxidasa; MDMA, 3,4-metilendioximetanfetamina; TEC, terapia electroconvulsiva.

Por ejemplo, el responsable de una unidad llama para decir que han observado que un paciente respira de forma irregular, pero niega disnea, tos y otros síntomas respiratorios. Estas dudas, que requieren una visita personal y una exploración, deben manejarse con consideración; tranquilizar al personal y a los pacientes suele ser de gran valor cuando una evaluación no encuentra ninguna causa médica subyacente importante.

DISTINCIÓN ENTRE UN PROBLEMA MÉDICO AGUDO Y UN EFECTO SECUNDARIO DE LA MEDICACIÓN

Los pacientes con enfermedades mentales graves, en particular los que padecen trastornos psicóticos, pueden tener formas únicas de articular los síntomas. Un conocimiento deficiente relacionado con la salud lleva a problemas para comunicar los síntomas físicos, y el deterioro cognitivo y los trastornos del pensamiento dificultan a los médicos la evaluación de los antecedentes y el desarrollo de la enfermedad. La falta de motivación asociada supone un obstáculo adicional para comprender las necesidades del paciente. Los pacientes quizás sean imprecisos o guarden silencio sobre el sufrimiento físico, o bien describen los síntomas de forma poco habitual. El problema de la superposición de síntomas (p. ej., manifestaciones somáticas de la ansiedad o ansiedad debida a una enfermedad física) aumenta la complejidad. Es primordial adoptar un enfoque sistemático de la evaluación y utilizar un método estructurado para considerar el diagnóstico diferencial. La información colateral de los familiares y otras personas que conocen al paciente se convierte en clave en estas situaciones. Una estrecha colaboración con los profesionales de servicios sociales o de salud mental del paciente resulta, además, útil para determinar lo que se considera su comportamiento basal.

Los médicos que prestan atención médica a pacientes que toman medicamentos psicotrópicos también deben ser conscientes de los amplios perfiles de efectos secundarios de estos medicamentos. En consecuencia, la evaluación inicial de un problema médico agudo incluye siempre la anamnesis completa habitual, una exploración física y pruebas de laboratorio, pero también un mayor índice de sospecha de efectos secundarios de los psicofármacos[19] en comparación con otros grupos habituales de medicamentos (p. ej., estatinas, antihipertensivos, antibióticos, etc.).

Cuando una evaluación cuidadosa da como resultado una probabilidad razonable de que un efecto secundario de un medicamento psicotrópico pueda estar causando o contribuyendo a un problema médico agudo, la estrategia preferida suele ser continuar con los medicamentos eficaces, pero ajustar su dosis o frecuencia si es posible. Una estrategia alternativa es considerar el tratamiento sintomático con intervenciones farmacológicas o comportamentales. Si estas intervenciones no tienen éxito, puede ser necesario suspender el psicotrópico y sustituirlo por una alternativa bajo la supervisión de un experto.

DAR RECOMENDACIONES

Proporcionar recomendaciones claras y aplicables para la evaluación y el tratamiento de los problemas médicos en pacientes con enfermedades mentales graves mejora la asistencia a estos pacientes. Los médicos consultores deben esforzarse por seguir el sentido común o las «reglas de oro» de la interconsulta; en la tabla 402-6 se ofrece una lista no exhaustiva de ámbitos y ejemplos.

Las palabras específicas utilizadas para documentar las recomendaciones tienen un impacto duradero en la forma en que los pacientes son tratados por los profesionales clínicos actuales y posteriores. Los médicos deben esforzarse por utilizar palabras centradas en el paciente que no estigmaticen: «declinó» en lugar de «rechazó»; «trastorno por consumo de sustancias» en lugar de «adicción»; «trastorno por consumo de alcohol» en lugar de «alcohólico». Por último, los médicos consultores tienen que cultivar el autoconocimiento y la práctica de examinar sus reacciones y respuestas a los encuentros con pacientes con enfermedades mentales graves. Los pacientes que padecen enfermedades mentales graves a menudo han tenido experiencias e interacciones traumáticas previas con los profesionales clínicos y, en ocasiones, se muestran conflictivos o incómodos por otros motivos. Estas interacciones pueden evocar respuestas

TABLA 402-5 SÍNTOMAS Y HALLAZGOS FRECUENTES EN PACIENTES CON ENFERMEDADES MENTALES GRAVES

SÍNTOMA	FACTORES ÚNICOS QUE CONSIDERAR EN PACIENTES CON ENFERMEDADES MENTALES GRAVES
Dolor torácico	• Mayor riesgo de ECV en pacientes con psicofármacos • Miocarditis y arritmias más frecuentes
Dolor	• A menudo tienen un umbral de dolor más alto, por lo que las enfermedades agudas (p. ej., apendicitis) pueden tardar más en detectarse • El dolor referido puede ser incongruente con los hallazgos, la exploración física o los datos de laboratorio
Alteración del estado mental	• Los trastornos por consumo de sustancias son más frecuentes • Medicamentos psicotrópicos recientemente aumentados, añadidos o reiniciados (cuando anteriormente no cumplían con el tratamiento), o suspendidos en el hospital • Más propensos al deterioro cognitivo, que puede precipitar el *delirium* en el hospital
Estreñimiento/retención de orina	• Los psicotrópicos pueden causar estreñimiento grave, umbral más bajo para considerar obstrucción • Los anticolinérgicos aumentan el riesgo de estreñimiento y retención de orina, causantes de *delirium*
Hiperamoniemia	• Ácido valproico
Azoemia	• Psicofármacos (p. ej., quetiapina, risperidona y olanzapina)
Anemia	• Litio (microcítica) • Deficiencias nutricionales frecuentes (hierro y vitamina B_{12})
Fiebre	• Sobredosis de fármacos (psicoestimulantes, antidepresivos, litio, anticolinérgicos) • Bacteriemia en el contexto de consumo de drogas intravenosas • Abstinencia de alcohol o sustancias (benzotiacinas, barbitúricos, antiparkinsonianos) • Inhibidores de la MAO • Síndrome serotoninérgico, síndrome neuroléptico maligno
Hiponatremia	• Polidipsia/intoxicación hídrica, SIADH (ISRS, IRSN, antipsicóticos atípicos, eutimizantes)
Hipernatremia Diabetes insípida	• Litio
Traumatismos	• Mayor incidencia de traumatismos (caídas, agresiones, malos tratos) que el paciente puede minimizar o no recordar • Umbral bajo de radiografías simples para evaluar fracturas, en particular de manos, brazos (radio distal), cara, columna vertebral
Crisis epilépticas	• Bupropión, inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos, fenotiacinas, clozapina
Hipoxemia	• La aspiración es frecuente; considere una neumonía por aspiración si es aguda o neumonitis por aspiración si es crónica
Síndrome metabólico	• Antipsicóticos atípicos/de segunda generación • Estilo de vida sedentario

ECV, enfermedad cardiovascular; IRSN, inhibidor de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina; MAO, monoaminooxidasa; SIADH, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

TABLA 402-6 CONSIDERACIONES SOBRE LAS MEJORES PRÁCTICAS PARA FORMULAR RECOMENDACIONES

DOMINIO	QUÉ HACER	QUÉ NO HACER	EJEMPLO
Evaluación	Dar prioridad a las pruebas para descartar enfermedades médicas graves, especialmente si hay signos o síntomas agudos que puedan repercutir en la atención hospitalaria	Recomendar una evaluación exhaustiva para descartar causas menos probables del diagnóstico diferencial, especialmente en el paciente agitado	Dar prioridad al ECG para la cardiopatía; evitar las concentraciones seriadas de troponina o la telemetría a menos que se sospeche un infarto de miocardio activo
Tratamiento psiquiátrico continuado	Considerar los medicamentos psicotrópicos como posible causa o amplificador de motivos de consulta nuevos	Recomendar una modificación significativa de la medicación antipsicótica sin consultar al equipo de psiquiatría	Evitar recomendaciones sentenciosas como «Cambie la clozapina por aripiprazol»
Entorno asistencial	Alinear el objetivo primario del tratamiento (médico o psiquiátrico) con el entorno asistencial al paciente; estabilizar las enfermedades médicas para centrarse en la atención psiquiátrica	Trasladar al paciente a otra unidad de hospitalización a menos que el objetivo principal haya cambiado o que la evaluación o el tratamiento requeridos no puedan dispensarse en el entorno actual	Una descompensación médica aguda (p. ej., un infarto de miocardio o una insuficiencia respiratoria aguda) requiere el traslado a una unidad médica, pero una angina estable o una aspiración leve pueden tratarse en una unidad psiquiátrica
Documentación centrada en el paciente	Describir los determinantes estructurales de la salud, como la inseguridad de la vivienda, los problemas de transporte y el malestar psicológico	Retratar al paciente con una enfermedad mental grave como poco colaborador, poco fiable o difícil	En lugar de «no colabora en la anamnesis», considere la posibilidad de mencionar los problemas de comunicación que tiene el paciente o de señalar que la anamnesis está incompleta hasta que se pueda recabar más información
Cuidados de seguimiento	Incluir orientación anticipatoria, seguimiento adecuado con plazos indicados y educación para el equipo primario	Proporcionar excesivos detalles sobre los mecanismos o afirmaciones pedantes que no aportan una orientación concreta	Proporcionar orientación específica sobre qué hacer si los síntomas reaparecen o persisten y/o cuándo repetir las pruebas o plantearse nuevas pruebas

ECG, electrocardiograma.

emocionales poco útiles por parte de los profesionales clínicos e influir negativamente en sus recomendaciones. El objetivo no es prevenir o evitar las respuestas emocionales, sino reconocerlas y procesarlas de la forma más libre de prejuicios.

ASISTENCIA MÉDICA CONTINUADA AMBULATORIA DEL PACIENTE PSIQUIÁTRICO

La asistencia médica continuada de los pacientes que padecen enfermedades mentales graves suele lograrse mejor en entornos comunitarios de salud mental que puedan ofrecer enfoques adaptados a las enfermedades médicas crónicas.[20] Sin embargo, independientemente de dónde reciban su asistencia médica los pacientes con enfermedades mentales graves, es fundamental que exista una estrecha colaboración entre todos los profesionales sanitarios del paciente.

El trastorno de ansiedad por enfermedad (anteriormente denominado hipocondría) es el miedo persistente a padecer un trastorno a pesar de las evaluaciones médicas normales y de que se le tranquilice. Para estos pacientes, las consultas frecuentes y preventivas con un equipo médico constante y de apoyo, así como el compromiso con un tratamiento de salud mental, son lo más útil para reducir el uso ineficaz de los recursos sanitarios.[A7]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Druss BG, von Eisenwein SA, Glick GE, et al. Randomized trial of an integrated behavioral health home: the Health Outcomes Management and Evaluation (HOME) study. *Am J Psychiatry*. 2017;174:246-55.

A2. Gilbody S, Peckham E, Bailey D, et al. Smoking cessation for people with severe mental illness (SCIMITAR+): a pragmatic randomised controlled trial. *The Lancet Psychiatry*. 2019;6:379-90.

A3. Daumit GL, Dalcin AT, Dickerson FB, et al. Effect of a comprehensive cardiovascular risk reduction intervention in persons with serious mental illness: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e207247.

A4. Wang Y, Wang D, Cheng J, et al. Efficacy and tolerability of pharmacological interventions on metabolic disturbance induced by atypical antipsychotics in adults: a systematic review and network meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2021;35:1111-9.

A5. Larsen JR, Vedtofte L, Jakobsen MSL, et al. Effect of liraglutide treatment on prediabetes and overweight or obesity in clozapine- or olanzapine-treated patients with schizophrenia spectrum disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:719-28.

A6. Rossom RC, Crain AL, O'Connor PJ, et al. Effect of clinical decision support on cardiovascular risk among adults with bipolar disorder, schizoaffective disorder, or schizophrenia: a cluster randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e220202.

A7. Fallon BA, Ahern DK, Pavlicova M, et al. A randomized controlled trial of medication and cognitive-behavioral therapy for hypochondriasis. *Am J Psychiatry*. 2017;174:756-64.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Momen NC, Plana-Ripoll O, Agerbo E, et al. Association between mental disorders and subsequent medical conditions. *N Engl J Med*. 2020;382:1721-31.
2. Triliva S, Ntani S, Giovazolias T, et al. Healthcare professionals' perspectives on mental health service provision: a pilot focus group study in six European countries. *Int J Ment Health Syst*. 2020;14:16.
3. Koutra K, Mavroeides G, Triliva S. Mental health professionals' attitudes towards people with severe mental illness: are they related to professional quality of life? *Community Ment Health J*. 2022;58:701-12.
4. Luciano M, Sampogna G, Del Vecchio V, et al. The impact of clinical and social factors on the physical health of people with severe mental illness: results from an Italian multicentre study. *Psychiatry Res*. 2021;303:114073.
5. Murthy P, Mahadevan J, Chand PK. Treatment of substance use disorders with co-occurring severe mental health disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2019;32:293-9.
6. Cosci F, Chouinard G. Acute and persistent withdrawal syndromes following discontinuation of psychotropic medications. *Psychother Psychosom*. 2020;89:283-306.
7. Fornaro M, Cattaneo CI, De Berardis D, et al. Antidepressant discontinuation syndrome: a state-of-the-art clinical review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2023;66:1-10.
8. Chan AC, Burke CA, Coffey EM, et al. Integrated inpatient medical and psychiatric care: experiences of 5 institutions. *Ann Intern Med*. 2018;168:815-7.
9. Wittink MN, Cross W, Goodman J, et al. Taking the long view in an inpatient medical unit: a person-centered, integrated team approach for patients with severe mental illnesses. *Psychiatr Serv*. 2020;71:885-92.
10. Elliott A, Mørk TJ, Højlund M, et al. QTc interval in patients with schizophrenia receiving antipsychotic treatment as monotherapy or polypharmacy. *CNS Spectr*. 2018;23:278-83.
11. Bordet C, Garcia P, Salvo F, et al. Antipsychotics and risk of QT prolongation: a pharmacovigilance study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2023;240:199-202.
12. Hamilton S, Tauseen RA, Wasef N. Early manifestation of clozapine-induced cardiotoxicity: detection, pathophysiology, and management. *Cureus*. 2022;14:e27202.
13. Mangurian C, Schillinger D, Newcomer JW, et al. Diabetes screening among antipsychotic-treated adults with severe mental illness in an integrated delivery system: a retrospective cohort study. *J Gen Intern Med*. 2018;33:79-86.
14. Cicala G, Barbieri MA, Spina E, et al. A comprehensive review of swallowing difficulties and dysphagia associated with antipsychotics in adults. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12:219-34.
15. Caroff SN. A new era in the diagnosis and treatment of tardive dyskinesia. *CNS Spectr*. 2022;4-14. [Epub ahead of print.]
16. Edinoff AN, Kaufman SE, Hollier JW, et al. Catatonia: clinical overview of the diagnosis, treatment, and clinical challenges. *Neurol Int*. 2021;13:570-86.
17. Connell J, Oldham M, Pandharipande P, et al. Malignant catatonia: a review for the intensivist. *J Intensive Care Med*. 2023;38:137-50.
18. Ware MR, Feller DB, Hall KL. Neuroleptic malignant syndrome: diagnosis and management. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2018;20:17r02185.
19. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*. 2018;17:341-56.
20. Murphy KA, Dalcin A, McGinty EE, et al. Applying care coordination principles to reduce cardiovascular disease risk factors in people with serious mental illness: a case study approach. *Front Psychiatry*. 2021;12:742169.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

403 ABORDAJE DE LAS ENFERMEDADES DE LA PIEL

CHRISTINE J. KO

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

La exploración minuciosa de la piel consiste en «saber cómo debe verse» *(sape vedere)* la piel. Aunque muchos médicos no dermatólogos a menudo se pueden limitar a distinguir una erupción cutánea de un proceso no neoplásico, conviene que todos los clínicos reconozcan las enfermedades cutáneas frecuentes, así como las que revisten importancia o ponen la vida en peligro, y que remitan las lesiones que sugieran una enfermedad grave a un dermatólogo.[1] Aunque la «teledermatología» a distancia está cada vez más disponible y es más útil, sobre todo en entornos rurales,[2,3] los datos sugieren que sigue siendo preferible un examen en persona, al menos para diagnósticos potencialmente importantes.[4]

La American Cancer Society y la American Academy of Dermatology abogan por el cribado sistemático anual del cáncer de piel en adultos, pero la U.S. Preventive Services Task Force no lo hace, ni siquiera en las personas de alto riesgo. La exploración de las anomalías identificadas por el paciente y el cribado de personas con lunares atípicos o más de 50 lunares parecen un término medio razonable.[5] Con independencia de la frecuencia de la exploración sistemática de la piel de todo el cuerpo, todos los clínicos deben reconocer las lesiones preocupantes de la piel, incluidas las lesiones marrones, negras, azules y rojas de carácter asimétrico e irregular, las lesiones que tienen un aspecto diferente a otras en un paciente determinado y las nuevas lesiones que no se curan en un plazo de 3 a 4 semanas (cap. 188).

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA PIEL

La comprensión básica de la estructura y la función de la piel proporciona un marco para organizar las enfermedades de la piel. Las funciones de la piel comprenden la protección física y mecánica, la termorregulación, la vigilancia inmunitaria y la sensibilidad. Para lograr estos objetivos, la piel se compone de epidermis, dermis y tejido subcutáneo. La epidermis es compleja y consta, sobre todo, de queratinocitos en capas diferenciadas (e-fig. 403-1). Además de la epidermis, las células epiteliales forman estructuras importantes, como los folículos pilosos, las glándulas ecrinas, las glándulas apocrinas, las uñas y el pelo. Otros tipos de células que residen en la piel son los melanocitos, las células de Merkel y las células inmunitarias. Los melanocitos resultan esenciales en la protección frente al daño de la luz ultravioleta. Las células de Langerhans son células inmunitarias residentes que presentan antígenos a las células inmunitarias circulantes, que entran y salen de la piel de forma más efímera. Dentro de la dermis, el fibroblasto es una célula importante responsable de la formación de colágeno, la proteína estructural clave. Los vasos y nervios del interior de la dermis son importantes para un flujo sanguíneo y una sensibilidad apropiados.

ABORDAJE DE LOS PROBLEMAS DE LA PIEL

Cualquier problema nuevo de la piel debe ser catalogado como tumor o como proceso no neoplásico (erupción). Esta distinción suele resultar sencilla, ya que los tumores son solitarios y las erupciones resultan más difusas y se acompañan de múltiples lesiones, pero hay muchas excepciones. Por ejemplo, la tiña corporal puede presentarse como una placa solitaria, descamativa y rosada, al igual que el carcinoma superficial de células basales o el carcinoma epidermoide *in situ* (e-fig. 403-2). El linfoma cutáneo de células T se presenta a veces como múltiples manchas y placas rosadas asintomáticas, y se puede confundir fácilmente con una erupción benigna (e-fig. 403-3). El conocimiento de ciertas peculiaridades ayuda a diferenciar las enfermedades dermatológicas, y es necesario recurrir a la biopsia en pocas ocasiones.

APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO

EXPLORACIÓN DE LA PIEL

La dermatología es una especialidad inherentemente visual en la que las percepciones subjetivas pueden dar lugar a errores de diagnóstico,[6,7] que pueden minimizarse mediante un enfoque sistemático y ordenado.[8,9] Una lista de verificación objetiva (tabla 403-1) orienta la exploración de la piel, que se facilita con una iluminación óptima, incluida la lateral. Explorar las lesiones con aumento puede ser muy útil, y una simple lupa ayuda. Las lupas polarizadas (dermatoscopios) ayudan a los médicos con formación y experiencia suficientes, especialmente para el diagnóstico de un posible melanoma.[10]

PACIENTE

Se deben observar las características generales y las más específicas del paciente. La edad, el sexo y el tipo de piel orientan el diagnóstico diferencial. El tipo de piel se puede clasificar (e-tabla 403-1) teniendo en cuenta también el color del cabello y de los ojos. El cabello rojo se asocia a mutaciones del receptor de la melanocortina 1 y a un mayor riesgo (aproximadamente doble) de melanoma (cap. 188). Las marcas ocupacionales (p. ej., quemaduras lineales en los brazos de un panadero) dan a veces una idea de enfermedades relacionadas con el trabajo o las aficiones.

DISTRIBUCIÓN

La distribución corporal (v. fig. 408-13 y tabla 408-5) de las lesiones y las capas de piel (epidermis, dermis, subcutánea) afectada facilitan el diagnóstico diferencial (e-fig. 403-4 y tabla 403-2). Por ejemplo, la afectación de gran parte de la cara, los brazos y el escote (sin daño de la piel situada debajo de la nariz y del mentón, los pliegues del cuerpo y las zonas cubiertas por la ropa) apunta a enfermedades exacerbadas por el sol, como el lupus eritematoso (cap. 245), o a una reacción farmacológica fotoinducida (cap. 25). La distribución dermatomérica unilateral y lineal de las vesículas es altamente sospechosa de herpes zóster (cap. 346). Es muy poco probable que el enrojecimiento y

TABLA 403-2 LOCALIZACIÓN DE LAS LESIONES CUTÁNEAS COMO CLAVE DIAGNÓSTICA

LOCALIZACIÓN	POSIBLES DIAGNÓSTICOS	
Unilateral	Herpes zóster Herpes simple Trombosis venosa profunda	Dermatitis de contacto de zonas expuestas Celulitis Fascitis necrosante Neoplasias malignas solitarias de la piel
Bilateral, diseminado	Proceso de propagación hematógena Erupción medicamentosa grave Infección viral, bacteriana o fúngica diseminada Vasculitis Enfermedad autoinmunitaria	Psoriasis Linfoma cutáneo de células T Sarna Urticaria Dermatitis atópica (eccema) Erupciones por otros medicamentos
Bilateral, zonas limitadas	Dermatitis por estasis Dermatitis de contacto irritativa	Vasculitis Eritema multiforme Lipodermatoesclerosis

TABLA 403-1 LISTA DE APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA CUTÁNEA

¿QUIÉN?	¿DÓNDE?	¿QUÉ?	¿CUÁNDO?
Paciente • Aspecto general • Edad, grado de daño solar • Género • Tipo de piel, color de pelo/ojos • Marcas ocupacionales	**Distribución general y local** **Profundidad afectada** (se puede recurrir a la palpación) • Epidérmica • Dérmica • Subcutánea	**Morfología de la lesión primaria** • Mácula (plana, < 1 cm) • Mancha (plana, > 1 cm) • Pápula (elevada, < 1 cm) • Placa (elevada, > 1 cm) • Nódulo (más profundo que la pápula, < 1 cm) • Tumor (más profundo que la pápula, > 1 cm) • Vesícula (llena de líquido, < 1 cm) • Ampolla (llena de líquido, > 1 cm) • Pústula (llena de pus, < 1 cm) **Configuración/patrón** **Color** **Alteraciones secundarias**	**Duración** • Aguda • Crónica • Fija o transitoria

La lista de comprobación orienta la exploración general de la piel (v. texto).

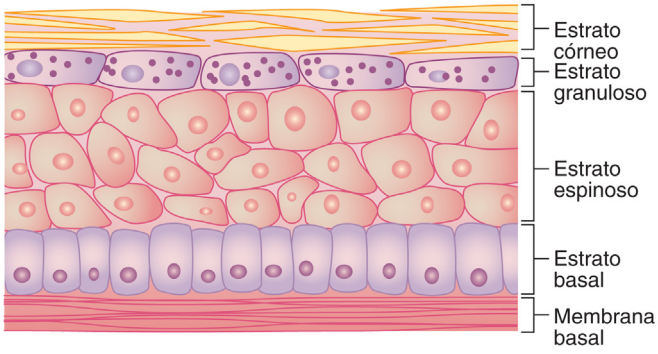

E-FIGURA 403-1. **Epidermis y sus capas de diferenciación.**

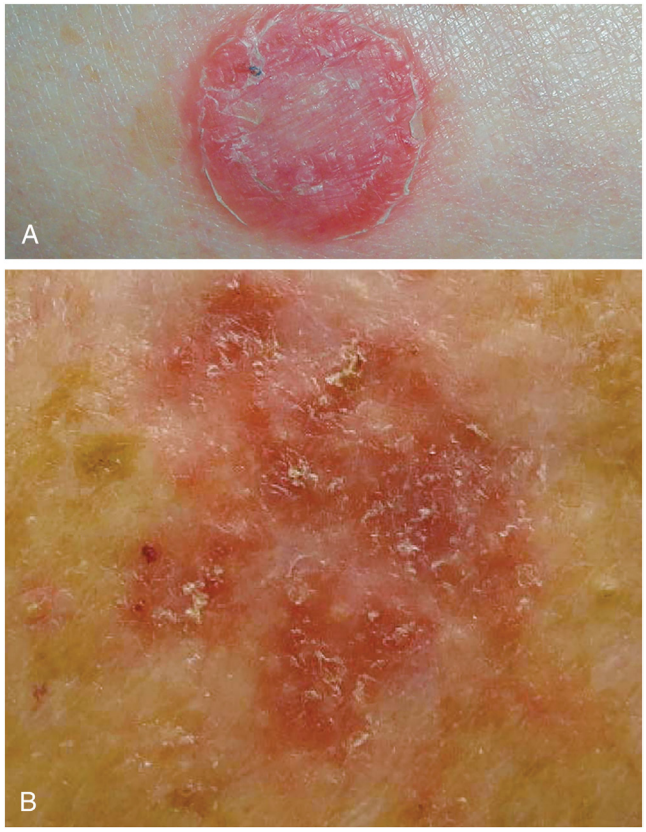

E-FIGURA 403-2. **Los procesos inflamatorios pueden simular tumores. A.** La tiña corporal, una infección fúngica superficial, se manifiesta como una placa solitaria, rosada y descamativa. La presentación clínica se parece a la del carcinoma basocelular superficial, también una placa solitaria y rosada **(B).** **(A,** tomado de Ko CJ. *Dermatology: Visual Recognition.* Elsevier; 2017.)



E-FIGURA 403-3. **Micosis fungoide (linfoma cutáneo de células T).** Múltiples placas rosadas sobre las nalgas, un lugar característico, con extensión a la parte baja de la espalda. La zona atrófica de la parte baja de la espalda constituye un indicio diagnóstico. (Por cortesía de Yale Dermatology Residents' Collection.)

E-TABLA 403-1 TIPOS DE PIEL DE FITZPATRICK

CATEGORÍA	DEFINICIÓN
I	Siempre se quema, nunca se broncea
II	Suele quemarse, luego se broncea
III	A veces se quema, a menudo se broncea bien
IV	Rara vez se quema, se broncea bien
V	Muy raramente se quema, piel morena
VI	Muy raramente se quema, piel muy oscura

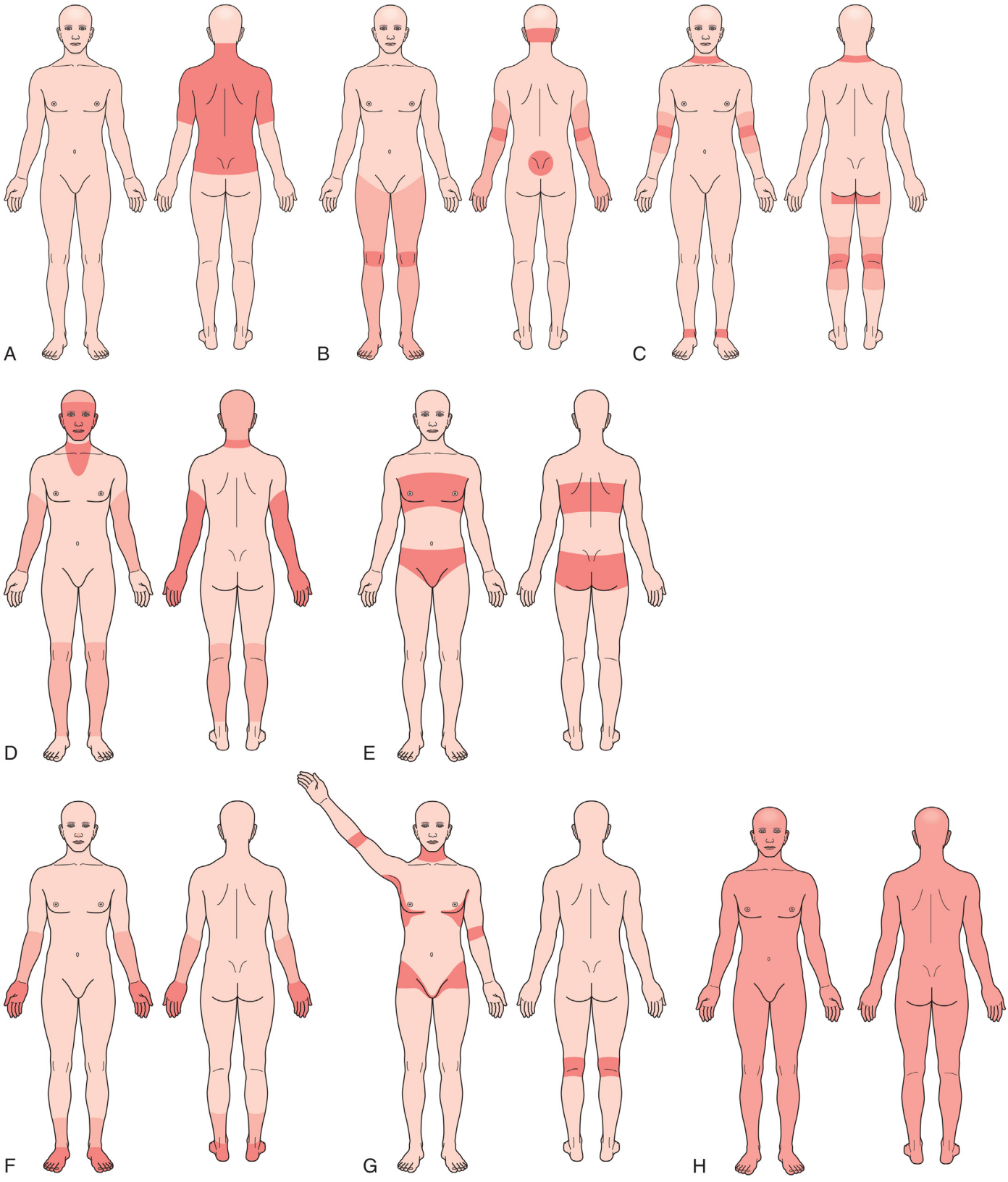

E-FIGURA 403-4. Distribución (lugares del cuerpo afectados). A. Espalda. **B.** Superficies extensoras. **C.** Superficies flexoras. **D.** Fotodistribución. **E.** Lugares doblemente cubiertos. **F.** Partes acras. **G.** Pliegues corporales. **H.** Generalizado.

(Continúa)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

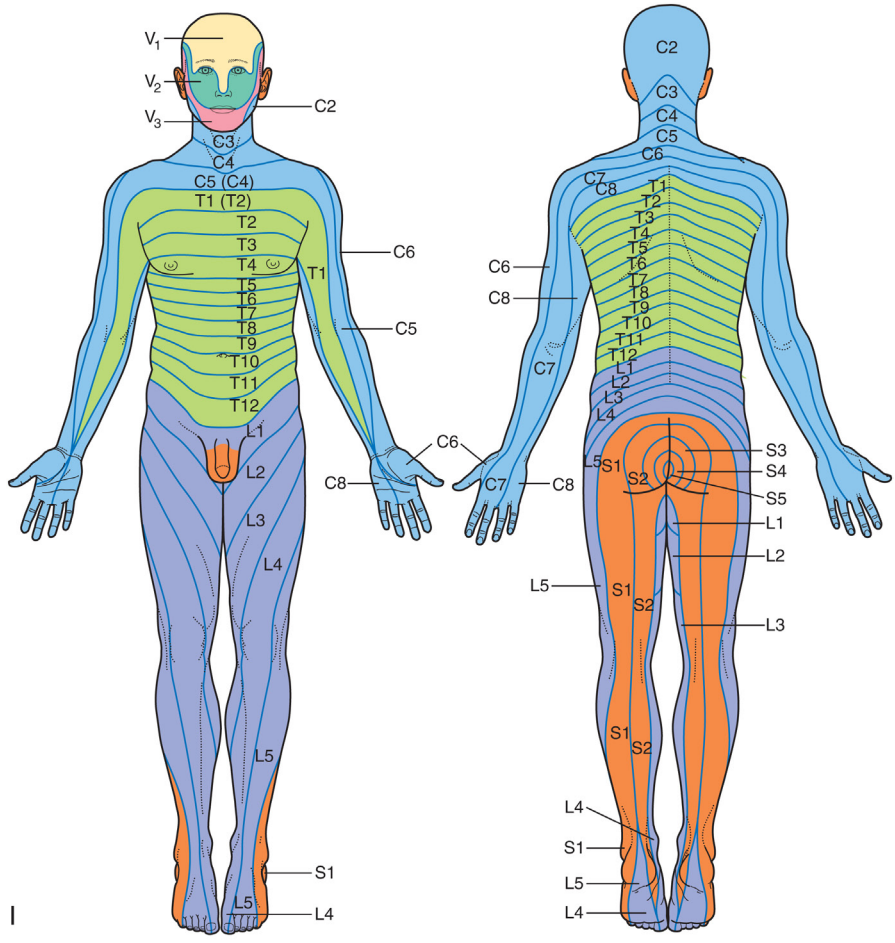

I

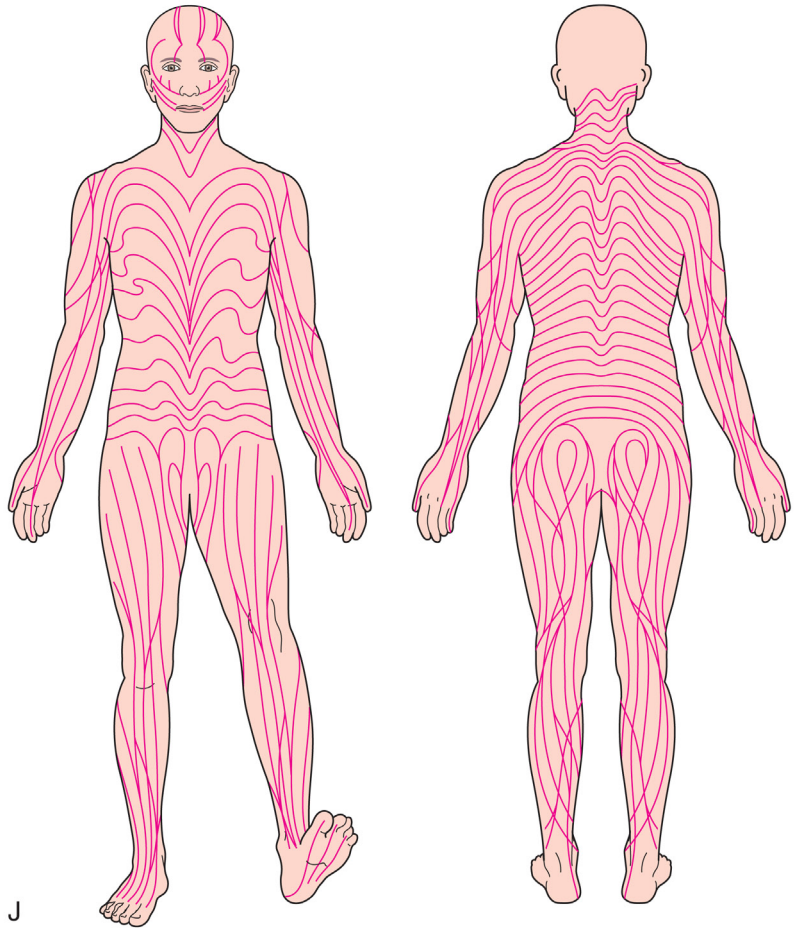

J

E-FIGURA 403-4 *(cont.).* **I.** Patrón dermatomérico. **J.** Líneas de Blaschko. Las áreas *sombreadas en rojo* son las que se afectan de manera clásica. Las *áreas de color rosa claro* también se pueden afectar. (**A** a **E**, tomado de Ko CJ. *Dermatology: Visual Recognition.* Elsevier; 2017. **I** y **J**, tomado de Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology,* 3rd ed. London: Saunders; 2012.)

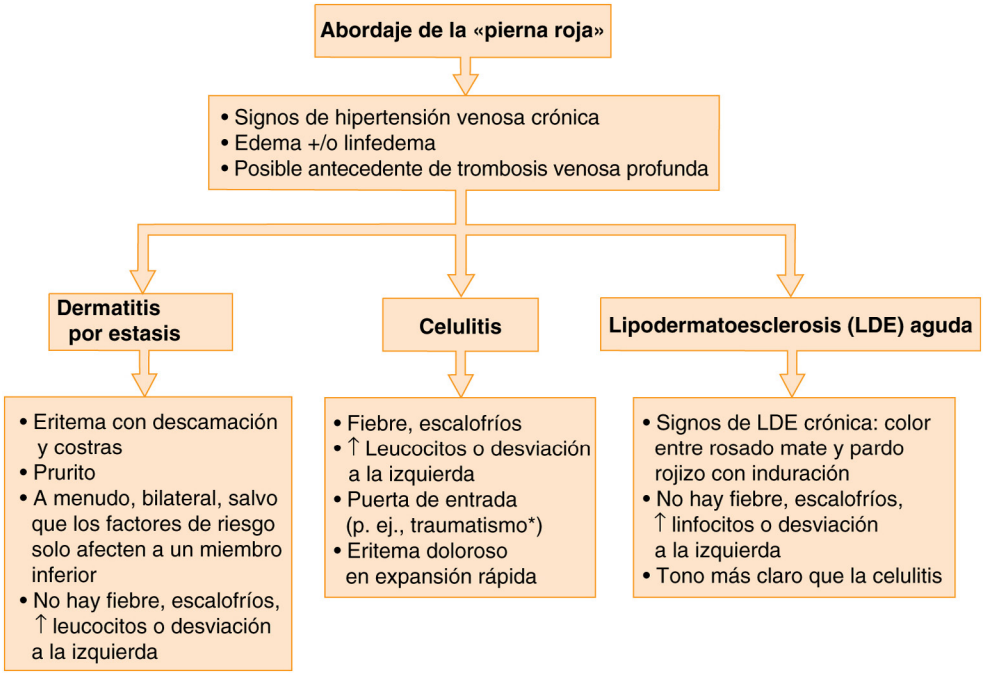

FIGURA 403-1. **Abordaje de la «pierna roja».** *Puede no tener la pierna en peligro. (Tomado de Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology,* 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2012.)

la hinchazón bilateral de las piernas se deban a una celulitis (cap. 408), que suele ser unilateral (fig. 403-1).

PALPACIÓN

La palpación de las lesiones permite discernir la profundidad de la afectación: superficial (epidérmica), algo más profunda (dérmica) o incluso muy profunda (subcutánea) (tabla 403-3). También se puede palpar la fibrosis, el calor, la rugosidad, las depresiones y la dureza. Los procesos epidérmicos suelen asociarse a escamas. Los trastornos dérmicos muestran a veces una superficie cutánea de aspecto normal (indicio de que el proceso no es epidérmico) o también cambios epidérmicos superpuestos. Del mismo modo, los trastornos subcutáneos pueden afectar únicamente al tejido subcutáneo (p. ej., el eritema nudoso [cap. 407], que es la paniculitis más común y que por lo general solo daña el tejido adiposo) o también a la epidermis y/o la dermis (p. ej., el lupus profundo, en el que las alteraciones epidérmicas y dérmicas se parecen al lupus eritematoso discoide [cap. 245], con necrosis e inflamación linfocítica en la grasa).

MORFOLOGÍA

La dermatología tiene su propio léxico y los términos básicos son los morfológicos (tabla 403-4; v. tabla 403-1). Las descripciones más importantes abarcan mácula, mancha, pápula, placa, nódulo, tumor, vesícula, ampolla y pústula. Si la clínica es inespecífica, el lenguaje descriptivo (p. ej., «bulto duro y elevado de unos 0,4 cm de diámetro» en lugar de «pápula dura») también resulta eficaz para la comunicación entre los especialistas.

La púrpura (fig. 403-2), causada por la extravasación de eritrocitos en la piel, da como resultado un color rojizo a morado oscuro o negro. Las lesiones purpúricas pequeñas y puntiformes se denominan petequias. Las zonas mayores de púrpura se denominan equimosis. Cuando la púrpura es palpable, hace pensar en una vasculitis leucocitoclástica de vasos pequeños (cap. 406). La vasculitis sistémica de vasos más grandes (cap. 249), así como la oclusión de vasos más pequeños, puede producir púrpura retiforme, signo de un trastorno que pone en peligro la vida. Los bordes de la púrpura retiforme forman anillos o redes incompletos, con un contorno cóncavo en lugar del más liso, convexo, festoneado y redondeado de la púrpura palpable.

CONFIGURACIÓN

La disposición o configuración –lineal, en diana, anular/serpiginosa, exógena, reticulada pequeña o grande– de las lesiones primarias es una manifestación diagnóstica cardinal, al igual que su topografía –plana, abovedada y lisa, filiforme, pedunculada, verrugosa o umbilical– (tabla 403-5). Cada uno de estos patrones aporta indicios diagnósticos.

COLOR

El color es una guía importante para el diagnóstico diferencial y a veces resulta diagnóstico (tabla 403-6). Conviene recordar que el color de la piel subyacente influye de manera sustancial en la apariencia del color dentro de una lesión. Por ejemplo, la inflamación, que suele impartir un color entre rosado y rojo a la piel, se enmascara en los tipos de piel más oscuros, en comparación con los más claros (e-fig. 403-5). La piel clara corre más riesgo de cáncer de piel.

ALTERACIONES SECUNDARIAS

La piel normal no produce escamas visibles. La presencia de escamas indica que el estrato córneo tiene alguna anomalía; los diferentes tipos de escamas dan pistas para el diagnóstico correcto (e-tabla 403-2). La escama es un componente importante de afecciones como la psoriasis, la tiña y la pitiriasis rosada (cap. 405). Otras características secundarias son la formación de costras, las fisuras, la erosión, la ulceración, la excoriación, la atrofia y la liquenización (e-tabla 403-3). En ciertas enfermedades cabe esperar manifestaciones secundarias, por ejemplo, la liquenización de la dermatitis atópica (cap. 405) y la atrofia del liquen escleroso (cap. 407).

HISTORIA CLÍNICA

Como el diagnóstico dermatológico adopta, en su mayor parte, un carácter visual, la exploración de la piel precede a menudo a la toma de la historia; las dos se podrían realizar de forma simultánea. Entre los factores importantes (tabla 403-7) que deben tenerse en cuenta figuran el inicio/duración del problema, los síntomas sistémicos y los síntomas de las lesiones, incluido el prurito y/o el dolor. Los antecedentes personales, la lista de medicamentos y compuestos de contacto, sobre todo si son recientes o nuevos, revisten importancia, al igual que el interrogatorio por órganos y aparatos (cap. 6).

La confianza en un diagnóstico aumenta cuando la historia y los signos cutáneos apuntan de manera coherente a una única entidad diagnóstica. Por ejemplo, la dermatitis alérgica de contacto (cap. 405) parece un diagnóstico muy probable ante una nueva erupción eccematosa y excoriada en los márgenes del cuero cabelludo que se extiende ligeramente sobre la frente, sobre todo si se asocia a prurito y un cambio reciente de peluquero y el uso de un nuevo tinte para el cabello. El diagnóstico diferencial abarca la dermatitis seborreica (cap. 405), que suele afectar al cuero cabelludo, aunque con menos frecuencia a la frente, y también suele resultar pruriginosa. En este ejemplo concreto, la prueba del parche (en la que se colocan parches con alérgenos específicos en la espalda del paciente durante 24-48 h antes de retirarlos) y la respuesta a la evitación del tinte capilar ayudarían a diferenciar los dos trastornos.

URGENCIAS POTENCIALMENTE MORTALES

La presencia de fiebre aguda y erupción obliga a descartar enfermedades potencialmente mortales (tabla 403-8 y figs. 403-3 a 403-8). La fascitis necrosante (cap. 271) también puede poner la vida en peligro y limitarse engañosamente a una extremidad. La púrpura retiforme generalizada, incluso en los lugares situados por encima de la cintura, en un paciente postrado obliga a considerar una coagulación intravascular diseminada (fig. 403-9; cap. 161), que se observa en las infecciones sistémicas graves, como la meningococemia (cap. 274). La distribución generalizada en un paciente con mal

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

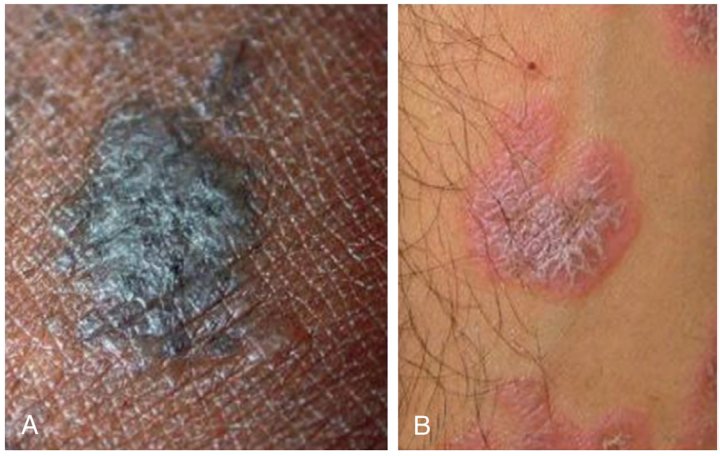

E-FIGURA 403-5. Color de fondo de la piel. Un mismo trastorno, el liquen plano, adquiere un color completamente diferente dependiendo de que el fondo de la piel sea más oscuro **(A)** o más claro **(B)**. El tinte morado que se ve en **B** se apaga más en **A**, que aparece morado grisáceo. Las estrías de Wickham (descamación blanca de la superficie) se ven más fácilmente en **B**. (Tomado de Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology,* 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2012:8.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 403-2 TIPOS DE ESCAMAS

ERITEMA SUBYACENTE

Por el borde de avance de un anillo: por ejemplo, tiña corporal

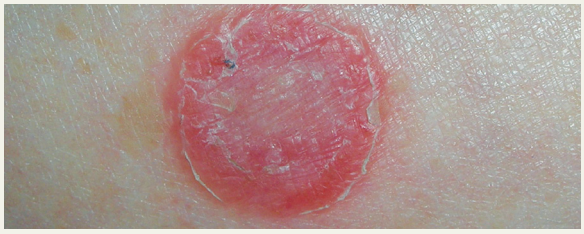

Pulverulento (sobre todo, con un raspado ligero): por ejemplo, tiña versicolor



Grasiento: por ejemplo, dermatitis seborreica



Entre plateado y amarillo blanquecino: por ejemplo, psoriasis



En copos de maíz: por ejemplo, pénfigo foliáceo



Collarín ± escama central fina: por ejemplo, pitiriasis rosada



Estrías de Wickham (finas, en forma de red): por ejemplo, liquen plano



Exudativa: por ejemplo, dermatitis numular



Liquenizada: por ejemplo, liquen simple crónico



E-TABLA 403-2 TIPOS DE ESCAMAS *(cont.)*

SIN ERITEMA SUBYACENTE

Seca, poligonal pequeña: por ejemplo, ictiosis vulgar



Corrugada, lineal: por ejemplo, ictiosis epidermolítica



Grande, poligonal con levantamiento de bordes: por ejemplo, ictiosis laminar (ictiosis congénita autosómica recesiva)



Escamas a menudo más oscuras en comparación con la piel circundante: por ejemplo, ictiosis ligada al cromosoma X



Fotografías tomadas de Ko CJ. *Dermatology: Visual Recognition.* Elsevier; 2017; Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology,* 3rd ed. London: Saunders; 2012, y Yale Dermatology Residents' Collection.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 403-3 TÉRMINOS MORFOLÓGICOS DE LAS LESIONES SECUNDARIAS

Costra: suero desecado, entre amarillo y hemorrágico, dependiendo del número de células en el exudado



Impétigo

Fisura: pequeñas grietas lineales en la piel, generalmente superficiales



Enfermedad de Hailey-Hailey

Erosión: pérdida de parte de la epidermis



Impétigo ampolloso por estafilococos

Ulceración: hundimiento de la epidermis en la dermis profunda o la grasa



Herpes simple crónico ulcerado

E-TABLA 403-3 TÉRMINOS MORFOLÓGICOS DE LAS LESIONES SECUNDARIAS *(cont.)*

Excoriación: erosión o úlcera autoinfligida



Dermatitis facticia (dermatitis artefacta)



Neurodermatitis; obsérvese la zona inferior de corte donde el paciente no alcanza

Atrofia: adelgazamiento o pérdida de estructuras dérmicas o de grasa por lo general; se aplica a cualquier tejido



Atrofia grasa: paniculitis por lupus

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

E-TABLA 403-3 TÉRMINOS MORFOLÓGICOS DE LAS LESIONES SECUNDARIAS *(cont.)*

Liquenización: piel engrosada por el roce crónico. Mal demarcada, acentuación de las líneas de la piel



Liquen simple crónico

Por cortesía de James C. Shaw.

TABLA 403-3 DIAGNÓSTICOS REPRESENTATIVOS BASADOS EN LA PROFUNDIDAD DE LA LESIÓN EN LA PIEL

PROFUNDIDAD	CARACTERÍSTICAS	TRASTORNOS		EJEMPLO CLÍNICO
Epidérmica	Márgenes nítidos, incluso geográficos Descamación Engrosamiento epidérmico Ausencia de induración Puede haber un eritema leve (cierta afectación dérmica)	Queratosis seborreica Verrugas Carcinoma epidermoide *in situ* (enfermedad de Bowen) Ictiosis Impétigo ampolloso Carcinoma basocelular superficial Acantosis *nigricans*	Tiña versicolor Tiña corporal Queratosis actínica	 Queratosis seborreica
Epidérmica y dérmica La mayoría de las enfermedades de la piel tendrán algún grado de afectación dérmica y epidérmica	Márgenes moderadamente bien definidos Puede haber descamación Inflamación (eritema) Habitualmente, lesiones palpables (elevadas)	Liquen plano Lupus eritematoso sistémico Lupus cutáneo crónico Dermatitis numular (discoide) Micosis fungoide Piodermia gangrenosa	Dermatitis atópica Sífilis secundaria Carcinoma basocelular nodular Carcinoma epidermoide Melanoma Mayoría de las enfermedades vesiculoampollosas (VHS, autoinmunitarias)	 Liquen plano hipertrófico
Dérmica Las enfermedades que solo afectan a la dermis suelen consistir en infiltrados de células inflamatorias o malignas que no influyen en la función epidérmica	Márgenes moderadamente definidos Ninguna descamación Superficie lisa Ninguna úlcera Inflamación variable Habitualmente, palpable	Urticaria Sarcoidosis Granuloma anular Lepra Necrobiosis lipoídica Morfea Esclerodermia	Metástasis cutáneas Mayoría de los quistes Nevos melanocíticos dérmicos Mixedema pretibial Otros linfomas cutáneos	 Sarcoidosis: colecciones de histiocitos en la dermis superior
Tejido adiposo subcutáneo	Márgenes redondeados y/o mal definidos Inflamación variable Piel lisa suprayacente	Lipoma Eritema nudoso Paniculitis de cualquier etiología Algunos linfomas		 Eritema nudoso

VHS, virus del herpes simple.
Por cortesía de James C. Shaw.

TABLA 403-4 TÉRMINOS MORFOLÓGICOS DE LAS LESIONES PRIMARIAS

Mácula: plana, no palpable, < 1 cm de diámetro

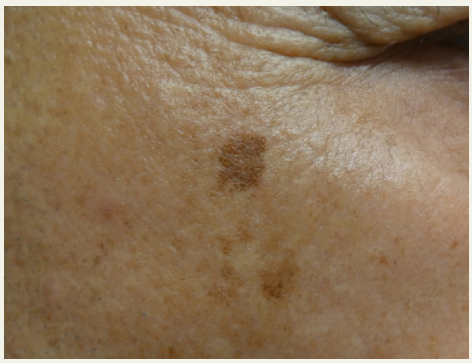

Lentigos. Máculas de color marrón a bronceado

Pápula: superficial, elevada, palpable, < 1 cm de diámetro



Queratosis seborreica. Pápula gris-negra adherida

Mancha: máculas grandes, > 1 cm de diámetro



Melasma. Mancha de hiperpigmentación ligera en la mejilla

Placa: elevada, palpable, > 1 cm de diámetro



Psoriasis. Placas bien delimitadas de color rojo rosado con escamas adheridas

Nódulo: más profundo que la pápula, habitualmente < 1 cm de diámetro



Gota. Nódulos rosa-amarillentos sobre las articulaciones y a su alrededor

Tumor: masa grande, > 1 cm de diámetro



Quiste epidermoide. Tumor localizado en la dermis con un punto suprayacente

Vesícula: < 1 cm, llena de líquido, puede umbilicarse o contener pus o sangre



Herpes zóster. Pequeñas vesículas, algunas confluyen, con eritema de fondo. Las vesículas y el eritema son unilaterales, y siguen una distribución dermatomérica

Ampolla: > 1 cm, llena de líquido claro, pus o sangre



Penfigoide ampolloso. Ampollas a tensión (y algunas vesículas) sobre un fondo rosa

Pústula: blanca, llena de pus, pequeña, elevada, < 1 cm de diámetro



Pustulosis exantemática aguda generalizada (un tipo de reacción medicamentosa). Pequeñas pústulas sobre eritema confluente

Fotografías por cortesía de Mary Tomayko, MD, PhD, y tomado de Ko CJ. Dermatology: *Visual Recognition*. Elsevier; 2017; Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology,* 3rd ed. London: Saunders; 2012; Yale Dermatology Residents' Collection; y NYU Slide Collection.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

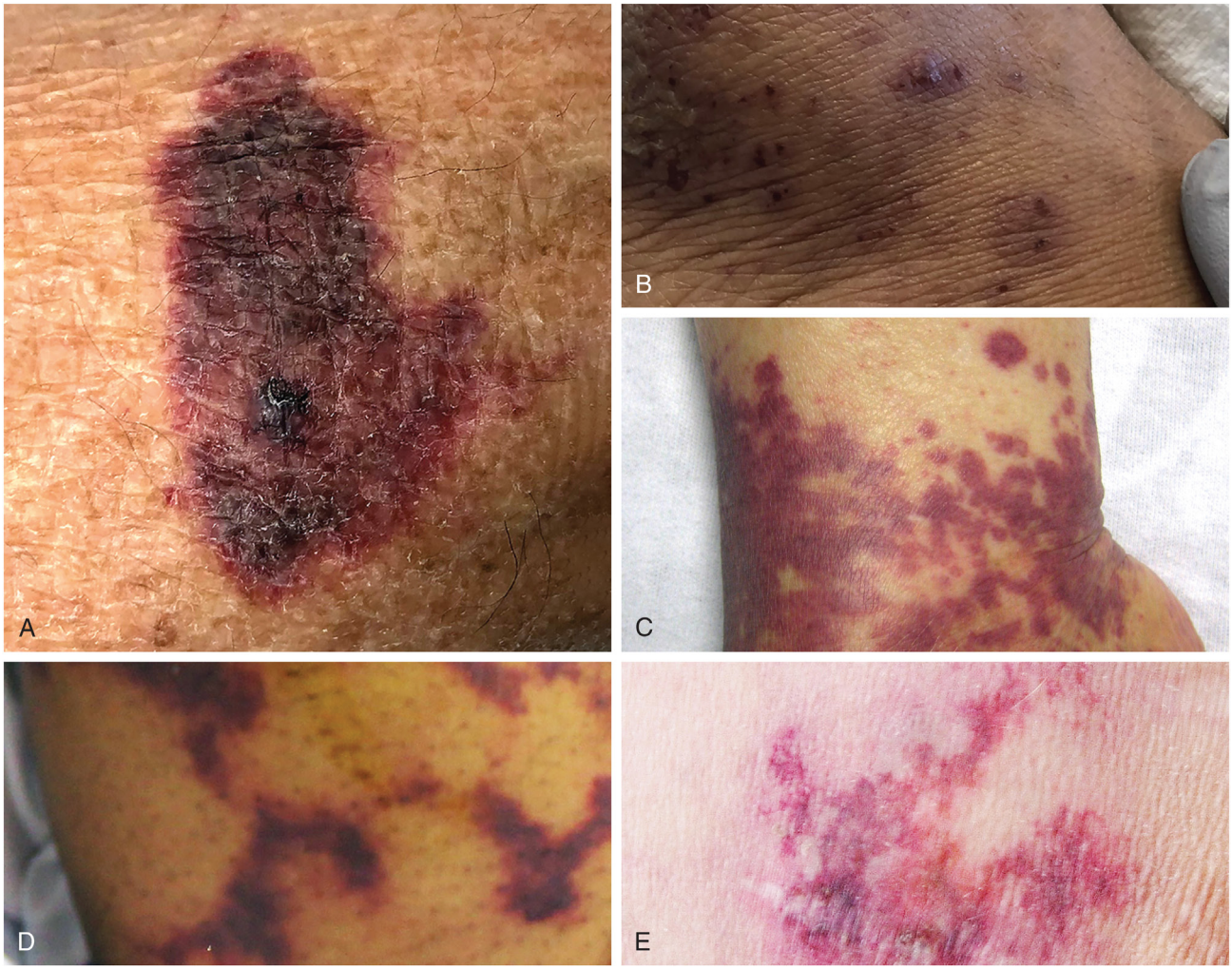

FIGURA 403-2. La púrpura representa los eritrocitos extravasados hacia la piel. A. Púrpura solar. Los hematomas en la piel expuesta al sol de las personas mayores son muy frecuentes. **B, C.** Púrpura palpable, que generalmente se corresponde con una vasculitis leucocitoclástica en la biopsia. En las pieles más oscuras **(B)**, el enrojecimiento puede ser menos evidente y tener un aspecto más gris púrpura. **D, E.** Púrpura retiforme. Obsérvese el contorno dentado, en forma de red. La púrpura puede variar de color en función del color de fondo de la piel. La púrpura retiforme, o ramificada, suele estar asociada a una vasculitis sistémica de grandes vasos o a una coagulopatía. **(B,** por cortesía de Yale Dermatology Residents' Slide Collection. **C,** tomado de Ko CJ. *Dermatology: Visual Recognition.* Elsevier; 2017.)

estado contrasta claramente con la púrpura localizada, que es menos preocupante y apunta a trastornos de la coagulación, incluidas reacciones a la warfarina o la heparina, o una púrpura palpable por vasculitis leucocitoclástica de vasos pequeños (v. fig. 403-2). El moteado persistente de la piel, sobre todo en los dedos de las manos y los pies, es un signo de mala circulación en un paciente crítico y se asocia a un aumento de la mortalidad. El prurito intenso que acompaña a una erupción ampollosa aguda apunta al penfigoide ampolloso o la dermatitis alérgica de contacto (figs. 403-10 y 403-11; cap. 405) en lugar de a la necrólisis epidérmica tóxica (cap. 407).

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

La compresión de la piel con un objeto transparente (diascopia), por ejemplo, un portaobjetos o un tubo de vidrio, ayuda a confirmar el estado de los vasos, que normalmente se blanquean y luego se rellenan. La diascopia del eritema rosa rojizo confirma si el color es inflamatorio: el color rosa rojizo debe desaparecer por completo con la compresión. Este signo contrasta con la púrpura (sangre dentro de la piel), que tiene un color entre rojo oscuro, púrpura y negro que no desaparece con la compresión.

La escama siempre se puede raspar con suavidad sobre un portaobjetos de vidrio con una hoja de bisturí o incluso con otro portaobjetos de microscopio. Se aplica una solución de hidróxido de potasio (KOH) al 10% sobre la escama, luego se tapan la escama y la solución con un cubreobjetos y el fondo del cubreobjetos se coloca brevemente a la llama (de un encendedor o incluso de una cerilla). El KOH disuelve la queratina y el calor acelera la reacción, lo cual permite que las estructuras no queratinizadas, como las hifas de los hongos, sobresalgan en el examen microscópico (e-fig. 403-6). Si se sospecha sarna (fig. 98-2), se pueden raspar suavemente las lesiones de la piel, colocando las escamas y costras en un portaobjetos cubierto con una pequeña cantidad de aceite mineral (e-fig. 403-7).

El diagnóstico rápido de la infección por virus del herpes (sin tipificación) es factible con el frotis de Tzanck, para lo cual se «destapan» las vesículas raspando con suavidad la base de la lesión. El material recogido se extiende sobre un portaobjetos microscópico y se calienta brevemente, y luego se aplica cualquier tinción nuclear (p. ej., azul de metileno, alanina, hematoxilina). Después de enjuagar y secar el portaobjetos, el examen microscópico permite identificar los queratinocitos multinucleados patognomónicos (e-fig. 403-8). Otras pruebas son la tinción de anticuerpos de fluorescencia directa, las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa, la microscopia electrónica y el cultivo viral; a menudo, la experiencia personal sobre la destreza en las pruebas y las costumbres locales de cada centro clínico dictan la prueba preferida. La tinción de Gram en busca de bacterias se parece: se extiende el material pustuloso y se calienta brevemente en un portaobjetos, luego se aplican en orden cuatro tinciones diferentes y se enjuagan (violeta de genciana, yodo, alcohol, safranina). El portaobjetos se deja secar, se monta bajo inmersión o con aceite mineral y se examina a gran aumento. La dermatoscopia puede ampliar y/o polarizar las lesiones cutáneas, ayudando así al diagnóstico visual.

La biopsia de piel obliga a tomar un pequeño trozo de piel para fijarlo y examinarlo al microscopio. En general, se biopsia el centro del tejido lesional; la periferia se biopsia solo en caso de úlceras, ampollas y piel normal para estudios de inmunofluorescencia directa.

PRURITO

El prurito es el término médico para el picor. El prurito, en particular el crónico, se asemeja al dolor (cap. 26), ya que puede resultar extraordinariamente molesto y afectar a la calidad de vida.[11] Tanto el prurito como el dolor están mediados por las mismas fibras nerviosas, fibras C amielínicas. El prurito se puede originar en la piel (p. ej., las enfermedades inflamatorias de la piel, como la dermatitis atópica y la psoriasis, son las causas más habituales de picor crónico), en los nervios aferentes (p. ej., prurito braquiorradial) o en el sistema nervioso central (p. ej., insuficiencia renal o hepática, trastornos linfoproliferativos, neoplasias malignas, delirios de parasitosis). Al examinar a un paciente con prurito y sin signos de un trastorno cutáneo específico, está indicado un abordaje diagnóstico integral (tabla 403-9)[12] para detectar causas de prurito tan

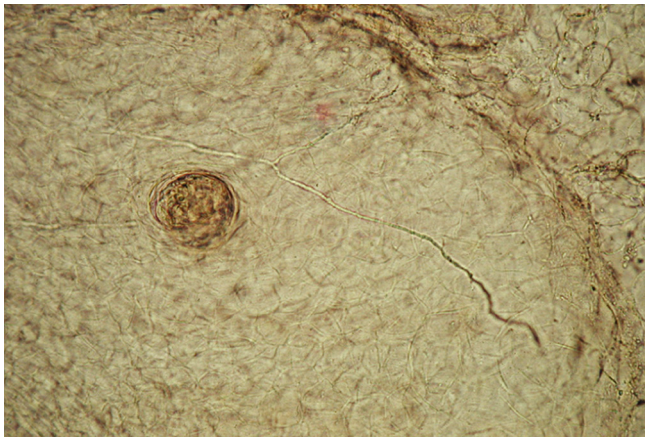

E-FIGURA 403-6. **El examen con hidróxido de potasio (×40) revela hifas fúngicas lineales.**



E-FIGURA 403-7. **En este examen microscópico de una preparación oleosa de un raspado tomado del extremo de un pequeño surco de la muñeca se ve un ácaro de la sarna.**

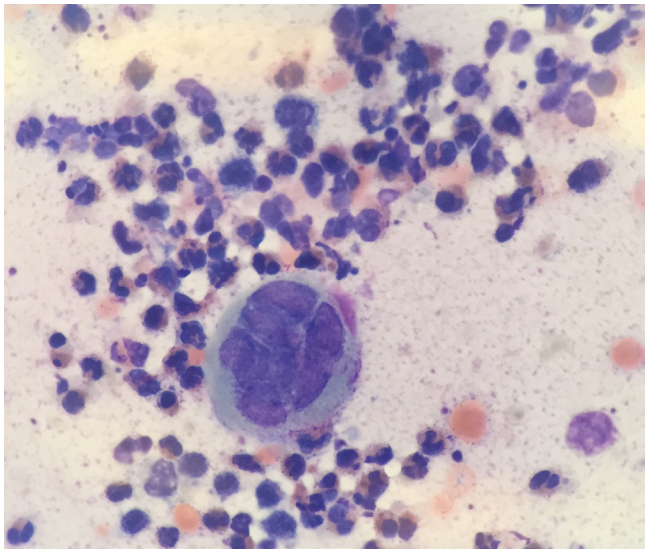

E-FIGURA 403-8. **Queratinocito multinucleado en una preparación de Tzanck del herpes simple, zóster o varicela.** Muestra tomada de la base de una vesícula (×40). (Por cortesía de Yale Dermatology Residents' Collection.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 403-5 CONFIGURACIÓN/PATRÓN

CONFIGURACIÓN/PATRÓN/EJEMPLO

Lineal
Inducido externamente
Dermatomérica
Vascular
Blaschkoide



Dermatitis por hiedra venenosa



Herpes zóster

Exógena



Dermatitis de contacto alérgica

Red pequeña



Livedo reticular

Red grande, irregular e incompleta



Livedo racemosa

Diana (tres zonas de color)



Eritema multiforme

Anular/serpiginosa



Urticaria

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 403-5 CONFIGURACIÓN/PATRÓN *(cont.)*

Topografía



Parte superior plana



Abovedada, lisa

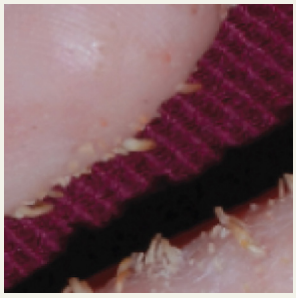

Filiforme



Pedunculada



Verrugosa



Umbilicada

Adaptado de Bolognia JL, Schaffer JV, Duncan KO, Ko CJ. *Dermatology Essentials.* Elsevier; 2014. Fotografías tomadas de Ko CJ. *Dermatology: Visual Recognition.* Elsevier; 2017; Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology,* 3rd ed. London: Saunders; 2012; Yale Dermatology Residents' Collection; y Kalman Watsky, MD, Peter Heald, MD, Christopher Baker, y Robert Kelly.

TABLA 403-6 COLORES CLAVE PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES DE LA PIEL

COLOR	COLOR
Negro Melanina Eritrocitos (púrpura) Necrosis (inicialmente puede aparecer gris) Vasos ocluidos Inflamación	**Pardo** Melanina Hemosiderina



Púrpura palpable. Vasculitis de vasos pequeños con pápulas que se fusionan en una placa más grande



Melanoma. Pápulas negras de forma irregular



Nevo congénito de tamaño intermedio en el brazo *(izquierda)* y en la pierna *(derecha)*

TABLA 403-6 COLORES CLAVE PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES DE LA PIEL *(cont.)*

COLOR		COLOR
Blanco Disminución de la melanina Vasoespasmo Depósito (p. ej., calcio) Queratina (p. ej., escamas, quistes) Esclerosis/cicatriz		**Azul** Melanina Vasos
	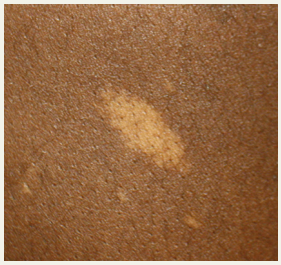	
Tiña versicolor. La escama blanca y pulverulenta con el raspado suave es característica. Las lesiones son hipopigmentadas: placas finas y pápulas	Mácula en hoja de fresno de la esclerosis tuberosa	Venas varicosas. Cordones lineales y pápulas azules
Variaciones de rosa		
Rosa (en pieles claras) Vasodilatación Inflamación	**Rosa rojizo (piel más clara)** Inflamación Vasodilatación	**Rojo anaranjado (en pieles claras)** Inflamación
		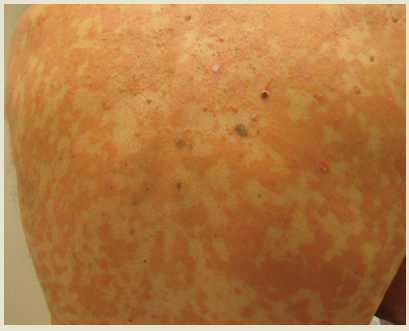
Urticaria. Pápulas de color rosa claro	Psoriasis. Placa bien delimitada, de color rosa rojizo con escamas adherentes	Pitiriasis roja pilar. Placas de color rosa anaranjado con áreas de piel no afectada en la espalda
Rojo/pardo rosado Inflamación más densa, a menudo no solo de linfocitos (p. ej., linfocitos y células plasmáticas en la sífilis secundaria, trastornos granulomatosos/histiocíticos)	**De amarillo a rosa amarillento** Ciertos tipos de células (p. ej., granulomatosas/histiocíticas) Queratina (p. ej., quiste) Lesión sebácea Tejido conectivo Lípidos Depósito (p. ej., urato en la gota, hemosiderina en hematomas)	**Violeta-rosa (en pieles claras)** Linfocitos densos Lesiones vasculares
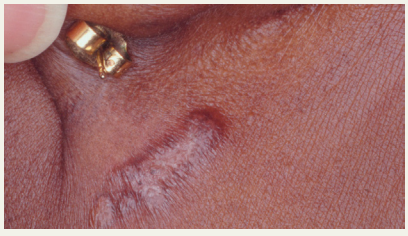		
Sarcoidosis. Nódulos confluentes de color pardo rosado	Xantelasma. Placas amarillas en el párpado	Liquen plano (pápulas pruriginosas poligonales de color púrpura; la muñeca es una localización frecuente)

Fotografías tomadas de Ko CJ. *Dermatology: Visual Recognition.* Elsevier; 2017; Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology,* 3rd ed. London: Saunders; 2012, y Yale Dermatology Residents' Collection.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 403-7 INDICIOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA Y DEL ESTADO GENERAL DE SALUD

INDICIOS	POSIBLES DIAGNÓSTICOS	
Prurito (picor)	Dermatitis atópica (eccema) Dermatitis de contacto alérgica Urticaria Sarna	Penfigoide ampolloso Liquen plano Dermatitis herpetiforme Tiña inflamatoria del pie
Ausencia de prurito	Acné vulgar Rosácea Sífilis	Neoplasias malignas de la piel Lupus eritematoso Pénfigo vulgar Eritema multiforme
Dolor	Herpes zóster Necrosis isquémica de cualquier causa Celulitis Forunculosis	Ántrax Piodermia gangrenosa Enfermedad sistémica grave
Medicamentos (sobre todo, nuevos)	Erupciones medicamentosas graves Erupciones medicamentosas fijas Erupciones medicamentosas morbiliformes Inmunodepresión	Lupus cutáneo subagudo Agravamiento de la psoriasis Urticaria Caída del pelo inducida por medicamentos
Caquexia/malnutrición	Dermatosis paraneoplásica Neoplasia maligna de la piel Psoriasis exacerbada por el alcohol	Carencias nutricionales Enfermedad metastásica Trastornos alimentarios causantes de carencias nutricionales
Obesidad o aumento de peso	Dermatosis de la diabetes Enfermedad tiroidea Enfermedad de Cushing Síndrome de ovario poliquístico Acné	Hirsutismo Estrías Acantosis *nigricans* Xantomas eruptivos
Mala higiene	Infecciones bacterianas de la piel Infestaciones	Abuso de sustancias
Enfermedad psiquiátrica	Enfermedad autoinfligida de la piel	Dermatosis inducidas por medicamentos

TABLA 403-8 ABORDAJE DEL ADULTO CON FIEBRE AGUDA Y ERUPCIÓN*

CATEGORÍA	ENFERMEDADES	SIGNOS DE LA EXPLORACIÓN DE LA PIEL
Infecciosa	Infección sistémica potencialmente mortal (viral, bacteriana, fúngica†, protozoaria†) • Herpes zóster o herpes simple diseminado† (v. fig. 403-3) • Meningococemia (v. fig. 403-4) • Síndrome del shock tóxico (v. fig. 403-5) Enfermedades fúngicas diseminadas (v. fig. 403-6)† Candidiasis Histoplasmosis Criptococosis • Por protozoos† • Estrongiloidosis Por lo general, no pone en peligro inmediato la vida • Exantemas virales debidos a enterovirus, VHH-6, adenovirus; VIH, varicela; erupción variceliforme de Kaposi • Bacteriana: síndrome de la piel escaldada por estafilococos, sífilis secundaria, eritema migratorio diseminado (enfermedad de Lyme)	Lesiones múltiples (> 2-3 a centenares), nítidas, dispersas por el cuerpo, compatibles con una propagación hematógena **Virus del herpes:** la lesión primaria es la vesícula **Meningococemia:** la púrpura retiforme afecta a múltiples regiones corporales, incluso por encima de la cintura **Síndrome del shock tóxico:** eritema agudo de palmas/plantas **Estrongiloidosis:** púrpura periumbilical
Inflamatoria	Potencialmente mortal • Necrólisis epidérmica tóxica (v. fig. 403-7) Por lo general, no pone en peligro inmediato la vida	Eritema confluente, descamación laminar, necrosis de la piel (zonas grises), ampollas generalizadas, mucositis grave (v. fig. 403-8)
Otras	• Reacciones medicamentosas (reacciones medicamentosas graves): morbiliforme, reacción similar a la enfermedad del suero, DRESS, AGEP, eritrodermia • Eritema multiforme • Trastornos cutáneos primarios (p. ej., psoriasis pustulosa) • Trastornos reumatológicos (p. ej., LES, vasculitis, enfermedad de Still) • Enfermedad del injerto contra el huésped Potencialmente mortal • Necrólisis coagulación intravascular diseminada (v. fig. 403-9) Por lo general, no pone en peligro inmediato la vida • Neoplásica (p. ej., linfoma) • Heredada (p. ej., síndromes de fiebre periódica)	**DRESS:** edema facial Púrpura retiforme generalizada, incluso por encima de la cintura

*No se observa una localización singular, como en la celulitis o la fascitis necrosante.
†Más probable en un paciente inmunodeprimido.
AGEP, pustulosis exantemática generalizada aguda; DRESS, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (también conocida como DIHS, síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos); LES, lupus eritematoso sistémico; VHH, virus del herpes humano; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.
Adaptado de Bolognia JL, Schaffer JV, Duncan KO, Ko CJ. *Dermatology Essentials.* Elsevier; 2014.



FIGURA 403-3. Virus de la varicela-zóster diseminado. Pápulas y vesículas individuales y generalizadas, muchas de ellas con hemorragia. Obsérvese la ausencia de coalescencia de las ampollas más grandes.



FIGURA 403-4. Meningococemia aguda. Púrpura retiforme de contorno irregular y color rojo grisáceo. (Por cortesía de Kalman Watsky, MD. Tomado de Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology,* 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2012.)



FIGURA 403-5. Síndrome del shock tóxico. El eritema agudo en la distribución del bañador puede ser un signo temprano del síndrome del shock tóxico. Un eritema similar se produce en el dorso de las manos y los pies. La descamación de la piel de estas zonas ocurre 1 o 2 semanas después.



FIGURA 403-6. Mucormicosis. Los organismos angioinvasores provocaron una extensa oclusión microvascular, con hallazgos cutáneos de púrpura, necrosis y descamación.

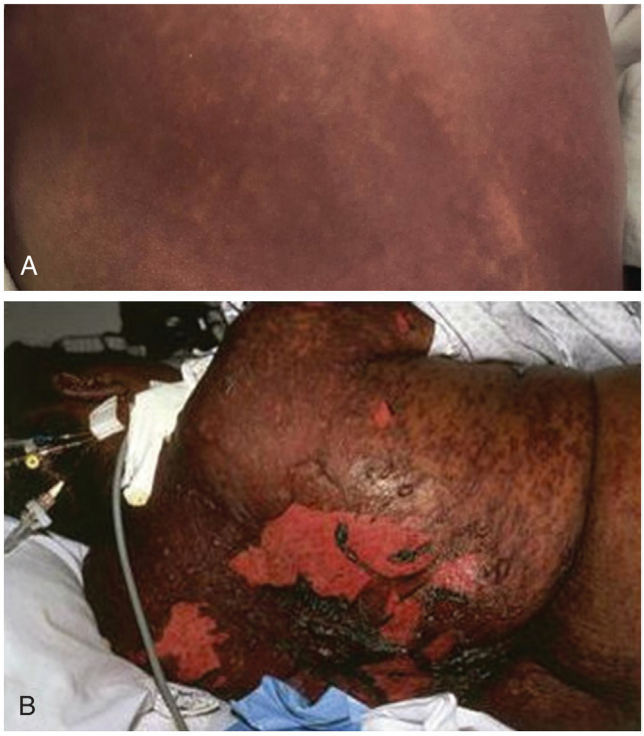

FIGURA 403-7. Necrólisis epidérmica tóxica. A. Al principio, es posible que solo se observe eritema. **B.** Desprendimiento de grandes láminas de epidermis necrolítica (> 30% de la superficie del cuerpo) con extensas zonas de piel desnuda. Siguen viéndose algunas ampollas intactas. (Tomado de Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology,* 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2012:328, Fig. 20.10A.)



FIGURA 403-8. Mucositis (síndrome de Stevens-Johnson). Los extensos cambios erosivos en los labios y la mucosa bucal apuntan, sin duda, a una grave erupción medicamentosa, como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 403-9. Coagulación intravascular diseminada. Púrpura retiforme no inflamatoria (sin eritema subyacente), así como ampollas hemorrágicas en un paciente con coagulación intravascular diseminada (CID). (Por cortesía de Judit Stenn, MD. Tomado de Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology,* 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2012.)



FIGURA 403-10. Vesículas y ampollas (penfigoide ampolloso). Ampollas grandes y más pequeñas y vesículas sobre un fondo de eritema similar a la urticaria.



FIGURA 403-11. Dermatitis alérgica de contacto grave. Ampollas y vesículas sobre un fondo de eritema. Los casos graves como este se confunden con el penfigoide ampolloso, una enfermedad autoinmunitaria.

TABLA 403-9 ABORDAJE DEL PACIENTE CON PRURITO GENERALIZADO SIN ENFERMEDAD CUTÁNEA ESPECÍFICA MANIFIESTA

HISTORIA CLÍNICA
Historia completa y anamnesis por órganos y aparatos • Considerar los factores de riesgo para la sarna (p. ej., persona mayor que vive en residencia, contacto próximo con diagnóstico reciente, síntomas en los contactos domésticos) • Investigar sobre el dermografismo (tendencia exagerada a presentar habones con el rascado de la piel, un tipo de urticaria física), xerosis, irritantes, exposiciones ocupacionales • Revisar todos los medicamentos (con receta,* sin receta, suplementos, ilegales)
EXPLORACIÓN FÍSICA
Exploración completa de la piel Exploración de los ganglios linfáticos
PRUEBAS ANALÍTICAS DE CRIBADO
Hemograma con fórmula y recuento de plaquetas VSG y LDH TSH BUN/creatinina Pruebas de función hepática
EVALUACIÓN ADICIONAL (SEGÚN ESTÉ INDICADO POR LA EDAD, LA HISTORIA, LA COMORBILIDAD Y LAS PRUEBAS DE CRIBADO)
Análisis adicionales de sangre • Glucosa sérica en ayunas y HbA_{1c} • Niveles séricos de calcio y fosfato • Nivel de albúmina • Estudios de ferritina, hierro • Anticuerpos antitransglutaminasa tisular • Prueba de hepatitis virales • Prueba del VIH Otras pruebas • Radiografía de tórax • Cribado de cáncer apropiado para la edad • Examen de huevos y parásitos en heces • Endoscopia

BUN, nitrógeno ureico en sangre; HbA_{1c}, hemoglobina A_{1c}; LDH, lactato deshidrogenasa; TSH, tirotropina; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VSG, velocidad de sedimentación globular.
*Prurito inducido por medicamentos: los principales responsables son los antagonistas del calcio, los inhibidores de la bomba de protones, los opiáceos y las anfetaminas.
Adaptado de Bolognia JL, Schaffer JV, Duncan KO, Ko CJ. *Dermatology Essentials.* Elsevier; 2014.

diversas como una enfermedad cutánea oculta (sarna), medicamentos (en especial, antagonistas del calcio, inhibidores de la bomba de protones, opiáceos y anfetaminas), insuficiencia renal (cap. 100),[13] hepatopatía colestásica (cap. 141),[14] hipertiroidismo (cap. 207), trastornos mieloproliferativos (cap. 152), infecciones parasitarias, diabetes mellitus (cap. 210) y celiaquía (cap. 126). La ansiedad y la depresión se asocian a menudo con el prurito crónico.[15]

TRATAMIENTO

El tratamiento del prurito depende de la causa más probable. En el caso de las dermatosis primarias, como el eccema (cap. 405), los tratamientos específicos relacionados con la enfermedad también reducirán el prurito. Por ejemplo, la gabapentina representa el tratamiento preferido del prurito de la insuficiencia renal,[A1] el bezafibrato es eficaz para el prurito de las enfermedades colestásicas[A2] y el ondansetrón (4 mg por vía intravenosa) alivia el prurito inducido por morfina, que de otro modo se muestra rebelde.[A3] El picor de la piel seca, como el eccema (cap. 405), la ictericia colestásica (cap. 141), el hipotiroidismo (cap. 207) o las enfermedades mieloproliferativas (cap. 152), responde a los emolientes de venta sin receta (tabla 403-10). El pilar del tratamiento de la inflamación de la piel causante del prurito son los corticoesteroides tópicos o los inhibidores de calcineurina tópicos. La urticaria, que es una enfermedad inflamatoria de la piel con liberación de histamina de los mastocitos de la dermis, se puede tratar con antihistamínicos orales.[16,A4] Las demás formas de prurito quizá no respondan directamente a los antihistamínicos (v. tabla 404-3), pero sus efectos sedantes ayudan al paciente. Cuando el prurito se origina en los nervios aferentes, la capsaicina produce un alivio a largo plazo, porque disminuye los péptidos estimulantes neurales. El prurito de causa más central podría responder a medicamentos orales, como la naltrexona o la gabapentina, y la mirtazapina quizá ayude a los pacientes en quienes la depresión o la ansiedad desempeñan un papel importante.[17] La terapia con luz ultravioleta también resulta útil en las enfermedades inflamatorias de la piel, así como frente a las causas sistémicas del prurito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Omara S, Wen D, Ng B, et al. Identification of incidental skin cancers among adults referred to dermatologists for suspicious skin lesions. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2030107.
2. Benedit V, Aycock MM. Using teledermatology to prevent and diagnose skin cancer in the rural United States. *JAAPA*. 2022;35:51-4.
3. Becevic M, Ge B, Braudis K, et al. Diagnostic and treatment concordance in primary care participants and dermatologists utilizing Extension for Community Health Outcomes (ECHO). *J Telemed Telecare*. 2023. [Epub ahead of print.]
4. Bastola M, Locatis C, Fontelo P. Diagnostic reliability of in-person versus remote dermatology: a meta-analysis. *Telemed J E Health*. 2021;27:247-50.
5. Hartman RI, Xue Y, Singer S, et al. Modelling the value of risk-stratified skin cancer screening of asymptomatic patients by dermatologists. *Br J Dermatol*. 2020;183:509-15.
6. Lowenstein EJ, Sidlow R, Ko CJ. Visual perception, cognition, and error in dermatologic diagnosis: diagnosis and error. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:1237-45.
7. Ko CJ, Braverman I, Sidlow R, et al. Visual perception, cognition, and error in dermatologic diagnosis: key cognitive principles. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:1227-34.
8. Helm MF, Hallock KK, Bisbee E, et al. Optimizing the total-body skin exam: an observational cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:1115-9.
9. Elder DE, Eguchi MM, Barnhill RL, et al. Diagnostic error, uncertainty, and overdiagnosis in melanoma. *Pathology*. 2023;55:206-13.
10. Williams NM, Rojas KD, Reynolds JM, et al. Assessment of diagnostic accuracy of dermoscopic structures and patterns used in melanoma detection: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2021;157:1078-88.
11. Dalgard FJ, Svensson Å, Halvorsen JA, et al. Itch and mental health in dermatological patients across Europe: a cross-sectional study in 13 countries. *J Invest Dermatol*. 2020;140:568-73.
12. Ständer S, Zeidler C, Augustin M, et al. S2k guideline: diagnosis and treatment of chronic pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20:1387-402.
13. Uppal NN, Corona A, Fishbane S. Pruritus in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2022;31:435-41.
14. Selim R, Ahn J. Pruritus in chronic liver disease. *Clin Liver Dis*. 2023;27:47-55.
15. Jafferany M, Davari ME. Itch and psyche: psychiatric aspects of pruritus. *Int J Dermatol*. 2019;58:3-23.
16. Do TT, Canty EA, Joshi SR. Current and future management of chronic spontaneous urticaria and chronic inducible urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2023;44:3-14.
17. Kaur R, Sinha VR. Antidepressants as antipruritic agents: a review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018;28:341-52.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 403-10 TRATAMIENTO DEL PRURITO

PREPARACIONES TÓPICAS
Emolientes
Eucerin (p. ej., crema calmante para la piel), CeraVe (p. ej., crema hidratante para el alivio del picor), Aveeno (p. ej., crema hidratante para la terapia del eccema) a diario según sea necesario
Pomada de corticoesteroides (los corticoesteroides deben suspenderse después de la respuesta clínica; los esteroides de potencia intermedia o alta no deben utilizarse de forma continuada durante más de 2 semanas)
Potencia baja: crema de hidrocortisona al 2,5%, 1-2 veces al día según sea necesario
Potencia media: crema de desoximetasona al 0,05%, 1-2 veces al día según sea necesario
Potencia alta: crema de clobetasol al 0,05%, 1-2 veces al día según sea necesario
Inhibidores de la calcineurina
Tacrolimús, pomada al 0,03 al 0,1%, 1-2 veces al día según sea necesario
Pimecrolimús, crema al 1%, 1-2 veces al día según sea necesario
Anestésicos (especialmente útiles para el picor neuropático)
Capsaicina, crema al 0,025%, 4 veces al día
Pramoxina 1%-hidrocortisona 2,5%, loción, crema o pomada, 1-2 veces al día según sea necesario
MEDICAMENTOS SISTÉMICOS
Antihistamínicos (v. tabla 404-3)
Antidepresivos
Mirtazapina, 15 mg p.o. a la hora de acostarse
Opiáceos
Naltrexona, 50 mg/día p.o. para el prurito colestásico
Anticonvulsivos
Gabapentina, p.o., 300 mg 3 veces por semana después de la diálisis para el prurito de pacientes con diálisis renal
Radiación ultravioleta B de 1 a 3 veces por semana durante 6-8 exposiciones

p.o., oral.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Hercz D, Jiang SH, Webster AC. Interventions for itch in people with advanced chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12:CD011393.

A2. de Vries E, Bolier R, Goet J, et al. Fibrates for itch (FITCH) in fibrosing cholangiopathies: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2021;160:734-43 e6.

A3. Wang W, Zhou L, Sun L. Ondansetron for neuraxial morphine-induced pruritus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42:383-93.

A4. Phinyo P, Koompawichit P, Nochaiwong S, et al. Comparative efficacy and acceptability of licensed dose second-generation antihistamines in chronic spontaneous urticaria: a network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:956-970.e57.

404

PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES DE LA PIEL

VICTORIA P. WERTH Y APRIL W. ARMSTRONG

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

El objetivo del tratamiento es mejorar el cuadro cutáneo con el abordaje menos tóxico y más específico. Ya que muchos tratamientos o medicamentos se pueden aplicar directamente a la piel, la opción tópica es atractiva para tratar muchas enfermedades dermatológicas. Sin embargo, muchas de ellas requieren de terapia sistémica, sobre todo cuando la afectación cutánea es muy extensa o la enfermedad no puede mejorar con un medicamento tópico. Los tratamientos actúan potenciando la función de barrera, eliminando las escamas, controlando la inflamación y el flujo sanguíneo, ejerciendo un efecto antimicrobiano o actuando sobre la proliferación celular. Los recientes avances en el conocimiento de la biología de la piel no siempre se han acompañado de datos basados en la evidencia sobre los beneficios de muchos tratamientos específicos.

PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO TÓPICO

FOMENTOS Y APÓSITOS

El agua y el suero salino, aplicados mediante fomentos o en apósitos húmedos, pueden mejorar muchos cuadros cutáneos, incluidas las úlceras, promoviendo la cicatrización de la epidermis y la eliminación de las costras. Las gasas empapadas se aplican sobre las áreas afectadas durante 15 a 30 min varias veces al día, teniendo cuidado de no dejar que la gasa se seque y se adhiera a la piel. Si esto sucede, es necesario empapar la gasa antes de retirar el apósito. No se recomienda el uso de soluciones antisépticas potentes, incluido el peróxido de hidrógeno, porque son tóxicas para las células. La acción rotatoria puede favorecer el desbridamiento. Si hay áreas extensas afectadas, el baño es un buen método para aplicar tratamientos que reduzcan el prurito y la inflamación. El mejor momento para aplicar humectantes, que ayudan a retener agua en las capas superficiales de la piel, es inmediatamente después de un baño o ducha.

Rara vez se usa el paso de apósitos húmedos a secos, excepto cuando se necesita hacer un desbridamiento vigoroso de las heridas. Si se mantiene su uso cuando la herida ya está limpia, se traumatiza la herida y se retrasa su cicatrización. La cura húmeda de las heridas, que suele ser el método ideal, puede lograrse con antibióticos tópicos, por ejemplo, una combinación de polimixina B y bacitracina o mupirocina, una gasa impregnada en vaselina o apósitos oclusivos de hidrocoloides. Hay pocos datos de la eficacia del desbridamiento enzimático. La compresión con un apósito de tipo bota multicapa o Unna, que contiene un vendaje elástico de tipo Coban, puede reducir el edema local y facilita la cicatrización de la herida. En contacto con la herida se aplica una gasa impregnada en bacitracina/polimixina con vaselina o un apósito oclusivo. Este proceder está indicado en úlceras venosas crónicas, diabéticas, úlceras por decúbitos y heridas agudas. Los apósitos húmedos oclusivos, en los cuales las gasas empapadas se recubren con un material impermeable, se utilizan cuando se precisa mantener maceración y calor local. En heridas que no curan se utilizan apósitos biológicos con sustitutos cutáneos o con queratinocitos.[A1] Los injertos cutáneos también facilitan la curación de las heridas. El factor de crecimiento plaquetario, aprobado para úlceras diabéticas, puede mejorar modestamente la curación de las heridas.

MEDICAMENTOS TÓPICOS

Los medicamentos tópicos combinan un fármaco activo con conservantes, emulsionantes y una base o vehículo apropiados. La absorción sistémica varía entre pacientes, lugares de aplicación y vehículos. Los fármacos que se aplican de forma tópica se absorben con mayor facilidad a través de la piel fina e inflamada. La base puede ser cualquiera de las siguientes: *polvos,* favorecen la desecación y se utilizan para reducir la maceración en las áreas intertriginosas; *loción,* suspensión de aceite en agua; *soluciones,* son vehículos que contienen agua, alcohol o propilenglicol pero no aceite; *geles,* son sólidos a temperatura ambiente pero se funden al contacto con la piel; *crema,* una emulsión de aceite en agua que deja una fina capa de aceite al evaporarse el agua; *pomada,* contiene grasas, como vaselina y pequeñas cantidades de agua, es más oclusiva y por tanto, favorece la absorción de la medicación pero también da un aspecto grasiento; *pasta,* una mezcla de polvo y pomada; *espuma,* que permite un depósito rápido de fármaco activo en la superficie de la piel después de que el calor corporal evapore el contenido inerte, o *aerosol.* Las lociones, soluciones y geles penetran menos que las pomadas, pero son muy útiles en áreas pilosas como el cuero cabelludo, en las que la grasa resulta desagradable. Las cremas son menos grasas que las pomadas y se utilizan en la cara, las ingles y los pliegues intertriginosos. Las pomadas suelen ser más eficaces en procesos que cursan con sequedad y descamación como el eccema y la psoriasis, y en áreas como las palmas y las plantas, donde la piel es gruesa. No se deben dar en pliegues y en áreas infectadas.[1] La elección de la base se hace según el estado de la piel y la localización de la lesión. Las cintas adhesivas impregnadas son otra forma de tratamiento, permitiendo la oclusión e impidiendo la manipulación de la lesión. En la actualidad, los fármacos activos con un pH óptimo diferente pueden combinarse con bases especializadas.

FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS

GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides tópicos actúan sobre la vasoconstricción, la proliferación, la inmunodepresión y la inflamación. Los estudios sobre su capacidad vasoconstrictora y los ensayos clínicos sobre su eficacia han permitido clasificarlos según su potencia (tabla 404-1). Se aplican en general dos veces al día. Pueden producir efectos secundarios como: atrofia de la piel, telangiectasias, púrpura, estrías, infecciones cutáneas

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 404-1 CLASIFICACIÓN DE ALGUNOS ESTEROIDES TÓPICOS DE USO COMÚN SEGÚN SU POTENCIA

Potencia muy alta	Propionato de clobetasol, dipropionato de betametasona, diacetato de diflorasona, propionato de halobetasol
Potencia alta	Amcinonida, pomada de furoato de mometasona, diacetato de diflorasona, crema de halcinónido al 0,1%, fluocinonida, desoximetasona, acetónido de triamcinolona, pomada y crema de diacetato de diflorasona, dipropionato de betametasona, benzoato y valerato de betametasona
Potencia media	Propionato de fluticasona, crema de furoato de mometasona, pomada de halcinónido al 0,25%, crema y loción de acetónido de triamcinolona al 0,1%, crema de acetónido de fluocinolona al 0,05 y 0,1%, pomada al 0,1 y 0,25% y solución al 0,5%, pomada y crema de valerato de hidrocortisona al 0,2%, pomada de dipropionato de alclometasona al 0,5%, loción de dipropionato de betametasona al 0,5%, crema de butirato de hidrocortisona al 0,1%, crema de benzoato de betametasona al 0,25%, crema de valerato de betametasona al 0,1% y loción al 0,5%, crema de pivalato de flumetasona al 0,3%, crema de desonida al 0,5%
Potencia baja	Crema de hidrocortisona al 1%

TABLA 404-2 APLICACIÓN CLÍNICA DE GLUCOCORTICOIDES TÓPICOS

Potencia muy alta y potencia alta	Psoriasis en placa y palmoplantar, liquen plano, eccema dishidrótico, liquen simple crónico, granuloma anular, sarcoidosis
Potencia media	Dermatitis: alérgica de contacto, atópica, neurodermatitis
Potencia baja	Intertrigo, prurito anal, dermatitis seborreica

locales (p. ej., foliculitis, tiña y candidiasis), hipopigmentación, hipertricosis, insuficiencia suprarrenal incluso cuando se usan solo en el 20% de la superficie cutánea, y glaucoma si se aplican alrededor del ojo. La prevalencia de estos efectos secundarios es mayor cuando se utilizan esteroides fluorados en zonas de piel fina (p. ej., la cara, la ingle o el escroto), y su uso prolongado en la cara puede producir dermatitis facial, acné y una erupción similar al acné rosácea, que a menudo se exacerba cuando se interrumpe la aplicación del fármaco. Algunos cuadros responden mejor que otros, y se debe elegir un corticoide de una potencia u otra según el tipo de enfermedad y la localización de la misma (tabla 404-2). Los de muy alta potencia o clase I, no deben administrarse durante más de 2 semanas, si bien hay excepciones, y se debe valorar la necesidad de continuar con el tratamiento. El uso de cualquier esteroide fluorado en la cara se basa en un diagnóstico preciso, y se debe limitar su administración tanto en extensión como en duración. Para mejorar la disponibilidad del fármaco, se puede administrar en forma de inyecciones intralesionales, método que se utiliza a menudo para tratar a pacientes con acné quístico, cicatrices hipertróficas, queloides, alopecia *areata,* granuloma anular, lupus eritematoso discoide, lupus profundo o paniculitis lúpica (cap. 245), psoriasis y liquen simple crónico. El acetónido de triamcinolona es el más utilizado, seguido del hexaacetónido de triamcinolona de acción más prolongada. Para evitar la atrofia cutánea local es importante usar las diluciones adecuadas, por ejemplo de 1 a 2,5 mg/ml en la cara y 5 mg/ml en otras áreas. El precio de estos medicamentos varía mucho y como, a menudo, se exige al paciente al menos algún pago de su bolsillo, a los médicos les conviene saber los precios por el bien de sus pacientes.

Los glucocorticoides sistémicos se usan en dermatología en enfermedades agudas y crónicas, pero, si es posible, hay que evitar o minimizar su administración debido a sus bien conocidos efectos secundarios (cap. 28). Los cuadros agudos que necesitan habitualmente esteroides son la dermatitis de contacto grave, por ejemplo, por hiedra venenosa, fotodermatitis, dermatitis atópica grave y urticaria aguda. Muchos cuadros cutáneos como la psoriasis y el eccema se exacerban cuando se disminuye la dosis de corticoides, por lo que deben evitarse en estos procesos, aunque si la disminución es gradual esto no suele ocurrir. Se debe individualizar la dosis según el tipo de enfermedad y la gravedad. En determinados procesos, fármacos ahorradores de esteroides, como los inmunodepresores o los inmunomoduladores, pueden minimizar la administración de corticoides a largo plazo.

FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Tratamientos para la psoriasis

En la psoriasis, los alquitranes y la antralina (cap. 405) se usan con menor frecuencia que otros preparados. Los primeros se han empleado sobre todo en combinación con la luz ultravioleta B (UVB). También se usan en champús y aceites de baño para tratar la seborrea y la psoriasis. La antralina es una hidroxiantrona sintética que inhibe la proliferación de los queratinocitos: tiñe la piel y puede ser irritante, pero es un tratamiento eficaz (cap. 405).

Calcipotriol

El calcipotriol es un derivado de la vitamina D con propiedades antiproliferativas e inmunomoduladoras en la piel. Si se administran más de 100 g/semana puede producir hipercalcemia, por lo que no se utiliza en las enfermedades diseminadas. Se aplica dos veces al día, puede irritar la piel y tarda de 6 a 8 semanas en ejercer su acción.

Retinoides

Los retinoides son un grupo de sustancias que incluyen la vitamina A y sus derivados. Sus efectos están mediados por la unión a distintas clases de receptores, y el complejo receptor-fármaco actúa sobre otras proteínas reguladoras, que a su vez influyen sobre factores de crecimiento, oncogenes, queratinas o transglutaminasas. Los retinoides actúan sobre el crecimiento, la diferenciación y la morfogenia celulares, inhiben la formación de tumores y el crecimiento de las células neoplásicas, tienen efectos inmunomoduladores y alteran la cohesión celular.

Los retinoides tópicos incluyen el ácido todo-*trans*-retinoico (tretinoína), aprobado para el acné y el fotoenvejecimiento (crema al 0,05%), que también se usa para la hiperpigmentación, la atrofia inducida por los esteroides y las estrías.[1] La tretinoína está disponible en forma de crema (0,025%, 0,05%, 0,1%), gel (0,01%, 0,025%) y solución (0,05%). El adapaleno (al 0,1%) y el tazaroteno se usan en el acné (cap. 406). El tazaroteno se emplea también en la psoriasis, a menudo en combinación con esteroides tópicos para minimizar la irritación y el fotoenvejecimiento crónico. En pacientes con linfoma cutáneo de células T, estadios IA o IB, que no responden a corticoides tópicos, se puede utilizar bexaroteno el 1% gel. Los retinoides tópicos pueden ser irritantes, y a menudo provocan una exacerbación de las lesiones antes de la mejoría. Sin embargo, para que sean eficaces se deben usar regularmente. Puede ser necesario el uso de humectantes para minimizar los efectos secundarios.

Los retinoides sistémicos para la piel son la isotretinoína, la acitretina y el bexaroteno. Sus usos son múltiples, pero lo más frecuente es que la isotretinoína se emplee en el acné quístico y *conglobata,* la acitretina en la psoriasis grave (sobre todo en las formas pustulosas y eritrodérmicas) y el bexaroteno en el linfoma T cutáneo. La isotretinoína y la acitretina se han usado también para tratar las formas graves de ictiosis y lupus eritematoso, y para la quimioprevención de los cánceres cutáneos, sobre todo en pacientes trasplantados inmunodeprimidos. Entre los muchos efectos secundarios de los retinoides sistémicos se encuentran la teratogenia, queilitis, caída del pelo, cefaleas, hiperlipidemias, alteración de las enzimas hepáticas, hiperostosis vertebral, calcificación de tendones y ligamentos, osteoporosis e hipotiroidismo central con el bexaroteno. Hay que evitar el embarazo, por lo que la administración de retinoides a mujeres en edad fértil requiere un seguimiento estrecho. El tratamiento del acné se reserva para los casos de acné quístico que no responde a otros tratamientos menos tóxicos; en estos casos un ciclo de isotretinoína de 4 a 5 meses con 0,5 a 1 mg/kg/día, cura el acné en el 85-90% de los pacientes.

OTROS PREPARADOS

Brimonidina y clorhidrato de oximetazolina

El gel de brimonidina es un agonista selectivo del receptor α_2-adrenérgico. El clorhidrato de oximetazolina es un agonista del receptor α_1-adrenérgico. Ambos poseen actividad vasoconstrictora y se usan por vía tópica para la rosácea.[A2] El crisaborol es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 basado en el boro, que aumenta los niveles intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Se aplica en pomada para tratar la dermatitis atópica.

Fármacos antipalúdicos y antiparasitarios

Las aminoquinolinas son la hidroxicloroquina, la quinacrina y cloroquina. Estos fármacos poseen efectos inhibidores sobre la producción de citocinas proinflamatorias, la replicación del ADN y la quimiotaxia. Se utilizan en pacientes con enfermedades del tejido conectivo, erupción polimorfa solar, sarcoidosis (cap. 83) porfiria cutánea tardía (caps. 194 y 406), síndromes esclerodermiformes y vasculitis. Entre los efectos secundarios destacan diarrea, cefalea, irritabilidad, psicosis, hiperpigmentación cutánea y, en raras ocasiones, retinopatía. La retinopatía es poco frecuente si se administran dosis de hidroxicloroquina de $\leq$ 5 mg/kg/día del peso corporal real o $\leq$ 2,3 mg/día de cloroquina. Las combinaciones de hidroxicloroquina o cloroquina con quinacrina suelen ser útiles cuando un fármaco aislado no es eficaz. La combinación de hidroxicloroquina y cloroquina no se debe usar debido al mayor riesgo

de retinopatía. La crema de ivermectina es un antiparasitario de amplio espectro utilizado en la rosácea.[A3]

Dapsona

La dapsona es una sulfona que inhibe la respuesta de los neutrófilos y posiblemente de los eosinófilos a los estímulos quimiotácticos. Es útil en la dermatitis herpetiforme (cap. 406), las vasculitis cutáneas (cap. 407), la piodermia gangrenosa (cap. 407), el lupus eritematoso ampolloso (cap. 245), la enfermedad de Behçet (cap. 249) y las enfermedades ampollosas autoinmunitarias (cap. 406). El gel tópico al 5% está aprobado para el acné. El uso sistémico se asocia con efectos secundarios que incluyen hemólisis, metahemoglobinemia, neuropatía periférica, agranulocitosis y, rara vez, un síndrome de hipersensibilidad con hepatitis, fiebre y exantema. Antes de su administración hay que determinar la concentración de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, y es frecuente que los enfermos con concentraciones normales de esta enzima experimenten una disminución de la hemoglobina de 2 g/dl con dosis terapéuticas de 100 a 200 mg/día.

Talidomida y lenalidomida

La talidomida y la lenalidomida tienen potentes efectos antiinflamatorios gracias a sus efectos sobre dos factores de transcripción que se unen al cereblon. También modifica las moléculas de adhesión en los leucocitos circulantes. Este fármaco es un potente teratógeno, por lo que los pacientes deben someterse a estrictos controles anticonceptivos. Es eficaz en dosis de 50 a 100 mg/día, la mejoría se inicia a las 2 semanas y la respuesta máxima se alcanza a los 2 o 3 meses en los pacientes con lupus eritematoso cutáneo grave (cap. 245), eritema nudoso leproso (cap. 405), aftas, enfermedad de Behçet (cap. 249), escleromixedema, prurigo actínico, enfermedad del injerto contra el huésped (cap. 163), mieloma múltiple (cap. 173) y otras muchas dermatosis inflamatorias. Además de la teratogenia, los principales efectos secundarios son la neuropatía periférica, el estreñimiento, la sedación y, raramente, la amenorrea.

Colchicina

La colchicina, administrada en general en dosis de 0,6 mg dos veces al día, se utiliza en la vasculitis leucocitoclástica (cap. 406) y en la enfermedad de Behçet, así como en algunos pacientes con epidermólisis ampollosa adquirida. Con esta baja dosis oral, su principal efecto secundario es la diarrea.

FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS

ANTIBACTERIANOS

Los antibióticos tópicos se emplean para tratar enfermedades cutáneas superficiales como el acné y la foliculitis, así como para tratar heridas y úlceras de la piel. Pueden actuar disminuyendo la quimiotaxia de los neutrófilos y otros mecanismos antiinflamatorios. Dependiendo del fármaco, se administran en forma de soluciones, geles, compresas y pomadas, y los antibióticos utilizados son eritromicina, clindamicina, tetraciclina y metronidazol.[2] El peróxido de benzoílo también posee propiedades antibacterianas y es muy eficaz en el acné leve o moderado, además minimiza la resistencia bacteriana cuando se emplean también antibióticos tópicos (cap. 406). Las pomadas de bacitracina y polimixina B se usan en heridas, pero pueden provocar una hipersensibilidad de contacto; la neomicina no debe utilizarse debido a la elevada incidencia de reacciones alérgicas. La mupirocina es muy eficaz frente a distintas especies de *Staphylococcus* y *Streptococcus,* y en portadores nasales de estafilococos. Los antibióticos sistémicos como las penicilinas, las cefalosporinas y la eritromicina se usan en pacientes con infecciones de tejidos blandos como impétigo, foliculitis, ántrax, forúnculos, celulitis, ectima, erisipela, infecciones de heridas quirúrgicas y fascitis necrosante. La tetraciclina, doxiciclina y minociclina se emplean en el acné,[3,4] la rosácea y la dermatitis perioral. Las fluoroquinolonas como el ciprofloxacino son eficaces en el tratamiento de infecciones de tejidos blandos por microorganismos gramnegativos.

ANTIFÚNGICOS

Los antifúngicos tópicos se usan en pacientes con infecciones fúngicas superficiales y limitadas de la piel (cap. 405). Entre los numerosos fármacos existentes se encuentran los azoles (clotrimazol, econazol, ketoconazol, oxiconazol y miconazol), disponibles en forma de cremas y lociones que se aplican una o dos veces al día. Las cremas tienden a ser más eficaces. Los fármacos tópicos frente a dermatofitos, pero no para *Candida,* son la haloprogina y el tolnaftato. Los antifúngicos más modernos derivados de la alilamina son la naftifina y la terbinafina, que poseen efectos fungicidas. El ciclopirox al 8%, el efinaconazol y el tavaborol se utilizan por vía tópica para tratar y prevenir las recaídas de la onicomicosis, pero no son tan eficaces como la terapia sistémica (cap. 409).[A4] Las cremas, la suspensión oral y los comprimidos vaginales de nistatina son eficaces en el tratamiento de las infecciones por *Candida*. Las combinaciones de antifúngicos con esteroides tópicos potentes, como el dipropionato de betametasona, no son recomendables debido a la mayor proporción de efectos secundarios debidos al esteroide, y a la disminución de la eficacia del antifúngico.

Los fármacos antifúngicos sistémicos son la griseofulvina, la terbinafina (alilamina), el ketoconazol (imidazol), el itraconazol y el fluconazol. Estos medicamentos se usan en las micosis cutáneas superficiales diseminadas o graves (cap. 405) producidas por dermatofitos, *Candida* o *Malassezia furfur,* o en las infecciones locales que no responden al tratamiento tópico, como en uñas o cuero cabelludo. El itraconazol y la terbinafina son los únicos antifúngicos orales aprobados en EE. UU. para el tratamiento de la onicomicosis,[A5] y la griseofulvina el único medicamento oral aprobado para la tiña del cuero cabelludo. La griseofulvina debe tomarse con una comida grasa para mejorar su absorción y es el único antifúngico que no requiere un control periódico de las enzimas hepáticas. La afinidad de este fármaco por la queratina es escasa, por lo que hay que completar 18 meses en las onicomicosis de las uñas de los pies y 6 meses en las de las manos, y aun así la tasa de curaciones es relativamente baja. La terbinafina es el único fármaco fungicida, el resto son fungistáticos. Las interacciones con otras medicaciones son menores con la terbinafina que con los antifúngicos triazólicos y el ketoconazol, ya que no inhibe ni induce la isoenzima citocromo P-450 (CYP3A4) hepática (cap. 25). Sin embargo, la terbinafina sí afecta a CYP2D6, otra isoenzima hepática, por lo que está relativamente contraindicada en pacientes que toman ciclosporina o rifampicina. El itraconazol y el fluconazol se han utilizado en terapia pulsátil para las onicomicosis. El fluconazol y la terbinafina no dependen de la acidez gástrica para su absorción gastrointestinal óptima. En conjunto, los efectos secundarios de los antifúngicos sistémicos son similares y consisten en cefalea y síntomas gastrointestinales (griseofulvina, terbinafina), náuseas y vómitos (itraconazol, fluconazol, ketoconazol), hepatitis y síndrome de tipo lúpico (terbinafina).

ANTIVIRALES

Las verrugas se tratan con distintos métodos destructivos, entre ellos con soluciones de ácido dicloroacético del 50 al 80%, y de ácido tricloroacético, resina de podofilina y podofilotoxina.[5] Los pacientes inmunodeprimidos podrían beneficiarse del tratamiento intralesional con cidofovir. Las cremas antivirales tópicas con penciclovir y aciclovir no acortan de manera significativa la evolución del herpes simple. Los fármacos antivirales sistémicos aciclovir, valaciclovir, famciclovir y foscarnet se usan en el tratamiento de la primoinfección y en las recidivas del herpes simple (cap. 345) y el herpes zóster (cap. 346). Estos fármacos bloquean de forma específica la función de la ADN polimerasa viral. El valaciclovir y el famciclovir solo están disponibles en EE. UU. para su uso oral, pero su prolongada vida media intracelular permite una posología menos frecuente que la del aciclovir. Los pacientes con herpes zóster necesitan dosis más altas que los que tienen infecciones por herpes simple. Los efectos secundarios son náuseas y cefaleas. La vacuna con el virus de la varicela-zóster ha disminuido significativamente la incidencia de herpes zóster en pacientes mayores de 50 años y la recomendación actual consiste en vacunación después de los 50 años con Shingrix (cap. 15). Si es posible, debería administrarse antes de iniciar los inmunodepresores orales.

ANTIPARASITARIOS

Las medicaciones tópicas antiparasitarias están indicadas para tratar la pediculosis de la cabeza y del pubis, y la sarna. Además, el metronidazol tópico posee propiedades antiinflamatorias que se utilizan para tratar la rosácea. En la pediculosis y la sarna hay que lavar la ropa del paciente, así como la ropa de cama, y el tratamiento debe aplicarse a todos los miembros de la familia. Un tratamiento eficaz es γ-hexacloruro de benceno al 1%, un hidrocarburo clorado que no se debe usar en niños pequeños ni mujeres embarazadas o lactantes. No es eficaz contra las liendres, por lo que ha de aplicarse de nuevo pasada 1 semana. La crema de permetrina al 5% para la sarna o lavados al 1% son muy eficaces para el piojo de la cabeza en una única aplicación; el crotamitón al 10% y las pomadas tópicas de azufre al 5% son menos eficaces. El malatión es un insecticida organofosforado moderadamente tóxico, debe ser aplicado por la noche para tratar los piojos. Las piretrinas: dos aplicaciones con intervalo de 1 semana para tratar piojos y liendres.

FÁRMACOS ANTIPRURIGINOSOS O ANESTÉSICOS

ANALGÉSICOS TÓPICOS

La capsaicina es un componente activo de los pimientos de Cayena y de otras plantas del género *Capsicum,* indicada en la neuralgia postherpética y otras neuritis dolorosas. Excita las fibras neurales aferentes de tipo C y reduce la sustancia P. La capsaicina provoca una sensación de ardor y se aplica cuatro o cinco veces al día durante 5 a 6 semanas. La mezcla eutéctica de anestésico local (EMLA), se emplea en cura oclusiva como anestésico tópico antes de una intervención. La lidocaína puede utilizarse como anestésico tópico, pero la benzocaína debe evitarse ya que produce sensibilización.

FÁRMACOS ANTIPRURIGINOSOS

La crema de doxepina al 5% está indicada en prurito localizado. El mentol es un alcohol vegetal cíclico de tipo terpeno, que se usa en el prurito no relacionado

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 404-3 RESUMEN DE LOS ANTIHISTAMÍNICOS

GRUPO DE ANTIHISTAMÍNICOS	NOMBRE	POSOLOGÍA MEDIA ORAL EN EL ADULTO
ANTIHISTAMÍNICOS DE TIPO H_1 DE PRIMERA GENERACIÓN		
Alquilamina	Bromfeniramina	4 mg cada 4-6 h
	Clorfeniramina	4 mg cada 4-6 h (acción corta); 8-12 mg cada 8-12 h (acción prolongada)
Amino alquilo éter (etanolamina)	Fumarato de clemastina	1,34 mg 2 veces al día o 2,68 mg 1-3 veces al día
	Difenhidramina	25-50 mg cada 4-6 h
Etilendiamina	Pirilamina	30 mg 2 veces al día
Fenotiacina	Prometacina	10-12,5 mg 4 veces al día
	Trimepracina	2,5 mg cada 6 h
Piperidina	Azatadina	1-2 mg cada 8-12 h
	Ciproheptadina	4 mg cada 8 h
	Difenilpiralina	2 mg 3-4 veces al día
Piperacina	Hidroxicina	25-100 mg 3-4 veces al día
ANTIHISTAMÍNICOS TIPO H_1 DE SEGUNDA GENERACIÓN		
Alquilamina	Acrivastina (combinada con seudoefedrina en medicación alérgica)	8 mg 4 veces al día
Piperidina	Astemizol	10 mg 1 vez al día
	Loratadina	10 mg 1 vez al día
	Fexofenadina	60 mg 2 veces al día o 180 mg 1 vez al día
Piperacina	Cetiricina	5-10 mg/día
ANTIHISTAMÍNICOS DE TIPO H_2		
	Cimetidina	400 mg 2 veces al día
	Ranitidina	150 mg 2 veces al día
	Famotidina	10 mg 2 veces al día
	Nizatidina	300 mg al acostarse
ANTIHISTAMÍNICOS DE TIPO H_1 Y H_2		
	Doxepina	10-25 mg al acostarse

con liberación de histamina. El clorhidrato de pramoxina es un anestésico tópico empleado en el prurito leve o moderado. Los antihistamínicos orales son importantes en el control del prurito que acompaña a muchas enfermedades cutáneas (tabla 404-3), sobre todo en aquellas en que interviene la histamina, como son la urticaria, el angioedema y la urticaria pigmentaria. Los antihistamínicos antirreceptor H_1 representan la piedra angular del tratamiento sistemático. Es probable que la eficacia de muchos antihistamínicos que actúan sobre el receptor H_1 se deba a sus propiedades sedantes y anticolinérgicas. En comparación con los de primera generación, los antihistamínicos antirreceptor H_1 de segunda generación son menos sedantes y, por tanto, en la actualidad se utilizan con más asiduidad como fármacos de primera línea.[A6] Si un fármaco un grupo de antihistamínicos antirreceptor H_1 es ineficaz a una cierta dosis, se considerará la posibilidad de aumentar esta dosis. Si el incremento progresivo de la dosis no funciona, debe administrarse un fármaco de una clase diferente o combinarse con él. La combinación de dos fármacos antirreceptor H_1 puede usarse cuando no es suficiente uno solo; en particular, puede ser útil un antihistamínico sedante por la noche y uno de segunda generación durante el día. En la piel existen receptores H_1 y H_2, y a veces la combinación de fármacos antagonistas de los receptores resulta beneficiosa. Por ejemplo, los fármacos de primera generación (p. ej., hidroxicina, 10 a 25 mg cada 6 h) pueden darse en dosis bajas que se van aumentando según tolerancia, siendo recomendable establecer una posología continua y regular. La dosis inicial del antidepresivo tricíclico doxepina es de 10 a 25 mg al acostarse, posee actividad frente a los receptores tanto H_1 como H_2, pero interacciona con fármacos que se metabolizan a través de la vía del CYP-450. Los efectos secundarios de los antihistamínicos de primera generación más utilizados son sedación, sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento y retención urinaria; en los pacientes ancianos puede ser necesario disminuir la posología. No se debe superar la dosis recomendada de antihistamínicos de segunda generación (p. ej., fexofenadina, 60 mg dos veces al día). Los nuevos fármacos antipruriginosos se dirigen a las interleucinas 4, 13 y 31 (p. ej., dupilumab para el eccema; cap. 405), inmunoglobulina E (p. ej., omalizumab para la urticaria; cap. 407), inhibidores de la cinasa Janus (p. ej., abrocitinib para la dermatitis atópica)[A7] e inhibidores de la fosfodiesterasa.[6]

FÁRMACOS QUE MEJORAN LAS FUNCIONES DE SUPERFICIE (LUBRICACIÓN, DESCAMACIÓN)

HUMECTANTES

Los humectantes mejoran la piel disminuyendo la descamación y aumentando el contenido acuoso. Suelen contener mezclas de agua y sustancias grasas como vaselina, lanolina, derivados de la lanolina y alcoholes grasos. Los humectantes grasos tienden a funcionar mejor pero estéticamente son menos aceptados.

QUERATOLÍTICOS

Los α-hidroxiácidos (ácido láctico, ácido glicólico, ácido cítrico, ácido glucurónico, ácido pirúvico) son queratolíticos muy eficaces, útiles en el tratamiento de los trastornos de la queratinización y fotoenvejecimiento, así como en el acné. El propilenglicol, utilizado en soluciones acuosas del 40 al 60%, puede disminuir la formación de escamas. El ácido salicílico, que actúa disminuyendo la adherencia de los queratinocitos e hidratando las queratinas, se utiliza en diversas concentraciones y con muchas bases distintas para eliminar las escamas, ablandar el estrato córneo, y eliminar verrugas y callos. La urea se usa también en distintas concentraciones como exfoliante de las escamas.

TRATAMIENTOS INMUNOLÓGICOS

TERAPIAS HORMONALES

Los tratamientos sistémicos que modulen la producción de andrógenos pueden ser beneficiosos en pacientes con acné e hidrosadenitis supurativa. Entre estos tratamientos para acné moderado está la espironolactona y, en mujeres, la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. ha aprobado varias combinaciones de anticonceptivos orales, como norgestimato y etinilestradiol, acetato de noretindrona y etinilestradiol, y drospirenona y etinilestradiol, ya que además pueden ser prescritos como anticonceptivos (cap. 220).

FÁRMACOS INMUNODEPRESORES

Los fármacos citotóxicos tópicos son el 5-fluorouracilo, la mecloretamina (mostaza nitrogenada), la carmustina (BCNU), la bleomicina y los inhibidores de la calcineurina, tacrolimús y pimecrolimús. El 5-fluorouracilo tópico interfiere en el metabolismo y la acción de la pirimidina y bloquea la síntesis del ADN. Se usa para tratar la queratosis actínica, los epiteliomas basocelulares superficiales, la enfermedad de Bowen, la papulosis bowenoide, la queilitis actínica y las verrugas. La aplicación tópica no produce toxicidad sistémica, pero como efectos locales pueden esperarse irritación local, eritema y dolor. La mostaza nitrogenada y la BCNU son fármacos alquilantes que inhiben la síntesis de ADN, ARN y proteínas, y se usan para tratar el linfoma cutáneo de células T (cap. 171); pueden causar reacciones cutáneas y mielodepresión, y es frecuente que la mostaza nitrogenada produzca reacciones cutáneas por hipersensibilidad de contacto.

La bleomicina intralesional interrumpe la síntesis del ADN, y se ha usado en el tratamiento de las verrugas. El tacrolimús tópico y el pimecrolimús, son macrólidos inmunodepresores que actúan sobre los linfocitos T inhibiendo la transcripción de la interleucina 2 (IL-2); están indicados en dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, psoriasis y otras muchas dermatosis inflamatorias. A menudo producen una sensación de ardor en la piel; aunque la absorción sistémica es mínima, se está estudiando si el riesgo de cáncer aumenta con el uso tópico de forma crónica. Los inmunodepresores sistémicos como el metotrexato, azatioprina, tioguanina, hidroxiurea, micofenolato, ciclofosfamida, clorambucilo, rapamicina y ciclosporina están indicados en numerosas enfermedades inflamatorias o de mecanismo inmunitario, sobre todo en la psoriasis generalizada (cap. 405) y como fármacos ahorradores de esteroides en las enfermedades ampollosas autoinmunitarias.

TRATAMIENTOS INMUNOMODULADORES

El imiquimod, disponible en crema al 5%, es una imidazoquinolinamina que posee actividad antiviral y antitumoral. Induce la producción local de interferón γy se usa para tratar verrugas y cánceres cutáneos superficiales. El diclofenaco tópico al 3%, en ácido hialurónico, bloquea la ciclooxigenasa 2 de las lesiones precancerosas, y se ha aprobado para las queratosis actínicas. Se usan muchos fármacos inmunomoduladores sistémicos en dermatología, incluyendo interferones e inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNF-α), como el etanercept, adalimumab e infliximab. La terapia anti-IL-12/23, anti-IL-17, contra los receptores de IL-17 y con inhibidores de la IL-23 surte efecto frente a la psoriasis (cap. 405).[A8]

Los anticuerpos anti-CD20 se han mostrado eficaces en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias que causan ampollas en la piel, y el rituximab está aprobado por la FDA frente al pénfigo vulgar.[A9] La inmunoglobulina intravenosa, que se utiliza para tratar ciertas enfermedades autoinmunitarias de la piel, incluyendo el pénfigo vulgar, el penfigoide cicatricial y la dermatomiositis, probablemente actúa a través de una modulación de los receptores Fc y las interacciones antiidiotipo.

El interferón α2b se administra tanto por vía intralesional como subcutánea para tratar verrugas genitales, melanomas de alto riesgo, sarcoma de Kaposi, hemangiomas, linfoma cutáneo de células T, queloides, enfermedad de Behçet y crioglobulinemia (cap. 173), y quizás carcinoma de células basales y de células escamosas. Las dosis totales de interferón suelen ser de 3 millones de UI o menos por sesión, y se administra 3 días en semana. Los efectos secundarios son síntomas de tipo gripal, leucopenia, anemia y hepatitis. La denileucina diftitox es una proteína de fusión de un fragmento de la toxina de la difteria genéticamente unido a la IL-2. Va dirigido frente a los receptores IL-2 en la superficie de las células neoplásicas, y se ha probado para pacientes con linfoma cutáneo de células T resistente o recidivante.

La inhibición de la histona desacetilasa aumenta la acetilación de los residuos de lisina que forman el centro octomérico de la histona en la cromatina, y reduce así la capacidad de las histonas de unirse al ADN. Esta unión reducida permite la expansión de la cromatina y la transcripción de los genes supresores de tumores. No obstante, los inhibidores de la histona desacetilasa afectan a la acetilación global y podrían tener efectos más amplios sobre distintas funciones celulares. Dos inhibidores (vorinostat y romidepsina) están aprobados por la FDA para utilizarlos en los pacientes con linfoma de linfocitos T cutáneo.

La fotoquimioterapia extracorpórea (fotoféresis), en la que se combinan el 8-metoxipsoraleno con la radiación ultravioleta A (UVA) de los linfocitos, se utiliza en el síndrome de Sézary, la forma leucémica del linfoma cutáneo de células T (cap. 171). La plasmaféresis, utilizada en combinación con otros tratamientos inmunodepresores, puede eliminar los autoanticuerpos y los inmunocomplejos en pacientes con enfermedades autoinmunitarias o crioglobulinemia resistentes a otros tratamientos.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PIEL (CAP. 188)

FOTOTERAPIA Y LÁSER

Los tratamientos UV se administran con distintas longitudes de onda, según el tipo de enfermedad y la respuesta. En la actualidad, los clínicos usan UVB de banda ancha (290 a 320 nm), UVB de banda estrecha de 311 nm, PUVA (psoraleno con UVA de 320 a 400 nm) y UVA1 (340 a 400 nm). Tanto la UVB como el PUVA se usan en la psoriasis y en el vitíligo, pero también en otros cuadros como la dermatitis numular, dermatitis atópica, el prurito urémico, y el linfoma cutáneo de linfocitos T. Como el PUVA se asocia con un aumento del riesgo de cáncer de piel, incluido el melanoma, para tratar la psoriasis en general se prefiere la radiación UVB. La radiación UVA1 en dosis altas se usa, sobre todo en Europa, para tratar la dermatitis atópica, la esclerodermia localizada, y la mastocitosis. No se conocen los riesgos del tratamiento a largo plazo con UVA, pero se asocia a fotoenvejecimiento, y se ha descrito un aumento del melanoma en relación con el uso de camas de bronceado, en las que gran parte de la exposición es a los rayos UVA. El tratamiento con láser se usa para tratar lesiones vasculares del tipo hemangiomas planos, tatuajes, psoriasis, tumores benignos de piel, piel con daño actínico, así como para la depilación. El tratamiento fotodinámico consiste en la activación de un fotosensibilizante con luz visible, originando una destrucción fotoquímica del tejido o una inmunomodulación. El tratamiento fotodinámico está indicado en queratosis actínicas, enfermedad de Bowen y carcinoma superficial de células basales: produce una necrosis tisular selectiva con la consiguiente destrucción del tumor. El láser fraccionado se ha empleado con éxito en el tratamiento de las queratosis actínicas, fotolesiones y cicatrices.

CIRUGÍA DERMATOLÓGICA

Aunque en algunos tumores de la piel pueden utilizarse métodos como la electrocoagulación y el legrado, otros requieren una extirpación o una cirugía de Mohs controlada microscópicamente para garantizar que se ha resecado toda la lesión. Si se trata de tumores recidivantes, de un tipo de tumor con mayores probabilidades de recidiva, o de tumores grandes que requieren la eliminación de la lesión tumoral antes de proceder a la reparación, la estrategia de Mohs puede proporcionar una rápida confirmación de que la extirpación ha sido total, eliminando la menor cantidad de tejido sano circundante. Una vez que los márgenes están libres, se cierra mediante injerto o colgajo cutáneo.

Los pacientes con daño actínico y numerosas queratosis actínicas se pueden tratar con procedimientos ablativos, utilizando *peeling* químicos o remodelado de la superficie cutánea con láser de dióxido de carbono. Los *peeling* químicos pueden hacerse a distintas profundidades e intensidades, con ácido glicólico, ácido acético o incluso fenol. Los láseres que se emplean para eliminar las lesiones de lentigo solar son de la modalidad Q-switched, tales como el neodimio:itrio-aluminio-granate, rubí y alejandrita. Muchos pacientes buscan tratamientos para las arrugas utilizando materiales de relleno como colágeno de origen humano, ácido hialurónico o relajantes musculares como la toxina botulínica tipo A.

Los trasplantes de pelo constituyen una solución quirúrgica al problema de la caída del cabello. El proceso consiste en la obtención de injertos de pelo de la parte posterior del cuero cabelludo y su trasplante en las zonas alopécicas.

FILTROS SOLARES

Los filtros solares transparentes, que absorben los fotones, se clasifican por el factor de protección solar (FPS) que se determina por el cociente de exposición a los rayos UV necesario para provocar eritema en el área de piel protegida frente a la no protegida. La mayoría de los filtros solares protegen en el rango de UVB o en las longitudes de onda UVA cortas. Ejemplos de sustancias que absorben la radiación UVB son los aminobenzoatos, cinamatos, salicilatos y benzofenonas. Las sustancias que absorben longitudes de onda más cortas de tipo UVA son las benzofenonas y los antranilatos. El mejor bloqueante UVA utilizado en EE. UU. es la avobenzona (Parsol 1789), que puede combinarse con filtros UVB. Algunos filtros solares son resistentes al agua y proporcionan protección incluso con el sudor o el baño. Los filtros solares pueden producir irritación y, en raras ocasiones, reacciones alérgicas de contacto. Los filtros físicos, tales como el óxido de cinc y el dióxido de titanio, reflejan la luz de la piel e incluyen nuevos polvos reflectantes micronizados que proporcionan una fotoprotección de amplio espectro (UVB y UVA). Los protectores solares disminuyen los cánceres de piel y los daños solares sin merma de la síntesis de vitamina D o afectan de manera adversa a la densidad mineral ósea.[7] Aunque algunos ingredientes activos de los filtros solares son absorbidos en la circulación sistémica, en la actualidad no se han reunido evidencias que apunten a que estos componentes constituyen un peligro para la salud.[8,9] La ropa refleja parcialmente la radiación UVB, y la ropa tratada con fotoprotectores puede proporcionar una protección importante (FPS 30).

La luz visible puede provocar rubefacción en las personas de piel clara y pigmentación en las de piel oscura. Los filtros solares tintados, que contienen óxidos de hierro y dióxido de titanio pigmentario, protegen de la luz visible[10] y resultan especialmente útiles en pacientes con porfiria cutánea tardía y porfiria eritropoyética (cap. 194).

COSMÉTICOS: CAMUFLAJE, BLANQUEADORES Y CAÍDA DEL CABELLO

Pacientes con numerosos procesos cutáneos se pueden beneficiar de cosméticos de camuflaje que pueden causar hipersensibilidad de contacto. Productos como Dermablend pueden mezclarse para adaptarse al color de la piel, son gruesos, y pueden cubrir lesiones desfigurantes y se pueden fijar con polvos. Las hidroquinonas, el ácido retinoide tópico y el ácido acelaico (inhibe la tirosinasa) se usan para tratar lesiones hiperpigmentadas como el melasma y el lentigo; estos compuestos pueden irritar y provocar hipopigmentación. El minoxidilo tópico al 2% (de venta libre) y en soluciones al 5% se usa en las alopecias androgénica y *areata*. La finasterida, un inhibidor de la 5α-reductasa, es eficaz en hombres con alopecia androgénica.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Norman G, Dumville Jo, Corsbie E. Antiseptics and antibiotics for surgical wounds healing by secondary intention: summary of a Cochrane review. *JAMA Dermatol*. 2016;152:1266-8.

A2. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Tan J, et al. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol*. 2019;181:65-79.

A3. Husein-ElAhmed H, Steinhoff M. Efficacy of topical ivermectin and impact on quality of life in patients with papulopustular rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2020;33:e13203.

A4. Lipner SR, Scher RK, Onychomycosis:. treatment and prevention of recurrence. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:853-67.

A5. Kreijkamp-Kaspers S, Hawke K, Guo L, et al. Oral antifungal medication for toenail onychomycosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;7:CD010031.

A6. Phinyo P, Koompawichit P, Nochaiwong S, et al. Comparative efficacy and acceptability of licensed dose second-generation antihistamines in chronic spontaneous urticaria: a network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:956-70 e57.

A7. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et al. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2021;384:1101-12.

A8. Armstrong AW, Puig L, Joshi A, et al. Comparison of biologics and oral treatments for plaque psoriasis: a meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156:258-69.

A9. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*. 2017;389:2031-40.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Milosheska D, Roškar R. Use of retinoids in topical antiaging treatments: a focused review of clinical evidence for conventional and nanoformulations. *Adv Ther*. 2022;39:5351-75.
2. Mavranezouli I, Daly CH, Welton NJ, et al. A systematic review and network meta-analysis of topical pharmacological, oral pharmacological, physical and combined treatments for acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2022;187:639-49.
3. Patel DJ, Bhatia N. Oral antibiotics for acne. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22:193-204.
4. Armstrong AW, Hekmatjah J, Kircik LH. Oral tetracyclines and acne: a systematic review for dermatologists. *J Drugs Dermatol*. 2020;19:s6-s13.
5. García-Oreja S, Álvaro-Afonso FJ, García-Álvarez Y, et al. Topical treatment for plantar warts: a systematic review. *Dermatol Ther*. 2021;34:e14621.
6. Erickson S, Ver Heul A, Kim BS. New and emerging treatments for inflammatory itch. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126:13-20.
7. Afarideh M, Sartori-Valinotti JC, Tollefson MM. Association of sun-protective behaviors with bone mineral density and osteoporotic bone fractures in US adults. *JAMA Dermatol*. 2021;157:1437-46.
8. Matta MK, Zusterzeel R, Pilli NR, et al. Effect of sunscreen application under maximal use conditions on plasma concentration of sunscreen active ingredients: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:2081-91.
9. Matta MK, Florian J, Zusterzeel R, et al. Effect of sunscreen application on plasma concentration of sunscreen active ingredients: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:256-67.
10. Lyons A, Trullas C, Kohli I, et al. Photoprotection beyond ultraviolet radiation: a review of tinted sunscreens. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:1393-7.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

405 ECCEMAS, FOTODERMATOSIS, ENFERMEDADES PAPULOESCAMOSAS (INCLUIDAS LAS FÚNGICAS) Y ERITEMAS FIGURADOS

HENRY W. LIM Y JOEL M. GELFAND

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

ECCEMA

Los eccemas más frecuentes (tabla 405-1) comparten características similares. Se acompañan de edema en la epidermis (espongiosis), y de infiltración por linfocitos y macrófagos en la dermis superficial.

DERMATITIS NUMULAR

La dermatitis numular aparece con más frecuencia en pacientes de 50 a 69 años. Ambos sexos pueden verse afectados y se observa con más frecuencia en invierno. La enfermedad tiende a ser más frecuente y grave en asiáticos orientales. Su patogenia es incierta, aunque la xerosis es importante.

Los pacientes presentan manchas pruriginosas y eritematosas en forma de moneda, con cierta descamación y, en ocasiones, vesículas puntiformes (figs. 405-1 y 405-2). Las lesiones pueden excoriarse y se liquenizan (experimentan engrosamiento de la piel, con acentuación de las líneas cutáneas). Habitualmente aparecen en las piernas y los brazos, menos en el tronco; la afectación facial es infrecuente. Hay que instruir a todos los pacientes sobre el uso de emolientes y jabones hidratantes, y evitar las duchas prolongadas con agua caliente. Las pomadas de corticoides tópicos (p. ej., pomada de triamcinolona al 0,1%, dos veces al día durante 1-2 semanas) son útiles para las lesiones activas, y los antihistamínicos orales (p. ej., hidroxicina, 25-50 mg al acostarse) ejercen un efecto sedante cuando el sueño del paciente se ve perturbado por el prurito. En los casos graves es útil la fototerapia con rayos ultravioleta B de banda estrecha (UVB-BE) y/o un ciclo corto de corticoides orales (prednisona, 0,5-1 mg/kg/día, con una dosis máxima de 60 mg/día durante 1-2 semanas y, a continuación, retirada gradual en 10-14 días). Algunos pacientes pueden necesitar antibióticos tópicos u orales contra *Staphylococcus aureus* si las lesiones se infectan.

DISHIDROSIS

La dishidrosis se manifiesta en forma de vesículas pruriginosas puntiformes firmemente asentadas, con mayor frecuencia a lo largo de las caras laterales de los dedos (figs. 405-3 y 405-4). Otras características son xerosis, descamación y fisuras. En los casos graves también se afectan las palmas de las manos y las plantas de los pies. La dishidrosis se observa en personas que se lavan las manos con frecuencia, como los trabajadores de la industria alimentaria, las madres con hijos de corta edad y, de manera generalizada, en toda la población durante la pandemia del síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2. El tratamiento sigue el siguiente orden: 1) sustituir el lavado de manos con agua y jabón por desinfectantes sanitarios; 2) uso generoso de emolientes, y 3) uso de pomadas de corticoides tópicos (p. ej., pomada de fluocinonida al 0,05%, dos veces al día durante 2 semanas). En algunos pacientes puede ser necesario un tratamiento breve con prednisona oral (comenzando con 40 mg diarios por vía oral y disminuyendo a lo largo de 2 semanas) o un tratamiento más prolongado con medicamentos inmunodepresores (p. ej., ciclosporina, de 3 a 5 mg/kg diarios durante un máximo de 12 meses).

DERMATITIS ATÓPICA

La dermatitis atópica se observa con mayor frecuencia en niños pequeños, pero puede persistir en la edad adulta o incluso iniciarse en ella.[1] Su prevalencia se ha estimado entre el 15 y el 23%.[2] Los pacientes suelen presentar xerosis, manchas eritematosas escamosas, pequeñas vesículas, excoriaciones, costras y, no con poca frecuencia, impetiginización (fig. 405-5). En los pacientes de piel oscura se observa a menudo una variante papular (fig. 405-6). Con el rascado y frotado crónico se producen hiperpigmentación y liquenización. Los lugares habitualmente afectados son el área periorbitaria y las superficies de flexión, como el cuello, la flexura del codo y la fosa poplítea. En los casos graves puede afectarse toda la superficie de la piel. El diagnóstico se establece por la morfología típica, la distribución de las lesiones, y los antecedentes familiares y personales de atopia. La escala terapéutica consiste en: 1) emolientes; 2) pomadas tópicas de corticoesteroides (p. ej., pomada de triamcinolona al 0,1% dos veces al día durante 2-4 semanas) o inhibidores tópicos de la calcineurina (pomada de tacrolimús al 0,1% o crema de pimecrolimús al 1% dos veces al día); 3) antihistamínicos orales (mismo intervalo de

TABLA 405-1 ECCEMAS

Dermatitis numular
Dishidrosis
Dermatitis atópica
Dermatitis seborreica
Dermatitis de contacto alérgica
Dermatitis de contacto por irritantes



FIGURA 405-1. Dermatitis numular. Manchas eritematosas en forma de moneda.



FIGURA 405-2. Dermatitis numular. Mancha eritematosa en forma de moneda.



FIGURA 405-3. Dishidrosis. Vesículas profundamente asentadas y descamación en los dedos.



FIGURA 405-4. Dishidrosis. Vesículas profundamente asentadas y descamación en los dedos.

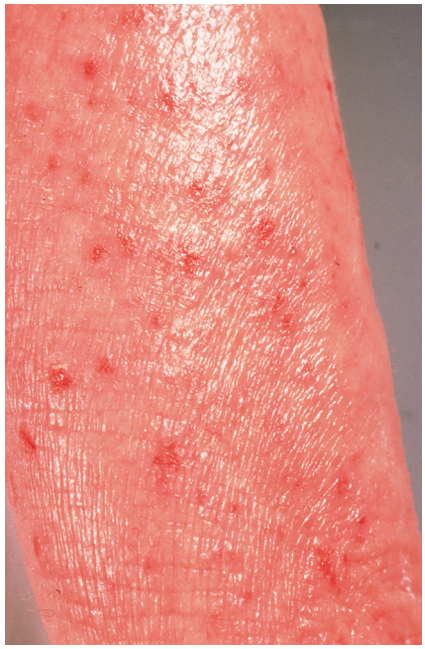

FIGURA 405-5. Dermatitis atópica. Obsérvense el eritema, la excoriación y la liquenización.



FIGURA 405-6. Dermatitis atópica en un paciente de piel oscura. Obsérvese la variante papular típica vista con frecuencia en personas de piel oscura.

dosis que para la dermatitis numular), y 4) fototerapia UVB-BE.[3] Entre las opciones más recientes para tratar la enfermedad con escasa respuesta terapéutica se incluyen el crisaborol (un inhibidor de la fosfodiesterasa 4), en pomada al 2% aplicada dos veces al día,[A1] el ruxolitinib (inhibidor de la cinasa Janus), en crema al 1,5% dos veces al día, el dupilumab (un antagonista α del receptor de la interleucina 4 [IL-4]), a 300 mg por vía subcutánea cada 2 semanas,[A2,A3] el tralokinumab (un bloqueante del receptor de la IL-13), a 300 mg por vía subcutánea cada 2 semanas a cada 4 semanas)[A4] y dos inhibidores orales de la cinasa Janus (abrocitinib a 100 o 200 mg diarios,[A5] y upadacitinib a 15 o 30 mg diarios[A6]), son abordajes más recientes, especialmente para la enfermedad resistente al tratamiento.[A7] La terapia cognitivo-conductual, incluso administrada a través de Internet, también es eficaz.[A8] Otros tratamientos sistémicos tradicionales son la prednisona oral (0,5-1 mg/kg/día), la ciclosporina (3-5 mg/kg/día) y el micofenolato mofetilo (1-2 g/día).

DERMATITIS SEBORREICA

La dermatitis seborreica es un trastorno frecuente que aparece en forma de manchas eritematosas con escamas finas de aspecto graso, en el área malar, la parte media de la frente, el tórax y el cuero cabelludo (fig. 405-7). En personas de piel oscura, las lesiones pueden estar hipopigmentadas (fig. 405-8). Se desconoce la patogenia de la enfermedad, aunque se cree que *Malassezia furfur* desempeña un papel destacado en ella. Las lesiones son frecuentes y de carácter más inflamatorio en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (cap. 359) y pueden solaparse con la psoriasis. El diagnóstico es clínico. Los corticoesteroides tópicos (p. ej., crema de hidrocortisona al 2,5% dos veces al día durante 1-2 semanas en las lesiones faciales, solución al 0,01% de acetónido de fluocinolona, gel o pomada [dependiendo de las preferencias del paciente] dos veces al día durante 3-4 semanas para el cuero cabelludo) reducen rápidamente la inflamación; posteriormente, la crema de ketoconazol tópico al 2% dos veces al día según sea necesario (o champú al 2% diariamente o cada 2 días para el cuero cabelludo) es segura como tratamiento a largo plazo.[4]



FIGURA 405-7. Dermatitis seborreica manifestada por manchas y placas eritematosas con escamas finas en el área malar de un paciente con el VIH.



FIGURA 405-8. Dermatitis seborreica. Hipopigmentación con escamas finas en la frente y el cuero cabelludo.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

DERMATITIS DE CONTACTO ALÉRGICA Y DERMATITIS DE CONTACTO POR IRRITANTES

La dermatitis de contacto alérgica es una reacción de hipersensibilidad retardada (que se produce entre 24 y 48 h después de la exposición) a alérgenos externos,[5] mientras que la dermatitis de contacto por irritantes es una respuesta tóxica inespecífica a los irritantes de contacto. En ambos trastornos, las lesiones aparecen en el área expuesta. En los casos graves, sin embargo, puede haber afectación en áreas no expuestas, aunque menos intensa. La dermatitis de contacto alérgica aparece con pápulas eritematosas y pruriginosas, y vesículas en un patrón parecido al parcheado lineal de la erupción por hiedra venenosa. Las lesiones se resuelven, dejando escamas finas. Puede aparecer hiperpigmentación postinflamatoria. Histológicamente se observa edema epidérmico e infiltrados histiocíticos en la dermis. La morfología de la dermatitis de contacto por irritantes es similar a la correspondiente a la dermatitis alérgica. Sin embargo, la causada por irritantes suele asociarse con una sensación de quemazón en vez de prurito. A menudo se observa hiperpigmentación postinflamatoria. Las alteraciones histológicas consisten en queratinocitos necróticos, necrosis epidérmica e infiltrados de neutrófilos. El tratamiento se centra en la identificación del agente causal, que puede requerir pruebas exhaustivas con parches, y la retirada de la sustancia, así como en abordajes sintomáticos con corticoides tópicos y antihistamínicos orales.

FOTODERMATOSIS

Las fotodermatosis son erupciones cutáneas secundarias a exposición a la luz solar (tabla 405-2). Por convención, la radiación electromagnética de la región ultravioleta (UV) se divide en UVC (200-290 nm), UVB (290-320 nm), UVA-2 (320-340 nm) y UVA-1 (340-400 nm). La luz visible abarca de 400 a 700 nm. Como la UVC emitida por el sol es absorbida por el ozono de la estratosfera, no alcanza la superficie terrestre, pero es de interés médico, ya que se utiliza por sus efectos germicidas (cap. 18). Los espectros implicados en las fotodermatosis son los de la UVB y la UVA, y, con menos frecuencia, el de la luz visible.

ERUPCIÓN POLIMORFA LUMÍNICA

La erupción polimorfa lumínica es la fotodermatosis mediada por inmunidad más frecuente y se produce en el 10-20% de la población general. Habitualmente aparece en adultos jóvenes, tiene un ligero predominio femenino y se observa en todo el mundo. Las personas afectadas son menos sensibles a la fotoinmunodepresión cutánea y, por este motivo, presentan una respuesta exagerada a los neoantígenos inducidos por la UV en la piel. Las lesiones suelen aparecer al comienzo de la primavera, pocas horas después de exponerse a la luz solar. Las lesiones son levemente pruriginosas y se manifiestan en forma de pápulas puntiformes (frecuentes en pacientes de piel oscura), pápulas, papulovesículas o, con menos frecuencia, vesículas (fig. 405-9). Persisten varios días y se resuelven espontáneamente. El trastorno tiende a mejorar a medida que avanza la estación soleada, fenómeno conocido como acostumbramiento.

TABLA 405-2 ALGUNAS FOTODERMATOSIS

Erupción polimorfa lumínica
Dermatitis actínica crónica
Fototoxicidad y fotoalergia
Porfirias cutáneas

La evolución es episódica, pero también crónica; solo el 11% de los pacientes presentan una resolución completa de la enfermedad en 16 años, y el 24%, en 32 años. El diagnóstico se basa en la anamnesis y la morfología típicas de la lesión. Si las lesiones aparecen principalmente en la cara, hay que descartar el lupus. El tratamiento consiste en evitar el sol y en utilizar protectores solares de amplio espectro, que cubran tanto los rayos UVB como los UVA, con factor de protección solar (FPS) de al menos 30, corticoesteroides tópicos y antihistamínicos orales. En los casos graves es beneficioso el tratamiento de desensibilización mediante UVB-BE. La desensibilización suele realizarse al comienzo de la primavera, exponiendo a los pacientes a dosis crecientes de UVB-BE tres veces por semana hasta completar de 15 a 20 sesiones.

DERMATITIS ACTÍNICA CRÓNICA

La dermatitis actínica es una fotodermatosis crónica que aparece con más frecuencia en los hombres en la séptima y la octava décadas de la vida. Se produce en pacientes de todos los grupos étnicos, pero en EE. UU. es más frecuente en personas de piel oscura. Se diagnostica en el 5-17% de los pacientes derivados para evaluación de la fotosensibilidad. Se ha propuesto la idea de que este trastorno obedece a una reacción de hipersensibilidad retardada a un antígeno no identificado.

Los pacientes presentan manchas liquenizadas en áreas expuestas al sol (figs. 405-10 y 405-11). Normalmente quedan indemnes las zonas más protegidas del sol, como las áreas situadas detrás de la oreja, bajo el mentón o sobre los ojos y el tronco. En el microscopio se observan un infiltrado linfohistiocítico dérmico y, en ocasiones, células mononucleares atípicas. En la fotoevaluación, los pacientes presentan mayor sensibilidad a los rayos UVB y UVA, y, con menos frecuencia, a la luz visible. En un estudio de 178 casos, el 10% se resolvieron en 5 años, y el 50%, en 15 años. Se ha descrito una asociación con la infección por el VIH (cap. 359).

El diagnóstico se basa en la anamnesis del paciente, y la morfología y la distribución de las lesiones. Se confirma mediante fotoevaluación.



FIGURA 405-10. Dermatitis actínica crónica. Hiperpigmentación y liquenización; obsérvese la preservación en el cuello y por debajo de la oreja, áreas protegidas del sol.



FIGURA 405-9. Erupción polimorfa lumínica. Pápulas eritematosas unas horas después de la exposición a la luz solar.



FIGURA 405-11. Hiperpigmentación y liquenización en un paciente con dermatitis actínica crónica. Obsérvese la preservación del área retroauricular, protegida del sol.

El tratamiento es complejo. Es imprescindible una fotoprotección rigurosa: permanecer a la sombra, usar protectores solares de amplio espectro con FPS de 50 o más, y llevar ropa fotoprotectora, gafas de sol y un sombrero de ala ancha. Otras opciones terapéuticas, en un orden secuencial aproximado, son los corticoides tópicos (pomada de fluocinonida al 0,05% dos veces al día), la pomada de tacrolimús (al 0,1% dos veces al día), el micofenolato mofetilo oral (1-2 g/día), la ciclosporina oral (3-5 mg/kg/día) y la azatioprina (hasta 2-2,5 mg/kg/día). En los brotes agudos puede ser necesario el tratamiento con corticoides orales (p. ej., prednisona, 1 mg/kg/día). En los casos resistentes, son eficaces en ocasiones las dosis bajas de PUVA o UVB-BE, junto con corticoesteroides orales, y se ha informado de que el dupilumab (300 mg por vía subcutánea en semanas alternas) ha resultado satisfactorio en algunos pacientes.[6]

FOTOTOXICIDAD Y FOTOALERGIA

Los términos *fototoxicidad* y *fotoalergia* hacen referencia al desarrollo de lesiones cutáneas tras la exposición conjunta a un fotosensibilizador oral o tópico y a radiación electromagnética. La fototoxicidad es una reacción tóxica cutánea inespecífica, mientras que la fotoalergia es una reacción de hipersensibilidad retardada. Para todos los fotosensibilizadores, el espectro de acción se encuentra en el intervalo de los rayos UVA (tabla 405-3).

PORFIRIAS CUTÁNEAS

La porfiria cutánea más frecuente es la porfiria cutánea tardía: los pacientes presentan fragilidad de la piel y ampollas en las áreas expuestas al sol, con más frecuencia en el dorso de las manos y los antebrazos (fig. 405-12; cap. 194).[7] En ciertos casos hay hipertricosis periorbitaria, e hiper- e hipopigmentación moteadas, y, con poca frecuencia, cambios esclerodermoides en la piel. Es posible que aparezcan alteraciones esclerodermoides de la piel en áreas tanto expuestas como ocultas al sol. La enzima defectuosa es la uroporfirinógeno descarboxilasa. La enfermedad se asocia a ingesta excesiva de alcohol, exposición a estrógenos, infección por hepatitis C (cap. 135), infección por el VIH (cap. 359) y hemocromatosis (cap. 196). Invariablemente, los pacientes tienen una concentración alta de ferritina y, con frecuencia, enzimas hepáticas elevadas.

Los hallazgos de laboratorio se caracterizan por valores elevados de porfirinas 8-, 7-, 6-, 5- y 4-carboxilo en suero y orina, y de isocoproporfirina en las heces (cap. 194). El tratamiento consiste en evitar los factores desencadenantes (alcohol, vitaminas con hierro, píldoras anticonceptivas con estrógenos) y flebotomía semanal. En pacientes anémicos resulta útil la hidroxicloroquina en dosis bajas (200 mg/semana). En los pacientes con hepatitis C crónica concomitante (cap. 135), el tratamiento antiviral eficaz de la hepatitis C reduce la tasa de recaída de los síntomas cutáneos.

La segunda porfiria más común, aunque poco frecuente, es la protoporfiria eritropoyética (cap. 194). La ferroquelatasa defectuosa provoca elevación de la protoporfirina en los eritrocitos y el suero. Los pacientes presentan un prolongado historial de sensación de escozor y quemazón profunda al exponerse al sol. Un tratamiento muy beneficioso es la afamelanotida, análogo de la hormona estimulante de los melanocitos α, que se administra como implante subcutáneo (16 mg) cada 2 meses.[8] El daño cutáneo en la porfiria cutánea tardía y la protoporfiria eritropoyética procede de la gama de luz visible. Por lo tanto, los protectores solares tópicos no son eficaces, porque están diseñados para proteger únicamente contra la radiación UV. Sin embargo, los protectores solares con color que contienen óxidos de hierro y dióxido de titanio pigmentario protegen contra la luz visible.

TABLA 405-3 FOTOTOXICIDAD Y FOTOALERGIA

CARACTERÍSTICAS	FOTOTOXICIDAD	FOTOALERGIA
Lesiones tras la primera exposición	Sí	No
Inicio	Minutos después de la exposición al sol	Demorada (24-48 h después de la exposición al sol)
Sustancias causales habituales	Medicamentos sistémicos	Protectores solares
Morfología	Vesículas, ampollas, hiperpigmentación	Eccematosa (eritema, descamación)
Tratamiento	Sintomático (corticoides tópicos, antihistamínicos)	Retirada de la sustancia causal



FIGURA 405-12. **Erosiones, costras y vesículas en el dorso de la mano de un paciente con porfiria cutánea tardía.**

ENFERMEDADES PAPULOESCAMOSAS (INCLUIDAS LAS FÚNGICAS)

La tabla 405-4 presenta las enfermedades papuloescamosas frecuentes.

PSORIASIS

EPIDEMIOLOGÍA

La psoriasis se registra en el 3% de la población general,[9] con una variación considerable en las distintas zonas del mundo. Afecta por igual a hombres y mujeres. Cerca de una tercera parte de los pacientes tienen antecedentes familiares. La psoriasis presenta un máximo bimodal de edad de inicio, a los 22,5 y a los 55 años.

BIOPATOLOGÍA

En la psoriasis están implicados los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, con proliferación anómala de queratinocitos. Los factores que participan en la patogenia son la activación de las células presentadoras de antígeno y el desarrollo de linfocitos T_H1 y T_H17. Los mediadores incluyen la IL-17, la IL-23 y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α).

La psoriasis tiene una herencia poligénica compleja. La psoriasis cutánea está fuertemente asociada al antígeno leucocítico humano-Cw6 (HLA-Cw6). Hasta la fecha, en los estudios del genoma completo se han identificado más de 85 locus ajenos al complejo principal de histocompatibilidad que podrían aumentar el riesgo de psoriasis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se reconocen varias formas distintas de psoriasis.[10] La *psoriasis vulgar,* el tipo más frecuente, se manifiesta con placas eritematosas persistentes, con escamas plateadas con más frecuencia en los codos, las rodillas y el cuero cabelludo (fig. 405-13). La *psoriasis en gotas* suele producirse tras una infección viral o bacteriana (sobre todo estreptocócica). Se manifiesta con pápulas pequeñas, eritematosas y descamadas, diseminadas en una superficie extensa del cuerpo, con distribución «en gotas de lluvia». La *psoriasis inversa, o invertida,* es una psoriasis que aparece en áreas con pliegues cutáneos, como la ingle, la axila y los pliegues inframamarios. Se presenta con una mancha eritematosa, algo brillante; por la fricción constante en las áreas afectadas, no hay descamación. La *psoriasis ungueal* incluye uñas picadas, máculas amarillentas bajo la placa ungueal (signo de la «gota de aceite») y engrosamiento de la uña (onicodistrofia) (fig. 405-14). La *psoriasis eritrodérmica* consiste en una eritrodermia extensa con escamas plateadas finas. La *psoriasis palmoplantar* se manifiesta con manchas y placas queratósicas descamadas en las palmas de las manos y las plantas de los pies, muy frecuentemente con fisuras concomitantes. La *psoriasis pustulosa de von Zumbusch* es una variante infrecuente de psoriasis, con pústulas generalizadas de 2-3 mm de diámetro (fig. 405-15) asociadas con la aparición de fiebre.[11]

TABLA 405-4 ENFERMEDADES PAPULOESCAMOSAS

Psoriasis
Pitiriasis roja pilar
Pitiriasis rosada
Liquen plano
Liquen nítido
Sífilis secundaria
Pitiriasis liquenoide
Parapsoriasis
Micosis fungoide
Acroqueratosis paraneoplásica de Bazex
Eritema acro necrolítico
Dermatofitosis
Tiña versicolor

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 405-13. Psoriasis. Manchas eritematosas con escamas plateadas.

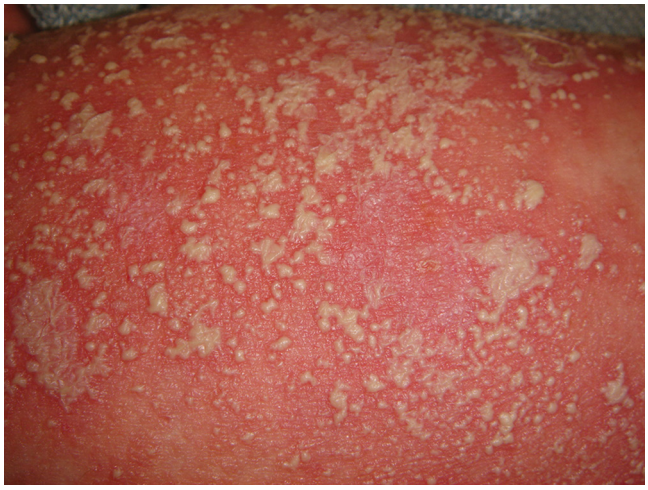

FIGURA 405-15. Psoriasis pustulosa. Mancha eritematosa con pústulas en un paciente con enfermedad activa.



FIGURA 405-14. Psoriasis. Engrosamiento y destrucción de la placa ungueal (onicodistrofia). Obsérvense las manchas eritematosas con escamas plateadas en el área periungueal.

De los pacientes con psoriasis, el 5-30% también padecen artritis psoriásica, que aproximadamente en el 20% de los casos precede a la aparición de las lesiones cutáneas (cap. 244). La psoriasis también se asocia a enfermedad renal crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad hepática, ciertas neoplasias malignas, infecciones, trastornos del estado de ánimo, diabetes, episodios cardiovasculares importantes y mortalidad, lo que justifica el tratamiento de reducción del colesterol análogo al que se prescribiría en la prevención primaria de alto riesgo (cap. 190). La asociación de la psoriasis con la infección por el VIH (cap. 359) está bien documentada.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de psoriasis se suele establecer de acuerdo con la anamnesis y la exploración física únicamente. Sin embargo, en pacientes con psoriasis eritrodérmica es necesaria una biopsia cutánea para descartar otras causas de eritrodermia generalizada, como erupción farmacológica, linfoma cutáneo de linfocitos T (cap. 171) y pitiriasis roja pilar.

TRATAMIENTO

El tratamiento, que debe establecerse en función de la extensión de la afectación y de cuáles sean las zonas afectadas por la psoriasis, incluye terapia tópica, fototerapia, fármacos orales y biológicos inyectables (tabla 405-5).[12] En general, los fármacos biológicos son más eficaces que los tratamientos orales,[13] y los biofármacos más recientes (p. ej., ixekizumab, brodalumab, guselkumab, risankizumab y bimekizumab) parecen ser más eficaces que el ustekinumab, el etanercept, el secukinumab y el adalimumab.[A9-A14] El roflumilast (inhibidor de la fosfodiesterasa 4) en crema y el tapinarof (modulador tópico de los receptores de hidrocarburos de arilo) en crema son nuevos fármacos tópicos aprobados por la FDA.[A15]

TABLA 405-5 ABORDAJE TERAPÉUTICO SECUENCIAL EN LA PSORIASIS

Compuestos tópicos	Corticoides (p. ej., pomada de triamcinolona al 0,1%) Análogos de la vitamina D (p. ej., crema de calcipotrieno al 0,005%) Retinoides (p. ej., tazaroteno en crema al 0,1%) Agonista de los receptores de hidrocarburos de arilo (tapinarof en crema) Inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (roflumilast)
Fototerapia	Ultravioleta B de banda estrecha (3 veces/semana)
Tratamiento sistémico clásico	Metotrexato (10-20 mg/semana) Ciclosporina (3-5 mg/kg/día) Acitretina (25-50 mg/día)
Inhibidor de la fosfodiesterasa 4 oral	Apremilast (30 mg/12 h)
Inhibidor oral de la tirosina cinasa 2	Deucravacitinib (6 mg/día)
Agentes biológicos	Inhibidores del TNF-α • Etanercept (50 mg/semana s.c.) • Adalimumab (40 mg cada 2 semanas s.c.) • Certolizumab (400 mg cada 2 semanas s.c.) • Infliximab (5-10 mg/kg cada 8 semanas i.v.) Inhibidor de IL-12/23 • Ustekinumab (45-90 mg cada 12 semanas s.c.) Inhibidores de IL-17 • Secukinumab (300 mg por semana durante 5 semanas, seguidos de 300 mg cada 4 semanas s.c.) • Ixekizumab (160 mg en la semana 0, seguidos de 80 mg cada 2 semanas, desde la semana 2 a la 12, luego 80 mg cada 4 semanas s.c.) Anticuerpo del receptor de IL-17 • Brodalumab (210 mg en las semanas 0, 1 y 2, luego cada 2 semanas s.c.) Inhibidores de IL-23 • Guselkumab (100 mg en las semanas 0 y 4, luego cada 8 semanas s.c.) • Tildrakizumab (100 mg en las semanas 0 y 4, luego cada 12 semanas s.c.) • Risankizumab (150 mg en las semanas 0 y 4, luego cada 12 semanas s.c.) Inhibidor de IL-36 • Spesolimab-sbzo (para el brote de psoriasis pustulosa; 900 mg i.v., puede repetirse 1 semana después)
Tratamientos futuros potenciales*	Inhibidor de IL-17 • Bimekizumab (320 mg cada 4 semanas s.c.)

*Las dosis podrían cambiar tras la eventual aprobación por la Food and Drug Administration de EE. UU.
IL, interleucina; i.v., intravenoso; s.c., subcutáneo; TNF, factor de necrosis tumoral.

Los fármacos biológicos pueden aumentar el riesgo de infección, por lo que los pacientes deben someterse a pruebas de detección de la tuberculosis, el VIH y la hepatitis antes de iniciar el tratamiento, y no iniciarlo si dichas pruebas son positivas, a menos que se traten estas afecciones. Los corticoesteroides orales no deben utilizarse, porque la psoriasis puede empeorar cuando dejan de usarse. Para el tratamiento de la artritis psoriásica, consulte el capítulo 244.

PITIRIASIS ROJA PILAR

EPIDEMIOLOGÍA

La pitiriasis roja pilar afecta por igual a hombres y mujeres. Su incidencia oscila entre 1 de cada 5.000 nuevos pacientes dermatológicos en el Reino Unido y 1 de cada 50.000 en la India. Esta enfermedad es más frecuente en su forma adquirida, aunque se ha descrito ocasionalmente una forma familiar (autosómica dominante con expresión variable). La fisiopatología es de naturaleza autoinflamatoria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La forma más frecuente de pitiriasis roja pilar es el tipo I, caracterizado por placas diseminadas de color salmón con escamas finas, islotes de piel indemne, descamación del cuero cabelludo, queratodermia cérea de las palmas y las plantas, e hiperqueratosis folicular (figs. 405-16 y 405-17). En adultos, el trastorno comienza habitualmente en la cara y pasa a las extremidades superiores; en la forma infantil suele comenzar en la mitad inferior del cuerpo. Pueden aparecer ectropión y prurito.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, y el hallazgo histológico característico de paraqueratosis vertical y horizontal alternante en el estrato córneo.

TRATAMIENTO

El tratamiento más eficaz son los retinoides orales (acitretina, 25-50 mg/día durante 2-4 meses). Algunos pacientes se benefician del metotrexato (7,5-15 mg/semana) o la ciclosporina (3-5 mg/kg/día). Los productos biológicos dirigidos contra el TNF, la IL-12/23, la IL-17 y la IL-23, utilizados en las mismas dosis que para la psoriasis, son útiles para los pacientes con enfermedad de tipo I resistente. Los queratolíticos tópicos, por ejemplo, loción de lactato de amonio al 12% dos veces al día, son tratamientos complementarios eficaces.

PITIRIASIS ROSADA

EPIDEMIOLOGÍA Y BIOPATOLOGÍA

La incidencia de la pitiriasis rosada se ha situado en 3-30 por cada 1.000 pacientes. Aparece en todos los grupos étnicos, con más frecuencia en la tercera y la cuarta décadas de vida, con un ligero predominio femenino. Se ha reseñado una posible asociación con los virus del herpes humano de los tipos 6 y 7.

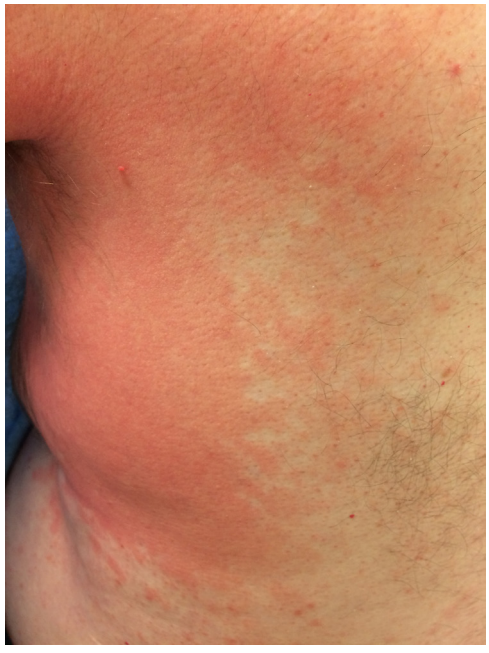

FIGURA 405-16. Pitiriasis roja pilar. Obsérvese la mancha naranja eritematosa con islas de esparcimiento en el borde de la lesión eritematosa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el 50-90% de los pacientes, la pitiriasis rosada comienza por una lesión primaria (mancha heraldo) consistente en una mancha oval eritematosa con descamación de unos centímetros de diámetro (fig. 405-18). Habitualmente esta lesión se sigue pocos días después de manchas eritematosas descamadas más pequeñas, muy poco pruriginosas, en el tronco, y con menos frecuencia en la parte proximal de las extremidades. Como norma, las palmas y las plantas no resultan afectadas. La distribución de la erupción, especialmente en la espalda, tiende a seguir las líneas de división de la piel, y resulta en una distribución en «árbol de Navidad». La erupción es autolimitada y se resuelve en 6-8 semanas. En unos pocos casos, las lesiones pueden persistir.

DIAGNÓSTICO

Por lo general, el diagnóstico puede realizarse clínicamente.14 El diagnóstico diferencial más importante es con la sífilis secundaria, que, a diferencia de la pitiriasis rosada, suele afectar a las palmas y las plantas. Se recomienda realizar pruebas serológicas para descartar la sífilis (cap. 295).

TRATAMIENTO

El tratamiento es básicamente sintomático, con corticoides tópicos y antihistamínicos orales.

LIQUEN PLANO

EPIDEMIOLOGÍA

El liquen plano aparece con más frecuencia en personas de 30 a 60 años. Las mujeres resultan más afectadas que los hombres. La prevalencia es inferior al 1%.



FIGURA 405-17. Pitiriasis roja pilar. Hiperqueratosis palmar con escamas céreas.



FIGURA 405-18. Pitiriasis rosada. Gran mancha eritematosa oval (mancha heraldo) acompañada de manchas eritematosas más pequeñas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIOPATOLOGÍA

Histológicamente, el liquen plano se caracteriza por un denso infiltrado de linfocitos T en la unión dermoepidérmica, lo que apunta a la implicación de la inmunidad celular en la patogenia. Como el liquen plano o las erupciones de tipo similar aparecen tras la exposición a fármacos o sustancias químicas (p. ej., las usadas en el revelado de fotografías en color), se ha propuesto que los fármacos y las sustancias químicas inducen una respuesta mediada por linfocitos T contra la epidermis. El liquen plano puede asociarse con infección por hepatitis C (cap. 135).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes presentan pápulas pruriginosas aplanadas, de eritematosas a violáceas, a menudo con líneas blancas reticuladas «en encaje» (estrías de Wickham), y con mayor frecuencia en las muñecas, las manos, los antebrazos y los genitales (fig. 405-19). El *liquen plano oral* consiste en líneas blancas reticuladas, habitualmente a lo largo de la línea de mordida de la mucosa bucal. En la lengua (fig. 405-20) y la mucosa genital pueden aparecer lesiones similares. También hay en ocasiones erosiones dolorosas. El *liquen plano hipertrófico* se produce por lo general en las extremidades inferiores, en forma de placas violáceas liquenizadas pruriginosas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece por criterios clínicos y se confirma mediante la detección de la histología característica.

TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas dependen de la localización de las lesiones (tabla 405-6). Sin tratamiento, las lesiones cutáneas suelen resolverse en 1 año aproximadamente, mientras que las lesiones orales e hipertróficas tienden a ser mucho más crónicas y persisten un promedio de 4,5 y 8,5 años, respectivamente.

LIQUEN NÍTIDO

El liquen nítido es un trastorno bastante infrecuente que, por lo general, aparece en niños o adultos jóvenes de piel oscura. Su incidencia se ha estimado en 3,4 casos por cada 10.000 personas. Su causa es incierta.

Las lesiones son pápulas individuales asintomáticas, de 1-2 mm, brillantes y del mismo color que la piel, a veces con escamas finas en su superficie, que aparecen con más frecuencia en los genitales o los antebrazos y, en ocasiones, en el tronco (fig. 405-21). En el microscopio se observa un denso infiltrado linfocítico focal en la dermis superficial y en la unión dermoepidérmica.

El diagnóstico se confirma con la imagen clínica típica y las alteraciones histológicas características. El trastorno suele remitir espontáneamente en unos años. El tratamiento, a base de corticoides tópicos (p. ej., pomada de triamcinolona al 0,1% dos veces al día durante 2 semanas) y antihistamínicos orales (p. ej., fexofenadina, 180 mg/día por la mañana o hidroxicina, 25-50 mg al acostarse) se reserva para los casos sintomáticos exclusivamente.



FIGURA 405-19. Liquen plano. Máculas y pápulas violáceas en la cara lateral del dorso de la mano.

TABLA 405-6 OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA EL LIQUEN PLANO

LESIONES CUTÁNEAS
Corticoides tópicos (pomada de triamcinolona al 0,1% 2 veces al día)
LESIONES HIPERTRÓFICAS
Corticoides intralesionales (suspensión de triamcinolona, 3-5 mg/ml)
LESIONES ORALES
Pasta de corticoides (pasta de triamcinolona al 0,1% 2 veces al día) o solución de ciclosporina (100 mg/ml, 2 ml 2 veces al día; enjuagar y escupir)
LIQUEN PLANO GENERALIZADO, EROSIONES ORALES/GENITALES DOLOROSAS, ENFERMEDAD RESISTENTE AL TRATAMIENTO
Fototerapia con UVB de banda estrecha (2 o 3 veces a la semana) Hidroxicloroquina (5 mg/kg diarios) Prednisona oral (0,5-1 mg/kg/día, suspenda gradualmente en 6-8 semanas) Micofenolato mofetilo (1-2 g/día) Ciclosporina (3-5 mg/kg/día) Inhibidores del factor de necrosis tumoral α (v. tabla 405-5)

UVB, ultravioleta B.



FIGURA 405-20. Liquen plano de la lengua. Obsérvense las placas blanquecinas en la superficie dorsal de la lengua, con líneas blancas reticuladas en la parte distal.



FIGURA 405-21. Liquen nítido. Obsérvense las pequeñas pápulas del color de la piel en la parte superior de la espalda.

SÍFILIS SECUNDARIA

Las lesiones suelen aparecer 1-2 meses después del desarrollo del chancro primario (cap. 295). No obstante, es posible que hasta el 25% de los pacientes no recuerden haber mostrado un chancro. Una vez producida la erupción, dura de 1 a 3 meses.

Clínicamente, la sífilis secundaria es el resultado de la diseminación generalizada de *T. pallidum*, a menudo acompañada de fiebre, astenia y linfoadenopatía. La erupción cutánea puede presentarse con máculas eritematosas (roséola sifilítica), pápulas y manchas ovales o circulares de eritematosas a hiperpigmentadas cubiertas de escamas, o una erupción maculopapular (fig. 405-22). En ocasiones también hay una erupción nodular. Las lesiones tienden a ser generalizadas, y las palmas y las plantas se afectan con mucha frecuencia (fig. 405-23). El diagnóstico se establece por anamnesis, exploración física y serología positiva. La biopsia de piel muestra proliferación de células endoteliales en la dermis y un denso infiltrado dérmico con múltiples células plasmáticas. El tratamiento recomendado actualmente es a base de penicilina G benzatina intramuscular (2,4 millones de U por vía intramuscular en una sola dosis).

PITIRIASIS LIQUENOIDE

La pitiriasis liquenoide se manifiesta con pápulas eritematosas, mínimamente pruriginosas y recubiertas de escamas, diseminadas por todo el cuerpo. En la forma aguda (pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda [PLYVA]), la parte central de las lesiones desarrolla vesículas, pústulas y hemorragias que, en última instancia, se transforman en costras. La forma crónica (pitiriasis liquenoide crónica [PLC]) se produce en forma de pápulas y manchas asintomáticas, de eritematosas a hiperpigmentadas, recubiertas por escamas finas; el tronco y las extremidades se afectan con frecuencia. En el microscopio, la PLYVA y la PLC se caracterizan por un denso infiltrado linfocítico en la dermis, con linfocitos CD8 predominantes en la PLYVA y CD4 en la PLC.

La PLYVA suele resolverse en unos meses, aunque puede persistir. La PLC dura habitualmente unos años. Ambos trastornos afectan a pacientes de todas las edades, con ligero predominio masculino.

Por lo general, el tratamiento sigue un orden jerárquico: 1) corticoides tópicos (p. ej., pomada de triamcinolona al 0,1% dos veces al día durante 1-2 semanas) y antihistamínicos; 2) doxiciclina (100 mg/12 h); 3) fototerapia con UVB-BE (tres veces por semana durante 8-10 semanas con dosis crecientes de UVB-BE),15 y 4) metotrexato (7,5-15 mg/semana).



FIGURA 405-22. Sífilis secundaria. Pápulas con costra en el codo.



FIGURA 405-23. Sífilis secundaria. Pápulas y manchas descamadas en la palma.

PARAPSORIASIS

Las dos variantes habituales de parapsoriasis son la parapsoriasis en placas grandes y la parapsoriasis en placas pequeñas. La incidencia máxima se observa en la quinta década de vida, aunque hay casos excepcionales que comienzan en la infancia. La parapsoriasis en placas grandes se manifiesta con máculas y manchas ovales o circulares, de eritematosas a hiperpigmentadas, mínimamente pruriginosas, con escamas finas y atrofia superficial (atrofia con arrugas) diseminada por todas las partes del cuerpo (fig. 405-24). Las lesiones suelen ser mayores de 5 cm. Algunos autores consideran la parapsoriasis en placas grandes como una variante de la micosis fungoide (v. más adelante). La parapsoriasis en placas pequeñas aparece en forma de manchas o placas mínimamente elevadas, ovales o circulares, de eritematosas a hiperpigmentadas, con lesiones menores de 5 cm de diámetro y habitualmente recubiertas por escamas finas. La dermatosis digitada es una variante, cuyas lesiones aparecen en las líneas de división, habitualmente en la cara lateral del tronco, con forma de huellas dactilares. Histológicamente, la parapsoriasis en placas grandes se caracteriza por un infiltrado linfocítico dérmico que puede extenderse a la epidermis, mientras que la parapsoriasis en placas pequeñas muestra dermatitis espongiótica, con un leve infiltrado linfocítico superficial en la dermis. Hasta en una tercera parte de los pacientes, la psoriasis en placas grandes puede evolucionar a micosis fungoide. Por ello, su tratamiento es similar al de la micosis fungoide en estadios iniciales, y consiste en corticoides tópicos de alta potencia, fototerapia con UVB-BE, y psoraleno y UVA (PUVA). Por el contrario, los pacientes con parapsoriasis en placas pequeñas siguen una evolución benigna y el tratamiento debe ser exclusivamente sintomático, con emolientes, corticoides tópicos y, si es necesario, fototerapia con UVB-BE.

MICOSIS FUNGOIDE

La micosis fungoide es la variante más frecuente de los linfomas cutáneos de linfocitos T (cap. 171). Los cuatro tipos de manifestaciones cutáneas son con manchas, con placa, con tumor y eritrodérmica.16 La enfermedad en estadio de manchas se manifiesta por manchas del color de la piel o mínimamente eritematosas asintomáticas o pruriginosas con arrugas sutiles «en papel de liar» de la epidermis (fig. 405-25); en los pacientes de piel oscura se aprecian con frecuencia lesiones hiperpigmentadas o hipopigmentadas. Las manchas oscilan entre unos pocos milímetros a unos centímetros de diámetro; son más frecuentes en las áreas protegidas del sol, como las nalgas. Las lesiones pueden estar presentes durante años. A medida que avanza la enfermedad, es posible que algunas de las manchas se induren más y evolucionen a placas (fig. 405-26). Puede haber lesiones nodulares en pacientes sin manchas o placas, aunque con más frecuencia estas lesiones coexisten con manchas y placas. La micosis fungoide eritrodérmica aparece en forma de eritrodermia generalizada con descamación y prurito notables. La hiperqueratosis de las palmas de las manos y las plantas de los pies, así como las fisuras en las manos y los pies, son bastante frecuentes.



FIGURA 405-24. Parapsoriasis en placas de gran extensión. Manchas eritematosas con escamas finas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 405-25. Micosis fungoide. Placa eritematosa mínimamente elevada, con arrugas epidérmicas en «papel de fumar».



FIGURA 405-26. Micosis fungoide. Placas eritematosas con bordes anulares elevados.

El diagnóstico se confirma por observación histológica de células mononucleares atípicas en la epidermis y la dermis, así como por marcadores inmunofenotípicos que demuestren el predominio de los linfocitos CD4 en el infiltrado. La tabla 405-7 resume las opciones terapéuticas.17

SÍNDROME DE BAZEX Y ERITEMA ACRO NECROLÍTICO

Los pacientes con síndrome de Bazex (acroqueratosis neoplásica) presentan placas hiperqueratósicas simétricas, descamadas, de eritematosas a violáceas en zonas acras como los dedos y las palmas de las manos, las plantas de los pies, la nariz y las orejas. En casi todos hay afectación de las orejas y estrías en las uñas. El síndrome de Bazex se asocia a neoplasias malignas, especialmente de labios, lengua, laringe, faringe y esófago, quizás debido a una reactividad cruzada entre los antígenos tumorales y los antígenos de queratinocitos normales.

El eritema acro necrolítico es un marcador de hepatitis C crónica (cap. 135). Se manifiesta con placas hiperqueratósicas y liquenizadas bien definidas en el dorso de las manos y los pies (fig. 405-27). Se han descrito concentraciones bajas de cinc en algunos pacientes cuya enfermedad mejoró tras un tratamiento con cinc oral.

DERMATOFITOSIS

Las infecciones fúngicas que cursan con erupciones papuloescamosas son las tiñas del cuerpo, de las manos, crural y del pie. La *tiña del cuerpo* se manifiesta por una mancha descamada eritematosa policíclica con bordes elevados, formada por pápulas pústulas; el borde avanza en dirección centrífuga. El tronco es la zona más frecuente. *La tiña inguinal* tiene una morfología similar, pero se localiza en los pliegues inguinales (fig. 405-28). La *tiña de la mano* aparece en forma de mancha eritematosa descamada con un borde de avance activo, habitualmente localizada en el dorso de las manos, o bien placas descamadas difusas con hiperqueratosis leve que afectan a parte o toda la superficie de la palma de la mano y la cara palmar de los dedos. La *tiña del pie* puede presentarse con lesiones maceradas y descamadas, con eritema en las comisuras de los dedos del pie, o bien con descamación parcheada o difusa en la planta, que se extiende hasta la cara medial y lateral del pie (distribución en mocasín). Esta última presentación se asocia a una descamación difusa de una de las palmas de las manos, no de ambas, una afección conocida como «síndrome de una mano y dos pies». El diagnóstico puede confirmarse mediante el examen de raspados cutáneos con una preparación de hidróxido potásico al 10% o mediante cultivo de hongos. El tratamiento consiste en antifúngicos orales o tópicos (p. ej., crema de clotrimazol al 1% dos veces al día durante 2-4 semanas o

TABLA 405-7 TRATAMIENTO DE LA MICOSIS FUNGOIDE

TIPO CLÍNICO	TRATAMIENTO
Manchas y placas localizadas	Corticoides tópicos (p. ej., pomada de triamcinolona al 0,1% cada 12 h) Retinoides tópicos (p. ej., gel de bexaroteno al 1%, 1-4 veces al día) Imiquimod en crema 3 veces a la semana Gel tópico de mecloretamina al 0,016% diario UVB de banda estrecha (2 o 3 veces a la semana)
Placas extensas y tumores	Psoraleno y UVA (PUVA; 2 o 3 veces a la semana) Bexaroteno oral (300 mg/m^2 al día) Metotrexato (15-25 mg a la semana s.c.) Interferón α_2a pegilado (180 µg a la semana s.c.) Tratamiento con haz de electrones de toda la piel Inhibidores de histona desacetilasa: vorinostat (400 mg al día p.o.); romidepsina (14 mg/m^2 i.v. los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28) Pralatrexato en dosis baja (15 mg/m^2 i.v., cada semana durante 6 semanas en un ciclo de 7 semanas) Brentuximab vedotina (1,2-1,8 mg/kg, dosis máxima: 150 mg i.v. cada 3 semanas) Mogamulizumab (1 mg/kg i.v. los días 1, 8, 15 y 22 [ciclo 1]; después los días 1 y 15 en los ciclos siguientes, cada 28 días) Alemtuzumab (30 mg i.v. 3 veces a la semana durante 10-12 semanas) Gemcitabina (750-1.000 mg/m^2 i.v., cada semana en ciclos de 3 semanas) Doxorubicina liposómica pegilada (20 mg/m^2 i.v., cada 2-4 semanas) Radioterapia para los tumores localizados
Eritrodérmica	Fotoféresis extracorpórea (2 días consecutivos cada 2-4 semanas)

i.v., intravenoso; p.o., vía oral; s.c., subcutáneo; UVA, ultravioleta A; UVB, ultravioleta B.



FIGURA 405-27. Eritema acro necrolítico. Placas liquenizadas con escamas finas en la cara anterior y lateral del tobillo.



FIGURA 405-28. Tiña inguinal. Mancha eritematosa con pápulas eritematosas y descamación en la periferia.



FIGURA 405-29. Tiña versicolor. Manchas hipopigmentadas en el tronco.

terbinafina 250 mg durante 2-12 semanas), según la zona afectada. La afectación de las uñas (cap. 409) se combate mejor con tratamiento sistémico, aunque los abordajes estándar también resultan útiles.

TIÑA VERSICOLOR

La tiña versicolor es una infección fúngica de la piel causada por *Malassezia globosa*. Aparece en personas jóvenes sanas, especialmente en ambientes cálidos y húmedos, durante el verano. La prevalencia se estima en el 2-8% en EE. UU. y hasta en el 50% en los países tropicales. Clínicamente, se manifiesta por máculas y manchas asintomáticas con escamas muy delgadas; pueden ser hipopigmentadas, del color de la piel, mínimamente eritematoso o marrón claro (fig. 405-29). Las manchas comienzan como máculas perifoliculares, y las zonas más frecuentes son la parte media del tórax y de la espalda. El diagnóstico se confirma por la imagen característica de elementos fúngicos en una preparación con hidróxido potásico al 10%, con agregados de levaduras similares a racimos de uvas e hifas cortas y ramificadas, formando tabiques (imagen de «espaguetis y albóndigas»). El tratamiento se basa en el uso de champú de piritionato de cinc al 1% (aplicado durante 5 min y luego aclarado, diariamente durante 2 semanas), preparados antifúngicos tópicos (p. ej., crema de clotrimazol al 1% dos veces al día durante 4 semanas) o fluconazol 300 mg una vez a la semana durante 2 semanas.

ERITEMAS FIGURADOS

Los eritemas figurados (que incluyen el eritema anular centrífugo, el eritema anular repetido y el eritema crónico migratorio) se presentan como placas eritematosas circulares o policíclicas con una zona clara central y, a menudo, un borde migratorio en dirección centrífuga. En ocasiones se observan escamas finas. Las extremidades son las zonas más frecuentes en las que aparecen. El diagnóstico se suele establecer en función de la anamnesis típica y las características morfológicas.

El *eritema anular centrífugo* es predominantemente idiopático; no obstante, también puede ser una manifestación de reacción de hipersensibilidad a medicamentos. El tratamiento incluye la identificación del precipitante (si es posible) y el tratamiento con corticoesteroides tópicos o sistémicos. El *eritema anular repetido* se presenta en forma de placas eritematosas concéntricas con escamas finas, que se asemejan al veteado de la madera. Esta forma inhabitual de eritema figurado se ha asociado a enfermedades malignas hematológicas y carcinoma de mama, pulmón, aparato digestivo, próstata y cuello uterino. El tratamiento de la enfermedad maligna subyacente da lugar a la resolución de las lesiones cutáneas en unos meses. El *eritema crónico migratorio* es una manifestación cutánea de la enfermedad de Lyme, causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* (cap. 296), y aparece en forma de anillo concéntrico de eritema, que progresa en dirección centrífuga desde el punto de la picadura de la garrapata vector. En ocasiones puede manifestarse por una mancha eritematosa circular. El diagnóstico se establece por antecedentes de picadura de garrapata, la lesión cutánea característica o la elevación de los anticuerpos séricos contra *B. burgdorferi*. El tratamiento es el mismo que el de la enfermedad de Lyme.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:494-503.

A2. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375:2335-48.

A3. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol*. 2018;178:1083-101.

A4. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*. 2021;184:437-49.

A5. Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, et al. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400:273-82.

A6. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2021;397:2151-68.

A7. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, et al. Systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis: update of a living systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2022;158:523-32.

A8. Hedman-Lagerlöf E, Fust J, Axelsson E, et al. Internet-delivered cognitive behavior therapy for atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2021;157:796-804.

A9. Bai F, Li GG, Liu Q, et al. Short-term efficacy and safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 inhibitors brodalumab, secukinumab, ixekizumab, ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab, and risankizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Immunol Res*. 2019;2019:2546161.

A10. Reich K, Warren RB, Iversen L, et al. Long-term efficacy and safety of tildrakizumab for moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) through 148 weeks. *Br J Dermatol*. 2020;182:605-17.

A11. Blauvelt A, Papp K, Gottlieb A, et al. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial. *Br J Dermatol*. 2020;182:1348-58.

A12. Blauvelt A, Leonardi CL, Gooderham M, et al. Efficacy and safety of continuous risankizumab therapy vs treatment withdrawal in patients with moderate to severe plaque psoriasis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156:649-58.

A13. Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, et al. Bimekizumab versus adalimumab in plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2021;385:130-41.

A14. Reich K, Warren RB, Lebwohl M, et al. Bimekizumab versus secukinumab in plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2021;385:142-52.

A15. Lebwohl MG, Papp KA, Stein Gold L, et al. Trial of roflumilast cream for chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2020;383:229-39.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396:345-60.
2. Lee HH, Patel KR, Singam V, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and phenotype of adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1526-32.
3. Ständer S. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2021;384:1136-43.
4. Sowell J, Pena SM, Elewski BE. Seborrheic dermatitis in older adults: pathogenesis and treatment options. *Drugs Aging*. 2022;39:315-21.
5. Brys AK, Rodriguez-Homs LG, Suwanpradid J, et al. Shifting paradigms in allergic contact dermatitis: the role of innate immunity. *J Invest Dermatol*. 2020;140:21-8.
6. Patel N, Konda S, Lim HW. Dupilumab for the treatment of chronic actinic dermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2020;36:398-400.
7. Heymans B, Meersseman W. Porphyria: awareness is the key to diagnosis! *Acta Clin Belg*. 2022;77:703-9.
8. Wensink D, Wagenmakers MAEM, Langendonk JG. Afamelanotide for prevention of phototoxicity in erythropoietic protoporphyria. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14:151-60.
9. Armstrong AW, Mehta MD, Schupp CW, et al. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *JAMA Dermatol*. 2021;157:940-6.
10. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review. *JAMA*. 2020;323:1945-60.
11. Noe MH, Wan MT, Mostaghimi A, et al. Evaluation of a case series of patients with generalized pustular psoriasis in the United States. *JAMA Dermatol*. 2022;158:73-8.
12. Menter A, Gelfand JM, Connor C, et al. Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:1445-86.
13. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, et al. Psoriasis. *Lancet*. 2021;397:1301-15.
14. Leung AKC, Lam JM, Leong KF, et al. Pityriasis rosea: an updated review. *Curr Pediatr Rev*. 2021;17:201-11.
15. Jung F, Sibbald C, Bohdanowicz M, et al. Systematic review of the efficacies and adverse effects of treatments for pityriasis lichenoides. *Br J Dermatol*. 2020;183:1026-32.
16. Shimshak S, Sokumbi O, Isaq N, et al. A practical guide to the diagnosis, evaluation, and treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Clin*. 2023;41:209-29.
17. Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphomas: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023;98:193-209.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

406

ENFERMEDADES MACULARES, PAPULARES, PURPÚRICAS, VESICULOAMPOLLOSAS Y PUSTULOSAS

DANIELA KROSHINSKY

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

EXANTEMAS MACULARES Y PAPULARES

El exantema, una erupción aguda generalizada de la piel, puede ser escarlatiniforme o morbiliforme. Las erupciones escarlatiniformes consisten en innumerables pápulas pequeñas que confluyen en un eritema blanqueante confluente (cap. 338). Las erupciones morbiliformes son máculas y pápulas planas eritematosas que remedan la erupción del sarampión. Las erupciones morbiliformes pueden obedecer a infecciones virales o a reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos (tabla 406-1; cap. 407).

ERUPCIONES ESCARLATINIFORMES

ESCARLATINA

La escarlatina es una secuela de una infección de los oídos, la nariz, la garganta o la piel por estreptococos β-hemolíticos productores de toxinas (cap. 269), aunque *Staphylococcus aureus* (cap. 267), *Haemophilus influenzae* (cap. 277) o *Clostridioides* spp. (cap. 271) ocasionen algunos casos. Las lesiones cutáneas suelen acompañarse de fiebre, dolor de cabeza, malestar, escalofríos, dolor de garganta y vómitos.

En la exploración física, las mucosas suelen estar eritematosas y con petequias. A menudo se ve una membrana blanca en la lengua y puede haber amigdalitis. La erupción, que aparece después de la fiebre, suele consistir en pápulas eritematosas finas, que comienzan en la parte superior del tronco y luego se extienden. La cara muestra un rubor característico, con palidez peribucal. La erupción persiste durante 4 o 5 días y se sigue de descamación.

El tratamiento consiste en penicilina V, 500 mg por vía oral dos o tres veces al día durante 10 días o una dosis única de penicilina G benzatínica intramuscular (1,2 millones de unidades). La recuperación clínica puede durar solo 4 o 5 días, pero la erupción tarda de ordinario varias semanas en desaparecer.

SÍNDROME DE SHOCK TÓXICO

El síndrome de shock tóxico es una enfermedad febril aguda, generalmente causada por *S. aureus* productor de toxinas (cap. 267) y a veces por *Streptococcus* spp. (síndrome de shock tóxico [cap. 269]). La mayoría de los casos se dan en adultos previamente sanos con una edad de entre 20 y 50 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del síndrome de shock tóxico obedecen a la liberación masiva del factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y de la interleucina 1: fiebre, eritema macular difuso (v. fig. 403-5), alteración conjuntival grave y eritema de las mucosas de los pulmones, el hígado, el tracto gastrointestinal y los riñones. Los hemocultivos son positivos en una cifra del 5 al 15% de los pacientes que tienen síndrome de shock tóxico por estafilococos y en el 50% de los pacientes con síndrome de shock tóxico por estreptococos.

TRATAMIENTO

El tratamiento del síndrome de shock tóxico por estafilococos causado por microorganismos sensibles a la meticilina es la oxacilina o la nafcilina (2 g i.v. cada 4 h) o la cefazolina (2 g i.v. cada 8 h) en el marco de una verdadera alergia a la penicilina más la clindamicina (900 mg i.v. cada 8 h). El tratamiento del síndrome de shock tóxico por estafilococos secundario a *S. aureus* resistentes a la meticilina consiste en vancomicina (15-20 mg/kg cada 8-12 h, sin exceder de 2 g por dosis) más clindamicina (900 mg i.v. cada 8 h).

El síndrome de shock tóxico estreptocócico debe tratarse empíricamente con clindamicina (900 mg i.v. cada 8 h) más penicilina G (4 millones de unidades i.v. cada 4 h) hasta que reaparezca la sensibilidad. Las alternativas a la penicilina son la ceftriaxona (1-2 g i.v. cada 12 h), la cefazolina (1-2 g i.v. cada 8 h), la vancomicina (30 mg/kg/día i.v. en dos dosis divididas) o la daptomicina (6 mg/kg i.v. cada 24 h).

TABLA 406-1 EXANTEMAS

ERUPCIONES ESCARLATINIFORMES
Escarlatina (v. texto)
Síndrome de shock tóxico (cap. 269)
Enfermedad de Kawasaki (cap. 249)
ERUPCIONES MORBILIFORMES
Sarampión (cap. 338)
Rubéola (cap. 339)
Eritema infeccioso (cap. 342)
Roséola (cap. 345)

PRONÓSTICO

La descamación de la piel de las palmas y las plantas suele producirse 1 o 2 semanas después del inicio. El síndrome de shock tóxico por estafilococos tiene una mortalidad del 5 al 15%, mientras que la tasa de mortalidad del síndrome de shock tóxico por estreptococos puede resultar 5 veces mayor.

ENFERMEDAD DE KAWASAKI

La enfermedad de Kawasaki (cap. 249), una vasculitis sistémica de etiología desconocida, es ante todo una enfermedad de niños menores de 5 años, pero también puede darse en adultos. Es mucho más frecuente en pacientes con ascendencia del noreste de Asia.[1]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes suelen presentar fiebre muy alta y erupción escarlatiniforme, morbiliforme, urticarial o en diana. Otras manifestaciones son infección conjuntival, labios fisurados, secos y hemorrágicos, «lengua fresada» y linfoadenitis cervical. Pueden aparecer artralgias, artritis franca, uretritis, diarrea, neumonitis y meningitis aséptica, pero las complicaciones más graves de los pacientes no tratados son los aneurismas de las arterias coronarias y la miocarditis.

DIAGNÓSTICO

No hay pruebas diagnósticas útiles, así que el diagnóstico es clínico y se basa en la erupción característica y la aparición de miocarditis.

TRATAMIENTO

El tratamiento agudo consiste en una infusión única de 2 g/kg de gammaglobulina i.v. (IgIV) administrada durante 8-12 h en un plazo de 10 días desde la aparición de la fiebre. También está indicado el ácido acetilsalicílico (30-50 mg/kg/día dividido en 4 dosis diarias hasta la defervescencia, con reducción posteriormente a 3-5 mg/kg/día). El uso concomitante de suplementos de corticoesteroides intravenosos bajo supervisión experta da lugar a una menor incidencia de aneurisma aórtico coronario en personas en riesgo.[2]

ERUPCIONES MORBILIFORMES

Las infecciones virales agudas que pueden causar erupciones morbiliformes son el sarampión (cap. 338), la rubéola (cap. 339), el eritema infeccioso (cap. 342) y la roséola (cap. 345). En el sarampión, el enantema (manchas de Koplik; v. fig. 338-2) precede entre 1 y 2 días al exantema (v. fig. 338-3) y persiste de 2 a 4 días. El exantema comienza el cuarto o quinto día con pápulas características en la cara y detrás de las orejas, con la posterior propagación al tronco y las extremidades. El exantema de la rubéola (v. fig. 339-1) comienza como máculas y pápulas faciales rosadas que se extienden al tronco y las extremidades y que persisten solo de 1 a 3 días. En el eritema infeccioso (cap. 342) se instaura un eritema rojo brillante repentino sobre las mejillas (v. fig. 342-1), seguido 1-4 días después de una erupción eritematosa morbiliforme en las extremidades (fig. 406-1). En la roséola (cap. 345), la defervescencia después de una fiebre alta se suele seguir de pápulas rosadas o eritema macular blanqueable durante 2 días.

Estos virus se diagnostican casi siempre por la clínica, pero las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa son sensibles y específicas.[3] El tratamiento de cada uno de estos virus es de soporte, porque no se conoce ninguna terapia antiviral eficaz.

ERUPCIONES PAPULARES

ERUPCIONES INFECCIOSAS

Molusco contagioso

En el molusco contagioso (cap. 343), los pacientes presentan pápulas solitarias, rosadas o del color de la piel, agrupadas o ampliamente diseminadas duras, lisas, a menudo umbilicadas y en general de 2 a 6 mm de diámetro (fig. 406-2). Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pueden presentar centenares de lesiones. El diagnóstico es clínico.



FIGURA 406-1. Eritema macular reticular en el muslo de un paciente con eritema infeccioso. (Por cortesía de Neil J. Korman, MD.)



FIGURA 406-2. Presentación pustulosa del molusco contagioso inflamado. El cultivo reveló solo flora normal de la piel. (Tomado de Mancini AJ, Shani-Adir A, Sidbury, R. Other viral diseases. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology.* 4th ed. Elsevier; 2018:1440.)

Las opciones de tratamiento comprenden crioterapia con nitrógeno líquido, raspado, cantaridina, podofilina y cimetidina oral (hasta 40 mg/kg/día).

Verrugas

Las verrugas son proliferaciones benignas de la piel y las mucosas causadas por más de 150 tipos de virus del papiloma humano (VPH) (cap. 344). Las verrugas comunes pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo y son pápulas hiperqueratósicas duras cuyo tamaño oscila entre 1 mm y más de 1 cm (fig. 406-3). Otras variantes son las verrugas genitales, las verrugas planas y las verrugas palmoplantares profundas. El diagnóstico es clínico, pero las lesiones más grandes o atípicas se someterán a biopsia para excluir una transformación maligna. Los tratamientos tópicos habituales consisten en nitrógeno líquido, cantaridina o podofilina, así como ácido salicílico de la potencia prescrita, imiquimod, 5-fluorouracilo o cidofovir. El nitrógeno líquido de venta libre no es tan frío y, en consecuencia, no resulta tan eficaz como el de la consulta. Por lo común, se requiere una crioterapia repetida hasta que se consigue la resolución.

ERUPCIONES PURPÚRICAS

Las erupciones purpúricas ocurren cuando la extravasación de la sangre da lugar a una hemorragia visible de la piel o la mucosa. Se clasifican en función de su tamaño como petequias (≤ 4 mm; tabla 406-2 y fig. 406-4), púrpura macular (> 4 a 10 mm; fig. 406-5) o equimosis (> 10 mm), y en función de su morfología se clasifican como púrpura palpable (tabla 406-3) y púrpura retiforme inflamatoria y no inflamatoria (tabla 406-4).



FIGURA 406-3. Mano de un paciente con verruga vulgar en la que se aprecian muchas pápulas verrugosas. (Por cortesía de Neil J. Korman, MD.)

TABLA 406-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PETEQUIAS MACULARES, PÚRPURA Y EQUIMOSIS

PETEQUIAS MACULARES (DIÁMETRO ≤ 4 mm)
Trombocitopenia (plaquetas < 50.000/μl) (cap. 158)
Presión venosa elevada
Traumatismos (cap. 97)
Deficiencia de vitamina C (cap. 199)
Erupciones purpúricas pigmentadas
Macroglobulinemia de Waldenström (cap. 173)
PÚRPURA MACULAR (5-9 mm)
Macroglobulinemia de Waldenström (cap. 173)
Trombocitopenia con infección o inflamación (cap. 158)
Vasculitis cutánea de pequeños vasos (cap. 249)
EQUIMOSIS MACULARES (≥ 1 cm)
Anticoagulación (cap. 70)
Insuficiencia hepática (caps. 148 y 149)
Deficiencia de vitamina K (cap. 161)
Coagulación intravascular diseminada (cap. 161)
Púrpura actínica (solar, senil)
Terapia con corticoesteroides, tópica o sistémica
Deficiencia de vitamina C (cap. 199)
Amiloidosis sistémica (cap. 174)
Síndrome de Ehlers-Danlos (cap. 239)
Trombocitopenia (cap. 158)
Defectos de la función plaquetaria (p. ej., enfermedad de von Willebrand; cap. 159)

PÚRPURA NO PALPABLE

Petequias

Una causa frecuente de las petequias es la enfermedad de Schamberg, una dermatitis purpúrica pigmentada en la que las petequias obedecen a una capilaritis idiopática. La enfermedad de Schamberg, que se observa con mayor frecuencia en adultos de mediana edad y mayores, se manifiesta por manchas pardo-amarillentas en las piernas más petequias superpuestas del color de la pimienta de cayena. A veces se observan lesiones en el tronco, nalgas, brazos y muslos. Las lesiones se hiperpigmentan y luego se desvanecen; con el tiempo aparecen nuevas. Los esteroides tópicos (v. tabla 403-10) y el ácido ascórbico (500 mg dos veces al día), con o sin rutósido (50 mg dos veces al día), pueden ser útiles.

Las enfermedades sistémicas que ocasionan petequias son la púrpura trombocitopénica idiopática (cap. 158), las enfermedades secundarias a trombocitopenia o medicamentos que reducen la producción de plaquetas (cap. 158), las anomalías de la función plaquetaria como resultado de una insuficiencia renal o hepática (caps. 116 y 139) y las anomalías de los factores de coagulación (cap. 160). El tratamiento se dirige al trastorno subyacente.

Púrpura macular

La macroglobulinemia de Waldenström (cap. 173) se presenta con petequias recidivantes y púrpura macular en las piernas, asociadas casi siempre a picor, escozor o ardor en el seno de una hipergammaglobulinemia policlonal y altos títulos de inmunoglobulina G (IgG) o factor reumatoide IgA. Algunos pacientes sufren luego una enfermedad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

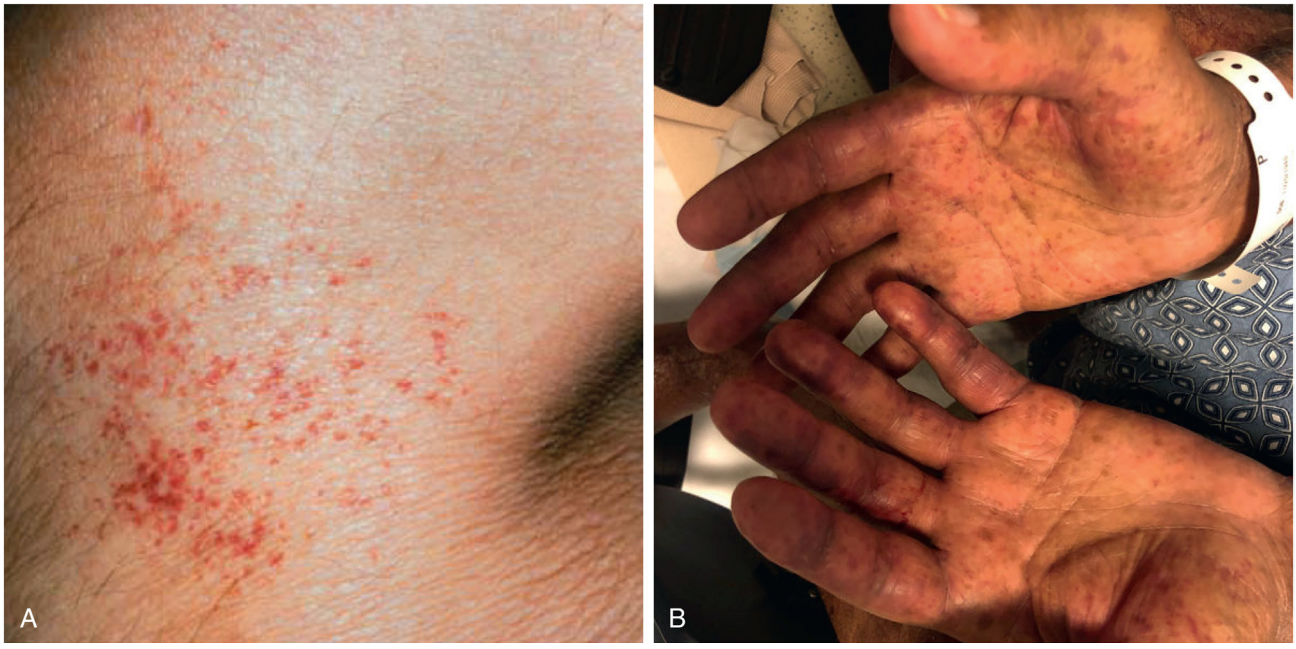

FIGURA 406-4. Petequias. A. Petequias redondas u ovaladas < 3 mm de diámetro. **B.** Petequias y púrpura macular de las palmas. **(A, tomado de Piette WW. Purpura: mechanisms and differential diagnosis. In: Bolognia J, Schaffer J, Cerroni L, eds. Dermatology. 4th ed. Elsevier; 2018:377; B, por cortesía de Daniela Kroshinsky, MD MPH.)**



FIGURA 406-5. Púrpura palpable debida a vasculitis cutánea de pequeños vasos (inflamación más hemorragia). (Tomado de Piette WW. Purpura: mechanisms and differential diagnosis. In: Bolognia J, Schaffer J, Cerroni L, eds. *Dermatology.* 4th ed. Elsevier; 2018:377.)

autoinmunitaria del tejido conectivo, en especial el síndrome de Sjögren (cap. 247) o un linfoma (caps. 171 y 172).

Equimosis

Los pequeños traumatismos de personas que han perdido el tejido conectivo dérmico que rodea los vasos sanguíneos pueden causar una equimosis macular. La púrpura solar (fig. 406-6), causada por el envejecimiento y la exposición crónica al sol, se observa casi siempre en los antebrazos. La púrpura esteroidea, relacionada con un tratamiento prolongado con corticoides tópicos o sistémicos, puede aparecer en cualquier zona de la piel (cap. 28). Ejemplos sistémicos similares son la amiloidosis sistémica (cap. 174), el escorbuto (cap. 199) y el síndrome de Ehlers-Danlos (cap. 239).

PÚRPURA PALPABLE

Vasculitis

La púrpura palpable se debe al daño inflamatorio de los vasos pequeños o pequeños y medianos, y los resultados clínicos dependen del tamaño del vaso afectado.[4] La vasculitis leucocitoclástica, la forma más común de vasculitis de vasos pequeños (fig. 406-7), puede ser idiopática, pero también se asocia a infecciones, reacciones a medicamentos, enfermedades del tejido conectivo y neoplasias malignas subyacentes.[5] Algunos casos pueden asociarse con síntomas sistémicos y lupus eritematoso sistémico (cap. 245).

TABLA 406-3 PÚRPURA PALPABLE INFLAMATORIA CON ERITEMA PRECOZ PROMINENTE

VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA CON ENFERMEDAD POR INMUNOCOMPLEJOS
Vasos pequeños únicamente
Idiopática, asociada a infección o a medicamentos
Macroglobulinemia de Waldenström (cap. 173)
Vasculitis urticarial
Vasculitis por IgA (púrpura de Henoch-Schönlein)
Vasculitis pustulosa
Vasos pequeños y medianos
Crioglobulinemia mixta (cap. 173)
Lupus eritematoso sistémico (cap. 245)
Artritis reumatoide (cap. 243)
Síndrome de Sjögren (cap. 247)
VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA PAUCIINMUNITARIA
Polivasculitis microscópica
Granulomatosis con polivasculitis (cap. 249)
Granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (cap. 249)
Eritema elevado persistente
Síndrome de Sweet
OTROS
Eritema multiforme (v. texto)
Pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda
Erupciones purpúricas pigmentadas (v. texto)
Macroglobulinemia de Waldenström (cap. 173)

DIAGNÓSTICO

Es preciso obtener un hemograma completo, con fórmula leucocítica y pruebas de función renal y hepática, y un análisis de orina con microscopia. Se deben requerir pruebas especializadas para casos idiopáticos o crónicos, o bien basadas en una revisión minuciosa de los sistemas (v. tabla 406-3). Estas pueden incluir crioglobulinas; factor reumatoide; serologías para pruebas de hepatitis B y C, así como determinaciones del VIH; valores de complemento total, C3, C4; anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA); anticuerpos antinucleares (ANA); ADN bicatenario (ADNbc), y anticuerpos anti-Ro, anti-La, anti-RNP y anti-Sm.

A menudo se requiere una biopsia y la correlación clínica para confirmar el diagnóstico clínico (e-fig. 406-1). Las biopsias de piel tomadas de las lesiones en las primeras 48 h desde su formación revelan un depósito granular de C3, IgG, IgM y/o IgA en las paredes de los vasos sanguíneos por inmunofluorescencia directa.

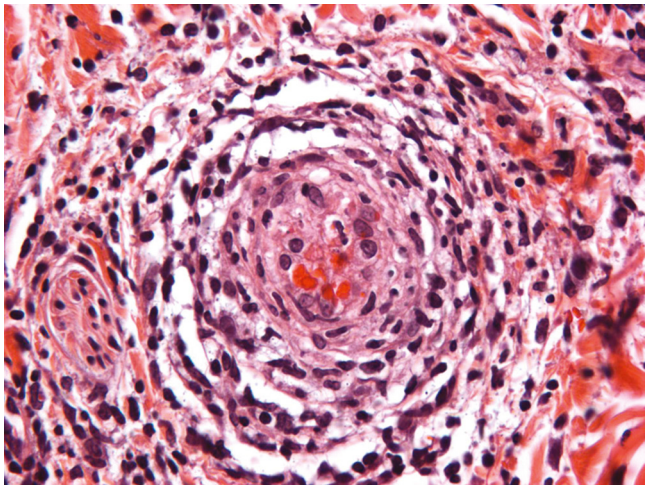

E-FIGURA 406-1. Vasculitis leucocitoclástica. El examen histológico revela un vaso sanguíneo difuminado en la dermis con neutrófilos, polvo neutrofílico y eritrocitos. (Por cortesía de Neil J. Korman, MD.)

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 406-4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA PÚRPURA RETIFORME (ANGULADA O RAMIFICADA)

PÚRPURA RETIFORME NO INFLAMATORIA
Deficiencia de proteína C o proteína S (cap. 67)
Necrosis por warfarina (cap. 70)
Necrosis por heparina
Trombocitosis por neoplasias mieloproliferativas (cap. 152)
Púrpura trombótica trombocitopénica (cap. 158)
Hemoglobinuria paroxística nocturna (cap. 146)
Crioaglutininas (cap. 146)
Crioglobulinemia (cap. 173)
Criofibrinogenemia (cap. 66)
Hongos angioinvasores (cap. 311)
Ectima gangrenoso (cap. 408)
Estrongiloidosis diseminada (cap. 327)
Púrpura fulminante postinfecciosa
Anticuerpos antifosfolipídicos (cap. 67)
Vasculopatía livedoide (cap. 66)
Papulosis atrófica maligna
Émbolos de colesterol (cap. 66)
Émbolos tumorales (cap. 47)
Endocarditis marántica (cap. 47)
Drepanocitosis (cap. 149)
Paludismo (cap. 316)
Calcifilaxia cutánea (cap. 116)
Picadura de araña reclusa parda (cap. 98)
Linfoma de células B (cap. 171)
Calcifilaxia, oxalosis
PÚRPURA RETIFORME INFLAMATORIA
Vasculitis
Lupus eritematoso sistémico (cap. 245)
Panarteritis nudosa (cap. 249)
Artritis reumatoide (cap. 243)
Crioglobulinemia mixta (cap. 173)
Granulomatosis con polivasculitis (cap. 249)
Granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (cap. 249)
Sabañones (cap. 66)
Piodermia gangrenosa (cap. 403)



FIGURA 406-6. Púrpura solar (actínica) en zonas de daño actínico más traumatismo. (Por cortesía de Kalman Watsky, MD. Tomado de Piette WW. Purpura: mechanisms and differential diagnosis. In: Bolognia J, Schaffer J, Cerroni L, eds. *Dermatology.* 4th ed. Elsevier; 2018:377.)

Los pacientes con vasculitis de IgA/púrpura de Henoch-Schönlein, que casi siempre sigue a una infección estreptocócica o estafilocócica en adultos, tienen depósitos perivasculares de IgA y C3 en la biopsia de piel. Los pacientes pueden referir fiebre, artralgias y dolor abdominal, y corren el riesgo de padecer una vasculitis renal (cap. 107).

La vasculitis urticarial o hipocomplementémica (cap. 249) suele persistir más de 24 h, y se asocia a artritis, edema facial y laríngeo y bajos niveles de complemento sérico. Una clave clínica para diferenciar la vasculitis de una urticaria rutinaria la constituye el hecho de que las lesiones vasculíticas pueden cicatrizar con hiperpigmentación o púrpura.

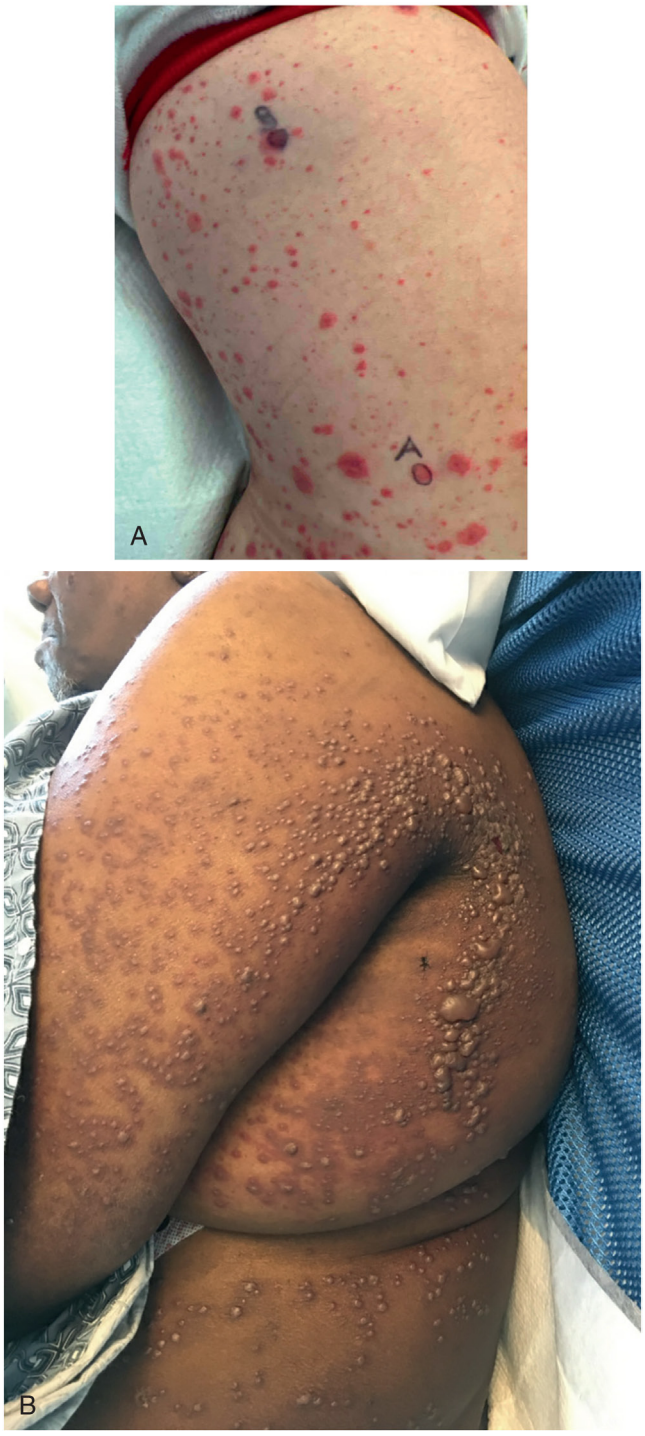

FIGURA 406-7. Púrpura palpable. A. La vasculitis leucocitoclástica suele causar lesiones purpúricas elevadas y ulceradas en las piernas. B. Vasculitis leucocitoclástica ampollosa. (Por cortesía de Daniela Kroshinsky, MD MPH.)

TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en el diagnóstico. En la vasculitis leucocitoclástica idiopática, las opciones de tratamiento oral consisten en colchicina (0,6 mg dos veces al día); prednisona (1 mg/kg/día), o dapsona (hasta 200 mg una vez al día). En los casos graves, las opciones inmunodepresoras bajo supervisión experta pasan por el micofenolato mofetilo (hasta 45 mg/kg); la azatioprina (hasta 2,5 mg/kg), o la ciclofosfamida (hasta 2,5 mg/kg), que puede continuarse hasta que se inactiva la enfermedad.

PÚRPURA RETIFORME

La púrpura retiforme se define como grandes manchas purpúricas, cada una con un borde reticular o angulado. La púrpura retiforme puede ser inflamatoria o no inflamatoria, pero de ordinario no se eleva.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 406-8. Panarteritis nudosa. Púrpura retiforme del dorso del pie en un paciente con panarteritis nudosa *sistémica*. (Tomado de Wetter DA, Dutz JP, Shinkai K, et al. Cutaneous vasculitis. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology.* 4th ed. Elsevier; 2018:435.)

Púrpura retiforme inflamatoria

La púrpura retiforme inflamatoria se caracteriza por una púrpura estrellada o ramificada, pero las lesiones precoces también muestran un eritema circundante llamativo (fig. 406-8) y frecuentemente refleja un proceso vasculítico. Las lesiones cutáneas se asocian a polivasculitis microscópica (cap. 249), granulomatosis con polivasculitis (cap. 249) y granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (cap. 249).

En la granulomatosis con polivasculitis, las lesiones más habituales son la púrpura palpable y las ulceraciones bucales, pero los pacientes también pueden manifestar nódulos subcutáneos dolorosos y úlceras que imitan la piodermia gangrenosa. En la granulomatosis eosinofílica con polivasculitis, la enfermedad de la piel suele presentarse como púrpura palpable con necrosis en las piernas, pero a veces se observan púrpura retiforme, urticaria, nódulos subcutáneos, livedo racemosa y lesiones papulonecróticas.

La biopsia de piel y las pruebas de ANCA resultan casi siempre clave para el diagnóstico de estos trastornos, y el tratamiento debe dirigirse a la enfermedad sistémica (cap. 249). Las lesiones de la piel suelen remitir cuando la enfermedad sistémica responde al tratamiento.

Púrpura retiforme no inflamatoria

Émbolos cutáneos

Los émbolos cutáneos, en especial los de colesterol (cap. 66) y los infecciosos (cap. 61), pueden causar una púrpura tanto retiforme como palpable. Los émbolos de colesterol, que tienden a afectar a los pacientes mayores con enfermedad ateroesclerótica avanzada, se generan de manera espontánea al fragmentarse una placa ateromatosa o, en más ocasiones, de forma aguda después de un cateterismo, en las horas o días siguientes a la trombólisis, o meses después del inicio de la anticoagulación sistémica. Otros síntomas y signos comprenden fiebre, alteración del estado mental, mialgias, pérdida de peso, lesiones renales agudas (cap. 106) e hipertensión arterial nueva o progresiva. Además de la aparición aguda de la púrpura retiforme, los pacientes también pueden sufrir cianosis (fig. 406-9), livedo reticular distal, nódulos, ulceración e incluso gangrena. Hasta el 80% de los pacientes muestran eosinofilia periférica.

Los émbolos con púrpura retiforme o palpable se dan en pacientes con endocarditis infecciosa (cap. 61) y se observan más veces en la meningococemia aguda (v. fig. 274-2) y en la infección gonocócica diseminada (v. fig. 275-4). En el ectima gangrenoso, los pacientes infectados por *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 282) o, con menor frecuencia, *Klebsiella* spp. (cap. 281), *Escherichia coli* (cap. 280) o *Serratia* spp. (cap. 281) experimentan pápulas y placas eritematosas con púrpura central y necrosis hemorrágica. Las infecciones fúngicas también se han observado en pacientes inmunodeprimidos.

Otros émbolos causantes de petequias o púrpura son los de grasa después de un traumatismo óseo (caps. 68 y 97), los émbolos de un mixoma auricular (cap. 47) o de un trombo ventricular, y los émbolos de endocarditis trombótica no bacteriana (cap. 47).

Trombos

La púrpura retiforme no inflamatoria puede suceder cuando el paciente con una coagulación intravascular diseminada (CID) (cap. 161), una púrpura trombótica trombocitopénica (cap. 158), una crioglobulinemia monoclonal (cap. 173), calcifilaxia y reacciones a la warfarina (cap. 70) sufre trombos *in situ*. La CID también puede asociarse a las ampollas hemorrágicas y la púrpura fulminante (fig. 406-10). La crioglobulinemia (cap. 173) se asocia en ocasiones con la leucemia, el linfoma, el mieloma múltiple y la macroglobulinemia de Waldenström (cap. 173). Otra causa trombótica de la púrpura es la púrpura trombocitopénica trombótica (cap. 158).



FIGURA 406-9. Émbolos de colesterol. En la zona distal se observan tanto livedo reticular como púrpura retiforme. (Por cortesía de Norbert Sepp, MD. Tomado de Piette WW. Cutaneous manifestations of microvascular occlusion syndromes. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology.* 4th ed. Elsevier; 2018:399.)



FIGURA 406-10. Púrpura fulminante. Se observan púrpura y ampollas hemorrágicas en el brazo de este paciente.

La necrosis cutánea por warfarina (cap. 70), una complicación poco frecuente que suele acaecer entre el tercer y el décimo día de tratamiento en pacientes que no reciben además un puente de anticoagulación con heparina, se presenta como placas dolorosas, entre eritematosas y purpúricas (sobre todo, en las mamas, los muslos y las nalgas), que progresan hasta convertirse en ampollas hemorrágicas. El curso de la enfermedad no depende de si se continúa o no con la warfarina.

ENFERMEDADES VESICULOAMPOLLOSAS

Las vesículas son lesiones claras y llenas de líquido de menos de 1 cm, mientras que las ampollas son lesiones similares de más de 1 cm. Entre las causas de las lesiones vesiculoampollosas se encuentran las anomalías genéticas e inmunitarias, las infecciones, las reacciones de hipersensibilidad, los trastornos metabólicos o físicos y los defectos genéticos heredados (tabla 406-5).[6]

ENFERMEDADES AMPOLLOSAS DE MEDIACIÓN INMUNITARIA

Las enfermedades ampollosas de mediación inmunitaria obedecen a autoanticuerpos que se unen a los componentes del desmosoma epidérmico (penfigoide) o del hemidesmosoma (pénfigo), donde activan el complemento y precipitan la inflamación. Las

TABLA 406-5 ENFERMEDADES VESICULOAMPOLLOSAS

GENÉTICAS E INMUNITARIAS
Penfigoide ampolloso
Penfigoide gestacional
Penfigoide de mucosas
Epidermólisis ampollosa adquirida
Dermatitis herpetiforme
Dermatosis ampollosa por inmunoglobulina A lineal
Pénfigo
Vulgar
Foliáceo
Paraneoplásico
ENFERMEDADES INFECCIOSAS
Impétigo ampolloso
Herpes simple
Varicela
Herpes zóster
HIPERSENSIBILIDAD
Eritema multiforme
Síndrome de Stevens-Johnson
Necrólisis epidérmica tóxica
METABÓLICAS/FÍSICAS
Porfiria cutánea tardía
Seudoporfiria
Ampollas por coma
Ampollas del diabético

Por cortesía de Neil J. Korman, MD.



FIGURA 406-11. Penfigoide ampolloso. Se advierten ampollas subepidérmicas tensas con una base eritematosa. (Por cortesía de Neil J. Korman, MD.)

proteasas de las células inflamatorias degradan las proteínas de la membrana basal, dando lugar a la formación de ampollas subepidérmicas (penfigoide) o intraepidérmicas (pénfigo).

TRASTORNOS AMPOLLOSOS SUBEPIDÉRMICOS

PENFIGOIDE AMPOLLOSO

El penfigoide ampolloso es una enfermedad ampollosa autoinmunitaria que afecta mayoritariamente a personas mayores o aparece como un efecto adverso de la medicación.[7] Los pacientes desarrollan vesículas pruriginosas y tensas, ampollas y placas urticariales o eccematosas en el torso y las extremidades, incluidas las palmas de las manos y las plantas de los pies. La afectación de la mucosa puede incluir las regiones oral, laríngea y genital (fig. 406-11). También debe considerarse este diagnóstico en pacientes de edades avanzadas que presenten erupciones pruriginosas crónicas idiopáticas sin ampollas.

En la biopsia de piel, las ampollas subepidérmicas tienen un infiltrado eosinofílico con depósitos lineales de IgG y C3 en la membrana basal y anticuerpos IgG en el lado epidérmico. La inmunofluorescencia indirecta, que tiene menor sensibilidad, pero una especificidad más alta, puede ser útil para evaluar los casos con sospecha clínica que no son evidentes en la histología de la piel.[8]

TRATAMIENTO

Se puede usar un esteroide tópico ultrapotente (clase 1) en pacientes con afectación limitada, mientras que la prednisona oral (1 mg/kg/día) proporciona una eficacia rápida a pacientes con enfermedad moderada y grave.[9] Se administrarán preparados ahorradores de esteroides bajo supervisión experta para ir reduciendo los esteroides de forma paulatina durante varias semanas, una vez que cesa la formación de nuevas lesiones; entre las modalidades eficaces figuran la dapsona (hasta 200 mg/día), el metotrexato (hasta 25 mg semanales), la azatioprina (hasta 2,5 mg/kg según el nivel de tiopurina metiltransferasa del paciente) y el micofenolato mofetilo (hasta 4 g repartidos en dos dosis diarias). Los casos refractarios o con efectos secundarios de estos tratamientos estándar se benefician de la IgIV (2 g/kg divididos en 2-3 días) el rituximab (375 mg/m^2 semanales durante 4 semanas o 1.000 mg administrados con 2 semanas de diferencia), el omalizumab[10] (300 mg cada 2-8 semanas o 375 mg cada 2-4 semanas) o el dupilumab (300 mg cada 2 semanas) bajo supervisión experta.[11] La duración de la terapia se guía por la actividad de la enfermedad y la respuesta a la medicación.



FIGURA 406-12. Penfigoide gestacional. Múltiples ampollas tensas y erosiones con una base eritematosa. (Por cortesía de Neil J. Korman, MD.)

PRONÓSTICO

En la mayoría de los pacientes, el tratamiento suprime la enfermedad hasta que el proceso remite por completo varios años después. Si no se trata, el penfigoide ampolloso suele experimentar remisiones y exacerbaciones espontáneas con un alto riesgo de infección.

PENFIGOIDE GESTACIONAL

El penfigoide gestacional es una dermatosis autoinmunitaria poco frecuente que aparece sobre todo en la última etapa del embarazo y/o inmediatamente después del parto, aunque puede ocurrir en cualquier momento del embarazo. Las placas urticariales periumbilicales intensamente pruriginosas, que se extienden a la periferia, progresan hasta formar vesículas y ampollas (fig. 406-12). La cara, las palmas, las plantas y las mucosas se respetan de modo característico. La biopsia de piel revela el antígeno II del penfigoide ampolloso y un depósito lineal de C3 en la membrana basal.

TRATAMIENTO

Los pacientes con enfermedades leves precisan tratamiento en las zonas afectadas con corticoesteroides tópicos de potencia moderada o alta (v. tabla 403-10) dos veces al día. Los corticoesteroides sistémicos (p. ej., prednisona, de 0,5 a 1 mg/kg una vez al día) se reservarán para los pacientes con una enfermedad extensa; en general, se aplica tratamiento en dosis completas durante 1-2 semanas y luego se va reduciendo poco a poco hasta la dosis mínima eficaz. Los antihistamínicos ayudan a controlar el picor. Las mujeres serán atendidas por obstetras expertos debido al mayor riesgo de parto prematuro y de nacimiento de bebés pequeños para la edad gestacional.

PENFIGOIDE DE LAS MUCOSAS

El penfigoide de las mucosas se manifiesta en forma de ampollas en las superficies oral, nasofaríngea, ocular, laríngea, anogenital y esofágica. Las cicatrices asociadas a su curación originan a veces una morbilidad importante (fig. 406-13).

Algunos pacientes con penfigoide de mucosas tienen autoanticuerpos IgG circulantes contra la laminina 332 en la vertiente dérmica de la piel, otros sufren una enfermedad

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

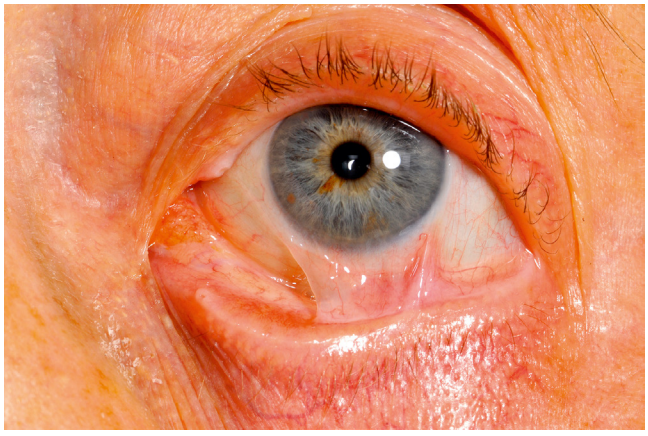

FIGURA 406-13. Penfigoide (cicatricial) de mucosas. Afectación ocular característica que se manifiesta por tractos fibrosos representativos de un simbléfaron parcial o incompleto. (Tomado de Bernard P, Borradori L. Pemphigoid group. In: Bolognia J, Schaffer J, Cerroni L, eds. *Dermatology.* 4th ed. Elsevier; 2018:521.)

ocular pura con anticuerpos IgG contra la integrina β_4, otros presentan lesiones mucosas y cutáneas y otros, por fin, lesiones bucales, pero no cutáneas. La biopsia revela una ampolla subepidérmica con depósitos lineales de IgG, IgA y C3 en la membrana basal, mientras que en la inmunofluorescencia indirecta se ven anticuerpos IgG y/o IgA circulantes.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad leve se basa en corticoesteroides tópicos potentes dos veces al día (o corticoesteroides intralesionales en pacientes con enfermedad exclusivamente bucal). En las enfermedades oculares o bucales importantes se requiere prednisona (1 mg/kg al día), ciclofosfamida (hasta 2,5 mg/kg al día), rituximab (375 mg/m^2 semanales durante 4 semanas o 1.000 mg administrados con 2 semanas de intervalo) e IgIV (2 g/kg administrados durante 2-3 días) bajo supervisión experta.[12]

El penfigoide de las mucosas es una afección crónica y la enfermedad ocular no tratada puede terminar con una ceguera.

EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA ADQUIRIDA

La epidermólisis ampollosa adquirida, una enfermedad ampollosa autoinmunitaria adquirida, suele afectar a personas de mediana edad. Se presenta en forma de ampollas no inflamatorias en zonas acras, que curan por cicatrización o de enfermedad vesiculoampollosa inflamatoria generalizada. La biopsia muestra ampollas subepidérmicas con depósitos lineales de IgG en la membrana basal que se dirigen contra el colágeno VII.

TRATAMIENTO

La epidermólisis ampollosa adquirida es una afección crónica y a veces no responde al tratamiento. Los tratamientos convencionales, que solo surten efecto de vez en cuando comprenden colchicina (0,6 mg dos veces al día), dapsona (hasta 200 mg/día), azatioprina (hasta 2,5 mg/kg) o ciclofosfamida (2,5 mg/kg/día) sola o combinada con prednisona (60 mg al día). En las enfermedades graves o refractarias, las opciones abarcan ciclosporina (hasta 5 mg/kg), rituximab (375 mg/m^2 semanales durante 4 semanas o 1.000 mg administrados con 2 semanas de intervalo) e IgIV (2 g/kg administrados durante 2-3 días), plasmaféresis y fotoforesis extracorpórea.

DERMATITIS HERPETIFORME

La dermatitis herpetiforme es una enfermedad vesicular de mediación inmunitaria de la edad madura que casi siempre afecta a pacientes con una enteropatía sensible al gluten clínica o subclínica (cap. 126). Las lesiones cutáneas, muy pruriginosas, se agrupan en vesículas, pápulas o erosiones en el cuero cabelludo, cara posterior del cuello, nalgas y superficies extensoras de codos y rodillas (fig. 406-14).[13] Muchos pacientes sufren otras enfermedades autoinmunitarias, como diabetes o enfermedad tiroidea. La biopsia muestra depósitos papilares dérmicos granulares de IgA y microabscesos neutrofílicos. Los anticuerpos IgA circulantes contra la transglutaminasa tisular establecen el diagnóstico en la mayoría de los pacientes.

TRATAMIENTO

La enfermedad de la piel a veces se controla solo con dieta, pero es un trastorno indefinido. Las opciones de tratamiento también pasan por esteroides tópicos de alta potencia dos veces al día (v. tabla 403-10) y dapsona (hasta 200 mg/día) administrados de forma crónica.



FIGURA 406-14. Dermatitis herpetiforme. El codo de un paciente presenta erosiones, pápulas eritematosas y vesículas. (Por cortesía de Daniela Kroshinsky, MD MPH.)

DERMATOSIS AMPOLLOSA POR INMUNOGLOBULINA A LINEAL

La dermatosis ampollosa por IgA lineal es una enfermedad ampollosa autoinmunitaria adquirida que suele asociarse a medicamentos, en especial a la vancomicina. Las vesículas y ampollas primarias se instauran sobre todo en las flexuras, pero pueden dañar la mucosa bucal y generalizarse. La biopsia revela una vesícula subepidérmica con predominio de neutrófilos e IgA lineal específica para una porción del antígeno II del penfigoide ampolloso en la membrana basal. Los anticuerpos IgA circulantes se detectan por inmunofluorescencia indirecta.

TRATAMIENTO

Los pacientes suelen responder al cese de la medicación nociva y a la dapsona (hasta 200 mg/día). Si las lesiones no responden o si se necesita un control rápido de la enfermedad grave, puede prescribirse prednisona (1 mg/kg una vez al día).

TRASTORNOS AMPOLLOSOS INTRAEPIDÉRMICOS

PÉNFIGO

El pénfigo se refiere a un grupo de enfermedades ampollosas autoinmunitarias intraepidérmicas de la piel y las mucosas.[14] El pénfigo se da más en adultos de mediana edad.

En el *pénfigo vulgar,* los autoanticuerpos se dirigen contra la desmogleína III. En el *pénfigo foliáceo,* los autoanticuerpos se dirigen contra la desmogleína I. En el *pénfigo paraneoplásico,* los anticuerpos circulantes reaccionan con un complejo de proteínas, entre ellas la desmoplaquina I y II, la desmogleína I y III, el antígeno I del penfigoide ampolloso, la envoplaquina y la periplaquina.

En el pénfigo vulgar, los pacientes presentan ampollas flácidas y erosiones, que pueden ser pruriginosas, en la orofaringe (fig. 406-15), la cabeza, el cuello y el tronco. Los pacientes con pénfigo foliáceo suelen mostrar eritema, descamación y costras en el cuero cabelludo, cara y parte superior del tronco. El pénfigo paraneoplásico se caracteriza por ampollas y erosiones oculares y bucales, así como por lesiones cutáneas polimorfas que se parecen al liquen plano, al eritema multiforme o al penfigoide. Las neoplasias malignas asociadas comprenden el linfoma no hodgkiniano (40%; cap. 171); la leucemia linfocítica crónica (30%; cap. 169); la enfermedad de Castleman (10%; 6caps. 171 y 359); los timomas (6%; cap. 390); los sarcomas (6%; cap. 187); y la macroglobulinemia de Waldenström (6%; cap. 173). Algunos pacientes sufren una bronquiolitis obliterante grave.

En el pénfigo vulgar, la biopsia revela acantólisis suprabasilar y depósitos de IgG contra la desmogleína III. En el pénfigo foliáceo, la biopsia muestra una acantólisis subcórnea con IgG contra la desmogleína I. En los pacientes con pénfigo paraneoplásico, la biopsia pone de relieve una acantólisis suprabasilar y queratinocitos disqueratósicos, así como anticuerpos contra las proteínas plaquinas y anticuerpos IgG indistinguibles de los observados en el pénfigo vulgar.

TRATAMIENTO

El tratamiento depende del subtipo y la extensión del pénfigo, así como de la velocidad de progresión de la enfermedad y la edad del paciente. La prednisona oral (p. ej., 1 mg/kg una vez al día) está indicada para el tratamiento inicial del pénfigo vulgar; los corticoesteroides tópicos (p. ej., fluocinonida, pomada al 0,05% aplicada dos veces al día en las zonas afectadas) controlan a veces el pénfigo foliáceo. La adición de rituximab (375 mg/m^2 semanales durante 4 semanas o 1.000 mg i.v. con 2 semanas de intervalo) al tratamiento corto con prednisona (3-6 meses) parece más segura y eficaz que el tratamiento prolon-

gado y exclusivo con prednisona,[A1] en especial en las enfermedades extensas o recalcitrantes, y puede inducir remisión. También ofrece mejores resultados que el micofenolato mofetilo (35-45 mg/kg/día dividido en dos dosis diarias) para controlar la enfermedad, aunque a expensas de un mayor número de acontecimientos adversos.[A2] Otros preparados ahorradores de esteroides para combatir el pénfigo vulgar bajo supervisión experta incluyen la azatioprina (hasta 2,5 mg/kg), la ciclofosfamida (hasta 2,5 mg/kg), la ciclosporina (3-5 mg/kg/día) y el metotrexato (hasta 25 mg/semana). Se ha comunicado que la plasmaféresis también es eficaz.

El tratamiento sistémico del pénfigo foliáceo incluye todos estos mismos preparados, así como la dapsona (hasta 200 mg/día) y la hidroxicloroquina (total < 6 mg/kg de masa corporal magra repartido en dos dosis diarias). La duración del tratamiento puede variar según el nivel de actividad de la enfermedad.

Cuando el pénfigo paraneoplásico es causado por tumores benignos, como la enfermedad de Castleman,[15] se cura a menudo mediante extirpación del tumor (cap. 171). Los pacientes con tumores malignos asociados se someterán a tratamiento del trastorno subyacente, pero podrían sufrir una enfermedad recalcitrante. Se ha notificado una mejora con las dosis pulsadas de corticoesteroides (metilprednisolona, 1.000 mg diarios durante 3 días consecutivos) o ciclofosfamida (500-1.000 mg mensuales durante 6 meses a 1 año, a menudo con dosis variables de prednisona), rituximab (cuatro dosis semanales de 375 mg/m^2), plasmaféresis y dosis inmunoablativas de ciclofosfamida (50 mg/kg/día durante 4 días).

La morbilidad y la mortalidad se relacionan con las complicaciones de la terapia inmunodepresora. En los pacientes con tumores malignos, el pronóstico suele ser desfavorable.



FIGURA 406-15. Pénfigo vulgar: afectación bucal. Prácticamente todos los pacientes sufren erosiones de la mucosa bucal. Los sitios más habituales son la mucosa vestibular y palatina, pero las lesiones también se observan en las encías y la lengua. (Por cortesía de Lorenzo Cerroni, MD. Tomado de Amagai M. Pemphigus. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology.* 4th ed. Elsevier; 2018:499.)

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD CAUSANTES DE AMPOLLAS

ERITEMA MULTIFORME

El eritema multiforme es una reacción de hipersensibilidad autolimitada que afecta a la piel y, a veces, a las mucosas como respuesta a una infección o, con menos frecuencia, a una medicación.[16] Los signos principales son las lesiones en diana, es decir, máculas eritematosas o violáceas con tres zonas: dos círculos concéntricos y un centro intensamente eritematoso, oscuro o violáceo. Las lesiones en diana se concentran sobre todo en la porción distal de las extremidades (fig. 406-16). Las lesiones se transforman en ampollas o erosiones y, en los casos más graves, las erosiones se localizan en la mucosa bucal, ocular y/o genital. Las causas infecciosas más comunes del eritema multiforme son el virus del herpes simple (VHS; cap. 345) y *Mycoplasma pneumoniae* (cap. 293) seguido de *Histoplasma capsulatum* (cap. 308).

La biopsia muestra una necrosis inespecífica de queratinocitos, así que el diagnóstico es clínico.

TRATAMIENTO

Los casos leves de eritema multiforme se pueden tratar de forma sintomática. Los casos graves precisan corticoesteroides sistémicos (p. ej., prednisona, 0,5-1 mg/kg/día).

Las lesiones cambian, se tornan fijas hasta 7 días y luego desaparecen en 2 o 3 semanas. Los episodios pueden recidivar. Para el eritema multiforme recurrente debido al VHS recurrente debe considerarse un tratamiento antiviral supresor crónico con valaciclovir (cap. 328).



FIGURA 406-16. Eritema multiforme. Las lesiones anulares en diana u «ojo de buey» con vesículas centrales y ampollas son características del eritema multiforme. (Por cortesía de Neil J. Korman, MD.)



FIGURA 406-17. Porfiria cutánea tardía. En el dorso de la mano se aprecian una ampolla y erosiones. (Por cortesía de Neil J. Korman, MD.)

TRASTORNOS METABÓLICOS CAUSANTES DE AMPOLLAS

PORFIRIA CUTÁNEA TARDÍA

Los pacientes con porfiria cutánea tardía (cap. 194) tienen fragilidad cutánea, ampollas indoloras y erosiones en la piel expuesta al sol, en particular en la cara y la superficie dorsal de manos (fig. 406-17) y antebrazos. La curación se asocia a cicatrices, manchas atróficas, hiperpigmentación e hipopigmentación. La hipertricosis sobre las áreas malar y temporal es habitual.

La causa es la pérdida de actividad de la uroporfirinógeno descarboxilasa (cap. 194). La porfiria cutánea tardía puede ser hereditaria, debido a una mutación en el gen *UROD*, o adquirida, por causa de exposiciones exógenas, como el consumo de alcohol, la hemocromatosis hereditaria, la hepatitis C, el tabaquismo, el consumo de estrógenos, la insuficiencia renal y/o la exposición química.

Los pacientes con porfiria cutánea tardía hereditaria suelen presentar la enfermedad entre los 30 y los 50 años, mientras que la forma adquirida se manifiesta normalmente más tarde. Las dos modalidades se asocian con sobrecarga de hierro.

El diagnóstico se basa en los niveles urinarios elevados de porfirina. La biopsia, si bien no se precisa para el diagnóstico, revela un infiltrado dérmico mínimo, ampollas subepidérmicas y depósito de inmunoglobulina, y complemento en la membrana basal y en los capilares dérmicos.

TRATAMIENTO

Según el tipo y la causa, las opciones de tratamiento (cap. 194) comprenden la evitación de los desencadenantes, la flebotomía (ajustada para que el nivel sérico de ferritina descienda hasta el límite inferior de la normalidad), la hidroxicloroquina (100 mg dos veces por semana o 200 mg una vez por semana) o la cloroquina (125 mg, medio comprimido de 250 mg) por vía oral dos veces por semana hasta que la excreción de porfirina se normalice durante varios meses.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

SEUDOPORFIRIA

La seudoporfiria, con semejanzas clínicas e histológicas a la porfiria cutánea tardía, pero sin anomalías de la porfirina, puede asociarse a insuficiencia renal crónica (cap. 116) o a hemodiálisis (cap. 117). También se observa como reacción a medicamentos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los anticonceptivos orales, la furosemida, la tetraciclina, el ciprofloxacino, la isotretinoína, la amiodarona, la ciclosporina, la dapsona, la isotretinoína, el 5-fluorouracilo y la flutamida. Cuando se suspende el medicamento nocivo, el pronóstico es favorable, pero las lesiones de la piel pueden persistir o reaparecer durante varios meses.

AMPOLLAS DE LA DIABETES

Los pacientes con diabetes mellitus (cap. 210) pueden sufrir ampollas en las porciones distales de las extremidades. No se comprende su biopatología y no se aprecia relación entre las lesiones cutáneas, por una parte, y la gravedad, la duración o las complicaciones de la diabetes, por la otra. Las lesiones se presentan de manera espontánea como una ampolla grande, tensa y no inflamable, a menudo con formas irregulares, y pueden desprenderse dejando una erosión en caso de traumatismo. Las lesiones se deben dejar en su lugar o bien perforarse y drenarse, conservando la cubierta para que actúe de vendaje fisiológico estéril y reduzca el riesgo de infección secundaria. Es un trastorno autolimitado.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS CAUSANTES DE AMPOLLAS

IMPÉTIGO AMPOLLOSO

El impétigo es una infección bacteriana epidérmica y está causado por *S. aureus* (cap. 267) y el grupo A de estreptococos β-hemolíticos (cap. 269). Las toxinas exfoliativas A y B atacan la proteína epidérmica desmogleína 1 y provocan una fisura por debajo o dentro del estrato granuloso. El impétigo ampolloso se presenta como vesículas superficiales y ampollas que se rompen con facilidad y generan un collarín de escamas (fig. 406-18). Las lesiones suelen localizarse en la cara, el tronco, las axilas y el perineo. El diagnóstico es clínico; el cultivo de las lesiones confirma la bacteria causante.

TRATAMIENTO

Se recomienda un lavado suave para eliminar las posibles costras. Los casos limitados se pueden tratar con la pomada tópica de mupirocina al 2%. Los antibióticos orales (p. ej., 500 mg de dicloxacilina cuatro veces al día o 500 mg de cefalexina tres veces al día) durante 7 días están indicados para enfermedades extensas y para pacientes que no responden a los antibióticos tópicos.

SÍNDROME DE LA PIEL ESCALDADA POR ESTAFILOCOCOS

La diseminación hematógena de las toxinas estafilocócicas exfoliativas A y B da lugar al síndrome de la piel escaldada por estafilococos (cap. 267). En los adultos, suele verse con insuficiencia renal (cap. 116) o inmunodepresión sistémica. Los pacientes acuden con fiebre de aparición repentina, acompañada de un eritema blanqueable y doloroso que comienza en la cara, el cuello y las zonas intertriginosas, y luego se generaliza con rapidez. A diferencia del síndrome de shock tóxico, se respetan las palmas, las plantas y las mucosas. Las ampollas flácidas, que surgen en 1 o 2 días, se exfolian en grandes láminas y dejan una piel con la superficie desnuda (fig. 406-19).[17] La biopsia de piel permite distinguir la fisura periorificial y la costra del síndrome de la piel escaldada por estafilococos de la necrólisis epidérmica tóxica, que determina una separación subepidérmica de la piel, así como afectación de mucosas.

TRATAMIENTO

El tratamiento del síndrome de la piel escaldada por estafilococos graves consiste en nafcilina u oxacilina i.v. (1-2 g cada 4 h durante 7-14 días), a menos que los pacientes presenten estafilococos resistentes a la meticilina, en cuyo caso se precisa tratamiento i.v. con vancomicina (comenzando con 1 g cada 12 h y ajustando luego las dosis en función del aclaramiento de creatinina). En una enfermedad leve, la dicloxacilina oral (500 mg cuatro veces al día) durante 10-14 días suele resultar eficaz, pero los estafilococos resistentes a la meticilina requieren antibióticos cuya eficacia se haya aprobado mediante pruebas de sensibilidad.

INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL HERPES SIMPLE

La infección por el virus del herpes simple (VHS) (cap. 345) suele presentarse como una erupción vesicular recurrente sobre una base eritematosa (fig. 406-20). La localización característica del VHS-1 es oral y perioral, y la del VHS-2, genital o sacra.

Las zonas traumatizadas aparecen como erosiones de bordes festoneados. La erupción recidivante se precipita por otras infecciones que suprimen el sistema inmunitario, el frío o el calor, los traumatismos cutáneos y la menstruación. Los pacientes inmunodeprimidos sufren a veces úlceras erosivas crónicas.

El frotis de Tzanck de la base de una vesícula sin cubierta o de una erosión sirve para confirmar rápidamente el diagnóstico gracias a la identificación de células gigantes multinucleadas con moldeado y marginación nuclear (v. e-fig. 403-8), pero la auténtica «referencia» diagnóstica es el cultivo viral o la prueba de anticuerpos con fluorescencia directa. La prueba de anticuerpos con fluorescencia directa tiene una alta sensibilidad y especificidad, proporciona resultados en el mismo día, y permite distinguir entre el VHS-1, el VHS-2 y el virus de la varicela-zóster (VVZ).

TRATAMIENTO

La infección por el VHS es autolimitada en las personas sanas. El tratamiento antiviral con aciclovir, valaciclovir o famciclovir (v. tabla 328-4) puede acortar el ataque inicial y prevenir las recidivas. La dosis y la duración del tratamiento antiviral dependen de la diseminación o restricción de la infección y del grado de inmunodepresión.

VARICELA

La varicela causada por el VVZ (cap. 346) suele producirse en la infancia, pero es más grave cuando ocurre en la edad adulta. Las máculas eritematosas de la cara, el cuero cabelludo, el tronco y las zonas proximales de las extremidades progresan con rapidez hasta convertirse en pápulas, vesículas, pústulas y costras (fig. 406-21) 10-21 días des-



FIGURA 406-18. Impétigo ampolloso. En la parte posterior de la pierna de este paciente se aprecian múltiples erosiones con costra, ampollas flácidas y pústulas.



FIGURA 406-19. Síndrome de la piel escaldada por estafilococos. En el tronco se observa un eritema confluyente con exfoliación de la piel. (Por cortesía de Neil J. Korman, MD.)

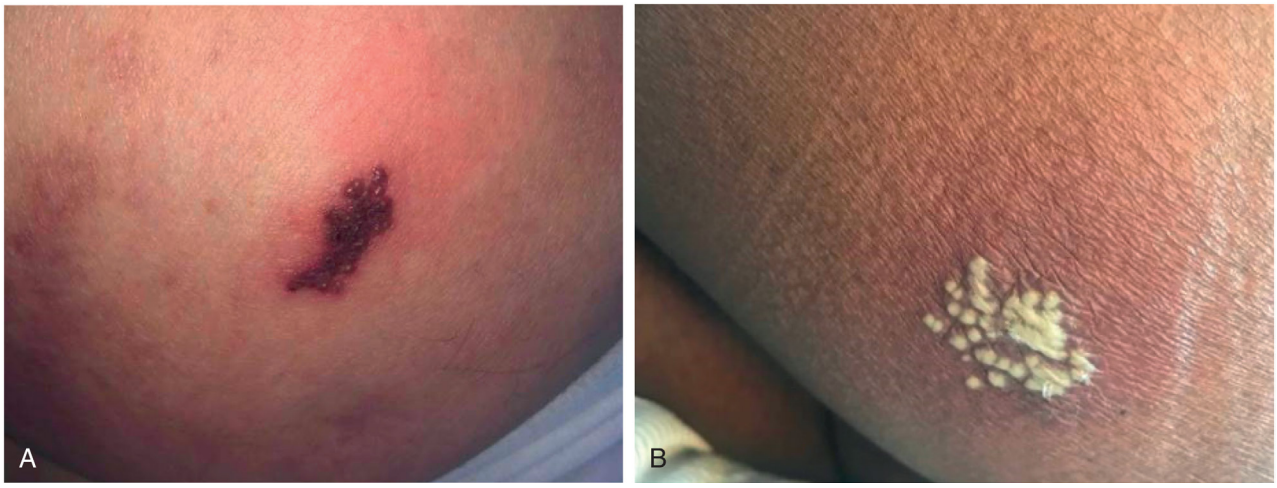

FIGURA 406-20. Herpes genital recidivante. A. Vesículas agrupadas intactas con base eritematosa. **B.** Pústulas agrupadas intactas con base eritematosa. (Por cortesía de Daniela Kroshinsky, MD MPH.)



FIGURA 406-21. Máculas y vesículas eritematosas con erosiones costrosas en el tórax de un paciente con varicela. (Por cortesía de Neil J. Korman, MD.)

pués de la exposición. El diagnóstico se suele hacer por la clínica y se confirma con la prueba por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de la lesión, porque los resultados de los cultivos suelen retrasarse y son menos sensibles. El frotis de Tzanck ayuda, pero no separa, el VHS del VVZ.

TRATAMIENTO

Los adultos inmunocompetentes responden al valaciclovir oral (1 g tres veces al día) o aciclovir oral (800 mg cinco veces al día) durante 5-7 días; el ciclo se prolonga cuando se retrasa la formación de costras y la dosis se ajusta según sea necesario en caso de disfunción renal. La vacuna contra la varicela es muy eficaz cuando se administra una vez a los niños o dos veces (con un intervalo de 4 a 8 semanas) a personas mayores de 13 años no vacunadas con anterioridad (cap. 15).

HERPES ZÓSTER

El herpes zóster (cap. 346) está causado por una reactivación del VVZ tras una varicela primaria anterior o la vacunación contra la varicela, y se presenta con mayor frecuencia en personas de mayor edad o inmunodeprimidas. Los pacientes suelen mostrar vesículas agrupadas sobre una base eritematosa en una distribución dermatomérica (fig. 406-22). La erupción suele ir precedida de dolor, picor, hormigueo o hiperestesia. La diseminación cutánea, definida como la presencia de más de 20 vesículas fuera de los dermatomas primarios o adyacentes y/o la afectación visceral, sucede más en pacientes inmunodeprimidos. La disestesia en el dermatoma afectado persiste hasta en un 20% de los pacientes después de la remisión de las lesiones cutáneas (neuralgia postherpética). El diagnóstico clínico suele ser evidente, aunque puede recurrirse a la prueba de la PCR para confirmarlo.



FIGURA 406-22. Herpes zóster. A. Se ven ampollas necróticas y erosiones con un patrón dermatomérico en el tronco. **B.** Herpes zóster con costras en la cara. (**A**, por cortesía de Neil J. Korman, MD; **B**, por cortesía de Daniela Kroshinsky, MD MPH.)

TRATAMIENTO

Los adultos inmunocompetentes responden al valaciclovir (1.000 mg tres veces al día durante 7 días), aciclovir (800 mg cinco veces al día durante 7 días) o famciclovir (500 mg tres veces al día durante 7 días). En los pacientes inmunodeprimidos o con enfermedades diseminadas o viscerales está indicado el aciclovir intravenoso (10 mg/kg cada 8 h durante 7-10 días). La administración de gabapentina junto con la terapia antiviral también reduce la incidencia de la neuralgia postherpética. La vacunación contra la varicela disminuye notablemente la incidencia tanto del herpes zóster como de la neuralgia postherpética (cap. 346).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ERUPCIONES PUSTULOSAS

ACNÉ VULGAR

El acné vulgar afecta hasta al 85% de los adolescentes, pero puede persistir hasta la edad adulta o incluso desarrollarse *de novo* en los adultos.[18] El flujo de sebo, estimulado por los andrógenos, se ve físicamente impedido por una queratinización anómala en el canal pilosebáceo. El resultado es la aparición de comedones, que pueden comunicar con el exterior («cabezas negras») o estar cubiertos de epidermis («cabezas blancas»). La proliferación de *Propionibacterium acnes* dentro del comedón rompe la unidad pilosebácea, con la consiguiente extravasación de su contenido a la dermis y la aparición de pápulas, pústulas y lesiones noduloquísticas inflamatorias.

El acné se exacerba o precipita por cosméticos con base oleosa, preparados para el cabello, corticoesteroides sistémicos y hormonas androgénicas. Otros medicamentos responsables son la fenitoína, el fenobarbital, el litio y la isoniacida. Los trastornos endocrinos (p. ej., enfermedad de los ovarios poliquísticos y tumores de ovario o suprarrenales) pueden también precipitar o empeorar el acné.

TRATAMIENTO

La enfermedad leve se trata con peróxido de benzoílo tópico,[A3] eritromicina o clindamicina, y/o un retinoide tópico (p. ej., adapaleno, tretinoína o tazaroteno).[A4] El peróxido de benzoílo y los retinoides tópicos ayudan a normalizar la queratinización folicular, mientras que los antibióticos tópicos controlan las pápulas y pústulas inflamatorias. En la enfermedad más grave, la doxiciclina o la minociclina oral (50-100 mg dos veces al día) ayudan.[19] En las mujeres, los anticonceptivos orales (que contienen etinilestradiol más norgestimato o etinilestradiol más drospirenona) y/o la espironolactona revisten especial utilidad en el tratamiento del acné hormonal que afecta de manera predominante a la mitad inferior de la cara, la mandíbula y la parte superior del cuello. La isotretinoína (1,5 mg/kg, administrada durante 5-6 meses) reduce el tamaño de las glándulas sebáceas, así como la producción de sebo, y se aplica en las enfermedades resistentes, los casos inflamatorios graves o con comedores generalizados.[20]

ROSÁCEA

La rosácea, una enfermedad inflamatoria crónica, afecta a las unidades pilosas faciales y a los vasos sanguíneos, de ordinario en la edad madura.[21] La rosácea es más común en pacientes que muestran tendencia al rubor facial, ya sea por exposición al sol o por otros estímulos (p. ej., alcohol, comidas picantes, líquidos calientes o turbación emocional). Los cuatro tipos principales de rosácea son la eritematotelangiectásica, la papulopustulosa, la fimatosa y la ocular. La rosácea eritematotelangiectásica se caracteriza por un eritema facial central persistente y telangiectasias. La rosácea papulopustulosa se caracteriza por la presencia de pápulas y pústulas eritematosas en ausencia de comedones. La rosácea fimatosa se caracteriza por el engrosamiento de la piel y el ensanchamiento de los poros, en general de la nariz, pero a veces de la frente, el mentón, las orejas y los párpados (fig. 406-23). La rosácea ocular, que se caracteriza por una sensación de sequedad, picor o arenilla en los ojos, conjuntivitis, blefaritis y chalazión, debe ser tratada por un oftalmólogo.



FIGURA 406-23. Dermatitis por rosácea. Cuando la enfermedad es más grave, se observan escamas y costras superficiales, como en la mejilla de esta mujer. (Por cortesía de Kalman Watsky, MD. Tomado de Powell FC, Raghallaigh SN. Rosacea and related disorders. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology.* 4th ed. Elsevier; 2018:607.)

TRATAMIENTO

Se recomienda evitar las causas precipitantes, en especial la exposición al sol, en todos los tipos de rosácea. Los antibióticos tópicos (p. ej., la crema de ivermectina al 1%, el gel de ácido acelaico al 15% o la crema de metronidazol al 1%) son útiles en la enfermedad leve,[A5] mientras que una dosis baja de doxiciclina (20 mg dos veces al día) lo es en los casos con más inflamación.[22] En la enfermedad grave, la doxiciclina en dosis completa (100 mg dos veces al día) o la minociclina (100 mg dos veces al día) son eficaces, al igual que la isotretinoína en dosis baja (0,25 mg/kg).[A6] La rosácea ocular debe ser tratada por un oftalmólogo.



FIGURA 406-24. Dermatitis perioral. Alrededor de la boca se aprecian pápulas eritematosas y pústulas puntiagudas. (Por cortesía de Neil J. Korman, MD.)

DERMATITIS PERIORIFICIAL

En la dermatitis periorificial, los pacientes presentan pápulas y papulopústulas eritematosas superficiales y diminutas, acompañadas de manchas ocasionales de escamas alrededor de la boca, los ojos y la nariz (fig. 406-24). A menudo, los pacientes refieren intolerancia a los preparados tópicos y a los cosméticos, y muchos han utilizado corticoides tópicos de manera prolongada e inapropiada. La interrupción del corticoesteroide suele eliminar la erupción, pero un ciclo de antibióticos orales de 2 a 4 semanas (p. ej., doxiciclina, 50-100 mg dos veces al día; minociclina, 50-100 mg dos veces al día; eritromicina tópica o 500 mg dos veces al día, o azitromicina, 500 mg una vez seguida de 250 mg durante 4 días administrados con 2 semanas de diferencia) también puede eliminar las lesiones.

PUSTULOSIS EXANTEMÁTICA AGUDA GENERALIZADA

La pustulosis exantemática aguda generalizada obedece sobre todo a los antibióticos (en particular, los macrólidos y los β-lactámicos), los antagonistas del calcio y los antipalúdicos. El eritema edematoso y la fiebre suelen aparecer dentro de los 2 días siguientes al inicio del tratamiento, lo cual sugiere una sensibilización previa al agente causal. A continuación, aparecen pequeñas pústulas estériles en la cara o en las zonas de flexión, que luego se diseminan con rapidez (fig. 406-25). Sigue una descamación superficial, y el trastorno suele remitir de forma espontánea en 2 semanas. El tratamiento incluye la interrupción del agente causal y el uso de emolientes blandos. Los corticoesteroides por vía tópica (v. tabla 404-1) pueden ser de utilidad. En los casos graves es importante el manejo del estado de líquidos y electrólitos.

PSORIASIS PUSTULOSA

La psoriasis pustulosa es una variante de la psoriasis (cap. 405) desencadenada por el embarazo, infecciones, una disminución rápida de las dosis de los corticoesteroides, hipocalcemia y medicamentos como el litio. Puede ser generalizada (fig. 406-26), localizada en las palmas y las plantas, anular, o aguda y asociada a fiebre y dolor de la piel. Los corticoesteroides tópicos y/o el calcipotrieno resultan en ocasiones suficientes, pero la ciclosporina sistémica o los inhibidores del TNF-α como el infliximab se necesitan a menudo en los casos graves (cap. 405).

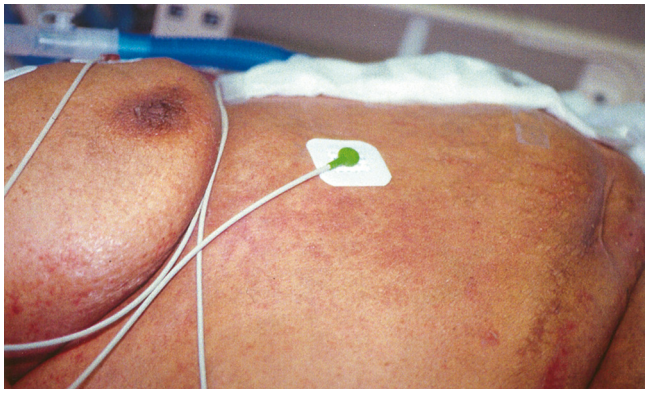

FIGURA 406-25. Pustulosis exantemática aguda generalizada. El tronco de esta paciente muestra máculas eritematosas y numerosas pústulas superficiales. (Por cortesía de Neil J. Korman, MD.)

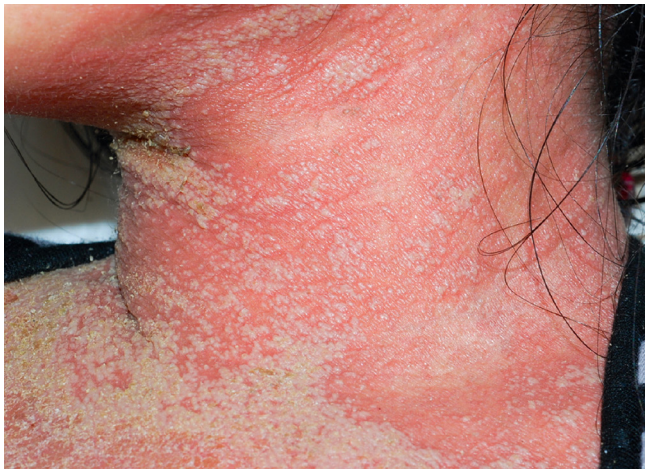

FIGURA 406-26. Psoriasis pustulosa generalizada. Amplias zonas de eritema con numerosas pústulas y formación de lagos de pus. (Por cortesía de Julie V. Schaffer, MD. Tomado de van de Kerkhof PCM, Nestlé FO. Psoriasis. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology.* 4th ed. Elsevier; 2018:145.)

FOLICULITIS

La foliculitis, una inflamación de los folículos pilosos causada por una infección, se presenta como pústulas periféricas con una base eritematosa. La causa más habitual es la infección por estafilococos, pero pueden estar implicados la flora de la piel y los bacilos gramnegativos. Además, a veces ocurre una foliculitis viral (VHS, VVZ) o fúngica. La foliculitis se produce sobre todo en pacientes obesos, inmunodeprimidos o diabéticos. Afecta de ordinario a los folículos del cuero cabelludo, la axila, el tronco, los muslos y la zona inguinal, pero también puede extenderse en la profundidad de la dermis, causando furúnculos o ántrax eritematosos más grandes. La evaluación comprende el cultivo del contenido o la base de la pústula. Los antibióticos tópicos (p. ej., solución de clindamicina dos veces al día durante al menos 2 semanas) y los lavados antibacterianos (p. ej., con peróxido de benzoílo) son útiles para las enfermedades leves, pero para las infecciones más extensas se precisan antimicrobianos (p. ej., cefalexina, 500 mg dos veces al día durante 14 días) de acuerdo con los resultados de los cultivos.

FOLICULITIS POR *PSEUDOMONAS*

La foliculitis por *Pseudomonas* se manifiesta de 1 a 2 días después del uso de *jacuzzis* o bañeras de hidromasaje contaminados con *P. aeruginosa* (cap. 282). Los signos característicos son pápulas y pústulas pruriginosas, en su mayoría en el tronco, que se acentúan en cualquier zona de la piel ocluida por el traje de baño (fig. 406-27).[23] El trastorno suele ser autolimitado en las personas sanas, pero se puede tratar con un jabón antibacteriano. El ciprofloxacino (500 mg dos veces al día durante 10-14 días) suele curar la infección.

FOLICULITIS POR *PITYROSPORUM*

La foliculitis por *Pityrosporum ovale* es una erupción pruriginosa similar al acné que aparece en la cara, la parte superior del tórax y los brazos. Se observa sobre todo en adultos jóvenes, especialmente en tiempos cálidos, después de sudar y en personas inmunodeprimidas. Las lesiones consisten en pápulas pruriginosas con base folicular y a veces pústulas sobre el tronco y los hombros. Las levaduras se identifican en una preparación de hidróxido de potasio (KOH). El tratamiento consiste en una crema antifúngica tópica, un champú de sulfuro de selenio diario durante 1 mes, o bien itraconazol oral (200 mg diarios durante 1 semana) o fluconazol (100-200 mg diarios durante 1-4 semanas o 300 mg una vez por semana durante 1-2 meses).

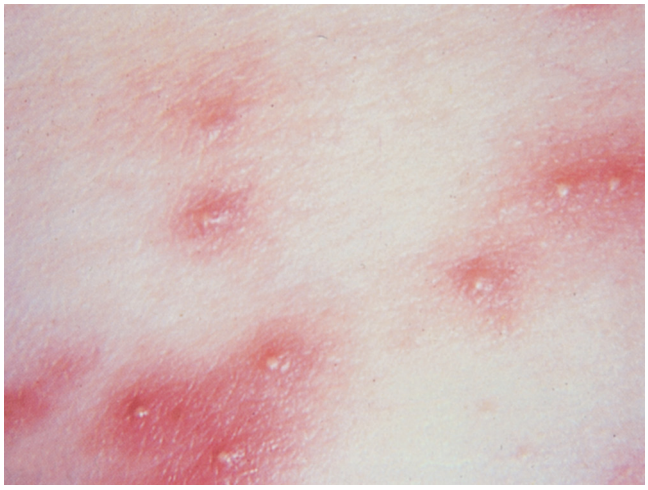

FIGURA 406-27. Foliculitis por especies de *Pseudomonas*. El tronco de este paciente tiene numerosas pústulas con una base eritematosa. (Por cortesía de Neil J. Korman, MD.)

FOLICULITIS PUSTULOSA EOSINOFÍLICA

La foliculitis pustulosa eosinofílica se observa en pacientes seropositivos y es una foliculitis estéril, pero intensamente pruriginosa, que suele verse en la cara y el torso. Se acompaña de eosinofilia periférica. La biopsia de piel muestra eosinófilos en y alrededor de los folículos. Las opciones de tratamiento comprenden antihistamínicos, corticoesteroides tópicos (v. tabla 403-10) y tacrolimús tópico. Las opciones sistémicas abarcan la indometacina (50 mg/día), la minociclina (100 mg dos veces al día), la dapsona (100-200 mg/día), los corticoesteroides sistémicos y la colchicina (0,6 mg dos veces al día). La fototerapia ultravioleta B de banda estrecha también ayuda.

HIDRADENITIS SUPURATIVA

La hidradenitis supurativa, una enfermedad inflamatoria crónica y recidivante, se caracteriza por nódulos y abscesos dolorosos y de asiento profundo secundarios a la oclusión de los infundíbulos foliculares seguida de inflamación.

La hidradenitis puede comenzar en la pubertad, pero lo más frecuente es que aparezca hacia los 20 años; su incidencia disminuye considerablemente después de los 50. Las mujeres predominan sobre los hombres (3:1). La patogenia no se conoce bien, pero parece una enfermedad inflamatoria o inmunitaria. El tabaquismo y la obesidad constituyen factores de riesgo. La biopsia revela atrofia de las glándulas sebáceas, inflamación linfocítica de la unidad pilosebácea, destrucción de los folículos pilosos y granulomas.

El curso clínico es crónico, con períodos de brotes y remisiones. La presentación se caracteriza por nódulos dolorosos e inflamatorios y abscesos estériles en la axila o la ingle, pero también suelen observarse lesiones en las zonas inframamaria, genital y perineal. Los trayectos fistulosos que aparecen se asocian a un drenaje purulento o sanguinolento, y las lesiones curan a veces con cicatrices y otras en forma de cordón. Los brotes suelen relacionarse con la menstruación. Las lesiones reaparecen casi siempre en el mismo lugar o en lugares cercanos a pesar de la incisión y el drenaje previos y/o los antibióticos orales (fig. 406-28).

TRATAMIENTO

Las opciones de tratamiento proporcionan un resultado variable.[24] Hay que animar al paciente a perder peso y a dejar de fumar. La reducción de la humedad mediante el uso de cloruro de aluminio tópico, polvos y ropa suelta ayuda. Los jabones antisépticos y los antibióticos tópicos (p. ej., lavados con peróxido de benzoílo o clorhexidina o productos combinados de clindamicina/peróxido de benzoílo tópico) alivian la enfermedad temprana o leve. Las inyecciones intralesionales de triamcinolona reducen la inflamación en los nódulos tempranos. Entre las terapias sistémicas figuran los antibióticos orales (doxiciclina, minociclina, clindamicina, rifampicina, dapsona, trimetoprim-sulfametoxazol), las terapias hormonales (etinilestradiol más acetato de ciproterona, espironolactona, finasterida), el inhibidor de la fosfodiesterasa 4 apremilast, los inhibidores del TNF-α (p. ej., adalimumab[A7] 40 mg semanales por vía subcutánea o infliximab 7,5-10 mg/kg intravenoso cada 4 semanas),[25] y potencialmente el anticuerpo monoclonal IgG1k secukinumab[A8] (300 mg por vía subcutánea cada 2-4 semanas), a veces combinado con cirugía de escisión extensa.[A9]

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Cheah CS, Lee WWL, Suhaini SA, et al. Kawasaki disease in Malaysia: biochemical profile, characterization, diagnosis and treatment. *Front Pediatr*. 2023;10:1090928.
2. Friedman KG, Jone P. Update on the management of Kawasaki disease. *Pediatr Clin North Am*. 2020;67:811-9.
3. Ting S, Nixon R. Clinical features of viral exanthems. *Aust J Gen Pract*. 2021;50:231-6.
4. Kaynar Özçelik G, Içaçan OC, Yalçin Mutlu M, et al. Palpable purpura: is it associated with vasculitis or not? A single-center experience. *Clin Rheumatol*. 2022;41:1493-8.
5. Frumholtz L, Laurent-Roussel S, Lipsker D, et al. Cutaneous vasculitis: review on diagnosis and clinicopathologic correlations. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61:181-93.
6. Verheyden MJ, Bilgic A, Murrell DF. A systematic review of drug-induced pemphigoid. *Acta Derm Venereol*. 2020;100:adv00224.
7. Persson MSM, Begum N, Grainge MJ, et al. The global incidence of bullous pemphigoid: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2021;186:414-25.
8. Meijer JM, Diercks GFH, de Lang EWG, et al. Assessment of diagnostic strategy for early recognition of bullous and nonbullous variants of pemphigoid. *JAMA Dermatol*. 2019;155:158-65.
9. Borradori L, Van Beek N, Feliciani C, et al. Updated S2 K guidelines for the management of bullous pemphigoid initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:1689-704.
10. Kremer N, Snast I, Cohen E, et al. Rituximab and omalizumab for the treatment of bullous pemphigoid: a systematic review of the literature. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20:209-16.
11. Saleh M, Reedy M, Torok H, et al. Successful treatment of bullous pemphigoid with dupilumab: a case and brief review of the literature. *Dermatol Online J*. 2021;27:13030/qt0dv3f9h6.
12. Lytvyn Y, Rahat S, Asfandyar M, et al. Biologic treatment outcomes in mucous membrane pemphigoid: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87:110-20.
13. Nguyen CN, Kim SJ. Dermatitis herpetiformis: an update on diagnosis, disease monitoring, and management. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57:843.
14. Malik AM, Tupchong S, Huang S, et al. An updated review of pemphigus diseases. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57:1080.
15. Szalat R, Munshi NC. Diagnosis of Castleman disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32:53-64.
16. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, et al. Current perspectives on erythema multiforme. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54:177-84.
17. Gray L, Olson J, Brintz BJ, Cipriano SD. Staphylococcal scalded skin syndrome: clinical features, ancillary testing, and patient management. *Pediatr Dermatol*. 2022;39:908-13.
18. Zaenglein AL. Acne vulgaris. *N Engl J Med*. 2018;379:1343-52.
19. Mohsin N, Hernandez LE, Martin MR, et al. Acne treatment review and future perspectives. *Dermatol Ther*. 2022;35:e15719.
20. Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of acne vulgaris: a review. *JAMA*. 2021;326:2055-67.
21. Van Zuuren EJ, Arents BW, van der Linden MM, et al. Rosacea: new concepts in classification and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22:457-65.
22. Sharma A, Kroumpouzos G, Kassir M, et al. Rosacea management: a comprehensive review. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21:1895-904.
23. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: a publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: part I: diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:76-90.
24. Johnston LA, Alhusayen R, Bourcier M, et al. Practical guidelines for managing patients with hidradenitis suppurativa: an update. *J Cutan Med Surg*. 2022;26(2 suppl):2S-24S.
25. Ghias MH, Johnston AD, Kutner AJ, et al. High-dose, high-frequency infliximab: a novel treatment paradigm for hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:1094-101.
26. Joshi TP, Friske SK, Hsiou DA, Duvic M. New practical aspects of Sweet syndrome. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23:301-18.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 406-28. Hidradenitis supurativa. La axila de este paciente muestra varios nódulos eritematosos con tractos fistulosos de drenaje. (Por cortesía de Neil J. Korman, MD.)



FIGURA 406-29. Síndrome de Sweet. El edema puede ser bastante marcado, como se ve en estas lesiones de la parte superior de la espalda. (Por cortesía de Kalman Watsky, MD. Tomado de Davis MDP, Moschella SL. Neutrophilic dermatoses. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, eds. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018:456.)

SÍNDROME DE SWEET

El síndrome de Sweet es una dermatosis febril aguda neutrofílica caracterizada por fiebre, neutrofilia periférica y pápulas, nódulos o placas edematosos y dolorosos. El síndrome de Sweet puede ser idiopático, pero se observa más a menudo en pacientes con un trastorno subyacente o tras la exposición a la medicación.[26] En los adultos, el síndrome de Sweet se suele asociar a neoplasias hematológicas malignas, en particular a la leucemia mieloide aguda (cap. 168). También se observa con la enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127), infecciones, embarazo y exposición a medicamentos como el ácido todo-*trans*-retinoico y el factor estimulante de colonias de granulocitos. El síndrome de Sweet se presenta en clínica con múltiples pápulas, papulovesículas o nódulos duros, dolorosos y profundamente eritematosos a violáceos, que en ocasiones se transforman en placas edematosas. Las localizaciones más habituales son la cabeza, el cuello y las extremidades superiores e inferiores (fig. 406-29; cap. 407) El fenómeno de patergia –aparición de lesiones inflamatorias en los lugares de lesión dérmica– se observa en sitios como los puntos de inserción i.v. y los lugares de venopunción. Cuando la enfermedad está activa, los pacientes pueden presentar fiebre, artralgias, artritis y mialgias, así como leucocitosis neutrofílica. La biopsia revela un edema superficial y un infiltrado neutrofílico más profundo y denso.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Las lesiones cutáneas responden enseguida a los corticoesteroides orales (p. ej., prednisona, 1 mg/kg/día). Las opciones para el ahorro de esteroides son la dapsona (100-200 mg/día), la colchicina (0,6 mg tres veces al día) y el yoduro de potasio (300 mg tres veces al día). En caso de enfermedad refractaria, los especialistas pueden recurrir a opciones como la ciclosporina y los inhibidores del TNF-α. Los episodios recidivantes representan en ocasiones un signo de cáncer recidivante.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*. 2017;389:2031-40.

A2. Werth VP, Joly P, Mimouni D, et al. Rituximab versus mycophenolate mofetil in patients with pemphigus vulgaris. *N Engl J Med*. 2021;384:2295-305.

A3. Yang Z, Zhang Y, Lazic Mosler E, et al. Topical benzoyl peroxide for acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3:CD011154.

A4. Mavranezouli I, Daly CH, Welton NJ, et al. A systematic review and network meta-analysis of topical pharmacological, oral pharmacological, physical and combined treatments for acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2022;187:639-49.

A5. McGregor SP, Alinia H, Snyder A, et al. A review of the current modalities for the treatment of papulopustular rosacea. *Dermatol Clin*. 2018;36:135-50.

A6. Sbidian E, Vicaut E, Chidiack H, et al. A randomized-controlled trial of oral low-dose isotretinoin for difficult-to-treat papulopustular rosacea. *J Invest Dermatol*. 2016;136:1124-9.

A7. Tsentemeidou A, Sotiriou E, Sideris N, et al. Adalimumab effect on pain in hidradenitis suppurativa patients: systematic review and meta-analysis. *Dermatol Pract Concept*. 2022;12:e2022099.

A8. Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A, et al. Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. *Lancet*. 2023;401:747-61.

A9. Bechara FG, Podda M, Prens EP, et al. Efficacy and safety of adalimumab in conjunction with surgery in moderate to severe hidradenitis suppurativa: the SHARPS randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2021;156:1001-9.

407

URTICARIA, REACCIONES CUTÁNEAS POR HIPERSENSIBILIDAD A FÁRMACOS, NÓDULOS Y TUMORES, Y ENFERMEDADES ATRÓFICAS

MADELEINE DUVIC Y SUSAN Y. CHON

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

URTICARIA

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La urticaria, o ronchas, es uno de los patrones de reacción cutánea más común (fig. 407-1). Se desencadena por una amplia variedad de antígenos o por estímulos físicos, incluyendo frío, presión y luz solar (tabla 407-1). La urticaria es un espectro que va desde pápulas simples hasta angioedema. La distinción clínica entre urticaria aguda y crónica es importante para el diagnóstico y el tratamiento. La urticaria crónica se define por recurrencia durante un período de 6 o más semanas y, a menudo, es de causa desconocida.

La urticaria es común en todo el mundo en personas de cualquier edad, aunque algunos tipos de urticaria tienen predilección por algunos grupos de edad. Por ejemplo, la urticaria aguda es más frecuente en niños con dermatitis atópica, mientras que la urticaria crónica tiene su pico en la tercera y en la cuarta décadas de vida.

TABLA 407-1 CAUSAS FRECUENTES DE URTICARIA

LA URTICARIA PUEDE ACOMPAÑARSE DE ANGIOEDEMA Y ANAFILAXIA
Aditivos alimentarios: benzoato de sodio, tartracina (colorante amarillo n.° 5)
Alimentos: bayas, huevos, leche, nueces, tomates, marisco, soja
Derivados sanguíneos: eritrocitos, plaquetas, gammaglobulinas
Fármacos
Ácido acetilsalicílico: salicilatos, benzoatos, fenilbutazona
Antibióticos: penicilinas, cefalosporinas, sulfamidas, isoniacidas
Antiepilépticos: hidantoína
Contrastes radiológicos, yodo
Dextrano
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos
Opiáceos
Quimioterapia: doxorubicina, daunorubicina, L-asparaginasa, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán, metotrexato, mostaza nitrogenada, procarbacina
Quinidina
Estímulos mecánicos (dermografismo, angioedema vibratorio, urticaria de presión retardada)
Hormonas
Infecciones: estreptococos, estafilococos, sinusitis o abscesos, hepatitis viral, mononucleosis por el virus Epstein-Barr, *Candida* spp.
Medio ambiente: escamas, pelos y plumas de animales o proteínas, formaldehído, polen, moho, plantas, látex, tubos de plástico, ejercicio, calor, frío, luz solar, vibración dérmica
Picaduras de insectos o venenos: *Hymenoptera,* mosquitos, ácaros, sarna, chinches
Vacunas
ERUPCIONES URTICARIFORMES Y ERITEMAS REACTIVOS
Eritema multiforme: herpes simple, virus ADN, *Mycoplasma pneumoniae,* fármacos
Eritema marginado: fiebre reumática estreptocócica
Artritis reumatoide juvenil
Eritema crónico migratorio: infecciones por *Borrelia* spp.
Eritema anular centrífugo: tiña, fármacos
Eritemas figurados: eritema repetido (frecuentemente con carcinoma subyacente)
Urticaria pigmentaria (mastocitosis)



FIGURA 407-1. Urticaria. (Reproducido con autorización de ©DermNet dermnetnz.org 2023. http://www.dermnetnz.org/reactions/urticaria.html.)

BIOPATOLOGÍA

La urticaria puede tener un origen inmunitario (autoinmunitaria, dependiente de inmunoglobulina E [IgE], mediada por inmunocomplejos, dependiente de complementocinina) o no inmunitario (agentes que promueven directamente la desgranulación de los mastocitos, estímulos vasoactivos, fármacos). La desgranulación local de los mastocitos con la liberación de histamina y otros factores, tales como la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia, precipita la urticaria. Anticuerpos IgE funcionales, que liberan histamina de los mastocitos y de los basófilos, se encuentran comúnmente en la sangre de los pacientes con urticaria crónica. Adicionalmente, los basófilos son reclutados en las pápulas, manteniendo la respuesta con la liberación de histamina. Los eosinófilos también contribuyen mediante el leucotrieno C_4 (LTC_4), el leucotrieno D_4 (LTD_4), el leucotrieno E_4 (LTE_4), y la proteína básica mayor. La urticaria es típicamente transitoria y autolimitada, sin fuga de células de la sangre a la piel ni daño de los vasos sanguíneos. La fuga de plasma de los capilares y pequeñas vénulas poscapilares a la dermis se correlaciona clínicamente con la producción de una lesión rosada, bien delimitada y elevada (habón o roncha).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las lesiones de urticaria son rosas o rojo pálido, blanquean con la presión, y están elevadas sobre la superficie de la piel. El centro de las lesiones puede ser más pálido que el borde. Por definición, un habón persiste menos de 24 h. Una picadura de un mosquito (cap. 233) es el arquetipo de lesión de urticaria. Las ronchas individuales pueden confluir en placas gigantes o anillos anulares y, en la enfermedad del suero, a veces se acompañan de artralgias y fiebre. La urticaria confluyente puede estar también acompañada por la hinchazón del tejido subyacente o de las membranas mucosas (angioedema). La anafilaxia con edema laríngeo es una urgencia vital. En cambio, en los individuos que por lo demás están sanos, la presión, el rascado o la vibración sobre la piel causan una liberación local espontánea de histamina, la cual induce una reacción de roncha y eritema o dermografismo. En la urticaria por presión retardada, la hinchazón profunda por la presión mantenida puede permanecer días. Los individuos afectados pueden presentar lesiones por llevar ropa, zapatos, calcetines o relojes muy ajustados, o con las relaciones sexuales.

El frío, el calor, el sol, la presión o el ejercicio también pueden inducir urticaria. La urticaria por frío puede provocarse poniendo un cubito de hielo sobre la piel; el intervalo hasta que se desarrolla la roncha y la duración de esta son proporcionales a la gravedad del cuadro. La urticaria por el frío es potencialmente mortal si el paciente se sumerge de forma brusca en agua fría. El calor, el ejercicio o el esfuerzo pueden ir acompañados de pequeñas lesiones urticariales de 2 a 3 mm: es la llamada urticaria colinérgica. La anafilaxia inducida por el ejercicio puede ser hereditaria, pero se desconoce la causa. Los pacientes con angioedema vibratorio desarrollan hinchazón y eritema a los pocos minutos de exponerse al estímulo vibratorio. Las lesiones persisten aproximadamente 30 min. Otras formas de urticaria inducida físicamente incluyen la urticaria solar y urticaria acuágena (lesiones de urticaria provocadas por la exposición al sol y al agua respectivamente).

La anafilaxia inducida por alimentos y ejercicio es un síndrome en el cual unos pocos minutos de ejercicio siguientes a la ingesta de alimentos específicos resulta en angioedema o anafilaxia. La causa de este síndrome sigue siendo controvertida, pero es posible que una secreción ácida reducida pueda estar implicada en la anafilaxia inducida por alimentos y ejercicio.

DIAGNÓSTICO

Es fundamental hacer una historia detallada (p. ej., duración, ocupación, medicación prescrita, uso de suplementos de venta libre, frecuencia de episodios, enfermedades asociadas). Es típico que la urticaria aparezca a los pocos minutos u horas de la exposición al antígeno. En muchos casos el prurito puede preceder al desarrollo de la reacción. Los desencadenantes más frecuentes de las urticarias mediadas por IgE son los fármacos (especialmente penicilina, las sulfamidas, los antibióticos en general y el contraste yodado), los alimentos (mariscos, salicilatos de las bayas, tomates, levaduras y penicilina del queso azul), aditivos alimentarios (benzoato sódico), frutos secos (sobre todo cacahuete), látex y picaduras de insectos. Entre los mediadores no inmunitarios de la urticaria se encuentran el ácido acetilsalicílico y los opiáceos, así como agentes físicos que actúan a través de la vía de las prostaglandinas o de la desgranulación de los mastocitos.

La urticaria aguda también puede desencadenarse por el contacto de la piel con un antígeno, tal como el látex, y puede progresar a la anafilaxia. Además, puede ser un signo o el pródromo de una infección latente, sobre todo de una faringitis estreptocócica en niños o de una hepatitis viral en los adultos. El eritema marginado, la erupción de urticaria migratoria que acompaña a la fiebre reumática (fig. 407-2), se caracteriza por lesiones festoneadas y evanescentes, que cambian de localización en cuestión de horas.

Cuando las lesiones de la urticaria persisten durante más de 24 h, se debe sospechar una urticaria vasculitis. Hace falta una biopsia cutánea para distinguir la urticaria vasculitis de la urticaria sin daño vascular evidente. Cuando hay daño vascular, la lesión se denomina *vasculitis leucocitoclástica,* que es la expresión más grave de una reacción de hipersensibilidad que afecta a los vasos sanguíneos cutáneos.

La urticaria crónica puede deberse a infecciones ocultas (sinusitis, colelitiasis, *Helicobacter pylori,* infecciones por levaduras, abscesos dentales o hepatitis silente), así como a enfermedades del colágeno y tumores, especialmente el linfoma de Hodgkin. El déficit del inhibidor de la C1 esterasa puede causar una urticaria crónica con angioedema. Se recomienda un test de alergia si la historia es poco reveladora. Si las lesiones persisten durante más de 24 h, se recomienda una biopsia para determinar si hay vasculitis o mastocitosis (v. fig. 232-4). Si se sospecha infección, enfermedad del colágeno o un tumor, se debe hacer una evaluación serológica completa. Aunque un estudio médico completo puede ayudar al diagnóstico, la causa de la urticaria crónica puede permanecer oculta. En ausencia de un antígeno conocido, a menudo la causa de la urticaria idiopática crónica recidivante se atribuye al estrés.

La mastocitosis sistémica[1] (cap. 235) puede ir acompañada de lesiones de urticaria y de síntomas gastrointestinales. En la forma de la mastocitosis conocida como *urticaria pigmentaria,* el frotamiento de las lesiones provoca urticaria, fenómeno conocido como *signo de Darier.* Una biopsia cutánea muestra un número incrementado de mastocitos dérmicos. Los niveles de triptasa sérica y de histamina pueden ser elevados durante un ataque.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TRATAMIENTO

El manejo de la urticaria depende de su gravedad y de la duración del problema[2] (cap. 232). Para urticaria leve limitada a la piel, los antihistamínicos orales tradicionales (difenhidramina) o los nuevos agentes no sedantes (terfenadina, cetiricina, loratadina) pueden administrarse según necesidad (tabla 407-2).[A1] La urticaria aguda se trata frecuentemente con difenhidramina oral. Si la urticaria es grave, se pueden utilizar corticoides durante cortos períodos de tiempo, hasta 1 mg/kg, aunque su eficacia es incierta.[A2] Para la urticaria asociada con dificultad respiratoria o anafilaxia, se deben administrar inmediatamente adrenalina subcutánea, corticoides intravenosos (i.v.) y oxígeno.

Encontrar la causa y eliminar el antígeno de la urticaria crónica recurrente es altamente recomendable frente a la administración crónica de antihistamínicos o corticoides. El paciente debe evitar compuestos de ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y otros fármacos que puedan ser la causa.

En una urticaria espontánea crónica que persista, el omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IgE en dosis de 300 mg por vía subcutánea una vez al mes,[A3] o la ciclosporina (en dosis de 3 mg/kg o más durante 8-16 semanas) resultan eficaces para un 65-70% de los pacientes que no responden a los antihistamínicos H_1 (cap. 232). La prednisona debe evitarse debido a su toxicidad a largo plazo.



FIGURA 407-2. Eritema marginado. (Tomado de Medscape. Urticaria; n.d. http://www.medscape.com/content/1998/00/41/73/417394/art-m5649.fig2.jpg. http://www.dermnetnz.org/reactions/urticaria.html. Acceso el 23 de octubre de 2014.)

TABLA 407-2 TRATAMIENTO DE LA URTICARIA

1. Evitar el agente desencadenante
2. Medicaciones dependiendo de la gravedad
   - A. Urticaria aguda, de ligera a moderada
     - Antihistamínicos H_1 orales, p. ej., difenhidramina, 25-50 mg oral cada 4-6 h, o hidroxicina oral 10-25 mg cada 6 h; las alternativas no sedantes incluyen cetiricina, 5-10 mg/día, levocetiricina, 2,5-5 mg/día, fexofenadina, 180 mg/día, o loratadina, 10 mg/día
     - Omalizumab (un anticuerpo anti-IgE), 150-300 mg por vía subcutánea al mes
   - B. Urticaria grave con o sin angioedema
     - Antihistamínicos H_1, p. ej., difenhidramina, 25-50 mg oral cada 4-6 h o 10-50 mg i.v./i.m. cada 4-6 h, no exceder 400 mg/24 h
     - Corticoides, p. ej., prednisona oral, 10-60 mg cada mañana con reducción gradual a lo largo de un período de 2 semanas, triamcinolona, 40-60 mg i.m. para una única dosis, o dexametasona, 4-20 mg/día i.v./i.m. en una dosis o en dosis divididas cada 6-12 h, dependiendo de la gravedad
   - C. Anafilaxia
     - A: vías respiratorias (intubación)
     - B: respiración (oxígeno)
     - C: circulación: adrenalina acuosa parenteral, 1:1.000 i.v., suero salino o expansiones del volumen
     - Corticoides i.v. (p. ej., metilprednisolona, 1-2 mg/kg/día; cap. 233)
     - Antagonistas H_1 y H_2 de la histamina (difenhidramina 25-50 mg i.v. y famotidina 20 mg i.v.; cap. 233)
   - D. Urticaria idiopática crónica: tratamiento combinado
     - Antihistamínicos H_1 no sedantes p.o.: cetiricina, 10 mg/día, o fexofenadina, 60-180 mg 1 vez o 2 veces al día, sola o con un antagonista del receptor de leucotrienos: montelukast, 10 mg/día, o antagonistas de H_1 y H_2 (famotidina 20 mg 2 veces al día o cimetidina 400 mg 2 veces al día) y/o corticoesteroides en dosis bajas (si fuera inevitable)
     - Omalizumab (un anticuerpo monoclonal anti-IgE), 150-300 mg por vía subcutánea 1 vez al mes y ciclosporina (dosis de 3 mg/kg/día o más durante 8-16 semanas)

Ig, inmunoglobulina; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; p.o., vía oral.

REACCIONES CUTÁNEAS MEDICAMENTOSAS

DEFINICIÓN

Los fármacos pueden causar cualquier patrón de reacción cutánea, desde las leves y autolimitadas a las graves y potencialmente mortales. La urticaria y los exantemas son manifestaciones comunes de reacciones cutáneas medicamentosas. Menos frecuentemente se ven exantemas fijos medicamentosos, reacciones liquenoides, pustulosas, ampollosas, fototóxicas y vasculitis, y el espectro del eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

BIOPATOLOGÍA

Las reacciones cutáneas a fármacos, que son la consecuencia de la toxicidad del fármaco, de sobredosis, de interacciones fármaco-fármaco o productos del metabolismo pueden ser causadas por mecanismos inmunitarios o no inmunitarios. Los fármacos o sus metabolitos pueden actuar como haptenos e inducir respuestas celulares o humorales. Los mecanismos incluyen anafilaxia dependiente de IgE y urticaria, reacciones citotóxicas que dan lugar a trombocitopenia y petequias, enfermedad del suero mediada por inmunocomplejos, y reacciones de hipersensibilidad retardada, dando lugar a exantemas, erupción fija medicamentosa o síndrome de Stevens-Johnson.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las erupciones medicamentosas son reacciones inmediatas (urticaria) o de hipersensibilidad retardada (exantemas). Las reacciones inmediatas como el prurito, las ronchas, el angioedema y la anafilaxia aparecen entre algunos minutos y algunas horas después de la toma del fármaco. La erupción más frecuente relacionada con fármacos (tabla 407-3) es una reacción por hipersensibilidad mediada por linfocitos T $CD8^+$ que se manifiesta como un exantema maculoso, de color rosa brillante a color salmón, que aparece tan precozmente como de 7 a 10 días, y tan tardíamente como a los 14 días tras la ingesta del fármaco. Las reacciones de hipersensibilidad retardada pueden ser exantemas maculosos, papulosos o mixtos, erupciones morbiliformes, eritemas anulares o un eritema confluente (fig. 407-3). Una vez que se ha producido la sensibilización a un fármaco particular, la readministración del mismo puede desencadenar una erupción en 24 a 72 h. Es típico que las reacciones de hipersensibilidad a los fármacos sean simétricas. Suelen comenzar en la parte superior del tronco y la cara, y desde allí se extienden a las extremidades inferiores, donde pueden llegar a ser purpúricas. Después de algunos días, las reacciones a fármacos pueden hacerse confluentes.[3]

El síntoma más común es el prurito. El diagnóstico diferencial de las erupciones medicamentosas incluye a los exantemas virales (cap. 406), la enfermedad del injerto contra el huésped o el exantema debido a la recuperación leucocítica tras un trasplante alógeno de médula ósea, los exantemas eritematosos que acompañan a las infecciones estreptocócicas (escarlatina [cap. 269]) o estafilocócicas (síndrome de shock séptico [cap. 267]) y la manifestación aguda de las enfermedades del colágeno. Un exantema similar se produce cuando se administra ampicilina a pacientes con mononucleosis infecciosa. La historia medicamentosa cuidadosa es fundamental para un diagnóstico adecuado y su tratamiento posterior.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Después de suspender el fármaco causal, las reacciones por hipersensibilidad retardada desaparecen en aproximadamente 1 semana. La terapia es mayoritariamente de apoyo. Los corticoides, tales como la crema de triamcinolona al 0,01% aplicada varias veces al día en el área afectada, y los antihistamínicos orales tres o cuatro veces al día ayudan a disminuir el prurito y acortan la evolución.

SÍNDROMES ESPECÍFICOS

EXANTEMA INDUCIDO POR FÁRMACOS CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS

El exantema por hipersensibilidad inducida por fármacos y el síndrome de hipersensibilidad/reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) se observan sobre todo con sulfamidas y anticonvulsivos[4] (fig. 407-4). Se cree que es debida a una alteración en el metabolismo del fármaco. Los linfocitos T activados liberan interleucina 5 (IL-5), dando lugar a la eosinofilia característica. El síndrome DRESS implica activación del virus del herpes humano 6 y, en ocasiones, otros virus de ADN. En algunos pacientes puede producirse un solapamiento con el linfoma cutáneo de linfocitos T o con la micosis fungoide.

La eosinofilia y sus síntomas sistémicos hacen que el síndrome DRESS se diferencie de las reacciones cutáneas medicamentosas de hipersensibilidad retardada habituales. El síndrome DRESS puede retrasar su aparición de 2 a 6 semanas, persistir más que las clásicas reacciones a fármacos y llegar a ser generalizado y grave incluso cuando el

TABLA 407-3 CATEGORÍAS DE REACCIONES CUTÁNEAS MEDICAMENTOSAS POR HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA

EXANTEMAS MACULOPAPULOSOS: CUALQUIER FÁRMACO PUEDE PRODUCIR UNA REACCIÓN CUTÁNEA 7-10 DÍAS DESPUÉS DE LA PRIMERA DOSIS
Alopurinol Antibióticos: penicilina, sulfamidas Antiepilépticos: fenitoína, fenobarbital Antihipertensivos: captopril, diuréticos tiacídicos Contrastes yodados Fármacos hipoglucemiantes Fenotiacinas Meprobamato Quinina Sales de oro
EXANTEMA INDUCIDO POR FÁRMACOS CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS (DRESS)
Alopurinol Antibióticos: sulfonamidas, minociclina, dapsona, ampicilina, etambutol, isoniacida, linezolid, metronidazol, rifampicina, estreptomicina, vancomicina Antidepresivos: bupropión, fluoxetina Antiepilépticos: fenitoína, fenobarbital, valproato, lamotrigina Antihipertensivos: amlodipino, captopril Celecoxib Fenotiacinas Ibuprofeno
ESPECTRO DE ERITEMA MULTIFORME/SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON/NECRÓLISIS TÓXICO-EPIDÉRMICA
Necrólisis epidérmica tóxica: igual que para el eritema multiforme, pero, además, acetazolamida, oro, nitrofurantoína, pentazocina, tetraciclina, quinidina Sulfamidas, fenitoína, barbitúricos, carbamacepina, alopurinol, amikacina, fenotiacinas
PUSTULOSIS EXANTEMÁTICA AGUDA GENERALIZADA (PEAG)
Antibióticos: penicilinas, macrólidos, cefalosporinas, clindamicina, imipenem, fluoroquinolonas, isoniacida, vancomicina, minociclina, doxiciclina, linezolid Anticonvulsivos: carbamacepina Antifúngicos: terbinafina, nistatina Antipalúdicos: cloroquina, hidroxicloroquina Bloqueantes de los canales del calcio Corticoides sistémicos Furosemida Inhibidores de la proteasa
REACCIONES DE TIPO LUPUS O COLAGENOSIS
Procainamida, hidralacina, fenitoína, penicilamina, trimetadiona, metildopa, carbamacepina, griseofulvina, ácido nalidíxico, anticonceptivos orales, propranolol
ERITEMA NUDOSO
Anticonceptivos orales, penicilina, sulfamidas, diuréticos, oro, clonidina, propranolol, opiáceos Exantema fijo medicamentoso: fenolftaleína, barbitúricos, oro, sulfamidas, meprobamato, penicilina, tetraciclina, analgésicos

fármaco se ha suspendido.[5] Típicamente comienza como una erupción morbiliforme, que más tarde evoluciona a una erupción pustulosa y edematosa, con eritrodermia y púrpura. La erupción comienza en la cara, parte superior del tronco y extremidades y posteriormente se disemina. La administración continuada del fármaco puede dar lugar a una eritrodermia exfoliativa, necrólisis tóxica e hipersensibilidad sistémica, con hepatitis (50%), nefritis (10%), o linfocitosis atípica y adenopatías imitando a la mononucleosis o al linfoma de células T. Se ven con menos frecuencia neumonía, miocarditis y pericarditis. Si existe afectación visceral, la mortalidad alcanza el 10% y suele deberse a insuficiencia hepática.

TRATAMIENTO

El paso inicial en el tratamiento es la retirada inmediata del fármaco bajo sospecha. Deben iniciarse corticoides sistémicos (p. ej., prednisona oral, 1,0 mg/kg/día con suspensión gradual en 2-3 meses) en cuanto sea posible. A los pacientes que desarrollan dermatitis exfoliativa es esencial ingresarlos en una unidad especializada, como cuidados intensivos o unidades de quemados.

ERITEMA MULTIFORME, SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON Y NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA

El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica representan un espectro de la misma enfermedad, siendo el eritema multiforme (v. fig. 406-16) la forma menos grave, con menos del 10% de la superficie corporal afecta. La afectación intermedia del 10 al 30% recibe el nombre de síndrome de Stevens-Johnson, mientras que la necrólisis epidérmica tóxica es definida por una necrosis cutánea extensa en más de un 30% de la superficie corporal.

Cuando en adultos se desarrollan el síndrome de Stevens-Johnson o una necrólisis epidérmica tóxica, casi siempre hay fármacos implicados (p. ej., sulfamidas, anticonvulsivos, AINE, alopurinol, nevirapina y clormezanona) (fig. 407-5). El riesgo se incrementa también en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana.

La forma más leve (eritema multiforme) es un híbrido entre urticaria y vasculitis, y consiste en máculas o pápulas rojas distribuidas de forma simétrica, que evolucionan hasta formar las lesiones clásicas en diana o en ojo de buey, con una zona central de color rojo profundo rodeada por anillos urticariales de color rosado. El eritema multiforme



FIGURA 407-3. Erupción morbiliforme por trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ). Este joven infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sufrió una erupción generalizada con máculas y pápulas eritematosas blanqueables 8 días después de empezar con TMP-SMZ. Obsérvese la coalescencia en la parte superior del tronco. (Tomado de Bolognia. *Dermatology,* 4th ed.)



FIGURA 407-4. Síndrome de hipersensibilidad por fenitoína.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

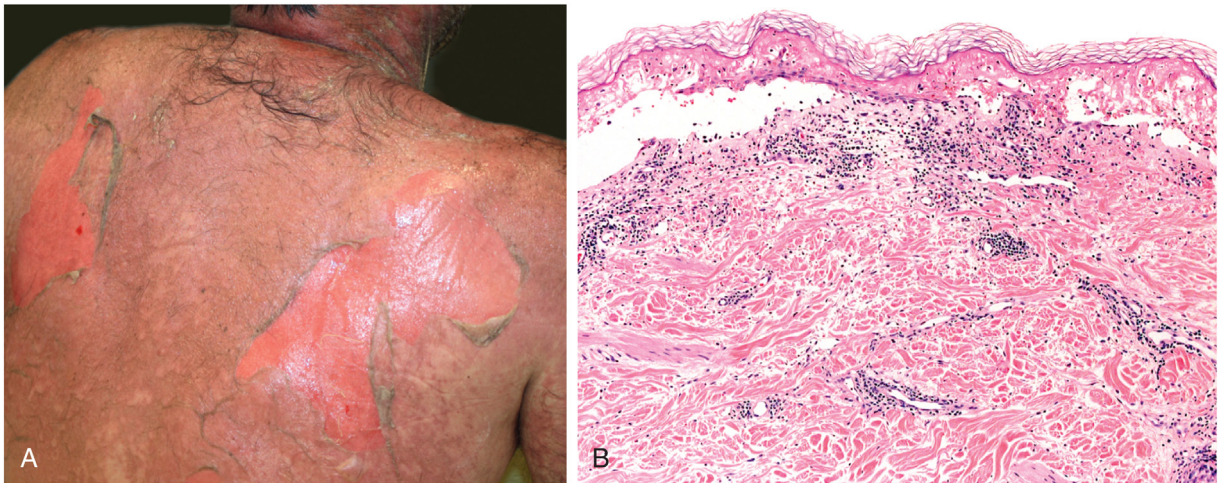

FIGURA 407-5. Necrólisis epidérmica tóxica. A. Desprendimiento de la epidermis necrolítica que genera grandes áreas de piel desnuda. Las áreas brillantes representan dermis expuesta. **B.** La muerte de las células de todo el espesor de la epidermis determina una separación subepidérmica. El estrato córneo normal denota la naturaleza aguda de la enfermedad. En la dermis hay un infiltrado inflamatorio linfohistiocítico mezclado con unos cuantos eosinófilos. (Tomado de Bolognia. *Dermatology,* 4th ed.)

suele verse precipitado a raíz de infecciones por herpes simple, otros virus de ADN o fármacos.

El síndrome de Stevens-Johnson se caracteriza por un pródromo seudogripal, seguido por el desarrollo de lesiones hemorrágicas planas características en las membranas mucosas, el tronco y las extremidades. En la necrólisis epidérmica tóxica, la necrosis de queratinocitos de todo el espesor o la apoptosis celular conducen a la separación en la unión dermoepidérmica.[6] En la fase activa de la necrólisis epidérmica tóxica, las ampollas y las erosiones en la piel pueden acompañarse de afectación pulmonar y hepática.

Todos estos trastornos pueden comenzar como un exantema medicamentoso de hipersensibilidad morbiliforme y evolucionar a necrosis cutánea. Entre los síntomas se incluyen fiebre, dolor intenso y, a veces, astenia. Pueden progresar con rapidez, por lo cual resulta fundamental determinar y suspender de inmediato el agente causal.

TRATAMIENTO

El abordaje consiste en tratamiento de soporte, con reposición de líquidos y electrólitos, traslado a una unidad de quemados, cuidado de las heridas, tratamiento de la infección y evaluación oftalmológica. Con frecuencia se administran corticoesteroides (p. ej., metilprednisolona i.v. a 60 mg cada 6 h o 1-2 mg/kg durante un período breve), y la inmunoglobulina i.v. puede acortar la duración de la fiebre y retardar la progresión de las erupciones.[7] Basándose en datos observacionales, los inhibidores del factor de necrosis tumoral α (p. ej., etanercept) y la ciclosporina (3-5 mg/kg al día) resultan beneficiosos bajo la supervisión de un especialista.[8] El eritema multiforme puede inhibirse mediante la administración crónica de aciclovir oral (400 mg dos veces al día).

PRONÓSTICO

En la necrosis epidérmica tóxica, la formación de úlceras en la piel provoca en ocasiones sepsis sistémica (cap. 94). La superinfección y los desequilibrios de líquidos y electrólitos pueden causar la muerte en el 5% de los casos de síndrome de Stevens-Johnson y en el 30% de las necrólisis epidérmicas tóxicas. Entre los factores de predicción de mal pronóstico se incluyen la edad avanzada, las neoplasias malignas y la insuficiencia renal.

VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA

Las reacciones medicamentosas graves también pueden manifestarse como vasculitis, erupciones neutrofílicas y ulceraciones. La vasculitis se subdivide según el tamaño de los vasos afectados y la naturaleza del infiltrado celular y de los inmunocomplejos. La vasculitis leucocitoclástica, que es la forma más frecuente de vasculitis inducida por fármacos, se manifiesta como una púrpura palpable que afecta en general a las extremidades inferiores (v. figs. 406-4 y 406-5).

REACCIONES MEDICAMENTOSAS NEUTROFÍLICAS

Las reacciones medicamentosas neutrofílicas son yododermia, bromodermia, pustulosis exantematosa generalizada aguda y foliculitis acneiforme. El síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda; v. más adelante) también puede estar relacionado con fármacos. Los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico y de la proteína cinasa causan una erupción torácica o facial acneiforme que se asocia con fármacos (fig. 407-6).



FIGURA 407-6. Reacción cutánea por inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

La pustulosis exantemática aguda generalizada se caracteriza por numerosas (> 100) y pequeñas (< 5 mm) pústulas subcórneas no foliculares que aparecen sobre piel eritematosa, a menudo en las flexuras o la cara. La erupción puede ir precedida o acompañada de fiebre alta y neutrofilia periférica. Las pústulas son estériles, duran de 5 a 10 días y van seguidas de descamación. Suelen aparecer en los 2 primeros días de la administración del fármaco causante. El 90% de los casos se deben a fármacos, más frecuentemente antibióticos β-lactámicos, macrólidos, y bloqueantes de los canales del calcio. A este síndrome se le ha llamado también reacción medicamentosa pustulosa, psoriasis pustulosa tras la retirada de los corticoides y pustulosis tóxica. Los casos graves pueden confundirse con una necrólisis epidérmica tóxica, pero la mortalidad es de solo un 1-2%. Las pruebas epicutáneas suelen ser positivas.

EXANTEMA FIJO MEDICAMENTOSO

Una reacción fija medicamentosa aparece en el mismo sitio entre 1 y 2 semanas después de la primera exposición al fármaco, y dentro de las 24 h siguientes a una nueva exposición. Los labios, manos, cara, pie y genitales están frecuentemente afectados. La lesión puede comenzar como un eritema que evoluciona posteriormente a una coloración grisácea, violácea o parduzca. Las causas más frecuentes son trimetoprim-sulfametoxazol, AINE, tetraciclinas y seudoefedrina.[9]

REACCIONES DE FOTOSENSIBILIDAD Y DE RETIRADA

La luz puede combinarse con fármacos (tabla 407-4) para producir reacciones de fotosensibilidad, que a veces pueden ser muy graves e imitar quemaduras solares. La radiación ultravioleta interacciona con un fármaco o con sus metabolitos para generar especies de oxígeno reactivas, que causan daño celular. Las tetraciclinas, sulfamidas, AINE y fluoroquinolonas están frecuentemente implicadas en reacciones fotosensibles. Los fármacos fotosensibilizantes pueden exacerbar el lupus eritematoso (cap. 245) o la porfiria cutánea tardía (cap. 194).[10]

TABLA 407-4 FÁRMACOS ASOCIADOS CON LA SENSIBILIDAD AL SOL

FOTOTÓXICOS
Clorpromacina
Diuréticos tiacídicos
Hidralacina
Levofloxacino
Porfirinas
Procainamida
Psoralenos
Sulfamidas
Tetraciclinas
FOTOALÉRGICOS
Clorotiacida
Fármacos hipoglucemiantes
Griseofulvina
Prometacina

DERMATITIS DE CONTACTO

La dermatitis alérgica de contacto es una reacción por hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T, que sigue a la aplicación tópica del medicamento o a la exposición a hiedra venenosa, roble venenoso o zumaque venenoso.[11] Se manifiesta por eritema y microvesículas y puede extenderse más allá del área de aplicación (reacción «ides»). Los sensibilizantes más comunes son Neosporina (polimixina B, neomicina y bacitracina), bacitracina, difenhidramina, doxepina, lidocaína, lanolina, mercurio, jena, etilcianoacrilato (adhesivo de pestañas), níquel, tintes de pelo, látex y ácido *p*-aminobenzoico.

PÁPULAS, NÓDULOS Y TUMORES BENIGNOS

La piel es heterogénea, está formada por epidermis, dermis, tejido celular subcutáneo y vasos sanguíneos. Además, la piel alberga varios tipos de células migratorias (cap. 403), a partir de las cuales se pueden originar tumores benignos o malignos. Las lesiones que derivan de los queratinocitos epidérmicos suelen ser pápulas (queratosis actínicas, verrugas, queratosis seborreicas) o placas (psoriasis, enfermedad de Bowen). Los nódulos son lesiones dérmicas más profundas que puede ser sintomáticas o asintomáticas, únicas o múltiples, y que pueden evolucionar a úlceras. Los nódulos se clasifican como inflamatorios (granulomas, vasculitis, o paniculitis), infecciosos, vasculares, metabólicos o neoplásicos. Pueden ser también tumores benignos o malignos que surgen a partir de células cutáneas o de células migratorias (tabla 407-5). Los nódulos que son más pequeños y simétricos suelen ser benignos en comparación con aquellas lesiones que crecen rápidamente, que son mayores de tamaño o que invaden tejidos adyacentes. Cualquier nódulo que cambia rápidamente debe ser investigado con biopsia escisional hasta la grasa, y cultivo para bacterias, hongos y micobacterias.

TUMORES EPIDÉRMICOS BENIGNOS

La capa superior de la piel es la epidermis avascular, formada por los queratinocitos, los cuales sufren apoptosis con lo que forman el estrato córneo. Los melanocitos, las células de Langerhans y las células inflamatorias pueden migrar a la epidermis. Los tumores también se pueden originar a partir de las células madre epidérmicas de los anejos como folículos y glándulas sebáceas ecrinas y apocrinas.

QUERATOSIS ACTÍNICAS

Las queratosis actínicas son lesiones eritematoescamosas formadas por queratinocitos dañados por el sol, y son precursoras de los carcinomas *in situ* (enfermedad de Bowen) o de los carcinomas escamosos invasivos (cap. 188). Las queratosis actínicas son lesiones de 0,1 a 1,0 cm de tamaño, distribuidas en áreas fotoexpuestas tales como antebrazos, manos, cara y cuero cabelludo (fig. 407-7). Las lesiones infiltradas, hiperqueratósicas, dolorosas o ulceradas se deben extirpar para excluir un carcinoma de células escamosas invasivo.

TRATAMIENTO

La pomada de tirbanibulina al 1% aplicada una vez al día durante 5 días logra una curación completa aproximadamente en el 50% de los pacientes, aunque en torno al 50% de los que respondan desarrollarán lesiones recurrentes a lo largo del año siguiente.[A4] Otras opciones incluyen terapia fotodinámica con aminolevulinato tópico, crioterapia, fluorouracilo tópico, retinoides, imiquimod o gel de mebutato de ingenol.[A5-A8] Para tratar y prevenir las queratosis actínicas, las áreas expuestas al sol se pueden tratar tópicamente con crema de 5-fluorouracilo (5%), aplicada dos veces al día durante 2 semanas o dos veces en semana durante 8 semanas.[12] Si es necesario, puede utilizarse una pomada tópica de mupirocina para prevenir una infección estafilocócica.

TABLA 407-5 TUMORES Y NÓDULOS CUTÁNEOS

- Tumores y nódulos benignos no pigmentados
  - Epidérmicos: verrugas, acrocordones, triquilemomas, hiperplasia sebácea
  - Anexiales: quistes epidérmicos, siringomas, quistes foliculares, pilomatrixoma, quistes pilíferos, adenomas apocrinos y ecrinos
  - Dérmicos y subcutáneos: lipomas, angiolipomas, neurofibromas, leiomiomas
- Tumores y nódulos benignos pigmentados
  - Epidérmicos: queratosis seborreica
  - Nevos melanocíticos compuestos (los nevos de la unión son planos)
  - Nevo de Spitz
  - Nevo azul
  - Dermatofibromas
- Tumores y nódulos malignos no pigmentados
  - Carcinoma de células basales (nodular, superficial, morfeiforme, pigmentado)
  - Carcinoma de células escamosas (queratosis actínica, enfermedad de Bowen, queratoacantomas)
  - Linfomas cutáneos T y B
  - Melanomas amelanóticos
  - Carcinomas de células de Merkel
  - Carcinomas anexiales de las glándulas sebáceas y/o apocrinas
- Tumores y nódulos malignos pigmentados
  - Carcinoma de células basales pigmentado
  - Melanoma: *in situ,* de extensión superficial, nodular, lentiginoso acro
  - Dermatofibrosarcoma protuberante
- Nódulos inflamatorios sobre las articulaciones
  - Pápulas de Gottron (dermatomiositis)
  - Tofos gotosos
  - Nódulos de Heberden (artrosis)
  - Reticulohistiocitosis multicéntrica (síndrome paraneoplásico)
  - Nódulos reumatoides
  - Granuloma anular
- Nódulos inflamatorios de las extremidades inferiores
  - Paniculitis
  - Vasculitis: periarteritis nudosa
- Nódulos metabólicos de la piel
  - Amiloidosis
  - Tofos gotosos
  - Xantomas, xantogranuloma necrobiótico
  - Xantelasma
- Lesiones vasculares
  - Benignas: nevo en llama, angioqueratomas, hemangiomas en araña, hemangiomas capilares, hemangiomas cavernosos, nevo azul en tetina de goma, granuloma piógeno
  - Malignos: sarcoma de Kaposi, angiosarcoma

QUERATOSIS SEBORREICAS

Las queratosis seborreicas son placas y pápulas verrugosas que parecen pegadas a la piel y tienen coloración variable (fig. 407-8).[13] Son comunes en pacientes de edad avanzada, si bien una erupción súbita de queratosis seborreica puede ser indicativa de neoplasia maligna interna. Las queratosis seborreicas están formadas a partir de un único clon de queratinocitos, y se heredan como un rasgo autosómico dominante. Las queratosis seborreicas tienen mutaciones de *FGFR3, PIK3CA, KRAS, EGFR, HRAS* y *AKT,* pero se mantienen clínicamente benignas. Su superficie puede ser friable y las lesiones pueden desprenderse parcialmente con el raspado. Respetan palmas, plantas y superficies mucosas. Aunque benignas, hay que hacer diagnóstico diferencial con nevos melanocíticos, melanomas y carcinoma de células basales pigmentado, normalmente por la presencia en superficie de quistes córneos de color blanco-amarillento, que se aprecian mejor mediante dermatoscopia. Si es necesario, las opciones de tratamiento incluyen crioterapia, legrado, escisión por rasurado o escisión por láser.[A9]

LESIONES VERRUGOSAS

Las pápulas epidérmicas incluyen las verrugas comunes (v. fig. 406-3), causadas por el virus del papiloma humano (VPH). El VPH se puede detectar también en carcinomas escamosos de los dedos y en queratoacantomas, que son lesiones de bajo grado de malignidad, en forma de pápulas y nódulos en cúpula bien delimitados, que crecen rápidamente y que involucionan espontáneamente en 6 a 8 semanas. La acroqueratosis verruciforme se caracteriza por múltiples verrugas con la apariencia de queratosis seborreicas en el dorso de las extremidades, que dan lugar a carcinomas de células escamosas. El molusco contagioso (fig. 407-9; cap. 343), producido por un virus ADN, aparece como pequeñas pápulas, brillantes, cupuliformes, de 1 a 5 mm con depresión central. Las lesiones del molusco contagioso son frecuentes en los niños y los pacientes inmunodeprimidos. El tratamiento con inhibidores de BRAF anticancerosos puede causar pápulas verrugosas, queratoacantomas y queratosis pilar eruptiva.

El síndrome de Cowden (cap. 179) está causado por mutaciones en el gen *PTEN.* Se asocia con pápulas verrugosas (triquilemomas; fig. 407-10), pápulas en empedrado en

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 407-7. Queratosis actínica. Numerosas queratosis actínicas hipertróficas en el cuero cabelludo calvo, con hipopigmentación en los lugares de tratamiento previo. (Tomado de Bolognia. *Dermatology,* 4th ed.)

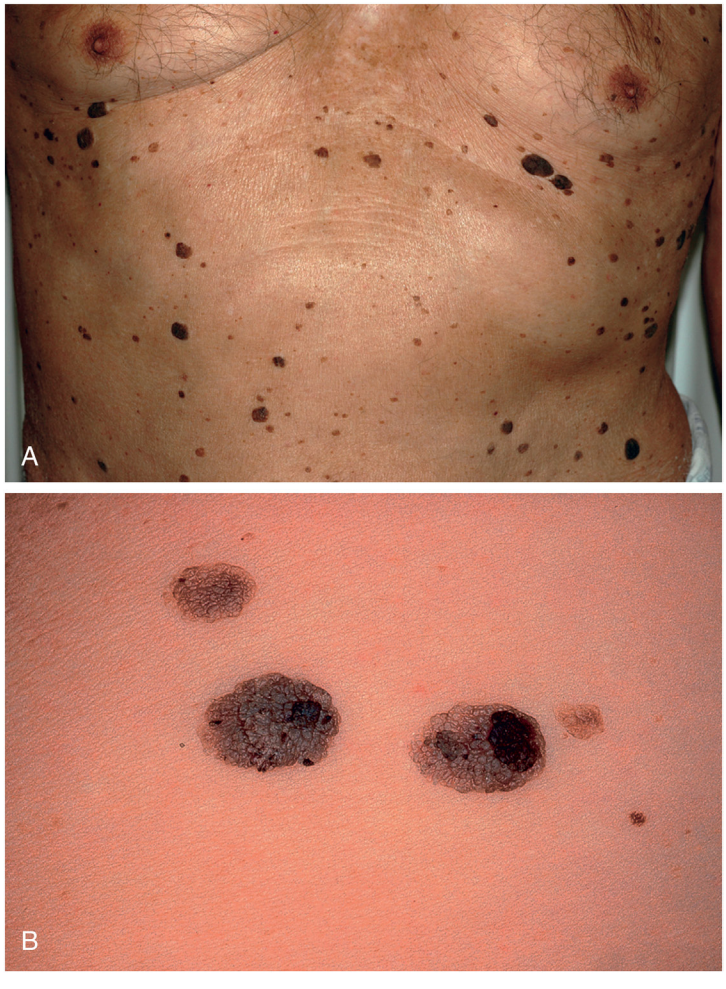

FIGURA 407-8. Queratosis seborreica. A. Múltiples queratosis seborreicas de la parte anterior del tronco con tamaño y color variables. **B.** Pápulas y placas pigmentadas con delimitación nítida y una superficie papilomatosa y seudoquistes queratinizados. Obsérvese el aspecto «adherido». (Tomado de Bolognia. *Dermatology,* 4th ed.)

encías y lengua, pápulas fibrosas y múltiples hamartomas que afectan a mamas, tiroides, intestinos, ovarios y cerebelo.

TUMORES ANEXIALES

Los tumores anexiales derivan de los folículos pilosos o de las glándulas y se localizan comúnmente en el cuero cabelludo o en la cara. Los tricoepiteliomas recuerdan a carcinomas de células basales. La hiperplasia sebácea aparece como pequeñas pápulas amarillentas con una depresión central. Los tumores anexiales de origen sebáceo incluyen adenomas sebáceos y carcinomas sebáceos, también se pueden encontrar en la cara, donde pueden ser marcadores del síndrome de Muir-Torre, de cáncer familiar de mama y de cáncer de colon. Los quistes epidérmicos o sebáceos, que se encuentran en el acné o como nódulos firmes aislados con un poro central, están rellenos de sebo o queratina. Los tumores epidermoides del cuero cabelludo y un historial familiar de cáncer de colon deben hacer sospechar un síndrome de Gardner (cap. 179).

DERMATOFIBROMAS Y COLAGENOMAS

Los fibroblastos, las células residentes en la dermis, producen colágeno, elastina y mucopolisacáridos. El exceso de estos productos da lugar a esclerosis, pápulas o nódulos. Los dermatofibromas, son lesiones papulosas, de coloración marrón o más pigmentada, formadas por fibroblastos agrupados en nódulos densos. Los dermatofibromas son cicatrices hipertróficas que se encuentran frecuentemente en las extremidades y que pueden aparecer después de picaduras de insectos o traumatismo. Son pápulas firmes y bien delimitadas, que se deprimen cuando son presionadas entre los dedos. Los dermatofibromas se pueden tratar, pero pueden dejar una cicatrización anómala. Su homólogo maligno es el dermatofibrosarcoma protuberante, que es un tumor maligno, mal delimitado, que crece rápidamente. A veces puede haber eritema o hiperpigmentación en superficie.

Algunas personas forman unas cicatrices más pronunciadas e hipertróficas llamadas queloides, con un patrón de herencia autosómico dominante o recesivo. Los queloides, brillantes y de consistencia firme, resultan de una sobreproducción de colágeno. Son especialmente frecuentes en la parte anterior del tórax, el cuello y el lóbulo de la oreja. El tratamiento se aborda en el capítulo 408.

Los colagenomas y los elastomas aparecen como pequeñas pápulas blanco-amarillentas y se encuentran en la piel o en los huesos de pacientes con síndrome de Buschke-Ollendorf. El seudoxantoma elástico (cap. 239), un trastorno autosómico recesivo, se manifiesta típicamente como placas amarillentas en el cuello o regiones antecubitales, debido al depósito de las fibras elásticas alteradas. Los quistes mucosos son nódulos grises, brillantes, redondos y bien delimitados que generalmente aparecen en la mucosa o en los dedos, donde puede haber una conexión con la sinovial articular.

TUMORES DERIVADOS DE LAS CÉLULAS DE LA CRESTA NEURAL

Los tumores benignos en la dermis que surgen a partir de células de la cresta neural incluyen neurofibromas (pápulas blandas, de color de la piel normal; fig. 407-11), schwannomas (grandes placas o tumores subcutáneos de consistencia blanda; fig. 407-12) y lesiones melanocíticas. Aunque los neurofibromas pueden aparecer como lesiones aisladas, el hallazgo de lesiones múltiples con manchas café con leche (máculas de color marrón oscuro) o pecas axilares (signo de Crowe) es diagnóstico de neurofibromatosis tipo I, un trastorno autosómico dominante causado por mutación en el gen de la neurofibromina (cap. 385).[14] Los schwannomas pueden degenerar y manifestarse como nódulos dérmicos.

El carcinoma de las células de Merkel, que es un carcinoma neuroendocrino de la piel, es un tumor de células pequeñas particularmente agresivo que se origina a partir de las terminaciones nerviosas cutáneas o corpúsculos de Meissner. El poliomavirus de las células de Merkel (cap. 341) se asocia con el carcinoma de células de Merkel. Puede aparecer como una lesión papulosa, cupuliforme, aislada, de coloración carne o morada, en la cabeza o el cuello (fig. 407-13). Se recomienda la biopsia del ganglio linfático centinela en todos los pacientes con carcinoma de células de Merkel primario. El tratamiento requiere escisión completa, radioterapia, y a menudo quimioterapia ya que el cáncer tiende a recurrir y metastatizar. Los inhibidores del punto de control del eje PD-1, como el pembrolizumab (2 mg/kg cada 3 semanas), el avelumab (10 mg/kg cada 2 semanas) y el nivolumab (240 mg cada 2 semanas), proporcionan una tasa de respuesta objetiva de entre el 55 y el 70% en el carcinoma de células de Merkel avanzado sin exposición previa a quimioterapia.[15]

LESIONES MELANOCÍTICAS

Las lesiones melanocíticas benignas, o nevos adquiridos, están formadas por nidos de melanocitos y aparecen durante la infancia o adolescencia, favorecidas por la exposición al sol. Los nevos son benignos y están compuestos por melanocitos (cap. 188). Disminuyen con la edad y cambian de color durante el embarazo. Los nevos melanocíticos benignos están formados por grupos de melanocitos en la unión epidérmica (nevos de la unión), en la dermis (nevos intradérmicos) o en ambos (nevos compuestos). El aspecto depende del tipo y la edad de la lesión. Los nevos de la unión (fig. 407-14) son pequeños, planos y de coloración clara a marrón oscura. Los nevos intradérmicos son pápulas blandas, de color de la piel normal, con bordes lisos y superficie regulares. Los nevos compuestos son pápulas globulosas con pigmentación parduzca. Los nevos azules (fig. 407-15) son lesiones planas, gris-azuladas y regulares. Los nevos pequeños congénitos son de color marrón oscuro, mientras que los nevos displásicos (fig. 407-16) tienen coloración irregular y pueden dar lugar a melanoma. La presencia de más de 10 nevos displásicos o atípicos, con bordes y colores irregulares, aumenta el riesgo de desarrollar melanoma sobre todo si existe un historial familiar previo. Otros factores que predisponen al melanoma incluyen el tener más de 50 pequeños nevos, las personas rubias o

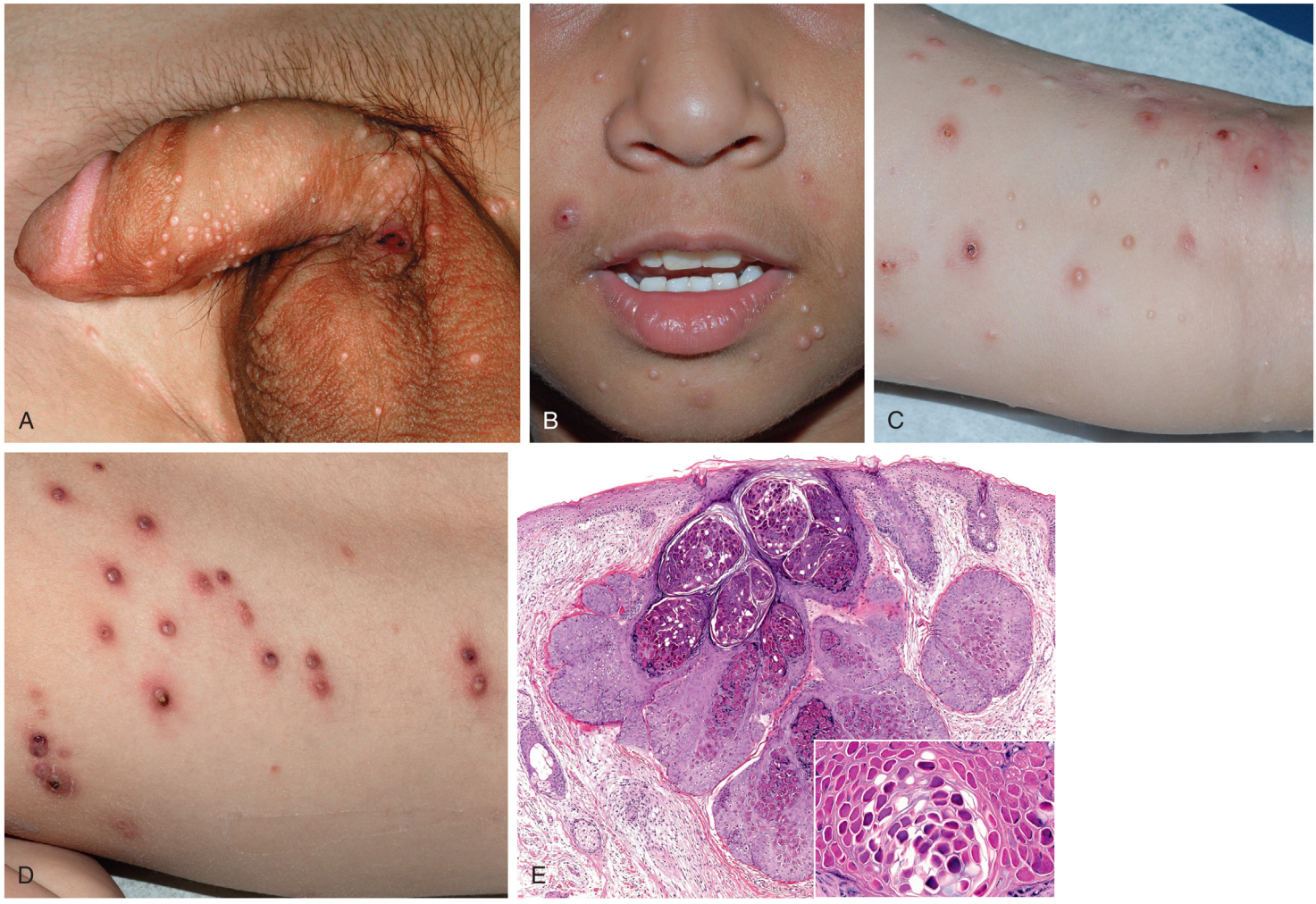

FIGURA 407-9. Molusco contagioso. Múltiples pápulas perladas y umbilicadas en la zona genital **(A)** y en la cara **(B)**; obsérvese la lesión inflamada en la mejilla derecha. Las reacciones inflamatorias son un signo de la respuesta inmunitaria del huésped al virus. **C.** Lesiones inflamadas rodeadas de «dermatitis por molusco». **D.** Presentación pustulosa de un molusco inflamado; el cultivo reveló solo flora normal de la piel. **E.** La evaluación histológica muestra numerosos cuerpos de moluscos *(detalle)*. La presencia de estos cuerpos en una preparación salina del contenido lesional exprimido sirve como técnica para establecer el diagnóstico a la cabecera de la cama. **(B-D, por cortesía de Julie V. Schaffer, MD. E, por cortesía de Lorenzo Cerroni, MD.)**

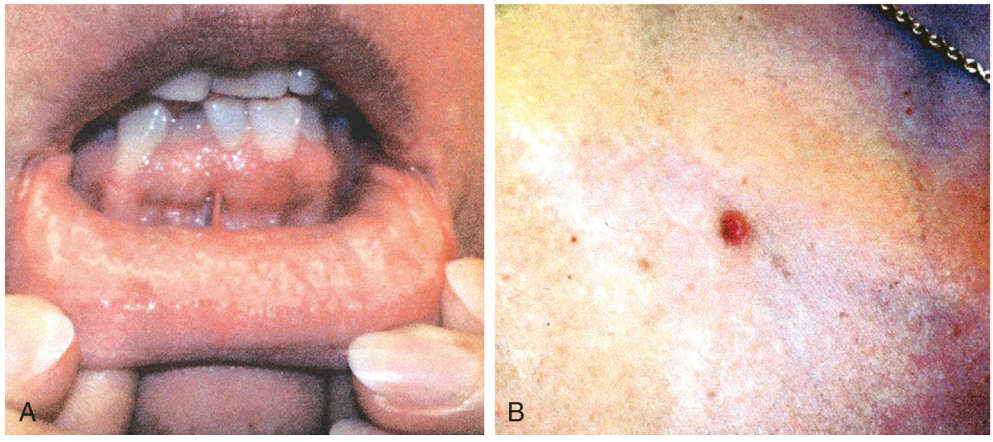

FIGURA 407-10. Síndrome de Cowden: encías en empedrado (A) y triquilemoma (B).

pelirrojas, o personas con piel clara que se queman fácilmente, y unos antecedentes de quemaduras solares en la infancia con formación de ampollas. Las personas con alto riesgo de desarrollar melanoma deben revisarse con asiduidad.[16]

HISTIOCITOSIS DE LAS CÉLULAS DE LANGERHANS

La vigilancia cutánea está mediada por las células presentadoras de antígeno: células de Langerhans, células dendríticas dérmicas, y linfocitos T residentes en la piel.[17] La proliferación de células de Langerhans se denomina histiocitosis (cap. 155). La histiocitosis X de la infancia aparece como una dermatitis seborreica intensa en cuero cabelludo y región glútea con lesiones púrpura subyacente, y puede evolucionar a un síndrome hemofagocítico. En adultos, las lesiones aparecen en zonas de las flexuras (fig. 407-17). Los pacientes con histiocitosis de células diferentes a las de Langerhans tienen afectación ósea en forma de lesiones líticas (granuloma eosinofílico) o diabetes insípida (síndrome de Hand-Schüller-Christian).

LESIONES VASCULARES

HEMANGIOMAS

Los hemangiomas capilares benignos, o hemangiomas en cereza, son pápulas brillantes, de color rojo cereza a morado, generalmente menores de 5 mm de diámetro. Aparecen

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

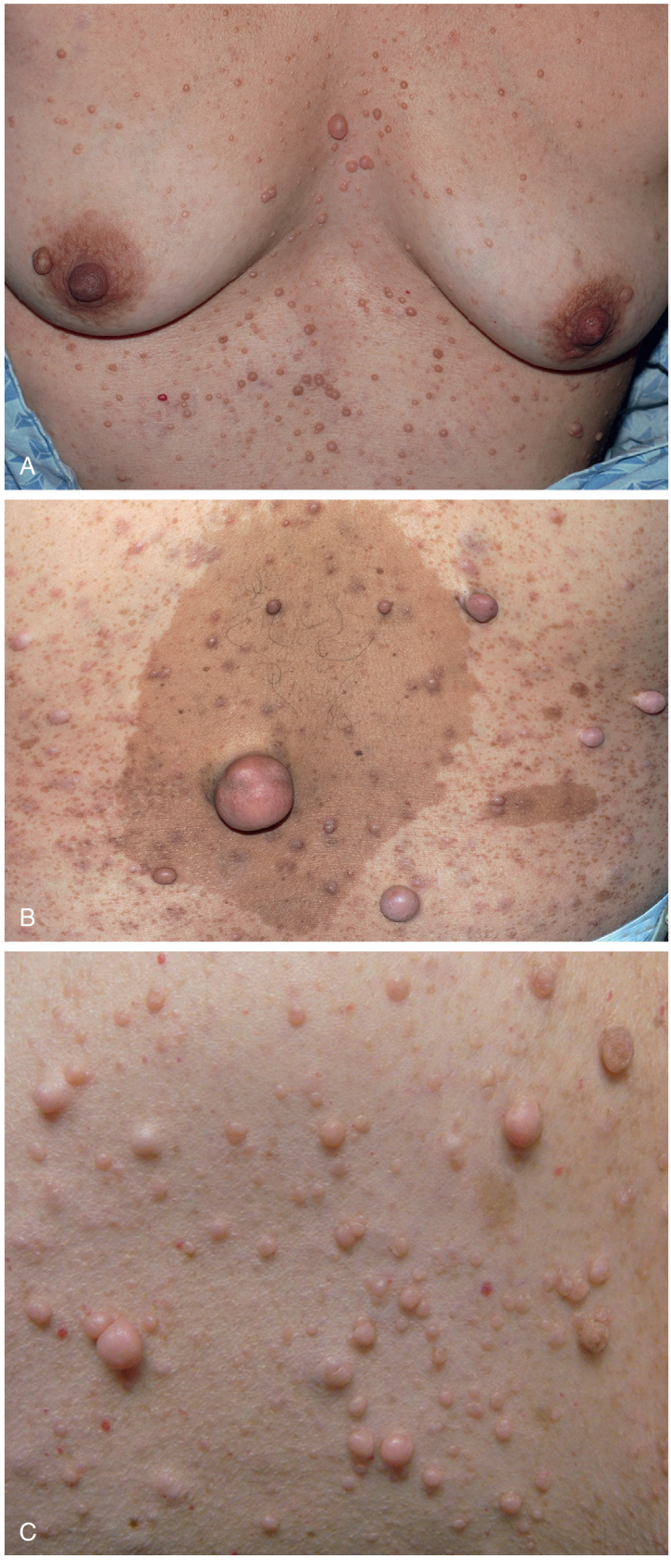

FIGURA 407-11. Múltiples neurofibromas cutáneos. Los pacientes con neurofibromatosis pueden mostrar pápulas y nódulos de diversos tamaños (**A-C**) suaves, del color de la piel a bronce rosado, abovedados o polipoideos y bien delimitados. Los neurofibromas se superponen a veces a las máculas café con leche y a los lentigos (**B, C**). (**A** y **B**, por cortesía de Julie V. Schaffer, MD.)



FIGURA 407-12. Schwannoma solitario. Nódulo del color de la piel en la superficie plantar del dedo gordo del pie. (Por cortesía de Julie V. Schaffer, MD.)



FIGURA 407-13. Carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino primario). A. Nódulo violáceo de crecimiento rápido en el dedo del pie. **B.** Nódulo grande, erosionado y eritematoso originado en la piel malar dañada por el sol. (**B**, por cortesía de Lorenzo Cerroni, MD.)



FIGURA 407-14. Nevo de la unión. (Tomado de Bolognia. *Dermatology,* 4th ed.)



FIGURA 407-15. Nevo azul benigno. Pápula plana de color azul oscuro bien circunscrita. (Tomado de Bolognia. *Dermatology,* 4th ed.)





FIGURA 407-16. Nevos melanocíticos atípicos. A. Hay asimetría, así como varios tonos de pardo, que simulan las características clínicas del melanoma cutáneo. **B.** Además de los múltiples nevos atípicos, los pacientes pueden presentar numerosos nevos típicos. (Tomado de Bolognia. *Dermatology,* 4th ed.)

en el tronco en personas mayores y pueden ser numerosos (fig. 407-18). Los granulomas piógenos pueden parecer hemangiomas, pero tienen un infiltrado neutrofílico, son friables, y sangran con facilidad. En pacientes inmunocomprometidos con angiomatosis bacilar infecciosa (debida a *Bartonella henselae* o *Bartonella quintana*) se ven múltiples granulomas piógenos (cap. 291). Los hemangiomas cavernosos o hemangiomas en fresa pueden aparecer en el período neonatal como tumores vasculares de crecimiento rápido; pueden ocluir el ojo o la faringe antes de involucionar.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El propranolol, 2-3 mg/kg/día repartido en 2-3 tomas durante 6 meses, puede reducir el volumen, el color y la elevación del hemangioma en los niños menores de 5 años.[18] Si no resulta eficaz, otros tratamientos son corticoides, interferón o factores antiangiógenos. Los hemangiomas cavernosos profundos tienen menos probabilidades de involucionar que las lesiones pequeñas. En el síndrome de Kasabach-Merritt se asocian con consumo de plaquetas y riesgo de hemorragia importante.

SARCOMAS

El sarcoma de Kaposi (cap. 359) es una angiomatosis diseminada debido a la producción de IL-8 por el virus del herpes 8. Las lesiones son máculas, pápulas, nódulos o úlceras, de distribución simétrica y coloración rojiza, morada, grisácea o marrón (fig. 407-19). La afectación mucosa es más común en la enfermedad avanzada. El sarcoma de Kaposi en adultos jóvenes africanos y el sarcoma de Kaposi asociado al VIH frecuentemente tienen un curso más agresivo que el sarcoma de Kaposi de los viejos de ascendencia mediterránea, cuya enfermedad es poco agresiva y a menudo confinada a las extremidades inferiores. El tratamiento del VIH con terapia antirretroviral de gran actividad se ha asociado con una disminución marcada de la incidencia y la severidad del sarcoma de Kaposi asociado al VIH.[19] El tratamiento se describe en el capítulo 359.



FIGURA 407-17. Histiocitosis X en zonas intertriginosas.

Los angiosarcomas son tumores vasculares malignos, de color rojo a morado, más frecuentes en ancianos, o en las extremidades de los pacientes con linfedema crónico.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 407-18. Hemangioma capilar benigno.



FIGURA 407-19. **Sarcoma de Kaposi en un paciente con sida.** Las pápulas o nódulos de color rojo-violeta suelen ser ovalados o lanceolados y se dispersan más que en el sarcoma de Kaposi clásico. (Tomado de Bolognia. *Dermatology,* 4th ed.)

Para diferenciar los angiosarcomas cutáneos de sus imitadores histológicos benignos, la tinción inmunohistoquímica de la proteína ERG, un miembro de la familia de factores de transcripción específicos de la transformación de eritroblastos, es un marcador sensible y específico de diferenciación endotelial. El tratamiento se describe en el capítulo 187.

PÁPULAS Y TUMORES INFLAMATORIOS Y HEMATOPOYÉTICOS

Las enfermedades inflamatorias de la piel afectan los vasos de la dermis y del tejido subcutáneo. Los infiltrados inflamatorios pueden ser mixtos o monomorfos. En las reacciones inflamatorias son frecuentes los linfocitos, neutrófilos, histiocitos, eosinófilos y las células plasmáticas. Las neoplasias hematológicas pueden cursar con lesiones cutáneas en forma de máculas, nódulos, pápulas o lesiones vasculares. Los linfocitos T $CD4^+$ residentes en la piel dan lugar a linfomas cutáneos de células T. Las lesiones de la micosis fungoide (cap. 171) pueden ser pleomorfas, de color rosado o parduzco, en forma de parches o placas, alopecia o eritrodermia difusa con afectación sanguínea (síndrome de Sézary). La forma precoz de la micosis fungoide con lesiones en mancha o placa es indistinguible de un eccema crónico o de la dermatitis psoriasiforme. Los



FIGURA 407-20. **Linfoma cutáneo de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT).**

tumores aparecen tardíamente en la micosis fungoide y pueden transformarse en un fenotipo de linfoma de células grandes, con o sin expresión de CD30. Los linfomas cutáneos de células T periféricos pueden manifestarse en el tejido subcutáneo, con lesiones en forma de paniculitis. La papulosis linfomatoide se caracteriza por grupos de pápulas rojas o rosadas autolimitadas con hallazgos histológicos similares a los del linfoma de linfocitos grandes anaplásico (cap. 171), incluida la expresión del antígeno CD30. Clínicamente, la papulosis linfomatoide se manifiesta por pápulas autolimitadas, los linfomas de linfocitos T anaplásicos $CD3^+$ pueden presentarse como tumores, y los pacientes con micosis fungoide $CD30^+$ transformada tienen inicialmente un estadio de manchas o placas antes de desarrollar tumores. El tratamiento de la papulosis linfomatoide consiste en corticoides tópicos, metotrexato o bexaroteno. Para los linfomas de linfocitos T anaplásicos $CD30^+$, las opciones terapéuticas son radioterapia, metotrexato, bexaroteno, brentuximab vedotina y quimioterapia (cap. 171). Los linfomas de linfocitos T citolíticos naturales, inmunoblásticos y tumores de células dendríticas plasmocitoides aparecen como nódulos dérmicos de parduzcos a violáceos, a menudo con púrpura.

Los linfomas de linfocitos B cutáneos se presentan en forma de pápulas o tumores rosados, infiltrados, en forma de cúpula y brillantes. Mientras que el linfoma de linfocitos B folicular se localiza habitualmente en la cara, el cuero cabelludo o la parte alta de la espalda, los tumores de linfocitos B asociados a mucosas son más frecuentes en el tronco. Con la excepción del linfoma de linfocitos B grandes, los linfomas cutáneos de linfocitos B folicular y de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) son indoloros. Los linfomas de MALT cutáneos (fig. 407-20) se han asociado con infección por *Borrelia* spp. (cap. 296), *Helicobacter pylori* e inflamación crónica. Los plasmocitomas pueden aparecer en la piel, en el hueso, en el contexto de un mieloma múltiple (cap. 173), o independientemente. La hematopoyesis extramedular o la endometriosis pueden cursar con nódulos rojos o marrones en la dermis.

ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS

La sarcoidosis es un proceso inflamatorio granulomatoso que se manifiesta como ictiosis, pápulas, placas o tumores de color gelatina de manzana (fig. 407-21). Los pacientes con lepra lepromatosa también pueden tener placas infiltradas o lesiones tumorales (fig. 407-22); el tratamiento de la lepra puede inducir una reacción inflamatoria llamada eritema nudoso leproso. La micosis fungoide granulomatosa, una variante del linfoma de linfocitos T cutáneo, es difícil de diagnosticar y tratar. La inflamación granulomatosa en la dermis altera el colágeno, como se ve en el granuloma anular (lesiones infiltradas a modo de anillo, rosáceas a rojizas, a menudo en manos o codos), en los nódulos reumatoides que aparecen en la cara de extensión de los brazos y en la necrobiosis lipoídica en las regiones pretibiales de pacientes diabéticos. Las tres lesiones típicamente se asocian con depósitos de fibrina intravasculares. La reticulohistiocitosis multicéntrica es un síndrome paraneoplásico raro, en el que se forman nódulos histiocíticos sobre las articulaciones con artritis.

LESIONES Y NÓDULOS INFLAMATORIOS CUTÁNEOS

Los nódulos inflamatorios cutáneos pueden deberse a una inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis) o del tejido adiposo (paniculitis). En ambos casos pueden ocurrir en respuesta a una infección subyacente o a una estimulación antigénica con atracción de células inflamatorias. La vasculitis se clasifica por el tamaño de los vasos y por la presencia de inmunocomplejos circulantes. El daño vascular produce extravasación de células sanguíneas y aparición de púrpura (lesiones de color rojo púrpura que no desaparecen a la presión; cap. 249).

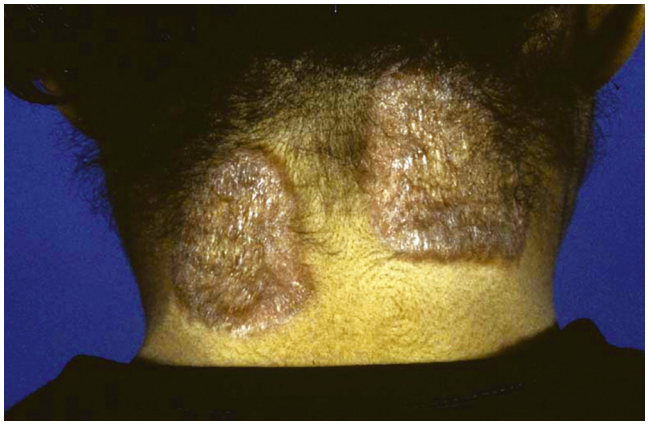

FIGURA 407-21. Sarcoidosis cutánea.





FIGURA 407-22. Lepra lepromatosa. A. Numerosas pápulas y nódulos eritematosos en antebrazos y manos. B. Nódulos infiltrados que se unen en la frente con facies leonina y madarosis. Obsérvese la afectación ocular.





FIGURA 407-23. Síndrome de Sweet. A. Pápulas, pústulas y placas rosas edematosas dispersas y dolorosas en el tórax. B. El edema puede resultar bastante intenso, como se ve en estas lesiones de la parte superior de la espalda. (B, por cortesía de Kalman Watsky, MD.)

El síndrome de Sweet, también llamado dermatosis neutrofílica febril (fig. 407-23), se acompaña de fiebre, leucocitosis y placas cutáneas rojizas y dolorosas al tacto.[20] Algunos pacientes también tienen artralgias. La biopsia muestra láminas de leucocitos que ocupan la dermis superior en ausencia de infección. Puede ser idiopático, inducido por fármacos o asociado con una enfermedad subyacente, típicamente infección estreptocócica, leucemia mieloide aguda, otras neoplasias malignas, enfermedad inflamatoria intestinal o artritis reumatoide. El uso de factores de crecimiento hematopoyéticos también puede desencadenar un síndrome de Sweet. Este síndrome, no así el eritema elevado persistente, responde muy bien a los corticoides (prednisona oral, 1-2 mg/kg/día suspendida gradualmente en 6 semanas-3 meses) o indometacina (150 mg/día durante 1 semana; después 100 mg/día durante 2 semanas), pero la dapsona oral (100-200 mg/día) mejora ambos trastornos.

La *piodermia gangrenosa* es una úlcera inducida por traumatismo que forma parte del espectro del síndrome de Sweet. Para su diagnóstico se requieren biopsia cutánea, cultivos y pruebas serológicas de otras enfermedades asociadas. El tratamiento con prednisolona (0,75 mg/kg/día, máximo 75 mg/día) o ciclosporina (4 mg/kg/ día, máximo 400 mg/día) es igualmente eficaz.[A10] Las úlceras por decúbito requieren desbridamiento, eliminación de la presión local y cuidado de la nutrición.

El eritema elevado persistente se manifiesta como múltiples nódulos o pápulas, infiltrados, de color rosa, amarillo, rojo o violáceo, que pueden ser dolorosos o asintomáticos. Las lesiones aparecen en el dorso de las manos o superficies de extensión, y a veces confluyen formando lesiones que recuerdan al granuloma anular. El eritema elevado persistente se asocia con infecciones de vías respiratorias altas (*Streptococcus* spp.), VIH, y enfermedad inflamatoria intestinal. Clínicamente, las lesiones se parecen a las del síndrome de Sweet, pero la histología subyacente (vasculitis necrosante con neutrófilos e hialinización de los vasos) es distinta de los neutrófilos observados en la dermis superior en las biopsias del síndrome de Sweet.

PANARTERITIS NUDOSA Y PANICULITIS

La panarteritis nudosa (cap. 249) afecta a arteriolas grandes y se puede asociar con hepatitis C, aneurismas en las arterias mesentéricas, crioglobulinemia, ulceración cutánea, y livedo reticular. La panarteritis nudosa se diferencia de la vasculitis leucocitoclástica de vasos pequeños, que se caracteriza por áreas más pequeñas (escasos milímetros) de púrpura.

En la clínica, la *paniculitis* es más frecuente que la vasculitis nodular. El diagnóstico diferencial de vasculitis frente a paniculitis septal o lobulillar requiere una biopsia escisional, incluyendo grasa, con cultivos y tinciones adecuadas.

El eritema nudoso (fig. 407-24) es una paniculitis septal que se caracteriza por nódulos de 1 a 2 cm de diámetro, con piel superficial eritematosa y caliente. Aparecen en brotes en las extremidades. En la biopsia encontramos un infiltrado inflamatorio agudo neutrofílico a nivel septal, sin vasculitis. El eritema nudoso aparece a menudo en respuesta a la sarcoidosis (cap. 83), varias infecciones, la enfermedad inflamatoria intestinal y el uso de fármacos, y con menos frecuencia en los pacientes con pancreatitis inducida por azatioprina o cirrosis biliar primaria. No obstante, a menudo la causa subyacente permanece oculta (tabla 407-6).[21]

La vasculitis nodular y el eritema indurado se caracterizan por una paniculitis lobulillar con necrosis y púrpura. La vasculitis nodular cursa con brotes nodulares recurrentes en las espinillas o muslos, que toman un tono azulado, se ulceran y curan dejando cicatriz. El eritema indurado (fig. 407-25) se exacerba por exposición al frío y a veces se asocia con *Mycobacterium tuberculosis* (cap. 299). La paniculitis lobulillar verdadera, con o sin

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

necrosis grasa, es más frecuente en hombres que tienen pancreatitis (cap. 130) y puede ser la antesala de un cáncer de páncreas (cap. 180). Las lesiones tienen predilección por la parte anterior de las espinillas y pueden fluctuar y drenar como resultado de la necrosis grasa. La *paniculitis lúpica,* o lupus profundo, que afecta a la grasa, se diagnostica por el depósito granular suprayacente de complejos inmunitarios de IgM a lo largo de la unión dermoepidérmica, y a menudo resulta difícil diferenciarla del linfoma de linfocitos T paniculítico subcutáneo. El linfoma de linfocitos T γ/δ paniculítico subcutáneo es más agresivo y tiene mal pronóstico, comparado con el linfoma de linfocitos T paniculítico α/β. El lupus paniculitis de la mama, que puede ser confundido con un adenocarcinoma, se trata con antipalúdicos o corticoides. La calcifilaxia es una paniculitis lobulillar, con calcificación de pequeñas arterias, que se asocia con fallo renal e hiperparatiroidismo (cap. 116). La paniculitis lobulillar granulomatosa también puede aparecer en casos de esquistosomiasis (cap. 326), síndrome de Sjögren (cap. 247), enfermedad de Crohn (cap. 127), sarcoidosis (cap. 83), quistes epidérmicos rotos, infección por micobacterias atípicas (cap. 300) o tuberculosis (cap. 299).

INFECCIONES POR HONGOS

En pacientes inmunocomprometidos, la paniculitis lobulillar necrótica o granulomatosa puede estar causada por infecciones fúngicas diseminadas por *Candida* spp., *Sporothrix schenckii, Cryptococcus* spp., *Histoplasma* spp., *Nocardia* spp., *Rhizopus* spp., *Aspergillus* spp., *Flusarium* spp. o cromomicosis. Los micelios fúngicos invaden las paredes de los vasos, produciendo lesiones purpúricas y dolorosas que pueden ulcerarse. Los nódulos de Osler, que son lesiones nodulares vasculíticas en las extremidades, en particular en las palmas, se asocian a endocarditis bacteriana (cap. 61). La sepsis estafilocócica o estreptocócica se puede manifestar como pústulas, pápulas, o lesiones de paniculitis.

LESIONES ATRÓFICAS Y ESCLERÓTICAS

LESIONES ATRÓFICAS

Las lesiones atróficas se producen por adelgazamiento o pérdida de la epidermis y la dermis (tabla 407-7).[22] Ejemplo de ellas son el fotoenvejecimiento debido a la pérdida de grosor epidérmico y colágeno, el lupus discoide, y los trastornos genéticos de la producción de colágeno (p. ej., síndrome Ehlers-Danlos; fig. 407-26). Las arrugas epidérmicas pueden dar una apariencia similar al papel de fumar, con prominencia de los vasos sanguíneos subyacentes. Los corticoides tópicos de alta potencia producen pérdida de colágeno y la consiguiente atrofia. En el síndrome de Cushing (cap. 208), las estrías aparecen como líneas rojas o moradas ya que la dermis subyacente puede verse a través de la epidermis.

El envejecimiento cutáneo es más pronunciado en las áreas expuestas al sol, pero el envejecimiento intrínseco, que comienza tan pronto como a los 30 años de edad, se caracteriza por anomalías en la formación de fibras de elastina. Con la edad la piel pierde las crestas interpapilares, y hay una disminución de la circulación. La luz solar envejece la piel mediante la inducción de enzimas proteolíticas que digieren el colágeno y la elastina (arrugas). Además, la exposición al sol produce incontinencia pigmentaria (pecas), aumento de nevos de la unión, y proliferación de tumores queratinocíticos benignos (queratosis seborreica).

La atrofia puede ser también el resultado de procesos inflamatorios activos que provocan cicatrización, como las enfermedades del colágeno vascular o la micosis fungoide. Las formas cutáneas y discoides de lupus eritematoso (cap. 245) se manifiestan como placas descamativas con atrofia o alopecia en áreas expuestas al sol; la forma sistémica se caracteriza por eritema malar, urticaria o lesiones vasculíticas. La dermatomiositis (cap. 248) puede asociarse con enfermedades del colágeno vascular o con neoplasias; las manifestaciones cutáneas son edema hemorrágico periorbitario, telangiectasias del lecho ungueal, y pápulas de Gottron, que son lesiones eritematovioláceas en las articulaciones interfalángicas del dorso de las manos. Las anetodermias son lesiones atróficas localizadas (fig. 407-27), secundarias a un proceso inflamatorio previo.

TABLA 407-6 FACTORES DESENCADENANTES ASOCIADOS AL ERITEMA NUDOSO

Infecciones Bacterianas: *Streptococcus* spp., tuberculosis, lepra, *Mycoplasma* spp., *Yersinia* spp., *Salmonella* spp., leptospirosis, tularemia Fúngicas: coccidioidomicosis, blastomicosis, histoplasmosis, dermatofitosis Virus y *Chlamydia:* paravacuna, virus Epstein-Barr, linfogranuloma venéreo, enfermedad por arañazo de gato, psitacosis, hepatitis B
Fármacos: sulfamidas, bromuros, anticonceptivos orales
Neoplasias malignas: linfoma, leucemia, carcinoma, radioterapia
Inflamatorias: colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Whipple, síndrome de Behçet, síndrome de Sweet, enfermedades del colágeno
Embarazo



FIGURA 407-25. Eritema indurado: aspecto clínico. Lesiones nodulares inflamadas en la parte inferior de la pierna, con signos de ulceración. (Por cortesía de Kenneth E. Greer, MD.)

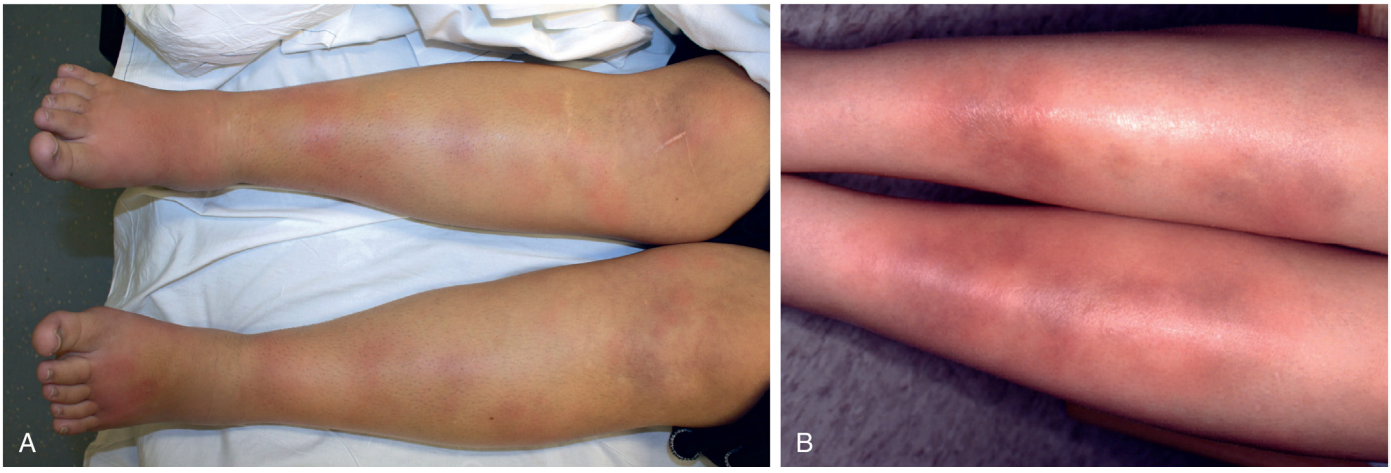

FIGURA 407-24. Eritema nudoso: aspecto clínico. A. Nódulos eritematosos, dolorosos y bilaterales en tibias y dorso del pie. **B.** Los nódulos y las placas pueden desarrollar aspecto de hematomas. (**A,** por cortesía de Ian Odell, MD, PhD. **B,** por cortesía de Kalman Watsky, MD.)

TABLA 407-7 TRASTORNOS CUTÁNEOS ATRÓFICOS CON CICATRICES, ULCERACIONES O TELANGIECTASIAS

ATROFIA
Epidérmica: uso crónico de corticoides, fotoenvejecimiento, micosis fungoide
Elastina dérmica: anetodermia, piel laxa, envejecimiento intrínseco
Colágeno dérmico: síndrome de Ehlers-Danlos, envejecimiento
Subcutánea: piel laxa granulomatosa (variante de micosis fungoide)
Lipodistrofia (pérdida de grasa)
CICATRICES O ATROFIA CON TELANGIECTASIAS
Lupus eritematoso cutáneo discoide y subagudo
Dermatomiositis
Formación de queloides
Parapsoriasis en grandes placas (poiquilodermia vascular, variante de micosis fungoide)
Fotoenvejecimiento
Necrobiosis lipoídica de los diabéticos
Radiodermatitis
Porfirias
Quemaduras térmicas (eritema por calor)
PROCESOS ESCLERÓTICOS O INFILTRANTES
Amiloidosis
Esclerosis sistémica, esclerodermia
Esclerosis localizada, morfea
Liquen escleroso y atrófico
Liquen mixedematoso o mucinosis papulosa (depósito de mucopolisacáridos con paraproteinemia)
Mixedema (depósitos de mucina con anticuerpos antirreceptor de la hormona estimulante de la tiroides)
ULCERACIONES
Rotura secundaria de cualquier ampolla o nódulo: infecciosos, inflamatorios, tumorales, vasculitis
Úlceras de presión o de decúbito
Úlceras genitales: sífilis, herpes simple, chancroide, linfogranuloma venéreo, síndrome de Behçet
Piodermia gangrenosa, síndrome de Sweet



FIGURA 407-26. **Piel atrófica en el síndrome de Ehlers-Danlos de tipo 2.**

La *fascitis eosinofílica* se caracteriza por nódulos o esclerosis de las extremidades inferiores, miopatía, enfermedad pulmonar, y eosinofilia. Este síndrome, que sigue a la ingestión de L-triptófano o sus contaminantes, recuerda a la paniculitis vista en la esclerosis sistémica, en la cual los lóbulos grasos son reemplazados por la neoformación de colágeno. La celulitis eosinofílica, o síndrome de Wells, se manifiesta como nódulos, pápulas o lesiones ulcerosas, así como placas rojas con un infiltrado eosinofílico entre las fibras de colágeno.

LESIONES ESCLERÓTICAS

Las lesiones escleróticas se caracterizan por un aumento en la producción de colágeno, que tiene como resultado una piel con apariencia brillante. La esclerosis también puede deberse a la acumulación de mucopolisacáridos en el escleromixedema (liquen mixedematoso) o al depósito de amiloide. La mucinosis papular, el liquen mixedematoso

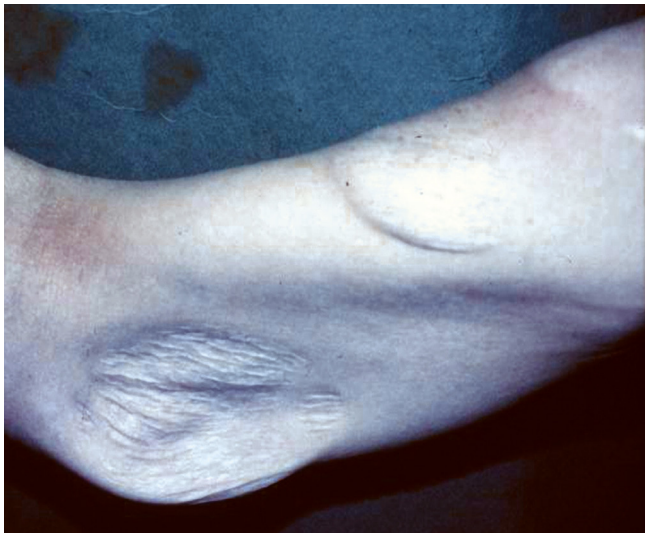

FIGURA 407-27. **Anetodermia.**



FIGURA 407-28. **Liquen mixedematoso.**



FIGURA 407-29. **Dermatopatía fibrosante nefrógena.**

(fig. 407-28) y el escleromixedema son un conjunto de enfermedades causadas por el depósito de ácido hialurónico. Una entidad, que se asocia a fallo renal y exposición al gadolinio, la dermopatía fibrosante nefrógena (cap. 246; fig. 407-29), se caracteriza también por fibrosis acra y formación de depósitos de hialuronato en la piel. En la esclerodermia (cap. 246), el aumento de los depósitos de colágeno se puede asociar al síndrome de Raynaud, calcinosis, y telangiectasia. Una forma localizada de esclerodermia, denominada *morfea,* puede afectar a la parte central de la cara en una disposición lineal (golpe de sable), o aparecer como placas en las extremidades (fig. 407-30). La morfea localizada puede aparecer tras radioterapia, o tras una infección por *Borrelia* spp.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Valent P, Akin C, Sperr WR, et al. New insights into the pathogenesis of mastocytosis: emerging concepts in diagnosis and therapy. *Annu Rev Pathol*. 2023;18:361-86.
2. Antia C, Baquerizo K, Korman A, et al. Urticaria: a comprehensive review: treatment of chronic urticaria, special populations and disease outcomes. *J AM Acad Dermatol*. 2018;79:617-33.
3. Blum A, Burgin S. Eczematous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22:349-66.
4. Cardones AR. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Clin Dermatol*. 2020;38:702-11.
5. Hama N, Abe R, Gibson A, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): clinical features and pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10:1155-67.
6. Noe MH, Micheletti RG. Diagnosis and management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Clin Dermatol*. 2020;38:607-12.
7. Tsai TY, Huang IH, Chao YC, et al. Treating toxic epidermal necrolysis with systemic immunomodulating therapies: a systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:390-7.
8. Noe MH, Micheletti RG. Systemic interventions for treatment of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: summary of a Cochrane review. *JAMA Dermatol*. 2022;158:1436-7.
9. Patel S, John AM, Handler MZ, et al. Fixed drug eruptions: an update, emphasizing the potential generalized bullous fixed drug eruption. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21:393-9.
10. Blakely KM, Drucker AM, Rosen CF. Drug-induced photosensitivity—an update: culprit drugs, prevention and management. *Drug Saf*. 2019;42:827-47.
11. Johansen JD, Bonefeld CM, Schwensen JFB, et al. Novel insights into contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149:1162-71.
12. Arcuri D, Ramchatesingh B, Lagacé F, et al. Pharmacological agents used in the prevention and treatment of actinic keratosis: a review. *Int J Mol Sci*. 2023;24:4989.
13. Gorai S, Ahmad S, Raza SSM, et al. Update of pathophysiology and treatment options of seborrheic keratosis. *Dermatol Ther*. 2022;35:e15934.
14. Wilson B, John A, Handler M, et al. Neurofibromatosis type 1: new developments in genetics and treatment. *J Am Acad Derm*. 2021;84:1667-76.
15. Gauci ML, Aristei C, Becker JC, et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2022. *Eur J Cancer*. 2022;171:203-31.
16. Burian EA, Jemec G. Eruprive melanocytic nevi: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20:669-82.
17. Zhang L, Shu H. Dermoscopic feature analysis of different skin lesions in Langerhans cell histiocytosis. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47:1350-3.
18. Hasbani DJ, Hamie L. Infantile hemangiomas. *Dermatol Clin*. 2022;40:383-92.
19. Cesarman E, Damania B, Krown SE, et al. Kaposi sarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:1-21.
20. Joshi TP, Friske SK, Hsiou DA, et al. New practical aspects of Sweet syndrome. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23:301-18.
21. Perez-Garza DM, Chavez-Alvarez S, Ocampo-Candiani J, et al. Erythema nodosum: a practical approach and diagnostic algorithm. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22:367-78.
22. Russell-Goldman E, Murphy GF. The pathobiology of skin aging: new insights into an old dilemma. *Am J Pathol*. 2020;190:1356-69.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

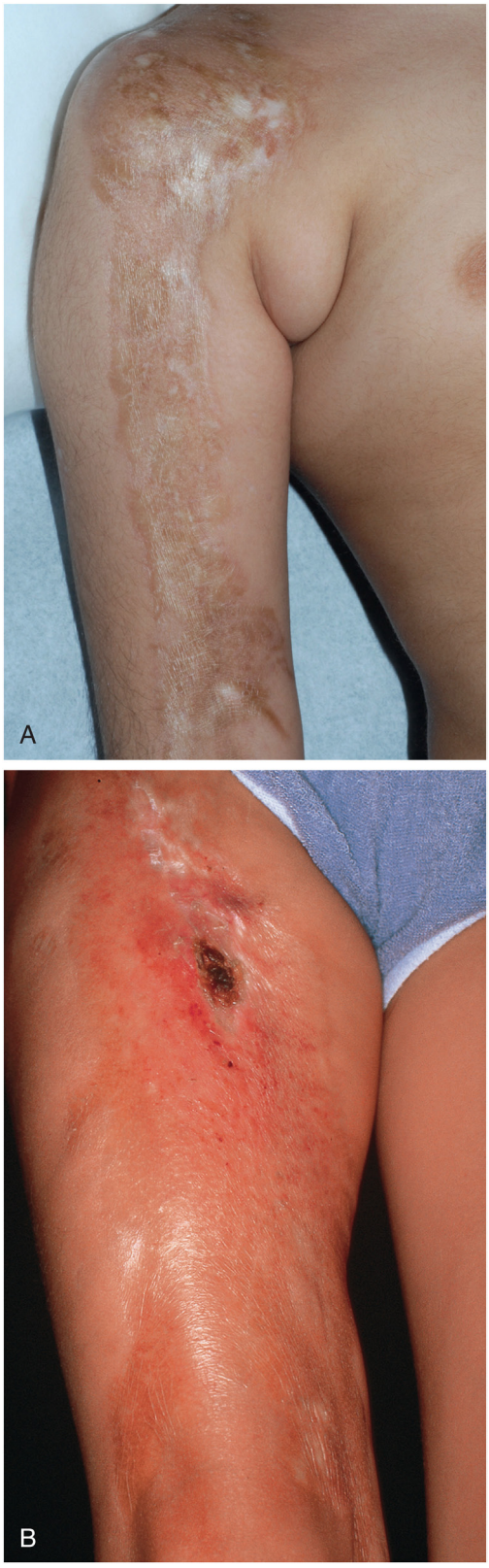

FIGURA 407-30. Morfea lineal de una extremidad. A. Banda esclerótica lineal del brazo con hiperpigmentación e hipopigmentación. La mayoría de los pacientes con morfea lineal tienen afectación unilateral. **B.** Fase inflamatoria adicional con ulceración además de induración. (**A**, por cortesía de Julie V. Schaffer, MD.)

La esclerosis liquenoide y atrófica es una morfea superficial inflamatoria caracterizada por parches atróficos blanquecinos, especialmente en el área genital. La enfermedad del injerto contra el huésped tras un trasplante de médula ósea también puede producir una esclerosis sistémica generalizada.

TELANGIECTASIA

La telangiectasia es una prominencia de los vasos cutáneos, que frecuentemente acompaña a un proceso atrófico o esclerótico, y que es común en la piel fotoenvejecida o tras la radioterapia. En las mucosas puede ser un signo del síndrome de Osler-Weber-Rendu (cap. 159), y las arañas vasculares pueden ser un signo de hepatitis alcohólica o déficit de α_1-antitripsina. La presencia de telangiectasia, hiperpigmentación e hipopigmentación (poiquilodermia) en áreas del cuerpo protegidas del sol debe alertar al médico frente a un diagnóstico de micosis fungoide precoz.

ÚLCERAS

Las úlceras son lesiones cutáneas secundarias que pueden deberse a traumatismos, isquemia, envejecimiento, vasculitis secundarias a ampollas, infecciones, o neoplasias subyacentes. Las úlceras pueden ser erosiones superficiales (pérdida de epidermis) o pueden ser más profundas y afectar a la dermis y tejido subcutáneo. Las úlceras frecuentemente aparecen en las extremidades inferiores, secundarias a dermatitis de estasis e insuficiencia venosa, insuficiencia arterial, neuropatías diabéticas, o vasculitis.

Las úlceras por estrés venoso se describen en el capítulo 68; las úlceras diabéticas, en el capítulo 210; las úlceras por decúbito, en el capítulo 24, y las úlceras genitales, en el capítulo 264 (v. tabla 264-3).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Phinyo P, Koompawichit P, Nochaiwong S, et al. Comparative efficacy and acceptability of licensed dose second-generation antihistamines in chronic spontaneous urticaria: a network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:956-970.e57.

A2. Palungwachira P, Vilaisri K, Musikatavorn K, et al. A randomized controlled trial of adding intravenous corticosteroids to H1 antihistamines in patients with acute urticaria. *Am J Emerg Med*. 2021;42:192-7.

A3. Jia HX, He YL. Efficacy and safety of omalizumab for chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Ther*. 2020;27:e455-67.

A4. Blauvelt A, Kempers S, Lain E, et al. Phase 3 trials of tirbanibulin ointment for actinic keratosis. *N Engl J Med*. 2021;384:512-20.

A5. Pei S, Kaminska ECN, Tsoukas MM. Treatment of actinic keratoses: a randomized split-site approach comparison of sequential 5-fluorouracil and 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy to 5-aminolevulinic acid photodynamic monotherapy. *Dermatol Surg*. 2017;43:1170-5.

A6. Steeb T, Wessely A, Petzold A, et al. Evaluation of long-term clearance rates of interventions for actinic keratosis: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2021;157:1066-77.

A7. Steeb T, Wessely A, Schmitz L, et al. Interventions for actinic keratosis in nonscalp and nonface localizations: results from a systematic review with network meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2021;141:345-354.e8.

A8. Jansen MHE, Kessels J, Nelemans PJ, et al. Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis. *N Engl J Med*. 2019;380:935-46.

A9. Funkhouser CH, Coerdt KM, Haidari W, et al. Hydrogen peroxide 40% for the treatment of seborrheic keratoses. *Ann Pharmacother*. 2021;55:216-21.

A10. Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE, et al. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. *BMJ*. 2015;350:1-8.

408 INFECCIONES, TRASTORNOS DE LA PIGMENTACIÓN, DERMATOLOGÍA REGIONAL Y LESIONES PROPIAS DE LA PIEL NEGRA

JEAN BOLOGNIA Y AMY MCMICHAEL

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

INFECCIONES, INCLUIDA LA CELULITIS

Las infecciones cutáneas pueden dividirse en cuatro grupos principales: bacterianas, fúngicas (cap. 405), virales y parasitarias (tabla 408-1).

INFECCIONES BACTERIANAS

Las infecciones bacterianas cutáneas más frecuentes son el impétigo, la foliculitis, el forúnculo y la celulitis.

TABLA 408-1 INFECCIONES CUTÁNEAS

ENFERMEDADES BACTERIANAS
Impétigo
Ectima
Foliculitis
Forúnculos/ántrax
Abscesos
Erisipelas
Celulitis
Fascitis necrosante
Ectima gangrenoso
Otras
Cocos gramnegativos: meningococemia, gonococemia
Bacilos grampositivos: eritrasma, celulitis por anaerobios
Espiroquetas: enfermedad de Lyme, sífilis, treponematosis endémicas
Infecciones micobacterianas
Infecciones por rickettsias
ENFERMEDADES VIRALES
Herpes simple: oral, genital, digital (panadizo)
Virus del papiloma humano: verrugas vulgares, condiloma acuminado
Poxvirus: molusco contagioso, viruela del mono (MPOX)
Virus de la varicela-zóster
Exantemas virales (p. ej., virus entéricos, rubéola, parvovirus, virus de Epstein-Barr, adenovirus, virus del dengue, virus del Zika, virus del chikunguña, coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), virus de la inmunodeficiencia humana [seroconversión])
ENFERMEDADES FÚNGICAS
Candidiasis
Tiña (dermatofitosis): pies, corporal, inguinal, mano, cuero cabelludo
Pitiriasis (tiña) versicolor
Émbolos (p. ej., *Aspergillus, Mucor* spp.)
ECTOPARÁSITOS/PARÁSITOS
Sarna
Piojos: cuero cabelludo, pubis, cuerpo
Leishmaniosis
Esquistosomiasis, humana y animal
Oncocercosis
Estrongiloidosis
Gnatostomiasis
Amebiasis
Tripanosomiasis
Anquilostomiasis, humana y animal
Filariasis
Acantamebiasis

IMPÉTIGO

El impétigo, una infección causada por *Staphylococcus aureus* o estreptococos β hemolíticos del grupo A, suele manifestarse con costras de color miel (fig. 408-1) o, menos frecuentemente, con ampollas subcórneas (superficiales). Es más frecuente en la cara de los niños, pero puede encontrarse en cualquier lugar donde la barrera cutánea se haya roto (p. ej., áreas de dermatitis o lugares de traumatismos o de picaduras de artrópodos). Una infección cutánea bacteriana más profunda, aunque menos frecuente, es el ectima, cuyo origen suele ser estreptocócico: se caracteriza por gruesas costras hemorrágicas que recubren erosiones o ulceraciones de diámetro comprendido entre 0,5 y 1,5 cm. Estas lesiones son más frecuentes en las extremidades, sobre todo si existe linfedema. El ectima no debe confundirse con el ectima gangrenoso, que corresponde a un fenómeno embólico causado en la mayoría de los casos por una bacteriemia por bacilos gramnegativos.

TRATAMIENTO

Aunque los casos leves de impétigo suelen responder a la mupirocina tópica al 2% tres veces al día, a la retapamulina al 1% dos veces al día o al ozenoxacino al 1% dos veces al día,[A1] el impétigo más grave y el ectima requieren antibióticos orales con actividad frente a *S. aureus* (p. ej., dicloxacilina, 250 mg/6 h por vía oral [p.o.], o cefalexina, 250 mg/6 h p.o.). Comparado con forúnculos y abscesos, el impétigo se debe con menos frecuencia a *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM).

FOLICULITIS

Las lesiones iniciales de la foliculitis son pústulas foliculares a menudo rodeadas de un halo eritematoso (cap. 406). El cultivo del contenido pustuloso arroja flora normal más veces que *S. aureus* o bacilos gramnegativos. La foliculitis por *Pseudomonas,* que predomina en el tronco, suele asociarse al uso de *jacuzzis* o baños calientes, ya que las temperaturas más altas (en relación con las piscinas de natación) dificultan la erradicación de las bacterias (v. fig. 406-27).



FIGURA 408-1. Impétigo en un niño con gran afectación de la cara con costras color miel y erosiones superficiales. (Por cortesía de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

FORÚNCULOS

Los forúnculos, también llamados *diviesos,* son infecciones cutáneas causadas por *S. aureus* que afectan sobre todo a la dermis. Se diferencian de las foliculitis porque son de mayor tamaño y se manifiestan como nódulos eritematosos sensibles a la palpación (fig. 408-2). Pueden tener una estructura folicular central, así como una pústula central («maduración de un absceso»).

TRATAMIENTO

Como el forúnculo es un absceso, el tratamiento de elección es la incisión y el drenaje seguidos de antibióticos antiestafilocócicos orales (p. ej., dicloxacilina, 250 mg p.o. cuatro veces al día, o cefalexina, 250 mg p.o. cuatro veces al día). Si se sospecha SARM (p. ej., pacientes en centros sanitarios como unidades de diálisis, deportes con contacto directo piel con piel, una prevalencia elevada de aislados resistentes en la comunidad local) se debe cambiar a doxiciclina (100 mg p.o., dos veces al día), minociclina (100 mg p.o. dos veces al día), clindamicina (300-600 mg p.o. tres veces al día), trimetoprim-sulfametoxazol (160 mg/800 mg p.o., dos veces al día), linezolid (600 mg p.o. dos veces al día) u omadaciclina (450 mg p.o. en el día 1 y después 300 mg una vez al día),[A2] dependiendo de los patrones de sensibilidad locales.[1] La duración de la terapia es normalmente de 10 a 14 días. El ántrax es una infección más grave y más profunda, por confluencia de varios forúnculos, que puede ir acompañada de síntomas generales como fiebre. Además de incisión y drenaje, pueden requerir un tratamiento antibiótico más prolongado.

CELULITIS

La celulitis es una infección cutánea bastante frecuente que afecta sobre todo a las extremidades inferiores. Localmente se manifiesta como eritema, edema, calor y sensibilidad a la palpación, mientras que los hallazgos generales pueden consistir en fiebre, malestar y leucocitosis. La mayoría de los casos son de origen bacteriano, aunque algunos corresponden a infecciones fúngicas (p. ej., por *Cryptococcus* spp.) o a reacciones químicas (p. ej., por extravasación de oxacilina o sales de calcio). Las causas bacterianas más frecuentes de celulitis son los estreptococos β-hemolíticos del grupo A, responsables de la variante más grave y necrosante, y *S. aureus.* Curiosamente, el microbioma de la piel en las proximidades de la infección tiende a parecerse mucho al microbioma contralateral, pero ambos microbiomas suelen diferir de los de los pacientes de control. En los pacientes diabéticos o inmunodeprimidos, la celulitis puede deberse a bacilos gramnegativos o a micobacterias atípicas. Los factores de riesgo son una rotura previa de la barrera cutánea, edema secundario a hipertensión venosa, linfoedema o brotes previos de celulitis.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 408-2. Forúnculo rodeado de celulitis. Esta presentación frecuente de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina debe tratarse con incisión y drenaje, además de la administración de antibióticos sistémicos. (Por cortesía de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)



FIGURA 408-3. Celulitis hemorrágica y ampollosa en la espinilla. (Por cortesía de la University of Southern California Dermatology Residents' Slide Collection.)



FIGURA 408-4. Erisipela facial con placas eritematosas bien delimitadas. (Por cortesía de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

Aunque el diagnóstico de la celulitis suele ser bastante fácil (fig. 408-3), a veces se complica y requiere consulta dermatológica en los pacientes con edema crónico de las extremidades inferiores, sobre todo si cursa sin fiebre y si estos pacientes presentan decoloración persistente.[A3] Una complicación del edema crónico de las extremidades inferiores es la lipodermatoesclerosis (es decir, inflamación seguida de fibrosis de la grasa subcutánea), que en su fase aguda se manifiesta con eritema, calor y sensibilidad a la palpación, por lo que puede confundirse fácilmente con una celulitis. La piel situada por encima del maléolo interno suele ser la primera en la que se desarrolla la lipodermatoesclerosis, pero a continuación puede extenderse a la espinilla y a la pantorrilla. La fase crónica de la lipodermatoesclerosis se caracteriza por induración, una colocación permanente pardo-rojiza o violácea y un aspecto de «botella invertida» de la parte distal de la extremidad. Es importante que el clínico tenga en cuenta que la piel de los pacientes con lipodermatoesclerosis crónica y celulitis sobreañadida nunca recupera el color normal, incluso tras un tratamiento adecuado con antibióticos.

A menos que exista una bacteriemia asociada, el diagnóstico de celulitis es sobre todo clínico. Pueden producirse errores de diagnóstico cuando la causa es un absceso o un trastorno no infeccioso, como una dermatitis por estasis.[2] En los pacientes inmunodeprimidos puede ser útil el cultivo del material aspirado tras inyectar suero salino. Histológicamente la celulitis se caracteriza por un infiltrado de neutrófilos en la dermis. La biopsia cutánea permite descartar trastornos que pueden confundirse con la celulitis, como son la dermatitis de contacto, el eritema migratorio, el carcinoma inflamatorio, el eritema tóxico por quimioterapia y el síndrome de Wells (una enfermedad idiopática con infiltrado de eosinófilos en la dermis).

TRATAMIENTO

La celulitis se encuentra en la parte media de un espectro de infecciones de los tejidos blandos que va de las erisipelas (más superficiales y mejor delimitadas; fig. 408-4) en uno de los extremos, a la fascitis necrosante (más profunda, con mayor necrosis y peor delimitada) en el otro. En los adultos sanos, las erisipelas pueden tratarse con penicilina oral (200.000 unidades cuatro veces al día) o, si se sospecha que la causa es *S. aureus* sensible a meticilina (SASM), con dicloxacilina oral (500 mg cuatro veces al día) o cefalexina oral (250-500 mg cuatro veces al día) durante 10 días.

El tratamiento de la celulitis debe abarcar siempre el estreptococo[3] y el SASM; se recomienda la cobertura del SARM para niños, deportistas, personas mayores que viven en residencias, reclutas militares, prisioneros, pacientes con exposición previa al SARM, hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres y consumidores de drogas por vía intravenosa. En general, los regímenes orales de antibióticos resultan tan eficaces como los intravenosos.[A4] Las opciones comprenden cefalexina oral (250-500 mg cuatro veces al día durante 10-14 días),[A5] clindamicina (300 mg tres veces al día durante 10 días), o trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg dos veces al día durante 10 días)[A6] dependiendo de los probables patógenos, el huésped y la gravedad de la toxicidad sistémica. La penicilina (250 mg dos veces al día) previene de manera eficaz la celulitis recidivante. La vancomicina intravenosa más la cefepima (15 mg/kg dos veces al día y 2 g tres veces al día, respectivamente, hasta que la respuesta clínica permita la transición a la medicación oral) se reserva para las infecciones graves y los pacientes inmunodeprimidos.

FASCITIS NECROSANTE

La fascitis necrosante suele estar causada por varios microorganismos, entre ellos los estreptococos anaerobios. Su diagnóstico requiere un alto índice de sospecha y debe considerarse cuando los pacientes presenten áreas de induración violácea dolorosa o exudado maloliente.[4]

TRATAMIENTO

Es imprescindible una rápida limpieza quirúrgica y la administración de antibióticos de amplio espectro (p. ej., un β-lactámico/inhibidor de β-lactamasas como piperacilina/tazobactam i.v., 4,5 g cada 6 h para un total de 18 g/día [16 g de piperacilina/2 g de tazobactam]), más vancomicina [15 mg/kg i.v. dos veces al día]). En pacientes con alergia a los β-lactámicos, el ciprofloxacino (500 mg/12 h p.o. o 400 mg/12 h i.v.), el metronidazol (500 mg/8 h i.v.) y la vancomicina (15 mg/kg/12 h i.v.) constituyen un régimen alternativo. A no ser que solo se observe y aísle un microorganismo en la tinción de Gram y en el cultivo, el tratamiento con antibióticos de amplio espectro debe mantenerse debido a la naturaleza polimicrobiana de la fascitis necrosante y a la dificultad para cultivar anaerobios.

ERITRASMA

Aunque *Clostridium perfringens* puede producir una celulitis anaerobia con gangrena gaseosa, la infección cutánea más frecuente causada por bacilos grampositivos es el eritrasma, que se caracteriza por una maceración de los espacios interdigitales del pie con fisuras y parches brillantes o descamativos, pardo-rojizos, en las axilas e ingles. En esta última localización suele confundirse con tiña inguinal (cap. 405) y dermatitis seborreica. Un hallazgo diagnóstico es la presencia de fluorescencia de color coral (rosa-anaranjado) al ser expuesta a luz de Wood (ultravioleta A). El microorganismo responsable es *Corynebacterium minutissimum*.

TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en eritromicina tópica u oral (p. ej., 333 mg tres veces al día, durante 7-14 días).

ERITEMAS TÓXICOS

Las erupciones causadas por la liberación de toxinas (p. ej., toxinas exfoliativas ET-A y ET-B, toxina eritrógena) producidas por *S. aureus* y estreptococos son el síndrome de

piel escaldada estafilocócico (caps. 267 y 406), la escarlatina (cap. 269), y el síndrome del shock tóxico (cap. 406). El síndrome de piel escaldada estafilocócico (v. fig. 406-19) se caracteriza por grandes áreas de eritema sensible a la palpación en las que se produce una descamación superficial, a menudo con formación de escamas y costras con una disposición radial alrededor de la boca. Las áreas de eritema son estériles: el foco primario de la infección estafilocócica suele ser la conjuntiva, la nasofaringe o una localización cutánea a distancia. Un dato que indica el diagnóstico de escarlatina es la presencia de una lengua en fresa con papilas rojas prominentes. El tratamiento es el de la infección sistémica (6caps. 267 y 406).

INFECCIONES POR *NEISSERIA*

Tanto la gonococemia (cap. 275) como la meningococemia (cap. 274) pueden presentarse con lesiones cutáneas. La primera produce un número pequeño de vesicopústulas sobre una base eritematosa que suele ser de localización distal (fig. 408-5); estas lesiones corresponden a émbolos sépticos y van acompañadas de fiebre, artritis y tenosinovitis. Las lesiones iniciales de la meningococemia aguda pueden ser sutiles (áreas de eritema maculoso), pero pronto aparece hemorragia central (petequias y púrpura) y necrosis (color gris metálico) (fig. 408-6). Cuando se acompaña de coagulación intravascular diseminada, pueden desarrollarse grandes áreas de púrpura reticulada e isquemia periférica grave. La afectación cutánea de la meningococemia crónica se debe a una vasculitis linfocítica o leucocitoclástica. El tratamiento es sistémico (caps. 274 y 275).



FIGURA 408-5. Infección gonocócica diseminada con una pústula acra sobre una base violeta-rojiza. (Por cortesía de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)



FIGURA 408-6. Lesiones embólicas purpúricas y necróticas de la meningococemia. (Por cortesía de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

INFECCIONES POR *PSEUDOMONAS*

Las infecciones cutáneas por *Pseudomonas* varían desde la foliculitis de los «baños calientes» (cap. 406) a las infecciones de los tejidos blandos del oído externo. Las infecciones de los espacios interdigitales de los pies, que comienzan como una simple tiña del pie, pueden complicarse con infecciones sobreañadidas por *Pseudomonas,* que se manifiestan con eritema, tumefacción, sensibilidad a la palpación y exudación. Dependiendo de la gravedad, el tratamiento oscila entre los antisépticos tópicos y las fluoroquinolonas intravenosas (p. ej., ciprofloxacino, 500 mg p.o. dos veces al día durante 7 a 14 días). En los pacientes inmunodeprimidos, tanto *Pseudomonas* como otros bacilos gramnegativos pueden producir celulitis y embolias sépticas secundarias en la piel. Estas últimas comienzan como una púrpura o como ampollas purpúricas, y sobre ellas se desarrolla una necrosis central. Estas lesiones, que se deben a infartos isquémicos de la piel, se denominan *ectima gangrenoso.* El tratamiento es el de la infección diseminada por *Pseudomonas* (cap. 282).

ESPIROQUETAS

Las infecciones por espiroquetas se caracterizan por una amplia variedad de manifestaciones cutáneas que van del eritema migratorio secundario a *Borrelia burgdorferi* (cap. 296) a las treponematosis endémicas como la frambesía y la pinta (cap. 295) o a las manifestaciones cutáneas de los tres estadios de la sífilis (cap. 295). Las lesiones sifilíticas son una ulceración dura, en general indolora (chancro) en la sífilis primaria, una erupción papuloescamosa generalizada más alopecia, úlceras orales y condilomas planos en la sífilis secundaria, y placas y úlceras gruesas en la fase terciaria (cap. 405). El tratamiento es el de la enfermedad sistémica.

INFECCIONES POR MICOBACTERIAS

Las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias (micobacterias atípicas) producen lesiones cutáneas del tipo de pápulas verrugosas, nódulos eritematosos, placas granulomatosas cicatriciales y úlceras con drenaje. En los huéspedes inmunocompetentes de países con ingresos altos, es *M. marinum* (cap. 300) la que se asocia con mayor frecuencia a enfermedades de la piel, en general con un patrón linfocutáneo (es decir, esporotricoide). La forunculosis de las extremidades inferiores debida a micobacterias atípicas puede producirse tras baños de pies previos a la pedicura, y mesoterapia o la inyección de tinta de tatuaje contaminada con *Mycobacterium chelonae* provoca en ocasiones pápulas eritematosas. El tratamiento de las enfermedades de la piel causadas por micobacterias es el mismo que el de las enfermedades sistémicas correspondientes (caps. 299 y 300).

INFECCIONES VIRALES

Las infecciones virales más frecuentes de la piel son las verrugas (verrugas; v. fig. 406-3), el herpes simple oral y genital recidivante (caps. 345 y 406), el molusco contagioso (v. fig. 407-9) y los exantemas (cap. 406). La varicela y el herpes zóster son menos frecuentes (cap. 346). Los pacientes con el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) (cap. 336) pueden desarrollar alopecia, erupciones maculopapulares, vesículas, lesiones urticariales o, en casos graves, incluso púrpura retiforme con necrosis.[5]

INFECCIONES FÚNGICAS

Son varias las infecciones fúngicas que afectan a la piel y las uñas y en la mayoría de los casos se deben a dermatofitos (tiñas), o a *Candida* spp. y *Malassezia* spp. (pitiriasis versicolor, también conocida como tiña versicolor) (cap. 405; v. tabla 408-1). Aunque tanto las infecciones por dermatofitos como la pitiriasis versicolor se asocian a descamación, la candidiasis cutánea se caracteriza por eritema, por un carácter más erosivo y por pústulas satélites. El tratamiento se describe en el capítulo 405.

El aspecto clínico de los émbolos sépticos por *Candida* u otros hongos oportunistas como *Aspergillus* (cap. 311) o *Fusarium* suele ser similar al del ectima gangrenoso secundario a bacilos gramnegativos como *Pseudomonas.* El microorganismo responsable puede detectarse en el estudio histológico de una biopsia o en un raspado de la piel; el cultivo confirma cuál es el hongo responsable. Aunque son poco comunes, las placas cutáneas producidas por *Pneumocystis jirovecii* tienen predilección por el conducto auditivo externo. El tratamiento es el de la infección fúngica subyacente.

ECTOPARÁSITOS Y PARÁSITOS

ECTOPARÁSITOS: SARNA Y PEDICULOSIS

Las infestaciones cutáneas ectoparasitarias más frecuentes son: 1) la sarna de la variante humana del ácaro *Sarcoptes,* y 2) las producidas por piojos, de los que existen tres subtipos: de la cabeza, del cuerpo y del pubis (cap. 98). La sarna se caracteriza por prurito asociado a pápulas, papulovesículas y surcos lineales, así como a signos de rascado como excoriaciones y áreas de dermatitis. Los lugares predilectos son las muñecas, los tobillos, los dedos de las manos y los pies (incluidos los espacios interdigitales), las aréolas y los genitales (sobre todo el pene) (fig. 408-7). El número de ácaros que viven en el estrato córneo es limitado en los pacientes inmunocompetentes: cuando se raspa y se estudia microscópicamente, la mayor cantidad de

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 408-7. Sarna con afectación del pene. (Tomado de Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, eds. *Dermatology,* 3rd ed. London: Elsevier; 2012.)

ácaros y huevos se encuentran en los surcos lineales. En los ancianos y pacientes inmunodeprimidos, una forma de sarna, conocida como costrosa (anteriormente noruega), se manifiesta con múltiples áreas de formación de escamas y costras que están repletas de ácaros.

Las infestaciones por los piojos del cuero cabelludo son mucho más frecuentes en los niños, que pueden estar asintomáticos o tener prurito intenso. Además de los piojos, en las porciones proximales de los pelos se encuentran adheridas múltiples envolturas con huevos («liendres»). En los países con ingresos altos, el piojo del cuerpo afecta fundamentalmente a los indigentes, y sus manifestaciones típicas son pápulas eritematosas múltiples en los lugares de las picaduras y signos de rascado. El piojo y sus huevos se encuentran en las ropas. Los piojos pubianos, vulgarmente «ladillas», tienen un cuerpo más corto y más ancho que el de los piojos del cuero cabelludo y el cuerpo, y por tanto su forma recuerda a un cangrejo. La envergadura de sus patas hace que estos piojos residan principalmente en los pelos del pubis y que sean menos frecuentes en los de las axilas o las pestañas.

TRATAMIENTO

Los tratamientos de primera línea aprobados por la FDA para la pediculosis de la cabeza y el pubis, y la sarna habitual son loción o gel de malatión tópico al 0,5%, crema de permetrina al 5%, y crema de permetrina al 5%, respectivamente; todas ellas se aplican durante 8-12 h en los días 1 y 8. También se ha aprobado la ivermectina tópica (loción al 0,5%) para el tratamiento de la pediculosis de la cabeza. Otra posible opción consiste en dos aplicaciones de un champú que contenga extracto de neem *(Azadirachta indica)*[A7] En lo que respecta a la sarna costrosa, en las epidemias de sarna (p. ej., en residencias de ancianos) o pediculosis de la cabeza difícil de tratar, la ivermectina oral (200-400 µg/kg; uso fuera de las indicaciones de la ficha técnica) puede erradicar la infestación. El tratamiento del piojo del cuerpo incluye la eliminación de las ropas infestadas por huevos y piojos y, en el caso del piojo de la cabeza, la eliminación de las posibles fuentes de reinfección como los peines. Los contactos sexuales de los pacientes con piojo púbico y los que conviven con enfermos de sarna deben recibir el mismo tratamiento.

OTROS PARÁSITOS

Otras parasitosis que producen lesiones cutáneas son la leishmaniosis (cap. 319), la amebiasis (cap. 323), la esquistosomiasis (cap. 326), la oncocercosis (cap. 327), la estrongiloidosis (cap. 327) y las anquilostomiasis (cap. 327). La exposición al agua infestada con cercarias de esquistosomas de animales produce múltiples pápulas eritematosas, más abundantes en los pies, que se conocen como *prurito del nadador*. Las infestaciones por anquilostomas de perros y gatos producen la larva migratoria, con trayectos eritematosos serpenteantes que corresponden a las vías de migración de las larvas de anquilostoma en lugares donde se haya producido un contacto directo con la arena infectada, los pies con más frecuencia. Estas dos infestaciones son autolimitadas porque el parásito no puede completar su ciclo vital en el ser humano. Los pacientes inmunodeprimidos a veces pueden desarrollar placas cutáneas secundarias a infecciones por amebas como *Acanthamoeba.*

TABLA 408-2 ALTERACIONES DE LA PIGMENTACIÓN

HIPOPIGMENTACIÓN
Difusa (atenuación de pigmento)
Albinismo oculocutáneo Síndrome de Hermansky-Pudlak Síndrome de Chédiak-Higashi Vitíligo generalizado (total) Errores innatos del metabolismo (p. ej., fenilcetonuria)
Circunscrita
Disminución en el pigmento Adquirida: hipopigmentación postinflamatoria (p. ej., dermatitis atópica, sarcoidosis, lupus eritematoso cutáneo subagudo, micosis fungoide), pitiriasis (tiña) versicolor por infección de *Malassezia* spp. Congénita: nevo acrómico, manchas en hoja de fresno de esclerosis tuberosa Ausencia de pigmento Adquirida: vitíligo, leucodermia química o inducida por fármacos, leucodermia de esclerodermia, leucodermia de melanoma* Congénita: piebaldismo
Lineal
Hipopigmentación nevoidea lineal, trastorno de pigmentación segmentaria
En gotas
Hipomelanosis en gotas idiopática Máculas de confeti de la esclerosis tuberosa
HIPERPIGMENTACIÓN
Difusa
Reacciones medicamentosas (p. ej., ciclofosfamida, busulfano) Enfermedad de Addison Producción ectópica de la hormona adrenocorticótropa (p. ej., carcinoma de células pequeñas de pulmón) Hemocromatosis Esclerosis sistémica Cirrosis biliar primaria Hipertiroidismo Deficiencia de vitamina B_{12} o de folato Síndrome POEMS (v. tabla 408-3) Melanosis secundaria a un melanoma metastásico Argiria (tono gris)
Circunscrita
Hiperpigmentación postinflamatoria (p. ej., acné vulgar, picaduras de artrópodos, dermatitis, liquen plano) Melasma Pitiriasis (tiña) versicolor Mastocitosis Exantema fijo medicamentoso Depósitos de fármacos o sus metabolitos
Lineal
Exposición a plantas que contengan psoralenos (p. ej., limas) más luz ultravioleta A Reacciones a medicamentos (p. ej., bleomicina) Hiperpigmentación nevoidea lineal Genodermatosis (p. ej., incontinencia pigmentaria)
Reticulada
Eritema por calor Genodermatosis Papilomatosis confluente y reticulada

*A menudo denominada *vitíligo* o *semejante a vitíligo* en la bibliografía oncológica.
POEMS, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína monoclonal, alteraciones cutáneas.

TRASTORNOS POR HIPOPIGMENTACIÓN E HIPERPIGMENTACIÓN

Los trastornos de la pigmentación pueden dividirse en cuatro categorías principales: difusos, lineales, circunscritos y reticulados (en el caso de la hiperpigmentación) o en gotas (en el caso de la hipopigmentación) (tabla 408-2).

HIPOPIGMENTACIÓN

ALBINISMO

En la hipopigmentación difusa, el trastorno primario es el albinismo oculocutáneo, una enfermedad autosómica recesiva en la que existe una atenuación del pigmento de las estructuras que contienen melanina (es decir, los ojos, el pelo y la piel). El fenotipo varía desde la ausencia total de pigmento melánico a una disminución sutil, cuyo reconocimiento requiere comparar al paciente con sus parientes de primer grado; la densidad de

melanocitos dérmicos es normal, pero su capacidad para producir pigmento es escasa o nula. El 90% de los pacientes con albinismo oculocutáneo tienen mutaciones de los genes que codifican la tirosinasa (tipo I) o la proteína P (tipo II). Las complicaciones del albinismo oculocutáneo son disminución de la agudeza visual, nistagmo, fotofobia y un aumento de los carcinomas cutáneos, sobre todo del carcinoma de células escamosas. La gravedad de estos signos y síntomas es proporcional a la disminución de la producción de pigmento y la mayor cantidad de exposición acumulada al sol. El diagnóstico diferencial abarca al vitíligo total (ausencia histológica de melanocitos) y a algunos errores innatos del metabolismo (p. ej., fenilcetonuria). El tratamiento consiste en cuidados oftalmológicos continuos y minimización de la exposición al sol.

HIPOPIGMENTACIÓN LINEAL

Los trastornos por hipopigmentación lineal se caracterizan sobre todo por lesiones nevoideas causadas por el mosaicismo somático (p. ej., hipopigmentación nevoidea lineal, trastorno segmentario de la pigmentación), en las que las estrías de hipomelanosis siguen las líneas de Blaschko o los pacientes presentan manchas hipopigmentadas con forma de bloque. Una minoría de los pacientes sufren anomalías asociadas del sistema nervioso central, musculoesqueléticas u oculares.

HIPOPIGMENTACIÓN CIRCUNSCRITA (PARCHEADA)

Vitíligo

El vitíligo (fig. 408-8) suele progresar lentamente y afectar sobre todo a las áreas perioriciales (alrededor de los ojos, la nariz, los labios y los genitales) y a las manos, pies, superficie de flexión de las muñecas, tobillos, codos y rodillas, y a los grandes pliegues corporales. El vitíligo, que se debe a una pérdida de melanocitos en la piel, se asocia también a endocrinopatías autoinmunitarias y a alopecia *areata*.

Los diagnósticos diferenciales más importantes son la leucodermia química secundaria a sustancias citotóxicas para los melanocitos (p. ej., catecoles, fenoles), leucodermia inducida por fármacos (p. ej., por imatinib) y la leucodermia del melanoma (un buen signo pronóstico si se ve tras la inmunoterapia, pero una indicación para excluir metástasis si aparece espontáneamente) y la leucodermia de la esclerodermia con mantenimiento de la pigmentación perifolicular. En pacientes con vitíligo, en la piel y la sangre periférica existen linfocitos T que reconocen a los antígenos sobre la superficie de los melanocitos (y de las células del melanoma).

TRATAMIENTO

El tratamiento del vitíligo consiste en corticoides tópicos, inmunomoduladores tópicos (p. ej., ruxolitinib,[A8] tacrolimús) y fototerapia.[A9] Las combinaciones de suspensiones de células madre foliculares y epidérmicas constituyen un enfoque experimental para combatir enfermedades difíciles de tratar.[A10,A11]

HIPOPIGMENTACIÓN EN GOTAS

La hipomelanosis en gotas idiopática, en la que se observan máculas hipopigmentadas bien delimitadas normalmente de 2 a 4 mm de diámetro, es la causa más frecuente de leucodermia en gotas («gotas de lluvia») (fig. 408-9). Los sitios predilectos de estos trastornos frecuentes relacionados con la edad, y que pueden estar relacionados con la exposición crónica al sol, son las espinillas y la cara de extensión de los antebrazos.

OTRAS CAUSAS ADQUIRIDAS

La hipomelanosis circunscrita se observa en pacientes con pitiriasis (tiña) versicolor (v. fig. 405-29) e hipopigmentación postinflamatoria. Aunque esta última es más frecuente en la dermatitis atópica, también puede encontrarse en la sarcoidosis (cap. 83), el lupus eritematoso cutáneo (cap. 245) y la micosis fungoide (cap. 171).

CAUSAS CONGÉNITAS

Las áreas circunscritas congénitas de hipomelanosis son el *nevo acrómico,* una frecuente «marca de nacimiento» que se observa en 1 de cada 50 recién nacidos y que consiste en una disminución parcial del pigmento; el *piebaldismo,* un trastorno autosómico dominante infrecuente con áreas de ausencia completa de pigmento debido a mutaciones del gen *KIT;* el *nevo anémico,* una zona localizada de vasoconstricción; y las *manchas en hoja de fresno* de la esclerosis tuberosa (cap. 385), con disminución parcial del pigmento.

HIPERPIGMENTACIÓN

HIPERPIGMENTACIÓN DIFUSA

La hiperpigmentación difusa se debe en la mayoría de los casos a fármacos (p. ej., ciclofosfamida, zidovudina) o a endocrinopatías asociadas a un aumento de los niveles circulantes de corticotropina (ACTH) (p. ej., enfermedad de Addison [cap. 208], producción ectópica de ACTH por tumores como el carcinoma de células pequeñas de pulmón [cap. 177]). Tanto la ACTH como la hormona estimulante de los melanocitos pueden unirse y activar a los receptores de melanocortina 1 en los melanocitos, por tanto, dando lugar a un aumento de la producción de melanina. Otras causas son la hemocromatosis (cap. 196), la esclerodermia (cap. 246), la cirrosis biliar primaria (cap. 141), síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína monoclonal, alteraciones cutáneas; tabla 408-3) y el hipertiroidismo (cap. 207). La exposición sistémica a la plata (argiria; cap. 20) puede dar a la piel una coloración gris pizarra.



FIGURA 408-8. Llamativa leucodermia en la mano de un paciente con vitíligo. En las lesiones completamente desarrolladas, la piel tiene color blanco, no marrón, debido a la pérdida completa de melanina.



FIGURA 408-9. Hipomelanosis en gotas idiopática con máculas pequeñas, hipopigmentadas bien delimitadas en la espinilla.

TABLA 408-3 HALLAZGOS CUTÁNEOS EN EL SÍNDROME POEMS

Hiperpigmentación difusa
Tumores vasculares, incluidos hemangiomas glomeruloides
Edema periférico
Induración (esclerodermoide)
Hipertricosis
Hiperhidrosis
Acrocianosis
Acropaquia y/o leuconiquia
Lipoatrofia facial adquirida
Livedo reticular

POEMS, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína monoclonal, alteraciones cutáneas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

HIPERPIGMENTACIÓN LINEAL Y RETICULADA

Las estrías lineales de hiperpigmentación pueden deberse a cuadros nevoideos que reflejan un mosaicismo cutáneo, como sucede en la hipopigmentación lineal (v. anteriormente) o en varias genodermatosis (p. ej., la incontinencia pigmentaria, un trastorno dominante ligado al cromosoma X debido a mutaciones del gen *NEMO*) o puede deberse a la exposición a psoralenos de origen vegetal (p. ej., de la lima) combinada con la exposición a la radiación ultravioleta A, o a la bleomicina sistémica (pigmentación flagelada). La hipermelanosis reticulada se observa también en varias genodermatosis (p. ej., disqueratosis congénita) y tras la exposición crónica al calor (eritema *ab igne*). La distribución de esta última corresponde al plexo venoso cutáneo y es más frecuente en la región lumbosacra, donde se aplican fuentes de calor, o en la cara anterior de los muslos debido a los portátiles.

HIPERPIGMENTACIÓN CIRCUNSCRITA (PARCHEADA)

Las causas más frecuentes de hipermelanosis circunscrita son la tiña (pitiriasis) versicolor (que puede manifestarse tanto con hipopigmentación como hiperpigmentación, de ahí su nombre), la hiperpigmentación postinflamatoria y el melasma. La hiperpigmentación postinflamatoria (fig. 408-10) se observa con más frecuencia en personas de piel oscura y a menudo aparece tras el acné vulgar, picaduras de artrópodos, dermatitis crónica y liquen plano.[6] Otras causas de oscurecimiento circunscrito de la piel son la mastocitosis cutánea (urticaria pigmentaria; cap. 235), los depósitos de fármacos como antipalúdicos o minociclina (coloración azul-grisácea) y las medicaciones que producen exantema fijo medicamentoso, sobre todo trimetoprim-sulfametoxazol y antiinflamatorios no esteroideos. En el melasma (fig. 408-11) aparecen parches hiperpigmentados simétricos en los lados de la frente, la parte superior de las mejillas y el área mandibular. Al menos el 90% de los pacientes con melasma son mujeres y las lesiones se exacerban con la luz ultravioleta y los estrógenos (anticonceptivos orales, embarazo).

TRATAMIENTO

El melasma se trata con filtros solares de amplio espectro aplicados a diario y agentes blanqueadores como la hidroquinona (crema al 4%) y el ácido retinoico (crema al 0,025-0,1%) durante 3 a 4 meses, a menudo junto con corticoides tópicos de baja potencia para reducir la irritación;[7] si la piel se irrita, se suspenden temporalmente las cremas, y se reanudan después con menor frecuencia.

LESIONES PROPIAS DE LA PIEL NEGRA

Aunque algunas enfermedades son más frecuentes en pacientes de ascendencia africana (p. ej., tiña de la cabeza, seudofoliculitis de la barba, celulitis disecante), otras son solo más visibles (p. ej., vitíligo e hipopigmentación postinflamatoria) (tabla 408-4). En la mayoría de los casos, la explicación de la mayor incidencia es puramente especulativa, con excepción de los pelos rizados que producen la seudofoliculitis de la barba. Las personas con polimorfismos en el gen que codifica KRT75 tienen mayores probabilidades de desarrollar este problema. Cuando se afeitan los pelos muy rizados suelen cortarse en ángulos oblicuos, lo que hace que las puntas de los extremos distales de los tallos del pelo sean agudas y puedan penetrar con facilidad en la piel adyacente al folículo piloso y producir inflamación. El paciente puede aplicar agentes antiinflamatorios tópicos, evitar el afeitado o someterse a una depilación láser. Algunas enfermedades de la piel son menos frecuentes en la piel negra (p. ej., acné rosácea y sarna).

Queloides

Otra entidad más frecuente en las personas de ascendencia africana es el queloide (fig. 408-12). Los queloides aparecen en lugares de traumatismos (p. ej., agujeros en las orejas) pero también pueden desarrollarse de manera espontánea, sobre todo en el tronco. En el primer caso, parece que corresponden a una respuesta exagerada de cicatrización de las heridas, con mayor formación de colágeno no solo en el lugar del traumatismo (como sucede en las cicatrices hipertróficas) sino también en la piel adyacente no afectada.



FIGURA 408-11. Parches hiperpigmentados en la mejilla de una paciente con melasma.



FIGURA 408-10. Hiperpigmentación postinflamatoria secundaria a picaduras de artrópodos. (Por cortesía de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

TABLA 408-4 ALTERACIONES MÁS COMUNES EN PACIENTES DE ASCENDENCIA AFRICANA

CABEZA Y CUELLO
Foliculitis decalvante/celulitis disecante
Tiña de la cabeza debido a *Trichophyton tonsurans*
Alopecia por tracción
Alopecia cicatricial centrífuga central*
Tricorrexis nudosa proximal
Acné queloide de la nuca
Seudofoliculitis de la barba
Acné cosmético
Dermatosis papulosa negra
Lentiginosis hereditaria
Melasma
Lupus eritematoso discoide
PALMAR
Queratosis punteada de los pliegues palmares
EXTREMIDADES INFERIORES
Úlceras secundarias a anemia de células falciformes
GENERALIZADA
Hiperpigmentación e hipopigmentación postinflamatorias
Queloides
Sarcoidosis cutánea, micosis fungoide hipopigmentada, liquen plano pigmentario
Eccema papuloso e inflamación folicular

*También llamada anteriormente síndrome de degeneración folicular o alopecia de peine caliente.



FIGURA 408-12. Acné queloide en un hombre afroamericano. (Por cortesía de Kalman Watsky, MD.)

TRATAMIENTO

Las opciones de tratamiento son corticoesteroides intralesionales, 5-fluorouracilo intralesional,[A12] interferón intralesional, láser de colorante pulsado, crioterapia o escisión seguida de radioterapia en dosis bajas.[8] Recientemente se ha descubierto que la verteporfina bloquea la transcripción de *En1* (engrailed-1) en fibroblastos dérmicos murinos, y previene el depósito de colágeno inducido por la herida y la cicatrización.[9] Sin embargo, la verteporfina puede no ser eficaz en los queloides, que muestran proliferación celular y no solo una producción potenciada de matriz extracelular.

DERMATOSIS REGIONALES

Algunas dermatosis comunes tienen una predilección por ciertos lugares anatómicos (fig. 408-13 y tabla 408-5). Estas localizaciones pueden ayudar a delimitar las pruebas diagnósticas y el tratamiento en muchos pacientes. La asociación más común es la resistencia a la insulina.

Una dermatosis regional es la acantosis *nigricans* (fig. 408-14).[10] Debido a sus posibles implicaciones sistémicas, es necesaria una evaluación médica exhaustiva (tabla 408-6).

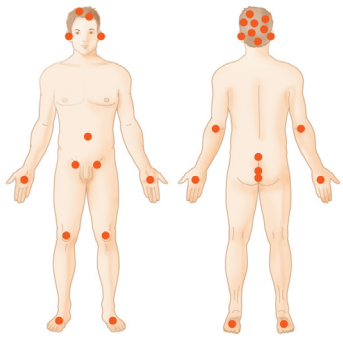

Psoriasis

Cuero cabelludo, orejas, línea del cuero cabelludo
Palmas, plantas
Dorso de manos, pies
Codos, rodillas/espinillas
Región presacra
Pliegue interglúteo
Uñas

Psoriasis inversa

Submamaria
Pliegue inguinal
Ombligo

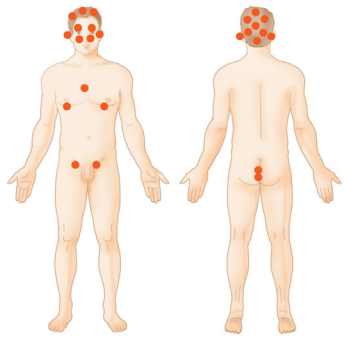

Dermatitis seborreica

Cuero cabelludo, orejas, zona postauricular
Cejas
Pliegues nasogenianos
Parte central del pecho
Pliegue interglúteo
Zona submamaria
Pliegue inguinal

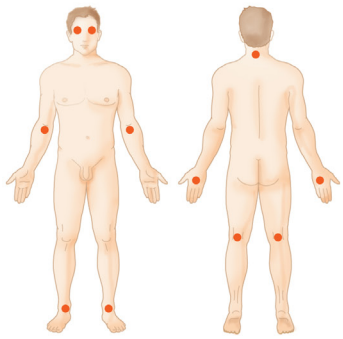

Dermatitis atópica (adultos)

Párpados
Fosa antecubital
Fosa poplítea
Cuello posterior
Tobillos
Manos

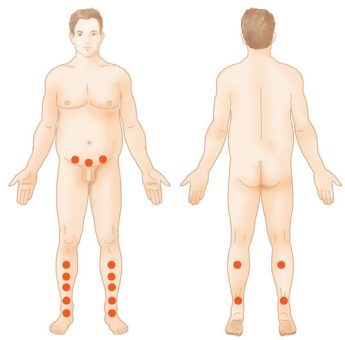

Dermatitis por estasis (adultos)

Piernas, zona debajo de las rodillas, pero más acentuada en espinillas que en pantorrillas
Paño inferior

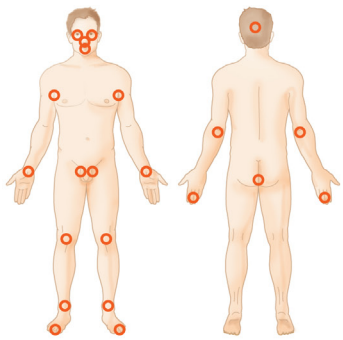

Vitíligo

Pérdida de color:
Alrededor de los ojos
Alrededor de la nariz
Alrededor de la boca
Axilas, ingles
Muñecas (flexor)
Poliosis (penachos de pelos blancos)
Codos, tobillos, rodillas
Palmas y plantas de manos/pies (incluyendo dedos)
Perianal

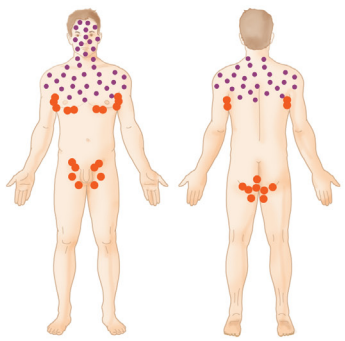

Acné vulgar/ hidrosadenitis supurativa

= pústulas papulosas, cabezas negras o blancas
Cara/cuello/tronco superior/hombros

= nódulos de hidrosadenitis supurativa

FIGURA 408-13. Afectación regional de enfermedades cutáneas específicas.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 408-5 DERMATOLOGÍA REGIONAL

REGIÓN DE LA PIEL	TIPO DE LESIÓN CUTÁNEA	ENFERMEDAD
Cuero cabelludo	Papuloescamosas y eccematosas	Dermatitis seborreica, psoriasis, tiña de la cabeza, eccema (atópico, de contacto [especialmente, la línea de nacimiento del cabello])
	Pústulas	Foliculitis, querión
	Papulonódulos	Nevos melanocíticos, queratosis seborreicas, quistes pilosos, verrugas, hemangiomas capilares, queratosis actínicas (cuero cabelludo calvo)
Cara	Pústulas	Acné, rosácea, foliculitis (barba), tiña, demodicosis
	Papuloescamosas y eccematosas	Dermatitis seborreica, psoriasis (margen de cuero cabelludo), dermatitis de contacto (p. ej., cosméticos), dermatitis atópica, pitiriasis alba, impétigo, lupus eritematoso sistémico, fotodermatitis
	Vesícula	Herpes simple, herpes zóster, impétigo ampolloso
	Papulonódulos	Nevos melanocíticos, queratosis seborreicas, queratosis actínicas, hiperplasia sebácea, carcinoma de células basales, carcinomas de células escamosas, melanomas
	Atrofia y telangiectasia	Lupus eritematoso discoide
Tronco	Papuloescamosas y eccematosas	Psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, tiña versicolor, pitiriasis rosada, sarna, sífilis secundaria, lupus cutáneo subagudo (parte superior del tronco)
	Vesiculoampolla	Herpes zóster, penfigoide ampolloso, pénfigo, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson
	Maculopápula	Reacciones medicamentosas morbiliformes, exantemas virales
	Papulonódulos	Nevos melanocíticos, queratosis seborreica, hemangiomas capilares, lipomas, quistes de inclusión epidérmica, carcinomas de células basales y escamosas, queloides, neurofibromas, melanoma
	Pústula	Acné, foliculitis
	Urticaria	Habones, reacciones a medicamentos, herpes zóster precoz
Brazos y antebrazos	Eccematosas y papuloescamosas	Dermatitis de contacto (p. ej., plantas), dermatitis atópicas, psoriasis, liquen plano, fotodermatitis (fármacos, contactantes, dermatomiositis, lupus cutáneo subagudo)
	Papulonódulos	Nevos melanocíticos, verrugas, queratosis seborreica, queratosis actínica, carcinomas de células escamosas, erupción polimorfa solar, nódulos reumatoideos (codos), xantomas (codos)
	Púrpura	Púrpura actínica (solar)
	Anular	Granuloma anular, lupus cutáneo subagudo
Piernas	Eccematosas y papuloescamosas	Dermatitis de estasis, eccema craquelé (eccema xerótico), dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis, liquen plano
	Papulonódulos	Nevos melanocíticos, dermatofibromas, eritema nudoso, melanoma, xantomas (rodillas, tendón de Aquiles), sarcoma de Kaposi
	Anular	Tiña, granuloma anular
	Púrpura	Capilaritis, vasculitis
	Úlceras	Úlceras de estasis, insuficiencia arterial, traumatismo, piodermia gangrenosa, vasculopatía livedoide, carcinoma de células escamosas, angiomatosis dérmica difusa
Genitales e ingles	Eccematosas y papuloescamosas	Dermatitis seborreica, tiña, candidiasis, psoriasis, dermatitis de contacto, liquen simple crónico, sarna, artritis reactiva (síndrome de Reiter), eritrasma, liquen plano
	Vesiculoampolla	Herpes simple
	Úlceras	Herpes simple, traumatismos, sífilis, chancroide, enfermedad de Behçet, carcinoma de células escamosas
	Papulonódulos	Angioqueratomas, quiste epidérmico de inclusión, molusco contagioso, condiloma acuminado, hidrosadenitis supurativa, carcinoma de células escamosas
	Pústula	Foliculitis, candidiasis, hidrosadenitis supurativa
Manos	Eccematosas y papuloescamosas	Dermatitis de contacto irritantes y alérgicas, dermatitis atópica, tiña, sarna, sífilis secundaria
	Vesiculoampolla, pústula	Eccema dishidrótico, psoriasis (palmar), enfermedad mano-pie-boca (palmar), panadizo herpético, dactilitis ampollosa, porfiria cutánea tardía (dorsal), eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, exantema y mucositis inducidos por *Mycoplasma pneumoniae*/infección respiratoria, epidermólisis ampollosa adquirida
	Papulonódulos	Verrugas, queratosis actínica (dorsal), quiste mucosodigital (cara dorsal de los dedos de las manos), carcinoma de células escamosas (dorsal), granuloma anular, granuloma piógeno
	Hipopigmentación	Vitíligo, leucodermia químico
	Telangiectasias de los pliegues ungueales proximales	Esclerosis sistémica, dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Rendu-Osler-Weber
Pies	Eccematosas y papuloescamosas	Tiña, psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, sífilis (plantar)
	Vesiculoampolla	Tiña, picaduras de artrópodos, epidermólisis ampollosa (heredada y adquirida), eritema multiforme, enfermedad mano-pie-boca (plantar)
	Pápula	Verrugas (plantares), callos, perniosis
	Úlcera	Úlceras neuropáticas (plantares)



FIGURA 408-14. Acantosis *nigricans* de la axila. Obsérvese el aspecto aterciopelado de la piel. (Por cortesía de Yale Dermatology Residents' Slide Collection.)

TABLA 408-6 CLAVES DE LOS TRASTORNOS SISTÉMICOS SUBYACENTES ASOCIADOS CON ACANTOSIS *NIGRICANS*

Síndrome del ovario poliquístico	Mujeres con acné, hirsutismo y/o irregularidades menstruales
Neoplasias malignas	Inicio súbito, pérdida de peso, queratosis seborreica inflamada, acantosis palmar
Endocrinopatía	Resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2, síndrome de Cushing (estrías, hipertensión, obesidad central, giba de búfalo), hipotiroidismo
Inducida por fármacos	Especialmente niacina, hormona del crecimiento humana, anticonceptivos orales, corticoides, inhibidores de la proteasa

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Vermandere M, Aertgeerts B, Agoritsas T, et al. Antibiotics after incision and drainage for uncomplicated skin abscesses: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2018;360:k243.
2. Cutler TS, Jannat-Khah DP, Kam B, et al. Prevalence of misdiagnosis of cellulitis: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med*. 2023;18:254-61.
3. Lee RA, Centor RM, Humphrey LL, et al. Appropriate use of short-course antibiotics in common infections: best practice advice from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2021;174:822-7.
4. Hua C, Urbina T, Bosc R, et al. Necrotising soft-tissue infections. *Lancet Infect Dis*. 2023;23:e81-94.
5. Nakashima C, Kato M, Otsuka A. Cutaneous manifestations of COVID-19 and COVID-19 vaccination. *J Dermatol*. 2023;50:280-9.
6. Ko D, Wang RF, Ozog D, et al. Disorders of hyperpigmentation. Part II. Review of management and treatment options for hyperpigmentation. *J Am Acad Dermatol*. 2022. [Epub ahead of print.]
7. Neagu N, Conforti C, Agozzino M, et al. Melasma treatment: a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2022;33:1816-37.
8. Ekstein SF, Wyles SP, Moran SL, et al. Keloids: a review of therapeutic management. *Int J Dermatol*. 2021;60:661-71.
9. Clark RAF. To scar or not to scar. *N Engl J Med*. 2021;385:469-71.
10. Svoboda SA, Shields BE. Cutaneous manifestations of nutritional excess: pathophysiologic effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on the skin. *Cutis*. 2021;107:74-8.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Bibliografía de grado A

A1. Galindo E, Hebert AA. A comparative review of current topical antibiotics for impetigo. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20:677-83.
A2. O'Riordan W, Cardenas C, Shin E, et al. Once-daily oral omadacycline versus twice-daily oral linezolid for acute bacterial skin and skin structure infections (OASIS-2): a phase 3, double-blind, multicenter, randomized, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;19:1080-90.
A3. Ko LN, Garza-Mayers AC, St John J, et al. Effect of dermatology consultation on outcomes for patients with presumed cellulitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2018;154:529-36.
A4. Aboltins CA, Hutchinson AF, Sinnappu RN, et al. Oral versus parenteral antimicrobials for the treatment of cellulitis: a randomized non-inferiority trial. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70:581-6.
A5. Moran GJ, Krishnadasan A, Mower WR, et al. Effect of cephalexin plus trimethoprim-sulfamethoxazole vs cephalexin alone on clinical cure of uncomplicated cellulitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:2088-96.
A6. Miller LG, Daum RS, Creech CB, et al. Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections. *N Engl J Med*. 2015;372:1093-103.
A7. Semmler M, Abdel-Ghaffar F, Gestmann F, et al. Randomized, investigator-blinded, controlled clinical study with lice shampoo (Licener®) versus dimethicone (Jacutin® Pedicul Fluid) for the treatment of infestations with head lice. *Parasitol Res*. 2017;116:1863-70.
A8. Rosmarin D, Passeron T, Pandya AG, et al. Two phase 3, randomized, controlled trials of ruxolitinib cream for vitiligo. *N Engl J Med*. 2022;387:1445-55.
A9. Bae JM, Jung HM. Hong BY et al Phototherapy for vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2017;153:666-74.
A10. Razmi TM, Kumar R, Rani S, et al. Combination of follicular and epidermal cell suspension as a novel surgical approach in difficult-to-treat vitiligo: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2018;154:301-8.
A11. Thakur V, Kumar S, Kumaran MS, et al. Efficacy of transplantation of combination of noncultured dermal and epidermal cell suspension vs epidermal cell suspension alone in vitiligo: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2019;155:204-10.
A12. Hietanen KE, Järvinen TA, Huhtala H, et al. Treatment of keloid scars with intralesional triamcinolone and 5-fluorouracil injections—a randomized controlled trial. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2019;72:4-11.

409 ENFERMEDADES DEL PELO Y LAS UÑAS

ANTONELLA TOSTI

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

TRASTORNOS DEL PELO

Pelo normal

El tallo piloso es una estructura completamente queratinizada producida por el folículo piloso. Toda la superficie cutánea, con excepción de las palmas de las manos y las plantas de los pies, contiene folículos pilosos. Los folículos pilosos son de dos tipos: folículos terminales y folículos vellosos. Los terminales alcanzan el tejido celular subcutáneo y producen pelos terminales que son largos, gruesos (60-80 µm) y pigmentados. Los pelos terminales se encuentran desde el nacimiento en el cuero cabelludo, las cejas, las pestañas y, posteriormente, después de la pubertad, se desarrollan en las axilas, el pubis y, en los hombres, en la barba. Los folículos vellosos son pequeños y están localizados en la dermis superficial y media, donde producen pelos vellosos, que son finos (< 30 µm), cortos (< 2 cm), y sin pigmento, y cubren toda la piel lampiña.

El folículo piloso está formado por una porción superior, de naturaleza invariable, y otra porción inferior, de naturaleza dinámica y transitoria, que migra durante el ciclo del pelo. La porción transitoria incluye el bulbo del pelo, que está rodeado por la papila dérmica y contiene la matriz del pelo, la cual produce el tallo piloso y las capas del pelo. La división anatómica entre la porción constante y la porción transitoria está justo por debajo de la región de la protuberancia folicular *(bulge)*, que corresponde a la zona de inserción del músculo erector del pelo. La región de la protuberancia contiene las células madre epiteliales que regeneran el folículo en cada ciclo del pelo; su daño causa destrucción de las células madre y alopecia cicatricial.

Ciclo del pelo

Los folículos pilosos tienen una actividad cíclica, caracterizada por períodos alternantes de producción del tallo piloso, y períodos de reposo (anágeno, catágeno, telógeno). Durante la fase anágena, los folículos producen el tallo piloso. La duración del anágeno oscila en el cuero cabelludo, entre 2 y 7 años, y determina la longitud del tallo piloso. La longitud máxima y la velocidad de crecimiento de los pelos terminales varían en las diferentes regiones del cuerpo. El pelo del cuero cabelludo crece aproximadamente 0,4 mm/día y puede alcanzar una longitud de más de 1 m. La longitud máxima del pelo disminuye con la edad. Durante la fase telógena no hay producción de pelo, incluso aunque el tallo permanezca dentro del folículo, para caerse solo cuando, después de 3 meses, el folículo vuelve a entrar en la fase anágena.

El ciclo del pelo de los folículos adyacentes del cuero cabelludo no está sincronizado. En condiciones normales, el 85-90% de los folículos están en fase anágena y el 10-15% están en fase telógena.

Pérdida del pelo y alopecias

La pérdida del pelo preocupa a muchos pacientes, independientemente de su patrón e intensidad. En ciertos casos, la disminución en la calidad de vida atribuible a la pérdida del pelo es comparable con la causada por enfermedades crónicas graves. Dado que algunas causas de la caída del pelo tienen un tratamiento sencillo, el diagnóstico exacto resulta imprescindible.

El primer paso diagnóstico es preguntar por los antecedentes familiares y de ingesta de fármacos, enfermedades sistémicas, e intensidad y duración de la pérdida del pelo (tabla 409-1). El segundo paso es establecer si la densidad del pelo es normal o ha disminuido. El tercer paso consiste en evaluar si la velocidad de caída del pelo es normal o excesiva. La caída aguda e intensa es típica de enfermedades que interrumpen la actividad mitótica de los folículos en anágeno (fármacos, alopecia *areata*). Una densidad de pelo normal sugiere un efluvio telógeno, el cual puede ser agudo o crónico. Una densidad disminuida puede afectar a todo el cuero cabelludo (alopecia difusa), se presenta en ocasiones con parches sin pelo (alopecia en parches) o se puede limitar a áreas específicas (alopecia con un patrón determinado, alopecia marginal). En la alopecia en parches, el cuero cabelludo puede mostrar parches de alopecia que están completamente desprovistos de pelos (alopecia *areata,* alopecia cicatricial) o tener pelos cortos y rotos (tricotilomanía, trastornos del tallo piloso).[1] La dermatoscopia es una técnica rápida y

TABLA 409-1 CAUSAS DE PÉRDIDA DE PELO

ALOPECIA DIFUSA
Efluvio telógeno (p. ej., después de una enfermedad o estrés)
Efluvio anágeno (p. ej., después de quimioterapia o radioterapia)
Medicamentos (v. tabla 409-3)
Deficiencia nutricional
Tratamientos del pelo
Alopecia androgénica (en mujeres)
Cambios hormonales (p. ej., menopausia, interrupción de anticonceptivos orales, hipotiroidismo)
ALOPECIA EN PARCHES
Alopecia *areata* (probablemente autoinmunitaria)
Alopecia cicatricial (fibrosante) (p. ej., liquen plano piloso, lupus eritematoso discoide, foliculitis decalvante, alopecia cicatricial centrífuga central)
Alopecia por tracción (p. ej., alisado o trenzado excesivo del pelo)
Tricotilomanía (tirones del pelo)
Infección del cuero cabelludo (p. ej., tiña)
ALOPECIA MARGINAL
Alopecia fibrosante frontal
Alopecia por tracción
Alopecia *areata* (variante de la ofiasis)

TABLA 409-2 SIGNOS DERMATOSCÓPICOS EN LOS TRASTORNOS CAPILARES Y DEL CUERO CABELLUDO

Alopecia *areata*	Puntos amarillos, pelos en signo de exclamación, pelos rotos
Alopecia androgénica	Variabilidad > 20% en el diámetro capilar
Liquen plano piloso/alopecia fibrosante frontal	Vainas peripilares; pérdida de las aperturas foliculares
Tricotilomanía	Pelos rotos, pelos en signo de exclamación
Tiña de la cabeza	Pelos en coma, pelos en sacacorchos
Lupus eritematoso discoide	Puntos rojos, tapones foliculares
Foliculitis decalvante	Penachos de pelos
Psoriasis del cuero cabelludo	Capilares en espiral
Dermatitis seborreica	Vasos arborizantes

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

no invasiva que mejora enormemente el diagnóstico clínico de las alopecias y los trastornos del tallo piloso en los adultos y los niños (tabla 409-2).

EFLUVIO TELÓGENO

EFLUVIO TELÓGENO AGUDO

El efluvio telógeno agudo se produce cuando acontecimientos nocivos precipitan la entrada de un gran número de folículos en su fase de reposo (telógeno). Las posibles causas incluyen enfermedades sistémicas, fármacos (tabla 409-3), fiebre, estrés, pérdida de peso, parto, déficit de hierro y trastornos inflamatorios del cuero cabelludo. El efluvio telógeno grave también es frecuente entre 2 y 3 meses después de la infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) y puede estar asociado a parestesias o dolor en el cuero cabelludo (tricodinia).[2,3] En cuanto a los fármacos, la intensidad de la pérdida del pelo depende del fármaco, la dosis y la predisposición del paciente.

La pérdida de pelo comienza aproximadamente 3 meses después del acontecimiento causal, margen de tiempo que se corresponde con la duración de la fase telógena. Los pelos en telógeno se retienen dentro del folículo para caer cuando el folículo produce un nuevo pelo en anágeno. La pérdida del pelo se considera intensa cuando la caída es de 100 a 200 pelos al día. El paciente normalmente recuerda con precisión cuándo comenzó la caída. El efluvio telógeno, normalmente, no produce alopecia visible, porque es necesario que se caigan alrededor del 50% de los pelos para que la disminución de la densidad del pelo sea evidente.

EFLUVIO TELÓGENO CRÓNICO

El efluvio telógeno crónico afecta mayoritariamente a mujeres de mediana edad y a menudo no hay ninguna causa aparente para él. La caída diaria es escasa (< 100 pelos diarios), pero los pacientes están preocupados y refieren adelgazamiento progresivo del pelo, así como disminución de su masa y su volumen. Frecuentemente refieren dolor en el cuero cabelludo (tricodinia). Incluso pacientes con una alta densidad de masa capilar pueden llevar a la consulta sobres con pelos caídos para demostrar la cantidad de pérdida de pelo. No hay tratamiento eficaz. El efluvio telógeno crónico tiene una evolución continua, con reagudizaciones periódicas.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El efluvio telógeno agudo se resuelve espontáneamente en pocos meses, después de la desaparición del agente causal. No obstante, puede revelar o agravar una alopecia androgénica.

ALOPECIA DIFUSA

EFLUVIO ANÁGENO

La caída aguda que provoca una alopecia difusa es un efecto secundario típico de la quimioterapia y de la radioterapia del cuero cabelludo. La pérdida de pelo es aguda e intensa, y puede producir pérdida de la mayoría del pelo del cuero cabelludo, las cejas y las pestañas; otras áreas pilosas corporales se ven afectadas menos frecuentemente. La caída normalmente comienza de 4 a 6 semanas después de administrar el fármaco, con pérdida de hasta 1.000 cabellos diarios. La recuperación es normalmente rápida después de terminar los tratamientos, pero el color y la forma del pelo pueden ser diferentes después. La alopecia permanente se produce con radiación en dosis altas y con ciertos regímenes de fármacos, como el busulfano y el docetaxel.[4]

La hipotermia del cuero cabelludo previene o reduce la caída del cabello durante la quimioterapia[A1] y previene la alopecia permanente tras los regímenes con docetaxel.[5] El minoxidilo tópico acelera el crecimiento del cabello, pero no previene su caída.

ALOPECIA CON PATRÓN MASCULINO (ALOPECIA ANDROGÉNICA)

La alopecia androgénica es la forma más común de pérdida de pelo. Afecta hasta a un 80% de hombres y a un 50% de mujeres a lo largo de la vida. Se produce por una progresiva disminución del diámetro, la longitud y la pigmentación del pelo. El adelgazamiento del pelo no es difuso, sino que está limitado a las áreas frontal y temporal, y al vértice, donde los folículos son sensibles a los efectos del metabolito de la testosterona, dihidrotestosterona (DHT). Esta sensibilidad a la DHT requiere la acción de la enzima 5α-reductasa y es determinada genéticamente. En hombres, la alopecia androgénica afecta a las áreas frontotemporales y el vértice, siguiendo un patrón que corresponde a la escala Hamilton-Norwood. En mujeres, la alopecia androgénica produce un adelgazamiento difuso del pelo de la región de la nuca con mantenimiento de la línea frontal del margen del cuero cabelludo (patrón de Ludwig), patrón que puede apreciarse fácilmente trazando una partición transversal central y comparando la densidad capilar de la parte superior, con la densidad del pelo de la región occipital. En mujeres premenopáusicas, la alopecia androgénica puede ser un signo de hiperandrogenismo, acompañándose de hirsutismo y acné. En muchas mujeres, sin embargo, la alopecia ocurre en ausencia de evidencia bioquímica o clínica de exceso de andrógenos y se debe a una sensibilidad excesiva de los folículos a los andrógenos. Los datos también muestran que los pacientes con alopecia androgénica están posiblemente expuestos a un mayor riesgo mayor de fallecer por diabetes y cardiopatía.

TABLA 409-3 FÁRMACOS QUE PUEDEN PRODUCIR PÉRDIDA DE PELO

- Alopurinol
- Amiodarona
- Analgésicos, antiinflamatorios (ibuprofeno, indometacina, naproxeno)
- Andrógenos*,‡
- Anfetaminas*,†
- Anorexígenos
- Anticoagulantes (cumarina, dextrano, heparina/heparinoides, apixabán, dabigatrán, rivaroxabán)*,†
- Anticonceptivos (orales)
- Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina)
- Antiepilépticos (carbamacepina, hidantoínas, lamotrigina, troxidona, ácido valproico, vigabatrina)*,†
- Antipsicóticos (decanoato de flupentixol, decanoato de flufenacina)
- Antitiroideos (carbimazol, yodo, tiouracilo)*
- Aromatasa, inhibidores (fadrozol, formestano [4-OHA], vorozol)*,†
- Bencimidazoles (albendazol, mebendazol)
- β-bloqueantes (levobunolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol)*
- Bromocriptina
- Buspirona
- Busulfano§
- Butirofenonas
- Cantaridina
- Cidofovir
- Cimetidina
- Clonacepam
- Cloranfenicol
- Clotrimazol
- Colchicina
- Colestiramina
- Danazol
- Diazóxido
- Diclofenaco
- Dixiracina
- Docetaxel§
- ECA, inhibidores (captopril, enalapril, moexipril, ramipril)
- Espironolactona
- Etambutol
- Etionamida
- Factor estimulador de colonias de granulocitos
- Fenindiona
- Fibratos (clofibrato, fenofibrato)
- Gefitinib‖
- Gentamicina
- Glatiramer, acetato
- Glibenclamida
- Haloperidol
- Hidracida del ácido isonicotínico‖
- Indanedionas
- Indinavir*
- Inmunoglobulinas
- Interferones*,†
- Leflunomida*
- Levodopa
- Litio*
- Maprotilina
- Mesalacina
- Metildopa
- Metirapona
- Metisergida
- Minoxidilo¶
- Nicotínico, ácido
- Nitrofurantoína
- Octreótido
- Olanzapina
- Paclitaxel§
- Pentosano, polisulfato
- Piridostigmina
- Piroxicam
- Potasio, tiocianato
- Radiación (< 700 Gy)*,‖
- Ranelato de estroncio*,†
- Retinoides (acitretina, etretinato, isotretinoína)*,†
- Retinol (vitamina A)*
- Risperidona
- Sales de oro
- Salicilatos
- Serotonina, inhibidores de la recaptación (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina)*
- Sonidegib*,†
- Sorafenib
- Sulfasalacina
- Tamoxifeno
- Terbinafina
- Terfenadina
- Tianfenicol
- Tiroxina
- Tocoferol (vitamina E)
- Trazodona
- Triazoles (fluconazol, itraconazol)
- Trimetadiona
- Triparanol
- Vasopresina
- Vismodegib*,†

*Establecida por múltiples informes o bien por reexposición.
†Pérdida de pelo por lo general intensa.
‡Puede producir alopecia androgénica.
§Puede producir alopecia permanente.
‖Puede producir efluvio anágeno.
¶Puede producir efluvio telógeno 3 meses después de la interrupción.
ECA, enzima conversora de la angiotensina.

TRATAMIENTO

La alopecia androgénica es una enfermedad progresiva que tiende a empeorar con el tiempo. Los tratamientos médicos incluyen minoxidilo tópico al 2%, en mujeres, y minoxidilo tópico al 5% y/o finasterida oral 1 mg/día, en hombres.[A2] El aerosol tópico de finasterida es tan eficaz como la finasterida oral, con un menor impacto en los valores de dihidrotestosterona.[A3] La dutasterida oral (0,5 mg), aprobada en algunos países, es más eficaz que la finasterida y tiene un perfil de seguridad similar.[A4] La mejora clínica se debe, sobre todo, al engrosamiento del pelo preexistente. Algunos hombres refieren un síndrome posfinasterida, caracterizado por disfunción sexual persistente y depresión, que se produce después del tratamiento con inhibidores de la 5α-reductasa. El minoxidilo oral en dosis bajas (0,25-2,5 mg/día) es eficaz y suele tolerarse bien.[6,7]

Los tratamientos para la alopecia androgénica se deben mantener durante al menos 6 meses antes de evaluar su eficacia y es necesario utilizarlos regularmente para mantener los resultados. La interrupción del minoxidilo produce un efluvio telógeno agudo, el cual se evidencia a los 3 o 4 meses de la interrupción y no se puede prevenir con finasterida. La interrupción de la finasterida produce una pérdida del pelo gradual, y al cabo de 1 año llega a la situación previa al tratamiento. El trasplante de pelo es una buena opción para hombres con alopecia androgénica grave, y el tratamiento con finasterida 1 mg/día mejora los resultados a largo plazo de la cirugía. En mujeres, el trasplante es más complicado, porque el adelgazamiento del pelo suele ser difuso en las regiones parietales y occipitales, por lo que no hay una buena área donante de pelo.

ALOPECIA EN PARCHES

ALOPECIA *AREATA*

La alopecia *areata* es una forma de pérdida parcheada de pelo, no cicatricial, que afecta hasta a un 2% de la población. La etiología es desconocida, pero se considera una enfermedad autoinmunitaria sobre la que inciden factores ambientales y genéticos. En individuos predispuestos genéticamente, varios factores desencadenantes causan una reacción de linfocitos T de tipo T_H1, mediada por CD8, contra los folículos pilosos, y la vía de la cinasa Janus y del transductor de señales y activador de la transcripción (JAK/STAT) desempeña un papel principal en el mantenimiento de la reacción autoinmunitaria, causando pérdida de pelo.

La alopecia *areata* puede comenzar a cualquier edad, pero las formas graves a veces se inician en la infancia y son más frecuentes en los hombres.[8] La exploración física revela uno o múltiples parches de alopecia no cicatricial bien circunscritos, que crecen de forma centrífuga (fig. 409-1). Los márgenes de los parches a menudo muestran pelos rotos de 3 mm de longitud con el extremo pigmentado (pelos en signo de exclamación), que indican progresión de la enfermedad.

La alopecia *areata* afecta a cualquier área pilosa, entre ellas las cejas y las pestañas (fig. 409-2). Las formas graves afectan a todo el cuero cabelludo (alopecia total) o a todo el pelo del cuerpo (alopecia universal). La afectación de los márgenes del cuero cabelludo (ofiasis) tiene mal pronóstico. La alopecia *areata* se puede asociar con otras enfermedades autoinmunitarias, más comúnmente enfermedades tiroideas (cap. 207). Otras posibles asociaciones incluyen la ansiedad, la depresión,[9] la celiaquía (cap. 126), el vitíligo (cap. 408) y la atopia (cap. 405). Las anomalías de las uñas, especialmente en niños, son frecuentes.

La evolución natural de la alopecia *areata* es impredecible. En el 35-50% de los pacientes se produce una repoblación de pelo al cabo de 1 año y el 15-25% progresa a una alopecia total/universal, en cuyo caso la repoblación completa solo se produce aproximadamente en el 10% de los pacientes.

TRATAMIENTO

Diversos tratamientos pueden inducir una repoblación temporal, pero no cambian el pronóstico a largo plazo.[10] Por no existir un número suficiente de comparaciones entre casos, el orden preferido de tratamiento aún está en proceso de determinación.

Se pueden usar corticoides intralesionales para formas localizadas de alopecia, como la alopecia *areata* de las cejas. Los esteroides tópicos de alta potencia pueden aplicarse bajo oclusión (con apósitos o vendajes) en enfermedades agudas o graves. Los pulsos de corticoides son eficaces en la alopecia *areata* aguda, pero no son útiles en ofiasis en la alopecia total/universal de larga evolución. La inmunoterapia tópica con difenilciclopropenona (DPCP) o dibutiléster del ácido escuárico (SADBE), no aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU., representa una opción eficaz en la alopecia *areata* crónica. Los inhibidores orales de la cinasa Janus (p. ej., baricitinib, de 2 a 4 mg diarios;[A5] ruxolitinib, de 10 a 20 mg dos veces al día; tofacitinib, de 5 a 10 mg dos veces al día; y ritlecitinib, la dosis óptima aún no se ha establecido),[A6] han sido muy eficaces para inducir el recrecimiento del cabello en la alopecia *areata* grave,[11] aunque suelen producirse recaídas si se interrumpe el tratamiento farmacológico. El baricitinib está aprobado por la FDA para el tratamiento de la alopecia *areata* grave, y otros dos inhibidores de la JAK (ritlecitinib y deuruxolitinib) están siendo revisados actualmente para su aprobación.

TRICOTILOMANÍA

La tricotilomanía es un trastorno compulsivo más frecuente en niños. Tirarse del pelo y arrancárselo repetidamente produce parches de alopecia irregular. El cuero cabelludo no está completamente calvo, sino que muestra pelos rotos a varias alturas (fig. 409-3). Las áreas más frecuentemente afectadas son las frontales, parietales y occipitales, pero también pueden ser otras, como las pestañas de los párpados superiores.

Ocasionalmente, los pacientes desarrollan el hábito de masticar o comer el pelo arrancado. Los niños con tricotilomanía frecuentemente no admiten su hábito y los padres pueden ser reacios a aceptar el diagnóstico. La valoración psiquiátrica está indicada en adultos.



FIGURA 409-1. Alopecia *areata*: pérdida de pelo parcheada. El área alopécica no tiene pelos y el cuero cabelludo no presenta cambios inflamatorios. Obsérvese el adelgazamiento difuso del cuero cabelludo alrededor del parche.



FIGURA 409-2. Alopecia *areata*: pérdida de pelo parcheada. La pérdida de pelo afecta a las cejas y las pestañas.

ALOPECIAS CICATRICIALES (ALOPECIA FIBROSANTE)

La característica de las alopecias cicatriciales es la pérdida de los *ostia* foliculares. Las alopecias cicatriciales incluyen enfermedades que afectan principalmente a los folículos pilosos o a la dermis, con destrucción secundaria en este caso de los folículos.

Las alopecias cicatriciales primarias se clasifican en linfocíticas o neutrofílicas, según el tipo principal de célula inflamatoria observada en el examen anatomopatológico. Las alopecias cicatriciales linfocíticas incluyen el liquen plano piloso, la alopecia fibrosante frontal y el lupus eritematoso discoide. Las alopecias cicatriciales neutrofílicas comprenden la foliculitis decalvante y la celulitis disecante.

Las alopecias cicatriciales secundarias resultan de trastornos que causan cicatrices difusas en la dermis, como quemaduras, radiación, infecciones graves de la piel, esclerodermia localizada y tumores del cuero cabelludo. El diagnóstico de alopecia cicatricial primaria requiere una biopsia del cuero cabelludo, que debe obtenerse en áreas con indicios de inflamación activa, porque la biopsia de un cuero cabelludo atrófico solo suele mostrar fibrosis folicular o dérmica. En las alopecias cicatriciales, la pérdida del pelo es permanente; el tratamiento puede prevenir la progresión, pero no induce el recrecimiento capilar.

LIQUEN PLANO PILOSO/ALOPECIA FIBROSANTE FRONTAL

En el liquen plano piloso, que es la forma más frecuente de alopecia cicatricial, los folículos pilosos que rodean los parches de alopecia muestran eritema y tapones foliculares. El paciente normalmente refiere prurito intenso. Una variante del liquen plano piloso es la alopecia fibrosa frontal, que suele afectar a mujeres posmenopáusicas, en las que se observa una recesión de la línea de implantación del cabello frontotemporal, asociada a menudo a la desaparición de las cejas y los pelos de los brazos y las piernas (fig. 409-4).

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 409-3. Tricotilomanía: pérdida de cabello parcheada. Áreas irregulares de alopecia con cabellos rotos de distinta longitud.

La alopecia fibrosante frontal es cada vez más común en todo el mundo.[12] No se conoce ningún tratamiento de eficacia sistemática, pero los estudios retrospectivos indican que los inhibidores de la 5α-reductasa detienen eficazmente la progresión de la enfermedad en un porcentaje elevado de pacientes.

LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE

En el lupus eritematoso discoide, las áreas de alopecia presentan inflamación con eritema, edema, descamación y tapones foliculares, así como atrofia con grados variables de telangiectasias e hipo- o hiperpigmentación (fig. 409-5).

La enfermedad es más común en mujeres afroamericanas. El 5-10% de los adultos con lupus eritematoso discoide desarrollan lupus eritematoso sistémico (cap. 245), especialmente los que muestran lesiones discoides diseminadas. En lesiones localizadas es eficaz el tratamiento con corticoides tópicos de alta potencia (v. tabla 404-1). Los antipalúdicos son una segunda línea de tratamiento. El pelo puede volver a crecer cuando se inicia el tratamiento con prontitud. La estrategia terapéutica debe incluir la fotoprotección de la zona afectada.

FOLICULITIS DECALVANTE

En la foliculitis decalvante, el cuero cabelludo muestra lesiones papulopustulosas que a menudo convergen formando áreas costrosas exudativas que provocan alopecia cicatricial. Un hallazgo típico es la foliculitis en penachos, en la que hay penachos de 6 a 15 pelos que surgen conjuntamente del cuero cabelludo (fig. 409-6). La causa es desconocida, pero el trastorno podría reflejar una respuesta anómala del huésped a antígenos bacterianos. Con frecuencia se aísla *Staphylococcus aureus* de las lesiones activas. La foliculitis decalvante responde a antibióticos orales (p. ej., trimetoprim-sulfametoxazol [un comprimido, 160/800 mg/día] o clindamicina [300 mg/12 h] con o sin rifampicina [300 mg/12 h] durante 8-10 semanas), pero habitualmente recidiva tras la suspensión del tratamiento.

CELULITIS DISECANTE

La celulitis disecante del cuero cabelludo es un trastorno de oclusión folicular que puede progresar a alopecia cicatricial. Los pacientes refieren nódulos dolorosos alopécicos multifocales recidivantes, placas tumefactas y esponjosas, y fístulas con secreción. Los tratamientos posibles son antibióticos sistémicos, isotretinoína e inhibidores del factor de necrosis tumoral α, pero los datos se limitan a pocos casos.

TRASTORNOS DEL PELO EN NIÑOS

Las alopecias hereditarias y las congénitas se presentan desde el nacimiento o aparecen en los primeros años de vida. La aplasia cutánea congénita es la forma más frecuente de alopecia focal en recién nacidos.

Las anomalías hereditarias del tallo piloso se asocian a aumento de la fragilidad del pelo y se manifiestan en la infancia en forma de alopecia difusa o en parches. El trastorno hereditario del tallo piloso más frecuente es el monilétrix, en el cual la fragilidad del pelo



FIGURA 409-4. Alopecia. A. Alopecia fibrosante frontal. Alopecia cicatricial del nacimiento del cabello con retroceso de la línea frontal. El área alopécica se distingue fácilmente, porque no muestra fotoenvejecimiento, comparada con la frente normal. **B.** Obsérvense la alopecia de las cejas y las pápulas faciales.



FIGURA 409-5. Lupus eritematoso discoide. El parche alopécico muestra eritema, descamación y despigmentación.

está asociada a la hiperqueratosis folicular. El pelo es frágil y sin brillo, especialmente en la nuca y el área occipital. El diagnóstico se confirma por el hallazgo de pelo arrosariado en la dermatoscopia o el examen microscópico.

La alopecia triangular congénita frecuentemente aparece hacia los 6 años de edad, como un parche triangular e irregular de alopecia con vello en la región frontotemporal.

El síndrome del pelo laxo en anágeno se caracteriza por una fijación defectuosa del pelo al folículo, lo que permite un arrancamiento fácil y sin dolor. El cuadro es típico de los niños y se puede manifestar con pérdida de pelo parcheada, debida a tirones del pelo durante el juego.

El síndrome del anágeno corto es una enfermedad congénita caracterizada por pelos finos y cortos (< 6 cm), y caída capilar superior a la normal. Este trastorno se debe a una duración reducida de la fase anágena.

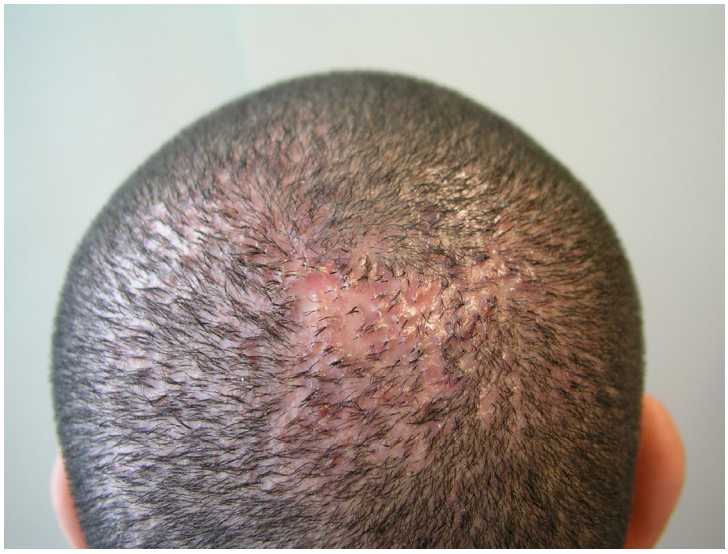

FIGURA 409-6. Foliculitis decalvante. Alopecia cicatricial con foliculitis en penacho.



FIGURA 409-8. Alopecia cicatricial centrífuga central. El área alopécica afecta a la porción central del cuero cabelludo y se extiende en dirección centrífuga.



FIGURA 409-7. Alopecia por tracción. La pérdida capilar afecta al cuero cabelludo temporal. Obsérvese la presencia de pelos a lo largo de la línea de nacimiento del cabello (signo del flequillo).

DIFERENCIAS RACIALES

La frecuencia y el aspecto clínico de los trastornos del pelo varían en las diferentes razas. La alopecia androgénica, por ejemplo, es más frecuente en blancos que en negros y asiáticos, mientras que el pelo de los negros y asiáticos es más frágil y propenso al desgaste por la acción del clima.

El tallo del pelo de las personas de raza negra es plano, retorcido y difícil de manejar sin la ayuda de productos químicos o de peluquería, que a veces lo dañan considerablemente. La alopecia por tracción es común, es consecuencia de las prácticas de alisamiento del pelo y el trenzado del mismo, y produce de forma característica alopecia cicatricial de las regiones frontal y temporal (fig. 409-7). La alopecia cicatricial centrífuga central es una causa muy frecuente de alopecia cicatricial en mujeres de raza negra (fig. 409-8). Se manifiesta en forma de pérdida de cabello cicatricial en el vértice o la coronilla que se extiende con un patrón centrífugo.[13]

En los asiáticos el tallo del pelo es redondo, grueso, robusto y liso. El pelo de los asiáticos es muy difícil de peinar y teñir, y a veces se daña por los tratamientos prolongados con productos químicos.

CRECIMIENTO DEL PELO EN EXCESO

El hirsutismo es el aumento de vello terminal, con patrón masculino, en una mujer. Se debe distinguir de la hipertricosis, que se caracteriza por la presencia de mayor cantidad de pelo en áreas no dependientes de los andrógenos.

HIRSUTISMO

El hirsutismo es un trastorno frecuente que afecta a aproximadamente el 8% de las mujeres[14] y alcanza su máxima frecuencia en mujeres de origen hispano y mediterráneo. Puede asociarse con hiperandrogenismo y síndrome del ovario poliquístico (caps. 217 y 218), pero es idiopático en cerca del 15% de los casos. Entre los tratamientos eficaces figuran los anticonceptivos orales, la flutamida (62,5-500 mg/día) y la espironolactona (100 mg al día) en casos graves.[A7]

HIPERTRICOSIS

La hipertricosis se caracteriza por presencia de pelos terminales en áreas anatómicas que normalmente tienen pelos vellosos. Puede ser congénita o adquirida, localizada o generalizada. Las hipertricosis adquiridas son más frecuentemente yatrógenas, metabólicas (p. ej., enfermedad de Cushing, porfiria, hipertiroidismo), nutricionales (p. ej., anorexia nerviosa) o paraneoplásicas (cap. 164).

TRASTORNOS DE LAS UÑAS

Uña normal

La lámina ungueal es una estructura dura y queratinizada producida por la matriz ungueal, que es un epitelio especializado localizado por encima de la falange distal del dedo. En secciones longitudinales, la matriz está formada por una porción dorsal, otra apical y otra ventral. La matriz proximal (porción dorsal y ápice) produce la lámina ungueal dorsal (2/3 de la lámina superior) y la matriz distal (porción ventral) produce la lámina ventral (1/3 de la lámina inferior). La lámina ungueal se genera de manera continua a lo largo de la vida. Las uñas crecen lentamente y la lámina ungueal puede reflejar enfermedades padecidas muchos meses antes. La sustitución completa tarda alrededor de 6 meses para las uñas de las manos y de 12 a 18 meses para las de los pies. En las uñas se acumulan residuos de muchos medicamentos (p. ej., antiepilépticos, neurolépticos, antifúngicos), drogas (anfetaminas, cocaína, sustancias dopantes) y venenos (mercurio, arsénico). Los fragmentos ungueales (trozos de uña) se pueden usar para analizar eventuales exposiciones previas a dichas sustancias.

Las anomalías de las uñas son congénitas o adquiridas, y están causadas por agentes ambientales, traumatismos, trastornos inflamatorios, infecciosos y neoplásicos o fármacos.[15,16] El diagnóstico se establece mediante una anamnesis y una exploración detalladas y, a veces, se necesitan radiografías o resonancia magnética del dedo y un estudio anatomopatológico para guiar el tratamiento.[17]

COILONIQUIA (UÑAS EN CUCHARA)

En la coiloniquia (fig. 409-9), también designada como uñas en cuchara, la lámina ungueal es fina y tiene una superficie cóncava. Es fisiológica en niños. En adultos puede ser ocupacional o, más raramente, signo de déficit de hierro (cap. 145).

ACROPAQUIAS

Las acropaquias (dedos «en palillo de tambor») (fig. 409-10) se producen cuando el ensanchamiento de los tejidos blandos de la falange distal origina un dedo bulboso, con una lámina ungueal alargada y curvada en exceso. El ángulo entre el pliegue ungueal proximal y la lámina ungueal (ángulo de Lovibond) es mayor de 180°. Las acropaquias son congénitas (p. ej., en la enfermedad cardíaca congénita; cap. 55) o adquiridas. Otras

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 409-9. Uñas en cuchara.



FIGURA 409-10. Acropaquias.

causas son neoplasias intratorácicas (cap. 177) o gastrointestinales (caps. 178 a 181), enfermedad supurativa intratorácica crónica (cap. 78), enfermedad inflamatoria intestinal (cap. 127) y trastornos hepáticos.[18]

LÍNEAS DE BEAU Y ONICOMADESIS

Las líneas de Beau (fig. 409-11) y la onicomadesis se producen por una parada o una reducción temporal del crecimiento de las uñas. Las líneas de Beau aparecen como surcos transversos de profundidad variable; la onicomadesis es un surco transverso que afecta a todo el grosor de la uña, a nivel de la lámina ungueal proximal. Sus causas incluyen traumatismos, enfermedades cutáneas que afectan al pliegue ungueal proximal y a la matriz, fármacos y enfermedades sistémicas (tabla 409-4), así como infección por el SARS-CoV-2, que también provoca el llamado «signo de la media luna roja», caracterizado por una banda eritematosa en forma de media luna que rodea el margen distal de la lúnula (tabla 409-5).[19] En el caso de las enfermedades sistémicas, las líneas de Beau o la onicomadesis afectan a todas las uñas y se sitúan todas al mismo nivel.

PIQUETEADO (UÑAS EN DEDAL)

El piqueteado ungueal (uñas en dedal; fig. 409-12) se presenta con depresiones puntiformes en la lámina ungueal dorsal, de profundidad y tamaño variables. Se deben a procesos inflamatorios como la psoriasis (cap. 405), la alopecia *areata* y el eccema (cap. 405).

SURCOS LONGITUDINALES Y ESTRÍAS

Las uñas normales muestran a veces crestas longitudinales que aumentan en número con la edad. Las fisuras profundas longitudinales, que indican daño de la matriz proximal, pueden estar causadas por liquen plano ungueal, insuficiencia vascular, traumatismos y tumores que afectan o comprimen a la matriz.



FIGURA 409-11. Líneas de Beau debidas a quimioterapia. Las líneas están a la misma altura en todas las uñas.

TABLA 409-4 CAUSAS DE LAS LÍNEAS DE BEAU Y DE LA ONICOMADESIS

SISTÉMICAS
Acrodermatitis enteropática
Estrés metabólico intenso
Fiebre alta
Infecciones virales (coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave, enfermedad de Kawasaki, sarampión, síndrome mano-pie-boca)
Tifus
Síndrome de Stevens-Johnson
Fármacos
Enfermedades ampollosas (pénfigo, penfigoide)
Saturación profunda, altitud elevada
Hemodiálisis
Infarto de miocardio
LOCALES
Traumatismo (incluida manicura)
Paroniquia
Mala alineación congénita (uñas de los pies grandes)

TABLA 409-5 SIGNOS UNGUEALES DE INFECCIÓN POR EL CORONAVIRUS 2 DEL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE

Lesiones similares a sabañones, más frecuentes en las uñas de los pies (caps. 66 y 336)
Líneas de Beau
Onicomadesis
Leuconiquia verdadera transversal (líneas de Mee)
Coloración transversal anaranjada
Signo de la media luna roja (banda eritematosa que rodea el margen distal de la lúnula)

LEUCONIQUIA

La leuconiquia es una coloración blanquecina de la uña que puede deberse a la persistencia de los núcleos en las células de la lámina ungueal ventral (leuconiquia verdadera) o a la palidez del lecho ungueal (falsa leuconiquia). La leuconiquia verdadera, como la manifestada con líneas de Mees por exposición al arsénico (cap. 20), no desaparece con la presión y se desplaza distalmente con el crecimiento de la uña; su causa más frecuente es el traumatismo local. La falsa leuconiquia, que no se desplaza con el crecimiento de la uña y desaparece con la presión, puede ser signo de afectaciones sistémicas, como cirrosis hepática (uñas de Terry; cap. 132), enfermedades renales crónicas (uñas mitad y mitad, que se caracterizan por falsa leuconiquia de la mitad proximal de la uña; cap. 116), hipoalbuminemia (cap. 107) o secuelas de la quimioterapia sistémica (líneas de Muehrcke; fig. 409-13).



FIGURA 409-12. Piqueteado (uñas en dedal). Múltiples depresiones puntiformes en la superficie de la placa ungueal.



FIGURA 409-13. Líneas de Muehrcke. Obsérvense las dos líneas paralelas de leuconiquia aparente.



FIGURA 409-14. Síndrome de las uñas amarillas. Las uñas son amarillas, excesivamente curvadas y no crecen.

TABLA 409-6 TRASTORNOS ASOCIADOS A LAS HEMORRAGIAS EN ASTILLA

DERMATOSIS
Psoriasis
Liquen plano
Eccema
VASCULITIS
Síndrome antifosfolipídico
Tromboangitis obliterante
Granulomatosis con polivasculitis
Otras vasculitis de vasos pequeños y medianos
MEDICAMENTOS
Inhibidores de la cinasa antiangiógenos (p. ej., sunitinib, sorafenib)
INFECCIONES
Endocarditis infecciosa
Psitacosis
Histoplasmosis
Meningococemia
OTROS
Insuficiencia renal
Edad avanzada
Amiloidosis
Endocarditis marántica
Síndrome hipereosinofílico
Histiocitosis de células de Langerhans
Onicomatricoma

Adaptado de Haber R, Khoury R, Kechichian E, et al. Splinter hemorrhages of the nails: a systematic review of clinical features and associated conditions. *Int J Dermatol.* 2016;55:1304-1310.

SÍNDROME DE LAS UÑAS AMARILLAS

El síndrome de las uñas amarillas es un trastorno ungueal crónico que se caracteriza por una detención o ralentización del crecimiento de la uña, que se manifiesta por engrosamiento ungueal, endurecimiento y coloración amarillenta de las uñas. Las uñas de las manos y los pies se curvan excesivamente y se pierden las cutículas (fig. 409-14). El síndrome de las uñas amarillas ocasionalmente puede ser paraneoplásico (cap. 164). La patogenia es desconocida, aunque en ocasiones se relaciona con una anomalía congénita de los vasos linfáticos.[20] Los casos típicos se asocian a linfedema o trastornos respiratorios, cuyo tratamiento mejora las anomalías ungueales. En algunos casos es útil la vitamina E, 1.200 mg/día durante varios meses.

HEMORRAGIAS EN ASTILLA

Las hemorragias en astilla (v. fig. 39-10) aparecen como líneas longitudinales finas de color rojo-marrón, de longitud variable. Se localizan normalmente en la lámina distal, y se observan frecuentemente en enfermedades inflamatorias como eccema (cap. 405), psoriasis (cap. 405) y onicomicosis (tabla 409-6). La presencia de múltiples hemorragias en astilla, si están localizadas en la lámina ungueal proximal, puede ser un signo de enfermedades sistémicas, entre ellas la endocarditis infecciosa o marántica (cap. 61), la triquinosis (cap. 327) y el síndrome antifosfolipídico.

ONICÓLISIS

La onicólisis (fig. 409-15) es el despegamiento de la lámina ungueal de su lecho. El despegamiento normalmente ocurre en los márgenes laterales distales de la uña. El área de onicólisis es blanca, debido a la presencia de aire, pero puede adquirir una coloración marrón-verdosa si es colonizada por bacterias como *Pseudomonas aeruginosa.*

La onicólisis de las uñas de las manos es un signo común de la psoriasis ungueal (cap. 405). También puede deberse al frecuente y prolongado contacto con agua, detergentes o irritantes (onicólisis idiopática). La onicólisis de las uñas del pie casi siempre se debe a onicomicosis o a un traumatismo. Cuando la onicólisis se limita a un dedo, siempre se debe considerar la posibilidad de un tumor ungueal.

PARONIQUIA

La paroniquia es la inflamación aguda o crónica de los pliegues proximales o laterales de la uña. Es común en los dedos de las manos a cualquier edad. En la paroniquia aguda, el dedo afectado presenta dolor, eritema, hinchazón y exudado purulento localizado en una esquina del pliegue ungueal. La paroniquia aguda frecuentemente es consecuencia de un traumatismo del pliegue ungueal, como en niños que se arrancan o muerden las cutículas, o en mujeres después de la manicura.

En la paroniquia crónica, los traumatismos ambientales o mecánicos crónicos (como contacto con agua e irritantes) dañan la cutícula, permitiendo la penetración de suciedad, bacterias y otras partículas en el pliegue proximal de la uña. El resultado es una reacción inflamatoria del pliegue ungueal proximal y de la matriz proximal, con edema

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.



FIGURA 409-15. Onicólisis. La placa ungueal desprendida es de color blanco.



FIGURA 409-16. Onicomicosis subungueal distal. La uña muestra hiperqueratosis subungueal y una línea amarilla.



FIGURA 409-17. Onicomicosis superficial blanca. La uña afectada muestra manchas blancas superficiales.

y enrojecimiento del pliegue, ausencia de cutícula, líneas de Beau y anomalías de la superficie de la lámina ungueal. El tratamiento incluye medidas de protección, como guantes de algodón y guantes de goma, para evitar el contacto con irritantes, así como corticoides tópicos y antibióticos tópicos. La paroniquia aguda, a menudo asociada a lesiones periungueales similares al granuloma piógeno, es un efecto secundario común del tratamiento con inhibidores de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

ONICOMICOSIS

Las infecciones fúngicas de la lámina ungueal afectan fundamentalmente a las uñas de los pies de los adultos. Los dermatofitos (en particular *Trichophyton rubrum*) son los responsables de la mayoría de las infecciones. La presentación clínica varía según la modalidad de invasión de la uña. En la onicomicosis ungueal distal, que es la forma más frecuente, el hongo se extiende desde la piel plantar para invadir el lecho ungueal. La uña afectada presenta hiperqueratosis subungueal, onicólisis y estrías amarillentas (fig. 409-16). En la onicomicosis blanca superficial, que solo afecta a las uñas de los pies, los hongos colonizan la superficie de la lámina ungueal y causan múltiples lesiones blanquecinas sumamente friables (fig. 409-17). La onicomicosis subungueal proximal produce una leuconiquia verdadera por presencia de hifas fúngicas en las capas profundas de la lámina ungueal. La onicomicosis subungueal proximal causada por *T. rubrum* es típica en pacientes inmunodeprimidos. El diagnóstico de onicomicosis siempre debe confirmarse mediante examen micológico.

TRATAMIENTO

El tratamiento depende del tipo clínico, el número de uñas afectadas y la gravedad de la afectación ungueal.[21] Para la onicomicosis subungueal proximal se prefiere un tratamiento sistémico, así como para la onicomicosis subungueal distal, cuando afecta a la lámina proximal. Para las infecciones por dermatofitos, la terbinafina es el tratamiento más eficaz (250 mg/día) durante 2 meses (uñas de las manos) o 3 meses (uñas de los pies).[A8] El efinaconazol[A9,A10] tópico y el tavaborol,[A11] que se usan a diario durante 6 meses, están aprobados por la FDA para la onicomicosis leve/moderada de las uñas de los pies, aunque estos antifúngicos no son tan eficaces como la terbinafina oral.

UÑAS ENCARNADAS

El crecimiento de las uñas de los pies hacia dentro es un proceso común, especialmente en jóvenes. Muy frecuentemente afecta al primer dedo de uno o ambos pies, y está relacionado con factores genéticos, hiperhidrosis y calzado inadecuado. El crecimiento hacia dentro a menudo se produce por el corte inadecuado de la uña, con formación de un borde afilado (espícula) que se incrusta en los tejidos blandos del pliegue ungueal (fig. 409-18). Dependiendo de la gravedad, el tratamiento varía desde el desenclavamiento de la espícula a la destrucción química por fenolización de la matriz ungueal lateral.

PIGMENTACIÓN UNGUEAL

La pigmentación ungueal frecuentemente está causada por tinción con agentes externos, como nicotina o tintes del pelo. Rara vez se debe a depósito de fármacos en la lámina ungueal o en el lecho ungueal (antipalúdicos), o a enfermedades sistémicas (argiria). En estos casos, el margen proximal de la pigmentación sigue el contorno de la lúnula.

MELANONIQUIA

La melanoniquia es la presencia de melanina en la lámina ungueal. Muchas veces aparece como una banda longitudinal marrón-negruzca, que comienza desde la matriz y se extiende hacia el borde libre de la lámina ungueal (fig. 409-19).

La melanoniquia se debe a la producción de melanina por los melanocitos de la matriz ungueal. La melanoniquia tiene tres causas principales: activación de los melanocitos, proliferaciones melanocíticas benignas (lentigo, nevo) y proliferación melanocítica maligna (melanoma; cap. 188).

Las causas frecuentes de melanoniquia longitudinal por activación melanocítica incluyen trastornos inflamatorios y traumáticos de la uña, fármacos (quimioterapia, acidotimidina, antipalúdicos o tratamiento con psoraleno y ultravioleta A [PUVA]) y enfermedades sistémicas (síndrome de inmunodeficiencia adquirida [cap. 359] y enfermedad de Addison [cap. 208]).



FIGURA 409-18. Uña encarnada. La penetración de la espícula ungueal causa inflamación y una reacción granulomatosa.



FIGURA 409-20. Melanoma ungueal. Melanoniquia y pigmentación periungueal (signo de Hutchinson).

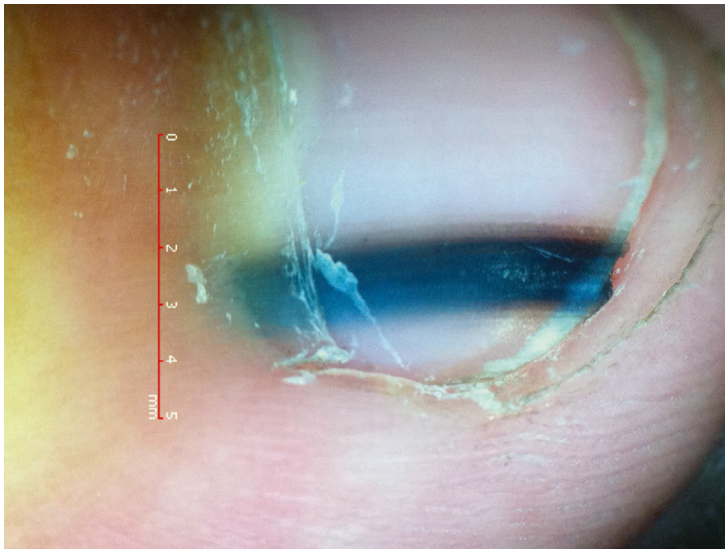

FIGURA 409-19. Melanoniquia longitudinal. Banda pigmentada longitudinal de color negro que se extiende desde el pliegue ungueal proximal hasta el borde libre.

El melanoma ungueal es inusual y afecta más frecuentemente al pulgar de personas de mediana edad. A veces el diagnóstico se retrasa y la supervivencia a 5 años es solo del 15%. El signo de Hutchinson, que es la extensión de la pigmentación a la piel del pliegue ungueal proximal o lateral, es una clave diagnóstica del melanoma ungueal (fig. 409-20).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Bibliografía general y otros recursos adicionales (contenido en inglés), disponibles en Elsevier eBooks+ (https://ebooks.health.elsevier.com).

Grado A Bibliografía de grado A

A1. Wang S, Yang T, Shen A, et al. The scalp cooling therapy for hair loss in breast cancer patients undergoing chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2021;29:6943-56.

A2. Gupta AK, Venkataraman M, Talukder M, et al. Relative efficacy of minoxidil and the 5-α reductase inhibitors in androgenetic alopecia treatment of male patients: a network meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2022;158:266-74.

A3. Piraccini BM, Blume-Peytavi U, Scarci F, et al. Efficacy and safety of topical finasteride spray solution for male androgenetic alopecia: a phase III, randomized, controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:286-94.

A4. Shanshanwal SJ, Dhurat RS. Superiority of dutasteride over finasteride in hair regrowth and reversal of miniaturization in men with androgenetic alopecia: a randomized controlled open-label, evaluator-blinded study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83:47-54.

A5. King B, Ohyama M, Kwon O. ; et al. *BRAVE-AA Investigators. et al Two phase 3 trials of baricitinib for alopecia areata. N Engl J Med*. 2022;386:1687-99.

A6. Yu DA, Kim YE, Kwon O, et al. Treatment outcome of oral tofacitinib and ruxolitinib in patients with alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2021;87:621-7.

A7. Barrionuevo P, Nabhan M, Altayar O, et al. Treatment options for hirsutism: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1258-64.

A8. Kreijkamp-Kaspers S, Hawke KL, van Driel ML. Oral medications to treat toenail fungal infection. *JAMA*. 2018;319:397-8.

A9. Gupta AK, Elewski BE, Rosen T, et al. Onychomycosis: strategies to minimize recurrence. *J Drugs Dermatol*. 2016;15:279-82.

A10. Foley K, Gupta AK, Versteeg S, et al. Topical and device-based treatments for fungal infections of the toenails. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1:CD012093.

A11. Gupta AK, Hall S, Zane LT, et al. Evaluation of the efficacy and safety of tavaborole topical solution, 5%, in the treatment of onychomycosis of the toenail in adults: a pooled analysis of an 8-week, post-study follow-up from two randomized phase 3 studies. *J Dermatolog Treat*. 2018;29:44-8.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Lyakhovitsky A, Tzanani I, Gilboa S, et al. Changing spectrum of hair and scalp disorders over the last decade in a tertiary medical centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:184-93.
2. Starace M, Iorizzo M, Sechi A, et al. Trichodynia and telogen effluvium in COVID-19 patients: results of an international expert opinion survey on diagnosis and management. *JAAD Int*. 2021;5:11-8.
3. Abrantes TF, Artounian KA, Falsey R, et al. Time of onset and duration of post-COVID-19 acute telogen effluvium. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85:975-6.
4. Villarreal-Garza C, Mesa-Chavez F, Garza-Ledezma MRA, et al. Impact of chemotherapy regimen and sequence on the effectiveness of scalp cooling for alopecia prevention. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;185:453-8.
5. Martín M, de la Torre-Montero JC, López-Tarruella S, et al. Persistent major alopecia following adjuvant docetaxel for breast cancer: incidence, characteristics, and prevention with scalp cooling. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;171:627-34.
6. Modha JD, Pathania YS. Comprehensive review of oral minoxidil in alopecia. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21:5527-31.
7. Vañó-Galván S, Pirmez R, Hermosa-Gelbard A, et al. Safety of low-dose oral minoxidil for hair loss: a multicenter study of 1404 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:1644-51.
8. Sterkens A, Lambert J, Bervoets A. Alopecia areata: a review on diagnosis, immunological etiopathogenesis and treatment options. *Clin Exp Med*. 2021;21:215-30.
9. Toussi A, Barton VR, Le ST, et al. Psychosocial and psychiatric comorbidities and health-related quality of life in alopecia areata: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85:162-75.
10. Seneschal J, Boniface K, Jacquemin C. Alopecia areata: recent advances and emerging therapies. *Ann Dermatol Venereol*. 2022;149:222-7.
11. Dillon KAL. A comprehensive literature review of JAK inhibitors in treatment of alopecia areata. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14:691-714.
12. Kerkemeyer KLS, Eisman S, Bhoyrul B, et al. Frontal fibrosing alopecia. *Clin Dermatol*. 2021;39:183-93.
13. Lawson CN, Bakayoko A, Callender VD. Central centrifugal cicatricial alopecia: challenges and treatments. *Dermatol Clin*. 2021;39:389-405.
14. Amiri M, Fallahzadeh A, Sheidaei A, et al. Prevalence of idiopathic hirsutism: a systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21:1419-27.
15. Gollins CE, de Berker D. Nails in systemic disease. *Clin Med (Lond)*. 2021;21:166-9.
16. Dehavay F, Richert B. Nail is systemic disorders: main signs and clues. *Dermatol Clin*. 2021;39:153-73.
17. Lee DK, Lipner SR. Optimal diagnosis and management of common nail disorders. *Ann Med*. 2022;54:694-712.
18. Martínez-Lavín M. Hypertrophic osteoarthropathy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34:101507.
19. Hadeler E, Morrison BW, Tosti A. A review of nail findings associated with COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:e699-709.
20. Chatterjee S, Dasenbrook EC. Dyschromic nails, exertional dyspnea, and lower extremity edema. *JAMA*. 2020;324:1992-3.
21. Gupta AK, Stec N, Summerbell RC, et al. Onychomycosis: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:1972-90.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

APÉNDICE

INTERVALOS DE REFERENCIA Y VALORES ANALÍTICOS

JORGE SEPULVEDA

© 2025. Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Este apéndice contiene tablas de valores de referencia de pruebas analíticas habituales utilizadas en la práctica de la medicina interna. Esta información puede proporcionar importantes directrices para el profesional clínico, aunque no debe interpretarse como una indicación absoluta en el marco de la salud y la enfermedad. Prácticamente en cualquier prueba, existe un significativo solapamiento a este respecto entre las poblaciones sanas y las afectadas por alguna enfermedad.

Son numerosos los factores que pueden influir en los valores de referencia. Entre esas variables cabe citar la población estudiada, la duración y el medio de transporte de las muestras, los métodos y el instrumental del laboratorio, e incluso los tipos de recipientes utilizados en la toma de muestras. En consecuencia, los intervalos de referencia, o «normales», incluidos en el presente apéndice pueden no ser válidos para todos los laboratorios, por lo que los valores deben interpretarse solamente como pautas generales. Siempre que sea posible, los valores de referencia ofrecidos por el laboratorio que realiza las pruebas han de utilizarse para la interpretación de sus datos.

Los valores incluidos en este apéndice corresponden a los intervalos de referencia para adultos, sin considerar los adecuados para el embarazo.[1] Valores para adultos mayores (p. ej., > 60 años) y otros grupos de edad se proporcionan cuando sea relevante. Los intervalos de referencia pediátricos y los valores específicos para pacientes embarazadas pueden variar de manera significativa en relación con los aquí presentados. Los intervalos de referencia pediátricos pueden obtenerse del estudio Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals (CALIPER).[2]

En la elaboración del presente apéndice, el autor ha tenido en cuenta el hecho de que el sistema internacional de unidades (SI) se utiliza en la mayoría de los países y en parte de las revistas médicas. No obstante, es posible que los laboratorios clínicos continúen refiriendo valores en unidades «tradicionales» o convencionales. Por ello, en el apéndice se incluyen ambos tipos de valores. Cuando los valores y las unidades para un intervalo de referencia son los mismos en unidades convencionales e internacionales, el intervalo se presenta solamente en la columna de unidades internacionales. El sistema de doble notación se emplea también en el texto, excepto en los casos en los que los números son los mismos y solo cambia la terminología (mmol/l por mEq/l o UI/l por mUI/ml), cuando solo se indican unidades del SI. En algunos casos (p. ej., colesterol, triglicéridos, glucosa), se proporcionan recomendaciones basadas en directrices para valores deseables o niveles de decisión médica en lugar del intervalo de referencia, que puede variar notablemente entre poblaciones y entornos ambientales.

TABLA APÉNDICE-1 PREFIJOS Y ABREVIATURAS

PREFIJOS QUE DENOTAN FACTORES DECIMALES		
PREFIJO	**SÍMBOLO**	**FACTOR**
mega	M	10^{6}
kilo	k	10^{3}
hecto	h	10^{2}
deca	da	10^{1}
deci	d	10^{-1}
centi	c	10^{-2}
mili	m	10^{-3}
micro	µ	10^{-6}
nano	n	10^{-9}
pico	p	10^{-12}
femto	f	10^{-15}

ABREVIACIONES	
ADA	American Diabetes Association
cga	Campo de gran aumento
DDU	Unidades de dímero D
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
H	Hombres
Hb	Hemoglobina
IFA	Ensayo de inmunofluorescencia
IFCC	Federación Internacional de Química Clínica
Kat	Katal
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LCR	Líquido cefalorraquídeo
M	Mujeres
Pa	Pascal
RID	Inmunodifusión radial
S	Sustrato
U	Unidades internacionales (de actividad enzimática)
UA	Unidades arbitrarias
UE	Unidades de Ehrlich
UI	Unidades internacionales (de actividad hormonal)

TABLA APÉNDICE-2 BIOQUÍMICA, TOXICOLOGÍA Y SEROLOGÍA CLÍNICAS

			INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)			*INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)*		
PRUEBA	**MUESTRA**	**CONDICIÓN**	**INFERIOR**	**SUPERIOR**	**UNIDADES**	**INFERIOR**	**SUPERIOR**	**UNIDADES**
Acetoacetato semicuantitativo	Suero o plasma		0,5	3,0	mg/dl	49	298	µmol/l
Acetona cuantitativa	Suero o plasma	No detectada si < límite inferior Tóxica si ≥ límite superior	0,5	100	mg/dl	0,09	17,2	µmol/l
	Orina		10	100	mg/dl	1,7	17,2	mmol/l
Ácidos grasos no esterificados (libres)	Suero	Dependientes de edad y sexo				0	1,1	mmol/l
Alanina aminotransferasa (ALT, SGPT)	Suero o plasma		9	50	U/l	0,15	0,85	µKat/l
Albúmina	Suero o plasma		3,9	5,2	g/dl	39	52	g/l
	LCR		0	35	mg/dl	0	350	mg/l
	Orina		0	29,9	mg/g de creatinina	0,00	3,38	mg/mmol de creatinina
Aldosterona	Suero o plasma	Adultos, dieta con sodio promedio						
		Supino	0	16	ng/dl	0	0,44	nmol/l
		En pie	4	31	ng/dl	0,12	0,86	nmol/l

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA APÉNDICE-2 BIOQUÍMICA, TOXICOLOGÍA Y SEROLOGÍA CLÍNICA *(cont.)*

			INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)			*INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)*		
PRUEBA	**MUESTRA**	**CONDICIÓN**	**INFERIOR**	**SUPERIOR**	**UNIDADES**	**INFERIOR**	**SUPERIOR**	**UNIDADES**
Aluminio	Suero, tubo libre de metal		0	15	µg/l	0	0,56	µmol/l
		En hemodiálisis	0	55	µg/l	0	2,1	µmol/l
Amilasa	Suero o plasma		37	137	U/l	0,62	2,28	µKat/l
	Orina, aleatoria	M	21	447	U/l	0,36	7,60	µKat/l
		H	16	491	U/l	0,27	8,35	µKat/l
δ-aminolevulínico, ácido (δ-ALA)	Orina		0	7,9	mg/día	0	60	µmol/día
Amoníaco	Plasma (heparina sódica o lítica)		15	45	µg/dl	8,8	26,4	µmol/l
	Orina, 24 h		5	111	mg/día	0,3	6,5	mmol/día
Angiotensina I	Plasma (EDTA)		0	25	pg/ml	0	25	ng/l
Angiotensina II	Plasma (EDTA)		0	52	pg/ml	0	52	ng/l
Angiotensina, enzima conversora	Suero		9	67	U/l	0,15	1,14	µKat/l
Anion gap $[Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)]$	Suero o plasma		6	14	mEq/l	6	14	mmol/l
Anticuerpos antitiroglobulina	Suero	Muy dependientes del método				0	4,0	UI/ml
Antígeno del cáncer 15-3 (CA 15-3)	Suero o plasma		0	36	U/ml	0	36	kU/l
Antígeno del cáncer 19-9 (CA 19-9)	Suero o plasma		0	35	U/ml	0	35	kU/l
Antígeno del cáncer 125 (CA 125)	Suero o plasma		0	35	U/ml	0	35	kU/l
Antígeno carcinoembrionario (CEA)	Suero	Todos	0,6	4,7	ng/ml	0,6	4,7	µg/l
		No fumadores	0	3	ng/ml	0	3	µg/l
Antígeno prostático específico (PSA)	Suero o plasma	H, 40-49 años	0	2,5	ng/ml	0	2,5	µg/l
		H, 50-59 años	0	3,5	ng/ml	0	3,5	µg/l
		H, 60-69 años	0	4,5	ng/ml	0	4,5	µg/l
		H, 70-79 años	0	6,5	ng/ml	0	6,5	µg/l
α_1-antitripsina	Suero		90	200	mg/dl	0,9	2	g/l
Arsénico	Sangre entera (tubo libre de metal)		0	12	µg/l	0	0,16	µmol/l
		Tóxico sí ≥ límite superior		600	µg/l		7,98	µmol/l
Ascórbico, ácido (v. Vitamina C)								
Aspartato aminotransferasa (AST, SGOT)	Suero o plasma		10	37	U/l	0,17	0,63	µKat/l
Base, exceso	Sangre entera arterial					−4	3	mmol/l
Bicarbonato (calculado)	Sangre entera arterial		21	28	mEq/l	21	28	mmol/l
Bilirrubina conjugada (directa)	Suero o plasma		0	0,3	mg/dl	0	5,1	µmol/l
Bilirrubina total	Suero o plasma		0,2	1,3	mg/dl	3,4	22,2	µmol/l
	Orina					Negativa		
Cadenas ligeras (libres)	Suero o plasma	Cadenas k	0,33	1,94	mg/dl	3,3	19,4	mg/l
		Cadenas λ	0,57	2,63	mg/dl	5,7	26,3	mg/l
		Ratio k/λ				0,26	1,68	ratio
Cadmio	Sangre entera (tubo EDTA libre de metal)	No fumador	0,3	1,2	µg/l	2,7	10,7	nmol/l
		Fumador	0,6	3,9	µg/l	5,3	34,7	nmol/l
	Orina, 24 h		0	3,2	µg/día	0	28,5	nmol/día
Calcio ionizado (iCa)	Suero o plasma (heparina lítica)		4,48	5,28	mg/dl	1,12	1,32	mmol/l
Calcio total	Suero o plasma		8,3	10,3	mg/dl	2,08	2,58	mmol/l
	Orina, 24 h	Dieta con calcio promedio	100	250	mg/día	2,5	6,3	mmol/día
Calcitonina	Suero o plasma	M	0	5,1	pg/ml	0	5,1	ng/l
		H	0	7,5	pg/ml	0	7,5	ng/l
Carboxihemoglobina	Sangre entera	No fumadores	0	2	%	0	0,02	HbCO, fracción
		Fumadores	4	9	%	0,04	0,09	HbCO, fracción
β-caroteno	Suero		3	91	µg/dl	0,06	1,68	µmol/l
Catecolaminas	Orina, 24 h							
Dopamina			71	485	µg/día	464	3.167	nmol/día
Adrenalina			1	14	µg/día	5	76	nmol/día
Noradrenalina			14	120	µg/día	83	709	nmol/día

TABLA APÉNDICE-2 BIOQUÍMICA, TOXICOLOGÍA Y SEROLOGÍA CLÍNICA *(cont.)*

			INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)			*INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)*		
PRUEBA	**MUESTRA**	**CONDICIÓN**	**INFERIOR**	**SUPERIOR**	**UNIDADES**	**INFERIOR**	**SUPERIOR**	**UNIDADES**
Ceruloplasmina	Suero o plasma		17	54	mg/dl	0,17	0,54	g/l
Cinc	Suero o plasma (tubo libre de metal)		60	120	µg/dl	9,2	18,0	µmol/l
Cinc, protoporfirina	Sangre entera		0	60	µg/dl	0	600	µg/l
Cistatina C	Suero o plasma		0,5	1,2		0,5	1,2	mg/l
Cloruro (Cl)	Suero o plasma		98	107	mEq/l	98	107	mmol/l
	Orina, 24 h		110	250	mEq/día	110	250	mmol/día
Cobre	Suero, tubo libre de metal	M	80	155	µg/dl	12,6	24,3	µmol/l
		H	70	140	µg/dl	11,0	22,0	µmol/l
	Orina, 24 h		0	60	µg/día	0	9,4	µmol/día
Colesterol, total	Suero o plasma	Recomendado		200	mg/dl		5,18	mmol/l
		Riesgo moderado	200	239	mg/dl	5,18	6,19	mmol/l
		Riesgo alto	239		mg/dl	6,19		mmol/l
Colesterol HDL (C-HDL)	Suero o plasma	Deseable	40	60	mg/dl	1,0	1,5	mmol/l
Colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL)	Suero o plasma	Recomendado para prevención secundaria		70	mg/dl	0	1,81	mmol/l
		Recomendado para prevención primaria		100	mg/dl	0	2,59	mmol/l
		Riesgo bajo	100	129	mg/dl	2,59	3,34	mmol/l
		Riesgo moderado	130	159	mg/dl	3,37	4,12	mmol/l
		Riesgo alto	160		mg/dl	4,14		mmol/l
Complemento C3	Suero o plasma		80	162	mg/dl	0,80	1,60	g/l
Complemento C4	Suero o plasma		14	47	mg/dl	0,14	0,47	g/l
Cortisol libre	Orina, 24 h	H	0	60	µg/día	0	166	nmol/día
		M	0	45	µg/día	0	124	nmol/día
Cortisol total	Suero	6-10 $_{AM}$	4,8	19,3	µg/dl	132	533	nmol/l
		4-8 $_{PM}$	2,3	11,9	µg/dl	63	328	nmol/l
Creatina cinasa (CK)	Suero o plasma	M	40	308	U/l	0,68	5,24	µKat/l
		H	64	499	U/l	1,09	8,48	µKat/l
Creatinina	Suero o plasma	M	0,50	0,95	mg/dl	44	84	µmol/l
		H	0,70	1,30	mg/dl	62	115	µmol/l
	Orina, 24 h	M	11	20	mg/kg/día	97	177	µmol/kg/día
		H	14	26	mg/kg/día	124	230	µmol/kg/día
Creatinina, aclaramiento	Véase Filtración glomerular							
Cuerpos cetónicos	Suero o plasma						No detectados	
	Orina, aleatoria						No detectados	
Densidad específica	Orina					1,001	1,035	
Deshidroepiandrosterona (DHEA), no conjugada	Suero	M	1,3	9,8	ng/ml	4,51	34	nmol/l
		H	1,8	12,5	ng/ml	6,25	43,4	nmol/l
Deshidroepiandrosterona, sulfato (DHEA-S)	Suero o plasma	Los intervalos de referencia dependen en gran medida de sexo, edad y estadio de Tanner						
11-desoxicortisol (compuesto S)	Suero o plasma		20	158	ng/dl	0,6	4,6	nmol/l
Dióxido de carbono, presión parcial (PCO_2)	Sangre entera arterial (heparina)		32	45	mmHg	4,26	5,99	kPa
Dióxido de carbono total (TCO_2)	Suero o plasma, venoso		19	27	mEq/l	19	27	mmol/l
	Sangre entera, arterial		19	24	mEq/l	19	24	mmol/l
	Sangre entera, venoso		22	26	mEq/l	22	26	mmol/l
Eritropoyetina	Suero o plasma		2,6	18,5	mUI/ml	2,6	18,5	UI/l
Estradiol, inmunoanálisis	Suero o plasma	M, fase folicular	12,4	33	pg/ml	46	122	pmol/l
		M, fase ovulatoria	41,0	398	pg/ml	151	1.469	pmol/l
		M, fase lútea	22,3	341	pg/ml	82	1.258	pmol/l
		M, posmenopausia	0	138	pg/ml	0	509	pmol/l
		H	0	42,6	pg/ml	0	157	pmol/l
Factor intrínseco (v. Vitamina B_{12})								
Ferritina	Suero o plasma	M	13	150	ng/ml	13	150	µg/l
		H	30	400	ng/ml	30	400	µg/l
α-fetoproteína (AFP)	Suero		0,7	9,3	ng/ml	0,7	9,3	µg/l
Fibrinógeno (v. tabla apéndice-3)								
Filtración glomerular (estimada)	Suero o plasma	KDIGO normal o alta	90		ml/min/1,73 m^2	0,87		ml/s/m^2

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA APÉNDICE-2 BIOQUÍMICA, TOXICOLOGÍA Y SEROLOGÍA CLÍNICA *(cont.)*

			INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)			*INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)*		
PRUEBA	**MUESTRA**	**CONDICIÓN**	**INFERIOR**	**SUPERIOR**	**UNIDADES**	**INFERIOR**	**SUPERIOR**	**UNIDADES**
Folato	Suero		4,8		ng/ml	10,9		nmol/l
	Eritrocitos (EDTA)		366		ng/ml de concentrado de eritrocitos	829		nmol/l de concentrado de eritrocitos
Folitropina (FSH)	Suero o plasma	M, fase folicular	3,5	12,5	mUI/ml	3,5	12,5	UI/l
		M, mitad del ciclo	4,7	21,5	mUI/ml	4,7	21,5	UI/l
		M, fase lútea	1,7	7,7	mUI/ml	1,7	7,7	UI/l
		M, posmenopausia	25,8	134,8	mUI/ml	25,8	134,8	UI/l
		H	1,5	12,4	mUI/ml	1,5	12,4	UI/l
Fosfatasa alcalina, IFCC	Suero o plasma	H, M (> 19 años)	40	129	U/l	0,68	2,19	µKat/l
Fosfato (inorgánico)	Suero o plasma		2,5	4,5	mg/dl	0,81	1,45	nmol/l
	Orina, 24 h		0,4	1,3	g/día	12,93	42	mmol/día
Fructosamina	Suero o plasma					205	285	µmol/l
Gastrina	Suero		0	100	pg/ml	0	100	ng/l
Globulina fijadora de tiroxina (TBG)	Suero		13	30	µg/ml	13	30	mg/l
Glucosa	Suero o plasma	En ayunas	74	99	mg/dl	4,1	5,5	mmol/l
		Aleatoria, posprandial o 2 h después de carga de 75 g de glucosa oral	70	139	mg/dl	3,9	7,7	mmol/l
		LÍMITES DE DECISIÓN DE DIABETES (considerar diagnóstico si ≥ límite inferior)						
		En ayunas	126		mg/dl	0,0		mmol/l
		Aleatoria, posprandial o 2 h después de carga de 75 g de glucosa oral	200		mg/dl	0,0		mmol/l
	Sangre entera (heparina)		65	95	mg/dl	3,6	5,3	mmol/l
	LCR		40	70	mg/dl	2,2	3,9	mmol/l
	Orina (cuantitativa, enzimática)		0	0,5	g/día	0,0	2,8	mmol/día
	Orina (cualitativa)						Negativa	
Glucosa, prueba de tolerancia oral (PTG), prueba de cribado de 2 h recomendada por la ADA para la diabetes gestacional	Suero o plasma	NORMAL						
		En ayunas	65	91	mg/dl	3,6	5,1	mmol/l
		60 min	65	179	mg/dl	3,6	9,9	mmol/l
		120 min	65	152	mg/dl	3,6	8,4	mmol/l
		DIABÉTICO						
		En ayunas	126		mg/dl	7,0		mmol/l
		120 min	200		mg/dl	11,1		mmol/l
γ-glutamiltransferasa (GGT), IFCC	Suero o plasma	M	10	54	U/l	0,17	0,92	µKat/l
		H	13	109	U/l	0,22	1,85	µKat/l
Gonadotropina coriónica intacta + subunidad β	Suero o plasma (heparina)	M, sin gestación, premenopausia	0	5,0	mUI/ml	0	5,0	UI/l
		M, posmenopausia	0	7,0	mUI/ml	0	7,0	UI/l
		H	0	3,0	mUI/ml	0	3,0	UI/l
Grasa fecal	Heces, 72 h		0	7,1	g/día	0	7,1	g/día
Haptoglobina	Suero, evitar hemólisis		16	206	mg/dl	160	2.060	mg/l
Hemoglobina glucosilada (HbA_{1c})	Sangre entera (EDTA o heparina)	Riesgo reducido de diabetes		5,7	%		0,057	Hb, fracción
		Prediabetes	5,7	6,4	%	0,057	0,064	Hb, fracción
		Compatible con diagnóstico de diabetes	6,5		%	0,065		Hb, fracción
β-hidroxibutirato	Suero o plasma		0	2,81	mg/dl	0	0,27	mmol/l
5-hidroxiindolacético, ácido (5-HIAA)	Plasma		0	22	ng/ml	0	115	µmol/l
	Orina		0	14	mg/g de creatinina	0	8,3	mmol/mol de creatinina
17-hidroxiprogesterona (17-OHP)	Suero o plasma	M, fase folicular	15	70	ng/dl	0,4	2,1	nmol/l
		M, fase lútea	35	290	ng/dl	1	8,7	nmol/l
		M, posmenopausia	0	70	ng/dl	0	2,1	nmol/l
		H	0	139	ng/dl	0	4,2	nmol/l
Hierro	Suero o plasma	M	37	145	µg/dl	6,6	25,9	µmol/l
		H	59	158	µg/dl	10,6	28,3	µmol/l
Hierro, capacidad total de fijación (CTFH/TIBC)	Suero o plasma	M	149	492	µg/dl	26,7	88,0	µmol/l
		H	171	505	µg/dl	30,6	90,3	µmol/l
Hierro, saturación	Suero o plasma	M	15	45	%	0,15	0,45	Fracción de saturación de hierro
		H	20	50	%	0,2	0,50	

TABLA APÉNDICE-2 BIOQUÍMICA, TOXICOLOGÍA Y SEROLOGÍA CLÍNICA *(cont.)*

			INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)			*INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)*		
PRUEBA	**MUESTRA**	**CONDICIÓN**	**INFERIOR**	**SUPERIOR**	**UNIDADES**	**INFERIOR**	**SUPERIOR**	**UNIDADES**
Hormona adrenocorticótropa (ACTH)	Plasma (EDTA)	Por la mañana	7	63	pg/ml	1,5	13,5	pmol/l
Hormona antidiurética (ADH, arginina vasopresina)	Plasma (EDTA)		0	5,9	pg/ml	0,00	5,4	pmol/l
Hormona antimülleriana	Suero o plasma	M, 18-29 años	0,40	16,0	ng/ml	2,9	114,3	pmol/l
		M, 30-39 años	0,18	11,705	ng/ml	1,3	83,6	pmol/l
		M, 40-45 años	0	6,28	ng/ml	0,0	44,9	pmol/l
		M, 46-50 años	0	0,064	ng/ml	0,0	0,46	pmol/l
		M, posmenopausia	0	0,003	ng/ml	0,0	0,02	pmol/l
		H, ≥ 13 años	2,08	30,66	ng/ml	14,9	219,0	pmol/l
Hormona del crecimiento (hGH, somatotropina)	Suero o plasma	M adultas	0,05	8	ng/ml	0,05	8	µg/l
		H adultos	0,05	3	ng/ml	0,05	3	µg/l
Hormona luteinizante (LH)	Suero o plasma (heparina)	M, fase folicular	2,4	12,6	mUI/ml	2,4	12,6	UI/l
		M, Mitad del ciclo	14,0	95,6	mUI/ml	14,0	95,6	UI/l
		M, fase lútea	1,0	11,4	mUI/ml	1,0	11,4	UI/l
		M, posmenopausia	7,7	58,5	mUI/ml	7,7	58,5	UI/l
		H	1,7	8,6	mUI/ml	1,7	8,6	UI/l
Hormona paratiroidea intacta	Suero o plasma		15	65	pg/ml	1,6	6,9	pmol/l
Inmunoglobulina A (IgA)	Suero o plasma		103	501	mg/dl	1,0	5,0	g/l
Inmunoglobulina D (IgD)	Suero o plasma		0	15,3	mg/dl	0	153	mg/l
Inmunoglobulina E (IgE)	Suero o plasma		0	160	kUI/l	0	380	µg/l
Inmunoglobulina G (IgG)	Suero o plasma		700	1.600	mg/dl	7	16	g/l
	LCR		0	6,0	mg/dl	0	60	mg/l
Inmunoglobulina M (IgM)	Suero o plasma		40	230	mg/dl	0,4	2,3	g/l
Insulina	Suero	En ayunas	3	25	µUI/ml	18	150	pmol/l
L-lactato	Sangre entera venosa (heparina)		4,5	19,8	mg/dl	0,5	2,2	mmol/l
	Sangre entera arterial (heparina)		4,5	14,4	mg/dl	0,5	1,6	mmol/l
Lactato deshidrogenasa (LDH)	Suero o plasma		135	225	U/l	2,3	3,8	µKat/l
Lipasa	Suero o plasma		16	95	U/l	0,27	1,58	µKat/l
Magnesio	Suero o plasma		1,6	2,6	mg/dl	0,66	1,07	mmol/l
	Orina, 24 h		72,9	121,5	mg/día	3,0	5,0	mmol/día
Magnesio libre	Suero o plasma					0,45	0,60	mmol/l
Manganeso	Sangre entera (EDTA)		4	15	µg/l	72	270	nmol/l
	Suero (tubo libre de metal)		0	2,0	µg/l	0	36	nmol/l
	Orina		0	5,0	µg/l	0	90	nmol/l
Mercurio	Sangre entera (EDTA)		0	10	µg/dl	0	50	µmol/l
	Orina, 24 h		0	5	µg/l	0	25	µmol/l
		Tóxico si ≥ límite superior		20	µg/l		100	µmol/l
Metahemoglobina (MetHb)	Sangre entera		0	1,5	% de Hb total	0	0,015	Fracción de Hb total
β_2-microglobulina	Suero o plasma					1,1	2,4	mg/l
Níquel	Suero (tubo libre de metal)		0	10	µg/l	0	170	nmol/l
	Orina, 24 h		0	14	µg/día	0	238	nmol/día
Nitrógeno ureico	Suero o plasma		7	26	mg/dl	2,5	9,3	mmol/l
	Orina, 24 h		26	43	g/día	0,9	1,5	mol/día
Nitrógeno ureico/creatinina, ratio	Suero o plasma					6:1	22:1	
NT-proBNP	Suero o plasma	M, 18-19 años	6	207	pg/ml	1,7	59,8	pmol/l
		M, 19-45 años	0	178	pg/ml	0	51,4	pmol/l
		M, 45-55 años	0	192	pg/ml	0	55,5	pmol/l
		M, 55-65 años	0	226	pg/ml	0	65,3	pmol/l
		M, 65-75 años	0	353	pg/ml	0	102	pmol/l
		M, > 75 años	0	624	pg/ml	0	180,3	pmol/l
		H, 18-19 años	6	207	pg/ml	1,7	59,8	pmol/l
		H, 19-45 años	0	93	pg/ml	0	26,9	pmol/l
		H, 45-55 años	0	138	pg/ml	0	39,9	pmol/l
		H, 55-65 años	0	177	pg/ml	0	51,2	pmol/l
		H, 65-75 años	0	229	pg/ml	0	66,2	pmol/l
		H, > 75 años	0	852	pg/ml	0	246,2	pmol/l
Orina, sedimento (v. Sedimento)								

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA APÉNDICE-2 BIOQUÍMICA, TOXICOLOGÍA Y SEROLOGÍA CLÍNICA *(cont.)*

			INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)			*INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)*		
PRUEBA	**MUESTRA**	**CONDICIÓN**	**INFERIOR**	**SUPERIOR**	**UNIDADES**	**INFERIOR**	**SUPERIOR**	**UNIDADES**
Osmolalidad	Suero o plasma					275	295	mOsmol/kg
Oxalato	Plasma		0	0,18	µg/ml	0	2,0	µmol/l
	Orina, 24 h	H, ≥ 13 años	16	49	mg/día	0,18	0,56	mmol/día
		M, ≥ 13 años	13	40	mg/día	0,15	0,45	mmol/día
Oxígeno (PO_2)	Sangre entera, arterial (heparina)		72	104	mmHg	9,6	13,8	kPa
Oxígeno, saturación (a nivel del mar)	Sangre entera, arterial (heparina)		95	99	%	0,95	0,99	Fracción saturada
Péptido C	Suero		0,5	3,3	ng/ml	0,2	1,0	nmol/l
Péptido natriurético de tipo B (BNP)	Plasma (EDTA)	Punto de corte aprobado por la FDA		100	pg/ml		100	ng/l
		M, < 45 años; el límite superior aumenta con la edad, hasta 167 pg/ml en > 83 años		64	pg/ml		64	ng/l
		H, < 45 años; el límite superior aumenta con la edad, hasta 93 pg/ml en > 83 años		35	pg/ml		35	ng/l
pH (37 °C)	Sangre entera, arterial (heparina)					7,35	7,45	
Pirúvico, ácido	Sangre entera (heparina)		0,3	0,9	mg/dl	0,030	0,107	mmol/l
Plomo	Sangre entera, tubo libre de metal		0	4,9	µg/dl	0	0,24	µmol/l
		Tóxico si ≥ límite superior		25	µg/dl		1,21	µmol/l
Porfobilinógeno (PBG)	Orina, 24 h	Cuantitativo	0	2,5	mg/día	0	11	µmol/día
	Orina reciente, aleatoria	Cualitativo					Negativo	
Potasio (K)	Suero		3,5	5,1	mEq/l	3,5	5,1	mmol/l
	Plasma (heparina)		3,4	4,5	mEq/l	3,5	4,5	mmol/l
	Orina, 24 h		25	125	mEq/día	25	125	mmol/día
Procalcitonina	Suero o plasma		0	0,10	ng/ml	0	0,10	µg/l
Proinsulina intacta	Suero o plasma					0	8,0	pmol/l
Prolactina	Suero o plasma	M, no lactante	3,1	22,5	ng/ml	3,1	22,5	µg/l
		H	3,5	16,9	ng/ml	3,5	16,9	µg/l
Proteína C reactiva (CRP)	Suero o plasma (heparina)		0	0,8	mg/dl	0	8	mg/l
Proteína C reactiva, alta sensibilidad, método (hs-CRP)	Suero o plasma (heparina)	Riesgo cardíaco:						
		Bajo				0	1	mg/l
		Medio				1,0	3,0	mg/l
		Alto				3,1	10,0	mg/l
Proteínas totales	Suero		6,5	8,1	g/dl	65	81	g/l
Albúmina		Electroforesis (acetato de celulosa)	3,6	4,8	g/dl	36	48	g/l
α1-globulinas			0,2	0,4	g/dl	2	4	g/l
α2-globulinas			0,6	0,9	g/dl	6	9	g/l
β-globulinas			0,6	1,1	g/dl	6	11	g/l
γ-globulinas			0,8	1,8	g/dl	8	18	g/l
Proteínas totales	Orina, 24 h		30	150	mg/día	0,03	0,15	g/día
	LCR, punción lumbar		14	45	mg/dl	140	450	mg/l
Renina (dieta normal)	Plasma (EDTA)	Supino	0,2	1,6	ng/ml/h	0,2	1,6	µg/l/h
		En pie	0,5	4,0	ng/ml/h	0,5	4,0	µg/l/h
Riboflavina (v. Vitamina B_2)								
Sedimento	Orina reciente, aleatoria	Cilindros hialinos				Ocasionales (0-1)		Cilindros/cga
		Cilindros eritrocíticos				No observados		
		Cilindros leucocíticos				No observados		
		Cilindros epiteliales tubulares				No observados		
		Cilindros epiteliales de transición y pavimentosos				No observados		
		Eritrocitos				0	2	/cga
		Leucocitos, mujer				0	5	/cga
		Leucocitos, hombre				0	3	/cga
		Células epiteliales				0	Pocas	/cga
		Bacterias: no centrifugadas					Ningún organismo	
		Bacterias: centrifugadas				0	20	/cga
Selenio	Suero o plasma (tubo libre de metal)		23	190	µg/l	0,29	2,38	µmol/l
	Eritrocitos, sangre entera (tubo libre de metal)		110	330	µg/l de eritrocitos	1,40	4,19	µmol/l de eritrocitos
	Orina, 24 h		12	40	µg/l	0,15	0,51	µmol/l

TABLA APÉNDICE-2 BIOQUÍMICA, TOXICOLOGÍA Y SEROLOGÍA CLÍNICA *(cont.)*

			INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)			*INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)*		
PRUEBA	**MUESTRA**	**CONDICIÓN**	**INFERIOR**	**SUPERIOR**	**UNIDADES**	**INFERIOR**	**SUPERIOR**	**UNIDADES**
Sodio (Na)	Suero o plasma Orina, 24 h		137 40	145 220	mEq/l mEq/día	137 40	145 220	mmol/l mmol/día
Sulfohemoglobina	Sangre entera		0	0,4	% de Hb total	0	0,004	Fracción de Hb total
Testosterona libre	Suero o plasma	M H	0,8 47	9,2 244	pg/ml pg/ml	2,8 163	31,9 847	pmol/l pmol/l
Testosterona total	Suero o plasma	M, 17-50 años M, > 50 años H, 17-50 años H, > 50 años	8,4 2,9 249 193	48,1 40,1 836 740	ng/dl ng/dl ng/dl ng/dl	0,3 0,1 8,6 6,7	1,7 1,4 29,0 25,7	nmol/l nmol/l nmol/l nmol/l
Tiamina (v. Vitamina B_1)								
Tiroglobulina (Tg)	Suero		1,3	31,8	ng/ml	1,3	31,8	µg/l
Tirotropina (hTSH)	Suero o plasma		0,4	4,8	µUI/ml	0,4	4,8	mUI/l
Tiroxina libre (FT_4)	Suero o plasma		0,8	1,9	ng/dl	10,3	24,5	pmol/l
Tiroxina total (T_4)	Suero o plasma	M H	5,5 4,6	11,0 10,5	µg/dl µg/dl	71 59	142 135	nmol/l nmol/l
Transcortina (globulina fijadora de corticoesteroides)	Suero	M H	14,9 18,8	22,9 25,2	mg/l mg/l	256 323	393 433	nmol/l nmol/l
Transferrina	Suero o plasma	 > 60 años	200 160	360 340	mg/dl mg/dl	2 1,6	3,6 3,4	g/l g/l
Transtirretina (prealbúmina)	Suero o plasma		19,6	41,8	mg/dl	196	418	mg/l
Triglicéridos (TG)	Suero o plasma, tras ayuno ≥ 12 h	Recomendados < límite superior		150	mg/dl		1,7	mmol/l
Triiodotironina libre (FT_3)	Suero o plasma		210	440	pg/dl	3,2	6,8	pmol/l
Triiodotironina total (T_3)	Suero o plasma		78	158	ng/dl	1,2	2,4	mmol/l
Troponina I	Suero o plasma	Percentil 99 de una población sana; los valores de referencia dependen en gran medida de la prueba específica						
Troponina T	Suero o plasma	M H	0 0	14 22	ng/l ng/l			
Úrico, ácido	Suero o plasma Orina, 24 h	M H	3,0 4,0 250	7,1 8,6 750	mg/dl mg/dl mg/día	178 238 1.487	422 512 4.461	mmol/l mmol/l mmol/día
Vainillilmandélico, ácido (VMA)	Orina, 24 h		0	7	mg/día	0	35,4	µmol/l
Viscosidad	Suero					1,1	1,9	centipoise
Vitamina A (retinol)	Suero o plasma		30	120	µg/dl	1,1	4,2	µmol/l
Vitamina B_1 (difosfato de tiamina)	Sangre entera					70	180	nmol/l
Vitamina B_2 (riboflavina)	Plasma		1,9	18,8	µg/l	5	50	nmol/l
Vitamina B_6	Suero o plasma		5	31	ng/ml	20	125	nmol/l
Vitamina B_{12}	Suero o plasma		299	1.054	pg/ml	219	773	pmol/l
Vitamina C (ácido ascórbico)	Suero o plasma		0,4	2,0	mg/dl	23	114	µmol/l
Vitamina D, 1,25-dihidroxi, total	Suero o plasma		20	79	pg/ml	48	190	pmol/l
Vitamina D, 25-hidroxi, total	Suero o plasma	Nivel óptimo	30	80	ng/ml	75	200	nmol/l
Vitamina E (α-tocoferol)	Suero o plasma		5,5	18,0	µg/ml	13	42	µmol/l
Vitamina E (γ-tocoferol)	Suero o plasma		0,0	6,0	µg/ml	0	13	µmol/l

EDTA, ácido etilendiaminotetraacético; FDA, Food and Drug Administration de EE. UU.; H, hombre; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes; LCR, líquido cefalorraquídeo; M, mujer.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA APÉNDICE-3 HEMATOLOGÍA Y COAGULACIÓN

PRUEBA	MUESTRA	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)
ADAMTS-13, actividad	Plasma (citrato de Na)	68-163%	0,68-1,63% ratio de actividad
Antitrombina III Antigénica Funcional	Plasma (citrato de Na)	 22-39 mg/dl 70-130%	 220-390 mg/l 0,7-1,30
Diferencial (v. «Médula ósea. Recuento diferencial» o «Leucocitos. Recuento diferencial»)			
Dímero D	Plasma (citrato de Na)	0,0-0,5 µg/ml DDU	0-500 µg/l DDU
Eritrocitos, recuento	Sangre entera (EDTA)	$\times 10^6$ células/µl M: 3,8-5,1 H: 4,2-5,7	$\times 10^{12}$ células/l 3,8-5,1 4,2-5,7
Eritrocitos, volumen	Sangre entera (heparina)	M: 19-31 ml/kg H: 20-36 ml/kg	M: 0,019-0,031 l/kg H: 0,020-0,036 l/kg
Eritrocitos, ancho de distribución, coeficiente de variación (ADE-CV)	Sangre entera (heparina)	M: 11,4-14,7% H: 11,3-13,9%	0,114-0,147 0,113-0,139
Fibrina, productos de degradación	Plasma (citrato de Na)	0-1 µg/ml	0-1 mg/l
Fibrinógeno	Plasma (citrato de Na)	191-430 mg/dl	1,91-4,30 g/l
Fracción de plaquetas inmaduras (FPI)	Sangre entera (EDTA)	M: 0,9-7,9% H: 1,3-8,2%	0,009-0,079 0,013-0,082
Fracción de reticulocitos inmaduros (FRI)		2,8-13,1%	0,028-0,131
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) en eritrocitos	Sangre entera (ACD, EDTA o heparina)	≤ 39 min	≤ 2.400
Hematocrito (Hto)	Sangre entera (EDTA)	M: 33,8-43,3% H: 37,2-47,9%	0,34-0,43 de fracción de volumen 0,37-0,48 de fracción de volumen
Hemoglobina (Hb)	Sangre entera (EDTA)	M: 11,2-14,7 g/dl H: 12,6-17 g/dl	112-147 g/l 126-170 g/l
Hemoglobina, electroforesis	Sangre entera (EDTA, citrato o heparina)	HbA: > 95% HbA_2: 1,5-3,5% HbF: < 2%	> 0,95 0,015-0,035 < 0,02
Hemoglobina corpuscular media (HCM)	Sangre entera (EDTA)	M: 26-33 pg/célula H: 27-33 pg/célula	0,26-0,33 fmol/célula 0,27-0,33 fmol/célula
Hemoglobina corpuscular media, concentración (CHCM)	Sangre entera (EDTA)	31-37% de Hb/célula o g de Hb/dl de eritrocitos	4,81-5,74 mmol de Hb/l de eritrocitos
Índice internacional normalizado (INR)	Plasma (citrato de Na)	Aplicado solo a pacientes que están siendo tratados con warfarina $INR = \left[\frac{\text{TP del paciente}}{\text{TP medio normal}}\right]^{ISI}$ ISI = índice de sensibilidad internacional de la tromboplastina	INR 2,0-3,0 (para la mayoría de las indicaciones)
Leucocitos, recuento	Sangre entera (EDTA) LCR	M: 3,5-9,4 × 10^3 células/µl H: 3,1-8,4 10^3 células/µl 0,5 células mononucleares/µl	3,5-9,4 × 10^9 células/l 3,1-8,4 × 10^9 células/l 0,5 × 10^6 células/l
Leucocitos Recuento diferencial:	Sangre entera (EDTA)	*% de células* / *Células (n.°/µl)*	*Recuento de células fraccionadas* / *Células (× 10^9/l)*
Neutrófilos		43-75 / 1.400-5.800	0,43-0,75 / 1,4-5,8
Linfocitos		17-45 / 950-3,070	0,17-0,45 / 0,95-3,07
Monocitos		4,0-9,4 / 260-810	0,040-0,094 / 0,26-0,81
Eosinófilos		0,2-4,9 / 30-480	0,002-0,049 / 0,03-0,48
Basófilos		0,2-1,6 / 10-80	0,002-0,016 / 0,01-0,08
Granulocitos inmaduros		0,05 / 0-30	0-0,005 / 0-0,03
Eritrocitos nucleados		0 / 0	0 / 0

TABLA APÉNDICE-3 HEMATOLOGÍA Y COAGULACIÓN *(cont.)*

PRUEBA	MUESTRA	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES CONVENCIONALES)	INTERVALO DE REFERENCIA (UNIDADES INTERNACIONALES)
Leucocitos	LCR	*% de células*	*Fracción numérica*
Recuento diferencial			
Linfocitos		62 ± 34	0,62 ± 0,34
Monocitos (incluyendo células mesoteliales de la piamadre-aracnoides)		36 ± 20	0,36 ± 0,2
Neutrófilos		2 ± 5	0,02 ± 0,05
Histiocitos			Infrecuentes
Células ependimarias			Infrecuentes
Eosinófilos			Infrecuentes
Médula ósea	Aspirado de médula ósea		
Recuento diferencial		% (medio)	Fracción numérica (media)
Mieloblastos		0,3-5,0 (2,0)	0,003-0,05 (0,02)
Promielocitos		1,0-8,0 (5,0)	0,01-0,08 (0,05)
Mielocitos			
Neutrófilos		5,0-19,0 (12,0)	0,05-0,19 (0,12)
Eosinófilos		0,5-3,0 (1,5)	0,005-0,03 (0,015)
Basófilos		0,0-0,5 (0,3)	0,00-0,005 (0,003)
Metamielocitos		13,0-32,0 (22,0)	0,13-0,32 (0,22)
Neutrófilos polimorfonucleares		0,7-3,0 (2,0)	0,007-0,03 (0,02)
Eosinófilos polimorfonucleares		0,5-4,0 (2,0)	0,005-0,04 (0,02)
Basófilos polimorfonucleares		0,0-0,7 (0,2)	0,0-0,007 (0,002)
Linfocitos		3,0-17,0 (10,0)	0,03-0,17 (0,10)
Células plasmáticas		0,0-2,0 (0,4)	0,00-0,02 (0,004)
Monocitos		0,5-5,0 (2,0)	0,005-0,05 (0,02)
Reticulocitos		0,1-2,0 (0,2)	0,001-0,02 (0,002)
Megacariocitos		0,3-3,0 (1,0)	0,003-0,03 (0,01)
Pronormoblastos		1,0-8,0 (4,0)	0,01-0,08 (0,04)
Normoblastos		7,0-32,0 (18,0)	0,07-0,32 (0,18)
Plaquetas, recuento (recuento de trombocitos)	Sangre entera (EDTA)	167-374 × 10^3/µl (µl) 159-325 × 10^3/µl (µl)	167-374 × 10^9/l 159-325 × 10^9/l
Tiempo de protrombina, en una fase	Plasma (citrato de Na)	Los valores de referencia varían según el tipo de tromboplastina	En general: 11-16 s
Reticulocitos, hemoglobina	Sangre entera (EDTA, heparina u oxalato)		M: 29,2-37,8 pg H: 31,2-38,8 pg
Reticulocitos, recuento	Sangre entera (EDTA, heparina u oxalato)	0,77-2,26% de los eritrocitos	0,0077-0,0226 (fracción numérica)
Reticulocitos, recuento absoluto	Sangre entera (EDTA, heparina u oxalato)	25.000-100.000/µl	2,5-100 × 10^9/l
Tiempo de trombina	Plasma (citrato de Na)	15-18,9 s	15-18,9 s
Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa)	Plasma (citrato de Na)	Depende en gran medida del lote de reactivos	23,9-34,7 s
Velocidad de sedimentación glomerular (VSG), Westergren	Sangre entera (EDTA)		M: < 50 años: 0-25 mm/h > 50 años: 0-30 mm/h H: < 50 años: 0-15 mm/h > 50 años: 0-20 mm/h
Volemia	Sangre entera (heparina)		M: 69-75 ml/kg de peso corporal H: 69 ml/kg de peso corporal
Volumen corpuscular medio (VCM)	Sangre entera (EDTA)		M: 78,6-94,2 fl H: 79,4-94,7 fl
Volumen plaquetario medio (VPM)	Sangre entera (EDTA)		M: 8,7-12,5 fl H: 9,0-12,1 fl
Volumen plasmático	Sangre entera (heparina)	M: 28-45 ml/kg	0,028-0,045 l/kg
		H: 25-43 ml/kg	0,025-0,043 l/kg
Von Willebrand, factor, actividad	Plasma (citrato de Na)	51-215%	0,51-2,15 ratio de actividad
Von Willebrand, factor, antígeno	Plasma (citrato de Na)	52-214%	0,52-2,14 ratio de actividad

ACD, ácido cítrico dextrosa; EDTA, ácido etilendiaminotetraacético; H, hombre; LCR, líquido cefalorraquídeo; M, mujer; TP, tiempo de protrombina.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA APÉNDICE-4 FÁRMACOS: VALORES TERAPÉUTICOS Y TÓXICOS

			UNIDADES CONVENCIONALES				*UNIDADES INTERNACIONALES*			
			INTERVALO TERAPÉUTICO		TÓXICO		*INTERVALO TERAPÉUTICO*		TÓXICO	
FÁRMACO	**MUESTRA**	**CONDICIÓN**	**INFERIOR**	**SUPERIOR**	**SI >**	**UNIDADES**	**INFERIOR**	**SUPERIOR**	**SI >**	**UNIDADES**
Amikacina	S/P	Pico	20	25	35	µg/ml	34	43	60	µmol/l
		Pico, infecciones urinarias y por gramnegativos	25	30	35	µg/ml	45	51	60	µmol/l
		Valle	5	10	10	µg/ml	9	17	17	µmol/l
Amiodarona	S/P		0,5	2,0	2,5	µg/ml	0,7	2,9	3,7	µmol/l
Amitriptilina + nortriptilina	S/P		95	250	500	ng/ml	343	903	1.805	nmol/l
Cafeína	S/P		8	20	20	µg/ml	41	103	103	µmol/l
Carbamacepina	S/P		4	12	15	µg/ml	17	51	64	µmol/l
Ciclosporina A	SE	Valle (12 h tras la dosis)	25	525	700	ng/ml	21	436	581	nmol/l
Cloranfenicol	S/P		10	20	25	µg/ml	31	62	77	µmol/l
Clorpromacina	S/P		30	300	750	ng/ml	94	942	2.355	nmol/l
Diacepam + nordiacepam	S/P		200	2.500	3.000	ng/ml	0,70	8,78	10,53	µmol/l
Difenilhidantoína (v. Fenitoína)										
Digitoxina	S/P	8-12 h tras la dosis	10	30	45	ng/ml	13	39	59	nmol/l
Digoxina	S/P	> 6 h tras la dosis	0,8	2,0	2,4	ng/ml	1,0	2,6	3,1	nmol/l
Disopiramida	S/P		2,0	5,0	5,0	µg/ml	5,9	14,8	14,8	µmol/l
Doxepina + nordoxepina	S/P		100	300	500	ng/ml	358	1.074	1.790	nmol/l
Efedrina	S/P		35	80	200	ng/ml	0,2	0,5	1,2	µmol/l
Etanol	S/P	Deterioro			50	mg/ml	11	22		mmol/l
		Depresión del SNC			100	mg/ml			22	mmol/l
		Potencialmente mortal			400	mg/ml			87	mmol/l
Etosuximida	S/P		40	100	150	µg/ml	283	708	1.062	µmol/l
Everolimús	SE		3	8	15	ng/ml	3,0	8,6	16	nmol/l
Fenitoína libre	S/P		1,0	2,5	2,5	µg/ml	4,0	9,9	9,9	µmol/l
Fenitoína total	S/P		10	20	30	µg/ml	40	79	119	µmol/l
Fenobarbital	S/P		15	40	50	µg/ml	65	173	216	µmol/l
Flecainida	S/P		0,2	1,0	1,0	µg/ml	0,5	2,0	2,0	µmol/l
Gabapentina	S/P		2	20	25	µg/ml	12,0	117	70	µmol/l
Gentamicina	S/P	Pico	5	10	12	µg/ml	10	21	25	µmol/l
		Valle	0,5	2	2	µg/ml	1	4	4	µmol/l
Haloperidol	S/P		5	17	42	ng/ml	13	45	112	nmol/l
Imatinib	P	GIST o LMC	1.000	1.999	3.200	ng/ml	2.028	4.054	6.491	mmol/l
Imipramina + desipramina	S/P		150	300	400	ng/ml	536	1.071	1.428	nmol/l
Itraconazol + hidroxiitraconazol	S/P		1,5		10	µg/ml	2		13	µmol/l
Lamotrigina	S/P		2,5	15		µg/ml	9,8	59		µmol/l
Levetiracetam	S/P		12	46		µg/dl	71	270		µmol/l
Lidocaína	S/P	> 45 min tras la dosis en bolo	1,2	5,0	9,0	µg/ml	5	21	38	µmol/l
Litio	S/P	Valle (12 h tras la dosis)	0,5	1,2	1,6	mEq/l	0,5	1,2	1,6	mmol/l
Metotrexato	S/P	Dosis baja					0,5	1,0	1,0	µmol/l
		Dosis alta (tras 24 h)						5,0	5,0	µmol/l
		Dosis alta (tras 48 h)						0,5	0,5	µmol/l
		Dosis alta (tras 72 h)						0,1	0,1	µmol/l
Micofenolato	S/P		1,0	3,5	25	µg/ml	3,1	10,9	78	µmol/l

TABLA APÉNDICE-4 FÁRMACOS: VALORES TERAPÉUTICOS Y TÓXICOS *(cont.)*

			UNIDADES CONVENCIONALES				*UNIDADES INTERNACIONALES*			
			INTERVALO TERAPÉUTICO		TÓXICO		*INTERVALO TERAPÉUTICO*		TÓXICO	
FÁRMACO	**MUESTRA**	**CONDICIÓN**	**INFERIOR**	**SUPERIOR**	**SI >**	**UNIDADES**	**INFERIOR**	**SUPERIOR**	**SI >**	**UNIDADES**
Morfina	S/P		10	80	200	ng/ml	35	280	700	nmol/l
Nicotina	S/P	Uso de o exposición a tabaco/ productos con nicotina	2,0	10,0		ng/ml	12	62		µmol/l
	Or		17	700		ng/ml	105	4.312		µmol/l
Nicotina, metabolito (cotinina)	S/P		8	145		ng/ml	45	824		µmol/l
	Or		20	8.000		ng/ml	114	45.440		µmol/l
Oxcarbacepina	S/P		3	35	40	µg/ml	12	139	159	µmol/l
Paracetamol	S/P	4-6 h tras la dosis	10	30	150	µg/ml	66	199	993	µmol/l
Paroxetina	S/P		30	120	120	ng/ml	91	365	365	nmol/l
Perfenacina	S/P	Dosis baja	0,6	2,4	50	ng/ml	2	6	125	µmol/l
		Dosis alta	5	30	50	ng/ml	17	75	125	µmol/l
Primidona + fenobarbital	S/P		5	12	15	µg/ml	23	55	69	µmol/l
Procainamida	S/P		4	10	12,1	µg/ml	17	42	51	µmol/l
Procainamida + N-acetil (NAPA)	S/P		6	20	35,1	µg/ml	22	72	127	µmol/l
Propranolol	S/P		10	150		ng/ml	39	579		nmol/l
Protriptilina	S/P		70	260	500	ng/ml	266	988	1.900	nmol/l
Quinidina	S/P		2	5	6	µg/ml	6	14	19	µmol/l
Salicilatos	S/P		20	290	300	µg/ml	145	2.103	2.175	µmol/l
Sertralina	S/P		30	200	300	ng/ml	98	654	981	nmol/l
Sirolimús (rapamicina)	SE		4	14	20	ng/ml	4	15	22	nmol/l
Tacrolimús	SE		5	25	25	ng/ml	6	30	30	nmol/l
Teofilina	S/P		8	20	20	µg/ml	44	111	111	µmol/l
Tobramicina	S/P	Pico	5	10	10	µg/ml	11	21	21	µmol/l
		Valle	0	2	2	µg/ml	0	4	4	µmol/l
Valproico, ácido	S/P		50	100	150	µg/ml	347	693	1.040	µmol/l
Vancomicina	S/P	Tratamiento de combinación	10	15	28	µg/ml	7	10	19	µmol/l
		Tratamiento intensivo	15	20	28	µg/ml	10	14	19	µmol/l
Voriconazol	S/P		1,0	5,5	6,0	µg/ml	2,9	15,7	17,1	µmol/l
Warfarina	S/P		1,0	10	10	µg/ml	3	32	32	µmol/l
Zonisamida	S/P		10	40	80	µg/ml	47	188	376	µmol/l

GIST, tumor del estroma gastrointestinal; LMC, leucemia mieloide crónica; Or, orina; SE, sangre entera; SNC, sistema nervioso central; S/P, suero o plasma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Padilla O, Abadie J. Normal Laboratory Values. In *Merck Manual Professional Version*. Merck & Co., Inc. https://www.merckmanuals.com/professional/resources/normal-laboratory-values/normal-laboratory-values. Accessed April 6, 2023.
2. CALIPER Pediatric Reference Interval Database; n.d. https://caliper.research.sickkids.ca/#/. Accessed April 6, 2023.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

GUÍA PARA EL ABORDAJE DE SÍNTOMAS, SIGNOS Y ALTERACIONES ANALÍTICAS COMUNES

	CAPÍTULO	TABLAS O FIGURAS ESPECÍFICAS
SÍNTOMAS		
Generales		
Falta de apetito	118	Tabla 118-1
Fiebre	259, 260	Figuras 260-1, 260-2, 260-3, 260-4; tablas 259-1, 259-2, 259-3, 259-4, 259-5, 259-6, 259-7
Obesidad	201	Figura 201-1; tabla 201-4
Pérdida de peso	118, 200	Figura 118-4; tabla 118-4
Ronquidos, trastornos del sueno	374	Figuras 374-5, 374-6
Cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta		
Boca seca	393	Tabla 393-7
Cefalea	367	Tablas 367-1, 367-2, 367-3
Congestión nasal, rinitis o estornudos	394	Figura 394-5; tablas 394-3, 394-5, 394-7
Dolor de garganta	397	Tablas 397-1, 397-2
Dolor de oídos	394	Tabla 394-8
Pérdida de audición (hipoacusia)	396	Figura 396-1
Pérdida del olfato o del gusto	395	Tabla 395-1
Pérdida de visión transitoria	391, 392	Tablas 391-2, 392-1
Ronquera	397	
Silbidos o zumbidos en los oídos (acufenos)	396	Figura 396-2
Vértigo	396	Figura 396-3
Cardiopulmonares		
Disnea	39, 71	Figura 71-2; tabla 71-5
Dolor torácico	39, 123	Tablas 39-2, 123-8, 123-9
Hemoptisis	71	Figura 71-3; tablas 71-6, 71-7
Mareo	39, 49, 396	Figura 49-1; tabla 396-1
Palpitaciones	39, 49	Figura 49-1; tablas 39-4, 49-8
Parada cardíaca	50	Figuras 50-2, 50-3; tabla 50-1
Síncope	49	Figura 49-1; tablas 49-1, 49-2, 49-3, 49-4, 49-6, 49-7, 49-8
Tos	71	Figura 71-1; tablas 71-2, 71-3
Gastrointestinales		
Diarrea	123, 126	Figuras 123-1, 126-1, 126-2, 126-3, 126-4
Disfagia, odinofagia	118, 124	Tabla 118-1
Dolor abdominal		
Agudo	118, 128	Figuras 118-1, 118-2; tablas 118-2, 118-3, 128-1
Crónico	118, 123	Figura 118-3; tabla 118-2
Dolor anal	131	
Estreñimiento	122, 123	Figuras 122-3, 123-1; tabla 122-2
Hematemesis	121, 139	Figura 121-3; tabla 121-1
Incontinencia fecal	131	Figura 131-5
Melena, sangre en las heces	121	Figuras 121-3, 121-4, 121-6; tabla 121-4
Náuseas y vómitos	118	Figura 118-5; tabla 118-5
Pirosis/dispepsia	118, 123, 124, 125	Figuras 118-6, 124-2; tablas 123-3, 123-4, 125-1
Genitourinarios		
Cólico renal	111	Figura 111-1
Disfunción eréctil	216	Figura 216-4; tabla 216-9
Disuria	263, 264	Tablas 263-3, 263-5, 264-2
Frecuencia urinaria	263	Tabla 263-3
Hematuria	100	Figura 100-3
Incontinencia	115	Tablas 115-1, 115-2, 115-3
Infertilidad femenina	218, 222	Tabla 218-5
Infertilidad masculina	216	Figuras 216-2, 216-3; tabla 216-7
Irregularidades menstruales	218	Figura 218-3; tablas 218-4, 218-5, 218-6
Masa escrotal	185	Figura 185-1
Poliuria	102	Figura 102-5; tabla 102-10
Secreción vaginal	264	
Sofocos	222	Tablas 222-3, 222-4
Úlceras genitales o verrugas genitales	264	Tabla 264-1

GUÍA PARA EL ABORDAJE DE SÍNTOMAS, SIGNOS Y ALTERACIONES ANALÍTICAS COMUNES *(cont.)*

	CAPÍTULO	TABLAS O FIGURAS ESPECÍFICAS
Musculoesqueléticos		
Articulaciones dolorosas	236	Figuras 236-1, 236-3; tablas 236-1, 236-3
Dolor de cuello	369	Figuras 369-4, 369-7; tablas 369-3, 369-4
Dolor de espalda	369	Figuras 369-4, 369-5, 369-6; tablas 369-3, 369-5
Extremidades		
Cojera	65	Tablas 65-3, 65-4
Edema		
Bilateral	39	Figura 39-7
Unilateral	68	Figura 68-2; tabla 68-2
Isquemia de las extremidades (aguda)	65	Figura 65-4; tabla 65-2
Neurológicos		
Amnesia, pérdida de memoria	371	Figuras 371-1, 371-2; tablas 371-1, 371-2, 371-3, 371-4, 371-5, 371-6, 371-7, 371-8
Convulsiones	372	Tablas 372-1, 372-2, 372-3, 372-4, 372-5, 372-6
Debilidad	366, 388, 389, 390	Tablas 366-1, 388-2, 389-1, 389-2, 389-4
Hipoestesia, pérdida de sensibilidad	366, 388	Figura 388-1; tablas 388-1, 388-3
Marcha anómala	366	Tabla 366-2
Tegumentarios		
Alopecia	409	Tablas 409-1, 409-3
Exantema	259, 403, 408	Figura 403-1; tablas 259-2, 403-1, 403-2, 403-3, 403-4, 403-5, 403-6, 403-8, 408-5
Hirsutismo	409	
Pigmentación anómala	408	Tabla 408-2
Sangrado anómalo	157	Tablas 157-1, 157-2, 157-3
Trastornos ungueales	409	Tabla 409-4
Urticaria	232, 407	Figura 232-2; tablas 232-1, 407-1, 407-2
SIGNOS		
Constantes vitales		
Bradicardia	7, 49, 51	Figuras 49-2, 49-3; tablas 51-1, 51-2, 51-3
Constantes vitales anómalas	7	Tablas 7-1, 7-2, 7-3
Fiebre	259, 260	Figuras 260-1, 260-2, 260-3, 260-4; Tablas 259-1, 259-2, 259-3, 259-4, 259-5, 259-6, 259-7, 260-2
Golpe de calor/hipertermia	95	Tablas 95-1, 95-2, 95-3
Hipertensión	64	Tablas 64-4, 64-5, 64-6, 64-7, 64-8, 64-9, 64-10, 64-11, 64-12
Hipotensión/shock	7, 92	Figuras 92-1, 92-2, 92-3, 93-2, 94-1; tablas 92-1, 93-1, 93-2, 93-3
Hipotermia	7, 95	Tablas 95-4, 95-5, 95-6
Respiración alterada	7, 74, 90	Tablas 74-1, 74-2, 90-2
Taquicardia	7, 49, 52, 53	Figuras 49-2, 49-3; tablas 52-1, 52-2, 52-3, 53-2
Cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta		
Dolor ocular	391	Tabla 391-3
Estrabismo	392	Figura 392-6
Hiperemia conjuntival	391	Tablas 391-4, 391-6
Hipertrofia de glándulas salivales	393	Tabla 393-6
Ictericia	133	Figura 133-1; tablas 133-1, 133-2, 133-3
Nistagmo	392	Tabla 392-4
Papiledema	391, 392	Figura 391-25; tabla 392-2
Pupila dilatada	392	Figura 392-4
Rinitis	394	Tablas 394-1, 394-3
Sinusitis	394	Tablas 394-2, 394-4, 394-5
Úlceras y pigmentaciones orales	393	Tablas 393-1, 393-2, 393-3, 393-4
Cuello		
Linfoadenopatía	154	Tablas 154-1, 154-2, 154-3, 154-4
Masa cervical	176	Figura 176-2
Nódulo tiroideo	207	Figura 207-5
Tiromegalia/bocio	207	Figuras 207-1, 207-3
Mama		
Masa mamaria	183	

GUÍA PARA EL ABORDAJE DE SÍNTOMAS, SIGNOS Y ALTERACIONES ANALÍTICAS COMUNES *(cont.)*

	CAPÍTULO	TABLAS O FIGURAS ESPECÍFICAS
Pulmones		
Sibilancias	71	Tabla 71-4
Cardíacos		
Anomalías del pulso carotídeo	39	Figura 39-4
Distensión venosa yugular	39	Tabla 39-6
Soplo cardíaco o ruidos añadidos	39	Figura 39-5; tablas 39-7, 39-8
Abdomen		
Abdomen agudo	118, 128	Figura 118-2; tabla 128-1
Esplenomegalia	154	Tabla 154-5
Hemorragia rectal/heces positivas	121, 179	Figuras 121-3, 121-4, 121-6; tabla 121-4
Hemorroides	131	Figuras 131-1, 131-2; tabla 131-1
Hepatomegalia	132	Figura 132-5
Inflamación abdominal/ascitis	128, 139	Tabla 139-3
Musculoesqueléticos/de las extremidades		
Acropaquia	39, 254	Figuras 39-9, 254-1
Artritis	236	Figuras 236-1, 236-2; tabla 236-3
Cianosis	39, 66	Figuras 39-8, 66-12
Edema	39	Figura 39-7
Fenómeno de Raynaud	66	Figura 66-9
Neurológicos		
Accidente cerebrovascular	376, 377	Figura 376-1; tablas 376-2, 376-5, 376-6, 377-5, 377-6
Coma	373	Tablas 373-1, 373-2, 373-3, 373-4, 373-5, 373-6
Delirium	361	Figura 361-1; tablas 361-1, 361-2, 361-3
Espectro autista	385	Tabla 385-1
Neuropatía	388	Figura 388-1; tablas 388-1, 388-2, 388-3, 388-4
Trastornos del movimiento	378, 379	Tablas 378-1, 378-2, 378-3, 378-4, 379-1, 379-2, 379-3, 379-4, 379-5, 379-6, 379-7, 379-8
Trastornos psiquiátricos	362	Tablas 362-1, 362-2, 362-3, 362-4, 362-5, 362-6, 362-7, 362-8, 362-9, 362-10, 362-11, 362-12, 362-13, 362-14
Piel y uñas		
Enfermedades ungueales	409	Tabla 409-4
Lunar sospechoso	188	Tabla 188-1
ANOMALÍAS ANALÍTICAS COMUNES		
Hematología/análisis de orina		
Análisis de orina	100, 106	Figura 100-3; tablas 100-2, 106-5
Anemia	144	Figura 144-3; tablas 144-2, 144-3, 144-4, 144-5, 144-6, 144-7, 144-8, 144-9
Eosinofilia	156	Figura 156-1; tablas 156-1, 156-2
Leucocitosis	153	Figura 153-4; tabla 153-1
Linfocitosis	153	Tabla 153-3
Monocitosis	153	Tabla 153-2
Neutropenia	153	Figura 153-7; tablas 153-4, 153-5
Neutropenia con fiebre	260	Figuras 260-1, 260-2, 260-3, 260-4
Policitemia	152	Tabla 152-4
TP o TTP prolongados	157	Figura 157-4
Trombocitopenia	158	Figura 158-1; tablas 158-1, 158-3
Trombocitosis	152	Tabla 152-5

GUÍA PARA EL ABORDAJE DE SÍNTOMAS, SIGNOS Y ALTERACIONES ANALÍTICAS COMUNES *(cont.)*

	CAPÍTULO	TABLAS O FIGURAS ESPECÍFICAS
Análisis bioquímico		
Deficiencia de magnesio	105	Tabla 105-1
Elevación de BUN/creatinina		
Aguda	106	Figura 106-1; tablas 106-1, 106-2, 106-3, 106-4, 106-5, 106-6
Crónica	116	Tabla 116-1
Enzimas hepáticas anómalas	133	Figuras 133-1, 133-2, 133-3; tablas 133-1, 133-3
Hipercalcemia	227	Figura 227-2; tablas 227-2, 227-3, 227-4
Hiperglucemia	210	Tablas 210-1, 210-2
Hipocalcemia	227	Figura 227-3; tabla 227-6
Hipoglucemia	211	Figura 211-3; tablas 211-1, 211-2
Hipo- e hiperfosfatemia	105	Figuras 105-1, 105-2; tablas 105-2, 105-3
Hipo- e hipernatremia	102	Figura 102-3; tablas 102-5, 102-6, 102-7, 102-8, 102-9
Hipo- e hiperpotasemia	103	Figura 103-3; tablas 103-2, 103-3
Hipo- e hipertiroidismo	207	Figuras 207-1, 207-3; tablas 207-1, 207-2, 207-3
PCO_2 elevada	74	Figura 74-2
Trastornos acidobásicos	104	Figuras 104-1, 104-2, 104-3; tablas 104-1, 104-2, 104-3, 104-4, 104-5, 104-6, 104-7
ECG/radiografía de tórax		
Anomalías del ECG	42	Tablas 42-2, 42-3, 42-4, 42-5
Derrame pleural	86	Tablas 86-3, 86-4, 86-5
Masas incidentales		
Incidentaloma suprarrenal	208	
Masa hepática	132	Figura 132-6
Masa mediastínica	86	Tabla 86-6
Masa renal	182	
Nódulo pulmonar solitario	177	Figura 177-2

BUN, nitrógeno ureico en sangre; ECG, electrocardiograma, TP, tiempo de protrombina; TTP, tiempo de tromboplastina parcial.

27.ª EDICIÓN

GOLDMAN-CECIL Tratado de MEDICINA INTERNA

Lee Goldman, MD, MPH | Kathleen A. Cooney, MD

Para ser el mejor médico se necesita la mejor información

A lo largo de más de noventa y cinco años, *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna* ha sido **la fuente más autorizada en medicina interna y atención a pacientes adultos.** Todos sus capítulos son redactados por reconocidos especialistas, con el asesoramiento de los directores de la obra, y proporcionan **información definitiva y objetiva sobre el diagnóstico y el tratamiento de miles de enfermedades, tanto frecuentes como raras,** siempre fundamentada en un minucioso conocimiento de su epidemiología y su biopatología, así como en la más actualizada bibliografía médica.

- **Más de 400 capítulos** escritos por una selección de eminentes autores en el ámbito de la medicina moderna.
- **Organización práctica y uniforme** del contenido, con especial atención a las referencias bibliográficas basadas en la evidencia, plenamente actualizadas.
- **Nuevos capítulos** sobre salud poblacional, efectos del cambio climático en la salud, bradicardias, medicina transgénero, enfermedad de Whipple, COVID-19 (virología, anatomía patológica, epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico, prevención comunitaria, pronóstico, tratamiento y vacunación), poliomavirus y otros.
- **Miles de algoritmos, imágenes y tablas** facilitan la comprensión del contenido.
- **Más de 100 vídeos** (contenido en inglés), además de **audios cardíacos.**
- **Actualizado de manera continua** por Lee Goldman, MD, MPH. A lo largo del período de vigencia de cada edición original, se van incorporando actualizaciones periódicas en línea que incluyen la más novedosa información ofrecida por una amplia diversidad de revistas médicas (contenido en inglés).
- Disponible para todos los usuarios de **ClinicalKey,** la completa biblioteca electrónica de textos de especialidades médicas de Elsevier, dirigida a quienes desean abordar una investigación más profunda.
- **Versión digital de la obra original** incluida en Elsevier eBooks+ (contenido en inglés), con acceso al texto, las figuras y las referencias bibliográficas del libro a través de distintos dispositivos. Ofrece la posibilidad de realizar búsquedas, personalizar el contenido, incorporar anotaciones y resaltar partes del texto, así como de reproducir el contenido en audio. *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna* no es solo un libro de texto: está diseñado para optimizar las búsquedas electrónicas de manera que se pueda acceder rápidamente a la información exacta que se necesita.

ELSEVIER www.elsevier.es

Una nueva forma de adquirir conocimientos gracias al acceso al contenido desde cualquier dispositivo electrónico. Los contenidos están íntegramente en inglés.

Características del contenido:

Reproducción en audio

Formato personalizable

Búsquedas en toda la biblioteca

10 colores de destacado

Información sobre el acceso, en el interior de la cubierta.

La licencia de uso de la edición actual de la versión electrónica de este título *(ebook)* es individual e intransferible, según los términos establecidos en Elsevier eBooks+ (ebooks.health.elsevier.com). El acceso al *ebook* se limita a la primera persona que activa el código de acceso facilitado en el interior de la cubierta, y no puede transferirse a terceros mediante reventa, préstamo ni ningún otro medio.

ISBN 978-84-1382-723-0

9 788413 827230